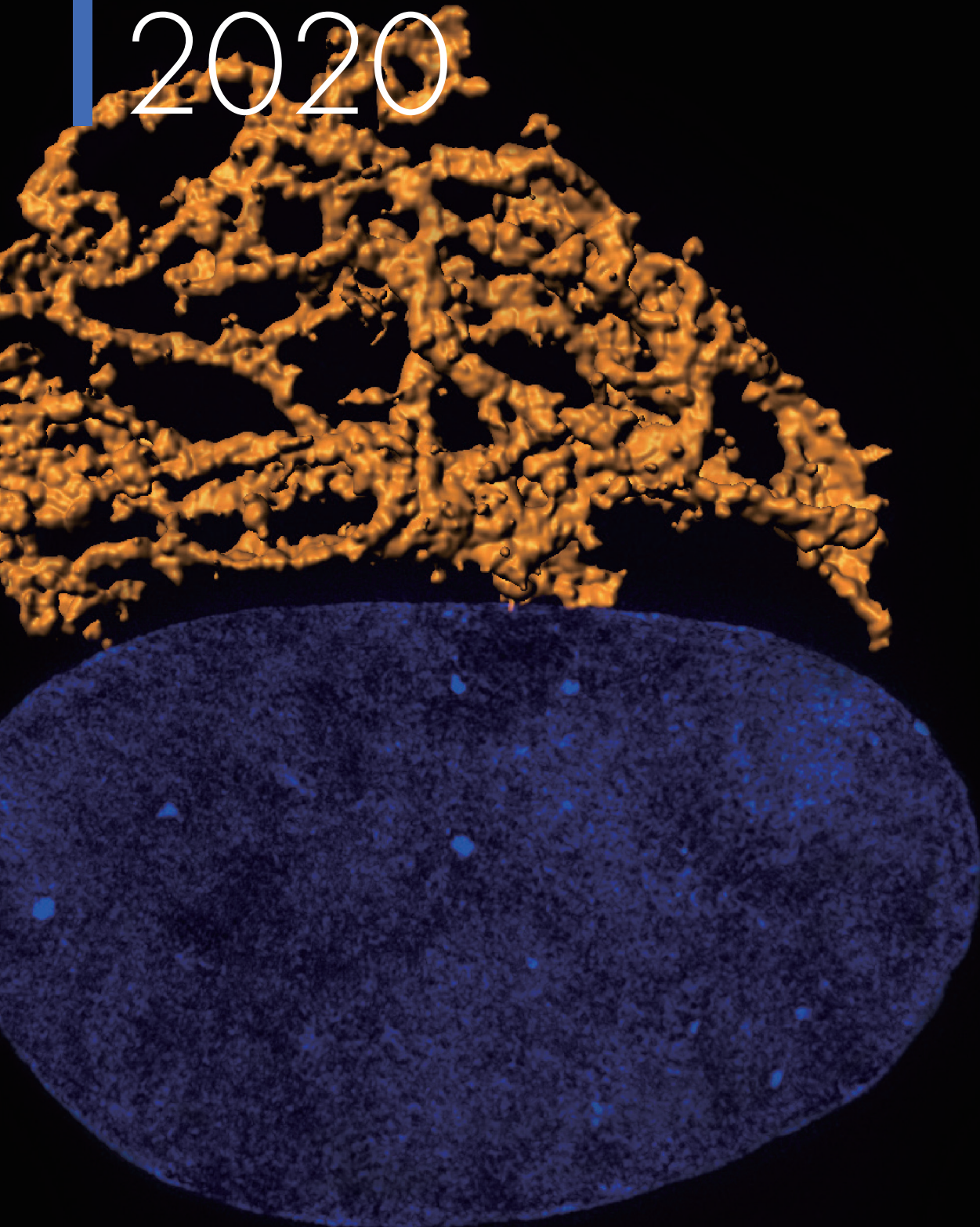


共同利用・共同研究拠点

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

2020



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おります。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、「得られた成果を医療などに還元すること」を念頭に、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・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ております。さらに新たな試みとして、令和2年度より日本学術振興会の研究拠点形成事業（A.先端拠点形成型）の下、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放射線科学分野を統合的に束ねる取り組みに着手しました。

令和2年度より新型コロナウイルスに係る問題により世界が一変しました。当センターの共同利用・共同研究拠点事業も大きな影響を受け、放生研へのご出張をお控え頂くなど、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令和2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ます。

2021年（令和3年）7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。

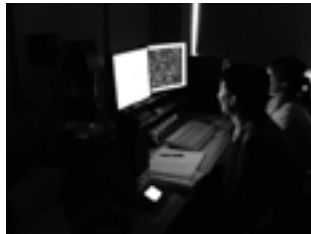
共同利用実験機器



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



2020年度 共同利用研究採択一覧

	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 放射線遺伝学 教授	P.10
2	PC4によるヘテロクロマチン形成機構の解明 Elucidation of heterochromatin formation by PC4	五十嵐 和彦	東北大学大学院 医学系研究科 教授	P.12
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 情報科学研究院 准教授	P.13
4	複製ストレス抑制因子SLNFI11による放射線感受性増強に関する研究 The study of SLNFI11 on gamma-ray irradiation sensitivity	村井 純子	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任准教授	P.14
5	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	P.15
6	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	P.16
7	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	P.17
8	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 遺伝形質研究系 小型魚類遺伝研究室 特任研究員	P.18
9	食品機能性成分のエピゲノム調節機構の解析 Mechanism of the epigenomic control by food ingredients	中尾 洋一	早稲田大学 理工学術院 教授	P.19
10	メダカを用いた低線量率放射線被ばくが誘起する諸生理反応の全身的解析 Whole body study of physiological responses in low-dose-rate irradiated medaka	尾田 正二	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 准教授	P.20

2020年度 共同利用研究採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
11	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	P.21
12	ヒト分裂期細胞における特異的DNA損傷応答の分子機構解析 Analysis of molecular mechanism of suppression of DNA damage response in mitotic human cells	篠原 美紀	近畿大学 農学部生物機能科学科 教授	P.22
13	アリ科女王の貯蔵精子の不動化メカニズム 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	P.23
14	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・病院 助教	P.24
15	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	P.25
16	ヌクレオチド除去修復に関与する新規遺伝子の探索 Screening of novel genes involved in unclotide excision repair	丹伊田 浩行	浜松医科大学 分子生物学 准教授	P.26
17	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	P.27
18	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	P.28
19	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	P.30
20	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-沢野 朝子	理化学研究所 脳神経科学研究センター 研究員	P.31

2020年度 共同利用研究採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
21	天然抗酸化物質のゲノム安定性維持機構への影響の解析 Impact of plant-derived antioxidants on genome integrity	黒沢 綾	群馬大学 大学院理工学府 助教	P.32
22	ヒト正常細胞を用いた低線量率放射線に対する 感受性個人差の解析 Analysis of an individual sensitivity to low dose-rate radiation using human normal cell lines	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	P.33
23	放射線照射後の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 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 助教	P.34
24	X線照射による細胞内活性酸素種の生成状況の解析 Analysis of intracellular reactive oxygen species generation by X-ray irradiation	加藤 真介	横浜薬科大学 放射線科学研究室 教授	P.36
25	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	P.37
26	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	P.38
27	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 助教	P.39
28	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 講師	P.40
29	大腸がん幹細胞培養の新薬感受性検査による究極の個別化 治療・ Personalized chemotherapy of colon cancer based on the chemosensitivity of patient-derived stem cells.	武藤 誠	京都大学 医学研究科 連携大学院教授	P.41
30	DNA二本鎖切断修復に関わる新規蛋白質因子の探索 Analysis of protein complexes working in DNA double-strand break repair	古郡 麻子	大阪大学 蛋白質研究所 准教授	P.42

2020年度 共同利用研究採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
31	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 大学院理学研究科 教授	P.43
32	出芽酵母におけるspecDNA発現解析 Analysis of specDNA expression in <i>S. cerevisiae</i> .	飯田 哲史	東京大学 定量生命科学研究所 助教	P.44
33	放射線照射がRNA結合タンパク質TDP-43にもたらす影響の免疫染色解析 Immunofluorescence analysis of TDP-43 in mammalian cells exposed to radiation	浅川 和秀	東京医科大学 ケミカルバイオロジー講座 准教授	P.45
34	炎症性シグナル分子の遺伝子発現に関わる転写因子複合体の解析 Transcriptional complex for inflammation-related genes	岡澤 慎	国立循環器病研究センター 血管生理学部 室長	P.46
35	刺激応答性色素含有造影剤の開発と評価 Synthesis and Evaluation of Stimuli-Responsive Dye-Grafted Contrast Agents	三木 康嗣	京都大学 大学院工学研究科 准教授	P.47
36	低線量率慢性照射に対する年齢依存的細胞応答の解析および被ばくリスク低減策の検討 Assessment of age-dependent cellular responses after low-dose rate radiation exposure.	中村 麻子	茨城大学 理工学研究科 教授	P.48
37	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 大学院医学系研究科 腫瘍生物学 助教	P.49
38	新しい癌細胞マーカーの探索 Development of new cancer cell markers	松田 知成	京都大学 工学研究科 准教授	P.50
39	新規ゲノム編集手法による遺伝性疾患由来iPS細胞のゲノム変異正常化の試み Gene correction in iPS cells driven from hereditary disease patient by newly developed methods.	中田 慎一郎	大阪大学 高等共創研究院 (大学院医学系研究科) 教授	P.51
40	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 proper regulation of DNA replication	田中 誠司	高知工科大学 環境理工学群 教授	P.52

2020年度 共同利用研究採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
41	DNA損傷修復に伴うヒストン修飾ダイナミクスのアセチル化による制御 Regulation of histone modification dynamics during DNA damage repair through acetylation	木村 宏	東京工業大学 科学技術創成研究院 教授	P.53
42	放射線発がんにおける酸化ストレスの役割 Role of oxidative stress on radiation-induced cancer	志村 勉	国立保健医療科学院 生活環境研究部 上席研究官	P.54
43	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 roles of polyphosphate-related enzymes in cell cycle regulation and DNA damage repair	武田 鋼二郎	甲南大学 理工学部生物学科 准教授	P.55
44	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 教授	P.56
45	転写因子DECによるDNA損傷部位のクロマチン制御および放射線応答の変化 DNA damage relating chromatin regulation by DEC and altered radiation responses	谷本 圭司	広島大学 原爆放射線医科学研究所 准教授	P.57
46	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 大学院薬学研究科 准教授	
47	マウス抗原提示細胞による免疫エフェクター細胞の活性化調節機構の解析 Antigen presenting cells controlling immune response	高原 和彦	京都大学 大学院生命科学研究所 准教授	P.58
48	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 ゲノム解析部門 講師	P.59
49	DNA損傷トランスにおけるユビキチンシステムの役割 Roles of ubiquitination systems in DNA damage tolerance	益谷 央豪	名古屋大学 環境医学研究所 教授	P.60
50	低線量率放射線の細胞生存への影響 Effect of low dose rate radiation on cell survival	秋山 秋梅	京都大学 大学院理学研究科 准教授	

2020年度 共同利用研究採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
51	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	P.61
52	がんワクチン療法の消化器がんへの応用 Preclinical cancer vaccine immunotherapy for gastrointestinal cancers	高橋 健	京都大学 医学研究科・病院 助教	P.62
53	宿主の免疫がんの進展・治療効果に及ぼす影響の解明 Influence of the host immunity on cancer progression and therapeutic response	井上 実	京都大学 医学研究科・病院 助教	P.63
54	分化過程における条件的ヘテロクロマチン形成の解析 Facultative heterochromatin formation during differentiation	長尾 恒治	大阪大学 理学研究科 生物科学専攻 准教授	P.64
55	体細胞組み換えを誘導した細胞の運命決定に関する遺伝学的な解析 Genetic analysis of the effect of irradiation on the mitotic recombination.	菅田 浩司	京都大学 生命科学研究所 准教授	P.65
56	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 The analysis of prognostic factor under hypoxia in urological cancer	赤松 秀輔	京都大学 医学研究科・病院 講師	P.66
57	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 講師	P.67
58	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・病院 講師	P.68
59	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 Analysis of dynamics of centromeric chromatin nder stresses	須摩 美智子	沖縄科学技術大学院大学 研究員	P.69
60	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 教授	P.70

2020年度 共同利用研究採択一覧

	研究課題	氏名	所属	頁
61	乳癌について脳転移特異的治療標的分子の固定 Identifi the specific target marker of breast cancer brain metastases	鈴木 栄治	京都大学 医学研究科・病院 助教	
62	放射線照射モデルを用いた人工脂肪による乳房再生治療の検討 The study of breast regeneration treatment with artificial fat using radiation model	森本 尚樹	京都大学 医学研究科・病院 教授	P.71
63	ショウジョウバエを用いたゲノム倍数性変化メカニズムの解析 The molecular mechanisms of ploidy alteration in Drosophila melanogaster	田守 洋一郎	京都大学 医学研究科 分子腫瘍学分野 准教授	P.72
64	DNA二重鎖切断によって惹起される核内構造体変化の解明 Analysis on alteration of nuclear structures induced by DNA double-strand breaks	西 良太郎	東京工科大学 応用生物学部 准教授	P.73
65	分化型大腸癌における放射線耐性メカニズムの解明 Study of radioresistance in differentiated adenocarcinoma of the colon	井上 正宏	京都大学 医学研究科・クリニカルバイ オリソース研究開発講座 特定教授	P.74
66	PETを用いた転移性担癌モデルでのOX40発現免疫細胞の画像診断法の開発 PET imaging of OX40+ immune cells in metastatic cancer models	野橋 智美	京都大学 医学研究科・病院 特定助教	P.75
67	マクロファージにおける代謝調節機構の解明 Mechanisms underlying metabolic regulation in macrophages	竹内 理	京都大学 医学研究科 医化学分野 教授	P.76
68	腫瘍免疫微小環境リプログラミングによる乳癌肝転移の克服 Reprogramming tumor immune microenvironment in patients with breast cancer liver metastasis	戸井 雅和	京都大学 医学研究科・病院 教授	
69	リン脂質スクランブルの機能解明 Functional analysis of phospholipid scrambling	鈴木 淳	京都大学 高等研究院iCeMS 教授	P.78

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		
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
	RAHMAN Md Maminur	医学研究科・放射線遺伝学	研究員
	AKTER Salma	医学研究科・放射線遺伝学	研究員
	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
所内連絡者	原田 浩	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>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。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Rahman MM, Mohiuddin M, Shamima Keka I, Yamada K, Tsuda M, Sasanuma H, Andreani J, Guerois R, Borde V, Charbonnier JB, Takeda S. Genetic evidence for the involvement of mismatch repair proteins, PMS2 and MLH3, in a late step of homologous recombination. J Biol Chem. 2020 Dec 18;295(51):17460-17475.	有	有
	Sasanuma H, Yamada S, Tsuda M, Takeda S. Restoration of ligatable "clean" double-strand break ends is the rate-limiting step in the rejoining of ionizing-radiation-induced DNA breakage. DNA Repair (Amst). 2020 Sep;93:102913.	有	有
	Saha LK, Wakasugi M, Akter S, Prasad R, Wilson SH, Shimizu N, Sasanuma H, Huang SN, Agama K, Pommier Y, Matsunaga T, Hirota K, Iwai S, Nakazawa Y, Ogi T, Takeda S. Topoisomerase I-driven repair of UV-induced damage in NER-deficient cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jun 23;117(25):14412-14420.	有	有
	Nakano T, Shoukamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K. Participation of TDPI1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells. PLoS One. 2020 Jun 26;15(6):e0234859.	有	無

	Giovannini S, Weller MC, Hanzlíková H, Shiota T, Takeda S, Jiricny J. ATAD5 deficiency alters DNA damage metabolism and sensitizes cells to PARP inhibition. <i>Nucleic Acids Res.</i> 2020 May 21;48(9):4928-4939.	有	無
	Suzuki R, Murata MM, Manguso N, Watanabe T, Mouakkad-Montoya L, Igari F, Rahman MM, Qu Y, Cui X, Giuliano AE, Takeda S, Tanaka H. The fragility of a structurally diverse duplication block triggers recurrent genomic amplification. <i>Nucleic Acids Res.</i> 2021 Jan 11;49(1):244-256.	有	無
	Wang J, Oh YT, Li Z, Dou J, Tang S, Wang X, Wang H, Takeda S, Wang Y. RAD52 Adjusts Repair of Single-Strand Breaks via Reducing DNA-Damage-Promoted XRCC1/LIG3 α Co-localization. <i>Cell Rep.</i> 2021 Jan 12;34(2):108625.	有	無

