

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
2021年度年報

ご挨拶

当センターは、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（京都大学放射線生物研究センター）として設置されて以来、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。そして 2018 年 4 月、国立大学を取り巻く改革への機運が高まる状況下、当センターは京都大学大学院生命科学研究科との統合を機に 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。この大きな変革から 3 年経った 2021 年度、当センターは以下の活動を進めました。まず、2020 年から 5 年間に亘る JSPS 国際研究拠点形成事業を通じて、若手人材の往来を基盤とする、8 か国に跨る放射線生物学の共同研究を展開しました。JSPS 国際共同研究加速基金による支援の下、英国・オックスフォード大学や中国・深圳大学、および韓国・ウルサン科学技術大学との協力体制を強化しました。第 36 回放生研シンポジウム、留学促進セミナー「留学のすゝめ」、UCLA とのオンラインセミナーなどの学術イベントに加え、スーパーサイエンスハイスクール登録校や、一般市民の方々を対象にしたアウトリーチ活動にも精力的に取り組みました。また全国共同利用・共同研究拠点の認定施設として、計 66 件の研究課題を受け入れました。延べ 182 名の方々をお迎えして研究活動を進め、計 77 報の論文（うち国際学術誌掲載論文数は 66 報）を報告いたしました。論文の質を測る一つの指標として算出した“代表的論文 5 報の平均インパクトファクター”が 17.892 であった点から、当センターが非常に高いレベルで拠点事業を展開したことを感じて頂けると思います。

共同利用・共同研究拠点事業を中心とする当センターの活動の一端を、ここに 2021 年度の年報として刊行させていただきます。新型コロナウイルスの感染が収まらない難しい社会情勢の中、依然として拠点活動の在り方を模索している状況です。ご不便をおかけすることもあるかと存じますが、皆さまのご理解と温かいご支援をお願い申し上げます。

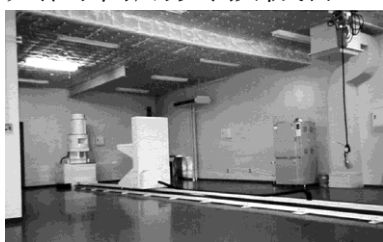
2022 年（令和 4 年）10 月

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58年 4月	晩発効果研究部門設置
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59年11月	センター研究棟第一期工事竣工
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61年 4月	武部啓教授、センター長に就任
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62年 4月	放射線類似作用客員研究部門設置
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63年 4月	岡田重文教授、センター長に就任
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	平成元年 4月	武部啓教授、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 5年 4月	佐々木正夫教授、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 5月	自己点検・評価委員会発足
昭和52年 4月	核酸修復客員研究部門設置	平成 6年 3月	研究棟増築工事竣工
昭和53年 4月	突然変異機構研究部門設置	平成 7年 4月	文部省C0E支援プログラムに指定
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 9年 4月	池永満生教授、センター長に就任
昭和55年 4月	鳥塚莞爾教授、センター長に就任	平成11年 4月	丹羽太貫教授、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	平成13年 4月	ゲノム動態研究部門設置
		平成15年 4月	小松賢志教授、センター長に就任
		平成21年 4月	松本智裕教授、センター長に就任
		平成22年 4月	共同利用・共同研究拠点に認定
		平成25年 4月	高田穰教授、センター長に就任
		平成28年 4月	共同利用・共同研究拠点に再認定
		平成30年 4月	京都大学大学院生命科学研究科と統合。
			放射線ストレス応答研究部門設置
			染色体継承機能研究部門設置
		平成31年 4月	原田浩教授、センター長に就任
		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

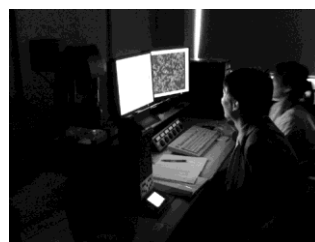
共同利用実験機器



低線量長期放射線照射室



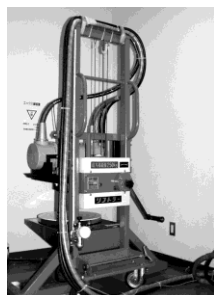
ガンマーセル



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	京都大学大学院・医学研究科・ 免疫ゲノム医学 特定准教授	
2	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	P11
3	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	P13
4	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	P14
5	放射線誘発活性酸素増加におけるグルタチオンの役割 Role of glutathione on radiation-induced increase in ROS generation	志村 勉	国立保健医療科学院・生活環境研究部 上席主任研究官	P15
6	レシオメトリック分析のためのデュアル刺激応答性色素の開発と評価 Synthesis and Evaluation of Dual-Responsive Dyes for Ratiometric Analysis	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	P16
7	代謝拮抗剤による DNA 損傷応答に関する研究 DNA damage response induced by antimetabolites	北尾 洋之	九州大学大学院・薬学研究院・ 抗がん剤育薬共同研究部門 教授	P17
8	癌における癌抑制因子逆説的要求性の検討 Studying paradoxical requirements of tumor suppressors in diverse cancers.	上久保 靖彦	京都大学大学院・医学研究科・ 人間健康科学系 特定教授	P18
9	エクソソームがかかわる骨転移指向性の解明 The mechanism by which exosomes promote bone-tropic metastasis.	赤松 秀輔	京都大学大学院・医学研究科・ 泌尿器科 講師（報告書作成時・准教授）	P21
10	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	

番号	研 究 課 題	氏 名	所 属	頁
11	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	P22
12	二種の分裂酵母を用いたゲノム DNA 損傷応答機構の 多様性の考察 Distinction of genome DNA damage response between two different fission yeasts	仁木 宏典	国立遺伝学研究所・原核生物遺伝 教授	P23
13	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	P24
14	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所 准教授	P25
15	血清除去誘導細胞死の X 線照射による抑制効果の解析 Analysis of the inhibitory effect of serum removal-induced cell death by X-ray irradiation	加藤 真介	横浜薬科大学・ 放射線科学研究室 教授	P26
16	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 Functional study of SLFN11 in response to g-ray irradiation	村井 純子	慶應義塾大学・ 先端生命科学研究所 特任准教授	P27
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	P28
18	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・ 細胞修復制御研究分野 教授	
19	アリ科女王の貯蔵精子の不動態化メカニズム 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	P29
20	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	P30

番号	研 究 課 題	氏 名	所 属	頁
21	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	京都大学医学部附属病院・ 消化器内科 助教	P31
22	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	P32
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の形成メカニズムの解明 Study of testis-ova induction in low-dose-rate irradiated REV1-deficient medaka	尾田 正二	東京大学大学院・新領域創成 科学研究科・先端生命科学専攻 准教授	P33
24	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 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・ 放射線衛星管理学 講師	P34
25	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 教授	P36
26	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 opsins	小柳 光正	大阪公立大学・大学院理学研究科 教授	P37
27	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	P38
28	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	P39
29	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	P40
30	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	P42

番号	研 究 課 題	氏 名	所 属	頁
31	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 准教授	P43
32	ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いた微小環境と 放射線応答の生体影響に関する研究 Study on the biological effects of radioresponse and microenvironment using genetically-engineered human iPSC-derived tumor organoids	加藤 友久	金沢医大・総合医学研究所・ 先端医療研究領域 講師	P44
33	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	京都大学大学院・医学研究科・ 乳腺外科 助教	P45
34	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	
35	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	P46
36	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 上席研究員	P48
37	クロマチン因子 PC4 の DNA 損傷応答における機能の解明 Function of heterochromatin protein PC4 in DNA damage response	五十嵐 和彦	東北大学大学院・医学系研究科・ 生物化学分野 教授	P49
38	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	P50
39	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・化学教室 教授	P51
40	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	P52

番号	研 究 課 題	氏 名	所 属	頁
41	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	P53
42	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・ 先導原子力研究所 准教授（報告書作成時・教授）	P54
43	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	京都大学大学院・生命科学研究科・ システム機能学分野 准教授	P55
44	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	京都大学大学院・医学研究科・ 泌尿器科学教室 講師（報告書作成時・准教授）	P56
45	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・ 物質－細胞統合システム拠点 教授	
46	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	P57
47	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 准教授	P58
48	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	P59
49	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・ 生物科学専攻 准教授	
50	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	京都大学大学院・医学研究科・ 消化管外科 講師（報告書作成時・准教授）	P60

番号	研 究 課 題	氏 名	所 属	頁
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 pathogenesis of CNS 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	
52	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	京都大学高等研究院 iCeMS・ 物質－細胞統合システム拠点 特定教授	P61
53	放射線照射による声帯の線維化 Radiation-induced fibrosis of vocal fold	岸本 曜	京都大学医学部附属病院・ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教（報告書作成時・病院講師）	P63
54	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</i> melanogaster	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	P64
55	近位尿細管上皮細胞をはじめとした細胞種特異的増殖モニター マウスを用いた腎障害応答性に関する研究 Visualization of cell proliferation in response to kidney injury	柳田 素子	京都大学大学院・医学研究科・ 腎臓内科学講座 教授	
56	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	京都大学医学部附属病院・ 先制医療・生活習慣病センター 特定准教授	P65
57	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	P66
58	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	
59	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	京都大学大学院・医学研究科・ 呼吸器疾患創薬講座・呼吸器内科学 特定准教授	P67
60	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	

番号	研 究 課 題	氏 名	所 属	頁
61	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 玖秀	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	P68
62	ガンマ線を用いた Embryoid Body からの 未分化細胞除去技術の確立 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	P69
63	クローン病における腸管線維化メカニズムと病態解明 Elucidation of the mechanism and pathogenesis of intestinal fibrosis associated with Crohn' s disease	中西 祐貴	京都大学大学院医学研究科・ 地域医療システム学 特定助教	
64	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 mirine 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 講師	
65	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	P70
66	肝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 metastasis model	小笹 裕晃	京都大学医学部附属病院・呼吸器内科 助教	P71

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	京都大学医学研究科医化学分野	教授
研究協力者	吉永 正憲	京都大学医学研究科医化学分野	助教
	保倉 祥太	京都大学医学研究科医化学分野	大学院生
	鍛冶屋 麻子	京都大学医学研究科医化学分野	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	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。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Akaki, K., Ogata, K., Yamauchi, Y., Iwai, N., Tse, K.M., Hia, F., Mochizuki, A., Ishihama, Y., Mino, T., Takeuchi, O. (2021). IRAK1-dependent Regnase-1-14-3-3 complex formation controls Regnase-1-mediated mRNA decay. eLife 10, e71966. doi: 10.7554/eLife.71966.	有	無
	Mino, T., Takeuchi, O. (2021). Regnase-1-related endoribonucleases in health and immunological diseases. Immunological Reviews 304, 97–110. doi: 10.1111/imr.13023.	有	無
	Uehata, T., Takeuchi, O. (2021). Post-transcriptional regulation of immunological responses by Regnase-1-related RNases. International Immunology, dxab048. doi: 10.1093/intimm/dxab048.	有	無
	Tomita, T., Kato, M., Mishima, T., Matsunaga, Y., Sanjo, H., Ito, K., Minagawa, K., Matsui, T., Oikawa, H., Takahashi, S., Takao, T., Iwai, N., Mino, T., Takeuchi, O., Maru, Y., Hiratsuka, S. (2021). Extracellular mRNA transported to the nucleus exerts translation-independent function. Nature Communications 12(1), 3655. doi: 10.1038/s41467-021-23969-1.	有	無
	Garg, A., Roske, Y., Yamada, S., Uehata, T., Takeuchi, O., Heinemann, U. (2021). PIN and CCCH Zn-finger domains coordinate RNA targeting in ZC3H12 family endoribonucleases. Nucleic Acids Research 49(9), 5369–5381. doi: 10.1093/nar/gkab316.	有	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.	有	無
	Hia, F., Takeuchi, O. (2021). The effects of codon bias and optimality on mRNA and protein regulation. Cellular and Molecular Life Sciences 78, 1909–1928. doi: 10.1007/s00018-020-03685-7.	有	無
	〈学会発表〉		
	Tse KM, et al, KAI International Meeting 2021, 2021/06/2-4, Manipulation of Regnase-1 mRNA stability by antisense oligonucleotides alleviates inflammatory responses in pulmonary and autoimmune diseases		
	Chong YK, et al, 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021/06/15, Unexpected role of atypical cyclin in mediating macrophage functionality via metabolic regulation		
	Tse KM, et al, 第 22 回日本 RNA 学会年会, 2021/07/7-9, Manipulation of Regnase-1 mRNA stability by morpholino-based antisense oligonucleotides alleviates inflammatory responses in pulmonary and autoimmune diseases		
	Yoshinaga M, et al, 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021/12/1-3, 赤芽球分化を制御する新規転写後調節機構の解明		
	Yasukura S, et al, 第 50 回日本免疫学会学術集会, 2021/12/8-10, Analysis of metabolic reprogramming in macrophage utilizing genome-wide CRISPR screening		
	Chong YK, et al, 第 50 回日本免疫学会学術集会, 2021/12/8-10, Unexpected role of atypical cyclin in mediating macrophage functionality via metabolic regulation		
	Yaku A, et al, 第 50 回日本免疫学会学術集会, 2021/12/8-10, Deciphering the role of Regnase-1 in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension		

