胡桃坂 仁志 博士
略歴と研究業績

2026 年 11 月

公益財団法人 武田科学振興財団

胡桃坂（くるみざか）　仁志（ひとし）　博士　　略歴



学歴・職歴

1989 年 3 月　　東京薬科大学薬学部衛生薬学科
　　卒業（薬剤師免許取得）
1991 年 3 月　　東京薬科大学大学院薬学研究科
　　博士前期課程修了　薬学修士
1995 年 3 月　　埼玉大学大学院理工学研究科
　　博士後期課程修了　博士(学術)
1995 年 6 月　　National Institutes of Health（アメリカ合衆国）
　　博士研究員
1997 年 6 月　　理化学研究所　研究員
2003 年 4 月　　早稲田大学理工学部　助教授（2007 年 4 月より准教授）
2008 年 4 月　　早稲田大学先進理工学部　教授
2018 年 4 月～　東京大学　定量生命科学研究所　教授
2026 年 4 月～　九州大学　生体防御医学研究所　教授（兼務）

その他の職歴

2008 年 4 月　　横浜市立大学　客員教授（2022 年 3 月まで）
2013 年 4 月　　新学術領域研究「動的クロマチン構造と機能」領域代表者（2018 年 3 月まで）
2015 年 10 月　早稲田大学　総合研究機構（構造生物・創薬研究所）プロジェクト研究所 所長（2018 年 3 月まで）
2018 年 4 月～　早稲田大学　名誉教授
2018 年 6 月～　理化学研究所　客員主管研究員
2019 年 10 月　JST ERATO「胡桃坂クロマチンアトラスプロジェクト」研究総括（2025 年 3 月まで）
2020 年 2 月～　東京薬科大学　客員教授
2021 年 4 月　　東京大学　総長補佐（2022 年 3 月まで）
2024 年 10 月～ JST CREST「核内環境による生命力維持機構の解明」研究代表
2023 年 4 月　　東京大学定量生命科学研究所　副所長（2026 年 3 月まで）
2026 年 4 月～　JST　創発的研究支援事業　プログラムオフィサー

受賞歴

2018 年 6 月　　日本生化学会　倶進会　柿内三郎記念賞
2020 年 11 月　持田記念医学薬学振興財団　持田記念学術賞
2021 年 4 月　　文部科学省　文部科学大臣表彰科学技術賞
2023 年 3 月　　上原記念生命科学財団　上原賞
2025 年 3 月　　東レ科学振興会　東レ科学技術賞
2026 年 2 月　　島津科学技術振興財団　島津賞

胡桃坂 仁志 博士　研究略歴

相同組換え研究からクロマチン研究へ

胡桃坂博士は 1989 年に東京薬科大学薬学部を卒業し、1991 年に同大学大学院薬学研究科博士前期課程を修了した。その後、埼玉大学大学院理工学研究科博士後期課程に進学して理化学研究所にて研究を行い、1995 年に博士（学術）の学位を取得した。理化学研究所では、埼玉大学大学院の客員教授であった柴田武彦博士の指導のもと、原核生物の相同組換えタンパク質 RecA による相同 DNA 対合機構の研究を行った。

1995 年に理化学研究所奨励研究員を経て、米国国立衛生研究所（NIH）の Alan P. Wolffe 博士の研究室で博士研究員として加わった。エピジェネティクス研究が興隆しつつあった同研究室で、クロマチンの基盤構造であるヌクレオソームを大腸菌で作製したリコンビナントのヒストンタンパク質群によって再構成することに成功し、以後の研究の基礎となる「DNA の諸反応がクロマチン構造によってどのように制御されているのかを明らかにする」というスタンスを確立した。1997 年に理化学研究所へ研究員として着任後、横山茂之博士の研究グループにおいて、RAD51、RAD52 などの相同組換え因子の生化学的・構造生物学的研究を進めるとともに、リコンビナントヒストンを用いた高純度クロマチン再構成・調製技術を確立した。ここで蓄積したタンパク質調製、複合体再構成、X 線結晶構造解析などの技術が、後のクロマチン研究の基盤となった。

クロマチン再構成技術の確立と研究領域の開拓

2003 年に早稲田大学理工学部助教授として独立し、構造生物学研究室を立ち上げて、2007 年に同大学先進理工学部准教授、2008 年に教授へと昇進した。同研究室では、ヒトの組換えヒストンから、目的に応じたヌクレオソームやクロマチンを試験管内で精密に再構成する独自の技術基盤を確立した。これにより、細胞内に少量しか存在せず、均一な試料の調製が困難であったクロマチン複合体を、構造解析に適した形で調製することが可能となった。この技術を用いて、セントロメアを規定するヒストンバリアント CENP-A を含むヌクレオソームの構造を、X 線結晶構造解析法により 2011 年に決定し、染色体セントロメア領域に特異的なクロマチンの構造基盤を明らかにした。この研究成果は、世界的な教科書である Molecular Biology of the Cell に掲載されている。さらに、さまざまなヒストンバリアントや翻訳後修飾を含むヌクレオソームの再構成および構造解析を行い、クロマチンの構造と性質がヒストンの組成や修飾によって制御される仕組みを明らかにした。さらに、転写開始点付近に形成されるオーバーラッピングダイヌクレオソームや、H2A-H2B 分子を含まない H3-H4 オクタソームなど、特殊な非主要型のヌクレオソームの発見と構造解析を成し遂げた。また、クライオ電子顕微鏡（cryo-EM）による解析によって、ヘテロクロマチンの主要な構成タンパク質である HP1 が、2 つのヌクレオソームを架橋した特徴的な構造を形成することを明らかにした。この成果は、構成的ヘテロクロマチンの基盤構造として教科書 Molecular Biology of the Cell に掲載されている。

加えて、胡桃坂博士は 2013 年～2017 年度に新学術領域研究「動的クロマチン構造と機能」の領域代表を務めた。構造生物学、生化学、細胞生物学、ゲノミクス、プロテオミクス、イメージ

ングなどの技術を結集した研究組織を率いるとともに、若手研究者の育成と研究基盤の構築に尽力した。

クロマチン上で進行する生命現象の構造的解明

2018 年には早稲田大学を退職し（名誉教授の称号を授与)、東京大学定量生命科学研究所教授に就任した。東京大学では cryo-EM を中心とする研究環境を整備し、クロマチン再構成技術と組み合わせることで、静的なヌクレオソーム構造の解析から、転写や DNA 修復に伴う動的なクロマチン反応中間体の可視化へ研究を発展させた。

