

令和元年5月18日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26241014

研究課題名(和文) DNA二本鎖損傷修復経路選択機構の解明とゲノム編集技術への応用

研究課題名(英文) Regulation of DNA repair pathway choice and gene editing by DNA repair machinery

研究代表者

中田 慎一郎 (Nakada, Shinichiro)

大阪大学・医学系研究科・特命教授

研究者番号：70548528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,300,000円

研究成果の概要(和文)：DNA2本鎖切断はゲノム情報を損傷する危険なDNA損傷であり、修復されなくては細胞が正常に生存することができない。本研究では、DNA2本鎖切断のうち、非相同末端結合を促進し、相同組換え(HR)を抑制する分子だと考えられてきた。RNF8が持つ新しい機能を解析した。BRCA1欠損は遺伝性乳癌で認められる特徴である。BRCA1が欠損した細胞では、RNF8経路はHR促進に機能することを明らかにした。ゲノム編集において、DNA2本鎖切断が利用されている。しかし、その過程でゲノムが意図せず損傷されることが知られている。そこで、DNA2本鎖切断を用いない新しいゲノム編集法を開発し、その分子機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BRCA1欠損癌はHR機能不全によりPARP阻害剤による治療が奏功すると知られている。しかし、中にはBRCA1非依存的なHRの回復によりPARP阻害剤抵抗性となるものがある。このような細胞においてRNF8がHRを促進していることを明らかにした。これは、PARP阻害剤抵抗性を克服するための重要な分子生物学的な基盤と考えられる。DNA2本鎖切断を用いずにゲノムの編集を可能としたことにより、疾患遺伝子の変異を安全に修正する技術の基盤を開発した。さらなる発展により、遺伝性疾患の細胞治療の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：DNA double-strand breaks (DSBs) are deleterious DNA damage. DSBs are repaired by two major DNA repair pathways: Non Homologous End Joining and Homologous Recombination (HR). RNF8 has been known as a molecule that promotes NHEJ and suppresses HR. In this research, we revealed that RNF8 promotes HR in BRCA1-negative cells. 2. DSBs are utilized for gene editing technology. However, DSBs can induce gene mutations during gene editing with DSBs. We have developed DSB-free new gene editing methods and revealed molecular mechanisms working in the gene editing technology.

研究分野：DNA修復、ゲノム編集

キーワード：DNA修復 相同組換え ゲノム編集 合成致死

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 細胞には日常的に多くの DNA 損傷が発生しており、細胞は常に遺伝子変異の危険にさらされている。DNA 損傷には様々な種類があるが、中でも放射線照射などにより生じる DNA2 本鎖損傷 (DSB) は染色体構造異常の原因となり、また細胞死を強く誘導するため、特に危険である。細胞には強固な DSB 応答機構が備わっており、損傷 DNA を修復してゲノムの恒常性を維持している。

DSB 修復には、損傷 DNA を元どおりに修復できるが、細胞周期の S-G2 期に限定され、修復に時間を要する「homologous recombination (HR)」と全細胞終期にわたり DNA 損傷を速やかに修復できるが、変異や欠失を伴いやすい「non-homologous end joining (NHEJ)」がある。これら 2 つの修復経路は相互排他的であり、経路選択の誤りは染色体不安定性を誘発することが知られている。このことから、個々の DNA 損傷に対して適切な修復方法が存在し、細胞には修復経路を選択する分子機構が存在すると予想される。修復経路選択機構は DNA 修復研究に携わる研究者にとって長年の謎であったが、近年の研究成果の蓄積により、この謎に取り組む土壌が整い、その分子機構の解明が期待されている。

