

戦略的創造研究推進事業
個人型研究(さきがけ)
研究領域事後評価用資料

研究領域
「エピジェネティクスの制御と生命機能」

研究総括: 向井 常博

2016年3月

目 次

1. 研究領域の概要	1
(1) 戦略目標	1
(2) 研究領域	3
(3) 研究総括	3
(4) 採択課題・研究費.....	4
2. 研究領域および研究総括の選定について.....	9
3. 研究総括のねらい.....	10
4. 研究課題の選考について.....	11
5. 領域アドバイザーについて.....	12
6. 研究領域の運営の状況について.....	13
7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況.....	17
8. 総合所見	25

1. 研究領域の概要

(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」

・本戦略目標の具体的な内容

分化した細胞を再び多能性幹細胞に戻すリプログラミングは、これまでにない革新的な医療を可能とする技術として注目されている。2006年続いて2007年に我が国の研究者が本技術に大きなブレークスルーをもたらしたことをうけ、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。

・政策上の位置づけ（科学技術基本計画、戦略重点科学技術等との関係）

ライフサイエンス分野の戦略重点科学技術「生命プログラム再現科学技術」に該当し、具体的には、研究開発内容として挙げられている、“生体の高次調節機構のシステムを理解する研究”にあたる。

・当該研究分野における研究振興方策の中での本研究領域の位置づけ、他の関連施策との切り分け、政策効果の違い

本戦略目標は、体細胞リプログラミング技術の高度化、および、これを応用した先天性疾患の発症機構の解明や、薬剤副作用の検証技術などを目指す研究に重点をおくものである。一方、「再生医療の実現化プロジェクト」（文部科学省2003年～）は、幹細胞などを用いて細胞治療、組織移植の確立を目標とする取り組みであり、本目標とは研究対象が異なる。また、科学研究費補助金（特別推進研究「細胞核初期化の分子基盤」）は、4因子によるリプログラミングの分子的機構の解明に重点をおく取り組みであり、本戦略目標とは研究段階が異なる。

・この目標の下、将来実現しうる成果等のイメージ、他の戦略重点科学技術等に比して優先して実施しなければならない理由、緊急性、専門家や産業界のニーズ

本戦略目標は、細胞リプログラミングの高度化・簡便化を行い、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を構築する。具体的な成果のイメージを以下に挙げる。

【短期的成果目標例】

- ・因子導入の精密制御により細胞負荷を低減化した、あるいは化合物による簡便な、リ

プログラミング技術の確立

- ・患者あるいは健常人由来の体細胞から作製したモデル細胞を用いた疾患発症機構の解明

【中期的成果目標例】

- ・上記の疾患モデル細胞を用いた創薬候補物質の同定や遺伝子治療の基盤技術の確立
- ・健常人由来の多能性幹細胞を用いた不整脈などの薬剤副作用の検出方法の創出

2006年時点で、世界中で132の幹細胞研究所が設立されている。現在、これらの機関の研究者が我が国の成果に追随して次々とヒトiPS細胞(induced Pluripotent Stem cell)を樹立しており、リプログラミング研究は熾烈な競争となっている。本目標の着実な実施によって、世界をリードする我が国発のリプログラミング技術の優位性を保つ必要がある。

・本研究領域実施期間中に達成を目指す研究対象の科学的裏付け

従来から、臨床研究に先立つ基礎研究段階においても、ヒト疾患モデル細胞の重要性が認識されている。幹細胞生物学の進展を受けて、患者自身の疾患モデル細胞を作製するリプログラミング技術が欧米で研究開発されている。しかし、この研究には、ヒトES細胞(Embryonic Stem cell)を材料として用いる倫理的課題、また核移植あるいは細胞融合による作製効率の低さなどの課題があった。

2006年、我が国の研究者が、4因子導入によりマウス線維芽細胞からのES細胞に匹敵する多能性幹細胞、iPS細胞の樹立に成功し、2007年にはヒトiPS細胞も樹立した。これらの成果は倫理的課題を大きく解消し、リプログラミング研究に大きなブレイクスルーをもたらした。また、大学等を中心に展開されている我が国の幹細胞研究は、科学研究費補助金および「再生医療の実現化プロジェクト」等によって、研究人材、設備、論文業績など国際的に高い研究レベルとなっている。

本目標においては、このような我が国の幹細胞研究のポテンシャルを活かしつつ、細胞リプログラミングに立脚した基盤的研究の推進によって、高齢化社会において求められる根治療法や予防医療の進展を促進する。また、幹細胞研究自体も、幹細胞という視座に立った、発生・再生現象から疾患発症や老化に伴う組織機能低下機構の解明までの総合研究分野として更なる発展が期待される。

・この目標の下での研究実施にあたり、特に研究開発目標を達成するための留意点(研究体制等)

本戦略目標の達成には、疾患に対する豊富な臨床知見とフローサイトメトリーなどを活用できる十分な細胞解析技術を有するチーム型研究による推進が望ましい。また、分子生物学的機構に基づくリプログラミング技術の開発には、皮膚細胞や組織幹細胞から、多能性幹細胞を経由せず、直接、他組織の幹細胞や前駆細胞を誘導するなど、斬新なアイデアをもつ若手研究者を中心とした個人研究も効果的推進に必要である。

なお、世界的に幹細胞研究は日進月歩で進められており、知的財産権取得は激しい競争となっている。日本は米国に次いで第2位の幹細胞関連特許を有するも、取得数が近年低下傾向にあるとされている。本戦略目標の下、推進される研究においては、米国などの幹細胞関連の特許出願状況に照らして、特許取得ならびにその質についても十分に留意すべきである。また、この目標の達成には、ヒト細胞を取り扱うことから、研究の内容に応じた生命倫理への配慮をすることが必要である。

・(参考) 本研究領域実施期間中に達成を目指す政策的な目標

最新の知見では、ヒト体細胞に対して、Oct3/4、Sox2、Klf4の3因子をレトロウイルスベクターにより導入し、リプログラムを生じさせ、多能性幹細胞を得ている。

本戦略目標では、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。

(2) 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)

本研究領域は、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する。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する。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す。

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、といった課題が考えられる。

(3) 研究総括

向井 常博 (西九州大学 学長)

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択 年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時／下段：応募時	研究課題	研究費*	備考 (研究期間)
2009 年度	岡本 晃充	・東京大学先端科学技術研究センター 教授 ・理化学研究所岡本独立主幹研究ユニット 独立主幹研究員	化学基盤高性能 DNA メチル化可視化系の確立	40	次世代最先端プロジェクト 移動者 (2009/10～ 2011/3)
	立花 誠	・徳島大学疾患酵素学研究センター 教授 ・京都大学ウイルス研究所 准教授	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	29	次世代最先端プロジェクト 移動者 (2009/10～ 2011/3)
	束田 裕一	・九州大学稲盛フロンティア研究センター 教授 ・九州大学生体防御医学研究所 助教	クロマチンのメチル化修飾消去機構の解明	31	次世代最先端プロジェクト 移動者 (2009/10～ 2011/3)
	浦 聖恵	・千葉大学理学部生物学科 教授 ・大阪大学大学院研究科 助教	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	100	(2009/10～ 2015/3)
	有吉真理子	・京都大学工学研究科 特任研究員 ・京都大学工学研究科 助教	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	(2009/10～ 2013/3)
	岡田 由紀	・東京大学細胞生物学研究所 特任准教授 ・京大生命科学研究科キャリアパス形成ユニット 特定助教	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	92	ライフイベント適用 (2009/10～ 2015/6)
	沖 昌也	・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 准教授	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	49	(2009/10～ 2013/3)