研究題目	PC4 によるヘテロクロマチン形成機構の解明		
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	落合 恭子	東北大学大学院医学系研究科	助教
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>抗 PC4 モノクローナル抗体、および組み換え PC4 タンパク質を東北大学にて作成することを試みた。組換えタンパク質は発現精製に成功したが、抗体については有用なものを得ることができなかった。PC4 遺伝子破壊マウス由来 B リンパ球を用いて、DNA 損傷応答を調べるための実験条件の検討を進めた。この過程で PC4 のオミックス解析法に関する実験方法を論文としてまとめた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	K Ochiai, H Shima, T Ikura, M C Franke, E P Sievert, R Sciammas, K Igarashi. Protocol for in vitro BCR-mediated plasma cell differentiation and purification of chromatin-associated proteins. STAR Protocols, in press.	有	無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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	北海道大学情報科学研究院	准教授
研究協力者			
所内連絡者	古谷 寛治	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	<p>本研究では、ゲノム DNA 上の損傷に伴い、細胞増殖の停止を始めとする、様々な細胞応答の発動を司る DNA チェックポイント機構が進化上どのように発展してきたのか分子進化の視点からとらえることを目的としている。所内連絡者により解析が進んでいる酵母とヒトの RAD9 タンパク質に対するリン酸化経路を軸として、既知のリン酸化制御配列を中心に検討し、RAD9 ホモログ間での配列の違いを最尤法を含めた幾つかの手法で系統樹を作成し、違いに起因する配列情報を抽出することを計画している。昨年度はコロナ禍の影響もあり、往来ができず、メールと電話による情報交換を主にを行い、細胞周期制御因子のリン酸化経路の議論を進化生物学的視点から行った。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Fujino K, Kawahara Y, Koyanagi KO, Shirasawa K. Translation of continuous artificial selection on phenotype into genotype during rice breeding programs. <i>Breeding Science</i> (accepted) https://doi.org/10.1270/jsbbs.20089	①/無	有/②
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	白澤健太, 川原善浩, 小柳香奈子, 藤野賢治「ゲノムの多様性解析から見るイネ育種戦略の歴史」日本育種学会 2020 年 10 月		
松本彩果, Panto Laura, 杉之下景介, 小柳香奈子, 渡邊日出海「1 分子シーケンス技術と Computational enrichment を組み合わせた宿主細胞に潜伏するウイルスゲノム全ゲノムシーケンス」日本分子生物学会 2020 年 12 月			
加藤喜大, 渡邊日出海, 小柳香奈子, 井上望太郎, 松本彩果「鱗翅目タテハチョウ科 <i>Oeneis</i> 属における異所的平行進化の証明を目指すゲノム比較解析」日本分子生物学会 2020 年 12 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			
所内連絡者	高田 穰	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>DNA / RNA ヘリカーゼである Schlafen 11 (SLFN11) は、DNA を標的とする抗がん剤の感受性を飛躍的に高めることから、抗がん剤治療の効果予測バイオマーカーとしての有用性が期待されている。SLFN 11 は複製ストレス存在下で、クロマチン上にリクルートされ、クロマチン構造を変化させ、複製を永続的に停止させることがわかっている。一方で、SLFN11 の発現と放射線感受性の相関性については、まだ報告が少なくメカニズムの解析は皆無である。そこで本共同研究にて、放射線照射によって SLFN 11 がクロマチン上にリクルートされるタイミングや、必要照射量、複製に与える影響を検討することとした。2019 年度の来所実験で、同株から樹立した SLFN11-proficient, -deficient のペア細胞を用いて、放射線照射後 SLFN11-proficient 細胞は SLFN11-deficient 細胞に比べ、バイアビリティが低く、SLFN11-deficient 細胞よりも早期にアポトーシスを起こすことがわかった。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-proficient では多くの細胞が複製を止めたが、SLFN11-deficient 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。なお、2020 度は新型コロナの影響のため、放生研への来所は叶わなかった。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		

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
研究協力者			
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究科附属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1つとして、ヘテロクロマチンと呼ばれる高次のクロマチン構造を形成し、内部の遺伝子の発現を抑制する機構が知られている。出芽酵母では Sir2、Sir3、Sir4 が複合体を形成し、クロマチンに結合することにより、クロマチンの凝集を引き起こし、結果として DNA 配列の変化を伴わずエピジェネティックに遺伝子の発現を抑制することが知られている。我々は、現在までに MMS (メタンスルホン酸メチル) を添加することで DNA 損傷を誘発するとヘテロクロマチン領域が変動し、通常発現抑制されている遺伝子が動き出すことを見出した。また、蛍光タンパク質を用いた 1 細胞レベルでの発現状態の変化を追跡するシステムを確立し、MMS を添加後の発現誘導のタイミングを調べたところ個々の細胞間で違いがあり、時間が経過しても発現が誘導されない細胞が存在することが明らかとなった。更に、<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、Sir 複合体以外の抑制機構が協調して働くことによる多段階制御機構の存在が明らかとなった。今年度は破壊株を用いた解析を中心に行い、上記制御に関わる制御因子を複数同定した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Neo T, Gozawa M, Takamura Y, Inatani M, <u>Oki M.</u> (2020) PLoS One. Jul 31;15(7): e0236928	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	有 / <input checked="" type="checkbox"/> 無
	Kanada F, Ogino Y, Yoshida T, <u>Oki M.</u> (2020) Genes Genet. Syst., Jul 8;95(2):75-83.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	有 / <input checked="" type="checkbox"/> 無
	Hayashi N and <u>Oki M.</u> (2020) Curr Genet. 66(2):335-344.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	有 / <input checked="" type="checkbox"/> 無
	〈学会発表〉		
	木本紗希、綾野貴仁、根尾卓磨、沖昌也「異なる染色体のテロメア近傍におけるヘテロクロマチン領域境界変動機構の違い」 第 53 回酵母遺伝学フォーラム (Web 開催) 2020 年 9 月 9 日		
	綾野貴仁、沖昌也「GTP 依存的なヘテロクロマチン制御の一細胞解析」 日本生化学会北陸支部第 38 回大会 (誌上開催) 2020 年 6 月 13 日		
根尾卓磨、後沢誠、高村佳弘、稲谷大、沖昌也「エピゲノム変化による網膜血管新生制御機構の解明」 日本生化学会北陸支部第 38 回大会 (誌上開催) 2020 年 6 月 13 日			

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	教授
研究協力者	塩井 成留実	福岡大学理学部	助教
	竹立 新人	福岡大学理学部	助教
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究所附属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な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、さらにどのような突然変異が生じるのか、そこに関わる酵素の挙動解析することを目的とする。</p> <p>申請者は最近新規の修復ヌクレアーゼを単離した。この酵素は特殊な損傷を特異的に切断することができる。また、DNA 損傷修復を観察する損傷モニタリング DNA 修復基質の作製に成功した。この検出手法を応用して、放射線照射により生じる切断損傷修復を解析することで、新たな修復機能さらにまた、新規の損傷応答を発見できる可能性がある。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	特になし	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	松原一樹, 倉岡功 DNA 修復経路のための T7endonuclease1 の新たな機能 2020年度日本生化学会（横浜）2020年09月14日		
	松原一樹, 倉岡功 T7endonuclease1 の損傷特異的 DNA 切断活性 日本環境変異原学会（JEMS）第49回大会（沼津）2020年11月27日		
	塩井(青木)成留実, 倉岡 功 アルデヒドおよびホルムアルデヒドの生体分子に与える影響 日本環境変異原学会（JEMS）第49回大会（沼津）2020年11月27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
	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	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>がんオルガノイドモデルの構築 研究協力者の池谷の研究室で iPS 細胞を使ってびまん性正中グリオーマ (DIPG) のモデル系を構築した。現在、系の検証を行っている。</p> <p>iPS 細胞由来樹状細胞の作製 樹状細胞 (DCs) は、従来、通常型 DCs (conventional DCs; cDCs) に属する cDC1、と cDC2、そして形質細胞様 DCs (plasmacytoid DCs; pDCs) の 3 種類に大別されてきたが、近年の単一細胞レベルでの遺伝子発現プロファイルの研究結果から、DCs はヒトでは少なくとも 6 つのサブセット (DC1~DC6) に分類されることが明らかとなっている。研究代表者等もヒト末梢血由来の単球から DCs を製造する系で新たな DC サブタイプを見出しており、DCs と一言で言っても多くのサブセットの集まりであり、細胞治療に供するにはサブセットを個々に誘導する必要がある。そこで、骨髄内のニッチを模倣した iPS 細胞由来の間葉系幹細胞 (iPSC-MSCs) を支持細胞とした DCs の分化誘導系を考案した。現在、iPS 細胞由来の造血幹・前駆細胞を iPSC-MSCs 上で培養して得られる DCs の解析を行っている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Watanabe A, Togi M, Koya T, Taniguchi M, Sakamoto T, Iwabuchi K, Kato T Jr*, Shimodaira S. Identification of CD56 ^{dim} subpopulation marked with high expression of <i>GZMB/PRF1/PI-9</i> in CD56 ⁺ interferon- α -induced dendritic cells. <i>Genes Cells</i> . 2021 Mar 4. doi: 10.1111/gtc.12844. Online ahead of print. (*corresponding author)	①有/無	①有/無
	Date I, Koya T, Sakamoto T, Togi M, Kawaguchi H, Watanabe A, Kato T Jr, Shimodaira S. Interferon- α -induced dendritic cells generated with human platelet lysate exhibit elevated antigen presenting ability to cytotoxic T lymphocytes. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2020 Dec 24; 9 (1): 10.	①有/無	有/①無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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	特任研究員
所内連絡者	CARLTON, Peter	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>減数分裂期の相同組換えは DNA の二重鎖切断 (DSB) によって始まる。申請者はこれまでに、減数分裂期の相同組換えの初期過程の異常が示唆されるゼブラフィッシュ変異体を複数得ている。しかしながら、これらの変異体で DSB の形成と修復のどちらの過程が異常となっているか明らかでない。そこで、これらの変異体に γ 線照射を行うことで、人為的に DSB を誘導し、減数分裂の進行が回復するか解析し、DSB 形成にはたらく因子の同定を行っている。</p> <p>R1 年度、DNA 切断を触媒する Spo11 タンパクの変異体を用いた条件検討を行い、照射量を 10Gy、サンプリングを 30 分後に行った。R2 年度は、マウスにおいて DSB 形成に関わることが報告されている <i>Ccdc36/lho1</i> の変異体を用いて解析予定であったが、コロナウイルスの状況などから、出張して実験を行うことができなかつたため、国立遺伝学研究所において <i>ccdc36/iho1</i> 変異体の表現型解析を進めた。今後、γ 線照射実験により、ゼブラフィッシュ <i>ccdc36/iho1</i> 変異体における DSB マーカーの消失が DSB 形成の異常によるものかどうか決定する。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	<p>Yukiko Imai and Noriyoshi Sakai - Sycp2 is essential for synaptonemal complex assembly, early meiotic recombination and homologous pairing in zebrafish spermatocytes. Meiosis In Quarantine, 2020 年 6 月, ビデオカンファレンス (口頭発表, 査読あり)</p>		
	<p>Yukiko IMAI - The synaptonemal complex and recombination in zebrafish meiosis 第 43 回日本分子生物学会年会・シンポジウム「Dynamic and structural regulation of chromosome inheritance in meiosis」2020 年 12 月, ビデオカンファレンス (口頭発表, 招待講演)</p>		

研究題目	食品機能性成分のエピゲノム調節機構の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	中尾 洋一	早稲田大学・理工学術院	教授
研究協力者	新井 大祐	早稲田大学・理工学術院	講師
	町田 光史	早稲田大学・理工学術院	研究員
	神平 梨絵	早稲田大学・理工学術院	研究員
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>食品に含まれる成分の中にはヒストン修飾などのエピゲノム変化を引き起こすものがあることが明らかになってきた。われわれは、これらの成分がエピゲノム変化を通して細胞分化の調節やゲノム修復に関わると考え、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により、放射線照射による DNA 損傷からの修復過程において、われわれが見出してきた食品機能性成分がどのような影響を与えるかについて細胞レベルで詳細に解析するとともに、そのような影響を及ぼす新たな食品機能性成分の探索を行うこととした。</p> <p>COVID19 による緊急事態宣言およびまん延防止のため、2020 年度における京大を訪問しての共同研究については実施できなかった。このため、本研究内容に関しては 2021 年度に繰り越して行う予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Sasaki, H.; Lyu, Y.; Nakayama, Y.; Nakamura, F.; Watanabe, A.; Miyakawa, H.; Nakao, Y.; Shibata, S. Combinatorial Effects of Soluble, Insoluble, and Organic Extracts from Jerusalem Artichokes on Gut Microbiota in Mice. <i>Microorganisms</i> , 8, 954, (2020). doi:10.3390/microorganisms8060954	有/無	有/無
	Hayashi-Takanaka, Y.; Kina, Y.; Nakamura, F.; Becking, L. E.; Nakao, Y.; Nagase, T.; Nozaki, N.; Kimura, H. Histone modification dynamics as revealed by multicolor immunofluorescence- based single-cell analysis. <i>J. Cell Sci.</i> , 133, jcs243444, (2020). doi:10.1242/jcs.243444	有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
山崎瑞穂, 中尾洋一, 『細胞分化調節活性化化合物の探索のための新規評価系の開発』, 第 10 回 CSJ 化学フェスタ 2020, リモート開催, 2020.10.22.			

研究題目	メダカを用いた低線量率放射線被ばくが誘起する諸生理反応の全身的解析		
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	李 多琳	東京大学大学院	博士1年
	遠藤 拓哉	東京大学大学院	修士2年
	沙 尔格	東京大学大学院	修士2年
所内連絡者	原田 浩	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>小型魚類であるメダカ (<i>Oryzias latipes</i>) をモデルとして、低線量率ガンマ線の慢性照射によって誘導される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を使用し、7 日間で合計線量 100 mGy (線量率約 10 $\mu\text{Gy}/\text{min}$) を照射する実験を3回行う計画であったが、新型コロナウイルスの感染拡大による非常事態宣言発令のために照射実験を実施できなかった。そこで令和2年度では、令和元年度に実施した低線量率ガンマ線の慢性照射実験によって得ていた RNA-seq データをさらに深く解析するための技術開発を行った。RNA-seq のリードの生データをレファレンスゲノムにマッピングし遺伝子の発現量の差異を算出することを、自前で R ベースで行えるようにした。メダカ遺伝子をマウス遺伝子に対応付けてマウス用の詳細な解析パイプラインを利用しようとしたが、照射・非照射個体群の遺伝子発現の差異は検出できるものの通例の GO 解析では細胞がどのような生理的応答をしているのかを具体的に明らかにすることはできず、試行錯誤を続けている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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	尾松 万悠紀	京都大学医学部附属病院・消化器内科	大学院生
所内連絡者	原田 浩	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>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。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	放生研への謝辞
	Maruno T, Fukuda A, Goto N, Tsuda M, Ikuta K, Hiramatsu Y, Ogawa S, Nakanishi Y, Yamaga Y, Yoshioka T, Takaori K, Uemoto S, Saur D, Chiba T, Seno H. Visualization of stem cell activity in pancreatic cancer expansion by direct lineage tracing with live imaging. Elife. 2021 Jan 4;10:e55117. doi: 10.7554/eLife.55117.	有	無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	ヒト分裂期細胞における特異的 DNA 損傷応答の分子機構解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	篠原 美紀	近畿大学農学部	教授
研究協力者	松寄 健一郎	近畿大学農学部	助教
所内連絡者	古谷 寛治	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	<p>分裂期細胞は間期の細胞と比較して放射線などによる DNA 損傷に弱く、その理由として DNA 損傷検出後の下流の反応である、DNA 二本鎖切断修復因子の集積が起こらないことによる。この分裂期における修復因子の損傷部位への集積の阻害反応は細胞周期制御因子である CDK1 および PLK1 によって引き起こされることがわかっていることから、本研究課題では、CDK1 および PLK1 によるリン酸化シグナル経路が、どのようにして修復因子の損傷部位への集積を抑制するのか、その分子メカニズムを明らかにする計画を立てている。その基盤となるデータとして、DNA 二本鎖切断を修復するための NHEJ 因子である XRCC4 あるいは DNA リガーゼ IV は損傷部位で機能が抑制されていること、さらにその抑制には CDK1 と PLK1 による XRCC4 の協調的なリン酸化が必要であることを明らかにしてきている。昨年度は、コロナ禍の影響で、来所ができなかったため、実験よりむしろ、これらのデータをもとに内部連絡者の古谷と電話等で議論を進めてきた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Nandan, K. G., S. Salim, A. V. Pankajam, <u>M. Shinohara</u> , G. Lin, P. Chakraborty, A. Farnaz, L. M. Steinmetz, A. Shinohara and K. T. Nishant (2021). "Regulation of Msh4-Msh5 association with meiotic chromosomes in yeast." <i>Genetics</i> , in press .	⑦/無	有/無
	Zhang, Y., <u>T. Suzuki</u> , <u>K. Li</u> , S. K. Gothwal, <u>M. Shinohara</u> and A. Shinohara (2020). "Genetic Interactions of Histone Modification Machinery Set1 and PAF1C with the Recombination Complex Rec114-Mer2-Mei4 in the Formation of Meiotic DNA Double-Strand Breaks." <i>Int J Mol Sci</i> 21 (8).	⑦/無	有/無
	〈学会発表〉		
	鈴木拓弥, 浜野有希, <u>篠原美紀</u> (2021.1.18-19). 減数分裂期特異的 Mek1 キナーゼ 機能分離変異株の解析. 第 38 回染色体ワークショップ・第 19 回核ダイナミクス研究会. オンライン (九州大学).		
	<u>Shinohara, M.</u> (2020.12.3). Synaptonemal complex central regions modulates crossover pathways and feedback control of meiotic DSB formation. 第 43 回日本分子生物学会年会 シンポジウム「Dynamic and structural regulation of chromosome inheritance in meiosis」. オンライン.		
<u>篠原美紀</u> (2020.9.16). DNA 二本鎖切断修復を誤りがちにする要因とその分子機構. 日本遺伝学会第 92 回大会 日本放射線学会合同シンポジウム「遺伝性疾患と放射線・紫外線・化学物質による発がん影響」. 熊本大学 (オンライン).			
鈴木拓弥, 浜野有希, <u>松寄健一郎</u> , <u>篠原美紀</u> (2020.9-16-18). 減数分裂期特異的チェックポイントキナーゼ Mek1 Chk2/Rad53 の多段階的機能. 日本遺伝学会第 92 回大会. オンライン (熊本大学).			

