

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 B

研究期間：2009～2011

課題番号：21390094

研究課題名（和文）複製フォーク停止に応答するチェックポイントキナーゼによるユビキチンシステム制御

研究課題名（英文）Regulation of the ubiquitin system by checkpoint kinases in response to stalled replication forks

研究代表者

高田 穰（TAKATA MINORU）

京都大学・放射線生物研究センター・教授

研究者番号：30281728

研究成果の概要（和文）：ファンconi貧血（Fanconi anemia, FA）は骨髄不全，高発がん性，ユビキチンシステムにより活性化される DNA 修復の欠損を特徴とする遺伝性疾患である。本研究では、FA の病態に関連した DNA 修復の活性化が、チェックポイントキナーゼである ATR によって制御されていることを確定し、その分子機構について一端を解明した。さらに、一部の FA 分子が ATR の必須会合分子 ATRIP のクロマチン結合において重要な役割を果たすことを見出した。

研究成果の概要（英文）：Faconi anemia (FA) is a hereditary disorder characterized by progressive bone marrow failure, increased incidence of cancer, and deficiency of DNA repair driven by the ubiquitin system. In this study, we have clarified a role of checkpoint kinase ATR in triggering DNA damage-induced activation of the FA DNA repair pathway. Furthermore, we have discovered that some FA proteins promote association of essential ATR interactor ATRIP to chromatin.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2011 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：ファンconi貧血、チェックポイントキナーゼ、リン酸化、モノユビキチン化

1. 研究開始当初の背景

ファンconi貧血（FA）はまれな小児の遺伝病で、DNA 損傷応答に欠損を持つ代表的な疾患である。臨床的には進行性骨髄不全，骨格異常，さらに白血病などの高発がん性を示す。細胞レベルでは，特異な染色体異常と，mitomycin C (MMC) などの DNA クロスリン

ク剤に対する高感受性が特徴的である。現在その本質は，DNA 損傷による複製フォーク停止に対する応答メカニズムの欠損と考えられている。

FA には現在 15 の相補群/原因遺伝子が同定されている。A 群，B 群・・・の原因遺伝子はそれぞれ FANCA, FANCB・・・と呼ばれる。新規

FA 遺伝子の探索は今も続いており、その数は、今後さらに増える見込みである（私信）。D1(=BRCA2), J (=Brip1), N (=PALB2) の 3 つの遺伝子は健常人における乳がんの 5 % を占める家族性乳がんの原因にもなっている。一方、患者が見つからない FA 関連遺伝子が二つ同定されている (FAAP24, FAAP100)。

いずれの FA 遺伝子の欠損においても、共通する生化学経路である FA 経路の機能が障害され、結果としてほぼ同一の症状を呈する疾患が出現すると考えられている。現在知られている FA 遺伝子のうち、8 つの産物は FAAP24 および FAAP100 蛋白質とともに核内で会合し FA コア複合体を形成する。FA コア複合体は複製フォーク停止後に活性化される複合体型ユビキチン E3 リガーゼであり、下流因子である FANCD2 と FANCI をモノユビキチン化する。両者は会合し、I-D2 複合体を形成している。FANCD2 のユビキチン化は、I-D2 複合体をクロマチンに移行させる局在シグナルであり、損傷部位への集積（フォーカス形成）と、相同組換えと損傷乗り越え複製による DNA 修復活性に必須である。

ATM と ATR は、ゲノム傷害を検知し下流のエフェクター群を活性化する最上流のチェックポイントキナーゼと考えられている。前者はおもに DNA 二重鎖切断に応答し、後者は複製フォークの進行を阻害する DNA 傷害 (UV 損傷やクロスリンク損傷) によって活性化される。FA 経路を活性化する薬剤は、共通して複製フォーク停止と ATR 活性化を引き起こすし、ATR 変異細胞 (Seckel 症候群細胞) や ATR ノックダウンで D2 モノユビキチン化が低下するため、FA 経路の上流にあるのはおそらく ATR キナーゼであると考えられている。我々は、今回の研究に先行して、FA 経路活性化の分子スイッチが FANCI 蛋白質のリン酸化であることを見出して報告した (Nat SMB 2008)。

