

戦略的創造研究推進事業  
—さきがけ(個人型研究)—  
追跡評価用資料

研究領域  
「エピジェネティクスの制御と生命機能」  
(2009 年度～2015 年度)

研究総括: 向井 常博

2022 年 3 月



## 目次

要旨 .....	1
第 1 章 研究領域概要.....	2
1.1 戦略目標.....	2
1.2 研究領域の目的.....	2
1.3 研究総括.....	2
1.4 領域アドバイザー.....	3
1.5 研究課題および研究者.....	3
第 2 章 追跡調査 .....	8
2.1 追跡調査について.....	8
2.1.1 調査の目的.....	8
2.1.2 調査の対象.....	8
2.1.3 調査方法 .....	10
2.2 追跡調査概要.....	11
2.2.1 研究助成金.....	11
2.2.2 論文 .....	21
2.2.3 特許 .....	26
2.2.4 受賞 .....	28
2.2.5 招待講演 .....	30
2.2.6 報道 .....	30
2.2.7 共同研究や企業との連携.....	30
2.2.8 実用化・製品化.....	30
2.2.9 ベンチャー.....	31
2.3 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果.....	31
2.3.1 研究領域の展開状況(展開図).....	31
2.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献.....	34
2.3.3 研究成果の社会・経済への貢献.....	36
2.3.4 その他の特記すべき事項.....	37
第 3 章 各研究課題の主な研究成果.....	38
3.1 2009 年度採択研究課題 .....	38
3.1.1 ヒストン H3K36 メチル化酵素 WHSC1 による核構造体を介した新規転写制御機構の解明 (浦聖恵).....	38
3.1.2 DNA メチル化・脱メチル化によるエピジェネティック制御の分子基盤 (有吉真理子) .....	39

3.1.3 精子細胞の分化・成熟過程におけるヒストン修飾の重要性の解明 (岡田 由紀) .....	40
3.1.4 化学基盤高性能DNAメチル化可視化系の確立 (岡本晃充).....	41
3.1.5 ヘテロクロマチン確立メカニズムの解明 (加藤太陽).....	42
3.1.6 エピジェネティックな遺伝子発現切り替わりメカニズムの解明 (沖昌也)	43
3.1.7 細胞老化のエピジェネティクスとその破綻による発癌機構 (金田篤志) ..	44
3.1.8 ヘテロクロマチン修飾除去メカニズムの解析(佐瀬英俊).....	45
3.1.9 エピジェネティクス制御化合物の創製と応用 (鈴木孝禎).....	46
3.1.10 Gene body メチル化の生物学的意義と分子機構の解明 (鈴木美穂).....	47
3.1.11 哺乳類の初期発生を制御するメチル化エピゲノムの解明 (立花誠).....	48
3.1.12 クロマチンのメチル化修飾消去機構の解明 (東田裕一).....	49
3.1.13 新規ポリコーム群・トリソラックス群の探索 (西岡憲一).....	50
3.2 2010 年度採択研究課題 .....	51
3.2.1 Immortal DNA 機構解明への挑戦 (飯田哲史) .....	51
3.2.2 細胞運命に関わるポリコーム群制御の切り換え機構 (磯野協一).....	52
3.2.3 神経変性疾患における系統的網羅的エピジェネティクス解析 (岩田淳) ..	53
3.2.4 RNA シグナルを介した DNA のメチル化の分子機構の解明 (菅野達夫) ...	54
3.2.5 エピジェネティクス制御の多様性と進化 (北野潤).....	55
3.2.6 がんの組織多様性に関わるエピジェネティクス可塑性とその制御機構 (近藤豊) .....	56
3.2.7 小分子 RNA によるエピゲノム形成の分子機構 (齋藤都暁).....	57
3.2.8 発生を制御するヒストン修飾動態の in silico 解析 (夏目やよい) .....	58
3.2.9 DNA メチル化の下流で働く作用メカニズムの解明 (西村泰介).....	59
3.2.10 腸内共生系におけるエピジェネティックな免疫修飾 (長谷耕二).....	60
3.2.11 セントロメアを規定する新規エピジェネティックマーカーの探索と同定 (堀哲也) .....	61
3.2.12 哺乳類細胞を用いたヒストンの逆遺伝学的解析技術の開発 (山口雄輝) ..	62
3.3 2011 年度採択研究課題 .....	63
3.3.1 免疫細胞の運命維持におけるエピジェネティック制御機構 (伊川友活) ..	63
3.3.2 環境変動にともなう転移因子と宿主のゲノム応答 (伊藤秀臣).....	64
3.3.3 気分障害患者脳試料におけるシトシン修飾状態の解析 (岩本和也).....	65
3.3.4 エピジェネティック治療を目指した心不全の病態解明 (金田るり).....	66
3.3.5 X 染色体再活性化ライブイメーシング技術を用いた幹細胞研究 (小林慎)	67
3.3.6 ヒストン修飾の動態を可視化検出するための系の確立 (佐々木和樹)....	68
3.3.7 複合体解析から挑む動的エピゲノム制御と多様性 (田上英明).....	69
3.3.8 FACT を介したクロマチンリモデリング機構の構造基盤 (津中康央) .....	70

3.3.9 始原生殖細胞の内因性リプログラミング機構による幹細胞制御 (林克彦)	71
3.3.10 三胚葉分化直前の条件的ヘテロクロマチン形成の発生生物学的意義 (平谷伊智朗)	72
3.3.11 記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明 (平野恭敬)	73
3.3.12 コヒーシンによるクロマチン構造変換の可視化と制御機構の解明 (西山朋子)	74
3.3.13 Long non-coding RNA による転写抑制機構の解明 (増井修)	75

## 要旨

本報告書は、戦略的創造研究推進事業のさきがけ(個人型研究)の研究領域「エピジェネティクスの制御と生命機能」(2009年度～2015年度)において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)事業及び事業運営の改善等に資するために、追跡調査を実施した結果をまとめたものである。以下の目次に沿って、本報告書をまとめる。

第1章は、研究領域の戦略目標、研究領域の目的、研究総括、領域アドバイザー、研究課題と研究代表者を記載した。

第2章は、追跡調査の目的、調査の対象、調査方法(2.2の各調査項目)を記載し、各研究代表者のアウトプットの概要と、受賞歴や報道等から見た科学技術的および社会・経済的アウトカムの概要を記述した。

第3章は、さきがけの研究領域終了後の各研究課題の研究の継続と発展状況について、科学技術の進歩の貢献および社会・経済的な波及効果の観点から詳述した。具体的には、研究者によるさきがけ研究期間中の成果を端的に纏めるとともに、それを踏まえて研究終了後に発展した内容について、代表的な事例を個別に記載した。

本研究領域では、「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」が戦略目標として設定され、エピジェネティクスの制御機構の解明、様々な生命現象とエピジェネティクスの関わり、エピジェネティクスの多様性や異常が関わる疾患の解析を対象とした研究が行われた。また、この研究を通じて、エピジェネティクスの生命機能としての分子基盤を明らかにし、細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作成・制御による革新的医療基盤技術を創出するという目的の達成を目指した。

本研究領域で行われた研究は、患者など由来の体細胞からモデル細胞を構築し、疾患発症機構の解明や、新規治療戦略、薬剤副作用の検証法などの基盤技術への展開が、将来的に期待されている。

追跡調査の結果、本研究領域で得られた研究成果は終了後も発展、深化されているのみならず、エピゲノム解析による病態・発症機構の解明やエピジェネティクス制御機構の包括的理解、それを推進する基盤技術開発等、特に創薬分野に対する応用が展開されていることが分かった。特に注目すべき研究成果としては、先進的ながんのエピゲノム分類とそれに基づく発がん機構の解明に成功した金田篤志の成果、独自のエピジェネティクス制御化合物創製を効率化し生命科学研究および創薬研究の両方を推し進めた鈴木孝禎の成果、腸内細菌の代謝産物のエピジェネティクス制御による腸管免疫への影響を解明した長谷耕二の成果、機能的な卵子を分化誘導可能な体外培養系の確立に成功した林克彦の成果、ゲノムの複製過程を1細胞レベルで観察可能なシーケンス技術を開発した平谷伊智朗の成果、記憶の形成と長期保持の神経ネットワークを同定し記憶機構の包括的理解を推進した平野恭敬の成果、等が挙げられる。これらの研究者の一部には、インタビューを実施し、概要をまとめた。

## 第 1 章 研究領域概要

### 1.1 戦略目標

「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」

＜達成目標＞

本戦略目標では、細胞のリプログラム過程における分子生物学的機構に基づき、リプログラミング技術の高度化・簡便化を目指す。また、本技術を用いて、患者あるいは健常人由来の体細胞などから幹細胞を作製し、疾患の発症機構の解明を行い、これに基づく革新的治療戦略、薬剤副作用の検証技術などの基盤技術を確立する。

具体的には、まず、リプログラム機構のゲノミクス、染色体構造や、特にエピジェネティクス解析を通じて、遺伝子の標的導入、あるいは単一細胞あたりの導入遺伝子数制御などの研究を行う。そして、リプログラミングを誘導する化合物等のハイスループットスクリーニングも行う。これにより、因子導入の精密制御・手法簡便化を達成する。また、高度化されたリプログラミング技術を駆使し、先天性疾患の患者の体細胞から、多能性幹細胞などを得て、疾患モデル細胞に分化させて疾患発症機構を解明する。こうして得られた知見を元に、疾患を制御する創薬候補物質の同定や、健常人由来の多能性幹細胞などを用いた薬剤副作用の検出方法の基盤技術を開発する。(本研究領域事後評価用資料から転記)

### 1.2 研究領域の目的

本研究領域「エピジェネティクスの制御と生命機能」(2009年度発足)は、エピジェネティクスの制御と生命機能の解明という視点をもった研究を対象とした。より詳しくは、エピジェネティクスの制御機構の解明、様々な生命現象とエピジェネティクスの関わり、エピジェネティクスの多様性や異常がかかわる疾患の解析を対象とした。それらの研究を通してエピジェネティクスの生命機能としての分子基盤を明らかにする事で、細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出を目指した。

具体的な研究内容としては、1)動植物を問わずさまざまなモデル生物を用いてエピジェネティクスの制御機構をいろいろな角度から追求し、明らかにする、2)エピジェネティクスの個体差・多様性を探るとともに、エピジェネティクスの異常にもとづく疾患の解析を行なう、3)エピジェネティクスの解析や制御に資する技術の開発を行う、といった課題を取り上げた。

### 1.3 研究総括

向井常博

(研究領域発足時)佐賀大学 理事・副学長

(研究領域終了時)西九州大学 学長

(追跡調査時)西九州大学 評議員

#### 1.4 領域アドバイザー

様々な生物種のエピジェネティクス、多様な生命現象のエピジェネティクス、疾患のエピジェネティクス、エピジェネティクスに役に立つ技術開発など幅広い課題に対応するため、分子生物学をはじめ、遺伝学、生化学、構造生物学、細胞生物学、発生学、化学、植物学、情報学、医学(疾患基礎)、薬学(特に創薬)、理学、ゲノム科学、エピゲノムなど多岐にわたる分野から領域アドバイザーを選定した。表 1-1 に領域アドバイザーを示す。

表 1-1 領域アドバイザー

領域 アドバイザー	所属	役職	任期
牛島 俊和	国立がん研究センター研究所	上席副所長	2009年10月～2016年3月
角谷 徹仁	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所/東京大学大学院理学系研究科	教授	2009年10月～2016年3月
金児(石野) 知子	東海大学健康科学部	教授	2009年10月～2016年3月
古関 明彦	理化学研究所統合生命医科学研究センター	グループディレクター	2009年10月～2016年3月
佐々木 裕之	九州大学生体防御医学研究所	教授・所長・副学長	2009年10月～2016年3月
白髭 克彦	東京大学分子細胞生物学研究所	教授	2009年10月～2016年3月
眞貝 洋一	理化学研究所主任研究員研究室	主任研究員	2009年10月～2016年3月
田嶋 正二	大阪大学蛋白質研究所	教授	2009年10月～2016年3月
中西 理	日本医療研究開発機構創薬支援戦略部西日本統括部 (就任当時は武田薬品工業(株)医薬研究本部創薬ユニットユニット長)	部長	2009年10月～2016年3月
広瀬 進	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所	名誉教授	2009年10月～2016年3月

(注)所属と役職はさきがけ終了時点に記載

#### 1.5 研究課題および研究者

研究者として、第1期13名、第2期13名、第3期14名の計40名を採択した。第1期の浦聖恵、岡田由紀、第2期の岩田淳、牧信安、第3期の藤木亮次は研究期間が5年型であり、第1期の岡田由紀、第2期の夏目やよいはライフイベントで研究期間を延長した。第1期の岡本晃充、立花誠、東田裕一、第2期の齋藤都暁は、内閣府の「次世代最先端プロジェクト」に採択され、重複受給制限のため途中で、本さきがけ研究を早期終了している。また、第3期の藤木亮次は、研究を途中辞退している(本調査対象外)。



表 1-2 研究課題と研究者(第1期、第2期、第3期)

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の所 属・役職
第1期 (2009年10月～ 2015年3月)	ヒストン H3K36 メチル化酵素 WHSC1 による核 構造体を介した 新規転写制御機 構の解明	浦 聖恵 (Ura Kiyoe)	大阪大学大学院 医学研究科 助 教	千葉大学理学部 教授	千葉大学大学院理 学研究院 教授
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	DNA メチル化・脱 メチル化による エピジェネティ ック制御の分子 基盤	有吉 真理子 (Ariyoshi Mariko)	京都大学工学研 究科 助教	科学技術振興機 構 さきがけ研 究者/京都大学物 質—細胞統合シ ステム拠点 (iCeMS) 特任准 教授	大阪大学大学院生 命機能研究科 特 任助教
第1期 (2009年10月～ 2015年6月)	精子細胞の分化・ 成熟過程におけ るヒストン修飾 の重要性の解明	岡田 由紀 (Yuki Okada)	京都大学生命科 学学科キャリアバ ス 形成ユニット 特定助教	東京大学細胞生 物学研究所 特 任准教授	東京大学定量生 命科学研究所 教授
第1期 (2009年10月～ 2011年3月)	化学基盤高性能 DNA メチル化可 視化系の確立	岡本 晃充 (Okamoto Akimitsu)	理化学研究所基 幹研究所岡本独 立主幹研究ユニ ット 独立主幹 研究員(ユニット リーダー)	理化学研究所基 幹研究所岡本独 立主幹研究ユニ ット 独立主幹 研究員(ユニット リーダー)	東京大学先端科学 研究技術研究セン ター 教授
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	ヘテロクロマチ ン確立メカニ ズムの解明	加藤 太陽 (Kato Hiroaki)	島根大学医学部 助教	島根大学医学部 助教	島根大学医学部 助教
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	エピジェネティ ックな遺伝子発 現切り替わりメ カニズムの解明	沖 昌也 (Ok Masaya)	福井大学大学院 工学研究科 准 教授	福井大学大学院 工学研究科 教 授	福井大学学術研究 院工学系部門 教 授/ライフサイエ ンスイノベーション センター 副セン ター長
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	細胞老化のエピ ジェネティクス とその破綻によ る発癌機構	金田 篤志 (Kaneda Atsushi)	東京大学先端科 学技術研究セン ター 特任准教 授	東京大学先端科 学技術研究セン ター 特任准教 授	千葉大学大学院医 学研究院 教授
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	ヘテロクロマチ ン修飾除去メカ ニズムの解析	佐瀬 英俊 (Sato Hidetoshi)	国立遺伝学研究 所 助教	沖縄科学技術大 学院大学 准教 授	沖縄科学技術大 学院大学植物エピ ジェネティクスユ ニット 准教授
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	エピジェネティ ック制御化合物 の創製と応用	鈴木 孝禎 (Suzuki Takayoshi)	名古屋市立大学 大学院薬学研究 科 講師	京都府立医科大 学大学院医学研 究科 教授	大阪大学産業科学 研究所 教授
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	Genebody メチル 化の生物学的意 義と分子機構の 解明	鈴木 美穂 (Suzuki Miho)	愛知県心身者コ ロニー発達障害 研究所 研究員	科学技術振興機 構 さきがけ研 究者/自然科学 研究機構基礎生 物学研究所 特 別訪問研究員	名古屋大学大学院 医学系研究科・医学 部医学科 助教
第1期 (2009年10月～ 2011年3月)	哺乳類の初期発 生を制御するメ チル化エピゲノ ムの解明	立花 誠 (Tachibana Makoto)	京都大学ウイル ス研究所 助教 授	京都大学ウイル ス研究所 助教 授	大阪大学大学院生 命機能研究科 教 授
第1期 (2009年10月～ 2011年3月)	クロマチンのメ チル化修飾消去 機構の解明	東田 裕一 (Tsukada Yuichi)	九州大学生体防 御医学研究所 助教	九州大学生体防 御医学研究所 助教	九州大学稲盛フロ ンティア研究セン ター 教授

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の所 属・役職
第1期 (2009年10月～ 2013年3月)	新規ポリコーン群・トリソックス群の探索	西岡 憲一 (Nichioka Kenichi)	佐賀大学医学部 助教	佐賀大学医学部 助教	武蔵村山病院 医 員/理化学研究所生 命医科学研究セン ター免疫器官形成 研究チーム 研究 員
第2期 (2010年10月～ 2014年3月)	ImmortalDNA 機 構解明への挑戦	飯田 哲史 (Iida Tetsushi)	国立遺伝学研究 所 助教	国立遺伝学研究 所 助教	東京大学定量生命 科学研究所 助教
第2期 (2010年10月～ 2014年3月)	細胞運命に関わ るポリコーン群 制御の切り換え 機構	磯野 協一 (Isono Kyoichi)	理化学研究所 上級研究員	理化学研究所 上級研究員	和歌山県立医科大 学動物実験施設 准教授
第2期 (2010年10月～ 2016年3月)	神経変性疾患に おける系統的網 羅的エピジェネ ティクス解析	岩田 淳 (Iwata Atsushi)	東京大学大学院 医学系研究科 特定准教授	東京大学大学院 医学系研究科 講師/医学部付属 病院神経内科外 来診療担当 副 科長	東京都健康長寿医 療センター脳神経 内科 部長
第2期 (2011年3月～ 2014年3月)	RNA シグナルを 介した DNA のメ チル化の分子機 構の解明	菅野 達夫 (Kanno Tatsuo)	アイルランド <sup>*</sup> 国 立大学ゴールウ エイ校 リサー チアノシエイト	科学技術振興機 構 さきがけ研 究者	中央研究院(台湾) 植物暨微生物學研 究所 シニアリサ ーチャー
第2期 (2010年10月～ 2014年3月)	エピジェネティ クス制御の多様 性と進化	北野 潤 (Kitano Jun)	東北大学大学院 助教	国立遺伝学研究 所 特定准教授	国立遺伝学研究所 教授
第2期 (2010年10月～ 2014年3月)	がんの組織多様 性に関わるエピ ジェネティクス 可塑性とその制 御機構	近藤 豊 (Kondo Yutaka)	愛知県がんセン ター研究所 室 長	愛知県がんセン ター研究所 部 長	名古屋大学大学院 医学系研究科・医学 部医学科 教授
第2期 (2010年10月～ 2011年3月)	小分子 RNA によ るエピゲノム形 成の分子機構	齋藤 都暁 (Saito Kuniaki)	慶応義塾大学医 学部 講師(専 任)	慶応義塾大学医 学部 講師(専 任)	国立遺伝学研究所 教授
第2期 (2010年10月～ 2015年3月)	発生を制御する ヒストン修飾動 態の insilico 解 析	夏目 やよい (Natsume Yayoi)	京都大学化学研 究所 特定研究 員	科学技術振興機 構 さきがけ研 究者	医薬基盤・健康・栄 養研究所バイオイ ンフォマティクス プロジェクト サ ブプロジェクトリ ーダー
第2期 (2011年4月～ 2014年3月)	DNA メチル化の 下流で働く作用 メカニズムの解 明	西村 泰介 (Nishimura Taisuke)	ジュネーブ <sup>*</sup> 大学 上級研究員	科学技術振興機 構 さきがけ研 究者	長岡技術科学大学 工学部 准教授
第2期 (2010年10月～ 2014年3月)	腸内共生系にお けるエピジェネ ティックな免疫 修飾	長谷 耕二 (Hase Koji)	理化学研究所 上級研究員	東京大学医科学 研究所 特任教 授	慶応義塾大学薬学 部 教授
第2期 (2010年10月～ 2014年3月)	セントロメアを 規定する新規エ ピジェネティック マーカーの探索 と同定	堀 哲也 (Hori Tetsuya)	国立遺伝学研究 所 助教	国立遺伝学研究 所 助教	大阪大学大学院生 命機能研究科 准 教授
第2期 (2010年10月～ 2016年3月)	両生類の再生を 支えるエピジェ ネティクス機構 の解明と応用	牧 信安 (Maki Nobuyasu)	デイトン大学 上級研究員	科学技術振興機 構 さきがけ研 究者	所属不明

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の所 属・役職
第2期 (2010年10月～ 2014年3月)	哺乳類細胞を用いたヒストンの逆遺伝学的解析技術の開発	山口 雄輝 (Yamaguchi Yuki)	東京工業大学 准教授	東京工業大学 准教授	東京工業大学生命理工学院 教授
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	免疫細胞の運命維持におけるエピジェネティック制御機構	伊川 友活 (Ikawa Tomokazu)	理化学研究所 研究員	理化学研究所 上級研究員	東京理科大学大学院生命科学研究科教授
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	環境変動にともなう転移因子と宿主のゲノム応答	伊藤 秀臣 (Ito Hidetaka)	北海道大学大学院理学研究科 助教	北海道大学大学院理学研究科 助教	北海道大学大学院理学研究科 准教授
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	気分障害患者脳試料におけるシトシン修飾状態の解析	岩本 和也 (Iwamoto Kazuya)	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	熊本大学大学院生命科学研究部 教授
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	エピジェネティック治療を目指した心不全の病態解明	金田 るり (Kaneda Ruri)	慶應義塾大学医学部 特任助教	慶應義塾大学医学部 特任講師	自治医科大学臨床研究支援センター 准教授
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	X染色体再活性化ライブイメーシング技術を用いた幹細胞研究	小林 慎 (Kobayashi Shin)	東京医科歯科大学大学院難治療研究所 非常勤講師	科学技術振興機構 さきがけ研究者	産業技術総合研究所臨海副都心センター細胞分子工学研究部門動的創薬モダリティ研究グループ 主任研究員
第3期 (2012年1月～ 2015年3月)	ヒストン修飾の動態を可視化検出するための系の確立	佐々木 和樹 (Sasaki Kazuki)	科学技術振興機構 ERATO 研究員	科学技術振興機構 さきがけ研究者	理化学研究所環境資源科学研究センターケミカルゲノミクス研究グループ 研究員
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	複合体解析から挑む動的エピゲノム制御と多様性	田上 英明 (Tagami Hideaki)	名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科 准教授	名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科 准教授	名古屋市立大学大学院理学研究科・総合生命理学部 准教授
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	FACT を介したクロマチンリモデリング機構の構造基盤	津中 康央 (Tsunaka Yasuo)	国際高等研究所アシスタントフェロー	科学技術振興機構 さきがけ研究者	横浜市立大学生命医科学研究科 特任助教
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	始原生殖細胞の内因性リプログラミング機構による幹細胞制御	林 克彦 (Hayashi Katsuhiko)	京都大学大学院医学研究科 講師	九州大学大学院医学研究院 教授	九州大学大学院医学研究院 教授
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	三胚葉分化直前の条件的ヘテロクロマチン形成の発生物学的意義	平谷 伊智朗 (Hiratani Ichiro)	国立遺伝学研究所 助教	理化学研究所 チームリーダー	理化学研究所生命機能科学研究センター発生エピジェネティクス研究チーム チームリーダー
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明	平野 恭敬 (Hirano Yukinori)	東京都医学総合研究所 客員研究員	京都大学医科学研究所 特定准教授	京都大学白眉センター 特定准教授/ 香港科学技術大学 Assistant professor
第3期 (2012年4月～ 2015年3月)	コヒーシによるクロマチン構造変換の可視化と制御機構の解明	西山 朋子 (Nishiyama Tomoko)	ウイーン分子学研究所ヤンミヒャエル・ピーターズ研究室 博士研究員	名古屋大学高等研究員 特任講師	名古屋大学大学院理学研究科 准教授

期 (研究期間)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の所 属・役職
第3期 (2011年10月～ 2013年3月)	ヒストン糖修飾 を介するエピジ ェネティックの 制御機構	藤木 亮次 (Fujiki Ryoji)	東京大学分子細 胞生物学研究所 助教	東京大学分子細 胞生物学研究所 助教	千葉大学大学院医 学研究院 特任研 究員/かずさ DNA 研 究所 特任研究員
第3期 (2011年10月～ 2015年3月)	longnon- codingRNA によ る転写制御機構 の解明	増井 修 (Masui Osamu)	理化学研究所 研究員	理化学研究所 研究員	理化学研究所生命 医科学研究センタ ー免疫器官形成研 究チーム 研究員

## 第 2 章 追跡調査

### 2.1 追跡調査について

#### 2.1.1 調査の目的

追跡調査は研究領域終了後、一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、JST の事業および事業運営の改善に資するために行うもので、研究終了後の研究者の研究課題の発展状況等を調査した。

#### 2.1.2 調査の対象

本追跡調査は、さきがけ研究領域「エピジェネティクスの制御と生命機能(2009 年度～2015 年度)」を対象とする。表 2-1 に調査対象と調査対象期間を示す。

表 2-1 調査対象と調査対象期間

採択年	研究者	さきがけ研究期間	さきがけ終了後の調査対象期間
第 1 期 (2009 年)	浦 聖恵	2009 年 10 月～2015 年 3 月	2016 年 1 月～調査終了月
	有吉 真理子	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
	岡田 由紀	2009 年 10 月～2015 年 6 月	2016 年 1 月～調査終了月
	岡本 晃充	2009 年 10 月～2011 年 3 月	2012 年 1 月～調査終了月
	加藤 太陽	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
	沖 昌也	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
	金田 篤志	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
	佐瀬 英俊	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
	鈴木 孝禎	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
	鈴木 美穂	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
	立花 誠	2009 年 10 月～2011 年 3 月	2012 年 1 月～調査終了月
	東田 裕一	2009 年 10 月～2011 年 3 月	2012 年 1 月～調査終了月
	西岡 憲一	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2014 年 1 月～調査終了月
第 2 期 (2010 年)	飯田 哲史	2010 年 10 月～2014 年 3 月	2015 年 1 月～調査終了月
	磯野 協一	2010 年 10 月～2014 年 3 月	2015 年 1 月～調査終了月
	岩田 淳	2010 年 10 月～2016 年 3 月	2017 年 1 月～調査終了月
	菅野 達夫	2011 年 10 月～2014 年 3 月	2015 年 1 月～調査終了月
	北野 潤	2010 年 10 月～2014 年 3 月	2015 年 1 月～調査終了月
	近藤 豊	2010 年 10 月～2014 年 3 月	2015 年 1 月～調査終了月
	齋藤 都暁	2010 年 10 月～2011 年 3 月	2012 年 1 月～調査終了月
	夏目 やよい	2010 年 10 月～2015 年 3 月	2016 年 1 月～調査終了月
	西村 泰介	2011 年 10 月～2014 年 3 月	2015 年 1 月～調査終了月

	長谷 耕二	2010年10月～2014年3月	2015年1月～調査終了月
	堀 哲也	2010年10月～2014年3月	2015年1月～調査終了月
	牧 信安 <sup>注</sup>	2010年10月～2016年3月	2017年1月～調査終了月
	山口 雄輝	2010年10月～2014年3月	2015年1月～調査終了月
第3期 (2011年)	伊川 友活	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	伊藤 秀臣	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	岩本 和也	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	金田 るり	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	小林 慎	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	佐々木 和樹	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	田上 英明	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	津中 康央	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	林 克彦	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	平谷 伊智朗	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	平野 恭敬	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	西山 朋子	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月
	増井 修	2011年10月～2015年3月	2016年1月～調査終了月

注) 牧信安は、現在の所属先が不明であり、連絡が取れず、また公開情報からさきがけの研究成果の発展に係る有力な研究情報を確認することができなかつたため、牧の第3章は省略することとした。

### 2.1.3 調査方法

調査は、2020年5月～7月にかけて実施した研究者アンケート、2020年8月～10月にかけて実施した研究総括及び一部の研究者とのインタビュー、研究領域事後評価用資料等の文献、エビデンス情報収集のための各種データベース、取りまとめ後の情報に関する研究者への事実確認を基に実施した。具体的な調査方法は以下の通りである。

#### (1) 研究助成金

調査対象期間は、本研究領域の期間中(2009年10月～2016年3月)を含めて調査対象月とし、本研究領域の研究者が研究の代表を務める研究助成金を調査した。その中から、原則、研究助成金の総額が1千万円/件以上のものを抽出した。

ただし、各研究課題の開始後に研究助成を受け、当該研究課題が終了する前に、その助成期間が終了してしまう事案および当該研究課題終了と同年度に助成期間が終了する事案に関しては対象外とした。

研究助成資金の獲得状況の調査については、主に以下のWEBサイトを用い、2020年6月に検索した。

- 競争的研究資金の機関データベース(科学研究費助成事業データベース、厚生労働科学研究成果データベース)
- 公益財団法人助成財団センター([http://www.jfc.or.jp/grant-search/ap\\_search.php5](http://www.jfc.or.jp/grant-search/ap_search.php5))
- 日本の研究.com(<https://research-er.jp/>)

#### (2) 論文

論文の抽出は、文献データベースとしてScopus(データソース:2021年1月時点)を用い、文献タイプはArticle, Review, Conference Paperを対象とし、2021年1月に抽出した。研究期間中および研究終了後について研究者が著者になっている論文を、Author IDに紐づけて出力し、研究終了後に発表された論文リストを作成した。リストの論文については、各論文における研究者の所属情報や謝辞等の情報、また、研究者アンケートへの記載の有無を基に、①さきがけの成果と認められるもの、②さきがけの発展と認められるもの、③さきがけと無関係と考えられるもの、に分類した。また、研究終了報告書に記載のある論文で、上記の検索方法で抽出されなかった論文については、さきがけの成果と認められるものとして、リストに加えた。各分類における論文リストは、研究者への事実確認を通じて、確定させた。

#### (3) 特許

研究者が発明者になっているもので、研究期間中の特許出願および登録の状況と、研究終了以降の特許出願および登録の状況について調査した。特許データベースULTRA Patentを用いて2020年10月に検索した。当該データベースでは、研究者名(漢字名及びアルファベット名)で検索することにより、上記の必要な情報を一覧として得ることができる。

また、研究終了報告書や研究者アンケートに記載のある特許で、上記の検索方法で抽出されなかった特許についても、さきがけの成果と認められるものとして、リストに加えた。

#### (4) 受賞、招待講演、報道、共同研究や企業との連携等

受賞については、研究終了以降から現在に至るまでの受賞について、2020年8月にウェブ検索を実施し、各研究者の研究室ホームページ、科学研究費補助金(科研費)ホームページなどを参考にし、リストを作成した。また、主要な受賞については、受賞者リストから研究者が受賞者になっている賞を抜粋した。さらに、研究者アンケートに記載のある内容を追加した。

招待講演については、研究終了以降から現在に至るまでの受賞について、2020年8月にウェブ検索を実施し、各研究者の研究室ホームページ、科研費ホームページなどを参考にし、国内外の主要な会議についてリストを作成した。さらに、研究者アンケートに記載のある内容を追加した。

報道については、日経テレコンを用いて、研究者名+所属機関(研究開始時点/研究終了時点/現時点)で2020年6月に検索を行った後、研究者のさきがけの成果かどうかを目視で確認することにより、絞り込みを行った。

共同研究や企業との連携等については、2020年5月にウェブ検索を実施し、各研究者の研究室ホームページ、科研費ホームページなどを参考にし、情報収集を行った。さらに、研究者アンケートに記載のある内容を追加した。

なお、追跡調査にあたっては、各研究者に依頼して、これらすべてのリストと各研究者の主な研究成果の草稿の確認を可能な限りご協力頂いた。

## 2.2 追跡調査概要

### 2.2.1 研究助成金

研究発展状況を把握するために、研究終了後にどれだけ外部資金を獲得しているかを把握することは非常に重要である。当該研究領域の代表研究者の外部資金獲得状況を表 2-2 に示す。

ほぼすべての研究者が研究終了後も科研費を中心に競争的研究資金を獲得して、研究開発を継続的に行っている。その中でも、立花、長谷は6件、北野、林は5件と、科研費の獲得件数が多く、また民間からも1,000万円以上の助成金の獲得に成功している。なお、大型資金の獲得の点からは、岡本、立花、東田、齋藤は、内閣府のNEXTに、金田(篤)、鈴木(孝)、北野は、CRESTに採択されている。



