

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  
2022年度年報

# 沿革

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

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

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

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

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

昭和45年12月 放射線障害基礎研究所設立準備委員会発足

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

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

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

昭和52年4月 核酸修復客員研究部門設置

昭和53年4月 突然変異機構研究部門設置

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

昭和55年4月 鳥塚莞爾教授、センター長に就任

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

昭和58年4月 晩発効果研究部門設置

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

昭和59年11月 センター研究棟第一期工事竣工

昭和61年4月 武部啓教授、センター長に就任

昭和62年4月 放射線類似作用客員研究部門設置

昭和63年4月 岡田重文教授、センター長に就任

平成元年4月 武部啓教授、センター長に就任

平成5年4月 佐々木正夫教授、センター長に就任

平成5年5月 自己点検・評価委員会発足

平成6年3月 研究棟増築工事竣工

平成7年4月 文部省COE支援プログラムに指定

平成9年4月 池永満生教授、センター長に就任

平成11年4月 丹羽太貴教授、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科と統合。放射線ストレス応答研究部門設置

平成31年4月 原田浩教授、センター長に就任

令和2年4月 JSPS研究拠点形成事業に採択

令和4年3月 共同利用・共同研究拠点認定終了

令和4年4月 共同利用・共同研究CORE Program開始

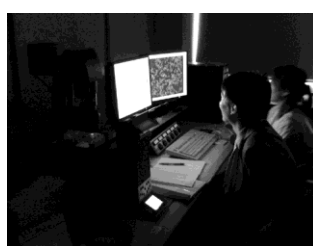
# 共同利用実験機器



低線量長期放射線照射室



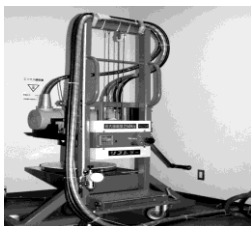
ガンマーセル



DNA 損傷応答モニタリングシステム



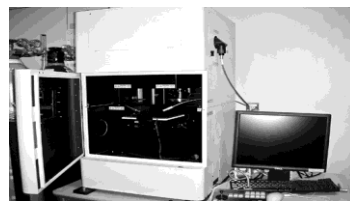
放射線・薬剤応答自動記録システム



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



動物用光イメージング装置

番号	研究課題	氏名	所属	頁
1	放射線照射後が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 講師	P8
2	ガンマ線を用いた Embryoid Body からの未分化除去技術の確立 Elimination of undifferentiated cells from Embryoid Body using gamma-ray.	堀江 正信	京都大学放射性同位元素 総合センター 助教	P10
3	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・生物科学専攻 教授	P11
4	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 サステナブルシステム研究 本部・生物・環境化学研究 部門 上席研究員	P12
5	植物の DNA 損傷応答およびゲノム安定性制御に関する研究 Studies on DNA damage response and maintenance of genome stability 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 植物成長制御研究室 教授	P13
6	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 小型魚類遺伝 特任研究員	P14
7	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.	山田 真太郎	京都大学大学院 医学研究科・放射線遺伝学 助教	P15
8	大腸癌浸潤転移機構における好中球細胞外トラップと 細胞内シグナル伝達分子活性の FRET イメージング FRET imaging reveals the effect of neutrophil extracellular traps on intracellular signaling activity in colorectal cancer invasion and metastasis.	板谷 喜朗	京都大学大学院 医学研究科・消化管外科 助教	P17
9	オルガノイドを用いた癌転移メカニズムの解明 Elucidation of cancer metastasis mechanism using organoids	北 悠希	京都大学・医学部附属病院 泌尿器科 助教	P18
10	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・ ゼロカーボン ・エネルギー研究所 教授	P19

11	がん幹細胞検出用色素の開発と評価 Development of Fluorescent Dye for Detection of Cancer Stem Cells	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	P20
12	放射線照射による声帯の線維化 Radiation-induced vocal fold fibrosis	岸本 曜	京都大学・医学部附属病院 耳鼻咽喉科 病院講師	P21
13	テロメラーゼ欠損により引き起こされる NER 異常を抑制する因子の探索 Identification of suppressing factors for NER defect induced by telomerase depletion	丹伊田 浩行	浜松医科大学・医学部 分子生物学講座 准教授	P22
14	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 化学科 教授	P23
15	急性骨髄性白血病の新規治療戦略の開発と薬剤抵抗性獲得機序の 探索 Development of novel therapeutic strategy, and search for mechanism of drug resistance, for acute myeloid leukemia	阪本 貴士	京都大学・医学部附属病院 血液・腫瘍内科学 助教	P24
16	低線量率放射線によるヒト細胞応答における 酸化ストレスの役割の解明 Role of oxidative stress in human cellular responses under low dose rate irradiation	小林 純也	国際医療福祉大学 成田保健 医療学部・放射線 情報科学科 教授	P25
17	DNA 損傷トレランスにおけるユビキチンシステムの役割 Roles of ubiquitination systems in DNA damage tolerance	益谷 央豪	名古屋大学 環境医学研究所 ゲノム動態制御分野 教授	P26
18	細胞増殖や DNA 損傷修復時におけるポリリン酸/リン酸制御の役 割 Physiological roles of phosphate/polyphosphate regulations in cell proliferation and DNA damage repair	武田 鋼二郎	甲南大学 理工学部生物学科 微生物学研究室 教授	P28
19	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・医学部附属病院 先制医療 生活習慣病研究センター 特定助教	
20	大腸癌の腫瘍微小環境における骨髄細胞に対する CCR1 受容体お よび CXCR2 受容体阻害による腫瘍増殖抑制効果の検討 Inhibition of tumor growth by CCR1 and CXCR2 receptor inhibition on bone marrow cells in the tumor microenvironment of colorectal cancer.	板谷 喜朗	京都大学大学院 工学研究科・消化管外科 助教	P29

21	分子標的阻害剤を用いたヒトリンパ球のアロ反応性増殖の抑制 Suppression of alloreactive proliferation of human lymphocytes with molecular-target reagents	進藤 岳郎	京都大学・医学部附属病院 血液内科 助教	P30
22	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・医学部附属病院 乳腺外科 助教	P31
23	低線量率放射線長期被ばくにより誘起される メダカ精巣卵形成における rev1 遺伝子の機能解明 Study of rev1 functions in testis-ova induction by low-dose-rate irradiated in 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	P32
24	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 生物科学コース 教授	P33
25	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	京都大学大学院 医学研究科・医化学分野 教授	P34
26	細胞の低線量率放射線や酸化ストレスへの応答機構 Mechanisms of cellular response to radiation and oxidative stress.	秋山 秋梅	京都大学大学院 理学研究科・生物科学専攻 准教授	
27	代謝拮抗剤による DNA 損傷応答に関する研究 DNA damage response induced by antimetabolites	北尾 洋之	九州大学大学院 薬学研究院 抗がん剤育薬共同研究部門 (現：福岡歯科大学口腔医 学研究センター) 教授	P36
28	腸管病原細菌の感染機構および宿主応答解析とその応用 Analysis of host-pathogen interactions and their applications	金 玟秀	京都大学大学院 医学研究科・ 医学教育 国際化推進センター 准教授	P37
29	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・医学部附属病院 血液内科 助教	P38
30	iPS 細胞由来神経系細胞ならびに脳オルガノイド/ 脳アッセンブロイドに対する放射線および低酸素の影響の評価 Evaluation of the effects of radiation and hypoxic condition on iPSC- derived neural cells and brain organoids/assembloids.	加藤 友久	金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 講師	P39

31	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 <i>Drosophila melanogaster</i>	田守 洋一郎	京都大学大学院・ 医学研究科 分子腫瘍学分野 准教授	P41
32	膵癌及び大腸癌幹細胞治療の可能性の探求 Search for the possibility of pancreatic and colorectal cancer stem cell-targeted treatment	丸野 貴久	京都大学・医学部附属病院 先制医療 生活習慣病研究センター 特定助教	P43
33	宿主の免疫ががんの進展・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・医学部附属病院 放射線治療科 助教	
34	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	国立遺伝学研究所 遺伝形質研究系 特命准教授	P44
35	抗原特異的 T 細胞のクローン作成 Cloning of antigen-specific T cells	上野 英樹	京都大学大学院 医学系研究科 免疫細胞生物学 教授	
36	糖鎖修飾ががん免疫に及ぼす影響の解析 Analyses of the effect of glycosylation on cancer immunity	成瀬 智恵	京都大学大学院 医学研究科 附属動物実験施設 准教授	P45
37	がん治療による認知機能障害に関する基礎研究 Basic Study on Cognitive Impairment Induced by Cancer Therapy	近藤 夏子	京都大学 複合原子力科学研究所 助教	P46
38	微小核染色体に起因する自然免疫応答の解析 Analysis of innate immune response derived from micro nuclei	林 真理	京都大学大学院 医学研究科 先端・国際医学講座 客員准教授	P47
39	腫瘍簇出に与える放射線照射の影響の評価 Evaluation of the impact of irradiation on tumor budding	高橋 重成	京都大学・白眉センター 特定准教授	
40	SLFN11 が引き起こす放射線損傷応答のメカニズム解明 SLFN11-dependent immediate apoptosis in response to g-irradiation	村井 純子	愛媛大学 プロテオサイエンスセンタ ー 准教授	P48

41	S-adenosylmethionine 代謝による細胞死の制御機構 Regulation of cell death by S-adenosylmethionine metabolism	五十嵐 和彦	東北大学大学院 医学系研究科 教授	P49
42	癌間質におけるマトリセルラー蛋白の役割の検討 The role of matricellular protein on stromal activation during cancer progression	中西 祐貴	京都大学大学院 医学研究科・消化器内科学 特定助教	P50
43	マウス肺内へのヒト由来細胞移植モデルの確立と可視化 The establishment of humanized cell models in murine lung by cell transplantation	佐藤 篤靖	京都大学大学院 医学研究科・呼吸器内科学 講師	P51
44	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	京都大学大学院 医学研究科・形成外科学 教授	P52
45	高 Z 元素担持ナノ粒子による放射線感受性の増幅 Radiation sensitization effect of high Z element loaded nanoparticles	玉野井 冬彦	京都大学高等研究 iCeMS 物質-細胞統合 システム拠点 特定教授	
46	肝転移・脳転移モデルマウスを用いた免疫環境の観察および新規治療標的の評価 Observation of the immune environment and evaluation of novel therapeutic targets with mouse liver/Brain metastasis model	小笹 裕晃	京都大学・医学部附属病院 呼吸器内科 助教	P53
47	DNA 修復タンパク質による脂質動態制御機構 Mechanisms of lipid dynamics by DNA repair proteins	鈴木 淳	京都大学・高等研究 iCeMS 物質-細胞統合 システム拠点 教授	P54
48	ヒト iPS 細胞を用いた肺ヒト化マウスの確立 Establishment of lung-humanized mouse using hiPSCs	後藤 慎平	京都大学・iPS 細胞研究所 教授	P56
49	放射線治療抵抗性因子の網羅的解析 Comprehensive analysis of factors involved in radioresistance	中島 良太	京都大学・医学部附属病院 放射線部 助教	
50	発育鶏卵モデルを用いた消化管癌および希少癌に対する薬剤応答性の探索的研究 Exploratory study of drug responsiveness to gastrointestinal cancers and rare cancers using a developing chicken egg model	大橋 真也	京都大学・学部附属病院 先制医療 生活習慣病センター 特定准教授	P57
51	脳・脊髄実質へ浸潤する免疫系細胞による中枢神経系疾患発症機序の解明 Elucidation of the pathogenic mechanism of central nervous system diseases by immune cells infiltrating into the brain and spinal cord parenchyma	白川 久志	京都大学大学院 薬学研究科 生体機能解析学分野 准教授	

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 放射線衛生管理理学	講師	
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、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。また、RECQL4 欠損マウスを用いて個体レベルで表現型の解析を行っている。昨年は、この RECQL4 欠損マウスの、加齢とともに死亡率が低下する未知の生物学的な特徴が備わっている可能性を発見し(Kohzaki et al, Sci Rep, 2021, 11, 12357)、2022 年度に、この発見に基づいて総説を執筆した(論文 3)。現在、この未知の生物学的特徴に関して解析を進めている。また、本研究課題の RECQL4 欠損がん細胞を利用したスクリーニング系によって得られたリード化合物の生物学的評価を進めて順次論文化を目指している。</p> <p>加えて、福島第一原発事故の長期に渡る廃炉作業に資する生物影響研究も実施している。1つのプロジェクトでは、高線量率放射線を短期的に被ばくしたマウスに比べて低線量率放射線を長期的に被ばくしたマウスの長骨において、炎症反応が亢進しているにも関わらず、適応応答反応によって骨代謝が活性化していることを最近明らかにした(論文 2)。また、福島第一原発事故直後と事故前の東電の作業員の健康診断の血液データを使って比較解析した結果、正常値の範囲内ではあるものの、ヘモグロビンの変化率が被ばく線量と統計的に有意に相関していることを報告した(論文 1)。これらの知見は、あまり理解が進んでいない低線量放射線の生物影響を理解する上で、一助となる可能性が考えられる。</p>			
研究発表	〈論文発表〉		査読	放生研への謝辞
	1. Okazaki R, <u>Kohzaki M (Co-first authorship)</u> , Kai M, Jiang Y, Kubo T, Ootsuyama A, Sado T, Suzuki K, Tateishi S, Mori K. Relationship between haematological data and radiation doses of TEPCO workers before and after the FDNNP accident. J Radiat Res. 2023 Mar 23;64(2):261-272.		有	無
	2. <u>Kohzaki M</u> , Ootsuyama A, Abe T, Tsukamoto M, Umata T, Okazaki R. Long Bones Exhibit Adaptive Responses to Chronic Low-Dose-Rate Ionizing Radiation despite its Lifespan-Shortening and Carcinogenic Effects on C57BL/6 Mice. JBMR Plus. 2022 Dec 3;6(12):e10688.		有	有



	3. <u>Kohzaki M.</u> Mammalian Resilience Revealed by a Comparison of Human Diseases and Mouse Models Associated With DNA Helicase Deficiencies. <i>Front Mol Biosci.</i> 2022 Aug 11;9:934042.	有	有
	4. Okazaki R, Satoh K, Hasegawa A, Matsuda N, Kato T, Kanda R, Shimada Y, Hayashi T, <u>Kohzaki M.</u> , Mafune K, Mori K. Contribution of radiation education to anxiety reduction among Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant workers: a cross sectional study using a text mining method. <i>J Radiat Res.</i> 2022 Jan 20;63(1):44-50. doi: 10.1093/jrr/rrab101.	有	無
〈学会発表〉			
	1. Comparison of the fertility of tumor suppressor gene-deficient C57BL/6 mouse strains reveals stable reproductive aging and novel pleiotropic gene Masaoki Kohzaki ATW2023, Kyoto 2023 年 3 月 3 日		
	2. Spontaneous p53 activation in aged C57BL/6 mice mitigates the lifespan-extending adaptive response induced by low-dose ionizing radiation Masaoki Kohzaki, Keiji Suzuki, Akira Ootsuyama, Ryuji Okazaki The 45th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan 2022 年 12 月 1 日		
	3. p53 activation in aged mice mitigates the lifespan-extending adaptive response induced by low-dose ionizing radiation Masaoki Kohzaki, Keiji Suzuki, Akira Ootsuyama, Ryuji Okazaki The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2022 年 9 月 29 日		
	4. Spontaneous p53 activation in aged C57BL/6 mice mitigates the lifespan-extending adaptive response induced by low-dose ionizing radiation KOHZAKI Masaoki, SUZUKI Keiji, OOTSUYAMA Akira, OKAZAKI Ryuji The 65th Annual Meeting of the Japanese Radiation Research Society 2022 年 9 月 15 日		
	5. Unexpected mammalian resilience discovered in a disease-model mouse may provide clues to a long-lived and healthy life Masaoki Kohzaki, Akira Ootsuyama, Toshiyuki Umata, Ryuji Okazaki The 30th Japan-China-Korea Conference on Occupational Health 2022 年 6 月 24 日		
	6. Comparative analysis of fertility in tumor suppressor gene-deficient C57BL/6 mouse strains revealed novel aging possibilities Masaoki Kohzaki, Akira Ootsuyama, Toshiyuki Umata, Ryuji Okazaki The 95th Annual Meeting of Japan Society for Occupational Health 2022 年 5 月 27 日		

