

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17013005
 研究課題名（和文） DNA 複製フォークの傷害回避と RecQ ファミリーヘリカーゼの機能
 研究課題名（英文） Functions of RecQ family helicases in DNA replication, repair, and damage avoidance
 研究代表者
 榎本 武美 (ENOMOTO TAKEMI)
 東北大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号：80107383

研究成果の概要（和文）：

ヒトの細胞には5つの RecQ ファミリーヘリカーゼ (RECQL1、BLM、WRN、RTS、RECQL5) が存在し、これらのヘリカーゼが欠損すると高発癌性になる。本研究では、これらの RecQ ファミリーヘリカーゼの機能を解析し、BLM に関しては DNA 複製の最終過程における役割を明らかにし、RTS に関しては、DNA 複製と二本鎖 DNA 切断の修復への関与を、RECQL1 と RECQL5 については相同組換えの初期過程への関与を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Human cells possess five RecQ family helicases, RECQL1, BLM, WRN, RTS, and RECQL5, whose defects cause a predisposition to cancer. In this study, functions of these RecQ family helicases were investigated and following results were obtained. BLM functions at the last stage of DNA replication, segregation of replicated DNA and sister chromatid cohesion. RTS is involved in DNA replication and repair of DNA double strand breaks. Finally, RECQL1 and RECQL5 are involved in early stages of recombination.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	14,300,000	0	14,300,000
2006 年度	14,300,000	0	14,300,000
2007 年度	14,300,000	0	14,300,000
2008 年度	14,300,000	0	14,300,000
2009 年度	14,300,000	0	14,300,000
総計	71,500,000	0	71,500,000

研究分野：分子細胞生物学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：癌、ブルーム症候群、ロスモンド・トムソン症候群、

RecQ ファミリーヘリカーゼ、DNA 複製、DNA 組換え、姉妹染色分体接着

1. 研究開始当初の背景

ヒト細胞には **RecQ** ファミリーヘリカーゼが5つ存在し、そのうちの3つは、ブルーム症候群 (BS)、ワーナー症候群 (WS)、ロスモンド・トムソン症候群 (RTS) の原因遺伝子産物で、BS では種々の悪性腫瘍が若年で発症し、WS、RTS では特定の悪性腫瘍が多発することが知られている。このうち、BS の原因遺伝子産物 **BLM** と WS の原因遺伝子産物 **WRN** の機能に関しては比較的解析が進んでいたが、RTS の原因遺伝子産物 **RECQL4** や **RECQL1**、**RECQL5** の機能の解析はほとんど進んでいなかった。一方、酵母を用いた我々の解析から、酵母の **RecQ (Sgs1)** が DNA の傷害の回避や傷害の修復、停止した DNA 複製の再開の過程で重要な役割を果たしていることが示唆されていた。

2. 研究の目的

本研究では、**RecQ** ファミリーヘリカーゼの DNA 複製、修復、組換えにおける機能を、酵母のモデル系を用いて、DNA 複製装置が DNA 上の傷害に遭遇した時、その傷害はどのように回避されるかを調べることにより解析するとともに、高等真核細胞の **RecQ** ファミリーヘリカーゼ、**RECQL1**、**BLM**、**RECQL4** および、**RECQL5** の DNA 複製、修復、組換えにおける機能を解析することにより、**RecQ** ファミリーヘリカーゼの機能欠損による高発癌性の分子機構を解明することを目指した。

3. 研究の方法

本研究では、**RecQ** ファミリーヘリカーゼ及びそれと機能的な関連をもつタンパク質の機能を、酵母を用いて遺伝学的に解析するとともに、高等真核細胞で比較的容易に遺伝子破壊が可能なニワトリ B 細胞由来の DT40 細胞を用いて、様々な遺伝子破壊細胞を作製して解析した。

