

## セミナーの概要

### 「神経疾患におけるエピゲノム創薬」

講師: 西村 善文先生 (大学院統合生命科学研究科長)

研究代表者は転写因子や基本転写因子やクロマチン関連因子の動的構造を長年NMRで解析してきた。核内タンパク質では柔らかい天然変性領域が重要でNMR法により柔らかい構造を解析してきた。非神経細胞や神経前駆細胞では神経特異的な約1000個の遺伝子(神経伝達物質合成酵素、イオンチャネル、神経突起伸長関連分子、神経栄養分子、受容体等)の発現が抑制されている。神経特異的な転写抑制因子RESTが神経特異的な遺伝子にあるサイレンサーに結合しコリプレッサーのmSin3に結合してHDACをリクルートして発現を抑制している。逆に神経細胞でのRESTの過剰発現や核内への局在は様々な神経疾患(線維筋痛症、神経疼痛、髄芽腫、膠芽腫、ハンチントン病、パーキンソン病、自閉症)の原因と考えられている。よってRESTとmSin3の結合を阻害するとこれらの神経疾患を解消できると考えられる。またRESTの発現は神経老化とも関連しRESTの発現異常はアルツハイマーの原因とも考えられている。NMRで解析した天然変性タンパク質の神経特異的な転写抑制因子RESTとmSin3の複合体構造(Nomura et al. JMB, 2005)に基づいて、最近RESTを模倣した神経疾患治療候補化合物のスクリーニングと同定をNMR法で行いエピゲノム創薬に展開しているのでその研究の一端を紹介したい(Ueda et al. Bioorg. Med. Chem. Let. 2017; Kurita et al. Sci. Rep. 2018)。

### 「Genome wide studies of promoter and enhancer activities: clinical applications」

講師: Dr. Erik Arner (理化学研究所 生命医科学研究センター)

ゲノム制御ネットワーク研究チーム・チームリーダー  
広島大学大学院統合生命科学研究科・客員教授)

Cellular development and tissue homeostasis requires coordinated expression of genes, facilitated by regulation of promoter and enhancer activity. Genetic and epigenetic perturbation of this regulation may cause aberrant gene expression and lead to impaired cell formation and function. This seminar will introduce ways in which promoter and enhancer expression profiling at bulk and single cell level together with bioinformatics analysis can help formulating powerful hypotheses about disease. I propose technologies and suggest workflows for different use cases aiming to identify the regulatory networks behind cellular disease states. This includes inferring key transcriptional regulators and non-coding RNAs modulating or modulated by disease conditions, and assigning function to genetic variants associated to disease traits.