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	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>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	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		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	京都大学医学研究科乳腺外科	助教
研究協力者	蒲 風玲	京都大学医学研究科乳腺外科	技術補佐員
	柳 林	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	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>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。候補分子の中で FABP7 (fatty acid binding protein 7) を中心に機能解析を行い、FABP7 ががん細胞のミトコンドリア内の代謝、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。またこれまでに同定された FABP7 の機能を複数種のがん細胞株で検証するために、これまでと別の細胞株を用いた遺伝子改変実験に着手した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Kawashima M, Bensaad K, Zois CE, Barberis A, Bridges E, Wigfield S, Lagerholm C, Dmitriev RI, Tokiwa M, Toi M, Papkovsky DB, Buffa FM, Harris AL. Cancer Metab. 2020 Jul 6;8:13. doi: 10.1186/s40170-020-00219-4. eCollection 2020.	有	有
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	Fatty acid binding protein 7 regulates beige fat-like differentiation of breast cancer cells and thermogenesis. AACR Annual Meeting (Virtual meeting II) June 22-24, 2020.		

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 (D3)
所内連絡者	原田 浩	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>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>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。今年度も引き続き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 修復の細胞周期依存性に関する解析を最終的にとりまとめ、細胞周期の M 期で相同組換えを介した修復経路が機能することを論文として発表した。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析については、変異 NBS1 を用いた解析データの最終とりまとめを行っている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 放生研への謝辞
	Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H, Mitotic cells can repair DNA double strand breaks via a homology-directed pathway. J. Radiat. Res. 62, 25-33, 2021.	①/無	①/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	坂本裕貴、深作直子、長谷川 涼、長田直大、田中 彩、大原麻希、高田 穰、小松賢志、田内 広 : Effect of ATM/ATR kinase inhibitors on radiosensitivity of various DNA double strand break repair deficient cells. 日本放射線影響学会第 63 回大会 (福島、Web) 2020 年 10 月		

研究題目	ヌクレオチド除去修復に関与する新規遺伝子の探索		
究代表者	氏名	所属	職名
	丹伊田 浩行	浜松医科大学医学部分子生物学講座	准教授
研究協力者	茂木 章	京都大学大学院医学研究科遺伝医学講座 放射線遺伝学分野	助教
所内連絡者	高田 穰	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	放射線生物研究所所蔵の Ambion siRNA library を用いてヌクレオチド除去修復関連分子の探索を行う予定であったが Covid19 による新型肺炎感染の影響を受け実験を行うことが出来なかった。 上記スクリーニングにより同定された分子ではないが茂木博士との共同研究をまとめ Mol Cancer Res に発表した。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Nishimoto K, Niida H* , Uchida C, Ohhata T, Kitagawa K, Motegi A , Suda T, Kitagawa M. HDAC3 is required for XPC recruitment to DNA damage sites after UV irradiation. <i>Mol Cancer Res.</i> 18(9), 1367-1378, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0214. (2020) (HN: Corresponding Author)	有	無
	Kim C, Sung S, Kim JS, Lee H, Jung Y, Shin S, Kim E, Seo JJ, Kim J, Kim D, Niida H , Kim VN, Park D, Lee J. Telomeres reformed with non-telomeric sequences in mouse embryonic stem cells. <i>Nat Commun.</i> 12(1):1097. doi: 10.1038/s41467-021-21341-x. (2021)	有	無
	Kitagawa K, Uchida C, Horiguchi R, Ohhata T, Sakai S, Niida H , Yasumoto S, Handa Y, Suzuki M, Hashimoto M, Tazawa T, Yokochi Y, Tsuji M, Kitagawa M. Substitution of Thr572 to Ala in mouse c-Myb attenuates progression of early erythroid differentiation. <i>Sci Rep.</i> 10, 14381. doi: 10.1038/s41598-020-71267-5. (2020)	有	無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
無し			

研究題目	放射線の免疫細胞に対する影響		
研究代表者	氏名	所属	職名
	茶本健司	医学研究科免疫ゲノム医学	特定准教授
研究協力者	由里本敬子	医学研究科免疫ゲノム医学	教務補佐員
所内連絡者	原田浩	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>Energy metabolism plays an important role in proliferating cells. Recent reports indicate that metabolic regulation or metabolic products can control immune cell differentiation, fate and reactions. Cancer immunotherapy based on blockade of programmed cell death protein 1 (PD-1) has been used worldwide, but a significant fraction of patients remain unresponsive. Therefore, clarifying the mechanisms and overcoming the unresponsiveness are urgent issues. Because cancer immunity consists of interactions between the cancer and host immune cells, there has recently been a focus on the metabolic interactions and/or competition between the tumor and the immune system to address these issues. Cancer cells render their microenvironment immunosuppressive, driving T-cell dysfunction or exhaustion, which is advantageous for cancer cell survival. However, accumulating mechanistic evidence of T-cell and cancer cell metabolism has gradually revealed that controlling the metabolic pathways of either type of cell can overcome T-cell dysfunction and reprogram the metabolic balance in the tumor microenvironment. Here, we summarize the role of immune metabolism in T-cell-based immune surveillance and cancer immune escape. This new concept has boosted the development of combination therapy and predictive biomarkers in cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors.</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Kumar A and Chamoto K . Immune metabolism in PD-1 blockade-based cancer immunotherapy. (2021) <i>Int Immunol</i> , 33: 17-26, review	①/無	有/②
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	2020年 日本がん免疫学会		

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技術研究科	教授
研究協力者	高橋 直紀	同上	助教
	井上 晃至	同上	D2
	Kar Yee Moo	同上	D1
所内連絡者	原田 浩	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>植物は周囲の環境に合わせて成長を柔軟にコントロールすることで、持続的な成長を可能にしている。現在までに、植物は DNA 損傷を受けると、センサーキナーゼである ATM、ATR が植物特異的な転写因子 SOG1 を活性化することで、細胞周期停止や幹細胞の細胞死などの DNA 損傷応答を活性化することが知られている。</p> <p>私達は、シロイヌナズナが DNA 二本鎖切断を受けると、DNA 損傷応答経路を活性化させることで植物ホルモンのサイトカイニン根端で蓄積させることを発見した (Takahashi <i>et al.</i>, 2021)。そして、サイトカイニンの蓄積が、別の植物ホルモンであるオーキシンのシグナルを抑制し、それにより根端での細胞分裂を阻害することを見出した。さらに、オーキシンスイグナルの低下が幹細胞の細胞死の誘導にも関係していることも明らかにした。これらの結果から、植物はサイトカイニン、オーキシンのシグナルを変化させることで、DNA 損傷に応答した根の伸長抑制および幹細胞の細胞死によるゲノム恒常性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	放生研への謝辞
	Umeda M, Ikeuchi M, Ishikawa M, Ito T, Nishihama R, Kyojuka J, Torii K, Satake A, Goshima G, Sakakibara H. (2021) Plant stem cell research is uncovering the secrets of longevity and persistent growth. <i>Plant J</i> , doi: 10.1111/tbj.15184.	有/無	有/無
	Shimotohno A, Aki SS, Takahashi N, Umeda M. (2021) Regulation of the plant cell cycle in response to hormones and the environment. <i>Annu Rev Plant Biol</i> , 72 doi: 10.1146/annurev-arplant-080720-103739.	有/無	有/無
	Zhang XL, Wu Q, Tao Y, Zhu XF, Takahashi N, Umeda M, Shen RF, Ma JF. (2021) ANAC044 is associated with P reutilization in P deficient <i>Arabidopsis thaliana</i> root cell wall in an ethylene dependent manner. <i>Environ Exp Bot</i> , 185 : 104386.	有/無	有/無
	Watanabe S, Takahashi N, Kanno Y, Suzuki H, Aoi Y, Takeda-Kamiya N, Toyooka K, Kasahara H, Hayashi KI, Umeda M, Seo M. (2020) The <i>Arabidopsis</i> NRT1/PTR FAMILY protein NPF7.3/NRT1.5 is an indole-3-butyric acid transporter involved in root gravitropism. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 117 : 31500-31509.	有/無	有/無

	Sofroni K, Takatsuka H, Yang C, Dissmeyer N, Komaki S, Hamamura Y, Böttger L, Umeda M, Schnittger A. (2020) CDKD-dependent activation of CDKA;1 controls microtubule dynamics and cytokinesis during meiosis. <i>J Cell Biol</i> , 219 : e201907016.	有/無	有/無
	Yoshiyama KO, Aoshima N, Takahashi N, Sakamoto T, Hiruma K, Saijo Y, Hidema J, Umeda M, Kimura S. (2020) SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE1 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.	有/無	有/無
〈学会発表〉			
高橋直紀, 吉國早希, 梅田正明「DNA 損傷応答におけるインドール酪酸輸送の役割の解明」第 62 回日本植物生理学会年会 2021 年 3 月 鳥取大学 (オンライン開催)			
吹田宗樹, 高橋直紀, 梅田正明「DNA 損傷に応答したシロイヌナズナの根の幹細胞再生に関する解析」第 62 回日本植物生理学会年会 2021 年 3 月 鳥取大学 (オンライン開催)			
細谷美遥, 高橋直紀, 梅田正明「DNA 損傷に応答した細胞周期停止の制御機構の解明」第 62 回日本植物生理学会年会 2021 年 3 月 鳥取大学 (オンライン開催)			
高橋直紀, Ioanna Antoniadis, Michal Karady, Karin Ljung, 梅田正明「DNA 損傷に応答した根の成長抑制におけるサイトカイニン合成の役割」日本植物学会第 84 回大会 2020 年 9 月 名古屋大学 (オンライン開催)			

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	京都大学放射性同位元素総合センター	助教
研究協力者	村上 隆亮	京都大学医学部附属病院	特定助教
	藤田 直尚	京都大学大学院医学研究科	研修員
	浜松 圭太	京都大学大学院医学研究科	研修員
所内連絡者	原田 浩	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>これまでの糖尿病の診断では、血糖値や C-ペプチドのような血液からの情報を基に評価されてきたが、膵β細胞の量を非侵襲的に評価し、量的な診断指標を導入することは行われていない。そのため、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。膵β細胞量を非侵襲的に評価できるようになれば、糖尿病の早期診断や、合併症の予防につながるものが予想され、今後の糖尿病の治療の新たな指針となる可能性を有していると考えている。</p> <p>本研究の推進において、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るため、系統の維持管理のためルシフェラーゼ遺伝子の導入の有無を評価する必要がある。そのため、IVIS システムを利用させていただいた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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	原田 浩	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>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。本課題では、各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>2020年度は、新型コロナウイルス感染症の影響で行動制限があり、2019年度までに蓄積した照射実験データの解析にシフトした。生命科学研究所附属放射線生物研究センターでの照射実験は行わなかった。</p> <p>理化学研究所で開始した照射実験と並行して、がん細胞と正常細胞の応答性の差異の細胞周期依存性について、さらに各放射線のドーズに依存する反応パターンの違いなどについて理解を深め、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く。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	天然抗酸化物質のゲノム安定性維持機構への影響の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	黒沢 綾	群馬大学・大学院理工学府	助教
研究協力者			
所内連絡者	原田 浩	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>野菜や果実に含まれる抗酸化物質には、抗酸化作用以外に抗腫瘍活性や放射線増感作用といった生理活性をもつことが報告されているが、その生理活性の分子機構は十分に解明されていない。これまでに申請者は、HeLa 細胞を用いたコロニー形成実験を行い、数種類の食品由来抗酸化物質の細胞毒性を解析したところ、いくつかの抗酸化物質が DNA 損傷の誘発もしくは蓄積に関わることを示唆するデータを得た。しかし、その分子機構や放射線増感作用との関連性についてはわかっていない。そこで、天然由来抗酸化物質によるゲノム不安定性を介した細胞毒性機構と放射線増感作用との関係性の解明を目指し、本年度は2つの天然抗酸化物質の細胞毒性機構の解析を行った。</p> <p>これまでの解析結果から、イソチオシアネートの一種であるスルフォラファンは、従来の報告と異なり DNA 一本鎖切断修復への阻害効果や非相同末端連結に関わる因子の発現抑制効果は認められなかった。また、別の天然抗酸化物質については、抗γH2AX 抗体による免疫染色の結果から、DNA 二本鎖切断の誘発もしくは蓄積に関わる可能性が示唆された。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉 Aya Kurosawa, Seiya Nishiba, Kazuya Toriumi, Shigeki Takeda, and Noritaka Adachi. Impact of sulforaphane on genome integrity. Society for Free Radical Research International 2021. (Web) March 2021. Oral presentation (Oral communications 5).		

研究題目	ヒト正常細胞を用いた低線量率放射線に対する感受性個人差の解析		
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 放射線安全研究センター	上席研究員
研究協力者			
所内連絡者	原田 浩	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>放射線感受性の個人差は、医療被ばくにおける高線量・高線量率放射線に対するリスクを考える上で重視されてきたが、近年は低線量・低線量率域まで議論が拡大されつつある。報告者らは、非相同末端結合に関与する <i>Ku70</i> や <i>Lig4</i> 遺伝子等を欠損した細胞が、低線量率連続照射に対して高感受性を示すことを明らかにしてきたが、Wilson ら (Radiat. Res. 2008) は正常細胞に分類されるヒト培養細胞の中に、低線量率照射 (5 mGy/h 以上) に対して高い致死率を示す細胞があることを報告した。しかしながら、原因となる遺伝子変異等については不明である。本研究は、低線量率放射線に対する感受性を左右する遺伝子の特定と放射線防護で考慮すべき極低線量率における感受性評価を目的とする。</p> <p>今年度は、Wilson らが用いた細胞株から、低線量率照射に対して正常な感受性を示した細胞株 2 種と高感受性を示した細胞株 2 種を入手し、細胞生存率を評価した。当所設備において、1 mGy/h の γ 線を 2 週間連続照射した結果、4 細胞株間の細胞生存率に有意差は認められなかった。次年度は放生研において、より高線量率での感受性解析を実施予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	初年度のため該当なし	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	初年度のため該当なし		

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>放射線やシスプラチン等のがん治療後に、代替末端結合 (Alt-EJ) や一本鎖アニーリング (SSA) といった様々なエラーが生じる修復経路が、ヒトでも機能していることが近年明らかになってきているが、がん治療後のがん細胞におけるエラーが生じる修復経路の選択についてはよく分かっていない。</p> <p>我々は、がんを好発するロスムンド・トムソン症候群 (RTS) の関連遺伝子 RECQL4 を欠損させて、がんの好発メカニズムの理解を目指している。これまでに、RECQL4 欠損がん細胞では、DNA 二本鎖切断誘導後に、Alt-EJ の低下と遅延的に SSA 経路が亢進することを確認し、この SSA 因子の RAD52 を標的阻害した場合に、<i>in vivo</i> でも有意に RECQL4 欠損がん細胞の増殖を抑制することを見出した (Kohzaki et al, Int J Cancer, 2020)。この特殊な DNA 修復特性を持つ RECQL4 欠損がん細胞を使ってスクリーニング系を樹立し、化合物ライブラリーを使ってスクリーニングを実施したところ、複数のリード化合物が得られた。現在、リード化合物の SSA 阻害効果について解析を進めている。また、生殖・がん・老化・寿命に関する新しい仮説に基づいて、RTS モデルの RECQL4 欠損マウスの表現型解析したところ、RECQL4 遺伝子の意外な側面を発見した (リバイス中)。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	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. 2020 Jun 1;146(11):3098-3113.	①/無	①/無
	Hayashi T, Mafune K, Matsuda N, Hasegawa A, Kato T, Kanda R, Shimada Y, Satoh K, Mori K, Tateishi S, Kohzaki M, Okazaki R. Questionnaire Survey of Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Workers in 2016 on Knowledge and Anxiety About Radiation. J UOEH. 2020;42(4):339-346.	①/無	有/②
	Kohzaki M, Current status of abscopal effect research and prospects for radiation therapy. Radiat Biol Res Commun. 2021, Review. 56(1);37-54.	①/無	有/②
		有/無	有/無
〈学会発表〉			

	1. Human RECQL4 represses RAD52-mediated single-strand annealing pathway after ionizing radiation/cisplatin treatment. <u>Kohzaki M</u> , 第 43 回日本分子生物学会年会, 2020/12/03
	2. RECQL4 は放射線やシスプラチン処理後に RAD52 を介した一本鎖アニーリング DNA 修復経路の活性化を抑制する, <u>香崎正宙</u> , 日本放射線影響学会 第 63 回大会, 2020/10/15-16
	3. Human RECQL4 represses RAD52-mediated single-strand annealing pathway after ionizing radiation/cisplatin treatment. <u>Kohzaki M</u> , 第 79 回日本癌学会学術総, 2020/10/01-03

