

領域略称名：細胞運命制御

領域番号：3209

平成27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

「(研究領域名) 多方向かつ段階的に進行する細胞分化における
運命決定メカニズムの解明」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (東京大学・医科学研究所・教授・北村 俊雄)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	10
2. 研究領域の設定目的の達成度	12
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	15
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	16
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	17
6. 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）	20
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	26
8. 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）	28
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	32
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	33
11. 総括班評価者による評価	34

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
	22118001 多方向かつ段階的に進行する細胞分化の運命決定メカニズムの解明	平成22年度～ 平成26年度	北村 俊雄	東京大学・医科学研究所・教授	9
A01 計	22118002 造血細胞分化における染色体修飾と転写因子のクロストーク	平成22年度～ 平成26年度	北村 俊雄	東京大学・医科学研究所・教授	7
A01 計	22118003 幹細胞分化におけるクロマチン修飾を介したエピジェネティック制御機構	平成22年度～ 平成26年度	中西 真	名古屋市立大学大学院・医学研究科・教授	6
A01 計	22118004 多能前駆細胞から T 細胞系列への運命決定の分子機構の解明	平成22年度～ 平成26年度	河本 宏	京都大学・再生医科学研究所・教授	3
A01 計	22118005 MDS 原因遺伝子の同定と解析を通じた細胞分化制御システムの解析	平成22年度～ 平成26年度	稲葉 俊哉	広島大学・原爆放射線医科学研究所教授	7
A01 計	22118006 肝臓における造血細胞の運命決定に関わる緩急因子の解析	平成22年度～ 平成26年度	宮島 篤	東京大学・分子細胞生物学研究所・教授	4
A01 計	22118007 造血細胞から破骨細胞への分化転換のメカニズム	平成22年度～ 平成26年度	池田 恭治	国立長寿医療研究センター・研究所・運動器疾患研究部・部長	2
計画研究 計 7 件					
A01 公	23118501 ダウン症候群に伴う急性巨核球性白血病の多段階発症の分子機構	平成23年度～ 平成24年度	伊藤 悦朗	弘前大学・大学院医学研究科・教授	2

A01 公	23118502 赤芽球における LMO 2 を介した転写制御機 構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	藤原 亨	東北大学・医学系研究科・血液分子 治療学寄附講座	1
A01 公	23118503 造血細胞運命決定にお いて Hes1 の可逆的短 時間発現変動が果たす 役割	平成 23 年度～ 平成 24 年度	千葉 滋	筑波大学・医学医療系・教授	4
A01 公	23118504 造血幹細胞における MafB の機能解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	高橋 智	筑波大学・医学医療系・教授	1
A01 公	23118505 造血幹細胞の分化様式 の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	依馬 秀夫	慶應義塾大学・医学部・特任准教授	1
A01 公	23118506 哺乳動物網膜をモデル 系とした神経・グリア分 化制御分子基盤の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	渡辺 すみ子	東京大学・医科学研究所・特任教授	1
A01 公	23118507 ホジキンリンパ腫の微 小環境におけるリプロ グラミングに関わる小 分子 RNA の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	幸谷 愛	東海大学・医学部・准教授	6
A01 公	23118508 肝細胞分化におけるエ ピゲノム修飾制御に関 する研究	平成 23 年度～ 平成 24 年度	油谷 浩幸	東京大学・先端科学技術研究センタ ー・教授	1
A01 公	23118509 ポリコーム群タンパク 質による神経幹細胞の 多分化能制限メカニズ ムの解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	平林 祐介	コロンビア大学・神経科学科・ポス トドクトラルフェロー	3
A01 公	23118510 MAP キナーゼ・Hippo シ グナル系による細胞運 命決定制御の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	仁科 博史	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ 教授	4

A01 公	23118511 mTOR 複合体 1 を介した細胞分化制御機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	星居 孝之	金沢大学・がん進展制御研究所・助教	1
A01 公	23118512 胚発生過程における多能性造血細胞の分化方向決定機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	山根 利之	三重大学大学院・医学系研究科・准教授	2
A01 公	23118513 B リンパ球終末分化機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	長岡 仁	岐阜大学・医学系研究科・教授	2
A01 公	23118514 造血幹細胞から血液細胞へのケモカインシグナルによる系列決定機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	杉山 立樹	京都大学・再生医科学研究所・准教授	1
A01 公	23118515 コヒーシンのによる染色体構造変化を介した造血細胞分化の制御機構	平成 23 年度～ 平成 24 年度	縣 保年	滋賀医科大学・医学部・教授	3
A01 公	23118516 挿入的クロマチン免疫沈降法を利用した B 細胞分化維持機構の解析	平成 23 年度～ 平成 24 年度	藤田 敏次	大阪大学・微生物病研究所・助教	2
A01 公	23118517 骨組織による神経を介したリンパ球分化増殖制御機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	片山 義雄	神戸大学・医学部附属病院・講師	1
A01 公	23118518 RUNX ファミリーの異常による細胞分化制御破綻と新たな MDS 発症機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	原田 浩徳	順天堂大学・医学部・准教授	1
A01 公	23118519 造血幹細胞の自己複製と分化の誘導を掛け分ける分子基盤	平成 23 年度～ 平成 24 年度	瀧原 義宏	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授	3
A01 公	23118520 胸腺髄質上皮細胞分化機構の解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	松本 満	徳島大学・疾患酵素学研究センター教授	3

A01 公	23118521 CHD によるクロマチン構造制御が規定する細胞運命	平成23年度～ 平成24年度	安友 康二	徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授	1
A01 公	23118523 EVI1 は造血及び神経幹細胞の運命を制御する	平成23年度～ 平成24年度	森下 和広	宮崎大学・医学部・教授	3
A01 公	23118524 ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) による血液細胞運命制御の全体像の解明	平成23年度～ 平成24年度	古川 雄祐	自治医科大学・医学部・教授	3
A01 公	23118525 造血系転写因子によるマスト細胞分化決定機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	大根田 絹子	高崎健康福祉大学・薬学部・教授	1
A01 公	23118526 ナチュラルヘルパー細胞の分化機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	茂呂 和世	慶應義塾大学・医学部・特別研究員	1
A01 公	23118527 低酸素適応システムによる巨核球への分化・成熟過程の解析	平成23年度～ 平成24年度	田久保 圭誉	国立国際医療研究センター研究所・プロジェクト長	5
A01 公	23118528 ATRA による APL 細胞の分化誘導の分子メカニズム	平成23年度～ 平成24年度	小松 則夫	順天堂大学・医学部・教授	3
A01 公	23118529 マスターレギュレーターを介した相反的 G1/S 制御による細胞系列分岐のメカニズム	平成23年度～ 平成24年度	佐藤 健人	東海大学・医学部・准教授	
A01 公	23118530 造血細胞の増殖・分化を制御するクロマチン構造変換の分子機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	福永 理己郎	大阪薬科大学・薬学部・教授	1
A01 公	25118701 エピゲノム制御による	平成25年度～ 平成26年度	落合 恭子	東北大学・医学系研究科・助教	1

	DNA 損傷修復機構と細胞分化				
A01 公	25118702 転写因子のクロストークおよびクロマチンリモデリングによる Treg 分化機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	丸山 貴司	岐阜大学・医学系研究科・テニユアトラック・助教	
A01 公	25118703 Trogoctosis による細胞分化機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	中山 勝文	東北大学・学際科学フロンティア研究所・准教授	1
A01 公	25118704 造血幹細胞における MafB の機能解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	高橋 智	筑波大学・医学医療系・教授	1
A01 公	25118705 ゼブラフィッシュを用いた G a t a 1 - P u . 1 クロス・アンタゴニズムの制御機構解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	小林 麻己人	筑波大学・医学医療系・講師	1
A01 公	25118706 HMGA タンパク質群による神経幹細胞のニューロン分化能賦与メカニズムの解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	岸 雄介	東京大学大学院薬学系研究科・助教	1
A01 公	25118707 新規ヒストン修飾であるヒストン H4K5 メチル化の造血分化制御における意義の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	藤井 智明	佐々木研究所附属佐々木研究所 腫瘍ゲノム学系臨床研究	2
A01 公	25118708 哺乳動物網膜をモデル系としたエピジェネティックな制御による細胞運命決定機構の研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	渡辺 すみ子	東京大学・医科学研究所・特任教授	1
A01 公	25118709 心筋細胞分化における時期特異的クロマチンリモデリング制御	平成 25 年度～ 平成 26 年度	油谷 浩幸	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	1
A01 公	25118710 白血病クラス I 変異による細胞分化異常における mTORC1 活性の機	平成 25 年度～ 平成 26 年度	星居 孝之	金沢大学・がん進展制御研究所・助教	1

	能解析				
A01 公	25118711 形質細胞分化運命決定 における MAPK シグナル の役割とその破綻に よるリンパ腫発症	平成 25 年度～ 平成 26 年度	早川 文彦	名古屋大学・医学部附属病院・講師	1
A01 公	25118712 白血病幹細胞生成過程 の統合オミクス解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	野阪 哲哉	三重大学・大学院医学系研究科・教授	2
A01 公	25118713 ヒストン脱メチル化酵 素(KDM)による造血分 化制御機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	河原 真大	京都大学・医学研究科・助教	2
A01 公	25118714 幹細胞分化過程におけ るヒストン修飾ライブ イメージング	平成 25 年度～ 平成 26 年度	佐藤 優子	東京工業大学・生命理工学研究科・ 科学研究費研究員	2
A01 公	25118715 造血幹細胞の異系列分化 と造血器疾患との関連	平成 25 年度～ 平成 26 年度	片山 義雄	神戸大学・医学部附属病院・講師	1
A01 公	25118716 RUNX1 とエピジェネ ティック制御機構破綻 の協調作用による MDS 発症機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	原田 浩徳	順天堂大学・医学部・准教授	1
A01 公	25118717 造血幹細胞の自己複製 と分化の誘導を掛け分 ける分子基盤	平成 25 年度～ 平成 26 年度	瀧原 義宏	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授	3
A01 公	25118718 核マトリクス変動を介 した T 細胞運命制御機 構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	山下 政克	愛媛大学・大学院医学系研究科・教授	3
A01 公	25118719 PU.1 発現低下の骨髄腫 発症への関与の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	奥野 豊	熊本大学・大学院生命科学研究部・ 准教授	1
A01 公	25118720 EVI1・MEL1 ファミリ ーによる細胞運命決定 能	平成 25 年度～ 平成 26 年度	森下 和広	宮崎大学・医学部・教授	4

A01 公	25118721 HDAC/LSD1 転写抑制複合体の異常による染色体転座形成機構の解明	平成25年度～平成26年度	古川 雄祐	自治医科大学・医学部・教授	3
A01 公	25118722 骨髄球系細胞の系列転換における「遷移細胞」の解析	平成25年度～平成26年度	大根田 絹子	高崎健康福祉大学・薬学部・教授	1
A01 公	25118724 造血幹細胞ニッチとしての巨核球の機能の解明	平成25年度～平成26年度	田久保 圭誉	国立国際医療研究センター研究所・プロジェクト長	5
A01 公	25118725 Sirtuin 阻害による急性全骨髄球性白血病細胞の分化誘導	平成25年度～平成26年度	小松 則夫	順天堂大学・医学部・教授	3
A01 公	25118726 miRNAはB細胞運命決定において転写因子を超えられるか？	平成25年度～平成26年度	幸谷 愛	東海大学・医学部・准教授	4
A01 公	25118727 IL-27 による造血幹細胞の運命決定メカニズムの解明	平成25年度～平成26年度	善本 隆之	東京医科大学・医学部・教授	2
A01 公	25118728 造血幹細胞の運命を制御する Dicer の役割解明	平成25年度～平成26年度	伊東 史子	東京薬科大学・生命科学部・准教授	3
A01 公	25118729 CD169 陽性マクロファージの分化制御機構の解明	平成25年度～平成26年度	浅野 謙一	東京薬科大学生命科学部・免疫制御学研究室・准教授	1
A01 公	25118730 胚中心 B 細胞から記憶 B 細胞への運命決定機構	平成25年度～平成26年度	北村 大介	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	1
A01 公	25118731 膜電位分極化による細胞分化の制御機構の研究	平成25年度～平成26年度	岡澤 慎	国立循環器病研究センター研究所・血管生理学部・室長	1

A01 公	25118732 B 細胞系列への運命決定を制御する転写ネットワークの解明	平成25年度～ 平成26年度	伊川 友活	独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・上級研究員	3
A01 公	25118733 制御性 T 細胞の不可逆的運命決定機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	堀 昌平	独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・チームリーダー	1
公募研究 計 61 件					

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、応募時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。

【領域設定の目的】

「分化」という運命決定プロセスは、幹細胞から多くの異なる細胞を産生することによって多細胞生物を形成する原動力である。分化は多方向へ不可逆的に進行し、遺伝子発現の変化、それに伴う形態や細胞機能の変化を伴う。分化の方向は外的シグナルと内的要因によって変化する遺伝子発現により決定される（図1）。遺伝子発現は、転写因子群の活性化と染色体修飾によってエピジェネティックな調節を受ける。本領域の目的は、細胞分化の研究に適した血液細胞（図2）を研究対象として選択し、血液、免疫および基礎研究の分野の研究者の有機的連携を図ることによって、細胞分化決定における多方向性段階的進行を司る分子メカニズムを解明することである。

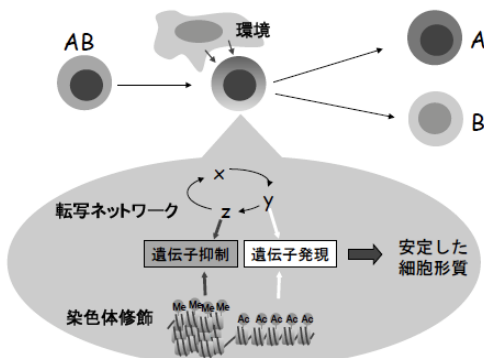


図1 細胞の運命は外的因子/内的因子によって変化する
転写と染色体修飾によって規定される

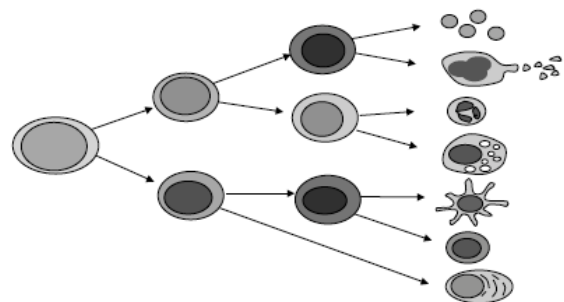


図2 多方向性の段階的分化を示す造血細胞

【学術的背景】

血液学は、種々の前駆細胞を含む様々な分化段階の細胞群の単離が比較的容易であり、生物学分野の発展に寄与してきた。造血の特定領域研究は、平成 2-5 年度「造血幹細胞」、平成 6-9 年度「造血幹細胞制御」、平成 10-13 年度「造血システム」と継続され当該分野の発展を促進した。血液学研究において考案された幹細胞のアッセイ系や表面抗原による幹細胞濃縮法は、他の組織幹細胞研究でも重要な貢献をし、造血班は平成 14-18 年「幹細胞」へと発展し、近年の幹細胞研究の著しい発展に大きく寄与した。一方で、平成 19 年以降、血液細胞分化を焦点とした研究班は組織されていなかった。当該領域の国際的な競争状況進展を考慮すれば、新たな視点で血液細胞分化研究を進展させる体制を整える必要性があった。例えば、細胞周期制御に重要な Chk1 がヒストンリン酸化を介して細胞周期関連遺伝子群の発現を制御するという中西の成果 (Cell, 2008) は、血液細胞の段階的に分化の進行と分化形質の安定化の分子メカニズムの理解に新たな視点をもたらすものであった。この研究成果は本領域申請の契機となった。難治性疾患であった骨髄異形性症候群 (MDS) 患者の 40% に対する DNA メチル化阻害剤の有効性が報告されたことも本領域申請の契機の一つである。この結果は造血細胞分化異常を本態とする MDS という病気の原因が、エピジェネティクス異常による遺伝子発現の異常であることを示している。

