

ゲノムネットワークプロジェクトの  
課題の報告

プログラム名	(1) <b>ゲノム機能情報の解析</b> (2) ヒトゲノムネットワークプラットフォームの構築 (3) 次世代ゲノム解析技術の開発 (4) 個別生命機能の解析 (5) 動的ネットワーク解析技術開発					
課題の分類	(1) 中核機関 (2) 指定課題 (3) <b>公募課題</b>					
課題名 (和英併記)	ゲノムタイリングアレイを用いたヒト転写レギュロームの解明 (Analysis of Human Transcription Regulome using a Genome Tiling Array)					
代表研究者名 (所属機関・職名)	白髭 克彦 (国立大学法人東京工業大学・教授)					
年度別研究費 (千円)	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	合計
	160,000	160,000	160,000	242,222	100,000	822,222
研究組織図	研究者名		所属機関・部局・職			専門分野
	代表機関	☆白髭 克彦	国立大学法人東京工業大学・生命理工学研究科・教授			ゲノム機能構造
	分担機関	☆油谷 浩幸	国立大学法人東京大学・先端科学技術研究センター・教授			メディカルゲノム
		☆伊藤 武彦	株式会社三菱総合研究所・先端科学技術研究センター・主任研究員			ゲノム情報学
		☆木村 宏	国立大学法人大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授			ゲノム高次構造
<p><b>【研究目的】</b> 我々は横軸研究グループとして、ChIP-chip 法というゲノム解析の必須基盤技術の確立に努め、縦軸研究機関に技術供与を行う。さらに、本技術を用いた種々のタンパクプロファイル解析から、細胞核内のクロマチン高次構造と転写制御の関係について新たな突破口、バイオロジーを開拓する。共同解析を通して同一の細胞集団における異なる転写因子の結合プロファイルを得ることに加え、時間経過に伴う転写因子相互作用のネットワークについてより多次元的な解析法を開発する。縦軸研究者との共同研究を通して得られたプロファイルデータを中心に、転写因子、クロマチン制御因子、タンパク修飾を含め 50~100 程度の因子について全ゲノムレベルでのプロファイルマップを作成し、これらのデータを元に、転写制御の全体像を体系的に解析、理解可能なシステム (転写制御ネットワーク解析システム) を構築することを目指す。このため、国立大学法人東京大学、国立大学法人大阪大学、株式会社三菱総合研究所と共同で業務を行う。本事業の遂行にあたっては、別途定められているゲノムネットワークコンソーシアム規約を遵守して業務を行うものとする。</p>						
<p><b>【課題の概要】</b> ゲノム上の遺伝情報は、転写因子等の蛋白質複合体により、高度に制御を受けている。ヒトの場合、30 億塩基対にも及ぶ巨大 DNA から必要な部分だけを読み取るために、転写制御は高い階層性をもって機能しているが、その詳細は不明である。現在のゲノム研究は遺伝子が制御を受けた結果産物である転写産物、蛋白の種類や量の変動に焦点を当てているが、真に転写制御を理解するには、産物の量的変動とともに、ゲノム上の DNA-転写因子相互作用を網羅的に捉え、転写因子の標的となるゲノム配列と全遺伝子産物を解析する必要がある。本研究では、ゲノム全体を余すことなく解析可能なタイリングアレイを用い、申請者らが開発した高精度 ChIP-chip 法 (DNA チップを用い転写因子の結合位置を網羅的に特定する方法) により、転写制御因子の結合位置と全転写産物の網羅的かつ定量的同定を行い、転写制御機構の階層性と連携 (レギュローム) を明らかにする。</p>						

## 【平成20年8月末までの研究成果】

### 1) ChIP-chip法によるタンパク-DNA相互作用の網羅的解析(白髭、油谷、木村)

縦軸研究者からの依頼サンプルについて、マウスプロモーターアレイ、全ゲノムアレイを用い、ChIP-chip解析を行った。また、CTCF、コヒーシン、NELF、各ヒストン修飾、RNAポリメラーゼ、コンデンシン、COUP-TFII、PPAR $\gamma$ /RXR、smad2/3、p53、 $\beta$ -catenin、GATA1/2、男性ホルモン受容体(AR)等についてそれぞれEncode領域、プロモーター領域、全ゲノムレベルでの網羅的局在解析を、異なる細胞種(HeLa、繊維芽細胞、B細胞)を用いて行った。いずれも、今年度末までに、コンソーシアム内に開示の予定である(現在60件程度の登録数であるが、最終的には100を超える予定である)。以下に、いくつかのタンパクを例として進捗状況を報告する。

