

領域略称名：遺伝情報場

領域番号：3003

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「遺伝情報収納・発現・継承の時空間場」

(領域設定期間)

平成20年度～平成24年度

平成25年6月

領域代表者 大阪大学・生命機能研究科・教授・平岡 泰

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究領域の設定目的の達成度	7
4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	10
5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	11
6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	12
7. 総括班評価者による評価	13
8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	23

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

応募時の学術的背景

これまで我が国では「細胞核」「染色体」「転写」などをキーワードとして、いくつかの特定領域研究が行われ、世界のサイエンスに大きく貢献してきた。本領域は、先人達の大きな成果を踏まえつつ、DNAの物性や形状の意義や、核内空間の意義など、これまでほとんど解明が進んでいない部分に注目し、遺伝情報支える時空間的な「場」（遺伝情報場）の概念の創出を目指すものである。物理化学や数理生物学の分野を広く取り込み、遺伝情報の継承・発現・収納に關与する生体分子動態の定量的解析、分子形状や構造の解析、さらにはその結果に基づいた細胞機能のシミュレーションを行うことによって、「遺伝情報場」の実体を研究するという点で、これまでの研究とは異なるユニークな研究領域となっている。

外国に目を向ければ、遺伝情報の継承・発現・収納に關与する生体分子の同定・解析は世界各国で進行している。欧米ではコールドスプリングハーバーミーティング、ゴードン会議、キーストンシンポジウム、EMBO Workshopなど主要な国際学会で常に取り上げられる重要なテーマとなっている。

本領域の主軸を支えるテクノロジー開発も進展してきた。1分子イメージング研究は日本を中心として誕生し、世界的な潮流となって発展している。徳永は1999年に特定領域研究「生命現象の1分子イメージング」を領域代表として発足させ、当該分野の発展を牽引してきた。細胞表面の1分子イメージングを可能にし、さらに従来は不可能であった細胞内部についても新照明法の開発により鮮明な1分子画像を得ることを可能にした。核内での1分子イメージングは遺伝情報分野に革命をもたらすと期待される。Systems Biologyは我が国で提唱され世界に発信された新たな潮流である。木村は細胞生物学的解析と理論に立脚したシミュレーション解析を補完的に行っている我が国では希少な研究者である。プロテオミクスや結晶構造解析など蛋白質解析手法も大きく発達してきた。胡桃坂はヒストンの精製やヌクレオソームの結晶化法を確立している世界でも数少ない研究者である。これまで核内反応において重要なタンパク質の結晶構造解析を多く成功させている。小布施は、プロテオミクスの手法を用いて動原体複合体の機能構造を明らかにし、さらにこの技術を病因・病態の解明に応用するなど広範な研究領域に貢献している。さらに、高い分化能を持った細胞の作製法や、細胞分化・脱分化の調節法の開発が国内外で進み、細胞機能の調節が可能となった。末盛は高い分化能を持つ胚性幹細胞(ES)細胞の増殖と分化の分子機構の解析において優れた成果をあげており、高効率の分化誘導技術を持つ。本領域は、これら最先端の解析技術を持つ多様な研究者が結集することにより新しい概念の創出を狙うものである。しかし、上述したように本領域関連分野についての世界の関心は高く研究の進展も速い。日本が世界のトップとなるためには、本領域の急速な立ち上げが必須である。

着想に至る経緯

領域代表の平岡は、生細胞内の分子の挙動を可視化できる蛍光顕微鏡システムを開発した。それを用いて染色体核内配置を解析し、増殖から生殖へ移行する過程で染色体核内配置が劇的に変化することを発見し、その変化が減数分裂の進行に重要な働きをすることを示した。この発見は、染色体核内配置という空間特性が、遺伝暗号以外の情報を含み、全く同じ塩基配列のDNAを持つ細胞が生命現象に応じてその機能を変えることができることを示している。ゲノムの塩基配列が解読された今こそ、細胞核という空間に隠された情報の解読に向かうことができる。このような遺伝情報「場」を解読することはゲノムに隠された新たな情報制御システムの発見に繋がるという発想を得た。このような遺伝情報制御システムについては、DNA蛋白質複合体の他に類を見ない物理化学的な複雑さのために、その実相を掴むことは困難であった。本領域は、細胞イメージングや、クロマチン工学、1分子イメージング、結晶構造学、プロテオミクス、コンピュータシミュレーション、細胞分化制御など、異なる最先端テクノロジーを持つ専門家が集まって、新たな視点や技術の統合により、「場」に隠された情報の実体とそれを制御する分子的・構造的基盤の解明を目指す。多様な研究者が円陣を組むことによって、国際的にも類を見ない学際的かつユニークな研究を展開し、日本が世界のリーダーとなることを目指す。

領域の目的と概要

本領域は、遺伝情報を継承・発現・収納する時空間場を理解することを目標として、領域全体を推進する。計画研究班（7課題）は、それぞれの手法を活かし、細胞核内に局所的に形成される化学的「場」や力学的「場」の理解を目指す（右概念図参照）。核内空間配置を明らかにすると共に、そのような領域に形成される DNA 蛋白質複合体を、GFP 融合ライブラリーによる生細胞イメージングやプロテオミクスなどの手法を用いて同定し、遺伝情報収納・発現の分子基盤を明らかにする。そして、遺伝子破壊などによる機能阻害と細胞イメージングを組み合わせ、クロマチン構造や空間配置に影響を与える分子・環境因子・DNA 物性を同定する。この領域に形成される機能的クロマチン領域を 1 分子イメージングなどの最先端のイメージング技術で可視化し、また DNA 蛋白質複合体の結晶構造を解析し、遺伝情報収納・発現の構造基盤を明らかにする。さらに、細胞増殖や生殖、分化過程におけるクロマチン構造とその変化を同様の方法で解析し、遺伝情報継承の分子・構造基盤を明らかにする。これらの多様な解析から得られた物理化学パラメータから、生命機能に影響を及ぼすパラメータを抽出し、コンピュータシミュレーションによって解析し、時空間場のモデルを構築する。これらの解析の結果を総合し、遺伝情報を支える時空間場の分子的・構造的基盤を理解することを目指す。

計画研究班は多岐に渡る手法を使って研究を遂行するが、統一的な場を理解するためには、より広い手法や視点、生命対象を研究することが必要である。そのために、計画研究班が担当しない研究手法、生物対象、生命現象、新しい解析法の開発などについては、計画研究を補完する研究課題を公募研究によって補填し、領域全体の推進を図る。

このような領域を組織し、異分野の共同研究を推進することによって、新しい学問分野を育成・強化する。また、領域を組織することによって、装置や技術・生物資源を共有し、研究の遂行に相乗的な効果をもたらす。技術講習会やワークショップを通して、若手研究者を育成する。得られた成果を国内外の研究者および広く国民に発信する。

具体的な研究内容

継承場の研究：生殖細胞形成過程または細胞増殖で働く、遺伝情報を正しく継承するために必要な分子基盤を、ゲノムワイドに作製された GFP 融合ライブラリーによる局在解析と DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析を用いて明らかにする。同定された分子に関して遺伝学的手法を用いて、継承場形成に対する役割を検討する。構造生物学的手法を用いた解析により、遺伝情報継承に働く DNA 蛋白質複合体の構造とその動作原理を解析する。

発現場の研究：プロテオミクスの手法を用いて、遺伝情報発現に関与する蛋白質群を網羅的に同定し、遺伝情報発現場の分子基盤を明らかにする。1 分子イメージング技術を用いて、遺伝情報発現場を直接に「その場」計測して、遺伝子発現に働く蛋白質群と DNA のダイナミックな相互作用を解析する。発生・分化でのクロマチンの局所構造の変化や空間配置を解析し、多様な細胞系列を生み出す仕組みを明らかにする。

収納場の研究：DNA を効率良くかつ機能的に細胞核に収納する仕組みや構造基盤について研究を行う。具体的には、細胞核の大きさを規定する要素（生体因子の量、空間の大きさ、配置など）を、コンピュータ生物学的手法を用いて解析し、遺伝情報の収納と発現の連関を検討する。DNA の形状や高次構造・機械的特性といった物理化学的特性を測定し、遺伝情報の収納に寄与する物理パラメータを解析する。物性の異なる DNA の核内配置や構造と、増殖や分化における変化について解析し、遺伝子収納を制御する場について検討する。

これらの 3 つの「場」の研究を推進していくことによって、ゲノム DNA の核内収納と発現との連関、遺伝情報発現と継承の連関、遺伝情報収納と継承の連関が、それぞれ明確になることを期待している。基盤となる分子構造は、それぞれ関連が強いものと信じるものである。これらの関連を理解することにより、遺伝情報を制御する統括的な場の分子実体を理解することを目指す。

時空間場による遺伝情報制御 パラダイムの創出

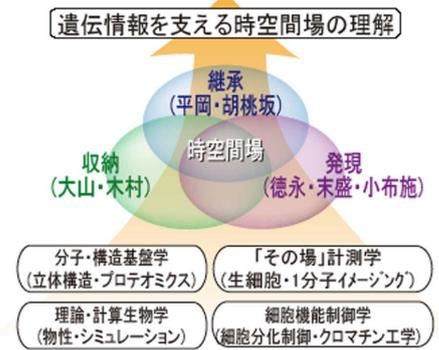


図 1 計画研究における連携の概念図

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

<研究組織>

総括班 「遺伝情報収納・発現・継承の時空間場」

研究代表者：平岡泰（阪大）

連携研究者：大山隆（早大）、徳永万喜洋（東工大）、胡桃坂仁志（早大）、小布施力史（北大）、末盛博文（京大）、木村暁（遺伝研）

研究協力者：吉川研一（京大、現・同志社大）、米田悦啓（阪大、現・医薬基盤研）、五十嵐和彦（東北大）、原口徳子（情通研）、木村宏（阪大）、柳田敏雄（阪大）、竹市雅俊（理研）、北野宏明（SONY Comp. Sci. 研）

計画研究

1. 「遺伝情報継承のメカニズム」平岡泰（阪大）、近重裕次（情通研）
2. 「遺伝情報収納のダイナミクス」大山隆（早大）
3. 「1分子イメージングによる生命情報の「その場」計測」徳永万喜洋（東工大）
4. 「細胞核の機能的複合体の構造と動作メカニズム」胡桃坂仁志（早大）
5. 「プロテオミクスによる遺伝情報発現の場の理解」小布施力史（北大）、長尾恒治（北大）
6. 「発生・分化におけるクロマチン高次構造の解析」末盛博文（京大）、山縣一夫（阪大）
7. 「シミュレーションによる遺伝情報の場の再現」木村暁（遺伝研）

公募研究（2009-2010年度）

1. 「同一場における転写因子のDNA結合・転写活性同時評価法の確立」三國新太郎
2. 「ヒストン分子から見た複製や染色体分配の場の解析」関政幸（東北大）
3. 「細胞核の内部構造構築とダイナミクスにおけるアクチン関連タンパク質の機能解明」原田昌彦（東北大）
4. 「ピエゾマイクロ3次元振動デバイスによる生細胞核内ストレス分布の無侵襲評価法」小沢田正（山形大）
5. 「細胞核における遺伝情報の収納と染色体代謝の共役機構」松浦彰（千葉大）
6. 「確率的遺伝子発現のロバストな現象論とその実験検証」若本祐一（東大）
7. 「ゲノムサイズクロマチンファイバーの単離と物性計測・高次構造解析」小穴英廣（東大）
8. 「核内外の力学要素の探索と核の応力場解析」長山和亮（名工大）
9. 「ノンコーディングRNA転写に共役する新規クロマチン制御機構の解明」廣田耕志（京大）
10. 「ヒストンH3K36トリメチル化を介した転写共役機構—転写因子と核構造体のリンク」青田（浦）聖恵（阪大）
11. 「初期胚発生における遺伝情報場への分子輸送の時空間制御」安原（垣内）徳子（阪大）
12. 「RNAポリメラーゼIIによる転写の時空間場」木村宏（阪大）
13. 「セントロメアでのDNA相同組換えの分子機構と生理的意義の解明」中川拓郎（阪大）
14. 「特異的遺伝子DNAメチル化可視化技術による核内メチル化制御の時空間的解析」滝沢琢己（奈良先端大）
15. 「遺伝情報場へのフィードバックの同定」守屋央朗（岡山大）
16. 「スモ修飾システムによる修復関連核内ドメイン形成制御機構の解明」田代聡（広島大）
17. 「機能性クロマチンモデルとしての人工遺伝子制御システムによる遺伝子転写調節概念」片山佳樹（九大）
18. 「染色体間ドメインの制御と核形態の定量的解析」斉藤典子（熊本大）
19. 「シミュレーション計算によるヌクレオソーム構造形成の自由エネルギー地形解析」河野秀俊（原研）
20. 「物理化学的手法を用いたヒトゲノムの折り畳み構造の統合的解析」前島一博（遺伝研）
21. 「遺伝情報継承をつかさどる初期胚発生における遺伝情報場変換機構の解析」山縣一夫（理研）

