

令和元年6月4日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04743

研究課題名(和文) Ctf18-RFC/PoI 複合体による新生DNAでのPCNAの協調的配置機構

研究課題名(英文) Studies on PCNA loading onto newly synthesized leading DNA by Ctf18-RFC/Pole complex

研究代表者

釣本 敏樹 (Tsurimoto, Toshiki)

九州大学・理学研究院・教授

研究者番号：30163885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト染色体複製時のリーディング鎖でのPCNA装着機構を明らかにするために、精製した第2のPCNA装着因子Ctf18-RFCとリーディング鎖DNAポリメラーゼPoI を使ってPCNA 装着とDNA合成様式の間を解析した。その結果、この複合体は (PoI - PCNAによる安定な合成、合成の停止とPCNAの解離、Ctf18-RFCによるPCNAの装着、PoI - PCNA - Ctf18-RFCによるDNA合成の再開)というサイクルを持ち、この機構によって安定で長いリーディング鎖合成を行うことを示した。さらにこの結果からリーディング鎖DNAでもPCNAを能動的に装着する機構があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

真核生物染色体複製のDNA伸長の従来のモデルでは明らかにならなかったリーディング鎖側への複製クランプPCNAの装着機構について、第2のPCNA装着因子Ctf18-RFCが能動的に機能することを明らかにした。さらにこの因子とリーディング鎖合成DNAポリメラーゼPoI が複合体を形成し、常時DNA合成状況をモニターして、合成が停止するたびに速やかにPCNAを装着するしくみがあることを新たに示した。以上は安定な染色体複製を行うためのより実態に近い機構を明らかにしたものと考える。

研究成果の概要(英文)：This research aimed to study the mechanism to load PCNA on leading- and lagging-strands coordinately during replication in eukaryotes. I have studied the interaction between the second PCNA loader Ctf18-RFC and the leading strand DNA polymerase PoI . I elucidated that Ctf18-RFC actively loads PCNA only when it complexes with DNA polymerase . Furthermore, these two complexes together exhibit a stable DNA synthesis through a cycle of [DNA synthesis by PoI - PCNA] -> [Stalling of the DNA synthesis] -> [PCNA loading by Ctf18-RFC] -> [Restart of DNA synthesis by PoI - PCNA - Ctf18-RFC]. This result indicated that Ctf18-RFC is involved in the leading-strand DNA polymerase complex and actively loads PCNA on the leading strands. Considering the role of RFC for loading of PCNA on the lagging strands, RFC and Ctf18-RFC will coordinate PCNA loading on both strands and play a role to distinguish DNA polymerases for syntheses of the two DNA strands.

研究分野：分子生物学、生化学

キーワード：DNA複製 複製フォーク DNAポリメラーゼ

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

複製フォークではリーディング鎖、ラギング鎖という非対称の様式で複製が進行する。真核生物のクランプ PCNA は DNA ポリメラーゼの補助因子で、DNA 合成の継続性 (processivity) を上げて活性を促進する。PCNA はプライマー3'末端に RFC ロード複合体(RFC1+RFC2-5)の働きで装着され DNA ポリメラーゼと複合体になって機能する。このため、数百塩基ごとに合成を開始するラギング鎖と、数 kb を連続的に合成するリーディング鎖では、装着される PCNA の個数が圧倒的にラギング鎖側に偏ることになる。しかし、PCNA は DNA 合成に直接関わる機能に加えて、多様な結合パートナーの足場として、DNA 修復、損傷乗り越え合成、チェックポイント応答、ヌクレオソーム集合、染色体接着等、複製後 DNA のプロセッシングに重要な役割を持つ (Maga & Hubscher, 2003, Tsurimoto, 2006)。この点で、複製後、姉妹細胞に分配されるそれぞれの DNA の運命を決定するキープレイヤーである。したがって PCNA の新生 DNA 上への配置が、単純にリーディング鎖、ラギング鎖の数通りの非対象であるとは考えられない。実際に出芽酵母を使った複製 DNA 上の PCNA の配置は、リーディング鎖に対してラギング鎖が約 2:1 の比となり (Yu et al, 2014)、極端な非対称性はない。