その代表例が、RNA ポリメラーゼ II（RNAPII）によるクロマチン転写機構の解明である。独自の試験管内クロマチン転写系を確立し、RNAPII がヌクレオソーム DNA をヒストンから段階的に剥離しながら進行する過程を、一連の立体構造として捉えた。さらに、転写伸長因子とヒストンシャペロン FACT の協働により、RNAPII の前方で解体されたヌクレオソームが通過後の DNA 上に再形成されることを示し、転写とエピジェネティック情報の継承を両立する分子機構を明らかにした。また、相同組換え因子 RAD51 については、DNA 二重鎖切断が生じたクロマチン上で、待機状態の環状構造から活性型フィラメントへと構造を変換し、ヌクレオソーム DNA を剥離しながら修復を開始する過程を可視化した。さらに、自然免疫分子 cGAS がヌクレオソームに結合すると､活性化に必要な cGAS 二量体の形成や DNA への結合が妨げられることを示し、自己 DNA に対する免疫応答を抑制する構造基盤を解明した。これらの成果は、DNA 修復異常を伴うがんや免疫疾患の病態理解にも重要な基盤を与えた。

細胞由来クロマチンの可視化と研究基盤の構築

胡桃坂博士は、2019 年～2025 年に JST ERATO「胡桃坂クロマチンアトラスプロジェクト」の研究総括を務め、クロマチンの高次構造、細胞内動態、機能、計測技術を横断する研究体制を構築した。また、大型装置と解析技術を研究者に開放し、異分野連携、国際交流、若手研究者の育成を推進した。また、同プロジェクトの集大成として、細胞内のクロマチン複合体を免疫精製し、その構造を cryo-EM で直接解析する ChIP-CryoEM 法を確立した。これにより、ヌクレオソーム DNA を転写中の RNAPII 複合体構造群、紫外線損傷に結合した UV-DDB-ヌクレオソーム複合体など、細胞内で機能するクロマチン複合体の立体構造を解明した。ChIP-CryoEM 法は、多様な相互作用因子が関与する細胞内複合体の解析を可能にし、構造生物学を細胞内環境へ拡張する技術基盤となった。

以上のように、胡桃坂博士はクロマチン再構成技術と構造解析を融合し、クロマチンによるゲノム機能制御の分子機構を解明してきた。これらの成果のいくつかについては、国際的教科書 Molecular Biology of the Cell 第 7 版にも掲載され、当該分野の重要な成果として高く評価されている。その研究は基礎生命科学を発展させるとともに、がん、老化、免疫疾患、不妊をはじめとする疾患の発症機構の理解と創薬研究への道を拓くものであり、その功績は誠に顕著である。

研究業績概要

クロマチン構造研究によるエピジェネティクス制御機構の解明と疾患研究への展開

概要

ヒトをはじめとする真核生物では、遺伝情報を担うゲノム DNA がヒストンタンパク質に巻き付き、ヌクレオソームを形成している。ヌクレオソームは数珠状に連なってクロマチンを形成し、高度に折り畳まれることで、ゲノム DNA が細胞核内に収納されている。クロマチンはその構造を動的に変化させ、様々な調節因子の DNA へのアクセスを制御することにより、DNA 塩基配列の変化を伴わない「エピジェネティック」なゲノムの機能発現を担っている（図 1）。

近年、ゲノム機能のエピジェネティック制御の破綻が、がん、精神疾患、感染症、メタボリックシンドロームなどの疾病のみならず、不妊や老化にも深く関与することが示唆されている。そのため、クロマチン構造変動の制御メカニズムの解明は、遺伝子の転写、複製、修復、組換えなどの基礎生物学の理解のみならず、医学や薬学の分野においてエピゲノム創薬研究の基盤となることが期待されている。

クロマチン構造の変動は、ヒストンバリアント、ヒストン翻訳後修飾、ヌクレオソーム結合因子などの多様なエピゲノム因子による複合的な作用によって制御されている。胡桃坂博士は、試験管内においてエピゲノム因子を含むクロマチンを再構成する技術を独自に確立し、これを世界でも類を見ない高水準な技術へと発展させてきた。さらに、胡桃坂博士はエピゲノム情報を含む多種多様なヌクレオソームを用いて、クロマチン上で進行するゲノムの機能発現を試験管内で再現し、それら複合体および反応中間体の立体構造を解明してきた。このような研究により、エピゲノム因子によるゲノム機能の発現制御メカニズムを立体構造から理解する新たな分野が拓かれ、ゲノム機能制御機構の理解に劇的な進展がもたらされた。

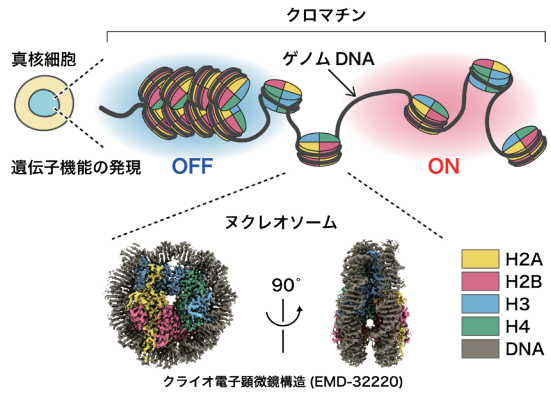


図1　真核生物におけるゲノムDNAの収納様式

1. セントロメア領域を規定するクロマチン構造基盤の解明

細胞分裂の過程では、各娘細胞へ複製後のゲノム DNA を均等に分配する必要がある。正確な染色体分配には、分裂期染色体の「セントロメア」と呼ばれる特殊な染色体領域が重要である。セントロメアは、ヒト染色体では短腕と長腕の境界部に存在している。セントロメア上には多数のタンパク質からなる動原体が形成され、ここに紡錘体微小管が結合することで染色体分配が進行する。CENP-A は主要型ヌクレオソームの構成因子であるヒストン H3 のバリアントであり、セントロメア領域を規定する上で必須の因子である。そのため、CENP-A を含むヌクレオソームの構造情報を得ることは、セントロメア領域が規定される分子機構を理解する上で極めて重要な課題であった。

