

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290064

研究課題名(和文)骨格筋分化における遺伝子発現秩序形成の解明

研究課題名(英文)The analysis of systematic gene regulation in skeletal muscle differentiation

研究代表者

大川 恭行(Ohkawa, Yasuyuki)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：80448430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、骨格筋分化時の“個”の遺伝子の発現を繋ぐ“群”の遺伝子発現制御を明らかにし、分化における遺伝子発現の秩序形成の解明を目指した。ゲノムマーキングによるヒストンバリエーションの取り込みから高次クロマチン構造解析、そして転写活性化に至る過程を解析し、ランダムから秩序だった発現に切り替わるポイントの同定を試みた。結果、骨格筋分化時にクロマチンを構成するヒストン遺伝子を網羅的に同定し組織特異的なクロマチン構造の捕捉を目指した。結果、14種の未知ヒストン遺伝子を同定し、骨格筋幹細胞の時点で、骨格筋分化を制御するクロマチン構造の存在を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The human body comprises circa 37 trillion cells of more than 200 types. These cells acquire individual functions through selective expression of genes and become part of particular tissues. The Human Genome Project ushered in methodologies toward the determination of the entire sequences on the genome and the analysis of the complete set of genes. However, the knowledge of every cell type and the exact number of genes and their positions on the genome still eludes us. To address the regulatory system to commit cell fate on chromatin, we here demonstrated to identify histone variants as the context of chromatin comprehensively. We identified 14 novel histone H3 genes and a couple of H3 genes are specifically expressed in skeletal stem/progenitor cells. KO experiments showed the requirements of each histone H3 variants for myogenesis and its function on chromatin was evaluated by a set of epigenome profiling. The data showed that each histone variants was required for myogenesis.

研究分野：クロマチン制御

キーワード：骨格筋分化 クロマチン 転写制御

1. 研究開始当初の背景

骨格筋分化での遺伝子発現制御解析は、1980年代に発見された骨格筋分化を誘導するマスター遺伝子 MyoD を起点として展開されてきた。MyoD の発現後、段階的かつ秩序だつて様々な転写因子や数百もの骨格筋分化マーカーが、同調的かつ的確なタイミングでヒストン修飾やクロマチン構造変換等の制御を受け、発現に至る過程が詳細に解明されている。一方で、我々や他のグループにより、MyoD そのものは骨格筋分化マーカーとなる遺伝子の直接の転写活性化には関与していないことが明らかとなった。また、ゲノムワイドな解析手法(ChIP-seq: 網羅的クロマチン免疫沈降産物の同定法)の発展により、MyoD が未分化状態の骨格筋前駆細胞で転写活性化以外のゲノム上の領域に広範に結合していることが明らかとなった(Cao et al. 2010, Cell)。そこで我々は、MyoD を起点とした秩序だつた遺伝子発現のメカニズムを解明するために、未分化段階、つまり MyoD が発現したばかりの時点で MyoD と結合する因子の探索を行った。その結果、MyoD がクロマチンリモデリング因子の一つである Chd2 と結合していることを見出した。更に MyoD/Chd2 複合体がヌクレオソームと高い親和性を示すこと、このヌクレオソームには H3.3 とよばれるヒストンバリエントが選択的に含まれていることを発見した。そこで、骨格筋前駆細胞の分化前後におけるゲノム上の H3.3 の分布を ChIP-seq により解析した結果、H3.3 が MyoD/Chd2 複合体により選択的に骨格筋遺伝子座をマーキングしていることが明らかとなった。つまり、H3.3 が分化前に、分化後に発現する遺伝子座にすでに取り込まれている知見を得た。以上のことから、骨格筋分化の運命決定は H3.3 による選択的な遺伝子座の“マーキング”により行われ、これがのちに続く分化時の秩序だつた遺伝子発現誘導のプログラムの起点である可能性が示唆された(Harada et al 2012, EMBO J)。そこで H3.3 もしくは H3.1 といったヒストンバリエントの取り込み量の選択性が骨格筋分化の起点(分化能)を制御しているのではないかと考え、ヒストンバリエントの発現量と細胞分化能の相関を評価した。結果 H3.3 を過剰発現させた細胞では細胞分化効率が大幅に上昇し、更に分化速度が加速した。一方で H3.1 を強制発現させた細胞では細胞分化能が著しく減少し、かつ分化速度が遅延した。更にマウス胚発生を解析した結果、細胞あたりの H3.3 の存在比は発生後期につれ減っていくことが明らかとなった。これら事実は分化時の転写因子の機能には、十分な量の H3.3 が提供される必要があることを示唆している。細胞の分化能の獲得から分化に伴う遺伝子発現には、転写因子による選択的なクロマチン制御が必須である。一方で、転写因子の機能を成立させるための特定のヒストンバリエントの供給に依存している

