

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25241011

研究課題名(和文) DNA損傷による複製阻害を回避するメカニズムの包括的理解

研究課題名(英文) Analysis of mechanisms to tolerate for DNA replication blockage at DNA lesions

研究代表者

益谷 央豪 (Chikahide, Masutani)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号：40241252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト細胞内で、PCNA3量体中の複数の分子のK164が同時にマルチ修飾を受けることにより、Polhによる損傷乗り越え複製とは異なる未知の複製阻害回避機構が活性化制御される。また、Polhは3つのPCNA相互作用領域とユビキチン結合領域を持ち、それぞれに固有かつ重複的な複雑な相互作用により制御されている。PCNAの可逆的なモノユビキチン化の制御には、複数の脱ユビキチン化酵素が寄与しており、USP1がDNA複製と協調して紫外線損傷の正確な乗り越え複製に寄与するのに対して、USP7は酸化的DNA損傷の修復に伴う突然変異を抑制している。DNA損傷による複製阻害の回避機構の包括的理解に繋がる成果を得た。

研究成果の概要(英文)：In human cells, multiple units of a PCNA homo-trimer are simultaneously mono-ubiquitinated at K164, which could activate unidentified mechanisms other than Polh-mediated translesion synthesis to replicate damaged DNA. Human Polh contains three PCNA-interacting motifs and a ubiquitin-interacting domain, all of which are included in the regulation of Polh-mediated translesion synthesis in a cooperative and redundant manner. A deubiquitinating enzyme, USP1, plays a crucial role in the regulation of DNA replication-coupled translesion DNA synthesis past UV-induced DNA lesions. USP7 is also involved in the PCNA deubiquitination and suppresses oxidative-stress-induced mutagenesis.

研究分野：分子生物学

キーワード：DNA損傷 損傷乗り越え複製 Polh PCNA 翻訳後修飾

1. 研究開始当初の背景

紫外線や放射線、種々の化学物質、あるいは細胞自身の代謝産物である活性酸素など、様々な要因により、ゲノム DNA 上には様々な損傷が生じている。DNA 損傷が放置されれば、正常な転写や DNA 複製が妨げられて細胞死や突然変異を引き起こされ、ひいては癌化や老化、種々の生理機能の異常に繋がる。しかし、生物は多様な DNA 損傷に巧妙に対応し、それらによる弊害を未然に防ぐ機構を備えている。

日光過敏や高頻度発癌を主な特徴とする常染色体性劣性遺伝疾患である色素性乾皮症(XP: xeroderma pigmentosum)は8つの遺伝的相補性群に分類され、XP-A~XP-Gの7群はヌクレオチド除去修復機構に、XP-V(バリアント)群は損傷乗り越え複製(TLS: translesion synthesis)機構に異常がある。本応募者らは、XP-C 群責任遺伝子産物複合体を同定し(Masutani *et al.* EMBO J., 1994)、これが紫外線照射により生じる(6-4)光産物などの比較的高い損傷を効率よく認識して、効率の良い除去修復を促すメカニズムを明らかにした(Sugasawa *et al.* Genes Dev., 2001)。一方で、もっとも大量に生じる紫外線損傷であるCPD (cyclobutane pyrimidine dimer)は認識されにくく、その除去修復効率は低い。続いて本応募者らは、XP-V 群責任遺伝子産物、ヒト DNA ポリメラーゼ・イータ (Pol η)を同定し(Masutani *et al.* EMBO J., 1999; Masutani *et al.* Nature, 1999)、Pol η がCPDを鋳型として効率よく正確なDNA合成を行う分子機構を明らかにしてきた(Masutani *et al.*, EMBO J. 2000; McCulloch *et al.*, Nature 2004; Biertümpfel *et al.* Nature 2010)。ただし、Pol η は少なくとも単独では、(6-4)光産物のTLSを担うことはできない。Pol η の発見以後、次々と新規のDNAポリメラーゼが同定され、複数のDNAポリメラーゼが、それぞれ某かのDNA損傷のTLSに関わると考えられるようになった。

