

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22118001

研究課題名(和文)多方向かつ段階的に進行する細胞分化の運命決定メカニズムの解明

研究課題名(英文)Control of cell fate decision in the cells differentiating to multiple pathways in a step-by-step fashion

研究代表者

北村 俊雄(Kitamura, Toshio)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：20282527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,200,000円

研究成果の概要(和文)：「細胞運命制御」領域は、エピジェネティクスおよび転写の制御により細胞分化を決定している分子機構を明らかにするために設立した新学術領域である。総括班は本領域の計画研究代表者6名に外部から3名の班員を加えて構成した。総括班は、計画研究班、公募研究班の研究の進捗状況を把握し、助言と評価を行い、領域内の共同研究を推進することによって領域の発展を助ける。また、領域の研究成果を広く紹介するためにホームページを工夫した。さらに領域の研究内容を一般の人に紹介するため、毎年免疫ふしぎ未来でブースを出してパネルで研究内容を説明し、加えて一般向けの講演会も行なった。

研究成果の概要(英文)：The Innovative Area “Cell Fate Control” was established to clarify how epigenetic factors and transcription factors control the cell fate decision. The summary team of the Innovative Area consists of six representatives of the planned research group of the Area (Keikaku-kenkyu daihyo) and three outside members. The summary team grasps the progress of research in the 6 planned research groups and about 30 public offered groups, gives advices, evaluates the achievement and promotes collaboration in this Innovative Area to facilitate its development. On the other hand, to introduce our research achievements to the scientists in the related fields as well as general public, we devised the website. In addition, to introduce our research field to general public, we offered a booth with a panel explaining our research field. Moreover, we gave three lectures that were designed for general public.

研究分野：血液学

キーワード：細胞分化 エピジェネティクス 細胞周期

1. 研究開始当初の背景

近年、転写因子の強制発現によって人工的に細胞の形質を変換できることができることが分かってきた。しかしながら細胞分化調節の詳細な分子機構は不明の部分が多い。本領域では、造血細胞を中心として、染色体修飾、転写調節、細胞周期調節などの視点から細胞分化の分子機構を解明する。

2. 研究の目的

本領域では細胞分化における染色体修飾と転写調節の役割を解明することを目的として造血細胞を中心とした系を利用して研究を行なう。総括班は、領域の6名の計画研究代表者、3名の分担研究者、6名の連携研究者、約30名の公募研究代表者を評価すると同時に、自由な議論、有効な情報交換、技術供与、共同研究、人材交流を通じて有効な研究活動が展開できるよう配慮し、領域を推進する。特に技術交流、共同研究推進と若手育成は本総括班の重要課題である。

3. 研究の方法

総括班では、各研究グループの研究進捗状況の評価と領域の運営方針に関して相談し以下の活動を通じて、個々の研究を支援する。

(1) 総括班会議の開催 総括班会議は領域会議の際に行なう以外に必要なに応じて適宜開催し、領域全体の方向性や運営方針の決定、計画研究および公募研究の進捗状況の確認および評価を行う。

(2) 領域会議/国際シンポジウムの開催 毎年開催する領域会議に加えて、平成24年度は国際シンポジウムを開催する。最終年度の平成26年度には領域会議を公開シンポジウムとして開催し研究成果を広く情報発信する。

(3) 共同研究・人事交流の推進 本領域の特徴のひとつとして先進的な技術の共有がある。先進技術を領域内で共有し研究に役立て領域内での共同研究も活性化する。

(4) 広報活動 特にホームページに力を入れる。研究活動や研究成果はホームページを通じて公開する。ホームページ内に領域内研究者の公開交流サイト「Cell Fate 倶楽部」を立ち上げ運営する。一般の人への研究内容の紹介は上記のホームページ以外にアウトリーチ活動として研究内容の一般公開を行なう。それ以外にも計画研究代表者はできる限り公開セミナーなどを通じて一般向への情報発信をする。また、平成24年度と終了後にはニュースレターを発行して各研究グループの研究成果について広く情報発信する。

