

領域略称名：染色体 OS

領域番号：3703

令和2年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「染色体オーケストレーションシステム」

領域設定期間

平成27年度～令和元年度

令和2年6月

領域代表者 （東京大学・定量生命科学研究所・教授・白髭克彦）

目 次

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	02
2 公募研究	03

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	05
4 研究領域の目的及び概要	06
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	08
6 研究目的の達成度及び主な成果	10
7 研究発表の状況	15
8 研究組織の連携体制	20
9 研究費の使用状況	21
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	23
11 若手研究者の育成に関する取組実績	24
12 総括班評価者による評価	25

研究組織 (令和2年3月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	15H05970 染色体オーケストレーションシステム	平成27年度 ～ 令和元年度	白髭 克彦	東京大学・定量生命科学研究 所・教授	14
Y00 国	15K21761 染色体オーケストレーションシステム	平成27年度 ～ 令和元年度	白髭 克彦	東京大学・定量生命科学研究 所・教授	5
A01 計	15H05971 分裂期染色体の3D構築原理	平成27年度 ～ 令和元年度	平野 達也	国立研究開発法人理化学 研究所・主任研究員	2
A01 計	15H05972 セントロメアを中心とした染色体構築原理	平成27年度 ～ 令和元年度	深川 竜郎	大阪大学・生命機能研究 科・教授	1
A01 計	15H05973 染色体軸-ループ構造(染色体3D構造)に基づく減数分裂期の染色体機能の制御	平成27年度 ～ 令和元年度	篠原 彰	大阪大学・たんぱく質研究 所・教授	3
A01 計	15H05974 DNA二重鎖切断修復装置の3D作動原理	平成27年度 ～ 令和元年度	岩崎 博史	東京工業大学・科学技術創 成研究院・教授	1
A01 計	15H05975 染色体3D構造の複製を基盤とした染色体動態の連携	平成27年度 ～ 令和元年度	荒木 弘之	国立遺伝学研究所 教授	1
A02 計	15H05976 分化過程の染色体4D情報	平成27年度 ～ 令和元年度	白髭 克彦	東京大学・定量生命科学研究 所・教授	3
A02 計	15H05977 染色体不安定性獲得過程の染色体4D情報	平成27年度 ～ 令和元年度	広田 亨	公益財団法人がん研究会 がん研究所・実験病理部・ 部長	2
A02 計	15H05978 ウイルス感染に対する宿主染色体の4D応答機構	平成27年度 ～ 令和元年度	今井 由美子	国立研究開発法人医薬基 盤研究所・プロジェクトリ ーダー	1
A02 計	15H05979 染色体高次構造情報の計算機的再構築および染色体構造と表現型の関連解析	平成27年度 ～ 令和元年度	伊藤 武彦	東京工業大学・生命理工学 院・教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計9件(廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	16H01402 Piwi-piRNA によるエピゲノム制御機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	佐藤 薫	東京大学・大学院理学系研究科・助教	1
A03 公	16H01403 ゲノム配列情報解釈のための染色体構造情報データベースの構築	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	中井 謙太	東京大学・医科学研究所・教授	5
A03 公	16H01404 Smc 複合体による DNA 高次構造解消反応の制御機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	村山 泰斗	東京工業大学・生命理研・助教	1
A02 公	16H01405 染色体機能ドメイン制御の可塑性とその意義	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	竹林 慎一郎	三重大学・医学系研究科・講師	1
A02 公	16H01406 染色体融合による M 期停止機構の 4D 解析	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	林 眞理	京都大学・白眉センター・特定助教	1
A02 公	16H01407 遺伝子発現制御と高次ゲノム構造動態の関係解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	落合 博	広島大学・理学研究科・特任講師	1
A02 公	16H01408 分子修飾情報を実装した染色体数理モデルによるクロマチンドメイン内相互作用の研究	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	新海 創也	広島大学・理学系・助教 理化学研究所・生命システム研究センター・研究員 (2017.5～)	3
A01 公	16H01409 胚性幹細胞の機能を支える H3K9me2 染色体構造	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	立花 誠	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	1
A01 公	16H01410 電子顕微鏡による染色体動態を担う超分子複合体の構築原理及び制御・遷移機構の研究	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	真柳 浩太	九州大学・生体防御医学研究所・助教	5
A01 公	16H01411 ゲノム反復配列の核内テーミング	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	山中 総一郎	慶應義塾大学・医学部・助教	3
A02 公	16H01412 多能性誘導過程におけるゲノム恒常性	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	坪内 知美	基礎生物学研究所・准教授	5
A01 公	16H01413 ストレスによる次世代でのテロメア短縮	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	石井 俊輔	国立研究開発法人理化学研究所・上席研究員	1

A01 公	16H01414 染色体機能形成の階層性とゲノム反復DNA上のクロマチン構造の解明	平成28年度 ～ 平成29年度	舛本 寛	公益財団法人かずさDNA研究所・室長	4
A03 公	18H04708 数理手法を用いた分裂期染色体ダイナミクスの解明	平成30年度 ～ 令和元年度	境 祐二	東京大学医学系研究科助教	1
A02 公	18H04709 DNA二重鎖切断修復によるゲノム安定性維持機構の4D情報	平成30年度 ～ 令和元年度	佐々木 真理子	東京大学・定量生命科学研究所・助教	1
A03 公	18H04710 染色体構造データベースを利用した転写制御のモデリング	平成30年度 ～ 令和元年度	朴 聖俊	東京大学・医科学研究所・特任講師	1
A01 公	18H04711 一分子再構成系を用いた染色分体間接着マシナリーの理解	平成30年度 ～ 令和元年度	西山 朋子	名古屋大学大学院・理学研究科・准教授	1
A02 公	18H04712 染色体融合によるM期停止機構の4D解析	平成30年度 ～ 令和元年度	林 真理	京都大学・白眉センター・特定助教	1
A02 公	18H04713 ヘテロクロマチンボディの構築原理の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	小布施 力史	大阪大学・理学研究科・生物科学専攻	1
A02 公	18H04714 1細胞Hi-Cを用いた、G2期姉妹染色分体間の立体的関係の探索	平成30年度 ～ 令和元年度	永野 隆	大阪大学・蛋白質研究所・招聘教授	1
A01 公	18H04716 相同性依存的修復の品質管理機構を次世代シーケンス技術を用いて探る	平成30年度 ～ 令和元年度	高橋 達郎	九州大学 大学院理学研究院 准教授	1
A02 公	18H04717 Hi-Cデータを活用した疾患メカニズムの解釈	平成30年度 ～ 令和元年度	須山 幹太	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A01 公	18H04718 機能的なクロマチンの再構成と高分解能3D構造・機能解析	平成30年度 ～ 令和元年度	胡桃坂 仁志	東京大学・定量生命科学研究所・教授	1
A02 公	18H04719 AID技術を利用したヒト染色体維持機構と染色体構造の関係性の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	鐘巻 将人	国立遺伝学研究所・遺伝メカニズム研究系・教授	1
A02 公	18H04720 染色体3次元構造理論の構築と応用:深層学習を援用した染色体4Dシミュレーション	平成30年度 ～ 令和元年度	新海 創也	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員	1

A01 公	18H04721 染色体機能形成の階層性とゲノム反復 DNA 上のクロマチン構造の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	舛本 寛	公益財団法人かずさ DNA 研究所・室長	4
A01 公	18H04722 クロマチンアクセシビリティの制御機構の解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	宮成 悠介	自然科学研究機構・生命創成探究センター・特任准教授	1
公募研究 計 27 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	340,730,000 円	262,100,000 円	78,630,000 円
平成 28 年度	309,140,000 円	237,800,000 円	71,340,000 円
平成 29 年度	301,860,000 円	232,200,000 円	71,580,000 円
平成 30 年度	308,620,000 円	237,400,000 円	71,220,000 円
令和元年度	306,670,000 円	235,900,000 円	70,770,000 円
合計	1,567,020,000 円	1,205,400,000 円	361,620,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

【本研究領域の目的および構想】

染色体は生命の本質であり、遺伝子転写、複製、組換え、修復、分配、エピゲノム修飾、などの各種機能を通じて生命維持活動に密接に関与している。個々の染色体機能に関する研究では我が国は世界をリードしてきたが、染色体が関与する一連の生命現象を総合的に理解するためには、既存の個別研究では不十分であり、個々の機能的連携を前提としたひとつの機能体、いわゆる「巨大染色体装置」として理解し研究を進めることが必須である（図1）。実際、染色体構造とそれに付随する機能は想像以上の可塑性に富み、生命現象に対して従来のゲノム研究の対象である塩基レベルの変化に匹敵する程の大きな影響を有することが明らかになりつつある。そこで本新学術領域では、染色体の構造と機能について、その諸機能の連携と階層性を徹底的に洗い直し、機能統合体として働く仕組み（染色体オーケストレーションシステム：染色体 OS）を理解することを目的とする。具体的には、3D構築班、4D情報班の2つの班を設定し研究を展開する。3D構築班では、染色体の諸機能を担う分子装置を主として試験管内で3次元再構成するアプローチを通じ、染色体という巨大な構造体の可塑性とそこで展開される諸機能の連携を包括的に理解する。一方4D情報班では、こうした染色体3次元構造が種々の動的過程（細胞周期、減数分裂、分化、ストレス応答、病態形成）の時間軸に沿ってどのように変換されるか、つまり4次元情報を俯瞰的視点から検討し、ゲノムの構造変化が生命機能に必要な情報へと転換される動態を解明する。この2つの班が密接かつ相互補完的に融合することで、染色体 OS という、従来の染色体生物学を超えた新たな概念を提案できる（図2）。

我が国の染色体研究は、岡崎令治による不連続DNA複製機構の発見や柳田充弘による染色体分配機構の解析を初めとして赫奕たる歴史をもち、現在でもその裾野の広さと高い水準は世界的に認められている。本領域では、参加者全員が高い問題意識を共有し、研究レベルの更なる向上と新たな展開を期して集合した。

本領域の実施においては、これまで独自に研究成果を上げてきた、生化学、遺伝学、細胞生物学、ゲノム科学、情報工学、感染症学、獣医学、病理学といった異なる背景を持つ研究者が、新たな突破口を求めべく連携し、共同研究を行う。領域の実施により、染色体 OS の分子実態が明らかとなり、新たな視点と方法論を提供することで各種疾病の分子病態や発生・分化プログラムも含めた、あらゆる生命現象の本質的な理解に資することが可能となる。また、このような複合的な視点を有する新しい領域の研究に取り組む人材を育成する。以上のことから、本領域

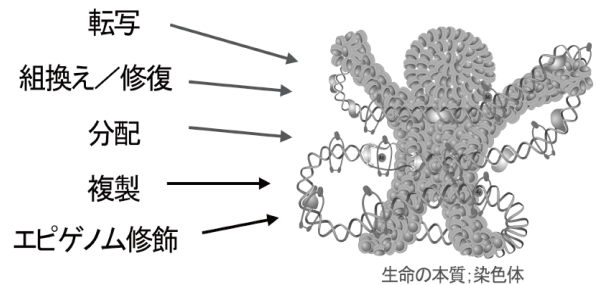


図1 従来バラバラに扱われてきた染色体機能の連携と統合を理解する。

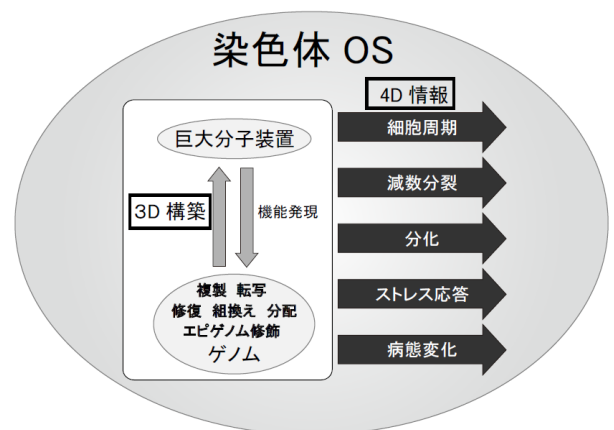


図2 染色体の3D構築とその時間軸での変換(4D情報)を解き明かし、染色体 OS の分子基盤を明らかにする。

は「当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すものである」と言える。

染色体の動的可塑性はあらゆる生命現象の根幹にあることから、それを解明することは生命そのものの本質的理解へと直結する。海外では早くからマイクロアレイや次世代シーケンサー（NGS）の普及により、全体像を俯瞰するという視点での染色体研究が行われてきた。特に、分化と転写制御という観点から Harvard、MIT の Bernstein、Young に代表される研究室より ES 細胞や初期胚を用いたエピゲノム修飾についての論文は多数発表されている。また、Jackson Laboratory の Ruan による ChIA-PET 法（特定のタンパクの作る三次元構造を解析する技術）、UMASS の Dekker、Lander、Babraham Institute の Fraser らによる 5C 法や Hi-C 法に代表される染色体 3 次元構造を NGS により解き明かそうとする動きも海外では活発である。一方、我が国では、論文の数や質から見ても、染色体研究にポストシーケンス技術が生かされている研究は多くはない。そのような状況下でありながら領域代表者等は早くから独自の技術情報基盤を整備し、染色体構造研究を展開してきた。今回、申請者等が一丸となって提案する、再構成系とゲノム構造学的手法を連動し、染色体の動的可塑性に焦点を当てるといふ研究は国際的にも例はない。まさに、新学術領域という枠組みにおいてはじめて遂行可能となる課題である。当該分野での我が国の国際的優位性を堅持し、さらなる発展を図るためにも本領域の採択が望まれる。

