

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H01775

研究課題名（和文）ヒト細胞のDNA損傷トレランスの連携制御メカニズムの解析

研究課題名（英文）analysis of regulatory mechanisms of DNA damage tolerance pathways in human cells

研究代表者

益谷 央豪（Masutani, Chikahide）

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号：40241252

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 31,800,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトDNAポリメラーゼ・イータ(Polh)による損傷乗り越えDNA合成(TLS)の制御機構に関して、3つのPCNA相互作用領域の重要性を示し、また、従来の報告とは異なるRAD18相互作用領域を見出した。また、DNA損傷トレランス機構間の切り替えに重要なPCNAのモノユビキチン(Ub)化とポリUb鎖の形成・変換機構を分子レベルで明らかにし、DNA複製の進行停止状況に応じたPCNAのモノUb化とポリUb化の変換機構モデルを提唱した。さらに、USP7による脱Ub化の分子機構を示した。加えて、PCNAホモ3量体のマルチ修飾によって制御されるDNA損傷トレランスの解析系を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA損傷トレランスとは、DNA損傷を受けたゲノムDNAの複製を完了させる機構であり、紫外線や抗がん剤などによって生じるDNA損傷によってゲノムが不安定化し細胞死やがん化を防いでいます。DNA損傷トレランスには複数の経路があると考えられていますが、その制御機構は明らかではありませんでした。本研究により、DNA損傷トレランスの2つの経路の選択に関わるメカニズムの分子基盤が解明されました。紫外線や抗がん剤に対する制対応を理解する上で知的基盤に加えて、新たな抗がん剤開発のための基盤の構築に貢献したと考えています。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated the relevance of three PCNA interacting peptide motifs of Pol eta for the regulation of translesion DNA synthesis in human cells. We also identified a region, which is different from the previous report, of Pol eta to interact with RAD18. We reported the molecular mechanisms of mono- and poly-ubiquitination reactions of PCNA by using reconstituted in vitro systems. Then, molecular mechanism of the deubiquitination reaction by USP7 is also demonstrated. Finally, we constituted the system to analyse the DNA damage tolerance pathway regulated by the multiple modifications of a PCNA homo trimer.

研究分野：放射線・化学物質影響科学

キーワード：DNA損傷 DNA複製 ゲノム不安定性 翻訳後修飾

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

放射線・紫外線や化学物質などの環境要因や細胞自身の代謝により生じる活性酸素などの内的な要因により、ゲノム DNA は容易に損傷を受ける。DNA 損傷が放置されれば、DNA 複製や転写が妨げられてゲノムの不安定化や細胞死が引き起こされ、癌化をはじめとする様々な生理機能の異常がもたらされる。対して、細胞は DNA 損傷にตอบสนองして細胞周期を停止するチェックポイント機構及び様々な種類の DNA 損傷に対応した複数の DNA 修復機構を備えている。さらに、損傷乗り越え複製(TLS: translesion synthesis)やテンプレート・スイッチ(TS)など、ゲノム上に DNA 損傷を残したまま DNA 複製の阻害を回避する“DNA 損傷トレランス”と総称される機構もゲノムの安定性制御に重要な役割を担うことが明らかになってきていた。