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	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	北野 遼	京都大学大学院医学研究科 人間健康科学専攻 基礎検査展開学分野 生化学教室	大学院生
	滝嶋 宏章	京都大学医学部医学科	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	まず、マウスの悪性黒色腫 B16 細胞株による転移性担癌モデルを作成し、IVIS にて腫瘍のモニタリングを実施し、免疫チェックポイント阻害薬等の治療薬の治療効果を観察した。結果、転移モデルは主に肺、縦隔に多数転移を形成したが、増殖速度が速く、また B16 細胞株には免疫チェックポイント阻害薬はあまり効果が認められず、現時点では良好な治療モデルを確立できていない。 今後、免疫チェックポイント阻害薬に感受性の高い細胞株を選定し、治療モデルの確立を急ぐ。その後、PET を用いて、免疫療法の抗癌作用において重要な役割を果たす活性化 T 細胞の描出を目指す。		
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	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
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	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の作用機序である。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。 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。これまでに、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。 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ることで、その過程に必要と示唆された分子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。		
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	放射線誘発活性酸素増加におけるグルタチオンの役割		
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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	生体内では、活性酸素はミトコンドリアで ATP を産生する過程で発生し、抗酸化物質グルタチオンとグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) の働きにより除去され、細胞内の酸化・還元 (レドックス) 状態の恒常性が維持されている。放射線により生じる活性酸素は生体分子に障害を引き起こすことから、間接作用の原因と考えられている。しかし、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詳しいメカニズムについては明らかとなっていない。 我々は、ヒト線維芽細胞を用いて、放射線によるレドックス制御機構の異常に GPx の発現抑制と不活性化が関与することを明らかにした。分割照射と慢性照射では、急性照射よりも低い線量で、GPx が不活性化されて活性酸素が増加することを明らかにした。ミトコンドリア酸化ストレスは、がんを含む様々な疾病に関与することから、本研究の成果は加齢に伴う疾患の発症機構の解明にもつながると考える。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Shimura T, Nakashiro C, Fujiwara K, Shiga R, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A Radiation affects glutathione redox reaction by reduced glutathione peroxidase activity in human fibroblasts. Journal of Radiation Research. 2022;63(2):183-191	有/無	有/無
	Shimura T. ATM-Mediated Mitochondrial Radiation Responses of Human Fibroblasts. Genes 2021; 12(7)	有/無	有/無
	Shimura T. The role of mitochondrial oxidative stress and the tumor microenvironment in radiation-related cancer. Journal of radiation research 2021; 62(Supplement_1) i36-	有/無	有/無
	Shimura T. Roles of Fibroblasts in Microenvironment Formation Associated with Radiation-Induced Cancer. Advances in experimental medicine and biology Tumor microenvironment: Novel Concepts 2021; 1329 239-251.	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	Shimura T, Nakashiro C, Fujiwara K, Shiga R, Ushiyama A. Radiation-induced inactivation of glutathione peroxidase activity in human fibroblasts for disruption of glutathione redox homeostasis 日本放射線影響学会第 64 回; 2021, p. 100		
	Shimura T, Ushiyama A. The role of tumor microenvironment formation in radiation-induced tumor. Proceedings of the 30th Anniversary International Symposium on the "Environmental Dynamics of Radionuclides and the Biological Effects of Low Dose-rate Radiation."; 2021; Aomori, Japan; 2021. p. 83		

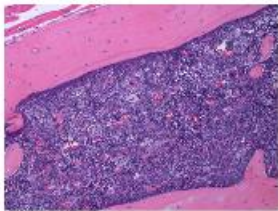
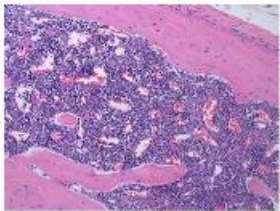
研究題目	レシオメトリック分析のためのデュアル刺激応答性色素の開発と評価		
研究代表者	氏名	所属	職名
	三木 康嗣	京都大学大学院工学研究科 物質エネルギー化学専攻	准教授
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	腫瘍組織において亢進しているある酵素活性について、生体内の他の正常な組織においても亢進していることが多々ある。それゆえ、この酵素活性を検出できる分子プローブを用いた場合、どちらの組織も可視化されるため区別が困難である。例えば、卵巣がんなどで過剰発現する β-ガラクトシダーゼ (β-gal) は老化細胞でも発現しており、β-gal 検出用分子プローブではこれらを区別できない。本研究では、β-gal 活性と pH 変化に応答し蛍光を発する色素を合成した。この分子プローブは老化細胞では発光しないが、卵巣がん細胞において発光することを明らかにした。また、この分子プローブはレシオメトリックな性質を示すことから、β-gal 活性と pH の値を定量することが可能であった。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Amphiphilic γ -cyclodextrin–fullerene complexes with photodynamic activity. Koji Miki, Zi Dan Zhang, Kaho Kaneko, Yui Kakiuchi, Kentaro Kojima, Akane Enomoto, Masahiro Oe, Kohei Nogita, Yasujiro Murata, Hiroshi Harada, and Kouichi Ohe, Mater. Adv. 2022, 3, 312–317.	有/無	有/無
	MMP-2-Activatable Photoacoustic Tumor Imaging Probes Based on Al- and Si-Naphthalocyanines, Koji Miki, Naoto Imaizumi, Kohei Nogita, Masahiro Oe, Huiying Mu, Wenting Huo, Hiroshi Harada, and Kouichi Ohe, Bioconjugate Chem. 2021, 32, 1773–1781.	有/無	有/無
	Dual-Stimuli-Responsive Probes for Detection of Ovarian Cancer Cells and Quantification of Both pH and Enzyme Activity, Wenting Huo, Koji Miki, Daisuke Tokunaga, Huiying Mu, Masahiro Oe, Hiroshi Harada, Kouichi Ohe, Bull. Chem. Soc. Jpn. 2021, 94, 2068–2075.	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	5-FU に代表される代謝拮抗剤は、がん細胞内の代謝経路を攪乱し、細胞殺傷能を発揮することが知られている。代謝拮抗剤は様々な種類のがんに対する抗腫瘍薬として古くから臨床の場で利用されているにも関わらず、それぞれの代謝拮抗剤の作用は複雑であり、その作用メカニズムは必ずしも明らかとなっていないとは言えない。 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)。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。		
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> 112(6):2436-2441. 2021	有/無	有/無
	Qiu S, Iimori M, Edahiro 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> Online ahead of print (Apr 1, 2022).	有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	北尾洋之 第 80 回日本癌学会学術総会 2021 年 10 月		

研究題目	癌における癌抑制因子逆説的要求性の検討		
研究代表者	氏名	所属	職名
	上久保 靖彦	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻	特定教授
研究協力者	増田 達哉	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻	博士課程 大学院生
	田中 直	京都大学医学部附属病院	研究員
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	TNBC(トリプルネガティブ乳癌)、骨肉腫等の難治性癌における発症、増殖・維持機構で、癌抑制因子やエピジェネティック因子などがむしろ逆説的に要求されることがある。本研究では、当ラボが専門とする、転写因子 RUNX は HAT 因子の癌における重要性を検討することを目的とし、Luc を導入したマウス癌細胞株移植を用いたシンジェネティックマウスモデル及びヒト癌細胞株 Xenograft モデルを用いた治療モデルにて、抗腫瘍効果を使用設備：IVIS Lumina II を用いて検討した。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Nakatani K, Matsuo H, Nishinaka Y, Harata Y, Koyama A, Noura M, Higashitani M, <u>Kamikubo Y</u> , Adach S Inhibition of CDK4/6 and autophagy synergistically induces apoptosis in t(8;21) acute myeloid leukemia cells Int J Hematol. 2021 Feb;113(2):243-253.	①/無	有/②
	Maki H, Yoshimi A, Shimada T, Arai S, Morita K, <u>Kamikubo Y</u> , Ikegawa M, Kurokawa M. Physical interaction between BAALC and DBN1 induces chemoresistance in leukemia. Exp Hematol. 2021 Feb; 94:31-36. doi: 10.1016/j.exphem.2020.12.003. Epub 2021 Jan 14.	①/無	有/②
	Hirano M, Imai Y, Kaito Y, Murayama T, Sato K, Ishida T, Yamamoto J, Ito T, Futami M, Ri M, Yasui H, Nojima M, Kamikubo Y, Gotoh N, Iida S, Handa H, Tojo A Small-molecule HDAC and Akt inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy in multiple myeloma J Exp Clin Cancer Res. 2021 Mar 23;40(1): 110.doi: 10.1186/s13046-021-01909-7.	①/無	有/②

Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome reveals apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito M.K, <u>Kamikubo Y</u>, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T Sci Rep. 2021; 11: 2107. Published online 2021 Jan 18. doi: 10.1038/s41598-021-81066-1	有／無	有／無
Albendazole Induces the Terminal Differentiation of Acute Myeloid Leukemia Cells to Monocytes by Stimulating the KLF4-DPYSL2A Axis Noura M, Morita K, Kiyose H, Okuno Y, Matsuo H, Koyama A, Nishinaka Y, <u>Kamikubo Y</u> and Adachi S Br J Haematol. 2021 Aug;194(3):598-603. doi: 10.1111/bjh.17557. Epub 2021 Jul 5.	有／無	有／無
Kubota H, Masuda T, Noura M, Furuichi K, Matsuo H, Hirata M, Kataoka R T, Hiramatsu H, Yasumi T, Nakahata T, Imai Y, Takita J, Adachi S, Sugiyama H and <u>Kamikubo Y</u> RUNX inhibitor suppresses graft-versus-host disease through targeting RUNX-NFATC2 axis eJHaem. 2021;1–10. DOI: 10.1002/jha2.230	有／無	有／無
Obu, S, Umeda K, Ueno H, Sonoda M, Tasaka K, Ogata H, Kozuki K, Nodomi S, Saida S, Kato I, Hiramatsu H, Okamoto T, Ogawa E, Okajima H, Morita K, <u>Kamikubo Y</u>, Kawaguchi Koji, Watanabe K, Iwafuchi H, Yagyu S, Iehara T, Hosoi H, Nakahata T, Adachi S, Uemoto S, Heike T, Takita J CD146 is a potential immunotarget for neuroblastoma Cancer Sci. 2021 Aug 31.doi: 10.1111/cas.15124.	有／無	有／無
MasudaT, Maeda S*, Shimada S*, Sakuramoto N*, Morita K*, KoyamaA, Suzuki K, Mitsuda Y, Matsuo H, Kubota H, Kato I, Tanaka K, Takita J, Hirata M, Kataoka TR, Nakahata T, Adachi S, Hirai H, Mizuta S, Naka K, Imai I, Kimura S, Sugiyama H and <u>Kamikubo Y</u> Cancer Sci. 2021 Dec 13. doi: 10.1111/cas.15239.	有／無	有／無
Funasaki S, M S Wenjuan, Ma, Nishizawa H, Kamikubo Y, Sugiyama H, Ikeda S, Motoshima T, Hasumi H, LW Marston S Laura R Chris, Suda T, Oike Y, Kamba T, Baba M Targeting chemoresistance in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma using a novel polyamide-chlorambucil conjugate	有／無	有／無

	Cancer Sci. 2022 Apr 9.doi: 10.1111/cas.15364.		
	Matsui Y, Mineharu Y, Noguchi Y, Yamamoto Hattori E, Kubota H, Hirata M, Miyamoto S, Sugiyama H, Arakawa Y and <u>Kamikubo Y</u> Chlorambucil-conjugated PI-polyamides (Chb-M'), a transcription inhibitor of RUNX family, has an anti-tumor activity against SHH-type medulloblastoma with p53 mutation Biochemical and Biophysical Research Communications in press.	⑦／無	有／⑧
	〈学会発表〉		
	The 12th JSH International Symposium 2021 in Kamakura May 14th~15th 2021 The RUNX Category in Hematological Malignancies. Masuda T, Kubota H, Sakuramoto N, Hada A, Horiuchi A, Matsuo H, Hirata M, Imai Y, Nakahata T, Takita J, Sugiyama H, Adachi S and <u>Kamikubo Y</u>		
	第 83 回日本血液学会学術集会 2021 年 9 月 23 日～25 日 仙台 Clonal architecture and its prognostic significance in KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia. Matsuo H, Yoshida K, Nannya Y, <u>Kamikubo Y</u>, Saito S, Koga Y, Moritake H, Terui K, Kawaguchi K, Okamoto Y, Nakayama H, Kannno M, Hino M, Akane Y, Inoue A, Shimada A, Goto H, Ueno H, Takita J, Yamato G, Shiba N, Hayasho Y, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Ogawa S and Adachi S		
	第 83 回日本血液学会学術集会 2021 年 9 月 23 日～25 日 仙台 English Oral The importance of RUNX-NFAT axis as a novel therapeutic target for AML and GVHD Masuda T, Kubota H, Furuichi K, Sakuramoto N, Hada A, Horiuchi A, Sasaki A, Takeda K, Takeda M, Matsuo H, Hirata M, Imai Y, Nakahata T, Takita J, Sugiyama H, Adachi S and <u>Kamikubo Y</u>		
	第 83 回日本血液学会学術集会 2021 年 9 月 23 日～25 日 仙台 English Oral In vivo efficacy of CDK4/6 and autophagy inhibition on t(8;21) acute myeloid leukemia. Harata Y, Matsuo H, Higashitani M, Nakatani K, Ito Y, <u>Kamikubo Y</u> and Adachi S		
	第 80 回日本癌学会学術総会 2021 年 9 月 30 日～10 月 2 日 横浜 English Oral Development of the novel TFE3 transcriptional inhibitors to target drug resistance on Xp11.2 renal cell carcinoma Funasaki S, Mehanna S, <u>Kamikubo Y</u>, Sugiyama H, Ikeda S, Oike Y, Kamba T, Baba M		

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	准教授
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
	上山 裕樹	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科	大学院生
	砂田 拓郎	京都大学大学院医学研究科 泌尿器科	大学院生
	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
	曲渕 敏博	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	京都大学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	In vivo セレクション法で樹立した骨転移指向性腎細胞癌細胞株(786-O BM)由来のエクソソームがマウス骨髄での血管新生を誘導することを示した。さらにこのエクソソームを投与したマウスにルシフェラーゼを導入した 786-O luc を心臓注射し IVIS で骨転移をモニタリングしたところ、親株エクソソームを投与したマウスよりも多くの骨転移が生じることが明らかになった。 プロテオミクス解析により 786-O BM 由来エクソソームで発現が上昇しているタンパクの中から絞り込んだ標的タンパクの機能を shRNA でノックダウンし、ノックダウン細胞由来のエクソソームの機能を解析することでこのエクソソーム中のこのタンパクが新たな治療標的となりうるかを評価する。   786-O luc exo 786-O BM exo		
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〉		
	第 109 回日本泌尿器科学会総会		
	第 73 回西日本泌尿器科学会総会		
	2021 アメリカ泌尿器科学会年次総会		
	2021 国際細胞外小胞学会		

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	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。本来は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たものの、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。現在 DNA 損傷チェックポイント機構との機能連携の解析も取り入れながら議論が進行中である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	関連論文なし	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	Unique function of the N-terminal domain of Sld3 in Schizosaccharomyces pombe. ICY15 meets ICYGMB30 (2021/08/27)		
	Role(s) of Schizosaccharomyces specific N-terminal domain of Sld3. Cold Spring Harbor Meeting: EUKARYOTIC DNA REPLICATION & GENOME MAINTENANCE. (2021/09/10)		