【研究期間終了後に期待される成果等】

第一に、本領域によって構築される「染色体 OS 情報プラットフォーム（各動的過程における染色体動態のデータベースとその動態を体系的に注釈、可視化するツール）」の公開により染色体 OS の分子基盤が明らかになる。その結果、染色体諸機能の破綻によって引き起こされる疾病の病態の本質的な理解に貢献できる。現在、我が国では再生医療とその産業化が急速に進展しているが、分化プログラムにおける染色体構造の変換や分化組織における染色体構造についての知見は極めて限られている。また、核内の染色体配置やレプリコン構成の変化といった巨大な構造変換を考慮した場合、分化、未分化状態を定義するものがエピゲノム情報だけでは不十分である可能性が指摘されている。同様のことは、がんの発生・進展におけるゲノム不安定性の増大過程にも当てはまる。このように、本領域は、種々の細胞の多様性を染色体の構造として定義し直す契機となり、基礎生物学のみならず、再生医療、疾病予測、創薬等、応用科学分野に対して大きな波及効果をもたらすことが期待される。また、本プラットフォームは今後の我が国の教育、研究振興のための知的財産になる。

第二に、本領域の研究基盤として活用する複数の機能を再構成したモデル染色体は、更なる改良を経て将来的には、疾患治療、育種改良に応用できる可能性が期待される。

第三に世界的に不足している「実験生物学と情報学の両方に長けた研究者」の育成が可能となる。この問題は今後の日本のライフサイエンス研究の振興にとって喫緊の課題である。

領域代表者は一貫して染色体の全体像からの解析にこだわり、そのための技術開発を通じて常に質の高い研究成果を挙げてきた。これまでの研究成果を基盤として、さらに飛躍的に発展させるべく本申請に参画する研究者らと議論を重ね、染色体 OS という概念を醸成してきた。本提案は、これまで蓄積したノウハウを結集し、個々の染色体機能装置の作用機序を 3 次元構造レベルで統合するための研究と、染色体の 4 次元情報を解明する研究を密接な連携のもとに展開するという、極めて野心的なものである。染色体 OS の理解は、生命現象を新たに染色体の構造として定義し直す契機となり、生命科学研究全般の格段のレベルアップに繋がると確信する。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

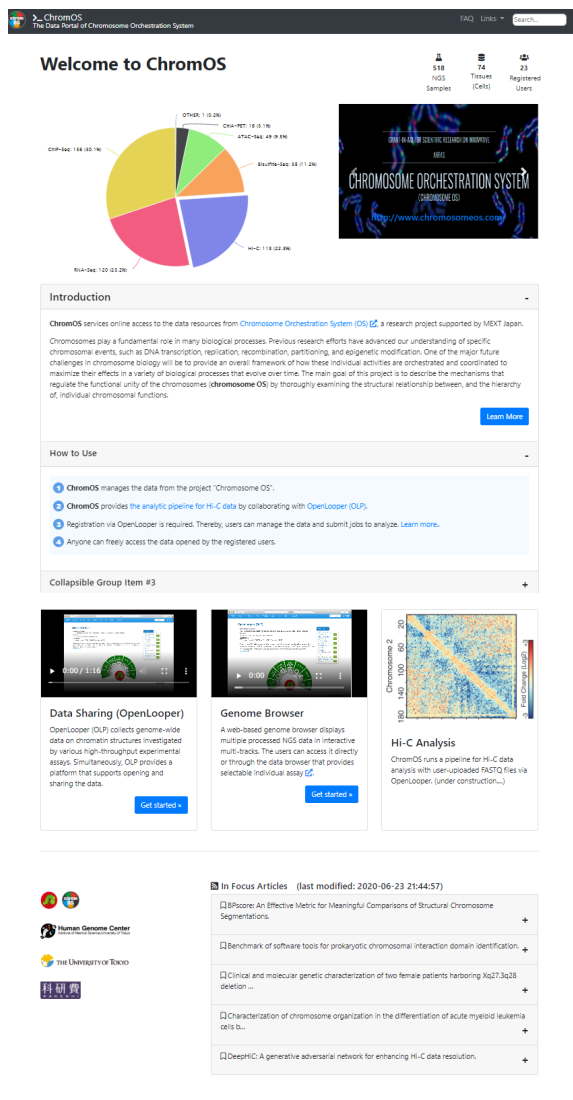
審査所見において特に指摘事項・改善を求められた事項はなかったが、主な審査所見について対応と成果を述べる。

「組織が一丸となって、染色体構造の構成成分の再構成系とゲノム構造学的手法を連動して、染色体の動的可塑性に焦点を当てて研究するユニークなスタイルである。研究組織は、染色体の理解のために複数の階層からのアプローチにそれぞれ優れた研究者を配置し、モデル化も含めた有機的な連携体制となっている。」

「6.研究組織と各研究項目の連携状況」で述べるように、公募班を含めたほぼ全ての班員が何らかの形で相互連携ができた。前半は主としてシーケンスの技術連携や情報（シーケンスデータ）の共有、染色体情報プラットフォーム整備への協力であったが、中間評価以降では、後述するように伊藤、朴、中井、白髭、境、新海、らをハブとして個々の計画班の専門性を活かした有機的な共同研究が生まれ、いくつかの数理モデルや機械学習による染色体機能の予測など論文の形にまとめるに至った。

「成果情報公開により、ゲノム異常などに起因する種々の疾患の本質的な理解への貢献が、研究期間終了後の成果として期待できる。」

現在、領域内外のRNA-seq, ChIP-seq, ATAC-seq, WGBS, Hi-C, Pore-Cなどの74細胞種の600以上のNGS



データが公開・非公開という形で「染色体OS情報プラットフォーム」(<https://chromos.hgc.jp/>) (図3) (後述) 上には登録されており、今後も拡充させていく予定である。本プラットフォームはuser-friendlyなデータベースとして、さらに解析、染色体モデリングソフトも組み込まれた形で公開されている。広田、白髭、今井、平野らがプラットフォームと連携して染色体高次構造の変遷（分裂期、細胞周期、希少疾患、ウイルス感染時等）のモデリングや、AIによる機能予測に取り組み成果をあげた。一般公開によりデータの相互共有や他研究者データの再解析などが容易となり、生命の本質というべき染色体OSの理解にますます貢献できる。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

中間評価は、「A:期待通りの進捗が認められる」との評価であった。なお、以下のコメントを改善点として指摘された。

「中間評価時点ではあくまでクロマチンコンタクトマップの作成という段階に留まっており、領域計画書の3D、4Dという言葉の使用に不明瞭な点が認められる。今後は数理モデルなどの理論的研究を積極的に取り込み3D構築と4D情報の連携を介したシナジー効果を更に高め染色体OSという概念を確固たるものにすることを期待したい。」

本領域の大きな成果物は「染色体OS情報プラットフォーム」の整備と一般公開・利用である(図3)。本領域採択時点では超並列シーケンス技術は、実施・解析ともに一般に普及しているとは言い難く、特に後者は生データが公共データベースにデポジットされていても、大半の研究者は取り扱い

(<https://chromos.hgc.jp/>) トップページ

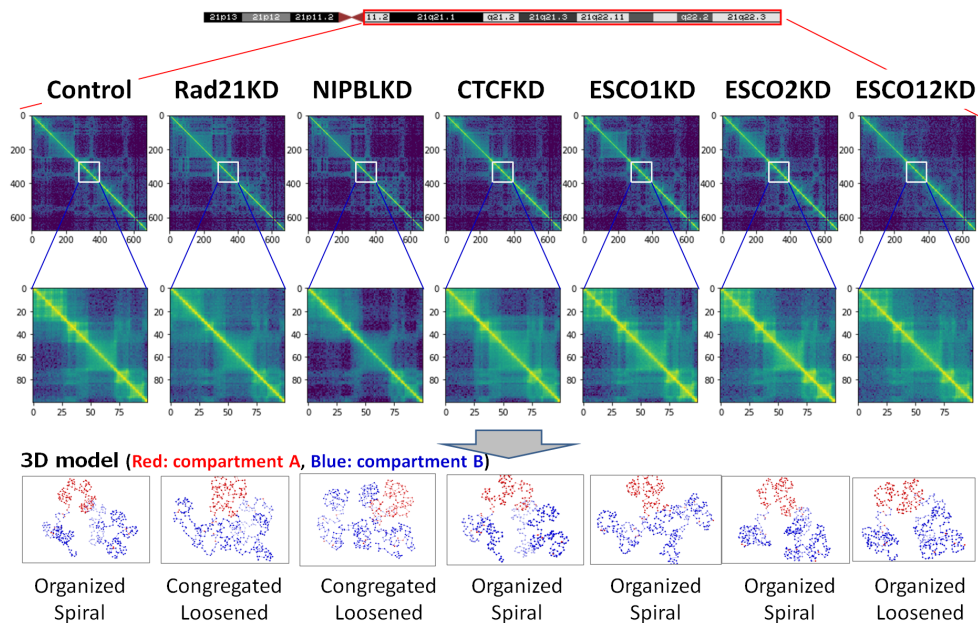


図4.染色体OS情報プラットフォームによる、様々な因子をRPE細胞にてノックダウンした条件下でのヒト21番染色体右腕（最上段）のHi-Cデータ解析結果（図2段、3段目）と白髭、新海らによる3Dモデリングによる染色体構造比較（図最下段）。コヒーシン（RAD21,NIPBL）が失われる、あるいはコヒーシンのアセチル化酵素(ESCO1, ESCO2)が全て失われることで染色体構造が全体的に弛緩したり、コントロールに見られるような規則性のある構造が消失してしまう事がわかる。

に苦慮する現状があった。しかし、計画研究の伊藤、公募班で加わった中井、朴、新海、境らの連携により、データのデポジット、解析から染色体のモデル化まで含めた一つのシステムとして完成できた。また、新海と白髭（図4）、新海と伊藤、伊藤と広田、伊藤と深川、伊藤と今井、朴と伊藤、境と平野（図5）、の連携により染色体構造と機能についての新しい知見、ウイルス感染時の染色体構造変遷についての知見、3Dモデリング技術による健常者と希少疾患患者の差異の可視化（図4）、分裂期染色体の4D数理モデル（図5）や、染色体分配の動的数理モデル、登録データをもとにした機械学習による染色体機能の予測（図6と図7）、など挑戦的な成果がいくつも発表された(Nat. Commun., 2015, Curr. Biol. 2015, 2018, J. Cell Biol., 2017, 2019, Nat. Cell Biol., 2018, Methods Mol Biol., 2019, PLoS Comput Biol. 2018, Biophysical Journal, 2020, Biomed. Res., 2018, Open Biol., 2020, Bioinformatics., 2018, Brief Bioinform.,2017, Nat. Commun., 投稿中等)。これらの業績は染色体OS情報プラットフォームの一般公開 (<https://chromos.hgc.jp/>) とともに、当初の計画である、「染色体という巨大な構造体の可塑性とそこで展開される諸機能の連携と協調を解明する」という目的を十分達成した証である。

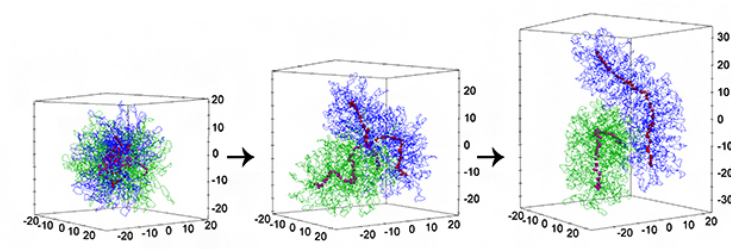


図5.分子動力学計算による染色体形成、分離のシミュレーション。染色体の形態と分離速度の間に強い相関があることを示した。

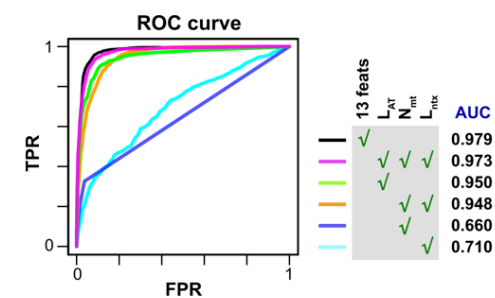


図6.機械学習による分裂酵母の複製起点予測精度を示すROCプロット

	Smc6, top2	Scc1, top2	AUC
All of A-H	0.95	0.96	1
A. Orient and len of adjacent genes (5)	0.75	0.89	0.5
B. Len or txn of adjacent genes (8)	0.66	0.62	0.5
C. Orient, len and txn of adjacent genes(2)	0.58	0.82	0.5
D. Orient and len of neighboring genes (6)	0.93	0.95	1
E. Orient, len and txn of neighboring genes (6)	0.86	0.89	0.5
F. Seq characteristics of IGR (5)	0.77	0.79	0.5
G. Features relevant to replication (5)	0.63	0.65	0.5
H. Chr len, distances to Cen and Tel (4)	0.58	0.47	0.5

図7. 機械学習による各種特徴量による Smc6（およびコントロールのコヒーシン）結合位置の予測モデルの精度（AUC値）

6 研究目的の達成度及び主な成果 図の番号変更、行間調整、段落調整

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

本研究では、染色体の3次元構造の再構築と4次元情報の取得を通じて、染色体機能の調和の仕組み(染色体オーケストレーションシステム:染色体OS)を理解することを目指した。そのため、染色体の構造と機能について、その諸機能の連携と階層性を徹底的に洗い直して統合的な新しい染色体構築原理を理解することを目的とした。効率的な運営のため、2つの班、「A01:3D構築班」と「A02:4D情報班」を設定し、2つの班が有機的に連携できる仕組みとして、総括班の支援のもとに共通の研究基盤「染色体OS情報プラットフォーム(様々な動的過程における染色体動態のデータベースとその動態を体系的に注釈、可視化し、共同研究を促進するツール)」と「モデル染色体(二つ以上の染色体機能の連携を生化学的、細胞生物学的に理解するための再構築系)」を開発し利用した。

