

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：63904

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05532

研究課題名（和文）ヘテロクロマチン構造形成の分子機構

研究課題名（英文）Molecular mechanisms underlying heterochromatin assembly

研究代表者

中山 潤一（Nakayama, Jun-ichi）

基礎生物学研究所・クロマチン制御研究部門・教授

研究者番号：60373338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 109,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、分裂酵母とES細胞のヘテロクロマチンに着目し、クロマチンポテンシャルを変化させる分子基盤の解明を目指した。そして分裂酵母のHP1アイソフォームの機能分担、HP1のM期リン酸化と染色体分離の関係、ヒストンのメチル化とユビキチン化の新しいクロストーク、胞子特異的なクロマチン構造などを明らかにした。また新規HP1相互作用としてHBiX2を同定し、不活性化X染色体との関連を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

真核生物の核内で観察されるヘテロクロマチンは、染色体の機能やゲノム恒常性の維持、エピジェネティックな遺伝子発現制御に重要な役割を果たしている。ヘテロクロマチンはヒストンH3のメチル化修飾とHP1タンパク質が重要な役割を果たしており、これらの制御に関わる新規の分子機構を明らかにした本研究は、ヘテロクロマチン形成の分子機構だけでなく、クロマチンポテンシャルの分子基盤を理解する上で重要な成果である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on heterochromatin in fission yeast and mouse ES cells and attempted to elucidate the molecular basis for determining chromatin potential. We found the division of labor between the HP1 isoforms, the relationship between mitotic phosphorylation of HP1 and chromosome segregation, novel crosstalk between histone methylation and ubiquitylation, and spore-specific chromatin structure. We also identified HBiX2 as a novel HP1 interactor and characterized its role in the formation of inactive X chromosomes.

研究分野：分子生物学

キーワード：ヘテロクロマチン HP1 ヒストン修飾 転写制御

## 1. 研究開始当初の背景

真核生物の染色体に存在するヘテロクロマチンは、染色体の機能やゲノムの恒常性維持に必要な構造であり、その基本的な構造は酵母からヒトまで広く保存されている。ヘテロクロマチン形成において最も重要な役割を果たすのは、9番目のリジンがトリメチル化されたヒストン H3 (H3K9me3) であり、進化的によく保存された HP1 (heterochromatin protein 1) がこのマークを認識して結合することで、高次のヘテロクロマチン構造が形成される。この H3K9me3 と HP1 を基盤としたヘテロクロマチンは、細胞分化に伴ってヘテロクロマチンが形成される過程や、外部からの刺激に応じて細胞が分化と増殖を転換する過程では、その構造はダイナミックに変化していると考えられている。また、ヘテロクロマチンは、転写を制御するだけでなく、次世代に遺伝子の発現状態を伝えるメモリーとしての機能も果たしている。研究代表の中山らはこれまでに、ヘテロクロマチンの形成に関わる分子機構の解明を目指し研究を遂行し、世界に先駆けて HP1 と H3K9me3 の関係を報告するとともに、分裂酵母のヘテロクロマチン構造の確立に RNA サイレンシングが重要な役割を果たすこと、H3K9me3 の認識と RNA 結合が共役していることなどを解明してきた。一方、分担者である小布施は、質量分析計を用いたプロテオミクス解析による探索によって、種々のヒト HP1 結合因子を同定し、それらの解析によりヘテロクロマチンの構造と機能を明らかにしてきた。これら一連の研究、また国内外の他の研究者の精力的な研究によって、ヘテロクロマチンの基本的な分子機構の理解が進んだ。しかし、細胞が増殖と分化を転換する過程で、ヘテロクロマチンがどのようにダイナミックに変化して遺伝子発現を制御しているかなど、依然多くの重要な問題が未解明のまま残されていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、遺伝子発現を安定的に抑制する核内構造であるヘテロクロマチンに着目し、分裂酵母と ES 細胞を用いてヘテロクロマチン構造形成とそのダイナミクスの分子機構を探ること、ヘテロクロマチンが持つ潜在的な遺伝子発現制御能力を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 分裂酵母の HP1 アイソフォームの機能分担：Chp2 のクロモドメインの機能について、H3K9me3 に結合できない変異 Chp2 を発現する酵母を作製し、サイレンシングアッセイによってその機能を検討した。また Chp2 と Swi6 の機能分担に、それぞれの DNA 結合能がどのように関与するのかを明らかにするため、全長、および各ドメインのリコンビナントタンパク質を調製して、ゲルシフト法によって DNA との結合に関わるドメイン、関与するアミノ酸の同定を試みた。また同定したアミノ酸残基に変異を導入し、その影響についてサイレンシングアッセイ、クロマチン免疫沈降法によって検討した。

