

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03388

研究課題名(和文) がん細胞で頑強に維持される超アセチル化エピゲノムを操作する

研究課題名(英文) Regulation of highly acetylated epigenomes that are robustly maintained in cancer cells

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・上級研究員

研究者番号：20415095

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ヒストンH4テイルが超アセチル化されたクロマチンの機能解析を通してがん細胞株における幹細胞性の制御機構を解析した。その結果、ヒストンH4テイルが多重アセチル化されたパターン(H4 K5ac+K8ac)を基準とすることで、従来のスーパーエンハンサーの同定基準の一つであるヒストンH3のK27アセチル化では見出せない新規のスーパーエンハンサーを見出せることを膠芽腫幹細胞で明らかにした。さらに、ヒストンH4テイルが多重アセチル化されたヌクレオソームを用いて、ヒストンアセチル化酵素p300/CBPがヌクレオソーム内でアセチル化を読み書きしてリシンアセチル化の情報を伝播する分子機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ヒストンH4の超アセチル化が、従来のヒストン修飾マークの基準では同定できないがん幹細胞のスーパーエンハンサーを同定できることを見出したことから、がん細胞の幹細胞性を制御する新規遺伝子の発見に今後つながると考えられる。さらにヒストンアセチル化酵素がヌクレオソームにおいてリシンアセチル化を伝播する制御分子機構を解明したことにより、真核細胞において遺伝子転写を活性化するためのエピジェネティックな分子機構モデルが提唱された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the molecular mechanisms regulating cancer stemness through functional analysis of chromatin containing highly acetylated histone H4 tails. Using glioblastoma stem cells, we revealed that the K5ac+K8ac pattern of multi-acetylated histone H4 tails identified novel super-enhancers that cannot be identified by K27 acetylation of histone H3, one of the conventional criteria for the identification of super-enhancers. Furthermore, using a nucleosome with multi-acetylated histone H4 tails, we elucidated the molecular mechanisms by which the histone acetyltransferase p300/CBP reads, writes, and propagates lysine acetylation within the nucleosome.

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 ヒストン クロマチン 遺伝子発現 がん 阻害剤

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトのエピゲノムを構成する化学修飾情報の異常はがん・生活習慣病・老化などの広範な疾患制御に関わる。これらの化学修飾は主にヒストンのN末端テイル領域で見出され、特にヒストンのリシン残基のアセチル化は特定の遺伝子転写の変動を介して細胞機能の制御に関わる (Nat. Biotech, 28, 817, 2010)。遺伝子転写の活性化には主にヒストン H3 と H4 のアセチル化が重要なことが示され (PNAS, 51, 786, 1964)、ヒストンアセチル化酵素 GCN5 とヒストン脱アセチル化酵素 RPD3 の発見以降、アセチル化による転写活性化機構が示唆されている。転写活性化はヒストン H4 テイルのリシン (K) のアセチル化修飾の数が正に相関し、H4 テイル先端の K5 と K8 の多重アセチル化を BRD4 などの BET タンパク質が認識する機構 (Morinière et al. Nature 461, 664, 2009) などが示されている。さらに BET タンパク質のアセチル化エピゲノム結合や、活性エピゲノムの代表的な修飾マークである H3 の K27 のアセチル化 (H3K27ac) を指標として、発がん重要な遺伝子転写制御領域のスーパーエンハンサーががんのドライバー遺伝子の制御領域で見出されている (Cell 153, 307, 2013; Cell 155, 934, 2013; Nature 530, 57, 2016)。

