

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00449

研究課題名（和文）クロマチン上で起こる転写と共役した二重鎖切断修復の分子機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanism of the transcription-coupled homologous recombination repair in chromatin

研究代表者

胡桃坂 仁志（Kurumizaka, Hitoshi）

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：80300870

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,500,000円

研究成果の概要（和文）：転写と共役した二重鎖切断修復（TC-HR）は、非分裂細胞で生じる正確性の高い二重鎖切断修復機構であり、ゲノムDNAの安定的維持に寄与する。本研究では、真核生物のゲノムDNA収納様式であるクロマチン上でのTC-HRの分子機構の解明を目指した。クロマチン再構成技術やタンパク質精製技術、試験管内クロマチン転写試験などの生化学的解析、クライオ電子顕微鏡を用いた構造生物学的解析により、TC-HRで機能する全長RAD52の構造、クロマチン転写によるDNA損傷認識のメカニズム、DNA修復で機能するタンパク質とクロマチンの複合体構造などを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNAの二重鎖切断は重篤な損傷であり、この損傷が細胞内で適切に修復されない場合、がんをはじめとする様々な疾患の原因となることが明らかになっている。特に、TC-HRなどの転写と共役したDNA修復経路の破綻は、神経疾患などの原因となることが報告されている。したがって、本研究におけるTC-HRの分子機構解明やクロマチン上でのDNA損傷修復関連タンパク質の機能および構造の解明は、学術的意義はもとより、医療や産業など社会的にも大いに意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The transcription-coupled homologous recombination (TC-HR) is an accurate double-strand break repair pathway that is suggested to occur in non-dividing cells, contributing to the maintenance of genome integrity. In this study, we aimed to elucidate the molecular mechanism of TC-HR in chromatin by using chromatin reconstitution techniques, protein purification techniques, in vitro transcription assays on chromatin, and biochemical analyses, as well as structural analysis using cryo-electron microscopy. We have revealed the structure of full-length RAD52 functioning in TC-HR, the mechanism of chromatin transcription to recognize the DNA lesion, and the complex structure of proteins functioning in the chromatin DNA repair.

研究分野：構造生物学、生化学

キーワード：二重鎖切断修復 相同組換え 転写と共役したDNA修復 クロマチン転写 クロマチン構造変換 クロマチン再構成 クライオ電子顕微鏡

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

生物の遺伝情報を担うゲノム DNA は、紫外線や放射線をはじめとした外的要因に加え、活性酸素種や複製エラーといった内的要因によって損傷を受ける。ゲノム DNA に生じた二重鎖切断は重篤な DNA 損傷であり、分裂期の細胞においては姉妹染色分体を鋳型とした相同組換え修復 (homologous recombinational repair; HRR) によって修復される。一方で、非分裂期の細胞においては、転写と共役した二重鎖切断修復 (transcription-coupled homologous recombination; TC-HR) が機能することが提唱されている。この修復経路では、転写を進行中の RNA ポリメラーゼの前方に DNA 損傷が生じると転写が一時的に停止し、下流で機能する DNA 修復因子が損傷部位にリクルートされる。このようにして集積した DNA 修復因子によって損傷が修復された後に、RNA ポリメラーゼによる転写が再開すると考えられている。

真核生物において、上述した一連の修復反応はクロマチン構造上で進行する。クロマチンは、4 種類のヒストン (H2A、H2B、H3 および H4) を 2 分子ずつ含むヒストン 8 量体にゲノム DNA が巻き付くことで形成されるヌクレオソームが、リンカー DNA によって数珠状に連なった構造である。クロマチン構造は、転写や修復といった反応に対して阻害的に働くことが知られている。したがって、真核生物における DNA 修復の分子機構を理解するためには、クロマチン上での DNA 修復反応の機構を解明する必要がある。転写と共役した修復経路では、これまでにヌクレオチド除去修復 (TC-NER) の解析が中心になされてきたが、TC-HR については未解明である。クロマチンにおける TC-HR の機構を理解するためには、DNA 損傷部位における RNA ポリメラーゼの停止と下流で機能する DNA 修復因子の集積の様子、TC-HR で相補的な核酸のアニーリングに機能すると考えられる RAD52 による DNA 修復反応メカニズム、TC-HR においてクロマチンの構造変換を担うクロマチンリモデリング因子 CSB によるクロマチン構造変換メカニズムを明らかにする必要がある。このような背景を踏まえ、本研究ではクロマチン上での TC-HR について、RAD52 や CSB による共同的な DNA 損傷修復の仕組みを含め、その分子機構の解明を目指した。