報告者は、研究開始当初までに、DSB 応答にはユビキチン依存性シグナルが必要であること、このシグナリングを担う E3 ユビキチンリガーゼとして RNF8、RNF168 を同定した (Science 2007, Cell 2009)。また、これらのユビキチン依存性シグナルは OTUB1、OTUB2 などの脱ユビキチン化酵素により抑制的に制御されていることを解明した (Nature 2010, Mol. Cell 2014)。この研究により、RNF8-RNF168 によるユビキチン化シグナリングは HR の抑制因子 53BP1 の DSB への局在を誘導し、また、HR の促進因子である BRCA1 を DSB 局所から隔離することにより NHEJ による DSB 修復を促進することが示された。一方、BRCA1・53BP1 の発現がともに抑制されている細胞では、RNF8 は HR の実行因子である RAD51 の DNA 損傷部位への局在を促進することも示した (Cancer Res 2012)。これらの研究成果を総合的に考えると、RNF8-RNF168 経路は NHEJ のみならず、HR をも促進する機能をもつことが示唆される。このことから、ユビキチン化による DNA 損傷応答-修復制御には未解明事項が多く取り残されていると予想された。

(2) ノックインマウスの作成過程では HR が利用されていることが知られていた。近年、TALEN などの人工ヌクレアーゼが開発されるに至り、その効率が大幅に上昇したことで、様々な細胞でゲノム編集を実施することが可能となった。これは、ゲノム上の狙った部位に DSB を発生させ、そこで外来性ドナー DNA-ゲノム間での HR 様 DNA 修復が誘導できるようになったためである。TALEN のデザイン・作成は高度な知識と技術を要していたが、CRISPR/Cas9 が哺乳類細胞へと適用可能となり、多くの研究者が簡単にゲノム編集を行うことが可能となった。これにより、遺伝性疾患のゲノム編集治療といったこれまでの技術では不可能であった治療が期待されるようになった。DSB の大部分は NHEJ により修復されてしまう。もし、NHEJ を抑制し、HR 効率を上昇させる操作が可能となれば、もしくは、NHEJ や MMEJ (microhomology-mediated end joining) による正確なゲノム編集が達成できれば、ゲノム編集効率の向上が期待される。

2. 研究の目的

- (1) DSB 応答・修復におけるユビキチン関連遺伝子の機能解析を行うことにより、DNA 修復制御機構の詳細を明らかにする。
- (2) DNA 修復制御機構を基盤として、Crispr/Cas9 によるゲノム編集を高効率化する。

3. 研究の方法

(1) DSB を利用しない高効率かつ正確なゲノム編集法の開発

ゲノム編集効率を効率よく測定するレポーターシステムを開発した (EGFPcC>G レポーター)。これは、EGFP 遺伝子の 321 番目の塩基を C>G とし、ナンセンス変異としたものである。この細胞では EGFP は発現しない。ゲノム編集 (G>C のヌクレオチド置換) に成功すると、EGFP が発現する。フローサイトメトリーにより EGFP 陽性細胞の割合を測定することで、ゲノム編集成功率を容易に解析できるシステムである。

このシステムにおいて、レポーター細胞に発現ベクターをトランスフェクトすることで、EGFP 遺伝子上のさまざまな部位を標的とする gRNA と Cas9 もしくは Cas9 D10A、Cas9 H840A を発現させる。また、EGFP の変異ヌクレオチド部分を野生型とした修復鋳型を挿入したドナープラスミドも導入した。数日間細胞培養を続けた後にゲノム編集効率をフローサイトメトリーで解析した。遺伝子配列については、EGFP シングル細胞由来クローンからゲノム DNA を抽出した後、PCR-サンガーシーケンスにより同定した。サイミジンキナーゼのゲノム編集では、ゲノム編集を実施した細胞群を CHAT (Cytidine-hypoxanthine-aminopterin-thymidine) 培地中で培養することで、サイミジンキナーゼ活性が回復を確認した。

(2) がん細胞由来細胞株において、Dox 誘導性に siRNA に抵抗性の RNF168 変異体を RNF168 が発現できる細胞株を樹立した。siRNA で内在性 RNF168 の発現をノックダウンしたうえで、細胞に放射線を照射し、RNF168 の DSB 局在を解析した。

(3) ① BRCA1・53BP1・RNF8 ノックアウト細胞 (KO 細胞) および比較対象となる細胞を樹立した。BRCA1 を KO すると細胞が増殖しないため、オーキシデグロン法 (細胞培養液中にオーキシンを添加することで、AID タグをつけたタンパクの急速分解が誘導できるシステム。Natsume et al. Cell Rep. 2016) により、実験時にのみ BRCA1 発現を停止する手法を用いた。

