

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01444

研究課題名(和文) DNA二重鎖切断を安全に相同組換えに変換する減数分裂クロマチン構造の研究

研究課題名(英文) Meiotic chromatin structures for organizing homologous chromosome recombination

研究代表者

平岡 泰(Hiraoka, Yasushi)

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：10359078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,900,000円

研究成果の概要(和文)：減数分裂におけるDNA複製の制御は、相同染色体の対合・組換え・分配を正常に行うために重要である。DNA複製および相同染色体の対合・組換えを正常に行うために必要なクロマチン構造について解析を行い、以下のことを明らかにした。(1)染色体の核内配置が、DNA複製タイミングの制御に影響を与える。(2)減数分裂コヒーシンが作るクロマチン構造が相同染色体の対合に必須である。(3)ヒストンH2AのバリエーションであるH2A.zが相同染色体の組換えに重要な役割を果たす。(4)ヒストン分子種の量的バランスが染色体分離の正常な進行に重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

減数分裂は、ヒトなどでは2倍体の体細胞から卵子や精子のような1倍体の配偶子を作る特殊な細胞分裂がそれに相当し、そこでの異常は不妊やダウン症などの異常につながるために、減数分裂の仕組みの解明は世代を越えたゲノムの継承を保证するために、学術的にも社会的にも重要な課題となっている。しかし、ヒトで減数分裂の過程や分子メカニズムを解明するのは困難である。解析が容易な分裂酵母で得られた成果は、ヒトをはじめとする真核生物に普遍的な仕組みの理解につながり、学術的にも社会的にも重要である。

研究成果の概要(英文)：DNA replication is important for pairing, recombination, and segregation of homologous chromosomes in meiosis. We analyzed chromatin structures required for DNA replication, pairing, and recombination, and obtained the following results. (1) Positioning of chromosomes within the nucleus affects the timing of DNA replication. (2) Chromatin structures produced by meiotic cohesins is essential for pairing homologous chromosomes. (3) A histone H2A variant, H2A.z, plays an important role in recombination of homologous chromosomes. (4) The molecular balance of histone species is important for the normal progression of chromosome segregation.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：染色体 細胞核

1. 研究開始当初の背景

減数分裂は、有性生殖を行う真核生物にとってゲノムを子孫に継承するための普遍的で重要なプロセスである。ヒトなどでは2倍体の体細胞から卵子や精子のような1倍体の配偶子を作る特殊な細胞分裂がそれに相当し、そこでの異常は不妊やダウン症などの異常につながるために、減数分裂の仕組みの解明は世代を越えたゲノムの継承のために重要な課題となっている。

減数分裂においては、体細胞分裂と異なり、1回のDNA複製に引き続き、連続する2回の染色体分配によって染色体数を半分にする。この過程で、父母に由来する相同染色体が対合し、組換えを生じる。1回目の分配では相同染色体が分離し(還元分配)、DNA複製により生じた姉妹染色分体は2回目に分離する(均等分配)。これまで、還元分配と均等分配における染色体分離の制御については理解が進んできたが、相同染色体の認識と対合の仕組みについて、まだ不明のことが多く残されていた。

このような減数分裂を特徴づける染色体の挙動は、ヒトから単細胞真核生物である分裂酵母まで普遍的に見られる。しかし、ヒトなどの高等動物では、減数分裂は卵巣や精巣など体内で、かつ長い時間をかけて起こるため、その過程や分子メカニズムを解明するのは困難である。それに対して、分裂酵母では、培地から窒素源を枯渇させるだけで減数分裂を誘導でき、8時間ほどで減数分裂が完了するため、減数分裂の全過程を生きたまま連続的に追跡できるという利点があり、分裂酵母での研究に期待が寄せられていた。

2. 研究の目的

減数分裂は有性生殖を行う真核生物にとってゲノムを子孫に継承するための普遍的で重要なプロセスである。相同染色体の対合・組換えと還元分配は減数分裂を特徴づける現象であり、この過程において、本来は危険なDNA二重鎖切断を安全な相同組換えに変換し、組換えにより生じた相同染色体間の接着が染色体の正確な分配を保証する。これを実現するために特有のクロマチン構造が作られ、DNA複製から相同染色体組換えを経て染色体分配に至る一連の事象がチェックポイント機構を介して互いに制御され協調して進行する。本研究では、この一連の過程で減数分裂に特有に形成されるクロマチン構造の分子基盤とその形成メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

