

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03254

研究課題名(和文) 卵子が持つ精子DNA損傷を修復する能力の分子機構の解明

研究課題名(英文) Understanding molecular mechanism behind the oocyte's DNA repair ability of sperm genome damage

研究代表者

大野 みずき (Ohno, Mizuki)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：70380524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：DNA損傷を持つ精子が受精した場合、卵子のDNA修復能力に依存して生物学的な結果が異なる可能性がある。本研究では、種々のDNA修復機構を欠損させたメスマウスと酸化剤投与後の野生型オスマウスを用いて「精子の酸化DNA損傷」と「卵子のDNA修復能力」が産仔へ及ぼす影響を解析した。その結果、母親がOgg1遺伝子欠損の場合にのみ酸化剤投与オスとの交配で産仔数の低下や不妊が見られた。OGG1は酸化グアニンの修復を行う塩基除去修復の酵素で、8-オキソグアニンを特異的に除去する。この結果から、精子DNAに誘発された酸化DNA損傷の受精後修復に卵子中のOGG1が重要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は現在のヒトの生殖医療での種々の課題の他、晩婚化に伴う少子化問題、医療放射線被ばくや宇宙環境での長期滞在での生殖細胞保護など、またヒト以外でも、畜産分野での優良種の維持保存や絶滅危惧種の保全など、各分野での重要な課題の解決策を見出す分子基盤になることが見込まれる。基礎生命科学分野においては、生物多様性を創出する生殖細胞変異の役割と意義を考察するための知見が得られることが期待でき、学術的にも社会的にも意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：When fertilization occurs with sperm-bearing DNA damage, the biological outcomes may vary depending on the DNA repair capacity of the oocyte. We analyzed the effects of "sperm oxidative DNA damage" and "oocyte DNA repair ability" on offspring by using several DNA repair pathway-defective female mice and wild-type male mice administered oxidants. A decrease in litter size and infertility was observed only when mothers were Ogg1 knockout and mated with oxidant-treated males. OGG1 is an enzyme involved in base excision repair that specifically removes 8-oxoguanine, an oxidized form of guanine. These findings suggest the importance of OGG1 in post-fertilization repair of oxidative DNA damage induced by sperm DNA.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：卵子DNA修復 次世代影響 精子DNA損傷 突然変異 ゲノム維持

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

精子 DNA に生じた傷は、その程度によっては不妊や流産の原因となり得ることから、高齢出産に伴う「卵子の老化」と「出生率の低下」との関連が示唆されている。卵子には本来精子が持ち込んだ DNA 損傷を修復する能力があり、ある程度の損傷が精子 DNA に存在していても正常な胚発生を行うことができるが、不正確な修復が生じて発生が進むと、親とは異なるゲノム配列が新たに発生する *de novo* mutation (DNM) が増加し、遺伝病や先天異常の原因となる可能性がある。現時点で、卵子の DNA 修復能力の分子機構に関する情報は少なく、精子 DNA 損傷の許容量も不明である。

近年の大規模なヒトゲノム解析により、子のゲノムで新たに検出される DNM の発生率は親の年齢や性別によっても、また受精卵から次の配偶子形成までのステージ間でも異なることが知られている。特に精子形成過程後期と初期胚の時期に変異が高頻度に発生する傾向がある (Lindsay, *Nat Commun* 2019)。DNM の約 10% は受精直後の胚で発生するという所見から (Sasani, *eLife* 2019)、精子が持ち込む DNA 損傷が影響している可能性が考えられた。成熟精子は細胞質成分のほとんどを失い、ゲノム DNA は高度に凝縮しており DNA 修復機構も働かない。そのため精子形成後期に誘発された DNA 損傷は受精卵によって持ち込まれる可能性がある。ヒトでは DNM 頻度は父親の年齢だけでなく、母親の年齢にも影響されること (Goldmann, *Nat Genet* 2018)、母親の年齢の上昇に伴い卵子中の DNA 修復効率が低下することが知られている (Horta, *Hum Reprod* 2020)。細胞にはさまざまな種類の DNA 損傷が自然に発生し、損傷依存的に適切な DNA 修復経路が働くため、精子 DNA 損傷と卵子側の DNA 修復機構の組み合わせは正常な胚発生に重要であると予測される。しかし実際に精子 DNA 中のどのような種類の損傷が DNM 頻度に影響するのか、また胚のゲノムの安定維持において卵子側の因子がどの程度重要なのかは不明である。近年、加齢による不妊率の増加と酸化ストレスとの関連が示唆されていることから (Aitken, *Reproduction* 2020)、本研究では精子中の酸化 DNA 損傷に注目した。

