

領域略称名：転写代謝システム
領域番号：3307

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御」

(領域設定期間)

平成23年度～平成27年度

平成28年6月

領域代表者 (筑波大学・生命環境系・教授・深水 昭吉)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	9
2. 研究領域の設定目的の達成度	11
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	14
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	15
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	17
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	20
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	25
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	27
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	31
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	32
11. 総括班評価者による評価	33

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	23116001 生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク	平成23年度～平成27年度	深水 昭吉	筑波大学・生命環境系・教授	10
A01 計画	23116002 転写環境制御による代謝応答と酸化ストレス応答のクロストーク	平成23年度～平成27年度	本橋 ほづみ	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
A01 計画	23116003 メチオニン代謝回路とエピゲノムの共役機構とそのがん化への関与	平成23年度～平成27年度	五十嵐 和彦	東北大学・医学系研究科・教授	2
A01 計画	23116004 転写環境の構築とアミノ酸代謝のクロストーク制御	平成23年度～平成27年度	深水 昭吉	筑波大学・生命環境系・教授	4
A01 計画	23116005 エネルギー情報とエピゲノム情報のクロストーク機構の解析	平成23年度～平成25年度	柳澤 純	筑波大学・生命環境系・教授	2
A01 計画	23116006 代謝シグナルが投射されるゲノム領域の同定と転写環境調節機構の解明	平成23年度～平成27年度	矢作 直也	筑波大学・医学医療系・准教授	1
A01 計画	23116007 代謝とクロストークする転写環境形成因子の構造科学的な解明	平成23年度～平成27年度	清水 敏之	東京大学・薬学研究科・教授	3
A01 計画	23116008 ゲノム配列情報とエピゲノム情報の維持・変異のクロスレギュレーション	平成23年度～平成27年度	菅澤 薫	神戸大学・バイオシグナル研究センター・教授	3
A01 計画	23116009 クロマチン変換による代謝リプログラミング	平成23年度～平成27年度	中尾 光善	熊本大学・発生医学研究所・教授	2

	の分子基盤				
計画研究 計 9 件					
A01 公募	24116502 間欠的低酸素環境下での代謝系を介した転写制御機構の解明	平成24年度～ 平成25年度	鈴木 教郎	東北大学・医学系研究科・講師	1
A01 公募	24116503 細胞増殖の起点となる核酸代謝の亢進のメカニズムの解明	平成24年度～ 平成25年度	長嶋 剛史	東北大学・医学系研究科・助教	3
A01 公募	24116504 血球分化におけるリジン脱メチル化酵素LSD1の機能発現機構	平成24年度～ 平成25年度	小林 麻己人	筑波大学・医学医療系・講師	1
A01 公募	24116505 代謝シグナルによる視床下部NAD依存性脱アセチル化酵素 SIRT1の制御機構の解明	平成24年度～ 平成25年度	佐々木 努	群馬大学・生体調節研究所・准教授	1
A01 公募	24116506 転写因子 p53 のタンパクコードと細胞内代謝エネルギー制御機構	平成24年度～ 平成25年度	田中 知明	千葉大学・医学研究院・講師	1
A01 公募	24116507 ヒストン修飾酵素の細胞内エネルギー感知機構の解明	平成24年度～ 平成25年度	酒井 寿郎	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	6
A01 公募	24116508 非アルコール性脂肪性肝炎におけるエネルギー代謝と転写環境のクロストーク	平成24年度～ 平成25年度	田中 稔	東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授	1
A01 公募	24116509 低酸素・低栄養の腫瘍微小環境における転写と代謝のクロストーク	平成24年度～ 平成25年度	大澤 毅	東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教	3
A01 公募	24116510 骨格筋グルココルチコイドレセプターによる	平成24年度～ 平成25年度	清水 宣明	東京大学・医科学研究所・特任研究員	1

	システミックエネルギー代謝制御機構の解明				
A01 公募	24116511 NAD/Acetyl-CoA 代謝がヒストンアセチル化に及ぼす影響	平成24年度～ 平成25年度	中川 崇	富山大学・先端ライフサイエンス拠点・特命助教	1
A01 公募	24116512 ノンコーディング RNA による脂質代謝調節を担う転写因子間のクロストーク	平成24年度～ 平成25年度	尾野 亘	京都大学・医学研究科・講師	2
A01 公募	24116513 マルチ翻訳後修飾プロテオミクスによる代謝・転写システムの大規模解析	平成24年度～ 平成25年度	石濱 泰	京都大学・薬学研究科・教授	3
A01 公募	24116514 心発生に必要な ATP 量を確保するための転写環境の解明	平成24年度～ 平成25年度	二村 圭祐	大阪大学・医学系研究科・助教	1
A01 公募	24116515 新規DNAメチル化形成にリンクしたメチル化消去機構に関する研究	平成24年度～ 平成25年度	田嶋 正二	大阪大学・たんぱく質研究所・教授	1
A01 公募	24116517 核酸代謝と熱ショック応答のクロストークの解明	平成24年度～ 平成25年度	中井 彰	山口大学・医学系研究科・教授	1
A01 公募	24116518 トランスオミクス解析によるシグナル伝達―代謝―転写制御間の接点解明	平成24年度～ 平成25年度	松本 雅記	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
A01 公募	24116519 代謝変化によるeEF1BdeltaLの転写活性御機構の解明	平成24年度～ 平成25年度	松下 正之	琉球大学・医学研究科・教授	1
A01 公募	24116521 エストロゲン応答遺伝子の転写調節とエネルギー代謝に関わる生体	平成24年度～ 平成25年度	池田 和博	埼玉医科大学・ゲノム医学研究センター・講師	2

	作用の解明				
A01 公募	24116522 対称・非対称性アルギニンメチル化と多能性維持機構	平成24年度～ 平成25年度	永松 剛	慶応大学・医学部・助教	1
A01 公募	24116523 ケミカルプローブによるメチル化標的転写因子のプロテオミクス解析	平成24年度～ 平成25年度	堀澤 健一	慶応大学・理工学部・講師	1
A01 公募	24116524 疾患において変動する代謝物リガンドによる核内受容体PPA γ の機能制御	平成24年度～ 平成25年度	白木 琢磨	近畿大学・生物理工学部・准教授	1
A01 公募	24116525 ジベレリンの転写代謝システム及び成長制御機構の解析	平成24年度～ 平成25年度	深澤 壽太郎	広島大学・理学研究科・特任助教	2
A01 公募	24116526 代謝シグナル応答性ヒストン修飾酵素の同定と機能解析	平成24年度～ 平成25年度	松本 道宏	独立行政法人国立国際医療研究センター研究所・糖尿病研究センター・分子代謝制御研究部・部長	1
A01 公募	24116527 ショウジョウバエ始原生殖細胞の遺伝子発現制御における細胞内代謝経路の役割	平成24年度～ 平成25年度	林 良樹	自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・助教	1
A01 公募	24116528 SIK3 遺伝子破壊によるクラス2 HDAC 制御不全とエネルギー代謝異常	平成24年度～ 平成25年度	竹森 洋	医薬基盤研究所・創薬基盤研究部・プロジェクト研究員	1
A01 公募	26116702 低酸素環境での代謝リプログラミングを促す転写制御機構の解明	平成26年度～ 平成27年度	鈴木 教郎	東北大学・医学系研究科・講師	2
A01 公募	26116703 インフルエンザウイルス感染におけるエピゲ	平成26年度～ 平成27年度	今井 由美子	秋田大学・医学系研究科・教授	1

	ノム・代謝システムのクロストーク				
A01 公募	26116705 血球分化のエピジェネティクス制御変遷とエネルギー代謝	平成26年度～ 平成27年度	小林 麻己人	筑波大学・医学医療系・講師	1
A01 公募	26116707 足場非依存性間欠性細胞分裂の転写制御と代謝	平成26年度～ 平成27年度	加藤 光保	筑波大学・医学医療系・教授	1
A01 公募	26116708 栄養環境によるヒストンメチル化制御機構の解明	平成26年度～ 平成27年度	酒井 寿郎	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	6
A01 公募	26116709 腸内代謝バランスに基づく転写制御機構の解明	平成26年度～ 平成27年度	長谷 耕二	慶應義塾大・薬学部・教授	2
A01 公募	26116711 腫瘍微小環境における転写環境とエネルギー代謝の解明	平成26年度～ 平成27年度	大澤 毅	東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教	4
A01 公募	26116712 分化条件下で ES 細胞の静止状態を維持する転写・代謝クロストーク	平成26年度～ 平成27年度	豊島 文子	京都大学・ウイルス研究所・教授	1
A01 公募	26116713 細胞内メチレーションリズムと時計遺伝子 mRNA 制御のクロストークの分子基盤	平成26年度～ 平成27年度	F U S T I N J M	京都大学・薬学研究科・特任講師	1
A01 公募	26116715 エネルギー代謝と転写制御をつなぐ新規ヒストンコードリーダーに関する研究	平成26年度～ 平成27年度	西 英一郎	京都大学・医学研究科・特定准教授	1
A01 公募	26116716 脂質代謝を起点としたマイクロ RNA、転写因子、エピゲノムの相互作用の解明	平成26年度～ 平成27年度	尾野 亘	京都大学・医学研究科・講師	2

A01 公募	26116717 アセチル化修飾と制御 酵素の大規模相関解析	平成26年度～ 平成27年度	石濱 泰	京都大学・薬学研究科・教授	3
A01 公募	26116718 転写環境の破綻による ATP 量の変動が惹起す る先天性心疾患発症機 構の解明	平成26年度～ 平成27年度	二村 圭祐	大阪大学・医学系研究科・助教	1
A01 公募	26116719 破骨細胞の代謝改変と DNA メチル化制御のク ロストークの実体の解 析	平成26年度～ 平成27年度	西川 恵三	大阪大学・免疫学フロンティア研究 センター ・特任准教授	1
A01 公募	26116720 代謝変化によるストレ ス誘導性転写機構の調 節	平成26年度～ 平成27年度	中井 彰	山口大学・医学系研究科・教授	1
A01 公募	26116721 多階層オミクス動態解 析に基づく代謝制御シ ステム解明	平成26年度～ 平成27年度	松本 雅記	九州大学・生体防御医学研究所・ 准教授	1
A01 公募	26116722 慢性的エネルギー飢餓 環境におけるDNA脱メ チル化経路を介したがん 転移機構の解明	平成26年度～ 平成27年度	尾池 雄一	熊本大学・生命科学研究部・教授	2
A01 公募	26116724 核及びミトコンドリア における FCoR のエピ ゲノム情報調節機構の 解析	平成26年度～ 平成27年度	中江 淳	慶應義塾大学・医学部・特任准教授	1
A01 公募	26116725 脂肪滴を介した新たな 転写代謝システムの解 明	平成26年度～ 平成27年度	小林 聡	同志社大学・生命医科学研究科・教 授	1
A01 公募	26116726 体細胞初期化過程で核 内受容体が代謝と転写 環境に果たす役割の解 明	平成26年度～ 平成27年度	川村 晃久	立命館大学・生命科学部・准教授	2

A01 公募	26116728 オプトジェネティクス による転写環境制御	平成26年度～ 平成27年度	櫛引 俊宏	防衛医科大学校・准教授	1
A01 公募	26116729 絶食応答性エピゲノム 修飾酵素による代謝調 節機構の解明	平成26年度～ 平成27年度	松本 道宏	国立国際医療研究センター研究 所・糖尿病研究センター・分子代謝 制御研究部・部長	1
A01 公募	26116730 ショウジョウバエ始原 生殖細胞の転写抑制機 構におけるメチオニン 代謝の役割	平成26年度～ 平成27年度	林 良樹	筑波大学・生命領域学際研究センタ ー・助教	1
公募研究 計 48 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【研究領域の目的】

転写環境の構築は、クロマチンや転写調節因子に対して修飾基を書き込む (=Writing) 修飾酵素、修飾基を認識し結合して読み取る (=Reading) アダプター分子や、修飾基を取り去る (=Erasing) 脱修飾酵素に加えて、ヒストンの DNA からの一時的な解離等の混乱を書き換える (=Rewriting) 機能によって動的に制御される。この制御には、修飾基の供与や、修飾反応の補酵素となる代謝中間体などの生命素子の供給が必要不可欠な要素であり、細胞や生体内ではエネルギー代謝と密接にリンクしている。

そこで本領域では、

- 1) 転写環境の形成に直結する化学修飾がエネルギー代謝に働きかける作用
- 2) エネルギー代謝の変化が転写環境の形成に及ぼす作用

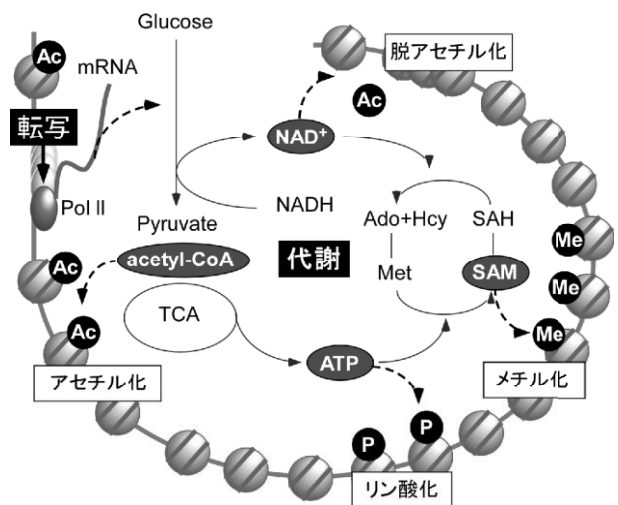
というクロストークを支える分子実体と、その制御メカニズムを解明することを研究の目的とした。個別研究では成し得ないブレークスルーとなるような成果を挙げるため、領域内でアイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとしていく横断的共同研究を推進する。

