

領域略称名：	染色体適応
領域番号：	3216

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) ゲノムアダプテーションのシステムの理解」

(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 (大阪大学・たんぱく質研究所・教授・篠原 彰)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
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	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
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）	18
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	23
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）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

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
X00	222125001 ゲノムアダプテーションのシステムの理解	平成22年度～ 平成26年度	篠原 彰	大阪大学・たんぱく質研究所・教授	9
A01 計	222125002 減数分裂期の染色体動態とゲノムアダプテーション	平成22年度～ 平成26年度	篠原 彰	大阪大学・たんぱく質研究所・教授	1
A01 計	22125003 分裂酵母の接合型変換におけるゲノムアダプテーションの分子基盤	平成22年度～ 平成26年度	岩崎 博史	東京工業大学・生命理学研究科・教授	1
A01 計	22125004 ゲノム伝達のための染色体構造と機能の世代を越えたアダプテーション	平成22年度～ 平成26年度	石井 浩二郎	大阪大学・生命機能研究科・特任准教授	1
A02 計	22125005 ゲノムアダプテーションにおけるストレス誘導性エピジェネティック変化の役割	平成22年度～ 平成26年度	石井 俊輔	理化学研究所・主任研究員	1
A02 計	22125006 イネの栽培化過程におけるゲノムアダプテーション	平成22年度～ 平成26年度	井澤 毅	農業生物資源研究所・主任研究員	1
A02 計	22125007 受精卵のゲノムアダプテーションの理解	平成22年度～ 平成26年度	岡田 由紀	東京大学・分子細胞研究所・特任准教授	1
A03 計	22125008 染色体動態解析およびゲノム比較進化解析のための情報処理技術の確立	平成22年度～ 平成26年度	伊藤 武彦	東京工業大学・生命理学研究科・教授	2
A03 計	22125009 ゲノム配列解析に基づく突然変異発生特性と適応進化の解明	平成22年度～ 平成26年度	渡邊 日出海	北海道大学・情報科学研究科・教授	2

計画研究 計 7 件

A01 公	25125703 バーチャル単一細胞ゲ ノムシーケンス法によ る姉妹染色分体の分配 と組み換えの解析	平成23年度～ 平成24年度	伊藤 隆司	東京大学・分子細胞研究所・教授	1
A02 公	25125706 C K 1 を介した減数第 一分裂期における染色 体分配制御機構の解析	平成23年度～ 平成24年度	作野 剛士	東京大学・分子細胞研究所・助教	1
A02 公	23125501 新規機能的染色体の機 能獲得機構	平成23年度～ 平成24年度	寺井 洋平	東京大学・分子細胞研究所・助教	1
A02 公	23125502 染色体テリトリーの核 内配置分子基盤の解明	平成23年度～ 平成24年度	田辺 秀之	総研大・先端科学研究科・准教授	1
A02 公	23125504 D N A 複製制御因子に よる減数分裂期のセン トロメア構造変換機構 の解明	平成23年度～ 平成24年度	山本 歩	静岡大学・理学研究科・准教授	1
A02 公	23125505 ゲノムアダプテーショ ンにおける損傷乗り越 えD N A 複製の役割	平成23年度～ 平成24年度	益谷 央豪	名古屋大学・理学研究科・教授	1
A02 公	23125507 マウスP I W I ファミ リーによる減数分裂期 の染色体構造の制御	平成23年度～ 平成24年度	木村 透	北里大学・医学研究科・教授	1
A02 公	231255008 ゲノム変動領域の情報 をトランスクリプトー ムに伝える正の制御メ カニズムの解明	平成23年度～ 平成24年度	小保方 潤一	京都府立大学・理学研究科・准教授	1
A02 公	231255009 動原体配列の違いが染 色体構造の進化に及ぼ す影響	平成23年度～ 平成24年度	河邊 昭	京都産業大学・理学研究科・准教授	1
A02 公	231255010 ゲノム多型によるマウ	平成23年度～ 平成24年度	城石 俊彦	国立遺伝学研究所・教授	1

	ス相同組換えホットスポットの可塑性				
A02 公	231255011 テロメア消失ストレスによる染色体適応に関する新規蛋白質の探索とその機能解析	平成23年度～ 平成24年度	上野 勝	広島大学・先端物質研究科・教授	
A02 公	2312550102 転写ファクトリーが引き起こす染色体動態解析法の開発	平成23年度～ 平成24年度	和田 洋一郎	東京大学・理学研究科・教授	
A02 公	25125706 新型シーケンサーを用いた細菌における自然環境でのゲノムアダプテーション解析法	平成23年度～ 平成24年度	小椋 義俊	宮崎大学・理学研究科・教授	1
A01 公	25125701 j m j Cドメインタンパク質E p e 1によるゲノムワイドなヘテロクロマチン制御機構	平成25年度～ 平成26年度	村上 洋太	北海道大学・理学研究科・教授	1
A01 公	25125703 ゲノム変動を制御するクロマチン核内空間配置メカニズムの解明	平成25年度～ 平成26年度	原田 昌彦	東北大学・農学研究科・准教授	1
A02 公	25125704 p i R N Aによる染色体構造制御機構の解析	平成25年度～ 平成26年度	石津 大嗣	東京大学・理学研究科・助教	1
A02 公	25125706 C K 1を介した減数第一分裂期における染色体分配制御機構の解析	平成25年度～ 平成26年度	作野 剛士	東京大学・分子細胞研究所・助教	1
A02 公	25125707 染色体構造変化がもたらす持続的V C A M-1遺伝子発現機構解析	平成25年度～ 平成26年度	神吉 康晴	東京大学・先端研究所・助教	1
A02 公	25125709 ゲノムアダプテーション限界を決定する統計的解析手法の開発	平成25年度～ 平成26年度	瀬々 潤	東京工業大学・情報理工研究科・准教授	1

A02 公	25125710 アカパンカビの特殊能力を利用した染色体適応機構の研究	平成25年度～ 平成26年度	本田 信治	福井大学・テニユアトラック助教	1
A02 公	25125712 初期胚における染色体動態不均一性の定量化	平成25年度～ 平成26年度	山縣 一夫	近畿大学・農学研究科・教授	1
A02 公	25125713 タンパク質アセチル化を介したゲノム伝達・維持・再編機構の新規手法による解析	平成25年度～ 平成26年度	高橋 達郎	大阪大学・理学研究科・助教	1
A02 公	25125714 ブルーム遺伝子欠損とDNA二重鎖切断の組み合わせによるゲノム不安定性の解析	平成25年度～ 平成26年度	竹田 潤二	大阪大学・医学研究科・准教授	1
A02 公	25125716 脊椎動物の人工ゲノム倍化によるアダプテーション原理の解明	平成25年度～ 平成26年度	越智 陽城	秋田大学・医学研究科・助教	1
A02 公	25125718 新型シーケンサーを用いた細菌における自然環境でのゲノムアダプテーション解析法	平成25年度～ 平成26年度	小椋 義俊	宮崎大学・医学研究科・助教	1
A02 公	25125719 クロマチン構造による反復配列由来エンハンサーの制御機構	平成25年度～ 平成26年度	岡田 典弘	長浜バイオ大学・理学研究科・教授	
A02 公	25125721 マウスPrdm9多型による相同組換えホットスポットの可塑性	平成25年度～ 平成26年度	城石 俊彦	国立遺伝学研究所・教授	1
A02 公	25125722 ゲノムアダプテーションとしての表現型可塑性:アブラムシの繁殖多型からのアプローチ	平成25年度～ 平成26年度	重信 秀治	基礎生物学研究所・助教	1
A02 公	25125724 ゲノム複製プログラム	平成25年度～ 平成26年度	正井 久雄	東京都医学総合研究所・主席研究員	1

	制御におけるゲノムアダプテーションの分子機構				
A02 公	25125705 体細胞での染色体不安定性の誘導における癌精巢抗原の役割	平成 25 年度～ 平成 26 年度	細谷 紀子	東京大学・医研究科・助教	1
A02 公	25125708 A 群レンサ球菌の感染細胞内でのファージを介したゲノムアダプテーション	平成 25 年度～ 平成 26 年度	中川 一路	東京医科歯科大学・医歯（薬）学総合研究科・教授	1
公募研究 計 19 件					

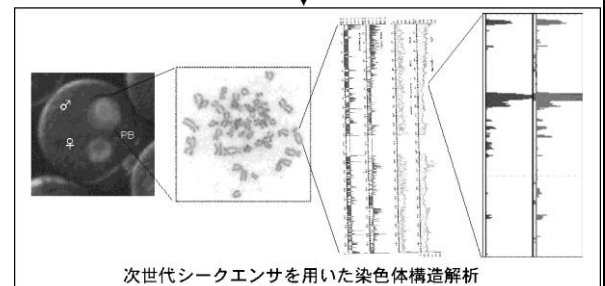
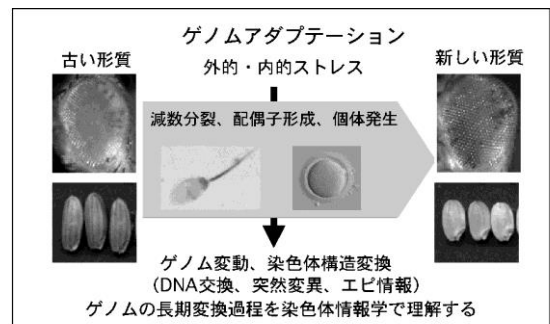
1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

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。

染色体は、種々の生体反応（複製、組換え、転写、分配、修復）を遂行するためのタンパク質複合体が、1分子の長い DNA 上に整然と配置されたものであり、生物が DNA 配列に依存した機能を正確に発現するための装置である。染色体上では、諸反応が遺伝情報プログラムに基づき、連携しながら整然と進行し、生物機能を発現する基盤を作っている。しかし、染色体は、常に、内的（配偶子形成、受精時など）、外的要因（環境変化など）により、ストレスを受けている。その結果として染色体に生じる種々の構造変化（塩基配列や高次構造変化）は柔軟に修復される一方、場合によっては、染色体ストレスは非正常な病態変化に繋がり、時には許容、固定され、生物機能発現に多様的な変化をもたらす。すなわち、個々の染色体機能はさまざまなストレスに柔軟に対応し、巧妙に染色体構造を変化させている。このように、同じ生物種内ではほぼ均一のゲノムを有しているのにも関わらず、ある程度の変化を許容する現象、すなわち、同一種であることを確保しながら生物機能発現に多様な変化を与える現象を“ゲノムアダプテーション”と定義した。この新しい視点から、本研究領域はこれまで未開拓、解明困難であった生命現象について重点的に解析する。特に、1) 染色体構造が形成・維持され、ゲノム変動（組換えや変異）により変化し、次世代へ継承されるメカニズム、2) 外的、内的ストレスにより変化を受けた染色体構造が中長期的に伝播され、維持されるメカニズムを中心に研究を展開することを命題とした。

ゲノムアダプテーションのメカニズムを理解するためには、種々の染色体機能に関わる特定のタンパク質や機能領域に特化した解析と同時に、個別因子の動態と相互作用を通じた染色体諸機能の連携と統合が染色体全体に如何に組み込まれているかについて時間軸（細胞、個体、世代レベルの時間軸）にそって解明し、それぞれの相関と変遷を明らかにすることが重要である。つまり、染色体を丸ごと一本、あるいは領域ごとに染色体ドメインの機能的統合体（タンパク質-DNA の複合体）として詳細に解析し、染色体諸機能の連携と階層性を明らかにした上で、個別タンパク、染色体領域の機能をゲノム学的視点から解析することが必要である。また、世代を超えたゲノムアダプテーションの仕組みを理解するためには、体細胞分裂と減数分裂時（配偶子も含め）での染色体動態の違いを、モデル化を通して明らかにし、ゲノム構造変化と染色体動態の時間軸に沿った因果関係を明らかにすることも必須である。そのためには、3) 染色体動態の包括的モデル化と染色体情報解析システムの構築が本領域の必須の研究戦略となる。

このように、本領域は、上記1)～3)の研究項目を遂行することによって、ゲノムアダプテーションという新たな学問概念の確立と染色体情報解析システムを開発し、世界トップのパイオニアとして、我が国の学術水準を向上・強化し、同時に、若手研究者の育成を図ることを目的とした。本研究では、異なる背景を持つ一線級の研究者が連携し、それぞれの独自の観点（組換え、複製、クロマチン構築、転写、ゲノム情報）に立ち、分子から個体レベルまで統合的に研究を推進する。また、膨大なゲノム解析データを元に染色体の構造、動態を解析するための汎用性の高い情報解析システムの開発を行い、これを共通の解析基盤として参加研究者が使い、情報の共有、データベース化を通じ、ゲノムアダプテーションのモデル化と実験的検証に取り組む。このように本領域は、1) 新規性が非常に高く、基本的かつ社会的に要請の高い研究テーマを扱うこと、2) 一線級の研究者が一丸となって取り組む今までにない分野横断、融合型研究であること、3) 我が国独自の情報システムを開発することで、染色体システム生物学を進展させ、基礎、応用を問わず他の生命科学関連分野へ新しい視点を付与する等、波及効果も十分期待出来ること、の3点から、日本の生命科学の学術水準の向上・強化に直接的につながるだけでなく、新しい概念や方法論を生み出す可能性を持っている。



“ゲノムアダプテーション”という切り口は生物学の様々な分野に新たな視点をもたらす。例えば、一遺伝子の変異に起因する疾病であってもその病態は多様性に富むことが知られているが、これはゲノムアダプテーションの考えなくして説明できない。また、ヒトや生物の多様性の原動力として近年認知されつつある CNV(Copy number variation)やエピゲノム変化がゲノムアダプテーションの推進力であるが、その誕生の仕組みや世代を超えた伝承に関してはほとんど分かっていない。ゲノムアダプテーションという角度で生命現象を理解することの重要性は、予定計画班員との頻繁な議論で強化され、新しい解析方法の開発を含めることで、これらの生物現象の革新的理解に繋がることを確信し、本応募領域の着想に至った。本研究領域の実施により、染色体機能を土台にした遺伝のメカニズムについて、多くの基本的かつ重要な知見が得られ、生物の個性、多様性獲得による環境適応戦略について包括的な知見を得る事が期待できる。また、将来的には生物多様性の誕生や、環境ストレスの遺伝的形質への影響等、社会問題にも迫ることも可能となる。本領域で構築される染色体情報解析システムは、生物種を問わず生命現象の全体像の理解に寄与する基盤技術となり、今後の生命科学の発展に大きく寄与出来るものである。また、本研究の成果はゲノム学と関連性の高い発生分化研究、再生医療研究、動植物の育種にも高い波及効果を及ぼすと考えられる。

何をどこまで明らかにしようとするのか？

本領域では、上記3つの研究項目を柱として研究を推進する。1)では、減数分裂期と体細胞における組換えなどのゲノム変動のメカニズム、特にゲノム構造制御タンパク質との関連を基に明らかにすると共に、減数分裂期や配偶子形成期のゲノム変動(突然変異)頻度とその制御メカニズムを解明する。さらに人工的に加えられた染色体構造変化に染色体が適応するメカニズムを解明する。2)では、環境変化などの外的ストレスや、受精などの内的ストレスにより染色体構造変化が誘導され、それが世代を超えて維持されるメカニズムを明らかにする。さらに3)では、これまで領域メンバーが独自に開拓してきた染色体情報研究をさらに発展させ、染色体の動態および染色体構造のあらゆる種類の変化(点変異、転座、重複欠失、CNVやトランスポゾンの転座等)を次世代型シーケンサ(NGS; Next Sequence system)により迅速かつ詳細に明らかにするための情報処理技術の開発を行い、加えて、ヒトなどの爆発的に増え続けるゲノム情報の新しいデータマイニング法をゲノム変化と言う視点でも発展させ、情報学的に染色体構造とその動態を再構築する。この技術を1)と2)の班員に供与し、共同研究として、ゲノム比較進化情報解析を行い、染色体構築原理の普遍性と多様性の分子基盤を明らかにする。

