

ファンコニ貧血の遺伝子解析

研究分担者 高田 穰（京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター 教授）

研究要旨： 主に東海大矢部博士らとの共同研究で、日本人ファンコニ貧血（FA）患者と関連病態の疫学調査に資するため、FA の既知遺伝子の解析を進めてきた。日本人ファンコニ貧血患者、合計 117 例の症例の解析結果について論文化した。日本人 FA 原因遺伝子の特徴として、FANCA と FANCG が 8 割を超えており、FANCC がほとんど存在しないこと、3 番目に頻度の高い変異遺伝子が FANCB であることなどが判明した。また、BRCA2 などの変異によるタイプが稀ながら日本にも存在し、早期の発がんなどの特殊病型を呈することがわかった。

A．研究目的

ファンコニ貧血(FA)は骨髄不全、奇形、白血病、固形腫瘍などを呈し、稀ながら、その重篤な症状と診断治療法の確立の遅れから、特に小児の临床上重大な問題となっている。典型的な症例では奇形などの外見上の特徴からも診断が可能な場合もあるが、非典型例、成人発症の軽症例、また遺伝子のリバージョンによるモザイク症例などでは、診断にいたらず見逃され、化学療法時に重篤な副作用を発症するなどの可能性も指摘されている。

臨床の現場で発症早期に確実な分子診断を得ることは、その後のフォロー、骨髄移植の実施と使用薬剤等の判断の上で重要と思われる。本研究では、できるだけ多数の日本人 FA 患者の分子診断結果を集積し、日本人 FA の疫学を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

東海大学矢部博士からのFA患者のサンプルを中心に、各地の共同研究者からFA患者サンプルを集め、ゲノムを分離し、PCR、次世代シーケンサー（共同研究者名古屋大小島勢二博士、京都大小川誠司博士らによる）、アレイCGHをはじめとした分子診断を施行した。ALDH2遺伝子型は、愛知がんセンターの松尾恵太郎博士から恵与されたTaqman PCR法によって決定した。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、「ファンコニ貧血と関連病態の原因遺伝子解析」として京都大学 医の倫理委員会に申請し、G434 号として承認を受けている。検体は京大への送付時にすべて匿名化されている。

C．研究結果

これまでの症例の解析結果の見直しを進め、現在まで集積した117例（113家系）について、遺伝子の変異とその効果について、解析し論文化した(Mori et al. Haematologica 2019)。東海大矢部博士、弘前大伊藤博士、名古屋大小島勢二博士らとの共同研究の結果である。

具体的には、日本人FA患者117人のゲノム解析を行い、欧米とは異なる日本人における原因遺伝子、その変異の特徴、さらに原因遺伝子と表現型との関連を明らかにした。日本人FAの原因遺伝子としてFANCAが58%、FANCGが25%であった。最も頻度の高いFANCA遺伝子における変異は多彩であったが、中でも高頻度な変異としてc.2546delCが同定された。一方、FANCG遺伝子における変異は数少なく、2つの変異（c.307+1G>Cとc.1066C>T）でFANCG原因遺伝子の86%を占めていた。FANCB、FANCIを原因遺伝子とする症例では極めて重症な先天異常を有し、FANCD1、FANCNを原因遺伝子とする症例では骨髄不全を呈さず、若年で悪性腫瘍を合併し予後不良であった。

D . 考察

ファンコニ貧血患者の診断は、臨床所見と血液リンパ球におけるDEBないしMMC刺激後の染色体脆弱性試験陽性でもって行われる。さらに、MMC刺激下の細胞周期のG2での停止、FANCD2蛋白質のモノユビキチン化の消失（コア複合体成分の変異やFANCI変異ではこの所見が観察される）、PALB2（FANCN）、BRCA2（FANCD1）、RAD51C（FANCO）変異でのRAD51フォーカスの低下なども参考所見として有用である。しかし、原因遺伝子の変異を確定させる分子診断は、患者の原因遺伝子ごとのサブタイプの違いを観察するという研究的な意味のみならず、臨床診断の信頼性をあげるという意味でも有用性があると考えられる。