【研究領域の概要】

《転写環境とエネルギー代謝の新しい関係》

遺伝子発現は、DNA にコードされたゲノム情報、ヒストンや DNA のエピジェネティック修飾（リン酸化・アセチル化・メチル化等）などクロマチン機能に調節されたエピゲノム情報、そして転写因子作用のバリエーション等、これらが形成する転写環境によって制御される。このような転写環境は、細胞種特有のアイデンティティーの確立や、核内複合体と連動して、増殖・分化などの多様な細胞機能に深く関係している。

一方、細胞のエネルギー代謝は、その増殖状態や分化段階によりダイナミックに制御され、恒常性維持や新しい定常状態への移行を実現している。その際、解糖系や TCA サイクルなどの代謝物 (=生命素子; **hub metabolites**) の一部は、転写環境の形成にも利用されている。例えば、ATP はリン酸化反応のリン酸基の提供と共に、生体内のメチル化反応に必須なメチル基供与体 SAM (*S*-adenosyl-L-methionine) の合成にも直接関わっている。また、アセチル CoA (AcCoA) はアセチル基転移反応の提供体として、NAD⁺は脱アセチル化や ADP リボシル化反応の補酵素として、そして



FAD⁺は脱メチル化酵素の補酵素として作用する。以上のように、転写環境の構築とエネルギー代謝のクロストーク (右図) が直感的には予測されてきたが、その分子実体と制御機構については殆ど明らかになっていない。この理由として、反応の素過程に主眼を置いた“転写研究”と、従来の生化学・内分泌学的

な“代謝研究”とが、「異なる学問領域」として別々に発展してきたことが挙げられる。

【どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか？】

《着想に至った経緯》

遺伝子変異に起因する疾患の発症機序について、ゲノム素因 (genetic mutation) の解析から多くの成果が発表されてきた。ごく最近、DNA の変異を伴わない転写環境の変化が、栄養やエネルギー代謝と深く関わる疾患の発症に広く関与し、エピゲノム素因 (epimutation) として働くという新しい概念が提唱されてきた (Nature Genet 2007)。このように、転写環境とエネルギー代謝のクロストークに着目することは、発生・分化のみならず、恒常性維持やストレス応答の新しい分子機構を明らかにすることにつながり、代謝性疾患やがん等の発症原因の理解と治療ターゲットの検証にも貢献することが期待できる。そのためには、クロマチン修飾酵素や転写調節因子の機能的相互作用によって形成される転写環境と、生命素子としての修飾基供与体や代謝中間体の産生経路とのクロストーク、および、それらの生命機能を解明することが不可欠である。しかし、これまでの解析対象が転写あるいは代謝のどちらかに限定され、双方を同時追跡するような融合研究は、世界的に見てもごく少数の個人レベルの研究に限定されていた。

本領域の計画研究のメンバーは、インスリンや酸化ストレス等の細胞応答を担う転写制御の研究を展開し、化学修飾と代謝シグナルの関連機能の解明に先駆的役割を果たしてきた (深水)。核内の SAM 合成がクロマチンリモデリングのプラットフォームになり (五十嵐)、DNA やヒストンのリジン残基のメチル化・脱メチル化が代謝機能に大きな役割を果たし (中尾)、H3K9 のジメチル化が rRNA 遺伝子のエピジェネティック制御の起点になり (柳澤)、また、メチル化の反応基盤を構造生物学的に解明してきた (清水)。さらに、転写環境を攪乱する DNA 損傷が細胞内エネルギーを利用して効率的に修復される分子機構 (菅澤)、特定の転写環境において異物代謝・酸化ストレス応答が細胞増殖や細胞老化を促進すること (本橋)、エネルギー代謝の調節に転写因子複合体形成が深く関与している (矢作) ことを明らかにしてきた。

《転写環境とエネルギー代謝の融合研究》

実際、転写環境のリモデリングに関与する DNA メチル化酵素やヒストン修飾酵素に加え、この数年、驚くほど多岐にわたるヒストン脱修飾酵素が発見され、転写環境の可塑性を基盤とする細胞・個体の応答性について学術的に解明する機運が一気に現実化してきた。転写と代謝の連携に関わる酵素群の生命機能の解明と、代謝の変化から生じる複雑なシグナルに対する転写環境の応答性を検証するために、修飾酵素や代謝酵素の核内機能と、それらが遺伝子発現や修復に及ぼす影響や生体恒常性との関わる研究を、同時並行的かつ有機連携的に推進することで、個々の研究に止まらない相乗効果が発揮できる。

そこで、本領域は転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御を解明する連携・融合研究を展開するため、アイデアや材料交換、および技術交流を行いながら、相互の研究成果をヒントとして共同研究を行う。従って、本領域では細かい研究項目に分けずに推進する。

先人研究者達は、生命素子としての代謝産物の同定や生成過程から代謝経路の詳細を調べ、長い時間を掛けて「代謝マップ」を完成させると共に、生命素子の制御因子としての機能を、アロステリック効果に代表されるような酵素活性の調節を中心に解析してきた。一方、本研究では、生命素子が遺伝子転写調節に関わる修飾基質として転写環境を構築することを通して、代謝酵素活性の調節を含む多様な生命現象を制御するという新しい視点から解析を行う。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

【研究期間内に何をどこまで明らかにしようとしたか？】

転写環境の構築は、クロマチンや転写調節因子に対して修飾基を**書き込む** (=Writing) 修飾酵素、修飾基を認識し結合して**読み取る** (=Reading) アダプター分子、及び、修飾基を**取り去る** (=Erasing) 脱修飾酵素に加えて、ヒストンの DNA からの一時的な解離等の混乱を**書き換える** (=Rewriting) 機能によって動的に制御される。この制御には、代謝中間体からの修飾基供与や、修飾反応を効率的に促進する生命素子が供給されることが必要不可欠な要素であり、細胞や生体内ではエネルギー代謝と密接にリンクしている。

そこで本領域では、

- 1) 転写環境の形成に直結する化学修飾がエネルギー代謝に働きかける作用
- 2) エネルギー代謝の変化が転写環境の形成に及ぼす作用

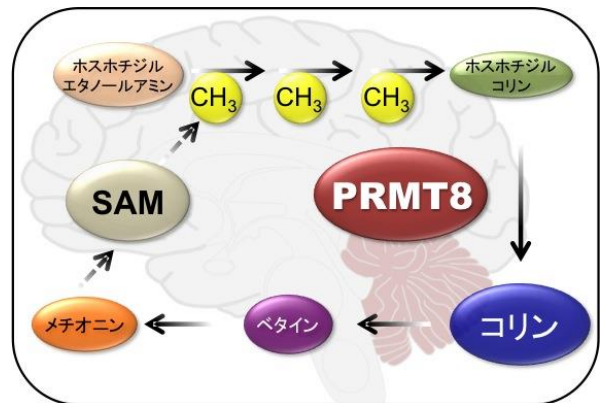
というクロストークを支える分子実体とその制御メカニズムを解明することを研究の目的とした。

【どの程度達成できたか？】

本研究領域では、タンパク質のアルギニン残基のメチル化、リジン残基のメチル化・脱メチル化、アセチル化・脱アセチル化やリボシル化などの転写環境に影響を及ぼす修飾と、栄養状態、低酸素、解糖系、脂質代謝やメチオニン代謝などの代謝系とリンクする制御として、細胞の増殖性や発生・分化、及び生体の応答性について研究を展開した。

- 1) 転写環境の形成に直結する化学修飾がエネルギー代謝に働きかける作用

アルギニンメチル化酵素はヒストンのエピゲノム制御にも重要なメチル基を**書き込む** (=Writing) 修飾酵素であるが、その主要な酵素 PRMT1 とアミノ酸配列で 83% と高い相同性を持つ脳特異的に発現する PRMT8 が、ホスファチジルコリンからコリンを産生するリン脂質分解酵素 (phospholipase) であることを深水計画班と小林(麻)公募班が明らかにした (*Science Adv.* 2015)。コリンは代謝を経て SAM に変換されメチル化反応に影響を及ぼしていくため (右図)、脳のリン脂質分解酵素を明らかにできたことは重要な発見であった。また、清水計画班は深水計画班と共同で、X 線結晶解析によって PRMT8 が新規のらせん状複合体を形成している



ことを解明した。X 線小角散乱や超遠心分析などの手法を併用し、PRMT8 が溶液中でもらせん状の複合体を、PRMT1 も溶液構造から PRMT8 よりも長いらせん状の複合体を形成することを明らかにした (*J. Mol. Biol.* 2016)。

LSD1 ファミリーは、ヒストン H3 の 4 番目リジン残基のメチル基を**取り去る** (=Erasing) 脱修飾酵素であり、生命素子のひとつであるフラビン (FAD) がその酵素活性に不可欠である。中尾計画班は、LSD1 が脂肪細胞でエネルギー消費を抑制し、脂肪蓄積を促進する新規のエネルギー代謝調節を明らかにした (*Nature Commun.* 2012)。また、癌細胞において LSD1 が好氣的解糖と低酸素誘導性の転写因子 HIF1 の安定化をもたらすことを示し (*Cancer Res.* 2015)、ファミリー分子である LSD2 が肝細胞で脂肪毒性に対する防御に役割を果たすことが判明した (*Mol. Cell. Biol.* 2015)。生命素子と転写環境という本領域

の中で、メチル化・脱メチル化によるクロマチン変換に着目した研究を行い、代謝のリプログラミングの分子基盤を明らかにした。さらに小林（麻）公募班は、ゼブラフィッシュの LSD1 が血球分化への細胞運命決定に重要であることを証明した (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015)。

ADPリボシル化は細胞内のNAD+を大量に利用するため、本修飾を実行する反応は代謝に大きな影響を及ぼすことが考えられる。菅澤計画班は、書き換える (=Rewriting) 機能であるヌクレオチド除去修復 (NER) において、DNA損傷認識を担うXPC、DDB2を標的としたクロマチン免疫沈降を行い、複数のアセチル化ヒストンが損傷認識複合体から積極的に排除されている可能性を見出した。一方、DDB2のN末端領域がユビキチン化、アセチル化、ADPリボシル化などの多彩な翻訳後修飾を受けること、この領域の欠失や修飾部位のアミノ酸置換変異がDDB2の安定性、及び細胞のゲノム損傷応答にさまざまな影響を与えることを明らかにした (*J. Cell Biol.* 2012、*Nucleic Acids Res.* 2015)。

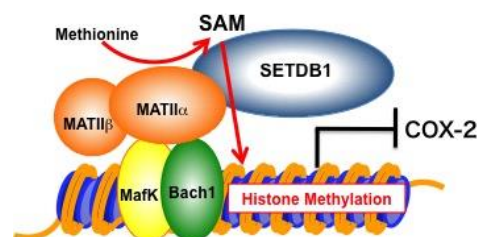
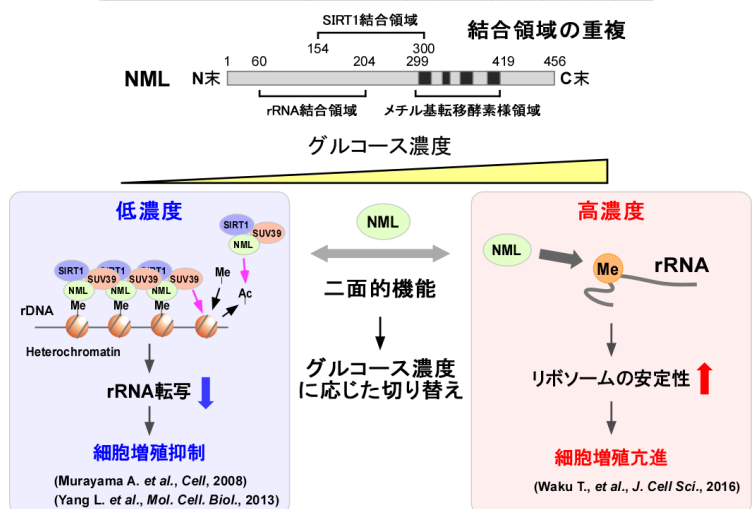
2) エネルギー代謝の変化が転写環境の形成に及ぼす作用

本橋計画班は、がん細胞において、酸化ストレス応答の鍵因子 Nrf2 は生体防御系遺伝子に加えて代謝系遺伝子発現を亢進し、増殖に有利な代謝環境に変換し、Nrf2 による代謝制御が PI3K-Akt 経路の活性化状態でその機能を増強することを解明した。このように、がんの治療抵抗性を増強する一方、グルコースやグルタミンの代謝を改変することにより、グルタチオン合成やプリンヌクレオチド合成を促進し、細胞の増殖に有利な代謝環境を実現していることが判明した。以上のことから、Nrf2 は増殖シグナルにより機能を拡大し、がん細胞の代謝リプログラミングを促進することが明らかになった (*Cancer Cell* 2012)。

核小体でのリボソーム合成には、多くの細胞内エネルギーが必要とされる。H3K9ジメチルを読み取る (=Reading) 分子として同定された核小体タンパク質 NML は、栄養飢餓状態でヒストン脱アセチル化酵素 SIRT1 とヒストンメチル化酵素 SUV39H1 を介して、エピジェネティックに rRNA 転写を抑制してアポトーシスを引き起こす。清水計画班、深水計画班と小林（聡）公募班が共同して、通常栄養状態で NML は rRNA のアデニン (1位=m1A) をメチル化して細胞増殖に関わるが、転写を抑制しないことを解明した (右図)。NML は、エネルギー状態に応じて rRNA にメチル基を書き込む (=Writing) 修飾酵素として二面性を切り替えながら細胞増殖を調節する、新しい仕組みが明らかになった (*J. Cell Sci.* 2016)。rRNA の m1A メチル化酵素の同定は哺乳類では初めてであり、細胞のエネルギー状態を感知する **Reading** と **Writing** が同じ分子で実行される新しい原理の発見として、掲載号の注目すべき論文が対象になる "IN THIS ISSUE" に選定される高い評価を得た。

