

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H00783

研究課題名(和文) DNA修復・損傷応答機構の異常により発症するゲノム不安定性疾患の分子病態解明研究

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis of human genetic disorders associated with deficiency in the DNA repair and damage response system

研究代表者

萩 朋男 (OGI, Tomoo)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号：80508317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,900,000円

研究成果の概要(和文)：DNA修復・損傷応答システムの異常により発症し、ゲノムの不安定化を伴う様々なヒト疾患が知られている。疾患原因不明のゲノム不安定性疾患症例を収集し、次世代ゲノム解析・精密質量分析・高精度DNA修復活性の測定を組み合わせた次世代マルチオミクス解析システムを用いて、疾患原因の特定を試みた。新規の遺伝子異常を同定した症例について、分子生物学的・細胞生物学的解析および疾患モデルマウスを用いた解析により、疾患発症メカニズムの解明を進めた。これらの結果、DNA修復機構の1つである転写と共役したヌクレオチド除去修復機構(TC-NER)の開始反応の詳細を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム不安定性疾患群とは、DNA修復・損傷応答システムの先天異常により発症する疾患の総称であり、多数の疾患が含まれ、また各々の病態が類似することから臨床診断に難渋することも多い。オミクス解析により、ゲノム不安定性疾患の発症メカニズムを遺伝子・分子レベルで詳細に理解することは、難病患者の確定診断技術の開発や疾患緩和薬/治療薬開発へ寄与するとともに、ゲノムの安定維持機構の作動原理の理解を通して、がんや老化といった人類が直面している医学上の未解決課題に挑戦する上で欠かすことのできない基礎科学知識の蓄積に貢献することが可能である。

研究成果の概要(英文)：We have investigated on human genetic disorders associated with genome instability. Patients with these syndromes have developed various clinical manifestations due to malfunctions of DNA repair and damage response system. We have collected undiagnosed cases and tried to elucidate the genetic cause of diseases using the Multi-omics approach that involves next-generation sequencing, high-accurate mass spectrometry, and precise DNA repair assays. Once we identified pathogenic variants, we have performed in vitro and in vivo analyses as well as animal studies so that we could get new insights into the molecular pathogenesis of the diseases. Recently, we have reported a detailed molecular mechanism of the initiation of transcription-coupled repair, which is compromised in Cockayne syndrome.

研究分野：人類遺伝学、分子生物学、DNA修復学

キーワード：ゲノム不安定性疾患 DNA修復 DNA損傷応答 次世代オミクス解析 転写共役修復(TC-NER)

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物のゲノム DNA は常に内的 (酸化ストレスや各種代謝産物)・外的要因 (放射線や化学物質など)により損傷を受けている。遺伝情報を安定に維持・伝達するには「DNA 修復・損傷応答システム」が必須である。本システムの異常により発症するヒトの遺伝性疾患は多く知られており、身体精神発育異常・好発がん性・早期老化などの多様な病態を示すが、これらの疾患の本質はゲノムの不安定化である。

これまでに、ゲノム不安定性を示す様々な疾患症例の解析から、多くの DNA 修復・損傷応答に関与する遺伝子が同定され、分子機能が明らかにされてきた。これらにより、関連する遺伝性疾患の病態理解のみならず、ゲノム安定維持のメカニズム、DNA 修復機構や DNA 複製システムをターゲットとした薬剤の開発にも貢献している。

2015 年のノーベル化学賞は、DNA 修復機構の中でも古くから研究されてきた普遍的なパスイである、ヌクレオチド除去修復 (NER)、塩基除去修復 (BER)、ミスマッチ修復 (MMR)の基本原理を明らかにしたサンカ、リンダール、モードリッチの 3 氏に贈られたが、ゲノム安定維持の分子メカニズムは多種多様であり、多くの未解明の問題に世界中の研究者が精力的に取り組んでいる。