スーパーエンハンサーはβグロビン遺伝子座などで知られた Locus Control Region (遺伝子座制御領域) を ChIP-seq (クロマチン免疫沈降-塩基配列解析) によってゲノム規模で定量的に同定した領域であるが、ゲノム規模解析から得られた重要な示唆は、スーパーエンハンサーの機能を BET タンパク質の結合阻害剤で抑制すると正のフィードバック回路を介してがんのドライバー遺伝子と細胞特異的遺伝子の転写を選択的に阻止できることを見出した点である。この制御機構は現在、BET タンパク質が調節する *c-Myc* の発現に依存する血液がん等の細胞増殖で見られ、BET タンパク質阻害剤はがんの種類に依らずに多種類のがん細胞の遺伝子転写プログラムを低副作用でプログラムできる可能性が示唆されている (Trends Biochem. Sci. 40, 468, 2015; Chem Rec. 18, 1808, 2018)。しかし、BET タンパク質はヒストン H4 の K5 と K8 の多重アセチル化 (H4K5acK8ac) を結合標的にするにも関わらず、従来のスーパーエンハンサー研究は主として H3 の K27 アセチル化 (H3K27ac) を指標として解析している問題点があった。この理由は、ヒストンの異なる残基の多重修飾を特異的に検出する手段が技術的に困難だったためである。そのため、BET 阻害剤による抗がん作用の効果は、BET タンパク質と直接的に結合しない H3K27ac の解析に主眼が置かれ、BET 阻害剤の真の結合作用点であるヒストン H4 の多重アセチル化 (H4K5acK8ac) ががん細胞で果たす役割、特にがん幹細胞の制御や維持に果たす役割を解析できない問題点があった。また、ヒストンのアセチル化がヌクレオソームにおいてどのように伝播するかが不明であったため、ヒストンのアセチル化が遺伝子転写の活性化を直接的にどのように導くのかの制御分子機構についても不明な点が多かった。

2. 研究の目的

本研究では、がん細胞で頑強なヒストン H4 の多重アセチル化エピゲノム修飾として存在する H4K5acK8ac のマークがヒトがん細胞の遺伝子転写にどのような制御的役割を果たすかを明らかにすることを目指した。そのため、従来のスーパーエンハンサーの主要な同定基準である H3K27ac と比較してスーパーエンハンサーの同定可能性を膠芽腫の幹細胞株等を用いて検討し、候補となるスーパーエンハンサーの欠失を介してその機能を解析した。また、ヒストンアセチル化酵素 p300/CBP がヒストン H4 の多重アセチル化を含むヌクレオソームにおいてそのアセチル化の情報をどのように認識して伝播するかの制御分子機構を理解することを目指した。

3. 研究の方法

研究代表者はこれまでの研究でヒストンの様々なリシンアセチル化状態を試験管内で再現する技術を開発し、その技術を応用して H4K5acK8ac を選択的に認識するモノクローナル抗体を開発した。本研究では、この H4K5acK8ac 認識抗体を中心としつつ H3K27ac 認識抗体や BRD4 認識抗体などを併用し、難治性がんの1種である膠芽腫の細胞株を解析モデル系としてヒト膠芽腫細胞のエピゲノムのどこにスーパーエンハンサーが形成されているのかを特定化し、それらを機能解析した。また、ヒストン H4 の K12 と K16 の多重アセチル化 (H4K12acK16ac) を主要な結合標的とするヒストンアセチル化酵素 p300/CBP と H4K12acK16ac を含むヌクレオソームとの複合体を試験管内で再構成し、その構造をクライオ電子顕微鏡を用いて解析するとともに、ヌクレオソームのヒストンテイル間でリシンアセチル化が伝播する方向性を生化学的に解析した。

4. 研究成果

(1) ヒストン H4K5acK8ac の指標によるスーパーエンハンサーの順位付け

膠芽腫の幹細胞 (GSC) 株、膠芽腫 U87 細胞株、ミクログリア C13 細胞株でどのようなヒストン修飾パターンが形成されているのかをクロマチン免疫沈降・塩基配列決定 (ChIP-seq) 法で調べた。その結果、H4K5acK8ac が検出されたエピゲノム領域の多くは、H3K27ac や BRD4 の局在とそれぞれ重なるものの、H4K5acK8ac や H3K27ac しか検出されないエピゲノム領域が多数検出された。また、H4K5acK8ac をはじめとするヒストン修飾のエピゲノムにおける位置は細胞株ごとに大きく異なることが判明した。そこで H4K5acK8ac の位置情報がスーパーエンハンサーの指標になるかを検証するため、GSC 株を用いてエンハンサー領域を H4K5acK8ac と H3K27ac のそれぞれのシグナル数が多い順に順位付けした。H4K5acK8ac と H3K27ac の各指標でスーパーエンハンサーと判定された領域が制御している標的遺伝子を調べたところ、約半数のスーパーエンハンサー領域およびその候補標的遺伝子が重複したが、約 4 割のスーパーエンハンサー領域や制御標的遺伝子は H4K5acK8ac または H3K27ac のいずれかの指標のみで見出された (図 1)。

