

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H00785

研究課題名(和文) 低線量放射線被ばくによる老化機構と発がん影響研究

研究課題名(英文) A novel study on the mechanisms of low-dose radiation-induced aging and carcinogenesis

研究代表者

神谷 研二 (Kamiya, Kenji)

広島大学・医療政策室・特任教授

研究者番号：60116564

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,600,000円

研究成果の概要(和文)：放射線被ばくによる細胞老化と、老化細胞の幹細胞への影響を統合的に解析し、新たな視点から放射線発がんの分子機構解明を行った。ヒトとマウスの正常繊維芽細胞において、持続放射線照射により細胞老化を誘導し、細胞老化に伴うSASP因子を同定した。また、発がん標的細胞としてiPS細胞を用い、微小環境因子として正常繊維芽細胞との共培養実験系を確立し、微小環境が標的細胞の変異誘発に影響することを明らかにした。更に、放射線被ばくによるゲノム変異を高感度に検出可能なマウスを用いて、持続放射線照射による発がん促進は、幹細胞への変異誘発ではなく、微小環境を介した腫瘍の悪性化促進によるものである事を示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線被ばくによる発がんの原因は、ゲノム損傷と想定されているが、ゲノム上に被ばくの爪痕が同定出来ない等の不明な点も残されている。本研究は、持続放射線照射により誘導される細胞老化や老化因子による微小環境の変化が放射線発がんに影響を与えることを明らかにしたもので、新しい放射線発がん機構として学術的に高い意義を有する。福島原発事故や公衆の医療被ばく等での持続的な低線量被ばくでの健康リスク評価が課題となっている。本研究は、持続的な被ばくでの健康影響を評価する上での基礎資料を提供できる可能性があり、放射線防護における社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：Here we attempt to unveil the mechanism of chronic radiation-induced carcinogenesis by focusing on radiation-induced stromal senescence and its effects on stem cells which are the target cell in carcinogenesis. We detected chronic radiation-induced senescence and its accompanying Senescence-associated secretory phenotype (SASP) in human and mouse fibroblasts. We developed human iPS cell-fibroblast co-culture system and used it to confirm that fibroblast-determined microenvironment leads to increased mutation frequency in iPS cells. Furthermore, we performed a carcinogenesis study in a mouse model of radiation tumorigenesis which also allows us to detect a radiation mutation signature. Based on the mutation spectrum found in mouse tumors, we concluded that chronic radiation accelerated carcinogenesis by promoting tumor malignancy via the microenvironment rather than via mutation induction in stem cells. We propose that stromal senescence has a decisive role in radiation carcinogenesis.

研究分野：放射線生物学

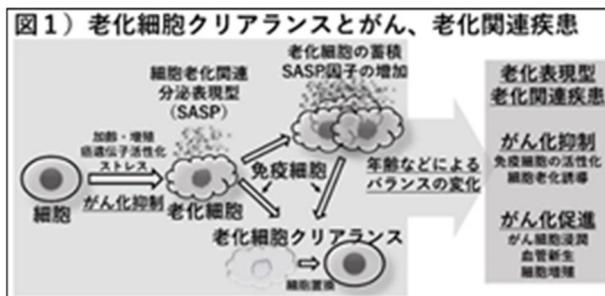
キーワード：低線量・低線量率 細胞老化 放射線発がん 遺伝子改変マウス

### 1. 研究開始当初の背景

放射線発がんは、古くから被ばくにより誘発される突然変異が主な原因と考えられている。しかし、一部のがんを除き、発がんにつながる特異的な放射線の痕跡(ゲノム変異)は検出されておらず、放射線発がんが DNA 損傷モデルのみでは説明できないことが示唆されている。近年のがん研究から、発がん過程での微小環境、幹細胞ニッチ、がん免疫などの重要性を示唆するデータが蓄積されつつある。実際、放射線発がん研究においても、移植実験などによって幹細胞ニッチや微小環境の重要性を示す報告は古くからあり(Muto M et al, *J Immunol.* 1985, Kamiya K et al, *PNAS*, 1995, Nguyen et al, *Cancer cell*, 2011)、放射線発がん機構の解明には、放射線の生体の多様な標的を考慮した研究が重要である。

