

定量的 1 分子蛍光イメージングと計算機シミュレーションを用いたゲノムダイナミクスの解析

今井 亮輔^{1,2}, 海津 一成³, 野崎 慎^{1,4}, 前島 一博^{1,2}, 高橋 恒一^{3,4}

ゲノム DNA は細胞の核内で 3 次元的に折りたたまれ、クロマチンと呼ばれる構造を形成している。近年、我々の行った実験をはじめとするいくつかの研究によって、クロマチンは定説であった規則的な 30 nm の構造を持たず、ヌクレオソーム線維が不規則に折りたたまれて構成されていることがわかってきた。この構造ではヌクレオソームは物理的な束縛を受けないため、よりダイナミックな状態であることが予想される。これは、タンパク質がゲノム DNA を検索するのにきわめて有利であると考えられる。最近我々は、ヌクレオソームの 1 分子イメージングにより、生きた動物細胞においてヌクレオソームが局所的にゆらいでいることを発見した。さらに、モンテカルロ計算機シミュレーションなどを組み合わせ、ヌクレオソームのゆらぎはタンパク質のクロマチンへのアクセシビリティを向上させ、ゲノム情報が検索される際にきわめて重要であることを示した。

1. はじめに

長いひも状のゲノム DNA は細胞核内で 3 次元的に折りたたまれて存在している。この DNA の情報は多種多様なタンパク質によって検索・読み出しがなされ、細胞のさまざまな機能に貢献している。しかし、この情報検索のメカニズムについてはいまだによくわかっていない。ゲノム DNA はコアヒストンに巻きついてヌクレオソーム線維 (beads-on-a-string または 10 nm 線維) と呼ばれる構造体を形成している¹⁻³。長い間、このヌクレオソームは直径 30 nm の規則的なクロマチン線維に折りたたまれ、そこからさらに規則的な階層構造をとると考えられてきた⁴⁻⁷。

しかしながら、我々が行ったクライオ電子顕微鏡観察や放射光 X 線散乱解析をはじめとするいくつかの実験によって、クロマチンは細胞内で不規則に折りたたまれた構造をとることがわかった。これは「線維が溶けているような状態」であり、「パックの中に詰められた糸こんにゃくのような状態」といい換えると想像しやすいだろう。すなわち、30 nm クロマチン線維は細胞内にほとんど存在しないことが明らかになったのである (図 1)⁸⁻¹⁵。

不規則な折りたたみ構造は、古くから提唱されていた規則正しい階層構造と比べて物理的束縛が少ないため、局所的によりダイナミックであることが予想される。つまりヌクレオソーム線維はゆらいでおり^{8-10,12,13}、このゆらぎは、タンパク質がゲノム DNA 中のターゲット部分を探し出すために重要であると考えられる。それでは、どのようにしたら、タンパク質などが自由に動き回る (拡散する) 生細胞内のクロマチン環境を調べられるだろうか？ そして、細胞内でタンパク質はどのように目的のクロマチン領域にたどり着くのだろうか？ これらの根本的な疑問にアプローチするため、我々は 1 分子イメージング¹⁶⁻¹⁸ やモンテカルロ計算機シミュレーション^{19,20} などといった *in vivo/in silico* の手法を組み合わせることにした。

¹ 国立遺伝学研究所構造遺伝学研究センター (〒411-8540 静岡県三島市谷田 1111)

² 総合研究大学院大学生命科学研究科遺伝学専攻

³ 独立行政法人理化学研究所生命システム研究センター

⁴ 慶應義塾大学先端生命科学研究所

Genome dynamics revealed by single-molecule imaging and computer simulation

Ryosuke Imai^{1,2}, Kazunari Kaizu³, Tadasu Nozaki^{1,4}, Kazuhiro Maeshima^{1,2}, and Koichi Takahashi^{3,4} (Structural Biology Center, National Institute of Genetics, Yata 1111, Mishima, Shizuoka 411-8540, Japan, ²Department of Genetics, School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies (Sokendai), ³Quantitative Biology Center, RIKEN, ⁴Institute for Advanced Biosciences, Keio University)