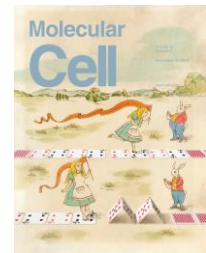
高等生物では、SAM 合成酵素として2つのアイソザイム methionine adenosyltransferase (MAT) 1 及び 2 が存在する。五十嵐計画班は、MAT2 が転写因子 Bach1-MafK 複合体と間接的に結合することや、ヒストンメチル化酵素 SETDB1 と高次複合体を形成することを明らかにした (右図)。この複合体の標

細胞内エネルギー状態に応じた転写-代謝の調節切り替え



的遺伝子として、炎症応答において重要な Cyclooxygenase-2 (COX-2) を同定した (*J. Biol. Chem.* 2013)。また、**西川公募班**は、破骨細胞の SAM 産生経路と DNA メチル化制御が協調的に働くという、細胞分化の促進にかかわる新たな分子メカニズムを発見した (*Nature Med.* 2015)。

体内の脂肪細胞は前駆細胞として存在しているが、過栄養の状態では脂肪細胞は脂肪を蓄えて肥大化し、前駆細胞も脂肪細胞へと分化する。しかし、前駆細胞では脂肪蓄積を抑える機構が働いている。**酒井公募班は中尾計画班と共同して**、ヒストンの H3K9 のトリメチル化が脂肪細胞への分化を抑制していることを、解明した (*Mol. Cell* 2015: 掲載号の表紙に採用)。同様の仕組みが皮膚細胞や神経細胞にも備わっている可能性もあり、今後は再生医療への応用が期待される。



矢作計画班は、絶食時に生体のエネルギー源がグリコーゲンから脂肪へ切り替わっていくスイッチングに、自律神経系が関与していることを初めて示した。グリコーゲン不足を検出するセンサーが肝臓内に存在し、そのスイッチングのトリガーとなって、脂肪細胞の cAMP-CREB 転写経路が活性化されることを明らかにした (*Nature Commun.* 2013a)。一方、**尾野公募班は矢作計画班と共同して**、マイクロ RNA (miR)-33 の役割に注目し、代謝調節との関連性の解明に取り組んできた。miR-33 欠損マウスでは動脈硬化や慢性炎症、線維化につながることや、miR-33b ノックインマウスが上記のような生活習慣病のモデルマウスになることを示した (*J. Am. Heart Assoc.* 2012、*Nature Commun.* 2013b)。

本新学術領域研究によって、個別に進展してきた「転写」と「代謝」の研究が連携・融合し、上述したように、長年未解明であった「クロストークを支える分子実体とその制御メカニズム」が明らかになった。特に、NML による rRNA の m1A 修飾に加え、RNA の塩基メチル化 (m6A、N2m6A、m1G、m7G、m5U、m5C) やリボース (2'-O) メチル化 (Am、Gm、Um、Cm) は真核細胞で広く保存されているため、**深水計画班**で確立した 11 種類のメチル化ヌクレオシドの質量分析計の測定法 (*J. Cell Sci.* 2016、現在データベースを構築中) を用いることで、未解明のメチル化酵素の同定など、多様な生物種への応用研究などに利用可能である。

一方、single cell レベルの転写代謝機能をモニターするために、**深水計画班**は先端が 50 nm のキャピラリーでミトコンドリアなどの小器官内の物質を吸引できる『ナノピペットシステム』を Pourmand 教授 (UCSC) と共同で開発した (右図)。ごく最近、**二村公募班**は超高解像度顕微鏡を用いて 10 nm の解像度で細胞内ヒストンのクロマチン構造変換をモニターし、また、*in situ* Hi-C シークエンシング方法を用いて ~1,000 塩基レベルの解像度でクロマチン間相互作用の解析を可能にした (アメリカ NIH とベイラー医科大学との共同研究: 投稿中)。さらに、**西川公募班**によって、破骨細胞の代謝状態の変化をリアルタイムに捉えるイメージング法が開発された。このような開発技術が転写代謝研究の発展だけでなく、他分野にも波及することが期待される。



中間評価において、計画班の一つが廃止されたのを受け、領域としての研究計画を見直し、それらを補充しながら、当初の目標を達成すべく領域全体で協力して研究を進めてきた。技術開発をはじめ、MAT、NML や PRMT8 などタンパク質の複数機能性などの発見は、「転写」と「代謝」の研究が連携・融合した結果生まれた新しい概念となるブレークスルーであった。さらに、いくつもの領域内共同研究が展開され、転写環境とエネルギー代謝のクロストークを支える **Writing, Reading, Erasing** と **Rewriting** の分子実体と制御メカニズムが明らかになった。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

本領域は、平成 23 年に発足し、当初は 8 名の計画研究によって構成された。しかし、平成 25 年 6 月に柳澤班から計画研究の辞退の申し出があり、中間評価時に計画班の廃止とその補強策を提案したが、これは領域の当初の目標達成の観点から整合性と配慮に欠けるとの指摘を受けた。これを深く反省し、さらに領域としての対応策について議論を重ね、領域の柱として重要な計画研究の中止を十分に補えるよう、総括班、計画班、及び公募班と力を合わせ、新たに領域運営に取り組んできた。

【計画班廃止にあたっての研究の変更】

(1) 「読み取る分子」の解析について

柳澤班が担当したエネルギーとエピゲノムを結ぶ「読み取る分子」としてのタンパク質 NML の解析について、NML のメチル化酵素 (Rossmann fold) ドメインの構造からデザインした合成低分子化合物の機能と構造の解析を目指し、構造生物学的立場から柳澤班と密接に共同研究を展開してきた清水班の連携研究者の仲島連携研究者を中心に遂行した。また、清水班の NML に関する研究について、深水班はメチル化酵素解析法を提供するなど、各計画研究がそれぞれの有する技術や情報を持ち寄ることで支援してきた。柳澤班の廃止により手薄になることが危惧された「読み取る分子」の研究については、五十嵐班のメチル基供与体 SAM の合成酵素複合体や、中尾班のクロマチン結合因子複合体に関する研究などを推進することで補強した（5. 主な研究成果に記述）。また、柳澤班で作製した NML 欠損マウスを有効活用し、その詳細な表現型解析を本橋班で実施することとした。

(2) 経費の見直しについて

計画研究の進捗状況、今後の発展性、及び中間評価による各計画研究に対する個別の所見をもとに、領域代表が各計画研究の後半 2 年間の研究計画を精査し、当初目標の実現のために重要で、かつ、実現性が高いプロジェクトの絞り込みを行い、当初の計画からの変更点と対応策を整理した。その結果、当初配分から、総括班（10%減）、深水班（10%減）、五十嵐班（15%減）、中尾班（当初通り）、菅澤班（10%減）、清水班（15%減）、本橋班（当初通り）、矢作班（20%減）に変更する提案を認めていただいた。

【変更による効果】

(1) 「読み取り分子」の解析について

NML に *in vitro* で結合する候補化合物を選定し、化学修飾を加えたものについて培養細胞に添加して rRNA の発現への影響を検証したところ、その効果は限定的であったが、10%程度の微弱な抑制作用を得ることができた。一方、NML の機能の解析を進めるために、SAM 合成酵素複合体やクロマチン結合因子複合体について五十嵐計画班や中尾計画班からの情報提供を受けながら、清水計画班、深水計画班と小林（聡）公募班が共同研究を展開した。その結果、NML が rRNA の m1A の塩基メチル化酵素であることを明らかにした。このメチル化はリボソーム 60S サブユニットの形成に重要であり、p53 を介した細胞増殖活性に寄与することが判明した（*J. Cell Sci.* 2016）。

さらに、本橋班の解析から、NML 欠損マウスの大半が胎生中期に重篤な造血障害によって致死となることがわかった。胎児造血細胞においては、翻訳機能に重要な 18S と 28S リボソーム RNA の蓄積が著減していることが明らかになった。また、酒井公募班と中尾計画班が共同して、脂肪分化の過程で MBD1-MCAF1-SETDB1 複合体がメチル化 DNA を読み取り、H3K9 メチル化の意義について報告した（*Mol. Cell* 2015）。このように、「読み取る分子」の新機能を見出すなど、当初目指したそれらの研究計画を補完することができたと考える。

(2) 経費の見直しについて

経費見直しのもと、「2014 年 7 月（仙台）と 2015 年 6 月（熊本）開催の班会議」「若手ワークショップ（2015 年 1 月、2016 年 2 月）」「転写代謝セミナー（計 17 回 [17 名の演者]）」「2016 年 2 月開催の国際シンポジウム（東京）」を開催し、計画班と公募班の情報交換と研究成果の交流を積極的に図ってきた。その結果、中間評価時点では共著発表論文は 3 件であったが、それ以降に 13 件に増加した（6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況）。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

申請時の審査結果では特段の指摘はなかったが、いただいた2つの所見についてご説明したい。

【**所見1**】生命素子という言葉はやや意味が曖昧に感じられるので、それを具体化するような成果を期待したい

【**対応状況**】申請時には、生命素子 (hub metabolite) として、SAM、ATP、AcCoA などの修飾基供与体や、NAD⁺、 α -KG などの修飾酵素の補酵素となる代謝分子を想定していた。ご指摘のように、生命素子の意味をより明確にするためにも具体的に例示する必要があった。深水計画班は、前ページ（**2. 研究領域の設定目的の達成度**）の「脳の新しいコリン代謝経路の発見 (*Science Adv.* 2015)」で述べたように、PRMT8 がリパーゼであることを証明した。PRMT8 欠損マウス的大脑では SAM/SAH 比が変化していたことから、コリンが SAM の合成経路やメチル化とリンクする生命素子となる可能性が示唆された。

【**所見2**】新たな生命素子（鍵分子）を見いだすためにケミカルバイオロジー等の研究者を公募研究で補うと一層強力になる

【**対応状況**】2012～2013年度の公募班では、研究対象として代謝分子を扱う堀澤公募班が参画し、クリックケミストリーを駆使した研究（アルキル基置換 SAM 誘導体の合成：*Front. Physiol.* 2014）が推進された。さらに、2014～2015年度では、がん細胞や腸内細菌の代謝分子の新しい機能を研究対象とする大澤公募班と長谷公募班が加わり、領域としてケミカルバイオロジーが強化された。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

① 中間評価の結果

【**所見**】計画研究の一つを廃止するという状況に際して、領域として当初の目標を達成するために必要な研究体制の変更と研究計画の再検討が不十分であったことから「C（研究領域の設定目的に照らして、研究成果が見込まれないため、研究費の減額又は助成の停止が適当である）」とし、総括班ならびに全ての計画研究の継続に係る審査を実施することとする。

【**対応策**】指摘事項を踏まえ、廃止する計画研究を補完してさらに展開させるために、「**3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況**」で述べたように、総括班、計画班、公募班と協力して領域運営に取り組んできた。

② 評価の着目点ごとの所見

(a) 研究の進展状況

【**所見**】(1) 「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」の重要な成果として SAM 定量系の開発が挙げられる。後半期間では、ミニシステムズバイオロジーのように全体を定量的に繋げるモデル解析など、生物情報学的な視点の研究を強化することによる成果の統合的理解を図る方策を用意することが望まれる。(2) Met-SAM-H3K4me3 軸の発見は、生命素子によるエピゲノム修飾を実証する成果であり、今後の展開によっては転写や代謝分野だけでなく、老化研究も含む広範な生命科学分野へ影響を及ぼすポテンシャルを持つ。

【**対応策**】(1) 深水計画班や中尾計画班によって確立した SAM や NAD⁺の測定系の情報を領域内で共有し、依頼に応じて測定した結果をフィードバックしてきた。それによって、西川公募班 (*Nature Med.* 2015) や酒井公募班 (*Mol. Cell* 2015) などの成果が挙げられた。生物情報学的視点については、下記の「(e) 今後の研究領域の推進方策」で述べる。(2) Met-SAM-H3K4me3 軸の重要性を理解するため、SAM を積極的に消費するメチル化酵素を線虫ライブラリーからスクリーニングした結果、意外にもリン脂質合成酵素が同定された。リン脂質合成が促進すると、SAM 代謝を介して老化が遅延することが明らかになった（深水計画班、投稿準備中）。

(b) 研究成果

【**所見**】異分野連携については、領域代表者が具体例として示している構造生物学的手法による連携研究が4件実施中であり、成果が得られつつある。特にPRMTの構造生物学は独創性が高く、PRMT8 に加えてPRMT7 の立体構造が解明できればSAMのバイオロジーを理解する上で重要な成果になると予想され

る。一方、廃止される研究計画に関しては、予定していた研究成果が得られていない。

【対応策】4件の連携研究は清水計画班を中心に展開し、柳澤計画班や深水計画班と共同で論文を発表した（[vitamin D 受容体] *FEBS Lett* 2013、[PRMT7] *FEBS Lett* 2014、[PRMT8] *J. Mol. Biol.* 2016）。しかし、ヒスチジンメチル化酵素については結晶化の問題があり、論文化には至っていない。