この問題に対して、胡桃坂博士は、試験管内ヌクレオソーム再構成技術を用いて CENP-A ヌクレオソームを調製し、X 線結晶構造解析に

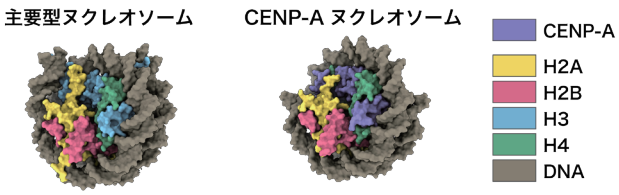


図2　セントロメア特異的な CENP-Aヌクレオソーム構造

その結果、CENP-A ヌクレオソームは、主要型ヌクレオソームと同様にヒストン 8 量体に DNA が巻き付いた構造をとる一方、ヌクレオソーム DNA 末端の運動性が高いことを明らかにした（図 2: Tachiwana et al., Nature, 2011; Arimura et al., Nat. Commun., 2019）。さらに、クロマチンにおいて主要型ヌクレオソームに挟まれた CENP-A ヌクレオソームが特有の配向をとることを示し、CENP-A がセントロメアタンパク質に認識される構造基盤を提示した（Takizawa et al., Structure, 2020）。これら一連の成果は、CENP-A クロマチンの構造と機能を結びつけ、セントロメアの形成・維持機構の理解を大きく前進させた。セントロメア機能の破綻は、細胞のがん化に関与することから、本成果はその分子機構の解明や創薬研究に重要な基盤となる。

2. ヘテロクロマチンの基盤構造の解明

クロマチンは多様な核内タンパク質と相互作用することで、その構造を動的に変化させ、ゲノム DNA 上で生じるさまざまな反応を制御している。ヘテロクロマチンは、ゲノム機能の抑制に機能し、その形成と維持は細胞分化や恒常性の維持に加え、がん化や老化にも密接に関わる重要な染色体領域である。本研究が対象とした構成的ヘテロクロマチンは、ヒストン H3 の 9 番目のリジン残基のトリメチル化（H3K9me3）と、この修飾を認識して結合する HP1 タンパク質によって特徴付けられる。しかし、HP1 のヌクレオソーム結合様式や、それによる高次クロマチン構造制御の分子機構は明らかになっていなかった。

そこで胡桃坂博士は、HP1 によるヘテロクロマチン形成の構造基盤を解明するため、H3K9me3 を模倣したトリメチルリジン類似体を含むヌクレオソームが、2 つ連なったダイヌクレオソームをヘテロクロマチンの最小単位として再構成し、HP1 との複合体を調製した。さらに、当時急速に発展しつつあったクライオ電子顕微鏡（cryo-EM）解析をいち早く導入し、HP1 が 2 つのヌクレオソーム間を架橋するようにして結合した、ヘテロクロマチンの基盤構造を世界に先駆けて解明した（図 3: Machida et al., Mol. Cell, 2018）。
本研究成果は、生物学の国際的な教科書である Molecular Biology of the Cell　第 7 版にも概説されており、構成的ヘテロクロマチンの基盤構造として定着している。

3. RNA ポリメラーゼ II によるクロマチン転写機構の解明

真核生物において、生命現象の根幹である遺伝情報の読み取りはクロマチン上で行われる。その実体は、RNA ポリメラーゼ II（RNAPII）が DNA を読み取り、メッセンジャーRNA を合成する転写反応である。しかし、RNAPII がヒストンに強固に巻きついたヌクレオソーム中の DNA をいかにして転写するのか、その機構の詳細は長らく不明であった。

胡桃坂博士は、試験管内クロマチン再構成技術を基盤として、RNAPII によるクロマチン転写系を独自に確立した。さらに、この実験系と cryo-EM 解析を組み合わせ、RNAPII がヌ

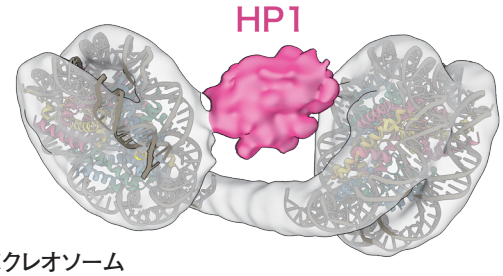


図3　構成的ヘテロクロマチンの基盤構造

クレオソーム DNA を転写中の複合体構造群を可視化することに成功した。その結果、RNAPII は DNA をヒストンから段階的に引き剥がしながら転写を進行することが明らかになった（Kujirai et al., Science, 2018）。さらに、転写伸長因子 Elf1 および Spt4/5 が RNAPII とヌクレオソームの相互作用を調節し、RNAPII のヌクレオソーム通過を促進する構造基盤を解明した（Ehara et al., Science, 2019）。本研究成果は、生物学の国際的な教科書である Molecular Biology of the Cell 第 7 版にも概説されており、クロマチン転写機構を説明したものとして定着している。

胡桃坂博士はさらに、転写に伴ってクロマチン構造が維持される分子機構の解析を進めた。RNAPII がヌクレオソーム DNA を転写する際には、進行方向に存在するヌクレオソームを部分的に解体し、DNA をヒストン表面から剥離させる必要がある。そのため、転写はクロマチン構造を不安定化させる作用を伴う。それにもかかわらず、細胞内では転写後もクロマチン構造が維持されることから、この一見矛盾する現象を説明する分子機構は長年にわたる疑問であった。

そこで胡桃坂博士は、RNAPII がヌクレオソーム中心部を通過する前後の構造変化に着目した。RNAPII、複数の転写伸長因子、およびクロマチン構造の維持に関与するヒストンシャペロン FACT の存在下で、RNAPII をヌクレオソーム DNA 上の異なる位置に停止させた転写伸長複合体を調製し、cryo-EM による構造解析を行った。その結果、RNAPII が前方のヌクレオソーム DNA を段階的に剥離することに伴って FACT がヌクレオソームに結合し、その後 FACT によって RNAPII の後方でヌクレオソームが再形成される過程が可視化された。これにより、RNAPII と転写伸長関連因子が協働して、前方で解体したヌクレオソームを後方で速やかに再形成する仕組みが明らかになった。ヒストンバリアントやヒストン修飾などの、エピジェネティック情報を維持したヌクレオソームを再生しながら転写を継続する機構が解明された（図 4: Ehara et al., Science, 2022）

加えて胡桃坂博士は、転写と共役したヒストン H3 の 36 番目のリジンのトリメチル化（H3K36me3）導入機構を解析し、ヒストンメチル化酵素 Set2 が RNAPII の通過後に再形成されたヌクレオソームへ H3K36me3 を導入する機構を明らかにした。さらに、Set2 が転写伸長因子 Spt6 を介してヌクレオソーム近傍に保持され、効率的にメチル化を行う構造基盤を解明した（Kujirai et al., Sci. Adv., 2026）。

以上の成果から、ヌクレオソームの解体と再形成、ヒストンの転移、および H3K36me3 導入を統合した転写共役型クロマチン動態の分子モデルを提唱した。Set2 のヒトホモログである SETD2 では、保存された SPT6 結合モ

