

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：37109

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K06095

研究課題名(和文) ヒストン修飾によるDNAメチル化維持活性促進機構の生化学的研究とその機能評価

研究課題名(英文) Biochemical study of maintenance DNA methylation regulated by histone modification(s)

研究代表者

末武 勲 (Suetake, Isao)

中村学園大学・栄養科学部・教授

研究者番号：80304054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：DNAメチル化は、哺乳類の発生等の重要な生理機能に大きな役割を果たす。Dnmt3aはDNAメチル化模様を形成し、一旦形成されたDNA模様はDnmt1により維持される。既に、Dnmt1活性は、Dnmt1結合因子の一つであるUhrf1分子内部のSRAドメイン、またUhrf1のユビキチン化活性によって生じるユビキチン化H3(H3Ub)により促進されることを報告していた。本研究で、SRAとH3Ubの活性促進が相加的であること、さらにDnmt3a内部でヒストンH3K4me0に結合するADDドメインが、卵母細胞のDNAメチル化形成に重要であることを示し、DNAメチル化とヒストン修飾の関連性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNAメチル化は、細胞分裂時のDNA複製などでコピーされない、遺伝子発現は正常に制御できず、癌化などの疾患につながる。試験管内では、至適な条件でも、Dnmt1酵素は約95%でしか維持されないため、何かしら正の制御があると考えられてきた。これまで、Dnmt1活性促進機構として、Dnmt1の結合因子の一つであるUhrf1のSRAドメインや、ユビキチン化ヒストンH3(H3Ub)が関与することを報告した。本研究で、SRA及びH3Ubは相加的に作用し、より安定にDNAメチル化模様維持に貢献していることを見出し、ヒストン修飾とDNAメチル化との関連についての研究に、新方向を提案できた。

研究成果の概要(英文)：DNA methylation plays crucial roles in physiologically important regulations. DNA methylation patterns are created by Dnmt3a, and the patterns are faithfully maintained by Dnmt1. Uhrf1 that binds to Dnmt1 is reported to ubiquitinate histone H3. The ubiquitinated (H3Ub) stimulates Dnmt1 activity. H3Ub stimulated Dnmt1 activity towards DNA with multiple hemimethylated(hm) CpG, but that with only one hmCpG. H3Ub did not promote methyl group transfer, while H3Ub enhanced the processivity of Dnmt1 methylation. SRA domain in Uhrf1 and H3Ub additionally stimulate Dnmt1 activity. Thus, DNA methylation is stably maintained by two independent pathways (Mishima, Suetake et al., Gene to Cells, 2019).

In mouse oocytes, ADD domain on Dnmt3a, which specifically bind to H3K4me0, is essential for efficient DNA methylation pattern creation (Uehara, Suetake, Sasaki et al., PLOS genet, 2023). In this study, the novel interplays between DNA methyltransferases and histone modifications were proposed.

研究分野：エピジェネティクス

キーワード：DNAメチル化

1. 研究開始当初の背景

DNA メチル化は、遺伝子発現制御等を介しながら、哺乳類の発生や疾患等の生理的重要な現象に関与する。DNA メチル化は、最初に細胞特異的な模様が形成され、維持される。DNA メチル化模様形成は De novo 型の DNA メチル化酵素 (Dnmt3a, Dnmt3b) により行われ、一旦形成された DNA 模様の維持は維持型メチル化酵素 (Dnmt1) によりなされる。Dnmt1 は、細胞内では正確に DNA メチル化模様を維持するものの、試験管内では、Dnmt1 単体は反応を至適条件にしても約 95% の精度でしか維持できず、細胞内の安定維持には何らかの「制御」が存在することが予想されていた。

Dnmt1 に結合する因子の一つとして、Uhrf1 タンパク質がある。私たちは、既に、Dnmt1 活性は、Uhrf1 内部の SRA ドメインにより促進されることを報告していた (Berkyurek, Suetake et al., *J Biol Chem.* 2014)。また Uhrf1 には、ユビキチン化活性があり、ヒストンがユビキチン化され、ユビキチン化ヒストン (H3Ub) が生じる。アミノ酸部位特異的にユビキチン化されたヒストンを半合成する方法を構築し (Kawakami, Suetake et al., *J Pep Sci.* 2017)、その方法で合成した H3Ub を用い、H3Ub が Dnmt1 活性を促進することも報告していた (Ishiyama, Suetake et al., *Mol Cell* 2017)。なお H3Ub は、Dnmt1 の活性化エネルギーを低下させる (Ishiyama, Suetake et al., *Mol Cell* 2017)。ただし、研究開始時には、これら 2 つの促進経路が協調的に機能するかどうか、明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