近年、加齢によって生成される老化細胞を除去し続けたマウスでは、健康寿命の延長、すなわち、がん、血管障害、白内障などの老化関連疾患の発症時期が遅延することが報告された(Baker DJ et al, *Nature*, 2016)。このことは、生体に存在する様々な種類の細胞の老化が、その周辺環境に積極的に影響を与え、がんを含む多様な老化関連疾患を誘発していることを示唆するものと考えられた(図1)。

これまでに我々は、低線量放射線の被ばく影響を解明することを目的として、持続照射が急照射よりも正常線維芽細胞に効果的に細胞老化を誘導し、この老化機構が細胞のゲノム安定性維持に重要な役割を果たしていることを報告した (Cao L et al, *Plos One*, 2014)。さらに、我々は、極低線量の発がん影響と DNA 上の放射線痕跡を共に検出することが可能である放射線発がんモデルを開発した。こうした研究背景を踏まえ、本申請研究計画は細胞老化の観点から放射線発がんの分子機構を解明することを目的として立案された。



### 2. 研究目的

放射線発がん機構は、被ばくによるゲノム損傷だけでは説明できない。本研究では、放射線被ばくによる細胞老化と、老化細胞の幹細胞への影響を統合的に研究することにより、新たな視点からその分子機構の解明を行い、低線量・低線量率被ばくを含む放射線発がん機構の解明に寄与する基礎情報を得ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

- (1) 放射線照射：広島大学原爆放射線医科学研究所放射線先端医学実験施設に設置されたガンマセル(<sup>137</sup>Cs 線源、線量率：~0.9 Gy/min)および低線量率ガンマ線持続照射設備(<sup>137</sup>Cs 線源、線量率：~1.388 mGy/min)、X線照射装置(CP-160、1.26 Gy/min)を用いて放射線照射を行った。
- (2) 細胞の放射線応答解析：iPS細胞は Human Episomal iPSC Line(Thermo Fisher Scientific)を用いた。ヒト由来初代培養正常線維芽細胞、又は、hTERTによって不死化したヒト由来正常線維芽細胞を併せて6種類用いた。マウス小腸から、初代培養正常線維芽細胞を樹立し、本研究に用いた。細胞内因子のタンパク発現解析、局在解析は、それぞれの因子に対する特異的抗体を用いた免疫蛍光染色法、細胞死は MEBCYTO® Apoptosis Kit (MBL)を用いて、全自動蛍光画像撮影装置 Opera Phenix (PerkinElmer)で蛍光画像データを取得し、画像解析ソフト Harmony(PerkinElmer)によって解析を行った。細胞老化誘導解析には、SA-gal染色(Abcam)、RT-qPCR法を用いた。SASP因子の定量解析には、Multiplex Bead Based Immunoassay(BioLegend 又は BD Bioscience)のプロトコルを改変し、FACS Canto(BD Bioscience)を用いた。
- (3) siRNAライブラリー解析：DNA損傷修復と損傷応答に関わる Silencer Select siRNAのカスタムライ

ブラリー (Thermo Fisher Scientific, 315 遺伝子) を、トランスフェクションにより細胞に導入した。照射は、トランスフェクションから 24 時間培養後、異なる条件でガンマ線照射し、細胞の応答解析を行った。

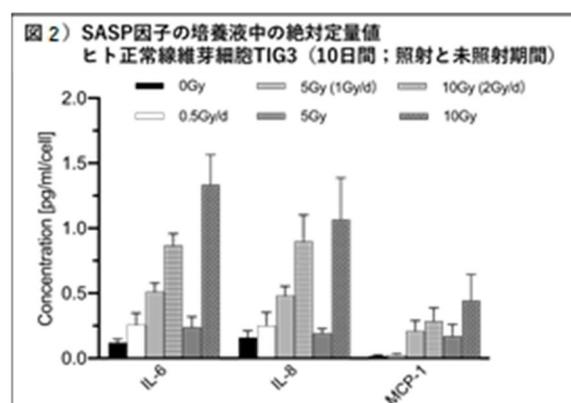
(4) 次世代シーケンス (NGS) 変異解析: *supF* 遺伝子を変異レポーター遺伝子として持つシャトルベクタープラスミドを iPS 細胞に導入し、異なる条件でガンマ線照射した。共培養実験では、ガンマ線照射あるいは未照射の線維芽細胞を播種した培養プレート上に iPS 細胞を播種し、プラスミド導入を行った。iPS 細胞からプラスミドを抽出し、変異体頻度を解析し、MiSeq (Illumina) または DNBSEQ (MGITech) を用いて NGSrun を行った。Jupyter プロジェクトで、解析パイプライン構築し、得られた FASTQ ファイルの変異抽出を行った。

