

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07727

研究課題名(和文) 分化した神経組織におけるDNA損傷応答とDNAフォーカス形成の制御機構

研究課題名(英文) Regulation mechanism of DNA damage response and DNA focus formation during neural tissue development.

研究代表者

栗政 明弘 (Kurimasa, Akihiro)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：80343276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：DNA損傷部位に集積する53BP1融合蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマウスを用いて、海馬神経細胞のDNA損傷応答(DDR)の一つであるDNA損傷フォーカス形成を検出するマウスを作成・解析してきた。海馬神経細胞では組織中であればフォーカス形成は抑制(Off)されているが、初代培養により分散培養すると、フォーカス形成が再開(On)していた。高度に分化し組織内にある神経細胞ではDDRが抑制され、一方で未分化な状態に近づく初代培養下でDDRは再稼動する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

増殖の活発な胎児・子供の組織では未分化な細胞が分裂し、分化した組織では細胞は分裂・増殖を止め停止期にある。未分化で分裂能が高い細胞は放射線感受性が高く、分化した細胞は感受性が低いことが知られているが、その分子メカニズムは明らかではない。

胎児期や幼少期の放射線ダメージは神経系で大きく、精神運動発達遅延を引き起こす。小児の脳腫瘍に放射線治療を行った際に、生存者では海馬の正常発達が損なわれる。放射線や酸化ストレスによるDNA損傷を、神経組織の分化、発達段階別に生きたまま評価した研究は少ない。神経組織における未分化性とDNA損傷応答の関係を明らかにし、発達と放射線感受性の関係を明らかにする研究である。

研究成果の概要(英文)：Using transgenic mice expressing EGFP-53BP1 fusion fluorescent protein that accumulates at DNA damage sites, we created and analyzed mice to detect DNA damage focus formation, one of a DNA damage response (DDR) in hippocampal neurons. In hippocampal neurons within the tissue, focus formation was suppressed (Off), but when these cells were dissociated and cultured as primary cultures, focus formation resumed (On). This suggests that in highly differentiated neurons within tissue, DDR is suppressed, whereas in primary cultures where the cells revert to a less differentiated state, DDR is reactivated.

研究分野：DNA損傷

キーワード：DNA損傷 神経分化 未分化 DNA損傷応答 放射線感受性 細胞周期 分裂細胞

1. 研究開始当初の背景

増殖の活発な胎児・子供の組織では、未分化な細胞が細胞周期を回り、DNA複製や染色体分配を繰り返す。一方、分化を達成した組織では細胞は分裂・増殖を止め停止期(G0)にある。

一世紀以上も前の1906年に、2人のフランス人が提唱した「未分化(未熟)で分裂能が高い細胞、例えば消化管上皮細胞、生殖細胞、造血細胞などは放射線感受性が高い、つまり放射線に弱く、一方、分化した細胞は感受性が低い」というベルゴニエ・トリボンドウの法則は、現在でもよく知られている生命現象の一つである。しかしながら、その分子メカニズムの詳細は未だ明らかではない。分裂細胞での細胞周期チェックポイントの存在、DNA修復機構で特に相同組換え修復の存在、細胞死の誘導などが関与しているが、それらと放射線感受性の大小に対する関連は明確に説明されていない(文献1,2)。これまでのDNA修復や細胞の放射線影響が、主として培養細胞を用いた研究に準拠して解析されてきた。一方で分化した細胞での解析は十分に行われておらず、その解明の遅れている理由の一つに挙げられる。

胎児期や幼少期の細胞に対する放射線のダメージは神経系で大きく、精神運動発達遅延を引き起こす。また、小児の髄膜腫に放射線治療を行った際に、生存者では海馬の正常発達が損なわれている。その他の小児癌でも、骨髄移植治療などの治療を受けた子供において、種々の神経発達・行動上の問題が生じる。一方、成人の細胞では同じ線量を浴びても影響は小さく、加齢に伴いさらにその感受性は小さくなる。放射線や酸化ストレスによるDNA損傷を、神経組織の分化、発達段階別に生きたまま観察・評価した研究は少ない。

