

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26281020

研究課題名(和文) 損傷クロマチンダイナミクスとTIP60複合体のアセチル化ネットワークの解明

研究課題名(英文) Acetylation network via TIP60 complex focusing on damaged chromatin dynamics

研究代表者

井倉 毅 (Ikura, Tsuyoshi)

京都大学・放射線生物研究センター・准教授

研究者番号：70335686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,100,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、損傷領域におけるTIP60複合体によるアセチル化H2AXを介した損傷クロマチンダイナミクスが、リン酸化カスケードによるDNA損傷応答シグナルの活性化にどのような役割を持つのかを明らかにすることが目的である。H2AXのアセチル化とリン酸化は、共にDNA損傷のセンサー蛋白質であるNBS1の損傷クロマチンへの誘導には関与しないが、誘導後の損傷クロマチンでの維持機構には異なった役割を持つ。すなわち、H2AXのリン酸化は、NBS1を損傷部位につなぎとめる役割を持ち、一方、H2AXのアセチル化は、損傷部位に集積したNBS1の非損傷部位への拡散を防ぐ役割があることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We investigated how damaged chromatin dynamics via histone H2AX acetylation by TIP60 histone acetyltransferase complex affects the activation of DNA damage signaling via H2AX-phosphorylation. We found that both acetylation and phosphorylation of H2AX after induction of DNA damage are not required for the initial recruitment of NBS1 to DNA damage sites but for the maintenance of NBS1 at DNA damage sites in different ways. Our findings demonstrate that the phosphorylation of H2AX function as an anchor to maintain NBS1 at DNA damage sites whereas, the acetylation of H2AX by TIP60 complex has an important role to prevent the spreading of NBS1 signaling to undamaged regions.

研究分野：放射線生物学

キーワード：アセチル化 ヒストンH2AX TIP60 リン酸化 DNA損傷応答

1. 研究開始当初の背景

放射線などによる DNA 二本鎖切断によって引き起こされるヒストン H2AX を介した DNA 損傷応答シグナルは、ATM による H2AX のリン酸化に端を発した **positive feedback loop** によるリン酸化カスケードによって増幅されるというモデルが提唱されている。しかしながらこのモデルでは、損傷応答シグナルの増幅が、非損傷領域にまで及び、周辺の転写や複製が阻害されることになる。従って、DNA 損傷応答シグナルの活性化を損傷領域のみに限局させる機構が存在するはずであるが、その実体は全く不明であった。我々は、この問題に取り組み、TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体による H2AX のクロマチンからの放出が (Ikura, T, *et al. Cell.* 2000, Ikura, T, *et al. Front Biosci.* 2003, Ikura, T *et al. Mol Cell Biol.* 2007)、H2AX を介した DNA 損傷応答シグナルを損傷領域に限局化させ、DNA 損傷応答シグナルの非損傷領域への拡散を防いでいることを見出した。また我々は、クロマチン転写の制御に細胞内の代謝が深く関与していることを明らかにしているが (Kato, Y, *et al. Mol Cell.* 2011)、我々は、その知見を DNA 損傷応答シグナル研究に応用展開し、損傷領域の H2AX のアセチル化が、代謝系とクロストークすることが、クロマチンの動的変化に必要であることを突き止めた。この知見は、細胞内の代謝状態が、アセチル化修飾を介して DNA 損傷応答シグナルの活性化に影響を与えることを示唆しており、放射線感受性の分子レベルでの検証にアセチル化修飾が有用であることを物語っている。

2. 研究の目的

本課題では、損傷領域における TIP60 アセチル化酵素複合体によるアセチル化 H2AX を介したクロマチンの構造変換が、リン酸化カスケードによる DNA 損傷応答シグナルの活性化の暴走を抑えるという我々独自の知見

に基づき、アセチル化連動を介した DNA 損傷応答シグナルの活性化調節の実体とその分子機構を明らかにする。それと同時に放射線障害に対するアセチル化修飾の変化を定量プロテオミクス解析より検討し、放射線障害によるアセチル化修飾の連動の変化が、放射線感受性の分子レベルでの評価法につながる可能性を探る。具体的には、以下の項目について検討する。

