

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06961

研究課題名(和文) ICF症候群の分子病態基盤：新しいエピゲノム安定維持機構の解明を目指して

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis of ICF syndrome

研究代表者

鵜木 元香 (Unoki, Motoko)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号：30525374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ICF症候群は染色体不安定性を主徴とする遺伝性疾患である。本研究では、本症候群で変異しているCDCA7とHELLSが複合体を形成し、非相同末端結合型DNA修復及び維持DNAメチル化を促進する事、そしてRループの形成阻止に関与することを見出した。また、CDCA7及びHELLS欠損細胞では、低メチル化したペリセントロメアからの異所性の転写に起因するRループ形成とDNA損傷の蓄積が認められることを見出し、患者で染色体不安定性が起こる機序の大枠を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICF症候群は稀な遺伝病ではあるが、本研究を通してCDCA7/HELLS複合体がエピジェネティック制御機構及びDNA損傷修復機構への関与を介して染色体の安定性を維持する機構の大枠を明らかにすることができた。この結果は両機構間のクロストークが染色体安定性の維持すなわちゲノムインテグリティの維持に重要であることを示唆しており、これは学術的に重要な発見である。また本研究成果は、ゲノムインテグリティの破綻に起因する癌などその他の疾患の理解及び治療法開発に繋がる可能性があり、社会的にも重要な発見である。

研究成果の概要(英文)：ICF syndrome is a rare recessive disorder which shows DNA hypomethylation at pericentromeric repeats. In this study, we found that CDCA7 and HELLS, which are mutated in ICF patients, make a protein complex, and facilitate non-homologous end-joining repair of DNA double-strand breaks (DSBs) and the accumulation of proteins on nascent DNA, including the DNMT1/UHRF1 maintenance DNA methylation complex as well as proteins involved in the resolution or prevention of R-loops. Consistent with the hypomethylation state of pericentromeric repeats, the transcription and DSBs caused by aberrant R-loop formation were increased in CDCA7 and HELLS knockout cells. Hence, we propose that hypomethylation due to inefficient DNMT1/UHRF1 recruitment at pericentromeric repeats by defects in the CDCA7/HELLS complex could induce centromeric/pericentromeric instability via ectopic expression and pathological R-loop formation, which may explain a part of the molecular pathogenesis of ICF syndrome.

研究分野：エピジェネティクス

キーワード：ICF症候群 DNAメチル化 クロマチンリモデリング 染色体不安定性 ペリセントロメア DNA修復 非相同末端結合 DNA複製

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies (ICF) 症候群は、セントロメア・ペリセントロメア反復配列の DNA 低メチル化とヘテロクロマチンの崩壊を伴う常染色体潜性 (劣性) の遺伝病である。患者の活性化した B 細胞では、低メチル化したセントロメア・ペリセントロメア領域を介して異なる染色体が融合した分枝染色体が高頻度で認められるのも本症候群の特徴である。代表研究者らは 2015 年に *CDCA7* と *HELLS* を本症候群の原因遺伝子として同定したが、これら遺伝子の変異がどのように ICF 症候群の病態に結びつくのかは不明であった。

2. 研究の目的

(1) *CDCA7* と *HELLS* が細胞内で果たす役割を解明し、ICF 症候群の発症機序を解明する。

(2) エピジェネティック制御機構が染色体安定性の維持に果たす役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 免疫沈降-タンデム質量分析 (IP-MS/MS) 法にて、野生型及び変異型 *CDCA7* と複合体を形成するタンパク質を網羅的に同定し、同定されたタンパク質と *CDCA7* の相互作用が、細胞内でのどのような生理的意義を持つのかを解明する。

(2) Isolation of proteins on nascent DNA-タンデム質量分析 (iPOND-MS/MS) 法にて、新規合成 DNA 鎖上への集積に *CDCA7* を必要とするタンパク質を網羅的に同定し、*CDCA7* の細胞内での生理的な役割をさらに明らかにする。

4. 研究成果

(1) *CDCA7/HELLS* 複合体は非相同末端結合型 DNA 損傷修復を促進する (Unoki et al., 2019)

