

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590089

研究課題名(和文) DNA複製開始関連タンパク質が寄与するゲノム安定性維持機構に関する研究

研究課題名(英文) Mechanisms for the maintenance of genome stability that involves proteins for the initiation of DNA replication.

研究代表者

多田 周右 (TADA, Shusuke)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：00216970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：細胞増殖のために遺伝子DNAが複製されるとき、遺伝情報に損傷が起きる可能性が高まる。そこで、DNA複製開始機構と遺伝情報安定性維持機構との連携について理解することを目指した。本研究により、遺伝情報安定性に関わることが予想されるRECQL4について、細胞の生存に必須なRECQL4の働きを競合的に阻害するRECQL4分子内機能領域の存在が示唆された。また、DNA複製開始に関わるCDT1が、DNA複製時の新生鎖伸長を抑制する作用をもつことを報告していたが、CDT1のN末側の254アミノ酸がこの作用に関わっていないこと、C末側領域が部分的にこの作用に関わることを示唆する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：There is increased risk of damage on genetic information when DNA is replicated for cellular proliferation. The aim of the research project is to elucidate the relationship between the proteins for DNA replication initiation and maintenance of genome stability. From this study, it is suggested that RECQL4, which functions in the initiation of DNA replication and genome stability, possess a functional domain that prevent an essential role of RECQL4 for cellular survival when it is expressed alone. For CDT1, an essential protein for the first step of the initiation of DNA replication ('licensing'), we have so far proposed that CDT1 suppresses nascent strand elongation of DNA replication. In this study, we further demonstrated that N-terminal 254 amino acids domain of CDT1 is not concerned with this function. Moreover, CDT1 C-terminal domains appeared to be partially related to this function of CDT1.

研究分野：生物系薬学

キーワード：DNA複製 ゲノム安定性 RECQL4 CDT1

## 1. 研究開始当初の背景

DNA は種々の攻撃に対して遺伝情報を正確に保持できるようにきわめて高度に保護されているが、DNA が関与する様々な代謝経路の中では DNA に蓄えられている遺伝情報の読み出しなどのために DNA の高度な保護を外す必要に迫られる過程も数多く存在する。例えば、DNA 複製の過程では相補鎖との解離やクロマチン構造の変換などに応じて物理的なひずみ・ねじれなどが生じることにより DNA の構造がもろくなり、様々な DNA 傷害誘発作用に対して特に高い感受性を示すことが予想される。また、DNA 複製装置が鋳型 DNA 上の異常に遭遇することにより、DNA 複製停止や DNA 鎖切断などに起因する遺伝情報の不安定化が引き起こされる。

ロスモンドートムソン症候群 (RTS) は多形皮膚萎縮症や骨形成異常のほか、若年性白内障などの早期老化症状、高頻度の骨肉腫の発症などを特徴とする常染色体劣性遺伝病である。1999 年、Kitao らにより RECQL4 の変異がこの遺伝病の原因となることが報告された。RECQL4 は、原核生物から脊椎動物まで幅広い生物種でゲノム安定性維持に中心的な役割を持つ RecQ ファミリー DNA ヘリカーゼのひとつである。その後、この RECQL4 が DNA 複製開始の過程に必須の役割を果たすことが確認されたが、このような細胞増殖に不可欠の機能が遺伝病の原因となることは考え難い。RTS の原因となる RECQL4 の変異点が DNA 複製開始に必須とされる領域とは異なる部分に集中しているため、RECQL4 には DNA 複製開始に必須な機能以外にも何らかの役割が存在しており、その異常が RTS の病態をもたらすのではないかと推察される。とはいえ、この推察が正しければ RECQL4 が DNA 複製開始とゲノム安定性維持の二つの機能をつかさどる重要な接点に位置していることは十分に予想される。以上のような観点から、RECQL4 の機能を詳細に理解することはきわめて興味深い。DNA 複製開始に直接的に関わる機能以外には、DNA 組換え修復で中心的な働きをする RAD51 や種々の修復経路で機能する poly (ADP-ribose) polymerase との相互作用などが断片的に記述されているのみであり、RTS の病態に関わる RECQL4 の機能についての理解はほとんど進んでいない。

