

領域略称名：染色体 OS

領域番号：3703

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)」に係る中間評価報告書

「染色体オーケストレーションシステム」

(領域設定期間)

平成 27 年度～平成 31 年度

平成 29 年 6 月

領域代表者 (東京大学・分子細胞生物学研究所・教授・白髭克彦)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	4
2. 研究の進展状況	6
3. 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	9
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	10
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	13
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	18
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	20
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	21
9. 総括班評価者による評価	22
10. 今後の研究領域の推進方策	24

研究組織 (総括：総括班，支援：国際活動支援班，計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，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 総括	15H05970 染色体オーケストレーションシステム	平成27年度～ 平成31年度	白髭 克彦	東京大学・分子細胞生物学研究所・教授	14
Y00 支援	15K21761 染色体オーケストレーションシステム	平成27年度～ 平成31年度	白髭 克彦	東京大学・分子細胞生物学研究所・教授	4
A01 計画	15H05971 分裂期染色体の3D構築原理	平成27年度～ 平成31年度	平野 達也	国立研究開発法人理化学研究所・主任研究員	2
A01 計画	15H05972 セントロメアを中心とした染色体構築原理	平成27年度～ 平成31年度	深川 竜郎	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 計画	15H05973 染色体軸ループ構造(染色体3D構造)に基づく減数分裂期の染色体機能の制御	平成27年度～ 平成31年度	篠原 彰	大阪大学・たんぱく質研究所・教授	2
A01 計画	15H05974 DNA二重鎖切断修復装置の3D作動原理	平成27年度～ 平成31年度	岩崎 博史	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授	1
A01 計画	15H05975 染色体3D構造の複製を基盤とした染色体動態の連携	平成27年度～ 平成31年度	荒木 弘之	国立遺伝学研究所 教授	1
A02 計画	15H05976 分化過程の染色体4D情報	平成27年度～ 平成31年度	白髭 克彦	東京大学・分子細胞生物学研究所・教授	3
A02 計画	15H05977 染色体不安定性獲得過程の染色体4D情報	平成27年度～ 平成31年度	広田 亨	公益財団法人がん研究会がん研究所・実験病理部・部長	1
A02 計画	15H05978 ウイルス感染に対する宿主染色体の4D応答機構	平成27年度～ 平成31年度	今井 由美子	国立研究開発法人医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー	1
A02 計画	15H05979 染色体高次構造情報の計算機的再構築および染色体構造と表現型の関連解析	平成27年度～ 平成31年度	伊藤 武彦	東京工業大学・生命理工学院・教授	2
総括・支援・計画研究 計11件					
A01 公募	16H01409 胚性幹細胞の機能を支えるH3K9me2染色体構造	平成28年度～ 平成29年度	立花 誠	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	1
A01 公募	16H01413 ストレスによる次世代でのテロメア短縮	平成28年度～ 平成29年度	石井 俊輔	国立研究開発法人理化学研究所・上席研究員	1
A01 公募	16H01411 ゲノム反復配列の核内テーミング	平成28年度～ 平成29年度	山中 総一郎	慶應義塾大学・医学部・助教	3

A01 公募	16H01414 染色体機能形成の階層性とゲノム反復 DNA 上のクロマチン構造の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	舛本 寛	公益財団法人かずさ DNA 研究所・室長	4
A01 公募	16H01402 Piwi-piRNA によるエピゲノム制御機構の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	佐藤 薫	東京大学・大学院理学系研究科・助教	1
A01 公募	16H01410 電子顕微鏡による染色体動態を担う超分子複合体の構築原理及び制御・遷移機構の研究	平成 28 年度～ 平成 29 年度	真柳 浩太	九州大学・生体防御医学研究所・助教	5
A02 公募	16H01406 染色体融合による M 期停止機構の 4D 解析	平成 28 年度～ 平成 29 年度	林 眞理	京都大学・白眉センター・特定助教	1
A02 公募	16H01405 染色体機能ドメイン制御の可塑性とその意義	平成 28 年度～ 平成 29 年度	竹林 慎一郎	三重大学・医学系研究科・講師	1
A02 公募	16H01412 多能性誘導過程におけるゲノム恒常性	平成 28 年度～ 平成 29 年度	坪内 知美	基礎生物学研究所・准教授	5
A02 公募	16H01407 遺伝子発現制御と高次ゲノム構造動態の関係解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	落合 博	広島大学・理学研究科・特任講師	1
A02 公募	16H01408 分子修飾情報を実装した染色体数理モデルによるクロマチンドメイン内相互作用の研究	平成 28 年度～ 平成 29 年度	新海 創也	広島大学・理学系・助教 理化学研究所・生命システム研究センター・研究員 (2017.5～)	3
A03 公募	16H01403 ゲノム配列情報解釈のための染色体構造情報データベースの構築	平成 28 年度～ 平成 29 年度	中井 謙太	東京大学・医科学研究所・教授	5
A03 公募	16H01404 Smc 複合体による DNA 高次構造解消反応の制御機構の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	村山 泰斗	東京工業大学・生命理研・助教	1
公募研究 計 13 件					

研究領域全体に係る事項

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。

染色体は生命の本質であり、遺伝子転写、複製、組換え、修復、分配、エピゲノム修飾、などの各種機能を通じて生命維持活動に密接に関与している。個々の染色体機能に関する研究では我が国は世界をリードしてきたが、染色体が関与する一連の生命現象を総合的に理解するためには、既存の個別研究では不十分であり、個々の機能的連携を前提としたひとつの機能体、

いわゆる「巨大染色体装置」として理解し研究を進めることが必須である（図1）。実際、染色体構造とそれに付随する機能は想像以上の可塑性に富み、生命現象に対して従来のゲノム研究の対象である塩基レベルの変化に匹敵する程の大きな影響を有することが明らかになりつつある。そこで本新学術領域では、染色体の構造と機能について、その諸機能の連携と階層性を徹底的に洗い直し、機能統合体として働く仕組み（染色体オーケストレーションシステム：染色体 OS）を理解することを目的とする。具体的には、3D 構築班、4D 情報班の2つの班を設定し研究を展開する。3D 構築班では、染色体の諸機能を担う分子装置を主として試験管内で3次元再構成するアプローチを通じ、染色体という巨大な構造体の可塑性とそこで展開される諸機能の連携を包括的に理解する。一方4D 情報班では、こうした染色体3次元構造が種々の動的過程（細胞周期、減数分裂、分化、ストレス応答、病態形成）の時間軸に沿ってどのように変換されるか、つまり4次元情報を俯瞰的視点から検討し、ゲノムの構造変化が生命機能に必要な情報へと転換される動態を解明する。この2つの班が密接かつ相互補完的に融合することで、染色体 OS という、従来の染色体生物学を超えた新たな概念を提案できる（図2）。

我が国の染色体研究は、岡崎令治による不連続 DNA 複製機構の発見や柳田充弘による染色体分配機構の解析を初めとして赫奕たる歴史をもち、現在でもその裾野の広さと高い水準は世界的に認められている。本領域では、参加者全員が高い問題意識を共有し、研究レベルの更なる向上と新たな展開を期して集合した。

本領域の実施においては、これまで独自に研究成果を上げてきた、生化学、遺伝学、細胞生物学、ゲノム科学、情報工学、感染症学、獣医学、病理学といった異なる背景を持つ研究者が、新たな突破口を求めべく連携し、共同研究を行う。領域の実施により、染色体 OS の分子実態が明らかとなり、新たな視点と方法論を提供することで各種疾病の分子病態や発生・分化プログラムも含めた、あらゆる生命現象の本質的な理解に資することが可能となる。また、このような複合的な視点を有する新しい領域の研究に取り組む

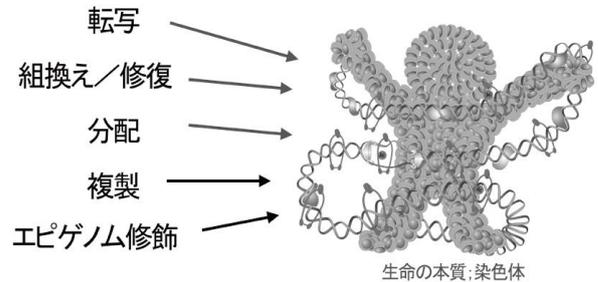


図1 従来バラバラに扱われてきた染色体機能の連携と統合を理解する

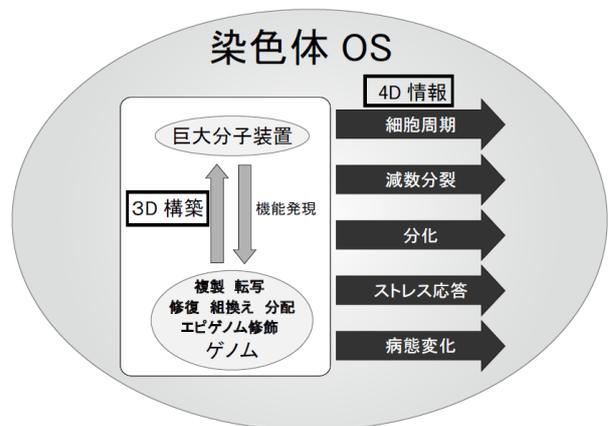


図2 染色体の3D構築とその時間軸での変換（4D情報）を解き明かし、染色体OSの分子基盤を明らかにする

人材を育成する。以上のことから、本領域は「当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すものである」と言える。

染色体の動的可塑性はあらゆる生命現象の根幹にあることから、それを解明することは生命そのものの本質的理解へと直結する。海外では早くからマイクロアレイや次世代シーケンサー (NGS) の普及により、全体像を俯瞰するという視点での染色体研究が行われてきた。特に、分化と転写制御という観点から Harvard、MIT の Bernstein、Young に代表される研究室より ES 細胞や初期胚を用いたエピゲノム修飾についての論文は多数発表されている。また、Jackson Laboratory の Ruan による ChIA-PET 法 (特定のタンパクの作る三次元構造を解析する技術)、UMASS の Dekker、Lander、Babraham Institute の Fraser らによる 5C 法や Hi-C 法に代表される染色体 3 次元構造を NGS により解き明かそうとする動きも海外では活発である。一方、我が国では、論文の数や質から見ても、染色体研究にポストシーケンス技術が生かされている研究は多くはない。そのような状況下でありながら領域代表者等は早くから独自の技術情報基盤を整備し、染色体構造研究を展開してきた。今回、申請者等が一丸となって提案する、再構成系とゲノム構造学的手法を連動し、染色体の動的可塑性に焦点を当てるといふ研究は国際的にも例はない。まさに、新学術領域という枠組みにおいてはじめて遂行可能となる課題である。当該分野での我が国の国際的優位性を堅持し、さらなる発展を図るためにも本領域の採択が望まれる。

