

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00454

研究課題名(和文) 相同染色体の識別と対合に必要なクロマチン構造の分子基盤と形成メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms for recognition and pairing of homologous chromosomes

研究代表者

平岡 泰(Hiraoka, Yasushi)

大阪大学・大学院生命機能研究科・招へい教授

研究者番号：10359078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,900,000円

研究成果の概要(和文)：相同染色体の識別と対合は、減数分裂において父母に由来するゲノムを再編する重要な過程であり、その後起こる組換えと染色体分配を正常に行うために必須である。本研究では、相同染色体が互いを識別して対合するために必要なクロマチン構造の分子基盤と形成メカニズムを解析した。生物材料として分裂酵母を用い、生細胞蛍光イメージング・遺伝学解析・生化学解析により、減数分裂コヒーシンが作る高次構造、非コードRNAが作る局所構造、ヒストン修飾が作る微細構造に着目して研究を行った。その結果、相同染色体の認識と対合には、染色体に蓄積する非コードRNA およびRec8が作るクロマチン軸構造が必要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

相同染色体の識別と対合に必要な仕組みとして、テロメアクラスター、細胞核の往復運動、染色体上に蓄積する非コードRNAおよび減数分裂コヒーシンRec8が作るクロマチン軸構造が重要であることを明らかにした。非コードRNAが液・液相分離を介して相同部位をたぐり寄せる新奇なモデルを提唱し、学術的に貢献した。この成果は分裂酵母が先導したが、広範な生物での検証が行われつつある。また、Rec8はヒトにまで保存されたタンパク質であり、このタンパク質の異常により減数分裂期の染色体分配が異常になる。その結果、ダウン症などの染色体異常が生じることが知られていることから、この発見はダウン症発生の仕組みの理解に繋がる。

研究成果の概要(英文)：Pairing and recombination of homologous chromosomes during meiosis is an important process that reorganizes the genome derived from the parents. This process is essential for the normal chromosome segregation that occurs thereafter. In this study, we analyzed the molecular mechanisms for recognizing homologous chromosomes to pair with each other. Using fission yeast as an experimental system, we used live-cell fluorescence imaging, genetic analysis, and biochemical analysis to focus on higher-order structures created by meiotic cohesin, local structures created by non-coding RNA, and fine structures created by histone modifications. Our results revealed that recognition and pairing of homologous chromosomes requires non-coding RNA that accumulates on chromosomes and a chromatin axis structure created by meiotic cohesin Rec8.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：染色体 クロマチン 細胞核 減数分裂 細胞分裂

### 1. 研究開始当初の背景

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であり、真核生物にとって普遍的で重要なプロセスである。減数分裂を特徴づける染色体の挙動として、父母に由来する相同染色体が互いを認識して対合し、相同染色体間で組換えを生じる。その結果、個々の卵子や精子は、父母の遺伝子が様々に組み合わせられた染色体を持つことになる。この相同染色体の対合・組換えは、減数分裂での正常な染色体分配に必須であり、すなわち、真核生物が子孫を残すために必須の過程といえることができる。

減数分裂は、ヒトなどの高等動物では、卵巣や精巣など体内で長い時間をかけて起こる。そのため、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時間ほどで完了するため、その全過程を生きたまま連続的に追跡することが可能である。相同染色体の対合過程は、多くの生物で、テロメアが1箇所集まったブーケ構造を取るが、分裂酵母では、このブーケ構造の時期に、テロメアが先導して核が細胞内を動き回る核運動が起こる(図1)。この核運動期には、クロマチンは、テロメアからセントロメアまで、一方向に伸びているため、クロマチン構造を可視化して追跡するのが容易である。さらに、多くの生物

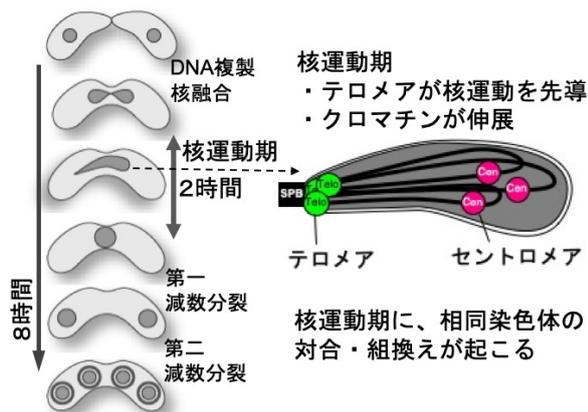


図1. 分裂酵母の減数分裂の模式図

では、相同染色体の対合・組換えを担う構造としてシナプトネマ複合体 (synaptonemal complex; SC) が作られるが、この構造は相同染色体の対合に必須ではない。分裂酵母は SC を作らないため、SC の影響を排除して相同染色体対合の研究ができる。

