

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19207001

研究課題名（和文）ゲノム高次構造の構築メカニズムと細胞内オーガナイゼーション

研究課題名（英文）Higher-order genomic structure and subcellular organization

研究代表者

竹安 邦夫（TAKEYASU KUNIO）

京都大学・大学院生命科学研究科・教授

研究者番号：40135695

研究成果の概要（和文）：

①始原菌において、TK0471はDNAに結合し、ヒストンとは異なるゲノム構造をとることがわかった。また、TK0471は転写因子でもあり、この遺伝子の破壊株にけるDNAアレイ解析では、多くの機能未知の遺伝子の発現が上昇した。②核小体に局在する機能未知の核マトリクスタンパク質（MAK16、WD46、MAGEF、FAM27E1等）の核小体内での移動速度の非常に遅く、転写阻害剤（アクチノマイシンD）存在下では既知の核小体タンパク質とは全く異なる挙動をすることが分かった。③細胞骨格タンパク質であるアクチニン4は、インポーチンβ-非依存的、細胞周期依存的に細胞核-細胞質間をシャトルすることを発見した。

研究成果の概要（英文）：

(1) In Archaea, TK0471 is a structural protein as well as a transcription factor. (2) Nucleolar proteins (MAK16, WD46, MAGEFF, FAM27E1, etc.) with unknown function move very slowly compared to the well-known nucleolar proteins. They behave also very differently in the presence of transcription inhibitor, actinomycin D. (3) A cytoskeletal protein, actinin-4, shuttles between cytoplasm and nucleolar plasm, dependent of cell cycle and independent on importin-β.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	19,800,000	5,940,000	25,740,000
2008年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2009年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2010年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
年度			
総計	39,600,000	11,800,000	51,480,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：遺伝・ゲノム動態

キーワード：ゲノム構築・機能・再編・発現・維持

## 1. 研究開始当初の背景

ゲノムDNAは、原核生物では核様体として、真核生物では、ヒストンをはじめとする核タンパク質とヌクオレソームやクロマチンを形成しながら存在している。このようなゲノムの高次構造は、ゲノムの複製・修復や分配、あるいは転写に始まる遺伝子の機能発現とい

った生命の維持・継承に重要な分子機構と互いに密接な関係があるが、この「高次構造」そのものは推定の枠を出ていない。ゲノム高次構造を理解するうえで、微細構造の可視化解析は欠かすことが出来ない直接的なアプローチである。これまで、電子顕微鏡や従来の原子間力顕微鏡を用いて、“細胞核から単離した染色体”あるいは“再構成したヌクレオソ-

ム”の構造解析が行なわれてきた。しかし、高次なゲノム構造は単離・精製の過程で形を失いやすく、高次構造を再構成することも長年不可能であった為、その構造的性質や構築機構は未だに解明されていない。

現在のところ、ゲノムの高次構造動態と機能は、真核細胞では、核膜や他の核内構造との相互作用を介して、また、ヒストンシャペロンや転写因子などの DNA 結合タンパク質によって調節されると考えられる。この調節メカニズムを解明するには、これらタンパク質や膜系と、高次構造をとったゲノムとの相互作用を構造生物学的に直接解析することが必要であると考えに至った。そのためには、分子・細胞生物学的アプローチ、および蛍光顕微鏡などの技術に加え、ナノスケールのイメージングとピコニュートン精度の力計測が必須である。これまでに、我々はそれを可能にする原子間力顕微鏡の応用法をすでに確立してきた。

## 2. 研究の目的

これまでの成果から、大腸菌とヒトでは、ゲノムの構成タンパク質が異なることにより、安定な最小ファイバーの構築には差異があること（ゲノム構築機構の特異性）、および30 nmファイバー以上の高次構造構築には、類似の階層性があること（ゲノム構築機構の普遍性）が分かった。新たな問題は、「多様な生物において普遍性は如何にして核内で保障されるのか」また「原核生物のゲノム構築の特異性は如何にして真核生物のゲノム構築の特異性へと進化したか（特異性の根源は何処より来りて、何処へ至るのか）」ということになる。