真核生物には 4 種の RFC 型複合体、RFC、Ctf18-RFC、Elg1-RFC、Rad17-RFC が存在する。これらは AAA+型 ATPase ファミリーに属する特異的大サブユニット 1 個と共通の小サブユニット 4 個、RFC2-5 で構成される。最近、その一つ、Elg1-RFC (Elg1+RFC2-5) がラギング鎖上の PCNA をはずす役割を持つことが示されている (Yu et al, 2014, Kubota et al, 2015)。この PCNA をはずすしくみは、新生 DNA 上 PCNA の極端な非対称配置を抑制することはある程度説明できる。しかし上で示した複製後 DNA プロセッシング反応の足場である PCNA の配置として、能動的なリーディング鎖 DNA 側への装着機構は必要不可欠である。実際に、複製 DNA 識別マーカーとして、リーディング鎖、ラギング鎖への均等な PCNA の装着を想定したモデルが提唱されている (Georgescu et al, 2015)。しかし、リーディング鎖側への能動的 PCNA 配置の分子背景については十分に説明されていない。もう一つの RFC 型複合体 Ctf18-RFC (Ctf18+RFC2-5 とさらに 2 サブユニット、Dcc1、Ctf8) は第 2 の PCNA 装着因子として機能する。われわれの研究でこの複合体がリーディング鎖合成を行う DNA ポリメラーゼ Polε と安定な複合体を形成することを示した (Murakami et al, 2010)。このことより、Ctf18-RFC は複製フォークの Polε に結合し、そこで合成されるリーディング鎖 DNA への PCNA 装着に特化していると想定できる。この通りであれば、リーディング鎖、ラギング鎖では特異的な PCNA 装着因子が機能して複製後の PCNA の配置を協調的に行っていることが合理的に説明できる。

2. 研究の目的

真核生物の複製クランプ PCNA は、DNA 複製のみならず、複製後 DNA のプロセッシングに深く関わり、複製染色体の恒常性維持、クロマチン再構築に必須の役割を持つ。しかし、単純な複製時の装着では 2 種類の新生 DNA でのバランスのとれた PCNA の配置は行えない。Ctf18-RFC がリーディング鎖 DNA ポリメラーゼ Polε と複合体になった時に活性型 PCNA ロードとして機能するという独自の発見を基にして、この複合体を介してリーディング鎖側 DNA に PCNA が能動的に装着され、2 種類の新生 DNA 間の協調的な配置が行われることを予想した。そこで再構築されたリーディング鎖型複製フォークによる生化学的アプローチ等を駆使してこの仮説を証明する。

3. 研究の方法

(1) 出芽酵母、およびヒト培養細胞を使い、Polε との相互作用に必要な C 末を欠損した変異型 Ctf18 を発現する株を作成し、Ctf18 の細胞内挙動、および Ctf18-RFC と Polε の相互作用が細胞内でどのように機能しているかを解析する。

(2) ヒト Ctf18-RFC と Polε の複合体形成時の PCNA 装着活性について、環状基質 DNA beads を使って、pull-down assay で、多様な条件下で解析し、複合体形成と PCNA 装着の関係を解析する。

(3) 標識したプライマー/鋳型 DNA 構造と光架橋反応を使い、PCNA 装着反応時の Ctf18-RFC、Polε の DNA 上の挙動を解析する。さらに Polε の DNA 合成状態を再現できる DNA 基質を調製し、これを使って Polε に結合している Ctf18-RFC の PCNA 装着と DNA 合成活性の関係を解析する。これによりリーディング鎖に必要な特性と Ctf18-RFC による PCNA 装着とのつながりを明らかにする。

(4) ヒト CMG ヘリカーゼ複合体を調製し、CMG-Polε-Ctf18-RFC のリーディング鎖合成ホロ酵素複合体を再構築する。これによりリーディング鎖合成過程で CMG-Polε による DNA 合成と Polε-Ctf18-RFC による PCNA 装着を介した合成再開反応の連係機構を解析する。