試験管内で、Uhrf1 内部の SRA ドメインと H3Ub が、Dnmt1 活性を促進することが分かっていたが、相加的・相乗的に活性促進するかは不明であった。そこで、Dnmt1 反応系に、SRA と H3Ub を同時に添加し、その効果を明らかにすることを目的とした。その活性促進にあたって、どの段階で活性促進するか解析するのをも目的とした。

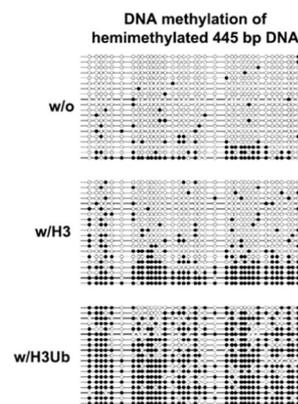
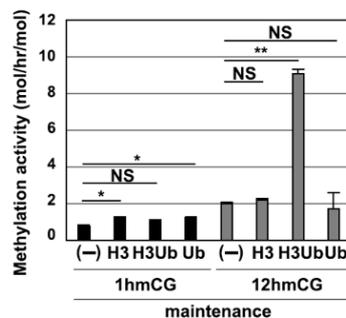
3. 研究の方法

Dnmt1 は、バキュロウイルス・昆虫細胞系で発現し、常法に従って精製して、高活性の Dnmt1 を得た。DNA メチル化活性は、メチル基をトリチウムラベルした S-アデノシルメチオニン (SAM) を基質として用い、DNA に移行したメチル基を測定する方法、並びに、反応後の DNA のメチル化シトシン部位をバイサルファイト法で検出する方法の 2 方法で検討した。なお、Dnmt1 が DNA にメチル化する反応の中間体は、フッ化シトシンを用い、安定な DNA Dnmt1 複合体を検出することで解析した。

4. 研究成果

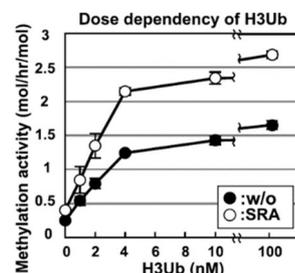
これまでに、SRA が Dnmt1 活性を促進することを、短いオリゴ DNA (12bp) を用いて報告していた (Berkyurek, Suetake et al., *J Biol Chem.* 2014)。Dnmt1 が DNA 上を滑って連続的 (processive) に反応することが分かっているので (Vilkaitis, Suetake et al., *J Biol Chem.* 2005)、本研究では、まず基質 DNA のサイズを 42bp と長くして、促進効果を、放射性同位ラベルした SAM を用いて確認した。驚いたことに、基質 DNA 長を長くすると、Dnmt1 のターゲットとなるヘミメチル化シトシン (hmC) が 1 個のみしか含まれない場合、H3Ub の Dnmt1 促進効果がほぼ検出されなかった (右図)。Dnmt1 が DNA を滑って processive に反応することを考えると (Vilkaitis, Suetake et al., *J Biol Chem.* 2005)、DNA 中の hmC 個数が必要でないかと考えて、DNA に含まれる hmC を 12 個に増やしたところ、H3Ub の Dnmt1 活性促進が認められた (右図)。なお、ユビキチン単独 (Ub) では活性促進が認められなかった (右図)。これらの事から、H3Ub の Dnmt1 活性促進は、DNA が長くなると、複数のターゲットである hmC が必要であることが分かった。

次に、5hmC を含んだ基質 DNA のサイズを約 450bp と長くして、どのように Dnmt1 が連続的にメチル化をするのかをバイサルファイト法により確認した (右図)。この図では、横一列の丸が、一本の DNA を示しており、非メチル化シトシンを ○、メチル化シトシンを ● と表記してある。添加物を反応系に入れていない場合 (w/o)、あるいは非修飾ヒストン H3 を加えた場合 (w/H3)、DNA メチル化活性は低いながら認められるものの、H3Ub を加えた場合は (w/H3Ub)、メチル化された部位が圧倒的に多く存在した。ここで、H3Ub により Dnmt1 メチル化活性が上昇していること、