本応募者らは、紫外線に高感受性を呈して高頻度で皮膚癌を発症する遺伝性疾患である色素性乾皮症バリエーション(XP-V)群の責任遺伝子産物として、ヒト DNA ポリメラーゼ・イータ(Pol $\eta$ )を同定し、Pol $\eta$ が主要な紫外線 DNA 損傷であるシクロブタン型ピリミジンダイマー(CPD)を鋳型として効率良く正確な TLS を担うことを明らかにしてきた。一方で、Pol $\eta$ は本質的にはたいへんエラーを起こしやすい DNA 合成酵素であり、厳密に制御されて機能すると考えられる。さらに、国内外の複数のグループにより、大腸菌からヒトに至る生物は、TLS を担う複数のエラー・プローンな DNA ポリメラーゼを備えていることが明らかにされており、それらを制御する機構の重要性が認識されていた。2002 年に独国のグループにより、真核生物の DNA 損傷トレランスの制御に重要な E2(ユビキチン(Ub)結合酵素)-E3(Ub リガーゼ)である RAD6-RAD18 が、DNA 複製のスライディング・クランプである PCNA (proliferating cell nuclear antigen)の 164 番目のリジン(K164)を Ub 化することが明らかにされた。Pol $\eta$ を含む Y ファミリー DNA ポリメラーゼは、PCNA 相互作用領域(PIP)と Ub 相互作用領域(UBZ, UBM)を有しており、これらの領域を介したモノ Ub 化 PCNA との相互作用が TLS 制御において重要な役割を担うと考えられるが、適切なポリメラーゼを選択的に活性化する機構は明らかにされていなかった。RAD6-RAD18 に加えて、もう一組の E2-E3 である MMS2/UBC13-HLTF(酵母 RAD5 のヒトホモログ)により、PCNA-K164 がポリ Ub 化(K63 鎖)されると TS が活性化されると考えられる。しかし、ヒト細胞中のポリ Ub 化 PCNA の検出報告は少なく、その形成機構もほとんど明らかではなかった。また、PCNA の Ub 化は可逆的であり、複製ストレスにตอบสนองしたモノ Ub 化の制御には脱 Ub 化酵素 USP1 が関与することが報告されていた。本応募者らは、USP7 が酸化損傷により誘導される過剰な Ub 化を制御して突然変異を抑制していることを明らかにした。さらに、本応募者らは、PCNA ホモ 3 量体中の 1 ユニット以上がモノ Ub 化されれば Pol $\eta$ による TLS を活性化できることに加えて、複数のユニットが同時にマルチ修飾されると TLS 以外の機構が活性化されることを見出した。

### 2. 研究の目的

本研究では、ヒト Pol $\eta$ とモノ Ub 化 PCNA 及び RAD18 を中心とする多重の相互作用の意義を解析することにより、TLS の制御機構を明らかにする。また、PCNA のモノ Ub 化とポリ Ub 化の分子機構と意義を解析することにより、TLS と TS の制御機構を明らかにする。さらに、PCNA ホモ 3 量体のマルチ修飾によって制御される未同定の損傷トレランスの分子基盤を明らかにする。以上により、ヒト細胞の損傷トレランスの全体像の理解に資することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) 多重のタンパク質間相互作用による TLS 制御機構の解析

ヒト Pol $\eta$ とモノ Ub 化された PCNA 間及び Pol $\eta$ と RAD18 間の相互作用を中心に、多重の相互

作用の意義を明らかにするために、以下の解析を行った。

ヒト Pol $\eta$ には少なくとも3つの PCNA との相互作用領域(PIP)があり、それらには異なる役割 - DNA ポリメラーゼ活性の促進と RAD6-RAD18 による PCNA のモノ Ub 化の促進 - があること、そして、3つの PIP(及び UBZ)はそれぞれ重複・補完的な複雑な関係性を持ちながら、細胞の紫外線抵抗性の獲得に寄与している。また、Pol $\kappa$ の2つの PIP にも Pol $\eta$ と同様の役割分担があり、Pol $\iota$ の PIP は DNA 合成の促進にのみ寄与する。Pol $\eta$ の3つの PIP は、Pol $\delta$ などの PIP に見られるコンセンサス配列とは一致しておらず、他の Pol とは異なり、PCNA によるプロセッシビティーの上昇をもたらさない。この Pol $\eta$ に特徴的な PIP に様々な変異を導入してその機能を解析した。

RAD18 と Pol $\eta$ との相互作用は、RAD18 が Pol $\eta$ を DNA 損傷部位ヘリクルートするのに寄与する。しかし、Pol $\eta$ が RAD18 の PCNA モノ Ub 化活性を促進することから、両者の相互作用は双方向性の意義を持つ可能性がある。本計画では、両者の相互作用領域を解析した。

#### 2) ポリ Ub 鎖形成の活性化機構の解析

ヒトタンパク質による PCNA のポリ Ub 化反応は、HLTF による E2 上へのポリ Ub 鎖形成により開始し、これは DNA により促進されることを報告している。本計画では、DNA 複製因子の存在下における HLTF による PCNA のポリ Ub 化反応の分子機構を解析した。