一方、廃止の計画班が進めていた「H3K9 ジメチルを読み取る (=Reading)」分子である NML のノックアウトマウスが高脂肪食負荷でも太らないことが判明し、リボソーム遺伝子のエピゲノム情報が個体の肥満状態に大きく影響することが証明され、一定の成果が得られた (*Cell Rep.* 2014)。NML 欠損マウスの解析は本橋計画班に引き継がれ、rRNA 量の著減が胎生期の造血細胞で見出され、血球分化と NML の重要性が明らかになった。

(c) 研究組織

【所見】領域組織内の連携を積極的に進めており、また、若手研究者の育成・支援に尽力している。特に若手研究者による自主的な研究会の開催は評価できる。

一方で、1つの計画研究を廃止する組織変更については、当該計画研究の廃止による領域全体への影響について、どのように対処するかを明確にする必要がある。

【対応策】当該研究領域は目標達成のため、転写環境の形成に必要な「1. 書き込み」、「2. 読み取り」、「3. 取り去り」、「4. 書き換え」を想定し、それぞれに計画班を配置してきた。柳澤班の廃止により手薄になることが危惧される「2. 読み取り」については、五十嵐計画班の SAM 合成酵素複合体や、中尾計画班のクロマチン結合因子複合体に関する研究などを推進することで補強した（5. 主な研究成果に記述）。その他の計画研究においては、遅れが予想される部分については焦点を絞り、「生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御」の当初の目標に向けた最大限の成果が得られるよう、領域代表がリーダーシップを発揮して各計画研究の見直しを実施し、順調な展開の実現を目指した。

(d) 研究費の使用

指摘された問題は無い。

(e) 今後の研究領域の推進方策

【所見】見いだした生命素子の間を定量的に繋げる数理モデルを用いたクロストークの解析が必要と考える。さらに、本研究領域全体として実験的研究が中心であるため、今後は生物情報学的な視点の研究を強化することによる成果の統合的理解を図る方策を用意することも必要と思われる。

【対応策】数理モデルにもとづく代謝フローを解析することは、理論と実測の理解を進めることができる重要なアプローチである。そこで、深水計画班が大澤公募班の共同研究者・島村徹平准教授（名古屋大学大学院医学系研究科・システム生物学）らと共同研究を進めるとともに、第 87 回（2014 年）日本生化学会でシンポジウム「代謝とシステムバイオロジー」をオーガナイズし、動物、植物、微生物の代謝の数理学的解析に取り組む研究者と討論する機会を設定した。その結果、Gibbs のエネルギー変換にもとづくシミュレーションによって、酸素と栄養の条件で脂質代謝が変化することを明らかにした（大澤ら、投稿中）点や、TCA 回路のフローがアセチル化・脱アセチル化とカップリングして線虫の初期発生を進行させることを見出したことも共同研究の成果である（深水ら、投稿中）。また、五十嵐計画班が細胞内 SAM 濃度と特定の mRNA 半減期の関係を数理モデル化し、パラメータ等に関する実験的評価を完了した（五十嵐ら、投稿中）。

(f) 各計画研究の継続に係る審査の必要性・経費の適切性

【所見】廃止される計画研究は、本研究領域創設時の目標達成の柱の一つであることから、その廃止は領域全体に多大な影響を与えると思われる。また、総括班及び計画研究に係る経費の減額に伴い、各計画研究について見直しが必要と考える。従って、全ての計画研究の継続に係る審査を実施することにより、本研究領域全体の研究方針及び各計画研究の見直しを求める。

【対応策】本研究領域全体の研究方針及び各計画研究を見直す目的で、総括班ならびに全ての計画研究の継続に係る審査を実施していただき、経費の見直しについては総括班と計画班の 10% の減額を受けて「3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況」に述べたように修正した。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

当研究領域は、当初から細かい研究項目を設定していないため、計画班-計画班、計画班-公募班、公募班-公募班などの共同研究も加えながら記述する。

【計画研究】

(1) 深水昭吉／（分担者）高橋秀和：

本計画研究では、タンパク質などのメチル化修飾を介した転写環境の変化と代謝の有機的な連動を「転写代謝ネットワーク」と捉え直し、線虫やマウスなどのモデル生物を用いた遺伝学・分子生物学的手法や化学分析技術を駆使して、その分子基盤の解明を目指してきた。核小体タンパク質 NML が、栄養状態を感知して rRNA メチル化酵素として機能し、細胞増殖を促進することを明らかにした（**清水計画班、小林（聡）公募班と共同研究**）。また、転写調節に重要であるアルギニンメチル化酵素 PRMT1 とアミノ酸配列で 83% の相同性を持つ脳特異的 PRMT8 は、マウスやゼブラフィッシュを用いた検証の結果、コリンを産生するホスホリパーゼ活性を有することを見出した。未解明であった脳のリン脂質代謝系を発見し、メチル化とコリン代謝の新しい関係を提唱した（**Science Adv.** 2015）（**小林（麻）公募班と共同研究**）。メチル化酵素活性に必須のメチル基供与体である SAM の合成酵素ファミリーの機能の共通性と相違性を、線虫を用いて検証し、産卵数の調節機能ではファミリー機能が保存されていることを明らかにした（**J. Recept. Signal Transduct.** 2013）。

(2) 五十嵐和彦

本計画研究では、エピゲノム制御の中心となるメチル化反応と代謝の連携について、メチル基供与体 S-adenosylmethionine (SAM) の合成酵素に着目して研究を進めた。マウスなどの高等生物では SAM 合成酵素として 2 つのアイソザイム methionine adenosyltransferase (MAT) 1 及び 2 が存在する。本研究では、MAT2 がヒストンメチル化酵素 SETDB1 と複合体を形成し、Bach1 による転写抑制に寄与することを明らかにした（**J. Biol. Chem.** 2013）。**深水計画班との共同研究**により、MAT2 の機能未知サブユニット β が触媒サブユニット α の核局在を促進することを証明し、SAM 代謝とエピゲノムの連携機構を解明した。さらに、MAT2 複合体はヒストンを **読み取る reading** 分子を複数有することを見出した（投稿準備中）。また、**西川公募班**や**林公募班**との情報交換で SAM 量的制御の重要性に気づき、MAT2 活性が触媒サブユニット MAT2 α mRNA の安定性をその RNA メチル化を通して制御するという、全く新しい恒常性維持機構を発見した。

(3) 中尾光善

エピジェネティクス機構は、刺激の受容で行われる短期応答、そして、刺激が消失した後にも刺激を受容した記憶を維持する長期応答を通して、遺伝子制御に働いている。この転写環境としてのエピゲノム制御には、DNA メチル化とクロマチンの形成が関わり、代謝恒常性の維持と破綻に重要な役割を果たしている。LSD1 ファミリーは、ヒストン H3 の 4 番目リジン残基の脱メチル化酵素であり、生命素子のひとつであるフラビン (FAD) がその酵素活性に不可欠である。本研究において、LSD1 が脂肪細胞でエネルギー消費を抑制し、脂肪蓄積を促進する新規のエネルギー代謝調節を明らかにした。また、癌細胞において LSD1 が好氣的解糖と低酸素誘導性の転写因子 HIF1 の安定化をもたらすことを示した。ファミリー分子である LSD2 が、肝細胞で脂肪毒性に対する防御に役割を果たすことが判明した。生命素子と転写環境という本領域の中で、DNA 及びリジン残基のメチル化・脱メチル化によるクロマチン変換に着目した研究を行い、代謝のリプログラミングの分子基盤を明らかにした（**Mol. Cell. Biol.** 2015、**Nature Commun.** 2012）。また、脂肪分化の過程で MBD1-MCAF1-SETDB1 複合体がメチル化 DNA を読み取り、H3K9 にメチル化を入れる細胞生物学的意義を解明した（**Mol. Cell** 2015）（**酒井公募班と共同研究**）。

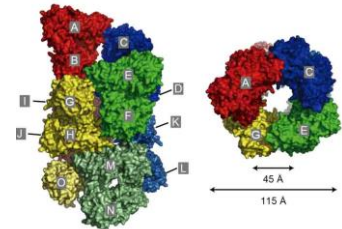
(4) 菅澤 薫

色素性乾皮症 E 群の責任遺伝子産物である DDB2 は、DNA 損傷を認識してヌクレオチド除去修復 (NER) 反応の開始を促進すると同時に、がん抑制遺伝子産物 p53 を介して細胞の DNA 損傷応答に関わる転写環境を制御している。本計画研究では、修復-転写のクロストークに関わる DDB2 の機能が、ユビキチン化、

アセチル化、ポリ ADP リボシル化、SUMO 化など、多様な翻訳後修飾及びプロテアソーム依存的なタンパク質分解によって制御されていることを明らかにした (*Nucleic Acids Res.* 2015、*Sci. Rep.* 2015、*J. Cell Biol.* 2012)。また、NER の損傷認識因子である DDB2 や XPC が結合したクロマチン領域においてアセチル化ヒストンが排除されており、遺伝子発現とは異なるクロマチン構造の動態制御が DNA 修復に関わっていることを示した。さらに DNA や RNA のメチル化損傷の修復酵素と考えられていた ALKBH ファミリータンパク質の発現を人為的に操作することにより、ポリアミン合成経路をはじめとする細胞内代謝が大きく変動することを明らかにした (深水計画班、本橋計画班との共同研究)。

(5) 清水敏之

本研究では代謝とクロストークするエピゲノム情報形成因子を構造面から明らかにし、その制御機構を解明することを目的とした。具体的には、アルギニンメチル化酵素 PRMT に着目した。PRMT8 はプロトマーの構造はすでに報告されている PRMT コアドメインとほぼ同一の構造をとっていたが、溶液中ではらせん状の多量体構造を形成しその多量体構造が活性や局在に重要であることを明らかにした。PRMT8 が多量体で機能することは予想外の結果であったが、溶液中のみならず細胞内でも同様に多量体を形成していることを強く示唆する結果が得られた (*J. Mol. Biol.* 2016 : 右図) (深水計画班と共同研究)。また、PRMT7 は PRMT コアドメインをタンデムにもつ。構造解析の結果、単量体でありながらコアドメインの二量体様の構造を取っていることを明らかにした (*FEBS Lett.* 2014) (深水計画班と共同研究)。



(6) 本橋ほづみ

本計画研究では、オンコメタボライトとされる 2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) 産生酵素 IDH1 変異体による NRF2 機能抑制機構 (*Neuro-Oncol* 2015) とストレス応答転写因子 NRF2 による代謝制御とがんの悪性化機構 (*Cancer Cell* 2012) を解明した。また、正常細胞が増殖刺激に反応して一過性に増殖する場合でも、NRF2 は代謝酵素の発現を制御して細胞増殖を促進することを見だし、再生医療における NRF2 活性化の有用性が示唆された (*Mol Cell Biol* 2014, *Hepatology* 2014)。領域内共同研究の結果、マウス肝臓の内因性 NRF2 複合体解析に成功し、増殖シグナルによる NRF2 機能増強を解明する手がかりとなる因子を得た。また、IDH1 変異体過剰発現マウスを作製しその解析を行う中で、意外にもオンコメタボライトとされていた 2-HG が正常の精巣において極めて高いレベルで蓄積していることを発見し、精巣特異的に発現する LDHC がその産生酵素であることを突き止めた。*Ldhc* 欠損マウスを作製したところ、*Ldhc* 欠損雄マウスの精子は、受精能の低下を呈し、受精しても胎児の発生障害をもたらすことがわかった。このことから、2-HG は、精子のエピゲノム制御を介して、精子の機能獲得と次世代発生に重要な役割を果たしているものと考えられる。

(7) 矢作直也

本計画研究では、エネルギー代謝シグナルの解析のための個体を用いたアッセイ系として、肝臓へのアデノウイルスによるルシフェラーゼレポーター遺伝子の導入と生体イメージング (IVIS) を組み合わせた定量系 (*in vivo* Ad-luc 解析法) を確立してきた。さらにゲノム上の全転写因子を網羅する発現ライブラリー (TFEL : Transcription Factor Expression Library) を独自に開発し、それを用いた転写複合体解析法 (TFEL scan 法) を確立した。これらの手法にもとづき、摂食応答や肥満応答など、個体レベルでのみ解析可能なエネルギー代謝シグナルについて、それらが投射されるゲノム領域の同定を進め、さらにその領域上における転写調節機構を解明した (投稿中)。本領域で研究した波及効果として、hub metabolites による分子修飾について、修飾アミノ酸特異的な抗体の情報を共有でき、その結果、質量分析による修飾アミノ酸残基同定までスムーズに進めることが可能となった。

(8) 柳澤 純

本研究では NML を基軸にし、エネルギー情報とエピゲノム情報をつなぐ細胞内ネットワークを明らかにすることを目標として研究を進めてきた。NML 遺伝子欠損マウスを作製したところ、高脂肪食負荷でも太らないことが明らかとなった (*Cell Rep.* 2014)。この結果は、リボソーム遺伝子のエピゲノム情報が、個体の肥満状態に大きく影響することを示唆した。

【公募研究】

酒井寿郎 :

α KG は TCA 回路の代謝物であり、JMJD ヒストン脱メチル化酵素の補酵素である。白色脂肪細胞・褐色脂肪細胞分化モデルとして、グルコース、インスリンなどの刺激による細胞内代謝変化に伴い、 α KG の量がどう変化するのか、またこの変化が脂肪細胞の分化や働きにどう関与するのか、ヒストンメチル化酵素との関係はどうかの解明に取り組んだ。新規のメチローム解析技術の樹立に成功し、脂肪細胞分化を制御する新たなヒストンメチル化制御機構を解明した (*Mol. Cell* 2015) (中尾計画班と共同研究)。