### 2. 研究の目的

減数分裂期の相同染色体の識別と対合に必要なクロマチン構造の分子基盤を異なる階層で解析し、その形成メカニズムの全容を解明することを目的とする。そのために、減数分裂特異的に形成されるクロマチン構造を生細胞蛍光イメージングと分子遺伝学・生化学を駆使して解析する。クロマチン構造に沿って、目印となる構造が染色体ごとに固有のパターンで分布し、バーコードのような識別コードを形成しているのではないかと考え、階層の異なる構造として、(項目1) 減数分裂コヒーシンの作るクロマチン高次構造、(項目2) 非コード RNA が作るクロマチン局所構造、(項目3) ヒストン修飾が作るクロマチン微細構造、に関して解析する。これらの解析から、相同染色体の識別と対合に必要な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

(1) 減数分裂コヒーシンの作るクロマチン高次構造: 減数分裂コヒーシン Rec8 が作るクロマチン高次構造が、相同染色体を識別するコードとして働くかどうかを検証するために、Rec8 にランダムに変異をいれた株を顕微鏡下でスクリーニングし、減数分裂期のクロマチン高次構造に影響する変異株を同定する。得られた Rec8 変異体と野生株について、生細胞蛍光イメージングや超解像顕微鏡、Hi-C 解析を行い、Rec8 変異によるクロマチン高次構造への影響を解析する。これらの解析により、相同性の識別と対合に対する Rec8 の役割を明らかにする。

(2) 非コード RNA が作るクロマチン局所構造: 非コード RNA の *sme2* は Mei2 タンパク質と結合することから、Mei2 と共局在するタンパク質を網羅的に検索する。検索には、独自に作成した

分裂酵母 GFP 融合タンパク質ライブラリーを用い、Mei2-mCherry と共局在するタンパク質因子を同定する。これらのタンパク質が結合するクロマチン領域を、ChIP 解析を用いて同定する。ChIP 解析では、領域を十分に絞れない場合は、特定のクロマチン領域を可視化する技術（約 90 kpb 毎のゲノム領域が可視化できる）を用いて、非コード RNA 結合領域を同定する。生化学的な方法で精製した Smp タンパク質と非コード RNA を試験管内で混ぜ合わせることにより、液相分離する条件を検討する。異なる組み合わせ、あるいは配列を変えた非コード RNA で作った液滴についても同様の検討し、相同染色体の認識および対合に、液相分離が関与するかどうかを検討する。これらの解析から、非コード RNA・Smp タンパク質複合体の相同染色体の識別と対合への役割を解明する。

(3)ヒストン修飾が作るクロマチン微細構造:ヒストンタンパク質やヒストンバリエーションタンパク質について、翻訳後化学修飾がおこるリジン (Lys) 残基をアラニン (Ala) に変異させた細胞株を作製する。それらの変異株を用いて、増殖分裂および減数分裂における異常の有無を解析する。DNA 複製阻害剤などを加えて培養することで、これらの薬剤の増殖や減数分裂に関する影響を調べる。核構造やクロマチンに対する影響は、蛍光顕微鏡法を用いて解析する。これらの解析から、クロマチン構造に対するヒストン修飾の役割を解明する。

#### 4. 研究成果

##### (1)減数分裂コヒーシンの作るクロマチン高次構造:

減数分裂コヒーシン Rec8 を生細胞で蛍光染色して超解像イメージングするとクロマチンの軸構造が識別できる。この Rec8 にランダムに変異を導入した約 3000 個の株に対して、軸構造の異常の有無を蛍光顕微鏡像により判断するビジュアルスクリーニングを行った。Rec8 は姉妹染色分体の接着にも関与することがわかっていた。今回のスクリーニングでは、姉妹染色分体の接着が正常で、かつクロマチン軸構造が異常となる変異株を探した。クロマチン軸構造が異常となる変異株は約 100 株得られたが、これのほとんどは、姉妹染色分体の接着が異常になっていた。しかし、姉妹染色分体の接着が正常にもかかわらず、クロマチン軸構造に障害を持つ変異株が 1 株だけ得られた (Rec8-F204S)。この得られた変異株 Rec8-F204S に対して、Hi-C 法やイメージング法などを用いて、DNA の折り畳み構造などを分析した (図 2)。その結果、これらの株では、正常の Rec8 と比較して、クロマチン軸構造が崩れることが明らかになった。さらに、Rec8-F204S 変異株では、相同染色体の対合と組換えの頻度の低下が見られた。これらのことから、Rec8 は、クロマチン軸構造の形成および相同染色体対合・組換えに必要であると結論した。この成果は、原著論文を公表するとともに (Sakuno et al, *Nucleic Acids Res* 2022、米国との国際共同研

