

令和元年6月15日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02817

研究課題名(和文) DNA二重鎖切断修復におけるDNA-PKの「リン酸化」機能の存在意義

研究課題名(英文) Role of protein phosphorylating function of DNA-PK in DNA double-strand break repair

研究代表者

松本 義久 (Matsumoto, Yoshihisa)

東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授

研究者番号：20302672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、DNA二重鎖切断(DSB)センサーであるDNA-PKが、どのタンパク質を、何のためにリン酸化するかを明らかにすることを目的として行った。その中で、DSB修復の最終段階でその結合に関わるXRCC4に関して、これまで我々および他のグループが同定した6カ所のリン酸化部位全てに対するリン酸化状態特異的抗体を作製し、リン酸化の放射線に対する応答を明らかにした。また、リン酸化状態変異体の解析から、DSB修復において重要な部位を明らかにした。さらに、小頭症、小人症などの患者で見つかったXRCC4変異体の解析を行い、機能との関係を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA二重鎖切断(DSB)は、放射線によって生じる種々のDNA損傷の中で最も重篤であり、がん放射線治療の成否の鍵を握ると考えられている。DNA-PKはDSBの「センサー」として注目されてきたが、DSB修復過程において、どのタンパク質を、何のためにリン酸化するかは20年以上未解明のままであった。本研究で、DSBの修復過程の最終段階でのDNA末端の結合に関わるXRCC4のリン酸化の放射線に対する応答、DSB修復における重要性が明らかになった。本研究の成果は、DSB修復過程の理解の深化とともに、がん放射線治療における放射線感受性の予測や増感剤開発などに示唆を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to clarify the substrate and role of protein phosphorylation by DNA-PK, which is considered the molecular sensor for DNA double-strand break (DSB). Regarding XRCC4, which is involved in the joining reaction of two DNA ends at the final step of DSB repair, we generated the phosphorylation-specific antibodies, corresponding to six phosphorylation sites identified by us and other groups. By using these antibodies, we clarified the response of phosphorylation to radiation. Through the generation and analyses of phosphorylation-disabled mutants, we also clarified the phosphorylation sites, which are essential for DSB repair. Additionally, through the generation and analyses of XRCC4 mutants, mimicking the mutations found in patients of microcephaly and growth defects, we clarified the impact of disease-associated mutations on the function of XRCC4 in DSB repair.

研究分野：分子放射線生物学

キーワード：放射線 がん DNA DNA修復 タンパク質リン酸化 シグナル伝達

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

DNA 二重鎖切断(DSB)は、放射線によって生じる種々の DNA 損傷の中で最も重篤であり、がん放射線治療の成否の鍵を握ると考えられている。

DNA-PK は、触媒サブユニット DNA-PKcs と、Ku70-Ku86 (または Ku80)ヘテロダイマー (以下、Ku) から構成される。DNA-PK は二本鎖 DNA 末端に結合して活性化するというユニークな性質を持つことから DSB の「センサー」と考えられている(図1)。1994 年から 1995 年にかけて、Ku86 および DNA-PKcs が放射線高感受性や V(D)J 組換え異常を示す重症複合免疫不全(*scid*)マウスや哺乳類培養細胞変異株で欠損していることが明らかになり(1-4)、DSB 修復の重要因子として注目されることとなった。しかし、DNA-PK が DSB 修復過程において、どのタンパク質を、何のためにリン酸化するかは 20 年未解明のままであり、DNA 修復分野におけるミッシング・リンクとなっていた。

DNA-PKcs の遺伝子は 1995 年にクローニングされ、同年に発見された ATM(毛細血管拡張性運動失調症原因遺伝子)や ATR と相同性を示すことが明らかになった(5)。ATR は一本鎖 DNA の認識に関わると考えられるが、ATM は DNA 二重鎖切断の認識に関わると考えられている。DNA-PK は主として非相同末端結合(NHEJ)に関わり、ATM が相同組換え(HR)や細胞周期チェックポイント、細胞死(アポトーシス)に関わることが推察されてきたが、DNA-PK と ATM 機能分担や相互関係性については未だ多くの課題が残されていた。

