平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25116004

研究課題名(和文)ヘテロクロマチンの構造と機能の理解

研究課題名(英文)Elucidation of structure and function of heterochromatin

研究代表者

小布施 力史(OBUSE, Chikashi)

大阪大学・理学研究科・教授

研究者番号：00273855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 87,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヘテロクロマチンは凝縮した遺伝子発現に対して抑制的に働くクロマチン構造である。本課題では、ヘテロクロマチンの構造と機能を理解をHP1とその相互作用因子を基軸として明らかにした。具体的には、1) HP1と相互作用する抑制的に働くヒストン修飾を促す酵素のバリエーションとその構築原理、2) HP1が関与する不活性X染色体のヘテロクロマチン化メカニズムとヒストン修飾との関係、3) HP1結合タンパク質が関与するDNA二重鎖切断時の損傷応答における修復経路選択のメカニズム、を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：Heterochromatin is repressive and compacted form of chromatin in the interphase nucleus. This study showed several sides of structure and function of heterochromatin through analysis of HP1 and its binding proteins, as follows. 1) Various complex formation of Histone methyltransferases for repressive chromatin and the molecular basis of their formation, 2) Relationship between heterochromatin formation and repressive histone modification on inactive X chromosome, 3) Involvement of an HP1 binding protein in pathway choice for repairing double-strand breaks.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：ヘテロクロマチン エピジェネティクス HP1 ポリコーム複合体

1. 研究開始当初の背景

細胞内でのクロマチンは、ヌクレオソームを基本単位として、これを構成する DNA やヒストンの化学修飾などを目印として、特異的なタンパク質複合体が結合し、クロマチン間相互作用や核内構造体との相互作用による高次構造の形成など、様々な階層から成り立っている。クロマチンの階層の一つの要としてヘテロクロマチンが挙げられる。ヘテロクロマチンは細胞周期を通して凝縮したクロマチン構造であり、頑強性と可塑性とを兼ね備えた性質により遺伝子発現制御機構に必須な役割を果たしている。ヘテロクロマチンの構成因子として、ヌクレオソーム中の9番目のリジンがトリメチル化されたヒストン H3 (H3K9me3)と、それを認識して結合する HP1 (heterochromatin protein 1)が知られている。しかしながら、この H3K9me3 と HP1 を基盤としてどのように凝縮したヘテロクロマチン構造が形成され、どのように頑強性と可塑性を兼ね備えた遺伝子発現制御に関与するかは不明である。

わたしたちは、主に質量分析計を用いたプロテオミクス解析による HP1 結合因子の網羅的な探索を手がかりとして、ヘテロクロマチンを構成するタンパク質複合体を明らかにしてきた。また、次世代シーケンサーを用いたゲノミクスによりタンパク質複合体-DNA間の分子ネットワークの解明を進めてきた。これら、HP1 に結合するヒストン修飾酵素群をはじめとする因子間の相互作用を解析することにより、ヘテロクロマチン構造の分子基盤となるヒストン修飾の維持と転換、機能のメカニズムにアプローチできると考えた。

2. 研究の目的

ヘテロクロマチンの構造と機能を理解するために、わたしたちが見いだした分子ネットワークを基軸に、HP1 と結合するヒストン修飾酵素複合体の実体を明らかにする。また、ヘテロクロマチンの高次構造形成における凝縮機構とヒストン修飾との連携を明らかにする。さらに、HP1 とその結合タンパク質を基軸にしたヘテロクロマチンにおける分子ネットワークの意義を明らかとする。これらの解析により、ヘテロクロマチン構造構築の原理と機能を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

これまでの解析から、HP1 結合因子として同じ結合様式を示すグループとして、ヒストン修飾酵素複合体である G9a 複合体、PRC2 構成因子、5 種類の新規タンパク質が同定されている。G9a、PRC2 の両者とも、発生・分化特異的な遺伝子発現制御に関与しているが、複合体の均一性や複合体間相互作用についての詳細は分かっていない。そこで、このグループに含まれる因子群についてそれぞれタグを付加し、免疫沈降と質量分析を行うこと