しかし、FAの原因遺伝子はしばしば巨大で、しかも変異の種類が膨大なため、分子診断は困難を極めてきた。この状況を打破する決定打が次世代シーケンサーを使用したエクソーム解析、ターゲットエクソーム解析である。さらに、それでも発生するとりこぼし（スプライスサイト変異や欠失変異が見逃されやすい）に対して、RNA-seqやアレイCGHなどが有用である。このような手段を駆使して、この研究班では100例を超える日本人FA患者の分子診断結果を蓄積し、日本人におけるファンコニ貧血患者の変異スペクトラムを明らかにした。いまだかつて、これだけの規模の日本人FA患者の分子診断（タイプ分類）の結果がまとめられたことはない。これらの知見は、今後のFA患者の臨床的マネジメントや分子診断を効率よく施行する上での基礎データになるものである。合わせて、東北メガバンクのデータベースによって、日本人におけるFA遺伝子異常の頻度も算定し、~2.6%と算定された。今後、一般の日本人集団での変異頻度のデータの蓄積によって、家族性乳がん卵巣がんなど、さまざまな病態との関連性などが浮かび上がってくる可能性がある。インドでは全く違うスペクトルのFA遺伝子変異が高頻度に認められている。エスニック集団の過去の歴史がこれらの頻度に反映すると考えられ、さらに多数の疾患患者と健常人のデータが揃うことで、FAのみならず、さまざまな遺伝病のリスクなどについても、より確実な遺伝カウンセリングなどが可能となる時代が近づいていると思われる。

E . 結論

過去最大規模の日本人FA患者の原因遺伝子診断

を実行し、117例の変異スペクトルを明らかにした。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi, K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Nobukazu F, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K. A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration (HER2-CS STUDY) in Japan". *Chest* 2019. (in press)
- 2) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica* 2019. (in press)
- 3) Okamoto Y, Abe M, Itaya A, Tomida J, Ishiai M, Takaori-Kondo A, Taoka M, Isobe T, and Takata M. FANCD2 protects genome stability by recruiting RNA processing enzymes to resolve R-loops during mild replication stress. *FEBS J*. 2019. (in press)
- 4) Yabe M, Koike T, Keisuke Ohtsubo, Eri Imai, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M and Yabe H. Associations of complementation group, *ALDH2* genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol*. 2018;98(2):271-280. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0.
- 5) Abe T, Ooka M, Kawasumi R, Miyata K, Takata M, Hirota K, Branzei D. Warsaw Breakage Syndrome DDX11 helicase acts jointly with RAD17 in the repair of bulky

- lesions and replication through abasic sites. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2018 Aug 14;115(33):8412-8417. doi: 10.1073/pnas.1803110115. Epub 2018 Jul 30.
- 6) Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, Vernet A, Paquin KL, Skalnik DG, Kobayashi W, Takata M, Howlett NG, Kurumizaka H, Kimura H, Stewart GS. Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2. **Mol Cell.** 71(1);25-41.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2018.05.018. PMID: 29937342.
 - 7) Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. **Nucleic Acids Res.** 2018 Apr 6;46(6):2932-2944. doi: 10.1093/nar/gky058. PMID: 29394375.
 - 8) Kadoda K, Moriwaki T, Tsuda M, Sasanuma H, Ishiai M, Takata M, Ide H, Masunaga SI, Takeda S, Tano K. Selective cytotoxicity of the anti-diabetic drug, metformin, in glucose-deprived chicken DT40 cells. **PLoS One.** 2017;12(9):e0185141. doi:10.1371/journal.pone.0185141. eCollection 2017.
 - 9) Mochizuki AL, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M, Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. **Mol Cell Biol.** 2017;37(23). pii: e00117-17. doi:10.1128/MCB.00117-17.
 - 10) Knies K, Inano S, Ramírez MJ, Ishiai M, Surallés J, Takata M, and Schindler D. Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia. **Journal of Clinical Investigation J Clin Invest.** 2017;127(8):3013-3027. doi:10.1172/JCI92069. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691929.
 - 11) Inano S, Sato K, Katsuki Y, Kobayashi W, Tanaka H, Nakajima K, Nakada S, Hiroyuki Miyoshi, Knies K, Takaori-Kondo A, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, Takata M. RFWD3-mediated ubiquitination promotes timely removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites to facilitate homologous recombination. **Mol Cell.** 2017;66(5):622-634.e8. doi:10.1016/j.molcel.2017.04.022. PMID: 28575658.
 - 12) Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. **J Clin Immunol.** 2017;37(5):434-444. doi:10.1007/s10875-017-0396-4. PMID:28493158.
 - 13) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, and Kojima S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. **Genet Med.** 2017 Jan 19. doi: 10.1038/gim.2016.197.
 - 14) Takata M. Mutation Research special section "Protein modifications in DNA repair and cancer" Editorial. **Mutat Res.** 2017:803-805.
 - 15) Ling C, Huang J, Yan Z, Li Y, Ohzeki M, Ishiai M, Xu D, Takata M, Seidman M, and Wang W. Bloom syndrome complex promotes FANCM recruitment to stalled replication forks and facilitates both repair and traverse of DNA interstrand crosslinks. **Cell Discov.** 2016 Dec 20;2:16047. doi: 10.1038/celldisc.2016.47.
 - 16) Tian X, Patel K, Ridpath JR, Chen Y, Zhou YH, Neo D, Clement J, Takata M, Takeda S,

