

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05976

研究課題名(和文)分化過程の染色体4D情報

研究課題名(英文)4D Chromosome structural information during differentiation

研究代表者

白髭 克彦(Shirahige, Katsuhiko)

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：90273854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 149,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は細胞分化過程、疾患細胞の解析を中心として、染色体高次構造と染色体機能の連携をゲノム学、遺伝学、生化学的手法を駆使して解き明かそうというものである。顕著な業績として、1) コヒーシンのアセチル化が2つの異なる経路により制御されていることの発見、2) 大脳皮質分化におけるコヒーシンの役割を解明、3) 生化学的にコヒーシンを転写装置の中に位置づけた、4) 生化学的にコヒーシンの転写における役割を明らかにしたこと、が挙げられる。また、Hi-C、Pore-C、定量的ChIP-seq、ChIA-drop等のゲノムワイドな染色体解析技術を導入し、世界に広くデータとともに提供した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コヒーシン分子は現在、染色体の高次構造と染色体諸機能を連携する要の因子として機能から構造まで世界的に競争が激化している分子である。また、遺伝病や種々の癌でもドライバーとして寄与するなどその重要性は認識されつつもその機能実態は不明であった。本研究結果によりその生理的意義、機能、制御についての理解が進んだこと、特にATPアナログとしてADP-AIFxを用いることで、転写制御の新たなステップを発見したこと、そして、コヒーシンが、エンハンサーとプロモーター間の相互作用に必須であることを示したことは、世界に先駆けられた研究成果であり、さらなる発展が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：This study aims to clarify the linkage between chromosome 3D and 4D structures and chromosome functions by utilizing genomics, genetics and biochemical techniques. As studying materials, I focused on the process of cell differentiation and rare disease. Notable achievements include: 1) the elucidation of precise mechanisms of cohesin acetylation by two different pathways; 2) the clarification of role of cohesin in cerebral cortical differentiation; 3) biochemical identification of cohesin in the transcriptional machinery; and 4) biochemical clarification of the role of cohesin in transcription. In addition, I introduced genome-wide chromosome structure analysis technologies such as Hi-C, Pore-C, quantitative ChIP-seq, and ChIA-drop, and provided them to the researchers worldwide.

研究分野：ゲノム機能

キーワード：コヒーシン 染色体構造 転写制御 アセチル化 ゲノム構造制御

1. 研究開始当初の背景

染色体は生命現象の中核に位置する存在である。遺伝情報の読み出しと継承のための諸反応(転写、複製、修復、凝集・分配等)が染色体上では並列かつ協調的に遂行されている。申請者はこれら諸反応の様相を、生体内の染色体丸ごと1セットの上での動態として網羅的かつ高解像度に可視化するシステムを構築し、染色体研究に新たな視座を導入することに成功してきた。特に、ヒトなどの長大かつ複雑な染色体を対象とした網羅的染色体研究を展開するため超並列 DNA シークエンサーを活用した実験技術、情報解析両面の基盤を確立し、発生やがん、先天性疾患に直結する核内因子の機能を解き明かす研究成果を上げた。これら一連の研究からは、染色体高次構造を足場とする染色体諸機能の連携機構、染色体オーケストレーションシステムを理解することの重要性が浮上していた。

2. 研究の目的

本研究では細胞分化過程における染色体 OS を解明することを第一の目的とする。このため分化過程における染色体高次構造と染色体機能を司るタンパク群の染色体上の配置を計測し、「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。各班員の成果が集約される)に供する。同時に、コヒーシんに焦点を当てた転写の再構成系を構築し、領域内でのモデル染色体の構築に役立てるとともに、プラットフォームにより予測される新規染色体機能の連携機構の検証に用いる。これらの解析により、特に染色体高次構造変化による遺伝子発現制御機構、さらには高次構造変換と細胞機能や表現型(コヒーシン病や癌)との関連を解明する。

