

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06307

研究課題名(和文)ヌクレオチド除去修復におけるゲノムDNA損傷認識の高次制御機構の解明

研究課題名(英文)Higher-order regulatory mechanisms for DNA damage recognition in nucleotide excision repair

研究代表者

菅澤 薫 (Sugasawa, Kaoru)

神戸大学・バイオシグナル総合研究センター・教授

研究者番号：70202124

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 133,500,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類細胞のヌクレオチド除去修復(NER)の開始段階において、DNA損傷部位周辺のヒストンタンパク質の脱アセチル化が色素性乾皮症C群(XPC)タンパク質の呼び込みを促進することで、DNA修復効率の上昇に寄与することを示した。また、紫外線損傷DNA結合タンパク質複合体(UV-DDB)を介したDNA損傷認識の促進機構に関して、ユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解応答の新たな役割を明らかにした。さらに、紫外線によって誘起されたDNA損傷がヌクレオソーム構造の内側に隠れていた場合に、UV-DDBが損傷との相互作用を可能にするために誘起するヌクレオソーム構造変換の新たなメカニズムを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果としてヒストンタンパク質の脱アセチル化がNERのDNA損傷認識を促進することが示されたが、このような修飾変化の役割は一般に遺伝子発現制御で確立されたものと異なっており、DNA修復に特異的なクロマチン構造作動原理の存在が明らかになった。特にヒストン修飾の変化によってXPCタンパク質の核内局在を人為的に制御できるという発見は画期的であり、紫外線や化学物質に対する防護や発がんの抑制のための新たな方法論の開発に道を拓く可能性がある。一方、DNA結合タンパク質がヌクレオソーム内部の標的配列を自ら露出させて結合する分子機構は、他のゲノム機能の制御にも関連した普遍的な意義を持つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：This project revealed that, during the intonation of mammalian nucleotide excision repair (NER), histone deacetylation around DNA damage sites promotes the recruitment of XPC protein, thereby contributing to the enhancement of DNA repair efficiency. Even in the absence of DNA damage, XPC could be recruited by HDACs tethered on specific genomic sites. Roles of protein degradation by the ubiquitin-proteasome system were also uncovered in the molecular mechanism, which facilitates the UV-DDB-dependent process of DNA lesion recognition. In addition, it was elucidated that UV-DDB (DDB1-DDB2 heterodimer) induces alteration of the nucleosome structure, by which DNA lesions buried within the nucleosome core are exposed outward and allowed to interact with UV-DDB.

研究分野：環境学(放射線・化学物質影響科学)、生物科学(生化学・分子細胞生物学)

キーワード：DNA損傷認識 ヌクレオチド除去修復 紫外線 クロマチン ヒストン修飾 ユビキチン-プロテアソーム系

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ヌクレオチド除去修復 (NER) は、紫外線や化学変異原など、主に環境ストレスに起因する広範な DNA 損傷を対象とし、突然変異や発がんの抑制に寄与する重要な DNA 修復経路である。ヒト NER の遺伝的欠損は、紫外線に対する過敏症状と皮膚がんの好発を特徴とする色素性乾皮症 (XP) をはじめ、種々の疾患を引き起こす。XP 責任遺伝子産物の機能解析を中心として NER 分子機構の研究が精力的に進められた結果、裸の損傷 DNA 基質と精製タンパク質のみを用いて損傷を含む DNA 鎖の切除反応を試験管内で再構成することも可能になった。このように基本的な NER 分子機構の理解が格段に進んだ一方、特に NER 全体の効率を左右する DNA 損傷認識の過程が生体内においてどのように制御されているのか、不明な点が多く残されていた。

哺乳類のゲノム全体を対象とする NER においては、XP 責任遺伝子産物の一つである XPC を含む複合体 (XPC-RAD23-CETN2) が、損傷周辺に生じる非対合塩基を認識することで、特定の化学構造に依らず広範な DNA 損傷を修復することを可能にしている。一方、紫外線誘発 DNA 損傷に関しては、DDB1 と DDB2 (XPE) から成る紫外線損傷 DNA 結合タンパク質 (UV-DDB) 複合体が効率よく損傷部位を認識した上で、XPC のリクルートを促進する副経路が働く (図 1)。紫外線によって生じる損傷の中でも DNA 構造に与える影響が軽微なシクロブタン型ピリミジン二量体 (CPD) が専ら UV-DDB 依存的な経路で修復されるのに対して、DNA 二重らせん構造に比較的大きな歪みを引き起こす (6-4) 光産物の修復では両方の経路が並行して機能する。一方、化学変異原によるかさ高い DNA 損傷に対する UV-DDB の結合親和性は低く、従ってそのような損傷は主に UV-DDB 非依存的な経路によって認識・修復されると考えられている。