我々の研究グループでは、ゲノムの不安定性を示す様々な遺伝性疾患を研究モデルとし、分子生物学的・細胞生物学的なアプローチにより、収集した症例の解析を実施している。疾患原因となる遺伝子の異常を特定することで、分子病態の解明と「DNA 修復・損傷応答システム」全体の理解を目指した研究を進めている。本研究課題で取り扱うゲノム不安定性疾患の多くは、有病率が出生数万~100 万人に 1 名程度と極めて希少であるため、国内外の関係者と連携して、症例収集と臨床診断拠点の構築を進めてきた。また、我々はこれまでに、次世代ゲノム解析・次世代プロテオーム解析 (精密質量分析)・精密 DNA 修復活性測定を組み合わせ「次世代マルチオミクス解析」技術を確立し、新規の疾患遺伝子変異を効率的に同定して分子機能解析を行ってきた。これらの技術的背景を活かして、世界規模での希少症例の収集・臨床診断・リソース共有を推進する研究ネットワークを構築している。

2. 研究の目的

ゲノムの不安定性を示す様々なヒト疾患の分子病態解析を通して、生物の遺伝情報を安定に維持するのに欠かすことのできない、「DNA 修復・損傷応答システム」の作動原理の詳細を理解することを目指した。我々がこれまでに収集した希少なゲノム不安定性疾患症例について、次世代ゲノム解析・精密質量分析・高精度 DNA 修復活性の測定を組み合わせ「次世代マルチオミクス解析」を実施することで、疾患原因変異・疾患因子を同定する。これにより、DNA 修復・損傷応答機構に関与する新規遺伝子やヒトで新規となる疾患原因変異について、分子生物学的・細胞生物学的アプローチにより解析し、ゲノム不安定性疾患の分子病態の解明とゲノム安定維持機構の理解に取り組む。特に、近年我々がヒトで疾患責任変異を同定した DNA 修復・損傷応答関連遺伝子である、*UVSSA*、*XRCC4* や、新たに同定した DNA 修復・損傷応答システム関連因子等については、これまでの研究をさらに発展させ、より詳細な分子機能解析や遺伝子改変マウスの解析等により、DNA 修復・損傷応答システムの未解明問題の解決に挑戦する。

3. 研究の方法

(1) ゲノム不安定性疾患の分子病態とゲノムの安定維持に寄与する DNA 修復・損傷応答の分子メカニズムの詳細を解析する。(i) RNA polymerase II (RNAPII)の DNA 損傷依存的修飾機構と転写共役ヌクレオチド除去修復 (TC-NER) 開始の分子メカニズムを解明する。RPB1 のユビキチン化に関与するリジン残基を個別にアルギニンに置換した変異体を作製し、TC-NER 活性の測定、DNA 損傷後の RPB1 のユビキチン化状態を指標としたスクリーニングを実施し、TC-NER に必須のユビキチン化部位を同定する。また、これら RPB1-KR 変異体を用いて、ユビキチン化修飾による DNA 損傷後の RNAPII のクロマチン上での挙動の違いや、TFIIH 複合体など TC-NER 後期因子の DNA 損傷箇所へのリクルートの可否、その他 DNA 損傷応答への影響と転写回復に関与する UVSSA によるユビキチン化反応制御の詳細を解析する。(ii) 新規の小頭症関連遺伝子の分子機能解明と疾患モデルマウスの作製・解析を通して、新たな DNA 修復・損傷応答の分子メカニズムとその破綻による生体影響を調査する。各種分子生物学・細胞生物学的解析のほか疾患モデルマウスの作製をおこない、個体機能の解析を実施する。ゲノム不安定性疾患は有病率が低く、詳細な病態理解には疾患モデル動物を用いた解析が必須であることから、遺伝子改変マウスを作製し病態解明を試みる。遺伝子編集は CRISPR/Cas9 法により行い、Cas9 mRNA と合成ガイド RNA をマウス胚にマイクロインジェクションすることにより遺伝子改変個体を得る。発生必須遺伝子については、HDR 法によりアミノ酸置換変異マウスを作製する。

(2) 収集済のゲノム不安定性疾患症例を解析し、新規の DNA 修復・損傷応答関連遺伝子の異常を同定する。次世代ゲノム解析・精密質量分析・ハイコンテント DNA 修復機能解析を組み合わせマルチオミクス解析と、Human Phenotype Ontology (HPO) タグに基づいた身体表現系の分析により、既存の症例を網羅的に調査することで、新たな疾患原因因子を同定する。また、新規のゲノム不安定性疾患症例の収集を進め、既存サンプルと同様にオミクス解析により疾患原因因子の特定を進める。