研究題目	X線照射による細胞内活性酸素種の生成状況の解析		
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			
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>【目的】放射線照射により生体内で発生する活性酸素種の一つとして、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生過程で生成される O_2^- が挙げられている。また、神経系の細胞では、照射によって NO が生成され、これが細胞死を誘導するとの報告もなされている。これらの分子種以外にも照射により様々な活性酸素種が生成されると考えられている。しかしながら、その生成状況の経時的変動は十分に明らかにされていない。本研究では、この点について基礎的検討を行った。</p> <p>【方法】実験には神経分化のモデル細胞として汎用されている PC12 細胞を用いた。細胞播種の 24 時間後、1 Gy の X 線を 1 Gy/分の線量率で照射した。その一定時間後に蛍光試薬により O_2^- および NO の生成状況を視覚化し、これら分子種の細胞内量を画像解析によって定量化した。さらに、シャーレ内の全細胞中に占める O_2^- または NO が検出された細胞の割合を MUSE assay kit を用いて測定した。</p> <p>【結果と考察】O_2^- の生成量を観察したところ、照射後 1 時間まで増加傾向を示していた。同様の傾向は、O_2^- が検出された細胞の割合を測定した結果からも確認された。しかしながら、非照射群と照射群との間に明確な違いが認められなかったため、照射によって誘導されたものではないと考えられた。一方、NO の生成量を観察したところ、照射 1 時間後にその増加が認められた。また NO が検出された細胞の割合は照射後 20 分で最大となり、その後低下していた。同様の傾向は、非照射群においても認められたが、その変化の程度は明らかに照射群の方が高かった。以上の結果は、培養中に観察される NO の一時的生成増加が照射によって増強されることを示している。</p>		
	〈学会発表〉		
	新田友香, 中村祐輝, 小林芳子, 梅田 知伸, 加藤真介.		
	X線照射による血清除去誘導細胞死の抑制. 第 74 回日本酸化ストレス学会		
	2021 年 5 月 19 日-20 日		

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・原医研	教授
研究協力者	孫 継英	広島大学・原医研	准教授
	堀越 保則	広島大学・原医研	助教
	衣笠 泰葉	広島大学・原医研	助教
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究所附属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。候補因子については、広島で超解像顕微鏡を用いた詳細な局在解析を行っている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Sakane H, Ishida M, Shi L, Fukumoto W, Sakai C, Miyata Y, Ishida T, Akita T, Okada M, Awai K, Tashiro S. Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA. Radiology, 2020 May;295(2):439-445.	有/無	有/無
	Imano N, Nishibuchi I, Kawabata E, Kinugasa Y, Shi L, Sakai C, Ishida M, Sakane H, Akita T, Ishida T, Kimura T, Murakami Y, Tanaka K, Horikoshi Y, Sun J, Nagata Y, Tashiro S. Evaluating Individual Radiosensitivity for the Prediction of Acute Toxicities of Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients. Radiat Res, 2020 December 30; 195 (3): 244-252.	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	「白血病の染色体転座形成機構」第 79 回日本癌学会学術総会 発表 田代聡 (2020 年 10 月 3 日)		
	「放射線治療と DNA 損傷」第 63 回日本放射線影響学会 発表 田代聡 (2020 年 10 月 16 日)		
	"Biological effect of low-dose medical radiation" IAEA Consultancy Meeting on Low-Dose Radiation for Patients and Population (2020 年 10 月 21 日)		
"Lessons from the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident —From a research perspective" ICRP International Conference on Recovery after Nuclear Accidents: Radiological Protection Lessons from Fukushima and Beyond (2020 年 12 月 4 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
	塚田 海馬	東京工業大学・環境・社会理工学院	大学院生
	今村 力也	東京工業大学・環境・社会理工学院	大学院生
所内連絡者	原田 浩	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>代表者の研究室では、DNA-PK のリン酸化機能を中心に、DNA 二重鎖切断の認識・修復の分子機構の研究を行っている。真核細胞において、DNA 二重鎖切断は主として「相同組換え」、「非相同末端結合 (NHEJ)」の 2 つの機構で修復される。本共同利用研究は、2013 年度から NHEJ の分子機構や役割を明らかにすることを目的として行っている。2019 年までの研究で、Ku70 あるいは Ku86 遺伝子欠損細胞が低線量率放射線 (~1 mGy/min) に対して高線量率放射線 (~0.8 Gy/min) と同等あるいはより高い感受性を示す、すなわち線量率効果が減弱あるいは逆転するという結果が得られていた。2020 年度は、細胞生存率の追加データの取得と、細胞周期の解析を行った。後者の結果、Ku 欠損細胞は低線量率放射線照射を 1~2 日行くと G2/M 期への蓄積が見られ、G2/M チェックポイントが強く働いていると考えられた。以上の結果は、Ku が低線量率放射線連続照射下での DNA 損傷修復と細胞生存・増殖において重要であることを示している。本研究によって、低線量・低線量率放射線の生物影響の理解とともに、放射線治療、特に密封小線源治療に関しても、感受性予測や増感につながることを期待される。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Tsuchiya H, Shimada M, Tsukada K, Meng Q, Kobayashi J, Matsumoto Y. Diminished or inversed dose-rate effect on clonogenic ability in Ku-deficient rodent cells. <i>J. Radiat. Res.</i> 2021 Mar; 62(2), 198-205, (2021).	有	有
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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	石井 彰	医学部附属病院 血液内科	大学院生
	光吉 貴哉	医学部附属病院 血液内科	大学院生
	袁 和培	医学部附属病院 血液内科	大学院生
	福永 桂子	医学部附属病院 血液内科	技術補佐員
所内連絡者	原田 浩	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>我々はチロシンキナーゼ阻害薬ダサチニブの治療を受けている慢性骨髄性白血病患者末梢血検体のフローサイトメトリー解析を行い、一部のサイトメガロウイルス既感染患者においてNK細胞のPD-1発現が亢進していることを見出した。複数のNK細胞マーカーの発現レベルに基づく主成分分析PC1値がダサチニブ治療中の患者においてサイトメガロウイルス再活性化のマーカーとして考えられ、PC1値がNK細胞のPD-1発現と相関したことから、サイトメガロウイルス再活性化による慢性的なNK細胞活性化がNK細胞を疲弊させ、PD-1発現を亢進させていることが示唆された。さらに、PD-1阻害抗体ニボルマブの添加により、PD-1発現NK細胞の細胞傷害活性、サイトカイン産生を増強させられることが分かった。また、NK細胞のPD-1発現レベルの高い患者では、健常人ではほとんど見られないNK細胞サブセットであるCD56陰性サブセットが増加し、PD-1を発現していた。CD56陰性サブセットの遺伝子発現プロファイルを解析したところ、活性化したCD56弱陽性NK細胞サブセットが慢性刺激によりエピジェネティックな変化を起こし、CD56発現を低下させていることが示唆された。チロシンキナーゼ阻害薬によるこのような作用はサイトメガロウイルス既感染患者のみに見られた。この成果は、宿主のウイルス感染の状態によってチロシンキナーゼ阻害薬の免疫修飾効果が異なることを示しており、分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬との併用療法を開発する上で重要な知見である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Ishiyama K, Kitawaki T, Otsuka Y, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Programmed cell death 1-expressing CD56-negative natural killer (NK) cell expansion is a hallmark of chronic NK cell activation during dasatinib treatment. Cancer Sci. 2021;112(2):523-536. doi: 10.1111/cas.14692.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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	京都大学医学部附属病院 泌尿器科	医員
	砂田 拓郎	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
	福井 智洋	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	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>腎癌細胞株 786-O、in vivo selection 法により樹立した骨転移指向性の 786-O BM のエクソソームを回収しヌードマウスに静脈注射したところ 786-OBM 由来のエクソソームを注射したものでより高度な血管新生を認めた。このマウスに luciferase を導入した 786-O を心臓注射し、IVIS で観察したところ骨転移が増加する傾向にあった。</p> <p>質量分析法にてそれぞれの細胞株由来のエクソソームに含まれるタンパクを比較し、上記表現型に関わりうるタンパクを絞り込んだ。ターゲットのタンパクを shRNA を用いてノックダウンするとエクソソームによる血管新生作用は低下した。この細胞外小胞で処理したマウスに luciferase を導入した 786-O を心臓注射し骨転移を IVIS で観察する。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	第 30 回泌尿器分子細胞研究会 演者：武田将司 骨転移指向性腎癌細胞株由来のエクソソームは骨髄血管の増生、拡張を誘導する		
	The 18th Urological Association of Asia Congress 演者：武田将司 Bone tropic renal cell carcinoma cell lines-derived exosomes induce blood vessel formation in bone marrow		
	第 7 回日本細胞外小胞学会 演者：武田将司 Tumor exosomes derived from bone-tropic renal cell carcinoma cell lines induce microvascular dilation in bone marrow		
ISEV annual meeting2021 演者：武田将司 Extracellular vesicles secreted by bone tropic renal cell carcinoma induce angiogenesis in bone marrow with potential to facilitate bone metastasis.			

研究題目	大腸がん幹細胞培養の新薬感受性検査による究極の個別化治療・		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武藤 誠	京都大学医学研究科(公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院)	連携大学院教授(所長)
研究協力者	三好 弘之	京都大学医学部附属病院	准教授
	柿崎 文彦	京都大学医学部附属病院	助教
	森本 智紀	京都大学医学研究科	大学院生
所内連絡者	原田 浩	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>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。今後、この患者由来大腸がん幹細胞の<i>in vitro</i>培養法(スフェロイド培養法)を用いた臨床試験を行う予定である。新薬による薬剤感受性試験と既存の分子標的治療薬を併用した薬剤感受性試験の安全性・優位性を検証し、同時に耐性がん細胞出現のモニタリングシステムを構築する。これらの結果を踏まえながら前臨床試験・臨床試験の更なる開発を進める。</p> <p>共同利用研究の実験計画の通り、ルシ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。予備実験としてChemiDoc XRS+を用いて腫瘍を調べたところ、ルシ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(未発表データ)。今後は異種移植腫瘍の悪性化進展モニタリングも試みる予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Yamamoto et al., Chemosensitivity of Patient-Derived Cancer Stem Cells Identifies Colorectal Cancer Patients with Potential Benefit from FGFR Inhibitor Therapy. <i>Cancers</i> (Basel). 2020 Jul;12(8):2010.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無

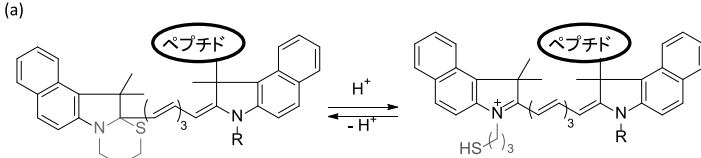
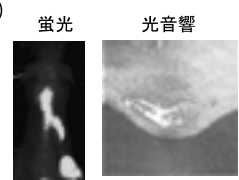
研究題目	DNA 二本鎖切断修復に関わる新規蛋白質因子の探索		
研究代表者	氏名	所属	職名
	古郡 麻子	大阪大学・蛋白質研究所	准教授
研究協力者			
所内連絡者	古谷 寛治	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	<p>本研究では DSB 修復に必須の働きを担う相同組換え因子である RAD51 や MRN を含む蛋白質複合体を野生型分裂酵母細胞から精製を通じて、相同組換えに必須の新規蛋白質因子を同定（代表者：古郡）することを目指している。特に γ 線照射により高度に DSB を誘導した分裂酵母（所内連絡者：古谷）から相同組換え関連蛋白質を含む複合体を精製することで、二本鎖切断修復機構の総合的な理解を目指している。Rad51 および MRN の相互作用因子を同定することを試み、これら両者を含む複合体を比較することで、特に DSB 形成時に DNA 上に一過的に形成される複合体の同定を行う予定であったが、昨年度はコロナ禍に伴い、行き来ができなかったこともあり、主にメール、zoom 等での議論に注力し、共同研究を進めてきた。その一環として昨年度の分子生物学会におけるワークショップ開催に取り組み、DNA 損傷応答の多様性も加え議論を深めてきた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	1. Le L.A.T., Chang P.Y., Ando S., Conrad T.M., Nunose S., Sakai A., Uefune H., <u>Furukohri A.</u> , Akiyama M.T., Maki H. (2020), Genes Genet Syst. , 95(2), 85-93	有	無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
〈学会発表〉			
	1. “Revealing the dynamic structures and functions of human MRE11/RAD50/NBS1 complex working in DNA damage response” 第 43 回日本分子生物学会年会、ワークショップ、web 開催、12 月 2 日-12 月 4 日 (2020)		
	2. 「DNA 二本鎖切断修復で働く MRE11-RAD50-NBS1 複合体の動的構造解析」第 63 回日本放射線影響学会、シンポジウム、web 開催、10 月 15 日-10 月 16 日 (2020)		
	3. 「蛋白質複合体の動的構造解析による DNA 二本鎖切断修復機構の解明」、シンポジウム、第 92 回日本遺伝学会、要旨集発表、9 月 16 日-9 月 18 日 (2020)		
	4. 「ヒト MRN 複合体の構造と非 B 型 DNA に対するヌクレアーゼ活性の解析」、シンポジウム、第 93 回日本生化学会大会、web 開催、9 月 14 日-9 月 16 日 (2020)		

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	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>哺乳動物小胞体ストレス応答には、IRE1、PERK、ATF6 の 3 経路が存在し、IRE1 経路と PERK 経路の破壊はヌードマウスでの増殖を抑制することが報告されている。そこで、HCT116 細胞における ATF6 経路（ATF6α と ATF6β の 2 つが存在する）の破壊がヌードマウスでの増殖にどのような影響を及ぼすか明らかにしたい。</p> <p>昨年度までに、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予備検討を重ね、またヌードマウスへの移植技術の向上に努めてきた。今年度には、本実験を n=8 で行い、平均値から上下に最も外れた 2 検体を外して移植細胞の増殖曲線を作成した。その結果、1 つの遺伝子改変 HCT116 細胞の増殖速度が有意に低下し、遺伝子欠損による腫瘍抑制効果が観察されたので、論文として発表すべく、成果をまとめている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	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、現在はその機能を追求しているところである。また、その生体における機能に関して見いだしつつあるものの、そのためには細胞がどのような状態にある時に specDNA がタンパク質と複合体形成し機能するかを深く知る必要がある。そこで、本研究課題は、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 とタンパク質との複合体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明らかにすることを目的とする。</p> <p>本年度は、第 43 回 日本分子生物学会において、所内連絡者の古谷寛治 講師とワークショップ「細胞内リスク管理システムとしてのゲノムストレス応答機構」を開催した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	関連項目なし	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	古谷寛治, 飯田哲史, “Understanding the Genome Stress Response as a Cellular Risk Management System” 「細胞内リスク管理システムとしてのゲノムストレス応答機構」第 43 回 日本分子生物学会年会 ワークショップ (2020 年 12 月 3 日)		
飯田哲史, “出芽酵母が持つゲノムの記憶の分子機構” 国立遺伝学研究所研究集会「環境ストレス応答に対する生体のダイナミズム」(2020 年 11 月)			

研究題目	放射線照射が RNA 結合タンパク質 TDP-43 にもたらす影響の免疫染色解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	浅川 和秀	東京医科大学ケミカルバイオロジー講座	准教授
研究協力者			
所内連絡者	古谷 寛治	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	<p>神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）を発症する運動ニューロンにおいては本来細胞核に局在している RNA 結合タンパク質 TDP-43 が、細胞核から消失し、細胞質で凝集体を形成することが知られている。TDP-43 は DNA 損傷応答に関与し、その核からの消失が DNA 損傷応答に異常をきたすことが知られている。本研究課題は、放射線照射による DNA 損傷によって、TDP-43 の細胞質局在の変化を検討し、DNA 損傷と ALS における TDP-43 病態の関連性を検証するものである。現在ほぼ不明である ALS の初期病態に DNA 損傷が関与するか否かを明らかにするものと期待される。コロナ禍で往来がままならないため、昨年度は DNA 損傷応答の専門家である、所内連絡者である古谷と今後の展開とリエージェントの作成手法について主に議論を進めた。また、昨年度の分子生物学会のワークショップにおいて共に取り組み、様々な視点から議論を深めた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 放生研への謝辞
	Asakawa K, Handa H, Kawakami K. Do not curse the darkness of the spinal cord, light TDP-43. Neural Regen. Res. 2021 16:986 - 98	有	無
	Asakawa K, Handa H, Kawakami K. Multi-phaseted problems of TDP-43 in selective neuronal vulnerability in ALS. Cell Mol Life Sci. doi: 10.1007/s00018-021-03792-z.	有	無
	Illuminating ALS Motor Neurons With Optogenetics in Zebrafish. Kazuhide Asakawa, Hiroshi Handa, Koichi Kawakami Front Cell Dev Biol. 2021 9:640414 - 640414	有	有/無
〈学会発表〉			
	「運動ニューロンにおける TDP-43 ダイナミクスと細胞毒性の光遺伝学的解析」 浅川和秀、半田宏、川上浩一、第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年		
	「Optogenetic modulation of TDP-43 oligomerization accelerates ALS-related pathologies in the spinal motor neurons」浅川和秀、半田宏、川上浩一 第 43 回日本神経科学大会 2020 年		

研究題目	炎症性シグナル分子の遺伝子発現に関わる転写因子複合体の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	岡澤 慎	国立循環器病研究センター・血管生理学部	室長
研究協力者			
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>研究代表者らは、心血管疾患に関与する炎症性シグナル分子の遺伝子発現に関わる転写因子の複合体を解析するために、HELA 細胞等での複合体解析に着手した。しかしながら、本年度は、新型コロナウイルスの感染拡大のため、施設への出入りができなかつたため、研究が思うように展開できなかった。</p> <p>一方、炎症性シグナル調節因子の一つである芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AHR) が肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension: PAH) に重要であることを見出した。即ち、内因性 AHR アゴニストの FICZ をラットに投与し、低酸素負荷すると重症 PAH が誘導され、AHR ノックアウトラットを作製し、重症 PAH を検討した結果、PAH に抵抗性を示した。以上の結果を PNAS 誌に報告した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Masaki T, <u>Okazawa M</u> , Asano R, Inagaki T, et al. Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Mar 16;118(11):e2023899118.	有	無
	Mori H, Ishibashi T, Inagaki T, <u>Okazawa M</u> , Masaki T, et al. Pristane/Hypoxia (PriHx) Mouse as a Novel Model of Pulmonary Hypertension Reflecting Inflammation and Fibrosis. Circ J. 2020 Jun 25;84(7):1163-1172.	有	無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	例)		