ゲノムの高次構造構築を支えるメカニズムを解明するには、生化学的再構成系を用いて更なる探索を推進すると同時に、原核生物から真核生物に至る染色体構築機構の進化過程を理解することも一つの鍵となると考える。しかし、真正細菌と真核生物との間のみでの比較では、「染色体構成主要タンパク質が根本的に違う」といった理由から、真正細菌から真核生物へいたる染色体構築機構の進化系譜を直接にはたどれない。この点において、我々は真正細菌・真核生物とならび生物三超界のひとつである始原菌に注目する。始原菌は、細菌型 Hu のみを持つ種、真核生物型ヒストンのみを持つ種、そして両方とも持たない種に分類できる。この事実は、始原菌ヌクレオイド構築機構との比較が、原核生物から真核生物にいたる染色構築機構の進化過程の理解に繋がる可能性を示唆している。

そこで [研究目的]であるが、

ゲノム高次構造構築のメカニズムと機能的細

胞内オーガナイゼーションを明らかにする。すなわち、進化的側面を考慮しながら、ゲノムの高次構造構築の一般原理を解明し、細胞構造と関連した高次構造構築と動態を、生化学的・分子遺伝学的・構造生物学的手法を駆使しながら明らかにする。具体的には以下の3つのテーマを遂行する。

### (I) 高次ゲノム構築の一般原理の解明

再構成系を用いて真核生物のクロマチン高次折りたたみ機構を解明すると共に、染色体・核様体構造を代表的な生物クラス間で比較し、さらにバイオインフォマティクスを用いた比較ゲノム解析を行うことで、真核生物間および原核生物間で特異的あるいは普遍的なゲノム高次構造の構築機構を明らかにする。

### (II) 核内タンパク質と高次クロマチンとの相互作用様式の解明

核内でクロマチンの高次折りたたみに関与していると考えられるタンパク質に注目し、それを含んだクロマチン高次複合体の再構成を目指す。たとえば、核マトリクスタンパク質であるII型トポイソメラーゼ(トポII)に注目し、トポIIを加えた再構成クロマチンファイバーの構造を、原子間力顕微鏡を用いた1分子イメージング法等により解析する。また、ヒストンシャペロンなどのクロマチン結合タンパク質の作用様式を解明する。

### (III) 核膜と高次クロマチンとの相互作用様式の解明

クロマチンと核膜との相互作用は、染色体の核内配置、遺伝子の機能発現、染色体分配等に重要な役割を果たしている。高次クロマチンファイバーと核膜との結合がいかんして制御されているかを、1分子力計測等の技術を用いて解明する。

## 3. 研究の方法

### (I) 高次ゲノム構築の一般原理の解明

#### I-1. 再構成系を用いた高次クロマチンファイバーの構造解析

クロマチンの流動性は、①ヒストン以外のクロマチン会合タンパク質の直接的な調節だけでなく、②コアヒストンとヒストンH1の翻訳後修飾によっても、また③ATP依存的クロマチンの再構成とヒストンシャペロンによっても制御されている。まず、コアヒストンの転写後修飾(アセチル化・リン酸化・メチル化)によって、クロマチン高次構造が如何に影響を受けるか、すなわち、「30 nm ファイバー以上の再構成クロマチン高次構造とコアヒストン修飾との関係」を生化学的・構造生物学的に明らかにする。また、Aurora Kinase やHistone Deacetylase を用いてヒストンのリン酸化・脱

アセチル化を行ない、再構成クロマチンが凝縮状態に変化するかどうか調査する。また、単離した細胞核を用いて (*In situ* Lysis 法) リン酸化・脱アセチル化の効果を検証する。