- ② 樹立した細胞に対して PARP 阻害剤感受性試験を行った。
- ③ PARP 阻害剤により発生する DNA 損傷の HR による修復能を測定するため、1 細胞あたりの RAD51 の foci 数を計測した。
- ④ その他は研究成果の項目中に記載した。

4. 研究成果

(1) DSB を利用しない高効率かつ正確なゲノム編集法の開発

ニックを組み合わせることで、一本鎖 DNA がオーバーハングとなる DSB を 2 か所作成し、ここにアニールすることができるような 1 本鎖 DNA オーバーハング断端を持つ 2 本鎖 DNA オリゴをはめ込む（制限酵素サイトで DNA をライゲートするのと同じ様式）手法を試みた。この手法では、遺伝子配列の一部をドナー配列へと効率的に置き換えることが可能であったが、遺伝子配列の大きな欠損も高頻度に認められた。これは、ドナーとしてプラスミドを用いた場合も同様であった。この実験において、コントロールとして設定したものに、レポーター遺伝子の同側に 2 か所のニックを入れたものがあつた。従来、ニックでは HR は誘導されないと考えられてきたにもかかわらず、高いゲノム編集効率を示した。このデータを手がかりとして、ニックの位置、ドナープラスミドの配列等について検討を行った。その結果、① ゲノムの同一 DNA 鎖上に 2 つのニックを入れる。② ドナープラスミドの修復鋳型（ホモロジーアームに相当）には、2 つのターゲットのうち標的ヌクレオチドに近い Cas9 標的配列直後の PAM 配列を破壊するようにサイレント変異を入れる（ドナープラスミドには 1 か所のみニックが入ることになる）場合にゲノム編集効率が最大となる。③ ニック間の距離は 50bp 程度でも、300bp 程度でもゲノム編集効率にほとんど差がない。④ 2 つのニックで標的ヌクレオチドをはさんでいてもはさんでいなくても効率的なゲノム編集を達成することができる。ことが明らかとなった。従来の DSB を用いた手法でのゲノム編集効率は約 1%程度であるのに対し、約 5%程度と高いゲノム編集効率を得られた。この手法をタンデムニック法と称することとした。

この知見を考察し、さらに発展させ、① ゲノムの標的ヌクレオチドの近くに 1 か所のニック、② ドナープラスミドの修復鋳型上ではなくバックボーンに 1 か所のニック ③ ドナープラスミド修復鋳型上の標的配列直後の PAM にはサイレント変異を入れ、ニックが発生しない状態とする。この手法により、約 14%とさらに高いゲノム編集効率を得ることに成功した。この新しいゲノム編集法を SNGD (a combination of single nicks in the target gene and donor plasmid) 法と称することとした。SNGD 法を 4 回繰り返すことにより 40%以上のゲノム編集効率を得られた。

SNGD 法によるゲノム編集の正確性を検証するため、EGFPcC>G レポーター遺伝子を 2 コピーゲノムにインテグレートした細胞株を用いて、ゲノム編集を実施した。EGFP 陽性となった細胞、すなわち少なくとも 1 コピーのレポーター遺伝子のゲノム編集に成功した細胞をクローン化し、その細胞内のレポーター遺伝子の配列を解析した。従来の DSB 法でゲノム編集を行った場合、92.3%の細胞においてヌクレオチド欠失・挿入が認められた。一方 SNGD 法で編集した細胞のうち indel が確認された細胞はわずか 3.57%であった。