で、相互の関係を明らかにし、HP1 を基点としたタンパク質間相互作用のネットワークを明らかにする。

ヒストン修飾-HP1-HBIX1-SMCHD1-XIST RNA 間の分子間相互作用を、免疫沈降法、免疫染色法とChIP-seq法を用いて明らかにし、ヒストン修飾が如何にヘテロクロマチン凝縮機構に関与しているか、特に常染色体に着目して理解する。また、RNA干渉法やノックアウトマウスを作成することにより、それぞれの因子を除去した時に、他の因子の局在やヒストン修飾の分布に与える影響を解析する。

G9a複合体は、ヒストン修飾や複製、転写、修復などのクロマチン機能に関与すると考えられるため、これらの表現型の解析を進め、可塑性のメカニズムとその生物学的な意義を明らかにする。

ヘテロクロマチン因子群は、様々な転写複製、分配以外にも様々なクロマチン上での重要な機能に関与している可能性が高い。これらのHP1結合因子の機能解析を丹念に行うことにより、ヘテロクロマチンの転写への働きかけ以外の機能についても探索する。

4. 研究成果

G9a 複合体のパリエーションとその機能

HP1 結合因子として H3K9 (ヒストン H3 の9番目のリジン) のメチル化酵素である G9a 複合体を同定した。G9a 複合体について、プロテオミクス解析を行ったところ、酵素活性を持つコアコンプレックスの構成因子に加えて、共通のジンクフィンガー様配列を持つ4種類のアクセサリータンパク質 (GAZ: G9a associated zinc-finger proteins) が相互作用していることを見出した。

異なるアクセサリータンパク質を有する G9a 複合体サブタイプそれぞれのヒストン修飾への関与を検証した。ヒストン修飾への影響を厳密に比較するために、顕微鏡によりコントロールと同時に観察、定量できる系を確立した。ヒストン修飾の定量解析の結果、G9a をノックダウンすることにより、H3K9me2 のレベルが低下した。また、複製開始複合体と特異的に複合体を形成する G9a 複合体に含まれる GAZ1 の除去でも同様に H3K9me2 の低下が見られた。興味深いことに、H3K9me3 は G9a ノックダウンにより増加することから、HP1 と結合する G9a 複合体の活性制御によりヒストン修飾の平衡を調節しうることが示唆された。また、G9a は特異的なアクセサリータンパク質を複合体中に有し、複製開始複合体 (ORC) のようなクロマチン上で働く機能複合体と相互作用することにより、特定のゲノム領域のヒストン修飾の維持と変換に寄与している可能性が示唆された。

GAZ1の免疫沈降からORCが検出されることから、GAZ1がORCとG9aとのアダプターとしての役割をしていると考えられた。4種類のGAZについてドメイン解析を行い、4種類すべてのGAZにある特徴的な共通領域がG9a

複合体との結合に必要であることを明らかにした。しかしながら、GAZ1を細胞から除去しても、G9aとORCとの相互作用に影響しないことから、GAZ1は必要なかった。このことから、GAZ1はG9aとORCとが複合体を形成してはじめて結合するものと考えられた。

これらのG9a複合体のバリエーションの意義の理解のために、ORCの構成因子とアクセサリであるGAZ1を含むG9a複合体との結合に着目した。ORCの構成因子を細胞から除去するとG1期の進行が遅延する。複製開始に必須なヘリカーゼであるMCMについて解析したところ、クロマチンにローディングされているものの、一部の開始点にはローディングされていないことが明らかとなり、これがS期への進行を妨げていると考えられた。この機構は、細胞世代を超えてエピゲノム情報の継承を保障するものであるが、逆に細胞世代を経ることによってエピゲノム情報を書き換える機構となりうることを示唆された。

