

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25241012

研究課題名(和文)ゲノム損傷応答系の不全による変異誘発と発がんに関する研究

研究課題名(英文)Oxidative stress-induced mutagenesis and carcinogenesis in DNA repair-deficient mice

研究代表者

續 輝久 (TSUZUKI, Teruhisa)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：40155429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,800,000円

研究成果の概要(和文)：(1)酸化ストレス誘発発がん過程において共通に変異する遺伝子(群)やそれらの変異を明らかにする目的で、Mutyh遺伝子欠損マウス等に酸化ストレスで誘発された小腸がんのゲノムワイドな変異解析を行い、独立のがん組織で共通に認められる遺伝子変異の探索を行った。3例の独立の腫瘍でアミノ酸置換変異が検出された遺伝子はそれぞれ105、100、67例で、6遺伝子は3つの腫瘍全てに、9遺伝子は3の腫瘍のうち2つで共通していた。

(2)ジーントラップ法により構築した変異体ライブラリーからゲノム損傷誘発細胞死に関与する遺伝因子の網羅的探索を進め、新規アポトーシス誘導因子としてMAPO1とHMGAを同定した。

研究成果の概要(英文)：In order to identify the gene(s) commonly mutated during the process of oxidative stress-induced carcinogenesis, we performed genome-wide mutational analysis of the small intestinal tumors induced by oxidative stress in Mutyh gene deficient mice. We searched the commonly mutated gene(s) found in independent tumor tissues. Among three independent tumors, mutations resulting in amino acid substitution were detected in 105, 100, and 67 cases, respectively, with 6 genes in all 3 tumors, 9 genes in 2 of 3 tumors in common.

We also performed retrovirus-mediated gene-trap mutagenesis and isolated several clones exhibiting an increased resistance to the killing effect of DNA-damaging agents. By the analyses of the clones, we identified Mapo1 and Hmga as new genes involved in the induction of apoptosis triggered by DNA damage.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：発がん 酸化ストレス 突然変異 細胞死 DNA損傷

## 1. 研究開始当初の背景

細胞ががん化する過程では、様々ながん細胞特有な細胞機能の喪失・獲得が起こる。すなわち、細胞のがん化過程では、①増殖シグナルの維持、②増殖抑制の回避、③細胞死に対する抵抗性、④無限増殖能の獲得、⑤血管新生の促進、⑥浸潤・転移能の獲得等の細胞機能の獲得を伴っていることが知られている (Hanahan, D. & Weinberg, R. A., 2011)。

突然変異原性を示す物質の多くが発がん物質であることや、がん細胞ではがん原遺伝子・がん抑制遺伝子に突然変異が検出されることから、がん細胞におけるこれらの細胞機能の喪失・獲得は、それらの細胞機能を司る遺伝子(群)の突然変異によってもたらされると考えられている。

酸素を含む大気中で生活している生物の体内では通常の代謝活動によって種々の活性酸素種が生じ、それらは DNA やヌクレオチドを酸化する。様々な酸化 DNA 損傷の中で、グアニン塩基の酸化体 8-オキシグアニン(8-oxoG)はシトシンと同程度にアデニンとも対合できるので突然変異の原因となる。この 8-oxoG によるゲノム不安定性に対処するために生物は種々の酵素系を持っている。ヒト・マウスでは、OGG1 と MUTYH が DNA 中の 8-oxoG に起因する突然変異を抑制し、MTH1 がヌクレオチドプール中に生じた 8-oxo-dGTP を分解することで、DNA 複製の際に 8-oxoG が DNA へ取り込まれるのを防いでいる。我々はこれらの酵素群の遺伝子欠損マウス系統を樹立して、① MTH1 が DNA 中の傷害防止・発がんの抑制に重要である (Tsuzuki, T. *et al.*, 2001) こと、さらに 2 重欠損マウスの解析によりミスマッチ修復系が酸化 DNA 損傷処理に関与している (Egashira, A. *et al.*, 2002) こと、② OGG1 が酸素ストレスによる突然変異と肺がんの発生を抑制し (Sakumi, K. *et al.*, 2003)、③ *Ogg1* 遺伝子欠損マウスにおける肺腫瘍の解析から MTH1 が酸化ストレス誘導細胞死に関与していること (Sakumi, K. *et al.*, 2003)、さらに④ MUTYH が酸化ストレスによる突然変異と消化管

