

平成21年6月9日現在

研究種目：基盤研究 A

研究期間：2006～2008

課題番号：18207009

研究課題名（和文） 動物細胞染色体DNA複製プログラムの解明

研究課題名（英文） Elucidation of DNA replication program in mammalian cells

研究代表者

正井 久雄 (MASAI HISAO)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・参事研究員

研究者番号 40229349

研究成果の概要：動物細胞のゲノム一次元上、時間的、空間的でのプログラムを解明するために、分裂酵母および動物細胞を用いて複製起点の局在や活性化タイミングの解析を行なった。その結果動物細胞において複製タイミングの境界領域を同定し、転写因子、核骨格結合因子である SATB1 がこれに関与することを明らかにした。また複製開始を制御する Cdc7 キナーゼは MCM のリン酸化を介して Cdc45 の MCM への結合を促進することを明らかにした。さらに、Cdc6, ASK, CyclinA, CyclinB の高発現が ES 細胞特有の細胞周期進行を可能にしている可能性を発見し、その発現の制御を担う Emi1 を同定した。また分裂酵母を用いその Cdc7 ホモログ Hsk1 遺伝子のバイパス変異体の解析から、複製開始を負に制御する因子 Mrc1, Bsk2 を同定するとともに、複製開始に影響をあたえるその他の要素あるいはクロマチン構造の影響を発見した。これらの発見は複製プログラムの遺伝的制御と可塑性の分子基盤に新しい洞察を与えた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	20,700,000	6,210,000	26,910,000
2007年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
年度			
年度			
総計	38,300,000	11,490,000	49,790,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物科学

キーワード：遺伝子の情報発現と複製

1. 研究開始当初の背景

動物細胞のゲノム複製は、ゲノム上に散在する複製起点から開始する。ゲノム上のどこから、(S 期内の)いつ、どのようにして複製が開始するかについては、特定の細胞においては genetical に、あるいは epigenetical に規定される。我々は、これを複製プログラムと名付け、これを解明することを本研究の目的とする。長大な動物細胞染色体の複製は、複数のレベルで厳密に制御される。それらは、(1)複製開始領域の選択における制御、(2)S 期内的での複製開始時期の決定の制御、(3)細胞

周期レベルでの包括的な制御、(4)他の細胞周期事象との関係の制御、(5)核内での空間的な位置制御、などである。動物細胞では、複製因子の発現制御様式、S 期の長さ、複製阻害に対する細胞応答など、細胞型によって異なっており、複製制御の機構に多様性があることが示されつつある。複製プログラムは、遺伝的に規定されるとともに、発生分化の過程あるいは外界の環境にも応答して変化する可塑性を有する。しかし、動物細胞の複製プログラムを規定する分子基盤およびその可塑性を可能にする実体は大部分未知である。

2. 研究の目的

申請者は、複製プログラムは、遺伝子発現プログラムと同様に、増殖および細胞周期進行の特性、発生分化過程の制御の密接に関連していると想定し、本申請研究では複製プログラムを、未分化胚性幹細胞、分化正常細胞、癌細胞などで決定、比較し、その分子基盤を明らかにする。具体的には、これまで行ってきた Cdc7 と MCM の解析を継続し、交付期間内に、複製開始複合体の形成とそのリン酸化による活性化の分子機構の実態の解明、複製フォークの分子構築と複製障害時の変動の分子機構の解明、複製開始領域の選択の分子機構の解析、複製起点の分布および活性化の S 期内タイミングのゲノムレベルでの決定などを目標とする。さらに、複製プログラムの可塑性の分子基盤について酵母と動物細胞を組み合わせる解析する。

3. 研究の方法

研究計画・方法 (平成 18 年度)

複製プログラムの解明に向けて以下のような実験を計画する。申請者らは、以下の実験を主に、培養癌細胞、未分化胚性幹細胞、分化正常細胞を用いて行い比較するとともに、分裂酵母を用いた遺伝学的アプローチも行う。

(1) 複製開始領域の選択 (高井、正井、白髭)

①申請者は、MCM ヘリカーゼはチミン-rich 配列により特異的に活性化されることを発見した。これに基づいて MCM が複製起点の選択に関与する可能性を提唱した。そこで、ヒト染色体複製起点の近傍に存在する AT-rich 配列が、部位特異的な複製開始に関与する可能性を変異解析で検討する。さらに、MCM 分子上のチミン-rich DNA と相互作用する部位に変異を導入し、複製機能に必須であるかどうかを検討する。

