

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  
課題事後評価結果

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  
課題事後評価委員会

# 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23年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：五十嵐 和彦 (東北大学)
  - (2) 代表者：加藤 忠史 (理化学研究所)
  - (3) 代表者：金井 弥栄 (国立がん研究センター)
  - (4) 代表者：白川 昌宏 (京都大学)
  - (5) 代表者：白髭 克彦 (東京大学)
  - (6) 代表者：鈴木 淳史 (九州大学)
  - (7) 代表者：中尾 光善 (熊本大学)
  - (8) 代表者：萩原 正敏 (京都大学)
  - (9) 代表者：藤田 敏郎 (東京大学)
2. 平成24年度採択研究開発課題
  - (1) 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

研究終了時に実施。

### (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研究開発達成状況について

- ・ 研究開発計画に対する達成状況はどうか

#### ②研究開発成果について

- ・ 予定していた成果が着実に得られたか
- ・ 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たか
- ・ 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へ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たか

#### 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たか
- ・ 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たか
- ・ 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たか
- ・ 研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか  
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)

#### ④今後の見通し

- ・ 今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか
- ・ インキュベートタイプに展開すべきものか

#### ⑤その他事業で定める事項

- ・ ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの輩出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか(加点項目)

#### 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ていたか
- ・ 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たか
- ・ 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)が図られていたか

## Ⅱ. 課題別評価結果

### 1. 平成23年度採択研究開発課題

## 研究開発課題名

定量的エピゲノム解析法の開発と細胞分化機構の解明

## 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

五十嵐 和彦（東北大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

なし

## 事後評価結果

- ・形質細胞の分化における Bach2 とヒストン修飾因子の相互作用によるエピゲノム改変、また、IRF4 の様々な局面での役割については優れた成果を上げている。全体に生化学的実験手法をもとに、分子の実態を明らかにすることをベースとした研究であり、力強い。今後、クロマチン因子 PC4 の細胞分化における機能解析等に期待する。
- ・ChIP-sequence の定量的解析法については、申請時の手法とは異なるものの、目的を達成したと評価できる。
- ・一方、研究グループの実績から期待されるハイインパクトな、CREST 研究を中心とした成果発表にはまだ至っていない。また、ヒト骨髄腫等での未実施試験もあり、疾患や病態との関連性という側面を考慮した研究を期待したい。
- ・目標の3本柱でそれぞれ十分な成果を得られたことにより、逆に研究対象が多岐に広がってしまった感がある。今後は一研究グループとしてどのテーマに重点的に取り組むのか五十嵐グループリーダーの力量に期待する。
- ・いくつかの研究成果が高いレベルにあるだけでなく、B リンパ球ではエンハンサーレベルでミエロイド機能を再活性化可能な状態に維持しているというインナーミエロイド仮説を提唱するなど、オピニオンリーダーとしても活躍している。

### 【結語】

強みをもつ Bach2 を中心に研究を展開、定量的 ChIP-seq も実現に漕ぎ着け、多くの論文を刊行した。以上より、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

精神疾患のエピゲノム病態の解明に向けた新技術創出

## 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

加藤 忠史（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 チームリーダー）

研究開発分担者

中島 鉄一（九州大学大学院医学研究院 教授）

五十嵐 勝秀（星薬科大学先端生命科学研究センター 副センター長・准教授）

## 事後評価結果

- ・技術論として、死後脳の核を単離してエピゲノム解析を行ったことは評価される。一方で、一塩基レベルでの解析を重視したが、一塩基レベルでの解析だからこそ得られたという成果は不明である。
- ・ヒト死後脳の解析に関しては、できるだけ早い機会に公表されることが待たれる。一方で、分担者は多くの論文を刊行している。
- ・死後脳で見いだした DNA メチル化の違いと精神疾患との因果関係が認められたのか、また、血液中の DNA メチル化の異常を精神疾患の指標とすることが可能なのか、これらの点が不明であった。
- ・マウスの実験で、メチル化酵素活性と、フェノタイプに解離が見られている点は、なぜなのか面白い点ではあるが、逆に、メチル化の意義、という点でデータの解釈にやや疑問を抱く。
- ・ゲノム編集によるメチル化マウス等の基本技術としても一定の成果はあったと評価される。病態への影響が観察しうるのか、今後の展開を期待したい。
- ・死後脳でのエピゲノム解析の遅れから、研究代表者と分担者との連携が不十分なままに終わった。
- ・購入した機器で single cell がとれるとのことであるが、それを用いたエピゲノム解析の成果は未だにない。
- ・この時点での知的財産確保は期待できないとの印象であるが、成果として国際論文が少ないとの印象である。
- ・研究代表者が塚原仲晃記念賞（2014）を受賞し、若手研究者の昇進などもあり、この点は評価したい。

