

令和 5 年 4 月 19 日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04337

研究課題名(和文)放射線などで生じる末端に付加体が付く単鎖DNA切断における複製停止機構の解明

研究課題名(英文) Role of proofreading exonuclease activity of replicative polymerase epsilon in replication fork slowing at DNA damage

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) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：放射線等によってアミノ酸などの生体物質が末端に結合した末端の単鎖切断損傷が発生する。このような損傷は、トポイソメラーゼ阻害薬のカンプトテシンによっても誘導できる。カンプトテシンによって誘導される単鎖切断部位での複製停止に対するポリメラーゼの校正エキソヌクレアーゼ活性による細胞耐性化機構の解明を行った。本研究で、断裂した鋳型鎖での新規のフォーク反転機構CTF18-PoIE経路を同定し、この経路は既知の修復経路経路の相同組換えやTDP1による修復機構と独立に作用し、これら経路との同時欠損はシナジー効果を生むことを発見した。また、PARP1によるRECAQ1阻害において共同することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで未知であった汚い断裂末端での複製フォークの反転機構を以下のように明らかにした。ポリメラーゼの校正エキソヌクレアーゼ活性がフォーク停止に寄与し、この制御に関わるCTF18を世界で初めて同定した。CTF18-PoIE経路は既知経路の相同組換えやTDP1による除去修復機構と独立に作用し、これら経路との同時欠損はシナジー効果を生むことを見出した。CTF18-PoIE経路はPARP1によるRECAQ1阻害において共同する。上記3点の発見は基礎科学として新規のみならず、BRCA1の標的癌治療などの医学応用にもつながる重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Ionizing radiation causes single-strand breaks associated with the terminal bound of chemical compounds. Such damages can be induced by the topoisomerase inhibitor camptothecin. We have investigated the mechanism of cellular tolerance by the proofreading exonuclease activity of polymerase epsilon to replication arrest at single-strand break sites induced by camptothecin. We identified a novel fork reversal mechanism, the CTF18-PoIE pathway, which induces fork reversal at the broken template strand, and found that this pathway acts independently of the known repair pathway pathways required for the cellular tolerance to camptothecin such as homologous recombination and TDP1-mediated repair mechanism, and simultaneous loss of these pathways results in synergistic effects. Moreover, we also found that they collaborate in the inhibition of RECAQ1 by PARP1.

研究分野：分子生物学

キーワード：DNA修復 DNA複製 損傷応答 複製フォーク反転 カンプトテシン

## 1. 研究開始当初の背景

### 抗がん剤カンプトテシンによる DNA 損傷と修復経路

放射線等によってアミノ酸などの生体物質が末端に結合した「汚い」末端の単鎖切断損傷が発生する。このような損傷は、抗がん剤であるトポイソメラーゼ阻害薬のカンプトテシンによっても誘導できる。トポイソメラーゼは DNA の切断/再結合により DNA のねじれを解消し複製に必須の働きをする。トポイソメラーゼは反応中に DNA 2 本鎖切断末端の 3' 末端にトポイソメラーゼタンパク質の一部(チロシン残基)が共有結合した形状の損傷を発生させることがある (Hoa N. *et al.* 2016)。カンプトテシンは複製中にトポイソメラーゼの再結合過程を阻害し、このような損傷を発生させる (図 1A の黒丸)。このような部位に複製が進行すると、DNA 二重鎖切断が発生する (図 1A の点線)。二重鎖切断の防止のために複製フォークが巻き戻り鋳型鎖同士が再アニールした形の「フォークリバーサル」と呼ばれる中間体を形成することで安全に複製を停止させる (図 1B)。この過程には PARP と呼ばれる酵素が関与することが知られているが、詳細な分子機構は不明である。

