

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 30 日現在

機関番号：32606

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22131008

研究課題名（和文）複製と修復をカップリングする損傷乗り越え複製の普遍性

研究課題名（英文）Generality of translesion synthesis coupling replication and repair

研究代表者

花岡 文雄（HANAOKA, FUMIO）

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：50012670

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 145,000,000円

研究成果の概要（和文）：複製と修復をカップリングする損傷乗り越え合成（TLS）の普遍性を明らかにするために、ヒトDNAポリメラーゼ・イータ（Pol η ）と主要な紫外線損傷であるCPDを含むDNAとの共結晶をX線構造解析した。その結果、Pol η はCPDを含むDNAに対して添え木のように働いた。またこれまで不明であったヒトPCNAのポリユビキチン化の機構について、あらかじめE2上に形成されたポリユビキチン鎖がPCNAに付加されることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：In order to examine the generality of translesion synthesis (TLS), which coordinates replication and repair, we analyzed the structure of co-crystals of human DNA polymerase eta (Pol η) and CPD-containing DNA with X-ray diffraction. We found that human Pol η acts like a molecular splint to stabilize damaged DNA in a normal B-form conformation. On the other hand, the crystal structure of human Pol η and cisplatin-containing DNA revealed that Pol η could not act like a molecular splint. Mono- or polyubiquitination of PCNA controls the pathway choice of DNA damage tolerance. We demonstrated that PCNA is poly-ubiquitinated via transfer of a pre-formed ubiquitin chain on monoubiquitinated PCNA.

研究分野：分子生物学

キーワード：損傷乗り越え合成 紫外線 色素性乾皮症 DNAポリメラーゼ PCNA ユビキチン 損傷トレランス X線結晶構造解析

1. 研究開始当初の背景

我々は、皮膚がんを高頻度に発症するヒト遺伝病の一つ、色素性乾皮症(XP)の中で唯一ヌクレオチド除去修復が正常なバリエーション(XP-V)細胞では、UVによる主要な損傷であるシクロブタン型ピリミジン2量体(CPD)を効率よく乗り越えることの出来る特殊なDNAポリメラーゼ(ポル・イータ; Pol)が欠損していることを世界に先駆けて見出した。この発見が端緒となって損傷乗り越え合成(translesion synthesis: TLS)に関わるその他のDNAポリメラーゼの発見、それらの生化学的な研究などが急速に進められ、遺伝子ノックアウトなどによるTLSポリメラーゼの生理的機能の研究も盛んに行われている。我々もPol およびそのパラログであるポル・イオタ (Pol)の単独あるいは二重ノックアウトマウスを作出し、これらのTLSポリメラーゼがUVによる皮膚がんの抑制に働いていること、さらにPol は免疫グロブリン遺伝子領域の体細胞超突然変異や相対的遺伝子組換えにも関与していることを明らかにした。

種々の修復機構あるいはTLSのようないわゆる「損傷トレランス」(DNA damage tolerance: DDT)のメカニズムについての研究は進んでいるが、これらの過程が他のDNA代謝とどのように関わっているのか、また細胞核内におけるヌクレオソーム構造を取った状態のDNAではどのような制御を受けているのか、などの問題はごく一部(例えばDNA損傷の修復に転写とカップリングした反応があることなど)を除いては明らかになっていない。またDDTの機構にDNA複製に必須なPCNAとそのユビキチン化が重要な役割を果たしていることが分かってきているが、その詳細なメカニズムは不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、DDTにおけるTLSポリメラーゼの構造と機能に関する知見を蓄積し、疾患、特にがんの抑制における個々のTLSポリメラーゼの役割を明らかにする点にある。またDNAの損傷によって複製フォークの進行が停止した場合、PCNAの翻訳後修飾を始めとするDDT機構がどのように活性化されて、最終的にDNA損傷の修復に至るのか、その分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒトPol のポリメラーゼ活性を担う部分を大腸菌で大量に発現させ、CPDを特定の位置を含む鋳型DNAとそれに部分的に相補性のあるプライマーの組み合わせを混合して共結晶を作成し、X線による構造解析を行った。別の場合には、シスプラチンを持つ鋳型DNAや、免疫グロブリン遺伝子の一部を鋳型・プライマーとして用い、やはりヒトPolとの共結晶を作成し、X線構造解析を行っ

