

領域略称名：非ゲノム情報複製  
領域番号：7103

令和6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）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「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6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	2
2	公募研究	4

## **研究領域全体に係る事項**

3	交付決定額	8
4	研究領域の目的及び概要	9
5	審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	11
6	研究目的の達成度及び主な成果	13
7	研究発表の状況	18
8	研究組織の連携体制	23
9	研究費の使用状況	24
10	当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	26
11	若手研究者の育成に関する取組実績	27
12	総括班評価者による評価	28

**研究組織**

(令和6年3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 医科学研究所・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、国：国際活動支援班、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	A01-7 セントロメア近傍領域におけるコヒーシニアセチル化維持機構の解明	令和2年度	西山 朋子	国立大学法人名古屋大学・理学研究科・准教授	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 科・准教授	1
A-02 公	A02-10 エピゲノムリプログラミング 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 20 件 (R2～R3 年度・廃止を含む)

研究 項目 [1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01-16 公	A01-16 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4年度 ～ 令和5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
A01-17 公	A01-17 クロマチン制御複合体のインセル 解析	令和4年度 ～ 令和5年度	宮成 悠介	金沢大学ナノ生命科学研究所 准教授	1

A01-18 公	A01-18 DNAメチル化ダイナミクス解析による生殖過程のDNAメチル化消去・維持機構の解明	令和4年度 ～ 令和5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
A01-19 公	A01-19 姉妹染色分体間の非ゲノム情報複製と転写動態の関連性解明	令和4年度 ～ 令和5年度	落合 博	国立大学法人九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A01-20 公	A01-20 クロマチン構造が規定する分化時の段階的遺伝子発現制御機構の解明	令和4年度 ～ 令和5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
A01-21 公	A01-21 塩基ミスマッチを起点とするゲノム複製正確性維持反応と非ゲノム情報の機能的相関	令和4年度 ～ 令和5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
A01-22 公	A01-22 非ゲノム情報による複製開始領域と複製タイミング制御メカニズムの解明	令和4年度 ～ 令和5年度	鐘巻 将人	国立遺伝学研究所・教授	1
A01-23 公	A01-23 ヒストンリーダーによる幹細胞のエピゲノム複製機構	令和4年度 ～ 令和5年度	服部 奈緒子	国立大学法人群馬大学・生体調節研究所・教授	1
A01-24 公	A01-24 エピゲノム情報としてのグアニン4重鎖の形成と複製開始における役割と生物学的意義	令和4年度 ～ 令和5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
A02-15 公	A02-15 H3K4メチル化酵素活性による白血病非ゲノム情報複製機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	星居 孝之	国立大学法人千葉大学大学院・医学研究院・准教授	1
A02-16 公	A02-16 白血病の非ゲノム複製機構に着目した新規治療標的の探索	令和4年度 ～ 令和5年度	黒川 峰夫	国立大学法人東京大学・医学部附属病院 血液・腫瘍内科・教授	1
A02-17 公	A02-17 神経幹細胞の全発生過程における非ゲノム情報制御の重要性の解析	令和4年度 ～ 令和5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
A02-18 公	A02-18 エピゲノムリプログラミングのゆらぎが生殖細胞分化に与える影響の理解	令和4年度 ～ 令和5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
A02-19 公	A02-19 セントロメアの維持・形成に関与する非ゲノム情報	令和4年度 ～ 令和5年度	深川 竜郎	国立大学法人大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1

A02-20 公	A02-20 肝再生における非ゲノム情報の変遷と回帰の加齢依存的変化の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	鈴木 淳史	国立大学法人九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A02-21 公	A02-21 多能性を規定するエンハンサーループの維持と再構築機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	秋山 智彦	慶應義塾大学・医学部・専任講師	1
A02-22 公	A02-22 内在性レトロウイルスによる宿主ゲノムのクロマチン再構築機構	令和4年度 ～ 令和5年度	坂下 陽彦	慶應義塾大学医学部・分子生物学教室・専任講師	1
A02-23 公	A02-23 ヒストン化学修飾とヒストンバリエーションによる協調した転写制御機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	立和名 博昭	がん研究所・がん生物部・研究員	1
<b>公募研究 計 18 件 (R4～R5 年度・廃止を含む)</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、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 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
令和元年度	308,230,000 円	237,100,000 円	71,130,000 円
令和2年度	303,470,000 円	232,700,000 円	70,770,000 円
令和3年度	299,440,000 円	229,600,000 円	69,840,000 円
令和4年度	302,380,000 円	232,600,000 円	69,780,000 円
令和5年度	302,640,000 円	232,800,000 円	69,840,000 円
合計	1,516,160,000 円	1,164,800,000 円	351,360,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

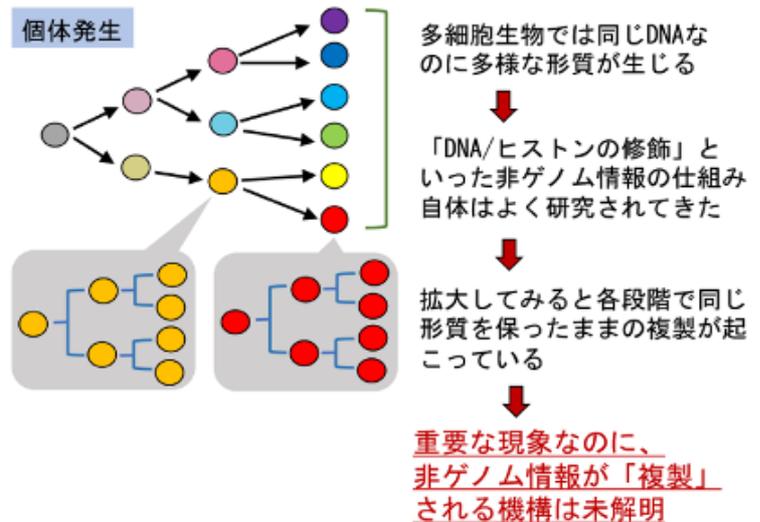
研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

### 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ヒストンH3リジン27のトリメチル化(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・創造的な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する力として、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。

## 5 審査結果の所見及び中間評価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、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### (審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

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を完了した。しかし、2020 年 2 月にはじまった COVID-19 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。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、古関研究室ですでに確立している HP1 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の KO 細胞を利用して共同研究を進めた。

#### <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た。

<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 とヒストンバリエーションの 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てた。

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。
- ・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た。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

今後、非ゲノム情報の複製における異常がどのようにヒトの疾患や個体レベルでの表現型につながるかといった生物学的アウトプットを明らかにし、*in vitro* 再構成系の開発や、ゲノム複製と非ゲノム情報複製をリンクさせる観点から非ゲノム情報複製の分子メカニズム解明を進めるなど、日本で活躍している多くの研究者を巻き込んでハードコアの分子生物学を展開することで、研究期間後半の更なる発展的推進を期待したい。との指摘をいただいた。

これらの指摘に対して以下のように対応した。

中西は非ゲノム情報、とりわけ DNA メチル化の複製異常が老化の原因の 1 つと考え、細胞老化誘導に関連した解析を行なった。DNA メチル化複製異常の結果として DNA メチル化レベル、とりわけヘテロクロマチン領域の DNA メチル化レベルの低下に繋がり、内在性レトロウイルスの発現が誘導されると考えた。内在性レトロウイルスの発現により細胞老化が誘導されることが分かっている。この分子基盤としてヘテロクロマチン領域の DNA メチル化の複製が、クロマチンリモデリング印象 CDC7A/HELLS を必要とする複雑な過程であることを見出した。これらの観点から、非ゲノム情報複製異常と老化、細胞老化との関連について幅広く解析を行い、世界をリードする業績を上げ、老化分野の発展に寄与した。またゲノム複製との関連については、公募班として DNA 複製の分野で世界をリードする正井や鐘巻、さらにはセントロメア研究の第一人者である深川、RNA 研究の廣瀬を加えて日本で活躍している多くの研究者を巻き込んでハードコアの分子生物学を展開した。その結果、鐘巻の系を用いた谷内のマウスモデル (OsTIR1<sup>F74G</sup> を発現する新規 Tg マウス) の作製など、知的財産権の獲得に至るなどの成果を得て、世界の分子生物学の発展に大いに寄与した。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(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) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