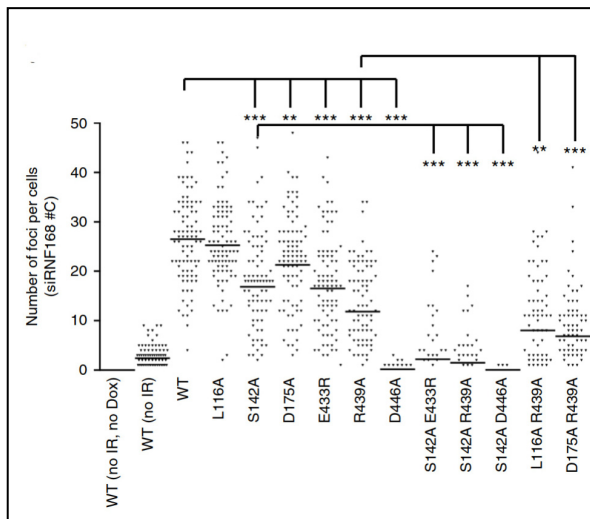
最後に、チミジンキナーゼ遺伝子の複合ヘテロ接合体である TSCER2 細胞におけるゲノム修正を試みた。exon 4 にある 1 ヌクレオチド挿入を標的とした。SNGD 法によるゲノム編集効率は約 8%であった。DSB 法を用いた場合、チミジンキナーゼ活性を回復した細胞の約 20%の細胞に意図しないヌクレオチド欠失が認められたのに対し、SNGD 法では、チミジンキナーゼ活性を回復した細胞のすべてにおいてサイミジンキナーゼ遺伝子が正しく野生型に編集されていた。

これらの研究成果から SNGD 法は高効率かつ正確なゲノム編集を可能とする新しいゲノム編集法であることが示された (Genome Res. 2018, 特願 2016-141482)。

さらに SNGD 法を発展させたより正確なゲノム編集法開発の可能性を示唆するデータを得た (特願 2018-215588)。

(2) RNF168 の DNA 損傷部位への局在機構

RNF168 には Ubiquitin-dependent DSB recruitment module (UDM) というユビキチンに特異的に結合するモジュールが 2 つ存在する。1 つは N 末の RING ドメイン直下にある LRM1-UMI-MIU1 からなる UDM1、もう一つは C 末にある MIU2-LRM2 からなる UDM2 である。UDM1 には K63-linked ユビキチン鎖に特異性があり、DSB 部位において RNF8 が作りだした K63-linked ユビキチン鎖に結合し、RNF168 は DSB 部位に局在するとされてきた。UDM2 には K63-linked ユビキチン鎖特異性はなく、RNF168 自体がユビキチン化された分子に RNF168 が結合するのに必要なモジュールであるとされてきた。共同研究として東京大学で行ったタンパク結合実験により、UDM2 には未知のユビキチン結



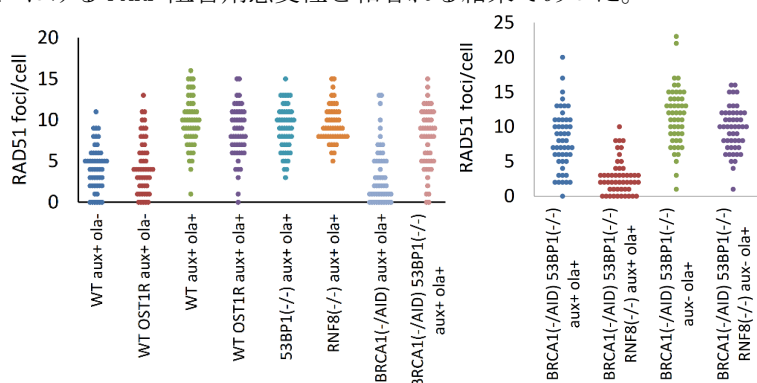
合ドメイン UAD が存在することが明らかとなった。UAD を含めた UDM2 は K63-linked ユビキチン鎖への特異性が認められた。結晶構造解析により、ユビキチン鎖と相互作用するアミノ酸が同定された。この知見を元に、RNF168 のアミノ酸置換体を多数作成し、これらを RNF168 ノックダウン細胞において発現させ、その DSB 局在を解析した。RNF168 は過剰発現することで RNF8 に非依存的に DSB に局在する特性があるため、Tet-inducible のシステムにおいて、Dox の濃度を極力低濃度で用い、生理的レベルに近いレベルで RNF168 を発現させて解析を行った。UDM1 に含まれる L116, S142, D175 の変異体は *in vitro* では K63-linked ユビキチン鎖結合能が著しく低下するにもかかわらず、細胞内での DSB 局在効率は軽度低下するにとどまった。UDM2 に含まれる E433, E439, D446 のうち、D446 変異体のみ DSB 局在能が著しく低下していた。一方、UDM1 と UDM2 のアミノ酸置換を組み合わせた場合、RNF168 の DSB 局在能は顕著に低下した(前頁図)。このことから、従来のモデルとは異なり、RNF168 の UDM1・UDM2 は独立した機能を持つのではなく、協調して機能することが示唆された (Nat Commun 2018)。