(2) M 期特異的なリン酸化による HP1 の動態制御：HP1 の M 期特異的なリン酸化の役割を解明するためヒトの HP1 $\alpha$  に着目した。候補となるアミノ酸残基に変異を導入した HP1 $\alpha$  を細胞内に発現させて、SDS-PAGE での移動度の変化を調べることで、M 期特異的なリン酸化部位の同定を試みた。また *in vitro* と *in vivo* の実験を組み合わせて、HP1 $\alpha$  の M 期特異的なリン酸化、その脱リン酸化を担う酵素の同定を試みた。また、分裂酵母の Swi6 に着目し、大腸菌の共発現系によって M 期キナーゼである Ark1 の基質部位の同定を試みると共に、同定したアミノ酸残基の変異によって Swi6 の機能がどのように変化するか解析した。

(3) ヒストンメチル化酵素複合体の制御機構：分裂酵母のヒストンメチル化酵素複合体 CLRC の機能を解明するため、分裂酵母から CLRC 複合体をアフィニティー精製し、*in vitro* のユビキチン化アッセイによって、CLRC によってユビキチン化される基質の候補、標的残基の同定を試みた。また、ユビキチン化がどのように Clr4 の活性を制御しているのが明らかにするため、ユビキチン化された基質を合成し、Clr4 による *in vitro* メチル化アッセイによって、その影響を検討した。さらに Clr4 のどの領域がユビキチン化の認識に関わるか、ドメインを欠損させた Clr4 変異体を作製してメチル化アッセイを行った。Clr4 によるユビキチン化ヒストン H3 の認識が、どのように Clr4 の活性制御に関わっているのかを明らかにするため、分裂酵母に変異を導入した Clr4 を発現させて、サイレンシング機能への影響を検討した。

(4) 分裂酵母の胞子クロマチンの網羅的解析：細胞の遺伝子発現に関する記憶がどのように形成され、次世代に伝播されるのかを明らかにするため、分裂酵母の胞子に着目した。まず、密度勾配遠心法によって効率の良い胞子の単離方法の開発を試みた。また胞子が安定に単離できるようになったので、次に胞子を用いてトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析を行い、栄養増殖中の細胞と比較解析を行った。また、代表的なヒストン修飾に対する抗体を用いて ChIP-seq 解析を行い、ヒストン修飾の動態を解析した。

(5) HP1 結合因子の機能解析: 増殖・分化のスイッチング過程における HP1 の制御機構を解明するため、HP1 の結合因子に着目した。まず、HP1 結合タンパク質の探索を行い、不活性化 X に局在する因子として見出された HBiX2 について、不活性化 X への局在に必要なドメインを細胞内での局在化アッセイによって検討した。また HBiX2 と以前同定した HBiX1 を細胞から除去して、不活性化 X 染色体上の H3K9me3 領域と H3K27me3 領域の変化を観察した。HP1 の結合因子として同定した RLF、またそのパラログの機能について、ES 細胞のノックアウト株を作製して、細胞増殖への影響や遺伝子発現への影響を解析した。さらに HP1 結合因子として以前同定した SCAI について、DNA 修復に関わる他の因子との機能的な関連を解析した。

