

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 30 日現在

機関番号：32606

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22249005

研究課題名(和文) 遺伝子改変マウスを利用した損傷乗り越え型DNAポリメラーゼの機能解析

研究課題名(英文) Analyses of functional roles of TLS polymerases using transgenic mice

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,500,000円、(間接経費) 11,250,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類細胞における損傷乗り越え複製(TLS)の役割を調べるために、遺伝子ノックイン技術を用いて、最も主要なTLSポリメラーゼであるPol η の不活性型変異体またはRev1という別のTLSポリメラーゼと相互作用出来ない変異体を安定に発現するPol η 、Pol ι 、Pol κ 単独欠損またはそれらを二重、三重に欠損したマウス胎児由来繊維芽細胞を樹立し、UV感受性や突然変異率を調べた。その結果、CPDの乗り越え合成に適したPol η が欠損している場合、Rev1を介してPol κ がUV損傷を誤りがちに乗り越える経路の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the functional roles of translesion synthesis (TLS) in mammalian cells, we have established many mouse embryonic fibroblast cell lines expressing polymerase activity-defective or Rev1 interaction-defective mutant DNA polymerase η (Pol η) in Pol η , Pol ι or Pol κ a single-, double- or triple-deficient mouse embryonic fibroblasts (MEFs). Using these MEF cells, we investigated UV sensitivity as well as mutation frequency upon UV irradiation. Our results suggest that there is an error-prone TLS pathway that uses Pol κ via Rev1 in the absence of Pol η .

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：遺伝子ノックアウト 損傷乗り越え複製 紫外線 DNAポリメラーゼ 突然変異

1. 研究開始当初の背景

申請者は、皮膚がんを高頻度に発症するヒト遺伝病の一つ、色素性乾皮症(XP)の中で唯一ヌクレオチド除去修復が正常なリアント群(XP-V)細胞では、UVによる主要な損傷であるシクロブタン型ピリミジン 2 量体(CPD)を効率よく乗り越えることの出来る特殊な DNA ポリメラーゼ(Pol)が欠損していることを世界に先駆けて見出した。この発見が端緒となって損傷乗り越え複製(translesion synthesis: TLS)に関わるその他の DNA ポリメラーゼの発見、それらの生化学的な研究などが急速に進められ、遺伝子ノックアウトなどによる TLS ポリメラーゼの生理的機能の研究も盛んに行われている。我々も Pol およびそのパラログである Pol の単独あるいは二重ノックアウトマウスを作出し、これらの TLS ポリメラーゼが UV による皮膚がんの抑制に働いていること、さらに Pol は免疫グロブリン遺伝子領域の体細胞超突然変異や相同時的遺伝子組換えにも関与していることを明らかにした。

ノックアウトやノックダウンによる特定遺伝子産物を標的とした解析法は、標的分子の消失あるいは減少が複合体形成を始めとした分子ネットワークの破綻を引き起こし、標的因子単一の機能喪失に留まらず、その影響を過大に反映した表現型として顕在化する可能性がある。一方、アミノ酸置換変異を起こす塩基置換を施した遺伝子で野生型遺伝子を置き換えるノックイン技術は、標的遺伝子産物の細胞内レベルや挙動、分子間相互作用を維持しつつ、特定の機能だけを消失させる。そこで予備的研究として、Pol 欠損マウス胚由来線維芽細胞(MEF)に不活性型の全長 Pol を発現させたところ、Pol 欠損 MEF に比べて UV 感受性が弱まった。更に Rev1 相互作用部位の変異体では Pol 欠損 MEF と同程度の UV 感受性であったことから、ノックアウトやノックダウンによる「標的消失型実験材料」では立証が困難であった分子間相互作用を介したバックアップ機構の存在を支持する証拠を得るに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、DNA 損傷トレランスにおける複数の TLS ポリメラーゼの機能に関する知見を蓄積し、疾患、特に発がんの抑制における個々の TLS ポリメラーゼの役割を明らかにする点にある。具体的には、(1) 不活性型(タンパク質間相互作用は正常)および Rev1 相互作用部位変異(ポリメラーゼ活性は正常) Pol ノックインマウスを作出し、それらの表現型を解析する。(2) Pol および Pol の不活性型と Rev1 相互作用部位変異体の安定発現細胞を樹立し、それらの表現型を解析する。(3) Yファミリーポリメラーゼに関して様々な遺伝子型を持つ MEF と細胞内 TLS アッセイ法を用いて、損傷乗り越え複製機構、特に突然変異誘起のメカニズムを解析