領域内では 280 件を超える共同研究が実施され、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することで、領域研究を推進した。具体的な達成度について研究項目ごとに記載する。

#### 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した。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。

#### 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。一方鶴木らと共に、ペリセントロメア領域の低 DNA メチル化を特徴とする ICF 症候群の原因遺伝子と知られる CDCA7 がヌクレオソーム上のヘミメチル化 DNA 特異的に結合する活性を有することを見出し、その結合様式の詳細を明らかにすることに成功した。また、CDCA7 はペリセントロメアなど後期複製ドメインで、ヌクレオソーム化されたヘミメチル化 DNA に特異的に結合することで、同じく ICF 因子である HELLS とともに UHRF1 によるヒストン H3 のユビキチン化を促進することが明らかにした。これらの成果は、DNA メチル化複製機構のほぼ全貌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。その後有田班と共同で、UHRF1 の PHD ドメインを標的として強固な複合体を形成することを明らかにするとともに、DPPA3 が UHRF1 の SRA ドメインとの相互作用を介してヘミメチル化 DNA 結合を阻害する活性を有することを見出した。藤は、植物が自身のゲノム DNA からトランスポゾンなど遺伝子破壊の脅威となる DNA 配列を見出して遺伝子と識別し、特異的に抑制する新規非 CpG メチル化機構を発見した。また、CpG メチル化と非 CpG メチル化は植物において独立に維持される一方で、非 CpG メチル化の新規構築の際には CpG メチル化とのクロストークが必要であること、局所的制御とゲノムワイドな制御の両方が複雑に絡み合っていることを明らかにした。有田は、維持型 DNA メチル化酵素 DNMT1 とその活性化因子ユビキチン化 H3、ヘミメチル化 DNA の3者複合体構造をクライオ電子顕微鏡単粒子解析法で決定し、DNMT1 の新規の酵素活性化機構を明らかにした。本研究により DNA メチル化複製の新しい制御機構を解明するとともに、DNMT1 を標的にした DNA メチル化制御薬の構造基盤を提供した。また、大腸菌内共発現系によるユビキチン化 SETDB1 の調製方法を確立し、*in vitro* で活性を保持する SETDB1 の調製に初めて成功した。この活性化型ユビキチン化 SETDB1 を用いた阻害剤の探索などの応用研究に適用可能である。

#### 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 Swi6 依存的にヘテロクロマチンに局在し、*dg*, *dh* 配列内に数多く存在するプロモーター配列から弱い転写を誘導し、この転写が RNAi によるヘテロクロマチン形成を促すことを明らかにした。さらに、Epe1 は転写ユニットの繰り返しがヘテロクロマチン化されると、RNAi 機構を活性化しヘテロクロマチンを維持するが、単一の転写ユニット上のヘテロクロマチンに対してはヘテロクロマチン除去を行うこ

とを見出した。多くの真核生物で繰り返し配列上に恒常的ヘテロクロマチンが形成されるがそのメカニズムは不明であった。結果はこのメカニズムの一端を明らかにするものである。古関は、Enhancer of Polycomb 複合体は、複製フォークに PCNA と結合しながら存在し、バリエーションヒストン H2A.Z とそのシャペロンである ANP32E、娘 DNA 鎖のメチル化に関わる DNMT1 と NP95(UHRF1)、ヒストンメチル化の関連因子であるポリコム群タンパク質 (SUZ12, EZH2 など) などを新生ヌクレオソームにロードし、複製直後のヌクレオソームの再構築に貢献する結果、ヘテロクロマチン領域とユークロマチン領域の境界を規定し、ポリコム群が機能する領域を保護している可能性を明らかにした。次に、PCGF1-PRC1 が複製フォーク近傍へのクロマチンリモデリング因子 SWI/SNF 複合体の接近を阻害することで、複製フォーク通過直後のクロマチン複製を最適化し、ミエロイド関連遺伝子の異常発現を抑制する事で、血球前駆細胞の多分化能を維持することを見出した。この SWI/SNF 複合体との競合作用が複製期に特異的なものであり他のフェーズでは起こらないこと、複製期に異常接近する SWI/SNF 複合体を阻害すると、PCGF1-PRC1 欠損時の複製フォーク通過直後のクロマチン複製の異常が部分的に回復する事を示し、複製フォーク近傍での PCGF1-PRC1 の機能とその生物学的意義について、より直接的な証拠を得た。

### ③ 高次クロマチン構造複製機構の解明

石黒は、マウス生殖細胞より体細胞分裂から減数分裂へのスイッチとして働く新規の因子 MEIOSIN を同定した。MEIOSIN を欠損させた生殖細胞は、雄雌ともに減数分裂を開始できなくなる。また MEIOSIN によって直接制御される遺伝子の中から、多くの未解析遺伝子が含まれることが判明した。これらの遺伝子破壊マウスの解析から、減数分裂のクロマチン構造の制御に必須の役割を果たす複数の新規因子の同定に成功した。本研究は、長年の懸案とされていた減数分裂の開始機構の解明に大いにインパクトを与える学術的成果をもたらした。さらに、体細胞分裂と減数分裂の違いを生み出す染色体構造の構築メカニズムの解明に突破口を拓いた点で国際的にもインパクトの高い重要な成果が得られた。本研究により減数分裂開始因子の親玉を押さえたことで体細胞分裂と減数分裂との本質的な違いを決定付けるメカニズムの全容解明に向けて、国際的にも圧倒的に有利な状況で研究を推進できる体制を築くことができた。油谷は、AFP 産生胃癌患者由来オルガノイド細胞株を用いた一細胞トランスクリプトームおよび ATAC 解析によって、オルガノイド細胞集団内において分化刺激によって肝細胞あるいは腸管細胞それぞれに特異的な遺伝子発現を示す異なる細胞系譜細胞への分化が誘導されることを見出した。ロングリードシーケンサーを用いた一細胞 RNA アイソフォームの解析により、肝細胞系譜への分化に関わる転写因子においてプロモータースイッチが観察され、さらに制御ネットワークを解明すべくトランスクリプトームと ATAC 解析を同一細胞で実施するマルチオーム解析を実施したところ、肝細胞系列および腸管細胞系列とは異なる細胞系列の存在が示唆された。また、空間オミクス解析基盤の整備を進め、がんオルガノイドモデルで観察された細胞多様性をヒト腫瘍検体で検証するデータ収集は完了できた。

## 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・幹細胞性維持の解明を目指して研究を進めた。

### ① 非ゲノム情報機構による細胞分化制御機構の解明

岩間は永野との共同研究で、造血幹細胞の分裂により生じる 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 1 細胞解析することで、造血幹細胞の分裂におけるクロマチン高次構造の継承様式とその細胞形質変化への関わりを解析した。Hi-C データと RNA-seq データを同一 1 細胞から同時取得する新技術を開発し、造血幹細胞の娘細胞ペアの Hi-C/RNA-seq データの取得に成功した。RNA-seq 解析と染色体テリトリー配列の相関から、対称性分裂に加えて非対称性分裂や両娘細胞が分化する分裂様式が確認され、RNA-seq と高次クロマチン構造データのさらなる統合を進めることにより、造血幹細胞のクロマチン複製様式とその自己複製・分化の運命制御機構が明らかになるものと期待される。このプロジェクトに関連して造血幹細胞のクロマチンアクセシビリティを網羅的にプロファイルして報告した。また、CRISPR/Cas9 スクリーニングにより、骨髄系血液腫瘍において頻用される DNA メチル化阻害剤の耐性に関わる分子として、ユビキチン E3 リガーゼ TOPORS を同定した。その作用機序として、DNA に取り込まれた DNA メチル化阻害剤とクロスリンクし SUMO 化を受けた DNMT1 に対して、TOPORS がユビキチンリガーゼとして働き、DNA-DNMT1 adduct の分解に関わることを明らかとし、DNA メチル化阻害剤と TOPORS の機能抑制の併用が有望な新規治療戦略となりうることを提示した。谷内は、血球系細胞分化を研究対象におき、細胞形質の継承と改変を制御する非ゲノム情報複製機構を解明することを目