2009 年度	加藤 太陽	<ul style="list-style-type: none"> ・島根大学医学部 助教 ・島根大学医学部 助教 	ヘテロクロマチン確立 メカニズムの解明	40	(2009/10～ 2013/3)
	金田 篤志	<ul style="list-style-type: none"> ・千葉大学大学院医学研究院 教授 ・東京大学先端科学技術センター 特任准教授 	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	45	現 CREST「エピ ゲノム研究に 基づく診断・ 治療へ向けた 新技術」研究 者代表 (2009/10～ 2013/3)
	佐瀬 英俊	<ul style="list-style-type: none"> ・沖縄科学技術大学院大学 准教授 ・情報システム研究機構国立遺伝 学研究所 助教 	ヘテロクロマチン修飾 除去メカニズムの解析	39	(2009/10～ 2013/3)
	鈴木 孝禎	<ul style="list-style-type: none"> ・京都府立医科大学大学院医学研 究科 教授 ・名古屋市立大学大学院薬学研究 科 講師 	エピジェネティクス制 御化合物の創製と応用	43	現 CREST「新機 能創出を目指 した分子技術 の構築」研究 者代表 (2009/10～ 2013/3)
	鈴木 美穂	<ul style="list-style-type: none"> ・自然科学研究機構基礎生物学研 究所 招へい研究員 ・愛知県心身障害者コロニー発達 障害研究所 研究員 	Gene body メチル化の生 物学的意義と分子機構 の解明	47	(2009/10～ 2013/3)
	西岡 憲一	<ul style="list-style-type: none"> ・佐賀大学医学部 講師 ・佐賀大学医学部 助教 	新規ポリコーム群・トリ ソラックス群の探索	43	(2009/10～ 2013/3)
2010 年度	齋藤 都暁	<ul style="list-style-type: none"> ・慶応義塾大学医学部 准教授 ・慶応義塾大学医学部 講師 	小分子 RNA によるエピ ゲノム形成の分子機構	20	次世代最先端 プロジェクト 移動者 (2010/10～ 2011/3)
	飯田 哲史	<ul style="list-style-type: none"> ・東京大学分子細胞生物学研究所 助教 ・情報システム研究機構国立遺伝 学研究所 助教 	Immortal DNA 機構解明 への挑戦	57	(2010/10～ 2014/3)

2010 年度	磯野 協一	<ul style="list-style-type: none"> ・理化学研究所統合生命医科学研究センター 上級研究員 ・理化学研究所免疫器官形成研究グループ 上級研究員 	細胞運命に関わるポリコーム群制御の切り換え機構	40	(2010/10～2014/3)
	岩田 淳	<ul style="list-style-type: none"> ・東京大学大学院医学系研究科神経内科学 講師/医学部附属病院神経内科外来診療担当 副科長 ・東京大学大学院医学系研究科特任准教授 	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	73	大挑戦型（期間延長） (2010/10～2016/3)
	菅野 達夫	<ul style="list-style-type: none"> ・ Institute of Plant and Microbial Biology, Academia Sinica (台湾) ポストドクトラルフェロー ・アイルランド国立大学ゴールウェイ校 リサーチアソシエイト 	RNA シグナルを介したDNA のメチル化の分子機構の解明	40	(2010/10～2014/3)
	北野 潤	<ul style="list-style-type: none"> ・情報システム研究機構国立遺伝学研究所 教授 ・東北大学大学院生命科学研究所 助教 	エピジェネティクス制御の多様性と進化	40	(2010/10～2014/3)
	近藤 豊	<ul style="list-style-type: none"> ・名古屋市立大学大学院医学研究科 教授 ・愛知がんセンター研究所 室長 	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	(2010/10～2014/3)
	夏目やよい	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬基盤・健康・栄養研究プロジェクト研究員 ・京都大学化学研究所 特定研究員 	発生を制御するヒストン修飾動態の in silico 解析	12	ライフイベント適用 (2010/10～2014/3)
	西村 泰介	<ul style="list-style-type: none"> ・長岡技術科学大学 准教授 ・ジュネーブ大学 上級研究員 	DNA メチル化の下流で働く作用メカニズムの解明	40	(2010/10～2014/3)
	長谷 耕二	<ul style="list-style-type: none"> ・慶應義塾大学薬学部 教授 ・理化学研究所免疫系構築研究チーム 上級研究員 	腸内共生系におけるエピジェネティックな免疫修飾	48	(2010/10～2014/3)

2010 年度	堀 哲也	<ul style="list-style-type: none"> ・大阪大学大学院生命機能研究科 准教授 ・情報システム研究機構国立遺伝学研究所 助教 	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	(2010/10～2014/3)
	牧 信安	<ul style="list-style-type: none"> ・科学技術振興機構 さきがけ研究者 ・ディトン大学 上級研究員 	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	100	(2010/10～2016/3)
	山口 雄輝	<ul style="list-style-type: none"> ・東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授 ・東京工業大学大学院生命理工学研究科 准教授 	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	(2010/10～2014/3)
2011 年度	伊川 友活	<ul style="list-style-type: none"> ・理化学研究所統合生命医科学研究センター 上級研究員 ・理化学研究所免疫・アレルギー科学研究センター 研究員 	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	(2011/10～2015/3)
	伊藤 秀臣	<ul style="list-style-type: none"> ・北海道大学大学院理学研究院 助教 ・北海道大学大学院理学研究院 助教 	環境変動にともなう転移因子と宿主のゲノム応答	40	(2011/10～2015/3)
	岩本 和也	<ul style="list-style-type: none"> ・熊本大学大学院生命科学研究部 教授 ・東京大学大学院医学研究科 特任准教授 	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	(2011/10～2015/3)
	金田 るり	<ul style="list-style-type: none"> ・自治医科大学大学院医学研究科 准教授 ・慶應義塾大学医学部 特任助教 	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	(2011/10～2015/3)
	小林 慎	<ul style="list-style-type: none"> ・東京医科歯科大学難治疾患研究所 非常勤講師 ・東京医科歯科大学難治疾患研究所 特任講師 	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	43	(2011/10～2015/3)
	佐々木和樹	<ul style="list-style-type: none"> ・理化学研究所吉田化学遺伝学研究室 客員研究員 ・科学技術振興機構 ERATO 研究員 	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	(2011/10～2015/3)

2011 年度	田上 英明	<ul style="list-style-type: none"> ・名古屋市立大学システム自然科学研究科 准教授 ・名古屋市立大学システム自然科学研究科 准教授 	複合体解析から挑む動的エピゲノム制御と多様性	40	(2011/10～2015/3)
	津中 康央	<ul style="list-style-type: none"> ・国際高等研究所 アシスタントフェロー ・国際高等研究所 アシスタントフェロー 	FACT を介したクロマチンリモデリング機構の構造基盤	40	(2011/10～2015/3)
	西山 朋子	<ul style="list-style-type: none"> ・名古屋大学高等研究所 特任講師 ・ウイーン分子病理学研究センター ヤンミヒャエルピーターズ研究室 博士研究員 	コヒーシンの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	(2011/10～2015/3)
	林 克彦	<ul style="list-style-type: none"> ・九州大学大学院医学研究院 教授 ・京都大学大学院医学研究科 講師 	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	45	(2011/10～2015/3)
	平谷伊智朗	<ul style="list-style-type: none"> ・理化学研究所発生・再生科学総合研究センター チームリーダー ・情報システム研究所国立遺伝学研究所 助教 	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	40	(2011/10～2015/3)
	平野 恭敬	<ul style="list-style-type: none"> ・京都大学大学院医学研究科 特定准教授 ・東京医学総合研究所 客員研究員 	記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明	48	(2011/10～2015/3)
	藤木 亮二	<ul style="list-style-type: none"> ・東京大学分子細胞生物学研究所 助教 	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	17	大挑戦研究途中辞退 (2011/10～2013/3)
	増井 修	<ul style="list-style-type: none"> ・理化学研究所統合生命医科学研究センター 研究員 ・理化学研究所免疫・アレルギー科学研究センター 研究員 	long non-coding RNA による転写制御機構の解明	40	(2011/10～2015/3)
			総研究費	1743	

