

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08085

研究課題名（和文）DNA脱メチル化動的制御による心筋細胞特異的核内構造の構築と病態発生機構の解明

研究課題名（英文）Mechanism for cardiomyocyte-specific nuclear architecture and disease development by dynamic DNA demethylation system.

研究代表者

小田 真由美（ODA, Mayumi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：80567511

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究計画では、心筋細胞特異的遺伝子のgene body領域に広範囲に形成される活性なエピジェネティックドメインについて調べ、この領域が高い転写伸長活性を持つこと、更にこれが心筋細胞に特異的なゲノムワイドなエピジェネティック変化によって形成されている可能性を明らかにした。特に恒常的発現遺伝子におけるヒストンH3K36トリメチル化の分布がゲノムワイドに変化しており、多数の恒常的発現遺伝子の転写伸長が抑制されている状態である可能性を示した。ゲノムワイドな変化によって少数の特異的遺伝子転写が有利になるというモデルを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究計画では、マウス心臓における予期せぬ細胞種特異的なエピゲノム変化が観察された。細胞特異的な機能を維持するためのゲノムワイドな転写リソース戦略の変化は遺伝子機能の発現とバランスに大きく影響する要因であり、これが細胞種によって異なることを創薬・治療戦略において想定する必要がある。また、年齢的な変化の可能性については老若の細胞変化の細胞種間の差異とその影響の違い、特にヒトにおいては健康寿命を考える上で細胞種としてのデフォルトと初期老化状態の違いを改めて考慮する必要がある。このような問題提起において本研究は重要な知見を与えることができ、創薬・老化対策研究への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this project, we investigated the active epigenetic domains that are extensively formed in the gene body region of cardiomyocyte-specific genes, and found that this region has high transcriptional elongation activity, and that it may be formed by genome-wide epigenetic changes specific to cardiomyocytes. In particular, the distribution of histone H3K36 trimethylation in constitutively expressed genes is altered genome-wide, indicating that transcription elongation of many constitutively expressed genes may be repressed. A model was presented in which genome-wide changes benefit a small number of specific gene transcription.

研究分野：エピゲノム

キーワード：エピゲノム DNAメチル化 転写伸長活動 gene body領域 ヒストンH3K35トリメチル化 老化 核内構造 細胞種特異性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

Gene body 領域はゲノム上のエクソンおよびイントロンを含むひとつづきの転写領域である。心筋細胞特異的遺伝子の数万塩基以上(20~100 kbp)におよぶ長い gene body 領域には、心筋細胞特異的に広範に脱メチル化され、高度な転写装置(RNA ポリメラーゼ II: Pol II)、ヒストンアセチル化酵素 p300、高次構造に関連する CTCF の蓄積を伴う巨大なエピジェネティック修飾領域の構築が見られる。このような構造は ES 細胞には見られず、肝臓細胞では微弱である。エピジェネティック状態の作る比較的大きな構造は、細胞の分化状態を支配する“スーパーエンハンサー”等と同様に、分子を多く集約することでより強く安定な遺伝子発現状態を維持できる可能性がある。

興味深いことに、心筋細胞特異的遺伝子群は同じ遺伝子発現レベルを持つ向上の発現遺伝子に比べて長い(図 1)。遺伝子が「長い」ことは紛れもなく遺伝子発現において不利であるが、心筋細胞では筋繊維構造を構築するサルコメアタンパク質など必須の長い構造遺伝子が含まれており、これらの遺伝子発現が妨げられることは生命活動の要である心臓機能を損なうことに直結してしまう。このような遺伝子長の拡大は、ES 細胞や肝臓細胞では顕著ではなく、心筋細胞特異的な遺伝子発現制御様式が存在が予想できる。