#### ア) Hes1タンパクのChIP-chip解析(影山らとの連携)

Hes1タンパクは、細胞の分化過程に関係する遺伝子調節経路である、Notchシグナリングの主要な担い手である転写因子である。当研究においては、縦軸研究者である影山等との共同により、Hes1抗体およびHes1ノックアウトマウスをコントロールとして用い、マウスの全プロモーターレベルおよび全染色体レベルでのHes1結合部位の検索を行った。その結果、全ゲノムレベルでは507箇所、全プロモーターレベルでは109カ所の結合配列の候補を得た。これらは既知のHes1結合部位も含まれており、かつ、多数の新規結合部位を含んでいた。現在、Hes1の転写制御下にあると考えられる候補遺伝子について、確認中である。

#### イ) Sox9タンパクのChIP-chip解析(浅原らとの連携)

Sox9については、浅原等との共同研究により解析を進めた。ヒト軟骨細胞からのChIP-chip解析では有意なシグナルを得ることが出来ず、細胞量、処理法、様々なパラメーターを試行錯誤したが、良好な結果は得られなかった。そこで、力価の高い抗体が得られているマウスについて、セルトリ細胞および軟骨細胞を用いChIP解析を行ったところ、20倍程度の既知の結合配列の濃縮が認められた。そのため、既に確立されたプロトコルに従い、ChIP-chip解析を行ったが、有意なシグナルはほとんど得られなかった。そこで、データについて詳細に検討を行い、細胞量を従来用いていた量の3倍用い解析を行ったところ、初めて有意なシグナルを検出することが出来た。結果、全ゲノム領域170カ所のSox9結合候補配列をセルトリ細胞について得た。軟骨細胞については8カ所であった。現在これらの結合部位について、鋭意解析を進めている。面白いことに、最初にサンプルの質を判断するために用いたAmhおよびCol2a1のプロモーター部位には、Sox9の結合はごくわずかに認められたのみであった。現在、マップされた領域について、Sox9のターゲット因子を検索中である。

その他、連携研究については、林崎(RNAポリメラーゼ、投稿済)、井上(AR、投稿済)、眞貝(ヒストンメチラーゼ)、上田(技術供与)、古関(技術供与)、岡崎(PPAR $\gamma$ /RXR)らと行い、それぞれ、成果を既に報告あるいは報告する予定である。

#### ウ) コヒーシンとCTCFのChIP-chip解析

遺伝子は、その生物の生命活動の中で、特定の時期に特定の場所(細胞)で発現することによってその機能を発揮している。このような時空間特異的な遺伝子発現は、エンハンサー配列により制御されているわけであるが、エンハンサーとプロモーターの距離が数百キロベース(kb)から1メガベース(Mb)に及んでいる例も知られている。遺伝子が正しい時期に正しい場所で発現するためには、プロモーターが適切にエンハンサーと相互作用する必要があるが、どのように(時には)数メガにも及ぶ距離を乗り越え、目的とした遺伝子だけを正しく選択し、発現させ得るのか、その仕組みはほとんどわかっていない。この制御が適切に行われないと、発現制御に「混線」が起きて、細胞、組織、さらには生物個体に、さまざまな障害が生じる可能性がある。この「混線」回避のために、ゲノムはパーティション(区切り)で区画化されていると考えられている。この区切りは「インスレーター」または「バウンダリー(境界)」と呼ばれている。

コヒーシンは名前の示す通り、S期でDNA複製された結果生じた姉妹染色分体を束ねて接着させ(コヒージョン)、染色体を正確に分配するために必須な役割を持つ蛋白質複合体である。4つのサブユニットでリング状の構造を作り、その中に2本のクロマチン繊維を束ねていると考えられている。その構造と必須機能は、酵母からヒトまで広く保存されている。コヒーシンは染色体分配以外にも組換え、修復、転写において重要な役割を担うことが、近年の研究から示されてい