PRC2 複合体のバリエーションとその機能

PRC2はH3K27のメチルトランスフェラーゼであり、HP1結合タンパク質として同定した。G9a同様、酵素活性を持つコア複合体に加えて、3種類のアクセサリタンパク質（SUZBP: SUZ12 binding protein）が、排他的に結合しPRC2複合体にバリエーションをもたせていることが示唆された。SUZBPは、3種類ともPRC2のコア複合体のサブユニットであるSUZ12を介して、PRC2複合体に含まれていることを示した。さらに、PRC2がこのバリエーションを作り出す分子基盤を明らかにするために、それぞれの因子に対する欠失変異を作製し、SUZ12との相互作用に必要なドメインや配列をバキュロウイルス発現系を用いて同定した。その結果、SUZBPはそれぞれの数十アミノ酸の比較的短い配列を介してSUZ12と結合することが明らかとなった。一方、SUZ12については、SUZBPが結合する領域は共通していた。さらに、様々な変異SUZ12を作成し、バキュロウイルスの発現系、動物細胞の発現系を用いて、これらの相互作用に必要なアミノ酸配列を明らかにした。それぞれのSUZBPとSUZ12との相互作用は、SUZ12上の共通の配列を必須とするが、それぞれがSUZ12上の異なる配列も併せて必要とし、排他的に結合するメカニズムの詳細が明らかとなった。これらの解析により、PRC2複合体のバリエーションを生み出す分子基盤が明らかになった。

SMCHD1-HBiX1 の不活性 X 染色体、常染色体での機能

HBiX1-SMCHD1は、不活性X染色体のコンパクトなヘテロクロマチン構造の構築に機能することを見出した。この複合体が常染色体のヘテロクロマチン領域においても同様の機能を果たしていると考えられる。そこで、常染色体上のヒストン修飾とHBiX1-SMCHD1の

関係をChIP-seq法を用いて解析した。その結果、SMCHD1とHBiX1はX染色体上では染色体全体に濃縮されているが、常染色体上ではH3K9me3がマークしている染色体領域に濃縮されていることが明らかになった。また、興味深いことに、不活性X染色体上でのXISTの分布がSMCHD1の分布と似ていることが明らかになった。このことは、SMCHD1がXISTをはじめとする非コードRNAと相互作用することにより、ヘテロクロマチン形成の足場として機能していることを示唆する。

常染色体でSMCHD1-HBiX1の濃縮が見られたあるインプリンティング領域において、FISH法により凝縮度を評価する系を構築した。この領域は父方アレルの遺伝子のみが発現することが知られている。SMCHD1あるいはHBiX1を細胞から除去するとこの領域においてクロマチンの高次構造が変化するという予備的な知見を得られており、SMCHD1-HBiX1が常染色体上においてもある種のヘテロクロマチンの形成に寄与していることを示唆するものである。

公募班の佐渡敬教授との共同で、HBiX1あるいはSMCHD1のノックアウトマウスからMEF採取し、HBiX1、SMCHD1自身やヒストン修飾に対する影響をChIP-seqにより、転写に対する影響をRNA-seqにより解析した。不活性X染色体上の多くの遺伝子の発現が上昇したが、その程度はまちまちであった。興味深いことに、HBiX1あるいはSMCHD1のノックアウトマウスから得た初期胚由来のMEFでは、H3K9me3やH3K27me3の分布に変化があった。また、常染色体上の着目しているインプリント領域において、遺伝子発現の脱抑制とヒストン修飾の変化が起こることが明らかになった。ヒトのFISHの解析と考え合わせると、SMCHD1-HBiX1は常染色体において、ヒストン修飾と共役した高次構造形成を介して遺伝子発現の制御に寄与することが示唆された。

HP1 結合タンパク質の新たな機能の探索

HP1の機能を新たな探索するために、機能が明らかとなっていないHP1結合タンパク質の解析を行った。HP1結合タンパク質として見出した新規HP1タンパク質（HPB170: HP1 binding 170kDa）は、細胞からの除去や、増量することにより、マウスのペリセントロメアヘテロクロマチンが形成するクロモセーターのような核内ボディー（ヘテロクロマチンボディー）の形成が乱れることを見出した。一方、SCAIはHP1結合タンパク質として独立して見出したが、様々な解析から、HPB170を介してHP1と結合することが明らかとなった。そこで、SCAIがHPB170のもつヘテロクロマチンへの効果に寄与するのではないかと考え、解析を進めたところ、意外なことにSCAIはDNA2本鎖切断時の損傷応答に関わる53BP1が結合することが明らかとなった。53BP1にはRIF1が結合して、BRCA1を阻害することが知られている。BRCA1は相同組み換