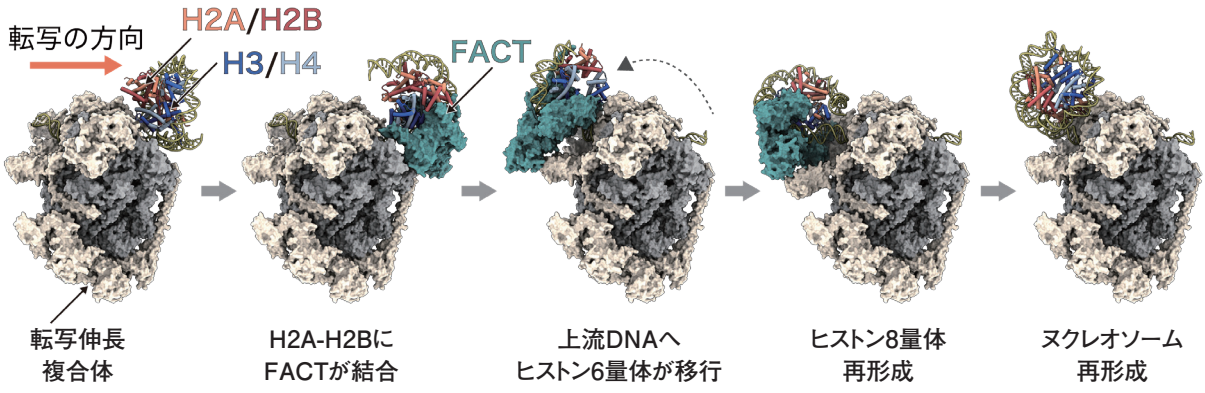


図4　クロマチン転写におけるヌクレオソームの解体と再形成

チーフの変異が複数の腫瘍で報告されており、本成果は、エピゲノム異常を伴う発がん・悪性化の理解や創薬研究に重要な知見を提供する。

4. 新規クロマチン構造ユニットの構造と機能の解明

クロマチン中には、典型的なヌクレオソームとは異なるヒストン組成や構造をもつ、多様な「非典型ヌクレオソーム」が存在することが報告されている。しかし、細胞内において典型的なヌクレオソームと非典型ヌクレオソームを明確に識別することは困難であり、非典型ヌクレオソームの構造・機能解析は長らく立ち遅れてきた。

この課題に対し、胡桃坂博士は独自の試験管内再構成技術により、高純度かつ均一な試料を精密に調製することで、複数の非典型ヌクレオソーム構造を解明してきた。その成果の一つとして、H2A-H2B ダイマーを 1 つ欠くヒストン 6 量体を含むヘキサソームと、ヒストン 8 量体を含むオクタソームから形成される「オーバーラッピングダイヌクレオソーム（OLDN）」の結晶構造を決定した（図 5A: Kato et al., Science, 2017）。さらに、OLDN を鋳型とした転写反応系を確立することで、OLDN が RNAPII による転写の方向性を制御することを解明し、非典型ヌクレオソームによる転写制御機構に重要な知見を与えた（図 5B: Chen et al., Nat. Struct. Mol. Biol., 2026）。

また、H2A および H2B を含まず、2 つの H3-H4 テトラマーからなるヒストン 8 量体を含む「H3-H4 オクタソーム」の構造を決定した（Nozawa et al., PNAS, 2022）。加えて、試験管内クロマチン転写試験により、RNAPII による H3-H4 オクタソーム転写の効率は、主要型ヌクレオソームを鋳型とした場合よりも高いことを明らかにした（Ho et al., J. Biol. Chem., 2026）。

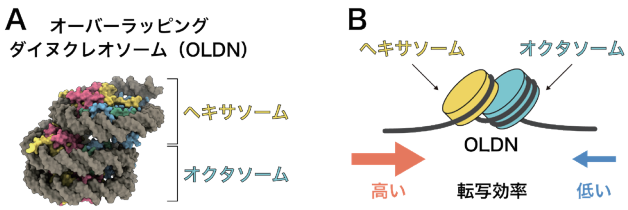


図5　OLDNの構造およびOLDNによる転写制御

これらの成果により、非典型ヌクレオソームは特徴的な構造を有するだけでなく、遺伝子発現を直接制御しうる高次構造体であることが示された。一連の成果は、クロマチン構造の多様性と遺伝子発現制御との関係を分子レベルで明らかにしたものであり、エピゲノム異常に関連する疾患の病態理解や、将来の創薬研究につながる基盤的知見を提供した。

5. 外来 DNA に対するクロマチンを介した自然免疫制御機構

生物は、ウイルスなどの病原体に対する防御機構として自然免疫を備えている。自然免疫の中核を担う cGAS-STING 経路では、細胞質に侵入した病原体由来 DNA を cGAS が認識し、STING を介して I 型インターフェロン産生などの炎症応答を誘導する。一方、自己のゲノム DNA への誤応答を防ぐため、cGAS の活性は厳密に制御される必要がある。cGAS はヌクレオソームへの結合によって不活性化されることが知られていたが、その分子機構は不明であった。

そこで胡桃坂博士は、cGAS とヌクレオソームの複合体を試験管内で再構成し、cryo-EM 解析により複合体の立体構造を決定した。複合体中では、2 つの cGAS 単量体が 2 つのヌクレオソームに挟まれる形で結合していた。この結合様式では cGAS の DNA 結合面が遮蔽されるとともに、活性化に必要な二量体化が阻害されており、これがヌクレオソームによる cGAS 不活性化の構造基盤であることが示された（図 6: Kujirai et al., Science, 2020）。

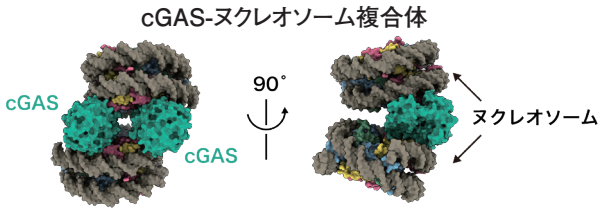


図6　ヌクレオソームによるDNAセンサーの抑制

cGAS-STING 経路の制御異常は、自己免疫疾患、がん、神経変性疾患や老化と関連する。本成果は、cGAS がホストのクロマチン上で不活性化される仕組みを明らかにしたものであり、関連疾患の病態解明や治療法開発につながる重要な知見である。

