

細胞エピゲノム情報を 高感度・高精度・高効率に評価する技術

理化学研究所 生命医科学研究センター
ヒト免疫遺伝研究チーム チームディレクター

石垣 和慶

2025年6月3日

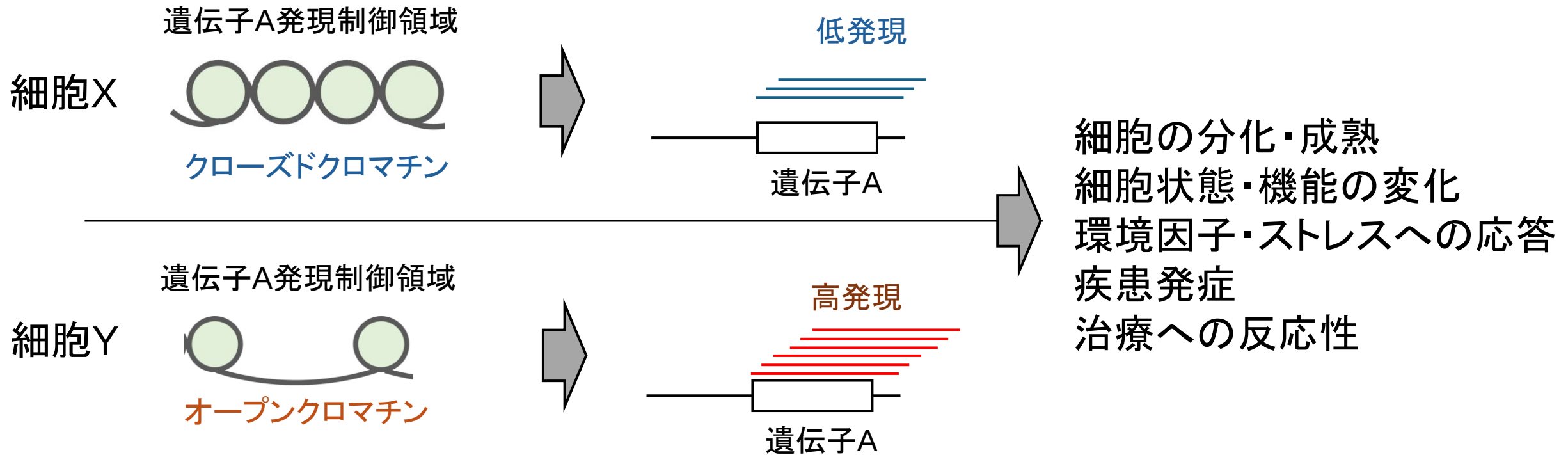
背景

遺伝子の発現を制御する機構あるいは、その制御情報を
エピゲノムと呼ぶ

クロマチン開閉状態は、代表的なエピゲノム情報の一つである

背景

同一のDNAを持つ細胞でも、エピゲノムの変化により異なる機能や形質を発揮する



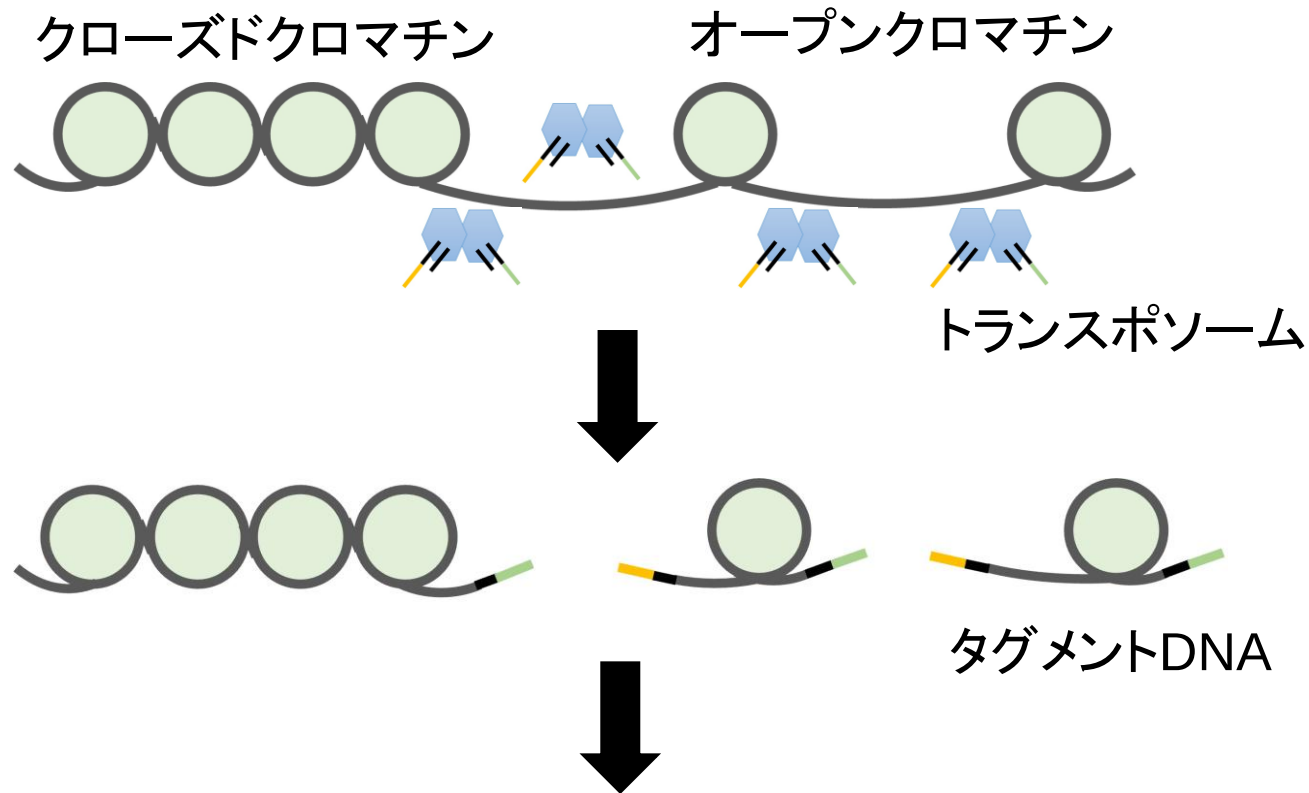
背景

特定のゲノム領域におけるクロマチン開閉状態を正確に定量化することで、疾患発症や治療抵抗性、細胞の分化段階などをモニタリングできる可能性がある

従来技術とその問題点

ATAC-seq

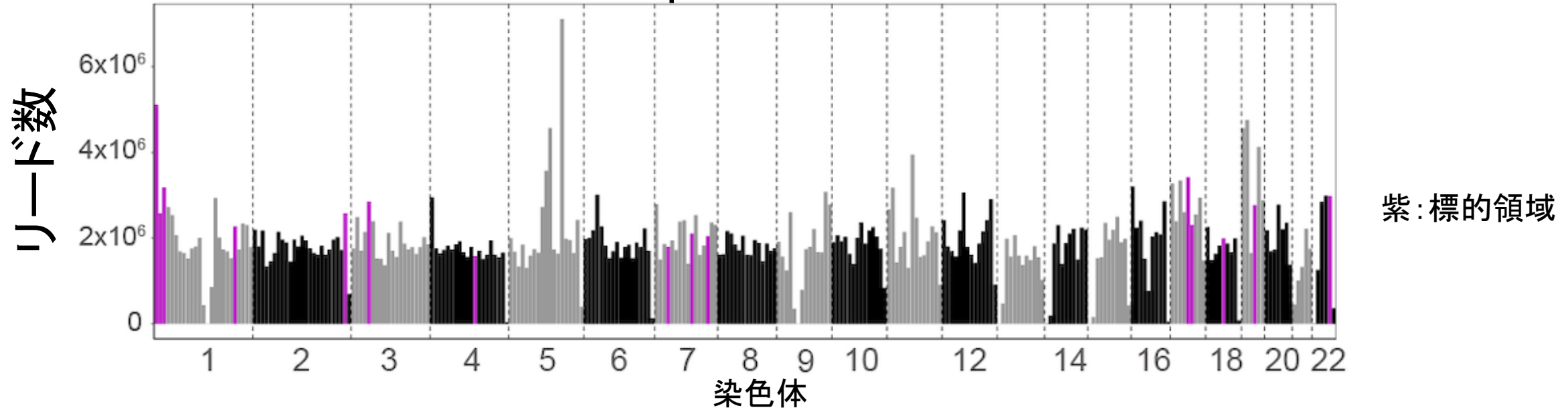
(Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing)



- ゲノム上のオープンクロマチン領域を網羅的に解析
- 対象領域はゲノム全体

従来技術とその問題点

ATAC-seqで得られる情報



- ゲノム全体からの情報を得る→ シーケンスコストが高い
- 個々の領域の情報量が限られる
→ 標的領域が事前に決まっている場合、非効率的な実験

新技術の特徴・従来技術との比較

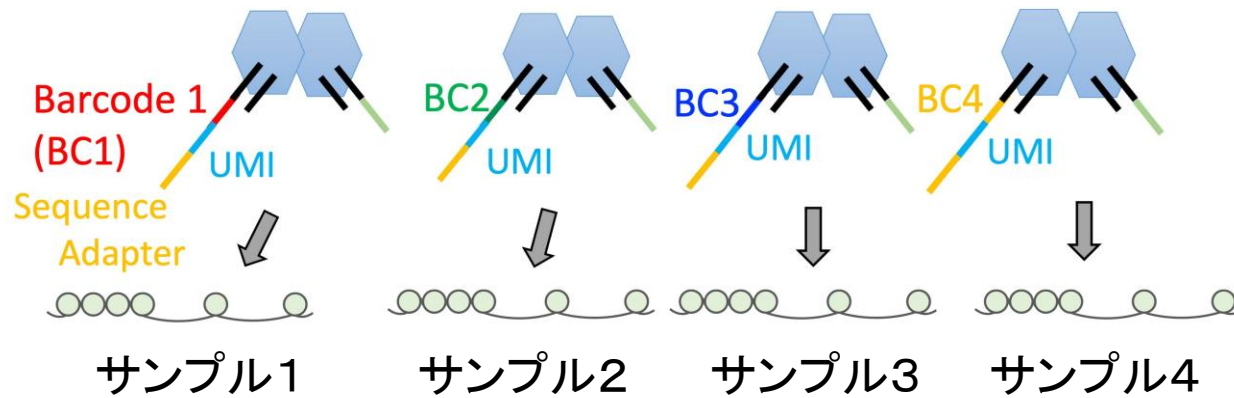
- 標的領域情報の超高精度の絶対定量評価
- 大幅なシーケンスコストの削減
- サンプルプールによる実験効率の改善

新技術の特徴

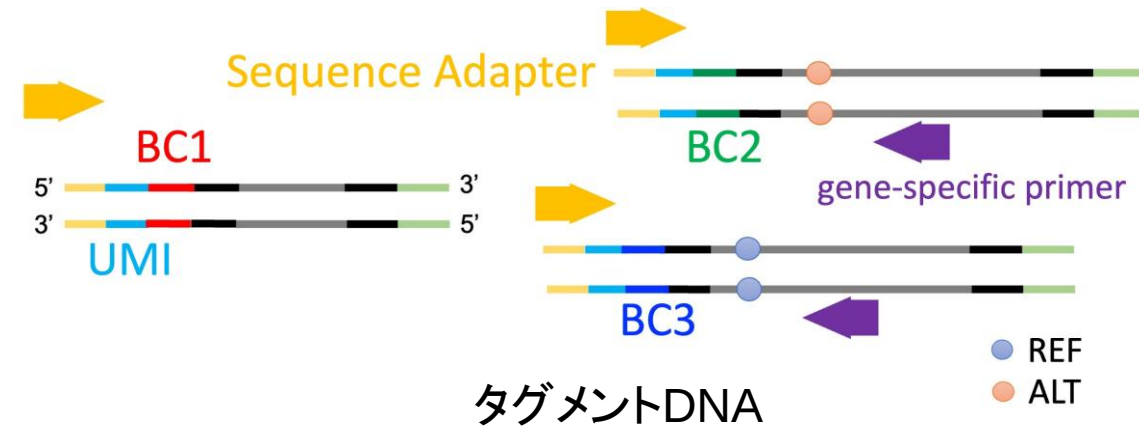
UNIChro-seq

(**u**nique molecular identifier counting of regional **ch**romatin accessibility with **seq**uencing)

