

平成29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30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)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域は、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。

本研究開発領域では、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 関西電力病院 院長

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

- ・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

- ・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、研究開発分担者を置いている場合は、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
- ・インキュベータータイプに展開すべきものか

⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・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
- ・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を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする

Ⅱ. 課題別評価結果

平成24年度採択研究開発課題

研究開発課題別事後評価結果

1. 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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

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）

3. 事後評価結果

EB ウイルス感染が誘導するエピゲノムの変化、その変化を誘導する分子機構を解明し、順調に多くの成果をあげた。大腸癌・胃癌でのエピゲノム解析を行い、エピゲノム異常による分類やエピゲノム異常が発癌に果たす役割の解析についても成果を上げた。細胞株を用いた早期細胞老化におけるシグナル経路の変化を観察し、老化に拮抗する有望な候補遺伝子を得て、現在、解析が進行している。更に、当初の提案に加えて、PI ポリアミドを用いたエピゲノム改変にも取り組み、一定の成果を上げている。医療応用として、がんの早期診断のマーカーの候補を得たことも評価できる。

一方で、基礎的研究に関しては更にオリジナリティを明確にし、診断・治療へ向けた研究については具体的な展望を描くことが今後の課題であるとの意見も複数あった。

若手研究者育成のための配慮がなされており、実際に若手研究者の活躍がみられた。公開シンポジウム等のアウトリーチ活動や特許出願も十分評価できる。

以上より、当初の計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題別事後評価結果

1. 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礎研究

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

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周産期病態研究部 部長）

須山 幹太（九州大学生体防御医学研究所 教授）

3. 事後評価結果

IHEC 対応チームとして、高度の分離技術を用いて胎盤の細胞3種類（当初計画の2種類以外に絨毛外栄養膜細胞を追加）、子宮内膜腺上皮細胞（分泌期・増殖期）・間質細胞の標準エピゲノムを取得し、IHEC のデータとして公開まで進めた（実際の公開は IHEC のデータポータル更新のタイミングによる）。また、ヒト初期胚のゲノムワイドな DNA メチル化動態、微量の DNA を用いた 5hmC のマッピング技術の開発、次世代シーケンサーのメチローム解析における信頼性検証でも成果を上げ、ほぼ全ての研究項目で目的を十分に達成した。更に、医療応用に繋がる成果として、当初の研究計画を上回ってヒト胎盤幹 (TS) 細胞を確立したことは特筆に値する。子宮内膜症エピゲノムの解明も今後の疾患研究に向けた重要な材料となる。

一方で、乏精子症患者の精子に関わるメチローム解析の進展についてはやや不透明な部分がある。また、胎盤等は妊娠期間に幾つもの細胞系列が相互作用しながら形成していくことが知られており、今後はトランジションしていくプロセスの仕組みを理解することも重要と思われた。

研究体制として、材料の調製、患者の細胞、エピゲノムの分析、それと解析担当グループの連携は代表の佐々木博士を中心にしてよくオーガナイズされていた。人材育成面でも、エピゲノムのバイオインフォマティクス人材育成など、成果を上げている。一方、今後は得られた成果を一般向けのアウトリーチ活動として、社会にわかりやすく説明していくことを期待するとの意見もあった。

以上より、当初の計画に照らして大変優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題別事後評価結果

1. 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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

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総合研究センター 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）

3. 事後評価結果

GLP のヘテロ K0 マウス (Kleefstra 症候群 (KS) のモデル) での行動不全が、外来性 GLP による相補により、生後 3 ヶ月では回復せず、生後 3 週では多少の改善、胎仔での相補では完全に相補できることを示した。また、ヒト精神神経疾患および発達障害の患者の H3K9 のメチル化・脱メチル化に関わる遺伝子をコストを意識した方法により解析し、自閉症特異的のアミノ酸変異を多数同定した。欧米ではヒストン修飾やクロマチンリモデリングの異常が自閉症に深く関連するとされてきたが、日本人についてはほとんどデータがなかったため、その点を意識しての意欲的な解析であった。

一方で、行動不全は発生初期にしか回復させられないことを証明した後、次にどのようにエピゲノム治療に結びつけるのかという戦略提案には至っていない。また、対象とする神経細胞のヒストン修飾を明らかにすることが必要であるが、この点に関する進展は、今後の課題として残されている。

研究体制として、モデルマウスによる検証研究が、ヒト疾患の治療・病因解明の治療基盤に関わる基礎試験と十分に連携・並行しておらず、分担グループ間の共同研究による論文成果は 1 報のみであった。また、アウトリーチ活動についても、より一層前向きな取り組みが期待されるとの意見もあった。一方、チームに参加した若手研究者の各種受賞があり、特別研究員への採用も 2 名と、若手研究者の活躍が認められた。

以上より、当初の計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

研究開発課題別事後評価結果

1. 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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

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 教授）

3. 事後評価結果

質の高い基礎的知見の発見を基盤として生殖細胞におけるエピゲノム成立の分子メカニズムの解明に挑んだ。その結果、piRNA の産生機構を用いた DNA メチル化制御に成功、piRNA 依存的に DNA メチル化されるレトロトランスポゾンの性質を解明、MIWI2 と KDM1A、DNMT3a、DNMT3b、及び DNMT3L との結合を解明、受精卵での雄性クロマチン特異的な OGT の機能と作用様式を解明するなど、当初計画されていた 2 研究項目において、多くの成果を上げた。また、新規に追加した研究項目「インプリンティング破綻の分子メカニズム」に関しても、半数体 ES 細胞を用いた実験系の構築に成功した。

一方で、本研究の主題の一つであった「人為的 piRNA 産生システムを用いた DNA メチル化機構の解析と応用」については、予想に反した複雑な機構があり、十分な応用の成果に達していない。しかし、解明した知見は多く、潜在する新しいヒントを活かして新たな課題解決に取り組むことが期待される。さらに、Stella に関わる幾つかのタンパク質については構造を含めた機能解析がやや不十分であり、今後期待する。また、この成果をヒト診断・治療に活かす際、どこまで外挿・類推が可能か今後示されることを期待する、との意見があった。

研究体制として、仲野グループは piRNA、MIWI2 タンパク質に、また中村グループは Stella に焦点を当て、よく協力しながら成果を上げたことは評価される。また、仲野博士が高校生をはじめとして啓もう活動に熱心であることは特に高く評価できる。一方、若手のキャリアパス形成、領域外とのネットワーク形成については、今後、更に前向きな取り組みが期待されるとの意見があった。

以上より、当初の計画に照らして優れた成果が得られていると言える。