九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

アルキル化塩基$ O^6- $メチルグアニンがひき起こすアポトーシスの誘導機構

日髙, 真純
九州大学大学院医学研究院基礎放射線医学分野

https://doi.org/10.15017/7961

出版情報：福岡醫學雜誌. 98 (8), pp.305-311, 2007-08-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

総　　説

アルキル化塩基 O^6-メチルグアニンがひき起こすアポトーシスの誘導機構

九州大学大学院医学研究院 基礎放射線医学分野
日　髙　真　純

はじめに

生体内での代謝反応やアルキル化剤などの化学物質によってDNA上の塩基は様々なアルキル化修飾を受ける．その中のひとつ O^6-メチルグアニン（O^6-meG）はDNA複製を阻害しない小さな傷で，修復されなければ突然変異を誘起する修飾塩基である．突然変異の蓄積はがんをひき起こすことが知られているが，実際 O^6-meGを修復する酵素を欠くマウスでは低濃度のアルキル化剤投与により多くのがんが発生する．このマウスはアルキル化剤の致死作用に対して高感受性を示し，高濃度のアルキル化剤投与により死亡する．このマウスを解剖して組織を調べると，骨髄や腸管上皮などの特に増殖の盛んな組織が著しい損傷を受けることがわかった．ここ10年ほどの多くの研究により，この組織損傷はDNA中に O^6-meGを持つ細胞でひき起こされるアポトーシスに起因しており，そのアポトーシス誘導にはミスマッチ修復タンパク質が不可欠であることが明らかになってきた．さらに，ミスマッチ修復タンパク質を欠損してアポトーシスを誘導することが出来なくなったマウスではアルキル化剤投与後さらに多くのがんを生じたことから，このアポトーシスが，変異原性の O^6-meGをDNA上にもつ細胞を排除することにより，発がん抑制において重要な役割を果たしていることが明らかになってきた．

この総説では，アルキル化DNA損傷に対する生体のもつ二つの防御機構，すなわちDNA修復とアポトーシスの意義について述べ，さらに，最近我々が明らかにしたミスマッチ修復タンパク質による O^6-meGとチミンのミスマッチ塩基対の認識機構の役割について紹介する．アルキル化剤による細胞死誘導は，臨床レベルでもダカルバジンやテモゾロミドなどを用いた抗がん療法として実際に使用されており，このアポトーシス誘導機構の理解は医学的にも重要である．

1．O^6-メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ（MGMT）とミスマッチ修復タンパク質

アルキル化剤処理によってDNA上に生じた O^6-meGに対しては，複製に際してシトシン以外にチミンが取り込まれやすいために，2回のDNA複製反応を経ることによりG：CからA：Tへの突然変異を引き起こす[1)2)]（図1）．このような突然変異を抑制するために，生物は大腸菌からヒトに至るまで高度に保存されたDNA修復酵素 O^6-メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ（MGMT）を有している．この酵素は O^6-meGのメチル基を酵素自身のシステイン残基に転移することにより O^6-meGを元のグアニンに修復する[3)4)]．この修復酵素を欠損した *Mgmt* ノックアウトマウスは低濃度のアルキル化剤投与により野生型のマウスでは見られない胸腺腫や肺腺腫を生じることから，MGMTが生体内において発がんを抑制していることがわかる[5)6)]．それと同時に，このマウスはアルキル化剤の致死作用に対して高感受性を示す．当初は，*Mgmt* の欠損によりDNA上に生じた O^6-meGによって突然変異が蓄積し，その結果として細胞死がひき起こされると考えられた．ところがその後の解析で，この細胞死は突然変異の結果ではなく，O^6-meGがひき起こす積極的なアポトーシスであり，このアポトーシス誘導が第二の発がん抑制システムとし

Masumi HIDAKA
Department of Medical Biophysics and Radiation Biology, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University
Apoptosis Induced by Base Mismatches

