

領域略称名：非ゲノム情報複製
領域番号：7103

令和3年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構」

領域設定期間

令和元年度～令和5年度

令和3年6月

領域代表者 国立大学法人東京大学・医科学研究所・教授・中西 真

目 次

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	03
2	公募研究	05

研究領域全体に係る事項

3	研究領域の目的及び概要	07
4	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	09
5	研究の進展状況及び主な成果	11
6	研究発表の状況	15
7	研究組織の連携体制	20
8	若手研究者の育成に関する取組状況	21
9	研究費の使用状況・計画	22
10	今後の研究領域の推進方策	23
11	総括班評価者による評価	25

研究組織

(令和3年6月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	X00 多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構	令和元年度 ～ 令和5年度	中西 真	国立大学法人東京大学・ 医科学研究所・教授	4
A-01 計	A01-1 DNAメチル化によるゲノム情報安定化機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	中西 真	国立大学法人東京大学・ 医科学研究所・教授	3
A-01 計	A01-2 DNAメチル化とH3K9me3の確立と維持の構造基盤	令和元年度 ～ 令和5年度	有田 恭平	横浜市立大学・大学院生命医科学研究科・教授	1
A-01 計	A01-3 ヒストン修飾Eraserによる抑制的エピゲノムの維持・変動制御機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	村上 洋太	国立大学法人北海道大学・理学研究院・教授	1
A-01 計	A01-4 減数分裂における高次クロマチン構造の確立機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	石黒 啓一郎	国立大学法人熊本大学・ 発生医学研究所・教授	1
A-01 計	A01-5 複製サイクルにおけるエピゲノム情報と高次クロマチン構造との連携の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	油谷 浩幸	国立大学法人東京大学・ 先端科学技術研究センター・教授	2
A-02 計	A02-1 ポリコム群による抑制ドメインの複製機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	古関 明彦	国立研究開発法人理化学研究所・チームリーダー	2
A-02 計	A02-2 幹細胞の運命決定に関わるクロマチン複製機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	岩間 厚志	国立大学法人東京大学・ 医科学研究所・教授	2
A-02 計	A02-3 血球系細胞分化過程での非ゲノム情報複製機構の解明	令和元年度 ～ 令和5年度	谷内 一郎	国立研究開発法人理化学研究所・チームリーダー	2
A-02 計	A02-4 クロマチン複製における転写因子ネットワークの継承機構の解析	令和元年度 ～ 令和5年度	丹羽 仁史	国立大学法人熊本大学・ 発生医学研究所・教授	1

総括班・総括班以外の計画研究 計 10 件（廃止を含む）

- [1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究
- [2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A-01 公	A01-6 クロマチン再構築因子が複製阻害からゲノム安定性を守る機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	佐々木 真理子	国立大学法人東京大学・ 定量生命科学研究所・助教	1
A-01 公	A01-8 染色体末端特異的凝縮構造による非ゲノム情報維持機構	令和2年度 ～ 令和3年度	加納 純子	国立大学法人東京大学・ 大学院総合文化研究科・ 教授	1
A-01 公	A01-9 減数分裂における DNA メチル化の消去・維持機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	池田 陽子	国立大学法人岡山大学・ 資源植物科学研究所・准 教授	1
A-01 公	A01-10 ゲノム情報の複製正確性維持機構と非ゲノム情報維持反応のクロストークの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	高橋 達郎	国立大学法人九州大学・ 大学院理学研究院・教授	1
A-01 公	A01-11 ヒストンメチル化状態の確立・維持・破綻機構	令和2年度 ～ 令和3年度	仙石 徹	横浜市立大学・医学部・講 師	1
A-01 公	A01-12 非ゲノム情報による複製開始点制御の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	鐘巻 将人	国立遺伝学研究所・教授	1
A-01 公	A01-13 核内 RNA クラウドによる非ゲノム情報ネットワークの維持機構の解析	令和2年度 ～ 令和3年度	立和名 博昭	公益財団法人がん研究会 がん研究所・研究員	1
A-01 公	A01-14 非ゲノム情報としてのグアニン4重鎖の形成と複製開始点における役割と生物学的意義	令和2年度 ～ 令和3年度	正井 久雄	公益財団法人東京都医学 総合研究所・所長	1
A-01 公	A01-15 ヒストンバリエント H2A.Z 非ゲノム情報の複製における分子機構と抑制クロストーク	令和2年度 ～ 令和3年度	原田 昌彦	国立大学法人東北大学・ 大学院農学研究科・教授	1
A-02 公	A02-5 非コード RNA によって形成される核内相分離環境の継承機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	廣瀬 哲郎	国立大学法人大阪大学・ 大学院生命機能研究科・ 教授	1
A-02 公	A02-6 哺乳類の正常発生を支える非対称性 DNA メチル化維持機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	松崎 仁美	国立大学法人筑波大学・ 生命環境系・助教	1

A-02 公	A02-7 神経幹細胞の運命転換における非ゲノム情報の複製・維持そして変換機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	岸 雄介	国立大学法人東京大学・大学院薬学系研究科・講師	1
A-02 公	A02-8 DNAメチル化基転移酵素による新規メチル化標的領域の同定とその病態研究への応用	令和2年度 ～ 令和3年度	山田 泰広	国立大学法人東京大学・医科学研究所・教授	1
A-02 公	A02-9 非ゲノム複製の破綻がもたらすDNA損傷メカニズムの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	竹林 慎一郎	国立大学法人三重大学・大学院生物資源学研究所・准教授	1
A-02 公	A02-10 エピゲノムプログラミングの過程のゆらぎに関わるクロマチン高次動態の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	横林 しほり	国立大学法人京都大学・大学院医学研究科・特定拠点助教	1
A-02 公	A02-11 非ゲノム情報によって制御されるセントロメアの維持・形成機構	令和2年度 ～ 令和3年度	深川 竜朗	国立大学法人大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1
A-02 公	A02-12 生殖幹細胞の全能性を保障する多階層的な非ゲノム情報の複製機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	甲斐 歳恵	国立大学法人大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1
A-02 公	A02-13 クロマチン構造と遺伝子発現を接続する一細胞時系列モデリング	令和2年度 ～ 令和3年度	前原 一満	国立大学法人九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
A-02 公	A02-14 幹細胞のエンハンサー機能を支えるクロマチン継承機構	令和2年度 ～ 令和3年度	秋山 智彦	慶應義塾大学・医学部・専任講師	1
公募研究 計 19 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 研究領域の目的及び概要

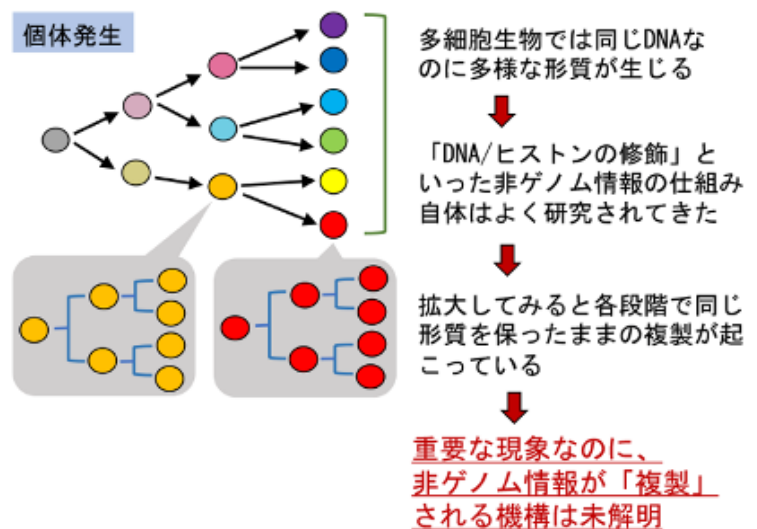
研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

研究目的

遺伝情報は、ゲノム情報だけでなく、DNAメチル化やヒストン修飾などの共有結合修飾性コード、高次クロマチン構造、広義の転写因子ネットワーク、さらには非コードRNAを含めた“非ゲノム情報”により構成される。非ゲノム情報は、各階層における化学修飾などの多様性だけでなく、階層間の相互作用によってコードされる。しかしながら、このような非ゲノム情報がどのように複製され、生命現象を制御するのか、その理解に向けた取り組みは端緒に付いたばかりである。本研究領域は、非ゲノム情報が複製される機構の全貌を明らかにし、それらが細胞分裂や減数分裂に伴って起こる細胞の分化や自己複製などの生命現象をどのように制御するかを解明することを目的とする。

学術的背景

真核細胞は細胞分裂に際して、基本的に同じ形質を維持しながら倍加する。前述したように、細胞形質の遺伝は、ゲノム情報と非ゲノム情報によって規定されるが、これまでは、主にゲノム情報を対象として細胞増殖に関する研究が行われてきた。ゲノム研究は、DNA複製機構や染色体分配機構については詳細な解明が進むなど、多くの成果を上げてきた。これらの研究成果はがん遺伝子や、がん抑制遺伝子の発見と相まって、正常な細胞分裂のみならず、がんや老化などの異常な分裂機構の解明につながった。非ゲノム情報も、一定の堅牢性を賦与された遺伝情報として働く。しかしながら、ゲノム情報に比較すると不安定であり、発生シグナルや外的ストレスなどにより変化し、分化などの細胞応答の惹起にも寄与する。非ゲノム情報の持つ堅牢性と可塑性により、多細胞生物体は同じゲノム情報を持ちながら多様な形質を持つ細胞種を生み出す。すなわち、非ゲノム情報は、ゲノム情報と違って書き換え可能であるにもかかわらず、細胞周期の進行に伴い正確に複製される性質のものであると考えられる。このように非ゲノム情報の複製は、多細胞生物体を構成する分子基盤の最も重要なものである(右図)。それにも関わらず、非ゲノム情報の複製を制御する分子機構については、その多階層性と複雑性のためにほとんど分かっていない。



