

令和 2 年 5 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00545

研究課題名(和文)酸化ストレス防御・DNA修復タンパク質の同定と作用機序の解明

研究課題名(英文) Identification of oxidative stress defense and DNA repair proteins and elucidation of mechanisms of action

研究代表者

秋山 秋梅(張秋梅)(AKIYAMA, QIUMEI)

京都大学・理学研究科・准教授

研究者番号：00260604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：DNA修復酵素の多細胞における役割解明で、線虫*C. elegans*の塩基除去修復酵素(EXO-3, APN-1, UNG-1, NTH-1)の寿命、成長、組織形成への関与と、線虫ATMが非分裂時期の細胞において酸化ストレス応答に必須であることを明らかにした。ホヤAPEX1の胚発生での基本的な役割とAPEX2の酵素活性の同定に成功した。さらに、細胞の酸化ストレス防御因子の同定と機能解析を進展させ、大腸菌pqiABCの酸化ストレス防御機能の解明とその構造解析に成功し、また、ヒト酸化ストレス抵抗性タンパク質OXR1が放射線応答およびゲノム安定性維持に重要な役割を果たしていることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、新規の酸化防御タンパク質やDNA修復酵素活性が同定され、それらを欠損あるいは発現抑制させた細胞や個体の性質が解明され、損傷DNAの修復、抗酸化因子の酸化ストレス制御における役割がより明らかになった。酸化損傷修復の全体像の解明、寿命、発生、成長、神経疾患における役割の理解に向けた新しい展開を促すことに大きく貢献できた。新しい酸化ストレス防御因子が同定でき、ストレス防御の全体像の理解にも大きく貢献した。この成果は酸化ストレスによる細胞の突然変異やがん化の抑制機構の解明にも貢献できる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the roles of DNA repair enzymes in multicellular *C. elegans*, double or triple deficient mutants of base excision repair enzymes (EXO-3, APN-1, UNG-1, NTH-1) were isolated, and we revealed their critical roles to prevent DNA damage and oxidative stress in *C. elegans*. These proteins were probed to play important roles on life span, growth and tissue formation. We also found that ATM is essential for the response to oxidative stress in non-dividing cells of *C. elegans*. Furthermore, we clarified the effects of ascidian APEX1 on embryogenesis, and the enzymatic activity of APEX2 was first identified *in vitro*. In the identification and functional analysis of cellular oxidative stress defense factors, we also found the critical function of *Escherichia coli* PqiABC in protection against oxidative stress, and we also revealed the human oxidative stress resistance protein OXR1 plays an important function in the radiation response and in maintaining genomic stability.

研究分野：放射線生物学, 分子生物学

キーワード：酸化ストレス DNA修復 ヒト培養細胞 線虫*C. elegans* ストレス防御 放射線 大腸菌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1 . 研究開始当初の背景

細胞にとって最大の脅威である酸化は活性酸素 (ROS) によって起こされる。電離放射線には細胞成分に直接損傷を与える作用と、大量に生成する ROS の反応によって細胞に強い酸化反応を引き起こす作用がある。細胞には活性酸素の消去、酸化された分子の還元、損傷 DNA の修復などの防御機構が備わっている。これらの機構が破綻すると、細胞死、突然変異、がん化、早期老化、発生異常や神経疾患などの様々な病態が起こる。

(1) 酸化 DNA の修復には、BER、MMR、NER、NDX など多くの経路が存在することが報告されている。酸化防御因子も SOD や Catalase など多くが同定されている。しかし、新規酵素の同定や細胞中の作用機構、組織、個体での防御、DNA 修復ネットワークについてはまだ未解明の部分が多い。申請者は、これまで複数の新規酸化ストレス防御因子を大腸菌、線虫 (*C. elegans*)、ホヤなどで同定している。本研究はそれらの構造・機能の解明、さらにそのホモログの同定と細胞内での機能、生命維持における役割の解明を目的の一つとしている。

(2) 塩基除去修復 BER がゲノム安定性の維持および ROS 誘発突然変異の抑制において重要な役割を果たすことを、申請者は大腸菌や酵母などの単細胞生物の分裂期の細胞で明らかにしてきた。しかし、DNA 修復酵素の欠損が多細胞生物の組織、個体における発生や生殖、寿命に及ぼす影響はまだ解明できていない部分が多い。申請者は線虫から DNA を修復する複数の種類の酵素の同定に成功してきた。本研究では、酸化ストレス、防御、DNA 修復の個体への影響の解析、酸化防御と発生や成長、生殖、寿命との関連、非分裂時期体細胞の細胞死への関与とその機構について、ホヤ、線虫 *C. elegans* を用いて組織、個体レベルで明らかにすることも目的にしている。

