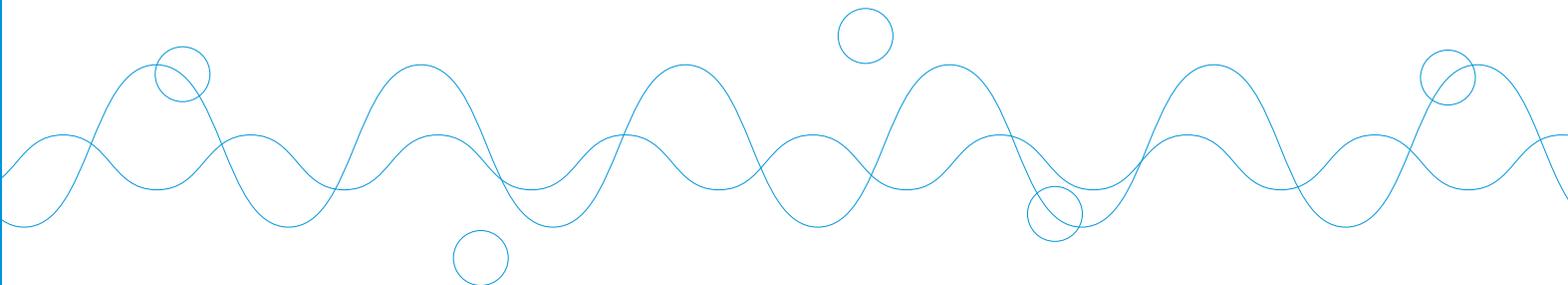


ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA CCTAACT CTCAGACC

G-TeC報告書
「幹細胞ホメオスタシス」
国際技術力比較調査（エピジェネティクス）

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



エグゼクティブサマリー

JST研究開発戦略センター(CRDS)江口グループでは、ライフサイエンス分野の研究動向を俯瞰し、今後重要となる細胞レベルの研究領域として「幹細胞ホメオスタシス」を抽出した。本領域を、幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性の維持と破綻の機構を解明する領域と定義した上で、その具体的な研究開発戦略を策定することとなった。その一環として、幹細胞研究に関するG-TeCを実施したところ、今後の幹細胞研究においてエピジェネティクスの重要性が確認された。これを受けて、さらに、エピジェネティクスに関するG-TeCを実施し、我が国の研究水準と、幹細胞や疾患発症機構との具体的な接点について調査した。その結果を以下に記す。

- エピジェネティクスはがん研究との関連が強いが、近年、幹細胞研究に対しても影響を与えて発展している。
- エピジェネティックなシステム異常あるいは部位特異的異常は、がんのみならず、先天性疾患や動脈硬化などへの広い関与が明らかになりつつある。
- 論文の頻出発表者や被引用件数の解析から、我が国の研究者はエピジェネティクスの発展にこれまで少なからず寄与していた。
- 欧州では、2000年以来、様々な関連プログラムが推進されており、米国ではNIHが2008年から本格的にプログラムを推進する見込みである。
- EUのプログラム、ESTOOLSは医学研究、製薬、バイオ産業応用のための技術・ツールとして、ヒトES細胞のエピジェネティック情報の整備を進めていた。
- 欧米ではエピジェネティクスに立脚した製薬企業があり、また、メチル化酵素や脱アセチル化酵素の阻害剤を基にしたがん治療薬の上市事例もあった。
- ドイツの企業が、DNAメチル化プロファイルによる再生医療用細胞の品質管理手法の開発を進めていた。

以上から、エピジェネティクスは、幹細胞研究に対して、ES細胞を制御する基盤情報の整備や、再生医療用細胞の品質管理法の開発などで、大きな影響を与えていた。この点と、エピジェネティックな異常による疾患発症を関連づけ、幹細胞の機能制御および幹細胞の状態評価のための研究開発課題を設定することで、戦略プロポーザル「幹細胞ホメオスタシス」に反映させることとした。また、欧米に続き、今後、日本もエピジェネティクス関連プログラムを本格的に推進すると予想される。その際は、我が国が“今、投資する”合理的根拠に基づき、個別のエピジェネティクス研究とエピゲノム解析のいずれを指向するのか、あるいは、医療技術、機能性食品、ライフスタイル提案など、どの目的を設定するのか決定を行なうべき段階に至っていると判断された。

目 次

エグゼクティブサマリー

1. 背景と目的	1
2. 調査方法	2
3. 調査メンバーの総合所見.....	3
3.1. 牛島 俊和（国立がんセンター研究所 発がん研究部 部長）	3
3.2. 佐々木 裕之（国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門 教授）	5
4. 調査のまとめ	7
<Appendix>	11
A1. エピジェネティクスとは.....	11
A2. エピジェネティクスの比較調査.....	12
A2.1. 論文動向	12
A2.2. ファンディング状況	17
A2.3. 疾患との関連.....	19
A2.4. 研究成果の応用.....	20
A2.5. 企業における取り組み.....	21
A2.6. エピジェネティクスに基づいた医薬品	22
A3. サイトレポート	22
A3.1. Spanish National Cancer Center (CNIO).....	22
A3.2. The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute	25
A3.3. The Wellcome Trust Sanger Institute	27
A3.4. Biotech Research & Innovation Centre / University of Copenhagen.....	29

1. 背景と目的

JST/CRDS江口グループは、平成18年12月に研究者を招聘した戦略ワークショップ「生体における細胞機能の特異性決定機構」*における検討から、今後、重要となる細胞レベルの基礎研究の要件として、幹細胞の自己複製、ゲノムの安定性と細胞周期チェックポイント、細胞老化、エピジェネティクスの重要性を確認した。これをふまえて検討した結果、研究領域「幹細胞ホメオスタシス」を重要視すべきであるとの結論に達した。本研究領域の目的は、幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性の維持と破綻の機構を解明し、難治疾患を克服する細胞治療技術の開発、疾患発症機構の解明と創薬基盤の構築、高齢期における予防医療に資することにある。

「幹細胞ホメオスタシス」を具体的な研究開発戦略として策定するにあたり、国内外の幹細胞研究を多角的な面から把握し、我が国における研究展開の方向性を見定めるために、幹細胞研究に関する国際技術力比較調査（G-TeC）を行なった**。その結果、再生医療の一つ、細胞移植治療の研究開発については選択と集中が必要であると考えられた。すなわち、技術開発の観点に立ったとき、我が国の研究水準の高い組織幹細胞をベースにして、病因部位が限局している疾患あるいは移植効果が高い治療法開発を優先的に進めるべきであり、この方向性に沿って推進される、今後の幹細胞研究においては、エピジェネティクスに注力すべきことが確認された。

上記を受けて、戦略プロポーザル「幹細胞ホメオスタシス」の策定において、具体的な研究開発課題でエピジェネティクスを取り上げるにあたり、さらに、エピジェネティクスに関するG-TeCを実施し、我が国の研究水準と、幹細胞や疾患発症機構との具体的な接点について調査することにした。すなわち、エピジェネティクス関連の論文動向を詳細に調査し、本邦研究者の位置づけ、関連する研究分野や疾患を調査した。また、国際的なファンディング状況を調査し、プログラム設計を分析した。エピジェネティクスが既に企業活動に導入されているとの情報を得たため、企業における取り組み状況と医薬品について調査した。さらに、世界的に先導してエピジェネティクスを振興しているとされる欧州の研究者を訪問し、幹細胞研究や疾患発症との接点、欧州からみた本邦研究者の活動状況、エピジェネティクスの進展予測などについてインタビューを行なった。

* JST/CRDS 戦略ワークショップ「生体における細胞機能の特異性決定機構」報告書 平成19年3月発行 CRDS-FY2006-GR-10 <http://crds.jst.go.jp/output/rp.html>

** JST/CRDS G-TeC報告書「幹細胞ホメオスタシス」国際技術力比較調査（幹細胞研究）平成19年7月発行 CRDS-FY2007-GR-01 <http://crds.jst.go.jp/output/rp.html>

2. 調査方法

本調査は、CRDS江口グループが、特任フェローである西川伸一氏（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター ディレクター）および宮園浩平氏（東京大学大学院医学系研究科 教授）の協力を得て、企画立案した。

調査は大きく分けて、エピジェネティクスに関する多角的なデータに基づく国際比較解析、ならびに選定した国の研究者インタビューで構成されている。研究関連施策文書、企業情報、および論文データを収集し、国際比較解析を実施した。また、欧州のエピジェネティクス研究者に対するインタビュー調査については、実施概要を以下に示した。

欧州におけるインタビュー調査

概要；欧州でEU Flame Work Program 6により推進されているエピジェネティクス関連の研究開発プログラム、Human Epigenome ProgramおよびEpigenome Network of Excellence Programに参画している研究者を訪問し、エピジェネティクスと幹細胞、疾患発祥機構との関係、新しい治療コンセプト、関連企業、欧州から見た我が国の研究水準に関するインタビューを実施した。

