

研究報告書

「DNA 維持メチル化の構造基盤とその応用」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成26年10月～平成30年3月

研究者: 有田 恭平

1. 研究のねらい

DNA メチル化やヒストン修飾などのエピジェネティクスは、発生の過程で確立する。分化した細胞のエピジェネティックな情報は、細胞分裂を経て正確に次世代へ継承される。この世代間をまたいだ継承機構により、細胞は固有の形質を維持し、正常な細胞機能・生命現象を発揮する。本研究では DNA 維持メチル化に必須なタンパク質、UHRF1 と維持型メチル化酵素 DNMT1 に焦点をあて、構造生物学的な観点から DNA メチル化の継承機構の解明を目指す。

A. 時間軸(細胞周期)を取り入れた UHRF1 の構造生物学的研究

大腸菌で発現させた組換え UHRF1 と、ほ乳動物の細胞から精製した UHRF1 ではメチル化 DNA やヒストン修飾の認識様式が異なることが報告されている。これは UHRF1 が細胞内環境で適切に翻訳後修飾を受けた結果であると考えられる。従って、細胞内環境で受ける翻訳後修飾を導入した全長 UHRF1 を調製し、その構造と機能を解明することは、DNA 維持メチル化の分子機構の理解につながる。本研究では、細胞周期を同調したほ乳動物細胞の核抽出液を調製し、組換え UHRF1 と反応させ、細胞周期に応じた翻訳後修飾を導入した UHRF1 の導入する方法を確立する。得られた再構成 UHRF1 の静的・動的な構造情報を X 線結晶構造解析や X 線溶液散乱で取得する。生化学的な解析によりヒストン修飾の認識やメチル化 DNA の認識機構を解明する。構造生物学に細胞周期という生命現象の時間軸を導入し、構造生命科学の新しいパラダイムの開拓を目指す。

B. DNMT1 の酵素活性化機構の解明

DNMT1 は全長に近い立体構造が決定されているが、その酵素活性化機構は不明な点が多い。申請者はヒストン H3 や H4 の N 末端テイルが DNMT1 と結合し、その活性を制御することを見いだしている。つまりヒストン修飾が DNMT1 の DNA メチル化活性を制御していることを示唆しており、DNA メチル化とヒストン修飾の 2 種類のエピジェネティックな情報が DNMT1 によって統合されている可能性が考えられる。本研究では構造生物学・生化学的な研究によりヒストンテイルの結合によるアロステリックな DNMT1 の酵素活性化機構の解明を目指す。

DNMT1 は骨髄異形成症候群の標的分子として知られている。一方、UHRF1 は増殖能の高い様々な癌細胞で高発現をしていることが報告されており、がんの治療や診断の標的分子となり得る可能性を秘めている。本研究では UHRF1 の高次構造の形成機構の知見や、DNMT1 の酵素活性化機構の構造生物学的情報を活かして、新規のエピゲノム治療薬の開発も念頭におき研究を遂行する。

2. 研究成果

(1) 概要

A, 時間軸(細胞周期)を取り入れた UHRF1 の構造生物学的研究

大腸菌で発現・精製させた組換え UHRF1 と、細胞周期を同調した HeLa 細胞核抽出液を混ぜ合わせることで、リン酸化修飾を導入した。S 期、G1 期のリン酸化修飾を導入した UHRF1 は生体内の結合因子と考えられるヘミメチル化 DNA と特異的に結合した。このことから、生体内の機能を反映させた UHRF1 の再構成に成功したと考えられる。

再構成した UHRF1 の細胞周期の違いによる高次構造の差異を明らかにするために、放射光施設でサイズ排除クロマトグラフィーと X 線溶液散乱を組み合わせた SEC-SAXS 測定を行った。様々な buffer の組成を条件検討したが、組換え UHRF1 も再構成 UHRF1 も会合した成分が含まれることがわかり、SAXS による高次構造の解析は出来なかった。しかし、高速 AFM による 1 分子解析から、組換え UHRF1 はコンパクトな構造を取っているが、リン酸化修飾を導入した UHRF1 は開いた構造を取っていることが分かった。翻訳後修飾による高次構造の違いにより、細胞内の UHRF1 の機能が制御されると考えられる。