果たして分化した細胞では、DNA損傷応答(DNA損傷フォーカス形成やDNA修復を含む)が未分化な分裂する細胞と同じように働いているのか? 初代培養下に移した場合に、DNA損傷応答が再びスイッチOnとなる分子機構は何なのか? そのようなスイッチは、細胞自体が制御しているのか、あるいは細胞を取りまく周辺環境(ニッチ)に影響を受けているのか? DNA損傷応答の有無が、細胞の生存にはどのような影響を与えているのか? これらの疑問を明らかにしていくことが求められている。

DNA損傷応答(DDR: DNA damage response)は、DNA損傷が生じた後にATMやMRN複合体がDNA損傷の検出に始まり、細胞周期チェックポイントの発動、DNA損傷フォーカスの形成、ヒストンの修飾、DNA損傷修復タンパク質の会合と修復の開始、細胞死の誘導などの一連の過程が含まれる。本研究では、未分化あるいは細胞分裂を続けている細胞ではなく、分化して組織の中で高度の機能を発する細胞での、DDRシグナル伝達過程の一つのフォーカス形成に注目していく。

これまで研究代表者は、53BP1と呼ばれるDDRに関わり、DNA損傷部位の二重鎖切断損傷の末端に集積してDNA損傷フォーカスを形成するタンパク質に注目してきた。この53BP1に蛍光タンパク質EGFPを結合させた融合タンパク質を用いることで、生きた細胞でDNA損傷フォーカスが検出できる実験系を確立してきた。さらに、この融合タンパク質をマウスに導入し、DNA損傷フォーカス形成を可視化できるトランスジェニック(TG)マウスを開発した。

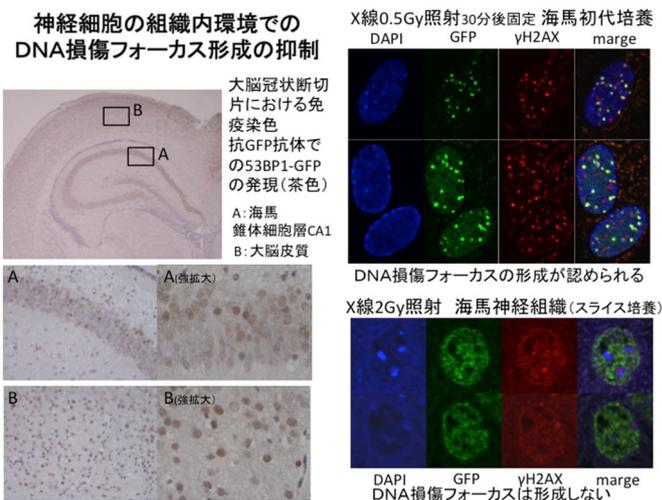
当初は、DNAストレスや放射線照射などにより引き起こされたDNA損傷とその後のDDRで誘導されたDNA損傷フォーカス形成を、培養細胞ではなく組織の生きた細胞において観察できると考えていた。TGマウスにおいては、

マウス神経細胞を初代培養に移して、ばらばらにディッシュ上で付着した細胞においては、培養細胞で認められていたようなDNA損傷フォーカスの形成が観察された。しかし同じ細胞を、スライス培養下で組織表面にある状態でDNA損傷を誘導しても、DNA損傷フォーカス形成が起こらないことが明らかとなった。

同じ細胞であるのに、組織の中にある状態でDNA損傷誘導した場合と、分散培養条件下に持って行った場合で、フォーカス形成過程が異なっていたことは、予想外の結果であった。組織ではDDRに連動したフォーカス形成ができない状態であるのに対し

て、組織を離れてニッチを失い培養条件下に置かれた神経細胞では、DDRに連動してフォーカス形成を行うという仮説が考えられた。ただし、この初代培養条件下の細胞が、細胞分裂を再開して未分化な状態であるということは、今後明らかにしていく必要がある。分化して組織中にある細胞とは何らかの異なった状態であることは予想される。

神経細胞で果たして通常のDDRが発動し、DNA損傷フォーカス形成やDNA修復が行われているかは、これまで明らかではなかった。これまでの報告では、高度に分化した神経細胞やリンパ球



では DNA 損傷修復は行われず、DNA 2 本鎖切断損傷などは、細胞内で修復されずに残されている可能性が指摘されている。これは、分化して分裂することがない細胞では、DNA の複製する必要や分裂による染色体分配をすることがないために、損傷が残っていても細胞の機能維持には大きな影響がないためと考えられてきた。

