

分裂酵母のDNA二重鎖切断修復機構を形成する遺伝子ネットワークの解析

●岩崎 博史

横浜市立大学大学院国際総合科学研究科

〈研究の目的と進め方〉

DNA二重鎖切断は、遺伝情報の大量欠失を引き起こし、生存を脅かす、直接的な要因となりうるが、相同組換えと非相同的末端結合反応の2つの主要経路によって、生物はその危機的状況を克服する。生物は、相同組換えと非相同的末端結合反応の2つの主要経路によって、その危機的状況を克服する(図1)。これらの修復機構は、ゲノム構造の安定性を規定している重要な遺伝的システムのひとつであるが、未だどの生物種においても、それらの全体像が正確に解明されていない。

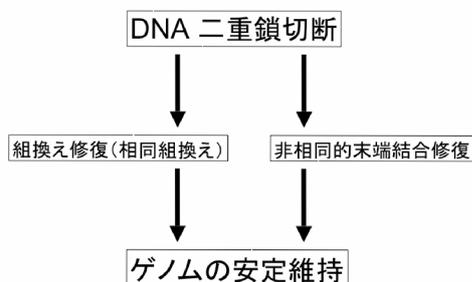


図1. DNA二重鎖切断における2つの修復経路

二つのDNA二重鎖切断修復経路のうち、出芽酵母においては、相同組換えによるDNA修復機構が優勢で、詳しく解析されている。一方、ヒトを含めた高等セキツイ動物においては、相同組換えよりも非相同的末端結合反応による修復機構の方が優勢であることがわかっている。この事実は、出芽酵母の実験系で相同組換え機構を研究するのは有利であるけれど、二つの主要経路からなる二重鎖切断修復機構の全体像を理解するには、出芽酵母による研究だけでは不十分であることを示している。一方、汎用されているもう一つの真核微生物である分裂酵母のDNA二重鎖切断修復は、出芽酵母のそれと異なり、セキツイ動物型である。分裂酵母は、細胞周期や細胞分裂の研究に適した材料であり、DNA損傷チェックポイント解析が非常に進んでいるが、一方、DNA修復の機構の解析は非常に遅れている。特に、二重鎖切断修復機構は、出芽酵母のアナロジーでしかとらえられておらず、実験的事実や証拠は非常に乏しい。本研究は、DNA二重鎖切断修復にかかわる遺伝子を総括的に同定し、分裂酵母におけるDNA二重鎖切断修復の全体像を遺伝的システムとして解明することを目的とした。

DNA二重鎖切断修復は、ゲノム構造の安定性を規定している重要な遺伝的システムのひとつであり、分裂酵母のそれを解明することは、単にケーススタディーとして知見を蓄積するだけにとどまらず、ゲノム進化を考察する上で重要な知見をもたらすことが期待された。なぜなら、分裂酵母の多くの遺伝的システムは、出芽酵母のそれよりセキツイ動物に類似していることが判明しているからで、二重鎖切断修復機構も例外ではない。実際、我々は分裂酵母rhp57を同定し、ヒトXrcc3が出芽酵母

RAD57に相当することを発見していた(Tsutsui et al., Genetics, 2000)。このことは、進化のミッシングリングは、ヒトを含むセキツイ動物の単純モデル系を出芽酵母だけに負うのではなく分裂酵母の研究の必要性を示唆していた。

さらに、二重鎖切断修復機構のうち特に相同組換えは、減数分裂というユニークな細胞周期において、特別重要な役割を果たすよう進化してきたと考えられる。減数分裂期組換えの生物学的重要性はいうまでも無いことであるが、本申請研究では、ゲノム進化という視点から二重鎖切断修復機構の機能分化についても考察しようとした。

また、DNA二重鎖切断修復は、多数の遺伝子産物が協調的に働く反応で、遺伝子ネットワークという視点からも非常に興味深い。我々の研究グループは、本研究が開始される数年前から新たな分裂酵母の組換え遺伝子の候補を多数単離していた。本申請研究では、ゲノム情報を効率良く利用しながら、今までの研究を発展展開し、ゲノム生物学的に機能解析をしようとした。

これらの目的のために、1) 遺伝学的手法を駆使して、既知の二重鎖切断修復関連遺伝子の機能的相互作用のネットワークを解明するとともに、2) 既知遺伝子間のネットワークでは説明が付かないリンケージについては、新規遺伝子を同定して、全貌解明を図った。さらに、組換え修復の中心的な反応である、DNA鎖交換反応に関わる因子については、生化学的解析を通して、タンパク質相互作用の詳細を明らかにしようとした。

