

**国際共同研究事業
共同研究報告書**

令和 4 年 6 月 16 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
九州大学・生体防御医学研究所
[職・氏名]
教授・大川恭行
[課題番号]
JPJSJRP 20181704

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(全採択期間)

平成 31 年 2 月 14 日 ~ 令和 4 年 5 月 31 日 (3 年 4 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

University of Cambridge・Group Leader・Masashi Narita

5. 委託費総額(研究経費＋業務委託手数料等、返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		30,415,000 円
内訳	1年度目執行経費	3,300,000 円
	2年度目執行経費	9,900,000 円
	3年度目執行経費	9,900,000 円
	4年度目執行経費	7,315,000 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	4 名
相手国側参加者等	3 名

7. 研究の概要・成果等

(1)研究概要(全期間を通じた研究の目的・実施状況)

本研究計画においては個体老化の典型的な表現型であるゲノム不安定性となるエピゲノム変化を解明することを目的としている。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。提案時に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を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。一方で、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際に、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。そこで、本研究計画では、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、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全組織単一細胞レベルでの老化、老化逆行メカニズムとそれに伴う発がん機序の解明を以下の Aim に従って進めた。

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）

未成熟な老化逆行において起こる可逆的、不可逆的なエピゲノム変化の両面から解析を行った。特に、ゲノム工事構造に着目し、ヒト細胞老化モデルにおける細胞表現型、転写産物解析を網羅的に行い、個体老化と細胞老化、細胞萎縮、増殖において重要なエピゲノム現象の理解の全容解明を目指した。

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）

老化関連の遺伝変化はエピゲノム現象より偶発的であると考えているが、エピゲノム変化が起こるゲノム変化を選択する、あるいは老化逆行を通じ選択圧を誘導することで、有意義な情報の集約化を進めた。前年度計画を無事に終え論文を発表した(Tomimatsu K., Nat Ageing, 2021)。

Aim3:（日本側担当）

イギリス側に対して、前年度までに構築した技術を供与していくとともに、新たな空間マルチオミクス技術開発を進めていく。特に単一細胞且つハイスループットなエピゲノム解析部分については、転写産物の解析と包括的に行う技術 ChLseq2.0 を開発しており、論文発表を期間中に行うことをめざす。加えて、組織切片上で解析を行うエピゲノム解析手法 tsChIL ならびに空間トランスクリプトーム技術 Photo Isolation Chemistry 法の活用も図り、論文投稿発表した(Honda M., Nat Commun., 2021, Maehara K., Mol Syst Biol., 2021)。

(2)学術的価値(本研究により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本研究計画では、日本側グループは、既に開発している ChIL 技術を老化研究に最適化させ、汎用的な技術開発を行った。確立された技術は老化研究では、通常の単一細胞解析と比較して、以下の点へのアプローチが可能となった。

- (1) 変化を来す細胞集団が予測できないため、特定の集団を定めない超ハイスループット解析
- (2) 老化によるゲノム変化の同時解析

(3) エピゲノム変化が来すトランスクリプトーム、プロテオーム情報の単一細胞レベルで同時取得

そこで、日本側では split&Pool 法を軸とした従来の商用手法では不可能であった超ハイスループット化を進めた。本手法により、トランスクリプトーム、プロテオーム等が多階層されたオミクス技術を実現し、所属機関を通して知的財産を申請中であり、論文投稿準備中である。

(3)相手国との交流(本研究による国際共同研究の活性化や、両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

コロナ禍のため、国際的な往来が厳しく制限され、さらにイギリス国内の爆発的な感染状況のため、研究所が閉鎖される期間が生じるなど大きな障害が発生した。一方で、日本側における研究進捗は極めて良好であり、web 会議等による交流により研究者への技術供与は円滑に進んだ。日本側には 1 名の研究者が受け入れられ、先方にも 2 名の研究者が常勤研究員として受け入れられたことから両国の研究者の持続的な交流の場の形成につながったと評価できる。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の広い意味での社会的貢献はどのようにあったか)