※各研究課題とも見込みの総額

2. 研究領域および研究総括の選定について

(1) 研究領域の選定の背景について

[背景及び社会経済上の要請]

ヒトゲノムの解読完了より本研究領域設立当時まで5～6年が経ち、疾患の原因となる遺伝子の研究は着実に進んできたが、同時に、多くの疾患や生命現象に関わる細胞内の遺伝子の振る舞いは、DNAの塩基配列だけではなくエピジェネティクスによって大きく影響を受けることが分かってきた。遺伝子発現制御には多くの要素関わっているが、その代表的なものがエピジェネティクスである。DNAの化学的修飾やヒストン修飾等はその代表的な遺伝子制御の仕組みであり、遺伝子発現の制御を担っている。がんをはじめ、生活習慣病、統合失調症などでエピジェネティクスの関与が報告されている。エピジェネティクスは環境により影響を受けることが知られており、その影響で遺伝子発現に影響が表れ病気が発症すると想定されている。しかもエピジェネティクスの現象は可逆的であり、それゆえに疾患の治療にも有効であると考えられており、その解決は社会経済上喫緊の課題である。

[目標設定の科学的裏付け]

エピジェネティクスならびにエピゲノムは、2003年ヒトゲノムDNA配列の解読当初より、次代を担うプログラムとして米、英、EUにおいて国レベルで立ち上げられている。本研究領域が立ち上げられた2009年当時の世界の状況として、米国NIHによるRoad Map Initiative. Epigenetics Programが2008年からスタートしている。このプログラムは、より疾患を意識し、エピジェネティックマーカーの同定やエピジェネティクス解明を通じた医療基盤技術の構築を目指している。日本では、当時文部科学省の科学研究費特定領域「生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク」(2007～2011年度)が進行中であったが、本格的なプログラムの提案はなかった。日本のエピジェネティクスにかかわる研究者は基礎研究領域では世界的にも活躍している中、様々な分野に大きな影響を与えるこのプロジェクトは、単に細胞リプログラミングに立脚した基盤研究のみならず、発生・再生や老化の解明までの総合分野として更なる発展が期待されている。

(2) 研究領域の選定について

以下のような検討結果に基づいて本研究領域が選定された。

本研究領域は、細胞リプログラミングに立脚した革新的医療基盤技術の確立に大きな影響を及ぼす研究として、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から、基礎、応用研究、ならびに研究展開のための方法論を対象とする。

本研究領域では、エピジェネティクスの制御機構の分子基盤を明らかにするため、エピジェネティックな個体差や多様性の研究、ならびにエピジェネティクスにかかわる関連疾患の解析、エピジェネティクスに関連する技術開発を行うなど、若手研究者を中心とした個

人型研究により、これまでにはない自由で創意に満ちた発想による基礎研究を推進する。

本戦略目標の下には、2008年度にチーム型研究CREST研究領域「人工多能性幹細胞（iPS細胞）作製・制御等の医療基盤技術」（研究総括：須田 年生／慶應義塾大学医学部教授）および個人型研究さきがけ研究領域「iPS細胞と生命機能」（研究総括：西川 伸一／独立行政法人理化学研究所発生・再生科学総合研究センター副センター長）の2つの研究領域が設定されている。これらの研究領域の目指す細胞リプログラミングに立脚した革新的医療基盤技術の確立のためには、分化した細胞の発現型をエピジェネティックに決めている仕組みの解明が必要である。2008年度に設定したそれぞれの研究領域ではエピジェネティクスに係わる研究課題も採択されているが、エピジェネティクスに特化した研究領域を新たに設立することで、2つの研究領域を強力に補完することが期待できるので、本研究領域は戦略目標の達成に向けて適切に設定されていると考えられる。

また、現在の我が国においては、エピジェネティクスに係わる研究ではシニアの研究者層は少ないものの、より若い研究者層に裾野が広がりつつあり、細胞リプログラミング技術の分野において我が国が世界最先端を走り続けることを目指す気運の高まりも相まって、様々な分野からの優れた挑戦的な研究提案が多数見込まれる。

(3) 研究総括の選定について（JST 記載）

以下のような検討結果に基づいて研究総括が選定された。

向井常博は、個体の遺伝子が雌雄どちらの親由来かにより発現情報が制御される、ゲノムインプリンティングのメカニズムを研究する世界的な第一人者である。エピジェネティクスに関する研究の黎明期からエピジェネティックな変化に着目し、小児がんを併発する危険の高いBeckwith-Widemann症候群の原因遺伝子を特定するなど、基礎研究に立脚した、臨床応用に繋がる研究を推進しており、先見性及び洞察力を十分に有していると思われる。

1997年からは佐賀医科大学医学部教授として、2003年からは佐賀大学医学部教授・医学部長として、大学教育、若手研究者育成に力を注ぎ、現在は、佐賀大学の理事、副学長として大学の管理、運営ならびに社会貢献にも取り組んでいる。また、日本人類遺伝学会の評議員や、日本生化学会編集委員、日本エピジェネティクス研究会幹事を務めている。これらのことから、関連分野の研究者から信頼されており、また、適切な研究マネジメントを行うことができる豊富な経験と高度な専門知識を持ちあわせていると思われる。

以上を総合すると、さきがけ研究領域の研究総括として適任と思われ、また公平な評価を行いうると期待できる。

3. 研究総括のねらい

具体的にはエピジェネティクスを通してヒトの疾患解明、治療に結びつくことを想定し、この研究領域ではさまざまな生命現象におけるエピジェネティクスのメカニズムの本質を把握し、新たな機構解明に迫れるような研究を行い、それに関連する疾患並びに技術開発

を加えた。そのために様々な生物種を利用して機構解明に貢献すること、疾患のエピジェネティクスを明らかにすること、ならびに役に立つ技術開発を行うこととした。この3つの目標を通してインパクトのある研究を進めることとした。

(1) 多様な生命現象と生物種

様々な生命現象のエピジェネティックな解明をめざした研究を進めた。ヒト以外の生物からヒントを得ることは多くあり、また、新しい現象がヒト以外の生物で見つかり、いずれヒトに及ぶこともあり、そのために多種多様な生物種を求めた。生物種としてはヒト、マウスなどの哺乳類はもとより、鳥類、両生類、魚類、昆虫、原索動物、酵母、植物等に及ぶ。生物種によりそれぞれの特徴があり、用途により有利な系で結果を求めることにした。シンプルな系（ハエ、酵母）で原理を見つけたり、遺伝学的解析に適した系（植物、酵母、ハエ）を用いたり、研究目的に有利な系（ニワトリ）で研究を進めたり、研究に必須な生物（イモリ）の利用などである。

(2) 研究内容

研究内容は、多様な生物種の生体情報発現のエピジェネティックな制御機構の解明、疾患のエピジェネティクス、技術開発の3つに絞った。その中でも制御機構の解明に精力を費やすことにした。将来的にエピジェネティックな治療をめざすにはエピジェネティクスを自在にハンドリングできることが必要であり、それには制御機構が明らかになることが重要と考えた。従ってエピジェネティクスの新たな制御機構や、新しい概念形成に迫る研究成果もこれに求めた。疾患研究は、代表的な疾患発症のメカニズムを解明し疾患治療の基礎が与えられるようにめざした。技術開発は、新たな技術により研究のブレークスルーが起るような開発をめざした。