Sale J, Wright FA, Swenberg JA, Nakamura J. Homologous recombination and translesion DNA synthesis play critical roles on tolerating DNA damage caused by trace levels of hexavalent chromium. **pLOS One** 2016 Dec 1;11(12):e0167503.

- 17) Sato K, Shimomuki M, Katsuki Y, Takahashi D, Kobayashi W, Ishiai M, Miyoshi H, Takata M, Kurumizaka H. FANCI-FANCD2 stabilizes the RAD51-DNA complex by binding RAD51 and protects the 5'-DNA end. **Nucleic Acids Res.** 2016 Sep 30. pii: gkw876. PMID: 27694619.
- 18) Hashimoto K, Sharma V, Sasanuma H, Tian X, Takata M, Takeda S, Swenberg J and Nakamura J. Poor recognition of O6-isopropyl dG by MGMT triggers double strand break-mediated cell death and micronucleus induction in FANCD2-deficient cells. **Oncotarget** 2016 Jul 29. doi: 10.18632/oncotarget.10928. [Epub ahead of print]
- 19) Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. **Br J Haematol.** 2016 Nov;175(3):457-461. doi: 10.1111/bjh.14243.

Review

- 1) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochemistry Tokyo.** 2019. (in press)
- 2) Ishiai M, Sato K, Tomida J, Kitao H, Kurumizaka H, Takata M. Mutation Research special section "Protein modifications in DNA repair and cancer" Activation of the FA pathway mediated by phosphorylation and ubiquitination. **Mutat Res.** 2017 May 5. pii: S0027-5107(17)30078-7. doi:10.1016/j.mrfmmm.2017.05.003.

- 3) Katsuki Y, Takata M. Defects in HR repair behind the human diseases: FA and HBOC. **Endocr Relat Cancer.** 2016 Oct;23(10): T19-37.

日本語総説・著書

- 1) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 胡桃坂仁志, 高田穰. ファンコニ貧血の新規原因遺伝子 *RFWD3/FANCW* の機能解析から明らかになった相同組換え反応制御機構. **生化学** 2018;90(3):371-380.
- 2) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 胡桃坂仁志, 高田穰. Fanconi 貧血の新規の原因タンパク質 *RFWD3* による相同組換えの制御. **ライフサイエンス 新着論文レビュー**. <http://first.lifesciencedb.jp/archives/16605>.
- 3) 矢部普正, 高田穰, 村松秀樹. III Fanconi 貧血. **先天性骨髄不全症診療ガイドライン 2017**. 編集 日本小児血液・がん学会 診断と治療社.
- 4) 石合正道, 高田穰. 2.18 放射線応答遺伝子の生物種間の保存・相関. **放射線医学の事典** 編集 宮川清, 監修 大西武雄.
- 5) 稲野将二郎, 高田穰. 新規 Fanconi anemia 遺伝子 *RFWD3/FANCW* の発見と機能解明. **小児血液がん学会誌** 2017;54(5):287-293.