〈研究開始時の研究計画〉

- 1) rad2変異との二重変異で致死になる(slr変異株)の選択とその原因遺伝子の解析
ヒトFEN1ヌクレアーゼは、DNA複製におけるOkazakiフラグメントのプロセッシングに関与すると考えられている。その分裂酵母ホモログの構造遺伝子はrad2であるが、我々は、rad2遺伝子との合成致死変異株(Slr: synthetic lethal with rad2)を分離することによって、組換え欠損株が濃縮できることを報告していた(Tsutsui et al., Genetics, 2000)。申請時まで、約500株のSlr変異株を得ていたが、これらのなかで、DNA修復欠損の表現型が明瞭なものを選別し優先的に解析する。
- 2) rhp51と遺伝的相互作用する因子の同定とその遺伝的ネットワークの解明
上記の方法で最初に分離したslr2は、出芽酵母RAD57ホモログであることが判明しrhp57と命名した。他の生物種の解析から、RAD51(分裂酵母ではrhp51)グループ遺伝子に属することが予想された。そこで、Rad51グループにおける遺伝子間相互作用を徹底的に解析する。
- 3) Swi5経路の遺伝子ネットワークの解明
Swi5は接合型変換とDNA組換え修復両方に働くことが

知られていた。この遺伝子経路が組換え修復のどの経路に関与するのか、また、接合型変換と相同組換えとの関係はどうなっているのかを解析する。

4) 非相同的末端結合修復反応に関与する変異株の分離とその解析

非相同的末端結合反応に関与する変異株を選択する実験系を確立し、実際に分離し、遺伝学的な解析を行う。

5) 相同組換えと非相同的末端結合修復反応との機能分担と二重鎖切断修復経路の全体像

相同組換えと非相同的末端結合修復反応との機能分担について、遺伝学的手法を用いて解析し、二重鎖切断修復経路の全体像を明らかにする。

〈研究期間の成果〉

1) rad2 変異との二重変異で致死になる (slr変異株) の選択とその原因遺伝子の解析

2002年度までに、約500株のslr変異候補株のうち、表現型が明瞭な分離株を選別して、戻し交雑により数十株を純化した。これらの変異株のDNA修復欠損を指標にして原因遺伝子を同定した。以下にこれらの解析の纏めとして、同定した新規遺伝子を示す。

分離株	遺伝子	機能など
slr1	rad60	Non-smc5/6 サブユニット
slr2	rhp57	rad57/Xrcc3 オースログ
slr3	mcl1	Ctf4 オースログ
slr4	rad62	Non-smc5/6 サブユニット
slr5	fbh1	F-boxを持つ DNA ヘリケース
slr8	nbs1	ヒト nbs1 オースログ
slr9	sae2	Sae2 オースログ

Slr8変異株のDNA修復欠損の相補性を利用して、原因遺伝子をクローニングし。その結果、slr8は一次構造上、N末端側に、FHA、CRBTドメイン及び、C末端側にMRE11結合コンセンサス配列を有する613アミノ酸から成る新規タンパク質をコードしていることがわかった。変異株の遺伝学的解析から、Slr8は、Rhp51依存的組換え修復経路において、rad32とrad50と遺伝学的に協同して働くことが分かった。また、Rad32タンパク質と、C末端で物理的相互作用することを示した。以上のことから、slr8は、ヒトナイミーヘン症候群の原因遺伝子NBS1の分裂酵母ホモログであると考えられ、新たに分裂酵母nbs1と命名した。さらに、Slr8はテロメア長の維持や制御に重要な働きをしていることを明らかにした(以上の研究の一部は、静岡大学理学部上野勝博士との協同研究である)。

また、クローニングの結果、slr9遺伝子は新規組換え遺伝子であることが判明した。遺伝学的解析から、nbs1と同じエピスタシスに属すること、非常に低いながらも、出芽酵母SAE2と相同性を呈した。さらに、slr10変異株は、nbs1突然変異株の一種であり、多コピーのslr9によってDNA修復欠損がサプレッスされることがわかった。これらの事実は、slr9 (sae2) が、Rad50/Mre11(Rad32)/Nbs1複合体の構成する新たな組換え修復初期と非相同的末端結合反応の遺伝子ネットワーク形成することを示唆した。

slr1は、機能未知の新規遺伝子をコードしていた。

我々は、この遺伝子をrad60と命名して解析した。Rad60は、生育に必要な遺伝子であり、分離した変異は、機能が低下したものであった。DNA損傷に対して、Rhp51と二重変異株は、rhp51単独変異株と同様の感受性を示したことから、Rhp51経路で機能する遺伝子であることが示唆された。

