

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

2019

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「国内外の放射線生物研究者の交流と共同研究を推進すること」を目的に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。これが発展する形で、学術研究の基盤強化と新たな学術研究の展開を目的に「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、35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。日本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。さらに新たな試みとして、当センターを中心とする国際共同研究ネットワークを形成し、複数の領域に跨る総合学問となりつつある同分野を束ねる事業に着手しました。

2019年度の末頃には新型コロナウイルスに係る問題が顕在化し、社会情勢が大きく変化致しました。当センターの共同利用・共同研究拠点事業も少なからず影響を受け、本拙稿を執筆している今もなお問題の終息には至っておらず、皆さまに多大なご迷惑をおかけしております。ここに拠点活動の中心である共同利用研究の報告書を2019年度の年報として刊行させて頂くにあたり、皆さまのご理解とご支援をお願い申し上げる次第です。

2020年（令和2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58年 4月	晩発効果研究部門設置。
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59年 11月	センター研究棟第一期工事竣工。
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61年 4月	武部啓教授、センター長に就任。
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62年 4月	放射線類似作用客員研究部門設置。
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63年 4月	岡田重文教授、センター長に就任。
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。	平成元年 4月	武部啓教授、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。	平成5年 4月	佐々木正夫教授、センター長に就任。
昭和52年 4月	核酸修復客員研究部門設置。	平成5年 5月	自己点検・評価委員会発足。
昭和53年 4月	突然変異機構研究部門設置。	平成6年 3月	研究棟増築工事竣工。
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。	平成7年 4月	文部省COE支援プログラムに指定。
昭和55年 4月	鳥塚莞爾教授、センター長に就任。	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	丹羽太貴教授、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所と統合。 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



2019年度 共同利用採択一覧

	研究課題	氏名	所属	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	武田 俊一	京都大学 医学研究科 教授	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	宮本 心一	京都大学 医学研究科・病院 助教	
3	DNA損傷チェックポイントシグナルカスケードの進化における機能変遷 Functional changes on DNA checkpoint cascade during the evolution	小柳 香奈子	北海道大学大学院 情報科学研究科 准教授	P11
4	複製ストレス抑制因子SLNF11による放射線感受性増強に関する研究 The study of SLNF11 on gamma-ray irradiation sensitivity	村井 純子	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 教授	P12
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	北尾 洋之	九州大学大学院 薬学研究院抗がん剤 育薬共同研究部門 教授	P13
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	沖 昌也	福井大学学術研究院 工学系部門 教授	P14
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	仁木 宏典	国立遺伝学研究所 教授	
8	DNA二本鎖切断における核酸分解過程の解析 Analysis of nucleolytic processing in DNA double strand breaks	倉岡 功	福岡大学理学部 教授	P15
9	ヒトiPS細胞由来がんオルガノイドを用いた微小環境と放射線応答に関する研究 Study on the relationship between radioresponse and microenvironment using genetically-engineered human iPSC-derived tumor organoids	加藤 友久	金沢医科大学 総合医学研究所 講師	P16
10	ゼブラフィッシュ精子形成の組換えにおけるDNA二重鎖切断因子の同定 Identification of DSB factors in meiotic recombination of zebrafish male	今井 裕紀子	国立遺伝学研究所 特任研究員	P18

2019年度 共同利用採択一覧

	研究課題	氏名	所属	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	河田 健二	京都大学 医学研究科 講師	P19
12	メダカを用いた低線量率放射線被ばくによる炎症反応の全身的解析 Whole body analysis of inflammatory responses induced by low-dose-rate irradiation in medaka	尾田 正二	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 教授	P20
13	膵癌幹細胞標的治療の可能性の探求 Search for the possibility of pancreatic cancer stem cell-targeted treatment	丸野 貴久	京都大学 医学研究科・病院 特定助教	P21
14	細胞レベルでの電波による遺伝的背景への影響調査 Influence on the genetic background by exposure to electromagnetic fields at the cellular level	宮越 順二	京都大学 生存圏研究所 特任教授	P22
15	アリ科女王の貯蔵精子の不動態メカニズム Mechanisms of sperm immobilization in ant queens	後藤 彩子	甲南大学 理工学部生物学科 准教授	P23
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	川島 雅央	京都大学 医学研究科 助教	P24
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	田内 広	茨城大学 理学部 教授	P25
18	テロメラーゼ欠損により引き起こされるNER異常を抑制する因子の探索 Identification of suppressing factors for NER defect induced by telomerase depletion	丹伊田 浩行	浜松医科大学 医学部分子生物学講座 准教授	P26
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	立花 章	茨城大学 理学部 教授	P27
20	S-アデノシルメチオニン合成酵素のクロマチン制御における機能 Function of S-adenosylmethionine synthetase in chromatin regulation	五十嵐 和彦	東北大学大学院 医学系研究科 教授	P28

2019年度 共同利用採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
21	植物のDNA損傷応答機構の解明 Study on DNA damage response in plants	梅田 正明	奈良先端科学技術大学院 大学先端科学技術研究科 教授	P29
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	西 良太郎	立命館大学 生命科学部生命医科学科 (現)東京工科大学 准教授	P30
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	藤本 裕之	京都大学 放射性同位元素 総合センター 助教	P32
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	須摩 美智子	沖縄科学技術大学院大学 研究員	P33
25	細胞内代謝の放射線による変動解析 Effects of radiation on cellular metabolism	白木 琢磨	近畿大学 生物理工学部 准教授	P34
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	富田 雅典	電力中央研究所 原子力技術研究所 放射線安全研究センター 上席研究員	P35
27	放射線照射後にかん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発 Development of anti-cancer drug screening systems targeting an error-prone DNA repair pathway activated in cancer cells after ionizing radiation	香崎 正宙	産業医科大学 産業生態科学研究所 教授	P36
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	阿武 久美子	広島文教大学 人間科学部 准教授	P38
29	低線量率 ¹³⁷ Csγ線慢性照射が及ぼすPC12細胞の増殖への影響 Effect of chronic irradiation with low dose rate of ¹³⁷ Cs-γ rays on the growth of PC12 cells	加藤 真介	横浜薬科大学 放射線科学研究室 教授	P39
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	田代 聡	広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授	P40

2019年度 共同利用採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
31	低線量・低線量率放射線生物影響におけるDNA二重鎖切断修復機構の役割の解明 Role of DNA double-strand break repair machinery in low dose/low dose rate radiation effects	松本 義久	東京工業大学 科学技術創成研究院 准教授	P41
32	ヒト樹状細胞の機能解析 Analysis of human dendritic cell functions	北脇 年雄	京都大学 医学研究科・病院 教授	P42
33	エクソソームが関わる骨転移指向性の解明 The mechanism by which exosomes promote bone-tropic metastasis.	赤松 秀輔	京都大学 医学研究科・病院 助教	P43
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	武藤 誠	京都大学 医学研究科 教授	P44
35	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	佐々木 克博	京都大学 医学研究科 講師	P45
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	森 和俊	京都大学 理学研究科 教授	P46
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 transplantaion model	陳 豊史	京都大学 医学研究科 准教授	
38	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	益谷 央豪	名古屋大学 環境医学研究所 教授	P47
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	阪上一沢野 朝子	理化学研究所 脳センター 研究員	P48
40	pH 応答性色素含有造影剤の開発と評価 Synthesis and Evaluation of pH-Responsive Dye-Grafted Contrast Agents	三木 康嗣	京都大学 工学研究科 准教授	P49

2019年度 共同利用採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
41	放射線発がん過程における細胞組織応答に対する年齢依存性の解析 Assessment of age-dependent cellular responses during radiation-induced tumorigenesis	中村 麻子	茨城大学 理学部 教授	P50
42	ノンコーディングRNA TUG1とTUG1結合因子によるゲノム安定性維持機構の解析 Functional analysis of TUG1 and TUG-1-associated factors in DNA damage	飯島 健太	名古屋大学 医学系研究科・腫瘍生物学 助教	P51
43	泌尿器科癌における低酸素状態に関わる予後マーカーの探索 The analysis of hypoxia-related prognostic maker in urological carcinoma	赤松 秀輔	京都大学 医学研究科・病院 助教	P52
44	ゲノム編集を可能とするDNA修復機構 DNA repair mahinery for gene editing	中田 慎一郎	大阪大学 大学院医学系研究科 教授	P53
45	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 rproper egulation of DNA replication	田中 誠司	高知工科大学 環境理工学群 教授	P54
46	DNA損傷修復に伴うヒストン修飾のダイナミクスのリン酸化制御 Phosphorylatoinal regulation of histone modification dynamics during DNA damage repair	木村 宏	東京工業大学 科学技術創成研究院 教授	P55
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	志村 勉	国立保健医療科学院 上席主任研究官	P56
48	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 Madulation of NRF2 nuclear complex in response to gamma-irradiation	本橋 ほづみ	東北大学 加齢医学研究所 教授	P57
49	細胞周期やDNA損傷修復時におけるポリリン酸代謝酵素の生理的役割の探求 Physiological rokes rokes of polyphosphata-related enzymes in cell cycle regulation and DNA damage reoar	武田 鋼二郎	甲南大学 理工学部生物科 准教授	P58
50	ヒトオプシンの細胞内ダイナミクス解析系の構築 Dynamics study on human opsine	小柳 光正	大阪市立大学大学院 理学研究科 准教授	P59

2019年度 共同利用採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
51	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 pathophysiology of CNS diseases	白川 久志	京都大学 薬学研究科 准教授	
52	出芽酵母におけるspecDNA 発現解析 Analysis of specDNA expression in S cerevisiae	飯田 哲史	東京大学 定量生命科学研究所 助教	P60
53	DNAダメージと染色体の維持機構の研究 Study on DNA damage and chromosomal maintenance	三澤 計治	関西医科大学 附属生命医学研究所 講師	P61
54	放射線遠達効果とそれに影響を及ぼす因子に関するマウス動物実験モデルの確立 Experimental mouse model for the irradiation-mediated abscopal effect and factors influencing this effect	大橋 真也	京都大学 医学研究科・病院 助教	P62
55	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	進藤 岳郎	京都大学 医学研究科・病院 助教	
56	放射線の免疫細胞に対する影響 The effect of irradiation for immune cells	茶本 健司	京都大学 医学研究科 特定准教授	
57	虚血負荷による初代培養系グリア細胞の機能・形質変化の解析 Analysis of primary glial cells to hypoxia in vitro.	眞木 崇州	京都大学 医学研究科 講師	
58	癌における癌抑制因子逆説的要求性の検討 Studying paradoxical requirements of tumor suppressors in diverse cancers.	上久保 靖彦	京都大学 医学研究科 特定教授	

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 UBC13 を介したユビキチン経路による DNA 二重鎖切断端の付加体除去の促進		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武田 俊一	医学研究科・放射線遺伝学	教授
研究協力者	笹沼 博之	医学研究科・放射線遺伝学	准教授
	茂木 章	医学研究科・放射線遺伝学	助教
	山田 真太郎	医学研究科・放射線遺伝学	助教
	SAHA Liton Kumar	医学研究科・放射線遺伝学	研究員
	赤川 礼美	医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	IBRAHIM Mahmoud	医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	AKTER Salma	医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	MAHMUD Md Rasel Al	医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	NAJNIN Rifat Ara	医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
	清水 直登	医学研究科・放射線遺伝学	大学院生
TRINH Hai Thanh	医学研究科・放射線遺伝学	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	<p>DNA 二重鎖切断 (DSB) は、1 つでも発生後一定時間再結合されないまま残ると細胞自殺を起こす。DSB の発生が、放射線治療と化学療法的作用機序である。DSB は、非相同末端結合経路と相同組換え経路によって修復される。非相同末端結合経路は、G1 期では全ての DSB を、S/G2 では 80% 以上の DSB を修復する。非相同末端結合の修復効率が、放射線治療とエトポシドの治療効果を決定する。</p> <p>電離放射線は、切断端において多種多様な化学反応を起こし、その汚い DSB 端にある各化学修飾が除去される過程を正確に追うことはできない。一方、エトポシドは切断端 5' にトポイソメラーゼ II (TOP2) 分子が共有結合した汚い DSB を発生させるが、TOP2 が切断端から除去される速度を細胞において正確に測定できる。本研究では、TOP2 を切断端から除去するのに必要な分子を同定した。次に、それらの多くが電離放射線が作った DSB 端の化学修飾を除去することを示唆するデータを得た。</p> <p>本研究で、今まで見逃されていた、汚い DSB からきれいな DSB へと変換する過程を初めて評価するバイオアッセイを樹立し、その過程に必要な遺伝子を同定した。将来、それら分子を阻害することで、エトポシドや放射線治療の効果を高めることが期待される。本研究成果は論文として発表した (Akagawa R., et al, iScience, 2020.)。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 謝辞
	Akagawa R, Trinh HT, Saha LK, Tsuda M, Hirota K, Yamada S, Shibata A, Kanemaki MT, Nakada S, Takeda S , Sasanuma H. UBC13-Mediated Ubiquitin Signaling Promotes Removal of Blocking Adducts From DNA Double-Strand Breaks. iScience 2020 Mar;23(4):101027.		有 有
	Al Mahmud MR, Ishii K, Bernal-Lozano C, Delgado-Sainz I, Toi M, Akamatsu S, Fukumoto M, Watanabe M, Takeda S, Cortés-Ledesma F, Sasanuma H. TDP2 Suppresses Genomic Instability Induced by Androgens in the Epithelial Cells of Prostate Glands. Genes Cells 2020 (in press)		有 無
Ibrahim MA, Yasui M, Saha LK, Sasanuma H, Honma M, Takeda S. Enhancing the sensitivity of the thymidine kinase assay by using DNA repair-deficient human TK6 cells. Environ Mol Mutagen. 2020 (in press)		有 無	

Hu Q, Klages-Mundt N, Wang R, Lynn E, Kuma Saha L, Zhang H, Srivastava M, Shen X, Tian Y, Kim H, Ye Y, Paull T, Takeda S , Chen J, Li L. The ARK Assay Is a Sensitive and Versatile Method for the Global Detection of DNA-Protein Crosslinks. <i>Cell Rep.</i> 2020 Jan;28:30(4):1235-1245.	有	無
Itou J, Takahashi R, Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, Matsumoto Y, Ishii T, Sato F, Takeda S, Toi M. Estrogen Induces Mammary Ductal Dysplasia via the Upregulation of Myc Expression in a DNA-Repair-Deficient Condition. <i>iScience</i> 2020 Feb;23(2):100821.	有	無
Póti Á, Gyergyák H, Németh E, Rusz O, Tóth S, Kovácsné C, Chen D, Szikriszt B, Spisák S, Takeda S , Szakács G, Szallasi Z, Richardson AL, Szüts D. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents. <i>Genome Biol.</i> 2019 Nov;20(1):240.	有	無
Morimoto S, Tsuda M, Bunch H, Sasanuma H, Austin C, Takeda S. Type II DNA Topoisomerases Cause Spontaneous Double-Strand Breaks in Genomic DNA. <i>Genes (Basel)</i> 2019 Oct;10(11):868.	有	無
Sassa A, Tada H, Takeishi A, Harada K, Suzuki M, Tsuda M, Sasanuma H, Takeda S, Sugawara K, Yasui M, Honma M, Ura K. Processing of a single ribonucleotide embedded into DNA by human nucleotide excision repair and DNA polymerase η . <i>Sci Rep.</i> 2019 Sep;9(1):13910.	有	無
Gothe HJ, Bouwman BAM, Gusmao EG, Piccinno R, Petrosino G, Sayols S, Drechsel O, Minneker V, Josipovic N, Mizi A, Nielsen CF, Wagner EM, Takeda S, Sasanuma H, Hudson DF, Kindler T, Baranello L, Papantonis A, Crosetto N, Roukos V. Spatial Chromosome Folding and Active Transcription Drive DNA Fragility and Formation of Oncogenic MLL Translocations. <i>Mol Cell.</i> 2019 Jul;75(2):267-283.	有	無
Yoshinaga N, Shindo K, Matsui Y, Takiuchi Y, Fukuda H, Nagata K, Shirakawa K, Kobayashi M, Takeda S, Takaori-Kondo A. A screening for DNA damage response molecules that affect HIV-1 infection. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2019 May;13(1):93-98.	有	無
〈学会発表〉		
Rahman MM, Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, Yamada S, Nussenzweig A, Tanaka H, ○ Takeda S: “BRCA1 and BRCA2 protect transcriptional response to estrogens from abortive catalysis by Topoisomerase II” FASEB Science Research Conference “The Genetic Recombination and Genome Rearrangements Conference”, The Steamboat Grand, Steamboat Springs, Colorado, USA, 7/14-19, 2019.		
Takeda S: “BRCA1 and BRCA2 protect transcriptional response to estrogens from abortive catalysis by Topoisomerase II” 2019 International Conference: Korean Society for Molecular and Cellular Biology, Coex, Seoul, Korea, 9/30-10/2, 2019.		
Takeda S: “BRCA1 and BRCA2 protect transcriptional response to estrogens from abortive catalysis by Topoisomerase II”, The 10th International Symposium on DNA Damage Response & Human Disease, isDDRHD-2019, Lihu campus of Shenzhen University, Shenzhen, China.		

