

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：22604

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2023

課題番号：19KK0210

研究課題名（和文）革新的ガン治療に向けた遺伝子シナジー解明のための国際共同研究ネットワーク

研究課題名（英文）International collaborations for revealing the synergistic genetic relationship in genome maintenance systems

研究代表者

廣田 耕志（Hirota, Kouji）

東京都立大学・理学研究科・教授

研究者番号：00342840

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,200,000円

研究成果の概要（和文）：ゲノム不安定化は細胞老化や発癌に関わっておりゲノム維持機構は集中的な研究が必要とされる分野である。この機構に関わる遺伝子の変異の組合せ次第ではゲノム不安定化要素として相乗効果（シナジー）を及ぼすことが知られている。このような遺伝子間のシナジーを「遺伝子シナジー」と定義し、包括的にその分子機構まで国際共同研究で明らかにすることを目的とする。

本研究では、(1)ゲノム編集細胞コレクションを利用した遺伝シナジーの抽出、(2)IFOMとの共同による先端測定を利用した遺伝子シナジーの包括的理解、(3)NIHとの国際共同による低分子阻害化合物のスクリーニングを実施し、「遺伝子シナジー」の包括的理解を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、すでにウイルス感染治療に使用されている複数のヌクレオシドアナログ製剤とゲノム維持機構に関連する遺伝子間の遺伝子シナジーを同定した。例えば、BRCA1遺伝子に変異を持つ癌の治療においては、BRCA1欠損細胞を特異的に殺傷するヌクレオシドアナログ製剤を使用すれば良いこととなる。この様に、本研究で得た成果は患者の癌組織のゲノム変異情報に基づく理論的なテーラーメイド医療の発展に寄与することができる。本研究後もさらなる遺伝子シナジーの包括的探索とその分子機構解明は必要であり、今後も継続的に国際共同研究を実施し新規遺伝子シナジーを同定する必要がある。

研究成果の概要（英文）：Genome instability is involved in cellular senescence and carcinogenesis, and genome maintenance mechanisms are an area that requires intensive research. It is known that the combination of mutations in genes involved in this mechanism can have a synergistic effect (synergy) as an element of genome instability. We define such synergy between genes as "gene synergy" and aim to comprehensively elucidate its molecular mechanism through international collaborative research. In this study, we achieved a comprehensive understanding of "gene synergy" by (1) identifying genetic synergy using a genome-edited cell collection, (2) comprehensively understanding gene synergy using advanced measurements in collaboration with IFOM, and (3) screening small molecule inhibitory compounds in international collaboration with the NIH.

研究分野：分子生物学

キーワード：DNA損傷 DNA修復 ヌクレオシドアナログ チェックポイント 遺伝子シナジー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ゲノム維持を担うシステム群の分子機構は、他の研究分野に比べ、既により詳細な研究が進んでいる。その理由は、(i) 遺伝学が駆使できる酵母とヒトで分子機構が非常に類似している、(ii) 細胞間のネットワークを考慮しなくてよい、(iii) DNA 損傷応答の評価が染色体 DNA の一次構造(変異や染色体断裂など)のみを解析するだけで可能である。以上の理由から DNA 損傷応答の分子機構は詳細に解明された結果、各ゲノム維持経路の変異がもたらす影響を論理的に予測することが可能となってきた。一方、これら経路において機能する遺伝子間の関係性(共同で作用するのか相補的に作用するのかなど)や遺伝子間のシナジー効果の情報は、未だ不完全であった。このような遺伝子間の関係性の知見の、ガン治療などの社会還元結びつく応用性への可能性が認められつつあり、集中的研究が必須の領域となっている。