的とした研究計画を立案した。具体的には CRISPR/Cas9 を用いた gRNA ライブラリーのスクリーニングによる網羅的な分子機能喪失系を用いた *Cd8* 遺伝子発現維持に必須の分子の同定と機能解析を実施した。その結果、*Dot1L*、*Runx3*、*Ambra1* の 3 分子が *Cd8a* 遺伝子の発現維持に必須の分子として同定出来たが、*Cd8a* 遺伝子の発現維持分子として *Dot1L*、*Runx3* は既知のものであり新規に欠くことから、更なる分子機構の解明が必要となった。これら分子の作用機序解明の為に HDAC 阻害剤、DNA メチル化阻害剤の影響、これら 3 分子のコンディショナルノックアウトマウスを使用した生体内での *Cd8* 遺伝子発現や CD8 T 細胞の機能制御の解析を実施した。同様に河本と共同で T 細胞からの *Pax5* 遺伝子の脱抑制を指標にしたスクリーニングを行う為に *Pax5* 遺伝子座に DsRed 蛍光タンパク質を挿入したレポータートランスジェニック (Tg) マウスを樹立した。鐘巻が開発した AID2 法について領域内共同研究として実施した。その結果 Cre リコンビネースを発現する Tg マウスを活用することで細胞種を限定して *OsTIR1<sup>F74G</sup>* を発現する新規 Tg マウス系統を樹立した。この成果に対して特許申請を行った。

## 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、マウス ES 細胞において、repli-ATAC-seq の手法を用いて、DNA 複製後 30 分以内に大半のゲノム領域において ATAC-seq シグナルは定常状態と回復するが、H3K27ac 修飾を受ける活性化エンハンサー領域の回復が他の領域より早く、特に転写因子 KLF4/KLF5 の結合領域が最も早い回復を示すことを明らかにした。Klf2/4/5 欠損 ES 細胞を用いた repli-ATAC-seq により、転写因子 KLF4/KLF5 の結合領域における回復遅延が認められた。この結果、マウス ES 細胞において DNA 複製後の転写ネットワーク活性再構築には、KLF2/4/5 による遠位エンハンサー領域の活性化と、遺伝子発現変化に伴うプロモーター領域のアクセシビリティ変化が重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに、ES 細胞集団に自発的に生じる 2 細胞期様細胞集団 (2CLC) への遷移と、細胞周期ならびに転写因子ネットワーク変化の関連を調べた。2CLC 移行を正に制御する転写因子 *Dppa2* と *Dppa4* についても ES 細胞における機能解析を行なったところ、*Dppa2/4* は H3K4me2/3 修飾の誘導を介して PCGF6-PRC1 ポリコーム機能を抑制することを明らかにした。興味深いことに、*Dppa2/4* と PCGF6-PRC1 は拮抗的に *de novo* DNA メチル化標的遺伝子のエピジェネティック制御を行っており、ES 細胞の正常な分化に重要な役割を果たすことが解明された。

### (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、DNA メチル化異常による老化細胞蓄積が加齢に伴う膀胱がん発症に重要な役割を果たしていることを明らかにした。 *Nature Aging in press*
- ・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), *iScience* 25, 104008 (2022), *Nature Commun* 14, 6443 (2023), *Nature Commun* in press
- ・中西は、DNA 維持メチル化終結機構に USP7 が関わっていることを明らかにした。 *eLife* 12, e79013 (2023)
- ・中西は、老化細胞からミスフォールドタンパク質をユビキチン化する酵素 LONRF2 を同定し、神経変性疾患発症にかかわることを明らかにした。 *Nature Aging* 3, 1001-1019 (2023)
- ・中西は、有田班と共にヘテロクロマチン領域の DNA 維持メチル化に CDC7A のヘミメチル化 DNA 結合を介した HELLS のクロマチンリモデリングが重要であることを見出した。 *Sci Adv* in final revision
- ・中西は、加齢に伴う老化細胞の蓄積に PD-L1-PD-1 経路が重要で、抗 PD-1 抗体投与により老化細胞が免疫除去され、加齢病態が改善することを明らかにした。 *Nature* 611, 358-364 (2022)
- ・油谷は、心臓の線維芽細胞が Htra3-TGF- $\beta$ -IGFBP7 を介して心不全を制御していることを示した。 *Nature Commun* 13, 3275 (2022)
- ・藤は、植物において非 CpG メチル化の新規構築の際には CpG メチル化とのクロストークが必要であることを明らかにした。 *Nature Commun* 13, 861 (2022)
- ・有田は、卵子形成や初期胚で特異的に発現する DPPA3 による維持メチル化因子 UHRF1 の機能阻害の構造基盤を溶液 NMR 法で明らかにした。 *Nucleic Acids Res.* 28, 12527-12542 (2022)
- ・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* 37, 109540 (2021)

- ・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、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、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、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)
- ・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)
- ・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)
- ・永野は初期胚発生におけるゲノムの 3 次元的組織化と遺伝子発現の複雑な動態を明らかにした。 *Nature* 580, 142-146 (2020)

## 公募研究

- ・高橋は、脊椎動物における DNA 二重鎖切断修復において長い末端切除が ATR 経路の活性化と、DNA プロセッシングの両方を制御することを明らかにした。 *Nucleic Acids Res.*52, 3146-3163 (2024)
- ・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開発した。この技術開発により DNA 複製機構の多くの未解決問題が解決された。 *Science* 381, eadi3448 (2023), *Science* 380, 382-387 (2023), *Nature* 620, 209-217 (2023), *Nature* 606, 812-819 (2022), *Nature Commun* 11, 5701 (2020)
- ・宮成は、ゲノムワイドな ATAC-seq スクリーニングにより転写因子 TFDP1 がグローバルなクロマチンへのアクセシビリティを制御する因子であることを同定した。 *Nature Genet* 56, 473-482 (2024)
- ・落合は、新たに STREAMING-tag システムを開発し、転写制御因子と転写活性との関連を生細胞で明らかにした。 *Nature Commun* 13, 7672 (2022)
- ・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)

## 研究項目 A02

### 計画研究

- ・岩間は、領域の中西と共同で DNA メチル化阻害剤の耐性に関わる分子として、ユビキチン E3 リガーゼ TOPORS を同定した。 *Nature Commun* in press
- ・岩間は、非定型 PRC1 複合体である PRC1.1 が緊急性骨髄造血の新たな制御因子であることを明らかにした。 *eLife* 12, e83004 (2023)
- ・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* 13, 7159 (2022)
- ・古関は、世界で初めて原始内胚葉幹細胞を樹立し、これが初代原始内胚葉の性質を再現できることを示した。 *Science* 375, 574-578 (2022)
- ・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的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)
- ・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)
- ・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* 22, 893 (2021)
- ・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)
- ・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、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)

## 公募研究

- ・鈴木は、Hippo シグナル伝達経路を阻害すると、肝細胞は上皮と間葉のハイブリッド表現型に脱分化し、Vimentin 依存的な増殖を示すことを明らかにした。*Nature Commun* 15, 3940 (2024)
- ・深川は、CENP-C のキューピンドメインのオリゴマー化が、CENP-C の機能、CCAN のセントロメア局在化、セントロメアクロマチン組織化に必要であることを発見した。*Mol Cell* 83, 2188-2205.e13. (2023)
- ・鈴木は、安全なゲノム編集のために sgRNA の 5'末端にシトシンストレッチを付加したセーフガード sgRNA 戦略を確立した。*Nature Biomed Eng* 7, 672-691 (2023)
- ・坂下は、完全長の MERVL 転写産物が、着床前発生における宿主のトランスクリプトームとクロマチン状態の正確な制御に必須であることを明らかにした。*Nature Genet* 55, 484-495 (2023)
- ・松崎は、受精後に確立される H19 ICR のインプリンテッドメチル化には、118bp 配列内の異なる配列モチーフへの特異的因子の結合が関与していることを示した。*Nucleic Acids Res* 51, 7236 (2023)
- ・廣瀬は、膜を持たないオルガネラが混じり合わずに独立して存在できる分子基盤を解明した。*Nature Cell Biol* 25, 1664-1675 (2023)
- ・山田は、Mycl の誘導のみによって機能的な膵臓 β 細胞集団が拡大することを示して、新たな β 細胞の再生戦略を提供した。*Nature Metab*, 4, 254-268 (2022)
- ・岸は、領域内の古関班との共同で脳が形成される時に、大脳皮質などを産生する背側神経幹細胞と、大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)
- ・竹林は、単一細胞レベルでの DNA 複製タイミングドメイン解析のために、scRepli-seq 法を開発した。*Nature Protocols* 15, 4058-4100 (2020)