#### 4. 研究成果

(1) 分裂酵母の HP1 アイソフォームの機能分担: HP1 はヘテロクロマチン形成において中心的な役割を果たしている因子であるが、HP1 アイソフォーム間の機能分担については不明な点が多く残されている。分裂酵母では二つの HP1 アイソフォームとして Swi6 と Chp2 が発現している。Swi6 ではクロモドメイン (CD) による H3K9me3 結合の重要性が明らかにされていたが、Chp2 の機能と H3K9me3 結合の関連については不明であった。そこでまず、Chp2 の CD の機能に着目し、進化的に保存されたトリプトファンが H3K9me3 の認識に重要なこと、Chp2 の H3K9me3 結合が Chp2 のサイレンシング機能、Chp2 と SHREC 複合体との相互作用に重要であることを明らかにした (Maksimov et al. PLoS One, 2018)。また、Chp2 と Swi6 の機能分担に、それぞれの DNA 結合能がどのように関与するのか検討し、Chp2 が Swi6 とは異なる様式で DNA に結合することを明らかにした。さらにその結合に関与するアミノ酸残基を特定し、そのアミノ酸に変異を入れて DNA 結合能を失った Chp2 を分裂酵母内で発現させることで、Chp2 の DNA 結合能が Chp2 の機能に重要なことを明らかにした。

(2) M 期特異的なリン酸化による HP1 の動態制御: M 期特異的なリン酸化と HP1 の機能との関係を明らかにするため、まずヒトの HP1 $\alpha$ に着目して解析した。そして、HP1 $\alpha$ のヒンジ領域に存在する 92 番目のセリン (S92) が M 期特異的に Aurora B キナーゼによってリン酸化されること、M 期の終了に伴って、S92 のリン酸化が 2 種類の脱リン酸化酵素 PP2A と PP2C によって脱リン酸化されること、S92 のリン酸化は H3S10 のリン酸化よりも早く起きること、S92 のリン酸化を受けた HP1 $\alpha$ が容易にクロマチンから解離すること、S92 のリン酸化が HP1 $\alpha$ の DNA 結合を制御していること、をそれぞれ明らかにした (Nishibuchi et al. J Biochem, 2019)。また、分裂酵母の Swi6 が M 期特異的にリン酸化されることを見出し、N 末端側の保存された 2 つのセリン残基が Ark1 によってリン酸化されること、またそのリン酸化が、染色体の正常な分配に必要な染色体パッセンジャー複合体 (CPC) の機能と関与することを見出した。

(3) ヒストンメチル化酵素複合体の制御機構: HP1 のクロマチン結合は H3K9me3 によって制御されている。分裂酵母の H3K9me3 は、ヒストンメチル化酵素である Clr4 やユビキチン化に関連する Cul4 を含む CLRC 複合体によって制御されているが、CLRC の機能的な役割は不明であった。HP1 機能解析の発展的研究として CLRC の機能解析を進め、CLRC が H3 の 14 番目のリジン (H3K14) を優先的にユビキチン化すること、H3K14 のユビキチン化 (H3K14ub) が分裂酵母のヘテロクロマチン領域に存在すること、H3K14ub が Clr4 の H3K9 メチル化活性を促進すること、ユビキチン化認識に関わる領域に変異を導入した Clr4 では、サイレンシング機能に異常が起きることを明らかにした (Oya et al. EMBO Rep, 2019)。

