

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03371

研究課題名(和文) 誘発変異頻度を規定する損傷トランス経路の時空間的制御の分子基盤の確立

研究課題名(英文) Molecular basis of spatiotemporal regulation of damage tolerance pathways to control the induced mutagenesis

研究代表者

増田 雄司 (Masuda, Yuji)

名古屋大学・医学系研究科(環医)・准教授

研究者番号：30273866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：変異誘発は放射線や環境変異原によって引き起こされる重要な生物影響の一つであるが、その分子機構は不明な点が多く当該研究分野の重要課題である。誘発変異の主要な原因であるDNA損傷トランスの二つの経路は、DNA複製の補助因子であるPCNAのユビキチン化によって制御され、複製の忠実度の低い損傷乗り越えDNA合成は点変異の誘発に関与し、鋳型鎖交換反応を介した経路は遺伝子重複等に関与することが指摘されている。従って、複製後修復経路の制御は遺伝的安定性の維持に極めて重要である。本研究では、PCNAのユビキチン化及び脱ユビキチン化に関する因子の機能解析を通して、突然変異を制御する分子機能の解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA損傷トランスは紫外線などによるDNA損傷から生体を防御する分子機構であるが、一方で、変異誘発の原因となることから、厳密な制御下にあると考えられている。特にがん治療においては、抗がん剤への耐性や、変異誘発に関与することから、分子メカニズムの解明が求められている。DNA損傷トランスには二つの分子機構が知られており、その二つの分子機構の選択は、紫外線やDNA損傷を誘発する抗がん剤に暴露した細胞の生死や遺伝子変異の誘発リスクを適切に制御する上でとても重要である。本研究成果は、紫外線や抗がん剤などによって誘発されるDNA損傷における生体応答を理解する上での知的基盤を与えるものである。

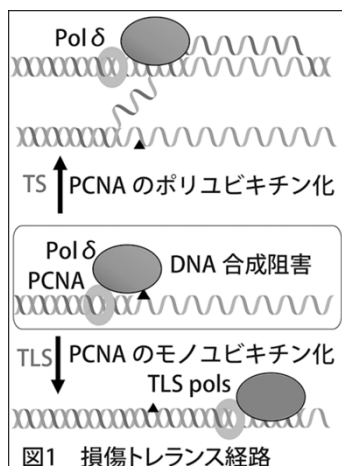
研究成果の概要(英文)：Mutagenesis is one of the critical outcomes of exposure by radiation or environmental mutagens. The molecular mechanism of the induced mutagenesis, which is one of the most important issues in this field, remains to be elucidated. A significant fraction of the induced mutation is generated through a cellular process, so-called DNA damage tolerance. In humans, two sub-pathways are regulated by ubiquitination of PCNA, one of the auxiliary factors of DNA replication; one is the error-prone pathway, translesion DNA synthesis, inducing point mutations, and the other is template switch, which is the error-free, in principle, but has a risk of genomic rearrangements. Therefore, the regulation of the choice of two pathways is a crucial step for the maintenance of genetic stability. In this study, we examined the key molecules involved in the PCNA ubiquitination and deubiquitination of ubiquitinated PCNA.

研究分野：生化学、分子遺伝学

キーワード：DNA損傷 DNA複製 DNA修復

1. 研究開始当初の背景

放射線や環境変異原は多種多様な DNA 損傷を引き起こすが、DNA 損傷自体は変異ではなく、誘発変異は DNA 複製の課程で起こる生化学的反応の帰結である。DNA 損傷は DNA 修復機構により完全に除去されることなく、複製の際 DNA ポリメラーゼが損傷 DNA に遭遇することは避けられない。DNA 複製を忠実に進行する複製型の DNA ポリメラーゼ (Pol δ または Pol ϵ) は、その忠実度ゆえに損傷塩基に対しては DNA 伸長反応を続けることができない。したがって、DNA 損傷から細胞を保護するためには損傷を除去することなく DNA 合成を再開する損傷トレランス機構と呼ばれる



分子機能を必要とする^{1, 2)}。損傷トレランスには二つの経路、損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ (Pol η 、Pol ι 、Pol κ 、REV1、Pol ζ 等) を介した損傷乗り越え DNA 合成 (Translesion DNA synthesis: TLS) と、忠実度の高い DNA ポリメラーゼ、Pol δ を介した Template switch (TS) が存在する (図 1)。TLS 経路では忠実度の低い DNA ポリメラーゼが損傷塩基を直接鋳型としてヌクレオチドを重合することにより DNA 合成を再開することから、この過程は error-prone (誤りがち) であり、変異誘発の原因となる。一方 TS 経路では、停止したプライマー末端が新生娘鎖とアニーリングすることにより損傷のない鋳型を使った DNA 合成を行う (図 1)。原理的にこの過程は error-free である^{1, 2)}。