(3) イノベーション対応

科学技術の進歩への貢献や科学技術イノベーション創出に向け、独創性、チャレンジ性、パラダイムシフトをその源泉として重視した。

4. 研究課題の選考について

(1) 選考基準

選考基準では、募集要項に記載された選考基準（戦略目標の達成に貢献、研究領域の趣旨に合致、提案者自身の着想、独創性、着想の実現に手がかり、大きなインパクトがある可能性、適切規模の研究）を満たしていることとした。また、大挑戦型では、実現の手がかりの見通しは必ずしもないが、成功した場合、画期的成果が期待できる研究を求めた。

研究領域としてはさらに次の点も重視した。

- ① 新分野を切り開く独創性とチャレンジ性を重視する。
- ② パラダイムシフトを感じさせる研究も欲しい。
- ③ 疾患研究は純臨床研究ではなく、基盤研究とする。

(2) 選考方法

- ① 選考は研究総括と 10 名の領域アドバイザーで行った。
- ② 選考方法は書類選考、面接選考のうえ、総合判定を行い研究総括が決定した。
- ③ 書類選考では 1 課題に 3 名の領域アドバイザーが査読審査を行い、書類選考委員会では選びたい提案を基本に独創性の観点から聞いてみたい提案を 40 課題程度選び、さらに 30 提案程度を面接審査に選定した。それを元に領域アドバイザーの意見を吸い上げ、研究総括が最終的に採択者を決定した。

(3) 選考の結果

- ① 応募者数は、2009 年度 161 件、2010 年度 155 件、2011 年度 164 件、総数 480 件だった。
- ② 採択者は、1 期生は 13 名、2 期生は 13 名、3 期生は 14 名であった。その内、5 年型は 3 名、大挑戦型は 1 名であった。採択率 8.3% であった。

5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	所属	現役職	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
金児一石野 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：所属と役職は本報告書作成時点(平成28年1月))

様々な生物種のエピジェネティクス(哺乳類、鳥類、昆虫、酵母、植物など)、多様な生命現象(発生、生殖、形態形成、神経、免疫、行動、進化など)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、その他などが応募されることを期待した。領域アドバイザーとしては、それらに対応できるエピジェネティクスに明るい一線級の国内の研究者にお願いすることにした。関係する学問分野として、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と想定した。まずエピジェネティクスの先駆者ともいえるべき研究者をはじめ、国内のエピジェネティクスの代表機関ともいえるべき、エピジェネティクス研究会の幹事の方々のなかで、ヒト、マウスなどの哺乳類はもとより、昆虫(ショウジョウバエ)、酵母、植物(シロイヌナズナ)のエピジェネティクスに明るい研究者に領域アドバイザーとしてお願いした。さらに創薬関係の研究者は企業から迎えることにした。疾患に関しては医学者をアドバイザーの中に含めた。エピジェネティクスの歴史が浅いこともあり、領域アドバイザーの年齢としては比較的若く、研究者にとってもフランクに話ができる領域アドバイザーを選定することにした。

6. 研究領域の運営の状況について

(1) 運営方針や研究のマネジメントについて

① 運営方針

研究領域の研究者の育成方針として、広い知識と、深い洞察力を持ち、社会的責任を果たすことを求めた。そのために、

- ・ 研究領域あるいは研究方法が異なる研究者間の研究の共通理解が進むように、領域会議での議論の活発化を求めた。

- ・研究者の視野の拡大と深化のために、JST 内の他のさきがけ研究領域「iPS 細胞と生命機能」との交流、あるいは生命系の異分野交流会への参加、ならびに CREST 研究領域「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」との交流も求めた。
 - ・その結果として、研究者間ならびに領域アドバイザーとの共同研究、研究者によるシンポジウムの開催を促した。
 - ・社会的責任の遂行として、研究成果の国、内外の学会等での発表、知的所有権の取得、プレゼンテーションの向上などを求めた。
- 上記の結果として、人材の輩出、成長を期待した。

②研究のマネジメント

広範な分野から生命現象の本質に迫る多様な研究課題をバランスよく採択することを目指した。

・採択課題、研究分野等

採択課題数はスタート時 40 名であったが、途中で日本学術振興会「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に 4 名異動し、さらに 1 人が辞退したので 35 名が最終的な人数である。

研究課題の研究分野は、発生分化、生殖、創薬、化学修飾、幹細胞、進化、情報科学、形態形成、転移因子、免疫、解析法は発現制御、疾患機序、技術開発、情報解析など多岐にわたる。

・研究・予算計画

研究ならびに予算計画は研究者が作成したものを研究総括、技術参事、事務参事を中心に内容をチェックし決定した。必要に応じて研究者に修正を依頼した。

研究者が科研費の申請をする場合は、本課題と内容が重なっていないか、エフォートは問題ないかなどチェックし指導した。

・研究者訪問

研究者訪問は採択後速やかに研究者全員の研究室を訪問した。その際、研究環境のチェックや、上司との折り合いを尋ね、上司にはさきがけ研究の目的は自立をめざす研究者のサポートであり、協力いただきたい旨伝えた。中には上司との関係を構築する上で、研究総括に訪問いただいてよかったというケースもあった。推薦状を上司に依頼しづらいという場合もあり、そのようなときは研究総括から推薦した場合もあった。研究の進捗状況が芳しくなく指導のために再訪問することは幾度となくあった。

- ・研究者の進捗の把握と推進

半期ごとの進捗状況の提出を求め、進捗状況を把握した。提出の際には共同研究の有無も求めた。かなりの研究者が多くの研究領域内外の研究者と多くの共同研究を行っている実態が把握できた。領域会議での領域アドバイザー等によるアドバイスや意見、質疑応答等については議事録を作成し、それを研究者に配布しその後の研究に反映されるように図った。また、論文の公表、学会発等の折は事務局に届けるよう求めた。

- ・研究の評価

領域会議での進捗状況の発表、半期ごとの進捗状況の報告書、外部発表論文、領域アドバイザーの意見、事後評価報告書の研究報告、自己評価、そして成果報告会での領域アドバイザーによる評価、5年型、大挑戦においては、中間評価報告の評価などを参考にして、事後評価報告書、領域活動・評価報告書、評価結果連絡票などにおける研究総括による評価を行った。

(2) 研究テーマの導き方について

① テーマの拡大・縮小・転換について

当初の計画通りに研究を始め、予定通りに終わることもあるが、予定通りに進まないことはよくあることである。あるいは、進めていく過程で思わぬ事実に出くわし、新たな成果に結びつくこともある。そのようなケースの場合はテーマの転換、場合によってはテーマの拡大支援が必要な場合も出てくる。さらには、研究を進めていて、研究を乗り越えるために設備投資が必要な場合もある。

最初に研究テーマの転換と拡大例について述べる。計画通りに研究を進めている実験の初期段階で、新たな展開が見えてきたために、実験結果の正当性をアドバイザーと共に検証し、インパクトがある重要な発見であること、研究領域のテーマとしても問題ないことなどから予算の増額支援を行った。具体的には、DNA複製前後において鋳型DNA鎖側には損傷が起りにくく、修復によるDNA合成はほとんど起らないという仮説は、DNAの半保存的複製の後支えによって、検証されないながらも常識となっていた。ところが鋳型DNA鎖の修復を調べたところ、その修復が染色体特異的に極めて高頻度に起きているという全く新しい現象を見出すことにつながった。このケースについては、7項でも触れる。

