

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06284・20K20310

研究課題名（和文）健康寿命の延伸に向けた若返り研究マウスモデルの開発

研究課題名（英文）Development of mice model for elucidating the mechanism of healthy life expectancy extension

研究代表者

神谷 研二（Kamiya, Kenji）

広島大学・医療政策室・特任教授

研究者番号：60116564

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,800,000円

研究成果の概要（和文）：人類の健康寿命の延伸法の開発は、超高齢化社会に突入したわが国の研究者に課された喫緊の課題である。これまでの我々の研究は、期せずして、放射線持続照射環境が細胞とマウス個体に対して効率的な老化誘導能を持つことを明らかにした。本挑戦的研究では、我々がこれまでに得た科学的知見を用い、新たに老化細胞解析のためのマウス老化実験モデルとして、SASP制御遺伝子コンディショナルノックアウトマウスや老化誘導に關与するDNA修復関連遺伝子過剰発現マウスを作成した。我々が開発したマウスモデルを用いた持続放射線照射による老化誘導機構の解明は、健康寿命延伸研究領域の進展に貢献することが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題である老化解析のためのモデルマウスの開発は、老化研究を飛躍的に発展させるブレークスルーとなり、世界が直面する超高齢化社会に対して多大な貢献が期待できる。さらに、本研究で開発したモデルマウスを用いた低線量率放射線被ばくによる発がんメカニズムの解明は、持続的な放射線被ばくでの健康影響評価のための科学的知見を提供できる可能性があり、社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：To extend healthy life expectancy are now urgent issues as the super-aged society continues to develop in Japan. Our previous studies have revealed that chronic radiation exposure could accelerate aging process efficiently in vitro and in vivo. Furthermore, we have developed the mouse model susceptible for radiation-induced carcinogenesis at low doses and low dose rates. In this study, we generated the novel mouse model to elucidate the mechanism of radiation induced senescence and aging involved in the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Furthermore, we developed the mouse model for elucidation the role of DNA repair system in chronic radiation-induced senescence. The elucidation of the mechanism of senescence induction by chronic irradiation using our developed mouse models is helped to conceptualize aging research for extending healthy life extension. Our research might be expected to contribute to the progress of the research field of healthy life extension.

研究分野：放射線影響研究分野

キーワード：放射線発がん 老化 SASP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年、社会の高齢化が世界規模で急速に進んでおり、平均健康寿命を延伸する新しい科学技術の開発は科学研究者に課された喫緊の課題となっている。また、さまざまな疾病に対する分子標的治療薬の開発研究技術は著しい発展を見せており、その発展性は老化に作用する標的因子が同定されることによって若返り薬が開発できる可能性を大いに期待させるものとなっている。そのため現在では、老化標的因子の探索競争が世界レベルで激化している。加齢と共に現れる多様な老化症状や疾患を検出可能な実験マウスモデルが開発されれば、抗老化薬の開発を含めた老化研究の飛躍的な展開が期待できる。

我々はこれまでの研究過程で、期せずして、低レベルの持続放射線照射がマウス個体と培養細胞でさまざまな老化表現型を促進することを見出している(Cao L et al, *PLoS ONE* 9:e104279, 2014)。そこで、この知見に基づいた研究を挑戦的研究課題として展開し、マウス個体レベルで、老化症状や組織内老化細胞や、老化の進行や分子機構の解析を可能にする老化研究用遺伝子改変マウスモデルの開発を行う。また、開発したマウスモデルを用いた、老化の誘導条件で現れる症状に対して分子機構の解析を行い、最終的にヒト健康寿命延伸技術の創出を目指す。本申請研究を抗老化研究モデルとして遂行し、新たな健康寿命延伸研究領域を開拓する起点的研究とする。

## 2. 研究の目的

本挑戦的研究課題では、これまでの我々の放射線応答および放射線発がん研究結果を老化研究に応用展開し、さまざまな老化の症状を解析できる老化実験モデルマウスを開発する。