近年の染色体修飾と転写調節の研究の発展は著しく、遺伝子発現制御機構の解明から細胞分化決定における多方向性段階的進行を司る分子機構解明の機が熟していることも、領域申請の大きな根拠となった。新学術領域申請による有機的な研究組織の構築により、この分野の研究は大きく進展する可能性が期待できた。このような学術的背景のもと、分化研究に適する造血細胞を利用して細胞分化の方向性（細胞運命）がいかなる機構で決定されるかを明らかにする目的で「細胞運命制御」領域を設立した。

【我が国の学術水準の向上・強化につながる点】

造血細胞は、細胞分離、遺伝子導入が効率良く行えることや、in vivo と in vitro での多様な分化アッセイ系が整備されていることなど、多方向かつ不可逆的に分化する細胞分化制御を解析するために適した系である。造血系においては、細胞表面抗原に基づき、造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) だけではなく、骨髄系共通前駆細胞 (common myeloid progenitor: CMP)、顆粒球単球系前駆細胞 (granulocyte monocyte progenitor: GMP) など種々の段階的前駆細胞が同定されており、他の分化系と比較して解析が進んでいる。本領域は、レトロウイルスベクターを利用する効率の良い遺伝子導入法、単細胞を対象とする造血細胞分化能アッセイ法について世界をリードする研究者を有していた (それぞれ、北村俊雄、河本宏)。また、造血幹前駆細胞の分離法など造血細胞を利用した細胞分化の研究を行うための環境も整っていた。

領域代表の北村が開発したレトロウイルスベクターを利用した遺伝子導入法と発現クローニング法 (Kitamura et al. PNAS, 1995; Kojima and Kitamura. Nat Biotech, 1999; Misawa et al. PNAS, 2000) は様々な応用が可能であり、本領域に一つの特徴を与えていた。正常の造血細胞分化が破綻していると考えられる造血器腫瘍 MDS に注目して北村、稲葉が研究を進めるため、血液研究分野への影響は大きいことが予想された。また、公募研究においても長らくは研究班が存在しなかった血液分野の研究者が議論できる場を提供できたことは当該研究領域の発展に寄与することが期待できる。

本領域では、細胞生物学で一流の成果を継続的に出している中西真や、造血細胞のエピジェネティクス研究で重要な研究成果を出している岩間厚志の参画を得て、造血研究を基礎研究面から支える体制も充実しており、造血細胞分化の分子機構に関する飛躍的な成果を出せる可能性があった。さらに、肝臓における造血に注目して研究をすすめる宮島篤、骨組織と造血の関係に注目して研究を展開する池田恭治の参画は本領域に幅を与え、その成果は多くの領域への影響を有することが期待された。本領域において、造血細胞分化のメカニズムを特に染色体修飾、転写調節の観点から解明することができれば、ES 細胞、iPS 細胞、他の組織幹細胞等の分化の研究に大きな影響を及ぼすことが期待できる。

2. 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ごとの状況も記述してください。

領域全体の目的は、多方向かつ不可逆的に進行する細胞分化の分子機構を明らかにすることである。以下にテーマごとの達成度合いについて記載するが、ミエロイド系細胞の分化を *Hes1* で阻害して同期して分化誘導する実験系が予定通りにいかなかったことを除けば、全体として期待以上の成果があがった。

1) **MDSのエピゲノム制御異常と分化**：北村、稲葉は、細胞分化異常がその本態であるMDS細胞のエピゲノム制御の異常について研究し、細胞分化決定機構を明らかにするという目標で研究を行った。北村はMDS患者で高頻度に認められるASXL1変異がマウスにおいてMDS様疾患を誘導すること、その原因としてASXL1変異によるEZH2/PRC2作用の抑制を介してヒストンH3K27のトリメチル化(H3K27me3)が低下し、HoxA9/A10、miR125aなど腫瘍化に関与しうる遺伝子の発現が脱抑制すること、miR125aがClec5a発現を抑制すること、Clec5aが好中球分化に必要であることなどを明らかにした(Inoue et al. J Clin Invest, 2013)。また、稲葉はMDSで欠失する第7番染色体長腕に含まれる3つの遺伝子(Miki, Samd9, SamD9L)を同定した。Mikiの欠失が細胞分裂異常から染色体整列不良や染色体遅延(ラギング)を誘導しMDS発症に寄与すること(Ozaki et al. Mol Cell, 2012)、Samd9, SamD9Lの欠失は、エンドソームからライソソームへの移行の抑制を介してサイトカインシグナルを増強することが、MDS発症に関与していることを示唆した(Nagamachi et al. Cancer Cell, 2013)。このテーマに関しては目的を十分に達成した。

2) **造血細胞分化のエピゲノムと転写因子による制御**：北村、河本は造血前駆細胞の分化停止による増幅と一定方向への再分化誘導系を骨髄、リンパ球系細胞において行ない、T細胞系列のマスター制御因子が転写因子Bcl11bであることを明らかにした(Ikawa et al. Science, 2010; Arner et al. Science, 2015)。エピジェネティック因子であるポリコームをT前駆細胞において欠失させると、T系列からB系列へ分化転換すること、さらにPAX5がその責任遺伝子であることを見いだした(投稿準備中)。赤芽球系の分化に関しては、研究分担者の山本が、造血幹細胞から赤芽球への分化を決定するGATA1およびGATA2遺伝子の発現制御機構の解析を行い、GATA2遺伝子の77 kb上流に、造血幹細胞および前駆細胞におけるGATA2遺伝子の発現に必要なエンハンサーを見いだした(Takai et al. Blood, 2013; Suzuki et al. Genes Cells, 2013; Moriguchi et al.; Mol Cell Biol, 2015a; Moriguchi et al. Mol Cell Biol, 2015b)。さらに、このGATA2遺伝子エンハンサーが、3番染色体転座・逆位の際に、原がん遺伝子EVI1の近傍に移動し、EVI1遺伝子を活性化することが予後不良の白血病の原因となることを明らかにした(Yamazaki et al. Cancer Cell, 2014)。Hes1で骨髄系の分化をブロックし増幅した細胞から、分化を再誘導する実験はうまくいかなかったが、本テーマ全体としてはほぼ目的を達成できたと言える。

3) **エピゲノム調節機構の解析**：中西は修飾ヒストン抗体を網羅的に作成し、分化関連遺伝子群の転写制御領域におけるクロマチン修飾とその制御機構の解明に役立てるという目標で研究を行い、ヒストンH2AバリエーションのH2ABbdがオープンクロマチン構造を形成するのに重要な役割を果たしていることを示唆した(Goshima et al. J Biol Chem, 2014)。最近、分化過程でH2ABbdが分化関連遺伝子のプロモーターに取り込まれて、遺伝子発現制御に関わっていることも見いだした(論文投稿準備中)。恒久的な形質維持には、DNAのメチル化が重要な働きをするが、細胞分化に伴うDNAメチル化制御についてはほとんど理解されていない。これまでに、分化細胞の形質を規定する遺伝子群のプロモーター領域のDNAメチル化の程度は、分化に伴い段階的に減少することが示され、受動的DNA脱メチル化が細胞分化の普遍的原理を制御していることが示唆されていた。中西はDNA維持メチル化の機構を明らかにし(Nishiyama et al. Nature, 2013)、細胞分化との関係を解析中である。また細胞老化は、G1細胞がM期をスキップして起こるため、

多くの老化細胞は4Nであるという画期的な成果を報告した (Johmura et al. Mol Cell, 2014)。このテーマに関しては目的をはるかに越える成果が得られた。

4) **細胞周期によって色が変わる細胞の樹立**：研究分担者の阪上は細胞周期の G1, S, G2 期それぞれを染め分ける新規 Fucci を細胞を開発した。北村らは阪上らとの共同研究で G0 期の細胞を特異的に染色するプローブを作製した。具体的には、G0 から G1 に移行する際に、核外へ輸送して分解される p27 に mVenus という蛍光蛋白質を融合し、この融合分子が G0 期から G1 期への移行に伴い分解される系を作製した。予想通り、当該プローブを発現した細胞は G0 期特異的に蛍光を発することを確認した (Oki et al. Scientific Rep, 2014)。さらにこのプローブを発現したトランスジェニックマウス (プロモーターは CAG) では筋肉の前駆細胞で発現が認められ、この G0 マーカーが幹細胞、前駆細胞をマークできることを示唆した。最近、造血細胞で発現が認められるよう、Rosa26 ノックインマウスを樹立し解析中である。G0 マーカーに関しては発表後 1 年弱で国内外から 100 以上のリクエストがあり注目されている、他分野に与える波及効果が期待できる。 このプロジェクトに関して目的を達成した。

5) **骨と造血の関係**：破骨細胞は血液の単球から分化する。この分化過程を研究するのが本領域の研究テーマのひとつであった。池田らは造血系から派生した細胞が、石灰化骨基質を吸収するという特性をもった破骨細胞に転換する過程で起こる細胞周期動態を Fucci reporter を用いて動画撮影し、活発な DNA 合成と増殖期に引き続いて G1 停止が、さらに細胞融合とほぼ同時に G0 に逸脱することを示した (阪上との共同研究)。また、池田は公募班代表の片山と共同研究で骨細胞がリンパ球造血 (Sato et al. Cell Metab, 2014) や、造血前駆細胞の動員に関与するという注目すべき論文を発表した (Asada et al. Cell Stem Cell, 2013)。破骨細胞の分化に加え、骨と造血の関係については池田が公募班員の片山と共同研究を行い、目的を越える成果が得られた。この重要な成果が領域内において計画班員と公募班員との共同研究によって達成されたことは本領域の存在価値を示す一例となった。

6) **肝臓と造血細胞分化の関係**：マウス胎児肝臓における造血ニッチの解析を行った。SCF, TPO, EPO は DLK1 陽性の肝芽細胞で強い発現が認められたが、EPO は肝辺縁部の p75NTR 陽性細胞が強く発現することが示された。未分化造血細胞は肝臓全体に存在していたのに対して、未分化赤芽球は肝中心部に多く、肝辺縁部では TER119+ のより分化の進んだ赤芽球が多く認められた。このことから、肝辺縁部の p75NTR 陽性細胞が赤芽球分化に寄与することが示唆された。以上のように、胎児肝臓の主要な機能である赤血球造血機構の一端が明らかになった。

成体肝のマクロファージとして知られているクッパー細胞や NK 細胞の解析から、肝障害により、マクロファージのサブタイプの変動とその肝線維化に与える影響を明らかにするとともに、可塑性をもつ休眠状態の Ly6Chigh NK 細胞や IL-4 応答性のユニークな NK 細胞集団を見いだして、その機能と誘導メカニズムを明らかにした (Omi et al. Eur J Immunol, 2014)。さらに、オンコスタチン M (OSM) は肝臓および脂肪組織のマクロファージの M1/M2 サブタイプにも影響を与え、肥満などメタボリックシンドロームの発症にも関与することが示唆された (Komori et al. J Biol Chem, 2013)。

成体マウス骨髄中の造血環境を OSM 欠損マウスおよび OSM 受容体欠損マウスを用いて、種々の骨髄抑制や加齢に伴う骨髄環境の変化を解析するとともに、in vitro の実験から OSM は骨髄間葉系幹細胞 (MSC) に作用して、脂肪細胞への分化を抑制して造血支持機能を維持していること、さらに OSM は骨芽細胞の分化を促進する一方で終末分化を抑制することを明らかにし、OSM が骨髄 MSC の分化を制御することにより造血支持環境を制御している様子を明らかにした (Sato et al. PLoS One, 2014)。以上のように、当初の目標は達成された。加えて、脂肪組織でのマクロファージのサブタイプの解析など骨髄/肝臓以外の組織での解析も行なった。本テーマに関しては目的を達成した。

7) 公募班の主な成果と計画班との関係 :

公募班は平成23-24年度に29、平成25-26年度に32を採択した。継続で採択された班が13なので計48件となり、すべてを紹介することは難しい。ここではいくつか絞って紹介する。

まず、2つのエピジェネティクス関連の新たな方法論の開発について紹介する。公募班員の藤田は遺伝子座特異的クロマチン免疫沈降法である iChIP 法と定量的質量分析法である SILAC を組み合わせることで、遺伝子のプロモーター領域に結合している蛋白質の同定を可能にした。さらに、iChIP 法を基に、新規な遺伝子座特異的クロマチン免疫沈降法として、enChIP 法の開発にも成功した (Fujita and Fujii, *Biochem Biophys Res Commun*, 2013; *PLoS One*, 2014)。また、公募班員の佐藤らは生体内のヒストン修飾動態を観察するため、修飾特異的抗体由来の細胞内抗体プローブを作成し、ゼブラフィッシュの発生初期における H3K9ac の上昇をライブ観察した (Sato Y et al. *Sci Rep.* 3:2436, 2013)。これらの方法論は本領域に属した研究者との共同研究に数多く発展することが期待される。

多くの公募班が参加し、沢山の重要な共同研究が生まれた。例えば、**領域代表の北村**は骨髄異形成症候群 (MDS) における細胞分化の破綻の研究を行なっているが、**原田** (公募代表) と共同でエピジェネティクス因子 ASXL1 の変異によって MDS が発症すること、さらにその分子機構の一端も明らかにした (Inoue et al. *J Clin Invest*, 2013)。また、RUNX1 とエピジェネティック制御機構破綻の協調作用による MDS の分子発症機構も**岩間** (計画分担)、**原田** と共同で明らかにした (Sashida et al. *Nat Commun*, 2013)。さらに BMI1 高発現が MDS の白血病化に寄与することも原田と共同研究で明らかにした (Harada et al. *Blood*, 2012)。また、公募班研究代表者の**伊川**らと共同して、HL60 が好中球あるいは単球に分化する際に経時的に RNAseq を行い、発現上昇する遺伝子を同定した。この遺伝子座に蛍光蛋白質 Venus をノックインすることにより分化すると発色する細胞の樹立を試みている。こちらは計画研究代表の**稲葉**らおよび分担の**阪上**との共同研究である。このように領域内で有機的な共同研究が行なわれた例は多い。

眼細胞の分化を専門にしている**渡辺**は当領域に入るまでエピジェネティクス関連の研究の経験がなかったが、「細胞運命制御」領域に採択後はエピジェネティクス研究の手技を学び、眼細胞分化のエピジェネティクス眼の分化とエピジェネティクスの論文を多く発表した (Usui et al. *Dev Neurobiol*, 2104; Kuribayashi et al. *Dev Neurobiol*, 2014; Iwagata et al. *PLoS One*, 2013)。