②DNA 複製開始領域が濃縮された新生鎖 DNA を単離し、それを用いてゲノム DNA tiling array 上にハイブリダイゼーションを行うことにより、ゲノムワイドに複製開始領域の分布を決定する。

③ORC, MCM などの複製因子の結合領域を Chip on Chip 法により解析するために、特異性の高い抗体あるいは tag 付き遺伝子を発現した細胞株を樹立する。ゲノムワイドでのこれらの複製因子の結合部位を決定を試みる。

(2) S 期内的複製開始時期の決定の制御 (正井、白影、宮武)

①サイトカインクラスター領域は S 期初期に複製されるが、その外側で複製タイミングが後期に移行することを見出した。また、このタイミングの境界領域の位置が細胞型により異なることを見出した。複製タイミングの境界を決定する因子について解析する。

②S 期初期の複製断片と後期の複製断片を FACS sorting で分画し、それぞれを用いてゲノム DNA tiling array とハイブリダイゼーションを行ない、ゲノムワイドでの複製タイミングの決定を行なう。

③DNA 複製タイミングの境界は、複製フォークの進行の遅延と連動していることが予測される。そのような領域には停止複製フォーク認識タンパク質が結合することが期待される。PriA および RecG は大腸菌においてそのような機能を有するタンパク質である。大腸菌をモデルとして PriA と RecG が結合しているゲノム領域を ChIP on Chip 技術で網羅的に同定することにより、複製フォークが停止しやすい領域をゲノムワイドに決定する。

(3) 細胞周期レベルでの包括的な制御 (吉沢、高井、森山、石井、松本)

複製開始と進行には、多くの因子が関与する。これらの因子の、細胞の増殖と生存、細胞周期進行における機能、タンパク質発現レベル、クロマチン結合、タンパク質間相互作用について、siRNA および特異的抗体を用いて、その細胞周期制御を明らかにする。またこれらの因子の物理的相互作用、酵素活性などについて精製タンパク質を用いて検討する。具体的には以下の解析を行う。

①MCM2-7 の六量体はヘリカーゼ能を有しないが、これを活性化する条件 (他のタンパク質因子やリン酸化など) を生化学的に検討する。特に、Claspin, Tim1, Tipin などのフォーク因子、Cdc45, GINS などの開始/伸長因子との相互作用と、それらによる活性制御を生化学的に検討する。

②MCM ヘリカーゼは、GC-rich 領域を効率よく unwind できない。細胞抽出液から MCM のヘリカーゼ活性の効率を上昇させるタンパク質を活性を指標に精製する。

③Cdc7 は MCM を標的としてリン酸化する。複製開始に関与するリン酸化領域を同定し、その開始における役割を解析する。これまでの研究から MCM2, 4, 6 の N 端がリン酸化されることが必要であることが示唆されている。リン酸化による MCM の構造変化、他のタンパク質との相互作用の調節などについてタンパク質レベルで解析する。

④宿主複製開始因子に依存して複製する EBV 由来の oriP プラスミドをクロマチンとして細胞から単離し、この鋳型上での preRC 形成 (MCM タンパク質の loading) を、粗抽出液および精製 MCM-Cdt1 タンパク質などを組み合わせて検討する。

(4) 他の細胞周期事象との関係の制御 (松本、新本、吉沢、正井、高井)

DNA 複製は他の細胞分裂とも密接に関連しつつ制御される。特に、DNA 損傷などにより複

製フォークが停止した場合には、チェックポイント機構が作動し、細胞周期進行が一時停止し、損傷の修復と複製の回復がはかられる。これらの過程でも、複製因子重要な役割をはたしていることが知られつつある。また、複製因子が染色体接着や細胞分裂においても機能している例が示されている。この過程も複製フォークとその中心因子である MCM が鍵をにぎる役割を果たす。

①複製フォークが停止した際に、MCM を中心とした複製フォーク複合体の構成因子がどのような変化を受けるかを pull down の方法により解析する。この際、MCM に対する特異抗体あるいは、Claspin などの因子に tag をつけて発現した細胞株をもちいる。

②Cdc7 キナーゼは開始のみでなく、複製フォーク進行においても重要な役割をはたしていることを申請者は示した。実際に Cdc7 がフォークと連動してクロマチン上に存在するかをクロマチン免疫染色により検討する。