個体発生における非ゲノム情報の複製

これまで、本領域計画研究メンバーにより細胞増殖過程におけるDNAメチル化複製機構の概要が解明された。この研究成果は、世界で初めて非ゲノム情報の複製機構を分子的・構造的に解明したもので、その生物学的意義は極めて高い。一方、ヌクレオソームの階層的制御機構の解明においても、世界的な貢献を続けてきている。さらに、これら機構により制御される細胞機能についても大きな知見を積み重ねてきている。形態形成シグナルや組織特異的エンハンサーがH3K27me3の複製機構を抑制すること、T細胞分化においてDNAメチル化やヒストンH3リジン27のトリメチル化(H3K27me3)の複製機構が、直接分化系列を規定していること、造血幹細胞の研究からH3K27me3やH3K4me3の複製と、自己複製および分化との関連を明らかにした。さらに、自己複製と分化における対称性、非対称性非ゲノム情報複製機構を解析可能な一細胞解析系を樹立しつつある。また、多能性幹細胞において転写ネットワークシステムの複製が、幹細胞性維持に必須であることを明らかにした。以上、本領域メンバーはこれまでに非ゲノム複製機構解明に向けて世界をリードする研究実績を重ねてきた。さらに、その予備的研

究成果から、今まさに非ゲノム情報複製機構解明のための知識と経験、さらには *in vitro*、細胞、生体レベルでの解析系とそれらを統合する数理的技術が揃ったと判断し、本領域設立を着想した。

革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域である理由

これまで非ゲノム情報の要素である DNA やヒストンの修飾、高次クロマチン構造などについては、それぞれの機能的な意味付けの解析が各研究分野の中で進み、理解が深まってきた。ところが、非ゲノム情報の複製制御の理解に向けた研究は、“細胞機能を規定する情報の複製”という根源的に重要な学問領域の中核であるにも関わらず、その複雑性の超克を中心テーマに据えた研究領域は日本では育ってこなかった。この理由として、①非ゲノム情報が単純な核酸の塩基配列とは異なり、多様なレベルでの修飾情報や高次構造、さらにはそれらの相互干渉によりコードされる多元的、空間的、かつ、動的な情報であること、②それらが時間軸に沿っても展開される非ゲノム情報の「複製」は、さらに大きな複雑性を内包する過程であること、③ゲノム情報と異なり、非ゲノム情報は細胞種ごとに異なるものとなるため、複雑性はさらに大きくなることなどが挙げられる。さらに、非ゲノム情報の複製機構が、DNA 複製とカップルしながらも既存の DNA 複製や修復、あるいは細胞周期進行を制御する分子機構とは全く異なるものであるため、このような多階層性や複雑性を受容できる研究領域は今まで存在しなかった。そのため、非ゲノム情報複製機構を DNA 複製、転写制御、細胞周期などの既存の学問の枠では収まらない学際的な研究分野として構築していく必要があると考えた。従って当該研究目標を達成するためには、異分野とりわけ生化学を代表とする無細胞系解析と、マウスなどのモデル動物を用いた遺伝学的解析、細胞分化／自己複製研究などの細胞形質評価のモデルシステムを持つ研究者、さらには微量・高感度に非ゲノム情報コードやクロマチン高次構造を解析できる先端技術、データを統合し時空間的なモデルを構築する技術を持つ研究者が融合しうる研究領域の設定が必要不可欠であると判断した。以上を踏まえた上で、本領域は非ゲノム情報コード制御の異なる分野と技術を持ち、国際的優位性を有する研究者により組織されたもので、これまでの研究成果、DNA メチル化やヒストン修飾機構の解明により得られた経験とノウハウ、非ゲノム情報解析技術、細胞システムのどれを取っても世界をリードするものと自負している。具体的に本領域研究者が世界をリードする優位性は以下の通りである。

- 1) DNA メチル化複製機構の解明
- 2) H3K27me3 を触媒するポリコム複合体の本態解明
- 3) H3K27me3 および H3K4me3 複製機構による造血幹細胞維持と分化
- 4) 造血細胞分化における DNA メチル化、H3K27me3 複製機構の役割
- 5) 一細胞（微量細胞）による高次クロマチン構造の解析技術

これら研究者が有機的に結びつくことで、初めて国際的優位性を持って本研究領域の目標を達成することができると考えている。非ゲノム情報の複製機構の解明は、多細胞生物を対象とした生物に最も重要な知見を与えることは疑いない。既存の DNA 複製学、細胞周期学、転写制御学がこれまでの生物学に幾多の革新的・創造的学術研究領域を提供してきたことを考えると、当該研究領域の推進は、日本のみならず世界の生物学に“多細胞生物学”として新たな学問領域を生み出すものと期待できる。

領域設定期間終了後に期待される成果

非ゲノム情報複製研究をフラッグとした新たな融合的な学問体系は、多細胞生物学の根幹となり、そこから生じる膨大かつ多様な研究成果を統合・検証する作業の継続は、単に非ゲノム情報複製研究を成熟させるだけでなく、データ科学や数理科学を推進力として、発生学・腫瘍学・再生医学・加齢医学などの既存の実験生物学諸領域を変容させていくことになるだろう。本領域から発信される研究成果は、多様な形質遺伝を担保する分子基盤の解明につながり、これまで理解されていなかった多くの事象が明らかになると期待できる。具体的な成果は、

- 1) 個々の非ゲノム情報複製機構の解明により、発生・分化過程における多様な細胞形質を生じる分子基盤が明らかとなる。これにより、単細胞から多細胞への進化過程に生じたイベントの一端が明らかになると期待できる。
- 2) 非ゲノム情報複製機構の破綻により生じる様々な疾患、とりわけ“がん”、“加齢性変化”の分子基盤が明らかになる。
- 3) 非ゲノム情報を人工的に操作する技術の開発により、新たな細胞形質を生み出すことが可能となる。非ゲノム情報の多くは次世代に継承しない為、この技術は医療として実用可能となる。

4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

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

1. 本領域研究の申請時における審査結果において以下のような留意事項をいただいた。
“研究項目 A01 の計画研究「ヒストン修飾 Eraser による抑制的エピゲノムの維持・変動制御機構の解明」(村上)は領域内における有機的連携の可能性が不明瞭であるため、非コードゲノム領域の複製のメカニズム解明にどのような貢献が期待できるのかを明確にした上で、単なる個人研究にとどまらないよう、共同研究等の実施により有機的連携を進める必要がある。”
この指摘に対して、本領域は以下のように対応した。

村上班の領域内連携の現状について

<古関班との連携>

非ゲノム複製では正確に複製前の情報をコピーするだけでなく、環境変化や細胞分化の時に非ゲノム情報パターンを変化させる必要があり、可塑性を内包した動的な制御をおこなっているはずであるがその実態は明らかではない。村上はモデル生物の分裂酵母を用いて H3K9me で規定されるヘテロクロマチン複製において、H3K9me-Eraser として機能する Epe1 が、恒常的なヘテロクロマチンでは Writer の活性化を行い H3K9me の維持に寄与することを発見した。これは、H3K9me という非ゲノム情報が確かに Eraser/Writer のバランスに基づいた動的制御を受けていることを示している。この制御様式が哺乳類細胞でも機能することが明らかになれば、本領域の他の研究で扱う種々のシステムでの非ゲノム複製機構研究に「Eraser/Writer の協調による可塑的制御」という新しい視点を与える。特に、分化における非ゲノム複製のパターン変化や非対称複製機構を理解する上で大きな助けになることが期待できる。このため、研究計画では分裂酵母を用いた Epe1 の機能解析の他に、哺乳類細胞で同様の機能をもつ eraser の探索をおこなうことが主要項目の一つとなっている。そして、そのような因子を得た場合は分化過程でのその因子の機能まで踏み込むことを目標にしている。

しかしながら、村上は哺乳類細胞を用いた研究経験が乏しく、ES 細胞の研究に関しては経験が無い。そこで、培養細胞を取り扱った経験の深い若手研究者を雇用し、さらに当該研究者を古関班に派遣して、ES 細胞の培養、遺伝子操作の技術習得をおこなうことにした。2019年4月に適当な若手研究者を特任助教として本領域からの研究費で雇用し、古関研究室に派遣する手続き完了した。しかし、2020年2月にはじまった COVID19 パンデミックにより、今に至るまで派遣ができていない状況である。しかしながらこのような状況においても、特任助教が経験のあるマウス培養細胞(NIH3T3)を用いて、全ての JmjC タンパク質の KO 細胞を作成して解析を始めている。23種の JmjC タンパク質のうち15種の KO 細胞を得て、これからそれらの細胞の詳細な解析をスタートする。この間、古関研の研究者と特任助教はしばしば連絡をとり種々のアドバイスを得てきた。

村上班の今後の領域内連携について

<古関班との連携>

今後は NIH3T3 の KO 実験で候補となる JmjC タンパク質が見つかった場合、(COVID19 の状況が許せば)古関研究室に特任助教を派遣して ES 細胞での解析を行う予定である。また Epe1 は分裂酵母の HP1 ホモログ Swi6 と相互作用してヘテロクロマチン形成に寄与している。そのため、マウスでの解析でも HP1 との関係の解析が必須であるが、その時、古関研究室ですでに確立している HP1 α , β , γ の KO 細胞を利用して共同研究を進める計画である。

<油谷班との連携>

村上 Epe1 の解析過程でヘテロクロマチンの分布がクローンごとに異なることを見いだしている。その

ため、細胞周期や分化過程でのヘテロクロマチン解析に一細胞解析が必要となる。分裂酵母での一細胞解析にあたり、油谷班の技術協力を得る予定である。

<高橋班、原田班との情報共有>

村上班で研究対象としている因子の中にヒストンシャペロン FACT とヒストンバリエントの H2A.Z がある。これらの因子は種を越えて保存されており、本領域の高橋班は FACT を、原田班は H2A.Z を研究対象としている。これらの班との間で未発表のデータを積極的に共有し、お互いの研究の加速に役立つ。

2. また参考意見として下記の指摘をいただいた。

- ・造血幹細胞のみでなく、他の実験システムを公募研究によって取り入れるべきとの意見があった。
- ・研究領域全体をつなぐ共通概念の強化が求められるとの意見があった。