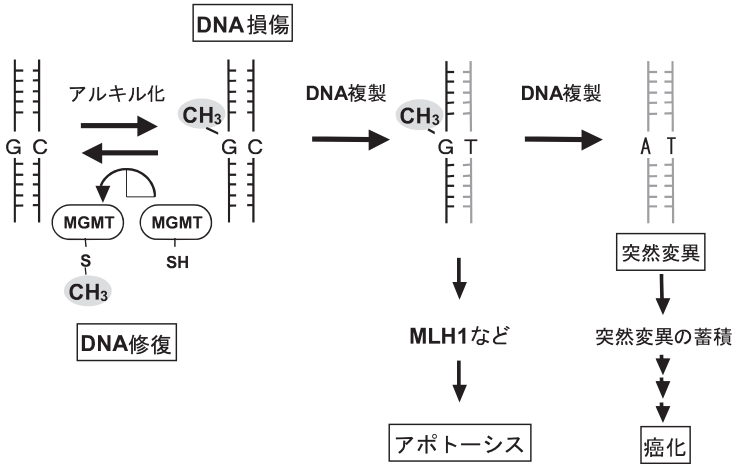

図 1 O^6-メチルグアニン (O^6-meG) による突然変異とがん化の誘導とそれを抑制する機構
DNA の黒い線と灰色の線は，それぞれ DNA 複製時の親鎖と娘鎖を表す．

て働いていることが明らかになってきた．

このことは *Mgmt* 欠損マウスにミスマッチ修復遺伝子の一つである *Mlh1* の欠損を加えた二重欠損マウスの解析により明らかになった[7)8)]．この二重欠損マウスはアルキル化剤に対して野生型マウスと同程度の抵抗性を獲得したが，それにもかかわらず高頻度にがんを発生した．この結果は，*Mgmt* 欠損マウスにおいて見られたアルキル化剤投与により誘導されるアポトーシスは突然変異の蓄積の結果ではなく，ゲノムに蓄積した O^6-meG そのものが MLH1 に依存してアポトーシスを誘導することを意味している．これらの結果からアポトーシスにおけるミスマッチ修復タンパク質の重要性がクローズアップされてきた．

ミスマッチ修復とは文字通り DNA 複製の過程で生じたミスマッチ塩基や一塩基から数塩基のループアウトを修復する反応である．大腸菌においてよく解析されていて，今ではおよそ 11 個のタンパク質を用いてこの反応を試験管内において再現することも可能である[9)]．その中で MutS と MutL タンパク質は DNA 上のミスマッチ塩基を認識する上で重要な因子である．損傷認識の後，他の酵素の働きによりミスマッチ DNA の切り出しと生じたギャップ領域の DNA 合成が行われ，修復は完了する．ヒト細胞からも MutS と MutL に相当する機能複合体が同定されており，それぞれ MutSα と MutLα と呼ばれている[10)]．MutSα は MutS ホモログである MSH2 と MSH6 のヘテロ二量体，MutLα は MutL ホモログである MLH1 と PMS2 のヘテロ二量体によって構成されており，ともに大腸菌の場合と同様にミスマッチ塩基の認識において重要な働きをしている[11)~14)]．このように高等生物においても，ミスマッチ修復タンパク質のミスマッチ修復反応における機能はよく解析されているが，O^6-meG に起因するアポトーシス誘導における機能は未だよくわかっていない．そこで我々は，アポトーシス誘導の初期反応であるミスマッチ修復タンパク質による O^6-meG の認識機構を生化学的に解析した[15)]．

2．ミスマッチ修復タンパク質による O^6-meG ミスマッチ塩基対の認識機構

実験材料としては MGMT を欠損しているヒト培養細胞株 HeLa MR を用いた．この細胞は，低濃度のアルキル化剤 *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) 処理によりゲノム DNA 上に O^6-meG を特異的に蓄積させることができ，容易にアポトーシスを誘導することが可能である．そこで，この過程でのミスマッチ修復タンパク質による O^6-meG の認識様式の解析を，抗 MSH2 抗体を用いた免疫沈降法により行うことにした．MSH2 と他のミスマッチ修復タンパク質の相互作用は，免疫沈降画分中に目的のタンパク質が共沈殿しているかをイムノブロット法により解析する．この時，O^6-meG 認識タンパク質複合体は不安定であることが予想されたので，アルキル化剤で処理された細胞を回収する時に化学架橋剤を用いてタンパク質

