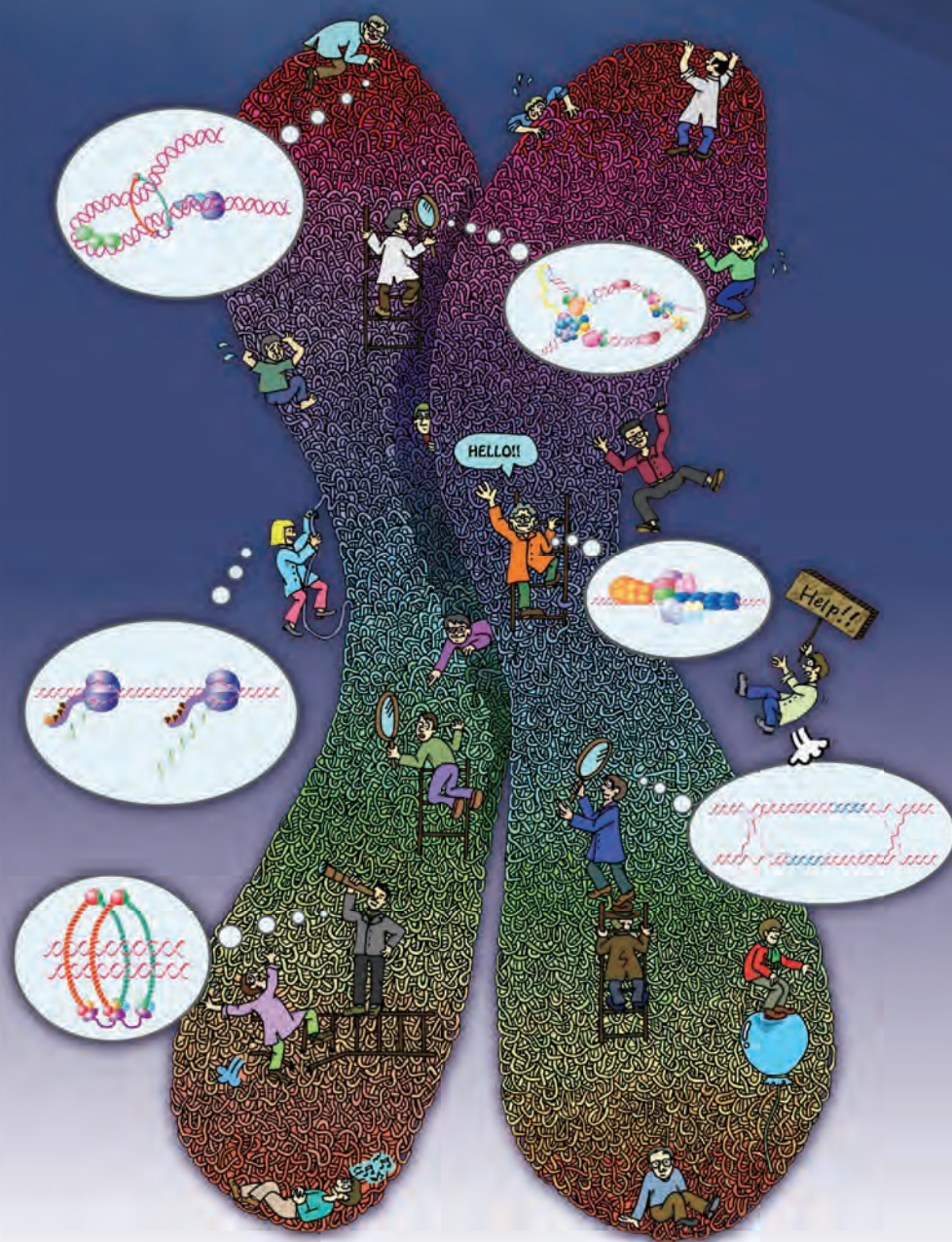


エピゲノム／エピジェネティクス JST・NEDO 公開シンポジウム

～生命の適応戦略としてのエピジェネティクスとその破綻による疾患～



© maki

日時 2013年4月19日(金) 10:00 ～ 19:30

会場 アキバホール

主催 (独)科学技術振興機構 (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構



独立行政法人
科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency



独立行政法人
新エネルギー・産業技術総合開発機構

開催趣旨

エピゲノムはゲノム情報を高度に活用するための装置で、生命とともに発展してきました。その活用戦略は驚くほど緻密で、DNA メチル化・ヒストン修飾等による制御の全貌が明らかになりつつあります。また、感染・ストレスなどの環境要因によるエピゲノム変化はがんの原因となりうるということが知られており、最近はその他の多くの疾患にも関与する可能性が示されています。

我が国はエピジェネティクス・エピゲノム研究において、米国に次ぐ論文数を産出し、大きな貢献をしてきました。また、エピゲノム調節は幹細胞のリプログラミングにも重要であると考えられます。それらを受け、JST では、2009 年以来さがけ「エピジェネティクスの制御と生命機能」、2011 年以来 CREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」で、この分野の研究を支援しています。CREST では、国際ヒトエピゲノムコンソーシアムへも参加し、国際協調のもと次の飛躍に備えた標準エピゲノムを決定しています。NEDO では、2010 年以来「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」を通じて、エピゲノム創薬を支援しています。

本シンポジウムでは、この分野にこれまでに馴染みが薄かった方も含めて、エピゲノム制御の精緻な仕組み、その破綻と疾患の関わり、医療への応用の現況をご紹介したいと考えています。そのために、これらの分野の専門の研究者の方に、各分野のオーバービューと研究の最新動向とを合わせてご紹介頂くようお願いしました。パネル＆フロアディスカッションも開催し、今までの成果を医療・産業に応用していくために、また、さらに本分野の学術を発展させるために、アカデミア・産業界・政府はそれぞれ何をするべきなのか、ご参加の方々と議論を深めたいと考えています。各界の方々のご参加とご発言を心よりお願い申し上げます。



プログラム

10:00 ~ 10:30	開会挨拶 向井 常博（西九州大学/JST）、森田 弘一（NEDO） 来賓挨拶 新階 央（経済産業省 製造産業局生物化学産業課）、文部科学省（予定）
10:30 ~ 12:10	セッション1 エピジェネティクスによるゲノムの高度活用戦略 座長：眞貝 洋一（理化学研究所） 「エピジェネティクスの過去・現在・未来」 佐々木 裕之（九州大学） 「高次脳機能を支えるエピジェネティクス；ショウジョウバエから学べること」 平野 恭敬（京都大学） 「シロイヌナズナのエピ遺伝学」 角谷 徹仁（国立遺伝学研究所） 「エピジェネティック遺伝；消すべきか消さざるべきか」 岡田 由紀（東京大学）
12:10 ~ 13:30	昼食・ポスター発表（12:40 ~ 13:30）
13:30 ~ 15:05	セッション2 エピジェネティクス機構・エピゲノムの破綻と疾患 座長：久保田 健夫（山梨大学） 「エピゲノムトランスレーションへ向けた世界の協調と競争」 牛島 俊和（国立がん研究センター/JST） 「生活習慣病とエピジェネティクス」 藤田 敏郎（東京大学） 「精神疾患とエピジェネティクス」 岩本 和也（東京大学） 「がんとエピゲノム異常」 金田 篤志（東京大学）
15:05 ~ 15:30	休 憩
15:30 ~ 16:20	セッション3 エピジェネティクスを如何に医療へ生かすのか 座長：山田 泰広（京都大学） 「再生医療に用いるヒト多能性幹細胞のメチル化評価」 梅澤 明弘（国立成育医療研究センター） 「エピゲノム創薬へ向けてのオープンイノベーション」 油谷 浩幸（東京大学）
16:30 ~ 17:30	セッション4 パネル&フロアディスカッション
17:30 ~ 17:40	閉会の挨拶 川原田 信市（JST）
18:00 ~ 18:30	ポスター発表
18:30 ~ 19:30	ポスターによる意見交換会【懇親会】