酵母を用いた解析では、酵母の **RecQ (Sgs1)** が関与する template-switch による傷害回避機構を解析するとともに、**Sgs1/Top3** の機能をさらに解析する目的で、**Sgs1/Top3** に結合する **Rml1** に注目して研究を展開した。**Rml1** のヒトホモログはブルーム症候群原因遺伝子産物 (**BLM**) に結合する **BLAP75** である。**Rml1** の機能の解析では、テトラサイクリンのオペレーター領域の繰り返し配列を組み込み、GFP 融合テトラサイクリンレプレッサーを発現する細胞株を用いて、様々な変異株を作製し、**Rml1**、**Sgs1**、**Top3** のコヒージョン形成における役割を解析した。

DT40 細胞を用いた解析では、**BLM**、**XRCC3**、**TOP3⁺**、**TOP3⁻**、**RECQL1**、**RECQL4**、**RECQL5** 等の遺伝子破壊株、および、その二重、三重破壊株を作製して、その性状を調べることにより、**BLM** と **TOP3⁺** の機能や **XRCC3** との機能的関連、**RECQL4** の DNA 複製、修復における機能、**RECQL1** と **RECQL5** の DNA 組換えにおける役割の解析を行った。また、精製した酵素・タンパク質を用いた生化学的解析や、アフリカツメガエル卵抽出液を用いた cell-free DNA 複製・修復系を用いて **RECQL1** と **RECQL5** の機能を解析した。

4. 研究成果

(1) 酵母を用いた解析

RecQ ファミリーヘリカーゼとして唯一の **Sgs1** を持つ出芽酵母のモデル系を用い、**Sgs1** が DNA 複製装置が DNA 傷害に遭遇した際、template-switch による傷害回避に関与し、この過程で形成されるヘミカテナン様構造を解消することを示してきたが、この過程に SUMO 化が関与することを明らかにした。

また、**Sgs1** の機能をさらに解明する目的で、**Sgs1** と **Top3** の複合体に含まれる **Rml1** (高等真核細胞の **BLM** 結合タンパク質 **BLAP75** の酵母ホモログ) の機能を解析した。その結果、**Rml1** が姉妹染色分体間のコヒージョンに関与する可能性を示唆する結果が得られ、**Rml1** は **Ctf4**、**Chl1** や **Csm3** が関与する経路ではなく、**Ctf18-RFC** 複合体や **Mre11** が関与する経路で機能することが明らかになった。以上の結果から、**Sgs1-Top3-Rml1** 複合体は **Rad51** により形成されたヘミカテナン様の構造を解消するとともに、**Top3-Rml1** は分離した姉妹染色体のコヒージョンに関与する可能性が示唆され、今後、高等真核細胞の **BLM**、**Top3⁺**、**BLAP75** の機能を解析するための重要な手がかりが得られた。

(2) 高等真核細胞の **RecQ** ファミリーヘリカーゼの機能の解析

① **BLM** の機能の解析

BLM は DNA トポイソメラーゼ III⁺ (**Top3⁺**) と結合することが知られていたが、その機能的関連は不明であった。そこで **Top3⁺** と **BLM** との機能的関連を、DT40 細胞を用いて遺伝子破壊株を作製し、この細胞を用いて解析した。その結果、**Top3⁺** は生存に必須であり、**Top3⁺** 非存在下では、G2 期での停止や核の巨大化、M 期における metaphase から anaphase への移行の阻害、姉妹染色分体の同じ位置におこる染色体の切断の増加がおこり、これらの表現型が、**BLM** 遺伝子破壊により軽減されることが明らかになり、これらの結果と酵母

の Sss1 の機能の解析から得られた結果に基づき、「Top3・と BLM が DNA 複製の最終段階で複製した姉妹染色分体の DNA の分離に関与している」というモデルを提唱した。また、TOP3 α と結合する RECQL1、BLM、RECQL5 の 3 者の関係を解析し、TOP3 α との関係では BLM が中心的な役割を担うことを明らかにした。一方、ブルーム症候群患者細胞の特徴である高頻度の姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange; SCE) の形成機構に関しては、種々の遺伝子破壊株を用いて解析することにより、「SCE の形成の原因となる構造、恐らく double Holliday junction は RAD52 ではなく、XRCC3、RAD51D、RAD54 により形成され、BLM/TOP3・はこの double Holliday junction を crossover が生じないように解消している」という可能性を示唆した。さらに、DNA 傷害生成時に BLM が機能する経路を遺伝学的に解析し、BLM は methyl methanesulfonate による DNA 傷害誘導時には、XRCC3 が関与する経路の下流で機能するとともに、RAD17 の下流でも機能していることを明らかにした。