(1) 損傷部位でのヒストン H2AX のアセチル化が、アセチル化 Wave を引き起こし、その Wave が DNA 損傷応答シグナルの損傷領域での限局化につながることを証明する。

(2) TIP60 アセチル化酵素複合体によるヒストンのアセチル化が、TIP60 複合体内の非ヒストン蛋白質のアセチル化を促進する可能性を検証し、低線量から高線量までの様々なレベルでの放射線障害に対するそれらアセチル化修飾の変化を高感度定量プロテオミクス解析法である **Multiple Reaction Monitoring (MRM)**法により検討する。

(3) DNA 損傷領域におけるヒストンのアセチル化をトリガーとしたアセチル化の伝播“アセチル化 Wave”の存在について超高解像度顕微鏡 (3D-SIM) を含めた蛍光組織化学的解析で明らかにする。

3. 研究の方法

放射線照射前後で精製した TIP60 複合体の構成因子の中でアセチル化される蛋白質を網羅的に同定する。このアセチル化が、様々なレベルの放射線障害によって変動するかどうかを高感度定量プロテオミクス解析 MRM 法によって検討する。これらのアセチル化が、TIP60 複合体によるヒストンのアセチル化によって誘導されることを明らかにし、抗アセチル化リジン抗体を用いて蛍光免疫組織学的解析、超高解像度顕微鏡を駆使して検討し、**Acetylation Wave** の存在を示す。その Wave が、H2AX による foci 構造を取り囲むように存在するのかを検証し、損傷領域のアセチル

化修飾の連動が、リン酸化カスケードによる DNA 損傷応答シグナルの暴走を止め、損傷領域に限局化させることを証明する。

4. 研究成果

TIP60 アセチル化酵素複合体によってアセチル化されたヒストン H2AX が、ヒストン H2AX のリン酸化を介した DNA 損傷応答シグナルを損傷領域に限局させ、非損傷領域への拡散を防いでいることを明らかにしている。そこで実際に DNA 損傷応答シグナルカスケードに対して H2AX のアセチル化とリン酸化が、具体的にどのような関わり方をするのかを検証するために DNA 損傷のセンサー蛋白質である NBS1 に着目した。NBS1 は、リン酸化された H2AX にチェックポイント蛋白質 MDC1 を介して結合し、DNA 損傷領域に集積することが明らかになっている。蛍光免疫組織学的解析により、NBS1 は、DNA 損傷領域でフォーカスを形成することが知られている。そこで TIP60 複合体による H2AX のアセチル化が、DNA 損傷領域における NBS1 のフォーカス形成にどのような影響を及ぼすのかについて蛍光免疫組織学的解析により検証した。その結果、TIP60 による H2AX のアセチル化を阻害した細胞では、NBS1 のフォーカス形成が完全に阻害されることはなかったが、かなりの割合で NBS1 のフォーカスの境界が、コントロール細胞と比較して不明瞭であり、NBS1 の損傷部位での限局化が、抑制されることが示された。このことは、H2AX のアセチル化が、H2AX のリン酸化によるフォーカスを DNA 損傷領域に限局させるという我々のこれまでの知見を支持するものであった。我々は、以前、TIP60 による H2AX のアセチル化が、損傷領域での H2AX のダイナミックな交換反応に関与していることを明らかにしている(Ikura, T, *et al. Mol. Cell. Biol.* 2007)。興味深いのは H2AX のリン酸化は、こういった H2AX のダイナミクスに関与しない。また他のグループにより、

