

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04035

研究課題名（和文）ヒストンコードによる転写伸長速度制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of transcription elongation rate control by histone code

研究代表者

中山 啓子（NAKAYAMA, Keiko）

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60294972

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：遺伝子からRNAへ転写される領域とその量は、ゲノムDNAが折り畳まれるような構造（クロマチン）の形態によって制御されていると考えられている。このクロマチン構造は、ゲノムDNAのメチル化や、ゲノム領域に結合しているヒストンタンパク質の翻訳後修飾によって決定されと考えられてきた。この研究課題では、ヒストンタンパク質の翻訳後修飾を人為的に変化させたときに、RNAへ転写効率の変化を調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物の遺伝情報は、ゲノムDNAに書き込まれているが、その情報をどのように読み出しているのかについて、様々な制御が存在していることが知られている。本研究では、特にゲノムDNAが結合しているヒストンタンパク質の状態が、RNAとして読み出される過程にどのような影響を与えているのかを、実際の読み出し速度を測定することで検証を行った。その結果、ヒストンの修飾は、読み出し量と同時に、その速度に影響を与えていることを明らかとすることができた。

研究成果の概要（英文）：To measure the rate of transcription elongation, we used DRB treatment, an RNA polymerase inhibitor, and BrU labeling of the newly synthesized RNAs to recover the newly synthesized RNAs. We measured the elongation rate of model genes, such as the highly transcribed GAPDH gene. To determine how H3K27me3 modification affects the elongation rate of RNA polymerase in cells, cells were knocked down with SUZ12 and reduced H3K27me3 modification, resulting that H3K27me3 modification is negatively correlated with the elongation rate of transcription. Now, to investigate the comprehensiveness of this phenomenon, we performed RNA seq of a newly synthesized RNA and ChIP seq of H3K27me3.

研究分野：エピゲノムの変化と転写に関する研究、特に発がん機構に与える影響について

キーワード：ヒストン修飾 RNAポリメラーゼ 修飾酵素 H3K27me3 H3K36me3 DRB

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

私たちは、NIH3T3 細胞を用いて、がん遺伝子 RAS の活性化による転写とヒストンの修飾状態の時系列を追った網羅的解析を行ってきた。その結果、RAS の活性化によって転写が抑制された遺伝子は、転写抑制後に H3K27me3 修飾が上昇することや、H3K27me3 修飾酵素 SUZ12 の抑制によって H3K27me3 修飾が起こらない環境であっても転写は抑制されること、さらに特定の遺伝子の転写開始点を CRISPR-Cas9 システムで欠失させ、転写を停止させるだけで H3K27me3 修飾が誘導されることを報告した。すなわち H3K27me3 修飾によって転写が抑制されるのではなく、RAS の活性化によって H3K27me3 修飾が誘導されるものでもなく、H3K27me3 修飾は転写抑制の結果誘導されると結論した。

H3K27me3 修飾酵素である PRC2 複合体の構成分子である SUZ12 をノックダウンすると、H3K27me3 修飾は著しく減少する。SUZ12 のノックダウンしても、NIH3T3 細胞では数個の遺伝子を調べただけであるが、転写量に変化はなく H3K27me3 修飾と転写量の負の相関関係が失われていることを見出している。一方で、K562 細胞で SUZ12 のノックダウンした細胞で発現量の網羅的解析を行ったところ、一部の遺伝子ではあるが、転写量が相対的に増加していることを見出した。このことは H3K27me3 修飾が積極的に転写を抑制している遺伝子が存在することを示唆している。

DNA のメチル化やヒストンの翻訳後修飾と遺伝子の転写量に相関があることが知られているが、上述したような現象から、少なくとも H3K27me3 修飾については、転写量との間に単純な因果関係もしくは相関関係が成立するわけではないことが示されている。

