

国際共同研究事業 平成 3 1 年度実施報告書

令和 2 年 4 月 1 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者

所属機関・部局 九州大学・生体防御医学研究所

(ふりがな) おおかわ やすゆき
職・氏 名 教授・大川 恭行

1. 事業名 国際共同研究事業 英国との国際共同研究プログラム
2. 研究課題名 (和文) 可逆的な老化における可塑的なエピゲノムが制御するゲノム安定性の理解
(英文) Genome stability established through epigenome plasticity during ageing and rejuvenation
3. 共同研究実施期間 (全採用期間)
平成 31 年 2 月 14 日～令和 4 年 2 月 13 日 (3 年 0 ヶ月)
4. 研究参加者 (代表者を含む)
(1) 日本側参加者 2 名 (2) 英国側参加者 2 名
5. 主要な物品購入状況 (単価 (一品又は一組) 若しくは一式の価格が 50 万円以上のものを購入した場合は記載)

物品名	仕様 型・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置研究機関名	備考
次世代シー クエンサー 解析試薬	NovaSeq 6000 S1 Reagent Kit (100Cycles)	2	619,935	1,239,870	国立大学法人九州大学	
倒立顕微鏡	独国ライカマイクロシステムズ [®]	1	2,992,000	2,992,000	国立大学法人九州大学	
GenapSys Sequencer	型 1000710	1	1,489,400	1,489,400	国立大学法人九州大学	

備考：本事業の委託費と他の経費とを合算使用する際は、合算使用した旨を備考欄に記載した上で、金額は本事業の委託費によるもののみ計上してください。

8. 研究実施状況

※ 申請書の内容及び当該年度実施計画書の「5. 本年度実施計画の概要」と対応させつつ、当該年度の研究の実施状況を簡潔に記入してください。年度途中で当初計画を変更した場合にはその内容及び理由も明記してください。

エピゲノム変化とゲノム不安定性は個体老化の典型的な表現型である。しかしながら、これまで汎用的なモデル系と解析技術が存在しなかったため、可塑的な老化に伴う表現型における遺伝的、エピゲノムの変化、あるいはその機能相関は明らかになっていない。今回のイギリス側共同研究者代表であるケンブリッジ大学がん研究所、成田匡志グループリーダーらは、成体マウスにおいてオートファジー活性の調節可能なマウスを樹立し、オートファジー活性の抑制が老化促進を招くこと、逆にオートファジー活性を再度活性化することで老化の表現型を部分的に回復する、即ち“若返り”させることを明らかにした。興味深いことに、この若返りは発がん頻度を高めた。そこで、加齢による代謝ストレスがゲノム、エピゲノム変化を誘導すると考えると、特にエピゲノム変化は可逆的でも、非可逆的でもあることから、その端的な部分を担っていると解釈できる。

本年度は、イギリス側研究者が開発した老化モデルマウスを用いてエピゲノム変化の解析を進め、日本側共同研究者が開発した少数細胞でのエピゲノム解析技術を活用したプロジェクトを進めた。また、日本側研究者は継続して単一細胞レベルでの解析技術のスループット向上を進めている。

Aim1:マウス組織における老化、老化逆行におけるエピゲノム変化の同定（主にイギリス側担当）

遠隔会議、ならびに研究訪問を通じて技術的交流ならびに、プロトコール提供による技術移転を行い、研究を進めた。

Aim2:エピゲノム変化を伴うゲノムの不安定さの同定（イギリス側担当）

遠隔会議、ならびに研究訪問を通じて技術的交流ならびに、プロトコール提供による技術移転を行い、研究を進めた。

Aim3:（日本側担当）

複数の遠隔会議、ならびに研究訪問を通じて技術的交流ならびに、プロトコール提供による技術移転を行った。さらに、スループット向上のための新規技術開発を進めた。

特に日本側では単一細胞のハイスループット化に加えて、トランスクリプトーム、プロテオーム等の多階層オミックスの研究開発を進めた。

9. 研究発表（2019 年度の研究成果）

【雑誌論文】 計（12）件 うち査読付論文 計（12）件

通番	共著の有無*	論文名、著者名等**
1	無	Oka M,Mura S, Otani M,Miyamoto Y, Nogami J, Maehara K, Harada A, Tachibana T, Yoneda Y, Ohkawa Y. Chromatin-bound CRM1 recruits SET-Nup214 and NPM1c onto HOX clusters causing aberrant HOX expression in leukemia cells. <i>Elife</i> . 2019 Nov 22;8. pii: e46667.
2	無	Yamaguchi T, Ikeda Y, Tashiro K, Ohkawa Y, Kawabata K. The role of galanin in the differentiation of mucosal mast cells in mice. <i>Eur J Immunol</i> . 2019 Nov 9.
3	無	Akieda Y, Ogamino S, Furuie H, Ishitani S, Akiyoshi R, Nogami J, Masuda T, Shimizu N, Ohkawa Y, Ishitani T Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. <i>Nat Commun</i> . 2019 Oct 17;10(1):4710.
4	無	Fukuda S, Kaneshige A, Kaji T, Noguchi YT, Takemoto Y, Zhang L, Tsujikawa K, Kokubo H, Uezumi A, Maehara K, Harada A, Ohkawa Y, Fukada SI. Sustained expression of HeyL is

