

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2006～2010

課題番号：18101002

研究課題名（和文）環境変異源によるDNA二重鎖切断の発生と発がん過程

研究課題名（英文）Induction of DNA double strand break by environmental genotoxic and carcinogenic agents

研究代表者

小松 賢志 (KOMATSU KENSHI)

京都大学・放射線生物研究センター・教授

研究者番号：80124577

研究成果の概要（和文）：ヒストン H2AX リン酸化を指標として、電離放射線に加えて紫外線やDNA鎖架橋剤などの環境変異原によってもDNA二重鎖切断が誘発されることが示された。これらのDNA損傷部位には修復蛋白NBS1が集積して、H2AXのリン酸化ならびに損傷乗り越え合成とその結果誘導される突然変異の発生に関わっている事を明らかにした。また、NBS1はクロマチンリモデリングの制御をおこなっており、環境変異原に対する細胞の修復過程と損傷応答機構によりゲノム安定化（発がん抑制）に重要な役割を演じている事が判明した。

研究成果の概要（英文）：By using phosphorylation of histone H2AX as a marker of DNA lesion, we showed here that DNA double strand breaks were generated by several environmental genotoxic and carcinogenic agents including UV and DNA cross-linking agents. These agents also induced gene mutations through translesional DNA synthesis, which is associated with NBS1. NBS1 is also involved in phosphorylation of H2AX and chromatin-remodeling at sites of DNA damage. Thus, NBS1 plays important roles in genome stability (inhibition of tumorigenesis) through DNA repair and cellular response to DNA lesions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	22,000,000	6,600,000	28,600,000
2007年度	18,900,000	5,670,000	24,570,000
2008年度	15,200,000	4,560,000	19,760,000
2009年度	15,200,000	4,560,000	19,760,000
2010年度	12,300,000	3,690,000	15,990,000
総計	83,600,000	25,080,000	108,680,000

研究分野：環境学

科研費の分科・細目：放射線・化学物質影響科学

キーワード：DNA修復、複製阻害、H2AXリン酸化、環境変異原、NBS1

1. 研究開始当初の背景

(1) 生物進化に伴って巨大化したヒトなどの高等真核生物ゲノムは同時に偶発的なゲノムDNAの二重鎖切断の危険に曝されることになった。細胞内に未修復で残存するDNA二重鎖切断は例え一個でもゲノム情報消失により細胞死や重篤な傷害を招くために、高等真核生物はDNA二重鎖切断を高精度に再結合する防御機構を進化発達させて来た。この防

御機構では、DNA損傷を検出して細胞増殖を停止するチェックポイント制御と相同組換え修復を行うATM/ATRやNBS1などの損傷応答蛋白から構成される。この防御機構の破綻はゲノム不安定性を誘発して発がんに至ると考えられている。

(2) 環境変異原による発がんが社会的に注目されている。すなわち、1970年以降に

我が国では1000人近くがアスベストによる中皮腫で死亡している。体内に取り込まれたアスベストは排出されにくいので、生涯にわたってアスベスト被ばくを受け続ける患者の病態の解明と対策がせまられている。一方、次世代の低燃費車として注目されるディーゼル車はその環境対策が重要課題である。特に3-ニトロベンズアントロンは変異原性が高くそのリスクと発症機序の解明が求められる。また、抗癌剤としてトポイソメラーゼ阻害剤を使用すると急性骨髄性白血病を発生することが知られている。乳児に新しく発生した白血病の頻度は母親が摂取したトポイソメラーゼ阻害活性のある食品、漢方薬、農薬の摂取により10倍に増加する疫学調査研究が報告されている。

2. 研究の目的

(1) DNA二重鎖切断はかって電離放射線照射により誘発される特殊なDNA損傷と思われる。しかし、従来の生化学的方法の数百倍-数千倍の高感度な、ATM/ATRキナーゼによりリン酸化を受けるヒストンH2AXのリン酸化を指標とした最新技術では、細胞内に発生したわずかなDNA二重鎖切断も検出可能になった。本研究では、電離放射線に加えて、ゲノムDNAと結合して変異原性を呈するディーゼル車排気ガス中の3-ニトロベンズアントロンなどの多環芳香族化合物、トポイソメラーゼ阻害剤、アスベスト、紫外線、DNA鎖架橋剤(アルキル化剤)などの各種の環境変異原によるH2AXのリン酸化の検証を行う。