### I-2. まるごとから見た分裂酵母のゲノム構造解析

真核生物の30 nmクロマチンファイバーの形成には、リンカーヒストンが必須である。一方、リンカーヒストンが存在しない分裂酵母においても30-40 nm ファイバーが安定的に組織化されることを明らかにした。この一因は、コアヒストン配列の種間差に基づく nucleosome repeat lengthの差にあると考えられる。これを検証するために、ヒト及び分裂酵母のコアヒストンを精製し、各々を用いて beads-on-a-stringファイバーの試験管内再構成を行う。また、さらにリンカーヒストンを添加することによるクロマチン高次構造構築の相違を、原子間力顕微鏡を用いて解析する。

### I-3. まるごとから見た始原菌のゲノム構造解析

構造生物学・生物物理学的な手法を中心に据え、始原菌ヌクレオイドの動態と物性の解析を行う。ゲノムプロジェクトが終了した始原菌から以下の三種を解析対象とする：① *Thermococcus kodakaraensis* (Histone (TK1413, TK2289) を持つ) ② *Thermoplasma acidophilum* (Hu (Ta0093) を持つ) ③ *Sulfolobus solfataricus* (HistoneもHuも持たない)。“*In situ* Lysis 法”の応用と原子間力顕微鏡法を利用して、細胞周期、生育環境(温度、塩濃度、環境ストレス等)を通じて変化する始原菌ヌクレオイド階層構造を解析する。さらに、RNase、Protease、MNase、塩、多価アミンといった酵素・イオン等の処理によるヌクレオイド構造の変化を解析し、階層構造モデルを検証する。

### (II) 核内(構造)タンパク質と高次クロマチンとの相互作用様式の解明

#### II-1. 高次クロマチンファイバーと核内構造タンパク質(トポII)との相互作用解析

トポIIは、核内足場画分に含まれること、また、分裂期染色体の骨格をなすことが知られているが、染色体構造に関与する分子機能に関しては全く解明されていない。トポIIを含む更なるクロマチン高次構造の再構成法の確立を目指して、「ATPを加水分解するエネルギーでDNAのトポロジーを変化させるトポII-酵素活性」が核内足場としての機能に必要かどうかを検討する。ゲノム高次構造再構成におけるDNA配列特異性を調査するため MAR 配列(matrix attachment region)を含むDNAを用いた再構成実験もおこなう。

コアヒストンのN端(ヒストンテール)をト

リブシンで除去した再構成クロマチンを用いて、トポIIとの相互作用を解析する。また、核膜-ラミナ-クロマチン間で機能することが同定されているタンパク質(BAF, エメリン等)を、ラミナ/クロマチン再構成系に加える。

#### II-2. 再構成高次クロマチンファイバーとヒストンシャペロン等との相互作用解析

クロマチンに豊富に存在するPC4は、転写・複製・修復のいずれにも関与する多機能タンパク質である。我々は、「PC4はヒストンに直接結合してクロマチンを凝集させる」ことを1分子イメージング解析から明らかにした。ここでは、ヒストンH1の30 nm ファイバー形成機構と比較して、PC4がクロマチンの折り畳みを促進する機構を、クロマチン再構成系を用いた1分子イメージング解析で明らかにする。

### (III) 核膜と高次クロマチンとの相互作用様式の解明

#### III-1. 核膜調製法・ラミナ観察手法の確立と応用

核膜裏側に展開している核ラミナにはクロマチンが接着し、その付近は比較的高度に凝縮した状態のヘテロクロマチンが配置されていることが知られている。しかし、これらの知見は細胞生物学的・生化学的な実験から得られたものであり、クロマチンとラミナが相互作用している様子は直接可視化・解析されていない。基本的には、ラミナを可視化・解析するための試料調製法および観察法を確立し、これにクロマチンを結合させ、相互作用の力計測を行う。液中ナノスケール画像と蛍光顕微鏡像の同時解析を可能にする蛍光顕微鏡一体型原子間力顕微鏡を使用する。

