

領域略称名：クロマチン潜在能
領域番号：7003

令和2年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和2年6月

領域代表者 東京工業大学・科学技術創成研究院・教授・木村 宏

目 次

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3	研究領域の目的及び概要	6
4	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	8
5	研究の進展状況及び主な成果	10
6	研究発表の状況	15
7	研究組織の連携体制	20
8	若手研究者の育成に関する取組状況	21
9	研究費の使用状況・計画	22
10	今後の研究領域の推進方策	23
11	総括班評価者による評価	25

研究組織

(令和2年6月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	18H05526 遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル	平成30年度 ～ 令和4年度	木村 宏	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授	1
A01 計	18H05527 細胞核・クロマチン構造のダイナミクスと遺伝子制御	平成30年度 ～ 令和4年度	木村 宏	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授	3
A01 計	18H05528 再構成とエピゲノム編集による初期胚核の機能性獲得機序の理解	平成30年度 ～ 令和4年度	山縣 一夫	近畿大学・生物理工学部・准教授	2
A01 計	18H05529 物理計測と理論モデル構築によるクロマチンポテンシャルの理解	平成30年度 ～ 令和4年度	木村 暁	国立遺伝学研究所・遺伝メカニズム研究系・教授	2
A01 計	18H05530 細胞分化にともなうクロマチンポテンシャルの変化とその分子基盤	平成30年度 ～ 令和4年度	眞貝 洋一	理化学研究所・眞貝細胞記憶研究室・主任研究員	2
A01 計	18H05531 核内 RNA ボディによるクロマチン制御機構の解明	平成30年度 ～ 令和4年度	斉藤 典子	がん研究会・がん研究所がん生物部・部長	2
A01 計	18H05532 ヘテロクロマチン構造形成の分子機構	平成30年度 ～ 令和4年度	中山 潤一	基礎生物学研究所・クロマチン制御研究部門・教授	2
A01 計	18H05533 減数分裂における細胞核・クロマチン構造の変換メカニズム	平成30年度 ～ 令和4年度	平岡 泰	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 計	18H05534 ヌクレオソーム高次構造とダイナミクスの解析によるクロマチン潜在能の解明	平成30年度 ～ 令和4年度	胡桃坂 仁志	東京大学・定量生命科学研究所・教授	3
総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	19H05250 核内RNP相分離構造体によるゲノム制御	令和元年度 ～ 令和2年度	山崎 智弘	大阪大学・生命機能研究科・特任講師	1
A01 公	19H05253 生体内ニューロン分化過程におけるクロマチンポテンシャルの解析	令和元年度 ～ 令和2年度	岸 雄介	東京大学大学院・薬学系研究科・講師	1
A01 公	19H05254 シングルセル解析によるヒト精子エピゲノムプロファイル多様性の検討	令和元年度 ～ 令和2年度	岡田 由紀	東京大学・定量生命科学研究科・教授	1
A01 公	19H05255 クライオ蛍光顕微鏡による細胞核内構造の超微細イメージング	令和元年度 ～ 令和2年度	藤芳 暁	東京工業大学・理学院・助教	1
A01 公	19H05256 嗅覚受容体とβグロビン、2つの遺伝子クラスターが織りなすクロマチンポテンシャル	令和元年度 ～ 令和2年度	廣田 順二	東京工業大学・バイオ研究基盤支援総合センター・准教授	1
A01 公	19H05257 クロマチン動態の実時間イメージング	令和元年度 ～ 令和2年度	柴田 幹大	金沢大学・ナノ生命科学研究科・准教授	1
A01 公	19H05258 相分離による分子液滴クラスター形成とクロマチン相互作用	令和元年度 ～ 令和2年度	笹井 理生	名古屋大学・大学院工学系研究科・教授	1
A01 公	19H05259 ヒストン修飾のダイナミクスが誘起するクロマチンブラシの相分離と転写ダイナミクス	令和元年度 ～ 令和2年度	山本 哲也	北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授	1
A01 公	19H05260 DNAカーテン測定によるヒストン化学修飾がクロマチン凝集に与える影響の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	寺川 剛	京都大学・理学研究科・助教	1
A01 公	19H05261 Role of DNA topology in gene expression	令和元年度 ～ 令和2年度	Canela Andres	京都大学・白眉センター・特定准教授	1
A01 公	19H05262 サブテロメアクロマチンポテンシャルの分子メカニズム	令和元年度 ～ 令和2年度	加納 純子	東京大学大学院・総合文化研究科・教授	1
A01 公	19H05264 ヌクレオソームDNAの部分配列がもつクロマチンポテンシャルの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	加藤 太陽	島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教	1

A01 公	19H05265 ヒストン変異誘導により明らかに するクロマチン制御の生理学的意 義	令和元年度	石内 崇士	九州大学・生体防御医学研 究所・助教	1
A01 公	19H05266 哺乳類神経幹細胞における細胞記 憶を制御するクロマチンポテンシ ヤルの分子機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	今野 大治郎	九州大学・生体防御医学研 究所・准教授	1
A01 公	19H05267 個体老化に伴う肝細胞クロマチン ポテンシャル低下機構の解明と制 御	令和元年度 ～ 令和2年度	鈴木 淳史	九州大学・生体防御医学研 究所・教授	1
A01 公	19H05268 小分子RNAが制御するクロマチ ンポテンシャルと遺伝子発現	令和元年度 ～ 令和2年度	岩崎 由香	慶應義塾大学・医学部・講師	1
A01 公	19H05269 クロマチンによる外的環境記憶と 老化速度制御機構	令和元年度 ～ 令和2年度	早野 元詞	慶應義塾大学・医学部・特任 講師	1
A01 公	19H05270 テンソル分解を用いた教師無し学 習による変数選択法のヒストン修 飾解析への応用	令和元年度 ～ 令和2年度	田口 善弘	中央大学・理工学部・教授	1
A01 公	19H05271 転写リプログラミングにおけるク ロマチン構造変化の階層的理解	令和元年度	宮本 圭	近畿大学・生物理工学部・講 師	1
A01 公	19H05272 植物における遺伝子内ヘテロクロ マチンの制御と機能	令和元年度 ～ 令和2年度	佐瀬 英俊	沖縄科学技術大学院大学・ 植物エピジェネティクスユ ニット・准教授	1
A01 公	19H05273 転写装置によるクロマチン動態制 御の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	前島 一博	国立遺伝学研究所・遺伝メ カニズム研究系・教授	1
A01 公	19H05274 DNA損傷による幹細胞化を制御 するクロマチンポテンシャルの解 明	令和元年度 ～ 令和2年度	玉田 洋介	宇都宮大学・工学部・准教授	1
A01 公	19H05275 クロマチン構造転移の統計物理学	令和元年度 ～ 令和2年度	川口 喬吾	理化学研究所・開拓研究本 部・理研白眉研究チームリ ーダー	1
A01 公	19H05277 グアニン4重鎖を介して核膜近傍 に形成されるクロマチンドメイン による染色体動態制御	令和元年度 ～ 令和2年度	正井 久雄	東京都医学総合研究所・基 礎医科学研究分野・所長	1

A01 公	19H05278 神経個性を決める潜在的クロマチン変化の意義とその制御機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	新海 陽一	産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員	1
A01 公	19H05279 長鎖ノンコーディングRNAが制御する個体発生とヘテロクロマチン形成メカニズム	令和元年度 ～ 令和2年度	小林 慎	産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員	1
公募研究 計 26 件 (廃止 2 件を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 研究領域の目的及び概要

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

【研究目的】本新学術領域は、生命活動の根源である遺伝子発現に対してクロマチン構造が潜在的にもつ遺伝子発現制御能力を明らかにすることを目的とする。本報告書では、この遺伝子制御能力を「クロマチンポテンシャル」と呼ぶ。

【学術的背景と全体構想】ゲノムDNAからの遺伝子発現は、発生や分化、あるいは「がん」などの疾病や免疫反応など、全ての生命活動を支える根源的な反応といえることができる。例えば、初期発生では、ひとつの細胞から機能の異なる多数の細胞が作り出されていくが、この過程では、それぞれの核で、異なる遺伝子から遺伝子発現が起こり、それが時間と共に変化していく。このような驚くべき遺伝子発現制御がどのような仕組みで行われるのか分かっておらず、生物学上の大きな謎のひとつとして残されている。核内のDNAは、ヒストンタンパク質と結合してヌクレオソームと呼ばれる基本構造単位を形成し、それが連なったクロマチンとして収納されている。クロマチンは、発生や細胞分化の過程で大規模な構造変換を起こし、弛緩したユークロマチン構造と凝縮したヘテロクロマチン構造が顕在化してくる。しかし、そのようなクロマチン構造変換が遺伝子発現(転写)の活性化や抑制に必要なのか、それとも転写状態の変化の結果として起こっているのか、根本的な問題にも関わらず、その仕組みは不明のままである。

本新学術領域代表者(木村宏)は、独自に開発した翻訳後化学修飾に対する特異的抗体を応用し、生細胞内でのヒストン修飾と転写反応を可視化する方法(FabLEM法)を開発した。さらに、その特異的ヒストン修飾抗体をコードする遺伝子をGFP遺伝子と融合させて発現させるMintbody法を開発し、胚発生過程でのヒストン翻訳後修飾の変化を、生きたままの状態鮮明な動画像として捉えることに成功した。これらの画期的なイメージング技術を使うことにより、

ヒストン修飾などのエピゲノム状態変化の過程が可視化できるだけでなく、これまで不明であった高次クロマチン構造と遺伝子発現との関係を、生きた細胞や胚、個体で調べることが可能になった(図1)。このエピジェネティックイメージング技術を基軸として、生きた細胞・胚で起こるクロマチン構造や核構造の変化を計測し、さらにそれらの分子基盤を解明したうえで、データに基づいた理論モデル化を行えば、生命のもつダイナミックな遺伝子発現制御の本質を明らかにできるのではないかと着想した。特に、分化過程では、細胞核とクロマチンの構造が大きく変化し、ユークロマチンとヘテロクロマチンがより顕在化してくるため、クロマチン構造と遺伝子発現制御の関係を時空間で捉えつつ、分子レベルで明らかにすることが可能と考えた。本領域は、クロマチン構造がもつ潜在的な遺伝子制御能力(転写され易さや、され難さ)を「クロマチンポテンシャル」と捉え、蛍光イメージングやエピゲノム編集、オミクス解析、再構成、理論モデリング等、最先端の手法を駆使してその実体を解明するものである。本領域の目的である「クロマチン構造がもつ遺伝子発現制御能力の理解」という命題は、生物学の根源的な問題である。本領域は、このような「古典的」な問題に、最新の科学・技術を用いて挑み、クロマチン構造のもつ様々な潜在能力(ポテンシャル)を「クロマチンポテンシャル」という概念として捉えることにより、遺伝子制御の本質を理解しようとするものである。

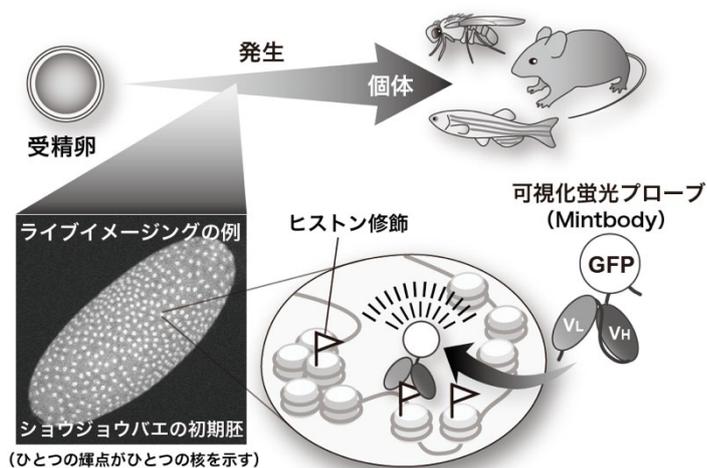


図1: Mintbody 開発によって発生の全過程におけるヒストン修飾の可視化に道がひらかれた

本研究では、ユークロマチンとヘテロクロマチンが顕在化し大規模に遺伝子発現が変化する多様な生命現象から、クロマチン構造のもつ転写を制御する潜在的能力（クロマチンポテンシャル）を明らかにすることを目的とする（図2）。そのため、マウスやゼブラフィッシュの胚発生、ES細胞の分化、酵母の生殖細胞形成など、様々な生命現象を対象として、クロマチンポテンシャルの実体分子の解明、その制御機構の解明を目指す。さらに、クロマチンや細胞核を再構成することで、その仮説を検証する。具体的には、以下の3項目について研究を行う。

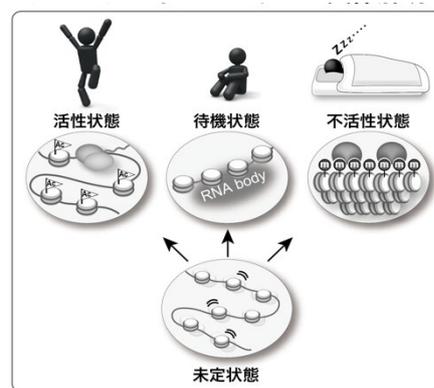


図2:クロマチンポテンシャルの概念

1. ユークロマチンとヘテロクロマチンの顕在化に伴うクロマチンポテンシャル変化の分子機構：分子基盤とメカニズムの解明
2. 細胞核構造・RNA ボディとの相互作用によるクロマチンポテンシャルの時空間制御：核内の物理的環境や構造体のダイナミクスの解明
3. クロマチンポテンシャルの実体を担う分子複合体や細胞核構造の再構成：再構成による検証

