

## 平成27年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

### 研究領域名

多方向かつ段階的に進行する細胞分化における運命決定メカニズムの解明

### 研究期間

平成22年度～26年度

### 領域代表者

北村 俊雄（東京大学・医科学研究所・教授）

### 研究領域の概要

細胞の運命は、細胞外からのシグナルや内的要因によって変化する遺伝子発現によって決定される。遺伝子発現は、転写因子による転写調節と染色体ヒストンの翻訳後修飾によるエピジェネティックな調節を受け（ダイナミックに変化し細胞分化を規定する。造血細胞は、細胞分離、遺伝子導入が効率良く行えること、*in vivo* と *in vitro* での多様な分化アッセイ系が整備されていることなど、多方向かつ不可逆的に分化する細胞分化制御を解析する最もよい系といえる。また骨髄異形成症候群などの分化異常の病態解析から正常分化を研究することが可能である。本領域では、新たなレトロウイルス技術やイメージングなどの開発・応用も試みながら、主に造血系を利用して細胞分化の分子機構の解明を目指す。

### 領域代表者からの報告

#### 1. 研究領域の目的及び意義

「分化」という運命決定プロセスは、幹細胞から多くの異なる分化細胞を段階的に産生することによって多細胞生物を形成する原動力である。分化は多方向へ不可逆的に進行し、遺伝子発現の変化、それに伴う形態や細胞機能の変化を伴う。分化の方向（細胞運命）は、外的シグナルと内的要因によって変化する遺伝子発現により決定される（細胞運命制御）と考えられる。遺伝子発現は、転写因子群の活性化と染色体修飾によってエピジェネティックな調節を受ける。本領域の目的は細胞分化の研究に適した血液細胞を研究対象として選択し、細胞分化決定における多方向性段階的進行を司る分子メカニズムを解明することである。

造血系細胞は幹細胞や前駆細胞の単離が容易であり、分化細胞系譜も良く研究されている。そのため、幹細胞の研究においては常に造血幹前駆細胞の研究が先行し、他の組織幹細胞の研究をリードしてきた。本領域において、転写因子、エピジェネティクス、細胞周期と細胞分化の関係を明らかにすることができれば、iPS や ES 細胞を含む他の幹細胞の分化研究にさまざまなヒントを与えることが期待される。最終的には、これらの研究成果は iPS 細胞や ES 細胞の分化制御を介して再生医療の発展に寄与する基盤となることが期待できる。

#### 2. 研究の進展状況及び成果の概要

造血細胞分化の破綻がその病因と考えられる骨髄異形成症候群（MDS）のマウスモデルを樹立解析し、MDS において細胞分化が破綻する分子機構の一端を明らかにした（北村）。また MDS で良く認められる染

染色体異常 7q-で欠失する遺伝子のうち Miki と Samd9/Samd9L が責任遺伝子であること、さらに MDS 発症の分子機構への関与を明らかにした (稲葉)。正常造血細胞の分化については、EBF1 を欠損させた多能性前駆細胞の T 細胞系列への分化をタイムコースで追跡し、T 細胞系列分化に関与する転写因子ネットワークを同定した (河本)。ミエロイド系細胞分化では、単球が多核化して破骨細胞に分化する際の細胞周期、転写、代謝の関係を明らかにした。造血ニッチと細胞分化との関係では、胎児肝において肝臓辺縁部と中心部に異なるニッチが存在し、それによって分化した赤芽球は辺縁部に多いことが分かった (宮島)。一方、骨髄では OSM が間葉系幹細胞の分化を制御することにより造血支持環境を制御していることを明らかにした (宮島)。細胞周期関連では、DNA 複製後にヘミメチル DNA に結合した Uhrf1 がヒストン H3 リジン 23 をユビキチン化し Dnmt1 をリクルートすることによってフルメチル DNA にすること、老化細胞は G2 期細胞が細胞分裂期を回避して G1 期に移行した結果生じた 4 倍体 G1 期細胞であることを明らかにした (中西)。また、新たな G0 マーカーを作製して解析した (北村) いずれも今後、細胞分化研究との関連が注目される。

## 審査部会における所見

A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)

### 1. 総合所見

本研究領域は、細胞分化決定における多方向性段階的進行を司るメカニズムの解明に向けて、造血細胞のエピジェネティクスによる分化制御機構の解明を中心に研究を進め、期待どおりの成果を上げたと認められる。中間評価で指摘された、一般向けのアウトリーチ活動や情報発信が不足しているのではないかと、というコメントに対しても真摯に対応し、一定の評価はできる。

また、細胞運命決定機構に共通する普遍的原理の解明につながる成果に対する懸念についても、DNA メチル化の維持機構、p 53 転写因子ネットワークの重要性、転写因子ネットワーク異常による分化不全の誘導など、評価すべき成果は上がっているが、研究領域全体を俯瞰する「普遍的原理解明」に資する戦略を積極的に打ち出せたかと言われると、やや弱かったと言わざるをえない。

### 2. 評価の着目点ごとの所見

#### (1) 研究領域の設定目的の達成度

研究領域として、染色体修飾と転写調節のネットワークからの視点より、研究が格段に進んだと評価でき、個別の研究成果としても、十分な質・量で積み上がっており問題はない。しかし、細胞分化において「細胞周期相、転写因子ネットワーク、エピゲノム修飾の相互制御」の重要性については、従前より認識されており、「細胞運命を決定している普遍的な原理を解明した」と言えるほどのインパクトとしてはやや弱いと考える。

#### (2) 研究成果

MDS のエピゲノム制御の異常と細胞分化の要因や、造血幹細胞分化のエピゲノムと転写因子による制御、エピゲノム調節機構などについて、ハイインパクトのジャーナルに掲載されるなど、質・量ともに全体として申し分ない。また、計画研究間のみならず、計画研究—公募研究間における共同研究についても、一定の成果が上がっている。

### (3)研究組織

公募研究について、分野のバランスの良い研究課題を採択したこともあり、多くの個別共同研究、技術供与、エピジェネティクスの新たな解析法の開発と提供について、研究領域内で連携が進んだ点は評価できる。また、総括班会議は年に複数回、領域会議は毎年開催しており、研究領域の運営面でも評価できる。

一方、個別の共同研究や、領域会議などは積極的ではあるが、「普遍的原理」につながる戦略に対して十分に議論がなされたかどうかは、不十分な印象がある。

### (4)研究費の使用

特に問題はない。

### (5)当該学問分野、関連学問分野への貢献度

研究成果として、DNA メチル化維持機構の解明、MDS の仕組みの解明、G0 マーカーの供与などは、他の学問分野への貢献は大きい。また、著名な学術賞や褒賞を受けた研究者がいることも、この研究領域が貢献した現れであろう。

### (6)若手研究者育成への貢献度

若手研究者の育成に関して、若手研究者の会の開催などにより、就職、昇進や留学など、一定の貢献が認められる。