神経細胞の分化抑制については、**平林**らは Polycomb による分化能抑制のメカニズムを検討する中で5層皮質投射ニューロン産生に重要な遺伝子 fezf2 のプロモーター付近の H3K27me3 修飾が fezf2 発現低下のタイミングと一致して発生時期依存的に増加することを見出した。そこで H3K27me3 を認識する Ring1B を大脳皮質特異的にノックアウトしたところ、fezf2 遺伝子の発現の延長が見られ、同時に5層ニューロンの産生期間も延長した (Morimoto-Suzuki et al. *Development*, 2014)。また、HMGA2 遺伝子が神経幹細胞のグローバルなクロマチン状態を“ゆるく”することで神経幹細胞のニューロン分化能を維持していることを明らかにした (Kishi et al., *Nature Neuroscience*, 2012)。

骨髄で造血に必須のケモカイン CXCL12 を特異的に高発現する細網細胞 (CAR 細胞) は、脂肪・骨芽細胞前駆細胞で、造血幹細胞・前駆細胞に必須の特別な微小環境 (ニッチ) を構成する。**杉山**はフォークヘッドファミリーに属する転写因子 Foxc1 が造血幹細胞・前駆細胞ニッチとしての機能の形成と維持、脂肪細胞への分化の抑制に必須であることを明らかにした (Omatsu et al. *Nature*, 2014)

瀧原らは、造血幹細胞の活性を支持する2大内的因子であるポリコム複合体1やHoxb4/Hoxa9が共にGemininに対するE3ユビキチンリガーゼとして機能しているという注目すべき成果を報告した (Ohno et al. *Mol Cell Biol*, 2014; *PLoS One*, 2013)。

3. 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。

大きな問題は起こらなかったが、以下に研究、運用についていくつかの点をあげる。

1 計画研究で研究方法を変更せざるを得なかった計画

期間内に計画研究において、リンパ系前駆細胞、ミエロイド系前駆細胞の分化をそれぞれ E2A のノックアウト、Hes1 の過剰発現によって停止し、前駆細胞を増幅し、均一細胞集団から分化を再誘導することによって正常造血分化を調べる予定であった。E2A ノックアウトで分化停止・細胞増幅したリンパ系前駆細胞は再分化誘導可能であり、この実験系を利用して河本は T 細胞の初期分化に Bcl11b が必要であるという重要な成果をあげ (Ikawa et al. Science, 2011)、その後も研究を進展させ現在論文投稿準備中である。一方、ミエロイド系前駆細胞の分化は北村が中心に行なっていた。確かに転写抑制遺伝子 Hes1 の過剰発現で阻害され前駆細胞は増幅された (Nakahara et al. Blood, 2014) が、転写因子 C/EBPa による分化誘導が不十分だった。そこで単なる過剰発現ではなく、発現が誘導できる系の利用、C/EBPa-ER を使用しタモキシフェンで C/EBPa の活性化を誘導できる系も樹立などさまざまな方法論を試みた。しかしながら、いずれも分化誘導は不十分であり、死細胞も多く、発現解析 (RNAseq) や生化学的解析は難しかった。そこで正常の細胞ではないが、G-CSF で好中球に分化誘導できる 32D 細胞および単球系 (vit D3) と好中球 (DMSO) 系の 2 方向に分化誘導可能な HL60 を使用する方針に変更した。これらの細胞を利用して好中球への分化に miR125a が拮抗すること、さらにその標的遺伝子の 1 つ Clec5a が好中球分化に必要であることを明らかにした (Inoue et al. J Clin Invest, 2013)。現在、この研究をさらに発展させて、公募研究班の伊川グループと共同研究を行ない、RNAseq によって HL60 が好中球および単球に分化する際に発現がゼロから誘導される遺伝子を同定した。当該遺伝子に蛍光蛋白質 mVenus をノックインし、細胞が分化すると発色する細胞株の樹立を、計画研究班の稲葉グループと共同研究で継続中である。

2 研究期間内に達成できなかったプロジェクト

HL60 細胞の分化に好中球と単球への分化における遺伝子発現を経時的に RNAseq で解析し、分化に伴って発現してくる遺伝子を新たに複数同定した。そのうち、両方向に分化する際に発現がゼロから上昇してくる遺伝子の遺伝子座に蛍光蛋白質 mVenus の遺伝子を挿入し、分化に伴って発色する HL60 細胞とノックインマウスの樹立を試みている。このプロジェクトも計画研究に含んでいたが、5 年以内に完結できなかった。しかしながら、今後この系を樹立できれば分化研究において大変有用な系となる。

3 組織変更

計画研究の分担研究者の山本雅之が 3 年弱で領域から外れた。これは当初の研究目標を予定より早く達成できたためであり領域の運営に問題はなかった。同じく計画研究分担の岩間厚志は幹細胞の老化をテーマとする別の新学術領域の申請にあたり領域代表として参画したため、当領域から退いた。ただ、その後も共同研究は当領域内の複数の研究者と活発に継続しており、また第 2 回若手の会では特別講師として講演するなど、当領域との関係は継続している。

また、第 1 回目の公募研究の採択者のうち、重複のため 1 名、また異動のため申請プロジェクトを継続できなくなったという理由で 1 名、計 2 名の辞退者があったが、公募研究でもあり、大きな影響はなかった。第 2 回目の採択者 3 2 名は全員領域に参加したが、1 名 (金沢大学の星居) が留学のため、途中で辞退した。研究はほぼ完成しており研究成果は一報の原著論文 (Hosii et al. Proc Natl Acad Sci, USA, 2014) と一報の総説論文 (Hoshii et al. J Biochem, 2014) として報告されたので領域の研究の進展には大きな影響はなかった。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

最初の審査では大きなコメントなく採択された。

中間評価では（１）個々の細胞分化系の解析については評価できるが、全体像としての「統合的解明」や細胞運命決定機構に共通する普遍的原理の解明に繋がる今後の戦略が期待される。（２）領域の中心となっている血球の分化系分野の進捗に比較して、その成果による領域内外およびその他の分野への波及効果が弱いと思われる。（３）アウトリーチ活動が少ない。領域会議が比較的クローズで行なわれており、他の研究分野に対する影響などが少ないというコメントを受けた。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

（１）のコメントについては、中間評価の時点ではまだ成果が論文になっていなかったのが実情であり、中間評価後に重要な論文を数多く発表することができたため、十分期待に応えられたと考えている。なかでも重要な成果として、細胞形質維持・変換に必須の役割を果たしている DNA メチル化維持機構に細胞周期依存的ヒストンユビキチン化が必要不可欠であること（Nishiyama et al. *Nature*, 2013）、また p53 転写因子ネットワークが G2 期の細胞に特異的に作用すると恒久的細胞増殖停止を示す形質変換を誘導すること（Johmura et al. *Mol Cell*, 2014）、異常な外的分化刺激が転写因子ネットワーク異常を誘導して分化不全を誘導すること（Ozaki et al. *Mol Cell*, 2012; Nagamachi et al. *Cancer Cell*, 2013）を報告することができた。これらの成果は、細胞周期相、転写因子ネットワーク、エピゲノム修飾の相互制御が、あらゆる細胞分化の共通基盤として必要不可欠であることを世界的に初めて実験的に証明したもので、現段階で当該研究領域として十分以上の目的を達成したものであると考えている。

（２）のコメントについては、中間評価のあとに *Nature*、*Cancer Cell*、*Molecular Cell*、*Nature Communication*、*J Clinical Investigation* などの一流紙に多くの論文を掲載することができ、領域外の研究に対する波及効果も十分にあった。また、25年11月に開催した国際シンポジウムと26年9月に開催した領域会議は一般公開とした。国際シンポジウムは500箇所以上にポスターとプログラムを送り参加を呼びかけた。また、領域会議はホームページ上や医科研内に周知し一般の参加者を募った。

（３）のコメントについては新たな研究分野でもあり、研究を進めることに集中していたため、最初の3年間はアウトリーチや他分野への影響に配慮する余裕が足りなかった。2年目の平成23年度および24年度は8月の第2日曜日に東京の台場の日本科学未来館で開催された「免疫ふしぎ未来」にポスターを出して計画研究代表の河本が参加者（子供を中心とした一般の人、全参加者は約2000人）に新学術領域「細胞運命制御」を分かりやすく説明した。公募班研究代表者の茂呂も手伝った。4年目からは、「免疫ふしぎ未来」における「細胞運命制御」の説明に加えて、東大医科研において領域長の北村が「エピジェネティクスによって決まる細胞の運命：エピジェネティクスって何？」というタイトルで公開セミナーを行なった（平成25年6月6日、平成26年5月22日）。また平成27年2月20日には名古屋においてサイエンスカフェを開催し、北村、中西、稲葉が、それぞれエピジェネティクス、細胞老化、福島における低線量放射線の講演を行った。50名の参加者からはそれぞれの講演に対して多くの質問も出て議論が盛り上がった。

研究者向けとしては、多くのシンポジウムなどを企画したが、主な学会におけるシンポジウムは平成26年度の免疫学会および癌学会において領域としてシンポジウムを企画した（癌学会は菊池先生の領域と共催）。その他多くの会合、シンポジウムを主催したが領域の研究内容に特に関連の深いものとしては、公募班代表の渡辺が主催した *Retina Research Meeting*（平成23年）がある。東大医科研で100名以上の参加者を集め盛会であった。がん支援班の主催したシンポジウムでは毎年5つのポスターを発表した。

以上、「細胞運命制御」領域の後半の2年には特に積極的にアウトリーチを行なうことができた。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】

（3 ページ程度）

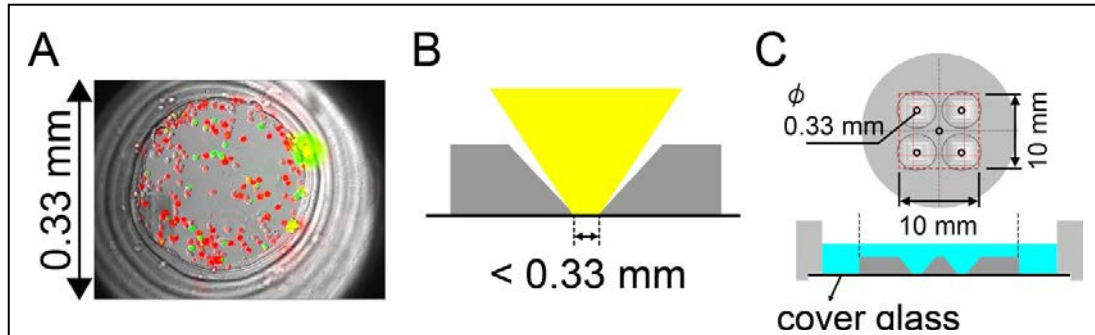
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

【領域の主な成果】

【計画研究 北村班】 G0 期の細胞が特異的に染色できる G0 マーカーを開発した。細胞が G0 から G1 に移行する時に、p27 が核から細胞質に出てユビキチン化されることを利用して、p27-mVenus が G0 特異的に光る系を樹立した。当該研究分野において注目され、多くのリクエストがあった。

研究分担者 阪上朝子・連携研究者 宮脇敦史

「造血細胞のイメージングを駆使する体制を作る」ことを目的に、浮遊細胞を顕微鏡観察視野内に留まらせるためのイメージング用ディッシュ FulTrac well を開発した(Development, 2013)。領域内の研究者へ提供し種々のイメージングへの展開を図った。



【研究分担者山本雅之】 造血幹細胞から赤芽球への分化を決定する *GATA1* および *GATA2* 遺伝子の発現制御機構の解析を行い、*GATA2* 遺伝子の近傍に、造血幹細胞および前駆細胞における *GATA2* 遺伝子の発現に必要なエンハンサーを見いだした。さらに、この *GATA2* 遺伝子エンハンサーが、3 番染色体転座・逆位の際に、原がん遺伝子 *EV11* の近傍に移動し、*EV11* 遺伝子を活性化することが予後不良の白血病の原因となることを明らかにした。

【計画研究 中西班】 DNA 維持メチル化機構の解: DNA 複製により生じたヘミメチル DNA を認識して Uhrf1 がクロマチンに結合する。結合した Uhrf1 はヒストン H3 リジン 23 をユビキチン化し、Dnmt1 はこのユビキチン化ヒストン H3 と結合することにより、DNA 複製部位に集積してヘミメチル DNA からフルメチル DNA への変換を触媒することが分かった。興味深いことに Dnmt1 はヒストン H3 分子のリジン 23 を含む 2 カ所のモノユビキチンを認識して結合すること、また Dnmt1 によるヘミメチル化 DNA からフルメチル化 DNA への変換に、Dnmt1 と複合体を形成する Usp7 の脱ユビキチン化が必要であることも分かった。さらに Uhrf1 は PCNA もユビキチン化し、TLS ポリメラーゼをヘミメチル DNA 部位へ集積することが分かった。これらの知見は、受動的 DNA 脱メチル化時にはヘミメチル DNA がある程度長期にわたり存在することから、ヒストン H3 リジン 23 のユビキチン化が受動的 DNA 脱メチル化の新たなヒストンマーカーとして利用可能であることを示している。

細胞老化と G2/M スキップ: 細胞老化は恒久的な増殖停止を特徴とする細胞形質変換である。しかしながら、細胞老化誘導刺激によりどのような機構により恒久的増殖停止が誘導されるのかについてほとんど分かっていない。細胞老化過程について Fucci システムを用いたタイムラプスイメージングで解析を行ったところ、老化細胞は G2 期細胞が細胞分裂期を回避して G1 期に移行した結果生じた 4 倍体 G1 期細胞であることを明らかにした。この分裂期回避には p53 が必須の役割を果たしていること、p53 は p21 の発現誘導による早期の APC/C^{dh1} の活性化と、pRb/p107/p130 による転写抑制促進することで、サイクリン B1 を始めとする様々な分裂期制御因子タンパク質の発現を強く抑制するにより分裂期回避を誘導していることも明らかとなった。

【計画研究 河本班】 本計画研究は、多能前駆細胞から T 前駆細胞への段階的分化能喪失過程の分子機構を解明する事を目標とした。主に試験管内で任意に分化を停止/再開させ経時的にサンプリングする手法を用い、まず T 細胞系列のマスター制御因子が転写因子 Bcl11b であることを明らかにした (Ikawa T et al., Science, 329: 93, 2010)。さらに T 細胞分化経時的サンプルは理研の FANTOM5 プロジェクトで解析され、その成果は、他の細胞種サンプルとともに 2014 年度に発表された (Arner E et al. Science, 329: 1010, 2015)。この中で T 細胞分化過程だけに焦点をあてたサテライト論文を作成中である。また、エピジェネティックな遺伝子発現抑制因子であるポリコムを T 前駆細胞において欠失させると、T 系列から B 系列へ分化転換すること、さらに PAX5 がその責任遺伝子であることを見いだした。これは T 細胞分化におけるエピジェネティック制御機構を明らかにした重要な成果で、現在論文投稿中である。このように、T 細胞系列への決定過程で起こる転写因子制御と、エピジェネティクス制御の機構解明に切り込むことができたと考えている。