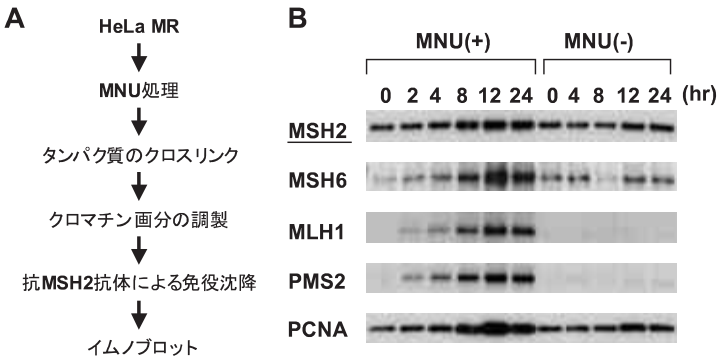

図 2　MNU剤処理により形成されるミスマッチ認識タンパク質複合体
(A) 複合体同定のための実験手順を模式的に示す．(B) MNU にて処理された細胞のクロマチン画分に対して抗 MSH2 抗体を用いた免役沈降を行い，その画分を SDS-PAGE により分離後，ミスマッチ修復タンパク質と PCNA に対する特異的抗体によりタンパク質相互作用を解析した．

複合体の安定化を行った．また，O^6-meG の認識反応はゲノム上で行われる反応であるので，免疫沈降実験のための細胞抽出液としてクロマチン画分を用いた（図 2 A）．図 2 B に実際のタンパク質複合体のイムノブロットによる解析結果を示す．MSH2 タンパク質は，MNU 処理を行っていない細胞内においても MSH6 と相互作用して MutSα を形成しており，さらに DNA 複製反応に必須な因子である Proliferating Cell Nuclear Antigen（PCNA）とも相互作用していることがわかった．MNU の処理によりこの相互作用はさらに増大し，さらに MLH1 と PMS2 タンパク質（MutLα）が MutSα-PCNA 複合体と新たに相互作用し，少なくとも 5 つのタンパク質から構成される O^6-meG 認識複合体が形成されることがわかった．この O^6-meG 認識複合体形成における二段階の様式は，MutSα-PCNA 複合体が MLH1 を欠損した細胞のクロマチン上においても形成されること，また MSH2 を欠損した細胞のクロマチン上には MNU 処理後も MutLα が結合しないことからも確認できた．

前述のように，アルキル化剤投与した *Mgmt* ノックアウトマウスにおいてみられる細胞死は骨髄や腸管

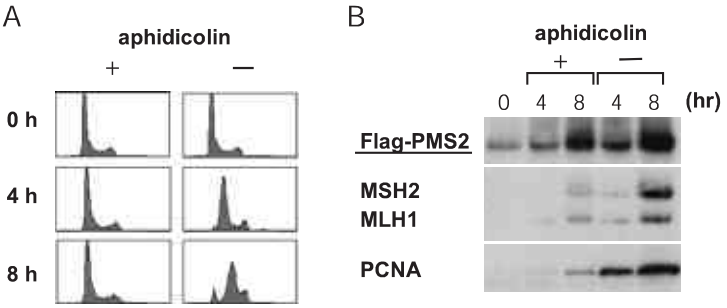

図 3　DNA 複製阻害によるミスマッチ認識タンパク質複合体形成の低下
(A) Flag-PMS2 を安定に発現する HeLa MR 細胞をアフィディコリンにて細胞周期の G1/S 期に同調後，MNU 処理を行った．その後，アフィディコリンの存在下と非存在下にて培養を継続し，0，4，8 時間後に細胞を回収しフローサイトメーターにより細胞周期の解析を行った．(B) (A) のサンプルのクロマチン画分に対して，抗 Flag 抗体を用いた免役沈降実験を行った．その後，MSH2，MLH1，PCNA との相互作用をイムノブロットにより解析した．