研究題目	DNA 損傷チェックポイントシグナルカスケードの進化における機能変遷			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	小柳香奈子	北海道大学・大学院情報科学研究院	准教授	
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・ゲノム維持機構学分野	講師	
研究概要	<p>ゲノム DNA 上の損傷が DNA チェックポイント機構により検出されると、細胞増殖の停止、ヌクレオチド合成など細胞応答が発動され、それによりゲノムストレスへの耐性を獲得する。本研究ではこの DNA チェックポイント機構の発展を分子進化の視点からとらえることを目的とした。所内連絡者が主に注目する RAD9 タンパク質複合体を題材に RAD9 を軸としたリン酸化経路の多様性を考察した。題材としてはがん情報データベースを用いた。公共データベースサイトからダウンロードしたデータを元に RAD9 およびその制御因子となるリン酸化酵素の転写と、代謝経路、タンパク質分解経路等の転写との相関関係を探る取り組みを行っており、その手法の助言を行なった。申請者は血球分化におけるクロマチン修飾の役割を進化的手法を分化へと適用していることから、今後はクロマチン制御の視点も取り入れながら実際の培養細胞系のゲノムストレス応答の実験系へと発展させていく予定である。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	Koyanagi KO. Inferring changes in histone modification during cell differentiation by ancestral state estimation based on phylogenetic trees of cell types: Human hematopoiesis as a model case. <i>Gene</i> : X (2019) 3:100021		有/無	有/無
	Matsushima A, Sese J, Koyanagi KO. Novel concept for biosynthetic short neuropeptides: a rational theory based on experimental results for the missing pain-relief opioid endomorphin precursor gene. <i>Chembiochem : A European Journal of Chemical Biology</i> (2019) 20 (16) 2054 - 2058		有/無	有/無
	〈学会発表〉			
	網中希羽子 (北大), 小柳香奈子 (北大), 渡邊日出海 (北大) 「哺乳類の胎生において重要な免疫調節遺伝子の由来に関する研究」日本進化学会第 21 回大会 2019 年 8 月			
	佐賀野ひかる (北大), 小柳香奈子 (北大), 渡邊日出海 (北大) 「概日リズム形成機構構成遺伝子の機能獲得進化過程の推定」日本進化学会第 21 回大会 2019 年 8 月			

研究題目	複製ストレス抑制因子 SLFN11 による放射線感受性増強に関する研究		
研究代表者	氏名	所属	職名
	村井純子	慶應義塾大学先端生命科学研究所	特任准教授
研究協力者	渡部素世香	慶應義塾大学先端生命科学研究所	学生
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	<p>近年, DNA を標的とする抗がん剤の感受性は, DNA/RNA ヘリカーゼである Schlafen 11 (SLFN11) の発現と高い相関があることが報告された. このことから, SLFN11 は, 抗がん剤治療の効果予測バイオマーカーとしての活躍が期待されている. 一方, SLFN11 の発現と放射線感受性の相関性についての報告は未だほとんどない. そこで我々は, 複数の SLFN11 陽性の親細胞と, その SLFN11 KO 細胞を用いて, 放射線照射によるバイアビリティ, 細胞周期, SLFN11 のクロマチン上への集積, および DNA 損傷を検討した. 結果, 放射線照射後 24, 48 時間経過した SLFN11 陽性細胞は SLFN11-KO 細胞に比べ, バイアビリティが低く, SLFN11 KO 細胞よりも早期にアポトーシスを起こしていた. 放射線照射による DNA 損傷の初期量は SLFN11 の有無によらず同程度だったが, SLFN11 は数時間でクロマチン上に誘導され, SLFN11 陽性細胞では多くの細胞が複製を止めたが, SLFN11 KO 細胞では複製は停止しなかった. SLFN11 は, 複製を停止させてアポトーシスを誘導することで, 放射線感受性を高めていると考えられる. 本共同研究により, SLFN11 が新たな放射線感受性の増感因子であり, 放射線療法の効果をも高めるための効果予測バイオマーカーとなりうることがわかった.</p>		
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〉		
	The 62 nd annual meeting of the Japanese Radiation Research Society 「SLFN11 accelerates apoptosis in response to γ -irradiation」 Soyoka Watanabe, Junya Kobayashi, Yves Pommier, Masaru Tomita and Junko Murai		

研究題目	代謝拮抗剤による DNA 損傷応答に関する研究		
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	<p>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は言えない。</p> <p>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 (Fujinaka et al. 2012, Nakanishi et al. 2012)、オキサリプラチン (Kiyonari et al. 2015)、カンプトテシン (Sakasai et al. 2012, Sakai et al. 2012)、ヌクレオシドアナログであるトリフルリジン (Matsuoka et al. 2015; Kitao et al. 2016)、タキサン系抗がん剤 (Iimori et al. 2016) 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。がん細胞では一般的に DNA 複製ストレスが高まっていると考えられている。今年度も、主に代謝拮抗剤トリフルリジンによる DNA 複製ストレス惹起の分子メカニズムの解明とその後の細胞運命についての解析を進めた。また、トリフルリジンによる癌治療を受けた患者の腫瘍でのトリフルリジン検出にも成功した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Kataoka Y, Iimori M, Fujisawa R, Morikawa-Ichinose T, Niimi S, Wakasa T, Saeki H, Oki E, Miura D, Tsurimoto T, Maehara Y, Kitao H. DNA replication stress induced by trifluridine determines tumor cell fate according to p53 status. <i>Mol Cancer Res.</i> 2020. OnlineFirst.	有 無	有 無
	Fujimoto Y, Nakanishi R, Nukatsuka M, Matsuoka K, Ando K, Wakasa T, Kitao H, Oki E, Maehara Y, Mori M. Detection of trifluridine in tumors of patients with metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 85:1029-1038. 2020	有 無	有 無
	Kataoka Y, Iimori M, Niimi S, Tsukihara H, Wakasa T, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Kitao H. Cytotoxicity of trifluridine correlates with the thymidine kinase 1 expression level. <i>Sci Rep.</i> 9: 7964. 2019	有 無	有 無
	〈学会発表〉		
北尾ら 第 78 回日本癌学会学術総会 2019 年 9 月			
北尾ら 第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会 2019 年 6 月			

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			
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	<p>エピジェネティックな発現制御機構の一つであるサイレンシング機構は酵母からヒトまで幅広く保存されている。出芽酵母では、Sir2、Sir3、Sir4 複合体がクロマチンに結合し、ヒストン脱アセチル化活性を持つ Sir2 の働きによりクロマチンが凝集することによってヘテロクロマチンが形成され、内部に存在する遺伝子の発現が抑制される。一方で、ユークロマチンではクロマチンが弛緩し、遺伝子発現が誘導される。このヘテロクロマチンとユークロマチン間には境界が形成されているが、境界が状況により変動することで、境界近傍に存在する遺伝子は発現が制御される。</p> <p><i>DDI2</i>、<i>DDI3</i> は、異なる染色体のテロメア近傍に存在し、DNA 損傷誘発薬剤である MMS (メタンスルホン酸メチル) を添加することで、発現が誘導される。この MMS による発現誘導は、境界の変動によりサイレンシングが解除され、<i>DDI2</i>、<i>DDI3</i> の転写を促進するためである。そこで、MMS 添加時に細胞ごとにどのような発現状態変化を示すか、一細胞追跡システムを用いて調べた。</p> <p>野生株において MMS を添加し発現を誘導したところ、2 時間で約 50~60% の細胞が発現した。次に、<i>sir3</i> 破壊株に MMS を添加し発現を誘導したところ、全ての細胞が発現すると予測したが、実際には約 15%の細胞で発現が抑制された。この結果は、<i>DDI2</i>、<i>DDI3</i> の発現制御は Sir 複合体単独ではなく、他の因子も関与している可能性を示唆し、一細胞解析により個々の細胞でばらつきがあることが明らかとなった (下図)。</p> <p>The diagram shows two scenarios. In the top scenario (WT), a chromosome with a repressed gene (Pro MMS) is treated with MMS (薬剤添加). This leads to two possible states: 50% of cells show the gene turned ON (transcription), and 50% show it turned OFF. In the bottom scenario (<i>sir3</i>Δ), the same chromosome is treated with MMS. Here, 15% of cells show the gene turned OFF, while the rest are not shown, implying they are ON.</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	該当なし		有/無	有/無
	〈学会発表〉			
	該当なし			

研究題目	DNA 二本鎖切断における核酸分解過程の解析			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	倉岡 功	福岡大学理学部化学科	教授	
研究協力者	塩井成留実	福岡大学理学部化学科	助教	
	上田翔大	福岡大学理学部化学科	修士2年	
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	<p>放射線により様々な DNA 損傷が生じており、細胞は生じる DNA 損傷に応じて様々な損傷修復を行っていると考えられている。特に DNA 二本鎖切断は、放射線により生じる代表的な DNA 損傷の一つであるが、しかしこの損傷は直接的に放射線が DNA 鎖を切断する訳ではない。複雑な損傷の切断が、生体内の酵素により最終的に DNA 二本鎖切断になると考えられている。</p> <p>この研究は、放射線によって生じた DNA 損傷が、どのように DNA 鎖切断を導き、最終的に DNA 二本鎖切断になるのか、そこに関わる酵素を解析することを目的とする。</p> <p>DNA 鎖切断を誘発する修復ヌクレアーゼの局在を解析するために、GFP 融合タンパク質発現ベクターを用いて、共焦点顕微鏡によりタンパク質の局在を解析した。また、薬剤を用いて擬似的に損傷を誘導し、修復ヌクレアーゼの局在を解析した。</p> <p>加えて、現在細胞の抽出液による解析を行い、DNA 二本鎖切断への核酸分解機構を解析している。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	Wu J, Samara NL, Kuraoka I, Yang W. Mol. Cell. 2019 Oct 3;76(1):44-56.		有	無
	Araújo SJ, Kuraoka I. Open Biol. 2019 Oct 31;9(10):190166.		有	無
	Tsuruta H, Sonohara Y, Tohashi K, Aoki Shioi N, Iwai S, Kuraoka I. Genes Environ. 2020 Jan 6;42:2.		有	無
			有/無	有/無
	〈学会発表〉			
	Shota Ueda and Isao Kuraoka, Functional analysis of Endonuclease/exonuclease/phosphatase family domain containing 1, 16th International Congress of Radiation Research, 2019. 08.			
	上田翔大、倉岡功、新規ヒト修復タンパク質 EEPD1 の機能解析、2019 年度日本生化学会九州支部例会（長崎）2019 年 06 月 09 日			
Shota Ueda, Isao Kuraoka, Functional analysis of Endonuclease/exonuclease/phosphatase family domain containing 1 protein、第 6 回アジア環境変異原学会・日本環境変異原学会第 48 回大会合同大会、2019 年 11 月 18 日				

研究題目	ヒト iPS 細胞由来がんオルガノイドを用いた微小環境と放射線応答に関する研究		
研究代表者	氏名	所属	職名
	加藤 友久	金沢医科大学 総合医学研究所	講師
研究協力者	池谷 真	京都大学 iPS 細胞研究所	准教授
	下平 滋隆	金沢医科大学 医学部	教授
	岩淵 邦芳	金沢医科大学 医学部	教授
	石垣 靖人	金沢医科大学 総合医学研究所	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	<p>本研究は、ヒト iPS 細胞由来の脳腫瘍オルガノイドモデルを用いて組織内の微小環境と放射線感受性、更には樹状細胞ワクチンによる治療法の開発について検討することを目的としている。加藤と共同研究者の下平は、下平が実績を積んできたがん患者の自家樹状細胞ワクチン製造のプラットフォームに iPS 細胞から分化誘導した樹状細胞 (iPS-DCs) を導入する系を構築中である。本年度は、iPS-DCs の代替細胞として白血病細胞株である MUTZ-3 細胞株を用いた樹状細胞様の細胞への分化誘導の系を確立し、当該細胞の樹状細胞としての機能性並びに放射線感受性等について検討を行った。また、MUTZ-3 細胞の HLA 座位を NGS で解析し、遺伝子編集技術で HLA-A/B null 細胞の作製を行った。研究協力者の池谷は、iPS 細胞由来のびまん性正中グリオーマのがんオルガノイドモデルを構築し、研究に供するための安定供給に向けての検討を行った。研究協力者の岩淵と石垣は、それぞれ放射線照射による DNA 損傷応答並びに RNA 代謝機構の動態変化について解析する系の整備を推進した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Koya T, Date I, Kawaguchi H, Watanabe A, Sakamoto T, Togi M, <u>Kato T Jr</u> , Yoshida K, Kojima S, Yanagisawa R, Koido S, Sugiyama H, <u>Shimodaira S</u> . Dendritic cells pre-pulsed with Wilms' Tumor 1 in optimized culture for cancer vaccination. <i>Pharmaceutics</i> . 2020 Mar 28; 12 (4): E305.	有/無	有/無
	<u>Shimodaira S</u> , Yanagisawa R, Koya T, Hirabayashi K, Higuchi Y, Sakamoto T, Togi M, <u>Kato T Jr</u> , Kobayashi T, Koizumi T, Koido S, Sugiyama H. <i>In vivo</i> administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor increases the immune effectiveness of dendritic cell-based cancer vaccination. <i>Vaccines</i> (Basel). 2019 Sep 19; 7 (3): 120.	有/無	有/無
Kawai S, Yoshitomi H, Sunaga J, Alev C, Nagata S, Nishio M, Hada M, Koyama Y, Uemura M, Sekiguchi K, Maekawa H, <u>Ikeya M</u> , Tamaki S, Jin Y, Harada Y, Fukiage K, Adachi T, Matsuda S, Toguchida J. <i>In vitro</i> bone-like nodules generated from patient-derived iPSCs recapitulate pathological bone phenotypes. <i>Nat Biomed Eng</i> . 2019 Jul; 3 (7): 558-570.	有/無	有/無	

	Okuda K, Watanabe N, Hashimoto M, Doai M, Kawai Y, Takahashi T, Arikawa T, Ooiso K, Sunatani Y, <u>Iwabuchi K</u> , Kajinami K, Matoba M. Preliminary quantitative evaluation of radiation-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes after cardiac dual-isotope imaging, <i>Appl Radiat Isot.</i> 2019 Dec; 154 : 108890.	有/無	有/無
	He Q, Sawada M, Yamasaki N, Akazawa S, Furuta H, Uenishi H, Meng X, Nakahashi T, <u>Ishigaki Y</u> , Moriya J. Neuroinflammation, oxidative stress, and neurogenesis in a mouse model of chronic fatigue syndrome, and the treatment with kampo medicine. <i>Biol Pharm Bull.</i> 2020; 43 (1): 110-115.	有/無	有/無

研究題目	ゼブラフィッシュ精子形成の組換えにおける DNA 二重鎖切断因子の同定		
研究代表者	氏名	所属	職名
	今井裕紀子	国立遺伝学研究所・小型魚類遺伝	特任研究員
研究協力者			
所内連絡者	CARLTON, Peter	放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>減数分裂期の組換えは DNA の二重鎖切断 (DSB) によって始まる。申請者は、これまでに、DSB 修復タンパクの局在や、ヒストン H2AX のリン酸化が見られないことから、組換え初期過程の異常が示唆される変異体ゼブラフィッシュを同定している。しかしながら、これらの表現型が DSB の形成と修復のどちらの異常によるものか明らかでない。そこで、変異体に γ 線照射を行うことで、人為的に DSB を誘導し、DSB マーカーが回復するか解析を進めている。</p> <p>R1 年度は、減数分裂特有の染色体構造であるシナプトネマ複合体の構造因子 Sycp2 の変異体の解析を行った。また、コントロールとして、DSB を触媒するヌクレアーゼ Spo11 の変異体を用いた。これらの変異体に 10 Gy の γ 線を照射した後、30 分でサンプリングを行い、減数分裂特異的 RecA ホモログ Dmc1 の染色を行った。その結果、spo11 と sycp2 変異体の両方で、第一次精母細胞における Dmc1 シグナルが未照射に比べて、増加していた。したがって、sycp2 変異体では、DSB 形成そのものが異常となっていることが示唆された。しかしながら、今回の実験では、野生型レベルのシグナルの回復は見られなかった。今後、照射条件の検討を進めるとともに、他の変異体の解析も行う予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Takemoto K, Imai Y, Saito K, Kawasaki T, Carlton PM, Ishiguro K, Sakai N. Sycp2 is essential for synaptonemal complex assembly, early meiotic recombination and homologous pairing in zebrafish spermatocytes. PLoS Genet. 2020. 16(2): e1008640.	⓪/無	⓪/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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		
研究代表者	氏名	所属	職名
	河田健二	京都大学消化管外科	講師
研究協力者	喜安佳之	京都大学消化管外科	大学院生
	花田圭太	京都大学消化管外科	大学院生
	平田涉	京都大学消化管外科	大学院生
	岡本三智夫	京都大学消化管外科	大学院生
	増井秀行	京都大学消化管外科	大学院生
	西川泰代	京都大学消化管外科	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	<p>【はじめに】我々は大腸癌の癌微小環境においてケモカイン受容体 CCR1 陽性骨髄球が腫瘍周囲に集簇し癌の浸潤・転移に促進的に作用することを報告してきた。前臨床試験として同系マウスモデルを用いて CCR1 シグナルの阻害が腫瘍抑制するかを検証した。</p> <p>【方法, 結果】実験は①放射線照射後の骨髄移植モデル, ②阻害薬投与モデルに大別される。①wild-type(WT)マウスに放射線照射した後に CCR1 ノックアウト(CCR1 KO)マウスまたは WT マウスの骨髄を移植し, MC38 大腸癌細胞の皮下接種腫瘍の増殖について検討した。CCR1 KO マウスの骨髄移植群はコントロール群に比べ有意に腫瘍が縮小された(mean, 569 mm³ vs. 237 mm³; P<0.05)。Luciferase を導入した CMT93 大腸癌細胞の肝転移モデルで IVIS を用いて定量評価したところ, 同様に CCR1 KO マウスの骨髄移植群はコントロール群に比べ有意に肝転移が抑制された(mean, 1.4×10⁸ photons/sec vs. 2.0×10⁷ photons/sec; P<0.05)。②MC38 皮下腫瘍モデルおよび CMT92 肝転移モデルにおいて新規に開発した CCR1 阻害抗体をマウス皮下に継続投与したところ, 皮下腫瘍, 肝転移ともにコントロール群に比べ腫瘍サイズが著明に抑制された(mean, 1556.1 mm³ vs. 630.8 mm³; P<0.05), (mean, 1.0×10⁸ photons/sec vs. 1.0×10⁷ photons/sec; P<0.05)。</p> <p>【まとめ】癌微小環境中の骨髄球を標的とした CCR1 阻害薬は大腸癌に対する新規治療薬になる可能性がある。</p>		
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〉		
	なし		

研究題目	メダカを用いた低線量率放射線被ばくによる炎症反応の全身的解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	尾田 正二	東京大学大学院	准教授
研究協力者	三谷 啓志	東京大学大学院	教授
	永田 健斗	東京大学大学院	特任研究員
	中澤 拓哉	東京大学大学院	修士2年
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	<p>小型魚類のメダカ (<i>Oryzias latipes</i>) をモデルとして、低線量率ガンマ線を慢性的に照射して誘導される諸生理反応を網羅的に解明することを目的とし、京都大学・放射線生物研究センターの ^{137}Cs 低線量率ガンマ線照射装置の 1,850 GBq 線源を使用して、合計線量 100 mGy を 7 日間 (線量率約 10 $\mu\text{Gy}/\text{min}$) でメダカ成魚に照射した。照射後メダカを千葉県柏市の研究室に移送し 1 週間後に組織学的検討を行い、精巣において B 型精原細胞の顕著な減少を、下大動脈中の赤血球において異常核の増加を認めた。一方、鰓、腎臓、腸では毛細血管をはじめ組織像に異常を認めなかった。全身、筋肉、腸におけるトランスクリプトーム解析の結果、筋肉では解糖系とペントースリン酸経路の一部が抑制される結果 NADPH 産生が亢進しており、また腸の細胞が ATP 不足の状態にあることを解明した。当初予想していた炎症関連遺伝子の発現上昇は認められなかった。生物影響がないと考えられてきた低線量率慢性被ばくによって、メダカに抗酸化的な生理反応が誘起されていた。低線量率慢性被ばくは慢性的な酸化ストレスの負荷と生理的に同じと解釈できる</p>		
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〉		
	<p>Biological effects of low-dose-rate chronic irradiation on adult medaka fish (<i>Oryzias latipes</i>) Takuya Nakazawa, Kento Nagata, Junya Kobayashi, Hiroshi Mitani and Shoji Oda 第 62 回日本放射線影響学会, 京都, 2019 年 11 月</p>		

