

平成28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29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) 評価項目

II. 課題別評価結果

1. 平成25年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：石井 俊輔 (理化学研究所)
 - (2) 代表者：古関 明彦 (理化学研究所)
 - (3) 代表者：松居 靖久 (東北大学)
 - (4) 代表者：山内 敏正 (東京大学)
 - (5) 代表者：吉村 昭彦 (慶應義塾大学)

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

高木 利久 東京大学大学院理学系研究科 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 名誉教授

千葉 勉 京都大学大学院総合生存学館 特定教授

西島 和三 持田製薬株式会社医薬開発本部 フェロー

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
- ・ ユニットタイプについてはチーム内で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
- ・ 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)

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
- ・ インキュベートタイプに展開すべきものか

⑤総合評価

①～④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

平成25年度採択研究開発課題

研究開発課題名

環境要因によるエピゲノム変化と疾患

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

石井 俊輔（理化学研究所石井分子遺伝学研究室 上席研究員）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

環境要因によるエピゲノム変化が様々な生命現象に認められる機構の解明につながっている。周辺領域への波及効果は大きく、学術的にも貴重な成果であり、無理に産業応用につなげる必要性は感じない。特に、病原菌感染で ATF7 を介した遺伝子発現が長時間持続され、これが自然免疫関連の遺伝子の発現に寄与していることを明らかにし、Nature Reviews Immunology の Research Highlight に取り上げられる (doi:10.1038/nri3914) など、高く評価されている。

その他のストレスに関しても、ストレス個体の精細胞で ATF2 が結合したゲノム領域でのヒストン分布や DNA メチル化などのエピゲノム変化の同定へと進めている。報告書からは、投稿中の論文や今後投稿に至る成果が得られており、研究は計画通りに順調に推移している様子を伺うことができる。

体外受精の知見は意外な方向への展開で評価されるが、データの取得ならびに公表には慎重な手続きと正確なコミュニケーションが必要と思われる。

一部に、「ATF7 の重要性を解明した点は、高く評価できるが、一方で、すべてが本当にそれで説明できるのかについては十分な検討が必要、また、世代を超えたエピゲノム変化がどのくらい続くのか、また持続する機序、について解析する必要がある」との意見もあった。

【結語】

当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題名

エピジェネティクスによるエンハンサー動態制御メカニズムの解明と細胞機能制御への応用

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

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）

研究開発分担者

近藤 隆（神奈川科学技術アカデミー未病改善食品評価法開発プロジェクト サブリーダー）

事後評価結果

ポリコム蛋白群のサブタイプについて、詳細にかつ丹念に解析している点は高く評価できる。

胚芽発生過程において、遠位部における Meis2 遺伝子とポリコム群の関連性をあきらかにして、形態形成シグナルとエピジェネティック制御が拮抗的に機能していることを示した点は興味深い。

一方で、本研究の新たな展開を考えた場合、全ゲノムレベルでポリコム複合体の標的領域の理解が求められる。この情報が得られれば、ポリコム複合体によって統括される遺伝子発現制御の実態が明らかになると思われる。また、ポリコム群を介したエンハンサーによる発現活性化メカニズムにおける作用様式に関する生化学的解釈等が展開することを期待する。

各種 CXXC タンパクのコンディショナル KO アレルは強みであるので、インパクトある表現型がでるよう工夫を期待する。

iPS 細胞誘導などのリプログラミングにおけるプロモーター/エンハンサー相互作用機序解明などは幾分遅延している。中間評価としては妥当な進捗状況であるが、エンハンサーとエピジェネティック制御の相互作用メカニズムに関わる一連の研究成果としては、少しインパクトに欠ける展開との印象である。産業応用面は弱いですが、基礎研究として国際競争力があり、妥当と考える。さらに、優れた共同研究も進んでいて基礎研究として高く評価できる。

若手研究者のキャリアパスは受賞だけでなく、彼らの関与した論文発表や報道等も積極的に PR しても良いのではないか。論文発表が順調に進んでいるので、その点を中心に若手研究者の貢献を宣伝して欲しい。CREST 研究の特徴である「新技術」について、もう少し意識してもよいように思う。

【結語】

当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題名

世代継承を担うエピゲノム制御の解明

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

松居 靖久（東北大学加齢医学研究所 教授）

研究開発分担者

河野 友宏（東京農業大学応用生物科学部 教授）

事後評価結果

アドバイザー間で進捗状況や連携に関して評価が分かれる中間評価であった。研究内容として、PGCのエピゲノム・リプログラミングという基礎的色彩が強いものと、加齢精子のエピゲノム変異という社会的にインパクトが大きいものを組み合わせていることはほぼ全ての評価者に評価された。

PGCのエピゲノム・リプログラミングに関しては、これまでに高い技術により、着実に重要な因子を同定してきている。今後は、同定されたヒストン修飾因子について、優先度を明確にした上で、特異的な機能の解明が重要と思われる。

