

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03156

研究課題名(和文)ヘテロクロマチンにおけるDNA損傷修復機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism for repairing of double-strand breaks in heterochromatin

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヘテロクロマチン上に放射線などで生じた2本鎖切断を修復する仕組みとして、非相同末端結合修復(NHEJ)と相同組換え修復(HR)の2つの経路が知られているが、その選択はヘテロクロマチンが形成される反復配列などの良く似た塩基配列の場合、染色体転座や欠損を防ぐという観点から重要である。この経路選択において、RIF1というタンパク質がHRに必要な損傷部位の削り込みを抑制しNHEJを促進することが知られている。本課題によりRIF1にPP1が結合していること、このPP1の活性により損傷部位の削り込みを行う酵素活性が阻害されることを見出し、DNA損傷修復の経路選択のメカニズムの一端を明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA損傷修復に関わる遺伝子の変異はさまざまな疾患の原因となることが知られている。例えば、RIF1は、乳がん、卵巣がんの原因遺伝子であるBRCA1と深い関わりがある。RIF1の機能に問題があると、NHEJによる修復への誘導が起こらないため、BRCA1がない状態でも異常なHR経路が発動され、抗がん剤耐性細胞になることが実験的に証明されている。今回発見したRIF1と結合しているPP1の働きは、シールデンとともにRIF1のDNA損傷修復における機能そのものであるため、抗がん剤耐性細胞が出現する仕組みや、解決への糸口になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Two pathways are known to repair double-strand breaks caused by radiation and other factors on heterochromatin: non-homologous end joining repair (NHEJ) and homologous recombination repair (HR). The choice between these is important from the perspective of preventing chromosome translocations and deletions when there are repeated sequences or similar base sequences where heterochromatin is formed. In this pathway selection, it is known that a protein called RIF1 inhibits the trimming of damage sites necessary for HR and promotes NHEJ. Through this project, we found that PP1 binds to RIF1, and the enzymatic activity that trims the damage sites is inhibited by the activity of this PP1, shedding light on part of the mechanism of DNA damage repair pathway selection.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：DNA損傷修復

1. 研究開始当初の背景

繰り返し配列上に形成されるヘテロクロマチンにおいて DNA 二重鎖切断(DSB)が生じると、相同性のある繰り返し配列間で誤った結合や欠失が生じ、染色体異常が引き起こされる可能性がある。ヘテロクロマチンにおいて DSB 損傷修復するためには、その凝縮した構造や基盤となる DNA の繰り返し配列など、他の領域とは異なる特徴を回避するための何らかのメカニズムが介在することが容易に想像される。放射線などで生じた DSB を修復する仕組みとして、非同末端結合修復(non-homologous end-joining; NHEJ)と相同組換え修復(homologous recombination; HR)の2つの経路が知られている。NHEJ では、DNA の切断面をそのままつなぎ直すのに対し、HR では切断箇所を削ることによって一本鎖 DNA を露出させ、それに似た配列を持つ別の DNA を鋳型にして修復を行う。NHEJによる修復とHRによる修復は、直す二本鎖切断の状況や場所によって得意、不得意がある。例えば、DNA 複製の阻害で引き起こされる二本鎖切断は、NHEJ では正常に修復できないのでHRで修復する必要がある。一方、HRによる修復は鋳型にする相同染色体が必要なため、細胞分裂に先立ってDNA複製が行われた後にしか機能しない。さらに、ヘテロクロマチンが形成される反復配列などの良く似た塩基配列の場合、それらの間でHRが起こると、染色体転座や欠損という変異を引き起こすことがある。そのため、実際の細胞では2つの修復経路が巧みに使い分けられている。