これによりチロシン残基の結合した損傷は 1 本鎖切断となり、除去・修復される (図 1C)。

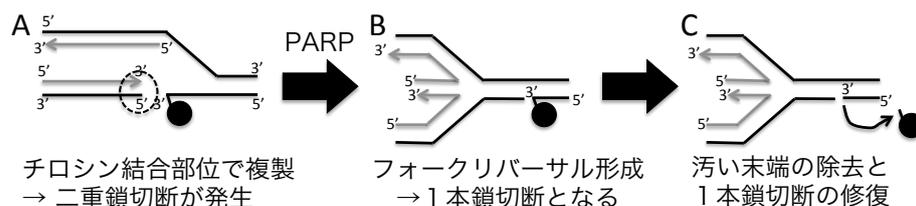


図 1 「汚い」末端の単鎖切断での複製停止による二重鎖切断の防止機構

### 複製ポリメラーゼ $\epsilon$ の校正エキソヌクレアーゼ活性

複製ポリメラーゼ  $\epsilon$  はゲノムの正確な複製を行う酵素である。この正確性は、間違っ取り込んだヌクレオチドを末端から除去する校正エキソヌクレアーゼ活性によるものである。近年、ゲノムを不安定化させ発がんの原因となるドライバー変異として、この校正活性が低下する変異が多く腫瘍で発見されており (Temko D. *et al.* 2018)、ゲノムの安定維持におけるこの校正活性の働きが注目を集めている。申請者は本研究開始以前に、複製ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性を変異で潰した  $POLE^{exo}$  細胞をヒトやニワトリのリンパ球細胞 (TK6 と DT40) から作製し (Tsuda M. *et al.* 2017)、これらの  $POLE^{exo}$  細胞はカンプトテシンに超感受性を見出していた (未発表)。これはヒト培養細胞や、マウス (MEF) 由来の  $POLE^{exo}$  細胞でも確認され、このポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正活性はカンプトテシンによって発生する損傷に対する応答に関与し、これは生物の進化上保存された機構であることが示唆された。

## 2. 研究の目的

本研究では、カンプトテシンによって誘導される汚い単鎖切断部位での複製停止に対する「ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性による細胞耐性化機構の解明」を行う。

## 3. 研究の方法

- (1) 本研究では、カンプトテシンにより発生する損傷の以下の修復機構：①Tdp1 による除去修復、②二重鎖切断修復を担当する相同組換えと、図 1 に示した③複製停止防止機構へのポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性の関与について研究を行い、③の複製停止防止機構で重要な働きをすることを示した (4 に結果を示す)。
- (2) フォークリバーサルによる複製停止防止機構には、PARP と RECQ が関与することがすでに報告されているのでこれらとの関係性について、遺伝学的解析を行なった (4 に結果を示す)。
- (3) ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性を制御し、損傷部位での適切なフォークリバーサルの誘導を制御する因子を探索し、CTF18 (PCNA クランプローダーの 1 つ) を同定した (4 に結果を示す)。
- (4) フォークリバーサル形成がポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性不良によりできない場合二重鎖切断が大量に発生するので、これらの修復に関わる相同組換えへの依存が強まっていることが考えられる。相同組換え因子 BRCA1 とのシナジー効果について検証を行った (4 に結果を示す)。

#### 4. 研究成果

- (1) Tdp1 による除去修復との関係を調べるために、ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性不良変異 ( $POLE^{exo-}$ ) と  $TDP1\Delta$  の二重変異体を作製した。この二重変異体はどちらの単変異体よりも高いカンプトテシン感受性を示したことから、ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性は TDP1 による除去とは独立して機能することがわかった。②二重鎖切断修復を担当する相同組換えを検討するために、 $POLE^{exo-}$  変異細胞で組換えの結果生じる姉妹染色分体交換 (SCE) の数を調査すると、変異の結果カンプトテシンにより野生型と比べ多くの SCE が誘導されることがわかった。このことから、校正エキソヌクレアーゼ活性不良変異細胞では相同組換えは機能し、むしろこの変異細胞では組換えによる修復が活発に行われていることが判明した。③複製フォークの停止は、DNA 複製をスライドグラス上で可視化する DNA ファイバー実験によって検出できる (図 2A)。この実験では、新生鎖をチミジンアナログである CldU と IdU の取り込みによって一定時間標識し、その取り込み領域を特異抗体によって可視化することで時間あたりの複製長を測定する。この方法でカンプトテシン処理前 (CldU) と処理後 (IdU) の複製長の比を計算し、複製停止を観察すると、 $POLE^{exo-}$  細胞では野生型に比べ顕著に複製停止が不良となっていることがわかった (図 2B)。また、カンプトテシン処理によって  $POLE^{exo-}$  細胞では野生型細胞よりも多くの二重鎖切断が見られるようになったことから、複製ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正活性による複製停止は二重鎖切断の防止に必要であることが示唆された (図 2C)。

