

平成30年度
革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ
「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31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

研究開発終了時に実施。

(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 理化学研究所生命機能科学研究センター 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 筑波大学生存ダイナミクス研究センター 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 理化学研究所環境資源科学研究センター グループディレクター

(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
- ・インキュベート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

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25年度採択研究開発課題

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：環境要因によるエピゲノム変化と疾患

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

石井 俊輔（理化学研究所眞貝細胞記憶研究室 研究員）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

- 研究開発代表者が長年に渡り研究対象としてきた ATF ファミリーを対象として、さまざまな環境がエピゲノムに及ぼす影響が緻密に解析されており、社会的なインパクトは大きい。
- 各研究項目に従い、マウスでの栄養ストレスの経世代的な影響の存在とその機構の解明、マウスでの感染ストレスによる自然免疫における記憶の存在と ATF7 の関与の証明、ショウジョウバエでの精神ストレスによるエピゲノム変化の次世代への伝播と ATF2 の関与の証明など、研究計画が十分に達成されている。更に、ロケット打ち上げ・無重力という環境ストレスがマウス生殖細胞に及ぼす影響についても解析がすすめられている。
- 多くの成果は、国際的に見てもトップレベルでわが国の誇るべき研究成果である。一部は既に論文として発表されており、投稿予定の論文と併せて、十分な学術的インパクトが上がっている。
- 今後の課題として、ショウジョウバエを用いた解析結果についてはマウス等でも検証する必要がある。最終的にはヒトにおいて、多様な環境要因がエピゲノム変化を誘導し、多くの疾患発症に影響することを示唆できるよう、異なった角度からの検証が望まれる。
- 総合的に勘案すべき事項として、ネットワーク形成の成果が見えにくいとの意見もあった。
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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 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

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

古関 明彦（理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー）

研究開発分担者

鈴木 穰（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）

3. 事後評価結果

- ポリコム群が標的とする発生関連遺伝子座において、ポリコム群がどのように発生シグナルによって制御されるか、ポリコム群と組織特異的エンハンサーがどのように相互作用するかに焦点を絞った結果として、ポリコム群に関わる基礎研究として詳細な研究成果があったと評価される。
- 論文発表も順調で、十分に目標が達成されている。また、研究開発代表者は、多くの国際誌で論評を依頼されており、エピゲノム分野において世界に認知されている事が伺える。
- 中間評価における指摘に対してよく対応し、ChIP-seq、4C 解析などゲノム全体での CGI とエンハンサーの相互作用を解析し、強固な結果となった。
- 4名の関連研究者が昇進するなど、キャリアパスの構築に努力されたことが伺える。
- アウトリーチ活動など、一般の方との接点を持つことで本研究の重要性の理解がより広がるのではと感じられた。

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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：世代継承を担うエピゲノム制御の解明

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

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（東京農業大学生命科学部 教授）

3. 事後評価結果

- 研究開発代表者が長年にわたり研究対象としてきた生殖細胞のエピゲノム研究を深化させ、HDAC3が生殖細胞系列への分化に鍵分子として寄与していること、ヒストンH3K9メチル化酵素であるSETDB1もまた生殖細胞への分化に寄与していること、生殖細胞の分化にはTCAサイクル・酸化的リン酸化と解糖系のバランスが重要であることなどを解明した。技術開発としても、少数細胞解析や単一細胞トランスクリプトーム解析技術を使い、卵子エピゲノムの種間比較に成功し、発表した。
- 以上の基礎・基盤的な成果は始原生殖細胞の理解につながるものである。多くはインパクトの高い雑誌に発表あるいは投稿中であり、高く評価できる。
- 可能性の段階ではあるが、加齢精子で低メチル化領域近傍に神経発達障害にかかわる遺伝子が存在することを見出している。社会的にインパクトのあるテーマであり、さらなる発展が期待される。今後のゲノムコホート研究との連携等による展開に期待したい。
- エピゲノムデータ解析で、海外との積極的な連携が伺える。

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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 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

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

山内 敏正（東京大学医学部附属病院 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）

3. 事後評価結果

- 褐色脂肪細胞のエピゲノム解析に取り組み、鍵分子である転写因子 NFIA を同定、最終的にその機能発現の分子機構を大方解明し、非常にインパクトの高い雑誌に公表したことは、高く評価できる。今後、NFIA によるヒト褐色脂肪遺伝子の制御メカニズムが解明されれば、ヒトの肥満症や2型糖尿病の治療法の開発に繋がると期待される。
 - プロモーターとエンハンサーの相互作用を網羅的に解析する手法については、当初の遅れを克服し、質の高いデータを得る段階まで来た。
 - 一方、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という課題に即して、脂肪細胞以外の糖尿病の発症に重要な他の細胞（膵島等）のエピゲノム解析も進めてほしかった。
 - 若手研究者の活躍が頼もしく、十分な活躍の場を提供した。
 - さまざまなエピゲノム解析手法を駆使して、情報学との連携がとれた優れた解析がなされていた。
- 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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 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

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

吉村 昭彦（慶應義塾大学医学部 教授）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

- T細胞のエピジェネティック改変による免疫疾患制御という大きな目標の下、分化させた培養内皮細胞による虚血モデルの治療応用、NR4a阻害および新規幹細胞様メモリーT細胞（iTscm）誘導法の確立による抗腫瘍免疫療法への貢献、iTregの安定化による免疫疾患治療への展開等、各研究項目について多くの成果を挙げ、複数のインパクトのある雑誌に発表した。医療応用を目指した成果が幾つも含まれることも高く評価される。
- 多数の若手研究者が研究に参画し、その後の活躍も顕著である。
- CRISPR/dCas-9を用いた標的遺伝子の脱メチル化による活性化は、異なる組織・細胞では *vivo* で成功している報告もある。Primary T細胞への遺伝子導入はもともと難しいことではあるが、今後この部分の克服を期待したい。

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。