【研究分担者 岩間厚志】 ES 細胞で明らかとなった幹細胞の多能性を維持するヒストン修飾、すなわち、ポリコーム群複合体とトライソラックス群複合体による転写抑制化と活性化の相反するヒストン修飾が共存する bivalent domain が、造血幹細胞においても血球分化に関連する遺伝子プロモーター上に形成され、分化多能性の維持に機能することを、ポリコーム群遺伝子欠損マウスの解析から明らかにした。これは、造血幹細胞における分化多能性のエピジェネティック制御機構を初めて明らかにしたものである。

【研究分担者 谷内一郎】 胸腺細胞の CD4 ヘルパー/CD8 キラー系列への分化運命決定機構に関して、核内での遺伝子発現制御機構の観点から研究を行った。特に CD4 ヘルパー系列への分化に必須の ThPOK 転写因子をコードする Zbtb7b 遺伝子の発現制御について、シス制御領域の同定からその作用機序の解明に向けて、制御領域の位置置換を含んだ総括的な遺伝学的解析を実施し、制御領域間のループ構造形成が機能制御に重要である知見を得た。更に新規のヘルパー/キラー運命制御因子として、Bcl11b や SATB1 を同定し、これら因子の遺伝子変異マウスを用いた解析により、これら因子の作用機序の一端を明らかにした。

【計画研究 稲葉班】 造血細胞の分化が攪乱され異常な形態や機能の血液細胞が産生される MDS の原因となる 4 遺伝子を同定してその機能を明らかにした。本領域には 3 つの未知遺伝子 (*Samd9*, *Samd9L*, *Miki*) が存在した。遺伝子改変マウスの長期にわたる観察などさまざまな検討の結果、これら三つの遺伝子は全て MDS の発症を抑制する機能があるという結論に至った。このうち *Samd9* と *Samd9-like* (*Samd9L*) はエンドソームに局在する関連遺伝子で、その欠損マウスは、ハプロ、ホモ欠損のいずれもが、生後 1 年半頃から典型的な MDS を発症し、最終的に 60% を越える欠失マウスが貧血などで死亡した *Samd9/Samd9L* の減少により、エンドソームからライソソームへの移行に支障が生じ、リガンド結合後のサイトカイン受容体の代謝が遅延し、サイトカインシグナルが増強することが MDS 発症の原因となると考えられた。

また、*Miki* は分裂期に中心体や紡錘糸に局在し、構造蛋白質 CG-NAP と複合体を作り、紡錘糸合成の足場蛋白質 (ガンマチューブリン環状複合体、 \square -TuRC) を形成するが、CG-NAP 遺伝子も 7q21 バンド上にあり、モノソミー 7 の細胞株では発現レベルが非常に低いことから、第 4 の 7q 責任遺伝子と考えられる。*Miki* や CG-NAP の発現抑制は、 \square -TuRC を含む傍中心体物質 (PCM) の著減をもたらし、紡錘糸が脆弱となって、前中期は混乱する。染色体整列不良や染色体遅延 (ラグging) が頻繁に見られ、中期に入れない前中期停止の様相を呈する。その結果、MDS でよく見かける大小不同の多核細胞や微小核を造血細胞で人工的に作り出すことが可能である。モノソミー 7 を伴う MDS では多核細胞や微小核の頻度が高いことは以前から知られており、*Miki* や CG-NAP の片アレル欠失不全が、この知見と密接に関連するものと考えている。

【計画研究 池田班】 破骨細胞の分化過程における細胞周期の動態を公募班の沢野と共同研究で Fucci により動画で解析した。破骨細胞の分化因子 RANKL の骨髄における産生細胞を特定した。破骨細胞の分化過程で分泌され骨芽細胞系列との連携に関わる因子として補体 C3a、PDGF isoforms、S1P を同定した。

破骨細胞が骨吸収中に産生・分泌するカップリング因子として *Cthrc1* を同定し in vivo での生理機能を解明した (公募班の油谷教授との共同研究)。破骨細胞の分化に伴う代謝適応とそれに関わる転写因子 (HIF1 \square c-Myc) を明らかにした (公募班の星居研究員との共同研究)。石灰化骨基質に埋まる骨細胞の造血機能への関与を明らかにした (同公募班の片山研究員との共同研究)。石灰化骨基質に埋まる骨細胞と遠隔のリンパ臓器・脂肪代謝との関わりを明らかにした (同公募班の片山研究員との共同研究)。

【公募研究 藤原了】 ヒト赤芽球分化における転写共役因子 LM02 の役割を明らかにした。ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞からの赤芽球分化系を用いた検討より、LM02 は GATA1-SCL/TAL1 複合体の構造維持に重要である可能性が示唆された。

【公募研究 高橋智】 マクロファージが動脈硬化病巣に見られる泡沫細胞として機能する際に、転写因子 MafB が必須であることを明らかにした。MafB の機能を欠失させることで、初期の動脈硬化病巣の形成が抑制されることを明らかにした。また、遺伝子改変マウス作製で領域内で多くの共同研究を行った。

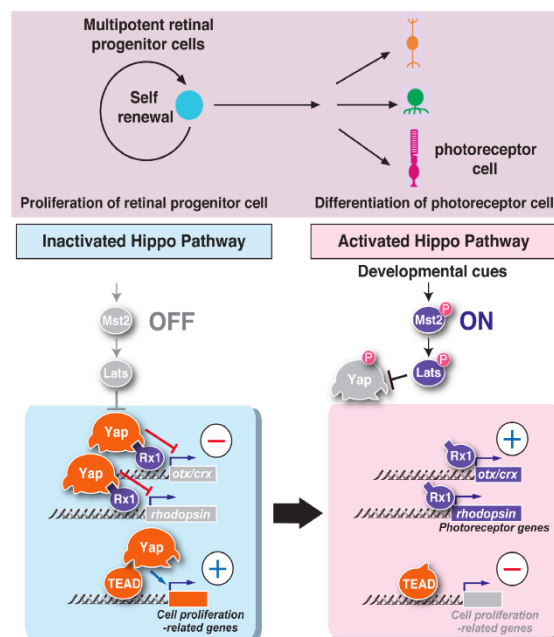
【公募研究 幸谷愛】 稲葉班と共同研究により、EBV 感染リンパ府細胞より、次世代シークエンサーを用いて新規機能性小分子 RNA を同定し、ASR と名付けて報告した。また、河本班と共同研究により、miR-126 が転写因子独立的に B 細胞分化を引き起こすことを報告した。公募班の縣保年、長岡仁との共同研究によって、慢性骨髄性白血病に対する分子標的薬イマチニブに AID 抑制作用があることを明らかにした。

【公募研究 平林祐介】 ポリコームによる分化能抑制のメカニズムを検討する中で 5 層皮質投射ニューロン産生に重要な遺伝子 *fezf2* のプロモーター付近の H3K27me3 修飾が *fezf2* 発現低下のタイミングと一致して発生時期依存的に増加することを見出した。そこで H3K27me3 を認識する Ring1B を大脳皮質特異的にノックアウトしたところ、*fezf2* 遺伝子の発現の延長が見られ、同時に 5 層ニューロンの産生期間も延長した。これは大脳皮質を構成するニューロンサブタイプの割合の制御にポリコームによる幹細胞の分化能制御が重要な役割を果たすことを示している (Morimoto-Suzki et al., *Development*, 2014)。

【公募研究 山根利之】 胚発生期において、中胚葉から多能性造血細胞が発生する過程について、その分化の中間段階に位置する造血前駆細胞群を単離し、その階層性を明らかにした。さらに最初期の造血前駆細胞は、赤血球分化に必須な転写因子群を高発現しており、即時的な胎仔型赤血球の形成を可能にしていること、またそこから派生する成体型多能性造血細胞では、赤血球系転写因子群の発現が抑制され、

多分化能に関連した転写ネットワークが新たに形成されることを明らかとした。

【公募研究 仁科博史】近年、器官サイズ制御シグナル Hippo 伝達系は下流の転写共役因子 Yap を介して、網膜前駆細胞の増殖と分化を司ることが報告されたが、詳細な分子機構については不明な点が多い。そこで我々は初期発生の解析に適したゼブラフィッシュを用いて、網膜形成過程における Hippo シグナルの機能解析を行なった。その結果、Yap は自身の異なる 2 種類の機能ドメインを介して増殖促進能と分化抑制能の二面性を発揮し、網膜前駆細胞の増殖と視細胞への分化の切り換えを行なっていることが判明した (右図)。

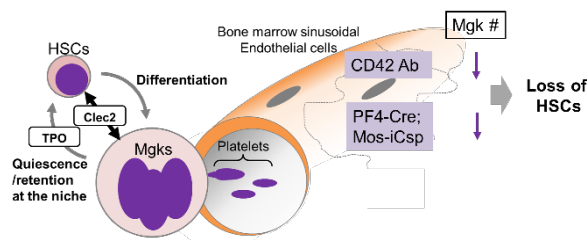


【公募研究 長岡仁】B リンパ球終末分化に重要な抗体遺伝子改変反応に必須な分子 AID の遺伝子転写制御機構を、変異導入した BAC のトランスジェニックマウスを作成して個体レベルで解析し、エンハンサー及びサイレンサーを構成する重要シス制御領域を明らかにした。

【公募研究 杉山立樹】骨髄で造血に必須のケモカイン CXCL12 を特異的に高発現する細網細胞 (CAR 細胞) は、脂肪・骨芽細胞前駆細胞で、造血幹細胞・前駆細胞に必須の特別な微小環境 (ニッチ) を構成する。本研究では Foxc1 が CAR 細胞特異的に発現し、CAR 細胞において、造血幹細胞・前駆細胞ニッチとしての機能の形成と維持、脂肪細胞への分化の抑制に必須であることを明らかにした。

【公募研究 瀧原義宏】造血幹細胞の活性を支持する 2 大内的因子であるポリコム複合体 1 や Hoxb4/Hoxa9 が共に Geminin に対する E3 ユビキチンリガーゼとして機能していることを明らかにした。

【公募研究 田久保圭誉】造血幹細胞の直接的なニッチ細胞となる分化血球として巨核球を同定・報告した。また、巨核球から分泌されるサイトカイン・トロンボポエチンが造血幹細胞を骨髄ニッチにとどめる役割を果たすことも見出した。分化血球が造血幹細胞の直接的なニッチとなる証拠を与えたはじめての例の一つである (右図)。



【公募研究 佐藤優子】生体内のヒストン修飾動態を観察するため、修飾特異的抗体由来の細胞内抗体プローブ (mintbody; modification-specific intracellular antibody) を作成した (Sato Y et al. Sci Rep. 3:2436, 2013)。ゼブラフィッシュに H3K9ac-mintbody を発現させ、発生初期における H3K9ac の上昇をライブ観察した。また、H4K20me1-mintbody 発現マウスを作製し、不活性 X 染色体への集積を観察した。

【領域の成果の特許申請】

【公募研究 北村大介】特許出願 (北村大介)「B 細胞集団の製造方法」特願 2014-136631 国内優先出願 平成 26 年 (Bach2 が記憶 B 細胞形成を促進するという発見を基に、B 細胞長期培養法を開発した。)

【公募班 小松則夫】我々は、PCAF の治療奏功判定の診断薬、あるいは、治療薬のスクリーニングの検査薬としての可能に着目し、特許出願をした (特願 2013-212611)。

【公募研究 河原真大】複雑核型を有する予後不良な骨髄異形成症候群に対して、新規 LSD1 阻害剤が有効であることを明らかにした。計画班稲葉共同研究と共同研究によって、LSD1 により抑制されていた転写因子発現が阻害剤によって活性化することで転写因子の発現が回復し、分化誘導されるという機序を明らかにし、特許出願した。

発明の名称：リシン構造を有する LSD1 選択的阻害薬

発明者：河原真大、鈴木孝禎 他 5 名

6. 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）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（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、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、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。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

【計画研究 北村俊雄】

1. OTogami, K., Kitaura, J., Uchida, T., Inoue, D., Nishimura, K., Kawabata, K.C., Nagase, R., Horikawa, S., Izawa, K., Fukuyama, T., Nakahara, F., Oki, T., Harada, Y., Harada, H., Aburatani, H. and *Kitamura, T. C-terminal mutant of C/EBPα (C/EBPα-C^m) down-regulates M-CSF receptor which is a potent accelerator in the progression of AML with C/EBPα-C^m B. **Exp. Hematol.** 43:300-308, 2015.
2. OInoue, D., Kitaura, J., Matsui, H., Hou, H-A, Chou, W-C, Nagamachi, A., Kawabata, K.C., Togami, K., Nagase, R., Horikawa, S., Saika, M., Micol, J-P., Hayashi, Y., Harada, Y., Harada, H., Inaba, T., Tien, H-F., Abdel-Wahab, O., and *Kitamura, T. SETBP1 mutations drive leukemic transformation in ASXL1-mutated MDS. **Leukemia** 29:847-857, 2015.
3. ONakahara, F., Kitaura, J., Nishida, C., Uchida, T., Togami, K., Inoue, D., Matsukawa, T., Enomoto, Y., Kawabata, K.C., Chen-Yi, L., Komeno, Y., Izawa, K., Oki, T., Nagae, G., Harada, Y., Harada, H., Otsu, M., Aburatani, H., Hattori, K., and *Kitamura, T. Hes1 promotes blast crisis in chronic myelogenous leukemia through MMP-9 up-regulation in leukemic cells. **Blood** 123:3932-3942. 2014.
4. OSashida, G., Harada, H., Matsui, H., Oshima, M., Yui, M., Harada, Y., Tanaka, S., Mochizuki-Kashio, M., Wang, C., Saraya, A., Muto, T., Hayasi, Y., Suzuki, K., Nakajima, H., Inaba, T., Koseki, H., Huang, G., Kitamura, T. and *Iwama, A. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. **Nat. Commun.** 5:5177. 2014.
5. OOki, T., Nishimura, K., Kitaura, J., Togami, K., Maehara, A., Izawa, K., Sakaue-Sawano, A., Niida, A., Miyano, S., Aburatani, H., Kiyonari, H., Miyawaki, A. and *Kitamura, T. A novel cell-cycle indicator, mVenus-p27K-, identifies quiescent cells and visualizes G0-G1 transition. **Scientific Reports** 4:4012. 2014.
6. OUchida, T., Kitaura, J., Nakahara, F., Togami, K., Inoue, D., Maehara, A., Nishimura, K., Kawabata, C. K., Doki, N., Kakihana, K., Yoshioka, K., Izawa, K., Oki, T., Sada, A., Harada, Y., Ohashi, K., Katayama, Y., Matsui, T., Harada, H., and *Kitamura, T. Hes1 up-regulation contributes to the development of FIP1L1-PDGFRα-positive leukemia in blast crisis. **Exp. Hematol.** 42:369-379, 2014.
7. OInoue, D., Kitaura, J., Togami, K., Nishimura, K., Enomoto, Y., Uchida, T., Kagiya, Y., Kawabata, K.C., Nakahara, F., Izawa, K., Oki, T., Maehara, A., Isobe, M., Tsuchiya, A., Harada, Y., Harada, H., Ochiya, T., Aburatani, A., Kimura, H., Thol, F., Heuser, M., Levine, R.L., Abdel-Wahab, O. and *Kitamura, T. Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering ASXL1 mutations. **J. Clin. Invest.** 123:4627-4640, 2013.
8. ONishimura, K., Oki, T., Kitaura, J., Kuninaka, S., Saya, H., Sakaue-Sawano, A., Miyawaki, A. and *Kitamura, T. APCDDH1 targets MgcRacGAP for destruction in the late M phase. **PLoS One** 8:e63001, 2013.
9. OOki, T., Kitaura, J., Watanabe-Okochi, N., Nishimura, K., Maehara, A., Uchida, T., Komeno, Y., Nakahara, F., Harada, Y., Sonoki, T., Harada, H., and *Kitamura, T. Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. **Leukemia** 26:1038-1045, 2012.
10. OKato, N., Kitaura, J., Doki, N., Komeno, Y., Watanabe-Okochi N., Togami, K., Nakahara, F., Oki, T., Enomoto, Y., Fukuchi, Y., Nakajima, H., Harada, Y., Harada, H., and *Kitamura, T. Two types of C/EBPα mutations play distinct roles in leukemogenesis: Lessons from clinical data and BMT models. **Blood** 117:221-233, 2011.