UMI(分子識別用配列)と
Barcode(サンプル識別用配列)
を付加してタグメンテーション
(UMI, unique molecular identifier)



サンプルをプールし
標的領域のみを増幅しシーケンス

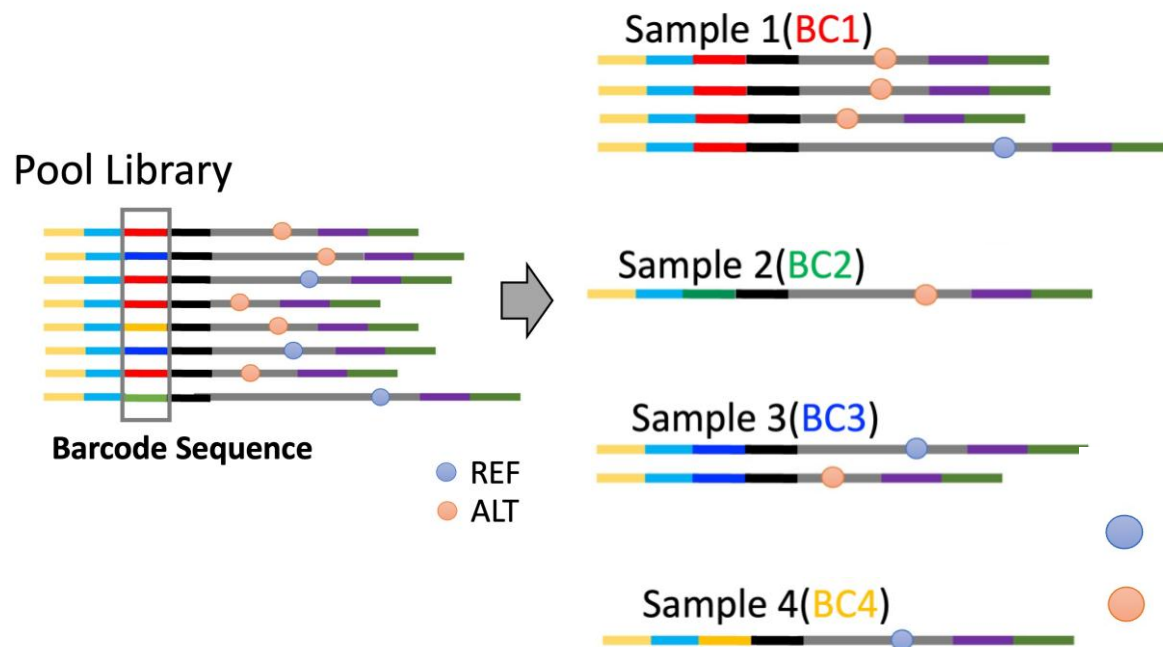


新技術の特徴

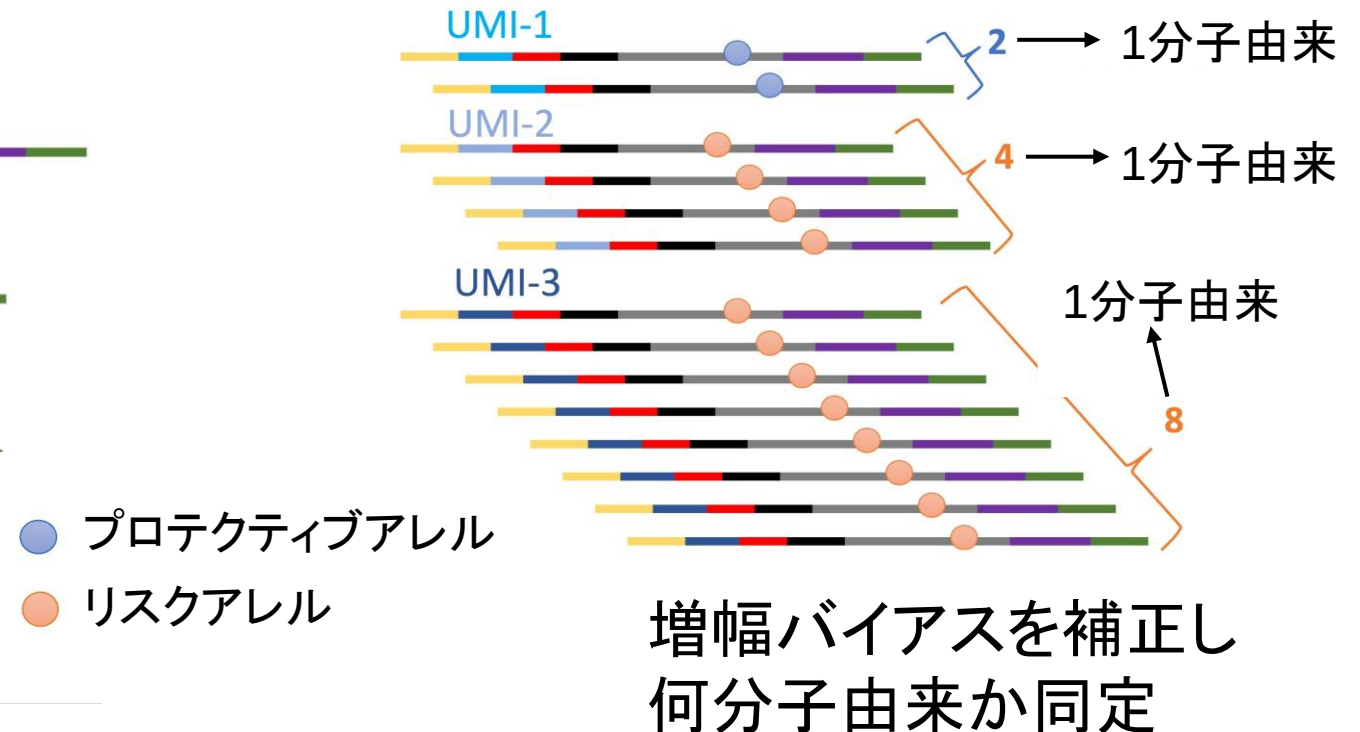
UNIChro-seq

(**u**nique molecular identifier counting of regional **ch**romatin accessibility with **seq**uencing)