研究期間終了後に期待される成果としては以下が挙げられる。第一に、本領域によって構築される「染色体 OS 情報プラットフォーム (各動的過程における染色体動態のデータベースとその動態を体系的に注釈、可視化するツール)」の公開により染色体 OS の分子基盤が明らかになる。その結果、染色体諸機能の破綻によって引き起こされる疾病の病態の本質的な理解に貢献できる。現在、我が国では再生医療とその産業化が急速に進展しているが、分化プログラムにおける染色体構造の変換や分化組織における染色体構造についての知見は極めて限られている。また、核内の染色体配置やレプリコン構成の変化といった巨大な構造変換を考慮した場合、分化、未分化状態を定義するものがエピゲノム情報だけでは不十分である可能性が指摘されている。同様のことは、がんの発生・進展におけるゲノム不安定性の増大過程にも当てはまる。このように、本領域は、種々の細胞の多様性を染色体の構造として定義し直す契機となり、基礎生物学のみならず、再生医療、疾病予測、創薬等、応用科学分野に対して大きな波及効果をもたらすことが期待される。また、本プラットフォームは今後の我が国の教育、研究振興のための知的財産になる。

第二に、本領域の研究基盤として活用する複数の機能を再構成したモデル染色体は、更なる改良を経て将来的には、疾患治療、育種改良に応用できる可能性が期待される。

第三に世界的に不足している「実験生物学と情報学の両方に長けた研究者」の育成が可能となる。この問題は今後の日本のライフサイエンス研究の振興にとって喫緊の課題である。

領域代表者は一貫して染色体の全体像からの解析にこだわり、そのための技術開発を通じて常に質の高い研究成果を挙げてきた。これまでの研究成果を基盤として、さらに飛躍的に発展させるべく本申請に参画する研究者らと議論を重ね、染色体 OS という概念を醸成してきた。本提案は、これまで蓄積したノウハウを結集し、個々の染色体機能装置の作用機序を 3 次元構造レベルで統合するための研究と、染色体の 4 次元情報を解明する研究を密接な連携のもとに展開するという、極めて野心的なものである。染色体 OS の理解は、生命現象を新たに染色体の構造として定義し直す契機となり、生命科学研究全般の格段のレベルアップに繋がると確信する。

2. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する] (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、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本新学術領域では総括班の下に「A01: 3D 構築班」と「A02:4D 情報班」を設定した。A01 班では巨大分子装置を様々な実験系で 3 次元再構成する研究を中心に据え、A02 班では染色体 3 次元構造が種々の動的過程の時間軸に沿ってどのように変換されるかを俯瞰的に解析することを主眼にした。さらに 2 つの班が効率的に連携するための研究基盤「染色体 OS 情報プラットフォーム」と「モデル染色体」を開発し、各班で得たデータを共有・応用することを最終目標としている。H27-28 年度はいずれの班においてもほぼ計画通りの進展が見られ、計画班と公募班を交えた積極的な技術連携・共同研究が複数開始された。またデータベース整備が飛躍的に前進した。計画研究の進捗状況を以下に記載する。

A01 (平野)

H27-28 の設定目標: ①染色体の完全再構成系の確立、②異種配偶子を用いた M 期染色体再構成系の確立
進捗・成果: ①第一世代として発表した染色体再構成系 (Shintomi et al, 2015, NCB) における Cdk1 の機能を再評価し、Cdk1 によるコンデンシンのリン酸化能と染色体形成能との関連性を見出した。②カエル卵抽出液にマウス精子を用いる系を確立し、第一世代として発表していたカエルでの M 期染色体再構築を再評価した。その結果、ヌクレオソーム形成を抑制する条件下においても染色体様構造が形成されるという驚くべき治験を得た (Shintomi et al., Science, 2017)。

A01 (深川)

H27-28 の設定目標: セントロメアの再構築と 3D 構造の解明

進捗・成果: セントロメアの 3D 構造を明らかにするために、セントロメアができる前とできた後に着目した 4C 解析を行い、セントロメアに共通して相互作用するゲノム領域を見出した。さらにセントロメアに可動性に関して、以前に反復配列のないセントロメアを活用してセントロメアは動くことができることを証明していたが、通常はその動きが抑制されており、そこに CCAN が関与していることも明らかにした (Hori et al., J. Cell Biol., 2017)。

A01 (篠原)

H27-28 の設定目標: 出芽酵母の系を用いた①コヒーシン複合体の動的局在変化の解析、②超高解像度蛍光顕微鏡を用いた出芽酵母減数分裂期染色体構造の解析

進捗・成果: ①コヒーシン複合体の減数分裂期第 1 分裂期後期特異的な局在の変化と、それに関与する分子基盤を生化学的手法で明らかにした。②スイス FMI 研究所の S. Gasser 博士との国際共同研究で、超高解像度蛍光顕微鏡を用い、染色体基本構造である“軸”構造を可視化することに成功した。更に①②の知見をマウスで確認するために、A02 白髭班の岡田と技術連携している。

A01 (岩崎)

H27-28 の設定目標: ①RAD51 presynaptic filament 形成と DNA 鎖交換反応のリアルタイム解析、②分裂酵母接合型変換の時空間制御 (A02 伊藤との共同研究)

進捗・成果: 相同組換えの中心的な反応である Rad51 依存的 DNA 鎖交換反応をリアルタイムでモニターする方法を開発し、これを用いて反応速度論を解析した。その結果、DNA 鎖交換反応は 2 つの反応中間体を経て進行することを明らかにした。さらに、2 番目の中間体からヘテロ二重鎖が生成されるステップに、ATP の加水分解が必須の役割をすることを発見した。この成果は、現在論文として投稿中である。

A01 (荒木)

H27-28 の設定目標：現在低効率に留まる DNA 複製反応再構成系を改善・確立する。

進捗・成果：pre-Replicative complex (pre-RC)形成の新たな機構の解明について、複製と他の染色体動態との関係を調べるため、効率のよい in vitro DNA 複製系を構築する一環として複製開始系の解析を行った。その際に形成された pre-RC の構造を原子間力顕微鏡(AFM)により観察し、pre-RC 形成反応が既存のモデルとは違う機構で行われている可能性を指摘した(Biochemistry, 2017)。さらに活性型複製ヘリカーゼ CMG 複合体の染色体上での活性の解明に関して、活性型複製ヘリカーゼ CMG がクロマチン構造を取った染色体 DNA を解離できること、及びこのヘリカーゼ活性がフォークを停止する場所では Tof1-Csm3 により阻害されることを明らかにした。

A02 (白髭)

H27-28 の設定目標：染色体高次構造解析の基盤となるシーケンス技術 (Hi-C, ChIA-PET) を確立する。

進捗・成果：①複数種類の培養細胞を用いた系で染色体 3D/4D 情報解析の基盤となる in situ Hi-C 系を確立し、この系でコヒーシスが topology-associated domain (TAD)の確立に必須であることを示唆する試験を得た。データベースの構築も開始し、最新版を適宜班内で共有している。②生体組織への応用としてマウス生殖細胞 (精子) でのシーケンス解析を行った。A01 平野との共同研究で精子クロマチンの可溶化に成功し、これまでに諸説あった精子残存ヒストンの局在および遺伝子領域特異的クロマチン構造の存在を示す結果を得た。

A02 (広田)

H27-28 の設定目標：癌誘導細胞や酵母システムを用いて、細胞周期制御破壊・クロマチン構造変化など癌化に伴う染色体とその周辺環境を明らかにする。

進捗・成果：細胞の悪性化と染色体不安定性の獲得に関連性があることが見えてきた。実験的に誘導した悪性化細胞では、動原体と微小管結合、微小管ダイナミクス、染色体構築といった複数の染色体システムが損なわれることが分かった。染色体の異数体化の効果を調べるために、分裂酵母の実験系を用い、染色体ストレスの急性応答の解析を進めた。さらに、がん幹細胞の実験系で、幹細胞性の確立と染色体不安定性の関連性が示唆された。さらに上記の知見とゲノム構造との関連性を探るべく、A02 白髭と連携して Hi-C 解析を進めている。

A02 (今井)

H27-28 の設定目標：インフルエンザウイルス感染に伴う染色体 3 次元構造の変化と染色体機能の連携、病態形成の背景となっている分子基盤を明らかにする。

進捗・成果：インフルエンザ感染に伴う特定のエピゲノム変化を見出した。遺伝子改変マウスのウイルス感染実験において、このエピゲノム変化はウイルスタンパクと宿主のヒストン修飾酵素との相互作用に起因する事 (A01 篠原との共同研究)、またこのエピゲノム変化がウイルスの増殖に重要な役割を果たすことを見出した。さらに A02 白髭、伊藤、公募班 新海との連携により、上記エピゲノム変化による染色体高次構造変化の解明とそのモデル化を進めている。

A02 (伊藤)

H27-28 の設定目標：NGS データから染色体の立体構造を正確に導き出す情報学的解析アルゴリズムを確

立し、ツールとして整備し、開発されたツール群を用いて各研究班員とともに時系列を含めた染色体高次構造と機能・生命現象との関係性を解析する。さらに班員から得られたデータを共有する「染色体 OS 情報プラットフォーム」を構築する。

進捗・成果：参照ゲノム配列へのマッピング、フィルタリング、ノーマライズ、3D モデリング、可視化までの一連の情報解析が可能となるパイプラインの構築を行い、ChIA-PET, Hi-C データに対して解析を実施し、得られた染色体立体構造情報を、ChIP-seq、RNA-seq による遺伝子発現情報などあらゆる染色体に付随した情報と共に格納するための染色体 OS 情報プラットフォームのプロトタイプ開発を実施した。