2. 研究の目的

本研究は、クロマチン構造における TC-HR の分子機構を明らかにすることを目的とする。そのために、ヌクレオソーム上の DNA 損傷を認識して停止した RNA ポリメラーゼとクロマチンリモデリング因子である CSB がどのように相互作用するのか、CSB がどのようにしてクロマチンの基本単位であるヌクレオソームの構造を変換するのか、そして TC-HR において RAD52 がどのように DNA 修復反応に機能するのかを、試験管内転写反応やヌクレオソームリモデリング試験をはじめとした生化学的手法と、クライオ電子顕微鏡 (cryo-EM) を用いたタンパク質複合体の立体構造解析を中心に明らかにする。

3. 研究の方法

TC-HR における RAD52 の機能の解明を目指し、全長 RAD52 を精製し、その立体構造を cryo-EM によって解析した。加えて、TC-HR におけるクロマチン構造変換のメカニズムを明らかにするため、クロマチンリモデリング因子 CSB のピキア酵母ホモログである RAD26 とピキア酵母ヌクレオソームからなる複合体を精製し、cryo-EM によってその立体構造を解析した。また、クロマチン構造における TC-HR の分子機構を理解するためには、クロマチン構造における転写の全貌を明らかにする必要がある。そこで、主要な転写伸長因子群やヒストンシャペロン、リンカーヒストンの存在下でヌクレオソームの試験管内転写反応を行い、転写のプロファイルを明らかにした。同時に、ヌクレオソーム上で転写伸長中の RNA ポリメラーゼ II-ヌクレオソーム複合体を調製し、cryo-EM を用いた単粒子解析によって複合体構造を解析した。さらに、DNA 損傷応答時にクロマチンに結合してがん抑制遺伝子群の発現に機能する p53 や、クロマチンにおいて DNA 修復因子集積の足場として機能するアセチル化酵素 p300 に着目し、これらのタンパク質とヌクレオソームからなる複合体を精製してその構造を解析した。

4. 研究成果

(1) TC-HR における RAD52 の機能の解明

クロマチン上で生じる TC-HR での RAD52 の役割の解明に向け、全長の RAD52 の精製系を確立した。そして得られた全長 RAD52 の立体構造を、cryo-EM を用いた単粒子解析によって明らかにした。構造解析の結果、RAD52 の N 末端領域が 11 量体のリング構造を形成すること、また RAD52 の C 末端領域は高い運動性を有していることが明らかになった。このような RAD52 の C 末端領域の性質は、他の DNA 修復因子と動的に相互作用することに重要であることが考察された。

(2) CSB タンパク質によるクロマチン構造変換メカニズムの解明

TC-HR の主要なクロマチンリモデリング因子 CSB によってクロマチンの基本単位であるヌクレオソームの構造を変換するしくみの解明に向け、ピキア酵母における CSB ホモログである RAD26 の精製系を確立した。また、ピキア酵母由来の 4 種類のヒストンを精製し、これらを用いてピキア酵母ヌクレオソームを作製した。そして RAD26 とピキア酵母ヌクレオソームの両者からなる複合体を調製し、cryo-EM を用いた複合体構造解析を行った。その結果、RAD26 がヌクレオソームに結合した様子を可視化することに成功した。また、RAD26 のクロマチンリモデリング活性制御に重要であると考えられる領域に着目し、変異体 RAD26 を作製した。この変異体を用いてピキア酵母ヌクレオソームを用いたリモデリング試験を行い、RAD26 のクロマチンリモデリング制御機構に関する知見を得た。

