

領域略称名：ゲノム普遍的制御
領域番号：3222

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的な
クロマチン構造変換機構」

(領域設定期間)
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 学習院大学・理学部・教授・花岡 文雄

目次

研究領域の目的及び概要	1
研究の進展状況	1
研究を推進する上での問題点と今後の対応策	2
主な研究成果(発明及び特許を含む)	3
研究成果の公表の状況	11
(1) 主な論文等一覧について	11
(2) ホームページについて	18
(3) 公開発表について	19
(4) 「国民との科学・技術対話」について	23
研究組織と各研究項目の連携状況	25
研究費の使用状況(設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む)	27
今後の研究領域の推進方策	27
総括班評価者による評価の状況	28

【研究領域の目的及び概要】

研究領域名: ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構

研究期間: 平成 22 年度～26 年度

領域代表者: 花岡文雄(学習院大学理学部生命科学科・教授)

補助金交付額: 平成 22 年度: 186,400 千円、平成 23 年度: 180,500 千円(追加予算: 7,382,725 円)、平成 24 年度: 183,600 千円、平成 25 年度: 177,500 千円(予定)、平成 26 年度: 166,800 千円(予定)

複製、修復、転写はそれぞれ全く異なった機構であると考えられているが、真核細胞においては、いずれもクロマチンという核酸タンパク質複合体の場で行われており、そこに何らかの共通したメカニズムが存在すると考えられる。また複製、修復、転写は相互に機能的にカップリングしていることが分かって来ている。例えば複製フォークが損傷に出会ったときに、損傷を鋳型として働く特殊な DNA ポリメラーゼを呼び寄せ、損傷を乗り越えた後に損傷が修復される「損傷乗り越え複製」の機構が存在する。また転写の際に RNA ポリメラーゼが損傷でその進行を阻害されると修復タンパク質を呼び集め、すぐに修復を行う「転写と共役した修復」も知られている。複製と転写にはクロマチンの動的な変化が必須であるが、最近になって、DNA 損傷の修復にもクロマチンの働きの重要さが分かり始めている。本研究領域では、ゲノム疾患の制御にも関わる動的なクロマチンの損傷応答機構の解明を行う。その成果を用いて、複製、修復、転写のクロマチンリモデリングの比較を行い、同時に修復と複製・転写のカップリング機構を解明して、複製、修復、転写に共通する普遍的な制御機構を見つけ出すことを目的としている。

上記の目的を達するため、班員たちの開発したユニークな実験系、例えば損傷応答の生細胞でのリアルタイム可視化解析、プロテオミクスによる機能的複合体解析などの手法を駆使した共同研究により、修復が細胞内でどのように始まるか、そこにどのようなクロマチンリモデリング因子が関わっているのかを明らかにする。さらに網羅的なヒストン変異体を用いたヒストン修飾の損傷応答の解析、修復関連タンパク質に欠損を持つヒト遺伝病細胞や KO マウスなどを研究材料とする修復と複製・転写のカップリングの詳細な機構解明を行う。近年、種々のがんにおいてクロマチンリモデリング因子の異常が次々に見出されており、その機構解明にも本領域の研究が大いに役立つはずである。

なお本研究領域は、同時に発足した『平成 22 年度文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」』に参画しており、当初から他の新学術領域研究と「がん研究」という共通項で様々な連携を取っており、また支援班から色々な形での支援を受けている。

【研究の進展状況】

(1) 総括班

- 1) 平成 22 年 8 月 17 日-18 日 第 1 回領域会議を開催。場所: 学習院大学(東京)
- 2) 平成 22 年 10 月 26 日-30 日 第 7 回 3R Symposium を後援。場所: 富山国際会議場(富山)
- 3) 平成 22 年 12 月 7 日 BMB2010 において、ワークショップ「ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構」を開催。場所: 神戸ポートアイランド(神戸)
- 4) 平成 23 年 1 月 23 日-26 日 GENOFIELD2011 を共催。場所: 淡路夢舞台(淡路島)
- 5) 平成 23 年 5 月 30 日-6 月 1 日 第 2 回領域会議を開催。場所: プリンズホテル広島
- 6) 平成 23 年 10 月 25 日-27 日 第 21 回 DNA 複製・組換え・ゲノム安定性制御ワークショップを共催。場所: サンピア福岡(福岡)
- 7) 平成 23 年 10 月 26 日-28 日 第 10 回核ダイナミクス研究会を共催。場所: 北広島クラッセホテル(札幌)

- 8) 平成 23 年 12 月 9 日-10 日 第 27 回 RBC-NIRS 国際シンポジウムを共催。場所:コープ・イン・京都 (京都)
- 9) 平成 24 年 1 月 25 日-27 日 第 29 回染色体ワークショップを共催。場所:ホテルニュー水戸屋(仙台 秋保温泉)
- 10) 平成 24 年 4 月 11 日-14 日 4th Japan-US DNA Repair Meeting を共催。National Conference Center (Virginia, USA)
- 11) 平成 24 年 5 月 9 日-11 日 第 3 回領域会議を開催。場所:淡路夢舞台(淡路島)

(2) A01 班、A02 班、A03 班

各研究者及び各班が互いに相補出来る部分は補いつつ、それぞれ独自のアイデアで研究を遂行している。研究は概ね順調に進んでいるが、昨年の東日本大震災の影響で、一部、進行が遅れている部分も見られる。具体的なことは次項及び「主な研究成果」の項を参照されたい。

【研究を推進する上での問題点と今後の対応策】

本新学術領域研究の班員には、東北、関東地方の者が少なくなく、それぞれ程度の差はあるが、2011 年 3 月 11 日の東日本大震災の影響を受けた。領域代表者も含めて、計画研究代表者の3分の一にあたる3名がそのダメージから立ち直るのにかなりの時間を要した。材料によっては、他の班員等から譲り受けることも出来たが、特に不安定な精製タンパク質などは初めから実験をやり直さねばならないものも多く、多大な時間と労力のロスが生じた。また停電によるマウス飼育施設の空調のシャットダウンで貴重なトランスジェニックマウスが死亡するという被害にも見舞われた。東電の福島第一原発の事故は人災というべきものではあるが、基本的には地震・津波という天災であるので、やむを得ない面が大きい。いずれにしても研究計画の大幅な変更を余儀なくさせられた。

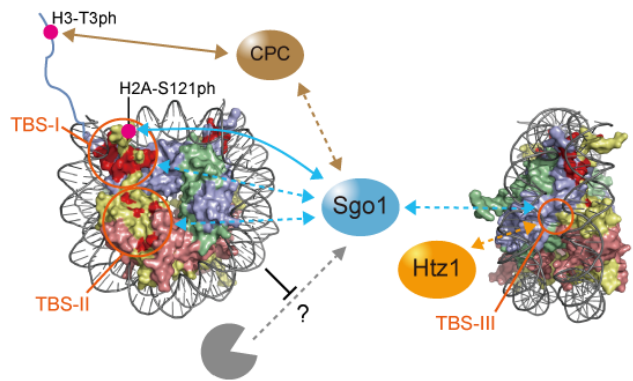
この遅れを取り戻すには、主に人的な補強が望まれるが、誰でもよいという訳ではないので、困難な点が多い。多少、予算的に援助をして頂ければポストドクなり院生のアルバイトなりでプラスにはなると思うが、現在の我が国の状況を考えると、それは望むのは贅沢というものであろう。何とか現人員でこれまで以上に頑張っってやっていくしかない。

上記の点を除けば、研究を推進する上での大きな問題点は見当たらない。強いて挙げるとすれば、特に公募研究に優秀な班員が多数加入して、領域内での競争が感じられ、領域会議の際、各人がどこまでホットなデータを披露出来るのか、という点が多少心配である。これはある意味では、うれしい悲鳴と捉えることも出来るが、実際に競合しそうなケースは悩ましい問題である。これに関しては、領域代表者はもちろんのこと、総括班の評価委員の先生方のお力を借りて、よい方向へ向けるように配慮していかなければならないと思う。

【主な研究成果(発明及び特許を含む)】

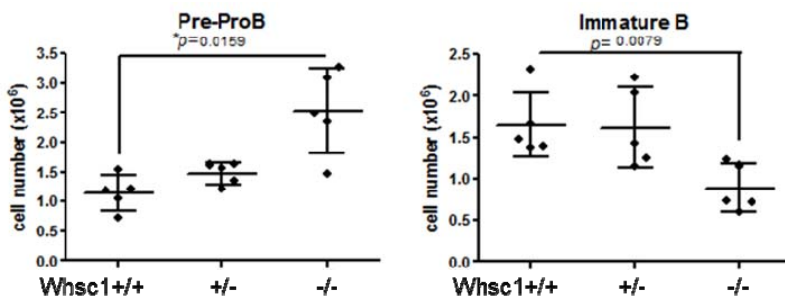
(1) A01 班: ヒストン修飾によるクロマチンリモデリングの研究

関班員(計画研究)は、出芽酵母のコアヒストン変異体ライブラリーを用いて、様々なDNA代謝反応に働くヒストンのアミノ酸残基について網羅的な解析を行っている。これまでに「染色体分配」に異常を示す変異株のスクリーニングから、合計24個のヒストン残基が染色体分配に関与することが分かった。これらの残基は、TBS-I、-II、-IIIと名付けたヌクレオソームの異なる領域にそれぞれ分布し、TBS-Iと-IIはShugoshinと呼ばれるタンパク質と、またTBS-IIIはヒストンH2AのバリエーションHtz1と相互作用することで円滑な染色体分配に寄与していることが判明した(EMBO J 2011)。



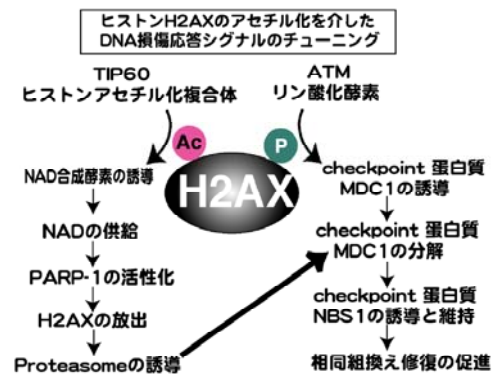
青田(浦)班員(計画研究)は、Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (*Whsc1*)がヒストン H3K36me 特異的な酵素であり、発育不良や精神遅滞を特徴とした4p-症候群の原因遺伝子であることを再構成クロマチン鑄型や遺伝子欠損マウスを独自に構築してこれまでに突き止めた(review, J Mol Med 2010)。これまでに *Whsc1* 欠損マウスの成長障害を組織別に比較して、胸腺と脾臓が極端に小さく、胎仔肝臓の造血幹細胞の培養および骨髄移植解析からリンパ系B細胞・T細胞の分化に異常を確認した。

図：骨髄におけるB細胞分化異常

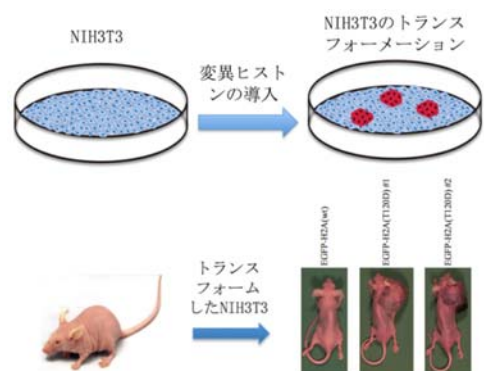


Whsc1 欠損マウスの骨髄細胞ではゲノム組換えの段階を経るにしたがって細胞数の減少が認められた(図)。以上の結果を踏まえて転写活性化自体をゲノム損傷の危機と見なし、転写およびゲノム組換え領域のDNA切断応答にH3K36メチル化酵素 *Whsc1* は機能するとのモデルを提唱している。

井倉班員(計画研究)は、ヒストン H2AX が、TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体によりアセチル化され、損傷クロマチンから放出されることを見出している。この H2AX 放出の分子機構として、ADP-リボシル化酵素 PARP-1 の補酵素である NAD の産生を促す NAD 代謝酵素が、DNA 損傷部位へ誘導されることを見出し、この誘導に TIP60 による H2AX のアセチル化が関与することを突き止めた(図)。一方で、転写反応と細胞内代謝システムがクロマチンを介してカップリングしていることを明らかにした(Mol Cell 2011)。このように NAD 代謝経路が、クロマチンを介して DNA 損傷応答シグナルとカップリングしているという知見は、細胞内代謝システムとの連携が、転写および DNA 修復機構において普遍的な制御であることを示している(投稿準備中 1)。さらに井倉は、ヒストン H2AX のクロマチンからの放出がプロテアソームの DNA 損傷部位への誘導を促し、S 期におけるチェックポイントタンパク質 MDC1 の分解とそれに続く NBS1 と RAD51 の誘導と維持、さらに相同組換え修復の促進をもたらすことを明らかにしている(投稿準備中 2)。このようにクロマチンの動的変化を介した DNA 損傷応答シグナルのエピジェネティック制御の一端が明らかになりつつある。



伊藤班員(公募研究)はヒトがんで高い頻度で検出したヒストン翻訳後修飾を模倣した変異ヒストンを導入し、表現型を調べた。変異ヒストンを NIH3T3 に導入するとトランスフォームしヌードマウスに腫瘍を形成した。すなわちヒストン翻訳後修飾ネットワーク異常により転写



普遍制御のかく乱(エピジェネティックな不安定性)が生じ、癌化が引き起こされたと考えられる(投稿準備中)

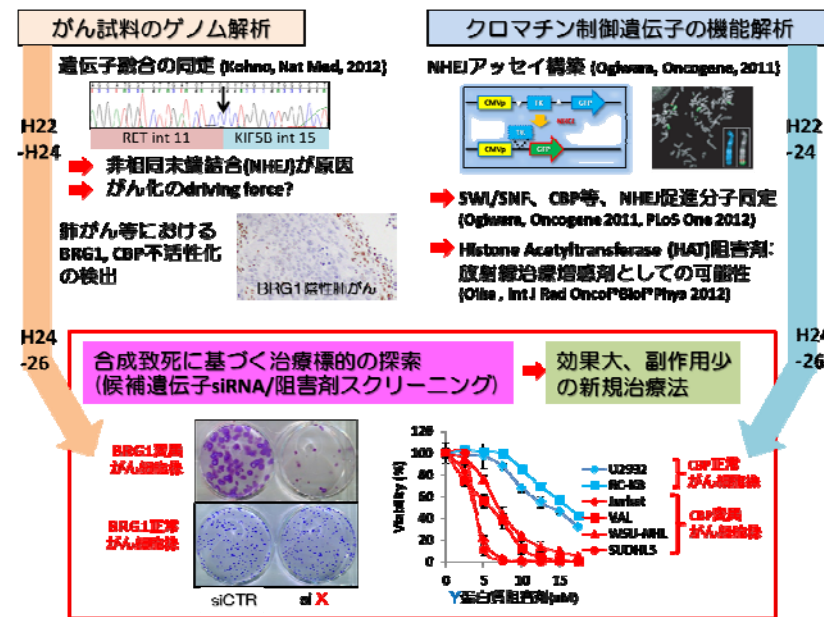
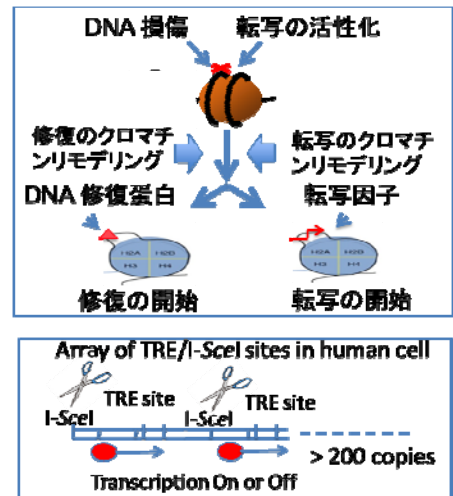
白井班員(公募研究)は、分裂酵母のCul4ユビキチンリガーゼ複合体によってユビキチン修飾されるタンパク質を同定するため、まず自身が以前に構築したGST-Ub法を応用し、ユビキチン化修飾を受けるヘテロクロマチン因子のスクリーニングを行った。その結果、ヘテロクロマチン関連因子59種類のうち、25種類のタンパク質のユビキチン化を見出した。さらに、これらのユビキチン化タンパク質の中からCul4ユビキチンリガーゼの構成因子をコードする*rik1*や*clr4*を破壊した約200株を作製し、Cul4ユビキチンリガーゼによってユビキチン化されるタンパク質の同定を行った結果、5種類のタンパク質を基質の候補として見出した。そのうちの 하나가ヘテロクロマチンタンパク質HP1/Swi6であり、Cul4ユビキチンリガーゼ複合体がSwi6のユビキチン様修飾を直接的もしくは間接的に行っていることが示唆される(投稿準備中)。



その結果、ヘテロクロマチン関連因子59種類のうち、25種類のタンパク質のユビキチン化を見出した。さらに、これらのユビキチン化タンパク質の中からCul4ユビキチンリガーゼの構成因子をコードする*rik1*や*clr4*を破壊した約200株を作製し、Cul4ユビキチンリガーゼによってユビキチン化されるタンパク質の同定を行った結果、5種類のタンパク質を基質の候補として見出した。そのうちの 하나가ヘテロクロマチンタンパク質HP1/Swi6であり、Cul4ユビキチンリガーゼ複合体がSwi6のユビキチン様修飾を直接的もしくは間接的に行っていることが示唆される(投稿準備中)。