4. 研究成果

RNA polymerase II (RNAPII)のDNA損傷依存的修飾機構とTC-NER開始の分子メカニズムを明らかにした。RNAPIIは、mRNA転写時にDNA損傷箇所では停止すると、RPB1サブユニットがユビキチン化修飾を受ける事が知られていたが、その制御機構は解明されていなかった。そこでまず、精密質量分析により、紫外線照射によってユビキチン化を受けるRPB1のリジン残基の同定を試みたところ、6箇所が抽出された。これら6箇所を含むRPB1のユビキチン化に関与するリジン残基を個別にアルギニンに置換したKR変異細胞をCRISPR/Cas9法により作製し、RNA合成回復試験(RRS Assay)によるTC-NERの活性測定およびDNA損傷後のRPB1のユビキチン化修飾の有無を指標としたスクリーニングを実施した結果、精密質量分析で抽出された6箇所の中の1つであるRPB1-Lys1268部位がTC-NERに関与している事が明らかとなった(図1)。これまでの我々の研究から、RNAPIIのユビキチン化にはCSA/CSB複合体やUVSSAが関与している事が示されている¹⁾。そこで、RPB1-K1268のユビキチン化とNER因子との相互作用をRPB1-K1268R変異細胞を用いた免疫沈降法により調査したところ、TFIIHのDNA損傷部位へのリクルートには、RPB1-K1268位でのユビキチン化に引き続き、UVSSA-K414位でのユビキチン化が必須である事が判明した。また、特殊なChIP seq法を開発し、紫外線照射後のRNAPIIの挙動を次世代ゲノム解析によって評価したところ、RPB1-K1268R変異細胞では紫外線誘発DNA損傷の除去が滞り、DNA損傷箇所に複数のRNAPIIが滞留し長時間蓄積していることを確認した。さらに、RPB1-K1268R変異を持つモデルマウスを作製し、その病態解析を試みたが特徴的な表現系は認められなかった。そこで、RPB1-K1268R変異マウスとNER関連因子の1つであるXPA蛋白質の欠損マウスとを掛け合わせることで、潜在的にDNA損傷が好発するモデルマウスを作製して再検討したところ、体が小さく、短命であったほか、骨格異常や下肢の機能異常、白内障などの症状が確認された。特に、

下肢の機能異常に関しては、運動ニューロンの廃退が原因である事が示唆された。以上のことから、TC-NERの開始にはRPB1-K1268のユビキチン化修飾が必須であり、続いてUVSSA-K414のユビキチン化が起こることでTFIIHが損傷部位へアクセスし修復が進行すること、これらの反応が円滑に行われないと、DNA損傷が長期間残留し損傷部位にRNAPIIが滞留することで転写障害が誘発されること、これらの障害が先天的に生じた場合には神経変性などコケイン症候群類似の症状を呈することが示され、Cell誌に報告した²⁾。

小頭症を示す遺伝性疾患の解析から同定された新規遺伝子に関して、ヒトで同定された病的変異と等価となる矮小変異をもつモデルマウスを樹立した。また、DNA二重鎖切断修復に関わるXRCC4の異常により小頭症を発症するXRCC4症候群のモデルマウス作製にも取り組み、ヒトで同定された病的変異を持つマウスの作製に成功した。これらのモデルマウスに関して、病態解析を継続している。

これらの解析と並行して、ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患症例の追加収集を行い、次世代オミクス解析(次世代ゲノム解析・精密質量分析・高精度DNA修復活性の測定の併用)を実施した。その結果、いくつかの症例で新規の遺伝子異常を同定し、分子生物学的・細胞生物学的解析により、疾患発症メカニズムの解明を進めた。特に、ブルーム症候群疑い症例の解析から得られた新規の疾患原因遺伝子変異は、希少疾患では非常に珍しい形式をとっており、興味深い成果が得られると期待された。そこで、分子・細胞生物学的解析のほか、モデルマウスの作製にも取り組んだところ、顕著に全身が小さいだけでなく、患者にも共通する外見的变化や生体機能の異常も確認された。これらのモデルマウスについて引き続き詳細に検討することで、分子病態を明らかにするとともに、疾患発症メカニズムの解明を目指してゆきたい。

