様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２９ 年　 ５ 月 ２９ 日現在

機関番号：３２７１３
研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）
研究期間：2012～2016
課題番号：２４１１２００５

研究課題名（和文）Ｋ６およびＫ６３ユビキチン鎖によるＤＮＡ修復制御機構

研究課題名（英文）Regulation of DNA repair machinery by K6- and K63-linked polyubiquitin chains

研究代表者
太田　智彦（OHTA, Tomohiko）

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：６０２３３１３６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　89,700,000円

研究成果の概要（和文）：DNA相同組換え修復（HR）ではユビキチンK63鎖によるBRCA1のDNA損傷局所への集積が重要なことが知られているが、本研究で我々は、K63鎖はむしろ非相同末端再結合のシグナルとしてHRを抑制する方向で働き、HRを遂行するBRCA1はLys9ジメチル化ヒストンH3（H3K9me2）に結合するHP1γへのATM依存的なBARD1 の結合を介して集積することを明らかにした。また、ERがリガンド依存的にUBE3CのE3活性を促進し、非ゲノム作用を介して細胞分裂期において細胞増殖を促進することを明らかにした。さらに、HERC2のE3リガーゼ活性を介したゲノム安定性制御機構を見出した。

研究成果の概要（英文）：Retention of BRCA1 at sites of DNA damage through interaction with K63-linked polyubiquitin chains is important for homologous recombination repair of DNA breaks. In this study, we revealed that K-63 chains are rather required for non-homologous end-joining and the BRCA1 complex that executes the homologous recombination is retained at DSB sites through interaction of BARD1 with HP1γ, which subsequently interacts with Lys9-dimethylated histone H3 (H3K9me2) in an ATM-dependent manner. We also found a novel ligand-dependent non-genomic action of ER that stimulates the activity of UBE3C E3 ligase during mitosis and enhances cell proliferation. In addition we discovered a novel role of HERC2 E3 ligase activity on chromosome stability.

研究分野：癌化学療法感受性を左右するDNA損傷応答機構におけるユビキチン修飾の役割

キーワード：ユビキチン　BRCA1　DNA修復　乳癌　薬剤感受性

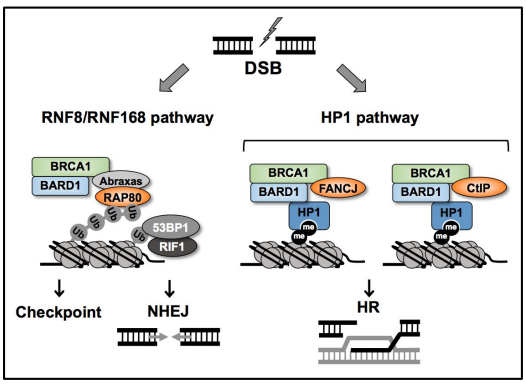
１．研究開始当初の背景
我が国におけるユビキチンープロテアソーム研究では、E3 の基質認識サブユニットである pVHL がガン抑制性遺伝子産物であること(嘉村、岩井:PNAS 1999,2000)、家族性パーキンソン病の責任遺伝子産物である Parkin が E3 であること(岩井:Nat Genet 2000)、乳ガン抑制遺伝子産物である BRCA1 が E3 であること(研究代表者（太田）:JBC 2001)などユビキチン修飾系の異常による疾患の存在を示す先駆的な業績を挙げた。水島による N 型糖鎖特異的 E3 の基質識別の構造的基盤(NSMB 2004)、太田(Mol Cell 1999)、嘉村(Science 1999)らの複合体型 E3 の活性制御機構の解明など世界的な業績を残してきた。また、ポリユビキチン鎖の多様性に関しては、太田は世界に先駆けて BRCA1 が分解以外の役割で DNA 修復に関与すること、K6 鎖を生成することを示した(JBC 2004)。
　近年の質量分析技術の進歩は次々にユビキチン修飾系のタンパク質が細胞の機能分子の結合を制御することを明らかにし、ライフサイエンスの多くの領域の研究者がユビキチン修飾系の研究手法を用いるようになった。一方でエポックの大きなユビキチン研究の発信には安定同位体による SILAC 法を用いたポリユビキチン鎖の定量的解析など高度な技術が要求されるようになった。これらの解析手法は高い技量、設備を要求するので、個々の研究室で全てに対応することは難しい。それゆえ、我が国のライフサイエンスの発展には生命科学の多くの領域の研究者が容易に高度なユビキチン解析技術を持つ研究者と共同研究できる体制を樹立する必要がある。