2. 研究の目的

精子の DNA 損傷に対して卵子側のどの DNA 修復因子が正常な胚発生と突然変異抑制に重要なかを明らかにすることを目的とし、本研究では精子ゲノムの酸化 DNA 損傷に注目して実験系の確立と各種解析を行った。具体的には、塩基除去修及び DNA ミスマッチ修復に属する DNA 修復遺伝子を欠損させたマウスを用いて、オスへの酸化剤投与の影響が産仔と生殖細胞突然変異に及ぼす影響を解析した。

3. 研究の方法

[遺伝子改変マウス]

今回使用したマウスはそれぞれ *Ogg1*, *Mutyh*, *Msh2* の遺伝子を欠損させた 3 系統の遺伝子改変マウス (遺伝的背景は C57BL/6J) 及び野生型マウスを用いた。*Ogg1* 遺伝子は、グアニンの酸化体である 8-oxoguanine を認識し除去する活性を持つ塩基除去修の酵素の OGG1 (8-oxoguanine DNA グリコシラーゼ) をコードする。*Mutyh* 遺伝子は、8-oxoguanine とアデニンの誤対合を認識しアデニンを除去する活性を持つ塩基除去修の酵素の MUTYH (アデニン DNA グリコシラーゼ) をコードする。*Msh2* 遺伝子は DNA ミスマッチ修復の MSH2 をコードしており、DNA 複製の際に生じる誤塩基対やループ構造を認識する。ミスマッチ修復は酸化 DNA 損傷の修復にも関与することが知られている。各遺伝子改変マウスはそれぞれの遺伝子の改変アレルのヘテロで系統維持し、解析実験用のホモ欠損マウスを得る際にはヘテロの雌雄を交配して得られた F1 の仔を用いた。野生型マウスは同腹仔またはクレアより購入した C57BL/6J マウスを用いた。全てのマウスは、温度、湿度、明暗サイクルが適切にコントロールされた SPF 施設内で定められたガイドラインに則って飼育された。

[実験 1: オスマウスへの酸化剤投与と交配実験]

臭素酸カリウム (KBrO₃, 酸化剤) の粉末試薬 (Sigma-Aldrich, code No. 309087) を R0 水に溶解し 0.2% 溶液を調整し、滅菌フィルターを通しマウス飼育用給水ボトルに入れ飼育ケージにセットした。KBrO₃ 溶液はケージセットの直前に作成し、交換は 1 週間に 1 度の頻度で行った。離乳後の生後 4 週齢のオスマウスに自由飲水形式で 0.2% KBrO₃ を 4 週間連続投与した。8 週齢の時点で投与を終了し、同週齢 (8 週齢) のメスマウスと同一のケージに移し通常の水で飼育し、自然交配を開始した。非投与コントロールオスマウスは通常の水を与えて飼育し、投与群と同じタイミングでメスとの交配を開始した。それぞれのペアは約 6 ヶ月間自然交配を継続し、出産日、産仔数、生存率、出産回数などを記録した。一度も出産しなかったペアは解析から除外した。マウスの精子形過程を考慮し、本実験の解析では交配開始から出産までの日数によって期間を分けて、1st period は ~39 日までの出産とし、2nd period は 40~79 日、3rd period は 80~119 日とした (Fig. 1)。

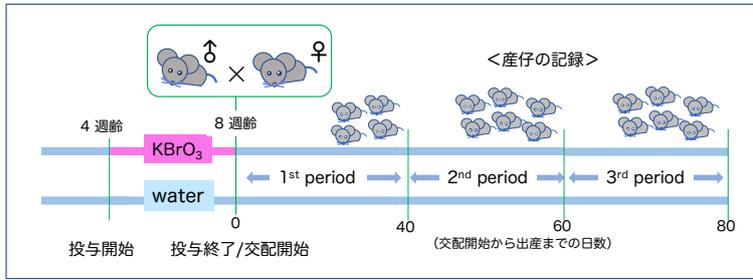


Fig.1. 交配実験スケジュールと産仔のモニタリング

[実験 2 : 生殖細胞変異の解析]