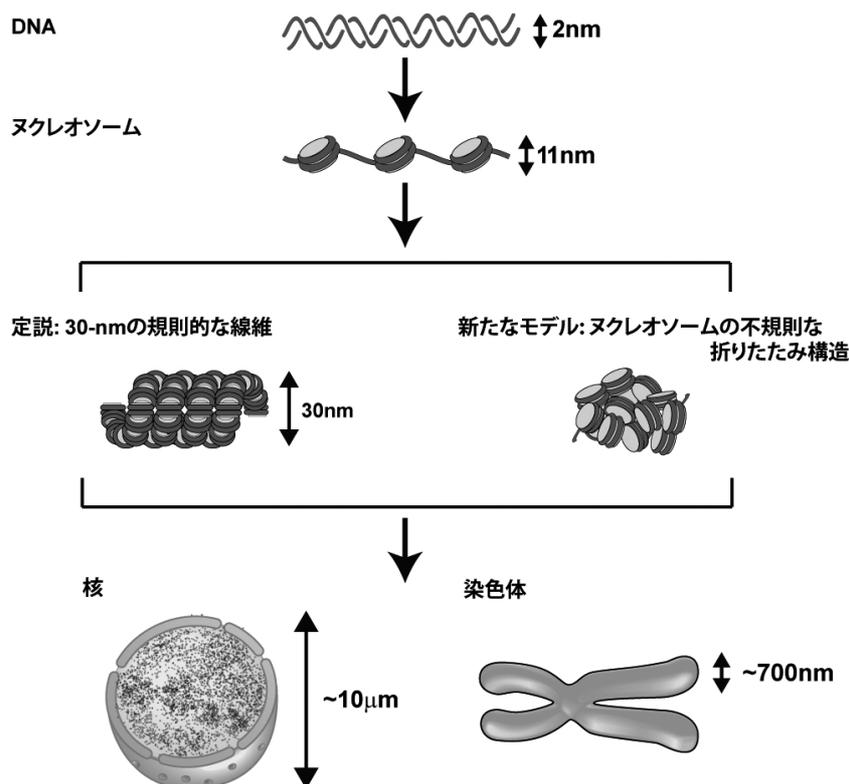


図1 DNA から間期クロマチンや分裂期染色体までの構造の模式図

長い間、ヌクレオソームは30 nm線維などの規則的な構造に折りたたまれている(中段左)と考えられていた。しかし最近、不規則に折りたたまれて収納されている(中段右)ことが示された。文献10, 図1より一部改変。

2. 生細胞におけるヌクレオソームの1分子イメージング

どのようにすれば生きた動物細胞を用いてヌクレオソームがゆらいでいるところを観察できるだろうか？ これを実現するため、生細胞におけるヌクレオソームの1分子イメージングを試みた。まず、1分子のヌクレオソームを観察するために、光活性化型緑色蛍光タンパク質(photoactivatable-GFP, PA-GFP)をコアヒストンの安定な構成成分であるヒストンH4²¹⁾に融合し(図2A)^{22~24)}、この融合タンパク質を非常に低いレベルでシカDM細胞およびヒトHeLa細胞に発現させた²⁵⁾。そして、1分子イメージングのため、細胞内の限られた範囲だけを照らし出すことができる斜光照明の顕微鏡システム²⁶⁾を用いて観察を行った(図2B)²³⁾。PA-GFPは通常、405 nmの波長によって活性化されないとGFPの蛍光を発しない(図2A右)²³⁾。しかし意外なことに、405 nmレーザーによる活性化を行わなくても、DMおよびHeLa細胞においてごく少数のPA-GFPが自発的に活性化し(図2A左)²³⁾、それらを核内で蛍光輝点として観察できることがわかった(図2A左および2C)^{23, 25)}。さらに、PA-GFP-H4の輝点は、1分子による蛍光の特徴である1段階の蛍光退色が起こることが観察された²⁵⁾。また、PA-GFP-H4の細胞内発現量は内在性H4の

5%以下であると推測され、一つのヌクレオソームに同時に2分子のPA-GFP-H4が取り込まれるのはきわめてまれであると考えられた²⁵⁾。これらの結果より、観察された蛍光輝点はそれぞれ1分子のPA-GFP-H4によって標識された1分子のヌクレオソームであると結論づけられた²⁵⁾。

3. 生きた動物細胞におけるヌクレオソームの局所的なゆらぎ

ヌクレオソームのゆらぎを実際に観察するため、まず我々は、PA-GFP-H4を発現するDM細胞を斜光照明法を用いて観察し、間期クロマチンおよび分裂期染色体内のヌクレオソームのシグナルを動画(~30 ms/frame)として記録した。観察した蛍光輝点は点拡がり関数でフィッティングし、正確な中心を決定した。そして、0から0.18秒間で、ヌクレオソームがゆらいでいるところを捉えることに成功した²⁵⁾。次に、PA-GFP-H4を発現するHeLa細胞においても同様に解析を行い、同様なヌクレオソームのゆらぎを観察した²⁵⁾。これにより、ヌクレオソームのゆらぎが哺乳類細胞での一般的な現象であることが示唆された。また、興味深いことに、ヌクレオソームのゆらぎの分布が、間期クロマチンでも分裂期染色体でも同じようにみえた(~50 nm/30 ms)²⁵⁾。