### 2. 研究の目的

ゲノムの不安定化は細胞老化や発ガンに密接に関わっており、高齢化社会の進む今日にあって「ゲノム維持メカニズム」は集中的な研究が必要とされる分野の一つである。ゲノム不安定化を端緒とする発ガンのリスクは、個人の遺伝的バックグラウンドによって異なることが知られている。これまでにゲノム安定性に寄与する分子機構・責任遺伝子が多数同定されているが、これらの機能欠損によって発症する先天性ゲノム不安定疾患の罹患率から推定すると、各個人において少なくとも数個の遺伝子にヘテロの劣性変異が存在すると考えられる。この変異遺伝子の組合せ次第では、ゲノム不安定化要素として相乗効果(シナジー)を及ぼすと考えられる。ゲノム維持に関する基礎研究で、さまざまなシグナル経路や修復因子の間の相互作用が発見され、基礎科学としての重要性和臨床・創薬など社会還元に向けた応用の可能性が認められつつあり、遺伝子-遺伝子間のシナジー効果の知見の重要性が認められつつある。このような遺伝子-遺伝子間のシナジーに加え、化学物質-遺伝子間のシナジーについても医学応用の可能性の観点から注目が集まっている。化学物質の中には、DNA と相互作用し DNA 損傷を引き起こすことでガン細胞の増殖を阻害して抗ガン作用を示すものがある。化学物質ごとに様々な形状の DNA 損傷を誘導するが、生命システムには各損傷ごとに担当する修復システムが存在している。例えば、ガン細胞の特定の遺伝子変異の結果減弱した修復システムがあったとき、その経路を修復に必要とするような損傷を誘導する化学物質を暴露すると、その変異を持ったガン細胞が特異的に細胞死を引き起こすこととなる。このような、化学物質-遺伝子間のシナジー効果の知見についても、ガン治療などの社会還元に向けた応用の可能性が認められつつある。ここで、遺伝子-遺伝子間および化学物質-遺伝子間のシナジー効果を『遺伝子シナジー』と定義し、本研究では新規の遺伝子シナジーの包括的抽出とその分子メカニズムの包括的理解を行う。

### 3. 研究の方法

本研究では以下の3項目の実験を実施した。

1. ゲノム編集細胞コレクション COMHUT を利用した新規の遺伝シナジーの抽出
2. イタリア IFOM との国際共同研究による先端測定を利用した遺伝子シナジーの包括的理解

### 3. 米国 NIH との国際共同研究による低分子阻害化合物のスクリーニング

1の研究では編集細胞コレクション COMHUT を利用し、(1)ヌクレオシドアナログ製剤と遺伝子シナジーを示す変異細胞を探索したり、(2)複製ポリメラーゼ の校正活性と相同組換え経路の間の遺伝子シナジーを同定しその分子機構を解明した。

2の研究では、高解像顕微技術など最先端技術を利用し染色体の維持メカニズムをイタリア IFOM 研究所と共同で分析した。

3の研究ではロボットを用いたハイスループット薬品スクリーニングを米国 NIH と実施し、新規のトポイソメラーゼ I の阻害薬品の単離を試みた。

### 4. 研究成果

#### 1. ゲノム編集細胞コレクション COMHUT を利用した新規の遺伝シナジーの抽出

(1) **ヌクレオチドアナログ** ヌクレオチドアナログの Alovudine (デオキシチミジンアナログ), 糖の構造異性体を持つアラビノシド(Ara-A, Ara-C, Ara-G, Ara-T), Ganciclovir (デオキシグアノシンアナログ), FUDR (デオキシチミジンアナログ) などの 12 種類のすでにウィルス治療に使用されているヌクレオシドアナログ製剤について 24 種類のゲノム編集細胞を用いて解析を行った。Ara-C について、複製ポリメラーゼ と CTF18 による共同的修復機構を発見した(Washif et al. 2023)。また、おなじアラビノシドでも Ara-C, Ara-G, Ara-T は、それらが誘導する損傷への細胞耐性には CTF18 はあまり重要でないことを発見した (Rahman et al 2024)。デオキシチミジンアナログの Alovudine の誘導する損傷に対しては、BRCA1 が相同組換え修復による複製停止解除と、末端からの挿入ヌクレオチドアナログ除去の 2 つの分子機構により細胞耐性に寄与することを見出した(Hosen et al. 2024)。デオキシチミジンアナログの FUDR の誘導する損傷においてはポリメラーゼ が損傷乗り越えによる複製停止解除と、複製チェックポイントの活性化による FU や dU のゲノムへの取り込みの制限を行うことで細胞の薬品耐性に寄与することを見出している (Washif et al リバイス中)。デオキシグアノシンアナログの Ganciclovir について、この薬品が誘導する損傷に対する細胞耐性には BRCA1 が寄与することを見つけている。BRCA1 が相同組換え修復による二重鎖切断損傷の修復をすることで細胞耐性を高めるとともに、複製中のフォークのプロテクションをすることで複製フォークの崩壊を防いでいることを見出している (Ahmad et al 投稿中)。これまでに、細胞生存試験(ATP assay)、染色体分析、細胞周期試験、DNA 損傷マーカー H2AX 染色試験などをこれら薬品について実施し、細胞内効果や修復に関わる経路を特定している。