XRCC4 は DNA ligase IV とともに、DSB 修復の非相同末端結合(NHEJ)経路の最終段階において DNA 末端同士を繋げる分子である。研究代表者は、以前、XRCC4 が放射線照射後にリン酸化を受けること、リン酸化に DNA-PKcs が必要であることを示した(6)。その後、海外の 2 つのグループが、質量分析法により DNA-PK による XRCC4 のリン酸化部位として Ser260 および Ser320 を同定したが、これらのリン酸化部位を欠損する XRCC4 の機能に異常は認められなかった(7,8)。我々は独自に 4 カ所のリン酸化部位を同定した。また、リン酸化状態特異的抗体を作製し、これらの部位が実際に細胞内でリン酸化され、リン酸化が放射線照射によって亢進することを見出した。更に、それぞれの部位をアラニンに置換した変異体を作製し、XRCC4 欠損細胞に導入して機能解析を行った。その結果、上記のリン酸化部位のうち 3 カ所のいずれかを欠損する XRCC4 では、放射線感受性の回復が部分的であり、これらの部位におけるリン酸化が DSB 修復において重要であることが示唆された。XRCC4 と構造上類似し、また、結合する分子として同定された XLF(別名 Cernunnos)については、海外グループが 4 カ所(9)、研究代表者が 2 カ所同定していたが、リン酸化の意義は明らかではなかった。

2000 年以降、DNA-PKcs 自身のリン酸化部位が約 20 カ所同定され、その解析も行われた。その結果、これらの部位の中には ATM、ATR によってリン酸化を受ける部位が比較的多いこと、また、これらの部位におけるリン酸化は DNA-PKcs の DSB からの解離や HR への切替えを促進することなどが明らかになっている。では、DNA-PK によるリン酸化は言わば NHEJ を終息、解除するためにあるのか? 少なくともそれだけではないであろう。DNA-PKcs は V(D)J 組換え、特に、coding joint 形成に必要であること(3,4)、また、*in vitro* (*ex cellulo*)の NHEJ 系においても DNA-PKcs がなければ著しく反応が低下すること(10)が示されている。これらの事実を考えれば、DNA-PKcs は NHEJ を促進するための何らかの重要な役割を担っているはずであると、研究代表者らは考えていた。

本研究実施中に、本研究に密接に関わる 2 つの報告があった。一つは、XRCC4 遺伝子に変異を持つ小頭症、小人症患者の報告である(11-16)。これまでに、DNA ligase IV、XLF、DNA-PKcs 遺伝子に変異を有する患者は報告されており、小頭症、小人症に加え、免疫不全が認められている。一方で、XRCC4 遺伝子に変異を持つ患者の免疫機能は正常であった。もう一つは、XRCC4、XLF と類似した三次構造を持つ新規分子 PAXX(Paralog of XRCC4 and XLF)の発見である(17-20)。本研究は、これらの新知見を考慮し、当初計画を見直しながら進めた。

参考文献(筆頭著者 掲載誌 巻:最初頁-最終頁,発行年)

- (1) Taccioli *Science* **265**: 1442-5, 1994. (2) Smider *Science* **266**: 288-91, 1994. (3) Kirchgessner *Science* **267**: 1178-83, 1995. (4) Blunt *Cell* **80**: 813-23, 1995. (9) Hartley *Cell* **82**: 849-856, 1995. (10) Matsumoto *FEBS Lett* **478**: 67-71, 2000. (11) Yu *DNA Repair* **2**: 1239-52, 2003. (12) Lee *DNA Repair* **3**: 267-76, 2003. (13) Yu *DNA Repair* **7**: 1680-92, 2008. (14) Baumann *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 14066-70, 1998. (15) Shaheen *Genome Res* **24**: 291-9, 2014. (16) Murray *Am J Hum Genet* **96**: 412-24, 2015. (17) Rosin *Hum Mol Genet* **13**: 3708-17, 2015. (18) Bee *EMBO Mol Med* **7**: 918-29, 2015. (19) de Bruin *J Clin Endocrinol Metab* **100**: E789-98, 2015. (20) Gao *J Allergy Clin Immunol* **136**: 1007-17, 2015. (21) Ochi *Science* **347**: 185-188, 2015. (22) Xing *Nat Commun* **6**: 6233, 2015. (23) Craxton *Cell Death Diff* **22**: 890-7, 2015.