(<http://chromosomeOS.bio.titech.ac.jp/>)

以上のように、H27-28 年度は個別研究で著しい進展が見られたのみならず、成果の融合を見据えた共同研究が多数発生し、巨大複合装置としての染色体の理解に着実に近づいていると考えられる。今後はこれら共同研究の成果が論文やデータベース化等の形となって顕れることが予想される。

3. 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（2ページ以内）

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。

審査所見において特に指摘事項・改善を求められた事項はなかったが、主な審査所見について現況を述べる。

「組織が一丸となって、染色体構造の構成成分の再構成系とゲノム構造学的手法を連動して、染色体の動的可塑性に焦点を当てて研究するユニークなスタイルである。研究組織は、染色体の理解のために複数の階層からのアプローチにそれぞれ優れた研究者を配置し、モデル化も含めた有機的な連携体制となっている。」

「6. 研究組織と各研究項目の連携状況」で述べるように、公募班を含めたほぼ全ての班員が何らかの形で相互連携を開始している。主にはシーケンスの技術連携や情報（シーケンスデータ）の共有、プラットフォーム整備への協力であるが、それ以外にも個々の計画班の専門性を活かした有機的な共同研究が生まれている。計画班員は既に個別の染色体研究では分野をリードする研究者であり、さらに公募班の参加により、一分子解析やイメージング、構造解析、数理モデリングなど、計画班では脆弱であった分野を補完することができたことから、当初の想定よりもより包括的に染色体研究を推進できる体制が整ったと考えている。

「成果情報公開により、ゲノム異常などに起因する種々の疾患の本質的な理解への貢献が、研究期間終了後の成果として期待できる。」

本領域の目玉のひとつが、染色体 OS プラットフォームの整備と一般公開・利用である。現状では超並列シーケンス技術は、施行・解析ともに一般に普及しているとは言い難く、特に後者は生データが公共データベースにデポジットされていても、大半の研究者は取り扱いに苦慮する現状である。染色体 OS プラットフォームでは超並列シーケンスデータも取り扱い可能で user-friendly なデータベースを目指している。データの相互共有や他研究者データの再解析などが容易となることから、情報解析分野の進展にも有用な材料を提供すると考える。

4. 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）

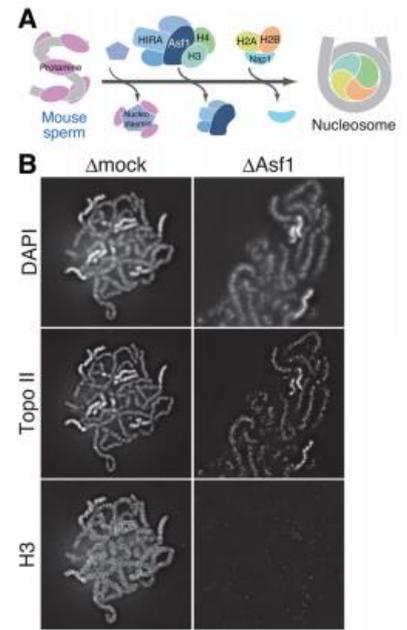
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

1) A01：染色体 3D 再構築

A01 計画：平野（分担者：大杉）

発表形態：原著論文（Shintomi et al, 2015, NCB、Shintomi et al, 2017, Science）

染色体再構成系確立の一環として、平野らのグループはカエル精子核と 6 種類の精製タンパク質因子（コアヒストン H2A-H2B、ヌクレオプラスミン、Nap1、FACT、トポイソメラーゼ II、コンデンシン I）を用い、分裂期染色分体を試験管内で再構成することに成功した。さらにカエル精子に代わってマウス精子核を基質に用いることでヒストンの影響を最大限に排除し、ヒストン非存在下での分裂期染色分体再構成を目指した。このために、まず研究分担者・大杉と協力して、マウス精子核の分離方法を確立した。次に、このマウス精子核を分裂期卵抽出液に導入すると、カエル精子核を基質とした場合と同様に単一染色分体が形成されることがわかった。さらにマウス精子核をヒストンシャペロン Asf1 除去した抽出液とインキュベートすると、ヌクレオソーム形成は起こらないにも関わらず、分裂期染色分体に良く似た高次構造が形成されることを見出した。この構造は、MNase や DNase 等のヌクレアーゼに対して高感受性を示す一方、コンデンシン II はほぼコントロールと変わらない形態で中心軸に集中していた。コンデンシン I の局在はやや乱れるもののその一部はコンデンシン II の軸と共局在していた。さらにコンデンシン I とコンデンシン II の間でヌクレオソームに対する機能的依存性が異なることも示唆された。これまで、高次染色体はヌクレオソームを出発点とする階層構造からなると考えられてきたが、今回の結果はこうした教科書的な考え方に対して大きな疑義を投げかけると同時に、分裂期染色体構築におけるコンデンシンの中心的な役割を改めて強調するものである。

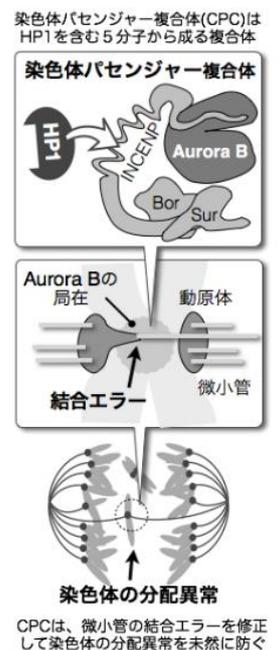


2) A02：染色体 4D 情報取得と機能モデルの確立

A02 計画：広田（分担者：石井）

発表形態：原著論文（Takahashi et al, 2016, Genes Dev、Abe et al, 2016, Dev Cell）

分裂期における染色体の形成は、ゲノムの継承を安全かつ正確に行ううえで基本的な細胞機能であり、染色体不安定性は染色体分配異常を惹起し癌化に直結する。広田らのグループは染色体分配の際に必須の構造である染色体-微小管結合に着目し、染色体-微小管結合に必須である CPC（Chromosomal Passenger Complex）活性に、ヘテロクロマチン蛋白質 HP1 がアロステリック因子として作用することを示した。さらに分裂期の染色体構築に必須の構成要素であるコンデンシンが、細胞骨格分子 KIF4A と相互作用することで、コンデンシンの局在と機能が制御されていることを見出した。これらの機構はいずれも癌細胞では脆弱になっており、癌細胞における染色体システム制御システムの脆弱性の一端を解明することができた。

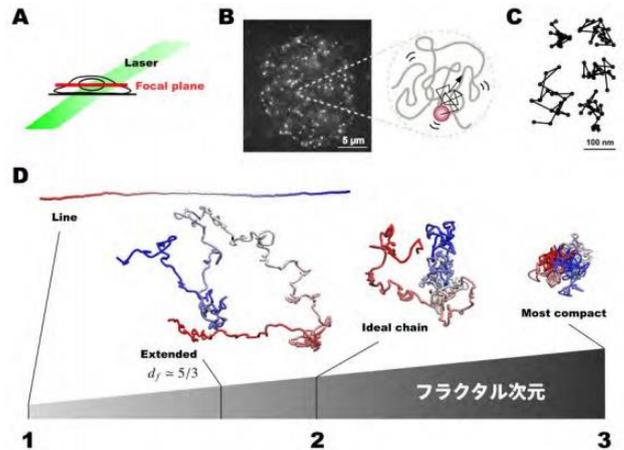


3) A02 : 染色体 4D 情報取得と機能モデルの確立

A02 公募：新海（連携者：富樫、菅原）

発表形態：原著論文（Shinkai et al., PLoS Comput Biol）

近年様々な技術の発展により、核内での階層的なゲノム構造が明らかになりつつある。特に遺伝子発現調節の基本構造ユニットとして、TAD (Topologically Associating Domain) と呼ばれるサブ Mb サイズのゲノム領域が注目を集めているが、この知見は細胞の固定化や、数億個の細胞から回収された DNA 断片のデータから得られたものであり、一方、生細胞核内におけるクロマチンはダイナミックに動いている。本研究では過去に得られた間期の一分子ヌクレオソーム動態観察結果を基盤とし、生細胞核内でドメイン構造とヌクレオソーム動態の間をつなぐ目的で数理モデルを考案した。その結果、細胞の核内



で折りたたまれたひも状の DNA を表現する数理モデルを考案し、その動きと構造（ひもの形）の関係を表す理論式を導き出した。ヒトの生細胞で DNA につけた蛍光分子の動きを精密に計測し、上の理論式を用いることで、生きている状態での DNA の構造情報を得ることに成功した。本研究での数理モデルに基づく解析を展開することで、クロマチンの動きと対応する遺伝子発現調節機構の関係の解明につながり、数理工学的アプローチによる遺伝子発現の予測や創薬への応用に役立つと期待される。

○産業財産権等

特許出願「HP1 の機能に着目した抗がん剤のスクリーニング方法及び評価系」

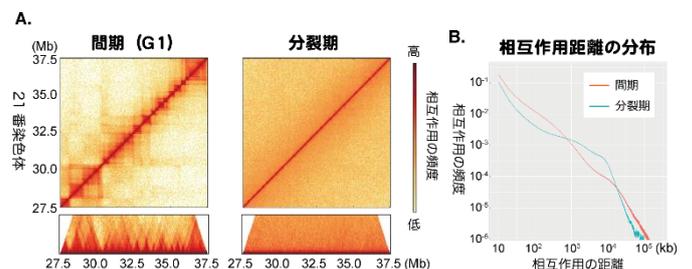
出願番号：PCT/JP2017/7444，出願年月日 2017 年 2 月 27 日（広田 亨、阿部 優介）