研究題目	二種の分裂酵母を用いたゲノム DNA 損傷応答機構の多様性の考察			
研究代表者	氏名	所属	職名	
	仁木 宏典	国立遺伝学研究所・原核生物遺伝	教授	
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	本研究では分裂酵母 <i>S. japonicus</i> と呼ばれる一般的に用いられる分裂酵母である <i>S. pombe</i> とは近縁種でありながらも DNA 損傷に応答して全く異なる細胞応答を起こす酵母を用いることで細胞応答の多様性を引き起こす要因を考察することを目的とした。この <i>S. japonicus</i> 酵母では DNA 損傷を受けた際には菌糸型という細胞がフィラメント状に一方向に伸長し、多細胞増殖へと「分化」する。今回、<i>S. japonicus</i> を DNA 損傷応答時の分化応答モデルと位置づけその仕組みの理解を細胞生物学的な視点から目指した。その目標に基づき、今年度はメソッドの確立のため、<i>japonicus</i> 酵母と比較して培養が容易な <i>pombe</i> 種を利用し、遺伝研でおこなった長期培養時の顕微鏡解析系のデータ解析について京都大学側で検討した。今後はその技術をベースとして <i>japonicus</i> 酵母へと発展させる予定である。Kannren Bun			
研究発表	〈論文発表〉		査読	放生研への謝辞
	関連論文はなし		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
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	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 <i>in vitro</i> 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次世代シーケンサーを使った解析手法、解析データについて議論をおこなってきた。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Isobe SY, Hiraga SI, Nagao K, Sasanuma H, Donaldson AD, Obuse C. Protein phosphatase 1 acts as a RIF1 effector to suppress DSB resection prior to Shieldin action. Cell Rep. 2021 36:109383.	有	無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

研究題目	DNA 損傷チェックポイントシグナルカスケードの進化における機能変遷		
研究代表者	氏名	所属	職名
	小柳 香奈子	北海道大学・大学院情報科学研究院	准教授
研究協力者			
所内連絡者	古谷 寛治	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	ゲノム DNA 上の損傷さまざまな DNA 損傷センサータンパク質により、その異常が検出され、修復のみならず、細胞内外にシグナルを発信し、細胞増殖の停止を始めとする、細胞死、細胞老化のみならず、高等真核生物においては、微小環境を介して周辺細胞にパラクライン的に影響を与える。本研究では、まずは酵母などの単細胞真核生物の遺伝情報（ここではチェックポイント因子）を軸にして、高等真核生物の遺伝子ネットワークへと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た。理論（データベース情報）と実験（酵母及び培養細胞での転写解析）とを併用するプロジェクトであったが現在はコロナ禍のため、電話での議論のみを行った。引き続き議論を続ける予定である。		
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. Breeding Science (2021) 71(2):125-133	⑦／無	有／⑧
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	Kanako O. Koyanagi “Inferring cell type tree based on phylogenetic analysis of genome-wide epigenetic information” EMBO EMBL Symposium: The Identity and Evolution of Cell Types (2021 年 5 月)		
	Kanako O. Koyanagi “Inferring cell differentiation processes based on phylogenetic analysis of epigenomes” The 24th Hokkaido University – Seoul National University Joint Symposium (2021 年 11 月)		
	松本彩果、渡邊日出海、小柳香奈子「Nanopore selective sequencing による微量未知病原体 DNA の検出」日本分子生物学会 (2021 年 12 月)		

研究題目	血清除去誘導細胞死の X 線照射による抑制効果の解析		
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	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	本研究では血清除去により誘導される PC12 細胞のアポトーシスに対する X 線照射の影響を調べた。血清除去直後の 1Gy 照射は、細胞生存率を改善した。このとき細胞周期の停止が観察され、さらに pKAP1 による ATM 依存的な DNA 損傷修復によるアポトーシス抑制が起こっている可能性が示唆された。次に、血清除去によるアポトーシスの進行過程で生じる p38 と JNK のリン酸化状況を調べたところ、1Gy 照射により p38 は増加していたものの、JNK では低下していた。MAPK に対して基質特異性を持つスレオニン/チロシンホスファターゼである DUSP1 調節への影響を検討したところ、血清除去による DUSP1 の一過性発現誘導を、1Gy 照射はこれを維持させることが明らかになった。以上の結果から、1Gy 照射は DNA 損傷修復シグナル伝達の活性化を惹起するとともに、p38 発現増加による DUSP1 のクロストークシグナル伝達を起動させることで、JNK 活性を抑制し、アポトーシスを抑えるものと考えられた。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Yuki Nakamura, Shinsuke Katoh, Junya Kobayashi, Tomonobu Umeda, Yoshiko Kobayashi, Satoshi Numazawa. Low-dose ionizing radiation suppresses the apoptosis-induced by serum removal culture. <i>Fundam. Toxicol. Sci.</i> 8(7) 249-260 (2021).	有	有
	〈学会発表〉		
	新田友香, 中村祐輝, 加藤真介, 小林芳子, 梅田 知伸. X 線照射後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・第 21 回日本 NO 学会合同学術集会 (2021 年 5 月, web 開催).		
	中村祐輝, 加藤真介, 新田友香, 小林純也, 沼澤聡. Low Dose Irradiation Inhibits the Apoptosis-induced by Serum Removal. 日本放射線影響学会 第 64 回大会 (2021 年 9 月, web 開催).		

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	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、放射線療法効果を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 年度に続き 2021 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。		
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	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	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。 本研究では高田研究室との共同研究により、コンストラクト等入手し、この新規の DNA 損傷トレランス機構の理解を試みている。現在までに、siRNA スクリーニングによって、この経路のあらたな制御因子候補の同定に成功し、それらの遺伝子破壊細胞株などを用いて、詳細な解析を行っている。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Sonohara, Y., Takatsuka, R., <u>Masutani, C.</u> , Iwai, S., *Kuraoka, I. Acetaldehyde induces NER repairable mutagenic DNA lesions. Carcinogenesis, 2021 Sep 21;bgab087. doi: 10.1093/carcin/bgab087.	有	無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	益谷央豪, 金尾梨絵, 河合秀彦, 谷口俊恭, 高田穰, PCNA のユビキチン化によって制御されるヒト細胞の新規 DNA 損傷トレランス経路の検出, 日本放射線影響学会第 64 回大会 放生研シンポジウム, 2021 年 9 月 23 日		
	金尾梨絵, 益谷央豪. イルジン S で生じる DNA 損傷に対するヒト細胞における DNA 損傷トレランスの解析. 日本放射線影響学会第 64 回大会, 2022.9.22-24		
	金尾梨絵, 益谷央豪. ヒト細胞におけるユビキチン化 PCNA に依存する DNA 損傷トレランスの解析. 第 26 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ, 2021.10.22-23		
	金尾梨絵, 河合秀彦, 谷口俊恭, 高田穰, 益谷央豪. ヒト細胞において RFWD3 は PCNA の翻訳後修復依存的な DNA 損傷トレランスに関与する. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021.12.1-3		
	金尾梨絵, 益谷央豪. DNA 付加体を形成するセスキテルペン化合物イルジン S を用いた DNA 損傷トレランスの解析. 日本薬学会第 142 年会. 2022.3.25-28		

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	女王アリは羽化後まもない時期にしか交尾しないため、この時に受け取った精子を寿命が続く限り貯蔵する。アリ科の多くの種の女王の寿命は十年以上と、昆虫としては例外的に長寿のため、精子貯蔵期間も極端に長い。しかし、これまでに精子を長寿化させるメカニズムは解明されていない。 これまでに申請者は、女王アリの精子貯蔵器官である受精嚢の中で精子が不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。		
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	医員
	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	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。 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）		
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	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	京都大学医学部附属病院・消化器内科	助教
研究協力者	岡田 浩和	京都大学医学部附属病院・消化器内科	医員
	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	In situ vaccine (ISV), intratumoral injection of immunomodulators that stimulate innate immunity at the tumor site, allows for the development of vaccines in patients themselves. K3-SPG, a novel Toll-like receptor 9 (TLR9) ligand consisting of K-type CpG oligodeoxynucleotide (ODN) wrapped with SPG (schizophyllan), integrates the best of conventional CpG ODNs, making it an ideal cancer immunotherapy adjuvant. Focusing on clinical feasibility for pancreaticobiliary and gastrointestinal cancers, we investigated the antitumor activity of K3-SPG-ISV in preclinical models of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and colorectal cancer (CRC). K3-SPG-ISV suppressed tumor growth more potently than K3-ISV or K3-SPG intravenous injections, prolonged survival, and enhanced the antitumor effect of checkpoint inhibitors (CPIs). Notably, in PDAC model, K3-SPG-ISV alone induced systemic antitumor effect and immunological memory. ISV combination of K3-SPG and agonistic CD40 antibody further enhanced the antitumor effect. Our results imply that K3-SPG-based ISV can be applied as monotherapy or combined with CPIs to improve their response rate or, conversely, with CPI-free local immunotherapy to avoid CPI-related adverse events. In either strategy, the potency of K3-SPG-based ISV would provide the rationale for its clinical application to puncturable pancreaticobiliary and gastrointestinal malignancies.		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Okada H, Takahashi K, Yaku H et al. In situ vaccination using unique TLR9 ligand K3-SPG induces long-lasting systemic immune response and synergizes with systemic and local immunotherapy. Sci Rep. 2022, 12(1):2132. doi: 10.1038/s41598-022-05702-0.	有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

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	大学院生
	荒木 理	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	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 (Maruno et al, eLife 2021)。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。また当研究室においてすでに大腸腫瘍幹細胞マーカーを同定したことを報告している (Nakanishi et al, Nat Genet 2013)。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。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Visualization of stem cell activity in pancreatic cancer expansion by direct lineage tracing with live imaging Takahisa Maruno et al., eLife. 2021; 10: e55117	有	無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

研究題目	低線量率放射線長期被ばくにより誘起されるメダカ精巣卵の形成メカニズムの解明		
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	博士 3
	沙 尔格	東京大学大学院・新領域創成科学研究科	博士 2
	沈 蘊盛	東京大学大学院・新領域創成科学研究科	修士 2
	王 麒富	東京大学大学院・新領域創成科学研究科	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	低線量率長期照射装置を共同利用し、低線量（100 mGy）のガンマ線を野生型メダカ（Hd-rR）に 7 日間連続して低線量率（100 m Gy / 7 days）照射し、その後千葉県柏市の研究室に移送して 7 日間飼育した後に RNA を抽出し RNAseq 解析を実施した。メダカ成魚全身、筋肉、腸、精巣より計 15 セットの RNAseq 解析データを取得した。すでに収集していた野生型メダカ（Hd-rR）、p53 欠損突然変異体におけるトランスクリプトームのデータと総合して WGCNA (Weighted Gene Correlation Network Analysis) 解析を行い、メダカにおける放射線照射影響を遺伝子発現モジュールの相関関係の変化として捉えることによって全身、筋肉、精巣における低線量率ガンマ線被ばくの生理的影響を解明することを目指して解析を進めた。コロナ禍による共同利用の制限のため、令和 3 年度はコントロールである野生型メダカ（Hd-rR）の照射実験のみを実施し、DNA 修復関連遺伝子（<i>rev1</i>）欠損メダカへの照射実験は令和 4 年度内に実施する予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Sayed AE-DH., Nagata K, Nakazawa T, Mitani Hi, Kobayashi J, Oda S. Low Dose-Rate Irradiation of Gamma-Rays-Induced Cytotoxic and Genotoxic Alterations in Peripheral Erythrocytes of p53-Deficient Medaka (<i>Oryzias latipes</i>). Frontiers in Marine Science. 2021 Dec 1: doi:10.3389/fmars.2021.773481	有	無 (小林純也先生が共著者)
	〈学会発表〉		
	Talin Li, Kento Nagata, Junya Kobayashi, Hiroshi Mitani, Shoji Oda A study of systemic response after low-dose (rate) chronic exposure in Japanese medaka (<i>Oryzias latipes</i>) 日本放射線影響学会第 64 回大会 オンライン/茨城県水戸市 2021/9/21 ポスター発表		

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	講師
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	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, 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ので、リード化合物の SSA 阻害効果について解析を進めている(投稿準備中)。 また、哺乳類の加齢に伴う逞しさの表現型を確認し(in press, Front Mol Biosci)、加齢に伴う放射線適応応答との関連性も明らかになってきた(リバイス中)。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	香崎正宙. 遺伝性疾患モデルマウスの産後生存率と寿命の比較研究から明らかになった哺乳類レジリエンス. RBC News Letter (171) 2-4 2022 年 3 月	有／ ☒ 無	☒ 有／無
	Okazaki R, Satoh K, Hasegawa A, Matsuda N, Kato T, Kanda R, Shimada Y, Hayashi T, Kohzaki M, 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. J Radiat Res. 2022 Jan 20;63(1):44-50. doi: 10.1093/jrr/rrab101. PMID: 34725708	☒ 有／無	有／ ☒ 無
	Masaoki Kohzaki, Akira Ootsuyama, Toshiyuki Umata, Ryuji Okazaki, Comparison of the fertility of tumor suppressor gene-deficient C57BL/6 mouse strains reveals stable reproductive aging and novel pleiotropic gene. Scientific Reports. 2021 11(1) 12357-12357.	☒ 有／無	☒ 有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無

	〈学会発表〉
	放射線適応応答とゲノム安定性維持機構の研究からみえてきた放射線生物学の新展開. 香崎 正宙. 環境科学技術研究所. 生物影響セミナー. 2022 年 1 月 20 日
	[3P-0601] 腫瘍抑制遺伝子欠損 C57BL/6 マウス系統の生殖能力比較解析による安定した生殖能力と新規多面性遺伝子の同定. 香崎 正宙, 大津山 彰, 馬田 敏幸, 岡崎 龍史. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021 年 12 月 3 日
	[2PW-03-4]Comparison of the fertility of tumor suppressor gene-deficient C57BL/6 mouse strains reveals stable reproductive aging and novel pleiotropic gene. Masaoki Kohzaki, Akira Ootsuyama, Toshiyuki Umata, Ryuji Okazaki. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021 年 12 月 2 日
	ゲノム不安定性が増大する遺伝的背景で、われわれ哺乳類はどうやって長生きできるのか？香崎 正宙. GDN Workshop 2021 -Online Retreat- 2021 年 11 月 18-19 日
	がん細胞の新しい弱点を標的とした抗がん剤の開発. 香崎 正宙. 科学技術振興機構主催 ライフサイエンス～医療系大学～新技術説明会. 2021 年 11 月 18 日
	遺伝性疾患モデルマウス系統の生殖機能と生存寿命との比較解析による新規多面性発現遺伝子の同定. 香崎 正宙, 大津山 彰, 馬田 敏幸, 岡崎 龍史. 第 26 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ. 2021 年 10 月 23 日
	がん抑制遺伝子欠損マウスの生殖能力の比較解析を利用した新規多面性発現遺伝子の同定. 香崎 正宙, 大津山 彰, 馬田 敏幸, 岡崎 龍史. 第 39 回 産業医科大学学会. 2021 年 10 月 9 日
	Comparison of the fertility of tumor suppressor gene- deficient C57BL/6 mouse strains reveals stable reproductive aging and novel pleiotropic gene. Masaoki Kohzaki, Akira Ootsuyama, Toshiyuki Umata, Ryuji Okazaki. 第 80 回日本癌学会学術総会. 2021 年 9 月 30 日
	欧州留学での経験と意義. 香崎 正宙. 日本放射線影響学会 第 64 回大会. 2021 年 9 月 23 日
	Comparison of the fertility of tumor suppressor gene- deficient C57BL/6 mouse strains reveals stable reproductive aging and novel pleiotropic gene. Masaoki Kohzaki, Akira Ootsuyama, Toshiyuki Umata, Ryuji Okazaki. 日本放射線影響学会 第 64 回大会. 2021 年 9 月 22 日
	研究活動について-健康支援部門, 放射線衛生管理学. 香崎 正宙. 産業医科大学 産業生態科学研究所 第 29 回合同研究発表会. 2021 年 9 月 16 日
	アブスコパル効果研究の現状と放射線治療への展望. 香崎正宙. 放射線医学総合研究. 2021 年 9 月 8 日

