

令和 2 年 5 月 23 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05089

研究課題名(和文) 超活性クロマチンの高分解能検出を介した疾患エピゲノム制御機構の理解

研究課題名(英文) Understanding of disease-associated epigenome regulatory mechanisms through high-resolution detection of hyperactive chromatin

研究代表者

梅原 崇史 (Umehara, Takashi)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：20415095

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：多くのヒトがん細胞において、エピゲノムの異常はがん遺伝子の発現亢進をもたらす。BETタンパク質は高度にアセチル化されたヒストンH4に結合し、発がんに関与する。BET阻害剤を投与すると各種のがん細胞において遺伝子発現パターンを正常細胞の発現パターンに近づけることができるが、BETタンパク質がエピゲノムに結合する際の主要標的であるヒストンH4の高アセチル化に対するBET阻害剤の効果は不明だった。本研究では、ヒト肺がん細胞株をBET阻害剤JQ1で処理してもヒストンH4のK5/K8ジアセチル化は全く変化しないことを見出し、H4K5acK8acの組合せ修飾ががんエピゲノムの頑健な目印である示唆を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞では特定の遺伝子発現プログラムが暴走しているが、BETタンパク質の阻害剤を投与すると多くのがん細胞でこの異常を改善できることが知られている。しかし、この薬剤の効果は恒常的か一過的かは不明だった。本研究成果は、新規のモノクローナル抗体の開発を通してBETタンパク質阻害剤のがん細胞への効果が一時的であることを解明するとともに、がん細胞の増殖能の変化をエピゲノムレベルで判定する手法を提供した。本研究により、今後、がん治療薬の効果をエピゲノムレベルで精密に判定する診断技術の開発につながる事が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In many human cancer cells, epigenomic aberrations result in up-regulation of oncogenes. The BET protein binds to highly-acetylated histone H4 and is involved in carcinogenesis. Inhibitors for BET proteins can bring the gene expression pattern in cancer cell back to that of normal cells. However, the effect of the BET inhibitor on the hyperacetylation of histone H4, which is the primary target of BET protein binding to the epigenome, has been unclear. In this study, we observed that treatment of a human lung cancer cell line with a BET inhibitor JQ1 could not change the K5/K8-diacetylated status of histone H4 at all, suggesting that the combinatorial modification of H4K5acK8ac is a robust marker of the cancer epigenome.

研究分野：エピジェネティクス

キーワード：エピジェネティクス クロマチン ヌクレオソーム ヒストン 遺伝子発現 がん 阻害剤 診断

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトをはじめとする真核生物では、細胞核内の遺伝子発現はヒストンタンパク質の存在とその化学修飾によって調節を受ける。ヒストンは、4種類のコアタンパク質 (H2A、H2B、H3、H4) が二つずつ組み合わさった8量体として存在し、DNAを巻きつけることでゲノムDNAを核内に収納している。ヒストンは、アセチル化やメチル化などの修飾を受けてクロマチン構造を変化させ、ゲノムの特定領域に存在する遺伝子の発現を制御している。このようなヒストンに対する化学修飾は可逆的であり、DNAに対する可逆的な化学修飾であるメチル化とともに「エピジェネティクス制御」と呼ばれている。ヒトをはじめとする真核生物のエピジェネティクス制御には、ヒストンのコアタンパク質 H3 と H4 に対するアセチル化修飾が重要な役割を担っている。特に、H4 の N 末端側に存在する二つのリシン残基 (K5 と K8) が同時にアセチル化された高アセチル化状態 (H4K5acK8ac) のヒストンには、BET ファミリーに属する一連のタンパク質が結合し、がん遺伝子の発現を活性化することが知られている。

