

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：23903

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23114005

研究課題名(和文)染色体維持におけるヘテロクロマチンの機能

研究課題名(英文)Role of heterochromatin in chromosome function

研究代表者

中山 潤一(Jun-ichi, Nakayama)

名古屋市立大学・システム自然科学研究科・教授

研究者番号：60373338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 147,900,000円

研究成果の概要(和文)：染色体の機能ドメインは反復配列などの非コードDNAによって形成され、ヘテロクロマチンと呼ばれる高次のクロマチン構造がその機能に重要な役割を果たしている。ヘテロクロマチンには特徴的なヒストンのメチル化が存在し、その修飾を認識するHP1タンパク質が重要なことが明らかにされているが、非コードDNAとヘテロクロマチン化との関連には不明な点が残されている。本研究では、ヘテロクロマチンの中心的因子であるHP1に着目し、そのクロマチン結合が多様な翻訳後修飾によって制御されていること、また、非コードDNAによるダイナミックな核内構造変換に、複数の反復配列の相互作用が関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Chromosomal functional domains such as centromeres and telomeres are consist of non-coding DNAs (ncDNAs), and higher-order chromatin structure, called heterochromatin plays a pivotal role in faithful propagation of chromosomes. Although specific histone methylation and HP1 proteins have been implicated in heterochromatin assembly, the relationship between ncDNAs and heterochromatin formation has not been fully understood. In this study, we focused on HP1 and demonstrated that a series of posttranslational modifications of HP1 regulates its chromatin binding. We further demonstrated that interactions between different types of repetitive DNAs are involved in dynamic chromatin reorganization in nucleus.

研究分野：分子生物学

キーワード：非コードDNA ヘテロクロマチン 染色体 HP1

## 1. 研究開始当初の背景

染色体の維持に必要なセントロメアやテロメアなどの機能ドメインは、単純な反復配列や転移因子など、いわゆる「非コードDNA」によって構成されている。この非コードDNA上には「ヘテロクロマチン」と呼ばれる高次のクロマチン構造が形成され、この構造を介して染色体の機能が制御されている。これまで様々なモデル生物の遺伝学的知見を背景に、ヘテロクロマチンの分子構造が明らかにされてきた。特に重要なものはヒストンのメチル化修飾 (H3K9me) であり、この修飾を認識して、進化的に保存された HP1 タンパク質が結合することで高次のクロマチン構造が形成されている。しかし、非コード DNA 領域のどのような特徴がヘテロクロマチン化を引き起こすのか、その分子メカニズムは明らかにされていない。また、HP1 の結合がどのようにクロマチン構造を変化させているのか、その構造的な知見も不明であった。

## 2. 研究の目的

本計画研究では、非コード DNA によるヘテロクロマチン化の分子機構の解明を目的として、以下の研究を推進した。

(1) ヘテロクロマチン構造制御の分子機構：HP1 は、リン酸化を中心とする様々な翻訳後修飾を受け、その修飾が HP1 自身の機能や動態、また他のクロマチン制御因子との結合を制御していると考えられる。本研究では HP1 の翻訳後修飾を制御する因子の探索とその機能を明らかにする。

(2) 非コード DNA と高次クロマチンの構造基盤の解析：ヘテロクロマチンの中心的な因子 HP1 がどのように非コード DNA を含むヌクレオソームを高次クロマチン化しているのか、翻訳後修飾による HP1 の機能変化を構造学的な解析によって、また H3K9me 非依存的な HP1 の機能を異種的な発現系を用いて明らかにする。

(3) 非コード DNA によるヘテロクロマチン化の解析：高等な真核生物とよく似たヘテロクロマチンを有する分裂酵母をモデル材料に、非コード DNA の動態と制御の機構を解析する。また、ヘテロクロマチン化とレンズ形成の関連が示唆されているヨザルについて、反復配列の寄与について明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 哺乳類動物細胞の核抽出液中に、リコンビナント HP1 をリン酸化する酵素活性が存在するかを調べる。実際に活性が検出された場合、カラムクロマトグラフィー等による精製によって酵素の同定を目指す。また、大腸菌の共発現系によってリン酸化 HP1 を調製し、リン酸化の有無がヌクレオソーム結合に及ぼす影響について検討する。