表 2-2 研究助成金獲得状況



研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)	
浦聖恵	2009~2014	さきがけ	ヒストン H3K36 メチル化酵素 WHSC1 による核構造体を介した新規転写制御機構の解明	■	■	■	■	■	■												50.0	
	2010~2015	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ヒストン修飾酵素の欠損による転写疾患とゲノム機能調節		■	■	■	■	■	■												77.9
	2015~2016	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ヒストン H3K36 メチル化酵素に着目した転写解剖							■	■											11.7
	2016~2016	武田科学振興財団 武田報彰医学研究助成	ヒストン修飾を介した転写活性領域にプログラムされたゲノム維持機構									■										30.0
有吉眞理子	2009~2012	さきがけ	DNA メチル化・脱メチル化によるエピジェネティック制御の分子基盤	■	■	■	■														40.0	
岡田由紀	2009~2015	さきがけ	精子細胞の分化・成熟過程におけるヒストン修飾の重要性の解明	■	■	■	■	■	■	■											50.0	
	2013~2016	科研費 若手研究(A)	ヒストンメチル化酵素結合阻害剤の開発と白血病治療への応用					■	■	■	■										19.6	
	2018~2022	科研費 基盤研究(B)	精子残存ヒストンの機能と経世代効果の検討										■	■	■	■					15.9	
岡本晃充	2009~2010	さきがけ	化学基盤高性能 DNA メチル化可視化系の確立	■	■																40.0	
	2010~2013	内閣府 NEXT	遺伝子由来疾患に係る細胞内核酸動態の可視化に資する高性能化学プローブと次世代解析		■	■	■	■													149.5	
	2014~2015	AMED	がん診断のための血中メチル化 DNA の簡易検出法の開発							■											39.8	
	2015~2017	科研費 基盤研究(B)	分解反応の遷移状態構造に立脚した新型核酸医薬を志向した核酸酵素の創製							■	■	■									17.2	
	2015~2017	科研費 基盤研究(A)	生活習慣病に強相関する核酸メチル化の超高感度検出化学技術開発							■	■	■									42.8	

研究者	研究期間 (年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額 (百万円)
	2015～ 2018	AMED	メチル化 DNA オートコレクターの開発																		65.0
	2018～ 2018	旭硝子財団 サステイナ ブルな未来 への研究助 成	合成化学とゲノム医 科学の融合によるメ チル化 DNA 液体生検 法の創出																		10.0
	2018～ 2020	科研費 基盤研究 (A)	スーパースクレオソ ーム構築による 1 細 胞エピジェネティッ ク修飾マッピング																		44.2
	2018～ 2022	科研費 新学術領域 研究(研究 領域提案 型)	ユビキチンコードの ケミカル合成																		87.6
加藤 太陽	2009～ 2012	さきがけ	ヘテロクロマチン確 立メカニズムの解明																		40.0
	2014～ 2015	科研費 新学術領域 研究(研究 領域提案 型)	転写と共役したクロ マチン初期化制御の 解析																		10.1
沖 昌 也	2009～ 2012	さきがけ	エピジェネティック な遺伝子発現切り替 わりメカニズムの解 明																		40.0
金田 篤 志	2009～ 2012	さきがけ	細胞老化のエピジェ ネティクスとその破 綻による発癌機構																		40.0
	2012～ 2017	CREST(2015 年4月より AMEDへ移 管)	エピゲノム変異誘導 に対する調整因子・ 抵抗因子の同定																		339.6
	2014～ 2016	AMED	大腸癌層別化による 発がん分子基盤の解 明と配列特異的標的 治療薬開発への応用																		85.8
	2016～ 2018	AMED	胃癌発生に重要なエ ピゲノム異常を標的 とする配列選択的の 小分子の開発																		80.8
	2016～ 2018	科研費 基盤研究 (B)	DNA メチル化異常特性 に基づいた胃癌層別 化と発癌分子基盤の 同定																		17.4
	2017～ 2019	AMED	環境がゲノムにもた らすエピゲノム修飾 の理解に基づいた消 化器癌本態解明とそ の領域特異的制御																		103.6
	2018～ 2018	武田科学振 興財団 特 定研究助成	炎症と老化によるエ ピゲノム異常と発癌 機構の解明																		50.0
	2019～ 2021	科研費 基盤研究 (B)	胃癌症例層別化に基 づいた発癌本態解明 と新規治療戦略の構 築																		17.4

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)
佐瀬英俊	2009～2012	さきがけ	ヘテロクロマチン修飾除去メカニズムの解析	■	■	■															40.0
	2015～2017	科研費 基盤研究(B)	植物ゲノムにおける遺伝子内トランスポゾンのエピジェネティック制御							■	■	■									12.6
	2020～2024	科研費 学術変革領域研究(A)	植物の不均一環境変動への応答を支える多層的エピゲノム制御機構												■	■	■	■	■		64.2
鈴木孝禎	2009～2012	さきがけ	エピジェネティクス制御化合物の創製と応用	■	■	■															40.0
	2012～2014	科研費 若手研究(A)	In situ クリックケミストリーを用いた医薬品候補化合物の創製研究				■	■	■												26.5
	2014～2019	CREST	創薬を目指したエピジェネティクス制御の分子技術						■	■	■	■	■	■							150～498
	2016～2019	科研費 基盤研究(B)	酵素反応の遷移状態構造を時間依存的に安定化する阻害薬の創製								■	■	■	■							18.7
	2020～2022	AMED	結合解離速度論に基づいた低分子医薬品候補化合物の創出												■	■	■				39.0
鈴木美穂	2009～2012	さきがけ	Gene body メチル化の生物学的意義と分子機構の解明	■	■	■															40.0
立花誠	2009～2010	さきがけ	哺乳類の初期発生を制御するメチル化エピゲノムの解明	■	■																40.0
	2009～2011	科研費 基盤研究(B)	ヒストンメチル化のダイナミクスと生体機能	■	■	■															19.0
	2010～2013	内閣府 NEXT	哺乳類の性特異的なエピゲノム構造とその維持機構の解明		■	■	■	■													159.9
	2013～2013	武田科学振興財団 生命科学 研究助成	哺乳類性決定遺伝子Sryの標的遺伝子の探索とその機能解析						■												10.0
	2014～2014	武田科学振興財団 武田報彰医学 研究助成	哺乳類の性分化エピゲノムの解明						■												30.0
	2014～2015	科研費 新学術領域 研究(研究 領域提案 型)	H3K9 脱メチル化エピゲノムによる生殖細胞の機能制御							■	■	■									10.4
	2014～2016	科研費 基盤研究(A)	哺乳類のエピゲノム性差とその構築因子の機能の解明							■	■	■									40.4

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)
	2017~2021	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	胎仔期生殖腺の性スペクトラム																		212.7
	2017~2021	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	性スペクトラム研究の運営																		37.7
	2018~2020	科研費 基盤研究(B)	哺乳類性決定遺伝子 Sry の H3K9 メチル化 reader の同定																		17.3
東田裕一	2009~2010	さきがけ	クロマチンのメチル化修飾消去機構の解明																		40.0
	2010~2013	内閣府 NEXT	ゲノムリプログラミングにおけるクロマチン修飾制御機構の解明																		152.1
	2013~2017	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	卵および初期胚のエピゲノム制御機構																		79.7
	2018~2018	武田科学振興財団 生命科学研究助成	全能性の獲得に必要なエピゲノム制御機構の解明																		10.0
西岡憲一	2009~2012	さきがけ	新規ポリコーム群・トリソラックス群の探索																		40.0
飯田哲史	2010~2013	さきがけ	Immortal DNA 機構解明への挑戦																		40.0
磯野協一	2010~2013	さきがけ	細胞運命に関わるポリコーム群制御の切り換え機構																		40.0
岩田淳	2010~2015	さきがけ	神経変性疾患における系統的網羅的エピジェネティクス解析																		40.0
	2016~2018	科研費 基盤研究(B)	変性性認知症の新規病態解明のための neuro-epigenetics 方法論の応用																		17.4
	2020~2023	科研費 基盤研究(B)	BRCA1 の機能回復に基づいたアルツハイマー病神経細胞 DNA 傷害の修復機構の解明																		17.6

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)	
菅野達夫	2010～2013	さきがけ	RNA シグナルを介した DNA のメチル化の分子機構の解明		■	■	■	■													40.0	
	2010～2013	さきがけ	エピジェネティクス制御の多様性と進化		■	■	■															40.0
北野潤	2011～2015	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	異種トゲウオ間のゲノム不適合と生殖隔離の分子機構			■	■	■	■												99.2	
	2012～2014	科研費 基盤研究(B)	魚類における性的二型多様化の分子遺伝機構				■	■	■												18.2	
	2015～2017	科研費 基盤研究(A)	トゲウオ淡水進出の鍵形質の遺伝基盤							■	■	■									40.4	
	2017～2019	科研費 基盤研究(B)	不連続性を生み出す機構としての染色体進化									■	■	■							18.5	
	2019～2021	科研費 基盤研究(A)	新規ニッチへの進出能の違いを生む遺伝基盤												■	■	■				45.4	
	2020～2023	旭硝子財団 ステップアップ助成	野外における種分化実験														■	■	■	■	10.0	
	2020～2025	CREST	種分化を規定するゲノム構造														■	■	■	■	■	150 ～ 498
	2010～2013	さきがけ	がんの組織多様性に関わるエピジェネティクス可塑性とその制御機構		■	■	■	■														40.0
近藤豊	2011～2015	AMED	がん細胞の動的・静的エピゲノム異常の解明とその制御			■	■	■	■												279.0	
	2013～2016	科研費 基盤研究(B)	がん細胞のエピゲノムリプログラミングに関わる調節機構とその制御法の開発					■	■	■	■										17.2	
	2016～2018	AMED	がん細胞の分化制御に関わるエピゲノムを標的とした革新的治療法の開発									■	■	■							105.6	
	2017～2019	科研費 基盤研究(B)	長鎖非翻訳 RNA によるがん細胞内エピゲノム情報の制御									■	■	■							18.1	
	2020～2022	AMED	膠芽腫に対するアンチセンス核酸治療薬の実用化に向けた非臨床研究														■	■	■		231.0	
	2020～2022	科研費 基盤研究(B)	がん細胞の DNA 複製ストレスを調節する長鎖非翻訳 RNA の機能解明とその標的化														■	■	■		17.9	
	2020～2022	科研費 挑戦的研究(開拓)	DNA 損傷時のエピゲノム修復における長鎖非翻訳 RNA の役割と発がんへの関与														■	■	■		26.0	

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)
齋藤都暁	2010～2010	さきがけ	小分子 RNA によるエピゲノム形成の分子機構		■																40.0
	2010～2013	内閣府 NEXT	トランスポゾンと他の遺伝子を区別する仕組み-ゲノムにおける自己と非自己認識システム-		■	■	■	■													162.5
	2013～2013	科研費 若手研究 (A)	piRNA 生合成の分子メカニズム					■													10.5
	2013～2017	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	小分子 RNA が誘導するエピゲノム形成の分子機構					■	■	■	■										79.7
	2014～2015	科研費 若手研究 (A)	piRNA 生合成の分子メカニズム						■	■											25.0
	2017～2017	武田科学振興財団 武田報彰医学研究助成	小分子 RNA によるエピジェネティック制御の分子機構解明										■								30.0
	2018～2020	科研費 基盤研究 (B)	ショウジョウバエ piRNA によるクロマチン制御の分子機構解明											■	■	■					17.3
夏目やよい	2010～2014	さきがけ	発生を制御するヒストン修飾動態の in silico 解析		■	■	■	■	■												40.0
	2020～2020	厚生科研費	新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発													■					513.2
西村泰介	2011～2013	さきがけ	DNA メチル化の下流で働く作用メカニズムの解明			■	■	■													40.0
長谷耕二	2010～2013	さきがけ	腸内共生系におけるエピジェネティックな免疫修飾		■	■	■	■													40.0
	2012～2015	東レ科学振興会 東レ科学技術研究助成	環境因子によるエピゲノムのインプリンティング機構の解明					■	■	■											11.0
	2013～2014	厚生科研費	短鎖および中鎖脂肪酸の腸管免疫修飾作用と安全性評価					■	■												12.8
	2013～2015	科研費 基盤研究 (B)	M 細胞を起点とした病原体-宿主間相互作用の解明					■	■	■											17.2
	2014～2014	武田科学振興財団 武田報彰医学研究助成	経粘膜感染と宿主応答に果たす M 細胞の役割の解明						■	■											30.0

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)
	2014~2015	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	腸内代謝バランスに基づく転写制御機構の解明						■	■											18.5
	2017~2019	科研費 基盤研究(B)	腸内代謝産物によるT細胞非依存的IgA産生誘導機構の解明									■	■	■							17.8
	2017~2019	科研費 基盤研究(B)	多変量解析による慢性炎症スパイラル形成機構の解明									■	■	■							18.6
	2018~2020	AMED	HDACアイソザイム選択的阻害を基盤としたクローン病治療薬の開発											■	■						79.2
	2020~2022	科研費 基盤研究(A)	腸-骨髄連関を介した免疫系の絶食応答の解明													■	■	■			45.1
堀哲也	2010~2013	さきがけ	セントロメアを規定する新規エピジェネティックマーカーの探索と同定		■	■	■	■													40.0
	2020~2022	科研費 基盤研究(B)	ゲノム分配を保障するセントロメアクロマチン構造の構築・変換メカニズム													■	■				17.7
牧信安	2010~2015	さきがけ	両生類の再生を支えるエピジェネティクス機構の解明と応用		■	■	■	■	■												50.0
山口雄輝	2010~2013	さきがけ	哺乳類細胞を用いたヒストンの逆遺伝学的解析技術の開発		■	■	■	■													40.0
	2012~2016	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	Po12の転写伸長・終結・リサイクル過程におけるチェックポイント制御機構の解明				■	■	■	■	■										224.3
	2012~2016	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	「転写サイクル」領域の総括				■	■	■	■	■										119.3
	2020~2022	科研費 基盤研究(B)	新規プロテオーム解析を駆使した転写終結・ポリA付加部位選択機構の解明													■	■				17.7
伊川友活	2011~2014	さきがけ	免疫細胞の運命維持におけるエピジェネティック制御機構			■	■	■	■												40.0
	2014~2017	科研費 基盤研究(B)	B細胞系列への運命決定における代謝調節機構の役割						■	■	■	■									16.3
	2017~2019	科研費 基盤研究(B)	ポリコムタンパクによるリンパ球分化運命制御機構										■	■	■						16.8

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)
	2018～2018	武田科学振興財団 生命科学研究所助成	リンパ球の発生・分化におけるエピジェネティック制御機構の解明																		10.0
	2019～2021	国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))	ノンコーディング RNA による T 細胞分化および発がん抑制制御機構の解明																		18.5
伊藤秀臣	2011～2014	さきがけ	環境変動にともなう転移因子と宿主のゲノム応答																		40.0
岩本和也	2011～2014	さきがけ	気分障害患者脳試料におけるシトシン修飾状態の解析																		40.0
	2012～2016	新学術領域研究(研究領域提案型)	精神疾患患者死後脳における神経細胞ゲノム動態の解析																		78.1
	2015～2017	基盤研究(B)	Poly(I:C)投与動物モデルを利用した LINE-1 転移機構の解析																		17.6
	2016～2020	AMED	エピゲノム解析を起点としたうつ症状の病態と抗うつ作用機序の解析																		82.9
	2018～2021	基盤研究(B)	精神疾患患者死後脳における体細胞変異の同定と病態への関与の解析																		17.2
	2018～2022	新学術領域研究(研究領域提案型)	トランスポゾン操作による統合失調症関連脳神経回路の構成的理解																		94.1
	2019～2023	AMED	脳ゲノム情報解析による精神疾患関連神経回路の同定と機能解明																		200.0
金田るり	2011～2014	さきがけ	エピジェネティック治療を目指した心不全の病態解明																		40.0
小林慎	2011～2014	さきがけ	X染色体再活性化ライブライジング技術を用いた幹細胞研究																		40.0
	2018～2019	新学術領域研究(研究領域提案型)	性ホルモン依存しない性差を示す疾患モデルマウスの解析																		10.9



研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)
	2020～2022	科研費 基盤研究(B)	表現型がメンデル遺伝則に従わないヒト疾患のエピジェネティクス研究																		17.8
佐々木和樹	2011～2014	さきがけ	ヒストン修飾の動態を可視化検出するための系の確立																		40.0
田上英明	2011～2014	さきがけ	複合体解析から挑む動的エピゲノム制御と多様性																		40.0
津中康央	2011～2014	さきがけ	FACTを介したクロマチンリモデリング機構の構造基盤																		40.0
	2011～2013	さきがけ	始原生殖細胞の内因性リプログラミング機構による幹細胞制御																		40.0
	2013～2016	科研費 基盤研究(B)	体外培養における多能性幹細胞からの機能的な原始卵胞の作製																		17.8
	2013～2017	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	in vitroにおけるPGC産生および分化のための新規培養系開発																		98.7
林克彦	2015～2015	武田科学振興財団 武田報彰医学研究助成	哺乳類卵子の体外産生系を基盤とした卵母細胞形成機構の解明																		30.0
	2017～2020	科研費 基盤研究(A)	コモンマーマーモセットの体外卵子産生系の構築																		42.1
	2018～2022	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	多能性幹細胞による配偶子産生システムのin vitro再構築																		276.9
	2018～2022	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	配偶子インテグリティの構築																		91.8
平谷伊智朗	2011～2014	さきがけ	三胚葉分化直前の条件的ヘテロクロマチン形成の発生物学的意義																		40.0

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	金額(百万円)
平野恭敬	2011～2014	さきがけ	記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明			■	■	■	■												40.0
	2017～2019	科研費若手研究(A)	新規順行性神経標識法の確立と、それを用いた記憶神経ネットワークの解明									■	■	■							23.5
	2020～2022	科研費基盤研究(B)	コンパートメント特異的なシナプスプロテオミクス解析法の確立												■	■	■				18.5
西山朋子	2012～2014	さきがけ	コヒーシによるクロマチン構造変換の可視化と制御機構の解明			■	■	■													40.0
	2013～2017	科研費若手研究(A)	細胞周期依存的なコヒーシ-分子ダイナミクスの解析				■	■	■	■	■										26.4
	2017～2017	内藤記念科学振興財団若手ステップアップ	ゲノムの複製・接着共役機構の解明									■									10.0
	2018～2020	科研費基盤研究(B)	姉妹染色分体間接着による局所クロマチン構造変換機構										■	■	■						17.3
	2019～2022	さきがけ	ゲノム三次元構造とゲノム機能をつなぐハブ構造構築												■	■	■	■			40.0
	2020～2024	科研費学術変革領域研究(A)	間期ゲノム構造のモデリティ													■	■	■	■	■	
増井修	2011～2014	さきがけ	Long non-coding RNAによる転写抑制機構の解明			■	■	■	■												40.0

2020年7月16日調査

## 2.2.2 論文

論文発表件数は研究者の研究活動を示す重要な指標であるため、研究者について成果に該当する論文数と発展に該当する論文数とを調査した。検索はいずれも2021年1月28日に実施した。

成果論文数は全体で275報(このうちTop10%以内は65報)、発展論文数は全体で413報(このうちTop10%以内は56報)であった。各研究者の論文数分布はばらつきがあり、約半分の研究者において、成果論文に対し発展論文の論文数が増加しているが、合計値としては136報の論文数が増加しており、一部の研究課題では、活発に研究活動が展開されている様子がうかがえる(図2-1、図2-2)。また、それぞれの責任著者となっている論文は125報、157報であった(表2-3)。

研究者別の論文数では、論文数 20 報以上の研究者数は、成果論文では鈴木(孝)のみで、29 報の論文を発表している。発展論文数では、論文数 20 報以上の研究者数は 8 名であり、多い順に、鈴木(孝)が 52 報、金田(篤)が 42 報、立花が 34 報、岡本が 32 報の論文を発表している。成果論文と比較をすると、鈴木(孝)、金田(篤)、立花の論文発表活動が大きく発展していることがわかる (図 2-3)。

また、Pecentile についても調査を実施したところ、Top1%以上の論文数は、成果論文では 5 報、発展論文では 2 報であった。特に注目すべき論文としては、長谷の成果論文 2 報<sup>1</sup>が、Top0.1%以上となっている。

また、本研究領域内での共著論文数は、研究期間中のさきがけ研究成果で 8 報、一方で研究終了後のさきがけ研究成果の発展に関しては 12 報あり、さきがけ研究を通じて、研究者間のネットワークが広がり共同研究が進んだものと考えられる。

表 2-3 さきがけの成果および発展の論文(原著論文)数

期 (採択年度)	研究者	①さきがけの成果							②さきがけの発展						
		論文数	責任著者 論文数	平均 FWCI 数	Top 論文数				論文数	責任著者 論文数	平均 FWCI 数	Top 論文数			
					10%	1%	0.1%	0.01%				10%	1%	0.1%	0.01%
第 1 期 (2008 年度)	浦 聖恵	8	1	1.08	0	0	0	0	5	0	0.45	0	0	0	0
	有吉 真理子	4	1	2.46	1	0	0	0	5(2)	1	1.66	1	0	0	0
	岡田 由紀	4	4	0.92	0	0	0	0	5	4	1.05	0	0	0	0
	岡本 晃充	14	12	0.85	1	0	0	0	32	21	0.52	1	0	0	0
	加藤 太陽	6(1)	2	0.40	0	0	0	0	11(1)	2	0.65	0	0	0	0
	沖 昌也	8	4	0.39	0	0	0	0	8	3	0.19	0	0	0	0
	金田 篤志	8	7	2.04	2	0	0	0	42(2)	24	1.03	7	0	0	0
	佐瀬 英俊	7(1)	2	2.27	3	0	0	0	9(1)	5	1.35	2	0	0	0
	鈴木 孝禎	29(2)	14	1.62	7	0	0	0	52(2)	11	1.20	5	0	0	0
	鈴木 美穂	2	1	0.43	0	0	0	0	1	1	0.23	0	0	0	0
	立花 誠	5	0	2.00	1	0	0	0	34	7	1.63	4	0	0	0
	東田 裕一	3	0	1.42	0	0	0	0	5(1)	2	1.70	1	0	0	0
	西岡 憲一	4	3	0.60	0	0	0	0	1	0	0.85	0	0	0	0
第 2 期 (2009 年度)	飯田 哲史	3(1)	1	0.32	0	0	0	0	6(1)	2	0.82	0	0	0	0
	磯野 協一	1	1	4.42	1	0	0	0	9(2)	0	1.48	2	0	0	0
	岩田 淳	18(2)	10	2.20	4	1	0	0	9	5	0.94	0	0	0	0
	菅野 達夫	6(1)	1	1.22	1	0	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0
	北野 潤	14	14	1.22	2	0	0	0	29	13	1.50	4	0	0	0

<sup>1</sup> Furusawa et al., "Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells," Nature 504, 7480: 446-450 (2013)、Atarashi et al., "Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota," Nature 500, 7461: 232-236 (2013)

	近藤 豊	16	10	2.02	6	0	0	0	29(1)	12	2.23	6	1	0	0
	齋藤 都暁	2	1	3.75	1	0	0	0	10	3	2.45	7	0	0	0
	夏目 やよい	3	0	0.73	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0
	西村 泰介	3(1)	1	1.05	1	0	0	0	1	1	0.19	0	0	0	0
	長谷 耕二	15(1)	4	5.93	5	2	2	0	25	10	2.24	7	1	0	0
	堀 哲也	14(1)	1	3.05	8	0	0	0	16(2)	0	1.86	3	0	0	0
	牧 信安	1	1	0.09	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0
	山口 雄輝	7	1	1.04	1	0	0	0	6	4	0.93	0	0	0	0
第3期 (2010年度)	伊川 友活	7(2)	3	1.81	2	0	0	0	4	1	1.16	1	0	0	0
	伊藤 秀臣	9	4	0.94	1	0	0	0	5(1)	4	1.19	0	0	0	0
	岩本 和也	16(1)	5	2.41	5	0	0	0	23	7	0.73	0	0	0	0
	金田 るり	3	1	1.32	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0
	小林 慎	2	2	0.70	0	0	0	0	4(1)	3	0.71	0	0	0	0
	佐々木 和樹	3	1	1.26	0	0	0	0	2	1	0.04	0	0	0	0
	田上 英明	2	0	1.01	0	0	0	0	4	0	0.71	0	0	0	0
	津中 康央	3	1	1.95	1	0	0	0	1	0	1.35	0	0	0	0
	林 克彦	18	7	3.63	12	2	0	0	11(1)	5	1.20	2	0	0	0
	平谷 伊智朗	2(1)	1	3.14	1	0	0	0	8(1)	3	1.41	1	0	0	0
	平野 恭敬	7	2	1.09	0	0	0	0	1	1	1.01	0	0	0	0
	西山 朋子	4	1	2.58	2	0	0	0	3	1	0.98	0	0	0	0
	増井 修	1	0	5.30	1	0	0	0	4	0	3.49	2	0	0	0
	領域全体	275	125	2.00	65	5	2	0	413	157	1.32	56	2	0	0

- 1 各研究者の論文数の単純合計は、重複論文を含むため、研究領域全体の論文数の合計数とは一致しない。( )中の数値は重複論文数。研究領域全体の論文数には重複論文数は含まない。重複論文の概要(関係する研究者名)を注釈に記す。
- 2 責任著者とは Corresponding Author と同義。
- 3 平均FWCI値は、調査最終年マイナス1年まで(今回の調査では2019年末まで)の論文を対象とし、FWCI値が得られる論文(FWCI値=0含む)で平均した数値とする。
- 4 Top%値はFWCI値ベースとする。またTop%論文は「論文数」でリストアップした論文を対象とする。
- 5 各Top%論文数は“以内”を意味し、例えばTop10%の欄には1%以下も含む件数がカウントされる。

2021年1月28日調査

表 2-4 成果論文における共著関係

No	期生	研究者(報数)	共著の概要
1	第1期	加藤 太陽(1)	飯田 哲史 <sup>A</sup> と1報
2	第1期	佐瀬 英俊(1)	菅野 達夫 <sup>A</sup> 、西村 泰介 <sup>A</sup> と1報
3	第1期	鈴木 孝禎(2)	岩田 淳 <sup>A</sup> と1報、東田 裕一 <sup>B</sup> と1報
4	第2期	飯田 哲史(1)	加藤 太陽 <sup>A</sup> と1報
5	第2期	岩田 淳(2)	岩本 和也 <sup>A</sup> と1報

6	第2期	菅野 達夫(1)	佐瀬 英俊 <sup>A</sup> 、西村 泰介 <sup>A</sup> と1報
7	第2期	西村 泰介(1)	佐瀬 英俊 <sup>A</sup> 、菅野 達夫 <sup>A</sup> と1報
8	第2期	長谷 耕二(1)	伊川 友活 <sup>A</sup> と1報
9	第2期	堀 哲也(1)	平谷 伊智朗 <sup>A</sup> と1報
10	第3期	伊川 友活(2)	長谷 耕二 <sup>A</sup> と1報、磯野 協一 <sup>B</sup> と1報
11	第3期	岩本 和也(1)	岩田 淳 <sup>A</sup> と1報
12	第3期	平谷 伊智朗(1)	堀 哲也 <sup>A</sup> と1報

注) 共著論文に対して、各共著者が、Aは成果論文、Bは発展論文と位置付けていることを表す

表 2-5 発展論文における共著関係

No	期生	研究者(報数)	共著の概要
1	第1期	有吉 真理子(2)	堀 哲也 <sup>B,B</sup> と2報
2	第1期	加藤 太陽(1)	飯田 哲史 <sup>B</sup> と1報
3	第1期	金田 篤志(2)	鈴木 孝禎 <sup>B,B</sup> と2報
4	第1期	佐瀬 英俊(1)	伊藤 秀臣 <sup>B</sup> と1報
5	第1期	鈴木 孝禎(2)	金田 篤志 <sup>B,B</sup> と2報
6	第1期	束田 裕一(1)	鈴木 孝禎 <sup>A</sup> と1報
7	第2期	飯田 哲史(1)	加藤 太陽 <sup>B</sup> と1報
8	第2期	磯野 協一(2)	伊川 友活 <sup>A,C</sup> と2報
9	第2期	近藤 豊(1)	鈴木 美穂 <sup>C</sup> と1報
10	第2期	堀 哲也(2)	有吉 真理子 <sup>B,B</sup> と2報
11	第3期	伊藤 秀臣(1)	佐瀬 英俊 <sup>B</sup> と1報
12	第3期	小林 慎(1)	平谷 伊智朗 <sup>B</sup> と1報
13	第3期	林 克彦(1)	増井 修 <sup>C</sup> と1報
14	第3期	平谷 伊智朗(1)	小林 慎 <sup>B</sup> と1報

注) 共著論文に対して、各共著者が、Aは成果論文、Bは発展論文、Cはその他と位置付けていることを表す



図 2-1 さきがけの成果および発展に関する論文数

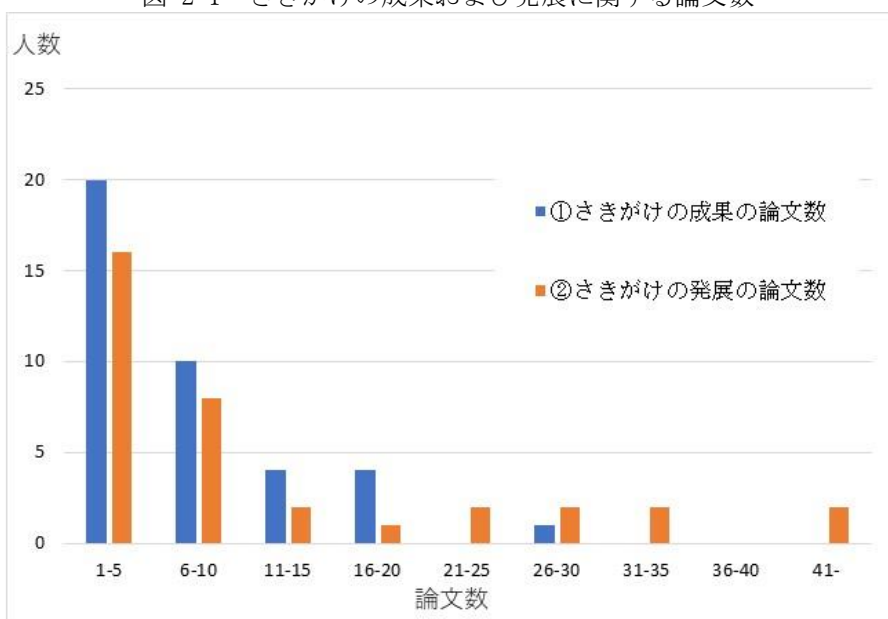


図 2-2 各研究者の論文数分布

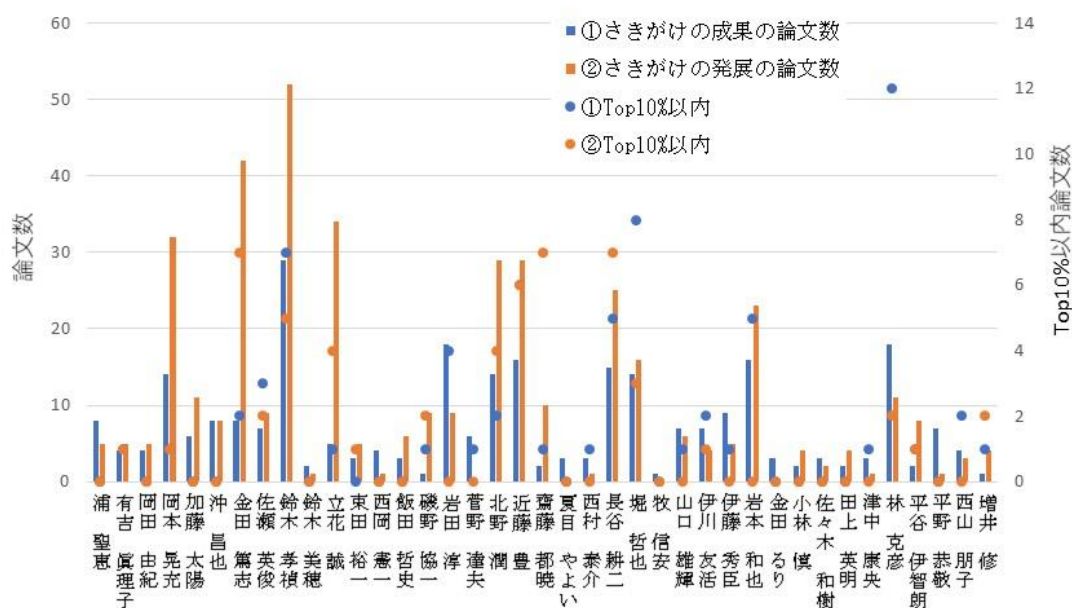


図 2-3 各研究者の成果・発展論文数

### 2.2.3 特許

特許出願件数・登録件数は研究開発が応用に向けて進展していることを表す一つの指標であると考えられるため、研究期間中と研究終了後の状況について調査し、表 2-6 に示した。

研究期間中の研究者の特許出願は国内 18 件、海外 7 件であった。登録件数(期間中に出願した特許のうち、特許登録された件数であり、調査時点までに権利消滅したものも含む)は、国内 11 件、海外 5 件であった。期間中では、鈴木(孝)の特許出願数が国内 8 件、海外 3 件と多く、次いで金田(篤)が国内 2 件、海外 2 件となっている。

研究終了後の特許出願は、国内 23 件、海外 10 件であり、うち国内 7 件、海外 5 件が登録されている。研究終了後では、研究期間中も多かった鈴木(孝)、沖に加え、近藤の特許出願数が多い。海外出願については、近藤が 3 件、岡本、沖と林が、2 件ずつ行っている。

また、本さきがけ研究領域の研究者が発明者として含まれ、企業が出願人となっている特許は、出願 12 件であり、6 件(国内 5 件、海外 1 件)が登録されている。

