

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23247031

研究課題名(和文) Cdc7キナーゼによる複製開始制御機構の解明

研究課題名(英文) Studies on the functions and structures of Cdc7 kinase, essential for initiation of DNA replication

研究代表者

正井 久雄 (MASAI, Hisao)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・基盤技術研究センター長

研究者番号：40229349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,300,000円

研究成果の概要(和文)：Cdc7は複製開始に重要な保存されたキナーゼである。Cdc7は通常の条件では増殖に必須であるが、分裂酵母(Hsk1)では複製フォークチェックポイント因子Mrc1の欠損によりその要求性がバイパスされる。Mrc1及び動物細胞Claspin上にはCdc7結合配列が存在し、Cdc7非結合変異体では、複製開始に重要なMcmのリン酸化が減少し、開始が障害される。Cdc7はClaspinを介してクロマチンに結合し、複製開始に重要なリン酸化を行う事を示す。一方、Cdc7ノックアウトマウスの解析から、Cdc7は血球細胞や神経細胞の増殖には必須ではないが、生後、脳の発生に重篤な欠損を生じる事が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Cdc7 is a key conserved kinase involved in initiation of DNA replication. We have identified a Cdc7-binding segment on Mrc1 or on Claspin. Cdc7 no-binder mutants display reduced phosphorylation of Mcm and impaired DNA replication. We conclude that Mrc1/Claspin is a chromatin recruiter of Cdc7. Cdc7 is required also for recombination, repair, and cell division. We have knocked out Cdc7 in immune or neural lineages. Surprisingly, mice were born in both cases, and T/B cells developed. This is reminiscent of the fact that fission yeast Cdc7/Hsk1 deletion can grow when mrc1 or rif1 is deleted or simply by raising growth temperature. Although new born mice look fine in Nestin-induced Cdc7 KO, its brain development is seriously impaired, resulting in seizure and inability of normal movement at 10 days or after. Our results show that Cdc7 plays an important but not essential role in initiation of DNA replication and that it may have other targets in regulation of various biological processes.

研究分野：生化学

キーワード：染色体DNA複製開始 DNA合成 細胞分裂 Cdc7キナーゼ チェックポイント 減数分裂期組換え 複製タイミング 乗り越え 脳発生

1. 研究開始当初の背景

真核細胞の複製開始は染色体上の多くの部位から開始する。またゲノムの特定の領域はS期内の特定の時期に複製される。これらの制御は、エピゲノム制御、染色体の核内配置など多くの因子の支配下にあると共に、転写、組換えなどその他のゲノム動態の制御にも関連すると考えられる。高等生物の複製開始は厳密に制御されると共に、環境や発生過程などで柔軟に変化する可塑性を有する(図1,2)。Cdc7は酵母からヒトまで保存された、セリン/スレオニンキナーゼで、複製開始の部位とタイミングの重要な決定因子であると推測されている。更に、最近の研究から、Cdc7は複製開始のみでなく、組換え、修復、クロマチン制御、分配など多様な染色体制御に関与することが明らかになった。しかし、Cdc7の活性化とそれによる基質の認識機構、及びその機能的意義については不明な点も多い。Cdc7は出芽酵母の変異体として1970年に同定された(Hartwell, 1970)が、1995年に私達が初めて他の生物にも保存されていることを報告した(Masai et al EMBOJ 1995)。その後、私達はヒトやカエルにおけるCdc7-Dbf4の存在について世界に先駆けて報告した(Sato et al EMBOJ 1997; Kumagai et al MCB 1999)。一方、出芽酵母やカエルの複製開始において前複製複合体(preRC)の活性化に機能することが示された(Donaldson et al GD 1998; Jares&Blow GD 2000)。私達はMCM複合体のMCM2,4,6のN端テイル領域のリン酸化を介してCdc45をpreRCに呼び込むことを見出した(Masai et al JBC 2006)。以前に出芽酵母で、MCM5の変異によりCdc7の要求性がバイパスされることが報告された(Hardy et al PNAS 1997)。最近、MCM4のN端の欠失によってもバイパスされること、Cdc7はMCM4のリン酸化を介してその阻害効果をアンタゴナイズしているという報告がされた(Sheu & Stillman Nature 2010)。私達は、その複製様式がより高等生物に近い分裂酵母においてHsk1(Cdc7)の欠損をバイパスする条件を新たに発見した。それらは少なくとも4つのカテゴリーに分けられる。(1) *cds1Δ*などのチェックポイント変異;(2) *mrc1Δ*;(3) *rif1Δ*;(4)生育条件の変化(高温)(図3)。これらの条件下でどのような機構でCdc7機能をバイパスして複製が開始しうるのはまだ大部分明らかではないが、Cdc7の複製起点における作用の分子機構を解明する上で重要な手がかりを与える。またCdc7-Dbf4複合体の構造およびその基質認識機構については、私達の研究が主要なものである。私達は、これまでにCdc7とDbf4はそれぞれ二個のドメイン(それぞれDBM[Dbf4-binding motif]-1/DBM-2及びDbf4-motif-M/-C)で相互作用すること、Cdc7が酸性アミノ酸領域の近傍のリン酸化部位を好んで認識することなどを明らかにした。