2. 学会発表

- 1) Takata M. Analysis of DNA damage repair by homologous recombination and the Fanconi anemia pathway. **International Particle Medicine Research Symposium IPMRS-2018-Takasaki** (2018年10月30日, 高崎).
- 2) Takata M. Chromosome stress due to endogenous DNA damage and Fanconi anemia. Symposium "Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults (招待講演)". **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 3) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kim Y, Takata M. The ubiquitination pathway that recruits the Fanconi anemia nuclease scaffold *SLX4/FANCP*. **International Conference: Korean Society for Molecular and Cellular Biology. Symposium "Molecular Mechanisms**

- to preserve Genomic Integrity.” (2018年9月17-19日, 韓国・ソウル).
- 4) 高田穰. 家族性のがんの話. 京都大学研究連携基盤丸の内セミナー(2018年9月7日, 京都).
 - 5) Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair (招待講演). **2018 IBS CONFERENCE IBS-KSMCB Conference on Genomic Integrity & Cell Cycle** (2018年6月17-19日, 韓国・慶州).
 - 6) 勝木陽子, 安倍昌子, Attikum HV, 中田慎一郎, 鐘巻将人, Kim Y, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク切断酵素 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **第41回日本分子生物学会年会** (2018年11月28-30日, 横浜).
 - 7) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **日本放射線影響学会第61回大会** (2018年11月7-9日, 長崎).
 - 8) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **日本遺伝学会第90回大会** (2018年9月19-22日, 奈良).
 - 9) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki M, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Yonghwan Kim, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology “Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation” (34th Radiation Biology Center International Symposium)** (2018年11月10-12日, 京都).
 - 10) Mochizuki AL, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M. Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology “Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation” (34th Radiation Biology Center International Symposium)** (2018年11月10-12日, 京都).
 - 11) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **2018 Gordon Research Conference Genomic Instability** (2018年7月22-27日, 香港).
 - 12) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **3rd DNA Replication/Repair Structures and Cancer Conference** (2018年2月11-15日, メキシコ・カンクン).
 - 13) 高田穰. 「ファンコニ貧血経路による染色体ストレス応答制御」「新規ファンコニ貧血遺伝子 RFWD3 による相同組換え修復制御メカニズム」. **神戸大学大学院講義&セミナー 現代の生物学 II 招待講演** (2017年12月22日, 神戸).
 - 14) Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. (Invited lecture) (2017年12月14日, 台湾).
 - 15) 勝木陽子, 安倍昌子, H. van Attikum, 中田慎一郎, 鐘巻将人, Kim Y, 高田穰. ICL 修復因子 SLX4 は RNF168 依存的なユビキチン化経路を介して損傷部位に集積する(ワークショップ). **ゲノム恒常性維持機構の破綻と疾患発症の分子メカニズム(3PW02)** (招待講演). **2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 / 第40回日本分子生物学会年会** (2017年12月6-9日, 神戸).
 - 16) 岡本裕介, 岩寄航, 高橋数冴, 久郷和人, 小田有沙, 河合秀彦, 佐藤浩一, 小林航, 逆井良, 高折晃史, 山本卓, 鐘巻将人, 田岡万悟, 磯部俊明, 胡桃坂仁志, 印南秀樹, 太田邦史, 石合正道, 高田穰. 複製ストレスにおける染色体脆弱部位への R-Loop 依存性 FANCD2 集積メカニズム. **第40回日本分子生物学会年会** (2017年12月6-9日, 神戸).
 - 17) 松井美咲, 木村祐輔, 安倍昌子, 石合正道, 堀