公募研究（2011-2012年度）

1. 「非コードRNAに制御されるヘテロクロマチン形成場の解析」村上洋太（北大）
2. 「クロマチンの機能場形成と核内空間配置におけるアクチン関連タンパク質の役割解明」原田昌彦（東北大）
3. 「核小体因子を介したM期染色体ダイナミクスの制御」木村圭志（筑波大）
4. 「マイクロ流体デバイスを用いたクロマチンファイバーの個別操作・動態解明」小穴英廣（東大）
5. 「クロマチン-核膜インターフェース複合体による核の構造・機能制御」岩淵万里（名大）
6. 「生殖細胞の減数分裂に伴うゲノム制御転換とシグナル応答のシステム解析」中馬新一郎（京大）
7. 「挿入的クロマチン免疫沈降法によるエピジェネティック制御機構の解明」藤井穂高（阪大）
8. 「クロマチン構造変化による細胞運動調節機構の解明」檜枝美紀（阪大）
9. 「発生をすすめる転写制御因子複合体の核内ダイナミクス」近藤寿人（阪大）
10. 「遺伝情報場解析のためのヒストン修飾酵素蛍光可視化プローブの開発」堀雄一郎（阪大）
11. 「RNAポリメラーゼIIによる転写の場のダイナミクス」木村宏（阪大）
12. 「胚発生過程における遺伝情報場への分子輸送の時空間制御」安原（垣内）徳子（阪大）
13. 「細胞核の形態・構造と力学的特性の統合的解析および細胞核内外の力学場の解明」宮崎浩（阪大）
14. 「ニューロン成熟過程におけるゲノム核内配置と転写制御機構の解明」滝沢琢己（群馬大）
15. 「情報場への摂動を緩衝するメカニズムの解明」守屋央朗（岡山大）
16. 「スモ修飾システムとクロマチン再構成による修復場形成制御機構の解明」田代聡（広島大）
17. 「機能性クロマチンモデルとしての人工遺伝子制御システムによる遺伝子転写調節概念」片山佳樹（九大）

3. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究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、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目毎の状況も記述してください。

本領域の設定目的

本新学術領域は、遺伝情報の継承・発現・収納という古くからある基本的な生物学の命題を研究対象としている。しかし、その基盤である時空間場として「遺伝情報場」という概念を導入し、それを解くために従来の生物学的手法だけでなく、物理化学や数理生物学を含む多角的な手法を用いてアプローチする。異分野の研究者が共通のゴールを目指して相乗的な効果を生み出すことができる態勢を整えるために領域を組織した。さまざまな専門性をもつ研究者の新たな視点や技術の統合により、「場」に隠された遺伝情報の実体とそれを制御する分子的・構造的基盤の解明を目指した。この目標に対し、**学術的目標に対する達成度、領域を組織した意義、社会的目標に対する達成度**について、以下に記載する。

学術的達成度：「遺伝情報場」がどこまでわかったか

本領域では、遺伝情報の継承・発現・収納に関する化学的または力学的「場」の実体を分子レベルで理解することを目指してきた。この目標に向かい、生細胞イメージングや1分子イメージング、蛋白質複合体のプロテオミクス解析、結晶構造解析、遺伝子改変による機能阻害実験、コンピュータシミュレーションなど、様々な手法で遺伝情報場の分子・構造基盤の解明に取り組んできた。その結果、細胞核内に形成される様々な「遺伝情報場」を見いだした。これらの成果は、「遺伝情報場」という概念を提唱することによって、初めて明確に意識され実現したものであり、予想以上に高い達成度が得られた。

継承場： 分裂酵母の減数分裂期には、相同染色体が対合するためには、第一段階としてテロメア同士が集合するが、テロメア集合に必要な蛋白質因子群を発見した（近重、平岡）。相同染色体同士が接着するペアリングには、2本の相同染色体の両者から非コード RNA が読み出され、その染色体領域に付いていることが必要であることを明らかにした（平岡）。このことから、非コード RNA が、相同染色体のペアリングを促進する「場」を提供することがわかる。この発見をきっかけに、類似の事例が発見されてくれば、普遍的な「場」と認められるだろう。

最近の研究により、非コード RNA はゲノムの4割を占める広汎な領域から転写されていることが分かっている。X染色体の不活性化に、X染色体から転写される非コード RNA が重要な働きをすることが分かっているが、非コード RNA の生物学的な役割はほとんど分かっていない。分裂酵母の減数分裂でおこる相同染色体の対合に、特定の染色体領域から転写され、その遺伝子座に蓄積される非コード RNA が必須であることを見いだした。この研究成果は、世界で初めて相同染色体の認識に減数分裂期特異的非コード RNA が強く関与することを示した画期的なものである。

ヒストンバリエーションと、その化学修飾は、遺伝情報の発現と継承の「場」として働く。生殖細胞で特異的に発現しているヒストン H3 バリエーション (H3T) からなるヌクレオソームを試験管内再構成し、その化学的な特性と結晶構造を決定することに成功した（胡桃坂）。また、体細胞や生殖細胞の細胞分裂で染色体分離の要となる、セントロメアを構成するヒストン H3 バリエーション (CENP-A) からなるヌクレオソームの構造を決定することに成功した（胡桃坂）。様々なヒストンバリエーションと様々なヒストン修飾が織り合わさり、多様なヌクレオソームが形成される。この多様なヌクレオソームが、細胞特有の機能を果たすための「場」を提供するのである。

発現場： ヒストンの化学修飾の動態を生きた細胞で可視化することに成功した（木村宏）。その技術を用いて発生中のマウス胚を観察し、観察した胚が正常なマウスとして誕生することを証明した（山縣、木村宏）。この技術を利用すると、発生や分化によって起こるヒストンのエピジェネティック制御を時空間的に理解することが可能になり、すなわち正常と異常発生を差別化する生物学的に重要な分岐点を理解することができる。潜在的には、受精卵から個体に至る全ての細胞系譜でエピジェネティックな「場」の変動を追跡できる可能性を秘めている。ES細胞を効率良く心筋細胞に分化誘導する実験系を確立し、それを用いて発現「場」に関連するクロマチンリモデリング因子を同定した（末盛）。

生きた細胞中の転写「場」の1分子イメージングを行い、RNAポリメラーゼがRNA鎖を伸長させ

る様子を画像化することに成功した（徳永、木村宏）。

一般に、DNAの核内配置は遺伝情報の発現と継承に重要な「場」を提供し、核の内側は発現オンに、核膜側は発現オフとなる。転写不活性なX染色体は核膜近くに見られるが、不活性X染色体の形成には、核蛋白質と非コードRNAが時空間的に協調することが重要であることを明らかにした（小布施）。

収納場： 実測データとコンピュータシミュレーションを用いて核のサイズと機能を決定する因子を検討した結果、細胞のサイズが核のサイズと相関すること、核のサイズは発生と細胞分化に重要な影響を及ぼすことを明らかにした（木村暁）。核のサイズや位置決めには、細胞質の流れを生み出す微小管が関与することを検討中である。また、染色体をコンパクトに収納している要因を検討した結果、DNAそのものの物理的な性質が関与することを明らかにした（大山）。

波及効果・発展性

ゲノムの安定な継承は種の存続に重要であり、この過程における失敗は、不妊や胎児奇形などの重大な障害を引き起こす。この領域から得られたいくつかの知見によって、ゲノムの安定な継承を保証する仕組みの理解が大きく進んだ。非コードRNAが相同染色体の相互認識に関わるという発見は、不妊の仕組みの解明につながる。非コードRNAの機能については、まだ不明なことが多く、本領域の発見がきっかけとなり、学術的にもブレークスルーをもたらすことが期待できる。相同染色体の対合は、有性生殖を行う真核生物にとってゲノムを子孫に継承するために普遍的で重要なプロセスであり、そのメカニズムの解明は生物学的に重要な課題である。また、その失敗は卵子や精子の異常による不妊やダウン症に代表されるトリソミー症候群につながるために、医学的にも重要である。また、様々なヒストンバリエント（CENP-AやH3Tなど）を含むヌクレオソームの結晶構造解析は、ガン、不妊、ファンconi貧血等の原因の理解につながり、その医学的波及効果は大きい。

領域運営における達成度：領域を組織した意義

領域を組織・運営するにあたって、異分野融合による相乗的効果を重視した。班会議を各年度1回開催し、計画研究と公募研究の研究代表者全員が口頭発表を行い、研究内容や手法に関して情報交換を行った。総括班員は、計画研究・公募研究の内容を統括して把握し、総括班会議で議論を行った上で、研究の方向性について評価と助言を各班員に対して行った。特に、新規な共同研究や技術革新の芽を育てることを重視し、班員間の研究サンプルの提供や技術提供、情報提供をアレンジした。また、関連分野で傑出した実績と経験をもつ研究者による特別講演（第1回班会議で吉川研一先生、第4回班会議で菅原正先生）をして頂くことにより、研究領域全体の目標や視野の強化を図った。

本領域は様々な手法を専門とする研究者が、様々な生命現象を対象としながら「遺伝情報場」という共通のコンセプトの理解に取り組んだ点が特色である。全体での領域会議に加えて、特に融合を重視すべきテーマについては個別に勉強会を行い、領域内での共同研究の推進に努めた。もともと異分野であった研究者がゴールを共有し、相乗効果を発揮できるように、領域内異分野融合勉強会を3回開催した。第1回目は、2009年10月20日に「計測技術」を専門とする班員と、それを活かした研究が期待される「生物系」の班員が話題提供をし、共同研究の可能性などについて議論を行った。第2回目は、2011年9月8日に第1回と同様「計測技術」をテーマに、後期の公募班員を中心に議論を行った。第3回目は2011年11月29日に「発生」を対象に研究を行っている班員が話題提供を行い、高次生命現象や疾患の理解といった視点から議論を行った。

このような異分野の専門家による積極的な連携・融合の結果、領域内共同研究として40報の論文が発表されている。未発表のものを含めると、主なものだけで実に116件の共同研究が活発に行われており、今後、成果となって現れることが期待できる。なかでも、公募研究から計画研究分担者に登用した山縣（発生生物学）が公募研究の木村宏（分子動態イメージング）とともに実現した受精卵から発生過程でエピジェネティックな変動を追跡する技術は、将来性のある成功例である。胡桃坂（結晶構造解析）と河野（動力学シミュレーション）の連携によるヌクレオソーム構造の研究や、徳永（1分子イメージング）と木村宏（転写）の連携による転写の1分子イメージングも顕著な成功例である。平岡（染色体構造）と小穴（機械工学）の連携により、従来とは異なる視点（機械的にほぐして観察）で染色体の構造（折りたたみ具合）が理解されつつある。論文に纏めるには長期的な継続努力が必要であるが、本領