#### 3) 脱 Ub 化機構の解析

本応募者らは、モノ Ub 化 PCNA を非修飾型に変換する脱 Ub 化酵素として USP7 を同定している。本計画では、USP7 による脱ユビキチン化の分子機構を解析した。

#### 4) PCNA のマルチ修飾により制御される DNA 損傷トレランスの解析

本応募者らは、PCNA ホモ 3 量体中の 1 つ以上のユニットがモノ Ub 化されれば Pol $\eta$ が活性化されることに加えて、複数のユニットがマルチ修飾を受けると未知の損傷トレランス機構が活性化されることを見出した。しかし、紫外線損傷による複製阻害は、ゲノム全体のヌクレオチド除去修復(GG-NER)と Pol $\eta$ による TLS によってその大部分は回避され、他の損傷トレランスの寄与は少ないために解析しにくい。そこで、未知の損傷トレランス機構を解析するのに適した DNA 損傷を探索し、未知 DNA 損傷トレランス機構の解析系の構築・解析した。

### 4 . 研究成果

#### 1) 多重のタンパク質間相互作用による TLS 制御機構

ヒト Pol $\eta$ にの3つの PCNA との相互作用領域(PIP)を、それぞれ Pol $\delta$ などの PIP に見られるコンセンサス配列に置換して、細胞内で発現させたところ、同時に複数の PIP を置換した際に細胞の増殖を阻害する可能性があるとの結果を得た(未発表)。複数の PIP を介した精細な制御機構の存在を示唆する重要な知見であり、発現誘導系および、多様なアミノ酸への置換を継続して解析を進めている。

RAD18 と Pol $\eta$ との相互作用領域を検討した結果、Pol $\eta$ の C 末側の領域が RAD18 との相互作用に関わるとの先行論文の結果を追試できず、新たに N 末側での相互作用を検出した(未発表)。さらに、RAD18 との相互作用により、Pol $\eta$ の DNA 結合能が制御されることを見出した(未発表)。両者の相互作用が、相互の機能制御に加えて、DNA ポリメラーゼ・スイッチ機構や、TLS と他の DNA 損傷トレランスとの切換えに関わる可能性を示唆する重要な知見であり、継続して解析を進めている。

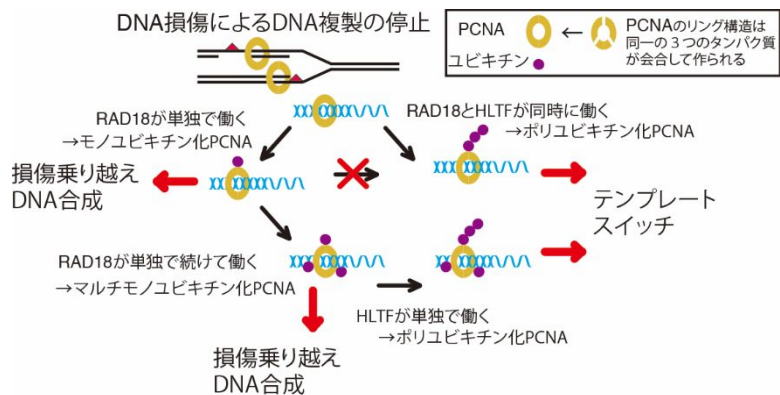
#### 2) ポリ Ub 鎖形成機構の解明(Nucl. Acids. Res. 2018, 46, 11340-11356)

HLTF のユビキチンリガーゼ活性が DNA 非存在下では観察されないことに着目し、HLTF のユ

ピキチンリガーゼ活性に必要な DNA 構造を探索し、HLTF のユビキチンリガーゼ活性は DNA 複製の末端の構造で最も促進されることを見出した。そこで DNA 複製の停止を模倣したモデル DNA とその場で機能する酵素など最多で計 20 種類のタンパク質を試験管内で反応させた結果、DNA 複製が停止した末端では RAD18 と HLTF が同時に働くことで PCNA がポリユビキチン化されることを明らかにした。

