

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16111

研究課題名(和文) 拡張型TREEシステムを用いた新規エピゲノム編集技術の開発とがん研究への応用

研究課題名(英文) Development of a novel epigenome editing technology using the expanded TREE system and its application in cancer study

研究代表者

佐久間 哲史 (Sakuma, Tetsushi)

広島大学・統合生命科学研究科(理)・准教授

研究者番号：90711143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、2018年度に発表した独自の転写活性化システムであるTREEを拡張し、最適なシステムを細胞株や遺伝子座に依存して選択できる包括的なプラットフォーム「EARTHコレクション」を確立した。その過程で、遺伝子座によって最適なシステムが異なるにもかかわらず、同一遺伝子内であれば標的領域が異なっても近い転写活性化の傾向を示すことを明らかにすると共に、複数の細胞株を用いて、複数の遺伝子座での転写活性化効果を従来型システムと比較検討した結果、全ての事例において、EARTHコレクションのシステム群のうち少なくとも一つが、従来型システムの効果を有意に上回ることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の概要欄に記載したように、各細胞株・各遺伝子座における転写活性化の最適システムは一様ではなく、あらゆるケースで最大限の効果を得るためには、多様なシステム群を整備しつつオーダーメイドでシステムを選択する必要があることが明らかとなった。本研究において確立したEARTHコレクションは、従来の択一的システムと異なり、オーダーメイド型プラットフォームとして世界でも類を見ないものである。更に本システムは、転写活性化のみならず、転写の抑制、エピゲノム編集、塩基編集、ライプイメーシングなどさまざまな用途への応用が見込まれ、高活性かつ高汎用性技術として世界中で広く利用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we established a comprehensive platform named "EARTH collection", where the optimal system can be selected depending on a cell type and a gene locus by expanding TREE, the unique transcriptional activation system reported in 2018. During the process of systems development, we found that the trends of transcriptional activation is similar in various target regions as long as their target gene is the same, although the optimal system is diverse depending on the target genes. In addition, By comparing the effect of transcriptional activation in multiple cell lines and in multiple gene loci using the EARTH collection and the conventional systems, we demonstrated that at least one of the systems in the EARTH collection showed statistically significant superiority against the conventional systems in all tested cases.

研究分野：システムゲノム科学

キーワード：CRISPR-Cas9 エピゲノム編集

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、CRISPR-dCas9 を応用したエフェクター集積システムとして、転写活性化タンパク質を高度に集積可能な TREE システムを 2018 年に開発した。更に、本研究に必要な拡張システムの一つである MS2 と PP7 の使い分けについて、それぞれが orthogonal に機能し得ることを示す予備データを得ていたことから、TREE システムの高い拡張性も示唆されていた(図 1)。これに基づき、アプタマー分子とタグ分子をそれぞれ複数種類ずつ準備し、これらを総当たりで組み合わせることにより、多様な TREE システムを運用可能にする計画を立案するに至り、これを多重化・多様化 TREE システム、すなわち“FOREST システム”(研究開始当初の仮称)として確立することを目指した。