(5) 放射線発がん実験: 放射線によるゲノムの爪痕を検出することが可能な放射線高感受性モデルマウスである *Apc<sup>Min/+</sup>* マウスを用いて、成年期における持続放射線照射による発がん実験を行った。10 週齢の C3/B6N-F1-*Apc<sup>Min/+</sup>* マウスに持続放射線照射を行った。約 56 週齢時に、生存している *Apc<sup>Min/+</sup>* マウスを屠殺し小腸を採取し腫瘍数の計測を行った。一部の腫瘍を採取し、正常 *Apc* アリルに生じたゲノム変異を解析した。ゲノム変異の解析には、マイクロサテライトマーカーを用いた PCR を行い、マイクロチップ電気泳動装置 MultiNA (Shimadzu) を用いて、ヘテロ接合性の消失 (LOH; Loss of heterozygosity) を検出した。また、直径 1.5mm 以上の腫瘍については、パラフィン切片を作成し、組織学的解析から腫瘍の悪性度を観察した。

#### 4. 研究成果

本研究では、放射線誘発老化と発がんとの関係を明らかにすることを目的に、様々な観点から研究を行った。まず、ヒトの初代培養正常線維芽細胞および、マウス由来の正常線維芽細胞を用いて、放射線の急照射と持続照射による細胞老化の誘導解析を行った。その結果、急照射、持続照射ともに、線量、線量率依存的にヒトおよびマウス正常線維芽細胞に細胞老化が誘導されることを明らかにした。老化が誘導された細胞では、Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれる現象を起こすことが明らかにされている。SASP は周辺細胞に炎症を生じさせる。その為、老化細胞が組織幹細胞に与える影響は SASP によるものが大きいと考えられる。そこで、まず、放射線誘発性の細胞老化に伴い SASP 因子の分泌について詳細な解析を行った。SASP の分泌因子の種類は多く、また、線量や線量率、異なる種類の細胞株など、様々な条件による実験を行う必要があることから、まず、Multiplex Bead Based Immunoassay を用いた SASP 因子のハイスループット定量解析法の開発を行った。この定量解析法を用いて、6 種類の異なるヒト由来の正常線維芽細胞に対し、異なる線量と線量率でガンマ線を照射し、分泌される各 SASP 因子の分泌量を定量した。放射線照射によって、IGFBP-4、TIMP-2、HGF、IGFBP6、IL-6、IL-8、MCP-1、GRO、Mip-1、Mip-3、IL-7 などの様々な因子の分泌量が増加することが明らかとなった。しかし、同じ初代培養線維芽細胞であっても細胞株の種類に依存して、放射線に対して異なる応答性と異なる SASP 因子の構成を示すことが明らかとなった。興味深いことに、総線量 5 Gy における照射条件下においては、SASP の発現にも逆線量率効果が認められ、特に IL-6 や IL-8 などのサイトカインは、持続照射で照射した場合でより発現量が増加することが明らかとなり、これまでの研究結果を支持する結果となった (図 2)。

放射線発がんにおいては、多様な種類のがんにおいて、発がん頻度の上昇が認められている。前述の実験結果によって、線維芽細胞では分泌する SASP 因子が全く異なっていることが明らかとなった。そのため、老化細胞の発がんへの影響を解析するにあたっては、各 SASP 因子による影

