

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00456

研究課題名(和文)全細胞オミクスによる骨格筋組織を構築するシステムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of the system constructing skeletal muscle tissue by whole-cell omics.

研究代表者

大川 恭行(Ohkawa, Yasuyuki)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：80448430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：骨格筋組織再生モデルを用いて独自のChILSeq法で単一細胞レベルのトランスクリプトーム、プロテオーム、エピゲノムデータを取得し、新たなマルチオミクス解析を実施した。開発した技術は、論文発表と特許申請を準備中である。プロテオームとエピゲノムデータの解析に必要な抗体プローブの開発に成功し、プロテオームにより細胞集団の区分けを行い、エピゲノムデータによる転写制御情報の網羅的な情報を取得した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、骨格筋再生過程における細胞集団の詳細な同定を可能にし、それにより筋肉損傷や筋萎縮症などの筋肉疾患の治療法開発に対する重要なデータとなるであろう。単一細胞レベルでのトランスクリプトーム、プロテオーム、エピゲノムデータの取得は、患者の病態理解とパーソナライズド医療の進展に資する。また、この独自のマルチオミクス解析法は生体組織のエピゲノム変化を詳細に解析可能で、がんなど他の疾患の研究にも応用可能な可能性がある。論文の公開と特許申請により、これら技術は更なる研究と開発の基盤となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The unique ChILSeq method facilitated single-cell level epigenome data acquisition. An innovative multi-omics analysis integrated ChILSeq with a novel immunostaining method and a spatial transcriptome technique, PIC. This application in tissues allows intra-tissue epigenomic changes analysis. RNA was reverse-transcribed into dsDNA, amplified via in vitro transcription for single-cell RNA detection. Specific antibodies labeled with erasable fluorescence were used to analyze a wide variety of antibodies within the same specimen. The ongoing comprehensive data analysis aims to identify cell populations in skeletal muscle regeneration, with paper submission and patent application in progress.

研究分野：トランスクリプトミクス

キーワード：骨格筋分化 クロマチン構造 単一細胞解析 空間オミクス

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

遺伝子発現変動は、全ての動物の生体の構築における変化点となる。細胞レベルでは、細胞分化・応答の際におこる大規模な遺伝子発現の変化は、ゲノム上で広範ながらも選択的に起こるクロマチン修飾や高次構造制御の集積として表れる。また、組織レベルでは、これら個々の遺伝子発現の変動は、細胞間の遠位あるいは接触による制御により緻密に制御されている。即ち、組織構築においては、個々の細胞内部でおこる内因性変化と、異なる細胞集団の連携により外来性変化の二つの変化が体系的に進行していくことで、新たな細胞集団の形成を誘導あるいは消失させつつ総体として機能獲得が行われる。

内因性変化は、細胞の形質を変化させる遺伝子発現から読み解くことができる。外来性変化も同様に、細胞外の刺激とそれに応答する細胞の形質変化の解明が進められ、細胞の固有の機能発現や組織内の空間的配置が明らかとなっている。これらを統合的に理解する取り組みとして近年単一細胞解析が注目されている。組織構築において個々の細胞における遺伝子発現変動を示す変化点を同定し、変化を惹起する外的なシグナルから内因性変化までを単一細胞レベルで体系的に解明したうえで、組織内の全細胞集団を同定し、理解する新たな取り組みが提唱されている。現在、これら取り組みを進めるべく、様々な単一細胞レベルで遺伝子発現制御を理解することを目指した様々な国際プロジェクト (Human Cell Atlas、4D ナクローム等) が立ち上がっている。一方で、単一細胞解析は未だ技術的には極めて困難であり、汎用的な手法の確立に至っておらず、手法の確立と単一細胞解析によるモデル研究の実践は、喫緊の課題となっている。

2. 研究の目的

本研究計画では上記の学術的背景に基づき、単一細胞レベルで組織情報を保持したままトランスクリプトーム、エピゲノム、プロテオームの変動をマルチオミクス技術により同時に網羅的に解析することを目的とした。