ベルゴニエ-トリポンドウの法則が提唱されて 100 年以上経過し、未分化と分化した細胞での細胞の感受性の違いがどのような機構で起こっているかを明らかにできる可能性を有している。一般的に、未分化で分裂を繰り返す細胞においては、DNA の状態はダイナミックに変化し、その中で生じる DNA 損傷は DNA の恒常性を維持するためには危機的な状況であると考えられる。DDR を発動させることで p53 を介した細胞周期チェックポイントの発動が起こり、細胞死が誘導される。このように、一方で修復を行いつつ細胞を生存させる方向に進んでいくが、それだけではなく他方細胞の生存にとって不利となる細胞死を引き起こし、細胞の生存率を引き下げることで DNA の恒常性が失われた細胞が生き残らないようにしていると考えられる。

神経細胞ではそのような DDR が起こらなければ、とりあえず損傷を受けた DNA は残るが、細胞死が誘導されなくなる。そのままではもう分裂できない分化した細胞を、まずは維持して細胞を組織から欠損させることなく生命機能の維持できる利点があると予想される。

2. 研究の目的

DNA 損傷部位に集積する 53BP1 融合蛍光タンパク質を発現するトランスジェニック(TG)マウスを用いて、海馬神経細胞の DNA 損傷応答(DDR)の一つである DNA 損傷フォーカス形成を検出するマウスを作成・解析してきた。海馬神経細胞では組織中であればフォーカス形成は抑制(Off)されているが、初代培養により分散培養するとフォーカス形成が再開(On)していた。高度に分化し組織内にある神経細胞では DDR が抑制され、一方で未分化な状態に近づく初代培養下で DDR が再稼働すると考えられた。未分化にある細胞では放射線感受性が高く、分化した細胞では感受性が低いというベルゴニエ・トリポンドウの法則の、これまで明らかにされていなかった分子機構を解明する手がかりとして、これら DDR の On/Off に関わる機構を明らかにする。また神経細胞の周辺環境(ニッチェ)の変化が、この On/Off に影響するのかどうかを明らかにしていく。また、DDR の変化が DNA 修復に及ぼす影響を明らかにしていく。

3. 研究の方法

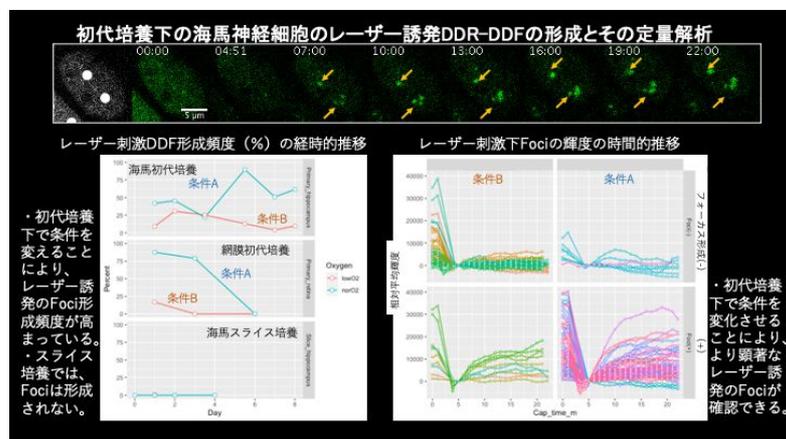
1) 組織内にある細胞(スライス培養下)と、初代培養下で分散させた細胞(初代培養下)を比較することで、周辺環境(ニッチェ)により DDR がどのように変化するかを明らかにしていく。これまで、生後一週間以内の海馬神経細胞において、培養 3~10 日目で DDR による DNA 損傷フォーカス(DDF)の形成が再度起こることを明らかにしてきた。DNA 損傷誘導薬剤、レーザー照射や X 線照射により、神経細胞およびそれ以外の細胞(網膜神経節細胞など)で、また培養日数を変化させることでフォーカス形成がどのように変化するかを明らかにする。

2) 組織内の細胞が生後間もなく劇的に変化する発達段階で、組織内の細胞の DDR がどのように変化していくかを、免疫組織染色により 53BP1 のフォーカスを定量解析することで明らかにしていく。生後 2 日、5 日、8 日の新生仔マウスを X 線照射装置にてコントロール 0 Gy、2 Gy、4 Gy 照射を行い、照射 30 分後に還流固定、剖検を行い、それぞれのマウスより大脳および眼球を取り出す。組織をホルマリン固定後にパラフィン包埋して、海馬と網膜の組織切片を作成する。抗 EGFP 抗体を用いて DNA 損傷フォーカスを測定し、海馬ならびに網膜の発達段階における DDR の変化を観察する。