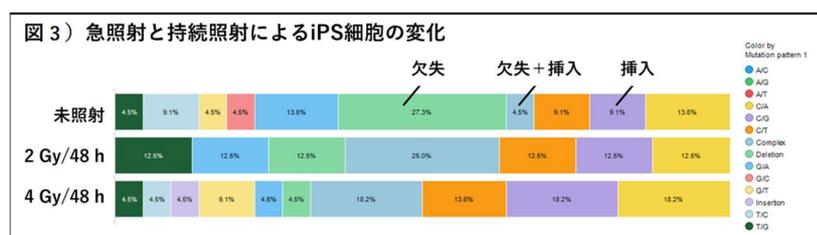


響を明らかにするだけでは十分ではなく、老化細胞の影響を排除して SASP の表現型そのものの影響を明らかにする必要があると考えられた。そこで、SASP そのものをコンディショナルに制御することができる SASP 発現制御遺伝子改変(*flox/+*)マウスを作成した。得られたマウスを用いて戻し交配を完了させた後、SASP 発現制御遺伝子を全身欠失させるため、CAG-Cre マウスとの掛け合わせを行い、SASP 発現制御遺伝子欠損ヘテロ(*-/+*)マウスおよび、ホモ(*-/-*)マウスを作成した。SASP 発現制御遺伝子欠損ヘテロ(*-/+*)マウス、ホモ(*-/-*)マウスともに、生存可能であり、野生型マウスと比較して同様の成長速度であった。また、野生型マウスおよび、SASP 発現制御遺伝子欠損ヘテロ(*-/+*)マウス、ホモ(*-/-*)マウス小腸から繊維芽細胞を単離し、放射線照射による細胞老化および、細胞老化関連 SASP 因子の検出を行った。その結果、野生型マウスと同様に、SASP 発現制御遺伝子欠損ヘテロ(*-/+*)マウス、ホモ(*-/-*)マウスにおいて、放射線照射により細胞老化が誘導されることを明らかにした。興味深いことに、SASP 発現制御遺伝子欠損ホモ(*-/-*)マウスにおいては、野生型マウスと比較して、放射線照射により誘導される SASP 因子の発現パターンが異なることを示唆する結果が得られた。

次に、発がんの標的である組織幹細胞と老化細胞の関係性から放射線発がんメカニズムの解明にあたって、幹細胞側の観点から発がん影響解析を行うため、*in vitro* 実験のモデル細胞として、iPS 細胞を用いた実験を行った。iPS 細胞を異なる線量率のガンマ線持続照射環境下で培養し、照射によって誘発される細胞死と変異について解析した。iPS 細胞はガンマ線の急照射に対する感受性が極めて高く、ガンマ線照射に対する生存率曲線において、その他の体細胞由来の細胞株やがん細胞株で見られるような“肩”が見られない。本研究では、iPS 細胞は持続照射環境に対しても高い感受性を示した。しかし、その細胞応答性の解析から、急照射とは異なる細胞死の形態を示す可能性があることが明らかとなった。こうした線量率の違いによる照射に対する細胞応答性の違いは、発がんリスクと密接に関わるものであると考えられる。そこで、その分子機構の違いを明らかにすることを目的に、siRNA ライブラリーを用いて異なる線量率による放射線照射に対する感受性に関わる遺伝子のスクリーニング実験を行った。その結果、興味深いことに、急照射よりも持続照射により感受性が現れる遺伝子が多く存在することが明らかとなった。更に詳細な解析を行う必要があるものの、iPS 細胞においては Non-Homologous End Joining (NHEJ) に関わる因子の発現低下によって、持続照射に対する感受性が高くなり、細胞周期チェックポイントが機能しない低頻度の DNA 損傷が NHEJ によって修復されている可能性が示唆された。これまでの知見とあわせ、組織幹細胞と体細胞とでは、照射線量率に依存して異なる細胞応答性と細胞運命決定機構を持つことを支持する結果であるといえる。また、こうした細胞運命は最終的に発がんの原因である変異誘発、あるいは変異の蓄積の原因となるものと考えられる。

次に、iPS 細胞に放射線照射によって誘発される変異に関する解析を行った。我々は、*supF* 遺伝子を変異レポーターとしたシャトルベクターと NGS 変異解析を利用して、低頻度に生じる変異を高感度に検出する方法を開発し、その方法を用いることで、持続照射によって iPS 細胞で誘発される変異頻度と変異スペクトルの同定を試みた。その結果、未照射環境の iPS 細胞では、 $10^6$  塩基あたり 1 ヶ所程度の頻度で変異が検出された。同じ検出系でがん細胞の変異頻度を解析した場合には、 $10^5$  塩基あたり 1 ヶ所程度に検出されていることから、iPS 細胞ではがん細胞と比較して変異が生じにくい機構が存在しているものと考えられる。また、iPS 細胞を 1 Gy/day または 2 Gy/day の線量率で 2 日間照射した場合には、更に  $10^6$  塩基あたり 1 ヶ所程度ずつ変異数が増加した。それらの変異スペクトルを NGS によって決定したところ、持続照射においては、未照射環境で検出される欠失変異が減少した一方で、点変異が増加、加