3. 研究の方法

本研究では以下の3つの方法により領域の発展に寄与する。第一に、染色体構造の変遷を解明するための超並列シークエンサー技術(ChIP-seq、Hi-C/ChIA-PET 技術)の領域への導入。第二に細胞周期(他班と連携)細胞分化における染色体の動的変遷の記述(3D、4D データ取得)による、「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)」構築への寄与。第三に、コヒーシんに焦点を当てた転写再構成系を構築することによるモデル染色体構築への貢献である。また、本計画研究自体が目指すところは、哺乳類細胞の分化過程における染色体 OS の理解、特に遺伝子発現制御、さらにコヒーシン病の分子病態の解明である。染色体 OS 情報プラットフォームに上記 3D、4D データが統合されることで、細胞の分化過程を染色体高次構造の変換による諸機能の連携(転写に留まらない)という、より高次の視点から理解し、新たな連携機構の予測に役立てる。従来の染色体生物学を超えた新たな生命原理の発見、新たな学問領域の確立に繋げる。

4. 研究成果

以下の7つの成果が主たるものとして挙げられる。

1) マウス大脳皮質分化におけるコヒーシンの役割の解明(J. Exp. Med., 2017)

分化におけるコヒーシンの役割、およびコヒーシン病の分子病態を明らかにするため、発達期のマウス大脳皮質の神経細胞で、コヒーシンをノックアウトした。コヒーシンの機能が低下したマウスでは、神経細胞の樹状突起の枝分かれが増加し、神経細胞間のシグナル伝達に関わる接合部位を構成するスパインやシナプスの形成が未熟であることが判明した。コヒーシンの機能が低下すると、マウスの不安様行動が亢進した。以上のことから、コヒーシンが脳発達期において、神経回路の形成に必至の役割を果たすことが明らかとなった。コヒーシンの機能が低下した脳由来の神経細胞を培養した場合、正常なものと比較してシナプス形成が抑制されるが、Stat1 の発現を阻害すると抑制は緩和された。これらことから、コヒーシンは一部には Stat1 を介してシナプス形成を調節していることが判明した。

2) コヒーシンアセチル化酵素による染色体 3D 4D 構造の制御機構について(Curr. Biol., 2018, Curr. Biol., 2015, J Cell Biol. 2020) (論文投稿準備中)

ヒトではコヒーシニアセチル化酵素は二種類存在しており Esco1 および Esco2 と呼ばれる。これらのうち Esco2 はロパーツ症候群と呼ばれる疾患の原因遺伝子でもある。コヒーシンはアセチル化されることで安定に複製の結果生じた二本の姉妹染色分体をつなぎとめることができるが、アセチル化酵素の制御機構については不明であった。我々は、コヒーシンをアセチル化する酵素である Esco2 が、DNA 複製のヘリカーゼに直接結合することで機能を発揮し、複製終了後には、複合体から乖離し、積極的に分解されることを発見した。つまり遺伝情報をコピーしている現場で、分配のための足場作りは効率良く進められ、作業終了次第、責任酵素を失活させるという巧妙なメカニズムが明らかとなった。また、Esco1 と Esco2 がそれぞれ標的とするコヒーシン分子は染色体上で棲み分けをしており、Esco2 は主として後期に複製される領域(ヘテロクロマチン領域)のコヒーシンを標的としていることが明らかとなった。

3) 転写と染色体 3D 4D 構造制御の連携機構の解明(論文投稿準備中)

コヒーシン病(CdLS)と類似の疾患である CHOPS 症候群(転写伸長因子 AFF4 の機能獲得型変異が原因の疾患で、CdLS と転写プロファイル、所見等、極めて類似している)(nature genetics, 2015)患者由来の線維芽細胞を用いて、定量的 ChIP-seq 解析および、Hi-C 解析を行った。その結果、CHOP 患者細胞および CdLS 患者細胞ではコヒーシンローダーの局在が有意に減少していることが明らかとなった。近年、コヒーシンローダーはエンハンサーがクラスター化した SE(super-enhancer)に局在することが明らかとなっている。そこで、CdLS と CHOPS の両患者細胞において、解析を行ったところ、SE においてコヒーシンローダーに加え BRD4 の局在が減少しており、エンハンサーのエピゲノムマークである H3K27ac のシグナルも低下していることが明らかとなった。BRD4 は特に SE に局在して転写を活性化することが知られている。最近、CdLS の新たな原因遺伝子として Brd4 の機能喪失型変異が報告されており、CdLS および、CHOP の両者でコヒーシンと Brd4 局在量の減少が観察されたことは疾患の分子病態を理解する上で興味深い(図1)。