ことが示唆され、特定のヒストンバリエントの機能解明が喫緊の課題となっている。一つの切り口が、遺伝子座の空間的な近接現象(ジーンクラスタリング)である。これまで申請者らは、骨格筋分化マーカー遺伝子群がゲノム上で H3.3 によりマーキングされた後に、すみやかに各々の遺伝子座が空間的に近接するジーンクラスタリングがおこることを発見した。更に、このジーンクラスタリングが、分化時の秩序だつた遺伝子発現に必要であることを示した。これら知見から、骨格筋分化では分化能を付与するゲノムマーキングが行われたのち、空間的に近接することで、その後の秩序だつたクロマチン構造制御から遺伝子発現制御が行われるのではないかと考えられた。別グループからもヒストンバリエント H2A.z について類似の報告がなされている。しかし未だ、H3.3 あるいは H2A.z がどのような機能を果たしているのか不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、骨格筋分化時の“個”の遺伝子の発現を繋ぐ“群”の遺伝子発現制御を明らかにし、分化における遺伝子発現の秩序形成の解明を目指した。ゲノムマーキングによるヒストンバリエントの取り込みから高次クロマチン構造解析、そして転写活性化に至る過程を解析し、ランダムから秩序だつた発現に切り替わるポイントの同定を試みた。

3. 研究の方法

(1)組織内骨格筋分化における遺伝子発現秩序の全体像の解明

骨格筋分化における時間軸・空間軸での発現秩序の高精度な全体像解明を、以下のエピゲノム解析を組み合わせで行った。“群”としての遺伝子発現制御の解明には、骨格筋分化が正しく行われ全ての遺伝子が発現される実験系を用いる必要がある。そこで今回は、骨格筋分化の幹細胞から前駆細胞、そして最終分化にいたる各段階の組織を、転写因子の発現パターンに基づき純化し用いた。これらの純化した核を用いて、様々なゲノムワイドな解析を行う。

(2)遺伝子発現秩序形成関与分子の同定および機能解析

ヒストンバリエント H3.3 を起点として、分化の各段階において遺伝子発現秩序に関わる分子の同定を行い、その機序の解明を行った。先行実験の結果を受け、現在までに同定されている H3.3 に結合する分子について解析を行った。同定された制御因子については、CRISPR を用いて培養細胞および個体レベルでの機能阻害実験を行い、生理的な機能を検証した。

4. 研究成果

本研究では、骨格筋分化時の“個”の遺伝子の発現を繋ぐ“群”の遺伝子発現制御を明らかにし、分化における遺伝子発現の秩序形成の解明を目指した。1)では遺伝子発現秩序の全貌解明として H3.3 によるゲノムマーキ