#### 見出した遺伝子シナジーのまとめ

1. REV3 遺伝子変異(ポリメラーゼ の活性ドメイン)と FUDR 薬品処理は同時に細胞に与えると、FUDR 薬品処理によって大量発生する複製ストレスを処理できなくなり、細胞レベルで致死となる。このことから、ガンにおいて頻繁にみられる REV3 遺伝子発現低下や変異による不活性化が見られた場合、FUDU による治療が有効であると予測できる。
2. BRCA1 変異と Alovudine や Ganciclovir の薬品処理は同時に細胞に与えると、Alovudine や Ganciclovir 薬品処理によって大量発生する複製ストレスを処理できなくなり、細胞レベル

で致死となる。このことから、特に乳ガンや子宮頸ガンにおいて頻繁にみられる *BRCA* 遺伝子変異による不活性化が見られた場合は、Alovudine や GCV による治療が有効であると予測できる。

3. 白血病の治療薬である Ara-C やその他のアラビノシド(Ara-A, Ara-G, Ara-T)薬品処理と、複製ポリメラーゼ の校正変異を同時に細胞に持たせると、Ara-C や Ara-A, Ara-G, Ara-T 薬品処理によって大量発生する複製ストレスを処理できなくなり、細胞レベルで致死となる。このことから、Ara-C などによる白血病治療において、複製ポリメラーゼ の校正活性阻害が有効であると予測できる。

#### (2) チェックポイント経路との遺伝子シナジー

(1)と同様の方法で Chk1 阻害薬 UCN01 を用いてこの経路と遺伝子シナジーとなる変異遺伝子を包括的に探索し、いくつかの新規の遺伝子シナジーを同定することに成功した。

#### (3) ポリメラーゼ -PARP1-CTF18 と *BRCA1* の間の遺伝子シナジー

ポリメラーゼ の校正エキソヌクレアーゼ活性が断裂した鋳型鎖での複製停止に必須の役割を果たすことを見出した。カンプトテシンは複製中に鋳型の断裂を招き、Pol エキソヌクレアーゼの変異細胞ではカンプトテシンにより多くの二重鎖切断が発生させ、超感受性となる。この二重鎖切断の発生を相同組換え経路が抑えることも判明した。相同組換え経路が不良となる *BRCA1*Δ変異ではさらに、未修復の二重鎖切断が増加し、Pol エキソヌクレアーゼの変異と合わせることでシナジスティックに細胞生存が低下することを発見した(Ahmad et al. 2023)。

#### 2. イタリア IFOM との国際共同研究による分子メカニズムでの遺伝子シナジーの包括的理解

IFOM の Brnzei 教授と Psakhye 博士との共同で、複製と連動して染色体間の接着を確立させる分子機構を同定した。コロナウイルス感染症の影響で 2020-2022 の間の渡航ができなかったが、2023 年より交流が回復し 2023 年には学生 2 名と若手教員 1 名を派遣し、最先端の解析技術を習得するとともに論文成果を上げることができた (Psakhye et al., 2023)。