する。

3. 研究の方法

(1) ジーンターゲット法に基づくノックイン技術によって、正常遺伝子を不活性型変異 Pol 遺伝子または Rev1 相互作用部位変異 Pol 遺伝子に置換したゲノムを持つマウス個体を作成する。不活性型変異 Pol 遺伝子については既に従来のマウス研究で使用している C57BL/6 由来 ES 細胞で組換え体を得ており、我々の以前の研究に倣って、キメラマウスの作成から開始し、更に不活性型 Pol 発現ホモ接合型マウス個体の作成を行う。Rev1 相互作用部位変異 Pol 遺伝子については C57BL/6 由来 ES 細胞で組換え体を作成するところから始める。

(2) 既に樹立済の不活性型変異または Rev1 相互作用不全変異を持つ Pol を安定に発現する Pol 、Pol 単独欠損および二重欠損 MEF の UV 感受性について、コロニー形成率とミトコンドリア活性を指標にした生存率で求め、UV 感受性における Pol 、Pol 、Rev1 の活性と相互作用の破綻の影響を明らかにする。

(3) 既に樹立済の Pol 、Pol 単独欠損および二重欠損 MEF や京都大学の森治夫博士より供与されている Pol 欠損 MEF、Pol /Pol /Pol 三重欠損 MEF、それらに各ポリメラーゼを相補した細胞株等、細胞レベルのバックグラウンドが揃っており、Yファミリーポリメラーゼに関して様々な遺伝子型を持つ MEF を用意する。高感度の細胞内 TLS アッセイ法を独自に改良した方法により、UV 損傷のうち損傷に対して塩基を重合する、すなわちインサーターとして働く TLS ポリメラーゼの同定されていない 6-4 光産物の TLS を調べる。

4. 研究成果

(1) Pol および Pol の不活性型と Rev1 相互作用部位変異体の安定発現細胞の樹立と表現型の解析：既に樹立済の不活性型変異または Rev1 相互作用不全変異を持つ Pol を安定に発現する Pol 、Pol 単独欠損および二重欠損 MEF の UV 感受性について、コロニー形成率とミトコンドリア活性を指標にした生存率で調べた。Pol 単独および Pol /Pol 二重欠損 MEF の UV 感受性は、野生型および Rev1 相互作用部位変異体 Pol の発現により回復した。一方、不活性型 Pol の発現は、Pol 単独および Pol /Pol 二重欠損 MEF の UV 感受性を部分的に回復した。ここで用いた Rev1 相互作用部位変異体 Pol が実際に Rev1 との相互作用を欠損しているかどうかを調べるために、酵母 2 ハイブリッド法を用いて確認し、確かに相互作用が出来なくなっていることを見出した。

(2) Yファミリーポリメラーゼに関して様々な遺伝子型を持つMEFと細胞内TLSアッセイ法を用いた損傷乗り越え複製機構の解析：既に樹立済のPol γ 、Pol δ 単独欠損および二重欠損MEFや京都大学の森治夫博士より供与されているPol δ 欠損MEF、Pol δ /Pol γ /Pol δ 三重欠損MEF、それらに各ポリメラーゼを相補した細胞株等、細胞レベルのバックグラウンドが揃っていて、Yファミリーポリメラーゼに関して様々な遺伝子型を持つMEFを準備した。これらの細胞を用い、*in vivo*での突然変異率および変異スペクトルを求める方法を探索した。