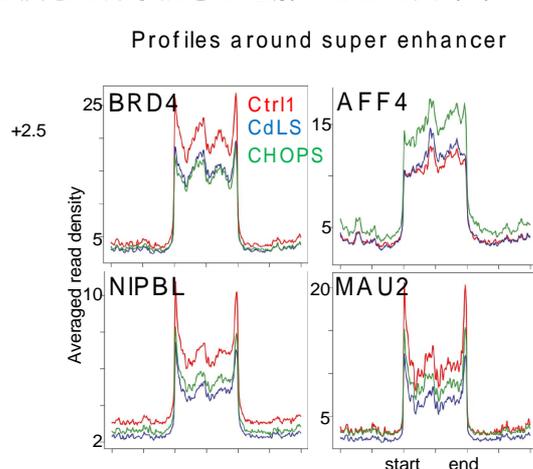


図1 各因子の疾患細胞中での SE 近辺の結合様式。NIPBL と MAU2 はコヒーシンローダー。

の相関関係を調べるため、ヒト培養細胞株 HCT116 において、dBET6 による BRD4 のクロマチン結合を阻害する薬剤処理を行い、コヒーシンローダーの染色体局在を定量的 ChIP-seq と ChIP-qPCR で解析した。その結果、ローダーの局在に大きな変化はみられなかったことから、コヒーシンローダーは BRD4 の上流で転写制御に寄与していることが示唆された。

さらに、CdLS と CHOPS の両患者細胞において Hi-C 解析を行った。既にコヒーシンや、コヒーシンローダーを枯渇化すると TAD が消失する結果は得られている。しかしながら、どちらの患者細胞においても 100 キロベース以下の比較的近距離のクロマチン相互作用の増加が見られたものの、顕著なコンパートメント構造の変化や TAD 境界の変化はみられなかった。

一方で、CdLS と CHOPS の両患者細胞では、健常者の細胞で見られるクロマチンループに加えて、異所的なループが新たに形成されていることがわかった。これらのうち両患者に共通するループの近傍には発現が上昇する遺伝子が有意に局在していた。これらの結果から、コヒーシン病患者の病態は TAD などの大きな染色体コンパートメント構造の異常ではなく、むしろ、遺伝子ごとのエンハンサーとプロモーター間の相互作用異常により引き起こされていると結論した。

4) 転写因子の染色体 3D 4D 構造への寄与(<https://chromos.hgc.jp/>)(Bioinformatics, 2018)

コヒーシンローダーとともに染色体高次構造を制御する因子を探索するため、既知の転写制御因子の欠損下で Hi-C 解析を行った。具体的には、転写開始前複合体のサブユニット、TBP、TAF1、TAF6、さらにメディエーター複合体のサブユニット、MED1、MED12、MED23、MED26 について、RNA 干渉を用いてノックダウンした細胞を使って実験を行った。その結果、メデ

ィエーター複合体サブユニットの欠損では、コヒーシン欠損と同様にエンハンサー/プロモーター相互作用の減少がみられた。反対に、転写開始前複合体サブユニットの欠損ではエンハンサー/プロモーター相互作用は増加していた。これらの因子はコヒーシンとともに染色体高次構造の精緻な制御に寄与している可能性がある。これらはデータベース化し、染色体 OS プラットフォームにて公開している。

5) 転写再構成系を用いたコヒーシン及びコヒーシンローダーの機能解明

GAL4 結合配列とアデノウィルスのプロモーター配列をもつ DNA (1.5kb) に Gal4-VP16 アクチベーターと HeLa 核抽出液を混合反応すると、転写開始前複合体 PIC の構成因子に加えて、コヒーシンローダー (Nipbl-Mau2 複合体) や転写伸長因子が会合する。しかしながら、現在までにコヒーシンローダーの転写における機能を明確にすべく、核抽出液中より枯渇化して、およそ考えうる様々な条件を試しても、用いている鋳型 DNA 上に離合集散する蛋白群に本質的な差異は見られなかった。