【本領域の進展により、どのような革新的・創造的な学術研究の発展が期待されるか】クロマチン研究は、いまや「核全体を包括的に捉える」研究として発展しつつあり、米国の4Dヌクレオームプロジェクトに象徴されるように融合研究を目指して世界的にも進められている。これを実現するためには、顕微鏡画像化、ゲノム・エピゲノム解析、情報・数理解析等、多方面の学問分野からのアプローチが必要である。本領域は、イメージング（分子生物学、細胞生物学、発生学）、遺伝学、エピゲノム科学、構造生物学、計算科学（理論モデル）等、関連する多彩な学問分野で活躍している卓越した研究者を集結させた。このような分野融合によって新しい成果が生まれれば、今後、様々な新しい研究分野に発展する可能性がある。例えば、イメージングと少数細胞のエピゲノム解析法の融合により、1細胞におけるクロマチン動態とエピゲノム構造を同時に解析・モデル化できるようになり、個々の細胞の個性を問う「シングルセル生物学」の分野に新しい展開をもたらすことができる。さらに、これが実現すれば、幹細胞（例えば、がん幹細胞）と分化細胞（がん細胞）との違いを分析できるようになり、医学的な技術革新への発展が期待できる。また、クロマチン構造改変を介した遺伝子制御により細胞機能を自在に操ることが可能になれば、遺伝子変異やクロマチン異常が関与する様々な病気の治療や創薬分野への展開が期待できる。さらに、生物工学分野では、現在、ゲノムを全合成する Genome-write プロジェクトが進行しているが、本領域の成果は人工クロマチンあるいは人工細胞核の創出（Chromatin-write や Nucleus-write）等に大きく発展する可能性がある。

【研究期間終了後に期待される成果】本領域は、遺伝子の「発現し易さ」の状態が、どのような細胞核とクロマチンの要因（例えば、ヒストン修飾や、ヘテロクロマチン関連タンパク質、RNA-タンパク質複合体、クロマチン間の相互作用、核膜、物理的環境等）で決定づけられているか、について定量的に明らかにするものである。これが実現すれば、その要因を除去したり増強したりすることで、遺伝子発現の活性化や抑制を多様な階層で制御することが可能となる。例えば、幹細胞を用いた再生医療のためには、目的とする種類の細胞を効率良く、高品質に分化させることが重要だが、特定の転写因子の働きに加えてクロマチン機能を制御することで、これを実現させることが可能となる。最近では、クロマチン構造あるいは（ヒストン修飾などの）エピゲノム制御の異常が、がんを始めとした様々な疾患の原因になることが示されている。従って、病態の要因となるクロマチン制御機構が解明できれば、ゲノム操作なしで病態を正常化する方策の立案につながり、細胞を対象とした新たな治療法（細胞治療）の開発が可能になる。また、本領域の成果は、遺伝子制御のみならず、細胞核内で起こる全ての反応の基盤となるものであり、ゲノムの維持や複製の研究分野への波及効果も大きい。例えば、損傷DNAの蓄積を含めた細胞核やクロマチンの構造変化は老化と密接に関係すると考えられており、クロマチン構造の制御法が開発されれば、老化の防止法の開発に結びつく可能性がある。遺伝子制御機構の解明は、生物システムを理解する上で、最も重要な学術的課題のひとつである。従って、クロマチン構造のもつ「クロマチンポテンシャル」という概念を提示し、その実体を解明することができれば、学術的な価値は極めて高い。生命活動の根本的な原理の理解は、全人類の共通の財産として、知的好奇心を満たすと同時に、新しい発想を生む礎となる。

4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

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

審査結果の所見として、下記のご意見を頂いた。対応が必要な事項を下線で示している。

(審査結果の所見、原文のまま)

本研究領域は、領域代表者が開発したエピゲノム可視化技術を軸とした独自の解析技術を駆使し、クロマチン修飾・構造変化と遺伝子発現の関係を生細胞でダイナミックかつ定量的に捉え、生命現象の基本的理解を目指す重要性の高い提案である。本研究により、クロマチン構造が潜在的に持つ遺伝子発現制御能力「クロマチンポテンシャル」の実体が理解されれば、遺伝子発現制御の原理の理解が進むだけではなく、がんをはじめとする様々な疾患の病態正常化に向けた医療研究へとつながる可能性があり、学術的・社会的な波及効果が期待される。

領域組織の運営に関しては、先行する新学術領域研究「動的クロマチン構造と機能」(平成25～29年度)での十分な実績・経験に基づくもので、領域代表者のビジョンは明確であり、領域組織内での有機的な連携が期待できる。また、各種の最先端解析技術を基盤とし、研究領域全体で共有することによって若手研究者を支援しながら成果を上げる体制も整っており、高く評価される。

一方で、計測された定量的データに基づくモデリング解析の層をより厚くする必要性について検討すべきである。

対応：ご指摘を受けた「定量的データに基づくモデリング解析の層をより厚くする必要性は検討すべき」について、以下のように対応した。

[**モデリングに必要な定量的データ取得の強化**] 計画研究においては、木村宏計画研究と山縣計画研究を中心に、得意とする蛍光イメージングで得られたデータの「定量化」を、より積極的に推進することとした。具体的には、木村宏は、発生中のゼブラフィッシュ胚から得られた画像の定量化を進めた。胚発生過程でのヒストン修飾とRNAポリメラーゼIIリン酸化の細胞核レベルでの定量解析に加えて、細胞核内の特定の領域の定量解析も行なった。また、独自開発したMintbody(目的のヒストン修飾を観察するための蛍光プローブ)を用いて、細胞の分化過程におけるクロマチン構造と修飾の動態追跡にも成功している。さらに、これらの定量データからクロマチン構造と転写の理論モデルについて、木村暁計画研究と山本公募研究と共同で進めていく予定である。また、山縣は、マウス初期胚発生を長期間(3日間程度)に渡って観察できる低侵襲・低ダメージのイメージング法を開発してきた。領域発足にあたって、これをさらに改良し、マウス胚発生の染色体動態を定量的に評価する方法を確立することに成功した。今後は、これらのイメージング技術を領域全体で共有し、定量データの取得に努める。

[**モデリング解析の強化**] 領域内で得られた様々なデータを数理モデリング解析することが重要である。そのために、数理モデル化を得意とする木村暁計画研究を中心としたチームを組織した。木村暁計画研究は、木村宏計画研究や山縣計画研究、斉藤計画研究と共同研究を行っている。また、木村暁と坂上により、細胞核の大きさとクロマチンの動きに関する理論モデルが構築された。さらに、公募研究において、数理モデル化を得意とする研究グループが積極的に応募できるように、以下の公募要項とした。

[**公募要項に理論研究の必要性を明記**] 公募研究の募集に当たって、以下のような文言を入れることで、理論系の研究者の応募を促した：「公募研究では、クロマチンポテンシャルの実体に迫るという研究目的を共有しつつ、既存のクロマチン研究の枠に捉われない独創的な研究、領域内共同研究により大きく発展可能な研究を期待する。特に、数理モデルやシミュレーションによる理論的研究や時系列解析・網羅的解析で得られる大規模データの処理による数理・統計・情報科学的研究を歓迎する。また、計画研究を補強又は補完する研究手法(最先端生体イメージング、新規クロマチン操作技術開発、核酸化学・ゲノム合成など)、研究対象(植物、非モデル生物など)、及び生命現象(再生、高次生命機能など)を扱う研究を期待する。当該研究領域の将来において軸となりうる若手研究者、女性研究者の積極的な応募を期待する。」

[**公募研究(理論系)と計画研究(実測系)の連携の強化**] 数理モデリング解析を主要な手法とする公募研究として、川口公募研究や、田口公募研究、笹井公募研究、山本公募研究が採択された。これらの公募研究と計画研究との領域内連携を活発化するために、領域会議では積極的に交流・研究打ち合わせができる

ように配慮し、また、領域代表が中心となって、定量データ・大規模データを持つ研究者と理論研究者との個別ミーティングをセットアップした。さらに、小規模な研究会を様々な場所で開いて、関連の研究者が集まって議論する場を設けた。それらによって、実測と理論の連携が強化され（図3）、融合研究の成果が得られつつある。

(留意事項: 原文のまま)

・数理解析・シミュレーション解析の部分を補強するよう、公募研究の構成などに反映させること。

対応：上のご意見を受け、数理解析・シミュレーション解析を行う研究課題を積極的に公募し、この部分を補強した。このような公募研究の採択数は4件である。

[数理解析・シミュレーション解析の補強] 数理解析・シミュレーション解析を行う研究課題と他の研究課題との融合を積極的に進める目的で、個別ミーティングや(3~10人程度の研究者を集めた)小規模な研究会を各地で開催し意見交換を行った。このような成果として、「教師無し学習」を用いて解析を行っている田口公募研究は、原口(山縣計画研究分担者)や、岸公募研究、岡田公募研究、岩崎公募研究、早野公募研究など、多くの研究課題と連携して領域内共同研究を進めている。また、数理解析を行っている笹井公募研究は、実測を行っている前島公募研究と連携し、領域内共同研究を行っている。数理モデル化を行っている川口公募研究は、実測を行っている平谷(眞貝計画研究分担者)と連携し、領域内共同研究を行っている。さらに、理論解析を行っている山本公募研究は、実測を行っている山崎公募研究と連携し、理論物理学的アプローチにより、核内ボディが相分離する仕組みを明らかにする(Yamamoto, Yamazaki, et al, *Soft Matter* 2020)など、領域内での共同研究を進めている。このように、実測と理論の研究者がタッグを組んで、新たな成果を生みつつある。

(参考意見、原文のまま)

・公募研究の採択目安件数が少ないのではないかと意見があった。

対応：当初の計画では、公募研究の数を10件程度としていたが、24件を採択することができた(そのうち2件が他の新学術領域研究発足により2019年6月末で終了したため、追加で2件が採択となった)。これらの公募研究は、計画研究を補填する多様な方法や研究の視点をもつ研究課題であり、計画研究と有機的に連携することで、当領域の発展に欠かせない課題であると考えられる。

[独自性の高い研究の採択] 理論研究以外にも、(計画研究には含まれない)独自の手法で研究を進める研究課題が多く採択された。例えば、独自開発した高速原子間力顕微鏡(atomic force microscopy: AFM)を使ってクロマチン構造を解析する柴田公募課題、独自開発したクライオ蛍光顕微鏡と究極の対物レンズ「虎藤鏡」を使って世界最高分解能で核内構造解析を行う藤芳公募課題などが採択され、領域内で、多くの領域内共同研究が行われている。さらに、独自開発した「DNAカーテン」法を使ってDNAの構造変化を解析する寺川公募課題や、Mintbodyを利用して組織特異的なChIP-seq法の開発を目指す新海公募課題が採択され、本領域ならではの独自性の高い優れた研究が展開されている。

[若手研究者・女性研究者の採択] 若手研究者、女性研究者の積極的な応募を促すために、募集要項には「当該研究領域の将来において軸となりうる若手研究者、女性研究者の積極的な応募を期待する。」と記した。若手研究者・若手PI研究者の研究課題5件(岩崎、山崎、山本、寺川、川口)や、女性研究者の研究課題3件(岡田、加納、岩崎)が採択され、領域研究の幅や将来性が広がっている。

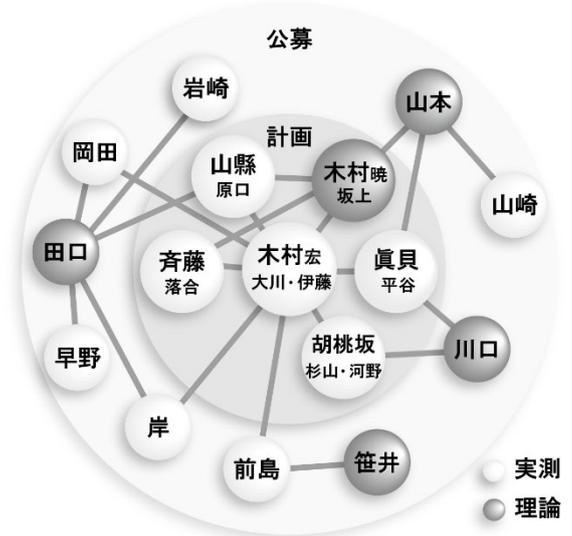


図3: 公募研究の採択による理論研究と実測研究の連携の強化

5 研究の進展状況及び主な成果

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

本領域は「研究項目 A01」のみから成る。以下に、「研究項目 A01」の進捗状況と主な成果を記載する。

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までの達成目標、進捗状況

【達成目標】 領域設定期間内の達成目標は、遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャルの実体を理解することである。具体的には、遺伝子の「発現し易さ」の状態が、どのような要因(ヒストン修飾や、ヘテロクロマチン関連タンパク質、RNA-タンパク質複合体、クロマチン間の相互作用、核膜、核の大きさや硬さなどの物理的環境等)で決定づけられているかについて、独自に開発した新規イメージング法やエピゲノム解析法などを駆使して、定量的な視点から明らかにする。領域発足時に設定した、以下の3項目(タイトルが各項目の領域設定目標)について、中間評価までの達成目標を簡条書きにした。

1. ユークロマチンとヘテロクロマチンの顕在化に伴うクロマチンポテンシャル変化の分子機構の解明

- ・ エピゲノム状態の変化を、生きた細胞・胚で可視化・定量するイメージング法の確立
- ・ 1細胞のエピゲノム状態(ヒストン修飾、複製など)をゲノムワイドに解析する方法の開発
- ・ 細胞分化に伴って起こるヘテロクロマチンの形成・維持機構の解明

2. 細胞核構造・RNAボディとの相互作用によるクロマチンポテンシャルの時空間制御の理解

- ・ 核内RNAボディであるエレノアRNAクラウドの役割の解明
- ・ 減数分裂に必須なクロマチン構造形成に必要な要因(核構造、タンパク質、RNAなど)の理解

3. クロマチンポテンシャルの実体を担う分子複合体や細胞核構造の再構成

- ・ マウス初期胚内での人工核再構成
- ・ 胚発生のクロマチン運動に必要な物理パラメータの理解と理論モデル化
- ・ スクレオソームとクロマチンタンパク質複合体の試験管内再構成と、その構造解析

