

領域略称名：転写サイクル  
領域番号：3408

平成29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

「高精細アプローチで迫る転写サイクル機構の統一的理解」

(領域設定期間)

平成24年度～平成28年度

平成29年6月

領域代表者 東京工業大学・生命理工学院・教授・山口雄輝

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	7
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の所見等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）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32

**研究組織** (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

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	24118001 「転写サイクル」領域の 総括	平成24年度～ 平成28年度	山口 雄輝	東京工業大学・生命理工学院・教授	7
A01 計	24118002 P o l 2 の転写伸長・終 結・リサイクル過程にお けるチェックポイント 制御機構の解明	平成24年度～ 平成28年度	山口 雄輝	東京工業大学・生命理工学院・教授	5
A01 計	24118003 遺伝子転写再構築系に よる転写サイクル制御 機構の解明	平成24年度～ 平成28年度	伊藤 敬	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究 科・教授	7
A01 計	24118004 植物の成長制御エンハ ンソソームの解析	平成24年度～ 平成28年度	高橋 陽介	広島大学・大学院理学研究科・教授	2
A01 計	24118005 静的・動的分子構造解析 を基盤とした転写サイ クル制御機構研究	平成24年度～ 平成28年度	緒方 一博	横浜市立大学・大学院医学研究科・ 教授	3
A01 計	24118006 生細胞核の複数種蛍光 1 分子イメージング定 量解析による転写サイ クルの機構解明	平成24年度～ 平成28年度	十川 久美子	東京工業大学・生命理工学院・ 准教授	4
A01 計	24118007 大量並行シーケンスに よるゲノムアッセイ	平成24年度～ 平成28年度	松本 直通	横浜市立大学・大学院医学研究科・ 教授	5
A01 計	24118008 計算・情報科学による転 写サイクルにおける情 報変換機構の解明	平成24年度～ 平成28年度	中村 春木	大阪大学・蛋白質研究所・教授	5
統括・支援・計画研究 計 8 件					
A01 公	25118501 M e d 2 6 によってリ クルートされる新規転 写伸長複合体 L E C の	平成25年度～ 平成26年度	高橋 秀尚	北海道大学・大学院医学研究院・ 助教	1

	機能解明				
A01 公	25118502 RNAポリメラーゼ I と RNA・クロマチンのクロストーク	平成 25 年度～ 平成 26 年度	村上 洋太	北海道大学・大学院理学研究院・教授	3
A01 公	25118503 転写サイクルにおけるクロマチンリモデリング複合体のリサイクル機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	原田 昌彦	東北大学・大学院農学研究科・准教授	1
A01 公	25118504 新規高感度レポーター系を用いた rRNA 遺伝子の種特異的転写開始機構の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	村野 健作	筑波大学・医学医療系・助教	2
A01 公	25118505 炎症性刺激で誘導される転写ファクトリーの機能解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	和田 洋一郎	東京大学・アイソトープ総合センター・教授	1
A01 公	25118506 転写産物の高精細プロファイリングによる転写と転写後プロセシングの共役機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	黒柳 秀人	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授	1
A01 公	25118508 神経変性疾患関連 RNA 結合タンパク FUS による転写抑制機構解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	大野 欽司	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授	1
A01 公	25118509 転写因子 DNA 探索のエネルギーランドスケープ理論:速度 - 親和性パラドックス	平成 25 年度～ 平成 26 年度	高田 彰二	京都大学・大学院理学研究科・教授	1
A01 公	25118510 DNA ループによる転写調節機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	佐藤 ゆたか	京都大学・大学院理学研究科・准教授	1
A01 公	25118511 AEP 複合体による転写サイクルの制御メカ	平成 25 年度～ 平成 26 年度	横山 明彦	京都大学・大学院医学研究科・特定准教授	1

	ニズム				
A01 公	25118512 挿入的クロマチン免疫沈降法 (iChIP) による細胞分化制御因子の転写機構の解明	平成25年度～平成26年度	藤井 穂高	大阪大学・微生物病研究所・准教授	1
A01 公	25118513 転写制御因子によるDNA立体構造変化の光学的ナノ計測法開発	平成25年度～平成26年度	井上 康志	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1
A01 公	25118514 (廃止) Quantifying epigenetic regulation of the transcription cycle in single living cells	平成25年度	スタセビッチ ティモシー	大阪大学・大学院生命機能研究科・特任研究員	1
A01 公	25118516 アーキア (古細菌) RNAポリメラーゼにおける転写開始機構および転写調節機構の解明	平成25年度～平成26年度	平田 章	愛媛大学・大学院理工学研究科・講師	1
A01 公	25118520 基本転写因子TFIIDを介した転写調節機構の解明	平成25年度～平成26年度	古久保 哲朗	横浜市立大学・大学院生命医科学研究科・教授	1
A01 公	25118521 計算科学シミュレーションによるCTDの構造特性から探る転写調節機構	平成25年度～平成26年度	米澤 康滋	近畿大学・先端技術総合研究所・教授	1
A01 公	25118522 次世代のマウスの遺伝子発現に影響を与える転写因子ATF-7の役割	平成25年度～平成26年度	前川 利男	理化学研究所・石井分子遺伝学研究室・研究員	1
A01 公	25118523 癌細胞における転写サイクルの強制回転の解析	平成25年度～平成26年度	太田 力	国立がん研究センター研究所・多層オミックスバイオインフォマティクス分野・ユニット長	1
A01 公	15H01339 HP1とFACTの共役によるグローバルな	平成27年度～平成28年度	高畑 信也	北海道大学・大学院理学研究院・助教	1

	転写制御機構				
A01 公	15H01340 転写サイクルにおける クロマチンリモデリン グ複合体の動的リサイ クルの解明	平成27年度～ 平成28年度	原田 昌彦	東北大学・大学院農学研究科・准教授	1
A01 公	15H01343 癌特異的クリプティッ ク遺伝子プロモーター の転写サイクルプロフ ァイリング	平成27年度～ 平成28年度	村谷 匡史	筑波大学・医学医療系・准教授	1
A01 公	15H01345 ヒストンH3K36メ チル化酵素に着目した 転写解剖	平成27年度～ 平成28年度	浦 聖恵	千葉大学・大学院理学研究科・教授	2
A01 公	15H01347 コヒーシによる転写 制御の分子機構の解明	平成27年度～ 平成28年度	坂東 優篤	東京大学・分子細胞生物学研究所・ 助教	1
A01 公	15H01348 内皮即時型応答遺伝子 の包括的な転写サイク ル制御機構のシステム 解析	平成27年度～ 平成28年度	南 敬	熊本大学・生命資源研究支援センタ ー・教授	1
A01 公	15H01349 核内長鎖ノンコーディ ングRNAによる転写 サイクル制御	平成27年度～ 平成28年度	秋光 信佳	東京大学・アイソトープ総合センタ ー・教授	1
A01 公	15H01350 転写産物の高精細プロ ファイリングによる転 写と転写後プロセシン グの共役機構の解明	平成27年度～ 平成28年度	黒柳 秀人	東京医科歯科大学・難治疾患研究 所・准教授	1
A01 公	15H01351 クロマチン構造と共役 した転写因子動態の分 子シミュレーション研 究	平成27年度～ 平成28年度	高田 彰二	京都大学・大学院理学研究科・教授	1
A01 公	15H01352 細胞分化可塑性を規定 する染色体高次構造の 解析	平成27年度～ 平成28年度	山本 拓也	京都大学・iPS細胞研究所・ 特定拠点講師	1

A01 公	15H01354 遺伝子座特異的クロマチン免疫沈降法による細胞分化制御因子の転写機構の解明	平成27年度～平成28年度	藤井 穂高	大阪大学・微生物病研究所・准教授	1
A01 公	15H01355 せきつい動物パターン形成における転写制御の同調性維持機構	平成27年度～平成28年度	別所 康全	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授	4
A01 公	15H01356 細胞周期の進行に伴うヒストン修飾による転写制御	平成27年度～平成28年度	伊藤 寿朗	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授	1
A01 公	15H01357 アーキアの転写装置を利用した多段階転写反応の動的メカニズムの解明	平成27年度～平成28年度	平田 章	愛媛大学・大学院理工学研究科・講師	1
A01 公	15H01358 次世代シーケンサー解析と情報科学解析で迫る転写調節コードの普遍性と多様性	平成27年度～平成28年度	矢田 哲士	九州工業大学大学院・情報工学研究院・教授	3
A01 公	15H01359 シングルセル発現解析と核膜変異体ライブラリを用いた転写サイクル始動機構の解明	平成27年度～平成28年度	佐藤 政充	早稲田大学・先進理工学部・准教授	1
A01 公	15H01360 計算科学と情報科学によるCTD及びCTRの構造空間と転写因子認識機構の研究	平成27年度～平成28年度	米澤 康滋	近畿大学・先端技術総合研究所・教授	1
A01 公	15H01361 rRNA遺伝子上での包括的なDNA-タンパク相互作用情報の抽出基盤の構築	平成27年度～平成28年度	井手 聖	国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究中心・助教	1
公募研究 計 36 件					

# 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

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。

## 研究の学術的背景

真核生物の転写研究は RNA ポリメラーゼの精製 (Roeder, 1969)、ヌクレオソームの同定 (Kornberg, 1974)、*in vitro* 転写系の確立 (Roeder, 1979) といった揺籃期を経て 1990 年代以降、開花した。転写やクロマチン因子が多数同定され、プレイヤーは出揃いつつあるが、転写のメカニズムは今なお不明な点が多い。たとえば転写は、開始前複合体 PIC の形成、開始、伸長、終結という 4 つの段階からなるが、どの段階が律速で転写制御の標的となっているのか、という基本的な問いにすら未だ正確に答えることができない。実は 2000 年頃まで、転写の律速はもっぱら PIC 形成の段階だと広く信じられていた。ところが、領域代表者の山口らによる転写伸長因子群の同定・解析が契機となって、今や転写伸長が転写開始と並んで重要な制御段階と考えられるようになった (Yamaguchi *et al.* *Cell* 1999, Guo *et al.* *Nature* 2000, Yamaguchi *et al.* *Science* 2001, Wu *et al.* *G&D* 2003, Yamada *et al.* *Molecular Cell* 2006, Narita *et al.* *Molecular Cell* 2007, Chen *et al.* *G&D* 2009)。立ち後れていた転写開始後の研究は 2000 年以降、急速に進展し、伸長や終結過程のメカニズムも解明されつつある。さらに、遺伝子のプロモーター領域だけでなくコード領域にも転写と共役して種々のヒストン修飾やクロマチンリモデリングが起ることや、キャッピング、スプライシング、ポリ(A)付加といった RNA プロセッシングが転写と密接に共役して進行すること、すなわち RNA プロセッシングまで含めた RNA 合成の各段階が互いに影響を及ぼし合いつつ、一体となって進行することが分かっている。従来の教科書的な転写機構モデルの大幅な書き直しが迫られる中、転写の全過程の統一的理解を目指す研究が求められている。

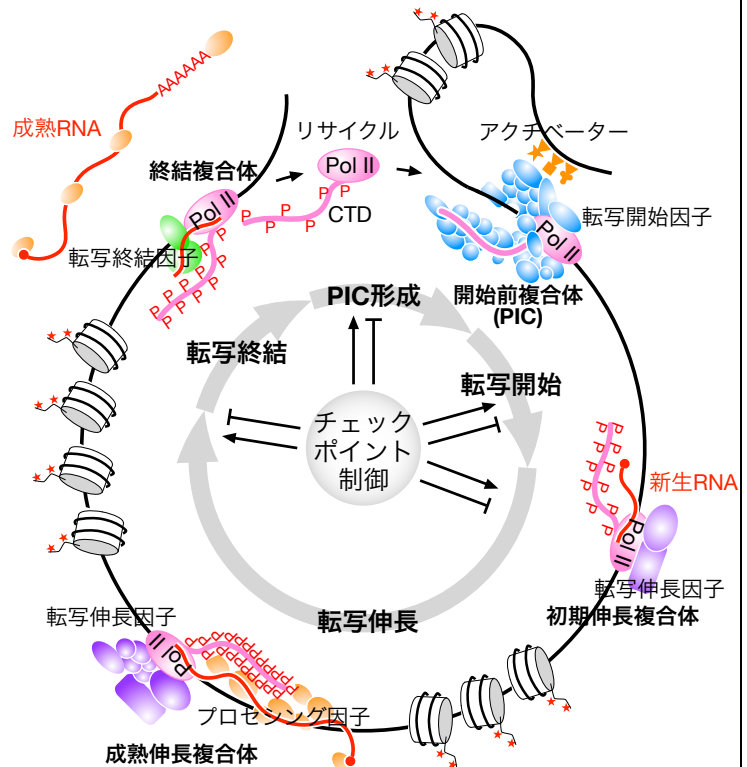
## 目的の概要

転写研究の難しさは、その高度な階層性にある。転写制御のメカニズムを本当に理解するには—つまり「何がどうなると、こうなる」という因果の連鎖を論理の隙なく理解するには、個体レベルや細胞レベルから複合体・分子レベル（転写因子、DNA、RNA）、原子レベル（転写因子の化学修飾、相互作用）に至るまで、各階層の知識を統合する必要がある。しかし技術的困難さのため、これまで各階層の研究は独立に進められてきた。本領域は、各階層で転写研究を行ってきた研究者を横断的に結集することで組織されている。そして、それらの融合を促進する触媒として、先端的技術を有する研究者と情報・計算科学の専門家が参加している。

本領域の目的は『転写サイクル』の制御機構を明らかにし、その知見を高次生命現象の理解へとつなげることである。転写サイクルは cell cycle に倣った言葉で、転写の全過程を表している。最近の知見から、転写は様々な点で cell cycle に類似していると考えられる。たとえば、

- ・ 活性な遺伝子は 5'末端と 3'末端がループを形成し、Pol II はリサイクルされると考えられる。
- ・ 転写過程全体が緊密に共役しており、前の反応が次の反応に影響を及ぼしつつ進行する。
- ・ サイクルの途中にいくつかのチェックポイントが存在する。
- ・ サイクルの様々な段階でキナーゼやホスファターゼ等が働き、サイクルの進行が制御される。

cell cycle 同様、転写サイクルも外的環境に応じて時空間的な制御を受け、サイクルの様々な段階にチェックポイントが存在する。これらのチェックポイントが損なわれると発生や分化、成長に異常が生じ、が





ん等の疾患に至る点でも両者は似通っている。さらに、両者は実際に一部の制御因子が共有されており、生命の基幹を支える2つのシステムは機能的に関連し合っていると考えられる。

本領域で我々は、転写サイクルという新規概念を導入し、高精細アプローチ（後述）によって、これまで独立に進められてきた転写の各ステップの研究を統合し、転写制御の全体像を定量的に明らかにする。さらに、個々の遺伝子の転写サイクルが積み重なってできる細胞レベルあるいは個体レベルの転写サイクルを、高精細アプローチによって高次生命現象と結びつけ、その理解を深める。

#### 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

転写サイクルのような複雑な対象を統一的に理解するには、生化学や遺伝学といった既存の研究アプローチでは不十分であり、先端的技術の開発・導入が欠かせない。具体的にはゲノムワイドの解析手法や動的制御を解析する手法、その他の定量的な解析手法が必要となる。さらに、大量に生み出される情報を処理するバイオインフォマティクスや、動的解析を支援する計算科学の導入も必要となる。本領域では、生細胞1分子イメージングや動的構造解析、次世代シーケンサーを用いたChIP-seqやRNA-seq解析等を実施する国内拠点（共同利用システム）を立ち上げる。そして既存の研究アプローチ、先端的技術、情報・計算科学を3本柱とした「高精細アプローチ」で、転写サイクル研究を推進する。なお、高精細という言葉には、先端的技術や情報・計算科学の導入によって研究対象を細部まで描き出したい、という意味が込められている。

本領域ではまず、転写サイクルという概念を定式化する。そのために、

- ・転写過程に沿った転写複合体のリモデリングサイクルを明らかにする。
- ・転写過程に沿ったPol IIのリン酸化サイクルを明らかにする。
- ・転写過程に沿ったヒストン化学修飾サイクル・クロマチンリモデリングサイクルを明らかにする。
- ・遺伝子ルーピングによる転写制御機構を明らかにする。
- ・チェックポイント制御等による転写過程全体の動的制御機構を明らかにする。

上記下線部の知見が統合されたものが、本領域の思い描く『転写サイクル』である。重要な点は、本領域のゴールが定性的なモデル図を描くことではなく、定量的解析・包括的解析を通じてその全体像を詳細に描き出すことにある、ということである。その点で、本領域の提案内容は従来の転写研究とは一線を画している。転写サイクル全体の詳細な理解は、その次に待ち受ける、システム生物学的アプローチによる遺伝子発現変化のシミュレーション・予測に欠かせない。そして、さらにその先にはゲノム創薬やエピゲノム創薬への道が開かれている。

本領域ではさらに、転写サイクルと高次生命現象とのつながりを明らかにする。高精細アプローチによって異なる階層の知見を結びつけ、本領域の班員が研究対象とする幹細胞の増殖・分化、がんや遺伝病等の疾患、植物の成長制御等を支える転写制御機構を明らかにする。

#### 本研究が我が国の学術水準の向上・強化につながる点

本領域は、異分野の研究者が連携して行う共同研究の推進によって転写研究の発展を目指すので「対象2」に該当する。また、多様な先端的技術を開発・導入し、2010年代の新たな転写機構論の確立を目指すので「対象3」に該当する。さらに、転写制御という世界的に競争が激しい研究分野で新しいサイエンスの基準を確立することは生命科学全体の発展につながるので「対象4」にも該当する。

