

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08150

研究課題名（和文）遅発性活性酸素種抑制による正常細胞の防護

研究課題名（英文）Suppression of delayed ROS rescue normal human fibroblasts after radiation exposure.

研究代表者

小橋川 新子（菓子野新子）（KOBASHIGAWA, SHINKO）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70637628

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）：第一に「がん細胞と正常細胞とで遅発性活性酸素種に対する応答の違いを明らかにすること」、第二に「遅発性活性酸素種を標的として正常組織の防護効果を検証すること」を計画していた。癌細胞と正常細胞の違いは、正常細胞においては高線量（6Gy）のX線を照射すると遅発性活性酸素種が照射7日後においても高レベルに維持されるのに対して、癌細胞においては照射7日後には非照射細胞のレベルにまで戻ることであった。老化関連タンパク質を調べた結果、遅発性活性酸素種を抗酸化剤（AA-2G）によって抑制することにより、ATMのリン酸化レベル、及びその下流のp53の活性化が照射5日後以降に減少することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遅発性活性酸素種の抑制によって放射線による細胞老化の頻度を減少させ、ある程度正常細胞の生存率を改善させることが可能であることがわかった。よって、抗酸化剤の持続的な投与によって、治療効果を落とすことなく、放射線治療による正常組織への影響を軽減できる可能性が示唆された。しかしながら、放射線治療の課題である炎症の軽減については、老化関連分泌因子の発現に影響しないことから、遅発性活性酸素種の制御では困難であることがわかった。よって、放射線治療による炎症性メディエータレベルの増加については、抗酸化剤投与とは別にSenolytic drug投与による老化細胞除去が必要であると考えている。

研究成果の概要（英文）： The aim of this study was to clarify the difference in response to delayed reactive oxygen species between cancer cells and normal cells, and to verify the protective effect of normal tissues by targeting delayed reactive oxygen species after radiation exposure.

The difference between cancer cells and normal cells was that when normal cells are irradiated with a high dose (6 Gy) of X-rays, delayed reactive oxygen species are maintained at a high level even 7 days after irradiation, whereas in cancer cells was to return to the level of non-irradiated cells 7 days after irradiation. As a result of examining cellular senescence-related proteins, suppression of delayed reactive oxygen species by antioxidant (AA-2G) decreased the phosphorylation level of ATM and the activation of p53 after 5 days after irradiation. Delayed reactive oxygen species were suggested to maintain the activation of ATM by oxidization.

研究分野：放射線生物学

キーワード：放射線治療 遅発性活性酸素種 炎症 細胞老化 ミトコンドリア 防護 SASP

1. 研究開始当初の背景

放射線は照射時に生じるラジカルによる DNA 損傷が細胞死や細胞老化などの細胞の運命を決定すると考えられてきた。また、これとは別に照射された子孫細胞において細胞内活性酸素種が増加し、遺伝的不安定性が生じることが報告されてきた (Limoli et al. *Cancer Res* 1998)。我々はこれらのラジカルとは別に、照射細胞において照射 3~5 日後に爆発的に増加する活性酸素種を見出し、遅発性活性酸素種と呼んでいる (Kobashigawa et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011)。これまでの研究結果より、腫瘍細胞においても遅発性活性酸素種は増加するが、「正常細胞と異なり腫瘍由来細胞においては遅発性活性酸素種を抑制しても照射後の生存率は改善しない」ことがわかった。また、正常細胞においては遅発性活性酸素種によって細胞老化が誘導されることにより生存率が低下することがわかった (Kobashigawa et al. *Mech Ageing Dev*. 2015, Kobashigawa et al. *Radiat Res*. 2015)。この結果は、「腫瘍細胞では、照射によって細胞老化が誘導されない」ことを示唆し、その特異性を利用して「遅発性活性酸素種の抑制を介した正常細胞の防護」に利用できることが期待できる。放射線照射後の正常細胞とがん細胞のそれぞれの特性を明らかにすれば、それらを放射線治療に役立てることが出来る。近年、老化細胞は長期に渡って組織内にとどまり、Senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる炎症性サイトカインやケモカイン、細胞外マトリクス分解酵素などの様々な因子を分泌し、炎症作用や発がんに関与することが考えられるようになってきた。このことから、正常組織での細胞老化を抑制することは、慢性炎症の抑制に役立てられる可能性がある。我々は遅発性活性酸素種の生成に、「ミトコンドリア分裂に寄与する Drp1 タンパク質の関与」を明らかにしてきたが、その Drp1 タンパク質の活性化機構などの解明はこれからの課題である。「なぜ腫瘍細胞では遅発性活性酸素種により細胞老化が誘導されないのか」、「なぜ遅発性活性酸素種を細胞は自ら生成するのか」、「in vivo においても遅発性活性酸素種の抑制により正常組織の防護は可能となるであろうか」の 3 点が本研究の問いである。

