

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24370052

研究課題名(和文) ヒストンの化学修飾を介したヌクレオソーム構造変換反応の解明

研究課題名(英文) Elucidation of nucleosome structural changes based on histone modifications

研究代表者

堀越 正美 (Horikoshi, Masami)

東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授

研究者番号：70242089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒストンH2A、H2B及びH3の被修飾部位と他因子との相互作用表面の解析を行い、各々の被修飾部位と核内反応系との関係を明らかにした。ヌクレオソームを用いて、共通サブユニットの働きを解析する方法を開発し、複数の複合体(主要ヌクレオソーム及びバリエーションヌクレオソーム)中の共通サブユニットの働きを解明した。遺伝子重複という繰り返し配列が形成される現象に着目することで、祖先遺伝子と現存遺伝子間の進化距離を測定できない問題点を乗り越える方法を開発した。古細菌のメタン菌が祖先生命に近いこと、TFIIBがTBPよりも早い時期に転写システムに加わったことを明らかにし、機構・システム進化研究領域を切り開いた。

研究成果の概要(英文)：We used a histone-GLibrary that encompasses the nucleosomal DNA entry/exit site to show that six residues form a surface on the structured nucleosome core and regulate H3-K36me3. We also found an interaction between Jhd2 and H2A. Two H2A residues serve as a binding site for Jhd2 and mediate its chromatin association and H3K4 demethylase functions. We described a method to discriminate between the functions of a common subunit in different multisubunit complexes. A common subunit in a multisubunit complex is genetically fused to a subunit that is specific to that complex and point mutated. The resulting phenotype(s) identify the specific function(s) of the subunit in that complex only. We proposed an innovative concept for evolutionary analysis that does not require an outer group. This approach utilizes the similarity in intramolecular direct repeats as an evolutionary measure revealing the degree of similarity between the present offspring genes and their ancestors.

研究分野：生化学、分子生物学、遺伝学、構造生物学

キーワード：ヒストンシャペロン、ヌクレオソーム、化学修飾、構造変換、ヌクレオソームアセンブリー、ヌクレオソームディスアセンブリー、ヒストン、ヒストンバリエーション

1. 研究開始当初の背景

(1) 細胞内外で生じた生体シグナルは、核内に伝達され、生体を構成するための情報源である DNA に到達する。真核細胞 DNA は、ヒストン八量体に巻きついてヌクレオソーム構造を形成し、その活性は負に制御されている。従って、転写、複製、修復といった反応を引き起こすには、ヌクレオソームを移動させる、破壊するといったヌクレオソーム構造変換反応が必要とされる。この反応は、ATP 依存性クロマチンリモデリング因子、ヒストンシャペロンといった 2 種類の因子群により制御されることが示唆されてきた。しかしながら、ヌクレオソーム構造変換反応がどのような状況下でどのように成されるのか、また様々な核内反応においてどのような共通点・相違点があるのか等といった主要課題は未解決のままであった。そのような状況下で、報告者が単離しその生化学的機能を明らかにした、進化的に高度に保存されたヒストンシャペロン CIA (Genes Cells, 2000; PNAS, 2002) が、ヒストン (H3-H4)₂ 四量体に働きかけ、H3-H4 二量体 2 分子に分割する活性を有することを機能生物学的、構造生物学的両観点から世界に先駆けて示すことに成功した (Nature, 2007)。報告者は、更に生体シグナルの終着点のひとつであるヒストン修飾により、ヌクレオソーム構造変換反応が部位特異的にどのように引き起こされるのか、という課題に迫った。CIA が TFIID の最大分子量サブユニットである CCG1 (Nature, 1993) のアセチル基認識能があるプロモドメイン (CCG1-DBD) と相互作用することを見出し (PNAS, 2002)、この相互作用の構造基盤を解析することにより、上記課題の解決に迫った。10 年に及ぶ困難な研究を通し、CIA-CCG1-DBD 複合体の結晶構造解明に成功した (PNAS, 2010)。機能的実証のために生化学的、遺伝学的解析を行い、CIA が CCG1-DBD を介してアセチル化ヒストンを含むヌクレオソームに作用し、その後、CIA がコアヒストンに受け渡されることにより、ヌクレオソーム構造変換が進行する仕組みを Hi-MOST モデルとして提唱することに世界に先駆けて成功した。