#### III-2. クロマチン-核膜タンパク質間相互作用の力学測定による解析

クロマチンは核膜内膜タンパク質を介して核膜と相互作用している。そこで、核膜内膜タンパク質であるLBR(ラミンB受容体)、MAN1、エメリン等と再構成クロマチンファイバーとの相互作用メカニズムを1分子力計測法で解析する。

それぞれのGST融合核膜内膜タンパク質を大腸菌で発現・精製後、本申請者らの開発した方法により原子間力顕微鏡のカンチレバーに装着し、これを用いて、再構成したクロマチン(beads-on-a-string)や30 nm ファイバーとの相互作用を力計測により解析する。予備実験の結果では、LBRはDNAともヒストンとも結合し、LBR-DNA間、LBR-再構成クロマチン間の力はそれぞれ、36pN、55 pNであり、十分に実測可能である。核膜内膜タンパク質(LBR(ラミンB受容体)、MAN-1、エメリン)等の機能は「リン酸化-

脱リン酸化」により調節されることが分かっている。我々は既にエメリンのリン酸化部位を決定した。そこで、他の核膜内膜タンパク質のリン酸化部位も決定し、これらの部位の「リン酸化-脱リン酸化」が再構成クロマチンファイバーとの相互作用に及ぼす影響をピコニュートンレベルで解析する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 高次ゲノム構築の一般原理の解明

①始原菌において、TK0471はDNAに結合し、ヒストンとは異なるゲノム構造をとることがわかった。TK0471遺伝子の破壊株を作成し、始原菌の核様体のヘテロな高次構造におよぼす影響を原子間力顕微鏡で、各種遺伝子の発現におよぼす影響をDNAアレイで解析した。

②大腸菌においても、核様体を単離し、MNaseで部分分解し、ショ糖密度勾配法により核様体フラグメントを分画した後、各画分に含まれる遺伝子断片とタンパク質を分析し、核様体フラグメントの構造を原子間力顕微鏡で解析した。その結果、大腸菌核様体は、MreB遺伝子産物を介して細胞膜と強固に結合していることが分かった。さらに核様体フラグメント・MreB遺伝子産物・細胞膜が織り成す高次構造を原子間力顕微鏡で解析し、その高次構造におよぼすMreB重合阻害剤(A22)の影響を調べた。

③分裂酵母のゲノムにはリンカーヒストン(H1やH5)が存在しないが、核内では「Beads-on-a-string」構造をとることが分かっている。ただ、高等動植物のものより、ヌクレオソーム間の距離が数十塩基対短い。一方、試験管内で再構成したヌクレオソームはヒトのものと同様な「Beads-on-a-string」構造をとり、また、ヒストンH1とも結合し「太いファイバー」を形成することが分かった。ただ、ヒストンH1はヒトでは30nmファイバーをつくるが、酵母では20nmファイバーを形成する。これは、コアヒストンのN-末端の電荷の差によるものであると解釈できる。さらに、分裂酵母にヒストンH1遺伝子を導入し、核内でのゲノム構造におよぼす影響を解析した。

##### (2) 核内タンパク質と高次クロマチンとの相互作用様式の解明

①核小体に局在する機能未知の核マトリクスタンパク質(MAK16、WD46、MAGEF、FAM27E1等)をコードするcDNAをクローニングし、GFP(クラゲの緑色蛍光タンパク質)との融合タンパク質としてHeLa細胞で発現させた。FRAP(Fluorescence Recovery After Photobleaching)解析の結果、これらの核内での移動速度の非常に遅いものであった。これらのタンパク質をそれぞれsiRNAでノックダウンした際の他のタンパク質の動態への影

響を調べた。

②WD46はN-末端とC-末端にDisordered領域を有するが、N-末端のDisordered領域が特異的にヒストン8量体と結合すること、また、分子中央部のWD領域はヒストンH3と特異的に結合することが分かった。また、WD46のこれらの領域がもつ特異的機能の更なる解析を進めた。