## 3. 研究の方法

### 3-1. マウス生体内細胞老化の解析

マウス腸管における老化症状や、組織内老化細胞を検出するために、8~12週齢の成年期と、72~96週齢の老齢期の野生型マウス(C57BL/6 N系統)から小腸組織を採取し、4% PFAにて固定を行った。その後、パラフィン切片を用いた組織学的解析や、組織透明化技術と蛍光画像解析技術を用いた三次元解析を行い、老齢期マウスに特徴的な生体内老化症状と老化誘導細胞の検出を試みた。次に、8~12週齢の成年期マウスに<sup>137</sup>Csガンマ線持続放射線照射を行い、持続放射線照射による老化誘導機構を解析した。

### 3-2. 老化細胞 SASP 制御マウスの開発

#### 3-2-1. 老化細胞 SASP 制御遺伝子コンディショナルノックアウトマウスの作成

マウス生体内で老化した細胞の SASP 因子の発現制御が可能な SASP 制御遺伝子コンディショナルノックアウトマウスの作成を行った。実際には、SASP 制御遺伝子の 5' 側 homologous arm、3' 側 homologous arm および exon1 を Cre リコンビナーゼ標的配列 loxP で挟んだ floxed 領域を含む相同組み換えベクターを構築した。次に、エレクトロポレーションにより、作成した相同組み換えベクターが挿入された相同組み換え ES 細胞クローンを作成し、ICR 系統の 8 細胞期をインジェクションすることにより、SASP 制御遺伝子コンディショナルノックアウトキメラマウスを作成した。

#### 3-2-2. 細胞老化随伴分泌現象(senescence-associated secretory phenotype: SASP)制御遺伝子ノックアウトマウスの作成

上記で得られた SASP 制御遺伝子コンディショナルノックアウトキメラマウスと野生型

C57BL/6N マウスを掛け合わせ、バッククロスを行った。次に、SASP 制御遺伝子コンディショナルノックアウトマウスと、マウス全身で Cre タンパクを発現している CAG-Cre マウスを交配させることにより、SASP 制御遺伝子ノックアウトマウスを作成した。

### 3-2-3. SASP 制御遺伝子ノックアウトマウス由来初代培養繊維芽細胞の樹立と放射線誘発老化誘導機構の解析

SASP 制御遺伝子ヘテロノックアウトマウス同士を交配させ、妊娠 13 日目(E13.5)マウスから胎児を採取した。各胎児から、頭、内臓を除去し、Trypsin 処理により組織を破壊し、単一の細胞懸濁液を作成した。各胎児から得られた細胞懸濁液を DMEM 培地にて培養することにより、マウス胎児由来繊維芽細胞(Mouse embryonic fibroblast (MEF))を樹立した。各胎児の SASP 制御遺伝子の遺伝子型は、各組織から抽出した細胞溶解液を用いて genotyping を行い、野生型 (Wt)、ヘテロノックアウト (Ht)、ホモノックアウト(KO)を判定した。

樹立した SASP 制御遺伝子 Wt、Ht、KO MEF 細胞を用いて放射線照射を行い、放射線照射によって誘導される老化誘導機構を解析した。

### 3-3. 持続放射線照射環境での老化抵抗性マウスの開発

我々はこれまでに持続照射環境で細胞老化誘導に必要な因子を遺伝子発現解析と網羅的逆遺伝学解析による相互補完的なスクリーニング技術を用いて複数同定している。この手法を用いて得られた老化症状関連、DNA 修復機構に関与する遺伝子改変マウスを作成した。

## 4. 研究成果

### 4-1. マウス生体内細胞老化の解析

近年、組織透明化技術と蛍光画像解析技術により、マウス組織内の細胞を三次元解析することが可能である。そこで、この最新技術を用いて、マウス腸管組織における生体内老化症状と老化細胞の検出を試みた。その結果、腸管クリプトのサイズや、クリプト底部に存在する幹細胞を取り巻くパネート細胞数等において、老齢期マウス特有の老化症状を検出し、老化細胞特有の遺伝子発現パターンを明らかにした。次に、成年期マウスにおけるガンマ線持続放射線照射では、非照射と比較して、老齢マウスで検出された老化症状や組織内老化細胞が、早期に観察されることを明らかにした。