(3) 転写の過程を通じたクロマチン構造の維持機構の解明

RNA ポリメラーゼ II によってヌクレオソーム中の DNA 損傷を認識する機構の解明を目指して、試験管内でのヌクレオソーム転写解析を行った。転写中の RNA ポリメラーゼ II はヌクレオソームを通過する際、ヒストン 8 量体から DNA を徐々に引き剥がすようにして転写を進行させることが、当研究室の先行研究より明らかになっていた。しかし、RNA ポリメラーゼ II がヌクレオソームを通過した後、どのようにクロマチン構造が維持されるのかは不明であった。そこで、主要な転写伸長因子群やヒストンシャペロンである FACT の存在下で試験管内ヌクレオソーム転写反応を行い、転写中の RNA ポリメラーゼ II-ヌクレオソーム複合体を調製した。得られた複合体の cryo-EM 構造解析の結果、RNA ポリメラーゼ II によって転写の下流 DNA 領域でヌクレオソームが解体される様子と、転写を終えた上流 DNA 領域でヌクレオソームが再形成される様子が確認された。このように、RNA ポリメラーゼ II がヌクレオソームを通過する際にダイナミックなヌクレオソームの構造変動が引き起こされていることが明らかになり、RNA ポリメラーゼ II により DNA 損傷を識別する機構を理解するための重要な知見を得ることができた。

(4) クロマトソームにおける転写メカニズムの解析

リンカーヒストン H1 はヌクレオソームに結合することで、リンカーDNA の配向が固定されたクロマトソームを形成する。クロマトソーム中に生じた DNA 損傷修復を理解するためには、クロマトソームにおける転写のメカニズムを明らかにする必要がある。そこで、RNA ポリメラーゼ II を用いて、クロマトソームを鋳型とした試験管内転写反応を行った。その結果、H1 はヌクレオソームに結合することで、RNA ポリメラーゼ II をヌクレオソームの手前で一時停止させることが明らかになった。次に、転写中の RNA ポリメラーゼ II-クロマトソーム複合体を精製し、cryo-EM を用いて複合体構造を明らかにした。その結果、ヌクレオソームの手前では、H1 の結合によって配向が固定されたリンカーDNA と RNA ポリメラーゼ II が接触することで転写が一時停止することが明らかになった。さらに、RNA ポリメラーゼ II がその障壁を乗り越えて転写を再開すると、数塩基進行したところで H1 自身が RNA ポリメラーゼ II と接触し、再び転写の一時停止が生じることが明らかとなった。以上の結果から、クロマトソームは RNA ポリメラーゼ II の転写に対して、H1 を含まないヌクレオソームよりも高い転写障壁となることが示された。本成果は、リンカーDNA 領域に引き起こされた DNA 損傷が、どのように RNA ポリメラーゼ II によって認識されるのかを解明するための重要な基盤情報を与えた。

(5) がん抑制遺伝子産物 p53 のヌクレオソーム結合様式の解析

p53 は、DNA 損傷修復の初期過程で、クロマチン中の標的 DNA 配列に結合し、がん抑制遺伝子群の活性化を担う転写因子である。p53 は TC-HR の主要な因子群と直接相互作用し、その機能を制御することから、p53 のクロマチンへの結合が、HR による DNA 修復に直接機能している可能性が考えられている。これまでに、p53 がどのようにクロマチン構造中の標的 DNA 配列と結合し、がん抑制遺伝子の発現に機能するのか、そのメカニズムは不明であった。そこで、ヌクレオソームの entry/exit 領域に p53 標的 DNA 配列を有するヌクレオソームと p53 からなる複合体を調製し、その立体構造を cryo-EM 構造解析によって決定した。その結果、p53 はヌクレオソーム中の標的 DNA 配列に結合することでヌクレオソーム DNA をヒストンから引き剥がし、DNA の配向が大きく変わることが明らかになった。この結果から、p53 はヌクレオソーム

