

共同利用・共同研究拠点
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
2018



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

606-8501 京都市左京区吉田近衛町

TEL : 075-753-7551 FAX : 075-753-7564

URL : <http://rbc.kyoto-u.ac.jp/>

【表紙イメージ】
ラット胎児脳海馬由来神経細胞における神経細胞マーカー MAP2 (赤) および pyruvate dehydrogenase E1 alpha/PDHA (緑) の蛍光免疫染色像 (石川冬木教授より)

ご挨拶

京都大学放射線生物研究センター（現・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）は、日本学術会議から国への勧告に基づいて、1976 年 5 月に全国共同利用施設として設置されました。以来、「放射線の生物影響とその分子機構を解明すること」、および「国内外の研究者の交流と共同研究を推進すること」を目的として活動して参りました。

放射線生物学研究は、人類が放射線を手にした 100 年余の歴史に留まらず、数十億年の生物進化により獲得したゲノム維持機構を追求する基礎研究領域として発展を遂げて参りました。この潮流は 1990 年代以降、分子生物学的手法の発展とともに、数多くの DNA 損傷応答遺伝子の同定として結実しました。さらに 21 世紀の現在、この分野は、生命科学のフロンティアのひとつとして、また、がんの放射線治療をはじめとした医療技術開発の生物学的基盤として、さらに、福島原発事故後の放射線リスク評価の学術的基盤として、現代の社会生活と密接に関わる研究領域であると期待されているところです。

一方、我が国独自の研究システムである「全国共同利用研究施設」は、日本の科学研究の発展に重要な貢献を果たしてきました。さらに学術研究の基盤強化と新たな学術研究の展開を目的として「共同利用・共同研究拠点」制度が発足し、当センターも 2010 年に拠点認定を受けました。そして、過半数の外部有識者を含む運営委員会による協議を踏まえ、共同利用・共同研究の推進、全国研究者への放射線源の提供と研究材料・研究ノウハウの供与、34 回に及ぶ国際シンポジウムの開催などにより、我が国の放射線生物学分野の先端的基礎研究の拠点として機能して参りました。2016 年度からは、第三期中期目標・中期計画期間中の共同利用・共同研究拠点として再スタートを切っています。

国立大学を取り巻く改革への機運が高まる状況下、2018 年 4 月に当センターは京都大学大学院生命科学研究科と統合し、大きな節目を迎えました。生命科学研究科から 3 名の教員を迎えて 2 部門を新設し、広範な放射線生物学分野をカバーする拠点として生まれ変わりました。放射線影響学会をはじめ研究者コミュニティの先生方に好意的にご理解頂いたことに加え、文部科学省学術機関課や京大本部のサポートによって十分な制度上の検討を行った上での改組です。

当センターは、今後も独立性やガバナンスを保った形で拠点活動に邁進して参ります。特に設立の理念である「放射線の生体影響の基礎生物学的な解明」にフォーカスし、共同利用・共同研究拠点事業の更なる推進、先端生命科学としての放射線生物研究の情報発信、放射線生物学分野の次代を担う研究者の育成、幅広い生命科学の分野を視野に入れた拠点活動の深化、ならびに放射線生物研究により得られた知識の社会還元を目指して努力を続ける所存です。

ここに拠点活動の中心である共同利用研究の報告書を 2018 年度の年報としてまとめ、刊行させて頂くにあたり、みなさまの一層のご理解とご支援をお願い申し上げます。

2019 年（令和元年）9 月
センター長 原田 浩

沿革

昭和37年2月 日本学術会議原子力特別委員会放射線影響部会が長期計画小委員会を発足させ、放射線影響研究の将来の検討を開始。

昭和41年5月 日本放射線影響学会に放射線影響研究に関する将来計画検討委員会が発足。

昭和43年11月 日本学術会議が放射線障害基礎研究所の設立案を含む「放射線影響研究の推進について」を政府に勧告。

昭和43年11月 日本学術会議原子力特別委員会の下に放射線影響研究推進小委員会設置。

昭和43年12月 放射線影響研究推進小委員会に第1、第2、第3専門委員会設置。第2専門委員会で放射線障害基礎研究所設立を検討。

昭和45年12月 放射線障害基礎研究所設立準備委員会発足。

昭和46年4月 放射線障害基礎研究所を京都大学附置の共同利用研究所として概算要求。

昭和51年5月 全国共同利用施設「京都大学放射線生物研究センター」設立。放射線システム生物学研究部門及び事務部設置。菅原努教授、センター長に就任。

昭和51年10月 放射線生物研究連絡会議発足。昭和52年1月 放生研ニュース創刊。

昭和52年4月 核酸修復客員研究部門設置。

昭和53年4月 突然変異機構研究部門設置。

昭和54年11月 日本学術会議放射線影響研究連絡会に将来計画検討小委員会が発足。

昭和55年4月 鳥塚莞爾教授、センター長に就任。

昭和55年5月 日本学術会議が「放射線影響研究における研究・教育体制の整備について」の要望書を政府に提出。

昭和58年4月 晩発効果研究部門設置。

昭和58年11月 日本学術会議が放射線生物研究センターの拡充案を含む「大学関係を中心とした原子力基礎研究ならびに放射線影響研究の推進について」を政府に勧告。

昭和59年11月 センター研究棟第一期工事竣工。

昭和61年4月 武部啓教授、センター長に就任。

昭和62年4月 放射線類似作用客員研究部門設置。

昭和63年4月 岡田重文教授、センター長に就任。

平成元年4月 武部啓教授、センター長に就任。

平成5年4月 佐々木正夫教授、センター長に就任。

平成5年5月 自己点検・評価委員会発足。

平成6年3月 研究棟増築工事竣工。

平成7年4月 文部省COE支援プログラムに指定。

平成9年4月 池永満生教授、センター長に就任。

平成11年4月 丹羽太真教授、センター長に就任。

平成13年4月 ゲノム動態研究部門設置。

平成15年4月 小松賢志教授、センター長に就任。

平成21年4月 松本智裕教授、センター長に就任。

平成22年4月 共同利用・共同研究拠点に認定。

平成25年4月 高田穰教授、センター長に就任。

平成28年4月 共同利用・共同研究拠点に再認定。

平成30年4月 京都大学大学院生命科学研究科と統合。放射線ストレス応答研究部門設置。染色体継承機能研究部門設置。

平成31年4月 原田浩教授、センター長に就任。

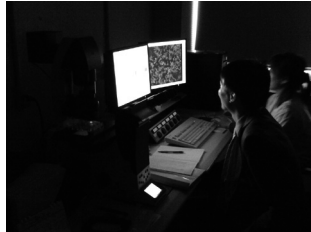
共同利用実験機器



低線量長期放射線照射室



ガンマーセル



DNA損傷応答モニタリングシステム



放射線・薬剤応答自動記録システム



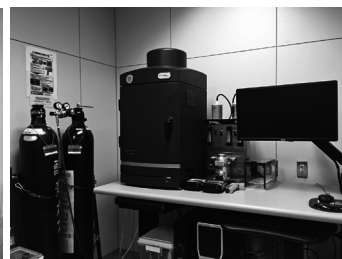
X線照射装置



低酸素細胞培養装置



動物用光イメージング装置



平成30年度 共同利用研究採択一覧

	研 究 課 題	所 属	氏 名	頁
1	ヒトBリンパ細胞株を用いた相同DNA組み換え機構の解析 Analysis of DNA damage response using the human TK6 cell line	京大・医・教授	武田 俊一	P9
2	大腸癌肝転移に対するインスリン様増殖因子中和抗体治療におけるマトリックスプロテアーゼ7のバイオマーカーとしての有用性 Evaluation of matrix metalloproteinase 7 as a predictive biomarker in the insulin like growth factor neutralizing antibody treatment against liver metastasis of colon carcinoma	京大・医病・助教	宮本 心一	P12
3	DNA損傷チェックポイント因子RAD9ホモログの進化における機能変遷 The evolutionary analysis of DNA damage sensor checkpoint proteins	北海道大学・准教授	小柳 香奈子	P13
4	nanobody による転写因子を標的としたがん治療の確立 Establishment of cancer therapy by nanobodies tageting transcription factors	関西電力研究所・研究員	稲野 将二郎	
5	代謝拮抗剤によるDNA損傷応答に関する研究 DNA damage response induced by antimetabolites	九州大学・教授	北尾 洋之	P14
6	DNA損傷に応答し揺らぐヘテロクロマチン領域のメカニズム解明 Analysis of fluctuating Heterochromatin region by DNA damage	福井大学・教授	沖 昌也	P15
7	二種の分裂酵母を用いたゲノムDNA損傷応答機構の多様性の考察 Distinction of genome DNA damage response between two different fission yeasts	国立遺伝学研究所・教授	仁木 宏典	P17
8	転写反応と共役したDNA二本鎖切断修復反応機構の解析 Analyses of transcription-coupled DBS repair system	福岡大学・教授	倉岡 功	P18
9	放射線照射がもたらすNRF2複合体の変化とその生物学的意義の解析 Modulation of NRF2 nuclear complex in response to gamma-irradiation	東北大学・加齢医学研究所・教授	本橋 ほづみ	P19
10	細胞内代謝の放射線による変動解析 Effects of radiation on cellular metabolism	近畿大学・准教授	白木 琢磨	P20

平成30年度 共同利用研究採択一覧

	研 究 課 題	所 属	氏 名	頁
11	大腸癌悪性化におけるPD-1/CCR1阻害併用療法の検討 PD-1/CCR1 Inhibitor Study for Colorectal Cancer	京大・医・講師	河田 健二	P21
12	メダカ精巣を用いた低線量率放射線被ばく影響の解析 Analysis of low-dose-rate irradiation in medaka testis.	東大・新領域・教授	三谷 啓志	P22
13	Chk1シグナル経路を分子標的とした抗がん治療法の確立 Establishment of molecular target therapy against Chk1-mediated signaling pathway	愛知がんセンター・室長 (現)三重大・医・特任准教授	後藤 英仁	P24
14	放射線による核小体ストレス応答機構の制御と新規放射線がん治療戦略の開拓 Nucleolar stress response by radiation and a novel radiation therapeutic	鹿児島大・医歯総合研・ 准教授	河原 康一	P25
15	アリ科女王の貯蔵精子の不動化メカニズム mechanisms of sperm immobilization stored in ant queens	甲南大・理工学・講師	後藤 彩子	P27
16	乳癌の脂肪酸代謝の低酸素応答に関する研究 the effect of hypoxia on fatty acid metabolism of breast cancer	京大・医・助教	川島 雅央	P28
17	NBS1が関与する放射線DNA二重鎖切断修復過程の解析 Analysis of NBS1 function for DNA double strand break repair	茨城大・理学部・教授	田内 広	P29
18	ヌクレオチド除去修復に関与する新規遺伝子の探索 Screening of novel genes involved in nucleotide excision repair	浜松医科大学・准教授	丹伊田 浩行	P30
19	放射線適応応答誘導の線量率依存性と誘導シグナルの解明 Analysis of dose-rate dependency and the mechanism of the induction of radioadaptive response	茨城大・理・教授	立花 章	P31
20	もやもや病感受性遺伝子RNF213のシグナリング経路の解明 Analysis of signaling pathway of Moyamoya disease susceptibility gene RNF213	京大・医・教授	Shohab Youssefian	P32

平成30年度 共同利用研究採択一覧

	研 究 課 題	所 属	氏 名	頁
21	植物のDNA損傷応答機構の解明 Mechanisms of DNA damage response in plants	奈良先端大バイオサイエンス・教授	梅田 正明	P33
22	核内構造体によるDNA二重鎖切断修復の制御機構解明 Revealing regulatory mechanism of DNA double-strand breaks repair mediated by nuclear architectures	立命館大・助教	西 良太郎	P35
23	膵β細胞イメージングに関する研究 Development of noninvasive pancreatic beta cell imaging method	京大・RI・助教	藤本 裕之	P36
24	ストレス応答におけるセントロメアクロマチンの動態解析 Analysis of dynamics of centromeric chromatin under stresses	沖縄科学技術大・研究員	中沢 宣彦	P37
25	ヒト神経幹細胞におけるゲノム安定性維持機構の解析 Analysis of the mechanism of the maintenance of genome integrity in human pluripotent stem cells	群馬大・理工学府・助教	黒沢 綾	P38
26	NHEJ欠損細胞を用いた低線量率放射線照射下におけるDNA損傷蓄積性の解析 Analysis of the accumulation of DNA damage in NHEJ-defective cells under low dose-rate irradiation conditions	電中研・原子力技術研・上席研究員	富田 雅典	P39
27	がん遺伝子過剰発現と放射線照射による複製異常と全ゲノム解析との比較研究 Comparative analysis of whole genome CNV/Indel and replication fork abnormality induced by oncogen overexpression and ionizing radiation	産業医科大学・助教	香崎 正宙	P40
28	放射線・ゲノムストレスに対するヒト血管内皮細胞のテロメア安定性 The effect of radiation or genomic stresses to telomere stability in HUVEC cells	広島文教女子大・准教授	阿武 久美子	P41
29	低線量率 ¹³⁷ Cs γ線慢性照射の神経系細胞の分化に及ぼす影響 Effect of low dose rate irradiation on the differentiation of neuronal cells.	横浜薬科大・教授	加藤 真介	P42
30	ゲノム修復におけるRAD51蛋白質複合体の機能解析 Functional analysis of RAD51 protein complex in DNA repair	広大・原医研・教授	田代 聡	P44

平成30年度 共同利用研究採択一覧

	研 究 課 題	所 属	氏 名	頁
31	非相同末端結合によるDNA二重鎖切断修復の制御機構 Mechanisms for the Regulation of DNA Double-Strand Break Repair Though Non-Homologous End Joining	東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授	松本 義久	P46
32	ヒト樹状細胞の機能解析 Analysis of human dendritic cell functions	京大・医病・助教	北脇 年雄	P47
33	細胞内部の酸素状態に対するゼラチンハイドロゲルマイクロスフェアの効果 Effect of gelatin hydrogel microsphere to oxygen condition of artificial tissues	京大・ウイルス・再生・教授	田畑 泰彦	
34	マウスモデルと臨床材料を用いた消化器がん転移の研究 investigation of gastrointestinal cancer metastasis in mice and patient derived tumor samples	京大・医・特命教授	武藤 誠	P48
35	分子標的阻害剤を用いたヒトリンパ球のアロ反応性増殖の抑制 Suppression of alloreactive proliferation of human lymphocytes with molecular-target reagents	京大・医病院・助教	進藤 岳郎	
36	ヌードマウスでの増殖に及ぼす小胞体ストレス応答関連遺伝子破壊の影響解析 Analysis of effect of knocking out genes involved in the unfolded protein response on growth in nude mice	京大・理・教授	森 和俊	P49
37	ラット肺移植モデルにおけるMixed Lymphoid reaction の確立 Establishment of Mixed Lymphoid reaction in the rat lung transplantation model	京大・医病・講師	陳 豊史	
38	DNA損傷トランスにおけるユビキチンシステムの役割 Roles of ubiquitination systems in DNA damage tolerance	名古屋大・環境医学研・教授	益谷 央豪	P50
39	細胞周期における疑似微小重力と低線量率放射線の複合影響研究 Cell cycle experiment about combined effects of simulated microgravity and low dose-rate radiation	理研・脳センター・細胞機能探索技術開発チーム・研究員	阪上一沢野朝子	P51
40	中枢神経疾患の病態時に実質へ浸潤する免疫系細胞による中枢神経疾患発症機序の解明 Elucidation of mechanisms underlying the infiltration of peripheral immune cells into the CNS parenchyma in the pathophysiology of CNS diseases	京大・薬・准教授	白川 久志	P52

平成30年度 共同利用研究採択一覧

	研 究 課 題	所 属	氏 名	頁
41	放射線発がん過程における細胞応答に対する年齢依存性の解析 Assessment of age-dependent cellular responses during radiation-induced tumorigenesis	茨城大・理・教授	中村 麻子	P53
42	HIV-1タンパクのDNA損傷部位への集積機構の解析 Recruitments of HIV-1 proteins to DNA damage sites	国際医療研究センター・ 上級研究員 (現)名古屋大・医・助教	飯島 健太	P54
43	マウス抗原提示細胞による免疫エフェクター細胞の活性化調節機構の解析 Antigen presenting cells controlling immune response	京大・生命・准教授	高原 和彦	P55
44	RNF8により制御される非典型的DNA修復機構の解析 Analysis of non-canonical DNA repair pathway regulated by RNF8	大阪大・医・教授	中田 慎一郎	P56
45	シロイヌナズナにおける分化した組織でのDNA損傷応答の解析 DNA damage response occurred in differentiated tissues in A.thaliana	京産大・総合生命・教授	木村 成介	P57
46	放射線応答における酸化ストレス防御因子の役割 The role of oxidative stress defense factors in radiation response	京大・理・准教授	秋山 秋梅	P58
47	放射線影響評価の新たな指標としてのミトコンドリア損傷の解析 Analysis of mitochondrial damage to elucidate radiation effects on human cells	国立保健医療科学院・ 上席主任研究官	志村 勉	P60
48	プロテアソームとその関連因子によるゲノム維持機構の解明 Maintenance of the genome integrity by the proteasome and its related factors	甲南大・理工・准教授	武田 鋼二郎	P61
49	放射線によるDNA損傷の修復応答へのポリADP-リボシル化の関与の解析 Involvement of polyADP-ribosylation in DNA repair response after DNA damage induced by radiation.	長崎大・医歯薬学研・教授	益谷 美都子	P62
50	DNA複製制御異常により生じるゲノム不安定化細胞のリアルタイム観察 Real-time observation of the generation of genomically unstable cells caused by the failure of regulation of DNA replication	高知工科大学・教授	田中 誠司	P63

平成30年度 共同利用研究採択一覧

	研 究 課 題	所 属	氏 名	頁
51	DNA損傷修復に伴うヒストン修飾のダイナミクス Histone modification dynamics during DNA damage repair	東工大・科学技術創成研究院・教授	木村 宏	P64
52	ph応答性色素の開発と評価 Synthesis and Evaluation of ph-Responsive Dyes	京大・工・准教授	三木 康嗣	P65
53	エクソソームが関わる骨転移指向性の解明 The mechaism by which exosomes promore bone-tropic metastasis.	京大・医病・助教	赤松 秀輔	P66
54	直鎖状ユビキチン鎖介在性シグナル伝達に基づく腫瘍形成機構の解明 Molecular mechanism of linear-ubiquitin-mediated tumor progression	京大・医・講師	佐々木 克博	P67
55	抗PD-1抗体による間質性肺炎メカニズムの解明および放射線治療との抗腫瘍的併用効果に関する因子の同定 Elucidation of the mechanism of interstitial pneumonia induced by anti-PD-1 antibody and the factors affecting anti-cancer effect of the combination therapy using ionizing irradiation and anti-PD-1 antibody	京大・医病・助教	井上 実	P68

研究題目	ヒト B リンパ細胞株を用いた相同 DNA 組み換え機構の解析 Analysis of DNA damage response using the human TK6 cell line		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武田 俊一	京大・医学研究科・放射線遺伝学	教授
研究協力者	笹沼 博之	京大・医学研究科・放射線遺伝学	准教授
	茂木 章	京大・医学研究科・放射線遺伝学	助教
	赤川 礼美	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	SAHA Liton Kumar	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	RAHMAN Md Maminur	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	AKTER Salma	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	POLASH Ahsan Habib	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	MAHMUD Md Rasel Al	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	NAJNIN Rifat Ara	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	清水 直登	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	IBRAHIM Mahmoud	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	TRINH Thanh Hai	京大・医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	Mre11 の DNA 切断活性は、電離放射線照射で生じた化学修飾を切断端から除去 トポイソメラーゼ 2 (Top2) は、2 本のもつれた 2 重鎖 DNA の一方に一過性に DNA 2 重鎖切断を作り、そこにもう一方の DNA を通過させることによって、そのもつれを解消する。DNA 2 重鎖切断の 5'末端には一過性に Top2 が共有結合する (Top2 cleavage complex (Top2cc)と呼ぶ)。我々は、Top2 がしばしば触媒反応エラーを起こし、Top2cc の再結合に失敗することを見出した (Mol Cell 2016)。その結果生じた病的 Top2cc を、まず Mre11 がその endonuclease 活性によって Top2 を 5'切断端から除去し、次に非相同末端結合が再結合することを証明した (Mol Cell 2016)。 我々は、次に、Mre11 が Top2 を 5'切断端から除去する活性が電離放射線照射で生じた化学修飾を切断端から除去することもできると仮定した。この仮定を検証する為に、放射線照射で生じた DNA 切断の再結合速度を G1 期細胞において測定した。Mre11 endonuclease 活性が無いと、非相同末端結合欠損細胞と同様に、再結合がほとんど起こらなかった。一方、制限酵素 (ER-AsiSI) で生じた切断は、非相同末端結合欠損細胞において再結合されなかったが Mre11 欠損細胞では正常に修復された。以上の実験結果から、Mre11 の DNA 切断活性は非相同末端結合が放射線照射によって生じた切断の 90%以上を再結合するのに必須であると結論した (論文作成中)。 エストロゲンは BRCA1 が機能しないと強い DNA 切断活性を発揮する エストロゲンは、乳腺上皮細胞の増殖を強く刺激しその発癌を促進するが、その変異原性は知られていない。我々は、BRCA1 や非相同末端結合が欠損するとエストロゲンが放射線のような DNA 切断活性を発揮することを見出した。エストロゲンは、immediate		

	early transcriptional response を Top2β とエストロゲンの両方に依存的に誘導する。エストロゲンの DNA 切断活性も。Top2β とエストロゲンの両方に依存的していた。以上の結果から、エストロゲン刺激時に活性化される Top2β が触媒反応エラーを起こしその結果、染色体 DNA 断裂が発生すると結論した (Sasanuma <i>et al.</i>, PNAS 2018)。 PCNA SUMO 化酵素は鋳型鎖スイッチを促進する 鋳型鎖の塩基損傷はそのほとんどが複製 DNA ポリメラーゼを停止させる。この複製ブロックは、損傷乗越え (translesion DNA synthesis) と鋳型鎖スイッチ (template switching) の2つの経路によって解除され、複製が再開する (もとの塩基損傷は修復されない)。鋳型鎖スイッチを解析する適切な表現型解析手法は動物細胞ではない。我々は、新たに表現型解析手法を樹立し、PCNA SUMO 化酵素 (PIAS1 and PIAS4) は鋳型鎖スイッチを促進することを発見した (Mohiuddin <i>et al.</i>, PNAS 2018)。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Tsuda M, Ogawa S, Ooka M, Kobayashi K, Hirota K, Wakasugi M, Matsunaga T, Sakuma T, Yamamoto T, Chikuma S, Sasanuma H, Debatisse M, Doherty AJ, Fuchs RP, Takeda S. DIP38/PolDIP2 controls the DNA damage tolerance pathways by increasing the relative usage of translesion DNA synthesis over template switching. PLoS One 2019 Mar ; 4(3) e0213383.	有	無
	Zong D, Adam S, Wang Y, Sasanuma H, Call��n E, Murga M, Day A, Kruhlak MJ, Wong N, Munro M, Ray Chaudhuri A, Karim B, Xia B, Takeda S, Johnson N, Durocher D, Nussenzweig A. BRCA1 Haploinsufficiency Is Masked by RNF168-Mediated Chromatin Ubiquitylation. Mol Cell. 2019 Mar;73(6):1267-1281.	有	無
	Mohiuddin M, Evans TJ, Rahman MM, Keka IS, Tsuda M, Sasanuma H, Takeda S. SUMOylation of PCNA by PIAS1 and PIAS4 promotes template switch in the chicken and human B cell lines. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Dec;115(50):12793-12798.	有	無
	Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, Saha LK, Rahman MM, Kiyooka Y, Fujiiike H, Cherniack AD, Ito 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. 2018 Nov;115(45):E10642-E10651.	有	無
	Saha LK, Kim S, Kang H, Akter S, Choi K, Sakuma T, Yamamoto T, Sasanuma H, Hirota K, Nakamura J, Honma M, Takeda S, Dertinger S. Differential micronucleus frequency in isogenic human cells deficient in DNA repair pathways is a valuable indicator for evaluating genotoxic agents and their genotoxic mechanisms. Environ Mol Mutagen. 2018 Jul;59(6):529-538.	有	無

