

平成23年5月18日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17013053

研究課題名（和文） 損傷乗り越え複製の分子機構と発がんへの関与

研究課題名（英文） Molecular mechanisms of translesion DNA synthesis and its involvement in carcinogenesis

研究代表者

花岡 文雄 (HANAOKA FUMIO)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：50012670

研究成果の概要（和文）：

損傷乗り越え複製 (TLS) の発がんでの役割を明らかにすべく、タンパク質から個体のレベルまで研究した。ヒト DNA ポリメラーゼ・イータ (Pol η) が他のタンパク質と相互作用し、DNA 損傷部位で複製ポリメラーゼとスイッチする機構を解明した。またヒト Pol η と主要な UV 損傷 (CPD) を有する DNA との共結晶の構造を解析し、TLS 機構を詳細に明らかにした。一方、Pol η を欠損したマウスを作出し、UV に依存して皮膚がんを高頻度に発症することを確認した。

研究成果の概要（英文）：

We have clarified the mechanism in which human DNA polymerase η (Pol η) interacts with other proteins for switching between Pol η and the replicative polymerase at stalled replication forks. We have solved high-resolution crystal structures of human Pol η at four consecutive steps during DNA synthesis through cis-syn cyclobutane thymine dimers. In addition, we have generated Pol η knockout mice and observed high incidence of skin tumors upon UV-B irradiation in these mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	35,000,000	0	35,000,000
2006年度	36,400,000	0	36,400,000
2007年度	36,400,000	0	36,400,000
2008年度	36,400,000	0	36,400,000
2009年度	36,400,000	0	36,400,000
総計	180,600,000	0	180,600,000

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：腫瘍学・発がん

キーワード：がん、遺伝子、ゲノム安定性、DNA ポリメラーゼ、DNA 修復、損傷乗り越え複製、ノックアウトマウス、紫外線

1. 研究開始当初の背景

損傷乗り越え複製 (translesion synthesis; TLS) は、DNA の複製フォークが損傷に遭遇した際、損傷を修復することなく一時的に損傷を回避する機構の一つである。我々は1999年に、皮膚がんを多発するヒト劣性遺伝病のひとつ色素性乾皮症バリエーション (XP-V) の原因遺伝子が、紫外線による主な DNA 損傷である cyclobutane pyrimidine dimer (CPD) に対して正しい塩基を重合して複製する DNA ポリメラーゼ・イータ (Pol η) をコードすることを見出した。この事実から、少なくとも紫外線誘発皮膚がんの抑制に Pol η が働いていることは明らかである。XP-V 患者において皮膚がんの発症率が高い理由として、Pol η の代わりに CPD に対して誤った塩基を重合する TLS ポリメラーゼが働くことで突然変異が蓄積するという仮説が有力であるが、具体的にどの TLS ポリメラーゼが働いているのかは不明である。また Pol η を含む TLS ポリメラーゼは一般的に複製の忠実度が極めて低いことから、損傷部位に限局して働くよう細胞が制御しているはずであるが、その制御機構の詳細は明らかでなかった。さらに細胞内には Pol η の他にいくつもの TLS ポリメラーゼが存在するが、それらの生理的な役割もほとんど分かっていない。一方で、出芽酵母の Pol η ホモログである RAD30 をはじめとして、いくつかの TLS ポリメラーゼの X 線結晶構造解析がなされ、それらの活性中心が通常の DNA 複製に働く DNA ポリメラーゼに比べて広く、損傷 DNA を包み込むのに有利であることは分かっていたが、何故、ヒト Pol η が CPD に対して正しい塩基を重合しやすいかは分かっていなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、TLS 機構全般を総合的に理解し、その発がんおよび発がん防御における役割を明らかにする点にある。具体的には、1) 種々の TLS ポリメラーゼの生化学的性質を詳細に明らかにしつつ、試験管内での複製 DNA ポリメラーゼと TLS ポリメラーゼとのスイッチングの再構成を試みる。2) Pol η やそのパラログである Pol ι の欠損マウスを作出し、さらにそれらの二重欠損マウスも作出してこれらの TLS ポリメラーゼの個体における機能を調べる。また他