(2) ヒストンへの修飾を介した、ヌクレオソーム構造変換反応の仕組みを考えるには、個々の修飾酵素がどのヒストンのどの部位にどの修飾を引き起こし、その修飾をどの分子が認識し、その状況をどのヌクレオソーム構造変換因子に伝え、最終的にどの核内反応関連装置に働きかけるかを明らかにすることが必要である。2007、2010 年の論文において、ヒストン H4 のアセチル化に関連して引き起こされるヌクレオソーム構造変換反応の仕組みを三次構造レベルで明らかにすることに成功した。長年かかって行った解析を他のヒストンでも同様に行い、どのような仕組みでヌクレオソーム構造変換反応が引き起こされるかの全体像を明らかにすること

が課題として残された。

(3) 個々のヒストン修飾は、通常の状態では各々の部位に応じて働いているが、様々な環境条件では、その環境条件に応じてヒストン修飾も変動するはずである。実際、ヒストン修飾部位への変異を導入しても細胞の脆弱性は容易には生じないこと、その修飾ネットワーク構造の示す特性が頑強性を有するスケールフリー性であることを示した (Genes Cells, 2009)。ヒストンテイル領域の欠失によってどのようなクロマチン状態やクロマチン特性が生まれるか、更には、ヒストン修飾、転写活性能 (マイクロアレイ解析) はどのように変動するのか、頑強性がどのような仕組みで形成されているのかは未解明のままであった。

(4) ヌクレオソームは、ヒストン H2A、H2B、H3、H4 各々 2 個ずつから八量体を形成したサブユニット構造を形成している。更に、各々のサブユニットがバリエーションを持つため、ヌクレオソームは複雑な複合体ファミリーを形成している。そのような多様な構成成分を有するマルチサブユニット複合体において、共通に存在するサブユニットの機能解析の試みはなされなかった。その理由は、共通サブユニットに変異を導入した場合、共通サブユニットを有する複数の複合体にも影響が出るため、個々の複合体に存在する共通サブユニットの機能のみを観察することが原理的にできなかったからである。

(5) 真正細菌と真核細胞で転写開始反応のシステムは異なっているが、そのことが進化的にどのような状況で誕生したかは不明のままである。約 38 億年前に地球上に誕生した生命は、進化を経て自己増殖・恒常性維持・機能分化など、生命を生命たらしめる特性を獲得してきた。各々のシステムは人類が開発した高性能の精密機械とて及ばぬ精度で稼働している。進化の過程を経て構築された多様な生命システムが高度に洗練されていることは疑う余地がなく、特に遺伝子 DNA から遺伝情報を取り出し、生体成分の質・量を決定づける転写反応は、細胞内外の環境に応じた遺伝子スイッチの ON・OFF の鍵を握り、高度なシステムを形成している。転写システムに代表される様々な生命システムの進化の歴史を紐解き、その高度化・複雑化の原理を知ることは生命科学において重要な研究課題と言えるが、現在に至るまで未踏の領域であった。進化の研究といえば、化石に基づいて生物が共通祖先から分岐した年代を推定する方法が馴染み深い。しかし、特殊な場合を除いて単細胞生物の化石は発見が難しいだけでなく、DNA や蛋白質は分解して残っておらず、分子レベルでの進化を知ることは極めて困難とされていた。1960 年代始め、現存の様々な多細胞生物から抽出したヘモグ