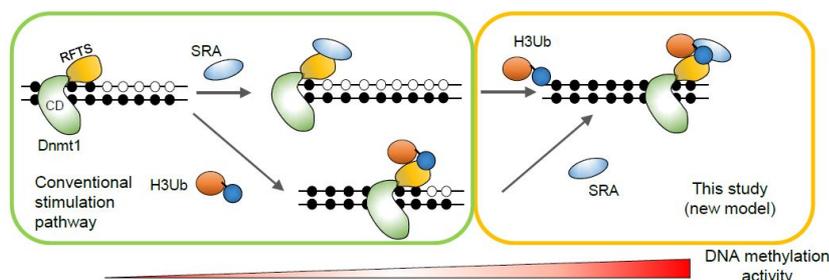
連続してメチル化されることが見て取れた。これらのことから、H3Ub は Dnmt1 のメチル化反応を processive に促進していることが分かった。

このように、H3Ub は Dnmt1 活性を促進することを明らかにしたが、これまでに Dnmt1 活性は SRA によっても促進されることを報告しているので、(Berkyurek, Suetake et al., *J Biol Chem.* 2014) SRA と H3Ub の活性促進が、相加的に作用するのかを調べた(右図)。その結果、H3Ub による Dnmt1 活性促進に加えて、SRA が相加的に活性促進をすることが分かった。つまり、本研究で、Dnmt1 の新活性促進機構を報告した。



なお、SRA 単独、H3Ub 単独、さらには SRA と H3Ub を共に加えた場合の全てにおいて、DNA と Dnmt1 の反応中間体形成促進は観察できなかったため、これら促進因子はこの中間体形成段階に寄与しないことが分かった。

これらの結果を簡単にまとめると、下図のようになり、SRA または H3Ub が Dnmt1 活性促進するが、H3Ub は、Dnmt1 の Processive な反応を促進できる。一方、SRA は条件によっては hmCG が少ない領域でも活性促進できた (Mishima, Suetake et al., *Genes Cells* 2019)。



つまり SRA と、H3Ub の両者が存在すると、活性促進が相加的になり、より安定に DNA メチル化模様を維持することができることを明らかにした (Mishima, Suetake et al., *Genes Cells* 2019)。

DNA メチル化模様を新規に形成する Dnmt のうち、Dnmt3a は、胚発生や卵母細胞での DNA メチル化形成に重要である。Dnmt3a 内部の ADD ドメインが、ヒストン H3 の 4 番目のリシンが非修飾である場合 (H3K4me0) に、特異的に結合することを生化学的にしめし、卵母細胞の DNA メチル化形成にヒストン H3 の修飾状態が重要であるとの論文に貢献した (Uehara Suetake et al., *PLoS genet* 2023)。この論文でも、DNA メチル化とヒストン修飾 (H3K4me0) の関連性を明らかにした。

神経活動に依存した遺伝子発現制御に、DNA メチル化が関与することが知られていた。共同研究により、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体 (NMDA 型グルタミン酸受容体) 刺激により、Dnmt3a の分解が NEDD 依存的に起きることを報告した (Bayraktar , Suetake et al., *Neuropsychopharmacology*, 2020)。

このように、本研究では、DNA メチル化の制御についての理解に、責任酵素の視点から貢献した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ito T, Kubiura-Ichimarū M, Bogutz A, Lefebvre L, Suetake I, Tajima S, Tada M.	4. 巻 17
2. 論文標題 DNMT1 regulates the timing of DNA methylation by DNMT3in an enzymatic activity-dependent manner in mouse embryonic stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0262277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0262277	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 末武勲, 松尾龍人, 武藤梨沙, 宗正智, 三島優一, 北條裕信	4. 巻 2月号
2. 論文標題 エビジェネティクスの分子機構の動的理解と今後の発展 電子スピン共鳴と有機合成とタンパク質研究と、その将来について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本中性子科学会「波紋」	6. 最初と最後の頁 33 37
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 -

1. 著者名 Ito T, Kubiura-Ichimarū M, Bogutz A, Lefebvre L, Suetake I, Tajima S, Tada M.	4. 巻 17
2. 論文標題 DNMT1 regulates the timing of DNA methylation by DNMT3in an enzymatic activity-dependent manner in mouse embryonic stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0262277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0262277	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 Suetake I*, Nakazawa S, Sato K, Mutoh R, MiShima Y, Kawakami T, Takei T, Watanabe M, Sakai N, Fujiwara T, Takui T, Miyata M, Shinohara A, Hojo H, Arata T*.	4. 巻 567
2. 論文標題 Structural dynamics of the chromo-shadow domain and chromodomain of HP1 bound to histone H3K9 methylated peptide, as measured by site-directed spin-labeling EPR spectroscopy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Comm.	6. 最初と最後の頁 42-48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.06.010	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 -