このように細胞内における UV-DDB の NER 促進効果は明確に示されているものの、無細胞系においてそれを再現するには至っていない。また XPC や UV-DDB による DNA 損傷認識の生体内制御を考える上で、ゲノム DNA がヒストンタンパク質と結合してクロマチン構造をとっていることを考慮する必要がある。様々なヒストン修飾や DNA メチル化などを介したクロマチン高次構造変換が遺伝子発現の制御において重要な役割を担うことは概念として確立されているが、NER における DNA 損傷認識が共通の原理で制御されているかどうかは不明であった。また、細胞内で UV-DDB は CUL4-RBX1 と相互作用してユビキチンリガーゼ複合体を形成しており、UV-DDB から XPC への損傷の受け渡しの制御にユビキチン化や SUMO 化等の翻訳後修飾、プロテアソームによるタンパク質分解系が複雑に関与することが示唆されているが、その詳細な分子機構については統一的な理解には至っていなかった。

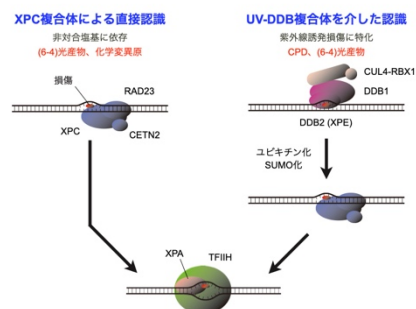


図 1 哺乳類 NER における UV-DDB 依存的及び非依的な DNA 損傷認識副経路のモデル図

2. 研究の目的

本研究は、哺乳類 NER における DNA 損傷認識因子である XPC や UV-DDB の細胞内動態及び相互作用因子に着目し、従来の無細胞系を使った研究で見逃されてきた NER 開始段階の制御に関わる新たな因子の同定及びその作用機序の解明を目指した。これにより、種々の環境ストレスに臨機応変に対応した効率的なゲノム DNA の監視と遺伝情報の維持を可能にする分子基盤を理解することを目的とした。特に XPC による DNA 損傷認識を制御するヒストン修飾の役割、UV-DDB による損傷認識の促進に関わる分子機構とユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) の機能に着目して研究を推進した。本研究の成果は関連する基礎研究分野へのインパクトにとどまらず、紫外線や化学物質による発がんに対する防護法の開発や、NER の欠損に関連した新たな病態の解明にも裨益すると期待された。

3. 研究の方法

(1) 三光子吸収を用いた局所紫外線刺激

本研究では、波長 780 nm のフェムト秒ファイバーレーザーを搭載した共焦点レーザー走査型蛍光顕微鏡を新たに導入し、三光子吸収により波長 260 nm の深紫外線に相当する刺激を細胞核の任意の場所に加えることができる独自のシステムを構築した。このシステムを蛍光標識した様々なタンパク質に適用し、DNA 損傷に応答した細胞内動態をリアルタイム観察することで、さまざまなタンパク質因子の発現抑制や阻害剤の効果を定量的に解析した。ヒストン修飾の局在解析などを免疫蛍光染色によって行う場合には、孔径 5 μm のアイソポアフィルターを用いた局所紫外線照射法を併用した。

(2) XPC 及び DDB2 相互作用因子の解析

HA-FLAG 二重タグを融合した目的タンパク質を安定発現する HeLa 細胞株を樹立した。抗 HA 及び抗 FLAG 抗体を用いた二段階のアフィニティ精製により得た画分の構成成分を、質量分析 (LC/MS/MS) により同定した。

(3) 無細胞 NER 反応及びヌクレオソーム再構成

化学合成された (6-4) 光産物を含むオリゴヌクレオチドの 5'末端を ^{32}P 標識し、これを用いて二本鎖閉環状 DNA 基質を作製した。この基質と 6 種類の精製した組換えタンパク質 (XPC, TFIIH, XPA, RPA, XPF-ERCC1, XPG) を用いて反応を行い、NER によって遊離される損傷及び ^{32}P 標識を含むオリゴヌクレオチドを変性 PAGE により分離、検出した。ヌクレオソーム再構成は、ヌクレオソームポジショニング配列中のさまざまな位置に (6-4) 光産物もしくは脱塩基部位を一か所含む DNA 基質と精製ヒストンタンパク質を用いて行い、UV-DDB との複合体形成及びクライオ電子顕微鏡による構造解析に供した。

4. 研究成果

(1) ヒストン脱アセチル化を介した DNA 損傷認識の制御機構

ヒト NER の開始段階において XPC タンパク質による DNA 損傷認識を制御するヒストン修飾を同定する目的で、XPC を標的とするクロマチン免疫沈降 (ChIP) を行った。その結果、XPC が結合したクロマチン領域において、アセチル化ヒストンが積極的に排除されている可能性を見出した。細胞をヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤で処理すると紫外線照射後の DNA 損傷の除去速度が低下すること、アイソポアフィルターを用いて細胞核の局所に紫外線を照射して DNA 損傷を誘起すると損傷部位におけるアセチル化ヒストンのレベルが低下することから、DNA 損傷部位におけるヒストンの脱アセチル化が NER に対して促進的に働くことが強く示唆された。さらに、精製タンパク質を用いた生化学的解析から XPC とヒストン H3 が直接相互作用し、ヒストンのアセチル化によってこの相互作用が顕著に減弱することを示した。以上の結果から、DNA 損傷部位において脱アセチル化されたヒストンテールとの相互作用を介して XPC が呼び込まれることで、DNA 損傷認識の効率が上昇するという新たなモデルを着想するに至った (Kakumu et al. *Genes Cells* 22: 310-327, 2017)。