(3) BRCA1 ノックアウト細胞における RNF8 依存的相同組み換え制御機構

樹立した細胞をオーキシシンおよびオラパリブ 0, 1.3, 2.5 もしくは $5\mu\text{M}$ 中で 24 時間培養したときの細胞増殖効率を測定した。既報から予想されるように、BRCA1(-/AID)細胞はオラパリブ感受性を示し、BRCA1(-/AID)・53BP1(-/-)は WT と BRCA1(-/AID)の中間レベルのオラパリブ感受性、すなわち、中等度のオラパリブ抵抗性を示した。一方、BRCA1(-/AID)・53BP1(-/-)・RNF8(-/-)細胞は、BRCA1(-/AID)細胞よりも強いオラパリブ感受性を示した。RNF8(-/-)細胞は中等度のオラパリブ感受性を示した。

樹立した細胞をオーキシシン添加下にオラパリブを添加した。WT, 53BP1(-/-), RNF8(-/-)いずれにおいても、オラパリブ添加により RAD51 の foci が形成された。これに対し、BRCA1(-/AID)では RAD51 の foci 形成は著しく抑制されていた。一方、BRCA1(-/AID)に 53BP1 のノックアウトを加えた BRCA1(-/AID)・53BP1(-/-)細胞では RAD51 の foci 形成は大きく回復した。この結果は、RNF8(-/-)を除き、各細胞における PARP 阻害剤感受性と相容れる結果であった。

BRCA1(-/AID)・53BP1(-/-) および BRCA1(-/AID)・53BP1(-/-)・RNF8(-/-)細胞をオーキシシン添加あり・なしの条件でオラパリブ処理を行った。その結果、オーキシシンにより BRCA1(-/AID)・53BP1(-/-)・RNF8(-/-)細胞の BRCA1-AID 分解を誘導したときのみ、オラパリブによる RAD51 の foci 形成が著しく抑制された(右図)。



(4) その他 Topoisomerase I による DNA 損傷修復において、ある E3 が RPA および RAD51 の過剰な DNA 損傷部位への局在を抑制することで HR を促進することを示した。RNA 結合タンパク質の DSB 修復への関与が報告されており、RNA 依存的な DSB 修復経路の存在が示唆されている。研究は転写阻害剤での前処理および RNaseH1 の過剰発現によって、DSB 修復経路の一つである相同組換え経路が抑制されることを見出し、DNA-RNA hybrid の形成が、相同組換え経路へのきっかけになると考えられた。そこで、DNA-RNA hybrid の解消に関与する Aquarius に注目して解析して解析し、Aquarius が相同組換え経路に必要であることを報告した。また、DNA 複製を介した断端が 1 つしかない DSB の修復経路解析も進め、これまで考えられていた相同組換え依存的な経路ではなく、未知の経路が主経路として働いている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, Saha LK, Rahman MM, Kiyooka Y, Fujiike H, Cherniack AD, Itou J, Callen Moreu E, Toi M, Nakada S, Tanaka H, Tsutsui K, Yamada S, Nussenzweig A, Takeda S. BRCA1 ensures genome integrity by eliminating estrogen-induced pathological topoisomerase II-DNA complexes. Proc Natl Acad Sci U S A. 115, E10642-E10651, 2018 査読有
- ② Yasuhara T, Kato R, Hagiwara Y, Shiotani B, Yamauchi M, Nakada S, Shibata A, Miyagawa K. Human Rad52 Promotes XPG-Mediated R-loop Processing to Initiate Transcription-Associated Homologous Recombination Repair. Cell. 175, 558-570. 2018 査読有
- ③ Nakajima K, Zhou Y, Tomita A, Hirade Y, Gurumurthy CB, Nakada S✉. Precise and Efficient Nucleotide Substitution near Genomic Nick via Non-Canonical Homology-Directed Repair. Genome Res. 28, 223-230, 2018 査読有
- ④ Takahashi TS, Hirade Y, Toma A, Sato Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Tomita A, Nakada