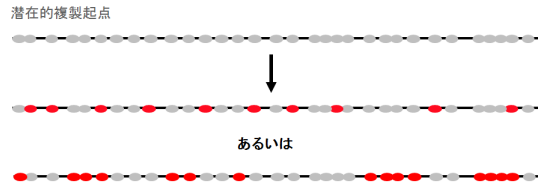


図1 複製開始における”可塑的”な制御
真核細胞の複製開始にどの開始点を使用されるかは、細胞によりあるいは発生分化の段階により弾力的、可塑的である。細胞は潜在的複製起点を汎用意識しておいて一部を使用する。

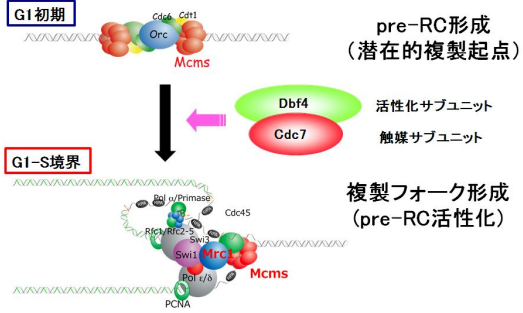


図2 Cdc7キナーゼは複製開始部位の選択と、複製フォーク形成に重要な役割を果たす

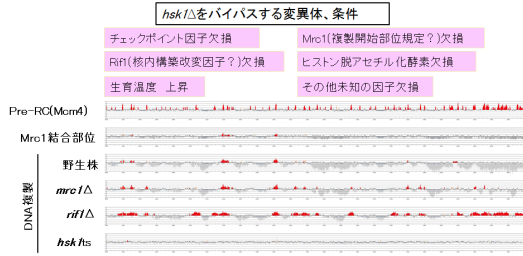


図3 *hsk1Δ*をバイパスする変異体、条件と、それらの変異体におけるpreRCの形成とDNA複製開始部位のゲノムワイド解析
preRC潜在的複製起点は10kbに1個くらいの頻度で存在するが実際はその一部が初期複製開始に使用される。しかし、*mrc1Δ*株や*rif1Δ*株では通常使用されない部位から開始する。一方、*hsk1Δ*変異株では開始頻度が減少する。なお、上記はHU存在下での複製開始のシングルである。Mrc1は初期複製開始部位に選択的に結合する。