	〈学会発表〉
	Takeda S: “BRCA1 ensures genome integrity by eliminating estrogen-induced pathological topoisomerase II-DNA complexes”, Gordon Research Conference, Genomic Instability, The Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong, China, 7/22-27, 2018. （招待講演）
	Takeda S: “DNA repair proteins involved in the repair of pathological Top2 cleavage complex”, Gordon Research Conference, DNA Topoisomerases in Biology and Medicine, Mount Holyoke College, South Hadley, Massachusetts, USA, 7/29-8/3, 2018.
	Takeda S: “Strong Genotoxicity of Estrogens in BRCA1-deficient Mammary Epithelial Cells”, International Joint Conference on Genetics & Medicine 2018, The-K Hotel, Seoul, Korea, 11/29-30, 2018. （招待講演）

研究題目	大腸癌肝転移に対するインスリン様増殖因子中和抗体治療におけるマトリックスプロテアーゼ 7 のバイオマーカーとしての有用性 Evaluation of matrix metalloproteinase 7 as a predictive biomarker in the insulin like growth factor neutralizing antibody treatment against liver metastasis of colon carcinoma		
研究代表者	氏名	所属	職名
	宮本 心一	附属病院内視鏡部	講師
研究協力者	二階堂 光洋	京都大学医学部附属病院消化器内科	医員
	瀬戸山 健	京都大学医学部附属病院消化器内科	客員研究員
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	H29 から H30 年にかけてヒト大腸癌細胞株 Colon26 にルシフェラーゼを及び MMP-7 を組み込んだ細胞株と空ベクター挿入した株をマウスに脾注し、肝転移を作成した。同モデルマウスに、IGF 中和抗体を投与し、MMP-7 発現の有無による肝転移抑制効果を比較した。Lumina II を用いて in vivo や ex vivo で imaging を行い、肝転移を評価した。IGF 中和抗体により転移が小さくなる傾向がみられたものの、MMP-7 発現の有無による肝転移抑制効果には有意差がみられなかった。 そこで、マウス大腸癌細胞株 MC38 にルシフェラーゼ及び MMP-7 を組み込んだ細胞株を作成し、上記と同様の方法で、肝転移モデルマウスに対する IGF 中和抗体による肝転移抑制効果を比較する実験を予定していた。大腸癌細胞株の作成に時間がかかり、引き続き 2019 年に、Lumina II を用いて実験を進める計画である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	なし	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

研究題目	DNA 損傷チェックポイント因子 RAD9 ホモログの進化における機能変遷 The evolutionary analysis of DNA damage sensor checkpoint proteins			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	小柳 香奈子	北海道大学・情報科学研究院	准教授	
所内連絡者	古谷 寛治	放射線生物研究センター	講師	
研究概要	ゲノムストレスを受けた細胞は、生じた DNA 損傷を修復するため、一旦増殖を停止させる。この仕組みをチェックポイント機構と呼び、進化上保存された、増殖制御機構である。本研究ではこれらの応答制御を担う DNA チェックポイント機構が進化上どのように発展してきたのか、また、それに伴い増殖促進機構がどのように確立されてきたのか、分子進化の視点からとらえることを目的とした。我々は、チェックポイントタンパク質においては、RAD9 および、RAD9 の制御因子群、また、所内受け入れ研究者である古谷が RAD9 の抑制因子として同定した PLK1 に注目している。PLK1 は増殖促進因子であり、CDK といった主要増殖キナーゼと深く関わりを持つ。申請者の小柳はこれら増殖関連因子の分子進化的な解析を行っているところである。今後は、これらの解析を継続させるとともに、情報データベースにおける分子間相互作用情報も合わせて利用し、様々な生物種における分子間相互作用を予測することを目指す。これら一連の解析からゲノムストレス応答と細胞増殖制御のあいだのタンパク質間相互作用ネットワークがより詳細な理解が得られると期待している。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	Kanakanagi O. Koyanagi “Inferring cell differentiation processes based on phylogenetic analysis of genome-wide epigenetic information” Society for Molecular Biology and Evolution (July 8-12, 2018, Tokyo)			

研究題目	代謝拮抗剤による DNA 損傷応答に関する研究 DNA damage response induced by antimetabolites		
研究代表者	氏名	所属	職名
	北尾 洋之	九州大学薬学研究院 抗がん剤育薬共同研究部門	教授
研究協力者	飯森 真人	同上	准教授
所内連絡者	高田 穰	放射線生物研究センター	教授
研究概要	5-FU に代表される代謝拮抗剤は、がん細胞内の代謝経路を攪乱し、細胞殺傷能を発揮することが知られている。代謝拮抗剤は様々な種類のがんに対する抗腫瘍薬として古くから臨床の場で利用されているにも関わらず、それぞれの代謝拮抗剤の作用は複雑であり、その作用メカニズムは必ずしも明らかとなっていないと言えない。 申請者は、代謝拮抗剤や代謝拮抗剤と併用して使用されることの多い抗がん剤を対象として、投与時に誘導される DNA 損傷応答とその抗腫瘍効果との関連について研究を進めてきた。これまでに 5-FU、オキサリプラチン、カンプトテシン、ヌクレオシドアナログであるトリフルリジン、タキサン系抗がん剤について、その新規の作用メカニズムを明らかにしてきた。その中で、代謝拮抗剤によって引き起こされる DNA 複製ストレスに対する細胞応答が、その感受性やがん細胞の運命決定に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。今年度は、代謝拮抗剤の感受性に関わる因子の解析を通じて、異なる代謝拮抗剤間の耐性メカニズムの違いについて明らかにした (Edahiro et al. 2018)。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	atanabe S, Iimori M, Chan DV, Hara E, Kitao H, Maehara Y. MDC1 methylation mediated by lysine methyltransferases EHMT1 and EHMT2 regulates active ATM accumulation flanking DNA damage sites. <i>Sci Rep.</i> 8(1):10888. 2018	⑦／無	有／⑦
	Edahiro K, Iimori M, Kobunai T, Morikawa-Ichinose T, Miura D, Kataoka Y, Niimi S, Wakasa T, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. Thymidine Kinase 1 Loss Confers Trifluridine Resistance without Affecting 5-Fluorouracil Metabolism and Cytotoxicity. <i>Mol Cancer Res.</i> 16(10):1483-1490. 2018	⑦／無	有／⑦
	Bharti SK, Sommers JA, Awate S, Bellani MA, Khan I, Bradley L, King GA, Seol Y, Vidhyasagar V, Wu Y, Abe T, Kobayashi K, Shin-Ya K, Kitao H, Wold MS, Brnzei D, Neuman KC, Brosh RM Jr. A minimal threshold of FANCD1 helicase activity is required for its response to replication stress or double-strand break repair. <i>Nucleic Acids Res.</i> 46(12):6238-6256. 2018	⑦／無	有／⑦
	〈学会発表〉		
	Gordon Research Conference on Mutagenesis-Poster Presentation 2018 年 6 月 Newry, Maine 米国		
	第 77 回日本癌学会学術総会—ワークショップ発表 2018 年 9 月 リーガロイヤルホテル 大阪・大阪市		

研究題目	DNA 損傷に応答し揺らぐヘテロクロマチン領域のメカニズム解明 Analysis of fluctuating Heterochromatin region by DNA damage		
研究代表者	氏名	所属	職名
	沖 昌也	福井大学学術研究院工学系部門	教授
所内連絡者	井倉 毅	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	同じ DNA 配列から多様な遺伝子発現制御を生み出すエピジェネティックな制御機構は、ヒトなどの細胞分化・発生や疾患のほか、多能性幹細胞“iPS 細胞形成”においても重要な役割を担うとして注目を集めている。エピジェネティックな発現制御機構の1つとして、ヘテロクロマチンと呼ばれる高次のクロマチン構造を形成し、内部の遺伝子の発現を抑制する機構が知られている。我々は、現在までに DNA 損傷を誘発するとヘテロクロマチン領域が変動し、通常発現抑制されている遺伝子が動き出すことを見出している。本研究では、様々な放射線や UV、薬剤等による DNA 損傷がヘテロクロマチン領域の揺らぎに異なる影響を及ぼすか、また、その発現誘導メカニズムの違い、更にどのようなメカニズムで損傷を認識し、特定の染色体上のヘテロクロマチン領域だけを動かすことが出来るのかに関して、分子レベルでのメカニズム解明を目指した。 我々は出芽酵母をモデル生物として用い、ヘテロクロマチン領域の形成に必須な Sir3 タンパク質の ChIP on chip 解析及び、<i>sir3</i> 破壊株を用いたマイクロアレイ解析の結果から DNA 損傷の誘発によりヘテロクロマチン領域が変動し、発現状態が変化する遺伝子 <i>DDI2</i>、<i>DDI3</i> を同定した。次に、全遺伝子破壊株データベースをもとに、DNA 損傷誘発時に <i>DDI2</i>、<i>DDI3</i> の発現が上昇しない候補遺伝子を抽出し、リアルタイム PCR を用いて発現量の変化を定量し、直接 <i>DDI2</i>、<i>DDI3</i> の発現に関与する遺伝子を同定した。 また、現在までに、蛍光タンパク質を用いた 1 細胞レベルでの発現状態の変化を追跡するシステム（下図）を確立しており、上記遺伝子の破壊株を用い <i>DDI2</i>、<i>DDI3</i> の発現状態の変化を 1 細胞レベルで追跡した。		
	mCherry ECFP EYFP		

研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	該当なし	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	該当なし		

研究題目	二種の分裂酵母を用いたゲノム DNA 損傷応答機構の多様性の考察 Distinction of genome DNA damage response between two different fission yeasts		
研究代表者	氏名	所属	職名
	仁木 宏典	国立遺伝学研究所・原核生物遺伝	教授
所内連絡者	古谷 寛治	放射線生物研究センター	講師
研究概要	分裂酵母はこれまで <i>S. pombe</i> 種が種としてモデル生物として用いられてきており、様々な生命現象が酵母の解析を通じて見出されてきた。申請者は、<i>S. pombe</i> 種に加えてその近縁種である <i>S. japonicus</i> 種を実験系として立ち上げている。申請者が実験系として立ち上げた <i>S. japonicus</i> 種は、ゲノム損傷や栄養源枯渇などの外的ストレスにさらされると菌糸体に分化するなど、同じ分裂酵母でありながら <i>S. pombe</i> 種とは全く異なる細胞応答を示す。本研究では、これらの応答の違いがどのような仕組みによるのかを探究した。これまでに申請者は、<i>S. japonicus</i> 種は、ゲノム DNA 損傷ストレスとして、トポイソメラーゼ阻害剤：カンプトテシンをもちいることで、菌糸体増殖が DNA チェックポイント経路を介して誘導されることを見出してきたほか、栄養源枯渇に応じて誘導される菌糸体増殖において、光に応答した細胞分裂制御が見られることを明らかにしてきた。今回、我々は、菌糸体増殖の誘導に G タンパク質経路である、Ras-Cdc42 を介した経路が <i>S. japonicus</i> 種において重要な役割を果たすことをみいだした。これまで他の二形性酵母とは異なる経路であることから、種によるストレス下での異なる増殖様式が明らかになりつつある。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Nozaki S, Furuya K, <u>Niki H.</u> , The Ras1-Cdc42 pathway is involved in hyphal development of <i>Schizosaccharomyces japonicus</i> ., FEMS Yeast Res. 2018 Jun 1;18(4).	有	無
	Ikebe R, Kuwabara Y, Chikada T, <u>Niki H.</u> , Shiomi D., The periplasmic disordered domain of RodZ promotes its self-interaction in <i>Escherichia coli</i> ., Genes Cells. 2018 Apr;23(4):307-317.	有	無
	Nozaki S, <u>Niki H.</u> , Exonuclease III (XthA) Enforces <i>In Vivo</i> DNA Cloning of <i>Escherichia coli</i> To Create Cohesive Ends., J Bacteriol. 2019 Feb 11;201(5).	有	無
	Yoshii Y, <u>Niki H.</u> , Shiomi D., Division-site localization of RodZ is required for efficient Z ring formation in <i>Escherichia coli</i> ., Mol Microbiol. 2019 May;111(5):1229-1244	有	無
	<u>Asakawa K.</u> , Kawakami K., Protocadherin-Mediated Cell Repulsion Controls the Central Topography and Efferent Projections of the <i>Abducens Nucleus</i> ., Cell Rep. 2018 Aug 7;24(6):1562-1572	有	無
	〈学会発表〉		
	温度作動型の 36 時間-計時機能による細胞活動の時間制御（放生研セミナー）、2019 年 3 月 15 日（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） 発表者：仁木宏典		

研究題目	転写反応と共役した DNA 二本鎖切断修復反応機構の解析 Analyses of transcription-coupled DBS repair system		
研究代表者	氏名	所属	職名
	倉岡 功	福岡大学理学部	教授
研究協力者	塩井 成留実	福岡大学理学部	助教
	上田 翔大	福岡大学理学部	学生
所内連絡者	井倉 毅	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	放射線により細胞は生じる DNA 損傷に応じて様々な損傷応答を行う。例えばタンパク質のリン酸化、アセチル化、ユビキチン化は、損傷応答の一つとして考えられ研究されている。DNA 損傷を認識する上で転写反応は重要な起点となることが考えられる。 この研究は、放射線によって生じた DNA 鎖切断が、その修復タンパク質の遺伝情報を転写産物レベルで解析し、その修復タンパク質の新規機能を明らかにすることを目的とする。 生化学的解析として、ヒト細胞の抽出液を用いた無細胞系の実験系を構築するために、放射線において生じる 8-oxoG およびその副生成物としての DNA2 本鎖切断を有する新規のクラスター DNA 型の基質を調整した。この基質を用い精製タンパク質で解析した結果、興味深いことに想像していた DNA2 本鎖切断を生み出すことはなかった。現在、基質の再調整を行い、その機構を解析している。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Acetaldehyde forms covalent GG intrastrand crosslinks in DNA. Sonohara Y, Yamamoto J, Tohashi K, Takatsuka R, Matsuda T, Iwai S, Kuraoka I . Sci Rep. 2019 Jan 24;9(1):660.	有	無
	Oligo swapping method for in vitro DNA repair substrate containing a single DNA lesion at a specific site. Yukutake M, Hayashida M, Shioi Aoki N, Kuraoka I . Genes Environ. 2018 Nov 12;40:23.	有	無
	Fluorescence detection of DNA mismatch repair in human cells. Ito S, Shiraishi M, Tsuchihashi K, Takatsuka R, Yamamoto J, Kuraoka I , Iwai S. Sci Rep. 2018 Aug 15;8(1):12181..	有	無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	Acetaldehyde is one of the most potent groups of Toxins. The 19th EU-IST Congress Sonohara Y, Iwai S, Kuraoka I		
	ヒトヌクレオチド除去修復によって修復される DNA 損傷の解析 日本放射線影響学会第 61 回大会 倉岡 功		
	ヒトヌクレオチド除去修復で修復される DNA 損傷の探索 日本環境変異原学会大会第 47 回大会 倉岡 功		

研究題目	放射線照射がもたらす NRF2 複合体の変化とその生物学的意義の解析 Modulation of NRF2 nuclear complex in response to gamma-irradiation			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	本橋 ほづみ	東北大学加齢医学研究所	教授	
研究協力者				
所内連絡者	井倉 毅	放射線生物研究センター	准教授	
研究概要	NRF2 は酸化ストレスに応答して核内に蓄積する転写活性化因子である。しかし、電離放射線がもたらす活性酸素種がその核移行と核内での局在、クロマチン結合などにどのように影響するかについての詳細な解析はなされていない。そこで、本研究では、細胞核のマイクロラジエーションと核内 NRF2 複合体のプロテオーム解析を組み合わせることで実施することにより、NRF2 の電離放射線に対する応答の分子機構を明らかにすることを目的とした。 培養細胞を用いたタグ付き NRF2 の過剰発現による NRF2 複合体の精製が難しかったため、ホルマリンによるクロスリンクを用いてマウス肝臓から内因性 NRF2 の複合体の精製を試みた。現在、その構成因子について検証を開始している。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	該当なし		有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	該当なし			

研究題目	細胞内代謝の放射線による変動解析 Effects of radiation on cellular metabolism		
研究代表者	氏名	所属	職名
	白木 琢磨	近畿大学・生物理工学部	准教授
研究協力者			
所内連絡者	井倉 毅	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	X線や化合物などによるDNAダメージは細胞の生存に影響する大きな環境要因である。これらのストレスにさらされた細胞は、DNA損傷修復に伴い様々な細胞内ネットワークを再編成する。本研究では特に転写ネットワーク、代謝ネットワークの観点で放射線照射後の変動を解析する。 平成30年度は、DNA損傷応答にかかわる転写ネットワーク、代謝ネットワークの変動を解析した。データベースから抗がん剤の感受性に関わる遺伝子発現ネットワークを抽出する方法を開発し、さらに培養細胞を用いたDNA損傷応答にかかわる転写ネットワークのスクリーニング方法を開発した。今後、これらのネットワークの構成因子の分子生物学的解析をすすめる。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	白木琢磨「内在性ゲノム変異原としてのレトロトランスポゾン」日本環境変異原学会 2018. 11. 2		

研究題目	大腸癌悪性化における PD-1/CCR1 阻害併用療法の検討 PD-1/CCR1 Inhibitory Study for Colorectal Cancer			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	河田 健二	京都大学大学院 医学系研究科 消化管外科	講師	
研究協力者	喜安 佳之	京都大学大学院 医学系研究科 消化管外科	大学院生	
	花田 圭太	京都大学大学院 医学系研究科 消化管外科	大学院生	
	西川 元	京都大学大学院 医学系研究科 消化管外科	大学院生	
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授	
研究概要	癌周囲の微小環境における免疫機構には、リンパ球のみではなく間質細胞（線維芽細胞など）や好中球をはじめとした骨髄由来細胞が腫瘍周囲に集簇し関与している。我々は今までに大腸癌浸潤・転移におけるケモカイン受容体 CCR1 陽性の骨髄由来細胞の役割を臨床検体や癌細胞株を使って検討してきた。そのメカニズムを、CCR1 ノックアウトマウスを使用してさらに詳細に検討し、PD-1 抗体と CCR1 阻害との併用性についても検討している。現在は CCR1 ノックアウトマウスを用いた検討に加え、CCR1 抗体と PD1 抗体との併用療法もふくめて検討している。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	例)			

研究題目	メダカ精巣を用いた低線量率放射線被ばく影響の解析 Analysis of low-dose-rate irradiation in medaka testis.		
研究代表者	氏名	所属	職名
	三谷 啓志	東京大学大学院新領域創成科学研究科	教授
研究協力者	尾田 正二	東京大学大学院新領域創成科学研究科	准教授
	永田 健斗	東京大学大学院新領域創成科学研究科	博士 3 年
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター・ゲノム動態研究	准教授
研究概要	2011 年の東日本大震災以降、低線量率の慢性的な放射線被ばくによる健康影響への関心が高まっている。人体を用いた研究は行えないことから、放射線生物影響の実験生物学モデルとして小型のモデル魚類であるメダカ (<i>Oryzias latipes</i>) を用いた研究が行われてきた。本研究では、低線量率の慢性的な放射線によって誘導される種々の影響（炎症反応等の全身性応答、放射線感受性の高い臓器における放射線応答）の詳細な検討のため、メダカ成魚を用いた研究を行う。 H29 年度施設共同利用研究では、メダカ成魚を自由遊泳させながら低線量率の慢性放射線を照射する手法の確立を試みた。本年度 30 年度の施設共同利用研究においては、実際にメダカ成魚に低線量ガンマ線を連続照射し、低線量率の慢性放射線による影響を組織および遺伝子レベルで評価した。 （１）低線量率慢性照射によって生じる全身応答の解析 合計線量が 100 mGy となるように、線量率 9.99 μGy/min の条件（線質; ^{137}Cs ガンマ線）で 7 日間連続的な放射線照射実験を行なった。実験に供与したサンプルは、野生型メダカ（Hd-rR 系統）のオスおよびメス成魚（4-6 ヶ月齢）であり、一日一回、給餌した。7 日間の放射線照射実験後、東大柏キャンパスまで輸送し、7 日間通常飼育した。 組織切片の作製のため、メダカを安楽死させた後、Davidson 氏固定液によって全身を化学固定してパラフィンに包埋し、横断面全身切片を作製し、腎臓、胸腺、エラ、生殖腺（精巣・卵巣）の組織影響を評価した。腎臓近傍の静脈血管内においては、放射線によって異常核(micro nuclei)を持つ赤血球の数が増加することを HE 染色像において見出した。また、放射線被ばくによって胸腺の細胞増殖が増加していたほか、エラにおいては血管の浮腫、精巣においては細胞死の誘導が複数の個体で確認された。今後、実験に供する個体数を増やして定量的な評価を行って再現性を検証するとともに、雌雄差を検討する。 また、上記照射条件で照射したメダカ成魚の雌雄別に計 3 個体ずつ全身より RNA を抽出し、RNA シーケンス解析を行なった。Fold-change 値を 1.5 以上、-1.5 以下に絞り込みをして解析した結果、オスにおいて 434 遺伝子が発現上昇し、643 遺伝子が発現抑制を示した。また、メスにおいて 776 遺伝子が発現上昇し、824 遺伝子が発現抑制を示した。現在、エンリッチメント解析を進めて、発現変動のあった遺伝子の機能の特定を試みている。放射線感受性が高いとされる造血系組織（腎臓）、生殖腺（精巣・卵巣）に加え、エラ、胸腺については、個々の組織での遺伝子発現を評価すべく、放射線照射した成魚の臓器ごとの RNA シーケンスを行っている。 （２）低線量率慢性照射によって誘導される精巣卵 p53 遺伝子を欠損するメダカではガンマ線の高線量（率）の急性照射（5 Gy）によって精原細胞から卵様細胞の精巣卵が誘導される（Yasuda <i>et al.</i>, 2012）。精巣卵は精原細胞から異常に分化していることから、メダカをモデルとした精巣卵誘導に着目することで、低線量（率）放射線被ばくの生態系影響研究にも貢献できると期待できる。 p53 欠損メダカ成魚に対しては、まず、24 時間の連続照射（合計線量 100 mGy, 線量率 0.069 mGy/min）を実施した。放射線照射 1 週間後に精巣組織をオス成魚から単離		