本老化研究の成果は基礎研究レベルのものであり社会的に還元されるまでにはまだ時間がかかることが予想される。一方で、老化研究の推進による高齢化社会における QOL の改善やがんをはじめとする廊下関連疾病の理解に今後繋がっていくことで社会生活や社会の行動変容に資することが期待できる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本研究に参画した Narita lab より富松航佑氏が大川研に移籍し、Nat Aging 誌を発表し、更に複数の国際査読誌の発表、JSPS科学研究補助金基盤Bに採択され順調なキャリアアップを遂げている。尚、富松氏は今年度より生体防御医学研究所の助教に就任している。更に、本研究計画に参画した原田哲仁氏は JST さきがけ「ゲノム合成」に採択され独立して、本研究計画の日本側の主軸であるハイスループットな単一細胞 ChILseq の開発に成功している。また、同様に前原一満氏は JST さきがけ「数理構造活用」に採択され、空間エピゲノムの論文として tsChIL を発表し、数理モデル化を更に推進している。以上若手研究者の飛躍の場となり、若手研究者の要請に大きく寄与した。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本交流事業時より、分担研究者、木村宏研究室の半田哲也氏はケンブリッジ大学の Narita lab へ移籍した。更に、ケンブリッジ大学との包括的な提携のものとオミクス解析を推進すべく、研究所間の交流を開始する予定である。このように、個々の研究室間における若手人材交流に加えて組織レベルでの交流へと発展した点において本事業の与えたインパクトは計り知れない。また、現在 JSPS が公募している国際先導研究への申請も進めており、より大型の国際協力研究事業につながっている。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

特になし

8. 今後の展望(今後の国際共同研究・協力体制の維持・発展に向けた展望について、具体性・実現可能性等を踏まえて、継続的に展開していくための計画を記載してください)

上記の通り、今後はイギリス、日本の二か国に加えて、ドイツ、アメリカの複数の研究室を加えたさらに大きなネットワーク研究を推進する予定であり、国際先導研究をはじめとする競争的研究資金の獲得をすすめている。加えて、本事業で獲得した研究成果を展開すべく、技術供与を国際的に進めており今後も共同研究成果が広く得られることが期待できる。

9. 最終年度実施状況

- ・ 最終年度実施計画書の「当該年度実施計画の概要」の内容と対応させつつ、最終年度のみ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、それぞれの実施状況がわかるように記載してください。
- ・ 当該年度又は前年度(複数年契約を締結し繰越を行った場合)の各費目における増減が研究経費総額の 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、その理由と費目の内訳を変更しても計画の遂行に支障がないと考え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、エピゲノム的変化、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。

開発したマルチオミクス技術を基に、マウスモデルからのライブラリー作成を行い、NGS 解析によるデータ取得を引き続き進めた。データ取得に必要な抗体は、東京工業大学の分担者が作成し、九州大学側に提供する。イギリス側と日本側での解析を相乗的に進めるためにスカイプ等を用いた遠隔会議を隔週で行った。また、適時成果を国内学会で発表を行い、コロナ禍の下状況を踏まえ柔軟に対応した。イギリス側では主にこれまでの成果を論文発表し、日本側も同様に開発された技術の公開を進めた。昨年コロナ禍のため中断された開発された技術を直接イギリス側に提供する訪問交流はタイミングを見て今夏再開する予定である。昨年同様イギリス側での細胞集団解析を支援するため日本側で作成した ChIL 解析用試薬も適時イギリス側に郵送している。日本側研究参加者は、九州大学生体防御医学研究所に加えて、エピゲノム解析で必要となるヒストン修飾抗体を提供し、イメージングによるエピゲノムデータのアドバイスを行うグループとして東京工業大学木村宏教授が参画した。具体的には、木村グループが独自に樹立したヒストン修飾抗体を精製、提供することにより、FabLEM, mintbody 等の高度なイメージング手法を駆使して解析を提供した。

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、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の準備を進めた。

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)
遠隔会議を通じて準備状況を確認し、研究員の配置、試薬の状況を確認、手配を行った。

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)
遠隔会議を通じて準備状況を確認し、研究員の配置、試薬の状況を確認、手配を行った。

Aim3: (日本側担当)
遠隔会議を通じて手法開発の方向性を確認し、研究員の配置、試薬の状況を確認、手配を行った。

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開発計画の策定を行った。

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クスの研究開発を進めた。

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、エピゲノム的変化、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、人件費、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、消耗品として費目間流用することとなった。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。