ングを軸に網羅的に取得するエピゲノムデータを解析し、時間軸、空間軸での多様な遺伝子発現制御のダイナミクス解明を目指した。また2では、時間的かつ空間的制御を担う分子の生化学的同定を目指した。分化に伴って発現するすべての遺伝子の発現制御、つまり、高次制御の全容解明を行うためには、発生胚を含めた生体組織を用いることが望ましい。なぜなら、できるだけ多くの種類の遺伝子発現が *in vivo* と同じでなければ、正常な遺伝子座の“秩序”を解析することが難しいためである。そこで、一部解析系としてマウス胚性幹細胞も持ちいた。骨格筋前駆組織を転写因子発現情報に基づき、骨格筋幹細胞 (Pax3+/MyoD-/Myf5-)、前駆細胞 (Pax3+/MyoD+, Pax3-/pax7-/MyoD+)、筋組織核 (Myogenin+/Mef2+) を採取し純化した。得られた純化細胞を用いて、詳細な遺伝子発現プロファイリング、エピゲノムプロファイリングを行った。(Cell reports 2017, NAR 2015) その結果、骨格筋幹細胞の段階に特異的に発現するヒストンバリエーションを同定した。次に、同定したヒストンバリエーションについてエピゲノム変動や転写変動を骨格筋分化各段階で追跡した。結果、特に3種のヒストンバリエーションが骨格筋幹細胞に特異的に発現し、特異的なクロマチン構造を形成していることが明らかとなった。分化に関わる遺伝子群が既存の H3.3 のみならず、これらバリエーションによってマーキングのみならずエピゲノム制御まで影響し、遺伝子転写制御に結びついていることが明らかとなった(論文投稿中)。我々は、すでにゲノムマーキングに関わる Chd2/H3.3 複合体が、遺伝子発現秩序形成の最初期イベントであるジーンクラスタリング形成誘導に関わっていることを見出している。そこで、Chd2 が骨格筋の分化初期の段階で担っている機能を解析するために更に初期胚並びに ES 細胞における骨格筋分化系列への運命決定機序を明らかにすることとした。マウス ES 細胞を用いて、それぞれ H3.3 あるいは Chd2 抗体アフィニティカラムを用いて初期帆船段階における骨格筋運命決定関連因子の探索と同定を試みた。その結果 Oct3/4 がそれぞれ H3.3、Chd2 に結合すること、両者ともに中胚葉系、すなわち骨格筋分化の最上流でゲノムをマーキングし将来的な発現運命を決定していることを明らかとした。Chd2・H3.3 いずれも特異的な DNA 結合モチーフを持っておらず、何らかのキャリアー(転写因子等)を必要とすることから、各カテゴリー特異的なキャリアーが示唆されてきたが、特に中胚葉系については Oct3/4 がその役割を担っていることが示唆された。ChIP-Q-PCR や免疫共染色、そして免疫共沈降で H3.3 との共局在性を評価し、最終的には ChIPseq を行い分化の時間変化に応じたゲノム上での分布を解析し、遺伝子発現秩序への相関性を評価したところ、ヘテロクロマチンの形成を Chd2 は阻害し、アクテ

イブなクロマチンを維持することで将来的な遺伝子発現能力、すなわち分化能を維持していることが明らかとなった(論文投稿中)。

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36件)

1. Ueda J, Harada A, Urahama T, Machida S, Maehara K, Hada M, Makino Y, Nogami J, Horikoshi N, Osakabe A, Taguchi H, Tanaka H, Tachiwana H, Yao T, Yamada M, Iwamoto T, Isotani A, Ikawa M, Tachibana T, Okada Y, Kimura H, Ohkawa Y, Kurumizaka H, Yamagata K. Testis-Specific Histone Variant H3t Gene Is Essential for Entry into Spermatogenesis. *Cell Rep.* 2017 18:593-600, 査読有
2. Yokota K, Kobayakawa K, Saito T, Hara M, Kijima K, Ohkawa Y, Harada A, Okazaki K, Ishihara K, Yoshida S, Kudo A, Iwamoto Y, Okada S. Periostin Promotes Scar Formation through the Interaction between Pericytes and Infiltrating Monocytes/Macrophages after Spinal Cord Injury. *Am J Pathol.* 2017 pii: S0002-9440-30531-4, 2016.11.010. 査読有
3. Kujirai T, Horikoshi N, Sato K, Maehara K, Machida S, Osakabe A, Kimura H, Ohkawa Y, Kurumizaka H. Structure and function of human histone H3.Y nucleosome. *Nucleic Acids Res.* 2016 Dec 1;44:6127-6141, 査読有
4. Sawano S, Komiya Y, Ichitsubo R, Ohkawa Y, Nakamura M, Tatsumi R, Ikeuchi Y, Mizunoya W. A One-Step Immunostaining Method to Visualize Rodent Muscle Fiber Type within a Single Specimen. *PLoS One.* 2016 Nov 4;11(11):e0166080, 査読有
5. Kuniyoshi Y, Maehara K, Iwasaki T, Hayashi M, Semba Y, Fujita M, Sato Y, Kimura H, Harada A, Ohkawa Y. Identification of Immunoglobulin Gene Sequences from a Small Read Number of mRNA-Seq Using Hybridomas. *PLoS One.* 2016 Oct 27;11(10):e0165473, 査読有
6. Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, Ohkawa Y, Kawamura A, Sato T, Suyama M, Takumi T, Miyakawa T, Nakayama KI. CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature.* 2016 Sep 7, 査読有
7. Iwamori N, Tominaga K, Sato T, Riehle K, Iwamori T, Ohkawa Y, Coarfa C, Ono E, Matzuk MM. MRC15 is required for pre-mRNA splicing and spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Sep 13;113(37):E5408-15, 査読有
8. Torigata K, Daisuke O, Mukai S, Hatanaka A, Ohka F, Motooka D,