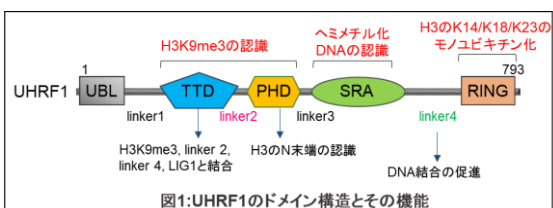
B, DNMT1 の酵素活性化機構の解明

DNA 維持メチル化の過程で、UHRF1 はヒストン H3 の K14, K18, K23 をマルチプルにユビキチン化する E3 ligase 活性を有し、このユビキチン化 H3 に DNMT1 の RFTS ドメインが結合することによって、DNMT1 はクロマチンに呼び込まれることを明らかにした。DNMT1 RFTS と K18/K23 がモノユビキチン化されたヒストン H3 (H3-K18/K23Ub2) との複合体の結晶構造解析に成功し、RFTS が非常に広い接触面積で 2 つのモノユビキチンを同時に認識していることがわかった。H3-K18/K23Ub2 のヒストン H3 の部分は 2-20 番目のアミノ酸残基が RFTS と相互作用していることが明らかになり、ヒストン修飾によってその結合が制御される可能性が考えられた。また、生化学的な実験と分子動力学計算を組み合わせることにより、H3-K18/K23Ub2 が RFTS に結合することによって、DNMT1 の自己活性阻害の構造が解除され、DNMT1 の DNA メチル化活性が著しく促進することがわかった。これらのことから、H3-K18/K23Ub2 の結合による DNMT1 の新たな活性化機構を解明した。

(2) 詳細

A, 時間軸(細胞周期)を取り入れた UHRF1 の構造生物学的研究

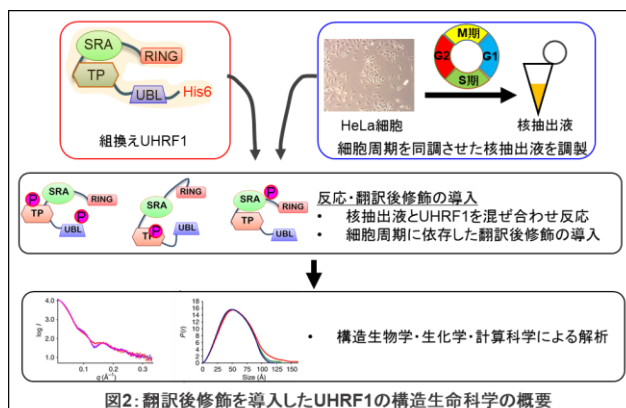
UHRF1 は DNA 維持メチル化に必須の因子であり、N 末端から、UBL ドメイン、tandem tudor domain (TTD), PHD finger, SRA domain, RING finger から成る(図 1)。TTD はヒストン H3 の K9 のメチル化を認識し、PHD



はヒストン H3 のアミノ末端を認識する。SRA はヘミメチル化 DNA に結合する。興味深いことに UHRF1 は組換え体と細胞内では、ヒストン H3 への結合や、メチル化 DNA の認識に関して差異があることが報告されていた。この違いが、細胞内で受ける翻訳後修飾に起因すると考え、本件研究では組換え UHRF1 に翻訳後修飾を導入し細胞内の UHRF1 を再構成することを試みた(図2)。

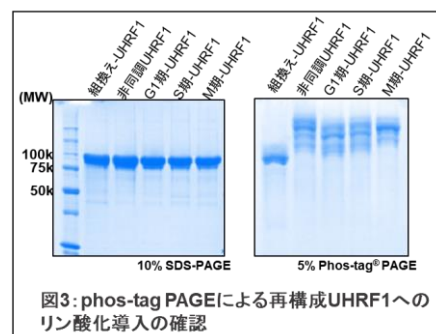
【HeLa 細胞の細胞周期の同調】

組換え UHRF1 に翻訳後修飾を導入するために、HeLa 細胞の細胞周期の同調条件を確立した。S 期への同期は複製阻害剤を用いて double thymidine block 法で行い、2 回目の block には HydroxyUrea を用いた。G1 期への同調は HMG-CoA reductase 阻害剤である Lovastatin を用いて行った。M 期への同調は CDK 阻害剤である RO-3306 とアクチン重合阻害剤である Nocodazole を用いて行った。各細胞周期の同調の確認を Tali® image cytometry で行った。核抽出液の調製は Dignam et al., NAR 1983 に従って、低張液と高張液の 2 種類の buffer を用いて行った。核抽出の確認を転写因子 TBP に対する抗体を用いて確認した。



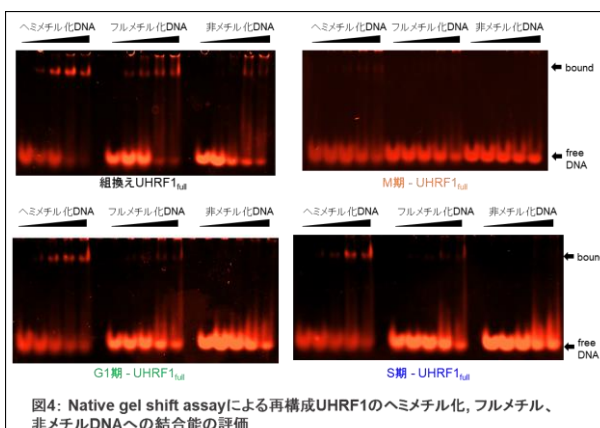
【翻訳後修飾の導入と再構成 UHRF1 の精製】

組換え UHRF1 と HeLa 細胞核抽出液を混ぜ合わせて、翻訳後修飾の導入条件を検討した。Buffer の組成、反応温度・時間を検討した。その結果、Buffer: 40 mM Tris-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 10% glycerol, 0.05% tween20, 5 mM ATP を用いて、15°C で 15 時間の反応条件で効率的に組換え UHRF1 にリン酸化を導入できた。リン酸化の導入は、Phos-tag® SDS-PAGE で確認した。翻訳後修飾を導入した再構成 UHRF1 を高純度に精製した (図 3)。



【再構成 UHRF1 の DNA 結合能と高次構造の解析】

リン酸化を導入した再構成 UHRF1 の DNA 結合能を native gel shift assay で評価した (図 4)。組換え UHRF1 はヘミメチル化 DNA のみならず、フルメチル化・非メチル化 DNA にも非特異的に結合した。一方で、G1 期および S 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 はヘミメチル化 DNA に高い特異性を示した。M 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 はどのメチル化状態の DNA にも結合しなかった。M 期において、UHRF1 はクロマチン上から解離することが報告されている。従って、M 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 の DNA 結合能の消失は、細胞内で起こる現象を反映したものと考えると考えらえる。



再構成 UHRF1 の細胞周期の違いによる高次構造の差異を明らかにするために、放射光施設 Photon Factory BL10C でサイズ排除クロマトグラフィーと X 線溶液散乱を組み合わせた

SEC-SAXS 測定を行った。Buffer の組成を検討したが、ギニエ解析の結果から組換え UHRF1 も再構成 UHRF1 も会合した成分が含まれることがわかった。そこで、より低濃度で1分子解析が行える高速 AFM 測定を行った(図 5)。組換え UHRF1 はコンパクトな構造を取ることがわかった。UHRF1 は TTD-PHD ドメインと SRA ドメインとの間の相互作用によりコンパクトな構造をとることが考えられているが、実際に 1 分子解析により UHRF1 の高次構造を評価することができた。一方で、G1 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 は伸びた構造を形成し、運動性が高い状態にあることがわかった。S 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 は、閉じたり伸びたりといった構造変化を繰り返していたが、G1 期の UHRF1 ほど運動性は高くなかった。G1

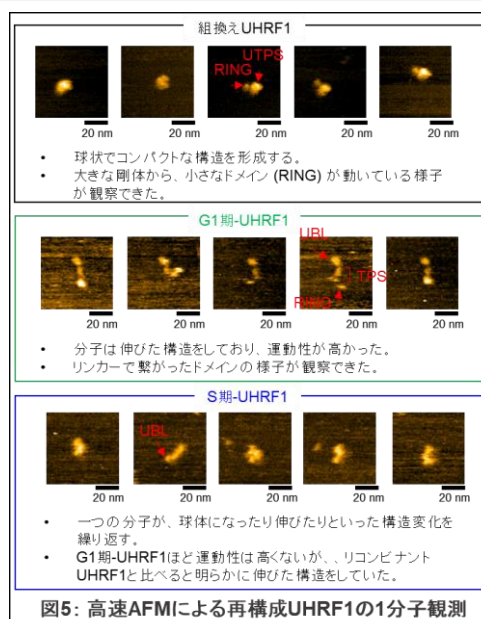


図5: 高速AFMによる再構成UHRF1の1分子観測

期、S 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 はヘミメチル化 DNA 特異的な DNA 結合能を獲得したが、その際にはコンパクトな高次構造が開いた構造に変換していることが明らかになった。

B. DNMT1 の酵素活性化機構の解明

DNA 維持メチル化は、複製後に一時的に生じるヘミメチル化 DNA を UHRF1 の SRA ドメインが認識することで始まる。その後、UHRF1 の RING finger の E3 ligase 活性により

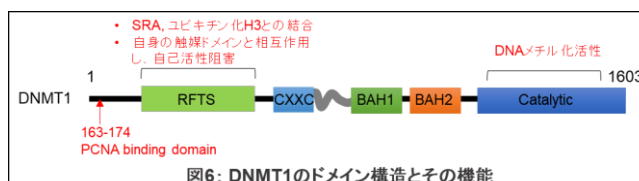


図6: DNMT1のドメイン構造とその機能

近傍のヒストン H3 がユビキチン化される。このユビキチン化 H3 に DNMT1 の RFTS ドメインが結合することで、DNMT1 はヘミメチル化 DNA に呼び込まれ、新生鎖 DNA をメチル化する。しかし、UHRF1 がどのようなユビキチン鎖を H3 に付加するのか、DNMT1 がどのようなユビキチン化状態のヒストン H3 を認識するかは不明であった(図 6)。

【UHRF1 によるヒストン H3 のユビキチン化】

共同研究者 西山敦哉講師(東京大学 医科学研究所)は、DNA 複製と DNA 維持メチル化の過程を再現可能な試験管内染色体複製系であるアフリカツメガエル卵母細胞系を用いて、UHRF1 がヒストン H3 をユビキチン化することを明らかにしている。このユビキチン化 H3 を DNMT1 で pull down し、その結合画分を質量分析で解析したところ、DNMT1 は 2 分子のユビキチンが結合したヒストン H3 と特異性があることがわかった。Ubiquitin-AQUA/PRM 法により、ユビキチン鎖の定量を行ったところ、ヒストン H3 はよく知られたポリユビキチン化ではなく、K14, K18, K23 がマルチプルにモノユビキチン化されていることがわかった。

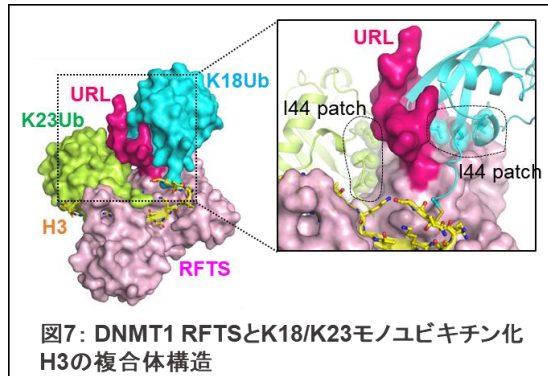
【K18/K23 モノユビキチン化 H3 と RFTS の相互作用解析】

DNMT1 RFTS ドメインによるユビキチン化 H3 の認識機構を解明するために、K18/K23 がモノユビキチン化されたヒストン H3 (H3-K18/K23Ub2) アナログの調製を行った。ユビキチン化の標的となるヒストン H3 上のリジン残基をシステイン残基に変異させ、G76C 変異体ユビキチ

ンとジスルフィド結合によって、部位特異的に 2 か所がモノユビキチン化されたヒストン H3 を調製した。この様に調製した H3-K18/K23Ub2 と RFTS との結合を等温滴定型カロリメトリー (ITC) で解析したところ、 $K_d = 17 \text{ nM}$ 、化学量論比 1:1 で強固に特異的に結合することがわかった。また、RFTS はユビキチン単体とは結合せず、ヒストン H3 とは $K_d = 1 \text{ }\mu\text{M}$ 程度で結合した。RFTS は K18、または K23 がモノユビキチン化されたヒストン H3 とも結合するが、その化学量論比は 1:1 にはならなかった。このことから、in vitro でも DNMT1 RFTS は 2 か所モノユビキチン化されたヒストン H3 と特異的に結合する性質を持つことがわかった。

【K18/K23 モノユビキチン化 H3 と RFTS の X 線結晶構造解析】

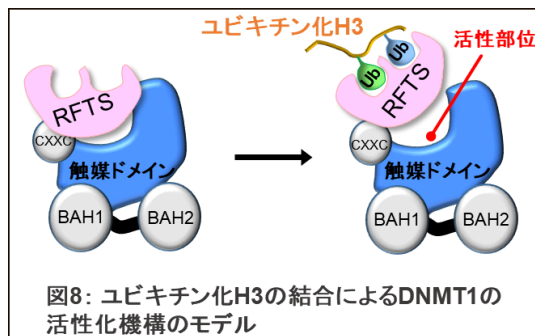
RFTS と H3-K18/K23Ub2 の複合体をゲルろ過カラムクロマトグラフィーによって調製し、結晶化に成功し、その複合体構造を X 線結晶構造解析法で決定した (図 7)。RFTS には K18 にリンクしたユビキチン (K18Ub) と K23 にリンクしたユビキチン (K23Ub) のそれぞれの I44 パッチと結合する分子表面をもち、K18Ub は RFTS の既知の UIM (ubiquitin interacting motif) と相互作用し、K23Ub は今



回新規に同定した RFTS の疎水性分子表面で認識されていた。H3-K18/K23Ub2 の結合に伴い、DNMT1 の全長構造や RFTS 単独の構造では disorder していたループ領域の構造が誘起され、K18Ub と K23Ub の間に入り込み、それぞれのユビキチンと親水性の相互作用をしていた。興味深いことに、K23Ub はこれまでに報告されたことがない分子表面を使って RFTS と相互作用していた。

H3-K18/K23Ub2 のヒストン H3 の部分は 2-20 番目の電子密度が観測された。ヒストン H3 の 10-15 番目のアミノ酸残基が RFTS と分子間 β シートを形成していた。さらに、ヒストン H3 の N 末端領域 2-9 番目は、RFTS と K23Ub に挟まれて認識されていることがわかり、付加されたユビキチンがヒストン H3 の認識に寄与する珍しい認識機構を解明した。

DNMT1 は RFTS ドメインが触媒ドメインの活性部位に入り込み、自己活性阻害型の構造をとることが知られている。生化学的な実験により、H3-K18/K23Ub2 が DNMT1 に結合すると、DNMT1 の DNA メチル化活性が促進されることがわかった。さらに分子動力学計算を行ったところ、RFTS ドメインが触媒ドメインの活性部位から解離していく初期段階の構造変化を再現することができた。これまでに DNMT1 の酵素活性化機構に関して詳細は不明であったが、H3-K18/K23Ub2 の結合により DNMT1 の高次構造の再配向が起こり、DNA メチル化活性が促進されることがわかった (図 8)。このことは、ユビキチン化 H3 が DNMT1 を正しい場所に呼び込むと同時に、その酵素活性を制御していることになり、DNA 維持メチル化の新しい分子機構を解明した。



3. 今後の展開

A. 時間軸(細胞周期)を取り入れた UHRF1 の構造生物学的研究

本研究により、哺乳類細胞の核抽出液を用いて、組換えタンパク質に効率的に翻訳後修飾を導入できることがわかった。UHRF1 は細胞周期 S 期では DNA 維持メチル化に関与し、複製後に一時的に生じるヘミメチル化 DNA を認識すると考えられていたが、翻訳後修飾が導入されていない組換え UHRF1 は、フルメチル化・非メチル化 DNA にも非特異的に結合することが示されていた。しかし、本研究により S 期の核抽出液により翻訳後修飾を導入した UHRF1 はヘミメチル化 DNA 特異的な DNA 結合能を獲得したことから、細胞内の状態に近いタンパク質を再構成できたと考える。

一方で、当初研究項目に挙げた細胞周期に応じた翻訳後修飾を導入した UHRF1 の高次構造の差異は明らかにできなかった。UHRF1 は TTD-PHD-SRA ドメインの領域が相互作用し合い高次構造を形成することが報告されていたので、X 線溶液散乱による高次構造の変化の観測を試みた。しかし、UHRF1 全長は会合しやすく、そのため UHRF1 単体からの正味の散乱パターンを正確に観測できなかった。また、高速 AFM による 1 分子解析によって組換え UHRF1, S 期および G1 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 の構造を観測することができた。一方で、M 期の翻訳後修飾を導入した UHRF1 は基板上に固定が出来ず観測が出来なかった。

また、翻訳後修飾サイトを質量分析で同定することも試みたが、正確に再現あるデータを取得できなかった。大きな問題点としては、核抽出液と反応させることで翻訳後修飾は導入できるが、その均一性を確保できない点にあった。当初の予定では、各細胞周期で“肝”となるリン酸化サイトがあると仮定し、そのサイトの同定を考えていたが、不均一な翻訳後修飾の導入により同定には至らなかった。UHRF1 は 5 つのドメインとそれをつなぐ 4 つのリンカーから成る複雑なマルチドメインタンパク質である。それ故に、翻訳後修飾を受けるサイトやその組み合わせも非常に複雑であった。2 つのドメインから成るようなタンパク質など、より単純なドメイン構造をもつタンパク質に今回の翻訳後修飾を導入する方法を適用することにより、再構成したタンパク質を調製し、構造生物学的な研究を展開できる可能性があると考ええる。

B. DNMT1 の酵素活性化機構の解明

本研究により、2 か所ユビキチン化されたヒストン H3 による DNMT1 の新規の酵素活性化機構を明らかにした。DNMT1 は RFTS ドメインが触媒ドメインの活性部位に入り込む自己阻害型の構造をとることが知られている。これまでに UHRF1 の SRA ドメインとの相互作用によって DNMT1 の酵素活性が促進することが報告されていたが、その促進の効果は弱く、SRA ドメインと RFTS ドメインとの相互作用も弱かった。しかし、ユビキチン化 H3 は RFTS と非常に強い親和性で特異的に結合する。この強固な結合が、DNMT1 をヘミメチル化部位で特異的に活性化する機構につながっていると考えられる。

UHRF1 はヒストン H3 の K14, K18, K23 をマルチプルにモノユビキチン化する。今回、K18 と K23 がモノユビキチン化されたヒストン H3 と RFTS の複合体の構造を決定した。しかし、RFTS は K14 と K18, K14 と K23 の組み合わせがモノユビキチン化されたヒストン H3 とともに非常に強い親和性かつ、特異的に結合する。さらに、K14, K18, K23 の 3 か所がモノユビキチン化された

ヒストン H3 が生体内には存在することが考えられる。従って、K14 と K18, K14 と K23 の 2 か所に加えて、K14/K18/K23 の 3 か所がモノユビキチン化されたヒストン H3 と RFTS の相互作用解析、構造解析を行うことが、DNA 維持メチル化におけるヒストン H3 ユビキチンシグナルの全容解明につながると考える。

骨髄異形成症候群の薬剤である 5-アザシチジンは DNMT の活性部位に不可逆的に結合することで DNA メチル化を制御するエピゲノム薬剤である。しかし、副作用が大きくその用法は限定的である。本研究で、DNMT1 の RFTS ドメインにユビキチンを認識モジュールが存在することを明らかにした。RFTS ドメインは哺乳類の他のタンパク質では見られず、DNMT1 のみが有するドメインである。従って、DNMT1 の RFTS ドメインのユビキチン認識モジュールを標的にして、DNMT1 の阻害剤を開発することは、非常に特異性が高く、効果的に DNMT1 の機能を制御できる可能性がある。近年、エピゲノム創薬は注目を集めており、エピゲノム情報を書き込む酵素のみならず、エピゲノム情報を読み取る因子を標的に薬剤開発も進んでいる。今後は、がん細胞における異常な DNA メチル化を制御するための薬剤開発を展開していく必要があるが、本研究成果がその情報基盤となると考える。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

研究項目 1 では、細胞内で受ける翻訳後修飾をタンパク質に導入し、細胞周期という時間軸を加えた新しい構造生物学の展開を目指した。細胞の核抽出液を用いてタンパク質にリン酸化を導入でき、翻訳後修飾による機能が制御されることを示し、一定の成果を挙げることができた。しかし、翻訳後修飾の不均一性を克服することができず、論文化に向けた成果をまとめるには至らなかった。今後はより単純なドメイン構造をもつタンパク質に翻訳後修飾を導入する方法を適用することで、時間軸を導入した構造生物学的な研究を展開していきたい。