二本鎖切断を2つの経路のどちらで修復するかは、DNAの「削り込み」を行うか(HR)、行わないか(NHEJ)によって決まる。放射線などにより二本鎖切断が生じると、損傷部位には、MRE11、RAD50、NBS1 という3つのタンパク質から成るMRNと呼ばれる削り込みを行う酵素複合体が集まる。そして、CtIPというタンパク質がリン酸化されることによってMRNに結合すると、MRNの酵素は活性化され、HRによる修復のために必要な一本鎖DNAを露出するための削り込みを開始する。この仕組みに競合するように働くのが、RIF1タンパク質である。損傷部位にRIF1タンパク質が結合すると、削り込みが阻害されNHEJによる修復が選択されることが報告された(Bunting et al., 2010; Zimmermann and de Lange, 2014)。さらに、2018年に複数のグループから、損傷部位に存在するRIF1にシールドイン(Shieldin)というタンパク質が結合し、MRNによる削り込み途中の一本鎖DNAに集まることで、その後のさらなる他の酵素による削り込みの伸展が止まり、削り込み部分を埋め戻すことで、HRによる修復を抑制してNHEJによる修復が選択されることが報告されている(Dev et al., 2018; Findlay et al., 2018; Ghez- raoui et al., 2018; Gupta et al., 2018; Mirman et al., 2018; Noor- dermeer et al., 2018; Setiapatra and Durocher, 2019; Tomida et al., 2018)。

2. 研究の目的

ヘテロクロマチン上に放射線などで生じたDSBを修復する仕組みとして、NHEJとHRの2つの経路が知られているが、その選択はヘテロクロマチンが形成される反復配列などの良く似た塩基配列の場合、染色体転座や欠損などの変異を防ぐという観点から極めて重要である。本課題では、RIF1、SCAI、53BP1、PP1など、ヘテロクロマチンに関連した因子のDSB修復における経路選択における役割に着目して解析を行なった。具体的には、MRNがHRを誘導するために削り込みが開始する前、すなわち、シールドインが働く前においても、NHEJによる修復が起こることが知られている。シールドインはMRNが削り込を行った後の一本鎖DNAに結合してはたらくことから、私たちは、RIF1にはシールドインの他にも結合するタンパク質があって、MRNによる削り込みの開始を抑制しているのではないかと考えた。そこで、RIF1に結合するシールドイン以外のタンパク質を質量分析計により探索し、RIF1のHRを阻害するシールドイン以外の経路を探索し、その詳細を明らかにすることを目的とした。

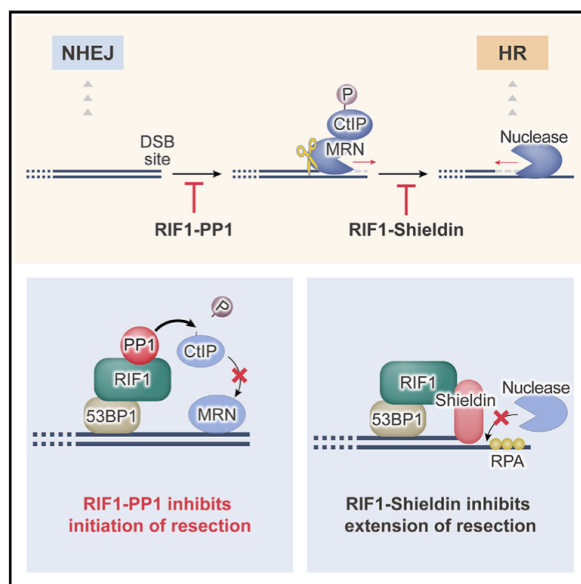
3. 研究の方法

Flag-tagをN末端に付加したRIF1を発現するヒト293細胞を樹立し、Flag-RIF1の免疫沈降産物を質量分析により解析することにより、RIF1結合タンパク質を同定した。RIF1の表現型を解析するために、ゲノム編集法によりRIF1をノックアウトしたHeLa細胞を樹立した。またRIF1

