

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H01738

研究課題名(和文)新規ファンコニ貧血遺伝子のハンティングと機能解析

研究課題名(英文)Hunting and analysis of novel genes causing Fanconi anemia

研究代表者

高田 穰 (Takata, Minoru)

京都大学・放射線生物研究センター・教授

研究者番号：30281728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,400,000円

研究成果の概要(和文)：日本人分類不能ファンコニ貧血症例の多くで、エクソーム解析で見逃されていたスプライス異常によって既知のFA遺伝子に異常が生じていることが判明した。インド人FA患者サンプル合計20例を解析し、特異なFANCL遺伝子変異が多発することを発見した(20%程度)。FA蛋白質FANCTとFANCD2の変異ゼブラフィッシュを作成し、100%オス化するというところを見出した。ドイツのグループと共同研究し、E3ユビキチン化酵素RFWD3が新規のFA遺伝子FANCWでありそのターゲットが相同組換え経路の重要因子RPAとRAD51であることを証明した。

研究成果の概要(英文)：We analyzed unclassified FA cases and found that many of them are caused by splicing defects in known FA genes that were not evident in whole exome sequencing. We also identified two siblings that carry biallelic mutations in an important DNA repair factor. In 20 Indian FA cases, we identified frequent specific FANCL mutations, which are very rare in other ethnic groups. We generated novel zebrafish FANCT or FANCD2 model that resulted in 100% male fish. In collaborative efforts with German group, we established mutations in RFWD3 gene encoding a E3 ubiquitin ligase causes FA phenotype and that its targets are critical homologous recombination regulators, RPA and RAD51.

研究分野：放射線分子生物学、化学物質影響科学、

キーワード：ファンコニ貧血 FA経路 RFWD3 ユビキチン化

1. 研究開始当初の背景

ゲノム DNA は生命の設計図である。その安定性をつかさどる分子機構は生命の維持そのものに必須であり、ひいてはヒトの健康に重要である。我々は、ゲノム維持機構が欠損した疾患としてファンコニ貧血症 (Fanconi anemia: FA) (図1)に着目して研究を行ってきた。この疾患は、骨格異常、再生不良性貧血、高発がん性等の臨床症状を特徴とする稀な小児血液病である。細胞レベルでは、特異な染色体異常と、mitomycin C (MMC) などの DNA クロスリンカー剤に対する高感受性が特徴的で、内因性アルデヒドによる DNA 損傷修復が疾患の本態と考えられる。この疾患の病態を解明することは、ゲノムと造血系の維持、発がんの抑制の理解に重要な意義をもち、放射線・化学物質影響科学の分野において基礎科学的にも医学的にも重要な研究として注目されている。

本申請の背景について、FA 原因遺伝子に関連する事項を以下にまとめる。

(1) 多数のFA原因遺伝子がFA経路を形成する：FAには現在16の原因遺伝子が知られており、それぞれFANCA、FANCB等と呼ばれている。いずれのFA遺伝子の欠損でも共通する生化学経路であるFA経路の機能が障害され、結果としてほぼ同一の症状を呈する疾患が出現する。

(2) FA経路の中核はユビキチンシステムである：8つのFA遺伝子産物は関連分子とともに核内で会合しFAコア複合体を形成する(図1)。コア複合体はDNA傷害後に活性化される複合体型ユビキチンE3リガーゼであり、基質であるFANCD2とFANCIの構成するID複合体をモノユビキチン化する。ID複合体はモノユビキチン化に伴ってDNA損傷部位に結合・集積する(フォーカス形成)。FANCD2のモノユビキチン化はウェスタンブロットで簡便にチェックでき、欠損があれば、一般に上流のコア複合体成分の異常が考えられる。

(3) FA経路の下流のエフェクター分子群と家族性乳がん遺伝子：損傷DNAに集積したID複合体は、SLX4/FANCP、XPF/FANCGなどのヌクレアーゼ群や、相同組み換え修復分子群、損傷乗り越え複製(TLS)分子群などの集積と活性化をコーディネートし、DNA修復の中心として機能している。相同組換え修復の重要分子であるBRCA2等は、家族

