

令和元年6月12日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02818

研究課題名(和文) 誘発突然変異頻度を適切に制御する損傷トランス経路の生化学的分子基盤の確立

研究課題名(英文) Biochemical study of damage tolerance pathways to control the induced mutagenesis

研究代表者

増田 雄司 (Masuda, Yuji)

名古屋大学・医学系研究科(環医)・准教授

研究者番号：30273866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,700,000円

研究成果の概要(和文)：変異誘発は放射線や環境変異原によって引き起こされる重要な生物影響の一つであるが、その分子機構は不明な点が多く当該研究分野の重要課題である。誘発変異の主要な原因であるDNA損傷トランスの二つの経路は、DNA複製の補助因子であるPCNAのユビキチン化によって制御され、複製の忠実度の低い損傷乗り越えDNA合成は点変異の誘発に関与し、鋳型鎖交換反応を介した経路は遺伝子重複等に関与することが指摘されている。従って、複製後修復経路の制御は遺伝的安定性の維持に極めて重要である。本研究では、ユビキチン化PCNAを標的とする様々な因子の機能解析を通して、突然変異を制御する分子機能の解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA損傷トランスは紫外線などによるDNA損傷から生体を防御する分子機構であるが、一方で、変異誘発の原因となることから、その生物影響は所謂「諸刃の剣」である。またがん治療においては、ある種の抗がん剤への耐性や抗がん剤による変異誘発などに関与する。DNA損傷トランスには二つの分子機構が知られており、その二つの分子機構の選択は、紫外線やDNA損傷を誘発する抗がん剤に暴露した細胞の生死や遺伝子変異の誘発リスクを適切に制御する上でとても重要である。本研究結果は、変異誘発についての科学的知見を新たにするだけでなく、紫外線や抗がん剤などによる生体応答を理解する上での知的基盤を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Mutagenesis is one of the critical outcomes of exposure by radiation or environmental mutagens. The molecular mechanism of the induced mutagenesis, which is one of the most important issues in this field, remains to be elucidated. A significant fraction of the induced mutation is generated through a cellular process, so-called DNA damage tolerance. In humans, two sub-pathways are regulated by ubiquitination of PCNA, one of the auxiliary factors of DNA replication; one is the error-prone pathway, translesion DNA synthesis, inducing point mutations, and the other is template switch, which is the error-free, in principle, but has a risk of genomic rearrangements. Therefore the regulation of the choice of two pathways is a crucial step for the maintenance of genetic stability. In this study, we examined the molecular mechanisms of the pathway choice by analysis of factors involved in the PCNA ubiquitination.

研究分野：生化学

キーワード：損傷トランス

1. 研究開始当初の背景

放射線や環境変異原によって引き起こされる重要な生物影響の一つは変異の誘発であり、その分子機構の解明は当該研究分野の重要課題である。放射線や環境変異原は多種多様な DNA 損傷を引き起こすが、DNA 損傷自体は変異ではなく、誘発変異は DNA 複製の課程で起こる生化学的反応の帰結である。DNA 損傷は DNA 修復機構により完全に除去されることはないので、複製の際に DNA ポリメラーゼが損傷 DNA に遭遇することは避けられない。DNA 複製を忠実に往く複製型の DNA ポリメラーゼ (Pol δ または Pol ϵ) はその忠実度ゆえに損傷塩基に対しては DNA 伸長反応を続けることができない。したがって、DNA 損傷から細胞を保護するためには損傷を除去することなく DNA 合成を再開する損傷トレランス機構と呼ばれる分子機構を必要とする。損傷トレランス機構には二つの経路、忠実度の低い損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ (Pol η 、Pol ι 、Pol κ 、REV1、Pol ζ) を介した損傷乗り越え DNA 合成 (Translesion DNA synthesis: TLS) と、忠実度の高い DNA ポリメラーゼ、Pol δ を介した Template switch (TS) 経路が存在する (図 1)。TLS 経路では忠実度の低い DNA ポリメラーゼが損傷塩基を直接鋳型としてヌクレオチドを重合することにより DNA 合成を再開することから、この過程は error-prone (誤りがち) であり、変異誘発の原因となる。一方 TS 経路では、停止したプライマー末端が新生娘鎖とアニーリングすることにより損傷のない鋳型を使った DNA 合成を行う。原理的にこの過程は error-free であるが、遺伝子重複等に関与することが指摘されている¹⁾。したがって、損傷部位での TLS または TS への振り分けは、変異誘発の種類やリスクに影響すると考えられ、その制御は遺伝的安定性の維持に極めて重要である。損傷トレランス機構は PCNA のユビキチン化により制御され、モノユビキチン化酵素として RAD6-(RAD18)₂ (E2-E3 複合体) が、ポリユビキチン化酵素として UBC13-MMS2 (E2-E2 バリエーション複合体) と HLTf (E3) が同定されている²⁾。モノユビキチン化された PCNA はタンパク質間相互作用により TLS ポリメラーゼを複製阻害部位に動員し、損傷部位での DNA 合成を促進すると予想され、一方ポリユビキチン化された PCNA は未知の分子機構により TS を促進すると考えられている³⁾。