研究開始時に領域としての「研究項目」を設定していなかったため、以下に、領域としての大きな目標であった、共通の研究基盤「染色体OS情報プラットフォーム(様々な動的過程における染色体動態のデータベースとその動態を体系的に注釈、可視化し、共同研究を促進するツール)」と「モデル染色体(二つ以上の染色体機能の連携を生化学的、細胞生物学的に理解するための再構築系)」についての達成度をまとめる。

① 染色体OS情報プラットフォームの構築と提供

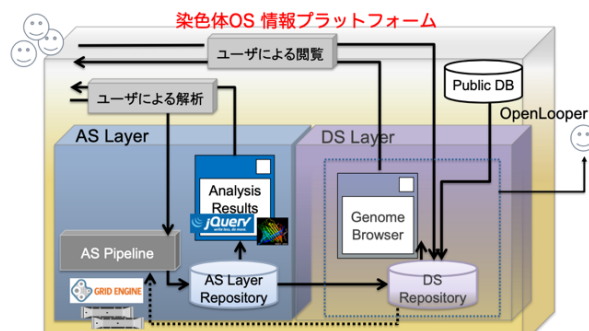


図7. 染色体OS情報プラットフォーム全体像

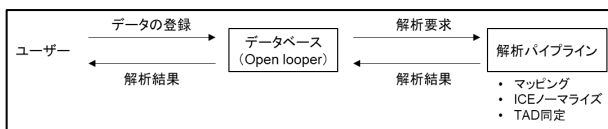


図8. 染色体OS情報プラットフォーム解析の流れ

染色体OS情報プラットフォームとは、新学術領域研究「染色体オーケストレーションシステム」において共通の情報研究基盤として開発されたものであり(図7)、多くの計算コストを必要とする染色体高次構造解析機能をWebサービスとして研究者に提供する「計算サービス機能(Analysis Layer)」と計算された解析結果および公開データの格納、WWW経由での閲覧機能を提供する「データリポジトリ機能(Database Layer)」により構成される。計算サービス機能では、本研究領域で開発された新規情報解析アルゴリズムや、既存の公開解析プログラムを取り込んだ解析パイプラインが構築され、ユーザからデータをWWW経由で受け付けることで、Webサービスとして利用可能な形となっている。また、データリポジトリ機能では、計算サービス機能を通じて解析された結果や、公開データをパイプラインに従って解析した結果をユーザが閲覧できる機能を提供している。このモデルは OpenLooper

(<https://openlooper.hgc.jp/>)として中井、朴班(公募班)により開発されてきたものである(図8)。また、ユーザ管理機能も整備されており、データの完全一般

公開のみならず、特定の研究者コミュニティ内での利用も可能である。本プラットフォームは、保守・維持体制を考慮し、東京工業大学から東京大学・医科学研究所ヒトゲノム解析センターが運用しているスーパーコンピュータSIROKANEに移設し、最終的に <https://chromos.hgc.jp/> より公開した。染色体高次構造解析(Hi-C、Pore-C等)については、本解析パイプラインからは、コンタクトマップに関する統計情報、コンタクトマップ(生の頻度、ノーマライズを受けた頻度、Zスコア)、TADの抽出結果が出力される(図9)。OpenLooperは、データリポジトリシステムとして4S(Sharable, Scalable, Sustainable, Simple)を重視して設計されており、上述したデータ解析機能と有機的に連動して、染色体OS情報プラットフォームの中においてデータベース機能を担っている。伊藤が開発したHi-C解析パイプラインとの連携、遺伝子発現制御の数理モデル化手法の実装はOpenLooperの基本モジュールを活用している(図8)。現在、領域内のRNA-seq、ChIP-seq、ATAC-seq、WGBS、Hi-C、Pore-Cなどのデータを登録・共有しており、74細胞種の600以上のNGSデータが公開・非公開という形で蓄積されている。本情報プラットフォームは各班員により活用されており、例えば深川、白髭、平野、荒木、広田、今井、境、新海、岡田、昆、石井らはそれぞれの研究対象の3Dと4Dの染色体構造についてデータの可視化を通して理解を深めるとともに、再構成系に用いる領域、部位、の抽出(深川、白髭、伊藤)、また、vivoの3D、4Dの染色体構造とvitroの染色体構造の比較と検討(平野、白髭、深川、伊藤)、機械学習による機能領域の推定(白髭、伊藤)、染色体動態

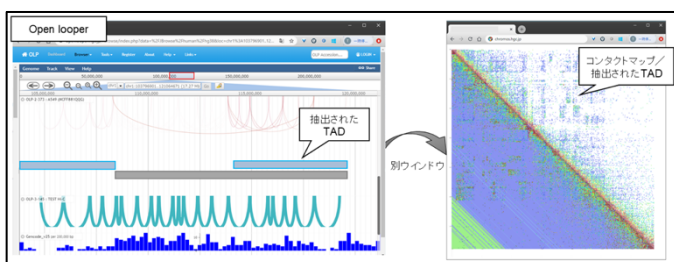


図9. 解析結果閲覧のためのユーザインターフェース

の数理モデル化（平野、広田、伊藤、新海、境）、病変による染色体構造のモデル化（白髭、新海、今井）などに使用され、新たな視点からの染色体構造と動態の理解に大きく貢献している（*Nat. Immun.*, 2015, *Nat. Commun.*, 2015, 2018, *Curr. Biol.* 2015, 2018, *Cell Rep.*, 2018, *J. Cell Biol.*, 2017, 2019, *J. Exp. Med.*, 2017, *Nat. Cell Biol.*, 2018, *Brief Bioinform.*, 2017, *Bioinformatics.*, 2018, *Methods Mol Biol.*, 2019, *PLoS Comput Biol.* 2018, *Biomed. Res.*, 2018, *Open Biol.*, 2020, *Cancer Discov.* 2020, *Nat. Commun.*, 投稿中等）。本領域開始以降の OpenLooper へのアクセス数は年間平均約 8 万件、特に令和元年度は 12 万件近いアクセスがあり、またその利用は当初は国内が 85%であったものが令和元年度は 13%と、国際認知度が飛躍的に高まっている。in silico での染色体 4D モデル化に関しては、公募班新海らの研究成果である PHI-C (ポスト Hi-C データ解析パイプライン)を実装し(*Biophysical Journal*, 2020)、今年度内に公開を目指しており、さらに、研究者間のスムーズなデータの交換等の機能も実装する。

② モデル染色体の構築と検証による新たな発見

in vivo と染色体 OS 情報プラットフォームによる解析を通し、様々な染色体機能の連携が予想された。これら複数機能の連携を検証するべく、「機能を二つ以上もつ真核生物のモデル染色体の構築と染色体諸機能の連携機構の解明」という課題を設定した。in vitro モデル染色体の構築と活用は平野、荒木、深川、白髭、岩崎、篠原らを中心として進められた。平野らは分裂期染色体がいかにして構築されるかという問題について解明すべく、自らの発見である 2 つのコンデンシン複合体（コンデンシン I と II）を用い、染色体構造の再構成という難問に取り組んだ。まず、コンデンシン I を含むわずか 6 種類の精製タンパク質因子を用いて分裂期染色体を試験管内で再構成することに成功した（*Science*, 2015）。さらに、染色体構築に必須な因子のほぼ全てを、純度の高い組換え型タンパク質として精製することができるようになったばかりでなく、「ヌクレオソームを持たない」染色体の構築という予想をはるかに超えた成果を班員の大杉らとともに得るに至った（*Science*, 2017）（図 10）。荒木らは in vitro DNA 複製系の導入を行い、国内では唯一の真核生物の in vitro DNA 複製系を活用できる研究室となっている（*Genes Dev.* 2018, *FEBS Lett.* 2019）。深川らは動原体の再構成系を用いて解析を進め、セントロメア構築の重要なステップを次々と明らかにした（*J. Cell Biol.*, 2019, *Nat. Cell Biol.*, 2018）。

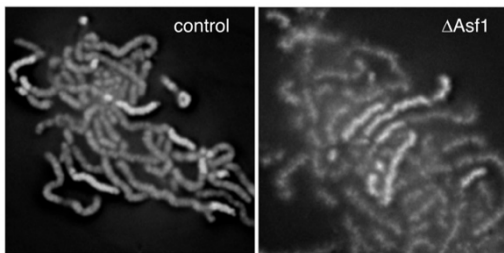


図 10. ヌクレオソームなしに再構成された染色体構造 (右)

機能連携の視点からは、荒木らは複製フォークが複製フォーク障害構造に衝突した際に複製停止が引き起こされるメカニズムについて詳細に解析し、その反応を再構成することに成功した（*Genes & Dev.*, 2018, *FEBS Lett.* 2019）。すなわち、複製と細胞周期チェックポイントの連携機構を試験管内で再構成した。白髭は古くからある転写の in vitro 系を再検討し、in vivo のデータから予測されていた染色体高次構造を形成する役割を持つコヒーシナーがエンハンサーの構成因子であり、転写活性化に呼応してエンハンサーとプロモーターを物理的にリンクする活性を持つことを世界で初めて示した。つまり、染色体高次構造形成因子であるコヒーシンによる転写制御、高次構造と転写の連携機構についてその具体的な役割を実態として明らかにした（投稿準備中）。岩崎は相同組換えにおける DNA 鎖交換反応と初期過程の DNA 切除反応の連携を連続的かつ段階的に再構成した（*Nat Struct Mol Biol.* 2018, *Nat. Commun.* 2020）。さらに、これらの再構成系を土台として、平野は深川らと in vitro で作成された染色体へセントロメアを構築するための研究を、白髭らとは、in vitro で再構成された染色体上のコンデンシンの局在を解析する共同研究おこなった。荒木らは公募班員の村山（東工大/現遺伝研）とコヒーシンを in vitro 系に導入し、分配と複製の連携機構を解明すべく共同研究を行った。また、荒木は深川とセントロメア領域の複製様式について in vitro 系を用いた共同研究を行った。広田は深川らの再構成系を用い、動原体スピンドルチェックポイント制御機能について、共同研究を進めた。これらはいずれも現在進行中である。

公募班の研究として特筆すべきものを挙げる。竹林らは single-cell DNA replication sequencing (scRepli-seq) の確立に世界で初めて成功した（*Nat. Genet.*, 2019）。舛本らはヒト人工染色体 (HAC) を用いてセントロメアや染色体諸機能の階層的集合メカニズムを解明に取り組み、複数のエピジェネティック因子を介した新規メカニズムを明らかにした（投稿準備中）。新海らは理論的計算から Hi-C データと高分子モデルの関連を解明し、Hi-C データ解析方法をソフトウェア (PHI-C) として実装することに成功した（*Biophysics Journal*, 2020）（図 4）。西山らはコヒーシン分子の動態解析により、コヒーシンリングと DNA ループ形成の詳細なメカニズムの解明に迫りつつある（*EMBO J.*, 2016, 2017）。村山は精緻なコヒーシンローディングのメカニズムを世界に先駆けて再構成した（*Cell*, 2015, 2018）。佐々木は複製と組換えの連携機構について独自の系を構築し新たな知見を得た（*Mol. Cell.*, 2017）。高橋は修復とクロマチンリモデリングの連携機構を再構成した（*Genes Dev.*, 2018）。境は分子動力学を用い、分裂期の染色体の動態を数理モデル化した（*Methods Mol Biol.*, 2019, *PLoS Comput Biol.* 2018）（図 5）。

以上、複雑な染色体機能の連携を再構成系、1 細胞解析系、数理生物学を用いて解き明かそうという先駆的かつ意欲的な試みが、この領域の目玉でもある染色体 OS 情報プラットフォーム、モデル染色体を核としてなされ、目覚ましい進展を見せた。染色体研究の新たな時代を切り開くための礎を十分に築き上げることに成功した。

(2) 本研究領域により得られた成果 (下線は領域内連携研究の成果。研究班ごとに以下にまとめる)

① 分裂期染色体の 3D 構築原理

平野 (大杉): 平野は長年に渡って確立したカエル卵抽出液とカエル精子核を用いた染色体の試験管内再構成系を改変し、僅か 6 種類の精製タンパク質から分裂期染色体を試験管内で再構成することに成功した (**Science, 2015**)。さらにこの系をカエル卵抽出液とマウス精子核に応用した結果、染色体はヌクレオソームなしで再構成できるという「教科書を書き換える」画期的な発見として、世界的に大きな評価を得た (**Science, 2017**) (大杉との共同研究)。

② 染色体軸-ループ構造 (染色体 3D 構造) に基づく減数分裂期の染色体機能の制御

篠原 (篠原): 減数分裂期特異的な染色体構造の分子基盤および組換え反応中の DNA 2 重鎖切断形成と相同鎖検索反応に関わる分子機能・制御の理解を目指した。その結果、減数分裂期におけるリン酸化依存的なコヒーシンの領域特異的解離と、そのリン酸化酵素の同定に成功した (**Nat. Commun., 2019, 2020, PLoS Genet., 2019**)。この発見は、減数分裂期染色体上におけるコヒーシンを局所的に変化させることで領域特異的な染色体機能ドメインが形成されるという普遍的かつ新たな概念を提唱するものである。

③ DNA 二重鎖切断修復装置の 3D 作動原理

岩崎: 相同組換えによる二重鎖切断 DNA の修復機構を試験管内で再構築し、その作動原理を解明することを目指した。相同組み換えには Mre11-Rad50-Nbs1(MRN)-Ctp1 複合体の関与が知られていたが、本研究ではこれら構成因子の時期特異的な相互作用を詳細に解析した結果、初期過程における Ctp1 による Mre11 活性化機構、中期過程における DNA 鎖交換反応の速度論的反應機構を解明した (**Nat Struct Mol Biol. 2018, Nat. Commun. 2020**)。これは、真核生物における相同組換え分子機構の普遍的な共通機序であると考えられ、高い普遍性と波及効果を有する。

