

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出
(英語) Development of new technologies for international standardization of epigenome analysis
- 研究開発担当者 (日本語) 分子細胞生物学研究所・教授 白髭克彦
所属 役職 氏名 : (英語) Katsuhiko Shirahige, Professor, Institute of Molecular and Cellular Biosciences
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 新規エピゲノム解析技術の確立とその応用
開発課題名 : (英語) Establishment of new epigenome analysis technique and its application
- 研究開発分担者 (日本語) 分子細胞生物学研究所・教授 白髭克彦
所属 役職 氏名 : (英語) Katsuhiko Shirahige, Professor, Institute of Molecular and Cellular Biosciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

本研究では新規エピゲノム解析技術の開発を通し国際標準解析技術の提案を行うとともに、ヒト血管内皮細胞を対象としたエピゲノム解析を大規模に展開し、データ、技術両面で国際ヒトエピゲノムコンソーシウム(IHEC)に貢献することを目的とし、1) 新規エピゲノムマーカーの探索、2) オリゴクローナル抗体によるヒストン修飾解析標準化技術の確立、3) 微量組織を用いたエピゲノム解析技法の確立、4) ヒト血管内皮細胞を対象とした大規模データ生成・解析を行った。

木村教授(東工大・生命理工学部)らは IHEC が対象とする 6 種類のヒストン修飾のうち 5 種類(H3K4me3, H3K27ac, H3K27me3, H3K36me3, H3K9me3) について高い特異性を持つエピゲノム解析用モノクローナル抗体をスクリーニングにより取得した。これら全ての抗体について、白髭教授(東大・分生研)らとの共同研究により、培養細胞系において IVT 法を用いた微量 DNA (1 万細胞~) からのエピゲノム解析系の構築に成功した。この技術基盤を元に和田教授(東大・アイソトープ総合センター)らはヒト血管内皮細胞について系統的にヒストン修飾、遺伝子発現量、DNA メチル化を含めたエピゲノムデータを網羅的に取得した(現段階で計 11 細胞種 49 検体 337 サンプル、データサイズ約 2.6 テラバイト)。これらのサンプルは IHEC 基準に加えて本グループ独自の基準を更に設けた厳しい品質評価を行っている(バクテリア汚染チェック、GC 含量の偏り、同一抗体を用いたサンプル間での類似度チェック(ピーク単位・100kbp ウィンドウ単位それぞれでの相関係数)など)。以上のエピゲノムデータは光山研究チーム長(産総研)らが開発を進めてきた Web プラットフォームにより各種アノテーションデータと共にデータ公開にしている。

これらのサンプルについて、白髭らが供する独自の解析パイプラインを用いた大規模血管内皮エピゲノム比較を行った。血管内皮のように生体細胞から得られたサンプルは培養細胞に比べてサンプル取得条件に依存するサンプルの品質のばらつきが顕著であり、結果として低クオリティと評価されるサンプルの割合が高くなるが、全ヒストン修飾が揃わなければ解析に用いることができないエピゲノム解析では、従来の品質評価で低品質とされたサンプルを全て除去すると統計的解析に十分な数のサンプルセットが揃いにくくなるという問題がある。この問題を解決するため、同一細胞種のサンプル間で共通するピーク領域に解析対象を限定し、サンプルごとのピーク強度の差を考慮したデータ正規化を行うなど、低品質サンプルをも含めたうえで信頼度の高い生物学的知見を得るための頑健な ChIP-seq 比較手法を新たに開発した。これにより、1) 多数の血管内皮特異的なエンハンサー領域があること(11,563 サイト)、2) プロモーター領域は内皮間で大きな違いがないが、エンハンサー領域は細胞間で顕著な違いがあり、細胞種の分類に有効であること、3) 複数のエンハンサーによって単一遺伝子の発現が協調的に制御されること、などの知見を得た。これらの結果は、くも膜下出血などの疾病が起きるメカニズムの解明や、血管バイパス手術の成功率など臨床分野への貢献、iPS 細胞の細胞分化マーカーの同定などに寄与するものである。また、厳しい品質管理パイプラインと、低品質サンプルのレスキューのための手法検討の両面でもエピゲノム解析分野に貢献している。

英文

This project aims the standardization of epigenome analysis in the aspect of both a sample preparation of ChIP-seq data and a computational technology, by 1) searching novel epigenome markers, 2) developing oligoclonal antibodies for epigenome analyses, 3) establishing analysis method for low amount inputs, and 4) implementing large-scale epigenome analysis of human vascular endothelial cells as a part of the international human epigenome consortium (IHEC) project.