上皮のような細胞増殖の盛んな組織において高頻度に観察される．また，O^6-meG 認識複合体の構成成分に DNA 複製因子である PCNA が含まれていることから，アポトーシスの誘起には DNA 複製が必要ではないかと考えた．そこで，我々は DNA 合成酵素の阻害剤であるアフィディコリンの O^6-meG 認識複合体形成に及ぼす影響を調べた．Flag タグのついた PMS2 を安定に発現する HeLa MR 細胞をアフィディコリン存在下で 16 時間培養することにより細胞周期の G1/S 期に同調し，MNU 処理後，アフィディコリン存在下と非存在下で細胞の培養を続けると，前者の細胞は G1/S 期に同調したままであるが，後者の細胞では同調的に S 期へと細胞周期が進行する（図 3 A）．これらの細胞内での O^6-meG 認識複合体形成を，抗 Flag 抗体を用いた免疫沈降法にて調べた（図 3 B）．MNU 処理後アフィディコリンを除くと，細胞集団が S 期へと細胞周期を進行するのに伴い Flag-PMS2 と MSH2, MLH1, PCNA の相互作用が顕著に増大することが観察された．それに対して，アフィディコリン存在下で培養を継続し G1/S 期に細胞周期を停止させたままの細胞では，MNU 処理にもかかわらず複合体の形成は殆ど観察されなかった．これらの結果とミスマッチ修復タンパク質のミスマッチ DNA への高結合能を考え合わせると，ミスマッチ修復タンパク質は，MNU 処理によってゲノム上に生じた O^6-meG そのものではなく，DNA 複製を経て形成された O^6-meG とチミンのミスマッチ塩基対を認識していることが強く示唆された．

3．細胞周期チェックポイントの活性化とアポトーシス誘導

以前よりアルキル化剤にて処理された細胞では，アポトーシスが誘発される前に細胞周期の進行を G2/M 期にて停止することが知られていた[16]．Stojic らはドキシサイクリンの添加の有無により MLH1 タンパク質の発現調節が可能なヒト由来細胞 293T を構築し，それを用いて細胞周期チェックポイントの活性化に及ぼす MLH1 タンパク質の影響を調べた[17]．その結果，チェックポイントによる細胞周期の停止は MLH1 タンパク質に依存して起こること，さらに興味深いことに，アルキル化剤処理後一回目の細胞分裂を経た後の 2 回目の G2/M 期で起こることを明らかにした．彼らはアルキル化剤処理後の細胞周期チェックポイント関連タンパク質の挙動をイムノブロットにより観察し，ATM，ATR，CHK1，CHK2 がリン酸化されることを示した．中でも ATR と CHK1 は細胞周期チェックポイントの活性化において特に重要で，阻害剤等によりこれらのタンパク質の酵素活性が阻害された細胞では，G2/M 期での細胞周期の停止が起こらなくなることも明らかにした．

それでは，ミスマッチ修復タンパク質は O^6-meG：T のミスマッチ塩基対を認識後にどのようにして細胞周期のチェックポイントを活性化するのだろうか？　現在 2 つの異なるモデルが提唱されている．ひとつは「futile repair model」で，もう一つは「direct signaling model」である[18]．

(1) The futile repair model

このモデルは，ミスマッチ修復タンパク質が O^6-meG：T のミスマッチ塩基対を認識後にミスマッチ修復反応を試みる過程で生じる DNA 上の大きな傷が細胞周期チェックポイントを活性化するというものである．ミスマッチ修復反応は DNA 複製エラーで生じたミスマッチ塩基対の新生鎖を修復する反応であるが，O^6-meG：T のミスマッチ塩基対の場合は O^6-meG が鋳型鎖に存在するためにこの修飾塩基を切り出すことは出来ない．そのため，新生鎖にあるチミンを切り出しては修復 DNA 合成を行い再度 O^6-meG：T が形成されることになる．このような無意味な修復反応が何度も繰り返し起こる結果，その過程で DNA の二重鎖切断のような大きな傷が生じ，これが細胞周期チェックポイント活性化の原因になるというモデルである．

(2) The direct signaling model

このモデルでは，ミスマッチ修復タンパク質がミスマッチ修復と DNA 損傷によるアポトーシス誘導における 2 つの異なる機能を持つと考える．ここではミスマッチを認識するタンパク質複合体はアポトーシス誘導過程において損傷 DNA からのシグナルを次の分子に直接伝えるセンサーとして機能すると考える．futile repair model との明確な違いは，このモデルではミスマッチ修復タンパク質によるアポトーシス誘導はミスマッチ修復反応には依存しないという点である．