ロビン蛋白質のわずかな違いを解析し、分子の進化を予想した論文がポーリングらによって発表された。その結果が化石から推測される形態や骨格の進化とよく一致したことから、現存生物の DNA や蛋白質の類似性から分子の進化を推定できることが示唆された。その後、現存生物の DNA や蛋白質の配列の同一性や類似性を計算することによって、進化の変遷を予測する分子進化という研究領域が生まれた。分子進化の分野では、配列比較・進化距離・分子系統樹と呼ばれる手法が駆使される。しかし、これらの手法には大きく分けて3つの弱点がある。第一に、古代生物の遺伝子を手に入れることができないため、古代生物と現存生物の遺伝子の比較ができない。第二に、祖先生物の遺伝子と現存生物の遺伝子間の進化距離を測ることができないため、現在、使用されている進化距離の計算は、様々な現存生物の相同遺伝子の比較に基づいている。第三に、現存生物の遺伝子グループを比較するにしても、グループ内の一部の生物種の遺伝子を外部標準として選択する必要があるため、外部標準として用いた遺伝子は解析対象から除外しなくてはならず、グループ全体の進化を一度に知ることができない。

2. 研究の目的

(1) ヒストン修飾を介してヌクレオソーム構造変換反応が引き起こされるメカニズムを明らかにする。ヌクレオソーム構造変換反応は、ヒストン八量体と DNA の解離、ヒストン(H3-H4)₂ 四量体と H2A-H2B 二量体 2 分子への解離、(H3-H4)₂ 四量体から H3-H4 二量体 2 分子への解離といった様々な素過程から構成されていると考えられる。各素過程がヒストン修飾の入力や出力とどう結びついているのか、そのメカニズムを機能生物学的、構造生物学的手法により明らかにする。

(2) ヒストン修飾反応において、ヒストン H4 だけでなく、ヒストン H3 のヒストン修飾がヌクレオソームコア領域との機能的相互作用を介してどのようにヌクレオソーム構造変換反応を引き起こし、どのような核内反応に効果をもたらすのかを明らかにする。

(3) ヒストン修飾ネットワーク構造の頑強性を継続可能にする具体的な仕組みを、ヒストンテイルの欠失を通して、ヌクレオソーム構造、ヒストン修飾及び遺伝子活性にどのような変動が起こっているのか、そしてその変動が頑強性にどのように寄与しているのかを明らかにする。

(4) 様々なヌクレオソーム複合体の共通サブユニットの機能解析法の開発を行う。

(5) 古代生物の遺伝子制御システムがどのよ

うなものであったのかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ヒストンの化学修飾を介してヌクレオソーム構造変換反応が引き起こされるメカニズムを明らかにする。i) CIA-各種プロモドメイン間相互作用による部位特異的なヌクレオソーム構造変換機構の解析では、CIA と様々なプロモドメインの相互作用解析を機能生物学的・構造生物学的手法を用いて明らかにする。ii) FACT によるヌクレオソーム構造変換機構の解析では、FACT-H2A-H2B 複合体の構造解析を通してヌクレオソーム構造変換反応の反応中間体を捉えることを端緒とし、反応素過程の機能解析を進める。iii) WD40 ドメインを介したヌクレオソーム構造変換機構の解析では、プロモドメインで行った戦略及び成果に基づいて解析を進める。WD40 ドメインと相互作用するヒストンシャペロンの単離から端緒をつけていく。

(2) 上述の(1)の方法に準拠して、ヒストン H3 のテイル領域及びコア領域に生じた化学修飾に依存して起こる反応を解析する。

(3) 頑強性が弱くなり、脆弱性が検出され始めるヒストンテイル領域の欠失変異株を設定し、ヌクレオソーム構造、ヒストン修飾、及び転写活性の変動を解析する。その上で、ヒストン “modification web” 上での各遺伝子上でのヒストン修飾の変動と対応する各遺伝子の転写活性の変動との関係性を調べる。

(4) 共通サブユニットの働きを探るには、共通サブユニットを共通サブユニットでないようにすることが必要である。そこで、注目する共通サブユニットが三次構造上近傍にある他のサブユニットに共通サブユニットを結合させて異なるサブユニットにして解析する。