一方、ガラス表面に精製したGFPを固定した場合(図

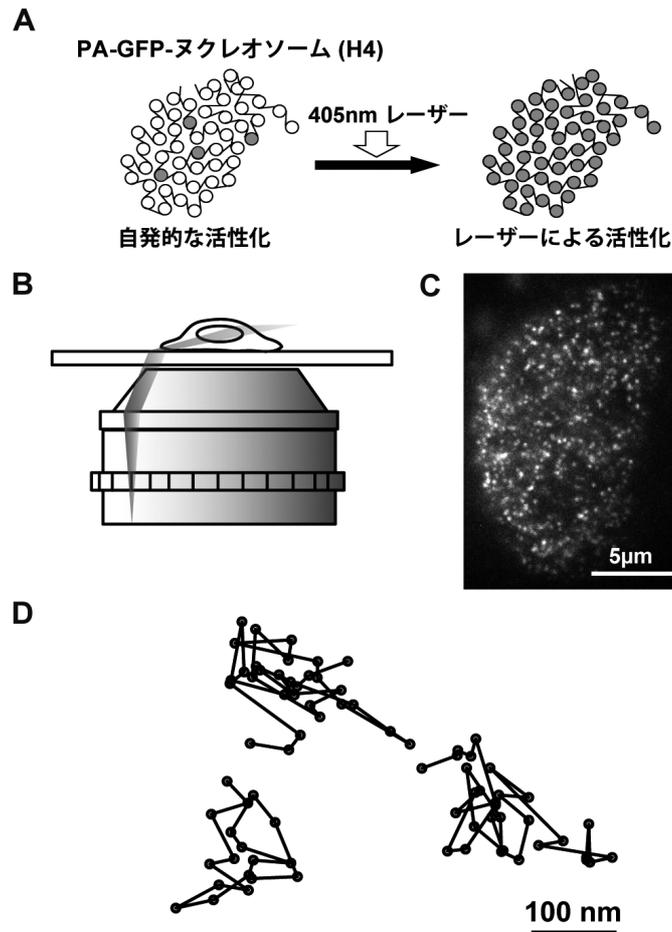


図2 ヌクレオソームの1分子イメージング

(A) 一般的に、PA-GFPは405 nmのレーザーで活性化されて蛍光を発する(右)。しかし、ごく一部のPA-GFP-H4はレーザーによる活性化なしに自発的に活性化する(左)。ヌクレオソームの1分子イメージングではこの自発的に活性化したPA-GFP-H4を観察している。(B) 斜光照明法²⁶⁾の模式図。488 nmのレーザーを搭載したニコンのTIRF顕微鏡システムを用いた。薄層の光を当てることで、細胞内の限られた範囲のみを照らすことができる。(C) PA-GFP-H4を発現させたDM細胞に対して、斜光照明法を用いて行ったヌクレオソームの1分子イメージング。ヌクレオソーム1分子が一つの蛍光輝点として観察できる。ヌクレオソームの追跡にはu-trackというソフトウェア³³⁾を用いた。一つ一つの輝点を点拡がり関数でフィッティングし、正確に輝点の中心を決定した²²⁾。(D) 蛍光を発するヌクレオソーム1分子の代表的な軌跡。図2は文献23、図3から転載。

3Cおよび3D)²³⁾、動きの平均は 12.8 ± 0.2 nm/30 msであり、生細胞で観察したPA-GFP-H4の動き(~ 50 nm/30 ms)²⁵⁾に比べて非常に小さかった。したがって、顕微鏡観察システムそのものに起因する動きは、ヌクレオソームの動きと比較してごくわずかであることがわかった。

これまでの実験はPA-GFP-H4を用いて行ってきた。しかしながら、ヒストンH4のN末端テール部分はアセチル化、メチル化など多くの修飾が起こることが知られており、PA-GFPによる立体障害によって、H4のN末端テールの適切な修飾やその修飾機能に支障が起こる可能性も否定できない。このため、H4のC末端側にPA-GFPを融合させたH4-PA-GFPを作製し、解析を行った(図3A)²³⁾。

ヌクレオソームのゆらぎの2次元軌跡の典型例および動きの分布を図2D²³⁾および図3B²³⁾にそれぞれ示している。この分布プロファイルはPA-GFP-H4で得たものと一致していた²⁵⁾。この結果から、ヌクレオソームのゆらぎはPA-GFPの融合位置に影響されないことが示された。さらに、ヌクレオソームの動きに対して細胞全体あるいは核の動きがどれくらい寄与しているか評価するため、同じタイムフレームにおけるヌクレオソーム全体の重心の動きを計算した(図4A)²³⁾。計算した重心の動き(5.5 ± 0.1 nm/30 ms)(図4B)²³⁾は図3A²³⁾および3B²³⁾で示した動きよりも非常に小さかった。また、この重心の動きは特徴的な方向性を持たず、等方的であることが示された(図4B)²³⁾。そしてこ