3. 研究の方法

骨格筋組織形成の各過程における細胞集団を網羅的に同定後、細胞の時系列変化を単一細胞解析の類似性を指標に抽出した（偽時間追跡解析）。その上で細胞集団における遺伝子発現の変化点をモデル逸脱度の指標によって検出し、ダイナミクスの記述に必要なモデルの外側の要素（クロマチン構造、シグナル経路、タンパク質発現等他のオミクスデータ）を決定した。そのうえで、これら一群の遺伝子の発現をもたらした制御経路を、細胞間コミュニケーションであるシグナル伝達経路から内因性変化であるクロマチン構造制御に至る流れを解析する。逆に、変化点の結果、変化点として抽出された細胞を起点とし、細胞間コミュニケーションの結果として引き起こされる周辺細胞の変化の空間的な理解を進めた。

4. 研究成果

(1) 骨格筋形成の内因的メカニズムの解明：骨格筋組織形成過程を段階的に単一細胞マルチオミクスにより解析を行った。得られたデータのうち、トランスクリプトーム、プロテオームデータを用いて、遺伝子発現が変動した変化点と、その変化点が発生した細胞を同定する。そのうえでトランスクリプトームの偽時間追跡データをもとに、変化点の発生の原因となったクロマチン構造変化同定し、更に網羅的なエピゲノムデータより時系列順に序列化した。

(2) 骨格筋形成の外因的メカニズムの解明：上記の単一細胞マルチオミクスデータを用いて外来性変化の解明を行う。外因的シグナル経路を介するクロマチン構造変換により遺伝子発現が変動する変化点を形成する。そこで、遺伝子発現制御の上流に位置する様々なシグナルの活性化とクロマチン構造制御の制御・非制御関係を解明を進めた。空間データ（個々の細胞の位置関係データ）をもとにリガンドと対応する受容体の発現パターンとその活性化状況を指標に、細胞レベルでの制御・被制御関係を紐づけた。以上により、遺伝子発現変動をもたらした細胞外からの刺激を空間的な位置関係とともに解析した。

(3) クロマチン構造制御に集約化される外部刺激による遺伝子発現変動メカニズムの解明：変化点となる遺伝子発現変動が起こる細胞については、更に、原因となる外来刺激およびその経路の解明を行う。本プロジェクトで行う単一細胞空間マルチオミクスは、細胞を非破壊的に行うことが可能なため組織切片上での細胞の位置を同定可能である。そこで、細胞が応答し遺伝子発現が変動した変化点が存在する細胞が外部のどの細胞からどのようなシグナルを受け取り、クロマチン構造変動を介する遺伝子発現を来すか体系的なメカニズムの解明を行う。本解析にはリーマン多様体上の最適化問題のフレームを用いる。

期間中にいくつかの要素技術を開発し、発表している。要素技術は局所的空間オミクス技術から、クロマチン解析に至るまでは幅広く行った。これらを組み合わせて複合的な解析を行った結果については現在論文投稿中である。

以下に代表的な要素技術の成果についてまとめる。

光化学単離法の開発：

多細胞生物では、空間的に定義された領域での発現プロファイリングが細胞間の相互作用と機能を解明するために重要である。本研究では、光化学単離法（PIC）と結合したトランスクリプトームプロファイリング法を確立し、特定の光照射領域から特異的に発現プロファイルを決定することを可能にした。PICは、逆転写のための光開裂型オリゴDNAを使用した。PIC解析は、マウス胚の小さな特異的領域で特異的に発現する遺伝子を検出した。細胞レベルでの光照射により、約 8,000 の遺伝子が 7×10^4 のユニークリードカウントで検出された。さらに、PIC解析は細胞内外及び細胞核の微細構造（ストレス顆粒と核スペckル）にも適用可能で、数百の遺伝子が特異的に局在していると検出できた。リードカウントの空間密度は平方マイクロメートル当たり 100 以上であった。以上により、PICは、限られた領域から細胞内および細胞核の解像度までの高深度トランスクリプトームプロファイルを決定することを可能にした。本論文は *Nat Commun* 誌に 2021 年に発表した。

