

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19305

研究課題名(和文)ヌクレオソーム-エンハンソーム変換の機構の解明

研究課題名(英文)Study of the mechanism of nucleosome-enhanceosome conversion

研究代表者

緒方 一博(OGATA, Kazuhiro)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：90260330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：転写活性化に伴うヌクレオソーム-エンハンソーム構造変換にはヒストン修飾酵素が重要な役割を果たす。本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析法により、ヒストンメチル化酵素の一つであり、ヒストンH3のリジン36(H3K36)をジメチル化するNSD2と基質であるヌクレオソームとの複合体の立体構造を決定した。NSD2は単独では自己阻害ループにより不活性であるが、ヌクレオソームが存在すると、自己阻害ループの構造変化とDNAのヌクレオソームからの解けが協調してH3K36のメチル化が行われ、がん化型NSD2変異体では自己阻害ループの作用の損傷により、酵素が脱抑制状態になっていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子構造レベルでのがん化の機構研究は、特に細胞質におけるシグナル伝達分子としてのリン酸化酵素やそのアロステリック制御因子であるGタンパク質の変異について解析が進んでおり、分子標的薬の開発のための基盤となっている。しかしながら転写因子やヒストン修飾酵素などの核内の分子の変異によるがん化については研究が遅れているのが現状である。本研究では、遺伝子発現に関与する分子複合体の構造解析により、がん化の引き金となる核内でのイベントを分子構造レベルで解明したことになり、核内因子を標的としたがん分子標的療法への道を開くことで、がん治療の適応範囲が大きく広がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Histone-modifying enzymes play an important role in the nucleosome-enhanceosome structural remodeling associated with transcriptional activation. In this study, we determined the three-dimensional structure of NSD2, a histone methyltransferase that dimethylated lysine 36 of histone H3 (H3K36), in complex with a nucleosome substrate by single-particle analysis using cryo-electron microscopy. In the absence of a nucleosome, NSD2 is inactive due to the binding of the autoinhibitory loop. However, in our structure, NSD2 bound to nucleosome coordinates the conformational change of the autoinhibitory loop and the dissociation of DNA from the nucleosome, resulting in the methylation of H3K36. In addition, the oncogenic variants of NSD2 destabilize the autoinhibitory loop, making the enzyme unable to maintain its inhibitory state.

研究分野：生化学

キーワード：転写制御 ヌクレオソーム ヒストン修飾酵素 クライオ電子顕微鏡

1. 研究開始当初の背景

転写因子は遺伝子の転写制御において中心的な役割を果たすが、転写因子のエンハンサーへの作用機序については未だに不明な点が多く残されている。例えば、転写因子が特異的に認識して結合するゲノムは、真核細胞ではヒストンタンパク質に 146 bp 長の DNA が左巻きに巻きついた構造体であるヌクレオソームとして存在している。ヌクレオソーム中の DNA は、ヒストンと密に相互作用しているために、一般的に転写因子の DNA 結合は阻害されている。このように転写を負に調節するヌクレオソームに対して、転写因子がいかにして特異的な結合サイトを探し当て、結合し、転写を活性化するのか、その素過程の理解は十分とはいえない。

これまでの研究から、転写の活性化にはヒストンの翻訳後修飾やクロマチンの構造が重要であるとされる。多様なヒストン修飾の中でも、ヒストン H3 のリジン 36 番 (H3K36) のメチル化は転写領域や遺伝子間領域に見られ、適切な転写開始点の選択や DNA メチル化などを制御して転写の活性化に関与している。H3K36 へのメチル化酵素の代表例として、NSD2 が知られているが、その活性の制御機構の理解は十分に進んでいない。

2. 研究の目的

本研究で解析対象とした H3K36 ジメチル化酵素である NSD2 は分子内に触媒ドメインとして SET ドメインをもち、ヌクレオソームを基質として H3K36 にジメチル化を導入する。H3K36 のジメチル化レベルは生体内で厳密にコントロールされており、この遺伝子のハプロ不全は先天性疾患 (ウォルフ・ヒルシュホーン症候群) の原因になることが分かっている。また多発性骨髄腫の約 20% で t(4;14) 転座により過剰発現し、発がんドライバーとして働くことが知られている。それらとは別にいくつかのがんにおいて、NSD2 の触媒ドメインである SET ドメインに E1099K (グルタミン酸をリジンに変異) や T1150A (トレオニンアラニンに変異) といった点変異がみられ、これらの変異によりメチル化活性が異常亢進することが知られている。本研究では、転写活性化に寄与するヒストン修飾酵素としてヒストン H3K36 ジメチル化酵素 NSD2 に注目して、当該酵素のヌクレオソームに対する制御メカニズムを分子構造面から明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、NSD2 のメチル化触媒ドメインである SET ドメインをもつフラグメント (973-1226) とヌクレオソームの複合体を調製し、クライオ電子顕微鏡 (東京大学所有装置、Titan Krios) を用いた単粒子解析法により構造解析を行った。さらに、がん患者に頻発する NSD2 の変異として E1099K, T1150A などの点変異体を調製し、ヌクレオソーム基質に対するメチル化活性を生化学的に調べた。