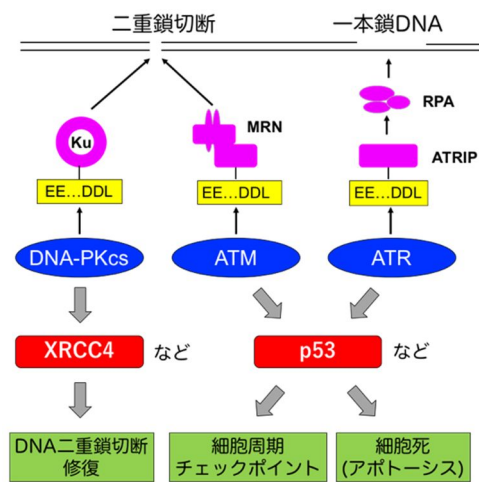


図1 DNA-PKのDNA損傷応答、修復における位置付け

2. 研究の目的

本研究は、DNA-PK による DNA 二重鎖切断修復タンパク質のリン酸化に注目し、新規リン酸化基質や部位の探索、リン酸化状態特異的抗体の作製、リン酸化部位変異体の機能や挙動の解析を通じて、DNA-PK がタンパク質をリン酸化することによって、DNA 二重鎖切断修復過程の中で何を行っているかを明らかにすることを目的として行った。

3. 研究の方法

(1)リン酸化部位変異体の作製と機能解析：本研究における遺伝子組換え実験は、学内委員会の審査を経て、学長の承認を受けて実施した(I2015030-3, I2016002, I2017033)。全長ヒト XRCC4、XLF、PAXX cDNA はヒト T 細胞白血病由来 MOLT-4 細胞から PCR によって増幅し、哺乳動物発現用には p3XFLAG-CMV10 ベクターあるいは pEGFP-C1 ベクター、大腸菌発現用には pET21 ベクターに挿入した。アミノ酸置換変異体は PrimeSTAR Mutagenesis キットを用いて作製した。

(2)変異体の細胞内での機能解析：XRCC4 遺伝子に変異(c.A370T, p.R124X)を有するマウス白血病由来細胞 M10 に、上記の XRCC4 変異体 cDNA 発現ベクターを Neon Transfection System を用いて導入し、安定発現株を樹立した。放射線感受性は軟寒天中コロニー形成法にて検討した。DNA 二重鎖切断修復能は、 γ -H2AX 免疫染色法、 comet 電気泳動法にて検討した。また、XRCC4 変異体 cDNA 発現ベクターをヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞、ヒト骨肉腫由来 U2OS 細胞に導入し、蛍光顕微鏡観察により、細胞内局在を調べた。

(3)大腸菌を用いたタンパク質発現・精製、*in vitro*でのリン酸化、構造解析：XRCC4、XLF、PAXX cDNA を組み込んだ pET21 ベクターによって大腸菌 BL21(DE3)株を形質転換し、IPTG によってタンパク質発現を誘導した。超音波破砕した大腸菌の抽出液から、His-Trap カラム(GE Healthcare)を用いてタンパク質精製を行った。精製されたタンパク質と、以前の研究で MOLT-4 細胞から精製した DNA-PK を用いてリン酸化を行った。また、広島大学放射光科学研究センター(HiSOR)にて、真空紫外光を用いた円二色性スペクトルによる二次構造解析を行った。

(4)リン酸化状態特異的抗体の作製：業者((株)蛋白精製工業)に委託し、抗原として、リン酸化部位周辺配列を模した合成ペプチドの当該部位をリン酸化型にしたものをキャリアータンパク質(KLH)に結合し、ウサギに接種し、抗血清を得た。抗原ペプチドを固定したカラム(HiTrap NHS-activated, GE Healthcare)に抗血清を通し、吸着した抗体を pH2.8 に調整した 0.2 M グリシン溶液で溶出した。これを直ちに 10 倍容の 2 M Tris-HCl pH8.4 と混合し、中和した。必要に応じて、溶媒を PBS に置換、ペルオキシダーゼによる修飾(Dojindo, Ab-10 キットを使用)を行った。

(5)ウェスタン・ブロッティング、蛍光免疫染色など：いずれも常法に従って行った。ウェスタン・ブロッティングにおける検出は、LiCOR 社の試薬 WesternSure® Chemiluminescent Substrate と撮影装置 C-Digit を用いて行った。

4. 研究成果

平成 27 年度は、(1)DNA-PK の新規リン酸化部位の探索、新規リン酸化プローブ(リン酸化状態特異的抗体)の作製、(2)リン酸化の意義を探るための細胞内および試験管内 DNA 損傷応答および DNA 修復実験系の構築を当初計画した。