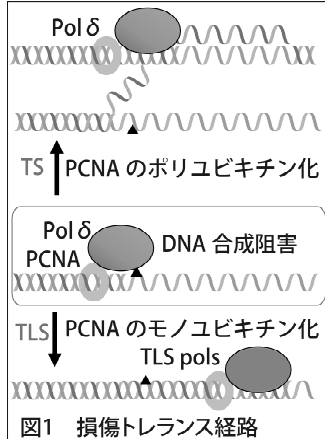


図1 損傷トレランス経路

図 1) 複製の際に DNA ポリメラーゼが損傷 DNA に遭遇することは避けられない。DNA 複製を忠実に往く複製型の DNA ポリメラーゼ (Pol δ または Pol ϵ) はその忠実度ゆえに損傷塩基に対しては DNA 伸長反応を続けることができない。したがって、DNA 損傷から細胞を保護するためには損傷を除去することなく DNA 合成を再開する損傷トレランス機構と呼ばれる分子機構を必要とする。損傷トレランス機構には二つの経路、忠実度の低い損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ (Pol η 、Pol ι 、Pol κ 、REV1、Pol ζ) を介した損傷乗り越え DNA 合成 (Translesion DNA synthesis: TLS) と、忠実度の高い DNA ポリメラーゼ、Pol δ を介した Template switch (TS) 経路が存在する (図 1)。TLS 経路では忠実度の低い DNA ポリメラーゼが損傷塩基を直接鋳型としてヌクレオチドを重合することにより DNA 合成を再開することから、この過程は error-prone (誤りがち) であり、変異誘発の原因となる。一方 TS 経路では、停止したプライマー末端が新生娘鎖とアニーリングすることにより損傷のない鋳型を使った DNA 合成を行う。原理的にこの過程は error-free であるが、遺伝子重複等に関与することが指摘されている¹⁾。したがって、損傷部位での TLS または TS への振り分けは、変異誘発の種類やリスクに影響すると考えられ、その制御は遺伝的安定性の維持に極めて重要である。損傷トレランス機構は PCNA のユビキチン化により制御され、モノユビキチン化酵素として RAD6-(RAD18)₂ (E2-E3 複合体) が、ポリユビキチン化酵素として UBC13-MMS2 (E2-E2 バリエーション複合体) と HLTf (E3) が同定されている²⁾。モノユビキチン化された PCNA はタンパク質間相互作用により TLS ポリメラーゼを複製阻害部位に動員し、損傷部位での DNA 合成を促進すると予想され、一方ポリユビキチン化された PCNA は未知の分子機構により TS を促進すると考えられている³⁾。

TLS 経路の制御機構を解析するにあたり、申請者はまず、Pol δ 、RFC、PCNA、RPA による DNA 複製反応の再構成系を確立した。詳細な解析から、この複製装置はこれまでの認識以上にダイナミックであることを見いだした (Masuda et al NAR 2007⁴⁾)。この成果は洗練された生化学的解析を通じて始めて明らかにされた事実であり、この複製装置のダイナミックな性質が、TLS 反応の分子レベルでの基盤をなすものと考えられた。ユビキチン化関連因子については、E1、RAD6A-(RAD18)₂ (E2-E3 複合体)、ユビキチンの精製法を確立し、PCNA のモノユビキチン化反応を再現することに成功した (Masuda et al JMB 2010⁵⁾, Masuda et al NAR 2012⁶⁾)。さらに申請者はこの二つの反応系を組み合わせることによって、DNA 複製反応にカップルした PCNA のユビキチン化反応と DNA 損傷部位でのポリメラーゼ交換反応を再構成することに成功した。この反応系においてポリメラーゼ交換反応は非常にダイナミックであり、PCNA