エピジェネティクスの過去・現在・未来



佐々木 裕之

九州大学生体防御医学研究所

Abstract

エピジェネティクスは、細胞核内の染色質（クロマチン）の生理的な化学修飾（メチル化、アセチル化など）により、ゲノムの塩基配列に変化を起こすことなく遺伝子発現や表現型の多様性を生み出し、かつ安定に維持・継承する機構をいう。生体を構成する個々の細胞のエピジェネティックな修飾の総体をエピゲノムとよぶ。つまり、ゲノムを 3×10^9 の文字が連なった人体の設計図に例えるなら、エピゲノムの修飾はそれを高度に使いこなすためのフォルダやインデックスである（図）。発生・分化の時期に細胞系譜ごとに確立されたエピゲノムは、長期間にわたって細胞の記憶として安定に維持、継承されるため、エピゲノムは生体の恒常性を維持する機構と捉えることができる。この機構に異常があると癌をはじめとする様々な病気になり、逆に上手に操作を加えると iPS 細胞やクローン動物を作成することが可能である。一方、胎児期や小児期に誤って生じたエピゲノム異常がそのまま維持され、成人期になって病気を起こす可能性が示唆されている。超高速ゲノム解読装置の出現で網羅的エピゲノム解析が可能になり、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（IHEC）を中心としてヒトの 1,000 種類のエピゲノムを決定するプロジェクトが始まった。国際協調による標準（正常）エピゲノムの決定は、将来の疾患サンプルにおけるエピゲノム異常の同定を容易にするであろう。また、遺伝学・生化学による制御機構の解明も日進月歩であり、エピジェネティクスは創薬を含めた各分野にインパクトを与えつつある。最終的には、ゲノミクス、エピゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどの多階層の情報を横断的に活用する統合オミックスが、生命科学を大きく変えるであろう。



図 エピジェネティックな修飾（メチル化やアセチル化など）は、遺伝情報を高度に使いこなすための目印（フォルダやインデックス）に例えられる。この目印は細胞の種類ごとに異なっており、細胞は目印をもとに情報を仕分けし収納する。（「エピジェネティクス入門―三毛猫の模様はどう決まるのか」（佐々木裕之著、2005年、岩波書店より。）

Profile

1982年九州大学医学部医学科卒。九州大学病院での内科勤務を経て、九州大学大学院医学研究科で榊佳之教授指導のもと遺伝病の遺伝子解析に没頭。1987年同博士課程を修了し、九州大学遺伝情報実験施設助手に。このころ遺伝子導入マウスの研究から偶然ゲノムインプリンティングに出会う。その後英国ケンブリッジ AFRC 動物生理学遺伝学研究所リサーチフェロー（ポスドク）、九州大学遺伝情報実験施設助教授を経て、1998年国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門教授に。2010年九州大学生体防御医学研究所教授、2012年所長に就任。医学博士。専門分野はエピジェネティクス、分子生物学、人類遺伝学。一般向け著書に「エピジェネティクス入門―三毛猫の模様はどう決まるのか」（2005年、岩波書店）。受賞歴に日本人類遺伝学会賞（2009年）、日本遺伝学会木原賞（2012年）。特定領域研究領域代表者、CREST 研究代表者、エピジェネティクス研究会代表幹事なども務める。

高次脳機能を支えるエピジェネティクス； ショウジョウバエから学ぶこと



平野 恭敬

京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター

Abstract

高次脳機能は特殊化された神経集団により支えられている。それら神経集団が脳内ネットワークにおいて相互コミュニケーションすることにより、知覚、認知、判断、目的設定、運動決定といったプロセスを遂行することができ、動物における複雑な行動が可能になる。動物の生存にとって有利な行動をとるための最低限の脳内ネットワークは、生得的に遺伝情報として組み込まれている。しかし常に変化する環境に適応するため、動物は生得的ネットワークを変化させる脳機能を備えている。これが過去の経験に基づき、それ以後の行動を変化させる、記憶である。ネットワークは神経と神経の連結部であるシナプスの集合体で決定され、ネットワークの変化もシナプスの可塑的变化で説明できると考えられる。一方で古くから、長期的な記憶の形成には、シナプスではなく核内で起きる遺伝子発現制御が重要であることが示唆されてきた。これを裏付けるように、エピジェネティクスも長期記憶に必要であることが示されている。従って、エピジェネティクスが生得的ネットワークを変化させ、高次脳機能を支える上で重要な役割を果たしているといえるだろう。では記憶におけるエピジェネティクスの機序、そしてその制御を受ける因子は何か？これを明らかにすれば、高次脳機能、さらにはヒトの心にも、分子レベルで迫ることができるのかもしれない。

高次脳機能を支えるエピジェネティクスを明らかにするため、私は複雑な高等動物を解析するよりも、より単純で、かつ哺乳類と同様の記憶メカニズムを持つショウジョウバエを解析することにより、ブレークスルーがもたらすことができるのではないかと考える。実験的に誘導した記憶を生化学的に解析するためには、通常の飼育環境では記憶がない、あるいは少ないことが必須条件である。認知機能の高い哺乳類が飼育環境でも記憶してし

もう一方、ハエを用いた過去の研究から、ハエは特殊な学習課題でのみ長期記憶を形成することが明らかになっている。さらに私は、ハエの記憶中枢でのみエピジェネティクスを解析する手法を確立した。これを用いてどのように高次脳機能を支えるエピジェネティクスに迫るのか、紹介したい。



Profile

2003 年名古屋大学理学部卒。2008 年名古屋大学理学研究科で学位取得まで、松本邦弘教授、杉本勝則准教授に師事し、出芽酵母を用いてゲノム維持機構に関わる研究を行う。学位取得後、日本学術振興会特別研究員として、東京都神経科学総合研究所（現東京都医学総合研究所）にてショウジョウバエの記憶研究を開始する。2011 年より記憶とエピジェネティクスに関わる研究課題でさががけに採択され、2012 年より東京都医学総合研究所主任研究員、2013 年 4 月より京都大学医学研究科の准教授（現職）となる。酵母研究で培った分子生物学と神経科学の融合を目指す。動物がなぜ複雑な行動をとることができるのか、どのようにヒトは感情、情動、過去の経験、あるいは内的環境によって行動を変化させるのか、このような漠然とした疑問に対し、分子生物学的視点から迫ることを目標としている。