(1)に関しては、これまで 6 種類のリン酸化状態特異的抗体を作製している XRCC4 について、新たに 1 種類作製した。また、既存の抗体を用いて Ser320 が放射線照射後の細胞内でリン酸化されることを明らかにした(論文 13)。さらに、XLF、DNA ligase IV、Ku70、Ku86 の新規リン酸化部位の網羅的探索を当初予定していた。しかしながら、平成 27 年に新たな NHEJ 分子 PAXX が 3 つのグループから報告されたことを受け、DNA-PK による PAXX のリン酸化について検討を行った。その結果、DNA-PK が PAXX をリン酸化することが明らかになり、リン酸化部位の同定に向けて候補部位の絞り込みを行った。

(2)に関しては、平成 27 年に 5 つのグループから XRCC4 欠損患者の症例が相次いで報告された。予想外のこと、XRCC4 欠損マウスや他の NHEJ 関連分子欠損患者と異なり、免疫不全は見られなかった。そのうち多くの症例で、リン酸化部位を含む領域の欠損が見られたことから、リン酸化と病態との関連を探ることは重要と考えた。そこで、XRCC4 欠損患者細胞と他の NHEJ 関連分子欠損患者細胞を入手し、性状解析を行った。また、CRISPR/Cas9 システムによる遺伝子欠損細胞の作製を行った。さらに、さまざまな患者の変異を模擬した XRCC4 cDNA を作製し、XRCC4 欠損細胞に導入して、機能解析を行った。また、スウェーデン・カロリンスカ研究所の Pan-Hammarström 教授グループとの共同研究で、抗体遺伝子のクラススイッチ組換えに DNA-PKcs およびそのリン酸化機能が重要であることを明らかにした(論文 14)。

平成 28 年度は、これまでの当グループや国内外の他グループの研究による知見を総合し、DNA-PK によるリン酸化は DSB の形状や修復の難しさに応じて必要な因子の動員を制御するために重要な役割を担うという仮説のもと、実験計画を立て、検討を進めた。

(1)リン酸化部位の同定およびリン酸化の DSB 応答性の解析：前年度に作製した XRCC4 のリン酸化状態特異的抗体を用いた検討を行い、試験管内において DNA-PK がこの部位をリン酸化すること、ならびにこの抗体がリン酸化状態特異的に反応することが確認できた(図 2、論文 4)。

(2)DSB 修復におけるリン酸化の意義の解析：
前年度に報告された XRCC4 変異患者の症例に基づいて作製した変異体を XRCC4 欠損細胞 M10 に導入し、放射線感受性などを検討した。その結果、機能をほぼ完全に欠失するもの、正常 XRCC4 とほぼ同等の機能を示すものが見られ、XRCC4 の構造機能相関についての情報が得られた。また、DSB 機能解析を行う実験系として、細胞抽出液中でのプラスミド DNA 結合反応系(無細胞系)、プラスミド基質と RAG1/2 の導入による V(D)J 組換え系の確立を試みた。このうち、後者について、実験系を確立することができた。

以上に加えて、DNA-PK の Ku70 サブユニットを欠損する細胞が低線量率放射線に対して著しい感受性を示すことを見出した。このことから、低線量率放射線下での細胞の生存、増殖における DNA-PK の重要な役割が示唆された。さらに、国内外の構造生物学研究者と意見交換を行い、構造生物学的な検討を開始した。

平成 29 年度は、平成 28 年度までの研究結果を踏まえ、XRCC4 に注目して検討を進めた。放射線を用いた実験施設の事情などにより、一部を平成 30 年度に実施した。

(1)XRCC4 の DNA-PK によるリン酸化部位は少なくとも 6 か所存在することがこれまでに明らかになっている。この中で、260 番目のセリン(Ser260)については、細胞内でのリン酸化状態の検討が残されていた。当初、細胞抽出液のウェスタン・ブロッティングで検出が困難であったが、以前に作製した XRCC4 抗体を用いて免疫沈降した後にウェスタン・ブロッティングを行った結果、明瞭なシグナルが得られ、Ser260 が放射線照射後に DNA-PK によるリン酸化を受けることを明らかにした(図 3、論文 4)。また、Ser260 の変異体の機能解析によって、その放射線照射後の細胞生存や DNA 修復における重要性を示した(論文 4)。