④ セントロメアを中心とした染色体構築原理

深川: セントロメア領域を中心とした染色体の構築原理の理解を目指した。その結果、精製タンパク質を用いたセントロメア複合体の試験管内再構成系の確立とその新規制御機構の発見 (**J. Cell Biol., 2017, Nat. Cell Biol., 2018**)、さらにセントロメア領域の可塑性とそれに関わるゲノム領域の 3D レベルでの同定に成功した (**J Cell Biol., 2019**) (伊藤との共同研究)。この成果は、セントロメアの理解のみならず、機能装置としての染色体構造の理解に重要な知見を提供し得る。

⑤ 染色体 3D 構造の複製を基盤とした染色体動態の連携

荒木: 出芽酵母の in vitro DNA 複製系を確立し、それを基盤に、種々の染色体動態因子の解析を行い、染色体動態間の連携の分子機構解明することを目指した。In vitro の複製系を精製タンパク質から再構成した結果、pre-RC 形成反応の中間体と思われる構造を認め、pre-RC 形成の新規モデルを提案することができた。さらにこの系にフォーク停止因子やコヒーシン導入した解析から、in vitro 複製反応を行う鋳型 DNA は人工染色体として振舞っていることが示唆された (**Genes Dev. 2018, FEBS Lett. 2019**)。本成果は今後の染色体研究に重要な技術基盤となる。

⑥ 分化過程の染色体 4D 情報

白髭 (永江、岡田): 本研究は細胞分化過程、疾患細胞の解析を中心として、染色体高次構造と染色体機能の連携をゲノム学、遺伝学、生化学的手法を駆使して解き明かそうというものである。顕著な業績として、1) コヒーシンのアセチル化が 2 つの異なる経路により制御されていることの発見 (**Curr. Biol., 2015, 2018**) (広田、鐘巻との共同研究)、2) 大脳皮質分化におけるコヒーシンの動態と役割を解明 (**J. Exp. Med., 2017**)、3) 生化学的にコヒーシンを転写装置の中に位置づけたこと、4) コンデンシンの局在原理の発見 (**Nat. Commun., 2015**) (平野との共同研究)、5) Hi-C、Pore-C、定量的 ChIP-seq、ChIA-drop 等のゲノムワイドな染色体解析技術を導入するとともに (**Brief Bioinform., 2017, Bioinformatics., 2018**)、機械学習により染色体機能領域を予測する手法を導入した (**Open Biol., in press**)、など、領域内外に広くデータと技術を提供した。また、分担者の岡田は、白髭と共同でマウスの精子細胞の分化や初期胚発生に焦点を当てて各種解析を試み、6) マウス初期胚発生において H3K4 モノメチル化が極めて初期の転写調節に必須の役割を有することを明らかにした (**Cell Rep., 2018**)。7) 生殖細胞特異的な新規クロマチン凝集マーカーとして TH2A のリン酸化とその責任酵素が Haspin であることを同定した (**Chromosoma, 2017**)。

⑦ 染色体高次構造情報の計算機的再構築および染色体構造と表現型の連関解析

伊藤 (吉田・昆): 並列 NGS データから染色体高次構造を導き出す情報学的解析アルゴリズムおよび必要となるゲノム解析手法を確立し、ツールとして整備することを目指した。次にこのツールと班員の NGS データを統合した染色体 OS プラットフォームを構築することで、班員間での情報共有を促進した。その結果、オリジナルな手法を含む各種 NGS データ情報解析パイプラインを構築し、数多くの班員との共同研究により各種解析を実施、さらに染色体 OS プラットフォームの公開も実現に至った。昆らは骨髄異形成症候群について、NGS 解析を通じて腫瘍発症の分子基盤解明を行った (**Cancer Discov., 2020**) (白髭との共同研究)。

⑧ 染色体不安定性獲得過程の染色体 4D 情報

広田 (石井浩): がん細胞の染色体不安定性と関連する染色体構造とその制御機構の解明を目的とした。得られた二つの主な成果は、それぞれががんの分子病態の一つである染色体の数と構造の異常を理解する上で重要な位置づけにある。第一に、細胞の悪性形質転換過程で、染色体上の M 期キナーゼやクロマ

チン制御因子の動態が変化し、異数体細胞を作り出す病理経路を明らかにした (**Dev Cell, 2016**)。第二に、M 期進行の数理モデルを伊藤らと構築し、染色体分離の脆弱点を予測した (**Biomed Res., 2018**)。また染色体ストレス下では相同組換え機構が染色体を誤認識して構造変化を生み出すことも明らかにした (**NAR, 2016**)。細胞のがん化は、染色体の構造・動態制御の破綻を誘導し、その結果として変異原性が高く悪性度の高い細胞群を作り出すという病理機構の存在が見えた。

⑨ウイルス感染に対する宿主染色体の 4D 応答機構

今井：本研究では、ウイルス感染に伴う宿主高次エピゲノムの変動、ウイルスと宿主エピゲノムの相互作用を解析し、高次エピゲノム作動原理を明らかにすることを目的とした。これまでに、インフルエンザウイルス NP タンパク質と結合するヒストンメチル化酵素として Suv4-20h2 を同定した。ChIP-seq、RNA-seq、Hi-C による検討を白髭、伊藤、新海らと行ったところ、同酵素と NP の相互作用は宿主クロマチンの 3D 構造の変化を惹起し感染症の病態形成に関わる宿主遺伝子である HoxC8 および HoxC6 の発現をコヒーシオンを介して誘導した。さらに、ウイルス感染症重症化のリスクファクターであるがんや慢性肺疾患においても、同様のエピゲノム変化が既に非感染状態で見られ、これがインフルエンザ重症化に関与している知見を得た (**Nat. Commun. 投稿中**)。

公募班 (第一期)

⑩Piwi-piRNA によるエピゲノム制御機構の解明

佐藤：piRNA 制御機構の主要因子である Piwi と Mea1 の新規結合タンパク質として Brm を同定し、これが標的トランスポゾンの転写活性化制御因子であることを明らかにした (**Genes Dev., 2016**)。

⑪ゲノム反復配列の核内テーミング

山中：ゲノム上反復配列結合蛋白質の新規同定法を確立する過程で、マウス胎児期の雄性生殖細胞におけるトランスポゾンの一過的な活性化とそれに随伴するエピゲノム変化を見出した (**Dev. Cell, 2019**) (中井、朴との共同研究)。

⑫電子顕微鏡による染色体動態を担う超分子複合体の構築原理及び制御・遷移機構の研究

真柳：ヌクレオソーム-FACT 複合体をクライオ電子顕微鏡を用いて解析し、その機能構造連関の解明を目指した。その結果、FACT の天然変性領域が DNA を置換しながらヌクレオソームへ侵入するというリモデリングの初期過程をとらえる事に成功した (**Sci. Rep., 2019, 2018**)。

⑬ストレスによる次世代でのテロメア短縮

石井：白髭、伊藤らと共同で ATF7 による次世代ストレス応答の制御機構の解明を試みた。その結果、ATF7 が TERRA の経る精子伝搬によって TNF α -p38 経路を介してテロメア短縮に関与すること、さらに父親の栄養ストレスの経世代効果も ATF7/H3K9 メチル化が責任因子であることを示した (**Commun Biol., 2020, Mol Cell., 2020, Nat. Commun., 2018, Nat. Immunol., 2015**)。

⑭Smc 複合体による DNA 高次構造解消反応の制御機構の解明

村山：染色体構造機能が不明な Smc5/6 複合体について、その DNA 高次構造解消における機能解明を試みた。その結果、Smc5/6 複合体が DNA 高次構造を直接認識し、ATPase 活性を介して DNA 構造の制御を行う可能性を示唆する結果を得た。また派生研究として、コヒーシオンが DNA 複製時に形成される単鎖 DNA 領域を標的として染色体間での接着を形成するという新規のモデルを提唱した (**Cell, 2015, 2018**)。

⑮染色体機能ドメイン制御の可塑性とその意義

竹林：複製ドメイン構造を単一細胞で、かつゲノム網羅的に調べることができる申請者独自の技術 single-cell DNA replication sequencing (scRepli-seq) の開発を目指した。結果、単一細胞レベルでの 1) 複製ドメイン構造の網羅的マッピング、2) 複製ドメイン制御と細胞の分化状態との関係の解明を達成した (**Nat. Genet., 2019**)。

⑯ゲノム配列情報解釈のための染色体構造情報データベースの構築

中井：次世代シーケンサーを活用した網羅的エピゲノム、三次元クロマチン構造情報を収集する独自のデータベース OpenLooper を構築し、さらに計画班の伊藤と共同で領域 NGS データベース整備に貢献した。さらに領域内連携でリンパ球や生殖細胞を対象とした Hi-C やメチル化解析を行った (**Sci. Rep., 2017, Dev. Cell, 2019**)。

⑰多能性誘導過程におけるゲノム恒常性

坪内：多能性誘導過程のプロセスを生細胞中で追跡するシステムの構築を試みた。ライブイメージングで追跡した個々の多能性誘導細胞における多能性因子の発現レベルを 1 分子 RNA-FISH で評価できるようになった。

⑱遺伝子発現制御と高次ゲノム構造動態の関係解明

落合：特定遺伝子の核内位置および転写活性の可視化技術 (ROLEX システム) を開発・利用することで、ES 細胞における各遺伝子領域の流動性は転写活性に依存するのではなく、核内構造 (コンパートメントサイズ) によって規定されていることを明らかにした (**Sci. Adv., in press, PLoS Comput. Biol., 2019, Methods Mol Biol., 2019**)。

⑲胚性幹細胞の機能を支える H3K9me2 染色体構造

立花：マウス胚性幹細胞の機能を担保している H3K9me2 染色体ドメインの構造とそれに関わる分子群の解明を目的とした。その結果、HP1 $\alpha/\beta/\gamma$ が H3K9 メチル化の認識のみならず染色体ドメインの構

築に参与していることを白髭班との共同研究によって明らかにした (**Stem Cell Rep., 2018**)。

公募班 (第二期)

⑳数理手法を用いた分裂期染色体ダイナミクスの解明

境：平野との共同研究により、分裂期染色体の形成・分離におけるコンデンシンのループ形成と引力相互作用と機能を、数理モデルとシミュレーションを用いて再現することに成功した (**Methods Mol Biol., 2019, PLoS Comput Biol. 2018**)。

㉑一分子再構成系を用いた染色分体間接着マシナリーの理解

西山：コヒーシ一分子の挙動観察によって、コヒーシンの ATP 加水分解活性依存的に DNA ループが押し出される様子を観察することに成功した。さらに DNA ループの安定維持にはヘッドドメインの分離が重要であることを示した (**EMBO J., 2016, 2017**)。

㉒ヘテロクロマチンボディーの構築原理の解明

小布施 (半年のみ)：HP1 結合タンパク質 AHDC1 によるヘテロクロマチンボディーの形成とクロモセンターの形成について検討し、ヘテロクロマチンボディー構築の一局面を示すことができた。

㉓クロマチンアクセシビリティの制御機構の解析

宮成：改良型 ATAC-seq と CRISPR スクリーニングを組み合わせることで、クロマチンアクセシビリティに影響を与える約 100 個の因子を同定した。そのうち TFDP1 はヒストン遺伝子群の転写制御に関わるマスター因子で、その欠失によってゲノム全体のアクセシビリティが上昇することを見出した。

㉔相同性依存的修復の品質管理機構を次世代シーケンス技術を用いて探る

高橋：ツメガエル卵抽出液を用いた試験管内モデル系を用い、DNA 合成エラー修復と誤った HDR の抑制を分岐させる機構の理解を目指した。その結果、エラー修復とクロマチンリモデリング反応の連携機構を再構成できた (**Genes Dev., 2018**) (小布施との共同研究)。

㉕DNA 二重鎖切断修復によるゲノム安定性維持機構の 4D 情報

佐々木：出芽酵母の rDNA 領域における複製阻害時の DNA 二本鎖切断修復機構の解明を目指した結果、DNA 二本鎖切断修復に参与する因子として、複製装置構成因子 Ctf4 を含む候補因子を同定した (**Mol. Cell., 2017**)。

㉖1 細胞 Hi-C を用いた、G2 期姉妹染色分体間の立体的関係の探索

永野：姉妹染色体を識別可能な新規 Hi-C の確立を目指し、1 対の姉妹染色分体間の空間距離を解析できる chromatid Hi-C を確立することができた。

㉗Hi-C データを活用した疾患メカニズムの解釈

須山：乾癬を対象として、GWAS で同定された SNP とエピゲノムとの関連について検討した結果、一部の SNP がエンハンサー領域に存在し、遺伝子発現制御に参与すること、さらに新規標的遺伝子として ERRFI1 を同定した (**BMC Med. Genomics, 2020**)。

㉘AID 技術を利用したヒト染色体維持機構と染色体構造の関係性の解明

鐘巻：自らが確立した AID 技術を用いて、細胞周期依存的な SMC5/6 複合体の機能の解明、MCM8-9 複合体協調因子 HROB の同定に成功した (**Cell Rep., 2020, Genes Dev., 2019**)。さらに改良版 AID システムである AID2 を完成した。

㉙染色体構造データベースを利用した転写制御のモデリング

朴：公募第一期に中井班が構築したデータベース OpenLooper の機能拡張・改良を行い、登録ユーザー間のデータシェアリングとゲノムブラウジングをシームレスに行えるようにした。現在、74 細胞種の 600 以上の様々な NGS データを登録するに至った。

公募班 (第一期、第二期共通)

㉚染色体融合による M 期停止機構の 4D 解析

林：染色体融合に依存した現象を上皮間葉転換モデルを用いて解析し、S 期遅延と M 期停止が間葉細胞特異的に起こることを明らかにした (**Nat. Comm. 2019**)。さらに染色体融合細胞をトラッキングできる可視化システム (FuVis) を構築した。

㉛分子修飾情報を実装した染色体数理モデルによるクロマチンドメイン内相互作用の研究 (第一期)