(3) Pol δ とREV1との相互作用の意義の解析：REV1はPol δ 、Pol δ 、Pol δ などのYファミリーポリメラーゼやBファミリーポリメラーゼの一つではあるが同じくTLS活性を持つPol δ とも相互作用する。これらのタンパク質間相互作用の生理的意義を知るために、ポリメラーゼ活性あるいはREV1との相互作用活性を欠損したマウスPol δ が細胞の紫外線感受性に与える影響を解析した。Pol δ 、Pol δ 、Pol δ の単独、二重あるいは三重ノックアウトマウス由来繊維芽細胞(MEF)に、REV1との相互作用部位あるいは触媒活性部位に変異を有するマウスPol δ を発現させる実験系を構築し、紫外線感受性と突然変異の誘発率を調べた。その結果、Pol δ がTLSを出来ない場合、REV1というもう一つ別のTLSポリメラーゼを介してPol δ が紫外線損傷を誤りがちに乗り越える経路の存在が示唆された。

(4) Pol δ とREV1との相互作用の生理的意義について：(3)に述べたように、Pol δ もREV1と相互作用する。ベンゾ(a)ピレンを特定のグアニンに付加させたプラスミド(BPDE-dG)をMEFに導入させる系を用いて、Pol δ とREV1との相互作用の生理的意義を調べた。野生型MEFでは、BPDE-dGのTLSは効率よく起きるが、GからTへのトランスバージョンが高頻度で起きた。REV1をノックアウトすると、TLSの効率も、GからTへのトランスバージョンも低下した。Pol δ 、Pol δ 、Pol δ の三重ノックアウトMEFを用いた実験から、上記の変異にはPol δ とREV1との相互作用が重要であることが分かった。

(5) Pol δ とREV1との相互作用の紫外線感受性における役割：これまでの研究で、Pol δ /Pol δ /Pol δ の三重欠損MEFは、Pol δ /Pol δ 二重欠損MEFやPol δ 欠損MEFに比べて紫外線感受性が極めて高いことを見出している。そこでPol δ の紫外線損傷に対する抵抗性のメカニズムを調べるために、Pol δ 欠損MEFに野生型Pol δ とREV1と結合出来ない変異型Pol δ を発現させ、紫外線感受性を比較した。その結果、野生型Pol δ の発現

で紫外線感受性は完全に相補されたが、REV1非結合型Pol δ の発現では全く相補出来なかった。このことはPol δ がREV1との相互作用を介して紫外線損傷のTLSに関与することを示している。

(6) Pol δ が(6-4)光産物のTLSに働く可能性の検討：これまでの研究から、Pol δ が紫外線による突然変異の抑制に働いていることが示唆されたので、Pol δ が(6-4)光産物のTLSに働く可能性について検討した。化学合成した(6-4)光産物を部位特異的に持たせたプラスミドを細胞内で複製させ、複製産物を回収して損傷に対して取り込まれた塩基を解析するという実験を行った。その結果、野生型MEFよりもPol δ 欠損MEFは(6-4)光産物の3'Tに対する誤った塩基の取り込みが多かった。このことは、Pol δ が(6-4)光産物の3'Tに対する正しい塩基の取り込みになくとも部分的に関与することを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計21件)

1. Yamamoto, J., Oyama, T., Kunishi, T., Masutani, C., Hanaoka, F., and Iwai, S. (2014). A Cyclobutane thymine-N4-methylcytosine dimer is resistant to hydrolysis but strongly blocks DNA synthesis. *Nucleic Acids Res.* 42, 2075-2084, 査読有
DOI: 10.1093/nar/gkt1039.
2. Nishi, R., Sakai, W., Tone, D., Hanaoka, F., and Sugawara K. (2013) Structure-function analysis of the EF-hand protein centrin-2 for its intracellular localization and nucleotide excision repair. *Nucleic Acids Res.* 41, 6917-6929, 査読有
DOI: 10.1093/nar/gkt434.
3. Zhao, Y., Gregory, M. T., Biertümpfel, C., Hua, Y. J., Hanaoka, F., and Yang, W. (2013) Mechanism of somatic hypermutation at the WA motif by human DNA polymerase η . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 8146-8151, 査読有
DOI: 10.1073/pnas.1303126110.
4. Eki, T., Murakami, Y., and Hanaoka, F. (2013) Trapping DNA replication origins from the human genome. *Genes (Basel)* 4, 198-225, 査読有
DOI: 10.3390/genes4020198.
5. Ahmad, S., Yokoi, M., and Hanaoka, F. (2012) Identification of new scavengers for hydroxyl radicals and superoxide dismutase by utilizing ultraviolet A photoreaction of 8-methoxypsoralen and a variety of mutants of *Escherichia coli*: implications on certain diseases of DNA