性乳がん遺伝子として有名であるが、両アレル変異によってFAの原因となるため、FA経路の下流分子とされる。BRCA2/FANCD1やPALB2/FANCN異常のFAでは、相同組換えのキー分子Rad51のフォーカス形成が欠損する。

FA原因遺伝子は、主にヨーロッパや米国の患者材料を登録し解析するグループによって探索され、21世紀にはいつて続けざまに数多く同定されたことは記憶に新しい。新規遺伝子発見のインパクトは大きく、しばしばゲノム維持メカニズム研究に新しい局面が開かれてきた。

我々は、日本人FA患者90例において全エクソーム解析等をもちいて原因遺伝子を探索した。欧米とは責任遺伝子の分布がやや異なり、さらに10例程度の原因遺伝子を確定できない例(分類不能症例)を認めた。このなかから、最近新規FA遺伝子UBE2Tの同定に成功し、少なくとももう1例で、新規FA遺伝子の可能性が高いもの(FAAP20)を同定している(後述)。さらに複数例の患者において、エクソーム解析により候補遺伝子がピックアップされており、現在これらの新規遺伝子候補が真にFAの原因になっているか、検討を重ねている。

以上の結果は、いままでFA遺伝子診断が行われていないヒト集団でFA原因遺伝子を探索することで、新規FA遺伝子の発見が期待できることを示唆する。そこで、我々は、欧米・日本以外の集団で新規FA遺伝子のハンティングを行うことを計画し、旧知のインド、ムンバイのNational Institute of ImmunohaematologyのBabu Rao Vundinti博士と、インドにおけるFA患者サンプル解析の共同研究を行うことで同意した。

2. 研究の目的

(1) 残り9例の分類不能症例からの新規FA遺伝子の同定、(2) 国際共同研究によるインド人FA患者サンプル解析による新規FA遺伝子のハンティング、(3) 我々が発見した新規FA分子である変異型UBE2T機能の解析、(4) ハンティングが成功した場合にはその遺伝子の詳細な検討。

3. 研究の方法

日本人とインド人FA患者のサンプル解析

によって、新規 FA 遺伝子の同定を試みる。先行する日本人の解析ではすでに新規遺伝子 UBE2T を同定し、さらに候補遺伝子 FAAP20 も得ており、9 例の分類不能例の解析を続行する。インド人患者のターゲットエクソーム解析によって、既知の FA 遺伝子では説明不可能な分類不能例を同定し、同様に解析を進める。こうして同定した新規 FA 遺伝子については、精製タンパク質による生化学的解析と、ゼブラフィッシュでのモデル FA 動物作成へと展開し、詳細な解析を行う。ゲノム維持機構における新知見と、新規診断治療法開発へむけての基盤的知識獲得をめざした。

4 . 研究成果

日本人分類不能 FA 症例 9 例のサンプル解析を実施した。分類不能 FA 症例 9 例は、様々な努力によっても既知の FA 原因遺伝子の変異による発症が確定出来なかった症例である。RNA シーケンス、全ゲノムシーケンス、エクソーム解析結果の見なおし等を行い、これらの症例の多くで、実はこれまで見逃されていたシノニマス変異によるスプライス異常によって既知の FA 遺伝子に異常が生じていることが判明した。背景で述べた FAAP 20 の変異はヘテロサイガスで、原因遺伝子ではないと結論された。しかし、二例の兄弟例で、新規の DNA 損傷応答関連遺伝子に両アレル変異を見出した。

インド人 FA 患者サンプルの解析による新規 FA 遺伝子ハンティングを継続している。二国間交流事業によってインド、ムンバイからのサンプルを解析した。合計 20 例を解析し、インドやパキスタンといった地域での FA 症例に、特異な FANCL 遺伝子変異が多発することを見出した(おそらく症例の 20%程度にのぼると考えられる)。この変異自体は、以前に一例のみ報告されているが、他の民族地域での FANCL 変異は非常に稀であり、民族的特殊性を示すと考えられる。この FANCL 変異によって、下流の基質 FANCD2 のものユビキチン化が消失することが確認された。米国 NIH のグループとハプロタイプ解析を共同研究してデータ待ちである。データが揃い次第、論文投稿する。