ところで、研究者が異動し異動先で困り果てるケースが実際によくある。異動先が新たに開設された場合、あるいは前任者と研究領域が異なる場合、設備の準備が必要になる。この研究領域はそのようなケースが多く、しかも異動者本人が研究領域の研究をけん引しているケースが多いので、研究の維持を優先して支援を行い引き続き成果をあげてもらう必要がある。具体的には、ハエの研究に必要な恒温高湿層室、観察室などの整備支援、同

じく新設研究室で顕微鏡などの整備支援をしたケースや、一級誌に投稿した論文を抱えながら異動しているケースがあり、投稿先の要求で新たな実験を求められ、さきがけ研究を推進する上で、必須の機器購入のための支援を行った。

②研究の支援活動

・領域会議

毎年1泊2日の領域会議を年2回行い、研究領域期間中合計11回行った。募集により年々研究者が増え、ピーク時には2泊3日が恒例であった。その間企業等の訪問活動も行った。内容は研究者全員による進捗状況の報告と討論である。研究領域は生命現象全般のエピジェネティクスとしたので範囲が広く、分野が異なる研究者間の共通理解が深まるように一人の発表時間を十分に確保した（発表15分、質問10分）。会議にはより多くの領域アドバイザーが出席できるように、かなり前から日程調整を行った。その結果8~9割の先生が毎回出席した。領域アドバイザーのコメントは的確であり、多くの研究者に研究の方向性を与えた。領域アドバイザーによる特別講演も毎回行い、示唆に富む講演は研究者にとって有意義であった。会議の回数を重ねるごとに領域アドバイザーのコメントとともに、研究者同士の議論も次第に活発化していった。相互の信頼関係を構築し、研究者同士、あるいは領域アドバイザーとの共同研究、共著論文の発表と発展していった。共同研究の数は多数あり、専門分野が異なる研究者集団が一堂に介し新たな展開を生むという理想的な形になった。

・成果報告会

1~3期生の研究者の成果報告会を公開で行った。参加者は毎回立ち見席が出るほどの盛況であった（150名前後）。多くの研究者、とりわけ企業関係の参加者が比較的多かった。アンケート調査では企業の方々の興味などが分かり参考になった。

研究総括と領域アドバイザーからは各研究者の発表に対し意見、助言を行った。領域アドバイザーには発表者の評価をお願いした。評価のコメントは整理して各研究者に知らせ、研究の進捗を図るのに役に立った。

・国際交流活動の支援

研究者は国際学会などを通して海外との交流を行い、共同研究も進めているが、研究領域としてJSTやJSPSが提供する国際交流プログラムを利用して研究者の積極的な交流を支援するため適任者を推薦し、選考されて参加した。支援内容は日仏先端科学シンポジウム、日米先端シンポジウムなどである。

・プレス発表

プレス発表にはJSTをはじめ、研究者が所属している組織から発表されている。サ

イエンス誌、ネイチャー誌をはじめ、主なケースを7本記載している。

・特許

特許出願は11件、いずれも公開段階。LSD1阻害薬あるいはヒストン脱アセチル化阻害剤であり、いずれもがん細胞増殖阻害活性を示し、治療薬としての期待もかかっている。国際出願した特許が3件ある。

・ライフイベント

40名の研究者中女性は6名であった(1期生4名、2期生1名、3期生1名)。その内の2名には研究期間中に出産があったので、ライフイベント制度を活用した。2名とも育児休暇制度を利用して休暇を取り、休暇期間相当の研究期間延長を行った。本制度は他のプログラムでは見られない特徴であり、さきがけでは大変感謝されている。

(3) 人材の輩出・成長の状況について

教授への昇格者が40名中12名に達した(ただし、その内、日本学術振興会「最先端・次世代研究開発支援プログラム」への途中異動者4名を含む)。1期生が6名、2期生4名、3期生2名であり、今後とも昇格者が増加する可能性は高い。その理由は、当人が実力者ぞろいであること言うまでもないが、エピジェネティクス分野は生命科学の中では比較的若い学問であり、しかも世界的にホットな分野であることがあげられる。その証左として国内外の招待講演数は多く(本資料:7-(4)論文及び学会・会議における発表や、知的財産権の出願・取得の状況参照)、さらに、多くの大学、研究所がこの分野の教員を積極的に採用している。ちなみに、12名の就職先は、8名は国立大(東大、東北大、東工大、九大、熊大、千葉大、徳島大)、2名は公立大(京都府立医大、名市大)、1名は国立遺伝学研究所、1名は私立大(慶應大)である。それ以外では准教授などへ昇格した研究者が9名いる。約半数の研究者がさきがけを契機として昇格されている。研究者の成長の証しである顕彰・受賞等については、日本学術振興会賞(3名、ただし、日本学術振興会「最先端・次世代研究開発支援プログラム」移行後の受賞1名含む)、科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞(8名)、日本遺伝学会奨励賞(2名)などがある。

7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況

(1) ねらいに対する研究成果の達成状況

- ① 種々の生物種に由来する成果はほぼ達成されている。次項の、(2)特筆すべき研究成果の各研究課題の末尾に生物種を挙げている。
- ② 3つの研究内容については以下の通りである。
 - a) エピジェネティックな制御機構の解明については、新規概念の提唱をはじめいくつ

かの重要な成果が得られている。

b) 疾患のエピジェネティクスについては、発がん機構などの先進的研究はじめ、いくつかの重要な成果が得られている。

c) 技術開発については、複数の分野で波及効果のある顕著な成果が得られている。

③ イノベーション創出についても成果が得られている。

(2) 特筆すべき研究成果

研究内容によって、①制御機構（5 課題）、②疾患とエピジェネティクス（3 課題）、③技術開発（3 課題）に分けた。

① 制御機構

・平野 恭敬 研究課題「記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明」

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。長期記憶形成に重要なエピジェネティック因子 (CBP, Trx, HDAC6, Lid)、及び記憶保持に重要な因子 (GCN5, Tip609, Ash19, UbcD6)、ならびに記憶に重要なエピジェネティック因子の標的遺伝子も同定した。上記の研究を進める上で記憶の保持に重要な転写因子として CREB/CRTC 複合体を同定している。この複合体は記憶の保持のみならず記憶の書き換えにも重要であることを見出した。

この研究を進める過程で、CREB/CRTC 依存的な長期記憶形成の促進の新たな機能を見出した。ハエの空腹状態では血糖値が低下し、従ってインスリン活性の低下が起これ、その結果 CREB/CRTC が脳内で活性化され、1回の学習でも長期記憶を形成させることが明らかとなった。この結果は基礎科学における新知見となるのみならず、高齢化社会の問題である認知症治療の創薬標的の提案になるだろう。 [ショウジョウバエ]

・長谷 耕二 研究課題「腸内共生系におけるエピジェネティックな免疫修飾」

マウスおよびヒト腸内細菌の代謝産物である酪酸は、*Foxp3* 遺伝子のヒストンアセチル化を促進することで制御性 T 細胞の分化を促すことを明らかにした。さらに実験的大腸炎モデルを用いて、酪酸摂取により制御性 T 細胞が増え、大腸炎の炎症が改善されることを示した。このことは代謝産物の酪酸が宿主側の遺伝子発現をエピジェネティックに調節することで、T 細胞の制御性 T 細胞への分化誘導を行い、その結果炎症性腸疾患の発症を防ぐ役割があることを示している。今回の発見は、環境因子によるエピゲノム修飾に関する新たなパラダイムの形成につながるものであり、ヒト炎症性腸疾患の病態解明、診断マーカーとしての応用、あるいは治療法の開発にも役立つことが期待される。 [マウス]