② RECQ4 (RTS) の機能解析

RECQL4 は DNA 複製の開始に関与することが報告されていたが、細胞にレーザー光を当てて RECQ4 の挙動を調べたところ、RECQL4 は ADP-ribose ポリメラーゼの機能に依存して DNA 二本鎖切断部位 (DSB) に集積することが判明した。また、アフリカツメガエル卵抽出液を用いた cell-free 系で、DSB を導入して RECQ4 のクロマチンへの結合を調べたところ、RECQL4 は KU70 とともに、DSB の近傍に存在することが判明し、RECQL4 が DNA 複製の開始だけでなく DSB の修復にも関与する可能性が示唆された。

また、RECQL4 の条件欠損株を作製して解析した。この細胞で、RECQL4 の発現を抑制すると 2 日以内に細胞は増殖を停止してアポトーシスを起こしたことから、RECQL4 が細胞の生存に必須であることが判明した。この増殖に必須な機能 (DNA 複製の開始における機能) は、ヘリカーゼドメインや、それよりさらに C 末側の領域を含まない N 末領域だけで十分であることが判明した。この結果は、ロスモンド・トムソン症候群の患者の変異が、ヘリカーゼドメインかそれより C 末側に認められるが、N 末領域には存在しないことと符合する。また、N 末領域だけを発現させた細胞の種々の DNA 傷害剤に対する感受性を調べたところ、この細胞は、DSB を誘導するエトポシドや、DNA 架橋剤であるシスプラチンや mytomycin C に感受性を示すことがわかり、ロスモンド・トムソン症候群の患者の細胞のゲノム不安定性を解明するための手がかりが得られた。

③ RECQ5 の機能解析

1. Recq15 遺伝子ノックアウトマウスでは発がん性が亢進することが知られており、RECQL5 が DNA 組換えに関与することが示唆されているが、その機能の解明は他の RecQ ファミリーヘリカーゼと比べると遅れている。そこで、RECQL5 の組換えにおける役割を IgM 遺伝子の gene conversion (GC) で測定することにより解析した。RECQL5 遺伝子破壊細胞では IgM 遺伝子の GC 頻度が上昇したが、この細胞の RECQL1 遺伝子を欠損させると GC の頻度が減少したことから、GC を RECQL1 は抑制し、RECQL5 は促進すること、及び、RECQL1 は RECQL5 の上流で機能することが示唆された。これらの結果と、今までに生化学的解析により得られている結果とから、両者は、RAD51-DNA フィラメントが形成される前後で機能する可能性が示唆された。また、RECQL5 遺伝子破壊細胞の種々の DNA 傷害剤に対する感受性を調べ、RECQL5 がシスプラチンやマイトマイシン C などの DNA 架橋剤による傷害の修復に関与し、DNA のクロスリンクの修復に関与するファンコニ貧血の原因遺伝子産物が関与する経路とは別の経路で機能することを明らかにした。

さらに、RECQL5 に結合するタンパク質を検索し、RNA ポリメラーゼ II を同定した。RECQL5 の RNA ポリメラーゼ II (Pol II) に結合する部位を詳細に解析し、RECQL5 の KIX ドメインと SRI ドメインが関与することを明らかにした。これらのドメインや DNA ヘリカーゼドメインの変異株を用いて解析することにより、RECQL5 はヘリカーゼ活性を介して組換え修復に関与するとともに、Pol II による転写を抑制することにより、転写による複製障害に由来する組換えを抑制することを明らかにした。

