

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00631

研究課題名(和文) ゲノム安定性維持機構破綻による遺伝的不安定性のゲノムレベルでの解析

研究課題名(英文) Regulation of Genome Stability in Medaka

研究代表者

藤堂 剛 (Todo, Takeshi)

大阪大学・放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センター・招へい教授

研究者番号：90163948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 28,200,000円

研究成果の概要(和文)：発がんは、多様な要因と複雑な過程を経て顕れる病変である。その解明には、各要因に応答する生体過程を検証できるモデル動物が有用である。我々は、年齢依存的に全個体が大腸がんを発症するメダカ変異個体を樹立した。本研究では、本高発がん系の分子レベルでの特徴解析を目指し、培養細胞及びがん細胞を対象にゲノム構造異常や遺伝子発現の詳細な解析を行なった。更に、ゲノム損傷応答経路ネットワークの解明の一端として、他の遺伝子変異との二重変異体の表現系の観察を行った。以上の解析から、本高発がん系は、いくつかのサブタイプに分類されているヒト大腸がんの、ある特定のサブタイプとの類似性がきわめて高いことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸がんは、我が国のみならず世界的にも罹患率が高く、しかも肺がんに次ぎ2番目に死亡率の高いがん疾患である。我々が開発したメダカ自然発がん系統は、ゲノム安定性維持機構に異常を持つ為に、100%の個体で特定の月齢時に大腸がんを発症する極めてユニークな高発がん系である。本研究では、本発がん系の分子レベルでの異常が、ヒト大腸がんの特定のサブタイプと極めて高い類似性を示す事を明らかにする事ができた。本発がん系が、ゲノム不安定性によるヒトの発がんの極めて有用なモデルとなる事を示しており、科学的のみならず社会的意義も大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Carcinogenesis is a disease that appears through diverse and complex factors and processes. In order to elucidate the complex mechanism, model animals that can verify the biological processes responding to each factor are useful. We established medaka mutants in which all individuals develop colorectal cancer in an age-dependent manner. In this study, we aimed to characterize this highly carcinogenic system at the molecular level, and performed detailed analyzes of genomic structural abnormalities and gene expression in cultured cells and cancer cells. Furthermore, to elucidate biological interaction with the genome damage response pathway network, we observed the phenotype of double mutants with other gene mutations. From the above analysis, it was found that this highly carcinogenic system has extremely high similarity to a specific subtype of human colon cancer among several subtype classes.

研究分野：環境影響学、放射線生物学、分子遺伝学、ゲノム生物学

キーワード：ゲノム不安定性 ゲノム構造変異 発がん DNA修復酵素 メダカ

## 1. 研究開始当初の背景

「発がん」は環境変異原や環境放射能による生物影響のエンドポイントである。がんは遺伝子の病気と言われているように、遺伝子変異は発がんの重要要因である。がん細胞のゲノム解析から、塩基レベルの遺伝子変異やゲノム構造異常の存在が明らかにされ、がん細胞のゲノム変異の実体が分子レベルで理解されてきた。いずれの変異タイプの抑制にも、ゲノム安定性維持機構が重要な役割を果たしている。ゲノム安定性維持機構は、多数の経路が関与しており、そのいずれかの破綻によりゲノム不安定性が誘発され、ゲノム変異が生じる。従って、その破綻から発がんへのメカニズムの詳細な理解は、発がんの予防、診断、治療に重要な情報および戦略を提供する。しかしながら、各々の変異タイプの誘発メカニズムや発がんへの寄与度の違いについては不明な点も多く残されている。つまり、*in vitro*系でのゲノム安定性維持機構各経路の分子レベルでの作用機序解明を基に、がん細胞で示されたゲノム変異から「発がん」に至る経路が類推されている訳であるが、各経路破綻の発がん過程における詳細な役割解明には、エンドポイントであるがん細胞からの類推には限りがある。それを打破するために、シンプル、かつ明確な発がんモデル動物検証系の樹立が期待されている。我々は、年齢依存的に全個体が大腸がんを発症する、極めて明確な表現型を示すメダカ変異個体を樹立している。発がんメカニズムの分子・個体レベルでの解析に極めて有用な高発がんモデルである。本発がん系統の特徴を詳細に解明し、ヒトがんとの類似点や相違点の明確化が早急な課題として挙げられている。