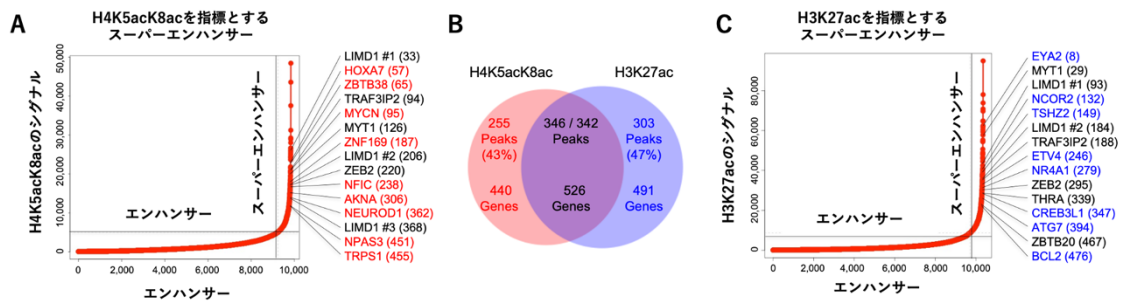


図 1 H4K5acK8ac を指標とするスーパーエンハンサーの順位付け

膠芽腫幹細胞のエンハンサーを H4K5acK8ac (A) または H3K27ac (C) を指標として順位付けした。縦軸に示すシグナルを少ない方から並べた順位を横軸に示す。図の右側に各スーパーエンハンサーの代表的な候補標的遺伝子を示す。括弧内の数字は縦軸に示すシグナルを多い方から並べた順位を示す。遺伝子の色は、赤色は H4K5acK8ac の順位付けでのみスーパーエンハンサーが見いだされた標的遺伝子、青色は H3K27ac の順位付けでのみスーパーエンハンサーが見いだされた標的遺伝子、黒色は両者の順位付けで共通にスーパーエンハンサーが見いだされた標的遺伝子を示す。(B) は H4K5acK8ac または H3K27ac で判定したスーパーエンハンサーのピーク数と候補標的遺伝子の数をベン図で示している。

(2) ヒストン H4K5acK8ac の指標で同定されたスーパーエンハンサーの機能解析

H4K5acK8ac と H3K27ac の指標で判定したスーパーエンハンサーの約 4 割が異なることから、両者のそれぞれの指標でのみスーパーエンハンサーと判定された領域の役割を検証した。H4K5acK8ac の指標で判定されたスーパーエンハンサーのうち、ランク上位の *MYCN* および *NFIC* を候補標的とするスーパーエンハンサーを CRISPR/Cas9 法によるゲノム編集でそれぞれ欠失させ、その影響を検証した。その結果、スーパーエンハンサーの欠失によって *MYCN* と *NFIC* のそれぞれの発現が有意に減少するだけでなく、GSC 株の増殖能が有意に低下し、膠芽腫の幹細胞性に関連するマーカー遺伝子の発現も有意に減少した。膠芽腫の幹細胞は細胞同士が接着した細胞塊を形成するが、*MYCN* や *NFIC* を候補標的とするスーパーエンハンサーを欠失すると細胞塊の形成能も有意に低下した (図 2)。H3K27ac の指標によって特異的にスーパーエンハンサーと判定された複数のゲノム DNA 領域も同様に欠失させて解析したが、本研究で調べた限りでは膠芽腫マーカーの発現減少や細胞塊形成能の低下は検出されなかった。