以上の解析により、RecQ ファミリーヘリカーゼが、DNA 複製の開始や終結の段階、あるいは、複製の途中で DNA 複製装置が傷害に遭遇した時の傷害回避の過程、傷害の修復過程、特に組換えの初期過程に、その機能を分担して機能していることが明らかになり、その機能欠損によるゲノムの不安定化による発癌機構の理解が大きく前進した。

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 38 件)

(1) Islam, M. N., Fox, D. III, Guo, R., Enomoto, T., Wang, W. (2010) RECQL5 promotes genome stabilization through two parallel mechanisms—Interacting with RNA polymerase II and acting as a helicase. Mol. Cell. Biol. 30, 2460–2472. 査読あり

- (2) Sakamoto, M., Noguchi, S., Kawashima, S., Okada, Y., Enomoto, T., Seki, M., and Horikoshi, M. (2009) Global analysis of mutual interaction surfaces of nucleosomes with comprehensive point mutants. *Genes Cells* 14, 1271-1330. 査読あり
- (3) Khayrutdinov, B. I., Bae, W. J., Yun, Y. M., Lee, J. H., Tsuyama, T., Kim, J. J., Hwang, E., Ryu, K. S., Cheong, H. K., Cheong, C., Ko, J. S., Enomoto, T., Karplus, P. A., Güntert, P., Tada, S., Jeon, Y. H., Cho, Y. (2009) Structure of the Cdt1 C-terminal domain: conservation of the winged helix fold in replication licensing factors. *Protein Sci.* 18, 2252-2264. 査読あり
- (4) Ishimi, Y., Sugiyama, T., Nakaya, R., Kanamori, M., Kohno, T., Enomoto, T., Chino, M. (2009) Effect of heliquinomycin on the activity of human MCM4/6/7 helicase. *FEBS J.* 276, 3382-3391. 査読あり
- (5) Ohuchi, T., Seki, M., Kugou, K., Tada, S., Ohta, K., and Enomoto, T. (2009) Accumulation of sumoylated Rad52 in checkpoint mutants perturbed in DNA replication. *DNA Repair* 8, 690-696. 査読あり
- (6) Takada, S., Inoue, E., Tano, K., Yoshii, H., Abe, T., Yoshimura, A., Akita, M., Tada, S., Watanabe, M., Seki, M., and Enomoto, T. (2009) Alternative title: Generation and characterization of cells that can be conditionally depleted of mitochondrial SOD2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379, 233-238 査読あり
- (7) Tsuyama, T., Watanabe, S., Aoki, A., Cho, Y., Seki, M., Enomoto, T., and Tada, S. (2009) Repression of nascent strand elongation by deregulated Cdt1 during DNA replication in *Xenopus* egg extracts. *Mol. Bio. Cell* 20, 937-947 査読あり
- (8) Nishino, K., Inoue, E., Takada, S., Abe, T., Akita, M., Yoshimura, A., Tada, S., Kobayashi, M., Yamamoto, K., and Enomoto, T. (2008) A novel function for Rad17 in homologous recombination. *Genes Genet. Syst.* 83, 427-431 査読あり
- (9) Xu, D., Guo, R., Sobock, A., Bachrati, C. Z., Yang, J., Enomoto, T., Brown, G. W., Hoatlin, M. E., Hickson, I. D., and Wang W. (2008) RMI, a new OB-fold complex essential for Bloom syndrome protein to maintain genome stability. *Gene Dev.* 22, 2843-2855. 査読あり
- (10) Abe, T., Ishiai, M., Hosono, Y., Yoshimura, A., Tsuji, H., Tada, S., Adachi, N., Koyama, H., Takata, M., Takeda, S., Enomoto, T., and Seki, M. (2008) KU70/80, DNA-PKcs, and Artemis are essential for the rapid induction of apoptosis after massive DSB formation. *Cell Signal.* 20, 1978-1985. 査読あり
- (11) Ohuchi, T., Seki, M., and Enomoto, T. (2008) Nuclear localization of Rad52 is pre-requisite for its sumoylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 372, 126-130. 査読あり
- (12) Ohuchi, T., Seki, M., Branzei, D., Maeda, D., Ui, A., Ogiwara, H., Tada, S., and Enomoto, T. (2008) Rad52 sumoylation and its involvement in the efficient induction of homologous recombination. *DNA Repair* 7, 879-889. 査読あり
- (13) Otsuki, M., Seki, M., Inoue, E., Abe, T., Narita, Y., Yoshimura, A., Tada, S., Ishii, Y., and Enomoto, T. (2008) Analyses of functional interaction between RECQL1, RECQL5, and BLM which physically interact with DNA topoisomerase III. *Biochim. Biophys. Acta* 1782, 75-81. 査読あり
- (14) Otsuki, M., Seki, M., Inoue, E., Yoshimura, A., Kato, G., Yamanouchi, S., Kawabe, Y., Tada, S., Shinohara, A., Komura, J., Ono, T., Takeda, S., Ishii, Y., and Enomoto, T. (2007) Functional interactions between BLM and XRCC3 in the cell. *J. Cell Biol.* 179, 53-63. 査読あり
- (15) Ogiwara, H., Ohuchi, T., Ui, A., Tada, S., Enomoto, T., and Seki, M. (2007) Ctf18 is required for homologous recombination-mediated double strand break repair. *Nuc. Acids Res.* 35, 4989-5000 査読あり
- (16) Lai M. S., Seki, M., Ui, A., and Enomoto, T. (2007) Rml1, a member of the Sgs1-Top3 complex in budding yeast, contributes to sister chromatid cohesion. *EMBO Reports* 8, 685-690. 査読あり
- (17) Ui, A., Seki, M., Ogiwara, H., Lai, M. S., Yamamoto, K., Tada, S., and Enomoto, T. (2007) Activation of a novel pathway involving Mms1 and Rad59 in *sgs1* cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 356, 1031-1037. 査読あり
- (18) Ogiwara, H., Enomoto, T., and Seki, M. (2007) INO80 chromatin remodeling complex functions in sister chromatid cohesion. *Cell Cycle* 6, 1090-1095. 査読あり
- (19) Ogiwara, H., Ui, A., Kawashima, S., Kugou, K., Onoda, F., Iwahashi, H., Harata, M., Ohta, K., Enomoto, T., and Seki, M. (2007) Actin-related protein Arp4