2002年の独国のグループの報告以降、複製ポリメラーゼのスライディング・クランプであるPCNAの164番目のリジン(K164)の翻訳後修飾が、複製阻害回避機構の制御において重要な役割を担うことが明らかにされてきた。Pol η を含むYファミリーのTLSポリメラーゼは、PCNA及びユビキチンとの相互作用ドメインを有しており、RAD6/RAD18が担うPCNA-K164のモノユビキチン化によりTLSが活性化される。興味深いことに、TLSポリメラーゼの中で唯一Pol η だけがRAD18と直接相互作用し、この相互作用によりPol η は優先的に損傷で停止した複製フォークヘリクルートされると考えられる。TLSポリメラーゼ間には、REV1を中心としたタンパク質間相互作用が知られており、本応募者らは、Pol η とREV1との相互作用が、REV1の損傷部位へのリクルートを促進すること及び自然突然変異の抑制に寄与することを明らかにした(Akagi *et al.* DNA Repair 2009)。これらのタ

ンパク質間相互作用などにより、DNA損傷の種類に応じた適切なTLSポリメラーゼの選択がなされると考えられるが、その詳細は明らかではなかった。

TLSに加えて、酵母の遺伝学的解析などから、PCNA-K164がポリユビキチン化(K63)されることにより、テンプレート・スイッチと呼ばれる複製阻害回避機構が活性化されると考えられる。本応募者らは、ヒトタンパク質による試験管内再構成系を用いて、RAD6/RAD18がモノ及びポリユビキチン化の選択に関わる重要な因子であることを明らかにした(Masuda *et al.* Nucl. Acids Res. 2012)。しかし、ヒト細胞におけるPCNAのポリユビキチン化はほとんど検出されておらず、テンプレート・スイッチの分子機序や活性化機構はまだほとんど明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

生物はDNA修復機構に加えて、DNA損傷によるDNA複製の阻害を回避する機構を備えている。Pol η による損傷乗り越え複製(TLS)がその一翼を担うが、損傷の種類によっては他のPolによるTLSや未解明の機構が活性化されると考えられる。その制御において、RAD18によるPCNAのモノユビキチン化及びポリユビキチン化が重要な役割を担うが、適切な機構を選択する機序や相互の連携機構などはほとんど明らかにされていない。本研究は、ヒト細胞において、Pol η によりPCNAのモノユビキチン化が亢進されること、そして、PCNAホモ3量体中の複数の分子が同時に翻訳後修飾を受けることが未知の複製阻害回避機構の制御に寄与していること、などの独自の知見に基づき、複製阻害回避機構及びそれらの高次連携制御機構を包括的に理解することを目的とした。

3. 研究の方法

PCNAホモ3量体中の複数の分子が同時にマルチ翻訳後修飾されることの生理的意義を明らかにするために、PCNAの被修飾部位であるK164をRに置換した変異体PCNAを恒常的に発現させたヒト細胞株を作出し、DNA損傷応答を解析した。Pol η を欠損したXP-V群患者由来の細胞を用いた解析を併せて行うことにより、PCNAのマルチ修飾とPol η によるTLS経路との関係を解析した。一方で、Pol η とユビキチン化PCNAとの相互作用の意義を明らかにするために、PIP(PCNA interacting protein) box及びユビキチン化相互作用領域に変異を導入したPol η を作出し、無細胞系におけるDNA合成活性と細胞レベルでの損傷応答を対応させながら解析した。併せて、Pol κ 及びPol ι についても同様の解析を行った。さらに、PCNAの翻訳後修飾を制御する因子を探索し、紫外線DNA損傷と酸化的DNA損傷に対する応答への寄与を調べることにより、その生理的意義を解析した。ま

た、クロマチンリモデリング因子の発現抑制がPCNAのコピキチン化に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