シーケンス後にBarcode配列を用いて
サンプル情報を同定

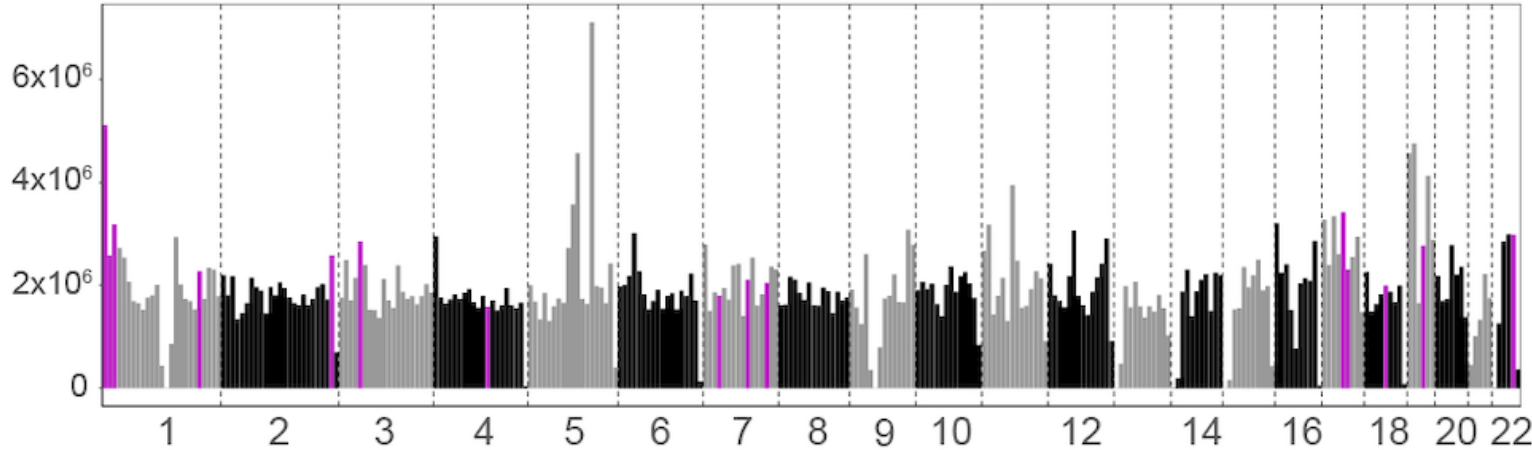


UMIを用いて標的領域
あるいは標的アレルを絶対定量



新技術の特徴

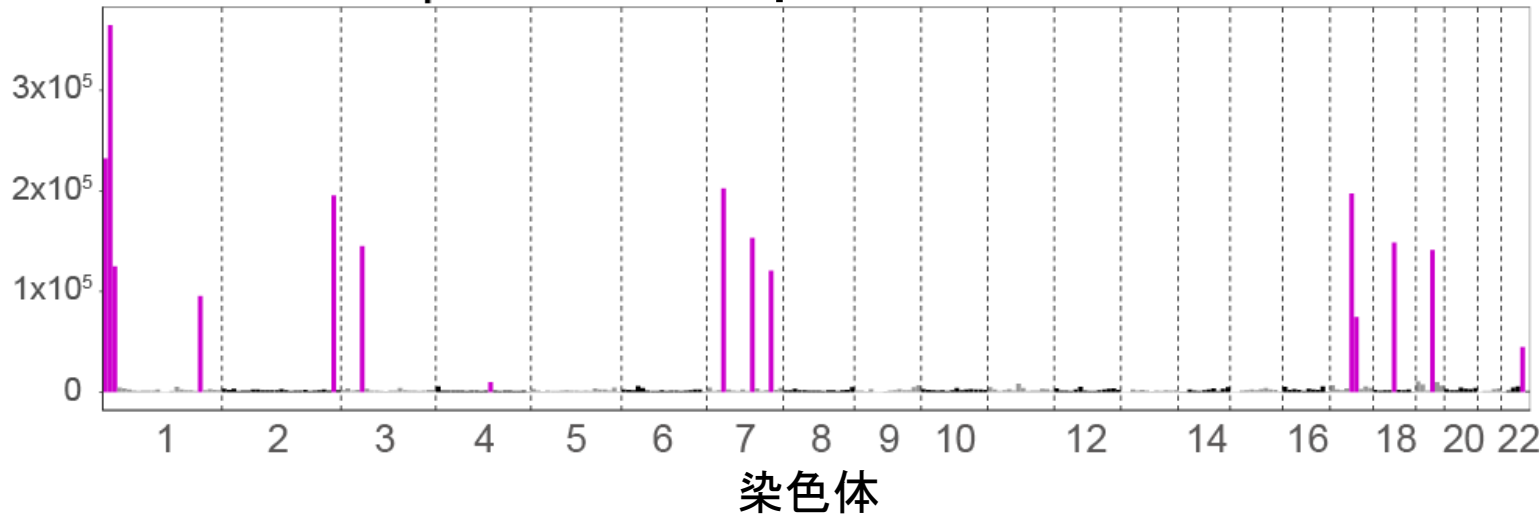
ATAC-seqで得られる情報



紫: 標的領域
(17箇所の場合)

