

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K20042

研究課題名(和文)Kuに対する温熱作用の構造生物学的展開：DNA損傷修復からタンパク質損傷修復へ

研究課題名(英文)Structure Biology Study on Effects of Hyperthermia on Ku: Evolution From DNA Damage Repair to Protein Damage 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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：放射線照射後のXRCC4のリン酸化状態を指標として、ヒト細胞内でのDNA-PKのDNA二重鎖切断(DSB)への応答性に対する温熱処理の影響を明らかにした。また、温熱処理によって、非相同末端結合によるDSB修復に関わるDNA ligase IVの一部が不溶化すること、相同組換えによるDSB修復に関わるBRCA2の存在量が低下することを明らかにした。さらに、XRCC4およびそのファミリー分子であるXLF、PAXX、さらにp53を用いて放射光真空紫外円二色性分光計測解析を行い、ヘリックス、シート、ターン、ランダムコイルの含量を求め、p53で温熱処理による二次構造含量の変化を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、放射線によって生じるさまざまなDNA損傷の中で最も致命的と考えられるDNA二重鎖切断修復に関わるタンパク質に対する温熱の作用の一端を明らかにすることができた。今後、さらに研究を続けて行くことで、タンパク質の最も基本的で普遍的な性質の一つである熱による変性や失活の原理や、変性、失活からの防護、回復のメカニズムを明らかにできることが期待される。また、温熱と放射線の併用は臨床的にもがん治療に応用されており、本研究で得られた知見はがん治療の向上にも貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We clarified the effects of heat treatment on the response of DNA-PK to DNA double-strand break (DSB) by measuring XRCC4 phosphorylation at Ser320 after irradiation. Next, we found that heat treatment reduced in the solubility of DNA ligase IV, which is involved in DSB repair through non-homologous end joining, and the abundance of BRCA2, which is involved in DSB repair through homologous recombination. Finally, we analyzed the secondary structures of XRCC4, its family member XLF and PAXX and p53 and the effects of heat therein by vacuum-ultraviolet circular dichroism (VUVCD) spectroscopy. We found the heat-induced alteration in the content of alpha-helix, beta-sheet, turn and random coil in p53 and also succeeded in obtaining the secondary structure of full-length XRCC4.

研究分野：分子細胞放射線生物学

キーワード：温熱 放射線 DNA修復 Ku 円二色性分光

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

温熱療法は放射線治療とともに組織の機能・形態の温存が可能であるという長所を持つ。また、温熱療法は放射線抵抗性の S 期細胞や低酸素性細胞に有効であること、細胞の DNA 修復機能の阻害により放射線感受性を増強することなどから、しばしば放射線と組合せてがん治療に用いられる。しかし、部位によっては局所的な加温や正確な温度制御が困難であること、温熱耐性出現のため繰返し処置による効果向上が難しいことに加え、多くのヒトがん細胞に対して単独あるいは放射線との組合せの効果が小さい場合が多いことなどが実用上問題となっている。このような諸問題解決のためには、温熱療法の作用や放射線との併用効果のメカニズム理解が不可欠である。放射線の生物効果の主因が DNA 損傷、特に、DNA 二重鎖切断であると考えられる一方、温熱の生物効果の主因はタンパク質変性作用であると一般的には考えられている。DNA 二重鎖切断を含め、DNA 損傷の修復の分子機構研究の近年の進展は目覚ましい。一方、タンパク質が高温で失活、変性することは放射線の発見よりはるかに以前から知られながら、そのメカニズムはほとんど明らかになっていない。