た。

(2) PCNA (proliferating cell nuclear antigen)の翻訳後修飾の分子機構及び生理的意義の解析については、主に、組換えタンパク質を用いた生化学的解析と培養細胞系を用いた解析を行った。生化学的解析については、PCNAのモノユビキチン化反応に必要なE1とRAD6-RAD18複合体、及び、ユビキチンのK63を介したポリユビキチン化反応に必要なHLTFとMMS2-UBC13複合体などのヒト組換えタンパク質を大腸菌内で発現させて精製した。これらのタンパク質により、各反応の素過程を再構成し、詳細な分子機構の解析を行った。培養細胞系を用いた解析では、siRNAによるヒト細胞の内在性のPCNAの発現抑制系と、siRNAに耐性の変異型PCNAの発現系を用いた。野生型PCNAまたは変異型PCNAのみを持つ細胞に加えて、両者が混合した状態の細胞について、DNA損傷に対する感受性やDNA複製の進行を始めとする細胞応答を解析した。

4. 研究成果

(1) ヒトPolの機能構造の解析: 米国NIHのグループなどとの共同研究により、ヒトPolとCPDを含む鋳型・プライマーとの共結晶構造解析を行った。CPDを含むDNAは歪みを有するが、Polが結合することによりCPD周辺のDNA構造の歪みが解消され、無傷のDNAと同様な構造をとることが明らかになった。すなわちPolはCPDを含むDNAに対して添え木のように働き、DNA構造を変化させながら、正確で効率のよいTLSを行えることが明らかになった。一方、ヒトPolは、制がん剤として用いられているシスプラチンによるDNAの鎖内架橋に対しては、あまり効率がよくなく、また誤りがちな乗り越えしか出来ない。その構造的な基盤を明らかにすべくヒトPolとシスプラチン損傷を持つDNAとの共結晶を作成し、X線解析により構造を明らかにした。その結果、ヒトPolはシスプラチン損傷DNAの折れ曲がり正すことが出来ず、プライマー末端で鋳型DNAとの塩基対が異常な構造を取ることを見出した。

(2) DDTとPCNAのユビキチン化: 細胞は、TLSに加えて、テンプレート・スイッチと呼ばれるDDT経路を備えていると考えられており、その制御にはスライディング・クランプであるPCNAの164番目のリジン(K164)の翻訳後修飾が重要であることが明らかになってきている。他のグループによる酵母等を用いた解析から、PCNAのポリユビキチン化機構については、まず始めにモノユビキチン化反応が起こり、引き続いて、PCNA上でユビキチン鎖が伸長されると考えられていた。このメカニズムで

は、モノユビキチン化により活性化される TLS とポリユビキチン化により活性化されるテンプレート・スイッチは、上流と下流の関係となり、両者を分離して解析することは容易ではない。本研究では、ヒトタンパク質を用いたポリユビキチン化反応の分子機構解析により、HLTF は E2 上のユビキチンの K63 を基質としてユビキチンまたはユビキチン鎖を付加する E3 であり、RAD18 は PCNA の K164 を基質としてユビキチンまたはユビキチン鎖を付加する E3 であることを見出した。これらの 2 組の E2-E3 が協調的に働くことにより、あらかじめ E2 上に形成されたポリユビキチン鎖が PCNA に付加されることが明らかになった。即ち、少なくともヒトタンパク質による反応系では、PCNA のモノユビキチン化とポリユビキチン化は、それぞれ独立に制御されるものであり、両者を分離して解析することは可能であることを明らかにした。加えて、ヒト培養細胞系を用いた解析により、翻訳後修飾の種類に加えて、翻訳後修飾の数が損傷トランスの制御に重要な意味を持つことを見出した。PCNA はホモ 3 量体として機能するが、K164 をアルギニンに置換して翻訳後修飾を受けられないようにした変異型 PCNA を恒常的に発現させた細胞中では、内在性 PCNA と外来性の変異型 PCNA が混合した 3 量体が形成されることを見出した。この細胞の DNA 損傷応答を詳細に解析した結果、Pol η による TLS とは異なる DNA 損傷トランス機構が不活性化していることを明らかにした。ゲノム DNA の正確な複製装置が DNA 損傷により停止した後に、DDT 機構が活性化される仕組みが、従来考えられてきたよりもはるかに巧妙かつ複雑に制御されていることを示す重要な知見であると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 35 件)(すべて査読あり)