(2) リン酸化と未修飾の HP1 を大量に調製し、核磁気共鳴 (NMR) 法を用いてリン酸化による HP1 の立体構造変化を解析する。また、HP1 は H3K9me の存在に依らずにクロマチンに結合し、種々の機能を果たしていることが示唆されている。このような HP1 の機能を明らかにするため、H3K9me や HP1 を持たない出芽酵母に HP1 を異種的に導入して、そのクロマチン結合の様式や細胞内機能を解析する。

(3) 分裂酵母をモデルとして、反復配列の動態と制御機構を明らかにする。具体的には、代表的な非コード反復配列であるセントロメアや rDNA リピートの動態を評価する系の構築を行い、ヘテロクロマチン化との機能的な関連を解析する。また、夜行性の霊長類であるヨザルでは、視細胞の核でヘテロクロマチンが凝集し、これが光を集めるレンズとして機能する。ヨザルで単離された新規反復配列である OwlRep とヘテロクロマチン凝集との関連について FISH 法によって検討する。

## 4. 研究成果

### (1) HP1 のリン酸化制御とその機能：

HP1 のクロマチン結合とリン酸化制御の関連を探るため、まず HP1 $\alpha$  の N 末端側のセリンクラスターをリン酸化する酵素の探索を行った。HP1 $\alpha$  の N 末端断片をリコンビナントタンパク質として調製し、HeLa の核抽出液に存在するリン酸化酵素を生化学的に分画したところ、カゼインキナーゼ II (CK2) が HP1 $\alpha$  のリン酸化酵素であることを突き止めた。

HP1 のクロマチン結合とリン酸化制御の関連を探るため、再構成ヌクレオソームに対するリン酸化 HP1 $\alpha$  の結合を解析した。その結果、N 末端のセリンクラスターのリン酸化は、メチル化 H3 への結合を促進するだけでなく、DNA との結合を負に制御することでヌクレオソーム結合の特異性を高めていることが明らかになった。

HP1 $\alpha$  は N 末端の恒常的なリン酸化に加えて、細胞周期の M 期特異的にリン酸化されることが報告されている。M 期特異的なリン酸化の役割を明らかにするため、候補となるセリン残基に変異を導入した HP1 $\alpha$  を発現させ、そのリン酸化状態を調べた。その結果、HP1 $\alpha$  のヒンジ領域の 92 番目のセリンが主要な M 期特異的なリン酸化部位であること、また、阻害剤や M 期特異的な相互作用因子の解析から、HP1 $\alpha$  の M 期特異的なリン酸化が Aurora キナーゼと PP2A/C フォスファターゼによって拮抗的に制御されていることが明らかになった。

HP1 $\alpha$  の細胞内機能と M 期特異的なリン酸化の関連をさらに解析するため、細胞周期を同調させたヒト培養細胞を用いてリン酸化 HP1 $\alpha$  の挙動を解析した。その結果、HP1 $\alpha$  の S92 のリン酸化が、M 期の指標であるヒス

トン H3S10 のリン酸化に先行して起きること、またリン酸化 HP1 $\alpha$  がクロマチンから遊離していることを見出した。M 期特異的なリン酸化の役割をさらに解析するため、大腸菌の共発現系によってリン酸化 HP1 $\alpha$  を調製し、その生化学的特性を解析した。その結果、M 期特異的なリン酸化が HP1 $\alpha$  の DNA 結合を負に制御していることが分かった。以上の結果から、HP1 $\alpha$  の M 期特異的なリン酸化は、HP1 $\alpha$  とヌクレオソーム DNA との相互作用を調節し、HP1 $\alpha$  の細胞周期特異的なクロマチン結合を制御していることが強く示唆された。