さらにこの実験の過程で、RAD18 が PCNA の 3 ヶ所をマルチモノユビキチン化した場合に限って、HLTF が単独で PCNA をポリユビキチン化できることを見出した。(以上、名古屋大学プレスリリース(平成 30 年 10

月 22 日)にて成果報告。図は、同プレスリリースから転載)



3) Ub 化と脱 Ub 化の分子機構の解明(J. Biol. Chem. 2019, 294, 4177-4187; J. Biol. Chem. 2019, 294, 14860-14875)

精製したタンパク質群を用いて、脱 Ub 化反応を試験管内で再構築し、脱 Ub 化酵素 USP7 による Ub 化 PCNA の脱 Ub 化機構を明らかにした。USP7 はモノ Ub 化 PCNA を脱 Ub 化するだけでなく、ポリ Ub 化された PCNA も脱 Ub 化して、非修飾型の PCNA に変換する。ポリ Ub 化体を脱 Ub 化する際に、多くの脱 Ub 化酵素は、ポリ Ub 鎖をランダムに切断して、徐々に Ub 鎖を短縮して、最終的に非修飾型の基質を生成する。一方、USP7 は、Ub と Ub 間よりも、PCNA と Ub 間を選択的に切断することを示した。HLTF によって PCNA 上に形成される Ub 鎖は Ub の K63 を介して形成されるが、P53 タンパク質上に形成された E6AP-E6 によって形成された Ub 鎖は Ub 鎖の K48 を介して形成される。USP7 は p53 の脱 Ub 化も担うことが知られているが、その場合にも、p53 と Ub 間を優先的に切断することを明らかにした。

4) PCNA のマルチ修飾により制御される DNA 損傷トレランスの検出解析系の構築

PCNA ホモ 3 量体中の複数のユニットがマルチ修飾を受けると活性化する未知の損傷トレランス機構を鋭敏に検出するための DNA 損傷剤を探索発見し、新規検出系を構築した(未発表)。継続して、新規経路に関わる分子の同定を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Masuda Y, Saeki Y, Arai N, Kawai H, Kukimoto I, Tanaka K, Masutani C.	4. 巻 294
2. 論文標題 Stepwise multipolyubiquitination of p53 by the E6AP-E6 ubiquitin ligase complex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 14860-14875
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA119.008374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masuda Y, Masutani C.	4. 巻 54
2. 論文標題 Spatiotemporal regulation of PCNA ubiquitination in damage tolerance pathways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 418-442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10409238.2019.1687420	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masuda Y, Mitsuyuki S, Kanao R, Hishiki A, Hashimoto H, Masutani C.	4. 巻 46
2. 論文標題 Regulation of HLTf-mediated PCNA polyubiquitination by RFC and PCNA monoubiquitination levels determines choice of damage tolerance pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 11340-11356
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/nar/gky943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masuda Y, Kanao R, Kawai H, Kukimoto I, Masutani C.	4. 巻 294
2. 論文標題 Preferential digestion of PCNA- ubiquitin and p53-ubiquitin linkages by USP7 to remove polyubiquitin chains from substrates.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 4177-4187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA118.005167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kanao Rie, Masutani Chikahide	4. 巻 803-805
2. 論文標題 Regulation of DNA damage tolerance in mammalian cells by post-translational modifications of PCNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 82 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mrfmmm.2017.06.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masutani C, Kanao R, Hanaoka F	4. 巻 -
2. 論文標題 DNA polymerase eta	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Function of translesion DNA polymerases in genome stability	6. 最初と最後の頁 73-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計44件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Kanao R, Song H, Masuda Y, Masutani C.
2. 発表標題 Analysis of the regulation mechanism of human DNA polymerase eta via its PCNA interacting protein (PIP) boxes.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒトUSP7によるユビキチン化PCNAの脱ユビキチン反応の特性
3. 学会等名 変異機構研究会・第31回夏の学校
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田雄司、 益谷央豪
2. 発表標題 ヒトUSP7によるユビキチン化PCNAの脱ユビキチン活性
3. 学会等名 日本遺伝学会91回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金尾梨絵、 益谷央豪
2. 発表標題 ヒト細胞におけるPCNAの翻訳後修飾で制御される新規DNA損傷トレランスの解析
3. 学会等名 25回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松尾(楠本)理加、 増田雄司、 金尾梨絵、 益谷央豪
2. 発表標題 DNAポリメラーゼ・イータ, Rad18とDNAの相互作用に関する解析
3. 学会等名 第25回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田雄司、 益谷央豪
2. 発表標題 PCNAによるヒトDNAポリメラーゼ の活性促進
3. 学会等名 第25回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒトPCNAのコピキチンリガーゼHLTFの制御機構
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金尾梨絵、増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒト細胞におけるセスキテルペン化合物イルジンS及びイロフルベンに対するDNA損傷トレランスの解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金尾梨絵、益谷央豪
2. 発表標題 ヒト細胞においてセスキテルペン化合物で誘発される複製阻害を回避するメカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金尾梨絵、増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒト細胞の DNA 損傷トレランスにおけるマルチモノユビキチン化 PCNA の役割
3. 学会等名 日本遺伝学会第 90 回大会（奈良大会）（招待講演）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 益谷央豪, 金尾梨絵, 宋昊云, 松尾(楠本)理加, 増田雄司
2. 発表標題 タンパク質間相互作用による損傷乗り越え DNA 複製の制御
3. 学会等名 日本放射線影響学会第 61 回大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 益谷央豪, 金尾梨絵, 松尾(楠本)理加, 増田雄司
2. 発表標題 PCNA のユビキチン化による DNA 損傷トレランスの制御機構の解析
3. 学会等名 第 41 回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Masuda, Satoshi Mitsuyuki, Chikahide Masutani
2. 発表標題 Regulation of mode of PCNA-polyubiquitination by HLTf to destine the damage tolerance pathway
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Mutagenesis(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Masuda, Satoshi Mitsuyuki, Rie Kanao, Asami Hishiki, Hiroshi Hashimoto, Chikahide Masutani
2. 発表標題 Molecular basis of damage tolerance pathway choice: HLTf mediated PCNA polyubiquitination is regulated by RFC and PCNA monoubiquitination levels
3. 学会等名 3R & 3C Symposium(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rie Kanao, Chikahide Masutani.
2. 発表標題 Analysis of multi-mono-ubiquitinated PCNA-mediated DNA damage tolerance pathways in human cells.
3. 学会等名 3R & 3C Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金尾梨絵, 益谷央豪
2. 発表標題 ヒト細胞においてマルチモノユビキチン化 PCNA で制御される DNA 損傷トランス経路の解析
3. 学会等名 第 41 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 PCNA との相互作用によるヒト DNA ポリメラーゼ の制御機構
3. 学会等名 日本放射線影響学会第 61 回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 ヒト PCNA のポリユビキチン化の時空間的制御機構
3. 学会等名 変異機構 研究会・第 31 回夏の学校
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 ヒト PCNA のポリユビキチン化酵素 HLTf の生化学的解析