### 【結語】

ヒト死後脳を用いて、神経細胞等を分離し、そのエピゲノム解析を行うという困難な課題に挑戦したことは評価されるが、精神疾患とエピゲノム変化の因果関係の解明またはバイオマーカー開発の可能性には至っていない。以上より、当初計画に照らして概ね妥当な成果が得られていると言える。

## 研究開発課題名

ヒト消化器上皮細胞の標準エピゲノム解析と解析技術開発

## 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

金井 弥栄 （国立がん研究センター研究所分子病理分野 分野長）

研究開発分担者

柴田 龍弘 （国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野 分野長）

鈴木 穰 （東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）

伊藤 隆司 （九州大学大学院医学研究院 教授）

金井 弥栄 （慶応義塾大学医学部病理学教室 教授）（平成 27 年 7 月～）

## 事後評価結果

- ・CREST3 チームの代表として、国際的に独自性が高い消化器・腎臓の細胞の標準エピゲノムを決定し、2016年のCell packageに伴うリリースまでに一定数を公開した。技術開発面でも、DNAメチル化の検出法としてPBAT法を確立、IHECに提供した。また、少量の細胞からのDNAメチル化解析技術も確立した。
- ・さらに、標準エピゲノム解析を発展させ、科学的に重要な知見（例えば、大腸における右側と左側でのエピゲノム動態の違い、遺伝子発現の個体差とエピゲノムの個体差の関係、ゲノムの多型とDNAメチル化の関係など）の発見や、小型診断機器の開発などにつなげた。
- ・2015年にIHEC年次総会を主催、HPの開設などアウトリーチ活動についても熱心に取り組み、専門分野の研究者だけでなく一般に対しても十分なアウトリーチを行った。
- ・疾患エピゲノム研究成果を知的財産化に帰結したことを高く評価したい。
- ・IHEC対応ということで学術論文への発表がやや少ないが、これは致し方ないとも考えられる。
- ・若手研究者の育成にも配慮が認められ、奨励賞等の受賞もあり、加えて柴田共同研究開発分担者が日本癌学会の賞を受賞したことも評価される。

### 【結語】

IHECの日本の代表チームとして大きな貢献を行った。標準エピゲノム解析に加えて、疾患研究としての発展も認められる。以上より、当初計画に照らして期待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

幹細胞における多分化能性維持の分子機構とエピゲノム構造の三次元的解析

## 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

白川 昌宏（京都大学大学院工学研究科 教授）

研究開発分担者

Peter Carlton（京都大学大学院生命科学研究科 准教授）

末武 勲（大阪大学蛋白質研究所 准教授）

菊池 和也（大阪大学大学院工学研究科 教授）

古久保 哲朗（横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授）

## 事後評価結果

- ・研究開発代表者が、強い競争力をもつたんぱく質の高次構造解析をもとに UHFR1 と DNMT1 の相互作用を通じ、H3K9me3 やヘミメチル化 DNA への相互作用を行う様子が明らかにしたことで、異種のエピジェネティック制御間の連携の分子基盤の一端が明らかになったことは評価できる。
- ・ヒドロキシメチル化部位のゲノムおよび核内 3 次元マッピングにおいて新規の方法を開発した。Single cell またリアルタイムの解析が重要な幹細胞からの分化過程の解析に応用できるか、また、他の研究者により活用されるか否か、今後、真価が判明してくると思われる。
- ・幹細胞表現マーカーとしての粘弾性に着目、各種のバイオプローブの作出ならびにダイヤモンド粒子と ODMR 顕微鏡の組み合わせによる新たな計測機器の開発など、興味深い成果を上げた。これらの機器ならびに技術を用いた研究成果が新たな展開を可能にすると期待される。
- ・これら成果として重要なもの、興味深いものが幾つもあるが、それらの相互の関係性が乏しく、より統合的な解析をすすめていただきたい。
- ・全体として論文は多数刊行されているが、タンパク質高次構造解析にもとづく論文が研究期間内に刊行されなかったことは残念である。
- ・若手研究者の受賞が多数あり、育成に積極的に取り組んだ成果といえる。

