

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2009

課題番号：19209003

研究課題名（和文）DNA損傷による複製フォークの進行阻害に対する細胞応答

研究課題名（英文）Cellular responses to inhibition of DNA replication fork progression at DNA lesions

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

研究成果の概要（和文）：

細胞が損傷によってDNA複製を阻害された場合、どのようなシグナルによってどんな経路を選択し、その危機的な状況を回避するのかという点を中心に、細胞のDNA損傷への応答メカニズムを分子レベルで解析した。その結果、紫外線損傷を比較的正確かつ効率よく乗り越えることの出来るDNAポリメラーゼ $\eta$ が、損傷に応答して様々なタンパク質と相互作用すること、また同時にリン酸化、ユビキチン化などの翻訳後修飾を受けること、細胞内局在も変化させることが明らかとなった。一方、無細胞DNA複製系を用いた解析から、DNA損傷によって停止した複製フォークをいったん逆行させて損傷のないほうの鎖を鋳型に複製された新生鎖を鋳型として複製を続行させる機構（テンプレートスイッチ）の存在が下等な生物だけでなく哺乳類細胞にも存在することを示すデータを得た。

研究成果の概要（英文）：

We studied how eukaryotic cells respond to various DNA damages that prevent the progression of DNA replication fork. We found that one of the translesion DNA synthesis polymerase, DNA polymerase  $\eta$ , interacts with several other repair proteins such as mismatch repair proteins, is phosphorylated and ubiquitinated at certain amino acid residues, and changes the intracellular localization upon UV irradiation. We demonstrated that the template-switching mechanism is operating not only in prokaryotes but also in higher eukaryotes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2008年度	11,800,000	3,540,000	15,340,000
2009年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
年度			
年度			
総計	38,400,000	11,520,000	49,920,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：遺伝子、癌、DNA複製、放射線、ゲノム、クロマチン、細胞周期

## 1. 研究開始当初の背景

DNA 複製が様々な損傷によってそのフォークの進行を阻害されたとき、生物はどのような手段でそれに対処するのであろう？我々は XP-V 群細胞の研究を行っている過程で、紫外線による DNA 損傷のうち、最も主要なシクロブタン型ピリミジン 2 量体 (CPD) を比較的正確に乗り越える活性を持つ新規ヒト DNA ポリメラーゼ (Pol  $\eta$ ) を発見した。その直後から損傷乗り越え複製活性を有する Pol  $\eta$  と類似したタンパク質をはじめとして、いくつもの新規 DNA ポリメラーゼがヒトを含む様々な生物で見いだされた。こうした特殊な DNA ポリメラーゼによる TLS は、細胞が複製フォークの進行阻害に対処する最も単純な手段と考えられる。しかしすべての損傷に対して TLS が可能とは限らない。大腸菌のような原核生物では、複製阻害により生じた新生鎖のギャップを利用して、姉妹染色分体間での相同組換えを行う方法や、DNA 損傷によって停止した複製フォークをいったん逆行させて損傷のないほうの鎖を鋳型に複製された新生鎖を鋳型として複製を続行させる機構 (テンプレートスイッチ) の存在が示されていた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞が損傷によって DNA 複製を阻害された場合、どのようなシグナルによってどんな経路を選択し、その危機を回避するのかという点を中心に、細胞の DNA 損傷への応答メカニズムの分子基盤を明らかにすることを目的とする。そのために、我々が発見したヒト Pol  $\eta$  に焦点を当て、DNA 損傷によって Pol  $\eta$  複合体の組成がどのように変わるか、また細胞内での局在がどう変化するか、Pol  $\eta$  の翻訳後修飾がどのように変化するのか、などを明らかにする。さらに大腸菌などで観察されている「テンプレートスイッチ反応」が哺乳類細胞でも見られるのか、という点にも着目する。

