

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10432

研究課題名(和文) Ku80ユビキチンリガーゼRNF126の機能および制御解析

研究課題名(英文) Functional analysis of ubiquitin ligase RNF126

研究代表者

石田 典子 (Ishida, Noriko)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・助教

研究者番号：10361073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ユビキチンリガーゼRNF126がDSB修復で重要なKu80をユビキチン化し、修復を促進する重要な役割を果たしていることを発見・報告した(Ishida N et al. Mol Cell Biol. 2017;37: e00347-16)。RNF126ノックアウト(KO)マウスを作製・解析した結果、T細胞と精子の減少が観察され、また、ヒト細胞株を用いて得られた表現型がKOマウス初代細胞でも再現できることを確認した。更にRNF126 CKOマウスを作製・解析した結果、RNF126は精巣における生殖細胞の発生において重要な役割を果たしていることが明らかになった(投稿準備中)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト細胞における、DNA損傷修復に重要なKu複合体を分解制御する新たな因子RNF126を発見・論文報告したことにより、DNA修復の二重鎖切断修復メカニズムの理解に貢献できた。また、RNF126のマウス個体レベルでの機能、T細胞や精子細胞分化における重要性を明らかにしたことより、T細胞維持や精子形成におけるユビキチンリガーゼやタンパク分解の理解に貢献できる可能性に繋がった。

研究成果の概要(英文)：It was reported that E3 ligase RNF126 ubiquitinates Ku80, which plays an important role in DSB repair, and promotes the completion of repair (Ishida N et al. Mol Cell Biol. 2017; 37: e00347-16).

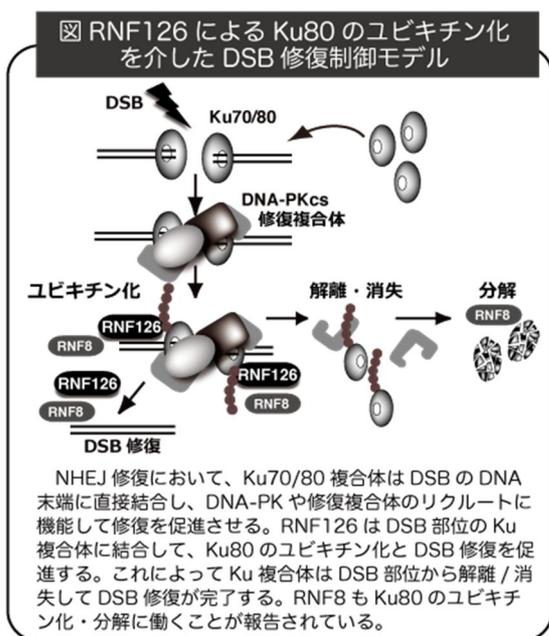
As a result of producing and analyzing RNF126 knockout (KO) mice, a decrease in T cells and sperm was observed. It was also confirmed that the phenotype obtained using the human cell line can be reproduced in KO mouse primary cells. Furthermore, as a result of producing and analyzing RNF126 CKO mice, it was clarified that RNF126 plays an important role in germ cell development in the testis.

研究分野：生化学、細胞生物学、分子生物学

キーワード：DNA損傷修復 ユビキチン E3リガーゼ タンパク分解 ノックアウトマウス

1. 研究開始当初の背景

Ku70/Ku80 複合体は DNA 二本鎖切断 (DSB) 部位に直接結合し、修復複体のリクルートに機能する非相同末端 (NHEJ) 修復を促進する重要な因子であるが、DNA 末端との結合様式より修復完了前には DNA から外れることが重要であると考えられる。その役割を担う因子として、代表者らはユビキチンリガーゼ RNF126 が Ku80 をユビキチン化することにより、DSB 修復を促進する役割を果たしていることを発見した。RNF126 は Ku70/Ku80 にガンマ線照射依存的に結合し、Ku80 をユビキチン化することにより DSB 修復を促進することが、細胞株や精製タンパク質



を用いた *in vitro* ユビキチン化などの生化学的な解析より明らかになった。また細胞生物学的な解析により、RNF126 を siRNA によってノックダウンさせると、Ku80 の DSB 部位への局在時間の延長、NHEJ 修復の低下がみられ、その結果、細胞の生存率が低下することも明らかとなった。また、RNF126 のユビキチン化活性を欠失した変異体を細胞に過剰発現した場合や Ku80 欠損細胞に Ku80 の RNF126 によるユビキチン化抵抗性変異体を発現させた場合も同様の結果を得たことから、RNF126 は Ku80 のユビキチン化を介して Ku70/Ku80 の DNA 損傷部位からの解離に働き、DSB 修復において重要な役割を果たしていると考えられた (図)。