(5) 若手研究者の育成 若手研究者の成長を支援することによって当該研究分野の発展を将来にわたって継続的に支えることも重要である。1泊2日で集合形式の会合を開催し、密な議論を通じて若手研究者同士、若手とシニア研究者との交流を深め、当該領域の発展、若手研究者のキャリアアップを図る。

4. 研究成果

(1) 総括班会議 年に2-3回開催して計画研究班および各公募班の研究の進捗状況について議論し、領域の方向性について意見を交換した。運営面については領域会議および国際シンポジウムの開催、ニュースレターの発行、ホームページの充実、若手の会の開催と若手育成について議論した。

(2) 領域会議/国際シンポジウムの開催 平成22年9月に富良野、平成23年6月に軽井沢、平成24年6月に広島、平成25年5月に鳴門においてそれぞれ2泊3日の領域会議を集合形式で開催した。それぞれ25名、60名、70名、70名の参加者を得て、活発な議論ができた。最終年度の平成26年度は領域会議を公開とし、東京大学医科学研究所で9月2-4日に開催した。参加者は領域班員およびその関係者の70名に一般参加約30名を加えて100名程度であった。平成24年度は領域会議に加えて11月6-7日に京都で国際シンポジウムを開催した。このシンポジウムには欧米から7名、国内から2名の演者を招待し、領域内からは若手2名を含む9名が口演を行なった。ポスターセッションには領域内のポスターが33件集まり、海外からの招待演者も含めて積極的な議論が行なわれた。

(3) 共同研究・人事交流の推進 高効率レトロウイルスベクター技術(北村)、multi-lineage progenitor (MLP) アッセイ(河本)、免疫不全NOGマウス(石川)、細胞周期

によって色が変わる Fucci 細胞(阪上)などの技術を領域内で共有し、種々の改良を加えたり、研究に役立てたりした。また、領域内では、油谷、稲葉、本田が、それぞれ DNAメチル化の網羅的解析や遺伝子の発現解析、次世代シーケンス、遺伝子改変マウスの作成を担当し共同研究として行なった。人事交流に関しては後述するようにホームページの人材募集を通じて領域内での異動があった。

(4) 広報活動 ホームページの「Cell Fate 倶楽部」には、学会参加記、生命科学関連ニュースへの時評、実験手技に関する相談、人事に関する相談などの記事、コメントが活発に書き込まれ、会員間の情報交換サイトとして役立った。実験手技や大型機器購入に関する質問に対して速やかに返事があったり、スタッフや博士研究員募集の広告に対して良い人が見つかったりということがあり、領域の発展に役立った。一般の人への研究内容の紹介は年一回、「免疫ふしぎ未来」にパネルを出して計画研究代表者が説明した。平成25年6月6日、平成26年5月22日には東大医科研において一般向けの講演会「エピジェネティクスによって決まる細胞運命：エピジェネティクスって何？」を行なった。また、平成27年2月20日には名古屋でサイエンスカフェを開催し、計画研究代表者の中西真、稲葉俊哉、北村俊雄がそれぞれ、細胞老化、低線量放射線、エピジェネティクスに関する一般的な講演を行なった。いずれも多くの質問が出て盛り上がった。なお名古屋でのサイエンスカフェは定員が50名であったが、ア