がん抑制効果に関わる近年の研究として、ヒストンと BET ファミリータンパク質との結合を阻害する低分子化合物 (BET ファミリー阻害剤) が注目されている。代表的な BET ファミリー阻害剤である JQ1 は、ある種のがん細胞に投与すると腫瘍促進遺伝子の発現を選択的に抑制することからがん治療薬としての可能性が期待されている。JQ1 をがん細胞に投与すると、ヒストンと BET ファミリータンパク質の結合を競合的に阻害するが、BET ファミリータンパク質がもともと結合していたヒストン H4 の高アセチル化修飾のパターンがどのように変化するかなど、細胞レベルでの詳しい作用は不明だった。特に、細胞内での高アセチル化ヒストン H4 を特異的に検出するよい手法がないことから、がん治療薬等がエピジェネティクス制御効果を持つかどうかを精密に判定することが困難な問題があった。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝子発現が超活性化したアセチル化クロマチンを「単一ヌクレオソーム」単位の分解能で検出する新規技術開発を通して、疾患細胞におけるエピゲノム異常を高分解能で同定し、その形成機構を理解することを主目的とした。従来のエピゲノムの検出技術では、残基特異的修飾ヒストン認識抗体を用いた免疫沈降法そのものは確立されているが、少数細胞や組合せ修飾を解析することが技術的に困難だった。本研究ではヒストンの複数箇所の修飾リジンを認識する抗体を活用することにより、次世代のエピゲノム検出技術を開発する。これにより、疾患モデル細胞におけるエピゲノム形成の異常を高分解能で理解するとともに、エピゲノム異常に起因する疾患を標的とした診断マーカー候補群の取得をめざした。あわせて、修飾導入タンパク質の生合成に基づくエピゲノム制御等の機能・構造解析をめざした。

3. 研究の方法

高アセチル化ヒストンをエピゲノム全体にわたって詳細に解析するため、K5 と K8 が同時にアセチル化されたヒストン H4 を特異的に認識する抗体の作製を試みた。抗体の作製には抗原が必要となるため、非天然アミノ酸をタンパク質の任意の場所に導入する技術を利用してリシンの代わりにアセチル化リシンを K5 と K8 の位置に組み込んだヒストン H4 を試験管内で生合成し、このアセチル化ヒストン H4 を抗原としてモノクローナル抗体を作製した。この抗体が高アセチル化状態 (H4K5acK8a) を選択的に認識することを、X 線結晶構造解析により原子分解能で確認した (図 1)。このモノクローナル抗体を利用してクロマチン免疫沈降-塩基配列解析 (ChIP-seq 解析) を行うことにより、ヒストン H4 が高アセチル化された領域をゲノム規模で高精度に特定化する方法を開発した。