4. 研究成果

1) 組織内(スライス培養下)と、初代培養下の分散した細胞(初代培養下)を比較し、周辺

環境(ニッチェ)により DDR 形成について検討した。生後 1 週間以内の海馬神経細胞において、初代培養 3~7 日目で顕著に DDF 形成が起こる。レーザー照射により、海馬神経細胞および網膜神経節細胞で確認できているスライス培養および分散培養を行い、培養下にある生細胞で起きる DDR を検討した。この時、周辺環境を 2 つの異なる条件下 A および B で行っている(条件 A、B の



詳細に関しては、未発表データのため提示を控える)。図に示すように、周辺環境(ニッチェ)を変化させることにより、DDF 形成が抑制されることが明らかになった。しかしながら、レーザー刺激により DDF が誘導される初代培養の細胞を得るための海馬神経細胞の明確な採取条件が明らかではなかった。そのため、次の研究 2) を計画し、組織内の細胞の DDR の状況をより正確

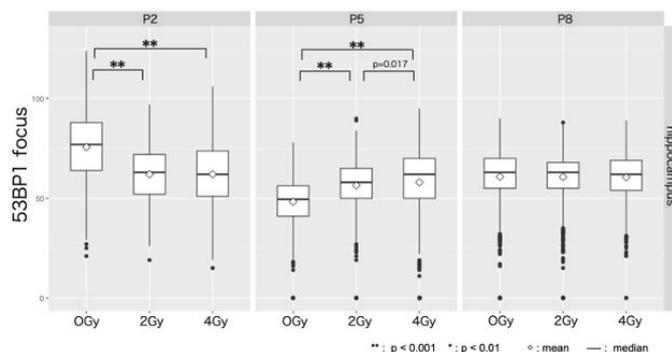
に定量解析する実験を行った。

2) 新生仔マウスにおいてより定量的に DDF の定量解析を行うため、共焦点顕微鏡で得られた画像を AI 解析に基づいた DeepimageJ の StarDist2D を用いた細胞核の Segmentation を行い(文献 3)、得られた個々の核画像内の平均蛍光輝度、核の大きさ、ImageJ の FindMaxima を用いたフォーカスの定量データを取得した。これらの画像解析により、より多くの核の画像から自動的にフォーカスの定量解析が可能となる。その結果を右図に示す。

新生仔のマウス脳海馬において、DDR は修正後劇的に変化していると考えられる。生後 2 日目(P2)における DDR は、放射線照射により逆に減少している。この理由として、一つの可能性として照射により EGFP-53BP1 の蛍光シグナルが減少していること

が考えられる。一方生後 5 日目(P5)以降は、照射の有無にかかわらず 53BP1 の蛍光量は変わらず、DDR は照射量に応じて増大している。一方、生後 8 日目(P8)においては、照射量にかかわらず変化が認められなくなっている。すなわち、生後 8 日目以降では、海馬における DDR は抑制されている可能性が考えられる。

新生仔マウス海馬の免疫組織染色による X 線誘発 DNA 損傷フォーカスの定量解析
出産後 2 日目(P2)、5 日目(P5)、8 日目(P8)の海馬組織における抗 EGFP 抗体を用いた解析



5. 考察

組織内の細胞において DDR が抑制されており、その周辺環境(ニッチェ)を変化させることで再び DDR が再活性化される可能性を示すことができた。まだ未発表のためこの報告書では具体的なニッチェに関しては言及しないが、この変化は新生仔脳の発達に大きく影響している可能性が示唆される。しかしながら問題点として、DDF が誘導される初代培養の細胞を得るための海馬神経細胞の明確な採取条件が明らかでないことがあげられた。

その点を明らかにするために、新たな研究として免疫組織染色を用いて、時間経過で変化していると思われる新生仔脳における DDR の状態をより詳細に検討した。その結果、生後 1 週間以内で DDR による DDF は劇的に変化していることが確認できた。ただし、生後 2 日目に認められた DDF が X 線照射により逆に減弱して観察されない点に関しては、これまでに認められていない現象であり、その状態を明確に説明できていない。これに関しては、さらなる研究を進める必要があると考えられる。