## 2. 研究の目的

本メダカモデル系は極めてユニークな高発がんモデルである。本モデルの発がんに至るメカニズムをより詳細に解明し、ヒトがんとの類似性・相違性を明確にする事は、本発がん系のユニークな一面に加え普遍的な一面を明らかにし、より有用な発がんモデルとしての利用を可能にする。ゲノム DNA 複製過程では、多様な要因により複製フォークはしばしば停止する。複製フォーク停止は、二重鎖切断(DSB)を誘発する事から、ゲノム不安定性の最大要因である。本変異体で変異している遺伝子は、特殊なタイプの DNA ポリメラーゼ(Rev3)であり、複製フォーク停止を抑制する機能を持っており、その機能の喪失によるゲノム不安定性が発癌の原因であると予想される。実際、本欠損変異体細胞では、DSB 生成量の増加に伴い染色体異常が頻発しており、腸幹細胞への構造変化を伴うゲノム変異が蓄積したため発がんに至った事を示唆した。本研究では、本自然発がん系の特性のより詳細な解明を目指し、1)誘発される DSB の直接検出により、染色体上の分布を明らかにする、2)がん細胞で検出された構造異常の分子レベルでの解析からその特徴を明らかにする、3)がん細胞における遺伝子発現変動解析から、本がん細胞の特徴を明らかにする、4)ゲノム不安定性誘発に関与する他の遺伝子変異導入の影響解析から、ゲノム安定性維持機構における本遺伝子のポジションを明確にする、以上の解析を計画した。更に、これら明らかにされた特性から、ヒト発がんとの類似性を明らかにすることをめざした。

## 3. 研究の方法

**DSB の直接(*in situ*)検出**：EndSeq 法により DSB の *in situ* 検出を行った。EndSeq は、力学的 shearing で染色体 DNA がランダムに切断される事を防ぐ目的で、生細胞をアガロースゲルに埋め込み、Exonuclease により生じている DSB を blunt end にした後、プライマーを Ligation する事によりマーキングし、その領域を増幅後次世代シーケンサー(NGS)により塩基レベルで DSB 生成サイトを同定する方法である。DSB の頻度のみならず、染色体内分布を明らかにできる。**遺伝子変異解析**：雄雌 2 個体ずつ、計 4 個体(mB, m2, F539, f541)のホモ変異個体について腹腔内に播種したがん細胞を回収し、NGS により全ゲノム解析を行い、塩基レベル変異(点突然変異、short InDel)及びゲノム構造変化(大きな InDel, Translocation)(以後ゲノム構造変化は、Structure Variant から SV と略す)の解析を行なった。コントロールとしては、がん細胞を採取した個体のヒレと、同腹の野生株雄雌 2 個体の腹腔内細胞とヒレを用い、いずれのコントロールでも検出できない変異をがん細胞 specific 変異とした。前者は EAGLE による検出、後者は Delly と Lumpy の 2 つの手法を用い、両者共通で検出されたものを真の変異として採用した。いずれにおいても、ヒレ組織断片を体細胞コントロールとして用い、野生株コントロールとしては野生株の腹腔細胞とヒレ組織を用いた。なお、Delly/Lumpy による解析結果で、変異の Junction point が完全に一致するものは見られなかったが、詳細に結果を検討すると、1-2bp 異なった場所がコールされていたので、それらを SV の Candidate とし、当該サンプルゲノム DNA の PCR 増幅およびダイレクトシーケンシングにより確認し、SV とした。

**遺伝子発現解析**：生後 8-9 ヶ月の個体腹腔からがん細胞を回収し、RNA を抽出する。同時にコントロールとして、がん細胞回収個体と同一個体及び野生型個体から、腸管及び血液から抽出した RNA を用いた。雄雌 2 個体ずつ、計 4 個体のサンプルと、同腹の野生株雄雌 2 個体の腸管及び血液をコントロールとして用いた。これら RNA サンプルから、cDNA を合成し、次世代シーケンサー(NGS)による解析を行なった(RNAseq)。得られた NGS データから各遺伝子発現量について、野生株腸での発現量との比をとり、遺伝子発現変動の解析を行なった。

**rev1 遺伝子変異の影響**： rev1 遺伝子の cytidyl transferase 活性欠損変異 (H N 変異) 個体とタンパク質間相互作用領域 (BRCT ドメイン) 欠損変異体各々との二重変異個体 (DKO) を作成し、寿命を指標に二重変異の影響を観察した。