- 標的領域情報の濃縮
- 個々の領域から得られる情報量の大幅な増加

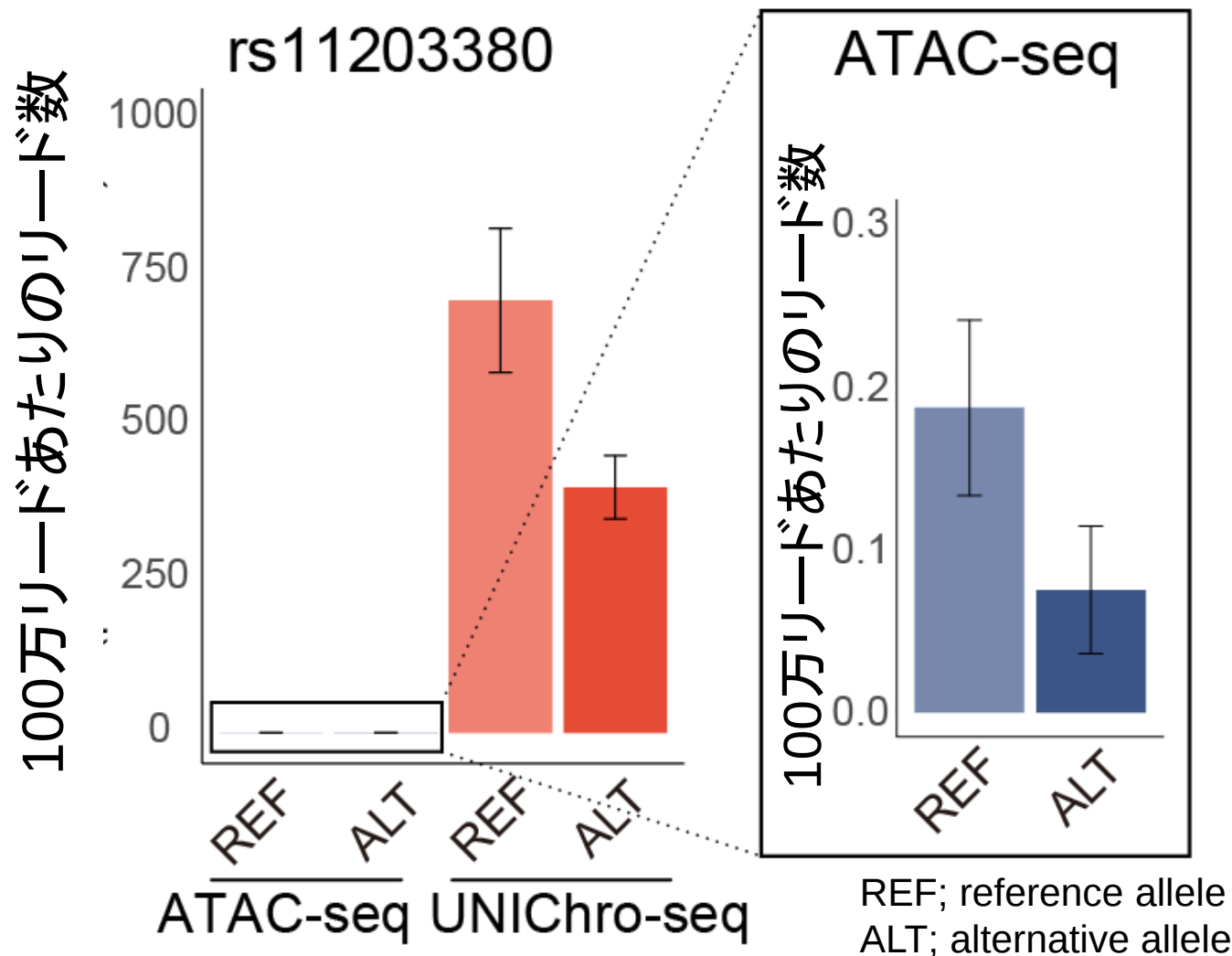
UNIChro-seqで得られる情報



→ 低いシーケンスコストで
より精細な解析が可能

新技術の特徴

個々の標的領域におけるアレルごとの情報量



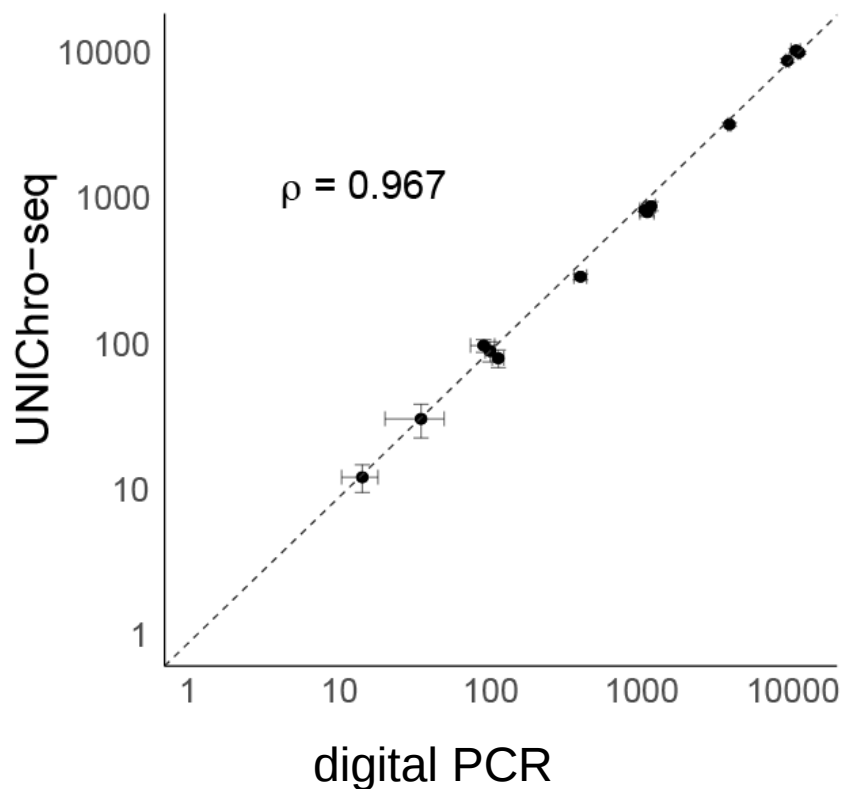
平均18500倍の対象領域の濃縮
(対象17領域の場合)