ノックアウト細胞に、野生型 RIF1、あるいは、PP1 と結合できない RIF1 をノックインした細胞を樹立した。RIF1、REV7、SHLD2、53BP1、SCAI、BRCA1 のノックダウンは特異的な siRNA による RNA 干渉法により行った。ウェスタンブロット、間接蛍光抗体法は以下の抗体を用いて行った； anti-RIF1 (goat; sc-55979; Santa Cruz; 1:300 for western blotting (WB) and 1:500 for immunofluorescence (IF)), anti-RIF1 (rabbit; A300-569A; Bethyl; 1:500 for WB), PP1 (mouse; sc-7482; Santa Cruz; 1:500 for WB), anti-PP1a (goat; sc-6104; Santa Cruz; 1:500 for IF), CtIP (mouse; 14-1; Active Motif, 1:500 for WB, 1:300 for IF), anti-gH2AX (mouse; JBW301, Millipore, 1:5000 for IF), anti-gH2AX (rabbit; 20E3, CST, 1:500 for IF), anti-REV7 (rabbit; EPR13657; abcam; 1:500 for WB), anti-RAD51 (rabbit polyclonal antibody; a gift from Hitoshi Kurumizaka; 1:3000 for IF) (Tachiwana et al., 2006), anti-53BP1 (rabbit; NB 100-304; Novus Biologicals; 1:1000 for WB and 1:5000 for IF), anti-SCAI (mouse; 17C3; described previously; hybridoma culture supernatants were used at 1:100 for WB) (Isobe et al., 2017), anti-BRCA1 (rabbit; 07-434; Millipore; 1:500 for WB), anti-NBS1 (rabbit; NB 100-143; Novus Biologicals; 1:500 for IF), anti-RPA2 (mouse; 9H8; abcam; 1:300 for IF), anti-cyclin A (mouse; CY-A1; Sigma; 1:1000 for IF)。CtIP と MRN 複合体、あるいは BRCA1 との相互作用の解析は、近接ライゲーション法 (Duolink in situ proximity ligation assay, Sigma-Aldrich) を用いて行った。

4. 研究成果

HR 経路の選択において、リン酸化された CtIP が MRN 複合体に結合して MRN による削り込みを活性化することが最初のステップである。しかしながら、この削り込みに拮抗してシールドイン複合体が RIF1 によって損傷部位に集積し、MRN 複合体が削り込んだ 1 本鎖に結合することにより、それ以上の削り込みを阻害し HR への進行を抑制する。CtIP の損傷部位への集積を解析したところ、野生型の細胞では損傷直後は CtIP の集積は見られないが、その後徐々に集積が見られた。一方、RIF1 ノックアウト細胞では、損傷直後から CtIP が損傷部位に集積することを見出した。このことは、RIF1 が CtIP の損傷直後の集積を抑制していることを示している。しかしながら、RIF1 のエフェクターであるシールドインをノックダウンした細胞では、RIF1 をノックダウンした時とは異なり、野生型と同様に損傷直後の CtIP の集積は見られなかった。このことから、RIF1 はシールドイン以外のエフェクターにより CtIP の損傷部位への損傷直後の集積を抑制していると考えた。そこで、RIF1 に相互作用するタンパク質を質量分析計により探索したところ、脱リン酸化酵素である PP1 の全てのサブタイプ (α 、 β 、 γ) を同定した。実際に PP1 は RIF1 の C 末端側に直接結合し、RIF1 依存的に損傷部位に集積することを明らかにした。また、CtIP と MRN 複合体との相互作用を間接ライゲーション法により検出する系を開発し、RIF1 と PP1 との結合が CtIP と MRN 複合体との損傷直後の相互作用に必須であることを明らかにすることができた。このことは、RIF1-PP1 が存在すると、CtIP に付加されているリン酸がはずされ、CtIP が MRN に結合することができず、削り込みの反応を活性化できなくなると考えられる。実際に、RIF1 のノックアウト細胞や、PP1 と結合できない RIF1 を内在性の RIF1 と置き換えた細胞では、DNA 損傷直後に CtIP-MRN に依存した時期尚早な削り込みが観察された。すなわち、損傷直後、RIF1 に結合した PP1 は CtIP を脱リン酸化をすることにより、CtIP と MRN との相互作用を阻害し、MRN による DNA の削り込みの開始を抑制していることがわかった。今回の発見から、細胞の中で DNA の二本鎖切断が起こると、損傷部位に集まった RIF1 は、PP1 を介して二本鎖切断直後に DNA 末端の削り込みの「開始」を防ぐことと、削り込みの途中で、シールドインを介して削り込みの伸展を防ぐ、という 2 つの異なる方法により HR に向かわせる DNA 末端の削り込みを段階的に制御しているという、二本鎖切断直後の修復経路選択機構の一端が明らかとなった (Isobe et al., 2021)。