の DNA 修復系を欠損したマウスとこれらとを掛け合わせ、TLS 機構と他の修復系とのクロストークの有無を探る。3) ヒト Pol η と鋳型に CPD を有する鋳型-プライマー型 DNA との共結晶を作成し、その詳細な構造を X 線結晶解析により明らかにする。4) 分裂酵母を用いて、TLS ポリメラーゼの変異株の様々な損傷に対する感受性を調べ、また他の修復系やチェックポイント機構の変異株等と多重変異させ、それらの遺伝学的な解析を通じて、様々な経路のクロストークを明らかにする。これらの解析により、損傷乗り越え複製機構を分子レベルで理解し、細胞の発がんおよびその防御機構の一端を明らかにすることに貢献したい。

3. 研究の方法

(1) Pol η 複合体の分離と解析: FLAG および HA の二重タグを付けた Pol η を安定的に発現する HeLa 細胞株を確立し、それを大量培養して核抽出液を調製、抗体ビーズによって Pol η 複合体を精製した。その構成サブユニットは質量分析法により同定し、既知のものについてはウエスタンブロット法により確認した。細胞の S 期への同調は、過剰チミジンの二回処理によって行ない、同調の度合いを FACS によりチェックした。

(2) Pol η と REV1 の相互作用の解析: *In vivo* における Pol η と REV1 の相互作用を酵母 2 ハイブリッド法、免疫沈降法、孔径 5 mm の小孔が無数に開いたフィルターを通して細胞に紫外線を照射する小孔紫外線照射法を併用して解析した。

(3) Pol η 、Pol ι 、Pol η /Pol ι 二重欠損マウスの作出: まず 129 マウス由来の ES 細胞に Pol η 遺伝子の第 8 エキソン内に neo 耐性遺伝子を挿入したベクターをエレクトロポレーション法により導入した。相同組換えを確認後、その ES 細胞を BDF1 マウスより採取した胚盤胞に導入し、キメラマウスを作出した。雄のキメラマウスと雌 C57BL/6/J マウスとを交配させ、*mPol η* ヘテロ欠損マウスを得た後、戻し交配を進めて純化した *mPol η* ヘテロマウス同士を掛け合わせて目的のマウスを得た。この過程で *Pol ι* の遺伝子型を同時に調べ、上記と同様の手法により Pol ι 欠損マウス、Pol η /Pol ι 二重欠損マウスを得た。

(4) Pol η と CPD を特定の位置に含む鋳型-プライマー型 DNA との共結晶の X 線結晶構造解析:

ヒト Pol η のコドンが大腸菌対応に変換した C 末端欠損のヒト Pol η cDNA を作成、大腸菌で多量発現させ精製した。プライマーの長さを鋳型 DNA 上の CPD の 1 つ目のピリミジンから一塩基ずつ延ばした 4 種類の長さの鋳型-プライマー型 DNA を調製し、精製ヒト Pol η との共結晶を作成した。それらを X 線を用いて構造解析した。

(5) 分裂酵母の TLS 因子破壊株の分離 : 各 TLS 因子遺伝子のほぼ全長をカナマイシン耐性遺伝子に置き換えて破壊株を分離した。遺伝子破壊株二倍体からの遺伝子破壊株一倍体の単離、および各破壊株の掛け合わせによる二重、三重破壊株の単離はランダム孢子解析により行った。

4. 研究成果

(1) Pol η 複合体の分離と解析 : Pol η が細胞内でのどのようなタンパク質と相互作用し、どのように制御されて損傷による複製阻害を回避しているのかを明らかにするために Pol η 複合体を精製し、その構成サブユニットを質量分析法により同定した。その結果 Rad18、Rad6、PCNA などの既知タンパク質が検出された。また酵母 2 ハイブリッド法により見出していた REV1 も存在することがウエスタン法により確認された。この Pol η 複合体をグリセロール密度勾配遠心に掛けたところ、Pol η 、Rad18、Rad6、REV1 を同時に含む複合体の存在が示唆された。さらにこのタグ付き Pol η を発現する細胞に紫外線を照射して、それを分画して調べたところ、これらのタンパク質を含む複合体が紫外線照射によりクロマチン画分に移行することが分かり、その生理的意義が示唆された。同様の結果は、細胞を G1/S 境界に同調したとき、また S 期の途中で紫外線照射したときにも見られ、複製フォーク停止との相関が示された。