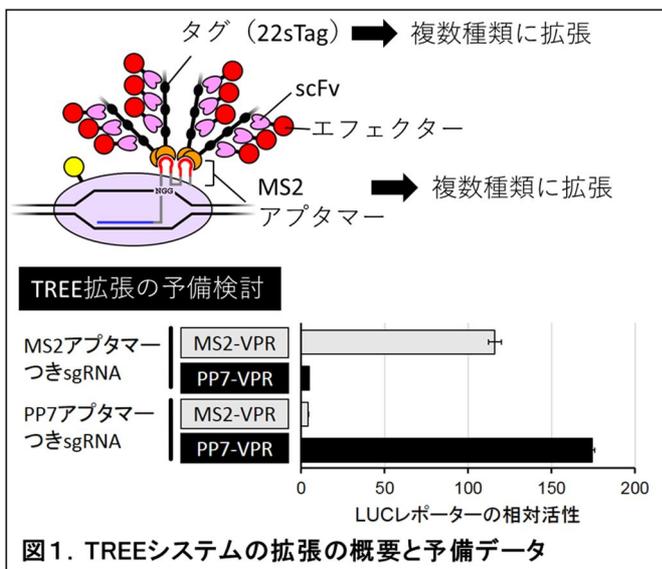


図1. TREEシステムの拡張の概要と予備データ

他方で、従来のエピゲノム研究は、エピゲノム修飾薬や関連因子の過剰発現またはノックダウンを用いた解析に依存していた。しかしながらこれらの手法はいずれもグローバルに影響を及ぼすことから、特定の遺伝子の特定の領域のエピジェネティック修飾のみを改変する技術が求められてきた。このような状況の中、近年“エピゲノム編集”の概念が米国を中心に勃興した。エピゲノム編集では、Cas9 のヌクレアーゼ活性を不活化させた dCas9 に、エピジェネティック酵素を融合またはリクルートさせることにより、部位特異的なエピゲノム改変を施すことができる。ただしエピゲノム編集が実証された例は、研究開始当初時点で DNA のメチル化/脱メチル化や、ヒストンのメチル化、アセチル化状態の改変にとどまっており、既に解析が進んでいる DNA 修飾およびヒストンマークの改変に基づく実証実験の域を出ていなかった。

2. 研究の目的

以上の背景から、本研究では、研究代表者らが有するエフェクター集積システムである TREE を応用・拡張することを目指した。また、未だ部位特異的改変が実現していないエピジェネティック修飾を改変すると共に、当該修飾とがんとの関連性を、確立したシステムを用いて解明することを目的とした。

3. 研究の方法