③複製フォーク停止によるチェックポイント反応の誘導に MCM のサブユニットおよび Cdc7 が必要とされる。申請者は Cdc7 が Claspin のリン酸化を介して Chk1 キナーゼの活性化を誘導することを示したが、その分子機構の詳細を Claspin 上の Cdc7 によるリン酸化部位の同定などを通じておこなう。

④胚性幹細胞における特異的な細胞周期進行と未分化能の維持を解明するために、Emi1 (プロテアソームの阻害因子) の発現抑制、あるいは恒常的発現が、それぞれ未分化状態の維持あるいは分化誘導に影響を与えるかどうか検討する。Emi1 遺伝子プロモーター上に Oct4 転写因子結合部位が存在することを見いだしているが、Emi1 の転写が Oct4 により制御されるかどうか明らかにする。これらの解析から、癌細胞あるいは未分化胚性幹細胞に特有な複製プログラムを明らかにし、その知見をもとに、癌細胞増殖抑制の新規標的あるいは、胚性幹細胞の自己増幅を促進するための標的を同定し、新規創薬あるいは、制癌や細胞治療のための新規技術開発をめざす。

研究計画・方法 (平成19年度以降)

(1)複製開始領域の選択 (高井、正井、白髭)

①ヒト染色体複製起点における部位特異的複製開始に必要な塩基配列についてより詳細に解析する。

②ゲノムワイドでの複製起点、複製因子結合部位のマッピングを継続する。複製起点の分布と ORC や MCM の分布を比較する。

③上記のマッピングを細胞分化の型の異なる Th1 細胞と Th2 細胞、あるいは T 細胞と非 T 細胞で行い、その分布を比較する。

(2)S 期内の複製開始時期の決定の制御 (正井、白髭、宮武)

①複製タイミングの境界領域に存在する MAR 様配列の機能についてそれぞれの細胞で検討し、複製タイミング境界の活性との相関を調べる。

②ゲノムワイドでのタイミングのマッピングを継続する。さらに、タイミングを細胞分化の型の異なる Th1 細胞と Th2 細胞、あるいは T 細胞と非 T 細胞で比較する。

③複製フォークが pausing あるいは停止し易いゲノム領域をマップするために、停止した複製フォークに結合する能力を有するタンパク質を同定し、これを用いて ChIP on Chip により解析する。

4. 研究成果

真核細胞の染色体複製は、時間的、空間的に厳密に制御されている。この複製プログラムは、発生分化あるいは細胞型によっても制御される。サイトカインクラスター領域の近傍に複製タイミングの転換領域を同定した。この境界領域は T 細胞と非 T 細胞で 250kb ほどずれている。この境界領域には、MAR 配列が多く存在し、T 細胞で選択的に発現される MAR 結合タンパク質 SATB1 の標的配列が見出された。非 T 細胞で SATB1 を発現すると、境界領域が、T 細胞型に変換されることから、SATB1 を介した MAR 配列の機能が、複製タイミング境界の設定に関与する可能性が示唆された。Cdc7 は、酵母からヒトまで保存されたキナーゼで、DNA 複製の開始を制御すると考えられている。Cdc7 の複製開始における重要な標的は MCM であり、MCM2, 4, 6 タンパク質の N 末端を Cdk と共同してリン酸化することにより複製複合体の成熟を促進することを明らかにした。MCM4-6-7 からなる DNA ヘリカーゼの活性は、そのクロマチンへの loading に必要とされる Cdt1 タンパク質の結合により促進されることを示した。Cdc7 は複製停止シグナルによるチェックポイントキナーゼの活性化に必要とされ、Claspin のリン酸化よりそのクロマチン結合を促進する。Cdc7 の欠損は、複製フォークの不安定化を誘導し、DNA 損傷の蓄積にいたる。分裂酵母の Cdc7 ホモログである hsk1 の欠損の生存は、mrc1/Claspin 遺伝子の欠損により回復された。分裂酵母の Cdc7 ホモログである hsk1 の欠損の生存は、mrc1/Claspin 遺伝子の欠損により回復された。hsk1 温度感受性変異株では複製起点の活性化が広範に阻害されていた。一方、mrc1 決損株ではゲノムワイドで通常活性化されない起点あるいは弱い複製起点が活性化している。