< 引用文献 >

- 1) Hegde ML et al. *Mech Aging Dev* 2017 v161 pp1-3.
- 2) Barzilai A et al. *Mech Aging Dev* 2017, v161 pp4-18.
- 3) Gomez-de-Mariscal E et al. *Nature Methods* 18, 1192-1195, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Obata Honoka, Tsuji Atsushi B., Kumata Katsushi, Sudo Hitomi, Minegishi Katsuyuki, Nagatsu Kotaro, Takakura Hideo, Ogawa Mikako, Kurimasa Akihiro, Zhang Ming-Rong	4. 巻 65
2. 論文標題 Development of Novel 191Pt-Labeled Hoechst33258: 191Pt Is More Suitable than 111In for Targeting DNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 5690 ~ 5700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c02209	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 該当する
1. 著者名 Tomita Kazuo, Yamanishi-Taira Sayuri, Igarashi Kento, Oogai Yuichi, Kuwahara Yoshikazu, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Miyawaki Shouichi, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 150
2. 論文標題 Oxytocin ameliorates KCC2 decrease induced by oral bacteria-derived LPS that affect rat primary cultured cells and PC-12 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170734 ~ 170734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2021.170734	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 該当する
1. 著者名 Igarashi Kento, Iwai Haruki, Tanaka Koh-ichi, Kuwahara Yoshikazu, Kitanaka Junichi, Kitanaka Nobue, Kurimasa Akihiro, Tomita Kazuo, Sato Tomoaki	4. 巻 612
2. 論文標題 Neuroprotective effect of oxytocin on cognitive dysfunction, DNA damage, and intracellular chloride disturbance in young mice after cranial irradiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.099	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 該当する
1. 著者名 Obata Honoka, Kurimasa Akihiro, Muraoka Tadanori, Tsuji Atsushi B., Kondo Katsuya, Kuwahara Yoshikazu, Minegishi Katsuyuki, Nagatsu Kotaro, Ogawa Mikako, Zhang Ming-Rong	4. 巻 637
2. 論文標題 Dynamic imaging analysis reveals Auger electron-emitting radio-cisplatin induces DNA damage depending on the cell cycle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 286 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.11.016	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 該当する

1. 著者名 Kuwahara Yoshikazu, Tomita Kazuo, Habibi Roudkenar Mehryar, Mohammadi Roushandeh Amaneh, Sato Tomoaki, Kurimasa Akihiro	4. 巻 36
2. 論文標題 The reversibility of cancer radioresistance: a novel potential way to identify factors contributing to tumor radioresistance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 963 ~ 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-023-00871-0	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 該当する

1. 著者名 富田和男, 桑原義和, 古川紗圭, 野口和行, 栗政明弘, 佐藤友昭	4. 巻 69
2. 論文標題 エルゴチオネインとその生体内作用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 東北医科薬科大学研究誌	6. 最初と最後の頁 11-17
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomita Kazuo, Nagasawa Taisuke, Kuwahara Yoshikazu, Torii Seiji, Igarashi Kento, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 22
2. 論文標題 MiR-7-5p Is Involved in Ferroptosis Signaling and Radioresistance Thru the Generation of ROS in Radioresistant HeLa and SAS Cell Lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8300 ~ 8300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158300	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 Tomita Kazuo, Kuwahara Yoshikazu, Igarashi Kento, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Mitochondrial Dysfunction in Diseases, Longevity, and Treatment Resistance: Tuning Mitochondria Function as a Therapeutic Strategy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 1348 ~ 1348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12091348	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 該当する

1. 著者名 Kuwahara Yoshikazu, Tomita Kazuo, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Urushihara Yusuke, Igarashi Kento, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 286
2. 論文標題 Decreased mitochondrial membrane potential is an indicator of radioresistant cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120051 ~ 120051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.120051	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 該当する