(3) 放射線防御においてミトコンドリアの機能低下によって誘発される酸化ストレスに対する防御が細胞にとって重要な存在であることは申請者を含めた複数の研究者によって明らかになってきた。申請者はミトコンドリアの機能不全が核ゲノムを含む細胞全体へ波及することを明らかにした。放射線によるミトコンドリアの ROS 代謝への影響および機能維持は大きな課題になっている。ROS 防御、ミトコンドリアの機能維持と細胞のゲノム安定性との関連、その分子機構の解明が重要である。

2 . 研究の目的

(1) 新規 DNA 修復・酸化ストレス防御タンパク質の同定：大腸菌、線虫やホヤから新規酸化ストレス防御タンパク質、損傷塩基修復タンパク質を同定し、その構造と機能、基質特異性を明らかにする。大腸菌の酸化ストレス誘導性因子 pqiAB の構造と機能を解明する。ホヤ DNA 修復する酵素 APEX2 タンパク質の活性を同定する。

(2) 同定した修復酵素の DNA 修復活性と発生、生殖、寿命、成長などへの関与の解明：線虫 BER 修復酵素 EXO-3、APN-1、UNG-1、NTH-1 の組織、個体レベルでの相互作用、相互影響の解明。酸化ストレス応答タンパク質 ATM の放射線および活性酸素に対する感受性・応答における役割を解析する。また、非分裂体細胞の細胞死についてこれらのタンパク質の役割を *C. elegans* で解明する。さらに、ホヤ APEX1 の胚発生での役割を解明する。

(3) ミトコンドリア安定化維持機能を持つ酵素の放射線応答への機能解明：酸化ストレス抵抗性タンパク質 OXR1 のヒト培養細胞での欠損(発現抑制)あるいは高発現細胞を作成し、OXR1 の放射線や酸化ストレスへの応答での役割を解明する。

3 . 研究の方法

(1) DNA 修復用基質 AP site、8-oxoG、Tg、5-foU、mismatch などを含む oligonucleotids の合成・標識：申請者の研究室でこれまでに確立した方法でおこなう。

(2) ホヤ APEX1、APEX2、P0 の構造と機能解析：①ホヤ CiAPEX1、CiAPEX2、CiP0 を大腸菌中で

発現させ、タンパク質を精製する。②損傷塩基を含む DNA を認識する活性を DNA 切断反応に加えて、DNA 結合反応でも行う。③アミノ酸変異したタンパク質を作成・精製し、上記の反応を行う。④大腸菌野生株、*xth nfo* 欠損株中へ導入し、薬剤抵抗性や突然変異抑制能力を検出する。⑤さらに、ホヤへ導入して、DNA 損傷剤処理し、その発生への影響と防御を観察する。

(3) *C.elegans* の DNA 塩基修復多重欠損株の寿命、生殖、成長、器官形成への影響：①欠損株の backcross を行う、その後雄株を分離し、掛け合わせして、PCR 方法で確認後、二重、多重変異株を分離する。②線虫 BER 修復因子 *exo-3* 欠損株の短寿命の原因を生殖異常株 *fem-1*, *fem-3*, *glp-1* などとのそれぞれ二重欠損株を用いて FUDR 処理との関連性を検討する。③作成した *nth-1*, *ung-1*, *exo-3*, *apn-1* などの二重欠損株の成長、産卵孔の構造を観察する。④塩基損傷を生じさせる脱アミノ剤 NaHSO₃、活性酸素増産剤 MV、DNA に脱プリン反応を作る MMS などに対する感受性を検討する。成長を指標にして Check point の遅れが生じるかどうか観察する。⑤*dut-1* knockdown による産卵孔形成の異常を観察する。⑥*ndx* らとの多重欠損株を作成し、酸化ストレス感受性を解析する。⑥さらに、ATM ホモ欠損株を作成し、そのストレス感受性を解析する。

(4) 申請者が発見した大腸菌 O₂⁻ 誘導性遺伝子 *pqiABC* の構造と機能解析：①酸化ストレス誘導性遺伝子群 *pqiAB* の下流遺伝子 *ymbA* (*pqiC*) の酸化ストレス応答を解析するために、その遺伝子の下流と Alkaline phosphatase (AP) *phoA* の fusion 遺伝子を作成する。②増殖時期の細胞中に O₂⁻ 増産剤 MV 処理によって誘導された AP 活性を測定する。③*pqiABC* とそのホモログ *yebST* それぞれのタンパク質を精製する。④database 検索、さらに構造解析を行う。⑤上記それぞれタンパク質の -galactosidase (LacZ) との fusion タンパク、あるいは *PhoA* fusion タンパク発現系を作成し、その発現場所を細胞質、細胞外、細胞膜内などで検討する。