PCNAがホモ3量体であることに着目して解析を行い、ヒト細胞内で、PCNA3量体中の複数の分子が同時にモノコピキチン化(以下、マルチコピキチン化)されたものが存在することを見出した。さらに、被修飾部位の変異体PCNA[K164R]を恒常的に発現させたヒト細胞内では、内在性PCNAとPCNA[K164R]が混在した3量体を形成しているためにマルチ修飾が阻害された状況を作ること示した。この状況下では、紫外線照射後のPCNAのモノコピキチン化は起こり、PolηによるTLSの異常は認められないが、S期の進行遅延が認められることを見出した。Polη欠損細胞においても、マルチ修飾の阻害による紫外線損傷DNAの複製遅延が認められたことから、PCNA3量体の複数分子におけるマルチ修飾が未知の複製阻害回避機構の制御に寄与していることを明らかにした。

PolηのC末領域には、2つのPCNA相互作用領域(PIP)とコピキチン相互作用領域(UBZ)が存在することが報告されていたが、これらに加えて、第3のPIPを見出した。3つのPIPの意義について、精製したタンパク質による無細胞再構成系を用いて解析を行った結果、Polηの活性ドメインに近接するPIPは、PCNAによるDNAポリメラーゼ活性の促進に寄与するのに対し、C末端側のPIPはPolηによるRAD18が担うPCNAのモノコピキチン化反応の促進に寄与することを見出した。UBZは、モノコピキチン化されたPCNAによるPolηのDNA合成活性の促進に寄与し、PIPとUBZによる多重のPolη活性化制御機構を顕在化することができた。3つのPIPとUBZの各ドメインは、細胞レベルでの紫外線抵抗性の獲得にも、重複関係を持ちながらも積み上げ式に寄与していることも明らかにした。また、PCNAのコピキチン化の促進に寄与するPIPは、細胞内におけるPolηのフォーカス形成に寄与しており、紫外線照射等に応答したPolηの細胞内局在の制御に寄与することも明らかになった。即ち、PolηのDNA合成活性の直接的な活性化に加えて、局所的なPolη濃度制御を併せて行うことにより、TLSが緻密に制御されていると考えられる。さらに、PolkとPolιのPIPについても解析を行い、それぞれのPolによるPCNAによるDNA合成活性の促進に寄与するPIPに加えて、PolkにはPCNAのコピキチン化の促進に寄与するPIPが存在することを見出した。PolによるPCNAのコピキチン化制御を介した、複数のTLSPol間の連携制御機構の存在が窺われる。

無細胞のPCNAコピキチン化系を応用して、PCNAのコピキチン化を制御する因子を探索した結果、負の制御因子として、脱コピキチン化酵素USP7を同定した。従来より、紫外

線照射に応答したPCNAのコピキチン化の制御には、脱コピキチン化酵素USP1が主要な役割を担うと考えられてきた。紫外線照射に応答した細胞内のPCNAのコピキチン化は徐々に増加し続けて数時間後にピークとなり緩やかに減少するのに対して、過酸化水素処理後の応答は数十分程度で一過性のピークとなり速やかに減少することが知られていた。そこで、USP7の発現を抑制して、紫外線及び酸化ストレスに応答したPCNAのコピキチン化を調べたところ、いずれの損傷についても、USP7の抑制によりPCNAのコピキチン化レベルが上昇した。ただし、USP1の発現を抑制すると、紫外線照射後の比較的早い時間のPCNAのコピキチン化レベルが上昇するのに対して、USP7を抑制した場合には、紫外線の場合も過酸化水素の場合も、経時的プロファイルには変化はなく、量的な増加だけが認められた。細胞周期を同調した解析により、USP1は細胞周期のS期で特異的にPCNAのコピキチン化を負に制御するのに対して、USP7は細胞周期の間期を通してPCNAのコピキチン化を負に制御していることを見出した。これらの脱コピキチン化酵素は、様々な細胞生理機構に寄与しているため、細胞のDNA損傷に対する抵抗性における役割を明らかにすることは困難であったが、DNA損傷に起因するゲノム変異を解析したところ、USP7の発現を抑制した細胞では、過酸化水素処理後の突然変異頻度が上昇することを見出した。この変異上昇は、PCNAのコピキチン化を担うRAD18を同時に抑制することによりキャンセルされたことから、PCNAのコピキチン化を介して誘発されたと考えられる。酸化的DNA損傷はクラスターを形成することが知られており、クラスター損傷の修復には損傷乗り越えDNA合成が伴うと考えられており、Polηの関与が示唆されている。USP7はこの修復機構が過剰に活性化されるのを防ぎ、適切な活性化状態を制御することにより、ゲノムの安定性維持に寄与している可能性が考えられる。複数の脱コピキチン化酵素が、DNA損傷の種類や細胞周期の時期に応じて、適切な応答機構を選択して微細に制御することにより、ゲノムの安定性維持に寄与していることが示された。