分裂酵母の各種変異株を用い、減数分裂期においてDNA複製から相同染色体の対合・組換えを経て染色体分配に至る一連の過程で形成されるクロマチン構造をイメージング解析する。その構成成分をプロテオミクス解析で同定し、関連遺伝子の破壊や改変による機能解析によって分子メカニズムを解明する。さらに、この一連の過程におけるヒストンの修飾状態を遺伝学的解析、生化学的解析およびイメージング解析により解析する。これらを総合し、クロマチン機能に与えるヒストン修飾の影響を明らかにする。

DNA複製と相同染色体対合に必要なクロマチン構造およびヒストンの修飾状態を遺伝学的解析・生化学的解析・イメージング解析により研究する。

遺伝学的解析: ヒストン H4 の K8 と K12 のアセチル化が DNA 複製に寄与する仕組みを遺伝的に解析するために、H4-K8R/K12R 変異を抑制する遺伝子を検索する。そのために、ゲノム DNA ライブラリーで H4-K8R/K12R 変異株を形質転換してマルチコピーサプレッサーを得る。

生化学的解析: また、K8 と K12 がアセチル化されたヒストン H4 のペプチド断片を生化学的に作製し、これと相互作用するタンパク質を質量分析により同定する。また、遺伝学的解析で得られた候補タンパク質とアセチル化されたヒストン H4 ペプチド断片との相互作用を生化学的に検証する。

イメージング解析: 相同染色体の対合・組換えに必要な減数分裂に特有のクロマチン構造を生細胞蛍光イメージングおよび超解像蛍光顕微鏡で観察する。減数分裂に特有のクロマチン構造がどのように作られるか、各種の遺伝子を改変した変異株で観察し、構造形成の分子メカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

(1) DNA複製に必要なクロマチン構造

分裂酵母において、減数分裂のDNA複製期にクロマチンの脱凝縮がおこるが、これにはヒストン H4 の 8 番目と 12 番目のリジン(K8、K12)のアセチル化が必要である (図1)。ヒストン H4 の K8、K12 をアルギニンに置換した変異株 (H4-K8R/K12R) は、DNA複製ストレスを誘起する薬剤ヒドロキシウレア(HU)に対し超感受性を示し、低濃度の HU 存在下で増殖不能となる。H4-K8R/K12R 変異株は低濃度の HU 存在下で全くコロニーを形成しないため、耐性株を容易に検出できると期待できたが、一方で、分裂酵母ゲノムにはヒストン H4 遺伝子が3個あり、野生型のヒストン H4 が残っている状態でヒストン H4 遺伝子に K8R/K12R 変異を導入しても、表現型が現れない可能性が高い。この問題を回避するために、野生型ヒストン H4 遺伝子をすべて破壊した上で、1個のヒストン H4 遺伝子を H4-K8R/K12R 変異で置換し、これが唯一のヒストン H4 として発現するように、変異株を作成した。このような遺伝的背景を持つヒストン H4-K8R/K12R 変異株を、分裂酵母のゲノムライブラリで形質転換し、HU超感受性を抑制するマルチコピーサプレッサーを探索した。その結果、HU超感受性を抑制する耐性株63個を得た。これらのクローンからプラスミドを回収し、DNA配列を決定したところ、11種類の相補断片に分類された(図2)。このうちの一つとして得られたタンパク質(図2上)に着目し、ヒストン H4 との結合について生化学解析を行ったところ、ヒストン H4 の K8 および K12 がアセチル化されている場合のみ、このタンパク質が結合することがわかった(図3)。DNA複製に必要な因子が、ヒストン H4 のアセチル化に依存して、クロマチンに集積することで、複製を開始することが推察された(図4)。その他のクローンの相補断片を絞り込んだ結果、不思議なことに、相補能を持つタンパク質コード領域や非コ