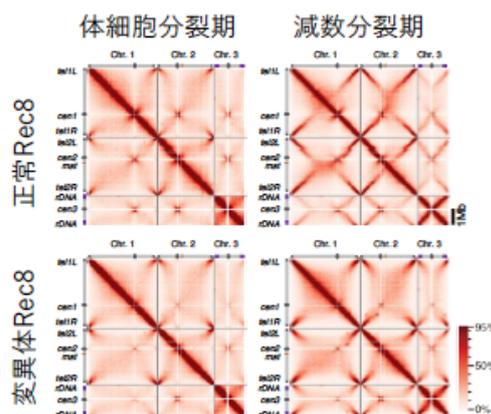


図2. 分裂酵母クロマチンの Hi-C 解析の結果。

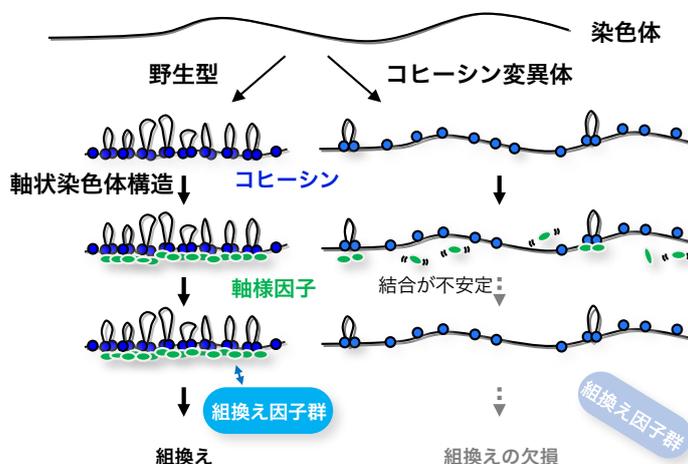


図3. コヒーシン (Rec8) 変異株での染色体構造異常の模式図

(Sakuno et al, *Nucleic Acids Res* 2022、米国との国際共同研

究)、総説として紹介した(Sakuno & Hiraoka, *Genes* 2022)。また、Rec8 は、クロマチンをループ状に折り畳んだ構造を作るが (図 3、野生型)、このループ構造は、相同染色体対合に必須なリニアエレメントと呼ばれる構造の形成に必要であることも明らかにした(Ding et al, *Chromosoma* 2021)。これらのことを総合して、Rec8 によって形成されるループ構造がクロマチン軸形成に重要であり、すなわち減数分裂期の相同染色体対合に重要な基盤構造であることを提唱した(Hiraoka, *Curr Genet* 2021)。

Rec8 は、ヒトにまで保存されたタンパク質であり、このタンパク質の異常により減数分裂期の染色体分配が異常になる。その結果、ダウン症などの染色体異常が生じることが知られていることから、今回の我々の発見はダウン症発生の仕組みの理解に繋がるものである。

## (2)非コード RNA が作るクロマチン局所構造:

減数分裂期の相同染色体対合に働く因子として、染色体上に蓄積する長鎖非コード RNA (long non-coding RNA; lncRNA) が重要であることを発見した。ChIP 解析から、染色体上の様々な領域から lncRNA が転写されていることが示されたが、我々は、特定の lncRNA や染色体領域を生きた細胞で可視化することで、第 1 染色体の RNA130

(omt3) 領域、第 2 染色体上の sme2 領域、第 3 染色体の RNA584 領域から発現する lncRNA が、相同染色体対合に先導的な役割を果たすことを見いだした (図 4 A, B)。

独自に作製した GFP 融合ライブラリーなどを使って、これらの領域に結合するタンパク質を検索し、進化的に保存性の高い 9 種類の RNA 結合タンパク質 (Smp) を同定した。相同染色体対合を行うメカニズムとして、まず 2 本の相同染色体から転写された lncRNA が Smp と結合し、液-液相分離によって染色体上に液滴を形成すること、次に、1 対の相同染色体上で形成した 2 つの液滴が融合することで相同染色体間の対合が促進されることを提唱した (Hiraoka, *Curr Genet* 2020) (図 5 C)。ChIP 解析の結果から、