ムに結合することでクロマチン構造を変化させることが明らかになった。p53 によるクロマチン構造変換と、DNA 修復反応との関連を解明するための重要な知見を与えた。

(6) アセチル化酵素 p300 のヌクレオソーム結合様式の解明

p300 はヒストンをはじめ、様々な DNA 修復因子をアセチル化するとともに、これらがクロマチン上に集積する足場として機能することで、DNA 損傷応答の活性化に機能する。p300 はヌクレオソーム中の 4 種類のヒストンをアセチル化することが可能であり、多様なヒストンアセチル化によって遺伝子の活性化に寄与している。しかし、これまでに p300 によるヌクレオソーム結合様式は不明であった。そこで p300 活性ドメインとヌクレオソームからなる複合体を精製し、その構造を cryo-EM 構造解析によって明らかにした。その結果、ヌクレオソームの様々な位置に p300 活性ドメインが結合した複数の複合体構造が得られた。これらの構造群から、p300 は多様なヌクレオソーム結合様式を有しており、この性質によって p300 による様々なヒストンのアセチル化が可能になっていることが考察された。これらの結果から、p300 によるヒストンアセチル化のメカニズムの一端が解明され、DNA 修復を p300 が活性化させるメカニズムの理解に重要な構造基盤を提供した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Osumi Ken, Kujirai Tomoya, Ehara Haruhiko, Ogasawara Mitsuo, Kinoshita Chiaki, Saotome Mika, Kagawa Wataru, Sekine Shun-ichi, Takizawa Yoshimasa, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 435
2. 論文標題 Structural Basis of Damaged Nucleotide Recognition by Transcribing RNA Polymerase II in the Nucleosome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 168130 ~ 168130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2023.168130	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 Tsuchiya Ryohei, Saotome Mika, Kinoshita Chiaki, Kamoi Kazuki, Kagawa Wataru	4. 巻 -
2. 論文標題 Biochemical characterization of the RNA-binding and RNA/DNA strand exchange activities of the human RAD52 protein	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	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) 10.1093/jb/mvad019	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 Kinoshita Chiaki, Takizawa Yoshimasa, Saotome Mika, Ogino Shun, Kurumizaka Hitoshi, Kagawa Wataru	4. 巻 13
2. 論文標題 The cryo-EM structure of full-length RAD52 protein contains an undecameric ring	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 408 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13565	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 Hirano Rina, Ehara Haruhiko, Kujirai Tomoya, Uejima Tamami, Takizawa Yoshimasa, Sekine Shun-ichi, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Structural basis of RNA polymerase II transcription on the chromatosome containing linker histone H1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35003-z	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 Nozawa Kayo, Takizawa Yoshimasa, Pierrakeas Leonidas, Sogawa-Fujiwara Chizuru, Saikusa Kazumi, Akashi Satoko, Luk Ed, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 119
2. 論文標題 Cryo-electron microscopy structure of the H3-H4 octasome: A nucleosome-like particle without histones H2A and H2B	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2206542119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2206542119	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 Nishimura Masahiro, Takizawa Yoshimasa, Nozawa Kayo, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 1
2. 論文標題 Structural basis for p53 binding to its nucleosomal target DNA sequence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	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) 10.1093/pnasnexus/pgac177	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 Takizawa Yoshimasa, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 1865
2. 論文標題 Chromatin structure meets cryo-EM: Dynamic building blocks of the functional architecture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms	6. 最初と最後の頁 194851 ~ 194851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagr.2022.194851	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 Ehara Haruhiko, Kujirai Tomoya, Shirouzu Mikako, Kurumizaka Hitoshi, Sekine Shun-ichi	4. 巻 377