２．研究の目的
本研究領域の中で研究代表者（太田）は以下を目的として研究を行った。DNA 損傷応答、特に相同組換え修復に重点をおき、この経路でユビキチン修飾が果たす役割を解析する一方で、ガンにおけるこのメカニズムの異常を検出し、治療標的とバイオマーカー開発の基盤となす。相同組換え修復不全は乳癌、卵巣癌を始め多くの癌の発生に寄与し、化学療法の感受性を亢進させるため癌の治療戦略上重要である。この経路では BRCA1 をはじめ少なくとも 8 つのユビキチンリガーゼ（E3）が必須で、モノユビキチン、K63 あるいは K6 ポリユビキチン鎖が重要な役割を果たしている。本研究ではユビキチンによる DNA 相同組換え修復機構を解析し、化学療法剤による各種 DNA 損傷に対する感受性亢進のメカニズムを解明する。

３．研究の方法
１．リコンビナント蛋白質の作成およびそれを用いた抗体の作成。また、この抗体を用いた免疫沈降複合体の質量分析計による解析。
２．CRISPR/Cas9 を用いたヒト細胞株の遺伝子改変。Doxycyclin 誘導性に shRNA を発現し、目的蛋白質の発現を抑制する細胞株の作成およびその細胞株に同時に変異体が発現する置換細胞株の作成。
３．免疫沈降およびウェスタンブロットによる in vivo 蛋白質相互作用の解析。
４．ゲル濾過解析。
５．Pulldown 法による in vitro 蛋白質相互作用の解析。
６．In vitro ユビキチンライゲーションアッセイ。
７．In vitro 脱ユビキチン化アッセイ。
８．放射線照射およびレーザーマイクロ照射による DNA 損傷部位に集積する DNA 修復蛋白質の蛍光免疫染色による解析。
９．Clonogenic survival による薬剤感受性の解析。
１０．細胞周期解析。
１１．姉妹染色分体交換解析。
１２．免疫染色によるグアニン４重鎖の解析。

４．研究成果
Ⅰ．DNA 相同組換え修復機構の解析
　DNA 二本鎖切断(DNA double-strand breaks: DSB)における相同組換え修復(homologous recombination: HR)ではユビキチン K63 鎖が重要な役割を果たすことが知られている。DSB によって ATM が活性化されると、その下流のシグナルとしてユビキチンリガーゼ RNF8 および RNF168 によってユビキチン K63 鎖が形成され、この K63 鎖に RAP80 のユビキチン結合モチーフを介して BRCA1-Abraxas-RAP80 複合体が集積することがこれまでに明らかにされていた。しかし、最近の研究で、この複合体の機能は過剰な HR の抑制で、むしろ非相同末端再結合（NHEJ）に向かうシグナルとして働き、実際に HR を遂行する BRCA1 がどのように ATM 依存的に DSB 局所に誘導されるかはわかっていなかった。これに対して KAP1 や HP1 など、ヘテロクロマチン形成に関与する因子が HR に重要な役割を果たすことが報告されていた。そこで、我々は HR に必須な BRCA1 の誘導メカニズムを明らかにするべく、BRCA1 と RING 二量体型 E3 リガーゼを形成する BARD1 に着目し、DNA 損傷依存的に BARD1 とクロマチン上で結合するヒストン修飾をスクリーニングしたところ、Lys9 ジメチル化ヒストン H3（H3K9me2）が同定された。H3K9me2 は HP1 ファミリー蛋白質によって認識されるヒストン修飾であるが、BARD1 は HP1γと直接結合し、siRNA による HP1γのノックダウンによって BARD1 と H3K9me2 の結合が阻害されることから、BARD1 が HP1γを介してクロマチン上の H3K9me2 と結合することが判明した。さらに、split venus タグによる解析から BARD1 と HP1γが DSB 局所で会合することが明らかとなった。BARD1 と HP1γの結合は BARD1 の BRCT ドメインに存在する PXVXL モチーフ（569-PLVLI-573）と HP1γの Chromoshadow