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	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。 令和 3(2021)年度、新型コロナウイルス感染拡大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、これまでに得られた結果を詳細に分析し、さらに所属機関で追加実験を行うことで、ヒト血管内皮細胞で低線量率放射線照射における微小核形成に関係する因子を同定し、ヒト線維芽細胞で低線量率放射線照射の ROS 蓄積にミトファジー機構の不活性化が関与することを明らかにし、これら成果について論文発表を行った。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Meng Q, Hayashi I, Anno K, Kobayashi J. Relationship between micronucleus formation and oxidative stress in human vascular endothelial cells under low dose rate irradiation. Fundam Toxicol Sci 9:47-59, 2022.	有/無	有/無
	Meng Q, Zaharieva EK, Sasatani M, Kobayashi J. Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation. Redox Rep. 26:160-169, 2021.	有/無	有/無
	小林純也 低線量放射線の生体影響の解明. 歯科放射線, 61, 1-5, 2021.	有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	該当なし		

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	大阪公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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	講師
研究概要	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光受容タンパク質であるオプシンは、その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と考えられる。我々の新規に同定した様々なオプシンを用い、各種レーザーを細胞の局所に照射することで、オプシンが波長の違う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を蛍光の計時観測を行う予定であった。キメラ変異体等は準備中であり、本年度はコロナ禍のため、来所がならず、主に電話による議論を、行った		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Seiji Wada, Emi Kawano-Yamashita, Tomohiro Sugihara, Satoshi Tamotsu, Mitsumasa Koyanagi and Akihisa Terakita, Insights into the evolutionary origin of the pineal color discrimination mechanism from the river lamprey, BMC Biol. 2021 Sep 19(1):188	有	無
	Shen B, Wada S, Nishioka H, Nagata T, Kawano-Yamashita E, Koyanagi M, Terakita A., Functional identification of an opsin kinase underlying inactivation of the pineal bistable opsin parainopsin in zebrafish. Zoological Lett. 2021 Feb, 7(1):1.	有	無
	Optogenetic Potentials of Diverse Animal Opsins: Parainopsin, Peropsin, LWS Bistable Opsin. Koyanagi M, Saito T, Wada S, Nagata T, Kawano-Yamashita E, Terakita A., Adv Exp Med Biol. 2021;1293:141-151.	有	無
	Visual and nonvisual opsin genes of sharks and other nonosteichthyan vertebrates: Genomic exploration of underwater photoreception. Yamaguchi K, Koyanagi M, Kuraku S., J Evol Biol. 2021 Jun;34 :968-976	有	無
	〈学会発表〉		

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	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。2021 年度は、好中球の自然免疫の 1 つである好中球細胞外トラップ(NETs)が膵癌の遠隔転移形成に及ぼす影響の解明を目標としてきた。現在まで、マウス肺で生じた NETs が静注した膵がん細胞を捕獲し得ることを、二光子励起顕微鏡を用いたライブイメージングを通じて実証できた。今年度は、Luciferase を恒常的に発現する膵がん細胞株を、肺に NETs を誘導したマウスに静注し、マクロな肺転移形成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。		
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	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	哺乳動物小胞体ストレス応答には、IRE1、PERK、ATF6 の 3 経路が存在し、IRE1 経路と PERK 経路の破壊は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。 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、論文としてまとめ投稿した。アクセプトされるように努めている。		
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	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	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 損傷に弱いことが知られている。これは ATM/ATR の活性化による DNA 損傷応答の初期過程は正常におこるにもかかわらず、その下流の反応であるはずの 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。本申請では、CDK1 および PLK1 によるリン酸化シグナル経路は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ことを目的として解析を行った。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Lee, M.S. [†] , Higashide, M.T. [†] , Choi, H. [†] , Li, K., Hong, S., Lee, K., Shinohara, A., * <u>Shinohara, M.</u> , and *Kim, K.P. (2021). The synaptonemal complex central region modulates crossover pathways and feedback control of meiotic double-strand break formation. <i>Nucleic Acids Res</i> 49 , 7537-7553. 10.1093/nar/gkab566. ([†] :co-first, *: co-correspondance)	有	無
	Nandanan, K.G., Salim, S., Pankajam, A.V., <u>Shinohara, M.</u> , Lin, G., Chakraborty, P., Farnaz, A., Steinmetz, L.M., Shinohara, A., and Nishant, K.T. (2021). Regulation of Msh4-Msh5 association with meiotic chromosomes in budding yeast. <i>Genetics</i> 219 . 10.1093/genetics/iyab102.	有	無
	Prasada Rao, H.B., Sato, T., Challa, K., Fujita, Y., <u>Shinohara, M.</u> , and Shinohara, A. (2021). Phosphorylation of luminal region of the SUN-domain protein Mps3 promotes nuclear envelope localization during meiosis. <i>eLife</i> 10 . 10.7554/eLife.63119	有	無
	Silva N, Castellano-Pozo M, <u>Matsuzaki K</u> , Barroso C, Roman-Trufero M, Craig H, Brooks DR, Isaac RE, Boulton SJ, Martinez-Perez E. Proline-specific aminopeptidase P prevents replication-associated genome instability. <i>PLoS Genet</i> 18(1): e1010025. (2022)	有	無

	〈学会発表〉 <u>篠原美紀</u>. (2021.9.2). 減数分裂期で染色体数を正確に半分にするための染色体構造の役割. 酵母合同シンポジウム.<招待講演> <u>篠原美紀</u> (2022.3.11-12). 減数分裂期特異的な染色体軸・ループ構造による減数分裂期組換え制御. 蛋白研セミナー：生殖細胞・減数分裂研究の過去・現在・未来／生殖細胞・減数分裂研究の最前線. 笠井公輔, <u>篠原美紀</u> (2021.9.8-10). 出芽酵母における DNA 二重鎖切断修復経路での Pso2 ヌクレアーゼの機能の解析. 日本遺伝学会 第 93 回大会_東京 2021. 玉井智貴, 森田一世, <u>篠原美紀</u> (2021.9.8-10). Analysis of the regulatory mechanism through Rad50 for bi-directional DSB resection. 日本遺伝学会 第 93 回大会_東京 2021. 熊取谷健志, <u>篠原美紀</u>, <u>松寄健一郎</u> (2021.9.8-10). アセトアルデヒド誘導 DNA-タンパク質架橋の修復における非相同末端結合の役割 日本遺伝学会 第 93 回大会_東京 2021. <u>松寄健一郎</u>, 森田一世, <u>篠原美紀</u> (2021.9.8-10). Sae2 の DNA ligase VI を介した NHEJ 抑制機構の分子メカニズム. 日本遺伝学会 第 93 回大会_東京 2021. Ke, L., <u>篠原美紀</u> (2021.12.21). PP4 は減数分裂期染色体軸構造形成に必要である. 第 39 回 染色体ワークショップ・第 19 回 核ダイナミクス研究会.
--	---

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	同じ DNA 配列から多様な遺伝子発現制御を生み出すエピジェネティックな制御機構は、ヒトなどの細胞分化・発生や疾患のほか、多能性幹細胞“iPS 細胞形成”においても重要な役割を担うとして注目を集めている。エピジェネティックな発現制御機構の 1 つとして、ヘテロクロマチンと呼ばれる高次のクロマチン構造を形成し、内部の遺伝子の発現を抑制する機構が知られている。我々は、現在までに DNA 損傷を誘発するとヘテロクロマチン領域が変動し、通常発現抑制されている遺伝子が動き出すことを見出している。本研究では、様々な放射線や UV による DNA 損傷がヘテロクロマチン領域の揺らぎに異なる影響を及ぼすか、また、その発現誘導メカニズムの違い、更にどのようなメカニズムで損傷を認識し、特定の染色体上のヘテロクロマチン領域だけを動かすことが出来るのかに関して、分子レベルでのメカニズム解明を目指した。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Okai M and Masai H. (2021) Regulation of HP1 protein by phosphorylation during transcriptional repression and cell cycle. <i>J. Biochem.</i> , 169 (6), 629-632.	☒ 有 / ☐ 無	有 / ☐ 無
	Tsuji G, Sunami T, Okai M , Ichihashi N. (2021) Exchange of proteins in liposomes through streptolysin O. <i>Chemi. Bio. Chem.</i> , 22 (11), 1966-1973.	☒ 有 / ☐ 無	有 / ☐ 無
		有 / ☐ 無	有 / ☐ 無
	〈学会発表〉		
	綾野貴仁、沖昌也「GTP 依存的なヘテロクロマチン領域変動機構の一細胞解析」第 39 回染色体ワークショップ(Web 開催) 2021 年 12 月 21 日		
	綾野貴仁、沖昌也「テロメア近傍におけるヘテロクロマチン領域制御機構の一細胞解析」日本遺伝学会第 93 回大会(Web 開催) 2021 年 9 月 9 日		
	綾野貴仁、沖昌也「出芽酵母のテロメア近傍におけるヘテロクロマチン領域制御機構の一細胞解析」酵母遺伝学フォーラム第 54 回研究報告会 2021 年 9 月 1 日		

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	浜松医科大学医学部分子生物学	准教授
研究協力者	茂木 章	京都大学大学院医学研究科放射線遺伝学	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	これまでの共同利用研究において行った NER 関連因子のスクリーニングにおいて同定された分子の一つはテロメラーゼ触媒サブユニット TERT である。テロメアの CPD 除去に TERT が必要とされる発見は新規であり、且つ TERT ノックダウンにより全ゲノムにおける CPD 修復も停止する。テロメア DNA の修復が全ゲノム修復を制御する機構を明らかにするため、TERT ノックダウンの表現系を抑圧する未知の分子のスクリーニングを実施し、上記未知の機構に関与する経路を明らかにする。 令和 3 年度はコロナ禍により生命科学研究科附属放射線生物研究センターにおいて研究活動を行うことができなかった。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Tamura Y, Ohhata T, Niida H, Sakai S, Uchida C, Masumoto K, Katou F, Wutz A, Kitagawa M. Homologous recombination is reduced in female embryonic stem cells by two active X chromosomes. EMBO rep. 22(9):e52190. doi: 10.15252/embr.202052190. 2021.	○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	ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いた微小環境と放射線応答の生体影響に関する研究		
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
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	脳腫瘍オルガノイドに関しては、池谷研の担当者が入れ替わったので新たな担当者が系の再構築を行っている。 脳オルガノイドを用いた脳老化モデル構築のため、国際共同研究によりコケイン症候群 (Cockayne syndrome; CS) の疾患特異的 iPS 細胞を入手し、一方で、紫外線高感受性症候群 (UV-sensitive syndrome; UV^S) の疾患特異的 iPS 細胞株を作製した。CS が重篤な神経症状を発症するのに対して、同じヌクレオチド除去修復 (Nucleotide excision repair; NER) の転写共役修復 (Transcription-coupled repair; TCR) 経路が欠損している UV^S には神経症状がみられない。遺伝子改変マウスを用いた研究では CS の神経異常はみられないことから、CS の神経異常はヒト脳の特異性に由来することが明らかである。今後は両者の疾患特異的 iPS 細胞由来の神経系細胞や脳オルガノイドを比較することで CS の神経系の異常に関わる分子機序を明らかにしたい。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Kato T Jr*, Muotri AR. Mapping the hotspots for DNA repair synthesis in human brain organoids. <i>Cell Death & Differentiation</i> . 2021 Nov; 28 (11): 3193-3195. (*corresponding author)	有/無	有/無
	Kawaguchi H, Sakamoto T, Koya T, Togi M, Date I, Watanabe A, Yoshida K, Kato T, Nakamura Y, Ishigaki Y, Shimodaira S. Quality verification with a cluster-controlled manufacturing system to generate monocyte-derived dendritic cells. <i>Vaccines</i> . (Basel); 2021 May 20; 9 (5): 533.	有/無	有/無
	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/SERPINB9</i> in CD56 ⁺ interferon- α -induced dendritic cells. <i>Genes to Cells</i> . 313-327. 2021 May; 26 (5): 313-327. (*corresponding author)	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	なし		