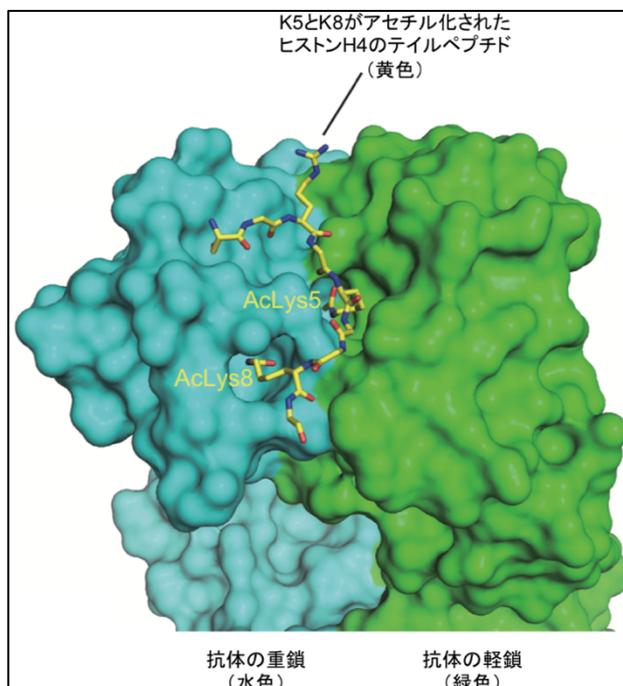


図 1. ヒストン H4 の高アセチル化修飾を認識するモノクローナル抗体の開発

本研究で開発したモノクローナル抗体の抗原認識部位断片 (Fab) とヒストン H4 の N 末端側テイルペプチドとの複合体結晶構造。ヒストン H4 のテイルペプチド (黄色) は 5 番目のリシン (K5; Lys5) と 8 番目のリシン (K8; Lys8) がアセチル化されている。今回開発した抗体は、重鎖 (水色) と軽鎖 (緑色) で構成する中央の溝に 2 カ所の凹みを有しており、ヒストン H4 の K5 と K8 の 2 カ所のリシン残基が同時にアセチル化された高アセチル化状態を選択的に認識する仕組みを備えていることが判明した。

4. 研究成果

本研究で開発した H4K5acK8ac 認識抗体を ChIP-seq 技術に適用して、ヒトの肺がん細胞の H23 細胞株のエピゲノムを解析した。H23 は *KRAS* 遺伝子および *TP53* 遺伝子に変異を持ち、代表的な BET ファミリー阻害剤である JQ1 に対して感受性を示す非小細胞肺がんの一種である。遺伝子のエンハンサー領域とプロモーター領域において、今回明らかになったヒストン H4 の高アセチル化修飾 (H4K5acK8ac) と他の代表的なエピゲノム修飾を比較した結果、H4K5acK8ac はエンハンサーとプロモーターの両方に分布しており、これまで知られているエピゲノム修飾の中ではヒストン H3 のアセチル化修飾 (H3K27ac) の局在と最も一致度が高いことが判明した (図 2a)。

そこで、BET ファミリータンパク質の一種である BRD2 と H4K5acK8ac、または、H3K27ac との共局在を解析した結果、BRD2 との共局在は H4K5acK8ac の方が H3K27ac よりも高く相関することがわかった (図 2b)。このことより、細胞核内で BRD2 が H4K5acK8ac と選択的に結合することが示された。また、高アセチル化と遺伝子発現の関係を調べるため、転写開始位置を特定する遺伝子発現解析を CAGE 法を用いて行った結果、遺伝子の転写産物量と H4K5acK8ac の ChIP-seq シグナル強度が強い正の相関関係にあることを確認した。これらの結果は、従来のエピゲノム研究において活性化エンハンサーおよびプロモーターの標準的な修飾として位置づけられてきているヒストン H3 のアセチル化修飾 (H3K27ac) に対して、ヒストン H4 の高アセチル化修飾 (H4K5acK8ac) が同等以上の活性化マークとして利用可能であることを示している。