(2) Pol η と REV1 の相互作用の解析 : 以前われわれは、酵母 2 ハイブリッド法により Pol η と相互作用するタンパク質として REV1 を見出した。Pol η と REV1 の細胞内での局在を調べるため、XP-V 細胞に全長の REV1、または他の TLS ポリメラーゼとの相互作用領域である C 末端を欠失した REV1 (1-1098) に Myc タグを付けたものを単独あるいは GFP-Pol η と共に一過性に発現させ、REV1 を免疫染色してそれぞれのタンパク質の局在を観察した。Pol η は一部の細胞の核でフォーカスを形成し、これは複製が行われている場所への Pol η の集積を示していると考えられる。Pol η がフォーカスを形成している細胞では、

REV1 も同様にフォーカスを形成しており、両者の局在はほぼ完全に一致していた。一方、REV1 単独で発現させた場合には、このような明確なフォーカスを持つ細胞は観察されなかった。一方、C 末端を欠失した REV1 は、Pol η がフォーカスを形成している細胞でも明確なフォーカス形成が見られず、両者の局在は部分的な一致にとどまっていた。これらのことから、Pol η が REV1 の局在に影響を与えている可能性が考えられた。そこで次に小孔紫外線照射法による紫外線損傷部位への両タンパク質の集積を調べた。紫外線損傷部位は CPD を免疫染色することにより検出した。その結果、正常細胞では多くの細胞で紫外線照射部位への REV1 の局在が見られたのに対し、XP-V 細胞では紫外線損傷は正常細胞と同様に生じているにも関わらず、そこへの REV1 の共局在はほとんど見ることが出来なかった。そこで FLAG タグ付きの Pol η を安定に発現する XP-V 細胞で調べたところ、正常細胞と同様に損傷部位への REV1 の局在が見られ、Pol η の局在もこれとほぼ一致していた。以上の結果から、紫外線損傷部位への REV1 の局在は Pol η によって促進されることが明らかとなった。

(3) Pol η 、Pol ι 、Pol η /Pol ι 二重欠損マウスの作出と解析 : まず Pol η ノックアウトマウスを作出したが、それを作出するのに用いた ES 細胞は 129 マウス由来のもので、このマウスは天然に Pol ι 遺伝子がノックアウトされていることを既に我々は米国の研究者との共同研究により明らかにしている。したがって Pol η ノックアウトマウスを作出する過程で、Pol η /Pol ι のヘテロノックアウトマウスが出来ている。その雌雄を掛け合わせ、ダブルノックアウトマウスの作出を試みたところ、メンデル則に従って生まれてきた。そこで遺伝的な背景が C57BL6/J マウスにはほぼ揃った Pol η 、Pol ι 、Pol η /Pol ι 二重欠損マウスについて、まず紫外線誘発皮膚がん実験を行った。その結果、外見的に見て、Pol η と Pol η /Pol ι 二重欠損マウスでは、紫外線照射を開始して 10 数週目には皮膚がんを発症し始め、22 週目には 100% のマウスに腫瘍が見られた。皮膚がんの発症時期に統計学的な差は見られなかった。一方、野生型マウスおよび Pol ι 単独欠損マウスでは、腫瘍の発生が観察されなかった。生じた腫瘍を組織化学的に調べたところ、Pol η /Pol ι 二重欠損マウスにおいては、Pol η 単独ノックアウトマウスには見られない肉腫が検出され、Pol η /Pol ι 二重欠損マウスでは非上皮性腫

瘍が生じることが明らかとなった。このことは、Pol η だけでなくPol ι も個体を紫外線による皮膚がんの形成から防御していることを示している。これまでPol ι に何らかの生理的な意義を認めた例はなく、これが初めての例である。