TREE の拡張のため、構成要素である RNA アプタマーとポリペプチド性タグを、それぞれ 4 種類 (MS2、PP7、boxB、com) と 3 種類 (SunTag、sfGFP11tag、MoonTag) に拡張すると共に、タグを介さずに転写活性化ドメインを直接各種アプタマーに呼び込む構造のシステムも構築した(図 2)。これらの基本的な動作特性をレポーターアッセイによって評価すると共に、内在遺伝子の発現制御における効果を、複数の細胞株を用いて、複数の遺伝子座で評価した。結果の詳細は次項に記すが、当初想定していなかった傾向を示したことから、多様かつ詳細な解析が必要となり、研究遂行期間の大半を本技術開発に充てることとなった。以降、本システムを Effectors Accumulated by RNAs and Tags for High activity の略として“EARTH”コレクションと呼称する。

一方で、難編集性エピゲノム編集については、ヒストンのユビキチン化・脱ユビキチン化を対象として研究を実施した。特にヒストン H2A の脱ユビキチン化酵素である USP21 に着目し、これを局所に作用させることで標的遺伝子の転写がどのように応答するかを解析した。

4. 研究成果

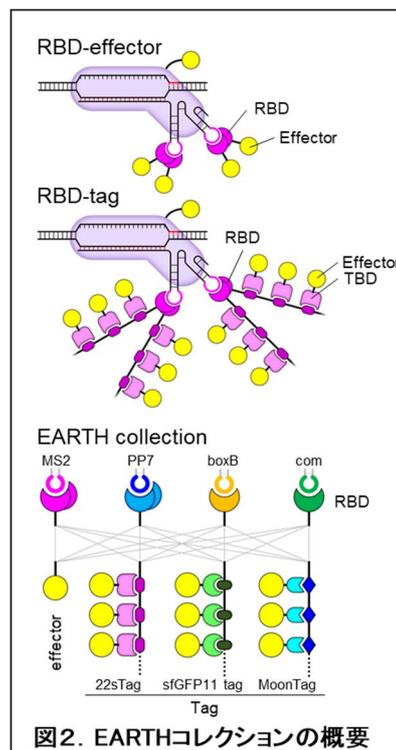
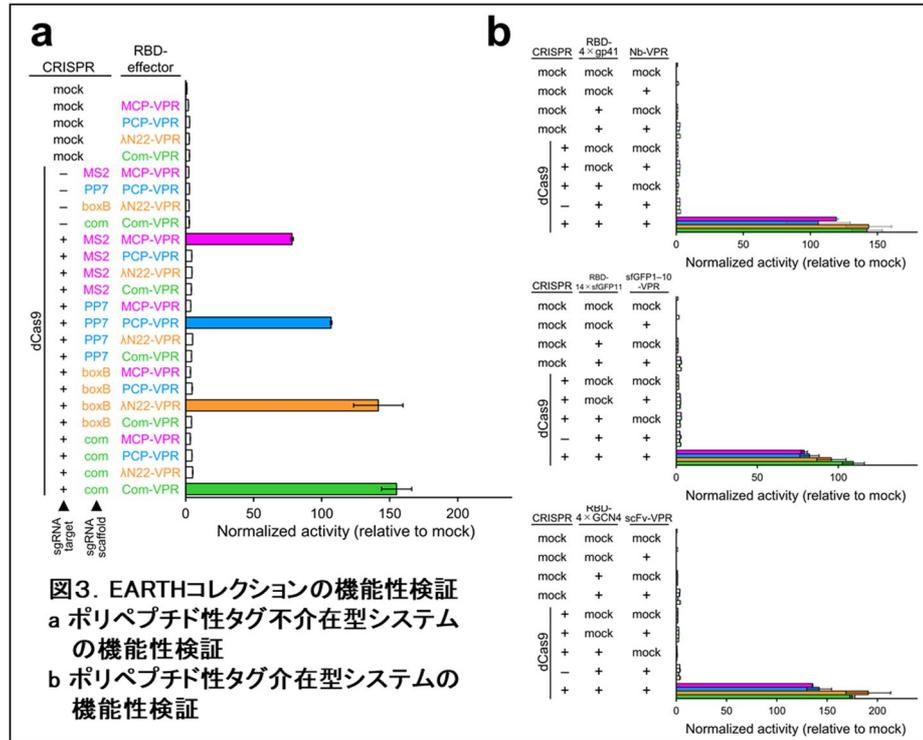