#### 3. 米国 NIH との国際共同研究による低分子阻害化合物のスクリーニング

トポイソメラーゼ I の阻害薬品のスクリーニングを実施した。3K ライブラリーから 384 種類の候補薬品を 1 次スクリーニングで単離し、2 次スクリーニングを実施した結果有望な薬品 1 種を絞り込むことに成功した(未発表)。今後、複製影響などを IFOM との共同で解明し、阻害の分子機構を明らかにしてゆく。さらに、新規の化合物による DNA 損傷をリードアウトにしたスクリーニングシステムを構築することにも成功した(Ooka et al. 2023)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 14件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Rahman MR, Hirota K, Kawasumi R.	4. 巻 5
2. 論文標題 Proofreading exonuclease activity of replicative polymerase epsilon promotes cellular tolerance to arabinosides in CTF18-dependent and -independent manner.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Genome Instability and Disease.	6. 最初と最後の頁 76-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s42764-00124-w	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 Tsuruta Yusuke, Senmatsu Satoshi, Oe Hana, Hoffman Charles S., Hirota Kouji	4. 巻 19
2. 論文標題 Metabolic stress-induced long ncRNA transcription governs the formation of meiotic DNA breaks in the fission yeast fbp1 gene	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0294191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0294191	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 Shibata Takehiko, Ikawa Shukuko, Iwasaki Wakana, Sasanuma Hiroyuki, Masai Hisao, Hirota Kouji	4. 巻 52
2. 論文標題 Homology recognition without double-stranded DNA-strand separation in D-loop formation by RecA	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 2565 ~ 2577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkad1260	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 Hosen Md Bayejid, Kawasumi Ryotaro, Hirota Kouji	4. 巻 137
2. 論文標題 Dominant roles of BRCA1 in cellular tolerance to a chain-terminating nucleoside analog, alovudine	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 DNA Repair	6. 最初と最後の頁 103668 ~ 103668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dnarep.2024.103668	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 Washif Mubasshir, Ahmad Tasnim, Hosen Md Bayejid, Rahman Md Ratul, Taniguchi Tomoya, Okubo Hiromori, Hirota Kouji, Kawasumi Ryotaro	4. 巻 127
2. 論文標題 CTF18-RFC contributes to cellular tolerance against chain-terminating nucleoside analogs (CTNAs) in cooperation with proofreading exonuclease activity of DNA polymerase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 DNA Repair	6. 最初と最後の頁 103503 ~ 103503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dnarep.2023.103503	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 Psakhye Ivan, Kawasumi Ryotaro, Abe Takuya, Hirota Kouji, Branzei Dana	4. 巻 30
2. 論文標題 PCNA recruits cohesin loader Scc2 to ensure sister chromatid cohesion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1286 ~ 1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-023-01064-x	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 Ooka Masato, Yang Shu, Zhang Li, Kojima Kota, Huang Ruili, Hirota Kouji, Takeda Shunichi, Xia Menghang	4. 巻 4
2. 論文標題 Lestaurtinib induces DNA damage that is related to estrogen receptor activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 100102 ~ 100102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crtox.2022.100102	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 Ahmad Tasnim, Kawasumi Ryotaro, Taniguchi Tomoya, Abe Takuya, Terada Kazuhiro, Tsuda Masataka, Shimizu Naoto, Tsurimoto Toshiki, Takeda Shunichi, Hirota Kouji	4. 巻 51
2. 論文標題 The proofreading exonuclease of leading-strand DNA polymerase epsilon prevents replication fork collapse at broken template strands	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 12288 ~ 12302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkad999	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 Asada Ryuta, Hirota Kouji	4. 巻 12
2. 論文標題 Multi-Layered Regulations on the Chromatin Architectures: Establishing the Tight and Specific Responses of Fission Yeast fbp1 Gene Transcription	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1642 ~ 1645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12111642	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 Hirota Kouji	4. 巻 12