PGCでの代謝経路のスイッチングに関しては、実験条件の検討、in vivoでの検討を経て、普遍性があるものであればインパクトのある論文を発表して欲しい。その際、現象だけでなく、メタボリックシフトの原因と電子伝達系優位の生物学的意義の解明も待たれる。

マウスを用いた加齢精子の研究も大きなインパクトをもたらす可能性がある。しかし、現時点ではその病気への意義は不明確であり、早期に「当たり」をつけることを期待する。因果関係がある場合、加齢精子でのDNAメチル化変化の原因、および産仔での精神疾患発症に至るまでのプロセスは、社会的ニーズおよび波及効果が高い内容であり、超高齢化社会を迎えた日本の医療へ貢献する研究である。同時に、「父親の加齢に伴う子供の精神疾患のリスク評価」については、注目される内容なので、十分な検証と共に情報発信する必要がある。

チーム間のディスカッションなど、「(2) 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動」に記載することで、状況把握に役立つと思われる。また、産業界との連携について、どのように考えるかについて知りたいところである。

【結語】

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

2型糖尿病・肥満における代謝制御機構とその破綻のエピゲノム解析

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

山内 敏正（東京大学医学部附属病院 准教授）

研究開発分担者

堤 修一（東京大学先端科学技術研究センター 特任准教授）

事後評価結果

筋芽細胞から褐色細胞への分化に NFIA によるオープンクロマチンが重要であることを示した成果は大きい。学術的に重要であるのみならず、脂肪細胞のコントロールという代謝疾患制御における重要な情報になる可能性も感じる。

研究開発代表者のもつ代謝疾患研究、遺伝子工学のノウハウと、共同研究開発分担者のゲノム網羅的なクロマチン解析技術がよく補完しあっている。また、チーム間で協力して技術開発に取り組んでいる点も評価したい。

提案されている達成目標は、現在投稿している論文が採択されれば順調に進んでいると判断できる。中間評価報告書に記載されている様々な成果が発表されることが期待されるため、その活動を優先することは理解できる。

クロマチン構造を確定するために Capture Hi-C 法の精度をあげていることは評価できる。脂肪細胞の Capture Hi-C の解析法によって、疾患に寄与する遺伝子およびエンハンサー部位を決定できることが示唆されれば評価されるであろう。

糖尿病、肥満、という課題について、特に糖尿病について、全体的なエピゲノム解析、というよりは、脂肪細胞の研究に特化した印象が強い。肥満はともかくとして、ここ 20 年間日本人の体重が増加していないことに鑑み、糖尿病について、脂肪細胞を中心に検討することの意義に、疑念を感じる。特に、糖尿病の疾患感受性遺伝子がむしろインスリン分泌に関連したものが多い事実、さらにインスリン抵抗性について膨大な研究成果がありながら、現実の糖尿病治療薬のほとんどがインスリン分泌を増強させるものであることなどを考慮すると、糖尿病研究に対する方向性を修正すべきと思われるが、この点、本研究者にも、もっとインスリン分泌という観点からエピゲノム解析に取り組んでほしい。

また、糖尿病モデルとして、hyperinsulinemic で obese な ob/ob マウスではなくて、日本人糖尿病の大半を占める、非肥満型 hypoinsulinemic なマウスを用いた研究が望まれる。

若手研究者の受賞が多いことは高く評価したい。

インパクトのある成果なので、再現性を含めて慎重に進めて頂きたい。

【結語】

当初計画に照らしてやや優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題名

T細胞のエピジェネティック改変による免疫疾患制御

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

吉村 昭彦（慶応義塾大学医学部 教授）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

【成果】

基盤的成果（NR4aによるTreg維持、消化管でのTGF- β によるiTreg誘導）、応用的成果（線維芽細胞の血管内皮へのダイレトリプログラミング、Tscm転換法の確立）ともに、いずれも世界トップクラスの成果が上がっている。

エピゲノムの活用という視点からも、ヒト線維芽細胞をETV2によるダイレトリプログラミングで血管内皮細胞に転換した意義、NotchシグナルによりTscmを作成した意義は高く、これらのエピジェネティック変化解明に期待する。

医療的には、iTregの誘導増強により炎症性疾患の新しい治療法開発、Tscmの活用による抗腫瘍免疫増強など、画期的な成果が今後期待できる。

Tregへの形質転換について、転換後の可塑性、維持性についての検討が必要である。

TETの発現を上昇させる方法として低酸素処理が適切かどうかは再検討が必要との意見がある。なぜなら酵素の酸素要求性の小さな違いに依存している可能性が高いからである。

多くの成果が上がっているが、特に治療という観点から、競争の激しい分野ゆえのしっかりとしたストラテジーを立ててほしい。

【結語】

当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。