1. Uchiyama, M., Terunuma, J., and Hanaoka, F. (2015) The protein level of Rev1, a TLS polymerase in fission yeast, is strictly regulated during the cell cycle and after DNA damage. **PLoS One** (*in press*).
2. Kanao, R., Masuda, Y., Deguchi, S., Yumoto-Sugimoto, M., Hanaoka, F., and Masutani, C. (2015) Relevance of simultaneous mono-ubiquitinations of multiple units of PCNA homo-trimers in DNA damage tolerance. **PLoS One** *10*(2):e0118775. doi: 10.1371/journal.pone.0118775.
3. Matsumoto, S., Fischer, E.S., Yasuda, T., Dohmae, N., Iwai, S., Mori, T., Nishi, R., Yoshino, K., Sakai, W., Hanaoka, F., Thöma, N.H., and Sugasawa, K. (2015) Functional regulation of the DNA damage-recognition factor DDB2 by ubiquitination and interaction with xeroderma pigmentosum group C protein. **Nucl. Acids Res.** *43*, 1700-1713.
4. Tanaka, A., Akimoto, Y., Kobayashi, S., Hisatake, K., Hanaoka, F., and Ohkuma, Y. (2015) Association of the winged helix motif of the TFIIE α subunit of TFIIE with either the TFIIE β subunit or TFIIB distinguishes its functions in transcription. **Genes Cells** *20*, 203-216.
5. Sekimoto, T., Oda, T., Kurashima, S., Hanaoka, F., and Yamashita, T. (2015) Both high-fidelity replicative and low-fidelity Y-family polymerases are involved in DNA rereplication. **Mol. Cell. Biol.** *35*, 699-715.
6. Akimoto, Y., Yamamoto, S., Iida, S., Hirose, Y., Tanaka, A., Hanaoka, F., and Ohkuma, Y. (2014) Transcription cofactor PC4 plays essential roles in collaboration with the small subunit of general transcription factor TFIIE. **Genes Cells** *19*, 879-890.
7. Ikehata, H., Chang, Y., Yokoi, M., Yamamoto, M., and Hanaoka, F. (2014) Remarkable induction of UV-signature mutations at the 3'-cytosine of dipyrimidine sites except at 5'-TCG-3' in the UVB-exposed skin epidermis of xeroderma pigmentosum variant model mice. **DNA Repair** *22*, 112-122.
8. Kamath-Loeb, A.S., Balakrishna, S., Whittington, D., Shen, J.C., Emond, M.J., Okabe, T., Masutani, C., Hanaoka, F., Nishimura, S. and Loeb, L.A. (2014) Sphingosine, a modulator of human translesion DNA polymerase activity. **J. Biol. Chem.** *289*, 21663-21672.
9. Shibutani, T., Ito, S., Toda, M., Kanao, R., Collins, L.B., Shibata, M., Urabe, M., Koseki, H., Masuda, Y., Swenberg, J.A., Masutani, C., Hanaoka, F., Iwai, S., and Kuraoka, I. (2014) Guanine-5-carboxylcytosine base pairs mimic mismatches during DNA replication. **Sci. Rep.** *4*, 5220. doi: 10.1038/srep05220.
10. Yamamoto, J., Oyama, T., Kunishi, T., Masutani, C., Hanaoka, F., and Iwai, S. (2014) A cyclobutane thymine-N⁴-methylcytosine dimer is resistant to hydrolysis but strongly blocks DNA synthesis. **Nucl. Acids Res.** *42*, 2075-2084.
11. Nishi, R., Sakai, W., Tone, D., Hanaoka, F., and Sugasawa, K. (2013) Structure-function analysis of the EF-hand protein centrin-2 for its intracellular localization and nucleotide excision repair. **Nucl. Acids Res.** *41*, 6917-6929.