DNA 複製開始は複製起点での複製前複合体 (pre-RC) の構築から始まるが、この段階は種々の細胞周期調節機構の主要な標的となっており、その破綻ががん細胞で見られる遺伝子の重複やゲノム倍数性の増大などのゲノム構造異常の一因となると考えられる。確かに、pre-RC 構築に関わる CDT1、CDC6 や MCM2-7 複合体のサブユニットの発現が多くのがん細胞で極めて高いことが度々指摘されていることに加え、CDT1 や CDC6 の機能を人為的操作により亢進させることで、

多重 DNA 複製が引き起こされることも多くの研究者により報告されている。

上記のような当該研究分野の背景のもと、本研究課題の研究代表者は DNA 複製開始機構とゲノム安定性維持機構との連携に興味を持ち、上記の RECQL4、CDT1、CDC6 を中心とした解析を進めてきた。これらの解析により、本研究課題の開始時まで、CDT1 が DNA 複製の新生鎖伸長反応を抑止する作用を持つこと、CDC6 が pre-RC 構築完了後の特定の段階で DNA 複製開始を停止させることを見出している。さらに、RECQL4 の生化学的検討から RECQL4 と DNA 二本鎖切断修復機構との間で何らかの機能的連携が存在していること、発現制御可能なヒト RECQL4 遺伝子を導入したニワトリ B 細胞由来 DT40 細胞 RECQL4 遺伝子破壊株を樹立し、その解析をおこなうことによって RECQL4 の N 末側部分が細胞増殖に必須であることなどを提示してきた。

## 2. 研究の目的

上記の学術的背景および研究成果を踏まえ、本研究計画では、1) DNA 複製開始に働く RECQL4 の機能とゲノム安定性維持機構との間の連携を探ること、2) 「CDC6 と CDT1 の亢進による DNA 複製開始制御の破綻が結果的に無秩序な DNA 複製を抑制し、ゲノム安定性維持に貢献する」という視点から DNA 複製の各段階の制御を捉えなおすこと、の 2 点を目標とした。最終的にはこれらの解析から得られる成果を統合したうえで、DNA 複製開始機構とゲノム安定性維持機構の連携の一端を分子レベルから解明し、その生理的な重要性について明確に提示することを目指した。

アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) 卵抽出液を用いた無細胞実験系は、多くのタンパク質の機能が複雑に連携して進行する細胞周期を再現できる実験系である。この抽出液は DNA 分裂中期に高度に同調されており、種々の細胞周期阻害剤・阻害タンパク質の導入などにより、DNA 複製の諸段階を高精度に細かく操作し、生化学的に解析することができる無細胞実験系を提供する。また、培養細胞を用いた解析のため、ニワトリ DT40 細胞由来の RECQL4 条件欠損株を樹立している。これらの手法や材料を活用して、生化学的、細胞生物学的に詳細な解析をおこなった。

## 3. 研究の方法

(1) これまでに樹立した DT40 細胞由来 RECQL4 条件欠損株はテトラサイクリン (ドキシサイクリン) により発現抑制可能なプロモーターの支配下においたヒト RECQL4 cDNA を導入しており、ドキシサイクリンの存在下で致死性を示す。この細胞株にヒト RECQL4 の 1-496 アミノ酸領域のみ

を発現させると致死性が回復するため、このN末側領域が細胞の生存に必須であることが示唆される。この必須な領域をさらに限定するため、ヒト RECQL4 の 1-126、126-196、196-350、350-496、1-196、126-350、196-496、1-350、126-496 各断片を発現させた細胞をそれぞれ作製し、これらの細胞の増殖能について検討した。