がんの発生を効率よく抑制していること (Sakamoto, K. *et al.*, 2007) を明らかにした。また *MutYh* 遺伝子欠損マウスを用いて、食品添加物である臭素酸カリウム (KBrO<sub>3</sub>) の飲水投与により、短期間で腸管における発がんを誘導できる実験系を確立した (Sakamoto, K. *et al.*, 2007)。

## 2. 研究の目的

細胞のがん化過程では、様々ながん細胞特有な細胞機能の喪失・獲得が起こるが、これら細胞機能の変化に関与する普遍的な遺伝子(群)の変異の同定は、発がん予防やがんの新規治療法の研究に重要な基盤を与える。本研究では (1) 酸化ストレスを負荷することでマウス同一個体の小腸に比較的短期間で多数の上皮がんを誘発させる実験系を用い、誘発された多数のがん組織のゲノムワイドな突然変異解析を行い、独立のがん組織で共通に認められる遺伝子変異を探索することにより、酸化ストレス誘発発がん過程において普遍的に変異する遺伝子(群)や変異を明らかにすることを目指した。また、(2) 酸化ストレスによる発がんの抑制に大きく寄与していると考えられる細胞死を誘導する分子機構に関わる因子について、網羅的に同定するために、遺伝学的手法(挿入型突然変異体の単離)を用いてそれらの因子の分離・同定を行い、酸化ストレスに応答して能動的に誘導される細胞死に関わる系の解明を試みた。

## 3. 研究の方法

### (1) 酸化ストレス誘発小腸がんのゲノムワイド変異解析

これまでに酸化損傷塩基の修復に関連する 4 種類の遺伝子 (*Ogg1*, *Mth1*, *MutYh*, *Msh2*) および *Trp53* 遺伝子を欠損した同一の遺伝背景のマウスを樹立し、同一個体の小腸に多数の上皮性腫瘍を誘発させる実験系を開発してきた。これらのマウス系統を用いて酸化ストレス誘発小腸発がん実験を行うと、それぞれ高発がん性を示すものの、欠損している遺伝子によりその発が

ん感受性が大きく異なる。これらのマウスのがん細胞では、がん化特有の細胞機能の獲得・喪失を伴っているはずである。発がん過程で生じる遺伝子変異とがん化特有の細胞機能の相関を明らかにする目的で、各遺伝子欠損マウスで酸化ストレスにより誘発される小腸腫瘍における遺伝子変異解析を行うための試料を得るために、野生型および各遺伝子欠損マウス各5匹に0.15%KBrO<sub>3</sub> 溶液を16週間飲水投与し、酸化ストレス誘発小腸発がん実験を行った。また、既に得られているがん組織を用いて Comparative Genomic Hybridization (CGH) 解析による染色体不安定性についての解析、並びに次世代シーケンサーを用いたゲノム解析(エクソーム解析)を行った。

#### (2) 酸化ストレス抵抗性変異体の分離

酸化ストレス誘発細胞死に関わる遺伝因子を網羅的に同定するために、レトロウイルスベクターを用いた突然変異体の分離を行った。使用するベクターは、LTRの間に選択マーカーとしてプロモーターを欠いたハイグロマイシン抵抗性遺伝子を持つジエントラップ型を用いた。ハイグロマイシン抵抗性遺伝子(Hyg<sup>R</sup>)の上流にはスプライス・アクセプター部位(SA)とリボソーム・リエンター配列(IRES)を有し、遺伝子内に挿入された場合にはどの領域でも、選択マーカーが発現するように作製されている。このレトロウイルスベクターを用いた手法に加えて、DECIPHER レンチウイルス shRNA ライブラリーを用いた遺伝子発現抑制細胞の分離法の検討を行った。得られた遺伝子変異体細胞ライブラリー、あるいは遺伝子発現抑制細胞ライブラリーを酸化剤であるKBrO<sub>3</sub>を含む培地で培養し、酸化ストレス抵抗性細胞の単離を行い、単離した細胞のKBrO<sub>3</sub>感受性をコロニー形成法により厳密に検討した。また、アルキル化DNA損傷に応答して細胞死に関わる因子として既に同定したものの中に、酸化DNA損傷に応答して同様に細胞死に関わるものが含まれていないかを並行して解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 酸化ストレス誘発小腸がんのゲノムワイド変異解析