(5) 現在の分子進化の解析法では、現存遺伝子間の進化距離を測定し、分子系統樹を描き、その上で化石が示す年代と考え合わせ、種の分岐の時期を推定することでしか生物の時間的な進化的変遷を推定できない。最大の弱点は古代の祖先遺伝子と現存遺伝子間の進化距離を測定する方法が存在しないことである。この弱点は、古代生物の遺伝子が破壊されることなく、化石として残存することがないことに由来する。この弱点を克服するには、注目する遺伝子が祖先生物誕生時にどんな遺伝子であったかを理論的に想定することしかないが、現在その方法はない。本研究でその方法を開発する。

4. 研究成果

(1) 現在まで進行中の、i) 転写系以外の核内

反応系での CIA 作用機構、ii) CIA 以外のヒストンシヤペロンのヌクレオソーム構造変換反応系での作用機構の解析の他に、iii) プロモドメイン以外の修飾認識に関わる WD40 ドメインにも解析を広げ、統一的なモデル化を進めることをも課題とした。i) は、CCG1-DBD 以外のプロモドメインのうち、CIA との相互作用を明らかにしてきたものに関して、相互作用を解析し、CIA-CCG1-DBD 相互作用との共通性、多様性を明らかにした。ii)は、CIA 以外のヒストンシヤペロンのうち、CIA 同様、転写、複製、修復といった反応系への関与が示唆されていること、CIA が TFIID と相互作用して転写開始反応に関与するのに対し、FACT が TFIIE や MCM と相互作用して転写や複製の伸長反応に関与する知見 (Genes Cells, 2000; JBC, 2011) を得ていることから、FACT の解析を進めた。FACT は H2A-H2B 二量体と相互作用し、ヌクレオソームからの脱離を促進すると考えられている。FACT による H2A-H2B 二量体脱離機構を構造生物学的に明らかにすることを試み、化学修飾 (FACT の機能を促進することが知られている H2B-K123 のユビキチン化) との機能的連関性の解析を試みた。iii)は、アセチル基認識プロモドメインだけでなく、WD40 ドメイン (メチル基認識ドメイン) にも解析を広げ、メチル化修飾からのメカニズムを解析した。その戦略は既に成功を収めた CIA を中心とした解析同様に行った (PNAS, 2002; Nature, 2007; PNAS, 2010)。

(2) ヒストンテイルの欠失変異株を作製して、その生存能を解析したところ、驚くべきことに、H2A、H2B、H3 の場合にはヌクレオソーム構造の末端まで欠失させても生存が確認された。H2B に至ってはヌクレオソームコア領域の直前まで欠失させても生存が確認された。H2A、H3 の場合には、ヌクレオソーム構造内の DNA 存在領域まで欠失させると生存はできなかった。これら H2A、H2B、H3 の示す頑強性は、頑強性と脆弱性の変遷を検討するには適当ではないと考え、ヌクレオソーム DNA の末端近くの欠失で生存が確認できなくなる H4 を用いて、ヒストンテイル領域が示す細胞の頑強性の仕組みを明らかにするために更に解析を進めた。全染色体 DNA の MNase 感受性では野生株及びテイル欠失株であっても大きな差は見られなかった (当然のことながら、個々の遺伝子で調べれば差は見られるかもしれない)。そこで野生株、N テイル領域の欠失株 ($\Delta 5$ 、 $\Delta 8$ 、 $\Delta 12$ 、 $\Delta 16$) でマイクロアレイ解析を行ったところ、増殖能に呼応して遺伝子発現が変動する遺伝子の数が増えることが明らかになった。しかし、増殖能が野生株と殆ど変わらない $\Delta 12$ までは遺伝子発現の変動がみられる遺伝子は少なく、修飾部位が少なくとも 4 カ所なくなっても遺伝子発現の変動が見られる遺伝子の数は少なく、遺伝子発現の高い頑強性を示