- Nakamura S, Ohkawa Y, Yabuta N, Kondo Y, Nojima H. LATS2 Positively Regulates Polycomb Repressive Complex 2. *PLoS One*. 2016 Jul 19;11(7):e0158562, 査読有
9. Yabe-Wada T, Matsuba S, Takeda K, Sato T, Suyama M, Ohkawa Y, Takai T, Shi H, Philpott CC, Nakamura A. TLR signals posttranscriptionally regulate the cytokine trafficking mediator sortilin. *Sci Rep*. 2016 May 25;6:26566, 査読有
 10. Yokota K, Saito T, Kobayakawa K, Kubota K, Hara M, Murata M, Ohkawa Y, Iwamoto Y, Okada S. The feasibility of in vivo imaging of infiltrating blood cells for predicting the functional prognosis after spinal cord injury. *Sci Rep*. 2016 May 9;6:25673, 査読有
 11. Kaimori JY, Maehara K, Hayashi-Takanaka Y, Harada A, Fukuda M, Yamamoto S, Ichimaru N, Umehara T, Yokoyama S, Matsuda R, Ikura T, Nagao K, Obuse C, Nozaki N, Takahara S, Takao T, Ohkawa Y, Kimura H, Isaka Y. Histone H4 Lysine 20 acetylation is associated with gene repression in human cells. *Sci Rep*. 2016 Apr 11;6:24318, 査読有
 12. Hayashi M, Maehara K, Harada A, Semba Y, Kudo K, Takahashi H, Oki S, Meno C, Ichiyonagi K, Akashi K, Ohkawa Y. Chd5 Regulates MuERV-L/MERVL Expression in Mouse Embryonic Stem Cells Via H3K27me3 Modification and Histone H3.1/H3.2. *J Cell Biochem*. 2016 Mar;117(3):780-92, 25368. 査読有
 13. Urahama T, Harada A, Maehara K, Horikoshi N, Sato K, Sato Y, Shiraishi K, Sugino N, Osakabe A, Tachiwana H, Kagawa W, Kimura H, Ohkawa Y, Kurumizaka H. Histone H3.5 forms an unstable nucleosome and accumulates around transcription start sites in human testis. *Epigenetics & Chromatin*. 2016 Jan 15;9:2 査読有
 14. Oka M, Mura S, Yamada K, Sangel P, Hirata S, Maehara K, Kawakami K, Tachibana T, Ohkawa Y, Kimura H, Yoneda Y. Chromatin-prebound Crm1 recruits Nup98-HoxA9 fusion to induce aberrant expression of Hox cluster genes. *Elife*. 2016 Jan 7;5.pii: e09540 査読有
 15. Maehara K, Ohkawa Y. Exploration of nucleosome positioning patterns in transcription factor function. *Sci Rep*. 2016 Jan 21;6:19620, 査読有
 16. Hatanaka Y, Inoue K, Oikawa M, Kamimura S, Ogonuki N, Kodama EN, Ohkawa Y, Tsukada Y, Ogura A. Histone chaperone CAF-1 mediates repressive histone modifications to protect preimplantation mouse embryos from endogenous retrotransposons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Nov 24;112(47):14641-6, 査読有
 17. Osakabe A, Adachi F, Arimura Y, Maehara K, Ohkawa Y, Kurumizaka H. Influence of DNA methylation on positioning and DNA flexibility of nucleosomes with pericentric satellite DNA. *Open Biol*. 2015 Oct 7;5(10), 150128. 査読有
 18. Maehara K, Harada A, Sato Y, Matsumoto M, Nakayama K, Kimura H, Ohkawa Y. Tissue-specific expression of histone H3 variants diversified after species separation. *Epigenetics & Chromatin*. 2015 Sep 17;8:35, 査読有
 19. Hayashi-Takanaka Y, Maehara K, Harada A, Umehara T, Yokoyama S, Obuse C, Ohkawa Y, Nozaki N, Kimura H. Distribution of histone H4 modifications as revealed by a panel of specific monoclonal antibodies. *Chromosome Res*. 2015 Dec;23(4):753-66, 査読有
 20. Nishimura T, Sato T, Yamamoto Y, Watakabe I, Ohkawa Y, Suyama M, Kobayashi S, Tanaka M. foxl3 is a germ cell-intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka. *Science*. 2015 Jul 17;349(6245):328-31, 査読有
 21. Nasipak B, Padilla-Benavides T, Green K, Leszyk J, Mao W, Konda S, Sif S, Shaffer S, Ohkawa Y, Imbalzano AN. Opposing calcium-dependent signalling pathways control skeletal muscle differentiation by regulating a chromatin remodelling enzyme. *Nat Commun*. 2015 Jun 17;6:7441, 査読有
 22. Maehara K, Ohkawa Y. agplus: a rapid and flexible tool for aggregation plots. *Bioinformatics*. 2015 Sep 15;31(18):3046-7, 査読有
 23. Sugimoto N, Maehara K, Yoshida K, Yasukouchi S, Osano S, Watanabe S, Aizawa M, Yugawa T, Kiyono T, Kurumizaka H, Ohkawa Y, Fujita M. Cdt1-binding protein GRWD1 is a novel histone-binding protein that facilitates MCM loading through its influence on chromatin architecture. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jul 13;43(12):5898-911, 査読有
 24. Ohnishi YH, Ohnishi YN, Nakamura T, Ohno M, Kennedy PJ, Ohkawa Y, Nishi A, Neve R, Tsuzuki T, Nestler EJ. PSMC5, a 19S Proteasomal ATPase, Regulates Cocaine Action in the Nucleus Accumbens. *PLoS One*. 2015 May 11;10(5):e0126710, 査読有
 25. Tomita S, Abdalla MO, Fujiwara S, Matsumori H, Maehara K, Ohkawa Y, Iwase H, Saitoh N, Nakao M. A cluster of noncoding RNAs activates the ESR1 locus during breast cancer adaptation. *Nat Commun*. 2015 Apr 29;6:6966, 査読有
 26. Kawaguchi T, Tanigawa A, Naganuma T, Ohkawa Y, Souquere S, Pierron G,