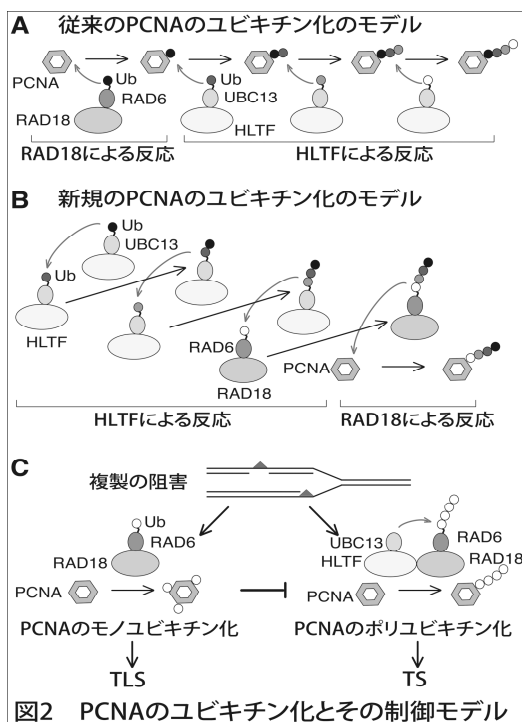


図2 PCNAのユビキチン化とその制御モデル

のモノユビキチン化と Pol η のユビキチン結合ドメインにより促進されることを証明した。詳細な生化学的解析から、これまでは予想されていなかった新規な TLS 反応の分子機構を提唱した (Masuda et al JMB 2010⁵⁾)。

TS 経路の制御機構の解析については、ユビキチンリガーゼ (E3) である HLTf を精製し、試験管内での PCNA のポリユビキチン化反応の再構成系を確立した。反応機構の解析から、PCNA のポリユビキチン化の分子機構は従来のモデルとは全く異なった非常にユニークなものであることを見いだした (Masuda et al NAR 2012⁷⁾)。これまでは、PCNA のポリユビキチン化は二段階の反応であり、RAD6-(RAD18)₂ がまず PCNA をモノユビキチン化した後に、UBC13-MMS2 と HLTf がこれを基質にユビキチン鎖を伸長すると考えられていた (図 2A)。しかし、このモデルには二つの疑問点があった。一つは、なぜ忠実度の高い TS 経路が、忠実度の低い TLS 経路の下流なのかという遺伝学的な疑問であり、もう一つは、HLTf がどのようにして PCNA から遠く離れたポリユビキチンの末端を認識するのかという生化学的疑問である。そこで実際に研究を行ってみると、図 2A の

ような反応はほとんど起こらないことが判明した。解析の結果、申請者が得た知見は全く新しいものであった (図 2B)。その反応ではまず、HLTF の活性によって、UBC13 上にチオエステル結合で連結したユビキチン鎖が合成される。この反応機構で特筆すべきは、ユビキチン鎖の側が donor として転移することにより、HLTF がユビキチン鎖末端を認識する必要がない点である (図 2B)。したがって HLTF の基質特異性は、ユビキチン鎖の長さに影響されない。その後、このユビキチン鎖が RAD6 に転移し、RAD18 の酵素活性によって PCNA に転移する。したがって RAD18 の酵素活性は RAD6 上のユビキチン鎖の長さには影響されないが、その基質は PCNA に特異的である (図 2B)。このモデルは、上述の二つ疑問を明快に解決するだけでなく、TLS と TS がそれぞれ独立に制御されていることを示唆しており、損傷トレランス機構の制御メカニズムに全く新しい知見を与えるものである (図 2C)。一方でユビキチン化された PCNA がどのようにして TLS や TS を制御するかは依然不明であった。

引用文献

1. Broomfield S et al. (2001) *Mutat Res.* 486:167-184.
2. Hooge, C et al. (2002) *Nature* 419:135-141.
3. Lehmann AR et al. (2007) *DNA Repair* 6:891-899.
4. Masuda Y et al. (2007) *Nucleic Acids Res.* 35:6904-6916.
5. Masuda Y et al. (2010) *J. Mol. Biol.* 396:487-500.
6. Masuda Y et al. (2012) *Nucleic Acids Res.* 40:1065-1076.
7. Masuda Y et al. (2012) *Nucleic Acids Res.* 40:10394-10407.