## 3. 研究の方法

Pol  $\eta$  複合体のプロテオミクス解析により同定されていた複数のタンパク質について、Pol  $\eta$  との直接的な結合か、それとも他の因子を介しての結合かを精製タンパク質を用いて調べる。またそれらの結合が細胞への紫外線照射によって変化するかどうか、また細胞分画によって細胞内での局在が変化するかどうかなどを調べる。哺乳類細胞でテンプレートスイッチのメカニズムが存在するかどうかを調べるためには、紫外線損傷と SV40 ウイルスの複製開始点 (*ori*) を特定の場所に持つプラスミド DNA を鋳型とする無細胞 DNA 複製系を用いる。

## 4. 研究成果

### (1) Pol $\eta$ と相互作用するタンパク質の解析

我々の Pol  $\eta$  複合体のプロテオミクス解析により、BRCA1 が見出されていたので、Pol  $\eta$  との直接的な結合か否かを検討したところ、他の何らかの因子を介していることが示唆された。そこで、クロスリンク修復経路における Pol  $\eta$  の関与に着目し、ファンconi貧血 (FA) 原因タンパク質と Pol  $\eta$  との相互作用について検討した。その結果、タグ付き Pol  $\eta$  を安定に発現する HeLa 細胞の可溶性画分およびクロマチン画分において、FANCA、FANCD2、FANCD3、BRCA1 が Pol  $\eta$  と共沈する因子として検出された。さらにその細胞に紫外線照射後 3 時間で、これらのタンパク質すべてのクロマチン画分での回収量が増加した。したがって、DNA の損傷に反応して、Pol  $\eta$  と BRCA1 および FA 因子がクロマチン上で相互作用することが示唆された。

一方、酵母 2 ハイブリッド・スクリーニング法により、ヒト Pol  $\eta$  と相互作用するタンパク質としてミスマッチ修復因子である MLH1 を見出した。組換えタンパク質を作成し、Pol  $\eta$  と MLH1 とが直接結合することを示した。MLH1 と PMS2 のヘテロダイマーである MutL  $\alpha$  と Pol  $\eta$  とが結合すること、また Pol  $\eta$  がミスマッチ修復でミスペア認識に働くヘテロダイマーである MutS  $\alpha$  とともに細胞内で同一複合体中に含まれることを見出した。さらにクロマチン上での Pol  $\eta$  と MutL  $\alpha$ 、および MutS  $\alpha$  の相互作用が S 期に増加することを示し、Pol  $\eta$  とミスマッチ修復因子が S 期にクロマチン上で協調して働いていることが示唆された。

### (2) 哺乳類細胞におけるテンプレートスイッチ反応の検出

紫外線による損傷と SV40 ウイルスの複製開始点を含むプラスミド DNA を鋳型とする無細胞 DNA 複製系を用いて、複製中間体の構造を 2D ゲル法および原子間力顕微鏡を用いて観察した。その結果、いずれの方法においても、テンプレートスイッチ反応の中間体と考えられるチキンフット型の分子が低頻度ながらも観察され、高等生物においてもテンプレートスイッチ反応の存在が示唆された。

### (3) Pol $\eta$ の翻訳後修飾とその生理的意義の解析

Pol  $\eta$  は細胞周期や紫外線照射による量的な変動は顕著でなく、翻訳後修飾によってその機能が調節されている可能性が高い。そこでリン酸化に着目し、予想リン酸化部位にアミノ酸置換変異を与え、その影響を調べた。その結果、S587 のリン酸化が紫外線照射後の Pol  $\eta$  の機能発現に重要であることを見出した。グルタミン酸への変異によりリン酸化を

ミミックした変異体でその感受性が部分的に回復したことから、おそらく S587 がリン酸化を受けることが Pol η の機能を正の方向へ制御する重要な反応であると予想される。ただし相補が部分的なことから、別の機構も考える必要がある。Pol η (1-511)断片は、完全長の Pol η と同様、XP-V 細胞の紫外線感受性を相補出来る。この断片にユビキチン結合候補ドメインである CUE ドメインへの変異を導入した変異体を XP-V 細胞で安定発現させたところ、ベクター導入細胞と同程度の非常に高い紫外線感受性を示した。実際に、この変異体タンパク質は、モノユビキチン化 PCNA との結合能を失っていた。このことから、Pol η (1-511)断片においても、モノユビキチン化 PCNA との結合が紫外線に対する抵抗性に重要であることが示された。