研究題目	膵癌幹細胞標的治療の可能性の探求		
研究代表者	氏名	所属	職名
	丸野 貴久	京都大学医学部附属病院・消化器内科	特定助教
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	<p>申請者らは、これまでの研究から、マウスモデルにおいて新規の膵癌幹細胞マーカーを同定した（未発表データ）。さらに、膵癌幹細胞を特異的に ablation することで膵癌が退縮も観察するという予備的知見を得ている。</p> <p>今回の光イメージングシステムを用いた研究で、定量的に膵癌の退縮を評価することができれば、膵癌幹細胞標的治療の治療効果を客観的に示すことができると考えられた。将来的には、予後不良な膵癌に対する新規治療法に発展する可能性が期待される。IVIS LUMINA II を使用し、遺伝子改変マウスモデルの膵癌に内在する蛍光レポーター（mTomato）を用いて、あるいは膵癌を標識する蛍光プローブ（Dextran-ICG など）を投与した後に、膵癌幹細胞標的治療の前後で、膵癌のボリュームを治療前後で定量比較することで、膵癌幹細胞特異的 ablation の効果を視覚的に評価する。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		

研究題目	細胞レベルでの電波による遺伝的背景への影響調査		
研究代表者	氏名	所属	職名
	宮越順二	京都大学・生存圏研究所	特任教授
研究協力者	成田英二郎	京都大学・生存圏研究所	研究員
	清水陽子	京都大学・生存圏研究所	研究員
所内連絡者	高田穰	京都大学大学院生命科学研究所 附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>近い将来、世界的に普及が見込まれる第5世代移動通信サービス(5G)や超高速無線LANなどで使用される超高周波帯(28GHz帯)、また、無線電力伝送(WPT)技術等による中間周波帯(85kHz帯)の電波が、人体にどのように影響を及ぼすかについて、現在までのところ、国際的にも明確なデータは示されていない。そこで、28GHz帯や85kHz帯の電波の人体への影響評価を目的として、非熱的な作用を及ぼすかどうかを遺伝的背景の異なる細胞を対象として探索した。令和元年度は、遺伝子レベルでの電波の影響評価において、遺伝的背景の異なるヒト細胞(正常細胞、UV感受性細胞(XP細胞)、放射線感受性細胞(AT細胞))に28GHz帯または85kHz帯の電波をばく露、または、UV、X線を照射し、遺伝毒性の検索を行った。1)小核形成頻度解析、2)γH2AXによるDNA二本鎖切断解析、および3)RPAフォーカスによるDNA単鎖切断解析の結果として、全ての細胞で、電波ばく露により遺伝毒性の増加は観察されなかった。一方、X線照射により、有意に一部の遺伝毒性増加が認められた。遺伝毒性解析結果から、遺伝的背景の異なるヒト細胞への電波の影響はないものと考えられる。今後、電波によるエピジェネティック変化に関する影響評価研究を行う予定である。</p>		
研究発表	〈著書発表〉		査読 謝辞
	Junji Miyakoshi, Cellular Effects of Radio Frequency, Millimeter, and Terahertz Waves; in "Biological and Medical Aspects of Electromagnetic Fields, Fourth Edition" (eds. Ben Greenebaum and Frank Barnes), The Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields, CRC Press (Taylor & Francis Group) London, pp 69-88. (2019)		有 無
	〈学会発表〉		
	Eijiro Narita, Shin Koyama, Yoko Shimizu, Naoki Shinohara, Junji Miyakoshi, "Effect of exposure to intermediate frequency at 85kHz in cultured human cells", BioEM2019, France. (2019)		

研究題目	アリ科女王の貯蔵精子の不働化メカニズム		
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	准教授
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	<p>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。</p> <p>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働化されていることを明らかにした。精子を不働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働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。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		

研究題目	乳癌の脂肪酸代謝の低酸素応答に関する研究		
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	京都大学医学研究科乳腺外科	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	<p>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。前年度に引き続き、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し、遺伝子発現解析、脂肪酸組成分析を行った。並行して、乳がん臨床検体を用いた Lipidomics/Transcriptomics の統合解析を行い、FABP7 (fatty acid binding protein 7) が免疫チェックポイントの制御に関与することを見出した。FABP7 は低酸素下で発現誘導されることを複数の細胞株で確認しており、次年度は、低酸素ワークステーションを活用し FABP7 のより詳細な機能解析を行う予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 謝辞
	Kawashima M, Tokiwa M, Nishimura T, Kawata Y, Sugimoto M, Kataoka RT, Sakurai T, Iwaisako K, Suzuki E, Hagiwara M, Harris AL, Toi M. High resolution imaging mass spectrometry combined with transcriptomic analysis identified a link between fatty acid composition of phosphatidylinositols and immune checkpoint pathway at the primary tumor site of breast cancer. Br J Cancer. 2020 Jan;122(2):245-257.		有 無
			有/無 有/無
	〈学会発表〉		
	Integrated lipidomic and transcriptomic analysis identified a fatty acid metabolic pathway associated with immune checkpoint activity in breast cancer. Poster presentation, AACR-CRUK Joint Conference on Engineering and Physical Sciences in Oncology 2019/2019.10 London		
	乳がん細胞による内因性熱産生機構 第一回 日本癌学会若手の会 2020.02 熱海		

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			
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 (D2)	
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	<p>ナイミーヘン症候群 (NBS) の発症に関わる NBS1 は、MRN 複合体の制御ユニットとして DNA 二重鎖切断修復に関わる重要なタンパク質である。本研究は、1) 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、その表現型から NBS1 が関わる DNA 損傷修復過程の詳細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。</p> <p>昨年度までに Nbs1、Ku70、および Rad54 のシングル/ダブルノックアウト細胞を用いて、放射線に対する損傷応答シグナルの役割に着目した感受性解析と、DSB 再結合のカイネティクス解析をおこなってきた。今年度は最終まとめに不足しているデータ取得に取り組んだ。また、DSB が引き起こす体細胞突然変異と NBS1 タンパク質機能との関係の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の両方に影響することがわかった。現在、より詳細な分子機構を明らかにするための変異 NBS1 を用いたデータ取得を進めているところである。</p>			
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〉			
	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：相同組換え修復の細胞周期依存性解析。日本放射線影響学会第 62 回大会、2019 年 11 月			

研究題目	テロメラーゼ欠損により引き起こされる NER 異常を抑制する因子の探索			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	丹伊田浩行	浜松医科大学分子生物学	准教授	
研究協力者	茂木章	京都大学大学院放射線遺伝学	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	<p>平成29、30年度の共同利用研究において行ったヌクレオチド除去修復(NER)関連因子のスクリーニングにおいて同定された分子の一つはテロメラーゼ触媒サブユニット TERT である。テロメアの CPD 除去に TERT が必要とされる発見は新規である。本年度の共同研究において特異的抗体を用いて CPD 除去について検討を行うと、TERT ノックダウンによりテロメアのみならずゲノム全体における CPD 修復も停止することが明らかになった。テロメア DNA の修復が全ゲノム修復を制御する機構を明らかにするため、TERT ノックダウンの表現系を抑圧する未知の分子のスクリーニングを実施した。現在のところ TERT と cDNA library のダブルノックダウンはアッセイ系がなかなか安定せず予備的な結果を得るにとどまっているがテロメア結合タンパクが TERT とともに発現抑制された時に TERT ノックダウンによる CPD 除去修復欠損が相補されるようである。今後アッセイ系の改良を行い予備的な実験結果の再現性を確かめる。</p>			
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〉			
	無し			

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		
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	<p>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 PKC α の活性化が関与することを我々は明らかにしてきたが、どのようなシグナルが PKC α を活性化するかは明らかでない。本研究では、PKC α の活性化に関与する経路について検討した。</p> <p>低濃度過酸化水素で細胞を処理すると、細胞膜にある上皮増殖因子受容体 (EGFR) が活性化されることが示唆されてきた。そこで、EGFR 遺伝子の発現を低下させた細胞で放射線適応応答を検討したところ、適応応答が観察されなかったことから、EGFR が放射線適応応答誘導に必要であると考えられた。また、EGFR は AKT-mTOR 経路を介して PKC α を活性化すると考えられることから、mTORC2 複合体に含まれるタンパク質の発現を低下させた細胞で放射線適応応答を解析したところ、放射線適応応答誘導に関与することが示唆された。従って、EGFR-AKT-mTORC2 経路が PKC α 活性化に関与することにより放射線適応応答を誘導しているものと考えられる。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Kakomi S, Nakayama T, Shang Y, Tsuruoka C, Sunaoshi M, Morioka M, Shimada Y, Kakinuma S, Tachibana A. The effects of short-term calorie restriction on mutations in the spleen cells of infant-irradiated mice. J. Radiat. Res. 2020 Mar; 61 (2) 187-196.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
Tachibana A, Nagamori N, Kobayashi J. The involvement of the signal transductions in the radioadaptive response induced by chronic γ -irradiation. 16th International Congress of Radiation Research 2019 (ICRR2019). Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.			

研究題目	S-アデノシルメチオニン合成酵素のクロマチン制御における機能		
研究代表者	氏名	所属	職名
	五十嵐和彦	東北大学大学院医学系研究科	教授
研究協力者	島弘季	東北大学大学院医学系研究科	助手
	石井悠翔	東北大学大学院医学系研究科大学院博士課程	4年次
	奈良和樹	東北大学医学部医学科	5年生
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	<p>S-アデノシルメチオニン (SAM) はヒストンや DNA のメチル化反応においてメチル基供与体として使われる。申請者らは、SAM 合成酵素のアイソザイム methionine adenosyltransferase 2 (MAT2) が核に集積し、転写因子により特定のクロマチン領域に動員され、局所的に SAM を供給することを報告してきた。そして、SAM 産地消機構と転写制御との関係を明らかにしつつある。一方、ヒストンメチル化は DNA 修復においても重要な修飾であることの報告があるものの、MAT2 の DNA 修復における機能はほとんど明らかになっていない。そこで本共同研究では、いくつかの培養細胞を用いて MAT2 の DNA 損傷応答における機能を調べることを目的とした。</p> <p>MAT2 阻害剤あるいは MAT2 サブユニット mRNA に対する siRNA を用いて、MAT2 の機能を低下させ、細胞増殖に及ぼす影響を調べた。また、エトポシドとの相乗・相加的効果の有無を調べた。得られた結果から、細胞周期チェックポイントの活性化が示唆されたので、現在、各期の制御因子の変化を調べている。</p>		
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	植物の DNA 損傷応答機構の解明		
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大学先端科学研究科	教授
研究協力者	高橋 直紀	同上	助教
	安喜 史織	同上	博士研究員
	紀平 望帆	同上	博士研究員
	辻 幸	同上	M2
	Kar Yee Moo	同上	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	<p>植物はストレスを受けると細胞周期を停止もしくは遅延させることで自身の成長を積極的に抑制する。私達は、植物のストレスに応答した G2 期での細胞周期の停止に、植物特異的な NAC 型転写因子 ANAC044 と ANAC085 が重要な役割を果たしていることを明らかにした (Takahashi <i>et al.</i>, 2019)。そして、ANAC044 と ANAC085 遺伝子は、DNA 損傷ストレスや高温ストレスに応答して発現量が増加すること、ANAC044 および ANAC085 の遺伝子破壊株では、DNA 損傷ストレスや高温ストレスに応答した G2 期での細胞周期停止が起きないことを見出した。さらに、G2 期での細胞周期の停止には、抑制型 MYB3R 転写因子 (Rep-MYB) の安定化による G2/M 遺伝子の発現抑制が重要であることが知られているが、ANAC044 と ANAC085 はストレスに応答して Rep-MYB を安定化することで、G2 期で細胞周期を停止させていることを明らかにした。これらの結果から、様々なストレスシグナルを ANAC044 と ANAC085 が認識して、G2/M 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考えられた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Takahashi, N. et al. (2019) A regulatory module controlling stress-induced cell cycle arrest in <i>Arabidopsis</i> . <i>Elife</i> 8 , e43944.	①/無	①/無
	Yoshiyama, K.O. et al. (2020) SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE 1 acts as a regulator coordinating crosstalk between DNA damage response and immune response in <i>Arabidopsis thaliana</i> . <i>Plant Mol. Biol.</i> 103 , 321-340.	①/無	有/①
	〈学会発表〉		
	高橋直紀、梅田正明「植物のストレスに応答した細胞分裂制御」日本植物学会第 83 回大会、東北大学、2019 年 9 月		
森夏実、高橋直紀、梅田正明「DNA 損傷に応答した ANAC044/085 による G2 期停止機構」第 61 回植物生理学会年会、大阪大学、2020 年 3 月			
Takahashi N, Ogita N, Takahashi T, Taniguchi S, Umeda M. 「ANAC044 and ANAC085 arrest the cell cycle in response to stresses」 International Symposium : Principles of pluripotent stem cells underlying plant vitality、東北大学、2019 年 5 月			

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			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	西 良太郎	東京工科大学応用生物学部応用生物学科	准教授	
研究協力者	勝木 陽子	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	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	<p>本研究では核内構造体の一つであり、転写および、スプライシングに密接に関連した nuclear speckles が DNA 二重鎖切断 (DSB) 修復に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。そのために、nuclear speckles を構成する因子を対象とした siRNA ライブラリーと DSB 修復のうち相同組換え修復 (HR) を定量的に検出する Direct-Repeat GFP アッセイにより、HR に関与する nuclear speckles 因子を複数同定した。これらの因子の多くは転写に寄与しており、転写活性状態と HR の関連が示唆された。さらに、スクリーニングで得られた因子のうち、脱ユビキチン化酵素である USP42 について解析を進め、USP42 は low-complexity domain を介して nuclear speckles へ局在し、この nuclear speckles への局在が HR 促進、とくに DNA-end resection に重要であることを明らかにした。また、USP42 を欠損したヒト細胞は電離放射線に対し高感受性となることを示した。USP42 による HR 促進分子機構を明らかにする目的で、USP42 をベイトとした質量分析により USP42 と相互作用する因子として DNA-RNA ヘリカーゼである DHX9 を同定し、DHX9 が USP42 と同一経路上で HR に機能すること、両者が DSB に伴って発生する DNA-RNA ハイブリッド構造 (R-loop) の解消に促進的に機能することを示した。さらに、HR に重要な役割を果たすタンパク質である BRCA1 の DSB 部位への動員にも USP42 および、DHX9 が必要とされることを見出した。これと一致して BRCA1 のノックダウンにより DSB 発生後の R-loop の解消に遅延が認められた。また、DHX9 と BRCA1 が DNA あるいは RNA 依存的に相互作用することを明らかにした。これらの研究結果は Oncogenesis 誌に発表した。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M and Nishi R, USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9, Oncogenesis, 2020, in press		有/無	有/無
	〈学会発表〉			
	Nishi R, Homologous recombination repair regulated by nuclear speckle factors, 第 8 回群馬大学未来先端研究機構国際シンポジウムサテライトワークショップ、2020 年 2 月 2 日			
松井美咲、逆井良、安倍昌子、木村祐輔、梶田翔暉、鳥居若菜、勝木陽子、石合正道、岩淵邦芳、高田穰、西良太郎, Nuclear Speckles 近傍における相同組換え修復制御機構, 第 37 回染色体ワークショップ・第 18 回核ダイナミクス研究会、2019 年 12 月 23 日				
Nishi R, Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Regulatory mechanism resolving DNA double-strand break induced R-loop, 日本放射線影響学会第 62 回大会、2019 年 11 月 14 日				

	<p>松井美咲、逆井良、安倍昌子、木村祐輔、梶田翔暉、鳥居若菜、勝木陽子、石合正道、岩淵邦芳、高田穰、西良太郎、 Nuclear Speckles 近傍における相同組換え修復制御機構、第 25 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ、2019 年 11 月 11 日</p>
	<p>Nishi R, Matsui M, Kimura Y, Abe M, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Takata M、 Nuclear speckle を介した相同組換え修復制御、第 78 回日本癌学会学術総会、2019 年 9 月 27 日</p>

研究題目	膵β細胞イメージングに関する研究			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	藤本裕之	環境安全保健機構 放射性同位元素総合センター	助教	
研究協力者	藤田直尚	医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学	研修員	
	浜松圭太	医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学	研修員	
	村上隆亮	医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学	研修員	
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	<p>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、我々は、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 IVIS Lumina II および PET, SPECT を用いて評価している。</p>			
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	ストレス応答におけるセントロメアクロマチンの動体解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	須摩 美智子	沖縄科学技術大学院大学 OIST G0 cell unit	研究員
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	DNA 損傷、栄養源枯渇へのストレス応答に置いて、セントロメアクロマチンから CENP-A ヒストンを除去し、セントロメアを不活性化する現象（セントロメア崩壊）が見出されている。本提案では、セントロメア崩壊の分子機序を、主に分裂酵母を用いて解析する。既已取得しているセントロメアクロマチンの維持に異常を来す各種変異体について、そのストレス存在下（DNA 損傷、栄養源枯渇）での CENP-A ヒストンの動体を解析する。特にストレス下でのセントロメア崩壊に異常を示す変異体について、その原因遺伝子を同定し、遺伝子産物の生化学的機能を解析する。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		

