

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01408

研究課題名(和文) 相同組換えにおけるクロマチンでの相同鎖検索機構とその制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the homology search mechanism and its regulation occurring in a chromatin environment during homologous recombination

研究代表者

胡桃坂 仁志 (Kurumizaka, Hitoshi)

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：80300870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、ゲノムDNAの維持と再編に必須である相同組換えの中心反応“相同鎖検索”が、クロマチン構造上でどのようになされるのかを明らかにすることである。クロマチン再構成技術、*in vitro*組換え試験系、そしてX線およびクライオ電子顕微鏡による構造生物学的解析を融合することで、クロマチン上における相同鎖検索のメカニズムの解析を行なった。その結果、減数分裂期組換えで働く因子であるSYCP3の生化学的特性、クロマチンが高度に凝縮しているヘテロクロマチンの基盤構造、相同鎖検索で重要なRAD52とDNAとの複合体構造などを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNAの二重鎖切断損傷は、ゲノム情報に重篤なダメージを与える。それゆえ、その正確な修復は生物の生存に必須の機構であり、相同組換えはその中心的な役割を果たす。相同組換えは、原核生物から真核生物に至るまで生物界に保存されている重要な生命維持機構である。また減数分裂期において、雌雄由来のゲノムDNA情報を交換する遺伝的組換えにおいても機能し、生物の多様性を生む機構をも担っている。二重鎖切断損傷修復の破綻が、がんなどの重篤な疾病の原因になっていることも報告されており、そのメカニズムの理解は、学術的および社会的に大きな意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify how "DNA homology search", a key reaction step of homologous recombination, takes place on the chromatin structure. Homologous recombination is essential for the maintenance and reorganization of genomic DNA. However, its mechanism has been elusive. By combining chromatin reconstitution technology, *in vitro* recombination assays, and structural biological analysis by X-ray crystallography and cryo-electron microscopy, we studied the mechanisms underlying DNA homology search taking place on the chromatin. We have elucidated (1) the biochemical properties of SYCP3, a factor that plays a role in meiotic recombination, (2) the fundamental structure of the highly condensed heterochromatin, and (3) the complex structures of RAD52 and DNA that provide important insights into the mechanisms of DNA homology search.

研究分野：生化学、構造生物学

キーワード：ゲノム維持修復 ゲノム多様性 ゲノム進化・再編 遺伝情報複製・再編 ゲノム機能 活性発現の分子機構 染色体構築・機能・分配 生体高分子構造・機能

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

DNA 二重鎖切断損傷の修復に働く相同組換えは、生物の生存に必須の機構であり、原核生物から真核生物に至るまで広く生物界に保存されている。DNA 二重鎖切断損傷は、ゲノム DNA 複製のエラーや活性酸素、電離放射線や代謝化合物といった種々の要因によって生じる。このような重篤な DNA 損傷は、相同組換えによって遺伝情報を欠失することなく正確に修復される。また相同組換えは、減数分裂期において、雌雄由来のゲノム DNA の一部を交換する遺伝的組換えにおいても機能し、ゲノム DNA 情報の多様性を生む機構を担っている。このように、相同組換えは“ゲノム DNA の安定的維持と次世代への継承”と“生物進化を促すゲノム DNA 配列情報の変動”という相反する機能を併せ持っている。

RAD51 および DMC1 は、真核生物での相同組換えの中心酵素である。RAD51 は主に体細胞における DNA 修復で働く。一方で、DMC1 は減数分裂期の遺伝的組換えにおいて中心的な役割を担う。両者は DNA 二重鎖切断部位に形成された単鎖 DNA 上にフィラメント構造を形成した後に、無傷のターゲット二重鎖 DNA に結合することで、RAD51/DMC1-単鎖 DNA-二重鎖 DNA の三者複合体を形成する。この三者複合体中において、単鎖 DNA と相同な塩基配列が、二重鎖 DNA の中から検索される。その後、相同な領域間において単鎖 DNA と二重鎖 DNA が対合し、ヘテロ二重鎖 DNA 領域が形成される。真核生物では、これらの一連の反応はクロマチン上で触媒される。クロマチンは、主にヒストンタンパク質 (H2A、H2B、H3、H4) と DNA から構成され、ヒストン八量体に DNA が巻きついた“ヌクレオソーム”を基本単位とする。In vitroでの解析から、ヌクレオソームは RAD51 による相同的対合反応に対して阻害的に働くが、この障壁はクロマチン構造変換因子 RAD54 によって解消されることがわかっている。驚くべきことに、RAD51 による相同鎖検索は、ヌクレオソーム構造を保持した状態でなされることが明らかになってきた。しかし、RAD51-単鎖 DNA 複合体がヌクレオソーム構造中の相同 DNA をどのように識別するのか、そのメカニズムは未解明である。これまでに申請者は、RAD51-単鎖 DNA 複合体はヌクレオソーム上で三者複合体を形成するのに対して、DMC1-単鎖 DNA 複合体は、ヌクレオソームに対する結合が著しく弱いことを明らかにした。また、相同的対合の鋳型となるクロマチンの再構成技術を確立しており、これまでに多種多様なヌクレオソームの立体構造解析を成し遂げている。このような技術的および学術的背景に基づいて、本研究では、「クロマチンにおける相同鎖検索機構とその制御メカニズム」を、クロマチン再構成技術、in vitro組換え試験系、そして構造生物学的解析を融合して解明することを目指した。