1. 著者名 Hojo Hironobu, Suetake Isao	4. 巻 2021
2. 論文標題 Chemical synthesis of palmitoylated histone H4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arkivoc	6. 最初と最後の頁 186 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24820/ark.5550190.p011.361	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 Bayraktar Gonca, Yuanxiang PingAn, Confettura Alessandro D., Gomes Guilherme M., Raza Syed A., Stork Oliver, Tajima Shoji, Suetake Isao, Karpova Anna, Yildirim Ferah, Kreutz Michael R.	4. 巻 45
2. 論文標題 Synaptic control of DNA methylation involves activity-dependent degradation of DNMT3A1 in the nucleus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 2120 ~ 2130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-020-0780-2	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 Iwanami Norimasa, Takeshita Kohei, Lawir Divine-Fondzenyuy, Suetake Isao, Tajima Shoji, Sikora Katarzyna, Trancoso In?s, ?Meara Connor, Siamishi Iliana, Takahama Yousuke, Furutani-Seiki Makoto, Kondoh Hisato, Yonezawa Yasushige, Schorpp Michael, Boehm Thomas	4. 巻 23
2. 論文標題 Epigenetic Protection of Vertebrate Lymphoid Progenitor Cells by Dnmt1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101260 ~ 101260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101260	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 Ito Shogo, Gotow Takahiro, Suetake Isao, Nagai Kaoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Protective effects of nicotinamide mononucleotide against oxidative stress-induced PC12 cell death via mitochondrial enhancement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PharmaNutrition	6. 最初と最後の頁 100175 ~ 100175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phanu.2019.100175	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 Ito Shogo, Gotow Takahiro, Suetake Isao, Nagai Kaoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Protective effects of nicotinamide mononucleotide against oxidative stress-induced PC12 cell death via mitochondrial enhancement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PharmaNutrition	6. 最初と最後の頁 100175 ~ 100175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phanu.2019.100175	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 Mishima Yuichi, Brueckner Laura, Takahashi Saori, Kawakami Toru, Otani Junji, Shinohara Akira, Takeshita Kohei, Garvilles Ronald Garingalao, Watanabe Mikio, Sakai Norio, Takeshima Hideyuki, Nachtegael Charlotte, Nishiyama Atsuya, Nakanishi Makoto, Arita Kyohei, Nakashima Kinichi, Hojo Hironobu, Suetake Isao	4. 巻 25
2. 論文標題 Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 22 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12732	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 Kawakami Toru, Mishima Yuichi, Takazawa Masaya, Hojo Hironobu, Suetake Isao	4. 巻 25
2. 論文標題 Chemical synthesis of the ubiquitinated form of histone H3 and its effect on DNA methyltransferase 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Peptide Science	6. 最初と最後の頁 e3200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psc.3200	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 Watanabe S, Mishima Y, Shimizu M, Suetake I*, Takada S*	4. 巻 114
2. 論文標題 Interactions of HP1 bound to H3K9me3 di-nucleosome by molecular simulations and biochemical assays	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biophysical J.	6. 最初と最後の頁 2336-2351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2018.03.025	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 Dawson EP, Lanza DG, Webster NJ, Benton SM, Suetake I, Heaney JD*	4. 巻 145
2. 論文標題 Delayed male germ cell sex-specification permits transition into embryonal carcinoma cells with features of primed pluripotency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev156612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.156612	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 K*, Kunitomo Y, Kasai Y, Utsumi S, Suetake I, Tajima S, Ichikawa S, Matsuda A *	4. 巻 19
2. 論文標題 Mechanism-Based Inhibitor of DNA Cytosine-5 Methyltransferase by a SN Ar Reaction with an Oligodeoxyribonucleotide Containing a 2-Amino-4-Halopyridine-C-Nucleoside	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 865-872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201700688.	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 Hori Y, Otomura N, Nishida A, Nishiura M, Umeno M, Suetake I, Kikuchi K*.	4. 巻 140
2. 論文標題 Synthetic-Molecule/Protein Hybrid Probe with Fluorogenic Switch for Live-Cell Imaging of DNA Methylation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Chem Soc.	6. 最初と最後の頁 1686-1690.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b09713	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41件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Hironobu Hojo, Toru Kawakami, Isao Suetake