1. 著者名 Tomita Kazuo, Yamanishi-Taira Sayuri, Igarashi Kento, Oogai Yuichi, Kuwahara Yoshikazu, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Miyawaki Shouichi, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 150
2. 論文標題 Oxytocin ameliorates KCC2 decrease induced by oral bacteria-derived LPS that affect rat primary cultured cells and PC-12 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170734 ~ 170734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2021.170734	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 Obata Honoka, Tsuji Atsushi B., Kumata Katsushi, Sudo Hitomi, Minegishi Katsuyuki, Nagatsu Kotaro, Takakura Hideo, Ogawa Mikako, Kurimasa Akihiro, Zhang Ming-Rong	4. 巻 65
2. 論文標題 Development of Novel 191Pt-Labeled Hoechst33258: 191Pt Is More Suitable than 111In for Targeting DNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 5690 ~ 5700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c02209	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 該当する

1. 著者名 桑原義和、富田和男、千田知佳、漆原祐介、上条桂樹、佐藤友昭、福本学、栗政明弘。	4. 巻 53(12)
2. 論文標題 細胞の形態変化から見た放射線で誘発される細胞死 Radiation-induced cell death observed from cell morphology changed by live cell imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞 The Cell	6. 最初と最後の頁 767-771
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 無
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 桑原義和、富田和男、千田知佳、漆原祐介、上条桂樹、佐藤友昭、福本学、栗政明弘。	4. 巻 5(13)
2. 論文標題 細胞の形態変化から見た放射線で誘発される細胞死 Radiation-induced cell death observed from cell morphology changed by live cell imaging.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ Agricultural Biotechnology	6. 最初と最後の頁 1174-1179
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 無
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 Kuwahara Yoshikazu, Tomita Kazuo, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandedeh Amaneh Mohammadi, Urushihara Yusuke, Igarashi Kento, Nagasawa Taisuke, Kurimasa Akihiro, Fukumoto Manabu, Sato Tomoaki	4. 巻 19
2. 論文標題 The Effects of Hydrogen Peroxide and/or Radiation on the Survival of Clinically Relevant Radioresistant Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Technology in Cancer Research & Treatment	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1533033820980077	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 Igarashi K, Tomita K, Kuwahara Y, Kurimasa A, Sato T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Approaches to elucidate the psychological effects of oxytocin and its application to the treatment of psychiatric disorders.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 東北医科薬科大学研究誌	6. 最初と最後の頁 41-45
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 Tomita Kazuo, Fukumoto Manabu, Itoh Katsuhiko, Kuwahara Yoshikazu, Igarashi Kento, Nagasawa Taisuke, Suzuki Masatoshi, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 518
2. 論文標題 MiR-7-5p is a key factor that controls radioresistance via intracellular Fe2+ content in clinically relevant radioresistant cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 712~718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.117	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 Tomita Kazuo, Takashi Yuko, Ouchi Yuya, Kuwahara Yoshikazu, Igarashi Kento, Nagasawa Taisuke, Nabika Hideki, Kurimasa Akihiro, Fukumoto Manabu, Nishitani Yoshihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 110
2. 論文標題 Lipid peroxidation increases hydrogen peroxide permeability leading to cell death in cancer cell lines that lack mtDNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2856 ~ 2866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14132	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 Kuwahara Y, Tomita K, Takabatake T, Urushihara Y, Igarashi K, Sato T, Kurimasa A, Fukumoto M.	4. 巻 66
2. 論文標題 linically relevant radioresistant cells; Past history and future plan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. of Tohoku Medical & Pharmaceutical Univ.	6. 最初と最後の頁 19-24