本新学術領域では3つの研究領域を設定して、ゲノムアダプテーションを統合的に理解する。領域1では、配偶子形成に必要であり、染色体全体の構造変換や染色体運動と密接に関連している減数分裂期での組換えとゲノムアダプテーションとの関連を解明する(阪大、篠原)。また、ヘテロクロマチン構造とインプリンティングが関与し、体細胞分裂期におけるゲノムアダプテーションの良いモデルとなる分裂酵母の接合型変換の分子レベルでの解明を目指す(東工大、岩崎)。さらに、動原体の欠落などのゲノム欠損リスクに適応する、染色体構造の大胆かつ柔軟な再編成能力の解明を目指す(阪大、石井)。領域2では、環境変化による熱ショックストレスなどによって、誘発されるゲノムアダプテーションを見付け、分子の仕組みを解明する。ショウジョウバエやマウスを用い、熱ストレスによって誘導される中、長期の染色体構造変化のメカニズムと生物学的意義を解明する(理研、石井)。また、約一万年前に始まったと考えられるイネの栽培化過程におけるゲノムアダプテーションの解明を目指す(農生資研、井澤)。加えて、遺伝情報のリプログラミングである受精卵や雌雄配偶子でのアダプテーション機構を明らかにする(東大、岡田)。領域3では、モデル生物として酵母を用いて、有糸分裂期と減数分裂期における染色体結合タンパク質の動態、修飾状態、転写産物の体系的解析を実施し、個々のタンパク質の染色体上の分布から、染色体動態の総合的、体系的な理解を目指す。また、はるかに巨大で、複雑な構造を持つハエ、マウス、ヒトなどの高等真核生物染色体を対象にした次世代DNAシーケンサ(NGS)を用いた基盤技術(ChIP-seq等)を確立する(東工大、伊藤; 東大、白髭)。ゲノムアダプテーションの基盤となるDNA変動に関する、モデルの構築および新しい知見の発見のためのシステムを構築する(北大、渡邊)。

ゲノムアダプテーションの制御を理解することが可能となれば、染色体の構造、動態と形質を体系的に関連づけて理解出来るようになる。その結果、我が国独自の染色体システム生物学を展開させる契機となるだけでなく、基礎、応用を問わず他の生命科学関連分野への高い波及効果が期待される。このように、本領域は日本の生命科学に新しい基盤技術の提供、及び新たな概念・視点・研究形態を提示することで、次世代のパラダイムとして学術水準の向上、強化に資することが可能となる。

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。

上述してあるように、本新学術領域では当初、以下のような目的を設定した。本領域では、上記3つの研究項目を柱として研究を推進する。1) では、減数分裂期と体細胞における組換えなどのゲノム変動のメカニズム、特にゲノム構造制御タンパク質との関連を基に明らかにすると共に、減数分裂期や配偶子形成期のゲノム変動（突然変異）頻度とその制御メカニズムを解明する。さらに人工的に加えられた染色体構造変化に染色体が適応するメカニズムを解明する。2) では、環境変化などの外的ストレスや、受精などの内的ストレスにより染色体構造変化が誘導され、それが世代を超えて維持されるメカニズムを明らかにする。さらに3) では、これまで領域メンバーが独自に開拓してきた染色体情報研究をさらに発展させ、染色体の動態および染色体構造のあらゆる種類の変化（点変異、転座、重複欠失、CNV やトランスポゾンの転座等）を次世代型シーケンサ(NGS)により迅速かつ詳細に明らかにするための情報処理技術の開発を行い、加えて、ヒトなどの爆発的に増え続けるゲノム情報の新しいデータマイニング法をゲノム変化と言う視点でも発展させ、情報学的に染色体構造とその動態を再構築する。この技術を1) と2) の班員に供与し、共同研究として、ゲノム比較進化情報解析を行い、染色体構築原理の普遍性と多様性の分子基盤を明らかにする。

以下それぞれの項目に対しての達成状況を記載する。

項目1：A01 ゲノム変動の仕組みの解明

下記に示すように、計画班ではいくつかのゲノム変動に関わる仕組みを明らかにしてきている。当初の目標に近い形で成果が上がっているといえる。篠原ら（阪大）はゲノム変動である減数分裂期組換えの新しい制御形態として、核膜と染色体構造・運動を見出している。減数分裂期の染色体運動はすでに報告されていたが、その運動が核膜のリモデリングにより制御されていること、核膜リモデリングは核膜タンパク質のリン酸化による構造変化に依存すること、その核膜リモデリングのフィードバックとして染色体構成要素コヒーシと連携して、最終的に組換えに影響を与えるという新規の径路を同定している。核膜の新規の機能、染色体や組換えとの連携を明らかにした点で新規性が高く、今後発展しうる成果と言える。加えて、相同組換えの必須過程である相同鎖検索反応に関わる新規タンパク質複合体を同定し、そのX線立体構造を決定して、分子メカニズムについて新規モデルを提示した。このような成果は、組換えを自在に操り、ゲノムを編集する技術や遺伝子治療に使うことが出来る可能性が有る。岩崎ら（東工大）は酵母のゲノム変動の1つ接合型変換（組換えの一種）が性に依存したクロマチン構造の変化により、性特異的な組換えパートナー選択が決まることを見出した。言い換えるなら染色体構造を変化させることで、組換え反応を調整できる可能性を意味していて、今後の大きな発展と応用が期待できる。さらには体細胞分裂期の組換えに関わる新規組換え因子のX線立体構造を決定し、この複合体の作用機序を明らかにした。石井(浩)ら（阪大）はネオセントロメアを人工的に誘発する系を構築している。この系を使い、新規の動原体構造の形成過程を追跡している。新規動原体形成は多段階からなる反応であり、特に可逆性の高い、不安定な中間体形成が安定な新規動原体形成に先行することを明らかにした。特にヒストンのバリエーションであるH2AZと動原体ヒストン特異的シャペロンが新規動原体形成に重要な因子であることを新たに見出した。新規動原体の染色体構造のアダプテーションを考える上で中間体を見出したことは大きな進展と言える。総括班との連携で、篠原らは減数分裂期の組換えタンパク質、岩崎らは接合型変換に関わるタンパク質の分布をクロマチン免疫沈降-DNA シーケンス法(ChIP-Seq)を行っている。新学術の連携は後述するように密に行われているが、成果が具体的に論文となった例が少ないことが問題である。これはこのようなゲノムワイドな解析だけで、現時点で成果を公表することは難しく、そのデータに基づいた多角的な解析に時間を要していることが上げられる。今後数年で、新学術研究成果に基づいた成果が発表されることが予想できる。

計画班ではモデル生物である酵母を扱っている研究であり、高等真核生物などの他の生物における染色体適応現象やその仕組みに関する研究が発足当初から大きな課題であった。この問題は公募研究により大きく補えることができた。具体的には平成23-24年度では、ヒト細胞を扱う田辺博士、三村博士、益谷博士、マウスを扱う城石博士、木村透博士、植物を扱う河邊博士、小保方博士が、平成25-26年度にはヒト細胞では正井博士、マウスでは山縣博士、城石博士、岡田博士、カエルでは高橋博士、ショウジョウバエでは石津博士が参画した。中でもシクリッドを扱う寺井博士、サルの子宮の山縣博士はモデル生物を越えた解析を行った点で特筆できる。山縣博士は、マウスやサルの受精卵では染色体挙動において不均一性が存在し、それが後に発生にも影響を与えるという非常に興味深

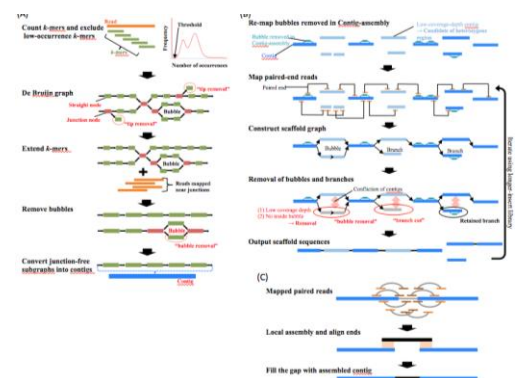
い発見をしている。寺井博士は遺伝子をほとんど持っていないと考えられた化石の染色体が性決定において重要な役割を果たすことをシクリッドというユニークな系で明らかにしている。城石氏は、遺伝研の自然界に存在するマウスの種、亜種のリソースを使い、染色体適応の原動力である組換えの開始反応を制御するタンパク質の多型が非常に多様であり、最も多様化している遺伝子・タンパク質であることを見出した。この因子が種の中でも多様性を制御しているということを見出した点でユニークな点と言える。このように公募班の研究により、計画班に無かった染色体適応、ゲノム変動の仕組みについて新しい知見が生み出され、上手く相補できたと言える。

項目 2 : A02 ストレスとゲノムアダプテーション

下記に示すように、計画班では世代を超えたゲノムアダプテーション現象の詳細な解析を目的としている。いくつかの研究に関しては当初の目標以上に近い形で成果が上がっているといえる。特に、石井ら（理研）は、染色体適応現象の最も典型的な現象、ストレスにより誘導されたエピゲノム状態の変化が遺伝することを発見している。具体的には熱や高浸透圧などの環境ストレスが、ATF-2 ファミリー転写因子を介して、エピジェネティック変化を誘導し、それが次世代に遺伝することを明らかにした（Cell, 2011）。環境要因によって誘発された遺伝子発現変化が世代を越えて継承される点で画期的かつ独創的な成果と言える。熱ショックストレスや高浸透圧ストレスによるエピゲノム変化が ATF-2 ファミリー転写因子を介して誘導されるメカニズムが明らかにされ、それが次世代に遺伝することが示された。そして ATF-2 ファミリー転写因子が、自然免疫系の免疫記憶、精神ストレスによるテロメア短縮にも関与することが示された（論文 revision 中）。さらに、栄養条件や精神ストレスによっても、ATF-2 ファミリー転写因子を介してエピゲノム変化が誘導され、それが次世代に遺伝することを私達は観察しており、遺伝メカニズムを含めて論文発表することを計画している。このように、ATF-2 ファミリー転写因子が「多様な環境要因によるエピゲノム変化とその記憶」に大きく関わっていることが示されつつある。今後、本研究が発展することによって、環境変化によって染色体の機能が適応し、次世代に伝わると言う染色体適応の機能のメカニズムが記載されることが期待できる。この成果は様々な形で雑誌の総説などで取り上げられている。井澤らは植物、イネの栽培化過程におけるゲノムアダプテーションを解析した。野生稲は果皮にタンニン蓄積し、赤米となる。一方、我々が主に食しているのはタンニン合成系酵素の発現制御因子の変異が品種内に広がったものである。一方、品種の一部にみられる黒米では、アントシアニン合成系酵素の発現制御因子の DNA メチル化を介した異所発現が、交配遺伝で広がったことを明らかにした。さらに、この現象は栽培化の過程で新たに遺伝子近傍に挿入した DNA 断片（転移因子）によるものであることを発見した。石井らの研究は環境変化の数世代先への形質発現の影響の解析、井澤らは時間レベルがさらに長い適応過程の結果をあぶり出した点で対照的、かつ相補的研究であると言える。岡田らは受精卵でのクロマチンダイナミクスを理解する必要がある。岡田ら（東大）は、質量分析法を用いて成熟精子中のヒストンを解析し、多数のヒストンバリエーションとその修飾を同定した。さらに ChIP-seq でヒストンバリエーションと共局在する遺伝子群を明らかにした。さらに受精卵の発生過程で、雄ゲノムリプログラミングと初期胚発生におけるヒストンメチル化の重要性を発見した。特にオスのゲノムのメチル化が受精卵の初期発生に及ぼすことを見出した。オスのエピ情報の揺らぎが初期発生に影響を与える点で重要な発見と言える。さらに、岡田らは、A03 の白髭、伊藤らと連携して、この新学術領域の根幹となる技術 ChIP-seq の深化を目指している。つまり、少ない細胞から効率良く、再現性の高い ChIP-seq によるゲノム情報の取得技術の開発である。これまででおおよそ 100 細胞の受精卵から有用な ChIP-seq のデータが取得出来ることが分かっている。今後、その技術の感度などを改良することにより 1 細胞レベルでの ChIP-seq データの獲得を目指している。この技術は 1 細胞レベルでのクロマチン構造の変化の揺らぎを知るため、ひいては染色体適応現象のベースを理解する上で非常に大切だと考えている。公募班では採用された研究数は少ないが熱帯ツメガエル、アリマキ、アカパンカビなどを扱った独自性の高いゲノムアダプテーション研究の萌芽的な研究を支援できた点で今後のこの分野の発展に種をまいたと言える。

A03 染色体情報解析法の開発

下記に示すように、計画班ではゲノムワイドな解析技術を駆使して、染色体動態を解析する解析系を確立しつつことを 1 つの柱にしてきた。効率良いプラットフォームが現時点で k どうしている点に関しては当初の目標に近い形で成果が上がっていると言える。本研究項目では、新学術研究領域全般の基盤となる次世代シーケンサーを用いた新規ゲノム配



列決定、RNA-seq 解析、ChIP-seq 解析法を実験的／情報科学的に確立することをまずは目指し、現在までに非常に効率敵かつ再現性よくこれら全てのプラットフォームが稼働している。これらの成果は現在論文等にまとめている最中であり、またその技術は新学術の枠を越えて、国内外の研究者との共同研究という形で供与され始めている。このような技術の発展には大量に得られたゲノム解析情報を効率よく処理する解析ソフトウェア・プログラムの開発、改変は日進月歩で大切である。伊藤らは、ヘテロ接合性の高い真核ゲノムをターゲットにした short read 次世代シーケンサデータからの de novo アセンブルプログラムの研究開発に成功したことが挙げられる。次世代シーケンサデータからの de novo アセンブルにおいては、計算時間やメモリ使用量の観点から de bruijn グラフアルゴリズムが一般的に用いられている。de bruijn グラフ使用時にヘテロ接合性が存在するとグラフにバブル構造が生じるため、既存のプログラムではバブル前後でグラフを分割するため、短く断片化された結果しか得ることができない。この問題に対しては、Fosmid クローンを作成し個別にアセンブルする等の方法が取られているが、手間とコストが非常にかかるため、次世代シーケンサの恩恵を受けることができない。そこで上に示した様に de bruijn グラフ構造内に分岐構造を許すアルゴリズムを新規に考案し、生じたバブル構造においてシーケンス被覆度等の情報量を用いることで、正しく相同染色体を考慮したグラフ構造になっているかの判定等をアルゴリズムとして組み込むことで、既存のどのプログラムよりもより正確で、長くつながったアセンブル結果を得ることに成功した。この成果は Platanus と呼ばれるプログラムとして論文化およびホームページから公開し、世界中の研究者がダウンロードし数多くの利用実績が既にある。公募班として参画した瀬々らは次世代シーケンサのデータから、染色体構造変異を偽陽性少なく観測できる計算機的手法を開発した。この手法は、1000genomes や The cancer genome atlas プロジェクトに用いられている代表的な 3 手法 (Break Dancer, GASV, DELLY) 及び、最新的手法 (LUMPY, SMUFIN) に比べ、検出精度が高いことを確認できた。