(4) 分裂酵母の胞子クロマチンの網羅的解析: 分裂酵母の胞子形成をモデルに、クロマチンの構造変換によって、細胞の遺伝子発現に関する記憶がどのように伝播されるのか、その分子機構の解明を試みた。まず密度勾配遠心法を用いて分裂酵母の胞子を安定的に単離する方法を確立した。この方法によって精製した胞子のプロテオミクス解析を行い、栄養増殖細胞と胞子で存在量が変化するクロマチン因子を同定することに成功した。また、精製した胞子を用いた ChIP-seq 法を確立し、種々のヒストン修飾の分布を解析した。その結果、胞子ではヘテロクロマチンに特徴的なヒストン修飾はほとんど変化しておらず、逆に転写の活性と相関するヒストン修飾の分布が大きく変化していることが明らかになった。このヒストン修飾の変化は RNA ポリメラーゼ II の局在とは相関が見られず、休眠細胞に特徴的なヒストン修飾の制御機構の存在が示唆された。

(5) HP1 結合因子の機能解析: HP1 結合タンパク質の解析から、不活性化 X 染色体に局在する因子 HBiX2 を見出した。HBiX2 は N 末と C 末に種間で保存されている領域を持つが、既知のドメインやモチーフは存在しない新規因子である。HBiX2 は、以前見出した不活性化 X 染色体の凝縮に関与する HBiX1 と同様に SMCHD1 と相互作用することを見出した。また細胞から HBiX1、または HBiX2 を除去して観察した結果、HBiX1、HBiX2 は、SMCHD1 とともに、不活性化 X 染色体上の抑制的なヒストン修飾の領域の維持や領域の拡張・縮小の制御に寄与していることを明らかにした。

また、機能未知の HP1 結合タンパク質として RLF を見出した。RLF を単独でノックアウトした ES 細胞では顕著な表現型は観察されなかったが、パラログ遺伝子である ZNF292 を同時にノックアウトすると、ES 細胞様コロニーの形成が阻害され、増殖能が著しく低下すること、また、RNA-seq による遺伝子発現解析から、RLF と ZNF292 がエピプラストマーカーや外胚葉マーカーなどの分化に関連する遺伝子の発現を制御していることを明らかにした。

さらに、以前 HP1 結合因子として同定した SCAI が、DNA 二本鎖切断の修復応答において RIF1 と拮抗して、損傷部位のスキャホールドである 53BP1 タンパク質に結合し相同組換え修復を促進すること、一方 RIF1 は PP1 を損傷部位に誘導して非相同末端結合による修復を促進することを見出した (Isobe et al. Cell Rep, 2021)。