シロイヌナズナのエピ遺伝学



角谷 徹仁
国立遺伝学研究所

Abstract

エピジェネティクスやエピゲノミクスの研究が進むにつれて、エピジェネティックな制御の第一義的な標的がトランスポゾンなどの反復配列だということがわかってきつつあります。植物のゲノムでは、抑制されたヘテロクロマチンの大部分は、トランスポゾンなどの反復配列で、DNA メチル化などのヘテロクロマチンの目印はそこに分布します。DNA メチル化の働きと制御機構を理解するため私達はシロイヌナズナの変異体を使っています。シロイヌナズナのクロマチン再構成因子 DDM1 (decrease in DNA methylation) の変異体では、トランスポゾンの DNA メチル化が低下します。一方、jumonji ドメインを持つヒストン脱メチル化酵素遺伝子 IBM1 (increase in BONSAI methylation) の変異体では、発現している遺伝子の DNA メチル化が上昇します。これらの変異体では、DNA メチル化の変化にともない、さまざまな発生異常が観察されます。ddm1 変異体での発生異常の幾つかは、トランスポゾンの挿入変異が原因でした（図；左は正常な花、右はトランスポゾン挿入により発生異常を示した花）。トランスポゾンの DNA メチル化が低下すると、多くのトランスポゾンが転移して、突然変異を誘発します。また、トランスポゾンに隣接する遺伝子の発現が変化したことによる「エピ変異」が世代を超えて継承されるメンデル形質としてふるまいました。つまり、DNA メチル化は、トランスポゾンの転移を抑制するとともに、それに隣接する遺伝子の適切な発現を保証することにも必要なことがわかりました。



(左) 正常な花



(右) トランスポゾン挿入により発生異常を示した花

Profile

1987 年京都大学大学院理学研究科博士課程修了。農水省農業生物資源研究所、コールドスプリングハーバー研究所、ワシントン大学を経て、2000 年より国立遺伝学研究所。1992 年ころから、シロイヌナズナを用いて、DNA メチル化とトランスポゾンに関する研究を続けています。この植物では、さまざまなトランスポゾンを含め、反復配列の情報が充実しています。エピジェネティクスとゲノミクスを組合わせて、反復配列の挙動を調べるのに適した材料と思います。

エピジェネティック遺伝：消すべきか消さざるべきか



岡田 由紀

東京大学分子細胞生物学研究所

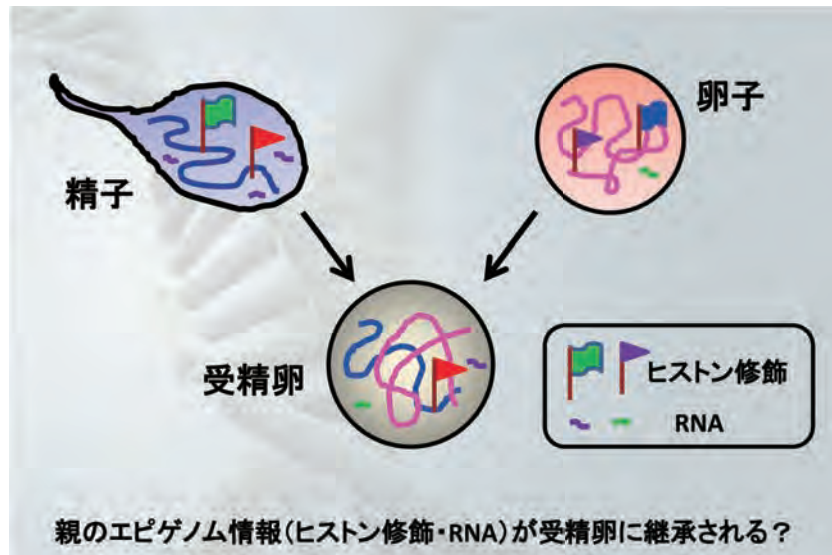
Abstract

ラマルクのキリンの首の話に代表される「獲得形質の遺伝」説は、対立するダーウィンの進化論が後に遺伝子の本体や遺伝のメカニズムといった物理的根拠を得ることができたのに対し、そのメカニズムを説明しきれなかったため、進化論の主流からは外れた非科学的思想として認識されている。しかしここ数年、線虫における生殖能力や抗ウイルス耐性・寿命、ハエの熱ショック応答性、哺乳類の毛色や代謝関連遺伝子発現などに関して、ラマルク仮説と矛盾しない現象が複数報告され、注目を集めている。

現在のところこれらの現象は、生殖細胞に生じたエピジェネティック変化（変異）に起因するもので、エピゲノム変化自体あるいはその変化により新たに産生された RNA が、生殖細胞を介して次世代に継承された結果と考えられている。これは、遺伝子の本体は DNA であるという基本的概念のみならず、受精卵の全能性獲得のためには親（精子・卵子）由来のエピゲノム情報は初期化（リプログラミング）されるべきという従来の考えに一石を投じるものである。さらにこの現象は、成人病や精神障害の一因として近年注目されているヒトの胎児リプログラミング（FORD）仮説とも合致する点が多く、その詳細な分子メカニズムの解明は喫緊の課題といえる。

本現象を理解するためには、生殖細胞に生じたエピジェネティック変化を量・質共に明らかにすることが不可欠である。特にオス（精子）由来の変化は、受精直前の比較的短い時間枠で起こったものが反映されるため、卵子と比較してその解析が容易であると考えられる。しかし精子はヒストンの大部分が除去されるユニークな細胞でそのクロマチン構造は未解明な点が多いことから、まず精子の「正常のエピゲノム状態」を把握することが最優先課題と考えられる。

本シンポジウムでは、上記のエピジェネティック遺伝に関する事例を紹介すると共に、我々が現在取り組んでいる精子クロマチン構造の解明について最近の知見を紹介し、エピゲノム遺伝研究の今後の展望について議論したい。



Profile

1998 年北海道大学獣医学部卒業。学部生時代は比較病理学教室（板倉智敏教授・梅村孝司教授）で診断病理の基礎を学びつつ、卒業研究としてカリシウイルス研究に従事。卒後は北海道大学獣医学研究科に進学しつつ、同大医学研究科（長嶋和郎教授）の下で分子生物学的アプローチによるヒト脳症ウイルスの研究に従事。2003 年の留学を機に研究テーマを変更し、アメリカノースカロライナ大学チャペルヒル校（当時）Yi Zhang 博士の下でエピジェネティクスの研究を開始した。当時より、主にマウスや初代培養細胞を用いて、エピジェネティック修飾の個体レベルでの重要性の解明を目指しており、最近は特に生殖細胞のクロマチンダイナミクスに興味を抱いている。2009 年京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット 特定助教を経て 2012 年より現職。また 2009 年よりさきがけ研究員兼任。