#### (2) 翻訳後修飾による HP1 の構造変換：

これまでに、HP1 $\alpha$  の N 末端側のリン酸化がメチル化ヒストン H3 との結合を促進することを明らかにしている。HP1 $\alpha$  のリン酸化がどのようにメチル化ヒストンとの結合に影響を与えているか、その構造基盤を探るため、まず、H3 の末端領域ペプチドと HP1 $\alpha$  の変異体等を用いた NMR 結合実験を行った。その結果、リン酸化 N 末端領域とヒストン H3 ペプチドの間に直接の相互作用は観測されず、HP1 $\alpha$  の末端領域のリン酸化が長距離的な結合構造模索に関与する可能性が示唆された。

次に、HP1 $\alpha$  のヒストン結合制御における N 末端領域の役割およびリン酸化の影響について、溶液 NMR 法および生化学的手法を用いて構造学的な検証を行った。その結果、N 末端領域がクロモドメインのヒストン結合部位周辺と静電的に相互作用することによって、メチル化 H3K9me3 との結合を阻害していること、また、リン酸化によってその阻害機構が解除されるというモデルを示唆する結果が得られた。さらに、全長 HP1 $\alpha$  を用いて、リン酸化の有無による変化を NMR とヒストン結合実験によって解析した結果、全長 HP1 $\alpha$  を用いた場合においても、阻害モデルを示唆するデータを得ることに成功した。

HP1 $\alpha$  のヒンジ領域の翻訳後修飾による構造機能制御を明らかにするため、FRET、CD スペクトル測定を用いて、SUMO 化修飾 HP1 $\alpha$  全長、およびヒンジ領域ペプチドの構造解析を行った。その結果、SUMO 化修飾ドメイン間の配向や動的柔軟性に影響を及ぼす可能性が示唆された。

#### (3) H3K9me 非依存的な HP1 の機能：

HP1 とヌクレオソームとの結合を検討するため、まずリンカー DNA を含むヌクレオソームの *in vitro* 再構成を行い、その調製を進めた。調製した再構成ヌクレオソームを二価カチオン存在下で重合させ、結合タンパク質とともに共沈降させるアッセイ系を開発し、HP1 の H3K9me 非依存的なヌクレオソームへの結合を検出した。また、この系を用いた再構成ヌクレオソームに対する結合特性が、HP1 のサブタイプ間で異なることを明

らかにした。

H3K9me 非依存的な HP1 のクロマチン結合とその機能を明らかにするため、HP1 を人為的に出芽酵母内で発現させる系を構築し、HP1 が結合するゲノム領域を解析した。その結果、HP1 がヌクレオソームの占有率が低い遺伝子間領域に H3K9me 非依存的に結合することを見出した。また、異種的に発現させた HP1 によって、出芽酵母に生育阻害が（コロニー形成阻害とマーカープラスミドの欠落）引き起こされることを見出した。

この生育阻害に HP1 のどの領域が関与しているのか、HP1 の部分断片を発現させて検討したところ、ヒンジ領域の短い領域が生育阻害に関与していること、また同じ断片が HP1 自身の核局在にも関与していることが明らかになった。また、H3K9 メチル化酵素である分裂酵母の Clr4 を出芽酵母に導入したところ、HP1 の結合領域が変化することが分かった。以降の結果より、H3K9me に依存しない HP1 のクロマチン結合は、H3K9me に対する結合より弱く、H3K9me の存在によって変化することが示唆された。

また、再構成ヌクレオソームを用いた解析から、クロマチン構造の基盤となるヌクレオソーム間の相互作用において、ヒストン H4 の N 末端テール領域が 2 つの異なる機能領域に分けられることを発見した。