酸化ストレス誘発がん過程において普遍的に変異する遺伝子(群)や変異を明らかにするために、特に発がん感受性の高い *Mutyh*、*Msh2* および *Trp53* 遺伝子欠損マウスの小腸腫瘍および小腸組織を用いて、マイクロアレイ解析による遺伝子発現解析を行うとともに、CGH 解析と次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行った。*Mutyh* 遺伝子欠損マウス2個体から小腸に発生した腫瘍3例と対照となる正常組織として同一個体の心臓からゲノムDNAを抽出し、全エクソーム解析を行った。また、同様に酸化ストレスを負荷した *Trp53* 遺伝子欠損マウス1個体から小腸に発生した腫瘍1例と小腸正常組織の全エクソーム解析を行った。全てのサンプルで平均スループット深度は100以上、×10カバレッジは92%以上、マップ可能リードは99%以上であり、シーケンスおよびマッピングは良好な条件で行われた。

腫瘍特異的変異のスペクトルを解析したところ、*Mutyh* 遺伝子欠損マウスではG:CからT:Aへの変異が30%以上含まれおり、各個体間で共通に持つ変異(B6マウス系統が持つ多型)の中で同変異が占める割合は約8%であったことから、このマウスの組織に生じた体細胞突然変異に特徴的であると考えられた。3つの腫瘍でそれぞれ105、100、67遺伝子にアミノ酸置換変異が検出され、6遺伝子は3つの腫瘍全てに、9遺伝子は3つの腫瘍のうち2つで共通していた。大腸がんのドライバー遺伝子として知られているβカテニンをコードする *Cttnb1* 遺伝子のエクソン3に非同義置換33S>Y(17207C>A)、37S>Y(17219C>A)が検出された。この結果は先に我々が行った同系統のマウスを用いた腫瘍のがん関連遺伝子の変異解析の結果とよく一致する。また、*Trp53* 遺伝子欠損マウスの

腫瘍特異的変異の中には、*Apc*、*Xrcc5* (Ku80)、*Lig1* 遺伝子等が含まれていた。今回の解析で共通に変異が見つかった遺伝子の中には、染色体安定性に関与するものが複数あり、今後これらの遺伝子変異の発がんへの関与について詳細な解析を行う必要がある。現在、*Msh2* 遺伝子欠損マウスの腫瘍についての解析を進めている。

一方、*Mutvh* 遺伝子欠損マウスに発生した腫瘍ゲノムでのコピー数多型や欠失/挿入等につき、全ゲノムを対象に網羅的に検出するために、小腸の腫瘍と正常組織の DNA を用いてアレイCGHを行った。一つの腫瘍につき10サイト程度でコピー数の変動を示す結果が得られ、少なくとも3キロ塩基対以上に及ぶ染色体領域のコピー数の変動が検出された。コピー数の減少と増加は、ほぼ同程度であった。コピー数の減少を示すサイト中にはヒトの大腸がんで高頻度に欠失が認められる *Dcc* 遺伝子や、二重鎖切断修復に関与し家族性乳がんとの関連が知られている *Rad50* 遺伝子を含む領域が含まれており、腫瘍組織特異的にこれらの領域が欠失したと考えられ、将来的にヒト大腸がん細胞の進行過程のモデル系としても利用できることが示唆された。

## (2) 酸化ストレス抵抗性変異体の分離

酸化ストレス誘発細胞死に関わる遺伝因子を網羅的に同定するために、レトロウイルスベクターを用いた突然変異体の分離を行った。また、以前に分離したアルキル化剤抵抗性を示す変異体細胞株の酸化ストレス抵抗性について詳細な検討を行った。その中の1つ *Mapo1* 遺伝子欠損変異株はアルキル化剤に対して抵抗性を示すとともに、酸化ストレスを誘発する  $H_2O_2$  処理に対しても抵抗性を示した。このことは *MAPO1* が酸化ストレスに応答した細胞死に関与することを示唆している。*MAPO1* はヒトから線虫まで種を超えて高度に保存されたタンパク質で細胞質に局在する。免疫沈降法およびイムノブロット法により解析したところ、*MAPO1* は発がん