域研究によって播かれた種がやがて実を結び、当該研究分野の発展につながるだろう。

また、この領域に参加した計画研究・公募研究の若手研究者が、期間中にキャリアアップを果たした例が8件あり、若手育成の目標は十分に達成されたと考える（本資料5参照）。

社会的達成度：新学術領域「遺伝情報場」は社会に何を与えたか

社会貢献

- 1) 福島東電第一原発事故に対する対応のため、公募研究代表の田代聡は広島大学緊急被ばく医療派遣チームの小児科医として福島にはいり、地震直後の2011年3月26日から30日にかけて、小児甲状腺被ばく調査を実施した。また、放射線の人体影響、放射線障害についての生物学的な知見やゲノム損傷修復と細胞核構造の関連についての基礎研究の進展などを紹介する市民公開講座などを行った。
- 2) 田代聡らが本研究領域の成果として開発した染色体異常の新しい解析法は、放射線被ばく線量の生物学的な推定法として評価され、IAEAと共同で世界の関係施設に広めることになっている。
- 3) 計画研究分担者の山縣一夫と公募研究代表者の木村宏は協同して、一般の顕微鏡に取り付けるだけで蛍光観察できるアダプターを開発した。これにより、学校や発展途上国などで安価な顕微鏡で蛍光観察が可能となる（産経新聞・神戸新聞・日経産業新聞などに掲載）。

成果発信・研究交流：研究会、国際会議の開催

領域内の研究者が領域内外の研究者と交流するのを促進すると共に、研究成果を発信することを目的に、研究会・国際会議の開催を行った。2011年1月24-26日には、国際シンポジウム「International Symposium on Physicochemical Field for Genetic Activities」を淡路夢舞台国際会議場で開催した。11人の海外からの講演者を招待し、約150名の参加者を集めて、活発な討論が行われた。この会議に関するMeeting Reportは、国際誌「Nucleus」2011年7/8月号に掲載された。

国内研究会では、各年度1度ずつ開催される「核ダイナミクス研究会」「染色体ワークショップ」を共催し、関連分野の発展に努めた。また、同じく各年度1度ずつ開催される「定量生物学の会」を支援し、若手研究者による関連分野の研究をサポートした。

若手研究者の育成：技術講習会や研究会の開催

若手研究者育成の観点からは、本領域に参加している研究者の多様性を生かして、若手研究者を対象とした技術講習会を開催してきた。大学院生を主に対象とする蛍光顕微鏡技術の講習会「細胞生物学ワークショップ」を毎年2回（計9回×6日間/回）、平岡、原口、木村宏らが講師を務め、大学院生やポスドクなどの若手研究者に対して教育を行った。第8回および第9回核ダイナミクス研究会において、本領域総括班員が講師を務める技術講演ワークショップを開催した。木村暁は、毎年、「定量生物学の会」チュートリアルを開催し、定量解析や定量的モデリングなどについて技術講習を行った。本チュートリアルの講演資料は同会のホームページから誰でも閲覧が可能であり、関連分野の研究者から高い評価を得ている。この他、欧州バイオインフォマティクス研究所（EBI）から講師を招き公共データベースに関する講義と実習を行う講習会を共催した（2011年9月12-13日）。

広報・啓蒙活動：公開シンポジウム開催、ホームページ公開、ニュースレター発行、特許公開

領域内外の研究者へ、本領域の活動や、関連する分野の最新情報を提供することを目的に、領域ホームページを公開した（http://www.genofield.osaka-u.ac.jp/pfga_index.html）。ホームページでは、計画研究、公募研究の紹介や、領域の成果の紹介、各種イベントの紹介などを行っている。また、年1度、ニュースレターを発行して関連分野の研究者に配布し、領域の活動・成果の発信に努めた。

一般の国民を対象に、領域の成果を公開するシンポジウム「遺伝情報場：構築を担う分子のダイナミクスと制御」を2013年1月11日に東京ステーションコンファレンスで開催した。2013年8月25日に、高校生や市民を対象に公開シンポジウム「DNAを操る生物の仕組み」を千里ライフサイエンスセンターで開催する予定である。高校での出張講義や、一般向けの講演会での講演を通して、本領域の研究成果を分かりやすく解説した。領域での研究成果を、新聞などを通じて積極的に発信するように班員に周知し、国民への啓蒙に努めた。また、特許を取得することによって、得られた技術を広く国民に公開した。以上のようなことから、社会的活動の成果については、予想どおりの達成度が得られた。

4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

中間評価までに生じた問題点と講じた対応策：中間評価段階での自己評価は、以下のとおりである。

- 1) 異分野融合の問題点と達成度：異分野融合領域として発足し、実際、様々な専門性と手法をもつ計画研究者や公募研究者が参加しているために、異分野の研究者間のコミュニケーションに困難があり、有機的な共同研究が成立しないケースや、異分野融合の強みを活かした研究成果に至らなかったケースがあった（具体的には、特殊な計測系を開発した研究者と生命現象の解明を目指す生物系の研究者の有機的な共同研究）。このようなケースで異分野融合を推進するために、異分野融合勉強会を何度か開催し、共同研究の推進を図った。そのような努力の結果、ヌクレオソームおよび DNA の構造変化を動力的・熱力学的に捉えた河野や片山らの研究や、転写の場を生きた細胞で一分子計測し分子動態を計測するのに成功した徳永らの研究は成功しており、異分野融合の達成度は概ね良好であると評価している。
- 2) 個別の研究計画の達成度：計画研究は長期間となるため、時間経過につれて進展の大きい研究とそうではない研究があった。中間評価を受けて継続申請の段階で、研究成果と内容を評価・査定し、計画班に分担者を追加し予算配分を修正するなどの措置を行った。全体的に見たときの、個別研究課題の達成度は良好であると評価している。
- 3) 領域目標の達成度：公募研究の場合には、かならずしも領域の研究方向と一致しない内容のものが含まれており、領域班会議や勉強会を通じて方向性を明確にした。中間評価でも「多くの研究成果がある一方、領域としての具体的な目標が不明」と指摘されている。このコメントを受けて後述のように修正し、後半は、生命現象の理解に焦点を絞った研究を推進した。達成度は良好である。

これに対し、中間評価では、「A 研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる」との評価とともに、以下のような意見をいただいた。

中間評価に係る意見（全文そのまま）：「本研究領域は、イメージング技術の中核とした先端的測定・解析手法で DNA の物性や形状、時空間配置などの未知の細胞核内情報を解析することにより、遺伝情報の適切な収納・発現・継承の仕組みを明らかにすることを目的としている。個々の研究では、細胞核で起こるヒストン修飾の可視化技術や構造解析を含み、着実に研究成果を挙げるとともに、研究組織も研究者相互の有機的連携が保たれるようになっており、研究領域内において活発な共同研究が進行していることは評価できる。研究内容・成果の積極的公表・普及についても十分に行っており、技術講習会による若手研究者育成への配慮も評価できる。しかしながら、多くの研究成果がある一方で、研究対象が広範に及ぶため、研究領域の具体的な目標がよくわからない、との意見があった。今後は「遺伝情報場」の概念をより明確にし、研究領域としての方向性を絞り込むことで統一的な研究成果をまとめ上げ、新しい概念の創出につながるような展開を期待する。また、一細胞一分子イメージング等の技術手法について、更なる生物学的現象への応用を考慮してほしいとの意見や、「発生」と「クロマチン高次構造」を関連付ける更にオリジナルなアイデアが必要ではないかとの意見もあった。」

コメントに対する対応：コメントに対し以下のように対応した。

遺伝情報場の理解を、発生などの生命現象と結びつける研究を求められた。そのため、マウス胚発生過程のクロマチン高次構造を生きた胚でイメージングする技術開発と解析を行っている山縣（阪大微研）を計画研究末盛班の研究分担者に追加し、発生分野の研究の強化を図った。また、研究範囲が広範に及ぶために目標が明確でないとの指摘を受けたが、遺伝情報場のゴールは、そのような広範囲な生命現象を司る共通の原理の理解を目指しており、修正は加えなかった。

変更による効果：山縣を計画班に追加した結果、マウス初期胚発生過程でのヒストン修飾を可視化する技術（Hayashi-Takanaka et al, *Nucleic Acids Res.*, 2011；胡桃坂、木村との共同研究）と細胞操作技術を確立し（Yamagata et al, *PLoS ONE*, 2012；木村との共同研究）、体細胞クローンの低成功率の原因が卵割時の染色体分配異常であることを明らかにした（Mizutani et al, *Dev Biol.*, 2012）。弱いとされた「発生とクロマチン高次構造との連関」を理解する上で、波及効果の極めて大きい、優れた学術的進展が得られた。

5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

計画研究代表である木村暁、胡桃坂仁志、小布施力史は、領域開始当時は、いずれも独立した研究室を主宰して5年以内の若手PIであった。計画研究代表者とする事で、本領域期間中（4年5ヶ月間）安定した予算を確保することができ、ラボを立ち上げて間もない若手PIには大きな支援となったと確信する。実際、彼らはその期待に応え、木村は *Curr. Biol.* や *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*、胡桃坂は *Nature* や *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*、*EMBO J.*、小布施は *Nature Struct. Mol. Biol.* や *Nature Cell Biol.* など、一流誌に論文が掲載される優れた成果を上げた。若手研究者育成の観点から、木村を本領域の事務局に登用した。また、木村と胡桃坂をH22年度の国際会議「Int. Symposium on Physicochemical Field for Genetic Activities（淡路）」のオーガナイザーに登用して、活躍の場を与えた。この会議は、クロマチン関連の11名のトップサイエンティストを海外から招き、国内外から150名を超える研究者が参加した、比較的大きな国際会議である。この会議の内容は、Almouzni博士とHayes博士によるミーティングレポートが *Nucleus* 誌に発表されるなど、世界的に高い評価を受けた。木村は、上述した研究成果に加え、このような活躍が評価され、国立遺伝研の年限付き准教授からパーマネント准教授へ昇任した。胡桃坂は、ヌクレオソームの結晶化と構造解析の技術では世界一を誇る研究者に成長、その結果、米国のTelluride Workshopや欧州のEMBO Workshopなどの国際会議から講演者として招待されるまでに成長した。また、自らを領域代表者とする新学術領域を提案し、ヒアリング対象に選定されている。小布施は、この領域提案の計画研究代表者として中核を担う研究者に成長した。

公募研究代表として多数の若手研究者を採択し育てた。本領域での研究成果が領域内外で高く評価され、その結果、昇任・栄転などをした若手研究者の例について以下に記す。大川恭行は九州大学の年限付き准教授からパーマネント准教授へ昇任した。斉藤典子は熊本大学助教から准教授へ昇任、山縣一夫は理化学研究所研究員から大阪大学准教授へ栄転、守屋央朗は岡山大学年限付き准教授からパーマネント准教授へ昇任、中馬新一郎は京都大学助教から准教授へ昇任、廣田耕志は京都大学准教授から首都大学東京教授へ栄転、滝沢琢己は奈良先端科学技術大学院大学助教から群馬大学准教授へ栄転した。本領域での研究成果が評価され、他の新学術領域の計画研究代表者として参画した例を以下に記す。関政幸と青田（浦）聖恵は花岡領域で、前島一博は永井領域でそれぞれ活躍している。

若手育成の取組：計画研究に参画する研究者の多様性を生かして若手研究者を受講対象とした技術講習会を開催し、総合的な視野と技術を身につけた研究者の育成に努めてきた。そのような講習会として、大学院生や若手研究者を対象として蛍光顕微鏡技術講習会「細胞生物学ワークショップ」を毎年2回（計9回 x 6日間/回）開催した（受講生は延べ200人を越える）。第8回および第9回核ダイナミクス研究会において、プロテオミクスや結晶解析法などに関する技術講演ワークショップを開催した。若手が立ち上げた研究会「定量生物学の会」で、毎年、チュートリアルを開催し、定量解析や定量的モデリングなどについて技術講習を行った。欧州バイオインフォマティクス研究所（EBI）から講師を招き、公共データベースに関する講義と実習を行う講習会を開催した。これらのワークショップ・講習会は、本領域の研究者だけでなく、我が国のすべての大学・研究機関の研究者を対象として行われたものである。