- repair deficiency. *J. Photochem. Photobiol. B.* 116, 30-36, 查読有
DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2012.07.004.
6. Kino, K., Takao, M., Miyazawa, H., and Hanaoka, F. (2012) A DNA oligomer containing 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone is incised by human NEIL1 and NTH1. *Mut. Res.* 734, 73-77. 查読有
DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2012.03.007.
 7. Zhao, Y., Biertümpfel, C., Gregory, M. T., Hua, Y. J., Hanaoka, F., and Yang, W. (2012) Structural basis of human DNA polymerase η -mediated chemoresistance to cisplatin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 7269-7274. 查読有
DOI: 10.1073/pnas.1202681109.
 8. Hashimoto, K., Cho, Y., Yang, I. Y., Akagi, J., Ohashi, E., Tateishi, S., de Wind, N., Hanaoka, F., Ohmori, H., and Moriya, M. (2012) The vital role of pol ζ and REV1 in mutagenic, but not correct, DNA synthesis across benzo[a]pyrene-dG and the recruitment of pol ζ by REV1 to a replication-stalled site. *J. Biol. Chem.* 287, 9613-9622, 查読有
DOI: 10.1074/jbc.M111.331728.
 9. Kano, C., Hanaoka, F., and Wang, J. Y. (2012) Analysis of mice deficient in both REV1 catalytic activity and POLH reveals an unexpected role for POLH in the generation of C to G and G to C transversion during *Ig* gene hypermutation. *Int. Immunol.* 24, 169-174, 查読有
DOI: 10.1093/intimm/dxr109.
 10. Ito, W., Yokoi, M., Sakayoshi, N., Sakurai, Y., Akagi, J., Mitani, H., and Hanaoka, F. (2012) Stalled Pol η at its cognate substrate initiates an alternative translesion synthesis pathway via interaction with REV1. *Genes Cells* 2, 98-108, 查読有
DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01576.x.
 11. Fischer, E. S., Scrima, A., Böhm, K., Matsumoto, S., Lingaraju, G. M., Faty, M., Yasuda, T., Cavadini, S., Wakasugi, M., Hanaoka, F., Iwai, S., Sugasawa, K., and Thomä, N. H. (2011) The molecular basis of CRL4DDB2/CSA ubiquitin ligase architecture, targeting, and activation. *Cell* 147, 1024-1039, 查読有
DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.035.
 12. Yanagihara, H., Kobayashi, J., Tateishi, S., Kato, A., Matsuura, S., Tauchi, H., Yamada, K., Takezawa, J., Sugasawa, K., Masutani, C., Hanaoka, F., Weemaes, C. M., Mori, T., Zou, L., and Komatsu, K. (2011) NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol η -dependent translesion DNA synthesis. *Mol. Cell* 43, 788-797, 查読有
DOI: 10.1016/j.molcel.2011.07.026.
 13. Pozo, F. M., Oda, T., Sekimoto, T., Murakumo, Y., Masutani, C., Hanaoka, F., and Yamashita, T. (2011) Molecular chaperon Hsp90 regulates REV1-mediated mutagenesis. *Mol. Cell Biol.* 31, 3396-3409, 查読有
DOI: 10.1128/MCB.05117-11.
 14. Hachinohe, M., Hanaoka, F., and Masumoto, H. (2011) Hst3 and Hst4 histone deacetylases regulate replicative lifespan by preventing genome instability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes Cells* 16, 467-477, 查読有
DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01493.x.
 15. Inaki, M., Kato, D., Utsugi, T., Onoda, F., Hanaoka, F., and Murakami, Y. (2011) Genetic analysis using a mouse cell cycle mutant identifies magoh as a novel gene involved in Cdk regulation. *Genes Cells* 16, 166-178, 查読有
DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01479.x.
 16. Yamamoto, J., Nishiguchi, K., Manabe, K., Masutani, C., Hanaoka, F., and Iwai, S. (2011) Photosensitized [2 + 2] cycloaddition on N-acetylated cytosine affords stereoselective formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *Nucleic Acid Res.* 39, 1165-1175, 查読有
DOI: 10.1093/nar/gkq855.
 17. Hirota, K., Sonoda, E., Kawamoto, T., Motegi, A., Masutani, C., Hanaoka, F., Szuts, 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, 查読有
DOI: 10.1371/journal.pgen.1001151.
 18. Kashiwagi, S., Kuraoka, I., Fujiwara, Y., Hitomi, K., Cheng, Q. J., Shin, D. S., Masutani, C., Tainer, J. A., Hanaoka, F., and Iwai, S. (2010) Characterization of a Y-family DNA polymerase η from the eukaryotic thermophile *Alvinella pompejana*. *J. Nucleic Acids* pii: 701472. 查読有
DOI: 10.4061/2010/701472.
 19. Shimizu, Y., Uchimura, Y., Dohmae, N., Saitoh, H., Hanaoka, F., and Sugasawa, K. (2010) Stimulation of DNA glycosylase activities by XPC protein complex: roles of protein-protein interactions. *J. Nucleic Acids* pii: 805698, 查読有
DOI: 10.4061/2010/805698.