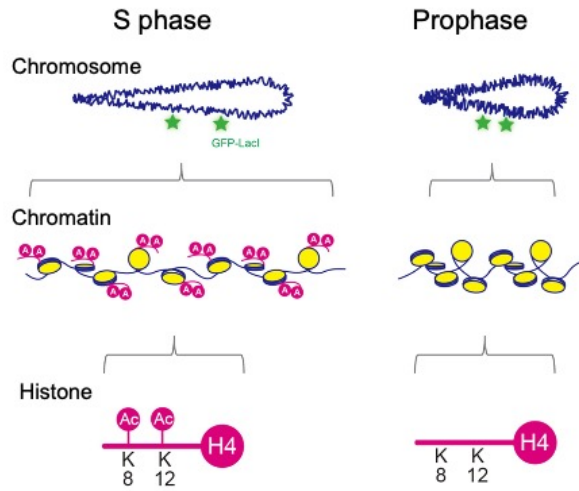


図1 ヒストンアセチル化による複製期クロマチンの脱凝縮

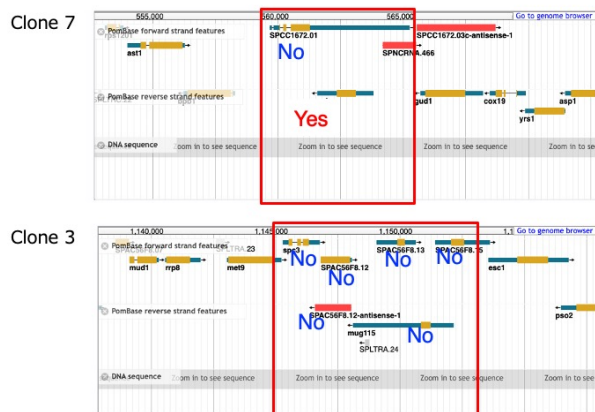


図2 ヒストンH4-K8R/K12Rを相補するゲノム断片2例(赤枠)

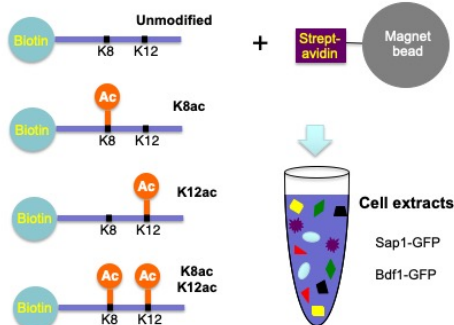


図3 アセチル化ヒストンH4断片との結合

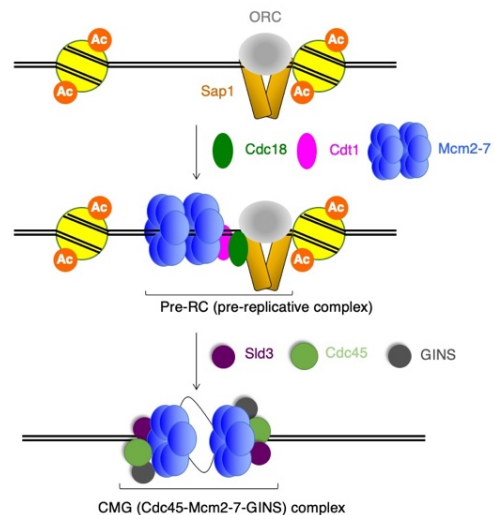


図4 複製開始タンパク質のクロマチンローディング

ードRNA領域を見つけることができず(図2下)、DNA配列そのものに相補能がある可能性について、引き続き検討している。

HU感受性に影響するタンパク質を探索する過程で、候補としてDNA損傷修復に関わるとの報告のあったCdb4タンパク質にも注目した。分裂酵母Cdb4は、ヒトEbp1を初め、多くの真核生物に高度に保存されているにもかかわらず、その機能がわかっていなかった(図5)。薬剤感受性の解析を行った結果、*cdb4* 遺伝子破壊株はHU感受性を示さないことが確認され、Cdb4はH4-K8R/K12RのHU感受性には直接影響しないと結論した。一方で、*cdb4* 遺伝子と核膜孔複合体の*nup184* 遺伝子の両方を欠失すると、生育できなくなることがわかった(図6)。さらに分裂酵母Cdb4 Nup184 二重欠損株の致死性を、ヒトEbp1(Cdb4ホモログ)が異種間相補したことから、種を越えて普遍的な機能があると結論した(Osemwenkhae et al, *Genes to Cells* 2020)。Cdb4がNup184と合成致死になること、および合成致死がヒトEbp1で相補されることから、これまでわからなかった機能を解明する道筋が得られた。