#### 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 38 件)

1. 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. 査読有
2. 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. 査読有
3. Chijiwa, S., Masutani, C., Hanaoka, F., Iwai, S., and Kuraoka, I. (2010) Polymerization by DNA polymerase eta 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. 査読有
4. 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 eta at replication stalling sites in UV-irradiated cells. *Mol. Cell* **37**, 79-89. 査読有
5. 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 eta and kappa involved in erroneous incorporation of oxidized nucleotides. *Nucleic Acids Res.* **38**, 859-867. 査読有
6. Takemoto, A., Maeshima, K., Ikehara, T., Yamaguchi, K., Murayama, A., Imamura, S., Imamoto, N., Yokoyama, S., Hirano, T., Watanabe, Y., Hanaoka, F., Yanagisawa, J., and Kimura, K. (2009) The chromosomal association of condensin II is required by a noncatalytic function of PP2A. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **16**, 1302-1308. 査読有
7. Sugawara, K., Akagi, J., Nishi, R., Iwai, S., and Hanaoka, F. (2009) Two-step recognition of DNA damage for mammalian nucleotide excision repair: Directional binding of the XPC complex and DNA strand scanning. *Mol. Cell* **36**, 642-653. 査読有
8. Kanao, R., Hanaoka, F., and Masutani, C. (2009) A nobel interaction between human DNA polymerase eta and MutL alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **389**, 40-45. 査読有
9. Kino, K., Sugawara, K., Mizuno, T., Bando, T., Sugiyama, H., Akita, M., Miyazawa, H., and Hanaoka, F. (2009) Eukaryotic DNA polymerases alpha, beta and epsilon incorporate guanine opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone. *Chembiochem.* **10**, 2613-2616. 査読有
10. Eichinger, C. S., Mizuno, T., Mizuno, K., Miyake, Y., Yanagi, K., Imamoto, N., and Hanaoka, F. (2009) Aberrant DNA polymerase alpha is excluded from the nucleus by defective import and degradation in the nucleus. *J. Biol. Chem.* **284**, 30604-30614. 査読有
11. Fukuda, H., Takamura-Enya, T., Masuda, Y., Nohmi, T., Seki, C., Kamiya, K., Sugimura, T., Masutani, C., Hanaoka, F., and Nakagama, H. (2009) Translesional DNA synthesis through a C8-guanyl adduct of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in vitro: REV1 inserts dC opposite the lesion, and DNA polymerase kappa potentially catalyzes extension reaction from the 3'-dC terminus. *J. Biol. Chem.* **284**, 25585-25592. 査読有
12. Nishi, R., Alekseev, S., Dinant, C., Hoogstraten, D., Houtsmuller, A. B., Hoeijmakers, J. H., Vermeulen, W., Hanaoka, F., and Sugawara, K. (2009) UV-DDB-dependent regulation of nucleotide excision repair kinetics in living cells. *DNA Repair* **8**, 767-776. 査読有
13. Akagi, J., Masutani, C., Kataoka, Y., Kan, T., Ohashi, E., Mori, T., Ohmori, H., and Hanaoka, F. (2009) Interaction with DNA polymerase eta is required for nuclear accumulation of REV1 and suppression of spontaneous mutations in human cells. *DNA Repair* **8**, 585-599. 査読有
14. Kimura, T., Takeuchi, T., Kumamoto-Yonezawa, Y., Ohashi, E., Ohmori, H., Masutani, C., Hanaoka, F.,