親と仔のゲノム配列を比較し、親が持たず仔の世代で新たに検出される変異 (*de novo* mutation: DNM) を抽出するために次世代シーケンサーを用いて全エクソン解析を行った。尾または臓器 (心臓, 肝臓) の一部を使用して QIAamp Fast DNA Tissue Kit (株式会社キアゲン) を用いてゲノム DNA を精製し、Mouse All Exon V2, SureSelectXT Library Prep Kit (アジレントテクノロジー株式会社) を用いてライブラリー作成、NovaSeq 6000 (イルミナ株式会社) にて 150bp ペアエンドでシーケンスを行った (受託解析)。fastq ファイルを用いて BWA-MEM によるマウスリファレンスゲノム mm10 へのマッピング、ApplyBQSR (GATK4) によるキャリブレーション (dbSNP142 使用) の後、GATK4 の親子トリオ解析にて DNM 候補の検出を行った。偽陽性除去のためコールされた SNV と INDEL 候補に対してそれぞれに設定された Hard filtering を適用し、さらにマニユアルキュレーションにて DNM を抽出した。DNM データを用いて SigProfiler (<https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/tools/>) にて変異シグネチャー解析を行った。

4. 研究成果

実験 1: オスマウスへの酸化剤投与と交配実験

オスマウスへの KBrO₃ 投与による酸化ストレス負荷が産仔数へ与える影響を解析した。今回解析した交配数は合計 214 ペアで、雌雄マウスの遺伝子型とオスへの KBrO₃ 投与の有無による交配ペアの内訳を Table 1. に示す。非投与オスまたは KBrO₃ 投与オスとの交配における全期間の平均産仔数は、メスが野生型の場合 5.7 ± 2.3, 6.4 ± 2.3, *Ogg1*^{-/-} の場合 5.9 ± 2.2, 5.8 ± 2.7, *Mutyh*^{-/-} の場合 5.9 ± 2.7, 7.1 ± 2.7, *Msh2*^{-/-} の場合 5.3 ± 1.8, 4.6 ± 2.7 であった。出産時期 (period) ごとに集計すると、メスの遺伝子型が野生型、*Mutyh*^{-/-} の場合、オスの遺伝子型や KBrO₃ 投与の有無に関わらず、非投与と比較して産仔数の変動はなかったが、一方でメスが *Ogg1*^{-/-} の場合には、1st period における産仔数がオスの KBrO₃ 投与で有意に減少していた (p=0.0025, t-test, Table 2, Fig. 2)。 *Msh2*^{-/-} の場合、全期間を通して産仔数が野生型と比較して少ない傾向があったが、オスへの酸化剤投与の有無による産仔数の差は認められなかった。

Table1. Number of mating pairs

mating pair		mother genotype				
		WT	<i>Ogg1</i> ^{-/-}	<i>Mutyh</i> ^{-/-}	<i>Msh2</i> ^{-/-}	
father genotype, treatment	WT	C	1	12	13	9
		KBr	9	22	17	17
	<i>Ogg1</i> ^{-/-}	C	26	19	-	-
		KBr	38	52	-	-
	<i>Mutyh</i> ^{-/-}	C	9	-	10	-
		KBr	41	-	4	-
	<i>Msh2</i> ^{-/-}	C	8	-	-	2
		KBr	10	-	-	-