(2) *Xenopus laevis* CDT1 cDNA を pGEX6P-3 (GE Healthcare) に挿入したのち、BL21 (DE3) CodonPlus (Agilent Technologies) に導入し、グルタチオン-S-転位酵素 (GST) 融合 CDT1 組換えタンパク質を得た。これを、グルタチオン-セファロース (GE Healthcare) に結合させて非結合画分を洗浄、除去した。その後、組換えタンパク質をグルタチオン-セファロースに結合させたままで、PreScission Protease (GE Healthcare) 4°C下、3-5 時間反応させることにより GST と CDT1 の連結部分を切断し、溶出することで CDT1 画分を得た。

欠失変異型 CDT1 を作製する場合には、*Xenopus* CDT1 cDNA/pGEX6P-3 を鋳型とし、PrimeStar Max (Takara) を用いた PCR で目的部分を増幅させた後に、環状化させることで、各種欠失型 cDNA が挿入された pGEX6P-3 を得た。このプラスミドから、上記と同様の方法で各種欠失型 CDT1 を発現、精製した。

(3) *Xenopus laevis* の精子核 DNA を、ビオチン化 dATP を添加した *Xenopus* 卵抽出液中で 23°C で 20 分間反応させ、クロマチン上に pre-RC を構築させた。この抽出液に精製した各種組換えタンパク質を加え、さらに 23°C で 70 分間反応させることで DNA 複製をおこなわせた。DNA 号清涼を検出する場合には、反応停止後 RNaseA/T1 および protease K 処理によって RNA とタンパク質を分解してから、DNA をナイロン膜に捕集し、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンにより検出、定量した。

新生鎖伸長反応の検討をおこなう場合には、ビオチン化 dATP を含む卵抽出液で複製させた DNA をアルカリアガロースゲル電気泳動により分離し、ナイロン膜に転写した後、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを用いてビオチンを含む新生 DNA 鎖を検出した。

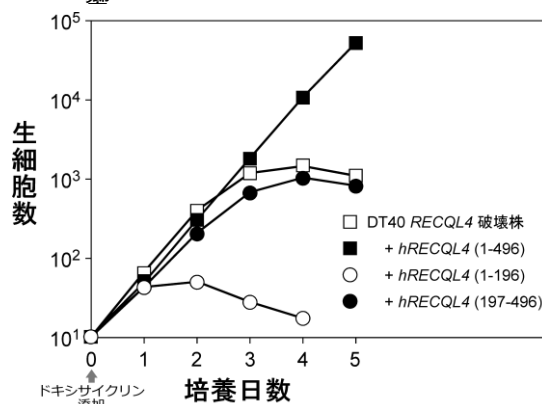
MCM4 と RPA70 のクロマチンへの結合を検出する場合には、組換えタンパク質を添加した卵抽出液を 23°C で反応させた後、反応を停止してから反応液よりクロマチンを分離した。得られたクロマチン画分を SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって展開した後、ウェスタンブロット法を用いることで MCM4 と PRA70 を検出した。

#### 4. 研究成果

(1) 発現制御可能なヒト *RECQL4* 遺伝子を導入したニワトリ DT40 細胞 *RECQL4* 遺伝子破壊株がすでに樹立されていたが、細胞増殖に必須であることが予想される役割を果たす *RECQL4* の機能領域を確定するため、この細胞株をもとにさらにヒト *RECQL4* の 1-126、126-196、196-350、350-496、1-196、126-350、196-496、1-350、126-496 のアミノ酸領域からなる各断片を発現させた細胞株をそれぞれ作製し、これらの細胞の増殖能および生存率について検討した。その結果、今回検討したものについては、いずれも 1-496 アミノ酸領域の強制発現で見られたような *RECQL4* 欠損に伴う増殖能低下を解除する働きは認められなかった。すなわち、*RECQL4* が有する細胞増殖に必要な機能には、1-496 アミノ酸領域が幅広く必要とされていることが示唆された。