2. 論文標題 Regulation Mechanisms of Meiotic Recombination Revealed from the Analysis of a Fission Yeast Recombination Hotspot ade6-M26	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1716 ~ 1726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12121761	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 Hirota Kouji, Ooka Masato, Shimizu Naoto, Yamada Kousei, Tsuda Masataka, Ibrahim Mahmoud Abdelghany, Yamada Shintaro, Sasanuma Hiroyuki, Masutani Mitsuko, Takeda Shunichi	4. 巻 27
2. 論文標題 XRCC1 counteracts poly(ADP ribose)polymerase (PARP) poisons, olaparib and talazoparib, and a clinical alkylating agent, temozolomide, by promoting the removal of trapped PARP1 from broken DNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 331 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12929	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 Ikemoto Daiki, Taniguchi Tomoya, Hirota Kouji, Nishikawa Kiyoshi, Okubo Kan, Abe Takuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Application of neural network-based image analysis to detect sister chromatid cohesion defects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2133-2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28742-6	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 Li, J., A. Beiser, N. B. Dey, S. Takeda, L. K. Saha, K. Hirota, L. L. Parker, M. Carter, M. I. Arrieta, and R. W. Sobol	4. 巻 4
2. 論文標題 A high-throughput 384-well CometChip platform reveals a role for 3-methyladenine in the cellular response to etoposide-induced DNA damage.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NAR Genom Bioinform	6. 最初と最後の頁 qac065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nakano Toshiaki, Moriwaki Takahito, Tsuda Masataka, Miyakawa Misa, Hanaichi Yuto, Sasanuma Hiroyuki, Hirota Kouji, Kawanishi Masanobu, Ide Hiroshi, Tano Keizo, Bessho Tadayoshi	4. 巻 35
2. 論文標題 SPRTN and TDP1/TDP2 Independently Suppress 5-Aza-2'-deoxycytidine-Induced Genomic Instability in Human TK6 Cell Line	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 2059 ~ 2067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.2c00213	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 Ooka Masato, Yang Shu, Zhang Li, Kojima Kota, Huang Ruili, Hirota Kouji, Takeda Shunichi, Xia Menghang	4. 巻 4
2. 論文標題 Lestaurtinib induces DNA damage that is related to estrogen receptor activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 100102 ~ 100104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crtox.2022.100102	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 Abe Takuya, Suzuki Yuya, Ikeya Teppei, Hirota Kouji	4. 巻 11
2. 論文標題 Targeting chromosome trisomy for chromosome editing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97580-1	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 Demin Annie A., Hirota Kouji, Tsuda Masataka, Adamowicz Marek, Hailstone Richard, Brazina Jan, Gittens William, Kalasova Ilona, Shao Zhengping, Zha Shan, Sasanuma Hiroyuki, Hanzlikova Hana, Takeda Shunichi, Caldecott Keith W.	4. 巻 81
2. 論文標題 XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 3018 ~ 3030.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2021.05.009	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 Hindul Naushin L., Jhita Amarjot, Oprea Daiana G., Hussain Tasnim Alamgir, Gonchar Oksana, Campillo Miguel Angel Muro, O'Regan Laura, Kanemaki Masato T., Fry Andrew M., Hirota Kouji, Tanaka Kayoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Construction of a human hTERT RPE-1 cell line with inducible Cre for editing of endogenous genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	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) 10.1242/bio.059056	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 Hirota Kouji, Ooka Masato, Shimizu Naoto, Yamada Kousei, Tsuda Masataka, Ibrahim Mahmoud Abdelghany, Yamada Shintaro, Sasanuma Hiroyuki, Masutani Mitsuko, Takeda Shunichi	4. 巻 27