2. 研究の目的

これまでの研究では、損傷トレランスの最初のステップである PCNA のユビキチン化の分子機構に焦点をあて、多くの知見を蓄積してきた。しかし、次の段階であるユビキチン化された PCNA がどのようにして TLS や TS を制御するかは依然明らかでない。本申請研究では、ユビキチン化 PCNA を標的とする様々な因子の機能解析を通じて、誘発変異リスクを適切に制御する分子機能を明らかにすることを目的とし、具体的には TLS ポリメラーゼとモノユビキチン化 PCNA との相互作用の解析を行った。

3. 研究の方法

1) DNA ポリメラーゼ活性の測定

5'末端を ^{32}P で標識したプライマーオリゴヌクレオチドを M13 ファージ由来の一本鎖の環状 DNA とアニーリングさせたものを基質とし、DNA 合成の補助因子である、RPA、RFC、PCNA の存在下で Pol η 、Pol ι または Pol κ と反応させた。反応産物は 10%の変性アクリルアミドゲル電気泳動で分離し、オートラジオグラムにより解析した。

2) ユビキチン化 PCNA の作成

ユビキチン化 PCNA を試験管内で作成するために、E1 と UBCH5c の S22R 変異体を精製し、PCNA と反応させ、得られた反応産物から、カラムクロマトグラフィーによってユビキチン化 PCNA を単離した。

3) 培養細胞の紫外線感受性試験

色素性乾皮症バリエーション群 (XP-V) 患者由来の培養細胞に Pol η および、その変異体の遺伝子を安定的に発現する細胞株を樹立し、紫外線照射後の細胞の生存率を測定した。

4. 研究成果

モノユビキチン化 PCNA と TLS ポリメラーゼの相互作用を様々な手法によって解析し以下の知見を得た。

1) TLS ポリメラーゼ活性を促進する PCNA との相互作用部位の同定

TLS ポリメラーゼのうち、Pol η 、Pol ι 、Pol κ は PIP box (PCNA-interacting protein box) と呼ばれるモチーフを持ち、PCNA と特異的に結合することによりポリメラーゼ活性が促進される。そこで、これまでに報告されている Pol η 、Pol κ の PIP 変異体を精製し PCNA による促進効果を解析した。その結果、それらの変異体においてもポリメラーゼ活性が促進されることが分かった。この結果は Pol η 、Pol κ では、これまでに報告されている PIP box 以外の、第二、第三の未同定の PIP box の存在を示唆した。そこで、Pol η 、Pol κ のモチーフ検索、酵母ツーハイブリッドアッセイ法を行ったところ、新規 PIP box の候補を得た。得られた配列は、通常の PIP box の配列とは相同性が低く、これまで見逃された理由であると思われた。次に、これらの新規 PIP box の変異を Pol η と Pol κ に導入し、PCNA による活性促進の程度を測定した。その結果、これらの新規 PIP box は実際に PCNA によるポリメラーゼ活性の促進に寄

与することを証明した。また、従来報告されている PIP box と多重欠損変異体を作製し、ポリメラーゼ活性の促進効果の詳細を明らかにした。

2) TLS ポリメラーゼとモノユビキチン化 PCNA との相互作用の解析

TLS ポリメラーゼのうち、Pol η 、Pol ι 、Pol κ 、REV1 はユビキチンと結合するモチーフを持ち、モノユビキチン化 PCNA と相互作用することにより、ポリメラーゼ活性が促進されると考えられている。本研究では、精製したユビキチン化酵素群を用いて、試験管内で PCNA をユビキチン化し、これを精製して実験に利用した。本研究ではこの精製したモノユビキチン化 PCNA が、それぞれの TLS ポリメラーゼを促進することを証明した。また、Pol η のユビキチン結合モチーフの変異体を作製し、ユビキチン結合モチーフが Pol η のポリメラーゼの促進効果に寄与することを証明した。