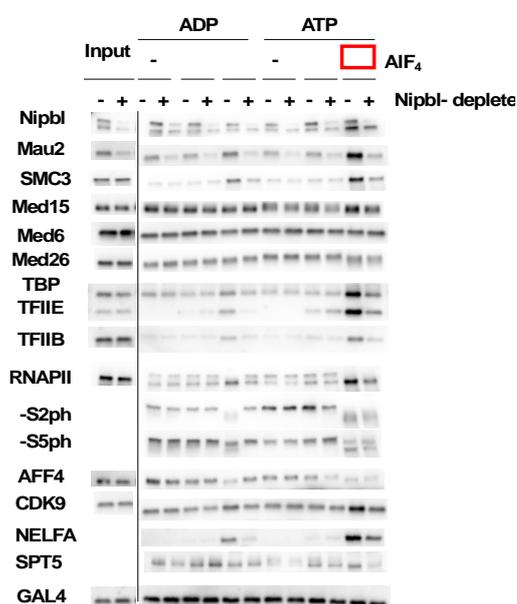


図2. 再構成系における転写因子の人工鋳型への結合。

コヒーシンローダーは、ATP 依存的にコヒーシンを DNA にローディングする。そこで、ATP のアナログ、ATP 加水分解反応を抑制する中間物、ADP-AIFx を形成するため、AlCl₃/NaF 化合物を添加し、in vitro 解析を行った。これまで ATP S や、AMP-PNP を用いた検証は進めていたが、効果が見られなかったため、コヒーシンの構造解析研究で近年、用いられている ADP-AIFx を用いたところ、PIC 形成が従来の方法以上に亢進して見られ、コヒーシンローダーと共にコヒーシンの DNA への結合亢進が観察された。そこで、コヒーシンローダーを除去した核抽出液を用いて、同様にアッセイを行ったところ、メディエーターの結合は変化がなかったが、コヒーシンや転写制御因子 (プロモーター側に結合する因子) の DNA 結合が大きく抑制された。このことから、コヒーシンローダーの ATP に依存した転写制御因子との相互作用が、転写調

節に寄与している可能性が考えられた。これらの解析結果は従来用いられてきた転写の vitro 再構成系に一石を投じるとともに、初めて、コヒーシンローダーおよびコヒーシンが転写において果たす役割 (プロモーターとエンハンサーのコミュニケーション) を明らかにしたものである (図2、ATP のレーン、赤枠で示す)。現在、vivo でも同様のことが起こっているのか、また、この現象がコヒーシンの ATPase 活性に依存しているものなのかを検証中である。

本系の構築は、計画研究の中心的な課題であり、足掛け7年間にわたり条件検討を続けた結果、論文発表という形にまとめることはできなかったが、最終年度に漸く上記の重要な成果を上げることが出来た。

6) 染色体 3D 4D 構造を解析する新たな新技術の導入 (Nat. Commun., 2015, Brief Bioinform. 2017, Bioinformatics, 2018, Nat. Cell. Biol., 2019, Cancer Discov. 2020, Am J Hum Genet. 2019, Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 etc.)

本研究期間中に Hi-C、定量的 ChIP-seq、Pore-C、ChIA-drop の各技術を立ち上げ、データベースに取得データを格納するとともに、班員および国内外の研究者に広く技術とデータを提供した。

7) マウス初期胚発生における転写と染色体 3D 4D 構造の連携 (Cell Reports., 2018, Chromosoma, 2017 etc.)