(5) ミトコンドリアの機能維持に必要な OXR1 発現抑制株、過剰発現株を作成し、放射線や酸化ストレスへの応答を解析する：①OXR1 を含む RNAi 用 plasmid と全長発現用 plasmid を作成・精製して、培養細胞へ導入し、安定した発現抑制と高発現株を分離する。②放射線感受性、DCFH 方法で細胞内 ROS 測定、MitoSox らを用いてミトコンドリア中の ROS 変化を観察する。③細胞周期への影響を検討する。合わせてタンパク質のリン酸化検出を行う。④細胞核内 DNA 損傷 H2AX の foci 形成、ゲノム安定性指標微小核、Comet assay で DSB 測定などを行う。⑤OXR1 過剰発現細胞内で OXR1 結合タンパク質を MS 解析で同定する。⑥HeLaS3/OGG1-2a 発現細胞の放射線感受性やミトコンドリアの形状変化などを解析する。

4 . 研究成果

(1) 短命な AP エンドヌクレアーゼ変異体 *exo-3* の寿命を FUDR 処理に依存した線虫の寿命を延ばす機構を解明した。抗がん剤 5-フルオロウラシル(5-FU)とその代謝物 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン (FUDR) は、チミジル酸シンターゼを阻害し、DNA にウラシル塩基を誘導する。FUDR は、線虫 *C.elegans* の寿命を測定する際に繁殖力を阻害するために一般的に使用されている。ただし、FUDR によって誘発される DNA 損傷が寿命に影響を与えるかどうかは不明である。EXO-3 は *C.elegans* の AP エンドヌクレアーゼであり、申請者は以前に *exo-3* 遺伝子の欠損が生殖異常を引き起こし、寿命を縮めることを報告した。本研究では、FUDR が *exo-3* 変異体の寿命を延ばすことを発見した。この寿命延長効果が生殖能力に依存していたかどうかを調べるために、複数の生殖細胞変異体の寿命を測定した。精子産生の欠乏を引き起こす *fem-1* 変異の存在下では、FUDR は *exo-3* 変異体の寿命を延長しなかった。さらに、生殖腺を発達させない *glp-1* 変異体では、*exo-3* 変異体は短命ではなく、FUDR はその寿命を延ばさなかった。これらの結果は、FUDR の寿命延長効果が生殖能力と生殖腺の存在に依存して

いることを強く示唆している。卵母細胞を生成しない *fem-3* 変異体は、*exo-3* 変異とは無関係に、FUdR の存在下で寿命を延長した。*fem-3* 変異体は FUdR の寿命延長効果の影響を受けやすい可能性がある。これらの結果から、FUdR が線虫の寿命に 2 つの方法で影響を与えることが分かった：寿命を延ばす生殖能力を妨害することと、寿命を縮める DNA 塩基損傷を誘発すること、である。

(2) AP エンドヌクレアーゼ EXO-3 欠損は、線虫の DNA グリコシラーゼが開始するチェックポイント活性化を介して、発達遅延および異常な外陰器官発生(Pvl)を引き起こすことを解明した。AP エンドヌクレアーゼ欠損は、哺乳動物の細胞死と胚致死を引き起こす。多細胞生物における AP エンドヌクレアーゼの生理的役割は、とくに胚発生後は不明であった。本研究では、*C. elegans* の幼虫から成虫期までの AP エンドヌクレアーゼ EXO-3 の新しい生理的役割を解析し、EXO-3 欠損により観察された表現型のメカニズムを解明した。*exo-3* 変異体は発達遅延を示したが、*apn-1* 変異体はそうではなかった。遅延は、DNA グリコシラーゼ NTH-1 およびチェックポイントキナーゼ CHK-2 に依存して起こった。*exo-3* 変異体は、メタンサルホン酸メチルや亜硫酸水素ナトリウムなどの AP 部位生成剤で処理した場合、さらに発達の遅れを示した。亜硫酸水素ナトリウムによるさらなる遅延は、DNA グリコシラーゼ UNG-1 に依存した。*exo-3* 変異体はまた、*dut-1*(RNAi)によって誘発された異常な外陰器官形成(Pvl)の増加を示したが、*apn-1* 変異体はそうではなかった。Pvl の増加は、UNG-1 と CHK-2 に依存した。メチルピオロゲン、*ndx-1*(RNAi)および *ndx-2*(RNAi)は、*dut-1*(RNAi)と組み合わせた場合にのみ、*exo-3* 変異体間の Pvl の発生率を高めた。Pvl 発生率のこのさらなる増加は NTH-1 とは無関係であった。これらの結果から、EXO-3 は DNA グリコシラーゼが開始するチェックポイントの活性化によって誘発される *C. elegans* の発達遅延および Pvl を防止できることが明らかになった。