- S※, Fukai S※. Structural insights into two distinct binding modules for Lys63-linked polyubiquitin chains in RNF168. *Nat Commun.* 9:170. 2018. 査読有
- ⑤ Nibe Y, Oshima S, Kobayashi M, Maeyashiki C, Matsuzawa Y, Otsubo K, Matsuda H, Aonuma E, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakada S, Watanabe M. Novel polyubiquitin imaging system, PolyUb-FC, reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62. *Autophagy.* 14, 347-358, 2018. 査読有
 - ⑥ Tamai M, Inukai T, Kojika S, Abe M, Kagami K, Harama D, Shinohara T, Watanabe A, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugihara E, Nakada S, Sugita K T315I mutation of BCR-ABL1 into human Philadelphia chromosome-positive leukemia cell lines by homologous recombination using the CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep.* 8, 9966. 2018. 査読有
 - ⑦ Sakasai R, Isono M, Wakasugi M, Hashimoto M, Sunatani Y, Matsui T, Shibata A, Matsunaga T, Iwabuchi K. Aquarius is required for proper CtIP expression and homologous recombination repair. *Sci Rep* 7, 13808, 2017. 査読有
 - ⑧ Inano S, Sato K, Katsuki Y, Kobayashi W, Tanaka H, Nakajima K, Nakada S, Miyoshi H, Knies K, Takaori-Kondo A, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, Takata M. The E3 ligase RFW3 promotes timely removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites to facilitate homologous recombination. *Mol Cell.* 66, 622-634. e8. 2017. 査読有
 - ⑨ Isono M, Niimi A, Oike T, Hagiwara Y, Sato H, Sekine R, Yoshida Y, Isobe S, Obuse C, Nishi R, Petricci E, Nakada S, Nakano T, Shibata A. BRCA1 Directs the Repair Pathway to Homologous Recombination by Promoting 53BP1 Dephosphorylation. *Cell Rep.* 18, 520-532. 2017. 査読有
 - ⑩ Nakada S※ Opposing roles of RNF8/RNF168 and deubiquitinating enzymes in ubiquitination-dependent DNA double-strand break response signaling and DNA-repair pathway choice. *Journal of Radiation Research* 57 i33-i40. 2016. 査読有
 - ⑪ Kobayashi S, Kasaishi Y, Nakada S, Takagi T, Era S, Motegi A, Chiu RK, Takeda S, Hirota K. Rad18 and Rnf8 facilitate homologous recombination by two distinct mechanisms, promoting Rad51 focus formation and suppressing the toxic effect of nonhomologous end joining. *Oncogene.* 34, 4403-11. 2015. 査読有
 - ⑫ Toma A, Takahashi TS, Sato Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Nakada S, Fukuto A, Horikoshi Y, Tashiro S, Fukai S. Structural basis for ubiquitin recognition by ubiquitin-binding zinc finger of FAAP20. *PLoS One.* 10. e0120887. 2015. 査読有

[学会発表] (計 21 件)