2. 論文標題 Structural basis of nucleosome disassembly and reassembly by RNAPII elongation complex with FACT	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	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) 10.1126/science.abp9466	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 Dacher Mariko, Fujita Risa, Kujirai Tomoya, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 2509
2. 論文標題 Method for Evaluating Effects of Non-coding RNAs on Nucleosome Stability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 195 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2380-0_12	査読の有無 無
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 Shoko, Dacher Mariko, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Nucleosome Structures Built from Highly Divergent Histones: Parasites and Giant DNA Viruses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epigenomes	6. 最初と最後の頁 22 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/epigenomes6030022	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 Hatazawa Suguru, Liu Jiuyang, Takizawa Yoshimasa, Zandian Mohamad, Negishi Lumi, Kutateladze Tatiana G., Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Structural basis for binding diversity of acetyltransferase p300 to the nucleosome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104563 ~ 104563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104563	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 Fukushima Yutaro, Hatazawa Suguru, Hirai Seiya, Kujirai Tomoya, Ehara Haruhiko, Sekine Shun-ichi, Takizawa Yoshimasa, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 172
2. 論文標題 Structural and biochemical analyses of the nucleosome containing Komagataella pastoris histones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 79 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac043	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 Kagawa Wataru, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 71
2. 論文標題 Structural basis for DNA sequence recognition by pioneer factors in nucleosomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbi.2021.05.011	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 Katsumata Koji, Ichikawa Yuichi, Fuse Tomohiro, Kurumizaka Hitoshi, Yanagida Akio, Urano Takeshi, Kato Hiroaki, Shimizu Mitsuhiro	4. 巻 556
2. 論文標題 Sequence-dependent nucleosome formation in trinucleotide repeats evaluated by in vivo chemical mapping	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 179 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.155	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 Tachiwana Hiroaki, Dacher Mariko, Maehara Kazumitsu, Harada Akihito, Seto Yosuke, Katayama Ryohei, Ohkawa Yasuyuki, Kimura Hiroshi, Kurumizaka Hitoshi, Saitoh Noriko	4. 巻 10
2. 論文標題 Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e66290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.66290	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 Sato Shoko, Takizawa Yoshimasa, Hoshikawa Fumika, Dacher Mariko, Tanaka Hiroki, Tachiwana Hiroaki, Kujirai Tomoya, Iikura Yukari, Ho Cheng-Han, Adachi Naruhiko, Patwal Indu, Flaus Andrew, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the nucleosome core particle containing Giardia lamblia histones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 8934 ~ 8946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab644	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 Maehara Kazumitsu, Tomimatsu Kosuke, Harada Akihito, Tanaka Kaori, Sato Shoko, Fukuoka Megumi, Okada Seiji, Handa Tetsuya, Kurumizaka Hitoshi, Saitoh Noriko, Kimura Hiroshi, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Modeling population size independent tissue epigenomes by ChIL seq with single thin sections	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Systems Biology	6. 