2. 研究の目的

高等生物の染色体複製開始はゲノム上の多くの部位から開始する。またゲノムの各領域の複製開始のタイミングも制御を受ける(Masai et al. Ann.Rev.Biochem. 2010)。これらは、ゲノムの一次構造のみならずエピゲノム情報や、染色体の核内配置などにも影響を受ける。この制御は厳密であるとともに、柔軟性、可塑性を有するが、その分子メカニズムは大部分不明である。これまでの研究から、酵母からヒトまで保存されたCdc7キナーゼが、上記の制御に決定的に重要な役割を担っていると考えられる。本研究では、まず(1) Cdc7が真核生物の複製開始部位を選択し、制御するメカニズムの解明を通じて複製制御の可塑性の分子基盤に迫る。一方、Cdc7は複製開始のみでなく、組換え、修復など多くの染色体のダイナミクスの制御に関与することが最近明らかになっており、新たな基質タンパク質も同定されつつある。そこで、(2) Cdc7キナーゼのリン酸化が、シグナルを下流に伝達する共通のメカニズムを解明する。これらの解析を通じて、Cdc7による複製開始制御のメカニズムの解明とCdc7によるシグナル伝達の基本法則の解明を目指す。(3) Cdc7の個体発生、各種組織・臓器における未知の機能を解明する。

3. 研究の方法

目的達成の為に下記に記載する方法を用い

る。(1)Cdc7 のバイパス変異として同定した Mrc1/Claspin, Rif1 がいかに複製起点の選択に関与するかを、種々の変異体を作製し、解析する(分裂酵母と動物細胞)。また、これらの因子が Cdc7 の複製起点への結合媒介因子として機能する可能性を検討する。生化学的、遺伝学的方法を用いて Cdc7 の複製起点への結合を制御する分子をさらに探索する。得られた候補分子の機能解析により複製起点選択の可塑的制御の分子機構の解明を目指す。Cdc7 のリン酸化が preRC を活性化する機構を、主に *in vitro* 系を用いて解析する。(2) Cdc7-Dbf4 の構造解析から Cdc7 の活性化および基質認識機構を明らかにする。Cdc7 の既知の基質を用いてリン酸化依存的に結合するタンパクを同定し、リン酸化部位の認識の共通の機構の解明を目指す。また、この研究を更に発展させ、Cdc7 による種々の染色体ダイナミクス制御機構を解明する。(3)Cdc7 の conditional KO マウスおよび細胞を樹立し、DNA 複製のみならず、各種臓器・組織(血球細胞系、神経系など)の発生や機能における役割を解析する。

4. 研究成果

(1)Cdc7 による複製起点の認識機構、開始制御機構の解明

分裂酵母 Hsk1/Cdc7 機能のバイパスメカニズム

分裂酵母 Hsk1/Cdc7 機バイパスする *mrc1Δ* と *rif1Δ* について解析した。*mrc1Δ* による *hsk1Δ* の抑制は、チェックポイント依存のおよび非依存の二つの経路で進行し、これらは独立に相加的に機能する。後者は C 端近傍に存在する HBS(Hsk1 Bypass Sequence)配列に依存する。HBS は、N 端領域と結合し autoinhibitory ドメインをつくる。Hsk1 によるリン酸化によりこの抑制が解除し活性化型となる。HBS Δ では構成的に活性化型となっており、*hsk1Δ*を抑制できる。

Mrc1 および Rif1 の染色体上結合部位 Mrc1 および Rif1 の染色体上結合部位を ChIP-chip によりゲノムワイドに決定した。その結果、Mrc1 は初期複製開始部位に結合し、初期複製起点の活性化を制御することが明らかとなった。その制御は HBS に依存する。Hsk1 は HBS 依存的に Mrc1 に結合しこれをリン酸化し、正常細胞での複製および複製ストレス制御に関与する。一方、Rif1 は後期複製起点の近傍に結合し複製タイミングを抑制していることを示した。

Claspin による Cdc7 のクロマチン結合促進のメカニズム(図4)

動物細胞 Cdc7 は Claspin 分子上に存在する酸性アミノ酸ドメイン(AP, acidic patch)を介して結合し、これをリン酸化する。AP の酸性アミノ酸をアラニンに置換した DE/A 変異体は、Cdc7 に結合できずリン酸化されない。この DE/A 変異体は、Mcm のリン酸化、Cdc45 のクロマチンローディングに欠損をきたし、

複製開始の障害を示す。このことは、Claspin は Cdc7 を recruit し効率のよい基質タンパク質のリン酸化を促進することを示す。

複製開始の生化学的解析

Cdc7 によるリン酸化が複製開始を触媒するメカニズムの解明については、動物細胞複製複製因子を用いた oriP-EBNA 上での複製複合体構築の解析を行なった。oriP-EBNA1 に依って Cdc6 の援助のもと Orc 複合体が結合し、構造変化を誘導することを見出した。Pre-RC の形成および Cdc7 による活性化機構の研究は現在進行中である。