12. Zhao, Y., Gregory, M.T., Biertümpfel, C., Hua, Y.J., Hanaoka, F., and Yang, W. (2013) Mechanism of somatic hypermutation at the WA motif by human DNA polymerase η . **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** *110*, 8146-8151.
13. Eki, T., Murakami, Y., and Hanaoka, F. (2013) Trapping DNA replication origins from the human genome. **Genes (Basel)** *4*, 198-225.
14. Masuda, Y., Suzuki, M., Kawai, H., Hishiki, A., Hashimoto, H., Masutani, C., Hishida, T., Suzuki, F., and Kamiya, K. (2012) *En bloc* transfer of polyubiquitin chains to PCNA *in vitro* is mediated by two different human E2-E3 pairs. **Nucl. Acids Res.** *40*, 10394-10407.
15. Ahmad, S.I., Yokoi, M., and Hanaoka, F. (2012) Identification of new scavengers for hydroxyl radicals and superoxide dismutase by utilizing ultraviolet A photoreaction of 8-methoxypsoralen and a variety of mutants of *Escherichia coli*: implications on certain diseases of DNA repair deficiency. **J. Photochem. Photobiol. B** *116*, 30-36.
16. Kino, K., Takao, M., Miyazawa, H., and Hanaoka, F. (2012) A DNA oligomer containing 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone is incised by human NEIL1 and NTH1. **Mutat. Res.** *734*, 73-77.
17. Masutani, C. (2012) Human DNA polymerase η and its regulatory mechanisms. **Genes Environ.** *34*, 63-69.
18. Zhao, Y., Biertümpfel, C., Gregory, M.T., Hua, Y.J., Hanaoka, F., and Yang, W. (2012) Structural basis of human DNA polymerase η -mediated chemoresistance to cisplatin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** *109*, 7268-7274.
19. Hashimoto, K., Cho, Y., Yang, I.Y., Akagi, J., Ohashi, E., Tateishi, S., de Wind, N., Hanaoka, F., Ohmori, H., and Moriya, M. (2012) The vital role of polymerase zeta and REV1 in mutagenic, but not correct, DNA synthesis across benzo[a]pyren-dG and recruitment of polymerase zeta by REV1 to replication-stalled site. **J. Biol. Chem.** *287*, 9613-9622.
20. Ito, W., Yokoi, M., Sakayoshi, N., Sakurai, Y., Akagi, J., Mitani, H., and Hanaoka, F. (2012) Stalled Pol η at its cognate substrate initiates an alternative translesion synthesis pathway via interaction with REV1. **Genes Cells** *17*, 97-108.
21. Kano, C., Hanaoka, F., and Wang, J.Y. (2011) Analysis of mice deficient in both REV1 catalytic activity and POLH reveals an unexpected role for POLH in the generation of C to G and G to C transversions during Ig gene hypermutation. **Int. Immunol.** *24*, 169-174.