研究題目	ガンマ線を用いた Embryoid Body からの未分化除去技術の確立		
研究代表者	氏名	所属	職名
	堀江 正信	放射性同位元素総合センター	助教
研究協力者	藤田 英明	広島大学・原爆放射線医科学研究所	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>放射線感受性には個人差があることが知られているが、これは多種の遺伝子変異や遺伝子発現による相乗効果として表れており、簡便に測定する方法はない。放射線感受性の測定は、実際に被験者の細胞を放射線暴露し、その後に各種細胞影響を測定することによって行われる。本研究では、細胞からのラマンスペクトルによって、ヒト iPS 細胞を利用した放射線感受性の個人差測定技術を確立するとともにヒト iPS 細胞分化誘導プロセスにおける未分化細胞除去技術の確立を目指している。具体的には iPS 細胞の発明以降、世界中の様々な人種から多様な iPS 細胞株が樹立されており、多様な iPS 細胞株間の放射線感受性差を、従来の生細胞カウントにより明らかにし、同時にラマンスペクトルによってそれらの相関が説明できるかを試みる。本年度は iPS 細胞株として 201B7-Ff 株および BSX0115 株に対してガンマ線を照射し、照射後の細胞数を比較した。その結果、特に高線量域において顕著な放射線感受性の違いを確認することができた（図1）。これらの株は人種も異なっており、放射線感受性の違いに影響している可能性も考えられる。さらに昨年度にガンマ線を照射した 253G1 株および 648A1 株のラマンスペクトルを取得した（図2）。その結果、複数のラマンスペクトルに違いが見られた。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	なし	有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

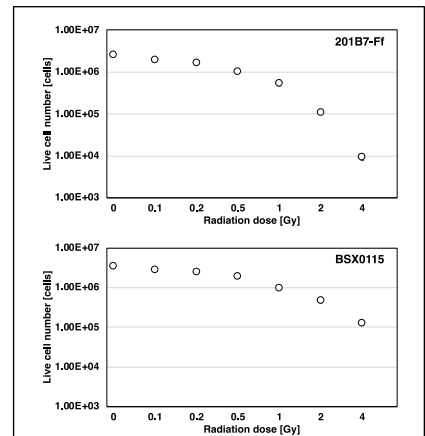


図1：iPS細胞の放射線感受性

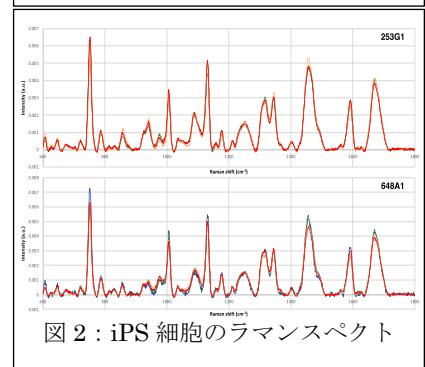


図2：iPS細胞のラマンスペクトル

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
	溝口 万友	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>癌細胞は、低酸素やグルコース飢餓などの微小環境ストレス下で生存するため小胞体ストレス応答を活用する。哺乳類細胞の小胞体ストレス応答は IRE1, PERK, ATF6 の 3 つの経路から構成されている。IRE1 経路下流の転写因子 XBP1 あるいは PERK を欠損し、不死化したマウス線維芽細胞はヌードマウス内での増殖が顕著に遅いことが知られている。</p> <p>本研究では ATF6<math>\alpha</math>/ATF6<math>\beta</math> 二重ノックアウトヒト癌細胞株を樹立し、ATF6 経路の重要性を解析した。まず、ヒト大腸癌由来細胞である HCT116 細胞株とゲノム編集技術である TALEN 法を用いて ATF6<math>\alpha</math>、ATF6<math>\beta</math> シングルノックアウトおよび ATF6<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> ダブルノックアウト細胞株を樹立した。これらの細胞株を用いた解析により ATF6<math>\alpha</math> が欠損した場合、HCT116 細胞では IRE1 と PERK 経路が持続的に活性化されることがわかった。</p> <p>次に、ヌードマウスへの移植実験を行った。興味深いことに、IRE1<math>\alpha</math>、ATF6<math>\alpha</math> のシングルノックアウトおよび ATF6<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> ダブルノックアウト細胞は正常に腫瘍を形成できたが、IRE1<math>\alpha</math> ノックアウト/ATF6<math>\alpha</math> ノックダウン細胞は腫瘍形成が有意に抑制されることがわかった。</p> <p>HCT116 細胞において、ATF6<math>\alpha</math> が欠損した場合、マウス線維芽細胞とは異なる補償機構が存在し、3 つの経路が協調して腫瘍形成に寄与していることが示唆された。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	S. Jin, B. Jin, T. Ishikawa, S. Ninagawa, T. Okada, S. Koyasu, H. Harada, and K. Mori, Loss of ATF6 $\alpha$ in a Human Carcinoma Cell Line Is Compensated not by Its Parologue ATF6 $\beta$ but by Sustained Activation of the IRE1 and PERK Arms for Tumor Growth in Nude Mice. Mol. Biol. Cell, 34:ar20, 1-13, 2023.	有	有
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	なし		

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 サステナブルシステム研究本部 生物・環境化学研究部門	上席研究員
研究協力者	小林 純也	国際医療福祉大学 成田保健医療学部 放射線・情報科学科	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>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。Wilson ら (Radiat. Res. 2008) は正常な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、その原因は不明である。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>Wilson らが用いた細胞株の内、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、さらに放射線誘発バスターンダー応答が生じるヒト正常細胞 WI-38 を用い、放生研において 15 mGy/h (積算線量 0.47 Gy) での感受性解析を実施した。その結果、Wilson らが報告した細胞株 2 種が高感受性を示すことを確認した。さらに、PCR Array を行った結果、これらの細胞では相同組換え修復に関連する遺伝子の発現量が低いことを明らかにした。以上の結果を、日本放射線影響学会第 65 回大会で口頭発表した。</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〉		
	Masanori Tomita, Junya Kobayashi. Evaluation of differences in radiosensitivity of normal human fibroblasts under low dose-rate irradiation condition. 日本放射線影響学会第 65 回大会 (一般演題 (口頭発表)、大阪公立大学、2022 年 9 月 16 日)		

研究題目	植物の DNA 損傷応答およびゲノム安定性制御に関する研究		
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
	安喜 史織	同上	助教
	Kar Yee Moo	同上	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>植物は DNA 損傷を受けると、植物特異的な転写因子 SOG1 が下流遺伝子の発現を制御し、DNA 修復や細胞周期の G2 期停止、幹細胞特異的な細胞死などの DNA 損傷応答を引き起こす。これまでに同定していた SOG1 によって直接転写制御される遺伝子のうち、本研究では SOG1 に直接制御される転写因子 A に着目し、その変異体が DNA 損傷ストレスに対してどのような応答を示すのか調べた。その結果、根の成長や細胞死などの DNA 損傷応答が野生株と比較して弱く、<i>sog1</i> 変異体と同様の表現型を示すことを新たに見出した。また、我々は SOG1 による植物ホルモンシグナルの変化が細胞周期停止や幹細胞死の誘導に重要な役割をもつことも最近明らかにしており、とりわけ、植物ホルモンの一つであるオーキシシグナルの低下が重要であることを見出している (Takahashi et al., 2021)。これまでに同定していたオーキシシの下流でゲノム安定化に関わるエピジェネティック制御因子の一つが、オーキシシ処理によりタンパク質レベルで安定化することを明らかにした。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	なし	有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	Moo Kar Yee, Akiko Masada, Haruka Manabe, Hiroto Takatsuka, Shiori S Aki, Masaaki Umeda, “Control of DNA replication by histone methyltransferases ATXR5 and ATXR6 in <i>Arabidopsis thaliana</i> ” 第 64 回日本植物生理学会年会, 2023 年 3 月		

研究題目	ゼブラフィッシュ精子形成の組換えにおける DNA 二重鎖切断因子の同定		
研究代表者	氏名	所属	職名
	今井 裕紀子	国立遺伝学研究所・小型魚類遺伝	さきがけ 専任研究員
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、減数分裂特異的なタンパク質群によって誘導される DNA の二重鎖切断 (DSB) によって始まる。DSB は、ホットスポットと呼ばれる特定のゲノム領域で起こり易いことが知られているが、その領域は種によって異なる。申請者は、サブテロメア指向的な DSB 形成が見られるゼブラフィッシュにおいて、マウスの DSB 形成に必須の Iho1 タンパク質が、テロメア近傍に局在することを発見している (未発表)。そこで、ゼブラフィッシュにおける Iho1 の役割を明らかにするために、<i>ihol(ccdc36)</i> 変異体ゼブラフィッシュを作製し、精母細胞における DSB 修復タンパク質 Dmc1 の局在を観察したところ、クロマチンへの局在がほとんど見られなかった。<i>ihol</i> 変異体に 5 Gy の <math>\gamma</math> 線照射を行ったところ、Dmc1 の局在が回復したことから、ゼブラフィッシュ Iho1 が Dmc1 の局在ではなく、減数分裂期の DSB 形成そのものに必須であることが、明らかとなった。</p>		
研究発表	〈学会発表〉		
	「Initiation of meiotic recombination in zebrafish」 Yukiko Imai, 有性生殖における染色体・クロマチン・核動態に関する若手研究者の会, 2022年4月, 三島		
	「ゼブラフィッシュ減数分裂における組換え開始」 今井裕紀子, 第1回 細胞分裂研究会, 2022年7月, 三島		
	「ゼブラフィッシュの減数分裂における染色体末端指向的な組換え」 今井裕紀子 2022 遺伝研研究会・染色体安定維持研究会 2022年7月, 三島		
	「ゼブラフィッシュの減数分裂組換えにおける核膜-テロメア接着」 今井裕紀子, 第3回有性生殖研究会"生殖の多様性", 2023年3月, 神戸		

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
	山田 真太郎	京大・医学研究科・放射線遺伝学	助教
研究協力者	茂木 章	京大・医学研究科・放射線遺伝学	助教
	AKTER Salma	京大・医学研究科・放射線遺伝学	研究員
	NAJNIN Rifat Ara	京大・医学研究科・放射線遺伝学	研究員
	HE Gang	京大・医学研究科・放射線遺伝学	研究員
	山辺 真由	京大・医学研究科・放射線遺伝学	研究員
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>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、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。TOP2 を切断端から除去するのに必要な分子の多くが、電離放射線で生じる 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>本研究では、TOP2 と電離放射線による DSB の修復機構を比較し、汚い DSB からきれいな DSB へと変換する過程を評価するバイオアッセイを用い、その過程に必要と示唆された ATM や DNA-PKcs の阻害剤の効果を検証した。将来、それら阻害剤を用いることにより、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。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Akter S, Shimba A, Ikuta K, Mahmud MRA, Yamada S, Sasanuma H, Tsuda M, Sone M, Ago Y, Murai K, Tanaka H, Takeda S. Physiological concentrations of glucocorticoids induce pathological DNA double-strand breaks. Genes Cells. 2023 Jan;28(1):53-67.	有	無
	Najnin RA, Al Mahmud MR, Rahman MM, Takeda S, Sasanuma H, Tanaka H, Murakawa Y, Shimizu N, Akter S, Takagi M, Sunada T, Akamatsu S, He G, Itou J, Toi M, Miyaji M, Tsutsui KM, Keeney S, Yamada S. ATM suppresses c-Myc overexpression in the mammary epithelium in response to estrogen. Cell Rep. 2023 Jan 31;42(1):111909.	有	無

	<p>Koyauchi T, Niida H, Motegi A, Sakai S, Uchida C, Ohhata T, Iijima K, Yokoyama A, Suda T, Kitagawa M. Chromatin-remodeling factor BAZ1A/ACF1 targets UV damage sites in an MLL1-dependent manner to facilitate nucleotide excision repair. <i>Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.</i> 2022 Nov;1869(11):119332.</p>	有	有
<p>&lt;学会発表&gt;</p>			
<p>山田真太郎, 86th Symposium: Genome Stability &amp; Integrity, June 1-5, 2022, ATM suppresses c-Myc overexpression in mammary epithelium in response to estrogens</p>			
<p>山田真太郎, Genome Integrity Discussion Group, Jun 6, 2022, ATM Suppresses c-Myc Overexpression in the Mammary Epithelium in Response to Estrogens</p>			
<p>山田真太郎, 第45回日本分子生物学会年会 日本生物物理学会 共催, 11/30-12/2, 2022, DNA 損傷修復応答の破綻による臓器特異的発がん機構</p>			
<p>山田真太郎, 第40回染色体ワークショップ 第21回核ダイナミクス研究会, 2/20-12/21, 2022, ATM suppresses c-Myc overexpression in the mammary epithelium in response to estrogen</p>			
<p>山田真太郎, The 19th Ataxia-Telangiectasia workshop, 3/2-3/5, 2023, ATM suppresses c-Myc overexpression in the mammary epithelium in response to estrogen</p>			
<p>Akira Motegi, 19th Ataxia Telangiectasia Workshop, March 2-5, 2023, BRCA1 exon 11 deficiency segregates roles of BRCA1 in the DNA damage response</p>			
<p>AKTER Salma, The 19th Ataxia-Telangiectasia workshop, 3/2-3/5, 2023, DNA break repair machinery corroborates early transcriptional response by regulating the activity of enhancers – Proposal of the novel molecular mechanism for A-T symptoms</p>			



研究題目	大腸癌浸潤転移機構における好中球細胞外トラップと細胞内シグナル伝達分子活性の FRET イメージング		
研究代表者	氏名	所属	職名
	板谷 喜朗	消化管外科研究室	助教
研究協力者	岡本 三智夫	消化管外科研究室	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	<p>これまでの研究から好中球細胞外トラップ(Neutrophil Extracellular Traps: NETs)が食道癌、膵癌、乳癌などの固形癌において浸潤や遠隔転移形成に寄与する事が知られている。本研究では NETs が大腸癌の浸潤、転移機構に及ぼす影響を評価し、その機序と治療標的としての可能性を検討した。ヒト好中球より誘導した NETs の培養上清をヒト大腸癌細胞株である HCT116, HT29 に添加した。cell proliferation assay では細胞増殖能に影響を認めなかったが、scratch wound healing assay では癌細胞の遊走能が亢進することが明らかになった。FRET imaging を用いた解析では、遊走能亢進は NETs より放出される Neutrophil Elastase (NE)による大腸癌細胞の ERK の活性化に起因すると推測された。また KSN/slc nude mouse に HCT116 を移植した皮下腫瘍モデルマウスと、HCT116-Luc を移植した脾注肝転移モデルマウスにおいて、NE に対する阻害剤である Sivelestat の抗腫瘍効果を検討した。皮下腫瘍モデルでは Sivelestat は腫瘍体積の増大に影響を及ぼさなかった。一方、脾注肝転移モデルでは Sivelestat 投与により肝転移初期の癌細胞の生着が減少することが IVIS を用いた定量で明らかになった。また、一旦形成された肝転移巣の増殖は抑制されなかった。以上より、Sivelestat による遊走能抑制が肝転移の初期段階を抑制する可能性が示唆された。(482 字)</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Okamoto M, Mizuno R, Kawada K, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote Metastases of Colorectal Cancers through Activation of ERK Signaling by Releasing Neutrophil Elastase. Int J Mol Sci. 2023 Jan 6;24(2):1118.	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 / <input type="checkbox"/> 無
		有 / 無	有 / 無
	〈学会発表〉		