これらの指摘に対して以下のように対応した。

・公募班において非ゲノム情報複製が寄与すると考えられる多様な生命現象や、非ゲノム情報複製に寄与する多様な階層における実験システムによる研究を取り入れることを心がけた。具体的には、岸（神経幹細胞、クロマチン）、山田（多能性幹細胞、DNA メチル化）、秋山（多能性幹細胞、エンハンサー）、松崎（生殖細胞、横林（多能性幹細胞、クロマチン）、甲斐（ショウジョウバエ生殖細胞、減数分裂）、池田（コケ、DNA メチル化）、鐘巻（哺乳動物細胞、DNA 複製メカニズム）、原田（哺乳動物細胞、クロマチン複製メカニズム）、廣瀬（哺乳動物細胞、非コード RNA）、竹林（哺乳動物細胞、複製タイミング）、立和名（がん、非コード RNA）、佐々木（酵母、DNA 構造）、加納（酵母、サブテロメア複製）、高橋（アフリカツメガエル、DNA 複製メカニズム）、深川（ニワトリ細胞、セントロメア複製）、正井（大腸菌等、DNA 構造）、仙石（構造、クロマチン因子）、前原（数理解析、データ統合）である。

・本領域の共通概念として、“非ゲノム情報複製機構と、それにより制御される細胞現象、その破綻による疾患の解明”をあげ、これを毎回の班会議や HP 上で周知し領域全体で共有するように努めている。

5 研究の進展状況及び主な成果

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

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか

現在、領域内では100件を超える共同研究が実施されており、複数の領域内班員が参加した有機的かつ相互補完的に連携した研究グループを形成し、領域研究を推進している。

研究項目 A01

研究項目 A01 では、DNA メチル化、ヒストン修飾 (H3K27me3、H3K9me3)、および高次クロマチン構造複製の分子機構解析、構造的基盤の解明を中心に、これらを一細胞、あるいは微量・高感度での解析を可能にする技術開発を含めて推進する。このため、下記の3項目の研究内容を中心に研究を推進した。研究進展状況について項目ごとに説明する。具体的な得られた成果については(2)で記載する。

① DNA メチル化複製機構によるゲノム情報安定維持機構

中西らは、新たな DNA メチル化複製機構として UHRF1 による PCNA 結合タンパク質 PAF15 の dual モノユビキチン化が、DNA 複製早期における DNA メチル化部位への DNMT1 の集積に重要であることを見出した。またこの研究においては、領域内共同研究として構造学的解析は有田班、さらには PAF15 経路のゲノム上の解析は海外連携研究者 Leonhardt 博士の研究室、及び油谷班が実施した。これらの成果は、これまでのヒストン H3 を介した経路と合わせてほぼ DNA メチル化複製機構の概要を解明したことを意味しており、世界的に非常に大きなインパクトを与えるものとなった。さらに、UHRF1 がラギング鎖合成に際して岡崎フラグメント連結に関わる LIG1 の集積を制御しており、またこのバックアップ機構として LIG3/XRCC1 複合体が PARP 経路を介して機能していることを明らかにした。この知見は、非ゲノム情報が上位でゲノム情報安定性を制御していることを証明したもので、その意義は非常に大きい。また、海外連携研究者 Leonhardt 博士らと共同で、DPPA3 が UHRF1 活性を阻害することで発生過程における受動的 DNA 脱メチル化を制御していることを見出した。鶴木らは、ゲノム不安定病である ICF 症候群の原因遺伝子 CDCA7 が DNA メチル化複製を制御していることを見出した。藤は、植物における DNA メチル化複製機構の研究から、抑制的 DNA メチル化確立に関わる新規機構の存在を明らかにした。

有田は、DNA メチル化複製機構の構造学的特性を解明する目的で、DNMT1:PCNA:PAF15-Ub2:DNA の4者複合体を再構成に成功し、クライオ電顕による単粒子解析に取り組んでいる。また、ユビキチン化による SETDB1 の H3K9 メチル化活性の促進に関する分子機構の解明のために、ユビキチン化 SETDB1 の調製法を確立した。

② ヒストン修飾複製機構の解明

村上は H3K9me で規定されるヘテロクロマチン複製において、H3K9me-Eraser として機能する分裂酵母 Epe1 が、恒常的なヘテロクロマチンでは Writer の活性化を行い H3K9me の維持に寄与することを発見している。この知見をさらに発展させ、酵母から哺乳動物細胞に至るヘテロクロマチン複製機構を解明する目的で、Epe1 の転写活性化ドメイン、Swi6 結合ドメインなどの各ドメインの決定・変異体の作成をおこない、Epe1 のもつ多様な機能との対応関係を解析した。その結果 Epe1 と Swi6 上で拮抗する因子のうち、ヒストン H2A/B シャペロン FACT とクロマチンリモデリング因子 RSC についてヘテロクロマチンでの機能を明らかにした。また、Epe1 がヘテロクロマチン内の多数の cryptic promoter からの転写を活性化することを見いだした。さらに、Epe1 によって活性化されるヘテロクロマチン ncRNA の一部が特殊な修飾を受けることを明らかにした。

古関らは、Enhancer of Polycomb (EPC) を欠損した ES 細胞では新生鎖 DNA におけるヌクレオソーム密度の低下を見出し、EPC が親染色体からのヒストンのリサイクル、及び、新規合成されたヒストンの取り込みの2つの経路ともに寄与していることを明らかにした。EPC は、DNA 複製に伴うヌクレオソーム再構築を通じて、クロマチン構造の維持に寄与し、さらに染色体安定性の維持に寄与することを明らかにした。さらに、ヌクレオソーム再構築過程での EPC の作用機構を解明するために、新生鎖クロマチン

のプロテオーム解析(iPOND-MS)を行った。その結果、EPCは複製後の非ゲノム情報の維持に必要な新たな因子であることが示された。

③ 高次クロマチン構造複製機構の解明

石黒は、体細胞分裂から減数分裂への切り替えには高次クロマチン構造の大きな変化が重要と考え、これを制御する分子機構の解明を目指した。領域内共同研究を推進し、減数分裂にコミットした生殖細胞集団を効率良く分離でき、かつクロマチン結合因子を精製できる遺伝子改変マウスを開発して減数分裂への移行や進行を制御する因子を多数同定し、それらの性質を明らかにした。これらの結果は、哺乳動物細胞における減数分裂の素過程の解明につながるもので、当該分野に大きなインパクトを与えた。

油谷は、肝細胞で発現する胎児性タンパクであるAFPを産生する胃癌組織から樹立された患者由来がんオルガノイド細胞を用いて、一細胞解像度で遺伝子転写(トランスクリプトーム)、オープンクロマチン(ATAC解析)、ヒストン修飾データを収集することで、細胞分化に伴う細胞形質(ここでは遺伝子発現プロファイル)によって細胞をサブグループ化し、収集した非ゲノム情報情報を同時に解析することで、非ゲノム情報の複製と変動を制御する機構を明らかにしている。また、永野はクロマチン高次構造情報と細胞形質に関する情報を同じ細胞から同時取得するための新技術の開発を目指しており、データ品質バランスが最適化するようなプロトコールの策定を既に完了している。

研究項目 A02

研究項目 A02では非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御、とりわけ細胞分化、幹細胞自己複製・幹細胞性維持を中心に研究を推進することを目的としている。

① 非ゲノム情報機構による細胞分化制御機構の解明

古関らは、造血系の運命制御におけるポリコム抑制性複合体1(PRC1)の重要性を証明するために、血球系前駆細胞(HPC)における新生鎖DNAに局在するタンパクを解析した。血球系細胞は細胞分裂を繰り返しながら分化していく。DNA複製とPRC1の機能的なリンクは長く示唆される場所だが、その実態は明らかにされていない。これを明らかにする解析系の樹立を進めている。

岩間と永野との共同研究で、造血幹細胞の細胞分裂により生み出される2つの娘細胞の細胞形質と高次クロマチン構造をペアとして一細胞解析することで、造血幹細胞の対称分裂と非対称分裂におけるクロマチン高次構造の継承の実態とその細胞形質変化への関わりを解明しつつある。このため、永野はHi-CデータとRNA-seqデータを同じ細胞から同時取得するための新技術を開発し、岩間が有する造血幹細胞のpaired daughter cell assay技術と組み合わせた解析系を確立した。北村は造血器腫瘍で認められるASXL1変異の機能解析から、疾患発症におけるASXL1変異の役割を解明した。

谷内らは、CRISPR/Cas9系によるsgRNAライブラリーを用いた機能喪失網羅的検索系を構築し、CD8⁺T細胞からのCD8発現低下、CD4発現誘導を指標としたスクリーニングを行った。またT細胞形質維持を指標とするスクリーニングの為に、Pax5、Cebpa遺伝子座にそれぞれDsRed、Venus蛍光タンパクを挿入したレポーターアレルを持つES細胞を単離しキメラマウス作製を行った。さらにヒト免疫不全症患者から同定したAiolos転写因子のミスセンス変異によるリンパ球分化障害も新たな発症機序を解明した。

② 多能性幹細胞の幹細胞性維持に関わる非ゲノム情報を制御する転写因子ネットワークの複製

丹羽は、間期のゲノム複製においてネットワークを構成する転写因子遺伝子において、一時的に染色体構造が解かれて転写制御機構が解除されたものが、複製後には復元される機構について、タイミングや転写因子ネットワーク活性の維持の面から解析可能なシステムを構築した。また、M期染色体において、Mitotic bookmark(MB)として機能する転写因子を同定する実験系を確立し、それらの機能解析を進めている。

(2) 本研究領域により得られた成果について

(全て計画研究の代表あるいは分担者、公募研究の代表者が中心で得られたもののみを掲載)

研究項目 A01

計画研究

・中西は、領域内有田班、油谷班、Leonhardt班と共同でUHRF1がPAF15をdualモノユビキチン化し、これを分子マークとしてDNMT1が集積して活性化することを明らかにした。また、PAF15がDNA複製

早期、ヒストン H3 が後期に主に作用することも示した。 *Nature Commun* 11, 1222 (2020)

・中西は、岡崎フラグメント連結に UHRF1 により集積する LIG1 が主に作用するが、このバックアップ機構として LIG3-XRCC1 複合体が機能すること、その際に HPF1 依存的な PARP1 活性化による ADP リボシル化が重要な働きを果たしていることを明らかにした。 *Nucleic Acid Res* 49, 5003-5016 (2021)

・中西は、海外研究協力者 Leonhardt 班と共同で、DPPA3 が UHRF1 分子の PHD 及び SRA ドメインに結合し、ヘミメチル化 DNA 結合活性やユビキチン化活性を強く抑制することで受動的 DNA 脱メチル化を制御していることを明らかにした。 *Nature Commun* 11, 6443 (2020)