(3) ホヤ *Ciona intestinalis* CiApex1 の活性同定と胚発生への影響を解析した。初期胚発生中に AP サイトを修復する機構はまだ明確に決定されていない。ヒト AP エンドヌクレアーゼ 1(hAPEX1)のホヤホモログ CiAPEX1 に焦点を当て、初期の胚発生におけるその役割を調べた。組換え CiApex1 タンパク質は、AP エンドヌクレアーゼ欠損大腸菌変異体の薬物感受性を相補し、*in vitro* でヒト APEX1 のような Mg^{2+} 依存性 AP エンドヌクレアーゼ活性を示した。次に、胚発生に及ぼす異常な AP サイト修復の影響を調べた。DNA 塩基をアルキル化して AP サイトを生成するメタンサルホン酸メチルでの処理は、異常な胚発生を誘発した。この異常な表現型は、AP エンドヌクレアーゼ活性を阻害するメトキシアミンによる処理によっても引き起こされた。さらに、CiApex1 反応を阻害するドミナントネガティブ CiApex1 を構築し、その発現が胚の成長を損なうことを発見した。これらの結果は、AP サイトの修復が胚発生に不可欠であり、CiApex1 が *C. intestinalis* の初期胚発生中に AP サイトの修復に重要な役割を果たすことを示唆している。

(4) ホヤ *C. intestinalis* の AP エンドヌクレアーゼの候補である CiAPEX2 と CiP0 は 3'-5' エキソヌクレアーゼ活性を持ち、細胞を酸化ストレスから保護することを明らかにした。ホヤの APEX2 および P0 ホモログの生化学分析を行った。アミノ酸配列分析により、CiAPEX2 と CiP0 は AP エンドヌクレアーゼのホモログであることが示された。AP エンドヌクレアーゼまたは 3'-ホスホジエステラーゼ活性は検出できなかったが、これら 2 つの精製タンパク質は 3'-5' エキソヌクレアーゼ活性を示した。この 3'-5' エキソヌクレアーゼ活性はエチレンジアミン四酢酸(EDTA)に敏感であり、この活性の効率は基質 DNA の 3'末端に影響された。CiAPEX2 と CiP0 はどちらも、5' の突出した DNA 末端だけでなく、AP エンドヌクレアーゼ 1(APEX1)による切断によって生成されるニックの入った DNA も分解した。これらの 2 つの遺伝子は、過酸化水素で処理した AP エンドヌクレアーゼ欠損大腸菌の増殖率を部分的に相補した。これらの結果は、3'-5' エキソヌクレアーゼ活性が APEX2 および P0 ホモログの進化的に保存された酵素活性であることを示しており、この酵素活性は AP エンドヌクレアーゼにとって重要である可能性を示唆している。

(5) ATM は、特に *C. elegans* 非分裂細胞において H_2O_2 に応答してオートファジーにより細胞死を誘発することを見出した。運動失調毛細血管拡張症(ATM)キナーゼは DNA 損傷応答のマスターレギュレーターであり、DNA 二本鎖切断に加えて活性酸素種(ROS)によって直接活性化される。ただし、ROS への応答の生理学的機能は理解されていない。本研究では、線虫が ROS にどのように応答するかを調べた。まず、DNA 損傷剤と ROS に対する幼虫の感受性を測定した。次に、完全に成熟した成虫の薬物感受性も分析した。これは、非分裂体細胞で構成されている。死細胞を可視化するために、アクリジンオレンジによる死細胞染色を行った。さらに、細胞死のタイプを決定するために、オートファジー関連遺伝子である *lgg-1* の GFP レポーターアッセイを実行した。結果として、*atm-1(tm5027)* 幼虫は、DNA 損傷剤と ROS の両方に対して幅広い感受性を示した。対照的に、非分裂体細胞からなる完全に成熟した成虫は、DNA 損傷剤 $NaHSO_3$ に感受性を示したが、 H_2O_2 に耐性を示した。*lgg-1* の死細胞染色および GFP レポーターアッセイは、*C. elegans* ATM-1 が H_2O_2 に応答して腸細胞でオートファジーを伴う細胞死を誘導することを示唆している。申請者は、ATM が H_2O_2 に応答して細胞死を誘発する機構を明らかにした。