4) A02 : 染色体 4D 情報取得と機能モデルの確立

A02 計画：白髭（分担：永江、岡田）

染色体 4D 情報解析には必須であり、本領域においても高い需要と共に系の確立が切望されている超並列シーケンシングの技術構築を行った。現在のところ、前者は大量の細胞数を必要とすることから、経時変化データ（＝4D 情報）を得る規模の実験は難しいと判断し、Hi-C 法および、Hi-ChIP 法の開発へとシフトした。特に最近開発された in situ Hi-C 法（Cell 159, 2014, 1665-）は従来の Hi-C 法と比較してより高感度に染色体高次構造が解析可能であることが知られており、この確立に着手した。ヒト培養細胞株 K562 細胞を用いて、in situ Hi-C 実験に用いる細胞数やライゲーション反応等の検討を行い、既報の K562 細胞の in situ Hi-C データと比較した。最終的に、既報データと同等か、それ以上の質の高いデータが得られ、先行研究との再現性も確認できた。また、他のヒト培養細胞株 HeLa、293T、RPE でも同様の質の高い Hi-C データが得られた。以上の結果から、in situ Hi-C を用いた染色体高次構造解析技術が確立できたと判断した。

次に HeLa 細胞を非分裂期（間期）と分裂期にそれぞれ濃縮して回収し in situ Hi-C を行ったところ、分裂期細胞特異的に高次構造の消失がみられ、2-12 メガベ



ースの距離の染色体相互作用の頻度が増加していることが確認できた。さらに RNA 干渉を組み合わせるとヒートマップ複合体サブユニットの消失が TAD 構造に関与するか否かについても検討し、新規の知見を得ている。

5) A02 : 染色体 4D 情報取得と機能モデルの確立

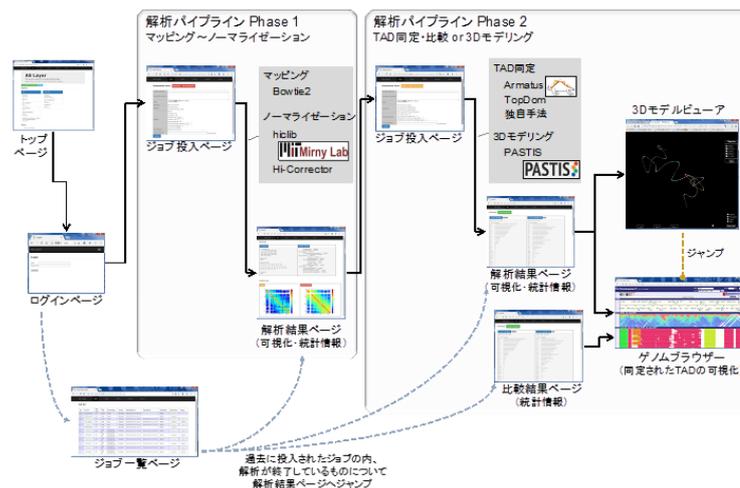
A02 計画 : 伊藤 (分担 : 吉田)

A02 計画 : 白髭 (分担 : 永江、岡田)

A02 公募 : 中井

シーケンス情報プラットフォームの構築とデータベース化、一般公開は本領域に課せられた命題のひとつであり、精力的に整備を進めている。公募班で参加した中井と、計画班の伊藤の研究計画の重複部分を考慮し、伊藤グループは生データ処理などの、より実験データ処理に近い部分を、中井グループは主にユーザー向けのデータ表示部分を担当することとした。前者は「2. 研究の進展状況」で述べたとおり、上記白髭班の Hi-C データを含めた超並列シーケンスデータを扱うパイプライン構築が完了し (<http://chromosomeOS.bio.titech.ac.jp/>)、後者はゲノム配列情報解釈のための染色体構造情報データベース OpenLooper (<https://openlooper.hgc.jp/>) を構築した。後者はネット上に試験的に公開しており、一般利用が可能である他、特定のユーザーとのデータ共有も可能である。

	領域内利用	一般利用
1年目	伊藤 (A02計画班) ChIA-PET, 4C, Hi-Cデータを解析するためのパイプラインを構築→班員からのインプット(生データ)を元にアルゴリズムを確立。OS情報プラットフォームのプロトタイプ確立。	中井 (A02公募班) 染色体構造情報データベースOpenLooperの構築と班内共有、一般公開。
2年目		
3年目	ChIP-seq, ChIA-PET, Hi-Cなどすべてのデータを統合し、染色体構造比較などが可能となる染色体OS情報プラットフォームのプロトタイプシステムを本班員に試験公開/運用	ユーザーからのHi-Cデータなどを受け取り、立体構造可視化解析結果を上記DBデータとともにWWWからユーザーに返すサービスの開始
4年目	班員向け染色体OS情報プラットフォームへの外乱等に対する構造予測シミュレーション機能の実装などによる機能拡張	前年度に班員向けに暫定公開している染色体OS情報プラットフォームプロトタイプシステムの一般公開
5年目	拡張機能を含めた染色体OS情報プラットフォームの一般公開	



5. 研究成果の公表の状況（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）について記載したもののについては、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。

A01 計画班・平野 計 6 件（全て査読あり）

- ▲Shintomi, K., Inoue, F., Watanabe, H., Ohsumi, K., Ohsugi, M. and *Hirano, T. (2017) Mitotic chromosome assembly despite nucleosome depletion in *Xenopus* egg extracts. *Science*, Accepted for publication.
- ▲*Kamada, K., Su'etsugu, M., Takada, H., Miyata, M. and Hirano, T. (2017) Overall shapes of the SMC-ScpB complex are determined by balance between constraint and relaxation of its structural parts. *Structure*, 25:603-616 (highlighted in *Previews*).
- ▲Kinoshita, K. and *Hirano, T. (2017) Dynamic organization of mitotic chromosomes. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 46:46-53.
- Yoshimura, S. -H., and *Hirano, T. (2016) HEAT repeats: versatile arrays of amphiphilic helices working in crowded environments? *J. Cell Sci.*, 129:3963-3970.
- Soeda, S., Yamada-Nomoto, K., *Ohsugi, M. (2016) The microtubule-binding and coiled-coil domains of Kid are required for turning off the polar ejection force at anaphase. *J. Cell Sci.*, 129: 3609-3619.
- ▲*Hirano, T. (2016) Condensin-based chromosome organization from bacteria to vertebrates. *Cell*, 164:847-857 (selected as a *Featured Article*).
- Shintomi, K., Takahashi, T. S., *Hirano, T. (2015) Reconstitution of mitotic chromatids with a minimum set of purified factors. *Nat. Cell Biol.*, 17:1014-1023 (highlighted in *News and Views*).
- Houlard, M., Godwin, J. Metson, J. Lee, J. Hirano, T., *Nasmyth, K. (2015) Condensin confers the longitudinal rigidity of chromosomes. *Nat. Cell Biol.*, 17:771-781.
- Kinoshita, K., Kobayashi, T. J., *Hirano, T. (2015) Balancing acts of two HEAT subunits of condensin I support dynamic assembly of chromosome axes. *Dev. Cell.*, 33:94-106.

A01 計画班・深川 計 9 件（全て査読あり）

- ▲Vargiu, G., Makarov, A.A., Allan, J., Fukagawa, T., Booth, D.G., *Earnshaw, W.C. (2017) "Stepwise unfolding supports a subunit model for vertebrate kinetochores." *Proc Natl Acad Sci USA*, 114, 3133-3138.
- ◎▲Hori, T., Kagawa, N., Toyoda, A., Fujiyama, A., Misu, S., Monma, N., Makino, F., Ikeo, K., *Fukagawa, T. (2017) "Constitutive centromere-associated network controls centromere drift in vertebrate cells." *J Cell Biol.*, 216, 101-113.
- ◎▲Shang, W.H., Hori, T., Westhorpe, F.G., Godek, K.M., Toyoda, A., Misu, S., Monma, N., Ikeo, K., Carroll, C.W., Takami, Y., Fujiyama, A., Kimura, H., Straight, A.F., *Fukagawa, T. (2016) Acetylation of histone H4 lysine 5 and 12 is required for CENP-A deposition into centromeres. *Nature Commnu.*, 7, 13465.
- ▲Abe, T., Kawasumi, R., Arakawa, H., Hori, T., Shirahige, K., Losada, A., Fukagawa, T., *Branzei, D. (2016) Chromatin determinants of the inner-centromere rely on replication factors with functions that impart cohesion. *Oncotarget*, 7, 67934-67947.
- ▲Nagpal, H., *Fukagawa, T. (2016) "Kinetochores assembly and function through the cell cycle." *Chromosoma*, 125, 645-659.
- ▲Furuta, M., Hori, T., *Fukagawa, T. (2016) "Chromatin binding of RCC1 during mitosis is important for its nuclear localization in interphase." *Mol Biol Cell*, 27, 371-381.
- ◎▲Samejima, I., Spanos, C., Alves, Fde, L., Hori, T., Perpelescu, M., Zou, J., Rappsilber, J., Fukagawa, T., *Earnshaw, W.C. (2015) "Whole-proteome genetic analysis of dependencies in assembly of a vertebrate kinetochore." *J Cell Biol.*, 211, 1141-1156.
- ▲Nagpal, H., Hori, T., Furukawa, A., Sugase, K., Osakabe, A., Kurumizaka, H., *Fukagawa, T. (2015) "Dynamic changes in CCAN organization through CENP-C during cell-cycle progression." *Mol Biol Cell*, 26, 3768-3776.
- ◎▲Perpelescu, M., Hori, T., Toyoda, A., Misu, S., Monma, N., Ikeo, K., Obuse, C., Fujiyama, A., *Fukagawa, T. (2015) HJURP is involved in the expansion of centromeric chromatin. *Mol Biol Cell*, 26, 2742-2754.

A01 計画班・篠原 計 9 件（全て査読あり）

- Chakraborty, P., Ajith, V.P., Chen, K., Dutta, A., Krishnaprasad, G.N., Tekkedil, M.M., Shinohara, A., Steinmetz, L. M., *Nishant, K.T. (2017) Modulating crossover frequency and interference for obligate crossovers in *Saccharomyces cerevisiae* meiosis. *G3*, in press. DOI: 10.1534/g3.117.040071.