3) Pol η とモノユビキチン化 PCNA との相互作用の生物学的意義の解析

TLS ポリメラーゼのうち、Pol η は XP-V の原因遺伝子として同定され、Pol η の機能欠損が培養細胞の紫外線感受性を助長することが明らかとなっている。XP-V 患者由来の繊維芽細胞に野生型の Pol η 遺伝子を導入すると、XPV 細胞の紫外線感受性を相補することができる。本研究ではこの実験系を利用して、PIP box やユビキチン結合モチーフに変異を導入した変異型 Pol η の細胞内での機能解析を行った。1) で同定した新規の PIP box や従来から知られている PIP box に変異を導入した様々な変異体 Pol η を XPV 細胞で発現させ、XPV 細胞の紫外線感受性の相補試験を行った。その結果、Pol η は三つの PIP box が細胞内でも機能的であることを証明し、それらの PIP box が異なった機能を担っていることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

1. 1#Sasatani M, #Xi Y, Kajimura J, Kawamura T, Piao J, Masuda Y, Honda H, Kubo K, Mikamoto T, Watanabe H, Xu Y, Kawai H, Shimura T, Noda A, Hamasaki K, Kusunoki Y, Zaharieva EK, *Kamiya K. Overexpression of Rev1 promotes the development of carcinogen-induced intestinal adenomas via accumulation of point mutation and suppression of apoptosis proportionally to the Rev1 expression level. *Carcinogenesis* 38:570-578. 2017. doi: 10.1093/carcin/bgw208. [#: co-first author, *: 責任著者、以降同様] 査読あり
2. #Kashiwaba S, #Kanao R, #Masuda Y, Kusumoto-Matsuo R, Hanaoka F, *Masutani C. USP7 is a suppressor of PCNA ubiquitination and oxidative stress-induced mutagenesis in human cells. *Cell Rep.* 13:2072-2080. 2015. doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.014. 査読あり : オープンアクセス
3. Le HP, Masuda Y, Tsurimoto T, Maki S, Katayama T, *Furukohri A, Maki H. Short CCG repeat in huntingtin gene is an obstacle for replicative DNA polymerases, potentially hampering progression of replication fork. *Genes Cells* 20:817-833. 2015. doi: 10.1111/gtc.12275. 査読あり
4. #Masuda Y, #Kanao R, Kaji K, Ohmori H, Hanaoka F, *Masutani C. Different types of interaction between PCNA and PIP boxes contribute to distinct cellular functions of Y-family DNA polymerases. *Nucleic Acids Res.* 43:7898-7910. 2015. doi: 10.1093/nar/gkv712. 査読あり : オープンアクセス
5. Takahata C, Masuda Y, Takedachi A, Tanaka K, Iwai S and *Kuraoka I Repair synthesis step involving ERCC1-XPF participates in DNA repair of the Top1-DNA damage complex. *Carcinogenesis* 36:841-851. 2015. doi: 10.1093/carcin/bgv078. 査読あり
6. Kanao R, Masuda Y, Deguchi S, Yumoto-Sugimoto M, Hanaoka F, *Masutani C. Relevance of Simultaneous Mono-Ubiquitinations of Multiple Units of PCNA Homo-Trimers in DNA Damage Tolerance. *PLoS One* 10:e0118775. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0118775. 査読あり : オープンアクセス

[学会発表] (計 38 件)

1. 増田雄司. ヒト DNA ポリメラーゼイータの変異体の解析. 国立遺伝学研究所研究集会「染色体 DNA の安定維持の分子メカニズム」, 2015.10. 三島.
2. Masuda Y, Masutani C. Regulations of DNA damage tolerance pathway, potential targets of cancer chemotherapy. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015.10. 名古屋.
3. 益谷央豪, 柏葉脩一郎, 金尾梨絵, 松尾 (楠本) 理加, 花岡文雄, 増田雄司. PCNA のユビキチン化を制御して過酸化水素誘発突然変異を抑制するヒト細胞のメカニズム. 第 38 回日本分子生物学会年会第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015.12. 神戸.
4. Masutani C, Kanao R, Masuda Y, Hanaoka F. Disruption of Simultaneous Mono-ubiquitinations of Multiple Units of PCNA Homo-trimers Disturbs DNA