SMCタンパク質は、ヘテロ2量体から形成され、長いコイルドコイルドメインと末端に位置する球状ATPaseドメインを特徴とする。これまでに、Smc1/3複合体は、染色体の凝縮に、Smc2/4複合体は染色体接着に関与することが知られていたが、Smc5/6複合体の機能は不明であった。rad60とsmc6とのエピスタシス解析から、両者は同じ経路で働くことを明らかにした。

(Morishita et al. 受付番号0303201657)。

slr4も、機能未知の新規遺伝子をコードしており、rad62と命名した。Rad62は生育に必要な遺伝子であった。DNA修復能において、rad62-1変異とrhp51とは、エピスタティックであることから、Rad62はRhp51経路で機能する遺伝子であることが示唆された。Rad62とrad60, smc6, brc1と遺伝学的関係が観察された。また、Smc5-6複合体と物理的相互作用も観察された。以上の結果、Rad62は、Rad60と同様に、新規Non-smc5/6 サブユニットを構成しているものと予想された。

slr3は、以前に同定されていたmcl1をコードしていた。Mcl1タンパク質は、Ctf4/SepBファミリーのタンパク質である。我々は、DNAポレメラーゼ α との、遺伝学的且つ物理学的相互作用を明らかにした。様々な解析結果をもとに、Mcl1は、不連続鎖の合成、岡崎断片のプロセッシング、DNA修復に関与する多機能タンパク質であることを示した。

slr5は、F-boxを持つDNAヘリケースをコードしていた。このオースログは、出芽酵母には、存在せず、ヒトやマウスには存在した。韓国のグループが生化学的手法でヒト細胞から同定していたヘリケースの分裂酵母オースログであることがわかり、Fbh1と命名した。Fbh1は、遺伝学的解析から、rhp51経路の組換え修復に関与することがわかった。この遺伝子は、通常の生育には必須ではないにしろ、定常期にはいると、生存率が著しく減少した。また、Srs2やRqh1ヘリケースが存在しないと、この遺伝子の欠損株は致死となった。fbh1 srs2 及びfbh1rqh1二重変異株の致死性は、rhp57欠損変異によって抑圧された。その他、様々な遺伝学的細胞生物学的解析の結果、fbh1は、rhp51の働いたあと、機能することが示唆された。

2) rhp51 と遺伝的相互作用する因子の同定とその遺伝的ネットワークの解明

Rad51パラログは、Rad51と相同配列を持つタンパク質で、Rad51タンパク質の機能を補佐する役割が示唆されている。これまでに、出芽酵母Rad55, Rad57, やセキツイ動物Rad51B, rad51C Rad51D Xrcc2, Xrcc3などが知られていたが、酵母と脊椎動物における対応関係は不明であった。我々は、slr2を解析して、一次配列上から、Rad51と相同性をもつこと、及び、遺伝学的機能解析から、分裂酵母Rad57 (Rhp57) であることを明らかにした。これまでに同定されたRad51パラログ間の進化的系統関係を解析した結果、Rad57 (Rhp57) がヒト Xrcc3 が相当することを発見した (Tsutsui et al., Genetics, 2000)。このことは、ヒトを含む脊椎動物の単純モデル系を出芽酵母だけに負うのではなく分裂酵母の研究の必要性を示唆していた。(以上の成果は、この研究領域が発足する以前の成果である)。本研究機関中、Rhp51やRhp57を含む、分裂酵母リ