2. 論文標題 XRCC1 counteracts poly(ADP ribose)polymerase (PARP) poisons, olaparib and talazoparib, and a clinical alkylating agent, temozolomide, by promoting the removal of trapped PARP1 from broken DNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 331 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12929	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 Y. Inomata, T. Abe, M. Tsuda, S. Takeda, K. Hirota	4. 巻 16
2. 論文標題 Division of labor of Y-family polymerases in translesion-DNA synthesis for distinct types of DNA damage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0252587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone0252587	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 R. Kawasumi, T. Abe, I. Psakhye, K. Miyata, K. Hirota, D. Brnzei	4. 巻 35
2. 論文標題 Vertebrate CTF18 and DDX11 essential function in cohesion is bypassed by preventing WAPL-mediated cohesin release	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes Dev	6. 最初と最後の頁 1368-1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gab.348581.121	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 Koda Wakana, Senmatsu Satoshi, Abe Takuya, Hoffman Charles S, Hirota Kouji	4. 巻 49
2. 論文標題 Reciprocal stabilization of transcription factor binding integrates two signaling pathways to regulate fission yeast fbp1 transcription	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 9809 ~ 9820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab758	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 Sassa Akira, Fukuda Takayuki, Ukai Akiko, Nakamura Maki, Sato Ryosuke, Fujiwara Sho, Hirota Kouji, Takeda Shunichi, Sugiyama Kei-ichi, Honma Masamitsu, Yasui Manabu	4. 巻 36
2. 論文標題 Follow-up genotoxicity assessment of Ames-positive/equivocal chemicals using the improved thymidine kinase gene mutation assay in DNA repair-deficient human TK6 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 331 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mutage/geab025	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 Senmatsu Satoshi, Asada Ryuta, Oda Arisa, Hoffman Charles S., Ohta Kunihiro, Hirota Kouji	4. 巻 4
2. 論文標題 lncRNA transcription induces meiotic recombination through chromatin remodelling in fission yeast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01798-8	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 Kojima Kota, Ooka Masato, Abe Takuya, Hirota Kouji	4. 巻 100
2. 論文標題 Pold4, the fourth subunit of replicative polymerase , suppresses gene conversion in the immunoglobulin-variable gene in avian DT40 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 DNA Repair	6. 最初と最後の頁 103056 ~ 103056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dnarep.2021.103056	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 Asada Ryuta, Senmatsu Satoshi, Montpetit Ben, Hirota Kouji	4. 巻 15
2. 論文標題 Topoisomerase activity is linked to altered nucleosome positioning and transcriptional regulation in the fission yeast fbp1 gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0242348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242348	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 Saha Liton Kumar, Wakasugi Mitsuo, Akter Salma, Prasad Rajendra, Wilson Samuel H., Shimizu Naoto, Sasanuma Hiroyuki, Huang Shar-yin Naomi, Agama Keli, Pommier Yves, Matsunaga Tsukasa, Hirota Kouji, Iwai Shigenori, Nakazawa Yuka, Ogi Tomoo, Takeda Shunichi	4. 巻 117
2. 論文標題 Topoisomerase I-driven repair of UV-induced damage in NER-deficient cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 14412 ~ 14420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920165117	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 Akagawa Remi, Trinh Hai Thanh, Saha Liton Kumar, Tsuda Masataka, Hirota Kouji, Yamada Shintaro, Shibata Atsushi, Kanemaki Masato T., Nakada Shinichiro, Takeda Shunichi, Sasanuma Hiroyuki	4. 巻 23
2. 論文標題 UBC13-Mediated Ubiquitin Signaling Promotes Removal of Blocking Adducts from DNA Double-Strand Breaks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101027 ~ 101027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101027	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