酸化的 DNA 脱メチル化によって生じる DNA 脱メチル化中間産物は新たなエピジェネティックマークとして関心が高まっている。TET タンパク質による酸化的 DNA 脱メチル化過程の際につくられる中間産物である 5-ハイドロキシメチルシトシン (5hmC)、5-フォルミルシトシン (5fC) および 5-カルボキシルシトシン (5caC) は、その反応の基質となる 5-メチルシトシン (5mC) も含めそれぞれが異なる核内分子および複合体と局所的に相互作用する重要なエピジェネティックマークであることが、生化学的解析 (Spruij et al. 2013. Cell) およびゲノム上局在と進化的保存性による体系的解析から明らかになっている (Juan et al. 2016 Cell Rep) (図 2)。実際にエンハンサー領域の活性は 5hmC を失うことによって失われるため (Rinaldi et al. 2016. Cell Stem Cell)、機能的エピジェネティックマークとしての脱メチル化中間産物の重要性に注目が集まっている。

「遺伝子長問題」を解消しうる細胞種特異的なシステムは、広大な gene body 領域特異的のエピジェネティックドメインと関連付け、細胞特異的エピゲノム状態が心筋細胞の遺伝子発現状態を保証するための戦略を持つことが予想される。我々は先に示した“スーパーエンハンサー”領域である C-SE 領域に域胎仔-新生仔期に 5hmC が一過性に蓄積することを確認した。マウス ES 細胞では、5hmC は TET1 のほか、初期発生に重要な ESRRB、ヒストン脱メチル化酵素 LSD1、TET の活性に関与する O-GlcNAc 転移酵素 OGT とそれぞれコンテキスト依存性に相互作用し、特定の組み合わせの分子相互作用を引き起こす「場」を提供する(図 2)。特に 5fC は、心筋細胞の幼若化に重要な SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体に含まれる BRG1 とコヒーシンローダー分子 NIPBL とをつなぎ、クロマチン領域の活性化と高次構造を結びつける重要な鍵となる。これらのことから、心不全の病態発生における核内高次構造の構築において DNA 脱メチル化代謝の重要な役割が予想される。

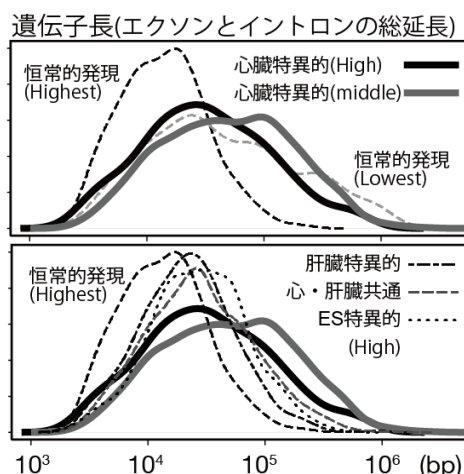


図 1 遺伝子長と遺伝子発現様式の関係。高発現する心臓特異的遺伝子は、ハウスキーピング遺伝子(恒常的発現, Highest)と同レベルの発現をするにも関わらず、極めて長い。

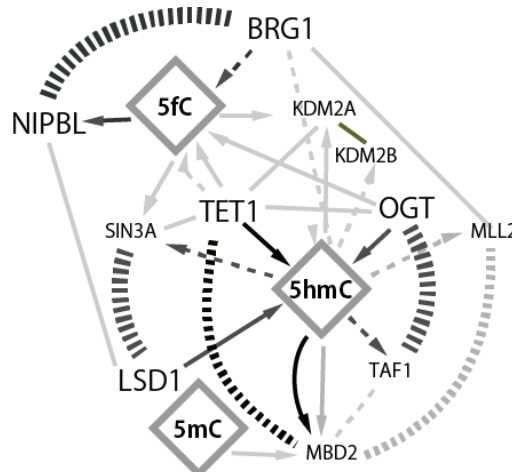


図 2 DNA 修飾およびクロマチン結合因子間の局在と進化的保存性による相互作用のネットワーク。5mC よりも、5hmC および 5fC でより特異的な分子との相互作用が観察される。さらに、複数のセットの分子が原因と結果として結びついており、相互作用の場として働いている (Juan et al 2016 Cell Rep より改訂)。