(6) 大腸菌の推定 Mce オペロンである *pqiABC* および *yebST* は、輸送経路をコードし、膜の安定性に寄与することを見出した。単細胞生物の膜は防御の第一線として重要である。グラム陰性菌の外膜は、リポ多糖(LPS)とリン脂質がそれぞれ外側と内側に局在する非対称の二重層からできている。この非対称性は、膜の安定性にとって重要である。大腸菌には機能が不明な 2 つの哺乳類の細胞侵入 MCE ドメインタンパク質(PqiB と YebT)がある。これら 2 つのタンパク質が膜の整合性に寄与する新規輸送経路の一員であることを示している。*pqiAB* オペロンは、SoxS(酸化ストレス応答・調節因子)および RpoS によって制御されている。*yebST* オペロンには、*pqiAB* ホモログが含まれている。本研究では、*pqi* オペロンの 3 番目のメンバーである *ymbA(pqiC)* を見いだした。PqiB-PqiC 複合体は内膜と外膜を橋渡しし、他の細菌では、*pqiBC* 遺伝子はトランスポータータンパク質とともにオペロンに配置されている。ここでは、 Δmla バックグラウンドでの *pqiABC* オペロンと *yebST* オペロンの同時欠損により、SDS-EDTA に対する細胞の感受性が高まり、*mla* 変異体の SDS-EDTA 感度が *pqiABC* の追加コピーによって回復されたことを示した。また、*yebST* オペロンは LPS 分子の欠陥によって誘導された。結論として、PqiABC と YebST は、Mla 輸送経路に関連する新しい輸送経路であり、膜の安定性にとって重要であることが分かった。