一方、本研究項目内でこれらの技術を活かした成果は出始めており、渡邊ら (北大) は、まずウィルスモデルとして次世代シーケンサデータからのゲノム配列決定を行い、その手法を応用することでヒトアデノウイルス 8 型株 (HAdV-8p) が、HAdV-8 と HAdV-10 の混合株であることを発見した。さらに、HAdV-8 と HAdV-10 の間の組換え体が同株内に存在することを明らかにした上で、組換え点のゲノム配列レベルでの特定に成功した。また、伊藤-白髭ら (東工大、東大) は染色体動態解析の一つとして、ChIP-seq の系を立ち上げ酵母を中心として種々のクロマチンタンパクの局在解析を行った。特筆すべき業績としては、コヒーシナーである Scc2 の局在がセントロメアおよび転写活性の高い遺伝子に普遍的に見られ、このセントロメアに置ける局在がキネトコア構成タンパクに依存していることを示したこと、Camilla Sj 中心として (カロリンスカ研究所) のグループとの共同研究で、染色体の長さが、複製時の立体的ストレスに影響することが示された。さらに、コーネリアデランゲ病の新規原因遺伝子としてコヒーシナーを脱アセチル化する酵素である HDAC8 を同定した。この研究によって染色体構成要素の翻訳後修飾の変化によって、細胞の形質、正常状態、病態も含めて影響を与えることが分かった。また、患者の症状の多様性を説明できるモデルも提示できた。公募研究では、小椋が伊藤らと共同研究を行うことで、病原性大腸菌 036 の日本でのゲノムの多型についての解析を行っている。

新学術の特筆すべき活動の一つとして、総括班と各研究者との連携が上げられる。本新学術領域では、総括班と計画班で 2 台の次世代 DNA シーケンサ (NGS) を運用している。一台は東工大の伊藤らが購入した MySeq (Illumina 社) であり、もう 1 台はバージョンアップや技術革新に対応出来やすいと言うことでレンタルという形式で東大白髭研に導入した HiSeq (Illumina 社) がある。このプラットフォーム技術を用いて様々な連携が行われている。計画班では石井 (俊)、岡田、篠原、岩崎、井澤らが様々な局面でこれらのプラットフォーム技術を用いた解析で研究を進展させている。公募班でも、小椋、正井などとの連携も図られている。白髭らのプラットフォームは本学術領域のみならず国内外でも共同研究が進み、2014 年度の実績でその読み取った DNA のサンプル数は 1000 を越え、カバーしている生物もヒトで最も置く (520 リード)、モデル生物では大腸菌、出芽酵母、分裂酵母、ショウジョウバエ、シロイヌナズナ、マウス、ゼブラフィッシュ、ニワトリが含まれている。NGS 以外の連携としては、班員の中で寺井が田辺らの開発した 3D in situ ハイブリダーゼーションの技術を用いた共同研究により、シクリッドの核内での染色体配置を明らかにしている。さらには、山本が篠原の研究室に設置した Live imaging に特化した蛍光顕微鏡を用いた共同研究を実施している。

上記のように、国際的にも評価される研究が進展している。発表した論文数は 185 報、学会発表数は 407 件であり、そのうち招待講演が 86 件と、科学者コミュニティーからも高く評価を受けていると言える。

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。

個々の研究は計画、公募班とも順調に進んでいると言える。本新学術領域の基盤は、項目03を中心としたChIP-CHIP、特にChIP-Seqを用いたゲノムワイド解析にある。このため、次世代シーケンサーを2台、東大と東工大に導入し、その解析は東工大においた計算機を用いて解析している。日進月歩の機械の進展に対応するためレンタルという形をとっていたが、様々な諸事情により、機器の導入が遅れ、2台を用いたフル稼働という状態にするのに平成22年の後半と、半年を有してしまつたため、当初の計画より、次世代シーケンサーが遅れている。今後はフル稼働になったので、遅れを取り戻しつつ、優先研究課題を、総括班を中心に選別することで、より質の高い、インパクトのある情報を蓄積してきた。その実績は2012年で約200サンプル、2013年で約1200サンプル、2014年で約1000サンプルと大量解析を行える体制が十分に整ってきている。内容に関しては転写因子や染色体結合タンパク質の分布や、エピ情報の解析は進んでいる一方、ゲノムの変化に関しての解析が遅れた。NGSで生み出されたシーケンスデータでは1塩基置換や、一塩基欠失・付加などの微小なゲノム変動を効率良く検出することが、困難であることに起因している。この問題を克服するため、伊藤らはPlatanusと呼ばれるプログラムという独自のプラットフォームプログラムを開発して、効率良く微小変化を検出することを可能にした。また、ChIP-Seqの大きな技術的ボトルネックであった少量のサンプルからのデータの取得に関しては、岡田、白髭らの共同研究により受精卵おおよそ100個から再現性の高いChIP-Seqによるデータの取得に成功している（未発表）。今後、10細胞、1細胞レベルでの感度を目指している。

採択の際にいくつかのコメントを審査委員会から頂いた。具体的には、1. 個々の研究は優れているが、新学術として分子生物学の枠を超えて、どのように新しい領域融合型の分野を生み出すのか、2. ChIP-CHIP, ChIP-Seqを中心とした連携以外の連携の必要性、3. DNAレベルのことに偏りがちであり、タンパク質の分子機能という点からの研究の必要性、4. イネの提案が方向性が異なるのでは？が上げられる。上記のような問題点は新学術領域発足の時点から班員が意識して取り組んで来た。1. の新しい領域融合の分野の創出に関しては、いくつかその萌芽研究成果が得られている。特に、石井（理研）らのストレスの記憶が世代を超えて伝達する現象は、DNA塩基配列を介さない長期の細胞記憶という新規の概念を打ち出す可能性が高く、この分野により大きなブレークスルーが期待できる。また、非モデル生物の染色体構造の研究がNGSを用いた解析が公募班を中心に大きく進み、まだ萌芽的ではあるが将来大きく発展する可能性の高い“新”分野への援助もある程度は行って来た。

2. 新しい連携としては岡田が京大から白髭の属する東大分生研に異動し（平成24年2月）、これまで以上の密な共同研究の結果、少ない細胞すうからゲノム解析を行う技術の開発にめどが立った。また、公募班の山本（静岡）は計画班の篠原（阪大）が新学術の予算で整備している蛍光顕微鏡のシステムを使うことで共同研究に発展している。3. に関しては、個々の研究者が意識することで徐々にタンパク質の機能、構造という視点でゲノムアダプテーションを捉える成果も上がりつつある。岩崎（東工大）は組換えに関与する新規のタンパク質複合体のX線結晶解析に成功している。篠原（阪大）も所属している機関（蛋白研）という環境を生かし、2つのタンパク質の結晶化構造解析に成功している。今後ともタンパク質という視点も含めた上でのゲノムアダプテーションの理解を目指す。4. に関しては発足当初の計画班に植物の研究者が1名であるというのが弱点であった、と考えられている。植物のゲノムアダプテーションの研究は倍数化と言った植物に特徴的な染色体のアダプテーションが存在するので、イネという日本特有のリソースを利用するという点でも大切であると言える。実際に、公募によって2名の植物の研究者（河邊、小保方）が加わったことにより、連携が取れやすくなったと言える。

研究は順調に進んでいるとはいえ、論文の数は多いとは言えないと中間評価で言われていた点は、その後改善されてきている。実際に、国際的にも評価される研究が進展している。発表した論文数は185報、学会発表数は407件であり、そのうち招待講演が86件と、科学者コミュニティーからも高く評価を受けていると言える。論文に関しては準備中のものだけでも数10報あり、今後順次公表されていくものを期待できる。

社会貢献、情報発信という点で、本新学術領域では中高校への出前講義、研究室への中高生の受け入れを本領域では強く推奨している。実施件数は十分にあると言えるが、まだまだ足りないと言えるので、今後より多くの班員がこれらの企画に参加することを促したい。

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>

具体的には、1. 個々の研究は優れているが、新学術として分子生物学の枠を超えて、どのように新しい領域融合型分野を生み出すのか、2. ChIP-CHIP, ChIP-Seq を中心とした連携以外の連携の必要性、3. DNA レベルのことに偏りがちであり、タンパク質の分子機能という点からの研究の必要性、4. イネの提案の方向性が異なるのでは？が上げられる。

上記のような問題点は新学術領域発足の時点から班員が意識して取り組んでいる。1. の新しい領域融合の分野の創出に関しては、いくつかその萌芽的な研究成果が得られている。特に、石井（理研）らのストレスの記憶が世代を超えて伝達する現象は、DNA 塩基配列を介さない長期の細胞記憶という新規の概念を打ち出す可能性が高く、この分野により大きなブレークスルーが期待できる。特にこのような新規概念の実験的実証のためには石井が総括班を介して、伊藤・白髭グループに NGS を用いた研究が無ければ生まれてこない概念であると考えている。同様に、岡田による数少ない細胞を用いた ChIP-Seq によるゲノム開発の技術は今後、新規の研究領域、例えば、1 細胞レベルでの遺伝子発現やクロマチン構造変化を解析する分野の発展の礎になることが期待できる。計画研究では酵母、ショウジョウバエ、イネ、マウス、ヒト細胞などモデル生物を用いた計画が種であったのに対して、公募研究ではそれらに加え、病原性大腸菌、アカパンカビ、ミジンコ、シクリッド、サルまで多様な生物の研究対象にしている研究者を参画させることで、これら非モデル生物を用いた染色体適応の研究、特に NGS を用いた解析に端緒を作り出し、日本に新しい染色体、ゲノム研究の流れを生み出したと言える。ChIP-CHIP, ChIP-Seq を中心とした連携以外の連携に関しては岩崎、篠原らが構造生命科学の研究者と班外での連携を行うことで、組換えに関わる新しいタンパク質複合体の生化学的解析のみならず、X 線を用いた結晶構造解析にも成功している。これはタンパク質の機能の分子解析と言え研究領域でも大きな成果を上げたと言える。植物はその種の多様性から、染色体適応を種分化という観点から解析する上で有用な系である。実際に、井澤らはイネの栽培化の過程で獲得してきた様々な米の色がトランスポゾンという転移因子によるものであることを見出した。また、植物の公募研究（河邊、小保方）も 2 件採用されて、それぞれユニークな成果を上げている。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

一方、以下の期待と問題点が指摘された。

* バイオインフォマティクスとの連携の強化を図り、新たな展開を導き出すことを期待する。また単なる分析委託を超えて、より高度な技術開発を含めた連携研究を行うことを期待する。

* 情報処理や数理モデル化についての進捗が見られない。

現在計画、公募を含め、10人の研究代表者と研究項目A03の白髭・伊藤教授との共同研究により、白髭研究室に設置された次世代シーケンサーを用いた解析が行われており、興味深いデータが得られつつある。現在最も大きな問題は、バイオインフォマティクス解析が律速になっているという点である。これは「バイオインフォマティクスの能力を有する人材が少ない」という日本全体の問題ではあるが、以下のような方針で解決すると提案した。

次世代シーケンサーで得られたChIP-seqなどのデータから、短時間で大きなデータを読み取り、次のステップの実験を計画し、研究の効率化を図る。このためのシステムが、研究項目A03の伊藤教授の研究室でほぼ出来上がっているため、これをメンバー全体で活用する。効率化を図るため、伊藤らはユーザフレンドリーな解析環境（オープン化している）の開発に取り組んだ。実際に伊藤、白髭らにより、新しい解析ツール、あまり経験が無くてもハンドリングできるソフトを解析して、公開している。さらに公募研究で参画した瀬々も新規のソフトを解析することに成功している。

一方、ウェット実験を行っている研究者のバイオインフォマティクス能力の底上げが重要である。このため研究代表者の研究室に所属する若手研究者間で、パブリックサイトで利用できるソフトや方法論などに関して情報交換が頻繁にできる体制を作った。これは班会議などでそれぞれの研究室の学生、若手研究者を連れてくること、実際に研究を行っている伊藤、白髭研に行き、手を動かすことで推奨している。

さらに ChIP-Seq を用いたゲノムワイドなデータの解析だけでは、研究項目 A03 が単なる分析委託になる危険性がある。この問題を克服し、数理モデル化も含めた高いレベルの研究を推進するため

に、以下のような方策で対応した。

1. 新たな技術的限界に挑む情報処理法の開発：Chip-Seqなどのデータ解析は、ある程度ルーチン化しているが、点変異を効率良く検出する方法などが強く望まれていた。これまでA03の伊藤研究室では、新たな解析法の開発を行って来ており、これをさらに推進する。これにより、「環境がどの程度DNA変異やDNAメチル化に影響するか?」「環境変化によるエピゲノム変化がDNA配列の変化を誘導するか?」などの興味深い疑問に答え得るデータが生まれつつある。
2. ChIp-CHIP、ChIp-Seqは確立した技術と考えられているが、また大きな集団を用いた平均化したデータを解析しているのみで、1細胞などの小さい集団における偏差を見ているわけではない。今後、より微小な量（例えば、1-100細胞などのサンプル）を用いたゲノムワイドなデータをあつめることで、集団におけるゲノムアダプテーションの揺らぎを把握でき、小さい偏差と集団における表現型の数理的モデルを構築することも目指した。
3. 数理モデル化のためには、具体的かつ重要なテーマ（疑問）を設定することが重要である。これまでの研究により、「環境ストレスによるエピゲノム変化は何世代安定か?」、「環境ストレスによるエピゲノム変化は何世代安定か?」などの具体的なテーマが生じており、数学者を共同研究に取り込むように勧誘し、共同研究を実施することを進めた。

項目1に関しては伊藤、瀬々らの努力もあり、複数のソフトを開発し、ゲノム解析に関しての方法論は大きく改善した上で、確立されている。項目2に関しては計画班の岡田が伊藤、白髭と共同研究を行うことで、受遺卵100個からゲノムワイドな解析ができる技術を開発して、1細胞レベルでも検出できる系の精鋭化を図っている。当初の予定に近い形で研究が進行していると言える。一方で、項目3に関しては、公募研究での応募なども期待したが、そのような研究者とより積極的な働き掛けが必要であった。この研究領域内だけの数理モデルの解析を進めることも現実的には難しいことも事実である。そのため、生物学に対してそれなりに親和性のある海外の数学者などの協力体制を作りつつ、数理モデルの構築に努力している。特に、篠原らは染色体の動きに関して数理モデルと立てるため、フランスのCNRSの数学者であり、ポリマー科学にも理解のあるDavid Holcmanなどの共同研究を開始している。数学者に分かる言葉で、生命現象を説明し、生物学者に意味のある数理モデルを立て、実験データを合わせるためには時間をさらに数年要することが予想され、この点では進展が十分とは言えない。指摘された点について満点に近い形で成果を上げたとは言い難く、これは新学術領域終了後も大きな課題として残る。そのような研究をより積極的に取り入れることで、大きな飛躍が期待出来るため、新学術で発展させた種を今後いかに育てていくかが大きな課題として残った。

さらに、世代を超えた染色体適応現象に関しては実験期間の関係で十分に解析が進んでいるとは言いがたい。世代時間の短い生物、ショウジョウバエを用いて、石井らがモデルになる現象を記載したが、その普遍性については今後の課題で有ろう。一方、石井らは白髭、伊藤らと共同で、ショウジョウバエで見つけた現象をマウスなどでも確認出来ていて、今後の発展と仕組みの解明が期待できる。さらには世代を超えて、ストレスによる環境変化が生殖細胞で配偶子にどのように継承されていくかはまだ未解明の分野と言える。今後、生殖細胞を含む多様なタイプの細胞での解析も行い、より長い時空間に沿った「ゲノムアダプテーション」の理解に努め、新しい概念の提案を目指したい。

なお、「一部の個別研究としてはインパクトの高い論文が出ているものの、全体としての発表論文数は少ない」との評価を受け、平成25-26年度は減額という予算措置を受けた。1つは代表者による、班員一人一人への成果発表に対しての意識付けが弱かったことが上げられる。個別問題としてとらえず、班会議やメールで論文発表、社会貢献の重要性については強く強調してきた。これについては、メンバー全員で真摯に受け止め、論文発表に努めた結果、この5年間で180報を越える論文を発表した。また、計画班の一研究者の論文発表が少ないために厳しい評価を受けた。この研究者はその後、インパクトファクターが高いNature Structure & Molecular Biologyに責任著者の論文を発表するなど、いくつかの論文をその後に発表していることから厳しい評価にも十分対応できた、と言える。

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]