2. 研究の目的

心臓機能の破綻は、心筋細胞の幼若化とよばれる胎仔期遺伝子の異所的な発現によって特徴づけられているが、発生に重要な遺伝子プログラムがなぜ成体の心臓機能を妨げるかその核内メカニズムについては理解されていない。本研究計画では心筋細胞の成熟過程において、DNAメチル化代謝産物が一過性に蓄積される特異的遺伝子の gene body 領域に構築される転写伸長反応の極めて高い領域を C-SE 構造として着目し、その機能について調べる。我々の先行研究によりこの C-SE は、心筋細胞特異的遺伝子が「長い」とことと進化的に関連しており、心筋細胞特異的な遺伝子発現戦略に寄与する可能性がある。ゲノム配列の不均一性は、細胞種特異的な遺伝子発現カイネティクスの存在を示す。本研究計画では、DNA 脱メチル化代謝を伴う C-SE 領域の異所的な活性化が成体心筋細胞に及ぼす影響の検証と責任因子の同定を目指し、C-SE の役割と遺伝子発現カイネティクスの理解によって細胞成熟と病態メカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

本研究課題では、ゲノム配列要素がどのように細胞の特性、機能、病態に影響しているかを調べることにより細胞特異的なエピゲノム構成とゲノム配列構成の関係性を調べることを目的としている。以前マウスの心筋細胞と肝細胞のエピゲノム比較により、心筋細胞で細胞特異的遺伝子 gene body 領域 (GB 領域) に DNA 低メチル化を伴うエピジェネティック状態が形成されることを明らかにしている。

コロナウイルス感染症の影響により研究室における実験が制限されたため、研究方法の軸を公共データを用いたデータ解析にシフトした。当初の研究計画として、発生段階における心臓組織を用いた Co-ChIP/DNA-IP (二段階クロマチン/DNA 免疫沈降法) を用いた多重エピゲノム解析による C-SE と DNA 脱メチル化中間産物の同定と、一分子配列解析 (Nanopore) を用いた領域特異的な DNA 脱メチル化代謝産物の解析を予定していたが、ENCODE project によるマウス正常組織のエピゲノムに関する公開データが充実したため、公開データの再解析を中心にマウス心臓/肝臓組織のエピゲノムを調べ、これをヒトデータと比較することとした。

データ解析として (1) 転写産物の品質に関する解析および (2) 転写伸長速度に関するエピゲノム解析を行った。

転写産物解析は、whole RNA-seq の BAM ファイルを用いて遺伝子ごとのエクソン/イントロン領域のリードカウントの比較を行うとともに、選択的スプライシング解析法として rMATS (Shen et al. PNAS 2014) および JunctionSeq (Hartley et al. Nucleic Acids Res 2016) を行い、pre-mRNA 比率と選択的スプライシングを確認した。

エピゲノム解析は ENCODE dataset からの BAM ファイルを利用し、deepTools (Ramirez et al. Nucleic Acids Res 2016) を用いて遺伝子セット間の比較を行った。比較に用いた遺伝子セットはマウスについてはマイクロアレイ解析によって得られた恒常的発現遺伝子群と細胞種特異的発現遺伝子群を用いた (Oda et al. BMC Genetics 2018)。ヒトについては Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) の区分に従い、Enriched genes (Enr), Group enriched (GEnr), Enhanced (Enh) に該当する遺伝子セットを用いた。これらは遺伝子発現レベル、特異性などを指標にカテゴライズされている。

