

## 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」 追跡評価報告書

### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域では、さきがけの戦略目標を「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」として設定し、エピジェネティクス機構の仕組みを解明するため、多彩な生物種（哺乳類、昆虫、魚類、酵母、植物、微生物等）の生命現象とエピジェネティクスの関連性を焦点に、エピジェネティクスの多様性や異常がリンクする疾患の解析を対象とした研究が行われ、多くの論文と成果が発表された。それら研究成果は、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展開が認められるなど、細胞リプログラミングの研究から展開する幅広い成果をあげており、研究領域終了後も発展・深化の速度が緩められてない。

また、本研究領域の目指す方向として、発足当時のテクノロジーの進展から目標として掲げられていた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、患者の体細胞から多能性幹細胞を取得し、疾患モデル細胞に分化させて発症機構を理解することが挙げられた。さらに、リプログラミング技術を高度化・簡便化し、エピジェネティクス解析を通して革新的治療戦略、薬剤副作用の検証技術などの基盤技術を確立することによって、疾患を制御する創薬候補物質の同定や、健康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ことが期待された。その後のテクノロジーの進化とそこから生み出されてきている研究成果は予想以上であり、エピジェネティクスの新しい視点の研究が展開されている。

今後の期待としては、エピジェネティクスの遺伝子発現制御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や、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こと、また、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挙げられる。

論文については、研究期間中 275 報の論文が発表され、それらの成果にもとづき発表された発展論文は 413 報に及ぶ。その中でも特筆すべき成果の一部として、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（金田（篤））、独自のエピジェネティクス制御化合物創製を効率化（鈴木（孝））、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の解明（長谷）、機能的な卵子を分化誘導可能な体外培養系の確立（林）、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の開発（平谷）、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な理解（平野）等が挙げ

られる。これらの研究成果に伴い、研究終了後の特許（出願：国内 23 件・海外 10 件、成立：国内 7 件・海外 5 件）や、受賞（文部科学大臣表彰若手科学者賞、日本学術振興会賞を含み計 28 件）も顕著であり、本研究領域の若手研究者が大きく成長したことを表している。研究領域終了後の招待講演は国内外の様々な学会やシンポジウムで、270 件に及んでいる。研究成果に関する報道も 366 件に上り、特に研究者別では林(135 件)が最も多く、社会的にも注目されている。

さらに、研究期間終了後にほとんどの研究者が科研費（AMED-CREST、財団助成金）等を取得しており、本研究領域で研究活動を展開したことが、その後の研究費獲得の起爆剤となっていたことが窺える。

以上の結果として、採択者の70%以上が教授・准教授などに抜擢されるとともに、新学術領域研究（山口、立花、林）や学術変革領域（A）（西山）の領域代表の誕生は注目すべき点である。また、我が国の基礎研究のプラットフォームを構築し、学術研究を推進する機動力となり、国際的にプレゼンスを示す基盤ともなっている。このように、本研究領域から日本を代表するような研究者およびPIとなって自律的な研究環境を得た研究者が輩出されたことに加え、新たに次世代の若手研究者を育成する立場に発展したことによって、本研究領域の当初に掲げた科学的・技術的、社会的・経済的観点だけでなく、研究者育成のリーダーの輩出に成功していることも強調したい。

## 2. 研究成果から生み出された科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果

### (1) 研究成果の科学的・技術的観点からの貢献

本研究領域やその後の発展研究で得られた多くの研究成果は、科学的・技術的観点でその進歩に貢献した。その貢献内容としては、エピジェネティクスの基本原理に迫る新発見や解明、各種疾患の病態・発症機構の解明、領域内外の基礎研究を推進する多数の新技术の開発、バイオインフォマティクス分野の拡大等が挙げられる。

具体的に、エピジェネティクスの基本原理に迫る成果では、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（西村）、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（山口）、X 染色体の不活性化に重要な Ftx long non-coding RNA を同定（小林）、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（津中）、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を証明（立花）、ショウジョウバエでコヒーシ複合体挙動の一分子観察に成功し、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（西山）、セントロメアクロマチンの構築や維持・継承の分子機構の解明（堀）、細胞分化に伴うゲノム三次元構造変化の 1 細胞レベルでの解明（平谷）等が特筆される。なかでも、立花は、性は雌雄の二項対立的なものではなく「性スペクトラム」といった連続的な表現型である、という新理論を提唱する

に至り、ジェンダーフリーの概念が急速に浸透する現代の社会事情にも相まっている。また、平谷はいち早く TAD (topologically associating domain) や A/B コンパートメントといったクロマチンの高次構造の概念の台頭に着目し、新しいエピジェネティクス機序の解明に取り組んだ。これらは DNA のメチル化やヒストンの修飾といった従来よく知られていたエピジェネティクス機序と異なりつつ、深く関連する世界的にも注目度の高い新規のものである。また 1 細胞解析の重要性を認識し、自身が開発した Repli-Seq 技術と組み合わせ、あるいは Hi-C 技術を実行した。これらの技術は世界的に需要が多い一方で、国内では実行可能な研究者が少ない技術であった。