### 4-2. 老化細胞 SASP 制御マウスの開発

最近、生体内で老化細胞を除去したマウスでは、老化関連疾患の発症時期が遅延することが報告され (Baker DJ *et al*, *Nature* 530,184-9, 2016) 老化細胞とその機能が抗老化の標的となる可能性が示唆されている。そこで、SASP 因子が放射線誘発細胞老化や老化関連疾患へ及ぼす役割を明らかにするため、老化細胞 SASP 制御遺伝子改変マウスを作成した。

まず、マウス(C57BL/6N 系統)ゲノム DNA を鋳型として、SASP 制御遺伝子の 5' 側 homologous arm、3' 側 homologous arm および SASP 制御遺伝子の exon1 を含む floxed 領域を増幅し、プラスミドに組み込むことにより、相同組み換えベクターを構築した。制限酵素処理による消化と電気泳動パターンの観察から、予定通りベクター構築が行われていることを確認した。次に、制限酵素処理により直鎖上にし、精製を行った相同組み換えベクターをエレクトロポレーション法により ES 細胞 (C57BL/6N 系統由来)へ導入した。その後、G418 薬剤を用いた薬剤選択処理により得られたコロニーを薬剤耐性 ES 細胞クローンとして 40 クローンを単離した。単離した 40 個の ES 細胞クローンについて、3' arm 領域における PCR 増幅を行う 1 次スクリーニングを行った結果、12 クローンを単離した。得られた 12 クローンからゲノム DNA を精製し、5' 側

homologous arm、3'側 homologous arm および SASP 制御遺伝子の exon1 を含む floxed 領域が挿入されているか PCR にて解析した。

相同組み換え ES 細胞クローンを用いて、ICR 系統の 8 細胞期を用い、アグリゲーション法でキメラ胚を作製した。その後、全身で Cre リコンビナーゼを発現しているマウスとの交配を行うことにより、SASP 制御遺伝子ヘテロノックアウトを作成し、妊娠 13 日目 (E13.5) マウスから、マウス胎児由来繊維芽細胞 (Mouse embryonic fibroblast (MEF)) を樹立し、野生型 (Wt)、ヘテロノックアウト (Ht)、ホモノックアウト (KO) を判定した。樹立した SASP 制御遺伝子遺伝子 Wt、Ht、KO MEF 細胞を用いて放射線照射を行い、放射線照射によって誘導される老化誘導機構を解析した。その結果、SASP 制御遺伝子は、放射線照射によって誘導されるサイトカイン発現制御に関与していることを明らかにした。