#### 4. 研究成果

1) **DSB の直接 (*in situ*) 検出**： rev3 変異個体の胚細胞から培養細胞株を樹立した。この培養細胞を用い、DSB マーカーである gH2AX foci が増加する事、また、Dicentric-, Tricentric-, Ring-染色体といった DSB 特異的な染色体異常が多発している事をこれまで示してきた。この結果は、本変異により DSB が頻度高く誘発され、それに起因して染色体異常が誘発された可能性を強く示唆する。DSB をより直接的に検出し、その染色体上での分布を明らかにする目的で、EndSeq 法により DSB の直接検出を行った。その結果を図 1 に示す。横軸に染色体上の位置を、縦軸に NGS での read depth を示している。2 種類の buffer、exonuclease 処理後の wash 無し有りの 4 つの条件で解析した結果を示しているが、上側 4 ラインが Wild type 細胞のコントロール、それに次ぐ 4 ラインが rev3 変異細胞の結果である。変異細胞でのみ、正常細胞 (WT) では見られない小さなピークがクラスターを形成していることがわかる (赤のラインで囲っている領域)。この様なクラスターの染色体上での分布を示す為、この変異細胞ピーク領域 area と正常細胞の同一領域 area との比が 5 以上のピークを抽出し、200kb 間隔のヒストグラムにしたのが図 2 である。DSB は基本的には全染色体に分布しているものの、特定の領域に頻度高く局在していることが分かる。なお、この小さなピークは TALEN コンストラクト導入により現れる特異的ピークの高さとの比からごく少数の細胞に起こった DSB を示していると類推できる。この事から、DSB が導入されやすい領域が存在するものの、DSB はその領域内で各細胞により異なった場所にランダムに導入されていると考えられる。

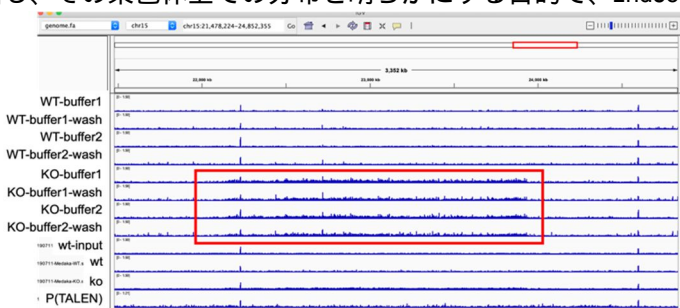


図1. EndSeqによるDSB検出  
Ch15: 21,478,224-24,852,355の約3.4Mbの区間の結果を示している

以上、培養細胞において「通常増殖状態での DSB の頻発-染色体レベルでの変異の誘発」といった本変異体の特性が明らかになった。そこで、次ががん細胞ゲノムでどのような変異が誘発されているのか検討した。

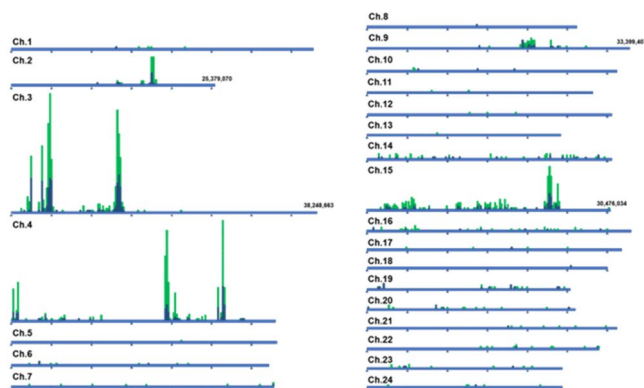


図2. EndSeqにより検出されたDSB導入サイトの染色体上分布  
検出されたDSBの出現頻度を200kbのヒストグラムで示している

2) **がん細胞の NGS による変異解析**：本発がん系では、ほとんどの発がん個体でがん細胞が腹腔内に播種している。これらの細胞は、腹腔内洗浄により回収可能である。腸組織内のがん細胞は、幹細胞とがん増殖の分子マーカーである抗 Musashi1 抗体で染色可能である。回収細胞液には、Msi1 抗体に染色されない血液細胞も含まれるが、大部分は Msi1-positive ながん細胞である。雄雌各々 2 個体全 4 個体からがん細胞を回収し、ゲノム DNA 抽出後、NGS により全ゲノムシーケンシングを行った。NGS データから、ヌクレオチドレベルの変異 (SNV) と構造異常 (SV) を検出した。図 3 に、4 個体各々で検出された SV を Circos Plot で示している。いくつかの個体では、SV の頻度が極めて高いので、見やすいように InDel (Insertion & Deletion) と BND (Break End) とに分けて示している。