6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

<領域研究を行う上で購入した主要な設備・装置とその活用状況>

計画研究では、購入した高額な設備・装置を、共同研究などを通して有効に運用し、研究費の効果的な使用に努めた。以下に、代表的な具体的例を示す。

大阪大学では、BioMark-CD リアルタイム PCR システム（25,935 千円、H21 年度）、高解像度 3D ライブセル蛍光顕微鏡（11,834 千円、H23 年度）を購入した。これらの装置は、平岡の計画研究推進のため、遺伝子発現解析および生細胞蛍光イメージングに使用した。加えて、以下の領域内での共同研究に使用した。平岡-原口-木村（宏）：核膜蛋白質とヒストン修飾の相互作用、平岡-原口：相同染色体間の対合に働く noncoding RNA の発見、平岡-原口：染色体上に形成される RNA 場の役割、原口-平岡：セントロメアの核内配置に対する核膜蛋白質の役割、原口-平岡：遺伝情報継承場の形成に対する核膜の役割、村上-平岡：ヘテロクロマチン関連因子変異体のトランスクリプトーム解析、平岡-木村(宏)：分裂酵母の生細胞内ヒストン修飾可視化、原口-平岡-胡桃坂：再構成クロマチンの微小核形成における役割、原口-平岡：テトラヒメナの大核・小核構造の生細胞イメージング。

早稲田大学（胡桃坂）にて購入した、分子間相互作用解析装置 Biacore X-100（20,790 千円、H20 年度）は、蛋白質-蛋白質、抗体-蛋白質、ペプチド-蛋白質、DNA-蛋白質などの相互作用解析に供した。本装置は、胡桃坂の計画研究に加えて、以下の領域内での共同研究にて使用した。平岡-原口-胡桃坂：テロメア複合体の結晶構造解析、胡桃坂-堀-小布施-木村(宏)：ヒストン結合蛋白質の解析、胡桃坂-田代：DNA 二重鎖切断のダイナミクス、胡桃坂-中馬：減数分裂期特異的蛋白質の解析、木村(宏)-胡桃坂：ヒストン修飾抗体およびペプチドのターゲットとの結合の解析、胡桃坂-小布施-木村(宏)：ヒストンシャペロン FANCD1 複合体と DNA 損傷修復。

国立遺伝研にて購入した、共焦点スキャナユニット、横河電機 CSU-X1A2 IDS01（11,201 千円、H20 年度）、CSU-X1 用光源システム、横河電機 LDSYS-488/561DPBC-002（7,102 千円、H20 年度）光刺激面照射方式顕微鏡、Micro Point Mosaic 7206-OEM MOS（9,566 千円、H22 年度）は、初期発生過程における細胞核およびクロマチンの動態解析に供した。本装置は、木村（暁）の計画研究に加えて、以下の共同研究にて使用した。平岡-木村(暁)：分裂酵母の細胞核の大きさと染色体配置のシミュレーション、岩淵-木村(暁)：核内 DNA 密度と染色体凝縮との関連性、木村(暁)-木村(宏)：線虫の生細胞内ヒストン修飾可視化。

東京工業大学では、超高解像 1 分子計測システムの構築を行った。そのために、簡易顕微鏡用クリーンルーム、三洋電機・MCU-H6110TC（5,471 千円、H20 年度）、高精度顕微鏡ステージコントロールシステム、オリンパス・USS-TOKSP219-XY5, 229-XYH, 229-ZHN（5,385 千円、H20 年度）、高速電子増倍型 EM-CCD カメラ、浜松ホトニクス C9100-15S（7,713 千円、H22 年度）を購入した。本システムの構築により、核内蛋白質の動態を 1 分子で計測することに成功し、以下の共同研究が推進された。大川-徳永-木村(宏)：RNA ポリメラーゼの活性化とヒストンアセチル化、胡桃坂-徳永：再構成ポリヌクレオソームを用いたクロマチンダイナミクスの 1 分子計測、徳永-木村(宏)：RNA ポリメラーゼの 10 nm 分解能 1 分子計測、徳永-原田：細胞核内のアクチンファミリー蛋白質の 1 分子解析、徳永-斎藤：PML body 蛋白質分子動態の 1 分子イメージング、原口-徳永-平岡：1 分子イメージングを用いた核膜孔複合体の構成因子の定量化。

早稲田大学（大山）は、共焦点レーザ走査型顕微鏡（21,000 千円、H20 年度）を購入し、FISH を用いた ES 細胞の核内クロマチン配置解析を行った他、以下の共同研究に供した。大山-末盛：核内イオン環境の変化によるマウス ES 細胞の分化。

<研究費の効果的使用>

本領域の研究費によってポスドクおよび技術員などを雇用することによって、領域研究や共同研究の推進を活性化した。H20 年度：技術員 1 名、H21 年度：ポスドク 6 名および技術員 1 名、H22 年度：ポスドク 6 名および技術員 5 名、H23 年度：ポスドク 3 名および技術員 3 名、H24 年度：ポスドク 11 名および技術員 3 名を雇用した。

<総括班による研究費の効果的使用>

総括班経費によって、多数のワークショップや研究会の開催を支援した。それらによって、領域研究の加速化や、新たな共同研究の発展がなされた。また、H22 年度には、本予算によって国際会議 International Symposium on Physicochemical Field for Genetic Activities が開催された。海外からの招待講演者 11 名を招聘し、当該分野研究の最新情報の交換がなされた。本国際会議によって得られた新知見や研究手法などの情報により、領域研究の加速度的な進展がなされた。

7. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

<評価体制>

総括班内部評価者：平岡 泰（領域代表）、胡桃坂仁志（連携研究者）、小布施力史（連携研究者）

総括班外部評価者：関連分野の卓越した研究者として吉川研一（研究協力者；京都大学、現・同志社大学）、米田悦啓（大阪大学、現・医薬基盤研究所）、五十嵐和彦（東北大学）、稲田利文（名古屋大学）、戸塚 護（東京大学）をアドバイザーボードとして領域会議に招き、助言、評価を頂いた（敬称略）。

外部評価の結果を中心に記載する。

<領域期間中に得られた評価>

評価者：吉川研一、米田悦啓、稲田利文、戸塚護

【領域の運営について】幅広い方法論を有する研究者を結集し、新学術領域にふさわしい領域である。領域代表のリーダーシップの下に計画班員を中心に、精力的に共同研究が進められている。若手研究者を積極的に登用しており、領域全体に活気がみなぎっている。領域全体の雰囲気もよく、また、特に新たにこの分野に加わった研究者と個別に勉強会を開催した点がよい試みである。異分野の研究者間のコミュニケーションを重要視し、積極的に勉強会を開催するなど領域運営に工夫が見られ、班員間の連携も順調に進んでいる。領域会議では、分野を越えた研究者が積極的に議論する雰囲気が満ちており、有意義なものとなっている。

【研究の進展状況について】研究成果も順調に出ており、かつ共同研究も論文などの具体的な成果に加え、現在進行中のものが数多くあり、領域を組織した意義は十分あった。細胞核の専門家に加えて幅広い専門家が結集しているという点で、新学術の趣旨にあっている。公募班の班員として、理論生物学、分子イメージングなど、異分野の研究者を積極的に受け入れており、新学術領域開拓に向けた非常に積極的な姿勢が伺え、理想的な領域になっている。

【課題】大学院生等によるポスター発表などの若手育成の工夫を望む。

【今後への期待】細胞核や染色体のダイナミクスをシミュレーションする研究が大きく進展する可能性があり、理論生物学と実践生物学が真に融合した新しいモデル領域に発展する可能性を秘めていると思われる。今後の展開が大いに期待できる。例えば、ヒストンによる染色体機能の発現制御について、シミュレーション／構造／検出系／生体内での機能解析がそれぞれ融合していく事で、新領域創成の可能性が十分あると感じた。これまではなかなか出会えなかった研究者同士の共同研究の進展（例えば、胡桃坂と河野）を期待する。理論系の班員が領域内での共同研究をさらに積極的に進めることを期待する。

評価者：五十嵐和彦（東北大学、教授）

技術的に特色ある研究と染色体周囲研究がうまく組み合わせられていて、またメンバーが活気ある様子で、たいへん感銘を受けた。以下、組織の運営、研究領域としての進展、各班員の領域への貢献についてコメントする。

【組織の運営】領域代表のリーダーシップの下に計画班員を中心に、精力的に共同研究が進められている。公募研究代表者を総括班に入れて融合を進めているが、この工夫が共同研究推進に役立っていると思われた。若手育成という点では班会議への同伴者の数が若干少ないと思われた。

【研究領域としての進展状況】生物物理のアプローチと生物学とがうまく組み合わせられている。この点にも領域代表のリーダーシップが十分に発揮されている。今後、シミュレーション等がさらに進むことにより、新しい課題が多く発見され、新学術領域開拓が進むことが大いに期待される。

【各班員の領域への貢献、コメントなど】

計画班員：

- ・ 平岡泰：相同染色体対合認識機構に非コード RNA が関わるという発見、とても大きい発見と思われる。転写では例えば核内受容体の標的遺伝子が核内で集積することが報告されているが、そのような現象にも ncRNA が関わるのだろうか？ 波及効果も期待される。
- ・ 大山隆：独自の長年の研究が、領域内の共同研究や情報交換もふまえて収穫期を迎えている。染

色体構造のモデリングはこの領域が貢献できる大きな課題の一つであろう。

- ・ 徳永万喜洋：エントロピー場など新しい着眼点発想で遺伝情報場の理解に貢献している。本領域の生物物理的研究をリードしている。
- ・ 胡桃坂仁志：構造生物学を駆使した研究であり、ヒストンバリエーションの機能を構造から比較解析するというユニークな研究。興味深い成果も期待通りあがっている。共同研究でも貢献できている。
- ・ 小布施力史：HP-1を中心とする課題の推進に加え、プロテオミクス解析で領域に貢献できている。
- ・ 末盛博文：試験管内分化系で均一な細胞集団を対象として経時的にエピゲノムを解析するという課題設定は重要なものである。今後の進展を期待したい。
- ・ 木村暁：着実に研究が進んでいる。シミュレーション研究をぜひ領域内外に広めてもらいたい。

公募班員：木村（宏）の抗体は重要な研究資源となりつつある。また、RNA pol. II 可視化など、ユニークな研究も進んでいる。本領域に対して大きな貢献ができている。

【領域に期待する点】生物物理と生物学の交流促進。ヌクレオゾーム構造研究に立脚したバイオロジーの展開。

<領域終了後の評価>

評価者：吉川研一（元 京都大学、教授；現 同志社大学、教授）

この新学術領域は、細胞核の研究に物理学の視点を導入し、「遺伝情報場」という新しい概念を創出することによって、理論生物学と実験生物学が真に融合した新しいモデル領域に発展する可能性を開いた。

領域代表のリーダーシップの下に計画班員を中心に、精力的に共同研究が進められ、領域全体に活気がみなぎっている。異分野の研究者間のコミュニケーションを重要視し、積極的に勉強会を開催するなど領域運営に工夫が見られ、1分子イメージングや物理化学的計測、エントロピー計算など、細胞核や染色体のダイナミクスをシミュレーションするなど、異分野連携も順調に進んでいる。領域会議では、分野を越えた研究者が積極的に議論する雰囲気が満ちており、有意義なものとなっている。

研究成果も順調に出ており、かつ共同研究も論文などの具体的な成果に加え、現在進行中のものが数多くあり、領域を組織した意義は十分あった。公募班の班員として、理論生物学、分子イメージングなど、異分野の研究者を積極的に受け入れており、新学術領域の開拓に向けた非常に積極的な姿勢が伺え、文字通り新しい学術領域を切り拓いたと評価できる。