Prof. Kimura (Titech) et al. have achieved monoclonal and/or oligoclonal antibodies with the highest-specificity for five histone modifications (H3K4me3, H3K27ac, H3K27me3, H3K36me3, H3K9me3). For all these antibodies, Prof. Shirahige (Tokyo univ.) et al. have developed the efficient sample preparation method for low-input ChIP-seq analysis (10,000~ cells) based on IVT amplification. Based on this platform, Prof. Wada (Tokyo univ.) et al. acquired comprehensive epigenome dataset for human vascular endothelial cells (so far 11 cell types, 49 donors and 337 samples, 2.6 TBytes in total). We adopt thorough quality assessment with various metrics in addition to IHEC standards (e.g., bacterial contamination, GC bias and correlation coefficient among samples with same antibodies), and have released on the web platform developed by Dr. Mitsuyama (AIST) et al.

By integrating these histone modification data and other assays such as gene expression, DNA methylation and chromatin looping data, we implemented large-scale comparative epigenome analyses of human vascular endothelial cells. To overcome variations among individuals and condition of sample acquisition, we developed a new computational method that normalizes read profile based on signal-to-noise ratio of each sample with limiting the regions investigated to consistent active regulated regions among same cell types. As a result, we could find that 1) there are 11,563 vascular cell-specific enhancers, among which 30% were distally located, 2) enhancer sites are effective to classify samples into each vascular cell type compared with promoter sites, and 3) cell-type specific genes which are regulated by multiple enhancer sites. These finding facilitates to the elucidation of the mechanism of diseases such as subarachnoid hemorrhage, contribution to clinical fields such as the success rate of blood vessel bypass surgery and the identification of cell differentiation markers of iPS cells.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 5 件）

1. Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior. Fujita Y, Masuda K, Bando M, Nakato R, Katou Y, Tanaka T, Nakayama M, Takao K, Miyakawa T, Tanaka T, Ago Y, Hashimoto H, Shirahige K, Yamashita T. **J Exp Med.** 2017 May 1;214(5):1431-1452. doi: 10.1084/jem.20161517. Epub 2017 Apr 13.
2. Identification of a variant-specific phosphorylation of TH2A during spermiogenesis. Hada M, Masuda K, Yamaguchi K, Shirahige K, Okada Y. **Sci Rep.** 2017 Apr 7;7:46228. doi: 10.1038/srep46228.

3. Exome sequencing-based identification of mutations in non-syndromic genes among individuals with apparently syndromic features. Nishi E, Masuda K, Arakawa M, Kawame H, Kosho T, Kitahara M, Kubota N, Hidaka E, Katoh Y, Shirahige K, Izumi K. **Am J Med Genet A**. 2016 Nov;170(11):2889-2894. doi: 10.1002/ajmg.a.37826. Epub 2016 Aug 26.
4. The International Human Epigenome Consortium: A Blueprint for Scientific Collaboration and Discovery. Stunnenberg HG; International Human Epigenome Consortium., Hirst M. **Cell**. 2016 Nov 17;167(5):1145-1149. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.007.
5. Recent advances in ChIP-seq analysis: from quality management to whole-genome annotation., Nakato R, Shirahige K, **Brief Bioinform**. 2016 Mar 15. pii: bbw023.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

① 招待講演 (国内会議 2件、国際会議 0件)

1. 白髭克彦, 希少疾患と癌、その共通の分子病態から学ぶ転写伸長因子コヒーシンの役割, 愛知県がんセンター, 2016/6/10
2. 白髭克彦, Transcriptional regulation by cohesin and its loader, 第9回 NAGOYA グローバルリトリート, 2017/2/10