### 【結語】

構造解析の視点から DNA メチル化制御の科学的な基盤を充実させ、幹細胞の分化誘導に関わる独創的な手法を開発した。以上より、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

エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出

## 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

白髭 克彦（東京大学分子細胞生物学研究所 教授）

研究開発分担者

和田 洋一郎（東京大学アイソトープ総合センター(先端科学技術研究センター兼任) 教授)

光山 統泰（産業技術総合研究所人工知能研究センター 研究チーム長）

木村 宏（東京工業大学生命理工学研究科 教授）（～平成 29 年 3 月）

## 事後評価結果

- ・国際コンソーシアムへの貢献として、提案通り、世界では扱うことが難しい血管内皮細胞 11 種類 49 検体を解析し、公開に向けた努力を行った。IHEC 側の事情とは言え、2016 年 11 月のコンソーシアムデータの一斉公開に間に合わなかったのは残念である。技術として、オリゴクローナル抗体を各国に供給したこと、エピゲノム情報解析パイプラインを構築し、独自の解析ツールも開発したことなども評価できる。全体として、IHEC 対応のプロジェクトとして十分な成果をあげており、評価に値する。
- ・データベース作成から発展し、集積した血管内皮細胞の膨大なデータから、障害時の脳の血管内皮細胞の再生が、くも膜に由来する可能性など興味深い知見を引き出している。
- ・IHEC 対応に加えて、Hdac8 がコヒージン脱アセチル化酵素であることの同定、H3K27ac の転写への影響の解明など、卓越した基礎的成果をあげた。これらはハイインパクトの雑誌に掲載されており、論文業績としては素晴らしい成果と思われる。
- ・高校生対象の講習会や講義を頻回に実施しており、エピゲノム研究のアウトリーチ活動も熱心に推進された。チーム内、CREST 内、更には、国際共同研究も多数行われており、高く評価できる。さらに、木村共同研究開発分担者が Robert Feulgen Prize（国際組織化学会）を受賞したことも、高く評価したい。ただし、若手キャリアパス支援についてはほとんど見るべきものがない。

### 【結語】

質の高いエピゲノムデータの作成に加えて、ハイインパクトな論文を複数発表した。また、疾患の解明と治療への方向性も成果が挙がっている。以上より、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

肝細胞誘導におけるダイレクトリプログラミング機構の解明とその応用

## 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

鈴木 淳史（九州大学生体防御医学研究所 教授）

研究開発分担者

大川 恭行（九州大学生体防御医学研究所 教授）

長崎 正朗（東北大学東北メディカル・メガバンク機構 教授）

## 事後評価結果

- ・ヒト iHEP の作成には成功し、一定の肝細胞機能をもつことも証明した成果は大きい。当然ながら、ヒト肝細胞との比較を行えばまだ不十分なところがあり、precursor であると述べている。過剰なステートメントをするよりも科学的に誠実な姿勢で、次につながると期待できる。合成系、代謝系（薬物代謝も含めて）、解毒作用など広範囲に検討し、ヒト肝細胞との比較に加え、競合相手である ES や iPS 由来の肝細胞との比較も必要かもしれない。
- ・ダイレクトリプログラミングの機構解明については、Foxa1, 2 と Foxa3 の違いを明確に示した。また、経時的な ChIP 及び発現解析により、リプログラミングのモデルが出来上がりつつある。これらの結果は、肝細胞の分化過程における肝エピゲノムの確立プロセスの理解など、学術的な貢献が大きい点で評価される。今後も、Foxa3 モチーフをもつ遺伝子の中で発現誘導されるものとされないものの違いなどへのヒストン修飾の影響の解析など、更に学術的に突っ込んで欲しい。
- ・鈴木-大川グループでの発表論文は1報であり、チーム全体としての今後の成果発表を期待したい。
- ・研究開発代表者が日本分子生物学会の学会賞と日本学術振興会賞を、大川共同研究開発分担者が文部科学大臣表彰を受賞していることは、本研究プロジェクトが注目されてきたことが伺える。研究チームのメンバーの受賞、論文発表が多くなされており、肝細胞作成技術の実用化による疾患やその発症メカニズム解明への貢献が期待される。
- ・本研究の進展には3チーム間の連携が大切であるが、共同研究に熱心に取り組んできたことが「(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」の詳細な記載から読み取れる。
- ・iHEP 細胞を生体に戻すと本来の肝細胞により近くなるようであるとの発表であったので、それでは、移植細胞（GFPなどで印をつけてあるようなので）を肝細胞から再分離してその発現プロファイルを調べることで、元の肝細胞にどれだけ似てきたのか評価できるのではないだろうか？ また、iHEP 細胞は胆管肝への bidirectional potency がある、さらに増殖能力があるという点も追求に値するかもしれない。