・中西は、DNA メチル化複製異常により生じる個体内の老化細胞を可視化できるマウスモデルを樹立し、一細胞レベルで非ゲノム情報等について解析した。 *Cell Metab* 32, 814-828 (2020)

・中西は、DNA メチル化複製異常により生じる個体内の老化細胞を除去可能な代謝経路を同定し、実際に個体の老化症状を改善することに成功した。 *Science* 371, 265-270 (2021)

・藤は、植物遺伝子内の抑制的 DNA メチル化確立に関わる新規機構の存在を明らかにした。 *Nature Plants* 6, 1455-1467 (2020)

・有田は、UHRF1 の Ser298 のリン酸化による結合パートナーの選択機構を構造生物学と計算科学で解明した。 *J Mol Biol* 432, 4061-4075 (2020)

・村上は、FACT のヘテロクロマチン局在機構とその機能を解明した。 *Cell Reports* in press

・石黒は、領域内の丹羽と共同で体細胞分裂から減数分裂へのスイッチに決定的な役割を果たす減数分裂開始因子 MEIOSIN を世界に先駆けて同定した。 *Dev Cell* 52, 429-445(2020)

・石黒は、領域内の丹羽、秋山と共同で MEIOSIN の標的遺伝子の解析から減数分裂の制御に重要な役割を果たす新規因子を複数同定するなど、減数分裂の素過程の解明に貢献した。 *Cell Report* 31,107686 (2020), *PLOS Genetics* 16, e1009048 (2020), *Nature Commun* 12, 3184 (2021)

・油谷は、脂肪細胞分化過程において NFIA が脂肪分化や筋分化に関わる遺伝子群を異なる経路で発現誘導することで脂肪細胞分化を制御していることを明らかにした。 *PLoS Genet* 16, e1009044. (2020)

公募研究

・加納は、複製される非ゲノム情報として分裂酵母のサブテロメア領域のゲノム構造を完全に決定し、株によってバリエーションに富んでいることを明らかにした。 *Nature Commun* 12, 611 (2021)

・鐘巻は、これまでの Auxin によるタンパク質分解誘導系よりさらに急速な On-Off を可能にした新たな技術を確立した。 *Nature Commun* 11, 5701 (2020)

研究項目 A02

計画研究

・古関は、細胞分化で抑制される遺伝子群の CpG アイランドにトリメチル化 H3K27 が誘導的に集積する過程で PCGF1-PRC1 がメディエーターとして作用することを示した。 *Nature Commun* in press

・古関は、DNA メチル化複製が減数分裂前の生殖細胞において、相同的染色体の対合を促進することで減数分裂前期を制御することを明らかにした。 *Development* 148, dev194605 (2021)

・岩間は、DHODH 阻害剤が骨髄異形成症候群マウスに対して、DNA 脱メチル化剤と相乗的な効果を示すことを明らかにした。 *Blood Adv* 5, 438-450 (2021)

・岩間は、老化した造血幹細胞を若いマウスの骨髄ニッチに移植しても若返りが限定出来であることを明らかにした。 *J Exp Med* 218, e20192283 (2021)

・岩間は、骨髄異形成症候群マウスにおいて不十分な PRC2 が p53 依存的な赤血球産生不全を引き起こすことを見出した。 *Leukemia* 35, 1156-1165 (2021)

・岩間は、PRC1.1 複合体中の KDM2B が T 細胞性白血病化において腫瘍抑制的に機能することを明らかにした。 *Blood Adv* 3, 2537-2549 (2019)

・北村は、変異型 ASXL1 が Akt/mTOR 経路の活性化を介して加齢に伴う特徴的な造血幹細胞の拡大を誘導することを明らかにした。 *Nature Commun* 12, 1826 (2021)

・北村は、HHEX が変異型 ASXL1 と協調して骨髄細胞の形質転換を促進することを見出した。 *Blood* 136, 1670-1684 (2020)

・北村は、G0 マーカーを発現する新たに樹立したマウスモデルを用いて、休止期と活動期の造血幹細胞

を分けて解析したところ、造血幹細胞の休止状態が細胞内カルシウムにより制御されていることを見出した。*Cell Reports* 12, 4144-4158 (2019)

・北村は、急性骨髄性白血病において抗腫瘍免疫が p53 活性化の治療効果を増強することを見出した。

Nature Commun 10, 4869 (2019)

・谷内は、ヒト免疫不全症患者から同定した Aiolos 転写因子のミスセンス変異によるリンパ球分化障害が新たな発症機序となり得ることを示した。*Nature Immunol* in press

・谷内は、転写因子 Runx が2つのエンハンサー領域を拮抗的に制御することで CCL5 の発現を制御し、免疫細胞の機能や抗腫瘍活性に影響を与えることを明らかにした。*Nature Commun* 11, 1562 (2020)

・丹羽は、MEAF6 が細胞増殖に必須で、KAT7 複合体の形成に機能していることを見出した。*Exp Cell Res* 396, 112279 (2020)

公募研究

・岸は、領域内の古関班との共同で脳が形成される時に、脳皮質などを産生する背側神経幹細胞と、脳基底核などを生み出す腹側神経幹細胞が分化する初期のメカニズムを明らかにした。*Nature Commun* 11, 5709 (2020)

・松崎は、マウスにおいて着床前期間においてインプリントされた DNA メチル化が一過性に生じることを、ヒト IC1 配列を挿入したトランスジェニックマウスを用いて明らかにした。*Hum Mol Genet* 29, 3646-3661 (2020)

6 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けのアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

本領域全体の令和元~3年度6月1日現在までの総欧文論文数（査読あり）は159報であり、そのうちIF10以上の論文数は55報であった。また *Nature*, *Science* などの特筆すべき論文は11報であり、全体論文のうち、領域内共同研究による論文数は11であった。

研究項目 A01

計画研究

主な雑誌論文

- Nishiyama A, *Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends in Genetics* in press
- *Unoki M. Chromatin remodeling in replication-uncoupled maintenance DNA methylation and chromosome stability: Insights from ICF studies. *Genes Cells* in press
- Leung W, *Nagano T. High-throughput preparation of improved single-cell Hi-C libraries using an automated liquid handling system. *Methods in Molecular Biology* in press
- *Takahata S, Chida S, Ohnuma A, Ando M, Asanuma T, Murakami Y. Two Secured FACT Recruitment Mechanisms are Essential for Heterochromatin Maintenance. *Cell Report* in press
- Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang TW, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, *Nakanishi M. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science* 371, 265-270 (2021)
- Kumamoto S, Nishiyama A, Chiba Y, Miyashita R, Konishi C, Azuma Y, *Nakanishi M. HPF1-dependent PARP activation promotes LIG3-XRCC1-mediated backup pathway of Okazaki fragment ligation. *Nucleic Acids Res* 49, 5003-5016 (2021)
- Suzuki N, Johmura Y, Wang TW, Migita T, Wu W, Noguchi R, Yamaguchi K, Furukawa Y, Nakamura S, Miyoshi I, Yoshimori T, Ohta T, *Nakanishi M. TP53/p53-FBXO22-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis. *Autophagy* doi: 10.1080/15548627.2021.1897961. Online ahead of print (2021)
- Pauty J, Nakano S, Usuba R, Nakajima T, Johmura Y, Omori S, Sakamoto N, Kikuchi A, Nakanishi M, *Matsunaga YT. A 3D tissue model-on-a-chip for studying the effects of human senescent fibroblasts on blood vessels. *Biomater Sci* 9, 199-211 (2021)
- Velasco G, Ulveling D, Rondeau S, Marzin P, Unoki M, Cormier-Daire V, *Francastel C. Interplay between histone and DNA methylation seen through comparative methylomes in rare mendelian disorders. *Int J Mol Sci* 22, 3735 (2021)
- Furukawa A, Walinda E, Arita K, *Sugase K. Structural dynamics of double-stranded DNA with epigenome modification. *Nucleic Acids Res* 49, 1152-1162 (2021)
- Yu H, Tsuchida M, Ando M, Hashizaki T, Shimada A, Takahata S, *Murakami Y. Trimethylguanosine synthase 1 (Tgs1) is involved in Swi6/HP1-independent siRNA production and establishment of heterochromatin in fission yeast. *Genes Cells* 26, 203-218 (2021).
- Horisawa-Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Shimada R, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa S, Araki K, *Ishiguro K. Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes meiotic prophase exit during spermatogenesis. *Nature Commun* 12, 3184 (2021) (領域内共同研究)
- Oura S, Koyano T, Kodera C, Takada Y, Matsuyama M, Ishiguro K, Ikawa M. KCTD19 and its associated protein ZFP541 are independently essential for meiosis in male mice. *PLOS Genetics* 17, e1009412 (2021)
- Yoshino S, Yokoyama T, Sunami Y, Takahara T, Nakamura A, Yamazaki Y, Tsutsumi S, Aburatani H, Nakamura T. Trib1 promotes acute myeloid leukemia progression by modulating the transcriptional programs of Hoxa9. *Blood* 13775-8 (2021)
- Omori S, Wang TW, Johmura Y, Kanai T, Nakano Y, Kido T, Susaki EA, Nakajima T, Shichino S, Ueha S, Ozawa M, Yokote K, Kumamoto S, Nishiyama A, Sakamoto T, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Shimizu E, Katayama K, Yamada Y, Yamazaki S, Iwasaki K, Miyoshi C, Funato H, Yanagisawa M, Ueno H, Imoto S, Furukawa Y, Yoshida N, Matsushima K, Ueda HR, Miyajima A, *Nakanishi M. Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16^{high} Cells In Vivo. *Cell Metab* 32, 814-828 (2020) (領域内共同研究)
- *Nishiyama A, Mulholland CB, Bultmann S, Kori S, Endo A, Saeki Y, Qin W, Trummer C, Chiba Y, Yokoyama