本研究が我が国の学術水準の向上・強化につながる点を挙げる。第1に、本領域の取り組みは転写分野にとどまらず、より幅広い意義がある。本領域が目指しているのは、研究対象の定性的理解から定量的理解へのシフト、個別事象の理解から包括的理解へのシフトである。異分野融合型の本領域の取り組みは、生命科学全体の発展につながり、大きな波及効果を持つ。第2に、単独の研究室では導入・運用の困難な先端的技術・装置、たとえば次世代シーケンサーや1分子蛍光顕微鏡などの拠点を形成し、国内での利用・普及を促すことで、我が国の学術水準の向上に寄与する。第3に、若手研究者と経験豊富なシニア研究者がバランスよく配置された本領域は、若手研究者の支援も行っていく。公募班で若手を積極的に登用し、我が国の生命科学を担う次世代リーダーを育成する。

## 2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ以内）

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、具体的に記述してください。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。

応募時に設定した「研究の対象」は以下の3つである。

- ②異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの。
- ③多様な研究者による新たな手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの。
- ④当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの。

### 観点1：先端的技術の開発・普及

本領域では総括班が中心となって領域内共同利用システムを立ち上げ、運用した。国内で立ち後れていた次世代シーケンサーを用いたゲノムワイド研究の推進に努めたほか、X線構造解析と1分子観察用の装置をそれぞれ管理担当班員の研究室に導入し、共同利用できるようにした。その結果、計画班員の松本（次世代シーケンサー）、緒方（構造解析）、十川（1分子観察）を中心とした共同研究のネットワークが構築され、計画班から発表された全研究論文の約13%（28/218）が領域内の共同研究から生まれた。たとえば、計画班員の松本、三宅らは全エクソームシーケンシング法による疾患ゲノム解析のパイプラインを構築し、*ARID1A*、*SMARCB1*、*SOX11*、*KDM6A*等の転写/クロマチン因子をコードする遺伝子の変異が遺伝病の原因となっていることを突き止めた。さらに、計画班員の十川らは公募班員のスタセビッチとともに複数の核内因子ならびにヒストンやPol IIの翻訳後修飾状態を同時に1分子観察する技術を開発し、生細胞内において転写活性化から転写開始、転写伸長に至る過程でのエピゲノム変化とPol IIの動態をサブ秒オーダーの時間分解能で測定し、反応速度論的な解析を行えるようになった（研究の対象③④）。

国際雑誌論文（査読あり）

出版年度	計画研究	公募研究	計
平成24年度	13(2)	0(0)	13(2)
平成25年度	43(6)	14(0)	57(6)
平成26年度	47(8)	32(5)	76(10)
平成27年度	51(6)	36(2)	85(6)
平成28年度	61(6)	53(5)	113(10)
平成29年度	3(0)	8(1)	11(1)
計	218(28)	143(13)	355(35)

括弧内は領域内の共同研究成果（内数）。計画班員と公募班員の共著論文はダブルカウントした上で、計からは除いた。

本領域ではさらに、萌芽的な新技術——具体的にはiChIP法とenChIP法（公募班員の藤井(穂)）、ePIC法（公募班員の井手）、Multiplexed 3C-seq法（公募班員の山本）、酵母シングルセル発現解析法（公募班員の佐藤(政)）等——の開発・普及を推進した。領域の設定期間内に特許出願や論文発表に至らなかったものもある一方、2期連続で支援を受けた公募班員 藤井(穂)が開発したiChIP法とenChIP法は実証研究を経て普及の段階に入った。本法は、DNA上の反応を研究する者にとって長年の悲願とも言える、細胞核内の特定の遺伝子座に結合するタンパク質複合体を単離・同定する技術である。藤井(穂)はアカデミア向けにはAddgeneというNPOを通じて世界数百ヶ所の研究機関に研究試料を無償配布する一方、本法をコア技術とした創薬支援ベンチャーEpigeneronを立ち上げ、研究成果の社会還元を進めた（研究の対象③④）。

### 観点2：ウェットとドライの融合

P24～25で詳述した総括班の様々な取り組みを通じて領域内のウェット研究者とドライ研究者の相互理解・交流を促した。その結果、両者間の共同研究が多数醸成され、P34記載のとおり、国際誌に掲載された全研究論文の20%（71/355）をウェットとドライの融合研究論文が占めるに至った（平成29年度の融合論文5報を含む）。たとえば、X線やNMRによる構造解析を専門とする計画班員の緒方と計算科学を専門とする計画班員の中村らの共同研究により、従来のウェット構造解析のみでは捉えられなかった転写因子/DNA複合体の化学修飾による天然変性領域の振る舞いの変化を描出することに成功した。本領域の活動を通じて、ウェット研究者とドライ研究者の連携がこれまでになく深まったと判断できる（研究の対象②④）。

### 観点3：新規概念の創出

本領域ではこうした先端的技術と情報・計算科学とを合わせた「高精細アプローチ」により転写サイクルに関する新規概念の創出を目指した。その結果、転写の各ステップが密接に影響し合っており、以前から知られていた前のステップが後のステップに影響するフィードフォワード制御だけでなく、後のステップが前のステップに影響するフィードバック制御も存在することが新たに示唆された。さらに、転写サイクルの過程に存在する分岐過程（チェックポイント）の存在が新たに示された（計画班員の山口、川内、高橋(秀)らの研究成果）（研究の対象④）。

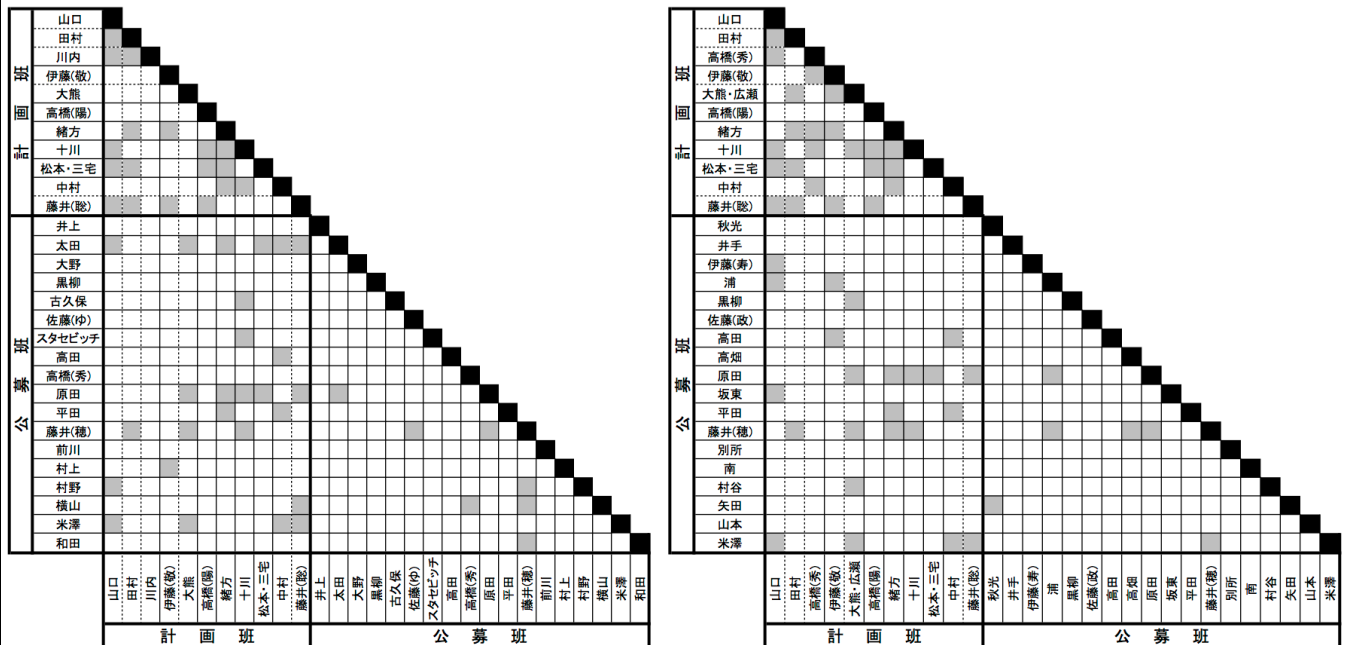
### 観点4：転写サイクルと高次生命現象

本領域では、転写サイクルと高次生命現象の関係解明を目指す研究も推進した。その結果、血液細胞の分化過程を制御する巧妙なエンハンサー/プロモーター相互作用を明らかにした（計画班員の田村）。また、個体レベルでがん化を引き起こす新たなヒストン修飾を同定し（計画班員の伊藤(敬)）、植物の成長促進ホルモンであるジベレリンによる転写制御機構を解明した（計画班員の高橋(陽)）。公募班でも、神経発生や神経変性疾患（佐藤(ゆ)、大野）、脊椎動物のパターン形成（別所）、炎症応答刺激（和田、南）、多能性幹細胞のリ

プログラミング (山本)、発がん (太田、横山、村谷) 等に関する多様な研究が進められた (研究の対象④)。

### 観点5：研究成果の質と量

研究期間内に査読ありの国際雑誌論文を 355 報発表することができ (前頁)、中間評価時から大きく上乗せすることができた。(この数字には平成 29 年 4~6 月に公表された論文ならびに印刷中の論文 11 報が含まれている。また、review article 22 報が含まれている。) そのうち IF が 10 以上の論文は 53 報だった (Cell 1 報、Genes Dev 2 報、JACS 3 報、Molecular Cell 4 報、Nature 2 報、Nature Commun 16 報、Nature Genet 4 報、Nature SMB 2 報を含む)。また、領域内全体の共同研究実施状況を以下にまとめた。本図から、計画班に留まらず公募班をも巻き込んで共同研究が進められたことが分かる。以上の理由から、本領域は研究の対象②、③、④に沿って着実に進められ、当初の目標を十分に達成できたと自己評価している。



平成 24~26 年度 (左) ならびに平成 27~28 年度 (右) の領域内共同研究の実施状況

7つの計画研究課題、個々の達成状況を以下にまとめた。

**【計画研究 1】** 本研究では、新規な Pol II 相互作用因子の同定・解析と生細胞内でのカイネティクス解析を通じて、Pol II 複合体のリモデリング過程とその過程に存在するチェックポイントの制御機構の解明を目指した。その結果、転写の各ステップ間のフィードフォワード制御のみならず、フィードバック制御の存在を新たに示すことができた。たとえばメディエーターの構成サブユニット Med26 が 3'プロセッシング/転写終結を制御していることを見出した (Takahashi *et al.* 2015)。反対に、転写伸長因子 Elongin の KO マウスの解析から、Elongin が転写開始にも影響することが示唆された (Yasukawa *et al.* 2012)。さらに血球細胞分化系を用いた高精度エピゲノム解析から、従来考えられてきたエンハンサーからプロモーターへの一方的な活性化機構とは異なり、エンハンサーとプロモーター/遺伝子が相互に働いて転写活性化を導くという新しい機構が導出された (Kurotaki *et al.* 2013, Nishiyama *et al.* 投稿準備中)。さらに、少なくとも 3 つ存在する 3'プロセッシング/転写終結経路が遺伝子ごとに適切に選択される機構に転写伸長因子 NELF、キャップ結合因子 CBC、RNA 分解系の NEXT 複合体が関与していることを明らかにし、Pol II が遺伝子ごとに正しい長さの転写産物を生み出す機構の一端を解明した (Yamamoto *et al.* 2014, Zukeran *et al.* 投稿準備中)。

**【計画研究 2】** 本研究では転写再構築系により転写サイクルによる遺伝子転写開始機構を明らかにすることを目的とした。①遺伝子転写再構築系及びがん細胞を用いてヒストンのリン酸化ががん化を引き起こすことを明らかにした。我々はヒストンタンパク質の翻訳後化学修飾の中でも特にリン酸化に注目しヒストン H2A の C 末端リン酸化が種々のがん細胞において亢進していることを明らかにした。これらのリン酸化は我々が同定したショウジョウバエ NHK-1 のヒトホモログ VRK1 により触媒されることを証明した。培養細胞を用いてヒストンリン酸化酵素である VRK1 をノックダウンすると種々の遺伝子発現が低下しがん細胞増殖も低下する。がん細胞増殖と関連する Cyclin D1 の遺伝子発現を調節するプロモーター領域では VRK1 の局在とヒストン H2A の C 末端リン酸化を認めた。ヒストン修飾酵素の異常ががん化を引き起こすエピジェネティックなメカニズムを証明することができた (Aihara *et al.* 2016)。②Pol II が構成する転写開始複合体と転写制御因子を橋渡しするメディエーター複合体が引き起こす転写活性化と抑制のスイッチ機構を解明して自然免疫に関わる TLR9 活性化にメディエーターが重要な役割を果たすことを明らかにした (Tsutsui *et al.* 2013)。さらに、基本転写因子 TFIIE の結晶構造を決定し、その機能メカニズムが詳細に理解できるようにな

った (Miwa *et al.* 2016)。

**【計画研究 3】**本研究では植物の成長を調節する転写制御複合体の機能と動態の解析を目的とした。我々は転写因子 GAF1 が、成長促進ホルモンのジベレリン (GA) 濃度が低い時は植物の成長抑制因子 DELLA と共に転写促進複合体を形成し、GA の濃度が高くなると転写抑制複合体を形成することを見出した。この GA による転写制御複合体の機能転換により、従来は説明不能だった GA 生合成酵素のフィードバック制御や GA による負の転写制御を分子レベルで説明できるようになった。さらに RNA-seq と ChIP-seq により GAF1 の標的遺伝子を探索し、直接の標的と考えられる *ALP1059* (仮名) を同定した。*ALP1059* の機能喪失型変異体を取得して、その表現型を解析した。変異体は GA を投与されたかのような徒長形質を示し、さらに花成が促進されていた。*ALP1059* は GA による成長と花成の制御に関与する遺伝子と考えられた。本研究により成長を調節する転写制御複合体の機能転換のメカニズムが明らかになり、さらに次世代シーケンサーを用いた解析で重要な標的遺伝子が同定されたので、当初の目的はほぼ達成されたと考える。

**【計画研究 4】**本研究では、細胞シグナルにより転写因子の化学修飾として核内に伝達された情報が、特異的な遺伝子発現制御の情報に変換される分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。転写因子の化学修飾は、天然変性領域に起こるため、安定な立体構造の解明を目的とする従来の実験的手法では解析が難しいため、中村班との共同研究により分子シミュレーションによって問題に取り組んだ。その結果、従来法では捉えることができなかった、転写因子 Ets1 の天然変性領域の化学修飾によって形成される DNA 非結合型のコンフォメーションの存在を明らかにした。さらに、従来、単独の転写因子にのみ注目して展開されてきた化学修飾による転写因子の活性変化について、エンハンソーム中において分子構造レベルで解析し、化学修飾を受けた転写因子の活性変化は、その転写因子が協調的に DNA に結合するパートナー転写因子の種類によって異なることを見出した。その分子メカニズムは、修飾をうけた転写因子の特異的コンフォメーションのみを、パートナー転写因子が選択的にエンハンソームに取り込むことにあることを示した。

**【計画研究 5】**本研究では、生細胞 1 分子蛍光イメージングと定量解析により、転写サイクルの「動的」「定量的」理解をめざし、顕微鏡法および解析法の開発と実用化を進めてきた。核内の局所照明により蛍光 1 分子を鮮明に観察できる独自開発の顕微鏡技術を中心に、FRAP 法や超解像顕微鏡法との統合顕微鏡システムの開発により、転写開始前複合体や転写伸長複合体について、どのような因子がどのタイミングで関与するかというダイナミクス解明を目標とした。領域内の共同研究により、(1) 転写伸長因子 DSIF の複合体結合に P-TEFb および Cdk9 によるリン酸化の役割 (山口班との共同研究)、(2) エンハンソーム構成タンパク質因子の 1 分子定量解析による核内滞在時間解析 (緒方班 椎名との共同研究)、(3) 核小体構成タンパク質の動態解析による核小体構造形成メカニズム解明 (連携研究者 斉藤との共同研究) (4) ヒストン H3 アセチル化の転写開始および転写伸長における役割解明 (連携研究者 木村との共同研究) (5) メディエータータンパク質 Med26 の構造と機能の解析 (山口班 高橋(秀)との共同研究) などを進め、統合顕微鏡システムによる研究成果をあげることができた。

**【計画研究 6】**新型シーケンサー Ion Proton を新規に導入し、その特性を生かした安価な機能的ゲノム解析システムを構築し、新しい生命現象のメカニズム解明に資する情報を提供することを目的の一つとした。Ion Proton 発売時に、PII チップの発売が予定されていたが、研究期間を通じて発売がなされることなく当初予定していたシーケンス出力 (60 Gb) が得られず、その運用については制限が生じた。一方で、出力制限はあるものの Ion Proton を用いて計画研究 1 の代表研究者・山口らと RNA-seq を中心とした解析を進めた。さらに Illumina 社のシーケンサーを用いて計画研究 1 の分担研究者・田村らと ChIP-seq の解析を進め一定の成果を得た (Kurotaki *et al.* 2013)。本研究班の分担である三宅は、Coffin-Siris 症候群における BAF 複合体関連遺伝子 6 種 (Tsurusaki *et al.* 2012, 2014)、Kabuki 症候群における *KDM6A* 遺伝子 (Miyake *et al.* 2013) を世界に先駆けて報告した。全体の達成度は、Ion Proton での PII チップの未発売で計画変更を余儀なくされた部分を差し引くが、転写に関わる遺伝子異常 2 疾患で責任遺伝子を単離する等順調に推移し 95%程度とする。

**【計画研究 7】**転写サイクルにおける情報変換機構のダイナミクスを解明することを目的として、コンピュータ解析を活用した計算・情報科学のアプローチによる研究を実施した。計算科学のアプローチとしては、新規な分子シミュレーション計算法を開発し長時間シミュレーションによる多様な構造のサンプリングとその解析を可能として、エンハンソームにおける転写制御因子間やヌクレオソームとの相互作用に対して、それらの動的構造変化とその安定性を解析しその制御メカニズムを解明できた。情報科学的なアプローチでは、公共のゲノミクスデータを収集しバイオインフォマティクス技術を駆使して統合的に解析することにより、転写制御における転写因子同士の協同的な制御やヒストン修飾によるエピゲノム制御を解析する手法を考案した。その解析結果をウェットの研究者にフィードバックする一方、領域内で数多くあったドライ解析に対するニーズに答え、生物学的に意味のある情報や知見を引き出すオリジナルな情報解析やツールの開発を行った。申請時の計画はほぼ達成され上記の多くの研究は共同研究として論文発表されたが、研究期間中に成果公表にまで至れなかったものも多少残った。

### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ以内）

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。

#### 問題点1 領域内共同利用システムの運用上の問題1

総括班が導入した機器のメンテナンスに想定以上の費用が必要となった。

#### 問題点1に対する対策

総括班の予備費的な予算を充て、さらに平成26年度からは若手海外派遣制度の予算規模を縮小するとともに、研究分担者への分担金（主に総括班会議旅費として）を合意に基づいて減額することで、メンテナンス費用を捻出した。

#### 問題点2 領域内共同利用システムの運用上の問題2

領域内共同利用システムの一部として平成24年度、発売されたばかりの半導体シーケンサーIon Protonシステム（Life Technologies社）を導入した。一度に8千万リードが解析可能なPIチップに引き続いて、より高出力（3億2千万リード）で価格優位性の高いPIIチップが数ヶ月後に発売予定との触れ込みで同機種を選んだが、結局PIIチップは開発が難航し、販売されなかった。

#### 問題点2に対する対策

導入後、PIチップを用いて各種用途に同シーケンサーを用いるプロトコルを整備したが、PIIチップ発売の見通しが立たなかったため、用途を制限して運用することにした。すなわちRNA-seq解析や小～中規模のChIP-seq解析にはIon Protonを用い、大規模なChIP-seq解析や疾患ゲノムの全エクソームシーケンス解析には、松本（計画研究6代表者）が有するHiSeq（Illumina社）を用いてデータを取得した。

#### 問題点3 公募研究課題の推進上の問題

公募班の浦（千葉大・理）は研究材料であるマウスを、隣接する放射線医学研究所の飼育施設で維持していたが、先方の組織変更の都合で飼育実験を止められてしまい、マウスの実験が平成28年6月以降ストップしてしまった。

#### 問題点3に対する対策

千葉大に働きかけてキャンパス内にSPFレベルのマウス飼育施設を設立し、平成29年2月から実験を再開することができた。

#### 組織変更とその効果について

A01計画班の組織変更は3つある。第1に、中村班の研究分担者でバイオインフォマティクスを担当していた皿井明倫（九工大・情報工学研究院）が平成25年度に急逝したため、皿井研の助教であり中村班の連携研究者であった藤井聡（九工大・情報工学研究院）を平成26年度より研究分担者とした。第2に、山口班の研究分担者で転写開始後の機構研究を担当していた川内潤也（東京医歯大・難治研）が一身上の都合により平成26年度末をもって領域を離脱したため、第1期（平成25～26年度）の公募班員として領域に参加していた高橋秀尚（北大・医）を平成27年度より研究分担者とした。いずれも予期しがたい不可避的な組織変更だったが、幸い、領域の研究方針や各班の研究内容に通じた研究者が身近にいたため、継続性を保って研究を進めることができた。第3に、伊藤班の研究分担者である大熊芳明（長崎大学・医歯薬総合研究科・客員研究員）が平成26年度に富山大を退職し、現職に就いた。これを機に平成27年度以降、大熊と同じ講座に所属していた廣瀬豊（富山大学・医学薬学研究部・准教授）を伊藤班の研究分担者として追加した。この組織変更により、伊藤班の研究をスムーズに継続することができた。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

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

###### 【審査結果の所見】

本研究領域は、先端的技術、情報・計算科学の開発・導入を通して転写開始前複合体形成、転写開始、転写伸長、転写終結、リサイクルからなる転写サイクルの制御機構を明らかにし、その知見を高次生命現象の理解へつなげることを目的とした重要な提案であり、研究組織も目的の達成に充分貢献できる研究者から構成されている。本研究領域の提案は、転写を軸とした生命科学の様々な現象の理解のために必要性であり、転写制御という基礎的研究分野の新しい展開を通して生命科学全体の発展に貢献することが期待できる。

一方で、目的にある「個体レベルまで因果関係の連鎖を隙間なく理解する」という点については、具体的な研究計画の記述・説明がほとんどなく不明瞭<sup>(1)</sup>である。また、個体レベルでの解析を強力に推進するグループがなく<sup>(2)</sup>、個別の研究グループは確実に成果をのばすと期待できるものの、有機的なつながりが必ずしも明確ではない点や、システム生物学に取り組むグループの必要性について、検討する必要がある<sup>(3)</sup>。さらに、がん、免疫、脳などの研究を取り込むことで高次機能とのリンクを形成する<sup>(4)</sup>ことや、情報科学計算機科学との融合についても具体的に検討する必要がある<sup>(5)</sup>。

(1) 指摘の点は、申請書の記述の拙さや面接審査時の説明の拙さによるものである。実際には、高精細アプローチによって分子・細胞レベルにおける転写反応の詳細を定量的に明らかにし、そこで得られた知見を個体の発生・分化や疾患等と結びつけることを目標としている。

(2) 個体レベルでの解析を強力に推進するグループがない、という指摘は誤解だと考えている。たとえば計画班の伊藤（計画研究2の代表者）、田村（計画研究1の分担者）、川内（計画研究1の分担者）らはマウス個体を用いて研究を進めているし、高橋(陽)（計画研究3の代表者）は植物個体を用いて研究している。さらに松本と三宅（計画研究6の代表者と分担者）は遺伝病患者のゲノム解析を通じて転写異常と疾患の関係に迫っている。

(3) 有機的なつながりに関する指摘は、部分的には説明の拙さによるものと考えられるが、総括班を中心とした連携研究の推進を、より一層心掛けた。その成果はP9～10に記載したとおりである。一方、システム生物学については、十川（計画研究5の代表者）が分子相互作用のダイナミクスの観点からシステム生物学的なアプローチに取り組んだことに加え、第1期公募班の公募要領においてシステム生物学の研究課題を求める旨を記載した。さらに、トレーニングワークショップや共同研究を通して、一分子計測の手法を効果的に応用できる実験系の開拓に努めた。

(4) 第1期公募班の公募要領においてがん、免疫、脳の研究課題を求める旨を記載し、実際それらとの関係が深い公募研究を計4課題、採択した（P23参照：太田、大野、横山、和田）。

(5) 本指摘は、本領域が正に目指すポイントであり、総括班を中心としたウェットとドライの融合促進をより一層心掛けた。その成果はP9～10に記載したとおりである。

##### 中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況

評価結果：A

###### 【総合所見】

本研究領域は、転写開始前複合体形成、転写開始、転写伸長、転写終結、リサイクルからなる転写の全過程を「転写サイクル」として捉え直すことを目的としている。その際には、既存の研究手法に先端的技術（1分子解析、*in vivo*イメージング、次世代シーケンサーなど）や情報・計算科学という高精細アプローチを用いることによって、生命機能を支える転写制御機構の全容解明を目指している。実際に高精細アプローチ推進のための領域内共同利用システムの構築と運用がなされた。そして、領域内の積極的な共同研究によって、Coffin Siras 症候群の原因遺伝子の同定、一連の転写伸長反応のフィードバック制御機構の解明などについて、優れた研究成果を発表している。このことは、転写制御という基礎研究分野の展開として評価できる。しかし、研究領域にある転写サイクル機構の統一的理解にまでは至っていないので、今後の研究に期待したい。先端的技術（ウェット）データと情報・計算科学（ドライ）データとの融合に向けた研究を目指すべきである<sup>(1)</sup>との意見があった。また、転写のON/OFFについての転写時間や転写に関する因子に関する情報の関連をカイネティクス解析することによって、システムバイオロジー研究や創薬開発への展開についても期待したい<sup>(2)</sup>。

## 【評価に当たっての着目点ごとの所見】

### (a) 研究の進展状況

領域内での共同研究が積極的に進められて順調に進展しており、その点は大きく評価できる。特に、高精細アプローチ研究が機能しており、研究者間の連携が促進されている。1分子イメージングやクロマチン上の転写複合体解析、さらには新型シーケンサー導入など、技術開発を伴う研究の進展と、その領域内での迅速な共有化が、今後のさらなる進展の鍵となるであろう。

### (b) 研究成果

既に数多くの論文発表がなされているが、その20%が領域内共同研究の成果であることは、特筆に値する。特に、Coffin Siras 症候群の原因遺伝子の同定、一連の転写伸長反応のフィードバック制御機構等を解明できたインパクトは大きい。新たな技術共有によって、さらに領域内共同研究が加速されることが期待されるが、その際に、計画研究代表者のみならず、公募研究者をいかに巻き込めるかが重要<sup>(3)</sup>である。

### (c) 研究組織

計画研究だけでなく公募研究も非常にユニークな研究が数多く取り込まれており充実している。また、公募研究と計画研究の連携状況も良好である。若手研究者にも配慮がなされている。後期の公募において、開発されつつある新技術が活用されるような研究を積極的に採択するのも、組織運営上有効かもしれない<sup>(4)</sup>。

### (d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。新領域立ち上げに伴い購入された次世代シーケンサー、1分子蛍光顕微鏡等の装置は、班員間の連携に有効に使用されており、成果も上げている。

### (e) 今後の研究領域の推進方策

特に問題はなく、このまま進めれば良い。本研究領域で開発された技術を、領域外にも広める活動を盛り込めないだろうか<sup>(5)</sup>。

### (f) 各計画研究の継続に係る審査の必要性・経費の適切性

特に問題点はなかった。

(1) 本指摘は、本領域が正に目指すポイントであり、総括班を中心としたウェットとドライの融合促進をより一層心掛けた。その成果はP9～10に記載したとおりである。

(2) 指摘に應えるため、第2期公募班の公募要領においてシステム生物学や（創薬の2文字は熟慮の末、含めなかったが）「がん、免疫、脳、幹細胞、植物等、個体レベルの高次生命機能」と関係する研究課題を求める旨を記載した。研究の創薬展開に関しては、計画班員の緒方と公募班員の太田が共同で転写因子を標的とした創薬を目指した他、計画班員の山口、伊藤、松本・三宅、公募班員の藤井(穂)、村谷、山本らも、がんや遺伝病の診断や治療につながる研究に取り組んだ。

(3) 領域内共同研究を進める種々の取り組みの結果、計画班のみならず公募班を巻き込んで共同研究が展開された（P10のチャート参照）。その結果、公募班から発表された全研究論文の約9%（13/143）が領域内共同研究の成果として得られた（P9）。計画班の相当する数字（約13%）よりも低い、それは公募班の研究期間の短さゆえであり、共同研究の成果は今後さらに結実していくものと考えている。

(4) 指摘の点を意識して第2期の公募班員を採択した。その結果、iChIP法やenChIP法を開発した藤井(穂)と第2期公募班員3人の間で共同研究が進められた。さらに、第2期の公募班でも引き続き、新技術の開発を目指す萌芽的研究課題を積極的に採択した。その結果、藤井(穂)のiChIP法やenChIP法と競合する技術であるePiCh法の開発を進める井手や、Multiplexed 3C-seq法の開発・利用を提案した山本、酵母シングルセル発現解析法の確立を目指した佐藤(政)らを採択することができた。

(5) 計画班員の十川、緒方、中村、皿井、藤井(聡)、そして公募班員の藤井(穂)、村谷らは、本領域で開発されたウェットならびにドライの解析技術を領域外にも広めるため、一般の研究者を対象とした講演会や講習会、eラーニングでの公開講義等を多数行ってきた。また、トレーニングワークショップの資料やウェブツール、本領域で開発された技術のプロトコル等を誰でも利用できるよう一般公開した。

(参考 URL)

<http://dna02.bio.kyutech.ac.jp/e-bio/>

<http://dna00.bio.kyutech.ac.jp/chipseqTW/>

<http://dna00.bio.kyutech.ac.jp/tfanno/>

<https://usegalaxy.org/api/histories/3ef744a4d2c38ad9/contents/bbd44e69cb8906b555ec4671f3e63910/display>

[http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/microimm/fujii/iChIP\\_protocols/english.html](http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/microimm/fujii/iChIP_protocols/english.html)

## 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 ページ以内）

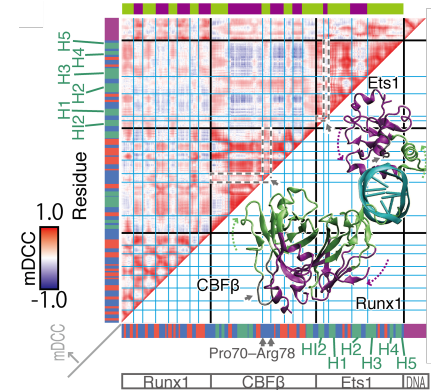
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

### <A01 計画研究>

#### ●Molecular mechanisms of cooperative binding of transcription factors Runx1–CBFβ–Ets1 on the TCRα gene enhancer.

\*Kasahara K, Shiina M, Fukuda I, Ogata K, Nakamura H. *PLoS One* 12, e0172654 (2017).

これは計画班の中村と計画班の緒方らの共同研究成果である。緒方らが決定した Ets1-Runx1-CBFβ-DNA 複合体に対する Zero-dipole summation 法による高速 MD シミュレーションを中村らが実施し、その結果に対し mDCC 法と複雑ネットワーク解析分野で用いられる中心性解析技術とによって原子間の相関ネットワークを解析した。Runx1-CBFβ ヘテロダイマーとの結合によって DNA の構造変化が起こり、これが Ets1 ループ領域との相互作用を不安定化してループの揺らぎが増大し、複数の構造を過渡的に形成するという、Ets1-Runx1-CBFβ-DNA 複合体における転写因子間のアロステリックな情報伝達の分子機構を原子レベルで解明できた。

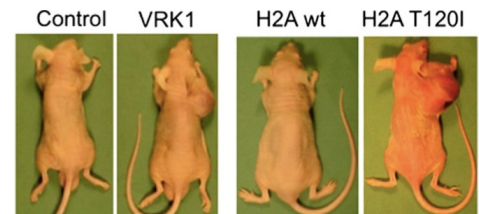


#### ●Lyn kinase suppresses the transcriptional activity of IRF5 in the TLR-MyD88 pathway to restrain the development of autoimmunity. Ban T, Sato GR, Nishiyama A, Akiyama A, Takasuna M, Umehara M, Suzuki S, Ichino M, Matsunaga S, Kimura A, Kimura Y, Yanai H, Miyashita S, Kuromitsu J, Tsukahara K, Yoshimatsu K, Endo I, Yamamoto T, Hirano H, Ryo A, Taniguchi T, \*Tamura T. *Immunity* 45, 319-332 (2016).

遺伝子発現の精密な制御機構の破綻と疾患との関連に着目し、転写因子 IRF5 が関わる全身性エリテマトーデスをモデルとして、転写因子の活性制御機構の解析を行った。IRF5 の抑制因子として Lyn チロシンキナーゼを同定し、リン酸化能に依存しない抑制機構を見出した。Lyn も SLE との関連が報告されており、Lyn による IRF5 の制御機構が破綻すると、IRF5 が恒常的に活性化して、SLE 様病態の発症を招くことを実証した。

#### ●Histone H2A T120 phosphorylation promotes oncogenic transformation via upregulation of cyclin D1. Aihara H, Nakagawa T, Mizusaki H, Yoneda M, Kato M, Doiguchi M, Imamura Y, Higashi M, Ikura T, Hayashi T, Kodama Y, Oki M, Nakayama T, Cheung E, Abratani H, Takayama K, Koseki H, Inoue S, Takeshima Y, \*Ito T. *Mol Cell* 64, 176-188 (2016).

ヒストンH2AのC末端T120のリン酸化が種々のがん細胞において亢進していることを明らかにした。がん細胞増殖と関連するCyclin D1 の遺伝子発現を調節するプロモーター領域ではVRK1の局在とヒストンH2AのC末端リン酸化を認めた。これらの所見はヒストン修飾酵素の異常ががん化を引き起こすエピジェネティックな機構を証明したものである。

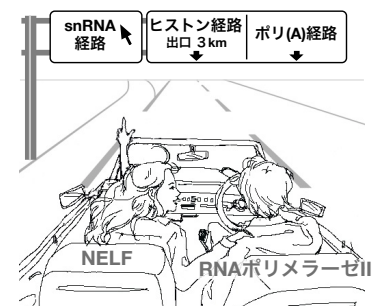


#### ●MED26 regulates the transcription of snRNA genes through the recruitment of little elongation complex. Takahashi H, Takigawa I, Watanabe M, Anwar D, Shibata M, Tomomori-Sato C, Sato S, Ranjan A, Seidel CW, Tsukiyama T, Mizushima W, Hayashi M, Ohkawa Y, Conaway JW, Conaway RC, \*Hatakeyama S. *Nat Commun* 6, 5941 (2015).

Pol II が RNA 合成を再開するためには、転写伸長因子が遺伝子領域へとリクルートされ、Pol II の一時停止が解除される必要がある。高橋(秀)らは、転写伸長複合体 LEC を同定し、メディエーター転写複合体のサブユニット Med26 が LEC を snRNA などの non-coding RNA 遺伝子領域にリクルートし、その発現を促進することを明らかにした。本研究によって、Med26 は 2 つの異なる転写伸長複合体 SEC と LEC を異なる遺伝子領域にリクルートすることを明らかにした。

#### ●DSIF and NELF interact with Integrator to specify the correct post-transcriptional fate of snRNA genes. Yamamoto J, Hagiwara Y, Chiba K, Isobe T, Narita T, Handa H, \*Yamaguchi Y. *Nat Commun* 5, 4263 (2014).