(2) 近年のがん研究では肺がんや乳癌などの通常のがんの発生初期でもATMやNBS1蛋白がDNA損傷を検出して細胞増殖を停止する“発がん障害モデル”が発がん(抑制)機構として受け入れられている。この防御機構の破綻がゲノム不安定化とそれに続く発がんを招くので、その防御機序の解明により将来的ながん予防に資することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 生理学的濃度の電離放射線、紫外線(UVC, UVA)、多環芳香族化合物(1-ニトロピレン、1,8-ジニトロピレン、ベンゾ「a」ピレン、3-ニトロベンズアントロン、4-アミノピフェニル)トポイソメラーゼ阻害剤(ゲニステン、エトポシド)、DNA架橋剤(ソラーレン、マイトマイシンC)、アスベスト(クリソタイル)等で処理後、細胞周期依存性を確認するためにH2AXリン酸化抗体を用いて免疫染色を行った。また、BrdUとの二重染色を行った。

(2) 環境変異原処理後の損傷乗り越え合成を酵素ポリメラーゼ η のフォーカス形成能および損傷乗り越え合成の直接測定を行っ

た。また、ゲノムDNAシーケンスによる遺伝子突然変異の性質を検討した。

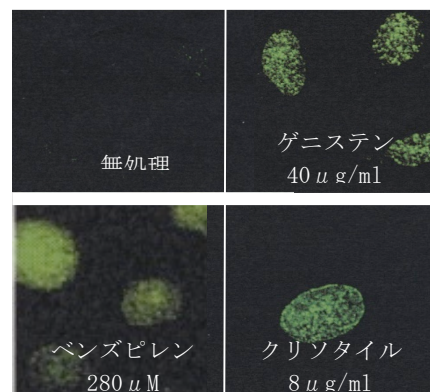
(3) 環境変異原処理後の染色体異常誘発との相関を検討した。

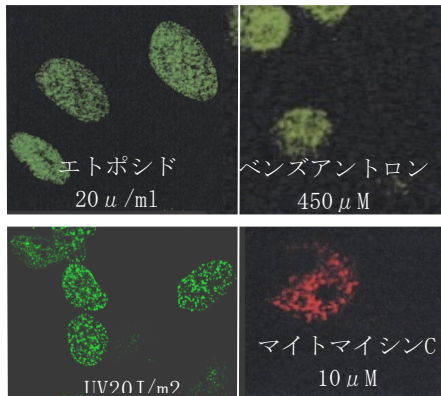
(3) ヒストンH2AXやH2Bの化学的修飾とクロマチンリモデリングとの関係を検討した。

4. 研究成果

(1) 環境変異原によるヒストンH2AXリン酸化:我々が調べたほとんど全ての環境変異原処理によりH2AXリン酸化フォーカスが形成された(下図)。興味深いことに、これらのフォーカス形成はS期に特異的に発生した。すなわち γ 線に加えて、UVC紫外線(10-20 J/m²)、多環芳香族化合物(1-ニトロピレン、1,8-ジニトロピレン、ベンゾ「a」ピレン、3-ニトロベンズアントロン、4-アミノピフェニル、それぞれ10%生存率を誘発する濃度で処理)、ゲニステン(8-12 μ g/ml)、エトポシド(5-20 μ g/ml)、クリソタイル(アスベスト、4-8 μ g/ml)、PPB-ソラーレン(100 μ M)、マイトマイシンC(10 μ M)処理でいずれも免疫染色によるH2AXリン酸化フォーカスが細胞内に形成された。この結果から環境変異原の指標としてのH2AXリン酸化の有効性が示された。薬剤濃度依存性を確認した結果、BrdUで二重染色した細胞内に、低濃度処理でも鮮明なフォーカス形成が見られた。このことは環境変異原によるH2AXのリン酸化はDNA損傷が原因で複製フォークの停止が原因であることを示している。また、野菜に含まれる光毒性成分ソラーレンのDNAへの結合にはUVAが必要であり、複合的な組み合わせによる環境変異原性の増加の可能性も示された(Tsuchida et al., 2007)。これらの結果から、H2AXのリン酸化が変異原によるDNA損傷の指標として有用であることが示された。

図. 種々の環境変異原処理によるH2AXリン酸化(緑あるいは赤のドット状フォーカス)