研究項目 2 では、DNA 維持メチル化におけるヒストン H3 ユビキチンシグナルの分子機構を解明でき論文化に至った。これまでに報告されていなかった、ヒストン H3 のマルチプルモノユビキチン化の同定、DNMT1 によるその認識機構や新規の酵素活性化機構を解明できた点は、クロマチン生物学だけでなく、ユビキチン生物学にも大きなインパクトを与えたと考える。今後は、得られた立体構造情報をもとにした新規の DNA メチル化阻害剤の開発など、応用面への展開が必要になると考える。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

DNA 維持メチル化機構の解明を目指し、UHRF1 の翻訳後修飾の構造解明と DNMT1 の活性化機構の解明の2つを目標とした。前者については、翻訳後修飾を試験管内で行わせる条件を探し、一定の反応が起こったことを示した。予想を超えて反応が複雑なため構造の不均一性を克服して構造決定するところには至っていないが、UHRF1 の構造変化を観察できたことなど一定の進展があったと認められる。後者 DNMT1 の活性化機構に関しては、

UHRF1 がヒストン H3 の E3 リガーゼであること、UHRF1 によって K18/K23 がモノユビキチン化された H3 が、RFTS と結合し DNMT1 をリクルートすることを証明し、論文化したことはさきがけ期間の成果として十分評価できる。また LIG1 による UHRF1 の複製サイトの呼び込み機構と高次構造変化の解析結果も大きな成果である。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Ishiyama S, Nishiyama A, Saeki Y, Moritsugu K, Morimoto D, Yamaguchi L, Arai N, Matsumura R, Kawakami T, Mishima Y, Hojo H, Shimamura S, Ishikawa F, Tajima S, Tanaka K, Ariyoshi M, Shirakawa M, Ikeguchi M, Kidera A, Suetake I, *Arita K, *Nakanishi M. Structure of the Dnmt1 reader module complexed with a unique two-mono-ubiquitin mark on histone H3 reveals the basis for DNA methylation maintenance. Mol Cell 68 350-360, 2017
2. Mishima Y, Brueckner L, Takahashi S, Kawakami T, Arita K, Oka S, Otani J, Hojo H, Shirakawa M, Suetake I. RFTS-dependent negative regulation of Dnmt1 by nucleosome. The FEBS Journal 284, 3455-3469 2017
3. Ferry L, Fournier A, Tsusaka T, Adelmant G, Shimazu T, Matano S, Kirsh O, Amouroux R, Dohmae N, Suzuki T, Filion GJ, Deng W, de Dieuleveult M, Fritsch L, Kudithipudi S, Jeltsch A, Leonhardt H, Hajkova P, Marto JA, Arita K, Shinkai Y, Defossez PA. Methylation of DNA Ligase 1 by G9a/GLP recruits UHRF1 to replicating DNA and regulates DNA methylation. Mol Cell 67, 550-565, 2017
4. Yamaguchi L, Nishiyama A, Misaki T, Johmura Y, Ueda J, Arita K, Nagao K, Obuse C, Nakanishi M. Usp7-dependent histone H3 deubiquitylation regulates maintenance of DNA methylation. Sci Rep. 2017 Dec;7(1):55. doi: 10.1038/s41598-017-00136-5.

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会発表

学会名: 第 16 回蛋白質科学会年会ワークショップ

「人工的にカスタマイズされた蛋白質による生命現象の再構成」

演題: 細胞内で受ける翻訳後修飾を導入したタンパク質の調製と評価

場所: 福岡国際会議場 日時: 2016 年 6 月 9 日

学会名: 第 39 回分子生物学会年会シンポジウム

「動的セントラルドグマによる細胞ホメオスタシス」

演題: UHRF1 のリン酸化修飾による構造-機能変換機構

場所:パシフィコ横浜 日時:2016 年 11 月 30 日

学会名:第 9 回日本エピジェネティクス研究会年会 奨励賞受賞講演

演題:DNA 維持メチル化に関与する UHRF1 タンパク質の構造生物学的研究

場所:東京一ツ橋学術総合センター 日時:2015 年 5 月 25 日～5 月 26 日

受賞

第 9 回日本エピジェネティクス研究会奨励賞受賞 (2015 年)

平成 27 年度文部科学大臣賞若手科学者賞 (2015 年)

プレスリリース

プレスリリース「細胞固有の形質が遺伝する仕組みを解明」(2017 年 10 月)

<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20171020-2/index.html>