- ・佐瀬 英俊 研究課題「ヘテロクロマチン修飾除去メカニズムの解析」

動植物に共通のヘテロクロマチン修飾除去を理解することはエピジェネティクス研究の基盤として重要である。モデル植物シロイヌナズナを用いて異所的に DNA の高メチル化を引き起こす変異体を複数分離した。その中の ibm 1 は報告済みの H3K9 脱メチル化酵素遺伝子であるが、新たに ibm 2 および ibm3 の原因遺伝子を同定した。その結果 ibm 2 は ibm 1 を介して表現型をもたらすことから、ibm 1 の上位に位置し、遺伝子内のヘテロクロマチン領域をマスクする機能があることが分かった。ヘテロクロマチン修飾除去を理解する上で今までにないヘテロクロマチン領域の形成や消失のメカニズムの一端を明らかにした意義は大きい。 [シロイヌナズナ]

- ・伊川 友活 研究課題「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」

T 細胞および B 細胞がその機能を発揮するためには分化・成熟過程においてそれぞれの細胞の運命が厳格に制御・維持されなければならない。しかしその詳細は明らかでなかった。伊川はポリコーム群タンパクが T 細胞の分化過程及び成熟後の維持に不可欠であることを見出した。ポリコーム (PRC1) の構成因子である Ring1AB のノックアウトマウスが、T 細胞から B 細胞への運命転換の表現型を示したのである。また、ポリコームの重要な標的として Pax5 を同定した。このことより、ポリコームが T 細胞の分化状態の維持に必要であることの発見、また、免疫細胞の細胞系譜決定の機構の一つを解き明かしたその功績は大きい。 [マウス]

- ・堀 哲也 研究課題「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」

ニワトリ DT40 細胞のメリットを生かし、染色体工学技術を利用してネオセントロメアを誘導する技術を確立した。一つは、セントロメアを人為的に欠損させた細胞集団からネオセントロメア細胞を得る方法である。この手法で得たネオセントロメアの解析から、セントロメアの形成は、DNA 配列に依存しない特有なエピジェネティックなメカニズムで制御されることが分かった。一方、これと並行してセントロメア構成タンパク質を異所局在させることで、人工的に任意の場所にセントロメアを誘導できるシステムの構築にも成功した。また、試験管内再構成によりセントロメアクロマチン構造の解明も試みた。高等動物を用いた系で、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した。これらの知見は将来的に抗がん剤などの新規薬剤開発研究に応用できると期待される。「ニワトリ」

② 疾患とエピジェネティクス

- ・金田 篤志 研究課題「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」

元来大腸がん、胃がん症例の解析を行うことで DNA メチル化のエピジェノタイプを明

らかにし、その解析結果を元にがん化の仮説を立て、老化のメカニズム、細胞のがん化、特にエピゲノム変化と遺伝的変化、シグナル経路との関係などについて研究を進めた。細胞老化に関しては、そのシグナルネットワークを解明し、Bmp2-Smad1系の活性化がRas誘導性細胞老化に必須であることを示した。次いで活性化されたシグナルの標的遺伝子も明らかにした。がん化に関しては、細胞老化に重要な因子が、DNAメチル化異常により破綻することが重要との結果を得た。また、胃癌発症におけるEBウイルス感染とDNAメチル化のかかわりを示すデータも得た。[ヒト]

- ・近藤 豊 研究課題「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」

膠芽腫から樹立した幹細胞(GSC)の血清による分化誘導は分化⇔脱分化の関係にあり、この過程にポリコム複合体(PCR2)が関与することを示し、がん細胞の浸潤にはPCR2-H3K27me3が必須であることを明らかにした。ついで、lncRNA(long non-coding RNA)の一つがPCR2のリクルートメントに重要であること、このRNAを抑制することでがん幹細胞の増殖が抑制されることを見出した。さらに、脳腫瘍発症モデルマウスを用いた解析では、エピジェネティック異常が膠芽腫の形成を引き起こすことを示した。がんの組織多様性に関わるエピジェネティクスの可塑性に関して、様々な角度からPCR2の関与が重要であることを示した。特に脳腫瘍幹細胞の解析から、がん細胞のエピゲノム制御についてlncRNAの関与ははじめ新たな知見を見出し多くの成果を得た。[ヒト]、[マウス]

- ・岩本 和也 研究課題「気分障害患者脳試料におけるシトシン修飾状態の解析」

気分障害患者から神経細胞核を分離しDNAメチル化解析を行った結果、脳組織における解析ではゲノム全体として低メチル化になる変化を見出している。抹消血解析では候補遺伝子のプロモーター領域での高メチル化を見出している。また、統合失調症患者の神経細胞で、レトロトランスポゾンであるLINE-1の過挿入が起きていることを見出した。LINE-1の挿入は神経機能に重要な遺伝子に起きており、統合失調症と密接に関係していることが示唆された。細胞・動物モデルを用いた研究により、過挿入は遺伝要因と環境要因によって起ることを明らかにした。[ヒト]、[マウス]

③ 技術開発

- ・林 克彦 研究課題「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」

多能生幹細胞(ES/細胞/iPS細胞)から始原生殖細胞(PGCs)を分化誘導させる培養方法を構築した。この系より得られたPGC様細胞(PGCLCs)を胎仔生殖巣の体細胞とともに卵巣に移植することで受精可能な卵子に分化し、その受精卵から健常な個体が得られた。これは世界初の快挙であり、波及効果のある成果である。次に、PGCの分化機構について、PGCLCsの分化誘導系を用いて解析し、PGCの分化には転写因子Prdm14が中心的な働きを

することを明らかにした。分化培養系ができたことにより、発生初期の生化学的解析が可能になり、PGCsの分化機構の解明が進む。また、マウスでのES/iPS細胞による分化誘導系の確立は人への応用の可能性が高まり、不妊症の原因解明にもつながる。ちなみに、この仕事にかかわる林の論文は、Top10 scientific breakthroughs 2012 に選ばれている。[マウス]

・鈴木 孝禎 研究課題「エピジェネティクス制御化合物の創製と応用」

一貫してエピジェネティック創薬ターゲットの阻害薬探索に取り組んで、新たな化合物の創出を行った。この手法は化学遺伝学と呼ばれている。対象となる各酵素について、構造やケミストリーを考慮して特異性の高い阻害剤を化合物ライブラリーから探索、合理的な分子設計などにより創製した。特に、HDAC8とLSD1に関しては、細胞実験に使用できる活性と選択性を持つ化合物の創出に成功し、ターゲットの生物学的機能の役割解明に貢献している。3年間という短い研究期間の間に研究課題を目標通りに達成し、創製したエピジェネティクス制御化合物の製品化、ならびに多数の特許出願まで至った実績は称賛に値する。

・佐々木 和樹 研究課題「ヒストン修飾の動態を可視化検出するための系の確立」

生細胞内でのエピジェネティックな変化をリアルタイムで解析できるヒストンH3アセチル化蛍光プローブ、ヒストンメチル化蛍光プローブを開発し、その有用性を確認した。トランスポゾンベクターを用いて組換えを克服し、蛍光プローブを安定に発現する細胞を樹立した。今までHistacをはじめ複数プローブのシリーズ化、スクリーニング系の確立などを試み、その結果、抗がん剤開発の新規標的分子探索プローブを開発するなど一定の成果を納めた。これらプローブはエピジェネティック創薬に応用できると思われる。