2. 研究の目的

DNA 二重鎖切断 (DSB) 修復に必要な Ku80 のユビキチン化を担う、ユビキチンリガーゼ RNF126 の機能と制御を明らかにすることが本研究の目標である。代表者らは DSB 修復の非相同末端 (NHEJ) 修復において、RNF126 が DNA 末端に結合した Ku70/Ku80 複合体の Ku80 をユビキチン化し、タンパク質分解を促すことにより DNA 末端から外して修復完了を促す役割を果たしていることを見出した。本研究課題では、RNF126 のノックアウトマウス・コンディショナルノックアウトマウスを用いて、RNF126 依存性タンパク質分解が果たす役割をマウス個体レベルで明らかにすると共に、RNF126 を中心とした Ku80 ユビキチンリガーゼ遺伝子のヒト・ゲノム多型の探索を行い、遺伝子制御メカニズムを明らかにすることを目指す。

3. 研究の方法

これまでに代表者らが得た、NHEJ 修復における RNF126 による Ku80 ユビキチン化の重要性を示すデータに基づいて、RNF126 のマウスより作製した胎仔線維芽細胞やマウス個体における機能解析を行う。また、RNF126 を中心とした、Ku80 ユビキチンリガーゼ遺伝子のヒト・ゲノム多型の探索を行い、ゲノム情報提供者の血液由来の株化 B リンパ球細胞を解析することにより、得られたレアバリエーションの影響を調べる。

(1)RNF126 KO・CKO マウスの作製 (石田・長澤 (技術補佐員)・中山 (研究協力者))

RNF126 のリガーゼ活性に重要なリングフィンガードメインをコードするエクソン 7, 8 部分を

lox 配列で挟んだ胚性幹(ES)細胞とエクソン 7, 8 部分を欠失した ES 細胞を得、定法に従って RNF コンディショナルノックアウト (CKO) マウス、及び R RNF ノックアウト (KO) マウスを作製する。

(2)RNF126 KO マウス・CKO マウスを用いた機能解析 (中川・石田・長澤・中山)

作製した RNF126 KO マウス、あるいは RNF126 CKO マウスから胎仔線維芽細胞 (MEF) を作製する。CKO マウス由来の場合、Cre リコンビナーゼを用いて RNF126 欠損 MEF を得、機能解析を行う。

- ・ NHEJ 修復における RNF126 による Ku80 制御

RNF KO マウスを用いて RNF の欠損がマウス個体に及ぼす影響を調べる (石田・長澤・中山)。

- ・ 全身 (各臓器) の表現型解析

RNF126 のマウス臓器における発現量は広く、特に精巣、脳、胸腺で高い。また RNF126 はユビキチンリガーゼであるため、未同定の新規基質が複数存在する可能性がある。このため、全身について各臓器の表現型解析を一通り行う。

RNF KO マウスを用いて RNF の欠損がマウス個体に及ぼす影響を調べる。

- ・ 胸腺・脾臓の表現型解析

Ku80 が機能する NHEJ 修復が役割を果たす臓器は表現型が現れることが期待されるため、3. の全身解析で胸腺や脾臓に表現型が確認された場合は、以下について解析する。

胸腺 T 細胞の分化、及び脾臓 B 細胞の分化 (フローサイトメーターを用いた細胞分化解析)

- ・ 精巣の表現型解析

Ku80 が機能する精子細胞分化過程に異常が現れる可能性が高いため、3. の全身解析で精巣に表現型が確認された場合は、以下について解析する。

精細管の病理解析 (HE 染色、PAS 染色)

死細胞、細胞分裂の確認 (TUNEL 染色、BrdU 取り込み/抗 BrdU 抗体による染色、抗ヒストン H3S10 リン酸化抗体による染色など)

分化段階の特定の細胞に死細胞が確認された場合はマーカータンパク質に対する抗体で検出
胎仔の発達段階における各マーカータンパク質の定量解析

また、セルトリ細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Tg マウス (Amh-Cre) と交配し、セルトリ細胞特異的 RNF126 KO マウスを作製して、その表現型解析を行う。