エピゲノム トランスレーションへ向けた 世界の競争と協調



牛島 俊和

国立がん研究センター研究所／科学技術振興機構

Abstract

エピゲノム解析は基礎医学の臨床応用に大きなインパクトをもたらすと期待されている。その理由は、エピゲノムは個体発生・細胞分化・その維持・リプログラミングに関わる基本的な仕組みであること、エピゲノム異常は既にながの診断や治療に応用され始めていること、そして、がん以外の疾患へのエピゲノム異常の関与が判明してきたことである。当然、一刻も早く、より多くの成果を国民に届けようと世界中で競争が行われている。米国 National Institute of Health は 2007 年から 2015 年まで疾患横断的な研究として "Roadmap Epigenomics" (219M USD) を、EU は 2011 年から 2016 年まで血球系のエピゲノム解析を中心とする "BLUEPRINT" (30M Euro) を、ドイツは 2012 年から 2017 年まで代謝疾患・炎症に係るエピゲノム解析を中心とする "DEEP" (16M Euro) を、カナダは 2011 年から神経系のエピゲノム解析を中心とする "CEEHRC" (42M CAD) を支援している。我が国では、科学技術振興機構が 2009 年から「さががけ」と 2011 年から「CREST」を通じて、新エネルギー・産業技術総合開発機構が 2010 年から「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」を通じて、重点的にエピゲノム研究を支援している。国際的な産学連携として、Structural Genomics Consortium がヒストン修飾酵素群の優れた阻害剤を分離している。しかしながら、エピゲノムは、ゲノムと違って、細胞の種類毎に異なり、環境要因の影響で変化しやすく、解析方法も複雑である。そこで、標準的な細胞のエピゲノムについては、共通の基準・手法を用いて世界で協調して決定していくために、2011 年から International Human Epigenome Consortium (IHEC) が発足した (<http://ihec-epigenomes.org>)。現在、米国・EU・韓国・イタリア・日本 (CREST の 3 課題)・ドイツ・カナダが参加している。我が国も、国際協調プロジェクトに十分に貢献し、

同時に、独自のトランスレーションの成果をあげていくことが求められる。



Profile

1986 年、東京大学医学部医学科卒業。2 年間の臨床研修、1 年間の血液内科研修を行った。その後、研究を開始し、1989 年から国立がんセンター研究所リサーチレジデント、1991 年から同研究員、1994 年から同室長、1999 年から同部長、2011 年から同上席副所長・エピゲノム解析分野分野長。突然変異だけではがんは説明できないと感じて、1995 年以降がんエピゲノム研究に没頭してきた。がんが発生する遙か以前から、一見正常な組織にエピジェネティック異常が蓄積して「エピジェネティックな発がんの素地」が形成されていること、胃ではピロリ菌感染がその原因であることを解明した。エピゲノム解析の成果を患者さんの所に届けることが使命と思い、日々、厳しい議論を仲間と戦わせている。論文がアクセプトされたときに美味しいワインを飲むのが楽しみ。

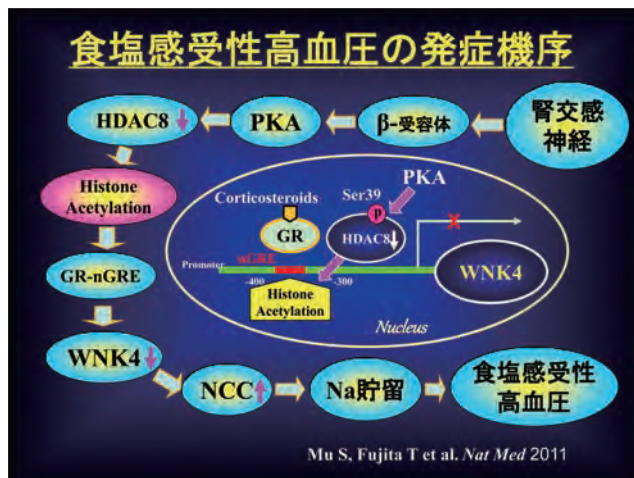
生活習慣病とエピジェネティクス



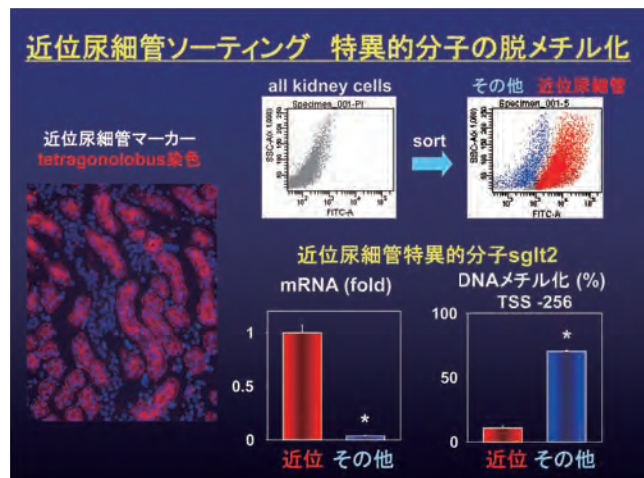
藤田 敏郎
東京大学

Abstract

私達は、生活習慣病の成因解明と治療法の臨床的、基礎的研究に挑んできている。高血圧などの生活習慣病の発症の過程に食塩やエネルギーなど栄養素が遺伝子の転写調節の変化を生じることから、その統合機構を系統的に進め、また高血圧や糖尿病による臓器障害の過程にもエピジェネティクスが関与していることから、それを解明することにより新たな治療薬の開発を目指している。最近では食塩による高血圧発症にエピジェネティクスが関与することを報告した。食塩過剰が交感神経亢進を招き、その結果、塩分排泄性遺伝子の WNK4 の転写抑制を介して体内に Na が貯留して血圧が上昇し、更にその過程にエピジェネティクス (HDAC8 不活性化) が関与することを明らかにした (図 1)。また、高血圧や糖尿病による腎障害の際には HDAC1, HDAC2 が増加し、HDAC 阻害薬によって炎症性細胞浸潤や上皮転換や蛋白尿を抑えられることを報告してきた。更に現在、腎臓構成細胞ごとに固有のエピジェネティック状態を解析することが必要と考え、セルソータを用いて構成細胞ごとの DNA メチル化を解析している。近位尿細管分画を分取し解析すると、特異的に発現するトランスポーターなどの遺伝子の DNA メチル化が、その他の分画の細胞と大きく異なることがわかってきた (図 2)。こうした遺伝子のメチル化による部位特異的な遺伝子発現の変化が、高血圧や糖尿病の腎障害の進展に関与している可能性がある。本シンポジウムでは生活習慣病とその合併症におけるエピジェネティック異常についての私達の知見を紹介し、新たな診断・治療法の開発を模索したい。



(図 1)

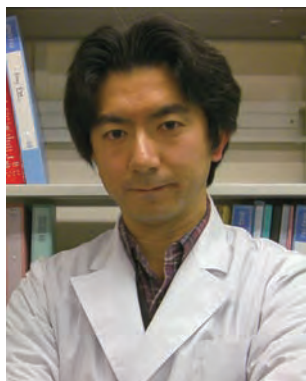


(図 2)