### 2. 研究の目的

相同組換えは、ゲノム DNA の維持と再編に必須である。本研究では、相同組換えの中心反応である“相同鎖検索”が、クロマチン構造上でどのようになされるのか、その機構を解明することを目的とする。ゲノム DNA の二重鎖切断損傷の修復や、減数分裂期での遺伝的組換えは、相同組換えによって成し遂げられている。その際、組換え開始部位に形成された単鎖 DNA が、クロマチン構造によって高密度に凝集したゲノム DNA の中から相同鎖を見つけ出す機構は未解明である。そこで本研究では、クロマチン再構成技術、in vitro組換え試験系、そして X 線およびクライオ電子顕微鏡による構造生物学的解析を融合することで、クロマチン上における相同鎖検索のメカニズムを解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

ヌクレオソームにおける RAD51 による相同鎖検索機構を解明するために、さまざまなヌクレオソームを作製し、RAD51-単鎖 DNA との相互作用を生化学的・物理化学的手法によって検討した。並行して、RAD51-ヌクレオソーム複合体を調製し、X 線およびクライオ電子顕微鏡による立体構造解析を行った。さらに、クロマチン構造変換因子である RAD54 の相同鎖検索における機能解析を、生化学的および構造生物学的解析系を用いて検討し、相同鎖検索とクロマチン構造変換が共役した相同的対合反応の機構を明らかにすること、加えて、DMC1 との比較解析を行うことで RAD51 と DMC1 との機能差異を明らかにすることを目指した。

これらの研究は、当研究室が独自に開発してきた、クロマチン再構成系と試験管内での相同組換え反応系とを融合させることで行った。具体的には、リコンビナントタンパク質として発現精製した RAD51、RAD54、DMC1、ヒストン、リンカーヒストンなどを用いて、試験管内で再構成したヌクレオソーム、ポリヌクレオソーム、クロマトソームなどにおける相同組換え反応の生化学的解析を行った。得られた複合体を用いてクライオ電子顕微鏡による単粒子解析を行うことで、それら複合体の立体構造解析を行った。また出芽酵母ミニクロモソームを用いたクロマチン形成機構の解析を行うことにより、相同的対合反応を in vivoで解析する系の構築を推進した。

### 4. 研究成果

まず、減数分裂期組換えで働く因子である、SYCP3 に着目し、その相同的対合反応の制御機構について検討した。減数分裂期では、シナプトネマ複合体と呼ばれる特徴的な染色体構造が形成される。SYCP3 はシナプトネマ複合体の構成タンパク質であり、減数分裂期組換えに重要である。本研究では、SYCP3 をリコンビナントタンパク質として精製し、SYCP3 が RAD51 と DMC1 の相同的対合反応活性に及ぼす影響について、in vitroでの相同組換え反応系によって解析を行った。

その結果、SYCP3 は、減数分裂期特異的な DMC1 依存的な相同的対合反応は阻害しないが、減数分裂期および体細胞分裂期の両方で働く RAD51 依存的な相同的対合反応を特異的に阻害することが明らかになった。

次に、二重鎖切断損傷の修復時のクロマチンの基盤構造の解析に取り組んだ。ヘテロクロマチンでは、ゲノム DNA が凝縮した状態であると考えられており、ヘテロクロマチンタンパク質 HP1 が重要な役割を果たしている。ヘテロクロマチンでの二重鎖切断修復を理解するためには、HP1 が結合したヘテロクロマチンの基盤構造を明らかにする必要がある。そこで、リンカー DNA を介して連結された 2 つのヌクレオソームに、リコンビナントとして精製した HP1 を結合させた状態の複合体を再構成し、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析によってその立体構造を決定した。そして、HP1 が結合したヘテロクロマチンの基盤ヌクレオソーム構造は、修復因子の集積および機能が可能な構造であることを明らかにした。