開発したマルチオミクス技術を基に、マウスモデルからのライブラリー作成を行い、NGS 解析によるデータ取得を引き続き進めていく。データ取得に必要な抗体は、東京工業大学の分担者が作成し、九州大学側に提供する。イギリス側と日本側での解析を相乗的に進めるためにスカイプ等を用いた遠隔会議を隔週で行う。また、適時成果を国内学会で発表を行う予定であるが、コロナ禍の下状況を踏まえ柔軟に対応する。イギリス側では主にこれまでの成果を論文発表し、日本側もどのように開発された技術の公開を目指していく。昨年コロナ禍のため中断された開発された技術を直接イギリス側に提供する訪問交流をタイミングを見て再開させる。昨年同様イギリス側での細胞集団解析を支援するため日本側で作成した ChIL 解析用試薬も適時イギリス側に郵送する。以上の解析を行うための経費を計上している。日本側研究参加者は、九州大学生体防御医学研究所に加えて、エピゲノム解析で必要となるヒストン修飾抗体を提供し、イメージングによるエピゲノムデータのアドバイスを行うグループとして東京工業大学木村宏教授が参画する。具体的には、木村グループが独自に樹立したヒストン修飾抗体を精製、提供することにより、FabLEM, mintbody 等の高度なイメ

ーシング手法を駆使して解析を提供する。

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、日本側研究者は単一細胞レベルでの解析技術のスループット向上を達成し、論文投稿準備中である。

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達成した。

今年度の予算計画では国内外の旅費、人件費、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、消耗品として費目間流用することとなった。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。

11. 研究発表(最終年度において、本共同研究の一環として本事業による支援を受けたことを明示して発表したもの(発表予定のものを含む)について記載してください)

〔雑誌論文〕 計(24)件 うち査読付論文 計(24)件

通 番	共著の有無 ^{*1}	著者名、論文標題等 ^{*2}
1	無	Kohno K, Shirasaka R, Yoshihara K, Mikuriya S, Tanaka K, Takanami K, Inoue K, Sakamoto H, Ohkawa Y, Masuda T, Tsuda M. A spinal microglia population involved in remitting and relapsing neuropathic pain. <i>Science</i> 2022 Apr;376(6588):86-90.
2	無	Sakai H, Sawada Y, Tokunaga N, Tanaka K, Nakagawa S, Sakakibara I, Ono Y, Fukada SI, Ohkawa Y, Kikugawa T, Saika T, Imai Y. Uhrf1 governs the proliferation and differentiation of muscle satellite cells. <i>iScience</i> . 2022 Feb 14;25(3):103928.
3	無	Hirai S, Tomimatsu K, Miyawaki-Kuwakado A, Takizawa Y, Komatsu T, Tachibana T, Fukushima Y, Takeda Y, Negishi L, Kujirai T, Koyama M, Ohkawa Y, Kurumizaka H. Unusual nucleosome formation and transcriptome influence by the histone H3mm18 variant. <i>Nucleic Acids Res</i> . 2022 Jan 11;50(1):72-91.
4	無	Ishishita S, Kitahara S, Takahashi M, Iwasaki S, Tatsumoto S, Hara I, Kaneko Y, Kinoshita K, Yamaguchi K, Harada A, Ohmori Y, Ohkawa Y, Go Y, Shigenobu S, Matsuda Y, Suzuki T. Uterus-specific transcriptional regulation underlies eggshell pigment production in Japanese quail. <i>PLoS One</i> . 2022 Mar 10;17(3):e0265008.
5	無	Goya T, Horisawa K, Udonon M, Ohkawa Y, Ogawa Y, Sekiya S, Suzuki A. Direct Conversion of Human Endothelial Cells Into Liver Cancer-Forming Cells Using Nonintegrative Episomal Vectors. <i>Hepatol Commun</i> . 2022 Feb 27.
6	無	Uchino S, Ito Y, Sato Y, Handa T, Ohkawa Y, Tokunaga M, Kimura H. Live imaging of transcription sites using an elongating RNA polymerase II-specific probe. <i>J Cell Biol</i> . 2022 Feb 7;221(2):e202104134.
7	無	Kaneshige A, Kaji T, Zhang L, Saito H, Nakamura A, Kurosawa T, Ikemoto-Uezumi M, Tsujikawa K, Seno S, Hori M, Saito Y, Matozaki T, Maehara K, Ohkawa Y, Potente M, Watanabe S, Braun T, Uezumi A, Fukada SI. Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load. <i>Cell Stem Cell</i> . 2022 Feb 3;29(2):265-280.e6.
8	無	Harada A, Kimura H, Ohkawa Y. Recent advances in single-cell epigenomics. <i>Curr Opin Struct Biol</i> . 2021 Dec;71:116-122.
9	有	Kosuke Tomimatsu, Dóra Bihary, Ioana Olan, Aled J. Parry, Stefan Schoenfelder, Adelyne S. L. Chan, Guy St. C. Slater, Yoko Ito, Peter J. Rugg-Gunn, Kristina Kirschner, Camino Bermejo-Rodriguez, Tomomi Seko, Hiroyuki Kugoh, Ken Shiraishi, Koji Sayama, Hiroshi Kimura, Peter Fraser, Masako Narita, Shamith A. Samarajiwa, Masashi Narita. Locus-specific induction of gene expression from heterochromatin loci during cellular senescence. <i>Nature Aging</i> , 2021 Dec 23; 31-45.
10	無	Bartlett DA, Dileep V, Handa T, Ohkawa Y, Kimura H, Henikoff S, Gilbert DM. High-throughput single-cell epigenomic profiling by targeted insertion of promoters (TIP-seq). <i>J Cell Biol</i> . 2021 Dec 6;220(12):e202103078.