図 2 H4K5acK8ac の指標で同定されたスーパーエンハンサーの膠芽腫幹細胞性への関与

ゲノム編集によりがん遺伝子のスーパーエンハンサーを欠失させた膠芽腫幹細胞株の位相差画像。スケールバーは 50 μm を示す。ゲノム編集を行っていない膠芽腫幹細胞株 (左) が培養幹細胞の特徴である細胞塊を形成しているのに対し、*MYCN* (中) や *NFIC* (右) を制御するスーパーエンハンサーをゲノム編集で欠失させると細胞塊の形成能が低下した。

以上の結果から、従来のエピゲノム研究でスーパーエンハンサーの判定基準の一つとして用いられてきている H3K27ac に加え、H4K5acK8ac の検出がスーパーエンハンサーを精密に判定するために有効な手法であることが見出された (図 3; Das et al. BMC Genomics 24, 574, 2023)。

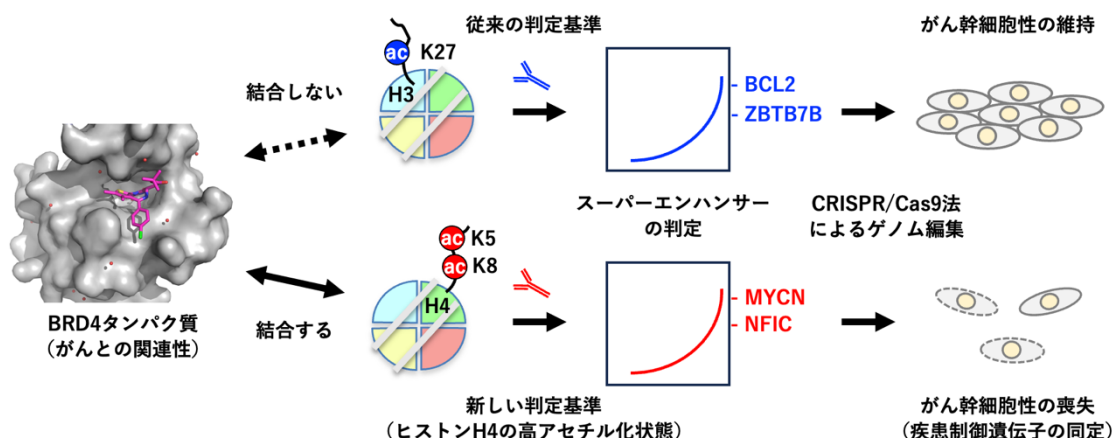


図 3 H4K5acK8ac を指標としたスーパーエンハンサーの精密判定法

活性化クロマチンの指標である H3K27ac で判定されるスーパーエンハンサーはがんとの関連が深い BRD4 と直接的に結合せず、代表的なスーパーエンハンサーをゲノム編集技術で欠失させてもがん幹細胞性は維持された。一方、H4K5acK8ac を指標として判定されたスーパーエンハンサーは BRD4 が直接的に結合する標的であり、ゲノム編集で欠失させるとがん幹細胞性が喪失した。このことから、ヒストン H4 の高アセチル化状態 (K5 と K8 の多重アセチル化状態) の検出は機能的なスーパーエンハンサーを従来技術よりも精密に判定できる可能性が示唆された。

(3) p300/CBP がヒストンのアセチル化を読み書きする制御分子機構の解析

p300/CBP はアセチル化酵素ドメインを介してヒストンテイルをアセチル化するだけでなく、分子内に存在するプロモドメインと呼ばれるドメインを介してアセチル化ヒストンテイルに結合できる。そのため、p300/CBP は潜在的にヒストンのアセチル化を読み書きできると考えられた。そこで低温電子顕微鏡を用いて、あらかじめヒストン H4 テイルをアセチル化したヌクレオソームに対して p300/CBP がどのように結合するかを解析した。その結果、p300/CBP はヒストン H4 の N 末端テイルのアセチル化状態を認識し (読み)、同じヌクレオソーム中の H2B や H3 の N 末端テイルをアセチル化する (書く) ことが判明した (図 4 左)。