同定された新規 FA 蛋白質機能の詳細な解析を目指し、ゼブラフィッシュ FA モデルの作成と解析を行っている。UBE2T, FANCD2,

FANCL のノックアウトゼブラフィッシュの作成を試み、前二者については作成できた。FANCL については、すでに報告された変異体入手した。UBE2T, FANCD2 については、生まれる魚の全てがオス化するという結果となり、機能解析を継続している。

ドイツ、ビュルツブルグ大のグループと共同研究し、E3 ユビキチン化酵素 RFWD3 が新規の FA 遺伝子 FANCW であることを確定させ、さらにそのターゲットが相同組換え経路の重要因子 RPA と RAD51 であることを証明した。RFWD3 は RAD51 と RPA を局所から除去することで、その後の相同組換え反応を推進すると結論した (Inano et al. Mol Cell 2017; Knies et al. JCI 2017)。

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 25 件)

ファンコニ貧血の新規原因遺伝子 *RFWD3/FANCW* の機能解析から明らかになった相同組換え反応制御機構 . 稲野将二郎, 高田穰 生化学 (印刷中) 2018年

Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. Yusuke Okamoto, Watal M. Iwasaki, Kazuto Kugou, Kazuki K. Takahashi, Arisa Oda, Koichi Sato, Wataru Kobayashi, Hidehiko Kawai, Ryo Sakasai, Akifumi Takaori-Kondo, Takashi Yamamoto, Masato T. Kanemaki, Masato Taoka, Toshiaki Isobe, Hitoshi Kurumizaka, Hideki Innan, Kunihiko Ohta, Masamichi Ishiai, Minoru Takata . Nucleic Acid Res. 2018 Apr 6;46(6):2932-2944. doi: 10.1093/nar/gky058.

Selective cytotoxicity of the anti-diabetic drug, metformin, in glucose-deprived chicken DT40 cells. Kadoda K, Moriwaki T, Tsuda M, Sasanuma H, Ishiai M, Takata M, Ide H, Masunaga SI, Takeda S, Tano K. PLoS One. 2017 Sep 19;12(9):e0185141.

Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia. Kerstin Knies, Shojiro Inano, Maria J. Ramirez, Masamichi Ishiai, Jordi Surallés, Minoru Takata, and Detlev Schindler. J Clin Invest. 2017 Aug 1;127(8):3013-3027. doi: 10.1172/JCI92069. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691929

RFWD3-mediated ubiquitination promotes timely removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites to facilitate homologous recombination. Shojiro Inano, Koichi Sato, Yoko Katsuki, Wataru Kobayashi, Hiroki Tanaka, Kazuhiro Nakajima, Shinichiro Nakada, Hiroyuki Miyoshi, Kerstin Knies, Akifumi Takaori-Kondo, Detlev Schindler, Masamichi Ishiai, Hitoshi Kurumizaka, Minoru Takata. Mol Cell. 2017 Jun 1;66(5):622-634.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.022. PMID: 28575658

Common Variable Immunodeficiency Caused by FANCL Mutations. Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. J Clin Immunol. 2017 Jul;37(5):434-444.

Mutation Research special section "Protein modifications in DNA repair and cancer" Editorial. Minoru Takata. *Mutat Res*. 2017 Oct;803-805:42. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2017.06.001. Epub 2017 Jun 10.

Mutation Research special section "Protein modifications in DNA repair and cancer" Activation of the FA pathway mediated by phosphorylation and ubiquitination. Ishiai M, Sato K, Tomida J, Kitao H, Kurumizaka H, Takata M. *Mutat Res*. 2017 Oct;803-805:89-95. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2017.05.003. Epub 2017 May 5. Review.