2. 研究の目的

FANCD2 のモノユビキチン化を起こす FA 経路の活性化分子機構を明らかにすることが本研究の目的である。すなわち、どのように FANCI リン酸化が FA コア複合体を活性化して FANCD2 をモノユビキチン化するのか、また、さらに上流の ATR キナーゼと、FA 経路がどのようにリンクするのか、その分子機構の解明をめざした。

3. 研究の方法

酵母 2 ハイブリッド法や、複合体精製によって FA 分子や ATRIP-ATR との相互作用を調

べた。また、DT40 細胞におけるノックアウトを駆使して、これらの分子間の関係を明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

(1) FANCI と FA 分子間の相互作用の検討

FANCI のリン酸化とそれによるコア複合体の活性化の分子機構を明らかにするためには、FANCI リン酸化に伴う分子間相互作用の変化を捕まえる必要がある。我々は、既知のヒト FA 分子 (BRCA2 以外) をすべて酵母 2-ハイブリッドベクターにクローニングし、総当たり戦でヒト FANCI との相互作用について検討を行い、あらたに FANCI と FANCL の相互作用を見いだした。

この相互作用は、ヒトにおいてはリン酸化をミミックする変異体 FANCA-Dx6 により増強する証拠が実験的に得られたが、ニワトリの系では再現できず、最終的に FANCI リン酸化が直接 FA コア複合体との相互作用を調節するというわかりやすいストーリーは正しくないと考えられた。これに関連して、最近報告された FANCD2-FANCI 複合体の結晶構造解析 (Science 2011) においては、ユビキチン化サイトが D2-I 複合体のインターフェイスに当たる部分にあり、FANCI リン酸化により複合体が安定化されると脱ユビキチン化酵素 Usp1 によるアタックからユビキチンが保護されるという。彼らが提案したメカニズムでは、リン酸化が Usp1 の作用を抑制することでユビキチン化が誘導されるということになる。これ自体魅力的な仮説であるが、そうであればなぜ脱ユビキチン化がそもそも起こりうるのか、追加のメカニズムが必要になるだろう。今後の解析が必要である。

(2) FANCI リン酸化の遺伝的要求性の解析

我々は、ATRIP 分子の conditional knockout 細胞を作成し、ATRIP を除去した細胞では著明に FANCD2 のモノユビキチン化、また FANCI リン酸化が低下することを確定した (Can Res 2012)。また、インビトロのキナーゼ反応で、FANCI が ATR キナーゼにより直接リン酸化を受ける証拠を得ることができた。さらに、ATRIP の RPA 会合ドメインが FA 経路活性化と chk1 リン酸化の両方に必要なのに対し、TopBP1 との会合は Chk1 リン酸化には必要なものの、FANCD2 モノユビキチン化には必要でないことを明らかにした。これらの結果と一致して、FA 経路活性化には、ATR の活性化 (Chk1 リン酸化) に通常必須とされる Rad17 と Rad9 が不必要であった。

さらに、面白いことに、コア複合体成分と、

FANCD2がともにFANCIリン酸化に必須であることがわかった。これらの結果は、コア複合体のモノユビキチン化以外の新たな役割を証明し、さらにコア複合体とFANCD2が、分子間相互作用によってFANCIをそのキナーゼ近傍にリクルートする可能性と、ATRキナーゼとコア複合体自体が密接な関係を持つことが示唆される。

(3) コア複合体とATRIPの密接な関係

我々は、FANCIリン酸化に必要なコア複合体のクロマチン結合メカニズムを探索するため、上記のごとく酵母2-ハイブリッド法により、各FA分子とRPA、ATR、ATRIPとの総当たり戦による相互作用の有無の検討を行い、多数のFA分子が実はRPAと会合すること、さらにATRIPとFANCIが会合することを見いだした。しかも、ATRIPのクロマチン局在にコア複合体の各分子が必須で、コア複合体の欠損細胞では、ATRIPのリン酸化、FANCIのリン酸化という重要なATR下流の応答が欠損していた。これらの結果は、コア複合体自体がATRシグナリングにおいて重要な役割を果たすことを強く示している。

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15件)

1. Sato K, Toda K, Ishiai M, Takata M, Kurumizaka H. DNA robustly stimulates FANCD2 monoubiquitylation in the complex with FANCI. *Nucleic Acids Res.* 2012 Jan 28. [Epub ahead of print](査読あり) DOI: 10.1093/nar/gks053