染色体 3 次元構造理論の構築と応用：深層学習を援用した染色体 4D シミュレーション (第二期)

新海：理論的計算から Hi-C データと高分子モデルの関連を解明し、Hi-C データ解析方法をソフトウェアとして実装することに成功した (**Biophysics Journal, 2020**)。

PHi-C (ファイシー) <https://github.com/soyashinkai/PHi-C> にて公開している。

㉜染色体機能形成の階層性とゲノム反復 DNA 上のクロマチン構造の解明

舂本：ヒト人工染色体 (HAC) を用いてセントロメアや染色体諸機能の階層的集合メカニズムを解明に取り組み、複数のエピジェネティクス因子を介した新規メカニズムを明らかにした (**Exp. Cell Res., 2020, Sci. Rep., 2016, Dev. Cell, 2016**)。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

○A01 計画研究（平野、深川、篠原、岩崎、荒木）

雑誌論文数 101 報（うち査読あり国際誌 96 報）

国際学会における招待・基調講演数 56 件

【主な論文】（先頭の◎は領域内連携論文）

- Ito K, Murayama Y, Kurokawa Y, Kanamaru S, Kokabu Y, Maki T, Argunhan B, Tsubouchi H, Ikeguchi M, Takahashi M, *Iwasaki H. Real-time tracking reveals catalytic roles for the two DNA binding sites of Rad51. *Nat Commun*. 2020 DOI : 10.1038/s41467-020-16750-3 .
- Argunhan B, Sakakura M, Negar Afshar N, Kurihara M, Ito K, Maki T, Kanamaru S, Murayama Y, Tsubouchi H, Takahashi M, *Takahashi H and *Iwasaki H. Cooperative interactions facilitate stimulation of Rad51 by the Swi5-Sfr1 auxiliary factor complex. *eLife* 2020 Mar 24;9:e52566. doi: 10.7554/eLife.52566. (*shared corresponding authors)
- Watanabe R, Hara M, Okumura EI, Herve, Fachinetti D, Ariyoshi M, *Fukagawa T. CDK1-mediated CENP-C phosphorylation modulates CENP-A binding and mitotic kinetochore localization. *J Cell Biol* (2019) 218: 4042-4062.
- Hara M, *Fukagawa T. Centromere maintenance during DNA replication. *Nature Cell Biol* (2019) 21: 669-671.
- Matsuzaki, K*, Kondo, S., Ishikawa, T., *Shinohara A., Human RAD51 paralogue, SWSAP1, fosters RAD51 filament by regulating the anti-recombinase, FIGNL1 AAA+ ATPase. *Nature Communications*, 10, 1407. 2019, doi: 10.1038/s41467-019-09190-1
- Challa, K., Fajish G.V., Shinohara, M., Klein, F., Susan M. Gasser, S.M., *Shinohara. A. Meiosis-specific prophase-like pathway controls cleavage-independent release of cohesin by Wapl phosphorylation. *PLoS Genetics*, 15, e1007851. 2019. doi: 10.1371/journal.pgen.1007851.
- Hizume, K, *Araki, H. Replication fork pausing at protein barriers on chromosomes. *FEBS Lett*. 593(13), 1449 – 1458, 2019
- Shintomi K, *Hirano T. Reconstitution of mitotic chromatids in vitro. *Curr. Protoc. Cell Biol*. 2018 e48. doi:10.1002/cpcb.48.
- Murayama Y, Takahashi M, *Iwasaki H. Two three-strand intermediates are processed during Rad51-driven DNA strand exchange. Ito K, *Nature Struct Mole Biol* 2018 Jan;25(1):29-36. doi: 10.1038/s41594-017-0002-8.
- Hara M, Ariyoshi M, Okumura EI, Hori T, *Fukagawa T. Multiple phosphorylations control recruitment of the KMN network onto kinetochores. *Nature Cell Biol* (2018) 20: 1378-1388.
- Soeda S, Yamada-Nomoto K, Michiue T, *Ohsugi M. RSK-MASTL pathway delays meiotic exit in mouse zygotes to ensure paternal chromosome stability. *Dev. Cell* 2018 47: 363-37.
- Hizume, K, Endo, S, Muramatsu, S, Kobayashi, T, *Araki, H DNA polymerase ϵ -dependent modulation of the pausing property of CMG helicase at the barrier. *Genes & Dev*. 32, 1315 – 1320, 2018
- Ono T, Sakamoto C, Nakao M, Saitoh N, *Hirano T. Condensin II plays an essential role in reversible assembly of mitotic chromosomes in situ. *Mol. Biol. Cell*. 2017 28:2875-2886.
- *Hirano T. Capturing condensin in chromosomes. *Nat. Genet*. 2017 49:1419-1420.
- Shintomi K, Inoue F, Watanabe H, Ohsumi K, Ohsugi M, *Hirano T. Mitotic chromosome assembly despite nucleosome depletion in *Xenopus* egg extracts. *Science*. 2017 356:1284-1287 (highlighted in Perspectives).
- Shintomi K, *Hirano T. A sister chromatid cohesion assay using *Xenopus* egg extracts. *Methods Mol. Biol*. 2017 1515:23-35.
- Hori T, Shang WH, Hara M, Ariyoshi M, Arimura Y, Fujita R, Kurumizaka H, *Fukagawa T. Association of M18BP1/KNL2 with CENP-A Nucleosome Is Essential for Centromere Formation in Non-mammalian Vertebrates. *Dev Cell* (2017) 42: 181-189.e3
- Hori T, Kagawa N, Toyoda A, Fujiyama A, Misu S, Monma N, Makino F, Ikee K, *Fukagawa T. Constitutive centromere-associated network controls centromere drift in vertebrate cells. *J Cell Biol* (2017) 216: 101-113
- *Hirano T. Condensin-based chromosome organization from bacteria to vertebrates. *Cell*. 2016 164:847-857 (selected as a Featured Article).
- Challa, KK., Lee, MS., Shinohara, M., Kim, K.M, Shinohara A*. Rad61/Wpl1(Wapl), a cohesin regulator, controls chromosome compaction during meiosis. *Nuclei. Acids Res*. 44, 3190-3203. 2016. doi: 10.1093/nar/gkw034.
- ◎Shintomi K, Takahashi TS, *Hirano T. Reconstitution of mitotic chromatids with a minimum set of purified factors. *Nat*.

Cell Biol. 2015 17:1014-1023 (**highlighted in News and Views**).

Shang WH, Hori T, Westhorpe FG, Godek KM, Toyoda A, Misu S, Monma N, Ikeo K, Carroll CW, Takami Y, Fujiyama A, Kimura H, Straight AF, *Fukagawa T. Acetylation of histone H4 lysine 5 and 12 is required for CENP-A deposition into centromeres. *Nature Commun* (2016) 7: 13465

Shinohara, M., Hayashihara, K., Grubb, J.T., Bishop, D.K., and *Shinohara A. DNA damage response clamp contributes to chromosomal assembly of ZMM-SIC pro-crossover factors during meiosis. *J. Cell. Sci.* 128, 1494-1506, 2015. doi: 10.1242/jcs.161554.

【主な国際学会発表】

平野

Condensin-based chromosome organization: new insights from in vitro assays (**Sumposium speaker**), ASCB | EMBO 2019 meeting (December 9, 2019, Washington DC, USA)

Assembling mitotic chromosomes in vitro (**Plenary lecturer**), The 11th 3R&3C Symposium (November 12, 2018, Kanazawa, Japan)

[Condensins and chromosome organization](#), "Mitosis and Cell Organization", Harvard Medical School (July 21, 2018, Boston, Massachusetts, USA)

Condensin-based chromosome organization (**Keynote speaker**), Gordon Research Conference on "Chromosome Dynamics" (May 21, 2017, Lucca, Italy)

Condensin-based chromosome organization (**Keynote speaker**), Keystone Symposium on "Genomic Instability and DNA Repair/DNA Replication and Recombination" (April 3, 2017, Santa Fe, New Mexico, USA)

深川

Centromere Dynamics During Mitotic progression, Gordon Research Conference on Centromere Biology (August, 2018, VT, USA)

Epigenetic regulation for kinetochore assembly in vertebrate cells, EMBO workshop on kinetochore dynamics (June, 2017, Edinburgh, UK)

Specific features of centromeric chromatin, FASEB Science Research Conference: Mitosis: Spindle Assembly and Function (June, 2015, MT, USA)

篠原

EMBO workshop on meiosis, August 25-30, 2019. La Rochelle, France. Human RAD51 paralog, SWSAP1, promotes RAD51 assembly by regulating the anti-recombinase, FIGNL1 AAA+ ATPase.

FASEB meeting on recombination & genome rearrangement, Steamboat, USA, July 14-19, 2019. Human RAD51 paralog, SWSAP1, promotes RAD51 assembly by regulating the anti-recombinase, FIGNL1 AAA+ ATPase.

Gordon Research Conference on Meiosis, June 10-15, 2018, New London, USA. Meiotic prophase pathway of cleavage-independent removal of cohesin from chromosomes during late prophase I

FASEB meeting on recombination & genome rearrangement, Steamboat, USA, July 16-22, 2017. Control of RAD51 filament assembly/disassembly by the RAD51 paralog and anti-recombinase.

Gordon Research Conference on Meiosis, June 3-8, 2016, New London, USA. Meiotic prophase pathway of cleavage-independent removal of cohesin from chromosomes during late prophase I.

Chromosome stability meeting, December 13-18, Thiruvandrum, India, 2016. Meiotic prophase pathway of cleavage-independent removal of cohesin from chromosomes during late prophase I.

EMBO workshop on meiosis, September 1-15, Oxford UK 2015. A. Shinohara. Meiotic prophase pathway of cleavage-independent removal of cohesin from chromosomes during late prophase I.

岩崎

Activation of Mre11 endonuclease by Ctp1 in *Schizosaccharomyces pombe*, EMBO Workshop on Fission Yeast, The 10th International Meeting (July 14-19, 2019 Barcelona, Spain)

Swi5-Sfr1 stimulates Rad51 recombinase filament assembly by modulating Rad51 dissociation. The 11th 3R+3C Symposium (NOVEMBER 12-16 2018 Kanazawa Japan)

荒木

Formation and progression of replication forks in budding yeast; replication fork pausing at the barriers. The 44th FEBS Congress, Krakow (July 8, 2019, Poland) (**invited**),

Bidirectional initiation of chromosomal DNA replication in budding yeast. The 2016 Cold Spring Harbor Asia Conference: DNA metabolism, genomic stability and diseases, Suzhou (June 13, 2016, China) (**invited**)

○A01 公募研究 (通期: 舛本、I期: 立花、石井、山中、舛本、佐藤、真柳、II期: 高橋、宮成、西山、胡桃坂)

雑誌論文数 41 報 (うち査読あり国際誌 38 報)

【主な論文】 (先頭の◎は領域内連携論文)

- ◎Yoshida K, Maekawa T, Ly NH, Fujita S, Muratani M, Ando M, Katou Y, Araki H, Miura F, Shirahige K, Okada M, Ito T, Chatton B, *Ishii S. ATF7-dependent epigenetic change is required for intergenerational effect of paternal low-protein diet. *Mol Cell*. 2020 May 7;78(3):445-458.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2020.02.028
- ◎Yamanaka S, Nishihara H, Toh H, Eijy Nagai LA, Hashimoto K, Park SJ, Shibuya A, Suzuki AM, Tanaka Y, *Nakai K., Carninci P., Sasaki H., *Siomi H., Broad Heterochromatic Domains Open in Gonocyte Development Prior to De Novo DNA Methylation. *Dev Cell*. 2019 Oct 7;51(1):21-34.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2019.07.023.
- ◎Yoshida K, Muratani M, Araki H, Miura F, Suzuki T, Dohmae N, Katou Y, Shirahige K, Ito T, *Ishii S Mapping of histone-binding sites in histone replacement-completed spermatozoa. *Nat Commun*. 2018 Sep 24;9(1):3885. doi: 10.1038/s41467-018-06243-9
- Terui R, Nagao K, Kawasoe Y, Taki K, Higashi TL, Tanaka S, Nakagawa T, Obuse C, Masukata H, *Takahashi TS. Nucleosomes around a mismatched base pair are excluded via an Msh2-dependent reaction with the aid of SNF2 family ATPase Smarcd1. *Genes Dev*. 2018 Jun 1;32(11-12):806-821. doi: 10.1101/gad.310995.117.
- Ohzeki J, Shono N, Otake K, Martins NMC, Kugou K, Kimura H, Nagase T, Larionov V, Earnshaw WC, *Masumoto H. KAT7/HBO1/MYST2 regulates CENP-A chromatin assembly by antagonizing Suv39h1-mediated centromere inactivation. *Developmental Cell*, Jun 6;37(5): 413-427. (2016) Doi: 10.1016/j.devcel.2016.05.006