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomita K, Kuwahara Y, Igarashi K, Takashi Y, Nagasawa T, Yamanishi S, Nishitani Y, Urushihara Y, Miyawaki S, Kurimasa A, Fukumoto M. Sato T	4. 巻 66
2. 論文標題 Ion dynamics and oxidative stress resistance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. of Tohoku Medical & Pharmaceutical Univ.	6. 最初と最後の頁 25-31
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Y, Tomita K, Kuwahara Y, Nabika H, Igarashi K, Nagasawa T, Kurimasa A, Fukumoto M, Nishitani Y, Sato T.	4. 巻 15;20
2. 論文標題 Data on the aquaporin gene expression differences among 0, clinically relevant radioresistant, and the parental cells of human cervical cancer and human tongue squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Data Brief.	6. 最初と最後の頁 402-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2018.08.025	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 Tomita K, Kuwahara Y, Takashi Y, Igarashi K, Nagasawa T, Nabika H, Kurimasa A, Fukumoto M, Nishitani Y, Sato T.	4. 巻 40(9)
2. 論文標題 Clinically relevant radioresistant cells exhibit resistance to H2O2 by decreasing internal H2O2 and lipid peroxidation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tumour Biol.	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) 10.1177/1010428318799250.	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 Kuwahara Y, Tomita K, Urushihara Y, Sato T, Kurimasa A, Fukumoto M.	4. 巻 150(6)
2. 論文標題 Association between radiation-induced cell death and clinically relevant radioresistance.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 649-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-018-1728-z.	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Kurimasa A, Obata H, Muraoka T, Tsuji AB, Kondo K, Kuwahara Y, Minegishi K, Nagatsu K, Ogawa M, Zhang MR
2. 発表標題 Dynamic imaging analysis reveals Auger electron-emitting radio-cisplatin induces DNA damage depending on the cell cycle.
3. 学会等名 The International Ataxia-Telangiectasia Workshop 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富田和男, 桑原義和, 五十嵐健人, 田中康一, 北中純一, 北中順恵, 栗政明弘, 西山信好, 佐藤友昭
2. 発表標題 臨床的放射線抵抗性がん細胞の放射線抵抗性はミトコンドリアの機能減衰がその一因である
3. 学会等名 第74回 日本薬理学会 西南部会 2021年11月20日、久留米大学 筑水会館
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田和男, 桑原義和, 鳥居征司, 五十嵐健人, 高裕子, 長澤大成, 田中康一, 北中純一, 北中順恵, 栗政明弘, 西谷佳浩, 西山信好, 竹村基彦, 佐藤友昭
2. 発表標題 ALOXによる酸化ストレス抵抗性制御
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会 2020年11月21日(土) 熊本大学薬学部/オンライン開催 熊本県熊本市
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田和男, 山西沙祐里, 五十嵐健人, 桑原義和, 田中康一, 北中純一, 北中順恵, 栗政明弘, 宮脇正一, 西山信好, 竹村基彦, 佐藤友昭
2. 発表標題 LPSはラット初代培養神経系細胞とPC-12のKCC2発現を減少させる
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 2021年3月8日-10日、北海道札幌市札幌コンベンションセンター
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原義和、富田和男、漆原祐介、五十嵐健人、佐藤友昭、上条桂樹、栗政明弘、福本学
2. 発表標題 X線照射で誘発される細胞死のイメージング解析
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会 2019年11月14日～16日、京都大学 吉田キャンパス(百周年時計台記念館)京都市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗政明弘
2. 発表標題 DNA 2本鎖切断損傷ライブセルイメージングによる損傷フォーカス形成と細胞の挙動の評価
3. 学会等名 第4回治療耐性がん細胞研究協議会セミナー 2019年3月1日 鹿児島県鹿児島市 JR九州ホテル鹿児島
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田和男、桑原義和、高裕子、五十嵐健人、長澤大成、漆原祐介、山西沙祐里、宮脇正一、西谷佳浩、栗政明弘、福本学、佐藤友昭
2. 発表標題 CRR細胞における細胞膜酸化制御因子の探索
3. 学会等名 第4回治療耐性がん細胞研究協議会セミナー 2019年3月1日 鹿児島県鹿児島市 JR九州ホテル鹿児島 南館4階会議室C
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原義和、富田和男、五十嵐健人、齋藤陽平、佐藤友昭、栗政明弘、福本学
2. 発表標題 放射性耐性がん細胞の不都合な性質
3. 学会等名 第4回治療耐性がん細胞研究協議会セミナー 2019年3月1日 鹿児島県鹿児島市 JR九州ホテル鹿児島 南館4階会議室C
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田和男、桑原義和、五十嵐健人、高裕子、長澤大成、並河英紀、田中康一、北中純一、北中順恵、竹村基彦、西山信好、福本学、西谷佳浩、栗政明弘、佐藤友昭
2. 発表標題 がんの治療抵抗性・感受性を制御する細胞膜酸化状態とALOXの関与 Involvement of ALOX in resistance or sensitivity of cancer treatment via plasma membrane oxidation state.
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 2019年 3月14日～16日 大阪府大阪市 大阪国際会議場
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
研究 分担者	桑原 義和 (Kawahara Yoshikazu) (00392225)	東北医科薬科大学・医学部・准教授 (31305)	

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
---------	---------