

## さががけ「エピジェネティクスの制御と生命機能」 研究領域事後評価報告書

### 総合所見

2006年の京都大学の山中伸弥教授による細胞の初期化技術の発見を受けて設定された戦略目標「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」のもとに、2008年にさががけ研究領域『iPS細胞と生命機能』が設定され、2009年に本研究領域が、2011年にCREST研究領域『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』が設定された。本研究領域はモデル生物系でのエピジェネティクス制御の分子機構を解明することで多面的な知見を得て、他の2研究領域とのシナジー効果が得られる研究領域として期待された。

研究課題の選考は、研究総括のねらいとして掲げられた「生体情報発現の制御機構」「疾患解析」「技術・方法開発」の3本柱をもとに、多様な生命現象と様々な生物種を対象として、応用研究を視野に入れつつも基礎的な科学の発展を重視した。領域アドバイザーは、多様な生命現象等に対応できるようにわが国のエピジェネティクス研究をリードする研究者によって構成されており、総合的にバランスの取れた人選であった。領域会議での進捗報告においては、研究者同士あるいは領域アドバイザーからの助言・指導が行われ、研究の管理・運営は適切に行われた。また、研究者同士や領域アドバイザーと研究者の交流が促進され、共同研究が生まれた源泉になっていることが伺える。

研究総括の研究のねらいである上記の3本柱から既定概念を超えた研究や新規の発見、あるいは臨床研究や製品化に至った研究など、独創的かつ先駆的な研究が実施された。特に「生体情報発現の制御機構」および「技術・方法開発」では、採択された研究者の持つ基盤技術が十分に発揮され、大きく研究が進展した例も多くみられた。こうした研究成果は基礎研究であり、それらをどのように展開させて医学などの応用分野につなげるかは今後のエピジェネティクス研究における「疾患解析」の研究の推進に掛かっているといえる。

本研究領域の特徴は、優れた研究成果が数多く発表されたことに加え、論文発表に至っていない研究課題の中に、新しい概念を提唱するものや、新しい可視化技術の開発など、今後大きな発展が期待される研究成果が複数認められることである。このような研究成果を論文として顕在化させることは個々の研究者の努力に依存することになるが、この潜在的な部分を、どのようにフォローアップしていくかが、今後の課題である。モデル生物（植物、動物、微生物）を用いた研究を引き続き展開して、研究の裾野を広げ、エピジェネティクスの概念が深く関連すると思われる幅広い基礎疾患研究の展開にも本研究領域の研究成果と人材が大きく貢献することを期待する。

上述の戦略目標のもとに推進された本研究領域は、まさに時宜を得た設定であり、研究総括のマネジメントも良好に行われ、世界的な研究成果が得られたと評価できる。

以上を総括し、本研究領域は総合的に優れていると評価できる。

## 1. 研究領域としての成果について

### (1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

#### ① 研究課題の選考方針

研究課題の選考では、①動植物の様々なモデル系からエピジェネティクス制御の基礎的メカニズムの研究、②個体レベルの機能、ヒト疾患、疾患モデル系とエピジェネティクス制御の関連性を探求する研究、③エピジェネティクス制御解析に資する技術開発、創薬の視点でのアプローチに分けて、バイオロジー、バイオテクノロジーに精通した研究者が選ばれており、総合的にバランスの良い選択で、選考方針は適切であったといえる。応募者総数 480 件の中から採択された 40 名の研究者は、男性 33 名、女性 7 名で構成され、所属は全国の大学や研究所に渡っていた。

#### ② 領域アドバイザーの構成

領域アドバイザーは、多様な生命現象等に対応できるように、わが国のエピジェネティクス研究をリードする研究者によって構成されている。すなわち、研究課題で扱う生物種の研究に精通した研究者、ヒト疾患の視点からは医学研究に従事している研究者、また、創薬の視点では企業からの領域アドバイザーなどが参画し、産学連携に基づく科学技術イノベーション創出につながる意図も勘案されており、総合的にバランスの取れた人選であったといえる。

#### ③ 研究領域のマネジメント

各研究者からの半期毎の進捗状況の提出や、領域会議での進捗報告において、研究者同士あるいは領域アドバイザーからの助言・指導が行われ、その結果、研究の管理・運営が適切に行われた。また、研究総括は個々の研究者の研究進捗状況、研究環境等を極めて適切に把握した上で、的確な指導を行っている。このような取り組みから、研究者同士や領域アドバイザーと研究者の交流が促進され、共同研究が生まれる土壌が培われたことが伺える。

#### ④ 特筆すべき事項

研究成果として論文発表、招待講演、受賞、特許出願も多数に上ることや、教授への昇任も 12 名に及んだことなどは、研究者の選考方針ならびに研究総括のマネジメントの適切さを反映している。また、研究期間中のライフイベントも十分勘案されており、女性の研究者も十分に活躍できたことは評価できる。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは特に優れていたと評価できる。

### (2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

研究総括が研究のねらいとして設定している「生体情報発現の制御機構」「疾患解析」「技

術・方法開発」の3本柱から、既定概念を超えた研究や新規の発見、あるいは臨床研究や製品化に至った研究など、独創的かつ先駆的な研究が実施された。

具体的には、論文総数 235 編が発表されており、インパクトファクター10以上の雑誌に32編が発表されている。また、特許出願14件、国内学会発表361件(内招待講演197件)、国際会議での講演166件(内招待講演92件)に達していることは高く評価される。