●A02 計画研究（白髭、広田、今井、伊藤）

雑誌論文数 124 報（うち査読あり国際誌 118 報）

国際学会における招待・基調講演数 57 件

【主な論文】（先頭の◎は領域内連携論文）

- Fujiwara S, Hoshizaki M, Ichida Y, Lex D, Kuroda E, Ishii KJ, Magi S, Okada M, Takao H, Gandou M, Imai H, Hara R, Herzog H, Yoshimura A, Okamura H, Penninger JM, Slutsky AS, Uhlig S, Kuba K, *Imai Y. Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection. *Nat Microbiol*. 2019 Feb;4(2):258-268. doi: 10.1038/s41564-018-0289-1. Epub 2018 Nov 19
- Yoshimura D, Kajitani R, Gotoh Y, Katahira K, Okuno M, Ogura Y, Hayashi T, *Itoh T. Evaluation of SNP calling methods for closely related bacterial isolates and a novel high- accuracy pipeline: BactSNP. *Microb Genom*. 2019 May;5(5):e000261. doi: 10.1099/mgen.0.000261.
- Kajitani R, Yoshimura D, Okuno M, Minakuchi Y, Kagoshima H, Fujiyama A, Kubokawa K, Kohara Y, Toyoda A, *Itoh T. Platanus-alley is a de novo haplotype assembler enabling a comprehensive access to divergent heterozygous regions. *Nat Commun*. 2019 Apr 12;10(1):1702. doi: 10.1038/s41467-019-09575-2.
- ◎Nishimura K, Komiya M, Hori T, Itoh T, *Fukagawa T. 3D genomic architecture reveals that neocentromeres associate with heterochromatin regions. *J Cell Biol*. 2019 Jan 7;218(1):134-149. doi: 10.1083/jcb.201805003.
- Minamino M, Tei S, Negishi L, Kanemaki MT, Yoshimura A, Sutani T, *Bando M, *Shirahige K. Temporal Regulation of ESCO2 Degradation by the MCM Complex, the CUL4-DDB1-VPRBP Complex, and the Anaphase-Promoting Complex. *Curr Biol*. 2018 Aug 20;28(16):2665-2672.e5. doi: 10.1016/j.cub.2018.06.037. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30100344.
- Yamaguchi K, Hada M, Fukuda Y, Inoue E, Makino Y, Katou Y, Shirahige K, *Okada Y. Re-evaluating the Localization of Sperm-Retained Histones Revealed the Modification-Dependent Accumulation in Specific Genome Regions. *Cell Rep*. 2018 Jun 26;23(13):3920-3932. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.094. PMID: 29949774.
- ◎Konishi M, Shindo N, Komiya M, Tanaka K, Itoh T, *Hirota T. Quantitative analyses of the metaphase-to-anaphase transition reveal differential kinetic regulation for securin and cyclin B1. *Biomed Res*. 2018;39(2):75-85. doi: 10.2220/biomedres.39.75.
- Fujita Y, Masuda K, Bando M, Nakato R, Katou Y, Tanaka T, Nakayama M, Takao K, Miyakawa T, Tanaka T, Ago Y, Hashimoto H, *Shirahige K, *Yamashita T Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior. *J Exp Med*. 2017 May 1;214(5):1431-1452. doi: 10.1084/jem.20161517
- Takahashi, M., Wakai, T., and *Hirota, T. (2016) Condensin I-mediated mitotic chromosome assembly requires association with chromokinesin KIF4A. *Genes Dev*. 30: 1931-1936. doi: 10.1101/gad.282855.116.
- Nagasaka, K., Hossain, JM., Roberti, JM., *Ellenberg, J., and *Hirota, T. (2016) Sister chromatid resolution is an intrinsic part of chromosome organization in prophase. *Nat Cell Biol*. 18: 692-699. doi: 10.1038/ncb3353.
- Abe, Y., Sako, K., Takagaki, K., Hirayama, Y., Uchida, KSK., Herman, J., DeLuca, JG., and *Hirota, T. (2016) HP1-assisted Aurora B kinase activity prevents chromosome segregation errors. *Dev. Cell*. 36: 487-497. doi: 10.1016/j.devcel.2016.02.008
- Okuno M, Kajitani R, Ryusui R, Morimoto H, Kodama Y, *Itoh T. Next-generation sequencing analysis of lager brewing yeast strains reveals the evolutionary history of interspecies hybridization. *DNA Res*. 2016 Feb;23(1):67-80. doi: 10.1093/dnares/dsv037.
- *Sutani T, Sakata T, Nakato R, Masuda K, Ishibashi M, Yamashita D, Suzuki Y, Hirano T, Bando M, *Shirahige K. Condensin targets and reduces unwound DNA structures associated with transcription in mitotic chromosome condensation. *Nat Commun*. 2015 Jul 23;6:7815. doi: 10.1038/ncomms8815. PMID: 26204128; PMCID:

PMC4525155.

Minamino M, Ishibashi M, Nakato R, Akiyama K, Tanaka H, Kato Y, Negishi L, Hirota T, Sutani T, *Bando M, *Shirahige K. Esco1 Acetylates Cohesin via a Mechanism Different from That of Esco2. *Curr Biol*. 2015 Jun 29;25(13):1694-706. doi: 10.1016/j.cub.2015.05.017. Epub 2015 Jun 4. PMID: 2605189

【主な国際学会発表】

白髭

Katsuhiko Shirahige “Regulation of Transcription by Cohesin and its loader”. EMBO Workshop on Organization of bacterial and eukaryotic genomes by SMC complexes. Vienna, Austria, 2019.9.9-9.13.

Katsuhiko Shirahige “Regulation of Transcription by Cohesin and its loader”. EMBO Workshop “Principles of Chromosome Structure and Function” Heidelberg Germany 2018.9.4

Toyonori Sakata and Katsuhiko Shirahige “Organization of 3D genome structure mediated by cohesin and CTCF”. EMBO Workshop “Evolution in the Time of Genome Architecture”. Naples Italy. 2017.9.15-9.17

Toyonori Sakata and Katsuhiko Shirahige “Analysis of human chromosome organization mediated by cohesin complex”. Genetic Networks (GN) Workshop. Toronto, Canada, 2017.4.26

Katsuhiko Shirahige “Transcriptional regulation by Cohesin and its loader”. International conference of the Korean Society for molecular and cellular biology. Seoul (South Korea)2015.9.17

広田・石井

Motoko Takahashi and Toru Hirota “Single stranded DNA in interphase is a key chromatin structure for mitotic chromosome organization”. 3R+3C Symposium. Kanazawa, 2018.11.12-16.

Yuko Ohno, Haruka Tsutsui, Kei Kawakami, Natsuki Mizuno, Yoshino Kubota, and Kojiro Ishii “Perinuclear chromatin partitioning permits restricted centromere propagation.” EMBO Workshop: The 5th Dynamic Kinetochore Workshop, Edinburgh (UK), 2017.06.6-9

Toru Hirota “Kinetic control of the M/A transition in failsafe mitosis” SKKU International Symposium on Biomedical Science, Suwon Korea, 2016.10.

Kojiro Ishii “A role for pericentric heterochromatin in the neocentromere-mediated meiosis.” Gordon Research Conference: Centromere Biology, Mt. Snow (USA), 2016.07.24-29

Toru Hirota “Dynamic deformation of kinetochores controls mitotic progression” The 4th Dynamic Kinetochore Workshop, Copenhagen (Denmark) 2015.05.18-22.

Yuki Ogiyama, Haruhiko Asakawa, Yasushi Hiraoka, and Kojiro Ishii “Meiotic behaviors of neocentromeres.” EMBO Workshop: The 4th Dynamic Kinetochore Workshop, Copenhagen (Denmark), 2015.05.18-21

今井

Yumiko Imai “Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection”, JMCB Symposium 2018: Looking into Complex Diseases (JUNE 9, 2018, Shanghai, China)

Yumiko Imai “Dynamic nuclear interactions between influenza virus and its host”, 12th World Congress of the Intensive Critical Care Medicine (WFSICCM) (2015, Seoul, Korea)

Yumiko Imai “Potential of anti influenza drug development targeting host nuclear network.” 4th Hsien Wu and Ray Wu Symposia (August , 2015, Beijing, China)

伊藤・昆

Kon A, “STAG2 mutations alter epigenetic and transcriptional dynamics in myeloid neoplasms”, Meeting of Leukemic and Hematopoietic Stem Cells in Tokyo, Jan 29, 2019.

○A02 公募研究 (通期：林、新海、Ⅰ期：竹林、坪内、落合、新海、Ⅱ期：永野、佐々木、小布施、鐘巻、須山)

雑誌論文数 50 報 (うち査読あり国際誌 43 報)

【主な論文】 (先頭の◎は領域内連携論文)

Miura H, Takahashi S, Shibata T, Nagao K, Obuse C, Okumura K, Ogata M, *Hiratani I, *Takebayashi SI. Mapping replication timing domains genome wide in single mammalian cells with single-cell DNA replication sequencing (scRepli-seq). *Nat. Protoc.* (accepted).

*Ochiai H, Hayashi T, Umeda M, Yoshimura M, Harada A, Shimizu Y, Nakano K, Saitoh N, Liu Z, Yamamoto T, Okamura T, Ohkawa Y, Kimura H, *Nikaido I. Genome-wide kinetic properties of transcriptional bursting in mouse embryonic stem cells. *Sci Adv*, in press.

*Shinkai S., Nakagawa M., Sugawara T., Togashi Y., Ochiai H., Nakato R., Taniguchi Y., *Onami S. PHI-C: deciphering Hi-C data into polymer dynamics. *NAR Genomics and Bioinformatics* 2(2) lqaa020 (2020).

Takahashi S, Miura H, Shibata T, Nagao K, Okumura K, Ogata M, Obuse C, *Takebayashi SI, and *Hiratani I. Genome-wide Stability of the DNA Replication Program in Single Mammalian Cells. *Nat. Genet.* 51: 529-540, 2019. doi: 10.1038/s41588-019-0347-5.

Yesbolatova A, Natsume T, Hayashi K, *Kanemaki MT. Generation of conditional auxin-inducible degron (AID) cells and tight control of degron-fused proteins using the degradation inhibitor auxinole. *Methods*, 164-165, 73-78, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2019.04.010>

○A03 公募研究（Ⅰ期：中井、村山、Ⅱ期：境、朴）

雑誌論文数 10 報（うち査読あり国際誌 8 報）

【主な論文】（先頭の◎は領域内連携論文）

- ◎*Sakai Y, Hirano T, Tachikawa M. Molecular dynamics simulations of condensin-mediated mitotic chromosome assembly. *Methods Mol Biol.* 2019; 2004: 319-334. doi: 10.1007/978-1-4939-9520-2_22.
- ◎Sakai Y, Mochizuki A, Kinoshita K, Hirano T, Tachikawa M. Modeling the functions of condensin in chromosome shaping and segregation. *PLoS Comput Biol.* 2018 Jun; 14(6): e1006152. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006152.
- Lee J. H., Park S.J., *Nakai K. Differential landscape of non-CpG methylation in embryonic stem cells and neurons caused by DNMT3s, *Scientific Reports* (7):11295, 2017. doi:10.1038/s41598-017-11800-1

以下は研究項目を跨いだ実績であるため、まとめて記載する。

○主催シンポジウム

Chromosome Dynamics 2019, Dec 8-10, 2019, Basel, Switzerland

The 8th Meeting on Grant-IN-AID FOR Scientific research on Innovative areas "Chromosome Orchestration system (Chromosome OS)" Jan 28-29, 2019, Nanyo, Yamagata, Japan

Chromosome OS meeting at KI Sweden 2018, May 30- Jun 2, 2018, Karolinska, Sweden

The 11th 3R3C Symposium, 2018 年 11 月 12-16 日, 石川県金沢市

Meeting on Grant-IN-AID FOR Scientific research on Innovative areas "Chromosome Orchestration system(Chromosome OS)" 2017 年 9 月 28-29 日, 大阪府箕面市

SMC proteins chromosomal organizers from bacteria to human, Jun 13-16, Nanyo, Yamagata, Japan

The 4th Meeting on Grant-IN-AID FOR Scientific research on Innovative areas "Chromosome Orchestration system(Chromosome OS)", Feb 20-21, 2017, London, UK

International Symposium on "Chromosome Orchestration System", Mar 1-3, 2016, Awaji, Hyogo

○共催シンポジウム

The 37th Chromosome Workshop and the 18th Nuclear Dynamics Meeting, Dec. 22-24, 2019, Niigata, Japan.

第 25 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ, 2019 年 11 月 9-11 日, 奈良県奈良市

第 19 回日本蛋白質科学会年会 第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 2019 年 6 月 24-26 日, 兵庫県神戸市

International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology, June 23, 2019, Kobe, Japan

第 13 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2019 年 5 月 28-29 日, 神奈川県横浜市

The Eukaryotic Genome in 4 Dimensions: Integrative Approaches to Bridging Genotype and Phenotype, August 4-9, 2019, Hong Kong

The 36th Chromosome Workshop and the 17th Nuclear Dynamics meeting, Jan 23-25, 2019, Takarazuka, Hyogo, Japan

第 12 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2018 年 5 月 24-25 日, 北海道札幌市

第 35 回 染色体ワークショップ・第 16 回 核ダイナミクス研究会, 2017 年 12 月 20-22 日, 愛知県西尾市

DNA 複製・組換え・修復 WS, 2017 年 11 月 27-28 日, 岐阜県岐阜市

第 69 回日本細胞生物学会大会, 2017 年 6 月 13 日から 15 日, 宮城県仙台市

第 11 回日本エピジェネティクス研究会, 2017 年 5 月 21-23 日, 東京都千代田区

第 3 4 回染色体ワークショップ・第 1 回核ダイナミクス研究会, 2017 年 1 月 11-13 日, 千葉県木更津市

The 10th 3R Symposium, Nov 11-17, 2016, 島根県松江市

第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016 年 6 月 15 日, 京都府京都市

第 33 回染色体ワークショップ・第 14 回核ダイナミクス研究会, 2016 年 1 月 12-14 日 宮城県松島町

第 23 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ 2015 年 10 月 19-21 日 静岡県焼津市

○受賞等

平野（計画班）：2019 年朝日賞

舩本（公募班）：Daiwa Adrian Prize 2016 by The Daiwa Anglo-Japanese Foundation（受賞チームの 1 人）

村山（公募班）：平成 29 年日本遺伝学会奨励賞、平成 30 年文部化学大臣表彰若手科学賞

佐々木（公募班）：Gordon Research Conference Genomic Instability 2018 Best Poster 賞、令和元年日本遺伝学会奨励賞

朴（公募班）：The 17th International Conference on Bioinformatics (InCob 2018), Best oral presentation award