最初と最後の頁 8934 ~ 8946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/msb.202110323	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 Hirai Seiya, Tomimatsu Kosuke, Miyawaki-Kuwakado Atsuko, Takizawa Yoshimasa, Komatsu Tetsuro, Tachibana Taro, Fukushima Yutaro, Takeda Yasuko, Negishi Lumi, Kujirai Tomoya, Koyama Masako, Ohkawa Yasuyuki, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Unusual nucleosome formation and transcriptome influence by the histone H3mm18 variant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 72 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab1137	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 KURUMIZAKA Hitoshi	4. 巻 98
2. 論文標題 Structural studies of functional nucleosome complexes with transacting factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.98.001	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 Horikoshi Naoki, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Structural insight into replicative helicase loading in Escherichia coli	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 mvac023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac023	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 Echigoya Kenta, Koyama Masako, Negishi Lumi, Takizawa Yoshimasa, Mizukami Yuka, Shimabayashi Hideki, Kuroda Akari, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Nucleosome binding by the pioneer transcription factor OCT4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68850-1	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 Tanaka Hiroki, Takizawa Yoshimasa, Takaku Motoki, Kato Daiki, Kumagawa Yusuke, Grimm Sara A., Wade Paul A., Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Interaction of the pioneer transcription factor GATA3 with nucleosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17959-y	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 Kurumizaka Hitoshi, Kujirai Tomoya, Takizawa Yoshimasa	4. 巻 433
2. 論文標題 Contributions of Histone Variants in Nucleosome Structure and Function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 166678 ~ 166678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2020.10.012	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 Hirano Rina, Arimura Yasuhiro, Kujirai Tomoya, Shibata Mikihiro, Okuda Aya, Morishima Ken, Inoue Rintaro, Sugiyama Masaaki, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Histone variant H2A.B-H2B dimers are spontaneously exchanged with canonical H2A-H2B in the nucleosome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01707-z	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57件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Kurumizaka Hitoshi
2. 発表標題 Structural dynamics of the nucleosome during transcription elongation
3. 学会等名 The 2022 (6th) Telluride Workshop on Chromatin Structure and Dynamics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kurumizaka Hitoshi
2. 発表標題 Structural insights into chromatin dynamics during gene expression
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory "Epigenetics & Chromatin" Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鯨井智也、江原晴彦、白水美香子、関根俊一、胡桃坂仁志
2. 発表標題 転写におけるヌクレオソーム構造のダイナミクス
3. 学会等名 第15回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平野里奈、江原晴彦、鯨井智也、関根俊一、胡桃坂仁志
2. 発表標題 クロマトソーム上での転写伸長機構に関する解析
3. 学会等名 第15回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村正宏
2. 発表標題 転写因子p53によるヌクレオソーム中のDNA配列認識機構の構造的な研究
3. 学会等名 第15回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 滝沢由政、佐藤祥子、何承翰、ダネフラドスティン、胡桃坂 仁志