2015 年に、研究代表者らは *CDCA7* と *HELLS* を ICF 症候群の原因遺伝子として同定したが、これらの遺伝子がコードするタンパク質の機能はほとんどわかっていなかった。そのため、研究代表者は IP-MS/MS 法にて、野生型及び変異型 *CDCA7* と複合体を形成するタンパク質の網羅的な同定を試みた。その結果、野生型 *CDCA7* と変異型 *CDCA7* の両方に高い結合親和性を有するタンパク質として *HELLS* が同定され、また野生型 *CDCA7* には高い結合親和性を有するが、変異型 *CDCA7* との結合親和性は低いタンパク質として、Ku80 と DNA-PK が同定された。Ku80 と DNA-PK は非相同末端結合 (non-homologous end joining: NHEJ) に重要なタンパク質であることが知られており、ゲノム編集で作製した *CDCA7* 及び *HELLS* 欠損 HEK293 細胞は、DNA 損傷修復異常に起因すると思われる様々な表現型 (DNA 損傷の異常蓄積、染色体分配異常、アポトーシス細胞の増加など) を呈したため、研究代表者は *CDCA7/HELLS* 複合体が、非相同末端結合型 DNA 損傷修復に関与する可能性を考え、NHEJ レポーターアッセイをおこない、その可能性を検討した。その結果、*CDCA7* 及び *HELLS* の発現を siRNA でノックダウンすると、NHEJ の効率が低下することがわかり、*CDCA7* と *HELLS* が NHEJ を促進することがわかった。また、

緑色蛍光タンパク質融合 Ku80 (GFP-Ku80) を恒常的に発現する *CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞に DNA 損傷をレーザーで与えたところ、野生型では GFP-Ku80 は瞬時に DNA 損傷部位に集積するのに対し、*CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞では DNA 損傷部位への集積が遅れ、集積量も顕著に減少することがわかった (図 1)。代表研究者のこの発見と時期を同じくして、*CDCA7* と *HELLS* はクロマチンリモデリング活性を有する複合体を形成するとの報告があり、*CDCA7/HELLS* 複合体は、クロマチ

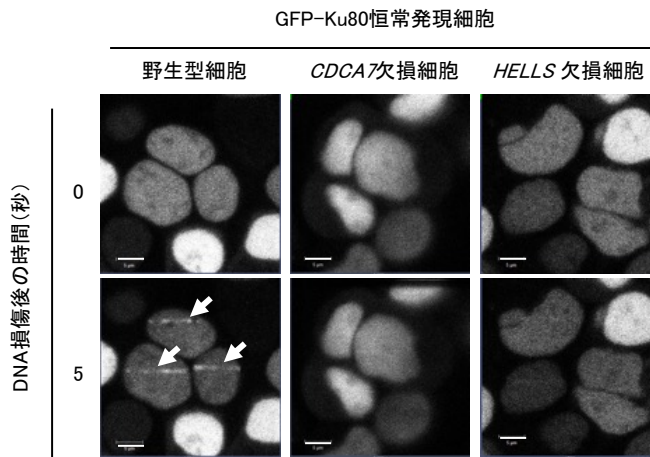


図1 レーザーによるDNA損傷実験。野生型細胞では、損傷を与えて5秒以内にGFP-Ku80 が損傷部位に集積しているのに対し(矢印)、*CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞ではGFP-Ku80の集積が認められなかった。

ンリモデリングをおこなって、Ku80 の DNA 損傷部位への集積を促進することで、二本鎖 DNA 切断 (DSB) の NHEJ 型修復に関与すると考えられた。

(2) CDCA7/HELLS 複合体は複製非共役型維持 DNA メチル化を促進する (Unoki et al., 2020)