【進捗状況】 まず、基盤技術となるイメージング技術やエピゲノム解析技術の開発を行った。領域内の研究連携は密接かつ盛んであり、多くの連携研究の成果が出て来ている。各項目とも中間評価までの目標を達成しており、進捗状況は極めて良好である。

1. ユークロマチンとヘテロクロマチンの顕在化に伴うクロマチンポテンシャル変化の分子機構

・ エピゲノムの生細胞イメージング法の開発: 木村宏は、エピゲノムと転写活性を生きた細胞で同時可視化・定量化するために、顕微鏡法や蛍光プローブ(FabLEM: 独自開発の蛍光標識特異的抗体)など、蛍光イメージング法の改良を行い(Sato & Kimura H, *Methods Mol Biol* 2020)、ゼブラフィッシュ胚性ゲノム活性化(ZGA; zygotic genome activation)時のヒストン修飾と転写の観察・シグナルの定量化に成功した。このイメージング法を利用して、ヒストンH3K27のアセチル化(H3K27ac)が転写活性化に先だって起こり、転写活性化に必須であることを明らかにした(Sato et al, *Development* 2019)(図4)。この成果は、ヒストンH3K27ac修飾が、転写活性化のクロマチンポテンシャルの実体であることを証明するものである。さらに、木村宏は、生きた細胞・胚でヒストン修飾を観察する蛍光プローブMintbodyに関して、新たに転写伸長反応中のRNAポリメラーゼII特異的なRNAP2-Ser2ph-Mintbodyの開発に成功し、領域内で共有している。ヘテロクロマチンを可視化するH3K27me3-Mintbodyを発現する筋芽細胞を樹立し、分化過程での長時間観察にも成功した。現在、マウス個体の解析のため、RNAP2Ser2ph-MintbodyとH3K27me3-Mintbodyを発現するノックインマウスの作製を進めている。伊藤は、1分子動態と局在の同時観察系の開発に成功(Lim et al, *Sci Rep* 2019)、これを使ったヘテロクロマチンタンパク質HP1や核小体の動態の解析を、領域内連携として進めている。山縣は、マウス胚発生を長時間(3日)に渡って高精細にイメージングす

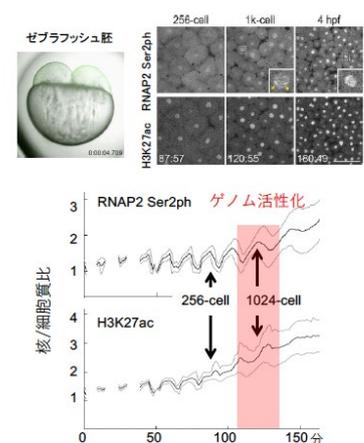


図4: ゼブラフィッシュ胚発生(左上)でのヒストンH3K27acのイメージング(右上)と定量化(下)

る方法を開発し、卵割中の染色体動態を単一胚ごとに定量化する方法を確立した (Mashiko et al, *Sci Rep* 2020)。今後、この方法とゲノム編集技術を組み合わせクロマチンポテンシャルの異常が発生に与える影響を調べる。

・1細胞ゲノムワイドエピゲノム解析法の開発：大川と木村宏は、胡桃坂と連携し、1細胞のエピゲノム情報（ヒストン修飾状態など）をゲノムワイドに取得できる方法の開発を進め、1~100個程度の少数細胞から、目的ゲノム領域のヒストン修飾が解析できる方法「クロマチン挿入標識(ChIL)法」の開発に成功した (Harada et al, *Nat Cell Biol* 2019) (図5)。これによって、発生や細胞分化過程の目的細胞のエピゲノムの解析が可能となった。この解析は、1個の細胞でも可能であることから、今後は、領域内外で連携して、発生や分化過程の目的1細胞のエピゲノム動態を解析するのに用いる予定である。さらに、“ヒストン修飾”と

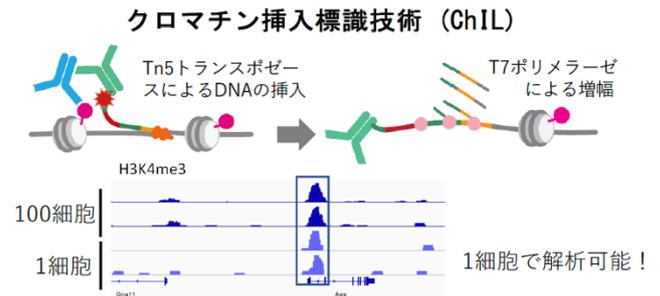


図5: 1細胞クロマチン挿入標識(ChIL)法の概要

“転写因子結合”の2成分を同時計測できる multi-ChIL法を開発した (Handa et al, *Nat Protoc* 2020)。平谷と小布施は連携して、1細胞全ゲノムDNA複製解析法 scRepli-seqを開発した (Takahashi et al, *Nat Genet* 2019; Miura et al, *Nat Protoc* 2020)。この方法を用いて、ES細胞分化に伴う核内コンパートメントA/Bの核内分布変化を検討し、分化に伴う染色体構造変化の実体（クロマチンポテンシャルを変化させる要素）が、A/Bコンパートメントの境界に存在するトポロジカルドメイン(TAD)の配置変化であることを1細胞レベルで突き止めた (Miura et al, *Nat Genet* 2019)。現在、この1細胞解析法を用いて、TAD配置（コンパートメントレベルのクロマチンポテンシャル）を制御する因子の解析を進めている。落合は木村宏、大川、斉藤と連携して、転写を1細胞でゲノムワイドに計測する方法を開発した。ES細胞を解析し、転写バーストを起こす（転写ポテンシャルを“活性化”に誘導する）要因が、プロモータや遺伝子に結合するタンパク質（ヒストンH3K27のメチル化を担うPRC2タンパク質や転写伸長関連因子を含む）の組み合わせで決まることを明らかにした (Ochiai et al, *Sci Adv* 2020)。

・ヘテロクロマチン構成タンパク質のヘテロクロマチン形成に対する役割の解明：眞貝は、ヘテロクロマチン形成に重要なヒストンメチル化酵素 SETDB1 と複合体を形成する核タンパク質 ATF7IP の役割を検討し、ATF7IPが、SETDB1の活性に必要なユビキチン化を促進することで、クロマチンの“遺伝子不活性化”状態を維持することを明らかにした (Tsusaka et al, *EMBO Rep* 2019)。中山は、分裂酵母のHP1タンパク質 Chp2 の変異体を解析し、その H3K9me3 結合能がヘテロクロマチン形成に重要であることを明らかにした (Maksimov et al, *PLoS One* 2018)。哺乳類 HP1α の M 期特異的なリン酸化が Aurora キナーゼ B と PP2A/C によって制御され、HP1α の M 期クロマチン結合に関与することを明らかにした (Nishibuchi et al, *J Biochem* 2019)。また、ヒストンメチル化酵素複合体 CLRC の機能解析を進め、CLRC が H3K14 を優先的にユビキチン化すること、H3K14ub が Clr4 の H3K9 メチル化活性を促進することを明らかにした (Oya et al, *EMBO Rep* 2019)。

2. 細胞核構造・RNA ボディとの相互作用によるクロマチンポテンシャルの時空間制御の理解

・核内 RNA ボディ、エレノア RNA クラウドの役割の解明：斉藤は大川、平谷と連携し、Hi-C法と4C-Seq法を用いて、エレノアRNAが、メガベースオーダーの巨大クロマチンドメイン内の全ての遺伝子を転写活性化することを明らかにした (Yamamoto et al, *Sci Rep* 2018; Abdalla et al, *Nature Commun* 2019)。再発乳がんが増殖する仕組みとして、エレノア発現量が、増殖を担う ESR1 遺伝子と細胞死を担う FOXO3 遺伝子の発現量のバランスを決定することを提唱した (図6) (Yamamoto & Saitoh, *Curr Opin Cell Biol* 2019; Tachiwana et al, *Curr Opin Genet Dev* 2020)。斉藤と胡桃坂は共同して、エレノアをはじめとする核内ノンコーディングRNAには、ヌクレオソームを不安定化する機能があることを発見した (Fujita et al, *Commun Biol* 2020)。

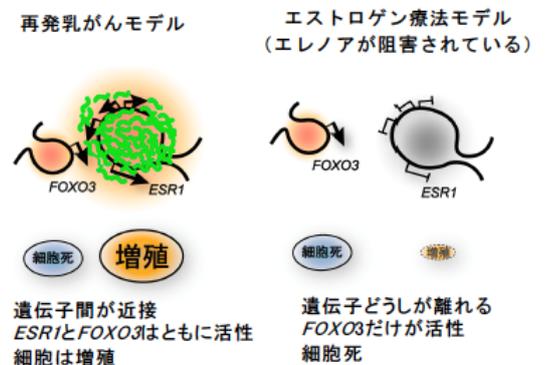


図6: エレノアクラウドが介するゲノムの立体構造と転写活性化の仕組み

・減数分裂に必要なクロマチン構造形成に必要な要因の理解：平岡は中山、原口と連携し、減数分裂期特

有のクロマチン構造として、相同染色体同士が対合するのに必要な要因を、分裂酵母を用いて解析した。その結果、染色体上に蓄積した長鎖非コード RNA と、それに結合する 9 種類の RNA 結合タンパク質を同定した (Ding et al, *Nat Commun* 2019)。さらに、この仕組みとして、RNA-タンパク質複合体形成によっておこる液相分離という物理現象が、相同染色体対合を促進するポテンシャルとなることを提唱した (Hiraoka, *Curr Genet* 2020)。シミュレーションを用いて、ホーステール核運動で核がターンするときの“ねじれ”運動が、相同染色体の対合を促進することを示した (Takao et al, *J Phys Soc Jap* 2019)。平岡は原口と連携し、超長鎖脂肪酸合成に必須な核膜タンパク質 Elo2 が、正常な染色体分離に必要であることを、その機能が種を越えてヒトまで保存されていることを示した (Kinugasa et al, *J Cell Sci* 2019)。

3. クロマチンポテンシャルの実体を担う分子複合体や細胞核構造の再構成

・マウス初期胚内での人工核再構成: 山縣と原口は共同して、DNA ビーズをマウス受精卵に高効率で導入する系を確立した。導入した DNA ビーズ上の DNA にヌクレオソームが形成され、その周りに、天然核と類似した核膜や核膜孔複合体を持つ人工核が形成されることを示した (Suzuki et al, *Sci Rep* 2019) (図 7)。山縣は、木村宏と連携し、マウス受精卵にマンモス細胞から分離した核を導入し、分離核が新たにマウス由来のヒストンタンパク質を取り込むこと、マンモス染色体が分裂期染色体を形成することを明らかにした (Yamagata et al, *Sci Rep* 2019; *Sci Rep* 誌の 2019 年論文アクセスランク 7 位、Altmetrics 値が 2500 を超える成果)。

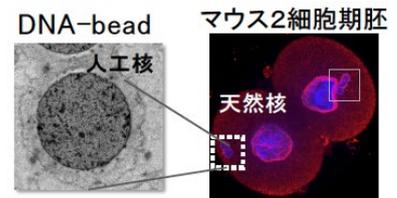


図7: マウス胚(右)に導入した DNA ビーズ上に形成された人工核(左)

・胚発生におけるクロマチン運動に必要な物理パラメータの理解と理論モデル化: 木村暁は、線虫胚発生時のクロマチン動態 (運動、配置) と物理量 (形、位置、加わる力など) との関係性を、変異体を使った実測と理論モデル化を用いて検討し、クロマチンが受ける引張力などの複数の要因が発生に重要であることを明らかにした (Kondo & Kimura A, *Mol Biol Cell* 2019)。また、受精直後のクロマチン運動が胚の極性を逆転させ得るという新たな現象も発見した (Kimura K & Kimura A, *Mol Biol Cell* 2020)。クロマチン運動を引き起こすパラメータの計測に重要な、線虫胚への物質導入 (インジェクション) 法を開発した (Kikuchi & Kimura A, *bioRxiv* 2018)。現在、木村暁は山縣と連携して、DNA ビーズを導入する方法を開発している。坂上は、生きた細胞内でのクロマチン運動を説明する理論を開発した (Sakaue, *Soft Matter* 2018, *React Funct Polym* 2019; Put et al, *Phys Rev E* 2019; Saito & Sakaue, *Polymers* 2019)。坂上は山本公募研究と共同で、クロマチンの loop-extrusion 過程を記述する理論モデルを構築した (Yamamoto et al, *Europhys Lett* 2020)。

・ヌクレオソームの試験管内再構成と、その構造解析: 胡桃坂は、試験管内再構成ヌクレオソームと転写酵素である RNA ポリメラーゼ II との結合をクライオ電子顕微鏡で観察し、RNA ポリメラーゼ II が、ヌクレオソームの複数部位に結合し安定な構造を造ることを発見した (図 8) (Kujirai et al, *Science* 2019)。この結果は、ヌクレオソーム構造が転写を阻害するバリアとして働くこと、転写ポテンシャルの制御因子となることを示している (Kujirai & Kurumizaka, *Curr Opin Struct Biol* 2020)。さらに、この系に、RNA 伸長因子を加えると、ヌクレオソームがもつ転写バリア機能が軽減されることも明らかにした (Ehara et al, *Science* 2019)。