多くの染色体領域から lncRNA が転写し染色体上に蓄積していることから、この非コード RNA の転写・蓄積パターンが染色体認識のバーコードとして働く可能性が高いと考える。今後、この仮説は、より直接的な実証実験により検討すべきである。そのような実験のひとつとして、液相分離現象がどのように対合に関与するか、生化学的な方法を用いて検討した。上述した Smp タンパク質を生化学的に精製し、合成した lncRNA と混合することで、試験管内で液滴を形成させる実験を行った。その結果、Smp タンパク質は、非コード RNA の存在下で、効率的に液滴を形成し相分離することが明らかとなった。また、同じ lncRNA を含む液滴同士は融合しやすことも分かった。この液滴の物理化学的特性について論文を投稿するとともにプリプリントサーバに公開した (Ding et al., *bioRxiv* 2023)。これらの結果は、lncRNA が染色体認識のバーコードとして働く可能性を示唆している。

本研究に必要なイメージング技術開発として、生きた細胞のタンパク質や RNA、DNA を同時に可視化して 3 次元超解像観察するための蛍光顕微鏡法を開発し、その詳細な方法を論文として公開した (Matsuda et al., *J Vis Exp* 2020)。また、これらのイメージング技術は広く染色体構造の研究に有用であり、米国との国際共同研究により 2 つの論文を発表した (Lowe et al., *eLife* 2021; Yadav et al., *Microorganisms* 2021)。

## (3)ヒストン修飾が作るクロマチン微細構造:

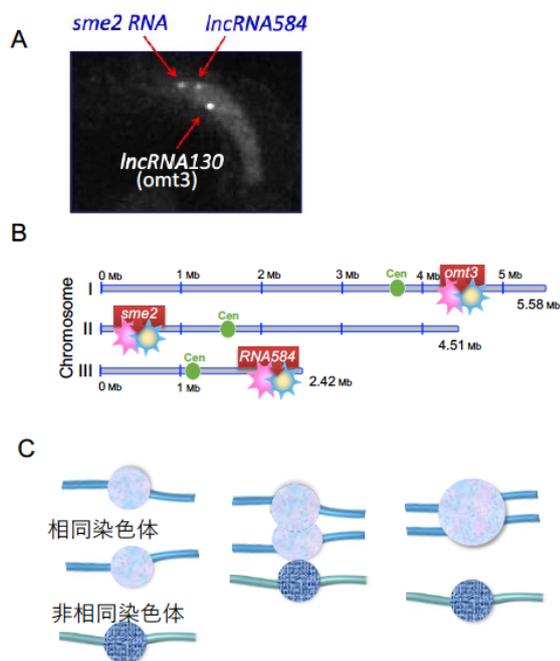


図4. 長鎖非コード(lnc)RNA と相同染色体対合 (A)lncRNA の蛍光顕微鏡像、(B)染色体マップ、(C)液相分離による相同染色体対合の仕組み

減数分裂期には、ヒストン H4 のアセチル化が DNA 凝縮に関与し DNA 複製に重要な働きをすることが、我々の研究から分かっていた。分裂酵母ゲノムにはヒストン H4 遺伝子が3個あり、野生型遺伝子がある状態で変異を導入しても表現型が現れない。そこで、表現型を容易に検出できる仕掛けとして、2つの野生型ヒストン H4 遺伝子を破壊した上で、残りひとつのヒストン H4 の N 末端側のリジン残基をアルギニンに置換した KR 変異株を作製した。このような KR 変異株の薬剤感受性を調べた結果、リジン残基 K4, K8, K12, K16 のうち、単独変異は影響がなかったが、二重変異では DNA 複製ストレスを与える薬剤に感受性が見られた。特に、K8R と K12R の二重変異株で感受性が顕著だった(図5)。この二重変異体株を用いて、その薬剤感受性を抑制する因子をゲノムライブラリーから探索したところ、候補タンパク質として Sap1 が得られた。Sap1 はヒストン H4 脱アセチル化酵素の温度感受性を相補することもわかった。これらの結果から、ヒストン H4 アセチル化が DNA 複製に関与すると結論した。