Profile

昭和 47 年慶應義塾大学医学部卒業を卒業後、米国 NIH に留学し、食塩と高血圧の関連についての研究を行う。帰国後、昭和 53 年、筑波大学内科講師、昭和 63 年から東京大学に移り、講師、助教授を経て、平成 7 年東京大学第四内科教授となる。平成 10 年、名称変更にて東京大学医学系研究科内科学（腎臓・内分泌内科）として高血圧、腎臓病の研究、教育、臨床に携わる。最近では、食塩感受性高血圧発症過程において鉱質コルチコイド受容体の病的活性化に、Rac1 とよばれる細胞内シグナル分子の働きの重要性を明らかにした（*Nat Med* 2008）。また、食塩感受性高血圧では、交感神経活動の亢進によって活性化される、β2 アドレナリン作動性受容体による刺激がエピゲノム変化を引き起こし、食塩排泄に関わる遺伝子の発現を抑制することを明らかにした（*Nat Med* 2011）。このことは高血圧に対するエピゲノム創薬の可能性を提示するものであった。平成 24 年定年退任し、東京大学先端科学技術センター 臨床エピジェネティクス講座に移り、CREST 研究代表者として「生活習慣病とエピジェネティクス」について研究を行っている。

精神疾患とエピジェネティクス

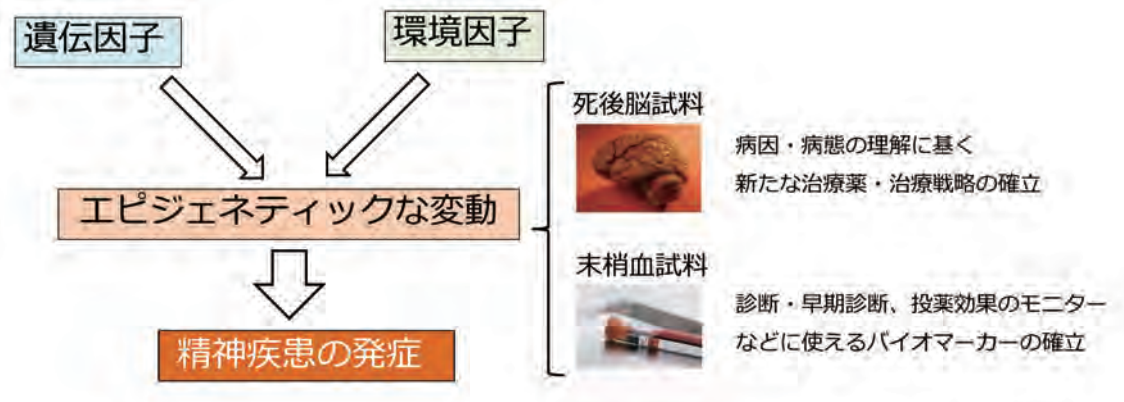


岩本 和也
東京大学

Abstract

統合失調症や気分障害などの精神疾患は、罹患率が高い重篤な疾患です。多くの場合人生の早期、主に思春期前後に発症し、生涯にわたる治療が必要となることも珍しくありません。これまで多くの研究がなされてきましたが、これらの精神疾患について、発症の原因や分子病態の多くが未だ明らかではなく、確実な根治薬が存在しない状況にあります。これら精神疾患の発症には遺伝的負因の関与が明白に認められるものの、これまでの遺伝学的研究からは、発症に確実に関わる遺伝因子は同定されておられません。このため、遺伝因子と環境因子が複雑に相互作用し、精神疾患の発症に至ると考えられています。

一卵性双生児を対象とした研究や、患者死後脳を用いた研究、動物モデルを用いた研究などにより、ゲノム上のエピジェネティックな状態が遺伝—環境相互作用の影響を受けて変化し病態を反映し得ることが、現在多くの研究から明らかにされつつあります。また、興味深いことに、エピジェネティックな変化は死後脳組織だけでなく、血液や唾液試料など比較的侵襲的かつ継時的に採取できる末梢試料においても同様の変化が報告されています。したがって、精神疾患分野におけるエピジェネティクス研究は、精神疾患の病因・病態の基本的理解に貢献し新たな治療薬や治療戦略の確立に寄与すると期待されるほか、生物学的マーカーに基く診断法の開発にも貢献すると期待されます。本シンポジウムでは、主要な精神疾患におけるエピジェネティクス研究の現状を我々の研究成果を交えて概説すると共に、現在克服すべき課題と展望について議論します。



Profile

1996 年東京農工大学農学部応用生物科学科卒業。2001 年東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻博士課程修了。大脳新皮質で発現する転写因子の分子進化学的研究を行い学位（理学）取得。2001 年より 2010 年 1 月まで、理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームにおいて研究員、基礎科学特別研究員として精神疾患患者死後脳を用いたゲノム・エピゲノム研究に従事。2010 年 2 月より東京大学大学院医学系研究科分子精神医学講座特任准教授。2011 年 10 月より JST さきがけ研究員（兼任）。理研脳センターや東京大学精神神経科との密接な連携のもと、患者試料を出発点としたエピゲノム研究やバイオマーカー開発に力点を置いた研究を推進しています。社会的要請に応え、患者様に還元できるような道筋を提示できる基礎研究を推進して行きたいと考えております。

がんとエピゲノム異常



金田 篤志

東京大学先端科学技術研究センター

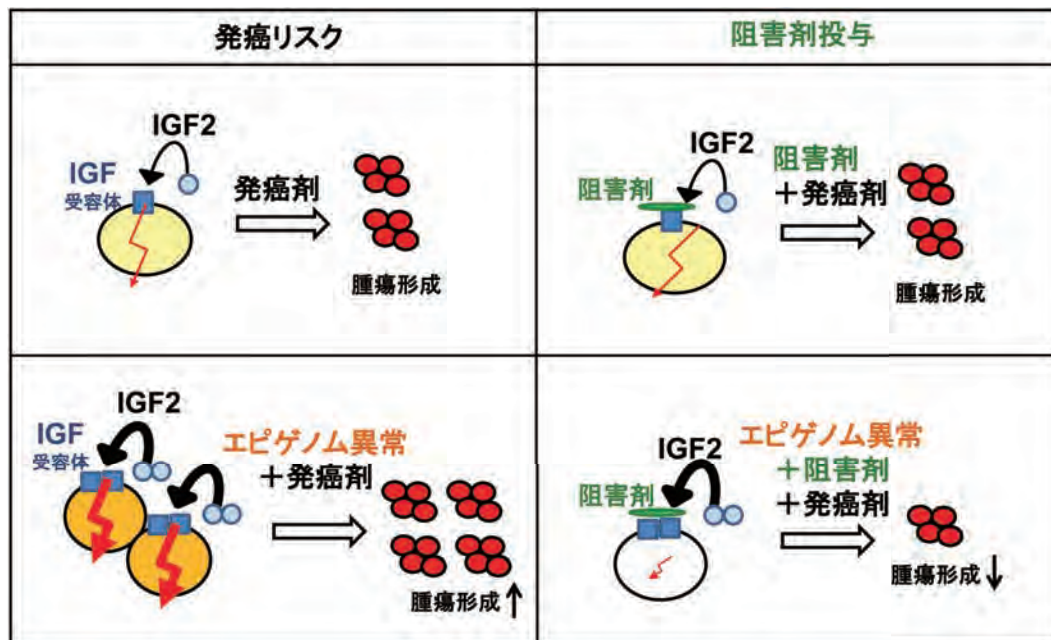
Abstract

がんは我が国の死因トップを占める疾患であり、その発病機構を解明し新たな治療法を作ることは最重要の課題です。がんのリスク診断、高リスク患者さんへのリスク対策法、適切な治療法を選択するがん分類診断マーカーを作ること、分子標的治療など新たな治療法を作ること、などが課題として挙げられます。