ナウンス直後に満員となった。一般向けのサイエンスに関する講演会の需要が多いことを伺わせた。

(5) 若手研究者の育成 平成23年9月には軽井沢において「若手の会」を開催した。この会には計画研究代表者6名、分担者1名および領域外からの招待演者1名(慶応大学の須田年生先生)が、また若手としては領域の主に公募班から30余名が参加した。シニア研究者は、自らの留学経験や研究において大切にしていることなどをインフォーマルな形で若手に話した。一方、若手は全員口演あるいはポスター発表を行い、皆で発表内容を議論し、大変な盛り上がりを見せた。第2回若手の会は平成26年4月に浜名湖で領域内の比較的若手のPI(principle investigator)5名に独立までの道のりや考え方についての話をしてもらうことを中心とした。本会には計画研究代表者6名に加えて領域の若手が約30名(そのうち5名が若手PI)参加した。また特別講演は千葉大学の岩間厚志先生(平成22-24年度本領域計画研究分担者、現在「幹細胞老化と疾患」領域代表)にお願いし、独立までの道のりなどについて講演いただいた。若手は全員口演かポスター発表を行ない議論が大いに盛り上がった。情報交換会も大変な盛り上がりであり、大成功であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

1. Oki, T., Nishimura, K., Kitaura, J., Togami, K., Maehara, A., Izawa, K., Sakaue-Sawano,

A., Niida, A., Miyano, S., Aburatani, H., Kiyonari, H., Miyawaki, A. and Kitamura, T. (2014) A novel cell-cycle indicator, mVenus-p27K-, identifies quiescent cells and visualizes G0-G1 transition. **Scientific Reports** 4:4012.

2. Inoue, D., Kitaura, J., Togami, K., Nishimura, K., Enomoto, Y., Uchida, T., Kagiya, Y., Kawabata, K.C., Nakahara, F., Izawa, K., Oki, T., Maehara, A., Isobe, M., Tsuchiya, A., Harada, Y., Harada, H., Ochiya, T., Aburatani, A., Kimura, H., Thol, F., Heuser, M., Levine, R.L., Abdel-Wahab, O. and Kitamura, T. (2013) Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering ASXL1 mutations. **J. Clin. Invest.** 123:4627-4640.

3. Izawa, K., Yamanishi, Y., Maehara, A., Takahashi, M., Isobe, M., Ito, S., Kaitani, A., Matsukawa, T., Matsuoka, T., Nakahara, F., Oki, T., Kiyonari, H., Abe, T., Okumura, K., *Kitamura, T., and *Kitaura, J. (2012) LMIR3 negatively regulates mast cell activation and allergic responses by binding to extracellular ceramide. **Immunity** 37:827-839.

4. Johmura Y, Shimada M, Misaki T, Naiki-Ito A, Miyoshi H, Motoyama N, Ohtani N, Hara E, Nakamura M, Morita A, Takahashi S, and Nakanishi M. (2014) Necessary and sufficient role for a mitosis skip in senescence induction. *MolCell*.55: 73-84.

5. Nishiyama A, Yamaguchi L, Sharif J, Johmura Y, Kawamura T, Nakanishi K, Shimamura S, Arita K, Kodama T, Ishikawa F, Koseki H, and Nakanishi M. (2013) Uhrf1-dependent H3K23 ubiquitylation couples maintenance DNA methylation and replication. **Nature** 502:249-253.