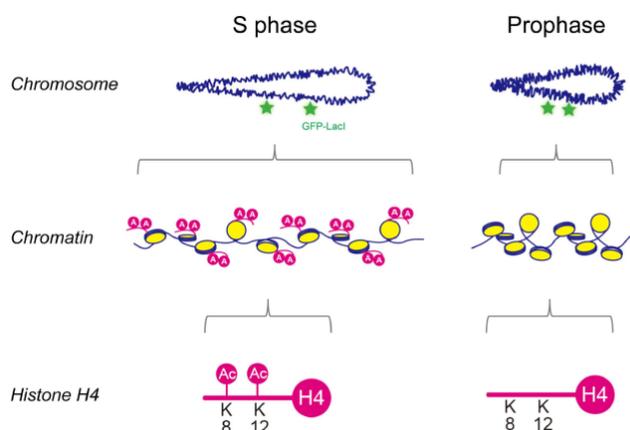


図5. 分裂酵母の減数分裂期染色体の模式図。ヒストン H4 のリジン残基のアセチル化(A)と染色体凝縮の関係

減数分裂期で起こる相同組換えについて、ヒストン H2A.Z の欠失変異株を用いて組換えに必要な要因を検討し、ヒストン H2A.Z が組換え初期に起こる DNA の二重鎖切断に重要であることを明らかにした (Yamada et al, *Gene* 2020)。また、分裂酵母テロメア近傍のクロマチン凝縮にヒストン修飾が重要な役割を果たすことを明らかにした(Yadav et al, *Microorganisms* 2021 米国との国際共同研究)。

DNA 複製に開始に必要な MCM 複合体のローディングは、ヒストン H4K20 のモノメチルでは MCM シングル複合体しかローディングされないのに対して、ダイメチルあるいはトリメチルでは MCM ダブル複合体がローディングされることを明らかにした(Hayashi-Takanaka et al, *Nucleic Acids Res* 2021)。また、がん細胞ではシングルの時期が正常細胞と比べて短いため、早く複製が開始することが分かった(Hayashi-Takanaka et al, *Nucleic Acids Res* 2021)。この結果は、H4K20 のメチル化修飾が S 期進行に重要であることを示している。H3K36 のヒストン修飾には、34 番目のグリシン残基 (G34) が関与すること、さらにその G34 の変異ががん発症に関与することも報告した (Lowe et al, *eLife* 2021 米国との国際共同研究)。これらの結果は、ヒストン修飾がクロマチン構造の形成に重要であることを示すものである。