真核生物のゲノムは染色体構造をとり、ゲノム代謝は染色体構造変換と連動した制御を受けていると考えられる。クロマチンリモデリング複合体の構成成分であるBAF180タンパク質が、紫外線照射後のPCNAのコピキチン化の制御に関与することを見出した。

TLSPolによるゲノムの突然変異の抑制と生成のバランスの崩れが、がんの発症の背景にあると考えられる。Polη欠損及びPolι欠損マウス固体の上皮細胞における紫外線誘発突然変異のプロファイルを明らかにし、紫外線照射により生じるジピリミジン部位における突然変異の抑制と生成におけるこれらのポリメラーゼの役割を明らかにした。また、

Pol η の活性に影響を与える化合物として、脂質のひとつであるスフィンゴシンを同定した。TLS Pol 阻害剤は、抗がん剤としてのポテンシャルを持つ。さらに、ヌクレオチド代謝や紫外線損傷の加水分解により生じる修飾塩基が、TLS の標的となることを見出した。さらに、様々なタイプの DNA 損傷等に起因するゲノムの不安定化が、TLS により制御されている可能性がある。

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 8 件)

1. Kashiwaba S, Kanao R, Masuda Y, Kusumoto-Matsuo R, Hanaoka F, *Masutani C; USP7 is a suppressor of PCNA ubiquitination and oxidative-stress-induced mutagenesis in human cells. **Cell Rep.** (査読有) (2015) 13, 2072-2080. Doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.014.
2. Masuda Y, Kanao R, Kaji K, Ohmori H, Hanaoka F, *Masutani C; Different types of interaction between PCNA and PIP boxes contribute to different cellular functions of Y-family DNA polymerases. **Nucl. Acids Res.** (査読有) (2015) 43, 7898-7910. Doi: 10.1093/nar/gkv712.
3. Niimi A, Hopkins S, Downs J, *Masutani C; The BAH domain of BAF180 is required for PCNA ubiquitination. **Mutat. Res. – Fund. Mol. Mech. Mutagen.** (査読有) (2015) 779, 16-23, Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.06.006.
4. Kanao R, Yokoi M, Ohkumo T, Sakurai Y, Dotsu K, Kura S, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Masutani C, *Hanaoka, F; UV-induced mutations in the epidermal cells of mice defective in DNA polymerase η and/or ι . **DNA Repair (Amst.)** (査読有) (2015) 29, 139-146, Doi: 10.1016/j.dnarep.2015.02.006.
5. Kanao R, Masuda Y, Deguchi S, Yumoto-Sugimoto M, Hanaoka F, *Masutani C; Relevance of simultaneous mono-ubiquitinations of multiple units of PCNA homo-trimers in DNA damage tolerance. **PLoS One** (査読有) (2015) 18; 10(2):e0118775. Doi: 10.1371/journal.pone.0118775.
6. Kamath-Loeb AS, Balakrishna S, Whittington D, Shen JC, Emond MJ, Okabe T, Masutani C, Hanaoka F, Nishimura S, *Loeb LA; Sphingosine: a modulator of human translesion DNA polymerase activity. **J. Biol. Chem.** (査読有) (2014) 289(31), 21663-21672, Doi: 10.1074/jbc.M114.570242
7. Shibutani T, *Ito S, Toda M, Kanao R, Collins LB, Shibata M, Urabe M, Koseki H, Masuda Y, Masutani C, Hanaoka F, Iwai S, *Kuraoka I; Guanine-5-carboxylcytosine base pairs mimics mismatches during DNA replication. **Sci. Rep.** (査読有) (2014) 4:5220. Doi: 10.1038/srep05220
8. Yamamoto J, Oyama T, Kunishi T, Masutani C, Hanaoka F, *Iwai S; A cyclobutane thymine- N^4 -methylcytosine dimer is resistant to hydrolysis but strongly blocks DNA synthesis. **Nucl. Acids Res.** (査読有) (2014) 42(3), 2075-2084. Doi: 10.1093/nar/gkt1039.