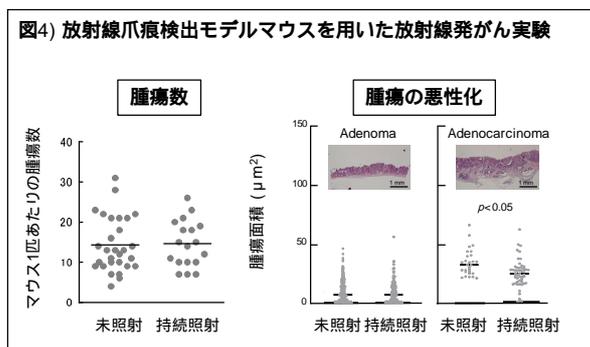
えて、挿入変異が検出された(図 3)。このことは、持続照射環境によって生じる変異が自然に生じる変異と異なっている可能性を示唆するものの、そ



の頻度が極めて低く、定量解析を行うには検出数が少ないことから、今後、更に詳細な解析が必要であると考えられる。

一方、未照射の iPS 細胞と未照射あるいは持続照射した線維芽細胞とを共培養した場合の、iPS 細胞に誘発される変異頻度の解析を行った。その結果、iPS 細胞を単独で培養した場合と比較して、共培養した場合には変異頻度が数倍程度増加することが明らかとなった。この結果は、iPS 細胞が周辺細胞から影響を受けることによって、変異が誘発される確率が変化する可能性を示唆する。しかしながら、照射の有無に関わらず、線維芽細胞と共培養を行ったことによって、iPS 細胞での変異頻度がほぼ同程度増加していたことから、現時点で老化細胞でより変異が増加すると言った結果は得られておらず、これらについてもより詳細な解析が必要であると考えられる。以上の結果から、幹細胞においては、変異誘発を抑制する分子機構が存在する、持続照射環境では自然誘発変異とは異なる機構で変異が誘発される、周辺細胞が幹細胞での変異誘発に影響する、などの可能性を示唆する結果が得られた。持続照射や老化による間葉系細胞の老化は、幹細胞における変異誘発の大きな要因の一つである可能性を示唆する結果が得られたものと考えられる。