NBS1 を始めとする DNA 損傷応答関連因子は、DNA 損傷応答シグナルを活性化させるために DNA 損傷時にクロマチンに結合するが、その結合様式が、極めてダイナミックであり、結合と離脱を繰り返すことを明らかにしている。このダイナミックな結合こそが DNA 損傷応答シグナルの活性化に重要であることが示されている。これらの知見に基づき、我々は、Fluorescence after photo-bleaching (FRAP)と micro-irradiation を組み合わせた方法を用いて、H2AX のアセチル化とリン酸化による NBS1-GFP の損傷クロマチンとの結合ダイナミクスへの影響について検討した。具体的には、細胞内で TIP60 による H2AX のアセチル化を阻害した細胞、あるいは H2AX のリン酸化を阻害した細胞を用いて H2AX のアセチル化あるいはリン酸化が、正常細胞（コントロール細胞）と比較して NBS1-GFP の DNA 損傷領域への集積部位での GFP シグナルの bleaching 後の回復率に対して如何なる影響を及ぼすかについて検証した。その結果、正常細胞と比較して H2AX のアセチル化を阻害した細胞では優位にその回復率が抑制されることが明らかになった。一方、H2AX のリン酸化を阻害した細胞では、その回復率は、正常細胞と同一であることが明らかになった。H2AX のアセチル化あるいはリン酸化を阻害しても NBS1-GFP の損傷領域への集積は、正常細胞と同様である。これらの結果から NBS1 の損傷領域での維持に関して、TIP60 による H2AX のアセチル化とリン酸化は異なった役割を持つことが明らかになった。すなわち細胞内で H2AX のリン酸化を阻害すると NBS1 のフォーカスが全く観察されず、一方、H2AX のアセチル化の阻害は、NBS1 の損傷部位での限局化が阻害されることから、H2AX のリン酸化は、NBS1 を損傷部位につなぎとめるアンカーのような役割を持ち、H2AX のアセチル化は、損傷部位に集積した NBS1 が非損傷部位に拡散しないように

していることが明らかになった (Ikura, M, *et al. Mol. Cell. Biol.* 2015)。さらに我々は、TIP60 による H2AX のアセチル化によって ADP-リボシル化酵素が活性化させることを見出し、このアセチル化とリボシル化酵素の連携が、H2AX の損傷領域での交換反応の促進と NBS1 の損傷部位での保持に関与することを見出した (Ikura, M, *et al. Mol. Cell. Biol.* 2016)。また TIP60 にアセチル化される TIP60 複合体の構成因子 TBR については、そのノックダウン細胞の解析から H2AX のリン酸化の局在化に関与していることが明らかになりつつあり、TIP60 によるアセチル化の連携が、クロマチン構造変換を介して H2AX のリン酸化を介した DNA 損傷応答シグナルの fine-tuning を担っていることが明らかになった。

高感度定量プロテオミクス解析 MRM 法による H2AX のアセチル化とリン酸化の定量を異なる 2 種類のがん細胞で行い、これらの細胞では同様の放射線障害に対してアセチル化とリン酸化の程度が、異なることが明らかになった (Matsuda, S, *et al. Radiat. Environ Biophys.* 2015)。細胞内での H2AX のアセチル化を蛍光免疫組織学的に観察することは困難であったが、In situ proximity ligation assay 法によって克服した。これらの系を用いて損傷部位でのアセチル化 wave を確認することが可能になる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1.Unno J, Itaya A, Taoka M, Sato K, Tomida J, Sakai W, Sugasawa K, Ishiai M, Ikura T, Isobe T, Kurumizaka H, Takata M. FANCD2 binds CtIP and regulates DNA-end resection during DNA interstrand crosslink repair. *Cell Rep.* 査読有 2014, 7, 1039-1047. DOI :10.1016/j.celrep.2014.04.005.

2.Machida S, Takaku M, Ikura M, Sun J, Suzuki H, Kobayashi W, Kinomura A, Osakabe A, Tachiwana H, Horikoshi Y, Fukuto A, Matsuda R, Ura K, Tashiro S, Ikura T, Kurumizaka H. Nap1 stimulates homologous recombination by RAD51 and

RAD54 in higher-ordered chromatin containing histone H1. *Sci Rep.*

査読有 2014, 4:4863.

DOI:10.1038/srep04863.

3.Nishibuchi I, Suzuki H, Kinomura A, Sun J, Liu NA, Horikoshi Y, Shima H, Kusakabe M, Harata M, Fukagawa T, Ikura T, Ishida T, Nagata Y, Tashiro S. Reorganization of damaged chromatin by the exchange of histone variant H2A.Z-2.

Int J Radiat Oncol Biol Phys.

査読有 2014, 89, 736-744.

DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.03.031.