#### 4-3. 持続放射線照射環境での老化抵抗性マウスの開発

我々はこれまでに持続照射環境で細胞老化誘導に必要な因子を遺伝子発現解析と網羅的逆遺伝学解析による相互補完的なスクリーニング技術を用いて複数同定している。そこで得られた結果をもとに、老化関連 DNA 修復機構に関与している遺伝子の過剰発現マウスを作成した。過剰発現マウスからマウス胎児由来繊維芽細胞 (Mouse embryonic fibroblast (MEF)) を樹立した。老化関連 DNA 修復機構制御遺伝子過剰発現およびノックアウト MEF 細胞を用いて放射線照射を行い、放射線照射によって誘導される細胞老化誘導機構を解析した。その結果、老化関連 DNA 修復機構制御遺伝子の発現量が、放射線誘発老化誘導に関与していることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 26件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Meng Qingmei, Zaharieva Elena Karamfilova, Sasatani Megumi, Kobayashi Junya   | 4. 巻<br>26            |
| 2. 論文標題<br>Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation                                     | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Redox Report  | 6. 最初と最後の頁<br>160-169 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/13510002.2021.1971363   | 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>Shimura Tsutomu, Nakashiro Chinami, Fujiwara Kazusi, Shiga Rina, Sasatani Megumi, Kamiya Kenji, Ushiyama Akira                                | 4. 巻<br>63            |
| 2. 論文標題<br>Radiation affects glutathione redox reaction by reduced glutathione peroxidase activity in human fibroblasts                                 | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research   | 6. 最初と最後の頁<br>183-191 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rrab122   | 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>Zaharieva Elena, Sasatani Megumi, Kamiya Kenji  | 4. 巻<br>197           |
| 2. 論文標題<br>Kinetics of DNA Repair Under Chronic Irradiation at Low and Medium Dose Rates in Repair Proficient and Repair Compromised Normal Fibroblasts | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Radiation Research  | 6. 最初と最後の頁<br>332-349 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1667/RADE-21-00158.1   | 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>Kawai Hidehiko, Yazama Kentaro, Yanai Yuri, Kamitsubo Ryotaro, Kamiya Hiroyuki  | 4. 巻<br>132           |
| 2. 論文標題<br>Gene correction by 5'-tailed duplexes with short editor oligodeoxyribonucleotides  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Bioscience and Bioengineering  | 6. 最初と最後の頁<br>552-559 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jbiosc.2021.08.012  | 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>Shimabukuro Kiichi, Fukazawa Takahiro, Kanai Akinori, Kawai Hidehiko, Mekata Kengo, Hirohashi Nobuyuki, Kakimoto Naoya, Tanimoto Keiji          | 4. 巻<br>11            |
| 2. 論文標題<br>Low-Dose-Rate Irradiation Suppresses the Expression of Cell Cycle-Related Genes, Resulting in Modification of Sensitivity to Anti-Cancer Drugs | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Cells   | 6. 最初と最後の頁<br>501-501 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/cells11030501   | 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>Kawai Hidehiko, Sato Kento, Shirahama Wataru, Suzuki Tetsuya, Kamiya Hiroyuki | 4. 巻<br>39              |
| 2. 論文標題<br>Single-stranded DNA versus tailed duplex in sequence conversion of lacZ DNA  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids                                      | 6. 最初と最後の頁<br>1245-1250 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/15257770.2020.1790596                               | 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>Tsunematsu Takaaki, Arakaki Rieko, Kawai Hidehiko, Ruppert Jan, Tsuneyama Koichi, Ishimaru Naozumi, Earnshaw William C., Pagano Michele, Kudo Yasusei | 4. 巻<br>133             |
| 2. 論文標題<br>APC/CCdh1 is required for the termination of chromosomal passenger complex activity upon mitotic exit  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cell Science   | 6. 最初と最後の頁<br>jcs251314 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1242/jcs.251314  | 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>Zaharieva Elena, Sasatani Megumi, Matsumoto Ryoga, Kamiya Kenji  | 4. 巻<br>196         |
| 2. 論文標題<br>Formation of DNA Damage Foci in Human and Mouse Primary Fibroblasts Chronically Exposed to Gamma Radiation at 0.1 mGy/min | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>Radiation Research   | 6. 最初と最後の頁<br>40-54 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1667/RADE-20-00059.1  | 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>Azami Yusuke, Tsuyama Naohiro, Abe Yu, Sugai-Takahashi Misaki, Kudo Ken-ichi, Ota Akinobu, Sivasundaram Karnan, Muramatsu Moe, Shigemura Tomonari, Sasatani Megumi, Hashimoto Yuko, Saji Shigehira, Kamiya Kenji, Hanamura Ichiro, Ikezoe Takayuki, Onodera Masafumi, Sakai Akira | 4. 巻<br>11         |