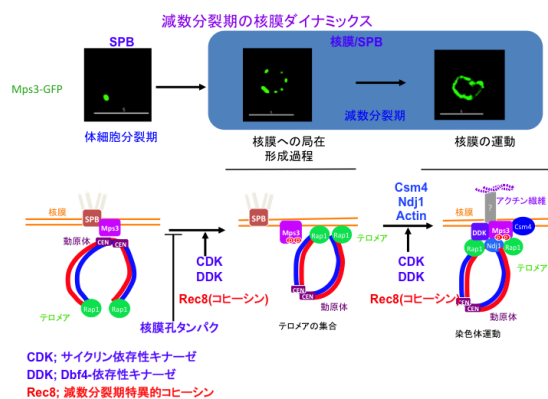
(3 ページ程度)

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。

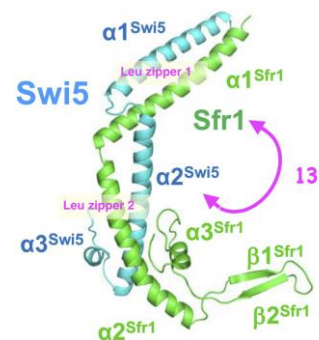
以下に成果を課題毎に抜粋して記載する。未発表データに関しても、発表成果との密接な関連から一緒に記入した。さらに“6. 成果との公表”の中での文献番号は一致させている。

A01 ゲノム変動の仕組みの解明

計画研究において、篠原らは減数分裂期の染色体ダイナミクスには核膜のリモデリングが重要であり、核膜リモデリングが細胞周期によるリン酸化と染色体構成要素であるコヒーシンによって制御されることを明らかにした（右図）。減数分裂期のエピ情報の変化が組換えのパターン形成に影響を与えることを明らかにした。この結果は、子孫の中の遺伝情報のプールの多様性が環境などによって生じたエピ情報の変化に繋がることを示唆している（文献 1,2,7）。また、染色体適応の言動力となる相同組換えに関わる新規の複合体(Psy3-Csm2)を同定し、X 線結晶の構造を決定した。その構造は活性を助ける Rad51 とほぼ同じであることが分かり、組換えの分子集合についての新規モデルを提示出来た点で意義が高い（文献 8）。

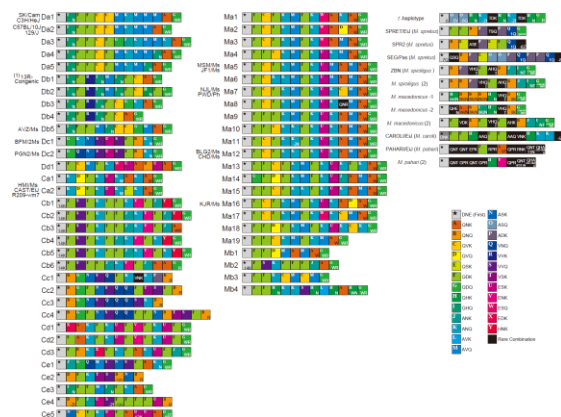


石井らは新しい動原体の形成はシード過程と言った不安定な状態から、安定なネオセントロメアに移行するといったゲノムのアダプテーションの中間体を同定し、新規セントロメア形成にはヒストンバリエント、H2AZ が重要な役割を果たすことを明らかにした（文献 12）。また、この新規セントロメアの維持には隣接するヘテロクロマチン構造が重要であることを示した。この結果は染色体適応過程の中での染色体の形態変化を知る上では興味深い知見といえる。

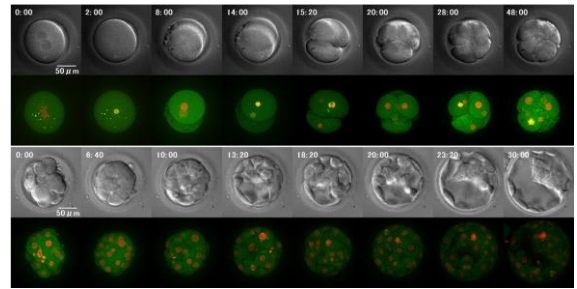


岩崎らは、分裂酵母の染色体適応現象の1つ、接合型変換の仕組みを解析した結果、2つの性では組換えに関わるタンパク質の空間的な配置を変化させることで性の変換の一方向性を決めていることを明らかにしたばかりでなく、組換えに関わるタンパク質の生化学的解析を行い（文献 4,11,18）、DNA を巻き戻す Fbh1 ヘリカーゼが相同検索を正あるいは負に制御することや、相同検索に関わるタンパク質複合体の構造生物学的解析でも（文献 10, 13）新規の構造を同定した。（右図）。

公募研究の中では作野らは染色体適応の言動力とも言える減数分裂期の染色体動態についていくつか重要な発見がなされている。作野らは減数分裂期組換えが染色体構造の軸タンパク質であるコヒーシン因子がリン酸化されることで、減数分裂期特異的な組換え分子装置を作り上げる足場になることを示した（文献 27）。城石らはマウスの組換え開始に関わる転写因子 Prdm9 遺伝子がマウスやその近縁種で多様性を示し、それがそれぞれの種における組換えの多様性（子孫の多様性）を生み出していることを明らかにした。正井らは、組換えに関わるタンパク質のリン酸化のカスケードが作り出す超分子複合体の形成過程を詳細に明らかにした（文献 60）山本らは減数分裂期の染色体動態の1つであるテロメア集合の微小管による新規制御の仕組みを明らかにした（文献 50）。城石らはマウスの組換え開始に関わる転写因子 Prdm9 遺伝子がマウスやその近縁種で多様性を示し、それがそれぞれの種における組換えの多様性（子孫の多様性）を生み出していることを明らかにした（文献 42）。木村らはマウスの培養系を用いて減数分裂期の小分子 RNA の解析を行っている（文献 31, 46）。同様な解析も石津らがショウジョウバエの piRNA の経路に関わる新規タンパク質複合体を同定している（文献 41）。

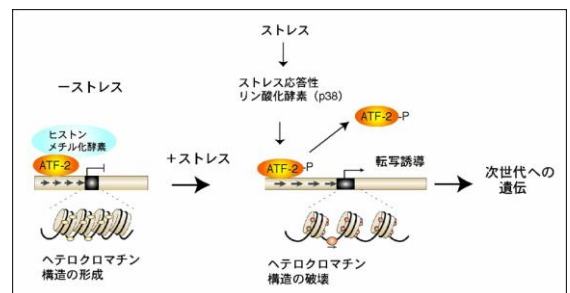


ゲノム配列の研究から新規の遺伝子形成に関わる情報を得た (文献 61)。河邊らは植物のシロイヌナズナの系統の中では動原体にレトロ因子が挿入することで新しい種を生み出す原動力になっている可能性を示唆する成果を上げている (文献 57)。山縣らがマウスやサルの受精卵の発生に関して詳細なライブイメージング装置を開発し、それをを用い多くの受精卵の発生を追うことで、受精卵の発生には卵毎のばらつきがあることを見出した (文献 29; 右図)。この結果は卵の初期状態により、遺伝情報に関わらず発生に多様性 (ノイズ) を生み出す研究として注目できる。益谷らは体細胞の DNA の変化を抑える仕組みの分子メカニズムを複数明らかにしている (文献 63)



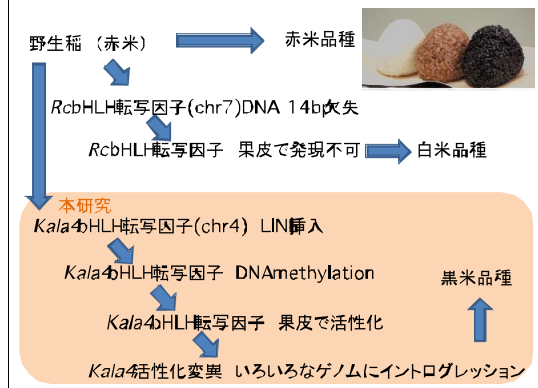
A02 ストレスとゲノムアダプテーション

計画研究において、石井らは、染色体適応の典型と言われる現象をショウジョウバエで見出し、その分子メカニズムを解析した。その結果、環境ストレスによりエピ情報が世代を超えた伝達されること、その仕組みには転写因子 ATF-2 のリン酸化によるヒストン修飾の変化が必要であることを明らかにした。また、饑餓ストレスや精神ストレスも同様に次世代に伝わることを見出しており、今後の発展が期待できる。熱や高浸透圧などの環境ストレスが、ATF-2 ファミリー転写因子を介して、固いヘテロクロマチン構造を壊し、そのエピジェネティック変化が次世代に遺伝することを明らかにした (右上図) (文献 70,73)。これはストレスの影響が DNA 配列の変化なしに遺伝するメカニズムを初めて明らかにしたものである。

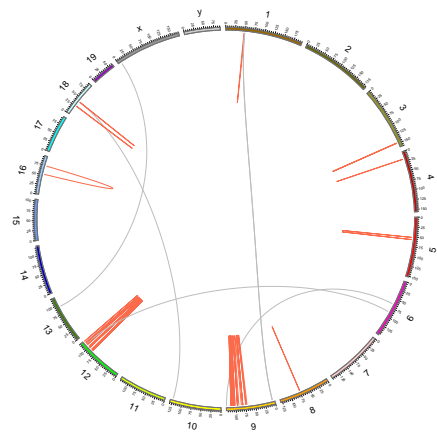


このような遺伝のメカニズムを明らかにするためには、受精卵でのクロマチンダイナミクスを理解する必要がある。岡田ら (東大) は、質量分析法を用いてマウス成熟精子中のヒストンを解析し、多数のヒストンバリエーションとその修飾を同定した。受精卵のクロマチンリモデリングを明らかにするため、クロマチン免疫沈降法の改良を行い、100 個程度の受精卵から再現性良くクロマチン免疫沈降法によりヒストンなどの分布を調べる解析方法を確立した。その方法を使い、オスの精子におけるヒストンのメチル化状態が次世代の受精卵の発生に影響を与えることを見出した (文献 67)。

また、井澤ら (農生資研) は、イネの栽培化過程におけるゲノムアダプテーションを解析した。野生稲は果皮にタンニン蓄積し、赤米となる。一方、我々が主に食しているのはタンニン合成系酵素の発現を制御する転写因子の DNA 欠失変異が品種内に広がったものである。一方、品種の一部にみられる黒米 (果皮にアントシアニンが蓄積する) では、アントシアニン合成系酵素を制御する転写因子 (レトロ因子) の DNA メチル化を介した異所発現が、交配遺伝で広範に広がったことを明らかにした (右図; 文献 71, 未発表)。



公募研究では、神吉らは血管内皮細胞の分化に関してのゲノムワイドな転写因子の解析を ChIA-PET 法により解析した (文献 83, 未発表)。その結果、新しい転写ファクターを同定することが出来た。重信らもアブラムシの両性生殖と単為発生の切り替えの仕組みが季節により決定される仕組みの研究、あるいは本田らによるアカパンカビの環境刺激による休眠解除のメカニズムの解明の研究に着手しており (文献 80, 未発表)、今後の染色体適応に関連する分野の発展が期待できる。竹田らはゲノム不安定化病 Bloom 症候群の遺伝子を欠失したマウス細胞の解析から特有のゲノムの不安定性を同定しており、今後この疾患によって生じるガン細胞におけるゲノムの不安定化 (染色体適応) を理解する上で大きな進展となった (右図: 文献 84)。



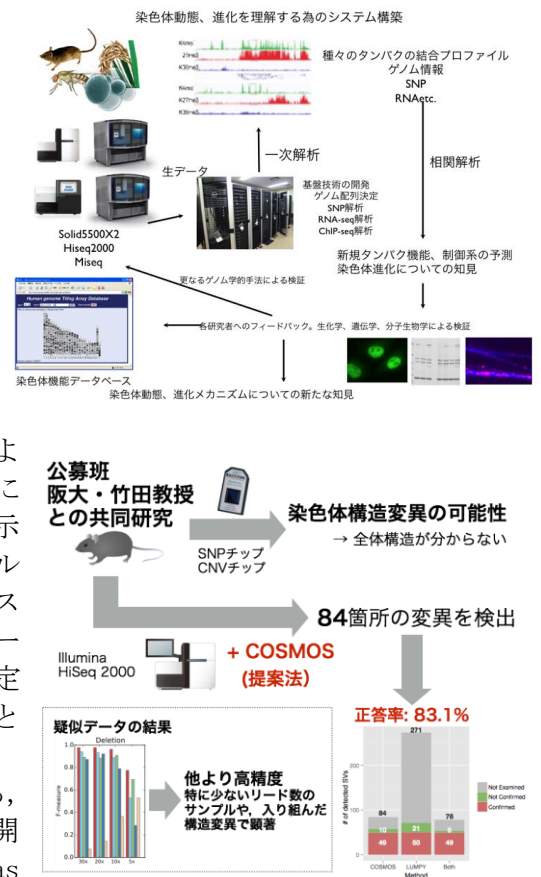
A03 染色体情報解析法の開発

伊藤と白髭らは、染色体適応の仕組みを知る上で重要な技術開発、特に次世代シーケンサの解析方法を確立した。具体的には、次世代シーケンサによる測定結果に基づいた、ChIP-seqデータ解析アルゴリズム、ゲノムアセンブル解析アルゴリズム、点変異解析アルゴリズムを中心とした各種プログラムを整備し、最終的なパイプラインとしてまとめあげること成功した。班内、班外との共同研究者との共同研究が複数進んでいて、特に伊藤は方、ゲノムの変化に関しての解析が遅れた。NGSで生み出されたシーケンスデータでは1塩基置換や、一塩基欠失・付加などの微小なゲノム変動を効率良く検出することが、困難であることに起因している。この問題を克服するため、伊藤らはPlatanusと呼ばれるプログラムという独自のプラットフォームプログラムを開発して、効率良く微小変化を検出することを可能にし、さらにChIP-seqデータ解析アルゴリズムDROMPAを開発し、大量データの解析時間を大幅に短縮できた。(文献87, 90)。

渡邊ら(北大)は、DNA型ヒトアデノウイルスを自然界での突然変異発生モデルとして、ハンガリー、スウェーデン、ドイツ、米国、シンガポール、サウジアラビアとの共同研究体制のもとで次世代シーケンサーによる120余りの検体のゲノム配列決定を行い、遠縁系統間での相同組換えによる多様化と強い自然選択(適応)が継続的流行の原因の一つであること(文献93, 86-1)。および、極めて複雑な組換え体の存在(文献##_JJID_2014)を発見した。また、新たに開発した進化距離相関に基づく組換え検出法が遺伝子機能(相互作用)の新しい予測法としても応用可能であることを示した(文献##_journal_of_virology_2015)。酵母の突然変異解析研究では、人為的DSB導入の1様発生の確認と、DSB修復による突然変異の発生が点変異と挿入および欠失で特性が異なり、細胞周期を回すことにより多く発生・固定するという新たなデータを得ている(進行中)。いずれにおいても、実験からゲノム配列決定・比較解析までを一貫して実施するためのパイプラインを構築し、その中において、伊藤(東工大)のPlatanusが重要な役割を担っている。

伊藤-白髭ら(東工大、東大)は染色体動態解析の一つとして、ChIP-seqの系を立ち上げ酵母を中心として種々のクロマチンタンパクの局在解析を行った(右下图)。この系を用いた解析により、フィラデルフィア子供病院のグループと共同でCdLS(コルネリアアデランゲ症候群)の新たな原因遺伝子としてHdac8を同定した(文献86,92)。タンパク脱アセチル化酵素が疾患原因遺伝子として特定されたのは初めてのことであり、Hdac8欠損型のCdLS患者の細胞内ではseparaseによる切断により染色体から解離したコヒーシ複合体が安定に存在し続け、さらに染色体に結合するコヒーシンの数が減少した。このことは、1)コヒーシンのアセチル化が複合体全体の安定化に脱アセチル化が複合体のrefreshに寄与していること、2)コヒーシンのアセチル化自身が新たなエピジェネティックマーカーとして機能しうることを示唆しており興味深い。また、コヒーシンローダーであるScc2の局在がセントロメアおよび転写活性の高い遺伝子に普遍的に見られ、このセントロメアに置ける局在がキネトコア構成タンパクに依存していることを示したこと、Camilla Sjおよび転写(カロリンスカ研究所)のグループとの共同研究で、染色体の長さが、複製時の立体的ストレスに影響すること、Karim Labib(マンチェスター大)のグループとの共同研究で、複製停止フォークでの複製酵素複合体の安定性は、S期チェックポイントリン酸化酵素とは無関係であることが示された。