え修復など一本鎖 DNA の削り込みを介した修復機構を促進することが知られている。したがって、RIF1 は BRCA1 の損傷部位への集積を阻害することにより、非相同組換え末端結合修復 (NHEJ) を促進すると考えられている。SCAI は 53BP1 依存的に損傷部位に蓄積して RIF1 の集積を阻害し、その結果 BRCA1 の集積を促すことが明らかとなった。興味深いことに、RIF1 は 53BP1 の ATM によりリン酸化された SQ 配列を認識して結合することが知られているが、SCAI は CDK や MAP リン酸化酵素の良い基質である SP/TP 配列を認識して結合することがわかった。これまでは、NHEJ が一本鎖 DNA の削り込みを介した修復機構の選択が細胞周期依存的になされていると信じられていた。しかしながら、私たちの解析から、まず RIF1 が ATM 依存的に 53BP1 と結合して BRCA1 の働きを阻害することにより NHEJ で修復が行われ、その後、他のリン酸化酵素により 53BP1 の SP/TP がリン酸化され、SCAI が RIF1 と拮抗して 53BP1 に結合し、BRCA1 が損傷部位に集積する。その結果、NHEJ で修復できなかった損傷を、相同組み換え修復を含む一本鎖 DNA の削り込みを介した修復機構で修復する、という一連のプロセスが明らかとなった。このことは、これまで言われていた細胞周期依存的にパスウェイを選ぶというメカニズムは存在せず、NHEJ モードと BRCA1 依存モードが継時的に順次起こるという概念を提示するものである。SCAI と RIF1 は、それぞれのパスウェイが働く時間枠を調節していると考えられた。

これまでに私たちが明らかにした SCAI とヘテロクロマチンとの関係は HPB170 と相互作用することのみだが、デンマークの Niels Mailand のグループは SCAI がヘテロクロマチン領域の 2 本鎖切断修復を促進することを公表している。本課題の研究結果と併せて考えると、HP1 とその結合タンパク質は、クロマチン構造や転写の抑制のみならず、DNA 修復をはじめとするクロマチン上の幅広い重要なイベントに関与していると考えられる。