コンビナーゼ複合体の相互作用を酵母2ハイブリッド方や免疫沈降法などを用いて明らかにした(図2)。

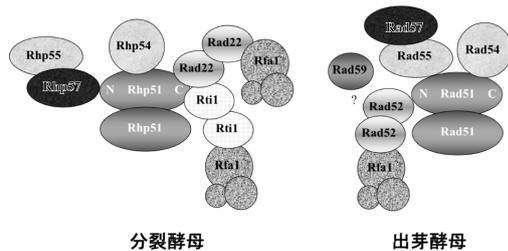


図2. 分裂酵母と出芽酵母におけるRad51複合体の比較

この解析で明らかになった特筆すべき相互作用は、Rhp57が直接Rhp51 (RAD51 ホモログ) と相互作用することである。なぜなら、出芽酵母ではRAD55を介してRAD51と相互作用するのに対して、ヒトなどの高等生物の場合は、RAD57ホモログを介して相互作用することが示されているからである。このことは、分裂酵母は、出芽酵母にまして真核生物における組換え修復系の普遍性を有することを示唆する (Tsutsui et al. 受付番号: 202201302)。

3) Swi5経路の遺伝子ネットワークの解明

Swi5は接合型変換とDNA組換え修復両方に働くことが知られていた。DNA修復欠損を指標にして、swi5遺伝子をクローニングしたところ、85アミノ酸からなる新規の小さいタンパク質をコードすることがわかった。Swi5は、出芽酵母からヒトまで高度に保存されていた。後の別グループの解析から、出芽酵母では、Sae3がこのタンパク質とホモログであることが報告された。遺伝学的解析から、Swi5が働く組換え修復は、Rhp51依存的で、且つ、Rhp55/57とは並行な経路であることが明らかになった。すなわち、分裂酵母Rhp51依存組換え修復経路には、2つの平行な経路 (Rhp55/57及びSwi5) の存在することを示唆している。

酵母2ハイブリッド法や免疫沈降法などにより、Swi5はSwi2と結合し、Swi2は、Rhp51と直接的に結合することを示した。また、Swi2は、Swi6と直接的に結合することを明らかにした。Swi6は、分裂酵母におけるヘテロクロマチン構成タンパク質HP1ホモログであり、エピジェネティクスにおいて非常に重要な働きをしていることがわかっている。これらのタンパク質複合体は、接合型変換の時に特異的に形成され機能することを示した。我々の論文発表のあと、アメリカのグループは、Swi5-Swi2-Swi6相互作用が、接合型変換時のドナーの選択に重要な働きをしていることを示した。

一方、組換え修復時に働くSwi5のパートナーSfr1 (Swi five dependent recombination repair) を発見して、命名した。Sfr1はSwi2のC-末端側と相同性を有するパラログで、Swi5とRhp51の結合を仲介するタンパク質である。

以上のことから、分裂酵母の組換え修復と接合型変換に関与する3つもRhp51経路を明らかにし(図3)、PNASに報告した。

(Akamatsu et al. 受付番号: 0403261245)

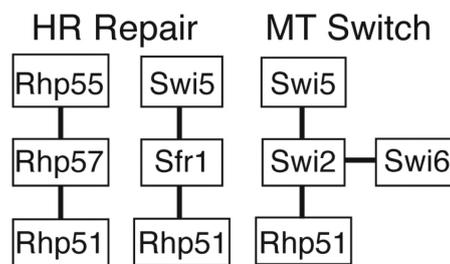


図3. 分裂酵母におけるRhp51が関与するDNA再編成の経路。Rhp57はRhp55とヘテロ二量体を形成することが既にわかっている。Rhp51が簡素するDNA組換えの経路において、Rhp55/57とSwi5/Sfr1は、損傷時の組換え修復に関与し、Swi2-Swi5-Swi6は、接合型変換のDNA組換えに働く。3つの経路は、それぞれ独立して働く。

Rad51やDmcl1は、DNA鎖交換反応を触媒するエンジンタンパク質でリコンビナーゼと呼ばれている。しかし、真核生物のリコンビナーゼは、それ単体では非常に活性が低く、メディエーターと呼ばれるアクセサリー因子が補助することによってその活性が発揮されることが知られている。これまでに、Rad52やRad55/57複合体がメディエーターの機能を持つことが知られていた。我々の結果は、Swi5/Sfr1やSwi5/Swi2が、新規のリコンビナーゼメディエーターである可能性を示唆している。このことをin vivo及びin vitroで、検証した。

Swi5にEFPタグを付けて、細胞内の局在を調べた。Swi5は、核内に拡散して存在する分子と集合体 (focus) を形成して存在分子があったSwi5集合体は、Swi2集合体、Swi6集合体と共局在した。また、Swi2集合体とSwi6集合体は、共局在した。Swi6はヘテロクロマチン領域に局在することが知られているので、Swi2-Swi5-Swi6は、複合体を形成しMat座位に局在していると考えられた。Swi5の集合体は、Swi2欠損株では、観察されなかった。

