

平成27年度
革新的先端研究開発支援事業
「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」研究開発領域
課題中間評価結果

平成28年3月

革新的先端研究開発支援事業
「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」研究開発領域
課題中間評価委員会

— 目 次 —

I. 概要

1. 研究開発領域の概要
2. 評価の概要
 - (1) 評価会の実施時期
 - (2) 評価委員一覧
 - (3) 評価の観点

II. 課題別評価結果

1. 平成24年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：金田 篤志 (千葉大学)
 - (2) 代表者：佐々木 裕之 (九州大学)
 - (3) 代表者：眞貝 洋一 (理化学研究所)
 - (4) 代表者：仲野 徹 (大阪大学)
 - (5) 代表者：中畑 龍俊 (京都大学)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究領域は、細胞のエピゲノム状態を解析し、これと生命現象との関連性を明らかにすることにより、健康状態の維持・向上や疾患の予防・診断・治療法に資する、エピゲノム解析に基づく新原理の発見と医療基盤技術の構築を目指します。

具体的には、がんや慢性疾患（例えば、動脈硬化、糖尿病、神経疾患、自己免疫疾患など）において適切な細胞のエピゲノム解析を行い、病因または病態進行の要因となるエピゲノム異常を見いだすことで、エピゲノムの変動と維持に関する新原理の発見や画期的な予防・診断・治療法に資する基盤技術の創出を目指す研究を対象とします。また、幹細胞の分化過程の各段階におけるエピゲノムプロファイルの比較を行うことにより細胞分化のメカニズム解明に挑む研究や、それを通して組織指向的に細胞を分化誘導するための基盤技術も対象とします。さらに、メチロームやヒストン修飾プロファイルなどのエピゲノムの効率的な解析・解読法等の要素技術、エピゲノム制御のための要素技術の開発を目指す研究なども含みます。

本研究領域では、一部の課題において国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（International Human Epigenome Consortium, IHEC）との連携を進めます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究予定期間が5年以上を有する研究について、研究開始後3年程度を目安として実施。
(5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施。)

(2) 評価委員一覧

研究開発総括

山本 雅之 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究開発副総括

牛島 俊和 国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野 分野長

評価委員

久保田 健夫 山梨大学大学院総合研究部 教授

高木 利久 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

高橋 政代 理化学研究所多細胞システム形成研究センター プロジェクトリーダー

田嶋 正二 大阪大学蛋白質研究所 教授

千葉 勉 京都大学大学院総合生存学館 特定教授

西島 和三 持田製薬（株）医薬開発本部 フェロー／東北大学未来科学技術共同研究センター 客員教授

深水 昭吉 筑波大学生命領域学際研究センター 教授

本橋 ほづみ 東北大学加齢医学研究所 教授

諸橋 憲一郎 九州大学大学院 医学研究院 主幹教授

吉田 稔 理化学研究所 吉田化学遺伝研究室 主任研究員

(3) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

①研究開発進捗状況について

- ・ 研究開発計画に対する進捗状況はどうか

②研究開発成果について

- ・ 成果が着実に得られているか
- ・ 当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られているか
- ・ 成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・ 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・ 成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・ 成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・ 成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・ 必要な知的財産の確保がなされているか

③実施体制

- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されているか
- ・ 十分な連携体制が構築されているか
- ・ 国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされているか

④今後の見通し

- ・ 今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・ 問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・ その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・ 今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

⑤その他事業で定める事項

- ・ 研究開発費は効率的・効果的に使用されているか
(研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)
- ・ インキュベーションタイプに展開すべきものか

⑥総合評価

①～⑤及び下記の事項を勘案して総合評価する

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守した計画となっているか
- ・ ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られているか
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られているか
- ・ 計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

Ⅱ. 課題別評価結果

1. 平成24年度採択研究開発課題

研究開発課題名

エピゲノム変異誘導に対する調整因子・抵抗因子の同定

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

金田 篤志（千葉大学大学院医学研究院 教授）

研究開発分担者

深山 正久（東京大学大学院医学系研究科 教授）

中間評価結果

胃がんを中心にがんにおけるゲノム変化とエピゲノム変化の意義を明確にしつつあり、またその成果を基に臨床に有用なマーカーの同定も進んでいることから、全般に進捗状態は良好である。