ヒストンの脱アセチル化を介した DNA 損傷認識の制御機構をさらに詳細に理解することを目指して研究を進めた。まず、ゲノム編集により内源性 *DDB2* 遺伝子を破壊した U2OS 細胞株を作製し、UV-DDB を介さない XPC の DNA 損傷部位へのリクルート機構に焦点を絞って解析を行うこととした。本研究課題で新たに導入したレーザーを用いた局所紫外線刺激システムをこの細胞に適用し、EGFP タグを融合した XPC の DNA 損傷部位へのリクルートをリアルタイムで定量的に解析する実験系を確立した。このシステムを用いて、クラス I の HDAC 特異的な阻害剤 romidepsin の処理により XPC の損傷部位へのリクルートが用量依存的に減弱すること、個別の HDAC 分子種の発現抑制により特に HDAC1 及び HDAC2 がこの過程に関わることを明らかにした。さらに、細胞内で HDAC1/2 と相互作用して脱アセチル化活性を増強することが知られている MTA タンパク質が XPC の DNA 損傷部位への呼び込みに関わっており、HDAC1/2 及び MTA 自身が損傷部位にリクルートされること、これらの因子の発現抑制により損傷部位におけるヒストンの脱アセチル化が減弱することを示した。

DNA 損傷部位におけるヒストンの脱アセチル化が XPC の呼び込みに寄与するとすれば、損傷の有無とは無関係にクロマチン上における XPC の局在がヒストンのアセチル化状態によって制御されている可能性が考えられた。そこでゲノム DNA 上に *lac* オペレーター (LacO) 配列のアレイを持つ細胞において、mCherry と *lac* リプレッサー (LacR) を融合した HDAC を発現させて LacO アレイにテザリングしたところ、HDAC の触媒活性依存的かつ DNA 損傷非依存的に XPC が LacO アレイにリクルートされることがわかった (図 2)。これは、ヒストンのアセチル化状態を操作することで、XPC の細胞内局在を人為的に制御できることを示した画期的な発見である。

この XPC の局在制御に関わる領域として、中央部に存在する天然変性領域 (以下、M 領域とよぶ) を同定した。XPC-M 領域はヒストン H3 の N 末端テールと直接相互作用し、ヒストンテールのアセチル化によってこの相互作用が消失することがわかった (図 3)。M 領域を欠失した変異 XPC (XPCΔM) は無細胞 NER 反応においては野生型 XPC と同等の活性を示す一方、細胞内で発現させると損傷部位へのリクルートが野生型 XPC と比べて有意に減

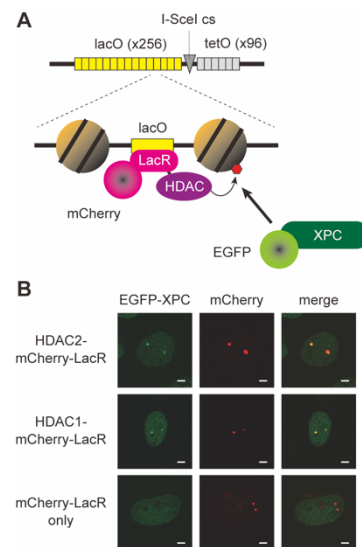


図 2 ヒストン脱アセチル化により XPC の核内局在を人為的に制御できる
A : LacO アレイを用いたテザリングシステムの概要
B : mCherry で標識した HDAC1 及び HDAC2 がテザリングされた部位に EGFP-XPC がリクルートされている

弱し、また紫外線誘発 DNA 損傷の修復速度が野生型 XPC 発現細胞と比較して低下していた (図 3)。以上の結果から、ヒストンがあらかじめアセチル化された領域で DNA 損傷が発生した場合、HDAC や MTA を含む複合体が損傷部位にリクルート、もしくは新たに形成されて周辺のヒストンを脱アセチル化した上で、ヒストンテールと M 領域との相互作用を介して XPC がリクルートされる、という新たなモデルを提唱した (Kusakabe et al. *iScience* 25: 104040, 2022)。

(2) NER の DNA 損傷認識を制御するタンパク質分解系の役割

細胞内で UV-DDB は CUL4-RBX1 と相互作用してユビキチンリガーゼ複合体 (CRL4^{DDB2}) を形成しており、紫外線誘発損傷への CRL4^{DDB2} の結合によって DDB2、XPC、ヒストン等、様々なタンパク質がユビキチン化される。また、XPC と安定な複合体を形成する RAD23 はユビキチンやプロテアソームと直接相互作用し、ポリユビキチン化された分解基質をプロテアソームに導くと考えられている。このように NER の損傷認識機構はユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) と深く関わるが、その意義や詳細な分子機構については統一的理解に至っていない。