2. 研究の目的

本研究は、照射時に一過的に増える OH ラジカルなどとは区別される、ミトコンドリア由来の「遅発性活性酸素」の制御機構に着目している。従来の放射線生物学においては放射線によって生じるラジカルと、それに伴う DNA 損傷が細胞死の主たる原因と捉えられている。しかし照射時に生成するラジカルは、正常細胞も腫瘍細胞も非特異的に生じるのでがん治療標的となり得ない。放射線によるミトコンドリアへの影響研究を通して、遅発性活性酸素種が生じることを突き止め、正常細胞において遅発性活性酸素種が細胞老化に影響することを明らかにしている。本研究の目的は、第一に「がん細胞と正常細胞とで遅発性活性酸素種に対する応答の違いを明らかにすること」、第二に「遅発性活性酸素種を標的として正常組織の防護効果を検証すること」である。

3. 研究の方法

細胞培養と放射線照射

正常なヒト包皮線維芽細胞 (BJ-hTERT (CVCL_6573)) 細胞とヒト胚細胞 (HE49) を、10% ウシ胎児血清、L-グルタミンおよびフェノールレッド、0.3 mM L-アスパラギン酸、0.1 mM L-セリン、0.5 mM ピルビン酸ナトリウム、13 mM NaHCO₃、および 20 mM HEPES を含む E-MEM で、37 °C、5% CO₂ インキュベーターで培養した。RKO (CVCL_0504)、HT1080 (CVCL_0317)、および MiaPaca2 (CVCL_0428) 細胞を、10% ウシ胎児血清入りの L-グルタミン、フェノールレッド、ピルビン酸ナトリウムを含む D-MEM (高グルコース) で培養した。コロニー形成による生存率試験では、適切な数の細胞を 100 mm ディッシュに播種し、37 °C、5% CO₂ インキュベーター内で 14 日間培養した。

0.5 mm アルミニウム 0.1 mm 銅フィルター、125 kV、20 mA で X 線を 1.0 Gy/分の線量率で細胞に照射した。照射に使用した炭素線は、エネルギーを 290 MeV/n、ブラッグピークにおける平均線量 LET 値は 13 keV/μm で照射した。照射後、培地を、2.5 mM AA-2G を含むまたは含まない新鮮な培地と交換した。

細胞内酸化ストレスの測定

細胞を D-PBS+ (Mg および Ca を含む) で 2 回洗浄し、1μM OxiORANGE または、5μM アミノフルオレセイン (APF) を 30 分間、37 °C、5% CO₂ インキュベーターで処理した。処理後、細胞をトリプシン処理で剥がし、4 × 10⁴ 細胞/ml となるように D-PBS 溶液に懸濁した。サンプルの蛍光強度を蛍光強度計を用いて測定した。この時、OxiORANGE の励起波長/蛍光波長は 553 nm/577nm に設定し、APF は 490 nm/515nm に設定した。

SA-β-ガラクトシダーゼの検出

測定には細胞老化プレートアッセイキット SPiDER-βGal を使用した。T25 フラスコに播種した細胞に放射線を照射し、培地を 2.5 mM AA-2G を含むまたは含まない培地と交換した。測定の前日に細胞を剥がし、96 ウェル黒色マイクロプレートに播種した。マイクロプレートリーダ