6. クロマチンにおける相同組換え修復の開始機構の解明

DNA の二本鎖切断は、放射線、化学物質、DNA 複製のエラーなどによって生じ、染色体異常やがん化を引き起こし得る重篤な DNA 損傷である。二本鎖切断を正確に修復する相同組換え修復は、相同鎖の検索を担う RAD51 を中心として進行するが、従来の解析はクロマチンではなく直鎖状の DNA を基質としたものが中心であった。そのため、RAD51 がクロマチンによる物理的障壁を克服し、相同組換え修復を開始する分子機構は長年にわたる重要な研究課題であった。

胡桃坂博士は、RAD51 がクロマチン上で相同組換えを進行させる機構を解明するため、DNA 二本鎖切断末端を含むヌクレオソームを再構成し、RAD51 との複合体を cryo-EM によって解析した。その結果、RAD51 は環状構造でヌクレオソームに結合し、クロマチン上で待機状態をとることが示された。そして DNA 二本鎖切断が生じると、環状複合体の中央部で損傷部位を捉え、活性型フィラメントへ移行する様子が可視化された。以上の結果から、クロマチン上で RAD51 が環状構造から活性型フィラメントへ移行する一連の構造を捉え、相同組換え修復を開始するモデルが示された（図 7: Shioi et al., Nature, 2024）。さらに、RAD51 の N 末端ローブドメイン（NLD）がヌクレオソーム DNA やヒストンに直接結合し、RAD51 とヌクレオソームの結合を担うことが明らかになった。RAD51 の NLD 周辺ではがん関連

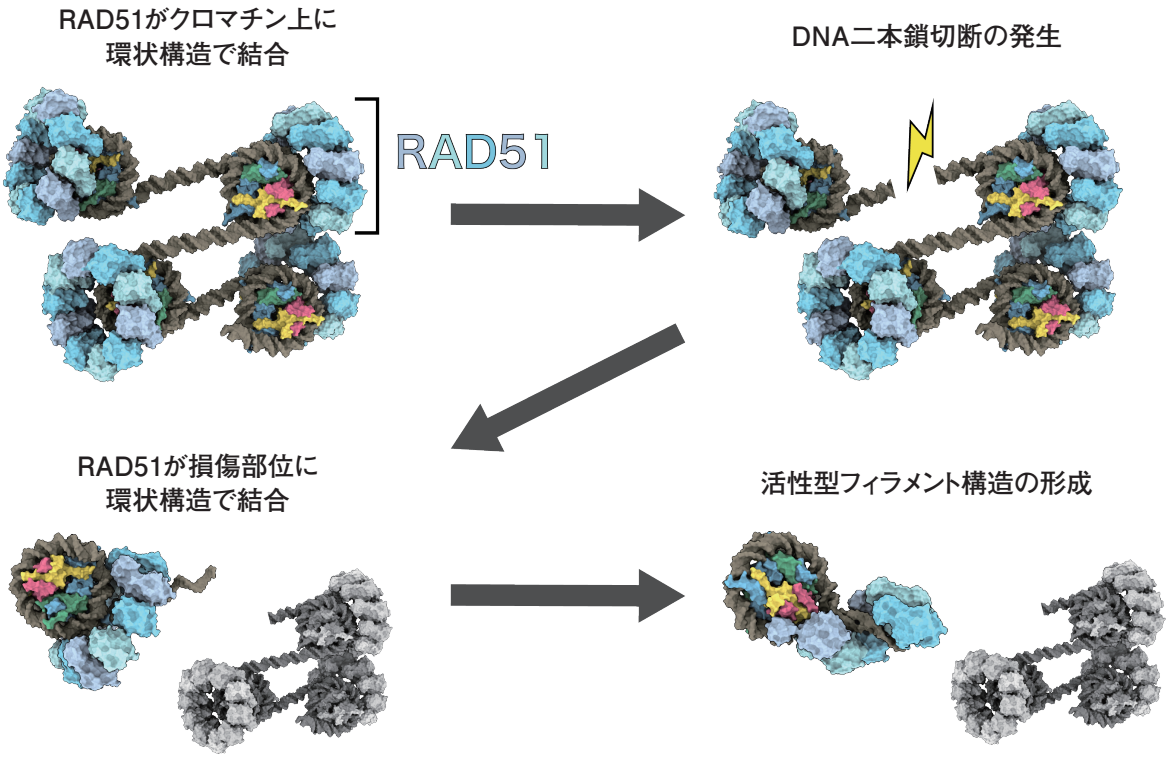


図7　クロマチンにおける相同組換えの開始モデル

変異が多数報告されており、本成果は、NLD 変異によるヌクレオソーム結合の異常が、DNA 修復欠損を引き起こすことで発がんや悪性化の原因となる可能性を示す重要な知見である。将来的には、NLD 変異の機能評価を行うことで、相同組換え修復のがん細胞での評価や、DNA 損傷応答を標的とする治療への発展が期待できる。

7. 細胞内クロマチンの構造可視化を可能にする ChIP-CryoEM 法の確立

細胞核内のクロマチンは、多様なタンパク質と動的に複合体を形成し、ゲノム機能を制御している。従来の構造解析では、試験管内で再構成した試料が主に用いられてきた。しかし、細胞内では多様な相互作用因子による動的な複合体が形成されており、それらの構造状態を試験管内で再現し、細胞内に近い複合体として構造解析することや、一過的な反応中間体を捉えることが困難であった。

胡桃坂博士はこの課題を克服するため、細胞内のクロマチン上に存在する標的タンパク質複合体をクロマチン免疫沈降（ChIP）によって単離し、その立体構造を cryo-EM で直接可視化する「ChIP-CryoEM 法」を確立した（図 8A）。本手法の確立にあたり、精製用タグを付加した RNAPII を標的として免疫沈降し、cryo-EM 解析を行った。その結果、ゲノム DNA を転写中の RNAPII に加え、転写伸長因子群が結合した複合体構造などを決定した。さらに、RNAPII の進行方向に存在するヌクレオソームと、RNAPII 通過後に再形成されたヌクレオソームとの複合体をそれぞれ可視化することにも成功し、ヒト細胞内におけるクロマチン転写の構造基盤が明らかとなった（図 8B: Kujirai et al., Nat. Commun., 2025）。

さらに、胡桃坂博士は本手法を色素性乾皮症と関連する DNA 損傷認識因子 UV-DDB の解析へ展開した。UV-DDB はヌクレオチド除去修復の初期段階において、DNA に生じた紫外線損傷を認識し、下流の DNA 修復因子を呼び込む役割を担う。ChIP-CryoEM 解析により、ヒト細胞内で UV-DDB が紫外線損傷を含むヌクレオソームに結合し、損傷を認識する構造