新規 Fanconi anemia 遺伝子 RFW3/FANCW の発見と機能解明。稲野将二郎、高田穰 *小児血液がん学会誌* 54 巻 (2017) 5 号 p. 287-293

ライフサイエンス 新着論文レビュー Fanconi 貧血の新規の原因タンパク質 RFW3 による相同組換えの制御。稲野将二郎、佐藤浩一、胡桃坂仁志、高田穰 <http://first.lifesciencedb.jp/archives/16605>

Hideki Muramatsu, Yusuke Okuno, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Sayoko Doisaki, Atsushi Narita, Hirotohi Sakaguchi, Nozomu Kawashima, Xinan Wang, Yinyan Xu, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Asahito Hama, Masashi Sanada, Yoshiyuki Takahashi, Hitoshi Kanno, Hiroki Yamaguchi, Shouichi Ohga, Atsushi Manabe, Hideo Harigae, Shinji Kunishima, Eiichi Ishii, Masao Kobayashi, Kenichi Koike, Kenichiro Watanabe, Etsuro Ito, Minoru Takata, Miharu Yabe, Seishi Ogawa, Satoru Miyano, and Seiji Kojima. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Genet Med*. 2017 Jan 19. doi: 10.1038/gim.2016.197.

Chen Ling, Jing Huang, Zhijiang Yan, Yongjiang Li, Mioko Ohzeki, Masamichi Ishiai, Dongyi Xu, Minoru Takata, Michael Seidman, and Weidong Wang. Bloom syndrome complex promotes FANCM recruitment to stalled replication forks and facilitates both repair and traverse of DNA interstrand crosslinks. *Cell Discov*. 2016 Dec 20;2:16047. doi: 10.1038/celldisc.2016.47. PMID: 28058110

Tian X, Patel K, Ridpath JR, Chen Y, Zhou YH, Neo D, Clement J, Takata M, Takeda S, Sale J, Wright FA, Swenberg JA, Nakamura J. Homologous recombination and translesion DNA synthesis play critical roles on tolerating DNA damage caused by trace levels of hexavalent chromium. *pLOSone* 2016 Dec 1;11(12):e0167503. 10.1371/journal.pone.0167503.

Sato K, Shimomuki M, Katsuki Y, Takahashi D, Kobayashi W, Ishiai M, Miyoshi H, Takata M, Kurumizaka H. FANCI-FANCD2 stabilizes the RAD51-DNA complex by binding RAD51 and protects the 5'-DNA end. *Nucleic Acids Res*. 2016 Dec 15;44(22):10758-10771.

Katsuki Y, Takata M. Defects in HR repair behind the human diseases: FA and HBOC. *Endocrine Related Cancer*. 2016 Oct;23(10):T19-37.

Kiyohiro Hashimoto, Vyom Sharma, Hiroyuki, Sasanuma, Xu Tian, Minoru Takata, Shunichi Takeda, James Swenberg and Jun Nakamura. Poor recognition of O6-isopropyl dG by MGMT triggers double strand break-mediated cell death and micronucleus induction in FANCI-deficient cells. *Oncotarget*. 2016 Sep 13;7(37):59795-59808.

Effect of Vandetanib on Lung Tumorigenesis in Transgenic Mice Carrying an Activating Egfr Gene Mutation. Osawa M, Ohashi K, Kubo T, Ichikawa E, Takata S, Takigawa N, Takata M, Tanimoto M, Kiura K. *Acta Med Okayama*. 2016 Aug;70(4):243-53.

Trastuzumab Emtansine in HER2+ Recurrent Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Study Protocol. Ohashi K, Hotta K, Hirata T, Aoe K, Kozuki T, Ninomiya K, Kayatani H, Yanai H, Toyooka S, Hinotsu S, Takata M, Kiura K. *Clin Lung Cancer*. 2016 Jul 9. pii: S1525-7304(16)30184-X.

Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):457-461.

Takahashi D, Sato K, Hirayama E, Takata M, Kurumizaka H. Human FAN1 promotes strand incision in 5'-flapped DNA complexed with RPA. *J Biochem*. 2015 Apr 27. 158(3):263-70.