22. Fischer, E.S., Scrima, A., Böhm, K., Matsumoto, S., Lingaraju, G.M., Faty, M., Yasuda, T., Cavadini, S., Wakasugi, M., Hanaoka, F., Iwai, S., Gut, H., Sugasawa, K., and Thomä, N.H. (2011) The molecular basis of CRL4^{DDB2/CSA} ubiquitin ligase architecture, targeting, and activation. **Cell** *147*, 1024-1039.
23. Yanagihara, H., Kobayashi, J., Tateishi, S., Kato, A., Matsuura, S., Tauchi, H., Yamada, K., Takezawa, J., Sugasawa, K., Masutani, C., Hanaoka, F., Weemaes, C. M., Mori, T., Zou, L., and Komatsu, K. (2011) NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol η -dependent translesion DNA synthesis. **Mol. Cell** *43*, 788-797.
24. Pozo, F.M., Oda, T., Sekimoto, T., Murakumo, Y., Masutani, C., Hanaoka, F., and Yamashita, T. (2011) Molecular chaperone Hsp90 regulates REV1-mediated mutagenesis. **Mol. Cell. Biol.** *31*, 3396-3409.
25. Hachinohe, M., Hanaoka, F., and Masumoto, H. (2011) Hst3 and Hst4 histone deacetylases regulate replicative lifespan by preventing genome instability in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genes Cells** *16*, 467-477.
26. Inaki, M., Kato, D., Utsugi, T., Onoda, F., Hanaoka, F., and Murakami, Y. (2011) Genetic analyses using a mouse cell cycle mutant identifies magoh as a novel gene involved in Cdk regulation. **Genes Cells** *16*, 166-178.
27. Yamamoto, J., Nishiguchi, K., Manabe, K., Masutani, C., Hanaoka, F., and Iwai, S. (2011) Photosensitized [2 + 2] cycloaddition of N-acetylated cytosine affords stereoselective formation of cyclobutane pyrimidine dimer. **Nucleic Acids Res.** *39*, 1165-1175.
28. Hirota, K., Sonoda, E., Kawamoto, T., Motegi, A., Masutani, C., Hanaoka, F., Szüts, D., Iwai, S., Sale, J. E., Lehmann, A., and Takeda, S. (2010) Simultaneous disruption of two DNA polymerases, Pol η and Pol zeta, in avian DT40 cells unmasks the role of Pol η in cellular response to various DNA lesions. **PLoS Genet.** *6*, e1001151.
29. Kashiwagi, S., Kuraoka, I., Fujiwara, Y., Hitomi, K., Cheng, Q. J., Fuss, J. O., Shin, D. S., Masutani, C., Tainer, J. A., Hanaoka, F., and Iwai, S. (2010) Characterization of a Y-family DNA polymerase η from the eukaryotic thermophile *Alvinella pompejana*. **J. Nucleic Acids** *2010 Sep 20*, pii: 701472.
30. Shimizu, Y., Uchimura, Y., Dohmae, N.,

- Saitoh, H., Hanaoka, F., and Sugasawa, K. (2010) Stimulation of DNA glycosylase activities by XPC protein complex: Roles of protein-protein interactions. **J. Nucleic Acids** 2010 Jul 25, pii: 805698.
31. Biertümpfel, C., Zhao, Y., Kondo, Y., Ramon-Maiques, S., Gregory, M., Lee, J.Y., Masutani, C., Lehmann, A.R., Hanaoka, F., and Yang, W. (2010) Structure and mechanism of human DNA polymerase η . **Nature** 465, 1044-1049.
 32. Jee, J., Mizuno, T., Kamada, K., Tochio, H., Chiba, Y., Yanagi, K.I., Yasuda, G., Hiroaki, H., Hanaoka, F., and Shirakawa, M. (2010) Structure and mutagenesis studies of the C-terminal region of licensing factor Cdt1 enable the identification of key residues for binding to replicative helicase Mcm proteins. **J. Biol. Chem.** 285, 15931-15940.
 33. Chijiwa, S., Masutani, C., Hanaoka, F., Iwai, S., and Kuraoka, I. (2010) Polymerization by DNA polymerase η is blocked by cis-diamminedichloroplatinum(II) 1,3-d(GpTpG) cross-link: implications for cytotoxic effects in nucleotide excision repair-negative tumor cells. **Carcinogenesis** 31, 388-393.
 34. Sekimoto, T., Oda, T., Pozo, F. M., Murakumo, Y., Masutani, C., Hanaoka, F., and Yamashita, T. (2010) The molecular chaperone Hsp90 regulates accumulation of DNA polymerase η at replication stalling sites in UV-irradiated cells. **Mol. Cell** 37, 79-89.
 35. Katafuchi, A., Sassa, A., Niimi, N., Gruz, P., Fujimoto, H., Masutani, C., Hanaoka, F., Ohta, T., and Nohmi, T. (2010) Critical amino acids in human DNA polymerases η and κ involved in erroneous incorporation of oxidized nucleotides. **Nucleic Acids Res.** 38, 859-867.
- [学会発表] (招待講演のみ) (計 29 件)
1. Hanaoka, F. Functional roles of TLS polymerases in mouse skin upon UV irradiation. Gordon Research Conferences Mammalian DNA Repair (2015年2月8-13日, Ventura, CA, U.S.A.)
 2. Hanaoka, F. Differential roles of translesion synthesis polymerases η and ι in UV-induced mutagenesis. The 4th Japan-France Cancer Workshop(2014年11月19-21日, 京都)
 3. Hanaoka, F., Sakurai, Y., Yokoi, M. Roles of mammalian DNA polymerases η and ι in UV-induced mutagenesis. The 9th 3R Symposium(2014年11月17-21日, 御殿場)
 4. Sakurai, Y., Yokoi, M., Hanaoka, F. Roles of DNA polymerases η and ι in UV-induced mutagenesis. The 5th US-Japan DNA Repair Workshop(2014年10月28-31日, 鳴門)
 5. 花岡文雄 損傷乗り越え合成ポリメラーゼと発がん 第73回日本癌学会学術総会(2014年9月25-27日, 横浜)
 6. Sakurai, Y., Yokoi, M., Murakumo, Y., Hanaoka, F. Roles of translesion synthesis polymerases η and ι in UV-induced mutagenesis in mice. ZiNG conferences DNA Polymerases: biology, diseases and biomedical applications (2014年8月31日-9月3日, Cambridge, UK)
 7. 花岡文雄 損傷トランス研究の40年: SOS 応答から損傷乗り越えポリメラーゼへ 第36回光医学・光生物学会 特別講演(2014年7月25-26日, 大阪)
 8. 花岡文雄 損傷トランスと突然変異生成に働く乗り越え複製ポリメラーゼ 日本薬学会第134年会 特別講演(2014年3月28-30日, 熊本)
 9. Hanaoka, F. Defective translesion DNA synthesis and links to human disease. International Symposium on Xeroderma Pigmentosum and Related Diseases: Disorders of DNA Damage Response –Bench to Bedside– (2014年3月5-7日, 神戸)
 10. Osakabe, A., Tachiwana, H., Horikoshi, N., Kagawa, W., Yasuda, T., Hanaoka, F., Sugasawa, K., Iwai, S., and Kurumizaka, H. International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日, 京都)
 11. Yang, W., Lee, Young-Sam, Zhao, Y., Nakamura, T., Biertümpfel, C., Yamagata, Y., Hua, Y., and Hanaoka, F. All road leads to DNA-lesion bypass: mechanisms of translesion synthesis. International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日, 京都)
 12. Yokoi, M., Sakurai, Y., Hando, N., Morita, D., and Hanaoka, F. Physiological role of TLS polymerases in mouse skin upon UV irradiation. International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日, 京都)
 13. Kanao, R., Masuda, Y., Hanaoka, F., and Masutani, C. Regulation of DNA damage tolerance distinct from Pol η -mediated translesion synthesis.

- International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日、京都)
14. Hanaoka, F. Role of DNA polymerase eta in somatic hypermutation. The 3rd France-Japanese Cancer Meeting (2013年11月20-23日、Toulouse, France)
 15. Hanaoka, F. Structure and function of mammalian DNA polymerase eta with special reference on translesion synthesis and somatic hypermutation. 京都大学大学院医学研究科・免疫ゲノム医学特別セミナー (2013年5月27日、京都)
 16. 花岡文雄. DNAポリメラーゼ・イータ—その構造と多彩な機能—. 公開シンポジウム「遺伝情報場：構築を担う分子のダイナミクスと制御」(2013年1月11日、東京)
 17. Hanaoka, F. Functional roles of mammalian DNA polymerase eta. Second Japanese-French Cancer Workshop 招待講演 (2012年11月29日-12月1日、鳴門)
 18. Hanaoka, F., Yokoi, M. Alternative translesion synthesis pathway via interaction between stalled DNA polymerase η and REV1. 8th 3R Symposium (2012年11月25-28日、淡路島)
 19. 花岡文雄. 能美先生、突然変異、損傷乗り越え複製。「能美健彦先生ご退官記念祝賀会」(2012年7月7日、東京)
 20. Hanaoka, F., Yokoi, M. Functional roles of mammalian DNA polymerase η , the product of the XP-V responsible gene. 3rd Erling Seeberg Symposium (2012年6月19-24日、Trondheim and Orland, Norway)
 21. Yokoi, M., Hanaoka, F. Physiological role of DNA polymerase η -REV1 interaction in mammalian cells. Cantoblanco Workshops: Polymerases Involved in DNA Replication, Repair and Mutagenesis(2012年6月5-7日、Madrid, Spain)
 22. Hanaoka, F., Yokoi, M. Involvement of DNA polymerase η -REV1 interaction in a part of error-prone translesion DNA synthesis. US-Japan DNA Repair Workshop (2012年4月11-14日、Leesburg, USA)
 23. Hanaoka, F. Structure, mechanism and functions of mammalian DNA polymerase eta. Special Seminar at the University of Texas MD Anderson Cancer Center (2012年4月10日、Austin, USA)
 24. Hanaoka, F., Kondo, Y., Masutani, C., Biertümpfel, C., Zhao, Y., Yang, W. Biochemical properties and structure of human DNA polymerase eta, xeroderma pigmentosum variant-responsible gene product; GDRI France Japan Conference (2011年11月22-25日、Montpellier, France)
 25. 花岡文雄. DNA修復研究における生化学的アプローチ、第84回日本生化学会大会(2011年9月21-24日、京都)
 26. 花岡文雄. DNA修復と疾患：色素性乾皮症を中心に、第28回日本医学会総会(2011年4月8-10日、東京)
 27. Hanaoka, F., Deguchi, S., Kanao, R., and Masutani, C. Regulation of translesion DNA synthesis with special emphasis on DNA polymerase eta and PCNA ubiquitylation. The EMBO Workshop on “Interface between the Ubiquitin Family and the DNA Damage Response”, (2010年9月1-5日、Rovinj, Croatia).
 28. Hanaoka, F. Tumorigenesis induced by chronic treatment with UV-B in Pol eta- and Xpc-deficient mice. Gordon Research Conference on Mutagenesis (2010年8月1-6日、Waterville, Maine, USA)
 29. 花岡文雄. 遺伝子の傷を治して発がんを抑える、大切な「いのち」を守る科学 学際生命科学東京コンソーシアム市民講演会 平成21年度文部科学省・戦略的的大学連携支援プログラム採択(2010年4月10日、東京)
- 〔その他〕
ホームページ：
<http://www-cc.gakushuin.ac.jp/~20080213/>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
花岡 文雄 (HANAOKA, Fumio)
学習院大学・理学部・教授
研究者番号：50012670
 - (2)研究分担者
益谷 央豪 (MASUTANI, Chikahide)
名古屋大学・環境医学研究科・教授
研究者番号：40241252
 - (3)連携研究者
横井 雅幸 (YOKOI, Masayuki)
学習院大学・理学部・助教
研究者番号：00322701