(2)先天性小頭症、発育不全などの患者に見られる XRCC4 の変異体の解析を行った。患者の免疫機能は正常であるが、V(D)J 組換え機能が低下している変異体が認められた。また、一部の変異体は核への同在が認められず、疾患につながる機能異常の一つと考えられた。

また、共同研究において、XRCC4 のアポトーシス制御における新たな役割(論文 5)、がん患者における XRCC4 発現と予後の相関の発見(論文 2)や、円二色性スペクトルによる XRCC4 全長の二次構造解明(論文 3)などの成果が上がった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Miyake T, Shimada M, Matsumoto Y, Okino A. DNA damage response after ionizing radiation exposure in skin keratinocytes derived from human-induced pluripotent stem cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, in press (2019). 【査読有】
2. Kitagawa M, Someya M, Hasegawa T, Mikami T, Asaishi K, Hasegawa T, Matsumoto Y, Kutomi G, Takemasa I, Sakata K. Influence of XRCC4 expression by breast cancer cells on ipsilateral recurrence after breast-conserving therapy. *Strahlentherapie und Oncologie*, in press (2019). 【査読有】
3. Nishikubo K, Izumi Y, Matsumoto Y, Fujii K, Matsuo K, *Yokoya A. Structural analysis of DNA repair protein XRCC4 applying circular dichroism in an aqueous solution. *Radiat. Protect. Dosim.*, in press (2018). 【査読有】
4. Amiri Moghani AR, Sharma MK, *Matsumoto Y. *In cellulo* phosphorylation of DNA double-strand break repair protein XRCC4 on Ser260 by DNA-PK. *J. Radiat. Res.*, **59**(6), 700-708, (2018). DOI: 10.1093/jrr/rry072. 【査読有】
5. Sunatani Y, Kamdar RP, Sharma MK, Matsui T, Sakasai R, Hashimoto M, Ishigaki