C: control group, KBr: potassium bromate-treated group

Table 2. Parity and litters

	mother father	WT		Ogg1		Mutyh		Msh2	
		C	KBr	C	KBr	C	KBr	C	KBr
1 st period	parity	7	21	11	15	7	4	2	6
	total pups	41	124	66	55	38	28	8	22
	Av. litter size	5.9	5.9	6.0	3.7	5.4	7.0	4.0	3.7
	SD	0.70	1.41	1.79	2.02	2.57	0.82	2.83	1.86
2 nd period	parity	16	31	12	26	9	8	6	8
	total pups	95	204	72	181	59	57	33	38
	Av. litter size	5.9	6.6	6.0	7.0	6.6	7.1	5.5	4.8
	SD	2.05	2.28	1.81	2.52	2.88	3.52	1.64	2.82
3 rd period	parity	12	29	15	25	6	5	2	3
	total pups	70	204	94	151	33	36	12	19
	Av. litter size	5.8	7.0	6.3	6.0	5.5	7.2	6.0	6.3
	SD	2.89	2.26	2.34	2.57	2.66	1.92	1.41	1.15

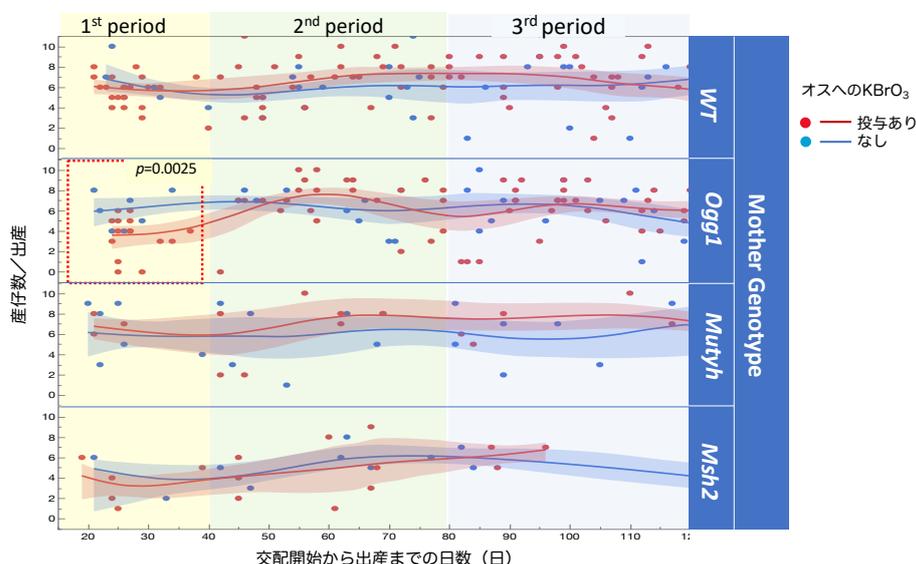


Fig.2. 産仔数プロット

y 軸は 1 匹のメスマウスの出産あたりの産仔数、x 軸は交配開始から出産までの日数とし、メスマウスの遺伝子型別にプロットした。赤マルは KBrO₃ 投与オスとの交配、青マルは非投与とコントロールのオスマウスとの交配での産仔数を示す。赤および青の線はスプライン曲線を、帯は信頼区間を示す。1st, 2nd, 3rd period はそれぞれ異なる背景色で示した。

1st period の期間に生まれた仔は交配開始から約 20 日以内に受精した群である。この間に受精した精子は、精子形成過程後期に減数分裂を終えて半数体の spermatid から成熟精子になるまでの期間に酸化剤に暴露されたことになる。この時期 DNA 修復はほとんど働かないため未修復の DNA 損傷が精子ゲノムに残存していると考えられる。Ogg1^{-/-}メスの 1st period での産仔数のみが低下したことから、酸化ストレスを受けた精子の受精後修復には OGG1 が重要であることが示唆された。OGG1 はグアニンの酸化体である 8-オキシグアニンを除去する塩基除去修復酵素であるため、修復機構が働かない Ogg1^{-/-}オスを用いると、オスへの酸化剤投与により精子形成過程で誘発された 8-オキシグアニンは修復されずにより蓄積するので、産仔への影響を効率的に観察可能と考えられた。そこで次に雌雄マウスの個体差による影響の可能性を検証する目的で、KBrO₃ 投与した 3 匹の Ogg1^{-/-}オスマウスを用いて、オス 1 匹に対して Ogg1^{-/-}メスと野生型メス各 1 匹、計 3 匹を同一ケージに移し自然交配を行った。1st period における産仔数は Ogg1^{-/-}メス 1 ± 1.7、野生型メス 5.3 ± 1.2 となり Ogg1^{-/-}メスの 1st period における産仔数が同じオスマウスと交配した野生型メスの産仔数に比較して有為に少なかった (Fig. 3, $p = 0.04$, Wilcoxon-test)。一方 2nd, 3rd period における産仔数は野生型と比較して差がなかった (Fig. 3)。これらの結果より、Ogg1^{-/-}メスマウスの妊娠・出産効率は精子 DNA 損傷がなければ野生型メスマウスと同程度だが、精子が酸化 DNA 損傷を有する場合には産仔数の減少を引き起こすことが示された。