(5) PCNA 脱着因子と考えられている Elg1-RFC を精製し PCNA の脱着反応を再現し、装着から脱着に至る過程の制御のしくみを解析する。

以上の結果を基にして、真核生物の DNA 複製時にリーディング鎖とラギング鎖間で PCNA の配置が協調的に行われる機構の解明を目指す。

4. 研究成果

(1) Polε-Ctf18-RFC 複合体は出芽酵母でゲノム安定性維持に必須の働きを持つ

Polε と Ctf18-RFC 間の結合の細胞内機能を明らかにするために、出芽酵母 yCtf18-RFC を使った解析を行った (Okimoto et al. 2016)。まず、yCtf18-RFC でもヒトと同じように Ctf18 の C 末依存的な yPolε との結合が保存されていることを明らかにした。さらにこの C 末を欠損した *ctf18^{ΔC}* を発現する株では *ctf18* 欠損株と同様の DNA 損傷剤、DNA 伸長阻害剤に高い感受性を示し、高いプラスミド損失率、染色体転移率 (GCR) を持った (図 1)。したがって Polε との結合に伴う Ctf18-RFC のリーディング鎖側へのリクルートが細胞のゲノム安定性を維持する上で必須の機能を持つことが示された。

(2) Ctf18-RFC は Polε と複合体を形成して機能する PCNA 装着因子である

精製した PCNA の装着活性を定量する系を作成した。これを使い、主要な PCNA 装着因子である RFC は単独で生理的な塩条件下で高い装着活性を示すのに対し、第 2 の装着因子である Ctf18-RFC は、単独では同じ塩条件下ではほとんど装着活性を示さない。しかし Polε と複合体を形成することにより RFC 並みの高い活性を示すようになることを明らかにした。したがって Ctf18-RFC はリーディング鎖を合成する Polε との複合体 [Polε-Ctf18-RFC] として機能する PCNA 装着因子であることを明らかにした (Fujisawa et al. 2017)。

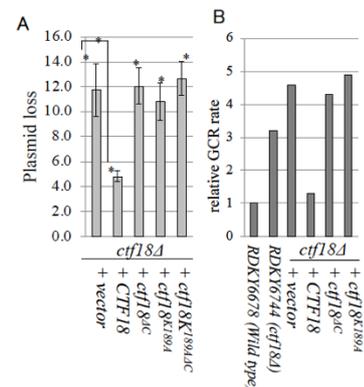


図1 A. 出芽酵母でYCplac22を保持するコロニー数を計測して1世代あたりのプラスミド喪失の割合(%)を測定した。*ctf18*欠損株に表記の*ctf18*を持たせて影響を調べた。B. GCRの測定はTanaka & Araki 2011の方法を使って、RDKY6678株(Putnam et al. 2009)を使って*URA3*と*CAN1*の同時喪失の割合を求めた。*ctf18*のC末の欠損で、*ctf18*と同等の高いプラスミドとゲノムの不安定性が示された。

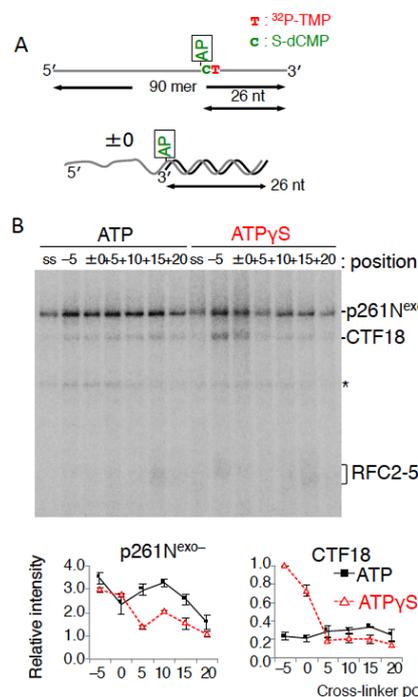


図2 A. DNA上の結合タンパク質の配置を解析するための光架橋剤(AP)と³²Pで標識した90mer DNA。長さの違うプライマーをつけることによって、標識位置とDNA 3'末端の相対的位置の違うものを作成した。B. 標識近傍に結合したタンパク質をSDS-PAGEで解析した結果。ATPγSはPCNA装着反応の中間体を示す。検出されたPolε p261サブユニットとCtf18を定量し、ATPとATPγSを加えた結果を下のグラフで比較した。PCNA装着過程で2本鎖DNA部分に結合したp261が減少し、プライマー 3'末端近傍のCtf18が増加した。