③細胞骨格タンパク質であるアクチニン4は細胞周期依存的に細胞核-細胞質間をシャトルすることを発見した。核内に入ったアクチニン4はINO80複合体と結合し、特定の遺伝子の発現を制御することも分かった。また、アクチニン4の分子量は大きい(105kDa)にも関わらず、その核内移行にはインポーチンが必要としないことも分かった。今年度はこのアクチニン4の核移行メカニズムの詳細を、アクチニン4の有するスペクトリンリピートに注目して解析した。

##### (3) 核膜と高次クロマチンとの相互作用様式の解明

大腸菌で発現させたGST-LBR融合タンパク質を原子間力顕微鏡探針に取り付け、LBRと高次クロマチンとの相互作用を力学的に解析し、また認識イメージングによりLBRと高次クロマチンとの結合を直接可視化した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計39件) すべて査読有

1. M. Yokokawa & K. Takeyasu (2011) Motion of Ca-pump captured. *FEBS J.*, (In Press)
2. Daniel Duzdevich, Jinliang Li, Jhoon Whang, H. Takahashi, K. Takeyasu, David T.F. Dryden, A. Jennifer Morton, and J. Michael Edwardson (2011) Unusual structures are present in DNA fragments containing super-long Huntingtin CAG repeats. *PLoS ONE*, 6:e17119.
3. Muehiro Asally, Y. Yasuda, M. Oka, S. Otsuka S. H. Yoshimura, K. Takeyasu & Y. Yoneda (2011) Nup358, a nucleoporin, functions as a key determinant of the nuclear pore complex structure remodeling during skeletal myogenesis. *The FASEB J.*, 278: 610-621.
4. H. Maruyama, Minsang Shin, T. Oda, Rie Matsumi, R. L. Ohniwa, T. Itoh, K. Shirahige, T. Imanaka, H. Atomi, Shige H. Yoshimura, and K. Takeyasu (2010) Histone and TK0471/TrmBL2 form a novel heterogeneous genome architecture in the hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakarensis*. *Mol. Biol. Cell*, 22: 386-398.
5. H. Ohno, T. Kobayashi, R. Kabata, T. Iwasa, S.H. Yoshimura, K. Takeyasu, T. Inoue & H. Saito (2010) Formation of equilateral-triangular shaped RNA-protein complex with kink-turn-L7Ae