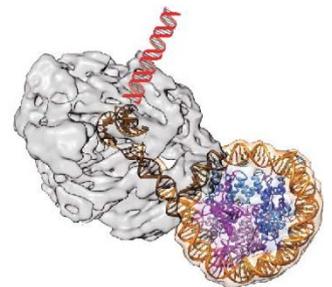


図8: ヌクレオソーム(右)と結合した RNA ポリメラーゼ II

胡桃坂は杉山、河野と連携し、クロマチンリモデリング過程で形成されるオーバーラッピングジヌクレオソームを再構成し、溶液構造の解析により、ダイナミックで多様な構造を取ることを発見した (Matsumoto et al, *Biophys J* 2020)。胡桃坂は木村宏と連携し、セントロメア特異的なヒストンバリエント CENP-A を取り込んだトリヌクレオソームを再構成し構造解析を行った結果、CENP-A の 76, 77 番目のアミノ酸がセントロメア特異的なヒストン H4K20me1 修飾に重要であることを明らかにした (Arimura et al, *Nat Commun* 2019)。さらに、CENP-A を含むヌクレオソームが、“ねじれない”ループ状構造を形成することでクロマチンが開いた構造となり、セントロメアタンパク質が CENP-A ヌクレオソームに結合できるようになることを明らかにした (Takizawa et al, *Structure* 2020)。胡桃坂は杉山、柴田公募研究と連携し、柴田が開発した高速 AFM を用いて H2A.B を含むヌクレオソームの動態を観察し、H2A.B の除去やヌクレオソーム構造の変化が起こることを突き止めた(論文投稿中)。

(2) 得られた成果

領域の最終目標である「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」の実体解明に向けて、これまでに多くの成果を得られている。その多くは領域内連携によるものである。以下に主な成果を記載する。

<計画研究> 代表者は二重下線、分担者は一重下線、corresponding author は*印を付した。

Sato Y, Hilbert L, Oda H, Wan Y, Heddleston JM, Chew TL, Zaburdaev V, Keller P, Lionnet T, Vastenhouw N, *Kimura H. Histone H3K27 acetylation precedes active transcription during zebrafish zygotic genome activation as revealed by live-cell analysis. *Development* 146, dev179127 (2019). (国際共同研究; 異分野融合研究)

遺伝子“活性化”が起こり易い(転写ポテンシャルが高い)クロマチン構造の実体が、ヒストン H3K27 アセチル化であることを発見した論文: FabLEM を用いて、ゼブラフィッシュの胚性ゲノムが活性化する際に起こるクロマチン構造変化を解析し、ヒストン H3K27 のアセチル化 (H3K27ac) が活性化に先だって起こり、さらに転写に必要であることを発見。定量解析や阻害剤を用いた実験から、このヒストン修飾が転写活性化のクロマチンポテンシャルの分子実体であることを証明した (図9)。

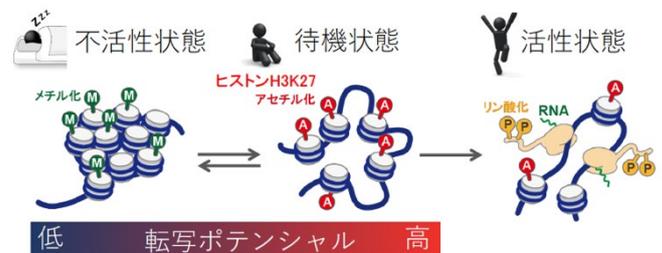


図9: ヒストンアセチル化によって転写ポテンシャルが変化

Harada A, Maehara K, Handa T, Arimura Y, Nogami J, Hayashi-Takanaka Y, Shirahige K, Kurumizaka H, *Kimura H, *Ohkawa Y. Chromatin integration labeling technology enables low-input epigenomic profiling. *Nat Cell Biol* 21, 287-296 (2019). (領域内共同研究)

1細胞のエピゲノムが解析できる技術を開発した論文: 目的細胞のエピゲノム情報(ヒストン修飾状態など)が取得できる方法の開発を進め、1~100 個程度の少数細胞から、目的ゲノム領域のヒストン修飾が解析できる方法「クロマチン挿入標識 (ChIL 法)」を開発した。この技術開発により、発生や細胞分化過程の1細胞のエピゲノムの解析が可能となった。領域内の連携が加速しており、今後の発展が期待できる。

Takahashi S, Miura H, Shibata T, Nagao K, Okumura K, Ogata M, Obuse C, *Takebayashi SI, *Hiratani I. Genome-wide stability of the DNA replication program in single mammalian cells. *Nat Genet* 51, 529-540 (2019). (領域内共同研究)

Miura H, Takahashi S, Poonperm R, Tanigawa A, Takebayashi SI, *Hiratani I. Single-cell DNA replication profiling identifies spatiotemporal dynamics of chromosome organization. *Nat Genet* 51, 1356-1368 (2019).

1細胞レベルでの核内コンパートメント制御因子の探索・解析法を確立した論文: 1細胞全ゲノム DNA 複製解析法 scRepli-seq を開発した。この方法を用いて、ES 細胞分化に伴う核内コンパートメント A/B の核内分布変化を検討し、分化に伴う染色体構造変化の実態が、A/B コンパートメントの境界に存在するトポロジカルドメイン (TAD) の変化であることを1細胞レベルで突き止めた (図10)。今後の制御因子の探索に重要な基盤となる成果であり、今後の細胞分化におけるクロマチン構造変化の研究に新たな道を拓く成果。

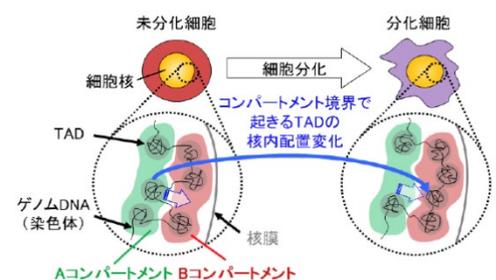


図10: 細胞分化に伴って起こる A/B コンパートメントの核内配置の変化

Abdalla MOA, Yamamoto T, Maehara K, Ohkawa Y, Miura H, Hiratani I, Nakayama H, *Nakao M, *Saitoh N. The Eleanor ncRNAs activate the topological domain of the ESR1 locus to balance against apoptosis. *Nat Commun* 10, 3778 (2019). (領域内共同研究)

再発乳がんで見られる核内 RNA ボディ (エレノアクラウド) の形成機構とクロマチン制御に対する機能を解明した論文: Hi-C 法と 4C-Seq 法を用いて解析し、エレノア RNA が、メガベースオーダーの巨大クロマチンドメインに影響し、そのドメイン内の全ての遺伝子を転写活性化することを明らかにした。再発乳がんが増殖する仕組みとして、エレノア発現量が、増殖を担う ESR1 遺伝子と細胞死を担う FOXO3 遺伝子の発現量のバランスを決定することを提唱した。

*Ding DQ, Okamasa K, Katou Y, Chikashige Y, Oya E, Nakayama J, Shirahige K, Haraguchi T, *Hiraoka Y. Chromosome-associated RNA-protein complexes promote pairing of homologous chromosomes during meiosis in *Schizosaccharomyces pombe*. *Nat Commun* 10:5598 (2019). (領域内共同研究)

減数分裂におけるクロマチン構造の変換メカニズムとして、非コードRNA結合タンパク質の相同染色体対合に対する役割を解明した論文：減数分裂期の相同染色体対合に必要な要因を検討し、染色体上に蓄積する長鎖非コードRNAと、これに結合する、進化的に保存性の高い9種類のRNA結合タンパク質(Smp)を同定した。RNAとSmpタンパク質の結合で起こる液相分離が相同染色体対合を促進するというモデルを提唱した(図11)。

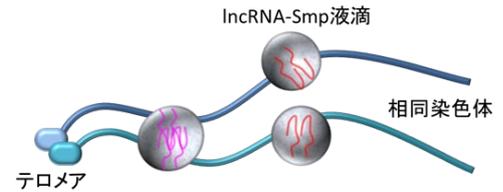


図11: 長鎖非コード(lnc)RNA-Smpタンパク質の結合で起こる液相分離が相同染色体の対合を促進する

*Ochiai H, Hayashi T, Umeda M, Yoshimura M, Harada A, Shimizu Y, Nakano K, Saitoh N, Liu Z, Yamamoto T, Okamura T, Ohkawa Y, Kimura H, *Nikaido I. Genome-wide kinetic properties of transcriptional bursting in mouse embryonic stem cells. *Sci Adv* 6, eaaz6699 (2020). (領域内共同研究)

1細胞ゲノムワイド転写解析法の開発と、転写バーストを引き起こす要因を解明した論文：1細胞RNA-seqを行うことにより、転写を1細胞でゲノムワイドに計測する方法を開発した。ES細胞を解析し、転写バーストを起こす(転写ポテンシャルを“活性化”に誘導する)要因が、H3K27のメチル化を担うPRC2タンパク質や転写伸長関連因子を含む、プロモータや遺伝子結合タンパク質の組み合わせで決まることを明らかにした。

Kondo T, *Kimura A. Choice between 1- and 2-furrow cytokinesis in *Caenorhabditis elegans* embryos with tripolar spindles. *Mol Biol Cell* 30, 2065-2075 (2019)

クロマチンの配置に依存して細胞分裂の様式が変わる現象を定量計測と力学モデルで解明した論文：中心体が過剰な細胞において2細胞に分裂するか、3細胞に分裂するかは、分裂時のクロマチンの配置が決めていることを見出し、その現象を紡錘体にかかる力とエネルギーポテンシャルを計算することにより説明することに成功した(図12)。

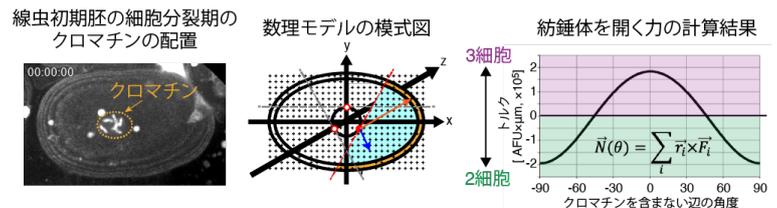


図12: 中心体が過剰な細胞の分裂様式を説明する数理モデル

<公募研究>

*Yamamoto T, Yamazaki T, Hirose T. Phase separation driven by production of architectural RNA transcripts. *Soft Matter* 16, 4692-4698 (2020). (領域内共同研究)

理論物理学的アプローチにより、長鎖非コードRNAによる相分離のメカニズムを明らかにした論文：核内ボディであるパラスペックルRNA(NEAT1)が相分離を起こす条件を検討し、転写速度やDNAからの距離が重要なパラメータになることを明らかにした。

Ashwin SS, Nozaki T, Maeshima K, *Sasai M. Organization of fast and slow chromatin revealed by single-nucleosome dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 16:19939-19944 (2019). (領域内共同研究)

実測と理論を組み合わせ、転写がクロマチンの動きを抑制していることを明らかにした論文：単一ヌクレオソームイメージングを用いたクロマチンの挙動を、計測で観察された異なる動きを持つクロマチンドメインの存在を仮定したDNAポリマーの理論モデル化で説明した。

Adachi K, *Kawaguchi K. Chromatin state switching in a polymer model with mark-conformation coupling. *Phys. Rev E* 100:060401 (2019).

理論物理学的モデル化により、クロマチンが凝集体へと構造変換する時に必要な要因を明らかにした論文：高分子ポリマーとしてのクロマチンのもつ自由エネルギー密度を計算し、ポリマー運動と化学修飾が協働することで、開いた状態と凝縮した状態が、スイッチのように切り替わることを提唱した。