本研究課題で導入した局所紫外線刺激システムを利用することで、DNA 損傷に応答した UPS 関連因子の核内動態を詳細に解析することが可能となった。第一に、RAD23 は XPC との複合体として損傷部位に直接結合する一方、一部は XPC とは独立して UV-DDB 依存的に損傷部位にリクルートされることを明らかにした。さらに、プロテアソーム・サブユニットの一つである PSMD14 に蛍光タンパク質を融合したものを細胞内で安定発現させ、プロテアソーム自体が UV-DDB 依存的に DNA 損傷部位に呼び込まれることを示した。UV-DDB 依存的なタンパク質分解が細胞内のどこで起こっているのかは明らかになっていなかったが、以上の結果は DNA 損傷部位、もしくはそのごく近傍でタンパク質分解系が働いていることを強く示唆する。研究代表者らは以前に、紫外線照射に伴って UV-DDB に結合した CUL4-RBX1 ユビキチンリガーゼが活性化され DDB2 と XPC がユビキチン化を受けるが、DDB2 がプロテアソームにより分解されるのに対して XPC は分解されないこと (Sugasawa et al. *Cell* 121: 387-400, 2005)、UV-DDB が結合した損傷部位に XPC が適切にリクルートされれば CUL4-RBX1 は主に XPC をユビキチン化の標的とし、その結果 DDB2 が分解を免れること (Matsumoto et al. *Nucleic Acids Res.* 43: 1700-1713, 2015) を報告している。本研究の結果は、XPC が適切にリクルートされた場合であっても、損傷部位周辺のタンパク質、例えばヒストンがユビキチン化を受け分解されることで修復に必要な空間を確保するなど、修復反応の円滑な開始と進行を補助している可能性を示すものと考えている。

さらに、細胞をプロテアソーム阻害剤 MG132 で処理すると、DDB2 と PSMD14 がともに核小体辺縁で凝集体を形成することを見出した。この DDB2 の凝集は可逆的であり、阻害剤の除去によって解消されるが、光褪色後蛍光回復法 (FRAP) を用いた解析において凝集した DDB2 はほとんど易動度を示さず、局所紫外線刺激に応答して DNA 損傷部位に移行する能力を欠いていた。一方、XPC やその他の NER 関連因子は凝集体形成の影響を受けず、その結果 DDB2 依存的な CPD の修復が MG132 処理によって阻害されるのに対して、(6-4) 光産物の修復はほとんど影響を受けなかった。興味深いことに、PSMD14 を発現抑制すると MG132 による DDB2 の凝集体形成は抑制されるが、この状態で局所紫外線刺激を加えても DDB2 の損傷部位へのリクルートは著しく減弱していた。その結果、MG132 処理と同様に CPD の修復が特異的に阻害されることがわかった。以上の結果から、UV-DDB 依存的な DNA 損傷認識経路が正常に機能するためには、プロテアソームの活性に加えて、構造的に完全性を備えたプロテアソーム複合体の存在が重要であることが示された (Sakai et al. *Sci. Rep.* 10: 19704, 2020)。

(3) DNA 修復とエピゲノム制御をつなぐチミン DNA グリコシラーゼの機能制御

チミン DNA グリコシラーゼ (TDG) は、シトシン及び 5-メチルシトシン (5mC) の脱アミノ化によって生じる G/U、G/T ミスマッチを修正する塩基除去修復 (BER) 反応を開始し、自然突然変異の抑制に寄与する一方、転写プロモーター領域における 5-mC の脱メチル化に関わるエピゲノム制御因子としての機能が知られている。研究代表者らは XPC が TDG と相互作用し、TDG の酵素学的代謝回転を促進することを報告しており (Shimizu et al. *EMBO J.* 22: 164-173, 2003)、NER、BER、転写制御の間に機能的クロストークが存在することが示唆されていた。

本研究課題では、細胞を様々な DNA 損傷剤で処理することで UPS による TDG の分解が誘導

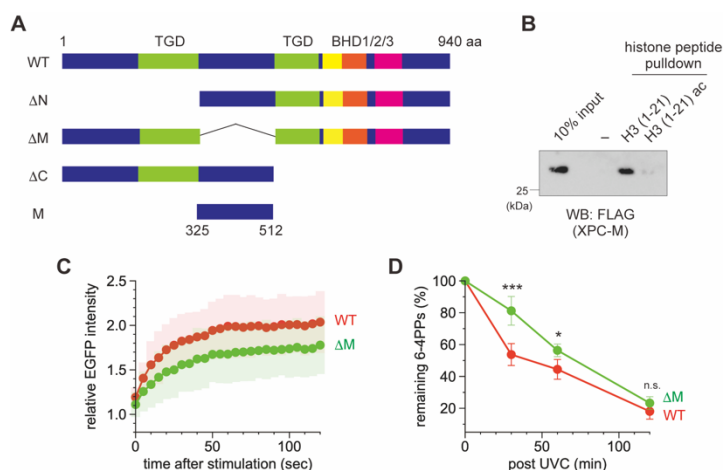


図 3 XPC-M 領域はヒストンテールとの相互作用を介して NER を促進する
 A: ヒト XPC タンパク質のドメイン構造
 B: XPC-M 領域は非アセチル化状態のヒストン H3 N 末端テールと直接相互作用する
 C: M 領域の欠失により XPC の DNA 損傷部位へのリクルートが減弱する
 D: XPC-M 領域の欠失により (6-4) 光産物の除去速度が低下する

されることを見出した。この分解は CDT2 を含む DDB1-CUL4 ユビキチンリガーゼ複合体及び TDG と PCNA の相互作用に依存しており、除去修復に伴う DNA 修復合成や DNA 複製によって TDG の分解が引き起こされることが明らかになった。5-mC を含む CpG アイランドで DNA 複製や修復が起こると一時的に半メチル化状態が生じるが、この状態で TDG による脱メチル化が起こるとエピゲノム情報の喪失につながるため、それを回避するための防御機構として TDG の分解が誘導されている可能性がある。