今回はエピゲノムに着目しています。私達の体を構成している細胞は基本的にすべて同じゲノム DNA 情報を持っているのに、何故振る舞いのちがう色々な細胞になることができるのでしょうか？それば、DNA 塩基配列が同じでもその修飾を書き替えることで、ゲノム DNA のどの部分を使ってどの部分を使わないか、どの遺伝子を使ってどの遺伝子を使わないか、決めているからです。そのような修飾には、DNA 塩基のメチル化や、DNA が巻きついているヒストン蛋白のアセチル化やメチル化などの修飾があります。各遺伝子は父親・母親から 1 本ずつもらって 2 本持っているのが普通ですが、このうち 1 本は使わず 1 本だけを選択して発現する現象をインプリンティングと呼び、これもエピゲノム制御の一つです。

これらのエピゲノム制御に異常があると、細胞は正しい振る舞いができなくなり、がんなど疾患の原因となります。実際がんには様々なエピゲノム異常が蓄積していて、それらは、本当に発がんの原因として関与した重要なエピゲノム異常と、発がんに伴ってついでに起きたために蓄積しているエピゲノム異常から成っています。全てが発がん原因として重要ではないとしても、それら蓄積しているエピゲノム異常情報を用いると、がん症例はいくつかのタイプに分類することができ、つまりがん分類診断に応用できると思われます。また、実際に発がんの原因として関わるものの中には、例えば一見正常な細胞に蓄積して

いるエピゲノム異常があります。加齢や細菌感染・ウィルス感染などによっても DNA メチル化異常は蓄積しますし、またインプリンティング異常などはがんリスクマーカーとなるだけでなく、がんリスクを下げる治療の標的にも使えるのではないかと思います。エピゲノム異常による発がんは今後益々解明していく必要があります。



Profile

1994 年東京大学医学部医学科を卒業し、第 3 外科学教室（現消化管外科学）に入局、1999 年助手。2000 年大学院に進学し、主に国立がんセンター研究所牛島俊和研究室にて DNA メチル化異常を中心に胃癌分子機構の研究を行う。2004 年 Johns Hopkins 大学 Andy Feinberg 研究室に留学し、大腸癌における Igf2 遺伝子インプリンティング異常をモデルに用いエピゲノム異常による発癌リスクの研究を行う。2006 年東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野（油谷浩幸教授）の特任准教授に就任し、2009 年から JST さきがけ研究、2012 年から JST CREST 研究を開始。ゲノム網羅的解析手法を用いて発癌に関わるエピゲノム異常の研究を進めている。

再生医療に用いるヒト多能性幹細胞のメチル化評価



梅澤 明弘

独立行政法人国立成育医療研究センター

Abstract

再生医療において、エピジェネティクスを細胞評価に用いてきた例は少ない。一方、ヒト多能性幹細胞は、その作製段階にてエピゲノム改変を生じ、細胞評価に用いられる可能性は高い。実際に、山中博士らは、ヒト iPS 細胞樹立にかかる論文にてエピゲノム解析を細胞評価の試験法として利用している（文献 1）。エピジェネティクスとは DNA の塩基配列を変化させずに遺伝子の発現を調節するメカニズムであり、DNA のメチル化やヒストンの修飾のことである。個々の細胞の持つ固有のエピジェネティクス状態をエピゲノムと呼ぶ。細胞固有のエピゲノムパターンは細胞の組織特異的遺伝子発現パターンを決める記憶装置として働き、各細胞の性質を決定づける基盤となっている。ヒト多能性幹細胞のエピジェネティクス研究は、リプログラミング機構の解明に繋がるだけでなく、細胞の特性、未分化および分化制御機構の解明、さらには再生医療応用における移植細胞の細胞評価や規格化への応用に繋がる重要な領域である。ヒト iPS 細胞のエピジェネティクス研究は、単にリプログラミング機構の解明という生物学的価値にとどまらず、医療応用への期待の道でもある。エピゲノム変化を細胞評価として定量するに当たり、具体的なエピゲノム変化距離という指標を提唱できるのではないかと考えており、その解析方法についての開発をチーム内で行なっている（図 1）。このエピゲノム変化距離は、進化におけるゲノム変化距離を模倣したものであり、継代毎（Population doubling 毎）の変化を見ることで、安全性指標としての利用価値について検証している。ゲノム解析同様、ヒト体性細胞及び多能性幹細胞のエピゲノム状態を定量することで細胞評価システムを構築できると考える。

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S, Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 131:861-872, 2007.

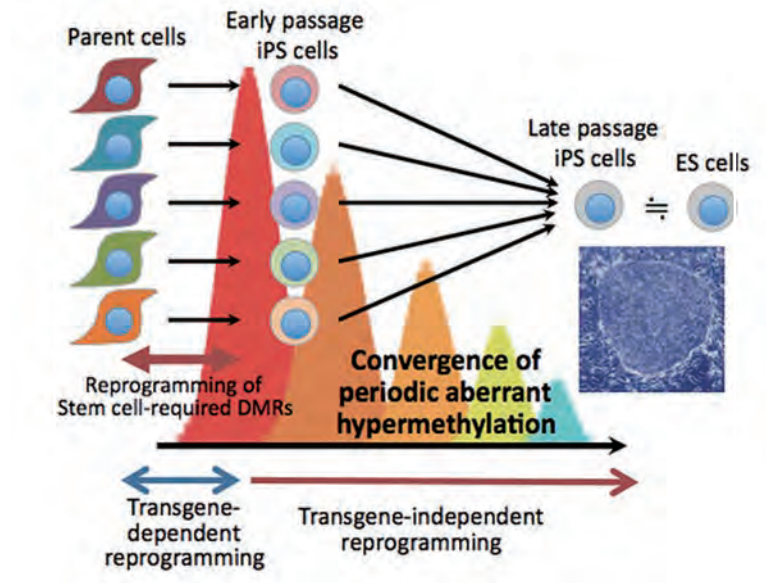


図 1. iPS 細胞リプログラミングのエピジェネティックモデル

外来遺伝子依存的リプログラミングでは、*OCT4*、*NANOG* を含む iPS/ES 細胞特異的 DNA メチル化可変遺伝子群の適切な DNA メチル化変化が生じる。長期培養における外来遺伝子非依存的リプログラミングでは、ランダムに起こる一過性の高メチル化異常の波が徐々に収束し、ES 細胞に近づく。