研究題目	オルガノイドを用いた癌転移メカニズムの解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	北 悠希	京都大学医学部附属病院 泌尿器科	助教
研究協力者	砂田 拓郎	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
	樋上 健介	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>我々は CRPC 患者検体を免疫不全マウスに移植することで、前立腺癌患者由来ゼノグラフト(PDX)を樹立した。さらに PDX からオルガノイドの樹立にも成功した。オルガノイドはゼノグラフトと異なり遺伝子導入が可能なので、オルガノイドにルシフェラーゼ遺伝子を導入し、マウスに移植した後、経時的 IVIS で観察し転移ができないか観察した。</p> <p>結果、in vivo には転移は観察できなかったものの、ex vivo に肺やリンパ節に IVIS の集積を認めた。この結果を第 32 回泌尿器科分子・細胞研究会で発表した。今後さらなる検討を重ね、論文化予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Takeda M, Sakamoto H, Shibasaki N, Fukui T, Magaribuchi T, Sumiyoshi T, Utsunomiya N, Sawada A, Goto T, Kobayashi T, Ueda K, Yamasaki T, Ogawa O, Akamatsu S. Extracellular vesicles secreted from bone metastatic renal cell carcinoma promote angiogenesis and endothelial gap formation in bone marrow in a time-dependent manner in a preclinical mouse model. Front Oncol. 2023 Mar 23;13:1139049.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	第 32 回 泌尿器科分子・細胞研究会 去勢抵抗性前立腺癌患者由来異種移植ゼノグラフトを用いたオルガノイドの樹立と応用 砂田拓郎(研究奨励賞受賞)		

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	教授
研究協力者	小林 純也	国際医療福祉大学・成田保健医療学部	教授
	島田 幹男	東京工業大学・科学技術創成研究院	助教
	土屋 尚代	東京工業大学・環境・社会理工学院	大学院生(博士)
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きた。近年の貴センター共同利用研究で、DNA-PK の Ku サブユニットの欠損細胞では細胞生存率をエンドポイントとした線量率効果が減弱あるいは逆転することを見出した。本研究は、低線量・低線量率放射線に対する DNA 損傷修復・応答タンパク群の欠損細胞の感受性、阻害剤や siRNA の効果などを解析することを通じて、低線量・低線量率放射線影響における DNA 損傷修復・応答タンパク群の役割を明らかにすることを目的として行った。</p> <p>令和 4(2022)年度は、共同利用実験は実施しなかったが、これまでに得られた結果を論文にまとめる作業を進めるとともに、研究代表者と所内連絡者で随時対面、メールなどで研究打合せを行い、研究資金獲得などについての協議を行った。</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	がん幹細胞検出用色素の開発と評価		
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	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>腫瘍組織内には幹細胞性の細胞がある一定数含まれると考えられている。この幹細胞を検出可能とする造影剤の開発を目指した。がん幹細胞の内在性酵素としてアルデヒド脱水素酵素が知られる。本研究では、アルデヒド脱水素酵素に応答し発光するようになる turn-on 型色素を開発し、そのコントラスト改善に取り組んだ。色素骨格に立体的に嵩高い置換基を導入することにより、signal-to-noise 比が 10 以上になる分子プローブの開発に成功した。</p> <p>腫瘍組織近傍は弱酸性環境であることが知られる。2021 年度、この弱酸性環境に応答する光音響造影剤を共同研究により開発した。しかし、開発した造影剤は肝臓などの細網内皮系に蓄積しやすい特性があり、実用には向かないことがわかってきた。2022 年度において、造影剤の電荷を調節することで体内動態の向上が期待される造影剤の開発に成功した。2023 年度において共同研究を通しこの実証研究に取り組む予定である。</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
	〈学会発表〉		

研究題目	放射線照射による声帯の線維化		
研究代表者	氏名	所属	職名
	岸本 曜	京都大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
研究協力者	谷上 由城	京都大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科・頭頸部外科	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>放射線治療後の声帯の線維化は嗄声を引き起こし、患者の QOL を低下させるが、治療法や予防法は確立していない。また、照射後の声帯線維化を評価する適切な動物モデルはなく、動物モデルの作製と線維化のメカニズム解明を実験の目的とした。</p> <p>10～12 週齢の C57BL/6 マウスに対して、動物実験施設内にある Gammacell® 40 Exactor を用いて単発照射を行った。その際、放射線生物研究センター所有の鉛コリメーターを使用し、頸部に限局した照射をすることで喉頭に高線量の照射を可能にした。これまでの耐線量実験から 20Gy の単発照射とした。照射前、照射後 1 カ月、2 カ月、6 カ月で採取した声帯を評価すると、コラーゲンの声帯粘膜固有層への蓄積が 6 カ月まで進行することがわかった。また声帯粘膜の qRT-PCR も行ったところ、コラーゲンの産生・分解がともに低下しており、NO を産生する iNOS は経時的な発現上昇を認めた。コラーゲンのターンオーバーが低下しているが、相対的に産生が分解より上回ることでコラーゲンが蓄積した可能性と、NO が線維化に関与している可能性が考えられた。</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
	〈学会発表〉		

研究題目	テロメラーゼ欠損により引き起こされる NER 異常を抑制する因子の探索		
研究代表者	氏名	所属	職名
	丹伊田 浩行	浜松医科大学分子生物学	准教授
研究協力者	茂木 章	京都大学大学院放射線遺伝学	助教
所内連絡者	高田 穰	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>ヌクレオチド除去修復(NER)は紫外線によるピリミジン二量体や DNA 鎖内架橋、DNA への付加物を除去する DNA 修復機構である。我々はこの NER が細胞内で機能するために必須の分子をスクリーニングした。同定された分子の中にテロメアの維持に必要な TERT, DKC1 などが含まれていたためテロメア領域の NER は特殊な様式が採用されているものと予想し研究を進めている。興味深いことにテロメア結合タンパク TRF2 と NER のコア因子 XPF が複合体を形成しているとの報告が過去になされている。我々はテロメア領域に既に局在している XPF が損傷 DNA の除去に関わっていると考え TRF2 と結合できない XPF を導入した時のテロメアのピリミジン二量体の修復状況をモニターするためにまず XPF KO HeLa 細胞を樹立することにした。細胞を樹立することができたので TRF2 と結合する領域の同定を行なっている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Koyauchi T, <b>Niida H*</b> , Motegi A, Sakai S, Uchida C, Ohhata T, Iijima K, Yokoyama A, Suda T, Kitagawa M. Chromatin-remodeling factor BAZ1A/ACF1 targets UV damage sites in an MLL1-dependent manner to facilitate nucleotide excision repair. <i>BBA-MCR</i> 1869:119332. doi: 10.1016/j.bbamcr.2022.119332 (2022)	有	有
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
<b>Niida H*</b> , Koyauchi T, Motegi A, Sakai S, Uchida C, Ohhata T, Iijima K, Yokoyama A, Suda T, Kitagawa M. Chromatin-remodeling factor BAZ1A/ACF1 targets UV damage sites in an MLL1-dependent manner to facilitate nucleotide excision repair. 口頭発表, 第 81 回日本癌学会学術総会 パシフィコ横浜 9月29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、細胞は発生する DNA 損傷に応じて様々な損傷修復を行っている。特に DNA 二本鎖切断は、放射線によって引き起こされる代表的な DNA 損傷の一つですが、この損傷は放射線が直接的に DNA 鎖を切断するわけではなく、生体内の酵素によって複雑な損傷が最終的に DNA 二本鎖切断になると考えられています。</p> <p>本研究では、放射線によって引き起こされた DNA 損傷が、どのように DNA 鎖切断につながり、最終的に DNA 二本鎖切断に至るのか、さらにはどのような突然変異が生じるのか、それに関与する酵素の挙動を解析することを目的としました。</p> <p>この目的を達成するために、新たな損傷モニタリング DNA 修復基質を作製し、DNA 損傷修復の観察を行いました。この DNA 修復基質は、DNA 二本鎖切断修復の一つ非相同末端結合 (NHEJ) を観察することができ、その結果生じた変異を生細胞で観察することが可能でした。この検出手法を用いて、放射線照射によって生じる DNA 切断損傷修復を解析し、関与する DNA 修復因子を特定しました。さらに、これらの修復パターンと対応する画像パターンを蛍光顕微鏡画像により明らかにしました。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Takedachi A, Matsuishi E, Mizusaki S, Nagasawa T, Fujikane R, Hidaka M, Iwai S, Kuraoka I. Novel plasmids for the fluorescence-based evaluation of DNA mismatch repair in human cells. Mutat Res. 2022 824:111779.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	<b>Functional analysis of Endonuclease/exonuclease/phosphatase family domain containing 1</b> Shota Ueda, Arato Takedachi and Isao Kuraoka <b>2022 International IBS Conference for Genomic Integrity</b> Does Clustered DNA damage induce Double-Strand Breaks? Tomoyo OKUMA, Isao KURAOKA Fukuoka University 日本放射線影響学会第 65 回大会		

研究題目	急性骨髄性白血病の新規治療戦略の開発と薬剤抵抗性獲得機序の探索		
研究代表者	氏名	所属	職名
	阪本 貴士	京都大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科学	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>急性骨髄性白血病（AML）においては、治療後に残存する白血病幹細胞が将来の再発につながると考えられ、白血病幹細胞を完全に駆逐すること、また、特に薬剤治療後に残存する薬剤抵抗性クローンを駆逐することが治癒を得るために重要である。当研究室では、移植継代可能な AML モデルマウスを用いて研究を行っているが、ex vivo でマウス AML 細胞を長期にわたり維持することには成功していない。Ex vivo でマウス AML 細胞を維持することができれば、網羅的な薬剤スクリーニングや CRISPR ライブラリを用いたスクリーニングなどの実験がより施行しやすくなる。</p> <p>マウス AML 細胞を、ex vivo で培養・維持するために、feeder 細胞（MS5 細胞、あるいは OP9 細胞）との共培養を試みる。その際に feeder cell に約 30Gy の放射線照射を行ってから使用する。培養用フラスコあるいはチューブに密封した状態の feeder cell を放射線照射装置を用いて約 30Gy の照射を行う。放射線照射の行程のみであり、それ以前あるいはそれ以降の実験は自施設の実験室にて行う。</p>		
研究発表	〈論文発表〉 なし	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〉 なし		



研究題目	低線量率放射線によるヒト細胞応答における酸化ストレスの役割の解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	小林 純也	国際医療福祉大学・成田保健医療学部	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>電離放射線はDNA損傷とともに細胞内で活性酸素種(ROS)の過度な蓄積も誘導するが、その放射線生物影響への寄与、発生メカニズムは、特に低線量(率)放射線暴露時については未解明な点が多い。それゆえ、本研究ではこのような低線量率放射線照射時に、ヒト正常細胞においてROS産生、ミトコンドリアの関与、微小核誘導などのゲノム不安定性を含め、細胞影響の詳細を明らかにすることを目的とする。</p> <p>令和4(2022)年度、新型コロナウイルス感染状況下で来訪しての共同利用実験は実施できなかったが、以前に得られたサンプルのタンパク質アレイ法による分析結果の詳細な解析から、従来報告がある酸化ストレス応答因子・細胞周期チェックポイント制御因子の変動を検知することができるとともに、これまで低線量率照射では報告がなかった因子の変動も検知でき、低線量率放射線照射におけるタンパク質の発現変動を解析する上で、タンパク質アレイ法が有力な手法であることを明らかにし、その成果について論文発表を行った。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Morishima N, Ogata H, Magae J, Ito Y, Kobayashi J. Analysis method of cellular stress caused by intermediate dose-rate irradiation using a cell lysate array technique. Genes Cells. 2023 Apr;28(4):288-306.	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	生命科学研究科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おり、また我々は、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報告している。</p> <p>本研究では PCNA のユビキチン化で制御される未同定の DNA 損傷トレランス機構を明らかにするため、高田研究室との共同研究により、コンストラクト等を入手し、解析を行っている。siRNA スクリーニングによって、ユビキチン E3 リガーゼの RFWD3 が、この経路に重要であることを見出し、報告した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 放生研への謝辞
	Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFWD3 and translesion DNA polymerases contribute to PCNA modification-dependent DNA damage tolerance. Life Sci Alliance. 2022 Jul 29;5(12):e202201584.	有	有
	〈学会発表〉		
	金尾梨絵, 益谷央豪. RFWD3 はヒト細胞において紫外線損傷の DNA 損傷トレランスに 関与する. 日本放射線影響学会第 65 回大会, 2022.9		
	Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFWD3 and TLS polymerases play crucial roles in PCNA ubiquitination-dependent DNA damage tolerance in human cells. 7th US-EU Conference on Endogenous DNA Damage and Repair, 2022.11.		
Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFWD3 mediates a crucial pathway of PCNA ubiquitination-dependent DNA damage tolerance in human cells. NIG International Symposium 2002. Chromosome Replication in the New Era; Old and New Questions in Life Science, 2022. 11.			

研究発表	<p>金尾梨絵, 益谷央豪. RFWD3 と DNA ポリメラーゼ・イータは PCNA のユビキチン化依存的に紫外線損傷の DNA 損傷トレランスに関与する. 日本分子生物学会第 45 回大会, 2022.11.</p>
	<p>金尾梨絵, 益谷央豪. ヒト細胞における PCNA のユビキチン化に依存する DNA 損傷トレランスの解析. 第 40 回染色体ワークショップ, 2022.12.</p>
	<p>Kanao, R. Kawai, H. Taniguchi, T. Takata, M., Masutani, C. Analysis of PCNA ubiquitination-dependent DNA damage tolerance in human cells. 19th Ataxia-Telangiectasia workshop (ATW2023), 2023.3.</p>
	<p>金尾梨絵, 益谷央豪. 紫外線とイルジン S で誘発される DNA 損傷による DNA 複製阻害を回避する機構の解析. 日本薬学会第 143 年会, 2023.3.</p>

研究題目	細胞増殖や DNA 損傷修復時におけるポリリン酸/リン酸制御系の役割		
研究代表者	氏名	所属	職名
	武田 鋼二郎	甲南大学理工学部	教授
研究協力者	西村 智貴	甲南大学理工学部	大学院生
	藤山 佳穂	甲南大学理工学部	大学院生
	駒村 灯智	甲南大学理工学部	学部生
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>分裂酵母をモデルとして細胞レベルのリン酸恒常性維持機構の解明を目標に、SPX ドメインを有する3つの因子 (Pqr1, Xpr1, VTC) の機能解析を行った。SPX ドメインとは全ての真核生物が有するタンパク質機能ドメインであり、細胞内のリン酸濃度の感知に関わると言われ、近年、注目されている。研究対象となった三因子のうち、Xpr1 はヒトで保存された唯一の SPX 因子であり、細胞からのリン酸排出因子であると同時に大脳基底核石灰化症の原因遺伝子でもある。</p> <p>2022 年度は、分裂酵母 Xpr1 のリン酸排出活性アッセイに菌類で初めて成功し、その生理的意義に関して研究を継続して行った。その結果、リン酸取り込み抑制因子である Pqr1、液胞内へポリリン酸を合成する VTC 複合体、とリン酸排出因子 Xpr1 の三因子の機能欠損は正常な細胞増殖に必要なことが示された。これらの三因子によって細胞質の遊離リン酸濃度が致死的な上昇が防止されていると考えられる。Xpr1 はヒトにも保存されているため、分裂酵母で得られた知見をほ乳類細胞の系で検証することも今後の課題と言える。</p> <p>以上の結果をまとめた学術論文を 2023 年 3 月に投稿した。</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
	〈学会発表〉		
	大久保一慶、高堂将広、西村智貴、駒村灯智、松本智裕、武田鋼二郎 分裂酵母 Xpr1 依存的なリン酸排出活性 酵母遺伝学フォーラム第 5 5 回研究報告会, 2022		
大久保一慶、高堂将広、西村智貴、駒村灯智、松本智裕、武田鋼二郎 分裂酵母 Xpr1 依存的なリン酸排出はリン酸恒常性維持を介して正常な細胞増殖に寄与する 日本分子生物学会年会, 2022			