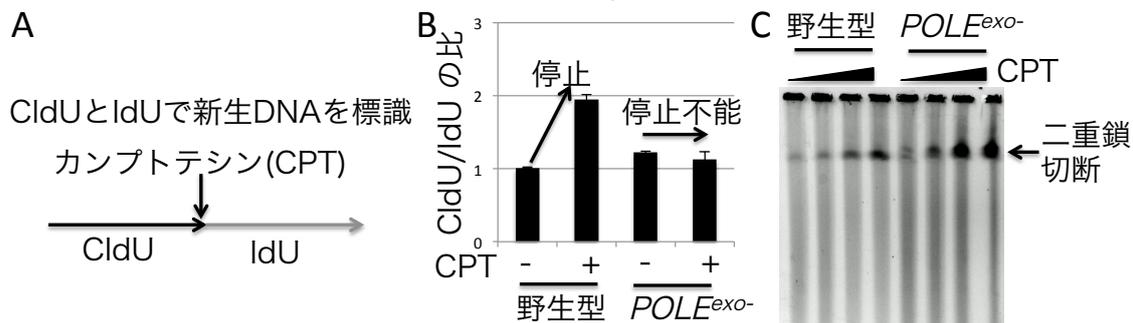


図2 複製ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正活性は、「汚い」末端での複製停止による二重鎖切断防止に必要である

- (2) フォークリバーサルにおける PARP1 とポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性の関係性を調査するために、 $PARP1\Delta/POLE^{exo-}$  二重変異細胞を作った。この二重変異細胞は  $PARP1\Delta$  と同程度のカンプトテシン感受性を示し、複製フォークの停止不良の程度も同様であったことから、校正エキソヌクレアーゼ活性は PARP1 と共同し、複製フォークを停止させていることが結論できた。さらに、PARP1 は RECQ1 によるリーバースフォーク解消を阻害することにより、リバースフォークを安定に維持することが報告されているので、RECQ1 との関係についても調べた。 $RECQ1\Delta/POLE^{exo-}$  二重変異ではフォーク停止不良の表現型が戻り、カンプトテシンによる損傷に反応して適切にフォークを停止できるようになっていた。このことから、PARP1 と共同で、ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性が RECQ1 を阻害していることが判明した。一方、 $RECQ1\Delta/POLE^{exo-}$  二重変異のカンプトテシン感受性は、 $POLE^{exo-}$  単変異よりもさらに強くなり、回復は見られなかった。このことから、二重変異で回復したかに見える複製フォークの停止は、安全な停止ではないことが示唆された。
- (3) すでに報告されている化学物質に対する CRISPR による包括的遺伝子機能阻害細胞 (RPE1 ヒト網膜芽腫細胞) の感受性プロファイル情報 (Olivieri, M *et al* 2020 *Cell*) をデータマイニングし、カンプトテシンにのみ高感受性を示し、他のシスプラチンやオラパリブ等の抗がん剤に感受性を示さない変異遺伝子を探索したところ、複製関連因子として、CTF18 を見出すことができた。上記 (2) と同様の遺伝学的解析で、CTF18 がポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性によるフォーク停止において必須であることがわかった。さらに、CTF18 欠損細胞では、ポリメラーゼ  $\epsilon$  のカンプトテシン処理時におけるフォークでの安定性が低下している結果を得た。このことから、CTF18 が複製停止時に、PCNA をリクルートしポリメラーゼ  $\epsilon$  を鎖上に繋ぎ止める働きをしていることがわかった。
- (4) 図 2 の C に示すように、ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性の不良によりカンプトテシンによる二重鎖切断が増加することから、この損傷の修復にあたる相同組換えへの負荷が大きくなっていると考えられる。実際に、組換えの結果引き起こされる SCE は校正エキソヌクレアーゼ活性の不良により大幅に増加していた。そこで、BRCA1 が担う相同組換え機構と CTF18-Po1E によるフォークリバーサル経路間の遺伝子シナジーを検討した。上記と同じような二重破壊細胞を解析する実験手法で、BRCA1 経路と CTF18-Po1E 経路の同時欠損によりシナジスティックにカンプトテシン感受性が増加することが判明した (図 3)。