## 7 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、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和6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~6年度6月1日現在までの総欧文論文数（査読あり）は390報であり、そのうちIF10以上の論文数は144報であった。また *Nature*, *Science* などの特筆すべき論文は13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31であった。以下代表的な論文を記載する。領域内共同研究の成果は領域と記載する。領域研究者の著者の順番は括弧内に示した。

### 研究項目 A01

#### 計画研究

##### 主な雑誌論文

- Meguro S, \*Nakanishi M. Pre-existed senescent fibroblasts in aged bladder create tumor-permissive niche via CXCL12 secretion. *Nature Aging* in press (17/17 番目)
- Katoh M, Nakanishi M, Aburatani H. Vaccine therapy for heart failure targeting the inflammatory cytokine Igfbp7. *Circulation* in press (30, 33/34 番目) 領域
- Yoshimura S, \*Ishiguro K. Atypical heat shock transcription factor HSF5 is critical for male meiotic prophase under non-stress conditions. *Nature Commun* in press (9/9 番目)
- Shiraishi N, Nakanishi M, Arita K. Structure of human DPPA3 bound to the UHRF1 PHD finger reveals its functional and structural differences from mouse DPPA3. *Commun Biol* in press (6, 8/8 番目) 領域
- Mori M, \*Murakami, Y. A zinc-finger protein Moc3 functions as a transcription activator to promote RNAi-dependent constitutive heterochromatin establishment in fission yeast. *Genes Cells* in press (5/5 番目)
- Suda K, Nakanishi, M. Plasma membrane damage limits replicative lifespan in yeast and induces premature senescence in human fibroblasts. *Nature Aging* 4, 319-335 (2024) (14/15 番目)
- Li D, \*Nakanishi M. LONRF2 is a protein quality control ubiquitin ligase whose deficiency causes late-onset neurological deficits. *Nature Aging* 3, 1001-1019 (2023) (31/31 番目)
- \*Unoki M, Novel compound heterozygous mutations in UHRF1 are associated with atypical immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies (ICF) syndrome with distinctive genome-wide DNA hypomethylation. *Hum Mol Genet* 32, 1439-1456 (2023) (1/11 番目) 領域
- Miyashita R, \*Arita K, \*Nakanishi M. The termination of UHRF1-dependent PAF15 ubiquitin signaling is regulated by USP7 and ATAD5. *eLife* 12, e79013 (2023) (13, 14/14 番目) 領域
- Shimada R, Niwa H, \*Ishiguro K. STRA8-RB interaction is required for timely entry of meiosis in mouse female germ cells. *Nature Commun* 14, 6443 (2023) (7, 9/9 番目) 領域
- Yamada S, \*Aburatani H. TEAD1 trapping by the Q353R-Lamin A/C causes dilated cardiomyopathy. *Sci Adv.* 9, eade7047 (2023) (30/31 番目)
- Wang TW, \*Nakanishi M. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. *Nature* 611, 358-364 (2022) (13/13 番目)
- Reyers NS, Nakanishi M. Sentinel p16INK4a+ cells in the basement membrane form a reparative niche in the lung. *Science* 378, 192-201 (2022) (15/18 番目)
- \*To TK, Local and global crosstalk among heterochromatin marks drives DNA methylome patterning in Arabidopsis. *Nature Commun* 13, 861 (2022) (1/7 番目)
- Hata K, Nakanishi M, \*Arita K. Structural basis for the unique multifaceted interaction of DPPA3 with the UHRF1 PHD finger. *Nucleic Acids Res* 28, 12527-12542 (2022) (13, 16/16 番目) 領域
- Kikuchi A, Nakanishi M, \*Arita K. Structural basis for activation of DNMT1. *Nature Commun* 13, 7130 (2022) (16, 18/18 番目) 領域
- Ko T, \*Aburatani H. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF- $\beta$ -IGFBP7 axis. *Nature Commun* 13, 3275 (2022) (26/27 番目)
- Johmura Y, \*Nakanishi M. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders.

*Science* 371, 265-270 (2021) (23/23 番目)

- Kumamoto S, \*Nakanishi M. HPF1-dependent PARP activation promotes LIG3-XRCC1-mediated backup pathway of Okazaki fragment ligation. *Nucleic Acids Res* 49, 5003-5016 (2021) (7/7 番目)
- Suzuki N, \*Nakanishi M. TP53/p53-FBXO22-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis. *Autophagy* 17, 3776-3793 (2021) (13/13 番目)
- Horisawa-Takada Y, Niwa H, \*Ishiguro K. Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nature Commun* 12, 3184 (2021) (14, 20/20 番目) 領域
- Nagae G, \*Aburatani H. Genetic and epigenetic basis of hepatoblastoma diversity. *Nature Commun* 12, 5423 (2021) (22/23 番目)
- Omori S, Yamada Y, \*Nakanishi M. Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16<sup>high</sup> Cells In Vivo. *Cell Metab* 32, 814-828 (2020) (20, 33/33 番目) 領域
- \*Nishiyama A, 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) (15, 17, 18, 19/19 番目) 領域
- Mulholland CB, Nakanashi M, \*Leonhardt H. Recent evolution of a TET-controlled and DPPA3/STELLA-driven pathway of passive DNA demethylation in mammals. *Nature Commun* 11, 5972 (2020) (22, 24/24 番目) 領域
- \*Ishiguro K, Niwa H. MEIOSIN directs the switch from mitosis to meiosis in mammalian germ cells. *Dev Cell* 52, 429-445 (2020) (1. 13/13 番目) 領域
- Collombet S, Nagano T (co-first author). Parental-to-embryo switch of chromosome organization in early embryogenesis. *Nature* 580, 142-146 (2020) (3/13 番目)
- \*To TK. RNA interference-independent reprogramming of DNA methylation in Arabidopsis. *Nature Plants* 6, 1455-1467 (2020) (1/9 番目)
- Fujiwara 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) (12/12 番目)
- Nishimura K, \*Nakanishi M. Cdk1-mediated DIAPH1 phosphorylation maintains metaphase cortical tension and inactivates the spindle assembly checkpoint at anaphase. *Nature Commun* 10, 981 (2019) (12/12 番目)

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 Senescence cancer stromal cells, a major player, not a player in the back seat. Educational Session, Korean Cancer Association 2024, Seoul Korea (2024)
- 石黒啓一郎 The Mechanisms Underlying the Transcriptional Activation of Meiotic Genes by the STRA8-MEIOSIN Complex. Gordon Research Conference-Meiosis, Hew Hampshire USA (2024)
- 中西 真 Emerging role of stromal senescent cells in cancer progression. Educational Symposium, American Association for Cancer Research 2023, Orlando USA (2023)
- 中西 真 Targeting senescent cells to improve age-related disorders. Keystone Symposium, Colorado USA (2023)
- 石黒啓一郎 Sexually different mechanism of meiosis initiation in mouse germ cells. Symposium on Genome Stability and organization, Institute of Human Genetics, Montpellier France (2023)
- 油谷浩幸 Epigenetic heterogeneity in cancer The 41<sup>st</sup> Sapporo International Cancer Symposium, Sapporo Japan (2023)
- 中西 真 UHRF1-dependent LIG1 recruitment on Lagging strand regulates Okazaki fragment joining. Cold Spring Harbor Meeting “Epigenetics and Chromatin” online (2020)
- 鶴木元香 もっとよくわかる！エピジェネティックスー環境に応じて細胞の個性を生むプログラマー 羊土社
- 藤 泰子 Epigenetic Researches in Plants, ASEAN-JAPAN symposium, Bangkok Thai (2023)
- 有田恭平 Structural basis for recognition of DNMT1 PIP box by PCNA, 16<sup>th</sup> Conference of the Asian Crystallographic Association, UTown, National University of Singapore Singapore (2019)
- 油谷浩幸 Epigenetic heterogeneity of Hepatic Lineage tumor The 50th Commemorative International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo Japan (2018)