(3) Polε と複合体を形成している Ctf18-RFC は Polε の DNA 合成と相互排他的に 3'末端に PCNA を装着する

Polε-Ctf18-RFC 複体内で Polε も Ctf18-RFC もプライマー3'末端に結合して機能する。両者が PCNA を装着する際にプライマー3'末端と鋳型 DNA に対してどのように配置されているかを明らかにするために光架橋剤で標識したプライマー/鋳型 DNA を用意し、光化学反応による共有結合形成で DNA に結合しているタンパク質の解析を行った (図 2)。その解析の結果、複合体として DNA 上にあるとき、DNA 3'末端に通常、Polε が結合しており、PCNA 装着反応時に一時的に Ctf18-RFC が 3'末端に結合するという 2 者の入れ替りが起きることを示した (図 3; Fujisawa et al. 2017)。

(4) Polε-Ctf18-RFC 複合体では DNA 合成停止-PCNA 装着-DNA 合成再開のサイクルを頻繁に行うことで長い DNA 鎖合成を行なっている

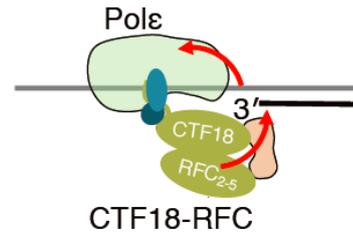


図3. 図2の結果によると、Polε-Ctf18-RFC 複合体としてDNA上にあるとき、DNA 3'末端に通常、Polε が結合しており、PCNA 装着反応時に一時的にCtf18-RFCが3'末端に結合するという2者の入れ替りが起きる

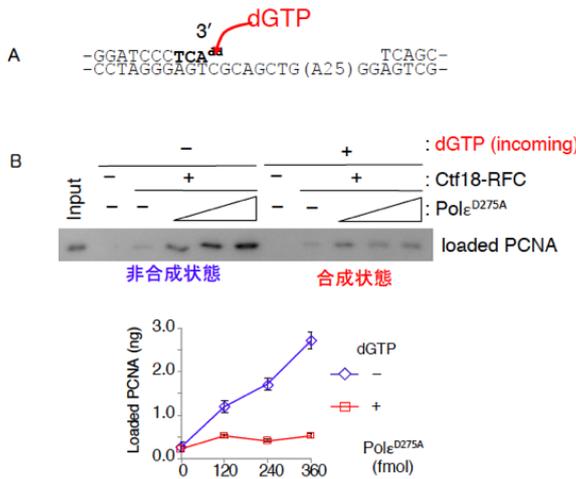


図4 A. Polε の DNA 合成状態を維持するための基質 DNA。3' 末端に ddAMP があり、次のヌクレオチド dGTP 存在下で DNA 合成状態になる。B. Polε の DNA 合成状態 (+dGTP) では、非合成状態 (-dGTP) と比べると、合成状態の Polε が存在するときに Ctf18-RFC による効率よい PCNA の装着が抑制される。

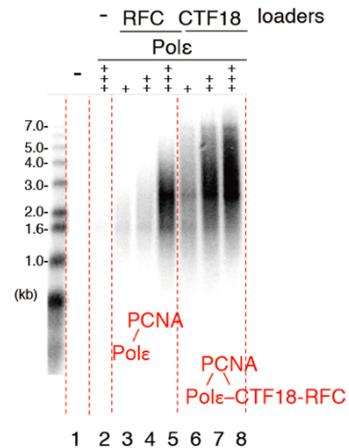


図5. プライマーをつけた M13 ssDNA を鋳型として、RPA、PCNA 存在下、RFC (lanes 3-5) または Ctf18-RFC (lanes 6-8) を加えた時の Polε の DNA 合成産物。アルカリアガロース電気泳動による解析結果。Lanes 1 と 2 は Polε またはローダーなしのコントロール。Ctf18-RFC によって PCNA が装着され、Polε-PCNA-Ctf18-RFC の複合体が形成された時に、効率よく長鎖の DNA 合成が行なわれる。