(2) A02 班: クロマチンリモデリングの作用機構と疾患への影響

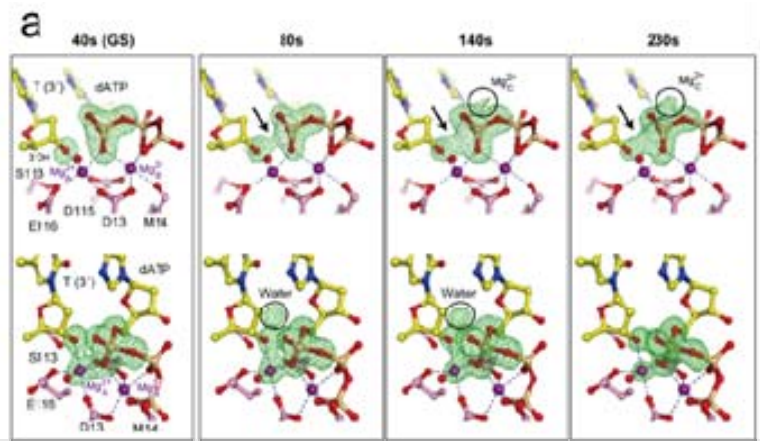
安井班員(計画研究)は、波長の異なるレーザー光を用い、細胞核に特異的な DNA 損傷を誘起する系を既に開発しているが、今回、修復と転写を同じ場所で行なわせて、集積するクロマチンリモデリング因子(CR 因子)を可視化して比較する新たな実験系を構築した(下図)。その系を用い、転写開始に必要な多くの CR 因子が二重鎖切断の修復開始に機能することを見出した。また ATP 依存的 CR 因子の ISWI ファミリーの ACF1 が DNA 二重鎖切断修復の KU タンパク質に結合し非相同末端結合(non-homologous end joining: NHEJ)反応を開始することを発見した(Mol Cell 2010)。さらに癌細胞で発現の欠損している多くの CR 因子が修復にも重要であることを見出している。これは効果的な癌治療につながる可能性が高いと考えられる。例えば、胃がんや腎がんのゲノムシーケンスで高頻度変異が見つかった CR 因子 ARID1A は NHEJ の開始に必須である。また安井班員は、特定のタンパク質にタグを付け、目的のタンパク質に結合するタンパク質を質量分析器を用いて網羅的に解析する系も立ち上げており、この安井班員の系は、多くの班員が共同研究によって利用している。



河野班員と荻原班員(計画研究代表者及び分担者)は、ヒトがん試料のゲノム解析を通じて、NHEJ 修復ががん化の driving force となっていること、また、がん細胞では当該修復に関わる BRG1 や CBP 等のクロマチン制御遺伝子群に異常が生じていることを明らかにした。一方、上記タンパク質が NHEJ 修復に関与していることを独自のアッセイ系を用いて明らかにした。現在、両結果に基づき BRG1・CBP 遺伝子異常を持つがん細胞を特異的に殺傷するための治療標的を探索しており、現時点で標的遺伝子として ATP 分解酵素およびヒストンアセチル化酵素をそれぞれ同定している。

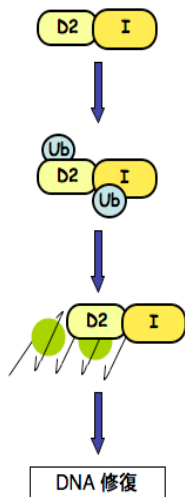
山縣班員と森岡班員(計画研究代表者と分担者)は、領域代表者の花岡らが機能を発見し、米国 NIH のグループと損傷 DNA との共結晶の構造を解析している DNA ポリメラーゼ η に関して、同 NIH グループとの共同で動的タンパク質結晶学という新しい手法と生化学的手法を合わせて、結晶内での DNA ポリメラーゼ反応の一連の過程(図参考)

を解析し、全く予測されていなかった新しい反応機構を解明したことにより、これまでの DNA ポリメラーゼ反応機構の報告について再検討の必要性が示唆されるという成果を得た (Nature, in press)。またゲノムの酸化損傷を抑制する酸化ヌクレオチド分解酵素について、立体構造に基づく機能解明 (NAR, 2011) や新しい酵素機能の解明 (JBC, in press) を行った。安井らと共同で行っている ATP 依存クロマチンリモデリング因子 ISWI 複合体の立体構造・機能解析については、各構成タンパク質やそのドメインの高純度調製・結晶化と相互作用解析や ISWI 複合体の昆虫細胞での共発現化を試みている。現在、純度よく精製できたタンパク質やそのドメインとの相互作用解析と 1 種のタンパク質複合体と 1 種のタンパク質ドメインの結晶を得、データ測定に向けて結晶の最適化を行っている。また、ISWI 複合体の 4 種の構成因子の昆虫細胞内共発現が確認できたので、現在、4 者複合体としての調製方法を検討中である。



石合班員 (公募研究) は、制がん剤として臨床で用いられているシスプラチンなどの DNA 鎖間架橋 (interstrand cross-link: ICL) 剤に高感受性を示す

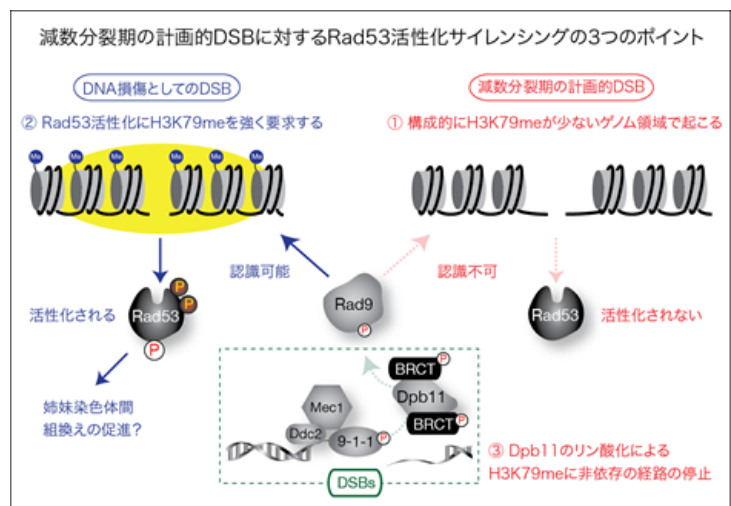
DNA 損傷/ DNA複製フォークの停止



1. クロマチン制御に必須なFANCD2モノユビキチン化の分子機構の解明
 ・DNA、FANCD2-FANCI複合体形成が必要 (Nuc. Acid. Res. 2012)
 ・ATRIP-ATRキナーゼ複合体によるFANCIリン酸化が必要 (Can. Res. 2012)
2. クロマチンにおけるFANCD2の酵素機能
 ・ヒストンシャペロン・クロマチンアセンブリー活性の発見 (論文投稿中)
3. FA経路の下流経路の同定
 ・Mcm8-Mcm9がFA経路の下流で機能することを発見 (Mol. Cell. 印刷中)

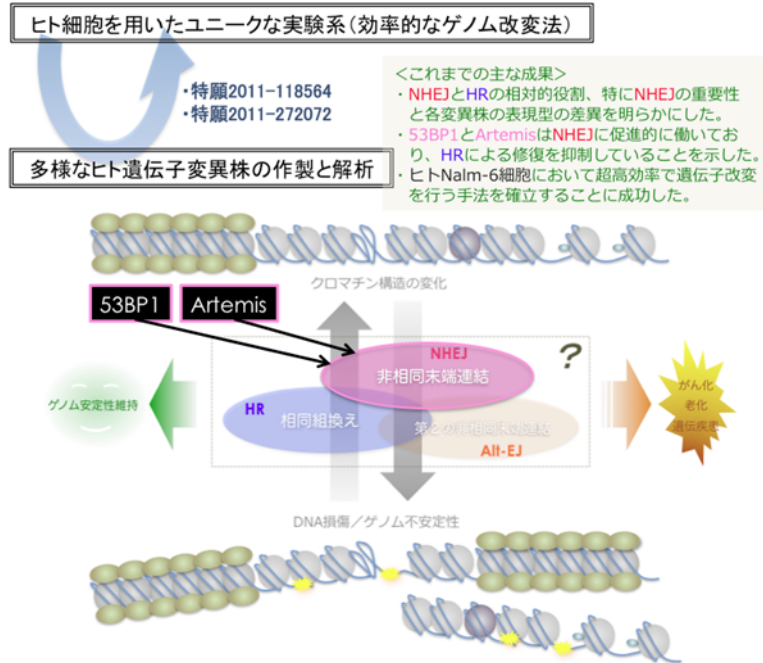
ファンコニ貧血 (Fanconi anemia: FA) の原因遺伝子産物を中心とした DNA 修復系の研究から、FA とクロマチンの制御とを繋ぐ分子機構を明らかにしつつある (左図)。特に FANCD2-FANCI 複合体のモノユビキチン化やリン酸化といったタンパク質の翻訳後修飾が重要な役割を果たしていることが分かってきており、他の DNA 修復系との類似点がみられる。さらにそれらとクロマチンアセンブリー活性との関連や FA 経路の下流で Mcm8-Mcm9 が働いているという興味深い知見も得られている。

臼井班員 (公募研究) は、ゲノム変化を伴わない姉妹染色体間相同組換え (homologous recombination: HR) に DNA 損傷チェックポイントが関与する可能性を調べている。そこで Rad53 チェックポイントキナーゼに着目した。Rad53 は、体細胞と異なり相同染色体間 HR が優位になる減数分裂期において、配偶子形成に必要な HR を開始する計画的 DSB (二本鎖切断) によっては活性化されない。しかし Rad53 過剰発現は相同染色体間 HR を阻害し、姉妹染色体間 HR を促進する活性を持つことが示唆された。Rad53 の活性化には、その活性化タンパク質 Rad9 が DSB 近傍に局在する必要がある。Rad9 の DSB 局在は、ヒストン H3 のメチル化リシン 79 (H3K79me) への結合を介する場合と、H3K79me 非依存的に Dpb11 への結合を介する場合の二つの経路が存在する。臼井班員はゲノムワイドな情報から減数分裂期の計画的 DSB が構成的に H3K79me の少ない領域で起きることに注目した。一方、減数分裂期における DNA 損傷としての DSB に対する Rad9/Rad53 の活性化は、



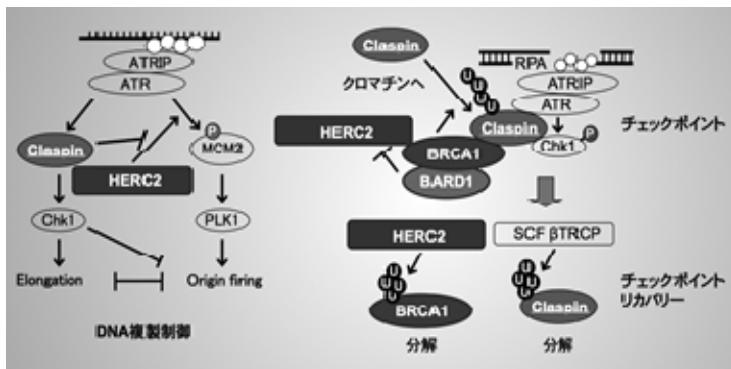
H3K79meに強く依存することを見出した。よってH3K79meの少ない領域で起きる計画的DSBはRad9に認識されないと考えられる。Rad9を強制的に計画的DSBに局在させる系を構築してRad53が活性化されたことからこの可能性を強く支持した。さらにH3K79me非依存の経路はDpb11のリン酸化によって抑制される可能性を示し、計画的DSBが認識不可になることを示唆した。以上の結果の重要性は、1) 過剰発現でなく生理的に意味のある活性型Rad53による組換え修復制御の解析系を得ることができたこと、2) エピジェネティクスによってDSB形成以前に規定されたゲノム環境がDNA損傷チェックポイントの活性化制御に関与することが示唆されたことである。

足立班員(公募研究)は、最も重篤なゲノム損傷であるDSBに着目し、研究している。DSBはHRまたは非相同末端結合(NHEJ)によって修復されるが、経路選択の機構やクロマチン構造との関連については不明な点が多い。足立班員は、ヒト培養細胞を用いた逆遺伝学的手法により、これらの課題の究明に取り組んでいる。これまでに、さまざまなNHEJ変異株(DNA ligase IV, Artemis, DNA-PKcs)の作製と解析を行い、これらがそれぞれ異なる表現型を示すことを明らかにした。また、RAD54変異株やその二重変異株の解析から、さまざまなDNA損傷に対する相同組換えとNHEJの相対的役割を明らかにし、NHEJ-firstモデルを提唱するに至った。さらに、二本鎖切断修復の経路選択に(すなわちabortive NHEJから別経路への移行に)Artemisや53BP1が関与している可能性を示した。特に53BP1とDNA ligase IVの二重欠損下では相同組換え頻度の上昇が顕著であった。一方、こうした研究の過程で、ヒトNalm-6細胞において遺伝子ターゲティング効率を最大100%にまで上昇させることに成功し、特許出願も行った。



また、RAD54変異株やその二重変異株の解析から、さまざまなDNA損傷に対する相同組換えとNHEJの相対的役割を明らかにし、NHEJ-firstモデルを提唱するに至った。さらに、二本鎖切断修復の経路選択に(すなわち abortive NHEJ から別経路への移行に)Artemis や 53BP1 が関与している可能性を示した。特に 53BP1 と DNA ligase IV の二重欠損下では相同組換え頻度の上昇が顕著であった。一方、こうした研究の過程で、ヒト Nalm-6 細胞において遺伝子ターゲティング効率を最大 100%にまで上昇させることに成功し、特許出願も行った。

太田班員(公募研究)は、主にHERC2、Claspin および BRCA1 がDNA複製とチェックポイントに果たす役割について解析した。その結果、HERC2はBRCA1を介してClaspinに結合し、DNA複製を協調的に制御することをDNA combing法にて明らかにした。DNA複製阻害により、HERC2はATRIPと結合し、ATRによるMCM2のリン酸化を促進し、DNA複製起点発火を促し、伸長反応を抑制すること、このHERC2の作用をClaspinが抑制することが示唆された(図:DNA複製制御)。一方、HERC2がBARD1から解離したBRCA1を分解し、チェックポイントから細胞周期へのリカバリーを促進することを平成22年に



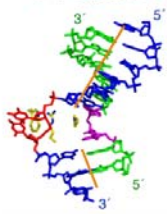
報告していたが、23年度の研究結果から、BRCA1がClaspinをユビキチン化し、クロマチンに誘導することがChk1の活性化に必要であることが判明した(図:チェックポイント)。以上よりHERC2、ClaspinおよびBRCA1が相互作用によりDNA複製とチェックポイントを制御していることが明らかとなった。

(3) A03班: 修復と転写、修復と複製のカップリング

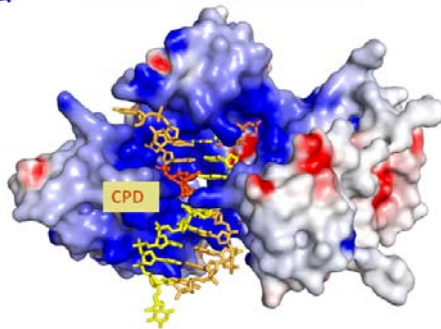
花岡班員と**益谷班員**(計画研究代表者及び分担者)は、山縣班員の項で触れた米国NIHのWei Yang博士らとの共同研究で、哺乳類細胞の損傷乗り越え複製(translesion synthesis: TLS)において中心的な役割を担うDNAポリメラーゼ・イータ(Pol η)と紫外線による最も主要なDNA損傷であるシクロブタン型ピリミジン二量体(cyclobutane

ヒトDNAポリメラーゼ・イータは分子の副え木のように働く

CPDを含むDNAは折れ曲がってちょうど骨折しているような構造をとる



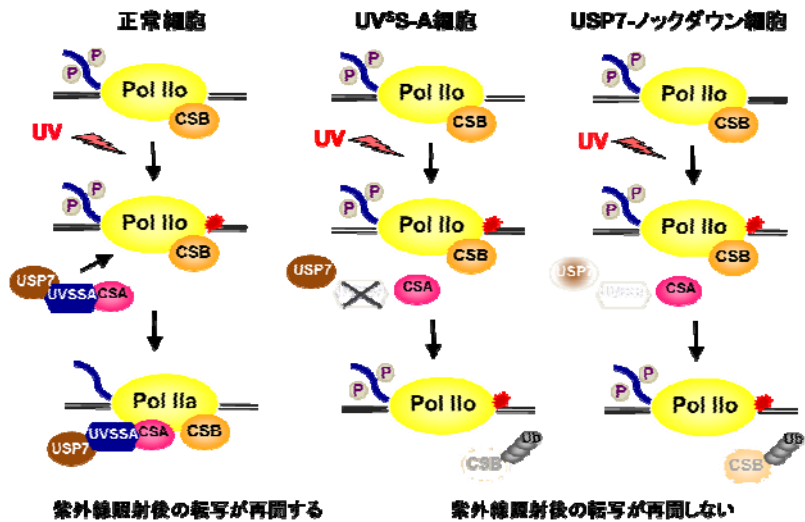
ヒトDNAポリメラーゼ・イータは、CPDを含むDNAが正常なB型構造をとるように働く



pyrimidine dimer: CPD)との共結晶構造を明らかにし、正確な TLS を可能にする構造基盤を明らかにした(図及び Nature 2010)。一方、シスプラチンによる鎖内架橋を有する DNA との共結晶構造も明らかにし、Polη が損傷の種類によって異なる構造をとることを明らかにした(PNAS 2012)。また、Polη、Polι、Polκ の単独、二重あるいは三重ノックアウトマウス由来繊維芽細胞に REV1 との相互作用部位あるいは触媒性部位に変異を有する Polη を発現させる実験系を構築し、紫外線感受性と突然変異誘発を調べた。その結果、Polη が TLS を出来ない場合、REV1 を介して Polκ が紫外線損傷を誤りがちに乗り越える経路の