マウス初期胚発生において各種ヒストンメチル化を人為的に抑制し、H3K4 モノメチル化が minor ZGA と呼ばれる極めて初期の転写調節に必須の役割を有することを明らかにした。次

に生殖細胞特異的な新規クロマチン凝集マーカーとして TH2A のリン酸化とその責任酵素が Haspin であることを同定した。さらに、マウス精子クロマチンの効率よい可溶化方法を確立し、これを用いることで精子残存ヒストンの修飾依存的なゲノム局在を示すことに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Nakato Ryuichiro,,,,,Shirahige Katsuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epigenetics & Chromatin	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13072-019-0319-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Fiordaliso Sarah K,,,,,Shirahige Katsuhiko, Izumi Kosuke	4. 巻 105
2. 論文標題 Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 987 ~ 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.09.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ochi Yotaro, Kon Ayana, Sakata Toyonori,,,,,Shirahige Katsuhiko, Suzuki Hiroshi I., Ogawa Seishi	4. 巻 -
2. 論文標題 Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-19-0982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hiraga Shin ichiro, Monerawela Chandre, Katou Yuki, Shaw Sophie, Clark Kate RM, Shirahige Katsuhiko, Donaldson Anne D	4. 巻 20
2. 論文標題 Budding yeast Rif1 binds to replication origins and protects DNA at blocked replication forks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948152	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamaguchi K, Hada M, Fukuda Y, Inoue E, Makino Y, Katou Y, Shirahige K, Okada Y.	4. 巻 23(13)
2. 論文標題 Re-evaluating the Localization of Sperm-Retained Histones Revealed the Modification-Dependent Accumulation in Specific Genome Regions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 3920-3932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.05.094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minamino M, Tei S, Negishi L, Kanemaki MT, Yoshimura A, Sutani T, Bando M, Shirahige K.	4. 巻 28(16)
2. 論文標題 Temporal Regulation of ESCO2 Degradation by the MCM Complex, the CUL4-DDB1-VPRBP Complex, and the Anaphase-Promoting Complex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Biol.	6. 最初と最後の頁 2665-2672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2018.06.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Harada A, Maehara K, Handa T, Arimura Y, Nogami J, Hayashi-Takanaka Y, Shirahige K, Kurumizaka H, Kimura H, Ohkawa Y.	4. 巻 21(2)
2. 論文標題 A chromatin integration labelling method enables epigenomic profiling with lower input.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Cell Biol	6. 最初と最後の頁 287-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-018-0248-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto M, Takii R, Takaki E, Katiyar A, Nakato R, Shirahige K, Nakai A.	4. 巻 1638
2. 論文標題 The HSF1-PARP13-PARP1 complex facilitates DNA repair and promotes mammary tumorigenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41467-017-01807-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Frattini C, Villa-Hernandez S, Pellicano G, Jossen R, Katou Y, Shirahige K, Bermejo R.	4. 巻 68
2. 論文標題 Cohesin Ubiquitylation and Mobilization Facilitate Stalled Replication Fork Dynamics.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell.	6. 最初と最後の頁 758-772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2017.10.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Piotrowski JS,.....Shirahige K,Boone C.	4. 巻 13
2. 論文標題 Functional annotation of chemical libraries across diverse biological processes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Chem Biol.	6. 最初と最後の頁 982-993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nchembio.2436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Bleuyard JY, Fournier M, Nakato R, Couturier AM, Katou Y, Ralf C, Hester SS, Dominguez D, Rhodes D, Humphrey TC, Shirahige K, Esashi F.	4. 巻 114
2. 論文標題 MRG15-mediated tethering of PALB2 to unperturbed chromatin protects active genes from genotoxic stress.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 7671-7676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1620208114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 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*.(*Equal Contribution)	4. 巻 214
2. 論文標題 Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 1431-1452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20161517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hada M, Masuda K, Yamaguchi K, Shirahige K, Okada Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of a variant-specific phosphorylation of TH2A during spermiogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 46228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep46228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20161517.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hada M, Masuda K, Yamaguchi K, Shirahige K, Okada Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of a variant-specific phosphorylation of TH2A during spermiogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 46228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep46228.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakata T, Shirahige K, Sutani T.	4. 巻 1515