ドメインを介しており、BARD1 の L570E/V571E および L570A/V571A 変異によってこの結合は阻害された。重要なことに、内因性 BARD1 をこれらの変異体と置換した細胞および HP1 のアイソタイプを全て欠失した細胞では BARD1 のみならず、BRCA1 の DSB 局所への集積が阻害され、HR に必須な DSB 末端の削り込みを担う BRCA1 結合タンパク質である CtIP、FANCJ、およびストランド侵入に必須な RAD51 の DSB 局所への集積が阻害された。さらに、これらの細胞では HR の指標である姉妹染色分体交換（Sister chromatid exchange: SCE）が抑制されていた。一方、HR と拮抗的に働く NHEJ に必須な RIF1 の DSB への集積は S 期に抑制されるが、BARD1 変異細胞ではこの抑制が起こらず、NHEJ が優位な状態となることが推察された。BARD1 と HP1γの結合は ATM 依存的であったが、おもしろいことに、RNF168 には非依存的で、siRNA による RNF168 のノックダウンにてこの結合が著明に亢進した。すなわち、BRCA1/BARD1/HP1γ複合体は ATM 依存的に HR を行う BRCA1 複合体であり、これまでによく知られている ATM-RNF8/RNF168-ユビキチン経路を介した BRCA1-Abraxas-RAP80 複合体はこれに拮抗するものと考えられる（下図）。これを裏付けるように HP1 欠失細胞および HP1 との結合が阻害された BARD1 を発現する細胞では RAP80 および結合型ユビキチンが DSB 局所へ遜色なく集積し、RNF168 を抑制した細胞では RAP80 およびユビキチンの集積が阻害される一方、CtIP および FANCJ の集積は影響されなかった（Wu et al. Cancer Res, 2015, Fukuda et al. Cancer Sci, 2015, Wu et al. Cancer Sci, 2016）。



Ⅱ．細胞分裂におけるエストロゲンレセプターα（ERα）による UBE3C 活性化の役割

ERαには非ゲノム作用があることがわかっている。これまでに ERαのリガンド依存的な転写を介した遺伝子発現における役割は非常に詳細に解析されているが、非ゲノム作用については未だに不明な点が多い。これに対して我々は、ERαのユビキチン E3 リガーゼ UBE3C を介した細胞分裂期における非ゲノム作用を明らかにした。エストロゲンを添付した分裂期の細胞抽出液から精製した抗 ERα抗体免疫沈降物の質量分析によるスクリーンによって、UBE3C を ERα結合蛋白質として同定した。UBE3C はエストロゲン依存的、分裂期特異的に ERαと結合した。精製したリコンビナント蛋白質を用いた in vitro の系で、ERαはエストロゲン依存的に UBE3C の E3 活性を活性化し、さらにこの活性はエストロゲン拮抗剤であるタモキシフェンにて抑制された。質量分析計による解析では、このときに生成されるユビキチン鎖は分解のシグナルとして働く K48 鎖であった（領域内共同研究：計画班、佐伯泰博士）。重要なことに、我々はその基質として CCNB1（Cyclin B1）を同定した。エストロゲンは、内因性 UBE3C 依存的に細胞分裂期に CCNB1 をユビキチン化し、プロテアソーム依存的分解へと誘導した。CCNB1 は細胞分裂後期に分解されるが、その直前の分裂前期の核内および分裂中期の紡錘体上で ERαおよび UBE3C と共局在していた。UBE3C の発現抑制は ERαの転写を阻害することなく、エストロゲンによる細胞増殖を阻害した。この阻害は分裂期の遅延によるものであった。以上より、ERαがその非ゲノム作用を介して細胞分裂期においても細胞増殖を促進していることが明らかとなった（Okada et al. Mol Endocrinol, 2015）。

Ⅲ. HERC2 の E3 リガーゼ活性を介したゲノム安定性制御機構

我々はこれまでに、HECT 型 E3 リガーゼ HERC2 が、BRCA1 および Claspin の結合タンパク質として細胞周期チェックポイント、DNA 損傷応答および DNA 複製制御に重要な役割を果たすことを報告してきた。本研究において、さらに新規結合蛋白質を同定し、ゲノム安定性制御における新規機能を明らかにした。HERC2 の C 末端 HECT ドメインのリコンビナント蛋白質を生成し、これを抗原として HERC2 抗体を作成した。作成した HERC2 抗体を用いた免疫沈降物の質量分析計による解析から、HERC2 が BRCA1 とともに Bloom 症候群遺伝子産物である BLM およびその複合体（BLM/TOP3A/RMI1/RMI2）および 1 本鎖 DNA 結合因子である RPA（Replication protein A）複合体(RPA1/RPA2/RPA3)と結合することが判明した（領域内共同研究：計画班、佐伯泰博士）。HERC2 と BLM/RPA 複合体との結合は S 期および核内分画に特異的であった。Doxycyclin（Dox）誘導性に HERC2 に対する shRNA を発現する HeLa 細胞、U2OS 細胞および HCT116 細胞を作成し、HERC2 を抑制したところ、抗 BLM 抗体免疫沈降に共沈する RPA が阻害され、ゲル濾過解析にて RPA は HERC2 と BLM を含む 669kDa 以上の複合体から 440kDa 以下の小さな複合体に大きくシフトした。一方、CRISPR/Cas9 にて作成した両アレル HERC2 の C 末端 77 アミノ酸(4758-4834)を欠失し、E3 活性を失った HCT116 細胞(HERC2ΔE3/ΔE3 細胞)では BLM 複合体上に RPA が蓄積し、野生型で認められる RPA2 のユビキチン化が阻