林（公募班）：第 7 1 回日本細胞生物学会の若手優秀発表賞

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

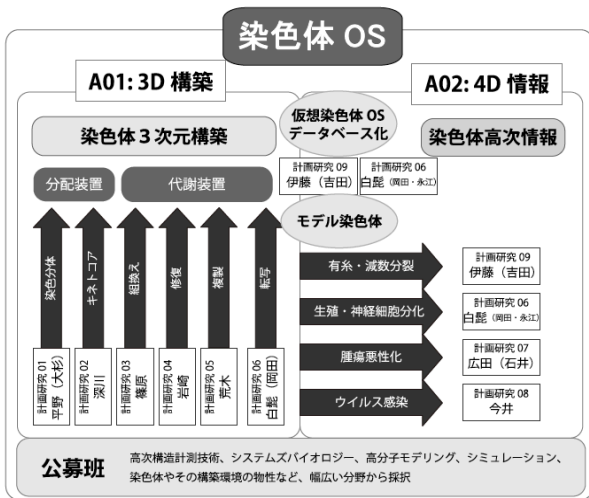


図 1 1. 本学術領域の研究体制

再構成系やそれらを組み合わせた研究基盤をモデル染色体として活用した。モデル染色体は、染色体構築原理の解明、A02 班の解析結果から予測される染色体機能や機能連携の検証に活用した。公募研究は、A01、A02、A03、それぞれの計画班員では網羅しきれない機能装置、生命現象、方法論を導入するために募集した。

図 1 2 に実際の連携研究ベースでの体制を示した。連携促進班（伊藤、中井、朴、白髭）を核として染色体 OS 情報プラットフォームが設置され、プラットフォームでは新規技術の提供や、開発のために9名の公募班員が参加した。特に染色体構造、動態の数理モデル化を実装するために境、新海が参加し、いくつかのグループと共同で実際の染色体構造や動態のモデル化を通し研究を推進した。20以上の連携研究がプラットフォームを介してなされ、実際に20の論文が連携研究の結果、発表されている。

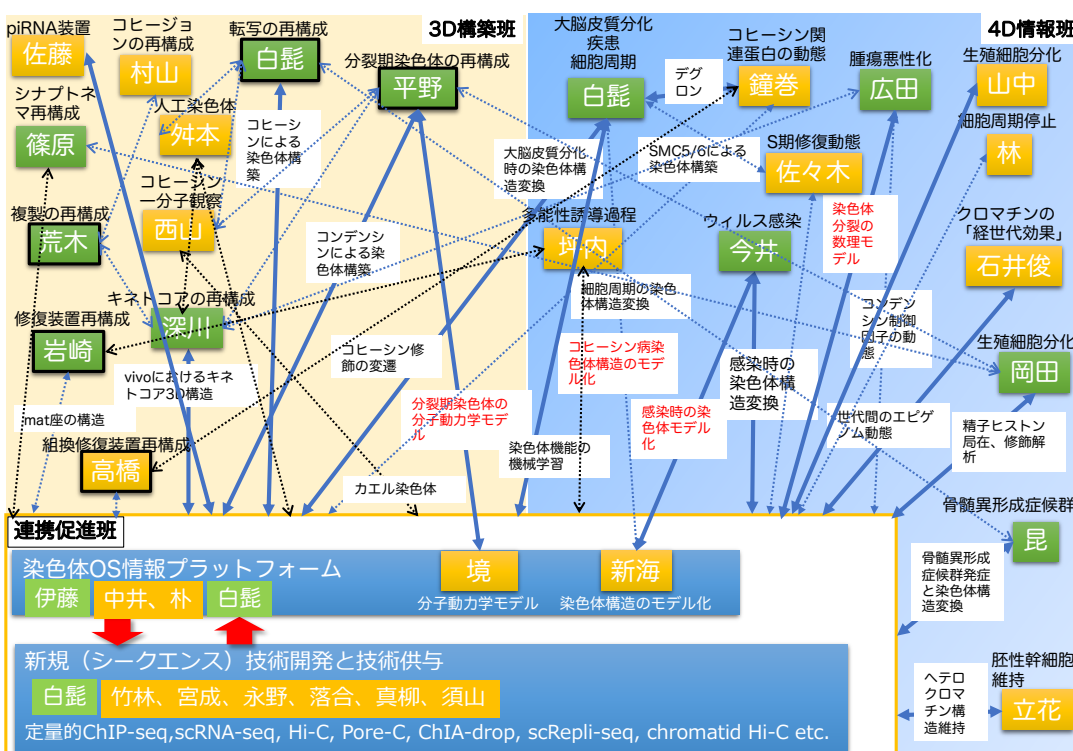


図 1 2. 実際の連携研究を元にした連携体制。緑は計画研究、黄色は公募研究班。実線で結ばれたものは論文の形にまとめられた連携研究。点線は現在進行中のもも含め、成果となっていない連携研究。赤字で示したのは数理モデルを含めた染色体構築、動態のモデル化による成果。黒枠で示された研究グループは2つの染色体機能の連携を再現した再構成系を開発した。

本新学術領域では、染色体の構造と機能について、その諸機能の連携と階層性を徹底的に洗い直し、統合的な新しい染色体構築原理（染色体 OS）を理解することを目的とした。そのため、「A01: 3D 構築班」と「A02:4D 情報班」さらに「A03:連携促進班」の3つの研究班を設定した（図 1 1）。3D 構築班では、巨大分子装置を様々な実験系で3次元再構成する研究を中心に据え、4D 情報班では染色体3次元構造が種々の動的過程の時間軸に沿ってどのように変換されるかを俯瞰的に解析し、2つの班の密接かつ相互補完的な融合を促す班として連携促進班を設置した（図中の伊藤と白髭）。すなわち、A02 班の各解析で得られた情報を相互に参照可能な形態でプラットフォームに取り込み、新たな連携機構の予測等を全員にフィードバックする。A01 班では各

モデル染色体については、再構成系の運用の難しさから論文となった連携研究は現在のところまだないが、2つの染色体機能の連携を再現した再構成系の開発は7グループが進められ、7つの論文の形でまとめられており、さらに多くの連携研究が現在も進行中である。

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況、研究費の使用状況や効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

【設備面】

○次世代シーケンサー（染色体 OS 情報プラットフォーム構築）と質量分析装置

東大定量研の HiSeq2500 を運用し、領域内の次世代シーケンス解析を集約的に実施した（期間内で合計 352 件）。得られたデータは依頼者（班員）の承諾のもとに後述する総括班サーバーにデポジットし、染色体 OS 情報プラットフォームの構築に用いた。同様に定量研の質量分析サービスを各班員に開放し効率よく運用した。

○総括班サーバー（染色体 OS 情報プラットフォーム構築）

本研究開始初年度に購入し東京工業大学に設置したサーバー群は、各班員との共同研究による Hi-C, 4C, ChIP-seq, RNA-seq, Pore-C 等のゲノムデータの情報解析に用いられた。特に Hi-C 解析では大量のデータが産出され、必要となる計算量は前処理やパラメータの組合せにより膨大となり、東京工業大学に集中的に設置したサーバーにおいて解析を行うことで効率的に研究の遂行が実現できた。また web を用いた解析サービス提供においても同様に多くの計算量、ディスク量が必要となり、サーバーはこれらサービスにも活用され、最終的にデータベースと連携した形での染色体 OS 情報プラットフォームの構築、運用に用いられた。本サーバーで運用している OpenLooper には領域発足以降、国内外から 32 万件（内 8 割が海外である）を超えるアクセスを記録している。Web システムについては一部外注し、班員の負担を分散した。

○各種大型測定機器（モデル染色体の構築と検証）

本課題遂行のために各計画班・公募班において、化学発光・蛍光ゲル撮影装置 (Amersham Imager 600)、CSU 共焦点スキャナー/レーザー顕微鏡装置、デジタル CMOS カメラ (cn60454)、タンパク質精製用クロマトグラフィシステム (AKTA pure, GE)、四分子解析ワークステーション、高機能高速冷却遠心機、密閉式超音波破碎装置、超低温フリーザー、大規模データ解析用サーバー等を購入した。これら最新型の撮像・測定機器を汎用する各班にオンサイトで導入することで、各班研究の効率よい推進に大きく貢献した。一部の機器は所属研究機関の共用機器として、領域外の研究者にも開放した。

【運営面】

○領域会議の開催

期間中に 9 回の領域会議を開催した（国内 6 回、海外 3 回）。第 1 回会議（総括班・計画班のみ）以外は合宿形式とし、多数の若手研究者参加の下で、世代・昼夜を問わない活発な議論を繰り広げた。第 4, 7, 9 回会議は海外アドバイザーをホストとして Crick Institute (ロンドン)、Karolinska Institute (ストックホルム)、Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (バーゼル) において開催し、領域内の若手研究者のみならず、開催地および近隣諸国の研究者や大学院生も交えたシンポジウム形式で開催した。さらに会期内にこれら研究所のツアーや若手研究者間の交流会を行うなど、若手研究者の国際化を意識した企画も行った。

○若手研究者育成・支援

領域会議参加のみならず、領域内の若手研究者に対して、国際学会参加発表のための旅費支援を積極的に行った。また、海外の若手研究者との懇談会、意見交換会をサポートした。また、生命科学実験と情報学の橋渡しができる人材育成のために白髭班・伊藤班で随時、各班からの研究者を受け入れ、共同研究を行った。また、染色体 OS 情報プラットフォームの整備に歩調を合わせ、領域の希望者を集め Hi-C を含めたゲノム解析法の勉強会を合計 3 回開催した（第 1 回 2017 年 7 月 27 日、第 2 回 2018 年 2 月 1 日、第 3 回 2018 年 7 月 4 日、全て東大定量研で開催）。

さらに研究員や技術補佐員の雇用においては、若手研究者や女性研究者を優先的に雇用した。

○シンポジウム主催・共催

主たるものとしては、2016年、2018年、2019年にそれぞれ、当該分野を牽引する世界の研究者が集結する国際シンポジウム [SMC proteins chromosomal organizers from bacteria to human (6/13-6/16, 2017, Nanyo city)] [3R-3C Symposium (11/12-11/16, 2018, Kanazawa city)] [Chromosome Dynamics 2019 (12/8-10, 2019, Basel)]を主催し、この分野における日本人研究者さらに本領域のプレゼンスを国際的にアピールした。上記2019年の会議に加え、さらに2件の国際会議[Gordon research conference, The Eukaryotic Genome in 4 Dimensions: Integrative Approaches to Bridging Genotype and Phenotype (8/4-8/9, 2019, Hongkong)]および、[EMBO Workshop, Organization of bacterial and eukaryotic genomes by SMC complexes (9/10-13, 2019, Vienna)]をGRCおよびEMBOと共催し、研究交流・情報発信の場とした。さらに、2019年にはEMBOや理化学研究所と共に、女性クロマチン研究者のための国際シンポジウムを共催した(International Symposium for Female Scientists of Chromatin Biology, 6/23, 2019, Kobe city)。国内外合わせ、25の国際シンポジウム、ワークショップを共催、あるいは主催した。

○海外研究者招聘

染色体研究の第一線で活躍する以下の海外研究者を招聘し、セミナーを開催した。
Ian Krantz (CHOP), Franz Klein (MFPL), Luis Aragon (Imperial College London), Hongtao Yu (UT Southwestern), Christian Haering (EMBL), Peter Graumann (Synmikro), Frank Uhlmann (Crick Institute)

○アウトリーチ活動

計画班員+異分野の研究者や著名人によるディスカッション形式のサイエンスカフェを5回開催し、いずれも聴衆が150名を超える盛況ぶりであった。

第1回サイエンスカフェ「折りたたみの科学」2017年1月17日東京都港区

第2回サイエンスカフェ「猫に捧げるサイエンス」2017年5月8日東京都港区

第3回サイエンスカフェ「チョコレート、コーヒー、そして脳科学」2018年6月21日東京都港区

第4回サイエンスカフェ「サイエンスとポピュリズム」2019年3月26日東京都新宿区

第5回サイエンスカフェ「ライフサイエンスから見たオリムピック」2019年10月17日東京都千代田区

この他にも市民講座など一般向け講演会を20回以上開催した。また小学生以下を対象としたサイエンス教室や、高校生を対象とした研究室訪問受け入れ・出張講義を72回開催した。

○国際共同研究

海外との共同研究を50以上サポートし、参画若手研究者の交流の機会とした。国際共同研究による国際共著論文の数は50を数える。主な共同研究先はCNRS(フランス)、カロリンスカ研究所(スウェーデン)、フィラデルフィアこども病院(アメリカ)、クリック研究所(イギリス)、オックスフォード大(イギリス)、ダンディー大(イギリス)、IMP(オーストリア)、CIB(スペイン)、FMI(スイス)、トロント大学(カナダ)、深セン大学(中国)、IFOM(イタリア)等であった。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本研究は「②当該領域の各段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」として開始した。まず、本領域によって構築された「染色体 OS 情報プラットフォーム（各動的過程における染色体動態のデータベースとその動態を体系的に注釈、可視化するツール）」は生データのデポジットから、染色体構造のモデル化ツールまで含めた網羅性、汎用性の高いシステムとして公開出来た。本システムの利用は今後も、染色体諸機能の連携機構の分子基盤解明に大いに貢献できるだけでなく、様々な疾病病態の本質的な理解に貢献できるものである。本領域でも示したように、本システムの利用によって様々な生物種や種々の細胞の多様性、病変を染色体の構造及び動態として定義し直すことが可能となり、現在新興著しい合成生物学分野での利用、基礎生物学のみならず、疾病予測、創薬等、応用科学分野に対して大きな波及効果をもたらすことが期待できる。さらに、本プラットフォームは今後の我が国の異分野連携、産学連携のための研究者育成に資することが可能であり、継続的に発展させる知的財産である。