(4) Pol η とCPDを特定の位置に含む鋳型-プライマー型DNAとの共結晶のX線結晶構造解析：

CPDを含む4種類の長さの異なる鋳型-プライマー型のDNAと精製したヒトPol η との共結晶を作成し、X線で構造解析を行った。コドンで大腸菌対応に変換したC末端欠損のヒトPol η cDNAを作成、大腸菌で多量発現させ精製した。プライマーの長さを鋳型上のCPDの1つ目のピリミジンまでのものから一塩基ずつ伸長したものの4種類それぞれと精製ヒトPol η とを混合し、結晶を作成した。解析の結果、Pol η は言わば「分子添え木」として働き、損傷を持ったDNAが正常なB型構造をとるように安定化していた。Pol η の活性部位は通常のDNAポリメラーゼの活性部位に比べて広いためCPDがうまく収まり、触媒作用に関わる2個の金属イオンに対して立体化学的に絶好の位置を取っている。Pol η オーソログでよく保存されている2個のアミノ酸がDNAの損傷および取り込まれるヌクレオチドとそれぞれ特異的に水素結合を形成し、損傷乗り越え複製を助けている。XP-Vの原因となる8つのミスセンス変異について、ここで得られた構造から分子添え木効果を弱める、あるいは活性部位の配置を乱す変異として合理的に説明が可能である。

(5) 分裂酵母のTLS因子破壊株の分離と解析：分裂酵母には、Pol η とコヒーシンによる姉妹染色分体間対合に必要なタンパク質であるCtf7とが融合したEso1、それにDinB、Rev1とPol ζ (Rev3/Rev7)の少なくとも4種類のTLSポリメラーゼが知られており、出芽酵母よりもヒトなどの高等哺乳類細胞により近い。そこでTLSポリメラーゼに関する全般的な知識を得る目的で、分裂酵母の各TLS因子破壊株を分離し、それらを掛け合わせて多重破壊株を得ることにより、複数のTLSポリメラーゼ間の役割分担を明らかにしようと考えた。Eso1、DinB、Rev1、Rev3、Rev7の破壊株を作成し、まず紫外線感受性をコロニー数により測定した。DinB破壊株以外はすべて紫外線に対し同程度の感受性を示したが、DinB破壊株は感受性を示さなかった。最近、マウスではDinBホモログのPol κ のノックアウト細胞が紫外線感受性を示すことが報告さ

れたが、分裂酵母DinBは紫外線損傷の応答に関与していないと考えられる。

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] (すべて査読有) (計73件)

1. Hirota, K., Sonoda, E., Kawamoto, T., Motegi, A., Masutani, C., Hanaoka, F., Szűts, D., Iwai, S., Sale, J. E., Lehmann, A., and Takeda, S. (2010) Simultaneous disruption of two DNA polymerases, Pol η and Pol ζ , in Avian DT40 cells unmasks the role of Pol η in cellular response to various DNA lesions. *PLoS. Genet.* 6, pii: e1001151.
2. Biertümpfel, C., Zhao, Y., Kondo, Y., Ramon-Maiques, S., Gregory, M., Lee, J. Y., Masutani, C., Lehmann, A. R., Hanaoka, F., and Yang, W. (2010) Structure and mechanism of human DNA polymerase η . *Nature* 465, 1044-1049.
3. Sekimoto, T., Oda, T., Pozo, F. M., Murakumo, Y., Masutani, C., Hanaoka, F., and Yamaashita, T. (2010) The molecular chaperone Hsp90 regulates accumulation of DNA polymerase eta at replication stalling sites in UV-irradiated cells. *Mol. Cell* 37, 79-89.
4. Takemoto, A., Maeshima, K., Ikehara, T., Yamaguchi, K., Murayama, A., Imamura, S., Iamamoto, N., Yokoyama, S., Hirano, T., Watanabe, Y., Hanaoka, F., Yanagisawa, J., and Kimura, K. (2009) The chromosomal association of condensin II is required by a noncatalytic function of PP2A. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16, 1302-1308.
5. Sugawara, K., Akagi, J., Nishi, R., Iwai, S., and Hanaoka, F. (2009) Two-step recognition of DNA damage for mammalian nucleotide excision repair: Directional binding of the XPC complex and DNA strand scanning. *Mol. Cell* 36, 642-653.
6. Eichinger, C. S., Mizuno, T., Mizuno, K., Miyake, Y., Yanagi, K., Imamoto, N., and Hanaoka, F. (2009) Aberrant DNA polymerase alpha is excluded from the nucleus by defective import and degradation in the nucleus. *J. Biol. Chem.* 284, 30604-30614.
7. Akagi, J., Masutani, C., Kataoka, Y., Kan, T., Ohashi, E., Mori, T., Ohmori, H., and Hanaoka, F. (2009) Interaction with DNA polymerase eta is required for nuclear accumulation of REV1 and suppression of spontaneous mutations in human cells. *DNA Repair* 8, 585-599.
8. Katsuno, Y., Suzuki, A., Sugimura, K., Okumura, K., Zineldeen, D. H., Shimada, M., Niida, H., Mizuno, T., Hanaoka, F., and Nakanishi, M. (2009) Cyclin A-Cdk1 regulates the origin firing program in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 3184-3189.
9. Fukumoto, Y., Dohmae, N., and Hanaoka, F. (2008) *Schizosaccharomyces pombe* Ddb1 recruits substrate-specific adaptor