存在が示唆された(Genes Cell 2012)。さらに、二本鎖 DNA 鎖切断の修復に関与すると考えられていた修復タンパク質 NBS1 が、ユビキチン系を介して TLS タンパク質を制御していることを明らかにした(Mol Cell 2011)。これらの成果により、複製と TLS、複数の TLS 反応、及び TLS と修復、とを繋ぐ制御機構の存在が明らかになってきた。

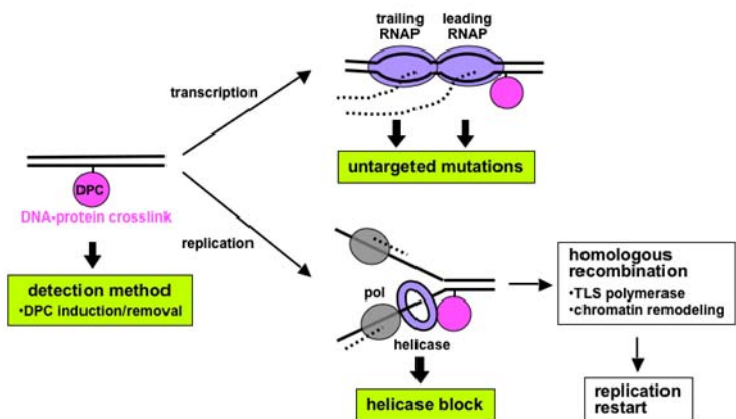
田中班員(計画研究)は、日光過敏性と皮膚色素沈着や乾燥を臨床的特徴とする遺伝疾患で、「転写と共役した修復」(transcription-coupled repair: TCR) を特異的に欠損している紫外線高感受性症候群 (UV-sensitive syndrome: UV^SS) の原因遺伝子をクローニングに成功した。田中班員は、微小核融合による染色体導入法や CGH array 法を用い、遺伝的相補性 A 群 UV^SS (UV^SS-A)細胞の TCR 欠損を相補する遺伝子として *KIAA1530* 遺伝子を同定した。UV^SS-A 細胞は *KIAA1530* 遺伝子にホモ接合性のノンセンス突然変異や1塩基欠失によるフレームシフト突然変異をもつことを見だし、*KIAA1530* が UV^SS-A の原因遺伝子であることを確認し、*KIAA1530* を *UVSSA* 遺伝子と命名した。さらに、UVSSA タンパク質は脱ユビキチン化酵素 USP7 と複合体を形成し、紫外線照射細胞において CSB タンパク質の脱ユビキチン化、ひいてはプロテアソームによる CSB タンパク質の分解を抑制し、DNA 損傷後の転写の再開に関与することを明らかにした(Nat Genet 2012) (図及びその説明:新規 TCR 因子 UVSSA-USP7



複合体の発見と TCR における CSB の動的安定性と転写再開への関与)

他方、色素性乾皮症 D 群(XPD)タンパク質は、基本転写及びヌクレオチド除去修復に必須の TFIIH のサブユニットの一つとして知られているが、今回、XPD タンパク質が、TFIIH 非依存性に、MMS19 や MIP18 などと新規 XPD タンパク質複合体 (MMXD と命名)を形成し、それが染色体分配に関与すること、XP-D 及び XP-D/CS 患者細胞では染色体分配の異常が高頻度に認められることを明らかにした。XP や CS の高発がん性、早期老化に染色体分配の異常が関与していることを示唆した(Mol Cell 2010)。

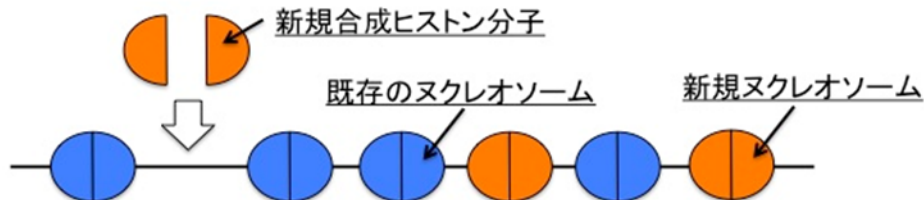
井出班員(計画研究)は、DNA-タンパク質ク



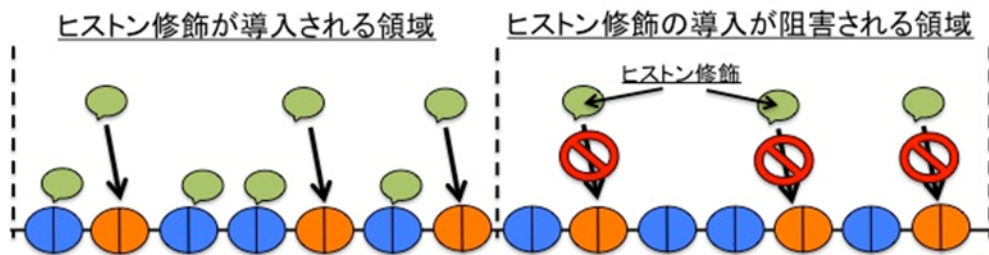
ロスリンク(DNA-protein crosslink: DPC)が転写や複製にどのような影響を及ぼすかを調べている。今回、井出班員は、DPC で停止した RNA ポリメラーゼは、損傷のない鋳型領域で高頻度に転写エラーを誘発すること(新規な転写エラー誘発機構, JBC 2012)、また DPC は従来の損傷と異なり、フォークの先頭で働く複製ヘリカーゼの進行を阻害すること(新しい複製阻害モード, 論文準備中)を見出した。さらに DPC の新規な検出法を開発し、DPC の細胞内動態解析を可能にした(NAR 2012)。

増本班員(公募研究)の研究成果は以下の図の通りである(PLos One 2011)。

1. 複製フォーク通過後に形成されるほとんどの染色体クロマチン領域上に新規に合成されたヒストン分子のみで形成された新しいヌクレオソームが挿入されていく。



2. 新規に形成されたヌクレオソーム中のヒストンへの化学修飾は、隣接する既存のヌクレオソーム中のヒストン修飾情報をコピーするのではなく、導入されたクロマチンの種類、染色体上の位置によって導入の可否が決められている。



山下班員(公募研究)は、がんの発生・進行において中心的役割を果たす、様々な機序によるゲノム不安定性に着目して研究している。特に発がん初期過程においては、がん遺伝子による DNA 複製とそれに伴う DNA 損傷の重要性が提唱されているが、これに関与する DNA ポリメラーゼは明らかではない。山下班員は、がん遺伝子サイクリン E の発現が引き起こす DNA 再複製に、Y-family ポリメラーゼ (Y-Pol) のメンバー Pol η が関与することを見出した。また、他の Y-Pol やがん遺伝子についても同様の予備的結果を得ている。これらの知見は、発がん過程における Y-Pol の新しい役割を示唆している。

サイクリンEなど癌遺伝子の活性化

DNA複製開始の亢進

DNA再複製

Y-family
ポリメラーゼ

ゲノム不安定性

- ・ 遺伝子増幅
- ・ 遺伝子再構成
- ・ 点突然変異 (塩基置換など)

丹伊田班員(公募研究)は、DNA 損傷と複製チェックポイントの関

連に興味を持って研究を遂行している。現在は、replication origin において複製前複合体(pre-RC)形成に必須の因子

として報告されている HBO1 について解

析を進めている。今回、丹伊田班員は、

DNA 損傷後にこの HBO1 がチェックポイント因子である ATM/ATR によりリン

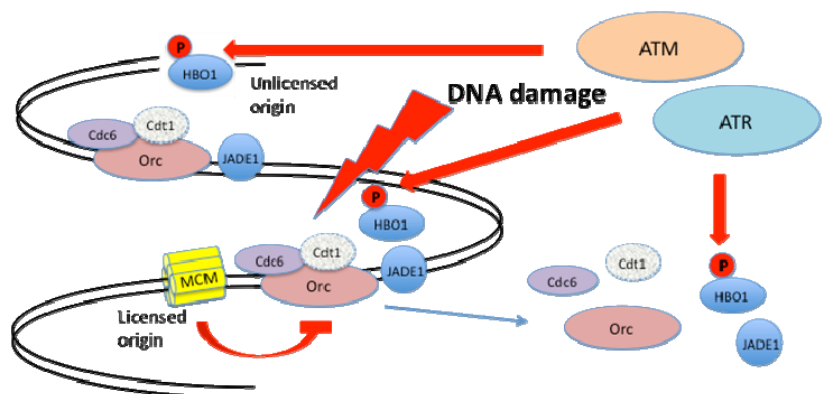
酸化をされ、HBO1 複合体中の JADE-1 と

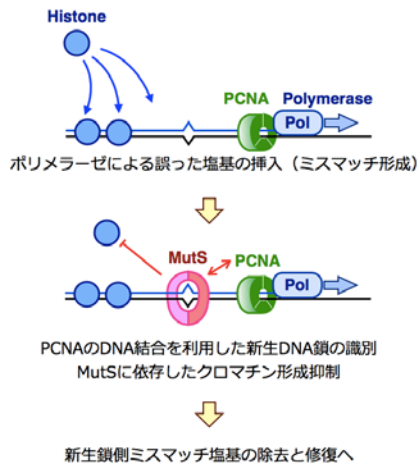
解離することにより replication origin から

遊離することを突き止めた。この機構は

DNA 損傷後に pre-RC 形成を制御する

新規の機構であると考えられる。



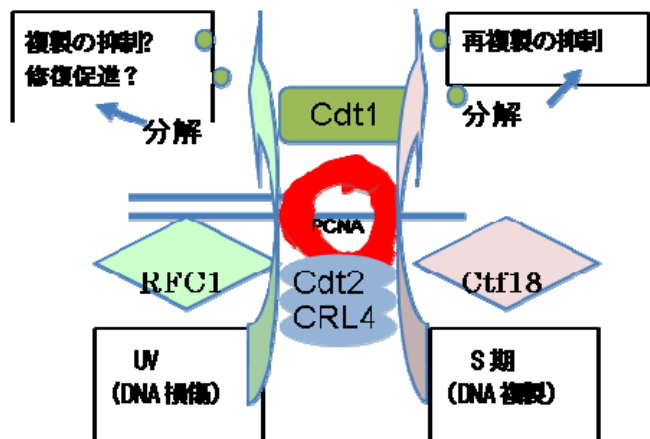


現在のワーキングモデル図

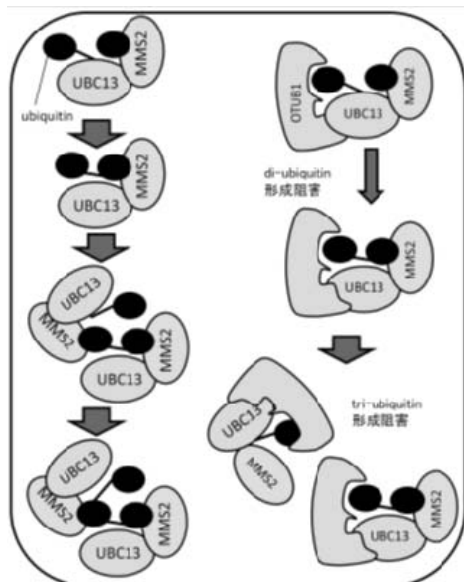
ミスマッチ塩基に結合した MutS および他の MMR 因子は、PCNA との相互作用により新生 DNA 鎖を識別し、鎖特異的な修復を開始する。この間、この領域のクロマチン形成は、MutS に依存した反応により抑制されている。これら二つの反応の分子機構が、今後の重要な研究課題である。

高橋班員(公募研究)は、ミスマッチ修復(MMR)の機構について研究をしている。MMRはDNA合成の誤りを修復する機構であり、突然変異や発癌の抑制に重要な役割を果たす。MMRはDNA合成後に機能し、ミスマッチ塩基対の認識、新生DNA鎖の識別、新生鎖側塩基の除去と再合成を経てミスマッチ塩基を修復する。これらの反応にはクロマチン構造が阻害的に働くと予想されるが、MMRがクロマチン形成やDNA複製とどのように協調して機能するかはほとんど分かっていない。本研究では、ツメガエル卵の核質抽出液を新しいモデル系に用い、DNA合成と協調したMMR反応、およびクロマチンの形成反応を同時に再現する試験管内系を作成した。これを用いてこれまでに、1)ミスマッチ部位ではMMR因子MutSに依存してクロマチン形成が抑制される、2)DNA複製因子PCNAのDNA結合の方向性がMMRの鎖特異性を決定する、という二つの新しい反応を発見した。これらの発見は、PCNAがDNA合成とMMRを橋渡しすることにより新生鎖が識別されること、および、その際のクロマチン形成はMutSに依存した反応により抑制されることを強く示唆する(投稿準備中)。

西谷班員(公募研究)は、PCNAに着目して複製と修復のカップリングの研究を行っている。PCNAは、元来DNAポリメラーゼの補助因子として同定されたが、DNA修復やクロマチン形成因子を制御して数多くのクロマチン動態制御に関わっている。さらに、ユビキチンリガーゼCRL4(Cul4-DDB1)-Cdt2による複製のライセンス化因子Cdt1の分解を介することが分かってきた。西谷班員は、PCNAのクロマチンローディングに関わる3種の因子(RFC1-RFC, Ctf18-RFC, Elg1-RFC)を解析することにより、UV損傷のヌクレオチド除去修復の過程ではRFC1が、S期DNA複製時にはCtf18が関わることを見いだした。PCNAローダーは、DNA修復と複製の過程でPCNAを上手く使い分けてCdt1の分解を引き起こし、異常な複製や修復を抑制すると考えられる(MCB 2012)。



中田班員(公募研究)は、クロマチンのユビキチン化、脱ユビキチン化について、関心を持って研究を進めている。脱ユビキチン化酵素OTUB1はE2ユビキチン結合酵素と結合してそのE2活性を抑制することによりDNA二本鎖損傷部位

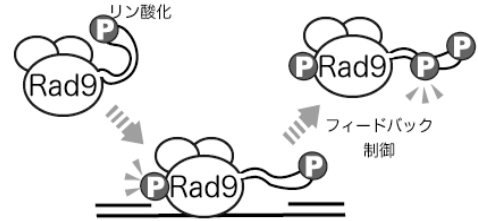


でのクロマチンユビキチン化を抑制している。OTUB1によるE2:Ubc13の機能抑制機構について詳細に検討するため、OTUB1-Ubc13/Mms2からなる複合体の構造解析を行った。これにより、OTUB1とUbc13との結合に重要な3つのアミノ酸が同定されるとともに、OTUB1のN末がUbc13にチャージしたユビキチンとの結合に重要な役割を果たしていることが示された。この結果は細胞生物学的な実験によりDNA損傷応答の制御においても重要であることが示された。また、Ubc13/Mms2によるユビキチン鎖形成において、OTUB1はジユビキチン形成をあまり抑制しないにもかかわらず、トリユビキチン化を強く抑制するという生化学実験データを得た。これはOTUB1-Ubc13/Mms2複合体が他の複合体と物理的に接触できないためであると説明された。

DNA二本鎖切断時に起こるヒストンH2Aユビキチン化はUbc13とともに働くE3ユビキチンリガーゼであるRNF8およびRNF168によって行われている。RNF8やRNF168をノックダウンした細胞では放射線感受性が増強するが、これは相同組換え経路の抑制によるものではないことが示された。一方、BRCA1と53BP1が欠損するときにはRNF8依存

性に相同組換え修復が行われることを発見した。これは、BRCA1 変異型乳癌の新たな治療法を開発する上での重要な手がかりとなる可能性がある(特許出願済み)。

古谷班員(公募研究)は、チェックポイントタンパク質 Rad9 に着目して研究を進めている。細胞内のゲノム DNA 損傷は検出された後に修復される。これまでの分裂酵母を用いた研究結果から、検出機構であるチェックポイント機構が DNA 修復機構と損傷部位上で入れ替わる事が円滑な DNA 損傷修復の進行に重要であるとのモデルを提唱して来た。とりわけチェックポイントタンパク質 Rad9 の段階的なリン酸化により DNA 損傷部位への脱着が制御されるフィードバック制御があることを見出して来た(図参照)。この“入れ替え反応”の分子基盤を原子レベルで理解するため、試験管内再構成系の作成を目指し、Rad9 複合体と3つのリン酸化酵素を含むタンパク質を精製した。さらに、タンパク質の形の観察に適した原子間力顕微鏡を用いることで Rad9 複合体が、球状ドメインに細い尻尾が付加された様な構造をとることを確認した。尻尾部分はリン酸化を受ける Rad9 のカルボキシル末端部に相当すると予想され、リン酸化状態に応じた尻尾構造の変化により DNA 損傷部位への結合が制御されると予想している。また、サイズの大きなヒト培養細胞内でのタンパク質動態の解析を通じてリン酸化フィードバック制御の解析をヒト Rad9 オーソログへと展開済みであり、チェックポイント機能のがん抑制機構へと繋がることを期待している。

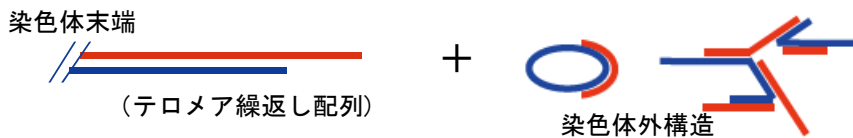


鍋谷班員(公募研究)は、以下の図に示すような、ALT 細胞における特徴的なテロメアに関する研究成果を挙げた。

ALT 細胞の特徴 = 多様なテロメア DNA 構造

Nabetani and Ishikawa (2009)

総説 Nabetani and Ishikawa (2011)




テロメア DNA の変化 (伸長、短小化) の測定が困難 (ALT 機構研究の大きな問題点)

(これまでの例: 50 世代以上の継代培養が試みられている)