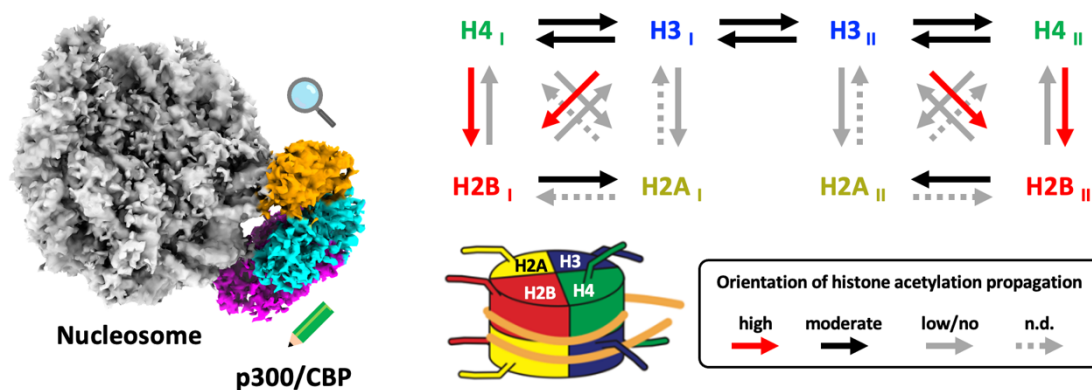


図 4 p300/CBP がヒストンのアセチル化を読み書きする仕組み

(左) p300 とヌクレオソームの複合体のクライオ電子顕微鏡構造の一例。p300 は、リシンアセチル化の認識を担うプロモドメイン (オレンジ) と、リシンアセチル化の付加を担うアセチル化酵素ドメイン (マゼンタ) を介して、ヌクレオソーム (灰色) と結合する。p300 においてプロモドメインとアセチル化酵素ドメインをつなぐ領域を水色で示す。
 (右) ヌクレオソーム中で p300 がヒストンテイルのアセチル化を読み書きする方向性。ヌクレオソーム中のヒストンテイルにあらかじめアセチル化がある場合に p300 がどのヒストンテイルにアセチル化を伝播するかを矢印で示す。ヒストンアセチル化の情報の流れは、H4 テイルと H3 テイル間では双方向性 (黒矢印) であったのに対し、H4 テイルまたは H3 テイルから H2B テイルには強い一方向性 (赤矢印) が見られた。

次に、ヌクレオソーム中のヒストンテイルのアセチル化が p300 によって読み書きされる方向性を系統的に調べた。その結果、H4 テイルと H3 テイル間では双方向にヒストンアセチル化が読み書きされた一方、H4 テイルまたは H3 テイルから H2B テイルには前者から後者に一方向にアセ

チル化が読み書きされることがわかった (図 4 右)。さらに、ヒストンテイルのアセチル化がヌクレオソームの熱安定性に与える影響を生化学的に解析した。その結果、H2B テイルのアセチル化がヌクレオソームからの H2A-H2B 二量体の解離を選択的に促進することが判明した。これらの結果から、ヒストンの H3 または H4 テイルのアセチル化情報は p300/CBP によって H2B テイルに「転写」され、それによってヌクレオソームから H2A-H2B 二量体が剥がれやすくなり、特定の DNA 配列上の転写因子と結合した p300/CBP が接触する遺伝子がゲノム DNA から特異的に転写されることが示唆された (Kikuchi et al. Nat. Commun. 14, 4103, 2023)。