した。そこで、遺伝子発現の変動がみられる遺伝子を幾つか選んで、様々な被修飾部位でのヒストン修飾能を調べた。その結果、テイル領域の欠失によって被修飾残基がない部位は当然ながら修飾が見られなくなったものの、他の部位での修飾が変動していることが分かった。しかも、その結果は遺伝子発現の変動が起こったことに対する合理的な説明が可能な修飾の変動であった。この結果は、ヒストン modification web 構造内で、被修飾部位の欠失に対して頑強性の高いシステムが作動して、細胞の頑強性が機能的に維持されることに寄与していると考えた。今後は、ヒストンテイル領域の欠失に伴って起こる遺伝子発現との関係を、ヒストン修飾の変動をゲノム全体にわたって解析することで、細胞全体が示す頑強性の仕組みを明らかにしたい。

(3) ヒストン H2A、H2B 及び H3 の被修飾部位の解析を行い、各々の被修飾部位と反応系との関係を明らかにした。

① H3-K36 トリメチル化の修飾がどのような制御を受けているかの解析を行い、ヌクレオソーム DNA の entry/exit 部位 (H2A、H3 領域) が Set2 による H3-K36 トリメチル化を制御していることを明らかにした。この部位が RNA ポリメラーゼ II とメチル化修飾酵素 Set2 が相互作用するのに重要であることを明らかにした。H3-K36 トリメチル化が伸長反応に関わる知見と考え合わせると、ヌクレオソーム DNA の entry/exit 領域を介して転写伸長時のヌクレオソーム構造変換反応が誘導されることが示唆された。

② H3K4 脱メチル化がどのような制御を受けているかの解析を行い、ヌクレオソームコア領域内の H2A 表面部位が脱メチル化酵素 Jhd2 により H3-K4 脱メチル化が制御されていることを明らかにした。また、Jhd2 の H2A への相互作用が H2B ユビキチン化によって負に制御されていることも明らかにした。H2B ユビキチン化が転写伸長反応に関わる知見を考え合わせると、H2A のコア領域を介して二重の修飾、すなわち H2B-K123 ユビキチン化、H3K4 脱メチル化により転写伸長時のヌクレオソーム構造変換の制御反応が行なわれていることが示唆された。以上の結果はヒストンのテイル領域及びコア領域での修飾とヌクレオソームコアの様々な領域との機能的相互作用を示す知見となった。

(4) ヌクレオソームを用いて、共通サブユニットの働きを解析する方法 (FALC 法) を開発し、問題を解決した。FALC 法により、2 種類の主要ヌクレオソームとバリエーションヌクレオソーム共通サブユニット H2B の分子表面が、いずれのヌクレオソームにどのように働いているかを明らかにした。研究の進展を支えた発想は、共通サブユニットを個々のヌクレオソームにおいて特有サブユニットに

してしまうことである。具体的には、共通サブユニット H2B を 2 種類の異なるヌクレオソームの特有サブユニットである H2A あるいは Htz1 につなげることで、異なる H2A-H2B 融合タンパク質と Htz1-H2B 融合タンパク質に変えた。その上で、それぞれの融合タンパク質内の共通要素となる H2B 側に変異を導入することにより、個々のヌクレオソームにおける H2B の個別の働きを区別化することが可能になった。その結果、H2B の 123 番目のリジンへの変異は、H2A を成分とする主要ヌクレオソームの機能を損ねたものの、バリエーションヌクレオソームへの影響は少なかった。一方、H2B の 71 番目のアスパラギン酸の変異は Htz1 を成分とするバリエーションヌクレオソームの機能を損ねたが、主要ヌクレオソームへの影響は少なかった。つまり、共通サブユニット H2B の示す主要ヌクレオソームあるいはバリエーションヌクレオソームにおける働きの特定に成功した。