図2. EARTHコレクションの概要

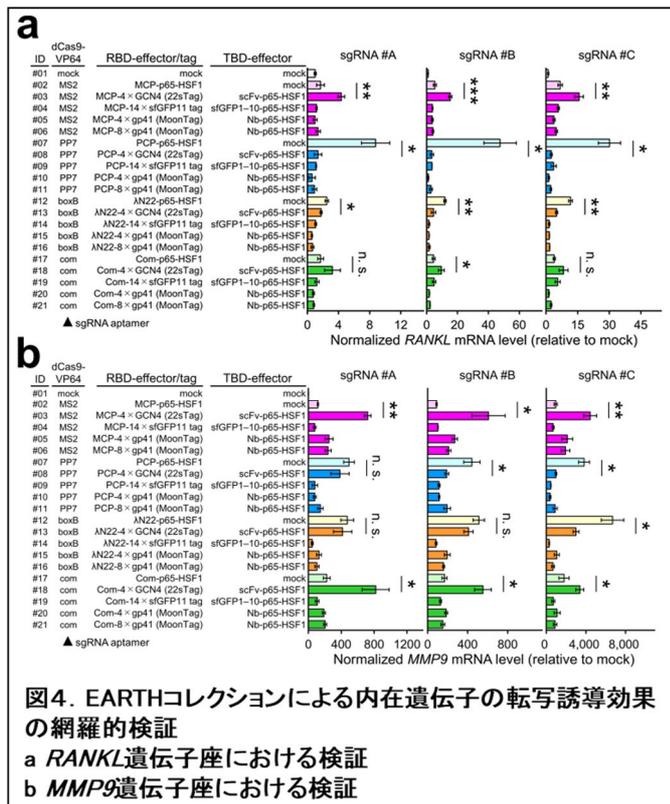
(1) EARTH コレクションのシステム確立と機能性検証

図2に示したEARTHコレクションの基本的な動作性を確認するため、ポリペプチド性タグを介在しないシステムとポリペプチド性タグを介在するシステムの両者について、レポーターアッセイでの検証を実施した。その結果、いずれにシステムにおいても、全ての構成要素を発現させたときのみ転写が強く誘導されることが確認された(図3)。以上より、EARTHコレクションが設計通りに機能することが示された。