RAD52 は重要な二重鎖切断損傷の修復因子である。そして、ゲノムの二重鎖切断損傷領域において、単鎖 DNA と複合体を形成することが知られている。しかし、RAD52-単鎖 DNA 複合体の形成機構は不明であった。本研究において、この相同組換え反応に重要な RAD52 と単鎖 DNA との複合体の結晶化および X 線結晶構造解析に成功し、その立体構造の解明に成功した。RAD52 には 2 種類の DNA 結合部位が存在し、それぞれに結合した単鎖 DNA は異なった配向で RAD52 に結合していることが初めて明らかになった。これらの発見から、単鎖 DNA 間でのアニーリング反応による相同組換え反応のモデルを提唱した。

相同的対合反応における RAD51 および DMC1 の異同についての解析をさらに進めるために、遺伝学的解析が容易である、シロイヌナズナの RAD51 および DMC1 を精製する手法を確立した。そして、シロイヌナズナ RAD51 および DMC1 の活性について、*in vitro*での相同組換え系によって解析を行った。比較対象として、イネやヒトの RAD51 および DMC1 の精製も行った。その結果、シロイヌナズナ RAD51 および DMC1 の相同的対合活性は、イネ RAD51 および DMC1 の活性に類似しており、ヒト RAD51 および DMC1 とは、その活性強度においてかなり異なっていることが判明した。これらの結果は、植物と動物での相同組換え活性の生物学的意義を考える上で興味深い。さらにこれらの植物由来の RAD51 および DMC1 サンプルは、DNA との安定な複合体を形成するため、クライオ電子顕微鏡解析などの構造生物学的解析にも有用なツールとなる。