研究題目	乳癌の脂肪酸代謝の低酸素応答に関する研究			
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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授	
研究概要	腫瘍免疫応答、レドックスの制御には脂肪酸代謝が重要であることが示唆されている。本研究では、乳癌細胞の中でこれまで明らかにした脂肪酸代謝にかかわる遺伝子群の機能を明らかにし、低酸素下での免疫応答・レドックスの要となる脂肪酸動態を明らかにすることを目的としている。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。			
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	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
	安喜 史織	同上	助教
	Kar Yee Moo	同上	D2
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	植物の DNA 損傷応答の多くは植物特異的な転写因子 SOG1 を介して起こる。また、DNA 損傷は組織を構成する細胞により、細胞周期停止や DNA 修復、幹細胞死など異なるイベントが引き起こす。以前の研究で、SOG1 が CDK インヒビターの発現誘導に関わることが示されていたが、それが細胞周期停止や幹細胞死などの DNA 損傷応答に必要な不可欠であるかは明らかにされていなかった。本研究では、シロイヌナズナが DNA 損傷に曝されると、サイトカイニン生合成遺伝子の発現が SOG1 依存的に誘導されること、また根端でサイトカイニンが高蓄積することにより、別の植物ホルモンであるオーキシンの蓄積が低下することを見出した。遺伝学的な解析の結果、これらの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を明らかにした。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Zhang Y, Umeda M, Kakimoto T (2022) Pericycle cell division competence underlies various developmental programs. Plant Biotech. 39: 29-36.	有／無	有／無
	Takahashi N, Umeda M (2022) Brassinosteroids are required for efficient root tip regeneration in <i>Arabidopsis</i> . Plant Biotech. 39: 73-78.	有／無	有／無
	Zhang X, Nomoto M, Garcia-León M, Takahashi N, Kato M, Yura K, Umeda M, Rubio V, Tada Y, Furumoto T, Aoyama T, Tsuge T (2022) CFI25 subunit of cleavage factor I is important for maintaining the diversity of 3' UTR lengths in <i>Arabidopsis thaliana</i> (L.) Heynh. Plant Cell Physiol. 63: 369-383.	有／無	有／無
	Takatsuka H, Shibata A, Umeda M (2021) Genome maintenance mechanisms at the chromatin level. Int J Mol Sci. 22: 10384.	有／無	有／無
	Inada N, Takahashi N, Umeda M (2021) <i>Arabidopsis thaliana</i> subclass I ACTIN DEPOLYMERIZING FACTORS and vegetative ACTIN2/8 are novel regulators of endoreplication. J Plant Res. 134: 1291-1300.	有／無	有／無
	Takahashi N, Inagaki S, Nishimura K, Sakakibara H, Antoniadi I, Karady M, Ljung K, Umeda M (2021) Alterations in hormonal signals spatially	有／無	有／無

	coordinate distinct responses to DNA double-strand breaks in <i>Arabidopsis</i> roots. Sci Adv. 7: eabg0993		
	Takatsuka H, Umeda M (2021) Whole-mount immunostaining for the identification of histone modifications in the S-phase nuclei of <i>Arabidopsis</i> roots. Methods Mol Biol. 2329: 71-80.	①/無	有/②
	Park J, Lee S, Park G, Cho H, Choi D, Umeda M, Choi Y, Hwang D, Hwang I (2021) CYTOKININ-RESPONSIVE GROWTH REGULATOR regulates cell expansion and cytokinin-mediated cell cycle progression. Plant Physiol. 186: 1734-1746.	①/無	有/②
	Shimotohno A, Aki SS, Takahashi N, Umeda M (2021) Regulation of the plant cell cycle in response to hormones and the environment. Annu Rev Plant Biol. 72: 273-296.	①/無	有/②
	Umeda M, Ikeuchi M, Ishikawa M, Ito T, Nishihama R, Kyojuka J, Torii KU, Satake A, Goshima G, Sakakibara H (2021) Plant stem cell research is uncovering the secrets of longevity and persistent growth. Plant J. 106: 326-335.	①/無	有/②
〈学会発表〉			
安喜史織, 梅田正明「オーキシンによるゲノム恒常性維持機構」第 63 回日本植物生理学会年会（オンライン開催）2022 年 3 月			
Moo Kar Yee, 正田晃子, 真鍋はるか, 高塚大知, 安喜史織 梅田正明「Proteolysis of histone methyltransferases controls cell cycle progression in <i>Arabidopsis</i> 」第 63 回日本植物生理学会年会（オンライン開催）2022 年 3 月			
嵐谷雅, Ye Zhang, 高橋直紀, 梅田正明「Role of R1R2R3-type Myb transcription factors in auxin-mediated control of the cell cycle」第 63 回日本植物生理学会年会（オンライン開催）2022 年 3 月			
高橋直紀, 梅田正明「Brassinosteroids promote reestablishment of the stem cell niche in resected roots」第 63 回日本植物生理学会年会（オンライン開催）2022 年 3 月			
Naoki Takahashi, Masaaki Umeda「AUX/IAA-mediated suppression of auxin signaling causes stem cell death in response to DNA damage」The 31st International Conference on Arabidopsis Research (ICAR) 2021（オンライン開催）2021 年 6 月			
Naoki Takahashi, Ioanna Antoniadis, Michal Karady, Karin Ljung, Masaaki Umeda「Cytokinin and auxin orchestrate distinct DNA damage responses in <i>Arabidopsis</i> roots」国際シンポジウム：Secrets of stem cells underlying longevity and persistent growth in plants（オンライン開催）2021 年 4 月			

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授	
研究概要	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、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。 今年度は、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、さらに報告者らが放射線誘発バースタンダー応答が生じることを報告したヒト正常細胞 WI-38 を用い、引き続き当所の照射設備を用いて細胞生存率を評価した。1 mGy/h の γ 線を 2 週間連続照射した結果、5 細胞株間の細胞生存率に有意差は認められないことを、再現性をもって確認した。2022 年度は放生研において線量率を測定した後、15 mGy/h の線量率での感受性解析を実施する予定である。			
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
			有／無	有／無
	〈学会発表〉			
	該当なし			

研究題目	クロマチン因子 PC4 の DNA 損傷応答における機能の解明		
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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	PC4 (positive coactivator 4)はもともとプロモーターからの転写を活性化するコファクターとして単離されたが、クロマチン構造の制御にも関わることが報告されている。これまでに我々は、PC4 が B リンパ球分化およびヘテロクロマチン形成に関わること、PC4 ノックアウト B リンパ球ではクロマチン構造が全体的に緩んでいることを見いだした (Ochiai K et al, Cell Rep 2021)。そこで本共同研究では、PC4 が DNA 損傷修復に関わるか否かを調べることを目的とした。そこで EGFP-PC4 融合タンパク質を HeLa 細胞で発現させ、ブレオマイシン処理の有無でその細胞内分布を比較した。PC4 は核小体にも分布したが、ブレオマイシン処理により核小体分布が低下することを見いだした。その制御に、PC4 のアセチル化に関わる可能性を見いだした。今後は PC4 ノックアウト B 細胞等を用いて、DNA 修復反応自体の変化を比較する計画である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Ochiai K, Shima H, Ikura T, Franke MC, Sievert EP, Sciammas R, Igarashi K. Protocol for in vitro BCR-mediated plasma cell differentiation and purification of chromatin-associated proteins. STAR Protoc. 2021 Jun 30;2(3):100633. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100633.	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	
研究概要	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。TDP-43 を含む RNA 顆粒は外的ストレスに呼応して形成されること、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とから、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本研究の目的とした。本研究は貴センターでの研究を行う予定であったが、コロナ禍のため、電話での議論のみを行った。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	1. Optogenetic Phase Transition of TDP-43 in Spinal Motor Neurons of Zebrafish Larvae. Asakawa K, Handa H, Kawakami K. J Vis Exp. 2022 Feb 25;(180). doi: 10.3791/62932. PMID: 35285826	有	無
	〈学会発表〉		
	Optogenetic modulation of TDP-43 oligomerization accelerates ALS-related pathologies in a fish model, Kazuhide Asakawa, 第 62 回日本神経学会学術大会 2021 年 5 月 22 日		
	TDP-43 proteostasis failure decreases cellular ATP concentration and halts axon outgrowth of the spinal motor neurons, ZDM14 2021 年 10 月 14 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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	准教授
研究概要	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。 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。 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。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Novel plasmids for the fluorescence-based evaluation of DNA mismatch repair in human cells. Takedachi A, Matsuishi E, Mizusaki S, Nagasawa T, Fujikane R, Hidaka M, Iwai S, Kuraoka I. <i>Mutat Res.</i> 824:111779.	有	無
	Acetaldehyde induces NER repairable mutagenic DNA lesions. Sonohara Y, Takatsuka R, Masutani C, Iwai S, Kuraoka I. <i>Carcinogenesis</i> 2022 43(1):52-59.	有	無
	<i>Arabidopsis thaliana</i> endonuclease V is a ribonuclease specific for inosine-containing single-stranded RNA. Endo M, Kim JI, Shioi NA, Iwai S, Kuraoka I. <i>Open Biol.</i> 11	有	無
	〈学会発表〉		
	倉岡 功 紫外線損傷誘発型の DNA 二本鎖切断修復機構のモデル 日本放射線影響学会第 64 大会ワークショップ 2021. 9		
	倉岡功 新たな環境変異原ゲノム解析を考える -小粒でもピリリと辛いデータ解析- 「オートクチュールな変異データの切り方」(BRCA1&2 データベース解析) 日本環境変異原ゲノム学会 第 50 回記念大会 2021. 11		

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	准教授
研究協力者	勝木 陽子	生命科学研究科附属放射線生物研究センター（現九州大学薬学研究院臨床薬学部門）	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	放射線によって生じる DNA 二本鎖切断（DNA double-strand breaks: DSBs）は最も細胞毒性の高い DNA 損傷の一つであり、DSB が適切に修復されることはゲノム安定性及び正常な生命活動にとって必須である。これまでの研究から、DSB の修復は核内構造体によって影響を受けることが明らかにされてきた。その一方で、DSB が発生した後に核内構造体の形態や構造及び構成因子が変動するのかは、明らかではない。核内構造体の一つである核スペckルは転写因子、スプライシング因子及び RNA を含む構造体であり、転写が活発に生じているゲノム領域に接して存在する。我々の研究グループでは、核スペckルに局在する因子が DSB 修復（相同組換え修復）を促進することを報告してきた。これらのことから、本研究では、古典的な核スペckルのマーカーあるいは、我々が同定した DSB 修復に関与する核スペckル因子を蛍光タンパク質との融合タンパク質として発現する細胞を用いて、DSB によって惹起される核スペckルの形態変化および、その分子機構を明らかにすることを目的とする。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Matsui M, Kajita S, Tsuchiya Y, Torii W, Tamekuni S, Nishi R. USP49 is a novel deubiquitylating enzyme for γH2AX in DNA double-strand break repair. Gene 2022 July;833:146599	有/無	有/無
	Okamoto M, Shimogishi M, Nakamura A, Suga Y, Sugawara K, Sato M, Nishi R, Fujisawa A, Yamamoto Y, Kashiba M. Differentiation of THP-1 monocytes to macrophages increased mitochondrial DNA copy number but did not increase expression of mitochondrial respiratory proteins or mitochondrial transcription factor A. Archives of Biochem. Biophys., 2021 October;710(15): 108988 2022	有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	西 良太郎、土屋 唯菜、松谷 咲采、瀧本 滉明、堀尾 彩衣、DNA-RNA helicase DHX9 による DNA 二本鎖切断修復制御、第 64 回日本放射線影響学会 第 36 回京都大学放生研シンポジウム「ユビキチンが彩る放射線応答」、2021 年 9 月 23 日		
	土屋 唯菜、松谷 咲采、西 良太郎、DNA 二本鎖切断修復における DNA-RNA helicase DHX9 の動態解析、第 65 回日本薬学会関東支部例会、2021 年 9 月 11 日		
	西 良太郎、松谷 咲采、土屋 唯菜、瀧本 滉明、堀尾 彩衣 DNA 二本鎖切断修復における DNA-RNA ヘリカーゼの役割、第 92 回日本遺伝学会、2021 年 9 月 8 日		

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	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
	家村 知樹	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	B 細胞リンパ腫は、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が非常に乏しい。その理由として B 細胞リンパ腫が免疫抑制的な腫瘍微小環境（TME）を持ち、腫瘍に浸潤する T 細胞が非常に少数であることが考えられている。TME を免疫促進的なものに改変できれば、免疫チェックポイント阻害薬やキメラ抗原受容体 T 細胞療法などの免疫療法の治療効果を高められる可能性がある。我々は、リンパ腫細胞の遺伝子発現に対する EZH2 阻害薬 tazemetostat の効果を解析し、tazemetostat がリンパ腫細胞の CCL17 発現を著明に増強することを見出した。CCL17 は CCR4 を受容体とするケモカインであり、tazemetostat で処理したリンパ腫細胞株の培養上清は、T 細胞の遊走を促進した。CCL17 発現増強のメカニズムの 1 つとして tazemetostat が CCL17 プロモータ領域の H3K27me3 脱メチル化を促進していることが示された。これらの知見は、tazemetostat が B 細胞リンパ腫の TME への T 細胞の遊走を促進し、TME を免疫促進的なものに改変しうる可能性を示している。Tazemetostat と免疫療法の併用療法により治療効果が改善する可能性があり、今後のさらなる研究が期待される。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Yuan H, Nishikori M, Otsuka Y, Arima H, Kitawaki T and Takaori-Kondo A. The EZH2 inhibitor tazemetostat upregulates the expression of CCL17/TARC in B-cell lymphoma and enhances T-cell recruitment. Cancer Sci. 112(11):4604-4616, 2021.	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・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
	塚田 海馬	東京工業大学・科学技術創成研究院	研究員
	土屋 尚代	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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	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。最近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・応答タンパク質群の役割を明らかにすることを目的として行った。 令和 3(2021)年度、新型コロナ感染拡大やこれに伴う出張制限などのため、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詳細に分析するとともに、関連研究の結果と比較検討を行うことで、線量率効果と DNA 二重鎖切断修復機構の関係について考察を深め、国内・国際学会発表、論文発表を行った。		
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. The role of DNA double-strand break repair through non-homologous end joining in the dose-rate effect in terms of clonogenic ability. Radiat Protect Dosim., 2022 in press.	有	有
	土屋 尚代, 松本 義久. 「線量率効果」のメカニズムに迫る: Ku 欠損細胞における線量率効果の消失・逆転. 放生研ニュース, 169, 4-6, 2021.	無	有
	〈学会発表〉		
	Hisayo Tsuchiya, Mikio Shimada, Kaima Tsukada, Qingmei Meng, Junya Kobayashi, Yoshihisa Matsumoto. The role of DNA double-strand break repair through non-homologous end joining in the dose-rate effect in terms of clonogenic ability. Institute for Environmental Sciences International Symposium, 27-29 September 2021, Online, PB-09 (Poster).		
	土屋 尚代, 島田 幹男, 塚田 海馬, 孟 慶梅, 小林 純也, 松本 義久. DNA 二重鎖修復タンパク質 Ku 欠損細胞における線量率効果. 日本放射線腫瘍学会生物部会第 58 回学術大会, 令和 3 年 6 月 4 日, オンライン, OS1-5(口頭発表).		