		critical for the proliferation of muscle stem cells in overloaded muscle. <i>Elife</i> . 2019 Sep 23;8. pii: e48284.
5	無	Abdalla MOA, Yamamoto T, Maehara K, Nogami J, Ohkawa Y, Miura H, Poonperm R, Hiratani I, Nakayama H, Nakao M, Saitoh N. The Eleanor ncRNAs activate the topological domain of the ESR1 locus to balance against apoptosis. <i>Nat Commun</i> . 2019 Aug 22;10(1):3778.
6	無	Sato S, Arimura Y, Kujirai T, Harada A, Maehara K, Nogami J, Ohkawa Y, Kurumizaka H. Biochemical analysis of nucleosome targeting by Tn5 transposase. <i>Open Biol</i> . 2019 Aug 30;9(8):190116.
7	無	Konno D, Kishida C, Maehara K, Ohkawa Y, Kiyonari H, Okada S, Matsuzaki F. Dmrt factors determine the positional information of cerebral cortical progenitors via differential suppression of homeobox genes. <i>Development</i> . 2019 Aug 13;146(15). pii: dev174243.
8	無	Witwicka H, Nogami J, Syed SA, Maehara K, Padilla-Benavides T, Ohkawa Y, Imbalzano AN. Calcineurin Broadly Regulates the Initiation of Skeletal Muscle-Specific Gene Expression by Binding Target Promoters and Facilitating the Interaction of the SWI/SNF Chromatin Remodeling Enzyme. <i>Mol Cell Biol</i> . 2019 Sep 11;39(19). pii: e00063-19.
9	無	Sorida M, Hirauchi T, Ishizaki H, Kaito W, Shimada A, Mori C, Chikashige Y, Hiraoka Y, Suzuki Y, Ohkawa Y, Kato H, Takahata S, Murakami Y. Regulation of ectopic heterochromatin-mediated epigenetic diversification by the JmjC family protein Epe1. <i>PLoS Genet</i> . 2019 Jun 17;15(6):e1008129.
10	無	Araki M, Kurihara M, Kinoshita S, Awane R, Sato T, Ohkawa Y, Inoue YH. Anti-tumour effects of antimicrobial peptides, components of the innate immune system, against haematopoietic tumours in Drosophila mxc mutants. <i>Dis Model Mech</i> . 2019 Jun 18;12(6). pii: dmm037721.
11	無	Miki M, Oono T, Fujimori N, Takaoka T, Kawabe K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Saito D, Nakamura M, Ohkawa Y, Oda Y, Suyama M, Ito T, Ogawa Y. CLEC3A, MMP7, and LCN2 as novel markers for predicting recurrence in resected G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors. <i>Cancer Med</i> . 2019 Jul;8(8):3748-3760.
12	無	Kobayakawa K, Ohkawa Y, Yoshizaki S, Tamaru T, Saito T, Kijima K, Yokota K, Hara M, Kubota K, Matsumoto Y, Harimaya K, Ozato K, Masuda T, Tsuda M, Tamura T, Inoue K, Edgerton VR, Iwamoto Y, Nakashima Y, Okada S. Macrophage centripetal migration drives spontaneous healing process after spinal cord injury. <i>Sci Adv</i> . 2019 May 15;5(5):eaav5086.

〔学会発表〕計 (6) 件 うち招待講演 計 (2) 件

通番	共著の有無*	標題、発表者名等**
1	無	Yasuyuki Ohkawa. Chromatin integration labelling Technology for expanding multi-omics EMBO Symposia: Multi-Omics, 2019年9月
2	無	大川恭行. 幹細胞の分化能を司るクロマチン構造の解明と周辺技術開発, 第1回 PHILOSOPHY, 2019年10月
3	無	大川恭行, クロマチン挿入法による単一細胞エピゲノム解析, 日本人類遺伝学会第64回大会, 2019 年10月
4	無	Yasuyuki Ohkawa., Spatial epigenomics approached by chromatin integration labeling tech nology, Trans-Omics for Advanced Medical Sciences, 2019年11月
5	無	Yasuyuki Ohkawa, Development of chromatin integration labeling technology for single cel l multiomics, 第42回日本分子生物学会年会, 2019年12月
6	無	大川恭行, 遺伝子の発現されやすさはどのように決まるのか? ~クロマチンが規定する遺伝子発現 制御能力~, 第42回日本分子生物学会年会, 2019年12月

〔図 書〕 計 (1) 件

通番	共著の有無*	題名、著者名等**
1	無	原田 哲仁, 大川 恭行 クロマチン挿入標識法 (ChIL) による単一細胞エピゲノム解析 羊土社 実験医学 2019 年増刊号 Vol. 37 No. 20:178-183

* 相手国研究代表者との共著（共同発表）がある場合は○、相手国研究代表者との共著であり謝辞等に事業名を明記している場合は◎と記入。

** 当該発表等を同定するのに十分な情報を記載すること。例えば学術論文の場合は、論文名、著者名、掲載誌名、巻号や頁等、発表年（西暦）、学会発表の場合は標題、発表者名、学会等名、発表年（西暦）、著書の場合はその書誌情報、など（順番は入れ替わってもよい）。

*** 足りない場合は適宜行を追加すること。

1. この報告書は、最終年度を除く毎年度提出してください。
2. 本会の事業報告等に記載するための適当な図・写真等があれば、説明を付して添付してください。
3. この報告書は、本共同研究の成果として本会ウェブサイトに掲載します。また、この報告書を本会の事業報告として刊行する場合、内容に影響しない範囲で修正を行うことがあります。
4. 知的財産権等の事情で本報告書の一部の公開を希望しない場合は、対応についてあらかじめ本会担当者に相談してください。