期間；平成19年6月3日～8日

調査者；石井 哲也（CRDS江口G アソシエイトフェロー）

牛島 俊和（国立がんセンター研究所 発がん研究部 部長）

佐々木 裕之（国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門 教授）

訪問日程と面談者

6月4日；午前 Spanish National Cancer Center（がん等ヒト疾患におけるDNAメチル化異常解析の専門家、Dr. Manel Esteller）

午後 移動

6月5日；午前 The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute Medicine（ゲノムリプログラムの専門家、Dr. Azim Surani）

午後 The Wellcome Trust Sanger Institute（大規模DNAメチル化解析の専門家、Dr. Stephan Beck）

6月6日；終日移動

6月7日；午前 Biotech Research & Innovation Centre / University of Copenhagen（ヒストン脱メチル化酵素やポリコーム蛋白質の専門家、Dr. Kristian Helin）

午後 帰国

3. 調査メンバーの総合所見

3.1. 牛島 俊和（国立がんセンター研究所 発がん研究部 部長）

(1) エピジェネティクスとヒト疾患

現在、エピジェネティクスが原因として関与することが明らかな疾患は、エピジェネティックな調節機構の先天的な異常によるRett症候群・ICF症候群、特定の遺伝子(がん抑制遺伝子)の後天的なエピジェネティック異常によるがんである。今回、エピジェネティック異常が関与しうる疾患に関する各研究者の見解を聴取した。Dr. Suraniを除く3研究者は、後天的なエピジェネティック異常が、神経変性疾患・生活習慣病等にも関与すること、また、老化とエピジェネティック修飾の変化が深い関係にあることを確信していた。Dr. Suraniは、そうは思うが、まだ、多くの研究が必要という立場であった。また、Dr. Esteller, Dr. Beckは、疾患の原因としてのエピジェネティック異常に加え、疾患診断マーカーとしてのエピジェネティック異常の重要性を強調していた。採取容易な血液中DNA、血球DNA、毛根DNA等でのエピジェネティック異常が疾患のsurrogate markerとなる可能性についても討議した。

後天的なエピジェネティック異常が神経変性疾患・生活習慣病・自己免疫疾患等に関与することが未だ明らかになっていない理由は、疾患の原因となるエピジェネティック異常をもつ細胞を単離することが困難であること、また、同一の種類 of 細胞の中でもエピジェネティック異常をもつ細胞は一部である場合もあることであると思われる。また、今後は、生活習慣・環境要因等により誘発され、一見正常に見える組織に蓄積したエピジェネティック異常を検出することで、疾患発症リスクを診断することが重要になると考えられる。

(2) エピジェネティクス研究とエピゲノム研究

米国NIHのroad mapに"Epigenetics of Human Health and Disease"が採用されたことを受け、世界でのエピジェネティクス研究が加速すると予測される。我が国でもエピジェネティクス研究を強化する場合、個別のエピジェネティクス研究と体系化されたエピゲノム解析とのバランス、また、エピゲノム解析をどのような方法で行うのが重要となる。

Dr. Esteller及びDr. Beckは、個別エピジェネティクス研究と体系的エピゲノム解析両方が重要であり、バランスを取ることが必要との立場であった。一方、Dr. Helinは、重要なことは予見が難しく、方法論も急速に進歩することから、個別エピジェネティクス研究を重視すべきとの立場であった。方法論に関しては、塩基レベルでのDNAメチル化解析の実績をもつDr. Beckは、これまでの解析と抗メチル化シトシン抗体を用いたマイクロアレイ解析とを比較することで、解像度は低下するものの圧倒的に安価・高速なDNAメチル化解析を行える、また、

Solexa、454シーケンサーなど、新しい技術を積極的に活用すべきとの意見であった。

この1年間に、1) プロモーター領域のCpG密度により遺伝子のエピジェネティック制御の様式が異なること、2) DNAメチル化が転写抑制の原因となるのはプロモーター領域にCpGアイランドが存在する場合、転写開始点上流300塩基対が重要であることなどが明らかになったことを考えると、疾患の本態解明や生命現象の解析をゲノム網羅的に行う場合には、アレイの活用で十分と思われる。体系的解析により、各種の組織の「標準エピゲノム」を解析する場合でも、DNAメチル化については、一部のみを重亜硫酸法と454シーケンサーで行い、多くはマイクロアレイによるのがよいのではないかと思われた。

(3) エピジェネティック修飾に影響する低分子化合物

Dr. Suranilは、ゲノムリプログラムを低分子化合物により実現することの重要性を強調していた。他の3研究者も、既にエピジェネティック修飾を標的とした薬剤が実用化されており、更に多くの薬剤が開発中であることを重視していた。報告者の研究グループでも、培養大腸がん細胞株を用いて、DNA脱メチル化剤及びDNA(CpG部位)メチル化剤のスクリーニング系を開発中であり、一部の既存抗癌剤には脱メチル化作用を合わせ持つものがあることを討議した。

エピジェネティック修飾を変化させる物質は、薬剤としての価値があるのみならず、機能性食品への応用、逆に、疾患誘発作用をもつ可能性がある。我が国には、上記のDNAメチル化修飾物質検出系のみならず、特定のヒストン修飾に影響する物質の検出系もある。物質は特許性が高いこともあり、エピジェネティック修飾物質のスクリーニングは重要な分野であると考えられた。

(4) 幹細胞ホメオスタシスとエピジェネティクス

組織幹細胞から前駆細胞、分化細胞が生成される過程に、エピジェネティック修飾の変化が重要であることについては、4研究者とも異口同音に強調していた。また、各段階の細胞の生理的エピジェネティック修飾が解明されれば、各種疾患でのエピジェネティック異常の解明が加速されることは、多くの研究者が認識していた。また、老化した細胞についても、ある程度のリプログラミングが可能になる可能性についても討議した。一方、胚性幹細胞研究が将来的に再生医療の素材につながる可能性については、まだまだ多くのハードルが存在するという意見もあった。

(5) 我が国での研究推進のための方策

(a) 高感度なゲノム網羅的解析技術の開発

各種疾患での新しいエピジェネティック異常を同定するためには、正常な検体には存在せず(0%)、疾患検体に少量(例えば10%)存在するエピジェネティック異常を見つけ出すことが必要である。現状のゲノム網羅的解析技術は、一方の検

体では100%近くの細胞に異常が存在し、他方には全く存在しない(0%)場合を想定しており、50%と0%の違いを同定することはかなり困難である。我が国で、このような違いをも同定できるゲノム網羅的解析技術を早期に開発できれば、大きなアドバンテージになると思われる。

(b) 高精度・高感度なDNAメチル化測定技術の開発

DNAメチル化異常の診断的応用が始まりつつある。そのためには、臨床的実用に耐えうる高精度・高感度な検出法が重要である。例えば、報告者が開発した発がんリスク診断では、全DNA分子の数%に存在するDNAメチル化異常を再現性よく定量することが必要である。診断目的に、特定の遺伝子について、高精度・高感度に、安価に、測定する技術が重要であると思われた。

(c) 低分子化合物のスクリーニング

各研究者がエピジェネティック修飾誘発因子のスクリーニング系を開発すれば、適切な低分子化合物のライブラリーにアクセス可能、または、企業との共同研究が可能となるような方策が必要と思われた。

3.2. 佐々木 裕之（国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門 教授）

今回の欧州訪問では、立場やタイプが異なる4名のエピジェネティクス研究者と面談することができ、国際学会やシンポジウムで討議する科学的な問題とは異なる視点で意見を聴くことができたことが有益であった。

まず、4名の研究者が異口同音に述べたのは、医学・生物学におけるエピジェネティクスの重要性は益々増大しているということである。この点については全員が確信していたと思う。幹細胞ホメオスタシスに関わるエピジェネティクスはもちろん重要だが、がんのみならず、精神疾患、生活習慣病、自己免疫疾患を含め、ほとんどあらゆる疾患にエピジェネティクスが関係すると考えられ、多くの研究者が乗り遅れまいと研究を始めている様子が伝わってきた。この点、国内でも私や牛島部長(国立がんセンター)が多くの疾患にエピジェネティクスが関わることを指摘してきたことが支持されたかたちで、非常に心強く感じた。但し、がんや先天異常以外の病気の研究は始まったばかりであり、現状ではエピジェネティクスとの関係を示唆する論文が散見されるに過ぎない。Suraniはこのような点を踏まえてか、他の研究者よりは多少慎重であった。今後の展開により重要性が確認されることを期待する。