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 稔	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 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。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。		
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〉		
	第 9 回細胞競合コロキウム「細胞競合を駆動する分子基盤の遺伝学的解析」令和 4 年 3 月 14-15 日、淡路夢舞台		

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	京都大学医学部附属病院 泌尿器科学教室	准教授
研究協力者	灰谷 崇夫	医仁会武田総合病院泌尿器科 招へい研究者	医長
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	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。 本研究の中で、我々は、ATPase family AAA domain-containing protein 2 (ATAD2) というタンパク質が腎癌細胞株において低酸素環境下で著明に発現レベルが減少することを見出した。この現象は in vivo や臨床検体においても認められた。ATAD2 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。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Haitani T, Kobayashi M, Koyasu S, Akamatsu S, Harada H, et al. Proteolysis of a histone acetyl reader, ATAD2, induces chemoresistance of cancer cells under severe hypoxia by inhibiting cell cycle progression in S phase. Cancer lett. 2022 Mar 1; 528: 76-84.	有	無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	なし		

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	代謝物を網羅的に定量するために NMR メタボロームを立ち上げた。LC-MS や GC-MS とは異なり、NMR では測定サンプルを回収できるため、同じサンプルを用いて機能の解析も行うことが可能である。令和 3 年度は NMR メタボロームのシグナルを帰属する新たな解析方法を開発し、そのサンプルに含まれる転写誘導活性を定量し、活性に相関する代謝物を同定すること可能にした。 さらに、代謝のフラックス解析を行うため同位体標識した前駆体を細胞に投与し、LC-MS および NMR を用いることで前駆体の炭素と窒素がそれぞれ異なる代謝経路に流れていく代謝ダイナミクスを明らかにした。		
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〉		
	第 21 回蛋白質科学会年会「生体分子のゆらぎと表現型のバラツキ」(オンライン、2021 年 6 月 18 日)		
	日本環境変異原ゲノム学会第 50 回記念大会「確率論的に振る舞う豚の調理法：ビッグデータ時代の畜産学」(横須賀、オンライン、2021 年 11 月 2 日)		
	第 94 回日本生化学会大会「メタボロームから考える健康：畜産学から栄養学へ」(横浜、オンライン、2021 年 11 月 5 日)		

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	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	本研究は、ポリリン酸 (PolyP) の生理機能、特に細胞増殖や DNA 損傷修復時における役割を解明することを目的とする。PolyP 機能に関して知見を深めるためにはリン酸恒常性の調節機構の理解が欠かせない。しかしながら、細胞レベルでのリン酸恒常性維持の分子機構は必ずしも明らかとなっていない。特に細胞からのリン酸排出を司る Xpr1 タンパク質は、酵母から植物、ヒトまでオルソログが存在するが、そのリン酸排出機構や制御はよく理解されていない。ヒト Xpr1 は大脳基底核石灰化症の原因遺伝子であるため医学的重要性があり、また、細胞のリン酸恒常性の主要調節因子として PolyP にも関わってくることが予想されるため、遺伝学的研究を駆使できる分裂酵母の系で Xpr1 の機能解析を行うことが本研究を進める上で有用であると考えた。今年度は、Xpr1 のリン酸排出アッセイに取り組み、実験系の構築に成功した。様々なリン酸関連因子の機能欠損変異株のリン酸排出能を測定することにも成功しており、2022 年度中の学術論文としての発表を目指している。		
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	ゼブラフィッシュ精子形成の組換えにおける DNA 二重鎖切断因子の同定		
研究代表者	氏名	所属	職名
	今井 裕紀子	国立遺伝学研究所 小型魚類遺伝	特任研究員
研究協力者			
所内連絡者	CARLTON, Peter	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	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。申請者は減数分裂期の相同組換えが異常となる変異体を得ており、これらの中には、組換えの初期過程の異常が示唆される変異体が含まれる。しかしながら、これらの変異体で DSB 形成と DSB 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を行う。これにより、ゼブラフィッシュにおいて減数分裂期の DSB 形成にはたらく因子を同定する。これまでに、DNA 切断を触媒する Spo11 タンパクの変異体やシナプトネマ構造因子 Sycp2 の変異体を用いた解析を行った。 R3 年度は、減数分裂期の DSB 誘導に関わることが示唆される Ccdc36/Iho1 のゼブラフィッシュ変異体について解析を行った。その結果、ccdc36/iho1 変異体の一次精母細胞では DSB マーカーである Dmc1 のシグナルがほとんど見られないのに対し、5Gy の γ 線照射を行った個体では、Dmc1 foci が観察された。このことから、ccdc36/iho1 変異体における DSB マーカーの消失は、DSB 修復ではなく、DSB 形成の異常によるものであるとわかった。今後、サンプル数を増やすとともに、観察結果について統計解析を行う予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Imai Y, Ivan O, Noriyoshi S, and Burgess SM. "Meiotic Chromosome Dynamics in Zebrafish." Front Cell Dev Biol. 2021 9: 2764	有／無	有／無
	Ima Imai Y, Saito K, Takemoto K, Velilla F, Kawasaki T, Ishiguro K, Sakai N. "Sycp1 Is Not Required for Subtelomeric DNA Double-Strand Breaks but Is Required for Homologous Alignment in Zebrafish Spermatocytes." Front Cell Dev Biol. 2021 9:664377	有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	"Sycp1 is not required for subtelomeric DNA double-strand breaks but is required for homologous alignment in zebrafish spermatocytes." Imai Y and Sakai N. The Students and Postdocs Meiosis Workshop, v3.0 – PDSM 2021, 2021 年 4 月, online conference		

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	准教授
研究協力者	増井 秀行	京都大学消化管外科	大学院生
	杉本 奈緒子	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
	池松 泰代	京都大学消化管外科	大学院生
所内連絡者	原田 浩	放射線生物研究センター	教授
研究概要	【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 陽性骨髄由来免疫抑制細胞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使用して CCR1 シグナルの阻害が腫瘍抑制効果を検証した。 【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 大腸癌細胞皮下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 大腸癌細胞と IVIS を用いた肝転移モデルでも, 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 皮下腫瘍モデルを用いて新規に開発した CCR1 阻害薬をマウス皮下に継続投与した。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) 。 【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。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	謝辞
	Kiyasu Y, Kawada K et al. Disruption of CCR1-mediated myeloid cell accumulation suppresses colorectal cancer progression in mice. Cancer letters.	有	有
		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	高 Z 元素担持ナノ粒子による放射線感受性の増幅		
研究代表者	氏名	所属	職名
	玉野井 冬彦	京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点	特定教授
研究協力者	松本 光太郎	京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点	特定助教
	東 佑弥	京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点	特定研究員
	馬 越	京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点	特定研究員
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	本研究は、高 Z 元素であるヨウ素を担持させたナノ粒子(IPO)をがんスフェロイドに取り込ませ、ヨウ素の K 殻吸収端に近いエネルギーを持つ単色 X 線を照射することで発生するオージェ電子によりがんを殺傷することを目的としている。IPO を取り込ませたスフェロイドにヨウ素の K 殻吸収端に近い 33.2 keV の単色 X 線を照射すると、DNA 二重鎖切断がたくさん起こり、アポトーシスによりがんスフェロイドが消滅することを明らかにした。これは IPO がエンドサイトーシスでがん細胞内に取り込まれ、細胞核近傍に蓄積することで飛距離の短いオージェ電子を DNA に届かせることを可能にしたことが成功の要因と言える。 現在は DNA 上でオージェ電子を発生させることにチャレンジしている。ヨウ素を核内に運搬して DNA に結合することを考えているが、すでに DNA の minor groove に塩基配列特異的に結合し遺伝子発現をおさえるピロールイミダゾールポリアミド(PIP)という化合物を見つけ、PIP ががん細胞の核内に蓄積することを明らかにした。この PIP にヨウ素をつけて単色 X 線を照射し、スフェロイドが破壊されるかを検討する予定である。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Construction of boronphenylalanine-loaded biodegradable periodic mesoporous organosilica nanoparticles for BNCT cancer therapy. F. Tamanoi, S. Chinnathambi, M. Laird, A. Komatsu, A. Birault, T. Takata, T. L. H. Doan, N. X. D. Mai, A. Raitano, K. Morrison, M. Suzuki, K. Matsumoto. International Journal of Molecular Sciences 22, 2251 (2021). PMID: 33668213, PMCID: PMC7956258, DOI: 10.3390/ijms22052251	有/無	有/無
	Iodine containing porous organosilica nanoparticles trigger tumor spheroids destruction upon monochromatic X-ray irradiation: DNA brakes and K-edge energy X-ray. Y. Higashi, K. Matsumoto, H. Saito, A. Shiro, Y. Ma, M. Laird, S. Chinnathambi, A. Birault, T. L. H. Doan, R. Yasuda, T. Tajima, T. Kawachi, F. Tamanoi. Scientific Reports 11, 14192 (2021). PMID: 34262055, PMCID: PMC8280225, DOI: 10.1038/s41598-021-93429-9	有/無	有/無
	Tumor accumulation of PIP-based KRAS inhibitor KR12 evaluated by the use of a simple, versatile chicken egg tumor model. Y. Higashi, S. Ikeda, K. Matsumoto, S. Satoh, A. Komatsu, H. Sugiyama, F. Tamanoi.	有/無	有/無

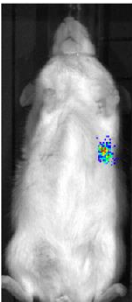
	Cancers, 14, 951 (2022). PMID: 35205697, PMCID: PMC8869854, DOI: 10.3390/cancers14040951		
	〈学会発表〉		
	Gadolinium-loaded mesoporous silica nanoparticles trigger destruction of tumor spheroids upon irradiation with monochromatic X-ray, Yue Ma, Yuya Higashi, Kotaro Matsumoto, Hiroyuki Saitoh, Ayumi Shiro, Fuyuhiko Tamanoi, 日中ナノメディシン・シンポジウム		
	単色 X 線とヨウ素担持シリカナノ粒子による DNA 切断とオージェ治療の可能性、東佑弥、松本 光太郎、齋藤 寛之、城 鮎美、馬 越、安田 良、河内 哲哉、玉野井 冬彦、量子生命科学会第 3 回大会		
	Nanotechnology drives new developments in Cancer Radiation Therapy, Fuyuhiko Tamanoi, CPD Accredited 17th International Conference on Cancer and Cancer Therapy		

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	病院講師
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	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。この線にかに対する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、動物モデルの作成と線維化のメカニズム解明を実験の目的とした。 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よりお貸しいただいた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。これまでの耐用線量実験において 30Gy 以上ではマウスが生存できないため、20Gy の照射とした。照射前、照射後 1 カ月、2 カ月、6 カ月でサンプルを採取し、経時的に、また長期的なコラーゲンの蓄積が声帯の粘膜固有層に生じることを確認した。また、qPCR も行ったところ、コラーゲンのターンオーバーの低下がコラーゲン蓄積の一因であると考えられた。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	Tanigami Y, Kawai Y, Kaba S, et al. Establishment of a radiation-induced vocal fold fibrosis mouse model. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2022;601:31-37.	有/無	有/無
		有/無	有/無
		有/無	有/無
	〈学会発表〉		
	谷上由城、岸本曜、河合良隆、大森孝一．放射線照射による声帯線維化モデルの確立．第 34 回日本喉頭科学会総会・学術講演会、2022 年 3 月 10－11 日、佐賀		

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	京都大学大学院医学研究科 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2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	
研究概要	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。		
研究発表	〈論文発表〉	査読	放生研への謝辞
	小林 怜, 田守洋一郎. 腫瘍ホットスポット : 組織内在性のがん原性ニッチ. Precision Medicine. 2021 4:90-95.	無	無
	Kobayashi Rei, Takishima Hiroaki, Deng Sheng, Fujita Yasuyuki, Tamori Yoichiro, Tumor-Cell Invasion Initiates at Invasion Hotspots, an Epithelial Tissue-Intrinsic Microenvironment. bioRxiv. 2021 462102.	無	無
		有／無	有／無
		有／無	有／無
	〈学会発表〉		
	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	実験補助
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	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鶏卵尿漿膜モデル(以下 CAM モデル)の薬剤及び放射線感受性評価モデルとしての確立を目的としている。CAM モデルでは約 10 日の短期間で原発巣の腫瘍組織に近い遺伝子・組織学的特徴をもつ腫瘍片が形成される。本研究では CAM モデルを用いて薬剤投与及び放射線照射等の介入を行い抗腫瘍効果の検討を行う。 2021 年度では、異種移植片に対してγ線照射装置を利用した照射を行った際に、抗腫瘍効果を評価する方法について確立する必要があり、予備的検討として免疫不全マウスで作製した異種移植片へγ線を数分間照射して異種移植片における抗腫瘍効果の評価方法等について基礎的な検証を行った。 2022 年度では、発育鶏卵で作製した異種移植片に対する放射線照射を予定している。		
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
	〈学会発表〉		
	なし		

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 3
	鈴木 智也	茨城大学・理工学研究科	修士 1
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	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。 そこで本研究では、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。 しかしながら、今年度においても新型コロナウイルス感染拡大防止のため、施設内へ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。また、宇宙環境における低線量慢性被ばくの影響を検討するために、微小重力環境における放射線誘発 DNA 損傷の経時的な修復キネティクスを解析した。		
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〉		
	大泉昂之, 小林 純也, 中村麻子, The senescence-associated heterochromatic foci cause a senescent-related defect of H2AX phosphorylation 細胞老化特異的ヘテロクロマチン構造は H2AX のリン酸化を妨げる, 日本放射線影響学会第 64 回大会 (オンライン), 口頭		
	大泉昂之, 小林 純也, 中村麻子, The senescence-associated heterochromatic foci cause a senescent-related defect of H2AX phosphorylation 細胞老化特異的ヘテロクロマチン構造は H2AX のリン酸化を妨げる, 日本宇宙生物科学会第 35 回大会 (オンライン), 口頭		