損傷トレランス機構は proliferating cell nuclear antigen antibody (PCNA) の 164 番目のリジン残基のユビキチン化により制御され、モノユビキチン化酵素として RAD6-(RAD18)₂ (E2-E3 複合体) が、ポリユビキチン化酵素として UBC13-MMS2 (E2-E2 パリアント複合体) と HLTf (E3) が同定されている³⁾。モノユビキチン化された PCNA はタンパク質間相互作用により TLS ポリメラーゼを複製阻害部位に動員することで損傷部位での DNA 合成を促進し、ポリユビキチン化された PCNA は未知の分子機構により TS を促進する⁴⁾。最近申請者らは、従来報告されていた USP1 に加えて、USP7 がモノユビキチン化 PCNA の脱ユビキチン化酵素として機能することを見出した⁵⁾。さらに USP1 と USP7 は DNA 損傷の種類や細胞周期に応じた時空間的なモノユビキチン化 PCNA のレベルを別々に調節することで、変異誘発頻度の制御に関与することを明らかにした⁵⁾。したがって、PCNA のユビキチン化の時空間的制御によって支配される、損傷部位での TLS または TS への振り分けは、変異誘発のリスクに直接反映されると考えられ、その制御は遺伝的安定性の維持に極めて重要であるが、そのメカニズムは依然未解明であった。

2. 研究の目的

本研究は、PCNA のユビキチン化による損傷トレランス経路のうち最も解析が遅れている、PCNA のポリユビキチン化と脱ポリユビキチン化の時空間的制御メカニズムを解析することで、TLS と TS の振り分けの分子機構の解明を目的とする。申請者はこれまでに、関連因子を網羅的に精製し、PCNA のモノ/ポリユビキチン化や DNA 複製と共役したポリメラーゼ交換反応等の分子機構を解析し、その成果を発表してきた。これらの成果は、申請者独自の試験管内再構成系を利用することによって初めて得られたものであり、この分野の科学的発展に大きく貢献するものである。本研究では、損傷部位での TLS または TS への振り分けメカニズムを明らかにするため、TS 経路の制御に関与するタンパク質因子を中心に同様の手法を駆使して解析を行った。

3. 研究の方法

(1) HLTf の時空間的活性制御メカニズムの解析

①タンパク質

酵素反応に必要なタンパク質因子、E1、MMS2-UBC13、RAD6-(RAD18)₂、(his-RAD18)₂、HLTf、his-HLTf、ユビキチン、replication protein A (RPA)、PCNA、replication factor C (RFC) 及びそれらの変異体はこれまでに確立した方法によって精製した。完全モノユビキチン化 PCNA はこれまでに確立した方法によって作成した。his-ユビキチンによって一部のサブユニットがモノユビキチン化された PCNA は静岡県立大学の橋本博教授よりご供与頂いた。N 末端の HIRAN ドメインを欠失した his-HLTf Δ N 変異体の精製は本研究により確立した。hisPCNA (K164R) 変異体と野生型 PCNA から成るハイブリッド PCNA の精製は本研究により確立した。

②ユビキチンリガーゼ活性の定量的測定法

DNA 依存的な HLTf のユビキチンリガーゼ活性を定量的に測定するために、ウエスタンブロッティングによる定量法を確立した。まず二種類の K63 リンクのユビキチン鎖(Ub4 と Ub chains) 溶液を準備し、単位容量あたりのユビキチン量を決定し、ウエスタンブロッティングのシグナル強度との直線性を確認した。本研究では、このユビキチン鎖をスタンダードとして利用することで、HLTf のユビキチンリガーゼ活性を正確に定量することが可能となった。

③ HLTf によるユビキチン鎖合成反応

反応液 25 μ L (HEPES- NaOH (pH 7.5), 50 mM NaCl, 0.02 mg/ml BSA, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 1 mM ATP) 中、タンパク質因子[E1 (0.85 pmol)、MMS2- UBC13 (16 pmol)、ユビキチン(174 pmol)、HLTf (1.3 pmol)]と DNA を混合し、30°Cで 10 分間反応させ、反応産物であるユビキチン鎖を抗ユビキチン抗体によるウエスタンブロッティングによって定量した。