データ解析には主に東大医科学研究所スーパーコンピューター-SHIROKANE を用いた。

4. 研究成果

(1) 細胞種特異的遺伝子の転写産物の品質に関する解析

先の報告で nascent RNA 量を調べる GRO-seq を用いて心筋細胞特異的遺伝子 GB 領域における転写伸長反応の頻度を調べることによりこの領域で転写伸長が盛んであることが推測されていたが、RNA polymerase II (Pol II) ChIP-seq のデータを再解析することにより、この領域に集中的に Pol II 分子が蓄積されていることがわかった。細胞特異的遺伝子 GB 領域に集中した Pol II 分子の集中が他の組織でも存在するかどうかを肝臓との比較で行うと、肝臓では心臓に見られるような Pol II 分子の集中はないことを確認した。興味深いことに、ヒトでの Pol II 分子の分布は心臓と肝臓で差があまり見られず、マウスの心臓タイプの特異的遺伝子への集中が見られた。Whole RNA-seq データを用いて転写産物の品質を調べると、ヒトサンプルが比較的高齢個体由来であるにも関わらず、マウスの心臓でのみやや高い品質低下が見られた。ヒトでも GB 領域の低メチル化は観察されていることから、ヒトでは低メチル化 GB 領域に対してマウスと異なる転写産物の品質管理を行っていると考えられる。

また、公共データの再解析により、ソフトウェアと rMATS と JunctionSeq を用いて選択的スプライシングにおける変化の確認を行った。その結果顕著なスプライシング異常などは観察されなかった。

(2) 細胞種特異的遺伝子の転写伸長速度に関するエピゲノム解析

更に ENCODE project のデータセットを用いて心筋細胞に gene body に特異的な Pol II の蓄積の確認を行った。同じデータセットから、転写伸長に関連する修飾として H3K36me3 化修飾の遺伝子領域内分布を調べ、心臓と肝臓を比較した(図3)。以前の報告で、Pol II による転写伸長速度によって H3K36me3 修飾が異なることが報告されており、Pol II がゆっくりであるほど相対的に 5' 側のシグナルが強くなることが示されている(Fong et al. Mol cell 2017)。これに基づいて心臓における H3K36 トリメチル化 (H3K36me3) 修飾を恒常的発現遺伝子と特異的発現遺伝子で比較すると、恒常的発現遺伝子に比較して心臓特異的遺伝子では相対的な 5' 側のシグナルが低く、転写伸長速度が高いことが確認されていた。今回心臓と肝臓でこの差を比較すると、肝臓では予想通り H3K36me3 分布の差は小さかったが、驚くことに肝臓遺伝子では心筋細胞特異的なパターンのように 5' 側のシグナルが低い結果となっていた。このことは心筋細胞では恒常的発現遺伝子の転写速度が特に抑制されていることを示す。

生物種間での保存性を調べるためにヒトとの比較を行ったが、ヒトではマウスで見られるような心筋細胞に特異的な恒常的発現遺伝子の速度抑制を示す H3K36me3 分布は見られず、マウス心臓と肝臓に見られるような Pol II の gene body 領域の分布の差もなく、心臓も肝臓も同様に gene body Pol II の蓄積を示していた(表1)。ヒト生体組織が 50 代の個体のものであることから年齢の影響があるかどうかを検討するために ES 細胞由来心筋細胞の H3K36me3 分布を調べたところ、成体組織と同様のパターンを示した。ヒト成体組織に加齢性の変化がある影響は否定できないが、これまでのところ gene body 領域での H3K36me3 分布と恒常的発現遺伝子/特異的発現遺伝子間の Pol II の蓄積の関係には一貫性があり、マウスでは心臓に特異的な H3K36me3 分布が存在することがわかった。