functions in kinetochore construction. *Nuc. Acids Res.* 35, 3109-3117. 査読あり

(20) Kawashima, S., Ogiwara, H., Tada, S., Harata, M., Wintersberger, U., Enomoto, T., and Seki, M. (2007) INO80 complex is required for damage-induced recombination. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 355, 835-841 査読あり

(21) Nunoshiba, T., Watanabe, E., Takahashi, T., Daigaku, Y., Ishikawa, S., Mochizuki, M., Ui, A., Enomoto, T., and Yamamoto, K. (2007) Ames test-negative carcinogen, ortho-phenyl phenol, binds tubulin and causes aneuploidy in budding yeast. *Mut. Res.* 617, 90-97 査読あり

(22) Tomizawa, Y., Ui, A., Onoda, F., Ogiwara, H., Tada, S., Enomoto, T., and Seki, M. (2007) Rad50 is involved in MMS-induced recombination between homologous chromosomes in mitotic cells. *Genes Genet. Syst.* 82, 157-160. 査読あり

(23) Kumata, Y., Tada, S., Yamanada, Y., Tsuyama, T., Kobayashi, T., Dong, Y.-P., Ikegami, K., Murofushi, H., Seki, M., and Enomoto, T. (2007) Possible involvement of RecQL4 in the repair of double-strand DNA breaks in *Xenopus* egg extracts. *Biochim. Biophys. Acta* 1773, 556-564. 査読あり

(24) Ogiwara, H., Ui, A., Lai M. S., Enomoto, T., and Seki M. (2007) Chl1 and Ctf4 are required for damage-induced recombinations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354, 222-226. 査読あり

(25) Ogiwara, H., Ui, A., Enomoto, T., and Seki, M. (2007) Role of Elg1 protein in the double-strand breaks repair. *Nuc. Acids Res.* 35, 353-362. 査読あり