近年、エピジェネティクスやシステムズバイオロジーなどの研究が注目されるようになってきているが、本新学術領域研究は、その新奇性や研究の方法論において、これらの分野を世界に先駆けて発展させてきたことは、注目に値する。

評価者：米田悦啓（元 大阪大学、教授；現 医薬基盤研究所、理事長）

細胞核という研究対象に対して、生物物理的にアプローチするという領域（代表）の特色がよく出ていて、その独自性を高く評価する。これまでに得られた成果としては、領域代表の発見した非コードRNAが相同染色体の相互認識に働くという発見や、計画班によるヒストンバリエーションの構造解析の成果、公募班のエピジェネティック変化を生き残った細胞で可視化する技術の開発など、他分野にも波及効果の高い優れた発見がなされている。これらの成果は、一流の学術雑誌に掲載されるなど、十分な成果が挙げられている。最も大きな成果は、「遺伝情報場」という新しい概念および学術分野を創出した点であり、この概念は、本領域が終了してからも残るものとなるだろう。特筆すべきは、領域内で共同研究が盛んに行われている点であり、領域代表のリーダーシップの下、計画班員と公募班員とが共同しながら、生物学と工学的なアプローチの融合や、生物学と情報科学の融合など、これまでに見られなかった新しい切り口で細胞核の研究を行なっていることに感動すら覚える。領域全体として非常に活気があり、終了後も発展する分野であると思われる。若手育成の観点では、領域代表は、蛍光顕微鏡の実機講習会を長年開催してきており、さらに、計画班によって多くの異分野融合ワークショップが為されていること、染色体ワークショップや核ダイナミクス研究会が毎年開催されてきたことから、十分な支援が行われている。

8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目毎または計画研究毎に整理する] (3 ページ程度)

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

研究項目はひとつである。「継承場」「発現場」「収納場」の3つのサブテーマ毎に記載する。

遺伝情報継承場の分子基盤：（下線は領域内共同研究の成果）

計画研究：平岡は、分裂酵母の減数分裂において、相同染色体の対合に非コード RNA が必須である事例を見いだした。特定の遺伝子 (*sme2* 遺伝子) から転写された非コード RNA が、染色体上の *sme2* 遺伝子座に蓄積され、これが相同染色体の相互認識の場を形成し、減数分裂でおこる相同染色体の対合を促進する(図3、[Ding et al., Science, 2012](#); [原口との共同研究](#))。この研究成果は、非コード RNA が相同染色体の認識に関与することを、世界で初めて示した画期的なものである。非コード RNA はゲノムから転写される RNA の約4割を占めるため、遺伝情報継承の「場」の実体である可能性が高い。これ以外にも平岡は、テロメアを核膜につなぎ止める蛋白質 Bqt3/Bqt4 を発見し、減数分裂期のテロメアクラスターの仕組みを解明した([Chikashige et al., J. Cell Biol., 2009](#); [近重との共同研究](#))。核膜透過性が物理的な“破れ”を伴わずに起こることを示した([Asakawa et al., Curr. Biol, 2010](#); [原口との共同研究](#))。ヒト核膜蛋白質 Lamin B Receptor がヒストン H4K20me 翻訳後修飾に結合することを明らかにし、核膜近傍でヘテロクロマチン形成が起こる仕組みを提唱した([Hirano et al., J. Biol. Chem., 2012](#); [木村宏、原口との共同研究](#))。

胡桃坂は、精製したヒトのヒストン H2A、H2B、H3、H4 を用いてヌクレオソームを試験管内で再構成する系を確立した。この実験系は国内外から技術指導の要請があり、クロマチン解析の基盤技術として同分野に多大な貢献をしている。これを用いて精巣特異的に発現する H3T ヌクレオソームの構築と構造決定に成功し、その構造的な特性を明らかにした([Tachiwana et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010](#); [木村宏との共同研究](#))。ヒト sNASP がヌクレオソーム形成活性を有するヒストンシャペロンであることを明らかにした([Osakabe et al., J. Biol. Chem., 2010](#); [小布施との共同研究](#))。セントロメア領域に特異的な CENP-A ヌクレオソームの結晶構造決定にも成功し DNA の末端領域がフレキシブルであることを示した(図4、[Tachiwana et al., Nature, 2011](#); [木村宏との共同研究](#))。CENP-A は、真核生物に保存されているヒストン H3 バリエントの1つであり、細胞分裂時の染色体分配に必須なセントロメアの構成因子である。さらに、ファンconi貧血の原因蛋白質である FANCD2 がヒストンシャペロン活性を有することを示した([Sato et al., EMBO J., 2012](#); [小布施、木村宏との共同研究](#))。これらの成果から、ヒストンバリエントとその化学修飾は、遺伝情報継承「場」として働くことがわかった。

公募研究：河野は、ヒストンコアについて自由エネルギー計算を行い、H3T を含むヌクレオソームが不安定な原因を明らかにした(論文準備中; [胡桃坂との共同研究](#))。田代は、ゲノム不安定化を起こす DNA 二重鎖切断を認識する仕組み明らかにした([Sun et al., PLoS ONE, 2010](#); [原田との共同研究](#))。廣田は、DNA 二重鎖切断修復の仕組みを明らかにした([Yamamoto et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2011](#); [胡桃坂との共同研究](#))。関は、酵母点変異株ライブラリーを用いて、染色体分配にヒストンバリエントである Htz1 が関与することを報告した([Kawashima et al., EMBO J, 2011](#))。松浦は、栄養枯渇での染色体分配の仕組みを報告した([Matsui et al., PLoS Genetics, 2013](#))。堀哲也は、ネオセントロメア分離条件 ([Shang, Hori et al., Dev. Cell, 2013](#); [前島、木村宏との共同研究](#))と、セントロメア機能を保証する仕組みとして CCAN が CENP-A を引き寄せること([Hori et al., J. Cell Biol, 2013](#))、CENP-T-W-S-X の機能([Nishino et al., Cell, 2012](#))を発見した。

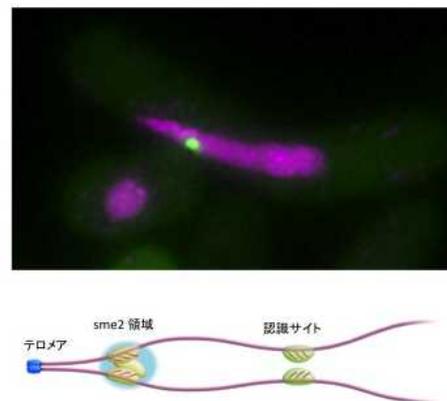


図3 相同染色体の相互認識に関与する非コード RNA (上段：緑色の輝点、下段：*sme2* 領域)

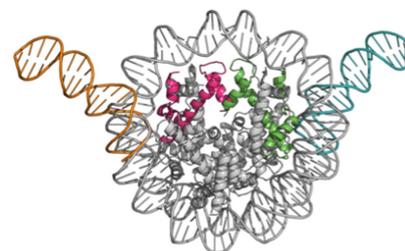


図4 CENP-A ヌクレオソームの立体構造。結晶構造中でディスオーダーしているフレキシブルな DNA 領域をモデルに付加し、オレンジと青で示した。

遺伝情報発現場の分子基盤：(下線は共同研究)

計画研究：小布施は、プロテオミクス解析によりヘテロクロマチン結合因子の網羅的検索を行い、染色体機能に重要な因子として POGZ 蛋白質を見いだした。新規ヘテロクロマチン結合因子 POGZ が Aurora B と競合的に HP1 と結合することにより、Aurora B キナーゼの活性化を引き起こすことを明らかにした(Nozawa et al., *Nat. Cell Biol.*, 2010; 長尾、木村宏との共同研究)。

また、HP1 結合タンパク質として見いだした未知タンパク質 HBiX1 が間期の不活性 X 染色体の凝縮に必要であることを見いだした(図 5、Nozawa et al., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2013; 木村宏との共同研究)。これらの成果は、遺伝子発現「場」の理解へとつながった。

徳永は、1 分子イメージングの先駆的な開発者として、核内のクロマチン動態の研究に技術的なブレークスルーを提供してきた。多色同時 1 分子イメージングシステム HILO 顕微鏡を実現し、新規 1 分子画像定量解析ソフトを開発した。また、“その場”計測技術の開発に関して特許出願した(徳永ら、特願 2010-145571)。この技術を用い、RNA ポリメラーゼなどの転写関連タンパク質や、核内分子動態・相互作用の 1 分子イメージング定量解析を行った(木村宏、原田、斉藤、平岡、原口それぞれとの共同研究)。徳永は、この一連の技術開発の業績により、平成 23 年度文部科学大臣表彰・科学技術賞・研究部門受賞を受賞した。

末盛は、ヒト ES 細胞から特定種類の細胞を効率よく分化誘導する方法を確立した(Yamauchi et al, *Genes Cells*, 2010)。この分化誘導法を利用して、核内構造の変化に関連するヒストン修飾やクロマチンリモデリング因子などを同定した。さらに、クロマチン構造を生細胞で観察するためにヒストンバリエント蛍光タンパク質を導入した ES 細胞を作成した。この系を用いて、高効率に分化誘導できる心筋分化系を作成し、細胞分化過程を詳細に解析した。**末盛班の山縣**は、初期胚が発生する過程を長期に 3 次元観察できるライブセルイメージング技術を持ち、マウス初期胚の発生過程でのヒストン修飾を可視化してきた。蛍光ヒストンを用いて体細胞クローン胚染色体分配過程を観察した結果、体細胞クローンの低い成功率の主な原因が卵割時の染色体分配異常であることを示した(Mizutani et al., *Dev Biol.*, 2012)。

公募研究：木村宏は、内在性蛋白質(ヒストンや RNA ポリメラーゼ II など)の修飾状態を生細胞でイメージングする FabLEM 法を確立した (Hayashi-Takanaka et al., *J. Cell Biol.*, 2009 ; Kimura et al., *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2010 ; Hayashi-Takanaka et al., *Nucleic Acids Res*, 2011 ; 山縣、胡桃坂との共同研究)。この方法は、遺伝情報場解析の基盤技術として世界的に注目され、領域内外の様々な研究に貢献している。**若本**は、遺伝子発現と生命現象との関連を数理モデルで解析し、遺伝子発現ゆらぎ(確率的に起こる)が関与することを示した。**守屋**は、独自に開発した「遺伝子綱引き法」を用いて、遺伝子コピー数が細胞システムに与える影響を酵母で実測し、細胞のロバストネスの数理モデルを構築した(Makanae et al, *Genome Res*, 2013; NHK 岡山の朝のニュースで紹介)。**片山**は、DNA やクロマチンを摸した合成ポリマーを用いて計測系を構築し、ヒストンテールの修飾による相転移現象や DNA の熱運動が転写を制御することを示した(Shiosaki et al, *Bioorg. Med. Chem*, 2011)。**長山**は、核の力学特性を計測し、細胞骨格の力の変化が核内 DNA の分布や転写活性に影響を与えることを示した(Nagayama et al, *FEBS Lett.*, 2011)。**青田(浦)**は、ヒストン H3K36me3 修飾酵素 Whsc1 を突き止めた(Nimura, Ura, et al, *Nature*, 2009)。**安原**は、核輸送因子が転写を制御し、胚性幹細胞(ES 細胞)の分化運命決定に関与することを明らかにした (Yasuhara et al, *Dev. Cell*, 2013)。