	し、組織切片を確認したところ、A 型精原細胞シストに精巣卵の誘導を確認した。さらに線量率を下げた上記（１）と同条件の照射を行った場合でも精巣卵の誘導を確認した。 低線量（率）放射線による精巣卵誘導の分子メカニズムを解明するため RNA シーケンス解析を行った。合計線量 100 mGy に被ばく後 7 日後の p53 変異精巣においては、雌性遺伝子である卵膜タンパク質をコードする遺伝子 ZPC1 および Vmo1 の発現上昇が確認された。詳細な解析のため、（１）と同様のエンリッチメント解析を進めている。 （３）今後の研究計画 今年度までに放射線照射方法を確立できたことから、来年度は照射実験を追加で行い、個体数を増やして解析を進め、得られた結果の再現性を確認する（とくに、異常核血球の計数、精巣の細胞死・精原細胞数の増減の評価）。放射線被ばく後の急性期（被ばく直後）だけでなく、慢性期（被ばく 1 ヶ月後）の解析により低線量被ばく後に持続する種々の全身性応答を評価するため、パラフィン全身切片を作製しており、その詳細な組織学的解析を行う計画である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	該当なし		
	〈学会発表〉		
	1. 永田健斗、保田隆子、中澤拓哉、鈴木芳代、尾田正二、舟山知夫、小林純也、三谷啓志. 低線量（率）放射線被ばくによるメダカ精巣卵の誘導. 第 61 回日本放射線影響学会, 長崎, 2018 年 11 月		

研究題目	Chk1 シグナル経路を分子標的とした抗がん治療法の確立 Establishment of molecular target therapy against Chk1-mediated signaling pathway		
研究代表者	氏名	所属	職名
	後藤 英仁	三重大学 大学院医学系研究科	特任准教授
所内連絡者	古谷 寛治	放射線生物研究センター	講師
研究概要	チェックポイントキナーゼ 1 (Chk1) は抗がん治療の良い分子標的として、その阻害剤が開発中である。Chk1 阻害剤は、正常細胞よりがん細胞で強い殺細胞性を示すことが知られているが、その分子基盤はあまり解明されていない。そのため、治療効果を判定するバイオマーカーもわかっておらず、Chk1 阻害剤を臨床応用するうえでの課題になっていた。本研究では、がん培養細胞系を用いて、Chk1 の下流に位置する標的基質を明らかにすることなどを通じて、阻害剤の作用機序を明らかにしていく。同定した基質は Chk1 阻害剤の治療効果判定のバイオマーカーになりうるかを検討し、さらに、新たな分子標的タンパク質になりうる可能性についても検証していく計画であった。具体的には、共焦点レーザー顕微鏡や In Cell Analyzer などを用いて、Chk1 阻害と細胞増殖の関連性を観察する実験である。本研究を今後とも続けることで、Chk1 阻害剤ががん細胞を殺傷する分子機構が判明すれば、阻害剤の治療効果を前もって想定できるようになり、対象症例を絞りやすくなる。Chk1 阻害剤による、がん細胞特異的な治療法の確立に役立つ可能性も十分に秘めている。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	<u>Goto H</u> , Natsume T, Kanemaki MT, Kaito A, Wang S, Gabazza EC, Inagaki M, Mizoguchi A., Chk1-mediated Cdc25A degradation as a critical mechanism for normal cell cycle progression. J Cell Sci. 2019 Jan 25;132(2).	有	無 (内部研究者の名前は謝辞に入れている)
	Tanaka K, <u>Goto H</u> , Nishimura Y, Kasahara K, Mizoguchi A, Inagaki M., Tetraploidy in cancer and its possible link to aging. Cancer Sci. 2018 Sep;109(9):2632-2640.	有	無
	Inaba H, Yamakawa D, Tomono Y, Enomoto A, Mii S, Kasahara K, <u>Goto H</u> , Inagaki M., Regulation of keratin 5/14 intermediate filaments by CDK1, Aurora-B, and Rho-kinase. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Apr 6;498(3):544-550	有	無
	〈学会発表〉		
	<u>Goto H</u> , Mizoguchi A., Inagaki M., Tetraploidy in cancer and aging. 第 77 回日本癌学会総会、大阪、2018 年 9 月 27 日 (招待講演)		

研究題目	放射線による核小体ストレス応答機構の制御と新規放射線がん治療戦略の開拓 Nucleolar stress response by radiation and a novel radiation therapeutic		
研究代表者	氏名	所属	職名
	河原 康一	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	准教授
研究協力者	古川 龍彦	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	下川 倫子	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	特任研究員
	朝日 汰一	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	大学院生
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	p53 遺伝子は細胞周期停止、アポトーシスや細胞老化の誘導など多彩な生命現象を制御することで、多面的に発がんを抑制する。近年、核小体内で起こるリボソーム構築過程の障害により、リボソームタンパク質 L11(RPL11)が核小体から放出され、MDM2 による p53 の分解を抑制し、p53 の増加により細胞増殖が抑制される核小体ストレス応答機構の存在が明らかになってきた。我々はこれまでに RPL11 と結合し、核小体内に RPL11 を留めることで、核小体ストレス応答を負に制御する因子として PICT1 を同定した。予備的な検討から、紫外線や細胞障害性の薬剤によって、PICT1 の発現が低下し、RPL11 の放出による核小体ストレス応答が誘導されることを明らかにしている。また、放射線照射は核小体の構造や機能を障害することが報告されている。このよう背景のもと、本研究では放射線による核小体機能の障害が、PICT1/RPL11 介した核小体ストレス応答を誘導するかを明らかにし、放射線による新たな細胞応答の機序としての核小体ストレス応答の役割やその制御を解明する。そこで以下を検討した。 1)放射線照射による PICT1 の発現変化の検討 マウス ES 細胞へ 40Gy のガンマ線を照射後、p53、PICT1 タンパク質の発現量をウェスタンブロットにより検討した。結果として、照射後 3 時間で PICT1 の発現は大きく低下し、p53 タンパク質の増加を認めた。このように、40Gy と高線量の放射線照射により PICT1 低下による核小体ストレスが誘導されることが示唆された。 2)放射線照射による核小体ストレス応答の活性の検討 PICT1 の発現低下は、40Gy と高線量であったため、通常の <i>in vitro</i> の試験で使用される 2, 4, 12Gy の放射線で、照射後 24 時間まで検討した。しかしながら、放射線照射後の細胞において、核小体ストレス応答を示すレポーター活性の大きな上昇は認めない。加えて、放射線照射により p53 の増加がみられるものの、RPL11siRNA で核小体ストレス応答の機能を抑制しても、p53 の増加は大きく変化しないことから、核小体ストレス応答の依存性も確認できなかった。以上の結果から、低線量の放射線では、核小体ストレス応答への関与がほとんどないと考えられた。今後、高線量の放射線照射の応答に、核小体ストレス応答が関与するかを検討したい。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Kamijo Y, Kawahara K, Yoshinaga T, Kurata H, Arima K, Furukawa T. A novel isolation method for cancer prognostic factors via the p53 pathway by a combination of in vitro and in silico analyses. <i>Oncoscience</i> . 2018 Apr ;5(3-4):88-98.	有	無
	Tabata S, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami	有	無

K, Saijo A, Toyoda Y, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, Furukawa T, Akiyama SI. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yumoto cells. <i>Sci Rep</i> . 2018 Apr 30;8(1):6760.		
Furukawa T, Tabata S, Yamamoto M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Shimokawa M, Akiyama SI. Thymidine phosphorylase in cancer aggressiveness and chemoresistance. <i>Pharmacol Res</i> . 2018 Jun;132:15-20.	有	無
Li Y, Kobayashi K, Murayama K, Kawahara K, Shima Y, Suzuki A, Tani K, Takahashi A. FEAT enhances INSL3 expression in testicular Leydig cells. <i>Genes Cells</i> . 2018 Nov;23(11):952-962.	有	無
〈学会発表〉		
河原康一、古川龍彦、核小体を標的とした p53 活性化機構による新たな癌治療、第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会、東京都、2018 年 5 月		
河原康一、癌抑制因子 p53 を制御する機構の解明と新たな癌治療戦略、JSBi 九州地域部会セミナー、鹿児島市、2018 年 5 月		
河原 康一、古川 龍彦、核小体再編成により細胞分裂を監視する新たなオルガネラストレス応答、第 91 回日本生化学会大会、京都市、2018 年 9 月		
河原康一、川畑拓斗、古川龍彦、核小体ストレス応答による分裂期監視と癌治療戦略、第 77 回日本癌学会学術総会、大阪市、2018 年 9 月		
河原康一、川畑拓斗、朝日汰一、古川龍彦、分裂期核小体の再編成によって制御される分裂期監視機構と腫瘍化制御、第 41 回日本分子生物学会年会、横浜市、2018 年 11 月		
河原 康一、川畑拓斗、下川倫子、朝日汰一、古川龍彦、核小体による細胞分裂制御、第 36 回 染色体ワークショップ、第 17 回 核ダイナミクス研究会、宝塚市 2019 年 1 月		
河原 康一、川畑 拓斗、下川 倫子、白石 岳大、朝日 汰一、核小体による細胞分裂監視と腫瘍化進展制御、平成 30 年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会、大津市、2019 年 1 月		

研究題目	アリ科女王の貯蔵精子の不動化メカニズム mechanisms of sperm immobilization stored in ant queens		
研究代表者	氏名	所属	職名
	後藤 彩子	甲南大学理工学部生物学科	講師
研究協力者			
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	女王アリは羽化後まもない時期にしか交尾しないため、この時に受け取った精子を寿命が続く限り貯蔵する。アリ科の多くの種の女王の寿命は十年以上と、昆虫としては例外的に長寿のため、精子貯蔵期間も極端に長い。しかし、これまでに精子を長寿化させるメカニズムは解明されていない。 これまでに申請者は、女王アリの精子貯蔵器官である受精嚢の中で精子が不動化されていることを明らかにした。精子を不動化させることは活性酸素の発生などを抑制できるため、長期間の精子貯蔵に重要な要素であると考えられる。受精嚢内がほぼ無酸素状態であったことから、エネルギー産生に必要な酸素が欠乏することにより精子が不動化させていると仮説を立てた。本申請では、これを検証するため、無酸素状況下で精子が運動するかを調べようとしている。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	特になし	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	特になし		

研究題目	乳癌の脂肪酸代謝の低酸素応答に関する研究 The effect of hypoxia on fatty acid metabolism of breast cancer			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	川島 雅央	乳腺外科学	助教	
研究協力者	波々伯部 絵里	乳腺外科学	大学院生	
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授	
研究概要	腫瘍免疫応答、レドックスの制御には脂肪酸代謝が重要であることが示唆されている。本研究では、乳癌細胞の中でこれまで明らかにした脂肪酸代謝にかかわる遺伝子群の機能を明らかにし、低酸素下での免疫応答・レドックスの要となる脂肪酸動態を明らかにすることを目的としている。今年度は、脂肪代謝関連因子の knock down 乳癌細胞株と比較対象群となる乳癌細胞株を低酸素ワークステーション内で培養、増殖を行った。培地と細胞を回収し、遺伝子発現解析、脂肪酸組成分析を行った。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	例) High-resolution imaging mass spectrometry identified the missing link between fatty acid remodeling of phosphatidylinositols and the activity of PD1-related immune checkpoint pathway Cell Symposia, Translational immunometabolism. Poster presentation, Basel, Switzerland.			

研究題目	NBS1 が関与する放射線 DNA 二重鎖切断修復過程の解析 Analysis of NBS1 function for DNA double strand break repair		
研究代表者	氏名	所属	職名
	田内 広	茨城大学理学部（大学院理工学研究科理学野）	教授
研究協力者	長島 明輝	茨城大学大学院理工学研究科	院生（D1）
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	
研究概要	ナイミーヘン症候群（NBS）の発症に関わる NBS1 は、RAD50 および MRE11 と MRN 複合体を形成して DNA 二重鎖切断修復における末端のつなぎ留めと末端プロセッシングに関わるタンパク質として知られる。NBS1 を含む複合体は相同組換え修復において重要な役割を担っていることが知られているので、本研究では、1）高頻度で相同組換えを示すニワトリ B 細胞株 DT40 を用いて Nbs1 と他の修復遺伝子とのダブルノックアウト細胞を樹立し、その表現型解析を通じて、NBS1 が機能している DNA 損傷修復過程の詳細や相互作用を明らかにすること、2）NBS1 タンパク質の機能ドメインと DNA 修復効率との関係を解明すること、の 2 点に主眼を置いている。 これまでの研究で、DT40 細胞を用いた Nbs1/Ku70 ダブルノックアウト細胞は、それぞれのシングルノックアウト細胞よりも放射線高感受性である一方、中性コメットアッセイの結果から、速度は遅いものの放射線で生じた DNA 二重鎖切断（DSB）の再結合は維持していることがわかっている。また、昨年度までに Nbs1、Ku70、および Rad54 のノックアウト細胞ならびにそれらのダブルノックアウト細胞を用いて、放射線で生じた DSB 修復における損傷応答シグナルの役割に着目した研究を行い、様々な修復欠損細胞における DSB 再結合のカイネティクスを解析してきた。今年度は最終まとめに不足しているデータ取得のための準備を行ったので、来年度にデータ取得を行う予定である。また、DSB によって引き起こされる体細胞突然変異における NBS1 タンパク質機能との関係に関する解析を継続して実施し、NBS1 を含む MRN 複合体の機能が DSB によって誘発される体細胞突然変異の誘発効率と変異の質に深く関わっていることがより明確となっているので、昨年度に引き続いて、より詳細な分子機構を明らかにするための変異 NBS1 を用いた実験系の再検討を行い、実験条件はほぼ確定できた。今後はデータ取得を進める予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Nagashima, H., Shiraishi, K., Ohkawa, S., Sakamoto, Y., Komatsu, K., Matsuura, S., Tachibana, A., Tauchi, H.: Induction of somatic mutations by low dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events. Journal of Radiation Research, 59 (Supplement 2), ii11-ii17, 2018	○有／ 無	有／○ 無
	〈学会発表〉		
	坂本裕貴、穀田哲也、勅使河原愛、飯島健太、高田穰、小松賢志、田内広：相同組換え修復効率の細胞周期に依存した変化。日本放射線影響学会第 61 回大会，2018 年 11 月。		

研究題目	ヌクレオチド除去修復に関与する新規遺伝子の探索 Screening of novel genes involved in nucleotide excision repair		
研究代表者	氏名	所属	職名
	丹伊田 浩行	浜松医科大学	准教授
研究協力者	茂木 章	京都大学	助教
所内連絡者	高田 穰	放射線生物研究センター	教授
研究概要	ヌクレオチド除去修復(NER)は我々の生体内において最も多様な DNA 損傷を修復する修復機構である。In vitro で NER に必須な修復因子は同定されているが細胞内環境における必要な因子は明らかにされていない。我々は一昨年度ヒストンアセチルトランスフェラーゼ HBO1 が NER に関与していることを報告した。また現在 NER に必須のヒストン脱アセチル化酵素についての論文を投稿中である。 今年度は CPD assay のスクリーニングを継続するとともに、これまでに同定された因子の欠損を相補しうる因子（遺伝的に相関のある因子）をスクリーニングすることも試みる。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	無し	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	1. Cooperative function of HAT and HDAC facilitate nucleotide excision repair Gordon Research Conference, 2019 Mammalian DNA Repair (2019, 2 月, Four Points Sheraton / Holiday Inn Express in Ventura CA United States), poster		
	2. Cooperative function of HAT and HDAC facilitate nucleotide excision repair 日本放射線影響学会第 61 回大会 (2018 年 11 月, 長崎ブリックホール), ポスター		

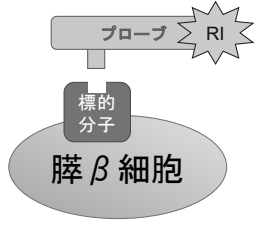
研究題目	放射線適応応答誘導の線量率依存性と誘導シグナルの解明 Analysis of dose-rate dependency and the mechanism of the induction of radioadaptive response		
研究代表者	氏名	所属	職名
	立花 章	茨城大学大学院理工学研究科理学野	教授
研究協力者			
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	放射線適応応答は、予め低線量放射線照射を受けた細胞において、その後を受けた高線量放射線による生物影響が軽減される現象である。放射線適応応答の誘導には PKCα 及び p38 MAPKα が関与することを我々は明らかにしてきたが、これらの間の相互作用については不明な点が多い。本研究では、PKCα の活性化に関与すると考えられる PLCδ の放射線適応応答誘導への関与について検討した。 PLCδ には 3 種類のアイソフォームである PLCδ1、PLCδ3、PLCδ4 が知られている。昨年度の研究により、まず PLCδ1 は放射線適応応答誘導に関与しないことが明らかになった。さらに、PLCδ1 と PLCδ3 の両者をノックダウンした細胞において適応応答の誘導が抑制されることが示唆された。そこで、本年度は PLCδ3 を単独でノックダウンした細胞において放射線適応応答を検討したところ放射線適応応答の誘発が抑制され、しかも PLCδ1 と δ3 の両者をノックダウンしたときよりも抑制の程度は大きかった。このことから、PLCδ3 が PKCα の活性化に主に関与していることが示唆された。また、PLCδ1 は PLCδ3 に対して競合的に作用しているのではないかと推定された。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Nagashima, H., Shiraishi, K., Ohkawa, S., Sakamoto, Y., Komatsu, K., Matsuura, S., Tachibana, A., Tauchi, H., Induction of somatic mutations by low-dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events. <i>Journal of Radiation Research</i> , 59 , Suppl. 2, ii11–ii17	○有／無	有／○無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	濱野彩香、嶋崎楓由美、郡司未佳、立花 章：放射線適応応答誘導へのホスホリパーゼ C とシグナル伝達系の関与、日本放射線影響学会第 61 回大会、平成 30 年 11 月 7 日–9 日、長崎市		
	高橋知花、松本健吾、立花 章：放射線適応応答誘導における上皮増殖因子受容体 (EGFR) 動態変化の検討、日本放射線影響学会第 61 回大会、平成 30 年 11 月 7 日–9 日、長崎市		

研究題目	もやもや病感受性遺伝子 RNF213 のシグナリング経路の解明 Analysis of signaling pathway of Moyamoya disease susceptibility gene RNF213		
研究代表者	氏名	所属	職名
	ショハブ ユーセフィアン	京都大学医学研究科	教授
研究協力者	武田 美都里	京都大学医学研究科	学生
	崔 廷米	京都大学医学研究科	学生
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	もやもや病は、ウイリス動脈輪近傍動脈を必発として、全身の動脈にも閉塞性病変が認められる動脈疾患である。疫学的研究によって感受性遺伝子 RNF213 が同定され、東アジアの患者における共通の変異として R4810K が特定された。日中韓において 1500 万人以上保因者が存在するにも関わらずもやもや病を発症するのは 1/150 以下とされており、環境要因の曝露により発病すると考えられてきた。近年、我々は低酸素への曝露が発症を誘発することを実証したが、その分子メカニズムについてはわかっていない。そこで本研究では、低酸素下における RNF213 の HIF-1 経路への関与を調べることで、環境要因と発症の関連を探ることを目的とした。RNF213 をノックダウンした細胞や、RNF213 変異体 (R4810K) を導入した細胞を、低酸素条件(1% O₂)で 24 時間培養し、HIF-1 経路のエフェクター分子の発現や活性に変化を与えるかを調べた。HIF-1 経路のモニタリングには原田浩教授の樹立されたルシフェラーゼレポーターアッセイ系を用いて実験を行った。結果、24 時間の低酸素曝露によって、RNF213 ノックダウン細胞や RNF213 変異導入細胞での HIF-1 経路の活性に差があるように見られたが、サンプル間での Variation が大きく今のところ結論は出せていない。今後、更なる条件検討や n 数の増加が必要である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Kobayashi H, Kabata R, Kinoshita H, Morimoto T, Ono K, Takeda M, Choi J, Okuda H, Liu W, Harada KH, Kimura T, Youssefian S, Koizumi A. Rare variants in RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, are found in patients with pulmonary hypertension and aggravate hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. Pulm Circ. 2018 Jul-Sep;8(3):2045894018778155	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	武田 美都里, 手塚 徹, Kim Minsoo, 西出 旭, 崔 廷米, 原田 浩二, 小泉 昭夫, Youssefian Shohab、もやもや病感受性遺伝子産物 RNF213 のユビキチンリガーゼ活性の検討、第 89 回日本衛生学会総会、2019・2 崔 廷米, 井上 令一, 武田 美都里, 小林 果, 手塚 徹, 原田 浩二, 小泉 昭夫, Youssefian Shohab、もやもや病感受性遺伝子 RNF213 の結合分子の同定、第 89 回日本衛生学会総会、2019・2		

研究題目	植物の DNA 損傷応答機構の解明 Mechanisms of DNA damage response in plants		
研究代表者	氏名	所属	職名
	梅田 正明	奈良先端科学技術大学院先端科学技術研究科	教授
研究協力者	高橋 直紀	奈良先端科学技術大学院先端科学技術研究科	助教
	高橋 知伸	奈良先端科学技術大学院先端科学技術研究科	M2
	谷口 昌司	奈良先端科学技術大学院先端科学技術研究科	M2
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	植物の DNA は、通常の生育環境で起こる DNA 複製過程のエラー等に加えて、光合成により生じる活性酸素や、土壌中に含まれるアルミニウムやホウ素、病原菌の感染などによっても損傷を受けている。動物と同様に、DNA 損傷を受けるとセンサーキナーゼである ATAXIA TELAGIECTASIA MUTATED (ATM) と ATAXIA TELANGIECTASIA AND RAD3-RELATED PROTEIN (ATR) が損傷部位を認識するが、植物では ATM と ATR が植物特異的な NAC 型転写因子 SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE1 (SOG1) をリン酸化し活性化することが知られている。そして、DNA 修復や細胞死、G2 期での細胞周期停止などの DNA 損傷応答を引き起こす。 私達は、植物の DNA 損傷応答機構を明らかにするために、SOG1 によって直接転写制御される 146 個の遺伝子を同定した (Ogita <i>et al.</i>, 2018)。それら標的遺伝子の中には、DNA 修復や CDK 活性の阻害に関わる因子に加えて、植物ホルモンのシグナル伝達、病原菌感染応答に関わる因子も含まれていた。さらに、SOG1 と近縁の NAC 型転写因子 ANAC044 と ANAC085 も SOG1 により直接転写誘導されることが明らかになった。さらに解析した結果、ANAC044 と ANAC085 は DNA 損傷に応答した細胞周期の G2 期停止に必須な役割をもつことを見出した (Takahashi <i>et al.</i>, 2019)。G2 期での細胞周期停止には、抑制型 MYB3R 転写因子による G2/M 特異的遺伝子の発現抑制が重要であるが、ANAC044 と ANAC085 は抑制型 MYB3R タンパク質を安定化させることで、G2 期での細胞周期停止を引き起こすことを明らかにした。また、ANAC044 と ANAC085 は DNA 損傷だけでなく、高温ストレスに応答した G2 期停止にも機能していることが示された。これらの結果から、植物においては様々なストレスシグナルを ANAC044 と ANAC085 が認識して、G2/M 特異的遺伝子の発現調節を行うハブとして機能することで、ストレス時の成長抑制を制御していることが示唆された。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Takahashi N, Ogita N, Takahashi T, Taniguchi S, Tanaka M, Seki M, Umeda M. (2019) A regulatory module controlling stress-induced cell cycle arrest in <i>Arabidopsis</i> . <i>eLIFE</i> 8: pii: e43944. doi: 10.7554/eLife.43944.	有	有
	Ogita N, Okushima Y, Tokizawa M, Yamamoto YY, Tanaka M, Seki M, Makita Y, Matsui M, Okamoto-Yoshiyama K, Sakamoto T, Kurata T, Hiruma K, Saijo Y, Takahashi N, Umeda M. (2018) Identifying the target genes of SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE 1, a master transcription factor controlling DNA damage response in <i>Arabidopsis</i> . <i>Plant J.</i> 94: 439-453. doi: 10.1111/tpj.13866.	有	無