ーを使用して蛍光強度 (Ex. 535 nm, Em. 580 nm) を測定した。

BrdU 取り込みアッセイ

カバースリップ上に播種した細胞を放射線照射し、培地を 2.5 mM AA-2G を含むまたは含まない 10 μ M BrdU を含む培地に交換して 37 $^{\circ}$ C、5% CO $_2$ インキュベーター内で 3 日間培養した。細胞を D-PBS で 1 回洗浄し、冷メタノールを -30 $^{\circ}$ C で 1 時間処理し、細胞を固定した。次に、細胞を D-PBS で 1 回洗浄し、2 M HCl を 37 $^{\circ}$ C で 30 分間処理した。細胞を D-PBS で再度洗浄し、0.1 M ホウ酸ナトリウム緩衝液 (pH8.5) を室温で 30 分間処理した。

Anti-BrdU (1:500, Clone BU-33, #B2531, Sigma-Aldrich) で染色し、BrdU の取り込みを検出した。

Quantitative polymerase chain reaction (qPCR)

細胞から抽出した RNA を逆転写した。下記のプライマーを添加し、qPCR を実行した。使用したプライマー: IL1 α (Fwd: AACCGTGTCTGCTGAAGGA, Rev: TTCTTAGTGCCGTGAGTTTCC)、IL-6 (Fwd: CCAGGAGCCCAGCTATGAAC, Rev: CCCAGGGAGAAGGCAACTG)、IL-8 (Fwd: AAGGAAAACGGGTGCAGAG, Rev: ATTGCATCTGGCAACCCCTAC)、ATM (Fwd: CCAGCTGTGCAGCGAACAAT, Rev: TCTAAGCACGTTTCTGCTAACCACT)、CDKN2A (Fwd: CAACGCACCGAATAGTTACGG, Rev: CTGCCCCATCATCATGACCTG)、GAPDH (Fwd: CAACTACATGGTTTACATGTTT, Rev: GCCAGTGGACTCCACGAC)。各遺伝子の発現を CT 法を使用して、GAPDH の平均に対して補正し、算出した。

ウェスタンブロット

細胞を、cOmpleteTM Protease Inhibitor Cocktail を含む RIPA 緩衝液 (50 mM Tris-HCl, pH 7.2, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 1% デオキシコール酸ナトリウム、および 0.1% SDS) で溶解した。細胞溶解物を 15,000 rpm、4 $^{\circ}$ C で 10 分間遠心分離し、上清を使用した。タンパク質濃度は BCA アッセイキットを使用して測定した。8 μ g の総タンパク質を 175V の定電圧で電気泳動した。ゲルから PVDF 膜に 200mA で 1 時間かけて転写した。メンブレンを 10% スキムミルクで 1 時間または一晩ブロッキング後、各一次抗体とともに室温で 2 時間、または 4 $^{\circ}$ C で一晩インキュベートした。使用した一次抗体: 抗 ATM (1:5000, #300-299A, Bethyl)、抗リン酸 ATM (Ser1981) (1:1000, #13050, Cell Signaling)、抗リン酸 p53 (Ser15) (1:500, #9284, Cell Signaling)、抗 p53 (1:1000, #48818, Cell Signaling)、抗 p21 (1:2000, #2947, Cell Signaling)、抗リン酸化 Rb (Ser807/811) (1:1000, #9308, Cell Signaling)、抗 Rb (1:200, #sc-102, Santa Cruz Biotechnology)、抗 γ アクチン (1:20000, 010-27841, 和光純薬)、抗リン酸化 Chk2 (Thr68) (1:1000, #2197, Cell Signaling)、抗リン酸化 Kap1 (Ser824) (1:2000, #A300-767A, Bethyl)。処理後、メンブレンを TBS-T で洗浄し、二次抗マウスまたは抗ウサギ IgG HRP 抗体 (1:1000, #7076, #7074, Cell Signaling) と 1 時間室温でインキュベートした。

複製ストレスの検出

カバーガラス上に培養した細胞を CSK 緩衝液で 1 回洗浄し、0.5% Triton X-100 / CSK 緩衝液を氷上で 2 分間処理し、遊離 RPA を除去した。次いで、細胞を、4%ホルマリン / PBS を用いて室温で 20 分間固定した。固定後、0.5% NP-40 を室温で 5 分間処理した。5% スキムミルク / TBS-T に溶解した γ H2AX (1:500, #A300-081A, Bethyl) および RPA2 (1:1000, #MA1-26418, Thermo Fisher Scientific) に対する一次抗体を 37 $^{\circ}$ C のインキュベーター内で 2 時間処理した。PBS で 3 回洗浄後、Alexa 488 および 594 と結合した二次抗体 (1:1000, #A28175, #A11012, Thermo Fisher Scientific) を 37 $^{\circ}$ C インキュベーター内で 1 時間処理した。PBS で 5 回洗浄し、スライドガラスに封入した。各実験では、50 個以上の S 期細胞 (RPA 陽性細胞) を計測した。