最近になり，この 2 つのモデルの議論に対する重要な発見が幾つかなされた．そのひとつは，MSH2 あるいは MSH6 に特定の変異を持つマウスの解析により得られた[19)20)]．これらのマウスは MSH2 あるいは MSH6 の ATP 結合部位またはその近傍に変異を持っており，ミスマッチ修復において重要な反応である MutSα による ATP の加水分解を行うことが出来ない．これらのマウス細胞からの抽出液を用いて解析したところ，この突然変異型の MutSα はミスマッチ塩基対をもつ DNA に対して正常な結合能を持っているにもかかわらず，ATP の分解が出来ないために DNA 修復活性を持たないことがわかった．驚くべきことはこの突然変異型の MutSα はアルキル化損傷によるアポトーシスを正常に誘導することができることであった．このことは，ミスマッチ修復タンパク質による細胞周期チェックポイントの活性化，そしてアポトーシス誘導にはミスマッチ DNA 修復反応は必要がないことを示している．

さらに最近，Yoshioka らは，MutSα と MutLα が O^6-meG：T ミスマッチ塩基対を含む DNA と結合することで，ATR を直接活性化することを強く示唆する実験結果を発表した[21)]．彼らは細胞の核抽出液と O^6-meG：T あるいは G：T ミスマッチ塩基対（前者はアポトーシスを誘導するの対し，後者はアポトーシスを誘導しない）を持つ DNA を試験管内で混合したところ，MutSα と MutLα はどちらの DNA にも効率よく結合した．それに加えて，O^6-meG：T を基質に用いた場合には，ATR とそのアダプタータンパク質である ATRIP も DNA に結合した．MutSα あるいは MutLα を欠損した細胞の核抽出液を用いた場合にはこれらの結合が見られなかったことから，ここでみられる ATR と ATRIP の DNA 上への結合はミスマッチタンパク質に依存していることがわかった．それに対して，G：T　ミスマッチ塩基対を持つ DNA を基質として用いた場合には，ATR と ATRIP の DNA 上への結合はみられなかった．さらに，O^6-meG：T を用いたときは CHK1 がリン酸化されるのに対し，G：T を用いたときにはそのリン酸化は見られず，DNA に結合した時にのみ ATR が活性化されていることがわかった．加えた O^6-meG：T ミスマッチ塩基対 DNA にはミスマッチ修復反応中に観察される特徴的な構造変化も観察されなかったので，O^6- meG：T ミスマッチ塩基対がひき起こすミスマッチ修復タンパク質による ATR の活性化はミスマッチ修復反応とは独立して起こることを強く示唆している．

まとめ

O^6-meG は塩基にメチル基が付加されただけの非常に小さな傷で，DNA 複製の進行を阻害しない．そのため，複製後に O^6-meG：T のミスマッチ塩基対が生じ，さらにもう一度複製が起こると G：C → A：T 突然変異が固定されることになる．突然変異の蓄積はがん化をひき起こすので，ミスマッチ修復タンパク質は O^6-meG：T のミスマッチ塩基対を認識してアポトーシスを誘導することにより突然変異を蓄積した細胞の出現を防ぎ，ひいてはがん細胞の発生を抑制していると考えられる．我々の実験結果からすると，定常状態において存在する MutSα と PCNA の複合体が DNA 複製過程で生じるエラーを監視し，それが O^6-meG：T ミスマッチ塩基対を認識すると速やかにその複合体上に MutLα を動員し，ミスマッチ認識複合体を形成する．この複合体がおそらくミスマッチ修復反応とは別に細胞周期チェックポイントを活性化しアポトーシス誘導シグナルを発信していると考えられる．その下流では，ミトコンドリアシグナルを介してカスパーゼ 9 の活性化，さらにアポトーシスの実行因子であるカスパーゼ 3 の活性化が起こり，細胞死に至ると考えられる（図 4）．

しかしこの過程には未だに多くの疑問が残されている．ミスマッチ修復タンパク質は O^6-meG：T および G：T ミスマッチ塩基対いずれも認識するのに，何故 O^6-meG：T の時のみ ATR を活性化するのであろうか？　O^6-meG：T を認識するミスマッチ認識複合体には，G：T ミスマッチの認識複合体には存在しない第三の因子が存在するのかもしれない．また，ミスマッチ修復タンパク質による O^6-meG：T の認識後，ATR は速やかに活性化されるにかかわらず，何故一回目の細胞周期は正常に進行し，次のサイクルの G2/M で初めて細胞周期は停止するのだろうか？　ここにも細胞周期チェックポイントの活性化を制御する未知の因子が存在する可能性が考えられる．現在我々は，遺伝学的手法を用いて O^6-meG によるアポトーシス誘導能に欠損を生じた多くの突然変異体を分離し，その解析を行っている．これらの解析を通