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 MD Ratul Rahman、川澄 遼太郎、廣田 耕志
2. 発表標題 「Exonuclease activity of replicative polymerase epsilon promotes cellular tolerance against arabinosides in CTF18 - dependent and independent manner」
3. 学会等名 Eukaryotic DNA Replication and Genome Maintenance (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kouji Hirota
2. 発表標題 Role of proofreading exonuclease activity of polymerase in the maintenance of genome integrity
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 3.Tasnim Ahmad, Ryotaro Kawasumi, Tomoya Taniguchi, Takuya Abe, Kazuhiro Terada, Masataka Tsuda, (他4名), Kouji Hirota,
2. 発表標題 Role of proofreading exonuclease activity of polymerase in the maintenance of genome integrity
3. 学会等名 染色体ワークショップ
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yusuke Tsuruta, Satoshi senmatsu, Kouji Hirota,
2. 発表標題 “Metabolic stress-induced ncRNA transcription governs the plasticity of meiotic DNA breaks”
3. 学会等名 The 11th International Fission Yeast Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部拓也
2. 発表標題 「機械学習を用いた染色体解析法の開発」
3. 学会等名 第10回DNA損傷応答ワークショップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田耕志
2. 発表標題 複製ポリメラーゼ の校正活性は断裂した鋳型における安全なフォーク停止に寄与する
3. 学会等名 分子生物学会年会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田耕志
2. 発表標題 複製ポリメラーゼ の校正活性は断裂した鋳型における安全なフォーク停止に寄与する
3. 学会等名 日本遺伝学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川澄遼太郎 廣田耕志
2. 発表標題 複製とコヒージョン形成の連動によるゲノム安定性の維持
3. 学会等名 分子生物学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 拓也、鈴木 雄也、池谷 鉄兵、廣田 耕志
2. 発表標題 トリソミー染色体を標的とした染色体編集
3. 学会等名 分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mao Ebisawa, Kouji Hirota
2. 発表標題 Generation of Y chromosome loss cells using HSV-TK-HIS marker genes
3. 学会等名 バイオコンファレンス2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoya Taniguchi, Kouji Hirota
2. 発表標題 The role of proofreading exonuclease activity of polymerase
3. 学会等名 バイオコンファレンス2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 DNA replication repriming by PrimPol resumes the oncogenic K-Ras induced replication arrest
2. 発表標題 Hayato Saeki, Kouji Hirota
3. 学会等名 バイオコンファレンス2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Ishida, Kouji Hirota
2. 発表標題 The assay to evaluate the frequency of aneuploidy
3. 学会等名 バイオコンファレンス2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minato Watanabe, Kouji Hirota
2. 発表標題 Effect of polymerase overexpression on UV sensitivity
3. 学会等名 バイオコンファレンス2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Tsuruta, Kouji Hirota
2. 発表標題 Relationship between metabolic-stress-induced long noncoding RNA and meiotic recombination
3. 学会等名 バイオコンファレンス2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirota K.
2. 発表標題 Role of proofreading exonuclease activity of replicative polymerase in replication fork slowing at DNA damage
3. 学会等名 分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部拓也, 津田雅貴, 釣本俊樹, 柴田武彦, 武田俊一, 廣田耕志
2. 発表標題 複製ポリメラーゼ の校正活性はカンプトテシンによるDNA損傷における安全な複製停止に寄与する
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 柴田武彦, 新井直人, 美川務, 岩崎わかな, 廣田耕志
2. 発表標題 Deoxyriboseの2' CH2の相同的組換えでの役割: 何故、染色体はDNAなのか
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 Masataka Tsuda, Takuya Abe, Toshiki Tsurimoto, Takehiko Shibata, Shunichi Takeda, and Kouji Hirota
2. 発表標題 Role of proofreading exonuclease activity of replicative polymerase in replication fork slowing at DNA damage
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 幸田和佳奈, 千松賢史, 廣田耕志
2. 発表標題 分裂酵母 fbp1 遺伝子上流領域における転写因子結合機構の解明
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪又侑里子、阿部拓也、廣田耕志
2. 発表標題 細胞内におけるY Family TLS Polymerasesの機能解明
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部拓也、吉本侑依、廣田耕志
2. 発表標題 DNA複製因子TIPINと相同組み換え因子BRCA1の遺伝学的相互作用の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田雅貴、北舩海斗、中野敏彰、笹沼博之、武田俊一、井出博
2. 発表標題 チロシルDNAホスホジエステラーゼ2(TDP2)によるDNA切断端に共有結合したトポイソメラーゼ2の修復機構
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuda M, Kitamasu K, Nakano T, Ide H.
2. 発表標題 Repair of topoisomerase2 covalent cleavage complexes by tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2(TDP2).
3. 学会等名 ACEM/JEMS（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 幸田和佳奈、千松賢史、廣田耕志
2. 発表標題 分裂酵母 fbp1 遺伝子上流領域における転写因子結合機構の解明
3. 学会等名 バイオコンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪又侑里子、阿部拓也、廣田耕志
2. 発表標題 細胞内におけるY Family TLS Polymerasesの機能解明
3. 学会等名 バイオコンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kouji Hirota
2. 発表標題 複製ポリメラーゼ の校正活性はカンプトテシンによるDNA損傷における安全なフォーク停止に寄与する
3. 学会等名 核酸医薬学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 幸田和佳奈、千松賢史、廣田耕志
2. 発表標題 分裂酵母 fbp1 遺伝子上流領域における転写因子結合機構の解明
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部拓也
2. 発表標題 ネガティブセレクションマーカーを用いた染色体改変技術の構築
3. 学会等名 第8回DNA損傷応答ワークショップ
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	津田 雅貴 (Tsuda Masataka)  (00734104)	国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部・室長  (82601)	
研究分担者	阿部 拓也 (Abe Takuya)  (50779999)	東京都立大学・理学研究科・助教  (22604)	

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			
英国	Leicester Univ	Aberdeen Univ	Sussex Univ.	他1機関
イタリア	IFOM分子腫瘍学研究所			
米国	Boston College	NIH	UC Berkeley	