#### (4) Mis18 複合体の構造解析：

非コード DNA からなる反復配列は、セントロメア近傍のヘテロクロマチン形成だけではなく、キネトコアの形成にも重要な役割を果たしている。非コード DNA によるキネトコア形成の分子機構を明らかにすることを目的として、Mis18 複合体の構造解析を試みた。Mis18 複合体は、Mis18 $\alpha$ 、Mis18 $\beta$ 、Mis18BP から構成されている。まず、Mis18 $\alpha$ -Mis18 $\beta$  複合体に着目し、電子顕微鏡による単粒子解析を行い、低分解能の結晶を得ることに成功した。さらに、もう一つの複合体構成因子である Mis18BP についても構造解析を進め、新規機能ドメインの結晶構造を決定するとともに、そのドメインに結合するタンパク質因子の同定を行った。すでに得られていた部分的な Mis18 $\alpha$ -Mis18 $\beta$  複合体の分解能を改善するため、さらに Mis18BP1 含む三者複合体のコア領域を同定するとともに、再構成系を確立し、微小結晶を得ることに成功した。

#### (5) 分裂酵母における反復配列の動態：

染色体に存在する反復配列の維持にヘテロクロマチンがどのように寄与しているのかを解明するため、分裂酵母のセントロメアと rDNA 領域に着目し、その動態解析のための実験系の構築を行った。まずセントロメアや rDNA と通常の遺伝子領域との境界領域に NotI 制限酵素部位を導入し、それぞれのリピート数を正確にモニターできる系を確

立した。

この検出系を応用して、実際に分裂酵母株のリピートの長さを PFGE で解析し、rDNA リピートの安定性と動態について解析した。さらに、非コード DNA 領域の動態とヘテロクロマチン因子の関連を調べるため、分裂酵母のヘテロクロマチン因子が rDNA の動態をどのように制御しているのか検討を行った。その結果、DNA 複製や組換えに関わる因子だけでなく、Clr4/Suv39h1 や Swi6/HP1 の欠損、あるいは RNAi 因子の欠損によって rDNA のリピート数が増加する事を見出した。この結果より、ヘテロクロマチン因子が rDNA リピートの維持に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。

さらに、非コード DNA の動態と染色体機能の関連を明らかにするため、rDNA リピートを人為的に改変させてその影響を調べた。その結果、rDNA のリピート数が大きく減少しても染色体機能や細胞増殖にはほとんど影響を与えないが、染色体両腕に rDNA 領域が存在することが、正常な減数分裂に必要であることを明らかにした。

(6) 非コード反復配列による核構造変換 : ヨザルは夜行性の霊長類で、視細胞の核でヘテロクロマチンが凝集し、これが光を集めるレンズとして機能する。ヨザルは OwlRep と名付けたヘテロクロマチンを大量に持っており、これが凝集の主要因であるとの仮説を立て、その検証を目指した。まず FISH 法によって OwlRep の核内局在を観察したところ、OwlRep がヘテロクロマチンの中央部に局在していることを見出した。しかし、同時に他の反復配列も同じ凝集領域に局在していることが分かった。そこで、それぞれの反復配列を区別できるプローブを用いて 3 次元 FISH によって解析した。その結果、OwlRep がレンズとして寄与している凝集ヘテロクロマチンの本体を形成していること、かつてセントロメアとして機能していた別の反復配列がレンズ形成の補助的な役割を果たしていること、さらに、現在セントロメアとして機能する反復配列はレンズ形成に寄与していないことが明らかになった。以上から、3 種類の反復配列の相互作用が、進化的に短い期間でのレンズ獲得をもたらした要因だと推測される。

#### 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 23 件)

① Kugou K, Hirai H, Masumoto H, Koga A, Formation of functional CENP-B boxes at diverse locations in repeat units of centromeric DNA in New World monkeys. Sci Rep. in press (2016) 査読有