抑制因子の一つである *FLCN* と細胞内のエネルギー感知キナーゼである *AMPK* と相互作用すること、そして、そのタンパク質レベルが細胞死の誘導時に安定化することを明らかにした (Sano, S. *et al.*, 2013)。阻害剤 *MG132* を用いた実験により、*MAPO1* タンパク質の安定性にはプロテアソームに依存したタンパク分解系が深く関わっていることを示し、その分解には、 $\beta$ -TRCP と *CK1* に依存したユビキチン/プロテアソーム系が関与していることも明らかにした (Nagashima, K. *et al.*, 2016)。

ジーントラップ法によるスクリーニングを展開することで *Mapo1* 以外にも *Hmga* 遺伝子を新規の細胞死誘導因子として同定している (Fujikane, R. *et al.*, 2016)。*HMGA* は非ヒストンのクロマチン結合タンパク質で、*HMGA1* と *HMGA2* からなるファミリーを構成している。*HMGA1* と *HMGA2* 遺伝子に対する siRNA を導入したところ、*HMGA1* あるいは *HMGA2* 遺伝子のノックダウン細胞はコントロール細胞に比べてアルキル化剤処理に対して抵抗性を示し、カスパーゼ9の活性化が有意に低下していた。また、DNA 損傷応答シグナリングにかかわる *ATR/CHK1* のリン酸化の低下が観察された。現在、*CRISPR/Cas9* の手法により構築した *HMGA* 欠損細胞を用いて、酸化ストレスに応答した細胞死における機能の解析を進めている。

## <引用文献>

1. Hanahan, D. & Weinberg, R. A., *Cell*, 144, 646-674, 2011
2. Tsuzuki, T. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 11456-11461, 2001
3. Egashira, A. *et al.*, *DNA Repair*, 1, 881-893, 2002
4. Sakumi, K. *et al.*, *Cancer Res.*, 63, 902-905, 2003
5. Sakamoto, K. *et al.*, *Cancer Res.*, 67, 6599-6604, 2007
6. Sano, S. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 430, 810-815, 2013
7. Nagashima, K. *et al.*, *Oncotarget*, 8, 9947-9960, 2016
8. Fujikane, R. *et al.*, *Sci. Rep.*, 6, 31714, 2016

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

1. Fujikane, R., Komori, K., Sekiguchi, M., Hidaka, M.: Function of high-mobility group A proteins in the DNA damage signaling for the induction of apoptosis. *Scientific Reports*, 6, 31714; DOI: 10.1038/srep31714 (2016). [査読有]
2. Nagashima, K., Fukushima, H., Shimizu, K., Hidaka, M., Hasumi, H., Ikebe, T., Fukumoto, S., Okabe, K., Inuzuka, H.: Nutrient-induced FNIP degradation by SCF  $\beta$ -TRCP regulates FLCN complex localization and promotes renal cancer progression, *Oncotarget*, 8, 9947-9960; DOI: 10.18632/oncotarget.14221 (2016). [査読有]
3. Evans, M. D., Misty, V., Singh, R., Gackowski, D., Różalski, R., Siomek, A., Phillips, D. H., Zuo, J., Mullenders, L., Pines, A., Nakabeppu, Y., Sakumi, K., Sekiguchi, M., Tsuzuki, T., Bignami, M., Farmer, P. B., Oliński, R., Cooke, M. S.: Nucleotide excision repair of oxidised genomic DNA is not a source of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine. *Free Radic. Biol. Med.*, 99, 385-391; DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.018 (2016). [査読有]
4. Isoda, T., Nakatsu, Y., Yamauchi, K., Piao, J., Yao, T., Honda, H., Nakabeppu, Y., Tsuzuki, T.: Abnormality in Wnt signaling is causatively associated with oxidative stress-induced intestinal tumorigenesis in MUTYH-null mice, *Int. J. Biol. Sci.*, 10 (8), 940-947; DOI: 10.7150/ijbs.9241 (2014). [査読有]
5. Ohno, M., Sakumi, K., Fukumura, R., Furuichi, M., Iwasaki, Y., Hokama, M., Ikemura, T., Tsuzuki, T., Gondo, Y., Nakabeppu, Y.: 8-Oxoguanine causes spontaneous *de novo* germline mutations in mice, *Scientific Reports*, 4:4689 DOI: 10.1038/srep04689 (2014). [査読有]
6. Piao, J., Nakatsu, Y., Ohno, M., Taguchi, K., Tsuzuki, T.: Mismatch repair deficient mice show susceptibility to oxidative stress-induced intestinal carcinogenesis, *Int. J. Biol. Sci.*, 10, 73-79; DOI: 10.7150/ijbs.5750 (2014). [査読有]
7. Sano, S., Sakagami, R., Sekiguchi, M., Hidaka, M.: Stabilization of MAPO1 by specific binding with folliculin and AMP-activated protein kinase in O<sup>6</sup>-methylguanine-induced apoptosis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 430, 810-815; DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.11.064 (2013). [査読有]