### 【結語】

ダイレクトリプログラミングの機構解明と、ヒト iHEP 作成の二つの大きな課題に取り組み、多くの困難を克服して目標を達成、論文投稿準備中である。以上より、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

高次エピゲノム機構の作動原理と医学的意義の解明

## 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

中尾 光善 （熊本大学発生医学研究所 教授）

研究開発分担者

谷 時雄 （熊本大学大学院先端科学研究部 教授）

## 事後評価結果

- ・クロマチン構造、核内ドメイン構造などの高次構造に焦点を当て、CTCF や non-coding RNA を解析することで、我が国の核内高次構造解析を先導した。また、エストロゲン非依存性乳がんの機構解析や HTLV の病態解析など、当初の予定を超える病態解析に発展させている。
- ・一方で、米国 4D Nucleome project など多数遂行されるようになった遺伝子を超えた核内相互作用解析と伍する段階には至っていないようにも見える。
- ・顕著な成果として、乳がんのエストロゲン非依存性増殖能獲得の機序に核内高次構造の変化、特に、Eleanor を発見したことは大きい。次のプロジェクトとして、その制御による治療へのアプローチも開始されている。また、成果も上がっており、インパクトが大きいと思われる。特に、具体的な疾患、乳がん、成人 T 細胞白血病についても、CTCF 依存的なインスレーターの攪乱に着目していることはオリジナリティが高い。これらは、診断法・治療法開発へ展開することが十分に期待できる。
- ・これらの成果の学術誌への発表も順調である。
- ・若手研究者の活躍もめざましく、活発なシンポジウム企画など国内外のコミュニティにも貢献した。
- ・中尾グループ（クロマチン解析グループ）と谷グループ（核内ドメイン解析）の研究の協調もよい。

### 【結語】

特定遺伝子・領域の核内高次構造解析に関しては順調な成果をあげ、乳がんの治療に重要な可能性がある lncRNA も同定した。以上より、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

エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服

## 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

萩原 正敏（京都大学大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

平家 俊男（京都大学大学院医学研究科 教授）

細谷 孝充（東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授）

## 事後評価結果

- ・スプライシング異常という、新しい領域でユニークな研究を展開、薬剤開発につながり得る成果もあがっている。一方で、Sfpq の機能解析や DYRK1A 活性化物質の作用機構などの基盤となるデータにやや弱い部分があるのではないかと危惧、もう少しエピゲノムの研究にシフトしてもよかったのでは、との意見もあった。
- ・スプライシングを制御する化合物として、主にヒストンリン酸化酵素 DYRK1A を制御する低分子化合物を複数同定することに成功し、合成展開も行った。一方、薬理活性がどの程度のレベルであり、標的に対してどの程度の選択性があるのか詳細に不明点が残っている。
- ・脳発生過程に特異な発現パターンを示す RNA 結合タンパク質として PSF/Sfpq に着目、その神経特異的ノックアウトマウスを作成し、ヘテロ欠損は自閉症のモデルとなる可能性を示した。
- ・自閉症患者の末梢血を用いて、診断マーカーの探索を行い、一定の候補を得た。臨床的な観察と基礎医学的及び化学的な展開が可能であることから、今後の発展が期待される。一方で、screening と validation が混ざっていること、対照群の設定、解析症例数など十分な注意が払われているのか、不明の点がある。また、血液検体がどの程度、脳の変化を反映しているのかについて、しっかりとした検証が必要である。
- ・自閉症患者の iPS 作成は一定の成果を上げたが、それを用いた有効低分子化合物の評価には至っていない。
- ・専門誌への発表についても十分であるという意見が多いが、CREST での研究内容に即した論文がやや少ないとの意見もあった。
- ・国内外の特許も申請しており、プロジェクト研究が発展していると判断できる。さらに、研究代表者が京都新聞大賞「文化学術賞」を受賞しており、本研究プロジェクトが注目されてきたことが伺える。
- ・原グループと細谷グループの連携は読めるが、平家グループとの連携は不明確であった。