研究題目	大腸癌の腫瘍微小環境における骨髄細胞に対する CCR1 受容体および CXCR2 受容体阻害による腫瘍増殖抑制効果の検討		
研究代表者	氏名	所属	職名
	板谷 喜朗	消化管外科学講座	助教
研究協力者	増井 秀行	消化管外科学講座	大学院生
	平田 渉	消化管外科学講座	医員
	池松 泰代	消化管外科学講座	大学院生
	杉本 奈緒子	消化管外科学講座	大学院生
	愛須 佑樹	消化管外科学講座	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>我々は大腸癌の癌微小環境において、同系マウスモデルを使用して CCR1 シグナルの阻害が腫瘍抑制効果を検証した (Kiyasu Y et al. <i>Cancer Letters</i>, Volume 487, 1 September 2020, Pages 53-62)。</p> <p>今回、さらに我々は大腸癌の腫瘍微小環境における骨髄細胞に対する CCR1 受容体および CXCR2 受容体をそれぞれ阻害することにより、マウスモデルでの腫瘍増殖抑制効果を検証する。</p> <p>①CXCR2 ノックアウト(CXCR2 KO)マウスの骨髄移植モデルに対する CCR1 中和抗体を用いた実験および、②CCR1 ノックアウト(CCR1 KO)マウス、CXCR2 KO マウス、および CCR1/CXCR2 ダブルノックアウト(DKO)マウスの骨髄移植モデルにおいてそれぞれ腫瘍増殖抑制効果を検証する。</p> <p>マウス由来大腸がん細胞株である MC38 を用いた皮下腫瘍モデルおよび、Luciferase 強制発現株を用いた MC38-Luc, CMT93-Luc を用いた脾注肝転移モデルで実験を行い、肝転移については in vivo 光イメージング装置 (IVIS Lumina II) を用いた評価を行う予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	無	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	無		

研究題目	分子標的阻害剤を用いたヒトリンパ球のアロ反応性増殖の抑制		
研究代表者	氏名	所属	職名
	進藤 岳郎	京都大学医学部附属病院血液内科	助教
研究協力者	平田 真章	京都大学医学部附属病院・肝胆膵・移植外科	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>同種造血幹細胞移植後の肺障害（移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD））で肺移植に至った摘出肺 45 例の標本を用いた組織学的検討と in vitro/in vivo 実験を組み合わせ、移植後にリンパ球内 MEK/ERK 経路と PI3K/Akt 経路の両方を抑制することで肺 GVHD を抑制できる可能性を示しました。この研究は Blood Advances の cover art を飾りました（Muranushi, Shindo*, Blood Adv 2023）。摘出肺の病理学的検討で B 細胞の浸潤を伴う血管炎の存在を見出し、MEK/ERK 経路に加えて PI3K/Akt 経路の活性化が肺 GVHD の発症に重要であることをマウスとリンパ球混合試験、さらにはイメージングマスサイトメトリーHyperion を用いた肺標本のシングルセル解析で示しました。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Muranushi H, Shindo T*, Takaori-Kondo A, et al. <i>Blood Adv</i> 7(1): 106-121, 2023. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006678	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	研究員
	柳 林	京都大学医学研究科乳腺外科	大学院生
	張 晨如	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>腫瘍のレドックスバランス・細胞分化の制御に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、低酸素暴露や放射線照射が乳癌細胞のレドックスバランス・細胞分化に与える影響を解析し、その脂肪酸代謝と関係を明らかにすることを目的としている。乳癌細胞を用いて脂肪酸代謝にかかわる遺伝子群の機能と、その低酸素下での動態をこれまでに明らかにしてきた。前年度に引き続き、今年度は、脂肪酸代謝関連遺伝子の遺伝子操作を加えた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ている。COVID-19 蔓延による活動制限にて、研究進捗が遅れている。</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〉		
	Liu L. Discovery of the lipid profiles in plasma-derived extracellular vesicles which can be utilized for breast cancer diagnosis. KBCRN International Workshop in Kyoto Breast Cancer Consensus Conference 2023.		

研究題目	低線量率放射線長期被ばくにより誘起されるメダカ精巣卵形成における <i>rev1</i> 遺伝子の機能解明		
研究代表者	氏名	所属	職名
	尾田 正二	東京大学大学院・新領域創成科学研究科	准教授
研究協力者	李 多琳	東京大学大学院・新領域創成科学研究科	D3
	王 麒富	東京大学大学院・新領域創成科学研究科	M2
	馬 博聞	東京大学大学院・新領域創成科学研究科	M2
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>ガンマ線照射による精原細胞の精巣卵への異常分化の分子機構の解明のため、野生型メダカ (Hd-rR 系統) および <i>tp53</i> 遺伝子欠損メダカの精巣においてシングルセルトランスクリプトーム解析を実施し精原細胞の挙動を詳細に分析した結果、<i>tp53</i> 遺伝子の有無に関わらずガンマ線非照射下においてもメダカ精巣において恒常的に精巣卵が産生されており、<i>tp53</i> 遺伝子の欠損が精巣卵への異常分化を誘導しているのではないことが明らかとなった。さらに、<i>tp53</i> 遺伝子欠損メダカの精巣、野生型メダカの双方においてガンマ線の照射が精原細胞から精巣卵への異常分化を促進していることが明らかとなった。</p> <p>一方、予想に反して精巣卵および未分化な精原細胞における <i>rev1</i> 遺伝子の発現は低く、ガンマ線照射による精巣卵誘導における <i>rev1</i> 遺伝子の関与の可能性は低いことが明らかとなった。<i>tp53</i>、<i>rev1</i> の両遺伝子は精原細胞の精巣卵への異常分化に寄与しているのではなく、恒常的に形成されている精巣卵が精巣内で排除される機構に関与していることが強く示唆された。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Nagata K, Yasuda T, Suzuki M, Funayama T, Mitani H, Oda S. Testis-ova Induction by Microbeam Irradiation in P53-Deficient Medaka Testis. <i>cytologia</i> 2022 Mar;87(1):1-2.	有	無
	Nagata K, Ohashi K, Hashimoto C, Sayed AEH, Yasuda T, Dutta B, Kajihara T, Mitani H, Suzuki M, Funayama T, Oda S, Watanabe-Asaka T. Responses of hematopoietic cells after ionizing-irradiation in anemic adult medaka ( <i>Oryzias latipes</i> ). <i>Int J Radiat Biol.</i> 2023 99(4):663-672.	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
	大泉 昂之	茨城大学・理工学研究科	研究員
	鈴木 智也	茨城大学・理工学研究科	修士 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、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。</p> <p>これまでの共同研究から老化細胞では低線量率慢性照射後の DNA 損傷修復が遅延し、DNA 損傷の蓄積が認められることが明らかとなっているが、今年度は、DNA 損傷修復遅延に老化特異的クロマチン構造が強く影響していること、老化特異的クロマチン構造の破壊により DNA 損傷部位への修復タンパク質の局在遅延が回避されることを明らかにした。また、今年度はヒト由来の初代培養細胞 TIG-3 に対し、放射線防護効果が期待される天然由来成分を処理し、放生研に設置されている低線量長期放射線照射装置を用いて 1Gy/day の線量率での総線量 1Gy 慢性照射を行った。照射後 0, 1, 2, 4 時間後に細胞を固定し、DNA 損傷マーカーである <math>\gamma</math>-H2AX に対す免疫蛍光染色を行った。その結果、照射直後のフォーカス数が減少する傾向が見られた。このことは、慢性的照射によって生じる DNA 損傷を抑制していることを示唆している。</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
	〈学会発表〉		
	該当なし		

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
	鍛冶屋 麻子	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、炎症刺激に反応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
	Chong, Y.K., Tartey, S., Yoshikawa, Y., Imami, K., Li, S., Yoshinaga, M., Hirabayashi, A., Liu, G., Vandenbon, A., Hia, F., Uehata, T., Mino, T., Suzuki, Y., Noda, T., Ferrandon, D., Standley, D.M., Ishihama, Y., <u>Takeuchi, O.</u> (2022). Cyclin J-CDK complexes limit innate immune responses by reducing proinflammatory changes in macrophage metabolism. <b>Science Signaling</b> 15, eabm5011. doi: 10.1126/scisignal.abm5011.	有	無
	Tse, K.M., Vandenbon, A., Cui, X., Mino, T., Uehata, T., Yasuda, K., Sato, A., Tsujimura, T., Hia, F., Yoshinaga, M., Kinoshita, M., Okuno, T., <u>Takeuchi, O.</u> (2022). Enhancement of Regnase-1 expression with stem loop-targeting antisense oligonucleotides alleviates inflammatory diseases. <b>Science Translational Medicine</b> 14, eabo2137. doi: 10.1126/scitranslmed.abo2137.	有	無
	Yaku, A., Inagaki, T., Asano, R., Okazawa, M., Mori, H., Sato, A., Hia, F., Masaki, T., Manabe, Y., Ishibashi, T., Vandenbon, A., Nakatsuka, Y., Akaki, K., Yoshinaga, M., Uehata, T., Mino, T., Morita, S., Ishibashi-Ueda, H., Morinobu, A., Tsujimura, T., Ogo, T., Nakaoka, Y., <u>Takeuchi, O.</u> (2022). Regnase-1 Prevents Pulmonary Arterial Hypertension	有	無

	Through mRNA Degradation of Interleukin-6 and Platelet-Derived Growth Factor in Alveolar Macrophages. <b>Circulation</b> 146, 1006–1022. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059435.		
	Yoshinaga, M., Han, K., Morgens, D.W., Horii, T., Kobayashi, R., Tsuruyama, T., Hia, F., Yasukura, S., Kajiya, A., Cai, T., Cruz, P.H.C., Vandebon, A., Suzuki, Y., Kawahara, Y., Hatada, I., Bassik, M.C., <u>Takeuchi, O.</u> (2022). The N6-methyladenosine methyltransferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity. <b>Nature Communications</b> 13, 6435. doi: 10.1038/s41467-022-34078-y.	有	無
〈学会発表〉			
	The N6-methyladenosine transferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity, Yoshinaga M, Kawahara Y, Bassik MC, and Takeuchi O, 第 23 回日本 RNA 学会年会, 京都府京都市, 2022. 7. 20-22 (口頭発表)		
	The N6-methyladenosine transferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity, Yoshinaga M, Bassik MC, and Takeuchi O, 第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉県幕張市, 2022. 11. 30-12. 2 (口頭発表)		
	Analysis of metabolic reprogramming in macrophage utilizing genome-wide CRISPR screening, Yasukura S, Yoshinaga M, Bassik MC and Takeuchi O, 第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本県熊本市, 2022. 12. 7-9 (ポスター発表)		
	Critical role of N6-methyladenosine modification deposited by METTL16 in hematopoiesis, Yoshinaga M, Bassik MC, and Takeuchi O, 第 51 回日本免疫学術集会, 熊本県熊本市, 2022. 12. 7-9 (口頭発表)		

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	九州大学大学院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	生命科学研究所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) 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; Kataoka et al. 2020; Fujimoto et al. 2021)。今年度は、ロンサーフの効果を高める標的分子候補に関する研究成果について学会発表を行った。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Qiu S, Iimori M, Eda Hiro K, Fujimoto Y, Matsuoka K, Oki E, Maehara Y, Mori M, Kitao H. CD44v3,8-10 is essential for Slug-dependent vimentin gene expression to acquire TGF-β1-induced tumor cell motility. <i>Cancer Science</i> 113:2654-2667. 2022	有/無	有/無
	Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa K, Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S, Toi M, Iwata H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M. Lack of impact of the ALDH2 rs671 variant on breast cancer development in Japanese BRCA1/2-mutation carriers. <i>Cancer Med.</i> 12:6594-6602. 2023.	有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	飯森 第 81 回日本癌学会学術総会—ポスター発表		
飯森 第 45 回日本分子生物学会年会—ポスター発表			
北尾 19th Ataxia Telangiectasia Workshop_ポスター発表			

研究題目	腸管病原細菌の感染機構および宿主応答解析とその応用		
研究代表者	氏名	所属	職名
	金 玫秀	医学研究科・医学教育・国際化推進センター	准教授
研究協力者	北本 直美	ファイメクス社	共同研究者
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>我々は、病原細菌のエフェクター分子 (A)が宿主の相互作用する分子 (B)を制御し、細胞の運動や増殖、免疫応答を抑制することを見出した。そこで、本研究では、両者の相互作用の役割を in vivo で解明し、さらに、当該相互作用をガン転移・増殖の抑制技術として応用することを目指して、下記の方法で実験を行った。</p> <p>ルシフェラーゼを発現させた発光細胞株（乳癌細胞：MDA-MB-231）に、上記の腸管病原細菌のエフェクターと相互作用する宿主分子の発現抑制を行った細胞株を作製した。これらの癌細胞株を様々な条件でヌードマウスに接種し、IVIS を使って経時的に発光イメージングを行った。がんが定着する条件を検討したが、がん細胞の定着くうまく行かなかった。今後、別の癌細胞で細菌のエフェクター分子を発現させた細胞株を作製し、転移や増殖を定量的・空間的解析を目指す。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Hiragi K, Nishide A, Takagi K, Iwai K, <b>Kim M</b> , Mizushima T. Structural insight into the recognition of the linear ubiquitin assembly complex by Shigella E3 ligase IpaH1.4/2.5. J Biochem. 2023 Mar; 173 (4):317-326	有	無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		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	京都大学医学部附属病院・血液内科	助教
研究協力者	家村 知樹	京都大学医学部附属病院・血液内科	大学院生
	光吉 貴哉	京都大学医学部附属病院・血液内科	大学院生
	袁 和培	京都大学医学部附属病院・血液内科	大学院生
	中尾 健介	京都大学医学部附属病院・血液内科	大学院生
	有馬 浩史	京都大学医学部附属病院・血液内科	助教
	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>ほとんどの哺乳類の抗体は重鎖と軽鎖の 2 種類のポリペプチド鎖により構成され、抗原結合部位は重鎖と軽鎖の両方によって形成される。一方、ラクダ科の動物であるアルパカの抗体は重鎖のみからなり、抗原結合ドメインが重鎖のみで形成される独特な構造を持っている。この抗原結合ドメインは、Variable domain of Heavy chain of Heavy chain antibody (VHH 抗体)と呼ばれ、合成が容易で改変を加えやすいことから、新規治療薬開発のツールとして注目されている。共刺激分子である OX40 は T 細胞に発現し、樹状細胞に発現する OX40L からのシグナルを受け、T 細胞の活性を増強する。我々は、ヒト T 細胞で免疫したアルパカ由来の VHH ライブラリーから、OX40 に特異的な VHH 抗体をクローニングし、OX40 に対してアゴニスト活性を持つ抗体の開発に取り組んでいる。各種細胞培養の際、フィーダー細胞の細胞増殖を停止させるため、細胞に放射線照射を行っている。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	なし	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

研究題目	iPS 細胞由来神経系細胞ならびに脳オルガノイド/ 脳アッセンブロイドに対する放射線および低酸素の影響の評価		
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	井上 治久	京都大学・iPS 細胞研究所	教授
	今村 恵子	京都大学・iPS 細胞研究所	特定拠点講師
	近藤 孝之	京都大学・iPS 細胞研究所	特定拠点講師
	月田 香代子	京都大学・iPS 細胞研究所	教務補佐員
	菅 三佳	京都大学・iPS 細胞研究所	CiRA 受入研究員
	仁木 剛史	京都大学・iPS 細胞研究所	CiRA 受入研究員
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>iPS 細胞から目的とする分化細胞を高純度で得ることは iPS 細胞を用いたヒト生物医学研究において根幹をなす技術課題です。従来の成長因子、サイトカインや阻害剤を用いた分化誘導法では十分な効率を得られておらず、得られた細胞集団から更に分画する必要があります。我々は特定の転写因子の発現で分化を指向する transcription factor-directed differentiation 法で神経系の細胞を誘導し、神経系に異常をきたすゲノム不安定性患者の疾患 iPS 細胞を用いて病態のモデル化ならびに発症機構の解明を目指しています。</p> <p>本年度は、神経細胞とオリゴデンドロサイトを誘導する方法について検討しました。結果、神経、オリゴデンドロサイトへ高効率で分化誘導する転写因子を見出しました。また、研究協力者のグループが新たに見出した脳オルガノイド作製技術 (Suong <i>et al. Communications Biology</i>. 2021) を用いて神経系に異常をきたすゲノム不安定性患者の疾患 iPS 細胞由来の脳オルガノイド内での病態のモデル化も検討しています。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Al-Akashi Z, Zujur D, Kamiya D, <u>Kato T Jr</u> , Kondo T, Ikeya M. Selective vulnerability of human-induced pluripotent stem cells to dihydroorotate dehydrogenase inhibition during mesenchymal stem/stromal cell purification. <i>Frontiers in Cell and Developmental Biology</i> . 2023 Feb 6; <b>11</b> : 1089945.	有/無	有/無
	Kobayashi Y, Shigyo M, Platoshyn O, Marsala S, <u>Kato T Jr</u> , Takamura N, Yoshida K, Kishino A, Bravo-Hernandez M, Juhas S, Juhasova J, Studenovska H, Proks V, Driscoll SP, Glenn TD, Pfaff SL, Ciacci JD and	有/無	有/無