前項の結果に基づいて、Polε の DNA 合成と Ctf18-RFC の PCNA 装着が同時進行するかどうかの検討を、プライマー3'末端に ddAMP を取り込んだ基質 DNA を使い、Polε の DNA 合成状態を安定に維持する方法で行った(図 4)。この結果 Polε の DNA 合成状態と Ctf18-RFC の PCNA 装着反応が相互排他的に起きることを明らかにした。したがって Polε-Ctf18-RFC 複合体では、Polε の DNA 合成停止に呼応して効率の良い PCNA 装着が行われると考えられる。実際に、Polε-Ctf18-RFC 複合体と Polε 単独の DNA 合成を PCNA 存在下で比較すると、前者は安定な DNA 合成が維持されて長い DNA 鎖の合成が可能であることが示された(図 5)。つまりこの複合体では [Polε-PCNA による安定な合成(Coupling)→合成の停止と PCNA の解離(Uncoupling)→Ctf18-RFC による PCNA の装着→Polε-PCNA-Ctf18-RFC による DNA 合成の再開] というサイクルが行われ、安定で長いリーディング鎖の合成に対応していることを示した (図 6; Fujisawa et al. 2017)。

まとめると、リーディング鎖合成では、安定性が十分でない Polε による DNA 合成に対して、

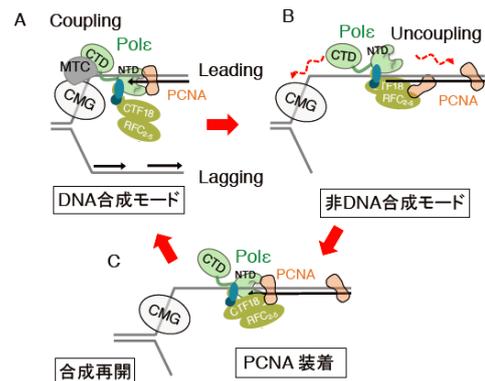


図6. Polε-PCNA-Ctf18-RFC における DNA 合成と PCNA 装着のサイクル
A: Polε-PCNA による安定な合成 (合成モード: Coupling) → B: 合成の停止と PCNA の解離 (非合成モード: Uncoupling) → C: Ctf18-RFC による PCNA 装着 → D: Polε-PCNA-Ctf18-RFC による DNA 合成再開。これにより継続的な DNA 合成と能動的なリーディング鎖への PCNA 装着が行われる。

結合している Ctf18-RFC によって頻繁に PCNA が装着され安定に DNA が合成可能となっている。この結果は同時に、ラッキング鎖では distributive に機能する RFC によって、リーディング鎖では、結合した Pole-Ctf18-RFC 複合体によって PCNA が継続的かつ能動的に装着されることになる。

さらに、より完全な複製複合体を得るために複製型ヘリカーゼであるヒト CMG 複合体を精製し、DNA ポリメラーゼホロ複合体 CMG-Pole-Ctf18-RFC の再構築を行った。これを使ってリーディング鎖合成過程で CMG-Pole による DNA 合成と Pole-Ctf18-RFC による PCNA 装着を介した合成再開反応の連係機構の解析を行った。3者共存下での DNA 合成活性を調べたところ、Pole-Ctf18-RFC による DNA 合成効率と本質的に変わるものでなかった。このことより、これら2つの合成様式はそれぞれ独立して機能していることが予想された (Tsurimoto et al. in preparation)。

(5) 精製 Elg1-RFC とツメガエル卵抽出液による PCNA 脱着反応の解析

PCNA 脱着を行うと言われているもう一つの RFC 型複合体、ヒト Elg1-RFC を精製した。これとツメガエル卵抽出液を使い PCNA 脱着反応の再構築を行った。この結果、ツメガエル卵抽出液内で PCNA 脱着の主要な活性を担っているのが Elg1-RFC であること、ツメガエル Elg1-RFC を免疫除去した活性をヒト Elg1-RFC で相補できることを示した。またこの活性には Elg1 の ATPase モチーフが必須であった。これにより複製時の PCNA の装着からその後の適時的な PCNA の脱着を連続的に解析することが可能となった (Kawazoe et al, in preparation)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 9 件) すべて査読あり。*コレスポンディングオーサー