### 【結語】

スプライシング異常というユニークな領域で、DYRK1A 活性化物質を同定したことは創薬にもつながる成果である。一方で、マーカー開発には詰め切れていない部分が残っているように見える。以上より、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

生活習慣病による進行性腎障害に関わるエピジェネティック異常の解明と診断・治療への応用

## 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

藤田 敏郎（東京大学先端科学技術研究センター 名誉教授）

研究開発分担者

下澤 達雄（東京大学医学部附属病院検査部 講師）

丸茂 丈史（東京大学先端科学技術研究センター 特任准教授）

柴田 茂（帝京大学医学部内科学講座 准教授）（平成 26 年 7 月～）

八木 慎太郎（東京大学大学院農学生命科学研究科 特任教授）（～平成 24 年 7 月）

広澤 端子（東京大学大学院農学生命科学研究科 助教）（平成 24 年 8 月～平成 26 年 3 月）

## 事後評価結果

- 腎臓病におけるエピゲノム異常の解明という重要な領域にアプローチし、当初の計画の 3 つの目標である①糖尿病性腎症における近位尿細管細胞での DNA メチル化異常を明らかにし、それを基にした尿中の細胞で腎症患者の診断を可能にすること、②高血圧発症に胎児期ストレスが生後の高血圧の原因の一つになることがエピゲノムに依存していることを示すこと、③高血圧性腎障害促進因子として miRNA29 がかわり、治療に用いられることを明らかとすること、をほぼ達成していることは高く評価できる。また、その過程で、糸球体細胞と尿細管細胞の分離方法を開発するなど技術的な努力を行った点も評価される。
- 一方、エピゲノム解析の確立に時間を要し、いずれのプロジェクト項目においても、因果関係の証明、特定の遺伝子で認められた変化が他のゲノム領域では認められないのか、特定の動物モデルの知見が他のモデルやヒトで当てはまるかの検証、診断応用を目指すものは多数例での解析や真の前向き研究の実施など、より掘り下げた解析を進めていただきたかった。近位尿細管の DNA メチル化異常の抑制による腎疾患の予防、尿沈渣中の DNA メチル化を用いた腎臓エピゲノム情報への診断への応用、高血圧性腎障害の新規治療法については今後の展開を期待する。
- 本研究費が貢献したと思われる論文は順調に刊行されているようにも見えるが、#23 以外、内容的に本 CREST の研究内容を直接反映したものはやや不十分と感じられる。
- 若手研究者の受賞が多く、腎臓エピゲノムというコンセプトに興味をもつ若手研究者を育成したことは高く評価される。また、研究開発代表者が岡本国際賞、ISH や AHA などの国際賞や、紫綬褒章、日本医師会医学賞を受賞するなど、長年の研究成果が評価されている点から、本研究プロジェクトが注目されてきたことが伺える。

### 【結語】

腎臓病におけるエピゲノム異常という重要な領域に多面的に切り込み、幾つもの重要なコンセプトにつながる成果を得た。成果が多様なだけに詳細が詰め切れていないものもあるという状況である。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。

## Ⅱ. 課題別評価結果

### 2. 平成24年度採択研究開発課題

## 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（評価時点）

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）

## 事後評価結果

- ・ DS-AMKL と TAM とが、DNA メチル化の違いにより分離出来ること、特に、エピゲノム因子の結合配列での DNA メチル化の違いが重要であることを見いだした意義は大きい。更に、テロメア領域での DNA メチル化の違いも見いだしている。見いだしたエピゲノム変化を今後は診断面で応用しようとしており、順調な成果が上がっている。
- ・ 伊藤グループの豊富な臨床検体、渡辺グループの高度の解析技術、平家グループの NOG マウスへの移植実験、中畑グループの iPS 作成技術がまさに融合しながら、清水グループは学術的にしっかりとしたデータを作りながら、明確な目標にアプローチした点も評価される。
- ・ 論文発表も積極的に行われており、高く評価できる。
- ・ 若手研究者のキャリアパスについてはもう少し詳細な記載が欲しかったところではあるが、学術専門誌への発表や講演、アウトリーチ活動など積極的に取り組み、概ね当初の目的を達成しつつあると判断する。

### 【結語】

明確な目標に対して、よく設計されたチームワークをもって、堅実かつ実質的にアプローチし、科学的にも臨床的にも意義のある成果を創出した。以上より、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。