代表研究者は、*CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞においても、ICF 患者細胞同様にセントロメア・ペリセントロメア反復配列の DNA 低メチル化が認められることを見出した。また、当該領域のメチル化レベルは、野生型タンパク質を再発現させても回復しないことから、*CDCA7* と *HELLS* は *de novo* DNA メチル化ではなく、維持 DNA メチル化に関与することを明らかにした。しかしながら、NHEJ に必須の *Ku80* 変異細胞では当該領域の DNA 低メチル化は惹起されなかったことより、*CDCA7* 及び *HELLS* の変異は、NHEJ の異常以外の機構で、低メチル化を引き起こすと考えられた。そこで代表研究者は、*CDCA7/HELLS* 複合体が、クロマチンリモデリングをおこなって、維持 DNA メチル化に関与するタンパク質の新規合成 DNA 鎖上への集積を促進しているのではないかとの仮説を立て、*CDCA7* 非存在下で新規合成 DNA 鎖上に集積できなくなるタンパク質を、野生型及び *CDCA7* 欠損細胞を用いて、iPOND-MS/MS 法にて網羅的に同定した (図 2)。その結果、*CDCA7* 欠損細胞で、新規合成 DNA 鎖上への集積が減少していたタンパク質として 265 個が同定され、その中に維持 DNA メチル化に必須である DNMT1 と UHRF1 が含まれていた。最近、ICF 症候群患者で DNA メチル化が低下している領域は後期 DNA 複製領域^{注 1} であることが報告された (注 1: ペリセントロメアを含むヘテロクロマチン領域が多く含まれ、2020 年に DNA 複製非共役的に維持 DNA メチル化に関連する一連の反応が起こる領域であることが報告された)。

DNA 複製非共役的維持 DNA メチル化反応において、UHRF1 がヌクレオソームに含まれるヒストン H3 をユビキチン化することが、反応初期に重要であるが、ヌクレオソームに巻き付いたヘミメチル化 DNA は DNMT1 の良い基質ではないことが報告されている。よって、*CDCA7/HELLS* 複合体は、クロマチンリモデリングを介して、DNMT1 がヌクレオソームに巻き付いたヘミメチル化 DNA をメチル化する補助をしている可能性が強く示唆された。これは、クロマチンリモデリングと維持 DNA メチル化機構を結びつける重要な知見である。一方 2020 年に、申請者らの発表とほぼ時期を同じくして、HELLS が DNA 複製非共役型の維持 DNA メチル化反応に関与していることが報告され、申請者の仮説が強く支持された。

2020 年に DNA 複製非共役的に維持 DNA メチル化に関連する一連の反応が起こる領域であることが報告された)。DNA 複製非共役的維持 DNA メチル化反応において、UHRF1 がヌクレオソームに含まれるヒストン H3 をユビキチン化することが、反応初期に重要であるが、ヌクレオソームに巻き付いたヘミメチル化 DNA は DNMT1 の良い基質ではないことが報告されている。よって、*CDCA7/HELLS* 複合体は、クロマチンリモデリングを介して、DNMT1 がヌクレオソームに巻き付いたヘミメチル化 DNA をメチル化する補助をしている可能性が強く示唆された。これは、クロマチンリモデリングと維持 DNA メチル化機構を結びつける重要な知見である。一方 2020 年に、申請者らの発表とほぼ時期を同じくして、HELLS が DNA 複製非共役型の維持 DNA メチル化反応に関与していることが報告され、申請者の仮説が強く支持された。

(3) *CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞では、DNA 低メチル化に起因する R ループが DNA 損傷を惹起し、染色体不安定性の原因となる (Unoki et al., 2020)

代表研究者は、上述した IP-MS/MS 法及び iPOND-MS/MS 法で *CDCA7* と複合体を形成し、新規合成 DNA 鎖上への集積に *CDCA7* を必要とするタンパク質を複数同定した。その中で、厳しい条件のもと、両手法で共通して同定されたタンパク質を 7 つに絞った (*Ku80*、DNA-PK、DDX21、SUPT16H、Histone H4、Histone H2B、SMARCA5)。代表研究者は、この中の DDX21 が R ループ^{注 2} (注 2: DNA:RNA ハイブリッドと 1 本鎖 DNA からなる 3 重鎖構造) の解消に重要な RNA ヘリカーゼであることと、SUPT16H^{注 3} (注 3: ヒストンシャペロンである FACT 複合体の構成因子) が R ループ形成阻害に働くことに気がつき、ICF 症候群の分子病態に R ループ形成が関与している可能性を考えた。線虫 (*Caenorhabditis elegans*) ではヒストン H3K9 のメチル化