【計画研究 中西真】

1. Johmura Y, Shimada M, Misaki T, Naiki-Ito A, Miyoshi H, Motoyama N, Ohtani N, Hara E, Nakamura M, Morita A, Takahashi S, and *Nakanishi M. Necessary and sufficient role for a mitosis skip in senescence induction. **Mol Cell.**55:73-84, 2014.
2. OOkuda H, Kawaguchi M, Kanai A, Matsui H, Kawamura T, Inaba T, Kitabayashi I, and *Yokoyama A. MLL fusion proteins link transcriptional coactivators to previously active CpG-rich promoters. **Nucleic Acids Res.**42, 2014.
3. *Nishiyama A, Yamaguchi L, Sharif J, Johmura Y, Kawamura T, Nakanishi K, Shimamura S, Arita K, Kodama T, Ishikawa F, Koseki H, and *Nakanishi M. Uhrf1-dependent H3K23 ubiquitylation couples maintenance DNA methylation and replication. **Nature.**502: 249-253, 2013.
4. *Delhase M, Kim SY, Lee H, Naiki-Ito A, Chen Y, Ahn ER, Murata K, Kim SJ, Lautsch N, Kobayashi KS,

Shirai T, Karin M, and Nakanishi M. TANK-binding kinase 1 (TBK1) controls cell survival through PAI-2/serpinB2 and transglutaminase 2. **Proc Natl Acad Sci USA**. 109:E177-186, 2012.

【計画研究 河本宏】

1. Arner E et al (Kawamoto Hは 109 人の著者のうち 38 番目) . Enhancers lead waves of coordinated transcription in transitioning mammalian cells. **Science**. 329: 1010-1014, 2015.
2. O Mishima Y, Wang C, Miyagi S, Saraya A, Hosokawa H, Mochizuki-Kashio M, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Negishi M, Sashida G, Naito T, Ishikura T, Onodera A, Nakayama T, Tenen D.G, Yamaguchi N, Koseki H, Taniuchi I, and *Iwama A. Histone acetylation mediated by Brd1 is crucial for Cd8 gene activation during early thymocyte development. **Nat Commun**. 5:5872, 2015.
3. Vizcardo R, Masuda K, Yamada D, Ikawa T, Shimizu K, Fujii S-I, Koseki H, and Kawamoto H*. Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPS cells derived from mature CD8+ T cells. **Cell Stem Cell**. 12: 31-36. 2013.
4. Oguro H, Yuan J, Tanaka S, Miyagi S, Mochizuki-Kashio M, Ichikawa H, Yamazaki S, Koseki H, Nakauchi H, and *Iwama A. Lethal myelofibrosis induced by *Bmi1*-deficient hematopoietic cells unveils a tumor suppressor function of the polycomb group genes. **J Exp Med** 209, 445-454, 2012.

【計画研究 稲葉俊哉】

1. O Ueda T, Nagamachi A, Takubo K, Yamasaki N, Matsui H, Kanai A, Nakata Y, Ikeda K, Konuma T, Oda H, Wolff L, Honda ZI, Wu X, Helin K, Iwama A, Suda T, Inaba T, and *Honda H. Fbx110 overexpression in murine hematopoietic stem cells induces leukemia involving metabolic activation and upregulation of Nsg2. **Blood** 2015 in press.
2. O Nagamachi A, Nakata Y, Ueda T, Yamasaki N, Ebihara Y, Tsuji K, Honda Zi, Takubo K, Suda T, Oda H, Inaba T, and *Honda H. Acquired deficiency of A20 results in rapid apoptosis, systemic inflammation, and abnormal hematopoietic stem cell function. **PLoS ONE**, 9 e8742, 2014
3. O Nagamachi A, Matsui H, Asou H, Ozaki Y, Aki D, Kanai A, Takubo K, Suda T, Nakamura T, Wolff L, Honda H, and *Inaba T. Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. **Cancer Cell** 24: 305-317, 2013
4. Ozaki Y, Matsui H, Asou H, Nagamachi A, Aki D, Honda H, Yasunaga S, Takihara Y, Yamamoto T, Izumi S, Ohsugi M, and *Inaba T. Poly-ADP ribosylation of Miki by tankyrase-1 promotes centrosome maturation. **Mol. Cell** 47: 694-706, 2012

【計画研究 宮島篤】

1. Hirose Y., Saijou E., Sugano Y., Takeshita F., Nishimura S., Nonaka H., Chen Y.-R., Sekine K., Kido T., Nakamura T., Kato S., Kanke T., Nakamura K., Nagai R., Ochiya T. and *Miyajima A. Inhibition of Stabilin-2 elevates the circulating hyaluronic acid level and prevents tumor metastasis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 109, 4263-4268, 2012.
2. O Taguchi K, Hirano I, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Suzuki A, Motohashi H, and *Yamamoto M. Nrf2 enhances cholangiocyte expansion in Pten-deficient livers. **Mol Cell Biol**. 34:900-913, 2014.
3. *Tanimizu N., Kikkawa Y., Mitaka T. and Miyajima A. $\alpha 1$ - and $\alpha 5$ -Containing laminins regulate the development of bile ducts via $\beta 1$ -integrin signals. **J. Biol. Chem**. 287, 28586-28597, 2012.
4. Tanaka M., Itoh T., Tanimizu N. and *Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: Their characteristics and regulatory mechanisms. **J. Biochem**. 149, 231-239, 2011.

【計画研究 池田恭治】

1. Fumoto T, Takeshita S, Ito M, and *Ikeda K. Physiological functions of osteoblast lineage and T cell-derived RANKL in bone homeostasis. **J Bone Miner Res** 29: 830-842, 2014.
2. *Takeshita S, Fumoto T, Naoe Y, and Ikeda K. Age-related marrow adipogenesis is linked to increased expression of RANKL. **J Biol Chem** 289: 16699-16710, 2014.
3. Matsuoka K, Park K, Ito M, Ikeda K, *and Takeshita S. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. **J Bone Miner Res** 29: 1522-1530, 2014.
4. *Takeshita S, Fumoto T, Matsuoka K, Park K, Aburatani H, Kato S, Ito M, and Ikeda K. Osteoclast-secreted Cthrc1 in the coupling of bone resorption to formation. **J Clin Invest** 123: 3914-3924, 2013.

【公募研究 伊藤悦朗】

1. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanazaki R, Shiraiishi Y, Sanada M, Park M, Terui K, Kon A, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, *Ito E, and *Seishi Ogawa S. Landscape of gene mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. **Nature Genetics** 45: 1293-1299. 2013.

【公募研究 藤原亨】

1. Inoue A, *Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, and Harigae H. Elucidation of the role of LMO2 in human erythroid cells. **Exp Hematol**. 2013;41:1062-1076.

【公募研究 千葉滋】

1. Kato T, Sakata-Yanagimoto M, Nishikiji H, Miyake Y, Yokoyama Y, Asabe Y, Kamada Y, Ueno M, Obara N, Suzukawa K, Hasegawa Y, Kitabayashi I, Uchida K, Hirao A, Yagita H, Kageyama R, and *Chiba S. Hes1 suppresses acute myeloid leukemia development through FLT3 repression. *Leukemia* 29(3):576-85, 2015.

【公募研究 高橋智】

1. *Hamada M, Nakamura M, Tran MT, Moriguchi T, Hong C, Ohsumi T, Dinh TT, Kusakabe M, Hattori M, Katsumata T, Arai S, Nakashima K, Kudo T, Kuroda E, Wu CH, Kao PH, Sakai M, Shimano H, Miyazaki T, Tontonz P, and *Takahashi S. MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam-cell apoptosis. *Nat Commun*. 5: 3147, 2014.
2. OKusakabe M, Hasegawa K, Hamada M, Nakamura M, Ohsumi T, Suzuki H, Kudo T, Uchida K, Ninomiya H, Chiba S, and *Takahashi S. c-Maf is indispensable for the microenvironment of definitive erythropoiesis as it forms erythroblastic islands in fetal liver. *Blood* 118:1374-1385, 2011.
3. OKusakabe M, Hasegawa K, Hamada M, Nakamura M, Ohsumi T, Suzuki H, Tran MT, Kudo T, Uchida K, Ninomiya H, Chiba S, Takahashi S. c-Maf plays a crucial role for the definitive erythropoiesis that accompanies erythroblastic island formation in the fetal liver. *Blood* 118:1374-1385, 2011.

【公募研究 依馬秀夫】

1. *Ema H, Morita Y, and Suda T. Heterogeneity and hierarchy of hematopoietic stem cells. *Experimental hematology* 42, 74-82 e72, 2014
2. Yamamoto R, Morita Y, Oohara J, Hamanaka S, Onodera M, Rudolph K L, Ema H and *Nakauchi H. Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells. *Cell* 154, 1112-1126, 2013.

【公募研究 渡辺すみ子】

1. OUsui A, Mochizuki Y, Iida A, Miyauchi E, Satoh S, Sock E, Nakauchi H, Aburatani H, Murakami A, Wegner M, and *Watanabe S. The early retinal progenitor-expressed gene Sox11 regulates the timing of the differentiation of retinal cells. *Development*, 140, 740-750, 2013
2. OOuchi Y, Baba Y, Koso H, Taketo M, Iwamoto T, Aburatani H, and *Watanabe S. b-Catenin signaling regulates the timing of cell differentiation in mouse retinal progenitor cells, *Mol. Cell. Neurosci.* 46, 770-780, 2011.

【公募研究 幸谷愛】

1. OYamakawa N, Okuyama K, Ogata J, Kanai A, Helwak A, Takamatsu M, Imadome K, Takakura K, Chanda B, Kurosaki N, Yamamoto H, Ando K, Matsui H, Inaba T, and *Kotani A. Novel functional small RNAs are selectively loaded onto mammalian Ago1. *Nucleic Acids Research*, 42, 5289-301, 2014
2. OOkuyama K, Ikawa T, Gentner B, Hozumi K, Harnprasopwat R, Lu J, Yamashita R, Ha D, Toyoshima T, Chanda B, Kawamata T, Yokoyama K, Wang S, Ando K, Lodish HF, Tojo A, Kawamoto H, and *Kotani A. MicroRNA-126-mediated control of cell fate in B-cell myeloid progenitors as a potential alternative to transcriptional factors. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*, 110, 13410-5, 2013
3. OKawamata T, Lu J, Sato T, Tanaka M, Nagaoka H, Agata Y, Toyoshima T, Yokoyama K, Oyaizu N, Nakamura N, Ando K, Tojo A, and *Kotani A. Imatinib mesylate directly impairs class switch recombination through downregulation of AID: its potential efficacy as an AID suppressor. *BLOOD*, 119, 3123-7, 2012

【公募研究 油谷浩幸】

1. OSuzuki M, Kobayashi-Osaki M, Tsutsumi S, Pan X, Ohmori S, Takai J, Moriguchi T, Ohneda O, Ohneda K, Shimizu R, Kanki Y, Kodama T, Aburatani H, and Yamamoto M. GATA factor switching from GATA2 to GATA1 contributes to erythroid differentiation. *Genes Cells*. 18(11):921-33, 2013
2. Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki H, Tsutsumi S, Mutoh H, Maeda S, Yamagata Y, Seto Y, Aburatani H, and Hatakeyama M. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109:20584-9, 2012

【公募研究 平林祐介】

1. Shohei Furutachi, Hiroaki Miya, Tomoyuki Watanabe, Hiroki Kawai, Norihiko Yamasaki, Yujin Harada, Itaru Imayoshi, Mark Nelson, Keiichi I Nakayama, Yusuke Hirabayashi and *Yukiko Gotoh. Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nature Neuroscience*, 18 (5), 657-665, 2015.
2. Yusuke Kishi, Yuki Fujii, Yusuke Hirabayashi, and *Yukiko Gotoh. HMGA regulates the global chromatin state and neurogenic potential in neocortical precursor cells. *Nature Neuroscience*, 15 (8):1127-33. 2012.

【公募研究 仁科博史】

1. *Yoichi Asaka, Shoji Hata, Misako Nmae, Makoto Furutani-Seiki and *Hiroshi Nishina. The Hippo pathway controls a switch between retinal progenitor cell proliferation and photoreceptor cell differentiation in zebrafish. *PLoS ONE* 9, e97365, 2014.
2. Shoji Hata, Jun Hirayama, Hiroaki Kajiho, Kentaro Nakagawa, Yutaka Hata, Toshiaki Katada, Makoto Furutani-Seiki and Hiroshi Nishina. A novel acetylation cycle of the transcription co-activator Yes-associated

protein that is downstream of the Hippo pathway is triggered in response to SN2 alkylating agents. **J. Biol. Chem.** 287, 22089-22098, 2012.

【公募研究 星居孝之】

1. OHoshii T, Kasada A, Hatakeyama T, Ohtani M, Tadokoro Y, Naka K, Ikenoue T, Ikawa T, Kawamoto H, Fehling HJ, Araki K, Yamamura KI, Matsuda S, and Hirao A. Loss of mTOR complex 1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 111:3805-3810, 2014.
2. Hoshii T, Tadokoro Y, Naka K, Ooshio T, Muraguchi T, Sugiyama N, Soga T, Araki K, Yamamura K, and Hirao A. mTORC1 is essential for leukemia-propagation but not stem cell self-renewal. **J Clin Invest.** 122:2114-2129, 2012.

【公募研究 山根利之】

1. *Yamane T, Washino A, and Yamazaki H. Common developmental pathway for primitive erythrocytes and multipotent hematopoietic progenitors in early mouse development **Stem Cell Reports** 1: 590-603, 2013
2. Komada Y, Yamane T, Kadota D, Isono K, Takakura N, Hayashi SI, and *Yamazaki H. Origins and properties of dental, thymic, and bone marrow mesenchymal cells and their stem cells. **PLoS One** 7: e46436, 2012

【公募研究 長岡仁】

1. Huong le, T, Kobayashi, M, Nakata, M, Shioi, G, Miyachi, H, Honjo, T, and *Nagaoka, H. In Vivo Analysis of Aicda Gene Regulation: A Critical Balance between Upstream Enhancers and Intronic Silencers Governs Appropriate Expression. **PLoS One.** 8: e61433, 2013.

【公募研究 杉山立樹】

1. Omatsu Y, Seike M, Sugiyama T, Kume T, and *Nagasawa T. Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation. **Nature.** 査読有 508, 536-540, 2014.

【公募研究 縣保年】

1. Sakamoto S, Wakae K, Anzai Y, Murai K, Tamaki N, Miyazaki M, Miyazaki K, Romanow WJ, Ikawa T, Kitamura D, Yanagihara I, Minato N, Murre C, and *Agata Y. E2A and CBP/p300 act in synergy to promote chromatin accessibility of the immunoglobulin k locus. **J Immunol.** 188, 5547-5560, 2012.
2. Miyazaki M, Rivera RR, Miyazaki K, Lin YC, Agata Y, and *Murre C. The opposing roles of the transcription factor E2A and its antagonist Id3 that orchestrate and enforce the naive fate of T cells. **Nat Immunol.**, 12, 992-1001, 2011.

【公募研究 藤田敏次】

1. Fujita, T, Yuno, M., Okuzaki, D., Ohki R., and *Fujii, H. Identification of non-coding RNAs associated with telomeres using a combination of enChIP and RNA sequencing. **PLoS ONE**, 10, e0123387, 2015.
2. Fujita, T and *Fujii, H. Identification of proteins associated with an IFN γ -responsive promoter by a retroviral expression system for enChIP using CRISPR. **PLoS ONE**, 9, e103084, 2014.

【公募研究 片山義雄】

1. OSato, M., Asada, N., Kawano, Y., Wakahashi, K., Minagawa, K., Kawano, H., Sada, A., Ikeda, K., Matsui, T., and *Katayama, Y. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. **Cell Metabolism** 18, 749-758, 2013.
2. OAsada, N., *Katayama, Y, Sato, M., Minagawa, K., Wakahashi, K., Kawano, H., Kawano, Y., Sada, A., Ikeda, K., Matsui, T., and Tanimoto, M. Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells. **Cell Stem Cell** 6, 737-747, 2013.

【公募研究 原田浩徳】

1. OHarada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, Yahata T, Matsushita H, Ando K, Sashida G, Iwama A, Kitamura T, and *Harada H. RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes. **Blood** 121: 3434-3446, 2013.
2. Imagawa J, Harada Y, Shimomura T, Tanaka H, Okikawa Y, Hyodo H, Kimura A, and *Harada H. Clinical and genetic features of therapy-related myeloid neoplasms after chemotherapy for acute promyelocytic leukemia. **Blood** 116(26): 6018-6022, 2010.

【公募研究 瀧原義宏】

1. Ohno Y, Saeki K, Yasunaga S, Kurogi T, Suzuki-Takedachi K, Shirai M, Mihara K, Yoshida K, Voncken JW, Ohtsubo M, and *Takahara Y. Transcription of the *Geminin* gene is regulated by a negative-feedback loop. **Mol. Biol. Cell** 25:1374-1383.2014.
2. Ohno Y, Yasunaga S, Janmohamed S, Ohtsubo M, Mihara K, Iscove N, and *Takahara Y. Hoxa9 transduction induces mouse hematopoietic stem and progenitor cell activity through direct down-regulation of Geminin. **PLoS ONE** 8:e53161.2013..

【公募研究 松本満】

1. Mouri, Y., Yano, M., Shinzawa, M., Shimo, Y., Hirota, F., Nishikawa, Y., Nii, T., Kiyonari, H., Abe, T., Uehara, H., Izumi, K., Tamada, K., Chen, L., Penninger, J.M., Inoue, J., Akiyama, T., and *Matsumoto, M.

Lymphotoxin signal promotes thymic organogenesis by eliciting RANK expression in the embryonic thymic stroma. **J. Immunol.** 186: 5047-5057, 2011.

【公募研究 安友康二】

1. Ishifune C, Maruyama S, Sasaki Y, Yagita H, Hozumi K, Tomita T, Kishihara K, and *Yasutomo K. Differentiation of CD11c+CX3CR1+ cells in the small intestine requires Notch signaling. **Proc Natl Acad Sci USA** 111:5986-5991, 2014.
2. Nakajima K, Maekawa Y, Kataoka K, Ishifune C, Nishida J, Arimochi H, Kitamura A, Yoshimoto T, Tomita S, Nagahiro S, and *Yasutomo K. The ARNT-STAT3 axis regulates the differentiation of intestinal intraepithelial TCR $\alpha\beta$ +CD8 $\alpha\alpha$ +cells. **Nat Commun** 4:2112, 2013

【公募研究 森下和広】

1. Nakahata S, Ichikawa T, Maneesaay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, Manachai N, Yamakawa N, Hamasaki M, Kitabayashi I, Arai Y, Kanai Y, Taki T, Abe T, Kiyonari H, Shimoda K, Ohshima K, Horii A, Shima H, Taniwaki M, Yamaguchi R, and *Morishita, K. Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers. **Nature Comm.** 5: 3393, 2014.
2. Saito Y, Kaneda K, Suekane A, Ichihara E, Nakahata S, Yamakawa N, Nagai K, Mizuno N, Kogawa K, Miura I, Itoh H, and *Morishita, K. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool in bone marrow niches by EVI1-regulated GPR56. **Leukemia** 27: 1637-1649, 2013.

【公募研究 古川雄祐】

1. Wada, T., Koyama, D., Kikuchi, J., Honda, H. and *Furukawa, Y. Overexpression of the Shortest Isoform of Histone Demethylase LSD1 Primes Hematopoietic Stem Cells for Malignant Transformation. **Blood**, published online on April 22; doi:10.1182/blood-2014-11-610907, 2015.
2. Koyama, D., Kikuchi, J., Hiraoka, N., Wada, T., Kurosawa, H., Chiba, S. and *Furukawa, Y. Proteasome Inhibitors Exert Cytotoxicity and Increase Chemosensitivity via Transcriptional Repression of Notch1 in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **Leukemia** 28: 1216-1226, 2014.

【公募研究 大根田絹子】

1. Ohmori S, Moriguchi T, Noguchi Y, Ikeda M, Kobayashi K, Tomaru N, Ishijima Y, Ohneda O, Yamamoto M, and *Ohneda K. GATA2 is critical for the maintenance of cellular identity in differentiated mast cells derived from mouse bone marrow. **Blood.** 125: 3306-3315, 2015.
2. Ohmori S, Takai J, Ishijima Y, Suzuki M, Moriguchi T, Philipsen S, Yamamoto M, and *Ohneda K. Regulation of GATA factor expression is distinct between erythroid and mast cell lineages, **Mol Cell Biol.** 査読有 32: 4742-4755, 2012.

【公募研究 茂呂和世】

1. *Hiroki Kabata, *Kazuyo Moro, Koichi Fukunaga, Yusuke Suzuki, Jun Miyata, Matsunori Masaki, Tomoko Betsuyaku, *Shigeo Koyasu and *Koichiro Asano. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells in the inflamed airways. **Nat. Commun.**, 4, 2675, 2013 (*equal contribution)

【公募研究 田久保圭誉】

1. Kobayashi H, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Karigane D, Haeno H, Yamamoto KN, Sato T, Ohteki T, Hayakawa Y, Barber GN, Kurokawa M, *Suda T, and *Takubo K. Bacterial c-di-GMP Affects Hematopoietic Stem/Progenitors and Their Niches through STING. **Cell Rep.** 11:71-84, 2015
2. *Takubo K, Nagamatsu G, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Kobayashi H, Ikeda E, Goda N, Rahimi Y, Johnson RS, Soga T, Hirao A, Suematsu M, *Suda T. Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells. **Cell Stem Cell.** 12:49-61, 2013

【公募研究 小松則夫】

学会口頭発表

1. Sunami Y, Araki M, Ito A, Hironaka Y, Ohsaka A, Yoshida M, and *Komatsu N. Histone acetyltransferase PCAF is required for ATRA-induced granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia cells. 56th Annual Meeting of the ASH, San Francisco, USA, 2014
2. Sunami Y, Araki M, Ito A, Hironaka Y, Ohsaka A, Yoshida M, and *Komatsu N. Histone acetyltransferase PCAF is required for ATRA-induced granulocytic differentiation in APL cells. 35th World Congress of the International Society of Hematology. Beijing, China, 2014

【公募研究 佐藤健人】

1. T.Chiba, K.Miyashita, T.Sugoh, T.Warita, H.Inoko, M.Kimura, and *T.Sato. IkBL, a novel member of the nuclear I κ B family, inhibits inflammatory cytokine expression. **FEBS Letters** 585:3577-3581, 2011.

【公募研究 落合恭子】

1. Ari Itoh-Nakadai, Reina Hikota, Akihiko Muto, Kohei Kometani, Miki Matsui-Watanabe, Yuki Sato, Masahiro Kobayashi, Atsushi Nakamura, Yuichi Miura, Yoko Yano, Satoshi Tashiro, Jiyong Sun, Tomokatsu Ikawa, Kyoko Ochiai, Tomohiro Kurosaki, and *Kazuhiko Igarashi. The transcription repressors Bach2 and Bach1 promote B cell development by repressing the myeloid program. **Nat Immunol.** 15:1171-80, 2014.

2. Kyoko Ochiai, Mark Maienschein-Cline, Jianjun Chen, Anita S. Chong, Aaron R. Dinner, *Harinder Singh, and *Roger Sciammas. Transcriptional regulation of germinal center B and plasma cell fates by dynamical control of IRF4. **Immunity**, 23;38:918-29, 2013.
- 【公募研究 中山勝文】
1. Nakamura K, Nakayama M, Kawano M, Amagai R, Ishii T, Harigae H, and *Ogasawara K. Fratricide of NK cells dressed with tumor-derived NKG2D ligand. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 査読有 110, 9421-9426, 2013.
- 【公募研究 小林麻己人】
1. Fuse, Y., Nakajima, H., Nakajima-Takagi, Y., Nakajima, O. and *Kobayashi, M. Heme-mediated inhibition of Bach1 regulates the liver specificity and transience of the Nrf2-dependent induction of zebrafish heme oxygenase 1. **Genes Cells** in press.
2. ©*田中 佐代子、小林 麻己人、三輪 佳宏。(2014)「科学者のためのビジュアルデザインハンドブック」の有用性と問題点. **芸術研究報** 34: 35-46, 2014.
- 【公募研究 岸雄介】
1. *Kelsey Tyssowski, Yusuke Kishi and *Yukiko Gotoh. Chromatin regulators of neural development. **Neuroscience**, 264, 4-16, 2014, Review
- 【公募研究 藤井智明】
1. OIida A, Tabata Y, Baba Y, Fujii T, and Watanabe S. Critical roles of DNase1131 in lens nuclear degeneration in zebrafish. **Biochimie**.106:68-74, 2014.
- 【公募研究 早川文彦】
1. *Hayakawa F, Sugimoto K, Harada Y, Hashimoto N, Ohi N, Kurahashi S, and Naoe T. A novel STAT inhibitor, OPB-31121, has a significant antitumor effect on leukemia with STAT-addictive oncokinasases. **Blood Cancer J**. 29;3: e166, 2013.
- 【公募研究 野阪哲哉】
1. Ohtsuka J, *Fukumura M, Tsurudome M, Hara K, Nishio M, Kawano M, and *Nosaka T. Vero/BC-F: an efficient packaging cell line stably expressing F protein to generate single round-infectious human parainfluenza virus type 2 vector. **Gene Ther** 21:775-784, 2014.
2. OOno R, Masuya M, Nakajima H, Enomoto Y, Miyata E, Nakamura A, Ishii S, Suzuki K, Shibata-Minoshima F, Katayama N, Kitamura T, and *Nosaka T. Plzf drives MLL-fusion-mediated leukemogenesis specifically in long term hematopoietic stem cells. **Blood** 122: 1271-1283, 2013.
- 【公募研究 河原真大】
1. Nagai Y, *Kawahara M, Sugino N, Shimazu Y, Hishizawa M, Yamashita K, Kadowaki N, and Takaori-Kondo A. A case of minor BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia following essential thrombocythemia and originating from a clone distinct from that harboring the JAK2-V617F mutation. **Experimental Hematology & Oncology**. 3:6 doi:10.1186/2162-3619-3-6., 2014.
- 【公募研究 佐藤優子】
1. *Stasevich TJ, Hayashi-Takanaka Y, Sato Y, Maehara K, Ohkawa Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Nagase T, Nozaki N, McNally JG, and *Kimura H. Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living cells. **Nature**. 査読有 516: 272-275, 2014.
2. Sato Y, Mukai M, Ueda J, Muraki M, Timothy J. Stasevich, Horikoshi N, Kujirai T, Kita H, Kimura T, Hira S, Okada Y, Hayashi-Takanaka Y, Obuse C, Kurumizaka H, Kawahara A, Yamagata K, Nozaki N, and *Kimura H. Genetically encoded system to track histone modification in vivo. **Sci Rep**. 3: 2436, 2013
- 【公募研究 山下政克】
1. Kuwahara M, Suzuki J, Tofukuji S, Yamada T, Kanoh M, Matsumoto A, Maruyama S, Kometani K, Kurosaki T, Ohara O, Nakayama T and *Yamashita M. Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T-cell senescence and cytokine homeostasis. **Nat. Commun**. 5: 3555, 2014.
2. Suzuki J, Kuwahara M, Tofukuji S, Imamura M, Kato F, Nakayama T, Ohara O and *Yamashita M. A novel small compound SH-2251 suppresses Th2 cell-dependent airway inflammation through selective modulation of chromatin status at the *Ils* gene locus. **PLoS ONE**, 8:e61785, 2013.
- 【公募研究 奥野豊】
1. Yuki H, Ueno S, Tatetsu H, Nihiro H, Iino T, Endo S, Kawano Y, Komohara Y, Takeya M, Hata H, Okada S, Watanabe T, Akashi K, Mitsuya H, and* Okuno Y. PU.1 is a potent tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma cells. **Blood**. 121:962-70, 2013.
- 【公募研究 善本隆之】
1. Chiba, Y., Mizoguchi, K. Mitobe, I., Higuchi, K., Nagai, H., Nishigori, C., Mizuguchi, J. and*Yoshimoto, T. IL-27 enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperating with a TLR3 agonist poly(I:C) partly in TRAIL dependent manner. **PLoS One** 10:e76159. 2013.

7. 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、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織と研究項目との関係】

研究領域には総括班において全体の円滑な運営を図り、エピジェネティクスと転写制御による細胞分化の調節機構という領域の研究を支援できる体制にした。6つの計画研究班をおき、造血系細胞、骨細胞、肝臓細胞の分化および肝臓、骨と造血の関係の研究を行なうこととした（図3）。計画班に加えて、計画班と連携あるいは計画班の研究を補完するために公募班として、23-24年度と25-26年度にそれぞれ20件（200万円10件、600万円10件）ずつ公募した。150-160件の応募があり、研究費額の増額（23-24年度のみ）あるいは調整によって、23-24年度は29件、25-26年度は32件採択した（継続採択は13件）。研究項目は分けず、すべてA01とした。そのうち、13件は造血幹細胞、25件は骨髄系細胞、11件は免疫系細胞、7件は神経細胞、9件は肝臓や骨など他の細胞の分化を扱ったものであった。それ以外に方法論として2件採択した。

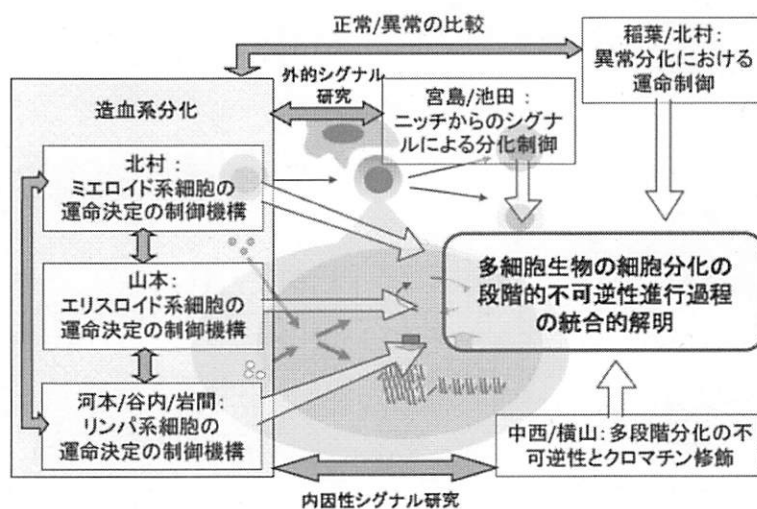


図3 「細胞運命制御」領域概念図

図3「細胞運命制御」領域概念図

【各研究組織間の連携と調和】

1) 個別の共同研究テーマの例

研究テーマとしては上述のように、造血幹細胞、骨髄系細胞（ミエロイド、赤芽球）、免疫系細胞（T細胞、B細胞、NK細胞）、神経細胞、肝臓や骨細胞などの分化・増殖の転写・エピジェネティクスによる調節である。このうち眼細胞を含む神経細胞の分化には造血系細胞との共通点も多く、領域会議や共同研究で連携を図った。一方、骨と肝臓は造血を支えることが知られており領域内の連携が研究成果に役立った。例えば、造血の専門家である片山（公募研究代表）は池田（計画研究代表）と共同研究で骨と造血の関係についての重要な研究成果を報告した（Asada et al. Cell Stem Cell 2013; Sato et al. Cell Metabolism, 2013）。また肝臓の専門家である宮島（計画研究代表）は造血と転写因子研究の専門家である山本（計画研究分担）と共同研究で肝臓と造血の関係についての研究成果を報告した（Taguchi et al. Mol Cell Biol, 2014）。眼細胞の分化と転写およびエピジェネティクス制御の関係を研究した渡辺すみ子は元々造血系を研究領域にしていた研究者であり、造血幹細胞分化研究の戦略を眼細胞分化の研究に取り入れて多くの成果をあげた。領域会議などでエピジェネティクス研究の進め方を専門家から指導を受けたことが大きな助けとなり領域内での共同研究による論文を3報発表している。参考までに渡辺のコメントを以下に追記する。

「本研究班により、エピジェネティクスという同じテーマに取り組みながら、異なるアプローチや専門性をもつ研究者；動物モデルの作製、大規模データベースの構築とその解析、ゼブラフィッシュを用いた取り組み、異なる組織（特に血液・免疫系）でのアプローチ、の研究者と交流の機会をもてたことは最大の収穫であった。共同研究に発展した案件も複数有り、また、班会議などの機会に、自由な議論ができたことは大きな収穫となった。その後も、本班の班員と共同研究という枠組みをこえた自由なやりかたで、データの評価や論文に意見をもとめるなどの交流の機会が得られ、研究が大きく発展した」

2) 技術供与、サービス

領域内のゲノム解析、エピゲノム解析は油谷浩幸（公募研究代表）と稲葉俊哉（計画研究代表）が担当して多くの共同研究が行なわれている。まだ論文発表に到っていない共同研究も多いが、両研究班は本領域研究において重要な位置を占めるサービス部門を兼ねていると言える。領域代表の北村のグループだけでも油谷グループとの共同研究の論文が4報、稲葉グループとの共同研究論文が2報あり、まだ論文になっていない共同研究も双方のグループと複数ある。

ノックアウトマウス、ノックインマウス、トランスジェニックマウスについては本田浩章（公募研究代表）と高橋智（公募研究代表）が領域内の研究者と共同研究よして作製している。マウスの樹立、送付、解析にかなりの年月がかかるため、論文としての発表はこれからのものが多いと思われる。本田が関与している共同研究は、トランスジェニックマウスが1件、ノックアウトマウスが7件、ノックインマウスが5件のけい3件であり、そのうち5件が論文発表済みである（Wada et al. Blood, 2015; Nagamachi et al. PLoS One 2014; Ozaki et al. Mol Cell, 2013; Nagamachi et al. Cancer Cell, 2013; Honda et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2011）。高橋が関与する共同研究は、ノックアウトマウス4件、ノックインマウス2件、トランスジェニックマウス6件の計12件であり、これまでに5件が論文発表済みである（Nishikawa et al. J Immunol, 2014; Harada et al. Free Radic Biol Med, 2012; Kubota et al. J Exp Med, 2011; Kusakabe et al. Blood, 2011; Sato et al. J Biol Chem, 2011）。

染色体（ヒストン）修飾部位に対する抗体は木村宏（公募研究の連携研究者）が作製して領域内研究者に供与した。木村が作製するさまざまな修飾ヒストンを認識するモノクローナル抗体はスクリーニングをウエスタンブロット法で行なっていることもあり良い抗体が多く、北村をはじめ領域内の7グループの研究者が使用し、現在までに3報の共著論文が発表された。今後、木村が作製したモノクローナル抗体を利用して得た研究成果が、共同研究の論文として発表される機会が増えることが期待できる。

また北村が開発したG0 マーカーp27K-mVenus (Oki et al. Scientific Rep, 2014) は、細胞周期と細胞分化の関係を調べたりするのに有用な系である。最近の樹立であり領域内では宮島（計画代表）に供与しただけではあるが、既に国内外から100件以上のリクエストが来ている。

3) エピジェネティクスの新たな解析法

藤田らは遺伝子座特異的クロマチン免疫沈降法である iChIP 法と定量的質量分析法を組み合わせることで、遺伝子のプロモーター領域に結合している蛋白質の同定を可能にした。さらに、iChIP 法を基に、新規な遺伝子座特異的クロマチン免疫沈降法として、enChIP 法の開発にも成功した (Fujita and Fujii, Biochem Biophys Res Commun, 2013; PLoS One, 2014)。佐藤優子らは生体内のヒストン修飾動態を観察するため、修飾特異的抗体由来の細胞内抗体プローブを作成し、ゼブラフィッシュの発生初期における H3K9ac の上昇をライブ観察した (Sato Y et al. Sci Rep. 3:2436, 2013)。今後、これらの方法論が本領域に属した研究者との共同研究が数多く発展することが期待される。

4) ホームページの Cell Fate 倶楽部を通じた領域の調和、融合

当領域ではホームページに力を入れているが、領域の構成メンバーが自由に書き込める Cell Fate 倶楽部を運用している。Cell Fate 倶楽部では学会参加記や科学ニュースに対するコメントを掲載して領域内の研究者の参考になることを目的とする以外に、人材募集、実験法に関する質問、機器購入の際のアドバイスを求める文章、開発した研究法や資料を紹介するなど、領域内の研究者に役立つサイトとなっている。例えば、公募研究代表の佐藤優子は、タイムラプス顕微鏡の観察において浮遊細胞があまり動き回らないよう工夫した特殊な培養皿の説明を掲載し、無料配布を行い好評であった。また、博士研究員、スタッフ募集が掲載された時にすぐに良い人が見つかったという事例もある。このように Cell Fate 倶楽部は領域の研究者の交流、領域内の円滑な協力関係に役立った。

8. 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。

【領域における研究費の使用状況】 領域内で共有する設備や装置の購入・開発・運用はない。実験資料については個々のグループが開発したレトロウイルスベクター、特殊な培養皿、遺伝子改変マウス、新たなエピジェネティクス研究法などを領域会議やホームページでオープンにして、領域内の研究者が自由に使用できるよう配慮した。各研究班の研究費は後にまとめたように効率よく使用された。

【総括班費の使用状況と総括班の活動状況】

総括班の研究費は以下の目的で使用した。

(1) **総括班会議** 年に2-3回開催して領域全体の方向性や運営方針の決定、研究の進捗状況の確認および評価を行った。会議費および外部委員の旅費、宿泊費を支出した。

(2) **領域会議/国際シンポジウムの開催** 平成22年9月に富良野、平成23年6月に軽井沢、平成24年6月に広島、平成25年5月に鳴門においてそれぞれ2泊3日の領域会議を合宿形式で開催した。それぞれ25名、60名、70名、70名の参加者を得て、活発な議論ができた。平成26年度は最終年度につき、領域会議を公開とし東京大学医科学研究所で9月2-4日に開催した。参加者は領域班員およびその関係者の70名に一般参加約30名を加えて100名程度であった。平成24年度は領域会議に加えて11月6-7日に京都で国際シンポジウムを開催した。このシンポジウムには欧米から7名、国内から2名の演者を招待し、領域内からは若手2名を含む9名が口演を行なった。ポスターセッションには領域内のポスターが33件集まり、海外からの招待演者も含めて積極的な議論が行なった。招待演者の旅費、宿泊費と会議費を総括班費から支出した。

(3) **広報活動** ホームページの「Cell Fate 倶楽部」には、学会参加記、生命科学関連ニュースへの時評、実験手技に関する相談、人事に関する相談などの記事、コメントが活発に書き込まれ、会員間の情報交換サイトとして役立った。実験手技や大型機器購入に関する質問に対して速やかに返事があつたり、スタッフや博士研究員募集の広告に対して良い人が見つかったりということがあり、領域の発展に役立った。一般の人への研究内容の紹介は年一回、「免疫ふしぎ未来」にパネルを出して計画研究代表者が説明した。平成25年6月6日、平成26年5月22日に東大医科研において一般向けの講演会「エピジェネティクスによって決まる細胞運命：エピジェネティクスって何？」を行なった。また、平成27年2月20日には名古屋でサイエンスカフェを開催し、計画研究代表者の中西真、稲葉俊哉、北村俊雄がそれぞれ、細胞老化、低線量放射線、エピジェネティクスに関する一般的な講演を行なった。平成24年度にはニュースレターを発行して各研究グループの研究成果について広く情報発信した。

(5) **若手研究者の育成** 平成23年9月には軽井沢において「若手の会」を開催した。この会にはシニアとして計画研究代表者6名、分担者1名および領域外からの招待演者1名（慶応大学の須田年生先生）が、また若手としては領域の主に公募班から30余名が参加した。若手と言っても年齢制限は設けなかった。シニア研究者は、自らの留学経験や研究において大切にしていることなどを若手に話した。一方、若手は全員口演あるいはポスター発表を行い、皆で発表内容を議論し、盛り上がりを見せた。参加した若手からは大変良かったので毎年やって欲しいという要望もあった。第2回若手の会は平成26年4月18-19日に浜名湖で行なった。2回目は趣向を変えて領域内の比較的若手のPI (principle investigator) 5名に独立までの道のりや考え方についての話をしてもらった。本会には計画研究代表者6名に加えて領域の若手が約30名（そのうち5名が若手PI）参加した。また特別講演は平成25年度まで当領域の計画研究分担で、平成26年度からは他の新学術領域の領域代表を務める千葉大学の岩間厚志先生にお願いし、独立までの道のりなどについて講演いただいた。若手は全員口演かポスター発表を行ない、議論が大いに盛り上がった。情報交換会も盛り上がり大成功であった。若手の会では、会場費および招待演者（2名）と若手参加者の宿泊費、旅費を総括班費から支出した。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細(計画研究において購入した主要な物品(設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。)について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置(使用)研究機関
22	自動細胞解析システム	BD FACScanto II フローサイトメーター	1	15,708,000	15,708,000	東京大学・分子細胞生物学研究所
	倒立顕微鏡(ライカ Tiling/Time-Lapse パッケージ)	ライカ DMI6000B	1	11,077,500	11,077,500	国立長寿医療研究センター
23	キーエンス HS オールインワン蛍光顕微鏡	BZ9000	1	9,718,800	9,718,800	名古屋市立大学
	HS オールインワン蛍光顕微鏡	キーエンス社製	1	11,540,025	11,540,025	独立行政法人理化学研究所
	全自動磁気細胞分離装置	ミルテニーバイオテック社製	1	4,704,000	4,704,000	独立行政法人理化学研究所
	リアルタイム PCR システム	Applied Biosystems7300	1	3,984,750	3,984,750	東北大学
24	全自動時期細胞分離装置	ミルテニーバイオテック社 autoMACSPro	1	4,872,000	4,872,000	東京大学・分子細胞生物学研究所
	Milli-Q 水・Elix 水製造一体型システム	水道水直結型 Milli-QIntegral5 バイオタイプ	1	2,649,307	2,649,307	京都大学
25	レブコ超低温槽	米国サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製	1	2,231,250	2,231,250	京都大学
	倒立型蛍光顕微鏡	HV-110LB	1	8,074,500	8,074,500	名古屋市立大学
	クラス II キャビネット	日本医科機器製作所製 NKsystem バイオハザード対策用	1	1,568,280	1,568,280	京都大学
26	テイオン超低温槽 縦型 2元冷凍方式 (-85℃)	TDF-U54	1	1,316,175	1,316,175	東京大学・医科学研究所
	コンピューターワークステーション	BD FACStation	1	1,296,000	1,296,000	東京大学・医科学研究所
	siRNALibrary-Deubiquitin	GENOM:SMARTpool	1	705,240	705,240	名古屋市立大学
	微量高速冷却遠心機、ローター	トミー精工 KITMAN-24	1	507,600	507,600	国立長寿医療研究センター

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

・旅費

2010 実験血液学会 362,050 円 東京-メルボルン 東大医科研
The Jacques Monod Campus The TODAI-ENS de Lyon Workshop
(リヨン大学の関連分野の研究者との意見交換、情報収集および共同研究の可能性をリサーチするため)
219,380 円 東京-リヨン 東大分生研

・人件費・謝金

9,849,942 円 (名古屋市立大学 3,508,682 円 (外国人研究者 1 名実験補助 5 名)、広島大学 3,755,322 円 (ポスドク 1 名)、東大分生研 2,585,938 円 (学術支援職員 2 名技術補佐員 2 名))

・その他

モノクローナル抗体作製費用 4,773,300 円 名古屋市立大学
ChIP-Seq 解析 2,362,500 円 国立長寿医療研究センター
オリンパスレーザー顕微鏡出張修理 FV300-IX71-VBGR 1,288,234 円 東大医科研
キメラマウス作製のための薬剤耐性 ES クローンの作製と 1 次解析 997,500 円 理化学研究所

研究上必要な理由:人件費と旅費は、それぞれ研究の遂行、成果の発表に必要であった。また、抗体作製、ChIP-seq、レーザー顕微鏡の修理は研究遂行上必要であった。

【平成23年度】

・旅費

ミネソタ大学、R&D Systems、Androscience 725,905 円 東京-アメリカ 東大医科研
2011 実験血液学会 563,830 円 東京-アメリカ 東大医科研