組織エピゲノム解析技術の開発：

ゲノムワイド技術の進歩により、単一細胞や少数細胞の解析が可能になったものの、大規模な臓器や組織から細胞レベルのエピゲノム情報を取得することは依然困難であった。本研究では、ChIL ベースのアプローチを用いて、高深度のエピゲノムデータから組織レベルの細胞動態を解析した。この新手法「ChIL for tissues」は、一つの組織切片からエピゲノム状態の分布、組織形態、細胞数を基に、複数の組織タイプから再現性のあるエピゲノムプロファイルを生成した。また、RNA ポリメラーゼ II の分布の統計モデルを用いて、再生骨格筋組織の細胞集団の変化と遺伝子の活性化を評価できた。結果として、ChIL を用いた統合解析により、生体内組織の細胞型動態の解明が可能になった。本論文は *Mol Syst Biol* 誌に 2021 年に発表した。

少数細胞エピゲノム解析手法の開発：

細胞のアイデンティティは、特定の遺伝子が転写因子の結合とエピジェネティック修飾により選択的に活性化またはサイレンシングされることで決定される。クロマチン免疫沈降法 (ChIP) は、転写因子の結合部位やヒストン修飾部位をマッピングするための標準的手法である。しかし、低インプットのエピゲノムプロファイリングの需要が増加している今日、ChIP に代わる手法が求められている。このニーズに応える新技術として Chromatin integration labeling (ChIL) followed by sequencing (ChIL-seq) が登場した。ChIL-seq は、細胞溶解前に標的ゲノム配列を増幅することで、低インプットサンプルや単一細胞のエピゲノムプロファイリングに有用であることが確認されている。この手法は、ChIL プローブと呼ばれるオリゴヌクレオチド結合抗体で標的タンパク質や修飾をその場で標識し、Tn5 トランスポザラーゼと T7 RNA ポリメラーゼを用いて近傍のゲノム配列を増幅する。ChIL-seq は蛍光顕微鏡下で抗体ターゲットの局在をゲノムレベルで検出可能である。プロトコールには ChIL プローブ反応、トランスポジション、in situ 転写、シーケンスライブラリー調製などの主要ステップの評価方法が含まれており、通常 3 日で完了する。これにより、ChIL 技術が貴重なサンプルの解析に広く利用され、さらなる応用が進むことが期待される。本論文は Nat Protoc 誌に 2020 年に発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計43件（うち査読付論文 43件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 43件）