- ② Suntronpong A, Kugou K, Masumoto H, Srikulnath K, Ohshima K, Hirai H, Koga A, CENP-B box, a nucleotide motif involved in centromere formation, occurs in a New World monkey. Biol Lett. vol.12, e20150817 (2016) 査読有、DOI:10.1098/rsbl.2015.0817
- ③ Shimojo H, Kawaguchi A, Oda T, Hashiguchi N, Omori S, Moritsugu K, Kidera A, Hiragami-Hamada K, Nakayama J, Sato M, Nishimura Y, Extended string-like binding of the phosphorylated HP1 $\alpha$  N-terminal tail to the lysine 9-methylated histone H3 tail. Sci Rep. vol.6, e22527 (2016) 査読有、DOI:10.1038/srep22527
- ④ Ariyoshi M, Otani J, Shirakawa M, Structure basis of versatile base recognition of MBD4. Yakugaku Zasshi. vol.135, p3-9. (2015) 査読無、DOI:10.1248/yakushi.14-00202-1
- ⑤ Wakamori M, Fujii Y, Suka N, Shirouzu M, Sakamoto K, Umehara T, Yokoyama S, Intra- and inter-nucleosomal interactions of the histone H4 tail revealed with a human nucleosome core particle with genetically-incorporated H4 tetra-acetylation. Sci Rep. vol.5, e17204 (2015) 査読有、DOI:10.1038/srep17204
- ⑥ Sujiwattananat P, Thapana W, Srikulnath K, Hirai Y, Hirai H, Koga A, Higher-order repeat structure in alpha satellite DNA occurs in New World monkeys and is not confined to hominoids. Sci Rep. vol.5, e10315 (2015) 査読有、DOI:10.1038/srep10315
- ⑦ Higo T, Suka N, Ehara H, Wakamori M, Sato S, Maeda H, Sekine S, Umehara T, Yokoyama S, Development of a hexahistidine-3 $\times$  FLAG-tandem affinity purification method for endogenous protein complexes in Pichia pastoris. J Struct Funct Genomics. vol.15, p191-9 (2014) 査読有、DOI:10.1007/s10969-014-9190-1
- ⑧ Nishibuchi G, Machida S, Osakabe A, Murakoshi H, Hiragami-Hamada K, Nakagawa R, Fischle W, Nishimura Y, Kurumizaka H, Tagami H, Nakayama J, N-terminal phosphorylation of HP1 $\alpha$  increases its nucleosome-binding specificity. Nucleic Acids Res. vol.42,