4. 研究成果

(1). 放射線照射後のミトコンドリアの代謝変化により、遅発性活性酸素種が増加する

BJ-hTERT 細胞に加えて、細胞内 ROS は初代ヒト胚細胞 (HE49) でも X 線照射後 2 日から 7 日で増加した。細胞内活性酸素種レベルは、放射線照射によって細胞老化が起こらなかったが、細胞 (RKO, HT1080, および MiaPaca2) でも 6 Gy 照射後 3 日で増加した。

次に線源を X 線から炭素線に変更して ROS を測定した。X 線は電磁波であるが、炭素線はクラスター損傷を引き起こす粒子線という違いがあるにも関わらず、HE49 細胞と RKO 細胞の両方で細胞内 ROS レベルは増加した。HE49 細胞では、炭素線による照射により、照射後 7 日目に X 線よりも多くの細胞内 ROS が生成された。一方で、RKO 細胞では、照射後 7 日目の細胞内 ROS レベルは、非照射対照細胞のレベルに戻っていた。

次に、細胞外フラックスアナライザーを使用して、HE49 細胞の X 線照射後のミトコンドリアの機能変化を調べた。その結果、X 線照射によりミトコンドリアの最大酸素消費量が大幅に増加したにもかかわらず、ATP 産生には変化が見られなかった。さらに、ミトコンドリア内のプロトン漏出が大幅に増加していることがわかった。ミトコンドリア代謝におけるこれらの変化は遅発性活性酸素種の増加を引き起こすと考えられた。

(2). 正常細胞における放射線誘発細胞老化は、AA-2G 処理によって抑制できる

次に、遅発性活性酸素種が放射線照射後の細胞増殖に関与しているかどうかをコロニー形成により調べた。AA-2G は細胞内活性酸素種スカベンジャーとして使用した。アスコルビン酸は優れた抗酸化物質だが、不安定で長期の治療には適していない (Frei et al., 1988, *Proc Natl Acad Sci USA*. 85:9748-9752.)。AA-2G はアスコルビン酸にグルコースを結合させるた

め、アスコルビン酸が安定し、長期治療が可能となる。フラックスアナライザーによるミトコンドリア機能の測定では、AA-2G は照射後にミトコンドリア機能を回復せず、ミトコンドリア代謝を変化させなかった。活性酸素種の由来には 2 種類あり、1 つは放射線照射によって直接生成されるもの、もう 1 つはミトコンドリア由来のものがあるため、AA-2G 治療は照射前、照射後、および照射前 + 後処理に分けて処理を行った。がん細胞 (RKO、MiaPaca2、および HT1080) では AA-2G 処理の効果は見られなかったが、正常細胞 (BJ-hTERT) では、AA-2G 処理の前後により生存細胞の数が増加しました。したがって、放射線照射によって直接生成される活性酸素種だけでなく、遅発性活性酸素種も正常細胞における細胞老化の誘導に参与している可能性が示唆された。次に、細胞老化を調べるために、SA- β -gal 活性と BrdU 取り込みを調べた。BJ-hTERT 細胞では、SA- β -gal 活性は放射線照射により増加し、照射後の AA-2G 処理により抑制された。一方、RKO 細胞では、放射線照射により SA- β -gal 活性が低下し、AA-2G 処理後に変化は観察されなかった。X 線照射は RKO 細胞に細胞老化を引き起こさないことが確認された。BJ-hTERT 細胞による BrdU 取り込みは照射により減少したが、AA-2G 照射後処理により照射後 3~6 日および 6~9 日で回復した。これは、放射線が細胞老化を誘導し、AA-2G 照射後処理による遅発性活性酸素種の抑制により正常細胞 (BJ-hTERT) のみの細胞増殖が回復したことを示唆している。