(2) 突然変異発生経路:紫外線に加えてDNA鎖架橋剤や多環芳香族化合物もほ乳類細胞に高頻度に突然変異を誘発することが示された。また、これらの放射線や薬剤は損傷乗り越えDNA合成を誘導することが明らかとなった。多環芳香族炭化水素のうち、3-ニトロベンゾアントロンはグアニンのC8位とN2位、アデニンのN6位に付加体を形成し、DNA複製を阻害する(Kanno et al., 2007)。このうちもっとも生成量が多いグアニンのN2位の付加体がG:C→T:Aトランスバージョン変異を起こす(Nishida et al., 2008)。同様に、4-アミノピフェニルもグアニンのN2位の付加体でも起こる。このように、芳香族化合物などの環境変異原による突然変異は誤りがちな乗り越えDNA合成のポリメラーゼ η により誘発される(Sawai et al., 2009)。多環芳香族化合物は既に知られている紫外線と共通した突然変異発生経路でゲノム不安定性を誘導していることが明らかとなった。

(3) 損傷乗り越えDNA合成機構:我々が用いた放射線や薬剤によるH2AXリン酸化部位に修復蛋白のNBS1フォーカスが局在した。H2AXリン酸化はウォルトマニンで阻害されることから、ATMキナーゼまたはATRキナーゼによって制御されていることが示された(Shimohara et al., 2008)。一方、これらのキナーゼ活性はTopBP1がNBS1と結合することにより制御していると思われる(Morisima et al., 2007)。損傷乗り越え合成はユビキチンリガーゼRAD8によるDNA複製因子PCNAのユビキチン化で開始する事が知られているが、NBS1はRAD18と結合して損傷部位にリクルートする機能があることが示された。実際、NBS1欠損細胞では紫外線UVC照射した乗り越えDNA合成のポリメラーゼ η のフォーカスが形成できないことが本研究により初めて示された。NBS1の変異体を用いた解析は、NBS1が損傷部位に局在できないと高頻度に染色体異常を誘発する事を示した

(Antocchia et al., 2008)。また、NBS1はアポトーシスにも関与しており(Iijima, et al., 2008)、DNA修復に加えて環境変異原の損傷応答に重要な役割を果たしていることが確認された。

(4) 相同組換えとヒストン化学修飾:ヒストンH2AXの生物学的意味は未だに明確でない。最近、我々はH2Bユビキチン化によるヒストンのリモデリングが相同組み換えに必須であることを発見した(Nakamura, et al. Mol Cell 2011)。H2Bユビキチン化は転写開始に先立って起こることが知られているが、相同組換え修復が原核生物から真核生物に発展するときに、真核生物のクロマチン・リモデリングのために転写機構が進化の過程で転用されたと思われる。H2Bユビキチン化はBRCA1やRAD51などの相同組換え蛋白が損傷DNAに結合するのに重要なステップである。また、BRCA1の損傷部位への集結にはH2AXリン酸化が必要であり、H2AXやH2Bを初めとしたヒストン修飾の相同組み換え修復に於ける異なった役割が本研究により明らかにされた。一方、DNA架橋の修復には相同組換え修復と損傷乗り越え合成が同時に必要である事が知られている。このため、H2Bユビキチン化によるヒストンのリモデリングが両修復機構に関与していると思われる。実際、H2Bユビキチン化の阻害により、損傷乗り越え合成に必須のPCNAのユビキチン化も低下することが判明した。

(5) 環境変異原の検出と防護への貢献:変異原性を示すほとんど全ての環境物質や放射線がH2AXリン酸化を誘導したので、H2AXリン酸化抗体反応あるいはH2AXリン酸化フォーカスを指標とした防護作用物質のスクリーニングを行った。この結果、Bisbenzimidine誘導体のペンタミジンがDNA損傷に続くH2AXリン酸化の阻害作用を示すことが分かった(Kobayashi, et al., 2010)。このようなH2AXリン酸化を指標としたスクリーニングに加えて、本研究で明らかとなったNBS1の損傷部位へのリクルートを指標としたアッセイ系がより優れた方法と言える。すなわち、NBS1はDNA損傷のみならず、DNAの存在しない中心体にも局在してゲノム不安定化に関与するので(Shimada, et al., 2009)、本研究はNBS1を用いたスクリーニング方法の新規開発に道を開いた(米国NIHと協議中)。

5. 主な発表論文等

(〔雑誌論文〕(計48件))