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	京都大学大学院医学研究科 呼吸器疾患創薬講座	特定准教授	
研究協力者	山形 昂	京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	大学院生	
	池尾 聡	京都大学医学部附属病院 呼吸器内科	医員	
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	マウスなど実験動物によく利用される齧歯類は構造や細胞構成がヒトとは異なるため、厳密にはヒトにおける疾患病態を的確には再現できないことが問題とされてきた。こうした課題を克服するアプローチの一つが、ヒトの細胞・組織を免疫不全動物に保有させ、<i>in vivo</i> の環境下でヒトに特異的な病態や代謝プロファイルの構築を目指すヒト化動物モデルである。本研究はヒト iPS 細胞由来呼吸器上皮幹細胞をマウスへと同所性に移植することによって肺ヒト化マウスを確立し、創薬・再生医療へと応用することを目的としている。まず SFTPC-GFP レポーターヒト iPS 細胞を改変して、肺のような深部臓器においても <i>in vivo</i> 発光イメージングが経時的に可能であることを確認した(右図)。続いて従来の薬剤では難しかったⅡ型肺胞上皮細胞を特異的に障害させる手法を構築した。今後はこの系を用いてヒト iPS 細胞を移植し、定着効率を最適化するとともに、定着した細胞の機能評価を実施していく予定である。 			
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	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	京都大学・医学教育・国際化推進センター	准教授
研究協力者	武田 美都里	京都大学・医学教育・国際化推進センター	特定研究員
	北本 直美	ファイメクス社	共同研究者
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	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。 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、今後、癌細胞の転移や増殖を定量的・空間的解析を目指す。		
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	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	本研究は、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）から作成された胚葉体（Embryo Body: EB）経由で分化させた細胞から、未分化細胞を、ガンマ線を用いて除去する技術の確立を目指している。iPS 細胞の発明以降、iPS 細胞から分化させた細胞を用いた再生医療へ向けた研究が進められている。iPS 細胞から目的の分化細胞を得る方法としては、iPS 細胞が集塊となった EB を経由することが一般的である。EB は直径 100～200 μm、105～106 個の細胞からなる集団であり、この全ての細胞が一様に分化することはない。未分化の細胞が残ってしまった場合、移植後に癌化する可能性があり、可能な限り未分化細胞を除去することが望ましい。未分化細胞は放射線感受性が高いことが知られており、放射線暴露によって選択的に除去できる可能性があるが、細胞種ごとに放射線感受性が異なることから適切な照射量を知ることが重要である。			
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	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	村主 啓行	京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科	客員研究員
	平田 真章	京都大学大学院医学研究科肝胆膵移植外科	大学院生
所内連絡者	原田 浩	生命科学研究科附属放射線生物研究センター	教授
研究概要	同種造血幹細胞移植および臓器移植における拒絶と移植片対宿主病（Graft-versus-Host Disease: GVHD）の制御を目指し、分子標的阻害剤を用いた新規の予防・治療戦略の確立を目指している。具体的には、ヒトリンパ球のアロ反応性増殖抑制法確立に向けて解析を進めている。ヒト白血球抗原（HLA）不一致のヒト健常人2名から末梢血中リンパ球を採取し、stimulator 細胞に放射線を照射する（ガンマ線照射）。CFSE 染色した responder 細胞を加え、アロ反応による増殖やサイトカイン産生能を観察する。本実験系に各種分子標的阻害剤を添加し、アロ反応の抑制がみられるか、観察する。本実験によりヒト造血幹細胞移植や臓器移植における有害な免疫反応、具体的には拒絶や GVHD を制御するシーズを見出し、現在はその検証作業に進んでいる。		
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〉		
	Muranushi H, Shindo T, Ngo HT, Gochi F, Yoshizawa A, Fengshi T, Chen-Yoshikawa, Takaori-Kondo A. “Dual Inhibition of the MEK/ERK and PI3K/AKT Pathways Prevents Pulmonary Graft-Versus-Host Disease through Suppression of Arteriovenous Inflammation and Bronchiolitis.” The 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Web 開催：Dec 10-13, 2021. (Abstract Achievement Award)		

研究題目	肝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 医学研究科 呼吸器内科学	助教
研究協力者	味水 瞳	京都大学 医学研究科 呼吸器内科学	大学院生
	細谷 和貴	京都大学 医学研究科 呼吸器内科学	大学院生
	吉田 寛	京都大学 医学研究科 呼吸器内科学	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	肝転移を発症した肺癌患者は予後不良で、転移性肝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、転移性肝腫瘍の初期に癌細胞が肝臓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。具体的には、「肝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。		
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		

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)

なし

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

なし

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. 古谷寛治, 井倉正枝, 井倉毅, オートファジーを介したリン酸化シグナル調節によるがん細胞のゲノム DNA 損傷ストレス抵抗性獲得戦略、第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日～3 日 (パシフィコ横浜)

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. Ochiai K, Shima H, Ikura T, Franke MC, Sievert EP, Sciammas R, Igarashi K. Protocol for in vitro BCR-mediated plasma cell differentiation and purification of chromatin-associated proteins. STAR Protoc. 2021 Jun 30;2(3):100633. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100633. eCollection 2021 Sep 17. PMID: 34258594

2. 著書 (Books)

なし

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、多様なストレスに対峙するゲノムストレス応答タンパク質複合体の揺らぎ 第44回日本分子生物学会年会 2021年12月2日
2. 井倉 毅、古谷寛治、白木琢磨、井倉正枝、融合研究への挑戦：動的細胞老化を司るヒストンタンパク質の新知見 第94回日本生化学会大会 2021年11月5日

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. 井倉 毅 ヒストンセンシング：老化研究の新たな視点、第22回生命科学研究科シンポジウム 2021年7月1日

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. 古谷 寛治、井倉 正枝、井倉 毅、オートファジーを介したリン酸化シグナル調節によるがん細胞のゲノム DNA 損傷ストレス抵抗性獲得戦略 第44回日本分子生物学会年会 2021年12月3日

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし

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

1. Katsuki Y, Abe M, Seon Young Park, Wu W, Yabe H, Yabe M, Haico van Attikum, Nakada S, Ohta T, Michael M., Kim Y and Takata M. RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. Cell Rep. 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879.PMID: 34706224
2. Xu X, Xu Y, Guo R, Xu R, Fu C, Xing M, Sasanuma H, Li Q, Takata M, Takeda S, Guo R, Xu D. Fanconi anemia proteins participate in a break-induced-replication-like pathway to counter replication stress. Nat Struct Mol Biol. 2021 Jun;28(6):487-500. doi: 10.1038/s41594-021-00602-9. Epub 2021 Jun 10.PMID: 34117478
3. Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Masato Kanemaki T, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka Ke, Matsuo K, Saito M. K., Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency. Blood. 2021 Apr 15;137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.2020009111.PMID: 33512438
4. 牟安峰、平明日香、松尾恵太郎、高田 穰 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. 臨床血液 2021 年 62 巻 6 号 p. 547-553 Mu A, Hira A, Matsuo K, Takata M. [Aldehyde degradation deficiency (ADD) syndrome: discovery of a novel fanconi anemia-like inherited BMF syndrome due to combined ADH5/ALDH2 deficiency]. Rinsho Ketsueki. 2021;62(6):547-553. doi: 10.11406/rinketsu.62.547.PMID: 34219079
5. 牟安峰 高田穰「Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群：アルデヒド代謝酵素 ADH5/ALDH2 欠損による新規遺伝性再生不良性貧血」. 生化学 ミニレビュー 第 94 巻第 1 号、pp.122-127 (2022)
6. 牟安峰、高田 穰 解説「iPS 細胞を用いたファンconi貧血研究の新展開」. 血液内科 83(6):824-829, 2021

2. 著書 (Books)

なし

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 岡本裕介 1,3、牟安峰 1,2、望月綾子 1,2、勝木陽子 1,2、高折晃史 3、高田穰 SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. 第 16 回血液学若手研究者勉強会（麒麟塾）招待講演 2021 年 6 月 19 日オンラインイベント
2. Takata M. “SLFN11: a gene that links sensitivities to cancer chemotherapy and degradation of stalled replication forks.” Kyoto University-UCLA online seminar "New developments in Cancer Research" March, (invited lecture) March 23rd, 2022
3. Takata M. 第 12 回未来先端研究機構 国際シンポジウム “Genome Action” “Responses to replication stress and human disease mechanisms” Minoru Takata (invited, Keynote lecture). Gunma University Tojo Hall, March 1-2.

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Mori M, Okamoto Y, Saito M. K., Takata M. Discovery of a novel FA-like disorder Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) Syndrome caused by ADH5/ALDH2 mutations. Understanding and treating hematopoietic failure and malignant predisposition in Fanconi anemia. 2021 Fanconi anemia Research Fund Scientific Symposium. July 15th, virtual events.
2. 勝木 陽子¹, 安倍 昌子¹, Seon Young Park², 呉 文文³, 矢部 普正⁴, 矢部 みはる⁴, Haico van Attikum⁵, 中田 慎一郎^{6,7}, 太田 智彦³, Michael M. Seidman⁸, Yonghwan Kim², 高田 穰^(1 1 京大・院生命・附放生研・晩発効果, 2 淑明女子大・生物生命, 3 聖マリアンナ医科大・院医・応用分子腫瘍, 4 東海大・医・細胞移植, 5 ライデン大・メディカルセンター・人類遺伝, 6 阪大・院医・細胞応答制御, 7 阪大・高等共創研究院, 8 米国国立衛生研・国立老化研・分子細胞免疫)「DNA 複製ストレス寛容 (トレランス) の功罪-ゲノム不安定性と細胞の適応」オーガナイザー: 塩谷 文章 (国立がん研究センター研究所)、藤田 雅俊 (九州大学) 口演「RNF168 は複製依存的 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を制御する」日本分子生物学会第 44 回年会 ワークショップ 2021 年
3. 高田 穰¹, Alvi Erin¹, 小川 みのり¹, 勝木 陽子¹, 岡本 祐介¹, Canela Andres^{1,2}, 望月 綾子¹, 牟 安峰^(1 1 京大・院生命・放生研, 2 京大・白眉センター)「あなたの知らない SLFN11 の世界」オーガナイザー: 村井 純子 (慶應義塾大学) 高田 穰 (京都大学) 口演「SLFN11 と SLFN ファミリー機能の統一的理解を目指して」日本分子生物学会第 44 回年会 ワークショップ 2021 年
4. 牟 安峰¹, 平 明日香¹, 丹羽 明², 大澤 光次郎², 森 美奈子¹, 岡本 裕介¹, 齋藤 潤², 高田 穰^(1 1 京大・院生命・放生研, 2 京大・CiRA)「ゲノム安定性: その破綻を誘導する分子機構と破綻によりおこるゲノム異常」オーガナイザー: 中田 慎一郎 (大阪大学)、廣田 耕志 (東京都立大学)「新規遺伝性骨髄不全症アルデヒド分解不全(ADD)症候群の発見:代謝異常によって引き起こされるゲノム不安定性」日本分子生物学会第 44 回年会 ワークショップ 2021 年

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. Erin Alvi, Mochizuki A, Ogawa M, Katsuki Y, Okamoto Y, Mu A, Takata M ポスターセッション、[1P-0031] Stress-response activator SLFN11: is there a mouse homolog? 日本分子生物学会第 44 回年会 2021 年
2. 勝木 陽子¹、安倍 昌子²、高田 穰¹ (¹京都大学 大学院生命科学研究科 附属放射線生物研究センター、²京都大学 大学院医学研究科 医学研究支援センター 先端バイオメディシン解析技術室)「RNF168 は複製依存的 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を制御する」第 39 回染色体ワークショップ・第 20 回核ダイナミクス研究会 2021 年 12 月 21 日 (火) - 22 日 (水)

4. 受賞 (Awards)

なし

5. その他 (others)

なし

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

- Haitani T, Kobayashi M, Koyasu S, Akamatsu S, Suwa T, Onodera Y, Nam JM, Nguyen PTL, Menju T, Date H, Ogawa O, Harada H. Proteolysis of a histone acetyl reader, ATAD2, induces chemoresistance of cancer cells under severe hypoxia by inhibiting cell cycle progression in S phase. *Cancer Lett.* 2022 Mar. 528:76-84. 2022. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.028.
- Suwa T, Kobayashi M, Shirai Y, Nam JM, Tabuchi Y, Takeda N, Akamatsu S, Ogawa O, Mizowaki T, Hammond EM, Harada H. SPINK1 as a plasma marker for tumor hypoxia and a therapeutic target for radiosensitization. *JCI Insight.* 2021 Nov. 6:e148135. 2021. doi: 10.1172/jci.insight.148135.
- Miki K, Zhang ZD, Kaneko K, Kakiuchi Y, Kojima K, Enomoto A, Oe M, Nogita K, Murata Y, Harada H, Ohe K. Amphiphilic γ -cyclodextrin-fullerene complexes with photodynamic activity. *Mater Adv.* 2021 Oct. 3:312-317. 2022. doi: 10.1039/D1MA00743B
- Sakai M, Takahashi N, Ikeda H, Furutani Y, Higuchi S, Suzuki T, Dohmae N, Kobayashi S, Harada H, Kojima S, Matsuura T, Hattori A, Kakeya H. Design, synthesis, and target identification of new hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) inhibitors with 1-alkyl-1H-pyrazole-3-carboxamide moiety. *Bioorg Med Chem.* 2021 Sep. 46:116375. 2021. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116375.
- Miki K, Imaizumi N, Nogita K, Oe M, Mu H, Huo W, Harada H, Ohe K. MMP2-activatable photoacoustic tumor imaging probes based on Al- and Si-naphthalocyanines. *Bioorg Med Chem.* 2021 Aug. 46:116375. 2021. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.1c00266.
- Uba T, Matsuo Y, Sumi C, Shoji C, Nishi K, Kusunoki M, Harada H, Kimura H, Bono H, Hirota K. Polysulfide inhibits hypoxia-inducible factor activation in a mitochondria-dependent manner. *Mitochondrion.* 2021 Jul. 59:255-266. 2021. doi: 10.1016/j.mito.2021.06.007.
- Huo W, Miki K, Tokunaga D, Mu H, Oe M, Harada H, Ohe K. Dual-stimuli-responsive probes for detection of ovarian cancer cells and quantification of both pH and enzyme activity. *Bull Chem Soc Jpn.* 2021 Jun. 94:2068-2075. 2021. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20210168>.
- 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.* 2021 Jun. 10.3390/cancers13112813.
- Suwa T, Kobayashi M, Nam JM, Harada H. Tumor microenvironment and radioresistance. *Exp Mol Med (NPG).* 2021 Jun. 53:1029-1035. 2021. doi: 10.1038/s12276-021-00640-9.
- 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.* 2021 Apr. 81:1397-1410. doi: 10.1016/j.molcel.2021.02.025.

2. 著書 (Books)

- 諏訪 達也, 小林 稔, 白井 友香理, 南 ジンミン, 原田浩. 血漿蛋白質 SPINK1 を活用した悪性固形腫瘍内低酸素分画のモニタリングと放射線治療効果の増感. *放射線生物研究.* 57:1-15. 2022.

2. 南 ジンミン, 小野寺 康仁, 呉 秉修, 白土 博樹. 放射線により誘導される細胞内小胞輸送と分泌因子. *放射線生物研究*. 56:396-407. 2021.
3. 灰谷 崇夫, 小林 稔, 原田 浩. がん細胞の化学療法抵抗性を生み出す固形腫瘍内低酸素微小環境. *実験医学 (がん微小環境に 1 細胞レベルで挑む)* 39:160-166. 2021.