5. 主な発表論文等

【雑誌論文】(計 24 件) 全て査読あり

- Hirano Y, Kinugasa Y, Asakawa H, Chikashige Y, Obuse C, Haraguchi T, Hiraoka Y. Lem2 is retained at the nuclear envelope through its interaction with Bqt4 in fission yeast. *Genes Cells*. 2018 Mar;23(3):122-135.
- Kajitani T, Kato H, Chikashige Y, Tsutsumi C, Hiraoka Y, Kimura H, Ohkawa Y, Obuse C, Hermand D, Murakami Y. Ser7 of RNAPII-CTD facilitates heterochromatin formation by linking ncRNA to RNAi. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Dec 26;114(52):E11208-E11217.
- Sakata Y, Nagao K, Hoki Y, Sasaki H, Obuse C, Sado T. Defects in dosage compensation impact global gene regulation in the mouse trophoblast. *Development*. 2017 Aug 1;144(15):2784-2797.
- Ogushi S, Yamagata K, Obuse C, Furuta K, Wakayama T, Matzuk MM, Saitou M. Reconstitution of the oocyte nucleolus in mice through a single nucleolar protein, NPM2. *J Cell Sci*. 2017 Jul 15;130(14):2416-2429.
- Isobe SY, Nagao K, Nozaki N, Kimura H, Obuse C. Inhibition of RIF1 by SCAI Allows BRCA1-Mediated Repair. *Cell Rep*. 2017 Jul 11;20(2):297-307.
- Takahashi A, Okada R, Nagao K, Kawamata Y, Hanyu A, Yoshimoto S, Takasugi M, Watanabe S, Kanemaki MT, Obuse C, Hara E. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat Commun*. 2017 May 16;8:15287.
- Iwamoto M, Osakada H, Mori C, Fukuda Y, Nagao K, Obuse C, Hiraoka Y, Haraguchi T. Compositionally distinct nuclear pore complexes of functionally distinct dimorphic nuclei in the ciliate *Tetrahymena*. *J Cell Sci*. 2017 May 15;130(10):1822-1834.
- Yamaguchi L, Nishiyama A, Misaki T, Johmura Y, Ueda J, Arita K, Nagao K, Obuse C, Nakanishi M. Usp7-dependent histone H3 deubiquitylation regulates maintenance of DNA methylation. *Sci Rep*. 2017 Mar 3;7(1):55.
- Hiraga SI, Ly T, Garzón J, Hořejší Z, Ohkubo YN, Endo A, Obuse C, Boulton SJ, Lamond AI, Donaldson AD. Human RIF1 and protein phosphatase 1 stimulate DNA replication origin licensing but suppress origin activation. *EMBO Rep*. 2017 Mar;18(3):403-419.
- Isono M, Niimi A, Oike T, Hagiwara Y, Sato H, Sekine R, Yoshida Y, Isobe SY, Obuse C, Nishi R, Petricci E, Nakada S, Nakano T, Shibata A. BRCA1 Directs the Repair Pathway to Homologous Recombination by Promoting 53BP1 Dephosphorylation. *Cell Rep*. 2017 Jan 10;18(2):520-532.
- Suzuki S, Kato H, Suzuki Y, Chikashige Y, Hiraoka Y, Kimura H, Nagao K, Obuse C, Takahata S, Murakami Y. Histone H3K36 trimethylation is essential for multiple silencing mechanisms in fission yeast. *Nucleic Acids Res*. 2016 May 19;44(9):4147-62.
- Funami K, Matsumoto M, Obuse C, Seya T. 14-3-3-zeta participates in TLR3-mediated TICAM-1 signal-platform formation. *Mol Immunol*. 2016 May;73:60-8.
- Kaimori JY, Maehara K, Hayashi-Takanaka Y, Harada A, Fukuda M, Yamamoto S, Ichimaru N, Umehara T, Yokoyama S, Matsuda R, Ikura T, Nagao K, Obuse C, Nozaki N, Takahara S, Takao T, Ohkawa Y, Kimura H, Isaka Y. Histone H4 lysine 20 acetylation is associated with gene repression in human cells. *Sci Rep*. 2016

- Apr 11;6:24318.
14. Hamanaka K, Goto K, Arai M, Nagao K, Obuse C, Noguchi S, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Nishino I. Clinical, muscle pathological, and genetic features of Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy 2 (FSHD2) patients with SMCHD1 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2016 Apr-May;26(4-5):300-8.
 15. Tsujii A, Miyamoto Y, Moriyama T, Tsuchiya Y, Obuse C, Mizuguchi K, Oka M, Yoneda Y. Retinoblastoma-binding Protein 4-regulated Classical Nuclear Transport Is Involved in Cellular Senescence. *J Biol Chem*. 2015 Dec 4;290(49):29375-88.
 16. Hayashi-Takanaka Y, Maehara K, Harada A, Umehara T, Yokoyama S, Obuse C, Ohkawa Y, Nozaki N, Kimura H. Distribution of histone H4 modifications as revealed by a panel of specific monoclonal antibodies. *Chromosome Res*. 2015 Dec;23(4):753-66.
 17. Tatematsu M, Funami K, Ishii N, Seya T, Obuse C, Matsumoto M. LRRC59 Regulates Trafficking of Nucleic Acid-Sensing TLRs from the Endoplasmic Reticulum via Association with UNC93B1. *J Immunol*. 2015 Nov 15;195(10):4933-42.
 18. Kimoto C, Moriyama T, Tsujii A, Igarashi Y, Obuse C, Miyamoto Y, Oka M, Yoneda Y. Functional characterization of importin $\alpha 8$ as a classical nuclear localization signal receptor. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Oct;1853(10 Pt A):2676-83.
 19. Perpelescu M, Hori T, Toyoda A, Misu S, Monma N, Ikeo K, Obuse C, Fujiyama A, Fukagawa T. HJURP is involved in the expansion of centromeric chromatin. *Mol Biol Cell*. 2015 Aug 1;26(15):2742-54.
 20. Moriyama T, Sangel P, Yamaguchi H, Obuse C, Miyamoto Y, Oka M, Yoneda Y. Identification and characterization of a nuclear localization signal of TRIM28 that overlaps with the HP1 box. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jul 3;462(3):201-7.
 21. Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Nishimura K, Suto A, Fujita Y, Suzuki S, Nomura T, Nakamura H, Nagao K, Obuse C, Shimizu H, Abe R. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med*. 2014 Jul 16;6(245):245.
 22. Suzuki S, Nagao K, Obuse C, Murakami Y, Takahata S. A novel method for purification of the endogenously expressed fission yeast Set2 complex. *Protein Expr Purif*. 2014 May;97:44-9.
 23. Tanaka Y, Umata T, Okamoto K, Obuse C, Tsuneoka M. CxxC-ZF domain is needed for KDM2A to demethylate histone in rDNA promoter in response to starvation. *Cell Struct Funct*. 2014;39(1):79-92.
 24. Hoshina S, Yura K, Teranishi H, Kiyasu N, Tominaga A, Kadoma H, Nakatsuka A,