研究題目	細胞内代謝の放射線による変動解析			
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	<p>様々なストレスによる DNA 損傷は、細胞の生存に大きく影響するため、細胞は DNA 損傷修復に伴い様々な細胞内ネットワークの再編成を行うことで対応している。本研究では特に代謝ネットワークの再編に着目し放射線照射後の変動を解析している。</p> <p>令和元年度は、代謝ネットワークの変動を解析するため、メタボロームの方法を確立した。今後、これらのオミックスデータを統合し、DNA 損傷応答に関わる細胞内分子ネットワークを抽出し、解析していく予定である。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	Sakurai K, Tomiyama R, Shiraki T, Yonezawa Y. Loosening of Side-Chain Packing Associated with Perturbations in Peripheral Dynamics Induced by the D76N Mutation of β 2-Microglobulin Revealed by Pressure-NMR and Molecular Dynamic Simulations. <i>Biomolecules</i> 9(9) , 491 (2019).		有/無	有/無
			有/無	有/無
	〈学会発表〉			
	第 19 回日本蛋白質科学会年会 第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 2019(神戸国際会議場, 2019 年 6 月 25 日)			
	シンポジウム: タンパク質状態遷移のバイオロジー 講演タイトル: 次元の削減と拡張: 細胞応答性の分子機構			
	第 57 回日本生物物理学会年会(宮崎県・シーガイアコンベンションセンター2019 年 9 月 24 日)			
	シンポジウム: タンパク質のダイナミックレスポンスに関わる未解決問題への挑戦 講演タイトル: 生物学的ネットワークの確率論的変動			
第 91 回日本遺伝学会大会福井大会(福井大学, 2019 年 9 月 13 日)				
シンポジウム: 生物らしさを考慮した遺伝学の新潮流 講演タイトル: 遺伝学的個性の創出: レトロトランスポゾンの覚醒				
第 92 回日本生化学会大会 2019(国立京都国際会館, 2019 年 9 月 20 日)				
シンポジウム: 伝統と革新の生化学 講演タイトル: 個性を考慮したオーム研究				
第 42 回日本分子生物学会年会 2019(福岡国際会議場, 2019 年 12 月 3 日)				
フォーラム: デルブリュックの忘れ物: たゆまぬモデルの更新に向けて 講演タイトル: イントロダクション				

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		
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
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	<p>DNA2 本鎖切断 (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。我々は、低線量率放射線連続照射下では NHEJ の役割がより重要となることを明らかにした。</p> <p>これまでの研究から、低線量連続照射下では、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 の欠損細胞だけでなく、RAD54 と KU70 の 2 重欠損細胞よりも、生存率・増殖率が共に低下することを見出した。今年度はアポトーシス細胞の割合を測定した。0.1 Gy/h の γ 線を連続照射し、アポトーシス細胞の割合を測定した結果、KU70^{-/-}細胞が最も高く、生細胞率の低下がアポトーシスの誘導によることを解明した。</p> <p>また、γ-H2AX を指標として DSB を蓄積した生細胞の割合を検討した。その結果、KU70^{-/-}細胞が最も γ-H2AX 陽性細胞の割合が高いことも確認した。</p> <p>以上から、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、その間にもさらに DSB が蓄積されることにより、アポトーシスが誘導されて生存率が低下することが明らかとなった。</p>		
研究発表	〈学会発表〉		
	<p>Tomita M, Kobayashi J, Utsumi H. Importance of Non-homologous End-joining under low dose-rate γ-ray irradiation condition. ICRR2019 (August 2019, Manchester, UK)</p> <p>Tomita M, Kobayashi J, Otsuka K, Utsumi H. Accumulation of DNA double-strand breaks and importance of Non-homologous End-joining under low dose-rate γ-ray irradiation condition. 日本放射線影響学会第 62 回大会 (2019 年 11 月、京都)</p>		

研究題目	放射線照射後にがん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発		
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
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	<p>放射線照射後に、生物にとって脅威となる DNA 二本鎖切断後が生じてしまうが、速やかに修復される機能が生物に備わっている。しかし、がん抑制遺伝子として知られる 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未だ不明な点が多い。</p> <p>我々はこれまでに RECQL4 欠損細胞を樹立して RECQL4 の機能解析を行ってきた (Kohzaki et al, Carcinogenesis, 2012)。そこで、RECQL4 欠損細胞で理解が進んでいない、エラーが大きい DNA 修復経路の SSA (single-strand annealing) や、Alt-EJ (alternative end-joining) の活性を調べるために、EJ2-GFP ベクターや SA-GFP ベクター (Bhargava et al, Trends Genet, 2016, 32, 566-575) を導入した RECQL4 欠損がん細胞を作製して解析した。興味深いことに、DNA 二本鎖切断後に DNA の末端切除が生じた際に、RECQL4 欠損がん細胞においては、末端切除が大きい SSA が有意に増加する一方で、末端切除が小さい Alt-EJ は有意に減少することが明らかとなった (図 1; Kohzaki et al, Int J Cancer, 2019)。</p> <p>これまでにこのような特徴を示す細胞は報告されていないので、SSA 活性が特異的に亢進する RECQL4 欠損がん細胞の特性を利用することで、将来、エラーが大きい SSA を標的とする有望な抗がん剤の開発が期待される。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Kohzaki M, Ootsuyama A, Sun L, Moritake T, Okazaki R. Human RECQL4 represses the RAD52-mediated single-strand annealing pathway after ionizing radiation or cisplatin treatment. Int J Cancer. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31495919.	有	有

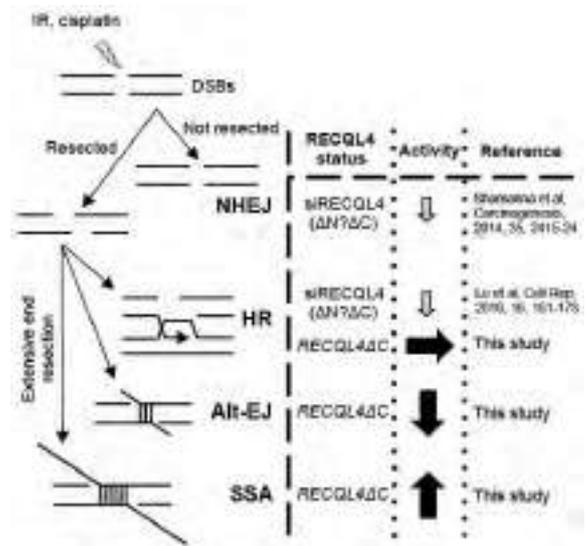


図 1: RECQL4 欠損がん細胞の DNA 修復経路選択特性

	<p>〈学会発表〉</p> <p>1. がん細胞で特異的に活性化する DNA 修復経路を標的とした副作用が少ない治療法の開発、名古屋大学環境医学研究所 2019 年度カンファレンス、2019 年 12 月</p> <p>2. Application to optimized cancer treatment using cancer cells with atypical DNA repair pathway activation after cancer treatments. 第 42 回分子生物学会、福岡、2019 年 12 月</p> <p>3. Low-dose-rate long-term internally exposed C57BL/6 mice suppressed age-related loss of bone status but did not suppress life-shortening and carcinogenesis. 第 62 回放射線影響学会、京都、2019 年 11 月</p> <p>4. 特殊な DNA 修復経路活性化機構を有するがん細胞を用いた新規抗がん剤スクリーニング系の樹立、第 56 回放射線影響懇話会、熊本、2019 年 7 月</p>
--	---

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			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	阿武久美子	広島文教大学・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	<p>ヒト初代培養細胞は一定の分裂回数を超えると不可逆な分裂停止状態の細胞老化に至る。放射線、紫外線、ROSなどのゲノムストレス因子は分裂回数を経ない早期の細胞老化を誘導することが知られている。直鎖状ゲノム DNA の末端にあるテロメア構造は細胞老化の制御因子であると考えられているが、早期細胞老化でのテロメアの挙動はほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、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する。</p> <p>ヒト血管内皮細胞について、放射線生物研究センターの組織培養実験室で放射線、紫外線照射したものと比較するため、近年再注目されているフェルトーシスが早期細胞老化に及ぼす影響を調べるため抗酸化剤（ビタミンC、ビタミンEなど）添加培養、過酸化水素処理したものについて、一定の培養回数ごとの細胞回収を進めている。ゲノムDNA抽出後、テロメアの長さをサザンブロット法等で検討し、並行して蛍光顕微鏡を利用して TRF1, TRF2 などのテロメア DNA 結合タンパク質に対する免疫染色法でテロメア構造への影響を検討することを課題としている。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有／無	有／無
〈学会発表〉				

研究題目	低線量率 ^{137}Cs 線慢性照射が及ぼす PC12 細胞の増殖への影響		
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	<p>我々は既に低線量率 γ 線が細胞分化に抑制的に作用することを見出している。一方で、低線量率の放射線が細胞増殖に関与する MAP キナーゼ系シグナルを活性化することも知られている。これらのことは、低線量率放射線が細胞分化を抑制し、細胞増殖へと誘導する作用を有することを示唆している。しかしながら、その点については十分に解析されていない。本研究では、上記仮説検証のための基礎的情報を得ることを目的として、増殖過程にある細胞の DNA 損傷修復シグナルに対する低線量率 γ 線の慢性照射の影響を調査した。</p> <p>PC12 細胞に上皮性増殖因子 (EGF) を添加後、^{137}Cs 密封線源 (10 kBq) を培養皿の裏底にセットし、1~3 日後の細胞を解析した。細胞接着面における線量率を測定したところ、180.5 mSv/年 (低線量率照射) に相当していた。照射終了後に細胞を回収して細胞周期への影響を MUSE セルアナライザー (Luminex Japan) にて解析し、さらに DNA 損傷修復シグナルの活性化状況をウエスタンブロッティングにて調査した。</p> <p>EGF 刺激した PC12 細胞の細胞周期を観察したところ、EGF の添加は、G0/G1 期および G2/M 期の細胞割合を各々わずかに減少および増加させていた。これに対して、低線量率照射は、これらの EGF による効果を抑制した。次に、この増殖シグナルが亢進された細胞において、広範囲の DNA 損傷修復シグナルの指標となる Rad17 のリン酸化を観察したところ、低線量率照射により増加することが明らかになった。また、DNA の 2 本鎖切断の指標となる H2AX のリン酸化状況を観察したところ、照射による変化はほとんど認められなかった。</p> <p>以上の結果は、本研究で設定した極めて低い線量率の照射によってもわずかながら DNA 損傷修復シグナルが応答することを示唆している。さらに、そのことが増殖過程にある細胞の増殖シグナルの抑制につながっているという可能性も想起される。今後、メカニズムの詳細についてさらなる検討が必要である。</p>		
研究発表	〈学会発表〉		
	<p>大城 萌南、小田原 一樹、内山 祥吾、大川 将輝、鈴木 茜、小林 芳子、梅田 知伸、鈴木 崇彦、加藤 真介</p> <p>細胞周期に及ぼす低線量率 ^{137}Cs 線の慢性照射影響. 日本薬学会 第 140 年会 2020 年 3 月 26 日</p>		

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			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	田代 聡	広島大学・原爆放射線医科学研究所	教授	
研究協力者	孫 継英	広島大学・原爆放射線医科学研究所	准教授	
	堀越 保則	広島大学・原爆放射線医科学研究所	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	<p>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。</p> <p>MS 解析およびウェスタンブロット解析を用いて、RAD51 複合体の構成因子は同定している。これらの情報を元に RAD51 フォーカス形成における複合体構成因子の役割を解析し、RAD51 フォーカス形成の分子機構の解明に取り組んでいる。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	Shi L, Sun J, Kinomura A, Fukuto A, Horikoshi Y, Tashiro S. Matr3 promotes homologous recombinational repair by regulation of RAD51. J Biochem. 2019 Oct; 166(4): 343–351		有 無	有 無
			有 無	有 無
	〈学会発表〉			
	“Recent advances and clinical application of biological dosimetry” IAEA STS テクニカルミーティング(Technical Meeting on Communication on Low-Dose Radiation - the Role of Science, Technology and Society) 発表 田代聡 (2019年5月29日)			
	“Chromosome dynamics in DNA repair” 「ゲノム修復の染色体動態」第78回日本癌学会 発表 田代聡 (2019年9月27日)			
	“Recent advances and clinical applications of biological dosimetry” the 3th isRTB@Suzhou 国際シンポジウム 発表 田代聡 (2019年11月30日)			
“Homologous pairing during recombinational DNA repair take place within distinctive nuclear compartment” EMBO Workshop Chromatin and Epigenetics ポスター発表 堀越保則 (2019年5月2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11回光塾 ポスター講演 堀越保則 (2019年11月12日)				

研究題目	低線量・低線量率放射線生物影響における DNA 二重鎖切断修復機構の役割の解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	松本 義久	東京工業大学・科学技術創成研究院	准教授
研究協力者	島田 幹男	東京工業大学・科学技術創成研究院	助教
	土屋 尚代	東京工業大学・環境・社会理工学院	大学院生(博士)
	今村 力也	東京工業大学・環境・社会理工学院	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 (現・国際医療福祉大学 成田保健医療学部 教授)	准教授
研究概要	<p>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)が重要な役割を担う。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が、DNA-PKcs 遺伝子欠損細胞は正常細胞と同様に低線量率放射線より高線量率放射線に対して高い感受性を示す結果が得られている。本年度は、H30 年度から行っている Ku86 遺伝子欠損細胞の照射実験を繰り返し、Ku86 遺伝子欠損細胞では正常細胞に比べて線量率効果は小さいものの、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いという結果を得た。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関与が考えられることから、細胞周期の解析を計画している。また、低線量率放射線照射においては、照射時間が1~2日に及ぶことから、その間の細胞分裂を考慮する必要があり、これについては上記の細胞周期解析に加え、数理モデルを用いた解析も計画している。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	<p>Hisayo Tsuchiya, Kaima Tsukada, Mikio Shimada, Junya Kobayashi, Yoshihisa Matsumoto. Involvement of Ku protein in the dose rate effect. (土屋 尚代, 塚田 海馬, 島田 幹男, 小林 純也, 松本 義久. 線量率効果における Ku タンパク質の関与.) 日本放射線影響学会第62回大会, 令和元年11月14-16日, 京都大学吉田キャンパス(京都), P1-30.</p> <p>○Hisayo Tsuchiya, Kaima Tsukada, Mikio Shimada, Junya Kobayashi, Yoshihisa Matsumoto. DNA double-strand break repair function for low dose-rate radiation and Dose-Rate/Inverse-Dose-Rate Effect. The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM) and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS), 18-20 November 2019, Hitotsubashi Hall (Tokyo), P-38 (Poster).</p> <p>○松本 義久. DNA 二重鎖切断の認識・修復の分子機構からがん放射線治療へ. 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会, 令和元年11月21-23日, 名古屋国際会議場(名古屋), シンポジウム S2-3 (指定演題).</p>		

研究題目	ヒト樹状細胞の機能解析		
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	医学部附属病院 血液内科	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	<p>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の増殖を促進することから、レナリドミドの CD1c 陽性 DC に対する作用は、T 細胞の 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。</p>		
研究発表	<論文発表>	査読	謝辞
	Yamamoto K, Kitawaki T, Sugimoto N, Fujita H, Kawase Y, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Anti-inflammatory modulation of human myeloid-derived dendritic cell subsets by lenalidomide. Immunol Lett. 2019 Jul; 211:41-48. doi:10.1016/j.imlet.2019.05.012.	有	無

研究題目	エクソソームがかかわる骨転移指向性の解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	赤松 秀輔	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科	講師
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	大学院生
	酒谷 徹	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科	大学院生
	砂田 拓郎	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科	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	<p>骨転移指向性を持つ腎癌細胞が分泌するエクソソームが腎癌の骨転移ニッチの形成においてどのような役割を果たしているかを解明することを目的とし本研究を行っている。</p> <p>まず腎癌細胞株 7860 をヌードマウス脛骨に注入し、発育してきた腫瘍を再び培養化した細胞(7860T1)を左心室へ注入し主に後肢への骨転移が増加することを確認した。この細胞株の培養上清から超遠心分離法を用いて回収したエクソソームが、親株のそれと比較して後肢へ集積しやすいことを蛍光標識にて確認、さらに後肢の骨髄での血管構造の増生も確認している。</p> <p>現在、エクソソームで前処理したマウスで左心室注射後、骨への転移が増加するか、また骨髄での血管新生のメカニズムを探求している。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武藤 誠	京都大学医学研究科	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
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	<p>我々は大腸がんの新たな治療戦略を確立するため、患者由来大腸がん幹細胞スフェロイド (PDS)を用いた薬剤選択方法の開発を行ってきた。その成果と計画性が認められ、医学部附属病院臨床研究総合センター（現・先端医療研究開発機構）の流動プロジェクトに採択された（2019年10月～）。</p> <p>共同利用研究の計画通り、リンフェラーゼを発現させた PDS を免疫不全マウスに移植し、その動態を <i>in vivo</i> で解析した。まず予備実験として ChemiDoc XRS+を用いて腫瘍を調べたところ、リンフェラーゼ活性が検出された。更に IVIS (Lumina II)を用いて、経時的に腫瘍が拡大する様子も観察された。すなわち、移植されたがん幹細胞が生着し、そこで拡大したことが示され、<i>in vivo</i> の腫瘍径を経時的に定量化することが可能となった。現在この実験系を用いて、腫瘍悪性化進展のモニタリングを試みている。</p> <p>今後、これらの方法を発展させることで、<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。</p>		

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			
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	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	<p>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 鎖を唯一形成することが出来る E3 リガーゼ LUBAC に着目し、M1 鎖依存的なシグナル伝達機構及び細胞死コントロールが腫瘍形成時に果たす役割を解明することを最終的な目標とする。</p> <p>共同利用研究においては、医学研究科附属動物実験施設に設置してある In vivo 光イメージング装置 (IVIS Lumina II) を利用させて頂き、ルシフェラーゼを予め発現させたマウス腫瘍細胞株を用いた担癌マウスを作成し、その腫瘍進展過程を評価した。LUBAC の欠損により、腫瘍進展の遅延が顕著に認められたことから、in vivo における腫瘍内 LUBAC 機能の評価に重要な知見を見出すことができた。しかしながら更なる解析が必要であることから、以上の結果を用いた論文発表及び学会発表を行うには至っていない。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有/無	有/無
	〈学会発表〉			

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		
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	<p>本研究の目的は、既に作製した 6 種類の遺伝子改変 HCT116 細胞をヌードマウスに移植し、形成した腫瘍サイズを比べることによって、遺伝子欠損による腫瘍抑制効果が観察されるかを調べることである。</p> <p>IRE1a-KO 細胞株 ①に存在する puromycin 耐性遺伝子を LoxP recombination 方法により取り除くため、transfection-recloning-selection して得られたのが細胞株 ②である。細胞株 ②を親株として、さらに ATF6a 遺伝子を knock down して得られたのが細胞株 ③である。</p> <p>0.5M (million)あるいは 1M の細胞数を移植した場合、ネガティブコントロールと考えた細胞株 ②において野生型細胞と同様な腫瘍形成が見られた。また、細胞株 ③においても野生型細胞との顕著な差は見られなかった。</p> <p>細胞数を 5M に増やして移植した結果、細胞株 ③では野生型に比べ、形成した腫瘍サイズに有意差が見られた。再現性を取るため、同じ数の細胞数で実験を繰り返した結果、細胞 ③に見られた腫瘍抑制効果を再現できた。</p> <p>細胞株 ②と細胞株 ③では、細胞株 ①に比べて細胞増殖が顕著に遅くなっていたが、16 dpi (day past injection) までの腫瘍形成には顕著な差が見られなかったことから、野生型細胞と比べ、細胞株 ③に見られた腫瘍抑制効果は細胞 growth ability の差による結果ではないと判断した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		