1. 著者名 Inadomi Y, Murata KT, Ohkawa Y, Yamaguchi I, Mizuhara T, Tokunaga K, Sekiya Y, Hanawa T, Yamada R, Matsuda F.	4. 巻 20
2. 論文標題 Design and implementation of a hybrid cloud system for large-scale human genomic research.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hum Genome Var.	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41439-023-00231-2.	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 Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, Deryagin O, Lai Y, Jung S, Andres E, An J, Segales J, Ortet L, Lukesova V, Volpe G, Benguria A, Dopazo A, Benitah SA, Urano Y, Del Sol A, Esteban MA, Ohkawa Y, Serrano AL, Perdiguero E, Munoz-Canoves P.	4. 巻 613
2. 論文標題 Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 169-178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-022-05535-x.	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 Ohishi H, Shimada S, Uchino S, Li J, Sato Y, Shintani M, Owada H, Ohkawa Y, Pertsinidis A, Yamamoto T, Kimura H, Ochiai H.	4. 巻 13
2. 論文標題 STREAMING-tag system reveals spatiotemporal relationships between transcriptional regulatory factors and transcriptional activity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 7672
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-35286-2.	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 Fleming T, Kikuchi Y, Nakajo M, Tachizawa M, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Saito D, Suyama M, Ohkawa Y, Baba T, Morohashi KI, Okubo K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Prostaglandin E2 receptor Ptger4b regulates female-specific peptidergic neurons and female sexual receptivity in medaka.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 1215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-022-04195-x.	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 Yoshioka Y, Anzai K, Kowada R, Hiratsuka K, Hirayabu T, Yasuda M, Ohkawa Y, Sato T, Suyama M, Yoshida H, Yamaguchi M.	4. 巻 420
2. 論文標題 Drosophila transcription factor NF-Y suppresses transcription of the lipase 4 gene, a key gene for lipid storage.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Exp Cell Res.	6. 最初と最後の頁 113307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2022.113307.	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 Inoue M, Baba T, Takahashi F, Terao M, Yanai S, Shima Y, Saito D, Sugihara K, Miura T, Takada S, Suyama M, Ohkawa Y, Morohashi KI.	4. 巻 5
2. 論文標題 Tmsb10 triggers fetal Leydig differentiation by suppressing the RAS/ERK pathway.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03941-5.	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 Masuda T, Haji S, Nakashima Y, Tsuda M, Kimura D, Takamatsu A, Iwahashi N, Umakoshi H, Shiratsuchi M, Kikutake C, Suyama M, Ohkawa Y, Ogawa Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 Identification of a drug-response gene in multiple myeloma through longitudinal single-cell transcriptome sequencing.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104781.	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 Honda M, Kimura R, Harada A, Maehara K, Tanaka K, Ohkawa Y, Oki S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Photo-isolation chemistry for high-resolution and deep spatial transcriptome with mouse tissue sections.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protoc.	6. 最初と最後の頁 101346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101346.	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 Kohno K, Shirasaka R, Yoshihara K, Mikuriya S, Tanaka K, Takanami K, Inoue K, Sakamoto H, Ohkawa Y, Masuda T, Tsuda M.	4. 巻 376
2. 論文標題 A spinal microglia population involved in remitting and relapsing neuropathic pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 86-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abf6805.	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 Yoshimoto Y, Uezumi A, Ikemoto-Uezumi M, Tanaka K, Yu X, Kurosawa T, Yambe S, Maehara K, Ohkawa Y, Sotomaru Y, Shukunami C.	4. 巻 10
2. 論文標題 Tenogenic Induction From Induced Pluripotent Stem Cells Unveils the Trajectory Towards Tenocyte Differentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cell Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 780038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.780038.	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 Sakai H, Sawada Y, Tokunaga N, Tanaka K, Nakagawa S, Sakakibara I, Ono Y, Fukada SI, Ohkawa Y, Kikugawa T, Saika T, Imai Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 Uhrf1 governs the proliferation and differentiation of muscle satellite cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience.	6. 最初と最後の頁 103928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.103928.	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 Hirai S, Tomimatsu K, Miyawaki-Kuwakado A, Takizawa Y, Komatsu T, Tachibana T, Fukushima Y, Takeda Y, Negishi L, Kujirai T, Koyama M, Ohkawa Y, Kurumizaka H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Unusual nucleosome formation and transcriptome influence by the histone H3mm18 variant.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 72-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab1137.	