(2) EARTH コレクションによる転写誘導効果の網羅的検証と優位性の検証

上記EARTHコレクションにRNAアプタマーとポリペプチド性タグを総当たりで組み合わせ、その機能性をレポーターアッセイおよび内在遺伝子の評価によって網羅的に検証した。結果の一部を図4に示したが、網羅的な検証の結果、驚くべきことに、遺伝子座によって最適なシステムが異なるにもかかわらず、同一遺伝子内であれば標的領域が異なっても近い傾向を示すことが明らかとなった。この傾向について更に詳細な解析を行うため、ここまでの機能性検証で使用したHEK293T細胞に加え、異なる細胞株(MCF7細胞)での検証も追加しつつ、従来型の転写活性化システム(SAM, dCas9-SunTag, dCas9-VPR)と比較検証も実施した。その結果、全ての事例において、EARTHコレクションのシステム群のうち少なくとも一つが、従来型システムの効果を有意に上回ることを実証したが、やはりケースバイケースで最適なシステムが異なることが示された。



(3) エピゲノム編集によるヒストン脱ユビキチン化の誘導の試み

EARTHコレクションの開発と並行して、新規エピゲノム編集システムとして、ヒストンH2Aの脱ユビキチン化酵素であるUSP21を局所に作用させる系を立ち上げ、この効果を検証した。dCas9にUSP21の全長を融合した構造体や、USP21の触媒ドメインのみを融合した構造体、更にMS2を介してUSP21を集積させる構造体など、さまざまな構造を試行したところ、USP21の効果により

転写の活性化が認められたものの、標的遺伝子特異的な効果を得るには至らなかった。

このように本研究では、各細胞株・各遺伝子座における転写活性化の最適システムが一様ではなく、標的細胞株・標的遺伝子座ごとに最大限の効果を得るためには、多様なシステム群を整備しつつオーダーメイドでシステムを選択する必要があることを明らかとした。当初の計画では、EARTH コレクションの中の特定の優位なシステムを選抜して使用することを想定していたが、想定以上に細胞株・遺伝子座間での効果のばらつきが大きく、網羅的かつ精細な検証が必要となったことで、EARTH コレクションの開発に研究遂行期間の大半を費やすこととなった。しかしながら本研究で見出された特性は、今後の転写活性化システムを用いた諸般の研究を大きく推進するだけでなく、転写の抑制やエピゲノム編集、塩基編集、ライブイメージングなどさまざまな用途への応用が見込まれ、高活性かつ汎用性の高いCRISPR 依存的な因子集積技術として、がん研究を含むさまざまな応用への展開に活用されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Watanabe M, Nakano K, Uchikura A, Matsunari H, Yashima S, Umeiyama K, Takayanagi S, Sakuma T, Yamamoto T, Morita S, Horii T, Hatada I, Nishinakamura R, Nakauchi H, Nagashima H	4. 巻 9
2. 論文標題 Anephrogenic phenotype induced by SALL1 gene knockout in pigs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44387-w	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 Konishi S, Tanaka N, Mashimo T, Yamamoto T, Sakuma T, Kaneko T, Tanaka M, Izawa T, Yamate J, Kuwamura M	4. 巻 69
2. 論文標題 Pathological characteristics of Ccdc85c knockout rats: a rat model of genetic hydrocephalus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 26-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.19-0005	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 Liu D, Awazu A, Sakuma T, Yamamoto T, Sakamoto N	4. 巻 61
2. 論文標題 Establishment of knockout adult sea urchins by using a CRISPR-Cas9 system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 378-388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12624	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 Tanigawa S, Naganuma H, Kaku Y, Era T, Sakuma T, Yamamoto T, Taguchi A, Nishinakamura R	4. 巻 13
2. 論文標題 Activin Is Superior to BMP7 for Efficient Maintenance of Human iPSC-Derived Nephron Progenitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 322-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.07.003	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 Suenaga Y, Yamamoto M, Sakuma T, Sasada M, Fukai F, Ohira M, Yamaguchi Y, Yamamoto T, Ando K, Ozaki T, Nakagawara A	4. 巻 518
2. 論文標題 Tap63 represses transcription of MYCN/NCYM gene and its high levels of expression are associated with favorable outcome in neuroblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 311-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.052	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 Higuchi K, Kazeto Y, Ozaki Y, Yamaguchi T, Shimada Y, Ina Y, Soma S, Sakakura Y, Goto R, Matsubara T, Nishiki I, Iwasaki Y, Yasuike M, Nakamura Y, Matsuura A, Masuma S, Sakuma T, Yamamoto T, Masaoka T, Kobayashi T, Fujiwara A, Gen K	4. 巻 9
2. 論文標題 Targeted mutagenesis of the ryanodine receptor by Platinum TALENs causes slow swimming behaviour in Pacific bluefin tuna (<i>Thunnus orientalis</i>)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50418-3	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 Tajima Y, Hozumi A, Yoshida K, Treen N, Sakuma T, Yamamoto T, Sasakura Y	4. 巻 458
2. 論文標題 Hox13 is essential for formation of a sensory organ at the terminal end of the sperm duct in <i>Ciona</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 120-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2019.10.028	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 Yasumoto S, Umemoto N, Lee HJ, Nakayasu M, Sawai S, Sakuma T, Yamamoto T, Mizutani M, Saito K, Muranaka T	4. 巻 36
2. 論文標題 Efficient genome engineering using Platinum TALEN in potato	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Biotechnology	6. 最初と最後の頁 167-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5511/plantbiotechnology.19.0805a	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 Koba H, Jin S, Imada N, Ishikawa T, Ninagawa S, Okada T, Sakuma T, Yamamoto T, Mori K	4. 巻 45
2. 論文標題 Reinvestigation of Disulfide-bonded Oligomeric Forms of the Unfolded Protein Response Transducer ATF6	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 9-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.19030	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 Teratake Y, Takashina T, Iijima K, Sakuma T, Yamamoto T, Ishizaka Y	4. 巻 122
2. 論文標題 Development of a protein-based system for transient epigenetic repression of immune checkpoint molecule and enhancement of antitumour activity of natural killer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 823-834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0708-y	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 Sawada H, Yamamoto K, Yamaguchi A, Yamada L, Higuchi A, Nukaya H, Fukuoka M, Sakuma T, Yamamoto T, Sasakura Y, Shirae-Kurabayashi M	4. 巻 10
2. 論文標題 Three multi-allelic gene pairs are responsible for self-sterility in the ascidian <i>Ciona intestinalis</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59147-4	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 -