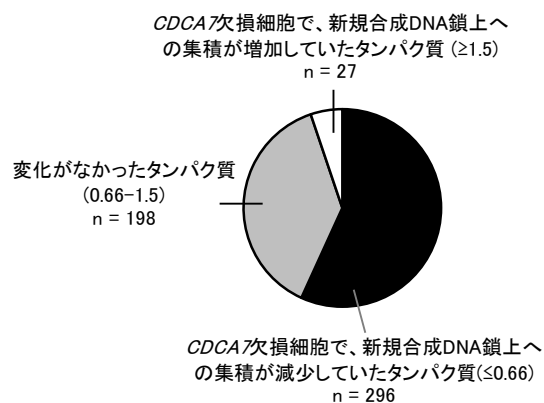


図2 新規合成DNA鎖上への集積にCDCA7が必要とされるタンパク質の同定。野生型及び *CDCA7* 欠損細胞を用いて、iPOND-MS/MS解析をおこなった。*CDCA7* 欠損細胞で、新規合成DNA鎖上への集積が減少していた296個のタンパク質に、維持DNAメチル化に必須のDNMT1とUHRF1が含まれていた。

が反復配列のヘテロクロマチン状態の維持に重要であり、線虫が持つ2つのヒストン H3K9 メチル化酵素の二重変異体では、反復配列のヘテロクロマチン構造が弛緩して異所性の転写が起こり、これが R ループを形成して、DSB の原因となることが報告されていた。そこで代表研究者は、ICF 症候群患者細胞でも類似した現象が起きているのではないかと考え、*CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞において DNA 低メチル化が顕著なペリセントロメア反復配列に R ループが形成されていないかを調べた。その結果、*CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞において、ペリセントロメア反復配列から通常は転写されない RNA が異常に転写され、R ループが蓄積しており、さらに DSB も蓄積していることがわかった。R ループを解消する *RNASEH1* を外来性に発現させると、ペリセントロメア領域の DSB が減少したことから、ペリセントロメアに生じた異所性の R ループが、DSB の原因であることもわかった (図3)。

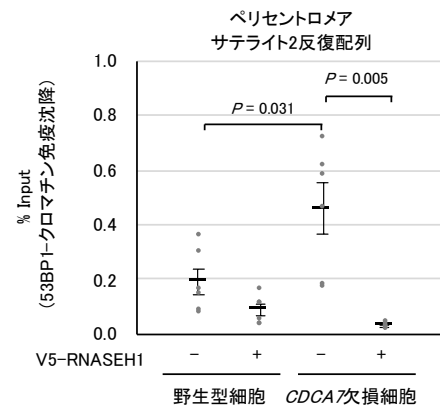


図3 *CDCA7*欠損細胞におけるDNA二本鎖切断(DSB)は、Rループに起因する。DSBマーカーである53BP1の抗体を用いたクロマチン免疫沈降-qPCRの結果。V5タグをつけたRNASEH1を発現してRループを解消すると、*CDCA7*欠損細胞のペリセントロメア反復配列に蓄積していたDSBが減少した。

DSB の主要な修復機構は、NHEJ と相同組換え (homologous recombination: HR) であることが知られており、NHEJ は DNA 断端を結合するだけなので塩基変異が生じやすいが^{注4} (注4: ペリセントロメア反復配列を含む遺伝子非コード領域の修復には、通常は大きな問題はないと考えられる)、HR は姉妹染色分体を鋳型として修復に使用するため、一般的に塩基変異が生じにくい^{注5} (注5: 例外的に反復配列を修復する場合には、相同配列が並んでいるために間違いが生じ得る) という特徴がある。なお、ヒトにおいてペリセントロメアを構成するサテライト2反復配列は5塩基対を1単位とし、これが染色体によっては数100万塩基対にわたって繰り返しており、特筆すべきこととして、異なる染色体のペリセントロメア反復配列も高い相同性を有している。

また、NHEJ は細胞周期に関係なく使用される修復機構であるのに対し、HR は姉妹染色分体上の相同配列が必要であることから、S 期から G2 期に使用される修復機構である。R ループを伴う DSB は HR で主に修復されることが報告されており、また *CDCA7* 及び *HELLS* の変異は NHEJ の効率を低下させて HR 優位な状況を作り出すことが予測される。よって、*CDCA7* 及び *HELLS* 欠損細胞では、姉妹染色分体が存在しない G1 期においてペリセントロメア反復配列に DSB が起こった場合に、異なる染色体のペリセントロメア反復配列を鋳型として修復が試みられ、中間体 (ホリデイジャンクション) が上手く解離できないために、ペリセントロメア領域を介した染色体融合が起こり、分枝染色体が生じる可能性が考えられる (図4)。この特徴的な染色体の生成機序は長いこと不明であったが、本研究により、DNA 損傷修復異常が絡んだ現象であることが見えてきたことは、ICF 症候群の分子病態機序の全貌解明に向けた大きな前進であると言える。