- proteins through a novel protein motif, the DDB-box. *Mol. Cell. Biol.* 28, 6746-6756.
10. Yasuda, G., Nishi, R., Watanabe, E., Mori, T., Iwai, S., Orioli, D., Stefanini, M., Hanaoka, F., and Sugasawa, K. (2007) *In vivo* destabilization and functional defects of the xeroderma pigmentosum C protein caused by a pathogenic missense mutation. *Mol. Cell. Biol.* 27, 6606-6614.
 11. Eki, T., Ishihara, T., Katsura, I., and Hanaoka, F. (2007) A genome-wide survey and systematic RNAi-based characterization of helicase-like genes in *Caenorhabditis elegans*. *DNA Res.* 14, 183-199.
 12. Bugreev, D. V., Hanaoka, F., and Mazin, A. V. (2007) Rad54 dissociates homologous recombination intermediates by branch migration. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 14, 746-753.
 13. Kamada, K., Kubota, Y., Arata, T., Shindo, Y., and Hanaoka, F. (2007) Structure of the human GINS complex and its assembly and functional interface in replication initiation. *Nature Struct. Mol. Biol.* 14, 388-396.
 14. Takemoto, A., Kimura, K., Yanagisawa, J., Yokoyama, S., and Hanaoka, F. (2006) Negative regulation of condensin I by CK2-mediated phosphorylation. *EMBO J.* 25, 5339-5348.
 15. Ohkumo, T., Kondo, Y., Yokoi, M., Tsukamoto, T., Yamada, A., Sugimoto, T., Kanao, R., Higashi, Y., Kondoh, H., Tatematsu, M., Masutani, C., and Hanaoka, F. (2006) Ultraviolet B radiation induces epithelial tumors in mice lacking pol η and mesenchymal tumors in mice deficient for pol ι . *Mol. Cell. Biol.* 26, 7696-7706.
 16. Yuasa, M. S., Masutani, C., Hirano, A., Cohn, M. A., Yamaizumi, M., Nakatani, Y., and Hanaoka, F. (2006) A human DNA polymerase eta complex containing Rad18, Rad6 and Rev1; proteomic analysis and targeting of the complex to the chromatin-bound fraction of cells undergoing replication fork arrest. *Genes Cells* 11, 731-744.
 17. Fan, L., Arvai, A. S., Cooper, P. K., Iwai, S., Hanaoka, F., and Tainer, J. A. (2006) Conserved XPB core structure and motifs for DNA unwinding: implications for pathway selection of transcription or excision repair. *Mol. Cell* 22, 27-37.
 18. Ohkumo, T., Masutani, C., Eki, T., and Hanaoka, F. (2006) Deficiency of the *Caenorhabditis elegans* DNA polymerase eta homologue increases sensitivity to UV radiation during germ-line development. *Cell Struct. Funct.* 31, 29-37.
 19. Nakamura, M., Nabetani, A., Mizuno, T., Hanaoka, F., and Ishikawa, F. (2005) Alterations of DNA and chromatin structures at telomeres and genetic instability in mouse cells defective in DNA polymerase α . *Mol. Cell. Biol.* 25, 11073-11088.
 20. O' Donovan, P., Perrett, C. M., Zhang, X., Montaner, B., Xu, Y. Z., Harwood, C. A., McGregor, J. M., Walker, S. L., Hanaoka, F., and Karran, P. (2005) Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 309, 1871-1874.
 21. Kamada, K., and Hanaoka, F. (2005) Conformational change in the catalytic site of the ribonuclease YoeB toxin by YefM antitoxin. *Mol. Cell* 19, 497-509.
 22. Nishi, R., Okuda, Y., Watanabe, E., Mori, T., Iwai, S., Masutani, C., Sugasawa, K., and Hanaoka, F. (2005) Centrin 2 stimulates nucleotide excision repair by interacting with xeroderma pigmentosum group C protein. *Mol. Cell. Biol.* 25, 5664-5674.
 23. Baba, D., Maita, N., Jee, J.-G., Uchimura, Y., Saitoh, H., Sugasawa, K., Hanaoka, F., Tochio, H., Hiroaki, H., and Shirakawa, M. (2005) Crystal structure of SUMO1-conjugated thymine DNA glycosylase. *Nature* 435, 979-982.
 24. Martomo, S. A., Yang, W. W., Wersto, R. P., Ohkumo, T., Kondo, Y., Yokoi, M., Masutani, C., Hanaoka, F., and Gearhart, P. J. (2005) Different mutation signatures in DNA polymerase η - and MSH6-deficient mice suggest separate roles in antibody diversification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 8656-8661.
 25. Sugasawa, K., Okuda, Y., Saijo, M., Nishi, R., Matsuda, N., Chu, G., Mori, T., Iwai, S., Tanaka, K., Tanaka, K., and Hanaoka, F. (2005) UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. *Cell* 121, 387-400.
 26. Yasuda, T., Sugasawa, K., Shimizu, Y., Iwai, S., Shiomi, T., and Hanaoka, F. (2005) Nucleosomal structure of undamaged DNA regions suppresses the non-specific DNA binding of the XPC complex. *DNA Repair* 4, 389-395.
- [学会発表] (招待講演のみ) (計 26 件)
1. Hanaoka, F., Deguchi, S., Kanao, R., and Masutani, C. Regulation of translesion DNA synthesis with special emphasis on DNA polymerase η and PCNA ubiquitylation. EMBO Workshop, The Interface between the Ubiquitin Family and the DNA Damage Response (2010年9月1-5日、Rovinj, Croatia)
 2. Hanaoka, F. Tumorigenesis induced by chronic treatment with UV-B in Pol η - and Xpc-deficient mice. Gordon Research Conference, Mutagenesis (2010年8月1-6日、Waterville, USA)
 3. Hanaoka, F. UV-induced mutations in the epidermal genome of TLS polymerase η -deficient mice. The 40th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund (2009年11月10-12日、東京)
 4. Hanaoka, F. UV-induced mutations in the epidermal genome of DNA polymerase η - and ι -deficient mice occurring in vivo. Second Erling Seeberg Symposium on DNA Repair, Keynote Address (2009年6月20-25日、Alesund and Geiranger, Norway)
 5. 花岡文雄 ゲノム情報維持の分子機構に関する研究 日本薬学会第129年会 日本薬学会賞受賞講演 (2009年3月26-28日、京都)