DNA 損傷修復に関わる遺伝子の変異はさまざまな疾患の原因となることが知られている。例えば、RIF1 は、乳がん、卵巣がんの原因遺伝子である BRCA1 と深い関わりがある。BRCA1 は HR による修復を促進する遺伝子で、この遺伝子に変異があると HR による修復機能が低下し、それに伴い、乳がんを発症する生涯リスクが 80% になるという報告がある。オラパリブという抗がん剤は、この HR による修復機能の低下を逆手に取り、がん細胞を殺す。しかしながら、投薬を続けるとオラパリブの効かない細胞（抗がん剤耐性細胞）が現れてくることが知られており、問題になっている。RIF1 の機能に問題があると、NHEJ による修復への誘導が起こらないため、BRCA1 が不在状態でも異常な HR 経路が発動され、抗がん剤耐性細胞になることが実験的に証明されている。今回発見した RIF1 と結合している PP1 の働きは、シールドインとともに RIF1 の DNA 損傷修復における機能そのものであるため、抗がん剤耐性細胞が出現する仕組みや、解決への糸口になると考えられる。また、RIF1 の機能不全が免疫疾患を引き起こすことも知られている。免疫反応に重要な抗体タンパク質の産生には NHEJ のメカニズムが利用されており、NHEJ の効率が下がると体内の抗体の産生量が減少するためと考えられている。抗体産生には RIF1 に結合しているシールドインが関わる反応と、RIF1 が関与するにもかかわらずシールドインが関与しない反応があることが報告されている。ここでも RIF1 に結合している PP1 が働いている可能性は十分考えられる。今回の我々の発見は基礎的な知見であるが、将来的にこれらの疾患の原因解明や治療に貢献することが期待できるのではないかと思われる。

<引用文献>

Bunting, S.F., Callesán, E., Wong, N., Chen, H.T., Polato, F., Gunn, A., Bothmer, A., Feldhahn, N., Fernandez-Capetillo, O., Cao, L., et al. (2010). 53BP1 inhibits homologous recombination in Brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell* 141, 243-254.

Dev, H., Chiang, T.W., Lescale, C., de Krijger, I., Martin, A.G., Pilger, D., Coates, J., Sczaniecka-Clift, M., Wei, W., Ostermaier, M., et al. (2018). Shieldin complex promotes DNA end-joining and counters homologous recombination in BRCA1-null cells. *Nat. Cell Biol.* 20, 954-965.

Findlay, S., Heath, J., Luo, V.M., Malina, A., Morin, T., Coulombe, Y., Djerir, B., Li, Z., Samiei, A., Simo-Cheyrou, E., et al. (2018). SHLD2/FAM35A co-operates with REV7 to coordinate DNA double-strand break repair pathway choice. *EMBO J.* 37, e100158.

Ghezraoui, H., Oliveira, C., Becker, J.R., Bilham, K., Moralli, D., Anzilotti, C., Fischer, R., Deobagkar-Lele, M., Sanchiz-Calvo, M., Fueyo-Marcos, E., et al. (2018). 53BP1 cooperation with the REV7-shieldin complex underpins DNA structure-specific NHEJ. *Nature* 560, 122-127.