(本研究の成果)

組換えによるテロメア維持機構 (ALT: alternative lengthening of telomeres) の検出系の確立



(1) 一つ染色体末端にタグ配列をもつ: 特定のテロメアのみ検出対象

(2) タグ配列がダイレトリートである: 分子内または姉妹染色体間の交叉を検出

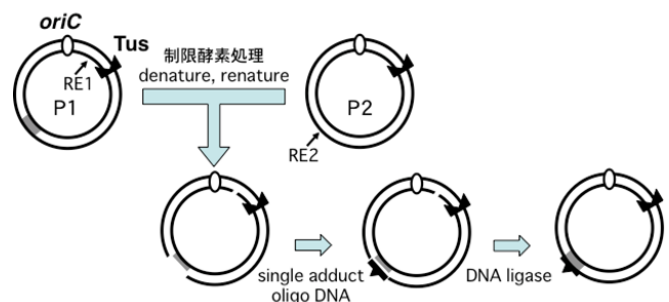
(3) 最末端部分のテロメアが短い: 伸長の検出分解能が高い

10-20 世代 (培養期間で 14-21 日) でテロメア DNA の伸長が検出可能

真木班員(公募研究)は、DNA 損傷により停止した転写装置が DNA 複製フォークの進行にどのような影響を与えるのかを分子レベルで解明し、転写装置により進行が阻害された DNA 複製がどのようにして回復するのかを明らかにしようとしている。

これまでに *in vitro* *oriC* プラスミド DNA 複製系に用いる特定の部位に DNA 損傷を導入した鋳型 DNA の新規の調製法の確立と、それにより得られた鋳型 DNA を用いた複製フォークの進行の阻害および回復の過程の解析を中心に研究を進めた。

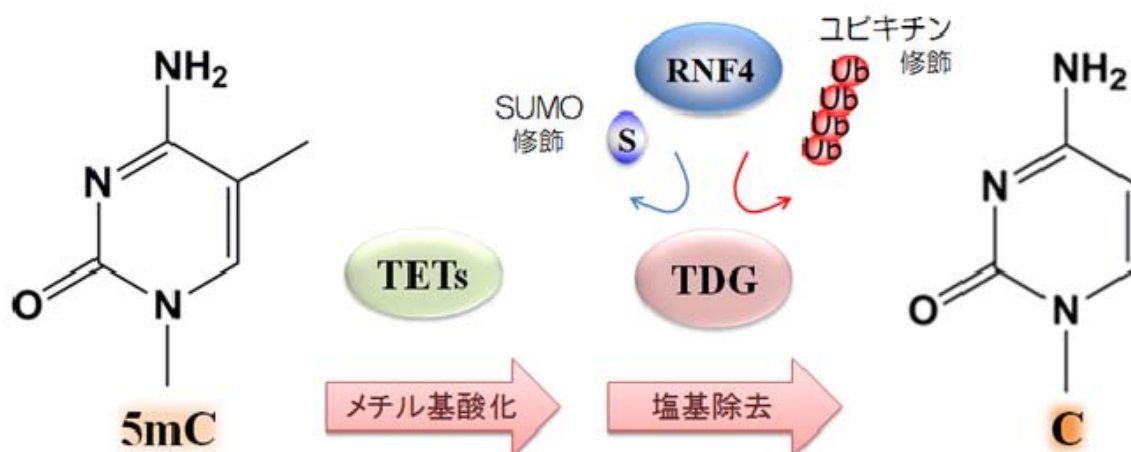
単一 DNA 損傷を持つプラスミド DNA の改良型調製法



齊藤班員(公募研究)の研究成果は以下の図の通りである。

TDGによる塩基除去修復(BER)と DNA脱メチル化反応の分子制御の解明

成果1: TDGはSUMO修飾とユビキチン修飾の標的
成果2: 細胞周期依存的な分解と非依存的な安定化機序の存在



【研究成果の公表の状況(主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等)】

(1) 主な論文等一覧について(欧文論文:134件、和文論文:7件、出願特許:3件)

論文・著書(研究代表者: 二重下線, 研究分担者: 一重下線, *: corresponding author)

A01 班: 計画研究

関 政幸

1. Endo, H., Nakabayashi, Y., Kawashima, S., Enomoto, T., *Seki, M., and *Horikoshi, M. (2012) Nucleosome surface containing nucleosomal DNA entry/exit site regulates H3-K36me3 via association with RNA polymerase II and Set2. **Genes Cells** 17, 65-81.
2. Nomura, H., Yoshimura, A., Edo, T., Kanno, S.I., Tada, S., Seki, M., Yasui, A., and *Enomoto, T. (2012) WRNIP1 accumulates at laser light irradiated sites rapidly via its ubiquitin-binding zinc finger domain and independently from its ATPase domain. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 417, 1145-1150.
3. Saito, Y., Ono, T., Takeda, N., Nohmi, T., Seki, M., Enomoto, T., Noda, T., and *Uehara, Y. (2012) Embryonic lethality in mice lacking mismatch-specific thymine DNA glycosylase is partially prevented by DOPS, a precursor of noradrenaline. **Tohoku J. Exp. Med.** 226, 75-83.
4. Kawashima, S., Nakabayashi, Y., Matsubara, K., Sano, N., Enomoto, T., *Tanaka, K., *Seki, M., and *Horikoshi, M. (2011) Global analysis of core histones reveals nucleosomal surfaces required for chromosome bi-orientation. **EMBO J.** 30, 3353-3367.
5. Yoshimura, A., Akita, M., Hosono, Y., Abe, T., Kobayashi, M., Yamamoto, K.I., Tada, S., *Seki, M., and *Enomoto, T. (2011) Functional relationship between Claspin and Rad17. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 414, 298-303.
6. Ishikawa, K., Ohsumi, T., Tada, S., Natsume, R., Kundu, L-R., Nozaki, N., *Senda, T., Enomoto, T., *Horikoshi, M., and *Seki, M. (2011) The roles of histone chaperone CIA/Asf1 in nascent DNA elongation during nucleosome replication. **Genes Cells** 16, 1050-1062.
7. Abe, T., Sugimura, K., Hosono, Y., Takami, Y., Akita, M., Yoshimura, A., Tada, S., Nakayama, T., Murofushi, H., Okumura, K., Takeda, S., *Horikoshi, M., *Seki, M., and *Enomoto, T. (2011) The histone chaperone FACT maintains normal replication fork rates. **J. Biol. Chem.** 286, 30504-30512.
8. Kanamori, M., *Seki, M., Yoshimura, A., Tsurimoto, T., Tada, S., and *Enomoto, T. (2011) WRNIP1 promotes binding of WRN to template-primer DNA. **Biol. Pharm. Bull.** 34, 1314-1318.
9. Hosono, Y., Abe, T., Ishiai, M., Takata, M., Enomoto, T., and *Seki, M. (2011) The role of SNM1 family nucleases in

- etoposide-induced apoptosis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** *410*, 568-573.
10. Abe, T., Yoshimura, A., Hosono, Y., Tada, S., Seki, M., and *Enomoto, T. (2011) The N-terminal region of RECQL4 lacking the helicase domain is both essential and sufficient for the viability of vertebrate cells. **Biochim. Biophys. Acta** *1813*, 473-479.
 11. Ohkawa, M., Ohno, Y., Masuko, K., Takeuchi, A., Suda, K., Kubo, A., Kawahara, R., Okazaki, S., Tanaka, T., Saya, H., Seki, M., Enomoto, T., Yagi, H., Hashimoto, Y., and *Masuko, T. (2011) Oncogenicity of L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) revealed by targeted gene disruption in chicken DT40 cells: LAT1 is a promising molecular target for human cancer therapy. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** *406*, 649-655.
 12. Kundu, L. R., Seki, M., Watanabe, N., Murofushi, H., Furukohri, A., Waga, S., Score, A. J., Blow, J. J., Horikoshi, M., Enomoto, T., and *Tada, S. (2011) Biphasic chromatin binding of histone chaperone FACT during eukaryotic chromatin DNA replication. **Biochim. Biophys. Acta.** *1813*, 1129-1136.
 13. Inoue, E., Tano, K., Yoshii, H., Nakamura, J., Tada, S., Watanabe, M., *Seki, M., and *Enomoto, T. (2010) SOD1 is essential for the viability of DT40 cells and nuclear SOD1 functions as a guardian of genomic DNA. **J. Nucleic Acids** *2010 Aug 5* pii:795946.
 14. Endo, H., Kawashima, S., Sato, L., Lai, M.S., Enomoto, T., *Seki, M., and *Horikoshi, M. (2010) Chromatin dynamics mediated by histone modifiers and histone chaperones in post-replicative recombination. **Genes Cells** *15*, 945-958.
 15. Kundu, L.R., Kumata, Y., Kakusho, N., Watanabe, S., Furukohri, A., Waga, S., Seki, M., Masai, H., Enomoto, T., *Tada S. (2010) Deregulated Cdc6 inhibits DNA replication and suppresses Cdc7-mediated phosphorylation of Mcm2-7 complex. **Nucleic Acids Res.** *38*, 5409-5418.

青田(浦)聖恵

1. Kashiwagi K., Nimura K., *Ura K., and *Kaneda Y. (2011) DNA methyltransferase 3b preferentially associates with condensed chromatin. **Nucleic Acids Res.** *39*, 874-888.
2. *Nimura K. Ura K., and Kaneda Y. (2010) Histone methyltransferases: regulation of transcription and contribution to human disease. **J. Mol. Med.** *88*, 1213-1220.

井倉 毅

1. Nishimoto, N., Watanabe, M., Watanabe, S., Sugimoto, N., Yugawa, T., Ikura, T., Koizumi, O., Kiyono, T and *Fujita, M. (2012) Heterocomplex formation by Arp4 and β -actin involved in integrity of the Brg1 chromatin remodeling complex. **J. Cell Sci.** *in press*.
2. Nishizawa, H., Ota, K., Dohi, Y., Ikura, T., *Igarashi, K. (2012) Bach1-mediated suppression of p53 is inhibited by p19 (ARF) independently of MDM2. **Cancer Sci.** *103*, 897-903.
3. Shi, L., Fujioka, K., Sun, J., Kinomura, A., Inaba, T., Ikura, T., Ohtaki, M., Yoshida, M., Kodama, Y., Livingston, G.K., Kamiya, K., *Tashiro, S. (2012) A new system for analyzing ionizing radiation-induced chromosome abnormalities. **Radiat. Res.** *177*, 533-538.
4. Takaku, M., Tsujita, T., Horikoshi, N., Takizawa, Y., Qing, Y., Hirota, K., Ikura, M., Ikura, T., Takeda, S., *Kurumizaka, H. (2011) Purification of the human SMN-GEMIN2 complex and assessment of its stimulation of RAD51-mediated DNA recombination reactions. **Biochemistry** *50*, 6797-6805.
5. Katoh, Y., Ikura, T., Hoshikawa, Y., Tashiro, S., Ohta, M., Kera, Y., Noda, T., and *Igarashi, K. (2011) Methionine adenosyltransferase II serves as a transcriptional corepressor of Maf oncoprotein. **Mol. Cell** *41*, 554-566.
6. Sun, J., Oma, Y., Harata, M., Kono, K., Shima, H., Kinomura, A., Ikura, T., Mizutani, S., Kanaar, R., and *Tashiro, S. (2010) ATM modulates the loading of recombination proteins onto a chromosomal translocation breakpoint hotspot. **PLoS ONE** *5*, e13554.
7. Niida, H., Katsuno, Y., Sengoku, M., Shimada, M., Yukawa, M., Ikura, M., Ikura, T., Kohno, K., Shima, H., Suzuki, H., Tashiro, S., and *Nakanishi, M. (2010) Essential role of Tip60-dependent recruitment of ribonucleotide reductase at DNA damage sites in DNA repair during G1 phase. **Genes Dev.** *24*, 333-338.
8. Fujimoto, Y., Shiraki, T., Horiuchi, Y., Waku, T., Shigenaga, A., Otaka, A., Ikura, T., Igarashi, K., Aimoto, S., Tate, S.I., and *Morikawa, K. (2010) Proline cis/trans isomerase Pin1 regulates peroxisome proliferator-activated receptor γ activity through the direct binding to the AF-1 domain. **J. Biol. Chem.** *285*, 3126-3132.
9. 松田俊、井倉正枝、井倉毅、遺伝情報の発現制御-転写機構からエピジェネティクスまで- (David S. Latchman 著)、第3章 (翻訳)、メディカル・サイエンス・インターナショナル.
10. 井倉正枝、井倉 毅、ユビキチン化と DNA 修復、GI. Research, 2010.

A01 班：公募研究

伊藤 敬

1. Shindo, H., Yasui, K., Yamamoto, K., Honma, K., Yui, K., Kohno, T., Ma, Y., Chua, K.J., Kubo, Y., Aihara, H., Ito, T., Nagayasu, T., *Matsuyama T, and Hayashi, H. (2011) Interferon regulatory factor-4 activates IL-2 and IL-4 promoters in cooperation with c-Rel. **Cytokine** *56*, 564-572.
2. Katoh, Y., Ikura, T., Hoshikawa, Y., Tashiro, S., Ito, T., Ohta, M., Kera, Y., Noda, T., and *Igarashi K. (2011) Methionine adenosyltransferase II serves as a transcriptional corepressor of Maf oncoprotein. **Mol. Cell** *41*, 554-566.

安井 明

1. Zhang, X., Horibata, K., Saijo, M., Ishigami, C., Ukai, A., Kanno, S.I., Tahara, H., Neilan, E.G., Honma, M., Nohmi, T., Yasui, A., and *Tanaka, K. (2012) Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and destabilize ERCC6 in transcription-coupled DNA repair. **Nat. Genet.** *44*, 593-597.
2. Nomura, H., Yoshimura, A., Edo, T., Kanno, S.I., Tada, S., Seki, M., Yasui, A., and *Enomoto, T. (2012) WRNIP1 accumulates at laser light irradiated sites rapidly via its ubiquitin-binding zinc finger domain and independently from its ATPase domain. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** *417*, 1145-1150.
3. Wei, L., Lan, L., Yasui, A., Tanaka, K., Saijo, M., Matsuzawa, A., Kashiwagi, R., Maseki, E., Hu, Y., Parvin, J., Ishioka, C., and *Chiba, N. (2011) BRCA1 contributes to transcription-coupled repair of DNA damage through polyubiquitination and degradation of Cockayne syndrome B protein. **Cancer Sci.** *102*, 1840-1847.
4. Li, S., Kanno, S.I., Watanabe, R., Ogiwara, H., Kohno, T., Watanabe, G., Yasui, A., and *Lieber, M.R. (2011) PALF acts as both a single-stranded DNA endonuclease and a single-stranded DNA 3'-exonuclease and can participate in DNA end joining in a biochemical system. **J. Biol. Chem.** *286*, 36368-36377.
5. Zlatanou, A., Despras, E., Braz-Petta, T., Boubakour-Azzouz, I., Pouvelle, C., Stewart, G.S., Nakajima, S., Yasui, A., Ishchenko, A.A., and *Kannouche, P.L. (2011) The hMsh2-hMsh6 complex acts in concert with monoubiquitinated PCNA and Pol η in response to oxidative DNA damage in human cells. **Mol. Cell** *43*, 649-662.
6. Ogiwara, H., Ui, A., Otsuka, A., Satoh, H., Yokomi, I., Nakajima, S., Yasui, A., Yokota, J., and *Kohno, T. (2011) Histone acetylation by CBP and p300 at double-strand break sites facilitates SWI/SNF chromatin remodeling and the recruitment of non-homologous end joining factors. **Oncogene** *30*, 2135-2146.
7. Horibata, K., Saijo, M., Bay, M.N., Lan, L., Kuraoka, I., Brooks, P.J., Honma, M., Nohmi, T., Yasui, A., and *Tanaka, K. (2011) Mutant Cockayne syndrome group B protein inhibits repair of DNA topoisomerase I-DNA covalent complex. **Genes Cells** *16*, 101-114.
8. Itoh, G., Kanno, S.I., Uchida, K.S., Chiba, S., Sugino, S., Watanabe, K., Mizuno, K., Yasui, A., Hirota, T., and *Tanaka, K. (2011) CAMP (C13orf8, ZNF828) is a novel regulator of kinetochore-microtubule attachment. **EMBO J.** *30*, 130-144.
9. Lan, L., Ui, A., Nakajima, S., Hatakeyama, K., Hoshi, M., Watanabe, R., Janicki, S.M., Ogiwara, H., Kohno, T., Kanno, S., and *Yasui, A. (2010). The ACF1 complex is required for DNA double-strand break repair in human cells. **Mol. Cell** *40*, 976-987.
10. Isogai, S., Kanno, S.I., Ariyoshi, M., Tochio, H., Ito, Y., Yasui, A., and *Shirakawa, M. (2010) Solution structure of a zinc-finger domain that binds to poly-ADP-ribose. **Genes Cells** *15*, 101-110.
11. Asagoshi, K., Liu, Y., Masaoka, A., Lan, L., Prasad, R., Horton, J.K., Brown, A.R., Wang, X.H., Bdour, H.M., Sobol, R.W., Taylor, J.S., Yasui, A., and *Wilson, S.H. (2010) DNA polymerase beta-dependent long patch base excision repair in living cells. **DNA Repair** *9*, 109-119.
12. *Yasui, A., Lan, L., Nakajima, S., Hatakeyama, K., Zehui, H., and Kanno, S.I. (2010) Repair of DNA strand breaks in living human cells and implications for cancer therapy. In "Extended Abstracts for the 40th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund", pp. 68-73.