豊富なリード情報からより正確なアレル比の推定が可能

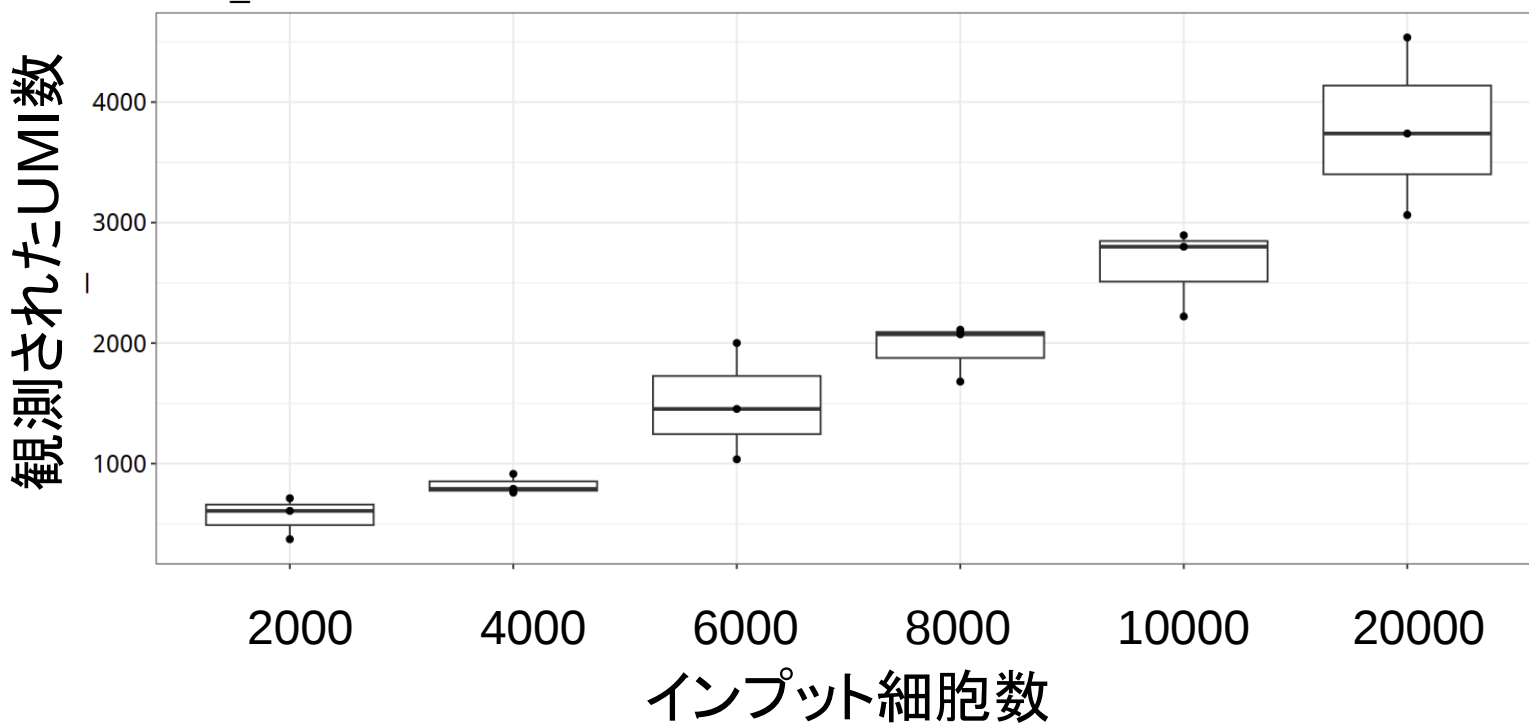
新技術の特徴

わずか**10個程度**の分子も、
正確に同定が可能

(人工フラグメントを用いてdigital PCR結果と比較)



インプットの細胞数に応じたUMI数が検出
標的領域がオープンクロマチンである細胞頻度の
推定が可能



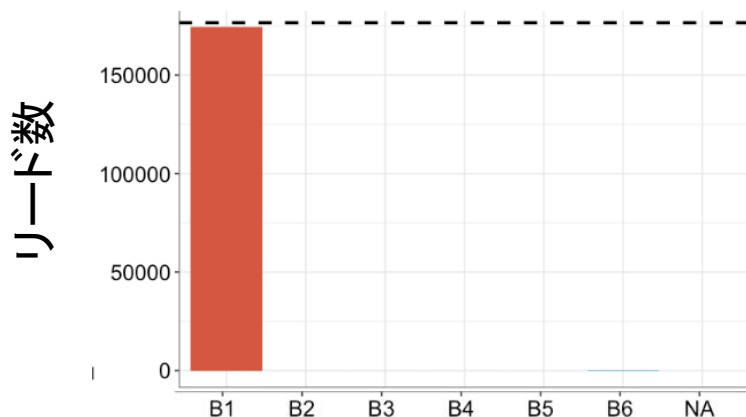
(LCL細胞株を用いたrs2061831 における検証)