Mrc1 は複製起点に preRC 形成時に結合し、何らかの機構で複製開始活性化を抑制する可能性が示された。また、hsk1 欠損株のバイパス変異の解析から新たにいくつかの候補遺伝子を同定した。その中でも、bsk2 欠損株では、ゲノムワイドで広範な領域で複製起点の過剰活性化が観察された。複製起点の活性化は、種々の正および負の因子により制御をうけている可能性が示唆された。胚性幹細胞においては、CycA, CycB, Cdc6, ASK などの複製/細胞周期制御因子が著しく増産されているが、これらの因子はたしかに細胞周期進行にともないそのレベルが増減しており、プロテアソームによる標的タンパクの細胞周期依存的分解は ES 細胞でもおこっていることを示した。これらの因子の高発現に貢献する因子として Emi1 (APC の阻害因子) を同定した。

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 21 件)

- ① Yoshizawa-Sugata, N., and Masai, H. (2009) "Roles of human AND-1 in chromosome transactions in S phase." *J. Biol. Chem.* May 13. [Epub ahead of print]
- ② Shimamoto, S., Matsumoto, S., Hayano, M., Yokoyama, M., Noguchi, E., Russell, P. and Masai, H. (2009) "Interactions between Swi1-Swi3, Mrc1 and S phase kinase, Hsk1 may regulate cellular responses to stalled replication forks in fission yeast." *Genes to Cells in press*
- ③ Toh, G.K. and Masai, H. (2009) Dbf4. UCSD-Nature Molecule Pages, in press
- ④ Zhiying, Y. and Masai, H. (2008) "Cdt1 forms a complex with MCM and activates its helicase activity." *J. Biol. Chem.*, 283, 24469-24477, (査読有)
- ⑤ Kakusho, N., Taniyama, C., and Masai, H. (2008) Identification of stimulators and inhibitors of Cdc7 kinase in vitro. *J. Biol. Chem.* 283, 19211-19218. (査読有)
- ⑥ Sakaue-Sawano, A., Kurokawa, H., Morimura, T., Hanyu, A., Hama, H., Kashiwagi, S., Fukami, K., Imamura, T., Ogawa, M., Masai, H., and Miyawaki, A. (2008) Spatio-temporal dynamics of multicellular cell cycle progression. *Cell* 132, 487-498. (査読有)
- ⑦ Sasanuma, H., Hirota, K., Fukuda, T., Kakusho, N., Kugou, N., Kawasaki, Y., Shibata, T., Masai, H., and Ohta, K. (2008) Cdc7-dependent phosphorylation of Mer2 facilitates initiation of yeast meiotic recombination. *Genes & Dev.* 22, 398-410. (査読有)
- ⑧ Kim, J-M., Kakusho, N., Yamada, M., Kanoh, Y., Takemoto, N., and Masai, H. (2008) Cdc7 kinase is required for Claspin phosphorylation in DNA replication checkpoint. *Oncogene* 27, 3475-3482. (査読有)
- ⑨ Ito, S., Taniyama, C., Arai, N. and Masai, H. (2008) Cdc7 as a potential new target for cancer therapy. *Drug News and Perspectives*, 21, 481-488. (査読有)
- ⑩ Sawa, M. and Masai, H. (2008) Drug Design with Cdc7 kinase, a potential novel cancer therapy target. *Drug Design, Development and Therapy*, 2, 255-264. (査読有)
- ⑪ Fujii-Yamamoto, H., Yamada, M., and Masai, H. (2008) Regulation of DNA replication factors by E2F in cancer and embryonic stem cells. in "Control of Cellular Physiology by E2F Transcription Factors" *Research Signpost*, 209-221.
- ⑫ Sasaki, K., Ose, T., Okamoto, N., Maenaka, K., Tanaka, T., Masai, H., Saito, M., Shirai, T. and Kohda, D. (2007) Structural basis of the 3'-end recognition of a leading strand in stalled DNA replication forks by PriA. *EMBO J.* 26, 19917-19927. (査読有)
- ⑬ Yoshizawa-Sugata, N. and Masai, H. (2007) Human Tim/Timeless-interacting protein, Tipin, is required for efficient progression of S phase and DNA replication checkpoint. *J. Biol. Chem.* 282, 2729-2740. (査読有)
- ⑭ Tanaka, T., Mizukoshi, T., Sasaki, K., Kohda, D., and Masai, H. (2007) Escherichia coli PriA protein: Two modes of DNA binding and activation of ATP hydrolysis. *J. Biol. Chem.* 282, 19917-19927. (査読有)
- ⑮ Ogino, K., and Masai, H. (2006) Rad3-Cds1 mediates coupling of initiation of meiotic recombination with DNA replication: Mei4-dependent transcription as a potential target of meiotic checkpoint. *J. Biol. Chem.* 281, 1338-1344. (査読有)