・人件費・謝金

40,691,782 円 (名古屋市立大学 3,811,007 円 (実験補助 5 名セミナー謝金 4 名)、広島大学 10,694,418 円 (ポスドク 2 名)、国立長寿医療研究センター 7,096,381 円 (ポスドク 1 名実験補助員 1 名)、東大分生研 7,633,511 円 (特任研究員 1 名学術支援職員 1 名)、東大医科研 11,456,465 円 (特任助教 1 名学術支援専門職員 1 名))

・その他

DNA ライブラリー購入 3,675,000 円 名古屋市立大学
牛胎児血清 2,310,000 円 京都大学
キメラマウスの作製に必要な遺伝子組換え ES クローンの樹立 997,500 円 理化学研究所

研究上必要な理由:人件費と旅費は、それぞれ研究の遂行、成果の発表に必要であった。DNA ライブラリー、牛胎児血清は研究遂行に必要であった。実験の効率を考え、組換え ES 細胞の樹立は理研に外注した。

【平成24年度】

・旅費

R&D Systems Inc、Ninth International Workshop on Molecular Aspects of Myeloid Stem Cell Development and Leukemia、UCSD Murre 研究室、UCSD Reya 研究室、AndroScience Corporation 東京-アメリカ 781,300 円 東大医科研
FASEB 2012 Summer Research Conference 東京-アメリカ 376,980 円 東大分生研

・人件費・謝金

40,103,406 円 (東大医科研 11,062,342 円 (特任助教 1 名学術支援専門職員 1 名)、広島大学 8,716,078 円 (ポスドク 1 名技術補佐員 1 名)、名古屋市立大学 7,448,517 円 (実験補助 6 名セミナー謝金 8 名)、国立長寿医療研究センター 6,960,265 円 (ポスドク研究員 1 名実験補助員 1 名)、東大分生研 4,381,528 円 (特任研究員 2 名)、京都大学 1,534,676 円 (派遣職員 1 名講演謝金 1 名))

・その他

自動細胞分析装置 FACSCanto II フローサイトメータ保守 1,385,475 円 東大分生研
ノックインマウス作製のための F1 マウスの作製 787,500 円 理化学研究所
超音波ホモジナイザー 519,750 円 東大医科研

研究上必要な理由:人件費と旅費は、それぞれ研究の遂行、成果の発表に必要であった。実験の効率を考え、F1 マウスの作製は理研に外注した。ホモジナイザーは染色体沈降の実験に必須である。

【平成25年度】

・旅費

KTCC 招聘 (Sten Erik Jacobsen) 455,890 円 京都大学
東京-アメリカ (2013 米国血液学会) 773,804 円 東大医科研

・人件費・謝金

40,853,839 円 (京都大学 12,647,839 円 (派遣職員 4 名 オフィスアシスタント 1 名)、名古屋市立大学 7,100,311 円 (実験補助 7 名)、国立長寿医療研究センター 6,990,709 円 (ポスドク研究員 1 名 実験補助員 1 名) 広島大学 5,707,278 円 (ポスドク 1 名)、東大医科研 4,250,153 円 (学術支援専門職員 1 名)、東大分生研 4,157,549 円 (特任研究員 1 名 学術支援職員 1 名))

・その他

オリンパス FV300 (走査型レーザー顕微鏡) 出張修理 1 式 1,370,250 円 東大医科研
ROSA26-CAG 相同組換えベクターの構築とキメラマウス作製のための薬剤耐性 ES 細胞クローンの 1 次スクリーニング 840,000 円 東大医科研
データ解析料金 677,250 円 名古屋市立大学
マウス飼育室使用料 576,000 円 京都大学

研究上必要な理由: 人件費と旅費は、それぞれ研究の遂行、成果の発表に必要であった。レーザー顕微鏡の修理は研究遂行上必要であった。実験の効率を考え、ES 細胞のスクリーニングは理研に外注した。

【平成26年度】

・旅費

ミネソタ大学、R&D Systems、Molecular Aspects of myeloid stem cells and leukemia
東京-アメリカ 844,830 円 東大医科研
海外招聘者アリ・メルニック 東京大学医科学研究所にてセミナー、日本免疫学会に参加
アメリカ-東京 825,644 円 東大医科研
2014 第 43 回国際血液・幹細胞学会議 東京-アメリカ 682,600 円 東大医科研

・人件費・謝金

36,505,428 円 (名古屋市立大学 10,154,477 円 (実験補助 8 名)、広島大学 3,711,312 円 (技術員 1 名 セミナー謝金 1 名)、国立長寿医療研究センター 2,113,262 円 (実験補助 1 名)、京都大学 5,375,868 円 (派遣職員 1 名 セミナー謝金 2 名)、東大分生研 10,693,470 円 (特任研究員 4 名 学術支援職員 1 名)、東大医科研 4,457,039 円 (学術支援専門職員 1 名 セミナー謝金 4 名))

・その他

自動細胞分析装置 FACSCanto II フローサイトメータ保守 (H22 購入装置の保守) 1,425,060 円 東大分生研
性能評価用のマウスの取得とホモ KI マウスの作製 874,800 円 理化学研究所
ヘテロマウスの作製 756,000 円 理化学研究所

研究上必要な理由: 人件費と旅費は、それぞれ研究の遂行、成果の発表に必要であった。実験の効率を考え、F1 マウスの作製は理研に外注した。外国人招聘は共同研究のために行なった。

(3) 最終年度 (平成 26 年度) の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当なし

9. 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。

領域の研究の中で当該学問分野や関連分野にインパクトや波及効果などを与えた研究を列挙する。

- ・ **計画研究代表者計画班の北村**らが開発した細胞周期 G0 マーカー（Oki et al. Scientific Rep, 2104）は当該分野の注目を受け、発表後1年弱で既に100以上のリクエストが来た。そのうち約10は共同研究の申し込みである。本発明については特許申請も考慮したが、科学コミュニティにおいて自由に使用してもらうため、あえて特許は申請しないことにした。
- ・ **計画研究代表者の中西**が DNA メチル化の維持機構を明らかにした成果（Nishiyama et al. Nature, 2013）はさまざまな研究分野において広く注目され、いくつかのメディアにも取り上げられた。
- ・ また、**中西**は細胞の老化が DNA 複製後 G2/M 期をスキップして増殖停止することによって起こること、そのため DNA は4倍体となることを明らかにした（Johmura et al. Mol Cell, 2014）。本研究は細胞生物学史上に残る重要な仕事であり、大きな注目を浴び、メディアにも取り上げられた。
- ・ **計画研究代表者の河本**は T 細胞から作製した iPS 細胞の分化誘導を行ない、癌などの標的細胞を攻撃する均一の T 細胞集団を作製することに成功した（Vizcardo et al. Cell Stem Cell, 2013）。この成果は大いに注目され、本成果を基盤としたバイオテックベンチャー企業も創設された。また執筆した一般向けの教科書『マンガでわかる免疫学』は評判になり、新聞にも取り上げられた。
- ・ **計画研究代表者の稲葉**は、骨髄異形成症候群（MDS）に特有な7番染色体長腕の欠失責任遺伝子を4つ同定し、MDSの病態との関連に関する成果を Molecular Cell 誌や Cancer Cell 誌など4誌に掲載され、長年多くの研究者が試みて不成功に終わっていた7q上のがん（MDS）抑制遺伝子の同定として、学会や社会にも大きなインパクトを与えた（全国紙4誌、民放キー局1社が取り上げた）。
- ・ **計画班代表の池田**は骨髄の造血細胞から破骨細胞への分化転換過程に起こる代謝適応を明らかにし、癌細胞での Warburg 効果との類似性をはじめて示した。
- ・ また**池田**は**公募班代表の片山**と共同で従来機能が分かっていなかった骨細胞（Osteocyte）の造血機能への関与、遠隔のリンパ臓器・脂肪代謝との関わりを明らかにし、Cell Stem Cell, Cell Metab に論文を発表した。
- ・ **計画研究代表者の宮島**は肝臓と造血に関する研究を展開し、胎児肝臓の主要な機能である赤血球造血機構の一端を明らかにした。また、オンコスタチン M が骨髄間葉系細胞の脂肪細胞への分化を抑制することによって造血を支持していることを証明した。これらは肝臓と骨髄の造血支持能に関する重要な研究成果であり当該分野の研究者に与える影響は大きい。

主な受賞は以下の通りである。

山本雅之（計画北村班）上原賞（平成23年）、紫綬褒章（平成24年）、日本学士院賞受賞（平成26年）など多数

木村宏（公募佐藤班）国際組織化学学会 Robert Feulgen Prize(平成27年)

安友康二（公募班代表）第17回免疫学会賞（平成26年）

谷内一郎（計画河本班）第16回免疫学会賞（平成25年）

藤原了（公募班代表）日本血液学会奨励賞（平成23年）

本田浩章（計画稲葉班）国際研究促進審議会 国際金賞（平成22年）

河本宏（計画班代表）第13回免疫学会賞（平成22年）

若手の主な受賞

井上大地（計画北村班）米国血液学会Abstract Award（平成25年）、国際実験血液学会Gregg Johnson Award（平成25年）

松岡和彦（計画池田班）米国骨代謝学会Young Investigator Award（平成25年）

佐藤真理（公募片山班）米国骨代謝学会Young Investigator Award（平成24年）

袁進（分担岩間班）米国血液学会Outstanding Abstract Award（平成23年）

伊川友活（計画河本班）日本免疫学会研究奨励賞（平成23年）

市原絵美（公募森下班）日本生化学会鈴木紘一メモリアル賞（平成23年）

中原史雄、加藤奈穂（計画北村班）日本血液学会奨励賞。（平成22年）

10. 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。

領域会議において、若手に口頭発表、ポスター発表を数多くする機会を与えるよう配慮し、若手の会を2回開催するなど若手育成には注力した。以下に主な異動、昇任、留学を記載したが、公募班員の昇任が多いこと、若手の留学が多いことが特徴である。大学院生の就職も助教7名を含み順調に就職した。

【計画班】

北村班 大学院生1名が研究部の特任助教に就任（平成27年10月に留学）大学院生2名、助教2名が留学
中西班 大学院生1名が他大学の助教に就任
河本班 研究員1名が若手テニュアトラックとして独立
宮島班 大学院生3名が留学、2名が他大学助教に就任、1名が企業（研究職）に就職
稲葉班 准教授が他大学教授に昇任、研究員が一名研究部の助教に昇任
池田班 博士研究員1名が留学

【公募班】

藤原班 本人 助教から講師に昇任
幸谷班 本人 テニュアトラックからテニュア獲得、博士研究員1名が留学
田久保班 本人 専任講師から他研究機関の独立研究ポスト（プロジェクト長）に異動
大学院生2名が研究員として就職、1名は留学
瀧原班 連携研究者の准教授が他大学の教授に就任
縣班 本人が准教授から他大学の教授に就任
杉山班 本人が助教から准教授に昇任
山根班 本人が講師から准教授に昇任
長岡班 連携研究者が助教から講師に昇任
中山班 本人が助教から大学内の別研究室の准教授に昇任
平林班 本人が助教から留学して博士研究員、大学院生1名が助教に就任、1名が他大学助教に就任、1名が他大学特任助教に就任、1名が就職（研究職）、連携研究者が准教授から教授に昇任
藤井班 本人が博士研究員から別研究所の専任研究員に就任
丸山班 本人が助教からテニュアトラック助教（文科省プロジェクト型）として独立
伊川班 大学院生が留学
片山班 研究員が他大学テニュアトラック助教として独立、さらに留学した。

11. 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。

佐々木裕之（九州大学生体防御医学研究所）

新学術領域「細胞運命制御」では、造血系を主なモデルとして、内的要因や細胞外からのシグナルによって細胞分化を決定し制御する（細胞運命決定）分子機構の解明を目指した。元来この分野は我国において研究が盛んな研究分野で、本領域にも優れたメンバーが結集しており、エピジェネティクスに着目して遺伝子発現制御の解明を目指す新学術領域の編成は時宜を得たものであった。その成果は5年間で合計692報の論文として結実し、インパクトファクターが20を超える一流ジャーナルへの掲載は34報に上った（2010~2014年度、共著含む、領域ホームページより）。また、期間中に3名のメンバーが日本免疫学会賞や上原賞を受賞したほか、10名の研究者が国際学会を含む様々な学会で奨励賞等を受賞する等（領域ホームページによる）、人材育成でも大きな成果があった。特に、国際シンポジウムや領域会議では若手の女性研究者の活躍が目立っていた。若手勉強会などの企画の成果であろうと推測される。一方、論文業績を詳らかに見ると、Nature、Cell、Science クラスの論文で、本領域のメンバーが責任著者である論文は3報であり、そのうち細胞運命制御に直接関わるものは1報のみであった（他の2報は基本的なエピジェネティクスの機構に関する成果である）。しかし、現在取りまとめ中の研究も多数あり、今後大きな成果として結実することを期待する。ともあれ、北村代表のリーダーシップのもと、Cell Stem Cell や Nat. Immunol. などこの分野の一流ジャーナルに多数の論文を発表する成果を上げた本領域に敬意を表する。最後に、領域内の共著論文は全論文の10%に達し、共同研究・支援サービスも活発に行われたと判断する。

黒川峰夫（東京大学血液腫瘍内科）

細胞の運命決定制御機構は、その重要性にもかかわらず、未だ解明されていない点も多く、その理解が急がれる領域である。これまで該当する研究は、各分野で独立的に進められてきた感があり、各研究者やテーマ同士をつなぐ横系のようなものが比較的乏しかった。

本研究領域「細胞運命制御」では、北村俊雄領域代表のリーダーシップのもと、細胞の運命に決定に関わる研究者がさまざまな分野から参加して、知見を持ち寄り、研究発展の相乗効果や優れた共同研究成果を生み出した。異分野の研究者が一堂に会することで、分野の枠を超えた、本領域に対する俯瞰的な視点が得られたと考える。

また若手研究者の参加や研究内容発表も積極的に行われ、同領域における若手研究者の育成や若手同士の研究の輪の形成に大きく貢献した。今後の本領域のさらなる発展の重要な基盤が作られたと考える。

牛島俊和 博士（国立がん研究センター研究所）

平成24年6月6-7日の二日間、領域会議に参加させて頂きました。領域の目的である細胞分化における運命決定の機構の解明と制御のため、転写因子によるエピゲノムの制御、逆に、エピゲノムによる転写因子への反応性の変化について、詳細なアプローチがなされていることに、興奮させられました。学術新領域の重要な意義である研究分野の融合による相乗効果が、血液細胞分化と転写、転写とエピゲノムの面で、また、ヒト材料を用いた研究とマウスを用いた研究とが補完することで、明確に発揮されていました。それを支える、人の交流、技術や試薬の共有、マウスなど貴重な資源の提供もスムーズに行われていると感じました。更に、もう一つの重要な意義である若手研究者の育成も、全国各地の研究室からの若手が参加しており、質問時間が不足するくらいの活発な質問がなされ、交流時間が不足するくらい、力強く行われていました。今後、具体的な成果として領域内での共著の論文が発表され、一層の研究分野の融合、様々な交流、元気で幸せな若手の育成が進むことを、大いに期待しております。

（牛島先生の評価は第3回領域会議に対するコメント）