興味深いことに、*Tdg* 遺伝子欠損マウス線維芽細胞を親株としてヒト野生型 TDG を安定発現させると、親株と比較して紫外線に対して高感受性を示すことが明らかになった。様々な TDG 変異体の解析から、この紫外線感受性が TDG の DNA グリコシラーゼ活性に依存することが示された。そこでこれらの細胞を用いて RNA-seq 解析を行ったところ、TDG の発現が大規模な遺伝子発現プロファイルの変化を引き起こすことが示された。TDG の DNA グリコシラーゼ活性依存的及び非依存的な遺伝子発現変動がそれぞれ多数見出された一方で、NER に直接関わる多くの因子の発現変動は軽微であった。以上の結果から、XPC が TDG の活性調節に関わる一方で、TDG がグローバルな遺伝子発現変動を介して間接的に NER の効率に影響を与えるという双方向的な機能連関が明らかになった (Nakamura et al. *Genes Cells* 22: 392-405, 2017)。

(4) クロマチン上の DNA 損傷認識における UV-DDB の新たな機能

本研究では細胞内でクロマチン構造をとった DNA に生じた損傷を効率よく認識する分子機構の解明が主要な柱の一つであり、将来的に無細胞 DNA 修復系を用いてヒストン修飾やその他のクロマチン関連因子の機能を生化学的に再現することは重要な目標の一つと位置付けられる。この点に関して、DNA 損傷がヌクレオソーム・コアの内部に存在すると XPC との相互作用が妨げられることが、当研究室を含めて複数のグループから報告されており (Hara et al. *Mol. Cell. Biol.* 20: 9173-9181, 2000; Yasuda et al. *DNA Repair* 4: 389-395, 2005)、そのような損傷を認識可能な状態に移行させる分子機構の存在が考えられた。特に UV-DDB はヌクレオソーム・コア内部の損傷を認識して結合できることが示されており (Osakabe et al. *Sci. Rep.* 5: 16330, 2015)、ヌクレオソームに結合した UV-DDB によって誘起される構造変化が損傷部位を XPC が結合可能な状態にしている可能性がある。しかしながら、損傷がヌクレオソームの外側に向かって露出している場合と、内側に埋没している場合があると考えられ、このような配向の違いが損傷認識にどのような影響を与えるのかは明らかになっていなかった。

このような状況をふまえて構造生物学者を含めて議論を重ね、損傷を含むヌクレオソームと UV-DDB の複合体の分子構造解析を行うことを着想した。具体的には、ヌクレオソーム・ポジショニング配列を利用して損傷をさまざまな位置に組み込み、ヌクレオソームを再構成した上で UV-DDB を結合させ、クライオ電子顕微鏡による構造解析を行った。その結果、予想通り損傷がヌクレオソームの外側に配向している場合に UV-DDB の結合効率は最も高く、その分子構造は裸の損傷 DNA と UV-DDB の複合体の構造からモデリングしたものとはほぼ完全に一致していた。一方、DNA 損傷の位置をヌクレオソームの内側に少しずつ移動させると UV-DDB の結合効率は次第に低下するが依然として結合は観察され、この複合体の構造を解析したところ、驚くべきことにヒストン八量体に巻き付いた DNA がスライドして損傷が外側に向いていることがわかった (図 4)。

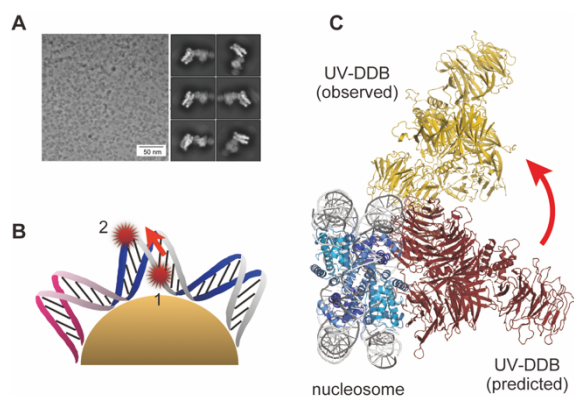


図4 UV-DDBによるヌクレオソーム内部の DNA 損傷認識機構
A : DNA 損傷を含むヌクレオソームと UV-DDB の複合体のクライオ電子顕微鏡像
B & C : ヌクレオソームの内側 (1 の位置) に DNA 損傷が存在する場合の複合体構造を予測すると、UV-DDB (赤色) とヌクレオソームが立体的に衝突して結合できないが、実際の複合体では損傷が外側 (2 の位置) に移動し、UV-DDB は黄色で示すように結合していた

すると UV-DDB の結合効率は次第に低下するが依然として結合は観察され、この複合体の構造を解析したところ、驚くべきことにヒストン八量体に巻き付いた DNA がスライドして損傷が外側に向いていることがわかった (図 4)。すなわち、UV-DDB はヌクレオソームと相互作用した上で DNA のレジスター・シフトを引き起こし、自身の標的となる DNA 損傷をヌクレオソームの外側に露出させる能力を持つことが明らかになった。このようなメカニズムは、例えば転写因子がヌクレオソーム中の標的配列に結合する場合など、さまざまなゲノム機能に関連した普遍的な意義を持つ可能性があり、SAsSE (slide-assisted site exposure) とよぶことを提唱している。