2. 発表標題 Synthesis of post-translationally modified histone protein and their Functional Study
3. 学会等名 14 th Australian Peptide Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 末武勲、佐藤和信、川上徹、杉下友晃、武藤梨沙、三島優一、工位武治、藤原敏道、武居俊樹、北條裕信、宮田真人、荒田敏明
2. 発表標題 ESRによるHP1ヒンジのダイナミクスとDNA結合
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 末武勲
2. 発表標題 化学修飾認識タンパク質（HP1）の分子ダイナミクス
3. 学会等名 阪大 蛋白研セミナー「多角的な視点によるタンパク質修飾の機能解明」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Isao Suetake, Toshiaki Arata, Toru Kawakami, Risa Mutoh, Yuichi Mishima, Kazunobu Sato, Takeji Takui, Toshiki Takei , Toshimichi Fujiwara , Makoto Miyata , Hironobu Hojo
2. 発表標題 Establishment of HP1 semi-synthesis and structural dynamics of its N-tail detected with ESR
3. 学会等名 第58回ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中谷 文香、末武 勲、北條 裕信
2. 発表標題 パルミトイル化されたヒストンH4の化学合成および機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田辺賢一、奥田明日香、未武勲
2. 発表標題 シリコン微粒子の継続摂取がラットの成長ならびに腸管腔内水素発生に及ぼす影響
3. 学会等名 日本栄養食糧学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiaki Arata, Shigeaki Nakazawa, Kazunobu Sato, Risa Muto, Yuichi Mishima, Toru Kawakami, Hironobu Hojo, Akira Shinohara, Takeji Takui, Toshimichi Fujiwara, Makoto Miyata, Isao Suetake
2. 発表標題 Structural dynamics of epi-genome related heterochromatin protein HP1 as studied by spin labeling EPR spectroscopy
3. 学会等名 ISMAR (IEEE international symposium on mixed and augmented reality) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Risa Muto, Masatomo So, Toru Kawakami, Toshiki Takei, Hironobu Hojo, Toshimichi Fujiwara, Toshiaki Arata, Isao Suetake
2. 発表標題 Structural study of heterochromatin protein 1 using chemical synthesis
3. 学会等名 ISMAR (IEEE international symposium on mixed and augmented reality) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒田敏昭, 佐藤和信, 平居永名, 武藤梨沙, 三島優一, 工位武治, 川上徹, 北條裕信, 藤原敏道, 宮田真人, 未武勲
2. 発表標題 DNA結合に伴うヘテロクロマチンタンパク質HP1の天然変性領域のESR動的構造解析
3. 学会等名 第94回 生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 末武勲, 佐藤和信, 武藤梨沙, 三島優一, 工位武治, 川上徹, 北條裕信, 藤原敏道, 宮田真人, 荒田敏昭
2. 発表標題 DNA結合に伴うヘテロクロマチンタンパク質HP1の天然変性領域のESR動的構造解析
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 末武勲, 佐藤和信, 平居永名, 武藤梨沙, 三島優一, 工位武治, 川上徹, 北條裕信, 藤原敏道, 宮田真人, 荒田敏昭
2. 発表標題 DNA結合に伴うヘテロクロマチンタンパク質HP1の天然変性領域のESR動的構造解析
3. 学会等名 第44回 分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中谷文香, 末武勲, 北條裕信
2. 発表標題 パルミトイル化ヒストンH4の化学合成とその機能解析
3. 学会等名 第44回 分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田辺賢一, 後藤美里, 山根典子, 中村禎子, 奥 恒行, 末武 勲
2. 発表標題 腸管腔内水素ガス発生機序の異なる素材の継続摂取がラットの体内水素ガス保持 ならびに体外排出動態に及ぼす影響
3. 学会等名 栄養食糧学会九州沖縄支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 末武 勲
2. 発表標題 化学修飾認識タンパク質 (HP1) の分子ダイナミクス
3. 学会等名 阪大 蛋白研セミナー「多角的な視点によるタンパク質修飾の機能解明」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中谷 文香、末武 勲、北條 裕信
2. 発表標題 パルミトイル化されたヒストンH4の化学合成および機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toru Kawakami, Yuichi Mishima, Isao Suetake, Hironobu Hojo
2. 発表標題 Synthesis and functional study of histone proteins
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒田敏昭, 佐藤和信, 平居永名, 武藤梨沙, 三島優一, 工位武治, 川上徹, 北條裕信, 藤原敏道、宮田真人, 末武勲
2. 発表標題 スピンラベルESRによるヘテロクロマチンタンパク質HP1の天然変性構造の動的研究: ヒンジDNA結合とN末端リン酸化
3. 学会等名 電子スピンサイエンス学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Kawakami, Yuichi Mishima, Masaya Takazawa, Hironobu Hojo, Isao Suetake
2. 発表標題 Synthesis of Ubiquitinated Histone H3 and Its Effect on DNA Methyltransferase 1
3. 学会等名 36th European and 12th International Peptide Symposium, (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒田敏昭、佐藤和信、平井永名、武藤梨沙、三島優一、工位武治、川上徹、北條裕信、藤原敏通、宮田真人、末武勲
2. 発表標題 スピラベルESRIによるヘテロクロマチンタンパク質HP1の天然変性構造の動的研究：ヒンジDNA結合とN末端リン酸化
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒田敏昭、佐藤和信、平井永名、武藤梨沙、三島優一、工位武治、川上徹、北條裕信、藤原敏通、宮田真人、末武勲
2. 発表標題 スピラベルESRIによるヘテロクロマチンタンパク質HP1の天然変性構造の動的研究：ヒンジDNA結合とN末端リン酸化の影響
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawakami T, Mishima Y, Takazawa M, Hojo H, Suetake I
2. 発表標題 Synthesis of Ubiquitinated Histone H3 and Its Effect on DNA Methyltransferase 1
3. 学会等名 36th European and 12th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arata T, Nakazawa S, Mishima Y, Sato K, Takui K, Kawakami T, Hojo H, Fujiwara T, Miyata M, Suetake I.
2. 発表標題 Structural dynamics of heterochromatin protein HP1 studied by site-directed spin labeling ESR spectroscopy: Isoform specificity and phosphorylation
3. 学会等名 6th Awaji International Workshop on “Electron Spin Science & Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末武勲
2. 発表標題 修飾ヒストンを認識するHP1の性質について
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 2019年