20. 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, 査読有
DOI: 10.1038/nature09196.
21. Jee, J., Mizuno, T., Kamada, K., Tochio, H., Chiba, Y., Yanagi, K. I., Yasuda, G., Hiroaki, H., Hanaoka, F., and Shirakawa, M. (2010) Structure and mutagenesis studies of the C-terminal region of licensing factor Cdt1 enable the identification of key residues for binding to replicative helicase Mcm proteins. *J. Biol. Chem.* 285, 15931-15940, 査読有
DOI: 10.1074/jbc.M109.075333.
- [学会発表](招待講演のみ)(計22件)
1. 花岡文雄 損傷トランスと突然変異生成に働く乗り越え複製ポリメラーゼ 日本薬学会第134年会 特別講演(2014年3月28-30日、熊本)
 2. Hanaoka, F. Defective translesion DNA synthesis and links to human disease. International Symposium on Xeroderma Pigmentosum and Related Diseases: Disorders of DNA Damage Response –Bench to Bedside– (2014年3月5-7日、神戸)
 3. Osakabe, A., Tachiwana, H., Horikoshi, N., Kagawa, W., Yasuda, T., Hanaoka, F., Sugasawa, K., Iwai, S., and Kurumizaka, H. International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日、京都)
 4. Yang, W., Lee, Young-Sam, Zhao, Y., Nakamura, T., Biertümpfel, C., Yamagata, Y., Hua, Y., and Hanaoka, F. All road leads to DNA-lesion bypass: mechanisms of translesion synthesis. International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日、京都)
 5. Yokoi, M., Sakurai, Y., Hando, N., Morita, D., and Hanaoka, F. Physiological role of TLS polymerases in mouse skin upon UV irradiation. International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日、京都)
 6. Kanao, R., Masuda, Y., Hanaoka, F., and Masutani, C. Regulation of DNA damage tolerance distinct from Pol η -mediated translesion synthesis. International Conference, Kyoto, 2014: Replication, Repair and Recombination; coupling mechanisms and chromatin dynamics for genome integrity (2014年2月4-5日、京都)
 7. Hanaoka, F. Role of DNA polymerase eta in somatic hypermutation. The 3rd France-Japanese Cancer Meeting(2013年11月20-23日、Toulouse, France)
 8. Hanaoka, F. Structure and function of mammalian DNA polymerase eta with special reference on translesion synthesis and somatic hypermutation. 京都大学大学院医学研究科・免疫ゲノム医学特別セミナー(2013年5月27日、京都)
 9. 花岡文雄 DNAポリメラーゼ・イーター—その構造と多彩な機能— 公開シンポジウム「遺伝情報場：構築を担う分子のダイナミクスと制御」(2013年1月11日、東京)
 10. Hanaoka, F. Functional roles of mammalian DNA polymerase eta. Second Japanese-French Cancer Workshop 招待講演(2012年11月29日-12月1日、鳴門)
 11. Hanaoka, F., Yokoi, M. Alternative translesion synthesis pathway via interaction between stalled DNA polymerase η and REV1. 8th 3R Symposium(2012年11月25-28日、淡路島)
 12. 花岡文雄 能美先生、突然変異、損傷乗り越え複製。「能美健彦先生ご退官記念祝賀会」(2012年7月7日、東京)
 13. Hanaoka, F., Yokoi, M. Functional roles of mammalian DNA polymerase η , the product of the XP-V responsible gene. 3rd Erling Seeberg Symposium(2012年6月19-24日、Trondheim and Orland, Norway)
 14. Yokoi, M., Hanaoka, F. Physiological role of DNA polymerase η -REV1 interaction in mammalian cells. Cantoblanco Workshops: Polymerases Involved in DNA Replication, Repair and Mutagenesis(2012年6月5-7日、Madrid, Spain)
 15. Hanaoka, F., Yokoi, M. Involvement of DNA polymerase η -REV1 interaction in a part of error-prone translesion DNA synthesis. US-Japan DNA Repair Workshop(2012年4月11-14日、Leesburg, USA)
 16. Hanaoka, F. Structure, mechanism and functions of mammalian DNA polymerase eta. Special Seminar at the University of Texas MD Anderson