公募研究において、瀬々らは次世代シーケンサのデータから、染色体構造変異を偽陽性少なく観測できる計算機的手法を開発した。この手法は、1000genomesやThe cancer genome atlasプロジェクトに用いられている代表的な3手法(Break-Dancer, GASV, DELLY)及び、最新の手法(LUMPY, SMUFIN)に比べ、検出精度が高いことを確認できた(右図:文献97)。本研究は公募班員同志の研究であり、この新学術によって可能になった共同研究であり、その成果が2年で発表された点でも価値が高いといえる。小椋らは伊藤と共同研究により、感染性大腸菌O36の遺伝的多型について解析し、病原性との関連について解析を行った。特にNGSによって生じる多量DNA配列データの比較を効率見出すことができ、病原性大腸菌の多様性が生まれる仕組みについての新規知見に繋がった(文献98など、一部未発表)。



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。

発表論文（原著論文のみ）は平成22年から27年までにA01計画班で28報、公募班で82報、A02計画班で20報、公募班で15報、A03計画班で16報、公募班で14報、合計185報発表した。以下に代表論文を抜粋する。

A01-計画（合計28報）

1. Shinohara, M., Hayashihara, K., Grubb, J.T., Bishop, D.K., and *A. Shinohara. DNA damage response clamp contributes to chromosomal assembly of ZMM-SIC pro-crossover factors during meiosis. *J. Cell. Sci.* 128(8):1494-506. 2015 DOI: 10.1242/jcs.161554.
2. Bani Ismail, M., Shinohara M. and *A. Shinohara Dot1-dependent histone H3K79 methylation promotes the formation of meiotic double-strand breaks in the absence of histone H3K4 methylation in budding yeast. *PLoS One.* 9, e96648. 2014 DOI: 10.1371/journal.pone.0096648
3. Terasawa, M., Shinohara, A., and *M. Shinohara. Canonical Non-homologous End Joining in Mitosis Induces Genome Instability and Is Suppressed by M-phase Specific Phosphorylation of XRCC4 via CDKs. *PLoS Genetics*, 10, e1004563, 2014. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004563.
4. *Tsutsui Y, Kurokawa Y, Ito K, Siddique MS, Kawano Y, Yamao F & *Iwasaki H: Multiple regulation of rad51-mediated homologous recombination by fission yeast *fbh1*. *PLoS Genet.* 28, e1004542, (2014) doi: 10.1371/journal.pgen.1004542.
5. Fornander LH, Renodon-Cornière A, Kuwabara N, Ito K, Tsutsui Y, Shimizu T, Iwasaki H, Nordén B & *Takahashi M: Swi5-Sfr1 protein stimulates Rad51-mediated DNA strand exchange reaction through organization of DNA bases in the presynaptic filament. *Nucleic Acids Res.* 42, 2358-2365, (2014). doi: 10.1093/nar/gkt1257
6. Kitagawa T, Ishii K, Takeda, K & *Matsumoto T: The 19S proteasome subunit Rpt3 regulates distribution of CENP-A by associating with centromeric chromatin. *Nature Communications* 5, 3597 (2014). doi: 10.1038/ncomms.2697
7. Shinohara M. and *A. Shinohara. Multiple Pathways Suppress Non-Allelic Homologous Recombination during Meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One.* 4, e63144, (2013), doi: 10.1371/journal.pone.0063144.
8. Sasanuma, H. Tawramoto, M.S., Lao, J., Hosaka, H., Sanda, E., Suzuki, M., Yamashita, E., Hunter, N., Shinohara M. Nakagawa, A. and *A. Shinohara. A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. *Nature Comms.* 4, 1676, (2013), doi: 10.1038/ncomms2678.CI=8
9. Sasanuma, H. Furihata Y., Shinohara M. and *A. Shinohara. *Saccharomyces cerevisiae* Srs2 helicase disassembles Rad51 from meiotic chromosomes. *Genetics*, 194, 859-872, 2013, doi: 10.1534/genetics.113.150615.
10. Saikusa K, Kuwabara N, Kokabu Y, Inoue Y, Sato M, Iwasaki H, Shimizu T, Ikeguchi M & *Akashi S: Characterisation of an intrinsically disordered protein complex of Swi5-Sfr1 by ion mobility mass spectrometry and small-angle X-ray scattering. *Analyst.* 138, 1441-1449 (2013). doi: 10.1039/c2an35878f.
11. Murayama Y, Kurokawa Y, Tsutsui Y & *Iwasaki H. Dual regulation of Dmcl-driven DNA strand exchange by Swi5-Sfr1 activation and Rad22 inhibition. *Genes Dev.* 27, 2299-2304 (2013). doi: 10.1101/gad.218693.113.
12. Ogiyama Y, Ohno Y, Kubota Y & *Ishii K: Epigenetically induced paucity of histone H2A.Z stabilizes fission-yeast ectopic centromeres. *Nature Structural & Molecular Biology* 20, 1397-1406 (2013). doi: 10.1038/nsm.2697
13. Kuwabara N, Murayama Y, Hashimoto H, Kokabu Y, Ikeguchi M, Sato M, Mayanagi K, Tsutsui Y, *Iwasaki H & *Shimizu T: Mechanistic insights into the activation of Rad51-mediated strand exchange from the structure of a recombination activator, the Swi5-Sfr1 complex. *Structure* 20, 440-449 (2012). doi: 10.1016/j.str.2012.01.005.
14. Ogiyama Y & *Ishii K: The smooth and stable operation of centromeres. *Genes & Genetic Systems* 87, 63-73 (2012). doi: 10.1266/ggs.87.63
15. Rao, H.B.D.P., Shinohara M. and *A. Shinohara The Mps3 SUN domain is important for chromosome motion and juxtaposition of homologous chromosomes during meiosis. *Genes-to-Cells.* 16. 1081-1096, 2011.
16. Zhu, Z., Mori, D., Oshiumi, H., Matsuzaki, K., Shinohara, M. and *A. Shinohara Cyclin-dependent kinase (CDK) promotes formation of the synaptonemal complex in yeast meiosis. *Genes-to-Cells.* 15, 1036-1050, 2010
17. Nishant, K.T., Chen, C. M. Shinohara, A. Shinohara -and *Eric Alani. Genetic analysis of baker's yeast Msh4-Msh5 reveals a threshold crossover level for meiotic viability. *PLoS Genetics*, 6, e1001083, 2010
18. Murayama Y, Tsutui, Y & *Iwasaki H: The fission yeast meiosis-specific Dmcl recombinase mediates formation and branch migration of Holliday junctions by preferentially promoting strand-exchange in a direction opposite to that of Rad51. *Genes Dev.* 25, 516-527 (2011). doi: 10.1101/gad.1997511.
19. Akai Y, Kurokawa Y, Nakazawa N, Tonami-Murakami, Y, Yoshimura S H, Iwasaki H, Shiroywa Y, Nakamura T, Shibata E & *Yanagida M: Opposing role of condensin hinge against replication protein A in mitosis and interphase through promoting DNA annealing. *Open Biol.* 1, e110023, (2011). doi: 10.1098/rsob.110023
20. Murayama Y and *Iwasaki H: An *in vitro* assay for monitoring the formation and branch migration of Holliday junctions mediated by a eukaryotic recombinase. *Methods Mol. Biol.* 745, 385-405 (2011). doi:

10.1007/978-1-61779-129-1_22.

21. Kato Y, Kawasaki H, Ohyama Y, Morishita T, Iwasaki H, Kokubo T & *Hirano H: Cells polarity in *Saccharomyces cerevisiae* depends on proper localization of the Bud9 landmark protein by the EKC/KEOPS complex. *Genetics* 188, 871-882 (2011). doi: 10.1534/genetics.111.128231.
 22. Kokabu Y, Murayama Y, Kuwabara N, Oroguchi T, Hashimoto H, Tsutsui Y, Nozaki N, Akashi S, Unzai S, Shimizu T, Iwasaki H, Sato M & *Ikeguchi M: The fission yeast Swi5-Sfr1 complex, an activator of Rad51 recombinase, forms an extremely elongated Dogleg-shaped structure. *J Biol Chem.* 286, 43569-43576 (2011). doi: 10.1074/jbc.M111.303339.
 23. Nakamura K, Kogame T, Oshiumi H, A. Shinohara, Sumitomo Y, Agama K, Pommier Y, Tsutsui KM, Tsutsui K, Hartsuiker E, Ogi T, *Takeda S, and *Taniguchi Y. Collaborative Action of Brca1 and CtIP in Elimination of Covalent Modifications from Double-Strand Breaks to Facilitate Subsequent Break Repair. *PLoS Genetics*, 4, e1000828, 2010.
 24. Ogiyama Y, Soejima S, Masuda F, Takahashi K & *Ishii K: Telomere-engaged chromosome reorganization after centromere deletion in fission yeast. *Advances in Chromosome Sciences* 3, 76-78 (2010).
 25. Nishant KT, Chen C, Shinohara M, Shinohara A & *Alani E: Genetic analysis of baker's yeast Msh4-Msh5 reveals a threshold crossover level for meiotic viability. *PLoS Genetics* 6, e1001083, (2010). doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01440.x.
- A01 公募 (合計 84 報)
26. Kim J, Ishiguro K, Nambu A, Akiyoshi B, Yokobayashi S, Kagami A, Ishiguro T, Pendas A.M, Takeda N, Kitajima T.S, Tanno Y, Sakuno T and *Watanabe Y. Conserved meiotic protein MEIKIN promotes mono-orientation and centromeric protection. *Nature* 517,466-471 (2015) doi: 10.1038/nature14097.
 27. Sakuno T and *Watanabe Y. Phosphorylation of cohesin Rec11/SA3 by casein kinase 1 promotes homologous recombination by assembling the meiotic chromosome axis. *Developmental Cell.* 32, 220-230 (2015) doi: 10.1016/j.devcel.2014.11.033.
 28. Sanuki Y., Kubota Y., Kanemaki MT, Takahashi TS, Mimura S, & *Takisawa H: RecQ4 promotes the conversion of the pre-initiation complex at a site-specific origin for DNA unwinding in Xenopus egg extracts. *Cell Cycle* 14, 1010-1023, (2015). doi: 10.1080/15384101.2015.1007003.
 29. *Kimura H & Yamagata K: Visualization of epigenetic modifications in preimplantation embryos. *Methods Mol Biol* 1222, 127-47, (2015). doi: 10.1007/978-1-4939-1594-1_10.
 30. Kanao R, Masuda Y, Deguchi S, Yumoto-Sugimoto M, Hanaoka F & *Masutani C: Relevance of Simultaneous Mono-Ubiquitinations of Multiple Units of PCNA Homo-Trimers in DNA Damage Tolerance. *PLoS One* 10:e0118775. (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0118775.
 31. *Kimura T, Kaga Y, Sekita Y, Fujikawa K, Nakatani T, Odamoto M, Funaki S, Ikawa M, Abe K & Nakano T.: Pluripotent stem cells derived from mouse primordial germ cells by small molecule compounds. *Stem Cells* 33(1): 45-55, (2015). doi: 10.1002/stem.1838.
 32. Xu X, Smorag L, Nakamura T, Kimura T, Dressel R, Fitzner A, Tan X, Linke M, Zechner U, Engel W & *Pantakani DVK.: Dppa3 expression is critical for generation of fully-reprogrammed iPS cells and maintenance of *Dlk1-Dio3* imprinting. *Nature Communications* 6: 6008, (2015). doi: 10.1038/ncomms7008.
 33. Ueda J, Maehara K, Mashiko D, Ichinose T, Yao T, Hori M, Sato Y, Kimura H, Ohkawa Y, & *Yamagata K: Heterochromatin dynamics during the differentiation process revealed by the DNA methylation reporter mouse, MethylRO. *Stem Cell Reports* 2, 910-24, (2014). doi: 10.1016/j.stemcr.2014.05.008.
 34. Bellelli, R., Castellone, M.D., Guida, T., Limongello, R., Dathan, N.A., Merolla, F., Cirafici, A.M., Affuso, A., Masai H., Costanzo, V., Grieco, D., Fusco, A., Santoro, M., & *Carlomagno, F. NCOA4 Transcriptional Coactivator Inhibits Activation of DNA Replication Origins. *Mol. Cell* 55, 123-137. (2014) doi: 10.1016/j.molcel.2014.04.031.
 35. Slenn TJ, Morris B, Havens CG, Freeman RM, Takahashi TS, & *Walter JC: Thymine DNA glycosylase is a CRL4Cdt2 substrate. *Journal of Biological Chemistry* 289, 23043-23055, (2014). doi: 10.1074/jbc.M114.574194.
 36. Osakabe A, Takahashi Y, Murakami H, Otawa K, Tachiwana H, Oma Y, Hitoshi Nishijima H, Shibahara K, Kurumizaka H & Harata M*: DNA binding properties of the actin-related protein Arp8 and its role in DNA repair. *PLoS One* 9, e108354, (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0108354.
 37. Horigome C, Oma Y, Konishi T, Schmid R, Marcomini I, Hauer MH, Dion V, Harata M & Gasser SM*: SWR1 and INO80 chromatin remodelers contribute to DNA double-strand break perinuclear anchorage site choice. *Mol Cell* 55, 626-639, (2014). doi: 10.1016/j.molcel.2014.06.027.
 38. Yoshida T, Furihata HY, Kawabe A*: Patterns of genomic integration of nuclear chloroplast DNA fragments in plant species. *DNA Research*, 21, 127-140. (2014). doi: 10.1093/dnares/dst045
 39. Shinya M, Machiki D, Henrich T, Kubota Y, *Takisawa H & *Mimura S: Evolutionary diversification of MCM3 genes in *Xenopus laevis* and *Danio rerio*. *Cell Cycle*. 13(20):3271-81., (2014) doi: 10.4161/15384101.2014.954445
 40. *Hosoya N & Miyagawa K: Targeting DNA damage response in cancer therapy. *Cancer Sci* 105(4), 370-388, (2014). doi: 10.1111/cas.12366
 41. Murota Y, Ishizu H, Nakagawa S, Iwasaki YW, Shibata S, Kamatani MK, Saito K, Okano H, Siomi H. and *Siomi MC. Yb Integrates piRNA Intermediates and Processing Factors into Perinuclear Bodies to Enhance piRISC Assembly. *Cell reports*, 8(1), 103-113, (2014). doi:10.1016/j.celrep.2014.05.043
 42. Kono H, Tamura M, Osada N, Suzuki H, Abe K, Moriwaki K, Ohta K and *Shiroishi T. *Prdm9* Polymorphism Unveils Mouse Evolutionary Tracks. *DNA Research*, 21, 315-326, (2014). doi: 10.1093/dnares/dst059
 43. Oka A, Takada T, Fujisawa H and *Shiroishi T. Evolutionarily diverged regulation of X-chromosomal genes as a primal event in mouse reproductive isolation. *PLoS Genet.* 10, e1004301, (2014). doi: 10.1371/journal.pgen.1004301