2. 研究の目的

遺伝子領域の転写活性は、DNA のメチル化やヒストンの翻訳後修飾によってクロマチンの構造が変化することが、転写活性化を制御する分子機構であると考えられている。ヒストンの翻訳後修飾は、多様性があることから、その修飾パターンは「ヒストンコード」と呼ばれ生理病理的に重要な役割を果たしている。本研究計画では、転写量を指標とするのではなくヒストン修飾、特にヒストン H3K27me3 やヒストン H3K36me3 の状態と、転写の伸長速度を比較することでヒストンコードと転写との相互の因果関係を明らかにし、ヒストン修飾の生理的意義を示すことを目的とする。

3. 研究の方法

日常的に転写量は RT-qPCR 法や RNA シークエンス法で決定されているが、この方法で測定しているものは、mRNA 量であり、転写反応の後にスプライシング、ポリ A 付加がなされている。mRNA 量はもちろん転写反応に依存はしているが、mRNA へ成熟する過程や、RNA の分解の影響を受けており、直接的に RNA ポリメラーゼの動きを捉えているわけではない。ゲノム上の転写反応を調べるためには、転写伸長速度の測定が有用であろうと私たちは考えた。本研究では、まず転写伸長速度と転写量および H3K27me3 修飾との相関性を調べ、転写伸長速度が転写量に比して H3K27me3 修飾とより強く逆相関していることを確認する。そして、H3K27me3 修飾酵素のノックダウンや転写活性化因子の誘導などで、H3K27me3 修飾状態や、転写状態を強制的に変化させた際の転写伸長速度と H3K27me3 修飾を調べることで、H3K27me3 修飾は転写伸長速度を抑制している可能性について検討することとした。

転写開始点を CRISPR-Cas9 システムで欠失させて転写を停止させると、遺伝子上の H3K36me3 修飾は減少、逆に CRISPR-dCas9 を用いて転写活性化因子をプロモーター領域に誘導し転写を活性化すると、H3K27me3 修飾は低下し H3K36me3 修飾は増加することが知られている。すなわち、H3K36me3 修飾は、転写の活性化、不活性化において H3K27me3 修飾と全く反対の性質を持つ。ヒストン H3K36me3 の修飾酵素である SETD2 は、RNA ポリメラーゼのカルボキシ末端と複合体を構成する。ことから、RNA ポリメラーゼが遺伝子上に SETD2 をリクルートして H3K36me3 を誘導していると考えられている。そこで、H3K36me3 の修飾量や修飾酵素 SETD2 が転写伸長速度を制御している可能性も検証する。

4. 研究成果

まず、K562 細胞を用いて研究を行った。しかし、H3K27me3 修飾酵素 SUZ12 のノックダウンを行っても、安定的にヒストン H3K27me3 修飾の低下が観察されないため、NIH3T3 細胞で SUZ12 をノックダウンも同時に行い、ノックダウンによる転写の変化につ

いて調べることに方針を転換した。ノックダウン細胞と正常細胞で RNA シークエンスを行い、その結果を比較する事で転写の変化を調べた。この時、ヒストン H3K27me3 修飾が全ゲノム上で著しく低下している事が確認された。

この際、転写量が変化した遺伝子を選び、RNA の伸長速度を決定する条件検討を行った。測定方法は、単位時間あたりに伸長した RNA を対象に核酸アナログを用いてラベルし、ラベルされた RNA について、その量を qPCR を用いて決定した。

次に、転写伸長速度を測定するために、RNA ポリメラーゼによる転写の阻害剤である DRB 処理する事で、RNA ポリメラーゼを転写領域排除し、転写を一旦停止させる。その後、DRB を洗浄し、BrU 含有培養液に置換し一定時間培養することで、新規合成 RNA をラベルした後に pre-mRNA を回収する。新規合成 RNA は BrU によってラベルされているので、Pre-mRNA から抗 BrU 抗体を用いて BrU でラベルされている RNA を回収する事で、新規合成 RNA を回収できる。回収された RNA をテンプレートとして、遺伝子上に適切な間隔で設計したプライマーを用いて qPCR 法で RNA 量を定量し、ラベルを行った時間間に RNA ポリメラーゼが移動した距離を測定する。転写量が非常に多い GAPDH 遺伝子をモデル遺伝子として用いてこのアッセイシステムの構築を行ない、転写量の少ない F-box タンパク質である Fbx1 や Fbx7、また遺伝子の大きさが大きい NEK 1 なども調べることが可能であった。