河野隆志/萩原秀明

1. Oike, T., Ogiwara, H., Torikai, K., Nakano, T., Yokota, J., and *Kohno, T. (2012) Garcinol, a histone acetyltransferase inhibitor, radiosensitizes cancer cells by inhibiting non-homologous end joining. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.** *in press*.
2. *Kohno, T., Ichikawa, H., Totoki, Y., Yasuda, K., Hiramoto, M., Nammo, T., Sakamoto, H., Tsuta, K., Furuta, K., Shimada, Y., Iwakawa, R., Ogiwara, H., Oike, T., Enari, M., Schetter, A.J., Okayama, H., Haugen, A., Skaug, V., Chiku, S., Yamanaka, I., Arai, Y., Watanabe, S., Sekine, I., Ogawa, S., Harris, C.C., Tsuda, H., Yoshida, T., Yokota, J., Shibata, T. (2012). KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. **Nat. Med.** *18*, 375-377.
3. Ogiwara, H., Ui, A., Otsuka, A., Satoh, H., Yokomi, I., Nakajima, S., Yasui, A., Yokota, J., and *Kohno, T. (2011) Histone acetylation by CBP and p300 at double-strand break sites facilitates SWI/SNF chromatin remodeling and the recruitment of non-homologous end joining factors. **Oncogene** *30*, 2135-2146.
4. Ogiwara, H., and *Kohno, T. (2011) Essential factors for incompatible DNA end joining at chromosomal DNA double strand breaks in vivo. **PLoS One** *6*, e28756.
5. Li, S., Kanno, S.I., Watanabe, R., Ogiwara, H., Kohno, T., Watanabe, G., Yasui, A., and *Lieber, M.R. (2011) Polynucleotide kinase and aprataxin-like forkhead-associated protein (PALF) acts as both a single-stranded DNA endonuclease and a single-stranded DNA 3' exonuclease and can participate in DNA end joining in a biochemical system. **J. Biol. Chem.** *286*, 36368-36377.
6. Lan, L., Ui, A., Nakajima, S., Hatakeyama, K., Hoshi, M., Watanabe, R., Janicki, S.M., Ogiwara, H., Kohno, T., Kanno, S., and *Yasui, A. (2010) The ACF1 complex is required for DNA double-strand break repair in human cells. **Mol. Cell** *40*, 976-987.

山縣ゆり子/森岡弘志

1. Nakamura, T., Zhao, Y., Yamagata, Y., Hua, Y.-J., and *Yang W. (2012) Watching DNA polymerase η make a phosphodiester bond. **Nature** *in press*.

- Takagi, Y., Setoyama, D., Ito, R., Kamiya, H., Yamagata, Y., and *Sekiguchi, M. (2012) Human MTH3 (NUDT18) hydrolyzes the oxidized forms of guanosine and deoxyguanosine diphosphates: A comparison with MTH1 and MTH2. **J. Biol. Chem.** *in press*.
- Shirouazono, T., Chirifu, M., Nakamura, C., Yamagata, Y., and *Ikemizu, S. (2012) Preparation, crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of the glycosylated form of human interleukin-23. **Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.** *68*, 432-435.
- *Wachino, J., Yamaguchi, Y., Mori, S., Yamagata, Y., Arakawa, Y., and Shibayama, K. (2012) Crystallization and preliminary X-ray analysis of the subclass B3 metallo- β -lactamase SMB-1 that confers carbapenem resistance. **Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.** *68*, 343-346.
- Arimori, T., Tamaoki, H., Nakamura, T., Kamiya, H., Ikemizu, S., Takagi, Y., Ishibashi, T., Harashima, H., Sekiguchi, M., and *Yamagata, Y. (2011) Diverse substrate recognition and hydrolysis mechanisms of human NUDT5. **Nucleic Acids Res.** *39*, 8972-8983.
- Minomo, A., Ishima, Y., Kragh-Hansen, U., Chuang, V.T., Uchida, M., Taguchi, K., Watanabe, H., Maruyama, T., Morioka, H., and *Otagiri, M. (2011) Biological characteristics of two lysines on human serum albumin in the high-affinity binding of 4Z,15Z-bilirubin-IX α revealed by phage display. **FEBS J.** *278*, 4100-4111.
- *Ito, R., Sekiguchi, M., Setoyama, D., Nakatsu, Y., Yamagata, Y., and Hayakawa, H. (2011) Cleavage of oxidized guanine nucleotide and ADP sugar by human NUDT5 protein. **J. Biochem.** *149*, 731-738.
- Nishi, K., Ono, T., Nakamura, T., Fukunaga, N., Izumi, M., Watanabe, H., Suenaga, A., Maruyama, T., Yamagata, Y., Curry, S., and *Otagiri, M. (2011) Structural insights into differences in drug-binding selectivity between two forms of human α 1-acid glycoprotein genetic variants, the A and F1*S forms. **J. Biol. Chem.** *286*, 14427-14434.
- 有森貴夫, *山縣ゆり子 (2011) 突然変異抑制酵素 NUDT5 の幅広い基質特異性発現機構、**福岡医学雑誌**, *102*, 303-312.
- Mukai, Y., Nakamura, T., Yoshikawa, M., Yoshioka, Y., Tsunoda, S., Nakagawa, S., Yamagata, Y., and *Tsutsumi, Y. (2010) Solution of the structure of the TNF-TNFR2 complex. **Sci. Signal** *3*, ra83.
- Li, Q., Ujiie, H., *Shibaki, A., Wang, G., Moriuchi, R., Qiao, H.J., Morioka, H., Shinkuma, S., Natsuga, K., Long, H.A., Nishie, W., and *Shimizu, H. (2010) Human IgG1 monoclonal antibody against human collagen 17 noncollagenous 16A domain induces blisters via complement activation in experimental bullous pemphigoid model. **J. Immunol.** *185*, 7746-7755.
- Miyata, M., Sato, T., Kugimiya, M., Sho, M., Nakamura, T., Ikemizu, S., Chirifu, M., Mizuguchi, M., Nabeshima, Y., Suwa, Y., Morioka, H., Arimori, T., Suico, M. A., Shuto, T., Sako, Y., Momohara, M., Koga, T., Morino-Koga, S., *Yamagata, Y., and *Kai, H. (2010) The crystal structure of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate-thyroxine complex reveals a novel binding site distinct from the thyroxine binding site. **Biochemistry** *49*, 6104-6114.

A02 班：公募研究

増本博司

- Chinen, T., Ota, Y., Nagumo, Y., Masumoto, H., and *Usui, T. (2011) Construction of multidrug-sensitive yeast with high sporulation efficiency. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** *75*, 1588-1593.
- Hachinohe, M., Hanaoka, F., and *Masumoto, H. (2011) Hst3 and Hst4 histone deacetylases regulate replicative lifespan by preventing genome instability in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genes Cells** *16*, 467-477.
- Kumazawa, T., Nishimura, K., Kuroda, T., Ono, W., Yamaguchi, C., Katagiri, N., Tsuchiya, M., Masumoto, H., Nakajima, Y., Murayama, A., Kimura, K., and *Yanagisawa, J. (2011) Novel nucleolar pathway connecting intracellular energy status with p53 activation. **J. Biol. Chem.** *286*, 20861-20869.
- Kuroda, T., Murayama, A., Katagiri, N., Ohta, Y.M., Fujita, E., Masumoto, H., Ema, M., Takahashi, S., Kimura, K., and *Yanagisawa, J. (2011) RNA content in the nucleolus alters p53 acetylation via MYBBP1A. **EMBO J.** *30*, 1054-1066.
- *Masumoto, H., Nakato, R., Kanemaki, M., Shirahige, K., and Hachinohe, M. (2011) The inheritance of histone modifications depends upon the location in the chromosome in *Saccharomyces cerevisiae*. **PLoS One** *6*, e28980.

石合正道

- Nishimura, K., Ishiai, M., Horikawa, K., Fukagawa, T., Takata, M., Takisawa, H., and *Kanemaki, M.T. (2012) Mcm8 and Mcm9 form a complex that functions in homologous recombination repair induced by DNA interstrand cross-links. **Mol. Cell.** *in press*.
- Ishiai, M., Uchida, E. and Takata, M. (2012) Establishment of the DNA repair-defective mutants in DT40 cells. **Methods in Molecular Biology**, Humana Press, *in press*.
- 石合正道, 高田穰, (2012) ゲノム DNA 損傷応答ネットワーク解明の新展開. **メディカル・サイエンス・ダイジェスト 特集「DNA 損傷応答ネットワークと疾患」**, *38*, 14-16.
- Sato, K., Toda, K., Ishiai, M., Takata, M., and *Kurumizaka, H. (2012) DNA robustly stimulates FANCD2 monoubiquitylation in the complex with FANCI. **Nucleic Acids Res.** *40*, 4553-4561.
- Shigechi, T., Tomida, J., Sato, K., Kobayashi, M., Eykelenboom, J.K., Pessina, F., Zhang, Y., Uchida, E., Ishiai, M., Lowndes, N.F., Yamamoto, K., Kurumizaka, H., Maehara, Y., and *Takata, M. (2012) ATR-ATRIP kinase complex

triggers activation of the Fanconi anemia DNA repair pathway. **Cancer Res.** 72, 1149-1156.

6. *Bell, D.W., Sikdar, N., Lee, K-y., Price, J.C., Chatterjee, R., Park, H.-D., Fox, J., Ishiai, M., Rudd, M.L., Pollock, L.M., Fogoros, S.K., Mohamed, H., Hanigan, C.L., NISC Comparative Sequencing Program, Zhang, S., Cruz, P., Renaud, G., Hansen, N.F., Cherukuri, P.F., Borate, B., McManus, K.J., Stoepel, J., Sipahimalani, P., Godwin, A.K., Sgroi, D.C., Merino, M.J., Elliot, G., Elkhoulou, A., Vinson, C., Takata, M., Mullikin, J.C., Wolfsberg, T.G, Hieter, P., Lim, D.-K., and *Myung, K. (2011) Predisposition to cancer caused by genetic and functional defects of mammalian Atad5. **PLoS Genet.** 7, e1002245.
7. Hosono, Y., Abe, T., Ishiai, M., Takata, M., Enomoto, T., and *Seki, M. (2011) The role of SNM1 family nucleases in etoposide-induced apoptosis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 410, 568-573.
8. Kometani, K., Yamada, T., Sasaki, Y., Yokosuka, T., Saito, T., Rajewsky, K., Ishiai, M., Hikida, M., and *Kurosaki, T. (2011) CIN85 drives B cell responses by linking BCR signals to the canonical NF- κ B pathway. **J. Exp. Med.** 208, 1447-1457.

白井雄彦

1. Miura, T., Yamana, Y., Usui, T., Ogawa, H.I., Yamamoto, M.T., and *Kusano, K. (2012) Homologous recombination via synthesis-dependent strand annealing in yeast requires the Irc20 and Srs2 DNA helicases. **Genetics** 191, 65-78.

足立典隆

1. Cowell, I.G., Sondka, Z., Smith, K., Lee, K.C., Manville, C.M., Sidorczuk-Lesthuruge, M., Rance, H.A., Padget, K., Jackson, G.H., Adachi, N., and *Austin, C.A. (2012). Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase IIbeta mediated DNA strand breaks and gene proximity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, *in press*.
2. Kohzaki, M., Chiourea, M., Versini, G., Adachi, N., Takeda, S., Gagos, S., and *Halazonetis, T.D. (2012). The helicase domain and C-terminus of human RecQL4 facilitate replication elongation on DNA templates damaged by ionizing radiation. **Carcinogenesis**, *in press*.
3. Malu, S., De Ioannes, P., Kozlov, M., Greene, M., Francis, D., Hanna, M., Pena, J., Escalante, C.R., Kurosawa, A., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Adachi, N., Vezzoni, P., Villa, A., Aggarwal, A.K., and *Cortes, P. (2012). Artemis C-terminal region facilitates efficient V(D)J recombination through its interaction with both DNA Ligase IV and DNA-PKcs. **J. Exp. Med.** 209, 955-963.
4. Schrijvers, R., De Rijck, J., Demeulemeester, J., Adachi, N., Vets, S., Ronen, K., Christ, F., Bushman, F.D., Debysier, Z., and *Gijbbers, R. (2012). LEDGF/p75-independent HIV-1 replication demonstrates a role for HRP-2 and remains sensitive to inhibition by LEDGINs. **PLoS Pathog.** 8, e1002558.
5. Kurosawa, A., Saito, S., Mori, M., and *Adachi, N. (2012). Nucleofection-based gene targeting in human pre-B cells. **Gene** 492, 305-308.
6. Sato, R., Iizumi, S., Kim, E.S., Honda, F., Lee, S.K., Adachi, N., Koyama, H., Mizutani, S., and *Morio, T. (2012). Impaired cell adhesion, apoptosis, and signaling in WASP gene-disrupted Nalm-6 pre-B cells and recovery of cell adhesion using a transducible form of WASP. **Int. J. Hematol.** 95, 299-310.

太田智彦

1. Izawa, N., Wu, W., Sato, K., Nishikawa, H., Kato, A., Boku, N., Itoh, F., and *Ohta, T. (2011) HERC2 interacts with claspin and regulates DNA origin firing and replication fork progression. **Cancer Res.** 71, 5621-5625.
2. *Ohta, T., Sato, K., and Wu, W. (2011) The BRCA1 ubiquitin ligase and homologous recombination repair. **FEBS Lett.** 585, 2836-2844.

A03 班：計画研究

花岡文雄/益谷央豪

1. *Kino, K., Takao, M., Miyazawa, H., and *Hanaoka, F. (2012) A DNA oligomer containing 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone is incised by human NEIL1 and NTH1. **Mutat. Res.** 734, 73-77.
2. *Masutani, C. (2012) Human DNA polymerase η and its regulatory mechanisms. **Genes Environ.** 34, 63-69.
3. Zhao, Y., Biertümpfel, C., Gregory, M.T., Hua, Y.J., Hanaoka, F., and *Yang, W. (2012) Structural basis of human DNA polymerase η -mediated chemoresistance to cisplatin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 109, 7268-7274.
4. Hashimoto, K., Cho, Y., Yang, I.Y., Akagi, J., Ohashi, E., Tateishi, S., de Wind, N., Hanaoka, F., Ohmori, H., and *Moriya, M. (2012) The vital role of polymerase zeta and REV1 in mutagenic, but not correct, DNA synthesis across benzo[a]pyren-dG and recruitment of polymerase zeta by REV1 to replication-stalled site. **J. Biol. Chem.** 287, 9613-9622.
5. Ito, W., Yokoi, M., Sakayoshi, N., Sakurai, Y., Akagi, J., Mitani, H., and *Hanaoka, F. (2012) Stalled Pol η at its cognate substrate initiates an alternative translesion synthesis pathway via interaction with REV1. **Genes Cells** 17, 97-108.
6. Kano, C., Hanaoka, F., and *Wang, J.Y. (2011) Analysis of mice deficient in both REV1 catalytic activity and POLH reveals an unexpected role for POLH in the generation of C to G and G to C transversions during Ig gene hypermutation. **Int. Immunol.** 24, 169-174.
7. Fischer, E.S., Scrima, A., Böhm, K., Matsumoto, S., Lingaraju, G.M., Faty, M., Yasuda, T., Cavadini, S., Wakasugi, M., Hanaoka, F., Iwai, S., Gut, H., Sugasawa, K., and *Thomä, N.H. (2011) The molecular basis of CRL4^{DBF2CSA}