(3)RNF126・RNF8・Fbx112 遺伝子のヒト・ゲノム多型の探索 (石田・山下 (研究協力者))

東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) で公開している日本人ゲノムリファレンスパネル (2016 年 10 月現在で 2049 人) を中心とした全ゲノム情報を用いて、Ku80 の新規ユビキチンリガーゼ RNF126 や、これまでに報告のある RNF8、Fbx112 遺伝子のヒト・ゲノム多型を探索する。

得られたレアバリエントのうち、表現型に繋がる可能性の高いエクソン領域と遺伝子発現制御領域に絞り、(4) でその影響を調べる。

(4)ヒト単核球由来株化細胞を用いた表現型解析 (石田・峯岸 (研究協力者))

(3) でレアバリエント領域を確認したボランティア由来株化 B リンパ球細胞に、CRISPR/Cas9 システムを用いて、レアバリエント遺伝型の変異を導入し、変異がヘテロ、ホモの細胞株を得る。コホート対象株化 B リンパ球細胞の利用を見据えると、個人間の遺伝的バックグラウンド

の違いが大きく、表現型解析が難しいことが予想される。このため、まずバックグラウンドが揃った1、2人分の株化Bリンパ球細胞について、メジャーアリル、マイナーアリルヘテロ、ホモ遺伝型の細胞株を用いて、レアバリエントが Ku80 ユビキチンリガーゼ (RNF126、RNF8、Fbxl12) に与える影響を調べる。

の解析で、レアバリエント遺伝型の影響が細胞の表現型として検出された場合、(3)で得られたレアバリエントの提供者由来Bリンパ球細胞株(メジャーアリルとマイナーアリル・ホモ遺伝型)を入手して、同様の解析を行う。