(3) . SASP 因子の発現は、放射線被曝後の遅発性活性酸素種に依存しない

遅発性活性酸素種の抑制により BJ-hTERT 細胞の細胞老化が減少したため、次にそれが SASP 因子の発現にも影響を与えるかどうかを調べた。SASP 因子である IL-6、IL-8 の発現は照射により有意に増加し、BJ-hTERT 細胞における AA-2G 照射後処理による影響は受けなかった。SASP 因子 IL-8 および IL-1 α の発現は RKO 細胞においても放射線照射により誘導されたため、細胞老化に依存せず、照射によってその発現が誘導されていることが示唆された。

(4) . 照射後の ATM および p53 の活性化維持における遅発性活性酸素種の関与

次に、AA-2G による照射後処理によって細胞老化関連タンパク質の活性化と発現が変化するかどうかを調べた。注目すべきことに、AA-2G 照射後処理は、正常なヒト細胞 (BJ-hTERT 細胞および HE49 細胞) および RKO において、照射後 6 時間および 5~7 日でセリン 1981 における ATM のリン酸化およびセリン 15 における p53 のリン酸化を減少させた。ATM の活性化は、正常細胞において良好な再現性で照射後 5 ~ 7 日間抑制された。下流の p53 および p21 の発現も、BJ-hTERT 細胞および HE49 細胞における AA-2G 照射後処理により、照射後 5~7 日で減少した。一方、これらの変化は、RKO 細胞における AA-2G 照射後処理では観察されなかった。ATM および CDKN2A mRNA の量は照射後に有意に増加したが、BJ-hTERT 細胞では AA-2G 処理後に変化は観察されなかった。これは、AA-2G 照射後処理が ATM 発現ではなく、ATM の活性化を抑制し、老化細胞の発現を減少させていることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 1. Shiota T, Nagata R, Kikuchi S, Nanaura H, Matsubayashi M, Nakanishi M, Kobashigawa S, Isozumi N, Kiriyama T, Nagayama K, Sugie K, Yamashiro Y, Mori E	4. 巻 10
2. 論文標題 C9orf72-Derived Proline:Arginine Poly-Dipeptides Modulate Cytoskeleton and Mechanical Stress Response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	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） 10.3389/fcell.2022.750829	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 Iwasa N, Matsui TK, Iguchi N, Kinugawa K, Morikawa N, Sakaguchi YM, Shiota T, Kobashigawa S, Nakanishi M, Matsubayashi M, Nagata R, Kikuchi S, Tanaka T, Eura N, Kiriyama T, Izumi T, Saito K, Kataoka H, Saito Y, Kimura W, Wanaka A, Nishimura Y, Mori E, Sugie K	4. 巻 15
2. 論文標題 Gene Expression Profiles of Human Cerebral Organoids Identify PPAR Pathway and PKM2 as Key Markers for Oxygen-Glucose Deprivation and Reoxygenation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	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） 10.3389/fncel.2021.605030	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 小橋川新子、菓子野元郎	4. 巻 57(1)
2. 論文標題 放射線による ATM 活性化機構について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 放射線生物研究 Radiation Biology Research Communications	6. 最初と最後の頁 50-62
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 Eura N, Matsui TK, Luginbuhl J, Matsubayashi M, Nanaura H, Shiota T, Kinugawa K, Iguchi N, Kiriyama T, Zheng C, Kouno T, Lan YJ, Kongpracha P, Wiriyasermkul P, Sakaguchi YM, Nagata R, Komeda T, Morikawa N, Kitayoshi F, Jong M, Kobashigawa S, 他18名	4. 巻 14
2. 論文標題 Brainstem Organoids From Human Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 538
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2020.00538	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 Ito Soichiro S., Nakagawa Yosuke, Matsubayashi Masaya, Sakaguchi Yoshihiko M., Kobashigawa Shinko, Matsui Takeshi K., Nanaura Hitoki, Nakanishi Mari, Kitayoshi Fumika, Kikuchi Sotaro, Kajihara Atsuhisa, Tamaki Shigehiro, Sugie Kazuma, Kashino Genro, Takahashi Akihisa, Hasegawa Masatoshi, Mori Eiichiro, Kirita Tadaaki	4. 巻 295
2. 論文標題 Inhibition of the ATR kinase enhances 5-FU sensitivity independently of nonhomologous end-joining and homologous recombination repair pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12946 ~ 12961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013726	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 Matsubayashi M, Sakaguchi YM., Sahara Y, Nanaura H, Kikuchi S, Asghari A, Bui L, Kobashigawa S, Nakanishi M, Nagata R, Matsui TK., Kashino G, Hasegawa M, Takasawa S, Eriguchi M, Tsuruya K, Nagamori S, Sugie K, Nakagawa T, Takasato M, Umetani M, Mori E	4. 巻 35
2. 論文標題 27 Hydroxycholesterol regulates human SLC22A12 gene expression through estrogen receptor action	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	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) 10.1096/fj.202002077R	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 Iwasa Naoki, Matsui Takeshi K., Morikawa Naritaka, Sakaguchi Yoshihiko M., Shiota Tomo, Iguchi Naohiko, Nishimura Yuhei, Mori Eiichiro, Sugie Kazuma	4. 巻 -
2. 論文標題 Oxygen-glucose deprivation and reoxygenation on human cerebral organoids alters expression related to lipid metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	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) 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 該当する