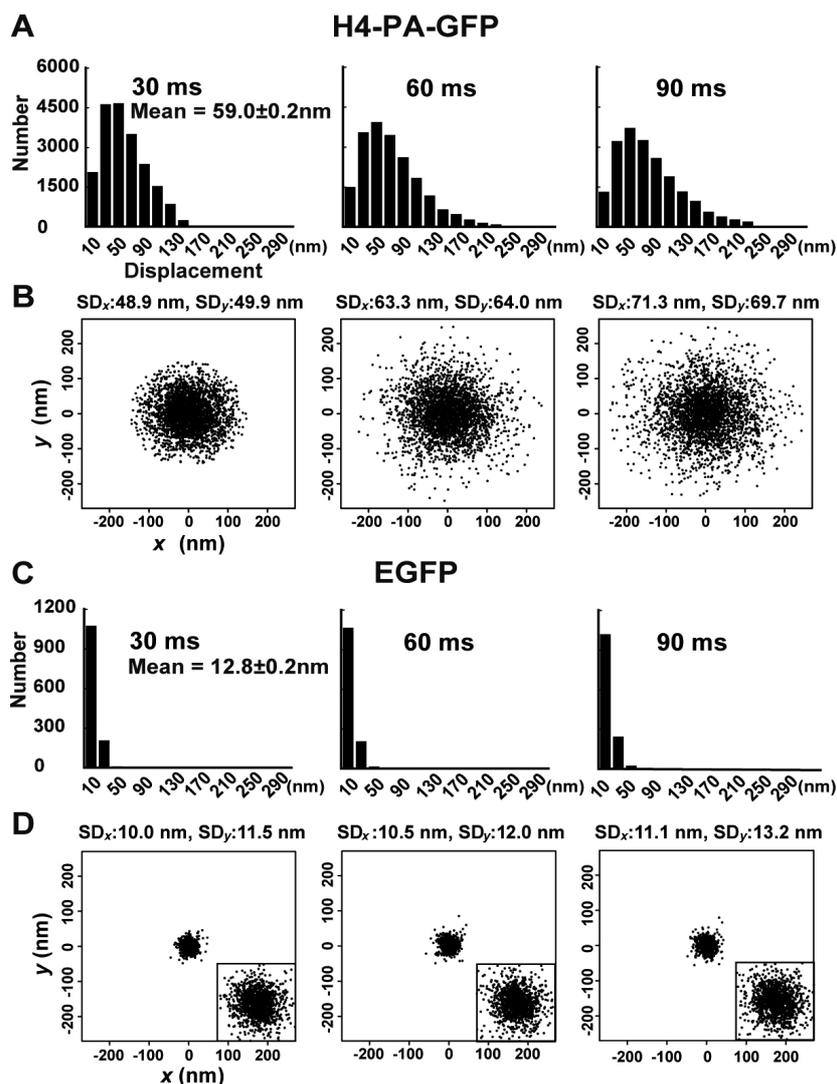


図3 H4-PA-GFPのヌクレオソーム1分子解析

(A) 間期のDM細胞における、30 ms (左)、60 ms (中央)、90 ms (右)でのヌクレオソームの動き (7細胞から20,000点)。30 msにおける動きの平均値±標準誤差を示してある。(B) 30 ms (左)、60 ms (中央)、90 ms (右)でのx-y平面におけるヌクレオソームの動きの分布。7細胞から3,000点解析している。標準誤差 (SD_x および SD_y) を図中に示している。(A) および (B) で示した値は、もともとは2次元で計算している。3次元での値を得るために、これらの値に $\sqrt{1.5}$ をかけた。(C) ガラス表面に固定した高感度緑色蛍光タンパク質 (EGFP) の30 ms (左)、60 ms (中央)、90 ms (右)での動きのヒストグラム ($n=1300$)。30 msにおける動きの平均値±標準誤差を示してある。(D) 30 ms (左)、60 ms (中央)、90 ms (右)でのx-y平面におけるEGFPの動きの分布。標準誤差 (SD_x および SD_y) を図中に示している。図中右下の枠内に3倍に拡大した分布を示した。図3は文献23、図4から転載。

れは、細胞や核の大局的な動きもヌクレオソームの動きにほとんど寄与しないということを示している。

ヌクレオソームのゆらぎをさらに解析するため、DM細胞および固定したGFPの平均2乗変位 (MSD) (μm^2) を標準誤差とともにプロットした (図4C)²³。このヌクレオソームのプロットに対する指数関数のフィッティングから、 $\text{MSD} = 0.022t^{0.36}$ という関係が得られた (図4C)²³。すなわちMSD値は短時間に急速に増加し、その後時間経過とともに傾きが小さくなる。この結果は、ヌクレオソームは運動しているものの、その運動はある領域内に制限され

ているというモデルを示唆するものである。また最近、McNallyのグループがH2B-EGFPを用いたシングルヌクレオソームの追跡データを報告しているが²⁷、我々がPA-GFP-H4を用いて得たデータと一致している。