本結果から、ヒストンのアセチル化がヌクレオソームにおいてどのように自己増殖し、遺伝子転写を活性化するかを簡潔に説明するモデル (エピセントラル・モデル) が導かれた (図 5)。このモデルでは、H3-H4 四量体と H2A-H2B 二量体のヌクレオソーム内でのアセチル化はそれぞれ異なる役割を持つ。DNA が遺伝情報の記憶装置であるのと同様に、p300/CBP は H3-H4 四量体内のヒストンアセチル化を複製し、アセチル化された H3-H4 四量体は後成遺伝情報の記憶装置として永続する。また、RNA が DNA 遺伝情報の処理装置の役割を担うのと同様に、p300/CBP は H3-H4 四量体から H2B-H2A 二量体にアセチル化を転写し、アセチル化された H2B-H2A 二量体は自らがヌクレオソームから離脱して特定の遺伝子を転写しやすくすることで、後成遺伝情報の処理装置の役割を担う。すなわち、ヌクレオソームが後成遺伝情報を受け継ぐ H3-H4 四量体とその情報を発現する H2A-H2B 二量体をあわせ持つ点が真核生物の遺伝子転写活性化機構の本質と考えられる。一つのヌクレオソーム中のリシン残基のアセチル化は、それがどのヒストンにあるかに依存して、後成遺伝情報の継承と発現の二重性を持つことが示唆された。

