

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	ゲノムリプログラミングにおけるクロマチン修飾制御機構の 解明
研究機関・部局・職名	九州大学・稲盛フロンティア研究センター・教授
氏名	東田 裕一

【研究目的】

ゲノムの持つ遺伝情報の発現は、塩基配列と転写装置だけで制御されている訳ではなく、“エピジェネティクス”と呼ばれる DNA とヒストンなどのタンパク質から構成されるクロマチンの化学的・構造的な修飾による制御も受けており、これは発生の過程で確立され、その後細胞の記憶として働く。生命の発生、再生の本質的な制御機構である細胞のリプログラミング機構も、その実体はエピジェネティクスであると考えられているが、そのメカニズムは解明されておらず、その最大の謎はクロマチンのメチル化修飾消去機構である。哺乳類では細胞が全能性を獲得するためのリプログラミングが受精卵で起こる。

そこで、本研究では哺乳類受精卵で起こる大規模なクロマチンのメチル化修飾消去機構を、卵母細胞に特異的に発現する制御因子の同定と機能解析により解明し、細胞のリプログラミングの全貌解明へと発展させ、高効率の細胞リプログラミング法の開発といった重要なイノベーションの創出に繋げることを目的としている。

【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

哺乳類受精卵の雄性 DNA の脱メチル化機構について、新規の脱メチル化酵素 TET3 を発見し、TET3 が雄性前核の DNA の脱メチル化に関与することを明らかにし、雄性 DNA の脱メチル化が発生に必須で無いことを明らかにした。また、哺乳類受精卵の雄性 DNA の脱メチル化を防御する機構については、HDAC3 による脱アセチル化によるヒストン 3.1 (H3.1) が H3.3 に置換することを阻害することにより、TET3 のリクルートを阻害し、雄性 DNA の特定領域の脱メチル化を防護していることを明らかにした。

研究代表者が新規に同定したクロマチン脱メチル化酵素 KDMX の機能解析が遅れていたが、上記のような研究成果が得られているので、研究の進捗は全般的には順調であると評価したい。さらに雄性 DNA の脱メチル化については当初予期していなかった新たな発見もなされているため、他の研究者との有機的な連携により、興味深い進展が期待できる。ただし、現時点では本研究課題に関する英文原著論文がない（特許は1件出願中）ことから、今後の一層の努力が必要であると言わざるを得ない。すでに優れた成果は出つつあるので、成果が発表できる場所は速やかに論文発表し、priority の獲得を期待したい。

研究代表者は本研究課題期間中に九州大学准教授から教授に昇進し、独立して研究を行うこととなった。2013 年より新学術領域研究に研究が採択され、本研究課題は廃止となったが、今後の研究の発展を期待できると思われる。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

(1) 研究代表者が新規に同定したクロマチン脱メチル化酵素 KDMX の受精卵における機能解析は、当初予定していたマウス卵母細胞への siRNA の微量注入や、通常の標的遺伝子破壊法による解析が予期せぬ事態により計画通りに進行していなかったが、計画を変更し、卵母細胞におけるコンディショナルノックアウト系が KDMX においても申請者の手により確立され、その後、ヘテロマウスの作成、KDMX 欠損受精卵の解析を実施している。

(2) ゲノムリプログラミングに関与する新規クロマチンメチル化修飾因子関連の研究においては、TET3 の同定に始まる一連の研究により受精後の転写開始タイミング制御機構と雄性 DNA 脱メチル化機構について、個体レベルで当初の推測以上の注目すべき成果が得られている。

(3) 卵母細胞特異的 TET3 機能欠失実験からは、受精卵における脱メチル化の意義が雌雄の発生において違いが生じるという、新たな知見が得られているが、これはインプリンティング機構の解明ともつながる重要な発見であるといえる。

進捗状況に当初の計画と比較して遅れている事項と、計画以上に進展している事項、新たな発見事項と格差はあるが、最終的には目標としている内容の多くで達成が見込まれ、また計画研究の一部は予想以上に大きく進展したといえる。目標の設定も具体性が極めて高く、それに向けての努力も報告書の内容から十分にうかがい知ることができる。ただし、現時点では英文原著論文の発表がなく、今後の研究の更なる加速が望まれる。

③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

<ul style="list-style-type: none"> ・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)
<p>マウス受精卵における雄性 DNA の脱メチル化に TET3 が関与していることが明らかになったが、これは新規性の高い発見であり、更に受精後の転写開始タイミング制御との関連性が示されたことは、このステップでの脱メチル化の生物学的な役割を明らかにするための、また研究代表者のこれからの研究展開に重要な知見の提供となっている。</p> <p>TET3 のメチル化 DNA へのリクルートに対してヒストン脱アセチル化酵素による H3.1 の H3.3 による置換の阻害が抑制的に作用しているという、受精卵におけるヒストンアセチル化制御と DNA 脱メチル化との関連性について新規性の高い知見が得られている。</p> <p>「母性 TET3 欠損受精卵は個体発生が可能であるが、産仔数が減少し、雌雄の発生率がメンデルの法則に従わないことが明らかになった。」との記述があるが、これは今後大きく飛躍する可能性を秘めたたいへん興味深い発見であるといえる。</p> <p>今後の研究の発展によってはブレイクスルーとなるような成果に発展するポテンシャルはあると考える。現時点で、報告書には詳細な記載はあるものの、論文発表には至っていないことから、本研究課題の最終的な評価は論文発表を待ってからということになる。</p>

<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない)
<p>本研究課題の成果により、雄性前核における DNA 脱メチル化のメカニズムが明らかになってきており、これは発生学研究の進展に大きく貢献するばかりでなく、人為的な胚操作、クローン化動物の作成などの分野に重要な知見とアイデアを提供したものと評価できる。研究が予想どおり展開した場合は、発生学、生殖医療の基礎などへの知的インパクトは大きい。</p> <p>社会的・経済的課題について直近の貢献はないが、特許を 1 件出願中である。最近、ヒトにおいて親の食生活が子供の成人病発症に影響することが明らかにされ、エピゲノム遺伝として注目されている。本研究は今後の初期化研究に重要な基盤となる知見を提供しつつあると言えよう。</p>

<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われた ・ <input type="checkbox"/>行われなかった)

研究展開状況に対応させて全体の研究計画をバランスよく再編成・対処しており、マネジメントが適切になされているといえる。

本研究課題は直近の成果に基づいた研究計画であり、大きな研究グループとして開始したわけではないので、それまでの蓄積に基づいた論文発表が少ないことは理解できる。オリジナルな成果である HDAC-TET3 の研究について、近い将来に論文発表することが望まれる。現時点では本研究課題に関する英文原著論文がないことから、今後のいっそうの努力が必要である。現時点で発表論文の少ない点をカバーするために、多数の精緻な図を用いて具体的にこれまで得られた成果を記載している。このような研究に対する真摯な態度は極めて重要である。

かなり専門性の高い研究内容であるため、高校生や一般市民を対象とした学術講演会での講演は、数年後に見込まれるこの研究の完成を待つ必要がある。ただし、高校生等の理科離れを防ぐために、彼らを対象としたサイエンスカフェ、出張授業(特別授業)等の企画も必要であろう。