4.Liu NA, Sun J, Kono K, Horikoshi Y, Ikura T, Tong X, Haraguchi T, Tashiro S. Regulation of homologous recombinational repair by laminB1 in radiation-induced DNA damage. *FASEB J.* 査読有 2015, 29, 2514-2525. DOI:10.1096/fj.14-265546

5.Matsuda S, Ikura T, Matsuda T. Absolute quantification of γ H2AX using liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.*

査読有 2015, 407, 5521-5527.

DOI:10.1007/s00216-015-8725-z.

6.Akita M, Tak YS, Shimura T, Matsumoto S, Okuda-Shimizu Y, Shimizu Y, Nishi R, Saitoh H, Iwai S, Mori T, Ikura T, Sakai W, Hanaoka F, Sugasawa K. SUMOylation of xeroderma pigmentosum group C protein regulates DNA damage recognition during nucleotide excision repair. *Sci Rep.* 査読有 2015, 5:10984. DOI: 10.1038/srep10984.

7.Arimura Y, Kimura H, Oda T, Sato K, Osakabe A, Tachiwana H, Sato Y, Kinugasa Y, Ikura T, Sugiyama M, Sato M, Kurumizaka H. Corrigendum: Structural basis of a nucleosome containing histone H2A.B/H2A.Bbd that transiently associates with reorganized chromatin. *Sci Rep.* 査読有 2015, 5:9628. DOI: 10.1038/srep09628.

8.Okimoto S, Sun J, Fukuto A, Horikoshi Y, Matsuda S, Matsuda T, Ikura M, Ikura T, Machida S, Kurumizaka H, Miyamoto Y, Oka M, Yoneda Y, Kiuchi Y, Tashiro S. hCAS/CSE1L regulates RAD51 distribution and focus formation for homologous recombinational repair. *Genes Cells.* 査読有 2015, 20, 681-694. DOI: 10.1111/gtc.12262

9.Matsuda S, Furuya K, Ikura M, Matsuda T, Ikura T. Absolute quantification of acetylation and phosphorylation of the histone variant H2AX upon ionizing radiation reveals distinct cellular responses in two cancer cell lines.

Radiat Environ Biophys. 査読有 2015, 54, 403-411. DOI: 10.1007/s00411-015-0608-3.

10.Matsuda S, Adachi J, Ihara M, Tanuma N, Shima H, Kakizuka A, Ikura M, Ikura T,

Matsuda T. Nuclear pyruvate kinase M2 complex serves as a transcriptional coactivator of arylhydrocarbon receptor. *Nucleic Acids Res.* 査読有 2016, 44, 636-647. DOI: 10.1093/nar/gkv967.

11. Ikura M, Furuya K, Matsuda S, Matsuda R, Shima H, Adachi J, Matsuda T, Shiraki T, Ikura T. Acetylation of Histone H2AX at Lys 5 by the TIP60 Histone Acetyltransferase Complex Is Essential for the Dynamic Binding of NBS1 to Damaged Chromatin. *Mol Cell Biol.* 査読 2015, 35, 4147-4157. DOI:10.1128/MCB.00757-15.

12. Tanaka H, Muto A, Shima H, Katoh Y, Sax N, Tajima S, Brydun A, Ikura T, Yoshizawa N, Masai H, Hoshikawa Y, Noda T, Nio M, Ochiai K, Igarashi K. Epigenetic Regulation of the Blimp-1 Gene (Prdm1) in B Cells Involves Bach2 and Histone Deacetylase 3. *J Biol Chem.* 査読有 2016, 291, 6316-6330. DOI:10.1074/jbc.M116.713842.

13. Doiguchi M, Nakagawa T, Imamura Y, Yoneda M, Higashi M, Kubota K, Yamashita S, Asahara H, Iida M, Fujii S, Ikura T, Liu Z, Nandu T, Kraus WL, Ueda H, Ito T. SMARCAD1 is an ATP-dependent stimulator of nucleosomal H2A acetylation via CBP, resulting in transcriptional regulation. *Sci Rep.* 査読有 2016, 6:20179. DOI: 10.1038/srep20179.

14. Matsuda S, Matsuda Y, Yanagisawa SY, Ikura M, Ikura T, Matsuda T. Disruption of DNA Damage-Response by Propyl Gallate and 9-Aminoacridine. *Toxicol Sci.* 査読有 2016, 151, 224-235. DOI: 10.1093/toxsci/kfw039.