表 2-6 研究期間中・終了後の特許の出願と成立状況

採択 年度	研究者氏名	研究期間中				研究終了後			
		出願件数		登録件数		出願件数		登録件数	
		国内	海外	国内	海外	国内	海外	国内	海外
2009 年度	浦聖 恵	0	0	0	0	0	0	0	0
	有吉 真理子	0	0	0	0	0	0	0	0
	岡田 由紀	0	0	0	0	0	0	0	0
	岡本 晃充	1	1	1	1	2	2	2	2
	加藤 太陽	1	0	1	0	0	0	0	0
	沖 昌也	3	0	1	0	5	2	0	0
	金田 篤志	2	2	1	1	1	0	1	0
	佐瀬 英俊	0	0	0	0	0	0	0	0
	鈴木 孝禎	8	3	5	2	4	1	1	1
	鈴木 美穂	0	0	0	0	0	0	0	0
	立花 誠	0	0	0	0	0	0	0	0
	束田 裕一	0	0	0	0	1	0	1	0
	西岡 憲一	0	0	0	0	0	0	0	0
2010 年度	飯田 哲史	0	0	0	0	1	0	0	0
	磯野 協一	0	0	0	0	0	0	0	0
	岩田 淳	0	0	0	0	0	0	0	0
	菅野 達夫	0	0	0	0	0	0	0	0
	北野 潤	0	0	0	0	0	0	0	0
	近藤 豊	1	0	1	0	5	3	2	2
	齋藤 都暁	0	0	0	0	0	0	0	0
	夏目 やよい	0	0	0	0	0	0	0	0
	西村 泰介	0	0	0	0	0	0	0	0
	長谷 耕二	0	0	0	0	2	0	0	0
	堀 哲也	0	0	0	0	0	0	0	0
	牧 信安	0	0	0	0	0	0	0	0
山口 雄輝	0	0	0	0	0	0	0	0	
2011 年度	伊川 友活	0	0	0	0	0	0	0	0
	伊藤 秀臣	0	0	0	0	0	0	0	0
	岩本 和也	1	0	0	0	0	0	0	0
	金田 るり	0	0	0	0	0	0	0	0
	小林 慎	0	0	0	0	0	0	0	0



採択 年度	研究者氏名	研究期間中				研究終了後			
		出願件数		登録件数		出願件数		登録件数	
		国内	海外	国内	海外	国内	海外	国内	海外
	佐々木 和樹	0	0	0	0	0	0	0	0
	田上 英明	0	0	0	0	0	0	0	0
	津中 康央	0	0	0	0	0	0	0	0
	林 克彦	1	1	1	1	2	2	0	0
	平谷 伊智朗	0	0	0	0	0	0	0	0
	平野 恭敬	0	0	0	0	0	0	0	0
	西山 朋子	0	0	0	0	0	0	0	0
	増井 修	0	0	0	0	0	0	0	0
	研究領域全体	18	7	11	5	23	10	7	5

- 1) PCT 出願、海外国への個別特許申請のいずれかがあれば、海外としてカウント。
  - 2) 国内特許出願し PCT 出願あるいは直接 PCT 出願された場合は国内出願件数に含めてカウント。
- 2020年10月28日調査

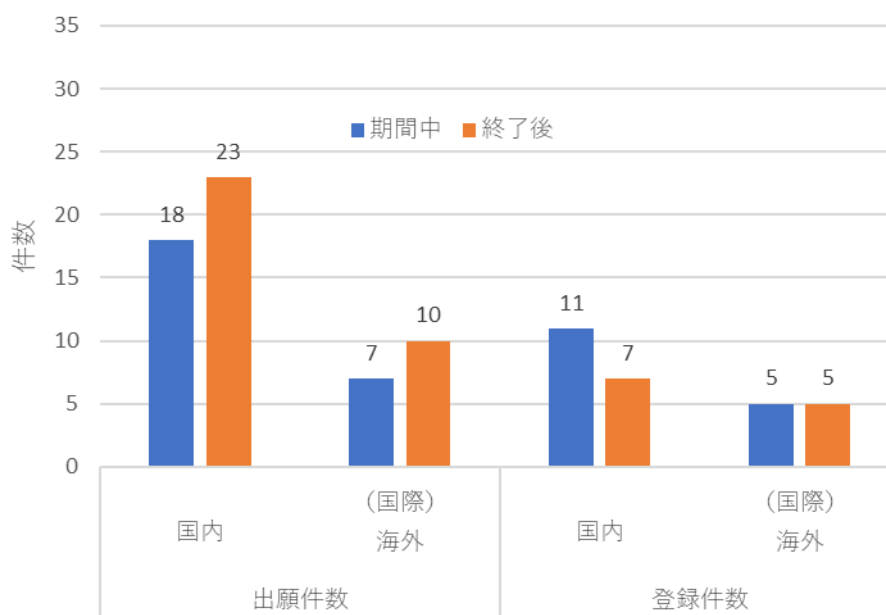


図 2-4 研究期間中・終了後の特許の出願と成立状況

#### 2.2.4 受賞

科学技術の進歩への貢献や研究成果に関する評価を示す指標の一つとして、受賞歴が挙げられる。下表に、研究終了後の研究者の受賞歴を示す。若手研究者に対する著名な賞である、文部科学大臣表彰若手科学者賞を、鈴木(孝)と東田が2011年に、齋藤と西山が2015年に受賞した。また、岡本は2014年に、北野は2015年に、長谷は2016年に、日本

学術振興会賞を受賞した。本研究領域の研究者は、その他、財団などの様々な賞や、学会賞などを受賞している。

表 2-7 研究終了後の受賞リスト

No.	受賞者	賞の名称	授与機関	受賞年
1	岡本 晃充	日本学術振興会賞	日本学術振興会	2014
2	沖 昌也	日本遺伝学会奨励賞	日本遺伝学会	2010
3		日本生化学会北陸支部奨励賞	日本生化学会	2013
4	金田 篤志	田原榮一賞	日本消化器癌発生学会	2019
5	佐瀬 英俊	フードアクション日本アワード 研究開発部門	農林水産省	2015
6	鈴木 孝禎	平成 23 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞	文部科学省	2011
7		平成 24 年度長瀬研究振興賞	公益財団法人 長瀬科学技術振興財団	2012
8		平成 27 年度日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム優秀賞	日本薬学会医薬化学部会	2015
9	東田 裕一	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞	文部科学省	2011
10	飯田 哲史	優秀ポスター賞	日本分子生物学会	2016
11		酵母遺伝学フォーラム会長賞	酵母遺伝学フォーラム	2019
12	岩田 淳	浦上賞	認知予防学会	2018
13	北野 潤	日本学術振興会賞	日本学術振興会	2015
14		木原記念財団学術賞	木原記念財団	2020
15		井上学術賞	井上科学振興財団	2021
16	近藤 豊	JCA-Mauvernay Award	日本癌学会	2014
17		鶴尾賞	日本がん分子標的治療学会	2020
18	齋藤 都暁	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞	文部科学省	2015
19	長谷 耕二	日本学術振興会賞	日本学術振興会	2016
20		ベルツ賞	ベーリンガーインゲルハイム	2016
21		日本食品免疫学会賞	日本食品免疫学会	2019
22		井上学術賞	井上科学振興財団	2020
23	岩本 和也	学術奨励賞	日本神経精神薬理学会	2016
24	津中 康央	優秀ポスター賞	日本分子生物学会	2016
25	林 克彦	平成 30 年度文部科学大臣表彰・科学技術賞	文部科学省	2018
26		読売テクノフォーラム・ゴールドメダル賞	読売新聞	2018
27	平谷 伊智朗	理研栄峰賞受賞	理化学研究所	2019
28	西山 朋子	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞	文部科学省	2015

2020 年 10 月 19 日調査

### 2.2.5 招待講演

研究者の研究成果を、国内外の学会における招待講演として発表した件数が、研究終了後、合計 270 件に上った。特に、金田(篤)が 39 件、沖が 31 件、長谷が 29 件と、多い。

金田(篤)は、ウイルス感染がもたらすエピゲノム異常や、消化管腫瘍サブタイプに関する講演が多い。沖は、単一細胞追跡システムを用いたエピジェネティックな発現制御機構の解明に関する講演が多い。長谷は、腸内細菌による免疫系の制御機構に関する講演が多い。なお、林や鈴木(孝)は、海外でも多くの講演実績がある。

### 2.2.6 報道

研究終了後に報道機関から報じられた件数は、総数が 366 件に上った。研究者別では、林が 135 件で最も多く、研究成果が社会的にも注目されていることを示している。次いで、岩田が 38 件、鈴木(孝)と長谷が 29 件となっている。

### 2.2.7 共同研究や企業との連携

本研究領域では、研究者自身の海外研究留学時代のネットワーク、国際共同研究プログラムへの応募、さきがけの研究成果に関心を有する海外研究者からの共同研究の打診などにより、国際共同研究も活発に行われている。特に活発に行っている例を挙げると、金田(篤)は、アメリカ国立がん研究所(アメリカ)、シンガポール国立大学(シンガポール)等と、鈴木(孝)は、テキサス大学サンアントニオ校ヘルスサイエンスセンター(アメリカ)、ナバーラ大学(スペイン)等と、長谷は、復旦大学(中国)、パスツール研究所(フランス)等と、堀は、エジンバラ大学(イギリス)、分子腫瘍学財団研究所(IFOM、イタリア)、スタンフォード大学(アメリカ)等と、山口は、オックスフォード大学(イギリス)、ストワーズ医学研究所(アメリカ)、ミラノ大学(イタリア)等と、増井は、キュリー研究所(フランス)、欧州分子生物学研究所(ドイツ)、オックスフォード(イギリス)、メルボルン大学(オーストラリア)等と共同研究を行っており、共著論文も多数発表されている。

また、多数の研究者において、製薬企業、医療機関や研究機関等との連携や共同研究を確認できた。小林は国内製薬企業の化合物ライブラリを用いて、iPS リプログラミングを引き起こす候補化合物のスクリーニングを実施した。平谷は、理研 CDB-大塚製薬連携センターCOCC(現・理研 BDR-大塚製薬連携センターROBC)の公募プログラムに採択され、さきがけ研究の延長である複製タイミング制御因子の網羅的探索プロジェクトを進めている。

### 2.2.8 実用化・製品化

本研究領域は、エピジェネティクスに関する基礎研究を対象としており、実用化や製品化の面では主に医薬品や治療法等の開発が見込まれるが、これらの開発には膨大な時間を要するのが一般的である。そのため現段階では開発途上のものが多いものの、いくつか実用化・製品化に向けた取り組みが進められている。

例えば、加藤太陽が開発したヌクレオソーム配置予測ソフトウェア「nuCpos」は、統計解析ソフト R のパッケージとして無料公開されている。鈴木(孝)が開発したヒストン脱メ

チル化酵素 LSD1 阻害剤は、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄繊維症の治療薬として、Imago Biosciences 社(アメリカ)での臨床開発が進められており、既に第 II 相試験で高い治療効果が報告されている。

## 2.2.9 ベンチャー

林は 2020 年 1 月に設立した株式会社ほうじょうにおいて、自身の研究成果を商品化している。

### (1) ほうじょう社設立の状況等について

#### ① 起業の理由・動機・狙い等

さきがけとその発展で開発した、マウス多能性幹細胞から卵子を分化誘導する技術をもとに、さきがけとその発展で開発した、マウス多能性幹細胞から卵子を分化誘導する技術をもとに、稀少霊長類や代表的哺乳類、ヒト多能性幹細胞から生殖細胞、特に卵子を誘導する技術を開発・検証し、絶滅危惧種の保護、再生医療及び不妊治療の実現に貢献することを目標として設立。

#### ② 起業の原資となった技術(登録特許、論文等)

特表 2013-538038 号公報

### (2) 会社の概要

#### ① 基本データ(売上高、資本金(主たる株主と出資額)、従業員数等)

公開情報からは、情報が得られなかった。

#### ② 事業の概要

「絶滅危惧種の保護、再生医療および不妊治療」に関する細胞技術開発、当該細胞の保存および配布。

#### ③ 市場開拓戦略・製品戦略について

公開情報からは、情報が得られなかった。

#### ④ その他

(i) 京都大学・斎藤通紀先生が共同設立者であり、林克彦とともに CTO として関わる。

(ii) 代表取締役は株式会社 iPS ポータル・代表取締役副社長である小林正和氏。

## 2.3 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### 2.3.1 研究領域の展開状況(展開図)

本研究領域では、2009 年度から 2015 年度にかけて合計 40 件の研究課題を採択し、「細胞プログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」という戦略目標の下で研究を遂行した。展開と発展の展開図として図 2-5 に示した。

研究課題は主に「(1) エピジェネティクスの制御機構解明」「(2) エピジェネティクスの個体差・多様性、ならびにエピジェネティクスの異常が関わる疾患解析」「(3) エピジェネティクスに関連する技術開発」の 3 つに分類される。

「(1)エピジェネティクスの制御機構解明」では、さきがけ期間中に開発された組織特異的な解析手法を軸に、エピジェネティクス修飾が記憶保持における核内の記憶タグとして機能することが解明された。さらに長期記憶に関わる神経細胞が同定され、それらが構築するシナプスの生化学的特性の解析手法の開発にも至っている。また腸内細菌の代謝物を介して免疫細胞のエピジェネティクスが制御されていることが解明され、代謝物が免疫機能の維持や胎児のインプリンティング変化に重要であることを発見した。当分類においては、残された課題としてエピジェネティクスの遺伝機構に関する研究が進められるとともに、疾患感受性や環境応答といった応用研究が期待される。

「(2)エピジェネティクスの個体差・多様性、ならびにエピジェネティクスの異常が関わる疾患解析」では、エピゲノムを基にした大腸がんおよび胃がんを中心としたサブタイプの分類研究がさきがけから引き続き行われ、新しい分子サブタイプの発見につながった。さらに、明らかになったサブタイプの環境要因解析から新規の発がん機構が発見された。またエピゲノムの違いが発がん要因の違いに由来することが明らかになりつつあり、がん治療戦略の個別化の必要性の提案につながっている。今後、当分類ではがんに関連するエピゲノム解析が世界中で大規模に行われ、あらゆるがん種に関する層別化がすすめられ医療の個別化が推進される。

「(3)エピジェネティクスに関連する技術開発」では、さきがけ成果を基に、エピジェネティクス新薬候補化合物の創出およびスクリーニングの効率的なシステムが構築され、国内外で多数の創薬研究が推進している。その中でも米国企業との共同開発ではすでに高い治療効果を示す医薬品が創出されている。また、さきがけ期間中に構築した技術の応用により、従来よりも高解像な1細胞ゲノムDNAの複製解析法および3次元構造解析法を開発した。生殖分野では、さきがけで開発された体外培養系を基に、マウスiPS細胞から卵子を作製する体外培養系を開発した。この体外培養系を用いて、卵母細胞が体内で長期間保持される機構や生殖細胞分化過程の雌雄差のエピジェネティック解析、および絶滅危惧種の救済などにつながっている。さらにベンチャー企業が設立され社会実装が期待される。今後は、疾患要因となるエピゲノム変異を改変する技術による新規方法論の創薬技術や、トランスクリプトームやプロテオームといった様々なオミックスデータを統合的に扱い、人工知能技術などを用いて時空間的に解析する手法などの開発が期待される。

戦略目標、達成目標	インプット	アクティビティ/アウトプット	アウトカム (short/mid-term)		アウトカム (long-term) /インパクト																									
			研究期間中の成果	研究終了後から現在までの成果	今後想定される波及効果																									
<p>戦略目標： 細胞リプログラミングに 立脚した幹細胞作製・ 制御による革新的医療 基盤技術の創出</p> <p>①動植物を問わずさまざまなモデル生物を用いてエピジェネティクスの制御機構をいろいろな角度から追求し、明らかにする</p> <p>②エピジェネティクスの個体差・多様性を探るとともに、エピジェネティクスの異常にもとづく疾患の解析を行う</p> <p>③エピジェネティクスの解析や制御に資する技術の開発を行う</p>	<p>研究総括： 向井 常博</p> <p>研究者</p> <p>1期：浦 聖恵 1期：有吉 眞理子 1期：岡田 由紀 1期：岡本 晃充 1期：加藤 太陽 1期：沖 昌也 1期：金田 篤志 1期：佐瀬 英俊 1期：鈴木 孝禎 1期：鈴木 美穂 1期：立花 誠 1期：東田 裕一 1期：西岡 憲一 2期：飯田 哲史 2期：磯野 協一 2期：岩田 淳 2期：菅野 達夫 2期：北野 潤 2期：近藤 豊 2期：齋藤 都暁 2期：夏目 やよい 2期：西村 泰介 2期：長谷 耕二 2期：堀 哲也 2期：牧 信安 2期：山口 雄輝 3期：伊川 友活 3期：伊藤 秀臣 3期：岩本 和也 3期：金田 るり 3期：小林 慎 3期：佐々木 和樹 3期：田上 英明 3期：津中 康央 3期：林 克彦 3期：平谷 伊智朗 3期：平野 恭敬 3期：西山 朋子 3期：藤木 亮次 3期：増井 修</p> <p>40名</p>	<p>研究成果</p> <p>論文</p> <table border="1"> <tr> <td>①さきがけ研究成果の論文数</td> <td>②さきがけ研究成果の継続発展の論文数</td> </tr> <tr> <td>275 (65)</td> <td>413 (56)</td> </tr> </table> <p>( )の値はTop10%以内論文数</p> <p>特許申請・登録</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>期間中</th> <th>終了後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出願</td> <td>18</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>国内</td> <td>7</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>国際</td> <td>11</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>登録</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>国内</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>国際</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>研究終了後から現在までの副次的成果物</p> <p>ソフトウェア ・Rパッケージ：nuCpos（加藤）</p> <p>研究終了後から現在までのアウトリーチ活動</p> <p>・新聞、雑誌、WEBメディアの記事、テレビ報道等での情報発信（林、岩田、鈴木孝禎、長谷、岡本、沖、近藤など多数） ・国内外の学会、大学、民間企業、市民公開講座等での講演（金田、沖、長谷、立花、林など多数）</p>	①さきがけ研究成果の論文数	②さきがけ研究成果の継続発展の論文数	275 (65)	413 (56)		期間中	終了後	出願	18	23	国内	7	10	国際	11	7	登録	5	5	国内			国際			<p>研究期間中の成果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エピジェネティクスは記憶保持に重要な記憶タグであるという新しい概念を提唱（平野）</li> <li>・腸免疫のエピゲノム研究で、環境因子によるエピゲノム修飾に関し新たな潮流を形成（長谷）</li> <li>・シロイヌナズナを用い、ヘテロクロマチン領域の形成や消失に関わる制御機構を解明（佐瀬）</li> <li>・免疫細胞の運命決定、分化維持に幹細胞制御因子ポリコムが必須であると解明（伊川）</li> <li>・ネオセントロメアを誘導する染色体工学技術を世界にさきがけ開発することに成功（堀）</li> <li>・コヒーシンの一分子観察系を確立し、運動性や他因子との相互作用の観察に成功（西山）</li> <li>・精子幹細胞と成熟精子におけるヒストン修飾と機能の関連性について新知見を創出（岡田）</li> <li>・構造生物学的観点から、クロマチンリモデリング機構の構造基盤の一端を解明（津中）</li> </ul> <p>・網羅的エピゲノム解析により、細胞老化の破綻による発がん機構を解明（金田篤志）</p> <p>・膠芽腫から樹立した幹細胞を用い、分化・脱分化へのポリコム複合体の関与、細胞増殖への lnc RNA関与を解明（近藤）</p> <p>・気分障害患者や統合失調症患者の神経細胞で起こっている、エピジェネティクスな変化を解明（岩本）</p> <p>・多能性幹細胞から始原生殖細胞を誘導し、受精可能な卵子への分化に成功（林）</p> <p>・エピジェネティック創薬標的の阻害薬探索に取り組み、新たな化合物を創出（鈴木孝禎）</p> <p>・抗がん剤開発の新規標的分子探索プローブおよび細胞のエピジェネティック状態のライブイメージング系を開発（佐々木）</p>	<p>研究終了後から現在までの成果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・学習中の神経マッピング法を確立し、記憶の神経ネットワークの包括的理解に寄与（平野）</li> <li>・腸内細菌による宿主エピゲノム変化の解析から、胎児エピゲノムへの影響、慢性疾患発症機構、腸管免疫形成への影響などを解明（長谷）</li> <li>・遺伝子制御による多能性造血前駆細胞の無限増殖に成功し、白血球運命決定を制御する転写ネットワークを解明（伊川）</li> <li>・セントロメアクロマチンの構築や維持・継承の分子機構を解明し、染色体分配の理解に寄与（堀）</li> <li>・性決定のエピゲノム制御機構解明や真の性決定因子SRX-Tの発見など、ほ乳類の性決定機構の全容解明に貢献（立花）</li> <li>・エピゲノム異常による胃がん発症機構の解明、様々ながん種でのエピゲノムに基づくサブタイプ分類など、がんエピゲノム分野を世界的に推進（金田篤志）</li> <li>・脳腫瘍のエピゲノム解析から、がん細胞増殖機構を解明しその抑制に成功、核酸医薬搭載ナノマシンの開発など、難治がんの治療法開発に寄与（近藤）</li> <li>・アルツハイマー病患者の網羅的メチル化解析などから、神経細胞機能低下の要因を解明（岩田）</li> <li>・始原生殖細胞から卵子までの全過程を試験管内で再現する体外培養系を確立し、社会実装に向けたベンチャーを設立（林）</li> <li>・開発した阻害剤スクリーニングを効率化し、基礎研究者の機能解析に貢献。実験試薬、治療薬の実用化に向けた取り組みも多数展開（鈴木孝禎）</li> <li>・複製過程の単一細胞解析法を開発し、ゲノム3次元構造をより高解像にとらえることに成功（平谷）</li> <li>・人工核酸プローブによるメチル化DNAオートコレクターを開発し、診断技術等への応用を展開（岡本）</li> </ul>	<p>今後想定される波及効果</p> <p>解析基盤技術や、病態・発症機構とエピジェネティクスの関連性に関する知見が多数創出され、領域内外や民間との共同研究による創薬や治療法開発に寄与 今後、エピゲノム創薬や、数理分野と融合した統合オミックス解析の発展による革新的医療創出への貢献が期待される</p> <p>・各種疾患の発症機構の理解、それを基にした治療法・医薬品の開発推進 ・またエピジェネティクス因子を標的とした予防医療の発展</p> <p>・疾患におけるエピゲノム異常および発症要因の多様性理解、それに基づく個別化医療の発展</p> <p>・生命科学全般の分子基盤解明研究の推進および加速化への寄与 ・再生医療等医薬品、再生医療技術、解析機器などの開発と早期社会実装</p>
①さきがけ研究成果の論文数	②さきがけ研究成果の継続発展の論文数																													
275 (65)	413 (56)																													
	期間中	終了後																												
出願	18	23																												
国内	7	10																												
国際	11	7																												
登録	5	5																												
国内																														
国際																														
			<p>展開</p> <p>・JSPS新学術領域「配偶子インテグリティ」（林）に展開</p> <p>・鈴木は阻害剤の開発で制御機構解明を支援する共同研究を領域内で数多く実施（金田、長谷など多数）</p> <p>・塩野義製薬、富士フィルム、米Imago Bioscience社等、国内外の多数の民間企業と創薬共同研究を実施（鈴木、平野）</p> <p>・iPSポータル株式会社・京都大学とベンチャー設立（林）</p> <p>受賞/人材育成・成長、</p> <p>・ベルツ賞（長谷）、木原記念財団学術賞（北野）、井上学術賞（長谷、北野）、JCA-Mauvernay Award（近藤）など計16人</p> <p>・米サイエンス誌「ブレークスルー・オブ・ザ・イヤー 2016」選出（林）</p> <p>・教授・教授相当へのキャリアアップ、計16人</p>																											

図 2-5 さきがけ研究領域の展開図

### 2.3.2 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本節では、本研究領域において、科学技術への進歩に貢献した事例を示す。

エピジェネティクスの基本原理に迫る新発見や解明を10例報告する。

- 加藤：分裂酵母でRNAi依存的ヘテロクロマチン構築におけるエピジェネティック制御因子の機能を解明した。
- 西村：植物の遺伝子サイレンシングにおけるSUMO化/脱SUMO化機構の関与を解明した。
- 堀：ChIPシーケンス法によりセントロメア形成に重要なヒストン修飾を発見した。
- 山口：新生RNA分子の処理経路選択における転写伸長因子NELFの関与を発見した。
- 小林：X染色体の不活性化に重要なFtx long non-coding RNAを同定した。
- 津中：クロマチンリモデリング因子FACT-ヒストン複合体のX線結晶構造を解明した。
- 立花：ヒストン脱メチル化酵素Jmjd1aによるエピゲノム制御がマウスの雄化を誘導すること、マウス性決定遺伝子Sryの新規転写産物SRY-Tが真の性決定因子であることなどを発見した。
- 東田：メチル化DNA酸化酵素TET3が受精卵の雄性DNA脱メチル化の責任分子であり、胚発生に必須の事象ではないことを発見した。
- 齋藤：ショウジョウバエ細胞を用いて、レトロトランスポゾン抑制因子Piwiの新規相互作用因子DmGTSF1およびリンカーヒストンH1を同定し、その重要性を解明した。
- 西山：コヒーシン複合体挙動の一分子観察に成功するとともに、ショウジョウバエ細胞を用いて、染色体接着の確立と保護を担う因子Dmtを無脊椎動物で初めて発見した。

各種疾患の病態・発症機構の解明を5例報告する。

- 長谷：ヒト慢性炎症疾患患者で腸内細菌代謝産物の酪酸が不足していることを発見した。
- 岩本：統合失調症患者および双極性障害患者におけるセロトニントランスポーター遺伝子の高メチル化異常を明らかにし、扁桃体体積との相関を解明した。
- 金田(る)：慢性心不全の病態に関わる酸化ストレスが細胞に及ぼす影響、慢性腎臓病と心血管障害の関係性などを解析した。
- 浦：ウォルフ・ヒルシュホーン症候群における難聴が、蝸牛内での有毛細胞の分化異常によることを解明した。
- 岩田：アルツハイマー病患者の網羅的DNAメチル化解析などから、神経細胞機能低下がDNA修復タンパク質BRCA1の機能低下により生じることを解明した。

本研究領域では、領域内外の基礎研究を推進する多数の新技术が開発された。実際に開発された技術について7例報告する。

- 伊川：造血幹細胞に転写因子E2Aの阻害タンパク質を導入し人工白血球幹細胞の増殖に成功した。
- 佐々木(和)：ヒストンメチル化・アセチル化動態の経時的観察を可能にする蛍光プローブを開発した。
- 増井：新規BglIアプタマーシステムで、超解像顕微鏡による生細胞内のXistRNA分子の可視化に成功した。
- 沖：単一細胞エピジェネティック発現変化の追跡システムにおけるデータ解析を自動化し、網羅的スクリーニングを可能にした。
- 伊藤：シロイヌナズナで高温ストレス活性型トランスポゾンの人工転移誘導に成功した。
- 田上：二重標識技術を用いたアフィニティ精製による可溶性ヒストン複合体の精製法を確立した。
- 岡本：人工核酸プローブを用いて血中からメチル化DNAを回収する技術を確立し、民間企業との共同研究でメチル化DNAオートコレクターを開発した。さらに、生化学的手法に基づいたDNA脱メチル化指標の簡便な検出技術の確立に成功した。

バイオインフォマティクス分野への貢献を果たした例について2件報告する。

- 加藤：ケミカルマップに基づいてヌクレオソーム配置を予測するソフトウェアを開発し、R言語で利用可能なパッケージとして公開した。
- 夏目：トキシコゲノミクスにおいて、遺伝子データ、病理データ、生理学データをWebブラウザ上で閲覧・解析できるシステムToxygatesを開発した。

エピジェネティクス分野以外への展開として特筆すべき3例を報告する。

- 北野：トゲウオの淡水域進出に必須な遺伝子Fads2を同定し、全ゲノム比較解析から日本列島で生じたトゲウオの種分化における遺伝子流動の存在を発見するなど進化生物学に貢献した。
- 長谷：絶食により腸管免疫が停止し免疫記憶細胞が消失することを発見した。
- 平野：空腹状態で記憶形成が増強されることを発見した。

なお、本領域の共同研究実施状況としては、特に国際共同研究が多数展開された。主要6名に関する実施例を報告する（(詳細は2.2.7)）。金田(篤)は、EBウイルス胃癌に関して1大学・1研究機関と、鈴木(孝)は、がん治療や抗うつ薬としての阻害剤創製に関して2大学と、長谷は、腸管免疫の形成や応答などに関して1大学・1研究機関と、堀は、セントロメアの機能やヒストン修飾などに関して2大学・1研究機関と、山口は、転写終結・RNAプロセッシングに関して1大学・1研究機関と、増井は、X染色体不活性化におけるポリコーン群因子の役割に関して2大学・2研究機関と、国際共同研究を行った。



### 2.3.3 研究成果の社会・経済への貢献

本研究領域が対象とする研究分野では疾患とエピジェネティクスの関連性が明らかになりつつあり、今回のさきがけ期間中の研究からも医療への応用が期待される成果が得られた。また数は少ないものの、農業や漁業などの産業への応用につながる成果も得られた。

医療への応用につながる成果について8例報告する。

- 金田(篤)：多様ながん種の層別化から治療応答マーカーや予後マーカーを樹立し、がん治療戦略の個別化に貢献した。
- 鈴木(孝)：酵素と阻害剤の立体構造に着目し、抗がん剤をがん細胞だけに送り届けるドラッグデリバリーシステムを構築した。
- 近藤：核酸医薬を安定的かつ腫瘍選択的に送達可能なドラッグデリバリーシステムを開発した。さらに、難治性の神経膠腫モデルマウスを用いて、ヒストンメチル化酵素 EZH2 の阻害剤が治療に有効である可能性を見出した。
- 岡田：環状ペプチドライブラリのスクリーニングにより、骨髄細胞のがん化に関与するヒストンメチル化酵素 DOTL1 に対して培養細胞で阻害効果を示すペプチドを同定し、白血病治療薬開発への応用が期待される。
- 沖：ヒストンアセチル化酵素の阻害剤の、ラット水晶体における白内障進行抑制効果を発見し、製薬企業との共同研究で実用化を目指している。
- 佐々木(和)：ヒストンアセチル化を検出する蛍光プローブを用いて、生細胞内での阻害剤効果の評価系を構築した。
- 岡本：メチル化 DNA オートコレクターや、DNA 脱メチル化検出技術を用いて、血液検査などからがん種やその進行度、生活習慣病などを診断する新規技術の開発を目指している。
- 伊川：人工白血球幹細胞の開発に成功し、再生医療や免疫細胞療法への応用が期待される。

産業への応用が期待される成果を3例報告する。

- 北野：トゲウオの淡水域進出の鍵遺伝子として *Fads2* を同定し、環境適応能力を遺伝子解析により推測できることを示した。これは、外来種の侵入リスク評価や養殖における環境改善などにつながることを期待される。
- 伊藤：高温ストレス活性型トランスポゾン的人工転移誘導でストレス耐性植物の作出に成功し、育種分野への活用が期待される。
- 西村：植物において表現型の変化を伴う DNA メチル化変異が生じている遺伝子を同定する連鎖解析手法を確立し、遺伝子改変によらない新規育種技術の開発につながることを期待される。

具体的な実用化への取り組みについて2例報告する。

- 鈴木(孝)：米国製薬企業との共同研究で、開発した阻害剤の臨床開発を進めている(詳細は2.2.8)。

- 林：2020年1月に株式会社ほうじょうを設立し、生殖細胞作製技術の社会実装を目指している(詳細は2.2.9)。

#### 2.3.4 その他の特記すべき事項

キャリア形成面においては、さがけ研究終了後に教授・教授相当になった研究者が16名おり、本研究領域の日本の中心的な研究者を輩出している。例えば林はさがけ後の研究に対し、サイエンス誌が選ぶ2016年の科学10大ニュースに選出されたことで世界の中心的な研究者となり、現在は新学術領域「配偶子インテグリティ」の領域代表者を務めている。

### 第 3 章 各研究課題の主な研究成果

#### 3.1 2009 年度採択研究課題

##### 3.1.1 ヒストン H3K36 メチル化酵素 WHSC1 による核構造体を介した新規転写制御機構の解明 (浦聖恵)

### ヒストン H3K36 メチル化酵素 WHSC1 による核構造体を介した新規転写制御機構の解明

浦 聖恵(千葉大学大学院理学研究院 教授)

研究期間 2009 年 10 月～2015 年 3 月

展開している事業:

科研費(新学術)2 件、武田科学振興財団

**さきがけの成果:** H3K36 メチル化酵素 WHSC1(別名 NSD2)欠損マウスにおける細胞分化異常から、Whsc1 を介した DNA 損傷応答における新規の転写制御仮説を提唱した。また、B 細胞において、転写が活性化された V(D)J 遺伝子再構成領域におけるプログラムされた DNA 切断の修復に、Whsc1 が関わっている可能性を発見した。



#### 発展:

##### 1. B 細胞分化におけるヒストン H3K36 メチル化酵素 WHSC1 の機能解析(科研費新学術)<sup>1)</sup>

マウス造血幹細胞の体外 B 細胞分化系を利用した解析から、Whsc1 変異が V(D)J 組み換えの正常な進行に影響を及ぼすことを発見した。さらに、異常が生じた B 細胞前駆細胞を培養し、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子発現解析およびクロマチン免疫沈降解析を実施した結果、Whsc1 の変異は B 細胞分化関連遺伝子の発現に影響を及ぼさないこと、Whsc1 は特に転写活性の高いクロマチン領域に多く分布していることを発見した。以上は、転写活性領域に集積する Whsc1 が転写以外の DNA 代謝反応へ関与する可能性を示唆している。特に、Whsc1 欠損マウスにおいて V(D)J 遺伝子組み換え異常が見られることから、Whsc1 の DNA 二本鎖切断修復応答への関与を示唆している。以上により、二本鎖切断損傷の蓄積により、B 細胞分化異常が生じている可能性を提唱した。

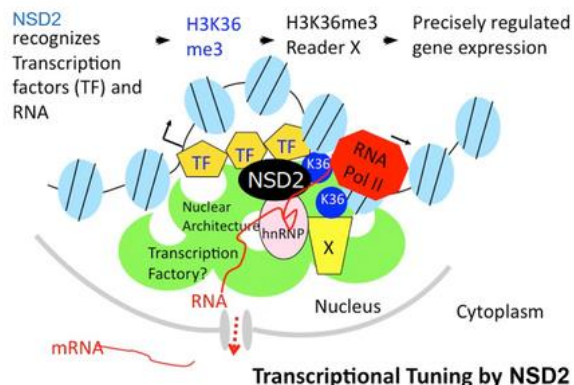


図 1. WHSC1 (NSD2)タンパク質による H3K36 修飾のモデル図<sup>1-3)</sup>

この研究成果は、発育不良や精神遅滞を引き起こす Wolf-Hirschhorn Syndrome の主要な原因遺伝子である Whsc1 の

分子機能を解析し、その詳細の解明を通じて、疾患の理解を深めた(図 1)。今後、Wolf-Hirschhorn Syndrome の予後や治療法の開発につながる事が期待される。なお、Whsc1 を介したゲノム機能制御は、B 細胞分化以外にも様々な代謝活動で働いていることが示唆されており、その制御機構の全容の解明を目指した研究を継続して実施している。

##### 2. Wolf-Hirschhorn syndrome における難聴の原因究明<sup>2)</sup>

Whsc1 欠損マウス(図 2)の胎仔の耳の、組織学的な形態観察、および免疫組織化学解析による遺伝子発現解析から、蝸牛内での有毛細胞および有毛細胞から生じる不動線毛の構成に異常が生じていることを発見した。その結果、Whsc1 が原因遺伝子の一つである Wolf-Hirschhorn Syndrome における難聴が、有毛細胞の分化異常によって引き起こされることを解明した。本成果は、Whsc1 が関与するエピジェネティック修飾と病態の関連性に示唆を与えるものであり、将来的にそれら修飾を標的とした Wolf-Hirschhorn Syndrome 治療薬の開発につながる事が期待される。

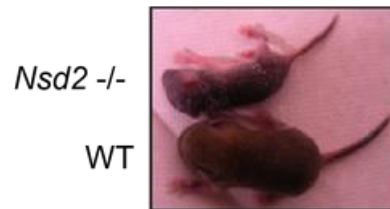


図 2. WHSC1 (NSD2) 欠損マウス<sup>2-2)</sup>

<sup>1)</sup> Cell Rep. 19: 1586-1601, 2017, <sup>2)</sup> KAKEN「ヒストン H3K36 メチル化酵素に着目した転写解剖」、<sup>3)</sup> 研究室 HP

<sup>2)</sup> Disease Models & Mechanisms 6: 1027-1035, 2015, <sup>2)</sup> 研究室 HP

**DNA メチル化・脱メチル化によるエピジェネティック制御の分子基盤**

有吉 真理子(大阪大学大学院生命機能研究科 特任助教)

研究期間 2009 年 10 月～2013 年 3 月

**さがげの成果:** X 線結晶構造解析と生化学的相互作用解析から、DNA 維持メチル化因子 UHRF1 がヒストン上の 2 つのエピジェネティックマークを認識し、それに DNA 結合ドメインが必須であることを解明した。また脱メチル化に関わると考えられる MBD4 の DNA 結合ドメインが柔軟な構造を持ち、寛容な基質認識能を有することを解明した。



**発展:**

**1. セントロメアにおけるクロマチン構造制御の分子基盤<sup>1</sup>**

Mis18 $\alpha$ , Mis18 $\beta$  および M18BP1 の3つのタンパク質からなり、CENP-A のセントロメア領域への取り込みを制御するヒト由来 Mis18 タンパク質複合体の安定なコア領域の立体構造を、X 線結晶構造解析により同定した。また、ニワトリ培養細胞を用いて、セントロメア領域との結合に働く M18BP1 タンパク質と試験管内再構成 CENP-A の相互作用を解析したところ、M18BP1 は CENP-C と共通のモチーフを利用して CENP-A と結合することを解明した(図 1)。

**2. 紡錘体微小管と染色体を連結する分子構造基盤の解明<sup>2</sup>**

紡錘体結合タンパク質 Ndc80 との結合ドメインを欠損させた変異 CENP-C タンパク質をニワトリ培養細胞中で発現させたところ、正常なキネトコア構造が形成されることを発見した。また、正常なキネトコア構造の形成には CENP-T が必須であることを解明した。さらに、蛍光偏光解消法を用いた解析から、通常時 Ndc80 は CENP-C に結合しやすいが、CENP-T がリン酸化されると CENP-T に結合しやすくなることを発見した。また、CENP-C の二量体形成領域の解析から、CENP-C が高次の自己会合状態を取りうることを発見した。これらの発見は、正常な染色体分配に重要なキネトコア構造の形成に必須である Ndc80 タンパク質が CENP-C によって誘導されるという定説を覆す成果である。発展 1 と共に、今後、がんやダウン症といった染色体伝達異常が原因となる疾患の発症機構解明、およびキネトコアが存在するセントロメア上のタンパク質を標的とした新規抗がん剤の開発につながる事が期待される。

**3. リン脂質リモデリング酵素 LPCAT1 の構造機能解析<sup>3</sup>**

リン脂質リモデリングに関わるアシル転移酵素の一つであるリゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 LPCAT1 のカルシウム結合モチーフ EF-hand 領域の立体構造を、X 線結晶構造解析により解明した。さらに、カルシウム存在下での結晶構造解析、および基質となる脂質への結合の検証から、LPCAT1 EF-hand モチーフのみではカルシウム結合による大きな構造変化はなく、基質への結合において顕著なカルシウムイオン依存性はない可能性を発見した。これらの研究成果により、生体膜を構成するリン脂質のホメオスタシス制御機構である脂肪酸鎖リモデリング経路の分子機構解明に重要なリモデリング関連酵素の立体構造情報と、その機能への影響に関する新規知見を提供した。今後、LPCAT1 全長の立体構造解析と、EF-hand 周辺の触媒ドメインの機能解析からリモデリング経路の分子機構の全容解明が期待される。

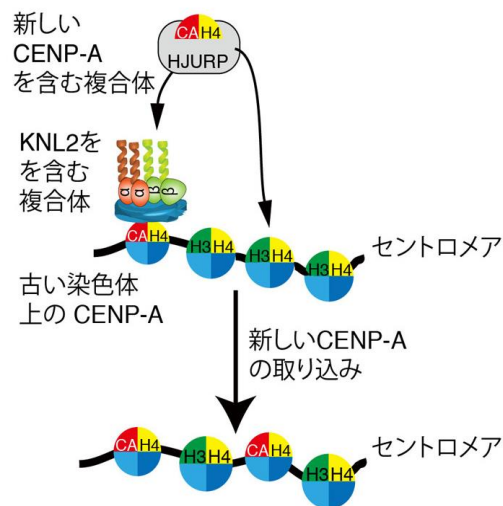


図 1. 新しい CENP-A がセントロメアに取り込まれる仕組みについての模式図<sup>1-3)</sup>

<sup>1</sup> 1) KAKEN「セントロメアにおけるクロマチン構造制御の分子基盤」、2) Dev. Cell.42,2,181-189, 2017、3) 大阪大学大学院生命機能研究科研究成果(2017 年 7 月)

<sup>2</sup> 1) KAKEN「紡錘体微小管と染色体を連結する分子構造基盤の解明」、2) Nat. Cell. Biol. 20, 1378-1388, 2018、3) 大阪大学大学院生命機能研究科研究成果(2018 年 11 月)

<sup>3</sup> 1) 科研費「リン脂質リモデリング酵素 LPCAT1 の構造機能解析」研究成果報告書

### 3.1.3 精子細胞の分化・成熟過程におけるヒストン修飾の重要性の解明 (岡田 由紀)

#### 精子細胞の分化・成熟過程におけるヒストン修飾の重要性の解明

展開している事業:

岡田 由紀(東京大学定量生命科学研究所 教授)

科研費(若手(A))、科研費(基盤(B))

研究期間 2009 年 10 月～2015 年 6 月

**さきがけの成果:** H3K79 メチル化酵素 DOT1L の欠損マウスが精子幹細胞異常による不妊になることを見出した。また LC-MS 解析により成熟精子における残存ヒストンを 14 種同定し、そのうちヒストンバリエント H3.3 がグローバル、H2A.Z が遺伝子特異的な転写活性化に寄与している可能性を見出した。



#### 発展:

##### 1. ヒストンメチル化酵素結合阻害剤の開発と白血病治療への応用<sup>1</sup>

MLL 融合タンパク質が原因となる骨髄細胞のがん化に必須である H3K79 メチル化酵素 DOT1L の阻害剤となるペプチドを、東京大学・菅裕明研究室で開発された Random Peptide Integrated Discovery (RaPID) システムと呼ばれる環状ペプチドライブラリスクリーニングの系を用いて探索し、分子量 2000 前後の中分子ペプチドである 7 種類の候補を同定した。このうち 1 種について、培養細胞を用いたヒストンメチル化アッセイによってその阻害効果が認められた。中分子の DOT1L 阻害剤はこれまでに報告がなく、本成果が世界初となる。今後は、より効果の高い改変体の取得と生体への応用が期待される。

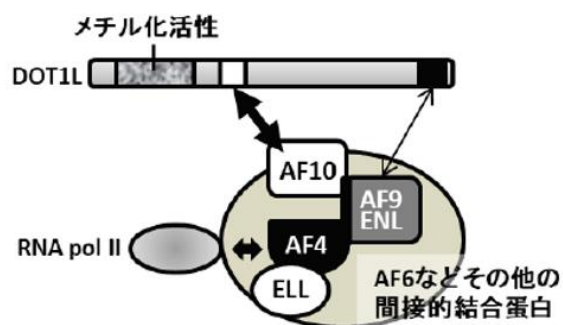


図 1. DOT1L と MLL 融合タンパク質との結合様

##### 2. 細胞の全能性獲得に関連するクロマチン構造の定性的解析<sup>2</sup>

受精前後のトランスクリプトームデータから、この間で継続して発現し受精卵の全能性獲得に寄与すると考えられる候補因子を 12 個同定した。これら候補因子を受精卵で過剰発現させたところ、10 個について核局在が確認された。さらに受精卵におけるノックダウン、ノックアウト解析によって、2 個の遺伝子について胚発生の遅延がみられ、そのうち 1 個は核アクチンへの局在が確認された。本成果で同定された遺伝子は機能が未知であり、世界初の発見となることが示唆される。また核アクチンは全能性獲得に関与することが報告されており、全能性獲得の全容解明に寄与することが期待される。

<sup>1</sup> 1) 科研費「ヒストンメチル化酵素結合阻害剤の開発と白血病治療への応用」研究成果報告書

<sup>2</sup> 1) 科研費「細胞の全能性獲得に関連するクロマチン構造の定性的解析」実施状況報告書

### 3.1.4 化学基盤高性能DNAメチル化可視化系の確立 (岡本晃充)

#### 化学基盤高性能DNAメチル化可視化系の確立

岡本 晃充(東京大学先端科学研究技術研究センター 教授)

研究期間 2009年10月~2011年3月

展開している事業:

内閣府(NEXT)、科研費(新学術)、AMED(先端計測分析技術・機器開発プログラム)等

**さきがけの成果:** エピジェネティクスの異常に基づく疾患の解析を効率的・定量的に行うため、DNAメチル化のイメージング解析に資する技術開発を目指し、2つのDNAメチル化検出プローブを両輪とし、蛍光発光を主たる信号要素とした新規DNAメチル化可視化法を開拓した。また、5-ヒドロキシメチルシトシンの化学的検出法も新たに構築した。



#### 発展:

##### 1. エピトランススクリプトーム解析法の開発<sup>1</sup>

5-メチルシチジンと、5-メチルウリジンは、極めて一般的な転写後修飾であり、様々なRNAに見られる。これらの核酸は、四酸化オスmiumにより炭素二重結合で酸化を受け、オスmium-ビピリジン複合体を形成するが、この複合体は質量分析法を通じて検出することが可能である。そこで、オスmium-ビピリジン複合体を利用したタグを用いて、RNAのメチル化やキューオシンなどの特殊塩基を検出する化学的方法を開発した。RNAの転写後修飾の機能解析に寄与することが期待される。

##### 2. メチル化DNAオートコレクターの開発<sup>2</sup>

配列特異的メチル化検出用人工核酸「ICONプローブ」を固定したビーズを開発し、血中から人工核酸の配列と相補的なメチル化DNAだけを回収する方法を確立した。さらに、この人工核酸を用いたメチル化DNAの自動回収装置を開発した(図1)。これは、微量サンプルから選択的にメチル化DNAを回収できる画期的装置で、血液検査によってがん種やその進行度を知る新しい液体生検法としての活用が期待される。現在、同装置の実用化に向けて、企業と共同研究を実施している。



図1. 開発したメチル化DNAオートコレクター<sup>2-1)</sup>

##### 3. ヒストンタンパク質の化学的全合成<sup>3</sup>

ヌクレオソームを構成するコアヒストンであるH2Aを、複数のペプチド断片を順に反応させて合成することに成功。さらに57番目のチロシンがリン酸化された翻訳後修飾入りH2Aの合成に成功し、この修飾がH2A-H2Bダイマーの安定性を変化させることを明らかにした。またH2Aの合成をワンポットで進行させる方法を開発し、従来よりも合成時間や合成収率の点で高効率を実現した。本成果により、標的とする翻訳後修飾を部位特異的に挿入したヒストンの効率的作製が可能となり、ヒストン修飾の機能と生命現象の関連についての解明につながることを期待される。

##### 4. DNA脱メチル化の指標の検出<sup>4</sup>

過酸化タングステン酸塩を用いる方法と、銅イオンとニトロキシラジカル(TEMPO)を用いる方法のそれぞれによるヒドロキシメチルシトシン(hmC)の酸化とDNAシーケンス解析を組み合わせることで、ゲノム中のDNA脱メチル化指標であるhmCの塩基レベルでの簡便な解析に成功した。これらを補完的に活用し、CpGアイランドよりもその周縁部の方が、hmCが生じやすいことを明らかにした。本成果は、微量核酸を対象にした新しい核酸メチル化検出法の開発に寄与するもので、核酸のメチル化との関連の強い生活習慣病の診断などにつながることを期待される。

<sup>1</sup> 1) ChemBioChem. 19: 1653-1656, 2018、2) 研究室HP

<sup>2</sup> 1) 東京大学プレスリリース(2020年3月19日)

<sup>3</sup> 1) Chem. Commun. 52: 4999-5002, 2016、2) Biochemistry 56: 4767-4772, 2017、3) Angew. Chem. Int. Ed. 57: 16533-16537, 2018、4) 科研費「生活習慣病に強相関する核酸メチル化の超高感度検出科学技術開発」研究成果報告書

<sup>4</sup> 1) J. Am. Chem. Soc. 138 (43): 14178-14181, 2016、2) Chem. Commun. 53: 5756-5759, 2017、3) 科研費「生活習慣病に強相関する核酸メチル化の超高感度検出科学技術開発」研究成果報告書

ヘテロクロマチン確立メカニズムの解明

加藤 太陽(島根大学医学部 助教)

研究期間 2009 年 10 月～2013 年 3 月

展開している事業:

科研費(新学術)

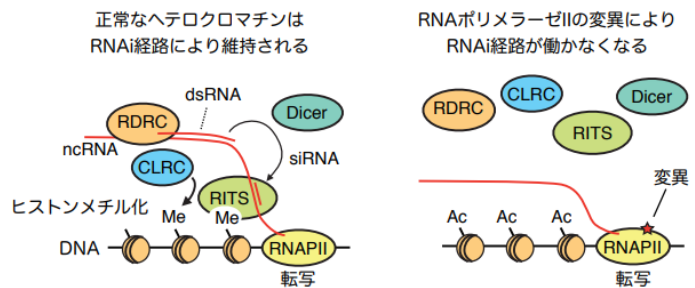
**さがげの成果:** 分裂酵母を用いたスクリーニングにより、ヘテロクロマチン構築に関わる新規因子として、ヒストンシャペロンである Spt6、RNA ポリメラーゼ II の転写メディエーター複合体のサブユニットである Med8 と Med31 を単離した。またスクリーニングの過程で発見された突然変異株の逆遺伝学的解析から、転写因子 Atf1 と Pcr1 がマルトース分解酵素 Agl1 の発現を誘導することを発見し、これらの因子の役割を解明した。(一部論文は終了後に公開<sup>1-1), 2)</sup>)



発展:

1. 分裂酵母ヘテロクロマチン構築メカニズムの解明<sup>2</sup>

以下に示す 4 つの因子などの役割を明らかにした。①RNAi 依存的なヘテロクロマチン構築(図 1)における熱ショックシャペロン Hsp90 と Mas5、②異所的ヘテロクロマチン構築における脱メチル化因子 Epe1、③ヘテロクロマチン構築における RNA ポリメラーゼ II の 7 番目のセリン、④遺伝子サイレンシングにおけるヒストン H3 の K36 メチル化。



RNAポリメラーゼIIはヘテロクロマチン形成に必要である  
図 1. ヘテロクロマチン形成に寄与する RNA 干渉<sup>2-6)</sup>

これらの研究結果から、RNAi 依存的ヘテロクロマチン構築においては、上記の多様な因子が重層的に機能することを発見した。これらの研究成果により、ヘテロクロマチンの維持と多様化のバランスを保つ機構の解明に重要な知見を提供している。現在、本研究内容について、北海道大学<sup>2-1), 2), 3), 4)</sup>、九州大学<sup>2-2), 4)</sup>と共同研究を実施している。

2. ヌクレオソームのケミカルマッピング技術の応用展開<sup>3</sup>

ヒストン H4-S47C で切断した DNA 断片と MNase(Micrococcal Nuclease)で消化した DNA 断片を次世代シーケンサーで解析し、独自手法を用いることで、従来技術より正確にヌクレオソーム領域をマッピングする技術を開発した。また、ケミカルマップに基づくヌクレオソーム配置予測ソフトウェア”nuCpos”を公開している。この研究成果により、生体内のヌクレオソーム配置の DNA 塩基配列レベルでの予測を、従来よりも高精度で実現した。現在、明星大学<sup>3-1)</sup>、九州大学、東京大学との共同研究を実施し、開発したソフトウェアの性能と応用法に関する研究を継続実施している。”nuCpps”は、2021 年 1 月時点で累計 2,076 回ダウンロードされ、他機関での利用が拡大している。

3. がん関連転写因子 NAC1 の細胞内動態の研究<sup>4</sup>

がんに関連する転写因子 NAC1 の細胞内動態を解析し、複合体として存在することを明らかにした。また、NAC1 と協働するタンパク質 CARM1 が発見され、これらの発現量が高い患者は化学療法の予後が悪いことが判明した。

4. 新規抗体技術開発<sup>5</sup>

新規エピトープタグシステムとして、モノクローナル抗体 G196 とそのエピトープを開発し、免疫染色、クロマチン免疫沈降に使えることを確認した。また、IL-18 の新規モノクローナル抗体を開発し、血清中タンパク質濃度を解析した。

<sup>1</sup> 1) PLoS Genet. 9 (8): e1003677, 2013, 2) Sci. Rep. 3: 2186, 2013  
<sup>2</sup> 1) Nuc. Aci. Res. 44: 4147-4162, 2016, 2) PNAS 114: E11208-E11217, 2017, 3) Epigenetics Chromatin 11: 26, 2018, 4) PLoS Genet. 15: e1008129, 2019, 5) Current Genetics 65: 87-91, 2019, 6) 島根大学 HP「島根大学お宝研究」(2010 年 3 月)  
<sup>3</sup> 1) PLOS One 12: e0186974, 2017, 2) ソフトウェア: nuCpos(<https://doi.org/doi:10.18129/B9.bioc.nuCpos>), 3) 科研費「ヌクレオソーム動的制御における内部塩基配列の役割の解明」実施状況報告書  
<sup>4</sup> 1) Archives of Biochemistry and Biophysics 606: 10-15, 2016, 2) Oncotarget 9: 28408, 2018, 3) KAKEN「ヌクレオソーム動的制御における内部塩基配列の役割の解明」  
<sup>5</sup> 1) Sci. Rep. 7: 43480 (2017), 2) Arch. Biochem. Biophys. 663: 71-82 (2019)

### 3.1.6 エピジェネティックな遺伝子発現切り替わりメカニズムの解明 (沖昌也)

#### エピジェネティックな遺伝子発現切り替わりメカニズムの解明

沖 昌也(福井大学学術研究院工学系部門 教授)

研究期間 2009 年 10 月～2013 年 3 月

**さきがけの成果:** 出芽酵母において、単一細胞に関する遺伝子発現の状態変化を、世代を越えて追跡する解析手法を確立した。これにより、従来ランダムと考えられていたエピジェネティックな機構による発現状態の変化について、一定の規則性があること、遺伝子により規則性が変化すること、同一細胞内でも異なる領域間では独立して制御されているところと協調して働いているところが存在すること等を解明した<sup>1</sup>。



#### 発展:

##### 1. エピジェネティックな発現を制御する Ada1 の分子レベルでのメカニズム解明<sup>2</sup>

出芽酵母において、Ada1 タンパク質がヘテロクロマチン領域の変動を制御してエピジェネティックな発現状態の揺らぎに関わることを発見し、結合する DNA 配列の解析から分子機構を解明した。また、Ada1 の機能がプロテアソームの機能と関連しており、Ada1 タンパク質内の 4 領域がクロマチン状態の規定に関与していることを示唆する結果を得た。この研究成果は、従来まではランダムだと考えられていたエピジェネティックな発現状態の揺らぎに一定の規則性があることを示し、また規則性変化の分子機構まで解明したことで、エピジェネティック制御の理解の深化に貢献した。今後は、エピジェネティックな発現制御が関与する後天性疾患について、要因解明や創薬に関わる研究への展開が期待される。

##### 2. ヒストンアセチル化酵素の阻害剤が白内障の進行を抑制することを発見<sup>3</sup>

ヒストンアセチル化の制御を受ける、白内障の関連遺伝子探索において、マイクロアレイにより、細胞周期制御の関連遺伝子 Plk3 の関与を発見した。また、この因子の阻害により、白内障の発症が抑制されることを発見した(図 1)。エピジェネティックな遺伝子発現の制御による白内障の予防は、世界で初の成果である。現在、大手製薬企業との共同研究で白内障治療のための点眼薬を開発中である。また、本研究成果を活用した特許を、国内外で出願中である。

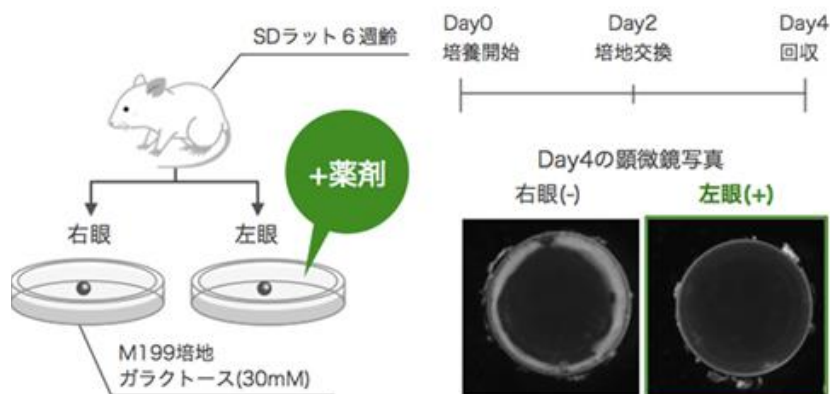


図 1. 白内障治療薬開発を目指した実験方法<sup>2-2)</sup>

(国際公開番号: WO2018-079149)

##### 3. 単一細胞追跡システムにおいて実験データを自動追跡するソフトウェアの開発<sup>4</sup>

さきがけ時に開発した単一細胞でのエピジェネティックな発現変化を追跡するシステムは、データ解析を手作業で行う必要があったが、自動で実験データを追跡するソフトを開発した。このソフトにより、従来 15 時間要した作業を 0.8 時間で完了することができる。このシステム自動化により、出芽酵母のクロマチン凝集(サイレンシング)関連因子の網羅的スクリーニングなどが可能になる。現在、当該システムの展開として、同一研究領域内の東京大学岡本教授と、1 細胞レベルでの GTP の可視化システム開発に向けた共同研究を実施している。

<sup>1</sup> PLOS Biology, 11(7): e1001601, 2013

<sup>2</sup> 1) Genes Cells, 21(10): 1125-1136, 2016、2) 研究室 HP

<sup>3</sup> 1) Sci Rep., 9(1): 20085, 2019、2) 研究室 HP

<sup>4</sup> 1) Genes Genet. Syst., 95(2): 75-83, 2020



**細胞老化のエピジェネティクスとその破綻による発癌機構**

金田 篤志(千葉大学大学院医学研究院 教授)

研究期間 2009 年 10 月～2013 年 3 月

展開している事業:

AMED-CREST、AMED(革新的がん医療実用化研究事業)等 他 5 件

**さきがけの成果:** 発がんストレス発生時、正常細胞が生理的にエピジェネティック機構を利用し、細胞増殖を停止させがん化を防御するしくみを解明した。大腸がんを解析するとそれらの防御機構を破綻させる DNA 異常メチル化を呈する大腸がんサブタイプ、胃がんを解析すると外因性ストレスがエピジェネティック異常を誘導して発がんしている胃がんサブタイプ、などを同定し、網羅的エピゲノム解析によるがん分子サブタイプへの層別化やその分子機構解明に成功した。



**発展:**

**1. Epstein-Barr ウイルス(EBV)による発がん機構の解明<sup>1</sup>**

新しく同定した胃がん分子サブタイプである EBV 胃がんは全てのヒト悪性腫瘍で最も異常高メチル化を示す悪性腫瘍だが、その発症機構の解明のため、臨床胃がん標本や、胃上皮培養細胞に対する EBV の in vitro 感染モデルを用いた網羅的な DNA メチル化解析、ヒストン修飾解析、ゲノム 3 次元構造解析を遂行した。胃上皮細胞への EBV 感染は、実際の臨床疾患に認める重要なエピゲノム異常を、実存する生理的な環境因子により 100%の再現性で誘導できる世界的にも稀有な in vitro モデルである。このモデルを用い、DNA メチル化異常の誘導に TET(DNA 脱メチル化酵素)の発現低下が重要であること、EBV とピロリ菌との協調作用による発がん機構、などを報告した。特筆すべき

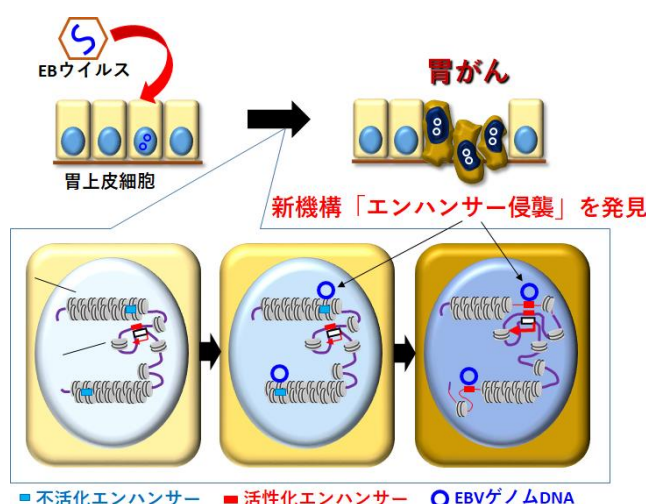


図 1. EBV の「エンハンサー侵襲」による胃がん発がん<sup>1)</sup>

成果として、ゲノムの不活化領域であるヘテロクロマチンに EBV ゲノムが結合し、その領域で眠っていたエンハンサー領域を異常活性化させ、その周囲に存在するがん原遺伝子を発現亢進させることで発がんする、全く新たなエピジェネティック発がん機構「エンハンサー侵襲」を発見した(図1)。今後、EBV 胃がんの治療法開発へと展開させる。これらの成果は国立シンガポール大学をはじめ、多くの国内外の研究機関との共同研究の成果である。

**2. がん症例の分子サブタイプへの層別化<sup>2</sup>**

大腸がん、胃がんに加え、肺小細胞がん・扁平上皮がん・腺がん、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮がん、悪性黒色腫、前立腺癌、血液腫瘍など各悪性腫瘍の網羅的エピゲノム解析を進め、がん分子サブタイプへの層別化を行い、さまざまな環境因子と、腫瘍に蓄積したエピゲノム異常特性との相関を解明し、また臨床応用可能な治療応答マーカーや予後マーカーなどを樹立した。

**3. 領域選択的エピゲノム阻害剤の開発<sup>3</sup>**

ゲノム DNA 塩基配列を特異的に認識して結合する中分子化合物ピロールイミダゾールポリアミドをエピゲノム修飾酵素阻害剤と縮合し、特定の塩基配列を有するゲノム領域選択的に作用するエピゲノム阻害剤を開発した。エピゲノム阻害剤はゲノム領域全体に非特異的に作用することで副作用などの問題を引き起こすが、ゲノム領域選択的なエピゲノム改変を可能にすることで、副作用を減じ、有効性の向上が可能となる。

<sup>1</sup> 1) Nat Genet 52:919-930, 2020、2) Sci Rep, 7:7924, 2017、3) Nat Microbiol, 1:16026, 2016、4) 研究室 HP

<sup>2</sup> 1) Int J Cancer, 146: 2460-2474, 2020、2) Cancer Sci, 111:1407-16, 2020、3) Int J Cancer, 146:388-399, 2020、4) J Pathol, 242:391-399, 2017、5) Int J Cancer 138: 1634-44, 2016、6) Int J Cancer 135: 1586-95, 2014、7) 研究室 HP

<sup>3</sup> 1) Oncotarget, 9:29316-35, 2018、2) ACS Omega, 1:1164-72, 2016、3) PCT/JP2017/003623 4) PCT/JP2017/008383

ヘテロクロマチン修飾除去メカニズムの解析

佐瀬 英俊(沖縄科学技術大学院大学植物エピジェネティクスユニット 准教授)  
研究期間 2009 年 9 月～2013 年 3 月

展開している事業:

科研費(基盤(B))、学術変革領域(A)

**さががけの成果:** 遺伝学的・ゲノミクス的アプローチから遺伝子活性のエピジェネティック制御や世代を超えたエピジェネティック記憶の伝達の分子機構について研究を行った。異所的な高 DNA メチル化を引き起こすシロイヌナズナ変異体群を用いて新たに H3K9 脱メチル化酵素遺伝子を同定し、エピジェネティック制御機構の実態を解明した。



発展:

1. シロイヌナズナの遺伝子内トランスポゾンの分布と制御<sup>1</sup>

シロイヌナズナの遺伝子内転移因子(以下、TE)のゲノム分布とエピジェネティックな調節を包括的に分析した。その結果、TE の約 3%が遺伝子内にあり、主にイントロン領域にあることを発見した。また、それらの大部分は、遺伝子間 TE よりも短く、メチル化されていないが、RNA 依存性 DNA メチル化および非依存性経路の標的であることを発見した。さらに、TE でのヘテロクロマチンのエピジェネティックマークは、活発に転写された遺伝子内でも維持されており、それが関連遺伝子の適切な転写に重要であることを発見した。この研究は、転写遺伝子内の TE のエピジェネティックな制御メカニズムの重要性を示唆している。

2. イネゲノムにおける遺伝子内ヘテロクロマチンの存在様式と制御<sup>2</sup>

ゲノムの 35%がトランスポゾン由来配列であるイネを用いてゲノム上のイントロンの分布とエピジェネティックな状態を解析したところ、遺伝子の 10%以上においてイントロンがヘテロクロマチン状態にあることを発見した。また、高等植物では、遺伝子内のヘテロクロマチン状態が、既知のエピジェネティック制御因子 DDM1, MET1 等により維持されていることが知られているが、当該領域の遺伝子の転写はエピジェネティック制御因子 OsIBM2 により制御されており、イネの発生に必要であることを発見した。この研究成果は、イネの遺伝子において、イントロン領域にヘテロクロマチンを有することと転写活性との関連を示唆している。また、その制御機構がイネの発生において極めて重要な役割を担っていることを示唆している。イントロン領域におけるエピジェネティックな遺伝子制御の視点から、イネゲノムの発生や生殖に関する研究について、更なる進展が期待される。

3. シロイヌナズナにおける外来遺伝子および転写開始点のエピジェネティック制御<sup>3</sup>

シロイヌナズナにおいて、T-DNA(植物病原菌が持ち、植物ゲノムに組み込まれる特異配列)がイントロン領域に挿入された、異なる 2 つの変異体を掛け合わせると、T-DNA 同士が相互作用し、片方の変異体の表現型を抑制する(T-DNA suppression)。この現象の開始には、RNA 依存性 DNA メチル化による T-DNA 過剰メチル化が引き金となること、また、同現象の維持には、T-DNA 配列のヘテロクロマチン化と核タンパク質 IBM2, EDM2 が必要であることを発見した。また、転写開始点解析により、維持性 DNA メチル化酵素等、エピジェネティック制御の関連遺伝子の変異体において、数千の転写開始点(Transcription Start Sites, TSSs)が活性化されていることを発見した。新規に見出した TSSs を「潜在的 TSSs」と名付け、その特徴を解析したところ、野生型では抑制的クロマチン状態により TSSs が不活性化しているが、変異体ではクロマチン状態がオープンになり(図 1)、これにより RNA 合成酵素 II が誘導され、近傍の TSSs の転写を活性化すること等を発見した。

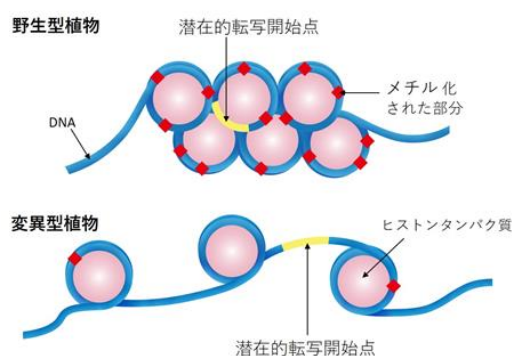


図 1. 野生型および変異型植物における TSS を含む DNA 集合体<sup>3-3)</sup>

<sup>1</sup> Nucleic Acids Res.43 (8), 3911-3921, 2015

<sup>2</sup> 1) PLoS Genet. 16(3): e1008637, 2020

<sup>3</sup> 1) Sci Rep. 7: 45166, 2017、2) Nat. Commun. 11: 3224, 2020、3) 研究室 HP

**エピジェネティクス制御化合物の創製と応用**

鈴木 孝禎(大阪大学産業科学研究所 教授)

研究期間 2009 年 10 月～2013 年 3 月

展開している事業:

CREST、AMED(創薬基盤推進研究事業)、  
科研費(若手(A))等 他 1 件

**さがげの成果:** 特異性の高いエピジェネティクス阻害剤を、標的誘導型合成(標的タンパク質に相互作用する複数のフラグメント分子の組み合わせによる高活性なタンパク質阻害剤合成法)という独自の手法で同定した。3 年間という短い研究期間の間に、創製したエピジェネティクス制御化合物の企業導出まで実施した。



**発展:**

**1. 小分子型ドラッグデリバリーシステム(DDS)構築<sup>1</sup>**

さがげで見出した LSD1 阻害剤の構造とその触媒メカニズムを基に、細胞膜透過性に優れた代表的な LSD1 阻害剤である PCPA と抗がん剤タモキシフェンの複合体を作成し、がん細胞内のみで抗がん剤を放出する小分子型 DDS を構築した(図 1)。従来大きな分子を利用する DDS では体内動態不良の課題があったが、小分子型 DDS により解決した。また、LSD1 高発現がん細胞において、LSD1 阻害とその触媒活性に基づく抗がん剤放出により、相乗的にがん細胞増殖を抑制した。本 DDS の有効性・安全性は乳癌モデルマウスにて確認されている。今後、副作用の少ない抗乳癌剤の開発、他の抗がん剤への適応、新たな抗がん剤デリバリー分子の開発に活用されることが期待される。

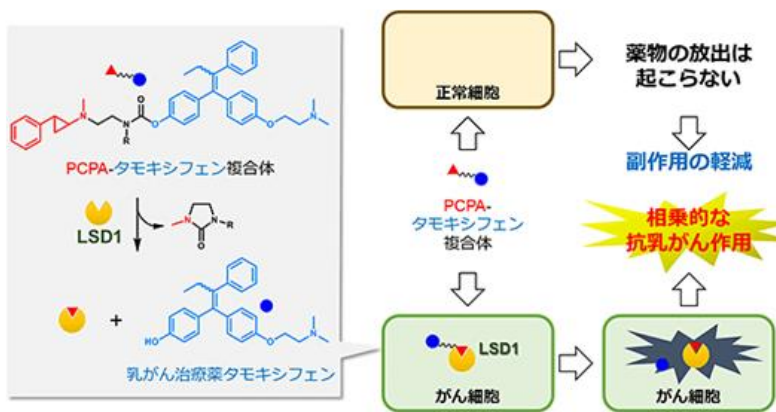


図 1. PCPA-タモキシフェン複合体の構造と抗乳がん作用機構<sup>1-5)</sup>

**2. ヒストンのメチル化を制御する化合物の創製とがん治療への応用<sup>2</sup>**

ヒストンメチル化を制御する低分子化合物(LSD1 阻害剤、カテキン等)を探索・創製し、抗がん作用を証明した。この研究により、がん治療におけるメチル化制御低分子化合物の次世代エピジェネティクスドラッグとしての可能性が示された。本研究の貢献により、米国 Imago Biosciences 社が急性骨髄性白血病を対象に、LSD1 阻害剤(開発コード名: IMG-7289)の臨床試験を実施している(PhIIb)。

**3. 医薬品候補化合物の効率的創成<sup>3</sup>**

がんや神経精神疾患の原因である金属含有タンパク質に着目し、その金属イオンを活用して効率的に医薬品候補化合物を見出す手法を開発した。本法を活用して、抗うつ作用を示すヒストン脱アセチル化酵素 SIRT2 阻害剤、ヒストン脱メチル化酵素 KDM5C 阻害剤を創製し、動物試験でも抗うつ効果を確認した。新薬候補化合物は特許出願済であり、製薬企業に譲渡済であることから、今後の医薬品開発につながる可能性がある<sup>3-6)</sup>。疾患治療薬の早期創出につながる新しい創薬手法の開発により、短期間かつ少ない労力で、画期的新薬を創出できると期待されている<sup>3-7)</sup>。

<sup>1</sup> 1) Angew. Chem. Int. Ed. 52, 8620-8624, 2013, 2) Angew. Chem. Int. Ed. 54, 846-851, 2015, 3) Angew. Chem. Int. Ed. 55, 16115-16118, 2016, 4) Chem. Pharm. Bull. 66, 192-195, 2019, 5) JST プレスリリース(2016 年 11 月 25 日)

<sup>2</sup> 1) Oncogene, 36, 2423-2434, 2017, 2) Leukemia, 31, 2303-2314, 2017, 3) Leukemia, 34, 746-758, 2020, 4) J. Am. Chem. Soc., 142, 21-26, 2020, 5) 特許第 6238908 号, 6) 大阪大学プレスリリース(2019 年 12 月 24 日), 7) Imago Biosciences HP

<sup>3</sup> 1) ACS Catal, 10, 2020, 2) Chem. Sci. 7, 6400-6408, 2017, 3) J. Med. Chem. 62, 5844-5862, 2019, 4) Neuropsychopharmacology, 45, 347-357, 2020, 5) 大阪大学プレスリリース(2020 年 4 月 24 日), 6) 特願 2018-108464, 7) 特願 2019-106166

## Gene body メチル化の生物学的意義と分子機構の解明

鈴木 美穂(名古屋大学大学院医学研究科・医学部医学科 助教)

研究期間 2009 年 10 月～2013 年 3 月

**さきがけの成果:** 遺伝子転写領域における DNA メチル化の機能解明のため、同領域に DNA メチル化が局在する無脊椎動物(カタユウレイボヤ)の DNA メチル化をゲノムワイドに解析し、メチル化が恒常発現遺伝子に集中していることを発見した。また、恒常発現遺伝子のプロモーターが下流の遺伝子領域をメチル化する特性があることを発見した。



### 発展:

#### 1. Zygotic 遺伝子発現調節における DNA メチル化の役割<sup>1</sup>

遺伝子発現の抑制に働くと考えられる DNA メチル化がカタユウレイボヤでは異なる機能を有している可能性をさきがけ中に見出したことから、カタユウレイボヤにおいて DNA 複製回数と連動して引き起こされる胚性遺伝子の転写活性化とメチル化の関係を解析した結果、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムメチル化領域解析により、カタユウレイボヤでは DNA メチル化が DNA 複製の回数を数える役割を担ってはいないことを解明した。この研究では、カタユウレイボヤにおける胚性遺伝子活性化の前後における DNA メチル化のゲノムワイドな動態を、従来よりも高解像な 1 塩基単位で詳細に記述することで、組織間で DNA メチル化が異なる領域について従来得られていなかった知見を獲得したことが意義深い。現在、さきがけ、および本研究で培った次世代シーケンサーを用いたゲノムワイドな解析技術を利用して、細胞分化制御およびがん幹細胞の関連研究を進めている。

#### 2. 転写量ノイズを消去し細胞均一性を維持する機構の解明<sup>2</sup>

遺伝的・環境的に均一な細胞群内で遺伝子発現量が均一に保たれる機構の解明を目的とし、未分化細胞である ES 細胞と分化細胞である線維芽細胞に含まれる RNA を、次世代シーケンサーを用いて解析し、mRNA 前駆体のスプライシング反応速度と核内 mRNA 量に負の相関があることを発見した。さらに、核内滞留時間の長い遺伝子群ではエクソンとイントロンの GC 含有率の差を発見し、またスプライシング反応速度の調節に関わるモチーフの候補を複数同定した。均一な遺伝子発現量制御は、細胞運命の決定や組織恒常性の維持に必須であり、本研究成果はその分子機構解明に貢献している。現在、スプライシング反応阻害実験およびスプライシング反応に関わるエピジェネティックな修飾の解析により、分子基盤の全容解明のための研究を進めている。

<sup>1</sup> 1) Genomics 108(3-4): 168-176, 2016

<sup>2</sup> 1) KAKEN「転写量ノイズを消去し細胞均一性を維持する機構の解明」、2) 同実施状況報告書

### 3.1.11 哺乳類の初期発生を制御するメチル化エピゲノムの解明 (立花誠)

#### 哺乳類の初期発生を制御するメチル化エピゲノムの解明

立花 誠(大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

研究期間 2009年10月～2011年3月

展開している事業:

科研費(新学術)、内閣府(NEXT)、科研費(基盤(A))等

**さきがけの成果:** 哺乳類の初期発生におけるヒストンのメチル化修飾のダイナミズムを明らかにし、その生物学的な意義を明らかにすることを目指した。具体的には、転写抑制のエピジェネティックマークである H3K9me2 に着目し、H3K9me2 生成酵素である G9a の機能を明らかにする研究を進め、G9a がマウスの初期発生や様々な細胞分化に必須の機能を有することを明らかにした。



#### 発展:

##### 1. ほ乳類の性決定にエピゲノム制御が関わることを発見<sup>1</sup>

ヒストン脱メチル化酵素 Jmjd1a の欠損マウスでは、遺伝的には雄の個体が雌に性転換することを発見した。さらに、マウスの雄化は、Jmjd1a によってヒストン H3K9 が脱メチル化し、性決定 Sry 遺伝子が活性化されることで誘導されることを解明した。また Jmjd1a と拮抗するヒストンメチル化酵素 GLP/G9a を遺伝的に欠損、あるいは薬剤で抑制することでヒストン修飾のバランスが正常化し、性転換が抑制されることを発見した。本成果は、エピジェネティックな制御がほ乳類の性決定に関与することを世界で初めて示した。今後はより広範にエピジェネティックなバランス制御の操作を狙った創薬につながることを期待される。

##### 2. H3K9 の脱メチル化はほ乳類の個体発生と細胞分化に必須な役割を有することを発見<sup>2</sup>

H3K9 の脱メチル化酵素である Jmjd1 ファミリー分子に着目し、ほ乳類における H3K9me2 の脱メチル化の以下の機能を明らかにした。1) Jmjd1a と Jmjd1b が相乗的に H3K9 の低メチル領域を作ることで ES 細胞の維持に寄与していること(図 1)、2) 低酸素誘導因子によって活性化する H3K9 脱メチル化酵素 Kdm3a によって、タンパク質分解酵素 MMP12 を含む複数の遺伝子の発現が活性化し、これにより栄養芽細胞の胎盤への融合を促進すること、3) Jmjd1a と Jmjd1b が雄性生殖細胞の維持と減数分裂の進行に必要であること。本成果は、

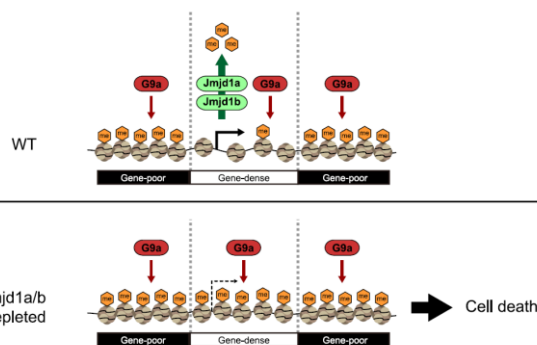


図 1. メチル化酵素と脱メチル化酵素の協働により H3K9me2 レベルは正常に維持されている<sup>2-8)</sup>

ヒストンの化学修飾が様々な発生や分化の局面で重要な役割を担っていることを示すもので、ヒストン修飾やクロマチン構造制御が生命活動に対して担っている役割の解明につながることを期待される。

##### 3. マウス性決定遺伝子の新規転写産物を発見し、これが真の性決定因子をコードしていることを解明<sup>3</sup>

性決定期のマウス胎児のトランスクリプトーム解析により、性決定遺伝子 Sry の遺伝子座にこれまで見過ごされていた第 2 エキソンが存在し SRY-T をコードしていることを発見した。さらに、このエキソンの欠損マウスの解析から、従来から知られていた転写産物である SRY ではなく SRY-T が真に性決定因子として働くことを明らかにした(図 2)。本成果は生物学における重要課題である性決定の鍵遺伝子 Sry の全体像を解明するもので、ほ乳類の性決定の仕組みの解明と性決定遺伝子の進化の理解につながることを期待される。

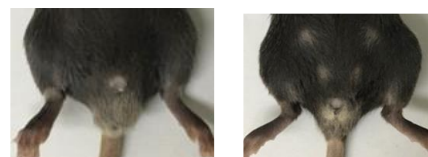


図 2. 左: 野生型(XY)、右: 第 2 エキソン欠損型(XY)<sup>3-3)</sup>

<sup>1</sup> 1) Science, 2013, 341, 1106-1109, 2) 京都大学プレスリリース(2013年9月6日)、3) Dev. Cell, 2013, 26, 416-430, 4) PLoS Genet., 2017, 13, e1007034

<sup>2</sup> 1) Stem Cell Rep., 2020, 15, 424-438, 2) Stem Cell Rep., 2018, 10, 1340-1354, 3) PNAS, 2016, 113, 7212-7221, 4) Mol. Cell. Biol., 2014, 34, 3702-3720, 5) 研究室 HP, 6) 研究者提供資料

<sup>3</sup> 1) Science, 2020, 370(6512), 121-124, 2) 大阪大学プレスリリース(2020年10月2日)、3) 研究者提供資料

**クロマチンのメチル化修飾消去機構の解明**

東田 裕一(九州大学稲盛フロンティア研究センター 教授)

研究期間 2009 年 10 月～2011 年 3 月

展開している事業:

内閣府(NEXT)、科研費(新学術)、

科研費(若手(A))等

**さきがけの成果:** 細胞のリプログラミング機構の一つである、クロマチンのメチル化修飾を消去する機構について、その制御因子の探索、同定、解析を行った。結果、クロマチンのメチル化修飾消去機構において、基質の二重特異性というユニークな特徴を有する新規ヒストン脱メチル化酵素 KDM7 を同定し、ゼブラフィッシュの発生過程において、中脳視蓋領域の形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。



**発展:**

**1. メチル化 DNA 酸化酵素 TET3 の生理的役割の解明<sup>1</sup>**

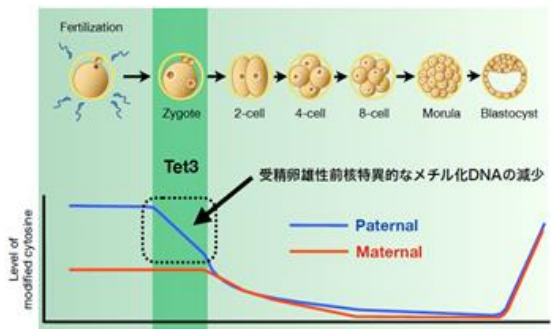
TET3 の卵母細胞特異的コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析から、TET3 が受精卵における雄性 DNA のゲノムワイドな脱メチル化の責任分子であることを確かめた。さらに、TET3 の欠損は産仔数へ顕著な影響を与えず、TET3 が胚発生に必須でないことを明らかにした。本成果は、従来からほ乳類の発生に大変重要と考えられてきた受精卵における雄性 DNA の脱メチル化が、実際は必須ではないことを示しており、定説を覆した点で意義深い(図 1)。今後は本研究を進展させ、エピゲノムの変化を制御する因子の同定・機能解析により全能性獲得の機構解明につながることを期待される。

**2. ヒストン脱メチル化酵素の生理的役割の解明と阻害剤の開発<sup>2</sup>**

さきがけで見出した KDM7 は、卵母細胞特異的に高発現する因子であるが、KDM7 の卵母細胞特異的コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析から、KDM7 の欠損は産仔数に顕著な影響を与えないことを明らかにし、KDM7 が胚発生に必須でない可能性が示唆された。また、さきがけで同じ研究領域の鈴木孝禎との共同研究により、KDM7 の特異的阻害剤の開発に成功し、この阻害剤が、がん細胞の増殖を抑制することを発見した。本成果は、KDM7 の詳細な機能解析だけでなく、KDM7 を標的としたがん治療薬の開発に寄与することが期待される。

**3. 体細胞核移植胚における特異的初期化因子 TET3 の役割の解明<sup>3</sup>**

メチル化 DNA 酸化酵素 TET3 が、マウス受精卵の発生には必須ではないが、体細胞核移植胚の発生には必須であることを見出した。今後は本研究を進展させることで、体細胞が全能性を獲得する機構の解明につながることを期待される。



**研究の背景**  
 哺乳類受精卵雄性前核特異的なメチル化DNAの減少  
 (哺乳類の生理過程で起こる大規模なエピゲノム変化の一つ)  
 ↓  
 生理的役割が不明  
 ↓  
**本研究の成果**  
 胚発生に重要な役割を果たすという従来の推測に反し、  
 胚発生には必須ではないことを明らかにした

図 1. Tet3 の生理的役割の解明<sup>1-5)</sup>

<sup>1</sup> 1) Sci. Rep., 2015, 5, 15876、2) Int. Immunol., 2017, 29, 365-375、3) Int. Immunol., 2019, 31, 335-347、4) 科研費「卵および初期胚のエピゲノム制御機構」研究成果報告書、5) 研究者提供資料

<sup>2</sup> 1) J. Med. Chem., 2013, 56, 7222-7231、2) 科研費「卵および初期胚のエピゲノム制御機構」研究成果報告書

<sup>3</sup> 研究者提供資料

## 新規ポリコーン群・トリソラックス群の探索

西岡 憲一(武蔵村山病院 医員)

研究期間 2009 年 10 月～2013 年 3 月

**さきがけの成果:**ポリコーンサイレンシングの制御に影響を及ぼす遺伝子のスクリーニングのため、レンチウイルス shRNA ライブラリによる遺伝子ノックダウン実験を培養細胞で実施した。従来のポリコーンタンパク質関連遺伝子のスクリーニングでは、ポリコーンサイレンシング解除による細胞周期遅延・停止の影響から目的変異細胞の単離が困難であったが、変異細胞の選別にフローサイトメトリー(以下、FACS)を用いてポリコーンサイレンシング解除による細胞周期への影響を極力排除したことで、目的の候補遺伝子を複数同定した。



### 発展:

#### 1. 新規ポリコーンサイレンシング制御因子スクリーニング法の開発<sup>1</sup>

さきがけ期間中の研究を更に進め、ポリコーンサイレンシングの制御に影響を及ぼす遺伝子のスクリーニングを実施し、従来の方法ではほとんど同定できなかった、ポリコーンサイレンシングを制御する新規候補遺伝子を 400 以上同定した。

#### 2. 新規ポリコーンサイレンシング制御様式の発見<sup>2</sup>

ショウジョウバエにおける、ストレス耐性関連遺伝子の発現を活性化する転写因子 Mbf1(哺乳類 Edf1 のホモログ)が、ポリコーン抑制やストレス耐性に関連する遺伝子の mRNA に結合し、核酸分解酵素による分解を阻害することで、ポリコーン抑制を維持し、ストレス防御を制御していることを発見した(図 1)。この発見により、Mbf1 はその細胞内局在の変化により、異なる仕組みでストレス応答に関わっていることを示している。Mbf1 は長寿との関係が示唆されており、この研究成果の展開により、健康寿命延長の研究基盤への貢献が考えられる。また、Mbf1 は植物におけるストレス耐性制御の核内転写因子として知られており、環境ストレスに強い農作物の作出法の開発への発展が期待される。

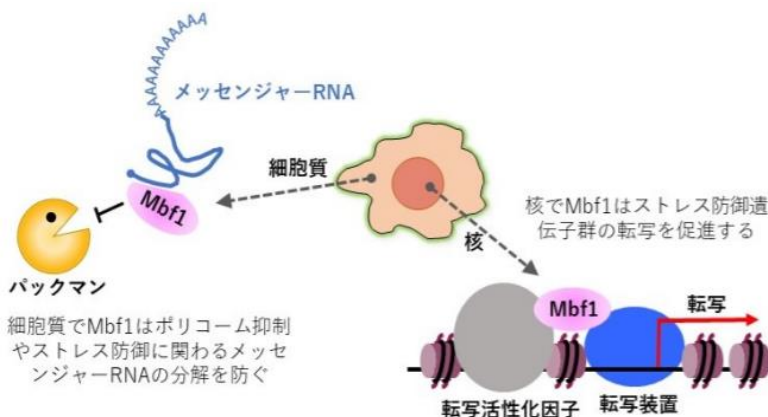


図 1. Mbf1 の機能の概説<sup>2-2)</sup>

#### 3. 破骨細胞による骨吸収を制御する因子の同定<sup>3</sup>

さきがけで確立したレンチウイルス shRNA ライブラリを用いた実験系を破骨細胞に応用することで、Pmepa1 遺伝子が破骨細胞において骨吸収を制御する因子であることを同定するとともに、Pmepa1 が破骨細胞の活性化を評価する上で有用であることの示唆を提示した。この研究成果は、破骨細胞の活性化機構に対する理解の深化に貢献し、破骨細胞の活性化評価における有効な指標を示唆している。今後、Pmepa1 を標的とした、骨関連の疾患治療への臨床応用として、展開の可能性が期待される。

<sup>1</sup> 1) Sci Rep. 8: 12128. 2018、2) 科研費「ポリコーンサイレンシングを制御する新規タンパク質複合体の解析」研究成果報告書

<sup>2</sup> 1) Development. 145: dev162461. 2018、2) 国立遺伝学研究所, 佐賀大学プレスリリース(2018年3月9日)

<sup>3</sup> 1) FASEB J. 33: 4365-4375. 2018、2) FASEB J. in press

## 3.2 2010 年度採択研究課題

### 3.2.1 Immortal DNA 機構解明への挑戦 (飯田 哲史)

#### Immortal DNA 機構解明への挑戦

飯田 哲史(東京大学定量生命科学研究所 助教)

研究期間 2010 年 10 月～2014 年 3 月

**さがげの成果:** 出芽酵母から、新生鎖 DNA のみを標識し作製した新生 DNA ライブラリを精製し、次世代シーケンサーを用いて網羅的に配列を決定することで、DNA 複製時に生じる DNA 鎖修復頻度を定量する解析手法を確立した。また、次世代シーケンサーの大容量 DNA 配列データから突然変異酵母の原因変異を同定できる web ツール(MUDI)を開発し、一般公開した。



#### 発展:

##### 1. 野生型分裂酵母の集団遺伝学的解析<sup>1</sup>

分裂酵母の野生型株 32 株の全ゲノム配列を次世代シーケンサーによって決定し、32 株間の DNA 多型を同定することで、進化上ゲノムの変化が起きやすい領域と保存性の高い領域を集団遺伝学的に解析した。これらの配列比較により、ゲノム上での DNA 多様性の分布を解析し、重要な機能を持つと考えられる非コード DNA 領域「インターメア」を同定した。分裂酵母の野生株 32 株の全ゲノム配列を解析・比較したのは世界で初めての成果であり、他の生物ゲノムとの比較が可能になる等、今後の生物学的資料として重要な研究成果と位置付けられる。インターメア領域は染色体の機能維持に関わると考えられ、本成果は染色体機能の異常で起こる癌をはじめとする様々な疾患の発症メカニズムの解明に展開する可能性がある。

##### 2. ゲノムの記憶の分子機構の解明<sup>2</sup>

ゲノム上に複数維持されるリボソーム RNA 遺伝子のコピー数は、組み換えなどで変動しても、細胞があたかも適正なコピー数を記憶しているかのように、コピー数を適正な数まで回復し維持される。長寿遺伝子として知られヒトにも存在する SIR2 タンパク質の量が、この“ゲノム構造の記憶”とも言うべきリボソーム RNA 遺伝子のコピー数に応答した制御に関与することを見出した。コピー数に応答して変化する SIR2 の転写制御に着目し、さがげ成果である変異解析ツール MUDI を活用して、遺伝学的解析である網羅的に飽和した変異体スクリーニングを行った。その結果、リボソーム RNA 転写の活性化因子 UAF タンパク質がリボソーム RNA 遺伝子のコピー数を数える主要な複合体として機能していることを発見した。また、リボソーム RNA の遺伝子数が足りない時は、UAF が SIR2 を抑制してリボソーム RNA を増やすことで、リボソーム RNA

遺伝子のコピー数が安定維持される分子機構を解明した(図 1)。細胞が遺伝子のコピー数を数え、安定数を維持する仕組みを持っていること、またこの機構が極めてシンプルな負のフィードバック機構によって制御されていることは、世界で初めての発見である。

また、本研究成果は“ゲノム構造の記憶”という新しいエピゲノム制御が、負のフィードバック機構によって成立することを初めて示した例となる。現在、ゲノム異常を感知しゲノム向上性を保つ新規分子機構の詳細な解明に向けた研究を実施している。老化やがん化に伴い、リボソーム RNA 遺伝子のコピー数が変動することが知られており、本研究成果は、将来的にはこれらの予防と治療への展開に活用されることが期待される。

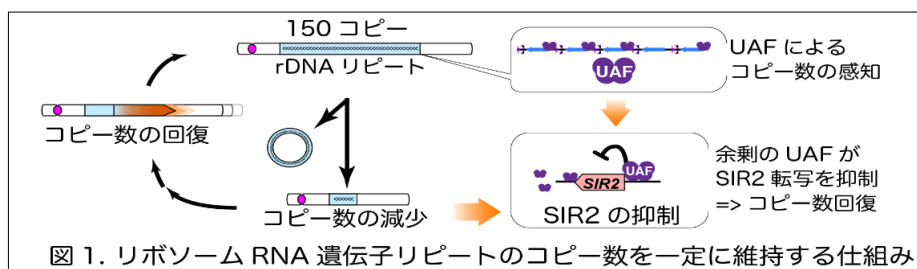


図 1. リボソーム RNA 遺伝子リピートのコピー数を一定に維持する仕組み<sup>2-4)</sup>

<sup>1)</sup> PLoS One 9: e104241, 2014, 2) 総合研究大学院大学プレスリリース(2014 年 8 月 12 日)

<sup>2)</sup> 1) Molecular Cell 73: 645-654, 2019, 2) 東京大学プレスリリース(2019 年 1 月 4 日)、3) Current Genetics 64: 883-885, 2019, 4) 先生提供資料



## 細胞運命に関わるポリコーム群制御の切り換え機構

磯野 協一(和歌山県立医科大学動物実験施設 准教授)

研究期間 2011 年 10 月～2014 年 3 月

**さきがけの成果:**ポリコーム群が細胞核内で形成する PcG body という構造体が、培養細胞だけでなく胚発生過程においても遺伝子抑制に重要であることを発見した。また、ポリコーム群 Phc2 のリン酸化が DNA 損傷誘導的である可能性を発見し、またそのリン酸化が幹細胞の DNA 損傷の修復に関与している可能性を発見した。



### 発展:

#### 1. ポリコーム群複合体の遺伝子発現制御機構の解明<sup>1</sup>

さきがけで解析した Phc2 は、他のポリコーム群と複合体 PRC1 を形成するが、それがどのように標的遺伝子を認識し、そこに留まるかについて、遺伝子改変マウスを用いて解析した。その結果、複合体中のポリコーム群タンパク質 Cbx2 の DNA 結合部位が他の因子の局在化、および遺伝子抑制そのものに重要であることを解明した。本研究成果は、これまで報告されていたタンパク質間結合とは異なるポリコーム群特有の様式が存在することを示唆しており、ポリコーム群による遺伝子抑制機構の全容解明とともに、ポリコーム群によるゲノム維持が重要な再生医療やがん治療の研究に有用である。現在、幹細胞におけるポリコーム群複合体の遺伝子抑制の分子機構解明に向け、発展 2、3 の研究を実施している。

#### 2. ポリコーム群による DNA 修復の分子機構の解明<sup>2</sup>

ポリコーム群複合体の成分 Phc2 は、幹細胞において DNA 損傷誘導的にリン酸化され、DNA 修復に関与しており、幹細胞の遺伝情報維持に重要な役割を果たすことが示唆されている。その意義と機構の解明のため、複数の特定部位で DNA 損傷を誘導し、ポリコーム群の動態や転写抑制機能への影響を解析できる実験系の構築を推進している。幹細胞の自己複製能と多能性は転写抑制因子ポリコーム群複合体(図 1)によるところが大きく、本研究が進展すれば、その分子基盤の解明により、将来的に幹細胞の安全性や品質向上に貢献できる可能性がある。

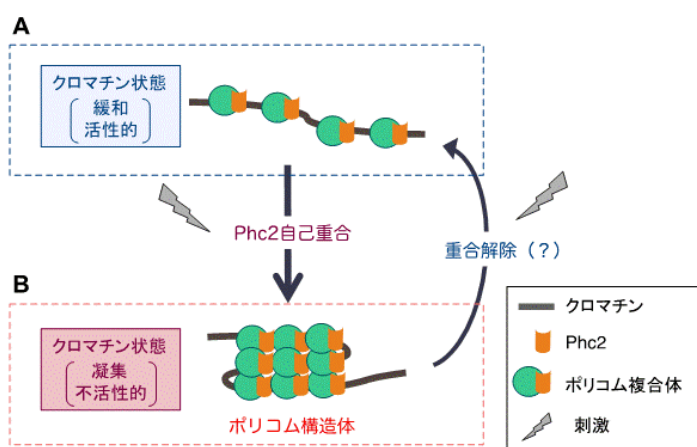


図 1. Phc2 タンパク質自己重合を介したポリコーム複合体による遺伝子発現制御モデル<sup>2-2)</sup>

#### 3. 抑制的ポリコーム群重合の制御機構の解明<sup>3</sup>

さきがけにおいて、ポリコーム群の遺伝子抑制部位への集積にはリン酸化が重要である可能性が見いだされ、siRNA スクリーニングにより関与するキナーゼの候補を複数同定したが、すべて偽陽性と判明された。その結果を踏まえ、別アプローチで研究を継続しており、新規の候補キナーゼを同定した。現在、プロテオーム解析および次世代シーケンス解析について九州大学、徳島大学と共同研究を実施している。

<sup>1</sup> 1) Genes Dev. 30: 2475-2485, 2016、2) Dev. Cell 28: 94-101, 2014、3) 科研費「ポリコーム群リクルートメント後の遺伝子発現制御機構の解明」研究成果報告書

<sup>2</sup> 1) KAKEN「転写抑制因子ポリコーム群による幹細胞のゲノム情報を維持する機構の解明」、2) JST, 理研プレスリリース(2013 年 10 月 1 日)

<sup>3</sup> 1) 科研費研究成果報告書「代謝とポリコーム群によるがん制御」

**神経変性疾患における系統的網羅的エピジェネティクス解析**

展開している事業:

岩田 淳(東京都健康長寿医療センター脳神経内科 部長)

科研費(基盤(B))2 件

研究期間 2010 年 10 月～2016 年 3 月

**さきがけの成果:** 死後脳より、FACS を用いて神経細胞核を分離する方法を確立し、アルツハイマー病関連遺伝子として既知の APP、MAPT、GSK3B と複数の新規遺伝子について、疾患脳神経細胞特異的な DNA メチル化異常を同定した。同様の方法で複数の神経変性疾患の DNA メチル化解析を行い、複数の疾患関連遺伝子を同定した。



**発展:**

**1. アルツハイマー病における BRCA1 のメチル化異常とその原因となるメカニズムを同定<sup>1</sup>**

さきがけ研究で確立した方法により、アルツハイマー病患者の死後脳より分離した神経細胞核を用いて、神経細胞特異的な DNA メチル化解析を網羅的にを行い、乳がんの原因遺伝子として知られる BRCA1 のメチル化異常を同定した。さらに、アルツハイマー病のモデルマウスおよび培養細胞を用いた解析から、疾患脳における DNA 損傷の蓄積は、DNA 修復タンパク質である BRCA1 とタウタンパク質の共凝集による機能喪失が原因であることを解明した。FACS と死後脳を用いる新しい方法論

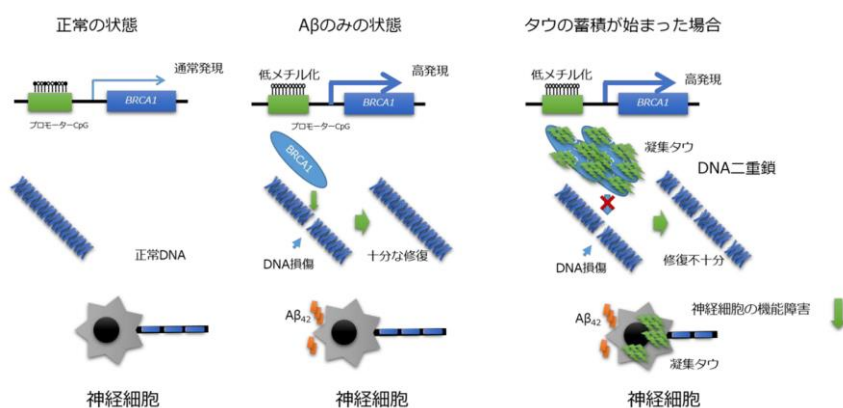


図 1. BRCA1 の発現状態と機能性の変化<sup>1-3)</sup>

左: 正常な状態、中: アミロイドβ (Aβ) のみ存在する状態、右: タウが蓄積している状態

の有効性を示すとともに、アルツハイマー病とがんの共通性を示した画期的な発見と言える。現在は、BRCA1 の DNA メチル化異常を対象としたアルツハイマー病の新規創薬に向けて研究を継続中であり、新規治療法の開発につながる事が期待される。