<引用文献>

1. Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann A, Yoshiura K, Ogi T. Mutations in UVSSA Cause UV-sensitive Syndrome and Impair RNA Polymerase II Processing in Transcription-Coupled Nucleotide-Excision Repair. *Nature Genetics* **44**: 586-592 (2012)
2. Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Katoh K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg M, Ogi T. Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled

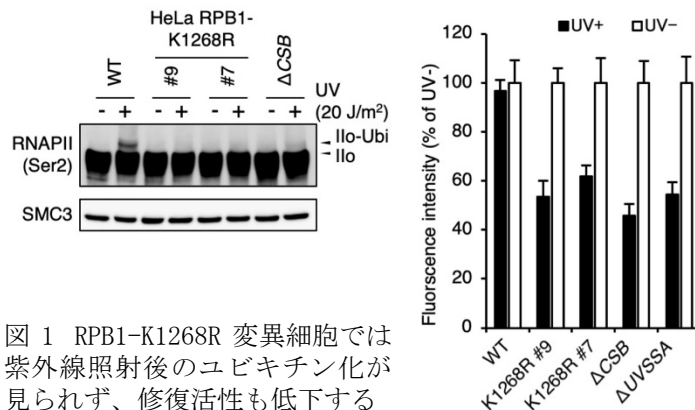


図1 RPB1-K1268R変異細胞では紫外線照射後のユビキチン化が見られず、修復活性も低下する Cell (2020)²⁾より引用

Repair. *Cell* **180**: 1228-1244 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Katoh K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg M, Ogi T§.	4. 巻 180
2. 論文標題 Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1228-1244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cell.2020.02.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kato K, Okuno Y, Vasilev FF, Otomo T, Oishi H, Muramatsu H, Kawano Y, Oka Y, Nakazawa Y, Ogi T, Takahashi Y, Saitoh S.	4. 巻 57
2. 論文標題 Biallelic VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Schinzel-like syndrome through dysfunction of retriever complex.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical genetics	6. 最初と最後の頁 245-253
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jmedgenet-2019-106213.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, Kitoh H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Severe achondroplasia due to two de novo variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mgg3.1148.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takeichi T, Matsumoto T, Nomura T, Takeda M, Niwa H, Kono M, Shimizu H, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 182
2. 論文標題 A novel NCSTN missense mutation in the signal peptide domain causes hidradenitis suppurativa, which has features characteristic of an autoinflammatory keratinization disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 491-493
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bjd.18445.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, Tanahashi K, Okuno Y, Takama H, Shimizu E, Ishikawa J, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 97
2. 論文標題 Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 50-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.12.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kono M, Koderia M, Inasaka Y, Hasegawa I, Muro Y, Nakazawa Y, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Hailey-Hailey disease with oesophageal involvement due to a previously unreported ATP2C1 mutation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Theil AF, Botta E, Raams A, Smith DEC, Mendes MI, Caligiuri G, Giachetti S, Bione S, Carriero R, Liberi G, Zardoni L, Swagemakers SMA, Salomons GS, Sarasin A, Lehmann A, van der Spek PJ, Ogi T, Hoeijmakers JHJ, Vermeulen W, Orioli D.	4. 巻 105
2. 論文標題 Bi-allelic TARS Mutations Are Associated with Brittle Hair Phenotype.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 434-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.06.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, Ogi T, Suzuki K, Saenko V, Xu S, Umezawa K, Yamashita S, Tsukamoto K, Mitsutake N.	4. 巻 29
2. 論文標題 JAK/STAT3 and NF- B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 674-682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2018.0212.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kono M, Sawada M, Nakazawa Y, Ogi T, Muro Y, Akiyama M.	4. 巻 99
2. 論文標題 A Japanese Case of Galli-Galli Disease due to a Previously Unreported POGlut1 Mutation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 458-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3119.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Marin M, Ramirez MJ, Carmona MA, Jia N, Ogi T, Bogliolo M, Surrallés J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional Comparison of XPF Missense Mutations Associated to Multiple DNA Repair Disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 E60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes10010060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F.	4. 巻 63