- Sugawara, F., Yoshida, H., and Mizushima, Y. (2009) Penicillins A and B, novel inhibitors specific to mammalian Y-family DNA polymerases. *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 1811-1816. 査読有
15. Katsuno, Y., Suzuki, A., Sugimura, K., Okumura, K., Zineldien, D. H., Shimada, M., Niida, H., Mizuno, T., Hanaoka, F., and Nakanishi, M. (2009) Cyclin A-Cdk1 regulates the origin firing program in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 3184-3189. 査読有
  16. Tanaka, A., Watanabe, T., Iida, Y., Hanaoka, F., and Ohkuma Y. (2009) Central forkhead domain of human TFIIE beta plays a primary role in binding double-stranded DNA at transcription initiation. *Genes Cells* **14**, 395-405. 査読有
  17. Masuda, K., Ouchida, R., Yokoi, M., Hanaoka, F., Azuma, T., and Wang, J. Y. (2008) DNA polymerase eta is a limiting factor for A:T mutations in *Ig* genes and contributes to antibody affinity maturation. *Eur. J. Immunol.* **38**, 2796-2805. 査読有
  18. Fukumoto, Y., Dohmae, N., and Hanaoka, F. (2008) *Schizosaccharomyces pombe* Ddb1 recruits substrate-specific adaptor proteins through a novel protein motif, the DDB-box. *Mol. Cell. Biol.* **28**, 6746-6756. 査読有
  19. Ohtsu, M., Kawate, M., Fukuoka, M., Gunji, W., Hanaoka, F., Utsugi, T., Onoda, F., and Murakami, Y. (2008) Novel DNA microarray system for analysis of nascent mRNAs. *DNA Res.* **15**, 241-251. 査読有
  20. Ouchida, R., Ukai, A., Mori, H., Kawamura, K., Dolle, M. E. T., Tagawa, M., Sakamoto, A., Tokuhisa, T., Yokosuka, T., Saito, T., Yokoi, M., Hanaoka, F., Vijg, J., and Wang, J. Y. (2008) Genetic analysis reveals an intrinsic property of the germinal center B cells to generate A:T mutations. *DNA Repair* **7**, 1392-1398. 査読有
  21. Martomo, S. A., Saribasak, H., Yokoi, M., Hanaoka, F., and Gearhart, P. J. (2008) Reevaluation of the role of DNA polymerase theta in somatic hypermutation of immunoglobulin genes. *DNA Repair* **7**, 1603-1608. 査読有
  22. Tsuji, Y., Watanabe, K., Araki, K., Shinohara, M., Yamagata, Y., Tsurimoto, T., Hanaoka, F., Yamamura, K., Yamaizumi, M., and Tateishi, S. (2008) Recognition of forked and single-stranded DNA structures by human RAD18 complexed with RAD6B protein triggers its recruitment to stalled replication forks. *Genes Cells* **13**, 343-354. 査読有
  23. Yasui, M., Suenaga, E., Koyama, N., Masutani, C., Hanaoka, F., Gruz, P., Shibutani, S., Nohmi, T., Hayashi, M., and Honma, M. (2008) Miscoding properties of 2'-deoxyinosine, a nitric oxide-derived DNA adduct, during translesion synthesis catalyzed by human DNA polymerases. *J. Mol. Biol.* **377**, 1015-1023. 査読有