44. Nakano A, Masuda K, Hiromoto T, Takahashi K, Matsumoto Y, Habib GKA, Darwish AGG, Yukawa M, Tsuchiya E, and *Ueno M: Rad51-dependent aberrant chromosome structures at telomeres and rDNA activate the spindle assembly checkpoint. *Mol. Cell. Biol.* 34. 1389-97. (2014). doi: 10.1128/MCB.01704-13.
45. Yamamoto J, Oyama T, Kunishi T, Masutani C, Hanaoka F & * Iwai S: A cyclobutane thymine-*N*⁴-methylcytosine dimer is resistant to hydrolysis but strongly blocks DNA synthesis. *Nucl. Acids Res.* 42, 2075-2084, (2014). doi: 10.1093/nar/gkt1039.
46. *Kimura T, Kaga Y, Ohta H, Odamoto M, Sekita Y, Li K, Yamano N, Fujikawa K, Isotani A, Sasaki N, Toyoda M, Hayashi K, Okabe M, Shinohara T, Saitou M & Nakano T.: Induction of primordial germ cell-like cells from mouse embryonic stem cells by ERK signal inhibition. *Stem Cells* 32(10): 2668-2678, (2014). doi: 10.1002/stem.1781.
47. *Matsui Y, Takehara A, Tokitake Y, Ikeda M, Obara Y, Morita-Fujimura Y, Kimura T & Nakano T.: The majority of early primordial germ cells acquire pluripotency by Akt activation. *Development* 141(23): 4457-4467, (2014). doi: 10.1242/dev.113779.
48. *Yamagata K & Ueda J: Long-term live-cell imaging of mammalian preimplantation development and derivation process of pluripotent stem cells from the embryos. *Dev Growth Differ* 55, 378-89, (2013). doi: 10.1111/dgd.12048.
49. Yamada, M., Mailand, N., Watanabe, K., Mistrik, M., Lee, M-H., Masai, H., Lukas, J. & *Bartek, B. ATR-Chk1-APC/C^{dh1}-dependent stabilization of Cdc7-ASK(Dbpf4) kinase complex is required for DNA damage bypass under replication stress. *Genes and Development* 27:2459-72 (2013) doi: 10.1101/gad.224568.113.
50. Yoshida M, Katsuyama S, Tateho K, Nakamura H, Miyoshi J, Ohba T, Matsuhara H, Miki F, Okazaki K, Haraguchi T, Niwa O, Hiraoka Y & *Yamamoto A: Microtubule-organizing center formation at telomeres induces meiotic telomere clustering. *Journal of Cell Biology* 200, 385-395, (2013). doi: 10.1083/jcb.201207168
51. Oya E, Kato H, Chikashige Y, Tsutsumi C, Hiraoka Y and *Murakami Y: Mediator Directs Co-transcriptional Heterochromatin Assembly by RNA Interference-Dependent and -Independent Pathways. *PLoS Genetics* 9: e1003677 (2013). 10.1371/journal.pgen.1003677
52. Ito H, Yoshida T, Tsukahara S, Kawabe A*: Evolution of the ONSEN retrotransposon family activated upon heat stress in Brassicaceae. *Gene* 518, 256-261 (2013). doi: 10.1016/j.gene.2013.01.034
53. Fu Y, Kawabe A, Etcheverry M, Ito T, Toyoda A, Fujiyama A, Colot V, Tarutani Y, Kakutani T*: Mobilization of a plant transposon by expression of the transposon-encoded anti-silencing factor. *EMBO J.* 32, 2407-2417 (2013). doi: 10.1038/emboj.2013.169
54. Nanbu T, Takahashi K, Murray J, Hirata N, Ukimori S, Kanke M, Masukata H, Yukawa M, Tsuchiya E and *Ueno M: Fission Yeast RecQ Helicase Rqh1 Is Required for the Maintenance of Circular Chromosomes. *Mol. Cell. Biol.* 33, 1175-1187. (2013). doi: 10.1128/MCB.01713-12.
55. Papanonis A & Kohro T, Baboo S, Larkin JD, Deng B, Short P, Tsutsumi S, Taylor S, Kanki Y, Kobayashi M, Li G, Poh H, Ruan X, Aburatani H, Ruan Y, Kodama T, *Wada Y, *Cook PR. TNF α signals through specialized factories where responsive coding and miRNA genes are transcribed. *EMBO J* , 2012 Nov 28;31(23):4404-14. doi: 10.1038/emboj.2012.288.
56. Mimura I, Nangaku M, Kanki Y, Tsutsumi S, Inoue T, Kohro T, Yamamoto S, Fujita T, Shimamura T, Suehiro J, Taguchi A, Kobayashi M, Tanimura K, Inagaki T, Tanaka T, Hamakubo T, Sakai J, Aburatani H, Kodama T, *Wada Y. Dynamic change of chromatin conformation in response to hypoxia enhances the expression of GLUT3 (SLC2A3) by cooperative interaction of hypoxia-inducible factor 1 and KDM3A. *Mol Cell Biol* 32: 3018-3032, 2012. doi: 10.1128/MCB.06643-11.
57. Tsukahara S#, Kawabe A#, Kobayashi A, Ito T, Aizu T, Shin-i T, Toyoda A, Fujiyama A, Tarutani Y, Kakutani T*: Centromere-targeted de novo integrations of an LTR retrotransposon of Arabidopsis lyrata. *Genes & Development* 26: 705-713, (2012). doi: 10.1101/gad.183871.111.
58. Hayano, M., Kanoh, Y., Matsumoto, S., Shrahige, K. & *Masai, H. Rif1 is a global regulator of timing of replication origin firing in fission yeast. *Genes and Development*, 26,137-150. (2012) doi: 10.1101/gad.178491.111.
59. Yamazaki, S., Ishii, A., Kanoh, Y., Oda, M., Nishito, Y. & *Masai, H. Rif1 regulates the replication timing domains on the human genome. *EMBO J.* 31, 3667-3677. (2012) doi: 10.1038/emboj
60. Miyoshi, T., Kugou, K., Yamada, S., Ito, M., Furuichi, M., Oda, A., Hirota, K., Masai, H. & *Ohta, K. A central coupler for recombination initiation linking chromosome architecture to S-phase checkpoint. *Mol. Cell* 47, 722-733. (2012) doi: 10.1016/j.molcel.2012.06.023.
61. Yoshida K, Terai Y, Mizoiri S, Aibara M, Nishihara H, Watanabe M, Kuroiwa A, Hirai H, Hirai Y, Matsuda Y, Okada N. B Chromosomes Have a Functional Effect on Female Sex Determination in Lake Victoria Cichlid Fishes. (2011) *PLoS Genet.* 7(8): e1002203 doi: 10.1371/journal.pgen.1002203.
62. Sakuno T, Tanaka K, Hauf S and *Watanabe Y. Repositioning of aurora B promoted by chiasmata ensures sister chromatid mono-orientation in meiosis I. *Developmental Cell.* 21, 534-45 (2011). doi: 10.1016/j.devcel.2011.08.012.
63. Yanagihara H, Kobayashi J, Tateishi S, Kato A, Matsuura S, Tauchi H, Yamada K, Takezawa J, Sugawara K, Masutani C, Hanaoka F, Weemaes C M., Mori T, Zou L & *Komatsu K: NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol η -dependent translesion DNA synthesis. *Mol Cell* 43, 788-797, (2011). doi: 10.1016/j.molcel.2011.07.026.
64. Day, T.A., Palle, K., Barkley, L.R., Kakusho, N., Zou, Y., Tateishi, S., Verreault, A., Masai, H. & *Vaziri, C. Cdc7-Mediated Rad18 Phosphorylation Directs the Accumulation of DNA Polymerase η at Sites of Stalled Replication. *J. Cell Biol.* 191, 953-966. (2010) doi: 10.1083/jcb.201006043.
- A02 計画 (合計 20 報)
65. Shinagawa T, Huynh LM, Takagi T, Tsukamoto D, Tomaru C, Kwak HG, Dohmae N, Noguchi J & *Ishii S: Disruption of Th2a and Th2b genes causes defects in spermatogenesis. *Development* 142, 1287-1292 (2015). doi:

10.1242/dev.121830.

66. Matsuzaki J, Kawahara Y, Izawa T* (2015) Punctual transcriptional regulation by the rice circadian clock under fluctuating field conditions *The Plant Cell* 27:633-648 doi: 10.1105/tpc.114.135582.
67. Aoshima K, Inoue E, Sawa H, & Okada Y: Paternal H3K4 methylation is required for minor zygotic gene activation and early mouse embryonic development. *EMBO Rep.* 2015, pii: e201439700
68. Shinagawa T, Takagi T, Tsukamoto D, Tomaru C, Huynh LM, Sivaraman P, Kumarevel T, Inoue K, Nakato R, Katou Y, Sado T, Takahashi S, Ogura A, Shirahige K & Ishii S: Histone variants enriched in oocytes enhance reprogramming to induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 14, 217-227 (2014). doi: 10.1016/j.stem.2013.12.015.
69. Zaman MM, Nomura T, Takagi T, Okamura T, Jin W, Shinagawa T, Tanaka Y & Ishii S: Ubiquitination-deubiquitination by the TRIM27-USP7 complex regulates tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 33, 4971-4984 (2013). doi: 10.1128/MCB.00465-13.
70. Seong KH, Maekawa T & Ishii S: Inheritance and memory of stress-induced epigenome change: roles played by the ATF-2 family of transcription factors. *Genes Cells* 17, 249-263 (2012). doi: 10.1111/j.1365-2443.2012.01587.x.
71. Nagano AJ, Sato Y, Mihara M, Antonio BA, Motoyama R, Itoh H, Nagamura Y*, Izawa T*. (2012) Deciphering and prediction of transcriptome dynamics under fluctuating field conditions. *Cell* 151(6):1358-1369. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.048.
72. Staton TL, Lazarevic V, Jones DC, Lanser AJ, Takagi T, Ishii S & Glimcher LH: Dampening of death pathways by Schnurri-2 is essential for T cell development. *Nature* 472, 105-109 (2011). doi: 10.1038/nature09848.
73. Seong KH, Li D, Shimizu H, Nakamura R & Ishii S: Inheritance of stress-induced, ATF-2-dependent epigenetic change. *Cell* 145, 1049-1061 (2011). doi: 10.1016/j.cell.2011.05.029.
74. Osugi A, Itoh H, Ikeda-Kawakatsu K, Takano M, Izawa T* (2011) Molecular dissection of the roles of phytochrome in photoperiodic flowering in rice *Plant Physiol.* 157:1128-1137. doi: 10.1104/pp.111.181792.
75. Izawa T*, Mihara M, Suzuki Y, Gupta M, Itoh H, Nagano AJ, Motoyama R, Sawada Y, Yano M, Hirai MY, Makino A, Nagamura Y. (2011) *Os-GIGANTEA* confers robust diurnal rhythms on the global transcriptome of rice in the field. *Plant Cell* 23:1741-1755. doi: 10.1105/tpc.111.083238.
76. Aoshima K, Baba A, Makino Y, & Okada Y: Establishment of Alternative Culture Method for Spermatogonial Stem Cells Using Knockout Serum Replacement". *PLoS ONE* 8(10):e77715. doi:
77. Itoh H, Nonoue Y, Yano M, Izawa T*. (2010) A pair of floral regulators sets critical day length for *Hd3a* florigen expression in rice. *Nat Genet.* 42:635-638. doi: 10.1038/ng.606.
78. Mihara M, Itoh T, Izawa T*. (2010) SALAD database: a motif-based database of protein annotations for plant comparative genomics. *Nucleic Acids Res.* 38(Database issue):D835-842. doi: 10.1093/nar/gkp831.
79. Okada Y, Yamagata K, Hong K, Wakayama T & Zhang Y: A role for the elongator complex in zygotic paternal genome demethylation. *Nature* 463, 554-558 (2010).
- A02 公募 (合計 15 報)
80. Adhvaryu KK, Gessaman JD, Honda S, Lewis ZA, Grisafi PL, and Selker EU: The Cullin-4 complex DCDC does not require key E3 ubiquitin ligase elements to control heterochromatin in *Neurospora*. *Eukaryotic Cell* 14, 25-8, (2015). doi: 10.1128/EC.00212-14
81. Hayashi S, Ochi H, Ogino H, Kawasumia A, Kameid Y, Tamura K & Yokoyama H: Transcriptional regulators in the Hippo signaling pathway control organ growth in *Xenopus* tadpole tail regeneration. *Dev. Biol.*, 396(1):31-41 (2014). doi: 10.1016/j.ydbio.
82. Yajima H, Suzuki M, Ochi H, Ikeda K, Sato S, Yamamura KI, Ogino H, Ueno N & Kawakami, K: Six1 is a key regulator of the developmental and evolutionary architecture of sensory neurons in craniates., *BMC Biol.* 12(1):40. (2014). doi: 10.1186/1741-7007-12-40.
83. Suehiro J, Kanki Y, Makihara C, Schadler K, Miura M, Manabe Y, Aburatani H, Kodama T, Minami T. : Genome-wide approaches reveal functional vascular endothelial growth factor (VEGF)-inducible nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 binding to angiogenesis-related genes in the endothelium. *J Biol Chem.* 2014;289(42):29044-59. doi: 10.1074/jbc.M114.555235.
84. Yamanishi A., Yusa K., Horie K., Tokunaga M., Kusano K., Kokubu C. and Takeda J., Enhancement of microhomology-mediated genomic rearrangements by transient loss of mouse Bloom syndrome helicase. *Genome Research.* 23(9):1462-1473, (2013). doi: 10.1101/gr.152744.112.
85. Ochi H, Tamai T, Nagano H, Kawaguchi A, Sudou N & Ogino H: Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of Pax2 and Pax8. *Nature Communications*, 3, Article number: 848 (2012). doi: 10.1038/ncomms1851.
- A03 (計画、合計 16 報)
86. Izumi K, Nakato R, Zhang Z, Edmondson AC, Noon S, Dulik MC, Rajagopalan R, Venditti CP, Gripp K, Samanich J, Zackai EH, Deardorff MA, Clark D, Allen JL, Dorsett D, Misulovin Z, Komata M, Bando M, Kaur M, Katou Y, Shirahige K*, Krantz, ID*. Germline gain-of-function mutations in *AFF4* cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nature Genet.* 2015 Apr;47(4):338-44. doi: 10.1038/ng.3229.
- 86-1. © Gabriel Gonzalez, Kanako Ono Koyanagi, Koki Aoki, Hidemi Watanabe. Interregional coevolution analysis revealing functional/structural interrelatedness between different genomic regions in *Human mastadenovirus D*. *Journal of Virology*, 89 (12) 6209-6217, (2015). 査読有. doi: 10.1128/JVI.00515-15.