各種疾患の病態・発症機構の解明では、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 (長谷)、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と扁桃体体積との相関 (岩本)、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 (金田 (る))、エピゲノム異常による胃がん発症機構の解明やエピゲノムに基づくがんのサブタイプ分類などががんエピゲノム分野の世界的推進 (金田 (篤))、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 (岡本)、ウォルフ・ヒルシュホーン症候群の難聴が蝸牛内での有毛細胞の分化異常に起因 (浦) することなどが明らかになり、国際的にも高い水準にあるといえる。

領域内外の基礎研究を推進する新技術の開発では、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 (伊川)、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の開発 (佐々木)、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の自動化と網羅的スクリーニングの実現 (沖)、シロイヌナズナで高温ストレス活性型トランスポゾン的人工転移誘導 (伊藤) など、多方面の研究分野への貢献が期待できる。

バイオインフォマティクス分野への貢献では、ケミカルマップに基づいた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を公開 (加藤)、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 (夏目) したことによって、他機関での利用が期待できる。また、エピジェネティクス分野以外への展開では、トゲウオの全ゲノム比較解析から種分化における遺伝子流動の存在 (北野) や、空腹状態で記憶形成の増強 (平野) などの発見は、今後の進展が興味深い。

また、研究領域終了後にも、複数の研究成果がインパクトファクターの高い雑誌に掲載されており、国際的に高い水準で研究活動が継続されているものと判断できる。

## (2) 研究成果の社会的・経済的観点からの貢献

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さ

れつつあり、本研究期間中の研究からも医療への応用が期待される研究成果が得られた。また医療分野への展開だけでなく、農業や漁業などの産業への応用につながる研究成果も得られている。

医療への応用につながる代表的な成果としては、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の樹立によるがん治療戦略の個別化への貢献（金田（篤））、酵素と阻害剤の立体構造に着目した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の構築（鈴木（孝））、難治性の神経膠腫モデルマウスでヒストンメチル化酵素EZH2の阻害剤の治療への有効性を検証（近藤）、骨髄細胞のがん化に関与するヒストンメチル化酵素DOTL1に対する阻害ペプチドを同定し白血病治療薬開発への応用（岡田）、ヒストンアセチル化酵素阻害剤のラット水晶体の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（沖）を目指す研究、ヒストンアセチル化を検出する蛍光プローブを用い生細胞内での阻害剤効果の評価系の構築（佐々木）、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（岡本）、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の可能性を提示（伊川）、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機序解明（岩田）の研究成果等が挙げられる。

産業に展開できる成果としては、トゲウオの淡水域進出の鍵遺伝子であるFads2の解析により環境適応能力の推測と外来種の侵入リスク評価や養殖における環境改善（北野）をはじめ、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よる育種分野への活用（伊藤）や、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の確立と遺伝子改変によらない新規育種技術の開発（西村）など、環境・農学分野への応用が期待できる。

具体的な実用化への取り組みとして、鈴木（孝）は開発した阻害剤の臨床開発を米国製薬企業との共同研究（第II相臨床試験）で進めており、林は株式会社ほうじょうを設立し、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等の社会実装を目指している。加藤が開発したヌクレオソーム配置予測ソフトウェアは無料公開され、他機関での利用が拡大している。

また、本研究領域からの特許出願は、研究期間中に国内18件（海外7件）であったのに対し、研究終了後は国内23件（海外10件）であり、そのうち国内7件（海外5件）が登録されている。

以上のことから、本研究領域はエピジェネティクスの一般性と拡張性に富む基盤技術をキーワードとして展開されており、当初から医療応用のみならず他の産業への波及が期待されていたが、その期待のとおり数々の研究に発展したといえる。その成果は顕著であり本研究領域に研究資金投入した効果は十分に達成されたといえる。

### (3) その他の特記すべき波及効果

採択研究者の研究成果の量産、様々な書籍での執筆、研究終了後の競争的資金の獲得向上だけでなく、教授・教授相当や准教授など、活躍の場を広げている研究者が70%以上にのぼる。さらに、個別のキャリアアップだけでなく、新学術領域研究、あるいは学術変革領域研究(A)の領域代表者として、次世代の若手研究者を育成する立場となる人材を輩出しており、これは当初の予想以上の重要な成果といえる。

具体的には、新学術領域研究では山口の「高精細アプローチで迫る転写サイクル機構の統一的理解(2012-2016年度)」、立花の「連続する表現型としての雌雄(2017-2021年度)」と林の「配偶子インテグリティの構築(2018-2022年度)」であり、学術変革領域研究(A)では西山の「DNAの物性から理解するゲノムモダリティ(2020-2024年度)」である。

以上のことから、これらの研究分野は独自の進化を遂げているだけでなく、エピジェネティクス研究が大きく展開した結果であることはいうまでもなく、研究総括と本研究領域のアドバイザーを担っていただいた先生方と共に、本研究領域の日本の中心的な研究者を輩出したといえる。また、本研究領域における連携や切磋琢磨は、リーダーシップを醸成し、我が国の学術全体を力強く推進している。

当該分野はさらなる発展が期待できる分野であり、次世代に続く研究人材の育成は、研究領域への国費注入の最重要ミッションの一つであることを鑑みると、本研究領域は大きな成功を収めたと判断できる。

以上により研究成果の発展や活用が認められ、科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果が十分に生み出されている。

以上