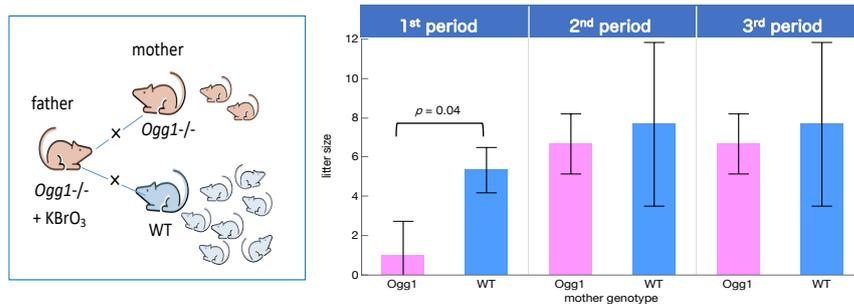


Fig.3. Litter size in *Ogg1*^{-/-} and WT females
 マウスの交配の形式の説明を左図に示す。右図は産仔数をメスマウスの遺伝子型別に出産時期ごとにプロットした。1st periodで *Ogg1*^{-/-}メスの産仔数が野生型メスに比較して有為に低下している ($p=0.04$, Wilcoxon)。

実験 2 : 生殖細胞変異の解析

親マウスが酸化 DNA 損傷の修復機構を欠損している場合に、仔に新たな変異 (DNM) が発生する可能性がある。そこで、*Ogg1*^{-/-}または *Mutyh*^{-/-}遺伝子それぞれのホモ欠損マウス、*Ogg1*^{-/-}と *Mutyh*^{-/-}の両方の遺伝子をホモ欠損したダブルノックアウトマウスの雌雄の交配を 2 組ずつ行い、両親とその仔のゲノム DNA を用いた解析を行った。親の体細胞で検出されず、仔の体細胞で約 50% のアレル頻度で見つかる変異を DNM として抽出した。野生型として C57BL/6 の親子マウス全ゲノムシーケンスデータ (Iyer et al. PLoS Genet. 2018, e1007503) をデータベースより入手し同一パイプラインで解析した。結果を Fig. 4. に示す。

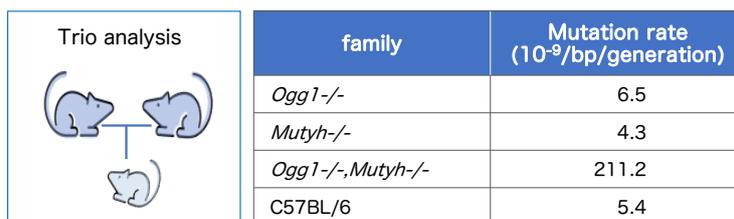


Fig.4. De novo germline mutation rate in mice families
 左はトリオ解析用マウス交配図。右は各マウス系統での変異率。

1 世代 1 塩基あたりの変異率 (/bp/generation) は野生型親子で 5.4×10^{-9} であった。*Ogg1*^{-/-}親子では 6.5×10^{-9} 、*Mutyh*^{-/-}親子 6.5×10^{-9} であり野生型に近い値を示した。一方 *Ogg1*^{-/-}/*Mutyh*^{-/-}ダブルノックアウトマウスの親子では 211.2×10^{-9} と野生型および単独遺伝子欠損マウスの 30 倍以上もの高い変異率を示した。この結果は、人為的に酸化ストレスを与えない通常の飼育環境下でも、生殖細胞中で発生する活性酸素種によって 8-オキシグアニンが恒常的に発生していること、それにより誘発される突然変異の抑制には OGG1 と MUTYH の両方が重要であることを示している。