ゲノム DNA の本体であるヌクレオソームと結合した RAD51 の状態を解明するために、RAD51-ヌクレオソーム複合体の再構成を行った。そして、安定な RAD51-ヌクレオソーム複合体の調製方法の確立に成功した。RAD51-ヌクレオソーム複合体の立体構造解析のために、東京大学現有のクライオ電子顕微鏡装置 (Titan Krios および Talos Arctica) を用いて複合体の画像データの取得を行った。そして、低分解能での構造情報を得ることに成功した。現在、高分解能での立体構造解析を行うために、必要な画像データの取得を行なっている。また、RAD52 は、RAD51 と協働的に働く因子としても知られている。これまでの RAD52 の X 線結晶構造解析は、C 末端領域を欠損した、良質な単結晶が得られる変異体を用いた解析であった。そこで、全長 RAD52 の立体構造情報を取得し、その相同組換え反応における役割を解明するために、全長のヒト RAD52 のクライオ電子顕微鏡用サンプルの調製方法の確立を行った。その結果、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析が可能な画像データが取得できることが分かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Yuzurihara H, Aizawa Y, Saotome M, Ichikawa Y, Yokoyama H, Chikashige Y, Haraguchi T, Hiraoka Y, Kurumizaka H, Kagawa W.	4. 巻 39
2. 論文標題 Improved Methods for Preparing the Telomere Tethering Complex Bqt1-Bqt2 for Structural Studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Protein J	6. 最初と最後の頁 174 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1007/s10930-020-09887-z	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 Tanaka Hiroki, Sato Shoko, Koyama Masako, Kujirai Tomoya, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 167
2. 論文標題 Biochemical and structural analyses of the nucleosome containing human histone H2A.J	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 419 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1093/jb/mvz109	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 Fujita Risa, Yamamoto Tatsuro, Arimura Yasuhiro, Fujiwara Saori, Tachiwana Hiroaki, Ichikawa Yuichi, Sakata Yuka, Yang Liying, Maruyama Reo, Hamada Michiaki, Nakao Mitsuyoshi, Saitoh Noriko, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Nucleosome destabilization by nuclear non-coding RNAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1038/s42003-020-0784-9	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 Matsumoto Atsushi, Sugiyama Masaaki, Li Zhenhai, Martel Anne, Porcar Lionel, Inoue Rintaro, Kato Daiki, Osakabe Akihisa, Kurumizaka Hitoshi, Kono Hidetoshi	4. 巻 118
2. 論文標題 Structural Studies of Overlapping Dinucleosomes in Solution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.bpj.2019.12.010	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 Kujirai Tomoya, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Transcription through the nucleosome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 42 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.sbi.2019.10.007	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 Takizawa Yoshimasa, Ho Cheng-Han, Tachiwana Hiroaki, Matsunami Hideyuki, Kobayashi Wataru, Suzuki Midori, Arimura Yasuhiro, Horii Tetsuya, Fukagawa Tatsuo, Ohi Melanie D., Wolf Matthias, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Cryo-EM Structures of Centromeric Tri-nucleosomes Containing a Central CENP-A Nucleosome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 44 ~ 53.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.str.2019.10.016	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 Saotome Mika, Horikoshi Naoki, Urano Kazuki, Kujirai Tomoya, Yuzurihara Hidetaka, Kurumizaka Hitoshi, Kagawa Wataru	4. 巻 75
2. 論文標題 Structure determination of the nucleosome core particle by selenium SAD phasing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Crystallographica Section D Structural Biology	6. 最初と最後の頁 930 ~ 936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1107/S2059798319012713	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 Kobayashi Wataru, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Structural transition of the nucleosome during chromatin remodeling and transcription	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.sbi.2019.07.011	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 Sato Shoko, Arimura Yasuhiro, Kujirai Tomoya, Harada Akihito, Maehara Kazumitsu, Nogami Jumpei, Ohkawa Yasuyuki, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Biochemical analysis of nucleosome targeting by Tn5 transposase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Biology	6. 最初と最後の頁 190116 ~ 190116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1098/rsob.190116	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 Horikoshi Naoki, Kujirai Tomoya, Sato Koichi, Kimura Hiroshi, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 515
2. 論文標題 Structure-based design of an H2A.Z.1 mutant stabilizing a nucleosome in vitro and in vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 719 ~ 724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.012	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 Kobayashi Wataru, Takizawa Yoshimasa, Aihara Maya, Negishi Lumi, Ishii Hajime, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Structural and biochemical analyses of the nuclear pore complex component ELYS identify residues responsible for nucleosome binding	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1038/s42003-019-0385-7	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 Hirano Rina, Kujirai Tomoya, Negishi Lumi, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Biochemical characterization of the placeholder nucleosome for DNA hypomethylation maintenance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100634 ~ 100634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100634	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 Harada Akihito, Maehara Kazumitsu, Ono Yusuke, Taguchi Hiroyuki, Yoshioka Kiyoshi, Kitajima Yasuo, Xie Yan, Sato Yuko, Iwasaki Takeshi, Nogami Jumpei, Okada Seiji, Komatsu Tetsuro, Semba Yuichiro, Takemoto Tatsuya, Kimura Hiroshi, Kurumizaka Hitoshi, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Histone H3.3 sub-variant H3mm7 is required for normal skeletal muscle regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03845-1	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 Luo Di, Kato Daiki, Nogami Jumpei, Ohkawa Yasuyuki, Kurumizaka Hitoshi, Kono Hidetoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 MNase, as a probe to study the sequence-dependent site exposures in the +1 nucleosomes of yeast	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 7124 ~ 7137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky502	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 Higgs Martin R., Sato Koichi, Reynolds John J., Begum Shabana, Bayley Rachel, Goula Amalia, Vernet Audrey, Paquin Karissa L., Skalnik David G., Kobayashi Wataru, Takata Minoru, Howlett Niall G., Kurumizaka Hitoshi, Kimura Hiroshi, Stewart Grant S.	4. 巻 71
2. 論文標題 Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 25 ~ 41.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2018.05.018	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 Osakabe Akihisa, Lorkovic Zdravko J, Kobayashi Wataru, Tachiwana Hiroaki, Yelagandula Ramesh, Kurumizaka Hitoshi, Berger Frederic	4. 巻 46
2. 論文標題 Histone H2A variants confer specific properties to nucleosomes and impact on chromatin accessibility	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 7675 ~ 7685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky540	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 Arimura Yasuhiro, Ikura Masae, Fujita Risa, Noda Mamiko, Kobayashi Wataru, Horikoshi Naoki, Sun Jiyong, Shi Lin, Kusakabe Masayuki, Harata Masahiko, Ohkawa Yasuyuki, Tashiro Satoshi, Kimura Hiroshi, Ikura Tsuyoshi, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 10007 ~ 10018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky661	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 Kujirai Tomoya, Arimura Yasuhiro, Fujita Risa, Horikoshi Naoki, Machida Shinichi, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 1832
2. 論文標題 Methods for Preparing Nucleosomes Containing Histone Variants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 3 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8663-7_1	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 Saotome Mika, Saito Kengo, Yasuda Takeshi, Ohtomo Hideaki, Sugiyama Shusei, Nishimura Yoshifumi, Kurumizaka Hitoshi, Kagawa Wataru	4. 巻 3
2. 論文標題 Structural Basis of Homology-Directed DNA Repair Mediated by RAD52	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 50 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.04.005	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 Kobayashi Wataru, Liu Enwei, Ishii Hajime, Matsunaga Sachihiro, Schlogelhofer Peter, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 165
2. 論文標題 Homologous pairing activities of Arabidopsis thaliana RAD51 and DMC1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 289 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy105	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 該当する