	〈学会発表〉
	梅田正明「Genome maintenance strategies in stem cells」第 60 回日本植物生理学会 2019 年 3 月 名古屋大学
	高橋直紀、荻田伸夫、高橋知伸、谷口昌司、梅田正明「ストレスに応答した細胞周期停止の制御機構の解明」第 60 回日本植物生理学会 2019 年 3 月 名古屋大学
	高橋知伸、荻田伸夫、谷口 昌司、高橋直紀、梅田正明「DNA 損傷に応答した細胞周期停止を制御する転写因子複合体の同定」第 60 回日本植物生理学会 2019 年 3 月 名古屋大学
	梅田正明、荻田伸夫、高橋直紀「DNA damage responses in Arabidopsis roots」日本遺伝学会第 90 回大会 2018 年 9 月 奈良先端科学技術大学院大学
	Naoki Takahashi, Nobuo Ogita, Masaaki Umeda 「DNA damage activates two distinct signaling pathways controlling DNA repair and cell cycle arrest」 Plant Genome Stability and Change 2018 2018 年 6 月 IPK Gatersleben, Germany

研究題目	核内構造体による DNA 二重鎖切断修復の制御機構解明 Revealing regulatory mechanism of DNA double-strand breaks repair mediated by nuclear architectures		
研究代表者	氏名	所属	職名
	西 良太郎	立命館大学 生命科学部 生命医科学科	助教
研究協力者	勝木 陽子	京都大学 放射線生物研究センター	特定助教
所内連絡者	高田 穰	放射線生物研究センター	教授
研究概要	哺乳類細胞のゲノム DNA は核内に均一に分布しているわけではなく、多様な核内構造体と混在しており、これらの核内構造体が転写等のゲノム機能に影響を及ぼすことが知られている。しかしながら、最も重篤な DNA 損傷の一つである DNA 二重鎖切断 (DNA double-strand break: DSB) の修復に核内構造体が寄与するかどうかは明らかではなかった。本研究では、核内構造体のうち転写及び、スプライシングに関与することが報告されている nuclear speckles に着目した。Nuclear speckle を構成する因子をノックダウンし、相同組換え修復 (homologous recombination repair: HR) への影響を Direct-Repeat GFP assay により検討し、複数の転写因子が HR 制御に寄与することを明らかにした。さらに、このスクリーニングから得られた因子である USP42 の機能解析から、USP42 は DNA-RNA ヘリカーゼである DHX9 と相互作用し、DSB 依存的に形成される DNA-RNA ハイブリッド構造 (R-loop) の解消、BRCA1 の損傷部位への集積、及び DNA end-resection を介して HR を促進することが示唆された。また、nuclear speckles への USP42 の局在に必要なドメインを同定し、USP42 による HR 促進には nuclear speckles への局在が必要であること明らかにした。これらの結果は、転写活性化領域において生じた DSB の修復に HR が選択される空間的な機構が存在することを示すものである。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	Matuik M, Kimura Y, Abe M, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Takata M and Nishi R. 新規 nuclear speckle 因子 USP42 は相同組換え修復を制御する、日本放射線影響学会第 61 回大会		
	Nishi R. タンパク質ユビキチン化の時空間的制御から紐解く DNA 二重鎖切断修復機構、日本放射線影響学会第 61 回大会		
	Matuik M, Kimura Y, Abe M, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Takata M and Nishi R. 新規 nuclear speckle		
	Matuik M, Kimura Y, Abe M, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Takata M and Nishi R. Deubiquitylating enzyme USP42 localized to nuclear speckles regulates DNA double-strand break repair, 第 41 回日本分子生物学会年会		

研究題目	膵β細胞イメージングに関する研究 Development of noninvasive pancreatic beta cell imaging method		
研究代表者	氏名	所属	職名
	藤本 裕之	放射性同位元素総合センター	助教
研究協力者	藤田 直尚	糖尿病・内分泌・栄養内科学	研修員
	浜松 圭太	糖尿病・内分泌・栄養内科学	研修員
	村上 隆亮	糖尿病・内分泌・栄養内科学	大学院生
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	糖尿病の診断においては、血糖値やCペプチドなど血液検査の情報を基に実施されている。非侵襲的にインスリンを分泌する膵島の数を知る手段が存在しないため、膵島の量的な診断指標を導入することが困難である。そのため、そのため、核医学的手法を用いた非侵襲的な膵β細胞イメージング法による膵島の量的評価法の開発を進めている。本共同利用においては、膵β細胞特異的にルシフェラーゼを発現するマウスを用いた膵β細胞評価方法と核医学的手法を用いた膵β細胞評価方法の比較検討を進めている。糖尿病モデルマウスを作製し、ルシフェラーゼ由来の発光強度もしくはプローブ由来の放射線強度と膵β細胞量との相関評価等を進めている。 PET or SPECTにより評価 		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	非侵襲的膵β細胞定量法に関する比較検討:放射性同位元素標識プローブと生体発光イメージング 藤田直尚、藤本裕之、浜松圭太、村上隆亮、木村寛之、佐治英郎、稲垣暢也 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 2018年5月(24日-)26日 東京国際フォーラム他		

研究題目	ストレス応答におけるセントロメアクロマチンの動態解析 Analysis of dynamics of centromeric chromatin under stresses		
研究代表者	氏名	所属	職名
	中沢 宜彦	沖縄科学技術大学院大学 G0 細胞ユニット	研究員
研究協力者	須摩 美智子	沖縄科学技術大学院大学 G0 細胞ユニット	技術員
所内連絡者	松本 智裕	放射線生物研究センター	教授
研究概要	DNA 損傷や栄養源枯渇へのストレス応答において、セントロメアクロマチンから動原体特異的ヒストン H3 バリエントである CENP-A を除去し、セントロメアを不活化する現象（セントロメア崩壊）が見出されている。本研究は、主に分裂酵母 <i>Schizosaccharomyces pombe</i> を用いて、セントロメア崩壊の分子機序、およびストレス応答時のセントロメアクロマチンの動態解析を目的としている。代表者、協力者、所内連絡者が保有するセントロメアの維持に異常を示す各種分裂酵母変異体について、そのストレス存在下（DNA 損傷、栄養源枯渇など）でのセントロメアクロマチン動態の遺伝学的、細胞生物学的解析を進めている。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Suma M, Kitagawa T, Nakase Y, Nakazawa N, Yanagida M, Matsumoto T. Fission Yeast CENP-C (Cnp3) Plays a Role in Restricting the Site of CENP-A Accumulation. G3: Genes, Genomes, Genetics, 2018 Jun 20;;g3.200486.2018-42. DOI:10.1534/g3.118.200486.	有	有
	〈学会発表〉		
	須摩美智子、佐二木健一、田原由莉亜、柳田充弘 分裂酵母 G0 期に必須な Mis4 および Mis16 タンパク質の機能、第 51 回酵母遺伝学フォーラム、2018 年 9 月 10-12 日（九州大学）		

研究題目	ヒト神経幹細胞におけるゲノム安定性維持機構の解析 Analysis of the mechanism of the maintenance of genome integrity in human pluripotent stem cells		
研究代表者	氏名	所属	職名
	黒沢 綾	群馬大学・大学院理工学府	助教
研究協力者			
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	幹細胞は細胞を供給する役目をもつことから、ゲノム安定性維持を特に高く維持する必要がある。しかし、細胞周期の G1 期が長く倍加時間も長い体性幹細胞における DNA 二本鎖切断の修復では、正確度の高い修復を行う相同組換えよりも、変異の生じやすい非相同末端連結に依存している可能性がある。本研究課題ではヒト体性幹細胞における DNA 損傷への応答を調べ、DNA 二本鎖切断が生じた際、どのようにゲノム安定性維持を図っているかを明らかにすることを目標に研究を行っている。これまでにヒト神経幹細胞が DNA 損傷に応答し、修復を試みている可能性を示唆するデータを得た。今年度は修復因子の挙動を明らかにする観点から、ヒト神経幹細胞における非相同末端連結因子の局在を免疫染色により調べ、一般に細胞生物学的解析に用いられる代表的な細胞株の一つである HeLa との比較を行った。 解析を行った非相同末端連結因子のほとんどは、コントロールとして用いた HeLa 細胞と同様に核局在を示したが、そのうちの一つは、HeLa 細胞では核に主に局在するが、細胞質にも一部局在することがわかった。この因子のヒト神経幹細胞における局在を調べると、核が強く染色されたが、HeLa 細胞よりも細胞質における局在する割合が高いことがわかった。このデータをもとに、正常線維芽細胞や株化された神経系の細胞を用いて、このタンパク質の局在を詳細に解析するとともに、細胞質に局在するタンパク質が、DNA 修復とは独立した役割を持っているか明らかにしていきたい。また継代回数異なるヒト神経幹細胞における発現や局在を比較すると、先ほど述べたタンパク質とは異なるタンパク質の発現量が老化に伴って亢進している可能性を示唆するデータを得た。今後、このタンパク質の発現量や局在について、老化や DNA 損傷による変化を明らかにしていきたい。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	例)		

研究題目	NHEJ 欠損細胞を用いた低線量率放射線照射下における DNA 損傷蓄積性の解析 Analysis of the accumulation of DNA damage in NHEJ-defective cells under low dose-rate irradiation conditions		
研究代表者	氏名	所属	職名
	富田 雅典	電力中央研究所 原子力技術研究所	上席研究員
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	X 線・γ 線を高線量率で照射した細胞の DNA に生じた DNA2 重鎖切断 (DSB) は、主に「相同組換え (HR)」と「非相同末端結合 (NHEJ)」によって修復される。「線量率効果」は、総線量が同じであっても、線量率を下げると亜致死障害 (SLD) が回復するとともに細胞増殖が起こり、生物効果が低減される現象である。我々は、ニワトリ DT40 細胞を用いて作成された、さまざまな DSB 修復関連遺伝子欠損細胞を用いた研究から、低線量率放射線連続照射下では NHEJ の役割がより重要になり、NHEJ 関連遺伝子欠損細胞が高感受性を示すことを明らかにしている (Tomita <i>et al.</i> J. Radiat. Res. 2008)。本研究は、低線量率 γ 線照射下における DSB の蓄積性とそれに伴う細胞死・早期細胞老化などの解明を目的とする。 これまでの研究から、低線量連続照射下において、NHEJ に関与する KU70 を欠損したニワトリ DT40 細胞は、HR に関与する RAD54 欠損細胞だけでなく、RAD54 と KU70 の 2 重欠損細胞よりも、コロニー形成能・増殖能が共に低下することを見出していた。しかしながら、これらの結果が細胞死の誘導によるのか、あるいは細胞老化などによる増殖停止に起因するのか未解明であった。そこで、照射直後の生細胞率を測定した。放射線生物研究センターの低線量長期放射線照射装置において、DT40 細胞 (Wild)、および DT40 細胞由来の KU70^{-/-}、RAD54^{-/-}、RAD54^{-/-}KU70^{-/-}細胞に、0.1 Gy/h の γ 線を 24、48 時間 (積算線量 約 2.5、5 Gy) 照射した。細胞を LIVE/DEAD Fixable Dead Cell Stains (Thermo Fisher Scientific) で染色後に固定し、当所のフローサイトメーター (CytoFLEX、ベックマン・コールター) を用いて生細胞率を測定した。 その結果、生細胞率は KU70^{-/-}細胞が有意に最も低く、RAD54^{-/-}KU70^{-/-}細胞は、KU70^{-/-}細胞と RAD54^{-/-}細胞の間の値を示すことを再現性をもって確認した (図 1)。 また、リン酸化ヒストン H2AX (γ-H2AX) の蛍光抗体染色を行い、CytoFLEX を用いて生細胞中の DSB を蓄積した陽性細胞の割合についても予備的検討を行った。その結果、KU70^{-/-}細胞では、RAD54^{-/-}KU70^{-/-}細胞と比較して γ-H2AX 陽性細胞の割合が高い傾向も確認された。 よって、KU70^{-/-}細胞は、低線量率連続照射中に生じた DSB が修復されず、G2 期で細胞周期進行が停止するが、その間にさらに DSB が修復できずに蓄積されることにより、細胞死が誘導されて生存率が低下すると考えられた。今年度は、成果の取りまとめのため、DSB の蓄積性に関する解析をさらに進める。		
研究発表	〈学会発表〉 1. 富田 雅典「低線量・低線量率放射線生物学 標的論から細胞競合まで」2018 年東京 RBC 夏のラボ合宿 (2018 年 7 月、埼玉)		

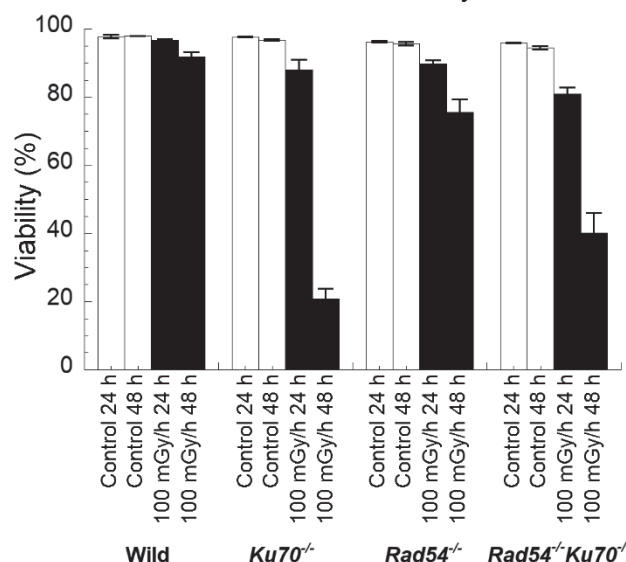


図 1 低線量率連続照射による生細胞率の変化

研究題目	がん遺伝子過剰発現と放射線照射による複製異常と全ゲノム解析との比較研究 Comparative analysis of whole genome CNV/Indel and replication fork abnormality induced by oncogene overexpression and ionizing radiation		
研究代表者	氏名	所属	職名
	香崎 正宙	産業医科大学 産業生態科学研究所	助教
所内連絡者	高田 穰	放射線生物研究センター	教授
研究概要	放射線照射やがん遺伝子の過剰発現ががんを引き起す事が知られているが、共通の発がん機序は詳細には分かっていない。また、がん抑制遺伝子の BRCA1/2 や RECQ ヘリカーゼ BLM, WRN, RECQL4 欠損によって誘導される遺伝的不安定性を介する発がん過程については、まだ不明な点が多い。本研究では、がん抑制遺伝子 RECQL4 欠損細胞株をがん細胞と非がん細胞で複数樹立し、放射線照射によって生じる細胞内変化を比較解析することにより、RECQL4 欠損がん細胞特異的な特徴を明らかにすることを目指した。 これまでに、RECQL4 欠損細胞では、HR(homologous recombination, PMID: 27320928), NHEJ (non-homologous end joining, PMID: 24942867), BER (base excision repair, PMID: 19567405)等の複数の DNA 修復活性が低下していることが分かっている。本研究では、まだ解析が進んでいない誤りがち修復 SSA (single-strand annealing)経路や、Alt-EJ (alternative end-joining)経路の活性について調べるために、EJ2-GFP ベクターやSA-GFPベクターを発現した RECQL4 欠損がん細胞を作製して解析を行っている (PMID: 15485900, PMID: 18584027)。 RECQL4 欠損によるロスムンド・トムソン症候群(RTS)患者は約 30%の高頻度で骨肉腫を発症するが、未だに RTS 患者の骨肉腫に対する有効な治療法は確立していない (PMID: 17264332)。今回の研究結果から、この希少疾患患者に対する有効ながん治療法を提供する知見が得られ、アンメット・メディカル・ニーズに応えることが期待される。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	無	無	無
	〈学会発表〉		
	香崎正宙、放射線や抗がん剤処理によって誘導されるがん細胞特異的な DNA 修復経路選択機序の解析、第 61 回影響学会、長崎、2018 年 10 月		
	Masaoki Kohzaki, Development of novel therapy by targeting a DNA repair pathway in cancer cells. BioJapan (English), Oct 2018		
	香崎正宙、放射線や抗がん剤処理によって誘導される DNA 修復経路選択機序の解析、第 55 回放射線影響懇話会、久留米、2018 年 7 月		
	香崎正宙、放射線発がんとは様々な DNA 修復経路との関連性についての実験系の樹立、放射能環境動態・影響評価ネットワーク共同研究拠点キックオフミーティング、筑波、2018 年 6 月		

研究題目	放射線・ゲノムストレスに対するヒト血管内皮細胞のテロメア安定性 The effect of radiation or genomic stresses to telomere stability in HUVEC cells		
研究代表者	氏名	所属	職名
	阿武 久美子	広島文教女子大学・人間科学部	准教授
研究協力者			
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	真核細胞の直鎖状のゲノム DNA の末端のテロメア構造は、染色体保護機能をもつが、同時に細胞分裂による細胞老化の制御因子であると考えられている。テロメア DNA は、半保存的複製で短縮する。細胞分裂を重ねたヒト正常体細胞は、細胞老化とよばれる不可逆な分裂停止状態に至ることが知られており、短くなったテロメア DNA が細胞老化の信号となる。一方で、放射線、紫外線、ROS への暴露などのゲノムストレスは早期の細胞分裂停止（早期細胞老化とよぶ）を誘導することが知られている。しかし、これらのストレスのテロメアへの影響はほとんど明らかになっていない。そこで、本研究は、ヒト血管内皮細胞を用いて、ゲノムストレスとテロメア安定性との関係を検討し、早期細胞老化誘導のメカニズムの一端を明らかにすることを目的としている。 培養ヒト血管内皮細胞に放射線、紫外線、過酸化水素処理を行った後、一定の継代培養回数ごとに細胞を回収し、ゲノム DNA 抽出後、テロメアの長さをサザンブロット法で測定し、未処理の若い細胞や細胞分裂による老化細胞と比較することを計画し、一部について実施した。また、近年再注目されているフェロトシスにも注目し、ビタミン C やビタミン E といった抗酸化剤の添加によるゲノムストレスのテロメア構造への影響を検討している。 本研究により、早期の細胞分裂停止の誘導にゲノムストレスによるテロメアへの障害が関与するかどうかを明らかにでき、ゲノムストレスによる早期細胞老化の誘導機構の一端が明らかになることが期待される。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Liu B, Anno K, Kobayashi T, Piao J, Tahara H, Ohdan H. PLoS One. 2019 Mar 7;14(3):e0213462.	☒ 有 / ☐ 無	有 / ☒ 無
		有 / ☐ 無	有 / ☐ 無
		有 / ☐ 無	有 / ☐ 無
		有 / ☐ 無	有 / ☐ 無
	〈学会発表〉		
	例)		

研究題目	低線量率 ^{137}Cs γ 線慢性照射の神経系細胞の分化に及ぼす影響 Effect of low dose rate irradiation on the differentiation of neuronal cells.		
研究代表者	氏名	所属	職名
	加藤 真介	横浜薬科大学・放射線科学研究室	教授
研究協力者	梅田 知伸	同上	講師
	小林 芳子	同上	助教
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	【背景】福島第一原発の事故以降、低線量率の ^{137}Cs γ 線による慢性照射が及ぼす生体への影響について関心が高まっている。現在、問題になっているのは通常的环境放射線量の10倍程度以下の極低線量放射線による持続的な照射影響である。しかしながら、これまでは、明確な生体反応が観察できる高線量の照射実験が主な研究対象となってきたこと、および法的基準を満たした特殊な施設でしか持続的な γ 線照射の実験は行われてこなかったことより、低線量率 γ 線による慢性照射効果の研究報告はほとんどなかった。本研究では、法令の規制を受けない低放射能の密封放射線源を用いて、低線量率の ^{137}Cs γ 線による持続的照射が可能となる実験系を確立し、神経分化過程にある細胞に対してどのような影響が観られるかを調査した。 【方法】神経系細胞の分化モデルに汎用される PC12 細胞を、法の規制を受けない ^{137}Cs 密封線源の上で培養し、神経分化因子 (NGF) により、神経軸索伸長を誘導した。照射は、約 $20\ \mu\text{Gy/h}$、すなわち年間あたり約 180mSv の実効線量に相当する線量率で行った。照射開始1日後および7日後に、細胞を回収し、細胞内の PI3 キナーゼ-Akt 系および Erk-MAP キナーゼ系の活性化状況を解析した。また、放射線照射により誘導されと考えられる酸化ストレスに陥っている細胞の割合を、スーパーオキシドアニオン (O_2^-) および一酸化窒素 (NO) を産生している細胞の割合を指標に解析した。いずれの解析もミリポア社製 MUSE assay kit を用いて行った。 【実験スケジュール】 <pre> graph TD A[PC12細胞を血清含有培地にて播種] -- 3 hours --> B[無血清培養下でNGF(10 ng/mL)刺激] B -- 1 day irradiation --> C[7 days irradiation] C --> D[MUSE assay PI3K-Akt, Erk-MAPK O2- NO] </pre> 【結果および考察】O_2^-陽性細胞の割合は培養開始1日後と7日後で変化はなかった。低線量率 ^{137}Cs-γ 線照射はこれに何ら影響しなかった。NO 陽性細胞の割合も同様に、1日後と7日後で変化はなかった。しかしながら、照射は1日後における NO 陽性細胞の割合を明らかに増加させた。この増加は7日後には消失していた。以上の結果は、低線量率 ^{137}Cs-γ 線の照射初期において NO 産生が誘導され、その後は低下するが、この誘導が分化過程に何らかの影響を及ぼす可能性があることを示唆している。		

	NGF刺激後の酸化ストレス環境に及ぼす 低線量率¹³⁷Cs-γ線照射の影響 <table><thead><tr><th rowspan="2">Substance</th><th rowspan="2">Irradiation</th><th colspan="2">1日後</th><th colspan="2">7日後</th></tr><tr><th>-</th><th>+</th><th>-</th><th>+</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">O₂⁻</td><td>-</td><td>1.0</td><td>0.95</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>+</td><td>1.0</td><td>0.95</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td rowspan="2">NO</td><td>-</td><td>1.0</td><td>1.2</td><td>1.0</td><td>1.05</td></tr><tr><td>+</td><td>1.0</td><td>1.2</td><td>1.0</td><td>1.05</td></tr></tbody></table> 次に代表的な細胞内シグナルの活性化状況を観察した。その結果、主に細胞分化過程で活性化される PI3K-Akt および主に細胞増殖時に活性化される Erk-MAPK の活性はともに、培養開始 1 日後と 7 日後で大きな変化は認められなかった。これらに対する低線量率 ¹³⁷Cs-γ 線照射の影響を観察したところ、Erk-MAPK 活性は変化しなかったが、7 日後の PI3K-Akt は低下していることが明らかになった。以上の結果は、照射初期に誘導された NO 産生が、その後、神経細胞分化過程に対して抑制的に作用している可能性を提示している。 NGF刺激後の細胞内シグナルに及ぼす 低線量率¹³⁷Cs-γ線照射の影響 <table><thead><tr><th rowspan="2">Substance</th><th rowspan="2">Irradiation</th><th colspan="2">1日後</th><th colspan="2">7日後</th></tr><tr><th>-</th><th>+</th><th>-</th><th>+</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">PI3K-Akt</td><td>-</td><td>1.0</td><td>1.05</td><td>1.0</td><td>0.65</td></tr><tr><td>+</td><td>1.0</td><td>1.05</td><td>1.0</td><td>0.65</td></tr><tr><td rowspan="2">Erk-MAPK</td><td>-</td><td>1.0</td><td>1.05</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>+</td><td>1.0</td><td>1.05</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr></tbody></table> NO 産生と PI3K-Akt 活性との関連は不明ではあるが、本研究の結果は低線量率放射線の生体影響の調査において有意義な情報をもたらすものとする。	Substance	Irradiation	1日後		7日後		-	+	-	+	O ₂ ⁻	-	1.0	0.95	1.0	1.0	+	1.0	0.95	1.0	1.0	NO	-	1.0	1.2	1.0	1.05	+	1.0	1.2	1.0	1.05	Substance	Irradiation	1日後		7日後		-	+	-	+	PI3K-Akt	-	1.0	1.05	1.0	0.65	+	1.0	1.05	1.0	0.65	Erk-MAPK	-	1.0	1.05	1.0	1.0	+	1.0	1.05	1.0	1.0
Substance	Irradiation			1日後		7日後																																																											
		-	+	-	+																																																												
O ₂ ⁻	-	1.0	0.95	1.0	1.0																																																												
	+	1.0	0.95	1.0	1.0																																																												
NO	-	1.0	1.2	1.0	1.05																																																												
	+	1.0	1.2	1.0	1.05																																																												
Substance	Irradiation	1日後		7日後																																																													
		-	+	-	+																																																												
PI3K-Akt	-	1.0	1.05	1.0	0.65																																																												
	+	1.0	1.05	1.0	0.65																																																												
Erk-MAPK	-	1.0	1.05	1.0	1.0																																																												
	+	1.0	1.05	1.0	1.0																																																												
研究発表	〈学会発表〉 加藤 真介、小林 純也、梅田 知伸、小林 芳子、鈴木 崇彦 “Cellular response to chronic irradiation of low dose rate ¹³⁷Cs-γ rays in PC 12 cells stimulated with nerve growth factor “ 第 9 回 国際放射線神経生物学会（名古屋）2019 年 2 月																																																																