- 1) K. Nakamura, A. Kato, J. Kobayashi, H. Yanagihara, S. Sakamoto, D. V.N.P. Oliveira, M. Shimada, H. Tauchi, H. Suzuki, S. Tashiro, L. Zou, K. Komatsu. Regulation of

- homologous recombination by RNF20-dependent H2B ubiquitination; **Molecular Cell**, 査読あり, 41:515-628, 2011.
- 2) Kato, K., Yamamura, E., Kawanishi, M., Yagi, T., Matsuda, T., Sugiyama, A., Uno, Y. Application of the DNA adductome approach to assess the DNA-damaging capability of in vitro micronucleus test-positive compounds. **Mutat. Res.**, 査読あり, 721:21-26, 2011.
 - 3) Matsumoto Y, Miyamoto T, Sakamoto H, Izumi H, Nakazawa Y, Ogi T, Tahara H, Oku S, Hiramoto A, Shiiki T, Fujisawa Y, Ohashi H, Sakemi Y, Matsuura S. Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly. 査読あり **DNA Repair (Amst)** 10, 314-321, 2011
 - 4) J. Kobayashi, A. Kato, Y. Ota, R. Ohba and K. Komatsu. Bisbenzimidine derivative, pentamidine represses DNA damage response through inhibition of histone H2A acetylation. **Mol. Cancer**, 査読あり, 9:34, 2010.
 - 5) M. Shimada, J. Kobayashi, R. Hirayama and K. Komatsu. Differential role of repair proteins, BRCA1/NBS1 and Ku70/DNA-PKcs, in radiation-induced centrosome over-duplication, **Cancer Sci.**, 査読あり, 101:2531-7, 2010
 - 6) Takagi, M., Sakata, K., Someya, M., Tauchi H., Iijima, K., Matsumoto, Y., Torigoe, T., Takahashi, A., Hareyama, M., Fukushima, M.: Gimeracil sensitizes cells to radiation via inhibition of homologous recombination. **Radiotherapy & Oncology**, 査読あり, 96: 259-266, 2010.
 - 7) J. Kobayashi, M. Okui, A. Asaithamby, S. Burma, B.P. Chen, K. Tanimoto, S. Matsuura, K. Komatsu and D.J.Chen.WRN participates in translesion synthesis pathway through interaction with NBS1. **Mechanisms of Ageing and Development**, 査読あり, 131:436-444, 2010.
 - 8) T. Shimura, S. Kakuda, Y. Ochiai, H. Nakagawa, Y. Kuwahara, Y. Takai, J. Kobayashi, K. Komatsu and M. Fukumoto. Acquired radioresistance of human tumor cells by DNA-PK/AKT/GSK3 β -mediated cyclin D1 overexpression. **Oncogene**, 査読あり, 29:4826-37, 2010
 - 9) A. Kato, K. Kurashima, M. Chae, S. Sawada, S. Hatakeyama, S. Tanaka and H. Inoue. Deletion of a novel F-box protein, MUS-10, in *Neurospora crassa* leads to altered mitochondrial morphology, instability of mtDNA and senescence. **Genetics.**, 査読あり 185:1257-1269,2010.
 - 10) Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S. Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. 査読あり **Nature** 465, 223-226, 2010
 - 11) Fujita K, Takechi E, Sakamoto N, Sumiyoshi N, Izumi S, Miyamoto T, Matsuura S. Tsurugaya T, Akasaka K, Yamamoto T. HpSulf, a heparan sulfate 6-O-endosulfatase, is involved in the regulation of VEGF signaling during sea urchin development. 査読あり **Mech Dev** 127, 235-245, 2010
 - 12) Kanemoto N, Fukushima T, Imoto N, Koike K, Kanemoto K, Matsuura S. Sporadic neonatal Fanconi's anemia with VACTERL association. 査読あり **Pediatr Int** 52,141-142, 2010
 - 13) H. Tauchi, H. Waku, E. Matsumoto, S. Yara, S. Okumura, Y. Iwata, K. Komatsu, Y. Furusawa, K. Eguchi-Kasai and A. Tachibana.Two major factors involved in the reverse dose-rate effect for somatic mutation induction are the cell cycle position and LET value. **J Radiat Res.**, 査読あり, 50:441-8, 2009.
 - 14) Y. Sakurai, K. Komatsu, K. Agematsu and M. Matsuoka. DNA double strand break repair enzymes function at multiple steps in HIV-1 infection. **Retrovirology**, 査読あり, 2009, 6:114
 - 15) M. Shimada, K. Komatsu. Emerging connection between centrosome and DNA repair machinery. **J Radiat Res.**, 査読あり, 50:295-301, 2009.
 - 16) Kobayashi J, Tauchi H., Chen B, Bruma S, Tashiro S, Matsuura S, Tanimoto K, Chen DJ, Komatsu K. Histone H2AX participates the DNA damage-induced ATM activation through interaction with NBS1. **Biochem Biophys Res Commun.**, 査読あり, 380:752-757, 2009.
 - 17) Kawanishi, M., Watanabe, T., Hagio, S., Ogo, S., Shimohara, C., Jouchi, R., Takayama, S., Hasei, T., Hirayama, T., Oda, Y., Yagi, T. Genotoxicity of 3,6-dinitrobenzo[e]pyrene, a novel mutagen in ambient air and surface soil, in mammalian cells in vitro and in vivo. **Mutagenesis**, 査読あり, 24:279-284, 2009.
 - 18) Totsuka, Y., Higuchi, T., Imai, T., Nishikawa, A., Nohmi, T., Kato, T., Masuda, S., Kinae, N., Hiyoshi, K., Ogo, S., Kawanishi, M., Yagi, T. Ichinose, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Genotoxicity of nano/microparticles in in vitro micronuclei, in vivo comet and mutation assay systems". **Particle fibre toxicol.**, 査読あり, 6 (23) 6-23, 2009.
 - 19) Shimada M, Komatsu K. Centrosome maintenance and genome instability. **J Radiat Res**, 査読あり, in press, 2009.
 - 20) Shimada M, Sagae R, Kobayashi J, Habu T, Komatsu K. Inactivation of the Nijmegen breakage syndrome gene NBS1 leads to excess centrosome duplication via the ATR/BRCA1 pathway. **Cancer Research**, 査読あり, 69:1768-75, 2009
 - 21) Kobayashi J, Iwabuchi K, Miyagawa K, Sonoda E, Suzuki K, Takata M, Tauchi H. Current topics in DNA double-strand break repair. **J Radiat Res**, 査読あり, 49, 93-103, 2009.
 - 22) Sawai, T., Kawanishi, M., Takamura-Enya T., Yagi T. Establishment of a method for analyzing translesion DNA synthesis across a single bulky adduct in human cells. **Genes Environ.**, 査読あり, 31:24-30, 2009.
 - 23) Antoccia A, Sakamoto S, Matsuura S. Tauchi H. Komatsu K. NBS1 prevents chromatid-type aberrations through ATM-dependent