精子の DNA の損傷は、加齢やウイルス感染、物理的・精神的ストレスにより、また放射線被ばくや抗がん剤治療など様々な要因で誘発される。それらの異なるゲノムストレスは異なる種類の DNA 損傷を誘発し、精子中でも多様な DNA 損傷が発生すると考えられる。異なる種類の DNA 損傷に対してそれぞれ適切な DNA 修復経路が働く。従って、受精後修復には、精子の DNA 損傷の種類に対して適切な DNA 修復機構が働く必要がある。前述の様々なゲノムストレス要因の多くは結果的に生体内で酸化ストレスを誘発することから、今回の研究では酸化ストレス負荷による影響に注目し、受精後修復に必要な卵子側因子の候補の一つを見出すことができた。しかし依然として「卵子が持つ精子 DNA 損傷を修復する能力」に関しては世界的にみても未だ情報が少ないため、今後さらなる研究の継続が必要である。

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 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yasunobu Aoki, Mizuki Ohno, Michiyo Matsumoto, Michi Matsumoto, Kenichi Masumura, Takehiko Nohmi, Teruhisa Tsuzuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Characteristic mutations induced in the small intestine of Msh2-knockout gpt delta mice	5. 発行年 2021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/s41021-021-00196-0.	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 -
1. 著者名 Sugako Oka, Teruhisa Tsuzuki, Masumi Hidaka, Mizuki Ohno, Yoshimichi Nakatsu, Mutsuo Sekiguchi	4. 巻 -
2. 論文標題 1 Endogenous ROS production in early differentiation state suppresses endoderm differentiation via transient FOXC1 expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death Discov	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） 10.1038/s41420-022-00961-2.	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 -
1. 著者名 Aoki Yasunobu, Taniguchi Yosuke, Matsumoto Michiyo, Matsumoto Michi, Ohno Mizuki, Masumura Kenichi, Sasaki Shigeki, Tsuzuki Teruhisa, Yamamoto Masayuki, Nohmi Takehiko	4. 巻 850-851
2. 論文標題 Oxidative-stress-driven mutagenesis in the small intestine of the gpt delta mouse induced by oral administration of potassium bromate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 503136 ~ 503136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mrgentox.2020.503136	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 Aoki Yasunobu, Ohno Mizuki, Matsumoto Michiyo, Matsumoto Michi, Masumura Kenichi, Nohmi Takehiko, Tsuzuki Teruhisa	4. 巻 43
2. 論文標題 Characteristic mutations induced in the small intestine of Msh2-knockout gpt delta mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41021-021-00196-0	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 -