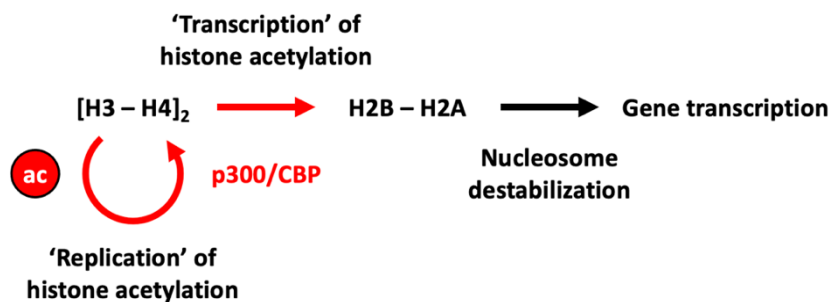


図 5 ヒストンのアセチル化を介した遺伝子転写活性化モデル

図中の矢印は生命情報の流れを示し、ヒストンアセチル化の情報は赤色で示す。特定の DNA 結合性転写因子に結合した p300/CBP は自身が接触できるクロマチンのうち、H3-H4 四量体がアセチル化されたヌクレオソームに対してヒストンのアセチル化を複製し、ヒストンアセチル化の情報を娘細胞に継承する。同時に、同じヌクレオソームの H2B-H2A 二量体にアセチル化を転写してヌクレオソームを不安定化させ、H2B-H2A 二量体の解離を促進する。RNA ポリメラーゼ II は、この不安定化されたヌクレオソームが存在する遺伝子を特異的に転写して H2B-H2A 二量体を交換する。この仕組みによってヒストンアセチル化の情報が発現・消去されると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Umehara Takashi	4. 巻 6
2. 論文標題 Epidrugs: Toward Understanding and Treating Diverse Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epigenomes	6. 最初と最後の頁 18 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/epigenomes6030018	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 Kikuchi Masaki, Morita Satoshi, Goto Mie, Wakamori Masatoshi, Katsura Kazushige, Hanada Kazuharu, Shirouzu Mikako, Umehara Takashi	4. 巻 298
2. 論文標題 Elucidation of binding preferences of YEATS domains to site-specific acetylated nucleosome core particles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102164 ~ 102164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102164	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 Koda Yasuko, Sato Shin, Yamamoto Hirofumi, Niwa Hideaki, Watanabe Hisami, Watanabe Chiduru, Sato Tomohiro, Nakamura Kana, Tanaka Akiko, Shirouzu Mikako, Honma Teruki, Fukami Takehiro, Koyama Hiroo, Umehara Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Design and Synthesis of Tranylcyproamine-Derived LSD1 Inhibitors with Improved hERG and Microsomal Stability Profiles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 848 ~ 854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.2c00120	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 Hideaki, Watanabe Chiduru, Sato Shin, Harada Toshiyuki, Watanabe Hisami, Tabusa Ryo, Fukasawa Shunsuke, Shiobara Ayane, Hashimoto Tomoko, Ohno Osamu, Nakamura Kana, Tsuganezawa Keiko, Tanaka Akiko, Shirouzu Mikako, Honma Teruki, Matsuno Kenji, Umehara Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Structure-Activity Relationship and In Silico Evaluation of cis- and trans-PCPA-Derived Inhibitors of LSD1 and LSD2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1485 ~ 1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.2c00294	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 Das Nando Dulal、Niwa Hideaki、Umehara Takashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Chemical Inhibitors Targeting the Histone Lysine Demethylase Families with Potential for Drug Discovery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epigenomes	6. 最初と最後の頁 7~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/epigenomes7010007	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 Miyazaki Yuka、Kikuchi Masaki、Umezawa Koji、Descamps Aurelie、Nakamura Daichi、Furuie Gaku、Sumida Tomoe、Saito Kanako、Kimura Ninako、Niwa Takashi、Sumida Yuto、Umehara Takashi、Hosoya Takamitsu、Kii Isao	4. 巻 227
2. 論文標題 Structure-activity relationship for the folding intermediate-selective inhibition of DYRK1A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 113948 ~ 113948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2021.113948	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 Aoki Daisuke、Awazu Akinori、Fujii Masashi、Uewaki Jun-ichi、Hashimoto Manami、Tochio Naoya、Umehara Takashi、Tate Shin-ichi	4. 巻 432
2. 論文標題 Ultrasensitive Change in Nucleosome Binding by Multiple Phosphorylations to the Intrinsically Disordered Region of the Histone Chaperone FACT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 4637 ~ 4657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2020.06.011	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 Furukawa Ayako、Wakamori Masatoshi、Arimura Yasuhiro、Ohtomo Hideaki、Tsunaka Yasuo、Kurumizaka Hitoshi、Umehara Takashi、Nishimura Yoshifumi	4. 巻 117
2. 論文標題 Acetylated histone H4 tail enhances histone H3 tail acetylation by altering their mutual dynamics in the nucleosome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences USA	6. 最初と最後の頁 19661 ~ 19663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2010506117	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 Wu Helen D., Kikuchi Masaki, Dagliyan Onur, Aragaki Adam K., Nakamura Hideki, Dokholyan Nikolay V., Umehara Takashi, Inoue Takanari	4. 巻 17
2. 論文標題 Rational design and implementation of a chemically inducible heterotrimerization system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 928 ~ 936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-020-0913-x	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 Wakamori Masatoshi, Okabe Kohki, Ura Kiyoe, Funatsu Takashi, Takinoue Masahiro, Umehara Takashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Quantification of the effect of site-specific histone acetylation on chromatin transcription rate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 12648 ~ 12659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa1050	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 Furukawa Ayako, Wakamori Masatoshi, Arimura Yasuhiro, Ohtomo Hideaki, Tsunaka Yasuo, Kurumizaka Hitoshi, Umehara Takashi, Nishimura Yoshifumi	4. 巻 25
2. 論文標題 Characteristic H3 N-tail dynamics in the nucleosome core particle, nucleosome, and chromatosome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103937 ~ 103937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.103937	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 Noritsugu Kota, Suzuki Takehiro, Dodo Kosuke, Ohgane Kenji, Ichikawa Yasue, Koike Kota, Morita Satoshi, Umehara Takashi, Ogawa Kenji, Sodeoka Mikiko, Dohmae Naoshi, Yoshida Minoru, Ito Akihiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Lysine long-chain fatty acylation regulates the TEAD transcription factor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112388 ~ 112388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112388	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 Liu Nan, Konuma Tsuyoshi, Sharma Rajal, Wang Deyu, Zhao Nan, Cao Lingling, Ju Ying, Liu Di, Wang Shuai, Bosch Almudena et al.	4. 巻 83
2. 論文標題 Histone H3 lysine 27 crotonylation mediates gene transcriptional repression in chromatin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 2206 ~ 2221.e11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2023.05.022	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 Kikuchi Masaki, Morita Satoshi, Wakamori Masatoshi, Sato Shin, Uchikubo-Kamo Tomomi, Suzuki Takehiro, Dohmae Naoshi, Shirouzu Mikako, Umehara Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Epigenetic mechanisms to propagate histone acetylation by p300/CBP	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4103 ~ 4103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-39735-4	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 Das Nando D., Chang Jen-Chien, Hon Chung-Chau, Kelly S. Thomas, Ito Shinsuke, Lizio Marina, Kaczkowski Bogumil, Watanabe Hisami, Katsushima Keisuke, Natsume Atsushi, Koseki Haruhiko, Kondo Yutaka, Minoda Aki, Umehara Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Defining super-enhancers by highly ranked histone H4 multi-acetylation levels identifies transcription factors associated with glioblastoma stem-like properties	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 574 ~ 574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-023-09659-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 該当する