紫外線誘発 DNA 損傷の修復が UV-DDB によって促進されることは細胞レベルで明瞭に示されている一方、精製タンパク質を用いた無細胞 DNA 修復系でその効果が再現されていないことが当該研究分野の課題の一つとなっている。損傷 DNA 基質にヌクレオソーム構造を形成させた上で、UV-DDB やそれと相互作用するユビキチンリガーゼ、その他のヒストン修飾酵素やクロマチン・リモデリング因子の効果を検証する上で鍵となる、重要な知見を与えた成果と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sakai W, Yuasa-Sunagawa M, Kusakabe M, Kishimoto A, Matsui T, Kaneko Y, Akagi J, Huyghe N, Ikura M, Ikura T, Hanaoka F, Yokoi M, Sugasawa K	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional impacts of the ubiquitin-proteasome system on DNA damage recognition in global genome nucleotide excision repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76898-2	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 該当する
1. 著者名 Kusakabe M, Kakumu E, Kurihara F, Tsuchida K, Maeda T, Tada H, Kusao K, Kato A, Yasuda T, Matsuda T, Nakao M, Yokoi M, Sakai W, Sugasawa K	4. 巻 25
2. 論文標題 Histone deacetylation regulates nucleotide excision repair through an interaction with the XPC protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104040	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 Matsumoto S, Cavadini S, Bunker RD, Grand RS, Potenza A, Rabl J, Yamamoto J, Schenk AD, Schubeler D, Iwai S, Sugasawa K, Kurumizaka H, Thoma NH	4. 巻 571
2. 論文標題 DNA damage detection in nucleosomes involves DNA register shifting	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 79-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1259-3	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 該当する
1. 著者名 Sugasawa K	4. 巻 45
2. 論文標題 Mechanism and regulation of DNA damage recognition in mammalian nucleotide excision repair	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Enzymes	6. 最初と最後の頁 99-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.enz.2019.06.004	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 Kusakabe M, Onishi Y, Tada H, Kurihara F, Kusao K, Furukawa M, Iwai S, Yokoi M, Sakai W, Sugasawa K	4. 巻 41
2. 論文標題 Mechanism and regulation of DNA damage recognition in nucleotide excision repair	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-019-0119-6	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 Sugasawa K	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular Mechanism of DNA Damage Recognition for Global Genomic Nucleotide Excision Repair: A Defense System Against UV-Induced Skin Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 DNA Repair Disorders	6. 最初と最後の頁 1~23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-10-6722-8_1	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 Nakamura T, Murakami K, Tada H, Uehara Y, Nogami J, Maehara K, Ohkawa Y, Saitoh H, Nishitani H, Ono T, Nishi R, Yokoi M, Sakai W, Sugasawa K	4. 巻 22
2. 論文標題 Thymine DNA glycosylase modulates DNA damage response and gene expression by base excision repair-dependent and independent mechanisms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 392~405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12481	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 Calses PC, Dhillon KK, Tucker N, Chi Y, Huang J, Kawasumi M, Nghiem P, Wang Y, Clurman BE, Jacquemont C, Gafken PR, Sugasawa K, Saijo M, Taniguchi T	4. 巻 19
2. 論文標題 DGCR8 mediates repair of UV-induced DNA damage independently of RNA processing	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 162~174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.03.021	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 該当する