- Hirose T. SWI/SNF chromatin-remodeling complexes function in noncoding RNA-dependent assembly of nuclear bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Apr 7;112(14):4304-9, 査読有
27. Harada A, Mallappa C, Okada S, Butler JT, Baker SP, Lawrence JB, Ohkawa Y, Imbalzano AN. Spatial re-organization of myogenic regulatory sequences temporally controls gene expression. *Nucleic Acids Res*. 2015 Feb 27;43(4):2008-21, 査読有
28. Takahashi H, Takigawa I, Watanabe M, Anwar D, Shibata M, Tomomori-Sato C, Sato S, Ranjan A, Seidel CW, Tsukiyama T, Mizushima W, Hayashi M, Ohkawa Y, Conaway JW, Conaway RC, Hatakeyama S. MED26 regulates the transcription of snRNA genes through the recruitment of little elongation complex. *Nat Commun*. 2015 Jan 9;6:5941, 査読有
29. Harada A, Maehara K, Sato Y, Konno D, Tachibana T, Kimura H, Ohkawa Y. Incorporation of histone H3.1 suppresses the lineage potential of skeletal muscle. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan 43(2):775-86. 査読有
30. Nakamura M, Shibata K, Hatano S, Sato T, Ohkawa Y, Yamada H, Ikuta K, Yoshikai Y. A genome-wide analysis identifies a notch-RBP-J -IL-7R axis that controls IL-17-producing T cell homeostasis in mice. *J Immunol*. 2015 Jan 1;194(1):243-51, 査読有
31. Matsumoto M, Baba A, Yokota T, Nishikawa H, Ohkawa Y, Kayama H, Kallies A, Nutt SL, Sakaguchi S, Takeda K, Kurosaki T, Baba Y. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity*. 2014 Dec 18;41(6):1040-51, immuni.2014.10.016. 査読有
32. Oki S, Maehara K, Ohkawa Y, Meno C. SraTailor: Graphical user interface software for processing and visualizing ChIP-seq data. *Genes Cells*. 2014 19(12):919-26. 査読有
33. Kobayakawa K, Kumamaru H, Saiwai H, Kubota K, Ohkawa Y, Kishimoto J, Yokota K, Tdeta R, Shiba K, Tozaki-Saitoh H, Inoue K, Iwamoto Y, Okada S. Acute hyperglycemia impairs functional improvement after spinal cord injury in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2014 6(256):256ra137, 3009430. 査読有
34. Stasevich TJ, Hayashi-Takanaka Y, Sato Y, Maehara K, Ohkawa Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Nagase T, Nozaki N, James G. McNally JG, Kimura H. Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living cells. *Nature*. 2014 Sep 11;516(7530):272-5. 査読有
35. Yokoyama A, Igarashi K, Sato T, Takagi K, Otsuka I M, Shishido Y, Baba T, Ito R, Kanno J, Ohkawa Y, Morohashi KI, Sugawara A. Identification of Myelin Transcription Factor 1 (MyT1) as a Subunit of the Neural Cell Type-specific Lysine-specific Demethylase 1 (LSD1) Complex. *JBiol Chem*. 2014 Jun 27;289(26):18152-18162, 査読有
36. Ueda J, Maehara K, Mashiko D, Ichinose T, Yao T, Hori M, Sato Y, Kimura K, Ohkawa Y, Yamagata K. Heterochromatin dynamics during the differentiation process revealed by the DNA methylation reporter mouse, MethylRO. *Stem Cell Reports*. 2014 2(6):910-24, 2014.05.008. 査読有
- 〔学会発表〕(計29件)
1. 大川 恭行. 骨格筋分化のエピゲノム制御を捉える. 第5回骨格筋生物学研究会, 2017年3月4日, 東京大学駒場キャンパス, 東京都・駒場
 2. Yasuyuki Ohkawa. The baselines of transcription levels are determined by selective incorporation of histone H3 variants. Transcriptional and Epigenetic Control in Stem Cells (J1), 2017年1月8日-11月3日, Resort at Squaw Creek, California, USA
 3. 大川 恭行. ヒストン H3 バリエーションの選択による転写基底レベル調節機構. 第39回日本分子生物学会年会, 2016年12月2日, パシフィコ横浜, 神奈川県・横浜市
 4. 大川 恭行. トランスクリプトミクスで解析する骨格筋形成. 第4回若手による骨格筋細胞研究会, 2016年11月15日, ウィンクあいち, 愛知・名古屋市
 5. Yasuyuki Ohkawa. Histone variants and cell differentiation. Colorado Chromatin Meeting 2016, 2016年8月8日, Colorado, USA
 6. 大川 恭行. トランスクリプトミクスで解析する骨格筋形成. 第2回日本筋学会学術集会, 2016年8月5日, 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター, 東京・小平市
 7. Kudou K, Maehara K, Harada A, Oki E, Maehara Y, Ohkawa Y. N6-methyladenosine is required for the processing of MyoD pre-mRNA for maintaining skeletal muscle differentiation potential. Keystone Symposia Chromatin and Epigenetics (C2), 2016年3月20日-3月25日, Whistler, Canada
 8. 大川 恭行. Cell fate decision on chromatin by MyoD. BMB2010(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年12月2日, 神戸ポートアイランド, 神奈川県・神戸市