Profile

1989 年慶應義塾大学医学部医学研究科課程修了（学位取得）医学博士の学位を取得。病理学を専攻し、細胞の機能に関する研究に従事した。1991 年米国カリフォルニア大学サンディエゴ校内科科学教室研究員として、1992 年米国ラ・ホヤ癌研究所・研究員として DNA メチル化に関する研究を行った。帰国後、慶應義塾大学医学部病理学教室において助手、専任講師、准教授を歴任した後、2002 年 4 月より国立成育医療センター研究所（現（独）国立成育医療研究センター）生殖・細胞医療研究部の部長に就任した。一貫して再生医療をにらんだ幹細胞（体性幹細胞、iPS 細胞等）の機能解析に関する研究に従事し、2008 年京都大学に次ぐ国内 2 例目のヒト ES 細胞樹立機関としての文部科学大臣認定を受け、その研究責任者として研究に従事している。

エピゲノム創薬へ向けてのオープンイノベーション



油谷 浩幸
東京大学

Abstract

エピジェネティクス研究は生命科学、疾患研究の中核になりつつあるが、「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」プロジェクトにおいては、エピゲノムという「ゲノムに加えられた後天的な化学修飾」の制御を通して、新たな創薬分野を開拓することを目指している。近年のエピゲノム解析技術の進歩により、ヒストンメチル化やヒドロキシメチルシトシンをはじめとする多様なエピゲノム修飾が解明されつつある。そこで疾患を特徴付けるような「後天的」修飾を同定し、制御する治療法は新たな創薬分野として注目されている。

ゲノム、プロテオーム解析において次世代シーケンサー（NGS）や高感度質量分析装置などの技術革新の速度はますます加速化しつつあり、先進的解析技術および成果を創薬イノベーションにタイムリーに生かしていくためには、アカデミアが果たすべき役割が大きい。

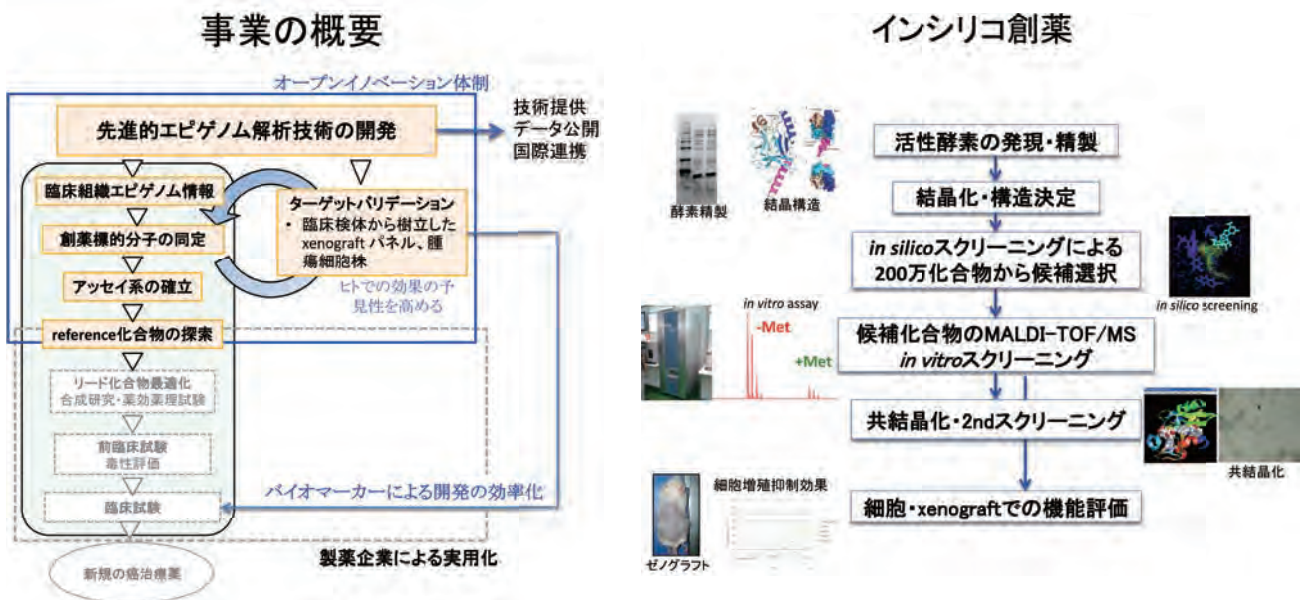
本プロジェクトでは、これら産官学のリソースを結集したオープンイノベーション体制による first in class の医薬品開発を目指すべく、現在、エピゲノム修飾解析技術開発と並行しながら、癌におけるエピゲノム異常の解明および、エピゲノム修飾阻害分子による標的分子の検証を実施している。

エピゲノム修飾解析技術開発に関しては、臨床組織検体をもちいた NGS によるクロマチン解析手法を確立、高感度 LC/MS/MS を用いた数十種類のヒストンテール修飾の組み合わせパターンの系統的検出を可能とした。

エピゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発としては、ヒト研究試料としてアーカイブを用いたヒト組織アレイによる迅速解析手法の構築、創薬研究に繰り返し利用可能

な腫瘍組織からの direct xenograft の系統的樹立を進めている。

同定された創薬標的候補分子の妥当性を検証する機能ための解析として、従来型のハイスループットスクリーニングに加えて *in silico* 手法による阻害化合物デザイン、結合ペプチドスクリーニングを実施しており、今回の発表では、研究プロジェクトの概要および最近の成果について紹介する。



Profile

1980 年東京大学医学部医学科卒業。米国 MIT 癌研究センターへの留学を経て、1999 年より東大先端研に機能ゲノミクスの研究室を開設し、マイクロアレイを用いての包括的解析を開始。ゲノム抗体創薬への標的探索を進めた。ヒトゲノムのコピー数多型マップを Nature 誌（2006）に発表する一方、タイリングアレイ、次世代シーケンサーを用いたエピゲノム解析手法を確立した。2008 年からは国際がんゲノムコンソーシウムに参画し、ヒト肝細胞癌の全ゲノム解析を行う。2010 年より NEDO「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」プロジェクトリーダーを務める。

Profile of the chairperson

座長プロフィール

セッション 1

エピジェネティクスによるゲノムの高度活用戦略



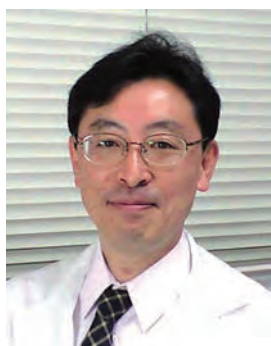
眞貝 洋一 理化学研究所

Profile

1984 年山形大学理学部生物学科卒、その後修士課程を筑波大学大学院、博士課程を順天堂大学大学院で修了、大学院では液性免疫と細胞性免疫による細胞障害機構とその制御メカニズムの研究を行う。1990 年に博士の学位取得後、5 年間米国で博士研究員として、免疫系リンパ球の抗原受容体遺伝子の遺伝子組み換え制御機構の研究を行う。1998 年より京都大学ウイルス研究所で研究室を主宰し（助教授、2003 年より 2011 年度末まで教授）、2000 年に G9a がヒストンリジンメチル化酵素であることを見出してからは、一貫してヒストンリジンメチル化の制御機構とその高次生命機能における役割の解明をテーマに研究を行っている。2012 年より理化学研究所に研究室を移し（主任研究室）、引き続きエピジェネティクス制御による生命機能の理解とその調節の研究を進めている。