- ① Hayashida G, Shioic S, Hidaka K, Fujikane R, Hidaka M, Tsurimoto T, Tsuzuki T, Oda S, *Nakatsu Y. (2019) Differential genomic destabilisation in human cells with pathogenic MSH2 mutations introduced by genome editing. *Exp Cell Res*, 10.1016/j.yexcr.2019.02.020.
- ② Kowalska E, Bartnicki F, Fujisawa R, Bonarek P, Hermanowicz P, Tsurimoto T, Muszyńska K, *Strzalka W. (2018) Inhibition of DNA replication by an anti-PCNA aptamer/PCNA complex. *Nucleic Acids Res*. 10.1093/nar/gkx1184
- ③ Tsuda M, Terada K, Ooka M, Kobayashi K, Sasanuma H, Fujisawa R, Tsurimoto T, Yamamoto J, Iwai S, Kadoda K, Akagawa R, Huang SN, Pommier Y, Sale JE, Takeda S, *Hirota K. (2017) The dominant role of proofreading exonuclease activity of replicative polymerase ϵ in cellular tolerance to cytarabine (Ara-C). *Oncotarget*. 10.18632/oncotarget.16508.
- ④ Fujisawa R, Ohashi E, Hirota K, *Tsurimoto T. (2017) Human CTF18-RFC clamp-loader complexed with non-synthesising DNA polymerase ϵ efficiently loads the PCNA sliding clamp. *Nucleic Acids Res*. 10.1093/nar/gkx096.
- ⑤ Kawasoe Y, Tsurimoto T, Nakagawa T, Masukata H, *Takahashi TS. (2016) MutS α maintains the mismatch repair capability by inhibiting PCNA unloading. *Elife*. 5, e15155. 10.7554/eLife.15155.
- ⑥ Yang CC, Suzuki M, Yamakawa S, Uno S, Ishii A, Yamazaki S, Fukatsu R, Fujisawa R, Sakimura K, Tsurimoto T, *Masai H. (2016) Claspin recruits Cdc7 kinase for initiation of DNA replication in human cells. *Nat Commun*. 7, 12135. 10.1038/ncomms12135.
- ⑦ Hirota K, Tsuda M, Mohiuddin, Tsurimoto T, Cohen IS, Livneh Z, Kobayashi K, Narita T, Nishihara K, Murai J, Iwai S, Guilbaud G, Sale JE, *Takeda S. (2016) In vivo evidence for translesion synthesis by the replicative DNA polymerase δ . *Nucleic Acids Res*. 44, 7242-7250. 10.1093/nar/gkw439.
- ⑧ Okimoto H, Tanaka S, Araki H, Ohashi E, *Tsurimoto T (2016) Conserved interaction of Ctf18-RFC with DNA polymerase ϵ is critical for maintenance of genome stability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes Cells*. 21, 482-491. 10.1111/gtc.12356.
- ⑨ Kawakami H, Ohashi E, Tsurimoto T, *Katayama T. (2016) Rapid Purification and Characterization of Mutant Origin Recognition Complexes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Front Microbiol*. 7, 521 /fmicb.2016.00521.10.3389/fmicb.2016.00521

〔学会発表〕 (計 14 件)

- ① Ohashi E, Iwata N, Tatsukawa K, Tsurimoto T. Rad9 C-terminal tail intramolecularly binds to the Rad9-Hus1-Rad1 checkpoint clamp and regulates the binding of DNA damage response proteins 3R & 3C Symposium 2018 年 11 月 12 日～16 日 (ポスター発表、13 日) 金沢
- ② Tsurimoto T Roles of PCNA and clamp loaders for leading and lagging DNA synthesis OKAZAKI

Fragment Memorial Symposium: Celebrating the 50th anniversary of the discontinuous DNA replication model, 2018年12月18日名古屋大学