6 研究発表の状況

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

【主な論文、計画研究(公募研究との共著論文を含む)】 領域内共同研究は番号に○、査読有論文合計 150 報

- ① Handa T, (他 5 名) Kurumizaka H, *Ohkawa Y, *Kimura H. Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. *Nat Protoc* (2020) in press
- ② Miura H, (5 名) Obuse C, *Hiratani I, *Takebayashi SI. Mapping replication timing domains genome wide in single mammalian cells with single-cell DNA replication sequencing (scRepli-seq). *Nat Protoc* (2020) in press
3. *Kimura K, Kimura A. Cytoplasmic streaming drifts the polarity cue and enables posteriorization of the *Caenorhabditis elegans* zygote at the side opposite of sperm entry. *Mol Biol Cell* (2020) in press
- ④ Okuno T, (他 10 名) Yamagata K, Grosse R, *Miyamoto K. Zygotic nuclear F-actin safeguards embryonic development. *Cell Rep* (2020) in press
5. *Hayashi-Takanaka Y, (他 6 名), *Kimura H. Histone modification dynamics as revealed by a multicolor immunofluorescence-based single-cell analysis. *J Cell Sci* (2020) in press
- ⑥ *Ochiai H, (他 6 名) Saitoh N, (他 3 名) Ohkawa Y, Kimura H, *Nikaido I. Genome-wide kinetic properties of transcriptional bursting in mouse embryonic stem cells. *Sci Adv* 6, eaaz6699 (2020)
7. Yamamoto T, *Hirosue A, (他 11 名) *Saitoh N, Nakayama H. BRD4 promotes metastatic potential in oral squamous cell carcinoma through the epigenetic regulation of the MMP2 gene. *Br J Cancer* doi: 10.1038/s41416-020-0907-6. (2020)
- ⑧ Morishima K, (他 9 名) Kurumizaka H, *Sugiyama M. Integral approach to biomacromolecular structure by analytical-ultracentrifugation and small-angle scattering. *Commun Biol* 3, 294 (2020)
- ⑨ Hirano Y, (他 5 名) Haraguchi T, *Hiraoka Y. Lem2 and Lnp1 maintain the membrane boundary between the nuclear envelope and endoplasmic reticulum. *Commun Biol* 3, 276 (2020)
10. *Hiraoka Y. Phase separation drives pairing of homologous chromosomes. *Curr Genet* doi: 10.1007/s00294-020-01077-9 (2020)
- ⑪ Yuzurihara H, (他 5 名) Haraguchi T, Hiraoka Y, *Kurumizaka H, *Kagawa W. Improved Methods for Preparing the Telomere Tethering Complex Bqt1-Bqt2 for Structural Studies. *Protein J* 39, 174-181 (2020)
- ⑫ *Hiraoka H, Nakano T, Kuwana S, Fukuzawa M, Hirano Y, Ueda M, Haraguchi T, *Hiraoka Y. Intracellular ATP levels influence cell fates in Dictyostelium discoideum differentiation. *Genes Cells* 25, 312-326 (2020)
- ⑬ Osemwenkhae OP, (他 4 名) Haraguchi T, *Hiraoka Y. Human Ebp1 rescues the synthetic lethal growth of fission yeast cells lacking Cdb4 and Nup184. *Genes Cells* 25, 288-295 (2020)
- ⑭ *Nakano T, Okaie Y, Kinugasa Y, Koujin T, Suda T, Hiraoka Y, Haraguchi T. Roles of Remote and Contact Forces in Epithelial Cell Structure Formation. *Biophys J* 118, 1466-1478 (2020)
- ⑮ Fujita R, (他 10 名) *Saitoh N, *Kurumizaka H. Nucleosome destabilization by nuclear non-coding RNAs. *Commun Biology* 3, 60, (2020)
16. Yasuda Y, Tokunaga K, Koga T, Goldberg I, Sakamoto C, *Saitoh N, *Nakao M. Computational analysis of morphological and molecular features in gastric cancer tissues. *Cancer Med* 9, 2223-2224 (2020)
17. Mashiko D, Ikeda Z, Yao T, Tokoro M, Fukunaga N, Asada Y, *Yamagata K. Chromosome segregation error during early cleavage in mouse pre-implantation embryo does not necessarily cause developmental failure after blastocyst stage. *Sci Rep* 10, 854 (2020)
18. Tanaka H, Sato S, Koyama M, Kujirai T, *Kurumizaka H. Biochemical and structural analyses of the nucleosome containing human histone H2A.J. *J Biochem* 167, 419-427 (2020)
19. Li J, (他 4 名) Ochiai H, Yamamoto T, *Pertsinidis A. Single-Molecule Nanoscopy Elucidates RNA Polymerase II Transcription at Single Genes in Live Cells. *Cell* 178, 491-506 (2019)
20. Matsumoto S, (他 10 名) Kurumizaka H, *Thomä NH. DNA damage detection in nucleosomes involves DNA register shifting. *Nature* 571, 79-84 (2019)
21. Tsusaka T, Shimura C. *Shinkai Y. ATF7IP regulates SETDB1 nuclear localization and increases its ubiquitination. *EMBO Rep* 20, e48297 (2019).
- ⑳ Abdalla MOA, (他 3 名) Ohkawa Y, (他 2 名) Hiratani I, (他 2 名) *Saitoh N. The Eleanor ncRNAs activate the topological domain of the ESR1 locus to balance against apoptosis. *Nat Commun* 10, 3778 (2019)
23. Miura H, Takahashi S, Poonperm R, Tanigawa A, Takebayashi SI, *Hiratani I. Single-cell DNA replication profiling identifies spatiotemporal dynamics of chromosome organization. *Nat Genet* 51, 1356-1368 (2019)

24. Takahashi S, (他 5 名) Obuse C, *Takebayashi SI, *Hiratani I. Genome-wide stability of the DNA replication program in single mammalian cells. *Nat Genet* 51, 529-540 (2019)
25. Nakato R, *Wada Y, (他 32 名) *Kimura H, *Shirahige K. Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells. *Epigenetics Chromatin* 12, 77 (2019)
26. Dacher M, Tachiwana H, Horikoshi N, Kujirai T, Taguchi H, Kimura H, *Kurumizaka H. Incorporation and influence of Leishmania histone H3 in chromatin. *Nucleic Acids Res* 47, 11637-11648 (2019)
27. Arimura Y, Tachiwana H, Takagi H, Hori T, Kimura H, Fukagawa T, *Kurumizaka H. The CENP-A centromere targeting domain facilitates H4K20 monomethylation in the nucleosome by structural polymorphism. *Nat Commun* 10, 576 (2019)
28. Sato Y, (他 9 名) *Kimura H. Histone H3K27 acetylation precedes active transcription during zebrafish zygotic genome activation as revealed by live-cell analysis. *Development* 146, dev179127 (2019)
29. Horikoshi N, Kujirai T, Sato K, Kimura H, *Kurumizaka H. Structure-based design of an H2A.Z.1 mutant stabilizing a nucleosome in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 515, 719-724 (2019)
30. *Oka M, (他 8 名) Ohkawa Y. Chromatin-bound CRM1 recruits SET-Nup214 and NPM1c onto HOX clusters causing aberrant HOX expression in leukemia cells. *Elife* 8, e46667 (2019)
31. *Konno D, Kishida C, Maehara K, Ohkawa Y, Kiyonari H, Okada S, *Matsuzaki F. Dmrt factors determine the positional information of cerebral cortical progenitors via differential suppression of homeobox genes. *Development* 146, dev174243 (2019)
32. Yamagata K, (他 16 名) Kimura H, Hosoi Y, Mitani T, Matsumoto K, *Iritani A. Signs of biological activities of 28,000-year-old mammoth nuclei in mouse oocytes visualized by live-cell imaging. *Sci Rep* 9, 4050 (2019)
33. Harada A, (他 6 名) Kurumizaka H, *Kimura H, *Ohkawa Y. Chromatin integration labeling technology enables low-input epigenomic profiling. *Nat Cell Biol* 21, 287-296 (2019)
34. *Yamamoto T, Sakaue T, Schiessel H. Loop extrusion drives very different dynamics for Rouse chain in bulk solutions and at interfaces. *Europhys Lett* 127, 38002:1-6 (2019)
35. Kondo T, *Kimura A. Choice between 1- and 2-furrow cytokinesis in *Caenorhabditis elegans* embryos with tripolar spindles. *Mol Biol Cell* 30, 2065-2075 (2019)
36. *Sakaue T. Statistical physics of ring polymers based on topological volume concept. *React Funct Polym* 134, 150 (2019)
37. *Ding DQ, Okamasa K, Katou Y, Oya E, Nakayama J, Chikashige Y, Shirahige K, Haraguchi T, *Hiraoka Y. Chromosome-associated RNA-protein complexes promote pairing of homologous chromosomes during meiosis in *Schizosaccharomyces pombe*. *Nat Commun* 10, 5598 (2019)
38. Suzuki Y, Bilir Ş, Hatano Y, Fukuda T, Mashiko D, Kobayashi S, Hiraoka Y, *Haraguchi T, *Yamagata K. Nuclear formation induced by DNA-conjugated beads in living fertilised mouse egg. *Sci Rep* 9, 8461 (2019)
39. *Asakawa H, (他 8 名) Obuse C, *Hiraoka Y, *Haraguchi T. Asymmetrical localization of Nup107-160 subcomplex components within the nuclear pore complex in fission yeast. *PLoS Genet* 15, e1008061 (2019)
40. Kinugasa Y, Hirano Y, Sawai M, Ohno Y, Shindo T, Asakawa H, Chikashige Y, Shibata S, Kihara A, Haraguchi T, *Hiraoka Y. The very-long-chain fatty acid elongase Elo2 rescues lethal defects associated with loss of the nuclear barrier function in fission yeast cells. *J Cell Sci* 132, jcs229021 (2019)
41. Yamamoto TG, Ding DQ, Nagahama Y, Chikashige Y, Haraguchi T, *Hiraoka Y. Histone H2A insufficiency causes chromosomal segregation defects due to anaphase chromosome bridge formation at rDNA repeats in fission yeast. *Sci Rep* 9, 7159 (2019)
42. Bilir Ş, (他 5 名) *Hiraoka Y, *Haraguchi T. Roles of Nup133, Nup153 and membrane fenestrations in assembly of the nuclear pore complex at the end of mitosis. *Genes Cells* 24, 338-353 (2019)
43. Iwamoto M, (他 3 名) Hiraoka Y, *Haraguchi T. Identification of the evolutionarily conserved nuclear envelope proteins Lem2 and MicLem2 in *Tetrahymena thermophila*. *GeneX* 1, 100006 (2019)
44. Oya E, (他 7 名) Kurumizaka H, Tagami H, *Nakayama J. H3K14 ubiquitylation promotes H3K9 methylation for heterochromatin assembly. *EMBO Rep* 20, e48111 (2019)
45. Nishibuchi G, (他 5 名) Kurumizaka H, Tagami H, *Nakayama J. Mitotic phosphorylation of HP1 α regulates its cell cycle-dependent chromatin binding. *J Biochem* 165, 433-446 (2019)
46. *Seirin-Lee S, Osakada F, Takeda J, Tashiro S, Kobayashi R, Yamamoto T, *Ochiai H. Role of dynamic nuclear deformation on genomic architecture reorganization. *PLoS Comput Biol* 15, e1007289 (2019)
47. Matsumoto A, *Sugiyama M, Li Z, Martel A, Porcar L, Inoue R, Kato D, Osakabe A, *Kurumizaka H, *Kono H. Structural Studies of Overlapping Dinucleosomes in Solution. *Biophys J* 118, 1-11 (2019)
48. Takizawa Y, (他 9 名) *Wolf M, *Kurumizaka H. Cryo-EM Structures of Centromeric Tri-nucleosomes Containing a Central CENP-A Nucleosome. *Structure* 28, 44-53 (2019)
49. Saotome M, (他 4 名) *Kurumizaka H, *Kagawa W. Structure determination of the nucleosome core particle by selenium SAD phasing. *Acta Crystallogr D Struct Biol* 75, 930-936 (2019)

50. Kobayashi W, (他 4 名) *Kurumizaka H. Structural and biochemical analyses of the nuclear pore complex component ELYS identify residues responsible for nucleosome binding. *Commun Biol* 2, 163 (2019)
51. Hirano R, Kujirai T, Negishi L, *Kurumizaka H. Biochemical characterization of the placeholder nucleosome for DNA hypomethylation maintenance. *Biochem Biophys Rep* 18, 100634 (2019)
52. *Kono H, Sakuraba S, Ishida H. Free energy profile for unwrapping outer superhelical turn of CENP-A nucleosome. *Biophys Physicobiol* 16, 337-343 (2019)
53. *Sunami T, *Kono H. Balance between DNA-binding affinity and specificity enables selective recognition of longer target sequences in vivo. *Protein Sci* 28, 1630-1639 (2019)
54. *Inoue R, (他 11 名)*Sugiyama M. Newly developed Laboratory-based Size exclusion chromatography Small-angle x-ray scattering System (La-SSS). *Sci Rep* 9 12610 (2019)
55. Ehara H, Kujirai T, Fujino Y, Shirouzu M, *Kurumizaka H, *Sekine SI. Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors. *Science* 363, 744-747 (2019)
56. Li Z, *Kono H. Investigating the Influence of Arginine Dimethylation on Nucleosome Dynamics Using All-Atom Simulations and Kinetic Analysis. *J Phys Chem B* 122, 9625-9634 (2018)
57. Kujirai T, Ehara H, Fujino Y, Shirouzu M, *Sekine SI, *Kurumizaka H. Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage. *Science* 362, 595-598 (2018)
58. Yamamoto T, (他 7 名)*Saitoh N, Nakao M. Endocrine therapy-resistant breast cancer model cells are inhibited by soybean glyceollin I through Eleanor non-coding RNA. *Sci. Rep* 8, 15202 (2018)

【主な論文、公募研究】 領域内共同研究は番号に○、査読有り論文、合計 47 報

- ① *Yamamoto T, Yamazaki T, Hirose T. Phase separation driven by production of architectural RNA transcripts. *Soft Matter* 16, 492 (2020)
2. Miura S, *Suzuki A. Induction of steatohepatitis and liver tumorigenesis by enforced Snail expression in hepatocytes. *Am J Pathol* 190, 1271-1283 (2020)
3. Espinas NA, Tu LN, Furci L, Shimajiri Y, Harukawa Y, Miura S, Takuno S, *Saze H. Transcriptional regulation of genes bearing intronic heterochromatin in the rice genome. *PLoS Genet* 16, e1008637 (2020)
4. *Watanabe W, Maruyama R, Arimoto H, Tamada Y. Low-cost multi-modal microscope using Raspberry Pi. *Optik* 212, 164713 (2020)
5. Enomoto T, (他 11 名) *Hirota J. Bcl11b controls odorant receptor class choice in mice. *Commun Biol* 2, 296 (2019)
6. Terada M, (他 6 名) *Suzuki A. Generation of *Nanog* reporter mice that distinguish pluripotent stem cells from unipotent primordial germ cells. *Genesis* 57, e23334 (2019)
7. *Taguchi YH, Turki T. Neurological Disorder Drug Discovery from Gene Expression with Tensor Decomposition. *Curr Pharm Des* 25, 4588-4598 (2019)
8. *Taguchi YH, Turki T. Tensor Decomposition-Based Unsupervised Feature Extraction Applied to Single-Cell Gene Expression Analysis. *Front Genet* 10, 864 (2019)
- ⑨ Ashwin SS, Nozaki T, Maeshima K, *Sasai M. Organization of fast and slow chromatin revealed by single-nucleosome dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA* 116, 19939-19944. (2019)
10. *Adachi K, *Kawaguchi K. Chromatin state switching in a polymer model with mark-conformation coupling. *Phys Rev E* 100, 060401(R) (2019)
11. Murano K, *Iwasaki YW, (他 8 名) *Siomi H. Nuclear RNA export factor variant initiates piRNA-guided co-transcriptional silencing. *EMBO J* 38, e102870 (2019)
12. Sakai H, Fujii Y, Kuwayama N, Kawaji K, *Gotoh Y, *Kishi Y. Plagl1 regulates neuronal gene expression and neuronal differentiation of neocortical neural progenitor cells. *Genes Cells* 24, 650-666 (2019)
13. Hasegawa Y, Yamamoto M, *Kanoh J. Telomere DNA length-dependent regulation of DNA replication timing at internal late replication origins. *Sci Rep* 9, 9946 (2019)
14. Inoue H, Horiguchi M, Ono K, *Kanoh J. Casein kinase 2 regulates telomere protein complex formation through Rap1 phosphorylation. *Nucleic Acids Res* 47, 6871-6884 (2019)
15. Oizumi Y, Koga A, *Kanoh J. Alpha satellite DNA-repeat OwlAlp1 forms centromeres in Azara's owl monkey. *Genes Cells* 24, 511-517 (2019)