3. 学会等名 日本遺伝学会 90 回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金尾梨絵, 益谷央豪
2. 発表標題 抗がん作用を持つセスキテルペンに対する DNA 損傷トレランスの解析
3. 学会等名 日本薬学会第 139 年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 益谷央豪
2. 発表標題 DNA 損傷による DNA 複製の阻害を回避・解消するメカニズム ~高発がん性疾患の原因遺伝子産物 DNA ポリメラーゼ・イータの制御機構を中心に~
3. 学会等名 バイオフィーマサイエンス先端セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金尾梨絵, 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 色素性乾皮症バリエーション群責任遺伝子産物 DNA ポリメラーゼ・イータによるゲノム安定性維持機構
3. 学会等名 第 8 回名古屋大学・生理学研究所合同シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 益谷央豪
2. 発表標題 色素性乾皮症バリエーション群の責任遺伝子産物DNAポリメラーゼ・イータによるゲノム安定性制御
3. 学会等名 第19回製薬放射線コンファレンス総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 益谷央豪
2. 発表標題 損傷乗り越えDNA複製によるゲノム安定性維持と突然変異生成
3. 学会等名 第3回生体調節研究所内分泌代謝シンポジウム～ゲノムとエピゲノムの交差点～（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 益谷央豪、金尾梨絵、松尾（楠本）理加、増田雄司
2. 発表標題 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」
3. 学会等名 ConBio2017/第40回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 益谷央豪、金尾梨絵、松尾（楠本）理加、増田雄司
2. 発表標題 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 - 」
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 益谷央豪、松尾（楠本）理加、金尾梨絵、増田雄司
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本放射線影響学会第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金尾梨絵、増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 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
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masutani C.
2. 発表標題 Regulation of translesion DNA synthesis and genomic stability in human cells
3. 学会等名 The 6th US-Japan DNA Repair Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masutani C.
2. 発表標題 Regulation of translesion synthesis by PCNA ubiquitination
3. 学会等名 The 2nd Biosignal Research Center International Symposium (ICEM-ACEM 2017 Satellite Symposium on DNA Repair), Environmental Stress and Genome Damage Response: Biosignals from Molecule to Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masutani C
2. 発表標題 Regulation of translesion DNA synthesis and genomic stability in human cells.
3. 学会等名 The 32th RBC International Symposium “Growing edge of radiation biology, from principles to applications” (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hanaoka F, Yokoi M, Masutani C, Yang W
2. 発表標題 Mutant analysis of human DNA polymerase eta based on high-resolution crystal structures of the protein-DNA-dNTP complex.
3. 学会等名 DNA polymerase meeting: from molecular function to human diseases (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masuda Y, Mitsuyuki S, Masutani C
2. 発表標題 Regulation of DNA-dependent ubiquitin ligase activity of HLTF, a human homologue of yeast Rad5.
3. 学会等名 The 10th 3R (Replication, Recombination and Repair) symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kanao R, Kashiwaba S, Masuda Y, Kusumoto-Matsuo R, Hanaoka F, Masutani C
2. 発表標題 Suppression of PCNA ubiquitination and oxidative stress-induced mutagenesis by USP7
3. 学会等名 The 10th 3R (Replication, Recombination and Repair) symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masutani C, Kashiwaba S, Kanao R, Kusumoto-Matsuo R, Hanaoka F, Masuda Y
2. 発表標題 USP7 suppresses H2O2-induced mutagenesis by regulating PCNA ubiquitination in human cells.
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Mutagenesis (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masuda Y, Saeki Y, Yanaka S, Kawai H, Kukimoto I, Kato K, Tanaka K, Masutani C
2. 発表標題 Mechanism of multiple lysine 48-linked ubiquitin chain synthesis by EGAP.
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference, UBIQUITIN & CELLULAR REGULATION (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 益谷央豪
2. 発表標題 損傷乗り越えDNA複製とその制御機構
3. 学会等名 太陽紫外線防御研究委員会第27回シンポジウム「太陽紫外線の生体影響研究：原状と今後の展開」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪
2. 発表標題 PCNAとの相互作用によるヒトDNAポリメラーゼetaの制御機構
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 益谷央豪, 金尾梨絵, 柏葉脩一郎, 松尾(楠本)理加, 増田雄司
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本遺伝学会88回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 増田雄司, 金尾梨絵, 益谷央豪
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼRAD5のヒトホモログHLTF
3. 学会等名 変異機構研究会・第29回夏の学校
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 金尾梨絵, 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 PCNAの翻訳後修飾が制御するDNA損傷トランスの解析
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第34回染色体ワークショップ/第15回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金尾梨絵, 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 PCNAの翻訳後修飾が制御するDNA損傷トランス機構
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Chikahide Masutani, Fumio Hanaoka.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 169-189
3. 書名 Translesion DNA synthesis. "DNA Repair Disorders" edited by Nishigori, C. and Sugasawa, K.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学環境医学研究所ゲノム動態制御分野 <a href="http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/genome.html">http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/genome.html</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----