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			
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	<p>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、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。</p> <p>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。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	Masuda, Y., Saeki, Y., Arai, N., Kawai, H., Kukimoto, I., Tanaka, K., Masutani, C. Stepwise multi-polyubiquitination of p53 by the E6AP-E6 ubiquitin ligase complex. <i>J. Biol. Chem.</i> 2019. Oct 11;294(41):14860-14875.		有	無
	Masuda Y, Masutani C. Spatiotemporal regulation of PCNA ubiquitination in damage tolerance pathways. <i>Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.</i> , 2019; 54(5):418-442. (Review)		有	無
			有/無	有/無
			有/無	有/無
	〈学会発表〉			
Kanao R, Song H, Masuda Y, Masutani C. Analysis of the regulation mechanism of human DNA polymerase eta via its PCNA interacting protein (PIP) boxes. 日本放射線影響学会第 62 回大会, 2019.11. (京都)				
金尾梨絵、益谷央豪. ヒト細胞における PCNA の翻訳後修飾で制御される新規 DNA 損傷トレランスの解析. 第 25 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ 2019.11. (奈良)				

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		
研究代表者	氏名	所属	職名
	阪上-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	<p>宇宙空間は微小重力環境であり、長期宇宙滞在を実現するためには、宇宙放射線のみならず地球とは異なる微小重力環境との複合影響を明らかにしリスクを正しく評価する必要がある。ここでは2018年度に引き続き、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を明らかにすることを目的とする。</p> <p>2019年度は、細胞周期の間期(G1,S,G2)を3色で識別するFucci(CA)の安定発現ヒト細胞株を用いて、放射線照射後すぐにLCV顕微鏡(CO2インキュベーターを基本とした蛍光顕微鏡)にセットし、細胞のふるまいについて3日間連続で観察する実験系の構築を行った。がん細胞株と正常細胞株について、放射線では、γ線(1 Gy, 3 Gy, 10 Gy)照射を、平行して理研サイクロトロンで、重粒子線(C, Ar)(1 Gy, 3 Gy, 10 Gy)の照射を行った。照射後の細胞周期情報と、細胞核の面積情報などについて解析を進め、がん細胞と正常細胞との応答性の違いや、各放射線のドーズに応答した反応パターンの違いなどについて描出を進めている。将来的に、疑似宇宙放射線と疑似微小重力との複合影響を可視化する実験系へと発展させていきたい。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Furukawa S, Nagamatsu A, Neno M, Fujimori A, Kakinuma S, Katsube T, Wang B, Tsuruoka C, Shirai T, Nakamura AJ, <u>Sakaue-Sawano A</u> , Miyawaki A, Harada H, Kobayashi M, <u>Kobayashi J</u> , Kunieda T, Funayama T, Suzuki M, Miyamoto T, Hidema J, Yoshida Y, <u>Takahashi A</u> . Space Radiation Biology for "Living in Space". <i>Biomed Res Int</i> . 2020:4703286. 2020.	有	有
	〈学会発表〉		
	日本宇宙生物科学会 第33回大会 2019年9月 千葉市文化センター 疑似宇宙環境における基本的生命現象の可視化 <u>阪上-沢野 朝子</u> 、宮脇 敦史		
	第10回国際放射線神経生物学会大会 2020年3月 東京大学 山上会館 細胞の個性を理解するための技術開発 Observing heterogeneity in cell society Asako Sakaue-Sawano, Atsushi Miyawaki *新型コロナウイルス感染症対策として、紙面発表に変更		

研究題目	pH 応答性色素含有造影剤の開発と評価		
研究代表者	氏名	所属	
	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	<p>腫瘍組織は、正常組織と比較し pH が低いことが知られる。我々は、近赤外色素造影剤インドシアニングリーンを化学修飾し、中性では発光しないが pH 5~6 程度で発光する turn-on 型発光プローブを開発した。しかし、水溶性に乏しく、腫瘍集積性を持たない。そこで本研究では、血管新生に関わる腫瘍細胞表面受容体に特異的に結合する環状ペプチドと pH 応答性発光プローブとの複合体合成を検討した。</p> <p>弱酸性環境 (pH 5~6) において光および光音響波を発するようになる機能性色素に化学修飾を行い、カルボキシ基を持つ色素を開発した。ここに環状ペプチドに含まれるリシンの側鎖アミノ基を縮合し、環状ペプチド-pH 応答性色素複合体を合成した。複合体は期待通り中性で発光しないが、弱酸性環境に反応し発光する。また、弱酸性環境において集積し、光音響波を発するようになることを見出した。共同研究によりマウスを用いた腫瘍造影剤としての性能評価を進めている。</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>図 1. (a) 開発した pH 応答性色素 dye の構造と(b),(c) その pH 応答性。</p>		
研究発表	〈学会発表〉		
	「Development of pH-Instructed Self-assemblies Based on NIR Cyanine Dye as Photoacoustic Sensors」 ○Huiying Mu, Kouki Tanaka, Masahiro Oe, Kentaro Kojima, <u>Koji Miki</u> , and Kouichi Ohe 【ポスター発表 PB-25】 May/23 rd ~24 th /2019, 第 14 回日本分子イメージング学会総会・学術集会, 北海道立道民活動センターかでの 2.7 (北海道)		
	「pH応答性腫瘍ターゲティングプローブを用いる蛍光および光音響イメージング」 ○穆慧瑩・ <u>三木康嗣</u> ・麻植雅裕・大江浩一 【ポスター発表 1P-081】 Sep/4 th -6 th /2019, 第 13 回バイオ関連化学シンポジウム, 東北大学 (仙台)		
「Stimuli-Responsive Photoluminescent Dyes for Tumor Detection」 <u>Koji Miki</u> , 【invited talk】 Mar/5 th /2020, The 6th International Symposium toward the Future of Advanced Researchers in Shizuoka University (ISFAR-SU 2020), 静岡大学 (静岡)			

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		
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	博士1年
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	<p>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。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、異なる年齢のヒト由来線維芽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。</p> <p>昨年度までの研究から、若齢由来細胞と比較して老齢由来細胞では慢性照射後の DNA 損傷レベルが長時間残存している傾向が見られたことから、本年度は引き続き個体年齢と低線量率放射線被ばくに対する DNA 損傷修復能力の関係性を明確にするための実験を継続して行った。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。</p> <p>その結果、データのばらつきはやや高いものの、若齢由来細胞よりも老齢由来細胞で DNA 損傷レベルが高く維持されており、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が確認された (図 1)。このことは、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おり、低線量率放射線被ばくに対する生物影響リスクが高いことを示唆している。</p>		
	<p style="text-align: center;">n=2, error bars: SD.</p>		
	<p>図 1. 低線量率慢性照射後のγ-H2AX focus 数</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	該当なし	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	該当なし		

研究題目	ノンコーディング RNA TUG1 と TUG1 結合因子によるゲノム安定性維持機構の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	飯島健太	名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学	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	<p>当研究室では多種の腫瘍細胞の生存に必要な長鎖非翻訳 RNA として TUG1 (taurine-upregulated gene 1) を同定し、近年の研究で TUG1 の発現抑制により DNA 損傷が強く誘導されることを明らかにした。また TUG1 が S 期の DNA 損傷応答へ関与することが示唆されたことから、同因子の DNA 損傷修復への関与を明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず、相同組換え修復 (HR) レポーターを組み込んだ U2OS 細胞を用いて、TUG1 発現抑制下での HR 効率を測定した。その結果、TUG1 発現抑制下では HR 効率の顕著な減少が観察され、これは TUG1 発現抑制により惹起される RPA タンパク質のクロマチン結合能の低下に起因することが示唆された。また μ-irradiation で誘導した DNA 二本鎖切断トラック上への DNA 損傷修復タンパク質の動態を TUG1 発現抑制下において解析した結果、53BP1 の集積に異常が認められた。TUG1 による RPA の制御機構については現在論文投稿中であり、今後 53BP1 を含めた DNA 損傷修復タンパク質の TUG1、および他の長鎖非翻訳 RNA による制御機構について解析を進めてゆく。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	なし	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	Kenta Iijima, Keiko Shinjo, Yutaka Kondo, lncRNA TUG1 plays roles in S-phase progression, 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019 年 9 月, 京都		
	Kenta Iijima, Miho Suzuki, Keisuke Katsushima, Keiko Shinjo, Yutaka Kondo, Long non-coding RNA TUG1 safeguards genomic integrity. 10th international symposium on DNA Damage Response & Human Disease (isDDRHD-2019), 2019 年 11 月, 深セン (中国)		
	Kenta Iijima, Miho Suzuki, Keisuke Katsushima, Keiko Shinjo, Yutaka Kondo, Long non-coding RNA TUG1 plays role in maintenance of genomic stability, 日本放射線影響学会 第 62 回大会, 2019 年 11 月, 京都		

研究題目	泌尿器癌における低酸素環境に関わる予後マーカーの探索		
研究代表者	氏名	所属	職名
	赤松秀輔	泌尿器科学教室	講師
研究協力者	灰谷崇夫	泌尿器科学教室	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	<p>泌尿器癌、特に腎癌においては予後を予測するマーカーは知られていない。一方、低酸素を示すマーカーは各種の癌で予後と相関することが知られているため、腎癌において、低酸素環境下で変化する因子を探索し、低酸素環境下で実験を行うことで、同定された因子の制御機構と機能を解析することが必要である。</p> <p>本研究の中で、我々は腎癌細胞株を低酸素環境下で処理した場合に、著明に発現レベルが減少する新規遺伝子を見出した。これは細胞周期を正に制御することが知られており、我々の実験においてもこの遺伝子の発現を変化させることで、細胞周期に影響することが確認された。低酸素環境下でこの遺伝子の発現が減少することの機能的意義を解析することで、低酸素刺激に対する細胞の適応応答の理解につながることを期待される。また、当該遺伝子を予後予測マーカーとして活用できるか否かを検証することが可能となる。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	灰谷崇夫, 小林稔, 子安翔, 原田浩; 第17回がんとハイポキシア研究会, 大阪市立大学医学部学舎, 2019/11/17		

研究題目	ゲノム編集を可能とする DNA 修復機構		
研究代表者	氏名	所属	職名
	中田慎一郎	大阪大学 高等共創研究院	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	CRISPR/Cas システムの登場により、哺乳類細胞において、ゲノムを書き換えるゲノム編集が容易となった。この手法を応用すれば、遺伝性難治疾患の治療への応用も見えてくる。しかし、この技術を用いた場合、DNA2 本鎖切断に起因する挿入・欠失変異がオンターゲット・オフターゲットに高頻度で発生するため、医療応用に当たっては慎重な検討が必要である。我々は、DNA2 本鎖切断を用いず、また、ランダムインテグレーションによるゲノム変異の原因となる exogenous DNA を全く用いない新しい遺伝子修正法を開発した。Cas9 により遺伝子ノックアウト細胞を作成し、この新規遺伝子修正には DNA 修復因子の FACTRX が関与することを明らかにした。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Morisaka H, Yoshimi K, Okuzaki Y, Gee P, Kunihiro Y, Sonpho E, Xu H, Sasakawa N, Naito Y, Nakada S, Yamamoto T, Sano S, Hotta A, Takeda J, Mashimo T. CRISPR-Cas3 induces broad and unidirectional genome editing in human cells. Nature Communications. 2019, 10(1), 5302, doi: 10.1038/s41467-019-13226-x.	有	無
	Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Katoh K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg M, Ogi T. Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair. Cell. 2020, 180(6), 1228-1244, doi:10.1016/j.cell.2020.02.010.	有	無
	kagawa R, Trinh HT, Saha LK, Tsuda M, Hirota K, Yamada S, Shibata A, Kanemaki MT, Nakada S, Takeda S, Sasanuma H. UBC13-Mediated Ubiquitin Signaling Promotes Removal of Blocking Adducts from DNA Double-Strand Breaks. iScience. 2020, 23(4), 101027, doi: 10.1016/j.isci.2020.101027.	有	無
	Akagawa R, Trinh HT, Saha LK, Tsuda M, Hirota K, Yamada S, Shibata A, Kanemaki MT, Nakada S, Takeda S, Sasanuma H. TDP2 suppresses genomic instability induced by androgens in the epithelial cells of prostate glands. Genes to Cells. 2020, in press, doi: 10.1111/gtc.12770.	有	無
〈学会発表〉			

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			
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・ゲノム維持機構学分野	講師	
研究概要	<p>真核細胞は、世代を超えて遺伝情報を安定に維持してゆくために、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し、染色体 DNA を過不足無く正確に複製するための巧妙な仕組みを持つ。この制御機構の破綻により、即座にゲノムの不安定化に繋がる。しかしながらなぜゲノム不安定化するのは依然不明である。ゲノム不安定化細胞がどのような過程を経て出現するのかを経時的観察系を構築することで、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本共同研究では目指している。</p> <p>申請者らの独自の手法である細胞周期 G1 期において時期尚早な DNA 複製を誘導する系を用いている。強制的に複製を誘導した細胞を In CELL Analyzer において経時的観察を行う予定である。現在、所内受け入れ研究者の古谷の方で、In CELL Analyzer の下で生きたまま酵母細胞を培養するための寒天包埋系を構築中である。昨年度は培養時の条件等の設定のための助言、議論を主に行い、そのほか実験系の調整のための議論を電話、メール等を介して重点的に行なった。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
			有／無	有／無
〈学会発表〉				

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のリン酸化制御		
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	D1
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	<p>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。申請者は、ヒストン修飾の生細胞イメージングシステムを開発し、最近、H2AX のリン酸化の生細胞解析も可能になった。現在、ATM 正常型細胞や ATM 欠損細胞を用いて、レーザー損傷に伴う H2AX リン酸化のキネティクスを解析中である。本研究課題は、最終的に X 線やγ線による損傷時の H2AX リン酸化のキネティクスを解明することを目指した。リン酸化 H2AX を特異的に認識する抗体から蛍光標識抗原結合断片 (Fab) を調製し、細胞へ導入した後、細胞に損傷を与え、Fab の動態を追跡した。局所レーザー照射により DNA 損傷を誘導したところ、ATM の有無に関わらず、速やかに Fab が損傷部位に集積し、ゆっくりと損傷部位から解離した。一方、neocarzinostatin 処理により損傷を誘導し、長時間観察を行った結果、ATM の有無で若干のキネティクスの差が見られた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	Hiroshi Kimura. Towards integrating live cell imaging and epigenomics in the same cells. 第4回定量生命科学研究所シンポジウム, 東京, 2019.9.19		
	木村 宏. ヘテロクロマチンのダイナミクス. 平成 31 年度遺伝研研究会「クロマチン・細胞核の形成とダイナミクスによるゲノム制御」, 三島, 2019.10.17		

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		
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
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	<p>放射線不安では、特に、子孫への遺伝的影響や放射線の晩発性の身体的影響である発がんが懸念されており、科学的根拠に基づく放射線リスク評価が求められている。我々は放射線発がんの機序を解明するために、放射線による酸化ストレスとがん細胞と周辺部の細胞の相互作用（がんの微小環境）の役割に着目して解析を進めている。放射線による酸化ストレスは、エネルギー産生の過程で副産物としてミトコンドリアから発生する活性酸素が関与している。ヒト培養細胞を用いた解析により、活性酸素はトランスフォーミング増殖因子-β (TGFβ) シグナル経路を活性化して下流の α-平滑筋アクチン(α-SMA)の発現を誘導し、がん関連線維芽細胞 (CAF) の形成に関与することを明らかにした。さらに、細胞内の抗酸化物質グルタチオンを増加させる N-アセチルシステインを事前処理すると、放射線による活性酸素量の増加、TGFβ シグナル経路の活性化による α-SMA の発現誘導が起こらず、CAF の形成が抑制されることを明らかにした (Molecular Cancer research 2018; 16(11), 1676-1686)。</p> <p>放射線が誘導する活性酸素は発生源のミトコンドリアに損傷を誘導し、ミトコンドリアの分解を促進する。培養細胞だけでなく全身照射したマウスの血液細胞でもミトコンドリア損傷は観察され、抗酸化剤エピカテキンは放射線によるミトコンドリア傷害に対して防護効果を持つことを明らかにした (The FASEB J 2019; 33 (6), 6867-6876)。</p> <p>本研究の成果は、新しい放射線防護体系の基盤確立に貢献するだけでなく、放射線発がんの機序解明の一端となりうる。低線量・低線量率放射線発がんリスクを評価し、しきい値の有無や線量率効果などの放射線発がんの課題の解明が期待される。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Shimura T, Koyama M, Aono D, Kunugita N. Epicatechin as a promising agent to countermeasure radiation exposure by mitigating mitochondrial damage in human fibroblasts and mouse hematopoietic cells. The FASEB J 2019; 33 (6), 6867-6876	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
〈学会発表〉	Shimura T , Koyama M, Aono D, Kunugita N. Epicatechin as a promising agent to countermeasure radiation exposure by mitigating mitochondrial damage in human fibroblasts and mouse hematopoietic cells. 日本放射線影響学会第 62 回; 2019, 11. P112		

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			
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	<p>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。</p> <p>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。本年度は、その構成因子の検証をすすめ、新規 NRF2 相互作用因子を同定した。その機能的重要性の検証を行っている。</p>			
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	細胞周期や DNA 損傷修復時におけるポリリン酸代謝酵素の生理的役割の探求		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武田鋼二郎	甲南大学理工学部	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	<p>ポリリン酸 (PolyP) は無機リン酸が直鎖状に数十から数百結合した高分子であり、原核生物からヒトを含む高等真核生物の体内に存在する。リン酸の貯蔵、血液の凝固、がんの転移、エネルギー代謝などへの PolyP の関与が報告されているものの、生理機能が十分に理解されているとは言えない。本研究では、分裂酵母をモデル生物として使用し、PolyP の生理機能、特に細胞増殖やゲノム安定性における機能に焦点し研究を行う。2019 年度は、PolyP 合成酵素 <i>Vtc4</i>($\Delta vtc4$) や PolyP 分解酵素 <i>Ppn1</i>, <i>Ppn2</i>, <i>Ppx1</i>($\Delta ppn1\Delta ppn2\Delta ppx1$) など関連遺伝子の破壊株を用いて、それらの genotoxin に対する感受性や、様々な栄養条件下での細胞増殖能を検討した。これまでのところ、genotoxin に関しては、特筆すべき結果は得られていない。一方、培養液からリン酸源を除去したのちの細胞増殖を解析すると、$\Delta vtc4$ や $\Delta ppn1\Delta ppn2\Delta ppx1$ では、野生株と比べ、リン酸除去後に細胞増殖が早期に停止することが明らかとなった。今後は、リン酸源除去後の TORC1 活性や、ポリリン酸量の影響などに注目して研究を続けていく予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読
			謝辞
			有/無
			有/無
	〈学会発表〉		
	<p>澤田 尚哉、上野 菜里、武田 鋼二郎 分裂酵母の経時寿命維持におけるポリリン酸量制御の重要性 第 8 回 TOR 研究会、2019</p>		
<p>Kojiro Takeda SPX-RING ubiquitin ligase Pqr1 regulates intracellular levels of phosphate and polyphosphate, ensuring proper autophagic proteolysis 10th International Fission Yeast Meeting, 2019</p>			
<p>澤田尚哉、上野菜里、太田圭佑、紙谷竜馬、羽原ひな、興梶佑里香、武田鋼二郎 分裂酵母の経時寿命維持におけるポリリン酸制御の重要性 酵母遺伝学フォーラム 第 52 回研究報告会、2019</p>			
<p>澤田尚哉、上野菜里、神崎さやか、武田鋼二郎 リン酸取り込み制御に関わる E3 リガーゼ Pqr1 欠損が引き起こすオートファジー依存 的タンパク質分解異常 第 4 2 回 日本分子生物学会年会、2019</p>			