核膜は、ヘテロクロマチン形成に重要な働きをすることが分かっている。従って、ヒストン修飾にも大きく影響を与えるものと考えられる。我々は、核膜とヘテロクロマチン形成との関連を明らかにした (Hirano et al., *Cells* 2020)。また、核膜タンパク質 Lem が核膜と ER 膜のバウンダリーとして働くこと (Hirano et al., *Commun Biol* 2020)、Lem2 が核膜付近での RNA 分解に働くこと (Martín Caballero et al., *Nat Struct Mol Biol* 2022 ドイツとの国際共同研究)、Lem2 と Bqt4 が脂質合成酵素と結合すること (Hirano et al., *J Biochem* 2022)、セラミド合成タンパク質 Tlc4 が核膜構造維持に必要であること (Hirano et al., *J Cell Sci* 2023)、Ish1 と Les1 が核膜ルーメン内で相互作用すること (Asakawa et al., *Genes Cells* 2022) を明らかにした。さらに、核膜の一過的な破裂が、減数分裂後の胞子形成に影響を与えること (Yang et al., *J Fungi* 2020 台湾との国際共同研究)、核膜孔複合体タンパク質が減数分裂期の染色体タンパク質の SUMO 化制御を行うこと (Yang et al., *Genes Cells* 2022 台湾との国際共同研究) を明らかにした。また、イメージング技術や DNA 解析技術などを活かして、細胞内の ATP 量が細胞分化を決定付けること (Hiraoka et al., *Genes Cells* 2020) や、外来 DNA が細胞核に入る仕組みの解明 (Haraguchi et al., *Commun Biol* 2022)、DNA トランスフェクション効率を上げる方法の開発 (Tsuchiya et al., *Gene Cells* 2021) などに貢献した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Martin Caballero L., Capella M., Barrales R. R., Dobrev N., van Emden T., Hirano Y., Suma Sreechakram V. N., Fischer-Burkart S., Kinugasa Y., Nevers A., Rougemaille M., Sinning I., Fischer T., Hiraoka Y., Braun S.	4. 巻 29
2. 論文標題 The inner nuclear membrane protein Lem2 coordinates RNA degradation at the nuclear periphery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Structural Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 910 ~ 921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-022-00831-6	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 該当する
1. 著者名 Asakawa Haruhiko, Hirano Yasuhiro, Shindo Tomoko, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 27
2. 論文標題 Fission yeast Ish1 and Les1 interact with each other in the lumen of the nuclear envelope	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 643 ~ 656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12981	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 Haruka, Wang Jiewen, Nakano Tadashi, Hirano Yasuhiro, Yamazaki Shinichi, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP levels influence cell movement during the mound phase in Dictyostelium discoideum as revealed by ATP visualization and simulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 2042 ~ 2056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13480	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 Tsuchiya Megumi, Kong Weixia, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko, Ogawa Hidesato	4. 巻 28
2. 論文標題 TBK1 inhibitors enhance transfection efficiency by suppressing p62/SQSTM1 phosphorylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 68 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12987	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 Yang Hui Ju, Asakawa Haruhiko, Li Fu An, Haraguchi Tokuko, Shih Hsiu Ming, Hiraoka Yasushi	4. 巻 28
2. 論文標題 A nuclear pore complex associated regulation of SUMOylation in meiosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 188 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.13003	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 Hirano Yasuhiro, Kinugasa Yasuha, Kubota Yoshino, Obuse Chikashi, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 174
2. 論文標題 Inner nuclear membrane proteins Lem2 and Bqt4 interact with different lipid synthesis enzymes in fission yeast	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 33 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad017	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 Hirano Yasuhiro, Ohno Yusuke, Kubota Yoshino, Fukagawa Tatsuo, Kihara Akio, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 136
2. 論文標題 Ceramide synthase homolog Tlc4 maintains nuclear envelope integrity via its Golgi translocation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs260923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.260923	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 Le Toan Khanh, Hirano Yasuhiro, Asakawa Haruhiko, Okamoto Koji, Fukagawa Tatsuo, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 136
2. 論文標題 A ubiquitin-proteasome pathway degrades the inner nuclear membrane protein Bqt4 to maintain nuclear membrane homeostasis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs260930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.260930	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, Matsuda Atsushi, Okamasa Kasumi, Hiraoka Yasushi	4. 巻 130
2. 論文標題 Linear elements are stable structures along the chromosome axis in fission yeast meiosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chromosoma	6. 最初と最後の頁 149 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00412-021-00757-w	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 Tsuchiya Megumi, Ogawa Hidesato, Watanabe Kento, Koujin Takako, Mori Chie, Nunomura Kazuto, Lin Bangzhong, Tani Akiyoshi, Hiraoka Yasushi, Haraguchi Tokuko	4. 巻 26
2. 論文標題 Microtubule inhibitors identified through nonbiased screening enhance DNA transfection efficiency by delaying p62 dependent ubiquitin recruitment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 739 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12881	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 Yadav Rajesh K., Matsuda Atsushi, Lowe Brandon R., Hiraoka Yasushi, Partridge Janet F.	4. 巻 9