研究代表者は、これまで一貫して DNA 二重鎖切断のセンサーと考えられる DNA 依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)の性質と機能に関する研究を行っている。DNA-PK は二本鎖 DNA 末端に結合して活性化して、タンパク質リン酸化触媒機能を著すことから、DNA 二重鎖切断のセンサーであると考えられている。DNA-PK は 470kDa の触媒サブユニット(DNA-PKcs)と 70kDa と 86kDa の Ku ヘテロダイマーからなる。大学院生時代、ヒト細胞から DNA-PK を精製し、その諸性質を調べた[1]。その中で、ヒト培養細胞から精製した DNA-PK を 44 で 5-30 分の温熱処理を施すと、37 に置いた場合に比べて著しい活性低下が起こることを見出した[1]。さらに、DNA-PKcs と Ku を超遠心によって分離し、別々に温熱処理することにより、DNA-PKcs の活性は温熱処理によって変化しないが、Ku の活性が失われること、つまり温熱による活性低下の原因が Ku にあることを明らかにした[1]。同様の現象は、げっ歯類培養細胞に温熱処理を行った場合にも起こることが、研究代表者ら[2]、および国内外の別の研究グループによっても報告されている。さらに、研究代表者らは、ヒト細胞に温熱処理を施した場合には DNA-PK 活性の低下がほとんど起こらないことを見出した[2]。

### 2. 研究の目的

Ku に関する上記の成果を発展させ、まず、円二色性(CD)分光計測による二次構造解析によって、タンパク質の変性、失活の原理を明らかにする。また、DNA 修復タンパク質の温熱感受性を決定する要因や、変性、失活からの防護、回復のメカニズム、さらには、がん治療において臨床的にも応用されている温熱-放射線併用効果の発現機序を明らかにする。これにより、放射線による DNA 損傷・修復を起点とし、タンパク質損傷・修復という新しい研究領域を開拓することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 3-1. 温熱処理の DNA 二重鎖切断修復タンパク質に対する影響の解析

用いた細胞は、ヒト子宮頸癌細胞株 HeLa、大腸癌細胞株 HCT116、ファンコニ貧血 D1 群患者由来線維芽細胞株 FAD423SV(BRCA2 遺伝子変異)および FAD423SV+BRCA2(FAD423SV に BRCA2 遺伝子を導入した細胞)、マウス胎仔線維芽細胞株 SCID(DNA-PKcs 遺伝子に変異を持つ重症複合免疫不全(scid)マウス由来)、CB17(scid マウスと同一系統の正常マウス由来)、Ku70<sup>-/-</sup>(Ku70 ノックアウトマウス由来)および Ku70<sup>-/+</sup>Ku70(Ku70<sup>-/-</sup>細胞に Ku70 遺伝子を導入した細胞)、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株 V79 および XR-V15B(V79 由来の Ku86 欠損細胞株)、卵母細胞株 CHO-K1 および xrs5(CHO-K1 由来の Ku86 欠損細胞株)である。細胞の温熱処理は恒温水槽(T-105、トーマス化学器械)を用いて行った。また、細胞の放射線照射は、東京工業大学先端原子力研究所コバルト 60 照射施設にて行った。

#### 3-2. 温熱処理のタンパク質の二次構造に対する影響の解析

ヒト Ku タンパク質はヒト T 細胞白血病細胞株 MOLT-4 から精製したものをを用いた[1]。ヒト XRCC4 および p53 タンパク質は、それぞれ pET21d(+), pET41a(+)ベクターを用いて、6XHis タグ、GST タグを付加したタンパク質を大腸菌で発現させ、ニッケル、グルタチオンを固相化したカラムを用いてアフィニティー精製したものをを用いた[3,4]。放射光真空紫外円二色性(VUVCD)分光計測による二次構造解析は、広島大学放射光科学研究センター(HiSOR)で行った。通常の CD 解析の波長域は 190 nm 以上であるのに対し、HiSOR での VUVCD 解析では 160 nm 程度までの広範囲でのスペクトルが得られた。また、ニューラルネットワークを用いた解析により、各種二次構造(α-ヘリックス、β-シート、ターンなど)の含量予測を行った。

### 4. 研究成果

#### 4-1. 細胞内での Ku および DNA-PK に対する温熱処理の影響

1. で述べたように、研究代表者らのこれまでの研究でヒトとげっ歯類の細胞で DNA-PK 活性への温熱の影響が異なることが明らかになっていた。しかし、この研究では細胞抽出液を調整し、DNA セルロースを用いて DNA-PK を粗精製し、合成ペプチドを基質として活性を測定しているため、細胞内での DNA-PK の活性や DNA 損傷への応答性を必ずしも反映していない可