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 原田 浩. 酸素生物学と放射線腫瘍学の接点. 日本量子医科学会第 1 回学術総会, 2021 年 12 月 10 日
2. 原田 浩. 高線量放射線照射後の腫瘍内酸素環境の変化に基づく分割照射法の再考. 第 34 回日本放射線腫瘍学会. 2021 年 11 月 12 日~15 日
3. 原田 浩. HIF シグナルが加速する悪性固形腫瘍内の細胞社会ダイバーシティー. 第 94 回日本生化学学会. 2021 年 11 月 3 日~5 日
4. 原田 浩. 酸素とがん. 統合生命科学セミナー 旭丘高等学校・理科特別授業. 2021 年 10 月 22 日
5. 原田 浩. 低酸素バイオロジーの視点で見るハイパーサーミアによる放射線増感. 第 38 回日本ハイパーサーミア学会, 2021 年 9 月 3 日~4 日
6. 原田 浩. 低酸素バイオロジーで迫る「がんの悪性形質と治療抵抗性」. リプロセル・学術講演会. 2021 年 4 月 22 日

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Christalle C.T. Chow, Minoru Kobayashi, Hiroshi Harada. A novel mode of HIF-1-mediated gene regulation: hypoxia-dependent splicing. 文科省科研費 新学術領域研究「細胞ダイバース」第 4 回若手ワークショップ. 2022 年 1 月 26 日
2. 諏訪 達也, 小林 稔, 原田 浩. 分泌タンパク質 SPINK1 を活用した腫瘍内酸素のモニタリングと放射線増感. 低酸素研究会 2021. 2021 年 9 月 4 日

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. Peter Wai Tik Lee, Tatsuya Suwa, Minoru Kobayashi, Jin-Min Nam, Hiroshi Harada. 腫瘍内の多様な酸素環境 (低酸素環境) による ARHGAP45/HMHA1 の発現及びがんの悪性化. 文科省科研費 新学術領域研究「細胞ダイバース」第 4 回若手ワークショップ. 2022 年 1 月 27 日
2. 神邊 剛生, 子安 翔, 小林 稔, 南 ジンミン, 原田 浩. 腫瘍内低酸素微小環境の克服に対するがん抑制遺伝子 p53 の関与の検討. 文科省科研費 新学術領域研究「細胞ダイバース」第 4 回若手ワークショップ. 2022 年 1 月 27 日
3. 高橋 樹, 小林 稔, 柴田 淳史, 原田 浩. 腫瘍内低酸素微小環境におけるゲノム不安定性とヘテロ不均一性の誘導機構の解析. 文科省科研費 新学術領域研究「細胞ダイバース」第 4 回若手ワークショップ. 2022 年 1 月 27 日

4. 受賞 (Awards)

1. 南 ジンミン. 放射線影響研究奨励賞. (公財) 放射線影響協会. 2022 年 2 月

2. 諏訪 達也. YIA 最優秀賞. 低酸素研究会 2021. 2021 年 9 月 4 日

5. その他 (others)

なし

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

1. Yamamoto I, *Nakaoka H, Takikawa M, Tashiro S, Kanoh J, *Miyoshi T, *Ishikawa F. Fission yeast Stn1 maintains stability of repetitive DNA at subtelomere and ribosomal DNA regions. *Nucleic Acids Res.* 2021 Oct 11;49(18):10465-10476. DOI: 10.1093/nar/gkab767.
<https://academic.oup.com/nar/article/49/18/10465/6370253?login=true>

2. 著書 (Books)

1. 石川正真, *石川冬木, 南野 徹 (監修) 生物の寿命延長 老化・長寿命の基盤研究最前線. エヌ・ティー・エス. 第2節 103-115 頁. 2022.

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 石川 冬木. 腫瘍細胞の生体内環境適応. 第80回日本癌学会学術総会. 2021年10月1日.
2. 石川 冬木. 真核生物染色体末端テロメアの機能解明 Elucidating the biological role of telomeres. 日本遺伝学会第93回大会. オンライン. 2021年9月10日.
3. 石川 冬木. 常に環境変動する自然界での細胞応答の理解をめざして Understanding how cells respond to ever-changing "real world". 第22回生命科学研究科シンポジウム. 2021年7月2日.
4. 三好 知一郎. Multilayered host mechanisms that control human LINE-1 retrotransposition. 第44回日本分子生物学会年会. オンライン. 2021年12月3日.
5. 三好 知一郎. 宿主因子による転移因子 LINE-1 の転移制御機構. 第93回日本遺伝学会 オンライン. 2021年9月9日.
6. 三好 知一郎. 宿主因子によるヒト LINE-1 の制御メカニズム. 第5回転移因子研究会「転移因子と宿主の相互作用による生命機能と進化」 オンライン. 2021年8月26日.
7. Nakaoka H. Adaptive responses to chronic low-glucose environment in fission yeast. 日本農芸化学会 2022年度大会. On-line. Mar. 3. 2022.
8. Nakaoka H. Responses towards chronic starvation in fission yeast. 「細胞を創る」研究会 14.0. On-line. Nov. 5. 2021.

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. Ahmad Luqman Abdul Fatah, Watanabe Y, Ishikawa F, Johan V. Moran, and Miyoshi T. The interferon-stimulated gene protein HELZ2 inhibits human LINE-1 retrotransposition. Genetics Society of AustralAsia 2021 Online Conference (Australia: On-line). 2021年10月6日.

3. 3. ポスター発表 (Poster Presentations)

1. Ahmad Luqman Abdul Fatah, Watanabe Y, Ishikawa F, and Miyoshi T. The interferon-stimulated gene protein HELZ2 inhibits human LINE-1 retrotransposition. EMBL Symposium: The Mobile Genome: Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements (Heidelberg, Germany: On-line). 2021年8月29日~9月1日.

2. Ahmad Luqman Abdul Fatah, Watanabe Y, Ishikawa F, Johan V. Moran, and Miyoshi T. Interferon-stimulated genes regulate human LINE-1 retrotransposition. The Mobile DNA Conference: Evolution, Diversity, and Impact, FASEB Science Research Conference (USA: On-line). 2021 年 6 月 8 日~6 月 9 日.
3. Sugino K, Makino T, Watanabe Y, Ishikawa F, John V. Moran, Miyoshi T. Molecular interplay between mitochondrial and nuclear single-stranded DNA-binding proteins facilitate human LINE-1 retrotransposition. The Mobile DNA Conference: Evolution, Diversity, and Impact, FASEB Science Research Conference (USA: On-line). 2021 年 6 月 8 日~6 月 9 日.

4. 受賞 (Awards)

1. 石川 冬木. 日本遺伝学会木原賞. 真核生物染色体末端テロメアの機能解明. 2021 年 9 月 10 日.

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)

なし

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

核酸修復研究部門（客員部門）

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

1. Onji, Hiroshi, and Junko Murai. "Reconsidering the mechanisms of action of PARP inhibitors based on clinical outcomes." *Cancer Science* (2022).
2. Taniyama, Daiki, Junko Murai, Tsuyoshi Takashima, Tetsutaro Hayashi, Kazuhiro Sentani, Naoya Sakamoto, and Wataru Yasui. "Prognostic impact of SLFN11 in bladder cancer patients treated with DNA-damaging agent." In *CANCER SCIENCE*, vol. 113, pp. 1714-1714. 111. 2022.
3. Murai, Y., Jo, U., Murai, J., Fukuda, S., Takebe, N., & Pommier, Y. (2021). Schlafen 11 expression in human acute leukemia cells with gain-of-function mutations in the interferon-JAK signaling pathway. *Isience*, 24(10), 103173.

2. 著書 (Books)

なし

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）PARP 阻害剤の作用機序～BRCA 変異とプラチナ交差感受性～ JOHBOC 第 1 回学術総会・シンポジウム・2021 年 5 月・オンライン

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentations)

1. 村井純子 がん治療に直結する最新複製制御機構 第 94 回日本生化学会・シンポジウム・2021 年 11 月・オンライン
2. 村井純子 SLFN11 enhances chromatin accessibility in response to DNA-targeting anti-cancer agents 第 80 回日本癌学会学術総会・シンポジウム・2021 年 9 月・ハイブリッド

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. Yasuhara T[#], Kato R[#], Yamauchi M, Uchihara Y, Zou L, Miyagawa K^{*}, Shibata A^{*}. RAP80 suppresses the vulnerability of R-loops during DNA double-strand break repair. *Cell Reports*, 38, 110335, 2022 DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110335
2. Kumazawa T, Mori Y, Sato H, Permata TBM, Uchihara Y, Noda SE, Okada K, Kakoti S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Gondhowiardjo S, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Expression of non-homologous end joining factor, Ku80, is negatively correlated with PD-L1 expression in cancer cells after X-ray irradiation. *Oncology Letters*, 23(1):29, 2022 DOI: 10.3892/ol.2021.13147
3. Nachankar A, Oike T, Hanaoka H, Kanai A, Sato H, Yoshida Y, Obinata H, Sakai M, Osu N, Hirota Y, Takahashi A, Shibata A, Ohno T. Cu-ATSM Predicts Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy Associated with Cellular Antioxidant Capacity. *Cancers*, 13(24), 6159, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13246159>
4. Takatsuka H, Shibata A, Umeda M. Genome Maintenance Mechanisms at the Chromatin Level. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10384, 2021. DOI: 10.3390/ijms221910384
5. Shibata A^{*}, Jeggo PA. ATM's Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks. *Genes*, 12(9), 1370, 2021. DOI: 10.3390/genes12091370 IF: 3.868
6. Kot P, Yasuhara T, Shibata A, Hirakawa M, Abe Y, Yamauchi M, Matsuda N. Mechanism of chromosome rearrangement arising from single-strand breaks. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 572:191-196, 2021. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.001
7. Permata TBM, Sato H, Gu W, Kakoti S, Uchihara Y, Yoshimatsu Y, Sato I, Kato R, Yamauchi M, Suzuki K, Oike T, Tsushima Y, Gondhowiardjo S, Ohno T, Yasuhara T, Shibata A^{*}. High linear energy transfer carbon-ion irradiation upregulates PD-L1 expression more significantly than X-rays in human osteosarcoma U2OS cells. *Journal of Radiation Research*, 62(5):773-781, 2021. DOI: 10.1093/jrr/rrab050.
8. Uchihara Y, Permata TBM, Sato H, Shibata A^{*}. Modulation of immune responses by DNA damage signaling. *DNA Repair*, 104:103135, 2021. DOI: 10.1016/j.dnarep.2021.103135.
9. Mori Y, Sato H, Kumazawa T, Permata TBM, Yoshimoto Y, Murata K, Noda SE, Kaminuma T, Ando K, Oike T, Okonogi N, Okada K, Kakoti S, Suzuki K, Ikota H, Yokoo H, Nakano T, Ohno T, Shibata A. Analysis of radiotherapy-induced alteration of CD8⁺ T cells and PD-L1 expression in patients with uterine cervical squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*, Jun;21(6):446, 2021. DOI: 10.3892/ol.2021.12707.

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. Vol.77 No.6, 2022

3. 学会発表

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. Shibata A. Immune responses regulated by DNA damage signaling, 12th International Symposium Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR), Hybrid conference, 2022 年 3 月 2-3 日

2. 柴田淳史. 放射線の細胞への影響. 日本放射線腫瘍学会 第 12 回放射線生物学セミナー. On-line. 2022 年 2 月 12 日.
3. Shibata A. Radiation-induced DNA damage and repair: a look into carbon-ion dependent Clustered DNA Double Strand Breaks International Training Course on Carbon Ion Radiotherapy 2021、On-line. 2021 年 11 月 29 日～12 月 12 日
4. 柴田淳史. 放射線照射が誘発する免疫応答の分子機構からみた放射線免疫治療併用の可能性. 第 62 回日本肺癌学会学術集会 2021 年 11 月 26～28 日
5. 柴田淳史. 修復：線量によって変化する DNA 修復機構. 日本放射線腫瘍学会第 34 回学術大会. On-line. 2021 年 11 月 12～14 日
6. 柴田淳史. 正確な DNA 修復へと導く DNA 二本鎖切断修復経路の決定メカニズム. 第 94 回日本生化学会大会. 2021 年 11 月 3～5 日
7. 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活性化の分子メカニズム. 第 59 回日本癌治療学会学術集会. 2021 年 10 月 21～23 日
8. 柴田淳史. 放射線分子生物学の知見をどのようにして私たちの健康に役立てるのか？留学のすすめ「留学のための準備～留学資金はどうすればいいのか？～」日本放射線影響学会 第 64 回大会・シンポジウム. On-line. 2021 年 9 月 22～24 日
9. 柴田淳史. 放射線照射により惹起される免疫応答系リガンドの発現制御機構. 第 49 回放射線による制癌シンポジウム. On-line. 2021 年 6 月 4～5 日

3. 2. 一般口頭発表 (Oral Presentation)

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 損傷が惹起する HLA クラス I の抗原提示の分子機構. 日本薬学会第 142 年会. 2022 年 3 月 25 日～28 日
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. 放射線照射により促進される HLA クラス I の抗原提示の分子機構. 第 64 回日本放射線影響学会. 2021 年 9 月 22 日～24 日

3. 3. ポスター発表 (Poster 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 損傷が惹起するナンセンス変異依存 mRNA 分解機構を介した抗原産生および HLA クラス I の提示. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021 年 12 月 1 日～3 日

4. 受賞 (Awards)

1. 第 64 回日本放射線影響学会 口頭発表演題優秀賞

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. Yoko Katsuki, Masako Abe, Seon Young Park, Wenwen Wu, Hiromasa Yabe, Miharuru Yabe, Haico van Attikum, Shinichiro Nakada, Tomohiko Ohta, Michael M. Seidman, Yonghwan Kim, and Minoru Takata RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. Cell Rep. 2021 Oct 26;37(4):109879.doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879.

2. 著書 (Books)

なし

3. 学会発表

なし

3. 1. 招待講演 (Invited Talks)

1. 中田慎一郎 富田亜希子 ニックが起こすゲノム変異の解析とゲノム編集への応用、日本分子生物学会 2021/12/3.
2. 中田慎一郎 DNA1 本鎖切断（ニック）が誘導する相同染色体間組換えを利用した遺伝子修正、2022/3/19

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)

特許申請

- | | | | | |
|----|------|------------|--------------------|------------|
| 1. | （秘匿） | 国立大学法人大阪大学 | 特願 2021-210431 | 2021.12.24 |
| 2. | （秘匿） | 国立大学法人大阪大学 | 特願 2021-161312 | 2021.9.30 |
| 3. | （秘匿） | 国立大学法人大阪大学 | US 17/294165（米国） | 2021.5.14 |
| 4. | （秘匿） | 国立大学法人大阪大学 | EP 19885454.9（欧州） | 2021.6.1 |
| 5. | （秘匿） | 国立大学法人大阪大学 | 201980075266.3（中国） | 2021.5.14 |