1. 著者名 Kikuchi Masaki, Takase Shohei, Konuma Tsuyoshi, Noritsugu Kota, Sekine Saaya, Ikegami Takahisa, Ito Akihiro, Umehara Takashi	4. 巻 120
2. 論文標題 GAS41 promotes H2A.Z deposition through recognition of the N terminus of histone H3 by the YEATS domain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences USA	6. 最初と最後の頁 e2304103120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2304103120	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 Ito Shinsuke, Umehara Takashi, Koseki Haruhiko	4. 巻 52
2. 論文標題 Polycomb-mediated histone modifications and gene regulation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions	6. 最初と最後の頁 151 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20230336	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Umehara, T.
2. 発表標題 Binding preferences of YEATS domains to acetylated nucleosomes
3. 学会等名 FASEB The Reversible Protein Acetylation in Health and Disease Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kikuchi, M., Morita, S., Wakamori, M., Sato, S., Uchikubo-Kamo, T., Shirouzu, M., Umehara, T.
2. 発表標題 Epigenetic mechanisms to propagate histone acetylation by p300/CBP
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium 2023: Transitions in Biological Systems (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Das, N.D., Chang, J.-C., Hon, C.-C., Kelly, T., Ito, S., Lizio, M., Kaczkowski, B., Watanabe, H., Katsushima, K., Natsume, A., Koseki, H., Kondo, Y., Minoda, A., Umehara, T.
2. 発表標題 Defining super-enhancer landscape by histone H4 multi-acetylation level in glioblastoma stem-like cells
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 菊地正樹, 森田 鋭, 若森昌聡, 佐藤 心, 内窪-加茂友美, 白水美香子, 梅原崇史
2. 発表標題 p300はヒストンのアセチル化をどのように伝播するのか?
3. 学会等名 第143回 日本薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Das, N.D., Chang, J.-C., Hon, C.-C., Kelly, T., Ito, S., Lizio, M., Kaczkowski, B., Watanabe, H., Katsushima, K., Natsume, A., Koseki, H., Kondo, Y., Minoda, A., Umehara, T.
2. 発表標題 Defining super-enhancers by highly ranked histone H4 multi-acetylation levels identifies transcription factors involved in glioblastoma stemness
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地正樹, 高瀬翔平, 則次恒太, 小沼 剛, 池上貴久, 伊藤昭博, 梅原崇史
2. 発表標題 GAS41 YEATSドメインによるアセチル化ヒストン認識の構造基盤
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Umehara, T.
2. 発表標題 Quantifying the effect of epigenetic modification on chromatin transcription
3. 学会等名 第58回 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Umehara, T.
2. 発表標題 Redefinition of super-enhancers by combinatorial acetylation of histone H4
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 組合せ化学修飾情報のゲノム規模マッピング
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅原崇史
2. 発表標題 組合せエピマークH4 [K5ac+K8ac] の検出
3. 学会等名 第14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 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 梅原崇史	4. 発行年 2022年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 11
3. 書名 疾患原因遺伝子 「エピゲノム創薬によるターゲット探索とその開発・応用動向」 pp. 49-59	

1. 著者名 梅原崇史	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 5
3. 書名 病理と臨床 Vol. 40 臨時増刊号 「がんゲノム医療時代の分子腫瘍学：エピジェネティクス (2) ヒストン修飾の異常」 pp.26-30	

1. 著者名 執筆者：81名、技術情報協会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 530
3. 書名 疾患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

理化学研究所 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 https://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

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
---------	---------