1. 著者名 George G, Ninagawa S, Yagi H, Saito T, Ishikawa T, Sakuma T, Yamamoto T, Imami K, Ishihama Y, Kato K, Okada T, Mori K	4. 巻 9
2. 論文標題 EDEM2 stably disulfide-bonded to TXNDC11 catalyzes the first mannose trimming step in mammalian glycoprotein ERAD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e53455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.53455	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 Shindo R, Katagiri T, Komazawa-Sakon S, Ohmuraya M, Takeda W, Nakagawa Y, Nakagata N, Sakuma T, Yamamoto T, Nishiyama C, Nishina T, Yamazaki S, Kameda H, Nakano H	4. 巻 21
2. 論文標題 Regenerating islet-derived protein (Reg)3 plays a crucial role in attenuation of ileitis and colitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100738	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 Ozawa K, Tsumoto H, Miura Y, Yamaguchi J, Iguchi-Arigo SMM, Sakuma T, Yamamoto T, Uchiyama Y	4. 巻 10
2. 論文標題 DJ-1 is indispensable for the S-nitrosylation of Parkin, which maintains function of mitochondria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61287-6	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 Hozumi Akiko, Matsunobu Shohei, Mita Kaoru, Treen Nicholas, Sugihara Takaho, Horie Takeo, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Shiraishi Akira, Hamada Mayuko, Satoh Noriyuki, Sakurai Keisuke, Satake Honoo, Sasakura Yasunori	4. 巻 30
2. 論文標題 GABA-Induced GnRH Release Triggers Chordate Metamorphosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 1555 ~ 1561.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.02.003	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 Takahashi Masanori, Ikeda Keiko, Ohmuraya Masaki, Nakagawa Yoshiko, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Kawakami Kiyoshi	4. 巻 249
2. 論文標題 Six1 is required for signaling center formation and labial lingual asymmetry in developing lower incisors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Dynamics	6. 最初と最後の頁 1098 ~ 1116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvdy.174	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 Yoko Nishinaka-Arai, Akira Niwa, Shiori Matsuo, Yasuhiro Kazuki, Yuwana Yakura, Takehiko Hiroma, Tsutomu Toki, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Etsuro Ito, Mitsuo Oshimura, Tatsutoshi Nakahata, Megumu K. Saito	4. 巻 106
2. 論文標題 Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with GATA1 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 635 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.242693	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 Kunii Atsushi, Yamamoto Takashi, Sakuma Tetsushi	4. 巻 56
2. 論文標題 Various strategies of effector accumulation to improve the efficiency of genome editing and derivative methodologies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 359 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-020-00469-y	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 Sekiguchi Mariko, Sobue Akira, Kushima Itaru, Wang Chenyao, Arioka Yuko, Kato Hidekazu, Kodama Akiko, Kubo Hisako, Ito Norimichi, Sawahata Masahito, 他5名, Yoshimi Akira, Ishizuka Kanako, Takasaki Yuto, Kimura Hiroki, Xing Jingrui, Yu Yanjie, Yamamoto Maeri, Okada Takashi, Shishido Emiko, 他7名, Sakuma Tetsushi, 他13名	4. 巻 10
2. 論文標題 ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00917-z	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 Kurita Tomokazu, Moroi Keishi, Iwai Masako, Okazaki Kumiko, Shimizu Shinsuke, Nomura Seiji, Saito Fumihiko, Maeda Shinichiro, Takami Akihide, Sakamoto Atsushi, Ohta Hiroyuki, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficient and multiplexable genome editing using Platinum TALENs in oleaginous microalga, Nannochloropsis oceanica NIES 2145	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 695 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12805	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 Lee Ji Min, Kim Ukjin, Yang Hyokyung, Ryu Bokyeong, Kim Jin, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Park Jae Hak	4. 巻 81
2. 論文標題 TALEN mediated generation of Nkx3.1 knockout rat model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 182 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.24095	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 Watanabe Kenshi, Perez Charose Marie Ting, Kitahori Tomoki, Hata Kosuke, Aoi Masato, Takahashi Hirokazu, Sakuma Tetsushi, Okamura Yoshiko, Nakashimada Yutaka, Yamamoto Takashi, Matsuyama Keisuke, Mayuzumi Shinzo, Aki Tsunehiro	4. 巻 131
2. 論文標題 Improvement of fatty acid productivity of thraustochytrid, Aurantiochytrium sp. by genome editing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 373 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2020.11.013	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 Pieplow Alice, Dastaw Meseret, Sakuma Tetsushi, Sakamoto Naoaki, Yamamoto Takashi, Yajima Mamiko, Oulhen Nathalie, Wessel Gary M.	4. 巻 472
2. 論文標題 CRISPR-Cas9 editing of non-coding genomic loci as a means of controlling gene expression in the sea urchin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 85 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2021.01.003	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 Arima Yuichiro, Nakagawa Yoshiko, Takeo Toru, Ishida Toshifumi, Yamada Toshihiro, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi, Hanada Sanshiro, Umemoto Terumasa, Suda Toshio, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Watanabe Takehisa, Nagaoka Katsuya, Tanaka Yasuhito, Kawamura Yumiko K., Tonami Kazuo, Kurihara Hiroki, 他12名	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	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 Ezawa Minami, Kouno Fumika, Kubo Hideo, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Kinoshita Tsutomu	4. 巻 72
2. 論文標題 Pou5f3.3 is involved in establishment and maintenance of hematopoietic cells during Xenopus development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue and Cell	6. 最初と最後の頁 101531 ~ 101531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tice.2021.101531	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 佐久間 哲史
2. 発表標題 ゲノム編集および関連技術の最新開発動向
3. 学会等名 第60回日本生化学会 中国・四国支部例会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐久間 哲史
2. 発表標題 ゲノム編集および関連技術の最新開発動向
3. 学会等名 第442回川崎医学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐久間 哲史
2. 発表標題 最先端バイオテクノロジー “ゲノム編集” の研究開発動向
3. 学会等名 令和元年度 広島バイオフィォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsushi Sakuma
2. 発表標題 Development of transcriptional activation platforms of cancer-related genes using Class 1 and Class 2 CRISPR systems
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐久間 哲史
2. 発表標題 ゲノム編集技術の現状と将来
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐久間 哲史
2. 発表標題 ゲノム編集技術update -2021-
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会会員特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本 卓、佐久間 哲史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 386
3. 書名 完全版 ゲノム編集実験スタンダード	

〔産業財産権〕

〔その他〕

広島大学 分子遺伝学研究室
<http://www.mls.sci.hiroshima-u.ac.jp/smg/index.html>

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