

国際共同研究事業 令和2（2020）年度実施報告書

令和 3 年 4 月 14 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]

九州大学・生体防御医学研究所

[職・氏名]

教授・大川 恭行

1. プログラム名 英国との国際共同研究プログラム（JRPs-LEAD with UKRI）

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) 相手国側参加者 2 名

5. 主要な物品明細書（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
対物レンズ	CFI Plan Apo Lambda S 40×C WI	1	1,155,000	1,155,000	九州大学	

※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で負担した額のみ記載してください。

※再委託先/共同実施先における支出である場合は、備考欄にその旨を記載してください。

7. 渡航実施状況

(1) 当該年度に相手国又は相手国以外の国を訪問した日本側参加者（委託費から支出した出張のみ記載。相手国以外の国における用務先には下線を付すこと。）

氏名	旅行期間*	用 務 (用務先・用務内容)
コロナ禍のためなし		
計 名 (延べ人数)		

* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日」（旅行開始日～旅行終了日）

(2) 当該年度に受入れた相手国側参加者

氏名	旅行期間*	用 務 (用務先・用務内容)
コロナ禍のためなし		
計 名 (延べ人数)		

* 旅行期間の欄の記入例：「6月10～19日」（旅行開始日～旅行終了日）

8. 研究実施状況

※当該年度実施計画書の「5. 本年度実施計画の概要」の内容と対応させつつ、当該年度の研究の実施状況を簡潔に記載してください。再委託又は共同実施を行った場合は、それぞれの研究の実施状況がわかるように記載してください。

※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記載してください。特に、各費目の増減が研究経費の50%（この額が300万円を超えない場合は300万円）に相当する額を超えた場合は、変更理由と費目の内訳を変更しても研究の遂行に支障がなかった理由を記載してください。

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。特に骨格筋解析を目的としたオミクス解析ならびに技術構築を行い成果として、極めて少数の細胞を用いてエピゲノム情報を取得できる「クロマチン挿入標識（Chromatin Integration Labeling: ChIL）」法を発展させた multi-tg ChIL を開発した (Nat Protoc. 2020)。本手法は、細胞を破壊することなく、任意の転写因子やヒストン修飾などが存在する領域の塩基配列を増幅することができる。また、複数抗体を用いて解析ができるため、遺伝子発現を制御する転写因子の結合位置やヒストン修飾を単一の細胞で測定することが可能になった。

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クスの研究開発を進めた。

今年度の予算計画では国内外の旅費、サンプルの運搬費を計上していたが、コロナ禍のため執行することができず、結果、設備備品費および消耗品費として費目間流用することとなった。また、人件費について、別経費から支出した。

尚、今回の費目間流用により研究の遂行に支障がないことを申し添える。

9. 研究発表（当該年度の研究成果）

【雑誌論文】 計（15）件 うち査読付論文 計（15）件

通 番	共著の有無*1	論文名、著者名等*2
1		Sjoerd J D Tjalsma, Mayako Hori, Yuko Sato, Aurelie Bousard, Akito Ohi, Ana Cláudia Raposo, Julia Roensch, Agnes Le Saux, Jumpei Nogami, Kazumitsu Maehara, Tomoya Kujirai, Tetsuya Handa, Sandra Bagés-Arnal, Yasuyuki Ohkawa, Hitoshi Kurumizaka, Simão Teixeira da Rocha, Jan J Żylicz, Hiroshi Kimura, Edith Heard. H4K20me1 and H3K27me3 are concurrently loaded onto the inactive X chromosome but dispensable for inducing gene silencing. <i>EMBO Rep.</i> 2021 Mar 3;22(3):e51989. doi: 10.15252/embr.202051989.
2		Takashi Imada, Takeshi Shimi, Ai Kaiho, Yasushi Saeki, Hiroshi Kimura. RNA polymerase II condensate formation and association with Cajal and histone locus bodies in living human cells. <i>Genes Cells.</i> 2021 Feb 20. doi: 10.1111/gtc.12840.
3		Cheng-Han Ho, Yoshimasa Takizawa, Wataru Kobayashi, Yasuhiro Arimura, Hiroshi Kimura, Hitoshi Kurumizaka. Structural basis of nucleosomal histone H4 lysine 20 methylation by SET8 methyltransferase. <i>Life Sci Alliance.</i> 2021 Feb 11;4(4):e202000919. doi: 10.26508/lsa.202000919.
4		Qianmei Wu, Takeru Fujii, Akihito Harada, Kosuke Tomimatsu, Atsuko Miyawaki-Kuwakado, Masatoshi Fujita, Kazumitsu Maehara, Yasuyuki Ohkawa. Genome-wide analysis of chromatin structure changes upon MyoD binding in proliferative myoblasts during the cell cycle. <i>J Biochem.</i> 2021 Jan 21;mvab001.doi: 10.1093/jb/mvab001. Online ahead of print.
5		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. Transcription factor C/EBPβ induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells. <i>Mol Cell Endocrinol.</i> 2021 Jan 15;520:111085. doi: 10.1016/j.mce.2020.111085.
6		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, Sachihiko Matsunaga. Subnuclear gene positioning through lamina association affects copper tolerance. <i>Nat Commun.</i> 2020 Nov 20;11(1):5914. doi: 10.1038/s41467-020-19621-z.
7		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. Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells. <i>Nat Commun.</i> 2020 Oct 21;11(1):5292.