(7) ヒト酸化ストレス抵抗性タンパク質 OXR1 は、ガンマ線照射細胞における G2/M 停止の維持を通じてゲノムの不安定性を防止することを見出した。ヒトの OXR1 は、ミトコンドリアの機能維持、ゲノム安定性に貢献している。しかし、OXR1 がゲノムの不安定性を防ぐメカニズムはまだ解明されていない。本研究では、OXR1 発現抑制がゲノムの安定性に及ぼす影響を、ガンマ線(γ 線)を使用して OXR1 発現が抑制された HeLa 細胞で調べた。OXR1 枯渇細胞は、照射後の対照細胞よりも高レベルのスーパーオキシドおよび微小核(MN)形成を示した。OXR1 過剰発現は、照射後の活性酸素種(ROS)レベルと MN 形成の増加を緩和した。照射された OXR1 枯渇細胞における増加した MN 形成は、ROS 阻害剤 N-アセチル-L-システインによって部分的に減衰し、OXR1-depletion が ROS 依存性ゲノム不安定性を増加させることを示唆している。また、OXR1 の枯渇により、 γ 線による G2/M 停止の期間が短縮されることも分かった。細胞周期チェックポイント阻害剤カフェインの存在下で、照射後に形成された MN のレベルは、コントロール細胞と OXR1 枯渇細胞の間で類似しており、OXR1 枯渇が G2/M 停止の抑止を通じて MN 形成を加速することを示している。OXR1 枯渇細胞では、サイクリン D1 タンパク質発現のレベルが増加していた。さらに申請者は、OXR1 が酸化ストレス防御だけでなく細胞周期の調節によってゲノムの不安定性を防ぐという重大な事実を見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takahito Moriwaki, Akira Yamasaki, and Qiu-Mei Zhang-Akiyama	4. 巻 3862070
2. 論文標題 ATM Induces Cell Death with Autophagy in Response to H2O2 Specifically in <i>Caenorhabditis elegans</i> Nondividing Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2018/3862070	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masahiro Miyaji, Yuichiro Hayashi, Masafumi Funakoshi, Akihiro Tanaka and Qiu-Mei Zhang-Akiyama	4. 巻 8:16736
2. 論文標題 AP endonuclease EXO-3 deficiency causes developmental delay and abnormal vulval organogenesis, Pvl, through DNA glycosylase-initiated checkpoint activation in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-35063-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kento Igarashi, Masafumi Funakoshi, Seiji Kato, Takahito Moriwaki, Yuichi Kato, and Qiu-Mei Zhang-Akiyama	4. 巻 2019
2. 論文標題 CiApex1 has AP endonuclease activity and abrogated AP site repair disrupts early embryonic development in <i>Ciona intestinalis</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes and Genetic Systems	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1266/ggs.18-00043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 築瀬澄乃, 鈴木芳代, 秋山（張）秋梅, 坂下哲哉	4. 巻 53
2. 論文標題 モデル生物線虫における放射線ホルミシスと新たな知見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 255-264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松井亜子, 尾崎拓, 船越昌史, 秋山(張)秋梅	4. 巻 54
2. 論文標題 OXR1の生体防御メカニズムにおける新知見	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 15-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funakoshi Masafumi, Nambara Daisuke, Hayashi Yuichiro, Zhang-Akiyama Qiu-Mei	4. 巻 39
2. 論文標題 CiAPEX2 and CiPO, candidates of AP endonucleases in <i>Ciona intestinalis</i> , have 3'-5' exonuclease activity and contribute to protection against oxidative stress	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41021-017-0087-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhou Hui, Kawamura Kasumi, Yanagihara Hiromi, Kobayashi Junya, Zhang-Akiyama Qiu-Mei	4. 巻 58
2. 論文標題 NBS1 is regulated by two kind of mechanisms: ATM-dependent complex formation with MRE11 and RAD50, and cell cycle-dependent degradation of protein	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 487 ~ 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrx014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山崎 晃, 宮路 将弘, 林 悠一郎, 森脇 隆仁, 小林 純也, 秋山(張)秋梅	4. 巻 52(4)
2. 論文標題 酸化ストレス応答・防御におけるATMの最新進展	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 416-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuichi Kato, Masahiro Miyaji and Qiu-Mei Zhang-Akiyama	4. 巻 91
2. 論文標題 FUDR extends the lifespan of the short-lived AP endonuclease mutant in <i>Caenorhabditis elegans</i> in a fertility-dependent manner	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genes & Genetic Systems	6. 最初と最後の頁 201-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1266/ggs.15-00064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takayuki Nakayama and Qiu-Mei Zhang-Akiyama	4. 巻 199
2. 論文標題 pqiABC and yebST, Putative mce Operons of <i>Escherichia coli</i> , Encode Transport Pathways and Contribute to Membrane Integrity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Bacteriology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JB.00606-16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ako Matsui, Junya Kobayashi, Shin-Ichiro Kanno, Kazunari Hashiguchi, Masahiro Miyaji, Yukihiro Yoshikawa, Akira Yasui and Qiu-Mei Zhang-Akiyama	4. 巻 61
2. 論文標題 Oxidation Resistance 1 Prevents Genome Instability Through Maintenance of G2/M Arrest in Gamma-Ray-Irradiated Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計58件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 宮路将弘、林悠一郎、船越昌史、田中彬寛、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 APエンドヌクレアーゼ欠損による幼虫-成虫期における線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> への影響解析
3. 学会等名 日本動物学会 近畿支部 研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮路将弘、林悠一郎、船越昌史、田中彬寛、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 APエンドヌクレアーゼ欠損による幼虫-成虫期における線虫Caenorhabditis elegansへの影響解析
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船越 昌史、松田 涼佑、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 出芽酵母を使用したAPエンドヌクレアーゼによるミトコンドリアDNA維持機構の解明
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井亜子、小林純也、橋口一成、吉川幸宏、宮路将弘、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 酸化ストレス抵抗性遺伝子OXR1は放射線照射後の細胞内酸化ストレス抑制とG2/M arrest制御に関与する