- 利行, 高田穰, Jackson S, 西良太郎. 核内構造体に局在する因子による相同組換え修復制御「遺伝的組換えの分子メカニズムとその生理的機能と技術応用」(ワークショップ). **第40回日本分子生物学会年会** (2017年12月6-9日, 神戸).
- 18) L. Mochizuki A, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M, Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. **日本遺伝学会第89回大会** (2017年9月13-16日, 岡山).
- 19) Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. **1st International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology (isRTB-2017)** (2017年10月31日-11月1日, 中国・深圳).
- 20) 高田穰. ファンコニ貧血とゲノム損傷修復因子: 患者サンプル解析による希少疾患病態解明を目指して. **金沢大学薬学シンポジウム 2017** (2017年10月6日, 金沢).
- 21) 高田穰. 「ファンコニ貧血の原因遺伝子探索と相同組換えの新規メカニズム」. **名古屋大学平成29年度基盤医学特論** (招待講演) (平成29年9月21日, 名古屋).
- 22) Knies K, Inano S, J. Ramírez M, Ishiai M, Surrallés J, Takata M, and Schindler D. Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia. **29th Annual Fanconi Anemia Scientific Symposium** (2017年9月14-17日, 米国・アトランタ).
- 23) Inano S, Sato K, Katsuki Y, Knies K, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. **Center for Genomic Integrity at UNIST invited lecture** (2017年6月27日, 韓国・蔚山).
- 24) Takata M. Regulation of homologous recombination repair by a novel Fanconi anemia E3 ligase RFWD3/FANCW. **6th US-Japan DNA Repair Meeting** (2017年5月17-21日, 米国・パークレー).
- 25) Inano S, Sato K, Katsuki Y, Knies K, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3. **FEBS workshop Nucleotide excision repair and crosslink repair - from molecules to mankind** (2017年5月7-11日, スロバキア).
- 26) Takata M. Pathogenesis of Fanconi anemia: an update. **INTERNATIONAL CONFERENCE ON "REVOLUTION OF LABORATORY MEDICINE IN MODERN BIOLOGY"** (招待講演) (2017年2月15-17日, ムンバイ).
- 27) 高田穰. 新規ファンコニ貧血原因遺伝子であるRFWD3/FANCWの相同組換え修復における役割の解明. **第8回群馬大学 Genome Damage Discussion Group セミナー** (招待講演) (2016年12月21日, 前橋).
- 28) Takata M. "Genetic basis for childhood bone marrow failure and malignancies" A novel Fanconi anemia gene regulates ICL repair and homologous recombination. **第58回日本小児血液・がん学会学術集会シンポジウム** (招待講演) (2016年12月15-17日, 東京).
- 29) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 石合正道, 中田慎一郎, 胡桃坂仁志, 高田穰. 新規ファンコニ貧血遺伝子RFWD3による相同組換え修復制御メカニズム. **九州大学薬学部・藤田雅俊研究室研究セミナー** (招待講演).
- 30) Inano S, Sato K, Knies K, Katsuki Y, Nakada S, Takaori-Kondo A, Ishiai M, Schindler D, Kurumizaka H, Takata M. Novel Fanconi anemia E3 ligase RFWD3 promotes removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites during ICL repair. **28th Annual Fanconi Anemia research frund Scientific Symposium**. (2016年9月15-18日, ワシントン・ベルビュー・米国).
- 31) Yabe M, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Shimizu T, Takakura H, Koh K, Ito E, Kojima S, Hira A, Takata M and Yabe H. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in Japanese Fanconi anemia patients. **28th Annual Fanconi Anemia research frund Scientific Symposium**.

(2016年9月15-18日, ワシントン・ベルビュー・米国).

- 32) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 石合正道, 中田慎一郎, 胡桃坂仁志, 高田穰. 相同組換えにおけるRPAおよびRAD51の動態制御はRFWD3によるユビキチン化に依存する. **第75回日本癌学会学術総会 シンポジウム18 がん**における染色体・ゲノム不安定性の分子基盤 (2016年10月6-8日, 横浜).
- 33) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 中田慎一郎, 石合正道, 胡桃坂仁志, 高田穰. An E3 ligase RFWD3 is a critical component that facilitates RPA and RAD51 dynamics in homologous recombination. 放射線・ゲノムストレスに対抗する多彩な生命システムの解明に向けて. **放射線影響学会第59回大会 (ワークショップ)** (招待講演) (2016年10月26日, 広島).
- 34) 石合正道. 放射線・ゲノムストレスに対抗する多彩な生命システムの解明に向けて. **放射線影響学会第59回大会 (ワークショップ)** (2016年10月26日, 広島).
- 35) 田部井由依, 大橋由佳, 坂本裕貴, 小摩木里奈, 穀田哲也, 勅使河原愛, 飯島健太, 高田穰, 小松賢志, 田内広. 損傷応答キナーゼ活性が相同組換え修復に与える影響. **放射線影響学会第59回大会** (2016年10月26-28日, 広島).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