一方、1-196 アミノ酸領域を発現させた際には、増殖能低下および致死性の顕著な増強が観察された (図 1)。本研究で用いた *RECQL4* 遺伝子破壊株では、ヒト *RECQL4* の発現の抑制に伴って漸次的な *RECQL4* の減少が観察されており、細胞の増殖能あるいは生存能は残存する *RECQL4* の活性に強く依存しているものと考えられる。したがって、本研究での 1-196 アミノ酸領域の断片による顕著な増殖能の低下は、*RECQL4* の細胞増殖への寄与に対する競合的な阻害を表すものではないかと推測された。すなわち、*RECQL4* の N 末端側領域では、1-196 アミノ酸領域と 197-496 アミノ酸領域のそれぞれが担う 2 つの活性が必要であり、1-196 アミノ酸領域のみからなるペプチド断片では、197-496 アミノ酸領域の活性を阻害することにより細胞増殖の抑制が顕著に現れるものと推測される。

図 1 RECQL4 欠損 DT40 細胞の増殖と生存に対する RECQL4 N 末端側領域の影響



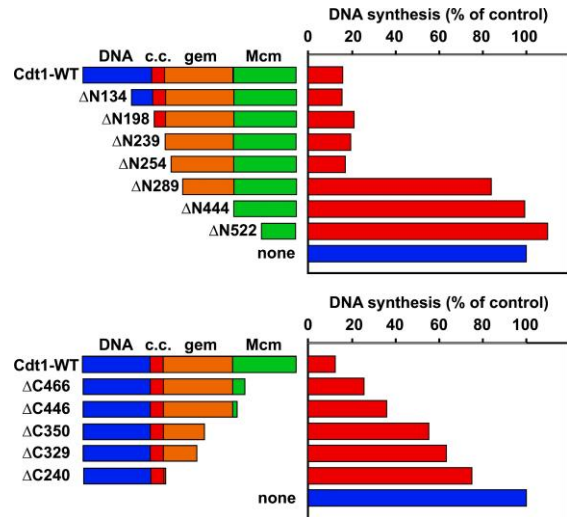
続いて、*RECQL4* 1-196 アミノ酸領域、および失われることで細胞の生存に必須な *RECQL4* の機能に影響を与えたと考えられ

る 196-496 アミノ酸領域の両者の役割について生化学的な検討をおこなうため、これらのアミノ酸配列に相当する *Xenopus* RECQL4 のペプチド断片を、大腸菌で組換えタンパク質として発現させ、精製した。これらのペプチド断片を *Xenopus* 卵抽出液無細胞 DNA 複製系に導入したが、DNA 複製の活性には顕著な影響は見られなかった。今後は、抽出液中に存在する RECQL4 の活性を免疫除去などにより部分的に減弱した条件で、各ペプチドの影響を観察する必要があると考えられる。

(2) これまでの研究から、CDT1 が DNA 複製に対して抑制的な制御をおこなう可能性が見出されたため、この抑制機能の機序を明らかにすることを目標とし、まずこの作用に関与する CDT1 上の機能領域を特定することを目指した。CDT1 の欠失変異体を GST 融合タンパク質として大腸菌で発現し、精製をおこなった。これまでは、精製にあたり GST を切除することで組換えタンパク質が顕著に分解を受け、目的にかなう精製画分を得ることが困難であったため、GST 融合タンパク質のままに検討をおこなっていた。今回は GST 融合による影響を排除することにより、より明確な検討をおこなう必要あると考えられたため、新たに Pre-Scission Protease による GST の切除を試みた。従来、GST 切除に用いられてきたトロンピンなどのアミノ酸配列特異的タンパク質分解酵素と異なり、PreScission Protease では低温化で反応を効率的に進めることができる。この酵素を用いて反応条件を細かく検討し、分解産物の少ない CDT1 組換えタンパク質を比較的効率よく精製する条件が設定できた。得られた精製画分は、酵素反応時間の影響のためか、GST 融合タンパク質のままに精製した画分に比べて比活性が低下していたが、その後の解析には利用可能であると判断した。