4. 研究成果

Ku70/Ku80 複合体は DNA 二本鎖切断部位に直接結合し、修復複合体のリクルートに機能する非相同末端修復を促進する重要な因子であるが、DNA 末端との結合様式より修復完了前に DNA から外れることが重要となる。その役割を担う因子として、研究代表者らはユビキチンリガーゼ RNF126 が Ku80 をユビキチン化することにより、DSB 修復を促進する重要な役割を果たしていることを発見し報告した(Ishida N et al. Mol Cell Biol. 2017;37: e00347-16)。RNF126 依存性タンパク質分解が果たす役割をマウス個体レベルで解析するために、RNF126 ノックアウト(KO)マウスの解析を行った結果、RNF126 タンパク質が高い発現量を示す胸腺と生殖器において、T細胞と精子の減少がそれぞれ観察された。また、RNF126 KO マウスから胎仔線維芽細胞を作製し、RNF126 欠損細胞を得た結果、これまでにヒト細胞株を用いて得られた表現型が KO マウス初代細胞でも再現できることを確認した。更にセルトリ細胞(AMH-Cre)や生殖細胞(Stra8-Cre)などを用いた、細胞タイプ特異的 RNF126 KO マウスを作製して解析した結果、RNF126 は精巣における生殖細胞の発生において重要な役割を果たしていることが明らかになった(論文投稿準備中)。詳細は論文発表前のため控える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ishida Noriko, Aoki Yuichi, Katsuoka Fumiki, Nishijima Ichiko, Nobukuni Takahiro, Anzawa Hayato, Bin Li, Tsuda Miyuki, Kumada Kazuki, Kudo Hisaaki, Terakawa Takahiro, Otsuki Akihito, Kinoshita Kengo, Yamashita Riu, Minegishi Naoko, Yamamoto Masayuki	4. 巻 161
2. 論文標題 Landscape of electrophilic and inflammatory stress-mediated gene regulation in human lymphoblastoid cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 71～83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.023	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 Nakagawa Tadashi, Hattori Satoko, Nobuta Risa, Kimura Ryuichi, Nakagawa Makiko, Matsumoto Masaki, Nagasawa Yuko, Funayama Ryo, Miyakawa Tsuyoshi, Inada Toshifumi, Osumi Noriko, Nakayama Keiichi I., Nakayama Keiko	4. 巻 23
2. 論文標題 The Autism-Related Protein SETD5 Controls Neural Cell Proliferation through Epigenetic Regulation of rDNA Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101030～101030
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.101030	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 Nakamura Ryoichi, Misawa Kazuharu, Tohnai Genki et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01251-2	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 Otsuki Akihito, Okamura Yasunobu, Aoki Yuichi, Ishida Noriko, Kumada Kazuki, Minegishi Naoko, Katsuoka Fumiki, Kinoshita Kengo, Yamamoto Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of Dominant Transcripts in Oxidative Stress Response by a Full-Length Transcriptome Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/mcb.00472-20	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 Nakagawa Tadashi, Nakayama Keiko, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 1217
2. 論文標題 Knockout Mouse Models Provide Insight into the Biological Functions of CRL1 Components	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in experimental medicine and biology	6. 最初と最後の頁 147 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-1025-0_10	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 Watanabe Yasuaki, Nakagawa Tadashi, Akiyama Tetsuya, Nakagawa Makiko, Suzuki Naoki, Warita Hitoshi, Aoki Masashi, Nakayama Keiko	4. 巻 23
2. 論文標題 An Amyotrophic Lateral Sclerosis-Associated Mutant of C21ORF2 Is Stabilized by NEK1-Mediated Hyperphosphorylation and the Inability to Bind FBXO3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101491 ~ 101491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101491	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 Chen Lei-lei, Smith Matthew D., Lv Lei, Nakagawa Tadashi, Li Zhijun, Sun Shao-Cong, Brown Nicholas G., Xiong Yue, Xu Yan-ping	4. 巻 6
2. 論文標題 USP15 suppresses tumor immunity via deubiquitylation and inactivation of TET2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abc9730	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 M Shirota, D Saigusa, R Yamashita, Y Kato, M Matsumoto, J Yamagishi, N Ishida, K Kumada, Y Oe, H Kudo, J Yokozawa, Y Kuroki, I Motoike, F Katsuoka, M Nagasaki, S Koshiba, K Nakayama, O Tanabe, J Yasuda, S Kure, K Kinoshita, H Metoki, S Kuriyama, N Yaegashi, M Yamamoto, J Sugawara	4. 巻 4
2. 論文標題 Longitudinal plasma amino acid profiling with maternal genomic background throughout human pregnancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 36-49
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 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 Naoko Minegishi, Ichiko Nishijima, Takahiro Nobukun, Hisaaki Kudo, Noriko Ishida, Takahiro Terakawa, Kazuki Kumada, Riu Yamashita, Fumiki Katsuoka, Soichi Ogishima, Kichiya Suzuki, Makoto Sasaki, Mamoru Satoh, Masayuki Yamamoto	4. 巻 248
2. 論文標題 Biobank Establishment and Sample Management in the Tohoku Medical Megabank Project.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 45-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.248.45.	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 Yuji Amano, Yohei Akazawa, Jun Yasud, Kazuhisa Yoshino, Katsuhiko Kojima, Norimoto Kobayashi, Satoshi Matsuzaki, Masao Nagasaki, Yosuke Kawai, Naoko Minegishi, Noriko Ishida, Noriko Motoki, Akira Hachiya, Yozo Nakazawa, Masayuki Yamamoto, Kenichi Koike, Toshikazu Takeshita	4. 巻 17
2. 論文標題 A low-frequency IL4R locus variant in Japanese patients with intravenous immunoglobulin therapy-unresponsive Kawasaki disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Rheumatol	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12969-019-0337-2.	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 -

1. 著者名 Yu Y, Nakagawa T, Morohoshi A, Nakagawa M, Ishida N, Suzuki N, Aoki M, Nakayama K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Pathogenic mutations in the ALS gene CCNF cause cytoplasmic mislocalization of Cyclin F and elevated VCP ATPase activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet	6. 最初と最後の頁 3486-3497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz119.	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 Akiyama T, Suzuki N, Ishikawa M, Fujimori K, Sone T, Kawada J, Funayama R, Fujishima F, Mitsuzawa S, Ikeda K, Ono H, Shijo T, Osana S, Shirota M, Nakagawa T, et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 362-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.06.013.	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 Morohoshi, A., Nakagawa, T., Nakano, S., Nagasawa, Y., Nakayama, K.	4. 巻 445
2. 論文標題 The ubiquitin ligase subunit -TrCP in Sertoli cells is essential for spermatogenesis in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 178-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2018.10.023. Epub 2018 Nov 2.	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 Ishida N, Nakagawa T, Iemura SI, Yasui A, Shima H, Katoh Y, Nagasawa Y, Natsume T, Igarashi K, Nakayama K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Ubiquitylation of Ku80 by RNF126 Promotes Completion of Nonhomologous End Joining-Mediated DNA Repair.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 e00347-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00347-16	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 Nakagawa T, Zhang T, Kushi R, Nakano S, Endo T, Nakagawa M, Yanagihara N, Zarkower D, Nakayama K.	4. 巻 144
2. 論文標題 Regulation of mitosis-meiosis transition by the ubiquitin ligase -TrCP in male germ cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 4137-4147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.158485	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 Shimizu K, Fukushima H, Ogura K, Lien EC, Nihira NT, Zhang J, North BJ, Guo A, Nagashima K, Nakagawa T, Hoshikawa S, Watahiki A, Okabe K, Yamada A, Toker A, Asara JM, Fukumoto S, Nakayama KI, Nakayama K, Inuzuka H, Wei W	4. 巻 10
2. 論文標題 The SCF -TRCP E3 ubiquitin ligase complex targets Lipin1 for ubiquitination and degradation to promote hepatic lipogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Signal	6. 最初と最後の頁 eaah4117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aah4117	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 Nakagawa T, Hosogane M, Nakagawa M, Morohoshi A, Funayama R, Nakayama K.	4. 巻 38
2. 論文標題 Transforming Growth Factor -Induced Proliferative Arrest Mediated by TRIM26-Dependent TAF7 Degradation and Its Antagonism by MYC.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol	6. 最初と最後の頁 e00449-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00449-17	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 Ueda T, Morita K, Koyama F, Teramura Y, Nakagawa T, Nakamura S, Matsumoto Y, Inoue T, Nakamoto T, Sasaki Y, Kuge H, Takeda M, Ohbayashi C, Fujii H, Sho M	4. 巻 15
2. 論文標題 A detailed comparison between the endoscopic images using blue laser imaging and three-dimensional reconstructed pathological images of colonic lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0235279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0235279.	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 Lv L, Wang Q, Xu Y, Tsao L-C, Nakagawa T, Guo H, Su L, Xiong Y	4. 巻 70
2. 論文標題 Vpr Targets TET2 for Degradation by CRL4(VprBP) E3 Ligase to Sustain IL-6 Expression and Enhance HIV-1 Replication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 961-970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2018.05.007.	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 Bruun TUJ, DesRoches CL, Wilson D, Chau V, Nakagawa T, Yamasaki M, Hasegawa S, Fukao T, Marshall C, Mercimek-Andrews S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genet Med	6. 最初と最後の頁 486-494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/gim.2017.129.	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

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kazuki Kumada, Noriko Ishida, Yuichi Aoki, Hisaaki Kudo, Riu Yamashita, Takahiro Nobukuni, Ichiko Nishijima, Takahiro Terakawa, Kengo Kinoshita, Masayuki Yamamoto, Naoko Minegishi
2. 発表標題 The Evaluation of Genomic Identity of the Cell Specimens in the TMM Biobank
3. 学会等名 ISBER（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川直, 中山啓子
2. 発表標題 知的障害・自閉症関連因子SETD5によるrDNAのエピジェネティック制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Ishida, Takahiro Nobukuni, Ichiko Nishijima, Hisaaki Kudo, Riu Yamashita, Takahiro Terakawa, Masayuki Yamamoto, Naoko Minegishi
2. 発表標題 Processing, Storage and Management Systems of Cell Samples in TMM Biobank
3. 学会等名 Europe Biobank Week, Oral presentation, Topic 4C: Quality Assessment and Management of Samples and Data（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川直、諸星茜、中山啓子
2. 発表標題 ユビキチン化によるFACT複合体の機能制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会、ワークショップ：ユビキチン on クロマチン（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yujiao Yu, Akane Morohoshi, Tadashi Nakagawa, Keiko Nakayama
2. 発表標題 Mutation of cyclin F may contribute to Amyotrophic Lateral Sclerosis pathogenesis by affecting VCP
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会、ポスター発表
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川直、中山 啓子
2. 発表標題 ユビキチンリガーゼ -TrCPによるオス生殖細胞の減数分裂開始制御
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会、ポスター発表、口頭発表
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	中川 直 (Nakagawa Tadashi) (30707013)	山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・講師 (25503)	

	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	中山 啓子 (Nakayama Keiko)	東北大学・大学院医学系研究科・教授	
研究 協力者	峯岸 直子 (Minegishi Naoko)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授	

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	山下 理宇 (Yamashita Riu)	国立がん研究センター・先端医療開発センター・ユニット長	

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