害された。このことから、BLM-HERC2-RPA 複合体上の RPA2 がユビキチン化され、分解される可能性が示唆された。BLM の重要な機能の１つは HR 過程において double holiday junction の dissolution を行い、SCE を抑制することであり、Bloom 症候群では過剰な SCE が認められるが、HERC2 ノックダウン細胞および HERC2ΔE3/ΔE3 細胞、いずれにおいても SCE が亢進していた。非ストレス時では SCE の上昇は軽度であったが、低濃度 CPT11 あるいは mitomycin C (MMC)で複製ストレスを与えた際の SCE はノックダウン細胞、ΔE3/ΔE3 細胞ともに約 2 倍程度に増加した。BLM はまた、グアニン四重鎖（G-quadruplex: G4）の解除においても中心的な役割を果たすが、HERC2 ノックダウン細胞および HERC2ΔE3/ΔE3 細胞のいずれにおいても G4 が蓄積していた。BG4 抗体にて核内 G4 foci を検出する方法を確立し、セロミクスにて解析したところ、非ストレス時および hydroxyurea (HU)で複製ストレスを与えた細胞にて G4 foci が著明に蓄積していた。さらに、Clonogenic survival アッセイにて複製ストレスおよび G4 安定化剤に対する感受性を解析したところ、HERC2 ノックダウン細胞および HERC2ΔE3/ΔE3 細胞、いずれも G4 安定化剤である Telomestatin および Pyridostatin に対してコントロール細胞に比較して高い感受性を示した。一方、CPT-11, MMC および HU に対してはコントロールとの間に明らかな差を認めなかった。以上より、HERC2 はその E3 活性を介した新規 BLM-RPA 機能制御因子であり、その変異は G4 安定化剤の標的となり得ることが示唆された。これらの結果については現在、論文を作成中である。

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 16 件）

① Wu W, Togashi Y, Johmura Y, Miyoshi Y, Nobuoka S, Nakanishi M, Ohta T. HP1 regulates the localization of FANCJ at sites of DNA double-strand breaks. Cancer Sci. 査読有, 107(10):1406-1415, 2016, DOI:10.1111/cas.13008

② 扇屋りん, 太田智彦. 癌の発症と治療におけるユビキチン系の役割. 医学のあゆみ. 査読有, 256(8):868-873, 2016

③ Fukuda T, Tsuruga T, Kuroda T, Nishikawa H, Ohta T. Functional link between BRCA1 and BAP1 through histone H2A, heterochromatin and DNA damage response. Curr Cancer Drug Targets. 査読有, 16(2):101-109, 2016, DOI:10.2174/1568009615666151030102427

④ Okada M, Ohtake F, Nishikawa H, Wu W, Saeki Y, Takana K, Ohta T. Liganded ERα stimulates the E3 ubiquitin ligase activity of UBE3C to facilitate cell proliferation. Mol Endocrinol. 査読有, 29(11):1646-1657, 2015, DOI:10.1210/me.2015-1125

⑤ Fukuda T, Wu W, Okada M, Maeda I, Kojima Y, Hayami R, Miyoshi Y, Tsugawa K, Ohta T. Class I histone deacetylase inhibitors inhibit the retention of BRCA1 and 53BP1 at the site of DNA damage. Cancer Sci. 査読有, 106(8):1050-1056, 2015, DOI:10.1111/cas.12717

⑥ Nagasawa S, Maeda I, Fukuda T, Wu W, Hayami R, Kojima Y, Tsugawa K, Ohta T. MED12 exon 2 mutations in phyllodes tumors of the breast. Cancer Med. 査読有, 4(7):1117-1121, 2015, DOI: 10.1002/cam4.462