Suzuki NM, Niwa A, Yabe M, Hira A, Okada C, Amano N, Watanabe A, Watanabe K, Heike T, Takata M, Nakahata T, Saito MK. Pluripotent cell models of fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Apr;4(4):333-8.

Hira A, Yoshida K, Sato K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shimamoto A, Tahara H, Ito E, Kojima S, Kurumizaka H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Mutations in the Gene Encoding the E2 Conjugating Enzyme UBE2T Cause Fanconi Anemia. *Am J Hum Genet*. 2015 Jun 4;96(6):1001-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.04.022.

Third Report on Chicken Genes and Chromosomes 2015. Michael Schmid, Jacqueline Smith, David W Burt, Bronwen L Aken, Parker B Antin, Alan L Archibald, Chris Ashwell, Perry J Blackshear, Clarissa Boschiero, C Titus Brown, Shane C Burgess, Hans H Cheng, William Chow, Derrick J Coble, Amanda Cooksey, Richard PMA Crooijmans, Joana Damas, Richard VN Davis, D-J de Koning, Mary E Delany, Thomas Derrien, Takele T Desta, Ian C Dunn, Matthew Dunn, Hans Ellegren, Lél Eöry, Ionas Erb, Marta Farré, Mario Fasold, Damarius Fleming, Paul Fliccek, Katie E Fowler, Laure Fréard, DP Froman, Valerie Garceau, PP Gardner, Almas A Gheyas, Darren K Griffin, Martien AM Groenen, T Haaf, Olivier Hanotte, Alan Hart, J Häsler, SB Hedges, Jana Hertel, Kerstin Howe, Allen Hubbard, David A Hume, Pete Kaiser, Darek Kedra, Stephen J Kemp, Christophe Klopp, Kalmia E Kniel, Richard Kuo, Sandrine Lagarrigue, SJ Lamont, Denis M Larkin, Raman A Lawal, Sarah M Markland, F McCarthy, Heather A McCormack, Marla C McPherson, Akira Motegi, Stefan A Muljo, Andrea Münsterberg, R Nag, I Nanda, Michael Neuberger, Anne Nitsche, Cedric Notredame, Harry Noyes, Rebecca O'Connor, Elizabeth A O'Hare, Andrew J Oler, Sheila C Ommeh, Helio Pais, Michael Persia, Frederique Pitel, Likit Preeyanon, Pablo Prieto Barja, Elizabeth M Pritchett, Douglas D Rhoads, Charmaine M Robinson, Michael N Romanov, Max Rothschild, P-F Roux, Carl J Schmidt, A-S Schneider, Matt Schwartz, Steve M Searle, Michael A Skinner, Craig A Smith, PF Stadler, TE Steeves, Claus Steinlein, Liang Sun, Minoru Takata, Igor Ulitsky, Qing Wang, Ying Wang, Wesley C Warren, JMD Wood, David Wragg, Huaijun Zhou. *Cytogenetic and Genome Research* 145(2): 78-179, 2015

Conserved overlapping gene arrangement, restricted expression and biochemical activities of DNA polymerase ν (POLN). Takata KI, Tomida J, Reh S, Swanhart LM, Takata M, Hukriede NA, Wood RD. *J Biol Chem*. 2015 Aug 12. 290(40):24278-93.

生体の科学 増大特集 細胞シグナル操作法 「DNA修復」 石合正道、高田穰 466-467頁 Vol. 66 No.5 2015

〔学会発表〕(計 29 件)

高田穰 「ファンconi貧血経路による染色体ストレス応答制御」 「新規ファンconi貧血遺伝子 RFW3 による相同組換え修復制御メカニズム」 神戸大学 大学院講義&セミナー 現代の生物学 II 2017年 12月 22日 神戸大学 理学部 5階 C509 (招待講演)

Minoru Takata. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFW3/FANCW. National Taiwan University. Dec 14th. (Invited lecture) 2017