- Seeber, A., Hegnauer, A.M., Hustedt, N., Deshpande, I., Poli, J., Eglinger, J., Pasero, P., Gut, H., Shinohara, M., Hopfner, K.P., Shimada, K., *Gasser, S.M. (2016) RPA Mediates Recruitment of MRX to Forks and Double-Strand Breaks to Hold Sister Chromatids Together. *Mol. Cell.*, 65, 941-966. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.032.
- Minakawa, Y., Atsumi, Y., Shinohara, A., Murakami, Y., *Yoshioka, K.I. (2016) Gamma-irradiated quiescent cells repair directly induced DSBs but accumulate persistent DSBs during subsequent DNA replication. *Genes-to-Cells*, 21, 789-797. DOI: 10.1111/gtc.12381
- ▲ Challa, K.K., Lee, M.S., Shinohara, M., Kim, K.M and *Shinohara, A. (2016) Rad61/Wpl1(Wapl), a cohesin regulator, controls chromosome compaction during meiosis. *Nuclei. Acids Res.*, 44, 3190-3203. DOI: 10.1093/nar/gkw034.
- Subramanian, V.V., MacQueen, A. J., Vader, G., Shinohara, M., Borde, V., Shinohara, A.,*Hochwagen, A. (2016) Chromosome synapsis alleviates Mek1-dependent suppression of meiotic DNA repair. *PLoS Biology*, 14, e e1002369. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002369.
- ▲ Santosh, G. K., Patel, K.J., Colletti M.M., Sasanuma, H., Shinohara, M., Hochwagen, A., *Shinohara, A. (2016) The Paf1 Complex Shapes the Landscape of Double-strand Breaks along Meiotic Chromosomes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 202, 497-512. DOI: 10.1534/genetics.115.177287.
- Iwasaki, D., Hayashihara, K., Shima, H., Higashide, M., Terasawa, M., Gasser, S.M., *Shinohara, M. (2016) The MRX Complex Ensures NHEJ Fidelity through Multiple Pathways Including Xrs2-FHA-Dependent Tel1 Activation. *PLoS Genetics*, 18, e1005942. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005942.
- Atsumi, Y., Minakawa, Y., Ono, M., Dobashi, S., Snohe, K., Shinohara, A., Takeda, S., Takagi, M., Takamatsu, N., Nakagama, H., Teraoka, H.,*Yoshioka, K.-I. (2015) ATM and SIRT6/SNF2H mediate transient H2AX stabilization when DSBs form by blocking HUWE1 to allow efficient γ H2AX foci formation. *Cell Report*, 13, 2728-2740. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.11.054.
- ▲ *Shinohara, M., Hayashihara, K., Grubb, J.T., Bishop, D.K.,Shinohara, A. (2015) DNA damage response clamp contributes to chromosomal assembly of ZMM-SIC pro-crossover factors during meiosis. *J. Cell. Sci.*, 128, 1494-1506, DOI 10.1242/jcs.161554.
- A01 計画班・岩崎 計 3 件 (全て査読あり)
- ▲ Jo, M., Murayama, Y., Tsutsui, *Iwasaki, H. (2017) *In vitro* site-specific recombination mediated by the tyrosine recombinase XerA of *Thermoplasma acidophilum*. *Genes Cells*, in press. DOI:10.1111/gtc.12503
- Kobayashi, Y., Misumi, O., Odahara, M., Ishibashi, K., Hirono, M., Hidaka, K., Endo, M., Sugiyama, H., Iwasaki, H., Kuroiwa, T., Shikanai, T., *Nishimura, Y. (2017) Holliday junction resolvases mediate chloroplast nucleoid segregation. *Science*, 356: 631-634 DOI: 10.1126/science.aan0038
- ▲ Argunhan, B., Murayama, Y. and *Iwasaki, H. (2017) The Differentiated and Conserved Roles of Swi5-Sfr1 in Homologous Recombination. *FEBS letter*, 8. DOI: 10.1002/1873-3468.12656.
- A01 計画班・荒木 計 5 件 (査読あり 4 件、査読なし 1 件)
- ▲ Hizume K, Kominami H, Kobayashi K, Yamada H, *Araki H., (2017) Flexible DNA Path in the MCM Double Hexamer Loaded on DNA. *Biochemistry*. 56(19):2435-2445. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00922.
- Carroni M, March MD, Medagli B, Krastanova I, Taylor IA, Amenitsch H, Araki H., Pisani FM, Patwardham A, *Onesti S, (2017) New insights into the GINS complex explain the controversy between existing structural models”, *Sci.Rep.*, 7,40188
- Okimoto H, Tanaka S, Araki H., Ohashi E, Tsurimoto T .(2016) Conserved interaction of Ctf18-RFC with DNA polymerase ϵ is critical for maintenance of genome stability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes Cells*. 2016 May;21(5):482-91. doi: 10.1111/gtc.12356.
- *Araki H. (2016) Elucidating the DDK-dependent step in replication initiation. *EMBO J*, 35, 907-908
- *Itou H, Shirakihara Y, Araki H. (2015) The quaternary structure of the eukaryotic DNA replication proteins Sld7 and Sld3”, *Acta Cryst.*, D71, 1649-1656 (2015)
- A02 計画班・白髭 計 9 件 (全て査読あり)
- ▲ Fujita Y, Masuda K, Bando M, Nakato R, Katou Y, Tanaka T, Nakayama M, Takao K, Miyakawa T, Tanaka T, Ago Y, Hashimoto H, *Shirahige K., *Yamashita T. (2017) Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior. *J Exp Med*. 214:1431-1452.
- ▲ Hada M, Masuda K, Yamaguchi K, Shirahige K., *Okada Y. (2017) Identification of a variant-specific phosphorylation of TH2A during spermiogenesis. *Sci Rep*. 2017 Apr 7;7:46228. doi: 10.1038/srep46228.
- ▲ *Okada Y., Yamaguchi K. (2017) Epigenetic modifications and reprogramming in paternal pronucleus: sperm, preimplantation embryo, and beyond, *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jun;74(11):1957-1967. doi: 10.1007/s00018-016-2447-z.
- Sutani T, *Shirahige K. (2016) Attaching Accessory Devices to the Replisome. *Mol Cell*. 2016 Aug 4;63(3):347-8. doi: 10.1016/j.molcel.2016.07.017.
- ▲ *Izumi K, Brett M, Nishi E, Drunat S, Tan ES, Fujiki K, Lebon S, Cham B, Masuda K, Arakawa M, Jacquinet A, Yamazumi Y, Chen ST, Verloes A, Okada Y., Katou Y, Nakamura T, Akiyama T, Gressens P, Foo R, Passemard S, Tan EC, El Ghouzzi V, Shirahige K. (2016) ARCN1 Mutations Cause a Recognizable Craniofacial Syndrome Due to

- COPI-Mediated Transport Defects. *Am J Hum Genet.* 99:451-459.
- Leonard J, Sen N, Torres R, Sutani T, Jarmuz A, Shirahige K, *Aragón L. Condensin Relocalization from Centromeres to Chromosome Arms Promotes Top2 Recruitment during Anaphase. *Cell Rep.* 2015 13:2336-2344.
- Koya J, Kataoka K, Sato T, Bando M, Kato Y, Tsuruta-Kishino T, Kobayashi H, Narukawa K, Miyoshi H, Shirahige K, *Kurokawa M. (2016) DNMT3A R882 mutants interact with polycomb proteins to block haematopoietic stem and leukaemic cell differentiation. *Nat Commun.* 7:10924.
- Kanoh Y, Matsumoto S, Fukatsu R, Kakusho N, Kono N, Renard-Guillet C, Masuda K, Iida K, Nagasawa K, Shirahige K, *Masai H. (2015) Rif1 binds to G quadruplexes and suppresses replication over long distances. *Nat Struct Mol Biol.* 22:889-897.
- Minamino, M., Ishibashi, M., Nakato, R., Akiyama, K., Tanaka, H., Kato, Y., Negishi, L., Hirota, T., Sutani, T., Bando, M., * Shirahige K. (2015) Esco1 acetylates cohesin via a mechanism different from that of Esco2. *Curr. Biol.*, 25: 1694-706.
- ▲ *Sutani, T., Sakata, T., Nakato, R., Matsuda, K., Ishibashi, M., Yamashita, D., Suzuki, Y., Hirano, T., Bando, M., * Shirahige K. (2015) Condensin targets and reduces unwound DNA structure associated with transcription in mitotic chromosome condensation. *Nat. Commun.*, 6:7815.
- A02 計画班・広田** 計9件 (全て査読あり)
- Mutazono, M., Morita, M., Tsukahara, C., Chinen, M., Nishioka, S., Yumikake, T., Dohke, K., Sakamoto, M., Ideue, T., Nakayama, J., Ishii, K., *Tani, T. (2017) The intron in centromeric noncoding RNA facilitates RNAi-mediated formation of heterochromatin. *PLoS Genet.*, 13: e1006606
- Takahashi, M., Wakai, T., *Hirota, T. (2016) Condensin I-mediated mitotic chromosome assembly requires association with chromokinesin KIF4A. *Genes Dev.*, 30: 1931-1936.
- Nagasaka, K., Hossain, J.M., Roberti, J.M., *Ellenberg, J., *Hirota, T. (2016) Sister chromatid resolution is an intrinsic part of chromosome organization in prophase. *Nat. Cell Biol.*, 18: 692-699.
- Abe, Y., Sako, K., Takagaki, K., Hirayama, Y., Uchida, K.S.K., Herman, J., DeLuca, J.G., *Hirota, T. (2016) HP1-assisted Aurora B kinase activity prevents chromosome segregation errors. *Dev. Cell.*, 36: 487-497.
- Abe, Y., *Hirota, T. (2016) System-level deficiencies in Aurora B control in cancers. *Cell Cycle.*, 15(16):2091-2092.
- Takahashi, M., Tanaka, K., Wakai, T., *Hirota, T. (2016) Phosphoproteomic analysis of human mitotic chromosomes identifies a chromokinesin KIF4A. *Biomed. Res.*, 37: 161-165.
- *Hosoda, K., Tsuda, S., Kadowaki, Y., Nakamura, Y., Nakano, T., Ishii, K. (2016) Population-reaction model and microbial experimental ecosystems for understanding hierarchical dynamics of ecosystems. *Biosystems*, 140: 28-34
- Tashiro, S., Handa, T., Matsuda, A., Ban, T., Takigawa, T., Miyasato, K., Ishii, K., Kugou, K., Ohta, K., Hiraoka, Y., Masukata, H., *Kanoh, J. (2016) Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres that regulates transcription and replication timing. *Nat. Commun.*, 7: 10393
- Ohno, Y., Ogiyama, Y., Kubota, Y., Kubo, T., *Ishii, K. (2016) Acentric chromosome ends are prone to fusion with functional chromosome ends through a homology-directed rearrangement. *Nucleic Acids Res.*, 44: 232-244
- A02 計画班・今井** 計7件 (全て査読あり)
- Imai, Y. (13名中1番) (2017) ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res*, 2017 1;113(7):760-769.
- Imai, Y. (14名中11番) (2017) Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. *JCI Insight*, 12;2(1):e89462.
- Imai, Y. (7名中6番) (2017) Evaluation of Lecithinized Superoxide Dismutase for the Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in Animal Models. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 56(2):179-190.
- Imai, Y. (9名中7番) (2016) Interaction of CCR4-NOT with EBF1 regulates gene-specific transcription and mRNA stability in B lymphopoiesis. *Genes Dev.*, in press
- Imai, Y. (25名中17番) (2016) Brain Endothelial- and Epithelial-Specific Interferon Receptor Chain 1 Drives Virus-Induced Sickness Behavior and Cognitive Impairment. *Immunity*, 44(4):901-12
- Imai, Y. (4名中3番) (2015) NTF2-like domain of Tap plays a critical role in cargo mRNA recognition and export. *Nucleic Acids Res.*, 43(3):1894-904.
- Imai, Y. (1名中1番) (2015) Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. *Biochim Biophys Acta.*, 1851(4):496-502.
- A02 計画班・伊藤** 計5件 (全て査読あり)
- Togasaki, E., Takeda, J., Yoshida, K., Shiozawa, Y., Takeuchi, M., et al., (2017) Frequent somatic mutations in epigenetic regulators in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J.*, 7 (4) e559
- Hoshino, A., Jayakumar, V., Nitasaka, E., Toyoda, A., Noguchi, H., Itoh, T. et al., (2016) Genome sequence and analysis of the Japanese morning glory *Ipomoea nil*. *Nat. commun.*, 7:13295
- Kataoka, K., Shiraishi, Y., Takeda, Y., Sakata, S., Matsumoto, M., Nagano, S., Maeda, T., Nagata, Y., Kitanaka, A., Mizuno, S., Tanaka, H., Chiba, K., Ito, S., Watatani, Y., Kakiuchi, N., Suzuki, H., Yoshizato, T., Yoshida, K. et al., (2016)

- Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*, 534 (7607), 402-6
- Itoh, T., et al., (38名中28番目) (2016) The genomic basis of parasitism in the Strongyloides clade of nematodes. *Nat. Genet.*, 48 (3):299-307
- Okuno, M., Kajitani, R., Ryusui, R., Morimoto, H., Kodama, Y., *Itoh, T. (2016) Next-generation sequencing analysis of lager brewing yeast strains reveals the evolutionary history of interspecies hybridization. *DNA Res.*, 23 (1):67-80
- A01 公募班・真柳** 計3件 (全て査読あり)
- Nakae, S., Hijikata, A., Tsuji, T., Yonezawa, K., Kouyama, K.I., Mayanagi, K., Ishino, S., Ishino, Y., *Shirai, T. (2016) Structure of the EndoMS-DNA Complex as Mismatch Restriction Endonuclease. *Structure*, 1;24(11):1960-1971. DOI: 10.1016/j.str.2016.09.005. Epub 2016 Oct 20.
- Takekawa, N., Terahara, N., Kato, T., Gohara, M., Mayanagi, K., Hijikata, A., Onoue, Y., Kojima, S., Shirai, T., Namba, K., *Homma, M. (2016) The tetrameric MotA complex as the core of the flagellar motor stator from hyperthermophilic bacterium. *Sci Rep.*, 17;6:31526. DOI: 10.1038/srep31526.
- Aramaki, S., Mayanagi, K., Jin, M., Aoyama, K., *Yasunaga, T. (2016) Filopodia formation by crosslinking of F-actin with fascin in two different binding manners. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 73(7):365-74. DOI: 10.1002/cm.21309. Epub 2016 Jun 13.
- A01 公募班・立花** 計4件 (全て査読あり)
- Chakraborty D, Cui W, Rosario GX, Scott RL, Dhakal P, Renaud SJ, Tachibana M, Rumi MAK, Mason CW, Krieg A, *Soares MJ (2016) A HIF-KDM3A-MMP12 regulatory circuit ensures trophoblast plasticity and placental adaptations to hypoxia. PNAS 113, E7212-7221, PMID : 27807143
- Okashita N, Suwa Y, Nishimura O, Sakashita N, Kadota, Nagamatsu G, Kawaguchi M, Kashida H, Nakajima A, Tachibana M, *Seki Y. (2016) PRDM14 drives OCT3/4 recruitment via active demethylation in the transition from primed to naïve pluripotency. Stem Cell Rep 7, p1072-1086, PMID : 27866876
- Muramatsu D, Kimura H, Kuboshita K, Tachibana M, *Shinkai Y (2016) Pericentric H3K9me3 formation by HP1 interaction-defective histone methyltransferase Suv39h1. Cell Struct. Funct. 41, p145-152, PMID : 27733730
- *Tachibana M. (2016) Epigenetics of Sex Determination in Mammals. Reproductive Medicine and Biology 15, 59-67
- A01 公募班・舛本** 計4件 (全て査読あり)
- Molina, O., Vargiu, G., Abad, M.A., Zhiteneva, A., Jeyaprakash, A.A., Masumoto, H., Kouprina, N., Larionov, V., *Earnshaw, W.C. (2016) Epigenetic engineering reveals a balance between histone modifications and transcription in kinetochore maintenance. *Nat Commun.*, 14;7:13334. DOI: 10.1038/ncomms13334. PMID:27841270
- Booth, D.G., Beckett, A.J., Molina, O., Samejima, I., Masumoto, H., Kouprina, N., Larionov, V., Prior, I.A., *Earnshaw, W.C. (2016) 3D-CLEM Reveals that a Major Portion of Mitotic Chromosomes Is Not Chromatin. *Mol Cell.*, 17;64(4):790-802. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.009. Epub 2016 Nov 10. PMID:27840028
- Kugou, K., Hirai, H., Masumoto, H., *Koga, A. (2016) Formation of functional CENP-B boxes at diverse locations in repeat units of centromeric DNA in New World monkeys. *Sci Rep.*, 13;6:27833. DOI: 10.1038/srep27833.
- ▲Ohzeki, J., Shono, N., Otake, K., Martins, N.M., Kugou, K., Kimura, H., Nagase, T., Larionov, V., Earnshaw, W.C., *Masumoto, H. (2016) KAT7/HBO1/MYST2 Regulates CENP-A Chromatin Assembly by Antagonizing Suv39h1-Mediated Centromere Inactivation. *Dev Cell*, 6;37(5):413-27. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.05.006.
- A03 公募班・村山** 計1件 (全て査読あり)
- ▲Chao, W.C., Murayama, Y., Muñoz, S., Jones, A.W., Wade, B.O., Purkiss, A.G., Hu, X.W., Borg, A., Snijders, A.P., Uhlmann, F., Singleton, M.R*. (2017) Structure of the cohesin loader Scc2. *Nat Commun.*, 8:13952. DOI: 10.1038/ncomms13952.
- A03 公募班・新海** 計4件 (全て査読あり)
- ◎Kameda, T., Isami, S., *Togashi, Y., Nishimori, H., Sakamoto, N., *Awazu, A. (2017) The 1-Particle-per-k-Nucleotides (1PkN) Elastic Network Model of DNA Dynamics with Sequence-Dependent Geometry. *Front Physiol.*, 14;8:103. DOI: 10.3389/fphys.2017.00103. eCollection.
- ◎*Shinkai S., Nozaki T, Maeshima K, Togashi Y. (2017) Bridging the dynamics and organization of chromatin domains by mathematical modeling. *Nucleus*, in press
- ◎Tochio, N., Umehara, K., Uewaki, J.I., Flechsig, H., Kondo, M., Dewa, T., Sakuma, T., Yamamoto, T., Saitoh, T., Togashi, Y., *Tate, S.I. (2016) Non-RVD mutations that enhance the dynamics of the TAL repeat array along the superhelical axis improve TALEN genome editing efficacy. *Sci Rep.*, 24;6:37887. DOI: 10.1038/srep37887.
- ◎*Shinkai, S., Nozaki, T., Maeshima, K., Togashi, Y. (2016) Dynamic Nucleosome Movement Provides Structural Information of Topological Chromatin Domains in Living Human Cells. *PLoS Comput Biol.*, 20;12(10):e1005136. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005136.
- A02 公募班・竹林** 計4件 (全て査読あり)
- Hassan, W., Takebayashi, S., Abdalla, M. O., Fujino, K., Kudoh, S., Motooka, Y., Sato, Y., Naito, Y., Higaki, K., Wakimoto, J., Okada, S., Nakao, M., Ishikawa, Y., *Ito, T. (2017) Correlation between Histone Acetylation and Expression of Notch1 in Human Lung Carcinoma and Its Possible Role in Combined Small Cell Lung Carcinoma. *Lab.*

Invest., in press

Tanaka, H., Takebayashi, S. I., Sakamoto, A., Igata, T., Nakatsu, Y., Saitoh, N., Hino, S., *Nakao, M. (2017) The SETD8/PR-Set7 Methyltransferase Functions as a Barrier to Prevent Senescence-Associated Metabolic Remodeling. *Cell Rep.*, 18:2148-2161

*Takebayashi, S., Ogata, M., and *Okumura, K. (2017) Anatomy of Mammalian Replication Domains. *Genes (Basel)*. 8:E110.

Kuriya, K., Higashiyama, E., Avşar-Ban, E., Okochi, N., Hattori, K., Ogata, S., Takebayashi, S. I., Ogata, M., Tamaru, Y., *Okumura, K. (2016) Direct visualization of replication dynamics in early zebrafish embryos. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 29:1-4.