1. 著者名 Harada Akihito, Maehara Kazumitsu, Handa Tetsuya, Arimura Yasuhiro, Nogami Jumpei, Hayashi-Takanaka Yoko, Shirahige Katsuhiko, Kurumizaka Hitoshi, Kimura Hiroshi, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 A chromatin integration labelling method enables epigenomic profiling with lower input	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 287 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-018-0248-3	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 Arimura Yasuhiro, Tachiwana Hiroaki, Takagi Hiroki, Hori Tetsuya, Kimura Hiroshi, Fukagawa Tatsuo, Kurumizaka Hitoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 The CENP-A centromere targeting domain facilitates H4K20 monomethylation in the nucleosome by structural polymorphism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08314-x	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 Fuse Tomohiro, Yanagida Akio, Shimizu Mitsuhiro	4. 巻 42
2. 論文標題 The Yeast Minichromosome System Consisting of Highly Positioned Nucleosomes in Vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 289 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00732	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 Machida S., Takizawa Y., Ishimaru M., Sugita Y., Sekine S., Nakayama J., Wolf M., Kurumizaka H.	4. 巻 69
2. 論文標題 Structural Basis of Heterochromatin Formation by Human HP1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 385 ~ 397.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2017.12.011	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 Fuse T., Katsumata K., Morohoshi K., Mukai Y., Ichikawa Y., Kurumizaka H., Yanagida A., Urano T., Kato H., Shimizu M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Parallel mapping with site-directed hydroxyl radicals and micrococcal nuclease reveals structural features of positioned nucleosomes in vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0186974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0186974	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 Kobayashi W., Hosoya N., Machida S., Miyagawa K., Kurumizaka H.	4. 巻 22
2. 論文標題 SYCP3 regulates strand invasion activities of RAD51 and DMC1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 799 ~ 809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12513	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 Takizawa Y., Tanaka H., Machida S., Koyama M., Maehara K., Ohkawa Y., Wade P.A., Wolf M., Kurumizaka H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cryo-EM structure of the nucleosome containing the ALB1 enhancer DNA sequence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Open Biology	6. 最初と最後の頁 170255 ~ 170255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsob.170255	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 Okamoto Y., Iwasaki M.W., Kugou K., Takahashi K.K., Oda A., Sato K., Kobayashi W., Kawai H., Sakasai R., Takaori-Kondo A., Yamamoto T., Kanemaki M.T., Taoka M., Isobe T., Kurumizaka H., Innan H., Ohta K., Ishiai M., Takata M.	4. 巻 46
2. 論文標題 Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 2932 ~ 2944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky058	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 Koyama M., Kurumizaka H.	4. 巻 163
2. 論文標題 Structural diversity of the nucleosome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 85 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvx081	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29件 (うち招待講演 25件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yoshimasa Takizawa, Cheng-han Ho, Wataru Kobayashi, Hajime Ishii, Yasuhiro Arimura, Hitoshi Kurumizaka.
2. 発表標題 Chromatin structure and dynamics as the platform for DNA repair.
3. 学会等名 DNA Replication and Repair Structures & Cancer Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hitoshi Kurumizaka.
2. 発表標題 Structural studies of chromatin: Toward understanding the regulation of genomic DNA.