研究題目	ゲノム修復における RAD51 蛋白質複合体の機能解析 Functional analysis of RAD51 protein complex in DNA repair		
研究代表者	氏名	所属	職名
	田代 聡	広島大学・原医研	教授
研究協力者	孫 継英	広島大学・原医研	准教授
	堀越 保則	広島大学・原医研	助教
所内連絡者	井倉 毅	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	DNA 二本鎖切断の相同組換え修復における中心的な役割を果たす RAD51 タンパク質は、蛋白質複合体を形成するとともに、ゲノム損傷部位に集積し RAD51 フォーカスと呼ばれる核内高次構造体を形成することが知られている。しかし、RAD51 の蛋白質複合体と RAD51 フォーカスの関連やそれぞれの生物学的意義は不明である。そこで、本研究では、放射線生物研究センターの井倉毅准教授との共同研究で、RAD51 タンパク質複合体の解析を行い、損傷依存的な複合体構成成分の変化の解析を行う事で、RAD51 フォーカスの生物学的意義とその形成制御機構の解明に取り組む。研究の具体的方法は以下のとおりである。 1) FLAG 標識 RAD51 安定発現細胞株に γ 線照射装置を用いて放射線照射 (12 Gy) を行う。 2) 放射線照射および非照射対象の培養細胞から RAD51 複合体を精製する。 3) MAS 解析およびウェスタンブロット解析を用いて、複合体の構成因子を同定する。 4) 複合体の構成因子について、それぞれの発現抑制細胞株などを作成し、RAD51 フォーカス形成における役割を検討する。 5) 染色体転座形成への RAD51 蛋白質複合体による相同組換え修復の関与について検討し、ATM と ATR による ARP8 の損傷依存的リン酸化が相同組換え修復活性を抑制的に制御し染色体転座の形成を防いでいることを見出し、論文発表した。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Sun J, Shi L, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Oma Y, Harata M, Ikura M, Ikura T, Kanaar R, Tashiro S. Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations. Elife. 2018 May 8;7. pii: e32222.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	“Prevention of chromosome translocations through ARP8 phosphorylation by ATM” EMBO/EMBL Symposia 発表 田代聡 (2018 年 9 月 7 日)		
	“Mechanism of accurate DNA repair to prevent chromosome translocations” プロテイン・アイランド・松山(PIM)2018 第 16 回松山国際学術シンポジウム発表 田代聡 (2018 年 9 月 12 日)		
	「SUMO 化修飾による DNA 損傷依存的ヒストンバリエント H2A.Z-2 の交換的応答制御」第 77 回日本癌学会学術総会発表 田代聡 (2018 年 9 月 28 日)		

	“Regulation of ARP8 phosphorylation by ATM to prevent chromosome translocations” 7th Meeting of the Asian Forum of Chromosome and Chromatin Biology 発表 田代聡 (2018 年 11 月 16 日)
	「クロマチン構造変換因子による染色体転座形成の抑制機構」第 59 回原子爆弾後障害研究会 発表 孫継英 (2018 年 6 月 3 日)
	「ATM は INO80 クロマチンリモデリング複合体のリン酸化により染色体転座の形成を抑制する」第 77 回日本癌学会学術総会 ポスター発表 孫継英 (2018 年 9 月 28 日)
	“ATM regulates ARP8 phosphorylation to prevent etoposide-induced chromosomal translocations” 第 41 回日本分子生物学会大会 ポスター発表 孫継英 (2018 年 11 月 29 日)
	「ゲノム損傷依存的 RAD51 核内フォーカス形成の制御機構」第 59 回原子爆弾後障害研究会 発表 堀越保則 (2018 年 6 月 3 日)
	「相同組換え修復時の相同的対合は特徴的な核内区画で起こる」第 41 回日本分子生物学会大会 発表 堀越保則 (2018 年 11 月 28 日)

研究題目	非相同末端結合による DNA 二重鎖切断修復の制御機構 Mechanisms for the Regulation of DNA Double-Strand Break Repair Through Non-Homologous End Joining		
研究代表者	氏名	所属	職名
	松本 義久	東工大 科学技術創成研究院 先端原子力研究所	准教授
研究協力者	島田 幹男	東工大 科学技術創成研究院 先端原子力研究所	助教
	土屋 尚代	東工大 環境・社会理工学院 融合理工学系 原子核工学	大学院生 (博士)
	塚田 海馬	東工大 環境・社会理工学院 融合理工学系 原子核工学	大学院生 (博士)
	香川 望	東工大 環境・社会理工学院 融合理工学系 原子核工学	大学院生 (修士)
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	真核細胞において、DNA 二重鎖切断は主として「相同組換え」、「非相同末端結合(NHEJ)」の2つの機構で修復される。本研究では、NHEJ の分子機構を明らかにすることを目的として行った。NHEJ においては、DNA 切断センサーである DNA-PK 複合体 (DNA-PKcs、Ku70、Ku86 からなる)、DNA 末端同士を結合する酵素である XRCC4-DNA ligase IV 複合体が中心的な役割を担う。これまでの研究で、Ku70 遺伝子欠損細胞が高線量率放射線 (~0.8 Gy/min) より低線量率放射線 (~1 mGy/min) に対して高い感受性を示すという結果が得られている。これを受け、本年度は、平成 29 年度に引き続き、他の NHEJ 遺伝子欠損細胞を用いた検討を行った。Ku86 遺伝子の欠損細胞では、正常細胞に比べて線量率効果は小さくなったものの、Ku70 遺伝子欠損細胞ほど顕著な低線量率放射線感受性は見られなかった。感受性の違いの要因として、細胞周期チェックポイントの違いを考え、次年度は細胞周期の解析を計画している。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	土屋 尚代, 島田 幹男, 小林 純也, ○松本 義久. DNA 二重鎖切断修復欠損細胞の低線量率放射線に対する感受性の解析. 日本放射線腫瘍学会第 56 回生物部会学術大会, 平成 30 年 7 月 13 日, 国立がん研究センター中央病院(東京), 要旨演題: DNA 損傷 4). ○松本 義久. DNA 損傷・修復の視点から見た低線量率放射線影響. 日本放射線影響学会第 61 回大会, 平成 30 年 11 月 7 日～9 日, 長崎ブリックホール(長崎), ワークショップ 2 低線量・低線量率放射線影響の体系的・定量的理解のための新たな視点・概念, WS2-4. ○松本 義久. 低線量率放射線影響の DNA 損傷・修復からの考察. 第 21 回菅原・大西記念癌治療増感研究シンポジウム in 奈良, 平成 31 年 2 月 2-3 日, 奈良県文化会館(奈良), P3(ポスター発表).		

研究題目	ヒト樹状細胞の機能解析 Analysis of human dendritic cell functions		
研究代表者	氏名	所属	職名
	北脇 年雄	医学部附属病院 血液内科	助教
研究協力者	山本 和代	同上	研修員
	有馬 浩史	同上	医員
	山崎 寛章	同上	研修員
	大塚 泰幸	同上	大学院生
	和泉 清隆	同上	大学院生
	福永 桂子	同上	技術補佐員
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	研究協力者の有馬は、成熟 B 細胞腫瘍における <i>Notch</i> 遺伝子活性型変異の役割を明らかにするため、<i>Aicda</i> プロモーター制御下に <i>Cre</i> リコンビナーゼが発現し、成熟 B 細胞のみで活性型 <i>Notch1</i> の構成的発現が誘導されるマウスモデルを作出した。その結果、成熟 B 細胞における <i>Notch1</i> シグナル恒常的活性化が、IL-33 依存性に制御性 T 細胞および Th2 細胞応答を増幅することによって、Th1 細胞応答および細胞傷害性 T 細胞応答を抑制し、軟部組織肉腫および接種腫瘍に対するマウスの感受性を上昇させることが明らかとなった。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者における臨床検体の遺伝子発現データの解析においても、活性化 <i>Notch</i> シグナルと IL-33 の過剰発現に正の相関が認められた。これらの知見は、<i>Notch</i> シグナルの制御不全を有する B 細胞が IL-33 を介して T 細胞による抗腫瘍免疫を抑制し、成熟 B 細胞腫瘍における免疫逃避を促進していることを示唆する。 研究協力者の山本は、多発性骨髄腫の新規治療薬である免疫調節薬レナリドミドが、ヒト末梢血樹状細胞 (dendritic cell: DC) サブセットに対して有する作用を解析した。その結果、レナリドミドが CD1c 陽性 DC による TNF-α、IL-12、IL-23 などの炎症性サイトカインの産生を抑制する一方で、CD1c 陽性 DC による抑制性サイトカイン IL-10 の産生を増強することが明らかになった。さらに、この作用に相応し、レナリドミドは CD1c 陽性 DC によるナイーブ CD4 陽性 T 細胞の Th1 細胞および Th17 細胞への分化誘導を抑制した。Th17 細胞応答は炎症性サイトカインの産生促進によって骨髄腫細胞を増殖させることから、レナリドミドの CD1c 陽性 DC に対する作用は、Th17 細胞への分化誘導を抑制することによって多発性骨髄腫に対する治療効果に寄与していることが示唆された。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Arima H, Nishikori M, Otsuka Y, Kishimoto W, Izumi K, Yasuda K, Yoshimoto T, Takaori-Kondo A. B cells with aberrant activation of <i>Notch1</i> signaling promote Treg and Th2 cell-dominant T-cell responses via IL-33. <i>Blood Adv.</i> 2018 Sep;2(18):2282-95.	有	無
	〈学会発表〉		
	山本 和代, 北脇 年雄, 杉本 直志, 川瀬 有美, 末木 佑季, 藤田 晴之, 高折 晃史, 門脇 則光. レナリドミドは骨髄系樹状細胞に作用して抗骨髄腫および抗炎症効果を発揮する. 第 80 回日本血液学会学術集会. 2018 年 10 月 12 日. 大阪.		

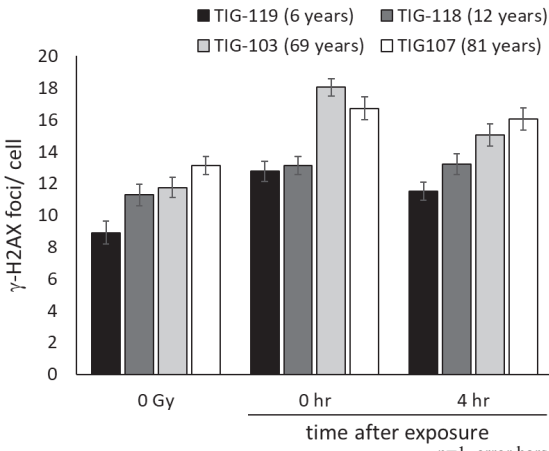
研究題目	マウスモデルと臨床材料を用いた消化器がん転移の研究 investigation of gastrointestinal cancer metastasis in mice and patient derived tumor samples		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武藤 誠	京都大学医学研究科	特命教授
研究協力者	三好 弘之	京都大学産官学連携本部	特任准教授
	柿崎 文彦	京都大学医学研究科	研究員
	青山 尚規	京都大学医学研究科	研究員
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	本研究は以下の二項目を目的として実施された。(1) がん細胞移植モデルマウス、腫瘍自然発症モデルマウス、転移関連遺伝子改変マウスを用いて消化器癌の転移機構を解明する。(2) 臨床材料を用いた研究から得た知見を(1)と融合し発展させることで、がん患者の予後(生存率)予測法・化学療法戦術を確立する。 これらを達成するために、ルシフェラーゼを発現する腫瘍細胞をマウスに移植し、その動態を <i>in vivo</i> で解析した。まず、ルシフェラーゼに対して免疫寛容を持つトランスジェニックマウスを作出した。このマウスに対して、ルシフェラーゼを導入した同系由来のがん細胞を移植し、IVIS (Lumina II、放射線生物研究センター)を用いてルシフェラーゼ活性の経時的な観察を行った。これらの研究によって、腫瘍の拡大や転移を定量的に解析する移植実験の方法を新規に樹立し、論文として報告した。 また、近年われわれが確立した三次元培養法を用いて、約 50 人の大腸がん患者由来のがん幹細胞スフェロイドを樹立し、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した。これらのルシフェラーゼ発現スフェロイドを、Nude マウスまたは NOG マウスなどの免疫不全マウスに移植し、IVIS でルシフェラーゼ活性を解析することによって、移植がんの形成や成長を、経時的に解析する方法を確立した。今後、この方法を用いて、<i>in vivo</i> での新規の化学療法の評価や、個別の患者に対する治療戦略選定方法の開発などを行う予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	1. Aoyama N, Miyoshi H, Miyachi H, Sonoshita M, Okabe M, Taketo MM. Transgenic mice that accept Luciferase- or GFP-expressing syngeneic tumor cells at high efficiencies. <i>Genes Cells</i> . 2018 Jul;23(7):580-589.	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	例)		

研究題目	ヌードマウスでの増殖に及ぼす小胞体ストレス応答関連遺伝子破壊の影響解析 Analysis of effect of knocking out genes involved in the unfolded protein response on growth in nude mice		
研究代表者	氏名	所属	職名
	森 和俊	京都大学大学院理学研究科	教授
研究協力者	金 聖宇	同上	大学院生
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	哺乳動物小胞体ストレス応答には、IRE1、PERK、ATF6 の 3 経路が存在し、IRE1 経路と PERK 経路の破壊はがん細胞のヌードマウスでの増殖を抑制することが報告されている。今回我々は、ATF6 経路（ATF6α と ATF6β の 2 つが存在する）の破壊がヌードマウスでの増殖にどのような影響を及ぼすか明らかにするため、大腸癌由来細胞 HCT116 を用いて、ATF6α 単独破壊細胞、ATF6β 単独破壊細胞、ATF6αATF6β 二重破壊細胞を樹立した。IRE1α 破壊細胞を陽性コントロールとして、これらの細胞をヌードマウスへ移植し、それらの増殖を調べたい。 解析の結果、ATF6αATF6β 二重破壊細胞が予想と異なる表現型を示したため、さらなるコントロールとして、ATF6αIRE1α 二重破壊細胞を樹立している。しかしながら、ATF6αIRE1α 二重破壊細胞は致死となるようで樹立できなかったが、IRE1α 破壊・ATF6α ノックダウン細胞を樹立することができた。 H30 年度より、これらの細胞をヌードマウスに移植する実験を開始している。		
研究発表	〈学会発表〉	査読	謝辞
	なし	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

研究題目	DNA 損傷トレランスにおけるユビキチンシステムの役割 Roles of ubiquitination systems in DNA damage tolerance		
研究代表者	氏名	所属	職名
	益谷 央豪	名古屋大学 環境医学研究所	教授
研究協力者	金尾 梨絵	名古屋大学 環境医学研究所	助教
所内連絡者	高田 穰	放射線生物研究センター	教授
研究概要	UV などの DNA 損傷時、損傷の存在にかかわらず DNA 複製を進行させるため、RAD18 による PCNA の K164 のユビキチン化に依存した経路が発動する。具体的には、PCNA の K164 のモノユビキチン化により損傷乗り越え DNA 複製経路が、ポリユビキチン化によりテンプレートスイッチ経路が発動すると考えられているが、我々は最近、PCNA ホモ 3 量体の複数のサブユニットの K164 が同時に修飾される、すなわち、マルチモノユビキチン化されることより制御される未同定の経路が存在することを見いだした。 本研究では高田研究室との共同研究により、コンストラクト等入手し、この新規の DNA 損傷トレランス機構の理解を試みている。現在までに、siRNA スクリーニングによって、この経路のあらたな制御因子候補の同定に成功し、それらの遺伝子破壊細胞株などを用いて、詳細な解析を行っている。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Masuda Y, Mitsuyuki S, Kanao R, Hishiki A, Hashimoto H, Masutani C. Regulation of HLTF-mediated PCNA polyubiquitination by RFC and PCNA monoubiquitination levels determines choice of damage tolerance pathway. <i>Nucleic Acids Res.</i> , 2018; 46(21):11340-11356. doi: 10.1093/nar/gky943.	有	無
	Masuda Y, Kanao R, Kawai H, Kukimoto I, Masutani C. Preferential digestion of PCNA-ubiquitin and p53-ubiquitin linkages by USP7 to remove polyubiquitin chains from substrates. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2019; 294(11):4177-4187. doi: 10.1074/jbc.RA118.005167.	有	無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	Rie Kanao, Chikahide Masutani. Analysis of multi-mono-ubiquitinated PCNA-mediated DNA damage tolerance pathways in human cells. 3R & 3C Symposium, 2018. 11, Kanazawa.		

研究題目	細胞周期における疑似微小重力と低線量率放射線の複合影響研究 Cell cycle experiment about combined effects of simulated microgravity and low dose-rate radiation		
研究代表者	氏名	所属	職名
	阪上一沢野 朝子	理研・脳センター・細胞機能探索技術研究チーム	研究員
研究協力者	高橋 昭久	群馬大学 重粒子線医学推進機構	教授
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	本申請においては、宇宙環境における細胞の振る舞いを理解することを目的としており、細胞周期に対する疑似微小重力と低線量率放射線の複合影響を明らかにすることを目指している。2018 年度においては、まず、複数のヒト細胞種を準備し、それらに対する低線量率放射線の影響を可視化する実験を行った。コントロール実験として、高線量・急照射実験も行った。これらを比較する解析を進めている段階であるが、いくつか興味深い結果が得られていると考えている。2019 年度も引き続き共同研究利用により、上記目標を掲げて研究を進める予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	なし	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	例) なし		

研究題目	中枢神経疾患の病態時に実質へ浸潤する免疫系細胞による中枢神経疾患発症機序の解明 Elucidation of mechanisms underlying the infiltration of peripheral immune cells into the CNS parenchyma in the pathophysiology of CNS diseases		
研究代表者	氏名	所属	職名
	白川 久志	京都大学 薬学研究科 生体機能解析	准教授
研究協力者	宮村 咲映	京都大学 薬学研究科 生体機能解析	学部 5 回生
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	慢性的に脳の血流量が低下し、酸素や栄養が脳へ十分に行き届かなくなることが認知機能障害につながるということが指摘されてきたが、その病態メカニズムには不明な点が多い。そこでマウスを用いて、慢性的かつ軽度に関の血流量を低下させた病態モデル（慢性脳低灌流モデル）を作成し解析を行ったところ、病態マウスでは脳の免疫細胞であるミクログリアの活性化や、中枢神経系の過剰な炎症（脳内炎症）、神経軸索と髄鞘が密集している白質部分の傷害が観察され、認知機能障害が起こっていることがわかった。さらに、ミクログリア活性化抑制薬の投与や、ミクログリア細胞機能に重要と考えられる Ca^{2+}透過性陽イオンチャネル TRPM2 チャンネル遺伝子を欠損することで、その症状が抑えられることが明らかになった（Miyano-hara et al., 2018）。 多発性硬化症は、運動麻痺や感覚障害、精神症状など様々な神経症状が現れる難治性の神経疾患であり、神経軸索を覆う髄鞘がリンパ球の攻撃により障害を受けることで発症する脱髄性の自己免疫疾患と考えられているが、リンパ球以外の白血球の関与については不明な点が多い。本研究ではマウス多発性硬化症モデルを作成し、神経炎症および脱髄の発生・増悪メカニズムを調べたところ、中枢神経系の神経炎症・脱髄部位にマクロファージが集まっており、ケモカイン（白血球走化性因子）である CXCL2 を過剰に産生して好中球をその部位に大量に呼び寄せることで、さらなる神経炎症の増悪を引き起こしていることを見出した。また、そのマクロファージに発現する活性酸素種感受性 Ca^{2+}透過性陽イオンチャネルの TRPM2 を抑制すると、その増悪が抑えられることも明らかとなった（Tsutsui et al., 2018）。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Miyano-hara J, Kakae M, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Arai K, Shirakawa H, Kaneko S. TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion. J Neurosci. 2018 Apr 4; 38: 204-213.	有	有
	Tsutsui M, Hirase R, Miyamura S, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Shirakawa H, Kaneko S. TRPM2 exacerbates central nervous system inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing production of CXCL2 chemokines. J Neurosci. 2018 Sep 26; 38: 8484-8495.	有	有
	〈学会発表〉		
	白川久志、金子周司 第 18 回国際薬理学・臨床薬理学会議（2018 年 8 月、京都）。		
	白川久志 第 48 回日本心脈管作動物質学会（2019 年 2 月、富山）。		
	白川久志、永安一樹、金子周司 第 139 回日本薬学会年会（2019 年 3 月、千葉）。		