(3) 先駆的な成果、イノベーションの源泉となる先駆的で国際的にも高い水準の成果創出、また萌芽、論文および学会・会議における発表状況

内容的に、①先駆的な成果、②イノベーションの源泉、③萌芽的研究に分けた。先駆的な内容は、さらに先駆的、独創的、挑戦的内容に分けた。

① 先駆的な成果

<先駆的>

・長谷 耕二 研究課題「腸内共生系におけるエピジェネティックな免疫修飾」

腸内細菌の代謝産物の酪酸が実験的大腸炎の改善に働くという発見は、環境因子によるエピゲノム修飾に関する新たなパラダイムの形成につながるものである。ヒト炎症性腸疾患の病態解明、診断マーカーとしての応用、あるいは治療法の開発にも役立つことが期待される。Nature, Nature Immunol. など一級誌への掲載多数。国際学会、国内学会

への招待も多数ある。

- ・堀 哲也 研究課題「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」

モデル生物の多くはセントロメア領域が巨大な反復配列で構成されているので、この領域の解析は極めて困難である。さきがけの研究で独自に発見した反復配列をもたないニワトリのセントロメア領域を対象として、染色体工学技術によりネオセントロメアを誘導する技術の開発に世界で初めて成功した。これを用いてセントロメアが新規エピジェネティックマーカーに依存することを発見した。この発見は本研究分野の進展にブレークスルーをもたらす。*Dev. Cell, J. Cell. Biol.*にて発表。国内外の meeting や学会で発表。

- ・鈴木 孝禎 研究課題「エピジェネティクス制御化合物の創製と応用」

他の化学者に真似できない独自のアイデアに基づく創薬手法を駆使し、世界に先駆けて、エピジェネティクス制御化合物を創製した。創製した化合物は世界初の阻害薬として製品化された。本研究成果が世界のエピジェネティクス創薬の原動力となった。*Angew. Chem. Int. Ed.* はじめ論文多数。国内外学会における招待講演多数。

- ・佐瀬 英俊 研究課題「ヘテロクロマチン修飾除去メカニズムの解析」

動植物のゲノムの多くは転移因子等のリピート配列が占めており、しばしば遺伝子内に存在しているが、エピジェネティック制御にどのような機構が働いているかについての知見は少ない。植物において遺伝子内転移因子を抑制して、遺伝子の正常な転写を制御する因子 IMB2 を見出した。ヘテロクロマチン修飾除去を理解する上で、動物を含め今までにないヘテロクロマチン領域の形成や消失のメカニズムの一端を明らかにした意義は大きい。*Nature Commun.* に発表。内外の国際学会に招かれている。

- ・金田 篤志 研究課題「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」

網羅的エピゲノム情報を用いてがんをサブタイプに層別化しそれぞれの分子機構の解明に挑戦する先駆的研究を行った。がん遺伝子変異が誘導する早期細胞老化の網羅的解析を行ない、重要なシグナルネットワークと細胞老化におけるエピゲノム制御、細胞老化の破綻による癌の発生機構を解明した。網羅的解析による症例層別化研究の先進的研究であり、精力的な研究によりその分子機構にせまる多くのデータを生産し成果をあげた。*PLoS Genet., Cancer R.* 初め論文多数。招待講演も国内外含め多数あり。

- ・近藤 豊 研究課題「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」

がん細胞の可塑性にはエピゲノム制御が深く関与している。脳腫瘍がん幹細胞モデルを用いてそのメカニズムに迫る研究を行なった。がん細胞では非翻訳 RNA により、遺伝子領域特異的に調節されており、がん細胞の幹細胞性の維持および可塑性にはこの PRC2 活性が必須であることを示した。本研究はがん細胞の急所を狙った特異的な治療法開発につながる先進的な研究である。 *Cancer R., J. Biol. Chem.* 等論文多数、国内外の招待講演多数。

- ・平野 恭敬 研究課題「記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明」

ハエの長期記憶の形成において、匂いと電気ショック（嫌悪学習）では繰り返しの復習が必要なものに対して、一方匂いと砂糖水（報酬記憶）を与えると1回の学習で匂いが好きになる。しかし効果的に砂糖水を飲ませるため、実は報酬学習前にハエを空腹にしていた。この空腹状態こそが1回の学習で記憶が形成される要因ではと考えた。実際凶星であり、空腹状態はインスリン活性を低下させ、その結果 CRTC（長期記憶の促進因子）が活性化し、1回の学習で長期記憶を形成させることが明らかになった。独創的な気付き、ひらめきが成功の鍵であった。 *Science* に発表。

<挑戦的>

- ・岩本 和也 研究課題「気分障害患者脳試料におけるシトシン修飾状態の解折」

統合失調症患者の神経細胞で、レトロトランスポゾンである LINE-1 の過挿入が起きていることを見出した。統合失調症による L1 コピー数の増加は興味深い発見であり、今までの常識を破る成果であり、病因の根本理解と新たな創薬戦略につながる研究である。今後多角的にモデルを検証するなど慎重で着実な展開を期待している。 *Neuron* ほか論文多数。国内外の招待講演あり。

② イノベーションの源泉

- ・林 克彦 研究課題「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

ES/iPS 細胞から始原生殖細胞を分化誘導させる培養方法を構築し、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常個体を得ることに成功した。これらをもとに完全体外分化培養系が構築されつつある。この波及効果は極めて大きく、発生・生殖にかかわる生化学的研究が一気に進み、ヒトへの応用が間近に迫っている。サイエンスの Breakthrough of the year, 2012 に選出。 *Science, Cell Stem Cell* ほか一級誌の論文多数。招待講演国内外多数あり。

- ・平野 恭敬 研究課題「記憶タグとして機能するエピジェネティクスの解明」

獲得した記憶がどのように保持されるのか、記憶分野の大きな謎として残っている。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。長期記憶形成に重要なエピジェネティック因子、及び記憶保持に重要な因子などの制御因子、ならびに記憶に重要なエピジェネティック因子の標的遺伝子も明らかにし、これまで知られてこなかった、エピジェネティクスを介した新たな記憶保持機構を提示することに成功した。ハエのメリットを生かした研究を通して記憶研究分野のブレークスルーとなることを期待している。前述したく先駆的項目の成果とも関連する研究であり、業績は先駆的項目を参照。

③ 萌芽的研究

- ・伊川 友活 研究課題「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」

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 (PRC1) が必要不可欠であることを明らかにした。これが欠如することで T 細胞から B 細胞へ転換する。このような転換はこれまで起こりえなかった現象であり、免疫学のみならず分子生物学や発生学の分野にもインパクトを与える画期的な発見である。免疫細胞の細胞系譜決定の機構の一つを解き明かした意義としても大きい。海外ならびに国内の招待講演で発表している。

(4) 論文および学会・会議における発表や、知的財産権の出願・取得の状況

- ① 論文総数は 235 報、その内インパクトファクター (IF) が高い論文は 32 報 (IF10 以上)。

主な科学雑誌への論文発表状況は以下の通りである。

Nature 5 報、*Science* 2 報、*Nature Immunol.* 2 報、*Cell Stem Cell* 3 報、*Neuron* 1 報など。

- ② 学会における発表は、総数 527 件。国内学会発表総数は 361 件であり、その内招待講演が 197 件。海外での発表総数は 166 件であり、その内招待講演が 92 件である。