④ HLTf による PCNA のユビキチン化反応

HLTf によるユビキチン鎖合成反応の条件で、PCNA および、必要に応じて RPA、RFC を添加して 30°Cで 10 分間反応させ、反応産物であるユビキチン化 PCNA を抗 PCNA 抗体によるウエスタンブロッティングによって観察した。

(2) ポリユビキチン化 PCNA の脱ユビキチン化メカニズム解析

① タンパク質

K48R ユビキチン変異体(UM-K48R)、Lys6- (UC-11B)、Lys11- (UC-40B)、Lys27- (UC-61B)、Lys29- (UC-81B)、Lys33- (UC-101B)、Lys48- (UC-200B)、Lys63- (UC-300B)、Met1-リンク (UC-700B) ユビキチン二量体、Lys48- (UC-210B)、Lys63-リンク (UC-310) ユビキチン三量体、Lys63-リンク ユビキチン六量体 (UC-317) は Boston Biochem 社より購入した。PCNA、RAD6-(RAD18)₂、HLTf、MMS2-UBC13、E1、ユビキチン、his-USP2CD (USP2 の活性触媒部位、258-605 アミノ酸残基からなる欠失タンパク質) はこれまでに確立した方法によって精製した。his-E6AP-E6 複合体、his-p53、his-E6AP-E6-p53 複合体、UBCH5c、his-UBCH5c、his-USP7 の精製は本研究により確立した。

② 脱ユビキチン化反応の基質の作成

完全モノユビキチン化 PCNA はこれまでに確立した方法によって作成した。ポリユビキチン化 PCNA は PCNA (40 pmol)、RFC (28 pmol)、E1 (34 pmol)、RAD6A-(RAD18)₂ (22 pmol)、MMS2-UBC13 (40 pmol)、HLTf (6.6 pmol)、ユビキチン (7 nmol) と poly(dA)-oligo(dT) (4 μ g) を 1 mL の反応溶液中 30°Cで 160 分間反応させ作成した。Lys63-リンクのポリユビキチン鎖は MMS2-UBC13 (650 pmol)、HLTf (180 pmol)、ユビキチン(7 nmol) と poly(dA)-oligo(dT) (4 μ g) を 1 mL の反応溶液中 30°Cで 40 分間反応させ作成した。Lys48-リンクのポリユビキチン鎖の作成は、まず、his-p53 (40 pmol)、E1 (34 pmol)、his-UBCH5c (1.6 nmol)、his-E6AP-E6 (32 pmol)、ユビキチン(7 nmol) を 1 mL の反応溶液中 30°Cで 20 分間反応させた後、his-USP7 を 80 nM の濃度で添加し 30°Cで 90 分間反応することでユビキチン化 p53 から Lys48-リンクのユビキチン鎖を切り出し、切り出された Lys48-リンクのユビキチン鎖はカラムクロマトグラフィーにより精製した。マルチモノユビキチン化 p53 は his-E6AP-E6-p53 (3.4 pmol)、E1 (8.5 pmol)、UBCH5c (12.5 pmol)、K48R ユビキチン変異体 (1740 pmol) を 0.25 mL の反応溶液中 30°Cで 5 分間反応させ作成した。マルチポリユビキチン化 p53 は、野生型ユビキチンを使って、マルチモノユビキチン化と同様の反応によって作成した。

③ 脱ユビキチン化反応

反応液 10 μ L (20 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 60 mM NaCl, 0.2 mg/ml BSA, 5 mM DTT, 5 mM EDTA) 中ユビキチン鎖を含む基質タンパク質と his-USP7 を混合し、30°Cで反応させ、反応産物をウエスタンブロッティングによって定量した。

4. 研究成果

本研究では、PCNA のポリユビキチン化及び、ポリユビキチン化 PCNA の脱ユビキチン化の時空間的制御メカニズムについて以下の知見を得た。

(1) HLTf による PCNA のポリユビキチン化の時空間的制御メカニズム

我々は先行研究において、RAD6A-(RAD18)₂ が DNA 複製の末端に位置する PCNA を選択的にモノユビキチン化し、TLS を促進することを証明した⁶⁾。さらに、HLTf は RAD6A-(RAD18)₂ と同時に働くことで PCNA をポリユビキチン化することを示したが、RAD6A-(RAD18)₂ が PCNA をモノユビキチン化した後では、HLTf が単独で PCNA をポリユビキチン化する反応は検出されなかった⁶⁾。つまり、TLS から TS への切り替えの仕組みが未解明であった。

我々は HLTf が働く場所と、PCNA のモノユビキチン化とポリユビキチン化が生化学的のどのようコントロールされているかを明らかにすることを目的に研究を行った。まず、HLTf のユビキチンリガーゼ活性が DNA 非存在下では観察されないことに着目し、HLTf のユビキチンリガー