  24. Hidaka, K., Yamada, M., Kamiya, H., Masutani, C., Harashima, H., Hanaoka, F., and Nohmi, T. (2008) Specificity of mutations induced by incorporation of oxidized dNTPs into DNA by human DNA polymerase eta. *DNA Repair* **7**, 497-506. 査読有
  25. Yatagai, F., Umebayashi, Y., Homma, M., Sugawara, K., Takayama, Y., and Hanaoka, F. (2008) Mutagenic radioadaptation in a human lymphoblastoid cell line. *Mutat. Res.* **638**, 48-55. 査読有
  26. Inaki, M., Utsugi, T., Onoda, F., Hanaoka, F., and Murakami, Y. (2008) A novel class of temperature-sensitive mutants generated by RNAi-r. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **365**, 472-477. 査読有
  27. Yasuda, G., Nishi, R., Watanabe, E., Mori, T., Iwai, S., Orioli, D., Stefanini, M., Hanaoka, F., and Sugawara, K. (2007) *In vivo* destabilization and functional defects of the xeroderma pigmentosum C protein caused by a pathogenic missense mutation. *Mol. Cell. Biol.* **27**, 6606-6614. 査読有
  28. Nakamura, M., Ando, R., Nakazawa, T., Yudazono, T., Tsutsumi, N., Hatanaka, N., Ohgake, T., Hanaoka, F., and Eki, T. (2007) Dicer-related *drh-3* gene functions in germ-line development by maintenance of chromosomal integrity in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Cells* **12**, 997-1010. 査読有
  29. Eki, T., Ishihara, T., Katsura, I., and Hanaoka, F. (2007) A genome-wide survey and systematic RNAi-based characterization of helicase-like genes in *Caenorhabditis elegans*. *DNA Res.* **14**, 183-199. 査読有
  30. Bugreev, D. V., Hanaoka, F., and Mazin, A. V. (2007) Rad54 dissociates homologous recombination intermediates by branch migration. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **14**, 746-753. 査読有
  31. Shiomi, Y., Masutani, C., Hanaoka, F., Kimura, H., and Tsurimoto, T. (2007) A second PCNA loader complex, Ctf18-RFC, stimulates DNA polymerase  $\eta$  activity. *J. Biol. Chem.* **282**, 20906-20914. 査読有
  32. Masuda, K., Ouchida, R., Hikida, M., Kurosaki, T., Yokoi, M., Masutani, C., Seki, M., Wood, R. D., Hanaoka, F., and O-Wang, J. (2007) DNA polymerase  $\eta$  and  $\theta$  function in the same genetic pathway to generate mutations at A/T during somatic hypermutation of Ig genes. *J. Biol. Chem.* **282**, 17387-17394. 査読有
  33. Satou, K., Kasai, H., Masutani, C., Hanaoka, F., Harashima, H., and Kamiya, H. (2007) 2-Hydroxy-dATP enhances A:T