⑦ Fukuda T, Tsuruga T, Kuroda T, Takeuchi J, Wu W, Ohta T. The BARD1/HP1 interaction: another clue about heterochromatin involvement in homologous recombination. Molecular & Cellular Oncology. 査読有, 2(2):e1-e8, 2015, DOI:10.1080/23723556.2015.1030535

⑧ Wu W, Nishikawa H, Fukuda T, Vittal V, Asano M, Miyoshi Y, Klevit RE, Ohta T. Interaction of BARD1 and HP1 Is Required for BRCA1 Retention at Sites of DNA Damage. Cancer Res. 査読有, 75(7):1311-1321, 2015, DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-2796

⑨ Ohtake F, Saeki Y, Sakamoto K, Ohtake K, Nishikawa H, Tsuchiya H, Ohta T, Tanaka K, Kanno J. Ubiquitin acetylation inhibits polyubiquitin chain elongation. EMBO Rep. 査読有, 16(2):192-201, 2015, DOI:10.15252/embr.201439152

⑩ Nagasawa S, Sedukhina AS, Nakagawa Y, Maeda I, Kubota M, Ohnuma S, Tsugawa K, Ohta T, Roche-Molina M, Bernal JA, Narváez AJ, Jeyasekharan AD, Sato K. LSD1 Overexpression Is Associated with Poor Prognosis in Basal-Like Breast Cancer, and Sensitivity to PARP Inhibition. PLoS One. 査読有, 10(2):e0118002, 2015, DOI: 10.1371/journal.pone.0118002

⑪ Nakagawa Y, Sedukhina AS, Okamoto N, Nagasawa S, Suzuki N, Ohta T, Hattori H, Roche-Molina M, Narváez AJ, Jeyasekharan AD, Bernal JA, Sato K. NF-kB signaling mediates acquired resistance after PARP inhibition. Oncotarget. 査読有, 6(6): 3825-3839, 2015, URL:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686825

⑫ Watanabe Y, Maeda I, Oikawa R, Wu W, Tsuchiya K, Miyoshi Y, Itoh F, Tsugawa K, Ohta T. Aberrant DNA methylation status of DNA repair genes in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Genes to Cells. 査読有, 18(12):1120-1130, 2013, DOI: 10.1111/gtc.12100

⑬ Sato K, Sundaramoorthy E, Rajendra E, Hattori H, Jeyasekharan AD, Ayoub N, Schiess R, Aebersold R, Nishikawa H, Sedukhina AS, Wada H, Ohta T, Venkitaraman AR. A DNA-Damage Selective Role for BRCA1 E3 Ligase in Claspin Ubiquitylation, CHK1 Activation, and DNA Repair. Curr Biol. 査読有, 22(18):1659-1666, 2012, DOI:10.1016/j.cub.2012.07.034.

⑭ 佐藤　工, 太田　智彦. 乳癌治療におけるユビキチン修飾, 医学のあゆみ, 査読有, 243(6): 520-524, 2012

⑮ 福田　貴代, セドキーナ　アンナ, 太田　智彦. 乳癌―基礎と臨床の最新研究動向―」Ⅲ　乳癌の分子生物学と発癌機序　1.分子生物学　(2) 癌遺伝子と癌抑制遺伝子, 日本臨牀:増刊号「乳癌」, 査読有,70(7):66-70, 2012

⑯ セドキーナ　アンナ, 福田　貴代, 太田　智彦. BRCA1 と DNA 損傷応答. 生化学, 査読有, 84(7):529-538, 2012

〔学会発表〕(計 20 件)

① 太田　智彦.「BRCA 変異陽性乳がんにおける Precision Medicine －基礎から臨床へ－」第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 7 日, パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）

② 黒田　貴子, 岡田　麻衣子, 敦賀　智子, 太田　智彦, 津川　浩一郎.「ドキシサイクリン誘導性 BRCA1 欠損 ERα陽性細胞を用いた染色体不安定化機構の解析」第 24 回日本乳癌学会学術総会, 2016 年 6 月 16 日, 東京ビックサイト（東京都・江東区）

③ 永澤　慧, 前田　一郎, 太田　智彦, 津川　浩一郎.「TripleNegative 型乳癌（Basal 型）において LSD1 蛋白の過剰発現は予後不良因子である」第 24 回日本乳癌学会学術総会, 2016 年 6 月 16 日, 東京ビックサイト（東京都・江東区）

④ 敦賀　智子, 岡田　麻衣子, 黒田　貴子, 宇井　彩子, 太田　智彦.「DNA 損傷修復機構に関与するユビキチン E3 リガーセの検討」第 24 回日本乳癌学会学術総会, 2016 年 6 月 16 日, 東京ビックサイト（東京都・江東区）