15. Ikura M, Furuya K, Fukuto A, Matsuda R, Adachi J, Matsuda T, Kakizuka A, Ikura T. Coordinated Regulation of TIP60 and Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 in Damaged-Chromatin Dynamics. *Mol Cell Biol.* 査読有 2016, 36, 1595-1607. DOI: 10.1128/MCB.01085-15.

16. Kaimori JY, Maehara K, Hayashi-Takanaka Y, Harada A, Fukuda M, Yamamoto S, Ichimaru N, Umehara T, Yokoyama S, Matsuda R, Ikura T, Nagao K, Obuse C, Nozaki N, Takahara S, Takao T, Ohkawa Y, Kimura H, Isaka Y. Histone H4 lysine 20 acetylation is associated with gene repression in human cells. *Sci Rep.* 査読有 2016, 6:24318. DOI: 10.1038/srep24318.

17. Aihara H, Nakagawa T, Mizusaki H, Yoneda M, Kato M, Doiguchi M, Imamura Y, Higashi M, Ikura T, Hayashi T, Kodama Y, Oki M, Nakayama T, Cheung E, Aburatani H, Takayama KI, Koseki H, Inoue S, Takeshima Y, Ito T. Histone H2A T120 Phosphorylation

Promotes Oncogenic Transformation via Upregulation of Cyclin D1. *Mol Cell.* 査読有 2016, 64, 176-188. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.012.

18. Kakumu E, Nakanishi S, Shiratori HM, Kato A, Kobayashi W, Machida S, Yasuda T, Adachi N, Saito N, Ikura T, Kurumizaka H, Kimura H, Yokoi M, Sakai W, Sugawara K. Xeroderma pigmentosum group C protein interacts with histones: regulation by acetylated states of histone H3. *Genes Cells.* 査読有 2017, 22, 310-327. DOI: 10.1111/gtc.12479.

[学会発表] (計 24 件)

(口頭発表)

1. 井倉 毅 : 「DNA 損傷初期応答におけるヒストンシグナルネットワークの解明」 新学術領域 ゲノム普遍的制御 第5回領域班会議 2014年5月7-9日 鳴門、徳島

2. 井倉 毅 : 「DNA 損傷応答におけるポジティブフィードバック制御を介した高次クロマチン構造の役割」 神戸大学セミナー 2014年6月4日 神戸市

3. 井倉 毅、松田 涼、井倉正枝 「DNA 損傷応答におけるヒストンH2AX 化学修飾の時空間的制御」 第87回日本生化学会大会 2014年10月15-16日 京都市

4. Tsuyoshi Ikura, Hiroki Shima, Sun Jiying, Ryo Matsuda, Masae Ikura and Satoshi Tashiro 「Activation of the SUMO modification system is required for the accumulation of RAD51 at sites containing DNA damage」 第5回日米修復会議 2014年10月28-29日 鳴門、徳島

5. 井倉 毅 「DNA 損傷応答におけるヒストンアセチル化を介したクロマチン動的制御とその意義」 平成26年度遺伝研研究会「クロマチンにおけるゲノムDNAの機能発現メカニズム」 2014年10月30-31日 国立遺伝学研究所 三島市

6. Tsuyoshi Ikura, Ryo Matsuda, Satoshi Tashiro and Masae Ikura 「The role of histone H2AX dynamics in DNA damage response」 The 4D Nucleome 2014 2014年12月17-20日 広島市

7. Tsuyoshi Ikura, Shun Matsuda, Masae Ikura and Tomonari Matsuda 「The role of the pyruvate kinase M2 (PKM2) in the Arylhydrocarbon Receptor-mediated Transcription」 5th meeting of the Asian Forum for chromatin and chromosome Biology 2015年1月13-19日 Bungalow, India.