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井亜子、小林純也、橋口一成、吉川幸宏、宮路将弘、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 酸化ストレス抵抗性遺伝子OXR1は酸化ストレス抑制と細胞周期制御を介して放射線照射後のゲノム安定性維持に貢献している
3. 学会等名 第20回日本光生物学協会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江湘吉、山崎晃、秋山秋梅
2. 発表標題 線虫における紫外線の屈曲運動への影響
3. 学会等名 第20回日本光生物学協会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山(張)秋梅、宮路将弘、真田悠生、森脇隆仁
2. 発表標題 線虫 <i>C.elegans</i> を用いたDNA損傷応答解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第90回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船越 昌史、松田 涼佑、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 ミトコンドリアにおいて特徴的な表現型を示すAPエンドヌクレアーゼ、APN2の機能解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第90回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮路将弘、林悠一郎、船越昌史、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 APエンドヌクレアーゼ欠損による幼虫-成虫期における線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> への影響解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第90回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林悠一郎、秋山秋梅
2. 発表標題 大腸菌DNAグリコシラーゼKsgAとそのヒトホモログのゲノム安定性維持への関与
3. 学会等名 日本環境変異原学会第47回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江湘吉、山崎晃、秋山秋梅
2. 発表標題 線虫EX0-3はUV-B由来の運動性低下に関与している
3. 学会等名 日本環境変異原学会第47回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山秋梅、松井亜子
2. 発表標題 酸化ストレス抵抗性因子OXR1は細胞周期制御を介してゲノム安定性維持に貢献している
3. 学会等名 日本環境変異原学会第47回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山(張)秋梅、山崎晃、森脇隆仁
2. 発表標題 酸化ストレス応答における線虫 <i>C. elegans</i> ATM の役割
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎晃、鈴木芳代、舟山知夫、小林泰彦、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 線虫の運動に対する放射線影響とその回復におけるオートファジーの関与
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 TINGYI ZHAO, Qiu-Mei Zhang-Akiyama
2. 発表標題 Effects of Deficiency and Overexpression of Oxidoreductase Glutaredoxin-1 (Grx1) on Oxidative Stress Response in Human Cells
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ako Matsui, Junya Kobayashi, Shin-ichiro Kanno, Kazunari Hashiguchi, Yukihiro Yoshikawa, Masao Suzuki, Akira Yasui, and Qiu-Mei Zhang-Akiyama
2. 発表標題 Oxidation resistance 1, OXR1, maintains genome stability in irradiated cells through inhibitions of oxidative stress and regulation of G2/M arrest
3. 学会等名 The 34rd International Symposium of Radiation Biology Center (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xiangji Jiang, Rui Qiao, Akira Yamasaki, Qiu-Mei Zhang-Akiyama
2. 発表標題 EXO-3 is responsible for the decline of molility of C. elegans under UV-B radiation
3. 学会等名 The 34rd International Symposium of Radiation Biology Center (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船越昌史、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 APサイト修復酵素Apn2のミトコンドリアに関係した表現型についての新知見
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 築瀬 澄乃、鈴木 芳代、秋山(張)秋梅、坂下 哲哉
2. 発表標題 高濃度酸素および60Coガンマ線照射による線虫C. elegansの寿命への影響
3. 学会等名 QST高崎サイエンスフェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森脇隆仁、山崎晃、石川悟、秋山秋梅
2. 発表標題 線虫C. elegansを用いた非分裂細胞における酸化ストレス応答の解析
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masafumi FUNAKASHI, Ryouzuke MATSUDA, Qiu-Mei ZHANG-AKIYAMA
2. 発表標題 The role of AP site repair enzyme APN2 in the mitochondrial quality control mechanism.
3. 学会等名 第40回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Qiu-Mei Zhang-Akiyama, Masahiro Miyaji, Yuichiro Hayashi, Akihiro Tanaka, Yuichi Kato
2. 発表標題 C.elegans EXO-3 plays an important role for growth development and morphogenesis.
3. 学会等名 21st International C.elegans Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akira Yamasaki, Michio Suzuki, Tomoo Funayama, Yasuhiko Kobayashi, Qiu-Mei Zhang-Akiyama
2. 発表標題 Effects of Region-Specific Irradiation on Locomotion and Autophagy in C. elegans
3. 学会等名 21st International C.elegans Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船越昌史
2. 発表標題 ScAPN2 is a unique AP endonuclease and contribute to the mitochondrial quality control in S.cerevisiae.
3. 学会等名 ミトコンドリアサイエンスワークショップ2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船越昌史、松田涼佑、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 出芽酵母APエンドヌクレアーゼ、ScAPN2のミトコンドリア維持機構における役割
3. 学会等名 日本遺伝学会第89回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮路将弘、林悠一郎、田中彬寛、加藤悠一、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 線虫APエンドヌクレアーゼEXO-3は、DNAグリコシラーゼNTH-1, UNG-1と協調して正常な成長や器官形成に寄与する
3. 学会等名 日本遺伝学会第89回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井亜子、小林純也、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 酸化ストレス抵抗遺伝子OXR1は細胞周期制御を介してゲノム安定性に貢献している
3. 学会等名 日本遺伝学会第89回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎晃、鈴木芳代、舟山知夫、小林泰彦、坂下哲哉、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 線虫を用いた放射線による全身運動の変化の解析
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第31回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川幸宏、山崎晃、小林純也、富田雅典、鈴木雅夫、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 酸化塩基 8-oxoG 修復酵素ヒト OGG1 過剰発現細胞の放射線感受性
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第31回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山(張)秋梅、松井亜子、橋口一成、細木彩夏、小林純也
2. 発表標題 ヒトOXR1の放射線応答と細胞周期制御
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎晃、鈴木芳代、舟山知夫、小林泰彦、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 放射線照射が線虫の全身運動に及ぼす影響の組織特異性とオートファジーの関与