勝木陽子, 安倍昌子, Haico van Attikum, 中田慎一郎, 鐘巻将人, Yonghwan Kim, 高田 穰. ICL 修復因子 SLX4 は RNF168 依存的なユビキチン化経路を介して損傷部位に集積する. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017, 第 40 回日本分子生物学会年会ワークショップ. ゲノム恒常性維持機構の破綻と疾患発症の分子メカニズム(3PW02). 2017 年 12 月 8 日(金). 神戸ポートピアホテル. (招待講演)

複製ストレスにおける染色体脆弱部位への R-Loop 依存性 FANCD2 集積メカニズム. 岡本 裕介, 岩崎 航, 高橋 数冴, 久郷 和人, 小田 有沙, 河合 秀彦, 佐藤 浩一, 小林 航, 逆井 良, 高折 晃史, 山本 卓, 鐘巻 将人, 田岡 万悟, 磯部 俊明, 胡桃坂 仁志, 印南 秀樹, 太田 邦史, 石合 正道, 高田 穰. 2017 年 分子生物学会 口演 ゲノムと遺伝情報

核内構造体に局在する因子による相同組換え修復制御 松井 美咲, 木村 祐輔, 安倍 昌子, 石合 正道, 堀 利行, 高田 穰, Stephen Jackson, 西 良太郎. 分子生物学会ワークショップ 遺伝的組換えの分子メカニズムとその生理的機能と技術応用 神戸 ConBio2017 分子生物学会

Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. Minoru Takata. Shenzhen University. 1st International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology (isRTB-2017) Oct. 31-Nov. 1, 2017, Shenzhen

ファンコニ貧血とゲノム損傷修復因子: 患者サンプル解析による希少疾患態解明を目指して 高田 穰. 金沢大学薬学シンポジウム 2017 2017 年 10 月 6 日 金沢大学自然科学系図書館棟 1 階 大会議室 (招待講演)

「ファンコニ貧血の原因遺伝子探索と相同組換えの新規メカニズム」高田 穰. 名古屋大学 環境医学研究所 平成 29 年度 基盤医学特論 2017 年 9 月 21 日(木) (招待講演)

Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia. Kerstin Knies, Shojiro Inano, Maria J. Ramirez, Masamichi Ishiai, Jordi Surrallés, Minoru Takata, and Detlev Schindler. 29th Annual Fanconi Anemia Scientific Symposium. Atlanta, Georgia, USA. September 14-17, 2017

Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. Shojiro Inano, Koichi Sato, Yoko Katsuki, Kerstin Knies, Detlev Schindler, Masamichi Ishiai, Hitoshi Kurumizaka, Minoru Takata. Center for Genomic Integrity at UNIST invited lecture, Ulsan, Republic of Korea June 27th 2017

Regulation of homologous recombination repair by a novel Fanconi anemia E3 ligase RFWD3/FANCW. Minoru Takata. 6th US-Japan DNA Repair Meeting, Clark-Kerr Campus, Berkeley, CA, USA. May 17-21, 2017 (invited)

Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3. Shojiro Inano, Koichi Sato, Yoko Katsuki, Kerstin Knies, Detlev Schindler, Masamichi Ishiai, Hitoshi Kurumizaka, Minoru Takata. FEBS workshop Nucleotide excision repair and crosslink repair - from molecules to mankind. Smolenice, Slovakia. May 7-11, 2017 (invited)

Replication stress induces R-loop-dependent accumulation of FANCD2 at large fragile genes. Yusuke Okamoto, Wataru Iwasaki, Kazuto Kugou, Kazue Takahashi, Arisa Oda, Hidehiko Kawai, Koichi Sato, Wataru Kobayashi, Ryo Sakasai, Akifumi Kondo-Takaori, Takashi Yamamoto, Masato T. Kanemaki, Masato Taoka, Toshiaki Isobe, Hitoshi Kurumizaka, Kunihiro Ohta, Hideki Innan, Masamichi Ishiai, Minoru Takata. The 31st Radiation Biology Center International Symposium. 2017

RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. Yoko Katsuki, Masako Abe, Haico van Attikum, Masato Kanemaki, Shinichiro Nakada, Miharu Yabe, Hiromasa Yabe, Yonghwan Kim, Minoru Takata. 3rd DNA Replication/Repair Structures and Cancer Conference. Cancun. Mexico. Feb 11-15 2018.