	Marsala M. Expandable Sendai-virus-reprogrammed human iPSC neuronal precursors: in vivo post-grafting safety characterization in rats and adult pig. <i>Cell Transplantation</i> . 2023 Jan-Dec; <b>32</b> : 9636897221107009.		
	Shigyo M, Kobayashi Y, Platoshyn O, Marsala S, <u>Kato T Jr</u> , Takamura N, Yoshida K, Kishino A, Bravo-Hernandez M, Juhas S, Juhasova J, Studenovska H, Proks V, Ciacci JD, Marsala M. Derivation of Sendai-virus-reprogrammed human iPSCs-neuronal precursors: In vitro and in vivo post-grafting safety characterization. <i>Cell Transplantation</i> . 2023 Jan-Dec; <b>32</b> : 9636897231163232.	有/無	有/無
	Koya T, Niida Y, Togi M, Yoshida K, Sakamoto T, Ura H, Togi S, <u>Kato T Jr</u> , Yamada S, Sugiyama H, Koido S, Shimodaira S. Adaptive immunity against WT1 and SMAD4P130L of EpCAM+ cancer cells in malignant pleural effusion: a dynamic immunological biomarker. <i>Int J Mol Sci</i> . 2022 Oct 12; <b>23</b> (20): 12177.	有/無	有/無
	Sakamoto T, Koya T, Togi M, Yoshida K, <u>Kato T Jr</u> , Ishigaki Y, Shimodaira S. Different in vitro-generated MUTZ-3-derived dendritic cell types secrete dexosomes with distinct phenotypes and antigen presentation potencies. <i>Int J Mol Sci</i> . 2022 Jul 28; <b>23</b> (15): 8362.	有/無	有/無
	〈学会発表〉		



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	Sheng Deng	京都大学 医学研究科 分子腫瘍学分野	大学院生
所内連絡者	Peter Carlton	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>がん再発の過程において、腫瘍内の多倍体化細胞（ゲノム倍数性が本来の2倍体よりも大きく、ストレス耐性が非常に高い）が重要な起点の一つになっているというコンセプトを検証するとともに、腫瘍内の二倍体増殖性細胞だけでなく多倍体化細胞も残らず死滅させてがん再発を防ぐための新しいがん治療法の探索を目的とする。特に、多倍体化細胞が放射線照射に対して非常に高い耐性を示すことに着目し、この放射線耐性の原因因子を同定して、放射線に対する感受性を効果的に高める方法を探るものである。</p> <p>腫瘍組織に存在する多倍体化細胞を標的とした治療戦略を考える上で、まずこの異常に高いストレス耐性の原因を正確に理解する必要がある。そこで、このストレス耐性の中でも特に放射線に対する高い耐性の原因因子を同定するために、当研究室で独自に確立した複数の生体内多倍体化細胞モデルを用いて、多角的な遺伝学スクリーニングを行なっている。</p> <p>令和4年度は、RNAseqによるトランスクリプトーム解析をベースとしたスクリーニングを実施した。具体的には、ショウジョウバエのGal4-UAS強制発現系を用いて、細胞周期の制御に関わるAPC/C（anaphase-promoting complex or cyclosome）の活性因子Fzr/Cdh1を、幼虫の翅原基上皮組織の中央部分で強制発現させることにより、細胞周期のM期がスキップされる核内倍加周期への遷移を誘導して、同組織内に一群の多倍体化細胞を作り出した。この一群の細胞が多倍体化細胞になった同上皮組織をモデルとして、ガンマ線照射を行なった組織と行なっていない組織から、FACSによって二倍体の生細胞と多倍体の生細胞を別々に分離して、各々に対するRNAseq解析を行なった。現在、このRNAseqの比較解析を実施中であり、令和5年度はここから得られる候補因子について、さらにショウジョウバエ生体組織における機能解析を行う予定である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉		査読 放生研への謝辞
	Ikawa, K., Ishihara S., Tamori, Y., and Sugimura, K. Attachment and detachment of cortical myosin regulates cell junction exchange during cell rearrangement in the Drosophila wing epithelium. <i>Curr. Biol.</i> (2023) 33: 263—275.	有	無
	〈学会発表〉		
	Kobayashi, R., Ikeguchi, J., Deng, S., Fujita, Y., and Tamori, Y., Tumor invasion initiates at Invasion Hotspots, an epithelial tissue-intrinsic microenvironment. 64th Annual Drosophila Research Conference		

	Ikeguchi, J., Deng, S., Kobayashi, R., Fujita, Y., and Tamori, Y., ショウジョウバエ in vivo モデルを用いた Leader-Follower 細胞を伴う浸潤性腫瘍の細胞周期制御機構の解析. 第 45 回 日本分子生物学会年会
	田守 洋一郎, がん細胞進化における必然性と倍数性. 第 95 回 日本生化学会大会
	Deng, S., Fujita, Y., and Tamori, Y., Endoreplication-induced polyploidy in tumor invasion. 第 15 回 日本ショウジョウバエ研究会
	Kobayashi, R., Fujita, Y., and Tamori, Y., Tumor invasion initiates at Invasion Hotspots, an epithelial tissue-intrinsic microenvironment. 第 15 回 日本ショウジョウバエ研究会

研究題目	膵癌及び大腸癌幹細胞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・先制医療・生活習慣病研究センター	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	研究員
	夜久 大晃	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大腸腫瘍幹細胞マーカー（Nakanishi et al, Nat Genet 2013）および膵癌幹細胞マーカー（Maruno et al, eLife 2021）を同定した。大腸腫瘍幹細胞・膵癌幹細胞を特異的に ablation することで大腸腫瘍・膵癌が退縮するという知見を得ている。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・大腸癌の退縮を評価することができれば、膵癌および大腸腫瘍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る。将来的には、予後不良な膵癌・大腸癌に対する新規治療法に発展する可能性が期待される。</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
	〈学会発表〉		

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	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 遺伝形質研究系	特命准教授
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）においては、変性の標的となる運動ニューロンにおいて、健康な状態では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。RNA 顆粒は一般的には外的ストレスに呼応して形成され、また、TDP-43 は DNA 損傷応答に関与することが知られている。この TDP-43 の核からの消失が DNA 損傷応答に異常をきたすことも報告されている。しかしながら DNA 損傷そのものが TDP-43 の核からの消失を引き起こす要因となるか否かは、明らかではない。本研究では、放射線照射による DNA 損傷によって、TDP-43 の細胞質局在が促進されるかを検証し、DNA 損傷が ALS における TDP-43 病態を引き起こす要因となるかを検証することを目指した。貴センターでの放射線照射実験を実施する予定であったが、コロナ禍のため、オンライン、電話での議論のみを行った。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Asakawa K, Handa H, Kawakami K. TDP-43 相転移の光操作で視る ALS 病態 日本薬理学雑誌 158(1) 16-20 2023 年	無	無
	〈学会発表〉		

研究題目	糖鎖修飾ががん免疫に及ぼす影響の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	成瀬 智恵	医学研究科附属動物実験施設	准教授
研究協力者	魏 恒	医学研究科附属動物実験施設	技術補佐員
所内連絡者	原田 浩	生命科学科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	<p>β4-ガラクトース転移酵素(B4galt)は、UDP-ガラクトースを N-アセチルグルコサミンに転移する酵素である。神経芽腫、子宮頸がん、膀胱がんなど、様々ながんにおいて発現量の変化を示し、臨床的な予後と相関があることが分かっている。しかし、腫瘍の免疫微小環境(TIME)における B4galt の役割は不明である。</p> <p>我々は Crispr/Cas9 システムを用いて B4galt ノックアウト(KO)マウスを作製した。そして、免疫原性の弱い腫瘍細胞と免疫原性の強い腫瘍細胞を野生型(WT)マウスと KO マウスに皮下移植し、腫瘍細胞の増殖を調べた。ルシフェラーゼ発現の B16F10 細胞をマウスに移植し、IVIS を用いて B16F10 細胞の肺転移を調べた。フローサイトメトリーおよび RNA-seq を用いて、免疫細胞の浸潤および遺伝子発現の違いを調べた。最後に、LC-MS/MS を用いたグライコプロテオミクス解析を行い、活性化した T 細胞の N 型糖鎖修飾の変化を検討した。</p> <p>B4galt KO マウスでは、免疫原性の強い腫瘍細胞の増殖が抑制されたが、免疫原性の弱い腫瘍は WT マウスと差がなかった。肺転移の影響についてはまだ解明されていない。B4galt KO マウスでは、腫瘍に浸潤した CD8+T 細胞が有意に増加した。</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
	〈学会発表〉		
	36th International Mammalian Genome Conference	口頭発表	
	第 81 回日本癌学会学術総会	ポスター発表	
第 69 回日本実験動物学会総会	口頭発表		

研究題目	がん治療による認知機能障害に関する基礎研究		
研究代表者	氏名	所属	職名
	近藤 夏子	京都大学複合原子力科学研究所	助教
研究協力者	志水 陽一	医学部附属病院放射線部	講師
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>【背景と目的】2009～2011年のがんと診断された人の5年相対生存率は男女計で64.1%である。がんサバイバーの数は、放射線・化学療法・免疫治療など医療技術の発展によって現在も増え続けている。一方がん治療が奏功しても、しばしば脳の炎症や継続的な認知機能の低下に悩まされている。本研究では、がん治療が認知機能を変化させる可能性とその原因解明を目指し、免疫治療と放射線治療について調べる。</p> <p>【方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① C57Bl6 マウスにマウス肺がん細胞 Lewis lung cell carcinoma (LLC)細胞を右大腿皮下に<math>5 \times 10^5</math>個の細胞を移植した。</li> <li>② 移植後6・13日目に免疫チェックポイント阻害薬(anti-mouse PD-1)を投与した。</li> <li>③ 移植後14日後に大腿皮下腫瘍に対して、複合原子力科学研究所のコバルト60ガンマ線照射装置を用いて、<math>\gamma</math>線20Gyを5mm<math>\times</math>5mmの領域に照射した。</li> <li>④ 照射後、腫瘍の計測を行った。</li> <li>⑤ 照射後2・7・14日に、皮下腫瘍と脳をサンプリングした(各群n=3、京大病院病理に提出)。</li> </ol> <p>【結果】</p> <p>腫瘍計測の結果、非照射群とanti-mouse PD1群または<math>\gamma</math>線20Gy照射群は腫瘍サイズに有意差なく増大し、anti-mouse PD1群+<math>\gamma</math>線20Gy群のみが、腫瘍サイズの増大が非照射群と比べて抑えられた。今後、脳および腫瘍の免疫組織染色を行い、炎症についてミクログリアやT細胞の分布や細胞数を調べる予定である。</p>		
研究発表	<論文発表>	査読	放生研への謝辞
	未発表	有/無	有/無
		有/無	有/無
	<学会発表>		
	未発表		

研究題目	微小核染色体に起因する自然免疫応答の解析		
研究代表者	氏名	所属	職名
	林 眞理	京都大学医学研究科	客員准教授
研究協力者	佐藤 裕樹	京都大学生命科学研究科	博士課程学生
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>本研究では姉妹染色分体融合によって生じる微小核が cGAS/STING 経路制御に与える影響についてライブセルイメージングを用いて明らかにすることを旨とした。先行研究では微小核の形成は cGAS の凝集および STING の活性化を引き起こすと報告されている。そこで本研究では、蛍光タンパク質標識した cGAS および STING を導入した細胞に姉妹染色分体融合を誘導し、微小核形成後の cGAS の挙動および STING 活性状態を解析した。すると姉妹染色分体融合の誘導後には微小核が形成され、微小核に対する cGAS の凝集も確認されたが、STING の活性化は見られなかった。次に、多くの先行研究が放射線照射により微小核を誘導していることに着目し、前述の細胞を用いて放射線照射後の微小核形成、cGAS 凝集、STING の活性状態を解析した。すると一部の細胞において STING は活性化していたが、STING 活性化と微小核形成、cGAS 凝集の間には関連性がないことが示唆された。以上の結果は、これまでの通説であった微小核形成後に cGAS が凝集し、STING 活性化をもたらすというモデルの再考を促すものである。</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〉		

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	愛媛大学プロテオサイエンスセンター	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>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。この SLFN11 依存的にアポトーシスが惹起される機序について、この 1 年研究を進めたこと、SLFN11 が核小体においてある機能を有することを発見した。現在、本研究成果を論文化しているところである。なお、2022 年度も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
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	第 23 回菅原・大原記念 癌治療増感シンポジウム 京都市 2023 年 2 月 4-5 日「複製ストレス制御因子 SLFN 11 によって見直される DNA 障害型抗がん剤の作用メカニズム」発表者：村井純子		
AT Workshop 2023, Kyoto, 2023, March, 2-5th, "SLFN11 induces TP53-independent apoptosis under replication stress through impairing ribosome biogenesis" presenter; Junko Murai			



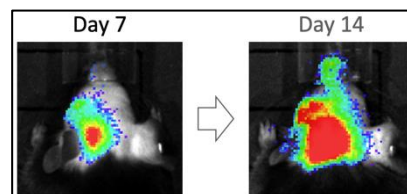
研究題目	S-adenosylmethionine 代謝による細胞死の制御機構		
研究代表者	氏名	所属	職名
	五十嵐 和彦	東北大学大学院医学系研究科	教授
研究協力者			
所内連絡者	井倉 毅	生命科学研究所附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	<p>本研究では、井倉博士らが見いだしている S-アデノシルメチオニン (SAM) 応答性ヒストン切断がフェロトーシスに関わる可能性を、申請者が主に用いている Hepal 細胞を用いて検討することを目指した。その予備的検討として、まず、フェロトーシスに SAM が関与する可能性を検証した。マウス肝癌細胞株でシステイン制限によりフェロトーシスを誘導できることを確認し、システイン制限と SAM 合成酵素阻害剤、あるいは SAM 合成酵素 siRNA 処理を組み合わせたところ、いずれもフェロトーシスが低下したことから、SAM がフェロトーシス実行に関わることを確定できた。次に、Hepal 細胞にヒストン切断リポーター遺伝子の導入した安定発現細胞株作成を実施すべく、さらに検討を進めている。</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〉		
	<p>島 弘季、穂積 葵、加藤 恭文、五十嵐 和彦 MAT2 複合体形成に欠損を示す MAT2A 変異の酵母 two-hybrid 法による分離 第 45 回日本分子生物学会年会 2022 年 12 月 1 日 千葉 ポスター発表</p>		

研究題目	癌間質におけるマトリセルラー蛋白の役割の検討		
研究代表者	氏名	所属	職名
	中西 祐貴	消化器内科	特定助教
研究協力者	尾松 万悠紀	消化器内科	大学院生
	岩根 康祐	消化器内科	大学院生
	濱田 健輔	消化器内科	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>間質反応は、大腸がん、膵がん、胃がんなど多くの悪性度の高いがんに共通して見られる形質であり、がん関連線維芽細胞（CAF）の活性化や、ドラッグデリバリーの低下、抗腫瘍免疫の抑制を通じて治療抵抗性をもたらす。本研究では、THBS1, THBS2 など間質に高発現する複数のマトリセルラー蛋白の作用に着目し、がん間質におけるそれぞれの役割の解明を目的とし、マトリセルラー蛋白のノックアウトマウスと in vivo のマウスがんモデルを用いて、種々の消化器がん進展における間質の役割を検討している。今年度は THBS1 の阻害が大腸がんの抗腫瘍免疫の活性化を通じてがんの進展を抑制することを確認した。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	現在論文作成中	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	尾松 万悠紀, 中西 祐貴, 妹尾 浩、「THBS1 による高悪性度大腸癌の微小環境制御機構の解明とその治療応用について」 第 109 回日本消化器病学会総会、シンポジウム、2023 年 4 月 7 日 長崎		