研究題目	ヒトオプシンの細胞内ダイナミクス解析系の構築			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	小柳光正	大阪市立大学・大学院理学研究科	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・ゲノム維持機構学分野	講師	
研究概要	<p>オプシンは光受容タンパク質であり、細胞膜に存在することでGタンパク質を介して、光刺激を細胞内シグナルへと変換させる働きを持つ。オプシンは細胞膜上での局在および光シグナル変換が動的に制御を受けることが予想されている。しかしながらその動態の理解は全く進んでいない。我々は様々なオプシンの同定に成功していることから、それらのオプシンタンパク質を培養細胞膜上に発現させたのち、各種レーザーを細胞の局所に照射し、オプシンがレーザーによる刺激を受けたのち、どのように振る舞うか検討することを計画している。昨年度はレーザー照射実験の準備期間に充てている。実際の実験ではHeLa細胞を用い、GFPを付加したヒトオプシンおよびmCherryを付加したヒトGタンパク質を強制発現させる予定である。実験に用いるオプシンとしてはヒトの視覚を担うオプシンに加え、視覚以外の生理機能に関わる、OPN3, OPN4, OPN5およびPeropsinを用いる予定である。所内連絡者である、古谷寛治講師と電話とメールを介して相談し、発現ベクターへのクローニングなど準備を計画した。現在、実際の実験に向けての計画を相談しているところである。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	謝辞
	Tomoka Saito, Mitsumasa Koyanagi*, Tomohiro Sugihara, Takashi Nagata, Kentaro Arikawa, Akihisa Terakita*, Zoological Letters 2019, 5, 35		有/無	有/無
	Ryota Matsuo*, Mitsumasa Koyanagi, Akane Nagata, Yuko Matsuo, Journal of Comparative Neurology 2019, 527, 3073-3086		有/無	有/無
	Takashi Nagata, Mitsumasa Koyanagi, Hisao Tsukamoto, Eshita Mutt, Gebhard F.X. Schertler, Xavier Deupi, Akihisa Terakita*, Communications Biology 2019, 2, 180		有/無	有/無
	David Ehrenberg, Niranjana Varma, Xavier Deupi, Mitsumasa Koyanagi, Akihisa Terakita, Gebhard F.X. Schertler*, Joachim Heberle*, Elena Lesca*, Biophysical Journal 2019, 116, 1248-1258		有/無	有/無
	〈学会発表〉			
	Mitsumasa Koyanagi: Light regulation of cell responses by animal rhodopsins, 9th Asia and Oceania Conference on Photobiology 2019 September, Qingdao, China (招待講演)			
	小柳 光正: 動物の双安定型ロドプシンを用いた細胞内シグナル伝達の光操作, 日本動物学会第90回大会 2019年9月 大阪 (招待講演)			
	小柳 光正: 動物の双安定型ロドプシンを用いたGPCRシグナル伝達の光操作, Promega Dynamic Connection 2019年12月 福岡 (招待講演)			
	Tomoka Saito, Mitsumasa Koyanagi, Tomohiro Sugihara, Takashi Nagata, Kentaro Arikawa, Akihisa Terakita: Spectral tuning in butterfly long wavelength-sensitive visual opsins, FASEB SRC The Biology & Chemistry of Vision 2019 June, Colorado, USA			

研究題目	出芽酵母における specDNA 発現解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	飯田 哲史	東京大学定量生命科学研究所	助教
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・ゲノム維持機構学分野	講師
研究概要	<p>特定の染色体領域から DNA 断片が生成することを出芽酵母の研究から見出した。この DNA を新たに specDNA と名付けた。specDNA の生成メカニズムを追求する目的で、昨年度の本研究課題では、ゲノム DNA 損傷ストレスに注目し、染色体外 DNA として発現する specDNA の量が放射線照射というストレスに対してどのように変化するかを検討した。栄養培地における対数増殖期、定常期にある出芽酵母の培養液に対し、ガンマ線照射後、経時的に酵母細胞をサンプリングした。ガンマ線照射は放射線生物研究センターのガンマ線照射装置を用いた。全 DNA を調製し、specDNA 量の変化を解析しているところである。specDNA 蓄積量をサザンブロット解析により検出・定量を試みる予定である。</p> <p>また、昨年度は放射線生物研究センターにて議論および、セミナーにて「ゲノムの記憶? <i>S. cerevisiae</i> が適正なりボゾーム遺伝子のコピー数を維持する分子機構」のタイトルでセミナー講演をセミナー室にて行ない、多くのフィードバックを得ることができた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	*Tetsushi Iida, *Takehiko Kobayasshi, How Do Cells Count Multi-Copy Genes?: "Musical Chair" Model for Preserving the Number of rDNA Copies., Current Genetics, 2019, 65, 883-885	①/無	有/②
		有/無	有/無
〈学会発表〉			
○ <u>飯田哲史</u> “出芽酵母 <i>S. cerevisiae</i> が持つゲノムの記憶の分子機構” 第 197 回 酵母細胞研究会例会 (2019 年 11 月) 埼玉県・和光市			
○ <u>飯田哲史</u> “ <i>S. cerevisiae</i> におけるリボゾーム RNA 遺伝子の適正なコピー数を維持する機構” 日本遺伝学会第 91 回 大会 (2019 年 9 月) 福井県・福井市			
○ <u>飯田哲史</u> “ <i>S. cerevisiae</i> の SIR2 遺伝子領域における新規遺伝子とその機能” 第 52 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 (2019 年 9 月) 静岡県・静岡市			

研究題目	DNA ダメージと染色体の維持機構の研究			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	三澤 計治	関西医科大学附属生命医学研究所	講師	
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・ゲノム維持機構学分野	講師	
研究概要	<p>ガン細胞においては、しばしば、染色体の転座や欠失が観察される。このような染色体の変化は、DNA に加えられたダメージが一因である。本研究では DNA 配列を比較し、統計学手法を駆使し、DNA ダメージと染色体の変化を統計学的に検討する。それにより DNA ダメージが染色体の維持にどのような影響を与え、具体的にどのような変化が起こるのかを調べる。</p> <p>データベース上から得られたゲノム DNA 配列をコンピュータ上で比較し、染色体の変化を検出することを計画している。その後、祖先状態を推定し、配列の変化量を定量する。それにより DNA ダメージの染色体変化の影響を推定する。昨年度は所内連絡者の古谷寛治と議論が主であった。具体的なデータベース等とがん組織等の検討をしているところである。次年度からは具体的な解析を予定しており、将来的には γ 線照射したサンプルを元に実験的なデータを用いることも検討する予定である。</p>			
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	放射線遠達効果とそれに影響を及ぼす因子に関するマウス動物実験モデルの確立		
研究代表者	氏名	所属	職名
	大橋 真也	京都大学 腫瘍薬物治療学	助教
研究協力者	齋藤 伴樹	京都大学 腫瘍薬物治療学	大学院生
	近藤 雄紀	京都大学 腫瘍薬物治療学	研究生
	中井 由起恵	京都大学 腫瘍薬物治療学	実験補助
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	<p>本研究では、C57BL/6 マウスの背側の 2 ヶ所（頭側/尾側）に腫瘍細胞（MC38 細胞あるいは B16F10 細胞）を皮下注射（第 0 日）、第 7, 8, 9 日目に尾側腫瘍にのみ放射線照射を行い、その後、放射線照射していない頭側の腫瘍体積を経時的に測定した。また、放射線照射に組み合わせて抗 PD-1 抗体を 10mg/kg の濃度で腹腔内投与し放射線遠達効果に及ぼす影響を評価した。</p> <p>まず、放射線を照射する尾側の腫瘍体積を少量、大量にした 2 つの系に放射線照射（8Gy/回 x3 回）を行い、頭側（非照射部）の腫瘍体積の経時的変化を計測した。2 種類のいずれの細胞においても、大量の腫瘍に放射線照射した群で有意に非照射部の腫瘍体積が縮小し遠達効果が強く誘導された。次に放射線照射治療と抗 PD-1 抗体治療を組み合わせ、放射線遠達効果の誘導作用を検討した。いずれの細胞においても抗 PD-1 抗体投与により遠達効果が強く誘導された。病理組織学的検討でも放射線治療と抗 PD-1 抗体の併用治療した群の腫瘍組織内には CD8 陽性細胞の浸潤が有意に高く、Perforin, ssDNA などアポトーシス誘導を示唆する所見が有意に高度に見られた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Baba K, Nomura M, Ohashi S, Hiratsuka T, Nakai Y, Saito T, Kondo Y, Fukuyama K, Kikuchi O, Yamada A, Matsubara J, Hirohashi K, Mitani Y, Mizumoto A, Muto M. Am J Cancer Res. 2020;10(2):440-453.	○有／ 無	○有 ／無
		有／無	有／ 無
		有／無	有／ 無
		有／無	有／ 無
	〈学会発表〉		
馬場希一郎、野村基雄、大橋真也、武藤学:遠達効果に影響を及ぼす因子の検討 第 77 回日本癌学会学術総会 大阪国際会議場 2018. 9. 27-29. 2018. 9. 29 ポスター発表			

ゲノム維持機構学分野（放射線システム生物学研究部門）

1. 論文（原著）

なし

2. 論文（総説）

Furuya, K., Ikura, M., Ikura, T. “Epigenetic interplays between DNA demethylation and histone methylation for protecting oncogenesis.” *J Biochem*, Apr. 1 2019, vol.165, pp297-299.

3. 学会発表

3. 3. 一般発表（ポスター）

- 1 古谷寛治、井倉正枝、井倉毅 「データベース解析から紐解くがん細胞のゲノム DNA 損傷ストレス抵抗性獲得戦略」 A new role of autophagy in cancer proliferation signaling revealed by cancer database analysis 第 42 回日本分子生物学会 2019 年 12 月 3-6 日
- 2 古谷寛治、井倉正枝、井倉毅 「オートファジー機構によるがんシグナル経路の調節」 Interplay between autophagy regulation and cancer signaling 日本放射線影響学会 第 62 回大会 2019 年 11 月 14-16 日
- 3 中瀬由起子、北川哲平、和久田愛理、松本智裕 「Role of molecular chaperone Cdc48-Ufd1 in centromere」 10th International Fission Yeast Meeting 2019 年 7 月 14-19 日
- 4 中瀬由起子、北川哲平、和久田愛理、松本智裕 「分子シャペロン Cdc48-Ufd1 のセントロメアにおける機能」 Role of molecular chaperone Cdc48-Ufd1 in centromere 日本放射線影響学会第 62 回大会 2019 年 11 月 14-16 日
- 5 高堂将広、久能樹、近重裕次、松本智裕 Subtelomeric gene expression is suppressed by S. pombe Aurora kinase Ark1. 10th International Fission Yeast Meeting 2019 年 7 月 14-19 日

クロマチン動態制御学（突然変異機構研究部門）

1. 論文（原著）

なし

2. 論文（総説）

1. Furuya, K., Ikura, M., Ikura, T (2019). Epigenetic interplays between DNA demethylation and histone methylation for protecting oncogenesis. *J Biochem.* Apr 1;165(4):297-299.

3. 著書

なし

4. 学会発表

4. 1. 招待講演

1. 井倉 毅. “生物らしさ”に視点を置いたストレス応答研究の新たな挑戦
筑波大学生存ダイナミクス研究センター 筑波. Nov. 28. 2019.
2. 井倉 毅、古谷寛治、白木琢磨、井倉正枝. 細胞の生き残り戦略：ゲノムストレス応答
蛋白質間相互作用の揺らぎ 第92回日本生化学会大会. 横浜. Sep. 20. 2019.
3. 古谷寛治、井倉正枝、井倉 毅. ロジスティックモデルの更新：老化研究における新たな
視点. 日本遺伝学会第91回大会 ワークショップ ”生物らしさを考慮した遺伝学の
新潮流” 福. Sep. 13. 2019.

4. 2. 一般発表（口頭）

1. 高橋優喜、古谷寛治、井倉正枝、井倉 毅 ロジスティックモデルの更新に伴う老化研
究の新たな視点第42回日本分子生物学会年会. 福岡. Dec. 3, 2019.

4. 3. 一般発表（ポスター）

1. 古谷寛治、井倉正枝、井倉 毅. 「データベース解析から紐解くがん細胞のゲノム DNA
損傷ストレス抵抗性獲得戦略」第42回日本分子生物学会年会. 福岡. Dec. 3-6, 2019.
2. 古谷寛治、井倉正枝、井倉 毅 「オートファジー機構によるがんシグナル経路の調節」
日本放射線影響学会第62回大会. 京都. Nov. 14-16. 2019.

5. フォーラム企画

1. 白木琢磨、井倉 毅. デルブリュックの忘れ物：たゆまぬモデルの更新に向けて
Lesson from Max Delbrück. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡. Dec. 3, 2019.

6. 受賞

なし

ゲノム損傷応答学分野（晩発効果研究部門）

1. 論文（原著）

1. Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K. Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer. *J Clin Pathol*. 2019 Dec 3. pii: jclinpath-2019-206204.
2. Ryotaro Kawasumi, Nanda Kumar Jegadesan, Xinlin Xu, Pierre Devulder, Takuye Abe, Minoru Takata, Dongyi Xu, Filippo Rosselli, and Dana Branzei. SMC5/6 acts jointly with Fanconi anemia factors to support DNA repair and genome stability Francesco Rossi, Anne Helbling-Leclerc, *EMBO Report* . 2020 Feb 5;21(2):e48222.
3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, C SK, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Human Mutation*. 2020 Jan;41(1):122-128.
4. 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 Oct;104(10):1962-1973.
5. Makimoto G, Ohashi K, Tomida S, Nishii K, Matsubara T, Kayatani H, Higo H, Ninomiya K, Sato A, Watanabe H, Kano H, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Takata M, Maeda Y, Kiura K. Rapid Acquisition of Alectinib Resistance in ALK-Positive Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden. *J Thorac Oncol*. 2019 Jul 30. pii: S1556-0864(19)30602-1.
6. Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K; A Prospective Cohort Study to Define the Clinical Features and Outcome of Lung Cancers Harboring HER2 Aberration in Japan (HER2-CS STUDY). HER2-CS Network. *Chest*. 2019 May 6. pii: S0012-3692(19)30031-5.
7. Shinoda K, Maman Y, Canela A, Schatz DG, Livak F, Nussenzweig A. Intra-V κ Cluster Recombination Shapes the Ig Kappa Locus Repertoire. *Cell Rep*. 2019 Dec 24;29(13):4471-4481.e6.

8. Callen E, Zong D, Wu W, Wong N, Stanlie A, Ishikawa M, Pavani R, Dumitrache LC, Byrum AK, Mendez-Dorantes C, Martinez P, Canela A, Maman Y, Day A, Kruhlak MJ, Blasco MA, Stark JM, Mosammaparast N, McKinnon PJ, Nussenzweig A. 53BP1 Enforces Distinct Pre- and Post-resection Blocks on Homologous Recombination. *Mol Cell*. 2020 Jan 2;77(1):26-38.e7.
9. Canela A, Maman Y, Huang SN, Wutz G, Tang W, Zagnoli-Vieira G, Callen E, Wong N, Day A, Peters JM, Caldecott KW, Pommier Y, Nussenzweig A. Topoisomerase II-Induced Chromosome Breakage and Translocation Is Determined by Chromosome Architecture and Transcriptional Activity. *Mol Cell*. 2019 Jul 25;75(2):252-266.e8.

2. 論文（総説）

1. Yusuke Okamoto, James Hejna, Minoru Takata. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. *The Journal of Biochemistry*, Volume 165, Issue 6, June 2019, Pages 465–470.

3. 著書

1. 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 30: 69–75, 2019.
2. 森美奈子、岡本祐介、高田穰 ファンconi貧血の分子病態 血液内科 特集 造血不全症の病態解析研究と治療の進歩 update 79(2): 140–146, 2019.
3. 森美奈子、矢部普正、矢部みはる、高田穰 日本人 Fanconi 貧血患者のゲノム解析から得られた知見 第 80 回日本血液学学術集会 Symposium 5 Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults 臨床血液 60(6) : 691–701, 2019.