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡によるヒトヌクレオソームの高分解能構造解析
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野澤佳世、滝沢由政、七種和美、明石知子、胡桃坂仁志
2. 発表標題 新しいクロマチン基盤構造 H3-H4 オクタソームのクライオ電子顕微鏡解析
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 遺伝子転写におけるクロマチン構造ダイナミクス
3. 学会等名 2022年度国立遺伝学研究所クロマチン研究会 令和4年度遺伝研研究会 (クロマチン・細胞核構造の動的変換とゲノム機能制御) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 エピジェネティックな遺伝子制御のクロマチン構造基盤
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 祥子、滝沢 由政、Dacher Mariko、田中大貴、立和名博昭、飯倉ゆかり、鯨井智也、Ho Cheng-Han、安達成彦、胡桃坂仁志
2. 発表標題 病原性寄生虫Giardia lambliaのクロマチン基盤構造
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 何承翰、鯨井智也、滝沢由政、胡桃坂仁志
2. 発表標題 リンカーヒストンH1を含むヘテロクロマチン基盤構造のクライオ電顕解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤津綜隆、江原晴彦、鯨井智也、藤田理紗、滝沢由政、関根俊一、胡桃坂仁志
2. 発表標題 転写におけるクロマチン構造の維持機構
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福島友太郎、畠澤卓、平井誠也、鯨井智也、江原晴彦、関根俊一、滝沢由政、胡桃坂仁志
2. 発表標題 メタノール資化酵母 <i>K. pastoris</i> ヌクレオソームにおける転写解析およびcryo-EM構造解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠澤卓、Liu Jiuyang、滝沢由政、Zandian Mohamad、根岸瑠美、Kutateladze Tatiana G.、胡桃坂仁志
2. 発表標題 ヒストンアセチル化酵素p300によるヌクレオソーム結合の構造基盤
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石匠美、畠澤卓、鯨井智也、江原晴彦、関根俊一、滝沢由政、胡桃坂仁志
2. 発表標題 ヒストンN末端テールがヌクレオソームの機能に与える影響
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀越直樹、三宅諒祐、曾川千鶴、胡桃坂仁志
2. 発表標題 核内タンパク質による高次クロマチン形成機構の構造生物学的解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本翔太、滝沢由政、小笠原光雄、橘春奈、山元淳平、岩井成憲、菅澤薫、胡桃坂仁志
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡による色素性乾皮症E群タンパク質DDB2の紫外線損傷認識機構の解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 転写におけるクロマチン構造とダイナミクス
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 塩井琢郎、畠澤卓、大川恭行、滝沢由政、胡桃坂仁志
2. 発表標題 ヒストンH3バリエントを標的とした細胞核抽出クロマチンの構造解析
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 野澤佳世、滝沢由政、七種和美、明石知子、胡桃坂仁志
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡解析から明らかになった新しいサブヌクレオソーム・H3-H4オクタソームの構造機能解析
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 大井茉祐子、野澤佳世、西村正宏、滝沢由政、鯨井智也、江原晴彦、関根俊一、胡桃坂仁志
2. 発表標題 H3-H4オクタソーム上で起こる転写機構の解析
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 大畑健汰、大角健、滝沢由政、塩見美喜子、胡桃坂仁志
2. 発表標題 piRNA因子Rhinoとヌクレオソームの複合体構造解析
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 福島友太郎、畠澤卓、平井誠也、鯨井智也、江原晴彦、滝沢由政、関根俊一、胡桃坂仁志
2. 発表標題 ピキア酵母ヌクレオソームの立体構造および転写解析
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 平井誠也、鯨井智也、大川恭行、胡桃坂仁志
2. 発表標題 ヒストンH3バリエーションH3.8を含むヌクレオソームの性状解析
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 大角健、鯨井智也、滝沢由政、江原晴彦、関根俊一、胡桃坂仁志
2. 発表標題 転写共役修復におけるRNAポリメラーゼII-ヌクレオソーム複合体の構造ダイナミクス
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 鯨井智也、越後谷健太、岸雄介、滝沢由政、佐伯麻衣、増本博司、木村宏、後藤由季子、胡桃坂仁志
2. 発表標題 クロマチン結合因子DEKの構造とクロマチン制御機構
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 滝沢由政、畠澤卓、胡桃坂仁志
2. 発表標題 細胞核内より抽出したクロマチンユニットのクライオ電顕構造解析
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 木下千明、土屋怜平、鴨井一輝、滝沢由政、胡桃坂仁志、香川亘
2. 発表標題 ヒトRAD52の液-液相分離におけるC末端側領域の役割
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 土屋怜平、五月女美香、木下千明、鴨井一輝、荻野駿、香川亘
2. 発表標題 生化学的解析から見えてきたRAD52のRNA依存的DNA修復における機能
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 鯨井智也、江原晴彦、白水美香子、関根俊一、胡桃坂仁志
2. 発表標題 転写伸長におけるヌクレオソームの崩壊と再構築機構の構造生物学的解析
3. 学会等名 第40回染色体ワークショップ・第21回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大石匠美、畠澤卓、赤津綜隆、鯨井智也、林剛介、江原晴彦、関根俊一、滝沢由政、胡桃坂仁志
2. 発表標題 ヌクレオソームにおけるヒストンN末端テールによる転写制御
3. 学会等名 第40回染色体ワークショップ・第21回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鴨井一輝、香川亘
2. 発表標題 ヒトRAD52による液-液相分離
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五月女美香、中島菜花子、相澤由有希、木下千明、安田武嗣、香川亘
2. 発表標題 RAD52タンパク質が触媒するDNA二重鎖切断修復の正確性
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋怜平、五月女美香、木下千明、鴨井一輝、荻野駿、香川亘