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 Ishishita S, Kitahara S, Takahashi M, Iwasaki S, Tatsumoto S, Hara I, Kaneko Y, Kinoshita K, Yamaguchi K, Harada A, Ohmori Y, Ohkawa Y, Go Y, Shigenobu S, Matsuda Y, Suzuki T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Uterus-specific transcriptional regulation underlies eggshell pigment production in Japanese quail.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0265008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.	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 Goya T, Horisawa K, Uono M, Ohkawa Y, Ogawa Y, Sekiya S, Suzuki A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Direct Conversion of Human Endothelial Cells Into Liver Cancer-Forming Cells Using Nonintegrative Episomal Vectors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatol Commun.	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) 10.1002/hep4.1911.	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 Uchino S, Ito Y, Sato Y, Handa T, Ohkawa Y, Tokunaga M, Kimura H.	4. 巻 221
2. 論文標題 Live imaging of transcription sites using an elongating RNA polymerase II-specific probe.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 e202104134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202104134.	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 Kaneshige A, Kaji T, Zhang L, Saito H, Nakamura A, Kurosawa T, Ikemoto-Uezumi M, Tsujikawa K, Seno S, Hori M, Saito Y, Matozaki T, Maehara K, Ohkawa Y, Potente M, Watanabe S, Braun T, Uezumi A, Fukada SI.	4. 巻 29
2. 論文標題 Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell.	6. 最初と最後の頁 265-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.11.003.	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 Harada A, Kimura H, Ohkawa Y.	4. 巻 71
2. 論文標題 Recent advances in single-cell epigenomics.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Opin Struct Biol.	6. 最初と最後の頁 116-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbi.	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 Bartlett DA, Dileep V, Handa T, Ohkawa Y, Kimura H, Henikoff S, Gilbert DM.	4. 巻 220
2. 論文標題 High-throughput single-cell epigenomic profiling by targeted insertion of promoters (TIP-seq).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 e202103078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202103078.	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 Hayashi-Takanaka Y, Hayashi Y, Hirano Y, Miyawaki-Kuwakado A, Ohkawa Y, Obuse C, Kimura H, Haraguchi T, Hiraoka Y.	4. 巻 49
2. 論文標題 Chromatin loading of MCM hexamers is associated with di-/tri-methylation of histone H4K20 toward S phase entry.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 12152-12166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab1068.	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 Fujii T, Maehara K, Fujita M, Ohkawa Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Discriminative feature of cells characterizes cell populations of interest by a small subset of genes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS Comput Biol.	6. 最初と最後の頁 e1009579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1009579.	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 Christianito A, Baba T, Takahashi F, Inui K, Inoue M, Suyama M, Ono Y, Ohkawa Y, Morohashi KI.	4. 巻 4
2. 論文標題 Sex differences in metabolic pathways are regulated by Pfkfb3 and Pdk4 expression in rodent muscle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02790-y.	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 Katada S, Takouda J, Nakagawa T, Honda M, Igarashi K, Imamura T, Ohkawa Y, Sato S, Kurumizaka H, Nakashima K.	4. 巻 35
2. 論文標題 Neural stem/precursor cells dynamically change their epigenetic landscape to differentially respond to BMP signaling for fate switching during brain development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes Dev.	6. 最初と最後の頁 1431-1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.348797.	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 Maehara K, Tomimatsu K, Harada A, Tanaka K, Sato S, Fukuoka M, Okada S, Handa T, Kurumizaka H, Saitoh N, Kimura H, Ohkawa Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Modeling population size independent tissue epigenomes by ChIL-seq with single thin sections.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Syst Biol.	6. 最初と最後の頁 e10323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/msb.	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 Wu Q, Fujii T, Harada A, Tomimatsu K, Miyawaki-Kuwakado A, Fujita M, Maehara K, Ohkawa Y.	4. 巻 169
2. 論文標題 Genome-wide analysis of chromatin structure changes upon MyoD binding in proliferative myoblasts during the cell cycle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biochem.	6. 最初と最後の頁 653-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab001.	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 Shirafuta Y, Tamura I, Ohkawa Y, Maekawa R, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Mihara Y, Shinagawa M, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N.	4. 巻 162
2. 論文標題 Integrated Analysis of Transcriptome and Histone Modifications in Granulosa Cells During Ovulation in Female Mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology.	6. 最初と最後の頁 bqab128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqab128.PMID: 34171084.	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 Matsuzaki F, Uda S, Yamauchi Y, Matsumoto M, Soga T, Maehara K, Ohkawa Y, Nakayama KI, Kuroda S, Kubota H.	4. 巻 36