8. Tsuyoshi Ikura, Shun Matsuda, Masae Ikura and Tomonari Matsuda 「The coupling of epigenetic regulation with metabolism in

cancer」 The 30th RBC-NIRS International Symposium “Frontier Radiation Biology, Now and In the future”. 2015年2月20-21日

9. Tsuyoshi Ikura 「Chromatin dynamics in DNA damage response」 First DSV/CEA-RBC joint workshop 2015年4月8-10日 France

10. Tsuyoshi Ikura 「Acetylation-dependent positive feedback loop regulation in dynamic chromatin equilibrium」 大阪大学 蛋白研セミナー、Institute for Protein Research (IPR) Seminar, 2015年5月18日～19日、吹田市

11. Tsuyoshi Ikura 「The Role of Histone H2AX Dynamics in DNA Damage Response」 第15回国際放射線研究会議 (ICRR2015) 2015年5月25日～29日、京都市

12. Jiying Sun, Tsuyoshi Ikura, Satoshi Tashiro 「Molecular mechanism of etoposide induced 11q23 chromosome translocation. Etoposide による 11q23 染色体転座形機構の解明」 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8日～10日、名古屋市

13. 井倉 毅 「アセチル化を介した損傷クロマチンダイナミクス」 横浜市立大学生命医科学研究科 2015年11月17日、横浜市

14. 井倉 毅、古谷寛治、松田 俊、松田知成、松田 涼、田代 聡、井倉正枝 「DNA 損傷応答における動的クロマチン平衡とその意義」 ワークショップ ゲノムストレス応答における普遍性と多様性の相互転換 第38回日本分子生物学会年会第88回日本生化学会合同大会 2015年12月1日～4日、神戸市

15. 井倉 毅 「ヒストン化学修飾から見た DNA 修復研究の展望」 モノクローナル抗体研究所、ランチョンセミナー 第38回日本分子生物学会年会第88回日本生化学会合同大会 2015年12月1日～4日、神戸市

16. 井倉 毅 「クロマチン制御から見た DNA 損傷応答研究の現状と今後の展望」 東北大学加齢医学研究所 2016年1月15日、仙台市

17. 井倉 毅 「クロマチンの動的変化に着目したゲノム損傷応答の多様性の理解」 変位機構研究会・第29回 夏の学校, 2016年9月10日(土)-11日(日) 京都府立ゼミナールハウス 京都府京北町

18. 井倉 毅 がん研究入門コース1「がん研究におけるクロマチン生物学」 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月8

日(土) パシフィコ横浜 横浜市

19. 井倉 毅 古谷寛治、白木琢磨、井倉正枝 「DNA 損傷応答におけるヒストン H2AX 複合体モジュールのダイナミクス」 第89回 日本生化学会大会 シンポジウム 「細胞のロバストネスを規定する蛋白質複合体のダイナミクス」 2016年9月26日(月) 東北大学 仙台市

20. 井倉 毅、白木琢磨、古谷寛治、井倉正枝 「ゲノムストレス応答の多様性を数理的アプローチで理解する」 第39回 日本分子生物学会年会 シンポジウム 「ちいさな数理の見つけ方」 2016年12月2日(金)パシフィコ横浜 横浜市

21. 井倉 毅 「タンパク質複合体解析の現状と今後への挑戦」 岡崎フラグメント 50周年 シンポジウム 「DNA 複製の過去、現在、未来 -ゲノム複製からエピゲノム複製へ」 2016年12月22日(木)名古屋大学 名古屋市

ポスター発表

23. Masae Ikura, Ryo Matsuda, Satoshi Tashiro, and Tsuyoshi Ikura 「Chromatin dynamics in DNA damage response」 IIAS Research Conference 2014 Chromatin decoding 2014年5月12-14日 京都市

24. Masae Ikura, Ryo Matsuda, Satoshi Tashiro, and Tsuyoshi Ikura 「Histone H2AX dynamics coordinates DNA repair with chromatin reorganization」 The 5th International Symposium of RIRBM, Hiroshima University 2015年3月2-3日 広島市

6. 研究組織

(1)研究代表者

井倉 毅 (IKURA, Tsuyoshi)

京都大学放射線生物研究センター・准教授
研究者番号：70335686

(2)連携研究者

松田知成 (MATSUDA, Tomonari)

京都大学工学研究科附属 流域圏総合環境質研究センター・准教授
研究者番号：50273488

田代聡 (TASHIRO, Satoshi)

広島大学原爆放射線医学研究所・教授
研究者番号：20243610

(3)研究協力者

井倉 正枝 (IKURA, Masae)