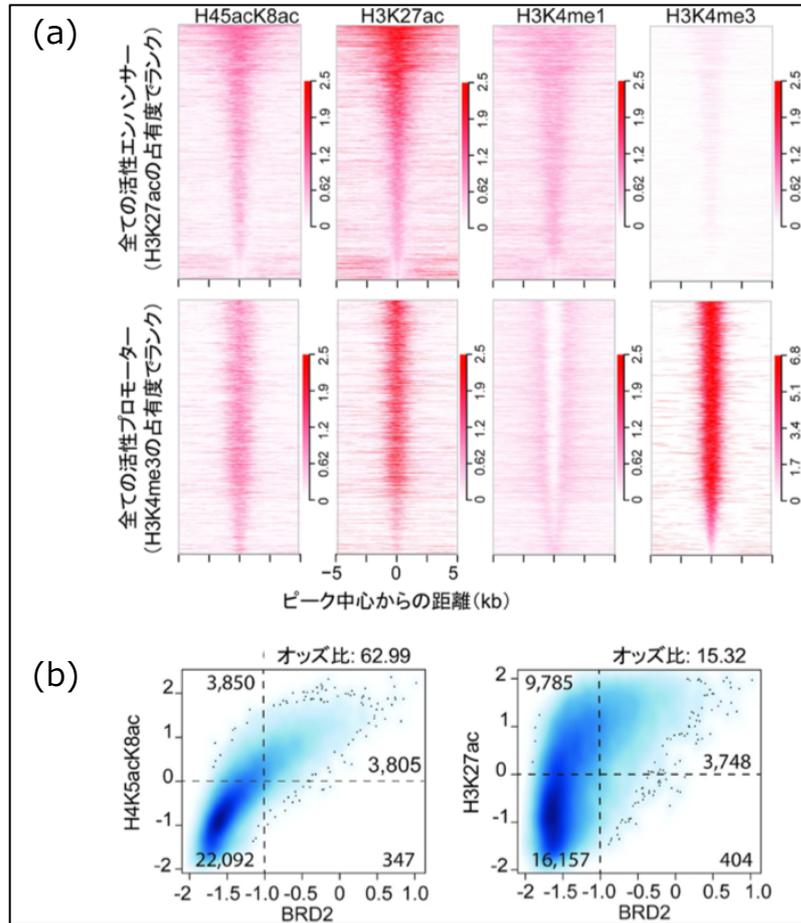


図 2. ヒト肺がん細胞におけるヒストン H4 高アセチル化修飾のゲノム規模解析

(a) ヒト肺がん細胞株 H23 のエンハンサー領域またはプロモーター領域におけるエピゲノム修飾の可視化マップ。左からヒストン H4 の高アセチル化修飾 (H4K5acK8ac)、ヒストン H3 のアセチル化またはメチル化修飾 (H3K27ac、H3K4me1、H3K4me3) をそれぞれ示している。横軸は各ピークの中心からの距離 (-5kb から +5kb まで) を示し、縦軸は H3K27ac (上側のエンハンサーのパネル) または H3K4me3 (下側のプロモーターのパネル) のシグナル強度でランク付けされたエンハンサーまたはプロモーターを上位(上)から下位(下)へ並べて示している。H4K5acK8ac はエンハンサーとプロモーターの両方に分布しており、H3K4me1 や H3K4me3 よりも H3K27ac の局在と類似していた。

(b) BET ファミリータンパク質 (BRD2) と H4K5acK8ac、または H3K27ac との共局在密度比較。横軸は規格化された BRD2 の ChIP-seq シグナルを示し、縦軸は規格化された H4K5acK8ac (左) または H3K27ac (右) の ChIP-seq シグナルを示す。BRD2 シグナルの閾値 (-1.0)、H4K5acK8ac および H3K27ac シグナルの閾値 (0) をそれぞれ点線で示す。オッズ比は Fisher Exact Test で計算した。この比較解析により、BRD2 との共局在は H4K5acK8ac の方が H3K27ac よりも高く相関することが判明した。

さらに、BET ファミリー阻害剤をヒトの肺がん細胞株に添加した際に、ヒストン H4 の高アセチル化修飾がどのように変化するか調べるため、代表的な BET ファミリー阻害剤である JQ1 をヒトの肺がん細胞株に添加した。JQ1 の添加によって、BET ファミリータンパク質の BRD2 はほぼ完全にゲノム DNA から解離したが、ヒストン H4 の高アセチル化修飾 (H4K5acK8ac) は、プロモーター領域でもエンハンサー領域でもほとんど変動しないことが判明した (図 3 上段)。この傾向は個々の遺伝子を解析した場合でも同様であり、代表的ながん遺伝子 *c-Myc* について調べたところ、JQ1 を添加すると *c-Myc* 遺伝子やその近くのゲノム領域において BRD2 の結合はほぼ完全に消失したが、H4K5acK8ac のパターンには影響が見られなかった (図 3 下段)。

以上の解析から、BET ファミリー阻害剤を単剤でヒト肺がん細胞株に投与すると、BET ファミリータンパク質はエピゲノムから解離するため、BET ファミリータンパク質に依存するがん細胞については一時的な増殖抑制効果が期待できるが、その背景にあるがん細胞内の悪性エピゲノムはほとんど変化していないことが示唆された。