2. 論文標題 An extensive and dynamic trans-omic network illustrating prominent regulatory mechanisms in response to insulin in the liver.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 109569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.	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 Kamikaseda Y, Uruno T, Kunimura K, Harada A, Saiki K, Oisaki K, Sakata D, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Kanai M, Nakamura S, Ohkawa Y, Furue M, Fukui Y.	4. 巻 148
2. 論文標題 Targeted inhibition of EPAS1-driven IL-31 production by a small-molecule compound.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 633-638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.03.029.	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 Honda M, Oki S, Kimura R, Harada A, Maehara K, Tanaka K, Meno C, Ohkawa Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 High-depth spatial transcriptome analysis by photo-isolation chemistry.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 4416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24691-8.	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 Miyawaki-Kuwakado A, Wu Q, Harada A, Tomimatsu K, Fujii T, Maehara K, Ohkawa Y.	4. 巻 26
2. 論文標題 Transcriptome analysis of gene expression changes upon enzymatic dissociation in skeletal myoblasts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 530-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12870. Epub 2021 Jun 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 Yoshioka K, Nagahisa H, Miura F, Araki H, Kamei Y, Kitajima Y, Seko D, Nogami J, Tsuchiya Y, Okazaki N, Yonekura A, Ohba S, Sumita Y, Chiba K, Ito K, Asahina I, Ogawa Y, Ito T, Ohkawa Y, Ono Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Hoxa10 mediates positional memory to govern stem cell function in adult skeletal muscle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Adv.	6. 最初と最後の頁 eabd7924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd7924.	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 Maemura M, Taketsuru H, Nakajima Y, Shao R, Kakihara A, Nogami J, Ohkawa Y, Tsukada YI.	4. 巻 11
2. 論文標題 Totipotency of mouse zygotes extends to single blastomeres of embryos at the four-cell stage.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90653-1.	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 Tachiwana H, Dacher M, Maehara K, Harada A, Seto Y, Katayama R, Ohkawa Y, Kimura H, Kurumizaka H, Saitoh N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e66290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.66290.	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 Tjalsma SJD, Hori M, Sato Y, Bousard A, Ohi A, Raposo AC, Roensch J, Le Saux A, Nogami J, Maehara K, Kujirai T, Handa T, Bages-Arnal S, Ohkawa Y, Kurumizaka H, da Rocha ST, Zylicz JJ, Kimura H, Heard E.	4. 巻 22
2. 論文標題 H4K20me1 and H3K27me3 are concurrently loaded onto the inactive X chromosome but dispensable for inducing gene silencing.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Rep	6. 最初と最後の頁 e51989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.	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 Shogo Yanai, Takashi Baba, Kai Inui, Kanako Miyabayashi, Soyun Han, Miki Inoue, Fumiya Takahashi, Yoshiakira Kanai, Yasuyuki Ohkawa, Man Ho Choi, Ken-Ichirou Morohashi.	4. 巻 11
2. 論文標題 Gene expression and functional abnormalities in XX/Sry Leydig cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80741-z.	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 Isao Tamura, Ryo Maekawa, Kosuke Jozaki, Yasuyuki Ohkawa, Haruka Takagi, Yumiko Doi-Tanaka, Yuichiro Shirafuta, Yumiko Mihara, Toshiaki Taketani, Shun Sato, Hiroshi Tamura, Norihiro Sugino.	4. 巻 520
2. 論文標題 Transcription factor C/EBP induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Cell Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 111085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.111085.	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 Yuki Sakamoto, Mayuko Sato, Yoshikatsu Sato, Akihito Harada, Takamasa Suzuki, Chieko Goto, Kentaro Tamura, Kiminori Toyooka, Hiroshi Kimura, Yasuyuki Ohkawa, Ikuko Hara-Nishimura, Shingo Takagi, Sachihito Matsunaga.	4. 巻 11
2. 論文標題 Subnuclear gene positioning through lamina association affects copper tolerance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 5914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19621-z.	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 Hiroki Inada, Miyako Udono, Kanae Matsuda-Ito, Kenichi Horisawa, Yasuyuki Ohkawa, Shizuka Miura, Takeshi Goya, Junpei Yamamoto, Masao Nagasaki, Kazuko Ueno, Daisuke Saitou, Mikita Suyama, Yoshihiko Maehara, Wataru Kumamaru, Yoshihiro Ogawa, Sayaka Sekiya, Atsushi Suzuki.	4. 巻 11
2. 論文標題 Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 cellsNat Commun.	6. 最初と最後の頁 5292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19041-z.	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 Tomoko Yamaguchi, Yumi Ikeda, Katsuhisa Tashiro, Yasuyuki Ohkawa, Kenji Kawabata.	4. 巻 50