(26) Tsuyama, T., Inou, K., Seki, M., Seki, T., Kumata, Y., Kobayashi, T., Kimura, K., Hanaoka, F., Enomoto, T., and Tada, S. (2006) Chromatin loading of Smc5/6 is induced by DNA replication but not by DNA double-strand breaks. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351, 935-939 査読あり

(27) Davoodi Vijeht Motlagh, N., Brnzei, D., Seki, M., and Enomoto, T. (2006) Mgs1 and Rad18/Rad5/Mms2 are required for survival of novel temperature/cold sensitive mutant alleles of Pol31, the second subunit of DNA polymerase δ , in *Saccharomyces cerevisiae*. *DNA Repair* 5, 1459-1474. 査読あり

(28) Yoshimura, A., Nishino, K., Takezawa, J., Tada, S., Kobayashi, T., Sonoda, E., Kawamoto, T., Takeda, S., Ishii, Y., Yamada, K., Enomoto, T., and Seki, M.

(2006) A novel Rad18 function involved in the protection of the vertebrate genome after exposure to camptothecin. *DNA Repair* 5, 1307-1316. 査読あり

(29) Brnzei, D., Sollier, J., Liberi, G., Zhao, X., Maeda, D., Seki, M., Enomoto, T., Ohta, K., and Foiani, M. (2006) Ubc9 and Mms21 mediated sumoylation counteracts recombinogenic events at damaged replication forks. *Cell* 127, 509-522. 査読あり

(30) Karmakar, P., Seki, M., Kanamori, M., Hashiguchi, K., Ohtsuki, M., Murata, E., Inoue, E., Tada, S., Lan, L., Yasui, A., Enomoto, T. (2006) BLM is an early responder to DNA double-strand breaks. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 348, 62-69. 査読あり

(31) Daigaku, Y., Mashiko, S., Mishiba, K., Yamamura, S., Ui, A., Enomoto, T., and Yamamoto, K. (2006) Loss of heterozygosity in yeast can occur by ultraviolet irradiation during the S phase of the cell cycle. *Mutat. Res.* 600, 177-183. 査読あり

(32) Seki, M., Nakagawa, T., Seki, T., Kato, G., Tada, T., Takahashi, Y., Yoshimura, A., Kobayashi, T., Aoki, A., Otsuki, M., Habermann, F. A., Tanabe, H., Ishii, Y., and Enomoto, T. (2006) Bloom helicase and DNA topoisomerase III α are involved in the dissolution of sister chromatids. *Mol. Cell. Biol.* 26, 6299-6307. 査読あり

(33) Ogiwara, H., Ui, A., Onoda, F., Tada, S., Enomoto, T., and Seki, M. (2006) Dpb11, the budding yeast homologue of TopBP1, functions with the checkpoint clamp in recombination repair. *Nuc. Acids Res.* 34, 3389-3398. 査読あり

(34) Yanagi, K., Mizuno, T., Tsuyama, T., Tada, S., Iida, Y., Sugimoto, A., Eki, T., Enomoto, T., and Hanaoka F. (2005) *Caenorhabditis elegans* geminin homologue participates in cell cycle regulation and germ line development. *J. Biol. Chem.* 280, 19689-19694. 査読あり

(35) Tsuyama, T., Tada, S., Watanabe, S., Seki, M., and Enomoto, T. (2005) Licensing for DNA replication requires a strict sequential assembly of Cdc6 and Cdt1 onto chromatin in *Xenopus* egg extracts. *Nuc. Acids Res.* 33, 765-775. 査読あり

(36) Hirano, S., Yamamoto, K., Ishiai, M., Yamazoe, M., Seki, M., Matsushita, N., Ohzeki, M., Yamashita, Y. M., Arakawa, H., Buerstedde, J.-M., Enomoto, T., Takeda, S., Thompson, L. H., and Takata, M. (2005)

Functional relationships of FANCC to homologous recombination, translesion synthesis, and BLM. EMBO J. 24, 418-427. 査読あり