(5) 遺伝子重複という繰り返し配列が形成される現象に着目することで、上述の問題点を乗り越えることができると考えた。遺伝子重複が起こった直後、重複した部分の塩基配列は同一だが、時間経過とともに遺伝子の変異がランダムに起こり、繰り返し配列の各々に変異が蓄積する。そこで、1 つの遺伝子内に起こった重複により生じた 2 つの繰り返し配列の間に生じた配列の差 (d_{DR} と名付けた) を調べることで、遺伝子重複が起こってから経過した時間を予見できることに気づいた。すなわち、「一つの遺伝子内に起こった重複後、経過する時間が長いほど繰り返し配列の差は大きくなっていく」という関係を利用するというものである。この方法により、 d_{DR} の数値が大きい遺伝子ほど祖先遺伝子からの進化的距離は大きくなっていることがわかる。更に、この方法は計算が単純で容易であるだけでなく、結果的に内部標準を用いているので外部標準を必要せず、対象とする遺伝子グループ全体を一度に比較できる。したがって、今回開発した解析法は、前述した解析が不可能だとされていた分子進化の 3 つの弱点を全て克服できる。今回の解析法を細胞の状態を決定的に決める「転写システム」で開始反応を引き起こすのに中心的な役割を果たす TBP 及び TFIIB が両分子共に分子内に繰り返し配列を有することを利用して、以下の知見を得た。

① 真核細胞の TBP や TFIIB よりも古細菌の TBP や TFIIB の d_{DR} 値が小さく、古細菌の TBP や TFIIB が祖先型の TBP や TFIIB に近い性質を持つことが明らかになった。

② 古細菌の中でもメタン菌の TBP や TFIIB が最も小さい d_{DR} 値を持つため、約 30 億年前に誕生したと推定される TBP や TFIIB に最も近い性質を持つことが明らかになった。

③ d_{DR} 値を大きさの順に並べることで、TBP の祖先は酸性度が高く、徐々に塩基性度が増

していき、現存の多細胞真核生物が誕生したのではないかと考えられた。

④ TBP の d_{DR} 値がゼロの時に TFIIB の d_{DR} 値が正の値であったこと、すなわち TFIIB には点変異がすでに蓄積していたことから、TFIIB が TBP よりも早い時期に転写システムに加わったことが推測された。このことから、約 30 億年前の古細菌及び真核生物の祖先生物の転写システムは、DNA 上に TBP が先に結合して転写が起こるといった現存生物が持ち合わせるシステムでなく、現存生物の転写システムとは異なる転写システムであったことが明らかになった。この結果は、現存生物にとって基盤となるシステムは多様な種であっても保存されていることから、「太古のシステムは現存システムとほぼ同一であろう」と現在に至るまで長い間想像されていた考えを覆し、約 30 億年前において「転写システム」は、劇的な進化的変遷を起こしたと推測できた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件・すべて査読有)

1. N.Adachi, T.Senda & M.Horikoshi. Uncovering ancient transcription systems with a novel evolutionary indicator. *Sci. Rep.*, in press (2016) DOI: 10.1038/srep27922.

2. F.Huang, S.Ramakrishnan, C.Pflueger, T.J.Parnell, M.M.Kasten, S.L.Currie, N.Bhachech, M.Horikoshi, B.J.Graves, S.Bhaskara, B.R.Cairns & M.B.Chandrasekharan. Interaction of the Jhd2 H3K4 demethylase with chromatin is promoted by histone H2A surfaces and restricted by H2B ubiquitylation. *J.Biol.Chem.*, 290, 28760-28777 (2015) DOI: 10.1074/jbc.M115.693085.

3. Y.Nakabayashi, S.Kawashima, L.Sato, T.Enomoto, M.Seki & M.Horikoshi. Roles of common subunits within distinct multisubunit complexes. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 111, 699-704 (2014) DOI: 10.1073/pnas.1316433111

4. M.Horikoshi. Histone acetylation: From code to web and router via intrinsically disordered regions. *Curr. Pharm. Design*, 19, 5019-5042 (2013) DOI: 10.2174/1381612811319280002

5. H.Endo, Y.Nakabayashi, S.Kawashima, T.Enomoto, M.Seki & M.Horikoshi. Nucleosome surface containing nucleosomal DNA entry/exit site regulates H3-K36me3 via association with RNA polymerase II and Set2. *Genes Cells*, 17, 65-81 (2012) DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01573.x.