西川恵三：

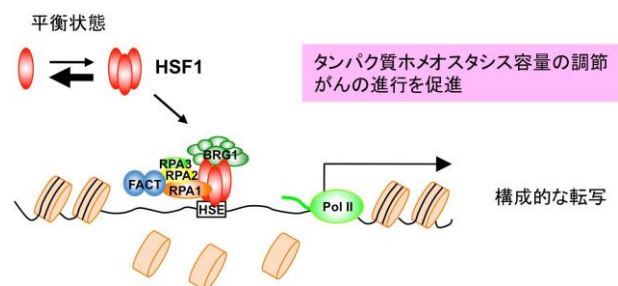
破骨細胞において、代謝物 S-アデノシルメチオニンの産生経路と DNA メチル化制御が協調的に働くことで細胞分化の促進にかかわる、新たな分子メカニズムの発見に至った (*Nature Med.* 2015)。

清水宣明：

内因性グルココルチコイドと骨格筋グルココルチコイドレセプター(GR)が、標的遺伝子転写を介して、骨格筋から全身にエネルギーを供給することを、骨格筋特異的 GR 遺伝子破壊マウスを利用して示した (*Nature Commun.* 2015) (尾池公募班と共同研究)。

中井 彰：

熱ショック因子 HSF1 が、通常の生育条件下で、どのようにヌクレオソーム構造をほどこき、遺伝子に結合できるか不明であった。HSF1 が DNA 代謝と関連する RPA、ATF1 と PARP1 と複合体を形成し、ヒストンシャペロン FACT を引き寄せ、糖・脂質代謝と関連したリン酸化を介し、また核酸代謝と関連するポリ ADP リボシル化を介して HSF1 転写複合体形成及びタンパク質ホメオスタシスを調節することが明らかになった (*Nature Struc. Mol. Biol.* 2016、*Mol. Cell* 2012)。



深澤壽太郎：

発芽、成長、開花を制御する植物ホルモン・ジベレリン (GA) の信号伝達では、DELLA の分解が鍵反応である。DELLA と相互作用する転写因子 GAF1 を単離し、*gaf1gaf2* 二重変異体は GA 非感受性の矮性を示し、GAF1 過剰発現体は GA 投与時のような成長促進が認められることを明らかにした (*Plant Cell* 2014)。



佐々木 努：

加齢に伴い視床下部弓状核で減少する NAD⁺依存性タンパク脱アセチル化酵素 Sirt1 を、POMC もしくは AgRP ニューロンで過剰に発現するマウスを作製・解析した結果、レプチン感受性が亢進し加齢に伴う体重増加が抑制された。他方、食事性肥満は視床下部弓状核の Sirt1 タンパクの過剰発現と視床下部 NAD⁺量の減少を誘導し、視床下部 Sirt1 過剰発現による抗肥満効果を消失させた (*Diabetologia* 2014)。(中川公募班と共同研究)。

尾野 亘：

マイクロ RNA (miR) -33 欠損マウスを用いて、動脈硬化進展における役割を検討した。miR-33 の機能が動脈硬化や慢性炎症、線維化につながることを、さらに miR-33b ノックインマウスがこうした現代病のモデルマウスになることを示した (*Nature Commun.* 2013、*J. Am. Heart Assoc.* 2012) (矢作計画班と共同研究)。

大澤 毅：

固形癌の中心部は、低酸素や低栄養状態に陥りやすく、その状況を癌細胞自身が克服することが増殖や進展に不可欠であるが、これまでそのメカニズムは不明であった。本研究では、低酸素、低栄養を模した培養癌細胞の解析から JHDM1D を見出し、その役割を培養細胞とマウスでも解析した。その結果、JHDM1D が腫瘍増殖期に必須である血管新生と同調し、腫瘍血管新生を制御することを見出した (*Cancer Res.* 2013)。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【主な論文（抜粋）】

【計画研究】

- ▲Waku T, *Nakaijima Y, Yokoyama W, Nomura N, Kako K, Kobayashi A (公募班), Shimizu T (計画班), and Fukamizu A (計画班): NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner. *J. Cell Sci.* pii: jcs.183723 (2016) in press (領域内共同研究)
- ◎▲Kim JD, Park KE, Ishida J, Kako K, Hamada J, Kani S, Takeuchi M, Namiki K, Fukui H, Fukuhara S, Hibi M, Kobayashi M (公募班), Kanaho Y, Kasuya Y, Mochizuki N, and *Fukamizu A (計画班): PRMT8 as a phospholipase regulates Purkinje cell dendritic arborization and motor coordination. *Science Adv.* 1, e1500615 (2015) (領域内共同研究)
- ▲Tamiya H, Hirota K, Takahashi Y, Daitoku H, Kaneko Y, Sakuta G, Iizuka K, Watanabe S, Ishii N, and *Fukamizu A: Conserved SAMS function in regulating egg-laying in *C. elegans*. *J. Recept. Signal Transduct.* 7, 1371-1375 (2013)
- ▲Takahashi H, Sun X, Hamamoto M, Yashiroda Y, and *Yoshida M: The SAGA histone acetyltransferase complex regulates leucine uptake through the Agp3 permease in fission yeast. *J. Biol. Chem.* 287, 38158-38167 (2012)
- ▲Ando R, Shima H, Tamahara T, Sato Y, Watanabe-Matsui M, Kato H, Sax N, Motohashi H (計画班), Taguchi K, Yamamoto M, Nio M, Maeda T, Ochiai K, Muto A, and *Igarashi K (計画班): The transcription factor Bach2 is phosphorylated at multiple sites in murine B cells but a single site prevents its nuclear localization. *J. Biol. Chem.* 291, 1826-1840 (2016) (領域内共同研究)
- ▲Tanaka H, Muto A, Shima H, Katoh Y, Sax N, Tajima S, Brydun A, Ikura T, Yoshizawa N, Masai H, Hoshikawa Y, Noda T, Nio M, Ochiai K and *Igarashi K: Epigenetic regulation of the Blimp-1 gene in B cells involves Bach2 and histone deacetylase 3. *J. Biol. Chem.* 291, 6316-6330 (2016)
- ◎▲Matsumoto M, Kondo K, Shiraki T (公募班), Brydun A, Funayama R, Nakayama K, Yaegashi N, Katagiri H and *Igarashi K (計画班): Genomewide approaches for BACH1 target genes in mouse embryonic fibroblasts showed BACH1-Pparg pathway in adipogenesis. *Genes Cells* in press (2016) (領域内共同研究)
- ▲Nagaoka K, Hino S, Sakamoto A, Anan K, Takase R, Umehara T, Yokoyama S, Sasaki Y, and *Nakao M: Lysine-specific demethylase LSD2 suppresses lipid influx and metabolism in hepatic cells. *Mol. Cell. Biol.* 35, 1068-1080 (2015)
- ▲Sakamoto A, Hino S, Nagaoka K, Anan K, Takase R, Matsumori H, Ojima H, Kanai Y, Arita K, and *Nakao M: Lysine demethylase LSD1 coordinates glycolytic and mitochondrial metabolism in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 75, 1445-1456 (2015)
- ▲Hino S, Sakamoto A, Nagaoka K, Anan K, Wang Y, Mimasu S, Umehara T, Yokoyama S, Kosai K, and *Nakao M: FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure. *Nature Commun.* 3, 758 (2012)
- Matsumoto S, Fischer ES, Yasuda T, Dohmae N, Iwai S, Mori T, Nishi R, Yoshino K, Sakai W, Hanaoka F, Thomä NH, and *Sugasawa K: Functional regulation of the DNA damage-recognition factor DDB2 by ubiquitination and interaction with xeroderma pigmentosum group C protein. *Nucleic Acids Res.* 43, 1700-1713 (2015)
- Akita M, Tak YS, Shimura T, Matsumoto S, Okuda-Shimizu Y, Shimizu Y, Nishi R, Saitoh H, Iwai S, Mori T, Ikura T, Sakai W, Hanaoka F, and *Sugasawa K: SUMOylation of xeroderma pigmentosum group C protein regulates DNA damage recognition during nucleotide excision repair.

Sci. Rep. 5, 10984 (2015)

Pines A, Vrouwe MG, Martejn JA, Typas D, Luijsterburg MS, Cansoy M, Hensbergen P, Deelder A, de Groot A, Matsumoto S, **Sugasawa K**, Thoma N, Vermeulen W, Vrieling H, and Mullenders L: PARP1 promotes nucleotide excision repair through DDB2 stabilization and recruitment of ALC1.

J. Cell Biol. 199, 235-249 (2012)

◎▲ **Toma-Fukui S**, Kim JD, Park KE, Kuwabara N, Shimizu N, Krayukuhina E, Uchiyama S, **Fukamizu A** (計画班), and ***Shimizu T** (計画班): Novel helical assembly in arginine methyltransferase 8.

J. Mol. Biol. 428, 1197-208 (2016) (領域内共同研究)

▲ Hasegawa M, **Toma-Fukui S**, Kim JD, **Fukamizu A** (計画班), and ***Shimizu T** (計画班): Protein arginine methyltransferase 7 has a novel homodimer-like structure formed by tandem repeats.

FEBS Lett. 588, 1942-1948 (2014) (領域内共同研究)

▲ Asano L, Ito I, Kuwabara N, Waku T, **Yanagisawa J** (計画班), Miyachi H, and ***Shimizu T** (計画班): Structural basis for vitamin D receptor agonism by novel nonsteroidal ligands.

FEBS Lett. 587, 957-963 (2013) (領域内共同研究)

◎▲ Honkura Y, ***Matsuo H**, Murakami S, Sakiyama M, Mizutari K, Shiotani A, Yamamoto M, Morita I, Shinomiya N, Kawase T, Katori Y, and ***Motohashi H**: NRF2 is a key target for prevention of noise-induced hearing loss by reducing oxidative damage of cochlea.

Sci. Rep. 6, 10329 (2016) (2016年1月19日、朝日新聞掲載)

▲ Fujita R, Takayama-Tsujimoto M, Satoh H, Gutiérrez L, Aburatani H, Fujii S, Sarai A, Bresnick EH, Yamamoto M, and ***Motohashi H**: NF-E2 p45 is important for establishing normal function of platelets.

Mol. Cell. Biol. 33, 2659-2670 (2013)

▲ Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M, and ***Motohashi H**: Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming.

Cancer Cell 22, 66-79 (2012)

▲ Izumida Y, ***Yahagi N**, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Niiijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H: Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization.

Nature Commun. 4, 2316 (2013a)

Fujimoto Y, ***Nakagawa Y**, Satoh A, Okuda K, Shingyouchi A, Naka A, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, **Yahagi N**, Shimada M, Yatoh S, Suzuki H, Yogosawa S, Izumi T, Sone H, Urayama O, Yamada N, Shimano H: TFE3 controls lipid metabolism in adipose tissue of male mice by suppressing lipolysis and thermogenesis.

Endocrinology 154, 3577-3588 (2013)

Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Yatoh S, Shimada M, **Yahagi N**, Suzuki H, Sone H, Yamada N, and ***Shimano H**: TFE3 inhibits myoblast differentiation in C2C12 cells via down-regulating gene expression of myogenin.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 430, 664-669 (2013)

Oie S, Matsuzaki K, Yokoyama W, Tokunaga S, Waku T, Han SI, Iwasaki N, Mikogai A, Yasuzawa-Tanaka K, Kishimoto H, Hiyoshi H, Nakajima Y, Araki T, Kimura K, **Yanagisawa J**, and ***Murayama A**: Hepatic rRNA transcription regulates high-fat-diet-induced obesity.

Cell Rep. 7, 807-820 (2014)

【公募班】

▲ Itoh Y, Fuchino H, Sanosaka M, Kako K, Hada K, **Fukamizu A** (計画班), ***Takemori H** (公募班), and Kawahara N: Pterostematin B has multiple targets in gluconeogenic programs, including coenzyme Q in ROR α /SRC2 signaling.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 473, 415-420 (2016) (領域内共同研究)

◎▲ **Shimizu N** (公募班), Maruyama T, Yoshikawa N, Matsumiya R, Ma X, Ito N, Tasaka Y, Kuribara-Souta A, Miyata K, **Oike Y** (公募班), Berger S, Schütz G, Takeda S, and ***Tanaka H**: A muscle-liver-fat signalling axis is essential for central control of adaptive adipose remodeling.

Nature Commun. 6, 6693 (2015) (領域内共同研究)

◎▲ ***Nishikawa K**, Iwamoto Y, Kobayashi Y, Katsuoka F, Kawaguchi S, Tsujita T, Nakamura T, Kato S, Yamamoto M, Takayanagi H and ***Ishii M**: Dnmt3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosyl methionine-producing metabolic pathway.

Nature Med. 21, 281-287 (2015)

◎▲ Ito T, Taniguchi H, Fukagai K, Okamuro S, and ***Kobayashi A**: Inhibitory mechanism of FAT4 gene expression in response to actin dynamics during Src-induced carcinogenesis.