ゼ活性に必要な DNA 構造を探索した。その結果、HLTF のユビキチンリガーゼ活性は DNA 複製の末端の構造で最も促進されることを見出した。この結果は、HLTF の働く場所が、DNA 複製が停止した末端であることを示唆している。そこで DNA 複製の停止を模倣したモデル DNA と複製反応の場で機能する RFC や RPA の存在下で、PCNA がユビキチン化される実験系を構築し、酵素反応を詳細に検討した。その結果、DNA 複製が停止した末端では RAD6A-(RAD18)₂ と HLTF が同時に働くことで PCNA がポリユビキチン化されることを明らかにした。さらにこの実験の過程で、RAD6A-(RAD18)₂ がホモ三量体である PCNA の全てのサブユニットをモノユビキチン化した場合に限って、HLTF が単独で PCNA をポリユビキチン化できることを見出した。この結果は、TLS 経路が選択された後で TS 経路に切り替わるためには、RAD6A-(RAD18)₂ によって PCNA の全てのサブユニットがモノユビキチン化される必要があることを意味している。

本研究では、TLS と TS がそれぞれ独立に選択される場合と TS 経路選択された後に TS 経路に切り替わる際に必要とされる特徴的な酵素反応の実体を明らかにした。これらの研究成果は、紫外線や抗がん剤などによって引き起こされる DNA 損傷に対する生体応答を理解する上での生化学的な知的基盤を与えるものである。

(2) ポリユビキチン化 PCNA の脱ユビキチン化メカニズム

ポリユビキチン化 PCNA のユビキチン鎖は K63-リンクのユビキチン鎖であるが、このユビキチン鎖を PCNA から取り除く反応は明らかにされていない。我々は先行研究で、USP7 がモノユビキチン化 PCNA の脱ユビキチン化酵素の一つであることを証明した⁵⁾。そこで本研究では USP7 に着目し、K63-リンクのユビキチン鎖によるポリユビキチン化 PCNA の脱ユビキチン化活性について検討した。

まず、HLTF を使った酵素反応によって作成した K63-リンクのポリユビキチン化 PCNA と USP7 を反応させたところ、効率の良い脱ユビキチン化反応が観察された。興味深いことに、この脱ユビキチン化反応では、K63-リンクのユビキチン鎖の分解はほとんど観察されず、ユビキチン鎖と PCNA の間の結合が選択的に切断されることを見出した。さらにこの選択性は、USP7 による K63-リンクのユビキチン間の分解効率に比べて、PCNA とユビキチン間の分解効率が 6~10 倍高いことに起因することを見出した。

次に、本研究で明らかになった USP7 の性質「ユビキチン鎖とターゲットタンパク質間の選択的切断活性」について、PCNA 以外のタンパク質の脱ユビキチン化反応について検討した。モデルタンパク質として、USP7 の代表的な基質として知られている K48-リンクのユビキチン鎖によるポリユビキチン化 p53 について同様の実験を行った。K48-リンクのユビキチン鎖によるポリユビキチン化 p53 の作成は、ヒトパピローマウイルスの E6 タンパク質とユビキチンリガーゼ E6AP によるポリユビキチン化反応系を利用した。作成した K48-リンクのポリユビキチン化 p53 と USP7 を反応させたところ、PCNA と同様に、K48-リンクのユビキチン鎖の分解はほとんど観察されず、ユビキチン鎖と p53 の間の結合が選択的に切断されることを証明した。この反応においても、USP7 による K48-リンクのユビキチン間の分解効率に比べて、p53 とユビキチン間の分解効率が 3 倍程度高いことに起因すると考えられる。

本研究で明らかにした USP7 の酵素的特徴は、ターゲットタンパク質のユビキチンシグナルを即座にオフにする効率的なメカニズムであると考えられる。USP7 は生命現象の様々な局面で機能する脱ユビキチン化酵素であり、酵素活性の制御不全と発がんとの関連が指摘されている⁷⁾。現在、世界中で USP7 の特異的阻害剤の開発が精力的に進められており、本研究成果は、この特異的阻害剤の開発において貴重な知見を与えるものである。