1. 発表者名 末武勲
2. 発表標題 維持DNAメチル化酵素の制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arata T, Shigeaki Nakazawa S, Mishima Y, Sato K, Takui T, Kawakami T, Hojo H, Fujiwara T, Miyata M, Suetake I
2. 発表標題 Structural dynamics of epi-genome related heterochromatin protein HP1 studied by spin labeling ESR spectroscopy
3. 学会等名 第10回OCARINA国際シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒田敏昭, 中澤重顕, 三島優一, 佐藤和信, 工位武治, 川上徹, 北條裕信, 藤原敏道, 宮田真人, 末武勲
2. 発表標題 ESR によるヘテロクロマチンタンパク質 HP1 の動的構造の研究
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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上 徹, 高澤雅也, 三島優一, 北條裕信, 末武 勲
2. 発表標題 ユビキチン化ヒストンH3の化学合成
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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒田敏昭, 中澤重顕, 三島優一, 佐藤和信, 工位武治, 川上徹, 北條裕信, 藤原敏道, 宮田真人, 末武勲
2. 発表標題 スピンラベルESRによるヘテロクロマチンタンパク質HP1の動的構造の研究：アイソフォーム特異性とリン酸化
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 荒田 敏昭, 中澤 重顕, 三島 優一, 佐藤 和信, 工位 武治, 川上 徹, 北條 裕信, 藤原 敏道, 宮田 真人, 末武 勲
2. 発表標題 Structural dynamics of heterochromatin protein HP1 studied by spin labeling ESR spectroscopy: Isoform specificity and phosphorylation
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本真吾 1) 2) 末武勲、窪田裕美、門屋孝志、三好陽子、石原香菜子、松本優衣、高石治彦、水野洋輔、大城由美、 檜枝美紀
2. 発表標題 子宮体癌におけるメチル化DNA結合タンパク質を用いた、DNAメチル化解析
3. 学会等名 第58回 日本臨床細胞学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上 徹、三島 優一、高澤 雅也、北條 裕信、末武 勲
2. 発表標題 ユビキチン化ヒストンH3の化学合成とその効果
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム UK-Japan Joint Symposium、;第34回生体機能関連化学シンポジウム・第22回バイオテクノロジー部会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawakami T, Mishima Y, Takazawa M, Hojo H, Suetake I
2. 発表標題 CHEMICAL SYNTHESIS OF UBIQUITINATED HISTONE H3 AND ITS EFFECT ON DNA METHYLTRANSFERASE 1.
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒田敏昭, 佐藤和信, 中澤重顕, 三島優一, 工位武治, 川上徹, 北條裕信, 藤原敏道, 宮田真人, 末武勲
2. 発表標題 スピンラベルESRによるヘテロクロマチンタンパク質HP1の動的構造の研究：アイソフォーム特異性とリン酸化
3. 学会等名 第58回電子スピンサイエンス学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上徹、三島優一、北條裕信、末武勲
2. 発表標題 チランリンカーを用いる蛋白質の簡便なユビキチン化
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 末武 勲
2. 発表標題 維持型DNAメチル化酵素 (Dnmt1) の活性促進メカニズム
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有田恭平、石山怜、西山敦哉、中西真、川上徹、末武勲
2. 発表標題 マルチプルモノユビキチン化ヒストンH3が制御するDNA維持メチル化の構造基盤
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒田敏昭、三島優一、中澤重顕、佐藤和信、工位武治、川上徹、北條裕信、藤原敏道、宮田真人、末武勲
2. 発表標題 スピンラベルESR法によるヘテロクロマチンタンパク質HP1の動的構造の研究
3. 学会等名 第57回電子スピサイエンス学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒田敏昭, 三島優一, 中澤重顕, 佐藤和信, 工位武治, 藤原敏道, 末武勲
2. 発表標題 スピンラベルESRIによるヘテロクロマチンタンパク質HP1の動的構造の研究
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 首浦武作志, 田嶋正二, 木村博信, 末武勲, 多田政子
2. 発表標題 クロマチン状態による Dnmt1 の de novo メチル化活性制御
3. 学会等名 第12回エビジェネティクス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒田敏昭, 三島優一, 中澤重顕, 佐藤和信, 工位武治, 藤原敏道, 末武勲
2. 発表標題 スピンラベルESRIによるヘテロクロマチンタンパク質HP1の動的構造の研究
3. 学会等名 日本生物物理学会第56回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawakami T, Takazawa M, Mishima Y, Hojo H, Suetake I
2. 発表標題 Chemical Synthesis of Ubiquitinated Histone H3
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 Shoji Tajima, Isao Suetake, Kohei Takeshita, Atsushi Nakagawa, Hironobu Kimura, Jikui Song	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 23
3. 書名 Domain Structure of the Dnmt1, Dnmt3a, and Dnmt3b DNA Methyltransferases	