PLoS ONE 10, e0118336 (2015)

- ◎▲Matsumura Y, Nakaki R, Inagaki T, Yoshida A, Kano Y, Kimura H, Tanaka T, Tsutsumi S, **Nakao M** (計画班), Doi T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, ***Sakai J** (公募班): H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation. **Mol. Cell** 60, 584-596 (2015) (領域内共同研究)
- ▲***Kushibiki T**, Okawa S, Hirasawa T, Ishihara M: Optogenetic control of insulin secretion by pancreatic beta-cells in vitro and in vivo. **Gene Ther.** 22, 553-559 (2015)
- ◎▲Takeuchi M, Fuse Y, Watanabe M, Andrea CS, Takeuchi M, Nakajima H, Ohashi K, Kaneko H, Kobayashi-Osaki M, Yamamoto M, and ***Kobayashi M**: LSD1/KDM1A promotes hematopoietic commitment of hemangioblasts through downregulation of Etv2. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 112, 13922-13927 (2015)
- ▲Tojo Y, Sekine H, Hirano I, Pan X, Souma T, Tsujita T, Kawaguchi S, Takeda N, Takeda K, Fong GH, Dan T, Ichinose M, Miyata T, Yamamoto M, and ***Suzuki N**: Hypoxia signaling cascade for erythropoietin production in hepatocytes. **Mol. Cell. Biol.** 35, 2658-2672 (2015)
- ◎Oohara Y, Shimada-Niwa Y, Niwa R, Kayashima Y, **Hayashi Y**, Akagi K, Ueda H, Yamakawa-Kobayashi K, and ***Kobayashi S**: Autocrine regulation of ecdysone synthesis by beta3-octopamine receptor in the prothoracic gland is essential for Drosophila metamorphosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 112, 1452-1457 (2015)
- Kida YS, **Kawamura T** (Equally First), Wei Z, Sogo T, Jacinto S, Shigeno A, Kushige H, Yoshihara E, Liddle C, Ecker JR, Yu RT, Atkins AR, Downes M, and ***Evans RM**: ERRs mediate a metabolic switch required for somatic cell reprogramming to pluripotency. **Cell Stem Cell** 16, 547-555 (2015)
- ◎▲Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Sowa N, **Yahagi N** (計画班), Shimano H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, and ***Ono K** (公募班): MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (*Srebf1*) exhibit reduced HDL-C *in vivo*. **Sci. Rep.** 4, 5312 (2014) (領域内共同研究)
- Lee Y F, ***Nimura K**, Lo W N, Saga K, and Kaneda Y: Histone H3 lysine 36 methyltransferase Whsc1 promotes the association of Runx2 and p300 in the activation of bone-related genes. **PLoS ONE** 9, e10661 (2014)
- ◎▲Horie K, Kamakura T, Ikegami T, Wakabayashi M, Kato T, Tanaka N, ***Ishihama Y**: Hydrophilic interaction chromatography using meter-scale monolithic silica capillary column for proteomics LC-MS. **Anal. Chem.** 86, 3817-3824 (2014)
- ◎▲***Tsuchida R**, **Osawa T** (Equally First), Wang F, Nishii R, Tsuchida S, Muramatsu M, Das B, Takahashi T, Yuasa Y, Inoue T, Wada Y, Minami T, and ***Shibuya M**: BMP4/Thrombospondin-1 loop paracrinically inhibits tumor angiogenesis and suppresses the growth of solid tumors. **Oncogene** 33, 3803-3811 (2014)
- ▲***Fukazawa J**, Teramura H, Murakoshi S, Nasuno K, Nishida N, Ito T, Yoshida M, Kamiya Y, Yamaguchi S, and Takahashi Y: DELLAs function as coactivators of GAI ASSOCIATED FACTOR1 in regulation of GA homeostasis and signaling in *Arabidopsis*. **Plant Cell** 26, 2920-2938 (2014)
- Taguchi K1, Hirano I, Itoh T, **Tanaka M** (公募班), Miyajima A, Suzuki A, **Motohashi H** (計画班), and ***Yamamoto M**: Nrf2 enhances cholangiocyte expansion in Pten-deficient livers. **Mol. Cell. Biol.** 34, 900-913 (2014) (領域内共同研究)
- ◎▲***Horisawa K**: Specific and quantitative labeling of biomolecules using click chemistry. **Front. Physiol.** 5, 457 (2014)
- Otani J, Kimura H, Sharif J, Endo T, Mishima Y, Kawakami T, Koseki H, Shirakawa M, Suetake I, and ***Tajima S**: Cell cycle-dependent turnover of 5-hydroxymethyl cytosine in mouse embryonic stem cells. **PLoS ONE** 8, e82961 (2013)
- ◎▲Hosokawa H, **Tanaka T**, Kato M, Shinoda K, Tohyama H, Hanazawa A, Tamaki Y, Hirahara K, Yagi R, Sakikawa I, Morita A, Nagira M, Poyurovsky MV, Suzuki Y, Motohashi S, and ***Nakayama T**: Gata3/Ruvb12 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 110, 18626-18631 (2013)
- ◎▲Hosokawa H, **Tanaka T**, Suzuki Y, Iwamura C, Ohkubo S, Endoh K, Kato M, Endo Y, Onodera A, Tumes DJ, Kanai A, Sugano S, and ***Nakayama T**: Functionally distinct Gata3/Chd4 complexes coordinately establish T helper 2 (Th2) cell identity.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110, 4691-4696 (2013)

Kosaka T, ***Nagamatsu G**, Saito S, Oya M, Suda T, and Horimoto K: Identification of drug candidate against prostate cancer from the aspect of somatic cell reprogramming.

Cancer Sci. 104, 1017-1026 (2013)

◎**Ikeda K**, Shiba S, Horie-Inoue K, Shimokata K, and *Inoue S: A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle.

Nature Commun. 4, 2143 (2013)

◎▲Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Sowa N, **Yahagi N** (計画班), Shimano H, Matsumura S, Inoue K, Marusawa H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, and ***Ono K** (公募班): MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice.

Nature Commun. 4, 2883 (2013b) (領域内共同研究)

◎▲Fujimoto M, Takaki E, Takii R, Tan K, Prakasam R, Hayashida N, Iemura S, Natsume T, and ***Nakai A**: RPA assists HSF1 access to nucleosomal DNA by recruiting histone chaperone FACT.

Mol. Cell 48, 182-194 (2012)

【書籍】

中尾光善「あなたと私はどうして違う？ 体質と遺伝子のサイエンス—99.9%同じ設計図から個性と病気が生じる秘密」(羊土社、2015年)

中尾光善「驚異のエピジェネティクス—遺伝子がすべてではない!? 生命のプログラムの秘密」(羊土社、2014年)

【転写代謝システム ホームページ】

<http://tmsystem.tara.tsukuba.ac.jp/>: 2011年8月に開設し、領域研究成果や活動内容を発信してきた。

【修飾アミノ酸データベース (Modified Amino Acid Database [MAADB])】

<http://www.agbi.tsukuba.ac.jp/~akiftara/>

本データベースは、メチル化アミノ酸を中心とした修飾アミノ酸の化学特性、UPLCのクロマトグラムとMALDI-QIT-TOF/MSのスペクトル、および文献情報を掲載している。

【主催シンポジウム等】

- 1) 平成23年10月19日(水)「転写代謝システム」キックオフミーティングおよび領域説明会(第1回領域班会議)(大手町サンケイプラザ)
- 2) 平成24年2月9日(木)~11日(土)若手ワークショップ(第2回領域班会議)(和光純薬湯河原研究所)
- 3) 平成24年2月17日(金)~ 転写代謝セミナー(全国で展開)
- 4) 平成24年7月2日(月)~4日(水)第3回領域班会議(つくばグランドホテル、筑波)
- 5) 平成25年1月24日(木)~26日(土)若手ワークショップ(第4回領域班会議)(ホテル鬼怒川御苑、鬼怒川)
- 6) 平成25年11月11日(月)~13日(水)「International Symposium on Transcription and Metabolism」+第5回領域班会議(淡路夢舞台国際会議場、淡路)
- 7) 平成26年6月25日 第14回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「転写と代謝のクロストーク」(清水、横浜)
- 8) 平成26年7月11日(金)~13日(日)第6回領域班会議(岩沼屋、仙台)
- 9) 平成26年10月17日 第87回日本生化学会 シンポジウム「代謝とシステムバイオロジー」(深水・大澤、京都)
- 10) 平成27年2月5日(木)~4日(土)若手ワークショップ(第7回領域班会議)(ホテル松本楼、渋川)
- 11) 平成27年6月14日(日)~16日(火)第8回領域班会議(ユウベルホテル、熊本)
- 12) 平成27年2月17日(水)「International Symposium on Transcription and Metabolism II」(東京大学薬学講堂)
- 13) 「転写代謝セミナー」(計58回[61名の演者]平成24~27年度)を全国で開催

【アウトリーチ活動】(主なものについて記載)

- 1) NHKサイエンス・ゼロ「長寿遺伝子と呼ばれませ！ ~寿命はどこまで延ばせるか?~」ゲスト出演(平成23年8月6日/11日、11月15日)(深水)
- 2) 市民公開講座「遺伝子と健康」(平成25年5月11日)(転写代謝システム主催、筑波)
- 3) 市民公開講座「遺伝子と健康II」(平成27年5月16日)(転写代謝システム主催、筑波)
- 4) NHK Eテレ モーガン・フリーマン/時空を越えて 第1回「Can we live forever?」(深水・監訳)(平成28年4月8日/29日)(深水、外11件)
- 5) 市民公開講座「高校生・市民のための大学特別授業“生命の謎に迫るシンポジウム”」(平成27年10月31日、熊本)(中尾、外4件)

- 6) 東北エイジングサミット-加齢制御研究から臨床まで-「細胞のがん化と老化における酸化ストレス応答機構の役割」(平成 27 年 9 月 27 日、仙台) (本橋、外 1 件)
- 7) 足立区「20 歳の血糖チェック」(2014 年 1 月 13 日、東京都) (矢作、外 10 件)

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織】

本領域は、転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御を解明する融合研究を推進し、アイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとして積極的に共同研究を展開することを主眼に置いてきたため、細かい研究項目は当初から設定していない。

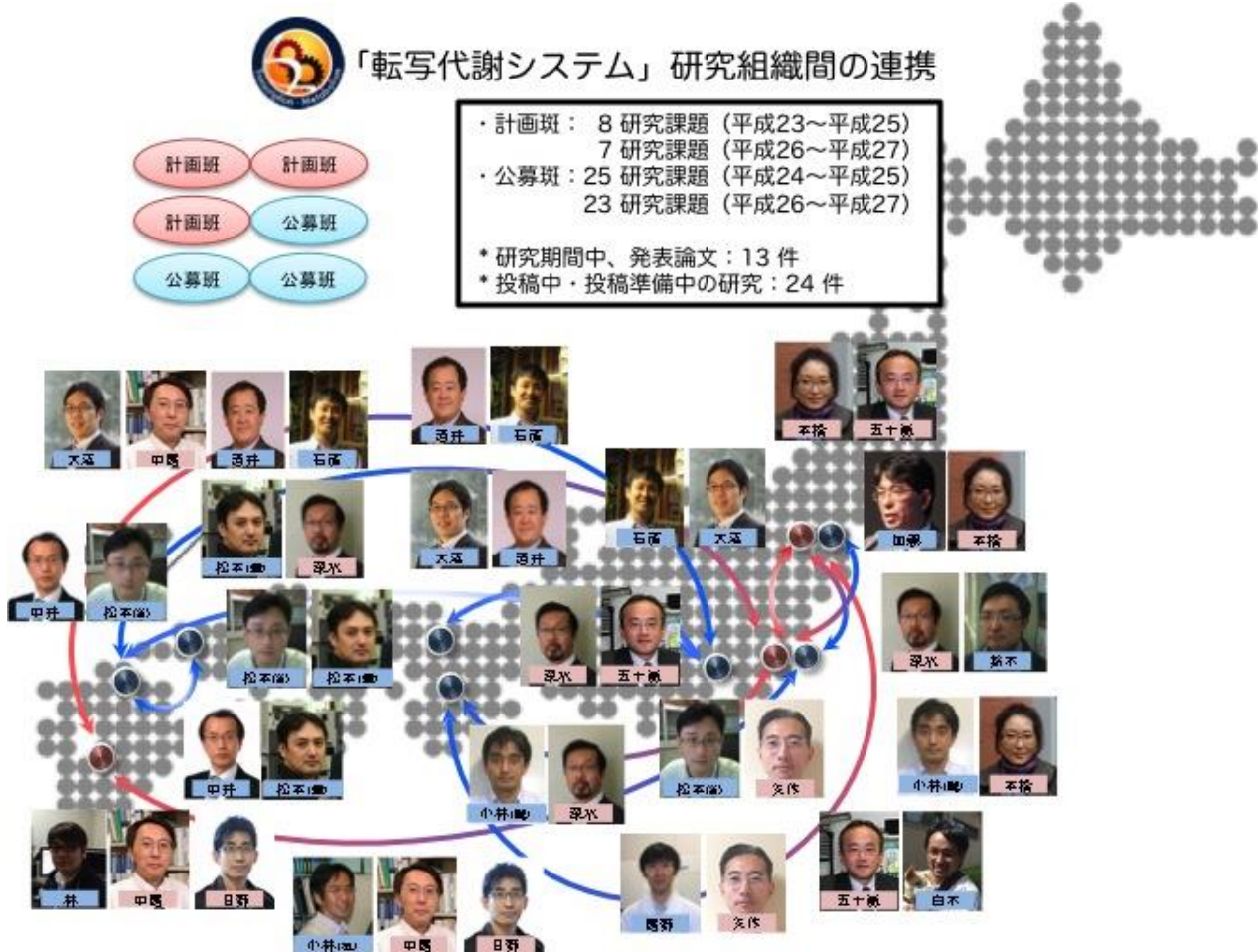
【連携状況】

公募班は、平成 24 年度から 25 研究グループが、平成 26 年からは 23 研究グループが参画し、計画班研究グループ（平成 25 年度までは 8 グループ、平成 26 年度からは 7 グループ、）と共同・協力して領域活動を展開してきた。公募研究班の特徴は、前半は「転写」と「代謝」を融合する提案のスタートラインに立った研究が多く、後半（12 グループは新規参画、11 グループは継続参画）は「転写」と「代謝」を融合した提案が発展段階にある研究が多い印象であった。

前半では、共同研究を醸成していく環境作りとして、研究内容はもとより、各研究グループの持つ独自の材料や方法・技術について共有するため、例年の班会議に加え、「**Collaboration Proposal Meeting**」を行った。そこでは、