- interactions with SMC1. **Radiat Res.** 査読あり, 170:345-352, 2008.
- 24) Uehara Y, Ikehata H, Komura J, Ito A, Ogata M, Itoh T, Hirayama R, Furusawa Y, Ando K, Paunesku T, Woloschak GE, Komatsu K, Matsuura S, Ikura T, Kamiya K, Ono T. Absence of Ku70 gene obliterates X-ray-induced lacZ mutagenesis of small deletions in mouse tissues. **Radiat Res.** 査読あり, 170:216-223, 2008.
- 25) Takai K, Sakamoto S, Sakai T, Yasunaga J, Komatsu K, Matsuoka M. Potential Link between Alternative Splicing of the NBS1 Gene and the DNA Damage/Environmental Stress. **Radiat Res.** 査読あり, 170:33-40, 2008
- 26) Iijima K, Muranaka C, Kobayashi J, Sakamoto S, Komatsu K, Matsuura S, Kubota N, Tauchi H. NBS1 regulates a novel apoptotic pathway through Bax activation. **DNA Repair**, 査読あり, 7:1705-16, 2008.
- 27) Tsuchida K., Komatsu K. Impaired removal of DNA interstrand cross-link in Nijmegen breakage syndrome and Fanconi anemia, but not in BRCA-defective group. **Cancer Sci.** 査読あり, 99:2238-43, 2008.
- 28) Shimohara, C., Sawai, T., Yagi T. Polyaromatic hydrocarbons cause histone H2AX phosphorylation in the S-phase of the cell cycle. **Genes Environ.**, 査読あり, 30:92-99, 2008.
- 29) Nishida, H., Kawanishi, M., Takamura-Enya, T., Yagi T. Mutagenic specificity of N-acetoxy-3-aminobenzanthrone, a major metabolically activated form of 3-nitrobenzanthrone, in shuttle vector plasmids propagated in human cells. **Mutat. Res.**, 査読あり, 654, 82-87, 2008.
- 30) Ohtsuka, K., Koana, T., Tomita, M., Ogata, H., Tauchi H. Rapid myeloid recovery as a possible mechanism of whole-body radioadaptive response. **Radiation Research** 査読あり, 170, 307-315, 2008.
- 31) Iijima, K., Ohara, M., Seki, R., Tauchi H. Dancing on damaged chromatin: Functions of ATM and the RAD50/MRE11/NBS1 complex in cellular responses to DNA damage. **Journal of Radiation Research** 査読あり, 49, 451-464, 2008.
- 32) Haruta M, Matsumoto Y, Izumi H, Watanabe N, Fukuzawa M, Matsuura S, Kaneko Y. Combined BubR1 protein down-regulation and RASSF1A hypermethylation in Wilms tumors with diverse cytogenetic changes. **Mol Carcinog.** 査読あり, 47, 660-666 (2008).
- 33) Saito T, Hama S, Izumi H, Yamasaki F, Kajiwara Y, Matsuura S, Morishima K, Hidaka T, Shrestha P, Sugiyama K, Kurisu K. Centrosome amplification induced by survivin suppression enhances both chromosome instability and radiosensitivity in glioma cells. **Br J Cancer.** 査読あり, 98, 345-355 (2008).
- 34) Sakamoto. S., Iijima. K., Mochizuki. D., Nakamura. K., Teshigawara. K., Kobayashi. J., Matsuura. S., Tauchi H. Komatsu K. Homologous recombination repair is regulated by domains at the N- and C-terminus of NBS1 and is dissociated with ATM functions. **Oncogene.** 査読あり, 26:6002-9, 2007
- 35) Morisima K., Sakamoto. S., Kobayashi. J., Izumi. H., Suda. T., Matsumoto. Y., Tauchi H., Ide. H., Komatsu K, Matsuura S. TopBP1 associates with NBS1 and is involved in homologous recombination repair. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読あり, 362:872-9, 2007.
- 36) Takamura-Enya, T., Kawanishi, M., Yagi T. and Hisamatsu, Y. Structural identification of DNA adducts derived from 3-nitrobenzanthrone, a potent carcinogen present in the atmosphere.. **Chemistry an Asian Journal**, 査読あり, 2, 1174 – 1185, 2007.
- 37) Kanno, T., Kawanishi, M., Takamura-Enya, T., Arlt, V. M., Phillips, D. H., Yagi T. DNA adduct formation in human hepatoma cells treated with 3-nitrobenzanthrone: analysis by the 32P-postlabeling method. **Mutat. Res.**, 査読あり, 634:184-191, 2007.
- 38) Akutsu, N., Iijima, K., Hinata, T., Tauchi H. Characterization of the plant homolog of Nijmegen breakage syndrome 1: involvement in DNA repair and recombination. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 査読あり, 393, 394-398, 2007
- 39) Someya, M., Sakata, K., Matsumoto, Y., Tauchi H, Narimatsu, H., Hareyama, M. Association of DNA-PK activity and radiation-induced NBS1 foci formation in lymphocytes with clinical malignancy in breast cancer patients. **Oncology Report** 査読あり, 18, 873-878, 2007
- 40) T Kawabata, A. Kato K. Suzuki, H. Inoue. *Neurospora crassa* RAD5 homologue, *mus-41*, inactivation results in higher sensitivity to mutagens but has little effect on PCNA-ubiquitylation in response to UV-irradiation. **Current Genetics**, 査読有り, 52, 125-135, 2007
- 41) Antocchia, J. Kobayashi, H. Tauchi S, Matsuura K, Komatsu. Nijmegen Breakage Syndrome and Functions of the Responsible Protein, NBS1. **Genome Dyn.** Basel, Karger. 査読あり, 1, 191-205 2006
- 42) M. Kobayashi, H. Ono, K. Mihara, H. Tauchi K, Komatsu H, Shimizu, K. Uchida, K. Yamamoto. ATM Activation by a Sulfhydryl-Reactive Inflammatory Cyclopentenone Prostaglandin. **Genes Cells**, 査読あり, 11(7) 779-789 2006
- 43) M. Someya, K. Sakata, H. Tauchi Y, Matsumoto, A. Nakamura, K. Komatsu M, Hareyama. Association of Ionizing Radiation-Induced Foci of NBS1 with Chromosomal Instability and Breast Cancer Susceptibility. **Radiation Research.** 査読あり, 166, 575-582 2006
- 44) S. Matsuura Y, Matsumoto, K. Morishima H, Izumi, H. Matsumoto, E. Ito, K. Tsutsui, J. Kobayashi, H. Tauchi Y, Kajiwara, S. Hama, K. Kurisu, H. Tahara, M. Oshimura, K. Komatsu, Tatsuro Ikeuchi, Tadashi Kajii. Monoallelic BUB1B Mutations and Defective Mitotic-Spindle Checkpoint in Seven Families With Premature Chromatid Separation (PCS) Syndrome. **Amer J Med**