新技術の特徴

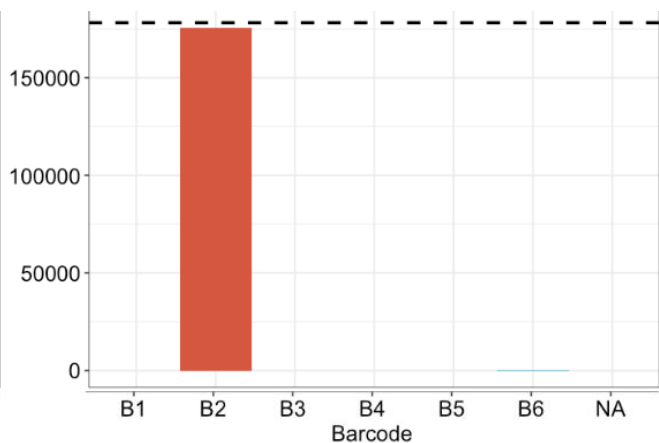
プールしたサンプルを解析上で正確に分離・同定可能

→実験作業の大幅な効率化

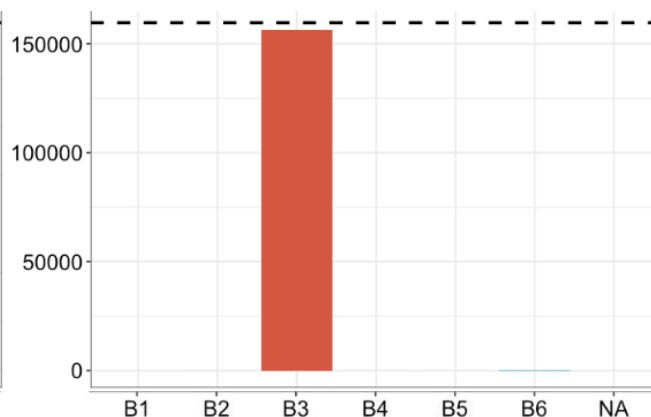
サンプル1



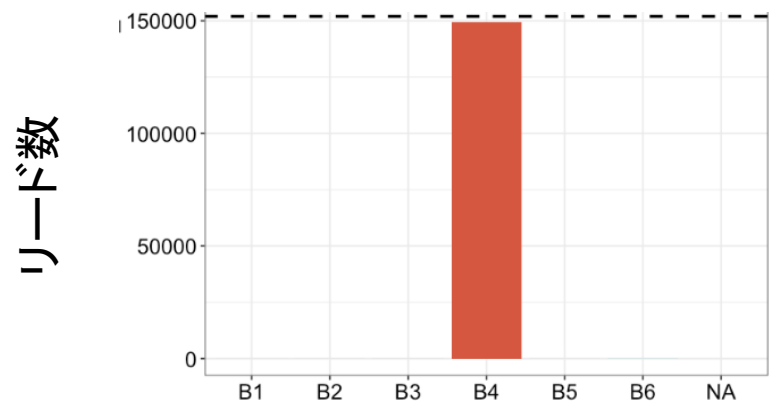
サンプル2



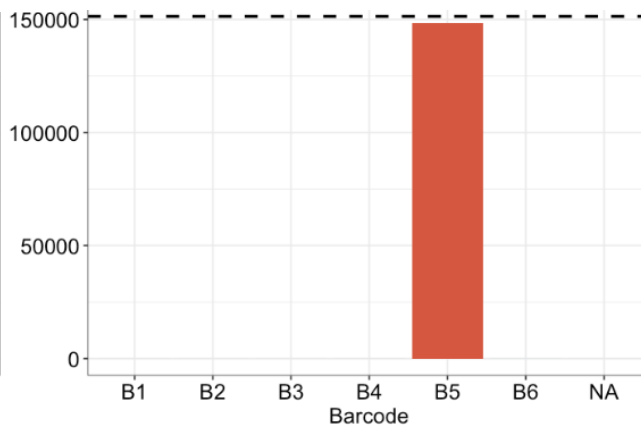
サンプル3



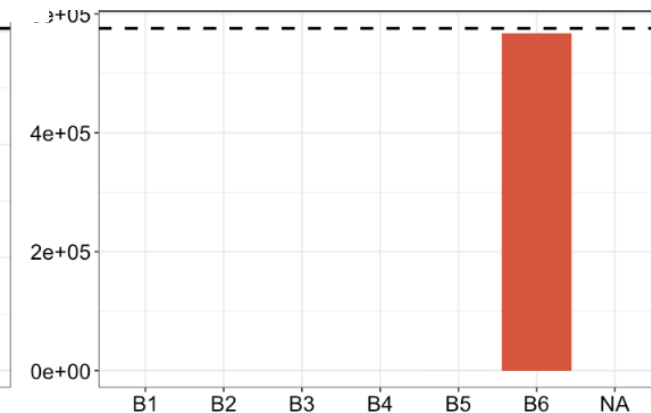
サンプル4



サンプル5



サンプル6



新技術の特徴・従来技術との比較

	ATAC-seq (従来技術)	UNIChro-seq (我々の発明)
評価対象	ゲノム全体	標的領域のみ
個々の領域から得られる 情報量	極めて少ない	多い
定量性	低い (相対定量)	高い (絶対定量)
ライブラリ作成時の 検体のpooling	不可	可
一度に実験・シーケンス できるサンプル数	比較的多い (384 index)	極めて多い (barcode x index数)
シーケンス費用	極めて高い	極めて低い

想定される用途

- 細胞生物学の基礎研究（細胞機能の評価など）
- 遺伝学の基礎研究（アレル特異的解析など）
- 臨床検査（患者の末梢血を用いた免疫機能のリアルタイム評価など）

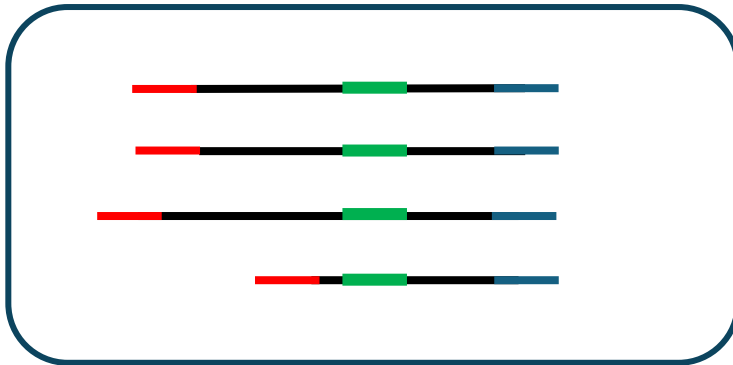
想定される用途

- 細胞生物学の基礎研究(細胞機能の評価など)

標的領域(分化・成熟・機能に関連する遺伝子)