## 公募班

### 主な雑誌論文

- Ishii S, \*Miyanari Y. Genome-wide ATAC-seq screening identifies modulators of global chromatin accessibility. *Nature Genet*, 56, 473-482 (2024) (10/10 番目)
- Tatsukawa K, \*Takahashi TS. Resection of DNA double-strand breaks activates Mre11-Rad50-Nbs1- and Rad9-Hus1-Rad1-dependent mechanisms that redundantly promote ATR checkpoint activation and end processing in *Xenopus* egg extracts. *Nucleic Acids Res.* 52, 3146-3163.(2024) (6/7 番目)
- Lim Y, Kanemaki MT. In silico protein interaction screening uncovers DONSON's role in replication initiation. *Science* 381, eadi3448 (2023) (13/15 番目)
- Liu W, Kanemaki MT. RAD51 bypasses the CMG helicase to promote replication fork reversal. *Science* 380, 382–387 (2023) (5/7 番目)
- Park DS, Kanemaki, MT. High-throughput Oligopaint screen identifies druggable 3D genome regulators. *Nature* 620, 209–217 (2023) (17/21 番目)
- Saito Y, \*Kanemaki MT. MCMBP promotes the assembly of the MCM2–7 hetero-hexamers to ensure robust DNA replication in human cells. *eLife* 11, e77393 (2022) (2/2 番目)
- Emerson DJ, Kanemaki MT. Cohesin-mediated loop anchors confine the locations of human replication origins. *Nature* 606, 812–819 (2022) (20/24 番目)
- Ohishi H, \*Ochiai H. STREAMING-tag system reveals spatiotemporal relationships between transcriptional regulatory factors and transcriptional activity, *Nature Commun* 13, 7672 (2022) (12/12 番目)
- \*Tachiwana H, Maehara K. Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay. *eLife* 10, e66290 (2021) (1, 3/10 番目) 領域
- Jones MJK, Takahashi TS. Human DDK rescues stalled forks and counteracts checkpoint inhibition at unfired origins to complete DNA replication. *Mol Cell* 81, 426-441 e8 (2021) (11/12 番目)
- Oizumi Y, \*Kanoh J. Complete sequences of *Schizosaccharomyces pombe* telomeres reveal multiple patterns of genome variation. *Nature Commun* 12, 611 (2021) (5/5 番目)
- Yesbolatova A, \*Kanemaki M. The auxin-inducible degron 2 technology provides sharp degradation control in yeast, mammalian cells, and mice. *Nature Commun* 11, 5701 (2020) (14/14 番目)

## 研究項目 A02

### 計画研究

#### 主な雑誌論文

- Kaito S, Nakanishi M, \*Iwama A. Inhibition of TOPORS ubiquitin ligase augments the efficacy of DNA hypomethylating agents through DNMT1 stabilization. *Nature Commun* in press. (34, 35/35 番目) 領域
- Del Vecchio A, Koseki H. PCGF6 controls murine Tuft cell differentiation via H3K9me2 modification independently of Polycomb repression. *Dev Cell* 5, 59 (2024) (11/15 番目)
- Nakajima-Takagi Y, Koseki H, \*Iwama A. Polycomb repressive complex 1.1 coordinates homeostatic and emergency myelopoiesis. *eLife* 12, e83004 (2023) (17, 19/19 番目) 領域
- Yamada T, \*Taniuchi I. TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s during chronic airway allergy. *J Exp Med* 220, e20222005 (2023) (9/14 番目)
- Rizq O, \*Iwama A. UTX inactivation in germinal center B cells promotes the development of multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia* 37, 1895-1907 (2023) (27/27 番目)
- Sakurai M, Iwama A. Chemically-defined cytokine-free human hematopoietic stem cell expansion. *Nature* 615, 127-133, (2023) (16/20 番目)
- Maezawa S, Koseki H. PRC1 suppresses a female gene regulatory network to ensure testicular differentiation *Cell Death Dis.* 14, 501 (2023) (9/12 番目)
- Hu M, Koseki H. PRC1-mediated epigenetic programming is required to generate the ovarian reserve. *Nature Commun* 10, 13 (2022) (8/11 番目)
- Itokawa N, \*Iwama A. Epigenetic memories inscribed in chromatin accessibility in aged hematopoietic stem cells. *Nature Commun* 13, 2691 (2022) (12/12 番目)

- Shinoda D, Koseki H, \*Iwama A. Insufficiency of non-canonical PRC1 synergizes with JAK2V617F in the development of myelofibrosis. *Leukemia* 36, 452-463 (2022) (12, 16/16 番目) 領域
- \*Ohinata Y, \*Koseki H. Establishment of mouse stem cells that can recapitulate the developmental potential of primitive endoderm. *Science* 375, 574-578 (2022) (11/11 番目)
- Takano J, \*Koseki H, \*Iwama A. PCGF1-PRC1 links chromatin repression with DNA 1 replication during hematopoietic cell lineage commitment. *Nature Commun* 13,7159 (2022) (23, 24/24 番目)
- Sugishita H, \*Koseki H. Variant PCGF1-PRC1 links PRC2 recruitment with differentiation-associated transcriptional inactivation at target genes. *Nature Commun* 9, 12 (2021) (13/13 番目)
- Yamashita M, \*Taniuchi I. *Nature Immunol* 22, 893 (2021) (19/20 番目)
- Morinaga M, Iwama A. Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanism. *Nature* 595, 266-271 (2021) (10/13 番目)
- Takada Y, Ishiguro KI, \*Koseki H. Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development* 148, dev194605 (2021) (12, 14/14 番目) 領域
- Mei H, Koseki H. H2AK119ub1 guides maternal inheritance and zygotic deposition of H3K27me3 in mouse embryos. *Nature Genet* 53, 539-550 (2021) (5/6 番目)
- Kayamori K, \*Iwama A. DHODH inhibition synergizes with DNA-demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood Adv* 5, 438-450 (2021) (24/24 番目)
- Kuribayashi W, \*Iwama A. Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche. *J Exp Med* 218, e20192283 (2021) (12/12 番目)
- Aoyama K, \*Iwama A. PRC2 insufficiency causes p53-dependent dyserythropoiesis in myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 35, 1156-1165 (2021) (11/11 番目)
- Fujino T, \*Kitamura T. Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cell through activation of Akt/mTOR pathway. *Nature Commun* 12, 1826 (2021) (22/22 番目)
- Liu, Taniuchi I. TGFβ Suppresses Type 2 Immunity to Cancer. *Nature* 587, 115-120 (2020) (15/17 番目)
- Seo W, \*Taniuchi I. Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity. *Nature Commun* 11, 1562 (2020) (7/7 番目)
- Takeda R, \*Kitamura T. HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1. *Blood* 136, 1670-1684 (2020) (24/24 番目)
- Isshiki Y, 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) (12, 13/13 番目) 領域

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, CpG Island-Bound SKP1A Links EED with Proteasomal Degradation and Gene Activation of Polycomb Target Gene, 2023 Epigenetics Gordon Research Conference, New Hampshire USA (2023)
- 古関明彦, SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome, EMBL Conference Chromatin and epigenetics, Germany (2023)
- 谷内一郎 Roles of Runx transcription factors during thymocytes cell fate decision. FASEB conference, the Molecular Mechanisms of Immune Cell Development and Function, Sacramento USA (2023)
- 谷内一郎 Phosphorylation on the terminal tyrosine residue in Runx proteins links environmental cues with cell fate decision. The 23<sup>rd</sup> international RUNX conference. San Antonio, Texas USA (2022)
- 谷内一郎 The Roles of Runx family proteins in cancer immunity” 13<sup>th</sup> annual scientific meeting of SGCC. Singapore, Singapore (2022)
- 深川竜郎 2022 年第 45 回日本分子生物学会 年会長
- 古関明彦 Polycomb in haematopoietic differentiation, The Chromatin and Epigenetics biweekly virtual seminar series, Tsinghua University, online (2020)
- 古関明彦 Variant PRC1 in cellular differentiation, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel Switzerland (2019)
- 古関明彦 Variant PCGF1-PRC1 is linked to proteasomal pathway to activate Polycomb target genes during development, Gordon Research Conference, New Hampshire USA (2019)