A01 公募班・佐藤 計 1 件 (全て査読あり)

Sumiyoshi, T., Sato, K., Yamamoto, H., Iwasaki, Y.W., Siomi, H., Siomi, M.C. (2016) Loss of l(3)mbt leads to acquisition of the ping-pong cycle in *Drosophila* ovarian somatic cells. *Genes Dev.*, 15;30(14):1617-22.

A01 公募班・石井 計 2 件 (全て査読あり)

Padavattan, S., Thiruselvam, V., Shinagawa, T., Hasegawa, K., Kumasaka, T., Ishii, S., *Kumarevel, T. (2017, online 2016). Structural analyses of the nucleosome complexes with human testis-specific histone variants, hTh2a and hTh2b. *Biophys. Chem.* 221, 41-48, DOI: 10.1016/j.bpc.2016.11.013.

▲Liu, Y., Maekawa, T., Yoshida, K., Furuse, T., Kaneda, H., Wakana, S., *Ishii, S. (2016) ATF7 ablation prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 478, 696-702, DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.009.

図書 (査読なしを含む)

2016 年 計画班

Tanaka, K., and *Hirota, T. (2016) Chromosomal instability: a common feature and a therapeutic target of cancer. Review. *Biochem. Biophys. Acta.* 1866: 64-75.

Uchida, KSK and *Hirota, T. (2016) Spindle assembly checkpoint: its control and aberration (Chapter 17). F. Hanaoka and K. Sugawara (eds.), *DNA Replication, Recombination, and Repair: Molecular Mechanisms and Pathology*, Springer

Tanaka S, *Araki H. (2016) Role of CDK in replication initiation” , In “The initiation of DNA replication in eukaryotes (ed. D. Kaplan)” , 査読有, pp. 263-278, Springer International Publishing (2016).

*Araki H. Molecular mechanism of DNA replication” , * In “DNA replication, recombination, and repair (eds. F. Hanaoka and K. Sugawara)” , 査読有, pp. 3-22, Springer Japan (2016)

川上慶, 道家康平, 石井浩二郎 (2016) small RNA を介在したヘテロクロマチン形成機構. 「ノンコーディング RNA」(廣瀬哲郎, 泊幸秀=共編) 第 8 章 pp. 83 - 95

2016 年 公募班

Mayanagi K., Ishino S Takafuji M, Mitsuoka K, Shirai T, Kiyonari S, Nishida H, Kohda D, Morikawa K, Ishino Y. Switching mechanism of DNA replication fork complex revealed by single particle analysis EMC2016, 3 57-58 (2016) 10.1002/9783527808465.EMC2016.6796

太閤淳一郎, 舛本寛 : 「ヒストンアセチル化酵素 KAT7 はヘテロクロマチンの拡大からセントロメアを守る」、*ライフサイエンス新着論文レビュー* : 6 月 27 日 (2016)

DOI: [10.7875/first.author.2016.066](https://doi.org/10.7875/first.author.2016.066)

Mayanagi K., Ishino S Takafuji M, Mitsuoka K, Shirai T, Kiyonari S, Nishida H, Kohda D, Morikawa K, Ishino Y. Switching mechanism of DNA replication fork complex revealed by single particle analysis EMC2016, 3 57-58 (2016) 10.1002/9783527808465.EMC2016.6796

*Tsubouchi, H., Argunhan, B. and Tsubouchi, T. (2016). Shaping meiotic chromosomes with SUMO: a feedback loop controls the assembly of the synaptonemal complex in budding yeast. *Microbial Cell* 3. 126-128.

2015 年 計画班

Nagasaka, K. and *Hirota, T. (2015) Clarifying the role of condensin in shaping chromosomes. News and Views. *Nat. Cell Biol.* 17: 711-713

小西 惇、松高 愛、広田 亨 (2015) 染色体不安定性の成因. *細胞* 47 (5): 215-218.

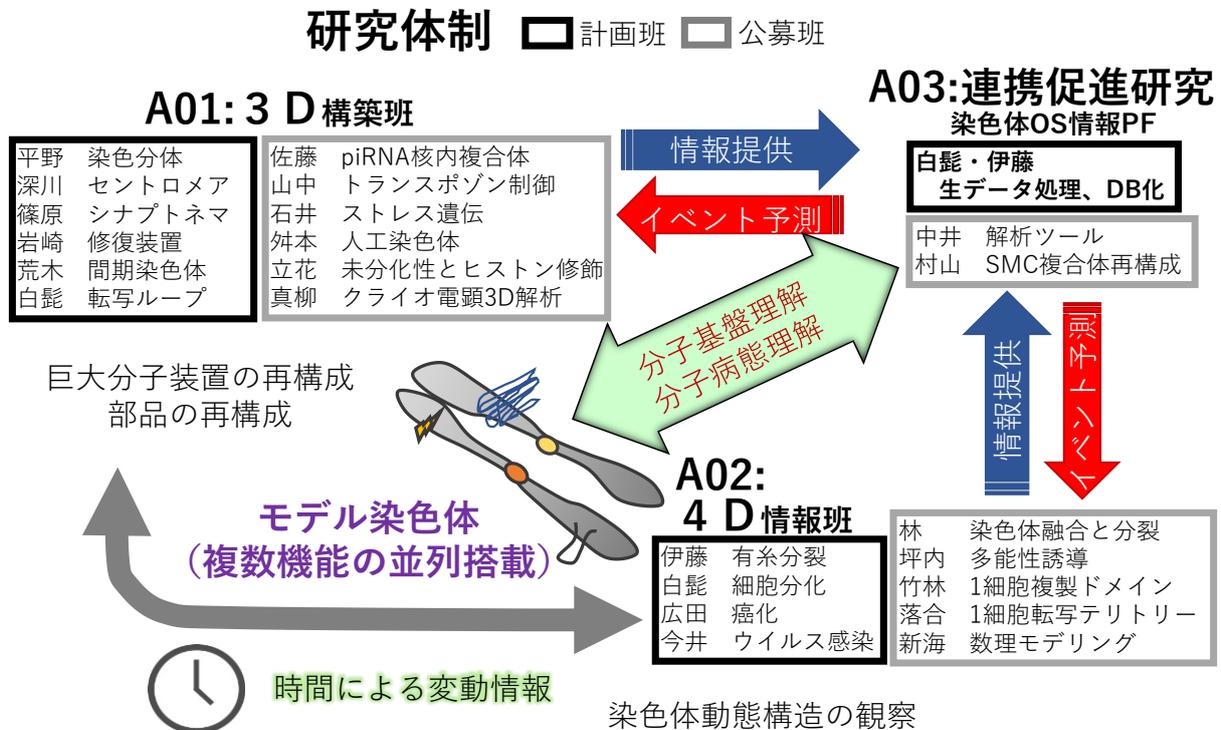
ホームページ : <http://www.chromosomeos.com/>

共催シンポジウム・アウトリーチ活動については「8. 研究費の使用状況」の項を参照

6. 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、研究組織間の連携状況について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。

申請時の組織連携骨格に加え、新たな技術連携や共同研究、公募班との共同研究が生まれ、班としての推進力がさらに加速している状況である。公募班を加えた研究体制を以下に図示する。



○プラットフォーム構築のための情報提供は、シーケンス解析を行うほぼ全ての班員が、サンプル調整やシーケンサー使用など各々に必要な段階から白髭・伊藤と連携し、得られたデータをデポジットしている。当初の狙いどおり、プラットフォーム構築を中心とした強固な連携を築いている。

○シーケンス関連技術開発を目的とした主な班員間共同研究

白髭 - 深川：ニワトリ細胞を対象としたコヒーシンのChIP-seq解析(Abe et al., Oncotarget, 2016)。

白髭 - 広田：顕微鏡解析で観察される染色体の巨視的な形態と、Hi-C解析で得られるゲノムの空間的位置情報を付き合わせ、染色体の画像情報とゲノム情報の連結技術の開発

白髭 - 今井：ウイルス感染時における宿主ゲノムの高次構造Hi-C変化の解析

白髭 - 立花：クロマチン調整困難な細胞からのChIP-seq解析

白髭 - 石井：エピゲノム遺伝を想定したChIP-seq解析の最適化

伊藤 - 白髭：Hi-C情報解析アルゴリズム

伊藤 - 石井（広田班）：ネオセントロメア株に関する酵母ゲノム解析

伊藤 - 岩崎：酵母Hi-C/ゲノム解析

伊藤 - 深川：ネオセントロメア株に関するニワトリ4Cデータ解析

上記以外にもシーケンスデータの解析は随時伊藤・白髭・中井が助言・処理を行う。

○シーケンス以外の班員間共同研究

平野 - 岡田 (白髭班) : 精子クロマチン可溶化

篠原 - 岡田 (白髭班) : 酵母-マウス生殖細胞での結果相互検証

今井 - 新海 : ウイルス感染時クロマチン動態の数理モデル化

今井 - 篠原 : ウイルス感染時クロマチン動態の生化学的解析

新海 - 落合 : イメージング-数理モデルによる、局所的なクロマチン構造評価

佐藤 - 白髭 : piRNA 核内複合体のプロテオーム解析

岩崎 - 真柳 : DNA 鎖交換反応活性化の電子顕微鏡観察

荒木 - 真柳 : DNA 複製因子複合体の電子顕微鏡観察と画像処理による平均像解析

石井 - 岡田 (白髭班) : 精子でのヒストン分布に関する研究

中井 - 伊藤 : 解析ツールの相互融合

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

○計画班では、本研究経費で採用されたポスドク研究員や RA が主体となり、領域内の連携研究を進めている状況である。酵母からマウスモデル、また試験管内再構築化から再生医療、数理モデルにおよぶ広範かつ複数の専門性を合わせて新しい解析技術を作ろうとする取り組み自体に、若手研究者の育成に大きなインパクトがある。また協力研究者として参加している大学院生も彼らに刺激を受けることにより、さらに若い層への影響も大きいと考える。

○公募班の代表は半数以上が助教・講師クラスの若手研究者であり、所属研究室内で独立して研究テーマを遂行する一助となるべく、研究費面のみならず研究遂行面でも積極的に支援を行っている。必要に応じて、白髭代表と共同研究コーディネーター担当者（荒木・深川）に相談できる体制を敷いている。