4. クロマチン環境の *in silico* での再現

では、ヌクレオソームがゆらいでいる環境はどのように有利なのだろうか？我々はこの問いに答えるため、計算機上でクロマチン環境を再現することを試みた。さまざま

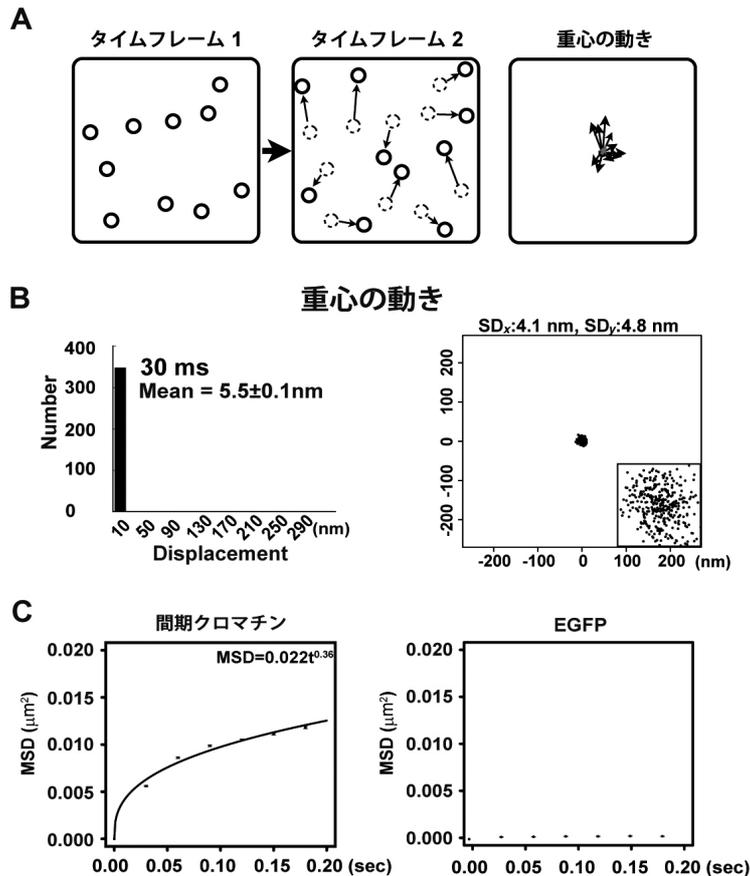


図4 生きた哺乳動物細胞におけるヌクレオソームのゆらぎ

(A) 同じタイムフレームにおけるたくさんのヌクレオソームから重心の動きを計算する方法の模式図。黒い矢印はヌクレオソームのゆらぎを示している。黒い矢印を足し合わせた重心の動きは、それぞれのヌクレオソームの動き（黒い矢印）に比べて非常に小さい。(B) 30 msでの重心の動きのヒストグラム（左）およびx-y平面における分布（右、7細胞から350点）。図中右下の枠内に10倍に拡大した分布を示す。(C) 間期クロマチンでのヌクレオソーム（左）およびガラス表面に固定したEGFP（右）における、0から0.18 sでの平均2乗分布（MSD）と標準誤差。ヌクレオソームは異常拡散しているといえる。これは、ヌクレオソームは範囲を制限された状態でゆらぐというモデルを示唆している。エラーバーは平均値の標準誤差を表している。ヌクレオソームのMSDのプロットは、もともと2次元で計算している。3次元の値を得るため、2次元でのMSD値を1.5倍した。図4は文献23、図5から転載。

なクロマチン環境下でのタンパク質の動きを調べるため、我々が蛍光相関分光法（FCS）により得た核内や染色体内のEGFPペンタマー（~150 kDa）の拡散係数（ D 、表1）²⁵⁾をパラメータとして用い、メトロポリスモンテカルロ計算機シミュレーション^{19,20)}を行った。EGFPペンタマーはEGFP5個を直列に連結させたもので（EGFP五量体）、細胞内のタンパク質の拡散（動き）を調べるためのモデルタンパク質である。このシミュレーションでは、ヌクレオソームは流体力学的直径が10 nmの球（図5²³⁾における赤い球）として、EGFPペンタマーの分子は直径13 nmの球（図5²³⁾における緑の球）として、それぞれ計算されている。まず、ヌクレオソームの濃度を0.1 mMおよび0.5 mMとして計算した（図5A）²³⁾。0.5 mMは、分裂期染色体やヘテロクロマチンのように凝縮したクロマチン環境に相当する^{28~30)}。仮想的なクロマチン環境におけるシミュレシ

ョンは以下のようにして行う（図5B）²³⁾。まず、設定したい濃度に合わせて空間にたくさんの球を設置し（図5B²³⁾における第1段階）、動く順番をランダムに割り振る（第2段階）。そして1番の球からランダムな方向に動かしていく（第3段階）。動きの量は拡散係数に基づく（標準偏差の）3次元正規分布に従う。また、この移動でほかの球と衝突した場合は、動かさずに元の位置にとどめる。その後、次の球に移り（第4段階）、同様にその球を動かしていく、これをすべての球について行う。最終的に、13 nmの球（EGFPペンタマー）の動きを追跡する。

その結果、0.1 mMのヌクレオソーム環境では、EGFPペンタマーはほぼ自由に動くことができた（図5C左）²³⁾。一方で、凝縮したクロマチンに相当する0.5 mMのヌクレオソーム環境では、ヌクレオソームを固定した状態ではEGFPペンタマーは最初の位置からあまり遠くまでは動く