- interacting motifs. *Nature Nanotechnology*, DOI: 10.1038/NNANO.2010.268.
6. Y. Suzuki, Y. Higuchi, K. Hizume, M. Yokokawa, S.H. Yoshimura, K. Yoshikawa & K. Takeyasu (2010) Molecular Dynamics of DNA and Nucleosomes in Solution Studied by Fast-scanning Atomic Force Microscopy. *Ultramicroscopy* 110: 682-688.
  7. C. Manfredi, Y. Suzuki, T. Yadav, K. Takeyasu & J.C. Alonso. (2010) RecO-mediated DNA homology search and annealing is facilitated by SsbA. *Nucleic Acids Res.*, 38:6920-6929.
  8. M. Kumeta, S.H. Yoshimura, M. Harata & K. Takeyasu (2010) Molecular mechanisms underlying nucleocytoplasmic shuttling of actinin-4. *J. Cell Sci.*, 123: 1020-1030.
  9. H.Takahashi, Victor Shahin, Robert M. Henderson, K. Takeyasu and J. Michael Edwardson (2010) Interaction of synaptotagmin with lipid bilayers, analyzed by single-molecule force spectroscopy. *Biophysical J.*, 99: 2550-2558.
  10. M. Yokokawa, K. Takeyasu & J.M. Edwardson (2010) Acid-sensing ion channel (ASIC) 1a undergoes a height transition in response to acidification. *FEBS Lett.*, 584: 3107-3110.
  11. K. Morikawa, R. L. Ohniwa, T. Ohta, Y. Tanaka, K. Takeyasu, T. Msadek (2010) Adaptation beyond the Stress Response: Cell Structure Dynamics and Population Heterogeneity in *Staphylococcus aureus* *Microbes and Environments*, 25, pp.75-82.
  12. H.Takahashi, K. Hizume, M. Kumeta, S.H. Yoshimura & K. Takeyasu (2009) Single-molecule Anatomy by Atomic Force Microscopy and Recognition Imaging. *Arch. Histology and Cytology*, 72 : 17-225.
  13. Y. Hirano, Y. Iwase, K. Ishii, M. Kumeta, T. Horigome & K. Takeyasu (2009) Cell Cycle-Dependent Phosphorylation of MAN-1. *Biochemistry*, 48:1636-1643.
  14. K. Hizume, T. Nakai, S. Araki, E. Prieto, K. Yoshikawa & K. Takeyasu (2009) Removal of histone tails from nucleosome dissects the physical mechanisms of salt-induced aggregation, linker histone H1-induced compaction and 30-nm fiber formation of the nucleosome array. *Ultramicroscopy*, 109: 868-873.
  15. J.L. Gilmore, Y. Suzuki, G. Tamulaitis, V. Siksnys, K. Takeyasu & Y.L. Lyubchenko (2009) Single-Molecule Dynamics of the DNA-EcoRII Protein Complexes Revealed with High-Speed Atomic Force Microscopy. *Biochemistry*. 48(44): 10492-8.
  16. S. Araki, K. Hizume, T. Iwaki, Y. Suzuki, K. Takeyasu & K. Yoshikawa (2009) Nucleosomal arrays reconstituted from ring and linear DNA. *Chem. Phys. Lett.*, 479: 284-289.
  17. F. Pratto, Y. Suzuki, K. Takeyasu & J.C. Alonso (2009) Single-molecule analysis of protein-DNA complexes formed during partition of newly replicated plasmid molecules in *Streptococcus pyogenes*. *J Biol Chem*. 284(44): 30298-306.
  18. Y. Hirano, K. Ishii, M. Kumeta, K. Furukawa, K. Takeyasu & T. Horigome. (2008) Proteomic and targeted analytical identification of BXDC1 and EBNA1BP2 as dynamic scaffold proteins in the nucleous. *Genes Cell*, 14: 155-166.
  19. K.Ishii, Y.Hirano, N.Araki, T.Oda, M.Kumeta, K.Takeyasu, K.Furukawa & T.Horigome (2008) Nuclear matrix contains novel WD-repeat and disordered-region-rich proteins. *FEBS Lett.*, 582: 3515-3519.
  20. S. Otsuka, S. Iwasaka, Y. Yoneda, H.Takahashi, K. Takeyasu and S.H. Yoshimura (2008) Individual binding pockets of importin beta for FG-nucleoporins have different binding properties and different sensitivities to RanGTP. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105: 16101-16106.
  21. M. Yokokawa, K. Takeyasu and S.H. Yoshimura (2008) Scanning probe microscope revealed mechanical properties of plasma membrane and nuclear envelope in living cells. *J. Microscopy* 232: 82-90.
  22. Y. Hirano, H. Takahashi, M. Kumeta, K. Hizume, Y. Hirai, S. Otsuka, S.H. Yoshimura & K. Takeyasu (2008) Nuclear Architectures and Chromatin Dynamics Revealed by Atomic Force Microscopy in Combination with Biochemistry and Cell Biology. *Eur. J. Physiol.*, 456: 139-153.
  23. R.L. Ohniwa, K. Morikawa, S.L. Takeshita, J. Kim, T. Ohta, C. Wada & K. Takeyasu (2007) Transcription-coupled nucleoid architecture in bacteria. *Gene to Cells*, 12: 1141-1152.
  24. N. Crampton, M. Yokokawa, D.T. Dryden, J.M. Edwardson, D.N. Rao, K. Takeyasu, S.H. Yoshimura, & R.M. Henderson (2007). Fast-scan atomic force microscopy reveals that the type III restriction enzyme EcoP15I is capable of DNA translocation and looping. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 12755-12760.
  25. K. Hizume, S. Araki, K. Yoshikawa & K. Takeyasu (2007) Topoisomerase II, a scaffold component, promotes chromatin-compaction in vitro in a linker-histone H1-dependent manner. *Nucleic Acid Res.*, 35: 2787-2799.
  26. T. Kobori, S. Iwamoto, K. Takeyasu, & T. Ohtani (2007) Chromatin dynamics of unfolding and refolding controlled by the nucleosome repeat length and the linker and core histones. *Biopolymers*, 85: 295-307.
- [学会発表] (計 30 件)
1. M. Kumeta, S. Otsuka, S. H. Yoshimura and K. Takeyasu : Karyopherin-independent nuclear