また、HP1 結合因子に関して、HbiX1 が SMCHD1 と同様に FSHD 型の筋ジストロフィーの原因遺伝子であること (Hamanaka et al. Neurology, 2020) SMCHD1 の FSHD 型筋ジストロフィーを引き起こす変異と異なる変異が下垂体ホルモン欠損症の原因であること (Kinjo et al. Sci Rep., 2020) HP1-beta にヘテロ異性体の変異を持つ発達障害・自閉症をもつ患者の細胞のプロテオミクス解析から、この変異 HP1-beta はドミナントネガティブとして働きうること (Kuroda et al. Genet Medicine, 2023) をそれぞれ明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Rinko Nakamura, Jun-ichi Nakayama	4. 巻 171
2. 論文標題 Multiple interfaces to recognize nucleosomal targets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 257 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab139	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 Shin-Ya Isobe, Shin-ichiro Hiraga, Koji Nagao, Hiroyuki Sasanuma, Anne D. Donaldson, Chikashi Obuse	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 Yoko Hayashi-Takanaka, Yuichiro Hayashi, Yasuhiro Hirano, Atsuko Miyawaki-Kuwakado, Yasuyuki Ohkawa, Chikashi Obuse, Hiroshi Kimura, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka	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 Kyoko Hiragami-Hamada, Naoki Tani, Jun-Ichi Nakayama	4. 巻 2161
2. 論文標題 Proteomics-Based Systematic Identification of Nuclear Proteins Anchored to Chromatin via RNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 89-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0680-3_8	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 Cheng Dong, Reiko Nakagawa, Kyohei Oyama, Yusuke Yamamoto, Weilian Zhang, Aiping Dong, Yanjun Li, Yuriko Yoshimura, Hiroyuki Kamiya, Jun-Ichi Nakayama, Jun Ueda, Jinrong Min	4. 巻 9
2. 論文標題 Structural basis for histone variant H3tK27me3 recognition by PHF1 and PHF19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e58675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.58675	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, Remko 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 Da-Qiao Ding, Kasumi Okamasa, Yuki Katou, Eriko Oya, Jun-ichi Nakayama, Yuji Chikashige, Katsuhiko Shirahige, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka	4. 巻 10
2. 論文標題 Chromosome-associated RNA-protein complexes promote pairing of homologous chromosomes during meiosis in <i>Schizosaccharomyces pombe</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13609-0	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 Eriko Oya, Reiko Nakagawa, Yuriko Yoshimura, Mayo Tanaka, Gohei Nishibuchi, Shinichi Machida, Atsuko Shirai, Karl Ekwall, Hitoshi Kurumizaka, Hideaki Tagami, Jun ichi Nakayama	4. 巻 20
2. 論文標題 H3K14 ubiquitylation promotes H3K9 methylation for heterochromatin assembly	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e48111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948111	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 Kengo Okamoto, Yuji Tanaka, Sachiko Ogasawara, Chikashi Obuse, Jun-ichi Nakayama, Hirohisa Yano, Makoto Tsuneoka	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Eriko Oya, Mickael Durand-Dubief, Adiel Cohen, Vladimir Maksimov, Catherine Schurra, Jun-ichi Nakayama, Ronit Weisman, Benoit Arcangioli, Karl Ekwall	4. 巻 12
2. 論文標題 Leo1 is essential for the dynamic regulation of heterochromatin and gene expression during cellular quiescence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epigenetics & Chromatin	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13072-019-0292-7	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 Kyoko Hiragami-Hamada, Jun-ichi Nakayama	4. 巻 165
2. 論文標題 Do the charges matter?-balancing the charges of the chromodomain proteins on the nucleosome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 455 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz004	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 Gohei Nishibuchi, Shinichi Machida, Reiko Nakagawa, Yuriko Yoshimura, Kyoko Hiragami-Hamada, Yusuke Abe, Hitoshi Kurumizaka, Hideaki Tagami, Jun-ichi Nakayama	4. 巻 165
2. 論文標題 Mitotic phosphorylation of HP1 regulates its cell cycle-dependent chromatin binding	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 433 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy117	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 Mariko Ogawa Momohara, Yoshinao Muro, Katsunobu Goto, Chikashi Obuse, Minoru Satoh, Michihiro Kono, Masashi Akiyama	4. 巻 -
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 The Journal of Dermatology	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) 10.1111/1346-8138.15316	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 Haruhiko Asakawa, Tomoko Kojidani, Hui-Ju Yang, Chizuru Ohtsuki, Hiroko Osakada, Atsushi Matsuda, Masaaki Iwamoto, Yuji Chikashige, Koji Nagao, Chikashi Obuse, Yasushi Hiraoka, Tokuko Haraguchi	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 Genetics	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 -