1. 著者名 Mizuki Ohno, Noriko Takano, Kyoko Hidaka, Fumiko Sasaki, Kazumi Yamauchi, Yasunobu Aoki, Takehiko Nohmi, Yusaku Nakabeppu, Yoshimichi Nakastu, Teruhisa Tsuzuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Oxidative stress accelerates intestinal tumorigenesis by enhancing 8-oxoguanine-mediated mutagenesis in MUTYH-deficient mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Genome Research	6. 最初と最後の頁 47-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.278326.123	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33件(うち招待講演 10件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 大野 みずき, 鷹野 典子, 中島 裕夫, 石原 弘, 中津 可道, 續 輝久
2. 発表標題 rpsLトランスジェニックマウスを用いたセシウム137の慢性的内部被ばくによる体細胞突然変異の解析
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野みずき、鷹野典子、日高京子
2. 発表標題 de novo Germline Mutation の頻度とスペクトルに影響する因子
3. 学会等名 日本遺伝学会第93回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島 裕夫, 宇野 賀津子, 大野 みずき, 石原 弘, 續 輝久, 米倉 義晴
2. 発表標題 マウスにおけるセシウム137の低線量内部被ばくによる抗腫瘍免疫反応
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 圭一, 益森 勝志, 大野 みずき, 續 輝久, 下位 香代子
2. 発表標題 暗期におけるアルキル化剤による小核誘発の増加はミスマッチ修復機構が関与する
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木 康展, 大野 みずき, 松本 みちよ, 松本 理, 増村 健一, 能美 健彦, 續 輝久
2. 発表標題 ミスマッチ修復欠損条件下でgpt deltaマウス小腸に誘発される特徴的突然変異
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野みずき
2. 発表標題 生殖細胞での突然変異率と変異スペクトルに影響する因子は何か？
3. 学会等名 日本遺伝学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木 康展, 大野 みずき, 松本 みちよ, 松本 理, 増村 健一, 能美 健彦, 續 輝久
2. 発表標題 ミスマッチ修復欠損条件下でgpt deltaマウス小腸に誘発される特徴的突然変異
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野 みずき, 鷹野 典子, 中島 裕夫, 石原 弘, 中津 可道, 續 輝久
2. 発表標題 psLトランスジェニックマウスを用いたセシウム137の慢性的内部被ばくによる体細胞突然変異の解析
3. 学会等名 日本環境異原ゲノム学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizuki Ohno
2. 発表標題 Analysis of De novo Germline Mutations in DNA Repair Deficient Mice Lines
3. 学会等名 13th International Conference on Environmental Mutagens (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島 裕夫, 大野 みずき, 石原 弘, 宇野 賀津子
2. 発表標題 137Cs の低線量内部被曝による抗腫瘍性免疫サイトカインの増加
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 Yoichi Gondo, Satoshi Tanaka, Jun-Ichiro Komura, Minoru Kimura, Mizuki Ohno, Yoshihisa Matsumoto, Hisaji Maki
2. 発表標題 Expanded complete outbreeding method for the risk assessment of low-dose-rate long-exposure to gamma-ray in the mouse model
3. 学会等名 日本放射線影響学会第65回大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mizuki Ohno, Hiroshi Ishihara, Hiroo Nakajima
2. 発表標題 Effect of Cs-137 internal exposure on mutagenesis and tumorigenesis in mice intestines
3. 学会等名 日本放射線影響学会第65回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日高京子、鷹野典子、佐々木史子、大野みずき
2. 発表標題 生殖細胞変異検出のためのパイプライン - 酸化DNA損傷修復欠損マウスを用いて
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mizuki OHNO, Noriko TAKANO, Fumiko SASAKI, Kyoko HIDAKA
2. 発表標題 Impact of endogenous oxidative DNA damage on germline mutations: study from repair-deficient mice
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鷹野典子、日高京子、佐々木史子、中津可道、續輝久、大野みずき
2. 発表標題 酸化ストレスがDNAミスマッチ修復欠損マウスのゲノムにおよぼす影響
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fumiko Sasaki, Kyoko Hidaka, Noriko Takano, Mizuki Ohno
2. 発表標題 Impact of sperm DNA damage and oocyte DNA repair ability on mouse reproduction
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoichi Gondo, Arikuni Uchimura, Manabu Yoneya, Satoshi Tanaka, Jun-Ichiro Komura, Minoru Kimura, Mizuki Ohno, Hiroshi Toki, Masako Bando, Yuichi Tsunoyama, Yoshihisa Matsumoto, Hisaji Maki, Yoshiya Shimada
2. 発表標題 High-precision detection of de novo mutations and application to risk assessment for the low-dose-rate longtime exposure to radiation
3. 学会等名 第14回国際ゲノム会議 (14AGW (国際学会))
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鷹野典子、日高京子、佐々木史子、中津可道、續輝久、大野みずき
2. 発表標題 Oxidative stress increases Short Tandem Repeat (STR) instability in DNA mismatch repair-deficient mice genome
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木史子、鷹野典子、日高京子、大野みずき
2. 発表標題 Impact of sperm DNA damage and oocyte-DNA repair ability on mouse reproduction