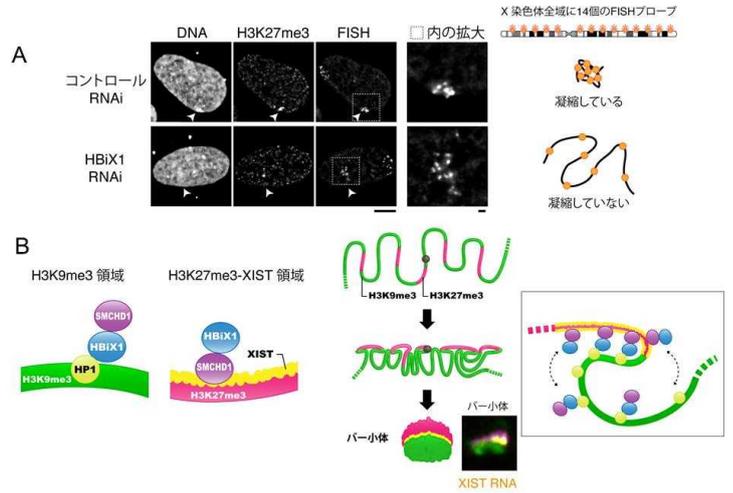


図 5 HBiX1-SMCHD1 複合体によるバー小体形成のモデル
A) HBiX1 はバー小体形成に必要である。矢頭は、H3K27me3 染色から判断できる不活性化 X 染色体領域。左端は不活性化 X 染色体上の FISH シグナル領域を拡大したもの(左)。不活性化 X 染色体の凝縮状態は、X 染色体全域に渡って設定した 14 個のプローブを用いた FISH 法により、そのシグナルの占める面積により明らかにできる(右)。B) HBiX1-SMCHD1 複合体によるバー小体形成のモデル。HBiX1 が HP1 を介して H3K9me3 領域と、SMCHD1 が XIST を介して H3K27me3 領域と相互作用する(左)。HBiX1-SMCHD1 複合体が、H3K9me3 領域と H3K27me3-XIST 領域とを繋ぐことで、バー小体が形成されると考えられる(右)。

遺伝情報収納場の分子基盤：(下線は領域内共同研究の成果)

計画研究：大山は、ヒト、マウス、ショウジョウバエ、線虫のゲノム DNA の柔軟性マップを完成させた。また SPIKE (ゲノムに高頻度に存在する異常に柔軟な領域) の核内配置を可視化した。この結果、SPIKE は、真核生物ゲノムの折りたたみに重要な構造因子であることを提唱した(Kimura et al., *J. Biochem*, 2013)。また、DNA 構造へのメチル化への影響を明らかにした(Shimooka et al, *Biochemistry*, 2013)。マウス ES 細胞の肝細胞への分化に伴う遺伝子の核内局在の変化について FISH 法を用いた解析を行い、遺伝子の核内配置は発現活性よりも遺伝子密度や GC 含量によって規定されることを示した(Udagawa and Ohyama, *Genet. Mol. Res.*, 2013)。核内カチオン濃度の変化がマウス ES 細胞の分化を誘導する可能性について検討した(論文準備中；末盛との共同研究)。

木村(暁)は、細胞の定量結果からパラメータを推定する方法を開発した(Niwayama et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012)。線虫 *C. elegans* の初期胚をモデルとして、染色体の特定領域の動態を可視化する LacO/LacI-GFP 株を構築し、染色体動態の定量的計測を行った。計測結果に基づき、染色体分配に対する

細胞サイズの変化の効果を再現するシミュレーションモデルを構築した(図 6、Hara and Kimura, *Curr. Biol.*, 2009)。山縣と共同でマウスに

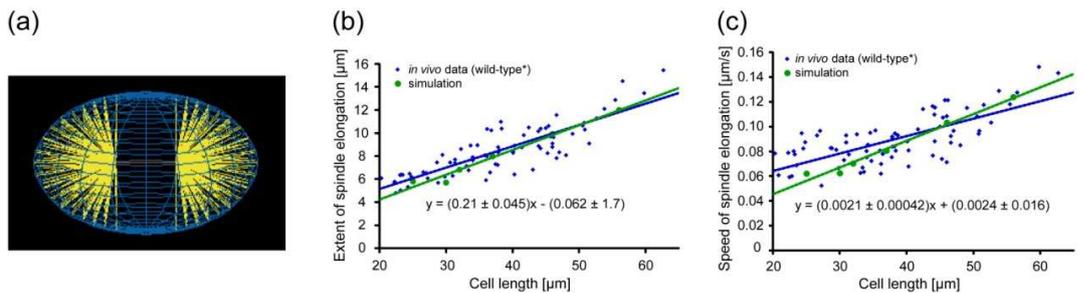


図 6 紡錘体の伸長距離と速度を再現するシミュレーション。(a) シミュレーションの様子。(b, c) シミュレーション結果(緑)と実測データ(青)の比較。(b) 伸長距離を細胞サイズに対してプロット、(c) 伸長速度を細胞サイズに対してプロット。

においても同様のモデルを作成した。染色体の凝縮率(収納性)

を定量化し、染色体分配過程の力学モデルを作成した(Hara and Kimura, *Mol. Biol. Cell*, 2013)。このモデルを普遍化する目的で、ツメガエルでも同様の力学モデルが成立するか検討した (Hara et al, *Mol. Biol. Cell*, 2013；岩淵との共同研究)。また、染色体動態とヘテロクロマチン形成やヒストン修飾との関係を検証するために、ヒストン修飾の変化を初期胚発生過程で追跡したところ、ヒストンメチル化やヘテロクロマチン形成との間に相関があることを発見した(論文準備中；木村宏との共同研究)。

公募研究：小穴は、マイクロ流体デバイスの中で単一クロマチンの物性を計測する実験系を構築し(Saito et al, *J. Chem. Phys.*, 2011)、平岡と共同して分裂酵母変異株のクロマチン構造・物性の計測を行った。原田は、H2A.Z に 2 つのアイソフォームがあることを発見し、染色体の核内配置に役割を果たすことを明らかにした(Matsuda et al, *Nucleic Acids Res*, 2010；Maruyama et al, J. Cell Sci, 2012；堀哲也との共同研究)。また、hArp6 が H2A.Z の発現を制御することを明らかにした(Yoshida et al, *PLoS Genetics*, 2010)。斉藤は、コンピュータ教育型のパターン認識プログラムを用いて、顕微鏡画像から、核スペckル・核膜・テロメアなどの核内構造体を自動認識し、定量的に評価する解析方法を確立した(村瀬ら、特願 2009-223587)。この細胞識別技術は、領域内外の広範な分野で有用であり、ガンの診断にも応用できる。大川は、ゲノムワイドに染色体構造を解析できる CHIP-Seq や 3C 技術を確立し、分化前にヒストン H3.3 が選択的に取り込まれることによって収納「場」が形成されることを明らかにした(Harada et al., *EMBO J.*, 2012；胡桃坂との共同研究)。ChIP-Seq 等のエピゲノム解析データを網羅的に比較する手法を開発した(Maehara et al., *Nucleic Acids Res.*, 2013；小布施との共同研究)。村上は、ヘテロクロマチン形成に非コード RNA が関与することを発見した(Nakama et al, *Genes Cells*, 2012; Kawakami et al, *Genes Dev.*, 2012)。前島は、分裂期染色体がアモルファスな構造として凝縮していることを提唱した(Nishino et al, *EMBO J*, 2012)。原口は、核膜孔複合体を構成する Nup98 が染色体の収納に関与することを、凝縮率の異なる大小核を持つテトラヒメナ細胞を用いて提唱した(Iwamoto et al, *Curr. Biol.*, 2009；平岡、堀哲也との共同研究)。

9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

領域の研究成果として、雑誌論文 459 件、学会発表 1414 件、図書 56 件、特許出願 16 件がある。特筆すべき点として、領域班会議や異分野融合勉強会を通して領域内の共同研究を積極的に推進した結果、領域内共同研究としてすでに 40 報の論文が発表されている。未発表のものを含めると、主なものだけで実に 116 件の共同研究が行われている。以下、班員が主軸となった論文のうち、主なものを列挙する。領域内連携による論文については青字で示した。

主な雑誌論文（全 459 件）：

計画研究

1. Nozawa RS, Nagao K, Igami KT, Shibata S, Shirai N, Nozaki N, Sado T, Kimura H, *Obuse C. (2013) Human inactive X chromosome is compacted through a PRC2-independent SMCHD1-HBiX1 pathway. *Nature Struct. Mol. Biol.*, 20,566–573. (査読有)
2. Hara Y, Iwabuchi M, Ohsmumi, *Kimura A. (2013) Intranuclear DNA Density Affects Chromosome Condensation in Metazoans. *Mol Biol. Cell* in press (査読有)
3. Shimooka Y, Nishikawa J, *Ohyama T. (2013) Most methylation-susceptible DNA sequences in human embryonic stem cells undergo a change in conformation or flexibility upon methylation. *Biochemistry*, 52, 1344-1353.
4. Ding DQ, Okamasa K, Yamane M, Tsutsumi C, Haraguchi T, Yamamoto M, *Hiraoka Y. (2012) Meiosis-specific non-coding RNA mediates robust pairing of homologous chromosomes in meiosis. *Science*, 336, 732-736. (査読有)
5. Hirano Y, Hiizume K, Kimura H, Horigome T, Takeyasu H, Haraguchi T, *Hiraoka Y. (2012) Lamin B receptor recognizes specific modification of histone H4 in heterochromatin formation. *J. Biol. Chem.*, 287, 42654-42663. (査読有)
6. Sato K, Ishiai M, Toda K, Furukoshi S, Osakabe A, Tachiwana H, Takizawa Y, Kagawa W, Kitao H, Dohmae N, Obuse C, Kimura H, *Takata M, *Kurumizaka H. (2012) Histone chaperone activity of Fanconi anemia proteins, FANCD2 and FANCI, is required for DNA crosslink repair. *EMBO J.*, 31, 3524-3536. (査読有)
7. Yamagata K, Iwamoto D, Terashita Y, Li C, Wakayama S, Hayashi-Takanaka Y, Kimura H, Saeki K, *Wakayama T. (2012) Fluorescence cell imaging and manipulation using conventional halogen lamp microscopy. *PLoS ONE* 7, e31638. (査読有)
8. Mizutani E, *Yamagata K, Ono T, Akagi S, Geshi M, Wakayama T. (2012) Abnormal chromosome segregation at early cleavage is a major cause of the full-term developmental failure of mouse clones. *Dev Biol.*, 364, 56-65. (査読有)
9. Niwayama R, Shinohara K, *Kimura A. (2011) The hydrodynamic property of the cytoplasm is sufficient to mediate cytoplasmic streaming in the *Caenorhabditis elegans* embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 11900-11905. (査読有)
10. Tachiwana H, Kagawa W, Shiga T, Osakabe A, Miya Y, Saito K, Hayashi-Takanaka Y, Oda T, Sato M, Park S.-Y, Kimura H, *Kurumizaka H. (2011) Crystal structure of the human centromeric nucleosome containing CENP-A. *Nature*, 476, 232-235. (査読有)
11. Yamauchi K, Sumi T, Minami I, Otsuji TG, Kawase E, Nakatsuji N, *Suemori H. (2010) Cardiomyocytes develop from anterior primitive streak cells induced by β -catenin activation and the blockage of BMP signaling in hESCs. *Genes Cells*, 15, 1216-1227. (査読有)
12. Asakawa H, Kojidani T, Mori C, Osakada H, Sato M, Ding DQ, *Hiraoka Y, *Haraguchi T. (2010) Virtual breakdown of the nuclear envelope in fission yeast meiosis. *Curr. Biol.*, 20, 1919-1925. Selected as“Featured Article” and Introduced in “Dispatch”, *Curr. Biol.*, 20: pR923. (査読有)