研究題目	刺激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	職名
	三木 康嗣	京都大学大学院 工学研究科 物質エネルギー化学専攻	准教授
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>腫瘍組織近傍の pH は、正常組織 (pH~7) と比較し pH 6 前後と低いことが知られる。我々は、ヒトに対する臨床利用が認められている近赤外色素造影剤 インドシアニンググリーンを化学修飾し、pH~7 の中性条件では発光しないが、pH 5~6 程度の弱酸性環境において発光する turn-on 型発光プローブを開発した。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開発した pH 応答性プローブを複合化し、腫瘍造影剤を創製した。開発した複合体は、弱酸性環境において光照射下効率よく蛍光および光音響波を発することを確認した。環状ペプチドの受容体を過剰発現する A549 細胞に作用させたところ、有意に発光量が増大した。A549 の腫瘍を形成させたマウスに投与したところ、腫瘍部位を光および光音響撮像法により検出することが可能であった。これらの成果は、ACS Sensors 誌に掲載された。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p>  <p>弱酸性pHに应答して発光する造影剤</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p>  </div> </div> <p>図. (a) pH 応答性腫瘍造影剤の概念図. (b) 造影剤を用いる光および光音響腫瘍イメージング像. 腫瘍は右後脚部.</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Mu, H.; Miki, K.; Harada, H.; Tanaka, K.; Nogita, K.; Ohe, K. <i>ACS Sens.</i> 2021 , <i>6</i> , 123–129.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	低線量率慢性照射に対する年齢依存的細胞応答の解析および被ばくリスク低減策の検討.		
研究代表者	氏名	所属	職名
	中村 麻子	茨城大学・理工学研究科	教授
研究協力者	大泉 昂之	茨城大学・理工学研究科	博士 2
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>低線量慢性放射線被ばくは、宇宙空間滞在時や予期せぬ放射線事故による環境変化など現代社会において様々な場面で起こる可能性があり、放射線リスク評価およびそのリスク低減化が求められている。特に DNA 損傷修復効率に細胞老化や個体の老化が影響を与えることが示されていることから、放射線リスクを理解するためには細胞応答の年齢依存性を考慮することも重要である。また、それらに理解に加え、放射線被ばくリスクを低減する策の提案も必要である。</p> <p>そこで本研究では、異なる年齢のヒト由来培養細胞に対する低線量率慢性照射後の DNA 損傷修復応答評価を行うとともに、DNA 損傷レベルを低減すると期待される天然由来成分を添加したことによる低線量率慢性照射に対する DNA 損傷レベルや修復速度の評価などを行うことで、低線量率慢性放射線被ばくに対する年齢依存的な細胞応答変化の明確化および低線量慢性放射線被ばくの生物影響を低減する副作用の少ない天然由来成分の同定を目指した。</p> <p>しかしながら、2020 年度は新型コロナウイルス感染問題のため、学外者および県外者の立ち入りが制限され、予定している実験はすべてキャンセルとなった。そのため、昨年度まで得られているサンプルについて解析回数を増やしたり、DNA 損傷マーカーである γ-H2AX のフォーカス数だけでなくフォーカスサイズについての解析を行ったり、対照実験として X 線照射実験を茨城大学にて行うなど対応した。</p> <p>その結果、天然由来成分 A (50uM 終濃度) を 1 週間事前処理したヒト正常線維芽細胞は、DMSO 処理群と比較して、照射前のバックグラウンドの DNA 損傷レベルが有意に低下していたことに加え、低線量率慢性照射後 (1Gy/24hr) の DNA 損傷レベルは照射後 4 時間にかけてすべてのタイムポイントで低下していることが明らかになった。また、X 線 1Gy 照射後についても、照射後 12 時間にかけて DNA 損傷レベルの低減効果が認められた。今後は、低線量率慢性放射線被ばくに対する DNA 損傷レベル低減効果だけでなく、発がんなどの放射線関連疾患の発症に重要な影響を与える炎症反応への影響について解析することで、被ばくリスク低減策としての有用性を検討していく。また、個体レベルの老化に伴う低線量慢性放射線被ばくへの影響も引き続き検討を行っていく。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	該当なし	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	鈴木智也、手塚諒哉、中村麻子 Piceatannol の放射線防護効果の評価および新規放射線防護剤の検討 日本放射線影響学会第 63 回大会 (オンライン) ポスター		

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	
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	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。また複製ストレスを惹起する抗がん剤処理下において TUG1 の発現を抑制すると、一部のがん細胞において強く細胞死が誘導されたことから、TUG1 は複製ストレスを蓄積したがん細胞の生存にとって、極めて重要な RNA 分子であることが示唆された (Tasaki et al. 2021)。これらのことから、TUG1 は細胞周期の S 期を安定的に進めるために、多様な経路を制御し、ゲノム安定性の維持に機能していることが明らかになった。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	放生研への謝辞
	Cancer-Specific Targeting of Taurine-Upregulated Gene 1 Enhances the			
	Effects of Chemotherapy in Pancreatic Cancer. Tasaki Y, Suzuki M,		①/無	有/②
	Katsushima K, Shinjo K, Iijima K, et al. Cancer Res. 2021 Mar 1.			
	CAN-20-3021.			
	〈学会発表〉			
	・ Kenta IIJIMA, Miho SUZUKI, Keiko Shinjo, Junya KOBAYASHI, Yutaka KONDO, Long			
	non-Coding RNA TUG1 governs replication stress in cancer cells. The 79 th Annual Meeting of			
	the Japanese Cancer Association. 2020 年 10 月、広島			
	・ Kenta IIJIMA, Miho SUZUKI, Keiko Shinjo, Junya KOBAYASHI, Yutaka KONDO, Long			
non-Coding RNA TUG1 overcomes replication stress in cancer cells. 日本放射線影響学会				
第 63 回大会、2020 年 10 月、福島 (オンライン)				

研究題目	新しい癌細胞マーカーの探索		
研究代表者	氏名	所属	職名
	松田 知成	京都大学・工学研究科	准教授
研究協力者			
所内連絡者	井倉毅	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>癌の抗体治療や細胞治療において、癌細胞特異的な表面マーカーは極めて重要である。本研究では、プロテオーム技術を用いて新規の癌細胞マーカーを探索する。</p> <p>がん患者血液の解析から抽出した抗癌抗体候補を試作し、これががん細胞を認識するかどうか検討を進めた。材料として井倉研所有の細胞株を用いた。COVID-19 の影響であまり研究が進まなかったが、引き続き検討を進める予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	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	新規ゲノム編集手法による遺伝性疾患由来 iPS 細胞のゲノム変異正常化の試み			
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 (大学院医学系研究科)	教授	
研究協力者				
所内連絡者	高田 穰	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>我々は、CRIPSR/CAS9 を応用した新規のゲノム編集手の開発に取り組んでいる。今回、compound heterozygous 変異を、テンプレート導入なしに正常化可能な新規手法を開発した。この手法の有効性を実際に患者由来の iPS 細胞において検証するため、高田らが樹立した疾患由来 iPS 細胞を利用して、その変異を正常化することを試みた。ゲノム編集操作後の細胞増殖の問題で、遺伝子修正クローンの樹立には至らなかった。しかし、線維芽細胞においては、標的とした変異遺伝子の発現回復に成功しており、今後、iPS 細胞での技術応用も期待できる。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	放生研への謝辞
	中田慎一郎 安全性の観点からの遺伝子修正法の開発状況 遺伝子医学 2020, 10, 40-45		有/無	有/無
			有/無	有/無
			有/無	有/無
			有/無	有/無
	〈学会発表〉			
	目的外変異リスクを回避した遺伝子修正をめざして、中田慎一郎 日本小児科学会 2020年8月 国内 口頭 (招待講演)			
疾患モデル細胞作成と遺伝子修正のためのゲノム編集法、中田慎一郎 臨床免疫学会 2020年10月 国内 口頭 (招待講演)				

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	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	<p>真核細胞は、一回の細胞分裂周期における染色体 DNA の複製を一度だけに限定し、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は、即座にゲノムの不安定化に繋がるが、本研究課題では、申請者らの独自の手法を用いてゲノム不安定化細胞がどのような時間軸にそって出現してくるのかを明らかにすることを目指している。野生型酵母細胞を用いた細胞周期 G1 期において時期尚早な DNA 複製を誘導し、InCell アナライザーを用い、細胞分裂異常を指標にゲノム不安定化細胞が出現する様子をリアルタイムで観察する計画を申請している。本年度はコロナ禍もあり、往来が叶わず、メール、電話等での議論を主に行った。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Seiji Tanaka (2020) Interaction of replication factor Sld3 and histone acetyl transferase Esa1 alleviates gene silencing and promotes the activation of late and dormant replication origins, <i>Genetics</i> , 217(1), p1-11, DOI: 10.1093/genetics/iyaa001	有	無
	Seiji Tanaka (2020) Construction of Tight Conditional Mutants Using the Improved Auxin-Inducible Degron (iAID) Method in the Budding Yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Methods Mol Biol.</i> 2196:p15-26, Doi: 10.1007/978-1-0716-0868-5_2	有	無
	Seiji Tanaka (2020) Interaction of replication factor Sld3 and histone acetyl transferase Esa1 alleviates gene silencing and promotes the activation of late and dormant replication origins. <i>bioRxiv</i> doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.21.305680	無	無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
出芽酵母の染色体 DNA 複製制御機構の破綻によるゲノムの不安定化. 田中 誠司. 日本遺伝学会第 92 回大会 (2020.9.18. 現地開催中止)			
過剰複製に対する細胞応答とゲノム不安定化 Cellular responses and genome destabilization caused by over-replication. 岡本愛加、田中誠司. 酵母遺伝学フォーラム 第 53 回研究報告会 (2020.9.9. オンライン)			
DNA 過剰複製により生じる致死性は DNA ダメージ応答経路ではレスキューできない. 岡本愛加、田中誠司. 第 43 回日本分子生物学会年会 (MBSJ2020、2020.12.2. オンライン)			

研究題目	DNA 損傷修復に伴うヒストン修飾ダイナミクスのアセチル化による制御		
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	生命科学研究所附属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。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が、これらの修飾のキネティクスの単一細胞解析は行われていない。そこで、修飾特異的抗体の抗原結合断片 (Fab) を用いたヒストン修飾の生細胞イメージングにより、局所レーザー照射による DNA 損傷の初期過程で起こる H2AX のリン酸化の動態を解析した。H2AX のリン酸化酵素の一つである ATM の欠損細胞では、H2AX リン酸化の初期応答にはほとんど変化が見られなかった。一方、DNA-PK の阻害剤存在下では初期応答に変化がみられた。また、ヒストン H4 のアセチル化酵素のひとつをノックダウンによっても H2AX リン酸化のキネティクスに変化がみられた。</p> <p>これらの知見が、電離放射線による細胞損傷においても同様にみられるかどうかを、放射線生物研究センターの X 線照射装置と γ 線照射装置を用いて解析する計画であった。しかしながら、コロナ禍による出張制限のため、この計画は達成することができなかった。コロナ禍の収束後、速やかにこの計画を実行する予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	例)		

研究題目	放射線発がんにおける酸化ストレスの役割		
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	原田 浩	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	教授
	<p>がん細胞と様々な間質組織は相互に作用してがん微小環境を形成し、腫瘍の生着、増殖、浸潤などの発がん過程に深く関与している。間質細胞の主体は線維芽細胞で、その他に免疫細胞や内皮細胞が含まれる。これまで、放射線発がんにおける間質細胞の役割は十分に解析されていないのが現状である。我々の研究から、放射線の酸化ストレスはミトコンドリアから発生する活性酸素が原因であること、また、活性酸素ががん微小環境の形成に重要であることを明らかにした。グルタチオンは生体内では主に還元型（GSH）で存在しており、GSH が活性酸素と反応して自身は酸化型（GSSG）へと変化する。</p> <p>本研究では、放射線によってミトコンドリアから生成される活性酸素が増加する機構について、グルタチオンの関与を明らかにすることを目的とする。ヒト肺由来正常線維芽細胞を用いて、活性酸素の発生は 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) 染色とミトコンドリア由来の O₂⁻ を MitoSOX™ Red で染色してフローサイトメーターで定量した。生細胞の GSH 量を定量用蛍光プローブ QuicGSH3.0（五稜化薬）の染色で、細胞内の GSH/GSSG（還元型 GSH）の比は分別測定キットを用いて測定した。GSH 制御異常の原因となる標的分子を明らかにするため、グルタチオンペルオキシダーゼ GPx、γ-グルタミルシステイン合成酵素、シスチン/グルタミン酸トランスポーターの発現量をウエスタンブロッティング法で測定した。さらに、GPx 活性は市販の GPx 測定キットで測定した。</p> <p>放射線発がんにおけるがん微小環境の役割という新たな切り口で発がん解析を行うことで、放射線誘発がんの機序の一端の解明に繋がることが期待される。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 放生研への謝辞
	Shimura T, Ando T, Narao M, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A. Mechanism of turnover or persistence of radiation-induced myofibroblast in vitro. Cell Cycle. 2020;19(23):3375-3385	有/無	有/無
	Shimura T, Nakashiro C, Narao M, Ushiyama A. Induction of oxidative stress biomarkers following whole-body irradiation in mice. PLoS One. 2020; 15(10):e0240108. doi: 10.1371/journal.pone.0240108.	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	Shimura T, Nakashiro C, Narao M, Ushiyama A. Use of oxidative stress biomarkers for radiation biodosimetry in emergency radiation incidents 日本放射線影響学会第 63 回; 2020, 11. P50		
志村勉、牛山明 大規模災害におけるトリアージのための放射線被ばく線量評価法の検討 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会 2020, 11. P236-237			

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	甲南大学理工学部生物学科	准教授
研究協力者			
所内連絡者	松本 智裕	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>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し、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関与が報告されている。しかしながら、後生動物においては PolyP 合成酵素が未同定であるなど、PolyP の制御や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 DNA 損傷修復時における機能を理解することを目的としている。令和 2 年度は、分裂酵母の PolyP 合成酵素欠損株 ($\Delta vtc4$) の細胞増殖能を様々な条件で測定することで、PolyP の生理的な必須性を検討した。低グルコース、アンチマイシン A (呼吸鎖阻害) 添加、紫外線照射、微小管重合阻害剤添加、アミノ酸アナログ (AZC) 添加、の各条件では $\Delta vtc4$ 株は野生株と変わらない増殖能を示した。また、分裂酵母の非必須遺伝子破壊株ライブラリに含まれる約 3500 の遺伝子破壊株と $\Delta vtc4$ を組みあわせた二重破壊株を作成し、$\Delta vtc4$ と遺伝的相互作用する因子のスクリーニングにも着手した。現状では、特筆すべき結果は得られていないが、令和 3 年度もひきつづき PolyP 代謝や細胞内リン酸濃度のコントロールに関わる遺伝子の変異株を用いた解析をおこなう。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	令和 2 年度は論文発表なし	有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	<u>武田鋼二郎</u> 分裂酵母の経時寿命におけるポリリン酸量制御の重要性 国立遺伝学研究所研究集会 2020 年 11 月 11 日 (オンライン開催)		
<u>Kojiro Takeda, Naoya Sawada, Shiori Ueno</u> Regulation of intracellular level of polyphosphate and survival in cellular quiescence 第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 (オンライン開催)			

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	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	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。そこで、我々は様々なオプシンの同定に成功していることを踏まえ、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た。昨年度は、コロナ禍もあり、訪問ができなかったことから、実験に用いるオプシン（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）の発現ベクターへのクローニングなど計画についての議論を、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行った。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 放生研への謝辞
	B Shen, S Wada, H Nishioka, T Nagata, E Kawano-Yamashita, M Koyanagi, A Terakita. Zoological letters 7(1) 1 - 1 2021	有	無
	M Koyanagi, T Saito, S Wada, T Nagata, E Kawano-Yamashita, A Terakita. Advances in experimental medicine and biology 1293 141 - 151 2021	有	無
	L Duchatelet, T Sugihara, J Delroisse, M Koyanagi, R Rezsosahazy, A Terakita, J Malfefet. Scientific reports 10(1) 10195 - 10195 2020	有	無
	E Kawano-Yamashita, M Koyanagi, S Wada, T Saito, T Sugihara, S Tamotsu, A Terakita. Scientific reports 10(1) 9669 - 9669 2020	有	無
	〈学会発表〉		
	N Takahashi, A Terakita, M Koyanagi. Investigation of opsin-like GPCRs identified in a primitive multicellular animal 日本比較生理生化学会第42回2020年11月(山形)		
	T Shirata, T Sugihara, M Koyanagi, A Terakita. Comparative investigation of G protein activation ability of members of a non-visual opsin, Opsin3 group 日本比較生理生化学会第42回2020年11月(山形)		