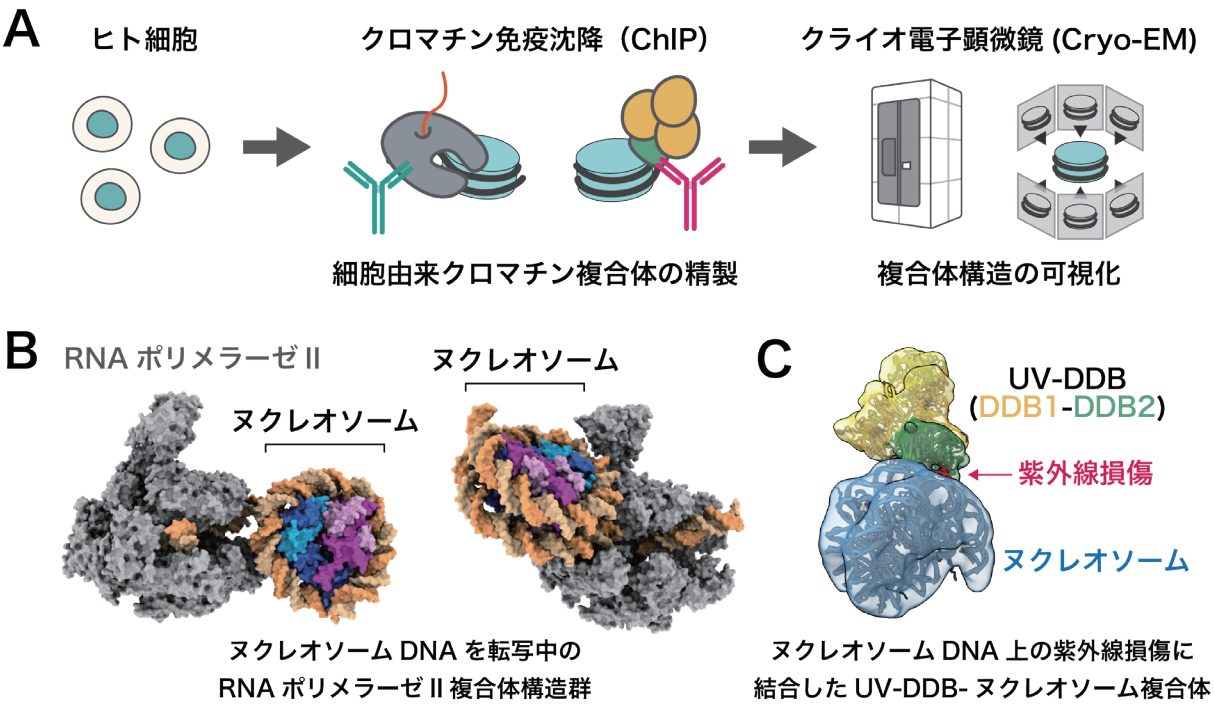


図8　ChIP-CryoEM法による細胞核内複合体の可視化

を明らかにした（図 8C: Matsumoto et al., Nat. Commun., 2025）。

以上のように、ChIP-CryoEM 法は細胞内クロマチン上の未知の複合体や反応中間体を直接同定・可視化する革新的な技術である。本手法を多様なクロマチン結合タンパク質へ適用することで、遺伝子発現や DNA 修復のみならず、さまざまなゲノム機能を担う複合体群の細胞内での立体構造が解明され、それらの異常に起因する疾患の分子機構の解明が進むことが期待される。

終わりに

胡桃坂博士はクロマチンにおける遺伝情報の発現、ゲノムの修復、免疫応答など、生命現象の根幹をなす過程を、クロマチン複合体の立体構造に基づいて解明してきた。独自に確立した試験管内クロマチン再構成技術、X 線結晶構造解析、cryo-EM 解析により、多様なエピゲノム因子を含むヌクレオソームの構造のみならず、転写や DNA 修復に伴う動的な反応中間体までを可視化した一連の成果は、クロマチン構造生物学を世界的に牽引する先駆的な業績である。さらに、ChIP-CryoEM 法を確立し、解析対象を試験管内再構成系から細胞由来のクロマチン複合体へと発展させることで、未知の相互作用因子を含む生理的な複合体を直接解析する新たな研究基盤を築いた。これらの成果は、エピゲノム異常、染色体不安定化、DNA 修復不全、自然免疫制御異常などに起因する疾患の病態理解を深化させ、創薬標的の探索に新たな指針を与えるものである。胡桃坂博士の研究は、独創的な技術開発による基礎生命科学の課題解決によって、医学・薬学の進歩に多大な貢献を果たしている。