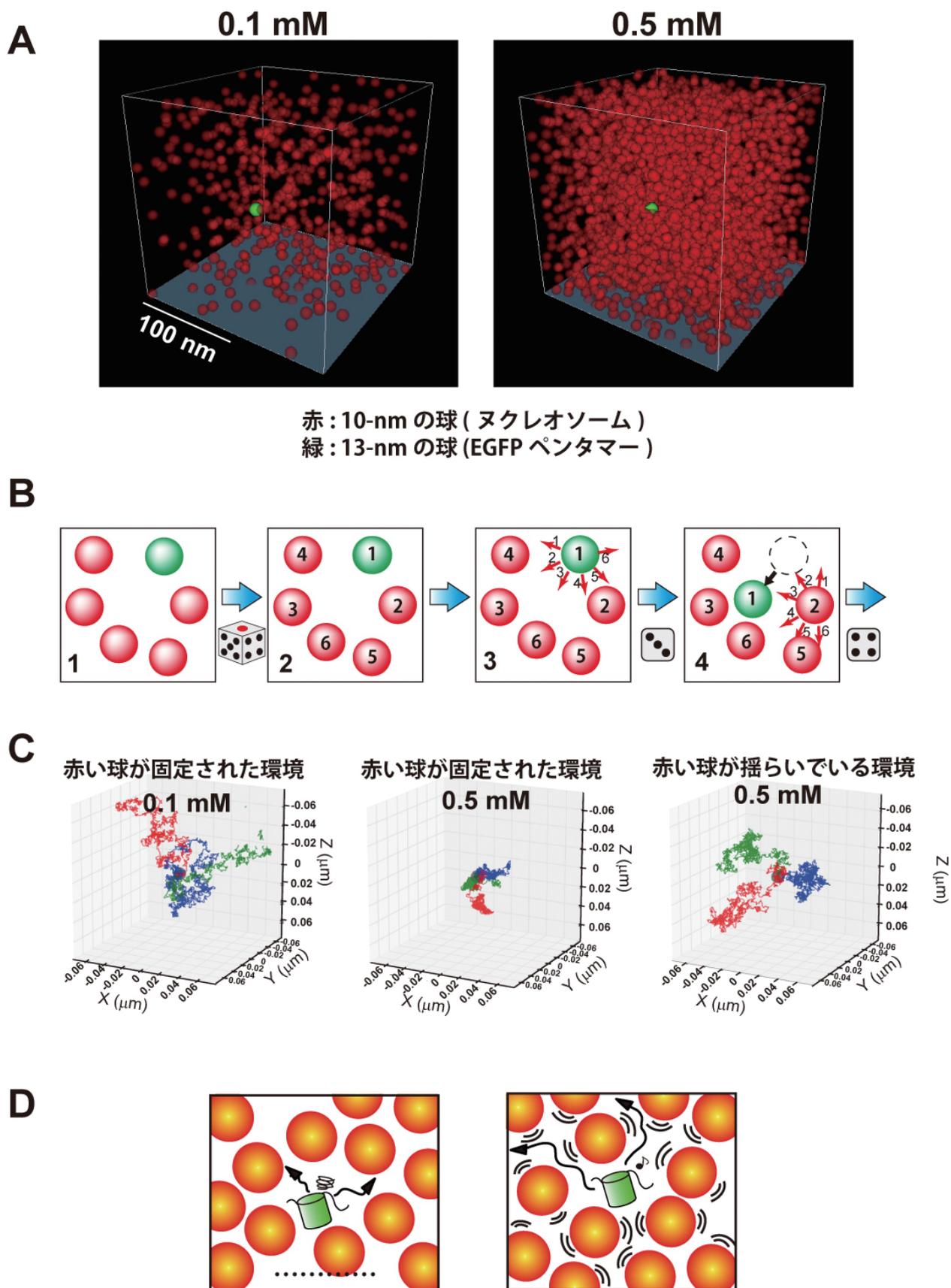


図 5

図5 モンテカルロ計算機シミュレーションによって再構築したクロマチン環境

モンテカルロ計算機シミュレーションとは、たくさんの物体をランダムに動かすことができる計算手法である。一般的にコンピュータシミュレーションは、直接的に顕微鏡的手法を用いて観察するのが難しい場合や、その観察したい状態を実験的に作り出すのが難しい場合に用いられ、調べたい分子の挙動を推測するのに役立つ。(A) スクレオソームは10 nmの赤い球としてシミュレーションを行った。この球は0.1 mM (左) および0.5 mM (右、分裂期やヘテロクロマチンのクロマチン環境に相当)の濃度になるようにランダムに、しかし重ならないように配置されている。EGFP ペンタマーは13 nmの緑色の球で表している。(B) シミュレーションの方法を模式的に表している。詳細は本文参照。(C) さまざまな環境下での13 nmの球すなわちEGFP ペンタマーの軌跡。10 nmの赤い球(スクレオソーム)が固定されていて濃度が0.1 mM のとき、13 nmの球(EGFP ペンタマー)は自由に動き回ることができる(左)。しかし、10 nmの球が固定されていて0.5 mM のとき、13 nmの球(EGFP ペンタマー)は開始の位置からあまり動くことができない(中央)。10 nmの球(スクレオソーム)がゆらいている環境にすると、0.5 mM の濃度であっても13 nmの球(EGFP ペンタマー)は自由に動き回ることができる。このとき、10 nmの球(スクレオソーム)は「鎖につながれた犬」のようにゆらぐ。鎖の長さ、すなわちそれぞれのスクレオソームの可動範囲は20 nmである。0.2 msにおける13 nmの球(EGFP ペンタマー)の経時的な軌跡三つを青色、赤色および緑色で示している。(D) タンパク質(緑色)が固定されたスクレオソームの間で動けなくなっている状態(左)およびスクレオソームがゆらいているおかげで自由に動くことができる状態(右)の模式図。図5は文献23、図2から転載。

表1 生細胞におけるEGFPモノマー、トリマーおよびペンタマーの拡散係数(D , $\mu\text{m}^2/\text{s}$)

	溶 液	細 胞 質	間期クロマチン	分裂期染色体
EGFP モノマー	75.9 \pm 2.3	23.4 \pm 4.3	20.6 \pm 3.6	14.5 \pm 1.9
EGFP トリマー	43.2 \pm 1.4	11.2 \pm 1.5	9.1 \pm 1.9	6.9 \pm 1.6
EGFPペンタマー	31.6 \pm 2.3	7.3 \pm 1.4	6.7 \pm 1.1	3.6 \pm 1.1

文献25、図2より改変。蛍光相関分光法(FCS)によって調べた。蛍光相関分光法は細胞内の微小な観察領域の蛍光分子(この場合EGFP)の動きを、蛍光強度のゆらぎによって検出する方法である。観察したいものを蛍光標識し、その蛍光強度を調べることによって、細胞の核や染色体内部の環境を間接的に知ることが可能である。