一方、ヒトゲノムのエピジェネティックな修飾状態を国際協力で決定してしまおうというエピゲノム計画については意見が分かれた。EstellerとBeckは積極的であったのに対し、Helinは否定的な態度であった。Helinの意見は、各国が分担して多種多様な組織、細胞、修飾状態を統一された精度で決めることに金や労力を注ぐ必要があるのか、ということであった。但し、研究者の依頼に応じてデー

タを出す工場的な拠点の形成については積極的な意見であった。私も、研究対象の選別などは研究者個人に任せつつ、依頼に応じて一定の質が保証されたデータをアウトプットできるセンターが数カ所程度あるのは望ましいように思う。基盤となる技術が革新されればセンターが対応すればよいし、拠点があれば各国プロジェクトとの調整もやりやすくなる。完全な個人研究は非効率的な面があり(無駄な機械の購入などにも繋がる)、データ間の質のバラツキが不可避となり、研究者間のデータの共有が難しくなる可能性もある。最も重要なのは、世界とデータを共有するためのデータベースの整備であろう。これは各国のプロジェクトとの調整が必要となる可能性もある大事な問題である。

エピゲノム解析技術の進歩に関しては面接した全員が楽観的であり、今後益々安価で大規模な解析が可能になることを予測させた。クロマチン免疫沈降と超大規模シーケンスを組み合わせたエピゲノム解析の論文が近々発表されるとの情報もあった。ゲノムタイリングアレイの普及も考慮に入れると、エピゲノム研究を実施する状況は整ったと言ってよいが、まだまだ技術発展があるのだろう。

今回の訪欧で私にとって意外だったのは、完全な基礎生物学者であるSuraniがベンチャービジネスに関与し、幹細胞のリプログラミング制御に関わる低分子物質を探す試みを行っていたことである。自分の研究成果・経験を生かし、非常にシンプルだが信頼度の高いスクリーニング系を立ち上げており、発想の柔軟さに感心させられた。また、国家の科学研究への投資に関して、Helinから聞いたデンマークの対応が興味深かった。デンマークでは、研究費を配分するにあたりどの分野に重点配分するという方針を立てず、むしろどの分野でもいいので抜きん出た研究者を見つけ出してサポートすることを重視している。小国として非常に賢いやり方であると思った。

全体として、幹細胞におけるエピジェネティクスの重要性は言うまでもないが、エピジェネティクスはそれだけにとどまらない広い対象をカバーしており、とくに疾患におけるエピジェネティクスの重要性を示す研究が爆発的に進みつつあることが確認された。また、Helinも述べていたように、我々はまだエピジェネティクスを演じる役者(ヒストン修飾酵素、脱修飾酵素など)の全体像を知らず、これからも基本的な因子や機構を解明する基礎研究を進めることが重要である。我が国でも、応用だけに片寄らないバランスの良い資金配分が必要と思われる。最後に、欧州は欧州のやり方で米国とはひと味違った研究を展開しようとしていることに、強い印象を受けた。

4. 調査のまとめ

今回、エピジェネティクスに関するG-TeCにより得た、国内外のエピジェネティクスの研究開発状況、および欧州研究者に対するインタビュー結果を総合的に勘案し、以下の結論を得た。

- ・論文解析の結果から、エピジェネティクスはがん研究と強い関連を持っていることが明らかであったが、近年、がん以外の疾患研究や、幹細胞研究に対しても影響を与えて発展していることが理解された。
- ・論文解析および研究者インタビューから、エピジェネティックなシステム異常あるいは部位特異的異常は、がんのみならず、先天性疾患や、生活習慣病である動脈硬化などへの広い関与が明らかになりつつあることが分かった。
- ・論文の頻出発表者の解析により、米国、欧州各国に混じり、我が国の研究者も上位100位に多数存在していることが分かった。
- ・また、論文被引用件数の解析で、米国が圧倒的な数のハイインパクトな論文を生み出しており、次いで英国が位置していた。我が国はスペイン、ドイツ、など欧州各国と並んで3位の位置づけであることがわかった。
- ・欧州では、2000年以来、ゲノムワイド解析、ネットワーク形成、がん治療技術開発など様々な目的のプログラムが推進されており、米国ではNIHが2008年からRoad Map Initiativeとして本格的にプログラムを推進する予定となっている。
- ・EU FP6のプログラム、ESTOOLSは医学研究、製薬、バイオ産業応用のための技術・ツールとして、ヒトES細胞のエピジェネティック情報の整備を進めていた。
- ・米国、英国、ドイツ、デンマーク、ベルギーではエピジェネティクスに立脚した製薬企業があった。これらの企業の多くは、メチル化酵素や脱アセチル化酵素の阻害剤を基にしたがん治療薬を開発しているが、米国では既に承認となっている事例もあった。
- ・ドイツのEpiontis社は、再生医療用細胞のGMP生産を目して、DNAメチル化プロファイルに基づいた細胞品質の管理手法の開発を進めていた。

以上から、エピジェネティクスは、幹細胞研究に対して、論文数の観点ばかりではなく、ES細胞を制御する基盤情報の整備を目的とするプログラムや、再生医療用細胞の品質管理法を開発する企業活動に、大きな影響を与えていた。この点と、エピジェネティック異常による疾患発症を関連つけて、幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性に関する研究開発課題を設定し、戦略プロポーザル「幹細胞ホメオスタシス」に反映させていく。ここにおいては、エピジェネティクスががん

研究との強い関連があることや、幹細胞研究に関するG-TeCで指摘したCancer Stem Cell研究の台頭に注目をしたい。

欧米に続き、今後、日本もエピジェネティクス関連プログラムを本格的に推進すると予想される。その際は、特定の生命現象に着眼した個別研究を推進するのか、あるいはHigh Throughput Sequencerなどのエピジェネティクス解析技術の進化を考慮しながら、エピゲノム解析を推進するのかという判断が求められる。また、目標達成型プログラムの場合、医療技術の開発、機能性食品のシーズ開発、あるいはライフスタイル提案などのいずれを設定するのかという点も大きな判断となる。我が国のエピジェネティクス研究は既に国際的水準にあるが、トップダウン型のプログラムについては、我が国が“今、投資する”合理的根拠に基づき、策定するべきであろう。

Appendix

<Appendix>

A1. エピジェネティクスとは

同じゲノムを持つ細胞を、異なる細胞にDNAの配列に変化を起さずに変化させ、かつ細胞分裂を経ても伝達される、選択的な遺伝子発現の制御機構、あるいはそれを解明する学問である。エピジェネティクスの実体は、細胞核内のDNAのメチル化や、ヒストンタンパク質のメチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化、DPリボシル化、グリコシル化などの化学修飾様式であり、動物だけではなく、植物でもみられる組織特異的、時期特異的な遺伝子発現制御機構である。このため、エピジェネティクスは発生・分化に大きく関与するが、代表的な例として、精子、卵子の形成の過程で見られる、ゲノムの一部へのそれぞれに雄型、雌型のしるしづけ（ゲノムインプリンティング）や、雌の胚の発生過程で2本のX染色体の一方が不活性化される、X染色体不活性化が挙げられる。したがって、エピジェネティクスは、正常な個体発生に必須であるばかりでなく、その異常は疾患の発症とも大きく関係する。また、老化にも関係するとされている。なお、エピゲノムという場合は、メチル化プロファイルなどのゲノムワイドでのエピジェネティック情報の総体をさすことが多い。

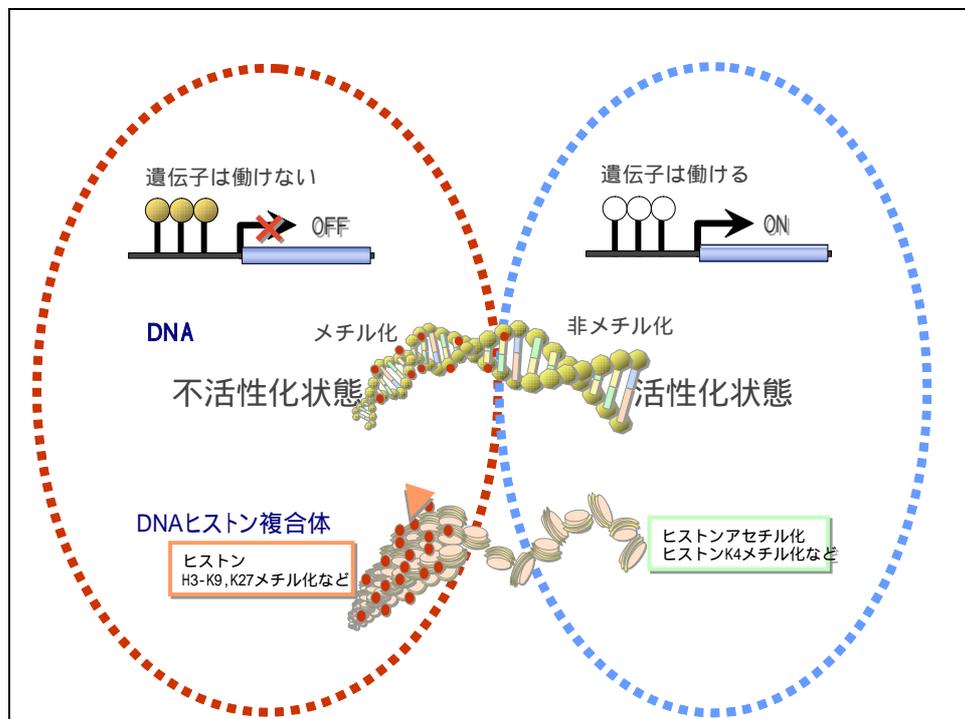


図1. エピジェネティクスの概念

東京大学大学院農学生命科学研究科 塩田邦雄教授より許可を得て掲載。

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

A2. エピジェネティクスの比較調査

A2.1. 論文動向

エピジェネティクスの研究動向を把握するために、多角的な論文解析を実施した。まず、MEDLINE®によりエピジェネティクス関連の論文数の推移を調べたところ、図2に示したとおり、1999年の時点に比して、2006年で3倍ほどに急増していることが明らかとなった。2007年分については、年途中である。ライフサイエンスにおいて、ポストゲノム研究としてエピジェネティクスが世界的な大きな潮流を形成していることが確認された。

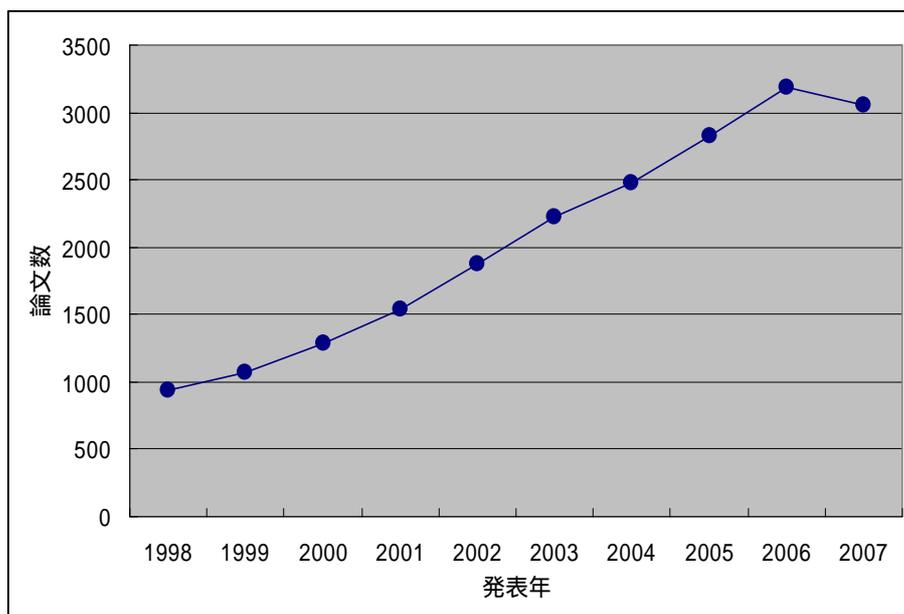


図2. エピジェネティクス関連論文の推移

MEDLINE®を用いて、平成19年11月に検索式；TS=epigenetic OR (TS=DNA methylation OR MH=DNA Methylation) OR (TS=histone methylation) OR (TS=histone acetylation)で検索したところ、20,673の該当論文があった。それを発表年次別にグラフ化した。

次に、検出された総計、20,673件の論文の著者で、頻出する研究者を調査した。その上位10人を表1にまとめた。内訳は、米国8人、欧州2人であった。スペインの国立がんセンター ESTELLERについては、今回、インタビュー調査をした（A3サイトリポート参照）。

表1. エピジェネティクス関連論文の日本人頻出発表者上位10人

発表者氏名	所属	登場回数
ESTELLER, MANEL	Spanish National Cancer Centre (西国)	143
HERMAN, JAMES G	The Johns Hopkins Medical Institutions (米国)	137
ALLIS, C DAVID	The Rockefeller University (米国)	103
BAYLIN, STEPHEN B	The Johns Hopkins Medical Institutions (米国)	102
ISSA, JEAN-PIERRE J	University of Texas (米国)	99
PLASS, CHRISTOPH	Ohio State University (米国)	72
GAZDAR, ADI F	University of Texas (米国)	61
MINNA, JOHN D	University of Texas (米国)	56
JENUWEIN, THOMAS	Research Institute of Molecular Pathology (奥国)	52
ZHANG, YI	University of North Carolina (米国)	48

* 図1のMEDLINE®を検索結果、20,673 の該当論文において登場回数の多い上位10人をまとめた

さらに、登場数上位100人に拡張して調査したところ、12人の日本人研究者が含まれていた。欧米に劣らず、我が国の研究者もエピジェネティクス研究の進展に大きな貢献をしていることが確認された。12人の内訳を、表2に示す。日本人首位となった札幌医科大学 講師の豊田実氏は、DNAメチル化異常によるがん発症機構の解明などを中心とした業績を創出している。所属としては、豊田氏と同じ札幌医科大学とならび国立がんセンター研究所が3人と最も多く、他機関は1名ずつとなった。本リストにあがった国立がんセンター研究所 部長 牛島氏と国立遺伝学研究所 教授の佐々木氏については、今回のインタビュー調査に同行していただいている。

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

表2. エピジェネティクス関連論文の日本人頻出発表者リスト

発表者氏名	所属	登場回数
豊田 実	札幌医科大学医学部	46
牛島 俊和	国立がんセンター研究所	45
今井 浩三	札幌医科大学医学部	37
豊岡 伸一	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	33
塩田 邦雄	東京大学大学院農学生命科学研究科	31
鈴木 拓	札幌医科大学医学部	31
杉村 隆	国立がんセンター研究所	29
鈴木 実	千葉大学大学院医学研究院	27
安井 弥	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	26
広橋 説雄	国立がんセンター研究所	25
中尾 昭公	名古屋大学大学院医学研究科	23
佐々木 裕之	国立遺伝学研究所	23

* 図1のMEDLINE®を検索結果、20,673の該当論文において登場回数の多い上位100人における日本人をまとめた

検出されたエピジェネティクス関連論文の内訳、すなわち、ライフサイエンスに幅広く関わるエピジェネティクスがどのような研究対象あるいは生命現象を対象としているか調べた(図3)。具体的には、絞込み解析の都合で、“epigenetic*”で検出された9114件エピジェネティクスと関係が深いと考えられる、“がん”、“幹細胞”、“疾患”、“老化”を絞込みキーワードとして用いた。その結果、がん関連の論文が最も多いことが分かった。次に多いのは、“疾患”であった。一方、“幹細胞”については、2005年から急激に増加し、年百報台に上っている。“老化”については、“幹細胞”ほどの数ではないが、増加傾向は“幹細胞”と似ていた。したがって、エピジェネティクスの内容はがん研究が中心だが、近年、がん以外の疾患研究や、幹細胞研究へ影響を与えて、発展してきていることが分かった。

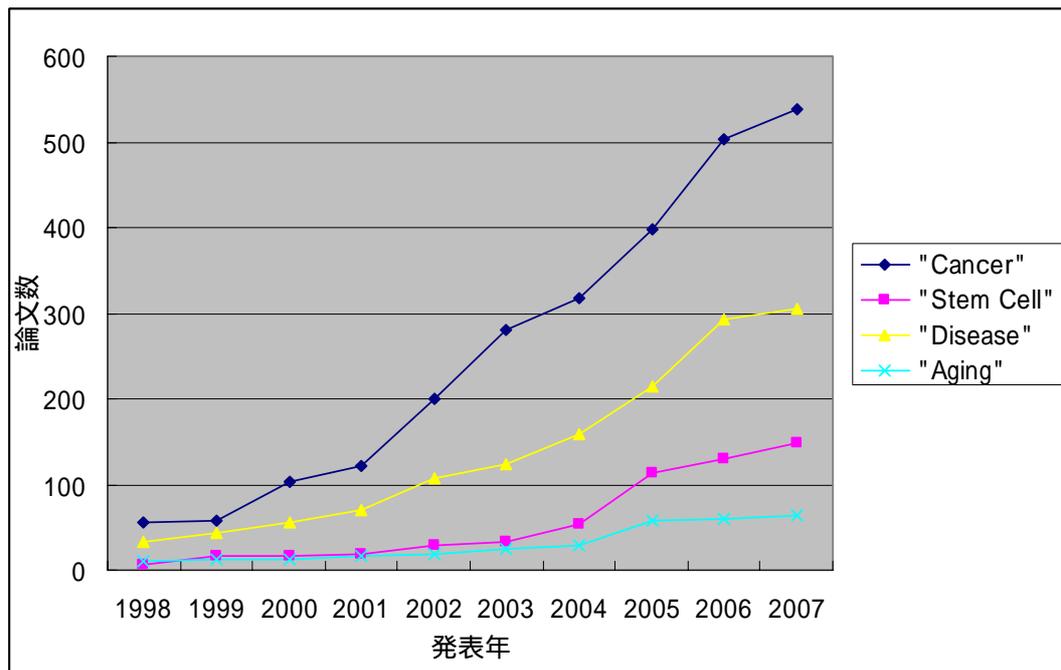


図3. エピジェネティクス関連論文の推移

MEDLINE®を用いて、平成19年11月に“epigenetic*”で検索された9114件の該当論文の内訳を関連が深いとされる4キーワードを用いて調べた。もちいた検索式は、TS=epigenetic* AND (TS=cancer OR MH=neoplasms)、TS=epigenetic* AND (TS=stem) AND (TS=cell OR MH=cells)、TS=epigenetic* AND (TS=disease OR MH=Disease)、TS=epigenetic* AND ((TS=aging OR MH=Aging) OR (TS=senescence OR MH=Aging))。なお、2007年分については、年途中であるため、2006年以上の論文数になることと推察される。

我が国のエピジェネティクス関連論文数における国際的な位置づけが明らかになったが、インパクトのある論文、すなわち被引用回数が多い論文についても調査した。ISI Web of KnowledgeSM Essential Science IndicatorsのHighly Cited Paper サービスを用いて、分子生物学・遺伝学におけるエピジェネティクス関連論文で過去10年間に於ける被引用件数が多い論文を検索した。その結果、77件の論文が見出された。これらの中には複数の国の研究者による共著となっている論文もあるが、国別に集計し、見出された主要国を表3に示した。77件の論文で最も多かったのは米国で48と圧倒的な論文数であった。次に、英国が12件、その他欧州国と並びにわが国が4件となっていた。なお、アジアの他国、中国や韓国の論文は見当たらなかった。

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

表3. エピジェネティクス関連のハイインパクト論文の国別数

順位	国名	件数
1	米国	48
2	英国	12
3	スペイン	4
3	ドイツ	4
3	日本	4
3	フランス	4
7	スウェーデン	3

* Web of KnowledgeSM Essential Science IndicatorsのHighly Cited Paperを用いて検索。検索分野 ; 「Molecular Biology & Genetics」、タイトル検索条件 ; epigenetic*

我が国の研究者が関与するハイインパクトなエピジェネティクス関連4論文を被引用件数の順に表4に示した。これらはいずれも2004年から2006年にかけて発表されたばかりの論文であるが、大きなインパクトをもたらしている。

表4. 我が国のハイインパクトなエピジェネティクス関連4論文

タイトル	著者	掲載雑誌	スコア
EPIGENETIC INACTIVATION OF SFRP GENES ALLOWS CONSTITUTIVE WNT SIGNALING IN COLORECTAL CANCER	SUZUKI H et al.	NAT GENET 36 (4): 417-422 APR 2004	137
EPIGENETIC CONTROL OF MOUSE OCT-4 GENE EXPRESSION IN EMBRYONIC STEM CELLS AND TROPHOBLAST STEM CELLS	HATTORI N et al.	J BIOL CHEM 279 (17): 17063-17069 APR 23 2004	66
GENOME-WIDE PROFILING OF STORED MRNA IN ARABIDOPSIS THALIANA SEED GERMINATION: EPIGENETIC AND GENETIC REGULATION OF TRANSCRIPTION IN SEED	NAKABAYASHI K et al.	PLANT J 41 (5): 697-709 MAR 2005	29
MUTATIONAL AND EPIGENETIC EVIDENCE FOR INDEPENDENT PATHWAYS FOR LUNG ADENOCARCINOMAS ARISING IN SMOKERS AND NEVER SMOKERS	TOYOOKA S et al.	CANCER RES 66 (3): 1371-1375 FEB 1 2006	17

鈴木らによるNature Genetics誌発表論文は、SFRP遺伝子のエピジェネティックな不活性化が結腸直腸がんにおけるWntシグナル伝達を可能としていることを解明したもので、札幌医大、山口大学の他、米国ジョンズホプキンス大などの研究グループの成果となっている。東京大学および国立遺伝学研究所のグループによるJBC誌発表論文は、マウスES細胞および栄養胚葉幹細胞におけるOCT-4遺伝子発現がエピジェネティックに行なわれていることを報告している。理研PSCおよび東京都立大学のグループによるPlant J.誌の論文は、シロイヌナズナ

種子における遺伝子転写のエピジェネティックおよびジェネティックな制御に関してゲノムワイドなプロファイルを報告したものである。Cancer Res.誌の論文は、喫煙者および非喫煙者で発症する肺腺がんのパスウェイ独立性に対する変異およびエピジェネティックな証左を、岡山大学、愛知県がんセンター、千葉大学、米国テキサス大学のグループが報告している。上記の他にも、G-TeCメンバーである佐々木教授の研究室が2004年に発表した、「母方および父方インプリンティングにおける *de novo* DNAメチルトランスフェラーゼ Dnmt3a の重要な役割」(Kaneda, M. et al. Nature 429, 900-903) は重要な発見とされている。以上から、我が国が関与するハイインパクトなエピジェネティクス関連論文が、がん研究、発生研究、および植物研究から生み出されていることが分かった。

A2.2. ファンディング状況

表5に各国のエピジェネティクス関連プログラムを記す。EUが先駆的に施策を実施してきており、2004年頃から現在にかけて多数の実施がある。また、欧州の各国では、オーストリア、また英、仏、独の3カ国の官民によるコンソーシアムもみられた。米国では、2004年から探索的なプロジェクトがNIHのサポートにより進められており、そして、2008年からNIH Road Mapにエピジェネティクスを収載することが決定している。

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

表5. エピジェネティクス研究関連の主なプログラム

国・所管		プログラム	実施年	投資資金	単年度 (円)	備考
英、仏、独	官民コンソーシアム	HEP; Human Epigenome Project	2000-	1.2 M€	-	投資金額はEU支援分
EU	FP6	Epigenome Network of Excellence	2004-2009	12.5 M€	4.1億	英国はじめ8カ国参加
米国	NIH	Center for Epigenetics of Common Human Disease	2004-2009	5 M\$	1.1億	採択拠点； ジョンズホプキンス大学
EU	FP6	EPITRON; Epigenetic Treatment of Neoplastic Disease	2005-2010	10.9 M€	3.6億	フランスはじめ7カ国参加
EU	FP6	HEROIC; Highthroughput Epigenetic Regulatory Organisation In Chromatin	2005-2010	12 M€	4億	オランダはじめ8カ国参加
オーストリア	科学研究省	GEN-AU; Epigenetic Control of the Mammalian Genome	2006-2009	3.5 M€	1.9億	-
EU	FP6	ESTOOLS; Advances with Human Embryonic Stem Cells	2006-2011	12 M€	4億	英国はじめ10カ国参加
米国	NIH	NIH Road Map Initiative. Epigenetics	2008-2015	219 M\$	34億	-

以下、それぞれの施策の概要を説明する。HEPは、上述の通り、英国サンガー研究所、仏国ジェノタイプングセンターおよび独国企業によるコンソーシアムであり、EUはこのコンソーシアムに対して一部資金をサポートしている。研究の概要は、白血病、糖尿病などの主要な疾患に関連するエピジェネティクス、特にDNAメチル化プロファイルのゲノムワイド解析を推進している。Epigenome Network of Excellenceは、研究費としての投資ではなく、国際的な仮想研究所の構築し、エピジェネティクス研究振興のための国際ネットワークの形成を主な目的としている。ここでは、エピジェネティクスの概念の人々の理解を促進する広報活動も含まれている。Center for Epigenetics of Common Human Diseaseは、単一拠点への投資により、形質に関連するエピジェネティックマーカーのハイスループット解析と、自閉症および双極性障害への応用を目的としている。NAME21は、正常およびトリソミーの21番染色体のDNAメチル化パターンの解析を推進しており、German National Genome Research Networkにおけるパイロット研究の位置づけとなっている。EPITRONは、がんのエピジェネティック治療のコンセプト確立と有効性確認を目的としている。HEROICは、クロマチンにおけるエピジェネティック制御機構のハイスループット解析を中心に研究を行なっている。GEN-AUにおいては、マウスゲノムを用いたエピジェネティックマップの作成をオーストリア単独で進めている。ESTOOLSは、ヒトES細胞の医学研究、製薬、バイオ産業応用のための技術・ツールの開発を目的としているが、研究網目の一つがES細胞のエピジェネティック情報の整備となっている。エピジェネティクスを幹細胞研究において取り入れるメリットとしては、再生医療開発における生体外における分化、増殖などの細胞制御技術への利用、幹細胞

を標的とした薬剤候補物質の探索への利用が考えられる。欧州では他にも、ドイツ教育研究省がサポートしているNational Genome Research Networkの探索プロジェクトである National Methyrome 21がある。研究費が不明であるが、正常およびトリソミーの21番染色体のDNAメチル化パターンの解析を推進している。NIH Road Mapでは、NIH横断的イニシアチブとしてエピジェネティクスが掲載されたことを受け、5つのRFA、すなわち領域設定型公募プログラムをNIHの3研究所が実施する予定となっている。具体的には、以下の通りである。

National Institute of Environmental Health Sciences Reference 所管2プログラム；

RFA1 (\$50M): Epigenome Mapping Centers

RFA2 (\$88M): projects on epigenetic alterations related to aging , development , environmental exposure and modifiers of stress

National Institute on Drug Abuse所管2プログラム；

RFA3 (\$12M): data and computational infrastructure for Mapping Centers

RFA4 (\$42M): develop new technology/tools for epigenetics

National Institute on Diabetes and Diseases of the Kidney所管プログラム；

RFA5 (\$15M): fund the discovery of novel , stable epigenetic marks in mammalian cells.

しかし、我が国においてはエピジェネティクス関連の施策は、2007年現在では、科研費 特定領域「生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク」(領域代表者；国立遺伝学研究所 佐々木裕之教授)のみである。

A2.3. 疾患との関連

論文解析から、エピジェネティックな異常はがんなどの疾患発症と大きく関連することが取りざたされていることが明らかとなったが、がん以外で、どのような疾患が関係するのか調べた。エピジェネティックな異常には、システム異常と特定部位異常に分類される。前者は、エピジェネティクスに關与するメチル化酵素、メチル化DNA結合タンパク質などの分子の遺伝子変異により、全身の細胞において遺伝子発現制御機構が異常となる。表6の通り、システム異常は、多くの先天性疾患と関係することが明らかである。部位特異的異常は、身体の一部の細胞の一部の遺伝子のDNAメチル化やヒストンのアセチル化などが異常となり、先天性疾患のみならず、生活習慣病である粥状動脈硬化、自己免疫疾患である全身性エリトマトーデスなどの発症に關与する。なお、がんの様々なものが、シス

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

Appendix

テム異常、部位特異的異常のいずれにも関与することが多くの論文から明らかとなっている。

表6. エピジェネティック異常が関与する疾患

分類	疾患	著者	発表誌
システム異常	Rett 症候群	Carter A. R. et al.	Nature Neurosci. 2001. 4; 342-343.
	ICF (immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies) 症候群	Xu G. L. et al.	Nature. 1999. Nov 1; 402(6758): 187-191.
	Sotos 症候群	Baujat G. et al.	Am. J. Hum. Genet. 2004. 74: 715-720.
	Rubinstein-Taybi 症候群	Oike Y. et al.	Hum. Mol. Genet. 1998. 8: 387-396.
部位特異的異常	粥状動脈硬化	Lund G. et al.	J.Biol.Chem. 2004. July 9; 28(279): 29147-29154.
	全身性エリトマトーデス	Ballestar E. et al.	J. Immun. 2006. 176: 7143-7147.
	X連鎖性精神遅滞症候群	Nan X. et al.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007. Feb 20; 104 (8): 2709-2714.
	Beckwith- Wiedemann症候群	Horike. S. et al.	Hum. Mol. Genet. 2000. 9: 2075-2083.
	Prader-Willi 症候群	Ohta T. et al.	Am J Hum Genet. 1999. February; 64(2): 397-413.
	Angelman 症候群	Meguro M. et al.	Nat. Genet. 2001. 28: 19-20.

A2.4. 研究成果の応用

エピジェネティクスの研究成果の応用として、以下の事項が考えられる。

- エピジェネティック異常を標的とした創薬
- がんや先天性疾患の早期診断技術の開発
- 再生医療の細胞移植治療に供する細胞の品質評価法の確立
- エピジェネティック異常を予防するライフスタイルの提案、機能性食品の提供

エピジェネティクスは、発生、老化といった生命現象のみならず、がんなどの疾患発症機構に大きく関わるため、まず創薬への応用が挙げられる。また、遺伝子発現のオンオフを制御するエピジェネティックなマークに着眼して、診断技術や再生医療に用いる細胞の品質評価技術なども有望であると考えられる。再生医療の観点では、ES細胞と同様の多能性細胞を体細胞から創出するリプログラムの技術の効率化、高度化にも、エピジェネティクスは大きく貢献することが考えられる。また、疾患予防の観点を健康維持にまで拡張すれば、エピジェネティック異常の発生を回避する機能性食品の開発やライフスタイルの提案といった応用

もありうる。

A2.5. 企業における取り組み

表7にエピジェネティクスに立脚した研究開発を進めている企業の例を示した。エピジェネティクスとの関連が従来から指摘されてきたがんの診断技術や創薬が顕著である。具体的にはDNAメチル化プロファイルに基づく診断技術や、DNAメチル化酵素(DNMT)あるいはヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害剤を基にした創薬となっている。これらのエピジェネティクス関連酵素の阻害剤は腫瘍抑制遺伝子の発現を促進し、正常な細胞分化や成長を進行させることにより、がん細胞の直接的あるいは間接的に死滅させる原理に基づいていると考えられる。また、Sangamo BioSciences社は、DNA結合タンパク質の分子改変により遺伝子発現を調整することで治療効果をもたらす創薬開発もみられた。ドイツのEpiontis社は再生医療に用いる細胞の品質管理手法としてエピジェネティクスに基づく細胞状態の評価技術の開発を進めている。再生医療の一つ、細胞移植治療に用いる細胞は、ES細胞などの多能性細胞を分化させたもの、あるいは組織幹細胞などであるが、これらが移植に適した状態であることを機能マーカーのみならず、DNAメチル化プロファイルなどのエピジェネティックマーカーを併用し、細胞状態を規格化する技術開発が活発になる可能性がある。

表7. エピジェネティクスに立脚した研究開発を進めている企業

企業名	国籍	事業	URL
Sangamo BioSciences, Inc.	米	DNA結合たんぱく質改変技術による創薬研究	www.sangamo.com
SuperGen, Inc.	米	DNAメチル化酵素阻害剤を基にしたがん治療薬の開発	www.supergen.com
CellCentric Ltd.	英	エピジェネティクスに基づくがん等の疾患治療薬シーズの探索	www.cellcentric.com
Epigenomics A.G.	独	DNAメチル化プロファイルに基づくがん診断法の開発	www.epigenomics.com
Epiontis GmbH	独	DNAメチル化プロファイルに基づく再生医療用細胞の品質管理手法の開発	www.epiontis.com
TopoTarget A/S	デンマーク	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を基にしたがん治療薬の開発	www.topotarget.com
OncoMethylome Sciences S.A.	ベルギー	DNAメチル化に基づくがん診断技術の開発	www.oncomethylome.com

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

A2.6. エピジェネティクスに基づいた医薬品

エピジェネティクス関連で現在、承認されている医薬品を調査したところ、表8の通りであった。それらは、上述した企業における関連研究動向にそった形であり、がん治療薬、すなわち、DNMTやHDACの阻害剤を基にした創薬であった。骨髄異形成症候群（MDS）は、正常ではない機能を持つ未成熟な血液細胞が作られる骨髄疾患で5タイプの亜形がある。この疾患の治療薬としてPharmion社はDNMT阻害剤であるVidazaを承認申請した。これに対して、FDAはMDS治療薬の緊急性を鑑み、優先審査により5ヶ月未満で2004年に認可した。MDSには亜形があることもあり、表7のSuperGen社の創薬シーズの譲渡を受けてMGI Pharma社が開発したDacogenも承認されたが、これもDNMT阻害剤であった。これらの他、エピジェネティクスに基づくか不明であるが、CelGene社のRevlimidがMDS治療薬として2006年にFDA承認となっている。一方、HDAC阻害剤を原理にした医薬品では、皮膚T細胞リンパ腫治療薬としてZolindaが承認されている。HDACの阻害剤としては、世界に先駆けて1990年に理研の主任研究員 吉田 稔氏が、Trichostatin Aを見出ししており、本分野の源流形成に貢献している。

表8. エピジェネティクスに基づく医薬品

種別	医薬品名	効能	販売企業	備考
DNMT 阻害剤	Vidaza® (Azacytidine)	骨髄異形成症 候群治療薬	Pharmion Corporation	2004年、米国FDAに より承認
	Dacogen® (decitabine)	骨髄異形成症 候群治療薬	MGI Pharma, Inc. Johnson & Johnson	2006年、米国FDAに より承認
HADC 阻害剤	Zolinda® (Vorinostat)	皮膚T細胞リン パ腫治療薬	Merck & Co. Inc.	2006年、米国FDAに より承認

DNMT; DNAメチル化酵素

HDAC; ヒストン脱アセチル化酵素

A3. サイトレポート

A3.1. Spanish National Cancer Center (CNIO)

Melchor Fernandez Almagro 3 , 28029 Madrid , Spain

訪問先 ; Director. Manel Esteller

ヒト細胞を対象に、環境とがん発症の関係をEpigeneticsで解明している。

Epigenome NoE(表5) associate member , Epigenetics 誌
Editor-in-Chief

URL; <http://www.cnio.es/ing/grupos/plantillas/presentacion.asp?grupo=50004270>

研究費について

我々のラボの研究費は所内経費が30%、スペイン国内の競争的資金獲得が30%、あとはEUから、大腸がん、白血病などのファンドをいくつか獲得している。Epigenome NoEプログラムは金額としては大きくない。CNIO自体は病院をもたず、我々は近隣病院と連携をとりながら、ヒト細胞をベースにがんのエピジェネティクスの研究を進めている。

Epigenome NoEプログラムについて

EUのサポートを得ているこのプログラムは、研究費というよりもシンポジウム、解析方法などの情報共有を通じた交流が魅力的である。様々な国の、多彩なエピジェネティクスの研究者間の連携を促進していると考えている。また、HPや冊子の発行などを通してエピジェネティクスの意味と重要性を一般人へ分かりやすく伝える活動を行っている。

Epigeneticsと疾患の関連について

疾患との関連は続々と報告がなされている。そちらからの説明を補足すると、クロマチンリモデリング因子のSNF5、CBPに起因する疾患、ATRX(X-linked α thalassemia mental retardation syndrome)、インプリンティング異常に根ざす疾患、双極性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病もエピジェネティクスとの関連を示唆する報告が増えてきた。また、近年、体外受精(IVF)により出生した子供の疾患についても言及されている。これについては、生体外での受精卵培養に起因するエピジェネティック異常によりインプリンティング異常症との関連が示唆されている。少子高齢化社会の進行にともない、今後もIVFは増えていくであろうが、そのリスクを考える上でもエピジェネティクスは非常に重要な視座となるであろう。また、若年の女性に多い、自己免疫疾患の全身性エリテマトーデス(SLE)との関連も示唆されている。幹細胞との関連ではHuman ES細胞を治療へ応用するにあたり、腫瘍形成のリスク評価法としてエピジェネティクスの重要性が研究者コミュニティで取りざたされている。

エピジェネティクスと疾患治療について

治療法との接点では、1. 阻害剤、2. 遺伝子治療が考えられる。前者は例えば、異常なメチル化などの修飾酵素の低分子プロッカー、後者は特定配列への結合を設計可能なZnフィンガー蛋白質を用いて特定の遺伝子の修飾・発現状態を変化させる、などが例として考えられる。米国カリフォルニアのSangamo BioSciences, Inc. (表7) など転写因子をエピジェネティック治療に活用しようとしている会社もある。いずれも疾患発症機構の最上流に対する洞察を可能

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

とするエピジェネティクスの進展で効果的な治療法の創出が期待できる。

その他の社会的意義について

エピジェネティクスからみて食事成分は人々の日常生活において予防医学上、重要なポイントであり、今後、大きな貢献が期待できると考えている。例えば、妊娠中の女性に対して、食事内容についてのアドバイス、あるいは摂取、曝されてはならない環境物質（例えばヒ素）など、生活上の注意点などの啓蒙に役立つであろう。

エピジェネティクスの他分野との比較と、世界の推進状況の比較についての印象

この分野は、Nature、Cellなどの主要誌におけるしめる割合は顕著になりつつある。世界的な傾向として、欧州はヒストン修飾が、米国はDNA修飾に強い印象がある。英国は両方について言及しなくてはならない国。また、オーストラリアやスイスも存在感がある。日本では、牛島俊和、豊田実（札医大）、鈴木拓（札医大）、眞貝洋一（京大）などの研究者に注目している。また、アジアでは韓国のポテンシャルも無視できない。

ヒトEpigenomeプロジェクトの推進について

ヒトGenomeと同様、あるいはそれ以上のインパクトがあると期待されるヒトエピゲノム解析は国際的な協力により進めるべきであろう。選定された国のリーダーシップにより推進する際、考慮すべき事項はコスト、同じサンプルを使用すること、またベースラインの設定である。これらの事項についてよく協議して、推進を計画すべきと考える。



図4. Spanish National Cancer Centerにて
左から、佐々木教授、石井、牛島部長、Director. Manel Esteller

A3.2. The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute

University of Cambridge , Tennis Court Road , Cambridge CB2 1QN
United Kingdom

訪問先 ; Professor Azim Surani

マウスの生殖細胞および幹細胞を中心に、Epigenetics研究を進めている。

Cambridge Stem Cell Initiative Member , Epigenome NoE permanent member.

URL; <http://www.gurdon.cam.ac.uk/surani.html>

ラボの研究スコープについて

我々は、マウス生殖細胞を対象にして、その形成プログラムおよびリプログラムの機構の解明を進めている。胚盤胞の内部細胞塊からES細胞を得ることができ、また始原生殖細胞(PGC)からEmbryonic Germ (EG)細胞を得ることができる。互いに似ているものの、リプログラム能に違いのあるESとEGをツールに研究を進めている。EG細胞のリプログラム能によってDNA脱メチル化、インプリンティングの消去を起こすことができる。生殖細胞の不死性や、リプログラムから、がん細胞の不死性への洞察、また再生医療に用いる幹細胞の調製、老化組織に起きるアルツハイマー病や心臓疾患に対する治療薬へ向けたシーズが生まれてくると考えている。

研究費とEU Epigeome NoEについて

ラボのメインスポンサーは名前の通り、ウエルカムトラストである。EUのEpigenome NoEプログラムについては、欧州内エピジェネティクス研究者間の交流が主であるが、そもそもエピジェネティクスが理解されにくいところがあるため、一般市民に対する広報活動も重要となっている。なぜエピジェネティクスが重要なのかより多くの人に理解してもらい、更なる発展のベースとなれば幸いである。なお、このプログラムは現在FP6でサポートをうけているが、目下、FP7における構想について今年度には概要が決まると思われる。

細胞若返り(リプログラム)について

リプログラムにおけるエピジェネティックな変化を制御できる低分子化合物はおそらく発見可能であると考えている。京大の山中伸弥教授のマウス繊維芽細胞への4因子導入によるリプログラムの成果は素晴らしいが、ヒトではどうであろうか。マウスとヒトは大きな違いがあるため、単純に同様の手法でリプログラムは進まないであろう。ヒトでの機構が解明され、さらに低分子で達成できるよ

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

うになれば、大きなインパクトが生まれるはずだ。

エピジェネティクスを基幹技術とした企業について

私は、Cellcentric (表7)という企業に、Scientific Founderとして関わっている。この企業は複数のベンチャーキャピタル、およびNESTAから支援を受け、2004年、ケンブリッジに設立された。エピジェネティクスをベースに治療薬シーズを探索しているが、目下の疾患ターゲットはがんである。Cancer Stem Cellの概念が受け入れられつつある中、がんにおける異常なメチル化などの解明により、がん制御を可能とする化合物を見出すためのスクリーニング系を構築している。目下、エピプラスト特異的なStella遺伝子を指標にES細胞でこの系を検討しているところである。このスクリーニング系自体の構築も重要な事業の一つであり、また、将来的には、エピジェネティクスを基盤とする非医療分野の製品開発も視野にして活動している。この企業への関わりは年30日程度であるが、基礎研究成果の還元の一環でもあり、重要であると考えている。

A3.3. The Wellcome Trust Sanger Institute

Hinxton, Cambridge, CB10 1SA, UK

訪問先 ; Dr. Stephan Beck, Head of Immunogenomics laboratory

ヒトサンプルを用いてゲノムワイドな疾患関連エピジェネティクスを進めている。ヒトエピゲノム解析プロジェクトのサンガー拠点リーダーを担った。

URL; <http://www.sanger.ac.uk/Teams/Team50/>

ラボの研究スコープについて

Immunogenomics Labは、ゲノミクスおよびエピゲノミクスのアプローチで、Major Histocompatibility Complex (MHC) や Leukocyte Receptor Complex (LRC)といった免疫系を主な対象にその進化や疾患との関連解明について研究を展開している。サンガーのハイスループット解析技術をベースに、国際的な連携をとりながら、成果をだしてきた。なお、ハイスループットを支えるロボティクスは、インハウスで製作されている。