Kunichika T, Obuse C, Waga S. Human origin recognition complex binds preferentially to G-quadruplex-preferable RNA and single-stranded DNA. *J Biol Chem*. 2013 Oct 18;288(42):30161-71.

【学会発表】(計89件)

1. 2018年、遺伝子研究の最前線 一般公開シンポジウム、東京、小布施力史、遺伝子の傷をどうやって直すか、招待講演
2018年、染色体研究の最前線2018、横浜市、小布施力史、HP1結合因子とクロマチン機能、招待講演
2. 2017年、ワークショップ「染色体研究の最前線」、吹田市、小布施力史、HP1結合因子によるクロマチン制御、招待講演
3. 2017年、SMC proteins; Chromosomal organizers from bacteria to human、南陽市、小布施力史、Conserved repressive chromatin properties on inactive X chromosome in human and mouse、ポスター発表
4. 2017年、HMGU-Japan meeting、ミュンヘン、小布施力史、Elucidation of structure and function of heterochromatin through human HP1 binding proteins、招待講演
5. 2017年、生命科学系学会合同年次大会、神戸市、小布施力史、ヒストンメチル化酵素 G9a と複製開始複合体 ORC との相互作用とその意義、招待講演(他一般講演およびポスター15件)
6. 2016年、第1回 ATR-X 症候群シンポジウム、京都市、小布施力史、HP1 の解析から見えてきたヘテロクロマチンの構造と機能、招待講演
7. 2016年、12th International Congress of Cell Biology (ICCB) チェコプラハ、小布施力史、DNA Double Strand Breaks Repair Pathway is Controlled by Differential Phosphorylation of 53BP1、口頭発表
8. 2016年、RNA フロンティアミーティング、ニセコ町、小布施力史、HP1 結合タンパク質を通じたクロマチン機能の解明、招待講演
9. 2016年、日本遺伝学会 第88回大会三島大会、三島市、小布施力史、エピジェネティックコードを基盤としたヘテロクロマチンの形成機構、招待講演
10. 2016年、X-chromosome inactivation: a tribute to Mary Lyon、ロンドン、小布施力史、Conserved repressive chromatin properties on inactive X chromosome between human and mouse、ポスター発表(他講演、ポスター3件)
11. 2016年、第39回日本分子生物学会、横浜市、小布施力史、ヘテロクロマチンの機能構造と疾患との関わり、招待講演(他一般講演およびポスター6件)
12. 2015年、KEYSTONE SYMPOSIA "Genomic Instability and DNA Repair"、カナダ・ウィスラー、磯部真也、小布施力史、DSB repair pathway choice is controlled by differential phosphorylation of