[学会発表] (計 74 件)

1. Mutyh 欠損マウスにおける酸化ストレスによる消化管腫瘍発生頻度上昇と特異的体細胞変異シグニチャーの解析, 鷹野典子, 大野みずき, 中津可道, 中別府雄作, 續輝久, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜 [2016 年 12 月 2 日]
2. ミスマッチ修復依存のアポトーシス誘導に関わるクロマチンリモデラーの機能, 武石幸容, 藤兼亮輔, 高橋達郎, 関口睦夫, 日高真純, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜 [2016 年 12 月 1 日]
3. Development of assay systems to characterize the variants of mismatch repair factor MSH2 found in Lynch syndrome, Hayashida, G., Nakatsu, Y., Hidaka, K., Fujikane, R., Hidaka, M., Tsurimoto, T., Tsuzuki, T., The 10th International 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium, Matsue [2016 年 11 月 14 日]
4. Function of high-mobility group A proteins in DNA damage signaling for the induction of apoptosis triggered by O<sup>6</sup>-methylguanine, Fujikane, R., Komori, K., Sekiguchi, M., Hidaka, M., The 10th International 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium, Matsue [2016 年 11 月 14 日]
5. Characterization of mismatch repair factor MSH2 variants found in Lynch syndrome, 林田元気, 中津可道, 日高京子, 藤兼亮輔, 日高真純, 釣本敏樹, 續輝久, 日本放射線影響学会第 59 回大会, 広島 [2016 年 10 月 27 日]
6. 酸化ストレスによる消化管腫瘍発生頻度上昇と特異的体細胞変異シグニチャー: Mutyh 欠損マウスを用いた解析, 大野みずき, 鷹野典子, 中津可道, 中別府雄作, 續輝久, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜 [2016 年 10 月 7 日]
7. A novel function of HMGA family proteins in the induction of apoptosis triggered by O<sup>6</sup>-methylguanine in DNA, Fujikane, R., Takeishi, Y., Sekiguchi, M., Hidaka, M., 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜 [2016 年 10 月 6 日]
8. ミスマッチ修復に依存したアポトーシス誘導に関わるクロマチン動態の解析, 武石幸容, 藤兼亮輔, 関口睦夫, 日高真純, 第 38 回日本分子生物学会年会, 神戸 [2015 年 12 月 1 日]
9. MUTYH 欠損マウスを用いた酸化ストレス誘発消化管がんと体細胞突然変異の解析, 鷹野典子, 大野みずき, 佐々木史子, 中別府雄作, 日高京子, 中津可道, 續輝久, 日本環境変異原学会第 44 回大会, 福岡 [2015 年 11 月 27 日]
10. 酸化ストレス誘発消化管発がん突然変異の抑制における MUTYH の役割, 大野みずき, 鷹野典子, 中津可道, 中別府雄作, 續輝久, 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋

- 屋 [2015年10月8日]
11. 酸化ストレス誘発消化管がん:DNA 修復遺伝子欠損マウスからの学び, 續輝久, 第42回日本毒性学会学術年会; シンポジウム実験発がん研究の新基軸(故きを温ねて新しきを知る), 金沢 [2015年7月1日] 招待講演
  12. Oxidative stress-induced tumorigenesis: Lesson from the experiments with DNA repair-deficient mice, Tsuzuki, T., Ohno, M., Takano, N., Taguchi, K., Nakabeppu, Y., Nakatsu, Y., 15<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research; Advances in Understanding the Biological Consequences by Environmental Stressors, Kyoto [2015年5月26日]
  13. Oxidative stress-induced intestinal tumors in *Mutylh*-deficient mice treated with low doses of potassium bromate, Tsuzuki, T., Ohno, M., Takano, N., Taguchi, K., Nakabeppu, Y., Aoki, Y., Nohmi, T., Nakatsu, Y., 4<sup>th</sup> Asian Conference on Environmental Mutagen, Kolkata, India [2014年12月10日](招待)
  14. *Mutylh* 遺伝子欠損マウスを用いた酸化ストレス誘発消化管がんの解析, 大野みずき, 鷹野典子, 佐々木史子, 田口健一, 中別府雄作, 青木康展, 能美健彦, 中津可道, 續輝久, 日本環境変異原学会第43回大会, 東京 [2014年12月5日]
  15. *Mutylh* 遺伝子欠損マウスにおける酸化ストレス誘発突然変異の解析, 鷹野典子, 大野みずき, 稲葉洋平, 志村勉, 櫻田尚樹, 中別府雄作, 中津可道, 續輝久, 日本環境変異原学会第43回大会, 東京 [2014年12月5日]
  16. ミスマッチ修復タンパク質依存のアポトーシス誘導における HMG2 の機能, 藤兼亮輔, 関口睦夫, 日高真純, 第37回日本分子生物学会年会, 横浜 [2014年11月25日]
  17. 低用量臭素酸カリウムの飲水投与により *Mutylh* 遺伝子欠損マウスの消化管で誘発された突然変異並びに発がんの解析, 大野みずき, 鷹野典子, 中津可道, 中別府雄作, 續輝久, 第73回日本癌学会学術総会, 横浜 [2014年9月27日]
  18. 酸化DNA損傷と消化管がん, 大野みずき, 中津可道, 中別府雄作, 續輝久, 第36回日本分子生物学会年会, 神戸 [2013年12月5日]
  19. Oxidative stress-induced tumorigenesis in the small intestines of *Mutylh*-deficient mice: the effect of low-level exposure to KBrO<sub>3</sub>, Tsuzuki, T., 11<sup>th</sup> International Conference on Environmental Mutagens, Symposium: Mechanism underlying threshold for genotoxic carcinogenesis, Bourbon Cataratas Convention & Spa Resort - Foz do Iguassu, Brazil [2013年11月6日]
  20. Oxidative stress-induced tumorigenesis in the small intestine of *Mutylh*-deficient mice: the effect of low-level exposure to KBrO<sub>3</sub>, Tsuzuki, T., Ohno, M., Nakabeppu, Y., Nakatsu, Y., 第72回日本癌学会学術総会 - Symposium 21: Biological Effects of Ionizing Radiation and Genotoxic Chemotherapeutic Agents, 横浜 [2013年10月5日]
- [図書] (計2件)
1. Nohmi, T., Tsuzuki, T.: Possible mechanisms underlining genotoxic thresholds: DNA repair and translesion DNA synthesis (Chapter 4), Thresholds of Genotoxic Carcinogens - From Mechanisms to Regulation, Eds. Nohmi, T., Fukushima, S., Academic Press, 総ページ数 210(分担: pp. 49-66) (2016).
  2. 續輝久, 大野みずき, 中津可道 (Ⅲ-2-(6))酸化DNA損傷と大腸発癌、日本臨牀(増刊号)最新臨床大腸癌学 基礎研究から臨床応用へ株式会社 日本臨牀社、総ページ数 715(分担:pp. 141-146) (2015).
- [その他]  
ホームページ等  
<https://biophys.wp.med.kyushu-u.ac.jp>  
(九州大学・大学院医学研究院・基礎放射線医学分野)
- <http://www.fdenet.ac.jp/col/facilities/sentan/index.html>  
(福岡歯科大学・先端科学研究センター)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
續輝久 (TSUZUKI, Teruhisa)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号: 40155429
  - (2) 研究分担者  
中津可道 (NAKATSU, Yoshimichi)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号: 00207820

大野みずき (OHNO, Mizuki)  
九州大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号: 70380524

日高真純 (HIDAKA, Masumi)  
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授  
研究者番号: 80238310

  - (3) 研究協力者  
鷹野典子 (TAKANO, Noriko)  
九州大学・医学部・テクニカルスタッフ