- ③ 知的財産として特許出願は総数 11 件。その内の 3 件は国際出願している。

(5) チャレンジングな課題、将来性が見込まれ、大きな成果に繋がる可能性があるもの

研究課題としては飯田哲史研究者の Immortal DNA の機構解明である。

損傷の少ないゲノムの維持機構として提唱されている鋳型 DNA 鎖選択説のエピジェネティックな機構解明のために酵母を用いて調べていたところ、鋳型 DNA 鎖は常識的に損傷が蓄積しにくいと信じられているにもかかわらず、DNA 修復に伴う DNA 合成が鋳型 DNA 鎖において極めて高頻度かつ染色体領域特異的に起きていることが分かった。このことは、突然変異を予測可能な現象としてとらえられるというパラダイムシフトを引き起こす。全く新しい現象の発見につながる可能性が高く、研究は慎重を期し現在も検証実験を進めている。発見の重大さに研究内容の方針転換、支援を拡大してこの研究を進めている。

次に、大挑戦型の岩田淳研究者は、疾患の発症メカニズムがエピゲノムで説明できるかに挑戦している。アルツハイマー病は国家的課題でありながら、その原因は未解明のままである。岩田研究者は直接患者脳を材料に用い、エピゲノム解析を行ない今まで想定されていなかった遺伝子を同定した。モデル動物を利用してこの遺伝子が疾患の発症に関わっていることを証明しつつある。

牧信安研究者は両生類の再生能の機能解明に挑戦している。両生類の再生能は脱分化と分化誘導により支えられているが、その分子機構は未解明である。牧信安研究者は世界で初めて特定の遺伝子が再生に働くことを突きとめつつある。両者ともまだ論文発表まで至っていないが、萌芽的期待を抱かせるものであり、さきがけらしい挑戦として今後を大いに期待している。

8. 総合所見

(1) 研究領域と研究総括の選定について（JST 記載）

本研究領域は細胞リプログラミングに立脚した革新的医療基盤技術の確立に大きな影響を及ぼす研究として、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から、基礎、応用研究、ならびに研究展開のための方法論を対象とした。実際に、研究総括である向井常博のリーダーシップのもと、幅広い分野をカバーした領域アドバイザーとともに研究課題の選考や領域の運営がなされ、先駆的あるいは独創的な成果を生み出すことに成功した。また、エピジェネティクス分野の将来を担う人材の育成も顕著な成果であると言える。

(2) 研究領域のマネジメントについて

研究課題の選考方針については募集要項に記載された選考基準に加え、研究領域としていくつかの視点を重視して選考した。新分野を切り開く独創性とチャレンジ性の重視、パラダイムシフトを感じさせる研究などである。選考方法は、3つの分野（制御、疾患、技術）に絞って申請書の査読、書類審査を委員で行い、独創性等の観点からさらに絞り面接を行った。面接後は領域アドバイザーが選んだ意見を吸い上げ、研究総括が最終的に採択者を決定した。

領域運営に関しては、運営方針を決め、研究者の支援を JST 職員（主査、事務参事、技術参事）と連携をとり綿密に行った。研究・予算の計画、研究者訪問、研究者の進捗状況の把握、研究の評価などである。研究テーマの縮小はなかったが、方針転換の事例はいくつかあり、拡大支援は積極的に進めた。この研究分野は学問として若いため、領域アドバイザーも若く、率直な意見が聞け、研究者との交流も弾み意思の疎通が図られ、共同研究も数多く行われた。領域アドバイザーの先生には優先的に参加していただいた。領域会議等では、時を経るにつれて領域アドバイザーに代わり、研究者の積極的発言が目立つようになった。人材の輩出も順調で、現時点で 12 名の教授が生まれている。日本学術振興会賞

をはじめ顕彰・受賞も多数いただいている。

(3) 研究領域としての成果

科学技術の進歩に対する貢献として以下のようにまとめることができる。

- ① 医学領域（疾患の基盤研究）：エピゲノム制御に関わるがんの発生機構の解明（金田篤志）や、がん細胞の特異的な治療法開発（近藤 豊）につながる先進的研究、並びに精神領域における病因に関して、新規概念の提唱につながる成果（岩本 和也）を得た。
- ② 薬学領域（創薬研究）：世界に先駆けてエピジェネティクス制御化合物を創製し、世界初の阻害薬として製品化された。本研究成果は世界のエピジェネティクス創薬の原動力となった。国際特許も出願中である（鈴木 孝禎）。
- ③ 細胞生物学分野（基盤研究）：染色体を分配するセントロメアの研究で分配機構を明らかにし、染色体研究分野のブレークスルーとなった（堀 哲也）。
- ④ 免疫学分野（基盤研究）：腸内細菌に由来する代謝産物が、エピゲノム制御を通して免疫系の恒常性に貢献するという発見は、免疫分野に新たなパラダイム形成をもたらした（長谷 耕二）。また、免疫細胞のT細胞がB細胞に転換するという、免疫学分野のみならず分子生物学や発生学分野にもインパクトを与える画期的発見があった。細胞の運命決定、維持、細胞系譜の機構に足跡を残した（伊川 友活）。
- ⑤ 脳神経分野（基盤研究）：記憶の分野では記憶の形成に関して多くの進展がある中、記憶保持に関して、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た（平野 恭敬）。記憶分野のブレークスルーとなることに期待がかかる。
- ⑥ 発生・生殖分野（技術開発）：発生・生殖分野ではサンプルが微量であることが研究の進展を大きく阻んでいるが、マウスの卵子を大量に得る完全体外分化培養系が構築されつつある（林克彦）。これが完成すると研究が一気に進み人への応用が間近に迫ってくる。イノベーションに資する成果、原動力として、本領域での創薬関係での成果、記憶分野での基盤研究、発生生殖分野での技術開発は人への応用を控え期待がかかる。

(4) 科学技術イノベーション創出への展望

将来的に大きな成果につながる可能性があるものとして、7項「研究領域のねらいに対する成果の達成状況」の「(5) チャレンジングな課題」で上げた飯田哲史研究者の研究は、分子生物学の常識とされていることが実は実証されておらず、検証してみたら事実と違ったという話に相当する。このような常識が常識でなくなる中にこそ、イノベーションにつながる芽があると思われる。飯田の研究はパラダイムシフトを起こす可能性が高い。また、大挑戦型の岩田淳研究者のアルツハイマー病の研究も今までに想定されなかった遺伝子の同定を行っている（未発表）。さらに、牧信安研究者は両生類の特定の遺伝子が再生に働くことを世界で初めて突きとめつつある。これらの研究はイノベーションの創出につながるさきがけらしい挑戦として今後を大いに期待している。

(5) 本研究領域を設定したことの意義、科学技術に対する貢献、問題点

本研究領域の開始前は、ゲノム解読完了に引き続きエピゲノム、エピジェネティクスの幕開けという機運で欧米を中心に広がって行った。とくに米国ではプログラムが本格的にスタートし、NIHによる Road Map Initiative. Epigenetics Program が 2008 年からスタートしている。そのような中、日本では遅ればせながらも 2009 年から本格的に取り組み始めた意義は大きい。本研究領域に続き、CREST でも立ち上がり、そして日本も国際エピゲノムコンソーシアムに参加した。これらが揃うことで世界と互角に、いやそれ以上に成果を発信できる足場が構築されたことになる。エピジェネティクスならびにエピゲノムの科学技術に対する貢献はこれからであり、生命科学全般に及ぼす影響は計り知れない。生命の基盤研究として継続していくことが肝要と思われる。

(6) 今後への期待や展望、感想など

さきがけに研究総括として関わって 6 年半。大役が務まるか心配だったが、人材育成はこの年代の役割と思い引き受けた。さきがけの制度は人を育てるのに大変よい制度だと思う。コミュニケーション不足といわれているこの世の中、この制度で彼らも仲間が増え、今後の活動に大きな影響を与えらると思う。この制度はライフイベントなどの配慮も行き届いており、日本のユニークな制度として是非存続して欲しい。