能性があった。また、DNA-PKcs に比べて Ku70/86 は過剰に存在するため、Ku70/86 が不活性化しても DNA-PK 活性の低下が見られない可能性も考えられる。そこで、HeLa および HCT116 細胞を用いて、43、1 時間の温熱処理に続いて 5 Gy の 線照射を行った後、XRCC4 の Ser320 のリン酸化状態を調べた。研究代表者らは、XRCC4 タンパク質が放射線照射後に DNA-PK によってリン酸化されることを初めて示した[5]。複数の海外のグループがリン酸化部位として Ser260 および Ser320 を同定したが、細胞内でのリン酸化の有無は長らく不明であった。研究代表者らは XRCC4 の Ser320 リン酸化状態に特異的に反応する抗体を作製し、細胞内で放射線照射後に DNA-PK によってリン酸化を受けることを示した[6]。そこで、この抗体を用いたウェスタン・ブロッティングによりリン酸化状態を検討したところ、温熱処理の有無によらず、放射線照射によって XRCC4 Ser320 のリン酸化の増加が見られた。このことから、43、1 時間の温熱処理では、DNA-PK の DNA 二重鎖切断に対する応答性は低下しないことが分かった。さらに、Ku70/86 の量を調べたところ、温熱処理による変化は見られなかった。げっ歯類細胞の場合、44、5 分程度の温熱処理で Ku70/86 の減少が見られ、可逆的な不溶化であることが明らかになっている(投稿準備中)。このことから、Ku70/86 の安定性がヒト細胞とげっ歯類細胞では異なると考えられた。また、Ku70 遺伝子を欠損するげっ歯類細胞では、Ku70 タンパク質に加え、Ku86 タンパク質も検出できなかった。一方、Ku86 遺伝子を欠損する細胞では Ku70 も検出できなかった。これまでも報告があるが、Ku70 と Ku86 の両方が存在することが安定化に重要であることが示唆された。

なお、上記の XRCC4 Ser260 についてもこの研究の過程でリン酸化状態特異的抗体を作製し、細胞内で放射線照射後に DNA-PK によってリン酸化を受けることを明らかにした[7]。Ser320 はアラニンに置換しても放射線感受性の変化は見られなかったが、Ser260 はアラニンに置換するとわずかながら放射線感受性の亢進が認められ、さらに、 $\gamma$ -H2AX 抗体染色によって DNA 二重鎖切断修復の遅れも観察された。このことから、Ser320 については DNA 二重鎖切断修復におけるリン酸化の重要性が不明である一方、Ser260 については DNA 二重鎖切断修復において何らかの重要性を担うものと考えられた。しかし、Ser320 に比べて非照射時と照射時のリン酸化の差が小さく、変化を見るためには 30 Gy 以上の高線量を必要としたことから、温熱の影響を解析する際には Ser320 のリン酸化を指標とした。

#### 4-2. DNA 二重鎖切断修復タンパク質群に対する温熱処理の影響

上記のように Ku70/86 がげっ歯類細胞においては温熱の影響を受けて、不溶化し活性を失うが、このことが温熱と放射線の併用効果にどのように関係しているかは不明である。これまでに、Ku86 を欠損する細胞でも温熱と放射線の併用効果が見られることが報告されており、研究代表者らも XR-V15B 細胞および *xrs5* 細胞で温熱と放射線の併用効果を確認している(未発表)。さらに、トリ B リンパ球由来 DT40 細胞の Ku70 欠損細胞、相同組換えに関わる Rad54 と Ku70 の二重欠損細胞のいずれにおいても温熱と放射線の併用効果を確認している[8]。そこで、Ku70/86 以外の DNA 二重鎖切断修復タンパク質群に対する温熱の影響を検討した。細胞はヒト HeLa および HCT116 細胞を用い、43、1 時間の温熱処理に続いて 5 Gy の 線照射を行った後、細胞抽出液中に含まれる各タンパク質の量をウェスタン・ブロット法にて検討した。