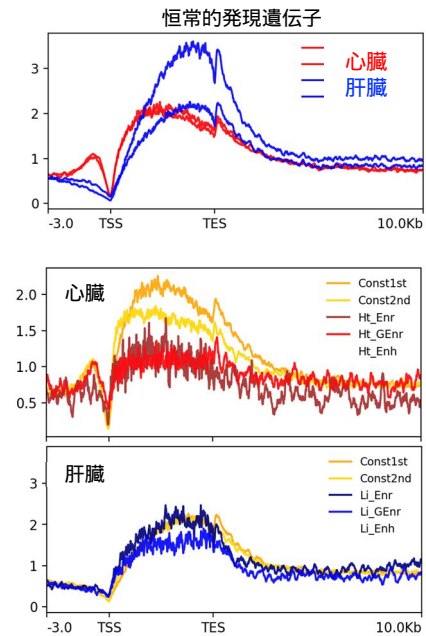


図3 心臓と肝臓における gene body 領域 H3K36me3 分布の違い。(上)細胞種による恒常的発現遺伝子の H3K36me3 分布の差異。(下)各組織における恒常的発現遺伝子 (Const1st/2nd) と組織特異的発現遺伝子 (赤字/青字) の差異。

表1 遺伝子 gene body 領域への Pol II の分布

| | Mouse (Pol II) | | | | Human (Pol II) | | | |
|-------------------------|----------------|--------|---------|--------|----------------|--------|---------|--------|
| | Heart | | Liver | | Heart | | Liver | |
| | Top 10% | Top 1% | Top 10% | Top 1% | Top 10% | Top 1% | Top 10% | Top 1% |
| Constant 1st (quantile) | 33.8% | 4.8% | 14.8% | 1.9% | 17.6% | 2.0% | 32.0% | 5.2% |
| 2nd | 17.7% | 1.8% | 11.9% | 2.0% | 12.3% | 1.1% | 19.3% | 1.7% |
| 3rd | 16.4% | 0.6% | 11.5% | 0.9% | 12.0% | 1.0% | 13.9% | 0.6% |
| Heart Enrich | 36.4% | 18.2% | 9.1% | 0.0% | 24.2% | 12.1% | 0.0% | 0.0% |
| G-Enr | 36.4% | 8.3% | 8.3% | 0.0% | 26.5% | 12.1% | 3.0% | 0.0% |
| Enhanc | 11.9% | 2.5% | 3.4% | 0.0% | 9.3% | 3.4% | 0.8% | 0.0% |
| Liver Enrich | 2.9% | 0.6% | 18.0% | 7.6% | 4.7% | 0.0% | 44.2% | 16.3% |
| G-Enr | 3.4% | 0.0% | 13.6% | 4.1% | 8.2% | 0.7% | 30.6% | 8.2% |
| Enhanc | 2.5% | 0.0% | 17.7% | 4.4% | 7.6% | 0.6% | 30.4% | 5.1% |
| Brain Enrich | 3.5% | 0.0% | 7.2% | 0.6% | 8.8% | 0.6% | 0.9% | 0.0% |
| G-Enr | 0.4% | 0.0% | 4.9% | 0.0% | 8.4% | 0.0% | 2.2% | 0.0% |
| Enhanc | 1.3% | 0.5% | 6.5% | 0.2% | 6.5% | 0.5% | 2.3% | 0.0% |

(3) 研究成果のまとめ

本研究では心臓と肝臓における恒常的発現遺伝子と組織特異的遺伝子の gene body 領域におけるエピジェネティック修飾の明確な差異を明らかにした。心筋細胞では、意外なことに比較的少数の心筋細胞特異的遺伝子自体ではなく多くの恒常的発現遺伝子の発現モードが変化していた。このことは細胞全体の転写活動のカイネティクスが大きく変化していることを示しており、恒常的発現遺伝子が常に一定の遺伝子転写状態を持っているという前提とは直感的に異なる。一方で、恒常的発現遺伝子の数は多く、Human Protein Atlas の報告によれば、数組織で特異的に

発言する遺伝子の数はタンパク質コード遺伝子中の約 15%であり、更に各組織中では発現遺伝子のわずかな数%である。少数の特異的遺伝子に対し恒常的発現遺伝子は多く、特に発現レベルの高い遺伝子は常に多くの転写リソースを蓄えるリザーバーであると言える。これらが転写モードを変えてリソースを開放するのであれば、少数の特異的遺伝子も転写リソースを獲得することが容易になる。