研究題目	放射線発がん過程における細胞応答に対する年齢依存性の解析 Assessment of age-dependent cellular responses during radiation-induced tumorigenesis.																					
研究代表者	氏名	所属	職名																			
	中村 麻子	茨城大学・理学部	教授																			
研究協力者	大泉 昂之	茨城大学・理工学研究科	修士 2 年																			
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター																				
研究概要	放射線誘発の発がん過程は、放射線によって直接的に誘発される DNA 損傷応答を起点として、細胞老化反応や炎症反応さらにはエピジェネティクスな変化など様々な細胞応答を引き起こしながら進行する。そのため、放射線照射後の様々な細胞応答をモニタリングし、発がんとの関連性を明確にすることは、放射線発がんリスクを理解するうえで重要である。そこで、本研究では DNA 損傷応答能に影響を与えることが知られている個体老化と放射線発がんリスクの関連性を明確にすることを目的に、本年度は異なる年齢の初代ヒト培養細胞に対する慢性的放射線照射後の DNA 損傷応答について解析を行った。 具体的には、それぞれ皮膚由来線維芽細胞である TIG-119 (6 歳由来)、TIG-118 (12 歳由来)、TIG-103 (69 歳由来)、TIG-107 (81 歳由来) に対して低線量率放射線 (1 Gy/ day) を 1Gy 照射後、経時的に細胞を固定した。その後、DNA 二本鎖切断マーカーである γ-H2AX に対する免疫蛍光染色を行い、低線量率放射線照射後の DNA 損傷修復応答における個体老化の影響について検討した。 その結果、照射終了直後から 4 時間後にかけて年齢依存的にγ-H2AX レベルが高くなる傾向が見られた (図)。このことは、老齢由来細胞では低線量率放射線で誘導される DNA 損傷が残存していることを示しており、個体老化に伴い DNA 損傷応答能が低下することで、低線量率放射線で誘導される DNA 損傷が修復されずに蓄積する傾向にあることを示している。DNA 損傷の蓄積は、細胞老化反応や炎症反応に影響を及ぼすことが考えられる。今後、個体老化に伴う DNA 損傷応答能の低下が細胞老化反応や炎症反応、エピジェネティクスな変化などの細胞応答にどのような影響を及ぼすのかを調べることにより、個体老化と放射線発がんリスクの関連性がより明確になるのではないかと考える。																					
	 <table><caption>Approximate data from the bar chart (gamma-H2AX foci/cell)</caption><thead><tr><th>Time after exposure</th><th>TIG-119 (6 years)</th><th>TIG-118 (12 years)</th><th>TIG-103 (69 years)</th><th>TIG-107 (81 years)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0 Gy</td><td>~9.0</td><td>~11.0</td><td>~11.5</td><td>~13.0</td></tr><tr><td>0 hr</td><td>~13.0</td><td>~13.5</td><td>~18.0</td><td>~16.5</td></tr><tr><td>4 hr</td><td>~11.5</td><td>~13.5</td><td>~15.0</td><td>~16.0</td></tr></tbody></table>			Time after exposure	TIG-119 (6 years)	TIG-118 (12 years)	TIG-103 (69 years)	TIG-107 (81 years)	0 Gy	~9.0	~11.0	~11.5	~13.0	0 hr	~13.0	~13.5	~18.0	~16.5	4 hr	~11.5	~13.5	~15.0
Time after exposure	TIG-119 (6 years)	TIG-118 (12 years)	TIG-103 (69 years)	TIG-107 (81 years)																		
0 Gy	~9.0	~11.0	~11.5	~13.0																		
0 hr	~13.0	~13.5	~18.0	~16.5																		
4 hr	~11.5	~13.5	~15.0	~16.0																		
研究発表	〈学会発表〉																					
	大泉昂之、中村麻子, 老化に伴う DNA 損傷修復能力低下による原因解明と生体影響解析, 日本放射線影響学会第 61 回大会, Nov 7-9, 2017, 千葉																					
	大泉昂之、中村麻子, 老化に伴う DNA 損傷修復能力低下の原因解明とその生体影響解析, 日本宇宙生物科学会第 32 回大会, Sep 22, 2018, 仙台																					
	Oizumi T and Nakamura AJ. Analysis for mechanism of age-associated decline in DNA damage repair capacity. 2nd International Symposium of Quantum Beam Science at Ibaraki University, Dec 8-10, 2017, Ibaraki, Japan.																					
研究発表	大泉昂之、丸山里奈、中村麻子, 老化に伴う DNA 損傷修復能力低下の原因解明, 日本放射線影響学会第 60 回大会, Oct 26-28, 2017, 千葉																					

研究題目	HIV-1 タンパクの DNA 損傷部位への集積機構の解析 Recruitments of HIV-1 proteins to DNA damage sites		
研究代表者	氏名	所属	職名
	飯島 健太	国立国際医療研究センター・難治性疾患研究部	上級研究員
研究協力者	石坂 幸人	同上	研究部部長・副所長
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	本研究ではヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染と DNA 損傷との相互作用について詳細な分子機序を明らかにし、新規抗 HIV 薬の開発標的を探索することを目的とする。これまでの研究で、HIV-1 のアクセサリータンパクの 1 つであり、DNA 結合活性、および DNA 損傷誘導活性を持つ Vpr が、Mre11 依存的に DSB 部位へと迅速に集積することを見出している。この結果を受けて、①<i>in vitro</i>、および <i>in vivo</i> において Mre11 と Vpr が相互作用すること、②<i>in vitro</i> の Mre11 のエキソヌクレアーゼ活性を Vpr が阻害すること、③非相同末端結合(NHEJ)のレポーター細胞系（U2OS/pEJ）において Vpr が NHEJ 効率を抑制することを明らかにし、Vpr は Mre11 の介する DNA 損傷修復を抑制していることが強く示唆された。さらに上記の Vpr 作用はインテグラーゼ非依存性の HIV ウィルス DNA の挿入末端の維持に寄与していることが明らかとなった。 次に Mre11 のウィルス感染における役割を明らかにするために、Mre11 欠損、および相補細胞について HIV-1 感染実験を行ったところ、Mre11 は HIV の逆転写反応の抑制にすることで、ウィルス感染を抑制することが明らかとなった。Mre11 による逆転写反応の抑制機序を明らかにするために、Mre11 の各種変異体の発現細胞を作成し、逆転写反応に対する影響を解析した。その結果、Mre11 の DNA 結合ドメイン、および Rad50 結合ドメインの双方が逆転写反応の抑制に機能することが分かった。また ChIP アッセイにおいて、Mre11 の HIV 逆転写産物への結合が観察されたことから、Mre11 が HIV 逆転写反応を直接的に阻害していることが示唆された。本研究により同定されたウィルス・宿主因子相互作用機構の解明は新規の分子機序を標的とした抗 HIV 薬の開発につながることを期待される（論文投稿準備中）。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	<u>Iijima K</u> , Ishizaka Y (2018) DNA unwinding by Viral Protein R Initializes Complicated Cellular Responses in HIV-1 Infection: Defining the Viper's First Bite. J Emerg Dis Virol 4(1)	有	無
	Matsunaga A, Oka M, <u>Iijima K</u> , Shimura M, Gatanaga H, Oka S, Ishizaka Y. A Quantitative System for Monitoring Blood-Circulating Viral Protein R of Human Immunodeficiency Virus-1 Detected a Possible Link with Pathogenic Indices., AIDS Res Hum Retroviruses. 2019 May 6.	有	無
	〈学会発表〉		
	飯島健太、高品智記、志村まり、石坂幸人、“HIV-1 Vpr の機能解析と抗エイズ細胞療法開発に向けた新たな試み”、第 20 回白馬シンポジウム in 屋久島、2018 年 9 月		

研究題目	マウス抗原提示細胞による免疫エフェクター細胞の活性化調節機構の解析 Antigen presenting cells controlling immune response			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	高原 和彦	京大 生命科学	准教授	
研究協力者				
所内連絡者	松本 智裕	放射線生物研究センター	教授	
研究概要	敗血症は過剰なサイトカイン産生により引き起こされ、その主な産生源は樹状細胞（DCs）およびマクロファージ（Mφ）である。昨年度は <i>C. albicans</i> より精製した N 型糖鎖が、マウス敗血症モデルに於いて、炎症を抑えるサイトカイン IL-10 の産生昂進を介して生存率を改善することを示した。この <i>C. albicans</i> の N 型糖鎖は、複雑な構造からなる一群のオリゴ糖からなっている。そこで、本年度は何れの糖鎖構造を持つオリゴ糖が IL-10 の産生昂進に働いているかを検討した。 <i>C. albicans</i> J-1012 株の糖鎖より酵素処理でα-マンナンオリゴ糖を除くと、<i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> で IL-10 の産生昂進能が消失した。また、直鎖α-マンナンオリゴ糖のみを有する <i>C. parapsilosis</i> 糖鎖は、<i>C. albicans</i> J-1012 糖鎖の 2-3 倍の IL-10 産生を誘導した。さらに、DCs および Mφ に発現するレクチン分子 Dectin-2 の欠失マウスでは当該 IL-10 の産生が消失した。Dectin-2 の糖鎖アレイの結果を考慮すると、IL-10 産生には <i>C. parapsilosis</i> 側鎖にある様なα1,2、またはα1,3 結合の直鎖マンナン構造が必要であると考えられた。現在、合成糖鎖を用いて上記の結果を確認中である。今後はこれらの知見を基に微生物の作用を利用した免疫抑制能を有する糖鎖の開発を行う。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	該当無し。		有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	該当無し。			

研究題目	RNF8 により制御される非典型的 DNA 修復機構の解析 Analysis of non-canonical DNA repair pathway regulated by RNF8		
研究代表者	氏名	所属	職名
	中田 慎一郎	大阪大・医	教授
研究協力者			
所内連絡者	高田 穰	放射線生物研究センター	教授
研究概要	相同組換え修復のコアファクターの一部が存在しない状況での、RNF8 および RNF168 の DNA 修復における機能解析を行った。RNF8/RNF168 は通常、53BP1 や RAP80 を DNA 損傷部位へとリクルートすることで相同組換えを抑制する。しかし、これは DNA 損傷応答上流における役割であり、DNA end resection の行われた後では RAD51 の DNA 損傷部位への局在を誘導することを明らかにした。高田教授より供与されたノックアウト細胞を用い、さらに詳細な機能解析を進めている。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	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. <i>Cell</i> . 175, 558-570. 2018	⑦／無	有／⑧
	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. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 115, E10642-E10651, 2018	⑦／無	有／⑧
	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. <i>Sci Rep</i> . 8, 9966. 2018	⑦／無	有／⑧
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	中田慎一郎：DNA2 本鎖損傷応答の分子機構解明から正確・効率的なゲノム編集法の開発へ 愛知県がんセンター研究所招聘セミナー (2019.2) 愛知		
	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 (2018.7) Hong Kong, China		

研究題目	シロイヌナズナにおける分化した組織での DNA 損傷応答の解析 DNA damage response occurred in differentiated tissues in <i>A.thaliana</i>		
研究代表者	氏名	所属	職名
	木村 成介	京都産業大学 総合生命科学部	教授
研究協力者	馬瀬 樹志	京都産業大学 総合生命科学部	修士 1 年生
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	これまでの植物における DNA 損傷応答機構の研究は、主に茎頂分裂組織や根端分裂組織といった分裂組織に注目されて行われてきた。しかし植物の通常の生育条件を考えると、紫外線や自然放射線といった環境要因から DNA 損傷を受けるのは主に葉や花、茎といった分化した組織である。これらの分化した組織の細胞が DNA 損傷を受けるとどのような応答反応が生じるのかはこれまでほとんど研究されていなかった。そこで本研究では分裂組織以外の分化した組織における DNA 損傷応答機構を明らかにすることを目的とした。 DNA 相同組換えに関与する BRCA1 は、分裂組織においてガンマ線照射に反応してその転写量が約 60 倍上昇することが知られている。そこでまずシロイヌナズナの BRCA1 の全長に GUS 遺伝子を結合させたトランスジーンが組み込まれた形質転換植物体を作製し、ガンマ線照射した後、分裂領域とそれ以外の領域における BRCA1 のレスポンスの違いがあるかを調べた。これまでの報告どおり、分裂領域では BRCA1 の発現がガンマ線照射によって上昇していたが、分化した領域（本葉）ではそのような発現の誘導は認められなかった。同じくガンマ線照射により分裂領域において発現量が上昇することが知られている CYCB1;1 についても CYCB1;1:GUS を持つ形質転換体を用いて同様の実験を行ったが、分裂領域と分化した本葉ではその転写レスポンスの違いはなかった。以上の結果より、分裂領域で認められる放射線照射に反応した遺伝子の発現誘導は、分化した領域では生じていないことが明らかになった。DNA 損傷応答のレギュレーターである SOG1 の発現量は、分裂組織においてガンマ線照射によって上昇しないことが知られている。今回、SOG1:GUS の発現量がガンマ線照射によって変化するかどうかを分化した本葉で調べたところ、ガンマ線照射 24 時間後には本葉のトライコームで発現の上昇が認められた。これまで SOG1 タンパク質は細胞分裂が活発な領域のみに存在し、さらに DNA 損傷の有無によってその発現は変動しないと考えられてきたので、今回の結果は興味深い。ガンマ線照射を受けた本葉におけるトライコームの形成に SOG1 の働きがどのように関与しているのかについては、今後のさらなる解析によって明らかにする予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	無し	有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	無し		

研究題目	放射線応答における酸化ストレス防御因子の役割 The role of oxidative stress defense factors in radiation response		
研究代表者	氏名	所属	職名
	秋山 秋梅	京都大学大学院理学研究科	准教授
研究協力者			
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	
研究概要	前年度までに、酸化ストレス抑制因子 OXR1 は放射線照射によるゲノム不安定性を抑制することが見出され、今年度はそのメカニズム解明を目的とした。 1) ROS 依存的微小核 (MN) 形成率の増加 OXR1 発現抑制 (k/d) 細胞では 10 Gy ガンマ線照射によって MN 形成率が増加するが、この増加は NAC により緩和された。 2) G2/M arrest 短縮依存的 MN 形成率の増加 OXR1k/d 細胞では 10 Gy 照射後の G2/M arrest 維持期間が NAC 非依存的に短い。Caffeine 処理により OXR1k/d 細胞とコントロール細胞の G2/M arrest 維持期間を同じ程度まで阻害すると、OXR1k/d 細胞とコントロール細胞との MN 形成率に差がみられなくなった。 3) cyclin D1 発現量の増加 OXR1k/d により、10 Gy 照射後の cyclin D1 タンパク発現レベルが増加した。 1)-3)より、OXR1 は ROS 蓄積抑制と細胞周期制御を介してゲノム安定性に寄与していることが明らかとなった。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	松井 亜子, 尾崎 拓, 船越 昌史, 秋山(張) 秋梅, 総説 OXR1 の生体防御メカニズムにおける新知見, 2019 年, 放射線生物研究 54 巻, 第 1 号, 15-27	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	松井亜子¹, 小林純也², 橋口一成³, 吉川幸宏¹, 宮路将弘¹, 秋山 (張) 秋梅¹ ¹ 京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻, ² 京都大学 放射線生物センター ゲノム動態研究部門, ³ 福岡歯科大学 生化学分野「酸化ストレス抵抗性遺伝子 OXR1 は放射線照射後の細胞内酸化ストレス抑制と G2/M arrest 制御に関与する Oxidation resistance 1 (OXR1) contributes to the inhibition of oxidative stress and the maintenance of G2/M arrest in irradiated cells」第 71 回日本酸化ストレス学会・第 18 回日本 NO 学会 合同学術集会, 2018 年 5 月 17 日 (木) ~ 18 日 (金), 京都府, 京都ホテルオークラ		

	松井亜子¹、小林純也²、橋口一成³、吉川幸宏¹、宮路将弘¹、秋山（張）秋梅¹ ¹ 京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻, ² 京都大学 放射線生物センター ゲノム動態研究部門, ³ 福岡歯科大学 生化学分野「酸化ストレス抵抗性遺伝子 OXR1 は酸化ストレス抑制と細胞周期制御を介して放射線照射後のゲノム安定性維持に貢献している」第 20 回日本光生物学協会年会, 京都府, 2018 年 8 月 8 日（水）～9 日（木）, 京都大学理学研究科セミナーハウス
	Ako Matsui^a, Junya Kobayashi^b, Shin-ichiro Kanno^c, Kazunari Hashiguchi^{a, 1}, Yukihiro Yoshikawa^a, Masao Suzuki^d, Akira Yasui^c, and Qiu-Mei Zhang-Akiyama^{a*} Oxidation resistance 1, OXR1, maintains genome stability in irradiated cells through inhibitions of oxidative stress and regulation of G2/M arrest, The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation, The 34rd International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto Univ.2018 年 11 月 10（土）～12 日（月）, 京都府, 京都大学 吉田キャンパス 国際イノベーション棟 5 階 シンポジウムホール+ホワイエ

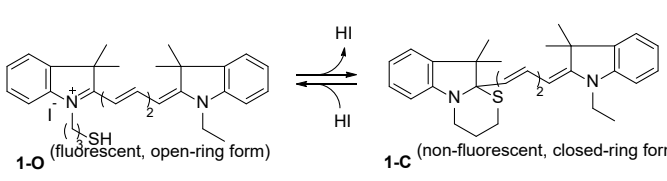
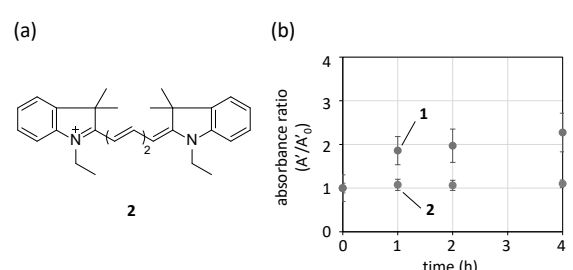
研究題目	放射線影響評価の新たな指標としてのミトコンドリア損傷の解析 Analysis of mitochondrial damage to elucidate radiation effects on human cells		
研究代表者	氏名	所属	職名
	志村 勉	国立保健医療科学院	上席主任研究官
研究協力者			
所内連絡者	小林 純也	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	近年の実験技術の向上で放射線影響の詳細な解析が可能となり、核の DNA 損傷とともにエネルギー代謝を制御する細胞小器官ミトコンドリアの放射線応答が注目されている。私は、放射線照射後にミトコンドリアから発生する活性酸素が、ミトコンドリアの酸化損傷や放射線発がんに関与することを明らかにした。このミトコンドリア損傷を指標にして、低線量放射線の影響の高感度検出と放射線発がん影響についてがん細胞と周辺部の細胞の相互作用（がんの微小環境）に着目して評価を行い、従来の方法では解析が困難であった低線量放射線により発がん影響の解明に取り組んでいる。福島原発事故後、低線量・低線量率の放射線を長期にわたり被ばくした場合に影響が蓄積されるのかどうかの高い不安の声がある。放射線被ばくによる不安の低減対策として、長期放射線被ばく影響の解明に向けた取り組みは喫緊に必要な課題である。		
研究発表	〈論文発表〉 Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N. Radiation-Induced Myofibroblasts Promote Tumor Growth via Mitochondrial ROS-Activated TGFbeta Signaling. Molecular Cancer Research 2018; 16(11), 1676-1686	査読 有/無	謝辞 有/無
	〈学会発表〉 志村勉、笹谷めぐみ、河合秀彦、神谷研二、小林純也、小松賢志、樺田尚樹 放射線誘発がん関連線維芽細胞は、活性酸素による TGFbeta シグナリング経路の活性化を介してがんの増殖を促進する 第 61 回日本放射線影響学会, 2018. 11. p52.		

研究題目	プロテアソームとその関連因子によるゲノム維持機構の解明 Maintenance of the genome integrity by the proteasome and its related factors		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武田 鋼二郎	甲南大学理工学部生物学科 微生物学研究室 甲南大学統合ニューロバイオロジー研究所	准教授
研究協力者			
所内連絡者	松本 智裕	放射線生物研究センター	教授
研究概要	昨年度に引き続き、分裂酵母を材料として、プロテアソームの核内局在を制御する Cut8 タンパク質あるいはプロテアソーム自体を制御する可能性のあるセリン/スレオニンキナーゼ、Cek1 および Ppk18（高等動物の Greatwall kinase に相当する。以下、Gwl）に着目して研究を進めた。分裂酵母 Gwl の増量が Cut8 あるいはプロテアソームに与える影響を再現性良く解析するためには、1 コピーの Gwl 発現カセットを染色体に挿入し、安定した Gwl の増量を図ることが望ましいため、必要な菌株の作製を行なった。グルコースやリン酸源などの栄養条件の変化が、TOR キナーゼを介して Gwl の活性変化を引き起こすことは報告されており、培地のグルコースやリン酸源の低下が、Cut8 機能欠損の示す増殖異常を部分的に抑制することも我々の研究から明らかとなっている。また、プロテアソームの量や複合体形成が、TOR キナーゼの下流で制御されているという報告もあり¹、栄養-TOR とプロテアソーム依存的タンパク質分解（そのものか周辺の制御分子）を Gwl が関係している可能性も考えられる。Cut8 機能欠損やプロテアソーム 19S サブユニットの変異である <i>rpt3</i> が genotoxin に対して超感受性を示すということもあり、作製した菌株等の実験材料を用いて、プロテアソーム依存的タンパク質分解とゲノム維持機構との関わりに関して研究の進展を期待することができる。 本研究課題とは間接的な関わりであるが、分裂酵母 Gwl に関する論文発表を行なった²。窒素源枯渇によって誘導される静止期（G0 期）の維持に、Gwl 経路による PP2A-B55 の活性制御が必要であることが示されたが、PP2A-B55 が静止期において何を基質としているかは明らかではなく、プロテアソーム依存的タンパク質分解経路の因子が関わる可能性も考えられる。 1. Rousseau A and Bertolotti A. Nature. 2016 2. Aono S et al. Genes Cells. 2019		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Aono S, Haruna Y, Watanabe YH, Mochida S, Takeda K. The fission yeast Greatwall-Endosulfine pathway is required for proper quiescence/G0 phase entry and maintenance. Genes Cells. 2019 Feb; 24(2): 172-186	有	無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		

研究題目	放射線による DNA 損傷の修復応答へのポリ ADP-リボシル化の関与の解析 Involvement of polyADP-ribosylation in DNA repair response after DNA damage induced by radiation.		
研究代表者	氏名	所属	職名
	益谷 美都子	長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科	教授
研究協力者	佐々木 由香	長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科	特任
	井原 誠	長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科	客員
	茂木 章	京都大学・医学部	助教
所内連絡者	高田 穰	放射線生物研究センター	教授
研究概要	DNA 二本鎖切断 (DSB)は非常に重篤な損傷であり、正しく修復されないと突然変異、細胞死の原因となる。DSB は ATM, Rad51 等が働く相同組換え修復 (Homologous Repair: HR) と Ku70/80, DNA-PKcs 等が働く非相同末端結合 (Non-homologous End Joining: NHEJ) の二つの修復系によって主に修復再結合される。この他に PARP1 が働く Alternative End Joining (A-EJ)、Microhomology Mediated End joining (MMEJ)等の修復系も働く事が報告されている。Ku70 欠損のマウス STEF 細胞の放射線生存率曲線は二相性を示し、0.5 Gy 以上の照射で放射線耐性分画が現れた。53BP1 を阻害すると放射線耐性分画は増加した。耐性分画は ATM を阻害すると見られなくなる事から HR が関与していると考えられる。 この研究では Ku70 欠損のマウス STEF 細胞と STEF 細胞の 53BP1 を ShRNA で阻害した細胞を用いた。これらの細胞に 0.5 Gy, 4 Gy のγ線を照射し、その後培養を行って PARP1 の核内フォーカス数の培養時間による変化を調べた。 STEF 細胞では 0.5 Gy, 4 Gy のγ線照射によってほぼ同数の PARP1 フォーカスが観察された。一方、53BP1 を阻害した STEF 細胞では 0.5Gy のγ線照射による PARP1 フォーカスは STEF 細胞に比べて明らかに減少し、フォーカスの出現時間も遅くなった。即ち、HR が亢進している細胞では PARP が働く A-EJ の寄与が少ないと考えられる。この結果から DSB 修復では HR と A-EJ の間で働きを調節する過程が存在する事が予想される。		
究発表	論文発表)	査読	謝辞
	Makoto Ihara, Kiyoto Ashizawa, Kazuko Shichijo and Takashi Kudo (2019) Expression of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is associated with the radiosensitivity of human thyroid cancer cell lines. Journal of Radiation Research, Vol. 60, No. 2, 2019, pp. 171-177.	⑦ / 無	有 / ⑧
	学会発表)		
	例)		

研究題目	DNA 複製制御異常により生じるゲノム不安定化細胞のリアルタイム観察 Real-time observation of the generation of genomically unstable cells caused by the failure of regulation of DNA replication		
研究代表者	氏名	所属	職名
	田中 誠司	高知工科大学・環境理工学群	教授
研究協力者			
所内連絡者	古谷 寛治	放射線生物研究センター	講師
研究概要	真核細胞には、一回の細胞分裂周期における染色体 DNA の複製を一度だけに限定する巧妙な仕組みが備わっており、この制御機構の破綻は、即座にゲノムの不安定化に繋がる。申請者は、その過程の理解のため、細胞を経時的に観察することで、ゲノム不安定化細胞がどのような時間軸にそって出現してくるのかを明らかにすることを目指している。申請者は、酵母細胞を用いた細胞周期 G1 期において時期尚早な DNA 複製を誘導し、ゲノム不安定化細胞の出現を誘導する独自の手法を開発しており、本研究では、分裂酵母細胞を G1 期で停止させ、複製誘導した後に、同調的に G1 期停止からリリースする。リリース後の細胞は In Cell Analyzer で経時的に観察することにより、どのようなプロファイルで、ゲノム不安定化細胞が増殖し、どのような運命をたどるかをモニターする予定である。一連の実験によりゲノム不安定化過程の理解が可能となる。現在、放生研内の連絡者である、古谷寛治講師を通じて In Cell Analyzer における酵母の観察系のセットアップを行なっているところである。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Terui R, Nagao K, Kawasoe Y, Taki K, Higashi TL, <u>Tanaka S</u> , Nakagawa T, Obuse C, Masukata H, Takahashi TS. Nucleosomes around a mismatched base pair are excluded via an Msh2-dependent reaction with the aid of SNF2 family ATPase Smarcd1. Genes Dev. 2018 Jun 1;32(11-12):806-821.	有	無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	<u>Tanaka S</u> Interaction between replication initiation factor Sld3 and histone acetyltransferase Esa1 promotes the activation of subset of replication origins in budding yeast. EMBO Workshop “DNA replication, chromosome segregation and fate decisions” Kyllini, Greece 2018 Sep 17–21.		