研究題目	転写因子 DEC による DNA 損傷部位のクロマチン制御および放射線応答の変化		
研究代表者	氏名	所属	職名
	谷本 圭司	広島大学原爆放射線医科学研究所	准教授
研究協力者			
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>これまでに、様々なストレスや体内リズムにより制御されている転写因子 DEC (DEC1 および DEC2) は、多くの DNA 損傷応答に関わる因子の発現量を転写レベルで抑制し、その結果、放射線応答を抑制または遅延させることを、ヒストン H2AX リン酸化を指標として示してきた。一方、DEC による DNA 損傷応答因子の抑制が、DNA 二本鎖切断部位の認識や修復に、実際にどの様にクロマチンレベルで影響を与え、その結果、どの様に放射線応答が変化しているのか、明らかになっていない。</p> <p>本研究では、これら詳細な分子機構を明らかにし、ストレス環境下の放射線応答の解明や放射線応答の日内変動の解明に取り組んでいる。</p> <p>本年度には、低線量率放射線被ばくにより、多くの細胞周期関連遺伝子発現が抑制されることを見出し、重要な分子制御に特に DEC2 が関与している可能性を見出した。一方、低酸素誘導性転写因子 HIF-2α が AP-1 と協調的に発現制御していることを報告してきた転写因子 GLIS1 は細胞周期の G2/M に入るのを止めることにより、放射線抵抗性を増加させる可能性を報告した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Kazumi Shimamoto, <u>Keiji Tanimoto*</u> , Takahiro Fukazawa, Hideaki Nakamura, Akinori Kanai, Hidemasa Bono, Hiromasa Ono, Hidetaka Eguchi, Nobuyuki Hirohashi. GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility via activation of WNT5A. <i>Carcinogenesis</i> 2020, 41(9): 1184-1194.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	マウス抗原提示細胞による免疫エフェクター細胞の活性化調節機構の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	高原 和彦	京都大学・生命科学研究科	准教授
研究協力者			
所内連絡者	松本 智裕	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>長い歴史の中で宿主は病原体と互いに牽制しつつ進化した。この過程で、宿主は免疫という盾を得て、病原体は宿主の免疫応答を抑える種々の機構を備えるに至った。他方で、炎症は免疫の開始に必須であるが、過剰な場合は個体を死に至らしめる。そこで申請者は、病原体の免疫抑制機構の人為的な免疫抑制への応用を目指して研究を開始した。</p> <p>日和見病原体 <i>Candida albicans</i> から Fehling 法により精製した表面糖鎖を敗血症誘導マウスに投与したところ、免疫を抑制するサイトカイン IL-10 の産生が昂進し、一方で炎症性のサイトカインストームが抑制されマウスの死亡率が改善した。また、遅延型皮膚過敏症モデルにおいて敗血症の後期に誘導される免疫低下状態も改善された。次に、複雑な当該糖鎖の構造中から IL-10 産生昂進に働く最小糖鎖構造と、個体側レセプター (Dectin-2) を同定した。また、 DO.11.10 トランスジェニック T 細胞を用いた移入実験により、糖鎖が敗血症後期の T 細胞の疲弊を抑制し得ることを示した。以上の結果より、病原体の免疫抑制機構が免疫制御に応用可能である事を示した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Kawakita, M., Oyama, T., Shirai, I., Tanaka, S., Akaki, K., Abe, S., Asahi, T., Cui, G., Itoh, F., Sasaki, M., Shibata, N., Ikuta, K., Hatakeyama, T. and Takahara, K. (2021) Cell wall N-glycan of <i>Candida albicans</i> ameliorates early hyper- and late hypo-immunoreactivity in sepsis. <i>Commun. Biol.</i> DOI: 10.1038/s42003-021-01870-3.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

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ゲノム解析部門	講師
研究協力者			
所内連絡者	古谷 寛治	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	<p>本共同研究は、DNA 配列を比較し、統計学手法を駆使することで、DNA ダメージと染色体の変化を統計学的に検討し、DNA ダメージが染色体配列の維持に与える影響を調べる事を目指すものである。まずは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。その後、祖先状態を推定し、配列の変化量、および DNA ダメージの染色体変化の影響を推定する研究計画である。コロナ禍で来所が叶わず、所内連絡者の古谷寛治と電話等での議論で共同研究を進めてきた。データベース上からのゲノム変異情報の抽出や、将来的に、γ線照射したサンプルを元に実験的なデータをどの様に用いるかという点について議論をすすめた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	DNA 損傷トレランスにおけるユビキチン化システムの役割		
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	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>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	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
〈学会発表〉	<p>益谷央豪、金尾梨絵、増田雄司. ヒト細胞の DNA 損傷トレランス～ゲノム上に DNA 損傷を残したまま複製するメカニズム～. 第 14 回エピジェネティクス研究会. 2021.3.30-31.(web 開催)</p> <p>金尾梨絵、増田雄司、益谷央豪. ヒト細胞における DNA ポリメラーゼ・イータの制御機構の解析. 日本放射線影響学会第 63 回大会 2020.10. (福島、オンライン) ポスター</p>		

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>細胞の状態は、各々の置かれた状況に応じて遷移している。したがって、同じ培養条件でも、すべての細胞が同じように応答するとは限らない。実際にこれまでも、抗がん剤処理においても、放射線照射においても、死ぬ細胞と生き残る細胞が観察されている。これまでの研究では、生き残った細胞ともとの細胞の差分から、感受性に関わる因子を探索してきた。本年度は、各々の細胞における違いが抗がん剤感受性の違いを生み出すしくみを探索した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	白木琢磨「栄養学 5.0」実験医学増刊「食と健康を結ぶメディカルサイエンス」共著 Vol.38 No.10, 2020,羊土社	有/無	有/無
	白木琢磨「シンプル生化学」第7版、共著、2020、南江堂	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	白木琢磨「栄養学 5.0」第93回日本生化学会シンポジウム「代謝物再興:生命機能におけるエピゲノムとダイナミズムの制御因子」2020.9		
白木琢磨、松本和也「畜産ビッグデータ活用プラットフォームの展望」第9回畜産ネットワークセミナー 2020.9			

研究題目	がんワクチン療法の消化器がんへの応用		
研究代表者	氏名	所属	職名
	高橋 健	京都大学大学院医学研究科消化器内科	助教
研究協力者	岡田 浩和	京都大学大学院医学研究科消化器内科	大学院生
	松本 慎平	京都大学大学院医学研究科消化器内科	大学院生
所内連絡者	原田 浩	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>腫瘍局所の自然免疫を賦活化して抗腫瘍免疫を誘導する in situ ワクチン療法は、① 腫瘍自身がワクチン抗原の供給源となり、煩雑ながん抗原の同定作業を経ずに個別化がんワクチンが達成できる、② 局所療法ながら全身性の免疫応答を惹起できる、③ 全身性の副作用が少ないなどの利点を有する。特に、腫瘍穿刺が臨床上おこなわれている消化器がんにおいては、将来有望な治療法となりうるが、その有用性は明らかでない。本研究では、新規の自然免疫活性化ナノ粒子アジュバントを用いて、腫瘍局所の自然免疫を最大限に活性化する新規の in situ ワクチン療法を開発し、消化器がんのモデルマウスを用いてその有用性を明らかにする。</p>		
	<p>〈学会発表〉</p> <p>Okada H, Takahashi K, Kobiyama K, Nishikawa Y, Shiokawa M, Uza N, Kodama Y, Seno H, Ishii K. IN SITU VACCINE IMMUNOTHERAPY FOR GASTROINTESTINAL CANCERS USING NOVEL NANOPARTICULATE TLR9 AGONIST K3-SPG. Digestive Disease Week USA, May, 2020.</p>		

研究題目	宿主の免疫ががんの進展・治療効果に及ぼす影響の解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	井上 実	京都大学医学部附属病院・放射線治療科	助教
研究協力者			
所内連絡者	原田 浩	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>我々の研究目的は、好中球を初めとする免疫細胞の機能が、がんの進展および治療効果に影響を及ぼすか否かを、培養細胞・担がん動物モデルを用いて解明することである。今回まず、膵癌の新規治療薬として期待されている 5-(N-Ethyl-N-isopropyl)amiloride (EIPA)が好中球に及ぼす影響を検証した。EIPA はマクロピノサイトーシスの阻害作用を介して膵癌細胞内の血清アルブミンを枯渇させ、細胞死を誘導するが、同作用は好中球内の活性酸素種(ROS)を増大させ、好中球細胞外トラップ(NETs)の放出を誘導し得る。実際、EIPA は NETs の放出を誘導した。ところがその誘導メカニズムは、マクロピノサイトーシスの阻害ではなく、ナトリウム・カルシウム交換体の阻害であることを発見した。本知見は以下に示す論文として報告した。今後は、Luciferase を恒常的に発現させたがん細胞株を移植したマウスモデルにおいて、EIPA を投与し、NETs を誘導し、局所進展や遠隔転移に影響が見られるか否かを、貴センターの IVIS Lumina II 等を用いて評価する予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Inoue M., Enomoto M., Yoshimura M., Mizowaki T. Pharmacological inhibition of sodium-calcium exchange activates NADPH oxidase and induces infection-independent NETotic cell death. Redox Biol. 2021 Jul;43:101983.	有	無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	抗 NETs 療法による転移性肺腫瘍の予防戦略 第 58 回日本癌治療学会学術集会 2020 年 10 月 22 日-24 日		
Inhibition of the forward-mode sodium-calcium exchange induces infection-independent NETotic cell death via activation of NADPH oxidase. SfrBM & MCW REDOX BIOLOGY SYMPOSIUM. 2021 年 5 月 13 日-14 日			

研究題目	分化過程における条件的ヘテロクロマチン形成の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	長尾 恒治	大阪大学理学研究科生物科学専攻	准教授
所内連絡者	古谷 寛治	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	<p>本研究課題では、不活性化 X 染色体に代表されるような細胞分化の過程で形成される条件的ヘテロクロマチン構造が、細胞分化の過程と協調して核内のどのような場所に、どのような過程を経て形成されるのかを明らかにするものである。マウス ES 細胞の in vitro 分化系を用いて、様々な分化状態にある細胞をヘテロクロマチンのマーカーとなるヒストン修飾抗体や、各種分化マーカーで免疫染色を行い、染色サンプルを放生研に設置されている、共焦点レーザー顕微鏡及び InCell Analyzer で観察する予定であった。しかしながらコロナ禍で往来ができず、昨年度は主にこれまで、我々が蓄積してきた ChIP-seq 法による解析データについて議論をおこなってきた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 放生研への謝辞
	Miura, H., Takahashi, S., Shibata, T., <u>Nagao, K.</u> , Obuse, C., Okumura, K., Ogata, M., Hiratani, I., and Takebayashi, S.I. (2020) Mapping replication timing domains genome wide in single mammalian cells with single-cell DNA replication sequencing. <i>Nat. Protoc.</i> 15, 4058-4100. doi: 10.1038/s41596-020-0378-5.	有	無
	Kinjo, K., Nagasaki, K., Muroya, K., Suzuki, E., Ishiwata, K., Nakabayashi, K., Hattori, A., <u>Nagao, K.</u> , Nozawa, R.S., Obuse, C., Miyado, K., Ogata, T., Fukami, M., and Miyado, M. (2020). Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency. <i>Sci. Rep.</i> 10, 10985. doi: 10.1038/s41598-020-67715-x.	有	無
	Hamanaka, K., Šikrová, D., Mitsuhashi, S., Masuda, H., Sekiguchi, Y., Sugiyama, A., Shibuya, K., Lemmers, R.J.L.F., Goossens, R., Ogawa, M., <u>Nagao, K.</u> , Obuse, C., Noguchi, S., Hayashi, Y.K., Kuwabara, S., Balog, J., Nishino, I., van der Maarel, S.M. (2020) Homozygous nonsense variant in LRIF1 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. <i>Neurology</i> 94, e2441-e2447. doi: 10.1212/WNL.00000000000009617	有	無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	体細胞組み換えを誘導した細胞の運命決定に関する遺伝学的な解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	菅田 浩司	生命科学研究科システム機能学分野	准教授
研究協力者			
所内連絡者	高田 穰	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>本研究では、DNA の 2 本鎖切断を誘導することでショウジョウバエ個体における体細胞組み換えの頻度を上げ、組み換え後の細胞の運命決定に関する分子機構を解明する。この目的のためにショウジョウバエの幼虫にγ線照射を行う。培養細胞では 4Gy で十分量の DNA 2 本鎖切断を誘導しており (Lisby and Rothstein <i>Cold Spring Harb Perspect Biol</i> (2015)、かつ 25 Gy では過剰な細胞死が観察されるため (Kondo <i>et al. Mol Cell Biol</i> 2006)、1-25 Gy の範囲で線量を検討する。従来、ショウジョウバエにおいては極低頻度で内因性の体細胞組み換えが起きると考えられていたが、本実験によってその頻度を大幅に引き上げることができると考えられる。組み換え後の細胞の運命決定に関する細胞内シグナル伝達経路の解析を行う予定である。これによって、これまで低頻度であるが故に困難であった解析が可能であるため、組み換え後の細胞の運命決定に関して世界に先駆けた知見を得ることができると期待できる。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Kanda H and Igaki T. 'Mechanism of tumor-suppressive cell competition in flies.' <i>Cancer Science</i> 111, 3409-3415 (2020)	有	無
	〈学会発表〉		
	「細胞競合を駆動する因子の遺伝学的解析」 菅田浩司, 中村麻衣, 中野吏洋助, 若狭直樹, 松本涼, 黄新月, 井垣達吏 第 72 回日本細胞生物学会		
	A genetic screen in <i>Drosophila</i> for the molecular basis of cell competition. Hiroshi Kanda, Ayumu Okumura, Aya Kawasaki, Mai Nakamura, Ryosuke Nakano, Naoki Wakasa, and Tatsushi Igaki 第 43 回日本分子生物学会年会		
Surveying the cell competition landscape by a <i>Drosophila</i> genetic screen. Ryo Matsumoto, Xinyue Huang, Hiroshi Kanda, Aya Kawasaki, Ayumu Okumura, Mai Nakamura, Naotaka Ochi, Rina Nagata, Yoji Noguchi, Naoki Wakasa, Ryosuke Nakano, Tatsushi Igaki 62th Annual <i>Drosophila</i> Research Conference			

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	生命科学研究科附属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。さらに、この細胞周期の変化が低酸素がん細胞の化学療法抵抗性につながるということがわかった。この制御機構を解明することで、低酸素がん細胞の治療抵抗性を克服する治療戦略の確立につながることを期待され、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	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	灰谷崇夫, 小林稔, 子安翔, 原田浩; 第79回日本癌学会学術総会, リーガロイヤルホテル広島, 2020/10/2		
	灰谷崇夫, 小林稔, 赤松秀輔, 小川修, 原田浩; 第30回泌尿器科分子・細胞研究会, ウイング愛知, 2021/2/27		

研究題目	大腸癌肝転移に対するインスリン様増殖因子中和抗体治療におけるマトリックスプロテアーゼ7のバイオマーカーとしての有用性		
研究代表者	氏名	所属	職名
	宮本 心一	京都大学医学部附属病院内視鏡部	講師
研究協力者	二階堂 光洋	京都大学医学部附属病院消化器内科	医員
所内連絡者	原田 浩	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	大腸がん細胞株をマウスに脾注して作成した肝転移を Lumina IIを用いた in vivo imaging にて評価する予定であったが、予備実験などにて期待される結果が得られなかったため、令和2年度は Lumina IIを用いた in vivo imaging を行わなかった。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	ありません	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	ありません		

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	医員
	花田 圭太	京都大学消化管外科	大学院生
	平田 渉	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	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>【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	放生研への謝辞
	Kiyasu Y, Kawada K et al. Disruption of CCR1-mediated myeloid cell accumulation suppresses colorectal cancer progression in mice. Cancer Lett. 2020 Sep; 487:53-62.	有	有
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉	大腸癌微小環境における CCR1 陽性骨髄球をターゲットにした治療戦略(2020 日本外科学会定期学術集会 2020/8/13-15)	

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	研究員
研究協力者			
所内連絡者	松本智裕	生命科学研究科附属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ため、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	放生研への謝辞
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		

研究題目	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	生命科学研究科附属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。</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)、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。近年は主に抗腫瘍性ヌクレオシドアナログ・トリフルリジン (ロンサーフ) に関する基礎・臨床研究を進めている (Matsuoka et al. 2015; Kitao et al. 2016; Nakanishi et al. 2017; Fujimoto et al. 2020)。今年度も、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ると共に、臨床試験付随研究を通じてロンサーフによる癌治療を受けた患者の末梢血単核球でのトリフルリジン陽性率と重度血液毒性発生との関連を明らかにした。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Fujimoto Y, Oki E, Qiu S, Nakanishi R, Makiyama A, Miyamoto Y, Kotaka M, Shimokawa M, Ando K, Kimura Y, Kitao H, Maehara Y, Mori M. Monitoring FTD in the peripheral blood mononuclear cells of elderly patients with metastatic colorectal cancer administered FTD plus bevacizumab as first-line treatment. <i>Cancer Science</i> Online ahead of print (Mar29, 2021).	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	若狭ら 第 79 回日本癌学会学術総会 2020 年 10 月		
	北尾ら 第 41 回日本臨床薬理学会 2020 年 12 月		
	若狭、飯森ら 第 41 回日本臨床薬理学会 2020 年 12 月		