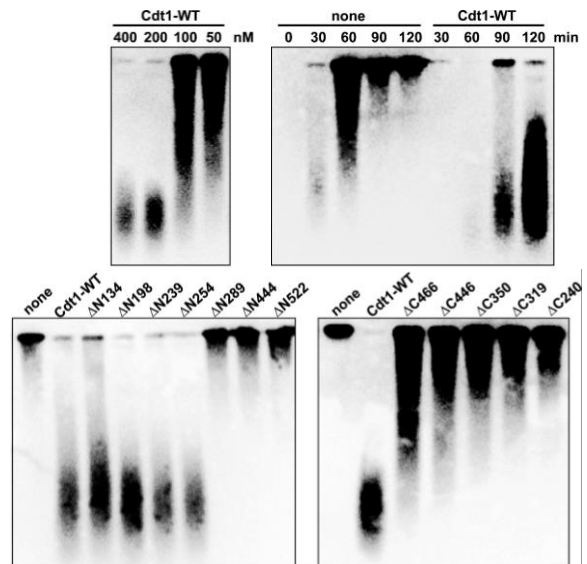
この精製画分を用いて CDT1 の DNA 複製抑制作用にかかわる機能領域について、*Xenopus* 卵抽出液を用いた無細胞 DNA 実験系により検討した (図 2)。その結果、DNA 結合領域 (図中 “DNA”)、重コイル領域 (図中 “c. c.”) および CDT1 抑制タンパク質である geminin との結合領域 (図中 “gem”) の一部を含む N 末側 254 アミノ酸を欠失した場合にも、野生型タンパク質と同様の DNA 複製抑制活性が見出された。しかしながら、N 末側 289 アミノ酸を欠失した場合には、明らかな DNA 複製作用は見出されなかった。このことは、254-289 アミノ酸部分に DNA 複製の抑制に必須な機能領域が存在することを示唆するものである。一方、C 末側を欠失した場合には、欠失領域が長くなるにつれて DNA 複製抑制の程度が次第に減弱する様子が観察されたため、N 末側欠失タンパク質の解析で見られたような明確な機能領域の位置を示すことはできなかった。

図 2 CDT1 の各種欠失変異体の DNA 複製に対する影響



(3) これまでに CDT1 による DNA 複製抑制に伴い短鎖の新生鎖が蓄積することが示されていたため、今回作製した欠失変異型 CDT1 組換えタンパク質について、DNA 複製抑制時に合成される新生鎖について検討した (図 3)。

図 3 CDT1 の各種欠失変異体の新生鎖伸長反応に対する影響



N 末端側 254 アミノ酸までを欠失した CDT1 を *Xenopus* 卵抽出液無細胞 DNA 複製系に添加した場合には、野生型 CDT1 を添加した場合と同様に、短い新生 DNA 鎖が蓄積するようすが観察されたが、N 末側 289 アミノ酸を欠失した変異体を添加した場合には短鎖 DNA の蓄積は認められなかった。これに対し、C 末端側を欠失した変異体を用いた場合には、新生鎖が顕著に低分子量側にスミ

アとなっている様子が観察され、その程度は欠失領域が短くなるほど顕著であった。この結果は、C末端側欠失変異体型 CDT1 の添加による新生鎖伸長速度の低下を反映したと考えられる。しかしながら、野生型タンパク質や N末端側 254 アミノ酸までを欠失した変異体を実験系に添加した場合のような明らかな短鎖 DNA の蓄積は認められなかった。以上より、C末側の DNA 複製の抑制は、これまでに観察された抑制作用とは異なる機序によるものである可能性が示唆された。