DNA タンパククロスリンク損傷修復における FANCD2 及び TDP1 遺伝子産物の関与 藤池 春奈, Mahmoud Shoukamy, Amir Salem, 笹沼 博之, 高田 穰, 武田 俊一, 増永 慎一郎, 井出 博, 田野 恵三. 分子生物学会 ConBio2017 神戸

Pathogenesis of Fanconi anemia: an update. Minoru Takata. INTERNATIONAL CONFERENCE ON "REVOLUTION OF LABORATORY MEDICINE IN MODERN BIOLOGY" 15TH TO 17TH FEBRUARY 2017. NEHRU CENTER, MUMBAI, INDIA (招待講演)

第 8 回群馬大 Genome Damage Discussion Group セミナー「新規ファンコニ貧血原因遺伝子である RFWD3/FANCW の相同組換え修復における役割の解明」高田 穰. 群馬大学 臨床大学院講堂 12 月 21 日(招待講演) 2016 年

第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 シンポジウム "Genetic basis for childhood bone marrow failure and malignancies" A novel Fanconi anemia gene regulates ICL repair and homologous recombination. Minoru Takata. 品川プリンスホテル 12 月 15-17 日(招待講演) 2016 年

新規ファンコニ貧血遺伝子 RFWD3 による相同組換え修復制御メカニズム 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 石合正道, 中田慎一郎, 胡桃坂仁志, 高田 穰. 九州大学 薬学部 藤田雅俊研究室 研究セミナー (招待講演) 2016 年

Novel Fanconi anemia E3 ligase RFWD3 promotes removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites during ICL repair. Shojiro Inano, Koichi Sato, Kerstin Knies, Yoko Katsuki, Shinichiro Nakada, Akifumi Takaori-Kondo, Masamichi Ishiai, Detlev Schindler, Hitoshi Kurumizaka, Minoru Takata. 28th Annual Fanconi Anemia research fund Scientific Symposium. September 15-18, 2016 Bellevue, WA USA

Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in Japanese Fanconi anemia patients. Miharu Yabe, Tsuyoshi Morimoto, Akiko Fukumura, Keisuke Ohtsubo, Takashi Koike, Takashi Shimizu, Hiromitsu Takakura, Katsuyoshi Koh, Etsuro Ito, Seiji Kojima, Asuka Hira, Minoru Takata and Hiromasa Yabe. 28th Annual Fanconi Anemia research fund Scientific Symposium. September 15-18, 2016 Bellevue, WA USA

Minoru Takata. A novel Fanconi anemia E3 ubiquitin ligase RFWD3 functions in DNA repair. The 32nd International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto University 2016. Kyoto. Sep. 1-2. 2016.

相同組換えにおける RPA および RAD51 の動態制御は RFWD3 によるユビキチン化に依存する。稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 石合正道, 中田慎一郎, 胡桃坂仁志, 高田 穰. 第 75 回日本癌学会学術総会 シンポジウム 18 がんにおける染色体・ゲノム不安定性の分子基盤. 横浜市バシフィコ横浜 2016 年 10 月 6 - 8 日 (公募より採択)

An E3 ligase RFWD3 is a critical component that facilitates RPA and RAD51 dynamics in homologous recombination. 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 中田慎一郎, 石合正道,

胡桃坂仁志、高田 穰 放射線影響学会第59回大会 ワークショップ「放射線・ゲノムストレスに対抗する多彩な生命システムの解明に向けて」(招待講演)2016年

ワークショップ「放射線・ゲノムストレスに対抗する多彩な生命システムの解明に向けて」イントロダクション 石合正道 放射線影響学会第59回大会 2016年

一般口演「損傷応答キナーゼ活性が相同組換え修復に与える影響」田部井由依、大橋由佳、坂本裕貴、小摩木里奈、穀田 哲也、勅使河原愛、飯島健太、高田 穰、小松賢志、田内 広。放射線影響学会第59回大会 2016年