る。特に転写との関係については、早くから示唆されている。私たちは、以上のような背景に加え、マウスの神経細胞など、分化した(増殖しない)細胞でもコヒーシンの存在は確認されること、さらに、コヒーシンサブユニットの変異やコヒーシンローダー**Scc2**の変異が重篤な発生・分化異常を伴う**CdLs**(**コルネリア・デ・ランゲ**)と呼ばれる疾患をヒトで引き起こすことから、より直接的にコヒーシンが転写に機能しているのではないかと考えた。

そこで、**ChIP-chip**法を用い、ヒトのコヒーシンの局在の解析を行った。ヒトゲノムの約1%(**30 Mb**)をカバーする**ENCODE**アレイチップを用いたところ、コヒーシンサブユニットの一つである**Scc1**について**167**カ所で統計的に有意な局在部位が検出された。他のコヒーシンサブユニットについても、同様な結果が得られた。これらの局在は、**siRNA**でコヒーシンのサブユニットをノックダウンした場合、消失または低下するため、コヒーシン特異的であった。さらに、正常に近い不死化したヒト2倍体繊維芽細胞や**B**細胞では、**HeLa**細胞との共通部位の他に、それぞれの細胞に特異な局在部位が見出された。さらに、ヒト全ゲノムに対して、コヒーシンの**ChIP-chip**解析を行った結果、**8,811**カ所の有意な局在部位が同定された。場所の内訳は、**49%**が遺伝子間、**35%**がイントロンの中、**13%**が遺伝子から**5kb**以内に存在した。特に、遺伝子の上流あるいは下流の**5kb**以内に、有意に**2**倍程度(タンパクがランダムに配置すると仮定した場合に比べて)コヒーシンが濃縮して局在していることが明らかとなった。

この解析過程において、私たちはコヒーシン局在部位が、既にインシュレーター結合蛋白質**CTCF** (**CCCTC-binding factor**)の結合領域として報告されていることに気付いた。そこで、**CTCF**結合部位を**ENCODE**アレイチップで解析したところ、驚くべきことに、**98%**のコヒーシン局在部位が**CTCF**と一致した(**165/167**)。さらに、ヒト全ゲノム領域について解析を行った結果、**13,894**カ所の**CTCF**結合部位が同定され、そのうち**7,813**カ所がコヒーシンと一致した。これはコヒーシン局在部位のうち**89%**が**CTCF**と一致することを意味している。コヒーシンと**CTCF**の局在の相互依存性を調べたところ、**CTCF**を**siRNA**でノックダウンした細胞では、コヒーシンの特異的な局在は顕著に減少した。一方で、コヒーシンのクロマチン結合量そのものには変化は見出されなかった。このことは、**CTCF**はコヒーシンがヒトゲノム上の特定の場所に局在するために必要であるが、コヒーシンの結合には関係がないことを示唆している。逆に、**CTCF**は局在も結合もコヒーシンに対する依存性は低かった。

さらに、コヒーシンが実際にインスレーター機能にも関与するかを、**ニワトリbeta-globin**のlocus control region (**LCR**)由来の**HS4**インスレーターを用いたレポーターシステムにより解析した。その結果、**CTCF**およびコヒーシンが**HS4**インスレーターの機能にも関与することが示された。

通常、私たちの体の細胞は、母親・父親由来という**2**つのセットのゲノムを持っている。この**2**セットのゲノムは多くの場合、その由来に関係なく発現されている。しかしながら、ある遺伝子座では「インプリンティング」と呼ばれる機構によって、母親・父親由来が厳密に区別されていることが知られている。コヒーシンが結合するいくつかの領域は、このインプリンティングを制御していることが知られているため、コヒーシンがインプリンティングに関与しているか否かを調べたところ、**H19/IGF2**遺伝子座において、母親由来の遺伝子座では、**CTCF**が結合することによってエンハンサーをブロックし、**H19**のみの転写を促進させ、父親由来の遺伝子座では、結合領域の**DNA**メチル化により、**CTCF**が結合できず、その結果、エンハンサーがブロッキングされないため、**H19**の代わりに**IGF2**の転写活性化が行われることが判明し、コヒーシンがインプリンティングに関与していることが判明した。

コヒーシンがインシュレーターの構築に必要であるという発見により、コヒーシンの構成蛋白質やその制御因子の突然変異により引き起こされる**CdLs**や**Roberts/SC phocomelia**症候群(いずれも、成長・精神遅延など、さまざまな発生異常を引き起こす)等の「コヒーシン病」と呼ぶべき遺伝病が、発生・分化過程での転写の調節異常により引き起こされることが強く示唆された。**CTCF**がコヒーシンの局在に必要なであるが、コヒーシンは**CTCF**の局在に必要なではないという結果から、インシュレーターの機能にとっては、**CTCF**以上にコヒーシンが重要だろうと我々は考えている。