3. 学会等名 Multiscale Modeling of Chromatin: Bridging Experiment with Theory (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitoshi Kurumizaka.
2. 発表標題 Structural studies of chromatin towards the understanding of epigenetics mechanisms.
3. 学会等名 Telluride workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 Structural studies of the chromatin: Towards the understanding of epigenetics
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 Cryo-EM imaging of the chromatin architecture
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 Cryo-EM studies for nucleosome and chromatin
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 讓原秀隆、今井洸志、布施智博、柳田顕郎、胡桃坂仁志、香川亘、清水光弘
2. 発表標題 出芽酵母ゲノムにおけるヒストンバリエントH2A.Zヌクレオソームの動態：部位特異的の化学切断法による解析
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高附宏暢、布施智博、柳田顕郎、清水光弘
2. 発表標題 In vivoでポジショニングしたヌクレオソームにおけるヒストンH4のN末端テールのDNA結合部位：部位特異的の化学切断法による解析
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水光弘
2. 発表標題 出芽酵母ゲノムにおけるヒストン - DNA結合部位からのヌクレオソーム動態の考察
3. 学会等名 平成31年度遺伝研研究会「クロマチン・核構造の形成とダイナミクスによるゲノム制御」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 讓原秀隆、野上亮弘、高附宏暢、柳田顕郎、香川亘、清水光弘
2. 発表標題 出芽酵母セントロメアにおけるヒストンH3バリエントCse4による部位特異的の化学切断
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高附宏暢、布施智博、柳田顕郎、清水光弘
2. 発表標題 出芽酵母RPS5、RPS11B座におけるHMGBホモログHmo1のDNA結合部位の解析
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 クロマチンにおける遺伝子発現の構造基盤
3. 学会等名 性スペクトラムー連続する表現型としての雌雄 第1回 若手研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水光弘
2. 発表標題 部位特異的の化学切断によるヒストン-DNA 結合部位のゲノムワイド解析への展開
3. 学会等名 平成30年度国立遺伝学研究所研究会「クロマチン・細胞核の動的構造変換とゲノム機能制御」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 クロマチン基盤構造の多様性とDNA損傷修復
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitoshi Kurumizaka
2. 発表標題 Nucleosome Remodeling and Structure
3. 学会等名 INDO-JAPAN Conference (2018): Epigenetics, Human Microbiomes and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 クロマチンの高次構造とダイナミクスの相関構造解析
3. 学会等名 第31回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 クロマチンコーディングの構造基盤
3. 学会等名 染色体研究の最前線2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitoshi Kurumizaka
2. 発表標題 Chromatin contribution in DNA repair
3. 学会等名 The 6th US-Japan DNA Repair Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hitoshi Kurumizaka
2. 発表標題 Structural versatility and dynamics of chromatin units
3. 学会等名 EMBO CONFERENCE “The Nucleosome: From Atoms to Genomes”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hitoshi Kurumizaka
2. 発表標題 Structural Biology of Epigenetic Chromatin Regulation
3. 学会等名 15th Chinese Biophysics Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 エピジェネティクスの制御基盤としてのクロマチン構造多様性
3. 学会等名 DSSBシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 Structural studies for dynamic chromatin architecture
3. 学会等名 Dynamic Structural Biology" (DSB) 第一回研究報告会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 ヌクレオソームの構造と動的多様性によるゲノムDNA機構制御
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 細胞核でのクロマチン機能制御の構造基盤
3. 学会等名 日本大学文理学部生命科学科セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 ゲノムDNA機能制御のクロマチン構造基盤
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 ヌクレオソームのリモデリング機構
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 クロマチン構造とゲノム機能制御機構
3. 学会等名 平成29年度遺伝研研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 胡桃坂仁志
2. 発表標題 再構成クロマチンによるエピジェネティクス機構の解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 光弘
2. 発表標題 ヒストンのDNA結合部位特異的切断によるヌクレオソームの解析
3. 学会等名 平成29年度年度国立遺伝学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小山昌子, 胡桃坂仁志	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金原一郎記念医学医療振興財団	5. 総ページ数 99
3. 書名 生体の科学, vol. 68 No. 3(担当:パイオニア転写因子によるクロマチン構造変換)	

1. 著者名 宇理須 恒雄、佐久間 哲史、高田 望、竹中 繁織、小澤 岳昌、吉村 英哲、胡桃坂 仁志、越阪部 晃永、原田 昌彦、東田 裕一、宮成 悠介、塩見 美喜子、大西 遼	4. 発行年 2017年
2. 出版社 近代科学社	5. 総ページ数 232
3. 書名 ナノバイオ・メディシン	

〔産業財産権〕

〔その他〕

## 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
研究 分 担 者	清水 光弘  (Shimizu Mitsuhiro)  (80231364)	明星大学・理工学部・教授       (32685)	