研究題目	放射線照射モデルを用いた人工脂肪による乳房再生治療の検討		
研究代表者	氏名	所属	職名
	森本 尚樹	京都大学大学院医学研究科形成外科学	教授
研究協力者	仲野 孝史	京都大学大学院医学研究科形成外科学	医員
	七 也	京都大学大学院医学研究科形成外科学	大学院生
	李 成姫	京都大学大学院医学研究科形成外科学	大学院生
所内連絡者	原田 浩	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>乳癌治療後再建の標準治療には、自家複合組織移植、シリコンインプラントや脂肪移植がある。手術侵襲、感染やリンパ腫、生着率や安全性に課題が残り、新たな治療の開発が待たれる。我々は、生体内で吸収分解される人工材料「人工脂肪」の研究開発を行い、ラット単径部皮下に埋植し、1年以上空間が維持すると細胞、細胞成長因子を用いなくても脂肪を再生できることを示した。今回、乳房温存手術後の放射線治療の影響を検討するため、ラット放射線治療モデルの構築を構築し、脂肪再生の検討を行うことを目的とする。</p> <p>F344 雄 10 週ラットの左右単径部皮下に人工脂肪を 1 個ずつ埋植する。埋植 1 ヶ月後、左単径部、左下肢に 13Gy を照射する。照射後 6, 12 ヶ月をめぐりに組織採取を行う (各群 N=3)。非照射群を対象とし、露出、感染、腫瘍形成の有無などを確認する。また、組織採取を行い、脂肪形成量 (重量、組織切片脂肪形成面積)、血管形成評価 (抗 CD31 抗体染色)、人工脂肪内脂肪組織形成割合 (抗 Perilipin 抗体染色)、人工脂肪内容物の脂肪分化 (Pparγ など発現確認) を比較し、脂肪形成を確認する (各群 N=2)。これらの結果をもとに、脂肪形成において放射線照射が与える影響を検討する。(492 字)</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	2020 年 第 29 回日本形成外科学会基礎学術集会、口演：ラットを用いた放射線治療モデル構築		
2021 年 第 20 回日本再生医療学会、口演：乳癌治療後脂肪再生を目的としたラット放射線照射モデルの照射時の工夫と経過			

研究題目	ショウジョウバエを用いたゲノム倍数性変化メカニズムの解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	田守 洋一郎	京都大学 医学研究科 分子腫瘍学分野	准教授
研究協力者	奈良 真吾	京都大学大学院 生命科学研究科	修士1年
所内連絡者	CARLTON, Peter	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>多細胞生物の分裂停止後の組織において、ダメージによる細胞死などによっていくらかの細胞が失われた場合、周辺の正常細胞が有糸分裂ではなくゲノムの多倍体化を介した細胞肥大によって埋め合わせを行う組織修復システムが存在することを発見した。本研究ではショウジョウバエ卵巣内の卵濾胞上皮組織を実験モデルとして、この分裂停止後組織における組織修復システムとしてのゲノム多倍体化の分子メカニズムを調べるための実験を行なっている。これまでに、ショウジョウバエ成体に対してガンマ線照射を実施し、卵濾胞上皮組織にランダムなアポトーシスを誘導することにより、同組織の残存細胞でゲノム多倍体化による組織修復が行われていることを確認した。またこれまでの予備実験結果から、この分子メカニズムは、細胞死によって細胞が失われた後に周囲の残存細胞にかかる物理的伸張ストレスが引き金となって生じる機械刺激応答を介したエンドサイクル（核内倍加サイクル）の亢進であると考えており、現在この仮説を検証するための実験をさらに進めている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	奈良真吾, 田守洋一郎. 細胞競合における機械刺激応答を介した組織修復. 医学のあゆみ. 2020 Aug; 274(5):434-441.	無	無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	DNA 二重鎖切断によって惹起される核内構造体変化の解明		
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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>申請者はヒト細胞において核内構造体が DNA 二重鎖切断 (DNA double-strand break: DSB) 修復に及ぼす影響を明らかにする目的で、核内構造体の一つである nuclear speckle を構成する複数の蛋白質を DSB 修復制御に関与する可能性のある因子として同定し、機能解析を行って来た。Nuclear speckle は細胞の転写活性に応じて形態を変化させるが、DSB が生じた場合に nuclear speckle に生じる変化、特に構造体としての形態変化については全く明らかになっていない。そこで、本研究では、古典的な nuclear speckle マーカーあるいは、申請者らが同定した DSB 修復に関与する nuclear speckle 因子を発現する細胞を用いて、DSB によって惹起される nuclear speckle の形態変化および、その分子機構を明らかにすることを目的とする。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R. USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9. <i>Oncogenesis</i> , 2020 Jun;15;9(6):60	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		

研究題目	分化型大腸癌における放射線耐性メカニズムの解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	井上 正宏	医学研究科臨床バイオリソース研究開発講座	特定教授
研究協力者			
所内連絡者	原田 浩	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>我々の開発した、分化状態を保持した培養系を用いて、分化型腺癌である大腸癌の放射線照射に対する幹細胞の応答性を明らかにすること目的とした。比較的高線量の放射線照射を行った場合、分化マーカーの発現は維持され、WNT シグナルを含め、幹細胞マーカーは著しく減少する。潜伏期を経て単細胞由来と考えられる foci を形成し、再増殖する。WNT 阻害剤は foci の形成を抑制する。つまり、WNT が活性化している幹細胞全体ではなく、そのうちごく一部の細胞が再増殖の源になると考えられる。</p> <p>本研究は、研究代表者の前職である大阪国際がんセンターで行われた実験で、研究代表者が現職に異動になった後に、論文の revise で、in vitro の放射線照射実験が求められた。そのため急遽、放生研の放射線照射装置の利用申請を行ったが、その後、私たちの講座が入居している医薬系総合研究棟の動物実験施設にも放射線照射装置があり、利用可能であることがわかり、そちらの装置を利用して実験を完遂した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Endo, H., Kondo, J., Onuma, K., Ohue, M., Inoue, M. Small subset of Wnt-activated cells is an initiator of regrowth in colorectal cancer organoids after irradiation. Cancer Sci. 2020 Dec;111(12): 4429-4441.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / 無	有 / <input checked="" type="checkbox"/> 無
		有 / 無	有 / 無
		有 / 無	有 / 無
		有 / 無	有 / 無
		有 / 無	有 / 無
	〈学会発表〉		
	例)		

研究題目	PET を用いた転移性担癌モデルでの OX40 発現免疫細胞の画像診断法の開発		
研究代表者	氏名	所属	職名
	野橋 智美	先制医療・生活習慣病研究センター	特定助教
研究協力者			
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	(産休に伴い本年度の実験はできておりません)		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	例)		

研究題目	マクロファージにおける代謝調節機構の解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	竹内 理	京都大学大学院医学研究科	教授
研究協力者	吉永 正憲	京都大学大学院医学研究科	助教
	保倉 祥太	京都大学大学院医学研究科	大学院生
所内連絡者	原田 浩	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>免疫細胞においては、活性化に伴いエネルギー代謝がダイナミックに調節される。特に炎症環境にあるマクロファージでは、低酸素とは無関係に転写因子 hypoxia inducible factor (HIF) が誘導され、解糖系が活性化する aerobic glycolysis と呼ばれる状態となることが知られている。しかしながら、このような条件で HIF が誘導されるメカニズムには未だ不明な点が多い。本研究の目的は、炎症刺激に応答して解糖系が活性化するメカニズムを明らかにすることである。このため、本年度はマクロファージ細胞株においてゲノムワイドな CRISPR スクリーニングを実施し、炎症刺激下での HIF 発現にかかわる新規制御因子を複数同定した。今後はこれらの因子の欠損細胞を用いて、低酸素暴露、および炎症刺激による HIF の応答性の違いを検討することにより、炎症特異的な HIF 発現制御機構の解明を目指す。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Maruyama, K., Kidoya, H., Takemura, N., Sugisawa, E., Takeuchi, O., Kondo, T., Eid, M.M.A., Tanaka, H., Martino, M.M., Takakura, N., Takayama, Y., Akira, S., Vandenbon, A., Kumagai, Y. (2020). Zinc Finger Protein St18 Protects against Septic Death by Inhibiting VEGF-A from Macrophages. Cell Reports 32, 107906. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107906.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	有 / <input type="checkbox"/> 無
	Gao, J., Hori, Y., Takeuchi, O., Kikuchi, K. (2020). Live-Cell Imaging of Protein Degradation Utilizing Designed Protein-Tag Mutant and Fluorescent Probe with Turn-Off Switch. Bioconjugate Chem. 31, 577-583. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00696.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	有 / <input type="checkbox"/> 無
	Uehata, T., Takeuchi, O. (2020). RNA Recognition and Immunity-Innate Immune Sensing and Its Posttranscriptional Regulation Mechanisms. Cells 9, 1701. doi:10.3390/cells9071701.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	有 / <input type="checkbox"/> 無
	Nakatsuka, Y., Yaku, A., Handa, T., Vandenbon, A., Hikichi, Y., Motomura, Y., Sato, A., Yoshinaga, M., Tanizawa, K., Watanabe, K., Hirai, T., Chin, K., Suzuki, Y., Uehata, T., Mino, T., Tsujimura, T., Moro, K., Takeuchi, O. (2021). Profibrotic function of pulmonary group 2 innate lymphoid cells is controlled by Regnase-1. European Respiratory Journal 57: 2000018. doi: 10.1183/13993003.00018-2020.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	有 / <input type="checkbox"/> 無

	〈学会発表〉
	RNA 代謝による自然免疫応答の惹起と制御, 口頭, 竹内理, 日本臨床免疫学会, オンライン, 2020 年 10 月 15-17 日, 国内.
	Regulatory mechanisms of innate immune responses, 口頭, Takeuchi, O., FIMSA Immunology course-2020, India, Online, October 8, 2020, 国外.
	Immune regulation by translation-dependent mRNA decay, 口頭, Takeuchi, O., MBSJ2020, Online, December 2-4, 2020, 国内.
	Regnase-1 による免疫調節機構, 口頭, 竹内理, 第 7 回免疫セミナー, オンライン, 2021 年 2 月 5 日, 国内.
	RNA 分解による免疫応答の制御機構, 口頭, 竹内理, 2020 年度東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点成果報告会, オンライン, 2021 年 3 月 10 日, 国内.

研究題目	リン脂質スクランブルの機能解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	鈴木 淳	高等研究院 iCeMS	教授
研究協力者	圓岡 真宏	高等研究院 iCeMS	助教
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>我々は、CRISPR sgRNA library を用いたスクリーニングによりスクランブラーゼ Xkr4 の活性化因子として XRCC4 を同定した。XRCC4 が含まれる DNA 修復酵素複合体は、細胞死において活性化するカスパーゼにより切断される。本研究ではカスパーゼ認識部位に変異を挿入した XRCC4 変異体を発現する細胞を用いて、ガンマ線照射により細胞死を惹起し、DNA 損傷により誘導される細胞死と、それに伴って活性化するリン脂質スクランブリング活性の相関を調べようと考えた。その結果、XRCC4 変異体は DNA 修復能を有しているが、カスパーゼによって切断されないと、スクランブラーゼ Xkr4 を活性化できないことが分かった。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	<p>Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane.</p> <p>Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H, Suzuki J. <i>Mol Cell</i>. 2021 Apr 1;81(7):1397-1410.e9.</p>	有 無	有 無
	〈学会発表〉		
	鈴木 淳 : Unbiased Screening による脂質動態を制御する遺伝子の同定 大阪大学蛋白研セミナー : 生体膜上の生物化学—解析法の進展から細胞内オルガネラのバイオロジーまで— 3月4日 (ZOOM)		

放射線システム生物学研究部門（ゲノム維持機構学）

1. 原著論文・総説 (Original Articles - Review Articles)

なし

2. 著書 (Books)

なし

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. Furuya K, Ikura T, Ikura M, Phosphorylation-dependent signaling under genome damage stress is modulated by autophagy system. 第43回日本分子生物学会. ワークショップ「環境ストレス応答に対する生体のダイナミズム」 On-line. Dec. 3, 2020.

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

なし

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

なし

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし

突然変異機構研究部門（クロマチン動態制御学）

1. 原著論文・総説 (Original Articles - Review Articles)

1. Sakai W, Yuasa-Sunagawa M, Kusakabe M, Kishimoto A, Matsui T, Kaneko Y, Akagi JI, Huyghe N, Ikura M, Ikura T, Hanaoka F, Yokoi M, Sugasawa K (2020). Functional impacts of the ubiquitin-proteasome system on DNA damage recognition in global genome nucleotide excision repair. *Sci Rep.* 10:19704. doi: 10.1038/s41598-020-76898-2.

2. 著書 (Books)

なし

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 井倉毅 「Histone sensing : a new insight for aging research」 第8回東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター シンポジウム「健康長寿の実現に挑む生命科学研究」2020年12月23日 東北大加齢研、On-line 開催
2. 井倉毅、古谷寛治、井倉正枝「NAD 代謝変動から見たゲノムストレス応答ダイナミクス」第93回日本生化学会大会、シンポジウム “代謝物再興：生命機能におけるエピゲノムとダイナミズムの制御因子” 2020年9月14日 On-line 開催

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Furuya K, Ikura T, Ikura M, Phosphorylation-dependent signaling under genome damage stress is modulated by autophagy system. 第43回日本分子生物学会. ワークショップ「環境ストレス応答に対する生体のダイナミズム」 On-line. Dec. 3. 2020.

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

なし

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし

1. 原著論文・総説 (Original Articles - Review Articles)

1. Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Masato T, Kanemaki, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency. *Blood* Jan 12: blood.2020009111. doi: 10.1182/blood.2020009111. Online ahead of print.PMID: 33512438
2. Dingler FA†, Wang M†, Mu A† (Co-first), Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two aldehyde clearance systems are essential to prevent lethal formaldehyde accumulation in mice and humans. *Mol Cell*. 2020 Dec 17;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012. Epub 2020 Nov 3.PMID: 33147438
3. Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H. *J Radiat Res*. Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway. 2020Oct3:rraa095.doi:10.1093/jrr/rraa095.Onlineaheadof print.PMID: 33009557
4. Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobek A, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood*. 2021 Jan 21;137(3):336-348. doi: 10.1182/blood.2019003782.PMID: 32735670
5. Nakano T, Shoukamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K. Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells. *PLoS One*. 2020 Jun 26;15(6):e0234859. doi: 10.1371/journal.pone.0234859. eCollection 2020.PMID: 32589683
6. Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R. USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9. *Oncogenesis*. 2020 Jun 15;9(6):60. doi: 10.1038/s41389-020-00244-4.PMID: 32541651
7. Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K. *J Clin Pathol*. Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer.2020 Jun;73(6):353-357. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206204. Epub 2019 Dec 3.PMID: 31796633
8. Wong N, John S, Nussenzweig A, Canela A. END-seq: An Unbiased, High-Resolution, and Genome-Wide Approach to Map DNA Double-Strand Breaks and Resection in Human Cells. *Methods Mol Biol*. 2021;2153:9-31. doi: 10.1007/978-1-0716-0644-5_2.PMID: 32840769

9. ファンconi貧血の原因遺伝子群とクロスリンク修復経路：最近の研究展開
望月綾子、高田穰 274: p.1181-1188, 2020 医学のあゆみ 特集 多様な疾患の原因となる DNA 損傷応答不全
10. Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A, DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling Genome Instability & Disease 1(4) 155 - 171 7 2020
11. Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群：アルデヒド代謝酵素欠損によるファンconi貧血症類似の新たな遺伝性骨髄不全症候群の発見. 牟安峰、平明日香、松尾恵太郎、高田穰 臨床血液 (印刷中)

2. 著書 (Books)

なし

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. Mu A, Hira A, Mori M, Y Okamoto Y, Takata M. Aldehyde clearance by ADH5 and ALDH2 is essential for human hematopoiesis. 2020 NTU-KU-UT Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine Program. December 19th, 2020.

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck A, Bielinsky AK, and Takata M, Loss of SLFN11 gene expression rescues the Fanconi anemia phenotype by stabilizing stalled replication forks.. Fanconi Anemia Research Fund Virtual Scientific Symposia. September 15-17th, 2020

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. 60歳以上まで生存した日本初の FANCD2 変異ファンconi貧血の1例
山本和彦, 森美奈子, 近藤英生, 池内一廣, 村松秀城, 奥野友介, 平明日香,
山本宜和, 新谷大悟, 吉田親正, 小島勢二, 高田穰, 今城健二
第82回日本血液学会学術集会 ウェブ開催 2020年10月10日~11月8日

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし

1. 原著論文・総説 (Original Articles - Review Articles)

1. Shirai Y, Chow CCT, Kambe G, Suwa T, Kobayashi M, Takahashi I, *Harada H, Nam JM. An Overview of the Recent Development of Anticancer Agents Targeting the HIF-1 Transcription Factor. *Cancers* (Basel). 13:2813.2021. doi: 10.3390/cancers13112813.
2. Suwa T, Kobayashi M, Nam JM, *Harada H. Tumor microenvironment and radioresistance. *Exp Mol Med*. 53:1029-1035.2021 doi: 10.1038/s12276-021-00640-9.
3. Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H, Suzuki J. Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. *Mol Cell*. 81:1397-1410. 2021. e9. doi: 10.1016/j.molcel.2021.02.025.
4. Mu H, Miki K, Harada H, Tanaka K, Nogita K, Ohe K. pH-Activatable Cyanine Dyes for Selective Tumor Imaging Using Near-Infrared Fluorescence and Photoacoustic Modalities. *ACS Sens*. 6:123-129. 2021. doi: 10.1021/acssensors.0c01926.
5. Yamayoshi A, Oyama S, Kishimoto Y, Konishi R, Yamamoto T, Kobori A, Harada H, Ashihara E, Sugiyama H, Murakami A. Development of Antibody-Oligonucleotide Complexes for Targeting Exosomal MicroRNA. *Pharmaceutics*. 12:545. 2020. doi: 10.3390/pharmaceutics12060545.
6. 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*. 2020:4703286. 2020 doi: 10.1155/2020/4703286. eCollection 2020.
7. Roudkenar MH, Fukumoto M, Roushandeh AM, Kuwahra 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*. 72:141-153. 2020. doi: 10.1007/s10616-019-00364-9.
8. Li X, Hattori A, Takahashi S, Goto Y, Harada H, Takeya H. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 promotes hypoxia-inducible factor 1-dependent tumor cell malignancy in spheroid models. *Cancer Sci*. 111:239-252. 2020. doi: 10.1111/cas.14236.