○国際班会議においては研究室の若手研究者の参加を積極的に支援し、若手によるショートトークの機会や、アドバイザーを含めた海外研究者との交流の場、研究室訪問（アドバイザーの Dr. Uhlmann が所属するクリック研究所）の機会等を設けた。若手研究者にとって海外で行う国際会議への出席は、見聞を広め世界的な研究に触れる好機であり、その育成を強く促すものである。

○班会議以外にも国内外の関連学会に若手を積極的に派遣し、領域内外の研究者との交流・情報交換を促した。またポスター賞などの受賞例が複数あった。今後も海外の共同研究先などに若手の派遣交流を積極的に計画している。

8. 研究費の使用状況（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総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

1) 染色体 OS 情報プラットフォームの起動

この目的のため、計画班伊藤の管理の下、H27 年度に染色体 OS 情報解析プラットフォーム用サーバーを東工大に設置した。「6. 研究組織と各研究項目の連携状況」で述べたように、班員から多くのシーケンスデータがインプットされており、プラットフォーム構築に必須の設備となっている。

2) 班会議の開催

班会議はこれまでに 4 回（2 回/年）開催した。公募班を迎えてからは極力合宿形式とし、少ない時間をフルに活用する日程にした。また 2 度の国際班会議（淡路、ロンドン）を開催した。いずれも従来の班会議に比較して費用が大きくなったが、班員間、班員-アドバイザー間の連携強化や若手研究者の国際感覚養成など、期待通りの効果が得られたと考えている。

3) 広報活動

ホームページを介して会議や本領域主催/共催セミナーの案内、求人、研究成果（論文発表やプレスリリース）等の情報発信をした。今後はより一般向けの内容を盛り込みつつ、班員限定の情報交換ページ、1) のデータベースとのリンクなども図る予定である。またニュースレターを 3~4 カ月毎に発行しており、これもホームページから広く閲覧可能としている。

4) アウトリーチ活動

○サイエンスカフェ：生物学以外の興味がある一般の方も対象とした異分野融合型のサイエンスカフェを企画し、領域内外の講師を招聘して下記の要領で開催した。

第 1 回（2017 年 1 月）「折りたたみの科学」（講師：平野達也、三谷純）

第 2 回（2017 年 5 月）「猫に捧げるサイエンス」（講師：谷村省吾、宮沢孝幸）

○共催学会 6 件

SMC conference 2017, 2017 年 6 月山形

第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会、2017 年 5 月東京

第 34 回染色体ワークショップ・第 15 回核ダイナミクス研究会、2017 年 1 月千葉

3R-meeting 2016, 2016 年 11 月島根

第 68 回日本細胞生物学会大会、2016 年 6 月京都

第 33 回染色体ワークショップ・第 14 回核ダイナミクス研究会合同開催 2016 年 1 月宮城

○共催セミナー 10 件（白髭、広田、深川、平野、篠原）

○出張授業（中学～大学）20 件（白髭、広田、深川、篠原、岡田、坪内）

○中学生～高校生の研究室見学受入れ

9. 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。

総括班評価者には関連分野から国内第一線の研究者 3 名を迎え、国内の班会議にご臨席いただくと共に、班会議以外の場でも積極的な情報交換や助言などを受けている状況である。国内評価者 3 名の講評を下記に記載する。

○角谷徹仁（東京大学大学院理学系研究科）

本領域は、染色体の分配、組換え、複製、修飾の第一人者達の共同により、染色体機能の統合的理解と新たな概念の提案を目指している。この二年間に、領域代表である白髭の班では、Hi-C における技術確立を行うと共に、分裂期の染色体高次構造におけるコヒーシンの役割を示す結果を得ている。また、平野班では、カエル抽出液とマウス精子核からの実験系で、ヌクレオソーム形成なしにコンデンシンを持つ染色分体様構造の形成に成功した (Shintomi et al 2017)。これは染色体の成り立ちを考える上でも画期的な成果と思える。また、広田班は、コンデンシンや Aurora B や細胞悪性化に関する研究で活発に成果をあげている。これらの課題を含め、白髭班は他の多くの班との共同研究を開始しており、新たに確立された技術の活用を含め、領域全体として今後が期待できると考える。

○古関明彦（理化学研究所統合生命医学研究センター）

若手のグループも含めて研究の進行は順調であると評価する。しかしながら、シニア研究者である平野、広田、白髭については、大きな進展が見られており、これ等の点については特に予想を超える進展であると評価する。また、白髭については、本研究グループで共有する基盤技術の開発という点でも大きな進展が見られており、その点でも高く評価できる。また、グループ内での共同研究を触発するための情報共有についても大きな努力が結実していると考ええる。

○塩見春彦（慶應義塾大学医学部分子生物学教室）

本領域の目的は、染色体の 3 次元構造と 4 次元情報の取得を通じて、染色体が機能統合体として働く仕組み（“染色体オーケストレーション”）を理解することである。染色体は遺伝情報の記憶とその出力のための諸反応の場という生命現象の中核に位置する。したがって、生物学の根幹に光をあてる極めて重要な研究である。

平野らの丹念で美しい生化学による試験管内（分裂期）染色体再構成系の確立とそれを用いたコンデンシン機能解析、広田らによる姉妹染色体形成過程の可視化と癌細胞における染色体分配異常の分子機構の解明、そして白髭らによる新規染色体高次構造解析技術の確立等の新しいモデルやコンセプトを提唱するインパクトの高い仕事が次々に発表されている。これらは、白髭代表の強いリーダーシップのもと、計画班員が“染色体オーケストレーション”の理解という共通の目的に邁進してきた成果の現れである。また、英文総説によって自らの主張を世界に向けて展開することや海外研究者との強い連携の構築することにも積極的であった。本領域で得られた成果は、今後の関連研究の質の高いレファレンスであり、また、今後の研究分野発展のためのリソースである。

さらに本領域では関連分野から 4 名の外国人研究者 (John Diffley, Frank Uhlmann, Susan Gasser, Camilla Sjogren 博士ら) にアドバイザーを委嘱しており、2016 年 3 月（淡路）と 2017 年 2 月（ロンドン）に開催した国際班会議にも出席・基調講演を頂くなど、実体のある連携が実現している。2016 年班会議の際の講評を下記に記載する。

Meeting Report on the 1st International Symposium on “Chromosome Orchestration System”

March 1 – March 3, 2016, Awaji Yumebutai

The structure and function of eukaryotic chromosomes, the long strands of DNA which are the blueprint of our life, is an important and timely topic of research. How they are organised within chromosomes, transcribed, replicated, repaired and segregated, both during mitotic cell divisions to promote cell growth and during reproduction to generate our offspring, were the topics that were discussed at the 1st International Symposium on Chromosome Orchestration Systems (‘Chromosome OS’). The core partners of the group and members of their laboratories, as well as several associated scientists, gave oral presentations of their recent research. A striking feature of the Symposium was the very high quality of all the presentations, giving testimony to the truly excellent composition of the Chromosome OS research group.

Progress at the forefront of current research was clearly evident in all the presentations. Highlights included the first analysis of replicative DNA helicase progression through nucleosomal DNA (H. Araki), the reconstitution of chromosome condensation in the absence of histones (T. Hirano), the real-time observation of strand exchange during DNA recombination (H. Iwasaki), the in vitro reconstitution of transcriptional regulation by the human cohesin loader (K. Shirahige) and the dissection of parallel kinetochore assembly pathways (T. Fukagawa). We were impressed to see also all the excellent presentations from the PhD students and junior researchers in the Chromosome OS group, all of which were very well prepared and delivered. They gave additional important and interesting insight and they were a great opportunity for the early career scientists to present and discuss their work. It was encouraging to note an improvement in the gender balance among the younger scientist as compared to the group of senior researchers. To further support the development of younger scientist of both genders, the chairing and organisation of future symposiums could, if possible, be handed to the young generation of researchers.

The meeting spanned one full day and two half days, which was just the right amount of time to discuss and appreciate the work of the Chromosome OS group. Besides the oral presentations, the programme gave enough free time during mealtimes and breaks for informal interactions between the group members amongst each other, as well as with the international participants. In particular, the informal evening sessions that were accompanied by drinks were a valuable forum where a engaging discussions and exchange of information took place. The pleasant surroundings of the Awaji Yumebutai hotel and conference centre contributed to the success of the Symposium.

Frank Uhlmann (The Francis Crick Institute, UK)

Camilla Sjögren (Karolinska Institutet, Sweden)

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

○今後の研究推進方策

超並列シーケンス、特に Hi-C seq 解析は班内でも非常に需要が高く、技術確立と汎用化が切望されていたが、白髭班によってその問題が解決したことから、総括班が主体となってサンプル調整から解析、データベース化まで一連の過程をサポートできる環境が整った。「6. 研究組織と各研究項目の連携状況」で記載したように、この環境を活用して既に多くのプロジェクトが開始されている。今後も班員から様々なアプリケーションを募り、従来の生化学的データを染色体構造の観点から洗い直して、新規の科学的知見や課題の発見に結びつけていく。これと並行して、一細胞解析などの技術開発や情報プラットフォームの整備・一般公開にも積極的に注力していく。

シーケンス解析を基盤とした染色体構造研究は海外が先んじていることから、期間後半は国際会議での発表などを通して、より積極的に研究成果を海外発信していくと共にアドバイザーの研究室を中心とした若手研究者派遣や技術セミナーを行う事で、海外の第一線の研究者との連携をより強固なものにしていく。

○問題点

A01 で掲げた目標のひとつであった人工染色体の作製・応用は複数の班で問題が生じているが、人工染色体研究の第一人者である舛本の公募班参加によって、舛本と連携した解決推進を予定している。また最近イメージング技術の発展が著しく、本領域でも複数の班が顕微鏡観察を基盤とした研究を行っているが、総括班として関連機器の整備が難しいため、アドバイザーの Gasser 博士の研究室など最新の設備を備えた国内外の研究室と共同研究や共同利用施設利用、研究支援基板事業などを活用する。