**2. レビー小体型認知症における FGFR3 の DNA メチル化異常を同定項目<sup>2</sup>**

レビー小体型認知症患者の死後脳を用いて、FACS による神経細胞特異的な DNA メチル化解析を網羅的にを行い、神経細胞特異的な FGFR3 のメチル化異常を同定した。この異常は非神経細胞では見られず、また、FGFR3 はレビー小体型認知症で蓄積するα-シヌクレインが阻害する MAPK シグナル伝達経路の上流に位置することから、αシヌクレインの蓄積が原因となる様々な疾患の発症とメチル化異常の関係性が示唆された。FACS と死後脳を用いる新しい方法論の有効性を示すとともに、レビー小体型認知症の病態解明と新規治療法の開発につながる事が期待される。

**3. 脳神経細胞特異的なヒストン修飾解析方法を開発<sup>3</sup>**

FACS を用いた死後脳からの神経細胞核の分離とクロマチン免疫沈降シーケンス法(ChIP-seq)を組み合わせ、高い再現性と SN 比を有した神経細胞特異的な網羅的ヒストン修飾解析方法を確立し、ゲノムのヒストン H3K4Me、H3K27Ac 修飾について分析を行った。これにより、従来の非神経細胞も含めた脳組織全体を用いた解析とは異なる、神経細胞特異的なヒストン修飾パターンが明らかとなった。様々な神経変性疾患の病態解明や発症機構解明を促進することが期待される。

<sup>1</sup> 1) Proc. Natl. Acad. Sci. 2017, 114(45), E9645–E9654、2) 科研費「変性性認知症の新規病態解明のための neuro-epigenetics 方法論の応用」研究成果報告書、3) 東京大学プレスリリース (2017 年 10 月 17 日)

<sup>2</sup> 1) Brain Res. 2018, 1697, 59–66、2) 科研費「変性性認知症の新規病態解明のための neuro-epigenetics 方法論の応用」研究成果報告書

<sup>3</sup> Sci. Rep. 2020, 10, 3767

## RNA シグナルを介した DNA のメチル化の分子機構の解明

菅野 達夫(中央研究院(台湾) 植物暨微生物學研究所 シニアリサーチャー)

研究期間 2011 年 3 月～2014 年 3 月

**さきがけの成果:** アルコール誘導型プロモーターにより制御される逆位反復配列由来の小分子 RNA により、それと相動な配列のプロモーターのメチル化が誘導されるシステムを植物で構築した。また、植物では従来、RdDM を誘導するのは 24 塩基の小分子 RNA と考えられていたが、遺伝学的解析の結果、miRNA による切断から生じる 21 塩基の trans-acting small interfering RNA も、RdDM を介するメチル化を誘導できることを解明した。

### 発展:

菅野達夫は、さきがけ終了以降、発展的な研究を実施していない。さきがけの成果の発展とは別になるが、以下に現在の研究を紹介する。

#### 1. GFP 蛍光増減を利用した新規スクリーニング法による選択的スプライシング関連因子の機能解析<sup>1</sup>

複数の選択的スプライシングのパターンを有した GFP mRNA 前駆体を安定発現するシロイヌナズナを作製した。このシロイヌナズナの選択的スプライシング機構に変異が生じると、野生型に比べ、機能的 mRNA の発現量が変化し、GFP による蛍光は減衰又は増幅する(図 1)。これを利用し

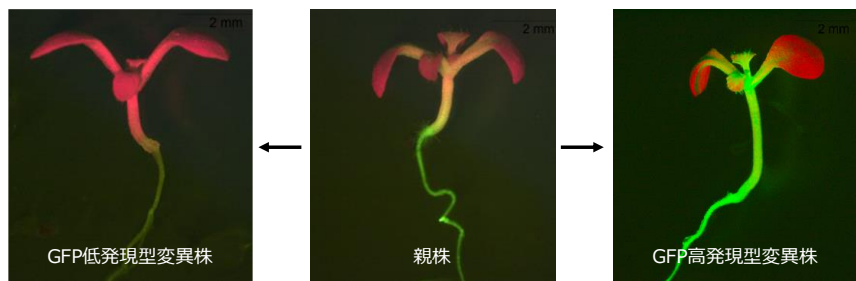


図 1. GFP を活用した選択的スプライシング関連因子のスクリーニングシステム<sup>1-6)</sup>  
(左: GFP 低発現型、中央: 野生型、右: GFP 高発現型)

て、選択的スプライシング関連因子として以下を新規に同定し、機能の解析を行った。

- 1) RNA プロセッシングに関わる核内構造カハール小体のマーカータンパク質である Coilin の変異によって蛍光が顕著に増幅されることを発見した。さらに Coilin 変異体の RNA シーケンスデータから、複数のストレス関連遺伝子の発現が上昇しており、これがスプライシングの促進によるものであることを解明した。<sup>1-1)</sup>
- 2) 動物でスプライソソーム関連因子として知られる SMU1、CWC16 の変異により蛍光が増幅されることを発見した。変異体では機能的な GFP mRNA の割合が増加しており、またゲノムワイドなスプライシングパターン解析から多数の mRNA でスプライシング位置が変化していることを発見した。<sup>1-2)</sup>
- 3) 動物でスプライソソーム関連因子とされている RBM25、PRP39a の変異により、それぞれ蛍光が減衰および増幅されることを発見した。RBM25 の変異ではスプライシング効率が低下したことにより蛍光が減衰したこと、PRP39a の変異では機能的 mRNA の割合が増加したことで蛍光が増幅したことを解明した。<sup>1-3)</sup>
- 4) ほ乳類および菌類でスプライソソーム関連キナーゼとして知られている PRP4KA の変異により蛍光が減衰することを発見した。PRP4KA の欠損により、スプライシング関連因子上のリン酸化の有無や位置が変化していることを明らかにし、選択的スプライシングにおけるリン酸化制御を担っていることが示唆された。<sup>1-4)</sup>
- 5) スプライシング関連因子として 5 遺伝子(RBP45D、DGCR14、CDKG2、IWS1、CBP80)を新規に同定した。その中で CBP80 は、RNA-seq 解析から microRNA 前駆体が成熟 miRNA へと変化する際にも必要なことが明らかになった。これらの成果は、植物におけるスプライシング機構の全容解明に大きく寄与するだけでなく、GFP 蛍光の増減を指標とした発現制御異常のスクリーニングシステムの有効性を示すものである。今後は本スクリーニングシステムが、スプライシング機構以外の解析や他の植物種へ応用されることが期待される。<sup>1-5)</sup>

<sup>1</sup> 1) Genetics. 2016, 203(4), 1709-1720、2) RNA. 2017, 23, 1068-1079、3) Genetics. 2017, 207(4), 1347-1359、4) Genetics. 2018, 210(4), 1267-1285、5) Genetics. 2020, 10(6), 1983-1996、6) 研究者提供資料

**エピジェネティクス制御の多様性と進化**

北野 潤(国立遺伝学研究所 教授)

研究期間 2010年10月～2014年3月

展開している事業:

科研費(新学術)、科研費(基盤(A))2件、科研費(基盤(B))2件、CREST1件

**さががけの成果:**トゲウオ科の一種であるイトヨについて、複数種の全ゲノム解読およびノックアウトやトランスジェニック作出技術の研究基盤を構築した。日長変化で発現変動を示す遺伝子 TSHB2、塩分刺激で変動する遺伝子(神経ペプチドや下垂体ホルモン)を同定し、機能解析を進めた。また、野生のイトヨ集団における性染色体進化の観察から、雑種オス不妊の候補遺伝子を同定した。

**発展:**

**1. 魚の淡水進出に重要な遺伝子を同定<sup>1</sup>**

淡水域に進出したトゲウオでは、ドコサヘキサエン酸(DHA)を作るのに必要な遺伝子 Fads2 のコピーがゲノム内に複数存在し、DHA の少ない淡水の餌でも生きられることを特定した(図 1)。さらに、トゲウオ以外でも淡水に進出した魚種は、進出していない魚種に比べて Fads2 遺伝子がゲノム内に増加していることを明らかにし、Fads2 が魚の海水域から淡水域への進出に共通して重要である可能性を提示した。本研究は、生物が新しい環境へ適応し、生存できるかどうかを、特定の遺伝子を調べることで推測できることを明らかにし、外来種の侵入リスク評価や、養殖における環境適応といった分野での応用の可能性を示唆している。現在、Fads2 が増えていない淡水魚における淡水適応に重要な因子の同定と、遺伝子の数が増える機構の解明のための研究を実施している。

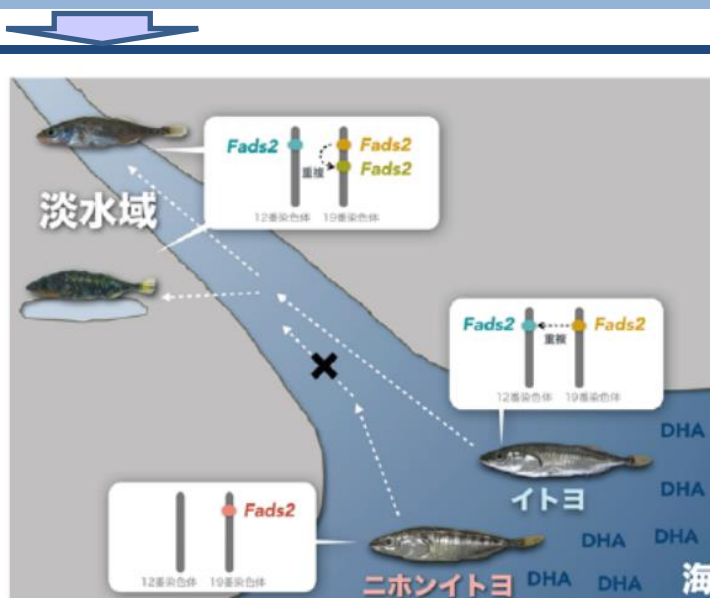


図 1. イトヨの淡水域への進出と DHA 合成酵素 Fads2 遺伝子の増加<sup>1-2)</sup>

**2. 日本列島で生じたトゲウオの種分化の様子を全ゲノム配列から解明<sup>2</sup>**

遺伝子流動(2 集団の間で遺伝子が交流すること)がある場合、種分化の初期の段階では、ゲノム全体ではなく、限られた一部の配列のみが分化することが知られている。その一方、種分化の後期における種分化完成の機構については、多くが不明である。そこで、本研究では、日本に生息するトゲウオである、太平洋岸を中心に生息するイトヨと、日本海を中心に生息するニホンイトヨを用いて、研究を実施し、これらは約 68 万年前

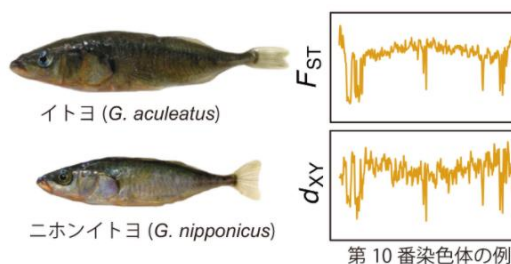


図 2. イトヨ染色体に観察されたゲノム分化のパターン<sup>2-2)</sup>

に分岐を始め、遺伝子流動を続けながら分化してきたことを、全ゲノムの解析から解明した(図 2)。さらに、遺伝子配列が似通っており分化が進んでいない一部のゲノム領域が、遺伝子流動によるものであることを解明した。また、免疫関連遺伝子に遺伝子流動が多く、何らかの機能的な意義がある可能性を示した。本研究は、遺伝子流動を保持しながら種分化が進行した事例について、ゲノム分化のパターンが解析された数少ない事例の一つである。今後、類似の研究が他の分類群で実施されることにより、本成果の普遍性についての検証への展開が期待される。免疫機能においては、免疫関連遺伝子の遺伝子流動が果たす役割に係る研究へ展開の可能性はある。

<sup>1</sup> 1) Science 364: 886-889, 2019、2) 国立遺伝学研究所(2019年5月27日)

<sup>2</sup> 1) PLoS Genetics 14: e1007358, 2018、2) 国立遺伝学研究所(2018年6月27日)

### 3.2.6 がんの組織多様性に関わるエピジェネティクス可塑性とその制御機構 (近藤豊)

#### がんの組織多様性に関わるエピジェネティクス可塑性とその制御機構

近藤 豊(名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学科 教授)

研究期間 2010年10月～2014年3月

展開している事業:

AMED(P-DIRECT)、AMED(革新的がん医療実用化研究事業)、AMED(P-CREATE)等

**さきがけの成果:** がん幹細胞(Glioma Stem Cell, GSC)を用いた分化誘導モデルと、Mosaic Analysis with Double Markers (MADM)法を利用した Nf1、p53 欠損-脳腫瘍発症マウスモデル(以下、MADM マウスモデル)を用いて、がん幹細胞の分化過程に関わる長鎖ノンコーディング RNA(lncRNA)などの非翻訳 RNA を同定した。また、腫瘍形成におけるヒストン修飾(H3K27me3)の関与等、がん幹細胞の分化を制御する様々なエピゲノム機構を発見した。

#### 発展:

##### 1. 膠芽腫に対するアンチセンス核酸治療薬の開発<sup>1</sup>

さきがけの研究成果を活かし、lncRNA に対するアンチセンスオリゴと、腫瘍選択的に送達可能なドラッグデリバリーシステム(DDS)を組み合わせた、膠芽腫に対する治療法を、東京大学工学部や企業との共同研究により開発した(図 1)。この研究により、独自の分子基盤に基づく新規性の高い核酸医薬の創薬が可能となる。致死的な難治性腫瘍である膠芽腫への革新的がん治療薬実現のため、現在 AMED 支援<sup>1-5)</sup>のもとで、非臨床試験を実施している。

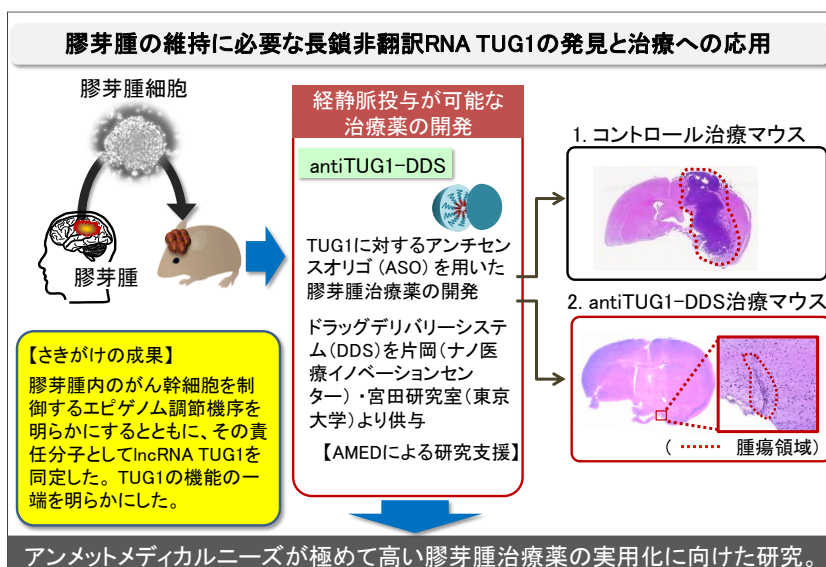


図 1. 膠芽腫の維持に必要な長鎖非翻訳 RNA TUG1 の発見と治療への応用<sup>1-4)</sup>

##### 2. 神経膠腫のエピゲノムを標的とした治療法の開発<sup>2</sup>

MADM マウスモデルで腫瘍形成時の分子異常を解析し、腫瘍化前からエピゲノム修飾酵素 EZH2 が細胞に高発現し、多くの重要な遺伝子のエピゲノム異常を引き起こしていることを発見した。また、ヒトでも、がん抑制遺伝子である Nf1 や p53 に遺伝子異常を持つ EZH2 高発現神経膠腫の症例群を発見した。同腫瘍の細胞株(TM31)を用いた実験では、EZH2 高発現神経膠腫において、EZH2 阻害剤が細胞増殖の抑制に有効であることを証明した。研究にあたっては、シンガポールと国際共同研究を実施し、論文を出版している<sup>2-1)</sup>。

この研究により、EZH2 阻害剤(Tazemetostat)が、特定の遺伝子異常をもつ一部の神経膠腫症に対しても有効である可能性が示唆された。なお、Tazemetostat は、濾胞性リンパ腫治療薬としてアメリカでは承認済、日本では承認申請中である(調査時)。がん治療では、患者の遺伝子変異に合わせて適切な治療法を選択するプレジジョン・メディスン(PM)が推進されているが、現在 AMED 支援<sup>2-3)</sup>のもとで、難治性腫瘍である神経膠腫に対する PM として、EZH2 阻害剤投与を目指し研究を推進している。

##### 3. その他

膠芽腫に対するアンチセンス核酸治療薬の開発に向け、「抗腫瘍性ドラッグデリバリー製剤」(特許 6198201)、「抗腫瘍剤」(特許 6664815)を特許登録。

<sup>1</sup> 1) Nat. Commun. 7: 13616, 2016、2) Oncogene 36: 4629-4640, 2017、3) Nat. Commun. 10: 1894, 2019、4) 研究者の提供資料、5) AMED「革新的がん医療実用化研究事業」

<sup>2</sup> 1) Cancer Res. 79: 4814-4827, 2019、2) 名古屋大学プレスリリース(2019年8月20日)、3) AMED「P-CREATE」

**小分子 RNA によるエピゲノム形成の分子機構**

齋藤 都暁(国立遺伝学研究所 教授)

研究期間 2010 年 10 月～2011 年 3 月

展開している事業:

内閣府(NEXT)、科研費(新学術)、武田科学振興財団等

**さきがけの成果:** 生物はゲノムにとって脅威となる転移因子を抑制する機構を持っており、小分子 RNA が転移因子の抑制過程に関与することが発見されていた。そこで、モデル動物としてショウジョウバエを用い、piRNA と呼ばれる小分子 RNA の、転移因子抑制の機構について研究を開始し、RNAi スクリーニングによって関連因子 Piwi を同定した。同時に piRNA 生合成に関わる生殖細胞形成必須因子 fs(1)Yb を発見し、その機能を Genes & Development 誌(Genes Dev., 2010, 24, 2493-2498)に報告した。



**発展:**

**1. Piwi の相互作用因子 DmGTSF1 の発見<sup>1</sup>**

ショウジョウバエ卵巣由来培養細胞 OSC で、転移因子の一種であるレトロトランスポソンの抑制因子 Piwi をノックダウンする実験系において、スクリーニングとノザンプロット法により、Piwi との相互作用分子として DmGTSF1 を新規に同定した。さらに DmGTSF1 変異ショウジョウバエの解析から、DmGTSF1 は Piwi と核内で相互作用し、その Zn-finger ドメインを介して機能することで、piRNA の標的となるレトロトランスポソンの発現を抑制していることを明らかにした。DmGTSF1 は、Piwi のパートナー分子として初めて同定されたタンパク質であるという点で意義深い。今後は小分子 RNA によるエピゲノム制御の分子機構の全容解明やエピゲノム改変技術への応用につながることを期待される。

**2. Piwi によるレトロトランスポソンの制御にリンカーヒストン H1 が必須であることを発見<sup>2</sup>**

発展成果 1 と同様のスクリーニングと抗 Piwi 抗体による免疫沈降法により、Piwi がリンカーヒストン H1 と相互作用することを見出し、さらに OSC での H1 のノックダウン実験によりレトロトランスポソンの抑制因子であることを明らかにした。また Piwi のノックダウン実験により、Piwi が標的レトロトランスポゾン領域のリンカーヒストン H1 の密度を正に制御することを見出した(図 1)。さらに ChIP-seq および ATAC-seq によって、H1 とヘテロクロマチンの指標と考えられている H1a の制御が Piwi によるクロマチン凝集制御に必須であることを見出した。本成果は、Piwi による標的トランスポソンの抑制にクロマチンとの相互作用が必要であることを示唆するものである。今後は小分子 RNA によるエピゲノム制御の分子機構の全容解明やエピゲノム改変技術への応用につながることを期待される。

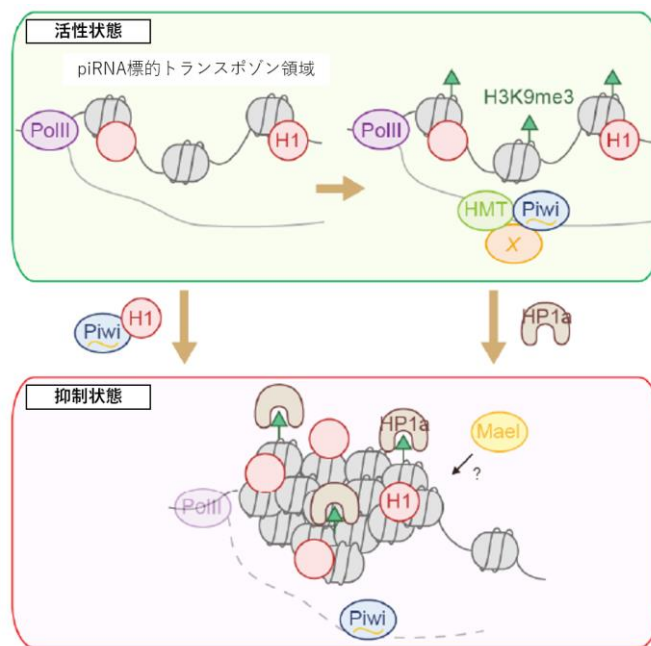


図 1. Piwi-piRNA 複合体によるエピゲノム制御モデル<sup>1-2)</sup>

<sup>1</sup> 1) Genes Dev., 2013, 27, 1656-1661、2) 科研費「小分子 RNA が誘導するエピゲノム形成の分子機構」研究成果報告書

<sup>2</sup> 1) Molecular Cell, 2016, 63, 408-419、2) 科研費「小分子 RNA が誘導するエピゲノム形成の分子機構」研究成果報告書

### 3.2.8 発生を制御するヒストン修飾動態の in silico 解析 (夏目やよい)

#### 発生を制御するヒストン修飾動態の in silico 解析

夏目 やよい(医薬基盤・健康・栄養研究所バイオインフォマティクスプロジェクト サブプロジェクトリーダー)

研究期間 2010 年 10 月～2015 年 3 月

**さきがけの成果:**ChIP-seq の時系列データを用いてヒストン修飾の動的変化パターンを検出する解析手法を構築・改善し、ショウジョウバエの各発生段階におけるヒストン修飾パターンとコアプロモーターデータベースの統合解析により、コアプロモーターエレメント(CPE)のパターン(TATA box と DPE の有無)とヒストン修飾の変動の間に連関があることを発見した。ショウジョウバエを用いて CPE とヒストン修飾の関連を体系的に調査した結果、コアプロモーターの構成とヒストン修飾を大きく 3 分類できることを発見した。この研究成果により、RNA 発現量に影響を及ぼすエピジェネティック動態に関して、CPE の存在とダイナミクス、出現頻度、ヒストン修飾の転写活性への影響との間に系統的な関係性があることが見出された。



#### 発展:

注)夏目やよいは 2015 年に現所属に転籍し、その後はバイオインフォマティクス分野の研究を実施している。さきがけの成果の発展とは別になるが、以下に現在の研究を紹介する。

#### 1. Toxygates の改良によるトキシコゲノミクスの分析方法拡充<sup>2</sup>

ゲノムに対する薬剤の影響を研究するトキシコゲノミクスにおいて、遺伝子データ、病理データ、生理学データを Web ブラウザ上で閲覧・解析できるシステム Toxygates を開発した(図 1)。従来版は選択した化合物や遺伝子によって分析に制限があったが、改良版では遺伝子発現プロファイルのヒートマップ作成、階層的クラスタリングの実行、樹形図の作成、遺伝子オントロジー経路の分析等幅広い解析が可能となった。ケーススタディとして薬剤(PPAR アゴニスト WY-14643)によって引き起こされる肝毒性に、PPAR シグナル伝達と Wnt シグナル伝達間の細胞内カルシウム動態と不均衡の混乱が含まれる可能性があるという新しい洞察を獲得した。この研究成果は、医薬品の研究開発において重要な安全性評価を、多種のオミクスデータを用いて実施することで、より精度の高い安全性評価の実施に貢献している。Toxygates の利用促進により、多種の大規模オミクスデータを創薬研究に活用することが期待できる。

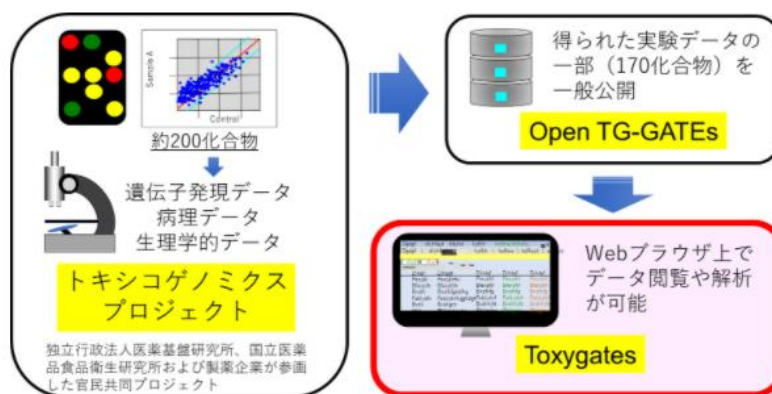


図 1. トキシコゲノミクスデータ統合解析プラットフォーム<sup>2-2</sup>

独立行政法人医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所および製薬企業が参加した官民共同プロジェクト

#### 2. 新薬創出を加速する人工知能の開発

創薬における臨床試験 Phase II での失敗は、創薬の研究開発の長期化やコスト増大に繋がることから問題視されている。Phase II での失敗は「実験動物では認められる薬効がヒトでは認められない」ことを意味していることから、本事業(PRISM「新薬創出を加速する人工知能の開発」)では対象疾患の患者の臨床情報を収集し、そこから創薬標的を探索する人工知能の開発に取り組んでいる。本事業には R2 年度現在 13 研究機関が参画しており、対象疾患である肺がん・特発性肺線維症(IPF)の臨床情報(=診療情報+マルチオミクスデータ)の収集により世界最大規模のデータベース構築を達成している。さらに、データ駆動的に患者層別化を行う人工知能の開発などに成功している。

<sup>1</sup> 1) PLOS ONE 11, 3, 2016

<sup>2</sup> 1) Gen. Comp. Bio. 3, 1, 1-4, 2017、2) 研究者 HP

## DNA メチル化の下流で働く作用メカニズムの解明

西村 泰介(長岡技術科学大学工学部 准教授)

研究期間 2011 年 4 月～2014 年 3 月

**さきがけの成果:** シロイヌナズナの遺伝子サイレンシング因子である MOM1 突然変異体の解析から、DNA メチル化を通じて、植物における下流遺伝子のサイレンシングに作用する新規因子を複数同定し、SMOM と命名した。そのうち SMOM3 が、メチル基転移触媒ドメインに似た構造を持つ機能不明のタンパク質で、分裂酵母でも遺伝子サイレンシングに関与することを解明した。



### 発展:

#### 1. 植物の遺伝子サイレンシングで作用する SUMO 化/脱 SUMO 化機構の解析

さきがけ研究における生化学的研究において同定された MOM1 タンパク質の相互作用因子である PIAL1 と PIAL2 タンパク質の遺伝学的解析を進めたところ、SUMO 化酵素のホモログであるこれら PIAL1、PIAL2 タンパク質が MOM1 タンパク質による遺伝子発現抑制に作用することを発見した。また、さきがけ研究で同定した *SMOM6* 遺伝子が、核膜孔局在タンパク質をコードすることを示し、その相互作用因子群の突然変異体の解析を通じて、脱 SUMO 化が MOM1 タンパク質による遺伝子サイレンシングに関与することを示唆する結果を得た。これらの研究成果より、タンパク質の SUMO 化修飾が、DNA メチル化の下流、もしくは独立に作用する新規の遺伝子発現抑制のメカニズムに関与する可能性を提唱した。有用形質を持った遺伝子導入植物の作出は食糧問題および環境・エネルギー問題を解決する上で重要であるが、導入した外来遺伝子は DNA メチル化の変化によりサイレンシングされる場合があり(図1)、現在の作出法は技術的制約が大きい。本成果はその技術的制約の克服に貢献し、将来的に食糧問題や環境・エネルギー問題の解決につながることを期待される。

#### 2. DNA メチル化の変化によって引き起こされる植物の表現型の解析

植物においては DNA メチル化が、環境に応じた細胞機能・形態の変化(表現型可塑性)に関与すると予想されているが、どの遺伝子の DNA メチル化の変化がこれらの細胞応答に関与するかは未解明である。本研究では、染色体上の DNA メチル化が部分的に変異している植物系統群を利用することで、突然変異体を単離する手法を確立し、植物細胞の再分化や葉の形態形成に関連する突然変異体を新規に複数同定した。これらの変異体のいくつかで表現型に影響を与える DNA メチル化の変化が生じている遺伝子候補を、連鎖解析によって同定することにも成功している。これらの研究成果は、遺伝情報(塩基配列情報)の改変を伴わないサステナブルな新しい作物育種技術(エピジェネティック育種)の開発基盤となる。現在、領域内の沖縄先端科学技術大学と DNA メチル化の変化した突然変異体の DNA 修飾および遺伝子発現解析の網羅的解析に関する共同研究を実施している。

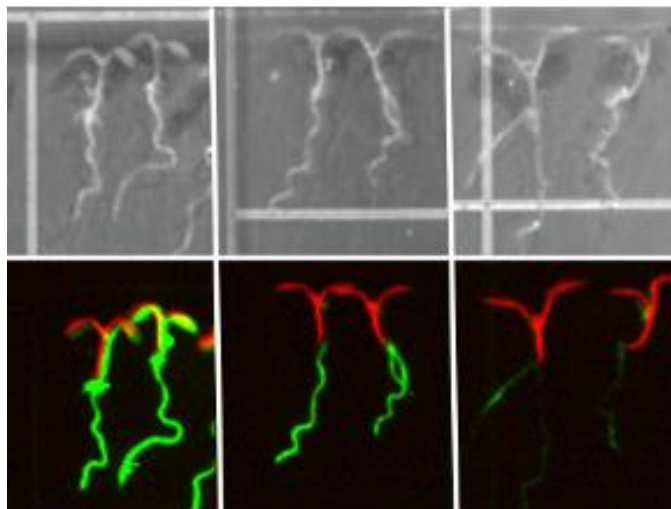


図 1. DNA メチル化されたレポーター遺伝子が導入されたシロイヌナズナの芽生え。レポーター活性によりサイレンシングの状態がモニターできる。(上:明視野、下:蛍光)<sup>2-2)</sup>

緑がレポーター遺伝子活性、赤が自家蛍光

<sup>1</sup> 1) KAKEN「DNA メチル化の下流で発現制御に関与する新規因子群の同定と解析」、2) 科研費「DNA メチル化の下流で発現制御に関与する新規因子群の同定と解析」研究成果報告書

<sup>2</sup> 1) KAKEN「植物の環境に応じた表現型可塑性における DNA メチル化の役割」、2) 研究室 HP



**腸内共生系におけるエピジェネティックな免疫修飾**

長谷 耕二(慶應義塾大学薬学部 教授)

研究期間 2010 年 10 月～2014 年 3 月

展開している事業:

AMED(難治性疾患実用化研究事業)、科研費(基盤(A))等 他 6 件

**さきがけの成果:** 腸内細菌由来の代謝物(酪酸)が、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を介して制御性 T 細胞の分化に必要な Foxp3 遺伝子のヒストンアセチル化を促進するなど、宿主側の遺伝子発現を調節することにより、腸管の免疫恒常性維持、炎症の未然防止に貢献していることを解明した。



**発展:**

**1. 母体腸内細菌による代謝インプリンティングを発見<sup>1</sup>**

無菌マウスでは生後、仔の肥満感受性が増加するという観察結果から、妊娠中の母体腸内細菌由来の短鎖脂肪酸が胎児の代謝機能発達に重要な役割を果たしていることを発見した(図1)。この発見は、周産期における母体の食生活や腸内環境の改善による、出生子の肥満抵抗性への影響を示唆している。今後、母体の栄養管理を介した先制医療や予防医学及び新たな代謝性疾患治療薬開発へと寄与することが期待される。

**2. ヒト慢性炎症疾患と腸内代謝物の異常との関連<sup>2</sup>**

炎症性腸疾患患者における腸内の酪酸代謝について分析し、ムチンや腸内細菌等が腸内免疫恒常性維持に関与していること、それらの異常が炎症性腸疾患に関連していることを解明した。また、腸内細菌由来の酪酸塩が、ヒストンアセチル化によるエピジェネティックな制御により、濾胞性制御性 T 細胞の分化を誘導し、宿主の自己免疫性関節炎を抑制することを解明した。さらに、炎症性腸疾患患者の排泄物に含まれる酪酸は、健常者と比較して極めて少ないことが知られていたが、その原因と症状との関係性を見出し、疾患理解を深化。関節リウマチ炎患者においても、腸内代謝物に関連する知見を得た。本研究により、炎症性腸疾患治療のための分子標的が明らかとなり、現在製薬企業との共同研究を推進している。