一方、sfr1は、通常の培養条件下では、核内で拡散して存在した。細胞にDNA損傷を与えると、Sfr1は、集合体を形成した。核局在、及び集合体形成には、Swi5の機能が必須であった。Swi2欠損株で観察されるSwi5は、DNA損傷によって、集合体を形成した。Sfr1及びSwi5のDNA損傷誘導型集合体は、Rhp51のDNA損傷誘導型集合体と共局在した。

Rhp51のDNA損傷誘導型集合体は、rhp57及びswi5の単独変異で、形成能が低下した。rhp57 swi5二重変異では、ほとんど形成されなかった。以上の結果は、swi5/Sfr1は、rhp55/57と同様な機能、すなわち、Rhp51メディエーター活性を有することを示唆する。実際、精製したタンパク質を用いた解析から、Swi5-Sfr1-Rhp51は、複合体を形成すること、Rhp51のリコンビナーゼ活性を活性化することを明らかにした (投稿準備中)。

以上の結果は、Swi5-Sfr1は、Rhp55-57複合体とどのような機能を有していることを示唆している。しかし、細胞内では、なんらかの機能的差異が存在することが予想される。そこで、この機能差異を明らかにするために、組換え修復産物を解析することによって、この問題にアプローチした。HOエンドヌクレアーゼの切断部位を導入したミニ染色体を分裂酵母細胞に導入した。このHOエンドヌクレアーゼによって生じたDNA二重鎖切断は、第3染色体上の相同領域との組換え修復で修復されるか、非相同的末端修復経路によって修復されるか、もしくは、修復されないでミニ染色体を失うか、3通りが考えられ

る。また、組換え修復で修復される場合でも、交差型や遺伝子変換型など、何種類かの修復様式が予想される(図4)。

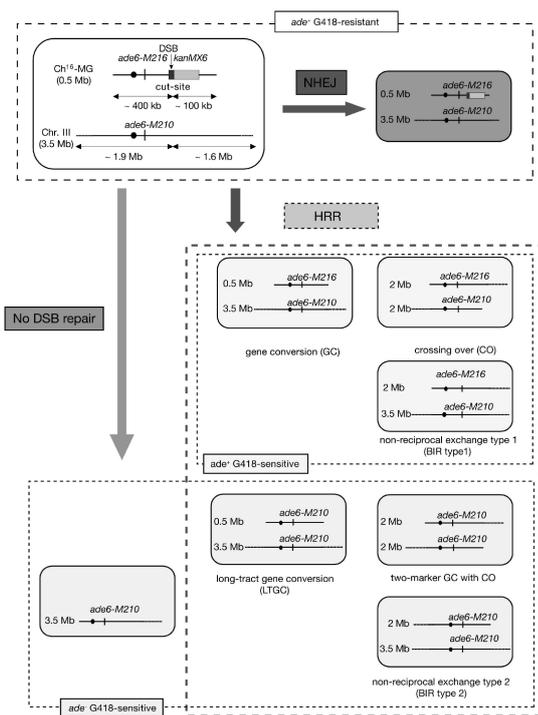


図4. DNA 二重鎖切断反応のアッセイシステム。第3染色体には、*ade6-210* が存在し、この染色体と相同なミニ染色体上に、HO エンドヌクレアーゼの切断部位、*ade6-216*、G418 耐性遺伝子がコードされている。このテスター株は *ade+* かつ G418 耐性である。DNA 二重鎖切断によって、様々な修復がなされるが、その結果、*ade* と G418 の2つのマーカーに関して、異なる遺伝的マーカーをもったコロニーが生じる (*ade+* かつ G418 耐性、*ade+* かつ G418 感受性、*ade-* かつ G418 感受性)。遺伝的マーカーでクラス分けしたのち、染色体のサイズをパルスフィールド電気泳動によって解析し、修復様式を決定した。

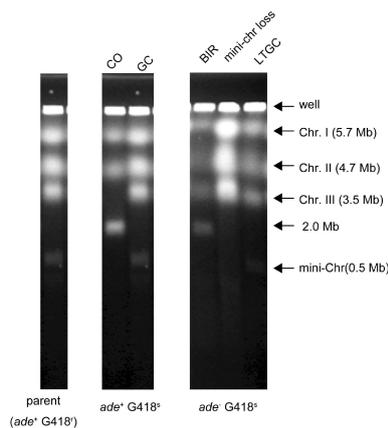


図5. パルスフィールド電気泳動による組換え体染色体の解析。

最初、生じたコロニーを遺伝的マーカーによってクラス分けしたのち、それぞれのクラスから無作為に数十個のコロニーを抽出し、それぞれの染色体をパルスフィールド電気泳動によって(図5を参照のこと)、解析することによって修復様式が決定される。