| 2. 論文標題<br>Chromosomal translocation t(11;14) and p53 deletion induced by the CRISPR/Cas9 system in normal B cell-derived iPS cells   | 5. 発行年<br>2021年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>5216 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-021-84628-5  | 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>Shimura Tsutomu, Ando Takahito, Narao Momoka, Sasatani Megumi, Kamiya Kenji, Ushiyama Akira | 4. 巻<br>19              |
| 2. 論文標題<br>Mechanism of turnover or persistence of radiation-induced myofibroblast in vitro           | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell Cycle  | 6. 最初と最後の頁<br>3375-3385 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/15384101  | 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>Doi Kazutaka, Kai Michiaki, Suzuki Keiji, Imaoka Tatsuhiko, Sasatani Megumi, Tanaka Satoshi, Yamada Yutaka, Kakinuma Shizuko                     | 4. 巻<br>194           |
| 2. 論文標題<br>Estimation of Dose-Rate Effectiveness Factor for Malignant Tumor Mortality: Joint Analysis of Mouse Data Exposed to Chronic and Acute Radiation | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Radiation Research   | 6. 最初と最後の頁<br>500-510 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1667/RADE-19-00003.1  | 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>Sasatani Megumi, Zaharieva Elena Karamfilova, Kamiya Kenji  | 4. 巻<br>42      |
| 2. 論文標題<br>The in vivo role of Rev1 in mutagenesis and carcinogenesis | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Genes and Environment                                       | 6. 最初と最後の頁<br>9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s41021-020-0148-1                 | 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>Ohira Tetsuya, Shimura Hiroki, Hayashi Fumikazu, Nagao Masanori, Yasumura Seiji, Takahashi Hideto, Suzuki Satoru, Matsuzuka Takashi, Suzuki Satoshi, Iwadate Manabu, Ishikawa Tetsuo, Sakai Akira, Suzuki Shinichi, Nollet Kenneth E, Yokoya Susumu, Ohto Hitoshi, Kamiya Kenji, for the Fukushima Health Management Survey Group | 4. 巻<br>61            |
| 2. 論文標題<br>Absorbed radiation doses in the thyroid as estimated by UNSCEAR and subsequent risk of childhood thyroid cancer following the Great East Japan Earthquake  | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research   | 6. 最初と最後の頁<br>243-248 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rrz104  | 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>Ishikawa Tetsuo, Yasumura Seiji, Akahane Keiichi, Yonai Shunsuke, Ohtsuru Akira, Sakai Akira, Ohira Tetsuya, Kamiya Kenji | 4. 巻<br>188           |
| 2. 論文標題<br>AGE DEPENDENCE OF INDIVIDUAL EXTERNAL DOSES IN AN EARLY STAGE AFTER THE FUKUSHIMA NUCLEAR ACCIDENT                       | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Radiation Protection Dosimetry  | 6. 最初と最後の頁<br>238-245 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/rpd/ncz281  | 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>Ishikawa Tetsuo, Yasumura Seiji, Akahane Keiichi, Yonai Shunsuke, Ohtsuru Akira, Sakai Akira, Sakata Ritsu, Ohira Tetsuya, Kamiya Kenji | 4. 巻<br>187           |
| 2. 論文標題<br>The latest update on individual external doses in an early stage after the Fukushima nuclear accident                                  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Radiation Protection Dosimetry  | 6. 最初と最後の頁<br>402-406 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/rpd/ncz274  | 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>Abe Yu, Noji Hideyoshi, Miura Tomisato, Sugai Misaki, Kurosu Yumiko, Ujiie Risa, Tsuyama Naohiro, Yanagi Aki, Yanai Yukari, Ohba Takashi, Ishikawa Tetsuo, Kamiya Kenji, Yoshida Mitsuaki A, Sakai Akia | 4. 巻<br>60            |
| 2. 論文標題<br>Investigation of the cumulative number of chromosome aberrations induced by three consecutive CT examinations in eight patients  | 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>729-739 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rrz068  | 査読の有無<br>無            |
| 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>Tsuyama Naohiro, Abe Yu, Yanagi Aki, Yanai Yukari, Sugai Misaki, Katafuchi Atsushi, Kawamura Fumihiko, Kamiya Kenji, Sakai Akira | 4. 巻<br>18            |