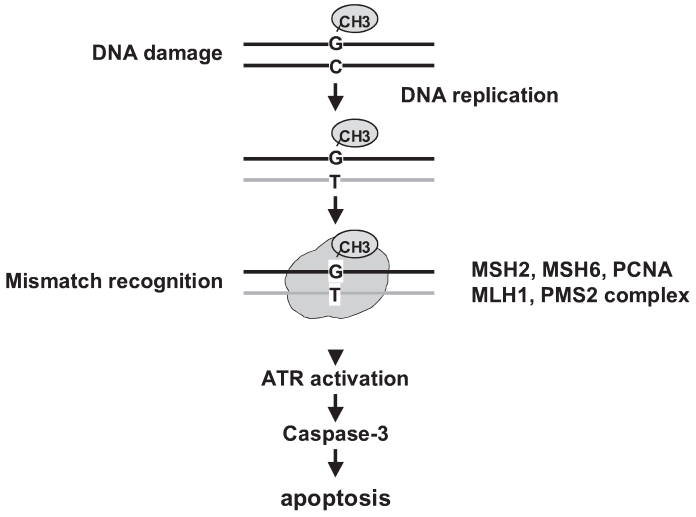

図 4 O^6-meG：T が誘導するアポトーシス機構のモデル

して，アポトーシス誘導に関わる新規タンパク質を同定することが可能であり，その解明を通じてアポトーシスの分子機構の全貌を明らかにしたいと考えている．

謝辞

ここで紹介した我々の研究成果は，関口睦夫教授（福岡歯科大学）と續輝久教授（九州大学大学院・医学研究院）の指導のもとに行ったものです．また，生物分子工学研究所の小森加代子博士と高野朋子博士，福岡歯科大学の高木康光准教授，そして，九州大学大学院・医学研究院の中津可道准教授には実験のサポートと多くの議論をしていただきました．この場を借りて感謝いたします．

参 考 文 献

1) Coulondre C and Miller JH : Genetic studies of the lac repressor. IV. Mutagenic specificity in the lacI gene of Escherichia coli. J Mol Biol. 117 : 577-606, 1977.
2) Ito T, Nakamura T, Maki H and Sekiguchi M : Roles of transcription and repair in alkylation mutagenesis. Mutat Res. 314 : 273-85, 1994.
3) Olsson M and Lindahl T : Repair of alkylated DNA in Escherichia coli. Methyl group transfer from O^6-methylguanine to a protein cysteine residue. J Biol Chem. 255 : 10569-71, 1980.
4) Sekiguchi M, Nakabeppu Y, Sakumi K and Tsuzuki T : DNA-repair methyltransferase as a molecular device for preventing mutation and cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 122 : 199-206, 1996.
5) Sakumi K, Shiraishi A, Shimizu S, Tsuzuki T, Ishikawa T and Sekiguchi M : Methylnitrosourea-induced tumorigenesis in MGMT gene knockout mice. Cancer Res. 57 : 2415-8, 1997.
6) Tsuzuki T, Sakumi K, Shiraishi A, Kawate H, Igarashi H, Iwakuma T, Tominaga Y, Zhang S, Shimizu S, Ishikawa T, Nakamura K, Nakao K, Katsuki M and Sekiguchi M : Targeted disruption of the DNA repair methyltransferase gene renders mice hypersensitive to alkylating agent. Carcinogenesis. 17 : 1215-1220, 1996.
7】 Kawate H, Sakumi K, Tsuzuki T, Nakatsuru Y, Ishikawa T, Takahashi S, Takano H, Noda T and Sekiguchi M : Separation of killing and tumorigenic effects of an alkylating agent in mice defective in two of the DNA repair genes. Proc Natl Acad Sci USA. 95 : 5116-20, 1998.
8) Takagi Y, Takahashi M, Sanada M, Ito R, Yamaizumi M and Sekiguchi M : Roles of MGMT and MLH1 proteins in alkylation-induced apoptosis and mutagenesis. DNA Repair (Amst). 2 : 1135-1146, 2003.
9) Burdett V, Baitinger C, Viswanathan M, Lovett ST and Modrich P : In vivo requirement for RecJ, ExoVII, ExoI, and ExoX in methyl-directed mismatch repair. Proc Natl Acad Sci USA. 98 : 6765-6770, 2001.
10) Kadyrov FA, Dzantiev L, Constantin N and Modrich P : Endonucleolytic function of MutLa in human