- H, Kumamoto S, Kawakami T, Hojo H, Nagae G, Aburatani H, Tanaka K, *Arita K, *Leonhardt H, *Nakanishi M. Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure stable maintenance DNA methylation. *Nature Commun* 11, 1222 (2020) (領域内共同研究)
- Mulholland CB, Nishiyama A, Ryan J, Nakamura R, Yiğit M, Glück IM, Trummer C, Qin W, Bartoschek MD, Traube FR, Parsa E, Ugur E, Modic M, Acharya A, Stolz P, Ziegenhain C, Wierer M, Enard W, Carell T, Lamb DC, Takeda H, Nakanashi M, Bultmann S, *Leonhardt H. Recent evolution of a TET-controlled and DPPA3/STELLA-driven pathway of passive DNA demethylation in mammals. *Nature Commun* 11, 5972 (2020) (領域内共同研究)
 - *To TK, Nishizawa Y, Inagaki S, Tarutani Y, Tominaga S, Toyoda A, Fujiyama A, Berger F, *Kakutani T. RNA interference-independent reprogramming of DNA methylation in Arabidopsis. *Nature Plants* 6, 1455–1467 (2020)
 - Johmura Y, Harris AS, Ohta T, *Nakanishi M. FBXO22, an epigenetic multiplayer coordinating senescence, hormone signaling, and metastasis. *Cancer Sci* 111, 2718-2725 (2020)
 - Kajino H, Nagatani T, Oi M, Kujirai T, Kurumizaka H, Nishiyama A, Nakanishi M, Yamatsugu K, Kawashima S, *Kanai M. Synthetic hyperacetylation of nucleosomal histones. *RSC Chemical Biology* 1, 56-59 (2020)
 - Ieda D, Negishi Y, Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Iushi H, *Saitoh S. Two mouse models carrying truncating mutations in Magel2 show distinct phenotypes. *PLoS One* 15, e0237814 (2020)
 - *Unoki M, Sharif J, Saito Y, Velasco G, Francastel C, Koseki H, Sasaki, H. CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats. *Sci Rep* 10, 17865 (2020) (領域内共同研究)
 - Kori S, Jimenji T, Ekimoto T, Sato M, Kusano F, Oda T, Unoki M, Ikeguchi M, *Arita K. Serine 298 phosphorylation in linker 2 of UHRF1 regulates ligand-binding property of its tandem Tudor domain. *J Mol Biol* 432, 4061-4075 (2020) (領域内共同研究)
 - Fujiwara Y, Horisawa-Takada Y, Inoue E, Tani N, Shibuya H, Fujimura S, Kariyazono R, Sakata T, Ohta K, Araki K, Okada Y, *Ishiguro K. Meiotic cohesins mediate initial loading of HORMAD1 to the chromosomes and coordinate SC formation during meiotic prophase. *PLOS Genetics* 16, e1009048 (2020)
 - Takemoto K, Tani N, Takada Y, Fujimura S, Tanno N, Yamane M, Okamura K, Sugimoto M, Araki K, *Ishiguro K. Meiosis-specific C19orf57/4930432K21Rik/BRME1 modulates localization of RAD51 and DMC1 to DSBs in mouse meiotic recombination. *Cell Reports* 31, 107686 (2020)
 - *Ishiguro K, Matsuura K, Tani N, Takeda N, Usuki S, Yamane M, Sugimoto M, Fujimura S, Hosokawa M, Chuma S, Ko S.H.M, Araki K, Niwa H. MEIOSIN directs the switch from mitosis to meiosis in mammalian germ cells. *Dev Cell* 52, 429-445 (2020) (領域内共同研究)
 - Tanno N, Kuninaka S, Fujimura S, Takemoto K, Okamura K, Takeda N, Araki K, Araki M, Saya H, *Ishiguro K. Phosphorylation of the Anaphase Promoting Complex activator FZR1/ CDH1 is required for Meiosis II entry in mouse male germ cell. *Sci Rep* 10, 10094 (2020)
 - Higashijima Y, Nagai N, Yamamoto M, Kitazawa T, Kawamura YK, Taguchi A, Nakada N, Nangaku M, Furukawa T, Aburatani H, Kurihara H, Wada Y, Kanki Y. Lysine demethylase 7a regulates murine anterior-posterior development by modulating the transcription of Hox gene cluster. *Commun Biol* 3, 725 (2020)
 - Hiraike Y, Waki H, Miyake K, Wada T, Oguchi M, Saito K, Tsutsumi S, *Aburatani H, *Yamauchi T, *Kadowaki T. NFIA differentially controls adipogenic and myogenic gene program through distinct pathways to ensure brown and beige adipocyte differentiation. *PLoS Genet* 16, e1009044 (2020)
 - Collombet S, Ranisavljevic N, Nagano T, Varnai C, Shisode T, Leung W, Piolot T, Galupa R, Borensztein M, Servant N, *Fraser P, *Ancelin K, *Heard E. Parental-to-embryo switch of chromosome organization in early embryogenesis. *Nature* 580, 142-146 (2020)
 - Higashijima Y, Matsui Y, Shimamura T, Nakaki R, Nagai N, Tsutsumi S, Abe Y, Link VM, Osaka M, Yoshida M, Watanabe R, Tanaka T, Taguchi A, Miura M, Ruan X, Li G, Inoue T, Nangaku M, Kimura H, Furukawa T, Aburatani H, Wada Y, Ruan Y, Glass CK, Kanki Y. Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells. *EMBO J* 39, e103949 (2020)
 - Nishimura K, Johmura Y, Deguchi K, Jiang Z, Uchida KSK, Suzuki N, Shimada M, Chiba Y, Hirota T, Yoshimura SH, Kono K, *Nakanishi M. Cdk1-mediated DIAPH1 phosphorylation maintains metaphase cortical tension and inactivates the spindle assembly checkpoint at anaphase. *Nature Commun* 10, 981 (2019)
 - Mishima Y, Brueckner L, Takahashi S, Kawakami T, Otani J, Shinohara A, Takeshita K, Garvilles RG, Watanabe M, Sakai N, Takeshima H, Nachtegael C, Nishiyama A, Nakanishi M, Arita K, Nakashima K, Hojo H, *Suetake I. Enhanced processivity of Dnmt1 by mono-ubiquitinated histone H3. *Genes Cells* 25, 22-32 (2019)
 - *Nakanishi K, Niida H, Tabata H, Ito T, Hori Y, Hattori M, Johmura Y, Yamada C, Ueda T, Takeuchi K, Yamada K, Nagata KI, Wakamatsu N, Kishi M, Pan YA, Ugawa S, Shimada S, Sanes JR, Higashi Y, Nakanishi M. Isozyme-Specific Role of SAD-A in Neuronal Migration During Development of Cerebral Cortex. *Cereb Cortex* 29, 3738-3751 (2019)
 - Aktar S, Sasaki H, *Unoki M. Identification of ZBTB24 protein domains and motifs for heterochromatin

localization and transcriptional activation. *Genes Cells* 24, 746-755 (2019)

- Yoshida T, Furihata HY, To TK, Kakutani T, *Kawabe A. Genome defense against integrated organellar DNA fragments from plastids into plant nuclear genomes through DNA methylation. *Sci Rep* 9, 2060 (2019)
- Sorida M, *Murakami Y. Unprogrammed epigenetic variation mediated by stochastic formation of ectopic heterochromatin. *Curr Genet* 19, 229-237 (2019)
- Nakato R, Wada Y, Nakaki R, Nagae G, Katou Y, Tsutsumi S, Nakajima N, Fukuhara H, Iguchi A, Kohro T, Kanki Y, Saito Y, Kobayashi M, Izumi-Taguchi A, Osato N, Tatsuno K, Kamio A, Hayashi-Takanaka Y, Wada H, Ohta S, Aikawa M, Nakajima H, Nakamura M, McGee RC, Heppner KW, Kawakatsu T, Genno M, Yanase H, Kume H, Senbonmatsu T, Homma Y, Nishimura S, Mitsuyama T, Aburatani H, Kimura H, Shirahige K. Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells. *Epigenetics Chromatin* 12, 77 (2019)

学会発表、書籍、主催シンポジウム、アウトリーチ活動等

- 中西 真 UHRF1-dependent LIG1 recruitment on Lagging strand regulates Okazaki fragment joining. Cold Spring Harbor Meeting “Epigenetics and Chromatin” online 令和2年度
- 鶴木元香 もっとよくわかる！エピジェネティクスー環境に応じて細胞の個性を生むプログラムー羊土社
- 有田恭平 構造生物学から見た DNA メチル化が複製されていく仕組み、第14回日本エピジェネティクス研究会年会 令和2年度
- 石黒啓一郎 第93回日本遺伝学会大会「非ゲノム情報複製」共催シンポジウム世話人 令和2年度
- 石黒啓一郎 熊本大学発生医学研究所一般公開企画「プチ実験コーナー」令和元年度
- 油谷浩幸 Epigenetic heterogeneity of Hepatic Lineage tumor The 50th Commemorative International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund 令和元年度
- 油谷浩幸 Epigenetic heterogeneity 第43回日本分子生物学会年会 ワークショップ

公募班

主な雑誌論文

- Jones M JK, Gelot C, Munk S, Koren A, Kawasoe Y, George KA, Santos RE, Olsen JV, McCarroll SA, Frattini MG, Takahashi TS, *Jallepalli PV. Human DDK rescues stalled forks and counteracts checkpoint inhibition at unfired origins to complete DNA replication. *Mol Cell* 81, 426-441 e8 (2021)
- Oizumi Y, Kaji T, Tashiro S, Takeshita Y, *Kanoh J. Complete sequences of *Schizosaccharomyces pombe* telomeres reveal multiple patterns of genome variation. *Nature Commun* 12, 611 (2021)
- Goto M, Sasaki M, Kobayashi T. The S phase cyclin Clb5 promotes rRNA gene (rDNA) stability by maintaining replication initiation efficiency in rDNA. *Mol Cell Biol* 41, e00324-20 (2021)
- Yesbolatova A, Saito Y, Kitamoto N, Makino-Itou H, Ajima R, Nakano R, Nakaoka H, Fukui K, Gamo K, Tominari Y, Takeuchi H, Saga Y, Hayashi K, *Kanemaki M. The auxin-inducible degron 2 technology provides sharp degradation control in yeast, mammalian cells, and mice. *Nature Commun* 11, 5701 (2020)