**3. 腸管における粘膜免疫応答の制御メカニズムの解明<sup>3</sup>**

ワクチンの効果には、免疫系における記憶(免疫記憶)の定着が重要である。絶食時には腸管のパイエル板において免疫記憶の形成に重要な胚中心 B 細胞が細胞死を起こす一方で、ナイーブ B 細胞は骨髄へと一時的に退避し、再摂食後には速やかにパイエル板に帰還する様子を追跡した。この研究により、経口ワクチンの効果は絶食を挟むと著しく減少するが、その機構として、活性化した胚中心 B 細胞の消失が関与していることを解明した。また、腸管の特殊上皮細胞で抗原を取り込む「M 細胞」の分化に、分泌型糖タンパク質 Osteoprotegerin(OPG)が抑制的に関わっており、OPG 欠損マウスでは炎症性腸疾患の症状が抑制されること、一方、M 細胞の過剰増加により病原性微生物(例:サルモネラ菌)の感染が増加し、抵抗性が顕著に低下することを発見した。この発見は、OPG による M 細胞数の制御が、免疫の活性化と感染のバランスに重要であることを示唆している。今後、食事介入による効果的なワクチン接種方法の開発への展開や、腸管特異的な獲得免疫誘導機序の解明へと展開されることが期待される。

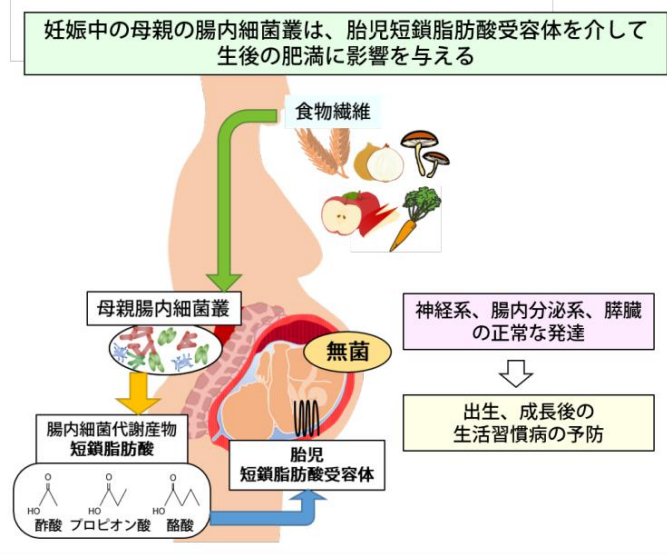


図 1. 妊娠中母体腸内細菌代謝物が生後、子の肥満を抑制するメカニズム<sup>1-2)</sup>

<sup>1</sup> 1) Science. 367: eaaw8429, 2020、2) 慶應義塾大学プレスリリース(2020/2/28)

<sup>2</sup> 1) EBioMedicine. 48:513-525, 2019、2) Int. Immunol. 32, 4, 243-258, 2020、3) EBioMedicine. 58:102913, 2020、4) 特願 2019-185826

<sup>3</sup> 1) Nat. Commun. 11: 234, 2020、2) Cell. 178: 1072-1087, 2019、3) J. Exp. Med. 216(4): 831-846, 2019、4) 慶應義塾大学プレスリリース (2019/8/23)

3.2.11 セントロメアを規定する新規エピジェネティックマーカーの探索と同定 (堀哲也)

セントロメアを規定する新規エピジェネティックマーカーの探索と同定 展開している事業:  
 科研費(基盤(B))

堀 哲也(大阪大学大学院生命機能研究科 准教授)

研究期間 2010年10月~2014年3月

**さがげの成果:**リピート配列がなくセントロメア解析に適したニワトリ DT40 細胞株を用い、細胞分裂における染色体分配に重要な分子装置・セントロメアを形成する DNA 領域の改変を行い、人為的に新規セントロメアおよび人工動原体を構築することに成功した。ドラッグデリバリーシステム等にも適用可能な基盤技術として活用される可能性がある。



**発展:**

**1. セントロメア形成の分子スイッチとして機能するヒストン修飾の発見<sup>1</sup>**

クロマチン免疫沈降と次世代シーケンサーによる網羅的解析(ChIP-seq 法)により、コアセントロメアに特有なヒストン修飾を複数発見した。さらに、これらがセントロメアの位置情報の維持や動原体構築に必須な修飾であること、セントロメア形成には、形成分子 CENP-A の存在だけでなく、ヒストン H4 のメチル化(分子スイッチ)が必要であることを発見した(図 1)。ヒストンのメチル化という簡単な分子スイッチが、セントロメア形成に必須であることを示したのは初めての発見である。これらの研究成果については、イギリスのエジンバラ大学やアメリカのスタンフォード大学と国際共同研究を実施し、論文化している<sup>1-1), 1-2)</sup>。今後は、ヒストン修飾等セントロメアあるいは動原体の機能制御をターゲットとしたがん治療薬開発の進展が期待される。

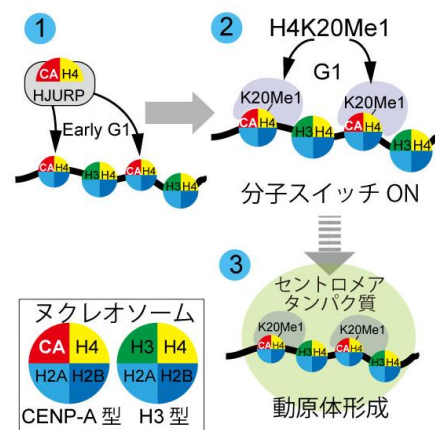


図 1. 動原体構築に必須なヒストン修飾<sup>1-5)</sup>

**2. セントロメアクロマチンを維持・継承する分子メカニズムの解析<sup>2</sup>**

次世代の細胞へ染色体が伝達される際、セントロメアの位置が安定に継承される仕組みに重要な因子である CENP-A が KNL2/M18BP1 と協調しセントロメアに取り込まれるメカニズムを解明した。また、セントロメア形成分子欠損モデルを用い、正常な動原体構造がセントロメアの位置および大きさの安定維持に重要であることを発見した。これらの研究成果については、イタリアの IFOM 研究所と遺伝病変異因子について共著論文を執筆している<sup>2-2)</sup>。セントロメアの維持・継承は、短期的には細胞老化やがん化に影響し、長期的には進化や種分化に影響するため、研究成果の与える影響は、広範囲な研究領域に及ぶと考えられる。

**3. セントロメアの核内 3 次元配置の解析<sup>3</sup>**

細胞核内で、セントロメアを含む領域が直線的に離れたヘテロクロマチン領域と立体的に相互作用することを発見した。この相互作用が、セントロメアクロマチン構造の安定維持に寄与する可能性がある(図 2)。ゲノム中のセントロメアを含む領域の細胞核内での配置は、セントロメア機能とヘテロクロマチン機能との関連を理解する上で極めて重要であるが、これを世界で初めて解明した。今後、核内構造安定化機構の更なる研究ならびに染色体の分配異常で起こる各種疾病の原因解明へと展開することが期待される。

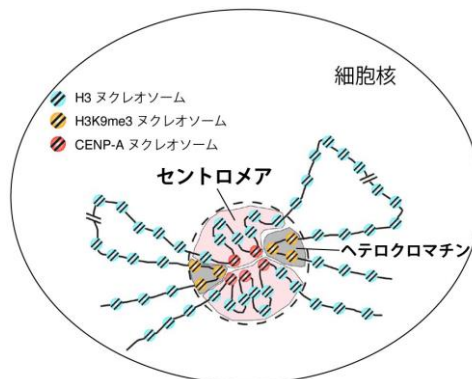


図 2. セントロメアの細胞核内の 3 次元配置<sup>3-2)</sup>

<sup>1</sup> 1) Dev. Cell 29: 740-749, 2014、2) Nat. com. 7: 13465, 2016、3) Nat. com. 10: 576, 2019、4) 国立遺伝学研究所 Close-up! インタビュー第 23 回、5) 研究者の提供資料

<sup>2</sup> 1) Mol. Biol. Cell 26: 2742-2754, 2015、2) Oncotarget. 7(42): 67934-67947, 2016、3) Dev. Cell 42: 181-189, 2017、4) J. Cell Biol. 216: 101-113, 2017

<sup>3</sup> 1) J. Cell Biol. 218: 134-149, 2018、2) 研究者の提供資料

**哺乳類細胞を用いたヒストンの逆遺伝学的解析技術の開発**

山口 雄輝(東京工業大学生命理工学院 教授)

研究期間 2010 年～2013 年

展開している事業:

科研費(新学術)2 件、科研費基盤(B)

**さきがけの成果:** 内在のヒストンタンパク質を変異型ヒストンタンパク質に置き換える手法の確立を推進した。また、ヒストン H2B のモノユビキチン化の機能解析により、モノユビキチン化 H2B の特異的結合因子を複数同定し、低分子核内 RNA のプロセッシングに、RNA プロセッシング因子と、転写伸長因子 NELF がそれぞれ独立に関わることを発見した。



**発展:**

**1. 異なる転写終結/RNA プロセッシング経路の選択機構の解明<sup>1)</sup>**

さきがけで見出した、転写伸長因子 NELF が低分子非コード RNA のプロセッシングに関わることについて、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)<sup>1-1)</sup>の支援等の下、詳細な分子機能の解析を実施した。3'プロセッシング/転写終結を、①正しい位置でのポリ(A)付加/転写終結、②ステムループ依存のプロセッシング/転写終結、③3'box 依存のプロセッシング/転写終結、の3つの経路(図1)に分け、これら3つの3'プロセッシング/転写終結経路が遺伝子ごとに適切に選択される機構の解明を進め、NELF が競合する過程であるポリ(A)付加経路を阻害することによって、マイナーな経路であるステムループ依存経路や3'box 依存経路を促進している

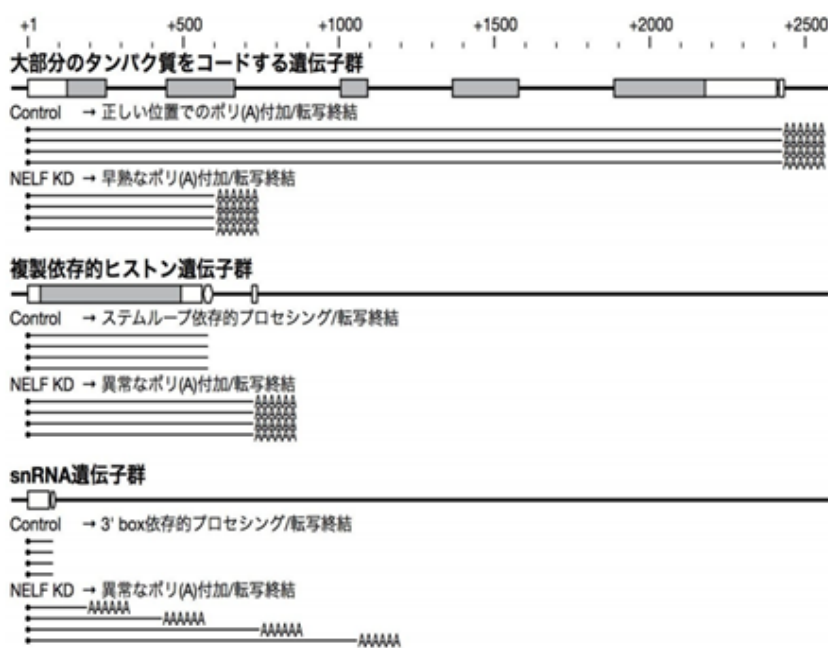


図1. 3つの3'プロセッシング/転写終結経路における NELF の役割<sup>1-1)</sup>

ることを発見した。また、NELF の機能を阻害することで、ヒストン遺伝子や低分子非コード RNA が、本来とは異なる経路である、ポリ(A)付加経路で処理され、転写終結箇所やその後の修飾に異常が生じることを発見した。これらから、NELF が新生 RNA 分子の適切な処理経路選択に重要な機能を担っていることを解明した。遺伝子ごとに適切なプロセッシング経路が選ばれる仕組みは分かっていない中、遺伝子発現のエンジンともいえる RNA ポリメラーゼ II に直接作用して、経路選択に影響を及ぼす新たな仕組みを提示することにより、転写終結/RNA プロセッシング経路の理解の深化に貢献した。現在は、科研費基盤(B)<sup>1-5)</sup>の研究課題として採択された、新規プロテオーム解析を駆使した転写終結・ポリ A 付加部位選択機構の解明について、研究を実施している。さきがけで見出した転写伸長因子 NELF は、転写終結およびポリ A 付加部位の選択において重要な役割を担っていることから、当該研究では、新規プロテオーム解析手法を用いた選択機構の分子基盤研究を推進している。この研究によって、転写制御における普遍的現象の解明が期待されるとともに、がん化機構との関連も深い分野であることから、学術的かつ臨床的に意義深く、今後はがん化の仕組みの解明にもつながることが期待される。

<sup>1)</sup> 1) 科研費「Pol2の転写伸長・終結・リサイクル過程におけるチェックポイント制御機構の解明」研究成果報告書、2) Nat. Commun. 5: 4263, 2014、3) Nat. Commun. 11: 1063, 2020、4) 研究室 HP、5) KAKEN「新規プロテオーム解析を駆使した転写終結・ポリ A 付加部位選択機構の解明」

### 3.3 2011 年度採択研究課題

#### 3.3.1 免疫細胞の運命維持におけるエピジェネティック制御機構 (伊川友活)

##### 免疫細胞の運命維持におけるエピジェネティック制御機構

伊川 友活(東京理科大学大学院生命科学研究科 教授)

研究期間 2011 年 10 月～2015 年 3 月

展開している事業:

科研費 (国際共同研究強化(B))、科研費基盤(B)2 件、武田科学振興財団

**さがげの成果:** T 細胞および B 細胞は機能発揮のために分化・成熟過程でその運命が厳格に制御・維持される必要があり、その制御機構を解明した。具体的には、エピゲノム制御因子の一つであるポリコーム群タンパク(以下、PcG タンパク)RING1A/B の T 細胞特異的なコンディショナル欠損マウスを用いて、RING1A/B が T 細胞分化過程において B 細胞分化を抑制することを発見し、その運命維持に重要であることを解明した。



#### 発展:

##### 1. PcG タンパクが T 細胞分化の運命制御に重要であることを発見<sup>1</sup>

上記さがげ研究を継続し、RING1A/B が T 細胞分化において、B 細胞への分化に必要な転写因子 PAX5 の発現を抑制することにより、B 細胞分化を抑制することを発見した(図 1)。PcG タンパクは幹細胞の維持や発生、分化に重要であることが知られており、その作用機序を解明し、幹細胞研究や発生生物学の研究推進に貢献している。PcG タンパクは、急性骨髄性白血病や T 細胞性白血病等、様々な造血器腫瘍に関与することが示されており、今後、作用機序解明により新たな治療法確立への展開が期待される。

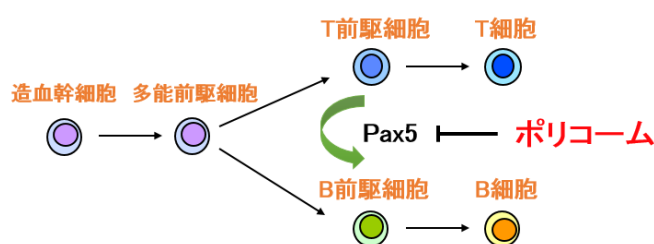


図 1. PcG タンパク RING1A/B によるリンパ球分化制御<sup>1-2)</sup>

##### 2. 人工白血球幹細胞の開発<sup>2</sup>

未分化状態の維持が困難な造血前駆細胞へ、B 細胞への分化に必要な転写因子 E2A の阻害因子である Id3 を導入することにより、T 細胞、B 細胞、ミエロイド系細胞など様々な白血球への分化能を維持する iLS 細胞(induced Leukocyte Stem cells)を作製し、自己複製能と多分化能を維持しつつ無限に増幅させることに成功した(図 2)。造血幹・前駆細胞から iLS 細胞を作成し、それを様々な免疫細胞へ分化させることにより、大量の免疫細胞取得が可能となる。今後、免疫細胞の基礎研究推進および免疫細胞療法や再生医療としての活用が期待される。

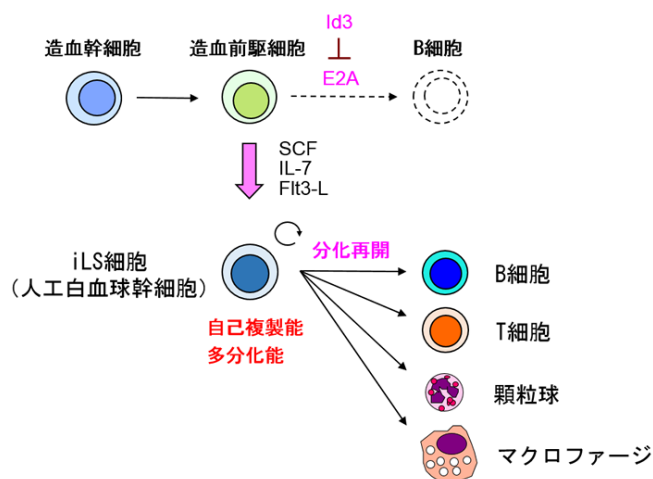


図 2. リンパ球への分化能を維持する iLS 細胞<sup>2-2)</sup>

##### 3. 多能性前駆細胞から B 細胞系列への分化制御機構の解明<sup>3</sup>

上記で独自開発した人工白血球幹細胞(iLS 細胞)を用いた免疫細胞分化過程におけるトランスクリプトーム、エピゲノム、1 細胞 RNA 解析により、多能性前駆細胞から B 細胞系列への運命決定には、B 細胞への分化に必要な転写因子 E2A, EBF1, PAX5 に代表される 3 つの転写ネットワークが関与していることを解明した。この研究により、B 細胞の分化、再生、老化、腫瘍化のような運命決定において重要なシグナルを同定した。現在は、引き続き免疫分野の基礎研究を推進し、白血病の発症メカニズムや免疫細胞老化の研究を行っている。

<sup>1</sup> 1) Genes Dev. 30: 2475-2485, 2016、2) 伊川研究室 HP

<sup>2</sup> 1) Stem Cell Reports. 5: 716-727, 2015、2) 伊川研究室 HP

<sup>3</sup> 1) Genes Dev. 32: 112-126, 2018、2) 伊川研究室 HP

## 環境変動にともなう転移因子と宿主のゲノム応答

伊藤 秀臣(北海道大学大学院理学研究院 准教授)

研究期間 2011 年 10 月～2015 年 3 月

**さきがけの成果:** 熱活性型トランスポゾンの転移によってストレス耐性の獲得が見られ、これが宿主ゲノムのエピジェネティック変化を伴い次世代に伝わることを発見した。また、熱活性型トランスポゾンの転移が siRNA によって制御されている可能性を見出すとともに、転移制御の組織特異性について解明した。



### 発展:

#### 1. 転移因子の人工転移誘導によるストレス耐性植物の作出<sup>1</sup>

シロイヌナズナにおける熱活性型トランスポゾン ONSEN の人工的な転移誘導によって、環境ストレスに応答して増加する植物ホルモンであるアブシシン酸に耐性を示す個体の作出に成功した(図 1)。一方で、IBM2 タンパク質の発現により ONSEN 挿入変異の効果が覆い隠されることを発見した。さらに、獲得した変異が、次世代以降にも引き継がれエピジェネティックな変化を伴うことを発見した。本研究により、環境ストレスで活性化するトランスポゾンの転移によって、ストレス耐性個体が出現しうることを直接証明したことになる。今後、自然選択だけでは説明できない進化の分子機構の基礎研究につながるるとともに、従来とは異なる転移因子を利用した有用作物の育種への応用研究へ展開が期待される。



図 1. ABA ストレス環境下における野生型(左)とストレス耐性獲得株(右)<sup>1-2)</sup>

#### 2. 組織培養における熱活性型転移因子の転移誘導の成功<sup>3</sup>

試験管内で培養したシロイヌナズナの脱分化組織(カルス)を用いて、人工的に ONSEN の転移を生じさせることに成功した。また、これが植物個体の ONSEN 転移に必須とされる小分子 RNA を介したメチル化(RdDM)を必要としない転移であることを発見した。さらに、人工的に転移を誘導したダイコンの培養細胞から、稔性を持った新たな個体を再生することに成功した。本研究は、試験管内の植物培養組織における ONSEN の人工的転移に世界で初めて成功したことで意義深い。今後、熱活性型トランスポゾンによる遺伝子操作を必要としない有用作物の育種への展開が期待される。

#### 3. 植物の自然系統間での熱活性型転移因子の構造比較<sup>4</sup>

シロイヌナズナの自然系統種における ONSEN のコピー数について、サザンブロットング法により生化学的に解析し、系統によって ONSEN コピー数が異なることを発見した。その中でも Olympia-1 系統では 1 コピーしか存在せず、塩基配列の解析から遺伝子配列内のストップコドンへの置換が原因であることを解明した。また ONSEN を 8 コピー有する Col-0 系統と Olympia-1 の交雑種では、Col-0 由来の ONSEN のみ転移能を有することを発見した。今後、植物ゲノムの進化の仕組みの解明を推進することが期待される。

<sup>1</sup> 1) Sci. Rep., 2016, 6, 23181、2) 北海道大学プレスリリース(2016 年 3 月 16 日)

<sup>2</sup> 1) Plant Cell Physiol. 2016, 58(2), 375-384

<sup>3</sup> 1) Genes Genet. Syst., 2016, 91, 293-299

### 3.3.3 気分障害患者脳試料におけるシトシン修飾状態の解析 (岩本和也)

#### 気分障害患者脳試料におけるシトシン修飾状態の解析

岩本 和也(熊本大学大学院生命科学研究部 教授)

研究期間 2011 年 10 月～2015 年 3 月

展開している事業:

AMED(Brain/minds 革新脳)、AMED(脳プロ)、  
科研費(新学術) 2 件、科研費(基盤(B))2 件

**さきがけの成果:**気分障害患者死後脳試料の DNA メチル化解析により、神経細胞種ごとの DNA メチル化状態を解明し、精神疾患患者末梢血試料では、セロトニントランスポーター遺伝子の DNA メチル化異常等があることを同定した。さらに、統合失調症死後脳神経細胞におけるレトロトランスポゾン LINE-1 のゲノムコピー数増大を発見した。このように、脳神経系ゲノムのエピゲノムおよびゲノム配列自体が、環境要因等によって変動を受け、精神疾患と関連していることを分子レベルで解明した。



#### 発展:

##### 1. DNA メチル化解析による精神疾患病態理解の進展<sup>1</sup>

統合失調症や双極性障害患者の血液では、セロトニントランスポーター遺伝子の特定のゲノム領域が高いメチル化状態を示し、メチル化異常が患者扁桃体体積と相関していることを発見した(図 1)。また、高いメチル化状態は男性およびセロトニントランスポーター遺伝子の低活性型プロモーターを持つ患者で顕著に見られた。さらに、同定したゲノム領域を人工的にメチル化させると転写活性はほぼ完全に抑制された。上記成果は、エピジェネティックな修飾と精神疾患の病態について分子レベルでの理解の深化につながった。今後、セロトニントランスポーターのエピジェネティックな状態を標的とした精神疾患治療薬や、診断マーカー開発への展開が期待される。

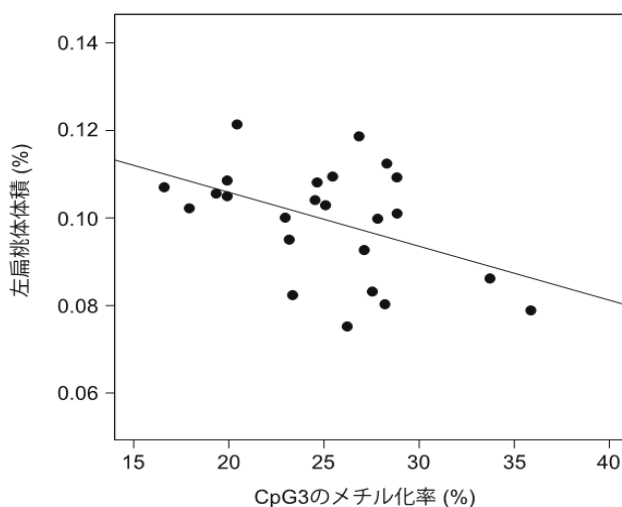


図 1. セロトニントランスポーター遺伝子の DNA メチル化変化<sup>1-3)</sup>

(CT: 健常者、BD: 双極性障害患者、SZ: 統合失調症患者)

##### 2. 精神疾患における脳ゲノム解析の重要性の提示<sup>2</sup>

さきがけ成果により明らかになった、精神疾患患者死後脳に蓄積されるトランスポゾン LINE-1 の解析から、トランスポゾンの新規転移や転移による体細胞変異の解析法を確立した。また、末梢試料でのエピゲノム解析は、脳試料や全身性のエピゲノム状態を反映し、病態との関連性を実際に有することを明らかにした。以上の研究を踏まえ、民間企業 2 社と、脳エピゲノム解析をもとにした創薬研究を実施した。現在は、新学術領域研究や AMED 事業等への参画・採択により、継続してエピジェネティクスと精神疾患の病態解析を実施している。今後、精神疾患診断バイオマーカーや治療効果判定マーカー開発への展開が期待される。

<sup>1</sup> 1) Schizophr Bull. in press、2) Psychiatry Clin Neurosci. 72: 245-254, 2018、3) 熊本大学、東京大学、AMED プレスリリース(令和 2 年 6 月 19 日)

<sup>2</sup> 1) Mol. Psychiatry. 24: 839-856, 2019、2) npj Schizophrenia, 4: 7, 2018、3) Psychiatry Clin Neurosci. 7: 280-294, 2018

## エピジェネティック治療を目指した心不全の病態解明

金田 るり(自治医科大学臨床研究支援センター 准教授)

研究期間 2011年10月～2015年3月

**さきがけの成果:** H3K9 メチル化酵素阻害剤は、慢性心不全モデル動物の心肥大から心不全への移行を遅らせ、累積生存期間を延長した。当該阻害剤は、慢性心不全時に局所的に生じる、ミトコンドリア機能関連遺伝子近傍を含めたりピート領域の過剰なヘテロクロマチン形成を復することで、予後改善効果をもたらした機序を示唆している。



### 発展:

#### 1. in vitro 心筋細胞における酸化ストレス刺激による核内ヘテロクロマチン局在とミトコンドリア機能関連遺伝子の遺伝子座の変化<sup>1</sup>

慢性心不全の際に病態に深く関与すると考えられている刺激や負荷のうち、酸化ストレス刺激は、①心筋細胞核内のヘテロクロマチン局在を変化させること、②心機能に重要なミトコンドリア機能関連遺伝子の遺伝子座の局在を変化させることを発見した。この研究により、酸化ストレス刺激によるヘテロクロマチンや遺伝子座の局在変化は、重症心筋症を呈しうる laminopathy(核ラミナのタンパク質をコードする遺伝子変異に起因する希少疾患)における、核内高次構造変化や遺伝子発現制御にも関わっている可能性が示唆された。今後、さらなる心筋症の病態解明・治療開発への応用に向けた研究が期待される。

#### 2. 慢性腎臓病における心血管障害の病態解明<sup>2</sup>

腎臓病によるリン代謝異常の結果生じた微小なリン酸カルシウム結晶(calciprotein particle, CPP)が心筋細胞に及ぼす影響を検討した。結果、CPP 刺激により心筋細胞において、単球走化性遺伝子 Mcp1 の発現が亢進し、同遺伝子の転写開始点近傍では発現量と相関したエピジェネティック変化を確認した。さらに、CPP が心筋細胞で電子伝達系関連遺伝子群や筋収縮関連遺伝子群の発現低下を来すことを発見した。この研究を通じて、「心腎連関」として注目されている慢性腎臓病と心血管障害の密接な関与の機序を提示する重要な知見が得られた。

#### 3. 妊娠・授乳期リン過剰摂取による次世代個体老化促進の検討<sup>3</sup>

妊娠・授乳期の母親のリン過剰摂取は、①少子化傾向、②新生児の低体重、③生まれながらにして抗老化遺伝子である Klotho 遺伝子の発現低下を導く可能性を、マウスを用いた実験で示唆した。適切なリン摂取制限が先制医療の標的となり、健康寿命の延伸につながる可能性がある(図1)。今後、妊娠・授乳期における母親のリン過剰摂取が、次世代の子の臓器障害のリスクとなり得るのか否かの検証の実施が進められると期待される。

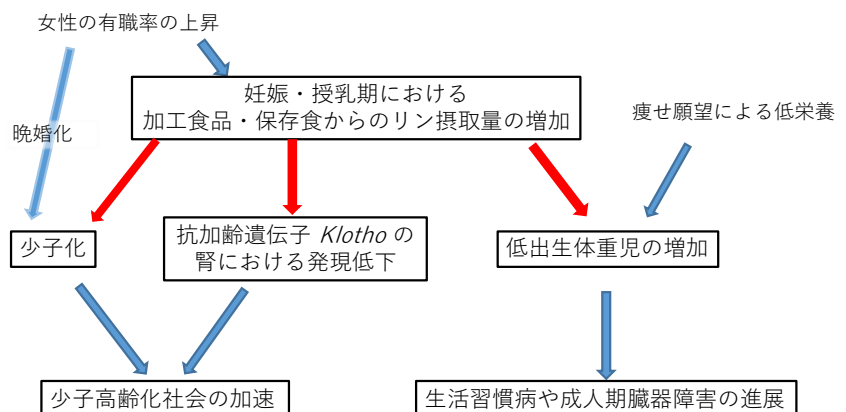


図1. DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease)の概念およびエピジェネティック制御の視点に基づく妊娠・授乳期リン過剰摂取による少子高齢化社会の加速と生活習慣病進展<sup>3-2)</sup>

<sup>1</sup> 研究者提供資料

<sup>2</sup> KAKEN「微小リン酸カルシウム結晶が心腎連関に及ぼす影響」

<sup>3</sup> 1)KAKEN「妊娠・授乳期リン過剰摂取による次世代個体老化促進の検討」、2)研究者提供資料

### 3.3.5 X染色体再活性化ライブイメージング技術を用いた幹細胞研究 (小林慎)

#### X染色体再活性化ライブイメージング技術を用いた幹細胞研究

展開している事業:

小林 慎(産業技術総合研究所臨海副都心センター細胞分子工学研究部門 動的創薬モダリティ研究グループ 主任研究員)

科研費(基盤(B))、科研費(新学術)

研究期間 2011年～2014年

**さきがけの成果:** 相同組み換えを利用し、GFPをX染色体に導入したES細胞を樹立した。これを用いて遺伝子組み換えマウスを作製し、幹細胞の多能性の指標として利用されている「X染色体不活性化状態」をライブイメージングによって連続的に検出できるシステム(Momijiシステム)の開発に成功した。

#### 発展:

##### 1. X染色体不活性化ライブイメージングシステムを使った、個体発生の理解と多能性幹細胞の区別<sup>1</sup>

さきがけの成果である、X染色体の活性化状態を生きた細胞でイメージングできる Momiji システムを導入した、遺伝子組み換えマウスを開発した。このマウスから樹立した多能性幹細胞の観察を通じて、X染色体の不活性化状態の動態の検出と、複数種類ある多能性幹細胞ごとのX染色体の不活性化状態の解析と区別に成功した。この研究は、X染色体の不活性化異常、エピジェネティクス動態の異常により引き起こされる疾患や、エピジェネティクス制御による組織再生の分子機構の解明を通じて、再生医療の臨床応用や人疾患の発症機構解明に貢献している。現在、本研究で開発した遺伝子組み換えマウスを用いて、発生、組織再生、および発がん機構など、多能性幹細胞が関わる可能性のあるテーマについて、研究を行っている。また、本研究成果に関連して、複数の国内外製薬企業との共同研究を検討中で、化合物によるiPS細胞リプログラミングを目的としたスクリーニング研究を実施している。

##### 2. 性差を示す疾患の原因究明に新しい手がかりを発見<sup>2</sup>

X染色体上にコードされた Ftx long non-coding RNA の欠損マウスでは、雌マウスの眼球の発生に異常が見られることを発見した。さらに、Ftx の欠損により、X染色体の不活性化制御に異常が起こり、Ftx KO マウスの細胞核では不活性化されたX染色体(Xi: Xist の赤シグナル)の中から、不活化を逃れた遺伝子のシグナル(Tmem29、Mecp2、Ogt 各遺伝子の緑シグナル)を検出した(図1)。

また、X染色体不活性化異常の程度と、目の異常の有無に相関があることを発見した。

これらの研究により観察された症状は、ヒト小(無)眼球症に酷似していることが示されており、この疾患をはじめとする発症機構の解明や治療薬の開発研究の進展に寄与している。また、本研究成果は、従来のメンデルの遺伝の法則では説明できない、X連鎖遺伝で女性の方が重篤になる疾患について、X染色体の不活性化異常という新しい観点を提供し、将来的に、これまで解明が難しかったヒト疾患の病因解明や、エピジェネティクス制御の分子メカニズムの研究進展につながる可能性がある。現在は、新学術領域研究「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」に参画し、Ftx long non-coding RNA による Xist long non-coding RNA の発現制御や X染色体不活性化におけるヘテロクロマチン形成における役割解明の研究を続けている。