9. Yasuyuki Ohkawa . The Diversity of Mouse Histone H3 Variants . International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics, and Function , 2015 年 8 月 23 日 , Awaji Yumebutai International Conference Center , 兵庫・淡路市
10. 大川 恭行 . 筋分化および形成破綻におけるエピゲノム制御 . 第 1 回日本筋学会学術集会 , 2015 年 8 月 8 日 , 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター , 東京・小平市
11. 大川 恭行 . クロマチンコード解読への挑戦 -NGS 解析の展開- . 第 33 回内分泌代謝学サマーセミナー , 2015 年 7 月 10 日 柳川藩主立花邸 御花 , 福岡県・柳川市
12. 大川 恭行 . クロマチン構造にプログラムされた骨格筋分化能~エピゲノム解析で解読するヒストンバーコード~ . 千葉大学医学研究院開催セミナー , 2015 年 4 月 15 日 , 千葉大学 医学部 , 千葉県・千葉市
13. 大川 恭行 . ヒストンバリエントが制御する骨格筋分化能 . 国際高等研究所 クロマチン・デコーディング研究会 , 2015 年 3 月 20 日 , 国際高等研究所 , 京都府・木津川市
14. Yasuyuki Ohkawa . The diversity of mouse histone H3 variants . Epigenomics (Z2) , 2015 年 3 月 29 日-4 月 3 日 , Keystone , USA
15. Yasuyuki Ohkawa . Incorporation of Histone H3 Variants Dictates the Lineage Potential of Skeletal Muscle . Transcriptional and Epigenetic Influences on Stem Cell States (C9) . 2015 年 3 月 23 日-3 月 28 日 , Steamboat Springs , USA
16. 大川 恭行 . ヒストン H3 バリエントの多様性 . ヒストンバリエント研究会 , 2015 年 2 月 28 日 , 東京工業大学 すずかけ台キャンパス , 神奈川県・横浜市
17. 大川 恭行 . ヒストン H3 バリエントの多様性 . 第 37 回日本分子生物学年会 , 2014 年 11 月 26 日 , パシフィコ横浜 , 神奈川県・横浜市
18. 大川 恭行 . クロマチン構造制御による骨格筋分化運命機構の解明 . 第 3 回骨格筋研究会 2014 年 11 月 5 日 , コーポイン京都 , 京都府・京都市
19. 大川 恭行 . 骨格筋分化におけるヒストンバリエントによるエピゲノム制御 . 第 87 回日本生化学会大会 , 2014 年 10 月 16 日 , 国立京都国際会館 , 京都府・京都市
20. 大川 恭行 . ヒストンバリエントによる遺伝子選択 ~ヒストンバーコード解析の新たな展開~ . 第 75 回日本癌学会学術総会 , 2014 年 9 月 25 日 , パシフィコ横浜 , 神奈川県・横浜市
21. 大川 恭行 . ヒストンバリエントが制御する骨格筋分化能~ヒストンバーコード説の新たな展開~ . 基礎生物学研究所 招聘セミナー , 2014 年 9 月 11 日 , 基礎生物学研究所 , 愛知