研究題目	マウス肺内へのヒト由来細胞移植モデルの確立と可視化		
研究代表者	氏名	所属	職名
	佐藤 篤靖	呼吸器内科	講師
研究協力者	平山 寛	呼吸器内科	大学院生
	芦野 滋	呼吸器内科	特定講師
	谷口 雅司	免疫膠原病内科	医員
	宮本 英明	呼吸器外科	大学院生
	毛受 暁士	呼吸器外科	准教授
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	重症免疫不全マウスを用いてマウスブレオマイシン肺傷害モデルを作成し、傷害肺に上皮細胞を移植する方法を確立した。この方法を用いて、AKALUC を発現するヒト由来の正常及びがん細胞を経気管支的に移植する。移植上皮細胞の組織再生様式や、移植がん細胞の進展様式または治療による経時的変化を IVIS を用いて観察し定量する。現在、この計画に向け、ターゲットを CRISPR/CAS9 でノックアウトした細胞を作成し、さらに AKALUC を挿入したセルラインを確立中である。当初の計画よりやや遅れているが、セルラインの確立後に移植を開始する。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	なし	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	なし		

研究題目	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	特定病院助教
	李 成姫	京都大学大学院医学研究科形成外科学	研究員
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>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(Ppar<math>\gamma</math> 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 19 回日本再生医療学会 ポスター発表		
2020 年 第 29 回日本形成外科学会基礎学術集会 一般口演			

研究題目	肝転移・脳転移モデルマウスを用いた免疫環境の観察および新規治療標的の評価		
研究代表者	氏名	所属	職名
	小笹 裕晃	京都大学医学部附属病院 呼吸器内科	病院講師
研究協力者	味水 瞳	京都大学医学部附属病院 呼吸器内科	特定病院助教
	細谷 和貴	京都大学医学部附属病院 呼吸器内科	大学院生
	吉田 寛	京都大学医学部附属病院 呼吸器内科	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>進行肺癌は未だ根治困難な疾患であり、なかでも肝転移、脳転移を発症した場合予後不良であるため、転移性肝腫瘍並びに転移性脳腫瘍に対する新規治療戦略を開発することは、喫緊の課題である。本研究は、申請者らが独自に取り組んできた「転移性腫瘍免疫環境観察モデル」と網羅的遺伝子解析の手法を用いて、転移性肝腫瘍・脳腫瘍の初期に癌細胞が臓器に生着する機序を解明することにより、腫瘍免疫応答を抑制する『負の免疫制御』を標的とした治療パラダイムの道を拓くことを目的としている。</p> <p>具体的には、「肝転移・脳転移免疫環境観察モデル」による癌細胞と単球由来免疫細胞の相互的動的・時空間依存的な情報とシングルセル RNA 解析の情報を融合することにより、治療標的因子を同定する。同定した因子の機能をマウスモデルで検証するとともに、臨床検体ライブラリによるヒト臨床情報・遺伝子情報・発現情報と照合することにより、臨床応用を目指した治療創薬基盤の開発を目指している。</p> <p>現在、主に脳転移マウスモデルにおける治療効果評価系の一部として、生体発光イメージングによる頭蓋内腫瘍量の連続的な評価を行っている。(図)免疫チェックポイント阻害薬の併用により腫瘍量が減少することが示唆されており、今後他の評価法を交えて作用機序を解明していく予定である。</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
	〈学会発表〉		



研究題目	DNA 修復タンパク質による脂質動態制御機構		
研究代表者	氏名	所属	職名
	鈴木 淳	高等研究院	教授
研究協力者	圓岡 真宏	高等研究院	特定助教
	大和 勇輝	生命科学研究科	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>これまでに細胞膜スクランブラーゼ Xkr4 が、自身の C 末端の細胞内領域の切断によるダイマー化とカスパーゼで切断された DNA 修復タンパク質 XRCC4 の断片の結合により活性化することを見出している。本年度は、Xkr4 の活性化に細胞外カルシウムが必要なことを見出した。調べると、ファミリーメンバーの Xkr8 と Xkr9 も同様に細胞外カルシウムを必要とすることが分かった。それらのアミノ酸配列の比較からカルシウム結合サイトは TM1 の D123, D127 と TM3 の E310 で構成される細胞膜領域のポケットに存在することが分かった。実際にクロスリンカーを用いて、それらの細胞膜領域を近づけると、スクランブラーゼが活性化することも確認できた。以上より、DNA 修復タンパク質の断片によって活性化される Xkr4 は細胞外からのカルシウムが膜貫通領域に結合することで活性化すると結論付けた。本研究は Nature Communications に論文投稿し、現在リバイズ中である (Panpan et al, in revision)</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
	〈学会発表〉		
	鈴木 淳：融合の場」第1回公開シンポジウム：革新的技術の創成による脂質を介した細胞間相互作用の解明 6月13日 京都大学国際交流ホール		
	鈴木 淳：Cell Death 学会：不要細胞除去を担うスクランブラーゼの構造体連関による制御 6月24日 順天堂大学（東京）		
鈴木 淳：The 7th Diabetes Research Innovation Symposium 2022：スクリーニングを基盤とした不要細胞除去へのアプローチ 7月9日 ヒルトン東京お台場（東京）			
鈴木 淳：脂質領域公開シンポジウム：細胞膜における脂質動態の制御機構の解明 9月8日 フクレシア品川クリスタル会議室 G			

鈴木 淳 : 第 115 回 日本繁殖生物学会 : 網羅的スクリーニングで分子機構を解きほぐす 9 月 13 日 東京大学・弥生キャンパス
鈴木 淳 : iCeMS Retreat : Biology: from molecules to humans 9 月 14 日 京都大学・百周年記念ホール
鈴木 淳 : UCLA-Kyoto University : Unbiased screening approach to reveal the lipid dynamics on plasma membrane 9 月 29 日 (ZOOM)
鈴木 淳 : JST-創発 (免疫学) 研究報告会 : 革新的技術の創成による脂質を介した細胞間相互作用の解明 10 月 18 日 (ZOOM)
鈴木 淳 : OIST-KU Joint Workshop : Unbiased screening approaches to reveal mechanisms of lipid dynamics 11 月 2 日 OIST (沖縄)
鈴木 淳 : AMED 脂質領域 領域会議 : リン脂質スクランブルの分子機構 1 月 26 日 フクラシア品川クリスタル ホール A
鈴木 淳 : “Uncovering the secrets of lipid-transporting ABC proteins” The 4th meeting : Mechanisms of phospholipid scrambling 2 月 8 日 京都大学 iCeMS 本館
鈴木 淳 : CREST 研究領域「細胞内現象の時空間ダイナミクス」2022 年度 キックオフ / 第 3 回領域会議 : 高次構造体連関が制御する脂質スクランブルシステム 2 月 19 日 日本科学未来館 7 階 未来館ホール
鈴木 淳 : Transformative Innovations in Medical and Life Sciences: the 1st Joint Symposium of Kyoto University's Three North American On-site Labs : Unbiased screening approaches to explore the field of biomedical science 2 月 28 日 Sanford Consortium, La Jolla, California, USA
鈴木 淳 : 「配偶子インテグリティ」終了報告会 : 精巣を用いた網羅的スクリーニング 3 月 20 日 東京海洋大学 (品川)

研究題目	ヒト iPS 細胞を用いた肺ヒト化マウスの確立		
研究代表者	氏名	所属	職名
	後藤 慎平	京都大学 iPS 細胞研究所	教授
研究協力者	山形 昂	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科	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>健常者および肺胞微石症患者由来の iPS 細胞より分化誘導して作製したII型肺胞上皮細胞をフローサイトメトリーにより単離し、リン酸トランスポーターの活性を評価する予定としたが、十分な細胞量が確保できなかった。そのため新規の培養法でII型肺胞上皮細胞を長期培養したのち、リン輸送活性を測定することにした。結果が得られ次第、今後は放射性同位元素 <math>^{32}\text{P}</math> と MicroBeta2 を用いてリン酸トランスポーターの活性を定量的に評価する予定としている。</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	発育鶏卵モデルを用いた消化管癌および希少癌に対する薬剤応答性の探索的研究		
研究代表者	氏名	所属	職名
	大橋 真也	京都大学医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター	特定准教授
研究協力者	齋藤 伴樹	京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座	大学院生
	真辺 綾佳	京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座	プロジェクト研究員
	菊池 理	京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座	助教
	近藤 雄紀	京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座	特別研究生
	Trang H. Nguyen Vu	京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座	大学院生
	中井 由起恵	京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座	教務補佐
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>本研究では生検または手術検体より採取した患者由来の腫瘍組織を発育鶏卵の漿尿膜に移植し、異種腫瘍片を作製する。本研究ではこの発育鶏卵モデルを用いて薬剤応答性試験を行い、遺伝子発現と薬剤応答性の相関を臨床経過と合わせて検討する。本研究では動物実験施設にある<math>\gamma</math>線照射装置を利用し、発育鶏卵へ<math>\gamma</math>線を数分間照射し免疫系を不活化することにより、発育鶏卵モデルの確立効率の変化を検討する。また、発育鶏卵モデルで作製した腫瘍に対する放射線照射を行い、抗腫瘍効果を検討する。同時に、動物実験施設内の<math>\gamma</math>線照射装置及びコリメータを利用して免疫不全マウスに移植して確立した異種移植腫瘍に対する放射線照射を行い、鶏卵で作製した腫瘍に対する放射線照射による抗腫瘍効果との比較を行う。本年度、食道扁平上皮癌細胞株TE8をヌードマウスに移植して作成した異種移植片に対し、in vivoで放射線治療を実施し、抗がん剤治療に対する放射線感受性増強効果について検討した。現時点では、至適容量設定に関する予備検討を実施している段階である。</p>		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	なし	有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

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

1. Furuya K, Ikura M, Ikura T\*: Machine learning extracts oncogenic-specific  $\gamma$ -H2AX foci formation pattern upon genotoxic stress. *Genes to Cell*. 28:237-243, 2023. DOI: 10.1111/gtc.13005
2. Luo S, Furuya K, Matsuda K, Tsukasa Y, Usui T, Uemura T\*: E-cadherin-dependent coordinated epithelial rotation on a two-dimensional discoidal pattern. *Genes to Cells* 28:175-18, 2023. DOI: 10.1111/gtc.13001
3. Ikura M, Furuya K, Matsuda T, Ikura T\*: Impact of Nuclear De Novo NAD<sup>+</sup> Synthesis via Histone Dynamics on DNA Repair during Cellular Senescence To Prevent Tumorigenesis. *Mol Cell Biol*. 42: e0037922, 2022. DOI: 10.1128/mcb.00379-22

**2. 著書 (Books)**

該当なし

**3. 学会発表**

**3. 1. 招待講演 (Invited Talks)**

1. 古谷寛治、井倉正枝、井倉毅、「ゲノムストレス下におけるがん異常増殖の仕組みの分子理解への取り組み」、WS 企画「放射線影響の多様性研究と放射線防護・医学物理研究の接点を探して」日本放射線影響学会第 65 回大会、2022 年 9 月 15 日
2. 古谷寛治、「がんの放射線抵抗性を担う仕組みを紐解く数理的アプローチへの挑戦」、2022 年度 FS 評価審査会、情報・システム機構、ONLINE、2023 年 2 月 28 日

**3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)**

1. 大久保一敬, 高堂将広, 西村智貴, 松本智裕, 武田鋼二郎. 分裂酵母 Xpr1 依存的なリン酸排出活性. 酵母遺伝学フォーラム第 55 回研究報告会 2022 年 9 月 8 日

**3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)**

1. 大久保一敬, 高堂将広, 西村智貴, 松本智裕, 武田鋼二郎. 分裂酵母 Xpr1 依存的なリン酸排出はリン酸恒常性維持を介して正常な細胞増殖に寄与する第 45 回分子生物学会年会 2022 年 12 月 2 日

**4. 受賞 (Awards)**

該当なし

**5. その他 (others)**

該当なし

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

1. Furuya, K., Ikura, M., Ikura, T. Machine learning extracts oncogenic-specific  $\gamma$ -H2AX foci formation pattern upon genotoxic stress. *Genes to Cells*. Vol. 28:237-243. 2023. doi: 10.1111/gtc.13005.
2. Ikura, M., Furuya, K., Matsuda, T., Ikura, T. Impact of Nuclear *De Novo* NAD<sup>+</sup> Synthesis via Histone Dynamics on DNA Repair during Cellular Senescence To Prevent Tumorigenesis. *Mol Cell Biol*. Vol. 42 e0037922. 2022. doi: 10.1128/mcb.00379-22.

### 2. 著書（Books）

1. 井倉 毅 DNA 損傷応答におけるヒストンダイナミクス 生体の科学：公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団/医学書院 73(2): 123-128.2022.

### 3. 学会発表

#### 3. 1. 招待講演（Invited Talks）

1. 井倉 毅, 古谷 寛治, 白木 琢磨, 井倉 正枝 「予測不可能なゲノム損傷に対応する多様なヒストン化学修飾の役割とその頑強性」 第 95 回日本生化学会大会 シンポジウム “異分野融合研究の醍醐味：揺らぎ、振動、バラツキに視点をおいた生命科学研究の新たな到達点”（オーガナイザー：井倉毅、今吉 格）2022 年 11 月 10 日
2. 古谷 寛治, 井倉 正枝, 井倉 毅 「ゲノムストレス下におけるがん異常増殖の仕組みの分子理解への取り組み」 “For understanding the mechanisms how cancer cells acquire tolerance to radiation stress.” 日本放射線影響学会 第 65 回大会. 大阪市立大学杉本キャンパス 2022 年 9 月 15 日

#### 3. 2. 一般口頭発表（Oral Presentations）

なし

#### 3. 3. ポスター発表（Poster Presentations）

1. Stephanie Kaypee, Kyoko Ochiai, Tsuyoshi Ikura, Tapas K. Kundu, kazuhiko Igarashi “The nucleolar role of RNA pol II/III coactivator PC4 as a DNA damage sensor.” American Society For Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB) meeting. PHILADELPHIA. 2022. APRIL 2-5

### 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. Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa, K Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S, Toi M, Iwata H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M. Lack of impact of the ALDH2 rs671 variant on breast cancer development in Japanese BRCA1/2-mutation carriers. *Cancer Medicine* *Cancer Med* .2022 Nov 7. doi: 10.1002/cam4.5430. PMID: 36345163 DOI: 10.1002/cam4.5430
2. Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFD3 and translesion DNA polymerases contribute to PCNA modification-dependent DNA damage tolerance. *Life Sci Alliance*. 2022 Jul 29;5(12):e202201584. doi: 10.26508/lsa.202201584. Print 2022 Dec. PMID: 35905994

### 2. 著書（Books）

無し

### 3. 学会発表

#### 3. 1. 招待講演（Invited Talks）

1. Minoru Takata. Cutting edge science in hematology 2022 「血液学の cutting edge2022」  
Minoru Takata. Fanconi anemia and aldehyde degradation deficiency（ADD） syndrome: DNA  
Minoru Takata. repair and metabolism together protect the genome and hematopoiesis 日本血液学会  
Symposium 3
2. Minoru TAKATA ファンコニ貧血とアルデヒド代謝欠損症候群（ADDS）：DNA 修復とアルデヒド代  
謝のゲノム安定性と造血における役割第 84 回日本血液学会学術集会 2022 年 10 月 14 日(招待講演)
3. Minoru Takata , Anfeng Mu “Recent advances in anti-tumor therapies targeting DNA metabolism” 「DNA 代  
謝を標的とした抗腫瘍療法の新展開」 SLFN11 gene and its family that govern cell fate decisions  
following cancer chemotherapy. 抗がん化学療法後の細胞運命を決定する SLFN11 遺伝子とそのフ  
ァミリー第 81 回日本癌学会学術総会 International Session 6.2022 年 9 月 30 日
4. 高田 穰 「これまでの研究と積み残した課題」高田穰教授退職記念ミニシンポジウム 2023 年 3 月  
6 日
5. 高田 穰「抗がん化学療法の臨床効果はどう決まる：基礎研究の視点から」令和 4 年度岡山大学第  
二内科同門総会・開講記念講演会招待講演 令和 4 年 11 月 26 日