研究題目	DNA 損傷修復に伴うヒストン修飾のダイナミクス Histone modification dynamics during DNA damage repair			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	木村 宏	東京工業大学・科学技術創成研究院	教授	
研究協力者	佐藤 優子	東京工業大学・科学技術創成研究院	助教	
	Watanya Trakarnphornsombat	東京工業大学・生命理工学院	M1	
所内連絡者	井倉 毅	放射線生物研究センター	准教授	
研究概要	真核生物の細胞核で DNA 損傷修復には、クロマチンレベルでの制御が重要である。たとえば、DNA 二重鎖切断に応答して、ヒストン H2AX のアセチル化、ユビキチン化、リン酸化が起こることが知られている。しかしながら、これらの修飾のキネティクスを単一細胞レベルで解析した例はない。そこで、H2AX のリン酸化の生細胞解析を行うために、放射線生物研究センターの電離放射線照射装置を用いて細胞に損傷（2-10 Gy 程度）を与え、リン酸化 H2AX フォーカスの形成と消失のキネティクスをレーザー共焦点顕微鏡を用いた生細胞イメージングによる計測を試みた。その結果、放射線照射後 1 時間以内にリン酸化 H2AX の foci の形成が見られた。焦点面のずれや細胞運動により消失の計測は難しかったものの、実験系が働いていることが確認できた。東工大では、ATM を欠失した細胞と野生型細胞を用いて、レーザー照射による損傷応答や放射線損傷を模倣する薬剤（neocarzinostatin）を用いた損傷応答の解析も進めている。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	例)			

研究題目	pH 応答性色素の開発と評価 Synthesis and Evaluation of pH-Responsive Dyes		
研究代表者	氏名	所属	職名
	三木 康嗣	京都大学大学院 工学研究科 物質エネルギー化学専攻	准教授
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	本研究では、細胞内小器官の可視化を目的として、可視領域（波長 600–650 nm 付近）で吸発光する pH 応答性 Cy5 系色素 1 を合成した（図 1）。得られた色素 1 について、pH が小さくなるにつれて閉環体 1-C の吸光度が小さくなり、開環体 1-O の吸光度が大きくなることがわかった。1 は pH 3~8 で吸光度、発光強度が大きく変化し、その pKa は 4.9（吸光度）であった。 1 を含む培地中、4 °C で A549 細胞を培養したところ、培養した細胞の吸光度はほとんど増大しなかった。しかし、37 °C で培養した場合、1 を用いた培養において顕著な吸光度の増大が観測された（図 2）。1 がエンドサイトーシス経路で細胞内へ移行し、細胞内の酸性条件を認識し、閉環体から開環体に構造変化したためと考えられる。  図 1. 開発した pH 応答性色素 1 の構造。  図 2. (a) 常に発光する色素 2. (b) A549 細胞の培地に加え、インキュベートした際の色素吸光度変化。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	“pH-Responsive Cy5 dyes having nucleophilic substituents for molecular imaging” M. Oe, <u>K. Miki</u>, H. Mu, <u>H. Harada</u>, A. Morinibu, K. Ohe, <i>Tetrahedron Lett.</i> 2018, 59, 3317–3321.	⑦／無	⑦／無
	〈学会発表〉		
	「細胞内低 pH 環境の可視化を指向した pH 応答性 Cy5 系色素の開発」 ○麻植雅裕、<u>三木康嗣</u>、<u>原田 浩</u>、森嶋章代、大江浩一【ポスター発表 PA-29】 日本ケミカルバイオロジー学会第 13 回年会、2018 年 6 月 11 日～13 日 東京医科歯科大学（東京）		
	“Development of pH-Responsive Cy5 Dyes having Nucleophilic Substituents for Molecular Imaging”, [poster presentation] ○Masahiro Oe, <u>Koji Miki</u>, Huiying Mu, <u>Hiroshi Harada</u>, Akiyo Morinibu, and Kouichi Ohe The 8th Spanish-Portuguese-Japanese Organic Chemistry Symposium (8th SPJ-OCS) Nov/9th-10th/2018, Kyoto University, Katsura (Kyoto)		

研究題目	エクソソームが関わる骨転移指向性の解明 The mechaism by which exosomes promore bone-tropic metastasis.			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	赤松 秀輔	京都大学医学部附属病院 泌尿器科	助教	
研究協力者	武田 将司	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科学講座	大学院生	
	濱田 彬弘	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科学講座	大学院生	
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授	
研究概要	ルシフェラーゼを導入した腎癌細胞株 786-0、786-0 をヌードマウスの脛骨に注入したのち培養化した 786-0 T1 をヌードマウスの左心室に注射し 786-0 T1 にて骨転移指向性が上昇していることを確認した。 また、これらの細胞株由来のエクソソームを培養液から回収し、エクソソーム投与による心臓注射モデルでの骨転移形成に変化が生じるかを IVIS にて観察していく。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			

研究題目	直鎖状ユビキチン鎖介在性シグナル伝達に基づく腫瘍形成機構の解明 Molecular mechanism of linear-ubiquitin-mediated tumor progression			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	佐々木 克博	医学研究科	講師	
研究協力者	大八木 誠児	医学研究科	大学院生	
	阪本 裕亮	医学研究科	大学院生	
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授	
研究概要	ユビキチン鎖によるタンパク質翻訳後修飾は多様な細胞内生理機構を制御する。本研究では、炎症システムに深く関与する直鎖状ユビキチン鎖 (M1 鎖)、及び M1 鎖を唯一生成することが可能なユビキチン E3 リガーゼ複合体 LUBAC に着目し、M1 鎖依存的なシグナル伝達機構及び細胞死制御の腫瘍形成時における役割を解明することを目的とする。			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	特になし		有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	特になし			

研究題目	抗 PD-1 抗体による間質性肺炎メカニズムの解明および放射線治療との抗腫瘍的併用効果に關与する因子の同定 Elucidation of the mechanism of interstitial pneumonia induced by anti-PD-1 antibody and the factors affecting anti-cancer effect of the combination therapy using ionizing irradiation and anti-PD-1 antibody		
研究代表者	氏名	所属	職名
	井上 実	医学部附属病院 放射線治療科	助教
研究協力者	植木 一仁	放射線腫瘍学・画像応用治療学	大学院生
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	本研究の目的は、抗 PD-1 抗体による①間質性肺炎の発生メカニズムおよび放射線治療との併用効果（②原発腫瘍への放射線増感効果、③転移性腫瘍へのアブスコパル効果）に關与する因子を、培養細胞ならびに担がん動物モデルにおいて明らかにすることである。 で①では、貴施設にある Olympus FV10i を用いて、抗 PD-1 抗体投与後のヒト肺線維芽細胞株 IMR-90 の増殖ならびに形態変化を観察する予定であったが、昨年度は研究資金が思うように獲得できなかったため、上記実験を行うことができなかった。 ②、③においては、移植腫瘍を持つマウスに抗 PD-1 抗体の投与、それに続く原発腫瘍への照射を行い、腫瘍の動態を IVIS Lumina II で観察する予定であったが、①と同様の理由で、in vivo の実験に足る PD-1 抗体を購入することができず、実験を行うことができなかった。 今年度は、ある程度の研究費を確保できたため、上記実験を進めていく予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	該当なし	有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	該当なし		

2018 放生研業績

ゲノム損傷応答学分野（晩発効果研究部門）

Original Articles

Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. Yusuke Okamoto, James Hejna, Minoru Takata. **J Biochemistry** Tokyo (in press) 2019

A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration (HER2-CS STUDY) in Japan" Ninomiya, Kiichiro; Hata, Tae; Yoshioka, Hiroshige; Ohashi, Kadoaki; Bessho, Akihiro; Hosokawa, Shinobu; Ishikawa, Nobuhisa; Yamasaki, Masahiro; Shibayama, Takuo; Aoe, Keisuke; Kozuki, Toshiyuki; Harita, Shingo; Ueda, Yutaka; Murakami, Toshi; Fujimoto, Nobukazu; Yanai, Hiroyuki ; Toyooka, Shinichi; Takata, Minoru; Hotta, Katsuyuki; Kiura, Katsuyuki. **Chest** in press 2019

Minako Mori, Asuka Hira, Kenichi Yoshida, Hideki Muramatsu, Yusuke Okuno, Yuichi Shiraishi, Michiko Anmae, Jun Yasuda, Shu Tadaka, Kengo Kinoshita, Tomoo Osumi, Yasushi Noguchi, Souichi Adachi, Ryoji Kobayashi, Hiroshi Kawabata, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio, Kazuo Tamura, Akifumi Takaori-Kondo, Masayuki Yamamoto, Satoru Miyano, Seiji Kojima, Etsuro Ito, Seishi Ogawa, Keitaro Matsuo, Hiromasa Yabe, Miharuru Yabe, Minoru Takata. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica** 2019 Feb 21. pii: haematol.2018.207241. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]

FANCD2 protects genome stability by recruiting RNA processing enzymes to resolve R-loops during mild replication stress. Yusuke Okamoto, Masako Abe, Akiko Itaya, Junya Tomida, Masamichi Ishiai, Akifumi Takaori-Kondo, Masato Taoka, Toshiaki Isobe, and Minoru Takata. **FEBS J** 2019 Mar 1. pii: mvz019. doi: 10.1093/jb/mvz019. [Epub ahead of print]

Miharuru Yabe, Takashi Koike, Keisuke Ohtsubo, Eri Imai, Tsuyoshi Morimoto, Hiromitsu Takakura, Katsuyoshi Koh, Kenichi Yoshida, Seishi Ogawa, Etsuro Ito, Yusuke Okuno, Hideki Muramatsu, Seiji Kojima, Keitaro Matsuo, Minako Mori, Asuka Hira, Minoru Takata and Hiromasa Yabe. Associations of complementation group, *ALDH2* genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. **Ann Hematol.** 2019 Feb;98(2):271-280. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. Epub 2018 Oct 27.

Warsaw Breakage Syndrome DDX11 helicase acts jointly with RAD17 in the repair of bulky lesions and replication through abasic sites. Takuya Abe (IFOM), Masato Ooka (IFOM), Ryotaro Kawasumi (IFOM), Keiji Miyata (Tokyo Metropolitan University), Minoru Takata (Kyoto University), Kouji Hirota (Tokyo Metropolitan University), Dana Branzel (IFOM). **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2018 Aug 14;115(33):8412-8417. doi: 10.1073/pnas.1803110115. Epub 2018 Jul 30

Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2. Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, Vernet A, Paquin KL, Skalniak DG, Kobayashi W, Takata M, Howlett NG, Kurumizaka H, Kimura H, Stewart GS. **Mol Cell.** 2018 Jun 7. pii: S1097-2765(18)30392-7. doi: 10.1016/j.molcel.2018.05.018. [Epub ahead of print] PMID: 29937342

Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. 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. **Nucleic Acids Res.** 2018 Apr 6;46(6):2932-2944. doi: 10.1093/nar/gky058. PMID: 29394375

日本語総説

勝木陽子、高田 穰. 複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム 遺伝子医学 印刷中

森美奈子、矢部普正、矢部みはる、高田穰. 日本人ファンconi貧血患者のゲノム解析から得られた知見 臨床血液 印刷中

ファンconi貧血の新規原因遺伝子 RFWD3 の同定とその機能解析
高田 穰 医学の歩み TOPICS 266 (6/7): 545-546 2018

稲野将二郎、高田 穰. ファンconi貧血の新規原因遺伝子 RFWD3/FANCD3 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 90 巻第3号 pp. 371-380 (2018)

講演

Analysis of DNA damage repair by homologous recombination and the Fanconi anemia pathway. Minoru Takata. International Particle Medicine Research Symposium IPMRS-2018-Takasaki Oct 30, 2018 (Invited)

Chromosome stress due to endogenous DNA damage and Fanconi anemia. Minoru Takata. Symposium “Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults.” 日本血液学会 JSH2018 大阪国際会議場 10月13日 (招待講演)

The ubiquitination pathway that recruits the Fanconi anemia nuclease scaffold SLX4/FANCD1. Yoko Katsuki¹, Masako Abe¹, Haico van Attikum², Yonghwan Kim³, Minoru Takata International Conference: Korean Society for Molecular and Cellular Biology. Symposium “Molecular Mechanisms to preserve Genomic Integrity.” 2018.9.17 COEX, Seoul (Invited)

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

RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. Minoru Takata. 2018 IBS CONFERENCE IBS-KSMCB Conference on Genomic Integrity & Cell Cycle June 17-19, 2018 Grand Ballroom, Daemyung Resort, Gyeongju, Korea (招待講演)

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. 勝木陽子, 安倍昌子, Haico van Attikum, 中田慎一郎, 鐘巻将人, Yonghwan Kim, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. 第41回日本分子生物学会年会ワークショップ, 2018年11月. パシフィコ横浜.

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. 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. 日本放射線影響学会第61回大会ワークショップ, 2018年11月. 長崎ブリックホール.

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. 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. 日本遺伝学会第90回大会(奈良大会)ワークショップ, 2018年9月. 奈良先端科学技術大学院大学.

Poster

RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. Yoko Katsuki, Masako Abe¹, Haico van Attikum, Masato T. Kanemaki, Shinichiro Nakada, Miharuru Yabe, Hiromasa Yabe, Yonghwan Kim, Minoru Takata. 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) Nov 10-12, 2018 Kyoto

PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. Ayako L. Mochizuki, Ami Katanaya, Eri Hayashi, Mihoko Hosokawa, Emiko Moribe, Akira Motegi, Masamichi Ishiai, Minoru Takata³, Gen Kondoh, Hitomi Watanabe, Norio Nakatsuji, Shinichiro Chuma 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) Nov 10-12, 2018 Kyoto

RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. Yoko Katsuki, Masako Abe, Haico van Attikum, Masato T. Kanemaki, Shinichiro Nakada, Miharuru Yabe, Hiromasa Yabe, Yonghwan Kim, Minoru Takata. Poster presentation in Gordon Research Conference Genomic Instability, July 2018. The Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong, China.

RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. Yoko Katsuki, Masako Abe, Haico van Attikum, Masato T. Kanemaki, Shinichiro Nakada, Miharuru Yabe, Hiromasa Yabe, Yonghwan Kim, Minoru Takata. Poster presentation in 3rd DNA Replication/Repair Structures and Cancer Conference, February 2018. Fiesta Americana Condesa, Cancun, Mexico.

クロマチン動態制御学分野（突然変異研究部門）

原著論文

Arimura Y, Ikura M, Fujita R, Noda M, Kobayashi W, Horikoshi N, Sun J, Shi L, Kusakabe M, Harata M, Ohkawa Y, Tashiro S, Kimura H, Ikura T, Kurumizaka H. Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome. *Nucleic Acids Res.* 2018, doi: 10.1093/nar/gky661.

Sun J, Shi L, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Oma Y, Harata M, Ikura M, Ikura T, Kanaar R, Tashiro S. Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations *Elife.* 2018, 7. pii: e32222. doi: 10.7554/eLife.32222.

総説

Furuya K, Ikura M, Ikura T. Epigenetic interplays between DNA demethylation and histone methylation for protecting oncogenesis. *J Biochem.* 2019, doi: 10.1093/jb/mvy124. PMID: 30605533

口頭発表

「機能的蛋白質複合体のゆらぎを支配するヒストン化学修飾の新たな理念」井倉 毅 第20回生命科学研究科シンポジウム 京都市 2018年7月12日

「ゲノムストレス応答における機能的タンパク質複合体のゆらぎに着目した生化学研究の新たな展望」井倉 毅 第91回日本生化学会大会シンポジウム 状態論的考察に立脚した動的生命像 京都市 2018年9月26日

「“生物らしさ”に視点を置いた環境ストレス応答研究の将来展望」井倉 毅 日本環境変異原学会第47回大会、大会特別講演賞受賞講演 京都大学桂キャンパス 船井哲良記念講堂 2018年11月2日

「ヒストンアセチル化を介した損傷クロマチンダイナミクス」井倉 毅 古谷寛治 井倉正枝 日本放射線影響学会 第61回大会シンポジウム 細胞核構造による放射線生体作用の時空間的制御 長崎市 2018年11月8日

「ゲノムストレス応答研究における知の創成」井倉 毅 古谷寛治 井倉正枝 第41回日本分子生物学会年会ワークショップ 人工知能に負けない研究、2018年11月30日 横浜市

ポスター発表

「オートファジー機構によるがんシグナル経路の調節」古谷寛治 井倉正枝 井倉 毅 第41回日本分子生物学会年会 11月28日 横浜市

「ATM regulates ARP8 phosphorylation to prevent etoposide-induced chromosomal translocations」 孫 継英、時 林、木野村愛子、福戸敦彦、堀越保則、尾間由佳子、原田昌彦、井倉正枝、井倉 毅、Roland Kanaar、田代 聡

第 41 回日本分子生物学会年会 11 月 29 日 横浜市

がん細胞生物学分野（ゲノム動態研究部門）

論文（原著・総説）

Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, Chow CCT, *Harada H. HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance. *Int J Mol Sci.* 20(2): E238. 2019.

Sumi C, Okamoto A, Tanaka H, Kusunoki M, Shoji T, Uba T, Adachi T, Iwai T, Nishi K, Harada H, Bono H, Matsuo Y, Hirota K. Suppression of mitochondrial oxygen metabolism mediated by the transcription factor HIF-1 alleviates propofol-induced cell toxicity. *Sci Rep.* 8:8987. 2018.

Katagiri T, Kobayashi M, Yoshimura M, Morinibu A, Itasaka S, Hiraoka M, *Harada H. HIF-1 maintains a functional relationship between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts by upregulating expression and secretion of Sonic hedgehog. *Oncotarget.* 9:10525-10535. 2018.

Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, Hiraoka M, *Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci.* 109:560-571. 2018.

Kobayashi M, Morinibu A, Koyasu S, Goto Y, Hiraoka M, *Harada H. A circadian clock gene, PER2, activates HIF-1 as an effector molecule for recruitment of HIF-1 α to promoter regions of its downstream genes. *FEBS J.* 284:3804-3816. 2018.

Kawamura K, Qi F, Meng Q, Hayashi I, Kobayashi J. Nucleolar protein nucleolin functions in replication stress-induced DNA damage responses. *J Radiat Res.* in press. 2019.

Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N. Radiation-Induced Myofibroblasts Promote Tumor Growth via Mitochondrial ROS-Activated TGF β Signaling. *Mol Cancer Res.* 16:1676-1686. 2018.

Masunaga S, Kobayashi J, Tano K, Sanada Y, Suzuki M, Ono K. The Effect of p53 Status on Radio-Sensitivity of Quiescent Tumor Cell Population Irradiated With γ -Rays at Various Dose Rates. *J Clin Med Res.* 10: 815-821, 2018.

著書

原田浩. 酸素ホメオスタシス制御機構の解明と放射線治療効果増強への展開. 放影協ニュース. 97:10-11. 2018.

原田浩. がん微小環境と低酸素 –HIF-1 バイオロジーの視点から–. 月刊「細胞」. 北隆館・ニューサイエンス社. 50:25-28. 2018.

Kobayashi J. Ataxia-Telangiectasia and Nijmegen Breakage Syndrome. DNA Repair Disorders (Editors: Nishigori C & Sugawara K). 191-201. Springer (Berline), 2019.

学会発表

招待講演

原田浩. 分子腫瘍学・構造生物学・理論化学・臨床医学の融合によるがんの悪性進展制御因子に対するドラッグデザイン研究. 日本医療研究開発機構（AMED）平成 30 年度 創薬基盤推進研究事業公開シンポジウム –創薬のための基盤技術研究の推進と産学官連携の必要性–. 東京. Jan. 28, 2019.

Harada H. Functions of HIF-1 in tumor hypoxia and beyond. Bio-Group Symposium 2018. Taipei. Dec 23, 2018.

原田 浩. p53 変異型腫瘍の悪性進展を抑制する PPI 阻害剤創製に向けた試み. 第 1 回モダリテ創薬デザイン研究会シンポジウム. 大阪. Nov. 26, 2018.

原田浩. 低酸素/HIF-1 バイオロジーを基軸とする放射線腫瘍生物学研究 -放生研の研究プラットフォームを交えて-. 第 61 回日本放射線影響学会. 長崎. Nov. 7, 2018.

原田浩 腫瘍低酸素に係る基礎研究と臨床応用 第 31 回日本放射線腫瘍学会. 京都. Oct. 13, 2018.

原田浩. 臓器間の DNA 損傷耐用能の違いから迫る”宇宙放射線克服に向けた基盤構築. 日本宇宙生物科学会第 32 回大会. 仙台. Sep. 23, 2018.

原田浩. Function of HIF-1 in tumor hypoxia and beyond. 東北大学大学院薬学研究科セミナー. 仙台. Sep. 21, 2018.

Harada H. Radioresistance of hypoxic tumor cells. Radiation Biology School, Hokkaido Summer Institute 2018. Hokkaido. Aug. 3, 2018.

原田浩. 悪性固形腫瘍内低酸素微小環境と放射線感受性. AMED 創薬基盤推進研究事業

CMB 育成事業～別府リトリート合宿. 別府. Jul. 27, 2018.

Harada H. HIF-1 and Tumor Progression. The 24th Conference of International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Seoul. Jun. 10, 2018.

原田浩. HIF-1 in tumor hypoxia and beyond. 第 24 回国際癌治療増感研究会学術大会. 長崎. May 26, 2018.

原田浩. 生体内低酸素微小環境と放射線感受性. 京都大学大学院生命科学研究科－放射線生物研究センター統合記念シンポジウム. 京都. May 25, 2018.

小松賢志. 遺伝子が語る DNA 損傷応答. 日本放射線影響学会第 61 回大会. 長崎. Nov. 7-9. 2018.

小林純也. 放射線規制の科学的根拠を提供するために放射線影響研究を推進する役割. 日本放射線影響学会第 61 回大会. 長崎. Nov. 7-9. 2018.