- Genet.**, 査読あり, 140(4):358-67, 2006
- 45) Arlt, V. M., Schmeiser, H. H., Osborne, M. R., Kawanishi, M., Kanno, T., Yagi, T., Phillips D. H., Takamura-Enya, T. Identification of three major DNA adducts formed by the carcinogenic air pollutant 3-nitrobenzanthrone in rat lung at the C8 and N2 position of guanine and at the N6 position of adenine. **International Journal of Cancer**, 査読あり, 118: 2139-2146, 2006.
- 46) Otsuka, K., Koana, T., Tauchi, H., Sakai, K. Activation of Antioxidative Enzymes Induced by Low-Dose-Rate Whole-Body gamma Irradiation: Adaptive Response in Terms of Initial DNA Damage. **Radiation Research** 査読あり, 166, 474-478, 2006.
- 47) X. Gan, K. Arita, S. Isono, M. Kitakawa, K. Yoshino, K. Yonezawa, A. Kato, H. Inoue, K. Isono. Identification and comparative analysis of the large subunit mitochondrial ribosomal proteins of *Neurospora crassa*. **FEMS Microbiology Letters**, 査読有り, 254(1), 157-164, 2006
- 48) H. Nakamura, Y. Yasui, N. Saito, A. Tachibana, K. Komatsu, K. Ishizaki. DNA Repair Defect in AT Cells and their Hypersensitivity to Low-Dose-Rate Radiation. **Radiation research**. 査読あり, 165, 277-282 2006