6. 花岡文雄 損傷を乗り越えるポリメラーゼの機能と発癌の制御 東北大学・加齢医学研究所・シンポジウム 平成20年度・ゲノムリサーチセンター・ワークショップ「癌と老化を乗り越えるDNA修復の科学」(2009年3月13日、仙台)

7. 花岡文雄 損傷乗り越え複製研究の最前線. 東京都臨床医学総合研究所 (2008年12月19日、東京)

8. 花岡文雄 損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ・イータおよびイオタ欠損マウスの皮膚における紫外線誘発発がんが突然変異. 日本放射線影響学会第51回大会、シンポジウム「放射線発がんの基盤を形成する遺伝子・細胞・組織の応答」(2008年11月19~21日、北九州)

9. 花岡文雄 損傷乗り越え複製とがん. 第67回日本癌学会学術総会、モーニング・レクチャー (2008年10月29日、名古屋)

10. Fukumoto, Y., Dohmae, N., Hanaoka, F. Schizosaccharomyces pombe Ddb1 recruits substrate-specific adaptor proteins through a novel protein motif, the DDB-box. The 6th 3R Symposium (3R Symposium 2008) (2008年10月27-30日、掛川)

11. Hanaoka, F. Translesion synthesis and cancer. Clare Hall Laboratories, Cancer Research UK (2008年7月25日, South Mimms, UK)