(4) CDT1 添加による、MCM2-7 複合体のクロマチン結合への影響を観察した結果、CDT1 を添加しない卵抽出液では、DNA 複製反応開始 120 分後に、MCM2-7 複合体のサブユニットである MCM4 のクロマチン結合が観察されなかったのに対し、DNA ポリメラーゼ阻害薬であるアフイディコリンによって DNA 複製を抑制した場合と同様に、CDT1 を添加した場合にも、DNA 複製反応開始 120 分後に MCM4 のクロマチン結合が観察された。また、一本鎖結合タンパク質 RPA のサブユニット、RPA70 のクロマチン結合を観察したところ、アフイディコリンを添加した場合には、強い RPA70 のクロマチンへの蓄積が観察されたが、CDT1 を添加した場合には、RPA70 は顕著にクロマチンに結合してはいなかった。これらの結果より、CDT1 添加による DNA 複製抑制時には、顕著な一本鎖 DNA の露出は起きていないと考えられた。すなわち、DNA 複製フォークの進行に対して何らかの作用により CDT1 が抑制的にはたらくことが推測された。

(5) RECQL4 や CDT1 以外の DNA 複製に関わるゲノム安定性維持機構に関与するタンパク質の解析として、ニワトリ DT40 細胞由来 Tipn 遺伝子破壊細胞の DNA 傷害作用に対する感受性を検討した。その結果、DNA 複製装置の構成因子である Timeless/Tipin 複合体が、抗がん剤としても利用されるトポテカン (カンプトテシン) による DNA 複製の障害を抑制する働きを持つ可能性を示した。また、ワーナー症候群原因遺伝子産物の結合タンパク質として同定された WRNIP1 についても同様の DT40 細胞由来遺伝子破壊細胞の解析をおこない、WRNIP1 が紫外線損傷を乗り越えて DNA 複製を進行させる DNA ポリメラーゼ  $\eta$  の働きを制御する機能を持つことが示唆された。

## 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 4 件)

- ① Yoshimura, A., Kobayashi, Y., Tada, S., Seki, M., Enomoto, T. WRNIP1

functions upstream of DNA polymerase  $\eta$  in the UV-induced DNA damage response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (査読有) 2014, 452, 48-52. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.043.

- ② Hosono, Y., Abe, T., Higuchi, M., Kajii, K., Sakuraba, S., Tada, S., Enomoto, T., Seki, M. Tipin functions in the protection against topoisomerase I inhibitor. *J. Biol. Chem.* (査読有) 2014, 289, 11374-11384. doi: 10.1074/jbc.M113.531707.

- ③ Lai, M. S., Seki, M., Tada, S., Enomoto, T. Rmi1 functions in S phase-mediated cohesion establishment via a pathway involving the Ctf18-RFC complex and Mrc1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (査読有) 2012, 427, 682-686. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.124.

- ④ Nomura, H., Yoshimura, A., Edo, T., Kanno, S., Tada, S., Seki, M., Yasui, A., Enomoto, T. 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.* (査読有) 2012, 417, 1145-1150. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.080.

[学会発表] (計 15 件)

- ① 吉村明、榊原達也、多田周右、関政幸、榎本武美、WRNIP1 の C 末領域が Pol  $\eta$  破壊株の UV 感受性の制御に関与する。日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、デザインクリエイティブセンター神戸 (兵庫県神戸市)
- ② 中崎祐太、牛田磨理、津山崇、関政幸、榎本武美、多田周右、Cdt1 の新生鎖伸長抑制作用に関与する機能領域の検討。日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、デザインクリエイティブセンター神戸 (兵庫県神戸市)
- ③ 松井睦、和田美希、桧貝孝慈、松尾和廣、柳内和幸、多田周右、永井英成、5-FU による肝線維化増悪因子 TGF $\beta$ 1 の発現制御と Sorafenib の効果。日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26 日、デザインクリエイティブセンター神戸 (兵庫県神戸市)
- ④ 桧貝孝慈、加藤由紀、松本洗希、松尾和廣、多田周右、永井英成、HIF-1 $\alpha$  誘導刺激による DPYD 遺伝子発現上昇に対する Sorafenib の効果。日本薬学会第