[図書] (計 1 件)

M.Horikoshi. Transcriptional regulation (section editor) Encyclopedia of Systems Biology: W.Dubitzky, O.Wolkenhauer, H.Yokota, K.-H.Cho (Eds.) (2013)

[学会発表] (計 15 件)

1. M.Horikoshi. Uncovering ancient transcription systems with a novel evolutionary indicator. Keystone Symposia-Chromatin and Epigenetics. 2016.03.20-24. Whistler (Canada)

2. M.Horikoshi. Roles of residues of common subunits within major and variant nucleosome complexes. Keystone Symposia-Chromatin and Epigenetics. 2016.03.20-24. Whistler (Canada)

3. M.Horikoshi. Roles of residues of common subunits within major and variant nucleosome complexes. Uncovering ancient transcription systems with a novel evolutionary indicator. Keystone Symposia-Enhancer Malfunction in Cancer., Joint meeting with Non-coding RNAs in Health and Disease. 2016.02.21-24. Santa Fe (USA)

4. 堀越正美「頑強性・脆弱性：要素からシステムまでの横断的理解」第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会 2015.12.01-04. 神戸ポートアイランド (神戸市)

5. M.Horikoshi. Roles of modification residues within H2A- and Htz1-containing nucleosome complexes. Keystone Symposia-Epigenomics. 2015.03.29-0403. Keystone (USA)

6. M.Horikoshi. Roles of modification residues within H2A- and Htz1-containing nucleosome complexes. Keystone Symposia-Epigenetics and Cancer. 2015.01.25-30. Keystone (USA)

7. 堀越正美「複数のマルチサブユニット複合体に共通に存在するサブユニットの機能解析」第37回日本分子生物学会年会 2014.11.25-27. パシフィコ横浜 (横浜市)

8. M.Horikoshi. Roles of common subunits within distinct multi-subunit complexes. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting-Epigenetics & Chromatin. 2014.09.09-13. Cold Spring Harbor (USA)

9. 堀越正美「複数のマルチサブユニット複合体に共通に存在するサブユニットの機能解析」第14回日本蛋白質科学会年会 2014.06.25-27. ワークピア横浜及び横浜産貿ホールマリネリア (横浜市)

10. M.Horikoshi. Roles of common subunits

within distinct multi-subunit complexes. Keystone Symposia- Transcriptional Regulation. 2014.02.04-09. Santa Fe (USA)

11. M.Horikoshi. Roles of generic subunits within distinct multi-subunit complexes. 2013 Global Biomarker Conference. 2013.04.26. Tronto(Canada)

12. M.Horikoshi. “Modification web” & “Signal router” theories on histone modification system and their application to development of cancer drugs. Keystone Symposia-Epigenetic Marks and Cancer Drugs. 2013.03.20-25. Santa Fe (USA)

13. M.Horikoshi. An imaginative, creative, original, and competitive scientific journey with nature’s mysterious cell over 30 years. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting-From Base Pair to Body Plan: Celebrating 60 years of DNA. 2013.02.28-03.04. Cold Spring Harbor (USA)

14. 堀越正美「ヒストン化学修飾システムに関する“Modification web theory”及び“Signal router theory”に基づいての“DESS”、“MUFC”及び“FALC”戦略」第35回日本分子生物学会年会 2012.12.11-14. 福岡国際会議場他 (福岡市)

15. M.Horikoshi. “DESS”, “MUFC” & “FALC” strategies based on “Modification web” & “Signal router” theories on histone modification system. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting-Epigenetics & Chromatin. 2012.09.11-15. Cold Spring Harbor (USA)

[その他]

ホームページ URL :
<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/homasami/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
堀越 正美 (HORIKOSHI, Masami)
東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授
研究者番号：70242089