Gupta, R., Somyajit, K., Narita, T., Maskey, E., Stanlie, A., Kremer, M., Typas, D., Lammers, M., Mailand, N., Nussenzweig, A., et al. (2018). DNA repair network analysis reveals shieldin as a key regulator of NHEJ and PARP inhibitor sensitivity. *Cell* 173, 972-988. e23.

Isobe, S.Y., Hiraga, S.I., Nagao, K., Sasanuma, H., Donaldson, A.D., and Obuse, C. (2021). Protein phosphatase 1 acts as a RIF1 effector to suppress DSB resection prior to Shieldin action. *Cell Rep.* 36, 109383. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109383>.

Mirman, Z., Lottersberger, F., Takai, H., Kibe, T., Gong, Y., Takai, K., Bianchi, A., Zimmermann, M., Durocher, D., and de Lange, T. (2018). 53BP1-RIF1-shieldin counteracts DSB resection through CST- and Pola-dependent fill-in. *Nature* 560, 112-116.

Noordermeer, S.M., Adam, S., Setiাপutra, D., Barazas, M., Pettitt, S.J., Ling, A.K., Olivieri, M., Alvarez-Quilón, A., Moatti, N., Zimmermann, M., et al. (2018). The shieldin complex mediates 53BP1-dependent DNA repair. *Nature* 560, 117-121.

Setiাপutra, D., and Durocher, D. (2019). Shieldin-The protector of DNA ends. *EMBO Rep.* 20, e47560.

Tomida, J., Takata, K.I., Bhetawal, S., Person, M.D., Chao, H.P., Tang, D.G., and Wood, R.D. (2018). FAM35A associates with REV7 and modulates DNA damage responses of normal and BRCA1-defective cells. *EMBO J.* 37, e99543.

Zimmermann, M., Lottersberger, F., Buonomo, S.B., Sfeir, A., and de Lange, T. (2013). 53BP1 regulates DSB repair using Rif1 to control 50 end resection. *Science* 339, 700-704.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kuroda Yukiko, Nagao Koji, Isobe Shin-Ya, Nishibuchi Gohei, Obuse Chikashi, Roscioli Tony, Izumi Kosuke 他	4. 巻 未定
2. 論文標題 Dominant-negative variants in CBX1 cause a neurodevelopmental disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.gim.2023.100861	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 Hirano Yasuhiro, Kinugasa Yasuha, Kubota Yoshino, Obuse Chikashi, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 X
2. 論文標題 Inner nuclear membrane proteins Lem2 and Bqt4 interact with different lipid synthesis enzymes in fission yeast	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 mvad017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvad017	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 Masui Osamu, Corbel Catherine, Nagao Koji, Endo Takaho A., Kezuka Fuyuko, Diabangouaya Patricia, Nakayama Manabu, Kumon Mami, Koseki Yoko, Obuse Chikashi, Koseki Haruhiko, Heard Edith	4. 巻 25
2. 論文標題 Polycomb repressive complexes 1 and 2 are each essential for maintenance of X inactivation in extra-embryonic lineages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41556-022-01047-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 該当する
1. 著者名 Sugawara Sho, Okada Ryo, Loo Mun Tze, Tanaka Hisamichi, Miyata Kenichi, Chiba Masatomo, Kawasaki Hiroko, Katoh Kaoru, Kaji Shizuo, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro, Nakayama Mizuho, Oshima Masanobu, Nagao Koji, Obuse Chikashi, Nagayama Satoshi, Takubo Keiyo, Nakanishi Akira, Kanemaki Masato, Hara Eiji, Takahashi Akiko	4. 巻 5
2. 論文標題 RNaseH2A downregulation drives inflammatory gene expression via genomic DNA fragmentation in senescent and cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-022-04369-7	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 -