- C:G mutations caused by 8-hydroxy-dGTP by suppressing its degradation upon replication in a HeLa extract. *Biochemistry* **46**, 6639-6646. 査読有
34. Shimizu, M., Gruz, P., Kamiya, H., Masutani, C., Xu, Y., Usui, Y., Sugiyama, H., Harashima, H., Hanaoka, F., and Nohmi, T. (2007) Efficient and erroneous incorporation of oxidized DNA precursors by human DNA polymerase  $\eta$ . *Biochemistry* **46**, 5515-5522. 査読有
  35. Kamada, K., Kubota, Y., Arata, T., Shindo, Y., and Hanaoka, F. (2007) Structure of the human GINS complex and its assembly and functional interface in replication initiation. *Nature Struct. Mol. Biol.* **14**, 388-396. 査読有
  36. Takemoto, A., Murayama, A., Katano, M., Urano, T., Furukawa, K., Yokoyama, S., Yanagisawa, J., Hanaoka, F., and Kimura, K. (2007) Analysis of the role of Aurora B on the chromosomal targeting of condensin I. *Nucleic Acids Res.* **35**, 2403-2412. 査読有
  37. Torigoe, H., Dohmae, N., Hanaoka, F., and Furukawa, A. (2007) Mutational analyses of a single-stranded telomeric DNA binding domain of fission yeast pot1: conflict with x-ray crystallographic structure. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **71**, 481-490. 査読有
  38. Furumoto, T., Tanaka, A., Ito, M., Malik, S., Hirose, Y., Hanaoka, F., and Ohkuma, Y. (2007) A kinase subunit of the human mediator complex, CDK8, positively regulates transcriptional activation. *Genes Cells* **12**, 119-132. 査読有
- [学会発表] (計 36 件)
1. Hanaoka, F. UV-induced mutations in the epidermal genome of TLS polymerase-deficient mice. The 40<sup>th</sup> International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund 招待講演 (2009年11月10-12日、東京)
  2. Hanaoka, F. UV-induced mutations in the epidermal genome of DNA polymerase  $\eta$ - and  $\iota$ -deficient mice occurring in vivo. Second Erling Seeberg Symposium on DNA Repair, Keynote Address (2009年6月20-25日、Alesund and Geiranger, Norway)
  3. 花岡文雄 ゲノム情報維持の分子機構に関する研究 日本薬学会第129年会 日本薬学会賞受賞講演 (2009年3月26-28日、京都)
  4. 花岡文雄 損傷を乗り越えるポリメラーゼの機能と発癌の制御 東北大学・加齢医学研究所・シンポジウム 平成20年度・ゲノムリサーチセンター・ワークショップ 「癌と老化を乗り越えるDNA修復の科学」 (2009年3月13日、仙台)
  5. 花岡文雄 DNA研究の将来 (財) ライフサイエンス振興財団 25周年記念シンポジウム—ライフサイエンスの輝かしい未来— (2009年3月4日、東京)
  6. 花岡文雄 損傷乗り越え複製研究の最前線. 東京都臨床医学総合研究所 招待講演 (2008年12月19日、東京)
  7. 花岡文雄 損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ・イータおよびイオタ欠損マウスの皮膚における紫外線誘発発がんがと突然変異. 日本放射線影響学会第51回大会、シンポジウム「放射線発がんの基盤を形成する遺伝子・細胞・組織の応答」 (2008年11月19~21日、北九州)
  8. 花岡文雄 損傷乗り越え複製とがん. 第67回日本癌学会学術総会、モーニング・レクチャー (2008年10月29日、名古屋)
  9. Fukumoto, Y., Dohmae, N., Hanaoka, F. Schizosaccharomyces pombe Ddb1 recruits substrate-specific adaptor proteins through a novel protein motif, the DDB-box. The 6th 3R Symposium (3R Symposium 2008) 招待講演 (2008年10月27-30日、掛川)
  10. Hanaoka, F. Translesion synthesis and cancer. Clare Hall Laboratories, Cancer Research UK 招待講演 (2008年7月25日, South Mimms, UK)
  11. Hanaoka, F. In vivo and in vitro studies on DNA polymerase  $\epsilon$ . Gordon Research Conference on Mutagenesis 招待講演 (2008年7月20-25日, Oxford, UK)
  12. 花岡文雄、横井雅幸、大雲剛志、金尾梨絵、赤木純一、益谷央豪 損傷乗り越え複製の分子機構—DNAポリメラーゼ・イータを中心に—. 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修復研究の最前線」 (2007年12月11-15日、横浜)
  13. 花岡文雄、益谷央豪、塚本徹哉、立松正衛 損傷乗り越え複製とがん 第66回日本癌学会学術総会、シンポジウム「ゲノム不安定性」 (2007年10月3-5日、横浜)
  14. Hanaoka, F. Recent studies on mammalian DNA polymerase  $\epsilon$ , the product of XP variant responsible gene. Mayo Clinic 招待講演 (2007年5月21日, Rochester, Minnesota, USA)
  15. Hanaoka, F. Defective translesion DNA synthesis and links to human disease. 9th Annual Midwest DNA Repair Symposium, Keynote Lecture (2007年5月20日, Columbus, Ohio)
  16. Hanaoka, F. DNA repair and ubiquitin. Ohio State University Medical Center 招待講演 (2007年5月18日, Columbus, Ohio, USA)
  17. Hanaoka, F. TLS polymerase deficiencies and cancer. The 3rd Japan-US DNA Repair Meeting 招待講演 (2007年5月7-11日、仙台)
- [その他]  
ホームページ等  
[http://www.gakushuin.ac.jp/univ/sci/bio/laboratory/detail\\_hanaoka/theme.html](http://www.gakushuin.ac.jp/univ/sci/bio/laboratory/detail_hanaoka/theme.html)

## 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)

大阪大学・生命機能研究科・准教授(H19-21)

研究者番号：40241252

大雲 剛志 (OHKUMO TUYOSHI)

大阪大学・生命機能研究科・助教(H19)

研究者番号：50432505