県・岡崎

22. Harada A , Maehara K , Sato Y , Kimura H , Ohkawa Y . Incorporation of Histone H3 Variants Dictates the Lineage Potential of Skeletal Muscle . FASEB; Science Research Conferences , 2014 年 7 月 23 日 , Steamboat Springs , USA
23. Yasuyuki Ohkawa . Diversity of histone H3 variants on mouse genome . ENBO Workshop Histone variants . 2014 年 6 月 2 日-6 月 4 日 , Laurent , Fries

〔図書〕(計 3 件)

1. 大川 恭行 . メディカルビュー社 , コアヒストンとしての H2A , 2015 年 6 月号 Vol.22No.2 : 56-58
2. 上田潤 , 前原一満 , 大川恭行 , 山縣一夫 . 羊土社 , DNA メチル化レポーターマウス「メチロー」を用いたメチル化 DNA の動態解析法 2015 年 2 月号 Vol.33 No.3 : 481-489
3. 大川 恭行 , 原田哲仁 . 羊土社 . ヒストンバリエントによるエピゲノム制御 , 2014 年 8 月号 Vol.32 No.13 : 2064-2069

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称 : DNA 結合タンパク質の結合領域の近傍に所望の DNA 断片を挿入する方法
 発明者 : 大川恭行 , 原田哲仁 , 胡桃坂仁志 , 木村宏 , 半田哲也 , 佐藤優子 , 林陽子
 権利者 : 九州大学 , 東京工業大学
 種類 : 特許
 番号 : 特願 2016-167967
 出願年月日 : 2016-08-30
 国内外の別 : 国内

名称 : 標的遺伝子の塩基配列を決定する方法
 発明者 : 大川恭行 , 前原一満 , 木村宏 , 佐藤優子
 権利者 : 九州大学 , 東京工業大学
 種類 : 特許
 番号 : PCT/JP2017/008320
 出願年月日 : 2017-03-02
 国内外の別 : 国外

〔その他〕

ホームページ等
<http://tx.bioreg.kyushu-u.ac.jp>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

大川 恭行 (Ohkawa Yasuyuki)
 九州大学 生体防御医学研究所・教授
 研究者番号 : 80448430