私たちはコヒーシンが二本のクロマチンを束ねる分子であることを考慮し、ループの形成にコヒーシンが関与していると考えている。このループは発現制御単位を反映しており、染色体上には、このようにループ状に束ねられた単位が数多く存在していると考えられる。異なるループは核内では空間的に隔てら

れ、相互作用が不可能であると考えれば、コヒーシンのインスレーター機能を説明できる。また、このループにより、時には数メガも離れて存在するエンハンサーを、空間的にプロモーターの近傍に配置することが可能である。このモデルはコヒーシンをループの構成因子として仮定することで、非常に自由度の高いモデルになっている。つまり、我々が酵母で示したように、コヒーシスが自由にクロマチン上を(それこそ、カーテンリングのように)動ける分子であるとするならば、コヒーシンの中をクロマチンが入り出すことで、エンハンサーは自身が活性化すべき目的のプロモーター配列をスキャンしつつ選択することが可能となるし、発生の時に見られるような段階的な遺伝子発現のメカニズムもうまく説明できると思われる。このモデルの検証は次の興味深い課題であり、そのためには染色体高次構造を正確かつ詳細に解析可能な系の構築が必須である。

現在、コヒーシン病の患者20例の転写プロファイル比較とコヒーシン結合部位のマップを作成し(*nature Genetics*投稿済)、コヒーシン結合部位と、コヒーシン病患者の遺伝子発現の間に正の相関を検出した段階である。

#### エ) 転写停止因子NELFによる新たな転写制御ネットワークの探求

近年の研究成果から、転写はmRNAを合成しているRNAポリメラーゼIIを一時停止させることによって制御されていることが示されている。この制御はNELFというタンパク質に依存しており、NELFの結合により転写は一時的に停止し、解離により再スタートすることが判明している。実際にNELFの機能を抑えた細胞では一時停止が減少し、mRNAの合成量は増大することが知られている。そこで、NELFによるRNAポリメラーゼの一時停止がどの範囲の遺伝子の発現/転写の律速になっているかを調べることで、新たな転写ネットワークの発見につながると考えられた。まず、NELFとRNAPolIIIについてChIP-chipによりプロファイル解析を行ったところ、1500カ所の領域でNELFとRNAPolIIIは局在が一致した。さらに、NELFをRNAiによりノックダウンすると、NELFの局在部位は10分の1まで減少したため、正しくNELFの結合を測定していると判断した。NELFとPolIIIの局在はほとんどの場合プロモーター部位で一致していたが、NELFはより広く遺伝子内部までいくつかのピークを作り分散していることが判明した。現在、こういったNELFのシグナルが、遺伝子内でPolIIIの速度が低下する領域と一致しているか否かを検索中である。

#### オ) その他の因子

コンデンシン、Smc5/6等の転写因子については、良好な解析条件が得られていないため、現在アルゴリズムの見直しも含め検討している。必要に応じて、ChIP-seq解析へ移行する。

#### 2) データ解析と転写ネットワークの体系化(伊藤)

データの可視化、データプロファイルの相関解析プログラムについては細かい点を除いては完成に近づきつつあるが、タンパク局在位置を特定するためのアルゴリズムについて、いくらかの柔軟性を持たせる必要がある(これは、広い分布を示すタンパク等の場合、現行のアルゴリズムでは明らかに対応できないためである)。今年度、NELF-PolIIIの共局在、CTCF-コヒーシンの共局在、相互依存性を示し、特に後者の場合は、このシステムを用い、新しい転写情報制御機構を発見したことは特筆に値する。これらの結果は、1)に示したCTCF-コヒーシン共局在の論文にまとめられているが、コヒーシスが、実際にインスレーター機能を担っているかを調べるための転写との関連性解析としてその成果がまとめられている。具体的には、コヒーシンとCTCFのノックダウン後のゲノムワイドな転写変化をそれぞれ、ヒト転写解析用チップを用いて解析し、そこから、CTCFノックダウンを行った場合もコヒーシンノックダウンを行った場合も、それぞれのタンパクの局在部位から25kb以内にある遺伝子は、転写が増加する傾向の発見として体系的にまとめられた。Hes1、Sox9についても新規制御遺伝子の新規候補を網羅的に発見した。

#### 3) 転写ネットワーク解析システムにより予測された制御機構の検証(伊藤、白髭、油谷)

コヒーシン、CTCFの共局在について上記の2)の解析から、両者が共局在し転写制御に関わるとの予測を得たため、RNAiの手法により両者をそれぞれKOし、相互依存性、転写への影響を解析した。その結果、それぞれの因子が転写へ及ぼす影響は高い相関があり、コヒーシンの局在がCTCFへ依存していることを示すことが出来た。また、これらの解析の過程でre-ChIP

法(2回異なる抗体を用いてChIPを行い、二つの因子が共局在することを示す方法)を構築できた。最終的にコヒーシンのインシュレーター機能を発見できたことが、本システムの最大の収穫である。

#### 4) 次世代ゲノム解析技術への対応(油谷、白髭)

タイリングアレイ解析技術に加えて、次世代高速シーケンサーを用いた転写レギュローム解析はより再現性が高く、低コストの技術として期待される。すなわち、クロマチン免疫沈降したDNAを直接配列決定することが可能となり、ヒストン修飾や転写因子結合部位の同定に広く用いられつつある。1回のランで数千万に及ぶDNA分子の両端25~50塩基の配列を決定でき、レファレンスとなるゲノムにマップ可能なタグ配列を得るために長さも十分である。そこで、昨年度後半からはChIP-chip法とChIPシーケンシング法の性能比較を進めた。実際にこれまでのタイリングアレイ解析で用いてきた個々のヒストン修飾や転写因子を特異的に認識する抗体を用いてChIP-chip解析あるいはChIPシーケンシング解析を行うことにより、各種ヒストン修飾(H4アセチル化、H3アセチル化、H3K4me1、H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3、H3K36me3)、P53、smad2/3、 $\beta$ -catenin、等の転写因子について全ゲノムの結合部位データが得られている。

- 配列タグに方向性の情報も含まれるので高解像度に結合部位を特定できた。
- タイリングアレイでは用いたアレイのプローブ密度にもよるが、前後15前後のプローブのシグナル値に基づいて統計処理を行うため、現在使用しているゲノムタイリングアレイでは500塩基というWindowサイズで計算処理を行っている。転写因子のマッピングなどでは有意となる領域の概ね中心に結合モチーフが認められることが多いものの、ヒストン修飾のようにヌクレオソーム毎に修飾が異なる現象の観察にはより高密度あるいは両ストランドのアレイを用いることが望ましい。とは言え、全ゲノムをカバーするために必要なアレイ枚数の増加につながるのでは現実的ではないと考えられる。

#### シーケンサーの問題点

- 類似配列が存在する場合には、当然のことながら得られた配列をマッピング出来ない。読み取りタグを長くすることでユニークなアラインメントが得られる一方、シーケンサーエラーが増える危険性もある。
- タイリングアレイではChIPにより得られるDNA全体を増幅し標識反応を行うのに対して、シーケンサーによる解析では特定の塩基長DNA断片のライブラリーを作成する必要がある。クロマチン構造を反映したデータの歪みが認められ、ヒストン修飾の解析にはクロマチン断片化条件の再検討を行った。超音波処理時間の延長あるいはMNase処理へのプロトコールの変更により、ほぼ期待される結果が得られることが判明した。今年度内に実験的に検証しながら、プロトコールの最適化を進めていく予定である。

以上より、タイリングアレイとシーケンサーによるデータの互換性は良好であり、横軸研究班として新技術への移行を積極的に進めることとなった。タイリングアレイは複数の製造方法があり、オリゴのデザインや実験方法により解析結果の互換性が保証されるものではなかった。シーケンサーによる解析はDNAのリニア増幅、標識、ハイブリダイゼーション、スキャンというステップをシーケンシングというデジタルデータに置換することが出来ることから、解析装置によるバイアスは最小限に留められるのではないかと期待される。

#### 5) ヒストン修飾抗体の作成とマッピング(木村)

20種類以上のヒストン修飾についてそれぞれ特異的な抗体を作成した。これらを用いて、ヒストン修飾のダイナミクスについて明らかにした。得られたデータは全て登録済みであり、抗体も縦軸研究グループ(眞貝、岡崎、古関、安井ら)に配布した。