⑤ 太田　智彦.「HERC2 and its interactors in regulation of DNA damage response and cell cycle.」第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 年 10 月 9 日, 名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）

⑥ 太田　智彦, 前田　一郎, 津川　浩一郎.「トランスレーショナルリサーチを進める上での問題点」第 23 回日本乳癌学会学術総会, 2015 年 7 月 3 日, 東京国際フォーラム（東京都・千代田区）

⑦ Tomohiko Ohta.「BRCA1 retention at DNA double-strand breaks in homology-directed repair pathways」International Symposium on Homeostasis through development, life, and diseases, 2014 年 11 月 7 日, 群馬大学（群馬県前橋市）

⑧ Tomohiko Ohta, Hiroyuki Nishikawa, Anna S. Sedukhina, Takayo Fukuda, Wenwen Wu.「HP1 amma mediates BARD1 retention on Lys9-dimethylated histone H3 at sites of DNA damage」Fusion Conference　DNA Replication as a Source of DNA Damage, 2014 年 10 月 2 日, カサブランカ（モロッコ）

⑨ 太田　智彦.「Therapeutic strategy targeting the mechanism of BRCA1 retention at DNA damage sites via a histone modification.」第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 25 日, パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）

⑩ Tomohiko Ohta, Hiroyuki Nishikawa, Anna S. Sedukhina, Takayo Fukuda, Wenwen Wu.「ATM-dependent but RNF168-independent BRCA1/BARD1 retention at sites of DNA damage」Benzon Symposium No 60 - Nuclear Regulation by Ubiquitin, 2014 年 8 月 18 日, コペンハーゲン（デンマーク）

⑪ 太田　智彦.「BRCA1 の DNA 損傷応答とヒストン修飾」第 19 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 2014 年 8 月 9 日, 千里ライフサイエンスセンター（大阪府豊中市）

⑫ 太田　智彦.「BRCA1 の新規 DNA 損傷応答メカニズムを標的とした治療戦略」第 22 回日本乳癌学会学術総会, 2014 年 7 月 10 日, 大阪国際会議場（大阪府大阪市）

⑬ 太田　智彦.「BRCA1 の新規クロマチン結合機構を標的としたがん治療戦略」第 15 回ホルモンと癌研究会, 2014 年 7 月 4 日, 艮陵会館（宮城県仙台市）

⑭ 太田　智彦.「BRCA1-E3 inactivation leads to a failure of homologous recombination DNA repair in response to CPT-11 and PARPi」第 72 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月 3 日, パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）

⑮ 太田　智彦.「DNA 損傷応答と BRCA1 ユビキチンリガーゼ」第 86 回日本生化学学会大会, 2013 年 9 月 12 日, パシフィコ

横浜（神奈川県・横浜市）

⑯ 太田　智彦.「Homology-directed DNA repair competence as a possible biomarker for breast cancer chemosensitivity」第 11 回日本臨床腫瘍学学会集会，2013 年 8 月 29 日，仙台国際センター（宮城県・仙台市）

⑰ 太田　智彦.「DNA 損傷応答における BRCA1、Claspin および HERC2 の相互作用」第 65 回日本細胞生物学会大会，2013 年 6 月 21 日，ウインクあいち（愛知県産業労働センター）

⑱ 太田　智彦.「Agent-specific cellular chemosensitivity attributed to loss of BRCA1 E3 ligase activity」15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer，2012 年 11 月 15 日，石川県立音楽堂（石川県・金沢市）

⑲ 太田　智彦.「DNA replication and checkpoint regulated by HERC2 and BRCA1 E3 ubiquitin ligases」第 71 回日本癌学会学術総会，2012 年 9 月 19 日，さっぽろ芸文館（北海道・札幌市）

⑳ 首藤　昭彦，印牧　義英，川本　久紀，白英，矢吹　由香里，速水　亮介，志茂　新，土屋　恭子，上島　知子，小池　彩華，岩重　玲子，永澤　慧，小島　聖子，黒田　貴子，嶋本　裕，前田　一郎，太田　智彦，中島　康雄，福田　護，津川　浩一郎.「Triple Negative 乳癌の画像診断」第 20 回日本乳癌学会学術総会，2012 年 6 月 29 日，熊本市民会館（熊本県・熊本市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

６．研究組織

(1)研究代表者

太田　智彦（OHTA, Tomohiko）
聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：６０２３３１３６