4. 学会発表

4. 1. 招待講演

1. Minoru Takata 3rd SLFN11 sensitizes cells to DNA damage via degradation of the stalled replication forks. International Symposium of Radiation therapeutics and Biology. Suzhou, China November 29 to 30.
2. Minoru Takata 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (ACEM/JEMS 2019)
3. Yoko Katsuki, Masako Abe, Minoru Takata “New insights into mechanisms of DNA double strand break repair for comprehensive understanding in radiatio biology.” Elucidation of the ubiquitination pathway mediating recruitment of SLX4 during ICL repair. 日本放射線影響学会第 62 回大会 Workshop
4. 高田 穰 “Discovery of a novel genome instability syndrome via genome ana”ysis of samples deposited into a public repository” 「細胞レポジトリサンプルのゲノム解析による新規ゲノム不安定性疾患の同定」 シンポジウム “Strategies for identification and prevention of

cancer high risk group-borderless approach encompassing monogenic and multifactorial diseases”
がんのハイリスク群の捕捉と予防戦略—単一遺伝子疾患から多因子疾患までを包含する
ボーダーレスなアプローチ 第78回日本癌学会学術総会 9月26-28日 京都国際
会館

5. Ryotaro Nishi, Misaki Matsui¹, Yusuke Kimura¹, Masako Abe², Ryo Sakasai³, Syoki Kajita¹, Wakana Torii¹, Masamichi Ishiai⁴, Kuniyoshi Iwabuchi³, Minoru Takata² (1Dept. Biomed. Sci., College Life Sci., Ritsumeikan Univ., 2Radiat. Biol. Ctr., Grad. Sch. Biostudies, Kyoto Univ., 3Dept. Biochem. I, Kanazawa Med. Univ., 4Cent. Radioisotope Div., Natl. Cancer Cent. Res. Inst.) Homologous recombination repair regulated by nuclear speckles シンポジウム 第78回日本癌学会学術総会 9月26-28日 京都国際会館
6. Minoru Takata “Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia” 名古屋大学 大学院基盤医学特論 Cancer Science Course 5月21日
7. Minoru Takata “Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia” 京都大学 大学院 医学研究科 腫瘍学コース 講演 6月20日
8. Minoru Takata “Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia” in The 2nd NO-Age Symposium on “Genomic instability in human brain” University of Oslo. June 12, 2019. Oslo Meeting

4. 2. 一般発表（口頭）

1. Yusuke Okamoto, Tenpaku Yasuko, Ayako L. Mochizuki, Masako Abe, Minoru Takata. 「DNA複製ストレスによるゲノムの不都合な進化と細胞運命の選択」 Disruption of S+DN11 prevents stalled fork degradation and results in phenotypic reversal in Fanconi anemia cells. 第42回 日本分子生物学会 ワークショップ 2019年12月3日 福岡国際会議場等
2. 日本放射線影響学会第62回大会 一般口演セッション “DNA damage and repair” Regulatory mechanisms resolving DNA double strand break induced R-loop. DNA
3. Ryotaro Nishi, Misaki Matsui, Ryo Sakasai, Masako Abe, Yusuke Kimura, Shoki Kajita, Wakana Torii, Yoko Katsuki, Masamichi Ishiai, Kunihiro Iwabuchi, Minoru Takata 二重鎖切断によって誘発される R-loop 解消メカニズムの解析。
4. 高田 穰 ゲノム不安定性疾患であるファンコニ貧血と関連病態の原因遺伝子探索 第21回生命科学研究所シンポジウム 京都大学医学部キャンパス 紫蘭会館稲盛ホール 2019年7月4日

4. 3. 一般発表（ポスター）

1. 牟安峰、平明日香、岡本祐介、森美奈子、高田 穰 ホルムアルデヒド代謝酵素 ADH5 と ALDH2 ドミネガ変異によるファンコニ貧血類似のゲノム不安定生症候群発症 第42回日本分子生物学会 ポスターセッション

2. Yusuke Okamoto, Tenpaku Yasuko, Ayoko L. Mochizuki, Masako Abe, Minoru Takata.
Disruption of SLFN11 prevents stalled fork degradation and results in phenotypic reversal in
Fanconi anemia cells. 第42回 日本分子生物学会 ポスターセッション

5. 受賞

なし

がん細胞生物学分野（ゲノム動態研究部門）

1. 論文（原著）

1. Furukawa S, Nagamatsu A, Neno M, Fujimori A, Kakinuma S, Katsube T, Wang B, Tsuruoka C, Shirai T, Nakamura AJ, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Harada H, Kobayashi M, Kobayashi J, Kunieda T, Funayama T, Suzuki M, Miyamoto T, Hidema J, Yoshida Y, Takahashi A. Space Radiation Biology for "Living in Space". *BioMed Res Int'l*. 2020 Apr 8;2020:4703286.
2. Roudkenar MH, Fukumoto M, Roushandeh AM, Kuwahara Y, Uroshihara Y, Harada H, Fukumoto M. Disturbance in the regulation of miR 17-92 cluster on HIF-1 α expression contributes to clinically relevant radioresistant cells: an in vitro study. *Cytotechnology*. 2020 Feb;72(1):141-153.
3. Li X, Hattori A, Takahashi S, Goto Y, Harada H, Kakeya H. Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1 Promotes Hypoxia-Inducible Factor 1-dependent Tumor Cell Malignancy in Spheroid Models. *Cancer Sci*. 2020 Jan;111(1):239-252.
4. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, Hiraoka M, Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci*. 2018 Mar;109(3):560-571.
5. Matsui A, Kobayashi J, Kanno SI, Hashiguchi K, Miyaji M, Yoshikawa Y, Yasui A, Zhang-Akiyama QM. Oxidation resistance 1 prevents genome instability through maintenance of G2/M arrest in gamma-ray-irradiated cells. *J Radiat Res*. 2020 Jan 23;61(1):1-13.
6. Qi F, Meng Q, Hayashi I, Kobayashi J. FXR1 is a novel MRE11-binding partner and participates in oxidative stress responses. *J Radiat Res*. 2020 May 22;61(3):368-375.
7. Shimazaki H, Kobayashi J, Sugaya R, Nakano I, Fujimoto S. Late-onset autosomal recessive cerebellar ataxia and neuropathy with a novel splicing mutation in the ATM gene. *Journal of Integrative J Integr Neurosci*. 2020 Mar 30;19(1):125-129.
8. Saito Y, Kobayashi J, Kanemaki MT, Komatsu K. RIF1 controls replication initiation and homologous recombination repair in a radiation dose-dependent manner. *J. Cell Sci*, in press, 2020.

2. 論文（総説）

1. 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*. 2019 Jan 9;20(2):238.

3. 著書

1. *小林稔, 原田浩. 酸素環境感知の基本メカニズムとがん. 実験医学（酸素環境と臓器機能）. 38:1429-1435. 2020.

2. *原田浩. 低酸素バイオロジーの創造と進展. 放射線生物研究. 55:61-67. 2020.

4. 学会発表

4. 1. 招待講演

1. 原田浩. 低酸素と放射線の関わり. 第10回日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) 放射線生物学セミナー. 大阪. Feb. 16. 2020.
2. 原田浩. 放射線腫瘍学における低酸素バイオロジー. 第49回. 京都放射線腫瘍研究会. Feb. 15. 2020.
3. Harada H. A link between activation of HIF-1 and defect in p53 in malignant progression of cancers. International Seminar on Stress Medicine and Precision Healthcare; from Hypoxia and DNA Damage Response to Therapeutic Intervention. National Taiwan University. Taipei. Dec 30, 2019.
4. 原田浩. 新規 HIF-1 活性化因子の発現スクリーニングで明らかになった HIF-1 活性制御機構. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡. Dec. 6, 2019.
5. Harada H. Radioresistance of hypoxic tumor cells; Lessons from hypoxia and HIF-1 biology. The 3rd isRTB. Suzhou, China. Nov. 28, 2019.
6. 原田浩. 低酸素・腫瘍生物学研究で迫る癌治療増感. 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会. 名古屋. Nov. 21, 2019.
7. 原田浩. 放射線治療効果の増強につなげる腫瘍生物学・低酸素生物学研究. 第57回日本癌治療学会学術集会. 福岡. Oct. 26, 2019.
8. Harada H. Tumor hypoxia; its influences on malignant progression and therapy resistance of cancer cells. Special Seminar in Kobe University Graduate School of Medicine. Kobe. Oct. 9, 2019.
9. Harada H. A link between HIF-1 and defect in p53 under hypoxic stress. Core Symposium 1: Microenvironmental Stress, The 78th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Kyoto. Sep. 26. 2019.
10. 原田浩. 低酸素がん細胞の治療抵抗性と再発を担う能動的休眠制御. 第92回日本生化学会大会. 横浜. Sep. 18. 2019.
11. Harada H. Radioresistance of hypoxic tumor cells; Lessons from hypoxia& HIF-1 biology and beyond. The 16th International Congress of Radiation Research 2019 (ICRR2019). Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.
12. 原田浩. がん抑制機構と低酸素応答機構をつなぐ新規遺伝子の同定と活用. 第21回京都大学大学院生命科学研究科シンポジウム. 京都. Jul. 4. 2019.
13. 小林純也. 毛細血管拡張性運動失調症と ATM キナーゼの役割. 第13回 Quantum Medicine 研究会. 水戸. Feb. 23. 2019.

4. 2. 一般発表（口頭）

1. Suwa T, Shirai Y, Kobayashi M, Mizowaki T, Harada H. A novel hypoxia-inducible secretory protein, HISP2, causes radioresistance of hypoxic cancer cells in an autocrine manner. Keystone Symposia, CO. USA. Jan 19-23. 2020.
2. Koyasu S, Menju T, Harada H. A novel HIF-1 activator, HPF4, promotes invasion and growth of p53-deficient cancers. The 78th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Kyoto. Sep. 26. 2019.
3. 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 HISP-2 (hypoxia-inducible secretory protein 2) は、がん細胞の放射線抵抗性を誘導する. 第 58 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会. 弘前. Jun. 7-8. 2019.
4. 小林純也. 低線量率放射線生物影響における酸化ストレス・ミトコンドリア応答の役割. 基研研究会「放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦」. 京都. May 23-25. 2019.

4. 3. 一般発表（ポスター）

1. 諏訪達也, 白井友香理, 小林稔, 溝脇尚志, 原田浩. 低酸素がん細胞は HISP2 (hypoxia-inducible secretory protein 2) を発現・分泌し、周囲のがん細胞の放射線抵抗性をパラクリン的に誘導する. 第 23 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム. 奈良. Feb. 8-9. 2020.
2. Koyasu S, Harada H. A novel activator of HIF-1, ZBTB2, promotes invasion and growth of p53-deficient cancers. Keystone Symposia, CO. USA. Jan 19-23. 2020.
3. 灰谷崇夫, 小林稔, 子安翔, 原田浩. 低酸素環境下で ATAD2 タンパク質量が低下するメカニズムと腫瘍生物学的意義の解析. がんとハイポキシア研究会. 大阪. Nov 16-17. 2019.
4. Koyasu S, Kobayashi M, Chow Christalle CT, Harada H. ZBTB homodimerization; a target to inhibit HIF-1 activity in p53-deficient cancers. がんとハイポキシア研究会. 大阪. Nov 16-17. 2019.
5. 諏訪達也, 白井友香理, 小林稔, 原田浩. 低酸素環境下でがん細胞の放射線抵抗性を誘導する新規分泌タンパク質 HISP2 (hypoxia-inducible secretory protein 2) : 新規マーカー開発に向けて. がんとハイポキシア研究会. 大阪. Nov 16-17. 2019.
6. 長尾綾子, 小林稔, 諏訪達也, 河原康一, 古川龍彦, 原田浩. 低酸素環境下で p53 タンパク質が蓄積するメカニズムの解析. がんとハイポキシア研究会. 大阪. Nov 16-17. 2019.
7. 白井友香理, 諏訪達也, 小林稔, 原田浩. 新規低酸素誘導性分泌タンパク質 HISP2 (hypoxia-inducible secretory protein2)の発現制御機構の解明. がんとハイポキシア研究会. 大阪. Nov 16-17. 2019.
8. Kobayashi M, Harada H. Establishment of the EGFP-53BP1 knock-in mouse to monitor DNA

- double-strand breaks in vivo. 日本放射線影響学会第 62 回大会. 京都. Nov. 14-16. 2019.
9. Suwa T, Shirai Y, Kobayashi M, Mizowaki T, Harada H. A novel secretory protein, HISP2 (hypoxia-inducible secretory protein 2), causes radioresistance of cancer cells under hypoxia. 日本放射線影響学会第 62 回大会. 京都. Nov. 14-16. 2019.
 10. Suwa T, Kobayashi M, Harada H. A hypoxia-inducible secretory protein, HISP2, causes radioresistance of hypoxic cancer cells in an autocrine manner. The 78th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Kyoto. Sep. 26. 2019.
 11. Li X, Takahashi S, Hattori A, Goto Y, Harada H, Kakeya H. UCHL1-HIFs pathway analysis toward development of a new molecular targeted anticancer drug in both monolayer and spheroid cultures. The 78th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Kyoto. Sep. 26. 2019.
 12. Suwa T, Kobayashi M, Mizowaki T, Harada H. A novel hypoxia-inducible secretory protein, HISP2, causes radioresistance of hypoxic cancer cells in an autocrine manner. The 16th International Congress of Radiation Research 2019 (ICRR2019). Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.
 13. Qingmei Meng, Junya Kobayashi. The relationship between oxidative stress and mitochondria change under low-dose rate irradiation. The Joint Workshop of QST-NIRS, CEA and IRSN, Chiba, Oct. 28-29. 2019.
 14. 孟慶梅, Qi FEI, 曹子牧, 小林純也. 低線量率放射線照射による酸化ストレス応答とミトコンドリア変化の関係. 日本放射線影響学会第 62 回大会. 京都. Nov. 14-16. 2019.
 15. 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第 62 回大会. 京都. Nov. 14-16. 2019.
 16. Kobayashi J, Meng Q., Komatsu K. Relationship between endogenous ROS accumulation and mitochondria responses under low dose rate irradiation. The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science. Feb 12, 2020.

5. 受賞

1. 諏訪達也. 第 23 回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム. 優秀ポスター発表賞. 2020.
2. 諏訪達也. 日本放射線影響学会 第 62 回大会. 優秀研究発表賞. 2019.

細胞周期額（放射線ストレス応答研究部門）

1. 論文（原著）

1. Irie, H., Yamamoto, I., Tarumoto, Y., Tashiro, S., Runge K.W., and Ishikawa, F. . Telomere-binding proteins Taz1 and Rap1 regulate DSB repair and suppress gross chromosomal rearrangements in fission yeast. *PLoS Genetics*, 2019 15(8): e1008335.
2. Ishikawa, S., Ishikawa, F. Proteostasis failure and cellular senescence in long-term cultured postmitotic rat neurons. *Aging Cell*, 2019 e13071.
3. Miyoshi, T., Makino, T., Moran, J.V. Poly(ADP-ribose) polymerase 2 recruits replication protein A to sites of LINE-1 integration to facilitate retrotransposition. *Molecular Cell*, 2019 75:1286-1298.

2. 論文（総説）

なし

3. 著書

なし

3. 学会発表

2. 1. 招待講演

- 1 Fuyuki Ishikawa "Telomere-binding protein Taz1 and Rap1 regulate DSB repair and suppress gross chromosomal rearrangements in fission yeast" CSH Telomeres & Telomerase meeting 2019, NY, 2019年4月30日～5月4日（発表日：5月2日（木））（NY, Cold Spring Harbor）
- 2 石川 冬木 「基礎から考える CDK4/6 阻害剤の抗腫瘍効果」 Pfizer Oncology symposium Breast Cancer JOIN2019、（基礎講演：2019年6月8日（土））（東京都、ホテルニューオータニ）
- 3 石川冬木 「細胞周期とがん：CDK4/6 阻害剤の考え方」 第27回日本乳癌学会学術総会 モーニングセミナー 日本イーライリリー株式会社、2019年7月12日（金）（東京都、京王プラザホテル）
- 4 Fuyuki Ishikawa "Power of Environmental Fluctuation" Amgen Scholars Asia Symposium2019年8月2日～8月5日（発表日：8月3日（土））（Singapore, National University of Singapore）
- 5 石川冬木 「基礎から考える CDK4/6 阻害剤の抗腫瘍効果」 Pfizer Breast Cancer Symposium in EHIME、2019年8月30日（金）（松山市、ホテルマイステイズ松山）
- 6 石川冬木 「Power of Environmental Fluctuation」 コアシンポジウム1 セッションタイトル「腫瘍内微小環境ストレス」（発表日：9月26日・第一会場メインホール） 第78回日本癌学会学術総会、2019年9月26日（木）～28（土）（京都市、国立京都国際会館）
- 7 石川冬木 「Telomere biology in cancer researches」 コアシンポジウム3 セッションタイトル「革新的がん治療に向けたテロメア生物学のフロンティア」（発表日：9月28日・第

- 一会場メインホール) 第78回日本癌学会学術総会、2019年9月26日(木)～28(土)
(京都市、国立京都国際会館)
- 8 石川冬木 「Telomere biology in cancer researches」 コアシンポジウム3 セッションタイトル「革新的がん治療に向けた生物学のフロンティア」第78回日本癌学会学術総会、2019年9月26日(木)～28(土)(発表日:9/28・第一会場メインホール)(京都市、国立京都国際会館)
 - 9 石川冬木 「基礎から考える CDK4/6 阻害剤の抗腫瘍効果」Pfizer Breast Cancer Symposium in FUKUOKA、特別講演:2019年10月4日(金)、(福岡市、オリエンタルホテル福岡)
 - 10 石川冬木 「弱いストレスの生物学的意義」山口大学がんの増殖制御拠点シンポジウム、(基調講演:2019年10月9日(水) 獣医学研究科棟4階大講義室(山口市、山口大学))
 - 11 石川冬木 「Grant申請書の書き方」LS3 Skill-up for Researchers 研究者のためのスキルアップセミナー 日本放射線影響学会第62回大会 (2019年11月14日(木)～16日(土)(講演日:11/16・京都大学時計台国際交流ホール2F Room C)(京都市、京都大学))
 - 12 石川冬木 「Cureを得るためには」第1回日本癌学会若手の会(2020年2月11日(火)～13日(木)、特別講演:2020年2月11日(火) 大月ホテル和風館コンベンションホール(熱海市))
 - 13 Fuyuki Ishikawa "Molecular Principles of Cdk4/6 Inhibitors" The 3rd International Cancer Research Symposium, 2020年2月15日(土)(大阪市、ホテルエルセラーン大阪)

3. 2. 一般発表(口頭)

1. Diana Romero Zamora, Fuyuki Ishikawa, Makoto Hayashi 「Mechanism of mitotic telomere deprotection during prolonged mitotic arrest」 "Mini-symposium on Molecular and Cell Biology" (National Taiwan University, Taiwan, Taipei) May 4th, 2019.
2. Diana Romero Zamora, Fuyuki Ishikawa, Makoto Hayashi 「Mechanism of telomere deprotection during prolonged mitotic arrest」 "78th Annual Meeting of the JCA" (Kyoto International Conference Center, Kyoto) September 28th, 2019.
3. Tomoichiro Miyoshi, Kaito Sugino, Takeshi Makino, Fuyuki Ishikawa 「Identification and characterization of host factors that regulate human LINE-1 retrotransposition」 第42回 日本分子生物学会(博多)(2019年12月4日)

3. 3. 一般発表(ポスター)

1. 佐藤裕樹、石川冬木 「反復する低容量ストレスに対する細胞の挙動に関する研究」 若手支援技術講習会(蓼科グランドホテル滝の湯、長野) 2019年9月5日～7日
2. Ahmad Luqman Abdul Fatah, Fuyuki Ishikawa, Tomoichiro Miyoshi 「Antiviral Protein Interferon-Induced Protein with Tetratricopeptide Repeats 1 (IFIT1) Increase Long Interspersed