- p12498-511 (2014) 査読有、  
DOI:10.1093/nar/gku995.
- ⑨ Thapana W, Sujiwattanarat P, Srikulnath K, Hirai H, Koga A, Reduction in the structural instability of cloned eukaryotic tandem-repeat DNA by low-temperature culturing of host bacteria. *Genet Res.* vol. 96, e13 (2014) 査読有、DOI:10.1017/S0016672314000172
- ⑩ Nishibuchi G, Shibata Y, Hayakawa T, Hayakawa N, Ohtani Y, Sinmyozu K, Tagami H, Nakayama J, Physical and functional interactions between the histone H3K4 demethylase KDM5A and the nucleosome remodeling and deacetylase (NuRD) complex. *J Biol Chem.* vol. 289, p28956-70 (2014) 査読有、DOI:10.1074/jbc.M114.573725
- ⑪ Fawcett JA, Iida T, Takuno S, Sugino RP, Kado T, Kugou K, Mura S, Kobayashi T, Ohta K, Nakayama J, Innan H, Population genomics of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *PLoS One* vol. 9, e104241 (2014) 査読有、DOI:10.1371/journal.pone.0104241.
- ⑫ Nishibuchi G, Nakayama J, Biochemical and structural properties of heterochromatin protein 1: understanding its role in chromatin assembly. *J Biochem.* vol. 156, p11-20 (2014) 査読有、DOI:10.1093/jb/mvu032.
- ⑬ Kato H, Okazaki K, Iida T, Nakayama J, Murakami Y, Urano T, Spt6 prevents transcription-coupled loss of posttranslationally modified histone H3. *Sci Rep.* vol. 3, p2186 (2013) 査読有、DOI:10.1038/srep02186.
- ⑭ Mano Y, Kobayashi TJ, Nakayama J, Uchida H, Oki M, Single cell visualization of yeast gene expression shows correlation of epigenetic switching between multiple heterochromatic regions through multiple generations. *PLoS Biol.* vol. 11, e1001601 (2013) 査読有、DOI:10.1371/journal.pbio.1001601
- ⑮ Kamata K, Hatanaka A, Goswami G, Shinmyozu K, Nakayama J, Urano T, Hatashita M, Uchida H, Oki M, C-terminus of the Sgf73 subunit of SAGA and SLIK is important for retention in the larger complex and for heterochromatin boundary function. *Genes Cells* vol. 18, p823-37 (2013) 査読有、DOI:10.1111/gtc.12075
- ⑯ Otani J, Arita K, Kato T, Kinoshita M, Kimura H, Suetake I, Tajima S, Ariyoshi M, Shirakawa M, Structural basis of the versatile DNA recognition ability of the methyl-CpG binding domain of methyl-CpG binding domain protein 4. *J Biol Chem.* vol. 288, p6351-62 (2013) 査読有、DOI:10.1074/jbc.M112.431098
- ⑰ Kawakami K, Hayashi A, Nakayama J, Murakami Y, A novel RNAi protein, Dsh1, assembles RNAi machinery on chromatin to amplify heterochromatic siRNA. *Genes Dev.* vol. 26, p1811-24 (2012) 査読有、DOI:10.1101/gad.190272.112
- ⑱ Arita K, Isogai S, Oda T, Unoki M, Sugita K, Sekiyama N, Kuwata K, Hamamoto R, Tochio H, Sato M, Ariyoshi M, Shirakawa M, Recognition of modification status on a histone H3 tail by linked histone reader modules of the epigenetic regulator UHRF1. *Proc Natl Acad Sci USA.* vol. 109, p12950-5 (2012) 査読有、DOI:10.1073/pnas.1203701109.
- ⑲ Ishida M, Shimojo H, Hayashi A, Kawaguchi R, Ohtani Y, Uegaki K, Nishimura Y, Nakayama J, Intrinsic nucleic acid-binding activity of Chp1 chromodomain is required for heterochromatic gene silencing. *Mol Cell.* vol. 47, p228-41 (2012) 査読有、DOI:10.1016/j.molcel.2012.05.017
- ⑳ Shiomi Y, Hayashi A, Ishii T, Shinmyozu K, Nakayama J, Sugawara K, Nishitani H, Two different replication factor C proteins, Ctf18 and RFC1, separately control PCNA-CRL4Cdt2-mediated Cdt1 proteolysis during S phase and following UV irradiation. *Mol Cell Biol.* vol. 32, p2279-88 (2012) 査読有、DOI:10.1128/MCB.06506-11
- ㉑ Hayashi A, Ishida M, Kawaguchi R, Urano T, Murakami Y, Nakayama J, Heterochromatin protein 1 homologue Swi6 acts in concert with Ers1 to regulate RNAi-directed heterochromatin assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* vol. 109, p6159-64 (2012) 査読有、DOI:10.1073/pnas.1116972109
- ㉒ Goto DB, Nakayama J, RNA and epigenetic silencing: Insight from fission yeast.