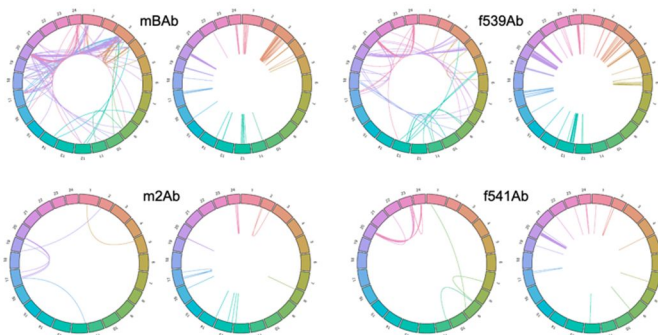


図3. 検出されたSVのCircos Plot  
4個体からのがん細胞で検出されたSVのJunction部位を、染色体間SV (左) と同一染色体内SVに分けて示している。

InDel は比較的短い Insertion や Deletion の Junction を、BND は「比較的遠くの同一染色体領域末端間」および「異なる染色体領域末端間」の Junction を示している。mB と f539 の 2 個体では極めて高頻度に両タイプの SV が生じている事がわかる。更に詳細に SV 導入 site を示す為、mB の Ch3 と Ch20 上に存在する SV Junction を図 4 に示した。SV は各々の染色体上でクラスターを形成しており、SV 導入には染色体領域に特異性が見られる事がわかる。また、



各クラスターのより詳細な検討から、各々の SV は数十 kb 以内に近接して生じており、更にいくつかは、20-200bp の template switch を介して同一染色体内あるいは別の染色体上に次々と jump していることが分かった。このような短い insertion は、Tandem Short Template (TST) jump

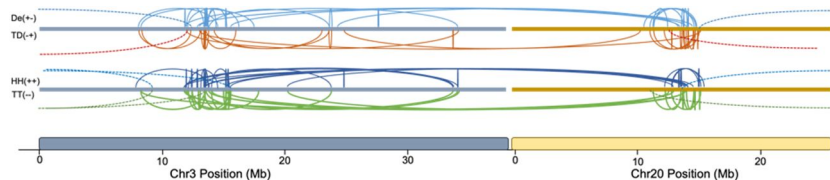


図4. mB個体からのがん細胞でコールされたSVで、Ch3とCh20にjunction siteがのっているものをプロットした。各Junctionを線で結んである。破線は、他の染色体上にJunction siteがのっているものを示している。各SVを、Deletionタイプ(De)、Tandem Duplicationタイプ(TD)、InversionのHead-to Headタイプ(HH)とTail-to-Tail(TT)に分けて示している。+/-はそれぞれ染色体のForward/Reverse方向を示している。

と呼ばれ、Dicentric など2つ以上の Centromere を持つ染色体異常が、細胞分裂時に開裂する際に生じることが知られている。本がん細胞でも同様のステップで、TST jump を含む多数の SV が生じたものと考えられる。

一方、m2 個体では、極めて少数の SV しか検出できなかったが、興味深い遺伝子変異がこのがん細胞で同定できた。ヒト遺伝性非ポリポーシス大腸がん (Lynch 症候群) の原因遺伝子としてミスマッチ修復酵素群が知られており、msh2 はその代表的な原因遺伝子である。EAGLE による塩基レベル変異検索から、m2 がん細胞では、msh2 の splicing ドナー配列に 36bp と 30bp が insertion している事が分かった。m2 がん細胞は、ミスマッチ修復が欠損したヒト Lynch 症候群のメダカモデルであると考えられる。尚、残りのがん細胞では、msh2 を含めミスマッチ修復酵素群の遺伝子に変異はみられない。以上から、本メダカ大腸がんは、ゲノム構造変異 (SV) が高頻度に生じている場合と、ミスマッチ修復系が欠損している2つのタイプが存在する事が明らかになった。