② 口頭発表 (国内会議 1件、国際会議 0件)

1. 白髭克彦, コヒーシンローダーNIPBLによる転写制御, 第33回染色体ワークショップ 第14回核ダイナミクス研究会, 2016/1/13

③ ポスター発表 (国内会議 0件、国際会議 1件)

1. Nakato R., Wada Y., Katou Y., Nakaki R., Tsutsumi S., Mituyama T., Kimura H., Aburatani H., and Shirahige K., Integrative epigenome profiling reveals tissue-specific gene regulations of human vascular endothelial cells, Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) 2016 meetings "Systems Biology", NY, USA, Mar., 2016.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 岡山朝日高校 高校生向けの研究室訪問, 白髭克彦, 2016/7/12, 国内

(4) 特許出願

特になし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出
(英語) Development of new technologies for international standardization of epigenome analysis

研究開発担当者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ヒト内皮細胞の調製およびエピゲノム解析
開発課題名： (英語) Preparation and epigenetic analyses of primary cultivated human endothelial cells

研究開発分担者 (日本語) 先端科学技術研究センター 教授 和田洋一郎
所属 役職 氏名： (英語) Youichirou Wada, Professor, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 東京大学 分子生物学研究所 白髭克彦
総括研究報告を参照。

1. 標準エピゲノム解析:

本研究初年度に最適化した生理的な増殖因子濃度とした細胞培養液を用い、前年度の累計内皮細胞数は 11 種類、41 内皮細胞であったが、今年度末時点で 16 種 72 内皮細胞のエピゲノム情報の蓄積に至った。内訳は、HAoEC (Aorta, 大動脈内皮細胞) 8 件、HPAEC (Pulmonary artery, 肺動脈内皮細胞) 6 件、HCoAEC (Coronary artery, 冠動脈内皮細胞) 13 件、HBCAEC (Brachiocephalic artery, 腕頭動脈内皮細胞) を 2 件、HScAEC (Subclavian artery, 鎖骨下動脈) 1 件、HUVEC (Umbilical vein, 臍帯静脈内皮細胞) を 4 件、HUAEC (Umbilical artery, 臍帯動脈内皮細胞) 4 件、HMVEC-C (microvasculature EC-Cardiac, 心臓微小循環内皮細胞) 3 件、HENDC (Endocardial cells, 心内膜) を 6 件、HCCaEC (Common carotid artery, 総頸動脈) が 10 件、HGSVEC (Great Saphenous vein, 大伏在静脈) 5 件、HSVEC (superior vena cava Endothelial cells, 上大静脈) 1 件、HPVEC (Pulmonary Vein, 肺静脈) 1 件、HRAEC (Renal artery Endothelial cells, 腎動脈) 8 件である。このうち、同一ドナー由来で複数血管が取得できた個体が 8 例あった。

得られた各種エピゲノムデータを用いて、エンハンソーム解析を行ったところ、組織特異性を反映していることが明らかになり、同定された内皮細胞特異的な転写制御領域についてモチーフ解析等を行い、その成果を投稿中である。

取得されたエピゲノム情報のうち、6 種類、26 内皮細胞のデータセットを先行して DRA/DBJ に登録・公開を完了したが、引きつづき IHEC が定める質的基準に照らしてデータベース公開に耐える良質なデータが取得されているため、データベース機関との交渉を通じて登録作業を進めている。

2. 病態エピゲノム解析:

標準エピゲノム情報の取得と平行して、臨床機関において得られる疾患内皮細胞のエピゲノム情報を解析することによって、慢性的な刺激が蓄積されて疾患発症にいたるメカニズムを解明することが期待される。そこで、血管チームでは病態エピゲノム解析を実施するため、国内協力医療機関における病理検体から、初代培養技術を用いてエピゲノム解析に使用可能な内皮細胞を調製した。その結果、脳外科、心血管外科の専門診療機関において術中検体を用いたエピゲノム解析結果が得られた。今後症例数を増やすことによって、標準エピゲノムとの相異点を明らかにし、疾患発症におけるエピゲノム情報の変化を追跡する研究の基盤が形成された。

3. 新規エピゲノム解析手法の開発:

エピゲノム情報から得られる、エンハンソーム情報は、クロマチン相互作用解析によって得られる情報とともに解析することにより、クロマチン構造を解明する手がかりとなる。従来取得されている内皮細胞の網羅的クロマチン相互作用解析結果と、先端研で実施した DNA メチル化領域の解析と併せて解析することによって、topologically associated domain との関係が明らかになり、現在論文化を進めている。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation. **Kanki Y**, Nakaki R, Shimamura T, Matsunaga T, Yamamizu K, Katayama S, Suehiro JI, Osawa T, Aburatani H, Kodama T, Wada Y, Yamashita JK, Minami T. *Nucleic Acids Res.* 2017 Mar 17. doi: 10.1093/nar/gkx159. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Dynamic chromatin movement in stimulated endothelial cells suggested by interactome analysis, 口演、和田洋一郎、3D nucleome workshop (武漢)、2016年9月25日、国外

2. Dynamics of chromatin structure in stimulated vascular endothelial cells、口演、和田洋一郎、第 54 回日本生物物理学会年会、2016 年 11 月 25 日、国外
3. Active enhancer elements in a variety of human vascular endothelial cells, ポスター、Ryuichiro Nakato, Youichiro Wada, Ryo Nakaki, Genta Nagae, Yuki Katou, Shuichi Tsutsumi, Takahide Kohro, Mika Kobayashi, Akashi Izumi-Taguchi, Hiromi Wada, Yasuharu Kanki, Naoki Osato, Kenji Tatsuno, Asuka Kamio, Yoko Hayashi-Takanaka, Guoliang Li, Xiaoan Ruan, Yijun Ruan, Shinzo Ohta, Masanori Aikawa, Rebecca C. McGee, Kyle W. Heppner, Tatsuo Kawakatsu, Michiru Genno, Hiroshi Yanase, Yutaka Saito, Toutai Mitsuyama, Hiroyuki Aburatani, Hiroshi Kimura, and Katsuhiko Shirahige、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム領域会議、2 月 4 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出
(英語) Development of new technologies for international standardization of epigenome analysis

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ヒト内皮細胞の調製およびエピゲノム解析

開発課題名： (英語) Preparation and epigenetic analyses of primary cultivated human endothelial cells

研究開発分担者 (日本語) アイソトープ総合センター 教授 和田洋一郎

所属 役職 氏名： (英語) Youichirou Wada, Professor, Isotope Science Center, The University of Tokyo

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 東京大学・分子細胞生物学研究所・白髭克彦
総括研究報告を参照。

1. 標準エピゲノム解析:

本研究初年度に最適化した生理的な増殖因子濃度とした細胞培養液を用い、前年度の累計内皮細胞数は11種類、41内皮細胞であったが、今年度末時点で16種72内皮細胞のエピゲノム情報の蓄積に至った。内訳は、HAoEC (Aorta, 大動脈内皮細胞) 8件、HPAEC (Pulmonary artery, 肺動脈内皮細胞) 6件、HCoAEC (Coronary artery, 冠動脈内皮細胞) 13件、HBCAEC (Brachiocephalic artery, 腕頭動脈内皮細胞) を2件、HScAEC (Subclavian artery, 鎖骨下動脈) 1件、HUVEC (Umbilical vein, 臍帯静脈内皮細胞) を4件、HUAEC (Umbilical artery, 臍帯動脈内皮細胞) 4件、HMVEC-C (microvasculature EC-Cardiac, 心臓微小循環内皮細胞) 3件、HENDC (Endocardial cells, 心内膜) を6件、HCCaEC (Common carotid artery, 総頸動脈) が10件、HGSVEC (Great Saphenous vein, 大伏在静脈) 5件、HSVEC (superior vena cava Endothelial cells, 上大静脈) 1件、HPVEC (Pulmonary Vein, 肺静脈) 1件、HRAEC (Renal artery Endothelial cells, 腎動脈) 8件である。このうち、同一ドナー由来で複数血管が取得できた個体が8例あった。

得られた各種エピゲノムデータを用いて、エンハンソーム解析を行ったところ、組織特異性を反映していることが明らかになり、同定された内皮細胞特異的な転写制御領域についてモチーフ解析等を行い、その成果を投稿中である。