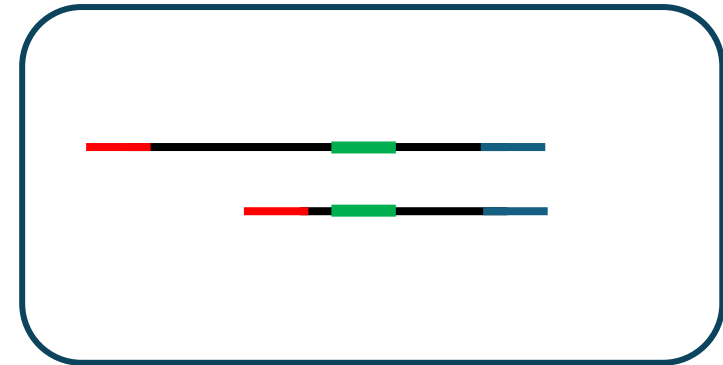
オープンクロマチンの頻度

高い



>>

低い



刺激条件の比較(刺激A vs 刺激B, 刺激時間)

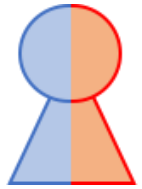
細胞種ごとの比較(細胞種A vs 細胞種B)

薬剤への応答性の評価

想定される用途

- 遺伝学の基礎研究(アレル特異的解析など)

標的(疾患のリスク多型)



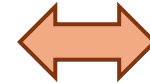
ヘテロ接合体サンプル
ゲノム編集サンプル

gDNAにおけるALTアレルの頻度

= 0.5

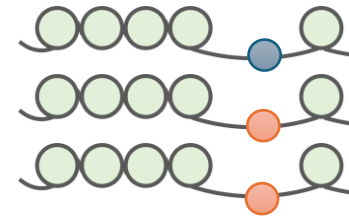
Reference Allele (REF)

Alternative Allele (ALT)



オープンクロマチン内の
ALTアレルの頻度

= 0.66

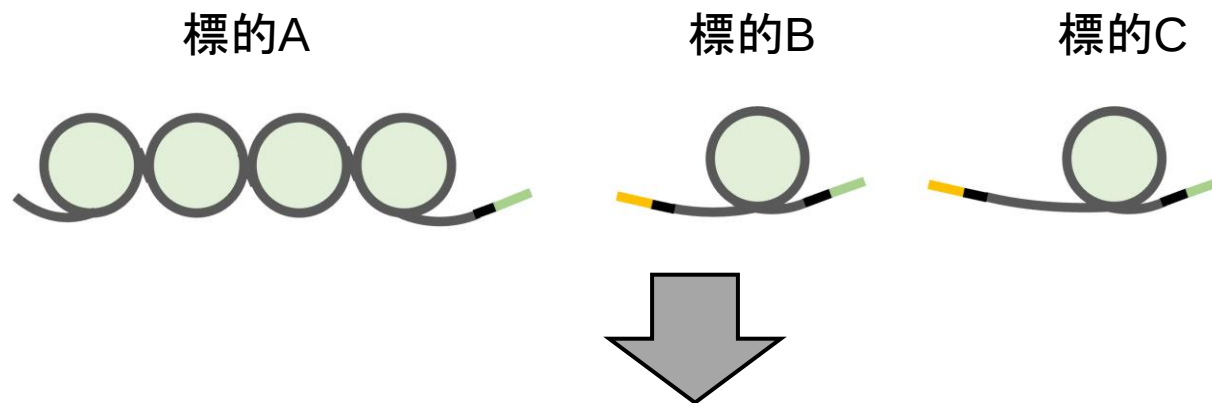


ALTアレルにクロマチンをオープンにする効果あり
chromatin accessibility QTL(caQTL)効果

想定される用途

- 臨床検査

標的領域（疾患発症、治療反応性に関連する領域）



オープンクロマチン情報をスコア化

- 疾患発症のリスク
- 疾患の重症度
- 治療反応性の予測

実用化に向けた課題

- 細胞生物学の基礎研究（細胞機能の評価など）
- 遺伝学の基礎研究（アレル特異的解析など）
 - ✓ すでに実証可能であることを確認済み
 - ✓ 実験の目的（対象領域）に応じてプライマー設計などカスタマイズは必要
 - ✓ 何領域まで同時に確認できるか要検証
- 臨床検査（患者の末梢血を用いた免疫機能のリアルタイム評価など）
 - ✓ 臨床経過や疾患状態を最も反映する対象領域の選定・臨床研究が必要

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・ベンチマーク実験は完了 ・実験プロトコル、解析パイプラインの作成が完了	
現在	・細胞生物学・遺伝学実験における実用例のデータ作成が完了	
1年後		評価基礎データの提供 共同研究ベースでサンプルを受託し実験・評価
3年後	・自己免疫疾患における疾患状態や治療効果を反映する対象領域の選定を完了	細胞生物学・遺伝学実験として、サンプル受託サービスの実現 ライブラリ作成試薬のキット販売や解析サービスの実現
5年後	・臨床試験において、臨床検査としての有用性を確認	臨床検査としての運用へ向けた申請を開始

企業への期待

- ライブラリ作成やシークエンス技術を持つ企業、サンプル受託・解析サービスの実績を持つ企業との共同研究を希望。
- また、臨床検査技術を開発中の企業や製薬会社では本技術の導入が極めて有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は解析サービスやキット販売、臨床応用が可能なため、企業に貢献できると考えている。
- 本格導入にあたっての技術指導やサンプル提供、プロトコル・解析パイプライン供与が可能

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 改良されたATAC-seq手法及びkit
- 出願番号 : PCT/JP2024/018258
- 出願人 : 理化学研究所
- 発明者 : 石垣和慶、河野通大、荒川貴博

産学連携の経歴

- 2021年-2023年 武田薬品工業株式会社とのオープンイノベーション・プログラムの実施
- 2021年- AMED/免疫アレルギー疾患実用化研究事業に採択
- 2021年- AMED/ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラムに採択
- 2021年- AMED/難治性疾患実用化研究事業に採択立
- 2021年- AMED/ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業に採択
- 2022年- AMED/革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプに採択
- 2025年- AMED/ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラムに採択

お問い合わせ先

株式会社理研イノベーション

新技術説明会事務局

Email: license-contact@innovation-riken.jp