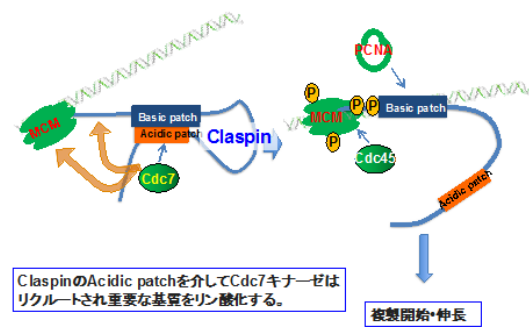


図4 ClaspinによるCdc7の基質認識の促進

(2) Cdc7 による種々の染色体ダイナミクスの制御機構の解析

分裂酵母減数分裂期の組換え開始における Cdc7 キナーゼの役割

分裂酵母 Hsk1/Cdc7 は減数分裂期の組換えに重要な役割を果たすことを以前に報告した(Ogino et al., 2006)。その標的は Rec7-Rec24 複合体であることを見出し、Rec7 上の Cdc7/Hsk1 によるリン酸化部位の変異体を作製した。変異体は組換え効率の減少、DSB 導入の低下を示した。このことは、Hsk1 による Rec7 のリン酸化が DSB 導入に重要な役割を果たすことをしめす。

Cdc7 キナーゼによる体細胞分裂制御機構の解析

分裂酵母で *hsk1(ts)* と分裂期キナーゼの polo kinase(*ts*)は合成致死を示す。また、動物細胞において Cdc7 キナーゼは分裂期にも発現されている。Cdc7 は *in vitro* で AuroraB をリン酸化し、その活性を増加させる。AuroraB の T232 の自己リン酸化に依存して Cdc7 は T236 をリン酸化する。Aurora-B はキネトコア-微小管結合に重要であり、正しい結合を促進する。Cdc7KD によりセントロメア構造タンパク質の CENP-A と Tubulin の結合の異常が増加した。Cdc7 の活性化サブユニットである ASK/ASKL1 は Aurora-B と結合する。また、M 期において、ASK や ASKL1 はクロマチン上に多く局在する。Cdc7 は ASK/ASKL1 と AuroraB との相互作用により M 期染色体にリクルートされ、AuroraB の活性化を触媒する可能性がある。

複製フォーク停止による Cdc7-ASK の安定化と損傷乗り越え誘導の機構

複製フォークの停止により活性化された Chk1 は APC/C(Cdh1)を不活性化しその基質で

ある Cdc7-ASK は安定化される。ASK はその motif-C を介して Rad18 と相互作用し、乗り越え DNA ポリメラーゼ の loading を促進する。

Caf1 による position-effect variegation の制御と Cdc7 によるリン酸化 エピゲノム 状態のスイッチによる Position-effect variegation (PEV) にヒストンシャペロンの Caf1 が関与することが明らかとなった。さらに、Caf1 は Cdc7 と Cdc28(CDK)によりリン酸化され、そのクロマチン結合が促進されることを見出した。

(3) Cdc7 キナーゼ複合体の活性化と基質認識の構造的基盤の解析

微胞子中の Cdc7-Dbf4 複合体を大腸菌で大量発現し均一標品にまで大量精製した。Dbf4 上の Cdc7 結合に必要な motif-M 上のドメインを決定した。結晶化を試みたが、ほかのグループからヒト Cdc7-Dbf4 の構造解析の結果が報告されたため、この課題は中止した。

(4) Cdc7 ノックアウトマウスおよび細胞の作製とその表現型

我々は以前に、Cdc7 の条件的ノックアウト ES 細胞を作製し、Cdc7 機能が ES 細胞の増殖に必要であることを報告した。さらにこれらを用いて Cdc7 活性減弱型マウスを作出し、Cdc7 が生殖細胞の発生・分化に必須であることを報告した。今回新たに、Cre-LoxP を用いて、誘導的 Cdc7KO 細胞、臓器特定の Cdc7KO マウスを樹立した。