- ubiquitin ligase architecture, targeting, and activation. *Cell* 147, 1024-1039.
8. Yanagihara, H., Kobayashi, J., Tateishi, S., Kato, A., Matsuura, S., Tauchi, H., Yamada, K., Takezawa, J., Sugawara, K., Masutani, C., Hanaoka, F., Weemaes, C. M., Mori, T., Zou, L., and *Komatsu, K. (2011) NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol eta-dependent translesion DNA synthesis. *Mol. Cell* 43, 788-797.
 9. Pozo, F.M., Oda, T., Sekimoto, T., Murakumo, Y., Masutani, C., Hanaoka, F., and *Yamashita, T. (2011) Molecular chaperone Hsp90 regulates REV1-mediated mutagenesis. *Mol. Cell. Biol.* 31, 3396-3409.
 10. Hachinohe, M., Hanaoka, F., and *Masumoto, H. (2011) Hst3 and Hst4 histone deacetylases regulate replicative lifespan by preventing genome instability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes Cells* 16, 467-477.
 11. Inaki, M., Kato, D., Utsugi, T., Onoda, F., Hanaoka, F., and *Murakami, Y. (2011) Genetic analyses using a mouse cell cycle mutant identifies magoh as a novel gene involved in Cdk regulation. *Genes Cells* 16, 166-178.
 12. Yamamoto, J., Nishiguchi, K., Manabe, K., Masutani, C., Hanaoka, F., and *Iwai, S. (2011) Photosensitized [2 + 2] cycloaddition of N-acetylated cytosine affords stereoselective formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *Nucleic Acids Res.* 39, 1165-1175.
 13. Hirota, K., Sonoda, E., Kawamoto, T., Motegi, A., Masutani, C., Hanaoka, F., Szüts, D., Iwai, S., Sale, J. E., Lehmann, A., *Takeda, S. (2010) Simultaneous disruption of two DNA polymerases, Pol eta and Pol zeta, in avian DT40 cells unmasks the role of Pol eta in cellular response to various DNA lesions. *PLoS Genet.* 6, e1001151.
 14. Kashiwagi, S., Kuraoka, I., Fujiwara, Y., Hitomi, K., Cheng, Q. J., Fuss, J. O., Shin, D. S., Masutani, C., Tainer, J. A., Hanaoka, F., and *Iwai, S. (2010) Characterization of a Y-family DNA polymerase eta from the eukaryotic thermophile *Alvinella pompejana*. *J. Nucleic Acids* 2010 Sep 20, pii: 701472.
 15. Shimizu, Y., Uchimura, Y., Dohmae, N., Saitoh, H., Hanaoka, F., and *Sugawara, K. (2010) Stimulation of DNA glycosylase activities by XPC protein complex: Roles of protein-protein interactions. *J. Nucleic Acids* 2010 Jul 25, pii: 805698.
 16. 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.
 17. *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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
- 田中亀代次
1. Bailey, A.D., Gray, L.T., Pavelitz, T., Newman, J.C., Horibata, K., Tanaka, K., and *Weiner, A.M. (2012) The conserved Cockayne syndrome B-piggyBac fusion protein (CSB-PGBD3) affects DNA repair and induces both interferon-like and innate antiviral responses in CSB-null cells. *DNA Repair* 11, 488-501.
 2. Zhang, X., Horibata, K., Saijo, M., Ishigami, C., Ukai, A., Kanno, S., Tahara, H., Neilan, E.G., Honma, M., Nohmi, T., Yasui, A., and *Tanaka, K. (2012) Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and destabilize ERCC6 in transcription-coupled DNA repair. *Nat. Genet.* 44, 593-597.
 3. Tan, L.J., Saijo, M., Kuraoka, I., Narita, T., Iwai, S. and *Tanaka, K. (2012) Xeroderma pigmentosum group F protein binds to Eg5 and is required for proper mitosis: Implications for XP-F and XFE. *Genes Cells* 17, 173-185.
 4. Wei, L., Lan, L., Yasui, A., Tanaka, K., Saijo, M., Matsuzawa, A., Kashiwagi, R., Maseki, E., Hu, Y., Parvin, J., Ishioka, C., and *Chiba, N. (2011) BRCA1 contributes to transcription-coupled repair of DNA damage through polyubiquitination and degradation of Cockayne syndrome B protein. *Cancer Sci.* 102, 1840-1847.
 5. Andreassen, A.K., Steffensen, I.L., Olsen, A.K., Tanaka, K., and *Wiger, R. (2011) Spermatogenesis is not impaired in a nucleotide excision repair-deficient Min mouse model with or without neonatal mutagen treatment. *Internat. J. Androl.* 32, 541-549.
 6. *Saijo, M., Takedachi, A., and *Tanaka, K. (2011). Nucleotide excision repair by mutant xeroderma pigmentosum group A (XPA) proteins with deficiency in interaction with RPA. *J. Biol. Chem.* 286, 5476-5483.
 7. Horibata, K., Saijo, M., Bay, M.N., Lan, L., Kuraoka, I., Brooks, P.J., Honma, M., Nohmi, T., Yasui, A., and *Tanaka, K. (2011) Mutant Cockayne syndrome group B protein inhibits repair of DNA topoisomerase I-DNA covalent complex. *Genes Cells* 16, 101-114.
 8. Usuda, T., Saijo, M., Tanaka, K., Sato, N., Uchiyama, M., and *Kobayashi, T. (2011) A Japanese trichothiodystrophy patient with XPD mutations. *J. Hum. Genet.* 56, 77-79.
 9. Ito, S., Tan, L.J., Andoh, D., Narita, T., Seki, M., Hirano, Y., Narita, K., Kuraoka, I., Hiraoka, Y., and *Tanaka, K.

- (2010) MMXD, a TFIID-independent XPD-MMS19 protein complex involved in chromosome segregation. **Mol. Cell** 39, 632-640.
- Ikehata, H., Okuyama, R., Ogawa, E., Nakamura, S., Usami, A., Mori, T., Tanaka, K., Aiba, S., and *Ono, T. (2010) Influences of p53 deficiency on the apoptotic response, DNA damage removal and mutagenesis in UVB-exposed mouse skin. **Mutagenesis** 25, 397-405.
 - Takedachi, A., Saijo, M., and *Tanaka, K. (2010) The DDB2 complex-mediated ubiquitylation around DNA damage is oppositely regulated by XPC and Ku, and contributes to the recruitment of XPA. **Mol. Cell Biol.** 30, 2708-2723.

井出 博

- Shoukamy, M.I., Nakano, T., Ohshima, M., Hirayama, R., Uzawa, A., Furusawa, Y., and *Ide, H. (2012) Detection of DNA-protein crosslinks (DPCs) by novel direct fluorescence labeling methods: distinct stabilities of aldehyde and radiation-induced DPCs. **Nucleic Acids Res.** *in press*.
- Nakano, T., Ouchi, R., Kawazoe, J., Pack, S.P., Makino, K., and *Ide, H. (2012) T7 RNA polymerases backed up by covalently trapped proteins catalyze highly error prone transcription. **J. Biol. Chem.** 287, 6562-6572.
- Yamamoto, R., Yamamoto, M., Kusaka, H., Masatsugu, H., Matsuyama, S., Tajima, T., Ide, H., and *Kubo K. (2012) NEIL1 mRNA splicing variants are expressed in normal mouse organs. **J. Radiat. Res.** 53, 234-241.
- *Ide, H., Shoukamy, M.I., Nakano, T., Miyamoto-Matsubara, M., and Salem, A. (2011) Repair and biochemical effects of DNA-protein crosslinks. **Mutat. Res.** 771, 113-122.
- *中野敏彰、宮本(松原)真由美、*井出博 (2011) DNA-タンパク質クロスリンク損傷の修復と生物影響、**放射線生物研究** 46, 160-176.
- Matsumoto, N., Toga, T., Hayashi, R., Sugawara, K., Katayanagi, K., Ide, H., Kuraoka, I., and *Iwai, S. (2010) Fluorescent probes for the analysis of DNA strand scission in base excision repair. **Nucleic Acids Res.** 38, e101.

A03 班：公募研究

山下孝之

- *Yamashita, T., Oda, T., and Sekimoto, T. (2012) Translesion DNA synthesis and Hsp90. **Genes and Environ.** *in press*.
- *Matsushita, N., Endo, Y., Sato, K., Kurumizaka, H., Yamashita, T., Takata, M., and Yanagi, S. (2011) Direct inhibition of TNF- α promoter activity by Fanconi anemia protein FANCD2. **PLoS One** 6, e23324.
- Pozo, F.M., Oda, T., Sekimoto, T., Murakumo, Y., Masutani, C., Hanaoka, F., and *Yamashita, T. (2011) Molecular chaperone Hsp90 regulates REV1-mediated mutagenesis. **Mol. Cell Biol.** 31, 3396-3409.

丹伊田浩行

- Suzuki, S., Fukasawa, H., Misaki, T., Togawa, A., Ohashi, N., Kitagawa, K., Kotake, Y., Liu, N., Niida, H., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Yamamoto, T., and *Kitagawa, M. (2012) The amelioration of renal damage in Skp2-deficient mice canceled by p27 (Kip1) deficiency in Skp2^(-/-) p27^(+/-) mice. **PLoS One** 7, e36249.
- Liu, N., Matsumoto, M., Kitagawa, K., Kotake, Y., Suzuki, S., Shirasawa, S., Nakayama, K.I., Nakanishi, M., Niida, H., and *Kitagawa, M. (2012) Chk1 phosphorylates the tumour suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signalling. **EMBO J.** 31, 2365-2377.
- Suzuki, S., Fukasawa, H., Misaki, T., Togawa, A., Ohashi, N., Kitagawa, K., Kotake, Y., Niida, H., Hishida, A., Yamamoto, T., and *Kitagawa, M. (2011) Up-regulation of Cks1 and Skp2 with TNF α /NF- κ B signaling in chronic progressive nephropathy. **Genes Cells** 16, 1110-1120.

高橋達郎

- Higashi, T.L., Ikeda, M., Tanaka, H., Nakagawa, T., Bando, M., Shirahige, K., Kubota, Y., Takisawa, H., Masukata, H., and *Takahashi, T.S. (2012) The prereplication complex recruits XEco2 to chromatin to promote cohesin acetylation in Xenopus egg extracts. **Curr. Biol.** 22, 977-988.

西谷秀男

- Shiomi, Y., Hayashi, A., Ishii, T., Shinmyozu, K., Nakayama, J.I., Sugawara, K., *Nishitani, H. (2012). Two different RFC proteins, Ctf18 and RFC1 separately control PCNA-CRL4Cdt2-mediated Cdt1 proteolysis during S phase and following UV-irradiation. **Mol. Cell Biol.** 32, 2279-2288.
- Stathopoulou, A., Roukos, V., Petropoulou, C., Kotsantis, P., Karantzelis, N., Nishitani, H., Lygerou, Z., and *Taraviras, S. (2012). Cdt1 is differentially targeted for degradation by anticancer chemotherapeutic drugs. **PLoS One** 7, e34621.
- Roukos, V., Kinkhabwala, A., Colombelli, J., Kotsantis, P., Taraviras, S., Nishitani, H., Stelzer, E., Bastiaens, P., and *Lygerou, Z. (2011) Dynamic recruitment of licensing factor Cdt1 to sites of DNA damage. **J. Cell Sci.** 124, 422-434.
- Michishita, M., Morimoto, A., Ishii, T., Komori, H., Shiomi, Y., Higuchi, Y., and *Nishitani, H. (2011) Positively charged residues located downstream of PIP box, together with TD amino acids within PIP box, are important for CRL4(Cdt2)-mediated proteolysis. **Genes Cells** 16, 12-22.

中田慎一郎

- Sato, Y., Yamagata, A., Goto-Ito S., Kubota, K., Miyamoto, R., *Nakada, S., and *Fukai S. Molecular basis of K63-linked polyubiquitination inhibition by the interaction between human deubiquitinating enzyme OTUB1 and ubiquitin-conjugating enzyme UBC13. (2012) **J. Biol. Chem.** *in press*.

古谷寛治

1. 古谷寛治、(2012) チェックポイントタンパク質 Rad9 はリン酸化により DNA 損傷クロマチンから解離する、*生化学*、印刷中。
2. Furuya, K., Aoki, K. and *Niki, H. (2012) Construction of an insertion marker collection of *Sz. japonicus* (IMACS) for genetic mapping and a fosmid library covering its genome. *Yeast*, *in press*.
3. Furuya, K., and *Niki, H. (2011) Diploid construction by interallelic complementation in *Schizosaccharomyces japonicus*. *Yeast* 28, 747-754.
4. Aoki, K., Hayashi, H., Furuya, K., Sato, M., Takagi, T., Osumi, M., Kimura, A., and *Niki, H. (2011) Breakage of the nuclear envelope by an extending mitotic nucleus occurs during anaphase in *Schizosaccharomyces japonicus*. *Genes Cells* 16, 911-926.
5. *Rhind, N., Chen, Z., Yassour, M., Thompson, D. A., Haas, B. J., Habib, N., Wapinski, I., Roy, S., Lin, M. F., Heiman, D. I., Young, S. K., Furuya, K., Guo, Y. (計 47 名) ..Nusbaum, C. (2011) Comparative functional genomics of the fission yeast. *Science* 332, 930-936.

鍋谷 彰

1. *鍋谷彰、石川冬木、(2012) テロメラーゼ非依存性テロメア維持機構と疾患、*医学のあゆみ*、印刷中。
2. Muraki, K., Nabetani, A., Nishiyama, A., and *Ishikawa, F. (2011) Essential roles of *Xenopus* TRF2 in telomere end protection and replication. *Genes Cells* 16, 728-739.
3. *Nabetani, A., and Ishikawa, F. (2011) Alternative lengthening of telomeres pathway: Recombination-mediated telomere maintenance mechanism in human cells. *J. Biochem.* 149, 5-14.

真木寿治

1. *Furukohri, A., Nishikawa, Y., Tatsumi Akiyama, M., and Maki, H. (2012) Interaction between *Escherichia coli* DNA polymerase IV and single-stranded DNA-binding protein is required for DNA synthesis on SSB-coated DNA. *Nucleic Acids Res.* *in press*.
2. Mori, T., Nakamura, T., Okazaki, N., Furukohri, A., Maki, H., and *Tatsumi-Akiyama, M. (2012). *Escherichia coli* DinB inhibits replication fork progression without significantly inducing the SOS response. *Genes and Genetic Systems* *in press*.

齊藤寿仁

1. Yamada, K., Muramatsu, M., Saito, D., Sato-Oka, M., Saito, M., Moriyama, T., and *Saitoh, H. (2012) Characterization of the C-terminal diglycine motif of SUMO-1/3. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* *in press*.

特許

齊藤寿仁

特許出願(国外)番号:PCT/JP2011/062032

発明の名称:「物質導入用液体培地及び細胞内への物質導入方法」

出願日:2011年5月25日

発明者:王斗艶、関大亮、浪平隆男、齊藤寿仁、秋山秀典

権利者:国立大学法人熊本大学

足立典隆

特許出願番号:特願2011-118564

発明の名称:「遺伝子ターゲティングベクター、その作製方法及び利用方法」

発明者名(寄与率):足立典隆(100%)

出願人(持ち分):公立大学法人横浜市立大学(100%)

特許出願番号:特願2011-272072

発明の名称:「遺伝子ターゲティングベクター及びその利用方法」

発明者名(寄与率):足立典隆(100%)

出願人(持ち分):公立大学法人横浜市立大学(100%)

(2) ホームページについて

本領域のホームページのウェブサイトは「<http://www.dnarepair.jp/>」で、2010年9月に開設して以来、約1万件のアクセスがある。班員の研究成果、領域関連の会議・シンポジウムを中心に、適宜更新しており、班員のみならず、一般の研究者やそれ以外の方にも閲覧されているようである。また「班員専用ページ」を設けており、そこでは班員間での研究材料の提供とか、市販の抗体やsiRNAに関する情報などを載せて便宜を図っている。それ以外に、各班員はそれぞれの所属研究機関におけるホームページで、研究内容の詳細な解説やメンバー紹介などを積極的に行っており、それぞれの研究成果や研究の様子を一般社会に広める努力をしている。

(3) 公開発表について

【国内外でのシンポジウム・セミナーの開催状況】(計 9 件)

1. 花岡文雄、関 政幸: 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会ワークショップ「ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構」(オーガナイザー)、神戸ポートアイランド、神戸、2010. 12. 7-10.
2. 浦 聖恵: 第 11 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「タンパク質修飾イメージング」(オーガナイザー)、ホテル阪急エキスポパーク、吹田、2011. 6. 7-9.
3. 花岡文雄: 生命科学セミナー、ミシガン大学歯学部・三品裕司博士「マウス初期胚における左右の非対称性形成への BMP シグナルの役割」(世話人)、学習院大学、東京、2010. 7. 7.
4. 花岡文雄: 生命科学セミナー、ペローナ大学・鈴木 尚憲 博士、「アルファビサボロールの選択的対癌作用」(世話人)、学習院大学、東京、2010. 10. 19.
5. 花岡文雄: 生命科学セミナー、Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research・Nicolas H. Thomä 博士「Enjoying the sun: UV-damage detection by the UV-DDB Cul4 complex」(世話人)、学習院大学、東京、2010. 10. 25..
6. 花岡文雄: 生命科学セミナー、National Institute of Health, Wei Yang 博士「Mechanisms for DNA translesion synthesis」(世話人)、学習院大学、東京、2010. 10. 19..
7. 井倉 毅: 第 27 回 RBC-NIRS 国際シンポジウム「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ック制御」(オーガナイザー)、コープ・イン・京都、京都、2011. 12. 9-10.
8. 伊藤 敬: 第 34 回日本分子生物学会年会ワークショップ「Coordinated epigenetic regulations for transcription by biomolecular modifications」(オーガナイザー)、パシフィコ横浜、横浜、2012. 12. 13-16.
9. 安井 明、田中亀次代、花岡文雄: The 4th Japan-US DNA Repair Meeting (Organizers), The National Conference Center, VA, USA, 2012. 4. 11-14.

【国内外の会議等での発表】(招待講演のみ、計 86 件。一般講演は多数につき省略)

A01 班: 計画研究

関 政幸

1. Seki, M., Global analysis of core histones reveals nucleosomal surfaces required for chromosome bi-orientation, Mini Symposium on Cell Cycle, Sendai, Japan, 2010. 11.
2. 関政幸、ヒストンから迫る DNA 介在反応制御機構、第 33 回分子生物学会年会 第 83 回生化学会大会合同大会ワークショップ、神戸、2010. 12.
3. Seki, M., Hosono, Y., and Enomoto, T., Function of RecQL5 helicase in interstrand crosslink repair, The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA. 2012. 4.

青田(浦)聖恵

1. 浦聖恵、ヒストン H3K36 メチル化酵素による転写制御と疾患、日本分子生物学会第 10 回春期シンポジウム、松島、2010. 6.
2. 佐伯英昭、柏木克信、二村圭祐、浦聖恵、転写制御の根底にあるクロマチンダイナミクスを創る、細胞を創る研究会 3.0、東京、2010. 11.
3. Ura, K., A histone H3 lysine 36 methyltransferase links developmental transcription factors to Wolf-Hirschhorn syndrome, International Symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities, Awaji, Japan, 2011. 1.
4. Ura, K., Role of histone methylation and histone variants in developmental gene regulation, CDB Symposium 2011, Kobe, Japan, 2011. 3.
5. 浦聖恵、再構成クロマチンから疾患モデルマウスを用いたヒストン多種多様性の生物学的意義の探求、構造エピジェネティクス研究会第 3 回 ワークショップ、横浜、2011. 4.
6. 浦聖恵、ヒストンの多種多様性を介したエピジェネティック制御、第 5 回日本エピジェネティクス研究会年会 シンポジウム、熊本、2011. 5.
7. Ura, K., Regulation and function of histone diversity in development and disease、第 11 回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ、大阪、2011. 6 (招待講演およびオーガナイザー).
8. Ura, K., Regulation and function of histone diversity in development gene regulation、第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ、横浜、2011. 12.