取得されたエピゲノム情報のうち、6種類、26内皮細胞のデータセットを先行してDRA/DBJに登録・公開を完了したが、引き続きIHECが定める質的基準に照らしてデータベース公開に耐えうる良質なデータが取得されているため、データベース機関との交渉を通じて登録作業を進めている。

2. 病態エピゲノム解析:

標準エピゲノム情報の取得と平行して、臨床機関において得られる疾患内皮細胞のエピゲノム情報を解析することによって、慢性的な刺激が蓄積されて疾患発症にいたるメカニズムを解明することが期待される。そこで、血管チームでは病態エピゲノム解析を実施するため、国内協力医療機関における病理検体から、初代培養技術を用いてエピゲノム解析に使用可能な内皮細胞を調製した。その結果、脳外科、心血管外科の専門診療機関において術中検体を用いたエピゲノム解析結果が得られた。今後症例数を増やすことによって、標準エピゲノムとの相異点を明らかにし、疾患発症におけるエピゲノム情報の変化を追跡する研究の基盤が形成された。

3. 新規エピゲノム解析手法の開発:

エピゲノム情報から得られる、エンハンソーム情報は、クロマチン相互作用解析によって得られる情報とともに解析することにより、クロマチン構造を解明する手がかりとなる。従来取得されている内皮細胞の網羅的クロマチン相互作用解析結果と、先端研で実施したDNAメチル化領域の解析と併せて解析することによって、topologically associated domain との関係が明らかになり、現在論文化を進めている。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌1件）

1. Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation. **Kanki Y**, Nakaki R, Shimamura T, Matsunaga T, Yamamizu K, Katayama S, Suehiro JI, Osawa T, Aburatani H, Kodama T, Wada Y, Yamashita JK, Minami T. Nucleic Acids Res. 2017 Mar 17. doi: 10.1093/nar/gkx159. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Dynamic chromatin movement in stimulated endothelial cells suggested by interactome analysis, 口演、和田洋一郎、3D nucleome workshop（武漢）、2016年9月25日、国外
2. Dynamics of chromatin structure in stimulated vascular endothelial cells、口演、和田洋一郎、第54回日本生物物理学会年会、2016年11月25日、国外
3. Active enhancer elements in a variety of human vascular endothelial cells, ポスター、Ryuichiro Nakato, Youichiro Wada, Ryo Nakaki, Genta Nagae, Yuki Katou, Shuichi Tsutsumi, Takahide Kohro, Mika Kobayashi, Akashi Izumi-Taguchi, Hiromi Wada, Yasuharu Kanki, Naoki Osato, Kenji Tatsuno, Asuka Kamio, Yoko Hayashi-Takanaka, Guoliang Li, Xiaolan Ruan, Yijun Ruan, Shinzo Ohta, Masanori Aikawa, Rebecca C. McGee, Kyle W. Heppner, Tatsuo Kawakatsu, Michiru Genno, Hiroshi Yanase, Yutaka Saito, Toutai Mitsuyama, Hiroyuki Aburatani, Hiroshi Kimura, and Katsuhiko Shirahige、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム領域会議、2月4日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み 特になし

(4) 特許出願 特になし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出
(英語) Development of new technologies for international standardization of epigenome analysis

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所・教授 白髭克彦
所属 役職 氏名： (英語) Katsuhiko Shirahige, Professor, Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) エピゲノム標準化情報基盤の構築
開発課題名： (英語) Development of Information Infrastructure for Standard Epigenome Data Analyses