11	無	Hayashi-Takanaka Y, Hayashi Y, Hirano Y, Miyawaki-Kuwakado A, Ohkawa Y, Obuse C, Kimura H, Haraguchi T, Hiraoka Y. Chromatin loading of MCM hexamers is associated with di-/tri-methylation of histone H4K20 toward Sphase entry. Nucleic Acids Res. 2021 Dec 2;49(21):12152-12166.
12	無	Fujii T, Maehara K, Fujita M, Ohkawa Y. Discriminative feature of cells characterizes cell populations of interest by a small subset of genes. PLoS Comput Biol. 2021 Nov 19;17(11):e1009579.
13	無	Christianto A, Baba T, Takahashi F, Inui K, Inoue M, Suyama M, Ono Y, Ohkawa Y, Morohashi KI. Sex differences in metabolic pathways are regulated by Pfkfb3 and Pdk4 expression in rodent muscle. Commun Biol. 2021 Nov 4;4(1):1264.
14	無	Katada S, Takouda J, Nakagawa T, Honda M, Igarashi K, Imamura T, Ohkawa Y, Sato S, Kurumizaka H, Nakashima K. Neural stem/precursor cells dynamically change their epigenetic landscape to differentially respond to BMP signaling for fate switching during brain development. Genes Dev. 2021 Nov 1;35(21-22):1431-1444.
15	無	Maehara K, Tomimatsu K, Harada A, Tanaka K, Sato S, Fukuoka M, Okada S, Handa T, Kurumizaka H, Saitoh N, Kimura H, Ohkawa Y. Modeling population size independent tissue epigenomes by ChIL-seq with single thin sections. Mol Syst Biol. 2021 Nov;17(11):e10323.
16	無	Wu Q, Fujii T, Harada A, Tomimatsu K, Miyawaki-Kuwakado A, Fujita M, Maehara K, Ohkawa Y. Genome-wide analysis of chromatin structure changes upon MyoD binding in proliferative myoblasts during the cell cycle. J Biochem. 2021 Sep 7;169(6):653-661.
17	無	Shirafuta Y, Tamura I, Ohkawa Y, Maekawa R, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Mihara Y, Shinagawa M, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Integrated Analysis of Transcriptome and Histone Modifications in Granulosa Cells During Ovulation in Female Mice. Endocrinology. 2021 Sep 1;162(9):bqab128.
18	無	Matsuzaki F, Uda S, Yamauchi Y, Matsumoto M, Soga T, Maehara K, Ohkawa Y, Nakayama KI, Kuroda S, Kubota H. An extensive and dynamic trans-omic network illustrating prominent regulatory mechanisms in response to insulin in the liver. Cell Rep. 2021 Aug 24;36(8):109569.
19	無	Kamikaseda Y, Uruno T, Kunimura K, Harada A, Saiki K, Oisaki K, Sakata D, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Kanai M, Nakamura S, Ohkawa Y, Furue M, Fukui Y. Targeted inhibition of EPAS1-driven IL-31 production by a small-molecule compound. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):633-638. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.029.
20	無	Honda M, Oki S, Kimura R, Harada A, Maehara K, Tanaka K, Meno C, Ohkawa Y. High-depth spatial transcriptome analysis by photo-isolation chemistry. Nat Commun. 2021 Jul 20;12(1):4416.
21	無	Miyawaki-Kuwakado A, Wu Q, Harada A, Tomimatsu K, Fujii T, Maehara K, Ohkawa Y. Transcriptome analysis of gene expression changes upon enzymatic dissociation in skeletal myoblasts. Genes Cells. 2021 Jul;26(7):530-540.
22	無	Yoshioka K, Nagahisa H, Miura F, Araki H, Kamei Y, Kitajima Y, Seko D, Nogami J, Tsuchiya Y, Okazaki N, Yonekura A, Ohba S, Sumita Y, Chiba K, Ito K, Asahina I, Ogawa Y, Ito T, Ohkawa Y, Ono Y. Hoxa10 mediates positional memory to govern stem cell function in adult skeletal muscle. Sci Adv. 2021 Jun 9;7(24):eabd7924.