胃がんと大腸がんを対象としてDNAメチル化を詳細に検討し、そのメチル化の程度に差はあるものの、多くのがん細胞でメチル化の誘導を見出している。同時に、このメチル化の亢進とともに遺伝子発現の変化が誘導されること、この両者に相関があることから、がん細胞における遺伝発現異常にDNAメチル化が関与する可能性を推測できるなど、成果は着実に得られていると判断できる。また、成果を順調に論文化しつつある。

消化器がんには照準をあてているが、胃がんなどわが国に特徴的ながんを検討しており、その貴重性、レベル、重要度など高く評価できる。大腸がんサブタイプの発がん機構が解明されつつあり、血漿中に存在するがん細胞由来のフリーDNAを利用した診断マーカーへの可能性が示されており、大腸がんの初期診断法が確立されれば、医療での貢献度は大きい。また、DNA配列特異的に結合する化合物についてはがんの治療のみならず、基礎研究の観点からも興味深い。

多数の成果が上がっているが、オリジナリティがある分野への絞りこみも必要である。当初目標に掲げたテーマについては更に分子機構に迫るとともに、診断マーカー等については研究の優先度を加味することを期待する。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

研究開発課題名

生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

佐々木 裕之（九州大学生体防御医学研究所 教授）

研究開発分担者

有馬 隆博（東北大学大学院医学系研究科 教授）

秦 健一郎（国立成育医療研究センター研究所 部長）

須山 幹太（九州大学生体防御医学研究所 教授）

中間評価結果

生殖細胞に関わる細胞のエピゲノム解析基盤研究として十分に貢献する研究が計画に即して展開され、IHEC 対応に関しては予定していた7種の細胞種のうち4種で目的が達成されており、進捗は良好と言える。

次世代シーケンサーを用いたゲノムワイドな DNA メチル化動態の解明をしており、ヒト胎盤幹細胞を分離したことで、この細胞から胎盤形成にいたる分化過程を詳細に検討することが可能となったこと、これまでに得られた標準エピゲノムより、子宮内膜細胞と胎盤由来の細胞のエピゲノムの特性が明らかになってきたことは、高く評価できる。論文化、学会活動、広報活動等は十分であり、また胎盤の異常に由来する疾患の発症メカニズムとその治療法の確立に大きく寄与すると期待される。

妊娠初期胎盤より分離した未分化な細胞性栄養膜細胞に由来した、70 継代以上未分化状態を維持できるヒト胎盤幹 (TS) 細胞を樹立することに成功したことは評価できる。さらに、当初予定されていなかった絨毛外栄養膜細胞の分離技術を確立して、そのエピゲノム解析を行っており、成果の拡大が図られている。

細胞調製技術と解析技術のチームワークが特に優れている。また、海外の IHEC メンバーとの共同シンポジウムを国内学会で開催するなど連携体制にも問題はない。特に IHEC ではデータベース登録は順次進められており、今後公開されていくことが期待できる。

以上より、当初計画を上回る優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題名

ヒストンリジンメチル化制御系に基づく脳機能の理解と治療戦略への展開

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

眞貝 洋一（理化学研究所眞貝細胞記憶研究室 主任研究員）

研究開発分担者

平澤 孝枝（帝京大学理工学部 講師）

吉川 武男（理化学研究所脳科学研究センター シニアチームリーダー）

黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長）

中間評価結果

研究開発代表者が実績を有する基盤的知見を土台に、臨床研究者を入れたチームで、モデルマウスの行動知見、病理知見、ヒト先天性疾患情報、ヒト発達障害患者解析の研究開発がバランス良く展開されており、それぞれが着実に進展してきていると考える。遺伝子改変マウスの準備も整ってきており、今後の解析の進展を期待したい。