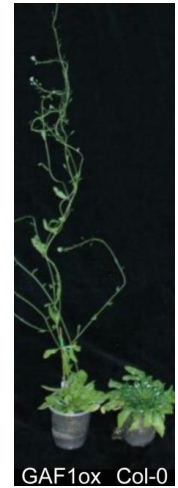
Pol II 転写産物に起こる 3 種類の 3'末端プロセッシング経路——大部分の mRNA に起こるポリ(A)付加、ヒストン mRNA 特異的なプロセッシング、snRNA 特異的なプロセッシング——に注目し、特定の経路が選択されるしくみを研究した。snRNA は本来ポリ(A)付加を受けないが、転写伸長因子 NELF をノックダウンしたり Pol II CTD のリン酸化を阻害するとポリ(A)型の snRNA が生じ、プロセッシング経路が転写伸長の途上で active に選択されていることが明らかとなった。さらに詳しい解析から、NELF はポリ(A)付加因子 CstF のリクルートを妨げており、プロセッシング経路の“運命決定因子”として働いていることが分かった。





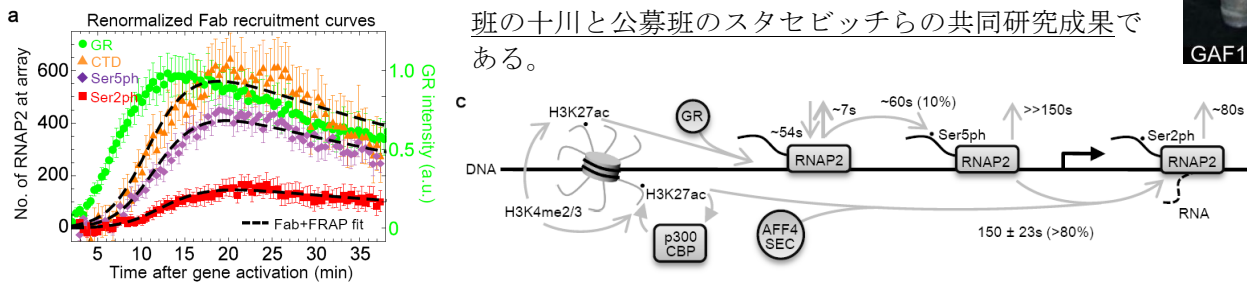
- DELLAs function as coactivators of GAI-ASSOCIATED FACTOR1 in regulation of gibberellin homeostasis and signaling in Arabidopsis. Fukazawa J, Teramura H, Murakoshi S, Nasuno K, Nishida N, Ito T, Yoshida M, Kamiya Y, Yamaguchi S, \*Takahashi Y. *Plant Cell* 26, 2920-2938 (2014).

従来の GA による転写制御モデルでは、ジベレリン (GA) による転写促進しか説明できなかったが、GA は一群の遺伝子の転写を抑制する。高橋(陽)らは GAF1 転写促進複合体が GA 刺激によって転写抑制複合体に機能転換することを証明し、この問題を解決した。



- Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living cells. \*Stasevich TJ, Hayashi-Takanaka Y, Sato Y, Maehara K, Ohkawa Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Nagase T, Nozaki N, McNally JG, \*Kimura H. *Nature* 516, 272-5 (2014).

遺伝子活性化の指標であるヒストン H3 アセチル化と活性化型の RNA ポリメラーゼ II を同時に生細胞で可視化定量解析し、数理モデルと併用することにより、ヒストン H3 アセチル化が転写因子の DNA への結合と転写伸長反応の両方に働くことを明らかにした。これは計画班の十川と公募班のスタセビッチらの共同研究成果である。



- Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Ban T, Sato H, Nakabayashi J, Umehara M, Miyake N, Matsumoto N, Nakazawa M, Ozato K, \*Tamura T. *Blood* 121, 1839-1849 (2013).

分化における細胞系譜特異的な転写制御機構と普遍的な転写サイクル制御装置の結びつきに着目し、免疫系細胞の分化をモデルとして、転写因子や各種修飾ヒストンの ChIP-seq 解析やマイクロアレイ発現解析を行なった。その結果、単球分化において遠位エンハンサーを創出する系譜特異的な転写因子 IRF8 を同定し、さらに網羅的データと *in silico* DNA モチーフ解析によって転写因子カスケード「IRF8-KLF4 軸」を予測、その実証を行ない、これが生体レベルで炎症性単球サブセットの分化に必須であることを見出した。これは計画班の田村と計画班の松本・三宅らの共同研究成果である。

- Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, \*Miyake N, \*Matsumoto N. *Nat Genet* 44, 376-378 (2012).

Coffin-Siris症候群の原因として、クロマチンリモデリング複合体BAFを構成する5つのサブユニット、すなわちSMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、ARID1Bのいずれかの遺伝子変異によって惹起されることを突き止めた。これは計画班の松本・三宅と計画班の緒方らの共同研究成果である。本成果で得られた知見について2012年に国内ならびに国際出版願を行い、国内特許は2016年に成立した (特許第6004287号)。



#### <A01 公募研究>

- Multivalent binding of PWWP2A to H2A.Z regulates mitosis and neural crest differentiation Pünzeler S, Wommelsdorf S, Spitzer RMM, Leidescher S, Markaki Y, Mentele E, Regnard C, Schneider K, Takahashi D, Vardabasso C, Zink LM, Straub T, Bernstein E, Harata M, Leonhardt H, Mann M, Rupp R, \*Hake SB. *EMBO J*, in press (2017).

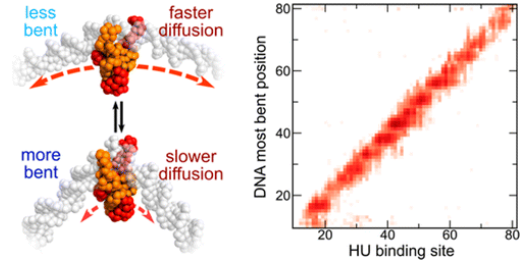
ヒストン H2A のバリエーションである H2A.Z が転写制御におけるクロマチンダイナミクスに関与していることが知られている。クロマチンに導入された H2A.Z の C 末端領域が転写因子 PWWP2A と相互作用しており、この相互作用が転写制御に重要な役割を果たすことを示した。

- Hybrid cellular metabolism coordinated by Zic3 and Esrrb synergistically enhances induction of naive pluripotency. Sone M, Morone N, Nakamura T, Tanaka A, Okita K, Woltjen K, Nakagawa M, Heuser JE, Yamada Y, Yamanaka S, \*Yamamoto T. *Cell Metab* 25, 1103-1117 (2017).

山中因子に加え、Zic3 と Esrrb の2つの転写因子を同時にマウスの線維芽細胞に導入すると初期化効率が劇的に上昇することを明らかにした。さらに、Zic3 と Esrrb は協調的に解糖系の代謝を上昇させること、Zic3 は酸化的リン酸化を抑制する一方、Esrrb は酸化的リン酸化を活性化することを見出した。これらの結果は、転写ネットワークと代謝ネットワークが密接に関連し、体細胞の初期化を促していることを意味する。

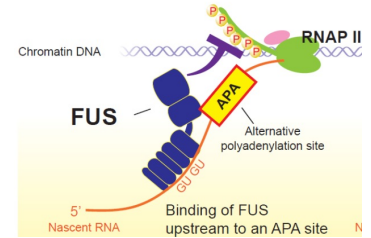
- Dynamic coupling among protein binding, sliding, and DNA bending revealed by molecular dynamics. Tan C, Terakawa T, \*Takada S. *J Am Chem Soc* 138, 8512-8522 (2016).

転写因子のDNAへの結合、スライディングとDNAの曲げの共役について、分子シミュレーションを用いて解析した。例として用いたHUは、非特異的に結合したDNA部位を曲げる。HUのスライディングとDNAの屈曲は強く共役している。興味深いことに、HUが結合してDNAがいったん大きく屈曲するとHUはそこにトラップされ拡散が一時中止する。長い時間を経てDNAの曲がりが消えされるとHUが拡散を再開する。転写因子のDNA上の移動は、DNAの曲がりなどの構造変化に大きく左右されることが分かった。



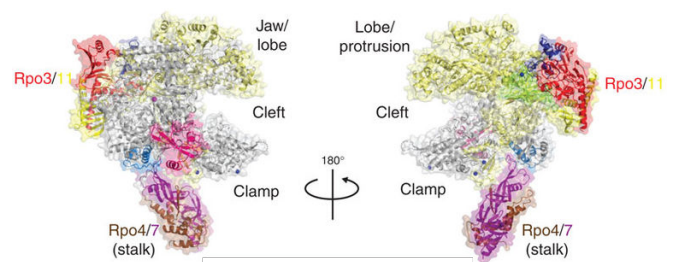
● Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length. Masuda A, Takeda J, Okuno T, Okamoto T, Ohkawara B, Ito M, Ishigaki S, Sobue G, \*Ohno K. *Genes Dev* 29, 1045-57 (2015).

筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子の1つであるFUSの機能を、各種次世代シーケンサー技術を用いて解析し、FUSが、神経細胞に発現する6割以上の遺伝子のmRNA長の調節により神経分化を制御することを明らかにした。本研究成果は原因不明である神経変性疾患の発症機序解明に役立つことが期待される。



● The X-ray crystal structure of the euryarchaeal RNA polymerase in an open-clamp configuration. Jun SH, \*Hirata A., Kanai T, Santangelo TJ, Imanaka T, \*Murakami KS. *Nat Commun* 5, 5132 (2014).

平田らは、11個のサブユニットで構成されたユーリアーキア RNA ポリメラーゼの X 線結晶構造の決定に成功した。本酵素と真核生物 RNA ポリメラーゼ II の立体構造を詳細に比較した結果、両酵素の全体構造は酷似しており、また、真核生物 RNA ポリメラーゼ II のみに保存された特異的挿入領域が、基本転写因子である TFIIF や TFIIF およびメディエーターとの相互作用に重要であることが明らかになった。進化的に見ると、真核生物 RNA ポリメラーゼはユーリアーキア RNA ポリメラーゼを基盤にして、特異的挿入領域を獲得することで高次生命現象を制御することができるようになったことが示唆された。



平田らは、11個のサブユニットで構成されたユーリアーキア RNA ポリメラーゼの X 線結晶構造の決定に成功した。本酵素と真核生物 RNA ポリメラーゼ II の立体構造を詳細に比較した結果、両酵素の全体構造は酷似しており、また、真核生物 RNA ポリメラーゼ II のみに保存された特異的挿入領域が、基本転写因子である TFIIF や TFIIF およびメディエーターとの相互作用に重要であることが明らかになった。進化的に見ると、真核生物 RNA ポリメラーゼはユーリアーキア RNA ポリメラーゼを基盤にして、特異的挿入領域を獲得することで高次生命現象を制御することができるようになったことが示唆された。

● SWR1 and INO80 chromatin remodelers contribute to DNA double-strand break anchorage site choice at the nuclear periphery. Horigome C, Oma Y, Konishi T, Schmid R, Marcomini I, Hauer M, Dion V, Harata M., \*Gasser SM. *Mol Cell* 55, 626-39 (2014).

ゲノム機能の制御には核構造とクロマチンとの相互作用が関与している。本研究で、クロマチンリモデリング複合体の SWR1 と INO80 が、核膜の近傍におけるクロマチンダイナミクスに関わっていることが明らかとなった。

● Mediator directs co-transcriptional heterochromatin assembly by RNA interference-dependent and -independent pathways. Oya E, Kato H, Chikashige Y, Tsutsumi C, Hiraoka Y, \*Murakami Y. *PLoS Genet* 9, e1003677 (2013).

村上らの過去の研究から、分裂酵母ヘテロクロマチンの形成には、当該染色体領域が Pol II によって転写されることが重要であり、また RNAi に依存的な経路と非依存的な経路があることが分かってきた。本研究で新たに、Pol II の転写開始に関わるメディエーター複合体がヘテロクロマチン形成に必須であり、RNAi に依存的な経路と非依存的な経路の両方にメディエーターが関わっていることが分かった。

● Identification of telomere-associated molecules by engineered DNA-binding molecule-mediated chromatin immunoprecipitation (enChIP). Fujita T, Asano Y, Ohtsuka J, Takada Y, Saito K, Ohki R, \*Fujii H. *Sci Rep* 3, 3171 (2013).

藤井らは、転写をはじめとするゲノム機能発現の分子機構を生化学的に解析するため、分子間相互作用を保持したまま解析対象ゲノム領域を単離するための技術として、engineered DNA-binding molecule-mediated chromatin immunoprecipitation (enChIP) 法を世界に先駆けて開発した。本法に関して 2013 年に国内ならびに国際出願を行い、国内特許は 2016 年に成立した (特許第 5954808 号)。

## 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ページ以内）

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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 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。
- 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。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）については、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 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。

### <発表論文> \*査読有の論文の一部を示す。

#### 計画1・山口雄輝（査読有論文 計16件）

- ◎Haem-dependent dimerization of PGRMC1/Sigma-2 receptor facilitates cancer proliferation and chemoresistance. Kabe Y, (他12名), Yamaguchi Y, (他6名), \*Suematsu M. *Nat Commun*, 2016 Mar 18;7:11030.
- ▲CTCF regulates NELF, DSIF and P-TEFb recruitment during transcription. Laitem C, Zaborowska J, Tellier M, Yamaguchi Y, Cao Q, Egloff S, Handa H, \*Murphy S, *Transcription*, 201015 Sep-Dec; 6(5):79-90.
- ▲Characterization of the Human Transcription Elongation Factor Rtf1: Evidence for Nonoverlapping Functions of Rtf1 and the Paf1 Complex. Cao QF, (他6名), \*Yamaguchi Y. *Mol Cell Biol*, 2015 Oct;35(20):3459-3470.
- ▲DSIF and NELF interact with Integrator to specify the correct post-transcriptional fate of snRNA genes. Yamamoto J, Hagiwara Y, Chiba K, Isobe T, Narita T, Handa H, \*Yamaguchi Y. *Nat Commun*, 2014 Jun 27;5:4263.
- ◎Systematic identification of proteins binding to chromatin-embedded ubiquitylated H2B reveals recruitment of SWI/SNF to regulate transcription. Shema-Yacoby E, (他3名), Yamaguchi Y, (他4名), \*Fischle W. *Cell Rep*, 2013 Aug 15;4(3):601-608.
- ▲Transcription elongation factors DSIF and NELF: promoter-proximal pausing and beyond. \*Yamaguchi Y, Shibata H, Handa H. *Biochim Biophys Acta*, 2013 Jan;1829(1):98-104.
- ▲DSIF restricts NF-κB signaling by coordinating elongation with mRNA processing of negative feedback genes. Diamant G, Amir-Zilberstein L, Yamaguchi Y, Handa H, \*Dikstein R. *Cell Rep*, 2012 Oct 25;2(4):722-731.

#### 計画1・田村智彦（査読有論文 計28件）

- ◎▲Lyn Kinase Suppresses the Transcriptional Activity of IRF5 in the TLR-MyD88 Pathway to Restrain the Development of Autoimmunity. Ban T, Sato GR, Nishiyama A, (他18名), \*Tamura T. *Immunity*, 2016 Aug 16;45(2):319-332.
- ◎▲Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells. Sasaki H, Kurotaki D, (他6名), Nishiyama A, (他4名), \*Tamura T. *Blood*, 2015 Jan 8;125(2):358-369.
- ◎▲IRF8 inhibits C/EBPα activity to restrain mononuclear phagocyte progenitors from differentiating into neutrophils. Kurotaki D, Yamamoto M, Nishiyama A, (他9名), \*Tamura T. *Nat Commun*, 2014 Sep 19;5:4978.
- Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. Chiba S, (他7名), Tamura T, (他2名), \*Taniguchi T. *Elife*, 2014 Aug 22;3:e04177.
- Transcription factor IRF5 drives P2X4R+-reactive microglia gating neuropathic pain. Masuda T, Iwamoto S, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Nishiyama A, Mak TW, Tamura T, Tsuda M,

\*Inoue K. *Nat Commun*, 2014 May 13;5:3771.

- ◎▲The transcription factor IRF8 counteracts BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myelogenous leukemia. Watanabe T, (他3名), Nakabayashi J, (他7名), Nishiyama A, (他3名), \*Tamura T. *Cancer Res*, 2013 Nov 15;73(22):6642-6653.
- ◎▲Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Ban T, Sato H, Nakabayashi J, Umehara M, Miyake N, Matsumoto N, Nakazawa M, Ozato K, \*Tamura T. *Blood*, 2013 Mar 7;121(10):1839-1849.

#### 計画1・川内潤也（査読有論文 計4件）

- ▲Role of activating transcription factor 3 (ATF3) in endoplasmic reticulum (ER) stress-induced sensitization of p53-deficient human colon cancer cells to tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis through up-regulation of death receptor 5 (DR5) by zerumbone and celecoxib. Edagawa M, Kawauchi J, (他6名), \*Kitajima S. *J Biol Chem*, 2014 Aug 1;289(31):21544-21561.
- ▲Transcriptional properties of mammalian elongin A and its role in stress response., Kawauchi J, (他7名), \*Kitajima S. *J Biol Chem*, 2013 Aug 23;288(34):24302-24315.
- Transcriptional elongation factor elongin A regulates retinoic acid-induced gene expression during neuronal differentiation. Yasukawa T, Bhatt S, Takeuchi T, Kawauchi J, Takahashi H, (他8名), \*Aso T. *Cell Rep*, 2012 Nov 29;2(5):1129-1136.

#### 計画1・高橋秀尚（査読有論文 計13件）

- ◎▲p53 represses the transcription of snRNA genes by preventing the formation of little elongation complex. Anwar D, Takahashi H, Watanabe M, Suzuki M, Fukuda S, \*Hatakeyama S. *Biochim Biophys Acta*, 2016 Aug;1859(8):975-982.
- ◎▲TRIM29 regulates the assembly of DNA repair proteins into damaged chromatin. Masuda Y, Takahashi H, (他7名), \*Hatakeyama S. *Nat Commun*, 2015 Jun 22;6:7299.
- ◎▲The E3 ubiquitin ligase TRIM23 regulates adipocyte differentiation via stabilization of the adipogenic activator PPARγ. Watanabe M, Takahashi H, (他6名), \*Hatakeyama S. *Elife*, 2015 Apr 23;4:e05615.
- Molecular Role of RNF43 in Canonical and Noncanonical Wnt Signaling. Tsukiyama T, (他4名), Takahashi H, (他2名), \*Hatakeyama S. *Mol Cell Biol*, 2015 Jun 1;35(11):2007-2023.
- ◎▲MED26 regulates the transcription of snRNA genes through the recruitment of little elongation complex. Takahashi H, (他14名), \*Hatakeyama S. *Nat Commun*, 2015 Jan 9;6:5941.