同時にそれぞれの遺伝子の H3K27me3 修飾量をプロモーター領域および Gene body で調べるために、抗 H3K27me3 抗体を用いた ChIP qPCR を行う。それによって、修飾量と転写伸長速度との相関性を調べた。また、NIH3T3 細胞で SUZ12 をノックダウン細胞で H3K27me3 の修飾量を減らした状態でも同様の測定を行い、H3K27me3 修飾量が転写伸長速度との間に負の相関性があることが示唆された。

以上の結果を踏まえて、NIH3T3 細胞および SUZ12 をノックダウン細胞の新規合成 RNA の RNA sequence と H3K27me3 の ChIP seq を行い、H3K27me3 の存在が RNA ポリメラーゼによる RNA 合成に与える影響について網羅的な検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Wada Yoichi, Kikuchi Atsuo, Kaga Akimune, Shimizu Naoki, Ito Junya, Onuma Ryo, Fujishima Fumiyoshi, Totsune Eriko, Sato Ryo, Niihori Tetsuya, Shirota Matsuyuki, Funayama Ryo, Sato Kota, Nakazawa Toru, Nakayama Keiko, Aoki Yoko, Aiba Setsuya, Nakagawa Kiyotaka, Kure Shigeo	4. 巻 16
2. 論文標題 Metabolic and pathologic profiles of human LSS deficiency recapitulated in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008628 ~ 8628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pgen.1008628	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 Niitsuma Sou, Kudo Hiroki, Kikuchi Atsuo, Hayashi Takaya, Kumakura Satoshi, Kobayashi Shuhei, Okuyama Yuko, Kumagai Naonori, Niihori Tetsuya, Aoki Yoko, So Takanori, Funayama Ryo, Nakayama Keiko, Shirota Matsuyuki, Kondo Shuji, Kagami Shoji, Tsukaguchi Hiroyasu, Iijima Kazumoto, Kure Shigeo, Ishii Naoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Biallelic variants/mutations of IL1RAP in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 283 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/intimm/dxz081	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 Hozawa Atsushi, Tanno Kozo, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Study profile of The Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	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) doi: 10.2188/jea.JE20190271	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 Masamune Atsushi, Kotani Hiroshi, et al.	4. 巻 158
2. 論文標題 Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1626 ~ 1641.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.005	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 Sato Masaki, Matsumoto Mitsuyo, Saiki Yuriko, Alam Mahabub, Nishizawa Hironari, Rokugo Masahiro, Brydun Andrey, Yamada Shinji, Kaneko Mika K., Funayama Ryo, Ito Mamoru, Kato Yukinari, Nakayama Keiko, Unno Michiaki, Igarashi Kazuhiko	4. 巻 80
2. 論文標題 BACH1 Promotes Pancreatic Cancer Metastasis by Repressing Epithelial Genes and Enhancing Epithelial-Mesenchymal Transition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-4099	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 Nakagawa Tadashi, Nakayama Keiko, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 -
2. 論文標題 Knockout Mouse Models Provide Insight into the Biological Functions of CRL1 Components	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 147 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/978-981-15-1025-0_10	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 Yu Yujiao, Nakagawa Tadashi, Morohoshi Akane, Nakagawa Makiko, Ishida Noriko, Suzuki Naoki, Aoki Masashi, Nakayama Keiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Pathogenic mutations in the ALS gene CCFN cause cytoplasmic mislocalization of Cyclin F and elevated VCP ATPase activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 3486 ~ 3497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/hmg/ddz119	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 Ozeki Michio, Aoki Yoko, Nozawa Akifumi, Yasue Shiho, Endo Saori, Hori Yumiko, Matsuoka Kentaro, Niihori Tetsuya, Funayama Ryo, Shirota Matsuyuki, Nakayama Keiko, Fukao Toshiyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	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) doi: 10.1186/s13023-019-1191-5	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 Kuriyama Shinichi, Metoki Hirohito, et al. The Tohoku Medical Megabank Project Study Group	4. 巻 49
2. 論文標題 Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): rationale, progress and perspective	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 18 ~ 19m