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大野みずき、鷹野典子、日高京子
2. 発表標題 生殖細胞ゲノム変異の頻度とスペクトルに影響するDNA修復因子
3. 学会等名 日本遺伝学会第95回
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鷹野典子, 日高京子, 佐々木史子, 中津可道, 續輝久, 大野みずき
2. 発表標題 DNAミスマッチ修復欠損マウスの消化管における体細胞突然変異および酸化ストレス誘発体細胞突然変異の解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第95回
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kyoko HIDAKA, Sugako OKA, Noriko TAKANO, Jong-Kook LEE, Mizuki OHNO
2. 発表標題 Exploring Cardiac Aging-Associated Mutations Using DNA Repair-Deficient Mice
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大野みずき
2. 発表標題 マウスを用いた生殖細胞変異の研究
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鷹野典子、日高京子、青木康展、能美健彦、中津可道、續輝久、大野みずき
2. 発表標題 rpsL-Tg/Msh2欠損マウスを用いた体細胞突然変異解析：NGS解析との比較
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizuki Ohno, Noriko Takano, Kyoko Hidaka, Teruhisa Tsuzuki
2. 発表標題 De novo germline mutation rate and spectra in DNA repair-deficient mice lines
3. 学会等名 XXIIIrd International Congress of Genetics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Noriko Takano, Kyoko Hidaka, Fumiko Sasaki, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki, Mizuki Ohno
2. 発表標題 Analysis of oxidative stress-induced somatic mutations in DNA mismatch repair-deficient mice
3. 学会等名 XXIIIrd International Congress of Genetics (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroo Nakajima, Mizuki Ohno, Noriko Takano, Satoru Endo, Hiroshi Ishihara
2. 発表標題 The biological response to internal and external exposure to cesium-137 may be different even at equivalent doses
3. 学会等名 International Commission on Radiological Protection (ICRP)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizuki Ohno, Hiroshi Ishihara, Hiroo Nakajima
2. 発表標題 Effect of Cs-137 internal exposure on mutagenesis and tumorigenesis in mice intestines
3. 学会等名 放射線影響学会第66回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoichi Gondo, Arikuni Uchimura, Manabu Yoneya, Satoshi Tanaka, Jun-Ichiro Komura, Minoru Kimura, Mizuki Ohno, Hiroshi Toki, Masako Bando, Yuichi Tsunoyama, Yoshihisa Matsumoto, Hisaji Maki, Yoshiya Shimada
2. 発表標題 A multidisciplinary challenge to assess the next-generation risks of low-dose-rate long-term gamma-ray exposure by whole-genome sequencing in the mouse model
3. 学会等名 International Commission on Radiological Protection (ICRP) Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Noriko Takano, Kyoko Hidaka, Fumiko Sasaki, Kazumi Yamauchi, Yasunobu Aoki, Takehiko Nohmi, Yusaku Nakabeppu, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki, Mizuki Ohno
2. 発表標題 Oxidative Stress-Induced Mutagenesis and Tumorigenesis in MUTYH-Deficient Mice
3. 学会等名 Biological Effects & Application of Radiation 2024(BEAR2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yoichi Gondo, Arikuni Uchimura, Manabu Yoneya, Satoshi Tanaka, Jun-Ichiro Komura, Minoru Kimura, Mizuki Ohno, Hiroshi Toki, Masako Bando, Yuichi Tsunoyama, Yoshihisa Matsumoto, Hisaji Maki, Yoshiya Shimada
2. 発表標題 Toward a new risk assessment system for low-dose/low-dose-rate long exposure to radiation
3. 学会等名 Biological Effects & Application of Radiation 2024(BEAR2024) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Mizuki Ohno
2. 発表標題 Causes and mechanisms of de novo germline mutations
3. 学会等名 Biological Effects & Application of Radiation 2024(BEAR2024) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大野みずき
2. 発表標題 精子DNA損傷と卵子のDNA修復機構
3. 学会等名 日本臨床エンブリオロジスト学会第29回大会 (招待講演)
4. 発表年 2024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	日高 京子 (Hidaka Kyoko) (00216681)	北九州市立大学・基盤教育センター・教授 (27101)	
研究分担者	手島 康介 (Teshima Kosuke) (20447593)	九州大学・理学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	續 輝久 (Tsuzuki Teruhisa) (40155429)	産業医科大学・産業生態科学研究所・訪問研究員 (37116)	

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	中津 可道 (Nakatsu Yoshimichi) (00207820)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	作見 邦彦 (Sakumi Kunihiko) (50211933)	九州大学・生体防御医学研究所・准教授 (17102)	

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