1. 著者名 Ito SS, Nakagawa Y, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Kobashigawa S, Matsui TK, Nanaura H, Nakanishi M, Kitayoshi F, Kikuchi S, Kajihara A, Tamaki S, Sugie K, Kashino G, Takahashi A, Hasegawa M, Mori E	4. 巻 -
2. 論文標題 ATR inhibition enhances 5-fluorouracil sensitivity independent of non-homologous end-joining and homologous recombination repair pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/2020.04.20.051318	査読の有無 無
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 Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Sahara Y, Nanaura H, Kikuchi S, Ashari A, Bui L, Kobashigawa S, Nakanishi M, Nagata R, Matsui TK, Kashino G, Hasegawa M, Takasawa S, Eriguchi M, Tsuruya K, Nagamori S, Sugie K, Nakagawa T, Takasato M, Umetani M, Mori E	4. 巻 -
2. 論文標題 Human URAT1/SLC22A12 gene promoter is regulated by 27-hydroxycholesterol through estrogen response elements	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/827709	査読の有無 無
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 Eura N et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Brainstem organoids from human pluripotent stem cells contain neural crest population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	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) 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 該当する

1. 著者名 Kobashigawa S, Sakaguchi YM, Masunaga S, Mori E	4. 巻 35(4)
2. 論文標題 Stress-induced Cellular Senescence Contributes to Chronic Inflammation and Cancer Progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thermal Medicine	6. 最初と最後の頁 41-58
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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Shinko Kobashigawa, Genro Kashino
2. 発表標題 Mitochondrial ROS by ionizing radiation induce cellular senescence through ATM activation
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第64回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinko Kobashigawa, Genro Kashino, Aki Niinomi, Eiichiro Mori
2. 発表標題 Delayed reactive oxygen species contribute to radiation-induced cellular senescence
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小橋川新子、新家英、菓子野元郎、森英一朗
2. 発表標題 グルコピラノシルアスコルビン酸の照射後処理による正常細胞の防護効果
3. 学会等名 第22回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kobashigawa S., Niinomi A., Kashino G., Mori E
2. 発表標題 Different response to radiation-induced delayed oxidative stress in normal cells and cancer cells.
3. 学会等名 The 8th GIAR International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kobashigawa S., Mori E
2. 発表標題 Delayed ROS related to mitochondrial fission causes cellular senescence after radiation exposure.
3. 学会等名 ASUKA Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小橋川新子、新家英、菓子野元郎、森英一朗
2. 発表標題 遅発性活性酸素種に対する正常細胞とがん細胞との応答の違いはあるのか
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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 菓子野 元郎、 小橋川 新子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Medical Science Digest	5. 総ページ数 2
3. 書名 遅発性活性酸素種を標的とした放射線防護効果	

〔産業財産権〕

〔その他〕

ACHIEVEMENTS https://www.mirai-nmu.com/pages/934528/page_201704052138

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	菓子野 元郎 (KASHINO GENRO) (00437287)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	

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	森 英一朗 (MORI EIICHIRO) (70803659)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	

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