Dev Growth Differ. vol.54, p129-141  
(2011) 査読有、  
DOI:10.1111/j.1440-169X.2011.01310.x

- ② Hatanaka A, Chen B, Sun JQ, Mano Y, Funakoshi M, Kobayashi H, Ju Y, Mizutani T, Shinmyozu K, Nakayama J, Miyamoto K, Uchida H, Oki M, Fublp, a novel protein isolated by boundary screening, binds the proteasome complex. Genes Genet Syst. vol.86, p305-314 (2011) 査読有、DOI:10.1266/ggs.86.305

[学会発表] (計48件)

- ① 中山潤一、高次クロマチン構造の形成と維持の分子機構、金沢大学と北陸先端科学技術大学 RNA 研究公開合同セミナー、2015年12月11日、金沢大学医学図書館(金沢市)
- ② 松田麻理子、白川昌宏、有吉真理子、Structural basis of a novel conserved domain in a Cenp-A loading factor, Mis18BP1、第38回分子生物学会年会、2015年12月1日～4日、神戸ポートアイランド(神戸市)
- ③ 小林昌代、城所佑梨江、河島由実、三ツ木祐介、須賀則之、出芽酵母におけるHP1 $\alpha$  発現プラスミドの欠落による生育阻害には、HR 104-109の核局在が必要である、第38回日本分子生物学会年会、2015年12月2日、神戸国際展示場(神戸)
- ④ 木下千明、田中佑樹、川窪恭平、安達智子、梅原 崇史、横山 茂之、須賀 則之、pH低下によるヌクレオソーム相互作用の促進におけるヒストン H3 N末端テール領域の解析、第38回日本分子生物学会年会、2015年12月2日、神戸国際展示場(神戸)
- ⑤ 梅原崇史、若森昌聡、藤井佳史、須賀則之、白水美香子、坂本健作、横山茂之、ヒストンH4テールのリジンアセチル化によるヌクレオソーム構造への影響、第38回日本分子生物学会年会、2015年12月1日、神戸国際展示場(神戸)

[図書] (計9件)

- ① ネッサ・キャリー (著) 中山潤一 (訳)、丸善出版、ジャンク DNA～ヒトゲノムの98%はガラクタなのか?～、2016、412
- ② 中山潤一、化学同人、第4章 非コードDNAと高次クロマチン構造(『ゲノムを司るインターメア』:小林武彦編)、2015、11
- ③ 有吉真理子、化学同人、第5章 インター

メアを支える DNA メチル化の分子基盤(『ゲノムを司るインターメア』:小林武彦編)、2015、14

- ④ 須賀則之、化学同人、第6章 インターメアのヌクレオソーム配置とその変換機構(『ゲノムを司るインターメア』:小林武彦編)、2015、14
- ⑤ 古賀章彦、化学同人、第15章 ヒトと類人猿に見られる非コードDNAの大きな違い(『ゲノムを司るインターメア』小林武彦編)、2015、12
- ⑥ ネッサ・キャリー (著) 中山潤一 (訳)、丸善出版、エピジェネティクス革命～世代を超える遺伝子の記憶～、2015、428
- ⑦ 中山潤一、化学同人、第6章 ヘテロクロマチン(『染色体と細胞核のダイナミクス』:平岡泰・原口徳子編)、2013、15
- ⑧ 中山潤一 他、化学同人、第4章 ヒストンのアセチル化制御(『エピジェネティクス』:田嶋正二編)、2013、17
- ⑨ 中山潤一 他、羊土社、第5章 ヒストンのアセチル化(『エピジェネティクスキーワード事典』、2013、9

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中山 潤一 (NAKAYAMA, Jun-ichi)  
名古屋市立大学・大学院システム自然科学研究科・教授  
研究者番号: 60373338

### (2) 研究分担者

有吉 真理子 (ARIYOSHI, Mariko)  
京都大学・大学院工学研究科・研究員  
研究者番号: 80437243

須賀 則之 (NORIYUKI, Suka)  
明星大学・理工学部・准教授  
研究者番号: 00396219

古賀 章彦 (KOGA, Akihiko)  
京都大学・霊長類研究所・教授  
研究者番号: 80192574

中川 れい子 (NAKAGAWA, Reiko)  
理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・研究員  
研究者番号: 40469911