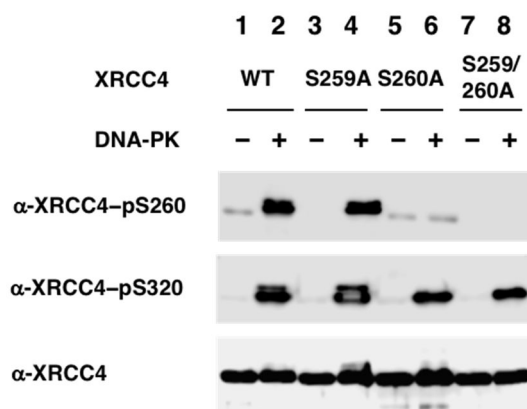


図 2 試験管内で DNA-PK によってリン酸化した XRCC4 のウェスタン・ブロッティングによる解析

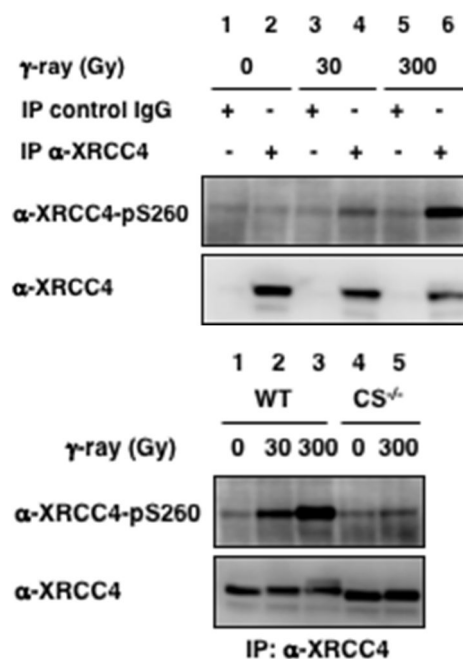


図 3 放射線照射された細胞内での XRCC4 Ser260 のリン酸化の免疫沈降-ウェスタン・ブロッティングによる検出

- Y, Matsumoto Y, *Iwabuchi K. Caspase-mediated cleavage of X-ray repair cross-complementing group 4 promotes apoptosis by enhancing nuclear translocation of caspase-activated DNase. *Exp. Cell Res.*, **362**, 450-460 (2018). 【査読有】
6. *Shimada M, Tsuchiya H, Matsumoto Y. Effect of different dose rate of ionizing radiation on ciliogenesis in hTERT RPE1 cells. *Energy Procedia*, **131**, 444-447 (2017). 【査読有】
 7. *Someya M, Hasegawa T, Hori M, Matsumoto Y, Nakata K, Masumori N, Sakata K. Local tumor control and DNA-PK activity of peripheral blood lymphocytes in prostate cancer patients receiving radiotherapy. *J. Radiat. Res.*, **58**, 225-231 (2017). 【査読有】
 8. Hasegawa T, Someya M, Hori M, Matsumoto Y, Nakata K, Nojima M, Kitagawa M, Tsuchiya T, Masumori N, Hasegawa T, *Sakata K. Expression of Ku70 predicts results of radiotherapy in prostate cancer. *Strahlenther. Onkol.*, **193**, 29-37 (2017). 【査読有】
 9. *Matsumoto Y. Pushing the haystack aside for efficient gene targeting in human cells. *FEBS J.* **284**, 2745-2747 (2017). 【査読有】
 10. *Hori M, Someya M, Matsumoto Y, Nakata K, Kitagawa M, Hasegawa T, Tsuchiya T, Fukushima Y, Gocho T, Sato Y, Ohnuma H, Kato J, Sugita S, Hasegawa T, Sakata K. Influence of XRCC4 expression in esophageal cancer cells on the response to radiotherapy. *Med. Mol. Morphol.*, **50**, 25-33 (2016). 【査読有】
 11. Takada Y, Someya M, Matsumoto Y, Satoh M, Nakata K, Hori M, Saito M, Horikawa N, Tateoka K, Teramoto M, Saito T, Hasegawa T, *Sakata K. Influence of Ku86 and XRCC4 expression in uterine cervical cancer on the response to preoperative radiotherapy. *Med. Mol. Morphol.*, **49**, 210-216 (2016). 【査読有】
 12. Jun S, Jung Y-S, Suh HN, Wang W, Kim MJ, Oh YS, Lien E, Shen X, Matsumoto Y, McCrean P, Li L, Chen J, *Park J-I. LIG4 mediates Wnt signaling-induced radioresistance. *Nat. Commun.*, **7**, 10994 (2016). 【査読有】
 13. Sharma MK, Imamichi S, Fukuchi M, Samarth RM, Tomita M, *Matsumoto Y. *In cellulo* phosphorylation of XRCC4 Ser320 by DNA-PK induced by DNA damage. *J. Radiat. Res.*, **57**, 115-120 (2016). 【査読有】
 14. Björkman A, Du L, Felgentreff K, Rosner C, Kamdar RP, Kokaraki G, Matsumoto Y, Davies EG, van der Burg M, Notarangelo LD, Hammarström L, *Pan-Hammarström Q. DNA-PKcs is involved in immunoglobulin class switch recombination in human B-cells. *J. Immunol.*, **195**, 5608-5615 (2015). 【査読有】

〔学会発表〕(計72件)

1. Anie Day Asa De Castro, Rujira Wanotayan, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto. DNA double strand break repair function of XRCC4 mutants associated with microcephaly and growth defect. 62nd Annual International Meeting Radiation Research Society, Big Island (Hawaii), USA, 16-19 October 2016, PS8-03 (Poster).
2. Ali Reza Amiri Moghani, Rujira Wanotayan, Mukesh Kumar Sharma, Anie Day Asa De Castro, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto. DNA damage-induced phosphorylation of XRCC4 and its role in DNA double-strand break repair. The Fifth International Symposium on Innovative Nuclear Energy Systems, Tokyo Institute of Technology (Tokyo), 31 October-2 November 2016, A24-7 (Oral).
3. Mukesh Kumar Sharma, Shoji Imamichi, Mikoto Fukuchi, Ali Reza Amiri Moghani, Rujira Wanotayan, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto. XRCC4: target of phosphorylation by DNA-PK in DNA double-strand break repair. 10th 3R International Symposium, Hotel Ichibata (Matsue), 13-17 November 2016, P-120 (Poster and Oral).
4. Anie Day D.C. Asa, Rujira Wanotayan, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto. DNA double-strand break repair and V(D)J recombination function of XRCC4 mutants associated with microcephaly and growth defect. 63rd Annual International Meeting of Radiation Research Society, Grand Fiesta America, Coral Beach (Cancun, Mexico), 15-18 October 2017.
5. Kai Nishikubo, Yudai Izumi, Yoshihisa Matsumoto, Akinari Yokoya. Structural analysis of DNA repair protein XRCC4 applying circular dichroism in an aqueous solution. Micros 2017- 17th International Symposium on Microdosimetry, 5-10 November 2017, Congress Center Cultural Center Don Orione Artigianelli (Venice, Italy).
6. Yoshihisa Matsumoto. Implication of DNA double-strand break repair in cancer, aging and development. The 12th International conference & 5th Asian Congress on Environmental Mutagens, Songdo Convensia (Incheon, Korea), 12-16 November