		doi: 10.1038/s41467-020-19041-z.
8		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. Tyrosine kinase inhibitors induce alternative spliced BCR-ABL Ins35bp variant via inhibition of RNA polymerase II on genomic BCR-ABL. <i>Cancer Sci.</i> 2020 Jul;111(7):2361-2373. doi: 10.1111/cas.14424.
9		Kenichi Horisawa, Miyako Udonon, Kazuko Ueno, Yasuyuki Ohkawa, Masao Nagasaki, Sayaka Sekiya, Atsushi Suzuki Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. The Dynamics of Transcriptional Activation by Hepatic Reprogramming Factors. <i>Mol Cell.</i> 2020 Jul 27;S1097-2765(20)30502-5. doi: 10.1016/j.molcel.2020.07.012.
10		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. Genome-wide kinetic properties of transcriptional bursting in mouse embryonic stem cells. <i>Sci Adv.</i> 2020 Jun 17;6(25):eaaz6699. doi: 10.1126/sciadv.aaz6699.
11		†Tetsuya Handa, †Akihito Harada, †Kazumitsu Maehara, Shoko Sato, Masaru Nakao, Naoki Goto, Hitoshi Kurumizaka, Yasuyuki Ohkawa, Hiroshi Kimura. Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. <i>Nat Protoc.</i> 2020 Oct;15(10):3334-3360. doi: 10.1038/s41596-020-0375-8.
12		Yoko Hayashi-Takanaka, Yuto Kina, Fumiaki Nakamura, Leontine E Becking, Yoichi Nakao, Takahiro Nagase, Naohito Nozaki, Hiroshi Kimura. Histone modification dynamics as revealed by multicolor immunofluorescence-based single-cell analysis. <i>J Cell Sci.</i> 2020 Jul 21;133(14):jcs243444. doi: 10.1242/jcs.243444.
13		Stefan Golfier, Thomas Quail, Hiroshi Kimura, Jan Brugués. Cohesin and condensin extrude DNA loops in a cell cycle-dependent manner. <i>Elife</i> 2020 May 12;9:e53885. doi: 10.7554/eLife.53885.
14		Misuzu Kurihara, Kagayaki Kato, Chiaki Sanbo, Shuji Shigenobu, Yasuyuki Ohkawa, Takeshi Fuchigami, Yusuke Miyanari. Genomic Profiling by ALaP-Seq Reveals Transcriptional Regulation by PML Bodies Through DNMT3A Exclusion. <i>Mol Cell.</i> 2020 May 7;78(3):493-505.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.004.
15		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.

		TKIs Induce Alternative Spliced BCR-ABL Ins35bp Variant via Inhibition of RNA Polymerase II on Genomic BCR-ABL. <i>Cancer Sci.</i> 2020 Apr 21. doi: 10.1111/cas.14424.
--	--	---

【学会発表】計 (8) 件 うち招待講演 計 (6) 件

通番	共著の有無*1	標題、発表者名等*2
1		大川恭行. 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. 第 8 回骨格筋生物学会, 2021/03/06
2		Hiroshi Kimura. Tracking histone and RNA polymerase II modifications in living cells using genetically encoded probes. RIKEN BDR Symposium 2021 "Structuring Biosystems: Functions Emerging from Molecules", 2021/03/01-2021/03/03
3		大川恭行. 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. 『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, 2020/12/21-2020/12/22
4		大川恭行. 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. 第 43 回日本分子生物学会, 2020/12/02-2020/12/04
5		Hiroshi Kimura. Tracking histone and RNA polymerase II modifications in living cells using genetically encoded probes . 日本生化学会, 2020/09/14-2020/09/16
6		大川恭行. 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. 第 19 回日本再生医療学会総会, 2020/08/27-2020/09/10
7		大川恭行. Chromatin integration labeling Technology for expanding multi-omics. 理研エピゲノム操作プロジェクトセミナー, 2020/06/16
8		大川恭行. 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. 第 19 回日本再生医療学会総会 2020/05/18-2020/05/29

〔図 書〕 計 (5) 件

通 番	共著の有無*1	題名、著者名等*2
1		大川 恭行, 原田 哲仁, 前原 一満. 1 細胞エピゲノム解析技術開発の最前線 <i>医歯薬出版株式会社 週刊医学のあゆみ</i> 2021 年 Vol.278No. 10:912-917
2		前原一満, 大川恭行. 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- <i>羊土社 実験医学</i> 増刊 2020 年 Vol. 38-No. 20 : 55-62
3		原田 哲仁, 大川 恭行 骨格筋研究のための最先端解析技術 <i>羊土社 実験医学</i> 2020 年 10 月号 Vol. 38 No. 16 : 2686-2692
4		原田 哲仁, 大川 恭行. シングルセルでのエピゲノム情報の計測技術 <i>羊土社 実験医学</i> 2020 年 5 月号 Vol. 38 No. 8 : 1313-1320
5		小松 哲郎, 大川 恭行. 空間オミクス実現に向けたエピゲノム解析技術 <i>ニューサイエンス社 月刊細胞</i> 2020 年 5 月臨時増刊号 Vol.152 No. 6:12-15

*1 相手国側参加者との共著（共同発表）がある場合は○、相手国側参加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。

*2 当該発表等を同定する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）。相手国側参加者との共著となる場合は、著者名が複数であっても省略せず、その氏名を記入し下線を付すこと。

*3 足りない場合は適宜行を追加すること。