2. 論文標題 Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 417-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0408-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Lanzafame M, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spitz MA, Stefanini M, Laugel V, Orioli D, Ogi T, Lehmann A.	4. 巻 55
2. 論文標題 Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 329-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104877	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasuda T, Kagawa W, Ogi T, Kato TA, Suzuki T, Dohmae N, Takizawa K, Nakazawa Y, Genet MD, Saotome M, Hama M, Konishi T, Nakajima NI, Hazawa M, Tomita M, Koike M, Noshiro K, Tomiyama K, Obara C, Gotoh T, Ui A, Fujimori A, Nakayama F, Hanaoka F, Sugasawa K, Okayasu R, Jeggo PA, Tajima K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel function of HATs and HDACs in homologous recombination through acetylation of human RAD52 at double-strand break sites.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuda M, Cho K, Ooka M, Shimizu N, Watanabe R, Yasui A, Nakazawa Y, Ogi T, Harada H, Agama K, Nakamura J, Asada R, Fujiike H, Sakuma T, Yamamoto T, Murai J, Hiraoka M, Koike K, Pommier Y, Takeda S, Hirota K.	4. 巻 12
2. 論文標題 ALC1/CHD1L, a chromatin-remodeling enzyme, is required for efficient base excision repair.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0188320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0188320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okuda M, Nakazawa Y, Guo C, Ogi T, Nishimura Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 Common TFIIH recruitment mechanism in global genome and transcription-coupled repair subpathways.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 13043-13055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Doi R, Tsuchiya T, Mitsutake N, Nishimura S, Matsuu-Matsuyama M, Nakazawa Y, Ogi T, Akita S, Yukawa H, Baba Y, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Kamohara R, Hatachi G, Sengyoku H, Watanabe H, Obata T, Niklason LE, Nagayasu T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Transplantation of bioengineered rat lungs recellularized with endothelial and adipose-derived stromal cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-09115-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, Koike Y, Kuwatsuka Y, Ogi T, Yamamoto Y, Endo Y, Tamura H, Utani A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Calcification in dermal fibroblasts from a patient with GGCX syndrome accompanied by upregulation of osteogenic molecules.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0177375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Daigaku Y, Etheridge TJ, Nakazawa Y, Nakayama M, Watson AT, Miyabe I, Ogi T, Osborne MA, Carr AM.	4. 巻 13
2. 論文標題 PCNA ubiquitylation ensures timely completion of unperturbed DNA replication in fission yeast.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1006789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1006789	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A.	4. 巻 44
2. 論文標題 Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 644-650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji M, Furue M, Moriwaki S.	4. 巻 177
2. 論文標題 An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 253-257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 荻朋男
2. 発表標題 RNA polymerase IIのコピキチン化修飾による転写共役修復開始反応の分子機構とその破綻により発症する哺乳類の神経変性のメカニズム.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中沢由華, 原雄一郎, 岡泰由, 小峯起, Diana van den Heuvel, 郭朝万, 大学保一, 磯野真由, 何予希, 嶋田繭子, 加藤香奈, 賈楠, 橋下悟, 小谷祐子, 三好由夏, 田中都, 祖父江顕, 光武範吏, 菅波孝祥, 増田章男, 大野欽司, 中田慎一郎, 真下知士, 山中宏二, Martijn S. Luijsterburg, 荻朋男.
2. 発表標題 転写共役ヌクレオチド除去修復機構に重要なRNAポリメラーゼコピキチン化部位の同定.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中沢由華, 原雄一郎, 遠山美穂, 岡泰由, 荻朋男.