- Cancer Center (2012年4月10日、Austin, USA)
17. Hanaoka, F., Kondo, Y., Masutani, C., Biertümpfel, C., Zhao, Y., Yang, W. Biochemical properties and structure of human DNA polymerase η , xeroderma pigmentosum variant-responsible gene product; GDRI France Japan Conference (2011年11月22-25日、Montpellier, France)
 18. 花岡文雄. DNA修復研究における生化学的アプローチ、第84回日本生化学会大会(2011年9月21-24日、京都)
 19. 花岡文雄. DNA修復と疾患：色素性乾皮症を中心に、第28回日本医学会総会(2011年4月8-10日、東京)
 20. Hanaoka, F., Deguchi, S., Kanao, R., and Masutani, C. Regulation of translesion DNA synthesis with special emphasis on DNA polymerase η and PCNA ubiquitylation. The EMBO Workshop on “Interface between the Ubiquitin Family and the DNA Damage Response”, (2010年9月1-5日、Rovinj, Croatia).
 21. Hanaoka, F. Tumorigenesis induced by chronic treatment with UV-B in Pol η - and Xpc-deficient mice. Gordon Research Conference on Mutagenesis (2010年8月1-6日、Waterville, Maine, USA)
 22. 花岡文雄. 遺伝子の傷を治して発がんを抑える、大切な「いのち」を守る科学 学際生命科学東京コンソーシアム市民講演会 平成21年度文部科学省・戦略的学術連携支援プログラム採択(2010年4月10日、東京)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-cc.gakushuin.ac.jp/~20080213/>

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

(3) 連携研究者

横井 雅幸 (YOKOI, Masayuki)

学習院大学・理学部・助教

研究者番号： 00322701

(3) 連携研究者

赤木 純一 (AKAGI, Jun-ichi)

国立医薬品食品衛生研究所・病理部・研究員

研究者番号： 60512556