非相同末端結合による DNA 二重鎖切断修復に関わるタンパク質群では、Ku70、Ku86、DNA-PKcs に加え、DNA ligase IV (LIG4)、XRCC4、XLF、PAXX を検討した結果、LIG4 が温熱処理後に減少した。また、相同組換えによる DNA 二重鎖切断修復に関わる NBS1、MRE11、ATM、RPA2、BRCA2 および非相同末端結合と相同組換えの選択に関わる 53BP1 について検討を行ったところ、BRCA2 が温熱処理後に減少した。減少のメカニズムとして不溶化と分解の可能性を考えた。まず、不溶化の可能性を検討するために、細胞抽出液を調製した後に残った細胞塊を SDS、 $\beta$ -メルカプトエタノールを含むバッファに懸濁した。LIG4 についてはこの画分に含まれる量が増加したが、BRCA2 については変化が見られなかった。このことから、LIG4 は少なくとも一部が不溶化していることが考えられた。次に、プロテアソーム阻害剤 MG132 で処理した場合の量の変化を調べたところ、LIG4、BRCA2 のいずれについても変化が見られなかった。このことから、LIG4 および BRCA2 の減少はプロテアソームでの分解によるものではないと考えられた。BRCA2 については他のプロテアーゼによる分解の可能性を調べる必要があると考えられる。

BRCA2 の温熱による減少はいくつか報告があり、遺伝性の乳癌、子宮癌治療の観点からも注目を集めている。特に、PARP 阻害剤との併用効果が期待されている。

#### 4-3. タンパク質の二次構造に対する温熱処理の影響

大腸菌での大量発現系が確立している XRCC4 およびそのファミリー分子である XLF、PAXX、さらに p53 を用いて VUVCD 分光計測および温度依存性の解析を行った。これらについて、ヘリックス、シート、ターン、ランダムコイルの含量を求めることができ、p53 で温熱処理による二次構造含量の変化を見出した。XRCC4 については、温度依存的な変化は見られなかったが、従来の X 線結晶解析で明らかでなかった C 末端領域も含めた全体の構造情報が得られたことは大きな意義があった[9]。なお、Ku タンパク質については、当初予定していたバキュロウイルス発現系から切り替えてヒト培養細胞から精製したタンパク質を用いた解析を試みたが、濃度不足により、解析結果を得るところに至らなかった。

XRCC4 については、さらに変異体の解析を行った。小頭症、発育不全を呈する遺伝病患者で見られる変異体の中で発現量が著しく低いものが認められ、安定性が低い可能性が考えられた。そのうち一部で、細胞質内に特異的な集積パターンを示す変異体が見られ、構造異常を有するXRCC4 タンパク質が隔離、分解を受けている可能性が考えられた。また、XRCC4 の自己二量体、四量体形成や、他のタンパク質との相互作用の解析を行ったが、これらに対する変異の影響については引き続き構造生物学的に解析する意義があると考えられた。