2. 発表標題 希少未診断疾患におけるゲノム解析およびデータ評価パイプラインの構築.
3. 学会等名 第4回名大医薬系3部局交流シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogi T.
2. 発表標題 Alterations in RNA polymerase II ubiquitination cause Cockayne syndrome-like premature aging phenotype in mice due to TC-NER defect.
3. 学会等名 International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakazawa Y, Ogi T.
2. 発表標題 Alterations in RNA polymerase Ilo ubiquitination cause Cockayne syndrome-like premature aging phenotype in mice due to TC- NER defect.
3. 学会等名 International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻 朋男.
2. 発表標題 DNA損傷依存的なRNAポリメラーゼのユビキチン化修飾の異常はDNA修復経路の欠損マウスで老化表現型を示す.
3. 学会等名 国立遺伝学研究所・研究集会「ゲノムの維持継承を支える分子基盤の包括的理解とその発展」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 泰由, 荻 朋男.
2. 発表標題 マルチオミクス解析により同定した重症アイカルディ・ゴーティエ症候群の分子病態解析.
3. 学会等名 第41回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中沢 由華, 荻 朋男.
2. 発表標題 ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の分子病態.
3. 学会等名 第3回名大医薬系3部局交流シンポジウム～岐阜薬科大学・岐阜大学G-CHAIN・ラクオリア創薬合同シンポジウム～
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萩 朋男.
2. 発表標題 RNAポリメラーゼのコピキチン化修飾による転写共役ヌクレオチド除去修復の反応制御とコケイン症候群の病態.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oka Y, Ogi T.
2. 発表標題 Identification of pathogenic mutations in patients with rare diseases using multiomics approaches.
3. 学会等名 Japanese Proteomics Society 2018 Conference (JPrOS 2018), 9th Asia-Oceania Human Proteome Organization (AOHUP0), and 66th Annual Conference on Mass Spectrometry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogi T.
2. 発表標題 Very mild Japanese Cockayne syndrome (type-IV) cases with a N-terminal truncation mutation in the ERCC6 / CSB gene.
3. 学会等名 国際シンポジウム「早老症と関連疾患」 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogi T.
2. 発表標題 Human genetic disorders associated with TC-NER deficiency.
3. 学会等名 第2回神戸大学バイオシグナル総合研究センター国際シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogi T.
2. 発表標題 Very mild CS type-IV cases with mutation in the CSB gene.
3. 学会等名 Cockayne Syndrome Meeting. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogi T.
2. 発表標題 Human genetics disorders associated with DNA repair deficiency.
3. 学会等名 6th US-Japan DNA Repair Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 朋男
2. 発表標題 DNA損傷依存的なRNAポリメラーゼの修飾とヒト疾患.
3. 学会等名 国立遺伝学研究所・研究会「染色体構築と安定化を担う分子機構」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩 朋男
2. 発表標題 ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の次世代マルチオミクス解析.
3. 学会等名 第7回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荻 朋男
2. 発表標題 ミニレクチャー「ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少疾患の次世代マルチオミクス病態解析」
3. 学会等名 第12回東海小児遺伝カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中沢由華、賈楠、嶋田繭子、宮崎仁美、千住千佳子、郭朝万、岡泰由、荻朋男.
2. 発表標題 DNA修復機構欠損性疾患の病態解明研究.
3. 学会等名 第2回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡泰由、中沢由華、荻朋男.
2. 発表標題 マルチオミクス解析による希少遺伝性疾患発症責任因子の同定.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中沢由華、千住千佳子、岡泰由、嶋田繭子、宮崎仁美、郭朝万、賈楠、荻朋男.
2. 発表標題 ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患群の疾患責任遺伝子変異の探索.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Oka Y, Nakazawa Y, Ogi T.
2. 発表標題 Identification of pathogenic mutations in patients with rare diseases using multi-omics analysis.
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2017年大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 老化マウスモデル	発明者 荻朋男	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-203237	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

名古屋大学環境医学研究所HP http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/index.html 名古屋大学環境医学研究所 発生遺伝分野HP http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/genetics/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	光武 範吏 (MITSUTAKE Norisato) (50404215)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授 (17301)	
研究分担者	真下 知士 (MASHIMO Tomoji) (80397554)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	岡 泰由 (OKA Yasuyoshi) (60762383)	名古屋大学・環境医学研究所・講師 (13901)	
研究協力者	中沢 由華 (NAKAZAWA Yuka) (00533902)	名古屋大学・環境医学研究所・助教 (13901)	