[学会発表](計 51 件)

1. 金尾梨絵, 他: PCNA のモノユビキチン化の制御によるヒト細胞での酸化的 DNA 損傷誘発突然変異抑制機構. 日本薬学会第 136 年会, 2016. 3.26-29. パシフィコ横浜 (横浜)
2. 益谷央豪, 他: PCNA のユビキチン化を制御して過酸化水素誘発突然変異を抑制するヒト細胞のメカニズム. 第 38 回日本分子生物学会年会第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015.12.1-4. 神戸ポートアイランド (神戸)
3. 増田雄司, 他: HECT タイプユビキチンリガーゼによる K48 ユビキチン鎖合成の分子機構. 同上.
4. 増田雄司, 他: PCNA とヒト DNA ポリメラーゼ の相互作用. 日本環境変異原学会第 44 回大会, 2015.11.27-28. 九州大学 (福岡)
5. 金尾梨絵, 他: 酸化損傷によって誘導される PCNA のモノユビキチン化を制御する新規メカニズムの解析. 第 23 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ, 2015.10.19-21. 焼津グランドホテル (焼津)
6. 増田雄司, 他: PCNA によるヒト DNA ポリメラーゼ η の活性促進. 同上.
7. Masuda Y, Masutani C.; Regulations of DNA damage tolerance pathway, potential targets of cancer chemotherapy. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015.10.8-10. 名古屋国際会議場 (名古屋)
8. Kanao R, 他: Regulation of DNA damage tolerance by simultaneous mono-ubiquitinations of multiple-units of PCNA in human cells. 同上.
9. 増田雄司, 他: PCNA によるヒト DNA ポリメラーゼ の活性促進機構. 日本遺伝学会第 87 回大会, 2015.9.24-26. 東北大学 (仙台)
10. Masuda Y, 他: Mechanism of Lysine