小林純也. 低線量(率)放射線誘発細胞応答におけるタンパク質マーカーの探索. NIFS 一般共同研究研究会「大型ヘリカル装置の初期 DD 実験における水素同位体挙動と安全管理」. 土岐. Aug. 3-4. 2018.

小林純也. 低線量率放射線照射による ROS 産生とミトコンドリア影響との関係. 若手放射線生物学会・平成 30 年度専門研究会. 相模原. Sep. 1-2. 2018.

一般発表（口頭）

諏訪達也、小林稔、原田浩. 低酸素環境下で発現上昇する新規低酸素誘導性分泌タンパク質 HISP2 はがん細胞の放射線抵抗性を誘導する. 第 21 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム. 奈良. Feb. 3, 2019.

Qi Fei、河村香寿美、今井啓雄、平井 啓久、小林純也. 霊長類細胞を用いた DNA 損傷応答の多様性の解析. 日本放射線影響学会 61 回大会. 長崎. Nov. 7-9. 2018.

一般発表（ポスター）

Kameda T, Kobayashi M, Morinibu A, Harada H. HIF-1 induces HMHA1 expression at transcription initiation and mRNA stability levels under hypoxic conditions. The 34th International Symposium for Radiation Biology Center, Kyoto University. Kyoto. Nov. 11, 2018.

Suwa T, Kobayashi M, Harada H. A novel hypoxia-inducible secretory protein, HISP-2, causes radioresistance of cancer cells under hypoxic conditions in an autocrine manner. The 34th International Symposium for Radiation Biology Center, Kyoto University. Kyoto. Nov. 11, 2018.

Nagao A, Kobayashi M, Kawahara K, Furukawa T, Harada H. Accumulation of p53 protein under hypoxia depends on a ribosomal protein L11 (RPL11)-dependent nucleolar stress signaling. The 34th International Symposium for Radiation Biology Center, Kyoto University. Kyoto. Nov. 11, 2018.

Kobayashi M, Morinibu A, Koyasu S, Goto Y, Hiraoka M, Harada H. A Circadian Clock Gene, PER2, Activates HIF-1 as an Effector Molecule for Recruitment of HIF-1 α to Promoter Regions of Its Downstream Genes. The 34th International Symposium for Radiation Biology Center, Kyoto University. Kyoto. Nov. 11, 2018.

Koyasu S, Morinibu A, Menju T, Horita S, Hammond EM, Ishikita H, Harada H. HPF-4: the novel gene that links p53-deficiency to HIF-1 and induces malignant phenotypes of cancer cells. The 34th International Symposium for Radiation Biology Center, Kyoto University. Kyoto. Nov. 11, 2018.

子安翔、原田浩. p53 機能欠失下で作用する新規の HIF-1 活性化因子 HPF-4 について. 第 77 回日本癌学会学術総会. 大阪. Sep. 28, 2018.

小林稔、片桐幸大、原田浩. HIF-1 maintains a functional relationship between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts by upregulating Shh. 第 77 回日本癌学会学術総会. 大阪. Sep. 28, 2018.

Kobayashi J, Kawamura K, Qi F, Meng Q, Komatsu K. Relationship between endogenous ROS accumulation and mitochondria responses under low dose rate irradiation. The 3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. Fukushima. Jan. 13-14, 2019.

河村香寿美、Qi Fei、加藤竹雄、松浦伸也、小松賢志、小林純也. 日本人 AT-LD 患者における MRE11 変異部位と DNA 損傷応答異常との関係. 日本放射線影響学会 61 回大会. 長崎. Nov. 7-9. 2018.

Meng Qingmei, Qi Fei、河村香寿美、小林純也. 低線量率照射による DNA 損傷と酸化ストレス応答因子. 日本放射線影響学会 61 回大会. 長崎. Nov. 7-9. 2018.

河村香寿美、Qi Fei、加藤竹雄、松浦伸也、小松賢志、小林純也. 日本人 AT-LD 患者における MRE11 変異部位と DNA 損傷応答異常との関係. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜. Nov. 28-30. 2018.

受賞

原田浩. JRR Terasima Award. 2018 年 11 月 8 日.

ゲノム維持機構学分野（システム）

原著論文

Yukiko Nakase and Tomohiro Matsumoto.
RHEB-mTOR axis regulates expression of transposons *Tj2s* in fission yeast.
J Cell Sci : jcs.221457 doi: 10.1242/jcs.221457 (2018)

Michiko Suma, Teppei Kitagawa, Yukiko Nakase, Norihiko Nakazawa, Mitsuhiro Yanagida and Tomohiro Matsumoto.

Fission Yeast CENP-C (Cnp3) Plays a Role in Restricting the Site of CENP-A Accumulation.

G3: Genes, Genomes, Genetics, 8, 2723-2733; <https://doi.org/10.1534/g3.118.200486> (2018)

Shingo Nozaki, Kanji Furuya, Hironori Niki.

The Ras1-Cdc42 pathway is involved in hyphal development of *Schizosaccharomyces japonicus*.

FEMS Yeast Res. 2018 Jun 1;18(4). doi: 10.1093/femsyr/foy031.

総説、紀要

Kanji Furuya, Masae Ikura, Tsuyoshi Ikura.

Epigenetic interplays between DNA demethylation and histone methylation for protecting oncogenesis.

J Biochem. 2019 Jan 3. doi: 10.1093/jb/mvy124. [Epub ahead of print]

招待講演

第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 26 日

シンポジウム「状態論的考察に立脚した動的生命像」

古谷 寛治

「オートファジー機構から見たがん細胞のゲノム DNA 損傷ストレス抵抗性獲得戦略」

ポスター発表

中瀬由起子、北川哲平、和久田愛理、松本智裕

セントロメアヒストン CENP-A をセントロメアの一領域に制限する Ufd1-Cdc48 の役割

酵母遺伝学フォーラム 2018 年 9 月 10-12 日

高堂将広、久能 樹、近重裕次、松本智裕

分裂酵母オーロラキナーゼによる染色体末端遺伝子の発現抑制

Subtelomeric gene expression is suppressed by *S. pombe* Aurora kinase Ark1.

第 41 回日本分子生物学会 2018 年 11 月 28-30 日

須摩 美智子、北川哲平、中瀬由起子、中沢宜彦、柳田充弘、松本智裕

Fission yeast CENP-C(Cnp3) plays a role in restricting site of CENP-A(Cnp1) accumulation"

GRC Centromere Biology The Structure, Function and Evolution of Centromeres

poster presentation " 2018/7/29~8/3 Bositon Mount Snow

古谷寛治、井倉正枝、井倉 毅

「オートファジー機構から見たがん細胞のゲノム DNA 損傷ストレス抵抗性獲得戦略」

The role of Autophagy in cancer cell signaling

第 41 回日本分子生物学会 2018 年 11 月 28-30 日

染色体継承統御学分野（染色体継承機能研究部門）

Original Articles

"The conserved phosphatase GSP-2/PP1 promotes germline immortality via small RNA-mediated genome silencing during meiosis"

Katherine Kretovich Billmyre^{1,2}, Anna-Lisa Doebley^{2,7,8,#}, Maya Spichal^{1,2,#}, Bree Heestand^{1,2,#}, Tony Belicard^{3,4}, Aya Sato-Carlton⁵, Stephane Flibotte⁶, Matt Simon^{1,2,9}, Megan Gnazzo⁷, Ahna Skop⁷, Donald Moerman⁶, Peter Mark Carlton⁵, Peter Sarkies^{3,4} and Shawn Ahmed^{1,2}

(Accepted status, PLOS Genetics — may not be out by FY30 end)

Review (Book Chapter):

実験医学 Vol. 36 No. 17 2018 年 10 月 19 日発行

教科書を書き換えろ！染色体の新常識 平野達也，胡桃坂仁志／編

線虫・ショウジョウバエの減数分裂における染色体分離・染色体の出会いと別れのダイナミクス

Invited Talks:

タンパク研シンポジウム (大阪大学 タンパク質研究所)

2018 年 4 月 10 日

IPR international seminar on “Genome stability and instability in mitotic and meiotic cells”

Talk title: “Partitioning of synaptonemal complex phosphorylation promotes meiotic chromosome segregation in *C. elegans*”

日本放射線影響学会第 61 回大会

2018 年 11 月 7 日

Talk title: Partitioning of synaptonemal complex phosphorylation promotes meiotic chromosome segregation

第 41 回日本分子生物学会年会

2018 年 11 月 29 日

Session name: 染色体動態の堅牢性と柔軟性を支える分子メカニズム

Talk title: Partitioning of synaptonemal complex phosphorylation promotes meiotic chromosome segregation

Oral presentations:

2018 Asia-Pacific *C. elegans* meeting

July 9–12, 2018

Talk title: Partitioning of synaptonemal complex phosphorylation promotes meiotic chromosome segregation

細胞周期学（放射線ストレス応答研究部門）

Original Papers

Maekawa T, Liu B, Nakai D, Yoshida K, Nakamura KI, Yasukawa M, Koike M, Takubo K, Chatton B, Ishikawa F, Masutomi K, and Ishii S. (2018) ATF7 mediates TNF- α -induced telomere shortening. *Nucleic Acids Res.* 46: 4487-4504. doi: 10.1093/nar/gky155

Aoto Y, Okumura K, Hachiya T, Hase S, Wakabayashi Y, Ishikawa F, and Sakakibara Y. (2018) Time-Series Analysis of Tumorigenesis in a Murine Skin Carcinogenesis Model. *Sci. Rep.* 8: 12994-13004. doi: 10.1038/s41598-018-31349-x

招待講演

Fuyuki Ishikawa 「Stn1 functions at subtelomeres and rDNAs in fission yeast」 EMBO Workshop2018 Telomere biology in health and human disease, Troia, Portugal 2018 年 5 月 1 日～6 日（口頭発表：5/4）（Aqualuz Suite Hotel Apartamentos）

石川冬木「Cdk 阻害剤の作用機序と注意点」 第 26 回日本乳癌学会学術総会、2018 年 5 月 16 日～19 日（発表日：5/16）（国立京都国際会館）

石川冬木「環境ゆらぎとクロマチン」 京都大学大学院生命科学研究科・放射線生物研究センター 統合記念シンポジウム 2018 年 5 月 25 日（金）（京都大学医学部創立百周年記念施設芝蘭会館「稲盛ホール」）

石川冬木「非分裂ラット初代培養神経細胞の細胞老化」 第 20 回生命科学研究科シンポジウム 2018 年 7 月 12 日（木）（京都大学芝蘭会館「稲盛ホール」）

石川冬木「環境のゆらぎとクロマチン」 文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 2018 年度 若手支援技術講習会 2018 年 9 月 6 日（木）～8（土）（発表日：9/7）（蓼科グランドホテル滝の湯）

石川冬木「腫瘍細胞の悪性化における弱いストレスの役割 Fluctuating Stress in Cancer Cells」第77回日本癌学会学術総会 2018年9月27日(木)～29(土) (発表日: 9/29) (大阪国際会議場)

石川冬木「Adaptive chromatin response to fluctuating environments」広島大学第10回HiHA国際ワークショップ 2018年10月10日(水) (広島大学先端科学総合研究棟)

Fuyuki Ishikawa「Power of Environmental Fluctuation」2018SHIPM Mini Symposium 2018年10月20日～26日 (口頭発表: 10/21) (Shanghai Institute of Precision Medicine(SHIPM))

Fuyuki Ishikawa「Fission yeast Taz1 and Tap1 suppress GCR(Gross chromosomal rearrangement)through two distinct mechanisms」Cold Spring Harbor Asia CSH Asia Telomeres & Telomerase 2018年10月20日～26日 (口頭発表: 10/25) (Grand Dushu Lake Hotel)

石川冬木「放射線による獲得耐性」日本放射線影響学会第61回大会 2018年11月7日(水)～9日(金) (講演: 11/8(水)) (長崎ブリックホール)

邦文書籍

ゲノム4 T. A. Brown 原著 (監訳)
メディカル・サイエンス・インターナショナル 2018年8月

京大発! フロンティア生命科学
石川 冬木 (共編者) 講談社 2018年3月

口演

三好 知一郎、John V. Moran
「宿主 DNA 修復因子を介したヒト L1 レトロトランスポゾンの転移機構」
第90回 日本遺伝学会 奈良 (2018年9月)

Ryo Kariyazono, Masaru Ito, Tomoichiro Miyoshi, Shintaro Yamada, Takatomi Yamada, and Kunihiro Ohta
「Control of meiotic recombination initiation via high-order chromosomal architecture」
第90回 日本遺伝学会 奈良 (2018年9月)

ポスター発表

Tomoichiro Miyoshi, Takeshi Makino, Ian R. Adams, Jose Luis Garcia-Perez, John V. Moran, Fuyuki Ishikawa
「Human Testis Expressed 19 (TEX19) maintains genome integrity through destabilizing L1 retrotransposon」第41回 日本分子生物学会 横浜 (2018年11月)

Ahmad Luqman Abdul Fatah, Fuyuki Ishikawa, Tomoichiro Miyoshi
「Long Interspersed Element 1 (LINE-1) ORF1 protein RNA binding ability is essential for accumulation in stress granules」第41回 日本分子生物学会 横浜 (2018年11月)

Takeshi Makino, Fuyuki Ishikawa, Tomoichiro Miyoshi
「HUWE1, an E3 ubiquitin ligase, promotes LINE-1 retrotransposition in human genome」
The 17th International Joint Mini-Symposium on Molecular and Cell Biology 京都 (2018年6月)

核酸修復研究部門（客員部門）

論文（原著・総説）

Nagashima, H., Shiraishi, K., Ohkawa, S., Sakamoto, Y., Komatsu, K., Matsuura, S., Tachibana, A., Tauchi, H.: Induction of somatic mutations by low-dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events. *Journal of Radiation Research*, Volume 9, Issue suppl. 2, Pages ii11–ii17

著書 なし

学会発表

招待講演

Kakomi, S., Nakayama, T., Shang, Y., Tsuruoka, C., Tani, S., Sunaoshi, M., Morioka, T., Benjamin, B. J., Shimada, Y., Kakinuma, S., Tachibana, A.: The Effects of calorie restriction on radiation-induced mutations in the spleen of infant exposed mice. 3rd International Symposium of Quantum Beam Science at Ibaraki University “Quantum Beam Science in Biology and Soft Materials”, May 30-June 2, 2018, Mito, Ibaraki, Japan

一般発表（口頭）

神代紗央理、杉菜々美、高橋みずき、中山貴文、佐川佳穂、尚 奕、鶴岡千鶴、谷 修祐、砂押正章、森岡孝満、B. J. Blyth、島田義也、柿沼志津子、立花 章：子ども期被ばく gpt delta マウスに対するカロリー制限による放射線誘発突然変異の抑制効果及び細胞機能への影響 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

中山貴文、尚 奕、高橋みずき、砂押正章、B.J. Blyth、甘崎佳子、臺野和広、小川佳那依、島田義也、立花 章、柿沼志津子：放射線誘発胸腺リンパ腫のゲノム解析によるカロリー制限効果の検討 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

砂押正章、B. J. Blyth、尚 奕、鶴岡千鶴、森岡孝満、西村まゆみ、甘崎佳子、品川まゆみ、小川真里、島田義也、立花 章、柿沼志津子：放射線被ばく後のマウス胸腺再生過程における年齢依存性 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

杉菜々美、中山貴文、尚 奕、鶴岡千鶴、谷 修祐、砂押正章、森岡孝満、B. J. Blyth、島田義也、柿沼志津子、立花 章：カロリー制限が子ども期被ばくマウスにおける欠失突然変異に及ぼす影響と DNA 修復機構との関連 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

神代紗央理、中山貴文、尚 奕、鶴岡千鶴、谷 修祐、砂押正章、森岡孝満、B. J. Blyth、

島田義也、柿沼志津子、立花 章：カロリー制限による子ども期被ばくマウスでの放射線誘発突然変異の抑制と酸化ストレスとの関連 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

一般発表（ポスター）

濱野彩香、嶋崎楓由美、郡司未佳、立花 章：放射線適応応答誘導へのホスホリパーゼ C とシグナル伝達系の関与 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

高橋知花、松本健吾、立花章：放射線適応応答誘導における上皮増殖因子受容体（EGFR）動態変化の検討 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

杉本理峻、浜田 涼、服部佑哉、渡辺立子、立花 章、横谷明德：Ca²⁺濃度変化をパラメータとする放射線適応応答反応ネットワークのモデル化の試み 日本放射線影響学会第 61 回大会、2018 年 11 月 7 日－9 日、長崎市

神代紗央理、杉菜々美、高橋みずき、中山貴文、佐川佳穂、尚 奕、鶴岡千鶴、谷 修祐、砂押正章、森岡孝満、B. J. Blyth、島田義也、柿沼志津子、立花 章：カロリー制限によるマウス個体での放射線誘発突然変異の抑制および細胞機能の変化 第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年 11 月 28 日－30 日、横浜市

受賞 なし

Original Article

Atsushi Shibata, Takaaki Yasuhara. Elucidation of the Mechanism Regulating Transcription Associated DNA Double Strand Break Repair and Its Pathway. *Impact*. 3:50-51. 2019.

Maxim Shevtsov*, Hiro Sato, Gabriele Multhoff and Atsushi Shibata*. Novel Approaches to Improve the Efficacy of Immuno-Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*. 9(156): eCollection. 2019.

*Corresponding author

Tiara Bunga Mayang Permata, Yoshihiko Hagiwara, Hiro Sato, Takaaki Yasuhara, Takahiro Oike, Soehartati Gondhowiardjo, Kathryn D. Held, Takashi Nakano & Atsushi Shibata*. Base excision repair regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Oncogene*. 10.1038/s41388-019-0733-6. 2019.

*Corresponding author

Atsushi Shibata and Penny Jeggo*. A historical reflection on our understanding of radiation-

induced DNA double strand break repair in somatic mammalian cells; interfacing the past with the present. International Journal of Radiation Biology. 10.1080/09553002. 2019.

*Corresponding author

Yoshihiko Hagiwara#, Takahiro Oike#, Atsuko Niimi#, Motohiro Yamauchi, Hiro Sato, Siripan Limsirichaikul, Kathryn D. Held, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*. Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation. Journal of Radiation Research. 60(1):69-79. 2019. *Corresponding author

Takaaki Yasuhara##*, Reona Kato#, Yoshihiko Hagiwara, Bunsyo Shiotani, Motohiro Yamauchi, Shinichiro Nakada, Atsushi Shibata* and Kiyoshi Miyagawa*. Human Rad52 Promotes XPG-Mediated R-loop Processing to Initiate Transcription-Associated Homologous Recombination Repair. Cell. 175 (2):558-570, 2018. *Co-corresponding author

Atsushi Shibata, Penny Jeggo and Markus Lobrich. The pendulum of the Ku-Ku clock. DNA repair. 71:164-171. 2018.

Endang Nuryadi#, Yasushi Sasaki#, Yoshihiko Hagiwara# et al., Atsushi Shibata, Tatsuya Ohno, Takashi Tokino, Takahiro Oike and Takashi Nakano. Mutational analysis of uterine cervical cancer that survived multiple rounds of radiotherapy. Oncotarget. 9:32642-32652. 2018.

Yoshihiko Hagiwara, Hiro Sato, Tiara Bunga Mayang Permata, Atsuko Niimi, Motohiro Yamauchi, Takahiro Oike, Takashi Nakano and Atsushi Shibata*. Analysis of programmed death-ligand 1 expression in primary normal human dermal fibroblasts after DNA damage. Human Immunology. 79(8):627-631. 2018. *Corresponding author

招待講演

柴田淳史. DNA 二本鎖切断修復の経路選択性とその変化に伴う細胞運命決定の研究. 放医研セミナー. 2019.

柴田淳史. DNA 二本鎖切断修復の経路選択性とその変化に伴うシグナル伝達の研究 : DNA 損傷から免疫治療標的分子 PD-L1 発現制御機構まで. がん研究所. 2019

柴田淳史. Regulation of transcription-associated DNA double strand break repair pathway choice. Massachusetts General Hospital: MGH Cancer Center. 2019.

柴田淳史. DNA 二本鎖切断修復の経路選択性とその変化に伴うがん細胞内シグナル応答の研究. 新学術領域研「植物多能性幹細胞」・梅田班のグループミーティング. 2018.

柴田淳史. Regulation of transcription-associated DNA double strand break repair pathway choice. University of Sussex, Genome Damage Stability Centre. 2018.

Oral presentations

柴田淳史 超高解像度蛍光顕微鏡を使った 重粒子線誘発 DNA 二本鎖切断修復機構の解析.

茨城大学理学部公開シンポジウム・第 12 回 Quantum Medicine 研究会. 2019.

柴田淳史. がん治療時の免疫応答に関わる DNA 損傷依存的 PD-L1 発現調節機構の研究. 第 21 回がん治療増感シンポジウム. 2019.

柴田淳史. DNA 損傷応答により誘導される PD-L1 発現制御機構. AAA 研究会. 2019.

柴田淳史. Elucidation of the molecular mechanism underlying PD-L1 expression after DNA damage for precision radioimmunotherapy. The 3rd FARO Meeting 2018. 2018.

柴田淳史. Elucidation of PD-L1 expression in cancer cells after radiotherapy. International Particle Medicine Research Symposium. 2018.

柴田淳史. Elucidation of the molecular mechanism underlying PD-L1 expression in response to DNA damage. The 34th Radiation Biology Center International Symposium / The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology” Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation” . 2018.

柴田淳史. Investigating the molecular mechanism underlying PD-L1 expression after DNA damage for precision radioimmunotherapy. 第 77 回日本癌学会学術総会. 2018.

柴田淳史. 転写活性領域に生じた DNA 二本鎖切断に対するゲノム安定維持機構. 日本遺伝学会 第 90 回大会. 2018.

柴田淳史. 転写活性領域における DNA 二本鎖切断修復とその修復経路選択機構. 日本放射線腫瘍学会生物部会「第 56 回生物部会学術大会・第 47 回放射線による制癌シンポジウム」. 2018.

Poster presentation

柴田淳史. RAP80 suppresses Artemis-dependent deleterious rejoining during transcription-associated DSB repair in the G1-phase. Keystone Symposia: DNA Replication and Genome Instability: From Mechanism to Disease. 2019.

Takaaki Yasuhara, Reona Kato, Kiyoshi Miyagawa, and Atsushi Shibata. RAP80 regulates transcription-associated DNA end resection in the G1-phase. Gordon Research Conference Genomic Instability. 2018.

Takaaki Yasuhara, Reona Kato, Kiyoshi Miyagawa and Atsushi Shibata. RAP80 regulates transcription-associated DNA end resection in the G1-phase. Abcam Conference: Mechanisms of Recombination. 2018.

放射線類似作用研究部門（客員部門）

論文（原著・総説）

著書

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. DOI: 10.1073/pnas.1803177115.

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. e11. 2018 DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.056

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 DOI:10.1038/s41598-018-27767-6

学会発表

招待講演

中田慎一郎 正確に遺伝子修正する方法の開発をめざして,名古屋大学ホームミングデイ 市民公開講座「遺伝子研究最前線 -希少・難治性疾患との戦い-」 2018/10, 国内

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, 2018/7, 国内

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 2018/7 国内

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 2018/7 国内

中田慎一郎, 稀少免疫疾患に対する新規高精度ゲノム編集手法を用いた治療技術開発に関する研究, 口頭およびポスター、:AMED6 分野合同成果発表会 2019/2

一般発表 (口頭)

一般発表 (ポスター)

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 2018/7 国外

受賞

放射線学会学会賞