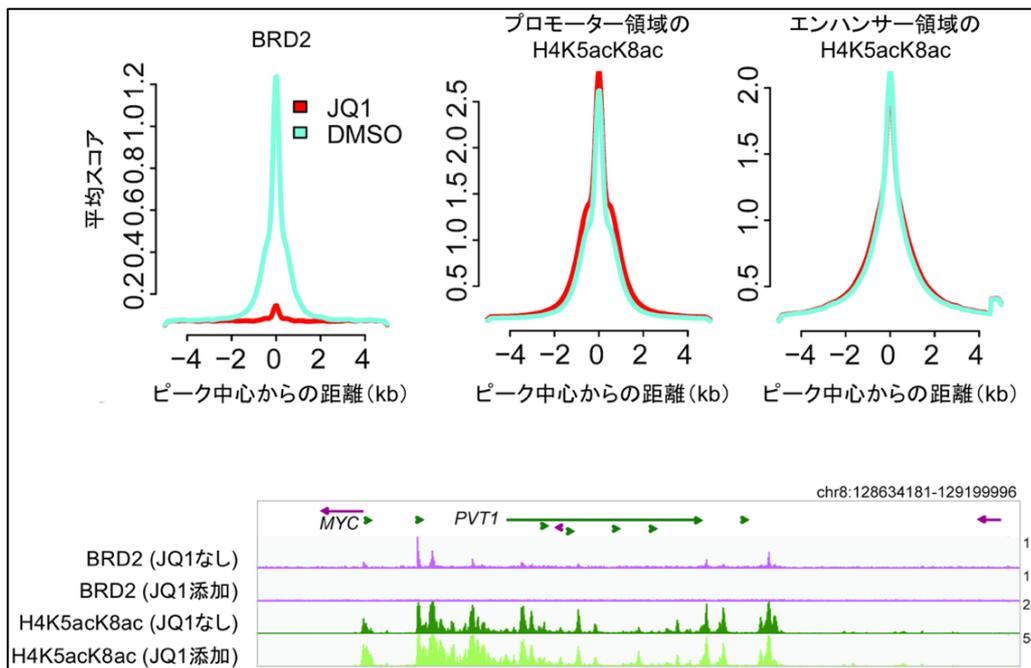


図 3. BET ファミリー阻害剤によるヒストン H4 の高アセチル化修飾への影響

(上段) BET ファミリー阻害剤 JQ1 を 500 nM の濃度でヒト肺がん細胞株 H23 に 24 時間添加した後の ChIP-seq スコアを示す。左は BRD2、中央はプロモーター領域の H4K5acK8ac、右はエンハンサー領域の H4K5acK8ac のデータを示す。水色は溶媒の DMSO 溶液のみを添加したコントロール条件、赤色は JQ1 を添加した条件でのプロットを示す。横軸は各ピークの中心からの距離 (-4kb から+4kb まで) を示し、縦軸は ChIP-seq の平均スコアを示す。解析の結果、JQ1 を添加すると BRD2 はゲノムからほぼ完全に解離したが (左)、ヒストン H4 の高アセチル化修飾 (H4K5acK8ac) はプロモーター領域でもエンハンサー領域でもほぼ全く変動していなかった (中央、右)。