23	無	Maemura M, Taketsuru H, Nakajima Y, Shao R, Kakihara A, Nogami J, Ohkawa Y, Tsukada YI. Totipotency of mouse zygotes extends to single blastomeres of embryos at the four-cell stage. Sci Rep . 2021 May 27;11(1):11167.
24	無	Tachiwana H, Dacher M, Maehara K, Harada A, Seto Y, Katayama R, Ohkawa Y, Kimura H, Kurumizaka H, Saitoh N. Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay. Elife . 2021 May 10;10:e66290.

〔学会発表〕計(3)件 うち招待講演 計(3)件

通番	共著の有無*1	発表者名、発表標題等*2
1	無	大川 恭行. 骨格筋再性能を制御するクロマチン構造等その破綻. 第94回日本生化学会大会. 2021年11月
2	無	大川 恭行. 空間マルチオミクスの展開～エピゲノム, トランスクリプトームからプロテオームの空間計測の試み～. がん研セミナー. 2021年10月
3	無	Yasuyuki Ohkawa. Identification and Analysis of Minor Histone Variants. EMBO Workshop Physiology and function of histone variants. 2021年9月

〔図 書〕 計(3)件

通番	共著の有無*1	著者名、著書名等*2
1	無	原田 哲仁, 大川 恭行. “少数細胞エピゲノム解析技術の開発” Journal of Japanese Biochemical Society 93(6): 872-876 (2021/12/25)
2	無	富松航佑, 大川 恭行. “ヒストン修飾解析・クロマチン構造解析” 株式会社メディカルドゥ 遺伝子医学 MOOK36 2021 年 36 号 45-50
3	無	沖真弥, 大川恭行. “空間トランスクリプトーム技術の最前線” 羊土社 実験医学 2021 年 9 月号 Vol.39 No.14:2170-2180

*1 相手国側参加者との共著(共同発表)がある場合は○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、著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年(西暦)、最初と最後の頁、掲載論文のDOI、学会発表の場合は発表者名、発表標題、学会等名、発表年(西暦)、発表地(国名、国外開催の学会の場合のみ)、図書の場合は著者名、著書名、出版社名、発行年(西暦)、総ページ数、ISBN、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。

12. 本事業による産業財産権の出願・取得状況(最終年度に出願又は取得したもの)

〔出 願〕 計(1)件

通番	産業財産権の名称、発明者、権利者、産業財産権の種類、番号、出願年、国内・外国の別
1	出願番号 : 特願 2021-113260 出願日 : 2021-07-08

	発明の名称：マウス、ヒトゲノムに存在しないユニーク塩基配列 出願人：国立大学九州大学 代表発明者：大川恭行、藤井健 特許事務所：特許業務法人 志賀国際特許事務所 国内
--	---

〔取得〕 計(0)件

通番	産業財産権の名称、発明者、権利者、産業財産権の種類、番号、取得年月日、国内・外国の別
1	

* 必要に応じて、欄を追加してください。