染色体内部に存在するDNA複製が遅い領域には、テロメアタンパク質の一つRif1が局在するが、この領域はDNA複製期にテロメア近傍にリクルートされていることを発見し、染色体の核内配置が複製タイミングの制御に関わることを明確に示した

```

SpCdb4 1 MSTKEATSETAVDYSLSNPETVNYKYIAGEVSNVYIKKVVLCQFGAKIYDIIVRGDELL
HsEbp1 1 ----MSGEDQQEQTIADLVVTKYKMGDIANRVLRLSLEASSSGVSVLSLCEKGDAMI
           p48 ▶
SpCdb4 60 NEAIKVVYR-TKDAYKGIAPPTAVSPNDMAAHLSPKSDPEANLALSKSDVVKILLGAHI
HsEbp1 57 MEETGKIFKKEKEMKGIAPPTISVNNVCVHFSPKSD--QDYILKEGLDKVLKIDLVGVV

SpCdb4 120 DGFASLVATTVVSEEP---VTGPAADVIAAASAAKAAQRTIKPGMTNWQVTDIVDKIA
HsEbp1 115 DGFIANVAHTFVVDVAGQTOVTRKADVIXAAHLCAEAALRLVKPGMNTQVTEAWNKVA

SpCdb4 177 TSYGCKPVAGMLSHQREVEIDGKQVILNPSDSORSEMDTFTFEVEGVYVDILVSTSP
HsEbp1 175 HSFNCTPIEGMLSHLQKHVIDGEXTIIQNPTDQOKKHEKAEFEVHEVYAVDVLVSSGE

SpCdb4 237 SGKVKRSDIATRIYKTDIT-YMLKLQASRKYVEIQTKGPPFFSTRNIFSDSRTNWNL
HsEbp1 235 -GKAKDAGRRTIYKRDPSKQYGLKMKTSRAFFSEVERRDAMPFTLRAPEDEKARKGV

SpCdb4 296 NECTSHKLLFFVEYELDKDGGVAFYFYSIAATKKTIILSDSEPKDFIKSKDKVEDPE
HsEbp1 294 VECAKHELLQFNVLVEKGEFVAQFKFTVILMPNMPMRITSGPFPDLYKSEMEVDQAE

SpCdb4 356 IVALLETPIKVTKNKKSKRPSKANE-----381
HsEbp1 354 LKALLQSSASRKTQKKKKKASRTAENATSGTLENEAGD 394
    
```

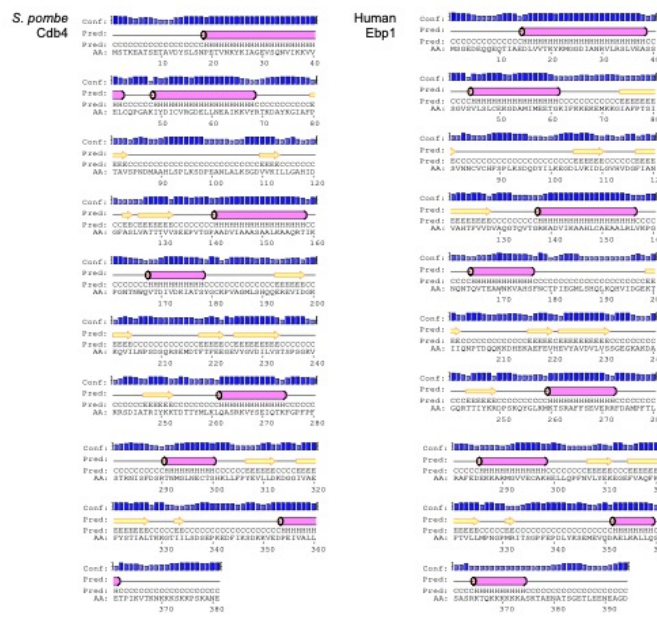
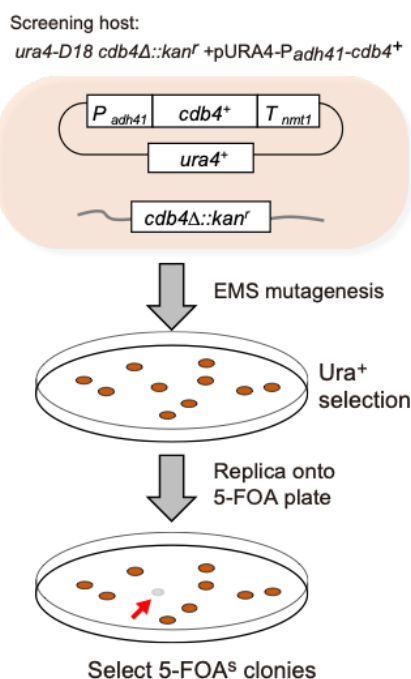


図5 分裂酵母Cdb4とヒトEbp1の比較
アミノ酸配列(上)と二次構造予測(下)



ura4-D18 cdb4Δ::kan^r/pURA4-P_{adh41}-cdb4⁺

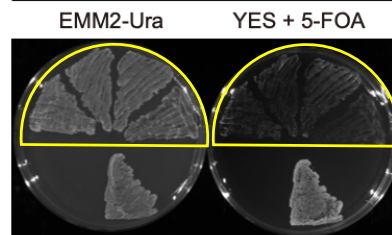


図6 分裂酵母Cdb4と合成致死になる変異株のスクリーニング

(左) スクリーニングストラテジーゲノムの*cdb4* 遺伝子を破壊した上で、*cdb4* 遺伝子を持つプラスミド(選択マーカー: *ura4* 遺伝子)でレスキューしておき、EMSで変異を導入。*ura4* 遺伝子を持つと生育できない条件で、プラスミドを落とさせた時に、増殖できない変異株をスクリーニング。