135 年会、2015 年 3 月 26 日、デザイン  
クリエイティブセンター神戸（兵庫県神  
戸市）

- ⑤ 和田美希、松井睦、桧貝孝慈、松尾和廣、  
柳内和幸、多田周右、永井英成、5-FU  
による肝線維化増悪因子 TGF $\beta$ 1 の発現  
制御と Sorafenib の効果。第 11 回日本  
肝がん分子標的治療研究会、2015 年 1 月  
31 日、海運クラブ（東京都千代田区）
- ⑥ 中崎祐太、牛田磨理、津山崇、関政幸、  
榎本武美、多田周右、Cdt1 による DNA  
複製抑制作用に関する各種欠失変異体を用いた解析。第 37 回日本分子生物学会  
年会、2014 年 11 月 26 日、パシフィコ横  
浜（神奈川県横浜市）
- ⑦ 根本梨瑛、桧貝孝慈、李巍、小池一男、  
多田周右、Licoagroaurone の NF $\kappa$ B  
阻害作用の解析。第 58 回日本薬学会  
関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭和  
薬科大学（東京都町田市）
- ⑧ 加藤由紀、桧貝孝慈、松尾和廣、永井英  
成、多田周右、HIF-1 $\alpha$  誘導刺激による  
DPYD 遺伝子発現上昇に対する  
Sorafenib の効果。第 58 回日本薬学  
会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、昭  
和薬科大学（東京都町田市）
- ⑨ 川名真代、伊藤健一郎、桧貝孝慈 1、松  
本宏治郎、多田周右、NK 細胞におけ  
る NCR2 遺伝子の転写調節制御。第  
58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年  
10 月 4 日、昭和薬科大学（東京都町田市）
- ⑩ 梶井孔左、細野嘉史、阿部拓也、樋口優  
人、多田周右、榎本武美、関政幸、カン  
プトテシン存在下における DNA 複製フ  
ォーク構成因子 Tipin の機能解析。日本  
薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 30 日、  
熊本市総合体育館（熊本県熊本市）
- ⑪ 吉村明、多田周右、関政幸、榎本武美、  
WRNIP1 欠損による Pol $\eta$  破壊株の UV  
感受性抑制機構の解析。日本薬学会第  
134 年会、2014 年 3 月 28 日、熊本市総  
合体育館（熊本県熊本市）
- ⑫ 中崎祐太、牛田磨理、津山崇、関政幸、  
榎本武美、多田周右、DNA 複製ライセ  
ンス化因子 Cdt1 による DNA 複製抑制作  
用に関与する機能領域についての検討。  
日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28  
日、熊本市総合体育館（熊本県熊本市）
- ⑬ 吉村明、多田周右、関政幸、榎本武美、Pol  
 $\eta$  破壊株の UV 感受性に WRNIP1 の欠損  
が及ぼす影響の解析。第 36 回日本分子

生物学会年会、2013 年 12 月 3 日、神戸  
国際展示場（兵庫県神戸市）

- ⑭ 梶井孔左、細野嘉史、阿部拓也、樋口優  
人、多田周右、榎本武美、関政幸、DNA  
複製フォーク構成因子 Tipin の Top1 阻害  
剤カンプトテシン処理時における役割。  
第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年  
12 月 3 日、神戸国際展示場（兵庫県神  
戸市）
- ⑮ 細野嘉史、梶井孔左、阿部拓也、樋口優  
人、多田周右、榎本武美、関政幸、遺伝  
子破壊細胞を用いた DNA 複製フォーク  
構成因子 Tipin のカンプトテシン毒性防  
御機構における機能の解析。第 22 回  
DNA 複製・組換え・修復ワークショップ、  
2013 年 11 月 20 日、ホテルニュー水戸屋  
（宮城県仙台市）

〔図書〕（計 2 件）

- ① 多田周右、廣川書店、薬学のための分子  
生物学（金田、伊東編）第 3 章 細胞分  
裂と DNA 複製。2014、61-97
- ② 多田周右、廣川書店、薬学のための分子  
生物学（金田、伊東編）第 5 章 遺伝子  
の変異と修復。2014、155-175

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

多田 周右 (TADA, Shusuke)  
東邦大学・薬学部・教授  
研究者番号：00216970