#### 6) コヒーシンアセチル化修飾を特異的に認識する抗体の作成と利用(白髭)

コヒーシンがアセチル化されることが判明し、その抗体を作成した結果、極めて特異性の高い抗体を作成できた。コヒーシンのアセチル化は転写制御と深く関わる証拠があるので、アセチル化コヒーシンの動態を明らかにするべく実験中である。

**【GNPとの関連・GNPへの貢献】**

a) 転写・制御の解明に関連する研究成果

ChIP-chip法の確立

網羅的に転写因子の結合部位を決定するための方法論を確立した。

コヒーシンのインシュレータ機能の発見

分配装置であると考えられていたコヒーシンが、転写のインシュレータとして機能することを発見した。

ヒストン修飾との関連

p53はDNA傷害により活性化（アセチル化及びリン酸化）され、核内に移行し転写を制御する。5-FU刺激によりヒストンH4はアセチル化される。遺伝子間領域やイントロン領域など、p53がプロモーター以外の役割を行っていると考えられる領域には、H3K4me1修飾が単相性ピークとして存在し、エンハンサーとして機能していることが推測された。

クロマチン制御

転写因子Gが結合する標的遺伝子にクロマチン制御遺伝子があり、実際にヒストン修飾の変化が観察された。標的遺伝子のノックダウンにより表現型の変化が観察されることから、本因子はクロマチン構造の制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

結合配列の予測

smad2/3因子はその結合配列の特異性が低く、実際の結合に使われている配列は不明であった。本研究では結合領域近傍に高頻度に存在する配列モチーフを探索した結果、smad結合配列の他にAP-1結合配列も高頻度に存在することが判明し、両者が共通に存在する頻度は低いことから、AP-1結合配列も認識配列として用いられている可能性が高いと考えられた。

共役因子の予測

smad2/3結合領域から100塩基以上離れた領域に存在する配列モチーフを探索した結果、別の因子の結合モチーフの濃縮が認められた。この因子の結合配列の改変、因子のノックダウンにより発現誘導が抑制されたことから、smad2/3と協調的に作用していることが推測される。

b) 縦軸研究（又は横軸研究）への貢献に繋がる研究成果

方法論の確立と、Hes1、Sox9、AR、CTCF、コヒーシン、P53について、ゲノムワイドなマップを作成した。いずれも新たな転写因子カスケードの発見へつながるものと期待され、縦軸研究の展開に間違いなく貢献している。

**【当該研究に関して活用した研究データ・リソース】**

該当なし。

**【主な研究論文とその概要】**

1. H. Betts Lindroos, L. Strom, T. Itoh, Y. Katou, K. Shirahige\*, and C. Sjogren\* (\*equally contributed author). Chromosomal Association of the Smc5/6 Complex Reveals that It Functions in Differently Regulated Pathways. Mol Cell., 22, 755-767 (2006)
2. Y. Katou, K. Kaneshiro, H. Aburatani, and K. Shirahige: Genomic Approach for the Understanding of Dynamic Aspect of Chromosome Behavior. Methods in Enzymology, Elsevier Life Sciences (CA), vol. 409, chapter 23, 389-410 in “DNA Repair” (edited by J. Campbell) (2006)
3. K. Kaneshiro, S. Tsutsumi, S. Tsuji, K. Shirahige, and H. Aburatani An integrated map of p53-binding sites and histone modification in the human ENCODE regions Genomics, 89, 178-188 (2007)
4. K. Takayama, K. Kaneshiro, S. Tsutsumi, K. Horie-Inoue, K. Ikeda, T. Urano, N. Ijichi, Y. Ouchi, K. Shirahige, H. Aburatani, and S. Inoue Identification of novel androgen response genes in prostate cancer cells by coupling chromatin immunoprecipitation and genomic microarray analysis. Oncogene. 26, 4453-4463 (2007)
5. K. S. Wendt\*, K. Yoshida\*, T. Itoh\*, M. Bando, B. Koch, E. Schirghuber, S. Tsutsumi, G. Nagae, K. Ishihara, T. Mishiro, K. Yahata, F. Imamoto, H. Aburatani, M. Nakao, N. Imamoto, K. Maeshima, K. Shirahige#, and J.-M. Peters# Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. Nature (article). 451, 796-801 (2008) (\*equally contributed author) (#shared corresponding author)

**【特許出願数の実績】**

なし。