- ①⑥ Tanaka, T. and Masai, H. (2006) Stabilization of a stalled replication fork by concerted actions of two helicases. *J. Biol. Chem.* 281, 3484-3493. (査読有)
- ①⑦ Sasaki, K., Ose, T., Tanaka, T., Mizukoshi, T., Ishigaki, T., Maenaka, K., Masai, H. and Kohda, D. (2006) Crystallization and preliminary crystallographic analysis of the N-terminal domain of PriA from *Escherichia coli*. *Biochim. Biophys. Acta.* 1764, 157-160. (査読有)
- ①⑧ Kitamura, R., Sekimoto, T., Ito, S., Harada, S., Yamagata, H., Masai, H., Yoneda, H. and Yanagi, K. (2006) Nuclear import of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 mediated by NPI-1 (Importin $\alpha 5$) is up- and down-regulated by phosphorylation of the nuclear localization signal for which Lys379 and Arg 380 are essential. *J. Virol.* 80, 1979-1991. (査読有)
- ①⑨ Ogino, K., Hirota, K., Matsumoto, S., Takeda, T., Ohta, K., Arai, K. and Masai, H. (2006) Hsk1 kinase is required for induction of meiotic double-stranded DNA breaks without involving checkpoint kinases in fission yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 8131-8136. (査読有)
- ②⑩ Hayashida, T., Oda, M., Ohsawa K., Yamaguchi A., Giacca, M., Locksley, R.M., Masai, H., and Miyatake, S. (2006) Replication initiation from a novel origin identified in the Th2 cytokine cluster locus requires a distant conserved non-coding sequence. (*cocommunicating authors) *J. Immunol.* 176, 5446-5454. (査読有)
- ②⑪ Masai, H., Taniyama, C., Ogino, K., Matsui, E., Kakusho, N., Matsumoto, S., Kim, J-M., Ishii, A., Tanaka, T., Kobayashi, T., Tamai, K., Ohtani, K., and Arai, K. (2006) Phosphorylation of MCM4 by Cdc7 kinase facilitates its interaction with Cdc45 on the chromatin. *J. Biol. Chem.* 281, 39249-32961. This paper was selected as "JBC paper of the week" and was featured in the cover of December 22 issue of JBC. (査読有)

[学会発表] (計 2 件)

- ① Hisao Masai, Motoshi Hayano, Seiji Matsumoto, Yutaka Kanoh, Mika Yokoyama, Michie Shinmoto, Naoko Kakusho, Naoko Yoshizawa and Taku Tanaka : Regulation of replication fork integrity during S phase. BMB2008, 2008.12.9-12, 神戸ポートアイランド (シンポジウム) (招待講演)
- ② 正井久雄 "REGULATION OF ESTABLISHMENT AND STABLE MAINTENANCE OF REPLICATION FORKS BY CDC7 KINASE" 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会合同大会 BMB2007 シンポジウム「DNA 複製の進行と停止を制御する分子装置」、2007.12.15, パシフィコ横浜 (オーガナイザー、招聘講演)
- [図書] (計 19 件)
- ① 正井久雄 (2009) 序 蛋白質核酸酵素 増刊号「染色体サイクル」(正井久雄、升方久夫、釣本敏樹、仁木宏典、篠原彰 編集)、pp307、共立出版
- ② 正井久雄 (2009) 序論 染色体サイクルの基礎. 蛋白質核酸酵素 増刊号「染色体サイクル」(正井久雄、升方久夫、釣本敏樹、仁木宏典、篠原彰 編集)、pp311-316、共立出版
- ③ 正井久雄 (2009) 染色体サイクルの連系的制御機構 概論 蛋白質核酸酵素 増刊号「染色体サイクル」(正井久雄、升方久夫、釣本敏樹、仁木宏典、篠原彰 編集)、pp521-523、共立出版
- ④ 正井久雄 (2009) Cdc7 キナーゼによる染色体サイクル制御. 蛋白質核酸酵素 増刊号「染色体サイクル」(正井久雄、升方久夫、釣本敏樹、仁木宏典、篠原彰 編集)、pp524-530、共立出版
- ⑤ 正井久雄 (2009) S 期開始と進行の制御と疾患. 炎症と免疫、pp21-28、先端医学社
- ⑥ 阪上-沢野朝子、正井久雄、宮脇敦史 (2009) 細胞周期を時空間的に可視化する技術. 細胞工学、「細胞周期研究の新たなステージ」(岸本建雄 編集) 28, pp14-21、秀潤社
- ⑦ 阪上-沢野朝子、正井久雄、宮脇敦史 (2009) 細胞周期を時空間的に可視化する技術. 最新医学 増刊号「幹細胞研究の最近の進歩」、pp698-701、最新医学社
- ⑧ 阪上-沢野朝子、正井久雄、宮脇敦史 (2008) 細胞周期をリアルタイムに可視化する技術. 実験医学、増刊号「生命現象の動的理解を目指すライブイメージング」(宮脇敦史 編集) 26, 148-155, 羊土社
- ⑨ 正井久雄 (2008) 序 DNA 複製研究の過去、現在、未来. 細胞工学「細胞増殖とゲノム