12. Hanaoka, F. In vivo and in vitro studies on DNA polymerase eta. Gordon Research Conference on Mutagenesis (2008年7月20-25日, Oxford, UK)

13. 花岡文雄、横井雅幸、大雲剛志、金尾梨絵、赤木純一、益谷央豪 損傷乗り越え複製の分子機構—DNAポリメラーゼ・イータを中心に—. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会(BMB2007)、シンポジウム「DNA修復研究の最前線」(2007年12月11-15日、横浜)

14. 花岡文雄、益谷央豪、塚本徹哉、立松正衛 損傷乗り越え複製とがん 第66回日本癌学会学術総会、シンポジウム「ゲノム不安定性」(2007年10月3-5日、横浜)

15. Hanaoka, F. Recent studies on mammalian DNA polymerase eta, the product of XP variant responsible gene. Mayo Clinic (2007年5月21日, Rochester, Minnesota, USA)

16. Hanaoka, F. Defective translesion DNA synthesis and links to human disease. 9th Annual Midwest DNA Repair Symposium, Keynote Lecture (2007年5月20日, Columbus, Ohio)

17. Hanaoka, F. DNA repair and ubiquitin. Ohio State University Medical Center (2007年5月18日, Columbus, Ohio, USA)

18. Hanaoka, F. TLS polymerase deficiencies and cancer. The 3rd Japan-US DNA Repair Meeting (2007年5月7-11日、仙台)

19. 花岡文雄 DNA損傷乗り越え複製と発がん. がん特定研究合同シンポジウム. (2007年2月23日、東京)

20. Hanaoka, F. Translesion synthesis and cancer. 7th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. (2007年1月21-25日, Waikoloa, Hawaii, USA)

21. 花岡文雄 遺伝情報を保持するしくみ. 第16回遺伝医学セミナー. (2006年9月2日、大阪)

22. 花岡文雄 色素性乾皮症バリエーション群の解析から明らかになった新規DNA損傷応答について. 山泉克教授追悼講演会「DNA傷害と修復応答」(2006年7月21日、熊本)

23. 花岡文雄 紫外線障害修復機構—その概要とXPV遺伝子欠損マウスを用いた皮膚発がん実験につい

て—. 第28回日本光医学・光生物学会. (2006年7月7日、徳島)

24. 花岡文雄 DNA修復におけるユビキチン化の役割. 千里ライフサイエンスセミナー「蛋白質の修飾と機能制御」(2006年7月5日、大阪)

25. Hanaoka, F. In vivo and in vitro studies on DNA polymerase eta, the product of XP variant gene. The First International Symposium on the MEXT Priority Research Project. -The Chromosome Cycle-. (2006年6月26日-27日、東京)

26. Hanaoka, F. In vivo and in vitro studies on mammalian DNA polymerase eta, the product of XP-V responsible gene. Erling Seeberg Symposium on DNA Repair. (2006年5月28日-6月2日, Bodo and Henningsver, Lofoten, Norway)

〔産業財産権〕

○取得状況 (計2件)

名称：新規ヒトトポイソメラーゼ2 α 阻害蛋白質及びその利用

発明者：中西 啓、花岡 文雄、大海 忍

権利者：(独)理化学研究所

種類：特許

番号：特許第3665775号

取得年月日：平成17年4月8日

国内外の別：国内

名称：DNA損傷修復剤とスクリーニング方法

発明者：菅澤 薫、花岡 文雄、清水 祐一郎

権利者：科学技術振興機構、(独)理化学研究所

種類：特許

番号：特許第4402349号

取得年月日：平成21年11月6日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

http://www.gakushuin.ac.jp/univ/sci/bio/laboratory/detail_hanaoka/theme.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

花岡 文雄 (HANAOKA FUMIO)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：50012670

(2) 研究分担者

横井 雅幸 (YOKOI MASAYUKI)

大阪大学・生命機能研究科・助教(H17-19)

研究者番号：00322701

岩井 成憲 (IWAI SHIGENORI)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：10168544

(3) 連携研究者

横井 雅幸 (YOKOI MASAYUKI)

学習院大学・理学部・助教(H20-21)

研究者番号：00322701