【主な学会発表、計画研究】 合計 469 件

- Haraguchi T. Dynamic behavior of exogenous circular DNA introduced into the cells by transfection. Circular DNA in normal development and disease, Berlin, Germany, 2020.1.30-2.1
- Kimura A. Measurement of physical forces that position the nucleus at the cell center in C elegans. Chromosome Dynamics 2019: An international symposium on chromatin and chromosome stability. Basel, Switzerland. 2019.12.10
- Obuse C. Elucidation of the molecular basis of heterochromatin body formation. Chromosome Dynamics 2019, Basel, Switzerland. 2019.12.8-10

- Ochiai H. Transcriptional bursting induces gene expression heterogeneity in mouse embryonic stem cells. Single Molecule Imaging of Chromatin Symposium, Melbourne, Australia, 2019.11.28
- Sugiyama M. Integrative approach to complex structure and system. 3rd Asia-Oceania Conference on Neutron Scattering (AOCNS 2019), Kenting, Taiwan, 2019.11.16-21
- Kimura H. Single-cell histone modification analysis: from live-cell imaging to epigenome profiling. Single Cell Omics Germany Workshop, Uberherrn, Germany, 2019.11.4-6
- Yamagata K. Manipulate & Reconstitute the chromatin. RIKEN SEMINAR 7th Epigenetics Seminar Series 2019, RIKEN BioResource Research Center, Ibaraki, Japan, 2019.10.15
- Kimura H. Chromatin modification dynamics during the activation and inactivation of transcription. Gordon Research Conference "Genome Architecture in Cell Fate and Disease", Hong Kong, China, 2019.8.4-9
- Kurumizaka H. Structural studies of chromatin towards the understanding of epigenetics mechanisms. Telluride workshop, CO, USA, 2019.7.9
- Kurumizaka H. Structural studies of chromatin: Toward understanding the regulation of genomic DNA. Multiscale Modeling of Chromatin: Bridging Experiment with Theory, Les Houches, France, 2019.4.3
- Sakaue T. Some Topics on Dynamics of Chromosomal Loci. The Arctic Biophysics Meeting on Epigenetics and Chromosome Dynamics, Kiruna, Sweden, 2019.1.21
- Saitoh N. Nuclear non-coding RNAs Eleanor, define the active ESR1 chromatin domain in breast cancer cells. Cold Spring Harbor Conferences Asia, RNA Biology. Suzhou, China, 2018.10.30
- Sugiyama M. Future Perspective of Laboratory-Based SAXS. XVII International Small Angle Scattering Conference, MI, USA, 2018.10.7-11
- Nakayama J. Crosstalk between histone modifications during heterochromatin assembly. The 4th Shanghai International Workshop of Epigenetics in Development and Disease/The 13th Annual Meeting of Asian Epigenome Alliance. Shanghai, China, 2018.9.20
- Hiratani I. Single-cell DNA replication timing profiling and 3D genome organization dynamics during development. Cold Spring Harbor Meeting on Epigenetics & Chromatin. NY, USA, 2018.9.15
- Ohkawa Y. Chromatin integration labelling Technology for expanding multi-omics. EMBO Symposia: Multi-Omics, Barcelona, Spain, 2019.9.13
- Hiraoka Y. Chromosome-associated noncoding RNA promotes homologous chromosome pairing during meiosis. EMBL Symposium: Principles of Chromosome Structure & Function, Germany, 2018.9.5-8
- Kimura H. Chromatin modification dynamics in living cells. Gordon Research Conference "Chromatin Encounters Shaping Genome Architecture and Function", ME, USA, 2018.7.22-27

【主な学会発表、公募研究】 合計 208 件

- Maeshima K. Chromosome Organization in Living Human Cells Revealed by Single Nucleosome Imaging. Telluride Workshop on Physical Genomics and Transcriptional Engineering, Colorado, USA, 2020.2.24
- Iwasaki YW. Piwi-piRNA silencing-coupled changes of nuclear architecture in *Drosophila*. Chromosome Dynamics 2019, Basel, Switzerland, 2019.12.8-10
- Sasai M. Protein clock: How chemical free energy is used for synchronization. 14th Asia-Pacific Physics Conference, Kuching, Malaysia, 2019.11.18
- Kishi Y. Kuwayama N, Wada Y, Gotoh Y. Chromatin regulation during neural development. Welcome Trust Workshop for Neuronal Maturation, London, 2019.10.28-29
- Taguchi YH. Application of tensor decomposition based unsupervised feature extraction to multi-omics data set. BioInfOMICS2019, Cayo Santa María, Cuba, 2019.10.24-17
- Suzuki A. Generation of induced intestinal stem and progenitor cells by direct lineage reprogramming. The Copenhagen Bioscience Conference on Intestinal Organoids - from stem cells to metabolism and microbiome interactions, Copenhagen, Denmark, 2019.9.29-10.2
- Canela A. Topoisomerase II-induced chromosome breakage and translocation is determined by chromosome architecture and transcriptional activity. EMBO Workshop, Vienna, Austria, 2019.9.13
- Kanoh J. Casein kinase 2 (CK2) regulates telomere protein complex formation through Rap1 phosphorylation. Pombe 2019, Barcelona, Spain, 2019.7.15

【書籍、計画研究】

木村暁：『細胞建築学入門』工学社(2019)

中山潤一：『動き始めたゲノム編集：食・医療・生殖の未来はどう変わる？』ネッサ・キャリア著、中山潤一訳、丸善出版 (2020)

胡桃坂仁志：「あなたのタンパク質精製、大丈夫ですか？ 貴重なサンプルをロスしないための達人の技」、羊土社 (2018)、実験医学増刊『教科書を書き換えろ！染色体の新常識』羊土社 (2018)



落合博：「新旧ゲノム編集ツール(ZFN・TALEN・CRISPR)の長所と短所」「特定内在遺伝子の転写-核内局在の同時イメージング」in 実験医学別冊『完全版ゲノム編集実験スタンダード』山本卓ら編、羊土社 (2019)

原口徳子、山縣一夫：「受精卵に DNA を入れると「人工細胞核」ができた！」*Academist journal* (2019)

【書籍、公募研究】

田口善弘：『生命はデジタルでできている 情報から見た新しい生命像』(ブルーバックス)、講談社(2020)

田口善弘：Unsupervised Feature Extraction Applied to Bioinformatics: A PCA Based and TD Based Approach, Springer International (2019).

川口喬吾：「アクティブマター生物学」in パリティ『物理科学,この1年』丸善 (2020)

笹井理生：「遺伝子スイッチのダイナミクス」in パリティ『物理科学,この1年』丸善 (2020)



【産業財産権、計画研究】

平岡泰、原口徳子、他：特願第 2020-000088 「2 種類の TBK1/IKKε 阻害剤を利用した核酸導入」国立大学法人大阪大学、国立研究開発法人情報通信研究機構、出願 2020.1.6、US Patent: US patent: US10,209,504 B2, Light detecting device and laser microscope system, 2019.2.19

原口徳子、他：特許第 6607486 号「細胞内膜構造形成方法および細胞内膜構造観察方法」情報通信研究機構、出願 2015 年・公開 2017 年・登録 2019.11.1、特許第 10209504 号「光検出装置およびレーザ顕微鏡システム」情報通信研究機構。特願第 2017-73548：2019.2.19

齊藤典子、他：特願 2018-192177、国際特許出願 S18090PCT 号「グリセオリン I の作用機序とその利用」公益財団法人がん研究会、大豆エナジー株式会社、出願 2018.10.10

【産業財産権、公募研究】

藤芳暁、他：出願番号：2020-041367「顕微鏡」東京工業大学、出願 2020.3.11

玉田洋介、他：特許第 US10254538B2 号「Adaptive optics system and optical device」大学共同利用機関法人自然科学研究機構、出願 2014 年・公開 2016 年・登録 2019 年

宮本圭、他：特願 2019-199517：「バイオマーカーを用いた哺乳動物胚の選別方法」学校法人近畿大学、出願 2019.11.1

【ホームページ】

領域ホームページ：<http://www.nibb.ac.jp/potential/> (2018 年 7 月立ち上げ)

領域 twitter：https://twitter.com/CP_Publicity (2018 年 7 月開始、2020 年 6 月現在 220 フォロワー)

【主な主催シンポジウム、計画研究】

木村宏、胡桃坂仁志：「第 41 回分子生物学会ワークショップ」2018.11.28-30

大川恭行、胡桃坂仁志：「第 42 回日本分子生物学会ワークショップ」2019.12.6

山縣一夫、胡桃坂仁志：「近畿大学×クロマチン潜在能～若手の会シンポジウム～」2019.10.1

山縣一夫、原口徳子：「第 42 回分子生物学会ワークショップ」2019.12.3-6

木村暁：「細胞を創る研究会 12.0」2019.10.18、「線虫研究の未来を創る会 2019」2019.8.21-22

伊藤由馬、木村暁：「第 57 回日本生物物理学会年会シンポジウム」2019.9.24

中山潤一、小布施力史：「第 1 回クロマチン潜在能ワークショップ」2019.6.20-22

中山潤一、前島一博：「遺伝研研究会、クロマチン・細胞核の形成とダイナミクスによるゲノム制御」2019.10.18

平谷伊智朗：「第 6 回 X 染色体研究会」2018.8.27-29、「The 2nd RIKEN Kobe-Kobe Univ Joint Symp」2019.1.9

齊藤典子、加納純子：「大阪大学蛋白研究所セミナー」2018.8.31

齊藤典子：「第 41 回日本分子生物学会年会ワークショップ」2018. 11.28-30、The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2019.9.28、「第 37 回染色体 WS・第 18 回核ダイナミクス研究会」2019.12.22-24

齊藤典子、岡田由紀、平谷伊智朗：「International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology 2019 & EMBO Laboratory Leadership Training Course」2019.6.23

齊藤典子、河野秀俊：「第 19 回蛋白質科学会年会、第 71 回細胞生物学会大会 合同年次大会」、2019.6.25

河野秀俊：「第 56 回生物物理学会年会シンポジウム」2018.9.14-15

杉山正明：「溶液蛋白質構造研究の最先端」2018.9.18、「PF workshop」2019.9.11-12、「Marriage of computational and experimental techniques for solution scattering」2019.09.13

【主な主催シンポジウム、公募研究】

加納純子：「第 42 回日本分子生物学会年会ワークショップ」2019.12.3

岩崎由香：「Tokyo RNA Club The 26th Meeting」2019.12.6、「第 42 回分子生物学会年会ワークショップ」2019.12.4、「RNA フロンティアミーティング 2019」2019.9.24-26

笹井理生：「Joint 12th European Biophysics Society (EBSA) Association and 10th International Conference on Biological Physics (ICBP) Congress」2019.07-20-22、「Joint 12th EBSA-10th ICBP Congress」2019.07.21

【主なアウトリーチ活動】

小・中・高校生を対象とした授業・実験・実習：計画研究 18 件、公募研究 14 件；サイエンスカフェ、その他の科学イベント参加・出展：計画研究 10 件、公募研究 20 件；メディア報道 174 件

7 研究組織の連携体制

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

【研究組織】領域代表者を中心として、全体がひとつの共通目標に向かって連携研究を進めていく体制とするため、研究項目はA01ひとつとした(図13)。A01は、8つの計画研究と公募研究(前期26課題、うち廃止2)から成る。計画研究は、領域代表者を中心として、クロマチン構造を「分子レベル」、「細胞レベル」、「胚・個体レベル」と異なる階層で研究する研究課題から成る。公募研究は、計画研究では扱わない生命現象や解析技術を含む研究を採択した。研究活動を支援するものとして、総括班(X00)の中に、「先端イメージング支援班」、「少数エピゲノム支援班」、「国際活動支援班」を設置した。

【計画研究と公募研究の連携体制】

研究交流による連携の強化：領域会議やサイトビジット等により研究交流を促進し、計画研究のみで開始したH30年度に、20件の領域内共同研究が行われた。2年目には、公募研究が加わり、領域会議、小規模研究会やサイトビジットを実施した結果、R1年度には共同研究が41件(うち公募研究が関係するもの17件)に増加した。研究グループが互いに研究室を訪問するサイトビジットが、H30年度の26件からR1年度には59件へ大幅に増加したことも、本領域が有機的に連携していることを示している。これらの連携の成果として、すでに36報の領域内共同研究論文を公表している。

実測研究と理論研究の連携：本領域では、特に実測研究と理論研究の融合を重視している。木村暁計画研究が理論研究を行うのに加えて、公募研究として4件(川口、笹井、山本、田口)の理論研究が加わり、領域内で連携研究を行っている。

高度技術(公募研究)と計画研究との連携：高速原子間力顕微鏡(柴田)やクライオ蛍光顕微鏡(藤芳)、ヌクレオソームのケミカルマッピング(加藤)、DNAカーテン法(寺川)などの独自の高度な技術を持つ公募研究は、計画研究と連携して研究を進めている。