- Damage Tolerance in Human Cells. ICRR 2015 15th International Congress of Radiation Research, 2015.5. 京都. (ポスター)
5. Masuda Y, Suzuki M, Kawai H, Hishiki A, Hashimoto H, Masutani C, Hishida T, Suzuki F, Kamiya K. Novel Mechanism of Human PCNA Ubiquitination Mediated by Two E2- E3 Pairs. ICRR 2015 15th International Congress of Radiation Research, 2015.5. 京都. (口頭)
 6. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. DNA ポリメラーゼ η と PCNA の相互作用の解析. 変異機構研究会・第 28 回夏の学校 2015.7. 小牧. (口頭)
 7. Masuda Y, Kukimoto I, Masutani C. Mechanism of lysine 48-linked multiple ubiquitin chain synthesis by an HECT ubiquitin ligase. EMBO Conference on Ubiquitin and ubiquitin-like modifiers: From molecular mechanisms to human diseases, 2015. 9. Cavtat, Croatia. (ポスター)
 8. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. PCNA によるヒト DNA ポリメラーゼ η の活性促進機構日本遺伝学会第 87 回大会, 2015. 9. 仙台. (口頭)
 9. Kanao R, Masuda Y, Hanaoka F, Masutani C. Regulation of DNA damage tolerance by simultaneous mono-ubiquitinations of multiple-units of PCNA in human cells. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015. 10. 名古屋. (ポスター)
 10. 金尾梨絵, 柏葉脩一郎, 増田雄司, 松尾(楠本)理加, 花岡文雄, 益谷央豪. 酸化損傷によって誘導される PCNA のモノユビキチン化を制御する新規メカニズムの解析. 第 23 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ, 2015.10. 焼津. (口頭)
 11. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. PCNA によるヒト DNA ポリメラーゼ η の活性促進. 第 23 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ, 2015. 10. 焼津. (口頭)
 12. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. PCNA とヒト DNA ポリメラーゼ η の相互作用. 日本環境変異原学会第 44 回大会, 2015. 11. 福岡. (ポスター)
 13. 増田雄司, 終元巖, 益谷央豪. HECT タイプユビキチンリガーゼによる K48 ユビキチン鎖合成の分子機構. 第 38 回日本分子生物学会年会第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015. 12. 神戸. (ポスター)
 14. 増田雄司. E6AP-E6 複合体による p53 のポリユビキチン化の分子メカニズム. 科学研究費補助金 新学術領域研究「ユビキチンネオバイオロジー」平成 27 年度第 2 回領域班会議, 2015. 12. 南房総市. (口頭)
 15. 金尾梨絵, 柏葉脩一郎, 増田雄司, 松尾(楠本)理加, 花岡文雄, 益谷央豪. PCNA のモノユビキチン化の制御によるヒト細胞での酸化的 DNA 損傷誘発突然変異抑制機構. 日本薬学会第 136 年会, 2016. 3. 横浜. (口頭)
 16. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. PCNA との相互作用によるヒト DNA ポリメラーゼ η の制御機構. 日本放射線影響学会第 59 回大会, 2016.10. 広島.
 17. 増田雄司. HLTF のユビキチンリガーゼ活性の制御機構. 国立遺伝学研究所研究集会「生物ゲノム安定維持の分子機構」, 2016.10. 三島.
 18. Masutani C, Kashiwaba S, Kanao R, Kusumoto-Matsuo R, Hanaoka F, Masuda Y. USP7 suppresses H₂O₂-induced mutagenesis by regulating PCNA ubiquitination in human cells. Gordon Research Conference, Mutagenesis, 2016. 6, Girona, Spain. (ポスター)
 19. Masuda Y, Saeki Y, Yanaka S, Kawai H, Kukimoto I, Kato K, Tanaka K, Masutani C. Mechanism of multiple lysine 48-linked ubiquitin chain synthesis by E6AP.FASEB Science Research Conference, UBIQUITIN & CELLULAR REGULATION, 2016. 6, Montana, U.S.A. (ポスター)
 20. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. SWI/SNF ファミリーのユビキチンリガーゼ RAD5 のヒトホモログ HLTF の生化学的解析. 日本遺伝学会 88 回大会, 2016. 9, 三島. (口頭)
 21. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. ユビキチンリガーゼ RAD5 のヒトホモログ HLTF. 変異機構研究会・第 29 回夏の学校, 2016. 9, 京都. (口頭)
 22. 益谷央豪, 金尾梨絵, 柏葉脩一郎, 松尾(楠本)理加, 増田雄司. PCNA の翻訳後修飾の可逆的な制御による突然変異抑制機構の解析. 日本放射線影響学会第 59 回大会, 2016. 10. 広島. (口頭)
 23. Kanao R, Kashiwaba S, Masuda Y, Kusumoto-Matsuo R, Hanaoka F, Masutani C. Suppression of PCNA ubiquitination and oxidative stress-induced mutagenesis by USP7. The 10th 3R (Replication, Recombination and Repair) symposium, 2016.11. Matsue. (ポスター)
 24. Masuda Y, Mitsuyuki S, Masutani C. Regulation of DNA-dependent ubiquitin ligase activity of HLTF, a human homologue of yeast Rad5. The 10th 3R (Replication, Recombination and Repair) symposium, 2016.11. Matsue. (口頭)
 25. 金尾梨絵, 増田雄司, 益谷央豪. PCNA の翻訳後修飾が制御する DNA 損傷トレランスの解析. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016. 12. 横浜. (ポスター)
 26. 益谷央豪, 柏葉脩一郎, 金尾梨絵, 楠本理加, 花岡文雄, 増田雄司. USP7 は PCNA のユビキチン化を制御して酸化的 DNA 損傷による突然変異を抑制する. 第 34 回染色体ワーク