このような差は肝臓では殆ど見られなかった。肝臓は心臓と異なり、切除などに応じて細胞増殖を再開し、不足した組織を補充することのできる肝細胞で構成された再生能力の高い臓器である。再生シグナルへの反応は早く、24 時間以内に最初の細胞分裂が始まり、臓器 1/3 程度であれば一週間で再生が完了すると言われている。このような補完的再増殖に対応するためには、核内構造のロバストネスが反対に足枷となる。肝臓と心臓との相違点のひとつは再増殖が可能かどうかに関わっている可能性がある。マウス胚性幹細胞は G2 期が極めて短く細胞分裂が早い。さらに肝臓と心臓で特異的に産生される分子種の違いも関係あるかもしれない(図 4)。タンパク質 / mRNA の存在量比にはタンパク質の種類による大きな偏りがあり、タンパク質 / mRNA 比は分泌タンパク質や細胞外基質で低く代謝酵素類で高い傾向がある (Ben-Moshe et al. Nat Metab 2019)。肝臓は精巣および脳に続いて特異的遺伝子のコードする分子種の多い組織でありかつ高発現レベルの分泌タンパク質を産生することから、少数の細胞内タンパク質を高出力する心臓とは異なるタンパク質生産効率を持っていると考えられる。転写リソースの集中と適度な分散をどのように実現するかということと、DNA 複製に伴うエピゲノム複製の必要性で核内構造が異なることはそれぞれの細胞機能に関連する獲得進化形質と考えることができるだろう。

本研究の中でヒトとマウスの種差については検体の年齢や健康状態に関わる同等性も中心に今後慎重に検討していく必要がある。マウスに比較してヒトの寿命は長く、再生産年齢を超えたあとの生涯も長いから、マウスで通常利用される成体(8週齢)に対応するヒト年齢はかなり若年である必要があるかもしれない。組織および細胞の老化を考える上で、デフォルトの状態はなにかということには十分注意が必要である。生物種による老化フェーズの違いは、実験動物による研究結果のヒトへの応用を考える上で重要な要素となるため、創薬や治療への影響が考えられる。

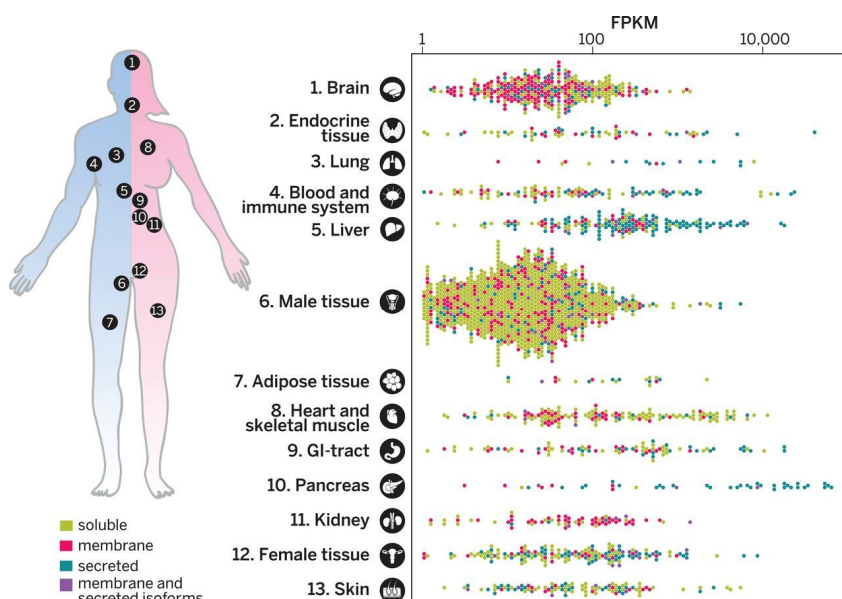


図 4 臓器特異的遺伝子の分子種の違い。心臓は細胞内構造タンパク質とチャネルに相当する可溶タンパク質と膜タンパク質を産生するのに対し、肝臓はより多くの分泌タンパク質を高出力で産生する。Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>)より転載。