13. Nozawa RS, [Nagao K](#), Masuda HT, Iwasaki O, Hirota T, Nozaki N, [Kimura H](#), *[Obuse C](#). (2010) Human POGZ modulates dissociation of HP1alpha from mitotic chromosome arms through Aurora B activation. *Nature Cell Biol.*, 12, 719-727. (査読有)
14. Tachiwana H, Kagawa W, Osakabe A, Kawaguchi K, Shiga T, Hayashi-Takanaka Y, [Kimura H](#), *[Kurumizaka H](#). (2010) Structural basis of instability of the nucleosome containing a testis-specific histone variant, human H3T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 10454-10459. (査読有)
15. Tanase J, Morohashi N, Fujita M, Nishikawa J, *[Shimizu M](#), and *[Ohyama T](#). (2010) Highly efficient chromatin transcription induced by superhelically curved DNA segments: the underlying mechanism revealed by a yeast system. *Biochemistry*, 49, 2351-2358. (査読有)
16. [Chikashige Y](#), Yamane M, Okamasa K, Tsutsumi C, Kojidani T, Sato M, [Haraguchi T](#), *[Hiraoka Y](#). (2009) Membrane proteins Bqt3 and Bqt4 anchor telomeres to the nuclear envelope to ensure chromosomal bouquet formation. *J. Cell Biol.*, 187, 413-427. (査読有)
17. Hara Y, *[Kimura A](#). (2009) Cell-size-dependent spindle elongation in the *Caenorhabditis elegans* early embryo. *Curr. Biol.*, 19, 1549-1554. (査読有)
18. Fukagawa A, Hiroshima M, Sakane I, *[Tokunaga M](#). (2009) Stochastic emergence of multiple intermediates detected by single-molecule quasi-static mechanical unfolding of protein. *Biophysics*, 5, 25-35. (査読有)

公募研究

1. *[Yasuhara N](#), Yamagishi R, Arai Y, Mehmood R, Kimoto C, Fujita T, Touma K, Kaneko A, Kamikawa Y, Moriyama T, Yanagida T, *[Kaneko H](#), *[Yoneda Y](#). (2013) Importin alpha subtypes determine differential transcription factor localization in embryonic stem cells maintenance. *Dev. Cell* in press (査読有)
2. Makanae K, Kintaka R, Makino T, Kitano H, *[Moriya H](#). (2013) Identification of dosage-sensitive genes in *Saccharomyces cerevisiae* using the genetic tug-of-war method. *Genome Res.*, 23, 300-11. (査読有)
3. Matsui A, Kamada Y, *[Matsuura A](#). (2013) The role of autophagy in genome stability through suppression of abnormal mitosis under starvation. *PLoS Genetics*, 9, e1003245. (査読有)
4. Shang W.-H, [Hori T](#) (同等筆頭著者), Martins N.M.C, Toyoda A, Misu S, Monma N, Hiratani I, [Maeshima K](#), Ikeo K, Fujiyama A, [Kimura H](#), Earnshaw W.C, *[Fukagawa T](#). (2013) Chromosome engineering allows the efficient isolation of vertebrate neocentromeres. *Dev. Cell*, 24, 635-648. (査読有)
5. [Hori T](#), Shang W.-H, Takeuchi K, *[Fukagawa T](#). (2013) The CCAN recruits CENP-A to the centromere and forms the structural core for kinetochore assembly. *J. Cell Biol.*, 200, 45-60. (査読有)
6. Harada A, Okada S, Konno D, Odawara J, Yoshimi T, Yoshimura S, Kumamaru H, Saiwai H, Tsubota T, [Kurumizaka H](#), Akashi K, Tachibana T, Imbalzano AN, *[Ohkawa Y](#). (2012) Chd2 interacts with H3.3 to determine myogenic cell fate. *EMBO J.*, 31, 2994-3007. (査読有)
7. Maruyama EO, [Hori T](#), Tanabe H, Kitamura H, Matsuda R, Tone S, Hozak P, Habermann F.A, Hase J, Cremer C, [Fukagawa T](#), *[Harata M](#). (2012) The actin family member Arp6 and the histone variant H2A.Z are required for spatial positioning of chromatin in chicken cell nuclei. *J. Cell Sci.*, 125, 3739-3743. (査読有)
8. Nishino Y, Eltsov M, Joti Y, Ito K, Takata H, Takahashi Y, Hihara S, Frangakis AS, Imamoto N, Ishikawa T, *[Maeshima K](#). (2012) Human mitotic chromosomes consist predominantly of irregularly folded nucleosome fibres without a 30-nm chromatin structure. *EMBO J.*, 31, 1644-53. (査読有)
9. Kawakami K, Hayashi A, Nakayama J-I., *[Murakami Y](#). (2012) A novel RNAi protein, Dsh1, assembles RNAi machinery on chromatin to amplify heterochromatic siRNA. *Genes Dev.*, 26, 1811-1824. (査読有)
10. Yamamoto K.N., Kobayashi S, Tsuda M, [Kurumizaka H](#), Takata M, Kono K, Jiricny J, Takeda S, *[Hirota K](#). (2011) Involvement of SLX4 in interstrand cross-link repair is regulated by the Fanconi anemia pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 6492-6496. (査読有)
11. Tanaka T, Hosokawa M, Vagin VV, Reuter M, Hayashi E, Mochizuki AL, Kitamura K, Yamanaka H, Kondoh G, Okawa K, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Sachidanandam R, Hannon GJ, Pillai RS, Nakatsuji N, *[Chuma S](#). (2011) Tudor domain containing 7 (Tdrd7) is essential for dynamic ribonucleoprotein (RNP) remodeling of chromatoid bodies during spermatogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 10579-10584. (査読有)

12. Hayashi-Takanaka Y, Yamagata K, Wakayama T, Stasevich TJ, Kainuma T, Tsurimoto T, Tachibana M, Shinkai Y, Kurumizaka H, Nozaki N, *Kimura H. (2011) Tracking epigenetic histone modifications in single cells using Fab-based live endogenous modification labeling. *Nucleic Acids Res.*, 39, 6475-6488. (査読有)
13. Shiosaki S, Kuramoto M, Toita R, Mori T, Niidome T, *Katayama Y. (2011) A hydrophilic polymer grafted with a histone tail peptide represents an artificial gene regulator activated by a histone acetyltransferase. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 4101-41405. (査読有)
14. Kawashima S, Nakabayashi Y, Matsubara K, Sano N, Enomoto T, *Tanaka K, *Seki M, *Horikoshi M. (2011) Global analysis of core histones reveals nucleosomal surfaces required for chromosome bi-orientation. *EMBO J.*, 30, 3353-3367. (査読有)
15. Saito T, Sakaue T, Kaneko D, Washizu M, *Oana H. (2011) Folding dynamics of tethered giant DNA under strong flow. *J. Chem. Phys.*, 135, 154901. (査読有)
16. Sun J, Oma Y, Harata M, Kono K, Shima H, Kinomura A, Ikura T, Mizutani S, Kanaarm R, *Tashiro S. (2010) ATM modulates the loading of recombination proteins onto a chromosomal translocation breakpoint hotspot. *PLoS ONE*, 5, e13554. (査読有)
17. Yoshida T, Shimada K, Oma Y, Kalek V, Akimura K, Taddei A, Iwahashi H, Kugou K, Ohta K, Gasser S.M, *Harata M. (2010) Actin-related protein Arp6 influences H2AZ-dependent and -independent gene expression and links ribosomal protein genes to nuclear pores. *PLoS Genet.*, 6, e1000910. (査読有)
18. Hayashi-Takanaka Y, Yamagata K, Nozaki N, *Kimura H. (2009) Visualizing histone modifications in living cells: spatiotemporal dynamics of H3 phosphorylation during interphase. *J. Cell Biol.*, 187, 781-790. (査読有)
19. Kitayama K, Kamo M, Oma Y, Matsuda R, Uchida T, Ikura T, Tashiro S, Ohyama T, Winsor B, *Harata M. (2009) The human actin-related protein hArp5: nucleocytoplasmic shuttling and involvement in DNA repair. *Exp. Cell Res.*, 315, 206-217. (査読有)
20. Iwamoto M, Mori C, Kojidani T, Bunai F, Hori T, Fukagawa T, Hiraoka Y, *Haraguchi T (2009) Two Distinct Repeat Sequences of Nup98 Nucleoporins Characterize Dual Nuclei in the Binucleated Ciliate Tetrahymena. *Curr. Biol.*, 19, 843-847. (査読有)
21. Nimura K, *Ura K, Shiratori H, Schwartz R, Ikawa M, Okabe M, and *Kaneda Y. (2009) A histone H3 lysine 36 trimethyltransferase links Nkx2-5 to Wolf-Hirschhorn syndrome. *Nature*, 460, 287-291. (査読有)

研究成果による主な産業財産権の出願・取得状況：

1. 特願 2010-145571、宮脇成礼、徳永万喜洋、十川久美子、江部康平、堀博文、「顕微鏡システム」、2010/6/25 出願
2. 特願 2011-286996、若山照彦、山縣一夫、今井雄一郎、田村恵裕、「顕微鏡および光透過ユニット」、2011/12/27 出願
3. 特願 2009-223587、村瀬八重子、小林民代、天川玄太、中尾光善、斉藤典子、徳永明、「細胞核を構成する構造体の解析方法、及び細胞核の形態の解析方法」、平成 21 年 9 月 29 日出願
4. 特願 2011-091405、中尾光善、徳永明、斉藤典子、小林民代、「誘導多能性幹細胞の識別方法」、平成 23 年 4 月 15 日出願
5. 特願 2013-26310、藤井穂高、藤田敏次「内在性 DNA 配列特異的結合分子を用いる特定ゲノム領域の単離方法」2013 年 2 月 14 日出願
6. 特願 2013-061612、原口徳子、岩本政明、「核膜孔タンパク質 Nup98 を特異的に認識する抗体」、2013 年 3 月 25 日出願

主催・共催シンポジウム：これらの国際・国内研究会の支援を通して、関連分野の発展に努めた。

1. 国際シンポジウム「International Symposium on Physicochemical Field for Genetic Activities」を主催。淡路島淡路夢舞台国際会議場、2011 年 1 月 24-26 日。オーガナイザー：平岡泰、胡桃坂仁志、木村暁。11 人の海外からの講演者を招待し、約 150 名の参加者を集めて、活発な討論が行われた。この会議に関する Meeting Report は国際誌「Nucleus」2011 年 7/8 月号に掲載された。
2. 一般公開シンポジウム「遺伝情報場：構築を担う分子のダイナミクスと制御」を主催。東京ステーションコンファレンス、2013 年 1 月 11 日。オーガナイザー：平岡泰、木村暁。

3. 一般公開シンポジウム「DNA を操る生物の仕組み」を主催。千里ライフサイエンスセンター、2013年8月25日(予定)。オーガナイザー：平岡泰、山縣一夫。
4. 国際シンポジウム「The 1st International Symposium on Structural Epigenomics」を共催。はまぎんホール・ヴィアマーレ、2011年1月29日。
5. 各年度1度ずつ開催される国内研究会「染色体ワークショップ」第26回-第30回を共催。
6. 各年度1度ずつ開催される国内研究会「核ダイナミクス研究会」第7回-第11回を共催。
7. 各年度1度ずつ開催される「定量生物学の会」(若手研究者が設立)第1回-第5回を支援した。