計画研究が扱わない生命現象を対象とする公募研究との連携：計画研究を補完するものとして、植物(玉田、佐瀬)、ニューロン分化(岸)、記憶(今野)、ヒト精子(岡田)、個体老化(鈴木、早野)、テロメア(加納)、短鎖RNA(岩崎)などの研究課題が採択され、連携して研究を進めている。

【支援班活動による連携体制】

総括班による支援活動として、「先端イメージング支援班」と「少数エピゲノム解析支援班」の技術支援を設けており、これらの活動を通じた領域内連携も形成されている。先端イメージング支援班では、伊藤を中心に1分子蛍光イメージング技術や解析手法を提供し、これまでに木村宏、小布施、斉藤、正井公募研究らと共同研究を行っている。少数エピゲノム解析支援班では、平谷は、1細胞全ゲノムDNA複製解析法(scRepli-seq)法やHi-C法の技術提供による共同研究を眞貝、斉藤、小布施、正井公募研究、川口公募研究らと行っている。また、解析法に関する情報交換を笹井公募研究、岸公募研究、田口公募研究らに行っている。大川は、ChIL-seq法等の高難度のエピゲノム解析に関する共同研究や技術支援を、斉藤、落合、胡桃坂、岡田公募研究、加藤公募研究、今野公募研究、鈴木公募研究らに対して行っている。「国際活動支援班」では、木村宏と胡桃坂が領域内連携体制も考慮しつつ国際活動を進めている。2019年3月開催予定の国際シンポジウム(延期)は木村宏と山縣が、2020年8月開催予定の国際シンポジウム(延期)は、木村宏と胡桃坂がそれぞれ連携して企画している。今後の国際シンポジウムをはじめとした国際活動についても、領域内の連携が深まるような体制を構築して国際活動を行っていく。

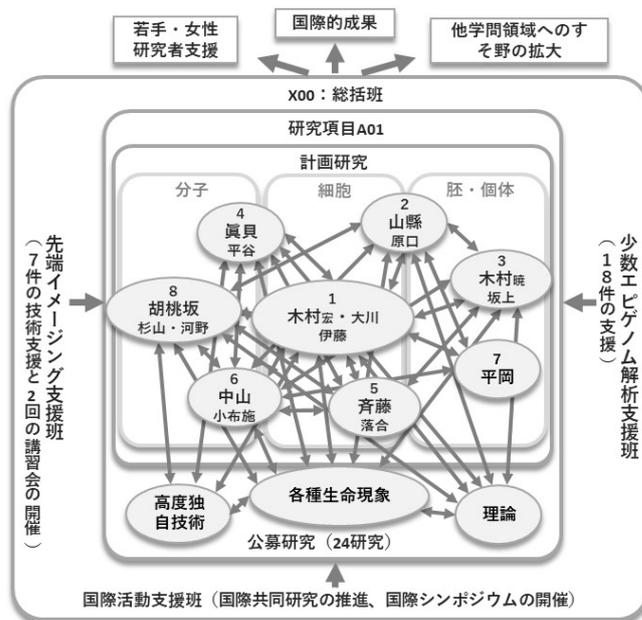


図13: 研究組織と連携体制

8 若手研究者の育成に係る取組状況

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

本領域では、若手研究会や若手向けの技術講習会等の開催を行い、また、若手研究者を多く雇用して論文発表や学会発表を主導するなど、若手研究者の育成に取り組んでいる。また、本領域では、若手同士が直接議論し意見交換できるような場を多く設け、互いに切磋琢磨できるような環境の熟成に尽力している。

【若手研究会の開催】

・第1回クロマチン潜在能ワークショップ：2019年6月20～22日に愛知県蒲郡市ホテル竹島にて第2回領域会議と同時に開催した。大学院生や博士研究員など若手研究者を中心に37演題の研究発表があった。先端的なイメージング技術や、理論と実験を融合させた研究など、最新の研究発表が行われた。予定時間を超えて活発な議論が続いた。参加者全員の投票により、5名がポスター賞に選ばれた。

・近畿大学×クロマチン潜在能～若手の会シンポジウム～：2019年10月1～2日に、近畿大学生物理工学部にて、山縣研究室の学生らにより主催された。当領域からは山縣に加え胡桃坂と宮本公募研究が、近畿大学からは佐渡敬教授（農学部）、篠原美紀教授（農学部）がそれぞれの研究室の大学院生（総勢24名）と共に参加し、大学院生7名が最新の研究成果を発表した。聴衆からの質問が絶えることなく、活発な議論が行われた。また、「私立大学でいかに効率的に研究するか？」をテーマにパネルディスカッションを行い、研究時間確保のノウハウ、学生への研究に対する動機づけ、研究職を志す学生へのサポートなどについて様々な意見交換が行われ、学生からも熱心に意見・質問が出された。参加した大学院生には、「普段接する機会の少ない他大学の大学院生や教員からコメントをもらえた」と、大変好評であった。

【技術講習会の開催】

若手研究者のバイオイメージング技術修得を目的として、蛍光顕微鏡の実機講習会を実施した（平岡、原口主催、「細胞生物学ワークショップ 蛍光顕微鏡トレーニングコース1-初級から中級-」、1回目2018.8.6-10；2回目2019.7.29-8.2）（図14）。全国から選抜した院生と若手研究者40名が参加。木村宏、山縣、伊藤が講師として参加。領域の若手研究者11名が受講し、顕微鏡技術向上に加えて、若手研究者間のネットワークを構築した。

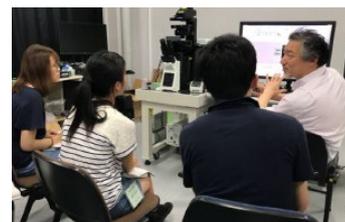


図14: 細胞生物学WSでの蛍光顕微鏡の実習風景

【サイトビジットによる研究交流】

共同研究の打合せにポスドクや大学院生を同行し、若手研究者が直接意見交換を行う機会を設けた。例えば、山縣+若手4名が木村宏研究室を訪問（2日間）し討論を行った（図15）。小布施+若手1名が斉藤研究室を訪問（4日間）、山縣+若手3名が原口研究室を訪問（1日）、坂上+学生・大学院生5名が木村暁研究室を訪問（2日間）など、領域内で85件以上のサイトビジットを行った。平谷と川口公募研究は、定期的に研究室合同での勉強会を行っている。



図15: サイトビジットでの若手の発表と議論

【オンラインによる研究交流】

現在、新型コロナウイルス禍で研究室に来ることができない学生たち向けに、領域メンバーが他メンバーのオンライン研究室セミナーを訪れ、自身の研究や論文紹介を題材にディスカッションを行うという企画を開始している。これにより、学生や若手研究者は、指導教員以外の指導を受けることができ、より客観的な視点を養うことができると期待している。

9 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

設備等の活用状況

本研究領域では、共用設備は設けず、各研究者が購入した設備・装置を共用化し、また、実験資料・資材を互いに提供し合うことで、最先端技術や材料の共有を行い、領域全体の研究を推進している。

イメージング関連設備：クロマチンポテンシャル研究の鍵となる生細胞定量計測を推進するため、H30年度に、それぞれ異なるモデル生物を用いた生細胞イメージングを行う研究拠点に顕微鏡システムやカメラを導入した。東京工業大学（木村宏）にスピニングディスク型共焦点顕微鏡（Andor、2,100万円）を設置し、ゼブラフィッシュや培養細胞を用いたヒストン修飾の生細胞イメージング解析を推進した。また、大川、藤芳公募研究課題らとの共同研究にも使用している。近畿大学（山縣）に共焦点超解像顕微鏡システム CSU-W1 SoRa-SP1（横河電機、2,500万円）を設置したことにより、細胞毒性が低い状態でマウス初期胚のクロマチンの動きの高分解能計測が可能となった。原口との細胞核再構成に関する共同研究にも用いている。国立遺伝学研究所（木村暁）に特注の装置として二光子励起スピニングディスク共焦点顕微鏡システム（横河電機、1,920万円）を導入し、線虫のクロマチン動態解析を推進した。大阪大学（平岡）に既存の CCD カメラより高感度の sCMOS カメラ（GE ヘルスケア、815万円）を導入し、分裂酵母の生細胞蛍光画像を高感度で取得することができるようになった。

タンパク質精製、計測関連設備：クロマチンポテンシャルの実体となるクロマチン構造やクロマチン因子の解析には、再構成系が必要であるため、H30年度にタンパク質精製と生化学解析を行う研究拠点（基礎生物学研究所・中山、大阪大学・小布施、東京大学・胡桃坂）にタンパク質精製装置（GE ヘルスケア、580、430、686万円）を導入した。これにより、ヘテロクロマチン関連タンパク質やヒストンの大量精製が進み、機能解析が進展している。東京大学（胡桃坂）には、さらにゲル撮影装置（GE ヘルスケア・620万円）を設置することで再構成ヌクレオソームの品質評価を行い、杉山、柴田公募研究らとの共同研究にも供している。また、京都大学（杉山）に、質量分析機器（700万円）を導入することで溶液散乱解析の高度化を行い、構造解析が進展した。

研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫

上記のように、初年度に必要な備品を設置することで、研究基盤を整備した。2年目以降は、各計画研究・公募研究の研究内容に応じて、実験に必要な消耗品【物品費】や【人件費】に主に研究費を使用している。本領域では、ポスドク（H30年度8名、R1年度13名）、RA（H30年度2名、R1年度5名）、技術支援員、事務支援員を雇用したが、これは研究の推進と領域内連携に大きく貢献した。研究打ち合わせ、研究成果の発表と情報収集などのための国内外学会への参加、領域会議への参加にかかる費用を【旅費】として支出し、領域内連携や領域の成果の発表に努めている。【その他】としては、論文の英文校閲費、論文掲載費用、学会参加登録費などに使用した。領域の研究と成果の公表は順調に進んでおり、今後ともこれまでと同様に効果的に使用する。

総括班による研究情報の共有・発信と国際活動支援

研究情報の共有・発信：領域の活動を広く社会に発信するために、領域ホームページを開設・維持した（H30年度、27万円；R1年度、10万円）。また、領域内で情報の共有と連携を推進するために、領域会議や小規模ミーティングを開催した（H30年度15万円；R1年度75万円）。若手育成のために、若手ワークショップや勉強会を行ったほか、技術講習会、研究会、学会ワークショップ等を支援した（H30年度、54万円；R1年度、160万円）。今後も、領域内の連携、若手育成、広報を推進する。

国際活動支援：国際的な連携をはかるために、3R&3C meeting を共催（H30年度、94万円）したほか、国際的なコンソーシアムである 4D ニュクレオームに関連する海外研究者との研究打ち合わせ、意見交換を行った（H30年度、32万円）。R2年2月以降の新型コロナウイルス感染の拡大により、本領域で計画していた国際シンポジウムの延期が余儀なくされたが、今後の開催を計画している。一方で、オンライン会議の整備を進め、対面での会議が難しい場合は、若手研究者のオンライン国際会議への参加を支援していく。

10 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後公募する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

本新学術領域は、生命活動の根源である遺伝子発現に対してクロマチン構造が潜在的にもつ遺伝子発現制御能力を明らかにすることを目的としている。領域発足後、この目的を達成するため計画研究が一丸となって、研究を進めてきた。また、R1年度から公募研究が加わり、研究が加速している。今後も特に実験と理論との融合を促進しながら、クロマチンポテンシャルの実体解明に向けて研究を進める。

【革新的・創造的な学術研究の発展への研究推進方策】

1細胞解析技術が拓くシングルセル生物学の創出:木村宏が開発した生細胞翻訳後修飾イメージング技術により、特定のヒストン修飾や転写中のRNAポリメラーゼIIの動態が可視化できるようになった。また、1細胞解析技術として、木村宏と大川が開発したChIL-seq技術(目的ゲノム領域のヒストン修飾が分かる)により修飾部位・タンパク質結合部位の網羅的解析が、平谷が開発したscRepli-seq技術(全ゲノムDNA複製解析法)によりクロマチンコンパートメントの指標となる複製タイミングの解析が、それぞれ可能となった。さらに、これらの技術を発展させ、クロマチンアクセシビリティやRNA発現情報との同時解析(マルチオミクス)技術の開発にも取り組んでいる。このような技術を組み合わせることにより、目的の1個の細胞や胚の、“クロマチン動態”と“エピゲノム状態”の両者を調べることが可能になる。本領域ではこのような統合解析を積極的に進めていくことで、クロマチンポテンシャルのダイナミックな変化の生物学的な意義の解明を目指す。特に、胚性ゲノムの活性化や細胞分化に伴うクロマチンポテンシャルの変化に着目しており、細胞分化が起こる前のクロマチン状態を同定する。このような解析は、個々の細胞がどのような運命を辿ってきたか、その運命と全ゲノム動態とを同時に明らかにできるため、「シングルセル生物学」分野にも新たな展開をもたらすことができる。これが実現すれば、幹細胞の分化過程やがん細胞の悪性化前後での状態を分析でき、医学的な技術革新への発展も可能となる。

独自技術を活かした新しいクロマチン解析法の開発:本領域が発足した当時は、ゲノム編集、エピジェネティクス編集技術、ゲノム合成(Genome-write)が発展してきた時期であるが、この2年間にこれらの技術はさらに進化している。本領域においても、落合や平谷がゲノム編集を駆使した研究を進め、さらに現在では、CRISPR-Cas9ライブラリを用いた因子のスクリーニングによりクロマチン構造を制御する因子候補の同定にも成功している。今後、これらの因子のクロマチンポテンシャル制御における機能を個別解析により明らかにしていく。また、本領域の特徴の一つは、独自の再構成系を進めていることである。試験管内のクロマチン再構成系においては、胡桃坂は、ヌクレオソームとクロマチンタンパク質の複合体やポリヌクレオソーム構造の再構成に成功し、クライオ電顕、溶液散乱(杉山)、分子動力学解析(河野)などを駆使してその動的構造まで明らかにしてきた。今後も、より生細胞の核に存在するものと近い構造の構築を行っていく。山縣と原口により、DNAビーズを用いた細胞核再構成系についても成果がでており、今後、転写活性のある核の構築に必要な因子を明らかにしていく。

クロマチンポテンシャルの分子機構の解明:ヘテロクロマチン(眞貝、中山、小布施)やRNAボディ(斉藤、平岡)、核小体(斉藤)、核膜(平岡)などの核内構造体の生成やクロマチン機能の機構に関する研究も大きく進んでいる。これらの研究は、RNAボディが液相分離で形成されるとの記述に留まらず、そのクロマチンポテンシャル制御に関する意義やメカニズムについても迫るものであり、今後も分子機構の解明を目指して研究を進めていく。

これらの研究により、クロマチンポテンシャルを制御する因子の実体と転写制御への寄与について明らかにすることができれば、クロマチン構造改変を介した遺伝子制御により細胞機能を自在に操ることに近づくことができる。

計画研究と公募研究の連携の強化:本領域では、計画研究の木村暁や坂上、そして公募研究の笹井、川口、山本、田口らによる理論研究が実験研究と上手く融合しており、新しい成果も着々と出てきている。また、計画研究と公募研究、シニア研究者と若手研究者が垣根なく議論できるような運営を心がけている。実際、領域会議や若手ワークショップでは非常に活発な議論が行われ、多くの共同研究が生まれている。R2年度の領域会議は、3日間(5月11-13日)にわたってオンラインで行い、毎日200名近くの参加が

あった。予想以上に活発な議論が行われたことは、これまで培ってきた領域の自由な雰囲気賜物の賜物であると考えている。今後は、オンラインを活用して、積極的に研究グループ間の連携を強化していく。しかし、一方で、新型コロナウイルス感染収束後には、速やかに対面での若手ワークショップを企画し、融合を促進するつもりである。時々刻々と変化する状況に対応しながら、オンライン、あるいは対面方式での領域内研究交流会を企画する。既に、一部では領域関係者が他の研究室のオンラインセミナーに参加する企画などが行われており、このようなオンラインでの最新研究紹介を組織的に企画する。

【公募研究の役割・採択方策】

第1期で採択された公募研究では、4つの理論研究（川口、山本、笹井、田口）が採択されたが、どの研究も実験研究との共同研究に積極的であり、期待どおりの研究が進んでいる。また、計画研究にはない技術や研究対象を持つ公募研究も採択された。技術面においては、高速 AFM（柴田）やクライオ顕微鏡（藤芳）などの技術を持つ研究者が採択され、共同研究で新規性の高い研究成果が得られつつある。研究対象に関しては、植物の幹細胞化（玉田、佐瀬）や脳神経系（岸、今野、新海）を対象とする研究者の参加により、クロマチンポテンシャル研究の幅が広がっている。第2期の公募研究でも、第1期と同様に、実験研究と融合できる理論研究を積極的に採用したい。可能であれば、クロマチンポテンシャルから遺伝子発現を予測できるような人工知能を用いた研究なども期待したい。また、計画研究にはない技術や研究対象を持つ研究を採用することにより、さらなる研究の深化を目指したい。

【国際的ネットワークの構築による研究推進方策】

木村宏と胡桃坂を中心として、計画研究が持つ国際ネットワークを領域全体として共有し、日本のコミュニティに浸透させることを念頭に国際活動を行っていく。新型コロナウイルス感染拡大により、支援予定の国際シンポジウムの多くが中止・延期となっているが、以下の企画を行っていく予定である。

- ・ドイツ・Helmholtz Zentrum Munchen との共同シンポジウム（The 2nd HMGU-Japan Mini Symposium “Epigenetics and Chromatin Potential”, 2020年3月予定;オーガナイザー:木村宏、Maria Elena Torres-Padilla、山縣一夫）には、5名のグループリーダーが来日し、クロマチンポテンシャルに関する議論を行う予定であった。今後、開催に向けて準備を再開する予定である。その際、当初の予定どおり Helmholtz からアドミニストレーターも来日し、研究機関同士のより持続的な連携についての打合わせも行う（東大、東工大、阪大、理研へ訪問）。また、2022年度にドイツでのシンポジウムの開催を目指す。
- ・イギリス・レスター大学との合同シンポジウム（Japan-UK Regulation through Chromatin Conference 2020, オーガナイザー: Shaun Cowley、木村宏、胡桃坂ら）は2020年8月に予定していたが、2021年8月に開催を延期し計画を進めている。本新学術領域から10名、レスター大学から4名、イギリス・アイルランドの他の研究機関から4名の演者が参加予定である。
- ・九大・生医研/クロマチン潜在能共同シンポジウム。大川が中心となり、欧米から10名近くの研究者を招いて2021年度に開催予定であり、人選を進めていたが、2022年度に延期となる可能性が高い。
- ・3R&3C Symposium サテライトミーティング。2020年11月に開催予定（オーガナイザー:木村宏、胡桃坂、他）であり、フロリダ州立大学の Peter Fraser 博士、David Gilbert 博士らを招待し、領域でサテライト会議を行う計画であった。2022年11月に延期されたが、引き続き計画を進める。

【女性研究者・若手研究者支援の方策】

女性・若手支援のための国内・国際会議の開催:第19回蛋白質科学会/第71回細胞生物学会合同年会サテライトシンポジウムとして、2019年6月に「International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology 2019 & EMBO Laboratory Leadership Training Course」(オーガナイザー: Susan Gasser、齊藤、岡田、平谷)を神戸理研にて開催した。このイベントは、日本の女性研究者のプレゼンスの向上、女性リーダー研究者との交流推進、若手リーダー育成等を目的としたものである。ヨーロッパからは、Genevieve Almouzni 博士 (Curie 研究所長、EU-LifeTime Initiative 代表) など、当分野のリーダーが参加し、本新学術領域のメンバーと議論した。また、EMBO リーダーシップコースでは、ヨーロッパでコースを担当する Sam Krahl 博士 (EMBO) が中心となって、研究室運営に関する議論が進められた。さらに、Bernd Pulverer 博士 (EMBO Journal チーフエディター) による研究透明性に関するセミナーも行われた。同様のイベントを、2020年度第43回分子生物学会のサテライトシンポジウム (岡田、平谷) として企画している。今年度開催できない場合は、来年度以降に開催する。

11 総括班評価者による評価

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

【評価体制】

本領域では総括班評価者として関連分野で傑出した経験と実績を持つ学際的研究者である4名の国内研究者、2名の国外研究者を迎えて評価と助言をいただく体制を整えている。

氏名	所属・職	専門分野
米田 悦啓	医薬基盤研・理事長	細胞生物学・医学・創薬
徳永 万喜洋	東工大・教授	生物物理学
白髭 克彦	東大・教授	ゲノム科学
田代 聡	広島大・教授	染色体遺伝学・放射線医学
Peter Fraser	米・フロリダ州立大学・教授	分子生物学
Maria Elena Torres-Padilla	独・ヘルムホルツ研究所・部門長	発生生物学

国内評価者の方々には毎年、領域会議に参加して頂いている。本領域に対して頂いた評価コメントを以下に記載する。

国外評価者の方には、来日時に総括班構成員から成果報告を行い、評価と助言を受ける体制となっている。中間評価にあたっては、2020年3月に国外評価者に来日いただき評価を受ける計画であったが、新型コロナウイルスの流行に伴い、来日延期となった。その結果、国外評価者から本領域全体に対する評価コメントを頂くことができなかったが、これらの方々とは、学会などの場で折に触れて研究ディスカッションを行っており、領域の進捗については把握いただいている。今後は、オンラインによる会議、あるいは来日が可能となった時点で、国外評価者から本領域全体に対するコメントを頂く予定である。

【本領域に対する評価コメント】

研究の進展状況（審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応を含む）

- 「クロマチン潜在能」というコンセプトはとても良い。例えば脳科学者ならば、人の脳の潜在能力がどうなっていて、どう引出されるかを理解したいだろう。同様に、クロマチンがどのような潜在能力を有していて、それがどう引出されるかを理解することは、生物学としてとても重要である。（米田）
- 世界的な研究の動向を見ても、クロマチンや核の時空間的ダイナミクスを研究する「4Dヌクレオーム」と銘打った研究が近年進んでおり、さらに各所でその次のステップの生物学が模索されている。本領域は、それを先取りする方向性で世界的にも重要な領域になっている。（田代）
- 英国のフランシス・クリック研究所が異分野融合などにおいて素晴らしい取り組みをしていると感じているが、本領域は予算の規模や体制こそ違おうが、そのような世界の最先端の研究所・潮流と伍して、遺伝子制御分野では戦えると思わせてくれるような研究展開を示している。（徳永）
- （領域会議では）最先端の様々な成果を聞かせてもらった。「ヘテロクロマチンとユークロマチン」と言う古典的な概念の再考を促すような新しい展開も見えてきて、とても面白い。（米田）
- （新型コロナウイルスの流行を目の当たりにし）最近はウイルスについてどうしても関心がいつってしまうが、ウイルスが細胞の能力をハイジャックするにあたり、ヘテロクロマチンの領域に潜伏する可能性など、様々な分野にクロマチンの研究はつながっていく。将来的に領域の成果がそういった分野にも発展していくことを期待している。（米田）
- [審査所見への対応] 生物学を中心に、化学、物理、数学の諸分野を効果的に取り込んで進展している。特に、数理的アプローチをとる研究者の参入が、新しい方向性を生んでいる。（田代）

研究成果

- 質・量ともに十分な成果が出ている。「良い成果」には様々な観点があるが、10年、20年後に評価される研究だと思うので、引き続きそのような研究を目指してほしい。（白髭）
- 新しい計測技術を開発し、それを有効に活用している点が特に興味深い。（田代）
- 様々な分野の技術を活用し、新しいことがどんどんわかってきている。全体として新たな生物学の発

展方向が見えてきている。(徳永)

- 十分な成果が得られていると思う。「クロマチン潜在能」というコンセプトのもとに、個々の成果がクロマチン潜在能をどのように明らかにしたかを整理して、中間評価やその後の領域の発展に生かしてほしい。(米田)

研究組織 (連携・若手育成)

- 領域代表を中心に、過去のクロマチン関連の新学術領域を牽引してきた平岡、胡桃坂、原口ら経験豊富な研究者がサポートしながら、全体としてとても良いチームとなっていて、共同研究や領域運営を進めているのが素晴らしい。(徳永)
- 共同研究が大いに進んでいることを評価したい。(田代)
- この領域の特徴として、参加している個々の研究者の方々がいかにこの領域を盛り上げるかを考えている様子がひしひしと伝わってくることもある。とても良い。(米田)
- 扱う生物種や着目する現象、アプローチなどにおいてバラエティに富んでいる。これはクロマチン関連の領域の良い伝統となっていて、本領域でもそのような多様性が尊重されている。(徳永)
- 30~40代の研究者も研究代表として多く参加しているが、研究の活力が高まっているこの年代に思う存分研究を展開してもらいたい。本領域はその環境を作ることに成功している。(白髭)
- 若い研究者が多く(領域会議に)参加しているのが良い。理論・モデリング研究など分野の多様性を感じる。分野融合的な研究を一人で行うには能力的にも限界があるが、若い研究者が本領域の枠組みをうまく使い、ディスカッションや共同研究により相乗効果が生まれている。若手育成という観点からも本領域では良い環境を提供している。(田代)
- (過去のクロマチン関連の新学術領域の会議にも参加していたが) 会議での質疑応答の際の質問者の顔ぶれに新しい顔が多く、この分野における活発な新陳代謝を感じる。(徳永)
- 過去のクロマチン関連の領域でも、公募研究代表者が活躍して、次の領域では中心的な役割を担って新分野を開拓してきた。今回の公募研究代表者にも勢いある若手が多い。これらのメンバーが今後の研究分野の発展で中核となり、活発な共同研究を行うチームづくりを期待したい。(徳永)

総括班の活動

- 領域代表のリーダーシップのもと、よくまとまった運営をしている。(米田)
- 先端イメージング支援班、少数細胞エピゲノム支援班、国際支援班、はそれぞれ重要な役割を担っており、効果的に機能している。(徳永)
- 領域代表が適材適所に担当を配置していて、先端イメージング支援、少数細胞エピゲノム支援、国際活動支援など、領域としての様々な仕掛けがしてあり、効果的に分野の発展が促されている。(白髭)

研究費の使用

- 妥当と思う。引き続き、領域代表が領域全体の研究状況や世界の動向を見定めて、領域全体で効率的・効果的な研究費の活用が進むことを期待する。研究機器が高額化する現状において、十分な研究予算を確保するのは難しい局面があるが、アイデアで補って領域を盛り上げてもらいたい。(白髭)

今後の研究領域の推進方策

- 本領域では生物系研究者と、数理などの理論系研究者がうまく融合しているのが特徴的だ。これは次のステップの生物学に必要な方向性であり、この融合をさらに推し進めてほしい。(田代)
- 私は「がん」や「老化」研究のプロジェクトにも関わっており、評価することも多い。その経験でも、このクロマチンの分野がこれからのサイエンスの基盤になっていくことは間違いない。この領域の研究者が、医学などの研究に直接的に参画する必要はないが、医学など応用分野につながる基盤となる基礎研究を展開してほしい。将来的に「あの研究領域から生まれた研究成果が源流となって、がんのこの部分がわかりました」となるような基礎研究を強く期待する。今後のサイエンスの基盤となる研究を行う領域であることを自負し取り組んでいただきたい。(米田)
- この素晴らしいチームで「クロマチン潜在能」の概念を明確にしてほしい。(徳永)