#### 参考文献

- [1] Matsumoto Y, et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **234**, 568-572 (1997).
- [2] Umeda N, Matsumoto Y, et al. *Int. J. Radiat. Biol.*, **79**, 671-680 (2003).
- [3] Kamdar RP and Matsumoto Y. *J. Radiat. Res.*, **51**, 303-313 (2010).
- [4] Komiyama S, Taniguchi S, Matsumoto Y, et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **323**, 816-822 (2004).
- [5] Matsumoto Y, et al. *FEBS Lett.*, **478**, 67-71 (2000).
- [6] Sharma MK, et al. *J. Radiat. Res.*, **57**, 115-120 (2016).
- [7] Amiri Moghani AR, Sharma MK and Matsumoto Y. *J. Radiat. Res.*, **59**(6), 700-708, (2018).
- [8] Yin H-L, Suzuki Y, Matsumoto Y, et al. *Radiat. Res.*, **162**, 433-441 (2004).
- [9] Nishikubo K, Izumi Y, Matsumoto Y, et al. *Radiat. Protect. Dosim.*, **183**(1-2), 36-39 (2019).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shimada M, Tsukada K, Kagawa N, Matsumoto Y.   | 4. 巻<br>60            |
| 2. 論文標題<br>Reprogramming and differentiation-dependent transcriptional alteration of DNA damage response and apoptosis genes in human induced pluripotent stem cells | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research  | 6. 最初と最後の頁<br>719-728 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1093/jrr/rrz057  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Kitagawa M, Someya M, Hasegawa T, Mikami T, Asaishi K, Hasegawa T, Matsumoto Y, Kutomi G, Takemasa I, Sakata K.  | 4. 巻<br>195           |
| 2. 論文標題<br>Influence of XRCC4 expression by breast cancer cells on ipsilateral recurrence after breast-conserving therapy.   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Strahlentherapie und Oncologie   | 6. 最初と最後の頁<br>648-658 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s00066-019-01468-z  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Nishikubo K, Izumi Y, Matsumoto Y, Fujii K, Matsuo K, Yokoya A.  | 4. 巻<br>-             |
| 2. 論文標題<br>Structural analysis of DNA repair protein XRCC4 applying circular dichroism in an aqueous solution.   | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Radiat. Protect. Dosim.  | 6. 最初と最後の頁<br>1-4     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1093/rpd/ncy275  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Miyake T, Shimada M, Matsumoto Y, Okino A.   | 4. 巻<br>-             |
| 2. 論文標題<br>DNA damage response after ionizing radiation exposure in skin keratinocytes derived from human induced pluripotent stem cells.                            | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.   | 6. 最初と最後の頁<br>-       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.ijrobp.2019.05.006  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Amiri Moghani AR, Sharma MK, Matsumoto Y.  | 4. 巻<br>59            |
| 2. 論文標題<br>In cellulo phosphorylation of DNA double-strand break repair protein XRCC4 on Ser260 by DNA-PK. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research  | 6. 最初と最後の頁<br>700-708 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rry072   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Sunatani Y, Kamdar RP, Sharma MK, Matsui T, Sakasai R, Hashimoto M, Ishigaki Y, Matsumoto Y, Iwabuchi K.  | 4. 巻<br>362           |
| 2. 論文標題<br>Caspase-mediated cleavage of X-ray repair cross-complementing group 4 promotes apoptosis by enhancing nuclear translocation of caspase-activated DNase | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Experimental Cell Research  | 6. 最初と最後の頁<br>450-460 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.yexcr.2017.12.009   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Anie Day Asa De Castro, Rujira Wanotayan, Mikio Shimada, Mukesh Kumar Sharma, Yoshihisa Matsumoto.             |
| 2. 発表標題<br>Functional Analysis of Disease-associated XRCC4 Mutations and its implication in DNA Repair and Immune System. |
| 3. 学会等名<br>International Congress of Radiation Resarch 2019 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Mukesh Kumar SHARMA, Ali Reza AMIRI MOGHANI, Shoji IMAMICHI, Mikoto FUKUCHI, Mikio SHIMADA, Yoshihisa MATSUMOTO.               |
| 2. 発表標題<br>Phosphorylation of XRCC4 by DNA-dependent protein kinase in DNA double-strand break repair through non-homologous end joining. |
| 3. 学会等名<br>International Congress of Radiation Resarch 2019 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mikio Shimada, Kaima Tsukada, Nozomi Kagawa, Yoshihisa Matsumoto.                               |
| 2. 発表標題<br>Analysis of mechanism of DNA repair machinery and cell death in induced pluripotent stem cells. |