(上) 得られた変異株の例
Uracil を含まない培地(左)で生育し、5-FOAを含む培地(右)で生育できない。

(Ogawa et al, *EMBO Journal* 2018)。

さらに、ヒストンの修飾状態を生細胞イメージングで追跡することに成功した。特異的抗体の抗原認識領域をコードする DNA 断片を生細胞に導入することによりヒストン修飾を生細胞イメージングできる。この方法は、ヒストンの特定残基のメチル化やアセチル化に対する特異的モノクローナル抗体を作成し、その可変領域をコードする塩基配列に GFP 遺伝子を融合して細胞に導入し、各種の特異的蛍光抗体を遺伝的にコードすることで実現するものである (図7)。この方法で、ヒストン H4 のアセチル化を生細胞で追跡したところ、このアセチル化が減数分裂過程で変動することがわかった。孢子細胞で、ヒストン H4 のアセチル化が亢進するのは、やがて孢子が発芽して DNA 複製を開始するための待機状態であると考えている。

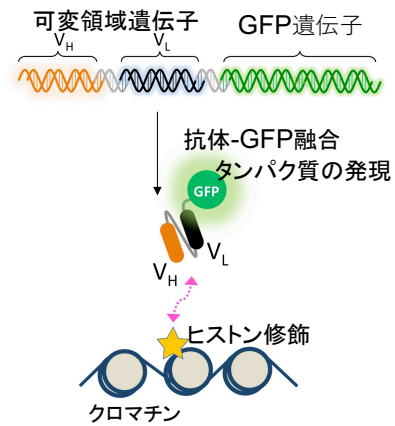


図7 ヒストン修飾の生細胞イメージング

(2) 相同染色体の対合に必要なクロマチン構造

研究開始当初、長鎖非コード RNA が特定の染色体領域 (1 箇所) の対合を促進することを見つけていたが、本研究において、さらに、同様の領域が、3 本の染色体それぞれに 1 個ずつ、計 3 個あり、この領域に 9 種類の RNA 結合タンパク質が集積することを発見した (Ding et al, *Nature Communications* 2019)。この 3 つの領域に、それぞれ異なる長鎖非コード RNA が蓄積する (図8)。さらに、その仕組みとして、クロマチンに蓄積する非コード RNA と一群の RNA 結合タンパク質が作る複合体が液相分離によって相同染色体をたぐり寄せることを明確に示した (Ding et al, *Nature Communications* 2019)。一方、減数分裂コヒーシスを欠損すると、非コード RNA が蓄積しても相同染色体の対合が起こらないことから、減数分裂コヒーシン Rec8 が作るクロマチン軸構造が相同染色体の対合に必須であると結論した。

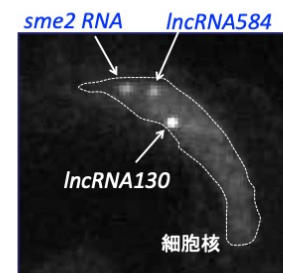


図8 クロマチンに蓄積する3つの非コードRNA (蛍光 in situ hybridization)

(3) 染色体分離に必要なクロマチン構造

分裂酵母の減数分裂期に、ヒストン H2A 量が低下すると、染色体分離に異常が出ることを明らかにした。2 個のヒストン H2A 遺伝子の 1 つを破壊した株では、染色体分離の時に、染色体の末端がからまったような形態を示し、孢子生存率が低下した。この不分離を起こす領域が、染色体末端のリボソーム DNA リピート配列であることを明らかにした (図9)。この変異株に対して、3 個のヒストン H3/H4 遺伝子のうち 2 つを破壊すると、染色体分離異常が軽減し、孢子生存率が上昇した。このことから、ヒストン分子種の量的バランスが重要であると結論した (Yamamoto et al, *Scientific Reports* 2019)。