1. 著者名 Sugasawa K	4. 巻 44
2. 論文標題 Molecular mechanisms of DNA damage recognition for mammalian nucleotide excision repair	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 DNA Repair	6. 最初と最後の頁 110 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dnarep.2016.05.015	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 Kakumu E, Nakanishi S, Shiratori HM, Kato A, Kobayashi W, Machida S, Yasuda T, Adachi N, Saito N, Ikura T, Kurumizaka H, Kimura H, Yokoi M, Sakai W, Sugasawa K	4. 巻 22
2. 論文標題 Xeroderma pigmentosum group C protein interacts with histones: regulation by acetylated states of histone H3	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 310 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12479	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 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 菅澤 薫
2. 発表標題 色素性乾皮症タンパク質による紫外線誘発DNA損傷認識の生体内制御機構
3. 学会等名 日本遺伝学会第92回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsumoto S, Cavadini S, Bunker RD, Grand RS, Yamamoto J, Schubeler D, Iwai S, Sugasawa K, Kurumizaka H, Thoma NH
2. 発表標題 A new regulatory mechanism of chromatin dynamics triggered by DNA damage recognition protein DDB2
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田拓海、日下部将之、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復の損傷認識を補助するクロマチン構造変換機構の解明
3. 学会等名 日本遺伝学会第93回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日下部将之、各務恵理菜、栗原文佳、槌田千輝、多田遥人、前田拓海、菅澤 薫
2. 発表標題 紫外線誘発DNA損傷の効率的な認識と修復を保障するヒストン修飾の役割
3. 学会等名 日本放射線影響学会第64回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日下部将之、各務恵理菜、栗原文佳、槌田千輝、多田遥人、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復におけるDNA損傷認識を制御するクロマチンダイナミクス
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 槌田千輝、日下部将之、各務恵理菜、栗原文佳、多田遥人、前田拓海、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 ヒストン脱アセチル化はヌクレオチド除去修復におけるDNA損傷認識を制御する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田拓海、日下部将之、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復の損傷認識を促進するクロマチン構造変換因子の機能解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田千輝、日下部将之、各務恵理菜、栗原文佳、多田遥人、前田拓海、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 ヒストン脱アセチル化による紫外線誘発DNA損傷認識の制御
3. 学会等名 第39回染色体ワークショップ・第20回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田拓海、日下部将之、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 色素性乾皮症C群タンパク質によるDNA損傷認識を制御するクロマチン動態
3. 学会等名 第39回染色体ワークショップ・第20回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 Chromatin dynamics regulating recognition of UV-induced DNA photolesions
3. 学会等名 17th International Congress on Photobiology and 18th Congress of the European Society for Photobiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 Molecular mechanism of recognition and repair of UV-induced DNA damage
3. 学会等名 9th Asia and Oceania Conference on Photobiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kusakabe M, Kakumu E, Kobayashi M, Sugasawa K
2. 発表標題 Functional analysis of histone modifications regulating recognition of UV-induced DNA lesions in nucleotide excision repair
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 日下部将之、前田拓海、各務恵理菜、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復の損傷認識を制御するヒストン修飾の解析
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 Kusakabe M, Kurihara F, Kusao K, Yokoi M, Sakai W, Sugasawa K
2. 発表標題 Chromatin dynamics regulating DNA lesion recognition in nucleotide excision repair
3. 学会等名 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅澤 薫
2. 発表標題 ゲノムの安定維持を保證するDNA損傷認識の高次制御機構
3. 学会等名 金沢大学薬学シンポジウム2019「多様な生体防御システム研究のイノベーション～アンメット・メディカル・ニーズから創薬へ～」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 草尾佳那子、日下部将之、各務恵理菜、栗原文佳、前田拓海、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復の損傷認識を制御するクロマチン構造変換因子の探索
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 栗原文佳、日下部将之、各務恵理菜、草尾佳那子、前田拓海、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 XPCタンパク質によるDNA損傷認識の制御とヒストン修飾の役割
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 古川真理、日下部将之、酒井 恒、横井雅幸、菅澤 薫
2. 発表標題 RNAを介したヌクレオチド除去修復制御機構の解析
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 日下部将之、前田拓海、各務恵理菜、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復の損傷認識におけるヒストン修飾の寄与
3. 学会等名 第37回染色体ワークショップ・第18回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田遥人、大西優貴、岩井成憲、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復におけるTFIIHのATPアーゼ活性の役割
3. 学会等名 第37回染色体ワークショップ・第18回核ダイナミクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kusakabe M, Maeda T, Kusao K, Kurihara F, Kakumu E, Sugasawa K
2. 発表標題 Functional analysis of histone modifications regulating recognition of DNA lesions in nucleotide excision repair
3. 学会等名 4th DNA Repair/Replication Structures and Cancer Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復のDNA損傷認識を制御するクロマチン構造動態
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日下部将之、各務恵理菜、小林真奈美、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復の損傷認識を制御するクロマチン構造変換機構の解明
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日下部将之、各務恵理菜、加藤安佳梨、栗原文佳、草尾佳那子、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 クロマチン構造を介したヌクレオチド除去修復の高次制御機構
3. 学会等名 日本環境変異原学会第47回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅澤 薫
2. 発表標題 紫外線誘発DNA損傷修復の高次制御機構
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 Kusakabe M, Kurihara F, Kato A, Kakumu E, Kobayashi M, Sugasawa K
2. 発表標題 Functional analysis of histone modification in DNA damage recognition process of nucleotide excision repair
3. 学会等名 The 11th 3R&3C Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗原文佳、日下部将之、加藤安佳梨、各務恵理菜、中西正哉、草尾佳那子、大川恭行、横井雅幸、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 第41回日本分子生物学会年会
3. 学会等名 XPCタンパク質によるDNA損傷認識の制御におけるヒストン修飾の役割
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 In vivo regulation of DNA damage recognition for nucleotide excision repair
3. 学会等名 International Symposium on XP and Other Nucleotide Excision Repair Disorders (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 Interaction of DNA damage recognition factors with chromatin.
3. 学会等名 6th US-Japan DNA Repair Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 Chromatin dynamics regulating DNA damage recognition of nucleotide excision repair.
3. 学会等名 12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 Mechanism and regulation of DNA damage recognition in nucleotide excision repair.
3. 学会等名 2nd Biosignal Research Center International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤安佳梨、各務恵理菜、中西正哉、日下部将之、栗原文佳、酒井 恒、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復とエピゲノム制御のクロストーク
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 多田遥人、大西優貴、岩井成憲、菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復における損傷認識機構の解析
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 Sugasawa K
2. 発表標題 Coordinated DNA damage recognition by xeroderma pigmentosum gene products.
3. 学会等名 International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅澤 薫
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復におけるDNA損傷認識の高次制御機構
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 Dissection of the DNA damage recognition machinery in mammalian nucleotide excision repair.
3. 学会等名 Conference on Responses to DNA Damage: from Molecule to Disease (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kakumu E, Nakanishi S, Sakai W, Adachi N, Saito N, Kimura H, Sugasawa K
2. 発表標題 Dynamics of chromatin structure regulating nucleotide excision repair.
3. 学会等名 Conference on Responses to DNA Damage: from Molecule to Disease (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 DNA damage recognition mechanism for mammalian nucleotide excision repair.
3. 学会等名 KSBMB (The Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology) International Conference 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菅澤 薫、多田遥人、大西優貴、岩井成憲、胡桃坂仁志、酒井 恒
2. 発表標題 ヌクレオチド除去修復のDNA損傷認識とその制御の分子基盤
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sugasawa K, Tada H, Onishi Y, Li CL, Golebiowski FM, Yang W
2. 発表標題 Roles of DNA topology and TFIIH ATPases in mammalian nucleotide excision repair.
3. 学会等名 10th 3R Symposium (International Symposium on DNA Replication, Recombination, and Repair) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sakai W, Kishimoto A, Kaneko Y, Matsui T, Akagi J, Sugasawa K
2. 発表標題 Functional impact of ubiquitin-proteasome system on UV-induced DNA damage response and repair.
3. 学会等名 10th 3R Symposium (International Symposium on DNA Replication, Recombination, and Repair) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sugasawa K
2. 発表標題 Molecular mechanism ensuring accuracy of the nucleotide excision repair system.
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 酒井 恒、岸本藍子、金子雄貴、松井豪志、赤木純一、菅澤 薫
2. 発表標題 タンパク質分解系による紫外線誘発DNA損傷応答制御
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 各務恵理菜、中西正哉、酒井 恒、足立直子、齋藤尚亮、森 俊雄、木村 宏、胡桃坂仁志、菅澤 薫
2. 発表標題 DNA損傷認識を制御するクロマチン構造動態
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 多田遥人、大西優貴、岩井成憲、菅澤 薫
2. 発表標題 DNAのトポロジー状態がヌクレオチド除去修復に及ぼす影響
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 Sugasawa K
2. 発表標題 Interaction of DNA damage recognition factors with the chromatin structure.
3. 学会等名 Japan-Swiss Symposium on Chromatin Structure and Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅澤 薫
2. 発表標題 紫外線DNA損傷修復の分子機構
3. 学会等名 第27回太陽紫外線防御研究委員会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Nishigori C, Sugasawa K (eds.)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 221
3. 書名 DNA Repair Disorders	

1. 著者名 Hanaoka F, Sugasawa K (eds.)	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 555
3. 書名 DNA Replication, Recombination, and Repair -Molecular Mechanisms and Pathology-	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ホームページ・プレス発表等：</p> <p>1. クロマチン構造を介したDNA損傷認識の新たな制御機構を解明 神戸大学バイオシグナル総合研究センター・菅澤研究室ホームページ https://www.research.kobe-u.ac.jp/brce-sugasawa/research_topics170316.html</p> <p>2. DNA損傷応答を制御するチミンDNAグリコシラーゼの新たな機能を解明 神戸大学バイオシグナル総合研究センター・菅澤研究室ホームページ https://www.research.kobe-u.ac.jp/brce-sugasawa/research_topics170414.html</p> <p>3. 紫外線により染色体DNAに発生した損傷を検出するメカニズムを解明 神戸大学バイオシグナル総合研究センター・菅澤研究室ホームページ https://www.research.kobe-u.ac.jp/brce-sugasawa/research_topics190530.html 神戸大学ホームページ https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2019_05_30_01.html 朝日新聞 https://www.asahi.com/articles/ASM673VC8M67ULBJ002.html 日本経済新聞 https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP510803_Z20C19A5000000/</p> <p>4. 紫外線によるDNA損傷の修復におけるタンパク質分解応答の新たな役割を解明 神戸大学バイオシグナル総合研究センター・菅澤研究室ホームページ https://www.research.kobe-u.ac.jp/brce-sugasawa/research_topics201112.html 神戸大学ホームページ https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2020_11_17_03.html</p>

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
研究分担者	岩井 成憲 (Iwai Shigenori) (10168544)	大阪大学・基礎工学研究科・教授 (14401)	

	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
研究協力者	日下部 将之 (Kusakabe Masayuki)		
研究協力者	酒井 恒 (Sakai Wataru)		
研究協力者	横井 雅幸 (Yokoi Masayuki)		
研究協力者	松田 知成 (Matsuda Tomonari)		
研究協力者	胡桃坂 仁志 (Kurumizaka Hitoshi)		
研究協力者	木村 宏 (Kimura Hiroshi)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	大川 恭行 (Ohkawa Yasuyuki)		
研究協力者	中尾 光善 (Nakao Mitsuyoshi)		
研究協力者	井倉 毅 (Ikura Tsuyoshi)		
研究協力者	安田 武嗣 (Yasuda Takeshi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
スイス	Friedrich Miescher Institute	University of Basel		
米国	National Institute of Health	Fred Hutchinson Cancer Research Center	University of Washington	
ベルギー	Catholic University Louvain			