3) がん細胞の遺伝子発現変動解析: ゲノム解析から、がん細胞では SV や塩基レベル変異が高頻度に生じている事が分かったが、それら変異がどのような遺伝子発現異常を誘導しているかを明らかにする為、RNAseq による遺伝子発現解析を検討した。がんは、例え同一組織にみられるがんであっても、転移率、予後、抗がん剤・放射線感受性など多様な特質を示す。そのタイプ分類として、遺伝子発現 profile がしばしば用いられる。ヒト大腸がんについても、遺伝子発現パターンから4つの分子サブタイプに分類されている (CMS1-4)。各々のサブタイプはそれぞれ異なる特性を示すが、中でも CMS4 はがん細胞の浸潤・転移の頻発が特徴となっている。浸潤・転移には上皮間葉転換 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) が重要な働きをしており、CMS4 に分類されるがんでは、EMT 関連遺伝子の異常発現が共通にみられる。本メダカ大腸がんも、ほとんどの個体で腸付近の様々な組織に浸潤するとともに、腹腔内にがん細胞が播種しており、ヒト CMS4 分類のがんと似ている。しかも、両者とも高頻度に染色体 SV が起こっている。本メダカ大腸がんのヒト CMS4 との類似性を更に検証する為、メダカがん細胞における EMT 関連遺伝子の発現変動を RNAseq の結果から検討した。

図5に EMT 関連遺伝子発現のヒートマップを示す。野生株腸をコントロールとして、rev3 変異ホモ個体の腸と腹腔播種がん細胞の結果を示している。腹腔播種がん細胞を回収時に血液がいくらかコンタミしてくるので、解析結果への影響を評価する為に野生株、ホモ個体の血液サンプルも加えている。図5から、EMT 関連遺伝子発現は、野生株腸と、ホモ個体腸やがん細胞との間で大きく変動している事が分かる。「野生株腸で発現が高い群」と「野生株腸で発現が低い群」に大別でき、更に後者は「ホモ個体腸及びがん細胞ともに発現が高い群」と、が、「がん細胞では殆ど発現が見られなくなる群」とに分けうる。つまり、ホモ個体腸

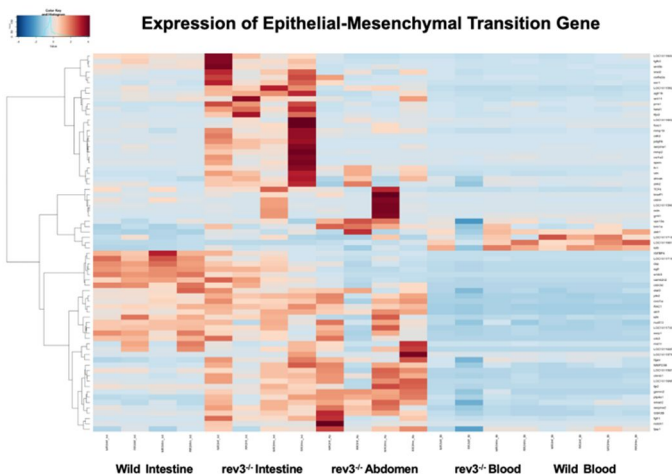


図5. 4種類のがん細胞でのEMT関連遺伝子発現のheat map。ホモ個体の腸、播種がん細胞、血液について、4種類個体のセットになっている。各々のホミ個体と同腹の結果をWildとして示している。

では多くの細胞で EMT 関連遺伝子異常が誘発されており、播種後の細胞では遺伝子発現パターンが変化し、一部の遺伝子群の発現が低下している事を示している。以上から、本メダカ大腸がんの一部は、ヒト大腸がん CMS4 サブタイプと遺伝子発現レベルでの共通性を示すと結論になった。

他方、ヒト大腸がん CMS1 サブタイプは、ミスマッチ修復欠損を特徴とし、塩基レベル変異の頻度は高いが、ゲノム構造異常 (SV) は殆ど見られない。上記 m2 ホモ個体は CMS1 サブタイプと近いと考えられる。

4) rev1 変異との二重変異体の寿命: 二重変異体の解析は、単一変異体に比べより多くの情報を与える。Rev1 は、dCMP トランスフェラーゼ活性と TLS 反応の scaffold としての機能の2つを持っている。前者の活性中心にミスセンス変異を導入した HN 変異と、後者の活性に必須の BRCT ドメインを欠損した dBRCT 変異各々を rev3 変異個体に導入した二重変異体を作成し、寿命によ