<引用文献>

1. Broomfield S et al. (2001) *Mutat Res.* 486:167-184.
2. Masuda Y et al. (2016) *DNA Replication, Recombination, and Repair. Molecular Mechanisms and Pathology.* (ed. Hanaoka, F. and Sugasawa, K.) Springer Tokyo.
3. Hoege, C et al. (2002) *Nature* 419:135-141.
4. Lehmann AR et al. (2007) *DNA Repair* 6:891-899.
5. Kashiwaba S, Kanao R, Masuda Y et al. (2015) *Cell Rep.* 13:2072-2080. 2015.
6. Masuda Y et al. (2012) *Nucleic Acids Res.* 40:10394-10407.
7. Zhou L et al. (2021) *Front Oncol.* 11:784672.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Masuda Yuji, Saeki Yasushi, Arai Naoko, Kawai Hidehiko, Kukimoto Iwao, Tanaka Keiji, Masutani Chikahide	4. 巻 294
2. 論文標題 Stepwise multipolyubiquitination of p53 by the E6AP-E6 ubiquitin ligase complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14860 ~ 14875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008374	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 Masuda Yuji, Masutani Chikahide	4. 巻 54
2. 論文標題 Spatiotemporal regulation of PCNA ubiquitination in damage tolerance pathways	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 418 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10409238.2019.1687420	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 Masuda Yuji, Mitsuyuki Satoshi, Kanao Rie, Hishiki Asami, Hashimoto Hiroshi, Masutani Chikahide	4. 巻 46
2. 論文標題 Regulation of HLTf-mediated PCNA polyubiquitination by RFC and PCNA monoubiquitination levels determines choice of damage tolerance pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 11340-11356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky943	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 Masuda Yuji, Kanao Rie, Kawai Hidehiko, Kukimoto Iwao, Masutani Chikahide	4. 巻 294
2. 論文標題 Preferential digestion of PCNA-ubiquitin and p53-ubiquitin linkages by USP7 to remove polyubiquitin chains from substrates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 4177 ~ 4187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005167	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15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒト損傷乗り越えDNAポリメラーゼ とPCNAとの相互作用
3. 学会等名 日本遺伝学会92回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金尾梨絵、増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒト細胞におけるDNAポリメラーゼ・イータの制御機構の解析
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒトUSP7によるユビキチン化PCNAの脱ユビキチン反応の特性
3. 学会等名 変異機構研究会・第31回夏の学校
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒトUSP7によるユビキチン化PCNAの脱ユビキチン活性
3. 学会等名 日本遺伝学会91回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 PCNAによるヒトDNAポリメラーゼ の活性促進
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 増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 ヒトPCNAのコピキチンリガーゼHLTFの制御機構
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 Yuji Masuda, Satisgu Mistuyuki, Chikahide Masutani
2. 発表標題 Regulation of mode of PCNA-polyubiquitination by HLTF to destine the damage tolerance pathway
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Mutagenesis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Masuda, Satoshi Mitsuyuki, Rie Kanao, Asami Hishiki, Hiroshi Hashimoto, Chikahide Masutani
2. 発表標題 Molecular basis of damage tolerance pathway choice: HLTF mediated PCNA polyubiquitination is regulated by RFC and PCNA monoubiquitination levels
3. 学会等名 3R & 3C Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 PCNAとの相互作用によるヒトDNAポリメラーゼ の制御機構
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 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 ヒトPCNAのポリユビキチン化の時空間的制御機構
3. 学会等名 変異機構研究会・第31回夏の学校
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 ヒトPCNAのポリユビキチン化酵素HLTFの生化学的解析
3. 学会等名 日本遺伝学会90回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本陽平, 増田雄司, 益谷央豪
2. 発表標題 脱塩基部位のDNA損傷トランス経路に関するタンパク質因子群の生化学的解析
3. 学会等名 日本遺伝学会93回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本陽平、増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 脱塩基部位-HMCESクロスリンクにおけるDNA損傷トランス経路の生化学的解析
3. 学会等名 第26回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田雄司、汪佳、益谷央豪
2. 発表標題 DNA損傷応答を制御するユビキチンリガーゼRFWD3の生化学的解析
3. 学会等名 第26回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本陽平、増田雄司、益谷央豪
2. 発表標題 脱塩基部位を標的として機能するタンパク質因子群のDNA損傷トランス経路における役割
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会 第50回記念大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学環境医学研究所 http://www.riem.nagoya-u.ac.jp 名古屋大学環境医学研究所ゲノム動態制御分野 http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/genome/home.html

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
連携研究者	益谷 央豪 (Masutani Chikahide) (40241252)	名古屋大学・環境医学研究所・教授 (13901)	生化学実験での連携
連携研究者	金尾 梨絵 (Kanao Rie) (30542287)	名古屋大学・環境医学研究所・助教 (13901)	細胞生物学的実験での連携

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
---------	---------