4. 研究成果

我々は NSD2-ヌクレオソーム複合体の立体構造を 2.8 Å 分解能で解析に成功した。標準的なヌクレオソーム構造において H3K36 は 2 本の DNA gyre に囲まれて空間的に入り

組んだ位置に存在するが、NSD2-ヌクレオソーム複合体の立体構造では、NSD2はDNAが一部ほどけたヌクレオソームに結合してH3K36へのアクセスを可能としていた。また、先行研究で報告されたNSD2アポ型の構造では自己阻害性ループが基質結合クレフトを塞いでいたが、NSD2-ヌクレオソーム複合体構造では自己阻害性ループが構造変化することによりH3K36とその周辺残基がNSD2の基質結合クレフトに結合することが明らかになった。

さらに、NSD2の野生型と上記の点変異体を調製してNSD2のメチル化活性を調べたところ、野生型に対して、E1099K変異体では非常に活性が亢進しており、なおかつ同残基をアルギニンやアラニンなどの別のアミノ酸に置換したところ、同様に活性が亢進することが確認された。つまり、1099番目のアミノ酸はグルタミン酸であることが正常な機能に重要であることが示唆された。また、E1099Kと同様、がん患者でみられるT1150Aも顕著に活性が亢進することが見出された。これらのアミノ酸変異はNSD2の基質結合部位の近傍にあるアミノ酸間の塩橋ネットワークに影響を与え、自己阻害ループの不安定化を促すことでメチル化活性の亢進に関連すると立体構造から示唆された。