2. ATR-Chk1 signaling pathway and homologous recombinational repair protect cells from 5-fluorouracil cytotoxicity. Fujinaka Y, Matsuoka K, Iimori M, Tuul M, Sakasai R, Yoshinaga K, Saeki H, Morita M, Kakeji Y, Gillespie DA, Yamamoto KI, Takata M, Kitao H, Maehara Y. *DNA Repair (Amst). DNA Repair (Amst).* 2012 Mar 1;11(3):247-58. Epub 2011 Dec 20. (査読あり) DOI: 10.1016/j.dnarep.2011.11.005

3. Shigechi T, Tomida J, Sato K, Kobayashi M, Eykelenboom JK, Pessina F, Zhang Y, Uchida E, Ishiai M, Lowndes NF, Yamamoto K, Kurumizaka H, Maehara Y, Takata M. ATR-ATRIP kinase complex triggers activation of the Fanconi anemia DNA repair pathway. *Cancer Res.* 2012 Mar 1;72(5):1149-56. Epub 2012 Jan

18. (査読あり) DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2904

4. Formaldehyde catabolism is essential in cells deficient for the Fanconi anemia DNA-repair pathway. Rosado IV, Langevin F, Crossan GP, Takata M, Patel KJ. *Nat Struct Mol Biol.* 2011 Nov 13;18(12):1432-4. (査読あり) DOI: 10.1038/nsmb.2173.

5. Predisposition to cancer caused by genetic and functional defects of Mammalian atad5. Bell DW, Sikdar N, Lee KY, Price JC, Chatterjee R, Park HD, Fox J, Ishiai M, Rudd ML, Pollock LM, Fogoros SK, Mohamed H, Hanigan CL; NISC Comparative Sequencing Program, Zhang S, Cruz P, Renaud G, Hansen NF, Cherukuri PF, Borate B, McManus KJ, Stoepel J, Sipahimalani P, Godwin AK, Sgroi DC, Merino MJ, Elliot G, Elkahloun A, Vinson C, Takata M, Mullikin JC, Wolfsberg TG, Hieter P, Lim DS, Myung K. *PLoS Genet.* 2011 Aug;7(8):e1002245. Epub 2011 Aug 25. (査読あり) DOI: 10.1371/journal.pgen.1002245

6. Direct Inhibition of TNF- α Promoter Activity by Fanconi Anemia Protein FANCD2. Matsushita N, Endo Y, Sato K, Kurumizaka H, Yamashita T, Takata M, Yanagi S. *PLoS One.* 2011;6(8):e23324. Epub 2011 Aug 31. (査読あり) DOI: 10.1371/journal.pone.0023324

7. The role of SNM1 family nucleases in etoposide-induced apoptosis. Hosono Y, Abe T, Ishiai M, Takata M, Enomoto T, Seki M. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Jul 8;410(3):568-73. Epub 2011 Jun 12. (査読あり) DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.027

8. Kitao H, Nanda I, Sugino RP, Kinomura A, Yamazoe M, Arakawa H, Schmid M, Innan H, Hiom K, Takata M. FancJ/Brip1 helicase protects against genomic losses and gains in vertebrate cells. *Genes to Cells* 2011 Jun;16(6):714-27. (査読あり) DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01523.x.

9. Guervilly JH, Renaud E, Takata M, Rosselli F. USP1 deubiquitinase maintains phosphorylated CHK1 by limiting its DDB1-dependent degradation. *Hum Mol Genet.* 2011 Jun 1;20(11):2171-81. (査読あり) DOI: 10.1093/hmg/ddr103

10 Yamamoto KY, Kobayashi S, Kurumizaka H, Takata M, Kono K, Jiricny J, Takeda S, Hirota K. The involvement of SLX4 in interstrand cross-link repair is regulated by the Fanconi anemia pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011 Apr 19;108(16):6492-6. (査読あり) DOI:

10.1073/pnas.1018487108

11. Kitao H, Takata M. Fanconi anemia: a disorder defective in the DNA damage response. *Int J Hematol*. 2011 Apr;93(4):417-24. (査読あり) DOI: 10.1007/s12185-011-0777-z

12. Takata M. Guest editorial: fanconi anemia and the DNA damage response. *Int J Hematol*. 2011 Apr;93(4):415-6. Epub 2011 Apr 12. (査読あり) DOI: 10.1007/s12185-011-0832-9

13. Kazunori Yoshikiyo, Katja Kratz, Kouji Hirota, Kana Nishihara, Minoru Takata, Hitoshi Kurumizaka, Satoshi Horimoto, Shunichi Takeda and Josef Jiricny. KIAA1018/FAN1 nuclease protects cells against genomic instability induced by interstrand cross-linking agents. *PNAS* 2010 Dec 14;107(50):21553-7. (査読あり) doi: 10.1073/pnas.1011081107

14. Ohashi K, Takigawa N, Osawa M, Ichihara E, Takeda H, Kubo T, Hirano S, Yoshino T, Takata M, Tanimoto M, Kiura K. Chemopreventive effects of gefitinib on nonsmoking-related lung tumorigenesis in activating epidermal growth factor receptor transgenic mice. *Cancer Res*. 2009 Sep 1;69(17):7088-95. Epub 2009 Aug 18. (査読あり) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4205

15. Takata M, Ishiai M, Kitao H. The Fanconi anemia pathway: Insights from somatic cell genetics using DT40 cell line. Invited review. *Mutat Res*. 2009 Jul 31;668(1-2):92-102. Epub 2009 Jan 17. Review. (査読あり) doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.12.012

[学会発表] (計33件)

1. 高田 穰: 「DNA損傷への応答メカニズムと疾患」第11回分子予防環境医学研究会シンポジウムオーガナイザー&演者 2012年1月27日 倉敷市

2. Minoru Takata: "The Sugahara Memorial International Symposium on" Prospective Topics and Charm of Radiation Biology". "Fanconi anemia and the DNA damage response" Jan 25-26, 2012 Kyoto

3. 高田 穰: 第28回日本医学会総会 講演会特別企画プログラム 東京ビッグサイト シンポジウム「放射線被曝医療」司会 2011年9月17日 東京

4. 石合正道、佐藤浩一、高田穰、胡桃坂仁志:

「ファンconi貧血DNA修復経路の中心タンパク質FANCD2はヌクレオソームアセンブリー活性を示す」第70回日本癌学会学術総会 2011年10月3-5日 名古屋市

5. 高田穰、富田純也、板谷 (内田) 亜希子、茂地智子、海野純也、前原善彦、石合正道: 「ファンconi貧血コア複合体によるATR-ATRIPキナーゼのクロマチン動態制御」第70回日本癌学会学術総会 シンポジウム "Molecular basis of genome instability in cancer" 2011年10月3-5日 名古屋市

6. 茂地智子、富田純也、佐藤浩一、海野純也、小林昌彦、山本健一、石合正道、胡桃坂仁志、前原善彦、高田 穰: 「複製ストレスによるFA経路の活性化には、ATRIP-ATRキナーゼが必須である」第70回日本癌学会学術総会 2011年10月3-5日 名古屋市

7. T.Shigechi, J.Tomida, K.Sato, Y.Zhang, E.Uchida, J.Eykelenbo, N.Lowndes, H.Kurumizaka, Y.Maehara, M.Takata: "An Absolute Requirement of ATRIP-ATR Kinase in Replication Stress-induced Triggering of the FA Pathway Activation" 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 20-23, 2011 Barcelona, Spain

8. J.B.Wilson, J.K.Lingley, F.A.Makki, A.M.Alandwani, K.Lee, Y.Xiao, M.Takata, G.M.Kupfer, N.J.Jones: "Inhibition of NHEJ Reveals Distinct Roles for FANCG in the Repair of Interstrand Crosslinks and DNA Strand Breaks" 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 20-23, 2011 Barcelona, Spain

9. 海野純也、板谷 (内田) 亜希子、富田純也、井倉毅、高田穰: 「ファンconi貧血蛋白質FANCD2/FANCI結合タンパク質のプロテオーム解析」日本放射線影響学会第54回大会 2011年11月17-19日 神戸市

10. 茂地智子、富田純也、佐藤浩一、小林昌彦、内田恵美、山本健一、胡桃坂仁志、前原善彦、高田 穰: 「複製ストレスによるファンconi貧血経路の活性化には、ATR-ATRIPキナーゼ複合体が必須である」日本放射線影響学会第54回大会 2011年11月17-19日 神戸市