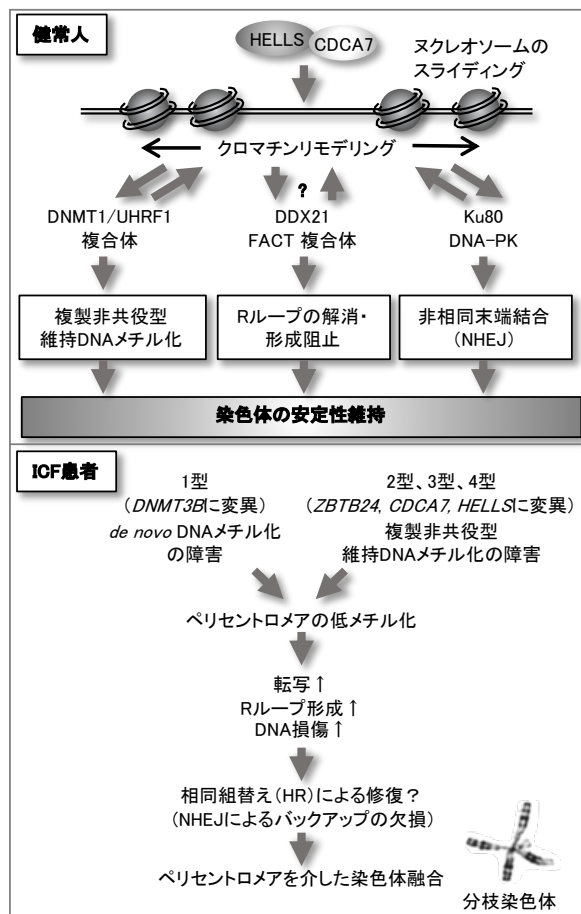


図4 健康人における染色体安定性維持機構と、ICF症候群で染色体不安定性が生じる分子機構のモデル図。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Unoki Motoko	4. 巻 in press
2. 論文標題 Chromatin remodeling in replication uncoupled maintenance DNA methylation and chromosome stability: Insights from ICF syndrome studies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12850	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 Velasco Guillaume, Ulveling Damien, Rondeau Sophie, Marzin Pauline, Unoki Motoko, Cormier-Daire Valerie, Francastel Claire	4. 巻 22
2. 論文標題 Interplay between Histone and DNA Methylation Seen through Comparative Methylomes in Rare Mendelian Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3735 ~ 3735
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22073735	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 Unoki Motoko, Sharif Jafar, Saito Yuichiro, Velasco Guillaume, Francastel Claire, Koseki Haruhiko, Sasaki Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17865
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-74636-2	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 Unoki Motoko, Funabiki Hironori, Velasco Guillaume, Francastel Claire, Sasaki Hiroyuki	4. 巻 129
2. 論文標題 CDCA7 and HELLS mutations undermine nonhomologous end joining in centromeric instability syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 78 ~ 92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI99751	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 Aktar Sharmin、Sasaki Hiroyuki、Unoki Motoko	4. 巻 24
2. 論文標題 Identification of ZBTB24 protein domains and motifs for heterochromatin localization and transcriptional activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 746 ~ 755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12723	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 10件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 鶴木元香
2. 発表標題 クロマチンリモデリングと維持DNAメチル化そして染色体安定性
3. 学会等名 「全能性&非ゲノム複製」領域合同若手研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴木元香
2. 発表標題 クロマチンリモデリングと染色体安定性: ICF症候群の原因遺伝子の機能解析から見てきたこと
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴木元香
2. 発表標題 クロマチンリモデリングと染色体安定性
3. 学会等名 蛋白研セミナー「多角的な視点によるタンパク質修飾の機能解明」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鵜木元香
2. 発表標題 CDCA7とHELLSはペリセントロメア反復配列のDNA:RNAハイブリッドに起因するDNA損傷を抑制する
3. 学会等名 第38回染色体ワークショップ・第19回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Unoki Motoko, Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鵜木元香
2. 発表標題 CDCA7とHELLSはペリセントロメア反復配列のDNA:RNAハイブリッドに起因するDNA損傷を抑制する
3. 学会等名 日本環境変異学会第49回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Unoki Motoko, Sharif Jafar, Saito Yuichiro, Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷗木元香
2. 発表標題 クロマチンリモデリングと染色体安定性-ICF症候群の分子病態研究から見えてきたこと,
3. 学会等名 日本遺伝学会第92回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷗木元香
2. 発表標題 染色体の安定性はどのように維持されているのか？-ICF症候群の原因遺伝子の機能解析から見えてきたこと-
3. 学会等名 加齢研研究員会セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷗木元香
2. 発表標題 染色体の安定性はどのように維持されているのか？-ICF症候群の原因遺伝子の機能解析から見えてきたこと-
3. 学会等名 浜松医科大学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷗木元香
2. 発表標題 染色体の安定性はどのように維持されているのか？-ICF症候群の原因遺伝子の機能解析から見えてきたこと-