既存Epigenome プロジェクトについて

2000年以降、8PJが推進されている。その内訳はEUが5、ドイツが1、米国が1、オーストラリアが1である。欧州での顕著な推進が目立つ。米国では今後、NIHの複数研究所連携でエピゲノム解析プロジェクトが新たに進められると聞いている。その兆候として、2008年のNIH Road Mapへエピジェネティクスが掲載されている(表5)。

エピジェネティクスが関与する疾患について

がんは、環境因子などにより細胞にエピジェネティックな変化を生じさせることが発症に大きく関わる事例であろう。喫煙、飲酒、食生活など生活習慣により罹患する慢性疾患は一般に、エピジェネティクスが大きく関わっていると予測される。特に、炎症性腸疾患や多発性硬化症などには重要と思っている。

DNAメチル化解析について

様々な疾患の発症機作を洞察する際、エピジェネティックな化学修飾部位をみる対象としては、大きく分けるとDNAおよびヒストンがある。DNAのメチル化部位の多くは、解析対象として、安定かつ高い特異性を有していることがメリットとして挙げられる。さらに、プロモーター部位のメチル化は、遺伝子発現と関連があり、ECR(配列が進化的に保存された領域)ではメチル化プロファイルも保存されている。要するにメチル化は疾患発症に関わる遺伝子発現に対して白黒

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

をつけるような明確さで解析を行うことができ、疾患のBiomarkerとして優れたものである。ただし、DNAメチル化解析の長所を生かしていくには、今後もさらに高速化およびゲノムワイドなアッセイを可能とするテクノロジーが必要と同時に、強力なインフォマティクスが重要である。

Human Epigenome Project (HEP) について

このプロジェクトは、サンガーとEpigenomics AG、およびCNG (フランス 国立ゲノムタイピングセンター) とのコンソーシアムで運営され、EUのサポートを受けている。本プロジェクトでは、ヒト染色体6, 20, および22番の40, 000個所のCpG部位のメチル化状態を12種類の組織43検体について決定した。現在は、この成果に基づき、GenomicsおよびEpigenomicsの統合による解析を用いたゲノム上の疾患責任部位の同定、(Epi)genotypingを行っている。言い換えれば、ヒトの疾患という表現系を、血液あるいは生検サンプルのシステムの解析によって、デジタル表現系へ導出する、リバースフェノタイピングである。本プロジェクトはヒト染色体6, 20, および22番を対象として、1型糖尿病など、5疾患の研究を推進した。その成果として、Chronic Lymphocytic Leukemia 発症はDeath-Associated Protein Kinase 1 の負のレギュレーションが重要であることを見出し、Cellにレポートしている*。

* <http://www.cell.com/content/article/abstract?uid=PIIS0092867407005120>

最後に

ファンディングについては、単にコスト意識を強調するのみならず、その投資によってどれほどの意義深い成果が生まれるのか、という点が重要である。また、サンプル確保が非常に重要であり、疾患によっては、血液検体ではなく、組織検体でなければならないものもある。

(補足) Epigeneticsを基幹技術とした企業との関連

S.Beckは、ドイツ ベルリンに拠点を置くEpigenomics AG (表7)という企業のScientific Advisory Boardメンバーを務めている。この企業は、その名称のとおり、Epigeneticな観点から、がんを対象にスクリーニングテストや診断方法を提供することをミッションとしている。Advisory Boardメンバーには、他にRudolf Jaenisch (MIT White Head), Wolf Reik (Babraham Institute, Cambridge)など8名が参画している。なお、この企業は同じくベルリンに拠点を置くEpiontis GmbH(表7)とパートナーシップをもち、こちらの企業は“Epigenetics on Tissue”を掲げて、再生医療に供する細胞の品質管理システムの提供を事業としている。



図5. The Wellcome Trust Sanger Instituteにて
左から石井、牛島部長、Dr. Stephan Beck、佐々木教授

A3.4. Biotech Research & Innovation Centre / University of Copenhagen

Ole Maaløes Vej 5 , Copenhagen N. Denmark

訪問先 ; Prof. Kristian Helin

がんのEpigenetic、とりわけ、ヒストン修飾に注目して研究を行っている。

Epigenome NoE associate member

Danish National Research Foundation CoEリーダ -

URL; <http://www.bric.dk/cms/viewPage.php?id=55>

ラボの研究費とデンマークにおける研究振興について

研究費は、Danish National Research FoundationのCOEプログラムが主なソースである (<http://www.dg.dk/>)。このプログラムは分野を特定せず、研究終了時に当該PIが世界レベルとなることが重要とされている。また、審査はInternational External Peer Reviewをとっている点が優れていると思う。デンマークは、このReviewに限らず、研究振興において、様々な点で積極的にInternationalizationを進めている。その際に、Big Scienceを少数進めるのが戦略的なのか、あるいはポートフォリオを意識しながらも多様な研究を振興するのが戦略的なのか、議論が分かれるところであるが、総人口500万というサイズを考えてのことが、後者の戦略をとっているようだ。

EU Epigenome NoEからは研究費は受けておらず、研究交流のコーディネーターとして貢献している。

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

ラボの研究について

主にヒストンのメチル化に着眼して進めている。エピジェネティクスにおける化学修飾は複数あるなか、DNAメチル化をみるアプローチは解析技術が最も進んでおり、現在でも承認薬が2例（表8）あるが、今後も創薬などに貢献していくであろう。Histone Deacetylase InhibitorとしてはSAHA（ヒドロキサム酸）も米国FDAにより承認されている。しかし、基礎研究があまりに短期間の成果応用を意識しすぎるのは、学術的な成果を矮小なものに落とし込んでしまっているのではないかと懸念している。基礎研究を進める上で、社会ビジョンを意識しておくことは重要であると思うが。

エピジェネティクスが関与する疾患について

一言で言うと、ほとんど全ての急性および慢性疾患の発症に大なり小なりエピジェネティクスは関係しているであろう。「幹細胞ホメオスタシス」の観点では、エピジェネティックな制御に強く関わる転写因子Polycombは幹細胞の分化のみならず、がん発症機構へも大きく関わるものである。環境因子などにより細胞にEpigeneticな変化を生じさせることが発症に大きく関わる事例であろう。これに関連して、Cancer Stem Cellが話題になるが、言葉に中身はなく、単なるプロパガンダに過ぎないと私は思っている。がんには、細胞のImmortality(不死性)の方が合うのではないかと懸念している。

エピジェネティクスを基幹技術とした企業について

ドイツ ベルリンにEpigenomics AGがあるが、このようなエピジェネティクスに着眼した企業はデンマークにもある。TopoTarget A/S（表7）は事業の一つで、Histone Deacetylase Inhibitorをがん治療薬として開発中である。このようなバイオベンチャーの創業と経営には、いかにベンチャーキャピタルから資金を得るか、また、基礎研究部分と創薬の活動のバランスをとることが重要なポイントであると考えているが、エピジェネティクスという発展段階の分野のみをベースにした企業化は慎重に進めるべきであろう。

ヒトEpigenome 解析プロジェクトについて

ヒトGenome解析のように網羅的にヒトEpigenomeを解析するのは、時間の無駄であると思っている。いかに効率的に国際的に作業分担をしたとしても、Genome解析とは比べものにならないくらい、Epigenome解析は労力とコストがかかる。それよりも、研究対象を限定して、意義深い結論を出していくほうがよいと思う。

エピジェネティクス推進状況の国際比較

欧州と日本、あるいは米国を比較するのは、エピジェネティクスの発展段階にある現在は難しい。確かに、いくつか大きなプログラムがEUにあるし、関連企業もいくつかあるが、単なる偶然でしかなく、欧州で強く推進しているとまではいえないであろう。

日本のエピジェネティクス研究者の印象

4回ほど講演で日本を訪問しているが、鋭い質問があるのが印象的。日本人研究者を多く知らないで、これはという人を挙げにくいのが、Polycomb関連で古関明彦（理研RCAI）は卓越しているとみている。



図6. Biotech Research & Innovation Centre /
University of Copenhagenにて
左から牛島部長、Prof. Kristian Helin、佐々木教授

1. 背景と目的

2. 調査方法

3. 調査メンバーの総合所見

4. 調査のまとめ

<Appendix>

G-TeC報告書

**「幹細胞ホメオスタシス」
国際技術力比較調査
(エピジェネティクス)
CRDS-FY2007-GR-02**

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

平成20年1月

江口グループ

(ライフサイエンス担当)

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03(5214)7481

ファックス 03(5214)7385

Copyright 2007 by JST /CRDS

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行なう際は、必ず出典を記述願います。