・ 谷内一郎 Roles of Bcl11 proteins During Thymocyte Differentiation. 17<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Beijing China (2019)

・ 産業財産権：特許出願：2023-036211、出願日：2023年3月9日 発明の名称：遺伝子改変マウス (Rosa26OsTIR1(F74G)マウス) 発明者：谷内 一郎、鐘巻 将人、林 謙一郎、

## 公募班

### 主な雑誌論文

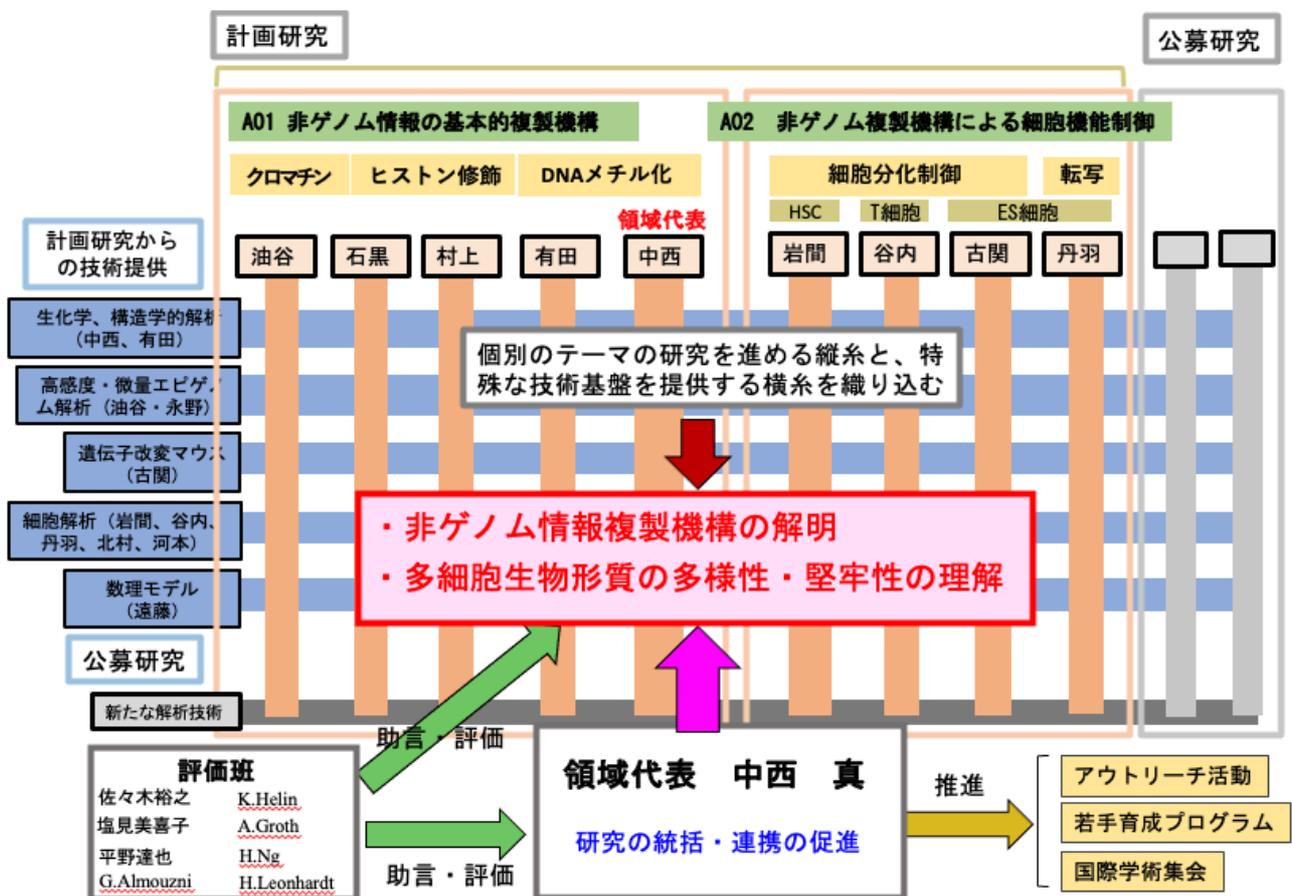
- ・ Miura S, \*Suzuki A. Hepatocytes differentiate into intestinal epithelial cells through a hybrid epithelial/mesenchymal cell state in culture. *Nature Commun*, in press (10/10 番目)
- ・ Onishi S, \*Sengoku T. Structure of the human Bre1 complex bound to the nucleosome. *Nature Commun* 15, 2580 (2024) (10/10 番目)
- ・ Takakuwa H, \*Hirose T. Shell protein composition specified by the lncRNA NEAT1 domains dictates the formation of paraspeckles as distinct membraneless organelles. *Nature Cell Biol* 25, 1664-1675 (2023) (11/11 番目)
- ・ Matsuzaki H. Five nucleotides found in RCTG motifs are essential for post-fertilization methylation imprinting of the *H19* ICR in YAC transgenic mice. *Nucleic Acids Res* 51, 7236 (2023)(1/5 番目)
- ・ \*Kawamata M, \*Suzuki A. Optimization of Cas9 activity through the addition of cytosine extensions to single-guide RNAs. *Nature Biomed Eng* 7, 672-691 (2023) (4/4 番目)
- ・ Frey T, Ishiguro KI, \*Kishi Y. Age-associated reduction of nuclear shape dynamics in excitatory neurons of the visual cortex. *AGING Cell* 22, e13925 (2023) (8, 13/13 番目) 領域
- ・ Hara M, \*Fukagawa T. Centromere/kinetochore is assembled through CENP-C oligomerization. *Mol Cell* 83, 2188-2205.e13. (2023) (9/9 番目)
- ・ Jiang H, \*Fukagawa T. The cryo-EM structure of the CENP-A nucleosome in complex with ggKNL2. *EMBO J* 42, e111965 (2023) (7/7 番目)
- ・ \*Sakashita A. Polycomb protein SCML2 mediates paternal epigenetic inheritance through sperm chromatin. *Nucleic Acids Res* 51, 6668-6683 (2023) (1/8 番目)
- ・ Sakashita A. Transcription of MERVL retrotransposons is required for preimplantation embryo development. *Nature Genet* 55, 484-495 (2023) (1/8 番目)
- ・ Hirano M, \*Yamada Y. MYCL-mediated reprogramming expands pancreatic insulin-producing cells. *Nature Metab* 4, 254-268 (2022) (15/15 番目)
- ・ \*Sengoku T. Structural basis of transcription regulation by CNC family transcription factor, Nrf2. *Nucleic Acids Res* 50, 12543 (2022) (19/19 番目)
- ・ Ninomiya K, \*Hirose T. m6A-modification of HSATIII lncRNAs regulates temperature-dependent splicing. *EMBO J* 40, e107976 (2021) (10/10 番目)
- ・ Yamazaki T, \*Hirose T. Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles. *EMBO J*, e107270 (2021) (7/7 番目)
- ・ Sato K, \*Sengoku T. Structural basis of the regulation of the normal and oncogenic methylation of nucleosomal histone H3 Lys36 by NSD2. *Nature Commun* 12, 6605 (2021) (12/12 番目)
- ・ Taguchi J, \*Yamada Y. DMRT1-mediated reprogramming drives development of cancer resembling human germ cell tumors with features of totipotency. *Nature Commun* 12, 5041 (2021) (20/20 番目)
- ・ \*Yokobayashi S. Inherent genomic properties underlie the epigenomic heterogeneity of human induced pluripotent stem cells. *Cell Reports*, Nov 2;37(5):109909 (2021) (1/11 番目)
- ・ Yagi M, \*Yamada Y. Identification of distinct loci for de novo DNA methylation by DNMT3A and DNMT3B during mammalian development. *Nature Commun* 11, 3199 (2020) (11/11 番目)
- ・ Eto H, \*Kishi Y, Koseki H. The Polycomb group protein Ring 1 regulates dorsoventral patterning of the mouse telencephalon. *Nature Commun* 11, 5709 (2020) (2, 6/7 番目) 領域
- ・ Miura H, \*Takebayashi S I. Mapping replication timing domains genome wide in single mammalian cells with single-cell DNA replication sequencing. *Nature Protocols* 15, 4058-4100 (2020) (9/9 番目)
- ・ Handa T, Maehara K. (co-first autor). Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. *Nature Protocols* 15, 3334-3360 (2020) (3/9 番目)