本研究計画では、マウス心臓における予期せぬ細胞種特異的なエピゲノム変化が観察された。細胞特異的な機能を維持するためのゲノムワイドな転写リソース戦略の変化は遺伝子機能の発現とバランスに大きく影響する要因であり、これが細胞種によって異なることを創薬・治療戦略において想定する必要がある。また、年齢的な変化の可能性については老化の実態の生物種による違いを考慮し、老若の細胞変化の細胞種間の差異とその影響の違い、特にヒトにおいては健康寿命を考える上で細胞種としてのデフォルトと初期老化状態の違いとその対策戦略を改めて考慮する必要がある。このような問題提起において本研究は重要な知見を与えることができ、これを元に細胞種特異的エピゲノムの重要性と創薬・老化対策研究へつなげることを期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 小田 真由美 | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 エピジェネティクス今昔：新しい解像度へ | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 JSBi Bioinformatics Review | 6. 最初と最後の頁 7～14 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11234/jsbibr.2021.primr2 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Nakatake Y, Ko S B.H., Sharov A A., Wakabayashi S, Murakami M, Sakota M, Chikazawa N, Ookura C, Sato S, Ito N, Ishikawa-Hirayama M, Mak Siu S, Jakt Lars M, Ueno T, Hiratsuka K, Matsushita M, Goparaju S K, Akiyama T, Ishiguro K, Oda M, Gouda N, Umezawa A, Akutsu H, Nishimura K, Matoba R, Ohara O, Ko M S.H. | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Generation and Profiling of 2,135 Human ESC Lines for the Systematic Analyses of Cell States Perturbed by Inducing Single Transcription Factors | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2020.107655 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Tsuchida Nanae, Kojima Junya, Fukuda Atsushi, Oda Mayumi, Kawasaki Tomoyuki, Ito Hiroe, Kuji Naoki, Isaka Keiichi, Nishi Hirota, Umezawa Akihiro, Akutsu Hidenori | 4. 巻 89 |
| 2. 論文標題 Transcriptomic features of trophoblast lineage cells derived from human induced pluripotent stem cells treated with BMP 4 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Placenta | 6. 最初と最後の頁 20～32 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.placenta.2019.10.006 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Nakatsukasa Hiroko, Oda Mayumi, Yin Jinghua, Chikuma Shunsuke, Ito Minako, Koga-Iizuka Mana, Someya Kazue, Kitagawa Yohko, Ohkura Naganari, Sakaguchi Shimon, Koya Ikuko, Sanosaka Tsukasa, Kohyama Jun, Tsukada Yu-ichi, Yamanaka Soichiro, Takamura-Enya Takeji, Lu Qianjin, Yoshimura Akihiko | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Loss of TET proteins in regulatory T cells promotes abnormal proliferation, Foxp3 destabilization and IL-17 expression | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 335～347 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxz008 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Higashikuse Yuta, Mittal Nishant, Arimura Takuro, Yoon Sung Han, Oda Mayumi, Enomoto Hirokazu, Kaneda Ruri, Hattori Fumiyuki, Suzuki Takeshi, Kawakami Atsushi, Gasch Alexander, Furukawa Tetsushi, Labeit Siegfried, Fukuda Keiichi, Kimura Akinori, Makino Shinji | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Perturbation of the titin/MURF1 signaling complex is associated with hypertrophic cardiomyopathy in a fish model and in human patients | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms | 6. 最初と最後の頁 041103 ~ 041103 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.041103 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hiratsuka Ken, Monkawa Toshiaki, Akiyama Tomohiko, Nakatake Yuhki, Oda Mayumi, Goparaju Sravan Kumar, Kimura Hiromi, Chikazawa-Nohtomi Nana, Sato Saeko, Ishiguro Keiichiro, Yamaguchi Shintaro, Suzuki Sayuri, Morizane Ryuji, Ko Shigeru B. H., Itoh Hiroshi, Ko Minoru S. H. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Induction of human pluripotent stem cells into kidney tissues by synthetic mRNAs encoding transcription factors | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 913 ~ 913 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37485-8 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名 Sadahiro T, Isomi M, Muraoka N, Kojima H, Haginiwa S, Kurotsu S, Tamura F, Tani H, Tohyama S, Fujita J, Miyoshi H, Kawamura Y, Goshima N, Iwasaki YW, Murano K, Saito K, Oda M, Andersen P, Kwon C, Uosaki H, Nishizono H, Fukuda K, Ieda M | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Tbx6 Induces Nascent Mesoderm from Pluripotent Stem Cells and Temporally Controls Cardiac versus Somite Lineage Diversification. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Cell stem cell | 6. 最初と最後の頁 382-395.e5 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.07.001 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Oda M, Wakabayashi S, Ari Wijetunga N, Yuasa S, Enomoto H, Kaneda R, Yoon SH, Mittal N, Jing Q, Suzuki M, Grealley JM, Fukuda K, Makino S | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Selective modulation of local linkages between active transcription and oxidative demethylation activity shapes cardiomyocyte-specific gene-body epigenetic status in mice. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 BMC genomics | 6. 最初と最後の頁 349 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-018-4752-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Murakami K, Kurotaki D, Kawase W, Soma S, Fukuchi Y, Kunimoto H, Yoshimi R, Koide S, Oshima M, Hishiki T, Hayakawa N, Matsuura T, Ko M, Oda M, Yanagisawa K, Kobayashi H, Atobe Y, Funakoshi K, Iwama A, Takubo K, Okamoto S, Tamura T and Nakajima H | 4. 巻 132 |
| 2. 論文標題 Regulation of Mitophagy By O-Linked N-Acetylglucosamine Transferase Is Essential for Hematopoietic Stem Cell Maintenance | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Blood | 6. 最初と最後の頁 171 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-171 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田 真由美 |
| 2. 発表標題 心筋細胞成熟のGene body領域 エピジェネティクスとスプライシング制御 |
| 3. 学会等名 RNA frontier 2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Mayumi Oda |
| 2. 発表標題 Gene body epigenetics and splicing regulation in cardiomyocyte maturation. |
| 3. 学会等名 第42回分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mayumi Oda |
| 2. 発表標題 The relationship between DNA methylation dynamics and cardiomyocyte- specific epigenetic domain formation in cardiomyocyte maturation |
| 3. 学会等名 BDR symposium 2019 "Control and Design of Biosystems" (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小田 真由美、魚崎 英毅 |
| 2. 発表標題 試験管内心筋細胞分化における細胞成熟と細胞種特異的エピジェネティック・ドメイン形成 |
| 3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小田真由美 |
| 2. 発表標題 心筋細胞特異的遺伝子の転写伸長反応と成熟過程における細胞種特異的エピジェネティック・ドメイン構築の影響 |
| 3. 学会等名 RNAフロンティアミーティング2018 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小田真由美 |
| 2. 発表標題 Gene bodyエピジェネティック修飾の細胞種特異的不均一性と進化的ゲノム配列要素選択の関与 |
| 3. 学会等名 日本エピジェネティクス研究会第12回年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

| | | |
|---|---------------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 Reagent for differentiating somatic cells into alveolar epithelial cells, and use of said reagent | 発明者 Ishii Makoto, Mayumi Oda他7名 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、16606294 | 出願年 2020年 | 国内・外国の別 外国 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

慶應義塾坂口光洋記念講座 テニュアトラック・プログラム 助教・小田真由美
http://www.careerpath-prj.keio.ac.jp/sakaguchi/scholar/m_oda/
Research gate: Mayumi Oda
https://www.researchgate.net/profile/Mayumi_Oda

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 | | |
|---------|---------|--|--|
| 米国 | NIA/NIH | | |