Transport of spectrin for superfamily proteins, The American Society for Cell Biology -50<sup>th</sup> annual meeting (Dec.14, 2010, Philadelphia, USA)

2. K. Takeyasu: Nucleosome and Chromatin Dynamics Revealed by Atomic Force Microscopy, The 7<sup>th</sup> European Biophysical Society Association meeting (Jul.15,2009, Genoa, Italy)
3. K. Takeyasu: Genome/Chromatin Dynamics Revealed by Atomic force Microscopy, International Scanning Probe Microscopy conference (Jun.22, 2008, Seattle, USA)

[図書] (計 6 件)

1. Yu-ki Suzuki, Masatoshi Yokokawa, S. H. Yoshimura & Kunio Takeyasu (2011) Biological Application of Fast-Scanning Atomic Force Microscopy. In "Scanning Probe Microscopy in Nanoscience and Nanotechnology, Vol 2" ed. B. Bhushan. pp. 217-246. Springer-Verlag, Heidelberg.
2. Hirohide Takahashi, Yaron R. Silberberg, Masahiro Kumeta, J. Michael Edwardson, & Kunio Takeyasu (2010) Force spectroscopy addresses fundamental problems in cell physiology. In "Microscopy: Science, Technology, Applications and Education" ed. A. Méndez-Vilas, Formatex Research Center, Badajoz, Spain pp. 478-488.
3. K. Takeyasu, H.Maruyama, Y. Suzuki, K. Hizume & S. H. Yoshimura(2009) Modern Atomic Force Microscopy and Its Application to the Study of Genome Architecture. In "Applied Scanning Probe Methods, Vol. 14" ed. B. Bhushan. Springer-Verlag, Heidelberg.
4. Ohniwa R.L., K. Morikawa, Ohta T., Wada C. & Takeyasu K. (2009) Nucleoid Architecture and Dynamics in Bacteria. In "Bacterial DNA Research Progress" eds. Frank Columbus and Lauren Perl. NOVA Publishers.
5. Hizume K., Yoshimura S.H., Kumeta M, Takeyasu K. (2007) Structural organization of dynamic chromatin. In "Chromatin and Disease" eds. T.K Kundu. D. Dipak (Subcellular Biochemistry series Vol. 41) Page 3-28. SpringerVerlag.
6. Kobori T, Hizume K., Ohniwa R.L., Yoshimura S.H., Takeyasu K. (2007) Biochemical and biophysical basis of genome folding mechanisms. In "Biopolymer Research Trends" ed. Pablo C. Sanchez. Page 107-135. Nova Science Publishers.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹安 邦夫 (TAKEYASU KUNIO)  
京都大学・大学院生命科学研究科・教授  
研究者番号：40135695

(2) 研究分担者

吉村 成弘 (YOSHIMURA SHIGEHIRO)  
京都大学・大学院生命科学研究科・准教授  
研究者番号：90346106  
日詰 光治 (HIDUME KOUJI)  
京都大学・大学院生命科学研究科・助教  
研究者番号：10378846  
跡見 晴幸 (ATOMI HARUYUKI)  
京都大学・大学院工学科学研究科・准教授  
研究者番号：90243047

(3) 連携研究者

該当なし