## 8 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た。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した。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した。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した。

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系と、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系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

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、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2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

### ① 総括班研究課題の活動状況

2019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。

2020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2021年度に繰越した。

2021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を予定していたが、COVID-19パンデミックの蔓延が激しさを増したため国際シンポジウム開催を断念した。その代替案として領域と関連領域を含めたWebinarの開催を計画し、合計13回開催した。総括班はこのWebinarの開催を支援した。また、「全能性プログラム」班と合同の若手勉強会をオンラインで開催した。総括班はこれを支援した。領域全体会議を2日間に渡りオンラインで開催し、総括班はこれを支援した。第93回日本遺伝学会大会がオンラインで開催され、ワークショップ「非ゲノム複製機構による生命現象の制御」を共催し、総括班はこれを支援した。第44回日本分子生物学会年会在ハイブリッド方式で開催され、シンポジウム「有性生殖における染色体・クロマチン・核動態」を共催し、これを支援した。オンライン開催の第39回染色体ワークショップ・第19回核ダイナミクス研究会を共催し、これを支援した。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。

2022年度は、COVID-19パンデミックの収束傾向にあったため、12月には領域が主催する若手中心の国

際シンポジウムを開催した。海外からの招待演者7名、領域から4名が最先端の研究成果を発表し、対面50名、オンライン96名の合計146名の参加者があった。招待演者の旅費を含めて総括班として支援した。5月にオンラインで総括班会議を開催し、対面での領域全体会議の開催が承認されたため、感染防疫を徹底した上でハイブリッド方式により8月に3日間開催し、総括班はこれを支援した。当該年度は、第55回日本発生物学会、第15回日本エピジェネティクス研究会年会、第74回細胞生物学会大会、第3回有性生殖研究会、第95回日本生化学会年会、第45回日本分子生物学会を共催し、シンポジウムあるいはワークショップを開催した。また領域の深川が第45回日本分子生物学会年会会頭を務めた。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。

2023年度は、COVID-19が5類に分類されたため、6月に世界をリードする非ゲノム情報研究者を海外から5名、国内から4名を招待し、領域内から6名を加えて開催した。最先端の研究が報告され、領域研究の発展に大いに寄与した。総括班は招待演者の旅費等を含めて支援した。また5月には領域全体会議と対面で3日間開催し、総括班はこれを支援した。当該年度は、第27回DNA複製・組替え・修復ワークショップ、第16回エピジェネティクス研究会年会、第23回蛋白質科学会年会、第95回日本遺伝学会、第46回日本分子生物学会、第41回染色体ワークショップ・第22回核ダイナミクス研究会を共催した。総括班会議は2回開催した。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。

## 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、2019年度から本新学術領域の支援を得たことで、大阪大学永野研究室に最先端の技術開発を行うのに必要な機器設備を短期間で整備することができた。具体的には、最大384サンプルの次世代シーケン斯拉イブラリの半自動作成に対応できるliquid handling platform、次世代シーケン斯拉イブラリの品質確認に必須の高感度キャピラリー電気泳動装置であるBioanalyzer、1細胞サンプル操作の飛躍的な効率化が可能なmicrofluidicsシステム一式などである。これら先端機器の活用により、少ないマンパワーを最大限活かした効率的な研究推進が可能であった。これらの設備は2021年10月にLeung博士が東京大学医科学研究所に異動するのに合わせて東京大学に移転され、継続的に研究を遂行することができた。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た。また油谷は、イルミナ社のHiSeq2500についての試薬供給が終了することから、代替となるミッドレンジ次世代シーケンサーとしてNextSeq1000/2000を導入した。本研究事業2022年度予算からの770万円（総額の39%）に大学運営費などを合算した1980万円でNextSeq1000を導入した。2023年度予算からの330万円を含む880万円でNextSeq2000へのアップグレードを行った。2021年度には組織検体から核を単離する自動組織ディソシエーターを科学研究費・基盤研究との合算で購入した。（本研究事業より50%を支出）岩間は、フローサイトメーターAttune NxT Violet Laser（4,796,000円）を購入し、細胞の解析に頻繁に用いた。

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た。

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「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1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本研究領域は応募時に、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択した。その理由として、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。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からである。

本研究領域の成果として重要なことは、哺乳動物細胞の DNA メチル化複製の全貌について、詳細な分子基盤や構造的基盤の面から世界に先駆けて解明した点が挙げられる。この DNA メチル化複製機構は非ゲノム情報としては初めて解明された分子機構であり、DNA 複製と同等あるいはそれ以上の複雑なシステムにより正確に制御されていることを示したものとしてその学問的価値は非常に高い。この成果により、「非ゲノム情報複製機構」という研究分野が新たな学問体系として確立されてものとする。また近年、DNA メチル化動態が個体の生物学的老化を推定するのに最も適したマーカーとなりうることが報告されている。この観点から、DNA メチル化複製の不全が個体老化誘導に果たす役割が示唆されたため、非ゲノム複製異常による生物学的アウトプットとして「個体老化」を考え、その基盤病態の解明に大きく貢献した。一方、DNA メチル化複製機構の分子構造学的解析は、これまで全く知られていない特殊な分子構造体を同定しており、今後様々な研究領域において同様の構造体が関わる生物学的現象の解明に大きな貢献を果たしていくことは疑いない。実際、DNA メチル化酵素 DNMT1 の新しい活性化機構をクライオ電子顕微鏡単粒子解析で明らかにした成果は、*Nature commun* の Top50 論文 (Editors' Highlights) に選出され、国際的にインパクトの高い評価を得た。一方、体細胞分裂周期から減数分裂周期への移行制御と、それに伴うクロマチン構造変化に関する知見は、長年の懸案とされていた減数分裂の開始機構の解明に大いにインパクトを与える学術的成果をもたらした。体細胞分裂と減数分裂の違いを生み出す染色体構造の構築メカニズムの解明に突破口を拓いた点で国際的にもインパクトの高い重要な成果が得られた。本研究により減数分裂開始因子の親玉を押さえたことで体細胞分裂と減数分裂との本質的な違いを決定付けるメカニズムの全容解明に向けて、国際的にも圧倒的に有利な状況で研究を推進できる体制を築くことができた。また、非ゲノム情報複製による細胞形質制御に関して、造血幹細胞の分裂により生じる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1細胞解析することで、造血幹細胞の分裂におけるクロマチン高次構造の継承様式とその細胞形質変化への関わりを領域として重点課題と設定して推進した。その結果、Hi-C データと RNA-seq データを同一1細胞から同時取得する新技術を開発し、造血幹細胞の娘細胞ペアの Hi-C/RNA-seq データの取得に成功した。RNA-seq 解析と染色体テリトリー配列の相関から、対称性分裂に加えて非対称性分裂や両娘細胞が分化する分裂様式が確認され、RNA-seq と高次クロマチン構造データのさらなる統合を進めることにより、造血幹細胞のクロマチン複製様式とその自己複製・分化の運命制御機構が明らかになるものと期待される。この成果は今後、あらゆる細胞分化研究に有益であると考えられる。最後に領域として、薬剤誘導的にマウス生体内で標的タンパク質を一過性に分解する系の構築を樹立できた。このマウスモデルは世界中に供与され、DNA 複製研究、細胞分化研究に大きな研究ツールを与えることになった。

これらの成果を考えると、(1)「非ゲノム複製機構」という新たな学問体系を築くことができた、(2) 当該分野の生物学的アウトプットを明確にした、(3) 非ゲノム情報複製機構に分子構造的基盤を与えた、(4) 長年の懸案とされていた減数分裂の開始機構の解明に大いにインパクトを与えた、(5) 非ゲノム情報複製機構による細胞分化制御の分子基盤を世界で初めて証明した、(6) 様々な個体レベルの生命現象を解析する有用なツールを供給した、ことから本領域研究が、既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すものという観点からは、その達成度は100%と言っても過言ではないと考える。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