1. 著者名 Ichihara Saya, Nagao Koji, Sakaguchi Takehisa, Obuse Chikashi, Sado Takashi	4. 巻 149
2. 論文標題 SmcHD1 underlies the formation of H3K9me3 blocks on the inactive X chromosome in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev200864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.200864	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 Hayashi-Takanaka Yoko, Hayashi Yuichiro, Hirano Yasuhiro, Miyawaki-Kuwakado Atsuko, Ohkawa Yasuyuki, Obuse Chikashi, Kimura Hiroshi, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 49
2. 論文標題 Chromatin loading of MCM hexamers is associated with di-/tri-methylation of histone H4K20 toward S phase entry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 12152 ~ 12166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab1068	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 Isobe Shin-Ya, Hiraga Shin-ichiro, Nagao Koji, Sasanuma Hiroyuki, Donaldson Anne D., Obuse Chikashi	4. 巻 36
2. 論文標題 Protein phosphatase 1 acts as a RIF1 effector to suppress DSB resection prior to Shieldin action	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109383 ~ 109383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109383	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 Kohei Hamanaka, Darina Sikrova, Satomi Mitsuhashi, Hiroki Masuda, Yukari Sekiguchi, Atsuhiko Sugiyama, Kazumoto Shibuya, Richard J L F Lemmers, Renko Goossens, Megumu Ogawa, Koji Nagao, Chikashi Obuse, Satoru Noguchi, Yukiko K Hayashi, Satoshi Kuwabara, Judit Balog, Ichizo Nishino, Silvere van der Maarel	4. 巻 94
2. 論文標題 Homozygous nonsense variant in LRIF1 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e2441-e2447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.00000000000009617	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 Kenichi Kinjo, Keisuke Nagasaki, Koji Muroya, Erina Suzuki, Keisuke Ishiwata, Kazuhiko Nakabayashi, Atsushi Hattori, Koji Nagao, Ryu-Suke Nozawa, Chikashi Obuse, Kenji Miyado, Tsutomu Ogata, Maki Fukami, Mami Miyado	4. 巻 10
2. 論文標題 Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67715-x	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 Seiichi Sato, Kai Li, Nozomi Sakurai, Mei Hashizume, Sunanda Baidya, Hirotaka Nonaka, Koki Noguchi, Kozo Ishikawa, Chikashi Obuse, Akinori Takaoka	4. 巻 356
2. 論文標題 Regulation of an adaptor protein STING by Hsp90 to enhance innate immune responses against microbial infections	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular Immunology	6. 最初と最後の頁 104188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellimm.2020.104188	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 Hisashi Miura, Saori Takahashi, Takahiro Shibata, Koji Nagao, Chikashi Obuse, Katsuzumi Okumura, Masato Ogata, Ichiro Hiratani, Shin-Ichiro Takebayashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Mapping replication timing domains genome wide in single mammalian cells with single-cell DNA replication sequencing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Protocols	6. 最初と最後の頁 4058-4100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-020-0378-5	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 Ogawa-Momohara M, Muro Y, Goto K, Obuse C, Satoh M, Kono M, Akiyama M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Subacute cutaneous lupus erythematosus with melanocyte elimination induced by pembrolizumab.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e217-e219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15316.	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 Okamoto K, Tanaka Y, Ogasawara S, Obuse C, Nakayama JI, Yano H, Tsuneoka M.	4. 巻 10