1. 著者名 Saori Takahashi, Hisashi Miura, Takahiro Shibata, Koji Nagao, Katsuzumi Okumura, Masato Ogata, Chikashi Obuse, Shin-ichiro Takebayashi, Ichiro Hiratani	4. 巻 51
2. 論文標題 Genome-wide stability of the DNA replication program in single mammalian cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 529-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0347-5	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 Yuki Sakakibara, Koji Nagao, Marnie Blewitt, Hiroyuki Sasaki, Chikashi Obuse, Takashi Sado	4. 巻 145
2. 論文標題 Role of SmcHD1 in establishment of epigenetic states required for the maintenance of the X-inactivated state in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 806-821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.166462	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 Riki Terui, Koji Nagao, Yoshitaka Kawasoe, Kanae Taki, Torahiko L. Higashi, Seiji Tanaka, Takuro Nakagawa, Chikashi Obuse, Hisao Masukata, Tatsuro S. Takahashi	4. 巻 32
2. 論文標題 Nucleosomes around a mismatched base pair are excluded via an Msh2-dependent reaction with the aid of SNF2 family ATPase Smrca1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 806-821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.310995.117	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35件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 林亜紀、中川れい子、中山潤一
2. 発表標題 分裂酵母の胞子クロマチン構造の制御機構の解析
3. 学会等名 第54回 酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林亜紀、中川れい子、中山潤一
2. 発表標題 分裂酵母における胞子ヒストン修飾の分子制御機構の解析
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 林亜紀、中川れい子、大川恭行、中山潤一
2. 発表標題 分裂酵母における胞子ヒストン修飾の分子制御機構の解析
3. 学会等名 第39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 Kensuke Kataoka, Olivera Valentirovic, Yuriko Yoshimura, Eliot Geraud, Kazufumi Mochizuki, Jun-ichi Nakayama
2. 発表標題 Multi-HP1-like protein containing complex regulates DNA elimination in Tetrahymena
3. 学会等名 Ciliate Molecular Biology Meeting 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Olivera Valentirovic, Jun-ichi Nakayama, Kensuke Kataoka
2. 発表標題 The HP1-like protein Hpl8p is important for programmed DNA elimination in Tetrahymena
3. 学会等名 Ciliate Molecular Biology Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Olivera Valentirovic, Jun-ichi Nakayama and Kensuke Kataoka
2. 発表標題 The HP1-like protein Hpl8p regulates vegetative growth and DNA elimination in Tetrahymena
3. 学会等名 The 4th Asian Congress of Protistology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片岡研介、Olivera Valentirovic、吉村ゆり子、Eliot Geraud、西本裕希、中川れい子、望月一史、中山潤一
2. 発表標題 テトラヒメナのゲノム削減は複数のHP1様タンパク質を含む複合体によって制御される
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 Olivera Valentirovic Jun-ichi Nakayama and Kensuke Kataoka
2. 発表標題 The HP1-like protein Hpl8p regulates vegetative growth and DNA elimination in Tetrahymena
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 片岡研介、Olivera Valentirovic、吉村ゆり子、Eliot Geraud、西本裕希、中川れい子、望月一史、中山潤一
2. 発表標題 テトラヒメナのゲノム削減は複数のHP1様タンパク質の協調的作用により制御される
3. 学会等名 第39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 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 RIF1-PP1 complexは、Shieldinに先立ってDNA end resectionを抑制する
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、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19回 核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 亜紀、中川 れい子、中山 潤一
2. 発表標題 分裂酵母における胞子クロマチン構造とその制御機構の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム 第53回研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 亜紀、中川 れい子、中山 潤一
2. 発表標題 分裂酵母における胞子クロマチン動態の分子制御機構の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会 第43回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 亜紀、中川 れい子、中山 潤一
2. 発表標題 分裂酵母における胞子クロマチン動態の分子制御機構の解析
3. 学会等名 第14回エピジェネティクス研究会年会
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 日本分子生物学会 第43回年会
4. 発表年 2020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 西淵剛平、川口隆之、田中万葉、沖昌也、田上英明、中山潤一
2. 発表標題 HP1のリン酸化はヌクレオソームの結合特異性を制御する
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019年大会・第70回日本電気泳動学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大屋恵梨子、中川れい子、吉村ゆり子、田中万葉、西淵剛平、町田晋一、胡桃坂仁志、田上英明、中山潤一
2. 発表標題 分裂酵母のヘテロクロマチンを制御するヒストン修飾のクロストーク
3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋沙央里、三浦尚、柴田隆豊、長尾恒治、小布施力史、竹林慎一郎、平谷伊智朗
2. 発表標題 マウスES細胞分化および初期胚発生過程における1細胞全ゲノムDNA複製タイミング解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikashi Obuse
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