2. 論文標題 Subtelomeric Chromatin in the Fission Yeast <i>S. pombe</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1977 ~ 1977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9091977	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 Hayashi-Takanaka Yoko, Hayashi Yuichiro, Hirano Yasuhiro, Miyawaki-Kuwakado Atsuko, Ohkawa Yasuyuki, Obuse Chikashi, Kimura Hiroshi, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 49
2. 論文標題 Chromatin loading of MCM hexamers is associated with di-/tri-methylation of histone H4K20 toward S-phase entry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 12152 ~ 12166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab1068	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 Watanabe Reito, Hirano Yasuhiro, Hara Masatoshi, Hiraoka Yasushi, Fukagawa Tatsuo	4. 巻 30
2. 論文標題 Mobility of kinetochore proteins measured by FRAP analysis in living cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chromosome Research	6. 最初と最後の頁 43 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10577-021-09678-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 Haraguchi Tokuko, Koujin Takako, Shindo Tomoko, Bilir Sukriye, Osakada Hiroko, Nishimura Kohei, Hirano Yasuhiro, Asakawa Haruhiko, Mori Chie, Kobayashi Shouhei, Okada Yasushi, Chikashige Yuji, Fukagawa Tatsuo, Shibata Shinsuke, Hiraoka Yasushi	4. 巻 5
2. 論文標題 Transfected plasmid DNA is incorporated into the nucleus via nuclear envelope reformation at telophase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03021-8	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 Sakuno Takeshi, Hiraoka Yasushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Rec8 Cohesin: A Structural Platform for Shaping the Meiotic Chromosomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 200 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes13020200	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 Hiraoka Yasushi	4. 巻 6
2. 論文標題 Chromatin Unlimited: An Evolutionary View of Chromatin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epigenomes	6. 最初と最後の頁 2 ~ 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/epigenomes6010002	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 Sakuno Takeshi, Tashiro Sanki, Tanizawa Hideki, Iwasaki Osamu, Ding Da-Qiao, Haraguchi Tokuko, Noma Ken-ichi, Hiraoka Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Rec8 Cohesin-mediated Axis-loop chromatin architecture is required for meiotic recombination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	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) 10.1093/nar/gkac183	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 平岡泰	4. 巻 39
2. 論文標題 減数分裂の相同染色体対合	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学増刊	6. 最初と最後の頁 1605-1612
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 Yang Hui-Ju, Asakawa Haruhiko, Ohtsuki Chizuru, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 6
2. 論文標題 Transient Breakage of the Nucleocytoplasmic Barrier Controls Spore Maturation via Mobilizing the Proteasome Subunit Rpn11 in the Fission Yeast <i>Schizosaccharomyces pombe</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Fungi	6. 最初と最後の頁 242 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jof6040242	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 Hirano Yasuhiro, Asakawa Haruhiko, Sakuno Takeshi, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Nuclear Envelope Proteins Modulating the Heterochromatin Formation and Functions in Fission Yeast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1908 ~ 1908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9081908	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 Hirano Yasuhiro, Kinugasa Yasuha, Osakada Hiroko, Shindo Tomoko, Kubota Yoshino, Shibata Shinsuke, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 3
2. 論文標題 Lem2 and Lnp1 maintain the membrane boundary between the nuclear envelope and endoplasmic reticulum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0999-9	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 Hiraoka Yasushi	4. 巻 66
2. 論文標題 Phase separation drives pairing of homologous chromosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Genetics	6. 最初と最後の頁 881~887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00294-020-01077-9	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 Hirano Yasuhiro, Sato Tsukino, Miura Ayane, Kubota Yoshino, Shindo Tomoko, Fukase Koichi, Fukagawa Tatsuo, Kabayama Kazuya, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Disordered region of nuclear membrane protein Bqt4 recruits phosphatidic acid to the nuclear envelope to maintain its structural integrity	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 107430~107430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2024.107430	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 Ding Da-Qiao, Okamasa Kasumi, Yoshimura Yuriko, Matsuda Atsushi, Yamamoto Takaharu G., Hiraoka Yasushi, Nakayama Jun-ichi	4. 巻 -
2. 論文標題 The mechanism of homologous chromosome recognition and pairing facilitated by chromosome-tethered protein-RNA condensates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/2023.12.24.573283	査読の有無 無