2. 論文標題 The role of galanin in the differentiation of mucosal mast cells in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Immunol.	6. 最初と最後の頁 110-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201848061.	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 Junichiro Yuda, Jun Odawara, Mariko Minami, Tsuyoshi Muta, Kentaro Kohno, Kazuki Tanimoto, Tetsuya Eto, Takahiro Shima, Yoshikane Kikushige, Koji Kato, Katsuto Takenaka, Hiromi Iwasaki, Yosuke Minami, Yasuyuki Ohkawa, Koichi Akashi, Toshihiro Miyamoto.	4. 巻 111
2. 論文標題 yrosine kinase inhibitors induce alternative spliced BCR-ABL Ins35bp variant via inhibition of RNA polymerase II on genomic BCR-ABL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2361-2373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14424.	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 Kenichi Horisawa, Miyako Udono, Kazuko Ueno, Yasuyuki Ohkawa, Masao Nagasaki, Sayaka Sekiya, Atsushi Suzuki Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input.	4. 巻 S1097-2765
2. 論文標題 The Dynamics of Transcriptional Activation by Hepatic Reprogramming Factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell.	6. 最初と最後の頁 30502-30505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.07.012.	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 Hiroshi Ochiai, Tetsutaro Hayashi, Mana Umeda, Mika Yoshimura, Akihito Harada, Yukiko Shimizu, Kenta Nakano, Noriko Saitoh, Zhe Liu, Takashi Yamamoto, Tadashi Okamura, Yasuyuki Ohkawa, Hiroshi Kimura, Itoshi Nikaido.	4. 巻 6
2. 論文標題 Genome-wide kinetic properties of transcriptional bursting in mouse embryonic stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Adv.	6. 最初と最後の頁 eaaz6699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aaz6699.	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 Tetsuya Handa, Akihito Harada, Kazumitsu Maehara, Shoko Sato, Masaru Nakao, Naoki Goto, Hitoshi Kurumizaka, Yasuyuki Ohkawa, Hiroshi Kimura.	4. 巻 15
2. 論文標題 Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Protoc.	6. 最初と最後の頁 3334-3360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-020-0375-8.	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 Misuzu Kurihara, Kagayaki Kato, Chiaki Sanbo, Shuji Shigenobu, Yasuyuki Ohkawa, Takeshi Fuchigami, Yusuke Miyanari.	4. 巻 78
2. 論文標題 Genomic Profiling by ALaP-Seq Reveals Transcriptional Regulation by PML Bodies Through DNMT3A Exclusion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell.	6. 最初と最後の頁 493-505.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.04.004.	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23件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 単一細胞マルチオミクスによる骨格筋分化制御機構の解明
3. 学会等名 第6回運動器と健康研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 Spatial multi-omics for understanding chromatin dynamics
3. 学会等名 2023年度高深度オミクスシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 データから変化を取り出す新たな単一細胞解析技術
3. 学会等名 【富士フイルム】講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuyuki Ohkawa
2. 発表標題 Single-cell multi-targeted chromatin integration labeling technology for understanding chromatin dynamics
3. 学会等名 CSHA meeting on Integrative Epigenetics in Plants（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 空間オミクス技術によるクロマチン構造制御メカニズムの解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 細胞恒常性を担うシグナルと遺伝子発現の制御
3. 学会等名 第16回日本臨床ストレス応答学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 高深度解析による全ゲノムレベルの単一細胞オミクスへの挑戦
3. 学会等名 NGS EXPO 2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 単一細胞軌跡追跡によるクロマチンダイナミクスの解明
3. 学会等名 2022年度国立遺伝学研究所クロマチン研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuyuki Ohkawa
2. 発表標題 Chromatin regulation during skeletal muscle regeneration
3. 学会等名 第17回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 骨格筋分化のクロマチンダイナミクス
3. 学会等名 日本遺伝学会第94回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 トランスクリプトミクスで迫る細胞分化能
3. 学会等名 大阪大学産業科学研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuyuki Ohkawa
2. 発表標題 Spatial multi-omics for understanding gene expression regulated by cell-cell interaction
3. 学会等名 Japan-UK Regulation through Chromatin Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 空間オミクスによる骨格筋組織老化機序の解明
3. 学会等名 第8回日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 クロマチン解析のための新技術開発の現状と今後の展開
3. 学会等名 第15回日本エピジェネティクス研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 骨格筋再性能を制御するクロマチン構造等その破綻
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 空間マルチオミクスの展開～エピゲノム，トランスクリプトームからプロテオームの空間計測の試み～
3. 学会等名 がん研セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuyuki Ohkawa
2. 発表標題 Identification and Analysis of Minor Histone Variants
3. 学会等名 EMBO Workshop Physiology and function of histone variants
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 骨格筋特異的なヒストンが構成するクロマチン構造の解明.
3. 学会等名 第8回骨格筋生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 クロマチンダイナミクスの理解に向けた同時マルチオミクスの開発.
3. 学会等名 『配偶子インテグリティの構築』『全能性プログラム』合同公開シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 クロマチンダイナミクスの理解に向けた同時マルチオミクスの開発.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大川恭行
2. 発表標題 トランスクリプトミクスによる骨格筋細胞分化能の解明.
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大川 恭行
2. 発表標題 Chromatin integration labeling Technology for expanding multi-omics.
3. 学会等名 理研エピゲノム操作プロジェクトセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大川 恭行
2. 発表標題 単一細胞マルチオミクスに向けたクロマチン挿入標識法の開発.
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 原田 哲仁, 大川 恭行	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 -
3. 書名 少数細胞エピゲノム解析技術の開発	