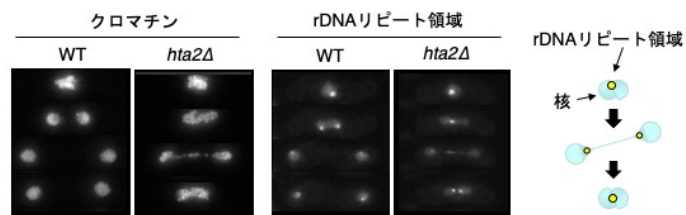


図9 ヒストンH2Aの不足が染色体の不分離を引き起こす

また、分裂酵母のヒストン H2A バリエーションである H2A.z が、減数分裂において、相同染色体の組換えの制御に影響を与えることを明らかにした (Yamada et al, *Current Genetics* 2018; Yamada et al, *Nucleic Acids Research* 2018)。さらに、ヒストン H2A のユビキチン化がヒストンシャペロンとの相互作用を介してクロマチン機能を制御することを明らかにした (Murawska et al, *Molecular Cell* 2019)。

(4) 基盤技術の開発

研究に必要な基盤技術の開発も行った。多重染色した蛍光顕微鏡画像の色ずれを除去するプログラムを開発し、論文で発表するとともに、プログラムをオープンリソースとして Web で公開した (Matsuda et al, *Scientific Reports* 2018)。これにより、超解像蛍光顕微鏡で得られた 3 次元多重染色画像を正確に重ね合わせることが可能になった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hiraoka Haruka, Nakano Tadashi, Kuwana Satoshi, Fukuzawa Masashi, Hirano Yasuhiro, Ueda Masahiro, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Intracellular ATP levels influence cell fates in Dictyostelium discoideum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12763	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 Osemwenkhae Osaretin P., Sakuno Takeshi, Hirano Yasuhiro, Asakawa Haruhiko, Hayashi Takanaka Yoko, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Human Ebp1 rescues the synthetic lethal growth of fission yeast cells lacking Cdb4 and Nup184	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12757	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 Murawska Magdalena, Schauer Tamas, Matsuda Atsushi, Wilson Marcus D., Pysik Thomas, Wojcik Felix, Muir Tom W., Hiraoka Yasushi, Straub Tobias, Ladurner Andreas G.	4. 巻 77
2. 論文標題 The Chaperone FACT and Histone H2B Ubiquitination Maintain S. pombe Genome Architecture through Genic and Subtelomeric Functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 501 ~ 513.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.11.016	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 該当する
1. 著者名 Nakano Tadashi, Okaie Yutaka, Kinugasa Yasuha, Koujin Takako, Suda Tatsuya, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 118
2. 論文標題 Roles of Remote and Contact Forces in Epithelial Cell Structure Formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 1466 ~ 1478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2020.01.037	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 Ding Da-Qiao, Okamasu Kasumi, Katou Yuki, Oya Eriko, Nakayama Jun-ichi, Chikashige Yuji, Shirahige Katsuhiko, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Chromosome-associated RNA-protein complexes promote pairing of homologous chromosomes during meiosis in <i>Schizosaccharomyces pombe</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13609-0	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 Asakawa Haruhiko, Kojidani Tomoko, Yang Hui-Ju, Ohtsuki Chizuru, Osakada Hiroko, Matsuda Atsushi, Iwamoto Masaaki, Chikashige Yuji, Nagao Koji, Obuse Chikashi, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 15
2. 論文標題 Asymmetrical localization of Nup107-160 subcomplex components within the nuclear pore complex in fission yeast	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1008061	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 Suzuki Yuka, Bilir ??kriye, Hatano Yu, Fukuda Tatsuhito, Mashiko Daisuke, Kobayashi Shouhei, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko, Yamagata Kazuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Nuclear formation induced by DNA-conjugated beads in living fertilised mouse egg	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44941-6	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 Yamamoto Takaharu G., Ding Da-Qiao, Nagahama Yuki, Chikashige Yuji, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Histone H2A insufficiency causes chromosomal segregation defects due to anaphase chromosome bridge formation at rDNA repeats in fission yeast	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43633-5	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 Kinugasa Yasuha, Hirano Yasuhiro, Sawai Megumi, Ohno Yusuke, Shindo Tomoko, Asakawa Haruhiko, Chikashige Yuji, Shibata Shinsuke, Kihara Akio, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 132
2. 論文標題 The very-long-chain fatty acid elongase Elo2 rescues lethal defects associated with loss of the nuclear barrier function in fission yeast cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs229021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.229021	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 Bilir Sukriye, Kojidani Tomoko, Mori Chie, Osakada Hiroko, Kobayashi Shouhei, Koujin Takako, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 24
2. 論文標題 Roles of Nup133, Nup153 and membrane fenestrations in assembly of the nuclear pore complex at the end of mitosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 338 ~ 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12677	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 Hiraoka Yasushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Life in the light	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Photonics	6. 最初と最後の頁 69 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41566-018-0343-9	査読の有無 無