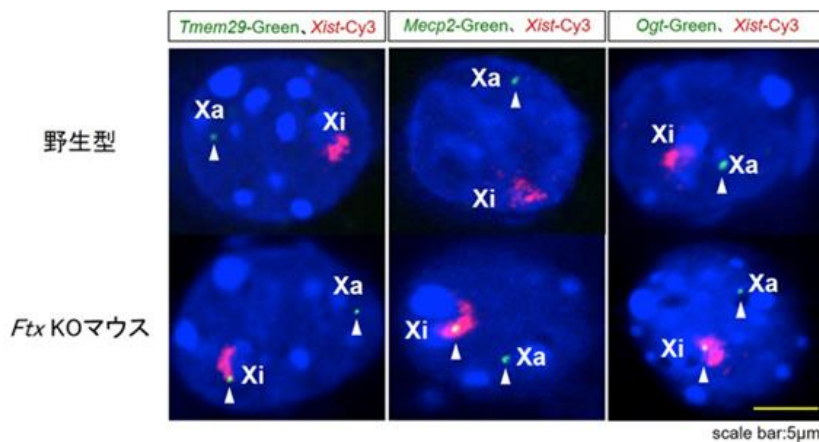


図1. Ftx KO マウスが示すX染色体不活性化の異常<sup>2-2)</sup>

<sup>1</sup> 1) Development 143: 2898-2906, 2016, 2) Dev. Growth Differ. 59(6): 493-500, 2017, 3) Methods Mol. Biol. 1861: 73-89, 2018

<sup>2</sup> 1) Nat. Commun. 9(1): 3829, 2018, 2) 産総研プレスリリース(2018年9月26日)、3) 研究者HP、4) 科研費「表現型が雌雄差を示す長鎖ノンコーディングRNAノックアウトマウスの解析」実施状況報告書、5) KAKEN「長鎖ノンコーディングRNAが制御する個体発生とヘテロクロマチン形成メカニズム」



## ヒストン修飾の動態を可視化検出するための系の確立

佐々木 和樹(理化学研究所環境資源科学研究センターケミカルゲノミクス

研究グループ 研究員)

研究期間 2012年1月～2014年3月

**さきがけの成果:** エピジェネティクスの調節に中心的なヒストンのアセチル化修飾を可視化するために、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を利用した蛍光プローブ「Histac」を開発し、生細胞内のエピジェネティクス動態のリアルタイム解析に成功した。ヒストン H3 アセチル化、ヒストンメチル化等、様々なヒストン種に対応した蛍光プローブをシリーズ化した。



### 発展:

#### 1. ヒストン H3 アセチル化蛍光プローブの開発と生細胞内での阻害剤の評価<sup>1</sup>

アセチル化されたヒストンに結合して遺伝子を活性化するタンパク質として知られるブロモドメインタンパク質 BRD4 のブロモドメインを用いて、生細胞内のヒストン H3 アセチル化の動態を可視化する蛍光プローブを開発した。これにより、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤に対する応答速度の違いの評価、ブロモドメイン阻害剤の生細胞での評価に成功した(図 1)。この研究は、独自開発した蛍光プローブにより、抗がん剤の標的分子として注目される BRD4 の阻害剤の評価を、生細胞で実施することを可能にした点で意義がある。この研究を進め、イタリアの Università degli Studi di Salerno とヒストンアセチル化転移酵素阻害剤の共同研究を実施し、論文<sup>1-3)</sup>を共著している。また、開発したヒストンアセチル化の蛍光プローブは、理研バイオリソースセンターを介して他機関へ提供している。

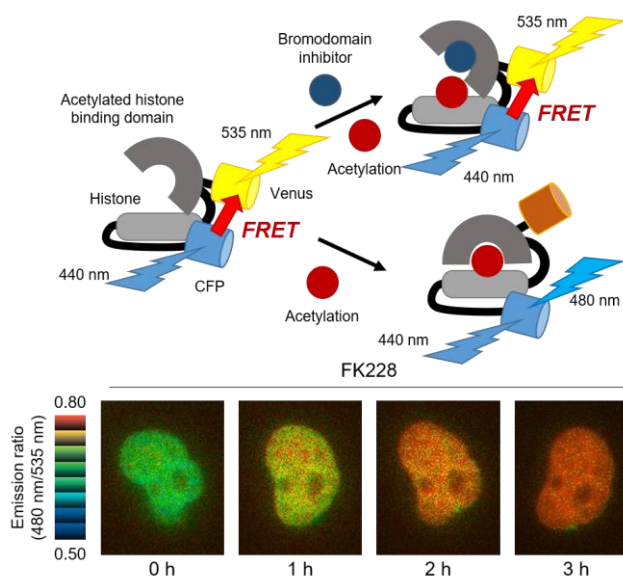


図 1. ヒストン H3 アセチル化蛍光プローブの作用機序と細胞内動態<sup>1-1)</sup>

#### 2. HP1 $\alpha$ クロモドメインを用いた蛍光プローブの開発とクロマチン動態観察<sup>2</sup>

ヘテロクロマチンを構成して遺伝子の不活性化に関与する HP1 $\alpha$  タンパク質の保存領域であるクロモドメインを用いて、ヒストンメチル化を可視化する蛍光プローブを、さきがけ成果である Histac を発展させ開発した。蛍光プローブ開発のためにヒストンメチル化を制御する化合物を必要としたため、産総研の化合物ライブラリの中からスクリーニングすることにより、Suv39H と G9a を同時に阻害するヒストンメチル化酵素阻害剤を同定した。この化合物を用いてヒストン H3K9 のトリメチル化(H3K9me3)による蛍光プローブの応答を検証した。開発した蛍光プローブを用い、従来の多数の細胞を同調させた時間分解能の低い解析では不可能であった、細胞分裂の際のヒストン H3 と HP1 $\alpha$  クロモドメインの結合状態の変化を観察した。細胞周期の進行に伴い、H3K9me3 の上昇とそれに続く隣接する H3S10 のリン酸化によるヒストン H3 と HP1 $\alpha$  クロモドメインの結合の解離が起きていることを発見した。

<sup>1</sup> 1) ACS Chem. Biol. 11: 729-733, 2016, 2) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会, 2017, 5 月, (東京), 3) J. Med. Chem. 2015, 58, 2779-2798

<sup>2</sup> 1) Cold Spring Harbor Asia Conference, 2019, 10 月, (Suzhou China), 2) 日本農芸化学会 2019 年度東京大会, 2019, 3 月, (東京), 3) 第 41 回日本分子生物学会, 2018, 11 月, (横浜)

## 複合体解析から挑む動的エピゲノム制御と多様性

田上 英明(名古屋市立大学大学院理学研究科・総合生命理学部 准教授)

研究期間 2011 年 10 月～2015 年 3 月

**さきがけの成果:** 分裂酵母を用いて、新規ヒストン H3 結合因子 Mlo2(HiTAP1)を同定した。また、Mlo2 が真核生物で保存され、その C 末端領域が H3 との結合に重要であることを発見した。さらに Mlo2 のノックアウトマウスの解析により、発生初期過程に関与し、生殖や発育、代謝や呼吸機能など多様な生理機能に関わることが示唆された。



### 発展:

#### 1. Mlo2 の分子機能解明<sup>1</sup>

Mlo2 の N 末端にある UBR 領域と C 末端領域が、細胞内機能に寄与することを発見した。さらに、Mlo2 C 末領域の NMR 解析を行い、この領域が二量体形成している可能性を発見した。これらの発見は、クロマチン制御因子の作用機構を分子構造レベルで明らかにすることで、ヒストンダイナミクスと遺伝子発現や細胞機能との関連性についての解明に貢献している。今後の展開としては、Mlo2 が乳がん抑制因子として働くという報告があり、本研究成果が乳がん発症機構や治療法、治療薬開発といった研究につながる可能性がある。Mlo2 タンパク質の NMR 構造解析については、横浜市立大学・西村善文教授と共同研究を実施している。

#### 2. ヒストン H3 レベル制御因子の同定<sup>2</sup>

ヒストンが過剰発現した際に結合する因子を同定し、ヒストンの量的バランスを制御するための新しい管理システムが存在することの可能性を発見した。ヒストン分子の量的バランスの適切な制御は、正常な DNA 複製を担保するために不可欠であり、ヒストン-DNA、およびヒストン分子間の量的バランスの破綻が、DNA 損傷や染色体欠落等を引き起こすことが分かっている。従って、ヒストン分子の量的バランスの制御は、高等生物における細胞のがん化につながるゲノム不安定化とも密接に関わる可能性がある。本研究は、上記の分子機構の一端を解明することにつながるものであり、基礎研究だけでなく、がん治療の開発等、臨床面でも意義深い。現在まで継続的に、フランスのキュリー研究所と、ヒストンシャペロンについて共同研究を実施している。

#### 3. 可溶性ヒストン複合体精製法の確立<sup>3</sup>

培養細胞および酵母において、エピトープタグである FLAG タグおよび HA タグによる二重標識技術を利用したアフィニティ精製を用いることで、ヌクレオソームに組み込まれずにヒストンシャペロンと相互作用している可溶性のヒストン複合体を精製する手法を確立した。本研究成果は、ヌクレオソームに組み込まれていない可溶性ヒストン複合体の解析手法を新規に確立した点において、学術的に意義深い。また、米国カンザス州立大学と複合体解析について共同研究を実施し、様々な細胞機能の解析に応用できることを示した。本成果により解析手法が確立されたことで、様々なヒストンバリエントを介して作用するクロマチンの機能とヒストンシャペロンとの関連性を解明する研究が加速することが期待される。

<sup>1</sup> 1) 研究者 HP

<sup>2</sup> 1) 科研費「クロマチン構造形成と共役するヒストンバランス制御機構」研究成果報告書

<sup>3</sup> 1) Methods in Molecular Biology 1832: 51-60, 2018

**FACT を介したクロマチンリモデリング機構の構造基盤**

津中 康央(横浜市立大学生命医科学研究科 特任助教)

研究期間 2011 年 10 月～2015 年 3 月

**さきがけの成果:**クロマチンリモデリング因子 FACT の結晶構造解析により、SPT16 サブユニットの Midドメインの立体構造解析に成功し、ヒストンとの相互作用が弱いことを発見した。さらに、FACT の酸性天然変性領域がヒストン H2B の塩基性領域と相互作用することでクロマチンリモデリング反応を誘起することを発見した。



**発展:**

**1. X線結晶構造解析に基づくヒト FACT の酸性天然変性領域と Midドメインの新たな分子機能の提案<sup>1</sup>**

FACT の Midドメインとヒストン H3-H4 四量体の複合体の X線結晶構造を世界ではじめて解明し、ヌクレオソーム上での H2A-H2B 二量体の排除機構を示した。さらに、FACT の酸性天然変性領域 AID が、DNA 二本鎖切断によって局所的に露

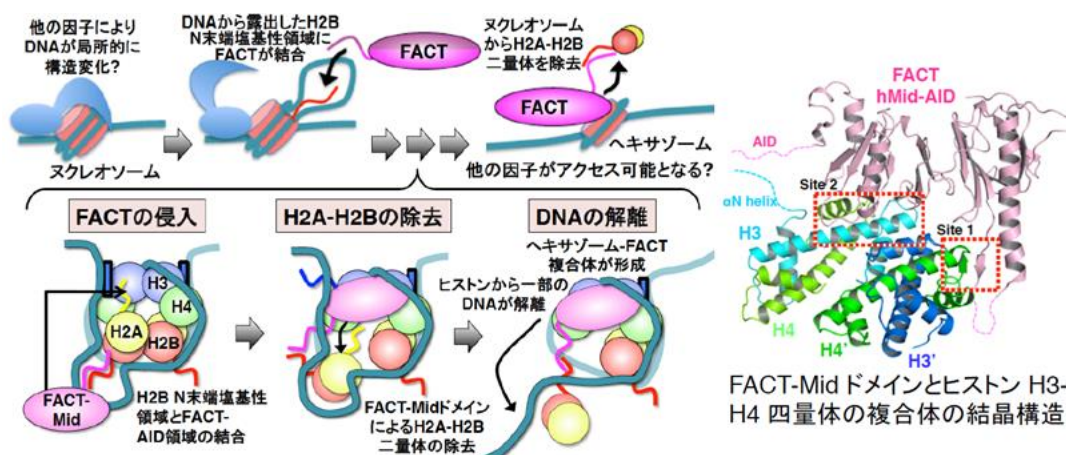


図 1. FACT によるヌクレオソーム構造変換の分子機構<sup>1-2)</sup>

出したヒストン H2B の N 末端塩基性領域と相互作用することでクロマチンリモデリングが引き起こされることを解明した。これらの結果を基に、FACT を介したクロマチンリモデリングの分子機構を新たに提案した(図 1)。FACT は、細胞のがん化との関連について報告があり、その立体構造と分子機能の解明は細胞がん化機構の解明につながるため、既存の抗がん剤の作用機序解明や新規抗がん剤の開発による創薬研究へ展開する可能性がある。研究は、発展成果 2 へと展開した。

**2. クライオ電子顕微鏡に基づくヒト FACT を介したクロマチンリモデリングの分子構造解明<sup>2</sup>**

九州大学 真柳浩太助教との共同研究<sup>2-1)</sup>を通じて、クライオ電子顕微鏡と検出装置により、FACT とヌクレオソームの複合体の立体構造を高分解能で解析することに成功した。その結果、FACT のリン酸化された天然変性領域が、ヌクレオソーム DNA が部分的にはぎ取られて露出したヒストン表面に結合し、DNA のように振る舞い、ヌクレオソーム構造を維持することを解明した。さらに、FACT によって、ヌクレオソームが部分的に分解されたヘキサゾームが生成されることを発見し、このヘキサゾームの立体構造を電子顕微鏡単粒子解析により高分解能で決定した。本研究成果は、クロマチンリモデリングの際に FACT のリン酸化された天然変性領域が DNA を代替することで、ヒストンのエピジェネティックな記憶を維持する機構の存在を示唆しており、学術的に意義深い。この研究成果をもとに、FACT による生体内のエピジェネティクス維持を介したがん化や老化の抑制への応用が期待されている。

<sup>1</sup> 1) Genes & Development 30: 673-686, 2016, 2) 研究者提供資料

<sup>2</sup> 1) Sci. Rep. 9: 10183, 2019

**始原生殖細胞の内因性リプログラミング機構による幹細胞制御**

林 克彦(九州大学大学院医学研究院 教授)

研究期間 2011 年 10 月～2015 年 3 月

展開している事業:

科研費(新学術)3 件、科研費(基盤(A))、

武田科学振興財団等 他 1 件

**さきがけの成果:** 多能性幹細胞を用いて始原生殖細胞およびその後の卵母細胞への分化過程を体外培養系で再現し、得られた細胞を卵巣に移植することにより成熟卵子およびその受精卵から健全個体を得ることに成功した。また、始原生殖細胞で起こる特異的な遺伝子発現制御やエピゲノム制御の詳細を解明した。



**発展:**

**1. 多能性幹細胞による卵子産生システムの体外培養系構築<sup>1</sup>**

多能性幹細胞からの卵子作製過程を全て培養皿上で行う培養システムを構築し、成体マウスの尻尾組織由来の iPS 細胞から得られた成熟卵子の体外受精により正常産仔を得ることに成功した(図 1)。生体では始原生殖細胞から成熟卵子になるまで

約 5 週間かけて減数分裂、卵胞形成、卵成熟、遺伝子刷り込みの確立等生物学的に重要な過程を経るが、構築した体外培養系では、3 つの培養期間に区切り、各期間で培養条件を変えることで、効率の良い

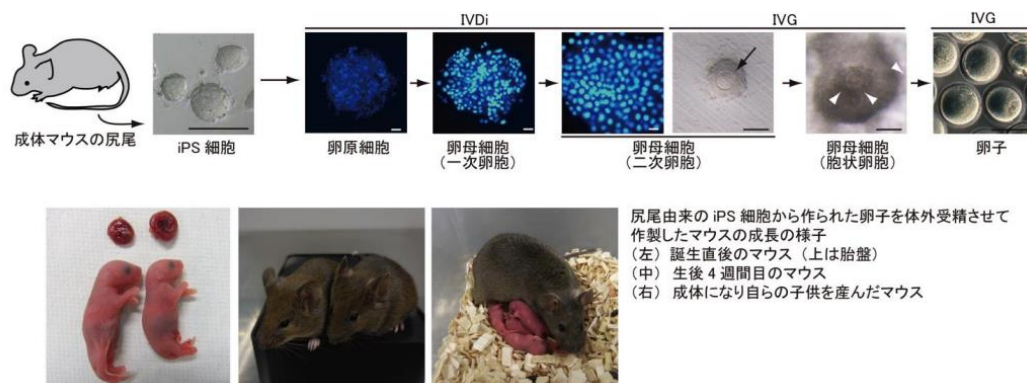


図 1. 卵子産生培養システムにより作られた卵子とそれらを体外受精して得られたマウス<sup>1-2)</sup>

い卵子産生が可能となっている。従来、多能性幹細胞からの卵子の産生には移植が必要であったが、この研究では、卵子の体外培養系の構築により、移植せずに卵子の形成を行うことに成功した。卵子の形成過程の全ての観察が可能になることや、移植を行う母体の準備が不要になることなど、幅広い波及効果が期待される。現在、培養システムの効率化、得られる卵子の質的向上、培養システムの一部に必要な胎仔由来組織の代替細胞開発に向けて新学術領域研究等の支援を得ながら、研究を推進している。

**2. 卵母細胞の形成・維持に必要な環境および遺伝的因子の同定(科研費新学術等)<sup>2</sup>**

卵巣内で長期にわたり休止期で維持される卵母細胞の維持には、周囲からのメカニカルストレスおよび卵巣組織の低酸素環境が必要であることを発見した。これに従い、加圧下での卵巣組織培養による休止期卵母細胞の作製および低酸素条件下での ES 細胞から休止期卵母細胞の誘導に成功した。また、体外培養系を用いて人為的に XY 卵母細胞を作製すると、減数分裂の遅延が起こり、Y 染色体上の精原細胞増殖促進遺伝子 Eif2s3y が分化を阻害することを発見した。この休止期卵母細胞維持に関する研究は、ヒトを含めた哺乳類の雌において、長期的に繁殖能力を維持するメカニズムの更なる解明につながる成果である。また、XY 卵母細胞の研究も、性染色体異常による疾患の病態の更なる解明につながることを期待できる。現在、卵母細胞における核の回転等、未だ詳細不明の生殖細胞に関する生命現象について研究を進めている。

**3. その他**

生殖細胞作製技術を用いて絶滅危惧種の保護、再生医療及び不妊治療への貢献を目指す株式会社ほうじょうを設立。

<sup>1</sup> 1) Nature 539: 299–303, 2016、2) 九州大学プレスリリース(2016 年 10 月 18 日)

<sup>2</sup> 1) Sci. Ad. 5: eaav9960, 2019、2) PNAS 116: 12321–12326, 2019、3) PLoS Genet. 16: e1008676, 2020、4) 九州大学プレスリリース(2019 年 5 月 28 日)、5) 九州大学プレスリリース(2019 年 6 月 27 日)

### 三胚葉分化直前の条件的ヘテロクロマチン形成の発生物学的意義

平谷 伊智朗(理化学研究所生命機能科学研究センター発生エピジェネティクス

研究チーム チームリーダー)

研究期間 2011年10月～2015年3月

**さきがけの成果:** マウス胚性がん細胞株 MC12 を用いて雌不活性X染色体の複製タイミング維持の分子機構を解析するとともに、マウス ES 細胞分化に伴うゲノム三次元構造の変化を Hi-C 解析(染色体立体配座捕捉法:シーケンシングによって、細胞核内部の三次元空間における染色体の立体構造を明らかにする手法)によって詳細に追跡することに成功した。胚発生におけるヘテロクロマチン形成の分子基盤と役割解明で研究進展に貢献している。



#### 発展:

##### 1. ゲノム DNA 複製のプロパティを 1 細胞レベルで解析～ゲノム DNA 複製の真の姿を捉えた～<sup>1</sup>

さきがけの成果を活かし、1 細胞で全ゲノム DNA 複製解析を実現する scRepli-seq 法を開発した。また、一塩基多型情報を用い、個々の細胞で父方と母方由来の各染色体の複製の様子を捉えることに成功した。さらに、データ解析の結果、複製の時間的制御は個々の細胞間でほぼ共通だが、複製時期が細胞間でゆらぐ領域の存在も判明した。ゲノム複製の真の姿を捉えた本成果は、細胞核内でゲノム DNA 複製が制御される仕組みや、クロマチン高次構造とゲノム機能の関係性の理解に大きく貢献する。また、scRepli-seq 法は、「1 細胞生物学」の潮流を牽引すると期待される。現在、理研 BDR-大塚製薬連携センターRBOC にて複製タイミング制御因子の網羅的探索プロジェクトを推進中である。scRepli-seq 法のプロトコールは公開され、活用拡大が見込まれており、複製異常や染色体構造異常を伴うさまざまな疾患の理解にも展開可能となっている。

##### 2. 細胞分化に伴うゲノム三次元構造変化を 1 細胞レベルで解明～染色体の形は細胞分化と共に変わる～<sup>2</sup>

マウス ES 細胞の分化に伴う染色体の時間的・空間的な構造変化が、トポジカルドメイン (TAD) と呼ばれる約 100 万塩基対の DNA の塊の核内配置変化であることを明らかにし、これが 1 細胞レベルでも起きている可能性を示した (図 1)。哺乳類染色体の三次元構造の構築原理に迫り、染色体の構造変化と遺伝子発現制御の統合的理解が可能となっている。今後、幹細胞の未分化状態維持に関する研究など遺伝子発現制御機構の理解が進むと期待されている。

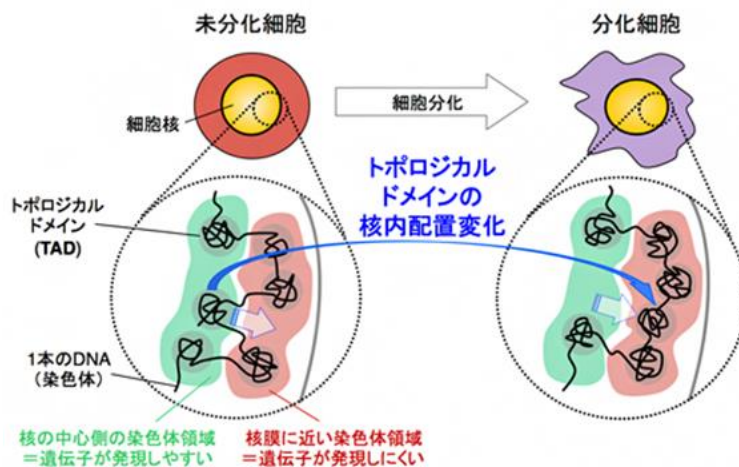


図 1. 細胞分化に伴う哺乳類染色体の三次元構造変化<sup>1-3)</sup>

##### 3. 再発乳癌の治療抵抗性機構の解明<sup>3</sup>

治療抵抗性を獲得した再発乳癌モデル細胞

にて、タンパク質非コード RNA 分子・エレノアが細胞死誘導遺伝子 FOXO3 に細胞増殖遺伝子 ESR1 を立体的に近づけて両者とも発現させ、細胞死を免れていることを発見した。エレノアが再発乳癌の新たな治療ターゲット候補となることを提示しており、エレノアを標的とした核酸医薬の開発や既存薬(レスベラトロール)の適応拡大に向けて研究の推進が期待される。

<sup>1</sup> 1) Nat. Genet. 51: 529-540, 2019 本論文は、Cell, June13, 2019 のエディターコラムにて紹介、2) 理研プレスリリース(2019年2月26日)、3) 研究者の提供資料

<sup>2</sup> 1) Nat. Genet. 51: 1356-1368, 2019、2) 理研プレスリリース(2019年8月13日)

<sup>3</sup> 1) Nat. Commun. 10: 3778, 2019、2) がん研究所プレスリリース(2019年8月22日)

**記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明**

平野 恭敬(京都大学白眉センター 特定准教授)

研究期間 2011 年 10 月～2015 年 3 月

展開している事業:

科研費(若手(A))、科研費(基盤(B))

**さきがけの成果:** エピジェネティクスは記憶保持に重要な記憶タグであるという新しい概念を提唱し、ショウジョウバエを用いてそれを検証した。ヒストンアセチル化が記憶の形成、保持に加え、書き換えをも制御すると新たな概念を提唱し、軽度な空腹が脳内の転写因子 CREB/CRTC を活性化し、長期記憶の形成を促進することを発見した。これらの研究により、エピジェネティック因子の神経における役割の可能性を提示した。



**発展:**

**1. 記憶形成において遺伝子発現誘導を司る、特殊な神経回路を発見<sup>1</sup>**

さきがけ成果より、脳神経回路内における遺伝子発現制御の分子メカニズムに注目した。ショウジョウバエの記憶中枢神経の局所回路に着目したところ、長期記憶を誘導する繰り返し学習(復習)における神経活動の分析から、 $\alpha/\beta$ s ニューロンと PPL1- $\alpha'2\alpha2$  ニューロンの同時活性化により、 $\alpha/\beta$ s ニューロンで神経活動マーカー Arc2 発現が誘導されることを発見した(図 1)。この研究を通じて、復習を検知し、記憶増強に必要な遺伝子発現を促進する“neural computation model”を提唱している。神経回路において遺伝子発現を調節するモデルは、ショウジョウバエの感覚情報の記憶に加え、他の動物の神経回路における記憶形成メカニズムに示唆を与え、同分野の進展が期待される。

**2. 新規順行性神経標識法の確立とそれを用いた記憶神経ネットワークの解明<sup>2</sup>**

細胞分化・維持受容体 Notch の改変を活用し、記憶に関わる特定の神経が接続するシナプス後神経を順行性に蛍光標識し、神経回路機構解明に資する技術を開発した。In vitro において、標識のための Notch 改変体を多数作成・検討し、標識の最適化を図ることにより従来コンストラクトの 10 倍の SN 比を得ることに成功した。限られた記憶神経が司る神経ネットワークを理解するためには、シナプス間結合のある神経のみを標識し、それら进行操作する方法論の樹立が必要不可欠である。本技術開発により、従来は遂行不可能であった研究が可能となり、記憶に関する研究の進展が期待される。今後、In vitro で構築した改変型 Notch について有力候補を in vivo で検証し、そのなかで最適化したコンストラクトを用い、いまだ知られていない記憶に用いられる神経回路を明確化する予定である。

**3. ショウジョウバエ記憶中枢の並列回路に存在する、記憶固定化機構の解明<sup>3</sup>**

ショウジョウバエは匂いと電気刺激を同時に与えると匂い嫌悪記憶を形成し、この課題を繰り返し学習させ、約 4,500 神経から成る匂い記憶中枢(キノコ神経体)の並列局所回路から繰り返し学習のみで活動を変化させる神経を発見した。この研究成果により、同定した神経において、神経活動の人工的な操作を通じて、神経活動の変化と長期記憶の因果関係の解明や、並列局所回路による遺伝子発現を介した長期記憶固定化の神経基盤解明等への展開が期待される。

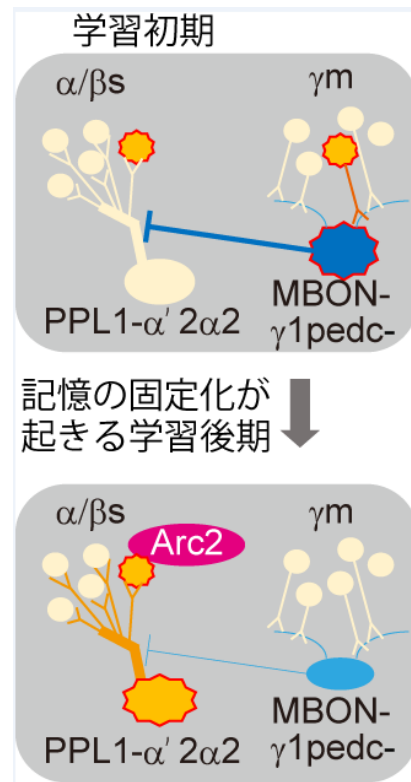


図 1. 記憶形成における遺伝子発現制御<sup>1-2)</sup>

<sup>1</sup> 1) PNAS 116: 16080-16085, 2019, 2) 研究者の提供資料

<sup>2</sup> KAKEN「新規順行性神経標識法の確立と、それを用いた記憶神経ネットワークの解明」

<sup>3</sup> KAKEN「ショウジョウバエ記憶中枢の並列回路に存在する、記憶固定化機構の解明」

**コヒーシンによるクロマチン構造変換の可視化と制御機構の解明**

展開している事業:

西山 朋子(名古屋大学大学院理学研究科 准教授)

科研費若手(A)、科研費基盤(B)

研究期間 2012年4月~2015年3月

**さきがけの成果:** コヒーシンの接着およびゲノム高次構造形成における機能を解析した。接着機能においては、分裂期における染色分体間接着解除が、接着確立因子 Sororin のリン酸化に依存していることを明らかにした。また、ゲノム高次構造形成においては、コヒーシンの一分子動態に着目し、コヒーシン複合体の DNA 上での一分子イメージング系を確立するとともに、コヒーシンが DNA 上を ATP 加水分解非依存的に自由拡散運動すること、DNA 結合因子 CTCF によってコヒーシンの拡散運動が停止することを発見し、コヒーシンによるゲノム高次構造形成機構解明の手がかりを掴んだ。



**発展:**

**1. コヒーシン複合体挙動の一分子観察に世界で初めて成功<sup>1</sup>**

さきがけで開発したコヒーシン一分子イメージング系を用いた解析により、コヒーシン複合体が実際に DNA を抱え込む形で DNA に結合し、ATP 加水分解によって DNA 上での拡散運動が促進されることを解明した。また、この運動がコヒーシン結合因子の Wapl-Pds5 複合体によって抑制、コヒーシン Smc3 サブユニットのアセチル化修飾によって促進されることを発見した(図 1)。コヒーシン複合体のクロマチン上でのダイナミックな挙動が、染色体機能の発揮に重要である可能性を示唆している。

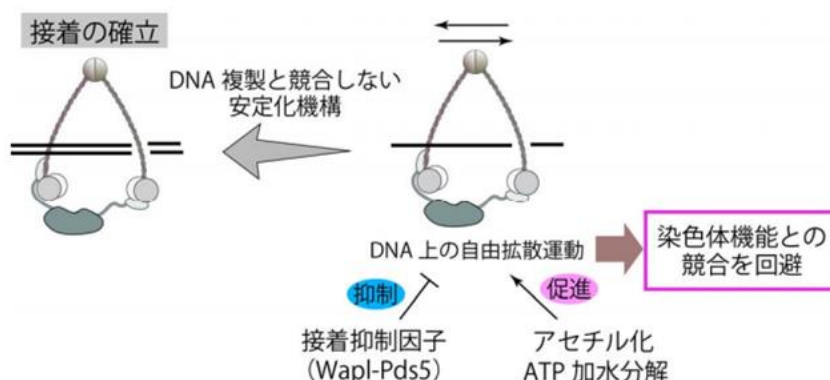


図 1. コヒーシンの自由な挙動が染色体機能の発揮に重要<sup>1-2)</sup>

さらに、アフリカツメガエル卵抽出液を用いた観察系によって、クロマチン上の DNA 結合因子がコヒーシン複合体の挙動の障害となり、DNA 複製の進行と共に DNA 上を移動する複合体、DNA 複製を止める複合体、複製された DNA に取り込まれる複体の3つのパターンの存在を発見した。本研究による、DNA 複製と接着の課題に対する視覚的証拠は、世界で初めて提示されたものであり、学術上意義深い成果である。今後、コヒーシン動態と染色体機能に関する研究の更なる進展により、本研究成果がコヒーシンを原因遺伝子とするがんや精神遅滞、発育不全といった種々の遺伝性疾患の原因究明へとつながり、コヒーシンを有効な標的とした疾患治療薬が開発される可能性がある。

**2. コヒーシンによる染色体接着を確立する因子を無脊椎動物で初めて発見<sup>2</sup>**

ショウジョウバエ細胞を用いて、ダルメシアン (Dmt) タンパク質が、姉妹染色分体間の接着を確立する因子として機能していることを発見した。さらに、Dmt の細胞内局在解析から、脊椎動物の「接着保護因子」(分裂期に、染色体中央領域でコヒーシンとの接着を保護する役割を担う分子)と同様の特徴も有することを発見した。また、アミノ酸配列解析から、Dmtが脊椎動物の接着確立因子と接着保護因子に類似した領域をそれぞれ有していることが分かり、機能融合型のタンパク質であることが示唆された。この研究で明らかにされた、無脊椎動物における染色体接着の確立因子と保護因子の発見は、世界初の成果である。それぞれの機能は、脊椎動物では二種の因子が担っていることから、無脊椎動物から脊椎動物への進化の過程で機能融合型タンパク質から確立因子と保護因子の二つに分離した可能性を提示した。今後、染色体接着因子機能の変化をたどることで、生物進化・染色体進化のメカニズムの解明に寄与することが期待される。また、酵母などの単細胞生物で細胞分裂の最小限のしくみが解明されれば、医療や農業に役立つ人工細胞の合成につながることを期待される。

<sup>1)</sup> The EMBO Journal, 2016, 35, 2686–2698, 2) 名古屋大学プレスリリース(2016年12月16日)、3) 中日新聞朝刊(2016年12月16日)

<sup>2)</sup> The EMBO Journal, 2017, 36, 1513–1527, 2) 名古屋大学プレスリリース(2017年5月29日)、3) 中日新聞朝刊(2017年6月1日)