(下段) JQ1 添加によるヒト 8 番染色体 *c-Myc* 遺伝子周辺の ChIP-seq シグナル変動。 *c-Myc* 遺伝子の位置を紫色の矢印、その近くの *PVT1* 遺伝子の位置を緑色の矢印で示す。BET ファミリー阻害剤 JQ1 を添加すると BRD2 の結合はほぼ完全に消失するのに対し、ヒストン H4 の高アセチル化修飾 (H4K5acK8ac) はほとんど影響を受けていないことが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Niwa Hideaki, Sato Shin, Hashimoto Tomoko, Matsuno Kenji, Umehara Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Crystal Structure of LSD1 in Complex with 4-[5-(Piperidin-4-ylmethoxy)-2-(p-tolyl)pyridin-3-yl]benzotrile	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23071538	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 Handoko Lusy, Kaczowski Bogumil, Hon Chung-Chau, Lizio Marina, Wakamori Masatoshi, Matsuda Takayoshi, Ito Takuhiro, Jeyamohan Prashanti, Sato Yuko, Sakamoto Kensaku, Yokoyama Shigeyuki, Kimura Hiroshi, Minoda Aki, Umehara Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 JQ1 affects BRD2-dependent and independent transcription regulation without disrupting H4-hyperacetylated chromatin states	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epigenetics	6. 最初と最後の頁 410-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592294.2018.1469891	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 Umezawa Naoki, Tsuji Kasumi, Sato Shin, Kikuchi Masaki, Watanabe Hisami, Horai Yuhei, Yamaguchi Masashi, Hisamatsu Yosuke, Umehara Takashi, Higuchi Tsunehiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Inhibition of FAD-dependent lysine-specific demethylases by chiral polyamine analogues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 36895-36902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8RA07879C	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 Amano Y, Kikuchi M, Sato S, Yokoyama S, Umehara T, Umezawa N, Higuchi T	4. 巻 25
2. 論文標題 Development and crystallographic evaluation of histone H3 peptide with N-terminal serine substitution as a potent inhibitor of lysine-specific demethylase 1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 2617-2624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2017.03.016	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 Ehara H, Umehara T, Sekine SI, Yokoyama S	4. 巻 487
2. 論文標題 Crystal structure of RNA polymerase II from Komagataella pastoris	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 230-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.04.039	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 Shinohara Y, Koyama YM, Ukai-Tadenuma M, Hirokawa T, Kikuchi M, Yamada RG, Ukai H, Fujishima H, Umehara T, Tainaka K, Ueda HR	4. 巻 67
2. 論文標題 Temperature-sensitive substrate and product binding underlie temperature-compensated phosphorylation in the clock	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 783-798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2017.08.009	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 Osada N, Kikuchi J, Umehara T, Sato S, Urabe M, Abe T, Hayashi N, Sugitani M, Hanazono Y, Furukawa Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Lysine-specific demethylase 1 inhibitors prevent teratoma development from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 6450-6462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24030	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 Yoneyama Y, Lanzerstorfer P, Niwa H, Umehara T, Shibano T, Yokoyama S, Chida K, Weghuber J, Hakuno F, Takahashi SI	4. 巻 7
2. 論文標題 IRS-1 acts as an endocytic regulator of IGF-1 receptor to facilitate sustained IGF signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e32893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.32893	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 Nagano-Shoji M, Hamamoto Y, Mizuno Y, Yamada A, Kikuchi M, Shirouzu M, Umehara T, Yoshida M, Nishiyama M, Kosono S	4. 巻 104
2. 論文標題 Characterization of lysine acetylation of a phosphoenolpyruvate carboxylase involved in glutamate overproduction in <i>Corynebacterium glutamicum</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 677-689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/mmi.13658	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 Niwa H, Umehara T	4. 巻 12
2. 論文標題 Structural insight into inhibitors of flavin adenine dinucleotide-dependent lysine demethylases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Epigenetics	6. 最初と最後の頁 340-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592294.2017.1290032	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 -