- ③ 釣本敏樹、藤澤 遼、河添好孝、大橋英治、高橋達郎 複製染色体での PCNA の動態制御 Regulation of PCNA dynamics on replicated chromosomes 第12回エピジェネティクス研究会年会 2018年5月25日 札幌北海道道民センター
- ④ Ohashi E, Iwata N, Tatsukawa K, Tsurimoto T. Intramolecular binding of Rad9 C-terminal tail to Rad9-Hus1-Rad1 core ring structure regulates the binding of DNA damage response proteins. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting “Eukaryotic DNA Replication & Genome Maintenance” Cold Spring Harbor, NY, USA Sep. 7th, 2017
- ⑤ Tsurimoto T, Fujisawa R, Ohashi E. CTF18-RFC complexed with DNA polymerase ϵ actively loads PCNA to maintain the efficient DNA synthesis Cold Spring Harbor Laboratory Meeting “Eukaryotic DNA Replication & Genome Maintenance” Cold Spring Harbor, NY, USA Sep. 8th, 2017
- ⑥ 大橋英治、岩田直也、達川絢介、釣本敏樹 9-1-1 チェックポイントクランプの分子内結合による p21 と 9-1-1 の結合制御 第24回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ 岐阜 2017年11月28日
- ⑦ 大橋英治、岩田直也、達川絢介、釣本敏樹 Rad9-Hus1-Rad1 クランプの Rad9 C-tail を介した DNA 複製ストレス応答の制御機構 Consortium of Biological Sciences 2017 (第40回日本分子生物学会年会) 神戸 2017年12月6日
- ⑧ 達川 絢介、岩田 直也、大橋 英治、釣本 敏樹 チェックポイントクランプ 9-1-1 における PCNA 様リング構造と Rad9 C-tail 間の分子内結合領域の解析 Consortium of Biological Sciences 2017 (第40回日本分子生物学会年会)神戸 2017年12月7日
- ⑨ 釣本 敏樹、藤澤 遼、大橋英治、高橋達郎 DNA 複製と PCNA ダイナミクス Consortium of Biological Sciences 2017 (第40回日本分子生物学会年会)神戸 2017年12月8日
- ⑩ 大橋 英治、岩田 直也、釣本 敏樹 Rad9 C 末端による 9-1-1 クランプへの蛋白質結合の制御 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合同 2017年1月11日-13日 木更津
- ⑪ 釣本 敏樹、藤澤 遼、大橋英治 Pole を足場にした Ctf18-RFC による動的 PCNA ローディング 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム 2016年11月30日 横浜
- ⑫ 大橋英治、岩田直也、釣本敏樹 PCNA 結合蛋白質の Rad9-Hus1-Rad1 リングとの結合メカニズム 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム 2016年12月2日 横浜
- ⑬ Fujisawa R, Ohashi E, Hirota K, Tsurimoto T Ctf18-RFC bound to Pol ϵ loads PCNA efficiently. The 10th 3R Symposium 2016年11月13-17日、Matsue, Japan
- ⑭ Ohashi E, Iwata N, Tsurimoto T Intramolecular folding of Rad9 C-terminal tail in the Rad9-Hus1-Rad1 checkpoint clamp regulates its interaction with DNA damage response proteins. The 10th 3R Symposium 2016年11月13-17日、Matsue, Japan

【図書】(計 4件)

- ① 釣本敏樹 (2018) 原核生物ゲノムと真核生物の細胞小器官ゲノム ゲノム 4 日本語版 第8章 監訳 石川冬木 原著 *Genomes 4th edition* Brown TA 28 ページ
- ② Ohashi E, Tsurimoto T. (2017) Functions of multiple clamp and clamp-loader complexes in eukaryotic DNA replication. *Adv Exp Med and Biol.* 10.1007/978-981-10-6955-0_7
- ③ Ohashi E (2018) Multiple regulatory roles of Rad9 C-tail in DNA damage responses. *J Rare Dis Res Treat* 2(3) 12-21
- ④ 釣本敏樹 (2017) 第4章分子遺伝学 pp. 57-89 「遺伝学(遺伝子から見た生物) 鷺谷いずみ、桂勳 編」培風館

【産業財産権】

○出願状況(計 0件)

【その他】

ホームページ等 <http://seibutsu.biology.kyushu-u.ac.jp/~chromosome/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：大橋英治

ローマ字氏名：Ohashi Eiji

所属研究機関名：九州大学

部局名：理学研究院

職名：助教

研究者番号(8桁)：90378951

※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。