- Element 1 (LINE-1 or L1) Retrotransposition] "The 78th Annual Meeting of Japanese Cancer Association" (Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan) September 26th - 28th, 2019.
3. 山本唯央, 滝川雅大, 石川冬木 「分裂酵母 Stn1 は rDNA 反復配列の安定性維持に重要である」 第42回 日本分子生物学会年会” (福岡国際会議場、マリンメッセ福岡、福岡サンパレス ホテル&ホール) 2019年12月3日～6日
 4. 牧野竹志、石川冬木、三好知一郎「E3 ユビキチンリガーゼ HUWE1 によるヒト LINE-1 レトロトランスポジションの促進」 第42回分子生物学会年会” (福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡) 2019年12月3日～6日
 5. 浜本航多、長垣良和、林眞理、石川冬木 「低強度ストレス応答という細胞の生存戦略」 第5回 AMED がん若手研究者ワークショップ” (日本医療研究開発機構 本部 20階) 2020年1月9日
 6. Tomoichiro Miyoshi, Takeshi Makino, Fuyuki Ishikawa, John V. Moran 「Identification and characterization of host factors that regulate human LINE-1 retrotransposition」 "The Mobile DNA Conference: 25 Years of Discussion and Research, FASEB Science Research Conference" California, USA (2019年6月23日～28日)
 7. Tomoichiro Miyoshi, Kaito Sugino, Takeshi Makino, Fuyuki Ishikawa 「Identification and characterization of host factors that regulate human LINE-1 retrotransposition」 "第42回 日本分子生物学会" (博多) (2019年12月3日～6日)
 8. Kaito Sugino, Takeshi Makino, Yuzo Watanabe, Fuyuki Ishikawa, Tomoichiro Miyoshi 「Mitochondrial protein SSBP1 regulates human LINE-1 retrotransposition」 "The 4th International Symposium of Kyoto Biomolecular Mass Spectrometry Society" 京都 (2020年2月19日)
 9. Ahmad Luqman Abdul Fatah, Yuzo Watanabe, Fuyuki Ishikawa, Tomoichiro Miyoshi 「Interferon-stimulated genes regulate human LINE-1 Retrotransposition」 "The 4th International Symposium of Kyoto Biomolecular Mass Spectrometry Society" 京都 (2020年2月19日)

4. 受賞

なし

染色体継承統御額分野（染色体継承機能研究分野）

1. 論文（原著）

1. Nono M, Kishimoto S, Sato-Carlton A, Carlton PM, Nishida E, Uno M. Intestine-to-Germline Transmission of Epigenetic Information Intergenerationally Ensures Systemic Stress Resistance in *C. elegans*. *Cell Rep.* 2020;30(10):3207-3217.e4.
2. Takemoto K, Imai Y, Saito K, Kawasaki T, Carlton PM, Ishiguro K-I, Sakai N. Sycp2 is essential for synaptonemal complex assembly, early meiotic recombination and homologous pairing in zebrafish spermatocytes. *PLoS Genet.* 2020;16(2):e1008640.

2. 論文（総説）

3. 著書

3. 学会発表

3. 1. 招待講演

3. 2. 一般発表（口頭）

3. 3. 一般発表（ポスター）

1. Aya Sato-Carlton, Hendrik Boog, Scott Rosenberg, Madison Lehmer, Kevin Corbett, Peter Carlton. 減数分裂前期における HORMA ドメインタンパク質のシナプシス依存的リン酸化
第 37 回染色体ワークショップ・第 18 回核ダイナミクス研究会
2. Aya Sato-Carlton, Hendrik Boog, Scott Rosenberg, Madison Lehmer, Kevin Corbett, Peter Carlton. Synapsis-dependent phosphorylation at the C-terminus of HORMA domain-containing axial element protein HIM-3. EMBO Meeting on Meiosis, 2019.

4. 受賞

核酸修復研究部門（客員部門）

1. 論文（原著）

Kakomi, S., Nakayama, T., Shang, Y., Tsuruoka, C., Sunaoshi, M., Morioka, M., Shimada, Y., Kakinuma, S., Tachibana, A. The effects of short-term calorie restriction on mutations in the spleen cells of infant-irradiated mice. *Journal of Radiation Research*, 61 (2), 187–196 (2020) 78.

2. 論文（総説）

3. 著書

3. 学会発表

3. 1. 招待講演

3. 2. 一般発表（口頭）

神代紗央理、中山貴文、尚 奕、鶴岡千鶴、谷 修祐、砂押正章、B. J. Blyth、森岡孝満、島田義也、柿沼志津子、立花 章. 子ども期被ばく **gpt delta** マウスにおける放射線誘発突然変異へのカロリー制限の影響および酸化ストレスとの関連. 日本放射線影響学会第 62 回大会. 京都. Nov. 14–16, 2019.

3. 3. 一般発表（ポスター）

1. 臺野和広、石川敦子、稲葉 遥、中山貴文、甘崎佳子、立花 章、島田義也、柿沼志津子. 放射線誘発マウス胸腺リンパ腫における染色体切断点の配列解析. 日本放射線影響学会第 62 回大会. 京都. Nov. 14–16, 2019.
2. Kakomi S, Sugi N, Nakayama T, Shang Y, Tsuruoka C, Sunaoshi M, Morioka T, Shimada Y, Kakinuma S, Tachibana A. The effects of calorie restriction on radiation-induced mutations in infant exposed mice in relation to cellular functions. 16th International Congress of Radiation Research 2019 (ICRR2019). Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.
3. Tachibana A., Nagamori N, Kobayashi J. The involvement of the signal transductions in the radioadaptive response induced by chronic g-irradiation. 16th International Congress of Radiation Research 2019 (ICRR2019). Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.

4. 受賞

核酸修復研究部門（客員部門）

1. 論文（原著）

1. Kakoti S, Yamauchi M, Gu W, Kato R, Yasuhara T, Hagiwara Y, Laskar S, Oike T, Sato H, Held KD, Nakano T, *Shibata A. p53 deficiency augments nucleolus instability after ionizing irradiation. *Oncology Reports*. 2019 Dec 42(6):2293-2302.
2. Darwis NDM, Nachankar A, Sasaki Y, Matsui T, Noda S, Murata K, Tamaki T, Ando K, Okonogi N, Shiba S, Irie D, Kaminuma T, Kumazawa T, Anakura M, Yamashita S, Hirakawa T, Kakoti S, Hirota Y, Tokino T, Iwase A, Ohno T, Shibata A, Oike T, Nakano T. FGFR Signaling as a Candidate Therapeutic Target for Cancers Resistant to Carbon Ion Radiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Sep 20(18):4563.
3. Matsui T, Nuryadi E, Komatsu S, Hirota Y, Shibata A, Oike T, Nakano T. Robustness of Clonogenic Assays as a Biomarker for Cancer Cell Radiosensitivity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Aug 20(17):4148.
4. Komatsu S, Oike T, Komatsu Y, Kubota Y, Sakai M, Matsui T, Nuryadi E, Permata TBM, Sato H, Kawamura H, Okamoto M, Kaminuma T, Murata K, Okano N, Hirota Y, Ohno T, Saitoh J, Shibata A, Nakano T. Deep learning-assisted literature mining for in vitro radiosensitivity data. *Radiotherapy & Oncology*, Volume 139, Pages 87–93. 2019 Oct 39:87-93.
5. Anakura M, Nachankar A, Kobayashi D, Amornwichee N, Hirota Y, Shibata A, Oike T, Nakano T. Radiosensitivity Differences between EGFR Mutant and Wild-Type Lung Cancer Cells are Larger at Lower Doses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jul 20(15):3635.

2. 論文（総説）

1. Shevtsov M, Multhoff G, Mikhaylova E, Shibata A, Guzhova I, Margulis B. Combination of Anti-Cancer Drugs with Molecular Chaperone Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Oct 20(21):5284.
2. Sato H, Jeggo PA, *Shibata A. Regulation of PD-L1 expression in response to DNA damage in cancer cells: Implications for precision medicine. *Cancer Science*. 2019 Nov 110(11):3415-3423.

3. 著書

なし

3. 学会発表

3. 1. 招待講演

1. 柴田淳史. 放射線照射により惹起される免疫制御系リガンド発現制御機構. 第 13 回 Quantum Medicine 研究会「がん放射線治療に関わる基礎研究:臨床との架け橋をめざし

- て」. 茨城. Feb 23. 2020.
2. Shibata A. DSB pathway choice at transcriptionally active region. The 8th International Symposium of Gunma University Initiative for Advanced Research. Gunma. Feb 2-3. 2020.
 3. Shibata A. RAP80 suppresses deleterious repair of double-strand break in transcribed genome. The 10th International Symposium on DNA Damage Response & Human Disease isDDRHD 2019. Shenzhen, China. Nov 8-10. 2019.
 4. 柴田淳史. DNA 二本鎖切断修復経路の決定メカニズム. 日本核酸医薬学会生物セッション第 4 回サテライトシンポジウム ～遺伝子修復機構を知り、核酸医薬による新しい創薬モダリティを考える～. 東京. Oct 26. 2019.
 5. Shibata A. Pursuing High-Quality Radiobiology & Radiation Oncology in Indonesia: from basics – clinics – publication. Indonesian Radiation Oncology Society (IROS) Annual Scientific Meeting. Dr. Cipto Mangunkusumo National Public Hospital. Indonesia. Oct 4-8. 2019.
 6. 柴田淳史. Regulation of DSB repair pathway choice and its downstream signaling. 第 78 回日本癌学会学術総会, シンポジウム「発がん微小環境における DNA 修復欠損の役割」. 京都. Sep 26-28. 2019.

4. 2. 一般発表 (口頭)

1. 柴田淳史. DNA 損傷応対により制御されるがん免疫治療標的の分子動態解析. 第 42 回日本分子生物学会年会 ワークショップ"多様な DNA 損傷応対機能のトランスアクション-ゲノム不安定性の病態解明と治療応用-". 福岡. Dec 3-6. 2019.
2. 柴田淳史. 重粒子線特異的に誘発されるクラスターDNA 二本鎖切断の生成機構とその修復経路. 日本放射線影響学会第 62 回大会 セッション「放射線生命 応答の統合的理理解に向けた DNA 二本鎖切断 修復研究の新展開」. 京都. Nov 14-16. 2019.
3. Shibata A. Regulation of DNA damage signalling-dependent PD-L1 expression in cancer cells, 16th International Congress of Radiation Research (ICRR) 2019. Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.
4. Shibata A. Regulation of transcription-associated end-joining mediated by MRE11, BRCA1, Polθ and LIG1/3. 16th International Congress of Radiation Research (ICRR) 2019. Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.
5. 柴田淳史. 転写共役型 DNA 二本鎖切断修復経路の分子機構. 第 8 回 DNA 損傷応答ワークショップ. 群馬. Apr 3-4. 2019.

3. 3. 一般発表 (ポスター)

1. 山内基弘、柴田淳史、安原崇哲、加藤玲於奈、平川美弥子、ハンムームー、宮川清、鈴木啓司、松田尚樹. DNA 二本鎖切断の相同組換え修復におけるスプライシング因子 SART1 と BRCA1 の協調的働き. 第 42 回日本分子生物学会年会. 福岡. Dec 3-6. 2019.

2. Yamauchi M, Shibata A, Kato R, Yasuhara T, Hirakawa M, Han MM, Miyagawa K, Suzuki K, Matsuda N. The mechanism by which splicing factor SART1 promotes homologous recombination repair of DNA double-strand breaks. 日本放射線影響学会第 62 回大会 セッション「放射線生命 応答の統合的理解に向けた DNA 二本鎖切断 修復研究の新展開」. 京都. Nov 14-16. 2019.
3. Gu W, Kakoti S, Yamauchi M, Kato R, Sato H, Hagiwara Y, Oike T, Ohno T, Nakano T, Laskar S, Tsushima Y, Yasuhara T, Shibata A. Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 promotes DNA end resection at clustered DNA double-strand breaks after high LET particle irradiation. 日本放射線影響学会第 62 回大会 セッション「放射線生命 応答の統合的理解に向けた DNA 二本鎖切断 修復研究の新展開」. 京都. Nov 14-16. 2019.
4. Kakoti S, Hagiwara Y, Sato H, Oike T, Nakano T, Shibata A. Analysis of nucleolus stability after ionizing irradiation. 日本放射線影響学会第 62 回大会 セッション「放射線生命 応答の統合的理解に向けた DNA 二本鎖切断 修復研究の新展開」. 京都. Nov 14-16. 2019.
5. Yamauchi M, Shibata A, Suzuki K, Miyagawa K. Collaboration of BRCA1 and splicing factor SART1 in DNA double-strand break repair by homologous recombination. 第 78 回日本癌学会学術総会, シンポジウム「発がん微小環境における DNA 修復欠損の役割」. 京都. Sep 26-28. 2019.
6. Kakoti S, Hagiwara Y, Yamauchi M, Laskar S, Oike T, Sato H, Held KD, Nakano T, Shibata A. Analysis of nucleolus stability after ionizing irradiation. 16th International Congress of Radiation Research (ICRR) 2019. Manchester, UK. Aug 25-29. 2019.

4. 受賞

柴田淳史. 公益財団法人放射線影響協会. 令和元年度放射線影響研究奨励賞. 2020.

放射線類似作用研究部門（客員部門）

1. 論文（原著）

1. Morisaka H, Yoshimi K, Okuzaki Y, Gee P, Kunihiro Y, Sonpho E, Xu H, Sasakawa N, Naito Y, Nakada S, Yamamoto T, Sano S, Hotta A, Takeda J, Mashimo T. CRISPR-Cas3 induces broad and unidirectional genome editing in human cells. *Nature Communications*. 2019, 10(1), 5302.
2. Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Katoh K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg M, Ogi T. Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair. *Cell*. 2020, 180(6), 1228-1244, (2020年3月)
3. Akagawa R, Trinh HT, Saha LK, Tsuda M, Hirota K, Yamada S, Shibata A, Kanemaki MT, Nakada S, Takeda S, Sasanuma H. UBC13-Mediated Ubiquitin Signaling Promotes Removal of Blocking Adducts from DNA Double-Strand Breaks. *iScience*. 2020, 23(4), 101027, (2020年3月)
4. Akagawa R, Trinh HT, Saha LK, Tsuda M, Hirota K, Yamada S, Shibata A, Kanemaki MT, Nakada S, Takeda S, Sasanuma H. TDP2 suppresses genomic instability induced by androgens in the epithelial cells of prostate glands. *Genes to Cells*. 2020, in press.

2. 論文（総説）

3. 著書

中田慎一郎 ニックを用いた小規模ゲノム編集法 ゲノム編集実験スタンダード 羊土社 63-64.

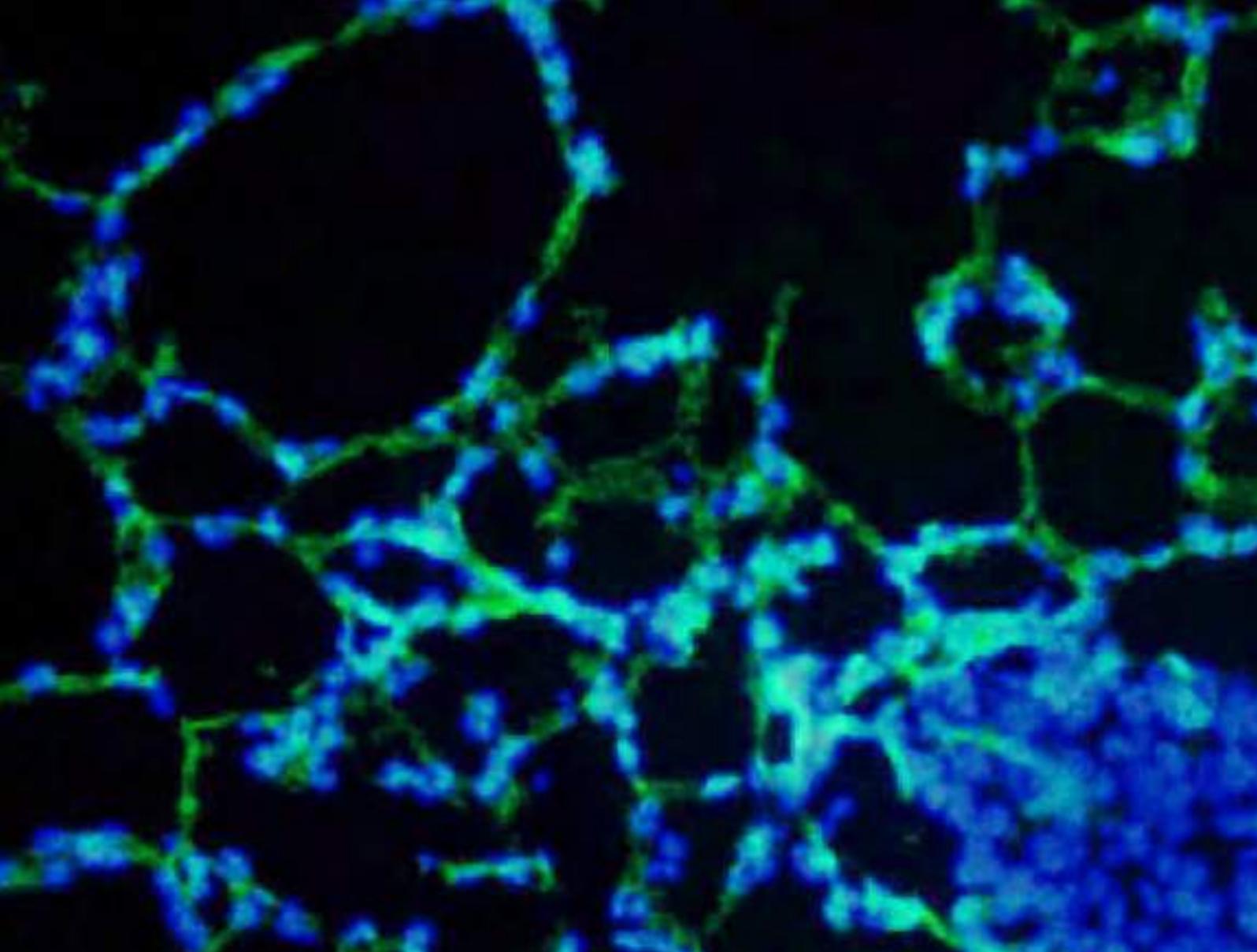
3. 学会発表

3. 1. 招待講演

3. 2. 一般発表（口頭）

3. 3. 一般発表（ポスター）

4. 受賞



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/>

【表紙提供】

『肺転移腫瘍の蛍光免疫組織化学染色像（原田浩教授より）』