- シヨップ/第15回核ダイナミクス研究会, 2017..1. 木更津. (ポスター)
27. 金尾梨絵, 増田雄司, 益谷央豪. PCNA の翻訳後修飾が制御する DNA 損傷トレランス機構. 日本薬学会第137年会, 2017..3. 仙台. (ポスター)
 28. 増田雄司. PCNA のポリユビキチン化の分子機構. 国立遺伝学研究所研究集会「染色体構築と安定化を担う分子機構」, 2017. 10. 2-3. 三島.
 29. 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. 紫外線損傷乗り越え DNA 合成における DNA ポリメラーゼ η の制御機構. 日本環境変異原学会第46回大会, 2017. 11. 6-7. 東京
 30. 益谷央豪, 金尾梨絵, 松尾 (楠本) 理加, 増田雄司. ゲノムの安定化と不安定化をもたらす損傷乗り越え DNA 複製の制御機構の解析. ワークショップ「加齢関連疾患の発生と治療に関わる DNA 損傷と細胞老化」. ConBio2017/第40回日本分子生物学会年会, 2017. 12. 神戸
 31. 益谷央豪, 金尾梨絵, 松尾 (楠本) 理加, 増田雄司. 損傷乗り越え DNA 複製の制御機構の解析. シンポジウム「DNA 損傷 (応答) 研究最前線-創薬・治療戦略の可能性を探る-」. 日本薬学会第138年会, 2018. 3. 25-28. 金沢
 32. 増田雄司, 益谷央豪. PCNA のモノ/ポリユビキチン化の制御機構. 変異機構研究会・第30回夏の学校, 2017. 9. 2-3. 京都. (口頭)
 33. 増田雄司, 益谷央豪. PCNA のポリユビキチン化の制御機構. 日本遺伝学会 89 回大会, 2017. 9 13-15. 岡山. (口頭)
 34. 益谷央豪, 松尾 (楠本) 理加, 金尾梨絵, 増田雄司. タンパク質間相互作用による DNA ポリメラーゼ・イータの制御. 日本放射線影響学会第60回大会. 2017. 10. 25-28. 千葉 (一般口演)
 35. 増田雄司, 益谷央豪. ユビキチン化 PCNA の脱ユビキチン化酵素として機能するヒト USP7 の作用機序. 日本放射線影響学会第60回大会. 2017. 10. 25-28. 千葉 (一般口演)
 36. 松尾 (楠本) 理加, 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. DNA ポリメラーゼ η と Rad18 のタンパク質間相互作用に関する解析. 第24回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ. 2017. 11. 岐阜 (ポスター)
 37. 金尾梨絵, 増田雄司, 益谷央豪. PCNA との相互作用によるヒト DNA ポリメラーゼ・イータの制御機構の解析. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 2017. 12. 神戸 (ポスター)
 38. 松尾 (楠本) 理加, 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪. DNA ポリメラーゼ η と Rad18 のタンパク質間相互作用に関する解析. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 2017. 12. 神戸 (ポスター)

[図書] (計 1 件)

1. Masuda Y, Hanaoka F, *Masutani C: Translesion DNA Synthesis and Damage Tolerance Pathways. DNA Replication, Recombination, and Repair. Molecular Mechanisms and Pathology. (ed. Hanaoka, F. and Sugasawa, K.) Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London. 2016.

[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

名古屋大学環境医学研究所

<http://www.riem.nagoya-u.ac.jp>

名古屋大学環境医学研究所 ゲノム動態制御分野

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

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。