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 Hayashi-Takanaka Yoko, Hiratani Ichiro, Haraguchi Tokuko, Hiraoka Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Orc6 dissociation from chromatin prevents premature loading of MCM at G2 and tetraploid production	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/2024.01.30.577900	査読の有無 無
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30件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 平岡泰
2. 発表標題 Rec8-mediated axis-loop chromatin formation is necessary for eliminating mismatch pairing of nonhomologous chromosomes
3. 学会等名 EMBO Workshop, Meiosis 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平岡泰
2. 発表標題 All about fission yeast chromosome
3. 学会等名 11th International Fission Yeast Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平岡泰
2. 発表標題 染色体の核内時空間配置
3. 学会等名 染色体研究のこれから (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平岡泰
2. 発表標題 デルタビジョン誕生秘話
3. 学会等名 第14回光塾
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅川東彦, 大槻千鶴, 長尾恒治, 信藤知子, 芝田晋介, 小布施力史, 平岡泰, 原口徳子
2. 発表標題 分裂酵母の核膜孔複合体にはNup96を介したSec13の局在化は必須ではない
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeshi Sakuno, Sanki Tashiro, Hideki Tanizawa, Osamu Iwasaki, Tokuko Haraguchi, Ken-ichi Noma, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Rec8 cohesin-mediated axis-loop chromatin architecture is required for meiotic recombination
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅川東彦, 大槻千鶴, 長尾恒治, 信藤知子, 芝田晋介, 小布施力史, 平岡泰, 原口徳子
2. 発表標題 分裂酵母の核膜孔複合体にはNup96を介したSec13の局在化は必須ではない
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平野泰弘、深川竜郎、原口徳子、平岡泰
2. 発表標題 分裂酵母核膜タンパク質Bqt4 の新規脂質結合領域の染色体配置における役割
3. 学会等名 第40回染色体ワークショップ・第21回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原口徳子、米澤直央、平岡泰、山縣一夫
2. 発表標題 生きた細胞内に人工細胞核を造る
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 平野泰弘、佐藤つきの、三浦彩音、樺山一哉、原口徳子、平岡泰
2. 発表標題 分裂酵母核膜タンパク質Bqt4の新規脂質結合領域の役割
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 平野泰弘、大野雄介、木原章雄、原口徳子、平岡泰
2. 発表標題 分裂酵母セラミド合成酵素ホモログTlc4は小胞体-ゴルジ体間の移行を介して核膜恒常性を維持する
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 林陽子、原口徳子、平岡泰
2. 発表標題 ヒト正常細胞における複製開始複合体Orc6のDNA再複製阻止のメカニズム
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 浅川東彦、平野泰弘、信藤知子、原口徳子、平岡泰
2. 発表標題 分裂酵母のIsh1タンパク質とLes1タンパク質は核膜の内腔で相互作用する
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 米澤直央、赤井絹香、福田龍人、中井健太、平岡泰、原口徳子、山縣一夫
2. 発表標題 核内輸送機能獲得機構の理解に向けたマウス受精卵内人工細胞核構築
3. 学会等名 第39回日本受精着床学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口徳子、浅川東彦、楊惠如、平岡泰
2. 発表標題 分裂酵母の核膜孔複合体：その構造と減数分裂における機能
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平野泰弘、荒神尚子、信藤知子、芝田晋介、浅川東彦、平岡泰、原口徳子
2. 発表標題 トランスフェクションされた外来DNAは細胞分裂終期の核膜再形成を介して核内に入る
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 作野剛士、平岡泰
2. 発表標題 減数分裂期コヒーシを介した染色体高次構造形成機構の解析
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林陽子、平野泰弘、原口徳子、平岡泰
2. 発表標題 G1期のMCM複合体のクロマチン結合におけるヒストンH4K20メチル化修飾の役割
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川英知、土屋恵、渡邊賢人、荒神尚子、森知栄、布村一人、林邦忠、谷昭義、平岡泰、原口徳子
2. 発表標題 選択的オートファジー制御を介した遺伝子導入促進剤のスクリーニング
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 作野剛士、平岡泰
2. 発表標題 減数分裂期コヒーシンを介した染色体高次構造形成機構の解析
3. 学会等名 第54回酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平岡陽花、中野賢、原口徳子、平岡泰
2. 発表標題 細胞性粘菌の柄細胞分化を決定する高ATP濃度はマウンド細胞塊中心部への細胞移動を促進する
3. 学会等名 第11回細胞性粘菌例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口徳子、福田龍人、赤井絹香、平岡泰、山縣一夫
2. 発表標題 再構成的アプローチによるマウス受精卵での転写能をもつ人工細胞核構築
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米澤直央、中井健太、平岡泰、原口徳子、山縣一夫
2. 発表標題 長鎖DNAの導入によるマウス受精卵での機能的人工核の構築
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toan Khanh Le, Yasuhiro Hirano, Tokuko Haraguchi and Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Inner nuclear membrane protein Bqt4 is degraded by a Doa10-dependent proteasomal pathway to prevent nuclear membrane deformation
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 作野剛士、田代三喜、岩崎治、谷澤英樹、原口徳子、野間健一、平岡泰
2. 発表標題 コヒーシンを介した染色体高次構造の形成による減数第一分裂期における還元分配制御機構の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Nuclear membrane protein and genome stability
3. 学会等名 NIH seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Nuclear membrane homeostasis and genome stability
3. 学会等名 The Nucleus Science Talks (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平岡 泰、丁 大橋、岡正 香澄、中山 潤一、原口 徳子
2. 発表標題 非コードRNAタンパク質複合体の液相分離が相同染色体を対合させる
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tokuko Haraguchi, Haruhiko Asakawa, Hui-Ju Yang, Yasushi Hiraoka
2. 発表標題 Structure of fission yeast nuclear pore complex and its function in meiosis
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asakawa H, Kojidani T, Matsuda A, Yang H-J, Ohtsuki C, Osakada H, Iwamoto M, Chikashige Y, Nagao K, Obuse C, Hiraoka Y, Haraguchi T
2. 発表標題 Asymmetrical localization of outer ring nucleoporins within the nuclear pore complex in fission yeast
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Hiraoka Laboratory, 細胞核ダイナミクス研究室 <a href="https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/hiraoka/index.html">https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/hiraoka/index.html</a>
---

## 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
--	---------------------------	-----------------------	----

## 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			
その他の国・地域 台湾	National Health Research Institutes			
ドイツ	Ludwig Maximilians University of Munich			
米国	University of Oregon			