- 2017, Symposium 1: Transcription-associated causes of genome instability in cancer and aging, SY1-4.
7. Mukesh Kumar Sharma, Ali Reza Amiri Moghani, Mikoto Fukuchi, Shoji Imamichi, Anie Day Asa De Castro, Rujira Wanotayan, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto. XRCC4 phosphorylation as an in situ indicator for DNA-PK activity. The 12th International conference & 5th Asian Congress on Environmental Mutagens, Songdo Convensia (Incheon, Korea), 12-16 November 2017, OS02-8 (Oral). [Best presentation award]
 8. Yoshihisa Matsumoto. Regulation of DNA double-strand break repair via non-homologous end joining pathway. International Workshop on Influence of electromagnetic radiation on human beings, and problems of understanding, 17-19 September 2018, Yerevan State University (Yerevan, Armenia) (Invited).
 9. Anie Day Asa DC, Rujira Wanotayan, Mikio Shimada, Mukesh Kumar Sharma, Yoshihisa Matsumoto. Functional analysis of XRCC4 mutations associated with microcephaly and growth defects. The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology & The 34th Radiation Biology Center International Symposium, Kyoto University (Kyoto), 10-12 November 2018, Poster and short talk.
 10. Ali Reza Amiri Moghani, Mukesh Kumar Sharma, Yoshihisa Matsumoto. DNA damage-induced phosphorylation of XRCC4 on Ser260 and Ser320 by DNA-PK. 3R&3C Symposium, 12-16 November 2018, Kanazawa Bunka Hall (Kanazawa), P50 (poster).
- 他 6 2 件

〔図書〕(計 1 件)

1. 松本 義久, 片岡 隆浩, 堤 香織, 島田 幹男, 森田 明典, 藤井 義大, 門前 暁, 吉野 浩教, 松本 孔貴, 鈴木 崇彦. 「人体のメカニズムから学ぶ 放射線生物学」松本 義久編, メジカルビュー, 315 ページ(2017).

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

1. H28 ひらめき ときめきサイエンス採択「DNA を傷から守るしくみを『見る』」.平成 28 年 8 月 18(木), 19 日(金), 9:00-17:00, 東京工業大学, 参加者: 高校生 17 名.
2. 高大連携講座(千葉県立千葉東高等学校)「放射線生物学講座」. 平成 27 年 11 月 3 日(火) 10:00-12:00, 千葉東高等学校; 平成 27 年 11 月 14 日(土) 10:00-17:00, 東京工業大学; 平成 28 年 10 月 22 日(土) 10:00-12:00, 千葉東高等学校; 平成 29 年 11 月 3 日(木) 10:00-17:00, 東京工業大学; 平成 29 年 11 月 5 日(土) 10:00-12:00, 千葉東高等学校; 平成 29 年 11 月 11 日(土) 10:00-17:00, 東京工業大学; 平成 30 年 11 月 3 日(火) 10:00-12:00, 千葉東高等学校; 平成 30 年 11 月 14 日(土) 10:00-17:00, 東京工業大学.
3. 札幌医科大学 2016 年度第 2 回先端医学セミナー「DNA 二重鎖切断修復の認識・修復の分子生物学: メカニズムとがんをはじめとする諸疾患との関わり」. 平成 29 年 1 月 19 日(金), 18:00-19:30, 札幌医科大学.
4. ホームページ等: <http://www.nr.titech.ac.jp/~yoshim/>

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 島田 幹男

ローマ字氏名: SHIMADA MIKIO

研究協力者氏名: シャルマ ムケッシュ クマール

ローマ字氏名: SHARMA MUKESH KUMAR

研究協力者氏名: アミリ モガハニ アリ レザ

ローマ字氏名: AMIRI MOGHAHANI ALI REZA

研究協力者氏名: アサ アニー デイ デ カストロ

ローマ字氏名: ASA ANIE DAY DE CASTRO

他 研究代表者研究室メンバー 10 名

国内 4 研究グループ、海外 6 研究グループ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。