次に、発がんの標的である組織幹細胞と老化細胞の関係性を個体レベルで解析するために、放射線被ばくによるゲノム変異を高感度に検出することができる *Apc<sup>Min/+</sup>*マウスを用いた持続照射による発がん実験を行った。持続照射群では、未照射群と比較して有意な生存率の低下が観察されたことから、持続照射により放射線発がんが促進されることを示唆する結果を得た。また、小腸組織に誘発された腫瘍数の計測及び、得られた腫瘍を用いたゲノム変異解析を行った結果、本条件下においては、持続照射により腫瘍数が増加しないこと、また放射線の爪痕を有する腫瘍数の増加が観察されないことが明らかにされた。このことから、持続照射による発がん促進は、放射線照射による幹細胞への変異による腫瘍数の増加ではないといえる。次に、得られた腫瘍を用いてパラフィン切片を作成し、腫瘍細胞の粘膜筋板への浸潤を指標にした組織学的解析を行った。その結果、持続放射線照射群では、未照射群と比較して有意に悪性化した腫瘍数が増加する結果が得られた(図 4)。小腸腫瘍においては、一般的に、腫瘍サイズが大きくなるにつれて悪性化した腫瘍の頻度が増加することが報告されている。そこで、腫瘍の悪性化と腫瘍面積の相関性を解析した結果、持続照射群では、未照射群と比較して、腫瘍がより小さい段階から悪性像が観察された。先述のマウス小腸由来繊維芽細胞を用いた解析から、持続照射により、幹細胞の微小環境を担う繊維芽細胞において老化が誘導されること、SASP 因子として細胞増殖に関わる炎症性サイトカインやがんの浸潤に関与するサイトカインの発現が増加することを示す結果を得ている。以上の結果から、*Apc<sup>Min/+</sup>*マウスにおける成年期放射線持続照射による放射線発がんの促進は、放射線照射による幹細胞への変異誘発ではなく、幹細胞微小環境を担う繊維芽細胞を老化させ、その微小環境の老化様形質が SASP 因子を介して腫瘍を悪性化させることによる可能性が示唆された。今後、この放射線被ばくによるゲノム変異を高感度に検出できるマウスと、本研究で作成した SASP 発現制御遺伝子改変マウスを掛け合わせることで、放射線発がんにおける微小環境の老化および、老化様形質の役割について、詳細な解析を行っていく予定である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Kawai Hidehiko, Sato Kento, Shirahama Wataru, Suzuki Tetsuya, Kamiya Hiroyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Single-stranded DNA versus tailed duplex in sequence conversion of lacZ DNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 1245 ~ 1250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2020.1790596	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 Tsunematsu Takaaki, Arakaki Rieko, Kawai Hidehiko, Ruppert Jan, Tsuneyama Koichi, Ishimaru Naozumi, Earnshaw William C., Pagano Michele, Kudo Yasusei	4. 巻 133
2. 論文標題 APC/CCdh1 is required for the termination of chromosomal passenger complex activity upon mitotic exit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs251314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.251314	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 Zaharieva Elena, Sasatani Megumi, Matsumoto Ryoga, Kamiya Kenji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Formation of DNA Damage Foci in Human and Mouse Primary Fibroblasts Chronically Exposed to Gamma Radiation at 0.1 mGy/min	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RADE-20-00059.1	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 Shimura Tsutomu, Ando Takahito, Narao Momoka, Sasatani Megumi, Kamiya Kenji, Ushiyama Akira	4. 巻 19
2. 論文標題 Mechanism of turnover or persistence of radiation-induced myofibroblast in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 3375 ~ 3385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2020.1848063	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 Sasatani Megumi, Zaharieva Elena Karamfilova, Kamiya Kenji	4. 巻 42
2. 論文標題 The in vivo role of Rev1 in mutagenesis and carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes and Environment	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) 10.1186/s41021-020-0148-1	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 Masuda Yuji, Saeki Yasushi, Arai Naoko, Kawai Hidehiko, Kukimoto Iwao, Tanaka Keiji, Masutani Chikahide	4. 巻 294
2. 論文標題 Stepwise multipolyubiquitination of p53 by the E6AP-E6 ubiquitin ligase complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14860 ~ 14875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008374	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 Ueda Masanobu, Matsuura Kenkyo, Kawai Hidehiko, Wakasugi Mitsuo, Matsunaga Tsukasa	4. 巻 24
2. 論文標題 Spirocholactone induced XPB degradation depends on CDK7 kinase and SCF FBXL18 E3 ligase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 284 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12674	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 Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N.	4. 巻 16(11)
2. 論文標題 Radiation-induced Myofibroblasts Promote Tumor Growth via Mitochondrial ROS-activated TGF Signaling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1676-1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-18-0321.	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 Masuda Y, Kanao R, Kawai H, Kukimoto I, Masutani C.	4. 巻 294(11)
2. 論文標題 Preferential digestion of PCNA-ubiquitin and p53-ubiquitin linkages by USP7 to remove polyubiquitin chains from substrates.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 4177-4187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005167	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 Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M.	4. 巻 46(6)
2. 論文標題 Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 2932-2944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky058	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 Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N.	4. 巻 16(24)