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井亜子、小林純也、橋口一成、安井明、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 Oxidation Resistance 1(OXR1)は放射線照射による細胞機構異常を防御している
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川幸宏、山崎晃、鈴木雅雄、小林純也、富田雅典、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 8-oxoG修復タンパクOGG1過剰発現の細胞影響
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tingyi ZHAO, Kouda SETO, Qiumei ZHANG-AKIYAMA
2. 発表標題 Involvement of Glutaredoxin-1(GRX1) in Oxidative Stress Response
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船越昌史、松田涼佑、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 出芽酵母に保存されているAPエンドヌクレアーゼ、APN1とAPN2はそれぞれ異なる方法でミトコンドリアの品質管理に貢献する
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮路将弘、林悠一郎、田中彬寛、加藤悠一、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 線虫APエンドヌクレアーゼEXO-3はDNAグリコシラーゼと協調して機能することで正常な成長や産卵口形成に寄与する
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林悠一郎、江湘吉、宮路将弘、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 DNAグリコシラーゼ活性とジメチルトランスフェラーゼ活性の二つの活性を持つ大腸菌タンパク質KsgAとそのヒトホモログのDNA修復への関与の解明
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川幸宏、TingYiZhao、山崎晃、高尾雅、小林純也、富田雅典、鈴木雅夫、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 酸化ストレスに対するヒトOGG1遺伝子高発現細胞の感受性
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中山貴之、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 大腸菌pqiABCオペロンは、膜の安定性に寄与する輸送システムを形成する
3. 学会等名 第13回21世紀大腸菌研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akira Yamasaki
2. 発表標題 Time Course Analysis of locomotion inhibition by radiation in <i>Caenorhabditis elegans</i>
3. 学会等名 The 32th RBC-NIRS International Symposium (放生研国際シンポジウム) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Satoru Ishikawa, Takahito Moriwaki and Qiu-Mei Zhang-Akiyama
2. 発表標題 Oxidative Stress Response via ATM in non-dividing cells in <i>Caenorhabditis elegans</i>
3. 学会等名 The 32th RBC-NIRS International Symposium (放生研国際シンポジウム) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 秋山秋梅、真田悠生、石川悟
2. 発表標題 酸化ストレスとヌクレオチドの品質管理機構—酸化ヌクレオチドの品質管理は線虫 <i>C. elegans</i> の個体成長・生存に重要である—
3. 学会等名 日本遺伝学会第88回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 船越昌史、松田涼佑、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 カタコウレイボヤAPエンドヌクレアーゼ <i>CiAPEX1</i> , <i>CiAPEX2</i> , <i>CiP0</i> のAPサイト修復における役割
3. 学会等名 日本遺伝学会第88回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 宮路 将弘、加藤 悠一、林 悠一郎、秋山(張) 秋梅
2. 発表標題 塩基除去修復欠損による線虫の生殖・成長・寿命への影響解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第88回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 林悠一郎、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 大腸菌DNAグリコシラーゼ <i>KsgA</i> とそのヒトホモログのゲノム安定性維持への関与
3. 学会等名 日本遺伝学会第88回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akira Yamasaki, Michiyo Suzuki, Tomoo Funayama, Yasuhiko Kobayashi, Qiu-Mei Zhang-Akiyama
2. 発表標題 Effects of high dose radiation on locomotion in <i>Caenorhabditis elegans</i>
3. 学会等名 国際極限環境生物学会extremophiles 2016 11th International Congress on Extremophiles (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎晃、鈴木芳代、舟山知夫、小林泰彦、坂下哲哉、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 重粒子線照射による線虫の運動機能の変化
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第30回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 坂下哲哉、山崎晃、鈴木芳代、小野田忍、佐藤達彦、築瀬澄乃、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 線虫の遊泳指標に与える放射線の影響
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第30回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎晃
2. 発表標題 線虫における酸化ストレス防御機構が生命維持に及ぼす機序の解明
3. 学会等名 学位論文研究支援合同報告会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 秋山（張）秋梅、加藤悠一、宮路将弘
2. 発表標題 塩基除去修復は線虫C.elegansの寿命、生殖、成長に貢献している
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉川幸宏、山崎晃、鈴木雅雄、小林純也、富田雅典、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 低線量放射線による DNA 損傷とその修復
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎晃、鈴木芳代、舟山知夫、小林泰彦、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 高線量放射線照射が線虫の全身運動に及ぼす影響
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松井亜子、小林純也、鈴木雅雄、橋口一成、秋山（張）秋梅
2. 発表標題 放射線照射による superoxide の蓄積が核ゲノム不安定性を促進する 細胞質 における hOXR1 による放射線防護機能
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎晃、鈴木芳代、舟山知夫、小林泰彦、秋山(張)秋梅
2. 発表標題 線虫の放射線応答の部位特異性とオートファジーの関与の解析
3. 学会等名 第1回QST高崎研シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船越昌史
2. 発表標題 APサイト修復酵素APN2のミトコンドリア品質管理における役割について
3. 学会等名 酵母研究若手の会 第3回研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Qiu-Mei Zhang-Akiyama
2. 発表標題 ATM prevents non-dividing cells from necrotic cell death by inducing autophagic cell death in response to ROS
3. 学会等名 ATW 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Qiu-Mei Zhang-Akiyama, Ako Matsui, Junya Kobayashi, Shin-ichiro Kanno and Kazunari Hashiguchi
2. 発表標題 Oxidation resistance 1, OXR1, maintains genomic stability in gamma-irradiated cells through inhibition of oxidative stress and regulation of G2/M arrest
3. 学会等名 International Congress of Radiation Research(国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井亜子、小林純也、鈴木雅雄、橋口一成、秋山秋梅
2. 発表標題 酸化ストレス抑制因子OXR1はG2/M arrestの維持を介して放射線誘発ゲノム不安定性を抑制している
3. 学会等名 基礎物理学研究所研究会「放射線の生体影響解明への分野横断による挑戦」
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----