核内での働くタンパク質の変異によりがん化が引き起こされる例は多く知られているが、分子構造レベルでの機構解析はあまり進んでいない。本研究では、ヒストンメチル化酵素ががん化型変異を起こすことで自己阻害ループが不安定化され、酵素活性が異常亢進し、がん化に寄与することを明らかにした。このような酵素の脱抑制状態ががん化に寄与する機構は、細胞質におけるシグナル伝達分子としてのリン酸化酵素の変異による酵素活性の脱制御状態ががん化の引き金となることと類似している。すなわち今回の研究成果は、がん分子標的療法の対象分子が核内分子にまで拡張可能であることを意味しており、今後のがん分子標的療法の適応範囲が大きく広がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yigit G, Saida K, DeMarzo D, Miyake N, Fujita A, Yang Tan T, White SM, Wadley A, Toliat MR, Motameny S, Franitza M, Stutterd CA, Chong PF, Kira R, Sengoku T, Ogata K, Guillen Sacoto MJ, Fresen C, Beck BB, Nurnberg P, Dieterich C, Wollnik B, Matsumoto N, Altmuller J	4. 巻 41
2. 論文標題 The recurrent postzygotic pathogenic variant p.Glu47Lys in RHOA causes a novel recognizable neuroectodermal phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 591 ~ 599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/humu.23964	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 Endo W, Ikemoto S, Togashi N, Miyabayashi T, Nakajima E, Hamano SI, Shibuya M, Sato R, Takezawa Y, Okubo Y, Inui T, Kato M, Sengoku T, Ogata K, Hamanaka K, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Matsumoto N, Haginoya K	4. 巻 42
2. 論文標題 Phenotype-genotype correlations in patients with GNB1 gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 199 ~ 204
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2019.10.006	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 Miyake N, Takahashi H, Nakamura K, Isidor B, Hiraki Y, Koshimizu E, Shiina M, Sasaki K, Suzuki H, Abe R, Kimura Y, Akiyama T, Tomizawa SI, Hirose T, Hamanaka K, Miyatake S, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Obo K, Kato M, Ogata K, Matsumoto N	4. 巻 106
2. 論文標題 Gain-of-Function MN1 Truncation Variants Cause a Recognizable Syndrome with Craniofacial and Brain Abnormalities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 13 ~ 25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajhg.2019.11.011	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 Nakashima M, Ogata K, Saitsu H, Matsumoto N	4. 巻 86
2. 論文標題 Reply to "Reduced CYFIP2 Stability by Arg87 Variants Causing Human Neurological Disorders"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 805 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25599	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 Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Sato N, et al.,	4. 巻 130
2. 論文標題 Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104516 ~ 104516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2019.104516	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 Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, (他33名), Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitsu H, Matsuishi T, Goto YI, Matsumoto N	4. 巻 56
2. 論文標題 Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 396 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2018-105775	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 Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 30
2. 論文標題 Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Gs ⁻ -Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 877 ~ 889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018121268	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 Uchiyama Y, Ogawa Y, Kunishima S, Shiina M, Nakashima M, Yanagisawa K, Yokohama A, Imagawa E, Miyatake S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Ogata K, Handa H, Matsumoto N	4. 巻 181
2. 論文標題 A novel GF11B mutation at the first zinc finger domain causes congenital macrothrombocytopenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 843 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.14710	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 Miyake N., Ozasa S., Mabe H., Kimura S., Shiina M., Imagawa E., Miyatake S., Nakashima M., Mizuguchi T., Takata A., Ogata K., Matsumoto N.	4. 巻 93
2. 論文標題 A novel missense mutation affecting the same amino acid as the recurrent PACS1 mutation in Schuurs-Hoeijmakers syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 929 ~ 930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13105	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 Kasahara K, Shiina M, Higo J, Ogata K, Nakamura H	4. 巻 46
2. 論文標題 Phosphorylation of an intrinsically disordered region of Ets1 shifts a multi-modal interaction ensemble to an auto-inhibitory state	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 2243 ~ 2251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx1297	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 Iwama K, Iwata A, Shiina M, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Mizuguchi T, Matsumoto N	4. 巻 63
2. 論文標題 A novel mutation in SLC1A3 causes episodic ataxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 207 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0365-z	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 Nakashima M, Kato M, Aoto K, Shiina M, Belal H, Mukaida S, Kumada S, Sato A, Zerem A, Lerman-Sagie T, Lev D, Leong Huey Y, Tsurusaki Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Saitsu H, Matsumoto N	4. 巻 83
2. 論文標題 De novo hotspot variants in CYFIP2 cause early-onset epileptic encephalopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 794 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25208	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 Mizuguchi T, (他10名), Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N.	4. 巻 27
2. 論文標題 Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1421 ~ 1433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy052	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 Suzuki T, Behnam M, Ronasian F, Salehi M, Shiina M, Koshimizu E, Fujita A, Sekiguchi F, Miyatake S, Mizuguchi T, Nakashima M, Ogata K, Takeda S, Matsumoto N, Miyake N	4. 巻 63
2. 論文標題 A homozygous NOP14 variant is likely to cause recurrent pregnancy loss	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 425 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0410-6	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 Cho K, Yamada M, Agematsu K, (他12名), Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N, Ariga T.	4. 巻 102
2. 論文標題 Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 480 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2018.01.019	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 Akita T, Aoto K, Kato M, Shiina M, Mutoh H, Nakashima M, Kuki I, Okazaki S, Magara S, Shiihara T, Yokochi K, Aiba K, Tohyama J, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H	4. 巻 5
2. 論文標題 De novo variants in CAMK2A and CAMK2B cause neurodevelopmental disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 280 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.528	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 Fassio A, Esposito A, Kato M, (他17名), Shiina M, Ogata K, Matsumoto N, Benfenati F, Guerrini R.	4. 巻 141
2. 論文標題 De novo mutations of the ATP6V1A gene cause developmental encephalopathy with epilepsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1703 ~ 1718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awy092	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 Uchiyama Y, Yanagisawa K, Kunishima S, Shiina M, Ogawa Y, Nakashima M, Hirato J, Imagawa E, Fujita A, Hamanaka Ki, Miyatake S, Mitsuhashi S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Handa H, Matsumoto N, Mizuguchi T	4. 巻 94