87. Kajitani R, Toshimoto K, Noguchi H, Toyoda A, Ogura Y, Okuno M, Yabana M, Harada M, Nagayasu E, Maruyama

- H, Kohara Y, Fujiyama A, Hayashi T, Itoh T*: Efficient de novo assembly of highly heterozygous genomes from whole-genome shotgun short reads. *Genome Res.* 24, 1384-95, (2014). doi: 10.1101/gr.170720.113.
88. Suda N, Itoh T, Nakato R, Shirakawa D, Bando M, Katou Y, Kataoka K, Shirahige K, Tickle C, Tanaka M.: Dimeric combinations of MafB, cFos and cJun control the apoptosis-survival balance in limb morphogenesis. *Development.* 141, 2885-94, (2014). doi: 10.1242/dev.099150.
89. Hattori Y, Usui T, Satoh D, Moriyama S, Shimono K, Itoh T, Shirahige K, Uemura T.: Sensory-neuron subtype-specific transcriptional programs controlling dendrite morphogenesis: genome-wide analysis of Abrupt and Knot/Collier. *Dev Cell.* 27, 530-44, (2013). doi: 10.1016/j.devcel.2013.10.024.
90. Nakato R, Itoh T, Shirahige K*. : DROMPA: easy-to-handle peak calling and visualization software for the computational analysis and validation of ChIP-seq data. *Genes Cells.* 18, 589-601, (2013). doi: 10.1111/gtc.12058.
91. De Piccoli G, Katou Y, Itoh T, Nakato R, Shirahige K, Labib K.: Replisome stability at defective DNA replication forks is independent of S phase checkpoint kinases. *Mol Cell.* 45, 696-704, (2012). doi: 10.1016/j.molcel.2012.01.007.
92. Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, Saitoh K, Komata M, Katou Y, Clark D, Cole KE, De Baere E, Decroos C, Di Donato N, Ernst S, Francey LJ, Gyftodimou Y, Hirashima K, Hullings M, Ishikawa Y, Jaulin C, Kaur M, Kiyono T, Lombardi PM, Magnaghi-Jaulin L, Mortier GR, Nozaki N, Petersen MB, Seimiya H, Siu VM, Suzuki Y, Takagaki K, Wilde JJ, Willems PJ, Prigent C, Gillissen-Kaesbach G, Christianson DW, Kaiser FJ, Jackson LG, Hirota T, Krantz ID, Shirahige K*. : HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature.* 489, 313-7, (2012). doi: 10.1038/nature11316.
93. Yamada A, Koyanagi OK, Watanabe H: *In silico* and *in vivo* identification of the intermediate filament vimentin that is downregulated downstream of Brachyury during *Xenopus* embryogenesis. *Gene* 491, 232-236 (2012).
94. Kegel A, Betts-Lindroos H, Kanno T, Jeppsson K, Ström L, Katou Y, Itoh T, Shirahige K, Sjögren C.: Chromosome length influences replication-induced topological stress. *Nature.* 471, 392-6, (2011). doi: 10.1038/nature09791.
95. Kuwahara T, Ogura Y, Oshima K, Kurokawa K, Ooka T, Hirakawa H, Itoh T, Nakayama-Imaohji H, Ichimura M, Itoh K, Ishifune C, Maekawa Y, Yasutomo K, Hattori M, Hayashi T.: The lifestyle of the segmented filamentous bacterium: a non-culturable gut-associated immunostimulating microbe inferred by whole-genome sequencing. *DNA Res.* 18, 291-303, (2011). doi: 10.1093/dnares/dsr022.
96. Pauli A, van Bommel JG, Oliveira RA, Itoh T, Shirahige K, van Steensel B, Nasmyth K.: A direct role for cohesin in gene regulation and ecdysone response in *Drosophila* salivary glands. *Curr Biol.* 20, 1787-98, (2010). doi: 10.1016/j.cub.2010.09.006.
- A03 公募 (合計 14 報)
97. © Tokunaga M, Kokubu C, Maeda Y, Sese J, Horie K, Sugimoto N, Kinoshita T, Yusa K & *Takeda J: Simulation and estimation of gene number in a biological pathway using almost complete saturation mutagenesis screening of haploid mouse cells. *BMC Genomics* 15:1016, (2014). doi: 10.1186/1471-2164-15-1016
98. *Urbanczyk H, Ogura Y, Hayashi T: Contrasting inter- and intraspecies recombination patterns in the "Harveyi clade" vibrio collected over large spatial and temporal scales. *Genome Biol Evol* 19, 71-80, (2014). doi: 10.1093/gbe/evu269.
99. *Iguchi A, Iyoda S, Kikuchi T, Ogura Y, Katsura K, Ohnishi M, Hayashi T, Thomson NR: A complete view of the genetic diversity of the *Escherichia coli* O-antigen biosynthesis gene cluster. *DNA Res* 22, 101-107, (2015). doi: 10.1093/dnares/dsu043.
- 100.*Yoshizawa S, Kumagai Y, Kim H, Ogura Y, Hayashi T, Iwasaki W, DeLong EF, Kogure K: Functional characterization of flavobacteria rhodopsins reveals a unique class of light-driven chloride pump in bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 6, 6732-6737, (2014). doi: 10.1073/pnas.1403051111.
- 101.*Kusumoto M, Ooka T, Nishiya Y, Ogura Y, Saito T, Sekine Y, Iwata T, Akiba M, Hayashi T: Insertion sequence-excision enhancer removes transposable elements from bacterial genomes and induces various genomic deletions. *Nat Commun* 11, 152, (2011).

アウトリーチ活動としては高校への派遣授業を中心に行った。平成 22 年 8 月から平成 27 年 3 月まで、計 49 件の講演、出前講義を行った。以下、年度毎に講義を行った高校を複数抜粋する。

平成 22 年 大阪女学院、大阪府立高津高校、大阪府立住吉高校

平成 23 年 京都産業大学附属高校、大阪府立天王寺高校、静岡県立伊東高校

平成 24 年 茨城県立水戸第一高校、和歌山信愛女子学院、大阪府立天王寺高校

平成 25 年 神戸海星女子高校、大阪府立生野高校、大阪府立住吉高校

平成 26 年 京都府立嵯峨野高校、大阪府立生野高校、大阪府立春日丘高校、福岡県立東筑高校

放送など (研究代表者)

1. 城石俊彦 : 倭約遺伝子、エフエムみしま・かんなみ 番組名「サイエンス・ナウ」、2010 年 12 月 11 日

2. 渡邊日出海 : NHK「ネットワークニュース北海道」、2012 年 1 月 23 日

3. 城石俊彦 : 疾患と遺伝要因、エフエムみしま・かんなみ 番組名「サイエンス・ナウ」、2012 年 3 月 4 日

4. 瀬久 潤 : 解析するデータを沢山にすると、なぜか発見の減るジレンマを乗り越える～生命情報解析を例に、参加者：情報処理学会会員、ニコニコ動画 計 6 万人 (会場 500 人、その他オンライン)、2015 年 3 月 16 日 京都大学

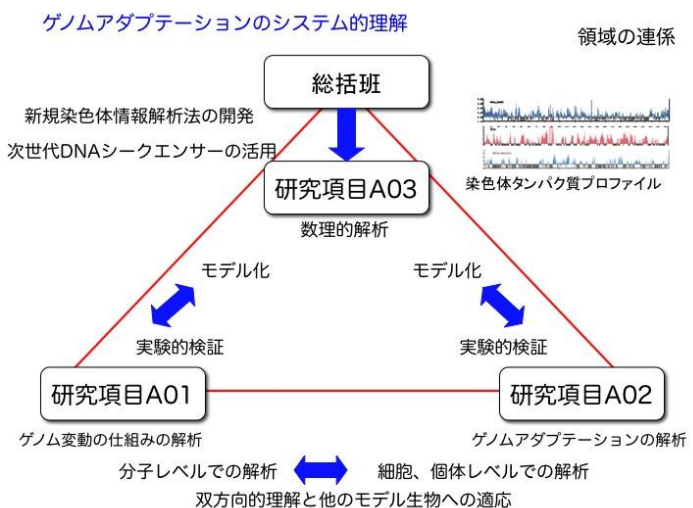
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

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。

本新学術領域の研究組織は以下になる。

	計画研究	公募研究 (H23-24)	公募研究 (H25-26)	評価委員
総括班	篠原彰（阪大） 石井俊輔（理研） 伊藤武彦（東工大） 岩崎博史（東工大） 石井浩二郎（阪大） 岡田由紀（東大） 白髭克彦（東大） 井澤毅（農生資研） 渡邊日出海（北大）			塩見春彦（慶応大） 中井謙太（東大） 柳田充弘（OIST）
項目 1	篠原彰（阪大） 岩崎博史（東工大） 石井浩二郎（阪大）	伊藤隆司（東大） 作野剛士（東大） 寺井洋平（東工大） 田辺秀之（総研大） 山本歩（静岡大） 益谷央豪（名大） 木村透（阪大） 三村覚（阪大） 小保方潤一（京都府大） 河邊昭（京都産大） 城石俊彦（遺伝研）	城石俊彦（遺伝研） 作野剛士（東大） 村上洋太（北大） 原田昌彦（東北大） 石津大嗣（東大） 山縣一夫（阪大） 高橋達郎（阪大） 岡田典弘（長浜バイオ） 正井久雄（臨床研） 細谷紀子（東大）	
項目 2	石井俊輔（理研） 岡田由紀（東大） 井澤毅（農生資研）	上野勝（広島大） 和田洋一郎（東大）	神吉康晴（東大） 本田信治（福井大） 竹田潤二（阪大） 越智陽城（奈良先端） 重信秀治（基生研） 中川一路（東京医科歯科）	
項目 3	伊藤武彦（東工大） 白髭克彦（東大） 渡邊日出海（北大）	小椋義俊（宮崎大）	小椋義俊（宮崎大） 瀬々 潤（東工大）	

領域内の連携は右図のように行うことを基礎としている。総括班の予算を使い、2台の次世代シーケンサーを購入し（東工大に設置）、一台を5年間レンタルして（東大に設置）、A03の伊藤・白髭らが次世代シーケンサーに関してプラットフォーム技術を開発し、それをもとにさまざまな領域内の共同研究を実施してきた。また、これまで行われた、あるいは、現在進行中の領域内の連携について以下に記載する。



篠原（阪大）-白髭克彦教授（東大・分生研）のグループと、酵母減数分裂期細胞中での組換えに関わるタンパク質のゲノムワイドな結合解析について、共同研究を遂行中。山本（静岡）とデルタビジョンを用いた減数分裂期の染色体運動に関する共同研究を行い、減数分裂期の染色体分配に関して新しい知見を取得しつつあり、共同研究を継続している

石井（浩）（阪大）- 岩崎博史教授（東工大・生命理工）のグループとの連携のもとで、分裂酵母における DNA 組換え関連因子の染色体再編成解析を行った。その結果、酵母の性の違いにより、染色体構造が変化することで、組換えのパートナー選択に仕組みが変わることを新たに明らかにした。染色体構造による組換えの制御という視点で新しい分野を開拓していると捉えられている。

石井（俊）（理研）-白髭克彦教授（東大・分生研）と伊藤武彦教授（東工大・生命理工）のグループと、免疫細胞及び精子細胞中での ATF-7 結合遺伝子のゲノムワイド解析について、共同研究を遂行中であり、ヒストンバリエーション (Shingawa 2014)、及び免疫細胞及び精子細胞中での ATF-7 結合遺伝子 (論文 revision 中) のゲノムワイド解析について、共同研究を深化している。

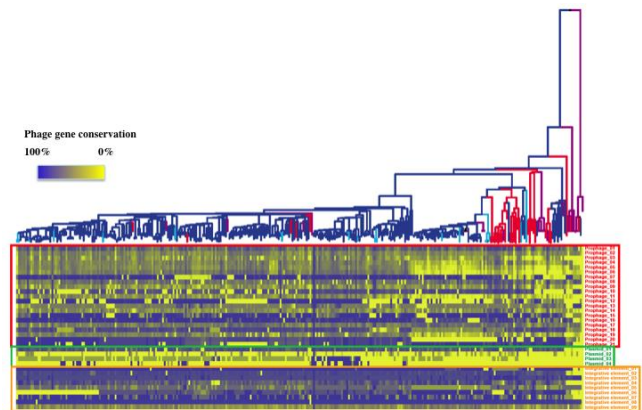
井澤（農生資研）- 白髭克彦教授（東大・分生研）と伊藤武彦教授（東工大・生命理工）のグループと、黒米の起源に関係のあるイネ品種のゲノム解読を介して、共同研究を遂行中である。

岡田（東大）- 白髭克彦教授（東大・分生研）のグループと、精子細胞の RNA-seq や ChIP-seq について共同研究を遂行中。さらにデータ解析について、本研究班アドバイザーの中井謙太教授（東大・医科研）のグループと、共同研究を遂行中。

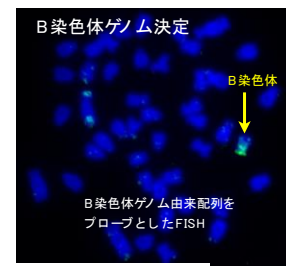
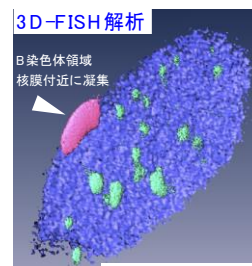
上野（広島大）- 岩崎博史教授（東工大・生命理工）のグループと、Rad51 のリン酸化の解析に関しての質量分析解析について、共同研究を行った。

寺井（東工大・生命理工、現総研大）- 伊藤武彦教授（東工大・生命理工）と B 染色体のゲノム解析の共同研究を行っている。

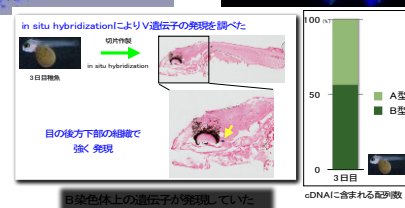
小椋（宮崎大）-伊藤武彦教授（東工大・生命理工）のグループと、病原性大腸菌 026 の変異解析について、共同研究を行った (右図)。伊藤武彦教授（東工大・生命理工）のグループと共同で、ゲノムアセンブルを行った。また、ゲノムアセンブラー Platanus の論文を共同発表した (Kajitani et al, *Genome Res.*, 2014)



田辺（総研大）・寺井洋平特任助教（東工大・生命理工、現総研大）のグループと、ヴィクトリア湖産シクリッド (*Lythochromis rubripinnis*) における B 染色体の細胞核内における 3 次元核内配置解析について、共同研究を行っている (右下図、左上)。城石俊彦教授（国立遺伝研）のグループと、マウス細胞核における染色体テリトリー/遺伝子領域の核内配置解析について、成果を上げている。



竹田（阪大）と瀬々（産総研）のグループでは、ブルーム欠損状態におけるゲノム再構成について瀬々グループが新規アルゴリズム COSMOS を開発し、さらなる共同研究を遂行中である。また、すでに共同研究の成果を論文として発表している (文献 97)。



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）

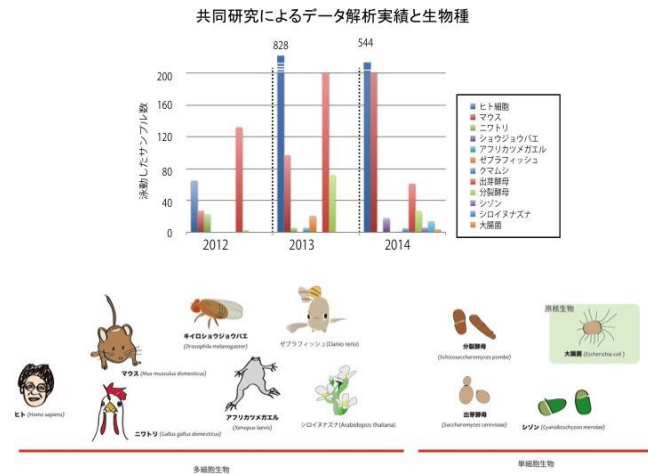
領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班では情報を共有するために班会議を年1回、総括班会議を年1回開催し、各個別研究の進捗状況を評価し、アドバイスを与えることに加え、共同研究を促進することも行って来た。さらにさまざまな国内(染色体ワークショップ:平成22-26年度毎年、国内3R(replication, recombination repair)会議;平成23, 25年)、国際会議(7th, 8th, 9th 3R Symposium 平成22, 24, 26年やInternational Symposium on “Physicochemical Field for Genetic Activities” 平成23年, 2nd 4D nucleome, 平成26年)の支援も行い、関連分野における人材育成や情報の交換、発信に取り組んできた。特に国際会議、The 7th 3R Symposium (International Symposium on DNA Replication, Recombination and Repair); 2010年10月26日-30日富山国際会議場を篠原らが主催した。この会議では海外から60名を含め、計150名の参加者があり、活発な議論を行った。

本新学術領域の基盤は、総括班、項目03を中心としたChIP-CHIP, ChIP-Seqを用いたゲノムワイド解析にある。このため、次世代シーケンサーを2台、東大と東工大に導入し、その解析は東工大においた計算機を用いて解析している。一台は東工大の伊藤らが購入したMiSeq(Illumina社)であり、もう1台はバージョンアップや技術革新に対応出来やすいと言うことでレンタルという形式で東大白髭研に導入したHiSeqがある。レンタルという形での機器の導入は予算の使用の効率化、そして、技術革新に柔軟に相当出来たという点において正しい選択だったと自己評価している。次世代シーケンサーHiSeqの使用実績は2012年で約200サンプル、2013年で約1200サ

ンプル、2014年で約1000サンプルと大量解析を行える体制が十分に整ってきている。さらにこの技術で生まれてきた大量データを処理するための東工大でR620 計算サーバ(DELL)を平成24, 25, 26年度に増設して、各班員のデータの解析を容易にした。また、公開用のサーバとしてR510 wwwサーバ(DELL)を平成22年度に導入している。

また、篠原らが阪大に導入したセクションング光学顕微鏡 1波長デコンボリューションシステムは公募班の山本らの研究に大きく役立っている。



・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
2 2	多機能超遠心機システム(ベックマン・コールター社)	Optima-L100XP (ベックマン・コールター社)	1	13,923,000	13,923,000	東京工業大学
	セクショニング光学顕微鏡 1	Delta Vision(ライフテクノロジー社)	1	11,970,000	11,970,000	大阪大学
	波長デコンボリューションシステム	(アルゴ社)	1	9,245,520	9,245,520	農業資源研究所
	マルチスペクトルカメラ	LAS4000 (GE ヘルスケア)	1	5,985,000	5,985,000	大阪大学
	リアルタイムPCRシステム	Step One plus (ライフテクノロジー社)	1	5,197,500	5,197,500	東京工業大学
	マイクロマニピレーションシステム	(オリンパス社)		3,777,000	3,777,000	東京大学
2 3	サーバ	R510 www サーバ (DELL)	1	3,150,000	3,150,000	東京工業大学
	全自動洗浄機	G7883LAB (ミーレ)	1	1,988,280	1,988,280	大阪大学
	マイクロマニピュレータ	MMI Collector (プライム社)	1	1,502,000	1,502,000	東京大学
2 4	カラムクロマトグラフィーシステム	AKTAprime plus (GE ヘルスケア)	1	1,470,000	1,470,000	大阪大学
	ジェネティックアナライザ	ABI3130 (ABI 社)	1	9,975,000	9,975,000	大阪大学
	ルミノイメージアナライザ	LAS4000 (GE ヘルスケア)	1	8,190,000	8,190,000	大阪大学
	シーケンス解析システム	ION PGM シーケンサ (Illumina)	1	5,250,000	5,250,000	北海道大学
	シーケンス解析システム	Miseq (Illumina)	1	12,600,000	12,600,000	東京工業大学
2 5			1	5,418,000	5,418,000	大阪大学
2 6	カラムクロマトグラフィーシステム	AKTAprime plus (GE ヘルスケア)	1	3,111,000	3,111,000	東京大学
	インフラレッドイメージングシステム	Odyssey Classic Co.(LI-COR 社)	1	2,467,500	2,467,500	東京工業大学
	計算サーバ	R620 計算サーバ (DELL)		1,965,000	1,965,000	大阪大学
	超低温フリーザ	KM-DU73YIJ (パナソニック社)		19,824,000		大阪大学
	帯状レーザ顕微鏡	Lightsheet -1(カールツァイス社)		1,499,400		東京工業大学
	計算サーバ	R620 計算サーバ (DELL)				

(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】

:総計(年間), 3,276,154円

篠原	岩崎	石井 (浩)	石井 (俊)	井澤	岡田	伊藤・ 白髭	渡邊
406,440	441,191	31,220	296,720	0	100,000	332,640	1,667,943

・人件費・謝金

:総計(年間), 11,606,792円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
10,329,875	1,575,260	0	8,645,308	0	0	500,000	886,224

博士研究員を3名(阪大2名、東工大1名)雇用したため。

・その他

:総計(年間), 7,413,574円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白 髭	渡邊
1,071,936	746,559	0	862,013	48,300	0	5653,500	102,130

【平成23年度】

・旅費

総計(年間), 3,058,944円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白 髭	渡邊
315,480	228,030	157,370	66,300	67,340	245,000	1422070	557,354

・人件費・謝金

:総計(年間), 40,189,888円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
5,591,061	4,651,599	0	12,858,602	12,379,121	230,000	1,725,312	2,754,193

博士研究員を6名(阪大1名、東工大1名、理研2名、農業資源研2名)雇用したため。

・その他

:総計(5年間), 6,790,409円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
179,218	1,1142,055	390,985	657,534	34,230	4,279,000	0	107,387

【平成24年度】

・旅費

:総計(年間), 4,634,859円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
1,284,280	1,373,790	170,610	0	130,480	130,000	895,620	650,079

・人件費・謝金

:総計(年間), 43,347,904円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
7,718,371	3,038,595	3,909,075	8,126,063	12,872,027	2,290,000	3,370,634	2,023,139

博士研究員を7名(阪大2名、東工大1名、理研2名、農業資源研2名)雇用したため。

・その他

総計(年間), 18,160,235円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
194,564	2,031,005	937,051	483,374	44,232	8,224,000	6,173,995	72,014

【平成25年度】

・旅費

:総計(年間), 4,847,745円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
977,320	601,220	612,660	592,900	78,580	100,000	343,580	1,541,485

・人件費・謝金

金:総計(年間), 40,906,155円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
1,279,924	1,324,185	8,168,612	11,647,904	12,686,023	1,570,000	3,684,342	545,165

博士研究員を8名(阪大3名、東工大2名、理研1名、農業資源研2名)雇用したため。

・その他

:総計(年間), 13,194,158円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
2,63,424	962,853	923,104	603,174	341,395	8,490,000	162,8773	244,859

【平成26年度】

・旅費

:総計(年間), 6,065,910円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
1,760,629	1,512,520	242,140	109,660	40,680	2,000	1,371,333	1,026,948

・人件費・謝金

:総計(年間), 54,180,603円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
10,726,821	144,292	7,828,092	12,806,866	13,982,013	0	5,903,232	2,789,287

博士研究員を8名(阪大3名、東工大1名、理研2名、農業資源研2名)雇用したため。

・その他

その他:総計(年間), 15,835,250円

篠原	岩崎	石井(浩)	石井(俊)	井澤	岡田	伊藤・白髭	渡邊
477,821	627,235	457,998	74,876	1,837,080	8,430,000	3,753,445	176,795

総括班の予算の大半は東大に設置された次世代DNAシーケンサ(HiSeq、Illumina社)のレンタル料である(年間30,000,000円×5年間、総額150,000,000円)。それ以外は班会議の開催費用や関連分野の国際、国内会議の補助にあてた。

(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。

該当無し

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。

本新学術領域研究における研究の大きな目的は、1. 染色体適応（DNA 変動）の分子メカニズムと制御形態を明らかにすること、2. ストレスなどの環境変化によって誘導されるゲノム変化の情報が世代を超えて伝わる仕組みを明らかにすること、3. 次世代のゲノム解析技術を使い、染色体、ゲノムを俯瞰的に捉えることでゲノム機能の新しい見方を生み出すことなどに主たる課題として上げられた。項目1に関しては、染色体適応の推進力の1つである DNA 交換反応である相同組換えの仕組みに関して大きな進歩があった。1つは、組換えに関わる新規複合体を複数同定し、その中で2つのタンパク質複合体に関してはその生化学的活性のみならず、X線構造解析による立体構造も決定することで、それら複合体が関与する相同鎖検索の分子メカニズムに関して新しいモデルを提唱できている。相同鎖検索反応に関わる因子がヒトで変異すると、家族性乳がん、卵巣ガンを誘発することが知られているので、ゲノム安定化機構を介した発がん抑制機構の理解に繋がることが期待できる。同様に染色体適応の場である減数分裂期組換えの異常はヒトでは卵子、精子と言った配偶子の異数体形成の原因になり、結果、流産やダウン症に代表される異数体病を誘発するため、このような生殖医療の分野に対しても基礎的な情報を提供する可能性が高い。また、石井（浩二郎）らによるネオセントロメアの形成過程の解析は、DNA 配列によらないで染色体の公正要素、あるいは構造によって染色体の機能ドメインが決まるという新しい染色体機能領域形成のモデルになり、その有用性で強く注目されている。さらに、染色体の形による種の分化（種の進化）を理解するモデルシステムになることでも期待されている。

項目2に関しては、ストレスにより誘導されたエピゲノム状態の変化が遺伝するかどうかは、ラマルクによる「獲得形質の遺伝」にも関連し、生物の多様性獲得のメカニズムを理解する上で重要である。植物では、温度や日照変化によって生じる形質変化が遺伝することが知られており、エピジェネティックな現象であることが分かりつつある。しかし昆虫や動物では、このような現象の明確な例は報告されておらず、遺伝子レベルでの解析例がなく、一般には受け入れられていない。ストレス応答性の ATF-2 ファミリー転写因子は、私達が最初に同定した転写因子で、b-ZIP タイプの DNA 結合ドメインと、ストレス応答性キナーゼ p38 によるリン酸化部位を持つ。分裂酵母では ATF-2 ホモログがヘテロクロマチン形成に関与することが報告されており、ATF-2 ファミリー転写因子を介して、ヘテロクロマチンのエピゲノム状態が制御されていること、それが次世代に遺伝することが示された。そして ATF-2 ファミリー転写因子が、自然免疫系の免疫記憶、精神ストレスによるテロメア短縮にも関与することが示された（論文 revision 中）。さらに、栄養条件や精神ストレスによっても、ATF-2 ファミリー転写因子を介してエピゲノム変化が誘導され、それが次世代に遺伝することを石井らは観察しており、遺伝メカニズムを含めて論文発表することを計画している。このように、ATF-2 ファミリー転写因子が「多様な環境要因によるエピゲノム変化とその記憶」に大きく関わっていることが示されつつある。このような研究成果は、環境要因が短期間ではあるが世代を超えて記憶されるという新しい概念を提唱するものであり、生物の形質の遺伝の概念のパラダイムシフトになる可能性を秘めた成果と考えている。今後、この研究が進むことで、教科書を塗り替えるようになることが期待できる。

項目3に関しては、白髪らのコーネリアデランゲ症候群の原因遺伝子がコヒーシニアセチル化酵素であることを見出したことはこの病気の多様な病態を理解することを助けるばかりでなく、アセチル化状態を化合物などで変える技術が発展すれば、治療が可能であることを示唆する情報であり、今後の医学的な発展が期待できる。本新学術領域 A03 で次世代シーケンサ(NGS)を用いたゲノム解析を行っている伊藤、白髪は世界的にもこの分野を引っ張ってきた。NGS によるゲノム解析はこの数年で様相が革新的に変化している。一方で、データの正確な評価がないままデータが大量に蓄積されている状態が世界的に続いている。本新学術領域で白髪らが目指したなの“真”に有用な NGS によるデータ取得プラトフォームの確立であった。この5年間でかなりの信頼できるデータを取得されることが出来、今後のこの分野の発展に大きく貢献するばかりでなく、今後 NGS を必要とするあらゆる医療や農業ゲノム解析分野にも大きく貢献することが期待できる。また、染色体適応の仕組みが分かることで、新しいゲノムを構築、特に機能性のものを作り出す技術の創成にも繋がるかもしれない。

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。

計画班では新学術発足当初より、若手の研究者を2名計画班員（石井浩二郎、岡田由紀）として参画させていた。石井浩二郎は大阪大学のテニュアトラック准教授として審査後、大阪大学で招へい准教授として研究を続けている。岡田由紀は京都大学のテニュアトラック助教として採用された後に、平成25年より東京大学でテニュアトラック准教授として採用されて研究をさらに発展させている。公募班では40歳以下の公募班員として平成23-24年度は作野（東大）、三村（阪大）、寺井（東工大、現総研大）、木村（阪大）、平成25-26年度では作野（東大）、石津（東大）、高橋（阪大）、本田（福井大）、重信（基生研）、越智（奈良先端、現山形大）、瀬々（東工大、現産総研）と言った若手を積極的に作用して活躍の場を与えている。この中で、寺井は総研大に、越智は山形大、瀬々は産総研、岡田は東大、木村は北里大で昇進して、研究の場を移し、活躍している。本田（福井大）は平成26年度の文部科学大臣表彰・若手科学者賞している。

これ以外でもこの領域が発足後、計画班メンバーである岩崎と伊藤が東工大に、白髭が東大にそれぞれ教授として移動した。その移動や独立を支援する足場になったと言える。また、公募班としては研究室を構えたばかりの益谷（名大）には公募班としては大型の予算（700万/年、2年間）でサポートした。

本新学術の予算を用いのべ43人（1年辺り1名で計算）の博士研究員を採用した。この採用した博士研究員を班会議などの積極的に参画させることで、染色体研究に強い人材ばかりでなく、ゲノムワイドな解析、情報学に強い人材育成のための人的交流を図った。場合によっては、伊藤、白髭研究室に直接実験者として派遣した。

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。

最終報告書に対するコメント

評価委員からのコメント（中井）

5年間、評価委員としてこの新学術領域研究におつきあいさせていただきました。まずは、領域代表者をはじめ、研究やその裏方の役目を担われた方に心からねぎらいの言葉を送りたいと思います。班員の方々は、「ゲノムアダプテーション」という新しい課題に様々な方面から意欲的に取り組まれてきたと思います。班会議でも、若手研究者をはじめとする参加者がサイエンスを楽しんでいる様子うかがえて、印象深かったです。5年を終えた今、すべての分野で大きな成果が上がったとは言えないかもしれませんが、ちょうど時期的にも NGS や ChIP-seq 法が発展・一般化した時期にも重なり、エピゲノム研究などで見るべき成果があがっていることは喜ばしい限りです。多くの実験系研究者がこの研究を通して、比較的早い時期から NGS の恩恵を受けることができたとも特筆すべきでしょう。今後は、せっかくこの研究で蒔いた種をいかに持続的に育てていくかが問われていくことになると思います。この研究がきっかけで始まった分野を越えた共同研究が何らかの形で継続され、さらなる実を結んでいくことを祈念します。

中間報告に対するコメント

塩見春彦（慶応大学）

計画通り、順調に研究が進展している。石井らによる環境ストレスによるエピジェネティックな変化が次世代に伝わるメカニズムの解明等の大きな成果も出てきている。さらに、領域内の連携／共同研究も強化されてきており、今後、更なる発展が期待できる。白髭／伊藤らは海外の研究チームと質の高いかつインパクトの大きな共同研究を展開しており、今後、さらなる発展が期待される。ただ、現在のところ、国内や領域内での共同研究の成果が出ていないようである。今後、領域内での共同研究においてもインパクトの高い仕事が出ることを期待したい。

一方、「国民との科学・技術対話」に関しては、様々な取り組みが一般市民や高校生に対して継続的かつ熱心に行われており、これらの取り組みは高く評価される。

今後の課題として、どのように国際化を進め、女性研究者の活用に取り組むかが重要であると思われる。領域内の国際化／英語化を進めていくためには、大きな国際会議を一つ開催するよりは、小規模の国際シンポジウムを継続的に開催することが、むしろ、重要かもしれない。また、女性研究者が一人しか含まれていないことは国際標準からみて、評価を下げることになりかねない。

中井謙太（東京大学）

本研究課題では、「ゲノムアダプテーション」という新しい切り口で、いろいろな角度から生命現象の新しい見方に迫ろうという意欲的な問題設定がなされている。今年度の班会議を直前に控えた現時点でのコメントとしては、総じて興味深い研究が試みられているように思う。すでに、ある種のストレスの影響がエピジェネティックに遺伝する現象の発見など、我々の既成概念の変更を迫るような研究成果も出始めており、今後の進展が期待される。その今後の発展の鍵の一つは、基盤研究グループと他の班員との有機的な結びつきかもしれない。単に ChIP-seq のデータ解析を依頼するだけなら、近年は外注やゲノム支援班に依頼する可能性も考えられるので、当事者に過大な負担がかかり過ぎないように留意しつつ、より深い共同研究が行えることが望ましいのではないかと。情報解析面でも、外注ではカバーしきれないような、深い研究が行われることを希望したい。さらに、新学術領域の特色を生かして、既存の分子生物学の枠に収まらないようなスケールの大きい研究の進展も（言うは易く行うは難しいであろうが）期待する。