2. 論文標題 KDM2A-dependent reduction of rRNA transcription on glucose starvation requires HP1 in cells, including triple-negative breast cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 4743-4760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27092.	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 Asakawa H, Kojidani T, Yang HJ, Ohtsuki C, Osakada H, Matsuda A, Iwamoto M, Chikashige Y, Nagao K, Obuse C, Hiraoka Y, Haraguchi T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Asymmetrical localization of Nup107-160 subcomplex components within the nuclear pore complex in fission yeast.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS Genet.	6. 最初と最後の頁 e1008061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008061	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 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 梶谷卓也, 加藤太陽, 沖昌也, 木村宏, 大川恭行, 小布施力史, Hermand Damien, Lis John, 村上洋太
2. 発表標題 RNA polymerase II Ser7リン酸化は、転写と共役したヌクレオソーム弛緩・再構築を促進して転写一時停止を安定化する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小布施力史, 磯部真也, 佐渡敬, 長尾恒治
2. 発表標題 エピゲノムとヘテロクロマチン構造構築に働きかけるHP1結合タンパク質
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Rawin Poonperm, Saya Ichihara, Hisashi Miura, Akie Tanigawa, Koji Nagao, Chikashi Obuse, Takashi Sado, Ichiro Hiratani
2. 発表標題	Replication dynamics identifies the folding principles of the inactive X chromosome
3. 学会等名	第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	増井修, Corbel Catherine, 長尾恒治, 遠藤高帆, 毛塚芙由子, 小布施力史, Heard Edith, 古関明彦
2. 発表標題	ポリコム複合体PRC1とPRC2はマウス胚体外組織におけるX染色体不活性化の維持に必須である
3. 学会等名	第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	増井修, 長尾恒治, 信賀順, 遠藤高帆, 毛塚芙由子, 小布施力史, 古関明
2. 発表標題	PCGF6-PRC1 は着床後胚においてX染色体不活性化を安定に保つ役割を持つ
3. 学会等名	第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Marinela Perpelescu, Chikashi Obuse, Hiroshi Masumoto, Masato Kanemaki, Hiroshi Kimura
2. 発表標題	PHIP/ICEN4 regulates centromere via CENP-B
3. 学会等名	第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 小布施力史
2. 発表標題 ヒストン修飾とヘテロクロマチン構造に働きかけるHP1結合タンパク質
3. 学会等名 令和4年度遺伝研研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 磯部真也、平賀信一郎、長尾恒治、笹沼博之、Donaldson D. Anne、小布施力史
2. 発表標題 PP1はRIF1のエフェクターとして、Shieldinに先立って相同組換え修復の制御を行う
3. 学会等名 第26回 DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯部真也、平賀信一郎、長尾恒治、笹沼博之、Donaldson D. Anne、小布施力史
2. 発表標題 PP1はRIF1のエフェクターとして、Shieldinに先立って相同組換え修復の制御を行う
3. 学会等名 第39回染色体ワークショップ・第20回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯部真也、平賀信一郎、長尾恒治、笹沼博之、Donaldson D. Anne、小布施力史
2. 発表標題 PP1はRIF1のエフェクターとして、Shieldinに先立って相同組換え修復の制御を行う
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯部 真也, 平賀 信一郎, 長尾 恒治, 野崎 直仁, Donaldson D Anne, 小布施 力史
2. 発表標題 PP1, another RIF1 effector to shieldin, suppresses resection of damaged DNA ends as a barrier against HDR
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小布施力史
2. 発表標題 ヘテロクロマチンの構造と機能の理解
3. 学会等名 第1回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯部 真也, 平賀 信一郎, 長尾 恒治, 笹沼 博之, Donaldson D Anne, 小布施 力史
2. 発表標題 Protein Phosphatase 1 acts as a RIF1 effector to suppress DSB resection prior to Shieldin action
3. 学会等名 第 38 回 染色体ワークショップ 第 19 回 核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小布施力史
2. 発表標題 ヘテロクロマチンの構造と機
3. 学会等名 第13回エピジェネティクス研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Obuse C.
2. 発表標題 Elucidation of the molecular basis of heterochromatin body formation.
3. 学会等名 Chromosome Dynamics 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

染色体構造機能学研究室 https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/dbs01/re-paper-temp.php?id=98 染色体構造機能学研究室 http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/obuse/
--

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

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
---------	---------