「DT40 ノックアウト細胞パネルを用いたグルコース枯渇下で細胞致死性作用を持つBiguanide 薬剤の作用機序の解析」。角田圭、森脇隆仁、藤池春奈、津田雅貴、笹沼博之、高田 穰、武田俊一、増永慎一郎、田野恵三。放射線影響学会第59回大会 2016年

Novel Fanconi anemia E3 ligase RFWD3 regulates RPA and RAD51 degradation to facilitate homologous recombination and ICL repair. Shojiro Inano, Koichi Sato, Yoko Katsuki, Shinichiro Nakada, Akifumi-Takaori0Kondo, Masamichi Ishiai, Detlev Schindler, Hitoshi Kurumizaka, Minoru Takata. DNA metabolism, Genomic stability, & Diseases. The 2016 Cold Spring Harbor Asia Conference June 13-17, 2016. Dushu Lake Conference Hotel, CSHA Conference Center, Suzhou, China

Common variable immunodeficiency caused by FANCD1 mutations. Yujin Sekinaka,1 Noriko Mitsui,2 Kohsuke Imai, Miharu Yabe, Hiromasa Yabe, Masatoshi Takagi, Ayako Arai, Kenichi Yoshida, Yusuke Okuno, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Seiji Kojima, Asuka Hira, Minoru Takata, Osamu Ohara, Seishi Ogawa, Tomohiro Morio, and Shigeaki Nonoyama, ESID2016 (欧州免疫不全症学会、9/21-24)

〔図書〕(計6件)

2.18 放射線応答遺伝子の生物種間の保存・相関 石合正道、高田 穰 放射線医科学の事典 編集 宮川 清、監修 大西武雄 2017年

先天性骨髄不全症 診療ガイドライン 2017. III Fanconi 貧血 担当者 矢部晋正、高田穰、村松秀樹 編集 日本小児血液・癌学会 診断と治療社 日本小児血液・がん学会 編集 初版 B5判 並製 96頁 2017年10月31日発行 ISBN9784787823311

Masamichi Ishiai, Junya Tomida, Akiko Itaya, James Hejna, Minoru Takata. The Fanconi Anemia Pathway and Interstrand Cross-Link Repair. DNA Replication, Recombination, and Repair. pp 175-210. Edited by Fumio Hanaoka and Kaoru Sugasawa. Springer Japan. 2015年

Fanconi貧血 - DNAクロスリンク損傷修復の分子機構から臨床まで- 平明日香、稲野将二郎、高田 穰 遺伝子医学MOOK別冊 シリーズ:最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング シリーズ1 「最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング」 (編集:三木義男先生) 2015年

家族性腫瘍学 —家族性腫瘍の最新研究動向— II.各論原因遺伝子 Fanconi anemia 経路によるDNA鎖間結合の修復メカニズム 稲野将二郎、平明日香、高田 穰 日本臨床 73巻 増刊号6 305-310頁 2015年

ゲノムを司るインターメア 非コードDNAの新たな展開 小林武彦編 化学同人 11章 「ゲノム脆弱部位の維持と機能」 高田 穰 2015年

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ <http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/late-effect>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高田 穰 (Takata, Minoru)
京都大学・放射線生物研究センター・教授
研究者番号: 30281728

(2) 研究分担者

石合正道 (Ishiai, Masamichi)
京都大学・放射線生物研究センター・准教授
研究者番号: 90298844

佐藤浩一 (Sato, Koichi)
早稲田大学・先進理工学部・助教
研究者番号: 60708585

(3) 連携研究者

細川浩 (Hosokawa, Hiroshi)
京都大学・情報学研究科・講師
研究者番号: 90359779

前川慎吾 (Maegawa, Shingo)
京都大学・情報学研究科・助教
研究者番号: 30467401

(4) 研究協力者

なし。