ことができなかつた(図5C中央)²³⁾。この環境ではEGFPペンタマーは狭い場所に入り込んでしまい、スタックしてしまっていた(図5D左)²³⁾。そこで次に、スクレオソームがわずかにゆらぐことができる状態にしてシミュレーションを行った。このとき、スクレオソームは動けるものの、可動域はある範囲に制限されており、いわば「鎖につながれた犬」のような状態にした。このような局所的にダイナミックな環境では、0.5 mMのスクレオソーム環境であってもEGFPペンタマーはほとんど自由に拡散できた(図5C右および図5D右)²³⁾。驚くべきことに、スクレオソームのたった10~20 nmのゆらぎでEGFPペンタマーは十分に自由に拡散できるようになった²⁵⁾。さらに重要なことに、間期クロマチン環境のように、スクレオソームが0.1~0.4 mMといった低濃度下でも、スクレオソームのゆらぎがEGFPペンタマーの動きを促進することがわかった。これらの結果から、スクレオソームのゆらぎによってタンパク質の拡散が促進され、クロマチンへのアクセシビリティが向上しているということが示された^{25,31,32)}。

5. スクレオソームのゆらぎはゲノム情報検索における基礎である

この一連の研究では、生きた動物細胞におけるスクレオソームのゆらぎを明らかにした(図6)^{23,25)}。モンテカルロシミュレーションの結果から、このスクレオソームのゆらぎがタンパク質の運動を促進していることが示唆された(図6)^{23,25)}。加えて、スクレオソームのゆらぎがあることで、さまざまなDNA配列がクロマチンドメインの表面に

頻繁に露出することが予想される。これに対して、30 nmクロマチン線維のような静的で規則的な構造ではDNA配列の多くの部分が内側に隠れてしまうと考えられる。強調したいのは、タンパク質の運動やDNA配列の露出が促進されることでクロマチンへのアクセシビリティが増大するということである。

最近我々は、間期クロマチンが「クロマチンの液滴」のようにみえる多数のコンパクトなクロマチンドメインから成り立っているというモデルを提唱している^{10,13)}。スクレオソームのゆらぎによるクロマチンへのアクセシビリティの促進は、コンパクトなクロマチン環境においてより劇的になるため²⁵⁾、この液滴のようなクロマチンドメインに対してゆらぎが特に重要な役割を担っていると考えられる。転写、DNA修復、複製、組換えなどといった多くの生物学的プロセスは、「ゲノムDNAを検索するステップ」が必須である。たとえば転写制御の際、転写因子や転写複合体のターゲット配列への到達を、スクレオソームのダイナミックなゆらぎが助けている。また、ダイナミックで不規則な折りたたみはループ構造をとりやすく、それによってプロモーター配列とエンハンサー配列の相互作用が促進される。動物細胞で観察されたスクレオソーム線維のダイナミックな性質は、このような生物学的プロセスの原動力になっていると思われる。

謝辞

本研究をともに行ってくださいましたすべての共同研究者の皆さま、とりわけFCSの解析、1分子イメージングの解析にご協力くださった白燦基博士、谷知己博士、永井健治

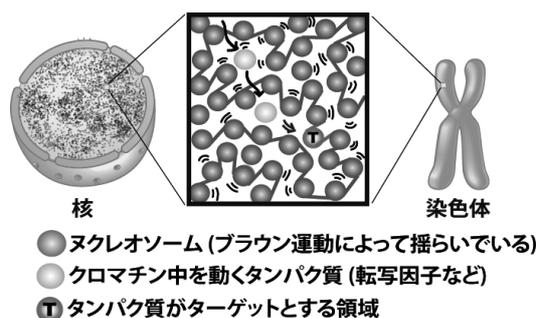


図6 最近の知見を模式的に表したもの

ヌクレオソーム線維は不規則に折りたたまれて収納されている。そして、ヌクレオソームはゆらいでおり、これによってクロマチンへのアクセシビリティを向上させている。クロマチンのゆらぎは、タンパク質などがゲノム情報を検索する際に重要である。文献23, 図1より一部を転載。

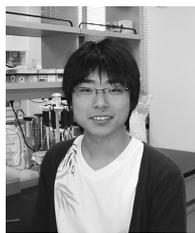
博士に深く感謝いたします。また、本稿の執筆に際しご意見をくださった田村佐知子さんにも感謝いたします。