り二重変異導入の表現型を解析した。HN 変異個体はアルキル化剤処理により肝臓がん誘発頻度が大きく増加し、しかもヘテロ接合性消失(LOH)が高頻度に染色体上に誘発される事を報告しており、LOH の発ガンへの寄与を確認できるモデル系である。図6に示すように、いずれの二重変異でも付加の影響は観察できなかった。

以上、本研究から明らかになった高発がんメダカの特徴について、今後に残された問題点とともに今後予定している研究展開をについて以下にまとめる。

1) EndSeq 法により DSB が大量に検出されたが、これはあくまで培養細胞集団中に生じた DSB であり、各々の DSB ピークは低い事から、数個あるいは一つの細胞に生じた DSB を検出していると考えられる。図2のヒストグラムから、染色体上様々な場所で DSB は生じるものの、決してランダムではなく DSB が導入されやすい染色体領域が存在する事がわかる。興味深い事に、DSB ピークの一部が SV の切断 Junction のピークと重なっており(右図7)、この事は DSB 導入と SV 誘発の直接的因果関係を示す。ただ問題点としては、SV ピークの一部しか DSB と重ならない点である。それを説明するモデルとしては、複数ある「DSB が導入され易い染色体領域」への DSB 導入は、解析した細胞集団の特性や増殖 condition 等に依存しており、特定の細胞集団では「DSB が導入され易い染色体領域」の一部においてのみ DSB が導入される可能性である。今後いくつかの細胞株において EndSeq による DSB 検出を行い、例えば mB がん細胞 Ch20 での高頻度 SV 誘発領域と重なる「DSB が導入され易い染色体領域」が存在するかどうかを検討していきたい。

2) ゲノム解析の結果から、本がん細胞は単一要因による発がんではなく、「SV が高頻度に生じているがん細胞」と「SV はほとんど生じないがミスマッチ修復が欠損しているがん細胞」の少なくとも2つのタイプが存在する事が明らかになった。この2つ各々は、ヒト大腸がんの分子サブタイプ CMS4 と CMS1 に類似しているという興味深い結論を示している。しかしながら、2つのタイプの存在は、特定年齢に100%の個体で発がんという極めてユニークな本変異体の発がんメカニズムを「DSB 導入-SV 誘発」とする説明では不十分であり、より複雑なメカニズムの提案が必要となる。今後、いくつかの DSB 誘発を制御する遺伝子変異との二重変異体のゲノム解析により、より詳細なモデルを提案していきたい。

3) 本発がん系では、EMT 関連遺伝子発現異常が重要な役割を果たしていることを明らかにできた。図5の Heat map から分かるように、播種したがん細胞のみではなく、腸においても EMT 関連遺伝子発現異常がみられる。腸内にはがん化していない細胞も多く含まれているものの、播種がん細胞同様の EMT 関連遺伝子発現パターンを示す事は、腸組織内の多くの細胞で発現異常が生じている事を示唆している。この事は、EMT 関連遺伝子が、発がん初期からがん成熟までの全ての過程の分子マーカーとして有用である可能性を示す。現在は、死亡直前の個体からがん細胞や腸組織を回収しているが、今後は、この分子マーカーを用いた組織学的解析を併用し、発がんの初期過程から最終段階までのゲノム変異の経過を解析していきたい。

4) LOH は多くのがん細胞に見られ、発がんの重要要因と考えられている。アルキル化剤処理により LOH を高頻度に誘発する遺伝子変異(*rev1HN* 変異)を *rev3* に導入したが、残念ながら寿命の短縮は見られなかった。二重変異体をアルキル化剤処理した時にどのような応答を示すのか興味深く、今後検討していきたい。また、他研究費で計画していた Cre-loxp 系による conditional KO 系を本解析に導入する予定であったが、Cre-loxp 系が低効率であった為、この計画は実行できなかった。今後、効率を改善する事により再検討したい。

以上、本高発がんメダカモデルの解析から、「ゲノム損傷導入」-「ゲノム変異誘発」-「遺伝子発現異常」-「発がん」の一連のプロセスの概略を把握することができた。また、この過程で、本メダカ発がん系が、ヒト大腸がんサブタイプとの高い類似性を持つことが明らかになった。今後は、細部の矛盾点をさらに解明する事により、本モデルのユニークな一面と、ヒトがん細胞との共通性をより明確にし、ヒト発がんメカニズムの理解に貢献できるモデル実験系を構築していきたい。