- 48-linked Multiple Ubiquitin Chain Synthesis by an HECT Ubiquitin Ligase. EMBO Conference on Ubiquitin and ubiquitin-like modifiers: From molecular mechanisms to human diseases, 2015.9.18-22. HOTEL CROATIA CAVTAT (Cavtat, Croatia)
11. 益谷央豪: PCNA のモノ、ポリ、マルチユビキチン化による DNA 損傷トレランスの制御. 新学術領域研究「ゲノム普遍的制御」(H22~26 年度)公開シンポジウム ゲノム安定性の機構と生命の維持 進化、癌化、老化の理解のために, 2015.8.28-29. 京都大学百周年時計台記念館 国際ホール (京都)
 12. 増田雄司, 他: DNA ポリメラーゼ と PCNA の相互作用の解析. 変異機構研究会・第 28 回夏の学校 2015.7.25-26. 小牧勤労センター (小牧)
 13. Masutani C, 他: Disruption of Simultaneous Mono-ubiquitinations of Multiple Units of PCNA Homo-trimers Disturbs DNA Damage Tolerance in Human Cells. ICRR 2015 15th International Congress of Radiation Research, 2015.5.25-29. 京都国際会館(京都)
 14. Masuda Y, 他: Novel Mechanism of Human PCNA Ubiquitination Mediated by Two E2- E3 Pairs. 同上.
 15. 益谷央豪: XPV 責任遺伝子産物 DNA ポリメラーゼ・イータによる損傷乗り越え複製とその制御機構. 第 4 回光皮膚科学研究会, 2015.5.16. 新大阪ワシントンホテルプラザ (大阪)
 16. 金尾梨絵, 他: ヒト細胞における PCNA の翻訳後修飾による DNA 損傷トレランス制御機構の解析. 平成 26 年度「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム, 2015.1.27-28 (東京)
 17. 益谷央豪: DNA 損傷による発癌と発癌防御の分子基盤の理解を目指して ~ 紫外線 DNA 損傷の修復と乗り越え複製によるゲノム安定性維持と変異 ~. 日本薬学会東海支部特別講演会, 2015.1.19. 金城学院大学 (名古屋)
 18. 増田雄司, 他: HECT タイプのユビキチンリガーゼ、E6AP-E6 複合体によるユビキチン鎖伸長反応の分子機構. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2014.11.25-27. パシフィコ横浜 (横浜) (ポスター)
 19. 新美敦子, 他: 複製後修復におけるクロマチンリモデリング因子 BAF180 の機能解析. 同上.
 20. 金尾梨絵, 他: 変異体 PCNA 発現ヒト細胞を用いた DNA 損傷トレランス制御の解析. 同上.
 21. Masuda Y, 他: Interactions between PCNA and Y-family DNA polymerases. The 9th 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium, 2014.11.17-21. 御殿場高原リゾート時之栖 (御殿場)
 22. Masutani C, 他: Relevance of simultaneous mono-ubiquitinations of multiple units of PCNA homo-trimers in DNA damage tolerance. 同上.
 23. Matsumoto S, 他: Analysis of a novel DNA-dependent ubiquitin ligase, human HLTF. 同上.
 24. Masutani C, 他: Relevance of simultaneous mono-ubiquitinations of multiple units of PCNA homo-trimers in DNA damage tolerance. US-Japan DNA Repair Meeting (日米修復会議), 2014.10.28-31. (徳島)
 25. 益谷央豪, 他: PCNA の翻訳後修飾による DNA 損傷トレランス制御機構の解析. 日本放射線影響学会第 57 回大会, 2014.10.1-3. かごしま県民交流センター (鹿児島)
 26. 増田雄司, 他: DNA ポリメラーゼ と PCNA の相互作用の解析. 同上.
 27. 増田雄司, 他: DNA ポリメラーゼ の PCNA 相互作用部位の解析. 日本遺伝学会第 86 回大会, 2014.9.17. 長浜バイオ大学 (長浜)
 28. Masuda Y, 他: Different types of interactions between PCNA and Y-family DNA polymerases for translesion DNA synthesis. ZING conference, DNA Polymerases: Biology, Diseases and Biomedical Applications Conference 2014, 2014.8.31-9.4. Robinson College University of Cambridge (Cambridge, UK)
 29. 増田雄司, 益谷央豪: PCNA のユビキチン修飾による複製後修復経路の制御. 変異機構研究会・第 27 回夏の学校, 2014. 6. (名古屋)
 30. 金尾梨絵, 他: ヒト細胞における PCNA ホモ三量体の翻訳後修飾による複製阻害回避機構. 日本薬学会第 134 回年会, 2014. 3. (熊本)
 31. Niimi A, 他: A role of BAF180, a chromatin remodeler during post replication repair. International Symposium on Xeroderma Pigmentosum and Related Diseases: Disorders of DNA Damage Response-Bench to Bedside-, 2014. 3. (神戸)
 32. Masuda Y, 他: Two different types of interactions between PCNA and Y-family DNA polymerases have distinct roles for translesion DNA synthesis. 同上.
 33. Kanao R, 他: Regulation of DNA damage tolerance distinct from Pol-mediated translesion synthesis human cells. 同上.