1. 著者名 沖 真弥, 大川 恭行	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 131
3. 書名 実験医学2021年9月号	

1. 著者名 富松航佑, 大川 恭行	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社メディカルドゥ	5. 総ページ数 218
3. 書名 遺伝子医学MOOK36	

1. 著者名 大川 恭行, 原田 哲仁, 前原 一満	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社 週刊医学のあゆみ	5. 総ページ数 6
3. 書名 1細胞エピゲノム解析技術開発の最前線	

1. 著者名 前原一満, 大川恭行	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社 実験医学 増刊	5. 総ページ数 8
3. 書名 scRNA-seqを用いた細胞系譜の軌跡推定-データの背後の流れを読み取る技術-	

1. 著者名 原田 哲仁, 大川 恭行	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社 実験医学	5. 総ページ数 7
3. 書名 骨格筋研究のための最先端解析技術.	

1. 著者名 原田 哲仁, 大川 恭行	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社 実験医学	5. 総ページ数 8
3. 書名 シングルセルでのエピゲノム情報の計測技術.	

1. 著者名 小松 哲郎, 大川 恭行	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニューサイエンス社 月刊細胞	5. 総ページ数 4
3. 書名 空間オミクス実現に向けたエピゲノム解析技術.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学 トランスクリプトミクス分野ホームページ https://tx.bioreg.kyushu-u.ac.jp/

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
---------	---------