- 53BP1、ポスター発表
13. 2015年、第9回日本エピジェネティクス研究会年会、東京、小布施力史、HP1とポリコーム複合体2 (PRC2)との連携とヘテロクロマチンの機構 招待講演
 14. 2015年、24th Wilhelm Bernhard Workshop on the Cell Nucleus、Vienna, Austria、小布施力史、DNA repair pathway is controlled by differential phosphorylation of 53BP1、口頭発表
 15. 2015年、International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics, and Function、淡路市、小布施力史、DNA Double Strand Breaks Repair Pathway Is Controlled by Differential Phosphorylation of 53BP1、招待講演
 16. 2015年、第40回内藤コンファレンス、札幌市、小布施力史、From Histone Code to Higher Order Chromatin Structure on Inactive X Chromosome、招待講演
 17. 2015年、第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会、神戸市、小布施力史、SCAIはRif1の機能を調節することによって二本鎖切断損傷の相同組換え修復を促進する、招待講演 (他一般講演およびポスター15件)
 18. 2014年、KEYSTONE SYMPOSIA "Long Noncoding RNAs"、アメリカ・ニューメキシコ、長尾恒治、小布施力史、Role of Histone H3 lysine 9 trimethylation in mouse X chromosome inactivation、ポスター発表
 19. 2014年、KEYSTONE SYMPOSIA "Long Noncoding RNAs"、アメリカ・ニューメキシコ、小布施力史、Human Inactive X Chromosome Forms a Compact Conformation through an HP1、ポスター発表
 20. 2014年、第1回「老化と代謝」セミナー 京都、小布施力史、最新技術による染色体の機能解析、招待講演
 21. 2014年、「クロマチン動構造と創薬」セミナー、大阪、小布施力史、クロマチン動構造と製薬、招待
 22. 2014年、第8回日本エピジェネティクス研究会年会、東京、小布施力史、ヒトおよびマウスにおける不活性 X 染色外凝縮機構、ポスター発表
 23. 2014年8月1日、シンポジウム・クロマチン研究最前線、大阪、小布施力史、複製からクロマチン、招待講演
 24. 2014年、第52回日本生物物理学会年会、札幌、小布施力史、HP1をとおして見えてきたヘテロクロマチンの構造と機能、招待講演
 25. 2014年、第87回日本生化学会大会、京都、長尾恒治、小布施力史、核構造タンパク質によるクロマチン時空間制御の理解とマニピュレーション、招待講演
 26. 2014年、ワークショップ・RNAと生命現象、札幌、小布施力史、ヘテロクロマチンの機能構造と非コードRNA、招待講演
 27. 2014年、The 9th 3R Symposium、御殿場、小布施力史、Elucidation of structure and function of

- heterochromatin through human HP1 binding proteins、招待講演 (他ポスター1件)
28. 2014年、第37回日本分子生物学会、横浜、小布施力史、HP1結合タンパク質の解析によるヘテロクロマチンの構造と機能の理解、招待講演 (他一般講演およびポスター8件)
 29. 2014年、第160回染色体研究会、神奈川県、小布施力史、ヘテロクロマチンと染色体の機能構造、招待講演
 30. 2013年、ウイヘルムベルンハルト・ワークショップ、ハンガリー・デブレツェン、小布施力史、Human inactive X chromosome is compacted through a Polycomb-independent SMACHD1-HBIX1 pathway governed by XIST RNA、口頭発表
 31. 2013年、第86回生化学会大会、横浜、小布施力史、エピジェネティクスにおけるヘテロクロマチン、招待講演
 32. 2013年、第36回日本分子生物学会年会、神戸、小布施力史、染色体不活性化とヘテロクロマチン、招待講演 (他ポスター9件)

【図書】(計0件)

【産業財産権】

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

【その他】

http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/obuse/

https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2017-07/ou-tfi071117.php

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小布施力史 (OBUSE Chikashi)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：00273855

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

磯部 真也 (ISOBE Shinya)

長尾 恒治 (NAGAO Koji)

佐渡 敬 (SADO Takashi)