血球細胞の分化における機能

造血幹細胞において Cdc7 KO を誘導し、その後の血球細胞分化と末梢における細胞増殖能について解析を行った。Cdc7 KO マウスは、幼少期で脾臓の肥大(脾腫)が観察された。しかし、T、B 細胞分化、これらの末梢での細胞数に著しい変化は見られなかった。また、末梢から T 細胞を採取し細胞増殖能を解析したところ、Cdc7 KO T 細胞は、細胞周期 S 期の遅延が観察されるものの増殖能は維持されており、Cdc7 欠損にも関わらず BrdU の取り込みも観察された。一方、成熟期の Cdc7 欠損マウスでは、胸腺での T 細胞分化の遅延、骨髄での B 細胞分化の遅延が観察された。更に幼少期同様、脾臓において脾腫が観察された上、異常な赤芽球の蓄積が生じていた。この事は、脾腫の原因の一つと考えられる。

神経系・脳発生における機能

Cdc7 の遺伝子発現は、細胞増殖がほとんど行われていない脳において、比較的高い値を示す。故に神経幹細胞の分化時に Cdc7 KO を誘導し、神経発生における Cdc7 の役割について検討を行った。生後、10 日目前後の Cdc7 KO マウスは目立った表現型を示さず、体重、行動あるいは脳の大きさに変化は見られなかった。しがしながら、生後 14 - 15 日辺りから著しい体重減少が観察され、歩行困難、振戦、下肢伸展反射異常の症状が発症した。その後、20 日前後で Cdc7 KO マウスの死亡が確認されることから生後の脳形成に重要な役

割を担っている可能性が示唆された。脳切片の病理組織学的解析では、生後 10 日前後と比較して、20 日前後の Cdc7 KO の脳は著しい萎縮が進行しており、大脳皮質、小脳の脳層構造の崩壊が観察された。また免疫染色の解析から神経細胞自体は存在している一方、樹状突起の萎縮が見られるためシナプス応答の異常も考えられる。このように、複数の異常な症状が出現することから、今後有用な疾患モデルマウスとしての応用性について検討している。

<引用文献>

- Hartwell (1971) *J Mol Biol* 59:183-194.
Masai et al. (1995) *EMBO J* 14:3094-3104.
Sato et al. (1997) *EMBO J* 16:4340-4351.
Kumagai et al. (1999) *Mol Cell Biol* 19:5083-5095.
Donaldson et al. *GD* (1998) *Genes Dev* 12:491-501.
Jares & Blow (2000) *Genes Dev* 14:1528-1540.
Masai et al. (2006) *JBC* 281:39249-39261.
Hardy et al. (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:3151-3155.
Sheu & Stillman (2010) *Nature* 463:113-117.
Masai et al. (2010) *Ann Rev Biochem* 79:89-130.
Ogino et al. (2006) *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:8131-8136.

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 33 件)

- (1) Kotaro Koiwai, Takashi Kubota, Nobuhisa Watanabe, Katsutoshi Hori, Osamu Koiwai and Hisao Masai (2015) "Definition of the transcription factor TdIF1 consensus binding sequence through genome-wide mapping of its binding sites." *Genes to Cells* 20, 242-254. 査読有, doi: 10.1111/gtc.12216.
- (2) Jeffery, D., Kakusho, N., You, Z., Gharib, M., Wyse, B., Drury, E., Weinreich, M., Thibault, P. Verreault, A., Masai, H. and Yankulov, K. (2015) "CDC28 phosphorylates Cac1p and regulates the association of Chromatin Assembly Factor I with chromatin." *Cell Cycle* 14, 74-85. 査読有, doi: 10.4161/15384101.2014.973745.
- (3) Bellelli, R., Masai, H. (9 番目/省略 11 名), and Carlomagno, F. (2014) "NCOA4 Transcriptional Coactivator Inhibits Activation of DNA Replication Origins." *Mol. Cell* 55, 123-137. 査読有 doi: 10.1016/j.molcel.2014.04.031.