2. 論文標題 ChIP-seq Analysis of Condensin Complex in Cultured Mammalian Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 257-271.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe T, Kawasumi R, Arakawa H, Hori T, Shirahige K, Losada A, Fukagawa T, Branzei D.	4. 巻 7(42)
2. 論文標題 Chromatin determinants of the inner-centromere rely on replication factors with functions that impart cohesion.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 67934-67947.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.11982.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sutani T, Shirahige K.	4. 巻 63(3)
2. 論文標題 Attaching Accessory Devices to the Replisome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mol Cell.	6. 最初と最後の頁 347-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2016.07.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pakchuen S, Ishibashi M, Takakusagi E, Shirahige K, Sutani T.	4. 巻 291(33)
2. 論文標題 Physical Association of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Polo-like Kinase Cdc5 with Chromosomal Cohesin Facilitates DNA Damage Response.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 17228-46.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.727438.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakato R, Shirahige K.	4. 巻 18(2)
2. 論文標題 Recent advances in ChIP-seq analysis: from quality management to whole-genome annotation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brief Bioinform.	6. 最初と最後の頁 279-290.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bib/bbw023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda J., Harada A., Urahama T., Machida S., Maehara K., Hada M., Makino Y., Nogami J., Horikoshi N., Osakabe A., Taguchi H., Tanaka H., Tachiwana H., Yao T., Yamada M., Iwamoto T., Isotani A., Ikawa M., Tachibana T., Okada Y., Kimura H., Ohkawa Y., Kurumizaka H., Yamagata K.	4. 巻 18(3)
2. 論文標題 Testis-Specific Histone Variant H3t Gene Is Essential for Entry into Spermatogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 593-600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2016.12.065.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Y, Yamaguchi K	4. 巻 -
2. 論文標題 Epigenetic modifications and reprogramming in paternal pronucleus: sperm, preimplantation embryo, and beyond.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Mol Life Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koya J, Kataoka K, Sato T, Bando M, Kato Y, Tsuruta-Kishino T, Kobayashi H, Narukawa K, Miyoshi H, Shirahige K, Kurokawa M.	4. 巻 7
2. 論文標題 DNMT3A R882 mutants interact with polycomb proteins to block haematopoietic stem and leukaemic cell differentiation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 10924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/ncomms10924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida K, Renard-Guillet C, Inoue K, Shirahige K, Okada-Hatakeyama M, Ishii S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Microarray expression analysis of genes involved in innate immune memory in peritoneal macrophages.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Genom Data.	6. 最初と最後の頁 90-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.gdata.2015.11.028.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakato R, Shirahige K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Recent advances in ChIP-seq analysis: from quality management to whole-genome annotation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Brief Bioinform.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/bib/bbw023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Leonard J, Sen N, Torres R, Sutani T, Jarmuz A, Shirahige K, Aragon L.	4. 巻 13(11)
2. 論文標題 Condensin Relocalization from Centromeres to Chromosome Arms Promotes Top2 Recruitment during Anaphase.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2336-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.041.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshida K, Maekawa T, Zhu Y, Renard-Guillet C, Chatton B, Inoue K, Uchiyama T, Ishibashi K, Yamada T, Ohno N, Shirahige K, Okada-Hatakeyama M, Ishii S.	4. 巻 16(10)
2. 論文標題 The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Nat Immunol.	6. 最初と最後の頁 1034-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/ni.3257.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kubota T, Katou Y, Nakato R, Shirahige K, Donaldson AD.	4. 巻 12(5)
2. 論文標題 Replication-Coupled PCNA Unloading by the Elg1 Complex Occurs Genome-wide and Requires Okazaki Fragment Ligation.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 774-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.celrep.2015.06.066.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sutani T, Sakata T, Nakato R, Masuda K, Ishibashi M, Yamashita D, Suzuki Y, Hirano T, Bando M, Shirahige K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Condensin targets and reduces unwound DNA structures associated with transcription in mitotic chromosome condensation.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 7815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/ncomms8815.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chen ST, Okada M, Nakato R, Izumi K, Bando M, Shirahige K.	4. 巻 290(35)