研究開発分担者 (日本語) 人工知能研究センター 研究チーム長 光山統泰
所属 役職 氏名： (英語) Toutai Mitsuyama, Team Leader,
Artificial Intelligence Research Center,
National Institutes of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：東京大学・分子細胞生物学研究所・白井 h げ克彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Saito Y, Sugimoto C, Mitsuyama T, Wakao H. Epigenetic Silencing of V(D)J Recombination is a Major Determinant for Selective Differentiation of Mucosal-Associated Invariant T Cells from Induced Pluripotent Stem Cells, PLoS ONE. 2017, 12(3):e0174699.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. iPS 細胞からの自然免疫型 T 細胞分化誘導の分子機序の統合的解析, ポスター, 若尾宏, 杉本智恵, 光山統泰, 斉藤裕, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/01, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 国際ヒトエピゲノムコンソーシアムのデータ公開とエピゲノム情報解析の標準化動向, 光山統泰, 羊土社 実験医学 (増刊号), 34 巻 10 号 38~42 頁, 2016. 国内,

(4) 特許出願

特になし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出
(英語) Development of new technologies for international standardization of epigenome analysis

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所 白鬚先生の報告書の記載内容に修正。
教授 白鬚 克彦

所属 役職 氏名： (英語) Katsuhiko Shirahige, Professor, Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) オリゴクローナル抗体の開発
開発課題名： (英語) Oligo clonal antibodies ChIP-seq from small number of cells

研究開発分担者 (日本語) 科学技術創成研究院 教授 木村宏
所属 役職 氏名： (英語) Institute of Innovative Research
Professor Hiroshi Kimura

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 東京大学 エピゲノム疾患研究センター 教授 白髭 克彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 2 件）

1. Kaimori JY, Maehara K, Hayashi-Takanaka Y, Harada A, Fukuda M, Yamamoto S, Ichimaru N, Umehara T, Yokoyama S, Matsuda R, Ikura T, Nagao K, Obuse C, Nozaki N, Takahara S, Takao T, Ohkawa Y, Kimura H, Isaka Y. Histone H4 lysine 20 acetylation is associated with gene repression in human cells. *Sci Rep*. 2016, 6:24318.
2. Muramatsu D, Kimura H, Kotoshiba K, Tachibana M, Shinkai Y. Pericentric H3K9me3 Formation by HP1 Interaction-defective Histone Methyltransferase Suv39h1. *Cell Struct Funct*. 2016, 41(2):145-152.
3. 木村 宏、エピゲノム解析手法の標準化：ヒストン修飾解析、実験医学増刊『エピゲノム研究：修飾の全体像の理解から先制・個別化医療へ』（金井弥栄 編集）2016, 34, 32-37.
4. 田代 聡、木村 宏、Nucleome 研究の世界動向、実験医学 2017, 35, 78-82.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 転写とクロマチン修飾と生細胞ダイナミクス（招待講演）、木村 宏、ATR-X シンポジウム（クロマチンリモデリング因子 ATRX タンパクの異常により発症するX連鎖 α セラセミア/精神遅滞症候群のアミノレブリン酸による治療法の開発研究班主催）、京都、2016/4/2、国内
2. Tracking post-translational modifications in living cells、Hiroshi Kimura、UK-Japan Symposium “From single molecules to cells and tissues”（JSPS-London, Leicester University 主催）Leicester, UK、2016/7/4-5、国外
3. Histone modification dynamics in living cell、Hiroshi Kimura、Colorado Chromatin Meeting 2016（Institute for Genome Architecture and Function 主催）、Fort Collins, Colorado, USA、2016/8/8、国外
4. 転写活性化におけるヒストン修飾の役割、木村 宏、遺伝研研究会『クロマチン・細胞核の動的構造変換とエピジェネティクス制御（オーガナイザー 中山潤一、前島一博）、三島、2016/10/27-28、国内
5. Live cell imaging of histone and RNA polymerase II modifications、Hiroshi Kimura、第39回 日本分子生物学会年会シンポジウム『ヌクレオーム研究の幕開け』、横浜、2016/11/30-12/2、国内

6. クロマチン修飾動態解析によるクレオーム研究、木村 宏、よこはま MNR 研究会主催 第 56 回ワークショップ、横浜、2017/3/3、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 東京工業大学すずかけ祭 研究室一般公開、木村 宏、蛍光顕微鏡で見る遺伝子と細胞核の働き、2016/5/14-15、国内
2. 東京工業大学生命理工学院 高校生のための夏休み特別講習会、木村 宏、生きた細胞のなかの DNA の働き、2016/7/28-29、国内

(4) 特許出願

公開希望なし