- (1) 自分たちのニーズ（＝どんな共同研究が必要か・歓迎か）
- (2) 自分たちの得意な実験系（＝どんなことで他の人の役に立てるか）

を中心に発表し、リン酸化やアセチル化のプロテオミクス、マウス・線虫・植物などの遺伝学の共同研究から、医学系所属の班員から臨床検体についての相談受付など、幅広い情報が提供され、活発な意見交換が行われた。



前半（平成 24-25 年度）では、共同研究を加速化する狙いで、このような取り組みの段階的発展を可視化するために、A) 情報交換・材料供与、B) 共同研究構想、C) 共著論文作成、D) 共著論文発表、という 4 つのステージを設定した。中間評価時では、A) が 21 件（内、公募班若手研究代表者による勉強会と研究会が 2 件）、A) → B) へ進展したものが 17 件、B) → C) へ発展したものが 8 件となっていた。その時点での共著論文 D) は 3 件であったが、転写代謝システム班の開始によって領域の裾野が広がり、材料供与・情報交換から具体的に共同研究の構想段階に入ったものもあり、C) では共著論文の作成中が 4 件、投稿中が 3 件、revision 中のものが 1 件であった。

一方、後半（平成 26-27 年度）ではトップスピードで展開しつつも「転写」または「代謝」の切り口を導入する研究もあり、仙台で開催された後半最初の班会議（第 6 回、平成 26 年）では、「**Collaboration Proposal Meeting**」の要素も含めて発表をしていただき、共同研究の素地が速やかに整えられた。また、前半に参画した 14 グループには『転写代謝フレンズ』として情報交換を継続してきた。

その結果、中間評価時点では 3 件の共著発表論文 D) が、それ以降に 13 件に急増した（【**主な論文**（抜粋）に一部掲載】）。その中には、前半-後半の公募班の共同研究によって発表されたものもあった（清水公募班と尾池公募班）。共著論文 13 件の内、計画班が主となる論文は 7 件であり、半数以上をリードした。領域研究の成果としての共同論文発表は共著論文作成 C) に依存するが、前ページの図のように、現在 19 組の 24 件（投稿準備中・投稿中）にのぼっていることから、さらに共著論文による成果発表が期待できる。

上述した「計画班-計画班」「計画班-公募班」「公募班-計画班」「公募班-公募班」などで発表された例を以下に挙げる。

Matsumoto M, Kondo K, Shiraki T (公募班), Brydun A, Funayama R, Nakayama K, Yaegashi N, Katagiri H and *Igarashi K (計画班) Genomewide approaches for BACH1 target genes in mouse embryonic fibroblasts showed BACH1-Pparg pathway in adipogenesis.
Genes Cells in press (2016) (計画班-公募班)

Waku T, *Nakajima Y, Yokoyama W, Nomura N, Kako K, Kobayashi A (公募班), Shimizu T (計画班), and Fukamizu A (計画班) : NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner.
J. Cell Sci. pii: jcs.183723 (2016) in press (計画班-計画班-公募班)

Kim JD, Park KE, Ishida J, Kako K, Hamada J, Kani S, Takeuchi M, Namiki K, Fukui H, Fukuhara S, Hibi M, Kobayashi M (公募班), Kanaho Y, Kasuya Y, Mochizuki N, and *Fukamizu A (計画班) : PRMT8 as a phospholipase regulates Purkinje cell dendritic arborization and motor coordination.
Science Adv. 1, e1500615 (2015) (計画班-公募班)

Matsumura Y, Nakaki R, Inagaki T, Yoshida A, Kano Y, Kimura H, Tanaka T, Tsutsumi S, Nakao M (計画班), Doi T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, *Sakai J (公募班) : H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation.
Mol. Cell 60, 584-596 (2015) (公募班-計画班)

Shimizu N (公募班), Maruyama T, Yoshikawa N, Matsumiya R, Ma X, Ito N, Tasaka Y, Kuribara-Souta A, Miyata K, Oike Y (公募班), Berger S, Schütz G, Takeda S, and *Tanaka H: A muscle-liver-fat signalling axis is essential for central control of adaptive adipose remodeling.
Nature Commun. 6, 6693 (2015) (公募班-公募班)

Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Sowa N, Yahagi N (計画班), Shimano H, Matsumura S, Inoue K, Marusawa H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, and *Ono K (公募班) : MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice.
Nature Commun. 4, 2883 (2013) (公募班-計画班)

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

【研究費の使用状況】

総括班、及び計画班・公募班は、各年度の交付申請書に記載した研究経費の支出項目にもとづいて、研究費を適正に使用している。また、中間評価において、研究費の使用についての指摘はなかった。

【共有設備の状況】

本領域は、研究技術を開発し、領域内外にその開発技術を提供していく研究班ではないため、特に領域内で共有する設備・装置等は有していない。

【代謝産物定量方法の提供】

本領域において、メタボローム解析は重要な研究アプローチであるが、委託分析で対応可能である。しかし、分析後の、特にアミノ基を持った個別の代謝産物の定量は、個々の研究室で測定系を立ち上げるのは非効率であった。そこで、深水計画班がそれを担当し、班員から分析を受けることを可能にした。例えば、細胞や組織、線虫やマウスなどの個体の抽出物を 6-aminoquinolyl carbamyl (AQC) 基で誘導体化することで、アミノ酸やそれらの誘導体を HPLC や MALDI-QIT-TOF/MS で分子量を確認することができ、メチル化を中心とした修飾アミノ酸の測定にも成功した。領域内に限らず、領域外の研究者にも利用できるよう、「修飾アミノ酸データベース (Modified Amino Acid Database [MAADB])」を領域のホームページに公開した（6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況に記載）。

Modified Amino Acid Database (MAADB)



一方、熱に不安定な上、アミノ基の誘導体化が困難なメチル基供与体の SAM を定量するには、LC-MS/MS による直接分析が最も有効である。SAM のイオン検出感度では、生体サンプル中に微量に存在する SAM を検出できないため、multiple reaction monitoring (MRM) を導入したことで、フラグメントイオンとして生じるアデニンイオンを用いて高感度 ($10^{-11} \sim 10^{-10}$ mol) に SAM の絶対定量を行うことに成功し、代謝物量の変化とタンパク質メチル化修飾の相関を検証可能にした（下図）。また、NAD⁺ の測定は中尾計画班が担当した。それらのノウハウを領域内で共有するとともに、領域外の研究者にも提供してきた。



・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
23	イメージアナライザー	GE ヘルスケア・ジャパン (株) ImageQuant LAS 4010	1	8,694,000	8,694,000	神戸大学
	パーティクルデリバリ-システム	バ-イ-ラッド-ラボ-トリス (株) 165-2258J1	1	6,804,000	6,804,000	筑波大学
	クロマトグラフィーシステム	GE ヘルスケア・ジャパン (株) AKTA	1	6,552,000	6,552,000	筑波大学
	高速液体クロマトグラフ	島津製作所 Prominence	1	4,999,995	4,999,995	東京大学
	日立高速液体クロマトグラフ	(株)日立ハイテクノロジー	1	3,498,600	3,498,600	熊本大学
	塩基配列決定装置アップグレード	ライフテクノロジー ジャパン (株) 4359571-CP	1	3,439,800	3,439,800	筑波大学
24	富士ドライケムアナライザー	富士フィルム (株) 富士ドライケム 7000VZ FDC7000VZ	1	4,441,500	4,441,500	筑波大学
	超低温槽	米国レコフ社 UXF60086D (貯蔵ケース USU600 含む)	1	2,275,875	2,275,875	筑波大学
25	核酸・タンパク質自動精製システム	(株)プロメガ Maxwell 16	1	2,079,000	2,079,000	東北大学
26	ナノピペットシステム一式(合算使用の例外)	BIOSTINGER.INC 製	1	6,562,958	6,562,958 (5,485,755)	筑波大学
	Picoruptor (密閉式超音波破碎装置)	Diagenode 社・ 316-81311	1	4,665,600	4,665,600	熊本大学
27	HPLC	Waters 1515	1	2,449,440	2,449,440	東京大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成23年度】

・旅費	
国内開催学会出席旅費	1,629,100円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
領域キックオフミーティング旅費	539,070円 (領域内の研究の進展状況の確認のため)
海外開催学会出席、研究打ち合わせ旅費	534,209円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
若手ワークショップ参加旅費	428,400円 (若手研究者育成のため)
研究打ち合わせ・共同研究実験実施旅費、招聘者旅費	151,440円 (研究打ち合わせと共同研究実施のため)
シンポジウム・セミナー出席、招聘者旅費	54,220円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
・人件費・謝金	
研究員・技術補佐員人件費	4,856,175円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)
・その他	
試料観察・測定・解析・検査料	5,134,500円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
論文校正・投稿・掲載料、研究発表用ポスター印刷費	299,473円 (研究成果の公表のため)
学会参加費	167,080円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
機器修理費	136,100円 (研究の円滑な推進のため)

【平成24年度】

・旅費	
国内開催学会出席旅費	2,191,940円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
海外開催学会出席、研究打ち合わせ旅費	1,526,243円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
領域班会議出席旅費	1,310,560円 (領域内の研究の進展状況の確認のため)
若手ワークショップ参加旅費	799,760円 (若手研究者育成のため)
研究打ち合わせ・共同研究実験実施旅費、招聘者旅費	445,150円 (研究打ち合わせと共同研究実施のため)
シンポジウム・セミナー出席、招聘者旅費	361,302円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
・人件費・謝金	
研究員・技術補佐員人件費	19,472,288円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)
・その他	
試料観察・測定・解析・検査料	3,083,220円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
論文校正・投稿・掲載料、研究発表用ポスター印刷費	1,109,283円 (研究成果の公表のため)
機器修理費	1,087,800円 (研究の円滑な推進のため)
動物飼育管理料	1,005,020円 (計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため)
学会参加費	298,225円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)

【平成25年度】

・旅費	
国内開催学会出席旅費	2,235,910円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
海外開催学会出席、研究打ち合わせ旅費	1,538,440円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
領域班会議出席旅費	1,260,370円 (領域内の研究の進展状況の確認のため)
研究打ち合わせ・共同研究実験実施旅費、招聘者旅費	637,000円 (研究打ち合わせと共同研究実施のため)
若手ワークショップ参加旅費	378,540円 (若手研究者育成のため)
シンポジウム・セミナー出席、招聘者旅費	247,253円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
・人件費・謝金	
研究員・技術補佐員人件費	37,678,621円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)
・その他	
試料観察・測定・解析・検査料	4,291,107円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
動物飼育管理料	3,124,175円 (計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため)
機器修理費	2,374,365円 (研究の円滑な推進のため)
論文校正・投稿・掲載料	749,685円 (研究成果の公表のため)

学会参加費	473,457 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
【平成26年度】	
・旅費	
国内開催学会出席旅費	2,291,300 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
領域班会議出席旅費	1,132,360 円 (領域内の研究の進展状況の確認のため)
海外開催学会出席、研究打ち合わせ旅費	630,910 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
若手ワークショップ参加旅費	463,650 円 (若手研究者育成のため)
研究打ち合わせ・共同研究実験実施旅費、招聘者旅費	435,532 円 (研究打ち合わせと共同研究実施のため)
シンポジウム・セミナー出席、招聘者旅費	243,960 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
・人件費・謝金	
研究員・技術補佐員人件費	32,877,711 円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)
・その他	
動物飼育管理料	2,679,104 円 (計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため)
試料観察・測定・解析・検査料	2,507,700 円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
機器修理費	973,295 円 (研究の円滑な推進のため)
論文校正・投稿・掲載料、研究発表用ポスター印刷費	771,179 円 (研究成果の公表のため)
学会参加費	444,518 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
【平成27年度】	
・旅費	
国内開催学会出席旅費	2,372,000 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
領域班会議出席旅費	1,408,234 円 (領域内の研究の進展状況の確認のため)
研究打ち合わせ・共同研究実験実施旅費、招聘者旅費	864,114 円 (研究打ち合わせと共同研究実施のため)
シンポジウム・セミナー出席、招聘者旅費	150,280 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
・人件費・謝金	
研究員・技術補佐員人件費	12,994,268 円 (研究及び領域運営の迅速な推進のため)
・その他	
試料観察・測定・解析・検査料	8,578,854 円 (研究の迅速かつ正確な推進のため)
動物飼育管理料	5,888,775 円 (計画研究・領域内共同研究に供する実験動物の系統維持管理のため)
機器修理費	1,106,868 円 (研究の円滑な推進のため)
論文校正・投稿・掲載料、研究発表用ポスター印刷費	415,963 円 (研究成果の公表のため)
学会参加費	370,498 円 (最新研究の動向・情報収集と意見交換のため)
実験動物・材料輸送費	102,924 円 (共同研究または解析・検査等のための研究材料送付・動物輸送)

(3) 最終年度(平成27年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当しない。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