セッション 2

エピジェネティクス機構・エピゲノムの破綻と疾患



久保田 健夫 山梨大学

Profile

1985 年北海道大学医学部卒。昭和大学医学部大学院修了。新生児病棟勤務中、医療の進歩により重度先天性・遺伝性疾患患者が救命され大学病院の病棟を占めるようになっていったことから、遺伝学の勉強が必要であると感じ、1991 年より長崎大学原研遺伝学部門で遺伝学の基礎を学んだあと、1993 年よりベイラー医科大学・NIH・シカゴ大学（博士号取得後研究員）でゲノム刷込み疾患の診断法開発研究に従事。1997 年に帰国し、信州大学医学部衛生学講座（助手）で X 染色体不活化疾患の研究と同附属病院遺伝子診療部で遺伝病患者の診療に従事。2000 年より国立精神・神経医療研究センター（室長）で発達障害疾患研究に従事し、2003 年より山梨大学大学院環境遺伝医学講座（教授、現職）。現在、環境によるエピジェネティクス変化に基づく疾患発症メカニズムの解明を目指している。2011 年より CREST エピゲノムアドバイザー、2012 年より NEDO 後天性ゲノムプロジェクト運営委員会委員。

セッション 3

エピジェネティクスを如何に医療へ生かすのか



山田 泰広 京都大学

Profile

1997 年岐阜大学医学部卒。岐阜大学大学院医学系研究科 森秀樹教授教室にて大腸がん研究に従事した。1999 年岐阜大学医学部助手、2002 年病理専門医取得。2003 年マサチューセッツ工科大学ホワイトヘッド研究所 ルドルフ・イエーニツシュ博士のもと博士研究員としてがん細胞、幹細胞のエピジェネティクス研究を行う。岐阜大学大学院講師、さきがけ研究員兼任、岐阜大学准教授を経て 2010 年より京都大学 iPS 細胞研究所／物質－細胞統合システム拠点 教授。京都大学 iPS 細胞研究所附属動物実験施設長兼任。iPS 細胞作製技術を用いたがん細胞のエピジェネティクス研究、および細胞初期化過程でのエピゲノム制御変化に関する研究を行っている。

ポスター発表

1 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 (福井大学大学院 工学研究科)

2 環境ストレスと植物エピゲノム

伊藤 秀臣 (北海道大学大学院 理学研究院)

3 人工動原体の作出から明らかになるセントロメアの形成メカニズム

堀 哲也 (国立遺伝学研究所 分子遺伝研究部門)

4 一分子解析法によるヘミメチル CpG 結合ドメイン SRA の機能解析

韓 龍雲 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

白川 昌宏 (京都大学大学院 工学研究科)

有吉 真理子 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

原田 慶恵 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

5 メチル化 DNA 認識の構造基盤

有吉 真理子 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

6 蛍光ナノダイヤモンドを用いた新規生細胞イメージング法の開発

五十嵐 龍治 (京都大学大学院 工学研究科)

吉成 洋祐 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

外間 進悟 (京都大学大学院 工学研究科)

原田 慶恵 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

朽尾 豪人 (京都大学大学院 工学研究科)

白川 昌宏 (京都大学 工学研究科)

7 化学アプローチを用いたエピゲノム解析ツール開発

堀 雄一郎 (大阪大学大学院 工学研究科)

菊地 和也 (大阪大学大学院 工学研究科、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター)

**8 高性能エピゲノムシーケンス技術の開発と応用：
PBAT 法を用いたメチロームおよびヒドロキシメチローム解析**

三浦 史仁 (東京大学大学院 理学系研究科)

伊藤 隆司 (東京大学大学院 理学系研究科)

9 The Ketone Body β -Hydroxybutyrate is an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor.

島津 忠広 (独立行政法人理化学研究所 眞貝細胞記憶研究室)

10 LSD1 選択的阻害薬の創製とその抗がん効果

鈴木 孝禎 (京都府立医科大学大学院 医学研究科)

11 生殖異常と産科異常のゲノム・エピゲノム解析

秦 健一郎 (独立行政法人国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部)

12 乏精子症精子と DNA メチル化異常

千葉 初音 (東北大学 環境遺伝医学総合研究センター)

ポスター発表

13 多能性幹細胞からの配偶子形成

林 克彦 (京都大学 医学研究科)

斎藤 通紀 (京都大学 医学研究科)

14 環境因子が引き起こす腎臓病でのエピジェネティック変化

丸茂 丈史 (東京大学 先端科学技術研究センター)

八木 慎太郎 (東京大学大学院 農学生命科学細胞生化学研究室)

河原崎 和歌子 (東京大学 先端科学技術研究センター)

西本 光宏 (東京大学 先端科学技術研究センター)

鮎澤 信宏 (東京大学 先端科学技術研究センター)

穆 勝宇 (東京大学 先端科学技術研究センター)

下澤 達雄 (東京大学 医学部附属病院)

藤田 敏郎 (東京大学 先端科学技術研究センター)

15 塩分を摂り過ぎると高血圧になるエピジェネティック機序

穆 勝宇 (東京大学 先端科学技術研究センター)

西本 光宏 (東京大学 先端科学技術研究センター)

下澤 達雄 (東京大学 医学部附属病院)

鮎澤 信宏 (東京大学 先端科学技術研究センター)

丸茂 丈史 (東京大学 先端科学技術研究センター)

藤田 敏郎 (東京大学 先端科学技術研究センター)

河原崎 和歌子 (東京大学 先端科学技術研究センター)

16 高血圧性腎障害に対するマイクロ RNA を用いた治療

下澤 達雄 (東京大学 医学部附属病院)

大庭 成喜 (東京大学 医学部附属病院)

森 典子 (東京大学 医学部附属病院)

八木 慎太郎 (東京大学大学院 農学生命科学細胞生化学研究室)

広浜 大五郎 (東京大学 医学部附属病院)

藤田 敏郎 (東京大学 先端科学技術研究センター)

丸茂 丈史 (東京大学 先端科学技術研究センター)

17 DNA メチル化機構を介した腸管免疫恒常性の維持

長谷 耕二 (東京大学 医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター)

18 脳腫瘍細胞の発生と進展に関わるエピゲノム

近藤 豊 (愛知県がんセンター研究所 ゲノム制御研究部)

19 エピゲノム修飾酵素に対する阻害剤開発

米沢 理人 (東京大学 先端科学技術研究センター)

20 EB ウイルス陽性胃癌におけるエピゲノム異常の解析

船田 さやか (東京大学 先端科学技術研究センター)

エピゲノム／エピジェネティクス JST・NEDO 公開シンポジウム

～生命の適応戦略としてのエピジェネティクスとその破綻による疾患～

お問い合わせ先

「エピジェネティクスの制御と生命機能」領域事務所

E-Mail : sympo.epi@jst.go.jp

TEL : 0952-97-8523