これらの解析の結果を表1に示す。

表1. DNA 二重鎖切断アッセイの纏め

遺伝子型	NHEJ	HRR	ミニ染色体喪失
野生型	11.0±2.5	73.3±2.7	15.7±0.6
<i>rhp51Δ</i>	16.1±0.6	21.2±1.6	62.7±1.8
<i>rhp57Δ</i>	21.2±3.5	32.7±3.1	46.1±3.6
<i>swi5Δ</i>	32.5±2.9	39.0±1.7	28.5±1.3
<i>sfr1Δ</i>	24.4±4.4	42.7±3.2	32.9±3.2
<i>swi5Δ rhp57Δ</i>	24.2±6.1	18.2±4.6	57.6±6.2

この結果は、Rhp51 経路において、Rhp57経路と Swi5/Sfr1経路がredundantに働くことを示唆している。表2では、組換え修復による組換え体の出現頻度について示す。この結果は、いくつかの興味深い事実を示唆している。

- i) 野生型において、組換え修復のほとんどが遺伝子変換型である。低頻度ながら、交差をとまなう。
- ii) *rhp51Δ* 株では、遺伝子変換型組換えが大幅に減少する。また、交差型組換えは全く出現しなかった。一方、LTGCは約2倍上昇した。
- iii) *rhp57Δ* 株は、*rhp51Δ* 株程ではないが、遺伝子変換型組換えが大幅に減少する。また、交差型組換えは全く出現しなかった。一方、LTGCは最も上昇した。
- iv) *swi5Δ* 株は、遺伝子変換型組換えと交差型組換えが、約半分程度に減少していた。一方、LTGCは*rhp51Δ* 株程度に上昇していた。

表2. 組換え型修復の内訳

遺伝子型	GC	CO	LTGC	その他
野生型	56.2 ± 3.4	6.1 ± 1.4	7.5 ± 0.2	3.5 ± 1.7
<i>rhp51Δ</i>	4.6 ± 0.7	NO	14.3 ± 0.9	2.2 ± 1.8
<i>rhp57Δ</i>	9.3 ± 0.8	NO	23.1 ± 3.0	0.3 ± 1.1
<i>swi5Δ</i>	22.7 ± 1.5	2.1 ± 0.9	13.7 ± 0.8	0.6 ± 0.5
<i>sfr1Δ</i>	25.7 ± 2.1	1.5 ± 0.6	15.5 ± 2.3	NO
<i>swi5Δ rhp57Δ</i>	3.0 ± 0.5	NO	14.2 ± 4.5	1.0 ± 0.8

GCは交差を伴わない遺伝子変換型、COは交差を伴う組換え型を、LTGCは、2つのマーカーが変化する遺伝子変換型を示す。

以上の結果は、交差型組換えには、Rhp51及びRhp57の機能が必須であり、Swi5/Sfr1は必ずしも必要でないことを示している。この結果は、2つのメディエーターが組換え体生成において、異なった機能をはたしていることを示唆している。これらの結果を纏めてモデルを構築し図6に示した。

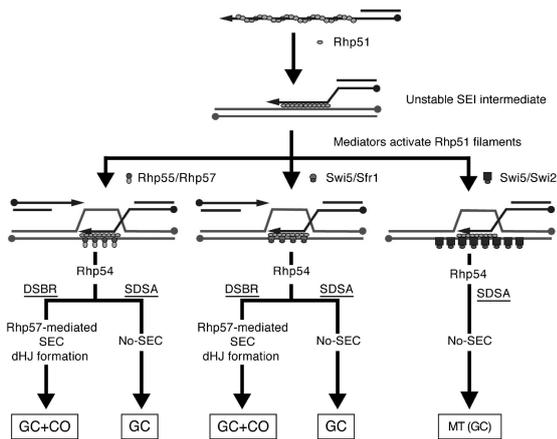


図6. 3つのメディエーターの機能のモデル。Rhp55/57 は、DSBR モデルにしたがう2番目のホリデー構造を形成する際に働き、交差型の組換え体の形成に関与する。一方、Swi5/Sfr1 は、D-loop 形成のところにしか関与しない。よって、Swi5/Sfr1 複合体が存在しなくても、交差型組換え体は、生成される。また、Swi5/Swi2 複合体は、接合型変換のみ関与する(投稿中)。