2. 著書 (Books)

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.

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. Harada H. Functional and mechanistic linkage between p53-deficiency to HIF-1-mediated hypoxia signaling in cancers. 第 43 回日本分子生物学会. On-line. Dec. 3. 2020.

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. 灰谷崇夫, 小林稔, 赤松秀輔, 小川修, 原田浩. ATAD2 タンパク質は低酸素環境下でプロテアソーム経路依存的に分解され、がん細胞の化学療法抵抗性を誘導する. 2021 年泌尿器科分子・細胞研究会 2021 年 2 月 26 日
2. Chow CTC, Kobayashi M, Harada H. A novel mode of HIF-1-mediated gene regulation: hypoxia-dependent splicing. 2020 NTU-KU-UT Virtual-Physical Student Mini-Symposium on Cancer Biology & Medicine. 2020 年 12 月 19 日
3. Suwa T, Shirai Y, Kobayashi M, Mizowaki T, Harada H. Hypoxia-inducible secretory protein 2 (HISP2); a novel marker and therapeutic target for hypoxia. 日本放射線腫瘍学会第 33 回学術大会. 2020 年 10 月 1 日～3 日

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. 灰谷崇夫, 小林稔, 子安翔, 小川修, 原田浩. Importance of ATAD2 proteolysis in both growth retardation and resultant chemoresistance of hypoxic tumor cells. 第 79 回日本癌学会学術総会. 2020 年 10 月 1 日～31 日 (公開)
2. 白井友香理, 諏訪達也, 小林稔, 原田浩. Gene expression regulatory mechanism of a novel radioresistance-related gene, HISP2. 第 79 回日本癌学会学術総会. 2020 年 10 月 1 日～31 日 (公開)
3. 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 hypoxia-inducible secretory protein2 (HISP2)の発現機構の解析. 第 72 回日本細胞生物学会大会. 2020 年 6 月 9 日～11 日

4. 受賞 (Awards)

1. Chow CTC. Best Oral Presentation Award, First Place. KU-NTU-TU International Symposium. 2020 年 12 月 19 日
2. 諏訪達也. 査読平均点数上位者 (第 1 位). 日本放射線腫瘍学会. 2020 年 11 月 3 日

5. その他 (others)

なし

放射線ストレス応答研究部門（細胞周期学）

1. 原著論文・総説（Original Articles・Review Articles）

1. Kagaya J, Noma-Takayasu N, Yamamoto I, Tashiro S, Ishikawa F, and *Hayashi MT. Chromosome instability induced by a single defined sister chromatid fusion. *Life Sci Alliance* 3, e202000911, 2020. doi: 10.26508/lsa.202000911.
2. Seita A, *Nakaoka H, Okura R, *Wakamoto Y. Intrinsic growth heterogeneity of mouse leukemia cells underlies differential susceptibility to a growth-inhibiting anticancer drug. *PLoS One*. 16(2), e0236534, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0236534.

2. 著書（Books）

1. 三好知一郎. ヒトレトロトランスポゾンと宿主因子との間で繰り広げられる攻防と連携. *生化学*. 92: 726-730, 2020

3. 学会発表

3. 1. 招待講演（Invited Talks）

1. 石川冬木. 医療現場のデジタル改革：コロナ禍で分かったこと. 日本学術会議情報学委員会主催 公開シンポジウム社会生活のデジタル改革、第二部 社会生活のデジタル改革. オンライン. 2021年1月13日.
2. 石川冬木. How to cure cancer. NTU-KU-UT mini virtual symposium on Cancer Biology & Medicine. オンライン. 2020年12月19日.
3. 石川冬木. 刻々変化する腫瘍環境を標的とした抗腫瘍療法 Targeting Ever-changing Niches. JSCO/JCA/JSMO Joint Symposium：セッションテーマ「新治療開発」. 第58回日本癌治療学会学術集会. 2020年10月22日～24日（英語・講演日：10月22日）.
4. 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 Summit in Osaka 2020. オンライン. 2020年8月5日.
5. 三好知一郎. Mechanisms of human LINE-1 retrotransposition. 第43回 日本分子生物学会年会. オンライン. 2020年12月3日.
6. 中岡秀憲. 分裂酵母の細胞死過程イメージングのためのプラットフォーム. 日本農芸化学会 2021年度大会. オンライン. 2021年3月20日.
7. 中岡秀憲. Intrinsic cell death in fission yeast. 第91回日本遺伝学会年次大会. オンライン. 2020年9月16日.

3. 2. 一般口頭発表（Oral Presentations）

1. Abdul Fatah ALB, Watanabe Y, Ishikawa F, Miyoshi T. HELZ2 inhibits human LINE-1 retrotransposition. 2020 NTU-KU-UT Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer

Biology and Medicine. オンライン. 2020 年 12 月 19 日.

2. Theventhiran. To be or not to be: Mild stress-induces acquired tolerance due to chromatin remodeling of stress responsive genes by histone H3.3. 2020 NTU-KU-UT Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine. オンライン. 2020 年 12 月 18 日
3. 中岡秀憲. Schizosaccharomyces pombe の低グルコース環境への適応. 第 53 回酵母遺伝学フォーラム研究報告回. オンライン. 2020 年 9 月 9 日.

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. 杉野海斗, 渡邊祐三, 牧野竹志, Abdul Fatah Ahmad Luqman, 石川冬木, 三好知一郎. ミトコンドリア一本鎖 DNA 結合タンパク質 SSBP1 によるレトロトランスポゾン L1 の転移制御機構の解明. 第 43 回日本分子生物学会年会. オンライン. 2020 年 12 月 2 日~12 月 4 日.
2. Abdul Fatah Ahmad Luqman, Watanabe Y, Ishikawa F, Miyoshi T. Interferon-stimulated genes regulate human Long Interspersed Element-1. 2020 Cold Spring Harbor Laboratory Transposable Elements Meeting. オンライン. 2020 年 10 月 6 日~9 日.
3. Sugino K, Makino T, Watanabe Y, Ishikawa F, Moran JV, Miyoshi T. Mitochondrial and nuclear single-stranded DNA-binding proteins facilitate human LINE-1 retrotransposition. 2020 Cold Spring Harbor Laboratory Transposable Elements Meeting. オンライン. 2020 年 10 月 6 日~9 日
4. 原智彦, 石川冬木. Telomeric ssDNA-binding CST complex is involved in DNA damage repair. 第 79 回日本癌学会学術総会. オンライン. 2020 年 10 月 1 日~3 日.

4. 受賞 (Awards)

1. Abdul Fatah Ahmad Luqman. Best Oral Presentation Award Future Star. 2020 NTU-KU-UT Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine. 2020 年 12 月 19 日.
2. Theventhiran. Best Oral Presentation Award Future Star. 2020 NTU-KU-UT Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine. 2020 年 12 月 18 日.

5. その他 (others)

なし

染色体継承機能学部門(生命科学教育学・遺伝学)

1. 原著論文・総説 (Original Articles - Review Articles)

1. Kafer GR, Tanaka Y, Rillo-Bohn R, Shimizu E, Hasegawa K & Carlton PM, Sequential peripheral enrichment of H2A.Zac and H3K9me2 during trophoblast differentiation in human embryonic stem cells. *Journal of Cell Science*, 133(24).2020 doi: 10.1242/jcs.245282
2. Sato-Carlton A, Nakamura-Tabuchi C, Li X, Boog H, Lehmer MK, Rosenberg S, Carlton PM,. Phosphoregulation of HORMA domain protein HIM-3 promotes asymmetric synaptonemal complex disassembly in meiotic prophase in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics*, 2020 16(11), e1008968.

2. 著書 (Books)

なし

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. Carlton P, Phosphoregulation of double-strand break initiation in *C. elegans* meiosis. 第43回日本分子生物学会. On-line. Dec. 3. 2020.

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Sato A, Carlos R, Carlton P “Analysis of factors that promote asymmetric synaptonemal complex disassembly in *C. elegans*”. 第38回染色体ワークショップ・第19回核ダイナミクス研究会 2021年01月09日

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

なし

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし

核酸修復研究部門 (客員部門)

1. 原著論文・総説 (Original Articles・Review Articles) *corresponding author(s)

1. Takashima T, Taniyama D, Sakamoto N*, Yasumoto M, Asai R, Hattori T, Honma R, Thang PQ, Ukai S, Maruyama R, Harada K, Kuraoka K, Tanabe K, Sasaki AT, Ohdan H, Morii E, Murai J*, Yasui W, Schlafen 11 predicts response to platinum-based chemotherapy in gastric cancers *British Journal of Cancer* • 1-13 • 2021
2. Takashima T, Sakamoto N, Murai J, Taniyama D, Honma R, Ukai S, Maruyama R, Kuraoka K, Rajapakse VN, Pommier Y, Yasui W* Immunohistochemical analysis of SLFN11 expression uncovers potential non-responders to DNA-damaging agents overlooked by tissue RNA-seq *Virchows Archiv* • 478 • 569-579 • 2021
3. Ukhyun Jo*, Murai Y, Chakka S, Chen L, Cheng K, Murai J, Saha, LK, Jenkins LM, Pommier Y,* SLFN11 promotes CDT1 degradation by CUL4 in response to replicative DNA damage, while its absence leads to synthetic lethality with ATR/CHK1 inhibitors *Proceedings of the National Academy of Sciences* • 118(6) • 2021
4. Moribe F, Nishikori M*, Takashima T, Taniyama D, Onishi N, Arima H, Sasanuma H, Akagawa R, Elloumi F, Takeda S, Pommier Y, Morii E, Takaori-Kondo A, Murai J* Epigenetic suppression of SLFN11 in germinal center B-cells during B-cell development *PloS one* • 16(1) • e0237554 • 2021
5. Kagami T, Yamade M, Suzuki T, Uotani T, Tani S, Hamaya Y, Iwaizumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Baba S, Sugimura H, Murai J, Yves Pommier, Takahisa Furuta* The first evidence for SLFN11 expression as an independent prognostic factor for patients with esophageal cancer after chemoradiotherapy *BMC cancer* • 20(1) • 1-11 • 2020
6. Pongor LS, Gross JM, Alvarez RV, Murai J, Jang SM, Zhang H, Redon C, Fu H, Huang SY, Thakur B, Baris A, Marino-Ramirez L, Landsman D, Aladjem MI, Yves Pommier* BAMscale: quantification of next-generation sequencing peaks and generation of scaled coverage tracks *Epigenetics & chromatin* • 13(1) • 1-13 • 2020
7. Nair J*, Huang TT, Murai J, Haynes B, Steeg PS, Yves Pommier, Lee JM, Resistance to the CHK1 inhibitor prexasertib involves functionally distinct CHK1 activities in BRCA wild-type ovarian cancer *Oncogene* • 39 (33) • 5520-5535 • 2020
8. Daniel Rathkey, Manakamana Khanal, Junko Murai, Jingli Zhang, Manjistha Sengupta, Qun Jiang, Betsy Morrow, Christine N Evans, Raj Chari, Patricia Fetsch, Hye-Jung Chung, Liqiang Xi, Mark Roth, Armando Filie, Mark Raffeld, Anish Thomas, Yves Pommier, Raffit Hassan* Sensitivity of mesothelioma cells to PARP inhibitors is not dependent on BAP1 but is enhanced by temozolomide in cells with high-Schlafen 11 and low-O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression *Journal of Thoracic Oncology* • 15 (5) • 843-859 • 2020

2. 著書 (Books)

1. 村井純子 PARP 阻害剤の種類と採用機序 (特集 卵巣癌における HRD と PARP 阻害薬の効果) 産婦人科の実際・70(5)・517-523・202
2. 高橋佑歌、村井純子 眠りから覚めた Schlafen 11 (SLFN11) 週間 医学のあゆみ・274(12)・1169-1174・2020

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 村井純子 あなたの知らない SLFN 11 の世界 第 43 回日本分子生物学会年会・フォーラム (オンライン、2020 年 12 月)

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. 村井純子 PARP inhibitors beyond homologous recombination and platinum sensitivity in breast and ovarian cancers 第 79 回日本癌学会学術集会 (オンライン、2020 年 10 月)

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

なし

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし

1. 原著論文・総説 (Original Articles - Review Articles)

1. Oike T, Uchihara Y, Permata TBM, Gondhowiardjo S, Ohno T, Shibata A. Quantitative volumetric analysis of the Golgi apparatus following X-ray irradiation by super-resolution 3D-SIM microscopy. *Medical Molecular Morphology*, 54(2):166-172, 2021. DOI: 10.1007/s00795-020-00277-z
2. Oike T, Hirota Y, Darwis NDM, Shibata A, Ohno T. Comparison of Clonogenic Survival Data Obtained by Pre- and Post-Irradiation Methods. *Journal of Personalized Medicine*, 10(4) 171 – 171, 2020. DOI: 10.3390/jpm10040171
3. Shibata A, Jeggo PA. Roles for the DNA-PK complex and 53BP1 in protecting ends from resection during DNA double-strand break repair. *Journal of Radiation Research*, 61(5):718-726, 2020. DOI: 10.1093/jrr/rraa053
4. Kakoti S, Sato H, Siddhartha Laskar, Yasuhara T, Shibata A*. DNA Repair and Signaling in Immune-Related Cancer Therapy. *Frontiers in Molecular Biosciences*, Sep 8;7:205, 2020 DOI: 10.3389/fmolb.2020.00205
5. Kobayashi D, Oike T, Murata K, Irie D, Hirota Y, Sato H, Shibata A, Ohno T. Induction of Micronuclei in Cervical Cancer Treated with Radiotherapy. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3) 110-110, 2020. DOI:10.3390/jpm10030110
6. Katsuki P, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A*. DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling. *Genome Instability & Disease*, 155–171, 2020
7. Oike T, Komatsu S, Komatsu Y, Nachankar A, Darwis NDM, Shibata A, Ohno T. Reporting of methodologies used for clonogenic assays to determine radiosensitivity. *Journal of Radiation Research*, 61(6):828-831, 2020. DOI: 10.1093/jrr/rraa064
8. Shibata A, Jeggo PA. Roles for 53BP1 in the repair of radiation-induced DNA double strand breaks. *DNA Repair*, 93 102915-102915, 2020. DOI: 10.1093/jrr/rraa053
9. Osu N, Kobayashi D, Shirai K, Musha A, Sato H, Hirota Y, Shibata A, Oike T, Ohno T. Relative Biological Effectiveness of Carbon Ions for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinomas According to Human Papillomavirus Status. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3), 71,10.3390/jpm10030071, 2020. DOI: 10.3390/jpm10030071
10. Nakajima NI *, Yamauchi M, Kakoti S, Liu Cuihua, Kato R, Permata TBM, Iijima M, Yajima H, Yasuhara T, Yamada S, Hasegawa S, Shibata A. RNF8 promotes high linear energy transfer carbon-ion-induced DNA double-stranded break repair in serum-starved human cells. *DNA Repair*, 91-92:102872, 2020. DOI: 10.1016/j.dnarep.2020.102872
11. 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 DoubleStrand Breaks. *iScience*, 23(4): 101027, 2020. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101027

2. 著書 (Books)

1. 柴田淳史. がん治療に伴う DNA 損傷修復とシグナル伝達—DNA 二本鎖切断の修復機構から免疫反応まで. *医学のあゆみ* 274 巻 12 号 「多様な疾患の原因となる DNA 損傷応答不全」. 2020.
2. 内原脩貴、柴田淳史. DNA 二本鎖切断修復における 53BP1 の多彩な機能. *放射線生物研究* Vol. 55 (2020), No. 4

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 柴田淳史. G1 期細胞における DNA 二本鎖切断修復経路の選択機構. 第 43 回日本分子生物学会年会. オンライン開催. 2020 年 12 月 3 日
2. 柴田淳史. 生命科学研究の最前線～生命の神秘を解き明かし、世界の医療発展に貢献する～. 群馬大学グローバルフロンティアリーダー (GFL) 先端研究学際講演会. 2020 年 10 月 21 日
3. 柴田淳史. G1 期細胞における DNA 二本鎖切断修復選択機構. 日本放射線影響学会第 63 回大会. オンライン開催. 2020 年 10 月 16 日
4. 柴田淳史. 転写活性領域における DNA 二本鎖切断修復の経路選択機構. 第 20 回日本抗加齢医学会総会. オンライン開催. 2020 年 9 月 25 日

4. 受賞 (Awards)

1. 柴田淳史. 令和元年度放射線影響研究奨励賞. 公益財団法人放射線影響協会. 2020 年 4 月 10 日

5. その他 (others)

なし

放射線類似作用研究部門（客員部門）

1. 原著論文・総説 (Original Articles - Review Articles)

1. Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T. Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. *Sci Adv* 6(51) eabd7197
2. 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* 23(4) 101027-101027, 2020
3. 中田慎一郎 安全性の観点からの遺伝子修正法の開発状況 *遺伝子医学* 10 40-45 2020

2. 著書 (Books)

なし

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 目的外変異リスクを回避した遺伝子修正をめざして、中田慎一郎 日本小児科学会 2020年8月 招待講演
2. 疾患モデル細胞作成と遺伝子修正のためのゲノム編集法、中田慎一郎 臨床免疫学会 2020年10月 招待講演

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

なし

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

なし

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし



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】

『X線照射後に肥大化するゴルジ体の超高分像蛍光イメージング解析 (柴田淳史 客員准教授より)』