mismatch repair. Cell. 126 : 297-308, 2006.
11) Drummond JT, Li GM, Longley MJ and Modrich P : Isolation of an hMSH2-p160 heterodimer that restores DNA mismatch repair to tumor cells. Science. 268 : 1909-1912, 1995.
12) Kolodner R and Marsischky G : Eukaryotic DNA mismatch repair. Curr Opin Genet Dev. 9 : 89-96, 1999.
13) Li G and Modrich P : Restoration of mismatch repair to nuclear extracts of H6 colorectal tumor cells by a heterodimer of human MutL homologs. Proc Natl Acad Sci USA. 92 : 1950-1954, 1995.
14) Palombo F, Gallinari P, Iaccarino I, Lettieri T, Hughes M, D'Arrigo A, Truong O, Hsuan JJ and Jiricny J : GTBP, a 160-kilodalton protein essential for mismatch-binding activity in human cells. Science. 268 : 1912-1914, 1995.
15) Hidaka M, Takagi Y, Takano TY and Sekiguchi M : PCNA-MutSa-mediated binding of MutLa to replicative DNA with mismatched bases to induce apoptosis in human cells. Nucleic Acids Res. 33 : 5703-5712, 2005.
16) Ishibashi T, Nakabeppu Y and Sekiguchi M : Artificial control of nuclear translocation of DNA repair methyltransferase. J Biol Chem. 269 : 7645-50, 1994.
17) Stojic L, Mojas N, Cejka P, Di Pietro M, Ferrari S, Marra G and Jiricny J : Mismatch repair-dependent G2 checkpoint induced by low doses of SN1 type methylating agents requires the ATR kinase. Genes Dev. 18 : 1331-44, 2004.
18) Wang JY and Edelmann W : Mismatch repair proteins as sensors of alkylation DNA damage. Cancer Cell. 9 : 417-8, 2006.
19) Lin DP, Wang Y, Scherer SJ, Clark AB, Yang K, Avdievich E, Jin B, Werling U, Parris T, Kurihara N, Umar A, Kucherlapati R, Lipkin M, Kunkel TA and Edelmann W : An Msh2 point mutation uncouples DNA mismatch repair and apoptosis. Cancer Res. 64 : 517-522, 2004.
20) Yang G, Scherer S, Shell S, Yang K, Kim M, Lipkin M, Kucherlapati R, Kolodner R and Edelmann W : Dominant effects of an Msh6 missense mutation on DNA repair and cancer susceptibility. Cancer Cell. 6 : 139-50, 2004.
21) Yoshioka K, Yoshioka Y and Hsieh P : ATR kinase activation mediated by MutSa and MutLa in response to cytotoxic O^6-methylguanine adducts. Mol Cell. 22 : 501-10, 2006.
（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です．）

プロフィール

日髙　真純（ひだか　ますみ）
九州大学助教（非常勤）（大学院医学研究院・基礎放射線医学分野）．理博

◆略歴　昭和 60 年九州大学理学部生物学科卒業．平成 3 年九州大学大学院医学系研究科分子生命科学博士課程修了．平成 3 年岡崎国立共同研究機構・基礎生物学研究所助手．平成 6 年米国コールドスプリングハーバー研究所博士研究員．平成 14 年技術研究組合生物分子工学研究所主任研究員．平成 17 年より現職．

◆研究テーマと抱負　タンパク質複合体と突然変異体の解析によって，DNA 損傷がひき起こすアポトーシスの発がん抑制機構の解明を目指している．体力的には以前ほどの無理は利かなくなってきたが，気力の方はますます充実．きらりと光る研究を行っていきたい．

◆趣味　映画鑑賞，スポーツ観戦