- 4) 非相同期末端結合修復反応に関与する変異株の分離とその解析
 上述したnbs1及びSae2が、非相同期末端修復結合に関与する遺伝子である。
- 5) 相同組換えと非相同期末端結合修復反応との機能分担と二重鎖切断修復経路の全体像
 nbs1及びSae2は、相同組換えと非相同期末端修復結合の両方に関与することがわかった。どのような場合に、相同組換えと非相同期末端修復結合を使い分けているのか、現在解析中である。

〈国内外での成果の位置づけ〉

分裂酵母の減数分裂期組換え機構は、J. Kohli (スイス)、G. Smith (米国) 等が先駆的役割を果たしてきた。本研究は、体細胞分裂時における二重鎖切断修復機構の総合的解析である。本研究から、多数の組換え修復変異体を分離し、多くの新規遺伝子を同定した。組換え修復の変異株のコレクションとしては、世界的にも卓越している。

分裂酵母の系は、出芽酵母に比べて、セキツイ動物の反応メカニズムに近いことが知られており、分裂酵母における研究がヒト遺伝病の分子病態を考えるうえでは、非常に有効なモデルとなるであろう。我々が見つけた分裂酵母nbs1もナイミーヘン症候群の理解に大きく貢献するものと思われる。また、Sae2を発見しヒトでのホモログの同定と機能解析が期待される。

swi5の解析を通して、新規組換え遺伝子sfr1を発見した。これらの遺伝子は、出芽酵母からヒトまで保存されており、今後は、高等生物での機能解析が待たれる。また、Rhp51メディエーターの機能的差異を初めて明らかにした。ヒトなど複数存在するメディエーターの機能解析の国内外の研究のさきがけになるであろう。

また、ヘテロクロマチンタンパク質Swi6 (HP1)が、接合型変換時の組換えに直接関与することを示しており、染色体の高次構造と組換え制御の関連について、国内外から注目された。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

非相同期末端結合に関わる新規因子の検索について思

うように進まなかった。DNA二重鎖切断に対する修復欠損株を分離すれば、そのなかに、相同組換えや非相同期末端結合に関わる変異株が両方とれてくると予想したが、実際は、相同組換え、もしくは、相同組換えと非相同期末端結合両方に関与する変異株がほとんどで、非相同期末端結合だけに関わる因子を同定することが出来なかった。

〈今後の課題〉

- ・これまで同定してきた因子の分子機能を明らかにする。
- ・非相同期末端結合に関与する変異を優先的に同定する実験系を構築して、新たに変異株のスクリーニングをすべきである。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1) 論文

受付番号：202201302

Tsutsui Y, Khasanov FK, Shinagawa H, Iwasaki H, Bashkirov VI. Multiple interactions among the components of the recombinational DNA repair system in *Schizosaccharomyces pombe*. *Genetics* (2001) 159:91-105.

受付番号：202201314

Hishida T, Iwasaki H, Ohno T, Morishita T, Shinagawa H. A yeast gene, MGS1, encoding a DNA-dependent AAA(+) ATPase is required to maintain genome stability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2001) 98:8283-8289.

受付番号：0303201657

Morishita T, Tsutsui Y, Iwasaki H, Shinagawa H. The *Schizosaccharomyces pombe* rad60 gene is essential for repairing double-strand DNA breaks spontaneously occurring during replication and induced by DNA-damaging agents. *Mol. Cell. Biol.*, 22 (10), 3537-3548 (2002).

受付番号：0303201718

Hishida T, Ohno T, Iwasaki H, Shinagawa H. *Saccharomyces cerevisiae* MGS1 is essential in strains deficient in the RAD6-dependent DNA damage tolerance pathway. *EMBO J.* 21(8), 2019-2029 (2002).

受付番号：0403261245

Akamatsu Y, Dziadkowiec D, Ikeguchi M, Shinagawa H, Iwasaki H. Two different Swi5-containing protein complexes are involved in mating-type switching and recombination repair in fission yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100, 15770-15775 (2003).

2) データベース/ソフトウェア

無し

3) 特許など

無し

4) その他

無し