2. 発表標題 DNA修復におけるRAD52のRNA上での機能の生化学的解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下千明、滝沢由政、五月女美香、荻野駿、胡桃坂仁志、香川亘
2. 発表標題 DNA修復タンパク質RAD52のクライオ電子顕微鏡構造解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鴨井一輝、土屋怜平、香川亘
2. 発表標題 RAD52タンパク質による液滴形成
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 土屋怜平、五月女美香、木下千明、鴨井一輝、荻野駿、香川亘
2. 発表標題 DNA-RNA鎖交換反応におけるRAD52C末端側領域の役割
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 Kurumizaka Hitoshi
2. 発表標題 Structural studies for chromatin as a regulator of the genome function
3. 学会等名 Vienna Biocenter general seminar series (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurumizaka Hitoshi
2. 発表標題 Structural Studies of DNA Function in Nucleosomes
3. 学会等名 The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurumizaka Hitoshi
2. 発表標題 Structural basis for genome regulation by chromatin
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 クロマチン構造生物学の現状と将来
3. 学会等名 2021年度中性子構造生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠澤 卓、滝沢 由政、胡桃坂 仁志
2. 発表標題 細胞核内のクロマチン構造ユニットの解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福島 友太郎、畠澤 卓、滝沢 由政、鯨井 智也、江原 春彦、関根 俊一、胡桃坂 仁志
2. 発表標題 ピキア酵母ヌクレオソームのCryo-EM構造解析および生化学的解析
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 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 エピジェネティクスの根幹を担うクロマチン機能構造の可視化
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 クライオEM 単粒子解析によるクロマチンダイナミクスの理解
3. 学会等名 日本中性子科学会2020年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 クロマチン構造による遺伝子発現のエピジェネティック制御
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 クロマチンダイナミクスの構造生物学的研究
3. 学会等名 第16回日本臨床プロテオゲノミクス研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurumizaka Hitoshi
2. 発表標題 Nucleosome contribution to epigenetic genome regulation
3. 学会等名 Biophysical Society 65th Annual Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurumizaka Hitoshi
2. 発表標題 Structural Studies for Nucleosome Core Particle Complexed with Its Binding Factors
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 胡桃坂 仁志
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡によるクロマチン構造解析
3. 学会等名 令和2年度 よこはまNMR研究会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本翔太、CAVADINI Simone、BUNKER Richard D.、GRAND Rslph S.、山本淳平、SCHUEBELER Dirk、岩井成憲、菅澤薫、胡桃坂仁志、THOMAE Nicolas H.
2. 発表標題 DNA損傷認識タンパク質DDB2による新たなクロマチン動態制御機構の解明
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 田中大貴、滝沢由政、高久誉大、熊川雄祐、WADE Paul A、胡桃坂仁志
2. 発表標題 パイオニア転写因子GATA3による標的ヌクレオソームへの結合メカニズム
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 荻野 駿、五月女 美香、香川 亘
2. 発表標題 RAD52・RPA・DNA三者複合体のin vitro再構成
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 土屋 怜平、五月女 美香、荻野 駿、鴨井 一輝、香川 亘
2. 発表標題 RAD52が触媒するRNAに依存したDNA修復の生化学的解析
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 鴨井 一輝、五月女 美香、香川 亘
2. 発表標題 ヒトRAD52のD-loop形成活性
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 平野里奈、有村 泰宏、鯨井 智也、柴田 幹大、奥田 綾、守島 健、井上 倫太郎、杉山 正明、胡桃坂 仁志
2. 発表標題 ヒストンバリエントH2A.Bを含むヌクレオソームの 新規動態の解析
3. 学会等名 第38回染色体ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 越後谷健太、小山昌子、根岸瑠美、滝沢由政、水上優夏、島林秀伎、黒田明里、胡桃坂仁志
2. 発表標題 パイオニア転写因子OCT4のヌクレオソームへの結合メカニズムの解明
3. 学会等名 第14回エビジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鯨井智也、胡桃坂仁志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 264
3. 書名 実験医学 増刊号Vol.40 No.12「セントラルドグマの新常識」 『転写・翻訳の驚きの新機構と再定義されるDNA・RNA・タンパク質の世界』第2章「転写の新常識」1. 「クロマチンにおける転写機構の新たな知見」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	香川 亘 (Kagawa Wataru) (70415123)	明星大学・理工学部・教授 (32685)	

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			
アイルランド	National University of Ireland Galway			
米国	NIHES	University of North Dakota	StonyBrool University	他1機関
スイス	FMI			