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6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。）の育成に係る取組の実績について、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12名、令和2年度が計画研究12名、及び公募研究29名、令和3年度が計画研究15名、公募研究25名、令和4年度が計画研究20名、公募研究37名、令和5年度が計画研究20名、公募研究39名であり、総勢182名である。これらの若手研究者のうち、領域研究終了までに23名が常勤の研究者として、38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。その後も領域内を中心に合同若手勉強会を複数回開催した。

### 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を月に一度開催した。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った。このWebinarは合計13回開催した。

### 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た。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た。

### 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た。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領域研究終了までの期間に、本領域研究の若手研究者が5名教授に昇進したことは特筆すべきものとする。

- 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。
- 5) 令和5年3月1日 公募班の代表である落合博広島大学准教授が、九州大学生体防御医学研究所教授に着任した。

また以下の領域研究者の昇進もあった。

藤泰子（東工大独立准教授）、鶴木元香（東大准教授）、岸雄介（東大独立准教授）  
領域内の若手大学院生、研究者の学会等における賞獲得は40件を超える。

## 12 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。

外部評価者：佐々木裕之（九州大学高等研究院・生体防御医学研究所）

本新学術領域は、国内トップの研究者と若手研究者がタッグを組み、DNA 配列以外の核内遺伝情報（＝非ゲノム情報）の複製機構の解明と、その機構に基づく細胞機能制御の解明を目指して5年間活動を行なった。世界をリードする我が国の研究領域の強みを生かし、新技術を取り込んで飛躍を目指すタイムリーな領域であった。特に顕著な成果として、領域代表者中西らによるDNAメチル化複製機構の解明が挙げられる。彼らは領域立ち上げ以前にDNMT1及びUHRF1によるメチル化複製に関して世界的な業績を上げていたが、本領域の一連の仕事でさらに多くの因子を同定し、複製機構のほぼ全貌を明らかにした。かつては単純なモデルで説明できると考えられていたDNAメチル化複製に、例えば、ユウクロマチンとヘテロクロマチンで異なる因子が関与し、かつヘテロクロマチンのメチル化異常が先天性免疫疾患や細胞老化を引き起こす機構が明らかになるなど、本評価者にとっても「目から鱗」の新発見があった。一方、ヒストン修飾複製機構については班員による反復配列上のヘテロクロマチン複製機構、ポリコム群と複製フォークの相互作用と血球分化への関与の解明、減数分裂開始因子の同定と一連の関連因子群の解析、多能性幹細胞の幹細胞性維持に係る転写因子ネットワークの解明などの優れた成果があったが、複製機構より細胞機能制御と関連した研究が多かった印象である。ヒストン修飾の複製機構については、対象となる修飾の多様性や機構の複雑さなどのハードルがあるため、研究成果を短期間で評価することは適切でなく、長い目で今後の進展を見ていく必要があることを強調したい。

5年間を通して原著論文（査読あり）が390報あり、そのうち144報（37.0%）が一流国際誌（報告書ではIF10以上としている）に掲載されたことは学術的なレベルの高さを表している。また、中間評価時点で8報であった領域内共著論文が31報へと増加しており、時間経過及びCOVID-19収束とともに活発に領域内共同研究が行われるようになったことが窺われる。運営面でも最先端のWebinarに毎回100名以上の参加があり、活発な討論が行われた（私自身も幾度も拝聴した）。2023年には海外アドバイザーを含む優れた演者を招いて念願の国際シンポジウムが開催されたほか、新学術領域「全能性プログラム」との合同若手研究会や各学会との共催ワークショップにおいてレベルの高い情報交換と討論が行われたことも高く評価したい。

申請時における審査所見（村上班の位置付け、造血系以外の対象）や中間評価における指摘（表現型アウトプット、*in vitro*系を含めた分子機構解明）へも適切な対応がなされた。大阪大学に導入された一細胞Hi-C解析システムや東京大学の最新シーケンスシステムの導入もタイムリーで有用と思われるが、具体的な使用実績の記載はなかった。

総じて優れた成果が上がった新学術領域であったと評価できるが、近年のライフサイエンスでは5年のスパンで評価できる課題はむしろ少ないため、事後評価といえども暫定評価であると個人的には考えている。科学研究は長い目で見守るの必要があり、本領域の活動は将来さらに大きな価値を生み出すことに繋がると期待している。

外部評価者：平野 達也（理化学研究所）

本新学術領域の目的は、ゲノム配列以外の情報（DNAメチル化・ヒストン修飾・高次クロマチン構造・転写制御ネットワーク等）を「非ゲノム情報」と定義し、その複製と制御およびそれらに関わる幅広い生命現象の分子基盤を解明することであった。

本領域の研究期間（FY2019 - FY2023）は、不幸にもコロナ禍の最盛期と重なってしまった。にも関わらず、領域全体の目標の実現に向けて幅広い個別研究と密接な共同研究が遂行され、大きな成果を挙げたと評価することができる。特筆すべき成果として、研究項目A01では、複数の機能解析とタンパク質構造解析が見事に融合したDNAメチル化複製機構の解明、減数分裂開始に関わる因子の発見とその制御

機構の解析が挙げられる。いずれも世界をリードする成果である。研究項目 A02 では、より高次の細胞分化過程から疾患の理解に向けて、この領域ならではの広範な研究成果が生み出された。中間評価では主に領域内連携の強化についての指摘があったが、それらに対して真摯に対応した様子が伺える。あえて瑕疵を見つけるとすれば、二つの研究項目の間の概念的あるいは実験的な交流が弱かったように見える点であろう。それらがより緊密に行われていれば、基礎生物学と臨床医学を包括する、新しい視野とより深い洞察が得られたものと思われる。

領域の運営については、先が見通せないコロナ禍の中での苦労と奮闘が偲ばれる。領域代表者を始めとする主要メンバーの誠実かつ真摯な対応に敬意を表したい。新学術領域のミッションの一つに若手研究者の育成があるが、新たな独立ポジションの獲得や中堅研究者の教授ポジションへの昇進が相次いだことは高く評価することができる。

最後に、本領域で育った人材とそのネットワークが今後新たな研究領域を開拓し発展させていくことを期待したい。

外部評価者：塩見 美喜子（東京大学大学院理学系研究科）

本学術領域研究「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」（R1-5 年度：領域代表者；中西真教授）は、総括班と 9 つの計画班、および 19 の R2-3 公募班、18 の R4-5 公募班から構成された。本研究領域の研究対象は題目にもあるように「非ゲノム情報」である。本領域が立ち上がった当時、遺伝情報の一端を担う「非ゲノム情報」の重要性は明らかではあったものの、情報が少なく理解に乏しかったため、本研究領域では「非ゲノム情報」の全容理解と「非ゲノム情報」による生命現象の制御の仕組みの解明を目指した。

中間評価では、研究項目 A01（村上）に関して「領域内の貢献を明確にした上で領域内の有機的連携を進めるように」との指摘があり、また、造血幹細胞以外の実験システムを取り入れることや、研究領域全体をつなぐ共通概念を強化するようとの指摘があったが、事後評価報告書を拝見すると全ての点に関して適切な対応がなされ、改善されており評価できる。領域内の共同研究は 280 件を超えており、また、発表された総論文数も 390 報と非常に多い。インパクトの高い論文も数多く発表されており、高く評価できる。具体的には、本領域で、哺乳動物細胞の DNA メチル化複製の全貌が世界に先駆けて解明されたことによって「非ゲノム情報複製機構」という新たな学問分野が成り立ったこと、また、DNA メチル化動態が個体の生物学的老化を推定するためのマーカーとなりうることが示され、DNA メチル化複製の不全が個体老化誘導に果たす役割が示唆されたことなどが挙げられる。これらの点に関しても高く評価できる。

総括班としては、2019 年度に国際シンポジウムが企画・準備されつつあったが、COVID-19 パンデミックにより最終的には中止せざるを得なくなったが、2022 年度には若手中心の国際シンポジウム（対面 50 名、オンライン 96 名）、2023 年度は海外研究者 5 名を招待者とした国際シンポジウムが開催され本領域の発展に大きく寄与した。本領域と関連領域を含めた Webinar は 13 回も開催されるなど、若手教育の取り組みも十分であったと評価できる。