研究項目 A02

計画研究

主な雑誌論文

- Sugishita H, Kondo T, Ito S, Nakayama M, Yakushiji-Kaminatsui N, Kawakami E, Koseki Y, Ohinata Y, Sharif J, Harachi M, Blackledge N.P, Klose R.J, *Koseki H. Variant PCGF1-PRC1 links PRC2 recruitment with differentiation-associated transcriptional inactivation at target genes. *Nat Commun* in press
- Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Imai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuchi M, Shimojo S, Tsumura M, Padhi AK, Zhang KYJ, Boisson B, Casanova JL, Ohara O, Rosenzweig SD, *Taniuchi I, *Morio T. *Nature Immunol* in press
- Ochi K, Morita M, Wilkinson AC, Iwama A, *Yamazaki S. Non-conditioned bone marrow chimeric mouse generation using culture-based enrichment of hematopoietic stem and progenitor cells. *Nature Commun* in press.
- Morinaga M, Mohri Y, Grachtchouk M, Asakawa K, Oshima M, Takayama N, Kato T, Nishimori Y, Takubo K, Iwama A, Iwakura Y, Dlugosz AA, *Nishimura EK. Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanism. *Nature* in press.
- Sezaki M, Biswas S, Nakata S, Oshima M, Koide S, Okamoto N, Miyamoto K, Iwama A, *Takizawa H. CD271⁺CD51⁺PALLADIN⁻ human mesenchymal stromal cells possess enhanced ossicle-forming potential. *Stem Cells and Development* in press.
- Takada Y, Yaman-Deveci R, Shirakawa T, Sharif J, Tomizawa SI, Miura F, Ito T, Ono M, Nakajima K, Koseki Y, Shiotani F, Ishiguro KI, *Ohbo K, *Koseki H. Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development* 148, dev194605 (2021) (領域内共同研究)

- Mei H, Kozuka C, Hayashi R, Kumon M, Koseki H, *Inoue A. H2AK119ub1 guides maternal inheritance and zygotic deposition of H3K27me3 in mouse embryos. *Nature Genet* 53, 539-550 (2021)
- Narita T, Ito S, Higashijima Y, Chu WK, Neumann K, Walter J, Satpathy S, Liebner T, Hamilton WB, Maskey E, Prus G, Shibata M, Iesmantavicius V, Brickman JM, Anastassiadis K, Koseki H, *Choudhary C. Enhancers are activated by p300/CBP activity-dependent PIC assembly, RNAPII recruitment, and pause release. *Mol Cell* 81, 2166-2182 (2021)
- Sera Y, Nakata Y, Ueda T, Yamasaki N, Koide S, Ikeda KI, Kobatake K, Iwasaki M, Oda H, Wolff L, Kanai A, Nagamachi A, Inaba T, Sotomaru Y, Ichinohe T, Koizumi M, Miyakawa Y, Honda Z, Iwama A, Suda T, Takubo K, *Honda H. UTX maintains functional integrity of murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes. *Blood* 137, 908-922 (2021)
- Murakami K, Kurotaki D, Kawase W, Soma S, Fukuchi Y, Kunimoto H, Yoshimi R, Koide S, Oshima M, Hishiki T, Hayakawa N, Matsuura T, Oda M, Yanagisawa, K, Kobayashi H, Haraguchi M, Atobe Y, Funakoshi K, Iwama A, Takubo K, Okamoto S, Tamura T, *Nakajima H. OGT regulates hematopoietic stem cell maintenance via PINK1-dependent mitophagy. *Cell Reports* 34, 108579 (2021)
- Kayamori K, Nagai Y, Zhong C, Kaito S, Shinoda D, Koide S, Kuribayashi W, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Mimura N, Becker HJ, Izawa K, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Sakaida E, Yokote K, *Iwama A. DHODH inhibition synergizes with DNA-demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood Adv* 5, 438-450 (2021)
- Kuribayashi W, Oshima M, Itokawa N, Koide S, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Yamazaki S, Rahmutulla B, Miura F, Ito T, Kaneda A, *Iwama A. Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche. *J Exp Med* 218, e20192283 (2021)
- Aoyama K, Shinoda D, Suzuki E, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Koide S, Rizq O, Si S, Tara S, Sashida G, *Iwama A. PRC2 insufficiency causes p53-dependent dyserythropoiesis in myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 35, 1156-1165 (2021)
- Bai J, Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Sun Y, Kanai A, Iimori M, Harada H, Iwama A, *Sashida G. Overexpression of Hmga2 activates Igf2bp2 and remodels transcriptional program of Tet2-deficient stem cells to drive myeloid transformation. *Oncogene* 40, 1531-1541 (2021)
- Fujino T, Goyama S, Sugiura Y, Inoue D, Asada S, Yamasaki S, Matsumoto A, Tsuchiya A, Shikata S, Sato N, Morinaga H, Fukuyama T, Tanaka Y, Fukushima T, Takeda R, Yamamoto K, Honda H, Nishimura EK, Shibata T, Abdel-Wahab O, Suematsu M, *Kitamura T. Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cell through activation of Akt/mTOR pathway. *Nature Commun* 12, 1826 (2021)
- Oki T, Mercier F, Kato H, Jung Y, McDonald T, Spencer J, Mazzola M, Gastel NV, Lin C, Michor F, Kitamura T, *Scadden, D. Imaging dynamic mTORC1 pathway activity in vivo reveals marked shifts that support time-specific inhibitor therapy in AML. *Nature Commun* 12, 245 (2021)
- Inoue T, Shinnakasu R, Kawai C, Ersching J, Ise W, Kawakami E, Sax N, Oki T, Kitamura T, Yamashita K, Fukuyama H, Victoria GD, *Kurosaki T. Exit from the germinal center to become quiescent memory B cells depends on metabolic reprogramming and provision of a survival signal. *J Exp Med* 218, e20200866 (2021)
- Eto H, Kishi Y, Yakushiji-Kaminatsui N, Sugishita H, Utsunomiya S, Koseki H, *Gotoh Y. The Polycomb group protein Ring1 regulates dorsoventral patterning of the mouse telencephalon. *Nature Commun* 11, 5709 (2020)
- Liu, Kuo F, Capistrano KJ, Kang D, Nixon BG, Shi W, Chou C, Do MH, Stamatiades EG, Gao S, Li S, Chen Y, Hsieh JJ, Hakimi AA, Taniuchi I, Chan TA, *Li MO. TGF β Suppresses Type 2 Immunity to Cancer. *Nature* 587, 115-120 (2020)
- Andrews LP, Somasundaram A, Moskovitz JM, Szymczak-Workman AL, Liu C, Cillo AR, Lin H, Normolle DP, Moynihan KD, Taniuchi I, Irvine DJ, Kirkwood JM, Lipson EJ, Ferris RL, Bruno TC, Workman CJ, *Vignali DAA. Resistance to PD1 blockade in the absence of metalloprotease-mediated LAG3 shedding. *Sci Immunol* 5, eabc2728 (2020)
- Nomura A, *Taniuchi I. The role of CD8 downregulation during thymocyte differentiation. *Trend Immunol* 41, 972-981 (2020)
- Seo W, Shimizu K, Kojo S, Okeke A, Kowhi-Shigematsu T, Fujii SI, *Taniuchi I. Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity. *Nature Commun* 11, 1562 (2020)
- Kojo S, Ohno-Oishi M, Wada H, Nike S, Seo W, Muroi S, *Taniuchi I. Constitutive CD8 expression drives innate CD8+ T cell differentiation via induction of iNKT2 cells. *Life Sci Alliance* 3, e202000642 (2020)
- Zhong C, Kayamori K, Koide S, Shinoda D, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Nagai Y, Mimura N, Sakaida E, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Yamaguchi K, Furukawa Y, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, *Iwama A. Efficacy of the novel tubulin polymerization inhibitor PTC-028 for myelodysplastic syndrome. *Cancer Sci* 111, 4336-4347 (2020)

- Takeda R, Asada S, Park SJ, Yokoyama A, Becker HJ, Kanai A, Visconte V, Hershberger C, Hayashi Y, Yonezawa T, Tamura M, Fukushima T, Tanaka Y, Fukuyama, Matsumoto A, Yamasaki S, Nakai K, Yamazaki S, Inaba T, Shibata T, Inoue D, Honda H, Goyama S, Maciejewski JP, *Kitamura T. HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1. *Blood* 136, 1670-1684 (2020)
- Matsuura K, Tani N, Usuki S, Torikai-Nishikawa S, Okano M, *Niwa H. MEAF6 is essential for cell proliferation and plays a role in the assembly of KAT7 complexes. *Exp Cell Res* 396, 112279 (2020)
- Fursova NA, Blackledge NP, Nakayama M, Ito S, Koseki Y, Farcas AM, King HW, Koseki H, *Klose RJ. Synergy between Variant PRC1 Complexes Defines Polycomb-Mediated Gene Repression. *Mol Cell* 74, 1020-1036 (2019)
- Bae J, Choi SP, Isono K, Lee JY, Park SW, Choi CY, Han J, Kim SH, Lee HH, Park K, Jin HY, Lee SJ, Park CG, Koseki H, Lee YS, *Chun T. Phc2 controls hematopoietic stem and progenitor cell mobilization from bone marrow by repressing Vcam1 expression. *Nature Commun* 10, 3496 (2019)
- Healy E, Mucha M, Glancy E, Fitzpatrick DJ, Conway E, Neikes HK, Monger C, Van Mierlo G, Baltissen MP, Koseki Y, Vermeulen M, Koseki H, *Bracken AP. PRC2.1 and PRC2.2 Synergize to Coordinate H3K27 Trimethylation. *Mol Cell* 76, 437-452 (2019)
- Tenno M, Wong A, Ikegaya M, Miyauchi E, Seo W, See P, Kato T, Taida T, Ohno H, Yoshida H, Ginhoux F, *Taniuchi I. Essential functions of Runx/Cbfb in conventional dendritic cells for priming Rorgt+ Treg and Th17 cells in the gut. *Life Sci Alliance* 3, e201900441 (2019)
- Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Aoyama K, Rizk M, Kurosawa S, Saraya A, Kondo T, Sakaida E, Nakaseko C, Yokote K, Koseki H, *Iwama A. KDM2B in polycomb repressive complex 1.1 functions as a tumor suppressor in the initiation of T-cell leukemogenesis. *Blood Adv* 3, 2537-2549 (2019) (領域内共同研究)
- Kato Y, Hou LB, Miyagi S, Nitta E, Aoyama K, Shinoda D, Yamazaki S, Kuribayashi W, Isshiki Y, Koide S, Si S, Saraya A, Matsuzaki Y, van Lohuizen M, *Iwama A. Bmi1 restricts the adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells to maintain the integrity of the hematopoietic stem cell niche. *Exp Hematol* 76, 24-37 (2019)
- Fukushima T, Tanaka Y, Hamey FK, Chang C-H, Oki T, Asada S, Hayashi Y, Fujino T, Yonezawa T, Takeda R, Kawabata KC, Fukuyama T, Umemoto T, Takubo K, Takizawa H, Goyama S, Ishihama Y, Honda H, Gottgens B, *Kitamura T. Discrimination of dormant and active hematopoietic stem cells by G0 markers reveals dormancy regulation by cytoplasmic calcium. *Cell Reports* 12, 4144-4158 (2019)
- Hayashi Y, Goyama S, Liu XX, Asada S, Tanaka Y, Fukuyama T, Wunderlich M, O'Brien E, Mizukawa B, Yamazaki S, Matsumoto A, Yamasaki S, Shibata T, Matsuda K, Sashida G, Takizawa H, *Kitamura T. Antitumor immunity augments the therapeutic effects of p53 activation on acute myeloid leukemia. *Nature Commun* 10, 4869 (2019)