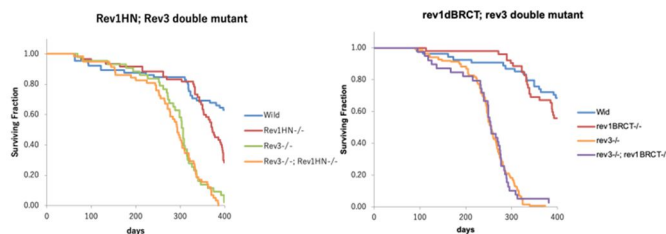


図6. *rev3*と2種類の*rev1*変異との二重変異体の Kaplan-Meier プローット *rev1HN*変異(左)と*rev1dBRCT*変異(右)の結果を示している。

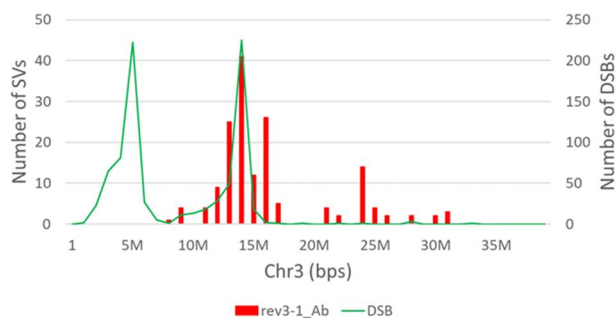


図7. DSBとSVの染色体上分布。EndSeqによりmB個体で検出されたDSB誘発siteのヒストグラム(赤のバー)とSVのJunction siteのヒストグラム(緑の折れ線)を重ねて描いている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fujikawa Y, Ishikawa-Fujiwara T, Kuo T, Shinkai N, Shoji T, Kawasaki T, Kamei Y, Sakuraba Y, Sato A, Kinoshita M, Gondo Y, Yuba S, Tsujimura T, Sese J, Todo T	4. 巻 25
2. 論文標題 Involvement of Rev1 in alkylating agent-induced loss of heterozygosity in <i>Oryzias latipes</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 124-138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12746. Epub 2020 Feb	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 Wong Nancy, John Sam, Nussenzweig Andre, Canela Andres	4. 巻 2153
2. 論文標題 END-seq: An Unbiased, High-Resolution, and Genome-Wide Approach to Map DNA Double-Strand Breaks and Resection in Human Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 9~31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-0644-5_2	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 Yasuda Takako, Li Duolin, Sha Erge, Kakimoto Fumitaka, Mitani Hiroshi, Yamamoto Hiroshi, Ishikawa-Fujiwara Tomoko, Todo Takeshi, Oda Shoji	4. 巻 63
2. 論文標題 3D reconstructed brain images reveal the possibility of the <i>ogg1</i> gene to suppress the irradiation-induced apoptosis in embryonic brain in medaka ( <i>Oryzias latipes</i> )	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 319~330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrac005	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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Yoshihiro Fujikawa, Andres Canela, Tatsuma Shoji, Fei Sun, Jun Sese, Takeshi Todo
2. 発表標題 Genome analysis of Rev3I deficient medaka mutant.
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 Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Yoshihiro Fujikawa, Andres Canela, Tatsuma Shoji, Fei Sun, Jun Sese, Takeshi Todo
2. 発表標題 Genome instability of tumor prone rev3l deficient medaka mutant
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 藤原智子, 藤川芳宏, カネラ・アンドレス, 庄司竜麻, 孫菲, 瀬々潤, 藤堂剛
2. 発表標題 高発がんメダカrev3l変異体のがんゲノム解析
3. 学会等名 日本放射線影響学会第65回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤堂 剛
2. 発表標題 放射線生物学：ゲノム維持機構解明の側面
3. 学会等名 放射線影響学会第2回SITワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2022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	吉村 崇  (Yoshimura Takashi)  (90323336)	大阪大学・放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合 センター・教授   (14401)	

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	瀬々 潤  (Sese Jun)  (40361539)	株式会社ヒューマノーム研究所・本社・代表取締役社長    (92679)	2022年度は研究協力者に移動
研究分担者	C a n e l a A n d r e s  (Canela Andres)  (90837585)	京都大学・白眉センター・特定准教授    (14301)	

	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
研究協力者	瀬々 潤  (Sese Jun)  (40361539)	株式会社ヒューマノーム研究所・本社・代表取締役社長    (92679)	2022年度に研究分担者から移動

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