安定性維持のかなめ、DNA 複製のメカニズム解明に迫る、(正井久雄 編集) 27, 962-966, 秀潤社

- ⑩加納豊、正井久雄、白髭克彦 (2008) DNA 複製開始と進行のゲノムワイドのプロファイル解析. 細胞工学「細胞増殖とゲノム安定性維持のかなめ、DNA 複製のメカニズム解明に迫る」(正井久雄 編集) 27, 1008-1012, 秀潤社
- ⑪正井久雄 (2007) 「染色体サイクル: 複製 • 分配 • 組換え • 修復 • クロマチン制御のメカニズムとその異常による疾患」序文 実験医学 増刊号 (羊土社)
- ⑫正井久雄、渡邊嘉典 (2007) 概論“染色体サイクル制御の分子メカニズム” 実験医学 増刊号「染色体サイクル」(羊土社) pp16-23.
- ⑬You Zhiying, 正井久雄 (2007) “MCM タンパク質の DNA 複製における役割” 実験医学 増刊号「染色体サイクル」(羊土社) pp37-41.
- ⑭正井久雄、松本清治 (2007) “Cdc7 キナーゼによる複製フォーク制御” 実験医学 増刊号「染色体サイクル」(羊土社) pp78-85.
- ⑮正井久雄 (2007) 生化学辞典 (分担) 第4版 東京化学同人
- ⑯田中卓、正井久雄 (2007) “Southwestern 法” 「分子間相互作用解析ハンドブック」(羊土社) pp160-163.
- ⑰You Zhiying、正井久雄 (2007) “UV クロスリンキング法” 「分子間相互作用解析ハンドブック」(羊土社) pp164-167.
- ⑱正井久雄 (2006, 翻訳分担): 第15章 “Cell cycle control, apoptosis and ageing” ヒトの分子生物学 (村松正實 監訳) 丸善株式会社 PP408-442.
- ⑲荻野桂子、廣田耕志、太田邦史、正井久雄 (2006) “体細胞分裂に重要な役割を果たす分裂酵母 Cdc7 類似キナーゼ, Hsk1 タンパク質は減数分裂期組換えの開始に必要とされる” 細胞工学 (秀潤社) 25 巻、pp1048-1049.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正井 久雄 (MASAI HISAO)
財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・参事研究員
研究者番号: 40229349

(2) 研究分担者

吉沢 直子 (YOSHIZAWA NAOKO)
財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨

床医学総合研究所・主任研究員

研究者番号: 30344071

高井 裕子 (TAKAI YUKO) (YOU ZHIYING)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨

床医学総合研究所・主任研究員

研究者番号: 90332270

石井 愛 (ISII AI)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨

床医学総合研究所・主任研究員

研究者番号: 80124436

松本 清治 (MATUMOTO SEIJI)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨

床医学総合研究所・研究員

研究者番号: 40190532

森山 賢治 (MORIYAMA KENJI)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨

床医学総合研究所・研究員

研究者番号: 00250217

新本 美智枝 (SINMOTO MICIE)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨

床医学総合研究所・研究員

研究者番号: 20216237

宮武 昌一郎 (MIYATAKE SYOUITIROU)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都臨

床医学総合研究所・副参事研究員

研究者番号: 30239420

(3) 連携研究者