#### 3. 2. 一般口頭発表（Oral Presentations）

1. Yoko KATSUKI, Masako ABE, Masatoshi FUJITA, Minoru TAKATA 「Comprehensive understanding for  
radiation biology and genome stress by young scientists. 若手研究者が挑む放射線細胞応答とゲノムス  
トレスの統合的理解」 Ubiquitin signaling-mediated mechanism for recruiting SLX4 during replication-  
coupled DNA crosslink repair. 複製依存的 DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化経路  
を介したリクルートの制御機構日本放射線影響学会第 65 回大会ワークショップ 2022 年 9 月 16 日
2. Minoru Takata, Erin Norah Corrigan Alvi, Ayako L Mochizuki, Yoko Katsuki, Minori Ogawa, Fei QI, Yusuke

Okamoto, Anfeng Mu

Analysis of human SLFN11 and related mouse genes in enhancing DNA damage sensitivity and replication stress response DNA. 損傷感受性および複製ストレス応答増強におけるヒト SLFN11 および関連マウス遺伝子の解析

日本放射線影響学会第 65 回大会 2022 年 9 月 15 日

3. 牟安峰 新規骨髄不全症 ADDS の発見とモデル iPS 細胞による病態・治療法検討「第 17 回血液学若手研究者勉強会（麒麟塾）」2022 年 7 月 23 日 招待あり
4. Anfeng Mu, Fanconi anemia and Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) Syndrome. The 19th Ataxia-Telangiectasia workshop. March 2 - 5, 2023, Kyoto, Japan
5. Anfeng Mu, Fanconi anemia and Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) Syndrome: DNA repair and metabolism together protect the genome and hematopoiesis. Sussex Japan Genome Stability Meeting. January 19th-20th 2023, University of Sussex, UK

### 3. 4. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. 杉下 友美子 (東海大学 小児科) 柴田 真由子 (東海大学 小児科) 川端 奈央子 (東海大学 小児科) 藤田祥央 (東海大学 小児科) 秋山康介 (東海大学 小児科) 外山大輔 (東海大学 小児科) 山本将平 (東海大学 小児科) 小池隆志 (東海大学 小児科) 内山温 (東海大学 小児科) 高田穰 (京大生命科学研究科附属放射線生物研究センター) 矢部みはる (東海大学先端医療科学) 矢部普正 (東海大学先端医療科学)

Poster Session 1-2 17:40-18:25 【Poster Marine Messe Fukuoka Hall B 1F Arena】

Hereditary Anemia and Bone Marrow Failure [遺伝性貧血/骨髄不全症]

PS1-2-2 Two cases of aldehyde degradation deficiency (ADD) syndrome: A novel

inherited bone marrow failure. Yumiko Sugichita (Pediatrics, Tokai Univ., Kanagawa, Japan) 新規遺伝性骨髄不全症候群、aldehyde degradation deficiency (ADD) 症候群の 2 例。

第 84 回日本血液学会学術集会 2022 年 10 月 14 日

2. Kanao, R., Kawai, H., Taniguchi, T., Takata, M. & Masutani, C. RFWD3 and TLS polymerases play crucial roles in PCNA ubiquitination-dependent DNA damage tolerance in human cells. The 7th US-EU Meeting on Endogenous DNA Damage, Stony Brook University, New York, USA Nov6-9, 2022
3. Canela A. MukBEF ensures proper chromosome segregation of highly transcribed regions 45th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. 2022.11.30

### 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. Shengyu Jin, Byungseok Jin, Tokiro Ishikawa, Satoshi Ninagawa, Tetsuya Okada, Sho Koyasu, Hiroshi Harada, Kazutoshi Mori. Loss of ATF6 $\alpha$  in a human carcinoma cell line is compensated not by its paralogue ATF6 $\beta$  but by sustained activation of the IRE1 and PERK arms for tumor growth in nude mice. *Mol Biol Cell*. 2023 Mar 1. DOI: 10.1091/mbc.E22-07-0292.
2. Sho Koyasu, Shoichiro Horita, Keisuke Saito, Minoru Kobayashi, Hiroshi Ishikita, Christalle CT Chow, Gouki Kambe, Shigeto Nishikawa, Toshi Menju, Akiyo Morinibu, Yasushi Okochi, Yoshiaki Tabuchi, Yasuhito Onodera, Norihiko Takeda, Hiroshi Date, Gregg L Semenza, Ester M Hammond, Hiroshi Harada. ZBTB2 links p53 deficiency to HIF-1-mediated hypoxia signaling to promote cancer aggressiveness. *EMBO Rep*. 2023 Jan 9. DOI: 10.15252/embr.202154042.
3. 百海 享洲、武内 智史、王 美恵、宮長 真広、嶋貫 悠、小林 稔、原田 浩. 放射線による細胞死と組織障害. *医学のあゆみ* 283(5) 511-516 2022 年 10 月.
4. 高橋 樹、神邊 剛生、白井 友香理、原田 浩. がんの放射線治療抵抗性. *生体の科学* 73(2) 162-167 2022 年 4 月.

## 2. 著書 (Books)

該当なし

## 3. 学会発表

### 3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 原田 浩. 腫瘍低酸素と放射線抵抗性. 第 13 回 JASTRO 放射線生物学セミナー. 2023 年 2 月 18 日.
2. Hiroshi HARADA. Hypoxic tumor cells: their dynamics during tumor growth and involvement in recurrence after radiation therapy. Sussex-Japan Genome Stability Meeting. 2023 年 1 月 19 日.
3. Hiroshi HARADA. Radioresistance of Hypoxic Tumor Cells. The 13th isDDRHD-2022. 2022 年 12 月 10 日.
4. Hiroshi HARADA. Radioresistance of hypoxic tumor cells; lessons from hypoxia and HIF-1 biology. The 5th Asian Congress of Radiation Research. 2022 年 11 月 18 日.
5. 原田 浩. 酸素生物学で迫るがん細胞の素顔. 名古屋大学大学院創薬科学研究科 第 154 回創薬科学セミナー. 2022 年 8 月 30 日.
6. 原田 浩. 固形腫瘍内の不均一な酸素環境におけるがん細胞の動態と転移. 第 31 回 日本がん転移学会学術集会・総会. 2022 年 7 月.
7. 原田 浩. がん抑制機構と低酸素応答機構をつなぐ新規遺伝子の同定と活用. 第 27 回癌治療増感研究会. 2022 年 4 月 23 日.

### 4. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Christalle CT CHOW、小林 稔、原田 浩. A novel mode of HIF-1-mediated gene regulation: hypoxia-dependent splicing. 第 78 回日本癌学会学術総会. 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日.
2. Peter Wai Tik LEE、諏訪 達也、小林 稔、原田 浩. Hypoxic induction of ARHGAP45 contributes to cancer cell invasion in a HIF-dependent manner. 第 78 回日本癌学会学術総会. 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日.

3. Peter LEE Wai Tik, Tatsuya SUWA, Minoru KOBAYASHI, Hiroshi HARADA. HIF-dependent hypoxic induction of HMHA1 contributes to cancer cell invasion. 低酸素研究会 2022. 2022 年 9 月 3 日.
4. 原田 浩、諏訪 達也. 血漿内 SPINK1 濃度を指標にした腫瘍内低酸素分画のモニタリング. 第 59 回 JASTRO 生物部会学術大会. 2022 年 6 月 25 日.
5. 高橋 樹、小林 稔、柴田 淳史、原田 浩. 低酸素刺激による DNA 損傷修復活性の低下を担う分子機構の解析. 第 27 回癌治療増感研究会. 2022 年 4 月 23 日.
6. Peter LEE Wai Tik, Tatsuya SUWA, Minoru KOBAYASHI, Jin-Min NAM, Hiroshi HARADA. 腫瘍内低酸素環境における ARHGAP45 の発現制御機構と浸潤への寄与. 第 27 回癌治療増感研究会. 2022 年 4 月 23 日.
7. 神邊 剛生、子安 翔、小林 稔、南 ジンミン、原田 浩. 新規 HIF-1 活性化因子 ZBTB2 による HIF-1 活性化分子機序解明とがん治療増感への展望. 第 27 回癌治療増感研究会. 2022 年 4 月 23 日.

### 3. 5. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. Gouki KAMBE, Minoru KOBAYASHI, Sho KOYASU, Hiroshi HARADA. Crosstalk between cellular hypoxia signaling and DNA damage response mediated by a HIF-1 activator, ZBTB2. ATW2023. 2023 年 3 月 3-6 日.
2. 小林 稔、灰谷 崇夫、原田 浩. Decreased expression levels of a histone acetyl reader, ATAD2, induces chemoresistance of cancer cells under severe hypoxia by inhibiting cell cycle progression in S phase. がんとハイポキシア研究会 2022. 2022 年 11 月 25-26 日.
3. 三上 紘史、灰谷 崇夫、小林 稔、原田 浩. ヒストンアセチルリーダーATAD2 の低酸素刺激依存的な分解機構の解析. がんとハイポキシア研究会 2022. 2022 年 11 月 25-26 日.
4. Peter W.T. LEE、諏訪 達也、小林 稔、原田 浩. HIF 依存的な HMHA1 の発現誘導による低酸素がん細胞の浸潤. がんとハイポキシア研究会 2022. 2022 年 11 月 25-26 日.
5. 高橋 樹、小林 稔、柴田 淳史、高田 穰、原田 浩. 低酸素刺激による DNA 損傷修復活性の低下を担う分子機構の解析. がんとハイポキシア研究会 2022. 2022 年 11 月 25-26 日.
6. 神邊 剛生、小林 稔、子安 翔、原田 浩. HIF-1 活性化因子 ZBTB2 が介在する低酸素応答と DNA 損傷応答のクロストーク. がんとハイポキシア研究会 2022. 2022 年 11 月 25-26 日.
7. 諏訪 達也、小林 稔、白井 友香理、武田 憲彦、溝脇 尚志、原田 浩. Tumor Hypoxic Fraction (THF) を予測する血漿バイオマーカーSPINK1. がんとハイポキシア研究会 2022. 2022 年 11 月 25-26 日.
8. Christalle CT CHOW、小林 稔、原田 浩. A novel mode of HIF-1-mediated gene regulation: hypoxia-dependent splicing. 第 78 回日本癌学会学術総会. 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日.

### 4. 受賞 (Awards)

1. 諏訪 達也. 第 39 回井上研究奨励賞. 2022 年 12 月 9 日.
2. 原田 浩. 阿部賞 日本放射線腫瘍学会. 2022 年 11 月 10 日.
3. 諏訪 達也. 梅垣賞. 日本放射線腫瘍学会. 2022 年 11 月 10 日.
4. Christalle CT CHOW. JCA 若手研究者ポスター賞. 第 81 回日本癌学会学術総会. 2022 年 10 月 1 日
5. 南 ジンミン. 日本放射線影響学会女性研究者顕彰「岩崎民子賞」. 日本放射線影響学会 2022 年 9 月.

### 5. その他 (others)

該当なし

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

1. Ahmad Luqman-Fatah, Yuzo Watanabe, Fuyuki Ishikawa, John V. Moran, and Tomoichiro Miyoshi. The interferon stimulated gene-encoded protein HELZ2 1 inhibits human LINE-1 retrotransposition and LINE-1 RNA-mediated type I interferon induction. *Nature Communications*. 2023 14; 203. DOI: 10.1038/s41467-022-35757-6
2. Miori Saito, Hidenori Nakaoka, Aki Hayashi, Hiroaki Takaku, and Harutake Yamazaki. Optimization of the CRISPR/Cas9 system using adh1 promoter derivatives in fission yeast. *Micropublication Biology*, 2023. 2023 Feb 3. doi: 10.17912/micropub.biology.000757
3. Ken-ichiro Kamei, Koseki Kobayashi-Kirschvink, Takashi Nozoe, Hidenori Nakaoka, Miki Umetani, and Yuichi Wakamoto. Raman spectra and gene expression correspondences reveal global stoichiometry conservation architecture in cells. bioRxiv. 2023 May 10. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.05.09.539921>

### 2. 著書（Books）

1. Shoma Ishikawa., and Fuyuki Ishikawa, Aging Mechanisms II - Longevity, Metabolism, and Brain Aging. To G0 or Not to G0: Cell Cycle Paradox in Senescence and Brain Aging. Springer (2022/4/28). xiv, 439 p.

### 3. 学会発表

#### 3. 1. 招待講演（Invited Talks）

1. 石川 冬木. 弱いストレスへの細胞応答. 2022 年度第 3 回創発セミナー 第 8 回酵母コンソーシアム. 2022 年 11 月 17 日.
2. 石川 冬木. 弱いストレスへの細胞応答. 染色体研究のこれから. 2023 年 1 月 21 日.
3. 三好 知一郎. Mechanisms of human LINE-1 retrotransposition. Kyoto University Leading Scientist Seminar. 2022 年 3 月 22 日
4. 三好 知一郎. Mechanisms of human LINE-1 retrotransposition. 理化学研究所生命医科学研究センターセミナー. 2022 年 8 月 26 日.
5. 三好 知一郎. “動く遺伝子”LINE-1 レトロトランスポゾンの動態制御メカニズム. 第 192 回バイオセミナー. 2022 年 10 月 25 日.

#### 3. 2. 一般口頭発表（Oral Presentations）

1. 中岡秀憲. 低炭素環境に馴化した分裂酵母の生理状態. 第 55 回酵母遺伝学フォーラム. 沖縄科学技術大学院大学. 2022 年 9 月 9 日.
2. Theventhiran Mahandaran. HIRA-mediated Histone H3.3 Enrichment on Heat Shock Genes is Essential for Proteotoxic Stress Response. The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2022/09/29 - 2022/10/01 (English Oral Session)

#### 3. 3. ポスター発表（Poster Presentations）

1. Theventhiran Mahandaran. HIRA-mediated Histone H3.3 Enrichment on Heat Shock Genes is Essential for



Proteotoxic Stress Response "The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association", 2022/09/29 - 2022/10/01

2. Tomohiko Hara. The ssDNA-binding CST complex facilitates DNA repair and replication restart upon H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA strand breaks. "NIG International Symposium 2022 Chromosome Replication Research in the New Era; 'Old and New Questions in Life Science'". 2022/11/11 - 12
3. Shintaro Adachi, Yuzo Watanabe, Fuyuki Ishikawa, and Tomoichiro Miyoshi. Human DNA ligase I facilitates LINE-1 retrotransposition. 第 45 回日本分子生物学会. 2022 年 11 月 30 日~12 月 2 日.
4. Kei Nishimori, Ahmad Luqman Abdul Fatah, Yuzo Watanabe, Fuyuki Ishikawa, and Tomoichiro Miyoshi. The interferon stimulated gene product HERC5 inhibits human LINE-1 retrotransposition. 第 45 回日本分子生物学会. 2022 年 11 月 30 日~12 月 2 日.
5. Mario Sato, Yuzo Watanabe, Fuyuki Ishikawa and Tomoichiro Miyoshi. Nucleotide excision repair factors, XPC and Rad23b, regulate human LINE-1 retrotransposition. The 4th International Symposium of Kyoto Biomolecular Mass Spectrometry Society. 2023 年 1 月 30 日~1 月 31 日.
6. Herve Dushimyeza. Mps1 inhibitor-induced aneuploidy activates HSP70 expression in normal human fibroblast cells. "The 19th International Student Seminar (ISS). organized by GSB Kyoto University". 2023/03/01
7. Placide Niyonshuti. A mechanistic interplay between epigenetic transcription memory and heat-induced acquired tolerance in cancer cells. "The 19th International Student Seminar (ISS). organized by GSB Kyoto University". 2023/03/01
8. Kei Nishimori, Ahmad Luqman-Fatah, Yuzo Watanabe, Fuyuki Ishikawa, and Tomoichiro Miyoshi. The interferon stimulated gene product HERC5 inhibits human LINE-1 retrotransposition. The 19th International Student Seminar in Kyoto University. 2023 年 3 月 1 日.
9. Kaito Sugino, Cheng-Wei Tang, Yuzo Watanabe, Ahmad Luqman-Fatah, Fuyuki Ishikawa, John V. Moran and Tomoichiro Miyoshi. The mechanism of human LINE-1 retrotransposition facilitated by the mitochondrial protein SSBP1. The 19th International Student Seminar in Kyoto University. 2023 年 3 月 1 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. Phosphoregulation of DSB-1 mediates control of meiotic double-strand break activity. Heyun Guo, Ericca L. Stamper, Aya Sato-Carlton, Masa A. Shimazoe, Xuan Li, Liangyu Zhang, Lewis Stevens, Ka-Chung Jacky Tam, Abby F. Dernburg, Peter M. Carlton. *eLife*. 11 (2022), doi:10.7554/eLife.77956. PMID:35758641
2. Nematode chromosomes. Carlton PM, Davis RE, Ahmed S. *Genetics* (2022) May 5;221(1) doi: 10.1093/genetics/iyac014 PMID:35323874