11. Takata, M: 「ファンconi貧血とDNA損傷シグナリング」シンポジウム「International session for DNA repair and related subjects」日本

放射線影響学会第54回大会 招待講演 2011年11月17-19日 神戸市

12. 高田 穰 : “Genome Dynamics: molecular network in maintenance and conversion”

日本分子生物学会第34回年会 指定シンポジウム オーガナイザー 2011年12月13-16日 横浜市

13. Masamichi Ishiai, Junya Tomida, Tomoko Shigechi, Akiko Itaya, Emi Uchida, Junya Unno, Minoru Takata: “Molecular mechanisms of the Fanconi anemia pathway.”

日本分子生物学会第34回年会 ワークショップ 2011年12月13-16日 横浜市

14. 足立淳、鳴海良平、佐野聖三、久家貴寿、白水崇、松本雅記、中山敬一、井倉正枝、井倉毅、高田穰、朝長毅: 「リン酸化プロテオミクスを用いた新規DNA損傷初期応答キナーゼの探索」 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

15. Junya Unno, Akiko Itaya, Junya Tomida, Tsuyoshi Ikura, Minoru Takata: “Mass spectrometric analysis identifies factors associated with the Fanconi anemia proteins FANCD2 and FANCI” 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

16. Hiroyuki Kitao, Yoshihiko Fujinaka, Kazuaki Matsuoka, Makoto Iimori, Munkhbold Tuul, Ryo Sakasai, Ken-ichi Yamamoto, Minoru Takata, Yoshihiko Kakeji, Yoshihiko Maehara: Homologous recombinational repair and Chk1-mediated S-phase arrest protect cells from 5-FU cytotoxicity. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

17. 松下暢子、菊間啓太、太田莉英子、もたい龍介、徳山郷士、高田 穰、胡桃坂仁志、山下孝之、稲留涼子、柳茂: ファンコニ貧血蛋白FANCD2によるNF-kappaB転写制御機構の解析。日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

18. Koichi Sato, Masamichi Ishiai, Kazue Toda, Satoshi Furukoshi, Akihisa Osakabe, Hiroaki Tachiwara, Yoshimasa Takizawa, Wataru Kagawa, Hiroyuki Kitao, Naoshi Dohmae, Chikashi Obuse, Hiroshi Kimura, Minoru Takata, Hitoshi Kurumizaka: Histone chaperone activity of the FANCD2-FANCI complex and its importance in repair of interstrand DNA crosslinks by the Fanconi anemia pathway. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

19. Kazue Toda, Koichi Sato, Masamichi Ishiai, Minoru Takata, Hitoshi Kurumizaka: Robust stimulation of the FANCD2 monoubiquitination by three-way brached DNAs. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

20. Kohei Nishimura, Masamichi Ishiai, Tatsuo Fukagawa, Minoru Takata, Haruhiko Takisawa, Masato Kanemaki: Mcm8 and Mcm9 form a novel complex involved in resistance to DNA crosslinking agents. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

21. Tomoko Shigechi, Junya Tomida, Koichi Sato, Masahiko Kobayashi, John Eykelboom, Pessina Fabio, Zhang Yanbin, Emi Uchida, Masamichi Ishiai, Noel Lowndes, Kenichi Yamamoto, Hitoshi Kurumizaka, Yoshihiko Maehara, Minoru Takata: ATR-ATRIP kinase complex is responsible for triggering of the FA pathway. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月13-16日 横浜市

22. Minoru Takata : “Fanconi anemia and the DNA damage signaling” 27th RBC-NIRS International Symposium 「DNA損傷応答シグナルにおけるクロマチン動態とエピジェネティクス制御」 Dec 9-10, 2011. Kyoto

23. 石合正道, 富田純也, 茂地智子, 板谷亜希子, 高田穰 : 「リン酸化・モノユビキチン化によるファンコニ貧血・DNA修復経路の活性化メカニズム」第9回核ダイナミクス研究会 2010年5月27-29日 伊豆市

24. 佐藤浩一, 石合正道, 戸田和江, 古越聡, 越坂部晃永, 立和名博昭, 堂前直, 小布施力史, 木村宏, 高田穰, 胡桃坂仁志: 「Fanconi貧血原因遺伝子 FANCD2 及び FANCI の機能解析」第9回核ダイナミクス研究会 2010年5月27-29日 伊豆市