2. 論文標題 The Deubiquitinating Enzyme USP7 Regulates Androgen Receptor Activity by Modulating Its Binding to Chromatin.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 21713-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1074/jbc.M114.628255.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minamino M, Ishibashi M, Nakato R, Akiyama K, Tanaka H, Kato Y, Negishi L, Hirota T, Sutani T, Bando M, Shirahige K.	4. 巻 25(13)
2. 論文標題 Esco1 Acetylates Cohesin via a Mechanism Different from That of Esco2.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Curr Biol.	6. 最初と最後の頁 1694-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.cub.2015.05.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Balint A, Kim T, Gallo D, Cussiol JR, Bastos de Oliveira FM, Yimit A, Ou J, Nakato R, Gurevich A, Shirahige K, Smolka MB, Zhang Z, Brown GW.	4. 巻 34(16)
2. 論文標題 Assembly of Slx4 signaling complexes behind DNA replication forks.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 EMBO J.	6. 最初と最後の頁 2182-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.15252/embj.201591190.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Minamino M, Ishibashi M, Nakato R, Akiyama K, Tanaka H, Kato Y, Negishi L, Hirota T, Sutani T, Bando M, Shirahige K.	4. 巻 25(13)
2. 論文標題 Esco1 Acetylates Cohesin via a Mechanism Different from That of Esco2.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Curr Biol	6. 最初と最後の頁 1694-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.cub.2015.05.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計15件(うち招待講演 13件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 KATSUHIKO SHIRAHIGE
2. 発表標題 Transcriptional Regulation by Cohesin loader
3. 学会等名 EMBO Workshop on Organization of bacterial and eukaryotic genomes by SMC complexes (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KATSUHIKO SHIRAHIGE
2. 発表標題 Transcriptional Regulation by Cohesin loader
3. 学会等名 Chromosome dynamics 2019 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shirahige K
2. 発表標題 Regulation of Transcription by Cohesin and its loader
3. 学会等名 Principles of Chromosome Structure and Function (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田由紀
2. 発表標題 NPMを用いた精子残存ヒストンの再評価と加齢性変化の検討
3. 学会等名 第49回 精子研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toyonari Sakata, Katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 Organization of 3D genome structure mediated by cohesin and CTCF
3. 学会等名 EMBO Workshop "Evolution in the Time of Genome Architecture" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyonari Sakata, Katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 コヒーシンと染色体の高次機能
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyonari Sakata, Katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 Analysis of human chromosome organization mediated by cohesin complex
3. 学会等名 Genetic Networks (GN) Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 Genetic Link of Human Rare Diseases Identify Regulatory Mechanism of Transcription by Cohesin and its Loader
3. 学会等名 CIFAR Genetic Network Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 How cohesin and its loader regulate transcription? Clues from newly identified disease and in vitro reconstitution system
3. 学会等名 トロント大学のセミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 白髭克彦
2. 発表標題 希少疾患と癌、その共通の分子病態から学ぶ転写伸長因子コヒーシンの役割
3. 学会等名 愛知県がんセンター セミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 Transcriptional regulation by cohesin and its loader
3. 学会等名 CdLS symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 白髭克彦
2. 発表標題 DNA 複製の過去・現在・未来 - ゲノム複製からエピゲノム複製へ
3. 学会等名 岡崎フラグメント50周年シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 Transcriptional regulation by cohesin and its loader
3. 学会等名 第9回NAGOYAグローバルリトリート (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 The crude Lysate system to analyze transcriptional regulation by cohesin loader
3. 学会等名 CSH Mechanisms of Eukaryotic Transcription (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 Transcriptional regulation by Cohesin and its loader
3. 学会等名 International conference of the Korean Society for molecular and cellular biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東大、遺伝情報を次の世代に正確に伝える仕組みを発見
https://www.nikkei.com/article/DGXLRS487269_X00C18A8000000/
コヒーシンの機能低下により不安行動が高まるメカニズムを解明～不安障害の機序解明につながる成果～
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2017year/article03>
邪魔者をどかせると見えてきた、精子ヒストンの局在と規則性；新技術で精子ヒストンマップを作成
http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/press_release/180627-2/
精子幹細胞の分化にブレーキをかける仕組み
<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/news/20190417/>
染色体オーケストレーションシステムデータベース
<http://www.chromosomeos.com/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	永江 玄太 (Nagae Genta) (10587348)	東京大学・先端科学技術研究センター・講師 (12601)	
研究分担者	岡田 由紀 (Okada Yuki) (60546430)	東京大学・定量生命科学研究所・准教授 (12601)	