特筆される研究成果としては、「生体情報発現の制御機構」では、エピジェネティクスによる長期記憶形成(平野、Science誌)、腸内細菌が産生する酪酸によるエピゲノム変化と制御性T細胞分化誘導機構(長谷、Nature誌)、エピジェネティクスによるセントロメア形成などが挙げられる。「疾患解析」では、がんとエピジェネティクスを繋ぐシグナル伝達の解明、がん細胞のエピゲノムにおけるポリコーム複合体やncRNAの関与の発見、統合失調症患者の神経細胞におけるレトロトランスポゾンLINE-1の過挿入の発見(岩本、Neuron誌)、アルツハイマー病患者における特定遺伝子群のエピゲノム異常の発見(岩田、Human Molecular Genetics誌)などである。「技術・方法開発」では、ES/iPS細胞から始原生殖細胞を経て卵子を作成する技術の開発(林、Science誌)、エピジェネティクス制御因子をターゲットとした化合物の創出およびエピジェネティクス制御化合物の特許出願とその製品化(鈴木)、多能造血前駆細胞を*in vitro*で増幅させる新規培養法の開発(伊川、Stem Cell Report誌)など、重要な成果が得られた。このうち、腸内細菌とT細胞分化、統合失調症とLINE-1、ES/iPS細胞からの卵子の作製については、将来の臨床応用につながる科学技術イノベーション創出としてあるいは社会的インパクトが極めて高いものとして評価できる。

上記のような優れた研究成果が数多くの発表の他、論文発表に至っていない研究課題の中に、新しい概念を提唱するものや、新しい可視化技術の開発など、今後大きな発展が期待される研究成果が複数認められる。このような研究成果を論文として顕在化させることは個々の研究者の努力に依存することになるが、この潜在的な部分を、どのようにフォローアップしていくかが、研究領域の今後の課題である。

将来的には、モデル生物を用いた個体レベルあるいは特定の組織における環境変化によるエピジェネティクスからの遺伝子発現制御機構の解明は、ヒトへの展開が期待でき、ヒト疾患治療法へのポストゲノムアプローチとしての寄与が大きいと考えられる。

以上により、本研究領域としての戦略目標の達成状況は高い水準にあると評価できる。

## 2. 研究領域の活動・成果を踏まえた今後の展開等についての提言

### (1) 本研究領域の活動や成果を、科学技術の進歩へと展開させるための方策

本研究領域からは、エピゲノム情報の記憶に関する研究が進展し、どのようにして環境要因の情報がゲノム上に記憶されるのかが明らかされ、記憶のメカニズムの多様な生物種への応用性も広がり、ヒトでは生活習慣病を中心とした慢性疾患の予防医学や先制医療につながる可能性が期待される。

例えば、環境因子がどのようにして遺伝情報の制御に関与するのかを理解するためには

エピジェネティクスの概念が不可欠であるが、変化を受ける遺伝情報（遺伝子）側だけでなく、細胞外環境がどのようにして細胞内エピゲノム変化をもたらすのか、それがどのように世代を超えて伝播していくか等に関する理解の深化は今後の大きな課題である。また、発生・分化や細胞の増殖におけるエピジェネティクスの概念の拡大は、単に生物学の理解の深化を加速させるだけでなく、疾患研究の分野にも裾野が広がっている。がんの研究に加え、高血圧や動脈硬化などの循環器疾患や糖尿病のような代謝性疾患にも基礎的概念が浸透していくことが期待される。

このように、本研究領域の研究成果は、そのまま科学技術の進歩に直結しており、エピジェネティクス研究のパラダイムシフトは新たな展開をもたらすが可能性があるため、本研究領域の活動を発展させて、国際的な競争が展開されることを期待したい。

## **(2) 本研究領域の活動や成果を、社会還元や産業化・実用化に向けて実現するための方策**

基礎研究を醸成し、社会還元につながる応用研究へと発展させ、実用化に連結させるためには、戦略目標「細胞リプログラミングに立脚した革新的医療基盤技術の創出」を参画研究者に徹底させることで、研究者の意識を向上させることも重要である。本戦略目標は基礎研究を推進するための研究方針が分かり安く掲げられている点と、同時期に進行しているさきがけ研究領域『iPS 細胞と生命機能』が設定され、2009 年に本研究領域が、2011 年に CREST 研究領域『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』の 2 研究領域とのシナジー効果が得られる点で重要と考える。

しかし、実際に社会還元につなげていく場合には、基礎研究と臨床研究との協業が必要であるため、「橋渡し研究 (Translational Research)」といったアプローチが必要である。米国ではこのような研究に多額の資金が投入されて、盛んに研究が推進されているが、日本では協業について乗り越えるべき障壁もあり、余り進展していない現状をどのように打破するかが課題である。

## **(3) その他の提言**

### **① 共同研究のあり方**

現状では、研究領域内で共同研究は、個々の研究課題を進行しながら、その派生研究として実施されているが、研究者同士の協業を出発点としたさきがけ研究領域内での「橋渡し研究」を提案したい。それは、申請時に 2 グループあるいは複数グループが 1 チームとして 1 テーマを提案し、出口志向の研究を推進するものである。研究成果の帰属等、解決すべき問題はあがあるが、若手同士の協業による「橋渡し研究」の経験を積むことが大きな目標である。そのためには、領域アドバイザーとして、大学、研究機関や企業の研究者など多様な人材の参画を継続していくことが重要である。

## ②追跡調査の意義

課題事後評価あるいは領域事後評価の時点では、論文発表、学会発表、特許等が研究成果として評価されるが、研究課題の終了時点から 5 年後の追跡調査では職位の推移など分かり、特にさきがけ研究では、長期的展望に立った若手育成の観点から、次世代への貴重な情報になる。

課題終了から 5 年～10 年後に開花した例についても、5 年～10 年後のインタビュー等によるその後の展開に関する追跡調査・評価が JST ホームページ上で公開されているので、現役の若手研究者にも将来の研究者像を描く上で、モチベーションを与えるものとして役立てる工夫をして欲しい。