今までヒストン修飾異常と精神疾患の関係が示されているものの、その詳細なメカニズムは不明であった。本研究では、GLP ヘテロマウスが Kleeftstra 症候群様の表現型を示すこと、受精時期から GLP を強制発現させれば疾患様症状は抑制されるものの、細胞増加終了後の成体脳での強制発現では症状は緩和されなかったことから、この症例の改善には相補する時期が重要であることが示唆された。今後は、対象とする神経細胞だけでなくグリア細胞等の脳細胞でのヒストン修飾の状態との関係性について解明していくことが期待される。

DNA 修飾においては先行研究があったが、ヒストン修飾においては世界に先駆けた研究と考えられ、自閉症、統合失調症患者における GLP 変異を複数見出しており、評価できると考える。

精神神経疾患の発症や病態解明に関与するエピゲノム研究であり、本分野に関連した創薬を含めた治療戦略への波及効果が期待できる。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

研究開発課題名

エピゲノム成立の分子メカニズム解明と制御

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

仲野 徹（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）

研究開発分担者

中村 肇伸（長浜バイオ大学バイオサイエンス学部 准教授）

中間評価結果

生殖細胞におけるエピゲノム状態確立の分子機構解明に向けて、基礎研究面と医療応用に向けての研究面のいずれも比較的順調に進捗している。

これまでに集積してきた Stella や piRNA の知見に基づき、生殖細胞における DNA メチル化の消去のメカニズムの理解が進展させたと考える。論文発表についても学術的見地からの成果は順調に得られている。

DNA 脱メチル化による細胞の悪性化については、現象の発生頻度が低い可能性も考慮された手法であり、非特異的な DNA 低メチル化が発がんの直接的な要因であることの成果を期待させるものである。また、遺伝子特異的エピゲノム修復技術を、piRNA を切り口としてエピゲノム異常症の治療技術を達成しようとする発想は、世界的に類を見ないものである。piRNA による人為的 DNA メチル化制御法の開発により、世代を超えたエピジェネティック状態の遺伝の解析、エピジェネティック変異により生じる疾患の解析を行える可能性を示唆しており、生物学的なインパクトが大きい発見が期待される。

現在の研究グループ間では十分な連携が進んでいると判断でき、進捗に応じてプロジェクトをダイナミックに改変するなど効率的に成果を上げる手法をとっていると考える。また、今後、臨床や民間企業の研究者との研究ネットワークの形成が期待できる。

以上より、当初計画に照らして十分な成果が得られていると言える。

研究開発課題名

ダウン症に合併するTAMをモデルとしたがんの発症と退縮に関わるエピジェネティクスの解析

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

中畑 龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授）

研究開発分担者

伊藤 悦朗（弘前大学大学院医学研究科 教授）

清水 律子（東北大学大学院医学系研究科 教授）

平家 俊男（京都大学大学院医学研究科 教授）

渡辺 亮（京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点助教）

中間評価結果

段階的な発がん機構のメカニズム解明、患者由来 iPS 細胞の樹立と血球分化の解析、病態解析に用いる実験モデルが上手く連携されて緻密に実験が進捗している。

従来のがん研究分野で一般的であると考えられる、がんの進行・進展のメカニズムの解明ではなく、退縮に向かうメカニズムの解明はユニーク、かつ質的に高いアプローチであると考えられる。病態モデルマウスを用いたメチル化パターン変化が、臨床検体での解析結果を再現するものであったなど、基礎研究から波及効果の高い研究成果を着実に得つつある。ダウン症患者の白血病細胞の発生メカニズムや退縮のメカニズムに対するエピジェネティクスの統合的解析により、エピジェネティック変化を標的とした治療薬開発への道筋を提示できれば、がん医療分野の進展に資すると期待される。また、単一細胞のエピゲノムパターンの決定技術の開発は、細胞ごとにエピゲノムが異なる生体材料の解明に大きく貢献し、この新技術の創出は大きな意義を有すると考える。

研究開発代表者を中心に、臨床材料検討、モデル動物検討、次世代シーケンサー解析の研究開発分担がなされ、適切な体制が構築され推進されている。

以上より、当初計画に照らして十分な成果が得られていると言える。