### 2. 著書（Books）

該当なし

### 3. 学会発表

#### 3. 1. 招待講演（Invited Talks）

1. Peter Carlton, Phosphoregulation of double-strand break formation in *C. elegans*. 2022 Meiosis Gordon Research Conference. 2022 年 6 月 9 日
2. Peter Carlton. Regulation of programmed DNA double-strand breaks in meiotic prophase in *C. elegans*. IBS-CGI online seminar series, Institute of Basic Science Center for Genomic Integrity, UNIST Korea. 2022 年 11 月 22 日

#### 3. 2. 一般口頭発表（Oral Presentations）

1. Peter Carlton. Phosphoregulation of DSB-1 mediates control of meiotic double-strand break activity. The 9th Asia Pacific Worm Meeting. 2022 年 7 月 20 日
2. Peter Carlton. Phosphoregulation of meiotic double-strand breaks. 40th Chromosome Workshop / 21st Nuclear Dynamics Meeting. 2022 年 12 月 21 日

#### 3. 6. ポスター発表（Poster Presentations）

1. Carlos Rodriguez. Asymmetric partitioning of synaptonemal complex phosphorylation in fusion chromosomes of *C. elegans*. 2022 Meiosis Gordon Research seminar. 2022 年 6 月 4 日
2. Carlos Rodriguez. Asymmetric partitioning of synaptonemal complex phosphorylation in fusion chromosomes of *C. elegans*. 2022 Meiosis Gordon Research Conference. 2022 年 6 月 8 日

### 4. 受賞（Awards）

該当なし

### 5. その他（others）

該当なし

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

1. Takahiro Oike, Sangeeta Kakoti, Makoto Sakai, Akihiko Matsumura, Tatsuya Ohno and Atsushi Shibata. Analysis of the relationship between LET,  $\gamma$ H2AX foci volume and cell killing effect of carbon ions using high-resolution imaging technology. *Journal of Radiation Research*. 2023 Jan. 64:335-344. 2023. doi: 10.1093/jrr/rrac098.
2. Kohei Okada, Hiro Sato, Takuya Kumazawa, Yasumasa Mori, Tiara Bunga Mayang Permata, Yuki Uchihara, Shin-ei Noda, Keiji Suzuki, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo, Soehartati Gondhowiardjo, Takashi Nakano, Tatsuya Ohno, Atsushi Shibata. Calreticulin Upregulation in Cervical Cancer Tissues From Patients After 10 Gy Radiation Therapy. *Advances in Radiation Oncology*. 2022 Dec. 8:101159. 2023. doi: 10.1016/j.adro.2022.101159.
3. Atsushi Shibata. Carbon ion radiation and clustered DNA double-strand breaks. *Enzymes*. 2022 Sep. 51:117-130. 2022. doi: 10.1016/bs.enz.2022.08.008.
4. Narisa DM Darwis, Eisuke Horigome, Shan Li, Akiko Adachi, Takahiro Oike, Atsushi Shibata, Yuka Hirota, Tatsuya Ohno. Radiosensitization by the Selective Pan-FGFR Inhibitor LY2874455. *Cells*. 2022 May. 11:1727. 2022. doi: 10.3390/cells11111727.
5. Yuki Uchihara, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Reika Kawabata-Iwakawa, Sayako Katada, Wenchao Gu, Sangeeta Kakoti, Motohiro Yamauchi, Reona Kato, Soehartati Gondhowiardjo, Naoki Hosen, Takaaki Yasuhara, Atsushi Shibata. DNA damage promotes HLA class I presentation by stimulating a pioneer round of translation-associated antigen production. *Molecular Cell*. 2022 May. 82:2557-2570. 2022. doi: 10.1016/j.molcel.2022.04.030.

## 2. 著書 (Books)

1. 柴田 淳史. 「DNA 修復の新たなしくみを発見—遺伝子は損傷からどのように守られているか」. *化学* 6:12-18. 2022.
2. 内原 脩貴, 柴田 淳史. 「放射線照射により惹起される HLA クラスI提示の分子機構」. *放射線生物影響*. 2022 Dec. 57:265-284. 2022.

## 3. 学会発表

### 3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. Atsushi Shibata. Regulation of immune-ligand presentation in response to DNA damage. The 19<sup>th</sup> Ataxia-Telangiectasia workshop. March 2-5, 2023.
2. 柴田 淳史. 放射線治療と免疫チェックポイント阻害剤併用時の最適化を目指した基礎医学研究. 第 23 回菅原・大西記念癌治療増感研究シンポジウム. 2023 年 2 月 4 日～5 日
3. 柴田 淳史. 放射線照射後に生じる DNA 損傷を起因とする腫瘍免疫応答の研究. QST 病院講演. 2022 年 11 月 16 日
4. 柴田 淳史. 教育講演 生物「放射線の細胞への影響」. 日本放射線腫瘍学会第 35 回学術大会. 2022 年 11 月 10 日～12 日

5. 柴田 淳史. DNA 二本鎖切断修復の経路選択制に影響するクロマチン構造変化の解析. 第 95 回日本生化学会大会. 2022 年 11 月 9 日～11 日
6. 柴田 淳史. DNA 損傷に应答する免疫リガンド発現制御機構. 第 81 回日本癌学会学術総会. 2022 年 9 月 29 日～10 月 1 日
7. 柴田 淳史. 分子生物学に基づく放射線照射後の細胞応答の可視化. 日本放射線影響学会第 65 回大会. 2022 年 9 月 15 日～17 日
8. 柴田 淳史. DNA 損傷応答により活性化される免疫リガンド発現制御機構. 第 3 回若手人材育成セミナー. 2022 年 6 月 23 日
9. 柴田 淳史. 放射線治療時に生じる DNA 損傷を起因とする腫瘍免疫応答の研究. 第 27 回癌治療増感研究会 シンポジウム. 2022 年 4 月 23 日

### 3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. 内原 脩貴, Permata Tiara Bunga Mayang, 佐藤 浩央, 川端 麗香, 堅田 明子, Gu Wenchao, Kakoti Sangeeta, 山内 基弘, 加藤 玲於奈, Gondhowiardjo Soehartati, 保仙 直毅, 安原 崇哲, 柴田 淳史. DNA 損傷応答シグナル伝達を介した HLA クラスIの抗原提示. 日本薬学会第 143 年会. 2023 年 3 月 25 日～28 日
2. 内原 脩貴, 柴田 淳史. DNA 損傷シグナルに伴い活性化される HLA クラスI提示の分子機構. 第 45 回日本分子生物学会年会 フォーラム. 2022 年 12 月 3 日～5 日
3. 内原 脩貴, Permata Tiara Bunga Mayang, 佐藤 浩央, 川端 麗香, 堅田 明子, Gu Wenchao, Kakoti Sangeeta, 山内 基弘, 加藤 玲於奈, Gondhowiardjo Soehartati, 保仙 直毅, 安原 崇哲, 柴田 淳史. DNA 損傷が惹起するパイオニアラウンド翻訳を介した HLA クラスIの抗原提示. 第 95 回日本生化学会大会. 2022 年 11 月 9 日～11 日
4. Atsushi Shibata. The mechanism underlying HLA Class I presentation in response to DNA damage. The 29<sup>th</sup> Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists Conference & the 2022 Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology Online Conference. October 20-22, 2022.
5. 内原 脩貴, 柴田 淳史. DNA 損傷が惹起する ATR-AKT-mTORC1-S6K シグナル伝達経路を介した HLA クラスIの提示. 第 81 回日本癌学会学術総会 シンポジウム「シグナル伝達の理解と治療応用」. 2022 年 9 月 29 日～10 月 1 日
6. 内原 脩貴, Permata Tiara Bunga Mayang, 佐藤 浩央, 川端 麗香, 堅田 明子, Gu Wenchao, Kakoti Sangeeta, 山内 基弘, 加藤 玲於奈, Gondhowiardjo Soehartati, 保仙 直毅, 安原 崇哲, 柴田 淳史. 放射線照射により促進されるパイオニアラウンド翻訳を介した HLA クラスIの提示. 第 65 回日本放射線影響学会大会 ワークショップ WS6 「若手研究者が挑む放射線細胞応答とゲノムストレスの統合的理解」. 2022 年 9 月 15 日～17 日
7. 柴田淳史. DNA 損傷により促進される HLA Class I提示機構. 第 9 回 DNA 損傷応答ワークショップ Online. 2022 年 4 月 5 日

### 3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. Yuki Uchihara, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Reika Kawabata-Iwakawa, Sayako Katada, Wenchao Gu, Sangeeta Kakoti, Motohiro Yamauchi, Reona Kato, Soehartati Gondhowiardjo, Naoki Hosen,

Takaaki Yasuhara, and Atsushi Shibata. DNA damage promotes HLA class I presentation by stimulating a pioneer round of translation-associated antigen production. The 19<sup>th</sup> Ataxia-Telangiectasia workshop. March 2-5, 2023.

2. 内原 脩貴, Permata Tiara Bunga Mayang, 佐藤 浩央, 川端 麗香, 堅田 明子, Gu Wenchao, Kakoti Sangeeta, 山内 基弘, 加藤 玲於奈, Gondhowiardjo Soehartati, 保仙 直毅, 安原 崇哲, 柴田 淳史. DNA 損傷が惹起するパイオニアラウンド翻訳を介した HLA クラスIの抗原提示. 第 95 回日本生化学会大会. 2022 年 11 月 9 日~11 日

#### **4. 受賞(Awards)**

なし

#### **5. その他(others)**

##### **Press Release**

群馬大学プレスリリース. DNA が傷ついたときに起こる新しい免疫応答の仕組みを解明. 2022 年 5 月 20 日

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

1. Nakata, S., Murai, J., Okada, M., Takahashi, H., Findlay, T, H., Malebranche, K., Parthasarathy, A., Miyashita, S., Gabdulkaev, R., Benkimoun, I., Druillennec, S., Chabi, S., Hawkins, E., Miyahara, H., Tateishi, K., Yamashita, S., Yamada, S., Saito, T., On, J., Watanabe, J., Tsukamoto, Y., Yoshimura, J., Oishi, M., Nakano, T., Imamura, M., Imai, C., Yamamoto, T., Takeshima, H., Sasaki, A, T., Rodriguez F, J., Nobusawa, S., Varlet, P., Pouponnot, C., Osuka, S., Pommier, Y., Kakita, A., Fujii, Y., Raabe, E, H., Eberhart, C, G., Natsumeda, M. Epigenetic upregulation of Schlafen11 renders WNT- and SHH-activated medulloblastomas sensitive to cisplatin *Neuro Oncol.* (2023) doi: 10.1093/neuonc/noac243
2. Murai, J., Pommier, Y. BRCAness, Homologous Recombination Deficiencies, and Synthetic Lethality. *Cancer Res.* (2023) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0628 (Commentary)
3. Murai, J., Ceribelli, M., Fu, H., Redon, C, E., Jo, U., Murai, Y., Aladjem, M, I., Thomas, C, J., Pommier, Y. Schlafen 11 (SLFN11) kills cancer cells undergoing unscheduled re-replication. *Mol Cancer Ther.* (2023) doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0552
4. Hamada S., Kano, S., Murai, J., Suzuki, T., Tsushima, N., Mizumachi, T, Suzuki, M., Tsuyoshi Takashima, T., Taniyama, D., Sakamoto, N., Fujioka, Y., Ohba, Y., Homma, A. Schlafen family member 11 indicates favorable prognosis of patients with head and neck cancer following platinum-based chemoradiotherapy. *Front. Oncol.* (2023) doi: 10.3389/fonc.2022.978875
5. Taniyama, D., Sakamoto, N., Takashima, T., Takeda, M., Pham, Q, T., Ukai, S., Maruyama, R., Harada, K., Babasaki, T., Sekino, Y., Hayashi, T., Sentani, K., Pommier, Y., Murai, J., Yasui, W. Prognostic impact of Schlafen 11 in bladder cancer patients treated with platinum- based chemotherapy. *Cancer Sci.* (2022) doi 10.1111/cas.15207
6. Onji, H., Murai, J. Reconsidering the mechanisms of action of PARP inhibitors based on clinical outcomes. *Cancer Sci.* (2022) doi: 10.1111/cas.15477 (review)
7. Noyes, C., Kitajima, S., Li, F., Suita, Y., Miriyala, S., Isaac, S., Ahsan, N., Knelson, E., Vajdi, A., Tani, T., Thai, T, C., Xu, D., Murai, J., Tapinos, N., Takahashi, C., Barbie, D, A., Yajima, M. The germline factor DDX4 contributes to the chemoresistance of small cell lung cancer cells. *Commun Biol.* (2023) doi: 10.1038/s42003-023-04444-7

## 2. 著書 (Books)

1. 村井純子：がん遺伝子検査に基づく婦人科がん治療「臨床婦人科産科」—PARP-trapping 作用からみた PARP 阻害薬の感受性因子と抵抗性因子—Vol.76, No.3, pp.354-360 (2022), 医学書院
2. 村井純子：中分子ペプチド医薬で新たな標的を狙う!!「実験医学」—BRCA 遺伝子で loss of heterozygosity が起こりやすいのはなぜか—Vol.41 No.1, pp.61-62 (2023), 羊土社
3. 村井純子：遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の必修知識「医学のあゆみ」—PARP 阻害薬 up to date—Vol.284, No.6, pp. 460-464 (2023), 医歯薬出版株式会社

### 3. 学会発表

#### 3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 村井純子 \*JOHBOC (日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構) 臨床データから再考するPARP阻害薬の作用機序 JOHBOC 第2回学術総会・シンポジウム (北海道札幌市 (ハイブリッド)、2022年4月)
2. 村井純子 臨床データから再考するPARP阻害薬の作用機序 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (福岡県久留米市、2022年7月)
3. 村井純子 DNA障害型抗がん剤の作用メカニズム～半世紀を経ての新展開～ 先端モデル動物支援プラットフォーム・若手支援技術講習会 (愛知県名古屋市、2022年8月)
4. 村井純子 DNA障害型抗がん剤の作用メカニズムの新展開～More SLFN11 More Drug Sensitivity～ 第41回日本糖質学会年会 (大阪府吹田市、2022年9月)

#### 5. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Junko Murai Revising the mechanism of action of DNA-damaging agents by the functions of Schlafen 11 (SLFN11) 2022 International IBS Conference for GENOMIC INTEGRITY・Oct. 2022・Busan, Korea

#### 3. 7. 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）**

なし

**2. 著書（Books）**

なし

**3. 学会発表**

**3. 1. 招待講演（Invited Talks）**

1. Shinichiro Nakada, Akiko Tomita, Hiroyuki Sasanuma, Tomoo Ogi. Multiple nicks-induced interhomolog homologous recombination corrects heterozygous mutations without DNA double-strand breaks and exogenous DNA. 日本放射線影響学会 2022/11
2. 中田慎一郎、富田亜希子 マルチプルニックによる相同染色体間組換え 日本分子生物学会 2022/12
3. Shinichiro Nakada, Akiko Tomita, Hiroyuki Sasanuma, Tomoo Ogi. Gene correction by nicks-induced interhomolog recombination and genomic deletion induced by multiple nicks. 日本ゲノム編集学会 2022/6
4. 中田慎一郎 ゲノム編集の基礎と DNA2 本鎖切断も外来性 DNA ドナーも用いない正確な遺伝子修正法 New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders 2022/10

**6. 2. 一般口頭発表（Oral Presentations）**

なし

**3. 8. ポスター発表（Poster Presentations）**

1. 富田亜希子、中田慎一郎、DNA1 本鎖切断（ニック）による long deletion 誘導. 日本分子生物学会 2022/12

**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>