[学会発表] 計36件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Handoko, L., Kaczkowski, B., Hon, C.C., Lizio, M., Wakamori, M., Matsuda, T., Ito, T., Jeyamohan, P., Sato, Y., Sakamoto, K., Yokoyama, Y., Kimura, H., Minoda, A., Umehara, T.
2. 発表標題 JQ1 affects BRD2-dependent and independent transcription regulation without disrupting H4-hyperacetylated chromatin states
3. 学会等名 13th EMBL Conference on Transcription and Chromatin (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丹羽英明, 佐藤 心, 橋本知子, 松野研司, 梅原崇史
2. 発表標題 リシン特異的脱メチル化酵素1と非共有結合タイプ阻害剤の複合体結晶構造
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第13回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 タンパク質構造に基づく高リガンド性制御分子の開発
3. 学会等名 新学術領域研究 化学コミュニケーションのフロンティア 第1回若手シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 エビゲノム制御を標的とした構造基盤阻害剤開発
3. 学会等名 理研シンポジウム 第4回 DMP創薬ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊地正樹, 梅原崇史
2. 発表標題 ヒストンH3K14acペプチドとYEATSドメイン含有タンパク質GAS41との複合体結晶構造解析
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 五島美絵, 森田 鋭, 菊地正樹, 若森昌聡, 花田和晴, 赤坂領吾, 大沢 登, 白水美香子, 梅原崇史
2. 発表標題 残基特異的アセチル化ヌクレオソームを利用したアセチルリジン結合性タンパク質の機能評価
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 青木大将, 粟津暁紀, 藤井雅史, 森田 鋭, 上脇隼一, 梶尾尚哉, 梅原崇史, 楯 真一
2. 発表標題 天然変性領域における多重リン酸化を介したクロマチン構造変換因子FACTの機能制御機構の解明
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 若森昌聡, 岡部弘基, 浦 聖恵, 船津高志, 瀧ノ上正浩, 梅原崇史
2. 発表標題 部位特異的アセチル化クロマチンのヌクレオソーム移動・転写速度の経時検出と数理モデル化
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 菊地正樹, 梅原崇史
2. 発表標題 GAS41のYEATSドメインによるアセチル化ヒストンテイル複合体結晶構造解析
3. 学会等名 第139回日本薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Umehara, T., Fujii, Y., Wakamori, M., Yokoyama, S.
2. 発表標題 Structural analyses of nucleosome core particles with pinpoint chemical modifications
3. 学会等名 EMBL Conference on the Nucleosome: From Atoms to Genomes (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aoki, D., Kuwabara, N., Uewaki, J., Tochio, N., Umehara, T., Tate, S.
2. 発表標題 Phosphorylation-dependent structural and functional changes of FACT
3. 学会等名 EMBL Conference on the Nucleosome: From Atoms to Genomes (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Umehara, T.
2. 発表標題 Potent inhibitor of LSD1 as a treatment of glioblastoma
3. 学会等名 Japan Life Sciences Showcase at the New York Pharma Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅澤直樹, 天野祐一, 佐藤 心, 渡辺寿美, 梅原崇史, 樋口恒彦
2. 発表標題 一時的な環状化を用いた還元環境応答型LSD1阻害ペプチドの開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第12回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野智也, 平野道丈, 藤原敬士, 梅原崇史, 伊藤昭博, 吉田 稔, 影近弘之
2. 発表標題 特異な構造を有するCyproheptadine誘導体のSet7/9阻害剤としての構造展開
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅澤直樹, 天野祐一, 北川宙輝, 佐藤 心, 菊地正樹, 渡辺寿美, 梅原崇史, 樋口恒彦
2. 発表標題 LSD1を阻害する還元環境応答性環状ペプチドの開発
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 無細胞タンパク質合成系を利用した翻訳後修飾認識抗体の開発
3. 学会等名 第12回無細胞生命科学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若森昌聡, 松田貴意, 伊藤拓宏, 坂本健作, 横山茂之, 梅原崇史
2. 発表標題 無細胞系を利用したdiアセチル化蛋白質の合成とその認識抗体の作製
3. 学会等名 第12回無細胞生命科学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木大将, 上脇隼一, 森田 鋭, 枳尾尚哉, 梅原崇史, 楯 真一
2. 発表標題 天然変性領域における多重リン酸化を介したクロマチン構造変換因子FACTの機能制御機構