[学会発表] (計 121 件)

1. Control of homologous recombination by H2B ubiquitination, K. Komatsu, International Conference on Biomedical and Environmental Science & Technology, Beijing, May 10, 2010 (招待講演)
2. Yagi, T. Establishment of Reporter Assay Yeasts Responding to Ligands of Various Human Nuclear Receptors, and Roles of AhR Ligands to Induce or Protect DNA Damage Formation. 10th International Conference on Environmental Mutagens, August 21, 2009. Firenze, Italy. (招待講演)
3. ヒストン H2B ユビキチン化による相同組み換え修復の制御、第 68 回日本癌学会学術総会、小松賢志、横浜、2009 年 10 月 2 日 (シンポジウム、招待講演)
4. NBS1 foci formation and divergent roles in response to DNA damage-eliciting agents. International Workshop on Ataxia-Telangiectasia (A-T) and ATM. K. Komatsu, Banff, Canada. September 10, 2006 (invited)

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

名称: DNA 鎖間架橋の測定方法および DNA 鎖間架橋の修復速度の測定方法
発明者: 植田謙、小松賢志
権利者: 国立大学法人京都大学
種類: 特許
番号: 特開 2007-020467
取得年月日: 2007 年 2 月 1 日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/Genome/kiban/index.html>

京都大学附置研究所・センターシンポジウム
「京都からの提言-21 世紀の日本を考える」
(横浜新都市ホール、2008 年 3 月 8 日、紹介記事: 読売新聞 2008 年 4 月 4 日号)、“放射線や紫外線に見る DNA の傷と生物の危機管理”、小松賢志

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小松 賢志 (KOMATSU KENSHI)

京都大学・放射線生物研究センター・教授
研究者番号: 80124577

(2) 研究分担者

八木 孝志 (YAGI TAKASI)

大阪府立大学・産学官連携機構・教授
研究者番号: 80182301

田内 広 (TAUCHI HIROSHI)

茨城大学・理学部・教授

研究者番号: 70216597

加藤 晃弘 (KATO AKIHIRO)

京都大学・放射線生物研究センター・研究員

研究者番号: 70423051

森島 賢一 (MORISIMA KENICHI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教
研究者番号: 00363078

(H18→H19)

松浦 伸也 (MATSUURA SHINYA)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号: 90274133

(H20→H22)