文 献

- 1) Kornberg, R.D. (1974) *Science*, 184, 868–871.
- 2) Woodcock, C.L., Safer, J.P., & Stanchfield, J.E. (1976) *Exp. Cell Res.*, 97, 101–110.
- 3) Olins, A.L. & Olins, D.E. (1974) *Science*, 183, 330–332.
- 4) Finch, J.T. & Klug, A. (1976) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 1897–1901.
- 5) Woodcock, C.L., Frado, L.L., & Rattner, J.B. (1984) *J. Cell Biol.*, 99, 42–52.
- 6) Sedat, J. & Manuelidis, L. (1978) *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 42 Pt. 1, 331–350.
- 7) Belmont, A.S., Sedat, J.W., & Agard, D.A. (1987) *J. Cell Biol.*, 105, 77–92.
- 8) McDowall, A.W., Smith, J.M., & Dubochet, J. (1986) *EMBO J.*, 5, 1395–1402.
- 9) Eltsov, M., Maclellan, K.M., Maeshima, K., Frangakis, A.S., & Dubochet, J. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 19732–19737.
- 10) Maeshima, K., Hihara, S., & Eltsov, M. (2010) *Curr. Opin. Cell Biol.*, 22, 291–297.
- 11) Fussner, E., Ching, R.W., & Bazett-Jones, D.P. (2011) *Trends Biochem. Sci.*, 36, 1–6.
- 12) Nishino, Y., Eltsov, M., Joti, Y., Ito, K., Takata, H., Takahashi, Y., Hihara, S., Frangakis, A.S., Imamoto, N., Ishikawa, T., & Maeshima, K. (2012) *EMBO J.*, 31, 1644–1653.
- 13) Joti, Y., Hikima, T., Nishino, Y., Kamada, F., Hihara, S., Takata, H., Ishikawa, T., & Maeshima, K. (2012) *Nucleus*, 3, 404–410.
- 14) Fussner, E., Strauss, M., Djuric, U., Li, R., Ahmed, K., Hart, M., Ellis, J., & Bazett-Jones, D.P. (2012) *EMBO Rep.*, 13, 992–996.
- 15) Gan, L., Ladinsky, M.S., & Jensen, G.J. (2013) *Chromosoma*, 122, 377–386.
- 16) Harms, G.S., Cognet, L., Lommerse, P.H., Blab, G.A., & Schmidt, T. (2001) *Biophys. J.*, 80, 2396–2408.
- 17) Schutz, G.J., Kada, G., Pastushenko, V.P., & Schindler, H. (2000) *EMBO J.*, 19, 892–901.
- 18) Sako, Y., Minoghchi, S., & Yanagida, T. (2000) *Nat. Cell Biol.*, 2, 168–172.
- 19) Metropolis, N., Rosenbluth, A.W., M.N., R., Teller, A.H., & Teller, E. (1953) *J. Chem. Phys.*, 21, 1087.
- 20) Morelli, M.J. & ten Wolde, P.R. (2008) *J. Chem. Phys.*, 129, 054112.
- 21) Kimura, H. & Cook, P.R. (2001) *J. Cell Biol.*, 153, 1341–1353.
- 22) Lippincott-Schwartz, J. & Patterson, G.H. (2009) *Trends Cell Biol.*, 19, 555–565.
- 23) Nozaki, T., Kaizu, K., Pack, C.G., Tamura, S., Tani, T., Hihara, S., Nagai, T., Takahashi, K., & Maeshima, K. (2013) *Nucleus*, 4. [Epub ahead of print]
- 24) Wiesmeijer, K., Krouwels, I.M., Tanke, H.J., & Dirks, R.W. (2008) *Differentiation*, 76, 83–90.
- 25) Hihara, S., Pack, C.G., Kaizu, K., Tani, T., Hanafusa, T., Nozaki, T., Takemoto, S., Yoshimi, T., Yokota, H., Imamoto, N., Sako, Y., Kinjo, M., Takahashi, K., Nagai, T., & Maeshima, K. (2012) *Cell Rep.*, 2, 1645–1656.
- 26) Tokunaga, M., Imamoto, N., & Sakata-Sogawa, K. (2008) *Nat. Methods*, 5, 159–161.
- 27) Mazza, D., Abernathy, A., Golob, N., Morisaki, T., & McNally, J.G. (2012) *Nucleic Acids Res.*, 40, e119.
- 28) Weidemann, T., Wachsmuth, M., Knoch, T.A., Muller, G., Waldeck, W., & Langowski, J. (2003) *J. Mol. Biol.*, 334, 229–240.
- 29) Daban, J.R. (2003) *Biochem. Cell Biol.*, 81, 91–99.
- 30) Wachsmuth, M., Caudron-Herger, M., & Rippe, K. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, 1783, 2061–2079.
- 31) Wedemeier, A., Merlitz, H., Wu, C.X., & Langowski, J. (2009) *J. Chem. Phys.*, 131, 064905.
- 32) Fritsch, C.C. & Langowski, J. (2011) *Chromosome Res.*, 19, 63–81.
- 33) Jaqaman, K., Loerke, D., Mettlen, M., Kuwata, H., Grinstein, S., Schmid, S.L., & Danuser, G. (2008) *Nat. Methods*, 5, 695–702.

著者寸描

●今井亮輔 (いまい りょうすけ)



総合研究大学院大学生命科学研究科遺伝学専攻2年。

■略歴 2013年千葉大学薬学部卒業。

■研究テーマと抱負 遺伝研前島研究室で、クロマチンの構造、特に低分子化合物との相互作用によるクロマチン構造の変化について研究しています。

遺伝研には大学院生が少ないですが、研究者の方が多いので、その方々を目標に研究生を送っています。

■ホームページ <http://www.nig.ac.jp/labs/MacroMol/index.html>

■趣味 フリスビー競技 (アルティメット)。

●海津一成 (かいず かずなり)

独立行政法人理化学研究所生命システム研究センター生化学シミュレーション研究チーム基礎科学特別研究員。

●野崎 慎 (のざき ただす)

国立遺伝学研究所特別共同利用研究員，慶應義塾大学大学院政策メディア研究科博士課程2年。

●前島一博 (まえしま かずひろ)

国立遺伝学研究所教授，総合研究大学院大学生命科学研究科併任教授。

●高橋恒一 (たかはし こういち)

独立行政法人理化学研究所生命システム研究センター生化学シミュレーション研究チームチームリーダー。