さらに、本領域のもう一つの研究基盤である「モデル染色体」では複数の染色体機能の連携を一つの系として生化学的に再構成することを目指した。結果として平野の分裂期染色体の系、荒木の DNA 複製の系、深川のセントロメアの系、岩崎の切断一組換系、高橋の修復一リモデリング系、白髭の転写一ゲノム高次構造系など、いずれも独創的かつ、新しい側面から染色体機能装置に切り込み、成果を上げた。これらの再構成系を基盤とした共同研究はまさに現在進行中であるが、現在の世界の趨勢は今一度、生化学に立ち戻り各機能装置を捉え直す方向にあるので、本領域のこの取組は世界の染色体研究の動きに先んじただけでなく、合成生物学などの新興の基礎生物学領域や、疾患治療、育種改良にも応用できる成果である。

また本領域では、「実験生物学と情報学の両方に長けた研究者」の育成を目指した。染色体 OS 情報プラットフォームの共有化、運用により情報学的解析を参画研究室で主として若手が担う機会が明らかに増えて行っただけではなく、白髭班、伊藤班では随時、希望者を受け入れ Hi-C や ChIP-seq を直接、生データ取得から情報解析まで含めて指導する体制を整えた。また、若手向けの Hi-C 勉強会も計三回開催し（第一回 2017 年 7 月 27 日、第二回 2018 年 2 月 1 日、第三回 2018 年 7 月 4 日、全て東大定量研で開催）、人材育成に努めた。したがって新しい染色体研究を担う人材の育成にも貢献した。

本領域開始当時、既に欧米では「4 D Nucleome」(<https://commonfund.nih.gov/4dnucleome>) プロジェクトに代表されるように、染色体丸ごとを対象にその構造と機能を解き明かそうという研究が大きく注目され、分野を超えた連携により染色体研究が大きく飛躍しようとしていた。そのような状況の中で、領域代表者がまず第一に考えたことは誰からもアクセスできる情報解析基盤を整備し、染色体丸ごとという視点からの研究を国内で普及させ、さらに我が国のお家芸とも言える生化学、再構成系を上手に取り入れ、独創性の高い染色体研究を展開することであった。本領域の実施により明らかに個別の染色体機能装置の連携作用機序を 3 次元構造レベルで明らかにできただけでなく、染色体の 4 次元情報と言う視点からの研究が実施され、今後の研究基盤も整った。以上、本領域の実施は、生命現象を新たに染色体の構造として定義し直す契機となり、生命科学研究全般のレベルアップに繋がる成果を残した。特に、本領域で築いた染色体 OS 情報プラットフォームと数々の再構成系は今後の我が国の染色体研究発展のための礎となりうる成果である。

本領域では、計画研究参画者 16 名中 5 名（代表 1、分担 4）、公募研究代表者 24 名中 3 名が女性であった。これに加え、研究協力者として参加した博士研究員・大学院生の女性比率はさらに高く、領域会議や領域主催シンポジウムでは 4 割近くの参加者が女性であった。さらに領域アドバイザーに 2 名の海外女性研究者を迎えたことで、女性研究者にとって encouraging な環境であったのみならず、若手研究者・男性研究者にとっても、gender equality を自然に意識できる環境を整備できた。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

○若手研究者のトレーニングについて

最先端の技術や機器に触れる機会として、HiC など最先端のシーケンス技術や新機種顕微鏡操作などの技術セミナーを、助教・ポスドクが中心となって開催した（第一回2017年7月27日、第二回2018年2月1日、第三回2018年7月4日、全て東大定量研で開催）。領域内共同研究の際には若手研究者（ポスドク・大学院生）を積極的に参加させるなど、領域内の若手人材交流を活発化した。

○若手研究者のキャリア形成について

本領域は公募班に若手研究者を積極的に採用すると同時に、領域会議への若手研究者の積極的な参加を推奨した。特に3回に渡って開催した国際領域会議では、研究代表者のみならず、領域研究に参加したポスドクや大学院生の発表の機会を設けたり（第4回ロンドン）、訪問先の研究者・大学院生とディスカッションの時間を設ける（第7回カロリンスカ、第9回バーゼル）など、国際意識の向上に努めた。その結果、領域内から4名の大学院生が学位取得後に海外ポスドクを志し、採用された。また大学院生・博士研究員10名が国内で、助教職を中心としたアカデミックポストを獲得した。

また本領域参加当時に39歳以下であった公募班代表者は7名（山中、林、村山、境、真柳、佐々木、落合）で、うち山中が東京大学理学研究科准教授、林が京都大学/イタリア分子腫瘍学研究所(IFOM) 医学研究科グループリーダー、落合が広島大学総合生命科学研究所講師に、それぞれ昇進した。他4名についても、順調にアカデミアでのキャリアを継続している。

○研究代表者以外の領域内若手研究者の進路詳細について

- 白髭班：大学院生の坂田豊典が東大定量研助教に採用。ポスドクの藤木克則が東大定量研助教に採用。
大学院生の南野雅がCrick instituteのポスドクに採用。大学院生の羽田政司が理化学研究所博士研究員に採用。大学院生の山口幸佑がフランス・パリ第7大学においてポスドク研究員として採用。
- 篠原班：松崎健一郎が任期無しのポスト（近畿大学農学部助教）に採用。
- 広田班：大学院生の長坂浩太がポスドク研究員に採用（Research Institute of Molecular Pathology）。
大学院生の小西惇がポスドク研究員に採用（がん研究会がんプレジジョン医療研究センター）。
ポスドク研究員の川上慶が助教に採用（関西学院大学理工学部）。
- 深川班：特任研究員の西村浩平は、名古屋大学理学研究科の助教へ採用。特任研究員であったWei-Hao Shangは中国医科大学の教授に採用。
- 今井班：特任研究員の椎森博士が所属研究機関の常勤研究者に、林博士が国立研究機関の常勤研究者にそれぞれ昇格。
- 中井班：博士研究員の村上勝彦が株式会社富士通研究所に採用。大学院生の李鍾勳は武田薬品工業株式会社に採用。Luis Augustoは、学位取得後、東大医科研の特任助教に採用。Eijy Nagaiは、学位取得後、東大医科研の特任助教に採用。ムン・ミュンジュンは、学位取得後、Google合同会社に採用。
- 石井班：ポスドクの吉田圭介が理化学研究所・開発研究員に採用。大学院生Liu Binbinは慶應大学・医学部・ポスドクに採用。大学院生Liu Yangは米国・NIH・ポスドクに採用。
- 高橋班：ポスドクの河添好孝は九州大学理学研究院助教に採用。大学院生の照井利輝氏が学術研究員に採用。

○その他の特筆すべき班員のプロモーションについて

- 計画班の分担研究者である大杉は東京大学教養学部教授に昇任した。
計画班の分担研究者である石井浩二郎は高知工科大学教授に昇任した。
計画班の分担研究者である岡田は東京大学定量研教授へ昇任した。
公募班の宮成は金沢大独立准教授に昇任した。
公募班の竹林は三重大の准教授に昇任した。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

○角谷徹仁（東京大学大学院理学系研究科）

本領域は、染色体の分配、組換え、複製、修飾の第一人者達の共同により、染色体機能の統合的理解と新たな概念の提案を目指している。この5年間に、計画研究班の白髭、伊藤や公募班を中心としてHi-C、Pore-CやscRepli-seqを含めた新たなシーケンス技術やPHI-Cに代表される染色体モデリング技術の開発と活用が大いに進み、さらに一分子解析、クライオ電顕など、機能装置を直接観察する技術の展開も図られた。また、広田-伊藤らによる染色体分離の数理モデルや、平野一境らによる染色体分離の分子動力学モデルなどは、今後の染色体研究の一つのあるべき姿である。特筆すべき研究として、平野班では、ヌクレオソーム形成なしにコンデンシンを持つ染色体様構造の形成に成功しており（Science 2017）。これは染色体の成り立ちを考える上でも画期的な成果である。これらの課題を含め、本領域で開発された多くの再構成系、情報解析プラットフォームは今後の染色体研究の礎となると評価できる。

○古関明彦（理化学研究所統合生命医学研究センター）

本領域は、染色体機能が内包する多階層性にチャレンジし、その空間的特性と時間的特性がどのように合成されていくかを明らかにするために多様な分野の研究者が糾合・協働するプラットフォームを提供してきた。本領域の大きな特徴は、計画班がグループ内外のコミュニケーションに非常に大きな配慮をおいたことにあると考える。これにより、研究技術や情報の共有が進んだことは言うまでもなく、この研究グループ全体の国際的なビジビリティは非常に高いものになった。若い研究者たちを国際的な環境にチャレンジさせたことも、関連した研究領域の今後の発展に大きく貢献していくと考える。研究面でも、極めて基礎的な染色体生物学を中核に置いて十分な業績をあげながらも、情報科学・工学や応用としての疾患研究に向けた医科学研究とのリンクを強固にしてきた。細胞生物学の一領域だった染色体生物学が、より広汎かつ統合的な研究領域へと発展していくための強力な基礎を構築したと考える。特に、今後さらに加速して発展していくであろう染色体/クロマチンの高次構造研究のための国内外の研究基盤と研究ネットワークを構築したことは高く評価されるべきだろう。一方で、新学術研究がカバーする範囲ではないとは言え、本領域で開発した共有技術基盤などを継続的に維持・発展させる仕組みを作っていくことも必要ではないかと考えた。

○塩見春彦（慶應義塾大学医学部分子生物学教室）

本領域の目的は、染色体の3次元構造と4次元情報の取得を通じて、染色体が機能統合体として働く仕組み（“染色体オーケストレーション”）を理解することである。染色体は遺伝情報の記憶とその出力のための諸反応の場という生命現象の中核に位置する。したがって、生物学の根幹に光をあてる極めて重要な研究であることは言うまでもない。欧米でもゲノムの高次構造に目を向けた研究は2010年頃から積極的に研究資金が充当されてきている分野であり、逆に日本の遅れが懸念される分野でもあった。

本領域については、まず、全体としては伊藤と中井らによる情報解析基盤整備（染色体OS情報プラットフォーム）が見事に結実し、多くの連携研究が行われ、論文として発表される契機となった。特に、異分野融合による数理モデルや、染色体構造の動的モデルなどが示されたことは、新しい染色体研究の方向性が示された成果ともいえる。個別の研究では平野らの生化学による試験管内（分裂期）染色体再構成系の確立という驚くべき成果を筆頭に、荒木、岩崎、深川、白髭らによるそれぞれのユニークな再構成系の構築は、日本の本分野における底力、存在感を示すに十分なインパクトを国際的にも与えた。若手研究者による新しい取り組みや、海外研究者との強い連携による研究成果も順調に発表され、本領域で得られた成果は、今後の関連研究の質の高いレファレンスであり、今後の研究分野発展のためのリソースとなった。

The structure and function of eukaryotic chromosomes, the long strands of DNA which are the blueprint of our life, is an important and timely topic of research. How they are organised within chromosomes, transcribed, replicated, repaired and segregated, both during mitotic cell divisions to promote cell growth and during reproduction to generate our offspring, were the topics that were

discussed at the 1st International Symposium on Chromosome Orchestration Systems ('Chromosome OS'). The core partners of the group and members of their laboratories, as well as several associated scientists, gave oral presentations of their recent research. A striking feature of the Symposium was the very high quality of all the presentations, giving testimony to the truly excellent composition of the Chromosome OS research group.

Progress at the forefront of current research was clearly evident in all the presentations. Highlights included the first analysis of replicative DNA helicase progression through nucleosomal DNA (H. Araki), the reconstitution of chromosome condensation in the absence of histones (T. Hirano), the real-time observation of strand exchange during DNA recombination (H. Iwasaki), the in vitro reconstitution of transcriptional regulation by the human cohesin loader (K. Shirahige) and the dissection of parallel kinetochore assembly pathways (T. Fukagawa). We were impressed to see also all the excellent presentations from the PhD students and junior researchers in the Chromosome OS group, all of which were very well prepared and delivered. They gave additional important and interesting insight and they were a great opportunity for the early career scientists to present and discuss their work. It was encouraging to note an improvement in the gender balance among the younger scientist as compared to the group of senior researchers. To further support the development of younger scientist of both genders, the chairing and organisation of future symposiums could, if possible, be handed to the young generation of researchers.

Frank Uhlmann (The Francis Crick Institute, UK)

Camilla Sjögren (Karolinska Institutet, Sweden)

2019 marked the 150th anniversary of the isolation and characterization of DNA, the molecule that continues to fascinate 1000's of research teams around the world. The "discoverer" of DNA was a PhD student from Basel, named Friedrich Miescher, and his amazing biochemical identification of "nucleic acid", which he purified as the main constituent of chromosomes and nuclei, was published in 1869. On December 8-10, 2019, the Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel, welcomed 120 scientists, including 31 from Japan, to present and discuss their results on the dynamics, organization and expression of chromosomes, with three days of talks and discussions. The 40 scientific talks, 25 of which were presented by Japanese colleagues, covered the entire field of chromosome biology. Novel insights were presented on the topics of recombination and repair, DNA replication, chromosome segregation, histone modification, transcription, chromatin domain formation, chromatin folding by SMC complexes, long-range interactions and the reprogramming of genome expression during development and disease. Evenings were spent enjoying swiss food, including a pre-holiday Christmas banquet, where discussions about chromosomes continued through the evening. Besides the major sponsor, ChromosomeOS MEXT network, the meeting welcomed scientists funded by from the MEXT "Chromatin Potential" network, and further support came from several Swiss sources, including the Swiss Academy of Sciences, the Swiss Life Sciences Society and the local Basel city government. The FMI generously hosted the meeting, which brought long-overdue attention to its namesake. The organization of the meeting was a fruitful collaboration of Akira Shinohara (Osaka University), Katsuhiko Shirahige (University of Tokyo), and Susan Gasser, former Director of the FMI. Members of the scientific advisory board of Chromosome OS participated, including Frank Uhlmann (London), Camilla Bjorkegren (Stockholm), and John Diffley (London). The meeting also made positive steps towards gender equality, as 30% of the speakers were women.

Professor S. M. Gasser

Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research