- (4) Renard-Guillet, C., Kanoh, Y., Shirahige, K., and Masai, H. (2014) Temporal and spatial regulation of eukaryotic DNA replication: from regulated initiation to genome-scale timing program." *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 30, 110-120. (Review) 査読有, doi: 10.1016/j.semcdb.2014.04.014.
- (5) Jeffery, D.C., You, Z. (5 番目), Masai, H. (7 番目/省略 4 名), Yankulov, K.Y. (2013) "Analysis of epigenetic stability and conversions in *Saccharomyces cerevisiae* reveals a novel role of CAF-I in position-effect variegation." *Nucleic Acids Res.* 41, 8475-8488. 査読有, doi: 10.1093/nar/gkt623.
- (6) Yamada, M., Masai, H. (6 番目/省略 5 名), and Bartek, B. (2013) "ATR-Chk1-APC/CCdh1-dependent stabilization of Cdc7-ASK (Dbf4) kinase complex is required for DNA damage bypass under replication stress." *Genes and Development* 27:2459-72 査読有, doi: 10.1101/gad.224568.113.
- (7) Matsumoto, S. and Masai, H. (2013) "Regulation of chromosome dynamics by Hsk1 kinase." *Biochemical Society Transactions* 41, 1712-1719. (Review) 査読有, doi: 10.1042/BST20130217.
- (8) Masai, H. (2013) "A personal reflection on the Replicon Theory: from R1 plasmid to replication timing regulation in human cells." *J. Mol. Biol.* 425, 4663-4672. (Review) 査読有, doi: 10.1016/j.jmb.2013.03.039.
- (9) Yamazaki, S., Hayano, M. and Masai, H. (2013) "Replication timing regulation of eukaryotic replicons: Rif1 as a global regulator of replication timing." *Trends in Genetics.* 29, 449-460. 査読有, doi: 10.1016/j.tig.2013.05.001.
- (10) You, Z., De Falco, S., Pisani, F.M. and Masai, H. (2012) "The mini-chromosome maintenance (Mcm) complexes interact with DNA polymerase α -primase and stimulate its ability to synthesize RNA primers." *PLoS One*, 8, e72408 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0072408.
- (11) Miyoshi, T., Masai, H. (8 番目/省略 6 名) and Ohta, K. (2012) "A central coupler for recombination initiation linking chromosome architecture to S-phase checkpoint." *Mol. Cell* 47, 722-733. 査読有 doi: 10.1016/j.molcel.2012.06.023.
- (12) Ito, S., Ishii, A., Kakusho, N., Taniyama, C., Yamazaki, S., Sakaue-Sawano, A., Miyawaki, A., and Masai, H. (2012) "Mechanism of cancer cell death induced by depletion of an essential replication regulator." *PLoS One*, 7, e36372. (Highlighted in A-IMBN Research) 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0036372.
- (13) Moriyama, K., Yoshizawa-Sugata, N., Obuse, C., Tsurimoto, T. and Masai, H. (2012) "EBNA1-dependent recruitment of Orc on OriP of Epstein-Barr virus with purified proteins: Stimulation by Cdc6 through its direct interaction with EBNA1." *J. Biol. Chem.* 287, 23977-23994. 査読有, doi: 10.1074/jbc.M112.368456.
- (14) Hayano, M., Kanoh, Y., Matsumoto, S., Shirahige, K. and Masai, H. (2012) "Rif1 is a global regulator of timing of replication origin firing in fission yeast." *Genes and Development*, 26,137-150. ("Exceptional" evaluation in F1000; Highlighted in A-IMBN Research) 査読有, doi: 10.1101/gad.178491.111.
- (15) Yamazaki, S., Ishii, A., Kanoh, Y., Oda, M., Nishito, Y. and Masai, H. (2011) "Rif1 protein is a key regulator of the genome-wide DNA replication timing in human cells." *EMBO J.* 31, 3167-3177. (Highlighted in Commentary; highlighted in A-IMBN Research) 査読有, doi: 10.1038/emboj.2012.180.
- (16) Matsumoto, S., Hayano, M., Kanoh, Y. and Masai, H. (2011) "Multiple pathways can bypass the essential role of fission yeast Hsk1 kinase in DNA replication initiation." *J. Cell Biol.* 195, 387-401. ("Must Read" evaluation in F1000) 査読有, doi: 10.1083/jcb.201107025.
- (17) Uno, S and Masai, H. (2011) "Efficient expression and purification of human replication fork-stabilizing factor, Claspin, from mammalian cells: DNA binding activity and novel protein interactions." *Genes to Cells*, 16, 842-856. 査読有 ,doi:10.1111/j.1365-2443.2011.01535.x.
- (18) Hayano, M., Kanoh, Y., Matsumoto, S., Kakusho, N. and Masai, H. (2011) "Mrc1 marks early-firing origins and coordinates timing and efficiency of initiation in fission yeast."