25. 高田 穰 Activation mechanisms of the Fanconi anemia pathway via ATR signaling. 放射線生物若手の会 (原子炉実験所、9月10日。2010)

26. 高田 穰 「発がん DNA 損傷応答の分子メカニズム」肺がん分子病態研究会 招待講演 (東京 9月11日、2010)

27. Z.Yan, R.Guo, W.Shen, D.Fox III, A.B.Oostra, M.Takata, D.Schindler, H.oatlin, J.de Winter, W.Wang. “FAAP20 is Required for Normal Activation of the Fanconi Anemia-associated

DNA Damage Response Pathway” 22nd Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. Minnesota(U.S.A) October21-24,,2010

28. N.J.Jones, A.Aladwani, Y.Xiao,V.S.Mysore, G.M.Kupfer,M.Takata,J.B.Wilson

“FANCG Functions Independently of the FA Core Complex in Homologous Recombination Repair of Phleomycin-induced DNA Damage” 22nd Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. Minnesota(U.S.A) October,21-24, 2010

29. 富田純也、板谷亜希子、内田恵美、茂地智子、井倉正枝、胡桃坂仁志、井倉毅、石合正道、高田 穰：「DNA損傷応答におけるファンconi貧血経路の活性化メカニズム」日本放射線影響学会第53回大会 2010年10月20-21日 ワークショップ 京都市

30. 石合正道、島弘季、田代聡、高田 穰：「Artemisの核内動態制御機構の解析」日本放射線影響学会第53回大会 2010年10月20-21日 ワークショップ 京都市

31. Junya Tomida, Akiko Itaya, Emi Uchida, Tomoko Shigechi, Masahiko Kobayashi, Ken-ichi Yamamoto, Masae Ikura, Tsuyoshi Ikura, Agata Smogorzewska, Masamichi Ishiai, Minoru Takata. 「FANCI phosphorylation by ATR kinase proceeds in a Rad17/TopBP1-independent manner」第33回日本分子生物学会年会 2010年12月7-9日 神戸市

32. 石合正道、島弘季、田代 聡、高田 穰：「DNAダメージにおけるArtemisの核内動態制御」第33回日本分子生物学会年会 2010年12月7-9日 神戸市

33. Minoru Takata. “Gene targeting: vector design and construction”. EMBO practical course. The DT40 cell line as a model vertebrate genetic system. Galway, Ireland. June12-21, 2010

34. Minoru Takata. “How we can achieve disruption of the genes essential for cell viability in DT40 cells?” EMBO practical course. The DT40 cell line as a model vertebrate genetic system. Galway, Ireland. June12-21, 2010

35. Minoru Takata. “Activation mechanisms of the Fanconi anemia pathway”. Preventing genomic instability, neoplasia and premature ageing: emerging role of the Fanconi anemia -

BRCA caretaker network. Traute Schroeder-Kurth Symposium at the University of Würzburg, Germany. May8-18, 2010

26. Minoru Takata, Junya Tomida, Tomoko Shigechi, Hiroyuki Kitao, Akiko Itaya, Masamichi Ishiai, A novel role of the FA core complex in FANCI phosphorylation, an important switch in the FA pathway. Oral presentation. Twenty-first Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium (Baltimore USA, Oct 1-4, 2009)

〔図書〕(計2件)

1. Ishiai M, Uchida E, and Takata M. Establishment of the DNA repair-defective mutants in DT40 cells. *Methods Mol Biol* (in press)

2. Kitao H, Hirano S, Takata M. Evaluation of Homologous Recombinational Repair in Chicken B Lymphoma Cell Line, DT40. *Methods Mol Biol*. 2011;745:293-309.

〔その他〕

ホームページ等

http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/Late_Effect/Site_1/Welcome.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

高田 穰 (Takata Minoru))

京都大学 放射線生物研究センター 教授
研究者番号：30281728

(2)研究分担者

板谷亜希子 (Itaya Akiko) (2009年度)

京都大学 放射線生物研究センター 研究員
研究者番号：50535812

富田純也 (Tomida Junya) (2010年度)

京都大学 放射線生物研究センター 研究員
研究者番号：50511367