3. 学会等名 ダイバーシティCHIBA研究環境促進コンソーシアム「スキルアップセミナー」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鶴木元香、船引宏則、佐々木裕之
2. 発表標題 ICF症候群の分子病態におけるCDCA7/HELLS複合体と非相同末端修復の関係性
3. 学会等名 第37回染色体ワークショップ・第18回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Unoki Motoko、Funabiki Hironori、Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 Role of the CDCA7/HELLS chromatin remodeling complex in genome stability
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴木元香、船引宏則、佐々木裕之
2. 発表標題 CDCA7/HELLSクロマチンリモデリング因子とNHEJ- ICF症候群の分子病態の解明に向けて-
3. 学会等名 第25回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Unoki Motoko、Funabiki Hironori、Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 CDCA7/HELLS chromatin remodeling complex and NHEJ in molecular pathogenesis of ICF syndrome
3. 学会等名 第14回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鵜木元香
2. 発表標題 セントロメア・ペリセントロメア特異的維持メチル化機構の解明を目指して
3. 学会等名 新学術領域研究「多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構」 第1回領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Unoki Motoko、Funabiki Hironori、Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 CDCA7/HELLS complex and NHEJ in molecular pathogenesis of ICF syndrome
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鵜木元香
2. 発表標題 エピジェネティクスとがん
3. 学会等名 Tokyo Biomarker Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Unoki Motoko
2. 発表標題 CDCA7 and HELLS mutations undermine non-homologous end joining in centromeric instability syndrome
3. 学会等名 第2回九州大学女性研究者ダイバーシティシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴木元香、船引宏則、佐々木裕之
2. 発表標題 ICF症候群関連因子CDCA7とHELLSはKu80のDNA損傷部位への集積を促進し、非相同末端修復に関与する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Unoki Motoko、Funabiki Hironori、Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 ICF syndrome proteins CDCA7 and HELLS promote non-homologous end joining
3. 学会等名 2018 Hot Spring Harbor symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Unoki Motoko、Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 ICF syndrome proteins CDCA7 and HELLS promote non-homologous end joining
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Unoki Motoko Unoki, Hironori Funabiki, Hiroyuki Sasaki
2. 発表標題 ICF syndrome proteins CDCA7 and HELLS promote non-homologous end joining
3. 学会等名 2018 Cold Spring Harbor meeting: Epigenetics & Chromatin (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鷗木元香
2. 発表標題 ICF症候群の分子基盤：CDCA7はHELLSと結合し非相同末端結合型DNA修復を促進する
3. 学会等名 第2回エピジェネティック因子の構造と機能をつなぐ会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鷗木元香、佐々木裕之
2. 発表標題 ICF症候群の分子基盤：CDCA7はHELLSと結合し非相同末端結合型DNA修復を促進する
3. 学会等名 第12回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鷗木元香
2. 発表標題 ICF症候群の分子基盤～DNA修復とエピジェネティック制御はつながるか？～
3. 学会等名 発生研セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Unoki Motoko、Sasaki Hiroyuki
2. 発表標題 CDCA7, which is defective in ICF syndrome, is involved in DNA damage repair
3. 学会等名 The 2018 Cold Spring Harbor Asia Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鶴木 元香、佐々木 裕之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 190
3. 書名 もっとよくわかる！エピジェネティクス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	The Rockefeller University			
フランス	Paris Diderot University			