学会発表、書籍、主催シンポジウム、アウトリーチ活動等

- 古関明彦 Polycomb in haematopoietic differentiation, The Chromatin and Epigenetics biweekly virtual seminar series, Tsinghua University, online 令和2年度
- 古関明彦 Variant PRC1 in cellular differentiation, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Switzerland 令和元年度
- 古関明彦 Variant PCGF1-PRC1 is linked to proteasomal pathway to activate Polycomb target genes during development, Gordon Research Conference, USA 令和元年度
- 谷内一郎 Roles of Bcl11 proteins During Thymocyte Differentiation. 17th International Congress of Immunology, China. 令和元年度
- 谷内一郎 Gene regulation by local and long-range chromatin loops during T cell development. 第42回分子生物学会年会 令和元年度

公募班

主な雑誌論文

- Ninomiya K, Iwakiri J, Aly MK, Sakaguchi Y, Adachi S, Natsume T, Terai G, Asai K, Suzuki T, *Hirose T. m6A-modification of HSATIII lncRNAs regulates temperature-dependent splicing. *EMBO J* in press (2021)
- Yamazaki T, Yamamoto T, Yoshino H, Souquere S, Nakagawa S, Pierron G, *Hirose T. Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles. *EMBO J*, e107270 (2021)
- Yagi M, Kabata M, Tanaka A, Ukai T, Ohta S, Nakabayashi K, Shimizu M, Hata K, Meissner A, Yamamoto T, *Yamada Y. Identification of distinct loci for de novo DNA methylation by DNMT3A and DNMT3B during mammalian development. *Nature Commun* 11, 3199 (2020)
- Eto H, *Kishi Y, Yakushiji-Kaminatsu N, Sugishita H, Utsunomiya S, Koseki H, *Gotoh Y. The Polycomb group protein Ring 1 regulates dorsoventral patterning of the mouse telencephalon. *Nature Commun* 11, 5709 (2020)

7 研究組織の連携体制

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

非ゲノム情報の複製機構と、それらにより制御される多細胞形質を俯瞰的、かつ体系的に理解するために、本研究領域に非ゲノム情報の基本的複製機構 (A01:計画研究 5件) と、非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御 (A02:計画研究 4件) の2研究項目を設けて推進している。領域内に項目を設ける理由は、非ゲノム情報複製の基本制御機構の解明と、それらによる細胞機能制御機構の解明は異なる階層の研究と考えたからである。研究項目 A01 では、DNA メチル化、ヒストン修飾 (H3K27me3、H3K9me3)、および高次クロマチン構造複製の分子機構解析、構造的基盤の解明を中心に、これらを一細胞、あるいは微量・高感度での解析を可能にする技術開発を含めて推進する。ヒストン修飾の複製機構については、最終的には無細胞系解析システムの確立を目指す。研究項目 A02 では非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御、とりわけ細胞分化、幹細胞自己複製・幹細胞性維持を中心に研究を推進する。

多様かつ相互干渉的な非ゲノム情報複製機構の解明を目指した領域研究を推進するためには、異なる複製機構を標的とした個別の生物学的課題を進める縦糸と、高感度での非ゲノム情報複製解析を可能とする技術基盤を横糸として束ねることが肝要である。これにより、個別の非ゲノム情報複製機構の解明を相互補完的に押し進めることが可能となる。本領域はこれまで細胞周期、エピゲノム、細胞分化、幹細胞研究を中心に傑出した研究実績をあげた研究者と、最先端のエピゲノム解析技術、構造生物学、およびマウス遺伝学、生化学的解析技術を専門とした研究者を計画班員として配置し、密接な連携を図ることができるよう策定した。また公募班員として、計画研究を補完する意味を含めて研究項目 A01 では、植物を含めた様々な生物種をモデルとした非ゲノム情報の基本複製機構や、それらの相互作用の解明、イメージング解析や、一細胞解析などの新たな解析技術の開発を目指した研究者を、研究項目 A02 では、非ゲノム情報複製機構により制御されると考えられる多様な生命現象に対して、個体やユニークな培養細胞系を用いた研究者を結集して領域全体の研究の推進を図った。



領域の連携体制

8 若手研究者の育成に係る取組状況

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

本領域の研究組織に加わった若手研究者は、令和元年度が計画研究15名、公募研究12名、令和2年度が計画研究18名、及び公募研究29名であり、総勢74名である。これらの若手研究者のうち、中間評価までに2名が常勤の研究者として、24名が非常勤の研究者として就職した。領域研究が発足した半年後には COVID-19 パンデミックが生じたため、若手支援として予定していたほぼ全ての計画を見直す必要に迫られた。このような状況において領域としては最大限 Web システムを活用して若手研究者の研究支援、キャリアパス支援を行った。若手研究者の海外派遣については、当初複数名の派遣を予定していたが、全世界的な海外渡航に関する厳しい制限により断念した。領域として取り組んだ若手育成に係る具体的な活動は以下の通りである。

1) 若手支援委員会による若手勉強会の開催

令和元年度に、“全能性プログラム”（領域代表 小倉淳郎）と合同で若手勉強会を開催予定であったが、COVID-19 パンデミックにより3度ほど延期となり、最終的に令和3年度4月に Web で開催した。COVID-19 パンデミック収束後は全能性を含めた他領域との合同若手勉強会を複数企画している。

2) 領域主催の Webinar の開催

若手研究者の研究および技術支援を目的として、国内外からトップランナーを招いた Webinar を月に一度開催している。この Webinar は全能性プログラム、クロマチン潜在能、性スペクトラムなど他領域の研究者にも参加を呼びかけており、毎回100名以上の研究者が参加し、そのうち若手研究者が半数近くにのぼるものである。

3) HP および News Letter、メールを利用したキャリアパス支援

大学教員募集、研究者公募、ポスドク公募などの情報について、HP や News Letter 上に情報を掲載し、若手研究者のキャリアパスを支援している。また Closed の情報についてもメールを利用した情報交換を支援している。

4) Slack を利用したチャット場の提供

若手研究者にとり、研究全般に対する各研究者間でのチャットは最新の情報を交換するのみならず、新たな共同研究を生み出す場として重要と考えている。COVID-19 パンデミック以前は全体班会議等の情報交換会がそのような場を与えてきたが、パンデミック後は対面式の班会議の開催が困難なため領域内限定の Slack を利用したチャット場を作成した。

以上の若手研究者支援を通じて領域発足から中間評価までの期間に、本領域研究の若手研究者が4名教授に昇進したことは特筆すべきと考える。

- 1) 令和2年4月1日 計画研究岩間班の分担研究者である北村班の連携研究者合山進准教授が、東京大学大学院新領域創生科学研究科教授に昇進した。
- 2) 令和2年11月1日 計画研究石黒班の代表である石黒啓一郎准教授が熊本大学発生医学研究所教授に昇進した。
- 3) 令和2年12月1日 公募研究高橋班の代表である高橋達郎准教授が、九州大学大学院理学研究院教授に昇進した。
- 4) 令和3年4月1日 計画研究有田班の代表である有田恭平准教授が、横浜市立大学大学院生命医科学研究科教授に昇進した。

9 研究費の使用状況・計画

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

① 総括班研究課題の活動状況

令和元年度は、海外からの演者5名を含めた国際シンポジウム開催の準備を進めていた。シンポジウムの開催は令和2年3月を予定していたため、令和元年12月には会場やポスター等の広報、海外演者の渡航や宿泊についての予約などほぼ全ての準備を終えていた。しかしながら、令和2年2月のCOVID-19パンデミックによる全世界的な海外渡航の自粛や規制により国際シンポジウム開催を延期せざるを得なくなった。その時点ではCOVID-19パンデミックがどの程度の期間続くのかについて全く予想できず、また海外演者の国際航空券チケットが1年間の予約延期を認めていたため、国際シンポジウム自体の延期を決定し、パンデミック収束後に再度同じ海外演者を招待して開催する予定とした。このため、海外演者の国際航空券チケット代を含むシンポジウム開催にかかる費用5,000,000円を令和2年度に繰越した。また領域全体の総務事務を担当する秘書を雇用したため、人件費、謝金として約3,000,000円を使用した。領域全体の研究成果発表を推進する目的で、第37回染色体ワークショップ、分子生物学会シンポジウムの共催費を支出した。分担研究者の河本はHP作成費として分担金を使用した。油谷は、領域全体の研究支援にかかる消耗品として、有田は総括班会議開催や、全体班会議開催のための総務的費用として分担金を使用した。

令和2年度は、令和元年度から延期した国際シンポジウムの開催について、COVID-19パンデミックが当該年度は収束しないとの予想と、国際線航空券の延長期間との関係から、予定していた演者でのシンポジウムを中止せざるを得ないと判断に至った。そのため最終的に国際線航空券のキャンセルをしたため、2,000,000円余の代金を支出した。その他、物品費は主にNews Letter刊行にかかる費用として支出した。分担研究者の河本はHP維持費として分担金を使用した。油谷は、領域全体の研究支援にかかる消耗品として、有田は領域全体の研究推進のための総務的費用として分担金を使用した。令和2年度の総括班会議において、COVID-19パンデミック収束後には対面での国際シンポジウム開催が望ましいとの意見が出されたため、今後の収束状況を鑑みて国際シンポジウムを企画・実施するための費用として3,000,000円弱を令和3年度に繰越した。