(37) Tsurimoto, T., Shinozaki, A., Yano, M., Seki, M., and Enomoto, T. (2005) Human Werner helicase interacting protein 1 (WRNIP1) functions as a novel modulator for DNA polymerase . . . Genes Cells 10, 13-22. 査読あり

(38) Ui, A., Seki, M., Ogiwara, H., Onodera, R., Fukushige, S., Onoda, F., and Enomoto, T. (2005) The ability of Sgs1 to interact with DNA topoisomerase III is essential for damage-induced recombination. DNA Repair 4, 191-201. 査読あり

[学会発表] (計 11 件)

(1) 関政幸、多田周右、榎本武美、ブルーム症候群原因遺伝子産物の機能の解析、第 64 回日本癌学会学術総会、2005 年 9 月 14 日、札幌

(2) Makoto Otsuki, Masayuki Seki, Genta Kato, Eri Inoue, Akari Yoshimura, Shusuke Tada, and Takemi Enomoto, BLM acts together with XRCC3 upon damage induction, 第 78 回日本生化学会大会、2005 年 10 月 22 日、神戸

(3) Parimal Karmakar, Masayuki Seki, Makoto Kanamori, Shusuke Tada, Li Lan, Kazunari Hashiguchi, Akira Yasui, and Takemi Enomoto, BLM is an early responder to DNA double strand breaks, The 5th Symposium on DNA Replication, Recombination and Repair, 2005 November 13, Hyogo

(4) 山名田弓枝、多田周右、二藤望、熊田裕司、小林貴之、関政幸、榎本武美、DNA二本鎖切断修復におけるRecQL4 の機能の解析、日本薬学会第 126 年会 2006 年 3 月 28 日、仙台

(5) Mong Sing Lai, 宇井彩子、関政幸、榎本武美、Rml1/Nce4, a subunit of the Sgs1-Top3 complex of Saccharomyces cerevisiae is involved in homologous recombination and establishment of sister chromatid cohesion、日本薬学会第 126 年会、2006 年 3 月 29 日、仙台

(6) Makoto Otsuki, Masayuki Seki, Eri Inoue, Genta Katoh, Akari Yoshimura, Shusuke Tada, Yutaka Ishii, Shunichi Takeda, and Takemi Enomoto, BLM functions together with XRCC3 for resumption of stalled replication forks, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB congress, 2006 June 18, Kyoto

(7) Shusuke Tada, Masayuki Seki, Takemi Enomoto, Illegitimate activation of Cdt1 at S-phase possibly leads to a halt of nascent strand elongation in DNA re-replication, 第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10 月 3 日、横浜

(8) 池上京子、多田周右、Li Lan、安井明、関政幸、榎本武美、RecQL4 のDNA二本鎖切断誘発時における挙動の解析、日本薬学会第 128 年会 2008 年 3 月 27 日、横浜

(9) Mong Sing Lai, Masayuki Seki, Ayako Ui, and Takemi Enomoto, Rml1, a member of the Sgs1-Top3 complex in budding yeast, contributes to sister chromatid cohesion 2008 EMBO conference on DNA recombination 2008 May 21, Il Cioccol, Italy

(10) 榎本武美、ブルーム症候群原因遺伝子産物BLMのDNA複製及び姉妹染色分体接着における役割 (Functions of the Bloom syndrome responsible gene product in DNA replication and sister chromatid cohesion)、日本環境変異原学会第 37 回大会、2008 年 12 月 5 日、沖縄

(11) Takemi Enomoto, The role of FACT in DNA replication, Swiss-Japan joint meeting on the molecular mechanisms regulating "Chromosome dynamics and Genome stability", 2009 May 15, Villars Ollons, Switzerland

[図書] (計 2 件)

(1) Seki, M., Tada, S., and Enomoto, T. Springer, 「Reviews and protocols in DT40 research」 (2006) 49-73.

(2) 関政幸・Mong Sing Lai・榎本武美、共立出版、「蛋白質 核酸 酵素 別冊；染色体サイクル」 (2009) 543-546.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎本 武美 (ENOMOTO TAKEMI)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：80107383

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし