

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25116007

研究課題名(和文)1分子in vivoイメージング超解像ナノ解析によるクロマチン動作原理解明

研究課題名(英文) Nanoanalysis of the molecular mechanism of chromatin functions using single molecule imaging in vivo and super-resolution microscopy

研究代表者

徳永 万喜洋 (Tokunaga, Makio)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：00192659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 68,200,000円

研究成果の概要(和文)：クロマチン動作原理解明を目的として、新しい技術開発により「動的クロマチン構造と機能」研究を展開した。高解像度の多色同時観察が特長の生細胞多色蛍光1分子イメージング超解像顕微鏡を構築した。移動部分軌跡解析法など、超解像ナノ解析・分子動態と相互作用定量化法を開拓した。高精度分子動態解析のために、動態を保持したままガラス表面に分子を導入する試料作成方法を開発した。領域内共同研究により、ヌクレオソームとRNAポリメラーゼ、ヒストンバリエーションによる違い、転写制御タンパク質、クロマチンリモデリングINO80複合体、核小体液相構造に関し、生細胞動態の分子動態・局在・相互作用を解析し、新しい描像を得た。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of understanding the molecular mechanism of chromatin functions, we have developed integrated microscopy with improved resolution in multi-color single-molecule super-resolution microscopy by optimizing illumination and stabilization of optics. We have also developed a new method, moving subtrajectory analysis using single-molecule tracking, which provides us spatiotemporal to quantification of not only dynamics but also the kinetics of interactions using single-color images. Combined use of this with multi-color simultaneous imaging and super-resolution microscopy, enables integrated analysis of different kinds of molecules with a spatiotemporal resolution and in relation to cellular activity. Using these techniques, we carried out imaging analysis of molecular dynamics and interactions of nucleosomes, RNA polymerase II, histone variants, transcription regulatory proteins, the INO80 chromatin remodeling complex, and the multilayer structure of the nucleosome.

研究分野：生物物理学

キーワード：生物物理 超解像イメージング 1分子イメージング 細胞情報・動態 クロマチン動構造 ナノ定量
解析 生体分子計測 生細胞分子動態

1. 研究開始当初の背景

光学顕微鏡の分野では、日本が先駆けて開拓した1分子研究が、生きた細胞の動態可視化・定量解析という新たな発展を遂げている。さらに、超解像顕微鏡法という新たな世界的潮流が起こっており、光学限界(光の波長の約半分)を超えた分解能で可視化できる。SIM (Structured Illumination Microscopy)・PALM/STORM (STochastic Optical Reconstruction Microscopy)法や、STED (STimulated Emission Depletion)法の超解像顕微鏡法が用いられ始めている。空間分解能は、xy方向に30~60 nm、z方向に約140 nm~600 nmと光学限界を大きく超えている。大きな可能性を秘めた超解像イメージングは、いずれの方法も欧米で開発されたものであり、日本発の技術は無い。

一方、これらの方法には原理的に多色化・リアルタイム性に難があり、超解像に関する新しい技術開発も待たれている。申請者は、当初から新規技術開発により1分子研究の分野を開拓してきた。細胞表面では対物レンズ型全反射照明法1分子イメージング(Tokunaga *et al.*, *BBRC*, 1997; Kitamura, *et al.*, *Nature*, 1999)、細胞内部には薄層斜光(HILO)照明法を開発し、従来法よりS/N比が2~8倍高い画質を実現した(Tokunaga *et al.*, *Nat Methods*, 2008)。これを基に、1分子イメージング定量解析とナノ計測を展開発展させている。

2. 研究の目的

広範な生命機能の基盤として、DNA生物学の大きな命題となっている、動的クロマチン構造の実体を解くことを目的とする。そのために、クロマチンの構造変化と分子間相互作用を、直接可視化し計測する。1分子超解像解析法の開拓を行い、新学術研究領域内における共同研究を展開して「動的クロマチン構造と機能」の解明を計る。

光学顕微鏡のトピックとなっている超解像イメージングでは、30~60 nmの高精度が得られる。しかし、生細胞イメージングに用いると、数十ナノメートル解像を得るために時間分解能を犠牲にしており、リアルタイム性に難点がある。そこで、超解像法と生細胞イメージングの両方の利点を生かし、動的クロマチン構造の研究に適した新しい技術を開発する。高精度と多色同時観察とを実現する生細胞多色蛍光1分子イメージング超解像顕微鏡を構築する。また、超解像ナノ解析法、分子動態と相互作用の定量化法を開拓する。これにより、クロマチン構造の細胞レベル *in vivo* 分子動態・要素間相互作用・核内配置のダイナミズムを解明する。

3. 研究の方法

(1) 生細胞多色1分子イメージング超解像顕微鏡の構築。細胞表面では対物レンズ型全反射照明法1分子イメージング (Tokunaga *et*

al., *BBRC*, 1997; Kitamura, *et al.*, *Nature*, 1999)、細胞内部には薄層斜光(HILO)照明法(Tokunaga *et al.*, *Nat Methods*, 2008)を基に、生細胞対応の多色同時蛍光1分子観察を可能にし、超解像顕微鏡法を融合する。(2)多色超解像ナノ解析法の開発と定量化法の開発。クロマチン構造変化と分子間相互作用を直接可視化・定量するために、多色同時1分子蛍光イメージングを用いた超解像ナノ解析法と1分子軌跡追跡法とを融合し、新しい解析法を開発する。これらの顕微鏡と解析法を用い、以下を行う。(3)ヌクレオソームとRNAポリメラーゼの生細胞動態と相互作用。(4)ヒストンバリエーションの生細胞動態における違いと機能の関係。(5)核小体の多層構造における液相特性。(6)転写制御タンパク質の生細胞動態。(7)クロマチンリモデリング複合体サブユニットの生細胞動態。(8)高精度超解像解析のための試料作成方法の開発。以上を、新学術研究領域内外との共同研究により推進する。

4. 研究成果

(1) 生細胞多色1分子イメージング超解像顕微鏡の構築。多色同時観察・高解像度高画質結像系・10ミリ秒以上の時間分解能を有する仕様として、1分子イメージング顕微鏡を構築した。細胞核内でも細胞表面と同等の高画質性能を有している。動的クロマチン研究のため、1分子顕微鏡法・PALM/STORM超解像法・生細胞多色同時イメージングの融合、高解像度化、操作性向上を行った。

生細胞観察用に10 nm以上の高解像度と多色同時観察ができるのを特長とする。また、空間的高精度のPALM/STORM超解像観察と、動的特性を追える1分子イメージング(図1)とを同時観察できるのも特長である。

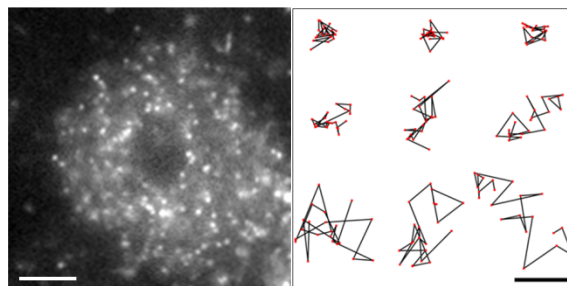


図1. 生細胞核内ヌクレオソームの1分子イメージングと軌跡追跡。(左) 蛍光標識ヒストンH3.1を定常発現したHeLa細胞の蛍光1分子画像。輝点1個1個が1分子。バー: 5 μm。(右) 1つの細胞核内で得られた軌跡の例。ステップ間隔33 msで、21ステップの軌跡9つを示す。バー: 200 nm。

さらに、4色まで対応できる多色顕微鏡の特長を生かし、超解像や1分子イメージングとは別の色の蛍光標識を、領域マーカーとして用いる。これにより、20~30 nm精度の分子局在、分子動態、分子間相互作用と、対象とする領域との関係を直接計測できる。これ

は、本研究の大きな独自性と特長であり、従来にない知見を創出してゆくことができる。

(2) 多色超解像ナノ解析法の開発と定量化法の開発。同時多色イメージング画像から、PALM/STORM 超解像分子局在解析と、1分子イメージング軌跡追跡解析とを行う統合的・相関的な定量解析法を構築した。

新しい定量解析方法として、1分子軌跡追跡を用いた移動部分軌跡解析 (moving subtrajectory analysis) 法を開発した(Ito *et al.*, *Sci Rep*, 2017)。1分子イメージング動画中の分子1個1個の位置を正確に求め、時間とともに動いてゆく様子を、軌跡として追跡する(図2)。

従来の解析方法では、1つの軌跡の全ての点を一度に使うので、1つの軌跡から1個のデータしかとれなかった。また、途中で動き方が変化するために正確な数値が求められなかった。今回開発した移動部分軌跡解析法では、軌跡の一部(部分軌跡、subtrajectory、図2の例では11点)のみを使って動きに関する数値(拡散係数など)を求め、さらに、部分軌跡を1点ずつずらしながら解析を繰り返す。これにより正確にかつ多くのデータが得られる。

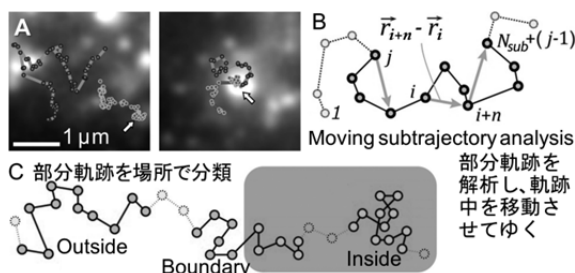


図2. 移動部分軌跡解析 (moving subtrajectory analysis) 法では、動態に加え結合解離速度定数も時間・場所の関数として定量計測できる。(A) 1分子イメージング画像から、個々の分子の軌跡追跡を行う。(B) 1分子軌跡中の一定長さの部分軌跡(subtrajectory)に関し動態解析を行う。部分軌跡を全軌跡中で移動させて解析することにより、経時変化を追う。(C) 2値化した領域マーカー画像を用いて部分軌跡を領域の内・境界・外に分類する。各領域に移動する時間的な頻度、即ち状態間の遷移速度から結合解離速度定数を求めることができる。

さらに、多色画像において、1分子画像とは異なる蛍光色の画像から領域マーカー画像を得て、図2Cのように領域内・境界・外に分類して解析する。これにより、移動部分軌跡解析法では、拡散係数、動きの種類(単純拡散・閉じ込められた拡散・方向性ある拡散の3種類)と、そのパラメーター(閉じ込めの大きさ・方向性運動の速度)を、時間・場所(空間)の関数として求められる。また、拡散係数の大小から相互作用 ON/OFF 状態を識別し、両状態間の遷移速度から結合解離速度係数を求めることができる。

この新しい解析方法により、分子の動きが、時間や場所によりどのように変化してゆくかを、数値情報として追うことが始めて可能となった。そればかりでなく、分子が他の分子と結合する速さと解離する速さ、即ち分子間相互作用の速度定数とを1分子の動きのみから求めることを初めて実現した。

(3) ナクレオソームと RNA ポリメラーゼの生細胞動態と相互作用(東大・胡桃坂研、東工大・木村研との領域内共同研究)。

ヒストン H3.1 の PALM 法による観察により、ナクレオソームの超解像画像を得た(図3)。クラスター状の分布が見られ、そのクラスターの粗密も場所により異なっていることが明らかとなった。

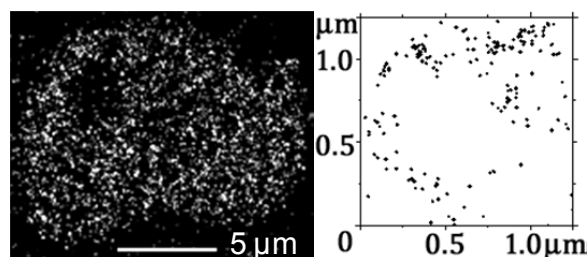


図3. 生細胞におけるナクレオソームの1分子超解像イメージング。(左) 蛍光標識ヒストン H3.1 を定常発現した HeLa 細胞の超解像イメージング。バー: 5 μm。(右) 拡大図。生細胞で、超解像による高精度(20~30 nm)分子局在と、同時に他色を使って図1と同様の1分子イメージング軌跡追跡解析による1分子動態とを、同時に観察し定量できるのが本研究の大きな特長である。

一方、超解像観察と同時に、1分子イメージングし分子動態を解析した。1分子軌跡追跡から、1箇所近傍でゆらぐ動きと、拡散的な動きの2種類がみられ、その間を1分子内で速く遷移しているとの、生細胞内ナクレオソームの新たな動的描像を得た。

(4) ヒストンバリエントの生細胞動態における違いと機能の関係(胡桃坂研、木村研、九大・大川研との領域内共同研究)。

ヒストンバリエント H3.1、H3.3、H2A.Z1 他を蛍光標識し、同時に RNA polymerase II を他の色で蛍光標識し、生細胞で2色同時超解像1分子イメージングを行った。軌跡超解像解析から、多くのバリエントで上記(3)の2状態が見られた。超解像局在は、それぞれに分布の違いが見られた。核内における超解像局在と1分子動態の、バリエントによる違いは、機能との関係を示している。

(5) 核小体の多層構造における液相特性(癌研・斉藤研との領域内共同研究)。

多層の液相からなる核小体内各相における1分子動態の違いを、1分子イメージング法と FRAP 法とにより解析した。中間層(DFC)と最外層(GC)に局在するタンパク質分子を蛍光標識し、まず FRAP 法で秒以上の時間オーダーにおける動態を解析した。次に、

1分子イメージングし、1分子軌跡追跡から拡散係数を求めた。これは数十ミリ秒～数秒以下の時間オーダーの動態定量情報を与える。FRAP法、1分子イメージング法ともに、1分子動態が明確に異なっていた。中間層では、動きが遅く、動く範囲も狭かった。一方、最外層では、動きがより速く、動く範囲も広がった。さらに、リボソームを構成するサブユニットの一つを shRNA ノックダウンさせた細胞で同様のことを行ったところ、最外層での動きが遅くなった。

これらのことは、液相状態により明確に分子動態が異なること、核小体においては、リボソームが形成される外側では、リボソーム間の分子相互作用が弱くなり、動き易くなることを意味している。

(6)転写制御タンパク質の生細胞動態 (東工大・山口研、横浜市大・高橋研との共同研究)。

転写開始複合体の構成因子として転写制御および伸長制御を行うメディエーター複合体のサブユニット Med26 と、そのドメイン欠失変異体、転写伸長制御因子である NELF と DSIF に関し、1分子イメージング超解像顕微鏡と FRAP 法により、分子動態・局在と転写制御機能の関係を明らかにした。

MED26 の C 末側領域は、N 末端ドメインよりも強く核内で他の分子と相互作用し動きが遅くなった。MED26 の中央領域では、核内の他の分子との相互作用は見られなかった。これらは、MED26 の C 末側領域はメディエーター複合体を介して Pol II と結合し、MED26 の N 末端ドメインには pausing 状態で基本転写因子 TFIID が結合しており、TFIID が脱離すると二つの異なる転写伸長因子複合体 SEC または LEC が結合し転写が再開されるという機能とよく一致しており、機能と動態との関係を定量的に示すことができた。

転写伸長制御因子に関して、NELF は DSIF に比べ、結合・解離ともに速く、DSIF が核内構造体と長時間結合していることを示した。DSIF の平均結合時間から、転写伸長中に DSIF の交換が行われていることを示唆された。さらに、阻害剤や変異体を用いた研究から、NELF と DSIF の結合・解離速度が、転写伸長活性と相関していることが明らかとなった。

(7)クロマチンリモデリング複合体サブユニットの生細胞動態 (東北大・原田研、木村研との領域内共同研究)。

リモデリング INO80 複合体構成分子である、アクチン関連タンパク質 Arp4・Arp5・Arp8、アクチン、Ino80 タンパク質を GFP 標識し定常発現した生細胞にて、1分子イメージング法と、FRAP 法により、分子動態を解析した。さらに、ATP 活性欠損の変異タンパク質により ATP 活性による効果も調べた。

数十ミリ秒～数秒以下の時間オーダーの動態定量情報を与える 1分子軌跡追跡定量

解析と、数秒以上の時間オーダーの動態定量情報を与える FRAP 解析と合わせることで、生細胞内のクロマチンリモデリング INO80 複合体の動態を定量化した。構成分子による違い、ATP 作用機序と構成分子の役割に関し INO80 複合体の新しい描像を得た。

(8)高精度超解像解析のための試料作成方法の開発。

10 nm 超の高精度で分子動態の超解像解析を行うために、細胞表面分子の本来の動態を維持したまま、分子や細胞を基板上に保持する系を開発した。ガラス表面上に構築した脂質二重膜は、流動性があり、ビオチン化脂質を使って生体分子の結合も可能であるので、この目的に適している。しかし従来法では、煩雑なガラス表面洗浄処理や専用装置が必要であるため、試料調整調製に困難が伴い利用が限られていた。

本研究では、脂質二重膜をガラス基板上に、均一な膜を再現性高く、簡便に作製する方法を開発した。生細胞イメージング、1分子解析、in vitro 表面分子分析など、広汎な利用を可能にした (Ito *et al.*, *Anal Sci*, 2014. Selected as Hot Article Award)。

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 8 件)

① Ito Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Multi-color single-molecule tracking and subtrajectory analysis for quantification of spatiotemporal dynamics and kinetics upon T cell activation, 査読有, *Scientific Reports*, Vol.7, 2017, pp.6994

DOI:10.1038/s41598-017-06960-z

② Shin C, Ito Y, Ichikawa S, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, Tanaka T, MKRN2 is a novel ubiquitin E3 ligase for the p65 subunit of NF- κ B and negatively regulates inflammatory responses, 査読有, *Scientific Reports*, Vol.7, 2017, pp.46097

DOI:10.1038/srep46097

③ Kasai S, Kajimoto S, Ito Y, Saito T, Yasumoto K, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, Fukumura H, Sogawa K, Conformational changes in inhibitory PAS domain protein associated with binding of HIF-1 α and Bcl-xL in living cells, 査読有, *Journal of Biochemistry*, Vol.161, 2017, pp.291-296

DOI:10.1093/jb/mvw068

④ Yamazaki S, Yamamoto K, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, Harata M, Nuclear actin activates human transcription factor genes including the OCT4 gene, 査読有, *Biosci Biotechnol Biochem*, Vol.79, 2015, pp.242-246

DOI:10.1080/09168451.2014.972332

⑤ Stasevich TJ, Hayashi-Takanaka Y, Sato Y, Maehara K, Ohkawa Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Nagase T, Nozaki N, McNally JG, Kimura H, Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living

cells, 査読有, Nature, Vol.516, 2014, pp.272-275

DOI:10.1038/nature13714

⑥ Ito Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, A Facile Preparation of Glass-supported Lipid Bilayers for Analyzing Molecular Dynamics, 査読有, Anal Sci., Vol.30, 2014, pp.1103-1106

https://www.jstage.jst.go.jp/article/analsci/30/12/30_1103/article

⑦ Asakawa H, Yang HJ, Yamamoto TG, Ohtsuki C, Chikashige Y, Sakata-sogawa K, Tokunaga M, Iwamoto M, Hiraoka Y, Haraguchi T, Characterization of nuclear pore complex components in fission yeast Schizosaccharomyces pombe, 査読有, Nucleus, Vol.5, 2014, pp.149-162

DOI:10.4161/nucl.28487

⑧ Hotta K, Nashimoto A, Yasumura E, Suzuki M, Azuma M, Iizumi Y, Shima D, Nabeshima R, Hiramoto M, Okada A, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Ito T, Ando H, Sakamoto S, Kabe Y, Aizawa S, Imai T, Yamaguchi Y, Watanabe H, Handa H, Vesnarinone suppresses TNF α mRNA expression by inhibiting valosin-containing protein, 査読有, Mol. Pharmacol., Vol.83, 2013, pp.930-938

DOI:10.1124/mol.112.081935

[学会発表] (計 57 件)

1. 伊藤 由馬, 十川久美子, 徳永万喜洋: An analysis method for quantification of spatiotemporal dynamics and kinetics using single molecule tracking, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, 熊本市, 2017.9.19-21

2. 林 偉銘, 伊藤 由馬, 十川久美子, 徳永万喜洋: Quantitative imaging analysis of microtubule-organizing center repositioning mediated by CLIP-170 phosphorylation during T cell activation, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, 熊本市, 2017.9.19-21

3. 國見 慎之介, 伊藤 由馬, 高橋 秀尚, 十川久美子, 徳永万喜洋: Molecular dynamics analysis of Mediator subunit MED26 controlling transportation elongation by fluorescence imaging in the nucleus, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, 熊本市, 2017.9.19-21

4. 松本 大輝, 伊藤 由馬, 齊藤 典子, 十川久美子, 徳永万喜洋: Single-Molecule dynamics of nucleolar proteins in different compartments of nucleous, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, 熊本市, 2017.9.19-21

5. 前田 高宏, 伊藤 由馬, 土井 俊英, 椎名 政昭, 十川久美子, 徳永万喜洋: Dynamics changes of transcriptional factor Nrf2 in living cells upon exposure to oxidative stress using single-molecule imaging, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, 熊本市, 2017.9.19-21

6. 伊藤 由馬, 原田 昌彦, 十川久美子, 徳永万喜洋: ATP dependent dynamics of INO80 chromatin remodeling complex revealed by quantitative fluorescence imaging, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区, 熊

本市, 2017.9.19-21

7. 齊藤典子, 松森はるか, 原口徳子, 伊藤由馬, 徳永万喜洋, 十川久美子, 中尾光善: Formation and maintenance of membrane-less nuclear organelle, the nucleolus, 第40回日本神経科学大会, 幕張メッセ, 千葉県千葉市, 2017.7.20-23

8. 横山吟司, 山本浩志, 山崎祥他, 十川久美子, 徳永万喜洋, 原田昌彦: 細胞分化における核内アクチンの機能解析, 日本生化学会東北支部会, 東北大学片平キャンパス, 仙台市, 2017.5.26-28

9. Sakata-Sogawa K, Ito Y, Tokunaga M. Integrated imaging approach of transcription regulatory proteins in living cells. UK/RoI-Japan Symposium on frontier technologies "From single molecules to cells and tissues", Univ. Leicester, UK, 2016.07.4-5. (招待講演)

10. 伊藤 由馬, 原田 昌彦, 十川久美子, 徳永万喜洋: Single-molecule imaging of the INO80 chromatin remodeling complex in the living cell nucleus, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

11. 林 偉銘, 伊藤 由馬, 徳永万喜洋, 十川久美子: CLIP-170 phosphorylation mediates repositioning of microtubule-organizing center during T cell activation, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

12. 松本 大輝, 伊藤 由馬, 齊藤 典子, 徳永万喜洋, 十川久美子: Single molecule imaging and quantitative analysis of Nucleolar-localized protein dynamics, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

13. 史 恒宇, 伊藤 由馬, 林 偉銘, 十川久美子, 徳永万喜洋: Super-resolution analysis of microtubule dynamics on T cell activation, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

14. 磯垣 翼, 伊藤 由馬, 市川 翔太, 木村 宏, 原田 昌彦, 十川久美子, 徳永万喜洋: Super-resolution analysis of microtubule dynamics on T cell activation, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

15. 申 纂暎, 伊藤 由馬, 徳永万喜洋, 田中 貴志, 十川久美子: PDLIM2-interacting protein MKRN2 functions as a novel E3 ligase for p65 subunit of NF- κ B, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

16. 市川 翔太, 伊藤 由馬, 田中 貴志, 徳永万喜洋, 十川久美子: Live cell imaging and quantitative analysis of anti-inflammatory protein PDLIM2 activation upon LPS stimulation, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

17. 國見 慎之介, 伊藤 由馬, 山口 雄輝, 十川久美子, 徳永万喜洋: Quantitative image analysis of dynamics of promoter-proximal pausing related proteins 転写伸長制御に関わるタンパク動態のイメージング定量解析, 第54回日本生物物理学会年会, つくば国際会議場, 茨城県つくば市, 2016.11.25-27

18. 伊藤由馬, 原田昌彦, 木村宏, 十川久美子, 徳永万喜洋, (招待講演): 1分子イメージングとFRAPによるINO80クロマチン再構成複合体の核内動態解析, 第8回「光塾」, 東京工業大学すずかけ台キャンパス, 横浜市緑区, 2016.12.17-18

19. Tokunaga M, Ito Y, Harata M, Kimura K, Sakata-Sogawa K.: Integrated Imaging Approach to the Study of Chromatin Dynamics. International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics, and Function, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji, Hyogo, Japan, 2015.8.23-36 (招待講演)

20. Ito Y, Harata M, Kimura K, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M.: Dynamics of INO80 Chromatin Remodeling Complex by Live-cell Molecular Imaging. International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics, and Function, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji, Hyogo, Japan, 2015.8.23-36