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/ije/dyz169	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 Aizawa Takashi, Karasawa Hideaki, Funayama Ryo, Shiota Matsuyuki, Suzuki Takashi, Maeda Shimpei, Suzuki Hideyuki, Yamamura Akihiro, Naitoh Takeshi, Nakayama Keiko, Unno Michiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer associated fibroblasts secrete Wnt2 to promote cancer progression in colorectal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6370 ~ 6382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/cam4.2523	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 Akiyama Tetsuya, Suzuki Naoki, Ishikawa Mitsuru, et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 362 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.013	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 Niihori Tetsuya, Nagai Koki, Fujita Atsushi, Ohashi Hirofumi, Okamoto Nobuhiko, Okada Satoshi, Harada Atsuko, Kihara Hiroataka, Arbogast Thomas, Funayama Ryo, Shiota Matsuyuki, Nakayama Keiko, Abe Taiki, Inoue Shin-ichi, Tsai I-Chun, Matsumoto Naomichi, Davis Erica E., Katsanis Nicholas, Aoki Yoko	4. 巻 104
2. 論文標題 Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.014	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 Iwasawa Shinya, Yanagi Kumiko, Kikuchi Atsuo, Ochiai Masayuki, Sakai Yasunari, Fujita Atsushi, Miyake Noriko, Niihori Tetsuya, Shirota Matsuyuki, Funayama Ryo, Nonoyama Shigeaki, Ohga Shouichi, Kawame Hiroshi, Nakayama Keiko, Aoki Yoko, Matsumoto Naomichi, Kaname Tadashi, Matsubara Yoichi, Shoji Wataru, Kure Shigeo	4. 巻 85
2. 論文標題 Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 927-933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/ana.25481	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 Morohoshi Akane, Nakagawa Tadashi, Nakano Seiji, Nagasawa Yuko, Nakayama Keiko	4. 巻 445
2. 論文標題 The ubiquitin ligase subunit -TrCP in Sertoli cells is essential for spermatogenesis in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 178 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ydbio.2018.10.023	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 Abe Yuichi, Honsho Masanori, Itoh Ryota, Kawaguchi Ryoko, Fujitani Masashi, Fujiwara Kazushirou, Hirokane Masaaki, Matsuzaki Takashi, Nakayama Keiko, Ohgi Ryohei, Marutani Toshihiro, Nakayama Keiichi I, Yamashita Toshihide, Fujiki Yukio	4. 巻 1
2. 論文標題 Peroxisome biogenesis deficiency attenuates the BDNF-TrkB pathway-mediated development of the cerebellum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e201800062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.26508/lsa.201800062	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 Miura Yuichi, Morooka Mizuho, Sax Nicolas, Roychoudhuri Rahul, Itoh-Nakadai Ari, Brydun Andrey, Funayama Ryo, Nakayama Keiko, Satomi Susumu, Matsumoto Mitsuyo, Igarashi Kazuhiko, Muto Akihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Bach2 Promotes B Cell Receptor-Induced Proliferation of B Lymphocytes and Represses Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Immunol	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) doi: 10.4049/jimmunol.1601863	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 Kayaba Atsuko, Itoh-Nakadai Ari, Niibe Kunimichi, Shiota Matsuyuki, Funayama Ryo, Sugahara-Tobinai Akiko, Wong Yi Li, Inui Masanori, Nakayama Keiko, Takai Toshiyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Bone marrow PDGFR +Sca-1+-enriched mesenchymal stem cells support survival of and antibody production by plasma cells in vitro through IL-6	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int Immunol	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) doi: 10.1093/intimm/dxy018	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 Nakamura Haruhiko, Uematsu Mitsugu, Numata-Uematsu Yurika, Abe Yu, Endo Wakaba, Kikuchi Atsuo, Takezawa Yusuke, Funayama Ryo, Shiota Matsuyuki, Nakayama Keiko, Niihori Tetsuya, Aoki Yoko, Haginoya Kazuhiro, Kure Shigeo	4. 巻 40