2. 論文標題 A novel CYCS mutation in the helix of the CYCS C terminal domain causes non syndromic thrombocytopenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 548 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13423	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 Miyatake S, Schneeberger S, Koyama N, (他22名), Ogata K, Hennet T, Matsumoto N	4. 巻 84
2. 論文標題 Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 843 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25367	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 A, Tsukaguchi H, Koshimizu E, Nakazato H, Itoh K, Kuraoka S, Komohara Y, Shiina M, Nakamura S, Kitajima M, Tsurusaki Y, Miyatake S, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N, Miyake N	4. 巻 84
2. 論文標題 Homozygous splicing mutation in NUP133 causes Galloway-Mowat syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 814 ~ 828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25370	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 Tsuchida N, Hamada K, Shiina M, Kato M, Kobayashi Y, Tohyama J, Kimura K, Hoshino K, Ganesan V, Teik Keng W., Nakashima M, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Miyatake S, Matsumoto N	4. 巻 94
2. 論文標題 GRIN2D variants in three cases of developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 538 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13454	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 Nishio K, Belle R, Katoh T, Kawamura A, Sengoku T, Hanada K, Ohsawa N, Shirouzu M, Yokoyama S, Suga H	4. 巻 19
2. 論文標題 Thioether Macrocylic Peptides Selected against TET1 Compact Catalytic Domain Inhibit TET1 Catalytic Activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 979 ~ 985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201800047	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 Sengoku T, Suzuki T, Dohmae N, Watanabe C, Honma T, Hikida Y, Yamaguchi Y, Takahashi H, Yokoyama S, Yanagisawa T	4. 巻 14
2. 論文標題 Structural basis of protein arginine rhamnosylation by glycosyltransferase EarP	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 368 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-018-0002-y	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 Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saitzu H, Ogata T	4. 巻 30
2. 論文標題 Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Gs -Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 877 ~ 889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018121268	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 Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, (他31名), Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitzu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N	4. 巻 7
2. 論文標題 De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 2368 ~ 2368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd2368	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 Saida K, Fukuda T, Scott Daryl A., Sengoku T, Ogata K, Nicosia A, Hernandez-Garcia A, Lalani Seema R., Azamian Mahshid S., Streff H, Liu P, Dai H, Mizuguchi T, Miyatake S, Asahina M, Ogata T, Miyake N, Matsumoto N	4. 巻 9
2. 論文標題 OTUD5 Variants Associated With X-Linked Intellectual Disability and Congenital Malformation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.631428	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 Otori S, Mitsuhashi S, Ben-Haim R, Heyman E, Sengoku T, Ogata K, Matsumoto N	4. 巻 65
2. 論文標題 A novel PAK1 variant causative of neurodevelopmental disorder with postnatal macrocephaly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 481 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0728-8	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 Miyake N, Takahashi H, Nakamura K, Isidor B, Hiraki Y, Koshimizu E, Shiina M, (他9名)、 Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Obo K, Kato M, Ogata K, Matsumoto N	4. 巻 106
2. 論文標題 Gain-of-Function MN1 Truncation Variants Cause a Recognizable Syndrome with Craniofacial and Brain Abnormalities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 13 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.11.011	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 Endo W, Ikemoto S, Togashi N, Miyabayashi T, Nakajima E, Hamano S, Shibuya M, Sato R, Takezawa Y, Okubo Y, Inui T, Kato M, Sengoku T, Ogata K, Hamanaka K, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Matsumoto N, Hagino K	4. 巻 42
2. 論文標題 Phenotype-genotype correlations in patients with GNB1 gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 199 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.10.006	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 Niwa H, Sato S, Handa N, Sengoku T, Umehara T, Yokoyama S	4. 巻 15
2. 論文標題 Development and Structural Evaluation of N Alkylated trans 2 Phenylcyclopropylamine Based LSD1 Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 787 ~ 793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202000014	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 Katoh T, Sengoku T, Hirata K, Ogata K, Suga H	4. 巻 12
2. 論文標題 Ribosomal synthesis and de novo discovery of bioactive foldamer peptides containing cyclic amino acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Chemistry	6. 最初と最後の頁 1081 ~ 1088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41557-020-0525-1	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 仙石 徹, 森脇寛智, 渡邊千鶴, 本間光貴, 緒方一博
2. 発表標題 Nrf2-小Mafヘテロ二量体による標的DNA認識機構のFMO法（フラグメント分子軌道法）による解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sengoku T, Moriwaki H, Watanabe C, Honma T, Ogata K
2. 発表標題 Analysis of target DNA recognition mechanism by Nrf2-small Maf heterodimer using fragment molecular orbital (FMO) method
3. 学会等名 CBI学会2019年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田恵輔, 岡田千佳子, 井上澄香, 後藤佑樹, 菅 裕明, 緒方一博, 仙石 徹
2. 発表標題 トリプトファンプレニル基転移酵素の結晶構造解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙石 徹, 渡邊千鶴, 馬場しほ, 本間光貴, 緒方一博, 木村 宏, 横山茂之
2. 発表標題 メチル基を数える: ヒストンH4K20のメチル化状態を特異的に認識する抗体の構造
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sengoku T, Shiina M, Uchiyama A, Baba S, Okada C, Sato K, Hamada K, Ogata K
2. 発表標題 Structural basis for the recognition of the antioxidant response element by the Nrf2-MafG heterodimer.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仙石 徹
2. 発表標題 乳酸に対する新たな視点とその応用
3. 学会等名 木原記念横浜生命科学振興財団オンラインセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙石 徹
2. 発表標題 リボソーム合成と生理活性フォルダマーペプチドの発見
3. 学会等名 第59回SPring-8先端利用技術ワークショップ/大阪大学タンパク質研究所セミナー
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>横浜市立大学大学院医学研究科生化学教室 http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seika/index.html</p>

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	仙石 徹 (Sengoku Toru) (60576312)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	
研究分担者	浜田 恵輔 (Hamada Keisuke) (00344052)	横浜市立大学・医学部・助教 (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関