井倉 毅

1. Ikura, T., Checkpoint activation regulated by DNA damage-induced H2AX eviction, 56th Annual Meeting Radiation Research Society, Maui, Hawaii, USA, 2010. 9.
2. 井倉毅、DNA 損傷応答におけるヒストン H2AX のダイナミクスとその意義、日本放射線影響学会第 53 回大会、京都、2010. 10.
3. Ikura, T., The role of chromatin dynamics in DNA damage-induced checkpoint activation、日本環境変異原学会第 39 回大会、つくば市、2010. 11.
4. 井倉毅、DNA 損傷初期シグナルにおけるヒストンシグナルネットワークの解明、第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ、神戸、2010. 12.
5. 井倉毅、ゲノム疾患研究の現状と未来、神戸大学バイオシグナル研究センター特別講義、神戸、2011. 6.
6. 井倉毅、DNA 損傷応答シグナルにおける TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体のダイナミクス、構造エピゲノ

- ム研究会第4回ワークショップ、横浜、2011. 7.
- 井倉毅、ゲノム損傷におけるクロマチンの動的変化とエピジェネティクス制御、第3回エピジェネティクス療法研究会、東京、2011. 11.
 - 井倉正枝、松浦嘉奈子、田代聡、島弘季、松田涼、五十嵐和彦、井倉毅、The role of histone H2AX eviction in DNA damage-induced checkpoint activation、第34回日本分子生物学会年会ワークショップ、横浜、2011. 12.
 - 井倉毅、クロマチンの動的変化を介したDNA損傷応答シグナルのエピジェネティクス制御、第3次対がん10ヶ年総合戦略、平成16年-25年度・文部科学省がん支援活動合同公開シンポジウム、学術総合センター、東京、2012. 1.
 - 井倉毅、クロマチンの動的変化を介したDNA損傷応答シグナルのエピジェネティクス制御、第10回口腔医科学フロンティア、吹田市、2012. 3.
 - Ikura, M., Matsuda, R., and Ikura, T., The role of chromatin dynamics in DNA damage-induced checkpoint activation, The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.

A02 班: 計画研究

安井 明

- Yasui, A., Factors influencing double-strand break response and repair in human cells, The XI International Workshop on Radiation Damage to DNA, Atlanta, USA, 2010. 5.
- Yasui, A., Roles of chromatin remodeling factors in DNA double-strand break repair in human cell, The 7th 3R Symposium, Toyama International Conference Center, Japan, 2010. 10.
- 安井明、ヒト細胞内でのDNA二重鎖切断の修復、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会ワークショップ、神戸、2010. 12.
- Yasui, A., Live cell analysis of DNA double-strand break repair and the roles of chromatin remodeling factors, International Symposium Physicochemical field for genetic activities, Awaji Yumebutai International Conference Center, 2011. 1.
- Akira Yasui, DNA damage and repair in living cell; its implication for aging and cancer, International symposium for the 70th anniversary of the Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Japan, 2011. 11.
- Akira Yasui, Chromatin remodeling factors influencing DNA double-strand break repair and transcription, 第34回日本分子生物学会年会ワークショップ、横浜、2011. 12.
- Akira Yasui, Process of recovery from damage in live state, The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.
- Akira Yasui, Chromatin remodeling factors influencing DNA double-strand break repair. The 3rd Erling Seeberg Symposium, Trondheim, Norway, 2012. 6.

河野隆志/萩原秀明

- Ogiwara, H., Otsuka, A., Satoh, H., Yokomi, I., Nakajima, S., Yasui, A., Yokota, J., and Kohno, T., CBP and p300 proteins, functioning as Histone H3 and H4 acetyltransferase for non-homologous end joining, as targets for chemo- and radio-sensitization of cancer cells. The 7th 3R symposium, 2010. 10.
- 河野隆志、発がんとがん治療に影響を与えるクロマチン修飾/リモデリングの制御機構、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会ワークショップ、2010. 12.
- Ogiwara, H. and Kohno, T., Curcumin, a novel inhibitor of ATR-Chk1 pathway, suppresses homologous recombination and DNA damage checkpoint and enhances sensitivity to PARP inhibitors. AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2011.
- Oike, T., Ogiwara, H., Torikai, K., Nakano, T., Yokota, J., Kohno, T., Garcinol, a histone acetyltransferase inhibitor, radiosensitizes cancer cells by inhibiting non-homologous end joining, ASTRO'S 54th Annual Meeting, 2012.
- 河野隆志、発がんとがん治療に影響を与えるクロマチンリモデリング遺伝子、平成23年度文科省がん支援活動・厚労省対がん10ヶ年研究合同公開シンポジウム、2012. 1.
- Ogiwara, H. and Kohno, T., Non-homologous end joining: its implication in carcinogenesis and as a target for cancer therapy. The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.

山縣ゆり子/森岡弘志

- 中村照也、有森貴夫、山縣ゆり子、酵素の幅広い特異性獲得に関する2つの新しい戦略、第10回日本蛋白質科学会年会、札幌、2010. 6.
- 森岡弘志、ヒトFEN1のヌクレアーゼ活性促進機構の解析、九州大学農学部特別講演会、福岡、2010. 10.
- 山縣ゆり子、突然変異原となる酸化ヌクレオチド分解酵素における新たな水の役割、2011年度第1回バイオ分子・水和ナノ構造合同研究会、箱根、2011. 9.
- Yamagata Y. and Nakamura T., Structural studies on the substrate specificity and hydrolysis mechanism of oxidized nucleotide processing, 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.

A02 班: 公募研究

石合正道

- 石合正道、富田純也、茂地智子、板谷亜希子、内田恵美、海野純也、高田穰、Molecular mechanisms of the

- Fanconi anemia pathway, 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜市、2011. 12.
- 石合正道、佐藤浩一、高田穰、胡桃坂仁志、ファンコニ貧血経路の示すヌクレオソーム形成活性の DNA 修復における役割、日本放射線影響学会第 55 回大会、仙台市、2012. 9(予定).

臼井雄彦

- 臼井雄彦、篠原紀美、篠原彰、出芽酵母 DNA 損傷チェックポイントキナーゼ Rad53 が減数分裂期特異的な DNA 二重鎖切断にตอบสนองしない仕組み、日本遺伝学会第 83 回大会、京都、2011. 9.

足立典隆

- Adachi, N., High-efficiency gene targeting in a human pre-B cell line. The International Conference "Gene Targeting", Vienna, Austria, 2011. 2.
- Saito, S., Kurosawa, A., Adachi, N., Role of human 53BP1 in DNA double-strand break repair. The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan "Molecular mechanisms of replication fork recovery pathways", Yokohama, Japan, 2011. 12.

太田智彦

- 太田智彦、前田一郎、津川浩一郎、トリプルネガティブ乳癌に対する治療戦略、第 19 回日本乳癌学会学術総会プレジデンシャルシンポジウム、仙台、2011. 9.

A03 班:計画研究

花岡文雄/益谷央豪

- Hanaoka, F., Tumorigenesis induced by chronic treatment with UV-B in Pol η - and Xpc-deficient mice, Gordon Research Conference "Mutagenesis", Waterville, USA, 2010. 8.
- Hanaoka, F., Deguchi, S., and Masutani, C., Regulation of translesion DNA synthesis with special emphasis on DNA polymerase η and PCNA ubiquitylation, EMBO Workshop "The Interface between the Ubiquitin Family and the DNA Damage Response", Rovinj, Croatia, 2010. 9.
- 益谷央豪、金尾梨絵、花岡文雄、ヒト細胞の損傷乗り越え DNA 複製の制御機構の解析、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ、2010. 12.
- 益谷央豪、損傷乗り越え DNA 複製による発癌防御の分子機構、平成 22 年度文部科学省新学術領域研究 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、東京、2011. 2.
- 花岡文雄、DNA 修復と疾患:色素性乾皮症を中心に、第 28 回日本医学会総会、東京、2011. 4.
- Hanaoka, F., Kondo, Y., Masutani, C., Biertümpfel, C., Zhao, Y., and Yang, W., Biochemical properties and structure of human DNA polymerase η , 6th UK-Japan Cell Cycle Workshop, Lake Windermere, UK, 2011. 4.
- 益谷央豪、XPV 責任遺伝子産物 Pol eta を制御するメカニズム、平成 23 年度日本環境変異原学会公開シンポジウム、東京、2011. 5.
- 花岡文雄、DNA 修復研究における生化学的アプローチ、第 84 回日本生化学会大会、2011. 9.
- Hanaoka, F., Kondo, Y., Masutani, C., Biertümpfel, C., Zhao, Y., and Yang, W., Biochemical properties and structure of human DNA polymerase η , xeroderma pigmentosum variant-responsible gene product, GDRI France Japan Conference, Montpellier, France, 2011. 11.
- Masutani C., Kashiwaba S., Kanao R., Hanaoka F., Analysis of physiological relevance of PCNA mono-ubiquitination in human cells, 27th RBC-NIRS International Symposium "Chromatin Dynamics and Epigenetic Memory in DNA Damage Response", Kyoto, Japan, 2011. 12.
- Hanaoka, F., Translesion synthesis as a cross-link between replication and repair, 第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ、横浜、2011. 12.
- Yokoi, M., Ito, W., and Hanaoka, F., An alternative TLS pathway for UV-induced DNA damages induced by Pol η -REV1 interaction, 第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ、横浜、2011. 12.
- Masutani, C., Kashiwaba, S., Kanao, R., and Hanaoka, F., Mechanisms and physiological relevance of mono-ubiquitylation of PCNA in human cells, 第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ、横浜、2011. 12.
- Sugasawa, K., Tone, D., Yasuda, T., and Hanaoka, F., Recognition of mammalian nucleotide excision repair: molecular basis for DNA damage recognition, 第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ、横浜、2011. 12.
- Hanaoka, F., and Yokoi, M., Involvement of DNA polymerase η -REV1 interaction in a part of error-prone translesion DNA synthesis, The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.
- Masutani C., Analysis of mono-ubiquitylation of PCNA in human cells. The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.
- Yokoi, M., and Hanaoka, F., Physiological role of DNA polymerase η -REV1 interaction in mammalian cells, Cantoblanco Workshop on Polymerases Involved in DNA Replication, Repair, and Mutagenesis: From Basic Knowledge to Biotechnological Applications, Madrid, Spain, 2012. 6.
- Hanaoka, F. and Yokoi, M., Functional roles of mammalian DNA polymerase η , the product of the XP-V responsible gene, 3rd Erling Seeberg Symposium, Trondheim and Ørland, Norway, 2012. 6.

田中亀代次

- Kiyoji Tanaka, XPD forms a TFIIH-independent protein complex involved in chromosome segregation, International Symposium on Xeroderma pigmentosum and Other Diseases of Human Premature Aging and DNA Repair.

- Molecule to patients, Westfields Marriott Dulles Conference Center, Chantilly, VA, USA, 2010. 9.
2. 田中亀代次、伊藤伸介、タンリジン、安藤大輔、成田央、関峰秋、平野泰弘、成田圭子、倉岡功、平岡泰、MMXD:染色体分配に關与する TFIIH 非依存性 XPD タンパク質複合体、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ、神戸、2010. 12.
 3. Kiyoji Tanaka. Molecular mechanism and human inherited diseases of nucleotide excision repair (Keynote lecture), International Conference on Responses to DNA damage: from Molecular Mechanism to Human Disease, Egmond aan Zee, The Netherlands, 2011. 4.
 4. Kiyoji Tanaka, Molecular mechanism and inherited disorders of nucleotide excision repair, 第 34 回日本分子生物学会(Early Bird Seminar)、横浜、2011. 12.
 5. Kiyoji Tanaka, Mutations in KIAA1530/UVSSA cause UV-sensitive syndrome destabilizing CSB in transcription-coupled DNA repair, DNA Repair Mini-Symposium Featuring Eminent Japanese Scientists, Natcher Conference Center, NIH, Bethesda, MD, USA, 2012. 4.
 6. Kiyoji Tanaka, Mutations in KIAA1530/UVSSA cause UV-sensitive syndrome destabilizing CSB in transcription-coupled DNA repair, The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.
 7. Kiyoji Tanaka, Mechanism and disorders of transcription-coupled repair, The 3rd Erling Seeberg Symposium, Trondheim and Ørland, Norway, 2012. 6.

井出 博

1. 井出博、DNA-タンパク質クロスリンクの修復および損傷許容機構、日本遺伝学会第 82 回大会、札幌、2010. 9.
2. 井出博、DNA-タンパク質クロスリンク損傷の複製、転写、修復への影響、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ、神戸、2010. 12.
3. 井出博、中野敏彰、大内綾、川添淳也、Error prone transcription induced by DNA-protein crosslink damage、第 34 回日本分子生物学会 ワークショップ、横浜、2011. 12.
4. Hiroshi Ide and Toshiaki Nakano, Unique properties of DNA-protein cross-links as a barrier to transcription and replication. The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.
5. Hiroshi Ide, Detection and biological consequences of DNA-protein crosslink damage. 12th International Workshop on Radiation Damage to DNA, Prague, Czech Republic, 2012. 6.

A03 班:公募研究

山下孝之

1. 山下孝之、分子シャペロン Hsp90 による複製ストレス応答の制御、日本環境変異学会公開シンポジウム、慶応大学薬学部、2011. 5.

高橋達郎

1. 高橋達郎、ミスマッチ修復機構によるクロマチン形成制御、構造エピゲノム研究会第 4 回ワークショップ、横浜、2011. 7.

中田慎一郎

1. 中田慎一郎、脱ユビキチン化酵素 OTUB1 による DNA 損傷依存性クロマチンユビキチン化制御機構の解明、第 70 回日本癌学会学術総会(日本癌学会奨励賞受賞講演)、名古屋、2011. 10.
2. 中田慎一郎、DNA 二本鎖損傷応答におけるクロマチンユビキチン化制御、厚生労働省「第 3 次対がん 10 年総合戦略」研究班・文部科学省「がん研究支援活動」研究班合同公開シンポジウム、学術総合センター、2012. 1.

古谷寛治

1. 古谷寛治、The regulation of checkpoint proteins by checkpoint kinase ATR and DNA replication kinase DDK、第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ、横浜、2011. 12.
2. 古谷寛治、Regulation of DNA damage checkpoint signaling through phosphorylation, The 27th RBC-NIRS International Symposium, Kyoto, 2011. 12.

真木寿治

1. Maki, H., Superoxide mutagenesis: an overview of outcome and a possible involvement of glyoxal, The 4th US-Japan DNA Repair Meeting, National Conference Center, VA, USA, 2012. 4.
2. Maki, H., Hyper-processive and slower DNA chain elongation catalysed by *dnaE173* DNA polymerase III holoenzyme. Cantoblanco Workshop on Polymerases Involved in DNA Replication, Repair, and Mutagenesis: From Basic Knowledge to Biotechnological Applications, Madrid, Spain, 2012. 6.
3. Maki, H., Furukohri, A., and Lai, P.-J., Effects of a long inverted-repeat on dynamics of *Escherichia coli* DNA replication fork, The 3rd Erling Seeberg Symposium, Trondheim and Ørland, Norway, 2012. 6.

斉藤寿仁

1. 斉藤寿仁、タンパク質工学の産業化: SUMO・ユビキチンを用いたバイオポリマーのデザインと合成、衝撃エネルギー産業化コンソーシアム、熊本大学工学部、2012. 3.