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Niwa, H., Sato, S., Hashimoto, T., Ikeda, M., Ohsawa, N., Wakiyama, M., Shirouzu, M., Matsuno, K., Umehara, T.
2. 発表標題 Structural and biochemical studies on inhibitors against FAD-dependent histone lysine demethylases
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 エビヌクレオソームを用いたクロマチンの再構成研究
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊地正樹, 丹羽英明, 佐藤 心, 梅原崇史
2. 発表標題 アシル化ヒストンテイルを認識するYEATSドメイン含有タンパク質GAS41の結晶構造解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五島美絵, 森田 鋭, 菊地正樹, 若森昌聡, 花田和晴, 赤坂領吾, 大沢 登, 白水美香子, 梅原崇史
2. 発表標題 残基特異的アセチル化ヌクレオソームを利用したYEATSドメインタンパク質の機能評価
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊地正樹, 丹羽英明, 梅原崇史
2. 発表標題 GAS41のYEATSドメインによるアセチル化ヒストンテイルの分子認識機構
3. 学会等名 第138回日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平野智也, 平野道丈, 藤原敬士, 梅原崇史, 伊藤昭博, 吉田 稔, 影近弘之
2. 発表標題 特異な構造を有するCyproheptadine誘導体のSet7/9阻害剤としての機能解析
3. 学会等名 第138回日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umehara, T., Fujii, Y., Wakamori, M., Yokoyama, S.
2. 発表標題 Crystal structure of CpG-methylated nucleosome core particle
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference on Biological Methylation: Fundamental Mechanisms in Health and Disease (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 「エピヌクレオソーム」の再構成と機能・構造解析
3. 学会等名 第16回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 「エヒヌクレオソーム」を用いたクロマチン転写の試験管内再構成
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Umehara, T., Niwa, H., Kikuchi, M., Sakai, N., Kukimoto-Niino, M., Shirouzu, M.
2. 発表標題 Protein structure analysis platform for academia-based drug discovery
3. 学会等名 CBI Annual Meeting 2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菊地正樹, 丹羽英明, 佐藤 心, 白水美香子, 梅原崇史
2. 発表標題 GAS41のYEATSドメインによるアシル化ヒストンテイルの認識機構
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 若森昌聡, 岡部弘基, 浦 聖恵, 船津高志, 梅原崇史
2. 発表標題 Di-nucleosomeを鋳型とするクロマチン転写反応の経時検出
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤井佳史, 若森昌聡, 梅原崇史, 横山茂之
2. 発表標題 CpGメチル化されたヌクレオソームDNA導入法の技術開発とそのヌクレオソームの結晶構造解析
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡辺寿美, Das, N.D., 足立 淳, 佐藤 心, 朝長 毅, 梅原崇史
2. 発表標題 高感度クロマチンプロテオミクスに向けたクロマチン剪断法
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 五島美絵, 森田 鋭, 菊地正樹, 若森昌聡, 花田和晴, 赤坂領吾, 大沢 登, 白水美香子, 梅原崇史
2. 発表標題 残基特異的アセチル化ヌクレオソームを利用したクロマチン結合タンパク質の機能評価
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kumarevel, T., Sengoku, T., Fujii, Y., Morita, S., Sato, Y., Umehara, T., Yokoyama, S., Kimura, H.
2. 発表標題 Structural analysis of RNA Polymerase II CTD phosphorylation codes with its specific antibody recognition
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森田 鋭, 佐藤優子, 横山茂之, 木村 宏, 梅原崇史
2. 発表標題 構造解析を目指したクロマチン修飾認識抗体群の可変領域断片の包括的な調製
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 梅原崇史, 藤井佳史, 若森昌聡, 横山茂之
2. 発表標題 CpGメチル化ヌクレオソームコア粒子の再構成と構造解析
3. 学会等名 第137回日本薬学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生命機能科学研究センター エピジェネティクス制御研究チーム http://www.riken.jp/research/labs/bdr/epigen_drug_discov/ http://www.bdr.riken.jp/jp/research/labs/umehara-t/index.html

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