1. 発表者名 蜂須賀亜紀、沖昌也、中山潤一
2. 発表標題 ヘテロクロマチン構造形成に関わるヒストン修飾酵素複合体の機能解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 反田真登、石崎裕章、海東亘、島田篤、中山潤一、村上洋太
2. 発表標題 分裂酵母JmjCタンパク質Epe1によるゲノムワイドなヘテロクロマチン分布の制御
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 天野麻穂、藤岡容一朗、佐藤絢、堀内浩水、吉田藍子、笹島仁、小布施力史、大場雄介
2. 発表標題 PI3K複合体のエンドソーム局在化を介して依存性エンドサイトーシスを制御する
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 谷口稜弥、波多野裕、山崎大賀、舛本寛、小布施力史、山縣一夫
2. 発表標題 マウス初期胚特異的なセントロメア構造および機能の分子機序の解明
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 Jun-ichi Nakayama
2. 発表標題 Crosstalk between histone modifications during heterochromatin assembly
3. 学会等名 The 4th Shanghai Int Workshop of Epigenetics in Development and Disease The 13th Annual Meeting of Asian Epigenome Alliance, Shanghai (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山潤一
2. 発表標題 HP1によるヘテロクロマチン構造形成の分子機構
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山潤一
2. 発表標題 高次クロマチン構造の形成と維持の分子機構
3. 学会等名 染色体研究の最前線 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 長尾恒治、榊原祐樹、元田裕佳里、坂口武久、木村宏、佐渡敬、小布施力史
2. 発表標題 X染色体不活性化過程におけるSmchd1-Hbix1の役割
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 磯部 真也、長尾 恒治、野崎 直仁、木村 宏、小布施 力史
2. 発表標題 RIF1-PP1複合体のDNA損傷における機能解析
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 長尾 恒治、榊原 祐樹、坂口 武久、木村 宏、佐渡 敬、小布施 力史
2. 発表標題 染色体不活性化における非コードXIST RNAとSmchd1-Hbix1Xの役割
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長尾 恒治、榊原 祐樹、柴田 幸子、野澤 竜介、坂口 武久、木村 宏、佐渡 敬、小布施 力史
2. 発表標題 Smchd1-Hbix1依存的な不活性化X染色体の区画化
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 浅川 東彦、梶谷 知子、楊 恵如、大槻 千鶴、小坂田 裕子、松田 厚志、岩本 政明、近重 裕次、高木 尚充、長尾 恒治、小布施 力史、平岡 泰、原口 徳子
2. 発表標題 分裂酵母に特異的な核膜孔複合体の構造と機能
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 Hisashi Miura, Saori Takahashi, Takahiro Shibata, Koji Nagao, Chikashi Obuse, Shin-ichiro Takebayashi, Ichiro Hiratani
2. 発表標題 Single-cell DNA replication timing profiling and 3D genome organization dynamics during development
3. 学会等名 Nuclear Organization & Function on Cold Spring Harbor Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋沙央里、三浦尚、柴田隆豊、長尾恒治、小布施力史、竹林慎一郎、平谷伊智朗
2. 発表標題 分化前後のES細胞における複製ドメインは細胞間で極めて均一なプロファイルを示す
3. 学会等名 第12回 日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 野澤竜介、小布施力史（廣瀬哲郎、加藤昌人、中川真一ノ編）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 223
3. 書名 相分離 メカニズムと疾患（ヘテロクロマチンの形成メカニズム）	

1. 著者名 中山潤一（日本遺伝学会 / 編）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 690
3. 書名 遺伝学の百科事典（ヘテロクロマチンとユークロマチン）	

〔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	小布施 力史  (Obuse Chikashi)  (00273855)	大阪大学・理学研究科・教授   (14401)	

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			
英国	University of Aberdeen			
カナダ	University of Toronto			
英国	University of Aberdeen			
オランダ	Leiden University Medical Center			
スウェーデン	Karolinska Institutet			
カナダ	University of Toronto			
英国	University of Aberdeen			