【シンポジウム・ワークショップのオーガナイズ】

本領域では『転写環境とエネルギー代謝のクロストークに着目することは、発生・分化のみならず、恒常性維持やストレス応答の新しい分子機構を明らかにすることにつながり、代謝性疾患やがん等の発症原因の理解と治療ターゲットの検証にも貢献することが期待できる。』ことを狙いとして、領域活動を行ってきた。林（公募班）らは第 35 回日本分子生物学会・ワークショップで「生命現象をエネルギー代謝から理解する」（2012 年 12 月 12 日、福岡）を、矢作（計画班）は第 37 回日本分子生物学会年会・ワークショップ「『食』と『カラダ』の相互作用：メタゲノミクスからニュートリゲノミクスまで」（2014 年 11 月 27 日、横浜）や BMB2015 ワークショップ「栄養・メタボライトと遺伝子発現調節～ニュートリゲノミクスの最前線」（2015 年 12 月 3 日、神戸）をオーガナイズし、種々のモデル生物を用いて、発生を含む多様な生命現象における代謝の役割を横断的に討論する場を設定してきた。櫛引（公募班）は、第 35 回日本レーザー医学会総会・シンポジウム「オプトジェネティクス（光遺伝学）による生体機能制御」（2014 年 11 月 30 日、東京）や第 33 回日本ヒト細胞学会・シンポジウム「細胞・組織の制御と解析に向けた技術インテグレーション」（2015 年 8 月 23 日、宮崎）で光遺伝学の分野での転写代謝研究の応用を議論するなど、計画班員や公募班員がオーガナイザーとして 41 件のシンポジウムやワークショップを開催し、最新の情報を広く他の領域へ提供してきた。

【メディアからの注目】

計画班・公募班員の研究活動や成果が、新聞（国内 83 件、国外 1 件）に掲載され、テレビ報道や関連番組で 29 件が放映された。その中でも、女性の健康や活躍について NHK あさいチ「女性もご用心！糖尿病」（矢作計画班）（2012 年 7 月 11 日）や NHK 水戸放送局「女性が輝く～働くチャンスがやってきた～」（平成 26 年 3 月 31 日）（深水計画班連携研究者、廣田恵子）が取り上げられた。

【研究成果】

中尾（計画班）らは、脂肪細胞において FAD 依存性のリジン脱メチル化酵素を機能阻害することで、脂肪分解やミトコンドリア呼吸が向上する新しい恒常性の制御機構を発見し（*Nature Commun.* 2012）、中井（公募班）らは熱ショック因子 HSF1 が通常条件でストレス蛋白質遺伝子の転写を制御することを明らかにした（*Mol. Cell* 2012）。さらに、尾野（公募班）らは miRNA-33 が動脈硬化病変の進行抑制やプラークの安定化にも影響を与えうることを示唆し（*J. Am. Heart Assoc.* 2012、*Nature Commun.* 2013）、本橋（計画班）らは酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 ががん細胞の代謝リプログラミングを促進することを明らかにしてきた（*Cancer Cell* 2012）。

さらに、西川（公募班）らは、SAM の産生経路と DNA メチル化制御が協調的に働くことで破骨細胞分化の促進にかかわる新たな分子メカニズムを発見し（*Nature Med.* 2015）、深水（計画班）らは清水（計画班）、小林（麻）（公募班）、小林（聡）（公募班）と協力して、PRMT8 が脂質分解酵素であること（*Science Adv.* 2015）、その構造が PRMT1 とは異なること（*J. Mol. Biol.* 2016）、そして核小体タンパク質・NML が rRNA のメチル化酵素（*J. Cell Sci.* 2016）であることを明らかにした。特に、PRMT8 と NML は、本来見つかった機能とは異なる活性を持つ多機能タンパク質であり、新しい機能調節の仕組みを解明した。

このような情報発信から、一般社会へのインパクトだけでなく、生化学、分子生物学や細胞生物学などの基礎分野への広がりに加え、栄養生理学や基礎医学、臨床医学、薬理学やタンパク科学等の関連分野に大きな波及効果を生んだ。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

若手研究者の成長について、以下の3点から記述したい。

【若手連携研究会】

林公募班（平成24-25、26-27）、清水（宣）公募班（平成24-25）や日野（中尾計画班）連携研究者などの40歳前の若手研究者が中心になり、「発生過程におけるエネルギー代謝を考える会」を平成25年2月21-22日（基礎生物学研究所）と平成26年2月13-14日（熊本大学発生医学研究所）で開催し、若手ネットワークの新しい情報共有を展開してきた。これらの活動を通して、公募班の研究代表者らは、学会等でシンポジウムのオーガナイザーを務めるなど、各分野で活躍している。

- ・第35回日本分子生物学会「生命現象をエネルギー代謝から理解する（2012年12月12日、福岡）」
（林：平成24-25、26-27）
- ・第91回日本生理学会大会「若手研究者が切り開く食欲調節研究のフロンティア（2014年3月17日、鹿児島）」第38回日本神経科学大会「なぜ食べるのか？食の嗜好性・報酬性と拒食のメカニズム（2015年7月28日、神戸）」第93回日本生理学会大会「若手研究者が切り開く体重調節研究のフロンティア（2016年3月24日、札幌）」（佐々木公募班：平成24-25）
- ・BMB2015 ワークショップ「マルチオミックス統合解析の新機軸（平成27年12月2日、神戸）」
- ・第1、2回「血管生物若手研究会（平成27年2月5日-6日、東京：平成28年3月4日-5日、仙台）」
（大澤公募班：平成24-25、26-27）
- ・日本薬学会第136年会「メタボライトとエピゲノム（2016年3月28日、横浜）」（日野）

【助教等への就任】

本研究領域に参画した研究者から、計画班代表者1名が教授（本橋計画班〔東北大学〕）、公募班代表者3名が准教授（佐々木公募班〔群馬大学〕、中川公募班〔富山大学〕、鈴木公募班〔東北大学〕）に昇格し、参画した研究者のうち28名が助教・准教授〔東北大学、筑波大学、東京大学、名古屋大学、名古屋市立大学、京都大学、九州大学、熊本大学、鹿児島大学、大分大学、静岡県立大学、富山県立大学、慶應義塾大学、同志社大学、関西学院大学、近畿大学〕に就任した。また、留学生3名が Assistant Professor（Ningbo University、Jahangirnagar University、中国河北師範大学）に就任した。

【受賞】

本研究領域で計画班・公募班が一丸となって若手育成に取り組んできたが、若手研究者の活発な研究活動の成果として、公募班の研究代表者も含め、大学院生・ポスドク・助教・講師・准教授クラスの学会等における奨励賞等の受賞が計59件（平成24-25年、18件：平成26-27年、41件）となった。

11. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

領域の評価について、評価コメントの全文を掲載させていただく。

【佐々木裕之 先生（九州大学生体防御医学研究所 教授、副学長）】

本領域は転写と代謝のクロストークを支える分子実体とその制御メカニズムを解明することを目的として発足した。その鍵となるのは代謝の状態に応じて変化する転写制御因子やクロマチン蛋白質の化学修飾や活性調節であり、この件に係る第一線級の研究者が深水領域代表者のもとに集い、チームとして共同研究・融合研究を推進した。設定目的の達成度については、脂質代謝、がん代謝、骨代謝等の多岐にわたる代謝と転写のクロストークのメカニズムが明らかになり、計画研究から *Cancer Cell*、*Nat. Commun.*、*Cell Rep.*、*Science Adv.*、*J. Cell Biol.*、公募研究から *Nat. Med.*、*Mol. Cell* 等のハイインパクト科学誌に論文が発表された。論文の総数は決して多いと言えないが、融合研究を軌道に乗せるのに時間がかかるのは当然であり、「転写代謝システム」ともいべき学術領域が創出されたことから、期待された成果があったと評価する。特に、代謝に関連する既知タンパク質の意外な機能（PRMT8 のリパーゼ活性や NML の RNA メチル化活性）の発見が相次いだことは高く評価できる。技術的にも修飾アミノ酸の測定や SAM の絶対定量法の開発等、他の研究分野に対して波及効果のある成果が生まれた。中間評価で厳しい評価が下された柳澤班の廃止への対応と予算の減額については、領域代表者を中心に対策が講じられ、その影響は最小限に食い止められた。研究組織では、中核となる計画研究に公募研究の数理モデリングやプロテオミクスが加わり、有機的な研究組織が構築された。特筆すべきは領域内の Collaboration Proposal Meeting 開催による積極的な共同研究が展開されたことであり、主な論文等一覧に記載された英文論文 47 報のうち領域内共同研究の成果が 13 報（28%）、融合研究論文が 19 報（40%）あることから、新学術領域の意義を達成したと言える。若手の自主的な企画による若手連携研究会等の開催により次世代を担う研究者の育成も進み、若手の昇進や奨励賞などの受賞が相次いだことも評価したい。最後に、投稿中・投稿準備中の論文が多数あるとのことであり、領域代表者のリーダーシップのもとに確立された転写代謝システム学術領域が、これらをきっかけとして今後さらなる発展を遂げることを期待する。

【米田悦啓 先生（独立行政法人 医薬基盤研究所 理事長）】

a) 研究領域の設定目的の達成度

本研究領域では、転写環境とエネルギー代謝の相互制御の関係、つまり、転写環境がエネルギー代謝に及ぼす影響と、逆に、エネルギー代謝が転写環境に及ぼす影響を解明するという目的を設定して、全く新しい視点で転写ならびにエネルギー代謝を統合的に理解することを目指して研究を進めてきた。中間評価のときに、計画班員 1 名が辞退するという思いがけない事態が起こり、その対応が不十分であったということで、中間評価では、「C」評価という、低い評価しか得られなかったが、その後、班全体として力を合わせて工夫した運営が行われた結果、辞退した班が担うべき研究計画を補うことができるまで到達できたと思われる。ただ、以下にも述べるように、転写環境の制御とエネルギー代謝のクロストークに関する研究は、やや各論的であり、領域全体としてそれらを統合的に捉える研究の進展が見られなかった。また、メチル化ヌクレオシドのデータベースを構築中であるとのことであるが、研究期間終了後、どのように展開していくかが不明である。

b) 研究成果

転写環境制御とエネルギー代謝のクロストークを理解するという本研究領域の設定目的に沿った研究が領域全体で推進され、領域代表者が中心になって行った研究により、転写調節に重要なメチル化とコリン代謝の新しい関係が提唱されるなど、十分な研究成果が得られたと思われる。ただ、ある酵素が、転写とエネルギー代謝の両方にかかわるという発見が多く、クロストークを統合的に捉えるような研究が見られなかったことは、やや残念である。

c) 研究組織

共同研究を加速化する目的で、通常の班会議以外に共同研究提案のためのミーティングを開催し、その

結果として数多くの共同研究が推進され、Nature や Cell の姉妹紙をはじめ、共同研究から優れた論文が発表されたことは評価できる。ただ、研究期間中に発表された共同研究による発表論文数が13件であったのは、やや物足りない。

d) 研究費の使用

適切に使用されており、大きな問題はない。

e) 当該学問分野、関連学問分野への貢献度の度合い

転写環境とエネルギー代謝の研究は、直接関係する基礎的な生命科学の学問分野のみならず、代謝性疾患やがんなどの病態の理解などにも大きく影響することから、幅広い学問分野に大きなインパクトを与えたと思われ、研究成果は、メディアでも多く取り上げられた。また、班員がオーガナイザーとして、41件ものシンポジウムやワークショップを開催することを通して、他の研究分野に積極的に情報を発信し続けたことは高く評価できる。

f) 若手研究者育成への貢献度

研究期間中に、教授への昇任をはじめとして、数多くの准教授、助教が生まれており、若手研究者の成長は顕著であり、高く評価されるべきである。また、若手研究者が中心となって研究会を開催する努力を続けてきた。さらには、日本学術振興会賞の受賞など、多くの若手研究者が奨励賞などを受賞しており、本研究領域の若手研究者の活発な活動がうかがえる。

【春日雅人 先生（独立行政法人 国立国際医療センター 理事長・総長）】

本新学術領域研究は、「転写環境」と「エネルギー代謝」のクロストークという現在注目を浴びている生命機能の理解に必須な研究領域をとりあげたもので、高く評価できる。更に、研究領域の設定目標として、“個別研究では成し得ないブレイクスルーとなるような成果を挙げるため、領域内でアイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとしていく横断的共同研究を推進する”としているが、この目標は見事に達成されていると評価できる。すなわち、共同研究に関して A)情報交換・材料供与、B)共同研究構想、C)共著論文作成、D)共著論文発表という4つのステージを設定した場合、A)21件、A)→B)へ進展したもの17件、B)→C)へ進展したもの8件、D)13件という実績であり、素晴らしい成果と言える。

本件研究領域の研究推進にあたっては、途中で班長の体調不良により計画班を一つ廃止するという事態に陥ったが、他の計画班、公募班の班員等が協力してこれを補い一定の成果を得ることができたのは評価できる。また審査結果ならびに中間評価の際に指摘された事項に関しても、それぞれに対して丁寧に誠実に対応しており評価できる。

実際の研究成果に関しても、「転写環境」と「エネルギー代謝」のクロストークという観点を踏まえて、研究領域全体で多くの研究成果が国際的一流紙に報告されており、高く評価できる。今後は「転写環境」の重要な部分を占める転写複合体の全容が分子レベルで解明され、この複合体における生命素子の役割が明らかにされ、エネルギー代謝とのより直接的なクロストークが見出されることが期待される。

研究領域全体の研究成果は効果的に取りまとめられており、研究成果の公表や普及も積極的に行われており、これらは高く評価できる。

研究者相互の有機的連携はよく保たれ、前述したようにその共同研究の成果は素晴らしいものがある。それには Collaboration Proposal Meeting を開催するなどの色々な工夫があったためと考えられる。計画研究と公募研究のバランスもよいと考える。以上より、研究組織の構築に関しては高く評価できる。研究費の使用に関しても特に問題はないと思われる。またこの領域に関連するシンポジウムやワークショップを班員が数多くオーガナイズするなど、当該学問分野ならびに関連分野にも貢献している。若手の自主性を尊重した若手ワークショップを定期的で開催したり、若手からの自主的提案による新しい研究会を開催するなど若手研究者の育成につとめている。その成果として大学等にポストを得るとともに、学会等の奨励賞等を多くの若手が受賞している。