2. 論文標題 ATM-mediated mitochondrial damage response triggered by nuclear DNA damage in normal human lung fibroblasts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 2345-2354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2017.1387697	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 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Megumi Sasatani, Kenji Kamiya
2. 発表標題 The effect of age at exposure on radiation induced tumor risk using ApcMin/+ mice
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Megumi Sasatani, Elena Karamfilova Zaharieva, Saori Kakomi, Ako Matsui and Kenji Kamiya
2. 発表標題 The effect of age at exposure on radiation-induced carcinogenesis in ApcMin/+ mice
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河合 秀彦 , 紙谷 浩之
2. 発表標題 DNA 損傷による細胞運命決定での MDM2-MDMX を介した TP53 の発現変動の役割
3. 学会等名 第6回アジア環境変異原学会 / 日本環境変異原学会第48回大会合同大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井昭教、清水なつみ、長町安希子、河合秀彦、稲葉俊哉
2. 発表標題 放射線が着床前期胚に与える影響
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹谷めぐみ
2. 発表標題 ApcMin/+マウスを用いた低線量・低線量率放射線発がんリスク評価
3. 学会等名 第56回アイソトープ・放射線研究発表会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Megumi Sasatani, Daisuke Iizuka, Kenji Kamiya
2. 発表標題 Estimation of radiation-induced tumor risk by using ApcMin/+mice
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Megumi Sasatani, Kazutaka Doi, Daisuke Iizuka, Kenji Kamiya
2. 発表標題 elucidation of radiation-induced tumor risk at low doses and low dose rates by using ApcMin/+ mice
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 河合秀彦, Zaharieva Elena, 神谷研二
2. 発表標題 Apc Min/+マウスを用いた放射線誘発腫瘍における遺伝子変異解析
3. 学会等名 第6回アジア環境変異原学会 / 日本環境変異原学会第48回大会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 土居主尚, 神谷研二:
2. 発表標題 放射線発がん到高感受性であるApcMin/+マウスを用いた低線量放射線発がんリスク評価
3. 学会等名 第57回原子爆弾後障害研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Megumi Sasatani, Daisuke Iizuka, Kenji Kamiya
2. 発表標題 Evaluation of radiation-induced cancer risk using ApcMin/+ mice
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 河合秀彦, Zaharieva Elena, 神谷研二
2. 発表標題 Apc Min/+マウスを用いた放射線誘発腫瘍における遺伝子変異解析
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 河合秀彦, 笹谷めぐみ, ザハリエバエレナ, 紙谷浩之, 神谷研二
2. 発表標題 持続的DNA損傷に対する細胞応答の解析
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 笹谷めぐみ, 土居主尚, 飯塚大輔, 神谷研二
2. 発表標題 Apc Min/+マウスを用いた低線量放射線発がんリスク評価
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 志村勉, 笹谷めぐみ, 河合秀彦, 神谷研二, 小林純也, 小松賢志, 櫻田尚樹
2. 発表標題 放射線誘発がん関連繊維芽細胞は、活性酸素によるTGFシグナリング経路の活性化を介してがんの増殖を促進する
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 金井 昭教、清水 なつみ、長町 安希子、河合 秀彦、稲葉 俊哉
2. 発表標題 次世代シーケンサを用いた低線量放射線影響研究
3. 学会等名 日本放射線影響学会61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合 秀彦、佐藤 健一、紙谷 浩之
2. 発表標題 TP53制御と細胞運命決定
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 笹谷めぐみ
2. 発表標題 発がん高感受性マウスを用いた化学発がん、放射線発がんの機構解明
3. 学会等名 平成29年度日本環境変異原学会 公開シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹谷 めぐみ、飯塚 大輔、河合 秀彦、Zaharieva Elena、神谷 研二
2. 発表標題 Apc Min/+マウスを用いた低線量、低線量率放射線発がんリスク評価
3. 学会等名 第60回日本放射線影響学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河合秀彦、曹麗麗、笹谷めぐみ、ザハリエバエレナ、金井昭教、稲葉俊哉、神谷研二
2. 発表標題 ガンマ線持続照射環境を用いた細胞運命制御メカニズムの解析
3. 学会等名 第60回日本放射線影響学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹谷めぐみ、飯塚大輔、河合秀彦、Zaharieva Elena、神谷研二
2. 発表標題 Apc Min/+マウスを用いた放射線誘発腫瘍における遺伝子変異の検出
3. 学会等名 日本環境変異原学会第46回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河合秀彦、笹谷めぐみ、ザハリエバエレナ、紙谷浩之、神谷研二
2. 発表標題 持続的なDNA損傷による生物影響の網羅的解析研究
3. 学会等名 日本環境変異原学会第46回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 河合秀彦, Elena Zaharieva, 神谷研二
2. 発表標題 ApcMin/+マウスを用いた低線量、低線量率放射線発がんリスク評価の試みとその腫瘍解析
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 河合秀彦, 笹谷めぐみ, 金井昭教, 稲葉俊哉, 神谷研二
2. 発表標題 持続放射線照射環境を用いた細胞老化の分子機構解析
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

〔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
研究 分担者	河合 秀彦  (Kawai Hidehiko)  (30379846)	広島大学・医系科学研究科(薬)・准教授   (15401)	
研究 分担者	笹谷 めぐみ(豊島めぐみ)  (Sasatani Megumi)  (80423052)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授   (15401)	
研究 分担者	ZAHARIEVA ELENA  (Zaharieva Elena)  (30766697)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・特任助教   (15401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	林田 耕臣  (Hayashida Yasufumi)  (10882061)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教    (15401)	
研究分担者	神代 紗央理  (Kakomi Saori)  (60882058)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教    (15401)	
研究分担者	本庶 仁子  (Honjo Yasuko)  (80614106)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・講師    (15401)	
研究分担者	長町 安希子  (Nagamachi Akiko)  (20585153)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教    (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関