(4) 国民との科学・技術対話

・本新学術領域研究主催市民講座「生き物は傷ついた DNA をどう扱うか？」

平成 23 年 9 月 17 日（京都大学東京オフィス）

2 名の計画班員による講演（講演タイトルは下記の通り）

A03 班 田中亀代次「日光紫外線による DNA 損傷を修復する仕組みとその異常疾患」

A02 班 河野隆志「発がんのがん治療に影響を与える DNA 損傷のメカニズム」

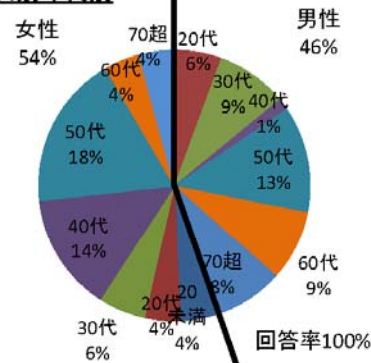
アンケート結果は下記の通りである。

I. 参加者層について

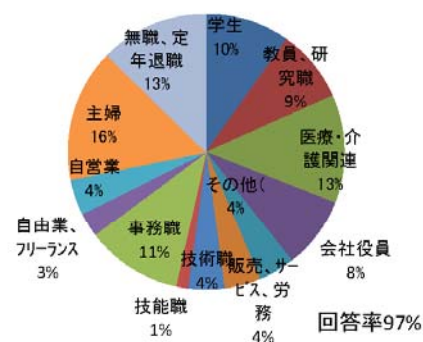
年代別



男女別年代別

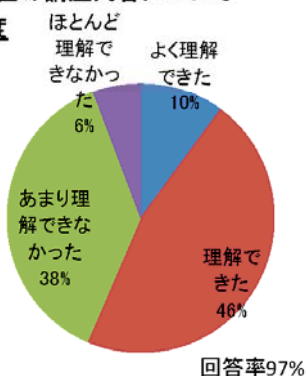


職業別

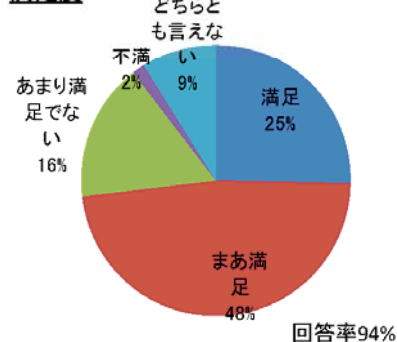


II. 今回の講座内容について

理解度

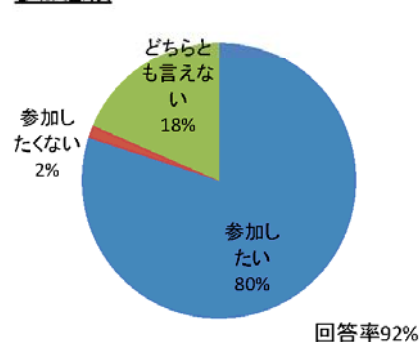


満足度



III. 今後の市民講座について

参加意欲



・学際生命科学東京コンソーシアム第3回市民講演会「大切な『いのち』を守る科学」

平成 22 年 4 月 10 日（東京医科歯科大学湯島キャンパス）

約 120 名の一般市民（約 6 割）および高校生（約 2 割）、大学生（約 1 割）などを対象に、様々な病気から生命を守る最新の科学を多彩な講演者（5 名）が話した。その中で花岡文雄（A03 班）は「遺伝子の傷を治して発がんを抑える」というテーマで DNA の損傷と修復、そしてそれらの発がんやがん抑制との関連について分かりやすい話をした。アンケートでは「よく理解できた、ほぼ理解できた」が 8 割、「参加して満足した、まあ満足した」が 9 割という結果であった。

・平成 23 年度熊本大学女子中高校生の理系進路選択支援事業

平成 23 年 10 月 22 日（熊本大学医学部保健学科）

A02 班 山縣ゆり子「立体構造の美しいタンパク質に魅せられて」

約 20 名の女子中高校生に DNA の傷を治すタンパク質の立体構造に関する研究の話をした。参加者の 9 割が、理系科目の勉強は将来の自分にとって必要と思うと答えるなど、理系のイメージ好感度がアップした。参加者の 8 割が科学技術に関係する職業に就きたいと思う等のアンケートの結果であった。

・広島大学大学院理学研究科オープンセミナー「今、東日本でなにがおこっているか？」

第1回：平成23年5月17日（広島大学） 対象：広島大学学生職員（約100人）。

第2回：平成23年6月5日（広島市こども文化科学館） 対象：一般市民（約130人）。

東日本大震災と福島第一原発事故について、地学、物理、生物、放射線の専門家が講師を務め、井出博（A03班）は「生物と放射線」というタイトルで放射線による遺伝子の傷と人体影響について解説した。

アンケートでは、内容はやや難しかったが（普通～やや難（89%）、参加してみて満足した参加者が多かった（満足～たいへん満足（79%））。

・神奈川県生物教育研究会

平成 23 年 6 月 25 日

A02 班 足立典隆「放射線によるゲノムDNA損傷と修復機構」

神奈川県の高校の先生(約 30 名)を対象に放射線損傷に関する講演を行った。

<http://homepage3.nifty.com/rko/jin/11kenhap.htm>

・横浜市立大学オープンキャンパス

平成 23 年 8 月 8 日(横浜市立大学)

A02 班 足立典隆

多数の高校生(約 100 名)を対象にゲノム研究の一端を解説し、「ヒト iPS 細胞からの DNA 抽出実験」という催しを開いた。

・横浜市立大学主催市民講座

平成 23 年 12 月 5 日(横浜市立大学)

A02 班 足立典隆「次世代遺伝子治療への挑戦」

一般市民(約 70 名)を対象に、遺伝子治療の基礎に関する講演を行った。

http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/event/report/shiminkoza_houkoku23.html

・群馬大学・市民講座「まちなかキャンパス」シリーズとして

平成 24 年 1 月 12 日(前橋市民プラザ)

A03 班 山下孝之「がんと加齢のサイエンス」

聴衆数 36 名、聴衆の感想:「難しい内容だったが、わかりやすく説明してくれた」「寿命についてよくわかった」など。質問も多数あり、好評であった。

【研究組織と各研究項目の連携状況】

・各研究項目の研究課題名及び参画している研究者の所属職氏名

A01 ヒストン修飾によるクロマチンリモデリングの研究

【計画研究】

関 政幸(東北大・薬・准教授):コアヒストンから迫る新規クロマチン構造変換機構の同定

井倉 毅(京大・放生研・准教授):DNA 損傷初期応答のヒストンシグナルネットワークの解明

青田(浦) 聖恵(大阪大・医・准教授):ヒストン修飾酵素の欠損による転写疾患とゲノム機能調節

【公募研究】

伊藤 敬(長崎大・医歯薬・教授):遺伝子転写調節におけるヒストン翻訳後修飾ネットワークとクロマチン再構築

白井温子(理研・発生再生研・研究員):DNA 損傷時のユビキチン修飾による高次クロマチン構造の動的制御

A02 クロマチンリモデリングの作用機構と疾患への影響

【計画研究】

安井 明(東北大・加齢研・教授):クロマチンリモデリングの可視化プロテオミクス

河野隆志(国立がん研セ・ゲノム生物・分野長):発がんとうがん治療に影響を与えるクロマチンリモデリングの制御機構

山縣ゆり子(熊本大・医薬・教授):クロマチンリモデリングの構造生物学

【公募研究】

石合正道(京大・放生研・准教授):染色体ストレス応答におけるクロマチンリモデリング因子の役割

臼井雄彦(大阪大・蛋白研・助教):DNA 損傷チェックポイントによるクロマチン構造変換を介した新たな組換え修復制御

足立典隆(横浜市大・院生命ナノシステム・教授):ゲノム切断修復におけるクロマチン構造の役割

太田智彦(聖マリアンナ医大・院医・教授):DNA 相同組替え修復機構における BRCA1 ユビキチンリガーゼ活性の役割

A03 修復と転写、修復と複製のカップリング機構

【計画研究】

花岡文雄(学習院大・理・教授):複製と修復をカップリングする損傷乗り越え複製の普遍性

田中亀代次(大阪大・生命機能・教授):転写共役修復とタンパク質リモデリング

井出 博(広島大・理・教授):DNA-タンパク質クロスリンクとクロマチンリモデリング

【公募研究】

増本博司(筑波大・院生命環境・助教):出芽酵母を使った DNA 複製、修復後のクロマチン構造の再生機構の解明

山下孝之(群馬大・生体調節研・教授):発がんシグナルが誘導する DNA 複製異常における Y-family ポリメラーゼの役割

丹伊田浩行(浜松医大・医・准教授):DNA 複製に伴うチェックポイント因子と dNTPs 供給の時空間的クロストーク

高橋達郎(大阪大・院理・助教):DNA 複製・クロマチン形成とミスマッチ修復機構の機能的カップリング

西谷秀男(兵庫県立大・院生命理学・教授):M 期 DNA 損傷の修復系と DNA 複製開始制御の連携機構の解析

中田慎一郎(大阪大・院医・独立准教授):DNA 二本鎖損傷依存性ヒストンユビキチン化による複製転写制御とゲノム安定性

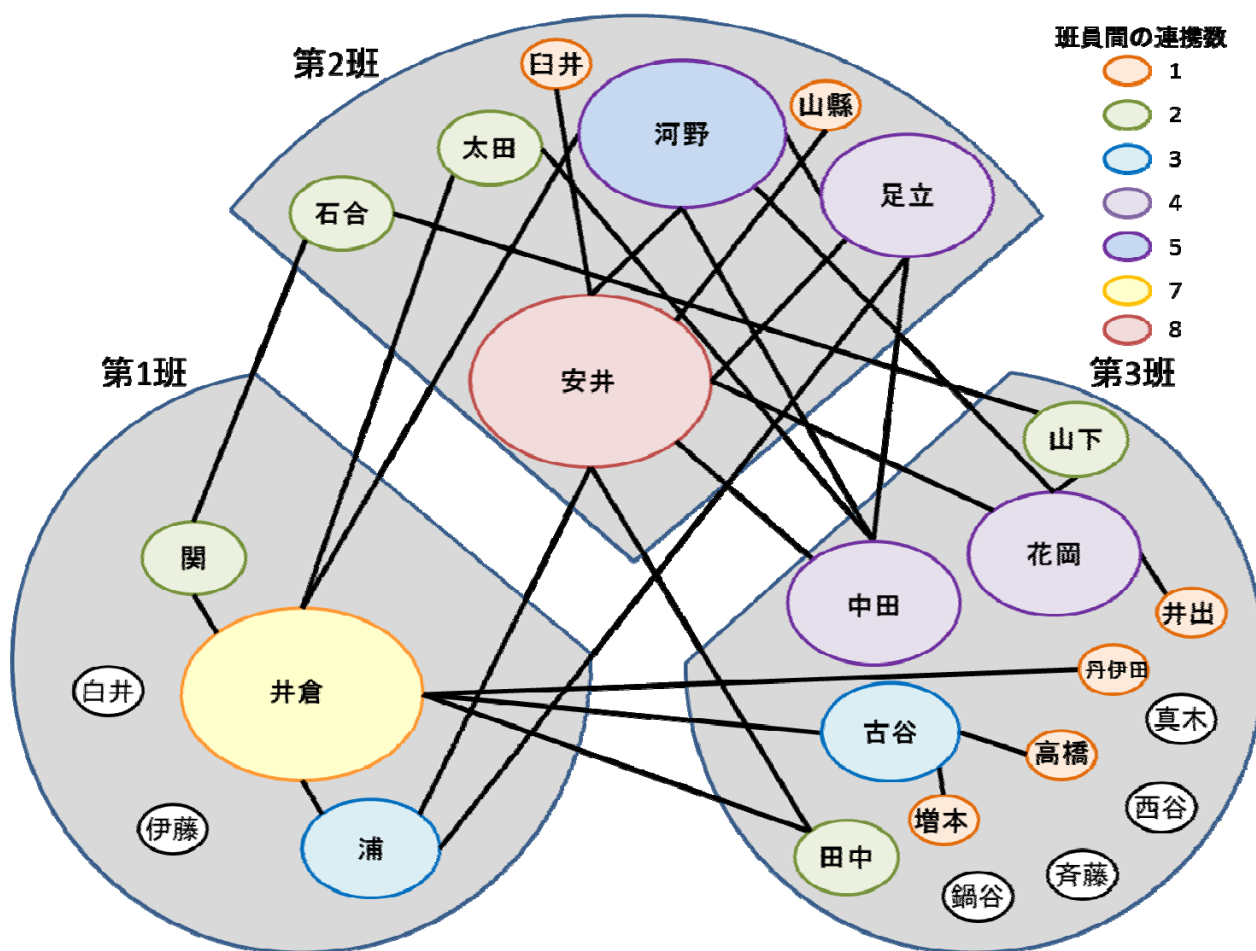
古谷寛治(京大・放生研・講師):DNA 修復・複製の連携役としてのチェックポイント機構とクロマチン制御の機能関連

鍋谷 彰(京都大・生命科学・助教):組換えによるテロメア維持とクロマチン動態の解明

真木寿治(奈良先端大・バイオサイエンス・教授):DNA 損傷部位で停止した転写装置が及ぼす複製フォークの進行阻害とその回復機構

斉藤寿仁(熊本大・自然科学・教授):塩基除去修復によるゲノムワイドなゲノム情報の再構築

・班員間の連携状況(共同研究)



本領域発足後、これまでに班員同士の共同研究で論文としてまとめたのは9件である。

【研究費の使用状況(設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む)】

本領域研究の班員は、計画研究代表者も含めて比較的若手研究者が多い。そのため、この研究期間内に独立して研究室を持った者が少なからずおり、ラボの立ち上げに本研究費が大いに役立っている。例えばタンパク質精製用機器(AKTA)とか蛍光顕微鏡、イメージアナライザー、リアルタイムPCR、DNA解析装置、微量高速遠心機等々である。これらの機器は、同じ科研費でも基盤研究(B)や(C)あたりだとなかなか購入しにくい金額であり、本予算の有難みが強く感じられる。東北大の安井班員がご自身の研究に、また多くの班員との共同研究に用いておられるレーザーマイクロ照射装置の心臓部である細胞照射用レーザー管は、同装置の使用頻度が高いために消耗も激しいので、こうした部品の交換に本研究費が使用出来るのは、多くの研究者にとって大変有難いことである。たぶん本領域で最も有効に利用されているのが、本レーザー管であると思われる。

もちろん多くの班員にとって、日常の消耗品は日本人にとってのお米のようなものであり、その購入に多くの予算が使われるのは当然である。その中でも、抗体、siRNA、PCR primerの合成やDNAの塩基配列決定、さらにはマイクロアレイの解析等の業者への委託は比較的高価であり、本研究予算が有効に使われていると言える。とりわけ抗体やsiRNAは有効なものそうでないものが玉石混淆の状態でも市販されており、その中でよいものを他の班員から分けてもらって、試しに使用するとか、情報をもって良い結果が出たのと同じロットの製品を購入すると言ったやり方が班員間で頻繁に行われている。これは予算的にも時間的にも無駄を省くよい方法であり、新学術領域研究のようなグループ研究ならではの大きなメリットである。

さらに多くの班員は人手不足に悩まされているが、何人かの班員は本予算でポスドク(full timeあるいはpart time)を雇用している。現在、我が国ではポスドクが過剰気味であり、雇用する側としては優秀な人間を雇用出来る良い状況と言える。本領域の班員の中にも、とても良いポスドクに恵まれていると感謝している者が少なくない。この点においても、比較的高額な予算を配分出来る新学術領域研究は研究の推進に大いに役立っており、是非今後も継続して頂きたいと思う次第である。

【今後の研究領域の推進方策】

本領域研究が設定される前の領域計画書の段階で、本領域の応募内容が「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」に該当すると位置づけた。実際に領域研究が開始して、まさにそれが実現されているという意を強くした。具体的には、これまで同じシンポジウムやワークショップで一緒にならなかった研究者が多く参画し、クロマチンあるいはクロマチンリモデリングというキーワードの許に討論出来ている現実がある。またレーザー光照射による特異的なDNA損傷を有する細胞での特定のタンパク質の挙動を調べるという共通の手法が広範囲の研究者に使われ、新知見が得られていることも特筆すべき点である。もう一つのポイントが「当該領域の研究の進展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」という点であるが、これも著しく本領域にフィットしている。本領域研究が始まってすぐにヒトがん細胞の全ゲノム配列決定のデータが出され、その中に少なからずクロマチンリモデリング因子の変異が見つかった。さらに特定のがんに特定のクロマチンリモデリング因子の変異が存在するということも明らかになり、本領域の研究成果は、ゲノム疾患、とりわけ発がん研究やがん治療に結びつく可能性が非常に高くなってきている。こうした観点から、本領域研究はまさに時宜を得たものであり、その発展は特に医学分野に対して大きなインパクトを持つはずである。したがって、本領域研究を当初の目的通りに進めること

がきわめて重要であると考えている。幸い非常にレベルの高い公募研究が加わったので、計画研究代表者とともに本領域の目的に向かって前進するのみである。

【総括班評価者による評価の状況】

平成 22 年度末の段階で総括班評価者から受けた評価・コメントは下記のようなものであった。その後、領域会議に出席して頂いたりしており、口頭ではご意見を伺っているのだが、当方の不手際で紙面による評価をお願い出来ていない。この点はまたの機会に譲りたい。

広瀬 進(国立遺伝学研究所・名誉教授)

本領域の“心”は Repair meets chromatin であり、誠にタイミング良くスタートしたと実感している。初年度の主要成果は、染色体分配に関与するヒストンアミノ酸残基の同定、DNA2重鎖切断修復における ISWI 群クロマチンリモデリング複合体の役割解明、Pol η 結晶構造解析による損傷乗り換え複製の分子基盤解明、XPD を含む新規複合体の染色体分配への関与などである。これらの成果は Nature, Mol. Cell, EMBO J などに発表されており、高く評価される。また、領域ホームページを立ち上げて広報活動を行なうだけでなく、提供可能な技術や実験材料を掲載して班員間の研究協力を促進し、実際に成果をあげていることも注目に値する。次年度に公募班員を含めた一層の発展に期待が持てるスタートである。

関口睦夫(福岡歯科大学・教授)

DNA の複製、修復、転写においてクロマチンの構造変化が共通の機構として存在する。本研究はこれらの機構のカプリングとクロマチンリモデリングについて比較的研究の進んでいる DNA 修復酵素複合体を中心に研究し、その上にたつて3つの過程を通じて共通する普遍的な機構を明らかにしようとしている。平成 22 年度は初年度でもあり、これまでの実績を生かした花岡らの XP variant で顕著な異常を示す DNA ポリメラーゼの構造生物学的研究、田中らのコケイン症候群や色素系乾皮症などの遺伝性疾患の発症原因となる DNA 修復関連タンパク質の機能欠損、安井らの DNA 二重鎖切断の修復経路におけるクロマチンリモデリング複合体の働きなどの研究が突出している。その他の研究者もカプリング機構の解析に必要な実験系を構築しつつあるので、来年度以降大きな成果が得られると期待できる。

藤井義明(日本学術振興会ストックホルム研究連絡センター・センター長)

本新学術領域研究はスタートして一年あまりが経過するが、領域全体会議、総括班会議なども予定通り開かれて、順調に経過している。

全体会議では、若手の研究者も積極的に参加して活発な討論がなされており、共同研究の成果も実を結びつつある。多くの研究成果が国際的に評価のある学術雑誌に発表されているが、特に、DNA 二本鎖切断の修復経路における ISWI 複合体の関与のメカニズムを明らかにしたこと、損傷乗り越え複製(TLS)に関わるヒト Pol η の結晶構造を解明し、TLS を担う分子構造基盤を確立したこと、色素性乾皮症の原因遺伝子の一つである XPD が新しい複合体 MMS19-MIP18-XPD(MMXD)を形成し、染色体分配に関与する新機能を発見したこと、などが優れた業績として上げられる。

研究支援、広報、交流促進など組織の体制も整っているので、今後、さらなる研究の発展を期待したい。