2. 論文標題 Rett-like features and cortical visual impairment in a Japanese patient with HECW2 mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 410 ~ 414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.braindev.2017.12.015	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 Tamate Satoshi, Iwasaki Watal M., Krysko Kenneth L., Camposano Brian J., Mori Hideaki, Funayama Ryo, Nakayama Keiko, Makino Takashi, Kawata Masakado	4. 巻 7
2. 論文標題 Inferring evolutionary responses of Anolis carolinensis introduced into the Ogasawara archipelago using whole genome sequence data	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 18008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-017-17852-7	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 Nakagawa Tadashi, Hosogane Masaki, Nakagawa Makiko, Morohoshi Akane, Funayama Ryo, Nakayama Keiko	4. 巻 38
2. 論文標題 Transforming Growth Factor β -Induced Proliferative Arrest Mediated by TRIM26-Dependent TAF7 Degradation and Its Antagonism by MYC	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol	6. 最初と最後の頁 e00449-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1128/MCB.00449-17	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 Takahashi Kengo, Nagai Tomoaki, Chiba Shuhei, Nakayama Keiko, Mizuno Kensaku	4. 巻 131
2. 論文標題 Glucose deprivation induces primary cilium formation through mTORC1 inactivation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cell 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) doi: 10.1242/jcs.208769	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 Fukushima Hidefumi, Shimizu Kouhei, Watahiki Asami, Hoshikawa Seira, Kosho Tomoki, Oba Daiju, Sakano Seiji, Arakaki Makiko, Yamada Aya, Nagashima Katsuyuki, Okabe Koji, Fukumoto Satoshi, Jimi Eijiro, Bigas Anna, Nakayama Keiichi I., Nakayama Keiko, Aoki Yoko, Wei Wenyi, Inuzuka Hiroyuki	4. 巻 68
2. 論文標題 NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCF FBW7 -Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 645 ~ 658.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.018	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 Nakagawa Tadashi, Zhang Teng, Kushi Ryo, Nakano Seiji, Endo Takahiro, Nakagawa Makiko, Yanagihara Noriko, Zarkower David, Nakayama Keiko	4. 巻 144
2. 論文標題 Regulation of mitosis-meiosis transition by the ubiquitin ligase -TrCP in male germ cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 4137 ~ 4147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1242/dev.158485	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 Ebina-Shibuya R, Matsumoto M, Kuwahara M, Jang KJ, Sugai M, Ito Y, Funayama R, Nakayama K, Sato Y, Ishii N, Okamura Y, Kinoshita K, Kometani K, Kurosaki T, Muto A, Ichinose M, Yamashita M, Igarashi K.	4. 巻 292
2. 論文標題 Inflammatory responses induce an identity crisis of alveolar macrophages, leading to pulmonary alveolar proteinosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 18098 ~ 18112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1074/jbc.M117.808535	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡辺 靖章, 中川 直, 鈴木 直輝, 割田 仁, 中山 啓子, 青木 正志
2. 発表標題 蛋白分解異常による新規筋萎縮性側索硬化症の発症機構
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 直, 中山 啓子
2. 発表標題 知的障害・自閉症関連因子SETD5によるrDNAのエピジェネティック制御
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 Wei Chen Kao, Ryo Funayama, Keiko Nakayama
2. 発表標題 Alternative Splicing of FBLN2 generates two proteins with different N-linked glycosylation patterns
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 中川直、諸星茜、中山啓子
2. 発表標題 ユビキチン化によるFACT複合体の機能制御
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 舟山亮、遠山慎吾、高唯真、中山啓子
2. 発表標題 大腸がんにおけるFibulin2スプライスバリエーションの役割
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 Yujiao Yu, Akane Morohoshi, Tadashi Nakagawa, Keiko Nakayama
2. 発表標題 Mutation of cyclin F may contribute to Amyotrophic Lateral Sclerosis pathogenesis by affecting VCP ATPase activity
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学大学院医学系研究科細胞増殖制御分野HP http://www.devgen.med.tohoku.ac.jp/</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	城田 松之 (SHIROTA Matsuyuki) (00549462)	東北大学・医学系研究科・講師 (11301)	