#### 計画2・伊藤敬（査読有論文 計8件）

- ◎▲Histone H2A T120 Phosphorylation Promotes Oncogenic Transformation via Upregulation of Cyclin D1. Aihara H,

- Nakagawa T, Mizusaki H, (他 16 名), Ito T. *Mol Cell*, 2016 Oct 6;64(1):176-188.
- ◎▲SMARCAD1 is an ATP-dependent stimulator of nucleosomal H2A acetylation via CBP, resulting in transcriptional regulation. Doiguchi M, Nakagawa T, (他 6 名), Iida M, Fujii S, (他 5 名), Ito T. *Sci Rep*, 2016 Feb 18;6:20179.
  - ◎▲Dzip3 regulates developmental genes in mouse embryonic stem cells by reorganizing 3D chromatin conformation. Inoue D, Aihara H, Sato T, Mizusaki H, Doiguchi M, Higashi M, Imamura Y, Yoneda M, Miyamishi T, Fujii S, Okuda A, Nakagawa T, Ito T. *Sci Rep*, 2015 Nov 16;5:16567.
  - ▲Enhancer of Acetyltransferase Chameau (EACHm) Is a Novel Transcriptional Co-Activator. Nakagawa T, Ikehara T, Doiguchi M, Imamura Y, Higashi M, Yoneda M, Ito T. *PLoS One*, 2015 Nov 10;10(11):e0142305.
  - The specification and global reprogramming of histone epigenetic marks during gamete formation and early embryo development in *C. elegans*. Samson M, (他 6 名), Ito T, (他 2 名), \*Chu DS. *PLoS Genet*, 2014 Oct;10(10):e1004588.
  - Histone H2A mono-ubiquitination is a crucial step to mediate PRC1-dependent repression of developmental genes to maintain ES cell identity. \*Endoh M, (他 6 名), Ito T, (他 4 名), \*Koseki, H. *PLoS Genet*, 2012 Jul;8(7):e1002774.

#### 計画 2・大熊芳明、廣瀬豊 (査読有論文 計 16 件)

- ▲Mediator cyclin-dependent kinases upregulate transcription of inflammatory genes in cooperation with NF- $\kappa$ B and C/EBP $\beta$  on stimulation of Toll-like receptor 9. Yamamoto S, (他 6 名), Tanaka A, Ito T, Hirose Y, \*Ohkuma Y. *Genes Cells*, 2017 Mar;22(3):265-276.
- Crystal Structure of Human General Transcription Factor TFIIE at Atomic Resolution. Miwa K, Kojima R, \*Obita T, Ohkuma Y, Tamura Y, Mizuguchi M. *J Mol Biol*, 2016 Oct 23;428(21):4258-4266.
- PRDM16 enhances nuclear receptor-dependent transcription of the brown fat-specific Ucp1 gene through interactions with Mediator subunit MED1. Iida S, Chen W, Nakadai T, Ohkuma Y, \*Roeder RG. *Genes Dev*, 2015 Feb 1;29(3):308-321.
- Human mediator MED17 subunit plays essential roles in gene regulation by associating with the transcription and DNA repair machineries. Kikuchi Y, Umemura H, Nishitani S, Iida S, Fukasawa R, Hayashi H, Hirose Y, Tanaka A, Sugawara K, \*Ohkuma Y. *Genes Cells*, 2015 Mar;20(3):191-202.
- Mediator complex recruits epigenetic regulators via its two cyclin-dependent kinase subunits to repress transcription of immune response genes. Tsutsui T, Fukasawa R, Shinmyouzu K, Nakagawa R, Tobe K, Tanaka A, \*Ohkuma Y. *J Biol Chem*, 2013 Jul 19;288(29):20955-20965.

#### 計画 3・高橋陽介 (査読有論文 計 12 件)

- ◎▲Autophosphorylation affects substrate-binding affinity of tobacco Ca<sup>2+</sup>-dependent protein kinase1. Ito T, Ishida S, Oe S, Fukazawa J, \*Takahashi Y. *Plant Physiol*, in press.
- ▲DELLA-GAF1 complex is a main component in gibberellin feedback regulation of GA20ox2 in Arabidopsis. Fukazawa J, Mori M, Watanabe S, Miyamoto C, Ito T, \*Takahashi Y. *Plant Physiol*, in press.
- ▲Phosphatase protection assay: 14-3-3 binding protects the phosphate group of RSG from  $\lambda$  protein phosphatase. \*Ito T, Takahashi Y. *Bio-protocol* 2015 Feb;5(3):e1395.
- ▲Phosphorylation-independent binding of 14-3-3 to NtCDPK1 by a new mode. \*Ito T, Takahashi Y. *Plant Signal Behav*, 2014;9(12):e977721.
- ▲Scaffold Function of Ca<sup>2+</sup>-Dependent Protein Kinase: Tobacco Ca<sup>2+</sup>-DEPENDENT PROTEIN KINASE1 Transfers 14-3-3 to the Substrate REPRESSION OF SHOOT GROWTH after Phosphorylation. Ito T, Takahashi Y. *Plant Physiol*,

2014 Aug;165(4):1737-1750.

- ▲DELLAs function as coactivators of GAI-ASSOCIATED FACTOR1 in regulation of gibberellin homeostasis and signaling in Arabidopsis. Fukazawa J, (他 8 名), \*Takahashi Y. *Plant Cell*, 2014 Jul;26(7):2920-2938.

#### 計画 4・緒方一博 (査読有論文 計 34 件)

- ▲Biallelic mutations in the 3' exonuclease TOE1 cause pontocerebellar hypoplasia and uncover a role in snRNA processing. Lardelli RM, (他 38 名), Matsumoto N, (他 2 名), Shiina M, Ogata K, (他 12 名), \*Baas F, \*Lykke-Andersen J, \*Gleeson JG. *Nat Genet*, 2017 Mar;49(3):457-464.
- ▲Identification of HOXD4 Mutations in Spinal Extradural Arachnoid Cyst. Ogura Y, Miyake N, (他 5 名), Shiina M, (他 4 名), Ogata K, Asahara H, Matsumoto N, Nakamura M, \*Ikegawa S. *PLoS One*, 2015;10(11):e0142126.
- ◎▲A novel allosteric mechanism on protein-DNA interactions underlying the phosphorylation-dependent regulation of Ets1 target gene expressions. Shiina M, Hamada K, (他 6 名), Ogata K. *J Mol Biol*, 2015 Apr 24;427(8):1655-1669.
- ▲Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous DDHD2 mutation. Doi H, (他 3 名), Shiina M, Ogata K, Miyatake S, (他 4 名), Miyake N, (他 3 名), Matsumoto N, \*Yoshida K. *Sci Rep*, 2014 Nov 24;4:7132.
- ◎▲Crystallization of the Ets1-Runx1-CBF $\beta$ -DNA complex formed on the TCR $\alpha$  gene enhancer. Shiina M, Hamada K, Inoue-Bungo T, Shimamura M, Baba S, Sato K, \*Ogata K. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 2014 Oct;70(Pt 10):1380-1384.
- ◎Identification of KLHL41 mutations implicates BTB-Kelch-mediated ubiquitination as an alternate pathway to myofibrillar disruption in nemaline myopathy. Gupta V, (他 4 名), Shiina M, Ogata K, (他 19 名) Matsumoto N, (他 2 名), \*Beggs N, *Am J Hum Genet* 2013 Dec 5; 93(6):1108-1117.

#### 計画 5・十川久美子 (査読有論文 計 22 件)

- ▲MKRN2 is a novel ubiquitin E3 ligase for the p65 subunit of NF- $\kappa$ B and negatively regulates inflammatory responses. Shin C, Ito Y, Ichikawa S, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, \*Tanaka T. *Sci Rep*, 2017 Apr 5;7:46097.
- ▲Conformational changes in inhibitory PAS domain protein associated with binding of HIF-1 $\alpha$  and Bcl-xL in living cells. Kasai S, Kajimoto S, Ito Y, Saito T, Yasumoto K, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, \*Sogawa K, Fukumura H, Sogawa K. *J Biochem*, 2017 Mar 1;161(3):291-296.
- ▲A Facile Preparation of Glass-supported Lipid Bilayers for Analyzing Molecular Dynamics. Ito Y, \*Sakata-Sogawa K, \*Tokunaga M, *Anal Sci* 2014 Dec, 30, 1103-1106.
- ▲Nuclear actin activates human transcription factor genes including the OCT4 gene. Yamazaki S, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, \*Harata M. *Biosci Biotechnol Biochem* 2015;79(2):242-246.
- Characterization of nuclear pore complex components in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. Asakawa H, (他 4 名), Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, (他 2 名), \*Haraguchi T. *Nucleus*, 2014 Mar-Apr;5(2):149-162.

#### 計画 6・松本直通、三宅紀子 (査読有論文 計 73 件)

- ◎▲Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. Miyake N, (他 6 名), Imagawa E, Shiina M, Ogata K, (他 9 名), Miyatake S, (他 6 名), Nishiyama A, Tamura T, (他 4 名), \*Matsumoto N. *Am J Hum Genet*, 2016 Oct 6;99(4):950-961.
- ▲Clinical features of SMARCA2 duplication overlap with Coffin-Siris syndrome. Miyake N, (他 11 名), Miyatake S, Tsurusaki Y, \*Matsumoto N. *Am J Med Genet A*, 2016 Oct;170(10):2662-2670.
- ▲Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe

developmental delay. Saitsu H, (他 10 名), Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, (他 2 名), \*Matsumoto N. *Sci Rep*, 2016 Jul 20;6:30072.

- ▲ Somatic Mutations in the MTOR Gene Cause Focal Cortical Dysplasia Type IIb. Nakashima M, (他 5 名), Shiina M, (他 5 名), Miyake N, (他 3 名), Ogata K, Kameyama S, Kakita A, \*Matsumoto N, *Ann Neurol*, 2015 Sep;78(3):375-386.
- ▲ Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. Uchiyama Y, (他 3 名), Miyatake S, Miyake N, (他 5 名), \*Matsumoto N. *Sci Rep*, 2016 Mar 9;6:22985.
- ▲ De novo KCNB1 mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. Saitsu H, \*Akita T, (他 6 名), Miyatake S, (他 2 名), Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N. *Sci Rep*, 2015 Oct 19;5:15199.
- ▲ Genetics: Clinical exome sequencing in neurology practice. Miyatake S, \*Matsumoto N. *Nat Rev Neurol*, 2014 Dec;10(12):676-678.
- ◎ ▲ De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. Tsurusaki Y, Koshimizu E, (他 3 名), Shiina M, (他 7 名), Miyatake S, (他 2 名), Ogata K, Ikegami S, Miyake N, \*Matsumoto N. *Nat Commun*, 2014 Jun 2;5:4011.
- ▲ De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. Saitsu H, (他 15 名), Miyake N, (他 3 名), \*Matsumoto N. *Nat Genet*, 2013 Apr;45(4):445-449.
- ◎ ▲ Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. Tsurusaki Y, (他 19 名), Shiina M, Ogata K, (他 2 名), Miyatake S, (他 4 名), \*Miyake N, \*Matsumoto N. *Nat Genet*, 2012 Mar 18;44(4):376-378.

#### 計画 7・中村春木 (査読有論文 計 12 件)

- ▲ ◎ Molecular mechanisms of cooperative binding of transcription factors Runx1-CBF $\beta$ -Ets1 on the TCR $\alpha$  gene enhancer. \*Kasahara K, Shiina M, Ogata K, Nakamura H. *PLoS One*, 2017;12(2):e0172654.
- ▲ ◎ Variation of free-energy landscape of the p53 C-terminal domain induced by acetylation: Enhanced conformational sampling. Iida S, (他 6 名), Nakamura H, \*Higo J. *J Comput Chem*, 2016 Dec 5;37(31):2687-2700.
- ▲ ◎ mDCC\_tools: characterizing multi-modal atomic motions in molecular dynamics trajectories. \*Kasahara K, Nakamura H. *Bioinformatics*, 2016 Aug 15;32(16):2531-2533.
- ▲ ◎ A critical appraisal of the zero-multipole method: Structural, thermodynamic, dielectric, and dynamical properties of a water system. Wang H, Nakamura H, \*Fukuda I. *J Chem Phys*, 2016 Mar 21;144(11):114503.
- ▲ ◎ A novel approach of dynamic cross correlation analysis on molecular dynamics simulations and its application to Ets1 dimer-DNA complex. \*Kasahara K, Nakamura H. *PLoS One*, 2014;9(11):e112419.
- ▲ ◎ The zero-multipole summation method for estimating electrostatic interactions in molecular dynamics: analysis of the accuracy and application to liquid systems. \*Fukuda I, Kamiya N, Nakamura H. *J Chem Phys*, 2014 May 21;140(19):194307.
- ◎ ▲ Molecular Dynamics Simulations Accelerated by GPU for Biological Macromolecules with a Non-Ewald Scheme for Electrostatic Interactions. Mashimo T, Fukunishi F, Kamiya N, Takano Y, Fukuda I, \*Nakamura H, *J Chem Theory Comput*, 2013 Dec 10;9(12):5599-5609.

#### 計画 7・皿井明倫、藤井聡 (査読有論文 計 3 件)

- NF-E2 p45 is important for establishing normal function of platelets. Fujita R, Takayama-Tsujimoto M, Satoh H, Gutiérrez L, Aburatani H, Fujii S, Sarai A, Bresnick EH, \*Yamamoto M, \*Motohashi H, *Mol Cell Biol* 33, 2659-2670 (2013).

#### 公募・秋光信佳 (査読有論文 計 2 件)

- ◎ A GC-rich sequence feature in the 3' UTR directs UPF1-dependent mRNA decay in mammalian cells. Imamachi N, \*Akimitsu N. *Genome Res*, 2017 Mar;27(3):407-418.

#### 公募・井手聖 (査読有論文 計 4 件)

- Targeting 24 bp within Telomere Repeat Sequences with Tandem Tetramer Pyrrole-Imidazole Polyamide Probes. Kawamoto Y, Sasaki A, Chandrana A, Hashiya K, Ide S, \*Bando T, \*Maeshima K, \*Sugiyama H. *J Am Chem Soc*, 2016 Oct 3;
- Liquid-like behavior of chromatin. \*Maeshima K, Ide S, Hibino K, Sasai M. *Curr Opin Genet Dev*, 2016 Apr;37:36-45.

#### 公募・伊藤寿朗 (査読有論文 計 4 件)

- Regulation of floral stem cell termination in Arabidopsis. Sun B, \*Ito T. *Front Plant Sci*, 2015;6:17.

#### 公募・井上康志 (査読有論文 計 5 件)

- ◎ ▲ Nano-analysis of DNA conformation changes induced by transcription factor complex binding using plasmonic nanodimers. Morimura H, Tanaka S, Ishitobi H, Mikami T, Kamachi Y, Kondoh H, \*Inouye Y. *ACS Nano*, 2013 Dec 23;7(12):10733-10740.

#### 公募・浦聖恵 (査読有論文 計 3 件)

- Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1 Is Necessary for Correct Hematopoietic and B Cell Development. Campos-Sanchez E, (他 3 名), Ura K, (他 11 名), \*Cobaleda C. *Cell Rep*, 2017 May 23;19(8):1586-1601.

#### 公募・太田力 (査読有論文 計 1 件)

- A rare polymorphic variant of NBS1 reduces DNA repair activity and elevates chromosomal instability. Yamamoto Y, (他 8 名), \*Ohta T. *Cancer Res*, 2014 Jul 15;74(14):3707-3715.

#### 公募・大野欽司 (査読有論文 計 6 件)

- ◎ ▲ Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length. Masuda A, (他 7 名), \*Ohno K. *Genes Dev*, 2015 May 15;29(10):1045-1057.
- ▲ HnRNP C, YB-1 and hnRNP L coordinately enhance skipping of human MUSK exon 10 to generate a Wnt-insensitive MuSK isoform. Nasrin F, Rahman MA, Masuda A, Ohe K, Takeda J, \*Ohno K, *Sci Rep* 2014 Oct 30;4:6841.

#### 公募・黒柳秀人 (査読有論文 計 4 件)

- ▲ Splicing factors control C. elegans behavioural learning in a single neuron by producing DAF-2c receptor. Tomioka M, Kuroyanagi H, \*Iino Y. *Nat Commun*, 2016 May 20;7:11645.
- ▲ RBOX and SUP-12 sandwich a G base to cooperatively regulate tissue-specific splicing. Kuwasako K, (他 12 名), Kuroyanagi H, \*Muto Y. *Nat Struct Mol Biol*, 2014 Sep;21(9):778-786.

#### 公募・古久保哲朗 (査読有論文 計 3 件)

- High-resolution structure of TBP with TAF1 reveals anchoring patterns in transcriptional regulation., Anandapadmanaban M, (他 5 名), Kokubo T, (他 2 名), \*Sunnerhagen M. *Nat Struct Mol Biol*, 2013 Aug;20(8):1008-1014.

#### 公募・佐藤ゆたか (査読有論文 計 7 件)

- ▲ Genetic pathways for differentiation of the peripheral nervous system in ascidians. Waki K, Imai KS, \*Satou Y. *Nat Commun*, 2015 Oct 30;6:8719.
- Multiple signaling pathways coordinate to induce a threshold response in a chordate embryo. Ohta N, \*Satou Y. *PLoS Genet*, 2013;9(10):e1003818.

#### 公募・スタセビッチティモシー (査読有論文 計 3 件)

- Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living cells. \*Stasevich TJ, (他 4 名),

Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, (他 3 名), \*Kimura H. *Nature*, 2014 Dec 11;516(7530):272-275.

- 2 Quantifying histone and RNA polymerase II post-translational modification dynamics in mother and daughter cells. \*Stasevich TJ, Sato Y, Nozaki N, Kimura H. *Methods*, 2014 Dec;70(2-3):77-88.

公募・高田彰二 (査読有論文 計 8 件)

- 1 ▲Near-atomic structural model for bacterial DNA replication initiation complex and its functional insights. Shimizu M, Noguchi Y, Sakiyama Y, Kawakami H, Katayama T, \*Takada S. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016 Dec 13;113(50):E8021-E8030.
- 2 ▲Dynamic Coupling among Protein Binding, Sliding, and DNA Bending Revealed by Molecular Dynamics. Tan C, Terakawa T, \*Takada S. *J Am Chem Soc*, 2016 Jul 13;138(27):8512-8522.

公募・高畑信也 (査読有論文 計 3 件)

- 1 ▲Histone H3K36 trimethylation is essential for multiple silencing mechanisms in fission yeast. Suzuki S, (他 4 名), Kimura H, (他 2 名), Takahata S, \*Murakami Y. *Nucleic Acids Res*, 2016 May 19;44(9):4147-4162.

公募・原田昌彦 (査読有論文 計 15 件)

- 1 ◎Multivalent binding of PWWP2A to H2A.Z regulates mitosis and neural crest differentiation. Pünzeler S, Wommelsdorf S, (他 11 名), Harata M, Leonhardt H, Mann M, Rupp R, \*Hake SB. *EMBO J*, in press.
- 2 DNA binding properties of the actin-related protein Arp8 and its role in DNA repair. Osakabe A, (他 8 名), \*Harata M. *PLoS One*, 2014 Oct 9;9(10):e108354.
- 3 SWR1 and INO80 chromatin remodelers contribute to DNA double-strand break perinuclear anchorage site choice., Horigome C, (他 6 名), Harata M, \*Gasser SM. *Mol Cell*, 2014 Aug 21;55(4):626-639.

公募・坂東優篤 (査読有論文 計 5 件)

- 1 ◎Condensin targets and reduces unwound DNA structures associated with transcription in mitotic chromosome condensation. Sutani T, (他 7 名), Bando M, \*Shirahige K. *Nat Commun*, 2015 Jul 23;6:7815.
- 2 ◎Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. Izumi K, (他 16 名), Bando M, Kaur M, Katou Y, \*Shirahige K, \*Krantz ID. *Nat Genet*, 2015 Apr;47(4):338-344.

公募・平田章 (査読有論文 計 2 件)

- 1 The X-ray crystal structure of the euryarchaeal RNA polymerase in an open-clamp configuration. Jun SH, \*Hirata A, Kanai T, Santangelo TJ, Imanaka T, \*Murakami KS. *Nat Commun*, 2014 Oct 14;5:5132

公募・藤井穂高 (査読有論文 計 15 件)

- 1 ◎▲Identification of physical interactions between genomic regions by enChIP-Seq. Fujita T, Yuno M, Suzuki Y, Sugano S, \*Fujii H. *Genes Cells*, in press.
- 2 ▲Identification of telomere-associated molecules by engineered DNA-binding molecule-mediated chromatin immunoprecipitation (enChIP). Fujita T, Asano Y, Ohtsuka J, Takada Y, Saito K, Ohki R, and \*Fujii H. *Sci Rep*, 2013 Nov 8;3:3171.
- 3 ▲Efficient isolation of specific genomic regions and identification of associated proteins by engineered DNA-binding molecule-mediated chromatin immunoprecipitation (enChIP) using CRISPR. Fujita T, \*Fujii H. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013 Sep 13;439(1):132-136.

公募・別所康全 (査読有論文 計 3 件)

- 1 Analyzing ERK Signal Dynamics During Zebrafish

Somitogenesis. \*Matsui T, Bessho Y. *Methods Mol Biol*, 2017;1487:367-378.

公募・前川利男 (査読有論文 計 3 件)

- 1 ◎The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory. Yoshida K, Mackawa T, (他 10 名), \*Ishii S. *Nat Immunol*, 2015 Oct;16(10):1034-1043.

公募・南敬 (査読有論文 計 3 件)

- 1 ◎▲Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation. Kanaki Y, (他 9 名), Wada Y, Yamashita JK, \*Minami T. *Nucleic Acids Res*, 2017 May 5;45(8):4344-4358.

公募・村上洋太 (査読有論文 計 4 件)

- 1 ▲Mediator directs co-transcriptional heterochromatin assembly by RNA interference-dependent and -independent pathways. Oya E, Kato H, Chikashige Y, Tsutsumi C, Hiraoka Y, \*Murakami Y. *PLoS Genet*, 2013;9(8):e1003677.

公募・村谷匡史 (査読有論文 計 3 件)

- 1 Comprehensive benchmarking reveals H2BK20 acetylation as a distinctive signature of cell-state-specific enhancers and promoters. Kumar V, Rayan NA, Muratani M, (他 7 名), \*Ng HH, \*Prabhakar S. *Genome Res*, 2016 May;26(5):612-623.

公募・村野健作 (査読有論文 計 4 件)

- 1 ▲Reconstitution of human rRNA gene transcription in mouse cells by a complete SL1 complex. Murano K, Okuwaki M, Momose F, Kumakura M, Ueshima S, Newbold RF, \*Nagata K. *J Cell Sci*, 2014 Aug 1;127(Pt 15):3309-3319.

公募・矢田哲士 (査読有論文 計 5 件)

- 1 ◎▲A new computational method to predict transcriptional activity of a DNA sequence from diverse datasets of massively parallel reporter assays., Liu Y, Irie T, Yada T, \*Suzuki Y. *Nucleic Acids Res*, in press.

公募・山本拓也 (査読有論文 計 20 件)

- 1 ◎▲Hybrid Cellular Metabolism Coordinated by Zic3 and Esrrb Synergistically Enhances Induction of Naive Pluripotency. Sone M, (他 9 名), \*Yamamoto T. *Cell Metab*, 2017 May 2;25(5):1103-1117.
- 2 ◎The Germ Cell Fate of Cynomolgus Monkeys Is Specified in the Nascent Amnion. Sasaki K, (他 9 名), Yamamoto T, \*Saitou M. *Dev Cell*, 2016 Oct 24;39(2):169-185.
- 3 ◎A developmental coordinate of pluripotency among mice, monkeys and humans. Nakamura T, (他 7 名), Yamamoto T, \*Saitou M. *Nature*, 2016 Sep 1;537(7618):57-62.

公募・横山明彦 (査読有論文 計 4 件)

- 1 ◎▲AF4 uses the SL1 components of RNAP1 machinery to initiate MLL fusion- and AEP-dependent transcription. Okuda H, Kanai A, Ito S, Matsui H, \*Yokoyama A. *Nat Commun*, 2015 Nov 23;6:8869.

公募・米澤康滋 (査読有論文 計 4 件)

- 1 ◎▲A method for predicting protein conformational pathways by using molecular dynamics simulations guided by difference distance matrices. \*Yonezawa Y. *J Comput Chem*, 2016 May 15;37(13):1139-1146.

公募・和田洋一郎 (査読有論文 計 2 件)

- 1 Cross-enhancement of ANGPTL4 transcription by HIF1 alpha and PPAR beta/delta is the result of the conformational proximity of two response elements. Inoue T, (他 23 名), \*Wada Y. *Genome Biol*, 2014 Apr 10;15(4):R63.

<図書・和文総説> 多数の図書・和文総説の一部を示す。

- 田村隆明, 浦聖恵 他 (2017) 遺伝子発現制御機構 ク

ロマチン, 転写制御, エピジェネティクス, 東京化学同人, 264 ページ.

- 井手聖, 浦聖恵, 坂東優篤, 木村宏 他 (牛島俊和, 眞貝洋一, 塩見春彦 編) (2017) 実験医学別冊「エピジェネティクス実験スタンダード」, 羊土社, 398 ページ.
- 矢田哲士 他 (2017) 遺伝子発見, 人工知能学事典, 共立出版 (印刷中).
- 角谷侑香, 山口暢俊, 伊藤寿朗 (2017) 花の形づくりを決める遺伝子ネットワーク, 生物と化学 (印刷中).
- 田村智彦, 西山晃 (2016) 転写因子によるミエロイド系細胞の分化制御, 日本臨床, 74, 481-486.
- 大熊芳明, 矢作直也 他 (2016) エネルギー代謝とメディエーター複合体, 実験医学別冊「遺伝子制御の新たな主役 栄養シグナル」, 110-118.
- 南敬 他 (2016) NFAT-ANG-2 による内皮活性化とダウン症因子 DSCR-1:アクセル/ブレーキ内皮恒常性システムと抗がん制御, 細胞工学 35, 27-32.
- 高橋秀尚, 畠山鎮次 (2015) メディエーター複合体のサブユニット MED26 は little elongation complex をリクルートすることで snRNA 遺伝子の転写を制御する, 細胞工学, 34, 514-515.
- 藤井穂高, 真下知士, 城石俊彦 他 (2015) CRISPR/Cas9 を用いた enChIP 法による遺伝子座特異的ゲノム機能解析 「進化するゲノム編集技術」 株式会社エヌ・ティー・エス 第1編 第2章 第3節
- 坂東優篤, 秋山和弘, 白髭克彦 他 (2015) 染色体工学 Update コヒーシオン, コヒーシオンローダーと転写制御, 細胞工学, 34, 1029-1033.
- 山口雄輝, 成田央 (2014) 基礎からしっかり学ぶ生化学, 羊土社, 244 ページ.
- 土川久美子, 徳永万喜洋, 原田慶恵, 石渡信一 他 (2014) 1分子生物学, 化学同人, 147-153, 215-227.
- 斉藤典子, 小林徹也, 青木一洋ほか (2014) 機械学習による細胞形態の分類と推定 「バイオ画像解析 手とり足とりガイド」, 羊土社, 195-207.
- 黒滝大翼, 田村智彦 (2013) IRF8-KLF4 転写因子カスケードによる単球分化制御, 実験医学, 31, 2971-2975.
- 藤井穂高 (佐々木裕之 監修) (2013) iChIP 法による特定ゲノム領域の単離と結合分子の同定, 遺伝子医学 Mook 「エピジェネティクスと病気」, 254-259.

## <ホームページ等>

新学術領域研究「転写サイクル」のウェブサイト <<http://transcriptioncycle.org>> を立ち上げ、研究概要、研究組織、活動状況、研究成果、公募情報などを公開した。また、ニュースレターをリリースし、発行した。

## <主催シンポジウム>

### 国際シンポジウム

- 1 The International Conference on Transcription Cycle 2016, 東京大学小柴ホール (東京都), 2016年12月3日.
- 2 The International Conference on Transcription Cycle 2014, 東京工業大学蔵前会館 (神奈川県), 2014年11月24日.

### 冬の若手ワークショップ

- 1 冬の若手ワークショップ 2017, 一宮シーサイドオーツカ (千葉県), 2017年1月30日~2月1日.
- 2 冬の若手ワークショップ 2016, ホテル清溪 (山梨県), 2016年2月4~6日.
- 3 冬の若手ワークショップ 2014, 磯部ガーデンホテル (群馬県), 2014年1月30日~2月1日.

### 転写サイクルセミナー

- 1 伊藤敬, ヒストン H2A のリン酸化はサイクリン D1 発現を促進し癌化を引き起こす, 東京医科歯科大学 M&D タワー (東京都), 2016年12月5日.
- 2 Becker PB, Marking the X chromosome for global transcription regulation, ホスト: 藤井穂高, 大阪大学吹田キャンパス (大阪府), 2016年12月5日.
- 3 Kadonaga J, Noncanonical histone-containing particles in dynamic chromatin, ホスト: 伊藤敬, 長崎大学良順会館 (長崎県), 2015年12月2日.
- 4 Roeder RG, Transcriptional Regulatory Mechanisms in Animal Cells, ホスト: 大熊芳明, 富山大学医薬系キャンパス (富山県), 2014年11月27日.
- 5 今清水正彦, Transcription elongation: heterogeneous tracking of RNA polymerase and its biological consequence, ホスト: 山口雄輝, 東京工業大学すずかけ台キャンパス (神奈川県), 2014年9月12日.

### トレーニングワークショップ

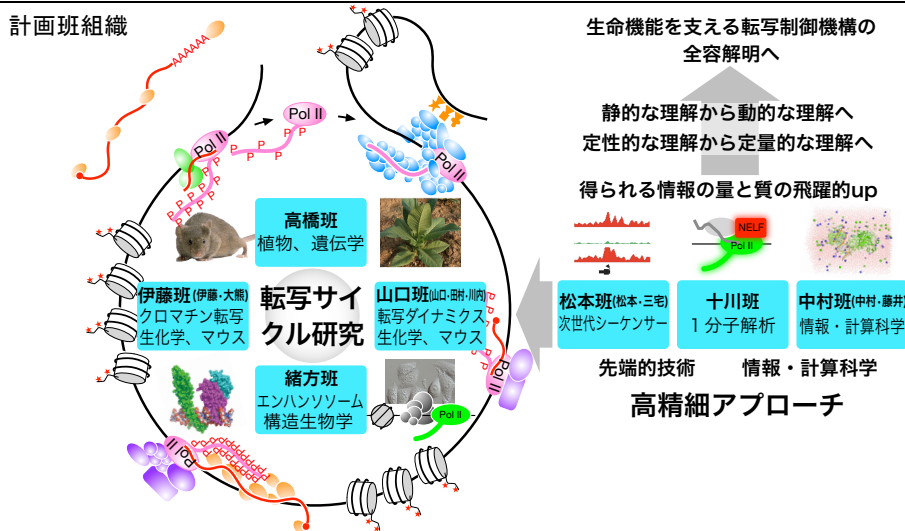
- 1 村谷匡史, 初級向けインフォマティクス講習会, 筑波大学医学地区 (茨城県), 2015年11月4~5日.
- 2 飯田緑, 藤井聡, 矢田哲士, 大川恭行, ChIP-seq データ解析, 九州工業大学飯塚キャンパス (福岡県), 2014年3月6~7日.
- 3 深川暁宏, 伊藤由馬, 土川久美子, ライブセル蛍光1分子イメージング, 東京工業大学すずかけ台キャンパス (神奈川県), 2013年12月18~19日.

<アウトリーチ活動> 多数のアウトリーチ活動の一部を示す。

- 平田章, 高大連携プログラム出張講義, 松山北高校 (愛媛県), 2017年3月16日.
- 山本拓也, YCAM バイオ・リサーチ・オープンデイ「細胞と遺伝子」, 山口情報芸術センター (山口県), 2017年2月11日.
- 高橋陽介, 第2回広島県科学セミナー「遺伝子のはたらき」, 広島大学 (広島県), 2016年8月10日.
- 山口雄輝, 東工大知の追求講座, 河合塾 (東京都), 2016年6月20日.
- 高橋秀尚, 出張講義, 立命館慶祥中学 (北海道), 2015年11月18日.
- 井上康志, 第5回こども科学の教室 スーパー光塾, 大阪大学吹田キャンパス (大阪府), 2014年11月24日.
- 原田昌彦, みやぎ県民大学 (宮城県), 2014年9月24日.
- 土川久美子, 第22回高校生のための夏休み特別講習会, 東京工業大学すずかけ台キャンパス (神奈川県), 2014年7月31日~8月1日.
- 古久保哲郎, 平成25年度バイオエキスパート研究体験シリーズ「転写—遺伝情報を取り出すしくみ—」, 横浜市立大学鶴見キャンパス (神奈川県), 2013年6月1日.
- 松本直通, 市民・研究者シンポジウム 第3回「難病研究と創薬」 「希少疾患ゲノム研究の現状と将来」, 千里ライフサイエンスセンター (大阪府), 2013年1月27日.
- 田村智彦, 日本学術振興会 ひらめき☆ときめきサイエンス「のぞいてみよう! 免疫のしくみ~大食い細胞マクロファージの働き~」, 横浜市立大学福浦キャンパス (神奈川県), 2012年8月4日.

## 7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

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、総括班研究課題の活動状況も含め、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。



### 第1期公募班組織（平成25～26年度）

氏名	研究課題名
高橋 秀尚（北大・医）	Med26によってリクルートされる新規転写伸長複合体LECの機能解明
村上 洋太（北大・理）	RNAポリメラーゼIIとRNA・クロマチンのクロストーク
原田 昌彦（東北大・農）	転写サイクルにおけるクロマチンリモデリング複合体のリサイクル機構の解明
村野 健作（筑波大・医）	新規高感度レポーター系を用いたrRNA遺伝子の種特異的転写開始機構の解析
前川 利男（理研・筑波）	次世代のマウスの遺伝子発現に影響を与える転写因子ATF-7の役割
和田 洋一郎（東大・アイソトープ）	炎症性刺激で誘導される転写ファクターの機能解析
黒柳 秀人（医科歯科大・難治研）	転写産物の高精細プロファイリングによる転写と転写後プロセッシングの共役機構の解明
太田 力（がんセンター）	癌細胞における転写サイクルの強制回転の解析
古久保 哲朗（横浜市大・生命医）	基本転写因子TFIIDを介した転写調節機構の解明
大野 欽司（名大・医）	神経変性疾患関連RNA結合タンパクFUSによる転写抑制機構解明
高田 彰二（京大・理）	転写因子DNA探索のエネルギーランドスケープ理論：速度-親和性パラドクス
佐藤 ゆたか（京大・理）	DNAループによる転写調節機構の解明
横山 明彦（京大・医）	AEP複合体による転写サイクルの制御メカニズム
藤井 穂高（阪大・微研）	挿入のクロマチン免疫沈降法（iChIP）による細胞分化制御因子の転写機構の解明
井上 康志（阪大・生命）	転写制御因子によるDNA立体構造変化の光学的ナノ計測法開発
ティモシー スタセビッチ（阪大・生命）	Quantifying epigenetic regulation of the transcription cycle in single living cells
米澤 康滋（近大・先端研）	計算科学シミュレーションによるCTDの構造特性から探る転写調節機構
平田 章（愛媛大・理工）	アーキア（古細菌）RNAポリメラーゼにおける転写開始機構および転写調節機構の解明

### 第2期公募班組織（平成27～28年度）

氏名	研究課題名
高畑 信也（北大・理）	HPI1とFACTの共役によるグローバルな転写制御機構
原田 昌彦（東北大・農）	転写サイクルにおけるクロマチンリモデリング複合体の動的リサイクルの解明
村谷 匡史（筑波大・医）	癌特異的クリプティック遺伝子プロモーターの転写サイクルプロファイリング
浦 聖恵（千葉大・理）	ヒストンH3K36メチル化酵素に着目した転写解剖
坂東 優篤（東大・分生研）	コヒーシンの転写制御の分子機構の解明
秋光 信佳（東大・アイソトープ）	核内長鎖ノンコーディングRNAによる転写サイクル制御
黒柳 秀人（東医歯大・難治研）	転写産物の高精細プロファイリングによる転写と転写後プロセッシングの共役機構の解明
高田 彰二（京大・理）	クロマチン構造と共役した転写因子動態の分子シミュレーション研究
山本 拓也（京大・iPS研）	細胞分化可塑性を規定する染色体高次構造の解析
藤井 穂高（阪学・微研）	遺伝子座特異的クロマチン免疫沈降法による細胞分化制御因子の転写機構の解明
別所 康全（奈良先端大・バイオ）	せきつい動物パターン形成における転写制御の同調性維持機構
伊藤 寿朗（奈良先端大・バイオ）	細胞周期の進行に伴うヒストン修飾による転写制御
平田 章（愛媛大・理工）	アーキアの転写装置を利用した多段階転写反応の動的メカニズムの解明
矢田 哲士（九大・情報工）	次世代シーケンサー解析と情報科学解析で迫る転写調節コードの普遍性と多様性
南 敬（熊大・生命資源）	内皮即時型応答遺伝子の包括的な転写サイクル制御機構のシステム解析
佐藤 政充（早稲田大・先進理工）	シングルセル発現解析と核膜変異体ライブラリを用いた転写サイクル始動機構の解明
米澤 康滋（近大・先端研）	計算科学と情報科学によるCTD及びCTRの構造空間と転写因子認識機構の研究
井手 聖（遺伝研・構造遺伝）	rRNA遺伝子上での包括的なDNA-タンパク相互作用情報の抽出基盤の構築

本領域には7つの計画研究課題がある。これらのうち松本班、十川班、中村班の3つは「高精細アプローチ」をメインで担い、それぞれ次世代シーケンサーを用いたゲノムワイド解析、1分子解析、情報・計算科学によって転写サイクル研究を支援する。残る山口班、緒方班、伊藤班、高橋(陽)班はハードコアな転写・クロマチン研究グループであり、生化学、構造生物学、遺伝学といった既存の研究アプローチをバックグラウンドとして有している。これらのグループも松本班、十川班、中村班等と共同で新しい技術の開発・導入を行いつつ研究を進め、転写サイクルの「動的」「定量的」理解を目指す。領域全体が一体的に活動することが重要と考え、研究項目はA01の1つしか設けていない。



公募研究の役割は主に2つある。第1に転写機構研究の多面的展開、第2に若手支援である。転写研究は個体レベルから分子・原子レベルまで幅広く、それらすべてを計画班でカバーするのは困難なので、様々な分野を専門とする研究グループを公募し、幅と厚みのある転写機構研究を推進する必要がある。具体的には分子レベルの知見を個体レベルの生命現象と結びつけるような課題、転写とその他の生化学的プロセスの共役に注目して核内反応の統一的理解を目指す課題、新しい技術の開発や利用を通じて転写機構の解明を目指す課題、プロテオミクスやシステム生物学等、計画班では十分にカバーできていない専門性から転写機構にアプローチする課題等である。以上を踏まえて平成25年度に第1期の公募を行った。応募額500万円/年以下で16件程度の公募だったが、18件(うち4名が39歳以下)を採択することができた(前頁参照)。採択者には転写伸長・終結段階の機構研究を専門とする気鋭の若手研究者、高橋秀尚(北大・医)、エピジェネティクス分野で独創的な研究を展開してきた村上洋太(北大・理)や前川利男(理研・筑波)、神経変性疾患と転写・RNAプロセッシング異常について取り組んでいた大野欽司(名大・医)、iChIPやenChIPという新しい実験手法を開発中の藤井穂高(阪大・微研)らが含まれる。同様に平成27年度の第2期でも18件(うち4名が39歳以下)を採択した(前頁参照)。第2期では、中間評価結果のコメントに従い、ウェットとドライの融合の先にあるシステム生物的展開を前倒しして進めるためシステム生物学の研究者の採択を目指すとともに、転写サイクルから多様な高次生命現象への研究展開をより重視し、血管形成のシステムバイオロジー的展開を目指す南敬(熊大・生命資源)、iPS細胞の分化可塑性の研究に取り組む山本拓也(京大・iPS研)、脊椎動物のパターン形成の転写制御に取り組む別所康全(奈良先端大・バイオ)、植物のエピジェネティクス研究に取り組む伊藤寿朗(奈良先端大・バイオ)らを採択した。

総括班では班員間の連携を図るべく、以下の活動を行ってきた。

### (1) 先端的技術の領域内共同利用システムの構築と運用

先端的技術を開発・導入することは本領域の核心であり、その媒体となるべく領域内共同利用システムを立ち上げた。同システムを構築するため、平成24年度にX線解析システム、次世代シーケンサー、1分子観察用蛍光顕微鏡システムを総括班の予算で導入した。その詳細については次頁を参照されたい。

### (2) 領域内外の連携推進

総括班では以下の取り組みを通じて領域内のみならず領域外の研究者との連携を推進してきた。

①班会議の開催。年1回、8月頃に総括班会議を兼ねた全体班会議を3日間(初年度のみ2日間)の合宿形式で開催した。領域の最も重要なイベントであり、口頭発表に加えてポスターセッションも行うことで領域内の若手研究者に発表の機会を与えた。

②国際シンポジウムならびに転写サイクルセミナーの開催。平成26年度と28年度に、それぞれ国際シンポジウムを都内で開催した。平成26年度にはラスカー賞受賞者のRobert G. Roeder博士(Rockefeller大)らを招聘し、当該研究分野で注目を集めた。さらに毎年、外国人研究者を2名程度招聘して、国内数カ所で「転写サイクルセミナー」を開催した。これらのイベント開催を通じて領域内の研究成果を国内外に発信するとともに、最新の研究成果を共有し、かつ、人的交流を深めた。

③トレーニングワークショップ(TWS)の開催。先端的技術の導入やウェットとドライの融合が領域の目標達成に欠かせないが、先端的技術や計算科学は一般のウェット系研究者にはなじみが薄い。異分野融合を果たすため、班員ならびに関係者を対象としたTWSを不定期に開催してきた。以下に開催の概要を記す。いずれも実技や演習に多くの時間が割かれ、よく練られた講習内容だったと参加者から好評だった。

- ・第1回：1分子イメージング講習会 2013年12月17～18日 オーガナイザー：十川
- ・第2回：ChIP-seqデータ解析講習会 2014年3月6～7日 オーガナイザー：藤井(聡)
- ・第3回：初級者向けインフォマティクス講習会 2015年11月14～15日 オーガナイザー：村谷

④その他の会議開催支援。関連分野の会議、具体的には日本遺伝学会や染色体ワークショップ・核ダイナミクス研究会が主催する会議に共催し、旅費等を支援するとともに班員の参加を促すことで、領域内外の研究交流を促進した。

### (3) 若手研究者支援

総括班では以下の2つの若手研究者支援活動を行ってきた。

①冬の若手ワークショップ開催。班会議とは別に若手主体の「冬の若手ワークショップ」を毎年1～2月に3日間の日程で開催し、大学院生～助教クラスを中心に口頭発表とポスター発表の機会を提供してきた。

②若手海外派遣。これは若手研究者が海外の学会に参加し発表するための旅費や学会参加費を、領域内公募を経て総括班予算からサポートする制度である。帰国後はレポートを提出してもらい、領域ニュースレターに掲載した。

以上の結果、計画班に留まらず、公募班をも巻き込んで広範に共同研究が進められた(P10)。

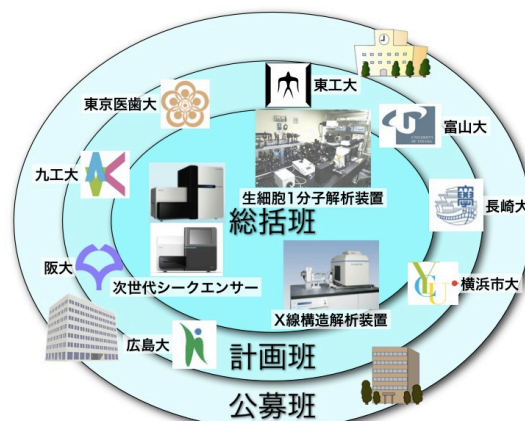
## 8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

### 先端技術の領域内共同利用システムの構築と運用

先端技術を開発・導入することは本領域の核心であり、その媒体となるべく領域内共同利用システムを立ち上げた。同システムを構築するため、平成 24 年度に以下の装置を総括班の予算で導入した。

- 生体分子 X 線解析システム R-AXIS VII/VariMax HF 一式  
27,877,500 円、設置場所：横浜市大（緒方班）
- Life Technologies Ion Proton シーケンサー 一式  
18,699,975 円、設置場所：横浜市大（松本班）
- オリンパス電動倒立型 2 ポート蛍光顕微鏡システム、および、浜松ホトニクス背面照射型電子増倍カメラシステム一式  
8,999,917 円、設置場所：東工大（十川班）



それぞれの技術に精通している計画班の緒方、松本、十川が各装置の管理責任者となって平成 24 年度に装置の立ち上げを行なった。平成 25 年度には領域内共同利用システムの運用ルールを策定し、同システムの運用を開始した。運用は、1 分子蛍光顕微鏡と構造解析用装置に関しては、技術的困難さに鑑み、担当研究室との共同研究ベースで装置利用を進めることとした。一方、次世代シーケンサーについては希望研究室が予約をとった上で自由に利用できるようにした。これらの装置は転写サイクル領域の班員を主な利用者とし、余裕があれば各装置の管理責任者の判断で領域外の研究者も利用できることとした。また、利用に際して消耗品類は利用者が負担し、装置の保守等の費用は総括班の予算で負担することとした。P12 にも記載したとおり、装置の保守に想定以上の費用が必要となったが、総括班の予算を一部組み換えることにより対応した。領域内共同利用システムが活かされた研究の一部を以下に示す。

#### 【生体分子 X 線解析システム】

- ・緒方（計画班員）と中村（計画班員）の共同研究
- ・緒方（計画班員）と松本（計画班員）の共同研究
- ・緒方（計画班員）と太田（公募班員）の共同研究
- ・緒方（計画班員）と平田（公募班員）の共同研究

#### 【次世代シーケンサー】

- ・山口（計画班員）と藤井（聡）（計画班員）の共同研究
- ・田村（計画班員）と松本（計画班員）の共同研究

#### 【蛍光顕微鏡システム】

- ・十川（計画班員）と山口（計画班員）の共同研究
- ・十川（計画班員）と緒方（計画班員）の共同研究
- ・十川（計画班員）と大熊（計画班員）の共同研究
- ・十川（計画班員）と原田（公募班員）の共同研究
- ・十川（計画班員）とスタセビッチ（公募班員）の共同研究

### 人件費

計画研究 1～7 すべてで、研究を推進するため研究員や研究補助員等を雇用した。さらに総括班では領域全体の事務、特に会議開催の手配や旅費・謝金等の会計事務等を適正に行うため、事務補佐員 1 名を雇用した。

### 海外旅費

個別研究課題の成果発表等は個別の研究費から支出するのが基本だが、総括班では旅費を多めに計上し、その他の旅費支払を柔軟に行えるよう工夫した。平成 26 年度と平成 28 年度には国際シンポジウムを開催予定だったため、旅費を特に多めに計上したが、その他の年度でも、班員からの要望に基づいて総括班予算で海外の研究者を招聘し「転写サイクルセミナー」を開催したり、前頁記載のとおり、領域内の若手研究者が海外の学会に参加し発表するための旅費を領域内公募を経て総括班予算からサポートする「若手海外派遣制度」を運用し、研究交流を推進した。

・研究費の使用状況

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

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価(円)	金額(円)	設置(使用)研究機関
24	生体分子X線解析システム	R-AXIS VII/VariMax HF	1	27,877,500	27,877,500	横浜市立大学
	次世代シーケンサー	Life Technologies Ion Proton	1	18,699,975	18,699,975	横浜市立大学
	デスクトップ型次世代シーケンサー	イルミナ・MiSeq システム MS-J-001	1	11,499,600	11,499,600	長崎大学
	蛍光顕微鏡システム一式	オリンパス蛍光顕微鏡システム+浜松ホトニクス電子増倍カメラ	1	8,999,917	8,999,917	東京工業大学
	少量サンプル精製用クロマトグラフィシステム	GEヘルスケア AKTAmicro システム	1	6,237,000	6,237,000	東京工業大学
	CCDカメラタイプ画像解析装置	ImageQuant LAS 4000mini	1	4,063,500	4,063,500	東京工業大学
	化学発光画像処理装置	GEヘルスケアジャパン	1	3,612,000	3,612,000	広島大学
	高圧連続ホモジナイザー	セントラル EmulsiFlex C3-TDY	1	3,543,750	3,543,750	横浜市立大学
	データストレージ	Dell PV MD1200	1	3,097,500	3,097,500	横浜市立大学
	高速冷却遠心機	日立 himacCR22N	1	2,331,630	2,331,630	横浜市立大学
	Ion Proton 補助システム	Life Technologies One Touch Duo システム	1	2,310,000	2,310,000	横浜市立大学
	顕微鏡用CMOSデジタルカメラセット	浜松ホトニクス C11578-22C	1	2,264,325	2,264,325	東京工業大学
	高速冷却遠心機	Suprema21 アンクルローター:NA-400	1	2,262,750	2,262,750	長崎大学
25	PCクラスターシステム	新日鉄ソリューションズ <sup>®</sup> XeonE5-2670 x 8 1TB-HDD	1	4,987,500	4,987,500	大阪大学
	イオントラップ質量分析計	LC-MS LCQ Fleet	1	4,987,500	4,987,500	長崎大学
	GPGPU サーバシステム	新日鉄ソリューションズ <sup>®</sup> NS-HP-SL270s, NVIDIA-K10 x 8	1	4,935,000	4,935,000	大阪大学
	スプリットレス nanoLC システム	EASY-nLCII	1	4,539,150	4,539,150	長崎大学
	統合顕微鏡IX83用デッキ短光路システム	オリンパス IX83P2ZF-SP-MS	1	2,790,480	2,790,480	東京工業大学
26	サーマルサイクラー	タカラ TP900	1	2,516,400	2,516,400	東京工業大学
28	プラスチックフリーサー	SOLTECH FRS-570SR	1	2,352,000	2,352,000	横浜市立大学

(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24年度】

・旅費			
1. 10th EMBL Conference (ドイツ、ハイデルベルグ) に参加 (2名)	673,820 円	伊藤班	
2. ECCB2012 (スイス、バーゼル) に参加	348,010 円	中村班	
3. 共同研究のため UT Southwestern (アメリカ、ダラス) を訪問	300,066 円	伊藤班	
4. 第1回班会議 (キックオフミーティング) へ領域アドバイザー招聘	150,000 円	総括班	
・人件費・謝金			
1. 研究員の雇用	5,265,222 円	中村班	
2. 研究員の雇用	4,140,000 円	山口班	
3. 研究員の雇用	2,711,229 円	高橋班	
4. 研究員の雇用	2,675,499 円	伊藤班	
5. 研究補助員の雇用	1,635,871 円	伊藤班	
6. 研究補助員の雇用	1,230,600 円	緒方班	
7. 領域運営事務補佐員の雇用	560,000 円	総括班	
・その他			
1. 業務委託 (ATI, 転写関係データベースツールの基盤構築業務)	6,121,500 円	中村班	
2. GE AKTA Prime 修理	755,580 円	緒方班	
3. 領域ウェブサイト作成費用	390,000 円	総括班	

【平成25年度】

・旅費			
1. CSHL Meeting (アメリカ、ニューヨーク) に参加 (2名)	700,000 円	総括班	
2. アメリカ生物物理学会年会 (アメリカ、サンフランシスコ) に参加	514,220 円	十川班	
3. 共同研究のため UT Southwestern (アメリカ、ダラス) を訪問	497,568 円	伊藤班	
4. 班会議へ外国人研究者2名の招聘	490,000 円	総括班	
5. Banff International Research Station (カナダ、バンフ) に参加	385,280 円	中村班	
6. 共同研究のため CGR (スペイン、バルセロナ) を訪問	363,172 円	伊藤班	
7. CSHL Meeting (アメリカ、ニューヨーク) に参加	355,121 円	伊藤班	
8. アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、ボストン) に参加	162,868 円	松本班	
・人件費・謝金			
1. 研究員2名の雇用	8,280,000 円	山口班	
2. 研究員の雇用	5,463,647 円	中村班	
3. 研究補助員の雇用	5,007,795 円	緒方班	
4. 研究員の雇用	3,929,216 円	十川班	
5. 研究員の雇用	2,042,397 円	高橋班	
6. 研究補助員の雇用	1,522,401 円	伊藤班	
7. 事務補佐員の雇用	960,000 円	総括班	
・その他			
1. 班会議ならびに冬の若手ワークショップ開催費用 (会議室使用料等)	1,450,000 円	総括班	
2. 委託 (ATI, ゲノムワイド転写因子ターゲット解析ツールの開発支援業務)	997,500 円	中村班	
3. カラムクロマトグラフィー装置 GE AKTA 10S の修理	710,430 円	緒方班	

【平成26年度】

・旅費			
1. 国際シンポジウムへの海外講演者4名の招聘	1,700,000 円	総括班	
2. CSHL Meeting (アメリカ、ニューヨーク) に参加	772,570 円	伊藤班	
3. TRI-CON2015(アメリカ、サンフランシスコ)に参加 (2名)	666,000 円	中村班	
4. 11th EMBL Conference (ドイツ、ハイデルベルグ) に参加	320,000 円	総括班	
5. ヨーロッパ人類遺伝学会 (イタリア、ミラノ) に参加	316,360 円	松本班	
6. アメリカ人類遺伝学会 (アメリカ、サンディエゴ) に参加	290,742 円	松本班	
・人件費・謝金			
1. 研究員3名の雇用	10,020,000 円	山口班	
2. 特任助手、研究補助員の雇用	5,588,674 円	緒方班	
3. 研究員の雇用	5,472,354 円	中村班	
4. 研究協力者の雇用	4,536,179 円	松本班	
5. 研究員の雇用	3,950,044 円	十川班	
6. 特任助教、研究補助員の雇用	3,876,351 円	伊藤班	
7. 領域運営事務補佐員の雇用	960,000 円	総括班	

・その他		
1. 領域内共同利用機器の保守費用	2,360,000 円	総括班
2. 班会議開催費用（会議室使用料等）	550,000 円	総括班
3. 国際シンポジウム開催費用（会議室使用料）	160,000 円	総括班
【平成27年度】		
・旅費		
1. 転写サイクルセミナーへの海外講演者1名の招聘	280,000 円	総括班
・人件費・謝金		
1. 研究員2名の雇用	8,280,000 円	山口班
2. 研究員2名の雇用	8,064,712 円	十川班
3. 特任助手、研究補助員の雇用	5,890,296 円	緒方班
4. 研究員の雇用	5,534,485 円	中村班
5. 研究協力者の雇用	4,573,404 円	松本班
6. 研究補助員の雇用	3,864,673 円	伊藤班
7. 領域運営事務補佐員の雇用	960,000 円	総括班
・その他		
1. 領域内共同利用機器の保守費用	2,360,000 円	総括班
2. 班会議ならびに冬の若手ワークショップ開催費用（会議室使用料等）	1,540,000 円	総括班
3. GE AKTA 10S の修理費用	1,072,764 円	緒方班
【平成28年度】		
・旅費		
1. 国際シンポジウムへの海外講演者3名の招聘	1,510,000 円	総括班
2. 6th ICSB(アメリカ、ニューオリンズ)に参加	589,886 円	緒方班
3. ヨーロッパ人類遺伝学会（スペイン、バルセロナ）に参加	318,377 円	松本班
4. PacBio User Group Meeting（シンガポール）に参加	223,329 円	松本班
5. アメリカ人類遺伝学会（カナダ、バンクーバー）に参加	213,752 円	松本班
・人件費・謝金		
1. 研究員の雇用	10,791,068 円	松本班
2. 研究員2名の雇用	8,280,000 円	山口班
3. 研究員2名の雇用	8,005,803 円	十川班
4. 研究員の雇用	5,522,435 円	中村班
5. 特任助手、研究補助員の雇用	4,321,636 円	緒方班
6. 研究補助員2名の雇用	3,863,641 円	伊藤班
7. 領域運営事務補佐員の雇用	960,000 円	総括班
・その他		
1. 領域内共同利用機器の保守費用	2,360,000 円	総括班
2. 班会議ならびに冬の若手ワークショップ開催費用（会議室使用料等）	1,540,000 円	総括班
3. 国際シンポジウム開催費用（会議室使用料）	210,000 円	総括班

(3) 最終年度(平成28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。

該当ありません。

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

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。

### 1. 当該学問分野と関連学問分野への波及効果

①従来から知られていた前のステップが後のステップに影響するフィードフォワード制御だけでなく、後のステップが前のステップに影響するフィードバック制御も存在することが新たに分かった（新規概念の創出）。メディエーターが転写開始だけではなく転写終結をも制御することを明らかにした（高橋(秀)）。また、転写伸長因子の異常が転写開始段階に影響する、という予想外の結果から、転写サイクルの過程がフィードバック制御を受けていることが示唆された（川内）。また、従来考えられてきた1方向の活性化機構とは異なり、エンハンサーとプロモーター/遺伝子が相互に働いて転写活性化を導くという新しい機構を見出した（田村）。さらに、転写を開始した Pol II が3つの RNA プロセッシング経路のうち1つを正しく選択し、正しい部位で転写を終結するのに必要な巧妙な機構を明らかにした（山口）。

②複数の核内因子を同時に1分子観察する技術開発により、生細胞内において転写活性化から転写開始、転写伸長に至る過程でのエピゲノム変化と Pol II の動態をサブ秒オーダーの時間分解能で測定し、反応速度論的な解析を行えるようになった（革新的技術の開発）。従来は細胞膜表面に限られていた1分子蛍光イメージングを核内タンパク質の解析に拡大できる新原理に基づく蛍光顕微鏡システムの開発により、転写調節のような重要な細胞機能の解析を行えるようになった（十川）。さらに、生細胞の核内タンパク質の翻訳後修飾状態を可視化する方法の開発（スタセビッチ）とあわせて、生細胞内におけるクロマチン制御や転写制御の粗過程に関する反応速度論的な解析を行うことが可能となり、システム生物学的な展開への道が拓かれた。

③ウェットとドライの融合により、従来のウェット構造解析のみでは捉えられなかった転写因子/DNA 複合体の動的構造変化を描出することに成功した（ウェットとドライの融合）。新たな手法とその結果の解析法を開発し、多様な構造のサンプリングによる巨大な超分子複合体の構造変化や安定性が議論できるようになり、生命科学分野における計算・情報科学の応用に対する意味が認識された（緒方、中村）。さらに、基本転写因子 TFIIE の解析を通じて、転写開始時に Pol II が「発火」する分子機構の解明に近づき、生命科学の教科書にこれらの成果が掲載されるようになってきた（大熊）。

④iChIP 法、enChIP 法、ePICH 法、Multiplexed 3C-seq 法、酵母シングルセル発現解析法といった新規実験法の開発が支援され、多数の研究成果へと結実した（萌芽的な実験法開発への支援）。特に、細胞核内の特定の遺伝子座に結合するタンパク質複合体を単離・同定する技術である iChIP 法と enChIP 法は、実証研究を経て普及の段階に入った。藤井(穂)はアカデミア向けには Addgene という NPO を通じて世界数百ヶ所の研究機関に研究試料を無償配布する一方、本法をコア技術とした創薬支援ベンチャー Epigeneron を立ち上げ、研究成果の社会還元を進めた。

⑤全エクソームシーケンス法による疾患ゲノム解析のパイプラインを構築し、遺伝子疾患の原因となる遺伝子変異を高速に同定する手法を確立した（希少遺伝性疾患の分子病態解明への貢献）。特に ARID1A、SMARCA4、SMARCB1、SOX11、KDM6A 等の転写/クロマチン因子をコードする遺伝子の変異が Coffin-Siris 症候群や Kabuki 症候群を引き起こすことを明らかにした（松本、三宅）。さらに、マイクロアレイや次世代シーケンサーから得られる膨大な（エピ）ゲノムデータの統合的解析法を考案し、転写制御解析の基盤を作った（藤井(聡)）。

⑥転写サイクルと高次生命現象の関係解明を目指す多様な研究を推進した。その結果、個体レベルでがん化を引き起こす新たなヒストン修飾を同定し（伊藤(敬)）、植物の成長促進ホルモンであるジベレリンによる転写制御機構を解明した（高橋(陽)）。神経発生や神経変性疾患（佐藤(ゆ)、大野）、脊椎動物のパターン形成（別所）、炎症応答刺激（和田、南）、多能性幹細胞のリプログラミング（山本）等でも重要な新見が得られた。

### 2. 実務・社会への波及効果

①遺伝子疾患の原因となる遺伝子変異を高速に同定し、さらに見つけた変異の機能的影響をタンパク質の構造面から推定するまでのパイプラインが構築された。今後ますます多くの希少遺伝性疾患の分子病態解明が進み、将来的には CRISPR/Cas9 を用いた治療や、疾患タンパク質の構造を直す低分子医薬品の研究開発が進むことが期待される（松本、三宅、緒方）。

②新規エピジェネティックマークであるヒストン H2A-T120 リン酸化が発がんを引き起こし、実際に大腸癌や胃癌で H2A-T120 リン酸化が亢進していたことから、キナーゼを標的とした新規抗がん剤の研究開発が期待される（伊藤）。また、転写伸長制御の破綻が血液がんの発症と関係していたことから、転写伸長段階も新規な創薬標的として期待される（田村、横山）。

③植物の成長ホルモンであるジベレリンによる転写制御機構がついに解明され、他の植物ホルモンでも同様の進展が期待される。今後、有用農作物の成長促進への応用が期待される。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

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。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

### 【計画研究】

- ・領域代表者であった山口雄輝は領域の採択時、東工大・生命理工学研究科の准教授だったが、平成25年、同大の教授に昇進した。
- ・計画研究1の研究協力者であった山本淳一（東工大・生命理工学研究科・博士研究員(当時)）は平成26年、東京医大の助教に採用された。
- ・計画研究1の研究協力者であった藩龍馬（横浜市大・医学研究科・博士研究員(当時)）は平成25年、同大の助教に昇進した。さらに平成28年度横浜市立大学医学研究奨励賞を受賞した。
- ・計画研究1の研究協力者であった黒滝大翼（横浜市大・医学研究科・助教(当時)）は平成25年度日本生体防御学会奨励賞を受賞した。さらに平成28年、同大の講師に昇進した。
- ・計画研究5の研究協力者であった伊藤由馬（東工大・生命理工学研究科・博士研究員(当時)）は平成29年、同大の助教に採用された。
- ・計画研究6の研究分担者であった三宅紀子（横浜市大・医学研究科・准教授）は平成26年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞ならびに2014 John M. Opitz Young Investigator Awardを受賞した。
- ・計画研究6で研究協力者であった宮武聡子（横浜市大・医学研究科・博士研究員(当時)）は、平成28年に同大附属病院遺伝子診療部の助教に採用され、平成29年度には同講師に昇進した。
- ・計画研究7の協力研究者であった笠原浩太（阪大・蛋白研・博士研究員(当時)）は平成28年、立命館大学・生命科学部・助教に採用され、その後は連携研究者として本新学術研究に参画した。さらに、平成27年度「京」を中核とするHPCIシステム利用研究課題において優秀成果賞を受賞した。
- ・計画研究7の連携研究者であった神谷成敏（阪大・蛋白研・客員准教授(当時)）は平成28年、兵庫県立大学・シミュレーション学研究所・特任教授に採用された。

### 【公募研究】

- ・第1期の公募班員、かつ、平成27～28年度の計画班員であった高橋秀尚は採択時、北大・理学研究院の助教だったが、平成27年、同大のテニユア講師に昇進した。さらに同年、日本生化学会北海道支部 若手奨励賞を受賞した。
- ・第1期および第2期の公募班員であった平田章は採択時、愛媛大・理工学研究科の助教だったが、平成25年、同大の講師に昇進した。さらに平成26年、第15回極限環境生物学会研究奨励賞を受賞した。
- ・第1期の公募班員であった村野健作は採択時、筑波大・医学医療系の博士研究員だったが、平成25年、同大の助教に採用された。
- ・第1期の公募班員であったティモシースタセビッチは採択時、阪大・生命機能研究科の博士研究員だったが、平成25年、Colorado State UniversityのAssistant Professorに採用され、平成26年度は公募班から離脱することになった。
- ・第2期の公募班員であった山本拓也は採択時、京大・iPS細胞研究所の助教だったが、平成28年、同大の特定拠点講師に昇進した。

## 11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

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。

本総括班では以下の5名の先生方に研究に直接関わらない研究協力者となっただき、班会議等にお越しいただいてアドバイス等を頂戴した。なお、田中亀代次先生はご多忙等の理由により平成26年度末をもって研究協力者を辞退されたので、後半の2年間は広瀬進先生にご参加いただいた。以下に、研究協力者からのコメントを付す。

- ・石井 俊輔（理化学研究所・分子遺伝学研究室・上席研究員、専門：分子遺伝学）
- ・田中亀代次（大阪大学・生命機能研究科・教授、専門：分子遺伝学）（平成24～26年度）
- ・広瀬 進（国立遺伝学研究所・名誉教授、専門：分子遺伝学）（平成27～28年度）
- ・塩見 春彦（慶応義塾大学・医学部・教授、専門：分子生物学）
- ・佐藤 文俊（東京大学・生産技術研究所・教授、専門：計算生体分子科学）

### 中間評価時のコメント

#### ●石井俊輔先生

「P o l 2の転写伸長・終結・リサイクル過程におけるチェックポイント制御機構」詳細が着実に論文としてまとめられつつある。また本領域の研究により Coffin-Siris 症候群の原因として、クロマチンリモデリング複合体 BAF を構成する5つのサブユニットの遺伝子変異（点変異）が特定されたことは、基礎的な転写制御機構の理解が疾患の発症メカニズムの理解に繋がることを如実に示している。7つの計画研究グループ間で共同研究が積極的に行われつつあることが伺え、今後のレベルの高い研究成果に結びつくことを期待している。

#### ●田中亀代次先生

班員間の連携が十分に行われ、すでに幾つか論文としてその研究成果が発表されている。とりわけ、松本直通、緒方一博班員を中心とした共同研究によって、Coffin-Siris 症候群がクロマチンリモデリング因子 BAF 複合体や転写因子 SOX11 の変異によって引き起こされることを発見するなど、多くの成果が得られていることは特筆すべき成果である。

#### ●塩見春彦先生

転写研究に転写サイクルという新規概念を導入し、高精細アプローチによって、これまで独立に進められてきた転写の各ステップの研究を統合し、転写制御の全体像を定量的に解き明かそうという遺伝子発現制御機構の根幹に光をあてる夢のある、かつ極めて重要な研究である。この間、順調に研究が進展し、全体として期待どおりの成果が出てきている。また、共同研究を含む班員間の様々な交流が積極的に行われ、新しい研究分野の開拓が試みられている。

一方で、計画班員の中に論文がほとんど出ていない人がいることも事実であり、今後の積極的な成果発信に期待するものである。

#### ●佐藤文俊先生

本研究領域は、転写機構モデルを刷新し、これを統一的・定量的に理解するために組織された階層横断型研究である。計7つの計画研究課題を1つの研究項目の推進に集約させた意欲的な研究体制を高く評価する。

個別計画研究課題のみならず、当初から図られていた課題間の連携共同研究も成果が出ており、概ね順当に進んでいる。また、トレーニングワークショップは良いアイデアであり、本研究領域を超えて展開されることを希望する。

各計画研究課題連携を個別的にみると、研究が進行するまでは致し方ないことではあるが、現状では1対1の形態が多く、結線に偏りも見受けられる。今後の期待として、負荷の高い計画研究を強化しつつ、「分子解析」、「ゲノム解析」、「個体・細胞科学」、「情報・計算科学」が複合的かつ密に連携して明らかにした研究成果・視点を基に、新たな転写機構モデルの教科書を書き上げていただきたい。

### 事後評価時のコメント

#### ●石井俊輔先生

本領域の目指した「転写サイクル全体を俯瞰して新たな概念を創る」という観点からは、後のステップが前のステップに影響するフィードバック制御の解明が重要である。またイメージング技術を用いた研究との連携、ウェットとドライの融合などにより、レベルの高い論文を多く発表している。そして遺伝性疾患、がん、免疫などの理解にも繋がる知見が得られており、高く評価できる。



●広瀬進先生

転写サイクルの制御機構を高精細アプローチによって明らかにし、その知見を高次生命現象の理解につなげる事を目指して活発な研究が展開された。特に先端技術を駆使すると共に、ウェットとドライ研究の融合を推進し、転写研究に新しい流れを創成した事は本新学術領域研究の重要な成果であり、高く評価される。異分野融合は単なる共同研究で実現する事は難しく、多くの班員間でそのスピリットが共有された本新学術領域ならではの成果だと思う。将来、この新しい潮流が飛躍的に発展する事を期待している。

●塩見春彦先生

本領域の目的は、転写の全行程が、細胞周期のようにサイクルを形成しているという新規概念を導入し、高精細アプローチによって、転写の各ステップの研究を統合し、転写制御の全体像を定量的に明らかにする、というものである。

この目標に向けて順調に研究が進展し、期待どおりの成果が達成された。この間、全体で 350 報以上の論文を発表し、さらに、共同研究を含む班員間の様々な交流が積極的に行われ、新しい研究分野の開拓が試みられた。その成果として転写に関する幾つかの新規モデルが提唱され、転写過程解析のための 1 分子観察を可能にする技術等幾つかの重要な技術開発がなされた。

一方で、英文総説によって自らの主張を世界に向けて展開するということや、萌芽的な新技術（ChIP 法の応用技術、ePICH 法、Multiplexed 3C-seq、酵母シングルセル発現解析法等）を共有・活用して積極的に領域内研究を推進するという事に消極的であったとの印象を受ける。

●佐藤文俊先生

まずは端的に、質量ともに近年まれにみる研究成果を収められたことを大いに評価する。特に当評価者の専門である計算科学の観点から、転写サイクル研究における高精細定量化は非常に高いレベルに達していることを申し述べたい。また総括班員として、山口領域代表を筆頭に 7 つの研究計画研究代表者が存分にリーダーシップを発揮され、その結果、計画・公募研究の区別なく班員が高いモチベーションを維持して各自の研究と様々な共同研究を完遂されたことに敬意を表したい。

なお、当初の設定を超えた研究の発展ならびに新しい研究シードの発現が随所に見らる。然るべく早急に本領域の発展型研究を展開すべきである。