Mol. Cell. Biol. 31, 2380-2389.
("Recommended" evaluation in F1000)
査読有, doi: 10.1128/MCB.01239-10.

- (19) Kitamura, R., Fukatsu, R., Kakusho, N.,
Cho, Y-S., Taniyama, C., Yamazaki, S.,
Toh, G-T., Yanagi, K., Arai, N., Chang,
H-J. and Masai, H. (2011) "Molecular
mechanism of activation of human Cdc7
kinase: Bipartite interaction with
Dbf4/ASK stimulates ATP binding and
substrate recognition."
J. Biol. Chem. 286, 23031-23043.
査読有, doi: 10.1074/jbc.M111.243311.

〔学会発表〕(計 99 件; 代表的なもの 3 件のみ記載)

- (1) Hisao Masai, You Zhiying, Koji L. Ode, Naoko Kakusho, Rino Fukatsu, and Haruhiko Takisawa "Regulation of mammalian Mcm helicase complexes," 第 87 回日本生化学会大会 シンポジウム 2014 年 10 月 15-18 日 国立京都国際会館 (招待講演)
- (2) 正井 久雄, 田中 卓, 加納 豊, 山崎 聡志, 松本 清治, 吉沢 直子, 松嶋 夢叶 "染色体 DNA 複製プログラムの制御機構と起源・進化" The 2nd Symposium of Cell Cycle Control and Cell Fate (第 2 回 細胞周期制御と細胞運命 シンポジウム) 2014 年 2 月 13-14 日 浜松医科大学 (招待特別講演)
- (3) Hisao Masai "A personal reflection on the Replicon Theory: from R1 plasmid to replication timing regulation in human cells" Symposium "Half a Century With Replicon Theory for Genome Stability and Instability" (The 50th anniversary of the replicon theory), March 25-28, 2013, Pasteur Institute, Paris, France (Invited lecture)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/genome/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正井 久雄 (MASAI, Hisao)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・基盤技術研究センター長
研究者番号: 40229349

(3) 連携研究者

吉沢 (須賀田) 直子 (YOSHIZAWA-SUGATA,
Naoko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・主任研究員
研究者番号: 30344071

高井 裕子 (TAKAI, Yuko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・主席研究員
研究者番号: 90332270

松本 清治 (MATSUMOTO, Seiji)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・主任研究員
研究者番号: 40190532

森山 賢治 (MORIYAMA, Kenji)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・研究員
研究者番号: 00250217

新本 美智枝 (SHINMOTO, Michie)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・研究員
研究者番号: 20216237

田中 卓 (TANAKA, Taku)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・主席研究員
研究者番号: 80425686

加納 豊 (KANO, Yutaka)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・主任研究員
研究者番号: 90450593

尾田 真子 (ODA, Masako)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・研究員
研究者番号: 50399474

伊藤 さゆり (ITO, Sayuri)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・研究員
研究者番号: 60462777

宮武 昌一郎 (MIYATAKE, Shoichiro)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・副参事研究員
研究者番号: 30239420

早野 元嗣 (HAYANO, Motoshi)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・研究員
研究者番号: 30593644

覺正 直子 (KAKUSHO, Naoko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム
医科学研究分野・研究員
研究者番号: 30599593