6. Vizcardo R, Masuda K, Yamada D, Ikawa T, Shimizu K, Fujii S-I, Koseki H, and

- Kawamoto H. (2013) Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPS cells derived from mature CD8+ T cells. **Cell Stem Cell**. 12: 31-36.
7. Ozaki Y, Matsui H, Asou H, Nagamachi A, Aki D, Honda H, Yasunaga S, Takihara Y, Yamamoto T, Izumi S, Ohsugi M, and Inaba T. (2014) Poly-ADP ribosylation of Miki by tankyrase-1 promotes centrosome maturation. *Mol. Cell* 47: 694-706.
 8. Nagamachi A, Matsui H, Asou H, Ozaki Y, Aki D, Kanai A, Takubo K, Suda T, Nakamura T, Wolff L, Honda H, and Inaba T. (2013) Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. **Cancer Cell** 24: 305-317, 2013
 9. Takase H., Itoh T., Wang T., Koji T., Akira S., Takikawa Y., and Miyajima A. (2013) FGF7 is a functional niche signal required for stimulation of adult liver progenitor cells that support liver regeneration. **Genes and Development** 27: 169-181.
 10. Hirose Y., Saijou E., Sugano Y., Takeshita F., Nishimura S., Nonaka H., Chen Y.-R., Sekine K., Kido T., Nakamura T., Kato S., Kanke T., Nakamura K., Nagai R., Ochiya T. and Miyajima A. (2012) Inhibition of Stabilin-2 elevates the circulating hyaluronic acid level and prevents tumor metastasis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 109, 4263-4268.
2. T. Kitamura 『MDS induced by ASXL1 mutations and its leukemic transformation by an additional SETBP1 mutation』 キーストンシンポジウム Epigenetics and Cancer, 2015年1月25～30日 (キーストン、米、) プレナリー
 3. T. Kitamura. 『Modeling the hematological malignancies in mice.』 43rd ISEH annual meeting. 2014年8月21日～24日 (モントリオール、カナダ) 招待講演
 4. T. Kitamura. 『Modeling hematological malignancies.』 Hematopoiesis meeting. 2014年4月24～25日 (ルンド、スウェーデン) 招待講演
 5. Nakanishi, M. 『 Ubiquitylation/deubiquitylation circuit of histone H3 couples maintenance DNA methylation and DNA replication 』 Cold Spring Harbor, The Ubiquitin Family, 2014年4月24日 (コールドスプリングハーバー研究所、米国), 口演、2015年4月24日
 6. Kawamoto, H. 『Regeneration of antigen specific T cells using iPS cell technology』 Congress of European Hematology association, 2013年6月12日 (ストックホルム、スウェーデン) 招待講演

図書 (計2件)

1. Kitamura, T., Inoue, D., Okochi-Watanabe, N., Kato, N., Komeno, Y., Lu, Y., Enomoto, Y., Doki, N., Uchida, T., Kagiya, Y., Togami, K., Kawabata, K.C., Nagase, R., Horikawa, S., Hayashi, Y., Saika, M., Fukuyama, T., Izawa, K., Oki, T., Nakahara, F., and Kitaura, J. (2014) The molecular basis of myeloid malignancies. **Proceedings of Japanese Academy, Series B** 90:389-404. 日本学士院
2. Kitamura, T., and Inoue, D. (2012) HDAC inhibitor-induced thrombocytopenia is caused by its unexpected target. *Exp. Hematol.* 40, 695-697. Elsevier Inc

[学会発表] (計6件)

1. K. Kawabata, D. Inoue and T. Kitamura. 『Molecular basis by which mutations of epigenetic factors induce MDS-like symptoms.』 日米造血器腫瘍 2015年3月16～18日 (ハワイ島、米国) 招待講演

[産業財産権]

本研究費によって生じたものはない。

[その他]

ホームページ

<http://www.riken.jp/cell-fate/>

6. 研究組織

研究代表者

北村 俊雄 (KITAMURA, Toshio)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号: 20282527

研究分担者

河本 宏 (KAWAMOTO, Hiroshi)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号: 00343228

研究分担者

中西 真 (NAKANISHI, Makoto)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 40217774

連携研究者

稲葉 俊哉 (INABA, Toshiya)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号: 60281292

連携研究者

宮島 篤 (MIYAJIMA, Atsushi)

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

研究者番号: 5013523

連携研究者

池田 恭治 (IKEDA, Kyoji)

国立長寿医療センター(研究所)・運動器疾患

研究部・部長

研究者番号: 00222878

連携研究者

牛島 俊和 (USHIJIMA, Toshikazu)

国立がんセンター(研究所及び東病院臨床開

発センター)・発がん研究部・部長

研究者番号: 90232818

連携研究者

黒川 峰夫 (KUROKAWA, Mineo)

東京大学・医学部 歯学部附属病院・教授

研究者番号: 80312320

連携研究者

佐々木 裕之 (SASAKI, Hiroyuki)

国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・教授

研究者番号: 30183825