| 3. 学会等名<br>International Congress of Radiation Resarch 2019 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Mikio Shimada, Kaima Tsukada, Tomoko Miyake, Norie Kanzaki, Hiromi Yanagihara, Yoshihisa Matsumoto.                 |
| 2. 発表標題<br>Transcriptional alteration of DNA damage response genes after ionizing radiation in induced pluripotent stem cells. |
| 3. 学会等名<br>65th Annual Radiation Research Society Meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hisayo Tsuchiya, Kaima Tsukada, Mikio Shimada, Junya Kobayashi, Yoshihisa Matsumoto.  |
| 2. 発表標題<br>DNA double-strand break repair function for low dose-rate radiation and Dose-Rate/Inverse-Dose-Rate Effect.                                     |
| 3. 学会等名<br>The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM) and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>今村 力也, 塚田 海馬, 齊川 昂太郎, 島田 幹男, 松本 義久. |
| 2. 発表標題<br>DNA 複製・損傷修復における PNKP の機能解析.         |
| 3. 学会等名<br>2019年度日本生化学会関東支部例会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>島田 幹男, 三宅 智子, 松本 義久.     |
| 2. 発表標題<br>ヒトiPS細胞由来皮膚角質細胞の放射線応答解析. |
| 3. 学会等名<br>第56回アイソトープ・放射線研究発表会      |
| 4. 発表年<br>2019年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>島田 幹男, 塚田 海馬, 三宅 智子, 松本 義久.        |
| 2. 発表標題<br>ヒトiPS細胞における放射線依存的なDNA損傷と分子修復機構の解析. |
| 3. 学会等名<br>第92回 日本生化学会大会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>塚田 海馬, 今村 力也, 島田 幹男, 松本 義久.    |
| 2. 発表標題<br>細胞周期チェックポイント・DNA修復におけるPNKPの役割. |
| 3. 学会等名<br>第92回 日本生化学会大会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松本 義久.  |
| 2. 発表標題<br>The End is the Beginning - DNA二重鎖切断の認識・修復の分子生物学と医学. |
| 3. 学会等名<br>第3回新潟大学共用設備基盤センター(CCCF)シンポジウム(招待講演)                 |
| 4. 発表年<br>2019年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>塚田 海馬, 今村 力也, 齊川 昂太郎, 島田 幹男, 松本 義久. |
| 2. 発表標題<br>DNA修復因子PNKPの新たな機能とシグナリング経路の解明.      |
| 3. 学会等名<br>第25回DNA複製・組換え・修復ワークショップ             |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hisayo Tsuchiya, Kaima Tsukada, Mikio Shimada, Junya Kobayashi, Yoshihisa Matsumoto. |
| 2. 発表標題<br>Involvement of Ku protein in the dose rate effect.                                   |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会第62回大会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Mikio Shimada, Kaima Tsukada, Rikiya Imaumra, Tomoko Miyake, Yoshihisa Matsumoto.                                      |
| 2. 発表標題<br>Analysis of transcriptional regulation of DNA repair machinery and cell death genes in induced pluripotent stem cells. |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会第62回大会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Rikiya Imamura, Kaima Tsukada, Kotaro Saikawa, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto. |
| 2. 発表標題<br>Analyzing the role of PNKP in DNA damage response.                                 |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会第62回大会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kaima Tsukada, Rikiya Imamura, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto.                         |
| 2. 発表標題<br>Identification of novel function of PNKP involved in DNA repair and cell cycle checkpoint. |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会第62回大会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>松本 義久.                         |
| 2. 発表標題<br>DNA二重鎖切断の認識・修復の分子機構からがん放射線治療へ. |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第32回学術大会              |
| 4. 発表年<br>2019年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松本 義久, 島田 幹男.                                 |
| 2. 発表標題<br>温熱放射線増感の分子メカニズム解明に向けたDNA二重鎖切断修復機構に対する温熱の影響の解析 |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会                                 |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>松本義久 山口基貴 島田 幹男            |
| 2. 発表標題<br>温熱と放射線の併用効果の分子メカニズム～現状と課題  |
| 3. 学会等名<br>第20回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウムin奈良 |
| 4. 発表年<br>2018年                       |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京工業大学 科学技術創成研究院 先導原子力研究所 松本研究室  
<http://www.nr.titech.ac.jp/~yoshim/>

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                   | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 連携研究者 | 島田 幹男<br><br>(Shimada Mikio)<br><br>(20548557)   | 東京工業大学・科学技術創成研究院・助教<br><br><br>(12608)  |    |
| 連携研究者 | 松尾 光一<br><br>(Matsuo Koichi)<br><br>(40403620)   | 広島大学・放射光科学研究センター・准教授<br><br><br>(15401) |    |
| 連携研究者 | 泉 雄大<br><br>(Izumi Yudai)<br><br>(20595772)      | 広島大学・放射光科学研究センター・助教<br><br><br>(15401)  |    |
| 連携研究者 | 小林 純也<br><br>(Kobayashi Junya)<br><br>(30301302) | 京都大学・放射線生物研究センター・准教授<br><br><br>(14301) |    |