21. English IP, Morisaki T, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Nozaki N, Kimura K, Lionnet T, Stasevich TJ.: Towards Single-Gene Imaging of Endogenous Histone and RNA Polymerase II Modifications in Living Cells. International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics, and Function, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji, Hyogo, Japan, 2015.8.23-36

22. 徳永万喜洋: 生体分子機能の1分子計測とイメージング定量解析, 第12回原子・分子・光科学(AMO)討論会“光を用いた生体内の1分子計測”, 東京大学理学部化学本館東京都文京区, 2015.6.20(招待講演)

23. 市川 翔太, 伊藤 由馬, 田中 貴志, 徳永万喜洋, 十川 久美子: Quantitative imaging analysis of anti-inflammatory protein PDLIM2 activation upon LPS stimulation, 第53回日本生物物理学会年会, 金沢大学角間キャンパス, 金沢, 2015.9.13-15

24. 林 偉銘, 伊藤 由馬, 徳永 万喜洋, 十川久美子: CLIP-170 phosphorylation mediates repositioning of microtubule-organizing center during T cell activation, 第53回日本生物物理学会年会, 金沢大学角間キャンパス, 金沢, 2015.9.13-15

25. 池田 大地, 伊藤 由馬, 徳永 万喜洋, 十川久美子: Quantitative analysis of dynamics of negative elongation factor NELF and DSIF by single molecule imaging, 第53回日本生物物理学会年会, 金沢大学角間キャンパス, 金沢, 2015.9.13-15

26. 伊藤 由馬, 木村 宏, 原田 昌彦, 十川久美子, 徳永 万喜洋: Dynamics of actin-related protein 4 in living cell nucleus for dynamic chromatin regulation, 第53回日本生物物理学会年会, 金沢大学角間キャンパス, 金沢, 2015.9.13-15

27. 徳永万喜洋, 原口徳子(オーガナイザー): シンポジウム“生命現象の基本に迫る動的クロマチン構造・機能研究の最前線”, 第52回日本生物物理学会年会, 札幌コンベンションセンター, 札幌, 2014.9.25-27

28. 十川久美子, 伊藤 由馬, 深川 暁宏, 原田 昌彦, 木村 宏, 徳永 万喜洋: Integrated imaging approach to the study of dynamics of

chromatin, Symposium “Studies of dynamic chromatin structure and function to understand fundamentals of life”, 第52回日本生物物理学会年会, 札幌コンベンションセンター, 札幌, 2014.9.25-27 (招待講演)

29. Shota Yamazaki, Koji Yamamoto, Kumiko Sakata-Sogawa, Makio Tokunaga, Masahiko Harata. Roles of nuclear filamentous-actin in transcriptional regulation. 2014 ASCB/IFCB Meeting (The American Society for Cell Biology / International Federation for Cell Biology), Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, USA, 2014.12.6-10

30. Ito Y, Takimoto J, Tanaka T, Kaisho T, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M. Molecular imaging analysis of regulatory mechanism of inflammatory response. 58th Annual Meeting of Biophysical Society (USA), Moscone Center, San Francisco, USA, 2014.2.15-19

31. Ito Y, Inaba N, Harata M, Kimura H, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K. Quantitative imaging analysis of molecular dynamics of actin-related protein in the nucleus. 58th Annual Meeting of Biophysical Society (USA), Moscone Center, San Francisco, USA, 2014.2.15-19

他国内学会 26件 計 57件

[図書] (計 2件)

① 徳永万喜洋, 化学同人, 1分子生物学, 2014, 13 (215-227);

補足 online, 2014, 15 (16-30)
<http://www.kagakudojin.co.jp/appendices/c28024/c28024-17.pdf>

② 徳永万喜洋, 十川久美子, 丸善, 第5版現代界面コロイド化学の基礎, 2018, 4 (433-436)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.toku.bio.titech.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳永 万喜洋 (TOKUNAGA MAKIO)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号: 00192659

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

十川 久美子

(KUMIKO SAKATA-SOGAWA)

東北大学大学院・農学研究科・学術研究院

研究者番号: 20291073

伊藤 由馬 (ITO YUMA)

東京工業大学・生命理工学院・助教

研究者番号: 70803245

(4) 研究協力者

なし