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 Iwamoto Masaaki, Fukuda Yasuhiro, Osakada Hiroko, Mori Chie, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 1
2. 論文標題 Identification of the evolutionarily conserved nuclear envelope proteins Lem2 and MicLem2 in Tetrahymena thermophila	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gene: X	6. 最初と最後の頁 100006 ~ 100006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2019.100006	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 Takao Kazutaka, Takamiya Kazunori, Ding Da-Qiao, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi, Nishimori Hiraku, Awazu Akinori	4. 巻 88
2. 論文標題 Torsional Turning Motion of Chromosomes as an Accelerating Force to Align Homologous Chromosomes during Meiosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 023801 ~ 023801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7566/JPSJ.88.023801	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 Ogawa Shiho, Kido Sayuri, Handa Tetsuya, Ogawa Hidesato, Asakawa Haruhiko, Takahashi Tatsuro S, Nakagawa Takuro, Hiraoka Yasushi, Masukata Hisao	4. 巻 37
2. 論文標題 Shelterin promotes tethering of late replication origins to telomeres for replication timing control	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e98997 ~ e98997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201898997	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 Iwamoto Masaaki, Mori Chie, Osakada Hiroko, Koujin Takako, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 23
2. 論文標題 Nuclear localization signal targeting to macronucleus and micronucleus in binucleated ciliate <i>Tetrahymena thermophila</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 568 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12602	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 Bao Xun X, Spanos Christos, Kojidani Tomoko, Lynch Eric M, Rappsilber Juri, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko, Sawin Kenneth E	4. 巻 7
2. 論文標題 Exportin Crm1 is repurposed as a docking protein to generate microtubule organizing centers at the nuclear pore	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.33465	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 Matsuda Atsushi、Schermelleh Lothar、Hirano Yasuhiro、Haraguchi Tokuko、Hiraoka Yasushi	4. 巻 8
2. 論文標題 Accurate and fiducial-marker-free correction for three-dimensional chromatic shift in biological fluorescence microscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25922-7	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 Yamada Shintaro、Kugou Kazuto、Ding Da-Qiao、Fujita Yurika、Hiraoka Yasushi、Murakami Hiroshi、Ohta Kunihiro、Yamada Takatomi	4. 巻 64
2. 論文標題 The conserved histone variant H2A.Z illuminates meiotic recombination initiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Genetics	6. 最初と最後の頁 1015 ~ 1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00294-018-0825-9	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 Tsuchiya Megumi、Ogawa Hidesato、Koujin Takako、Mori Chie、Osakada Hiroko、Kobayashi Shouhei、Hiraoka Yasushi、Haraguchi Tokuko	4. 巻 8
2. 論文標題 p62/SQSTM1 promotes rapid ubiquitin conjugation to target proteins after endosome rupture during xenophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 470 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12385	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 Asakawa Haruhiko、Hiraoka Yasushi、Haraguchi Tokuko	4. 巻 1721
2. 論文標題 Estimation of GFP-Nucleoporin Amount Based on Fluorescence Microscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in molecular biology.	6. 最初と最後の頁 105 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7546-4_10	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 Yasuhiro, Kinugasa Yasuha, Asakawa Haruhiko, Chikashige Yuji, Obuse Chikashi, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 23
2. 論文標題 Lem2 is retained at the nuclear envelope through its interaction with Bqt4 in fission yeast	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 122 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12557	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 Kajitani Takuya, Kato Hiroaki, Chikashige Yuji, Tsutsumi Chihiro, Hiraoka Yasushi, Kimura Hiroshi, Ohkawa Yasuyuki, Obuse Chikashi, Hermand Damien, Murakami Yota	4. 巻 114
2. 論文標題 Ser7 of RNAPII-CTD facilitates heterochromatin formation by linking ncRNA to RNAi	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E11208 ~ E11217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1714579115	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 Iwamoto Masaaki, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 11
2. 論文標題 Newly found Tetrahymena nucleoporins, Nup214, Nup153 and Pom121/Pom82, differentiate nuclear pore complexes of functionally distinct nuclei	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Communicative & Integrative Biology	6. 最初と最後の頁 e1384890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19420889.2017.1384890	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 Yamada Shintaro, Kugou Kazuto, Ding Da-Qiao, Fujita Yurika, Hiraoka Yasushi, Murakami Hiroshi, Ohta Kunihiro, Yamada Takatomi	4. 巻 46