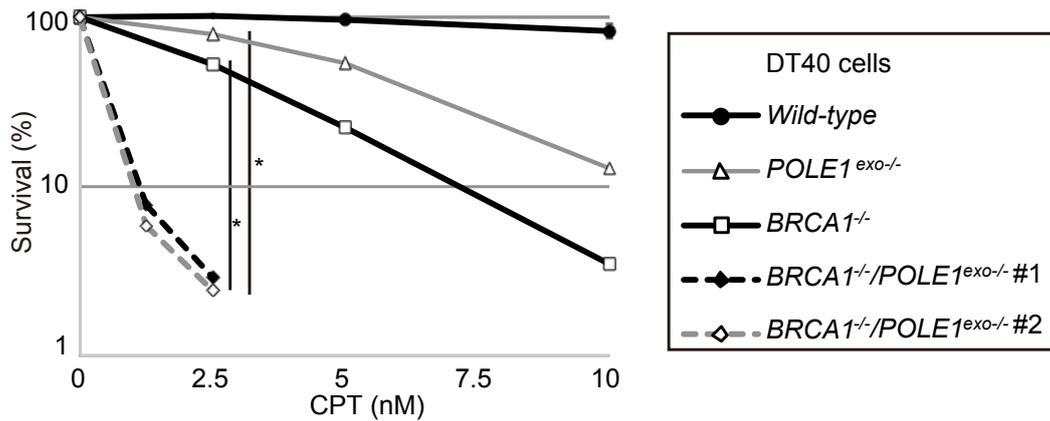


図3 BRCA1 経路と Po1E 経路間の遺伝子シナジー

上記のような(1)-(4)の研究成果を研究期間中に挙げ、これまで未知であった汚い断裂末端での複製停止における、複製フォークの反転機構の一端を以下のように明らかにした。

- ポリメラーゼ  $\epsilon$  の校正エキソヌクレアーゼ活性がフォーク停止に寄与し、この制御に関わる CTF18 を同定した。この成果により新規フォーク反転機構 CTF18-Po1E 経路を世界で初めて同定した (投稿中)。
- CTF18-Po1E 経路は既知経路の相同組換えや TDP1 による除去修復機構と独立に作用し、これら経路との同時欠損はシナジー効果を生むことを見出した。
- CTF18-Po1E 経路は PARP1 による RECAQ1 阻害において共同する。

上記3点の発見は基礎科学として新規のみならず、BRCA1 の標的癌治療などの医学応用にもつながる重要な知見であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件/うち国際共著 12件/うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 T. Abe, Y. Suzuki, T. Ikeya, K. Hirota	4. 巻 11
2. 論文標題 Targeting chromosome trisomy for chromosome editing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	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 A.A. Demin, K. Hirota, M. Tsuda, M. Adamowicz, R. Hailstone, J. Brazina, W. Gittens, I. Kalasova, Z. Shao, S. Zha, H. Sasanuma, H. Hanzlikova, S. Takeda, K.W. Caldecott	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 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 3018-3030
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. Epub 2021 Jun 7.	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 N.L. Hindul, A. Jhita, D.G. Oprea, T.A. Hussain, O. Gonchar, M.A.M. Campillo, L. O'Regan, M.T. Kanemaki, A.M. Fry, K. Hirota, K. Tanaka	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 Biol 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 K. Hirota, M. Ooka, N. Shimizu, K. Yamada, M. Tsuda, M.A. Ibrahim, S. Yamada, H. Sasanuma, M. Masutani, S. Takeda	4. 巻 -
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 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.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/gad.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 W. Koda, S. Senmatsu, T. Abe, C.S. Hoffman, K. Hirota	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 Res	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 A. Sassa, T. Fukuda, A. Ukai, M. Nakamura, R. Sato, S. Fujiwara, K. Hirota, S. Takeda, K.I. Sugiyama, M. Honma, M. Yasui	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 S. Senmatsu, R. Asada, A. Oda, C.S. Hoffman, K. Ohta, K. Hirota	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 Commun Biol	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) 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 Senmatsu S, Asada R, Oda A, Hoffman CS, Ohta K, Hirota K.	4. 巻 4(1)
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 Commun Biol.	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 K, Ooka M, Abe T, Hirota K.	4. 巻 -
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 2020年
3. 雑誌名 DNA Repair	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) 10.1016/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 R, Senmatsu S, Montpetit B, Hirota K.	4. 巻 15(11)
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 LK, Wakasugi M, Akter S, Prasad R, Wilson SH, Shimizu N, Sasanuma H, Huang SN, Agama K, Pommier Y, Matsunaga T, Hirota K, Iwai S, Nakazawa Y, Ogi T, Takeda S.	4. 巻 117(25)
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 Proc Natl Acad Sci U S A	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 R, Trinh HT, Saha LK, Tsuda M, Hirota K, Yamada S, Shibata A, Kanemaki MT, Nakada S, Takeda S, Sasanuma H.	4. 巻 -
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 -
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

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

[学会発表] 計11件(うち招待講演 2件/うち国際学会 4件)

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 ゲノム安定性: その破綻を誘導する分子機構と破綻によりおこるゲノム異常
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 Hayato Saeki, Kouji Hirota
2. 発表標題 DNA replication repriming by PrimPol resumes the oncogenic K-Ras induced replication arrest
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（国際学会）
4. 発表年 2020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（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（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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	レスター大学	Sussex大学	ケンブリッジ大学	
米国	NIH研究所	USデータベース		
イタリア	IFOM研究所			