一般向けアウトリーチ活動：

報道発表

1. 平岡・原口：産経新聞朝刊1面電子透かし(東日本管内)、2012年5月16日「遺伝情報組み換えメカニズムの解明に大きな前進」MSNトピックス(電子版)；マイナビニュース、2012年5月15日「相同染色体の対合を確実に安全に行うカギは非コードRNA」；神戸新聞、2012年5月11日「染色体結合仕組み解明 関与物質を特定 医療応用に期待」；日刊工業新聞、2012年5月11日「有性生殖細胞分裂 染色体の対合機構解明」；日経産業新聞、2012年5月11日「染色体の正しいペア集合 仲介物質を特定」；科学新聞、2012年5月18日「遺伝子情報組み換えにRNAが大きく関与」；電波タイムズ(1面)、2012年5月16日、相同染色体の認識と対合の因子を発見 『非コードRNA』が重要な役割を果たす」
2. 平岡・原口：サイエンス誌に載った日本人研究者、2013年3月「減数分裂期に相同染色体が相互認識する仕組みを発見」
3. 平岡：サイエンス誌に載った日本人研究者、2012年3月「酵母における染色体異数性はゲノム不安定性を促進する」
4. 胡桃坂：日本経済新聞、2010年5月25日「不妊・がん関与？変異体 早大 たんぱく質構造解明」；日刊工業新聞、2010年5月25日「精巣たんぱく質立体構造解明 早大 不妊症研究に寄与」；化学工業日報、2010年5月26日「精子形成不全で新知見 構成たん白質の構造解明」；日経産業新聞、2010年5月27日「精子形成関与たんぱく 早大が特定 不妊症の解明に道」；日刊工業新聞、2010年5月28日「“起爆装置”に興奮」；科学新聞、2010年6月4日「ヒト精巣に特異的に存在 精子形成に重要な染色体 早大グループ立体構造を解明」
5. 胡桃坂：化学工業日報、2010年7月11日「早大 染色体セントロメアの構造を世界初解明 細胞分裂の明確な仕組み解明に道」；日経産業新聞、2011年7月12日「人の染色体 早大、中心構造詳細に ダウン症など解明に道」；日本経済新聞、2011年7月13日「ヒト染色体の中心構造を詳細に解明 早大教授ら」
6. 胡桃坂：日刊工業新聞、2012年7月25日「がん化抑制因子特定 遺伝子の修復機能解明 早大」；化学工業日報、2012年7月25日「ヒストン除去しがん抑制 ファンconi貧血の原因遺伝子産物 早大、仕組み解明」
7. 小布施：北海道医療新聞、2010年7月2日「POGZがオーロラBを制御」
8. 小布施：北海道新聞、2013年4月1日「(性染色体の仕組み解明 iPS細胞作製に期待)；北海道医療新聞、2013年4月5日「バー小体の仕組み解明」
9. 山縣：朝日新聞、2012年1月27日「染色体の分配異常 クローン阻む要因」；毎日新聞、2012年1月26日「クローン低い出生成功率 染色体異常が原因」；読売新聞、2012年1月26日「クローンマウス低い成功率 移植直後 細胞分裂に異常」；神戸新聞、2012年1月26日「クローン胚 成長率低い原因解明 出産診断応用に期待」；茨城新聞、2012年1月26日「クローン失敗の原因解明 染色体分配に異常」；化学工業日報、2012年1月26日「体細胞由来クローン胚 生きたまま長時間観察 作製成功率向上に寄与」；日経産業新聞、2012年1月26日「クローン作製効率8倍 細胞分裂を観察」；日刊工業新聞、2012年1月31日「体細胞クローン作製 成功率が低い原因 染色体分配に異常」
10. 山縣：産経新聞、2012年2月9日「学校の顕微鏡でも細胞内観察可能に 理研など特殊フィルター使い成功」；神戸新聞、2012年2月9日「細胞の蛍光観察簡単に 神戸の理研など成功 フィルター装着一般顕微鏡で」；河北新報、2012年2月10日「細胞蛍光観察簡単に 東北大など開発 一般の顕

微鏡向けにフィルター」；日経産業新聞、2012年2月10日「傷つきやすい細胞 一般の顕微鏡で観察 理研など、弱い光で可視化」；科学新聞、2012年2月17日「一般の顕微鏡で蛍光観察 教育現場に先端技術提供」

11. 守屋：山陽新聞、2011年12月7日朝刊 「細胞の頑健性を再現するコンピュータ細胞モデル世界で初めて作成」；NHK岡山テレビ、12月8日の朝のニュース
12. 原口：学習院大学新聞（1面）、2013年1月9日「生命科学シンポジウム-無限に広がる身近な謎」

社会貢献

1. 福島東電第一原発事故に対する対応のため、本領域の田代が広島大学緊急被ばく医療派遣チームの小児科医として福島にはいり、地震直後の2011年3月26日から30日にかけて、小児甲状腺被ばく調査を実施した。また、放射線の人体影響、放射線障害についての生物学的な知見やゲノム損傷修復と細胞核構造の関連についての基礎研究の進展などを紹介する以下の市民公開講座などを行った。

- ・田代 聡 (招待講演): 放射線の子どもへの影響-母乳や外遊びも含めて. 福島県小児保健協会 講演会、福島 2011.10.22.
- ・田代 聡 (招待講演): 環境からの放射線による人体の健康影響について. 学際生命科学東京コンソーシアム、東京 2011.10.29.
- ・田代 聡らが、本研究の成果などを通して開発した染色体異常の新しい解析法は、放射線被ばく線量の生物学的な推定法として評価され、IAEA と共同で世界の関係施設に広めることになっている。
- ・田代 聡: Biological dosimetry using Fluorescent In situ Hybridization (FISH) Part1; translocation analysis Part2; dicentric analysis. IAEA 第1回研究企画調整会議、ウィーン 2012.3.

2. 計画研究分担者の山縣一夫と公募研究代表者の木村宏は協同して、一般の顕微鏡に取り付けるだけで蛍光観察できるアダプターを開発した。これにより、学校や発展途上国などで安価な顕微鏡で蛍光観察が可能となる。

一般向け講演・啓蒙活動

1. 徳永万喜洋，深川 暁宏，十川 久美子：光で観る計る生体分子のダイナミックな姿，東大光量子科学研究センターシンポジウム、小柴ホール，東京大学理学部小柴ホール，文教区，東京都，12月18日，2012年。
2. 徳永万喜洋：分子1個で観る生命のダイナミックな姿，東工大の最先端研究，東工大・田町イノベーションセンター，港区，東京都，3月7日，2012年。
3. 徳永万喜洋：「生きた細胞内の1分子動態を観察する顕微鏡-新しい生命システム科学の創成に向けて」如水会館，東京都千代田区，2011年11月14日
4. 徳永万喜洋，十川 久美子：「1分子定量から観る細胞のとり戦略」バイオファイナンスギルド第9期第10回セミナー「次の技術突破はこれだ」～次代を担う若手達～ 東京八重洲南口バイオフィロンティアパートナーズ特別講堂，東京都中央区，2011年5月13日
5. 胡桃坂仁志：2008年8月、2009年8月、2010年8月、2011年8月 大学学部研究会（中高生および父兄対象：東京国際フォーラム）にて研究成果の紹介
6. 木村暁：高校生への研究紹介。2010年9月30日に富士宮西高校の生徒を対象に研究の紹介
7. 原田昌彦：高校への出前授業 2009年から2012年までの4年間で5回、長野県立諏訪清陵高等学校において、高校1年生および2年生を対象とした出前授業を行った。授業においては、細胞核やクロマチンの機能や構造について平易な言葉を用いて解説し、生命現象発現における遺伝情報場の重要性についても分かりやすく説明。
8. 中川拓郎：技術講習会「クロマチン免疫沈降法」（2011年9月、大阪）
9. 原口徳子：「ふたつの細胞核を使い分ける魅惑の生物テトラヒメナ」 第12回学習院大学生命科学シンポジウム（平成24年11月10日）学習院大学 中央教育研究棟 301教室（学習院大学新聞 2013.1.9（1面）、生命科学シンポジウム -無限に広がる身近な「謎」-）

10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

当該学問分野や関連分野に与えたインパクト

本領域の成果の一つとして、まず非コード RNA が染色体の構造と機能に関わることを世界に先がけて提唱したことが挙げられる。平岡は、分裂酵母の減数分裂において、非コード RNA が相同な染色体部位に蓄積し、相同染色体の相互認識に働くことを示し、村上は、非コード RNA がヘテロクロマチンの形成に関わることを示した。一方、ほ乳類の X 染色体の不活性化にも、非コード RNA が必要であるが、小布施は X 染色体不活性化に関わる蛋白質因子を同定した。非コード RNA はゲノムから転写される RNA の約 4 割を占めるが、その機能はほとんどわかっていない。非コード RNA の重要性は国際学会や国際学術誌からも非常に注目をされており、本領域が非コード RNA と染色体機能との関係を発信したことで世界の学問分野に与えたインパクトは大きい。非コード RNA が「遺伝情報場」の実体の一つの重要な要素であることは間違いないだろう。

次いで挙げるのは、ヌクレオソームが非常に個性あふれる構造であることを示したことである。ヒストン 8 量体に DNA が巻き付いたヌクレオソームは、かつては均一でたいくつな構造と思われがちであった。しかし、ヒストンにはそれぞれ多くのバリエーションがあり、それらがさらにさまざまな翻訳後修飾を受けることによって、非常に多様なヌクレオソームが作られる。ヌクレオソーム一つ一つに特殊な機能を担わせることができる可能性を示唆している。本領域で、胡桃坂は精製したヒストン H2A、H2B、H3、H4 を用いてヌクレオソームを試験管内で再構成する系を確立した。この方法を用いて、ヒト精巣特異的なヒストン H3T やセントロメア特異的なヒストン H3 (CENP-A) を含むヌクレオソームの結晶構造解析に成功した。さらに細胞内での流動性を計測することによって、ヒストンバリエーションの動的特性を明らかにした。これにより、特殊なヒストンバリエーションに特殊な機能を与える構造的基盤を明らかにした。このようなヌクレオソームの個性は、さらに高次のクロマチンの持つ化学的・物理的特性に影響を与え、「遺伝情報場」の一つの重要な要素となる。高次のクロマチン構造としてヘテロクロマチンが注目されているが、本領域において、小布施は 80 種類以上のヘテロクロマチン関連因子をプロテオミクス解析によって同定し、新しい因子の働きを明らかにした。このようなヌクレオソームやクロマチンが織りなす「遺伝情報場」は、生殖や発生、細胞分裂の過程において染色体構造や分配を制御することから、染色体異常や異数体に起因する発がんやダウン症などの発症原因解明の研究にも重要な知見を与えた。胡桃坂が確立したヌクレオソーム再構成系は、国内外の多くの研究者から技術指導の要請があり、クロマチン解析の基盤技術として同分野に多大な貢献をしている。

このようなクロマチンに個性を与えるヒストン修飾の状態を、生きている細胞でモニターできるようにしたのが、木村（宏）が開発した FabLEM 法である。FabLEM 法は、領域内の多岐にわたる共同研究に貢献し、遺伝情報場解析の基盤技術として世界的に注目されている。山縣は、個体発生に影響を与えない初期胚ライブセルイメージング技術を持ち、この FabLEM 法を用いてマウス初期胚の発生過程でヒストン修飾の連続観察を実現した。末盛は、ヒストンバリエーション蛍光タンパク質を導入したヒト ES 細胞を作成し、この系を用いて、高効率に分化誘導できる心筋分化系をモデルに細胞分化過程を詳細に解析した。これはエピジェネティックな系譜を受精卵から個体まで追跡でき、個体発生のどの段階でどのようなエピジェネティックな変動が細胞の運命を決定するかを解明できる可能性を示唆することから、発生生物学や構造エピジェネティクスの分野にインパクトを与えた。また、山縣は蛍光ヒストンを用いて体細胞クローン胚染色体分配過程を観察した結果、体細胞クローンの低い成功率の主な原因が卵割時の染色体分配異常であることを示した。これは、動物繁殖や生殖補助医療技術の向上に貢献した。

イメージング技術の開発と波及効果

本領域では、「遺伝情報場」の可視化を目指して、生きた細胞や個体内の分子動態を超分解能で解析する技術の開発を行った。これまでにさまざまな超分解能イメージング法が開発されているが、本領域において、徳永は 1 分子解析をベースとして超分解能解析技術の確立に成功し、特許を出願することによってその技術を一般に公開した。徳永は、この一連の技術開発の業績により、平成 23 年度文部科学大臣表彰・科学技術賞・研究部門受賞を受賞した。平岡は、3 次元縮照明顕微鏡法 (3D-SIM) を開発し、染色体動態を高い分解能で可視化する技術を確立した。木村（宏）は、ヒストンや DNA 修飾の変動を可視化する FabLEM 法など、独創的な分子動態解析技術を創出した。原口は、独自性の高い超分解能解析技術として電顕光顕統合イメージング法 (LiveCLEM 法) を創出した。これら本領域で開発されたイメージング技術は、細胞生物学や発生生物学などの広範な分野で次世代のスタンダードとなる基盤技術を提供した。