主要論文 50 報

1. H. Kurumizaka, S. Ikawa, T. Ikeya, T. Ogawa and T. Shibata. A chimeric RecA protein exhibits altered double-stranded DNA binding. **J. Biol. Chem.**, 1994.
2. H. Kurumizaka, H. Aihara, S. Ikawa, T. Kashima, L. R. Bazemore, K. Kawasaki, A. Sarai, C. M. Radding and T. Shibata*. A possible role of the C-terminal domain of the RecA protein: a gateway model for double-stranded DNA binding. **J. Biol. Chem.**, 1996.
3. L. Freeman, H. Kurumizaka and A. P. Wolffe*. Functional domains for assembly of histones H3 and H4 into the chromatin of Xenopus embryos. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 1996.
4. H. Kurumizaka and A. P. Wolffe*. Sin mutations of histone H3: influence on nucleosome core structure and function. **Mol. Cell. Biol.**, 1997.
5. K. Ura, H. Kurumizaka, S. Dimitrov, G. Almouzni and A. P. Wolffe*. Histone acetylation: influence on transcription, nucleosome mobility and positioning, and linker histone-dependent transcriptional repression. **EMBO J.**, 1997.
6. H. Aihara, Y. Ito, H. Kurumizaka, S. Yokoyama and T. Shibata. The N-terminal domain of the human Rad51 protein binds DNA: structure and a DNA binding surface as revealed by NMR. **J. Mol. Biol.**, 1999.
7. H. Kurumizaka, H. Aihara, W. Kagawa, T. Shibata and S. Yokoyama*. Human Rad51 amino acid residues required for Rad52 binding. **J. Mol. Biol.**, 1999.
8. H. Kurumizaka, S. Ikawa, M. Nakada, K. Eda, W. Kagawa, M. Takata, S. Takeda, S. Yokoyama and T. Shibata. Homologous-pairing activity of the human DNA-repair proteins Xrcc3·Rad51C. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 2001.
9. Y. Tanaka, O. Nureki, H. Kurumizaka (co-first), S. Fukai, S. Kawaguchi, M. Ikuta, J. Iwahara, T. Okazaki and S. Yokoyama*. Crystal structure of the CENP-B protein-DNA complex: the DNA-binding domains of CENP-B induce kinks in the CENP-B box DNA. **EMBO J.**, 2001.
10. W. Kagawa, H. Kurumizaka, R. Ishitani, S. Fukai, O. Nureki, T. Shibata and S. Yokoyama*. Crystal structure of the homologous-pairing domain from the human Rad52 recombinase in the undecameric form. **Mol. Cell**, 2002.
11. T. Kinebuchi, W. Kagawa, R. Enomoto, K. Tanaka, K. Miyagawa, T. Shibata, H. Kurumizaka* and S. Yokoyama*. Structural basis for octameric ring formation and DNA interaction of the human homologous-pairing protein Dmc1. **Mol. Cell**, 2004.
12. H. Tachiwana, A. Osakabe, H. Kimura and H. Kurumizaka*. Nucleosome formation with the testis-specific histone H3 variant, H3t, by human nucleosome assembly proteins in vitro. **Nucleic Acids Res.**, 2008.
13. H. Tachiwana, W. Kagawa, A. Osakabe, K. Kawaguchi, T. Shiga, Y. Hayashi-Takanaka, H. Kimura and H. Kurumizaka*. Structural basis of instability of the nucleosome containing a testis-specific histone variant, human H3T. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 2010.
14. H. Tachiwana, W. Kagawa, T. Shiga, A. Osakabe, Y. Miya, K. Saito, Y. Hayashi-Takanaka, T. Oda, M. Sato, S.-Y. Park, H. Kimura and H. Kurumizaka*. Crystal structure of the human centromeric nucleosome containing CENP-A. **Nature**, 2011.
15. T. Kujirai, N. Horikoshi, K. Sato, K. Maehara, S. Machida, A. Osakabe, H. Kimura, Y. Ohkawa and H. Kurumizaka*. Structure and function of human histone H3.Y nucleosome. **Nucleic Acids Res.**, 2016.
16. D. Kato, A. Osakabe, Y. Arimura, Y. Mizukami, N. Horikoshi, K. Saikusa, S. Akashi, Y. Nishimura, S.-Y. Park, J. Nogami, K. Maehara, Y. Ohkawa, A. Matsumoto, H. Kono, R. Inoue, M. Sugiyama and H. Kurumizaka*. Crystal structure of the overlapping dinucleosome composed of hexasome and octasome. **Science**, 2017.

17. T. Kujirai, H. Ehara, Y. Fujino, M. Shirouzu, S.-I. Sekine* and H. Kurumizaka*. Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage. **Science**, 2018.
18. S. Machida, Y. Takizawa, M. Ishimaru, Y. Sugita, S.-I. Sekine, J.-I. Nakayama, M. Wolf* and H. Kurumizaka*. Structural basis of heterochromatin formation by human HP1. **Mol. Cell**, 2018.
19. Y. Arimura, M. Ikura, R. Fujita, M. Noda, W. Kobayashi, N. Horikoshi, J. Sun, L. Shi, M. Kusakabe, M. Harata, Y. Ohkawa, S. Tashiro, H. Kimura, T. Ikura and H. Kurumizaka*. Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome. **Nucleic Acids Res.**, 2018.
20. Y. Arimura, H. Tachiwana, H. Takagi, T. Hori, H. Kimura, T. Fukagawa and H. Kurumizaka*. The CENP-A centromere targeting domain facilitates H4K20 monomethylation in the nucleosome by structural polymorphism. **Nat. Commun.**, 2019.
21. H. Ehara, T. Kujirai, Y. Fujino, M. Shirouzu, H. Kurumizaka* and S.-I. Sekine*. Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors. **Science**, 2019.
22. M. Dacher, H. Tachiwana, N. Horikoshi, T. Kujirai, H. Taguchi, H. Kimura and H. Kurumizaka*. Incorporation and influence of Leishmania histone H3 in chromatin. **Nucleic Acids Res.**, 2019.
23. S. Matsumoto, S. Cavadini, R. D. Bunker, R. S. Grand, A. Potenza, J. Rabl, J. Yamamoto, A. D. Schenk, D. Schübeler, S. Iwai, K. Sugasawa, H. Kurumizaka and N. H. Thomä*. DNA damage detection in nucleosomes involves DNA register shifting. **Nature**, 2019.
24. T. Kujirai, C. Zierhut, Y. Takizawa, R. Kim, L. Negishi, N. Uruma, S. Hirai, H. Funabiki* and H. Kurumizaka*. Structural basis for the inhibition of cGAS by nucleosomes. **Science**, 2020.
25. R. Fujita, T. Yamamoto, Y. Arimura, S. Fujiwara, H. Tachiwana, Y. Ichikawa, Y. Sakata, L. Yang, R. Maruyama, M. Hamada, M. Nakao, N. Saitoh* and H. Kurumizaka*. Nucleosome destabilization by nuclear non-coding RNAs. **Commun. Biol.**, 2020.
26. K. Echigoya, M. Koyama, L. Negishi, Y. Takizawa, Y. Mizukami, H. Shimabayashi, A. Kuroda and H. Kurumizaka*. Nucleosome binding by the pioneer transcription factor OCT4. **Sci. Rep.**, 2020.
27. H. Tanaka, Y. Takizawa, M. Takaku, D. Kato, Y. Kumagawa, S. A. Grimm, P. A. Wade* and H. Kurumizaka*. Interaction of the pioneer transcription factor GATA3 with nucleosomes. **Nat. Commun.**, 2020.
28. Y. Takizawa, C.-H. Ho, H. Tachiwana, H. Matsunami, W. Kobayashi, M. Suzuki, Y. Arimura, T. Hori, T. Fukagawa, M. D. Ohi, M. Wolf* and H. Kurumizaka*. Cryo-EM structures of centromeric tri-nucleosomes containing a central CENP-A nucleosome. **Structure**, 2020.
29. S. Hirai, K. Tomimatsu, A. Miyawaki-Kuwakado, Y. Takizawa, T. Komatsu, T. Tachibana, Y. Fukushima, Y. Takeda, L. Negishi, T. Kujirai, M. Koyama, Y. Ohkawa* and H. Kurumizaka*. Unusual nucleosome formation and transcriptome influence by the histone H3mm18 variant. **Nucleic Acids Res.**, 2021.
30. C.-H. Ho, Y. Takizawa, W. Kobayashi, Y. Arimura, H. Kimura and H. Kurumizaka*. Structural basis of nucleosomal histone H4 lysine 20 methylation by SET8 methyltransferase. **Life Sci. Alliance**, 2021.
31. R. Hirano, Y. Arimura, T. Kujirai, M. Shibata, A. Okuda, K. Morishima, R. Inoue, M. Sugiyama and H. Kurumizaka*. Histone variant H2A.B-H2B dimers are spontaneously exchanged with canonical H2A-H2B in the nucleosome. **Commun. Biol.**, 2021.
32. R. Hirano, H. Ehara, T. Kujirai, T. Uejima, Y. Takizawa, S.-I. Sekine* and H. Kurumizaka*. Structural basis of RNA polymerase II transcription on the chromatosome containing linker histone H1. **Nat. Commun.**, 2022.