34. Masutani C, 他: Regulation of DNA damage tolerance distinct from Pol γ -mediated translesion synthesis. International Conference, Kyoto, 2014. Replication, repair and transcription; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity, 2014. 2. (京都)
35. 益谷央豪, 他: 非コード領域における DNA 損傷トレランスの制御機構の解析. 文部科学省科学研究費新学術領域研究「ゲノムを支える非コード DNA 領域の機能」公開シンポジウム インターメアによる染色体制御機構, 2014. 1. (東京)
36. 柏葉脩一郎, 他: 酸化ストレスによって誘導される PCNA のユビキチン化は G1 期における酸化的 DNA 損傷の修復に参与する. 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013. 12. (神戸)
37. 新美敦子, 他: 複製後修復におけるクロマチンリモデリング因子の役割解析. 同上.
38. 金尾梨絵, 他: ヒト細胞における PCNA ホモ 3 量体の翻訳後修飾による DNA 損傷トレランス制御. 同上.
39. Masutani C, Kanao R: Regulation of DNA damage tolerance pathways by ubiquitylations of PCNA. 29th RBC-NIRS International Symposium, 2013. 11. (京都)
40. 金尾梨絵, 他: ヒト細胞における PCNA の翻訳後修飾による複製阻害回避機構の解析. 第 22 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ, 2013. 11. (仙台)
41. 松本清太郎, 他: PCNA のポリユビキチン化に参与する E3、ヒト HLTF の *in vitro* における作用機構の解析. 同上.
42. 増田雄司, 他: ヒト Y ファミリー DNA ポリメラーゼと PCNA との相互作用. 同上.
43. 柏葉脩一郎, 他: PCNA のモノユビキチン化は G1 期における酸化的 DNA 損傷の修復に参与する. 同上.
44. 新美敦子, 他: 複製後修復におけるクロマチンリモデリング因子 BAF180 の役割解析. 同上.
45. 増田雄司, 他: DNA ポリメラーゼ と PCNA との相互作用による損傷乗り越え DNA 合成経路の制御. 日本放射線影響学会第 56 回大会, 2013. 10. (青森)
46. 新美敦子, 他: 紫外線損傷 DNA 複製時におけるクロマチンリモデリング因子の役割解析. 同上.
47. Masutani C, Kanao R: Regulation of DNA damage tolerance by ubiquitylations of PCNA. 第 72 回日本癌学会総会, 2013. 10. (横浜)
48. 増田雄司, 他: Y ファミリー DNA ポリメラーゼと PCNA との相互作用の解析. 日本遺伝学会第 85 回大会, 2013. 9. (横浜)
49. Masuda Y, 他: *En bloc* transfer of

poly-ubiquitin chains to PCNA *in vitro* mediated by two different human E2-E3 pairs. 第 35 回内藤コンファレンス, 2013. 7. (札幌)

50. 増田雄司, 他: Y ファミリー DNA ポリメラーゼと PCNA との相互作用による損傷乗り越え DNA 合成経路の制御. 変異機構研究会・第 26 回夏の学校, 2013. 6. (一宮)

51. 柏葉脩一郎, 他: 酸化ストレスによる PCNA のユビキチン化は紫外線照射時とは異なる機構によって制御される. 第 66 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2013. 6. (名古屋)

〔図書〕(計 1 件)

1. Masuda Y, Hanaoka F, Masutani C: Translesion DNA Synthesis and Damage Tolerance Pathways. DNA Replication, Recombination, and Repair. Molecular Mechanisms and Pathology. (ed. Fumio Hanaoka and Kaoru Sugawara) Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London, 2015.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/genome/home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

益谷央豪 (Masutani Chikahide)
名古屋大学環境医学研究所・教授
研究者番号: 40241252

(2) 連携研究者

増田雄司 (Masuda Yuji)
名古屋大学環境医学研究所・准教授
研究者番号: 30273866

金尾梨絵 (Kanao Rie)

名古屋大学環境医学研究所・助教
研究者番号: 30542287