2. 論文標題 The histone variant H2A.Z promotes initiation of meiotic recombination in fission yeast	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 609 ~ 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx1110	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 Asakawa Haruhiko, Ding Da-Qiao, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 2017
2. 論文標題 Microscopic Observation of Living Cells Stained with Fluorescent Probes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cold Spring Harbor Protocols	6. 最初と最後の頁 pdb.prot079848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/pdb.prot079848	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 Ding Da-Qiao, Hiraoka Yasushi	4. 巻 2017
2. 論文標題 Visualization of a Specific Genome Locus by the lacO/LacI-GFP System	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cold Spring Harbor Protocols	6. 最初と最後の頁 pdb.prot091934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/pdb.prot091934	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 原口 徳子、平岡 泰	4. 巻 69
2. 論文標題 ライブクレム顕微鏡法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生産と技術	6. 最初と最後の頁 59-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Yasuhiro Hirano, Yasuha Kinugasa, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Coordination of nuclear/ER membrane proteins Lem2, Bqt4, Lnp1 and Apq12 necessary for nuclear membrane integrity in fission yeast.
3. 学会等名 Life at the edge: The nuclear envelope in nucleocytoplasmic transport and genome organization (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平岡 泰
2. 発表標題 ヒストンH4アセチル化によるDNA複製期クロマチンの脱凝縮
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 丁 大橋、原口 徳子、平岡 泰
2. 発表標題 減数分裂期相同染色体対合における非コードRNA の役割
3. 学会等名 第35回染色体ワークショップ・第16回核ダイナミクス研究会 合同研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 衣笠 泰葉、平野 泰弘、浅川 東彦、近重 裕次、原口 徳子、平岡 泰
2. 発表標題 分裂酵母核膜タンパク質Lem2とBqt4の協調的機能の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第50回研究報告会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 孝治、長瀨 有紀、原口 徳子、平岡 泰
2. 発表標題 ヒストンH2Aの不足が染色体の不分離を引き起こす
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第50回研究報告会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuhiro Hirano, Yasuha Kinugasa, Haruhiko Asakawa, Yuji Chikashige, Chikashi Obuse, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Lem2 is implicated in lipid metabolism in fission yeast
3. 学会等名 The Pleiotropic Nuclear Envelope (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川 英知、土屋 恵、荒神 尚子、小林 昇平、森 知栄、平岡 泰、原口 徳子
2. 発表標題 オートファジーレセプター-p62/SQSTM1 の細胞内タンパク質量の調節による効果的な遺伝子導入法の確立とその分子機構
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Da-Qiao Ding, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 RNA-associating proteins accumulated on the chromosome during homologous chromosome pairing in meiosis
3. 学会等名 GRC Chromosome Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hui-Ju Yang, Yuji Chikashige, Chie Mori, Hiroko Osakada, Tomoko Kojidani, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Lipid Droplet Dynamics During Schizosaccharomyces pombe Sporulation and Their Role in Spore Survival
3. 学会等名 Pombe2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuhiro Hirano, Yasuha Kinugasa, Chikashi Obuse, Haruhiko Asakawa, Yuji Chikashige, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Lem2 Localization to the Nuclear Envelope Is Biased by Its Interaction with Another Nuclear Membrane Protein Bqt4 in Fission Yeast
3. 学会等名 Pombe2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Haruhiko Asakawa, Tomoko Kojidani, Hui-Ju Yang, Hiroko Osakada, Koji Nagao, Chikashi Obuse, Yasushi Hiraoka, Tokuko Haraguchi
2. 発表標題 Organization of the nuclear pore core complex revealed by immunoelectron microscopy in the fission yeast Schizosaccharomyces pombe
3. 学会等名 Pombe2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuha Kinugasa, Yasuhiro Hirano, Haruhiko Asakawa, Yuji Chikashige, Tokuko Haraguchi, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Cooperative Functions of Inner Nuclear Membrane Proteins Lem2 and Bqt4
3. 学会等名 Pombe2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Da-Qiao Ding, Kasumi Okamasa, Yuki Katou, Yuki Nagahama, Atsushi Matsuda, Chie Mori, Yuji Chikashige, Tokuko Haraguchi, Katsuhiko Shirahige, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 RNA Transcription and Termination Factors are Important in Meiotic Homologous Chromosome Pairing in S.pombe
3. 学会等名 Pombe2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shiho Ogawa, Tetsuya Handa, Yuta Nakanura, Hidesato Ogawa, Haruhiko Asakawa, Tatsuro S.Takahashi, Takuro Nakagawa, Yasushi Hiraoka, Hisao Masukata
2. 発表標題 Spatial and Temporal Control of Chromosomal DNA Replication by Telomere Sequence and telomere Binding Proteins in the Fission Yeast Nucleus
3. 学会等名 Pombe2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----