33. H. Ehara, T. Kujirai, M. Shirouzu, H. Kurumizaka* and S.-I. Sekine*. Structural basis of nucleosome disassembly and reassembly by RNAPII elongation complex with FACT. **Science**, 2022.
34. M. Nishimura, Y. Takizawa, K. Nozawa and H. Kurumizaka*. Structural basis for p53 binding to its nucleosomal target DNA sequence. **PNAS Nexus**, 2022.
35. S. Hatazawa, J. Liu, Y. Takizawa, M. Zandian, L. Negishi, T. G. Kutateladze* and H. Kurumizaka*. Structural basis for binding diversity of acetyltransferase p300 to the nucleosome. **iScience**, 2022.
36. K. Nozawa, Y. Takizawa, L. Pierrakeas, C. Sogawa-Fujiwara, K. Saikusa, S. Akashi, E. Luk* and H. Kurumizaka*. Cryo-electron microscopy structure of the H3-H4 octasome: A nucleosome-like particle without histones H2A and H2B. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 2022.
37. T. Oishi, S. Hatazawa, T. Kujirai, J. Kato, Y. Kobayashi, M. Ogasawara, M. Akatsu, H. Ehara, S.-I. Sekine, G. Hayashi, Y. Takizawa and H. Kurumizaka*. Contributions of histone tail clipping and acetylation in nucleosome transcription by RNA polymerase II. **Nucleic Acids Res.**, 2023.
38. A. Osakabe*, Y. Takizawa, N. Horikoshi, S. Hatazawa, L. Negishi, S. Sato, F. Berger, T. Kakutani* and H. Kurumizaka*. Molecular and structural basis of the chromatin remodeling activity by Arabidopsis DDM1. **Nat. Commun.**, 2024.
39. M. Nishimura, T. Fujii, H. Tanaka, K. Maehara, K. Morishima, M. Shimizu, Y. Kobayashi, K. Nozawa, Y. Takizawa, M. Sugiyama, Y. Ohkawa* and H. Kurumizaka*. Genome-wide mapping and cryo-EM structural analyses of the overlapping tri-nucleosome composed of hexasome-hexasome-octasome moieties. **Commun. Biol.**, 2024.
40. T. Shioi, S. Hatazawa, E. Oya, N. Hosoya, W. Kobayashi, M. Ogasawara, T. Kobayashi, Y. Takizawa and H. Kurumizaka*. Cryo-EM structures of RAD51 assembled on nucleosomes containing a DSB site. **Nature**, 2024.
41. M. Shimizu, H. Tanaka, M. Nishimura, N. Sato, K. Nozawa, H. Ehara, S.-I. Sekine, K. Morishima, R. Inoue, Y. Takizawa, H. Kurumizaka* and M. Sugiyama*. Asymmetric fluctuation of overlapping dinucleosome studied by cryoelectron microscopy and small-angle X-ray scattering. **PNAS Nexus**, 2024.
42. M. Naganuma, T. Kujirai, H. Ehara, T. Uejima, T. Ito, M. Goto, M. Aoki, M. Henmi, S. Miyamoto-Kohno, M. Shirouzu, H. Kurumizaka* and S.-I. Sekine*. Structural insights into promoter-proximal pausing of RNA polymerase II at +1 nucleosome. **Sci. Adv.**, 2025.
43. T. Kujirai, J. Kato, K. Yamamoto, S. Hirai, T. Fujii, K. Maehara, A. Harada, L. Negishi, M. Ogasawara, Y. Yamaguchi, Y. Ohkawa, Y. Takizawa and H. Kurumizaka*. Multiple structures of RNA polymerase II isolated from human nuclei by ChIP-CryoEM analysis. **Nat. Commun.**, 2025.
44. T. Kujirai, K. Echigoya, Y. Kishi, M. Saeki, T. Ito, J. Kato, L. Negishi, H. Kimura, H. Masumoto, Y. Takizawa, Y. Gotoh and H. Kurumizaka*. Structural insights into how DEK nucleosome binding facilitates H3K27 trimethylation in chromatin. **Nat. Struct. Mol. Biol.**, 2025.
45. S. Matsumoto, Y. Takizawa, M. Ogasawara, K. Hashimoto, L. Negishi, W. Xu, H. Tachibana, J. Yamamoto, S. Iwai, K. Sugasawa and H. Kurumizaka*. Structural basis of cyclobutane pyrimidine dimer recognition by UV-DDB in the nucleosome. **Nat. Commun.**, 2025.
46. N. Horikoshi, R. Miyake, C. Sogawa-Fujiwara, M. Ogasawara, Y. Takizawa and H. Kurumizaka*. Cryo-EM structures of the BAF-Lamin A/C complex bound to nucleosomes. **Nat. Commun.**, 2025.
47. C.-H. Ho, K. Nozawa, M. Nishimura, M. Oi, T. Kujirai, M. Ogasawara, H. Ehara, S.-I. Sekine, Y. Takizawa and H. Kurumizaka*. Structural basis of RNA polymerase II transcription on the

histone H3-H4 octasome. **J. Biol. Chem.**, 2026.
48. T. Kujirai, H. Ehara, T. Ito, M. Henmi, E. Oya, T. Kobayashi, S.-I. Sekine* and H. Kurumizaka*. Structural basis of transcription-coupled H3K36 trimethylation by Set2 in coordination with FACT. **Sci. Adv.**, 2026.
49. Z. Chen, C.-H. Ho, H. Tanaka, T. Kujirai, M. Ogasawara, H. Ehara, S.-I. Sekine, Y. Takizawa and H. Kurumizaka*. Structural basis of asymmetric transcription through a composite nucleosome formed by a hexasome and an octasome. **Nat. Struct. Mol. Biol.**, 2026.
50. Y. Fukushima, C. Kinoshita, L. Negishi, T. Kujirai, Y. Kobayashi, M. Ogasawara, H. Ehara, S.-I. Sekine, W. Kagawa, H. Kurumizaka* and Y. Takizawa*. Structural basis of nucleosome remodeling by Cockayne syndrome B homologue Komagataella phaffii Rad26. **Nat. Commun.**, 2026.