- ① 中田慎一郎 DNA2 本鎖切断を作らず、ニックでゲノム編集を誘導する ゲノム編集学会 2018
- ② 中田慎一郎 ニックにより誘導する Indel 発生が少ないゲノム編集 日本核酸医薬学会生物セッション第2回サテライトシンポジウム (招待講演) 2018
- ③ 中田慎一郎 ニックを用いた正確なゲノム編集法 (SNGD 法) 日本遺伝子細胞治療学会 (招待講演) 2018
- ④ Shinichiro Nakada, Kazuhiro Nakajima, Yue Zhou, Akiko Tomita, Yoshihiro Hirade Precise gene editing by a combination of single nicks in the target gene and donor plasmid. Gordon Research Conference 2018
- ⑤ Sakasai R, Sunatani Y, Matsui T, Iwabuchi K. Repair pathways for one-ended DNA double-strand breaks caused by camptothecin. Gordon Research Conference 2018
- ⑥ 中田慎一郎 ニックによる正確で効率のよいゲノム編集法では 非古典的な HDR が利用されている 分子生物学会 (招待講演) 2017
- ⑦ 中嶋裕宏、周越、中田慎一郎 非典型的な homology directed repair により DNA2 本鎖切断を起こさずにゲノム編集が可能である ゲノム編集学会 (招待講演) 2017
- ⑧ 中田慎一郎 ニックを入れたドナープラスミドを用いて標的遺伝子上の 1 つのニックから高効率かつ安全な塩基置換を行う 第 39 回日本分子生物学会総会 (招待講演) 2016
- ⑨ 中嶋一裕、周越、富田亜希子、平出祥啓、中田慎一郎 1 つのニックを標的遺伝子とドナープラスミドに発生させることで高効率かつ安全な塩基置換を行う ゲノム編集学会 2016
- ⑩ Kazuhiro Nakajima, Etsu Shu, Akiko Tomita, Yoshihiro Hirade, Shinichiro Nakada Tandem nicking on one DNA strand enables efficient nucleotide substitution, *Genome Engineering: The CRISPR-Cas Revolution* 2016
- ⑪ Kiyoko Kato, Shinichiro Nakada, RNF8 regulates sensitivity of BRCA1/53BP1 knockout cells to DNA cross-linking agents. Fanconi Anemia Symposium 2016
- ⑫ Shinichiro Nakada Choice of DNA double-strand break repair pathway by E3 ubiquitin ligase RNF8. 日本癌学会 (招待講演) 2016
- ⑬ Shinichiro Nakada DNA Damage-induced Ubiquitination Affects DNA Repair Pathway Choice. 15th International Congress of Radiation Research (招待講演) 2015
- ⑭ 中田慎一郎 相同組換え修復過程におけるユビキチン化の関与 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会合同大会 (招待講演) 2015
- ⑮ Nakajima K. and Nakada S. Multiple Ubiquitination Pathways suppress RAD51

- recruitment through facilitating RPA S4/S8 phosphorylation Keystone Symposia 2015
- ⑩ Kato K., Nakajima K. and Nakada S. Fine-Tuning of DNA damage-induced ubiquitination supports adequate DNA repair pathway. Gordon Research Conference 2014
 - ⑪ Kato K., Nakajima K. and Nakada S. Fine-Tuning of DNA damage-induced ubiquitination supports adequate DNA repair pathway. Benzon Symposium 2014
 - ⑫ Nakada S. DNA damage-induced ubiquitination affects DNA repair pathway choice. 3R symposium (招待講演) 2014
 - ⑬ 中田慎一郎 DNA 損傷依存性ユビキチン化の精密制御による適切な DNA 修復経路選択 日本癌学会学術集会 (招待講演) 2014
 - ⑭ 中田慎一郎 ユビキチン化制御による DNA2 本鎖損傷修復選択機構 放射線影響学会 (招待講演) 2014
 - ⑮ 中田慎一郎 ユビキチン依存性 DNA2 本鎖損傷応答シグナルと DNA 修復 分子生物学会 (招待講演) 2014

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: ゲノム編集された細胞を製造する方法

発明者: 中田慎一郎

権利者: 国立大学法人大阪大学

種類: 特許

番号: 特願 2018-215588

出願年: 2018

国内外の別: 国内

名称: ゲノム編集方法

発明者: 中田慎一郎

権利者: 国立大学法人大阪大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-141482

出願年: 2018

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

大阪大学 高等共創研究院・大学院医学系研究科 細胞応答制御学

<http://www.bcr.med.osaka-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 逆井 良

ローマ字氏名: Ryo, Sakasai

所属研究機関名: 金沢医科大学

部局名: 医学部

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): 10549950

研究分担者氏名: 寺尾 由里

ローマ字氏名: Yuri Terao

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学部

職名: 技術職員

研究者番号 (8 桁): 8046684

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。