② 領域全体の研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫、設備等の活用状況について

領域内の共同研究を推進する目的で、計画研究油谷班分担研究者永野隆の研究室（大阪大学蛋白質研究所）に一細胞Hi-C解析に必要となる機器を購入した。現在この機器は領域内共同研究のため、永野のオペレーティングのもと岩間、中西、古関らが頻繁に活用している。研究費の使用状況については領域全体で9件ほど、COVID-19パンデミックによる共同研究の延期や、実験資料・試薬の配送遅延、実験材料の保存状態が理由で実験延期に伴う繰越が行われたが、全体的に適正な使用が行われていることを確認している。また班会議等を通じて計画研究、公募研究ともに研究代表者、分担者に対して、可能な限り安価な試薬やキットを導入し、それらの使用量を調節するなどの工夫で実験単価の削減に努めるよう周知している。

今後の使用については、計画研究、公募研究ともに、研究代表者及び分担者を合わせてほぼ応募時の計画通りに使用する予定である。

10 今後の研究領域の推進方策

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

本領域研究の大きな目標は、領域の研究テーマである“非ゲノム情報複製機構の解明”を通じて、これまで細胞周期、エピゲノム、細胞分化、幹細胞研究を中心に傑出した研究実績をあげた研究者と、最先端のエピゲノム解析技術、構造生物学、およびマウス遺伝学、生化学的解析技術を専門とした研究者による異分野の結集により、生命科学分野に新たなパラダイムシフトを生み出すことである。領域内での共同研究の実施状況は30件を超えるが、重要なことはそれらの成果が新たな研究概念や分野の創出につながるかにあると考えている。この観点で考えるとすでに候補となる複数の共同研究成果が生み出されつつある（非公開部分を参照してください）。今後は領域としてこれらの共同研究を重点的に支援するとともに、新たな重点候補を生み出す共同研究を推進していく。具体的な領域の推進方策については、総括班を通じた全体的な推進方策と、公募研究の役割、加えて国際的なネットワーク構築に係る取り組み、加えて重点化支援（非公開部分）にわけて以下に記載する。

1) 総括班による全体的な領域研究の推進

本領域の研究目標達成を効果的に推進するためには、実験技術、情報、および得られた結果の共有が極めて重要であると考えている。また、領域内の有効かつ積極的な共同研究を推進することが、領域全体の目標達成に必要不可欠である。そのためには班員同士の常日頃の情報交換と、研究内容の相互理解が重要であろう。しかしながら、COVID-19 パンデミックによりこれら活動に大きな支障が生じている状況で、以下のような領域全体の研究推進方策を計画している。

1. 総括班会議の開催

領域全体の研究方針の策定や、研究推進、さらには領域の運営に関わる諸問題を討議するために Web での開催を中心に、可能なら対面での開催を企画する。年に2回程度の開催を目指す。

2. 全体班会議の開催

基本的に Web での開催が中心となるが、可能なら令和3年度に一度対面での開催を企画している。また令和4年度以降は年1~2回の開催を予定する。

3. 領域主催の Webinar の充実

令和3年度以降はこの Webinar をさらに充実させ、海外研究協力者を含めて世界のトップランナーによる International なものにしていく。

4. Webinar を利用した先端研究技術講演会の充実

可能なら実地の講習会を含めて先端研究技術について広く班員に活用してもらうよう支援する。

5. 領域チャットとしての Slack の充実

6. HP、News Letter の充実

7. 若手研究者による他領域との合同研究会の開催支援

8. 学会・研究会における領域メンバーの発表支援

9. 班員が利用可能な先端機器の購入・設置

令和3年度までに一細胞 Hi-C 解析機器を購入し、計画班永野によるオペレーティングのもと班員への利用を開始した。同様に班員から希望の多い機器についても総括班の費用で導入を検討していく。

10. 国際シンポジウムの開催

今後開催が可能になれば、海外研究協力者を含む当該研究領域の世界トップランナーを招いた国際シンポジウム開催に向けた準備を開始する。

2) 公募研究の役割

設定した領域目標は、計画研究班が中心となって推進し、公募班は計画班に対して補完的な役割を果たすものと考えている。実際、令和2~3年度に加わった公募班研究は、領域全体の研究推進に大きな貢献を果たしていると考えている。例えば、鐘巻らが開発した Auxin-inducible-degron(AID)2 法は非常に優れたタンパク質 On-Off 系として、領域研究者の多くが採用して大きな成果を得ている。今後の公募班研究

も計画班研究と相乗的な効果が得られるものの参加が望まれる。とりわけ、計画研究では非ゲノム情報複製機構による造血系分化制御を重点的に推進しているが、公募研究ではこれらを補完する多様なモデル生物を用いた研究や、領域として有用な新たな技術の開発を目指す研究の参画が望ましいと考えている。

3) 国際的なネットワーク構築に係る取り組み

本領域では既に、“非ゲノム複製機構”に係る分野の世界的トップランナーを配置した国際活動支援を設置している。これらの研究拠点を中心に、若手を中心にした人的交流や、国際シンポジウムの開催を計画していたが、全て COVID-19 パンデミックによりキャンセルとなった。このような状況を勘案し、代替案として既に領域主催として開催していた Webinar シリーズを利用した国際活動支援メンバーによる International Webinar を企画実施することとなった。既に第1回として令和3年6月14日に海外研究協力者である Memorial Sloan Kettering Cancer Center Chair, Cell Biology, and Director, Center for Epigenetics の Kristian Helin 博士による International Webinar を開催した。今後年4回の頻度で開催予定である。これらの International Webinar を通じて若手研究者を含む領域メンバーによる国際ネットワーク構築を促進する。

11 総括班評価者による評価

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

・評価体制

領域の適切な運営を支える評価と助言を得るためには、非ゲノム情報のコードシステムに精通した研究者、DNA複製や染色体分配の専門家、計画班では配置できなかった非コードRNAを専門とする研究者による評価委員会を総括班内に設置する必要がある。このため、外部研究協力者としてエピゲノム修飾制御の世界的権威である九州大学佐々木、日本の染色体構造・分配研究のリーダーである理化学研究所平野、非コードRNA分野で世界的評価を受けている東京大学塩見の3名を配置した。評価委員会は、領域の研究成果を毎年評価し、総括班および領域全体にフィードバックすることで研究の推進を図った。また国際的見地から、本領域及び評価委員会に対して助言を与える目的で、当該分野の世界的権威である、フランスキュリー研究所Almouzni博士、ポリコム複合体研究の権威であるメモリアルスローン癌研Helin博士、ヒストン修飾複製機構解析の先駆者であるコペンハーゲン大学BRIC研究所、Groth博士、DNAメチル化制御の先駆者でありミュンヘン大学Leonhardt博士、シンガポールA-STARゲノム研究所所長Ng博士を研究協力者として迎えた。

・評価委員会による本領域に対する評価コメント

本新学術領域は、細胞の形質を決める核内の情報のうちDNA配列以外を非ゲノム情報と総称し、これが細胞機能の多様性を生みつつ安定に複製される機構の解明を目指している。エピジェネティクスやエピゲノムの研究が進み、ゲノム内の三次元相互作用が明らかになりつつあるなか、たいへん時宜を得た研究領域である。この非ゲノム情報の複製機構は、我が国の研究者が世界をリードしている研究分野でもある。

まず、領域立ち上げから半年後にCOVID-19パンデミックに遭遇したにもかかわらず、順調に成果を挙げてきたことを高く評価する。発表された総英語論文数159報（公募班含む）のうちインパクトファクター10以上のジャーナルに掲載された論文が55報あり、領域の成果の質の高さを表している。特に計画研究において、主要な標的である非ゲノム情報複製機構の解明に資する成果がNature姉妹誌などに複数掲載されており、それが領域内共同研究から生まれたことは新学術領域の趣旨を実現している。また、減数分裂開始因子の発見やヘテロクロマチンの維持に関わる論文など、重要で着実な成果が発表されていることも評価したい。審査結果の所見で指摘を受けた、分裂酵母に係る計画研究と領域内の他の研究との連携強化についても、適切な対応が為されていることを確認した。さらに国際共同研究も盛んで、それらの成果はNature、Scienceを始めとする一流誌に発表されている。

公募研究（令和2年度～令和3年度）は計19件が採択された。本領域の計画研究は錚々たるメンバーであり、目的を達成するには十分とも考えられるが、公募研究の参入により多様性が広がったのみならず、研究内容の厚みも一層増し、これからの展開が楽しみである。申請時に示された、造血幹細胞のみでなく、他の実験システムを公募研究によって取り入れるべきという参考意見を実現する陣容になった。公募研究には若手・中堅クラスの研究者が多く含まれており、この層の育成が念頭にあると考えられ、非常に意義が深い。研究計画における女性研究者の参画は分担者のみであるが、公募研究は19件のうち6件が女性代表者であることも評価できる。

領域の運営に関しては、COVID-19のため計画されていた国際シンポジウムが中止になったことは残念であったが、代替案として始まったWebinarが毎回100名以上の参加者を得て盛況を画しており、シンポジウムの中止を大いに補ったことを高く評価する。また、オンラインの領域会議や新学術領域「全能性プログラム」と合同の若手研究会も実施され、活発な討論が行われた。これらのイベントには外部評価委員も参加させてもらったが、若手班員とシニア班員の積極的な相互作用（討論）が印象的であり、まさに領域型研究の利点が活かされていると感じた。

一方で、対面会合の欠如は、班員の新たなネットワーク形成という点ではマイナスに作用した懸念が残る。まだ領域の前半終了時点とはいえ、班員間共同研究の成果が 11/159 報はややもの足りないと思われ、COVID-19 が収束した後の活発な共同研究を期待する。その点では Slack による領域内チャットが立ち上げられたこと、大阪大学に一細胞 Hi-C 解析機器が導入され班員の利用が開始されたことはプラス要因であり、領域の後半に向けて班員が大いに活用し、非ゲノム情報複製についてさらなる成果があがることを期待する。

外部評価委員 塩見美喜子（東京大学）
平野 達也（理化学研究所）
佐々木裕之（九州大学）