1. 著者名 Suetake I, Mutoh R, Mishima Y, So M, Hojo H	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 25
3. 書名 Biological application of EPR. in Analytical techniques for the elucidation of protein function	

1. 著者名 末武勲, 田辺賢一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中村大学薬膳科学研究所 研究紀要	5. 総ページ数 6
3. 書名 ガスバイオロジー - 食物繊維と腸内細菌と水素ガス -	

1. 著者名 田辺賢一、末武勲	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中村大学薬膳科学研究所 研究紀要	5. 総ページ数 7
3. 書名 腸内細菌由来の短鎖脂肪酸による生体調節機能	

1. 著者名 末武勲, 松尾龍人, 武藤梨沙, 宗正智, 三島優一, 北條裕信	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本中性子科学会「波紋」2月号	5. 総ページ数 4
3. 書名 エビジェネティクスの分子機構の動的理解と今後の発展 電子スピン共鳴と有機合成とタンパク質研究と, その将来について	

1. 著者名 田辺賢一、後藤美里、山根典子、末武勲	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中村大学薬膳科学研究所 研究紀要	5. 総ページ数 4
3. 書名 腸内細菌が産生した水素ガスの測定方法	

1. 著者名 田辺賢一、末武勲	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中村大学薬膳科学研究所 研究紀要 第13号	5. 総ページ数 6
3. 書名 腸内細菌由来の短鎖脂肪酸による生体調節機能	

1. 著者名 末武勲, 田辺賢一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中村大学薬膳科学研究所 研究紀要 第13号	5. 総ページ数 7
3. 書名 ガスバイオロジー - 食物繊維と腸内細菌と水素ガス -	

〔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	茶谷 絵理 (Charani Eri) (00432493)	神戸大学・理学研究科・准教授 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関