| 2. 論文標題<br>Induction of t(11;14) IgH enhancer/promoter-cyclin D1 gene translocation using CRISPR/Cas9                                      | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Oncology Letters   | 6. 最初と最後の頁<br>275-282 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/ol.2019.10303  | 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>Masuda Yuji, Saeki Yasushi, Arai Naoko, Kawai Hidehiko, Kukimoto Iwao, Tanaka Keiji, Masutani Chikahide | 4. 巻<br>294               |
| 2. 論文標題<br>Stepwise multipolyubiquitination of p53 by the E6AP-E6 ubiquitin ligase complex                        | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Biological Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>14860-14875 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1074/jbc.RA119.008374  | 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>Ueda Masanobu, Matsuura Kenkyo, Kawai Hidehiko, Wakasugi Mitsuo, Matsunaga Tsukasa    | 4. 巻<br>24            |
| 2. 論文標題<br>Spirolactone induced XPB degradation depends on CDK7 kinase and SCF FBXL18 E3 ligase | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Genes to Cells  | 6. 最初と最後の頁<br>284-296 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/gtc.12674   | 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>Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N.                         | 4. 巻<br>16              |
| 2. 論文標題<br>Radiation-induced Myofibroblasts Promote Tumor Growth via Mitochondrial ROS-activated TGF Signaling. | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Cancer Research   | 6. 最初と最後の頁<br>1676-1686 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/1541-7786.MCR-18-0321.  | 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>笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 神谷研二                   | 4. 巻<br>91            |
| 2. 論文標題<br>放射線発がん高感受性モデルマウスを用いた低線量放射線発がんリスク評価 | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>長崎医学雑誌                              | 6. 最初と最後の頁<br>282-284 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                | 査読の有無<br>無            |
| 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>Masuda Y, Kanao R, Kawai H, Kukimoto I, Masutani C.  | 4. 巻<br>294             |
| 2. 論文標題<br>Preferential digestion of PCNA-ubiquitin and p53-ubiquitin linkages by USP7 to remove polyubiquitin chains from substrates. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Biol Chem.   | 6. 最初と最後の頁<br>4177-4187 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1074/jbc.RA118.005167   | 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>Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M. | 4. 巻<br>46              |
| 2. 論文標題<br>Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes.   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Nucleic Acids Res.   | 6. 最初と最後の頁<br>2932-2944 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/nar/gky058   | 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>Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, Kunugita N                                 | 4. 巻<br>16              |
| 2. 論文標題<br>ATM-mediated mitochondrial damage response triggered by nuclear DNA damage in normal human lung fibroblasts | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell Cycle   | 6. 最初と最後の頁<br>2345-2354 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/15384101.2017.1387697.   | 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>Morita A, Takahashi I, Sasatani M, Aoki S, Wang B, Ariyasu S, Tanaka K, Yamaguchi T, Sawa A, Nishi Y, Teraoka T, Ujita S, Kawate Y, Yanagawa C, Tanimoto K, Enomoto A, Neno M, Kamiya K, Nagata Y, Hosoi Y, Inaba T | 4. 巻<br>17            |
| 2. 論文標題<br>A Chemical Modulator of p53 Transactivation that Acts as a Radioprotective Agonist.  | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Mol Cancer Ther   | 6. 最初と最後の頁<br>432-442 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/1535-7163.MCT-16-0554.  | 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>Abe Y, Yoshida MA, Fujioka K, Kurosu Y, Ujiie R, Yanagi A, Tsuyama N, Miura T, Inaba T, Kamiya K, Sakai A   | 4. 巻<br>59          |
| 2. 論文標題<br>Dose-response curves for analyzing of dicentric chromosomes and chromosome translocations following doses of 1000 mGy or less, based on irradiated peripheral blood samples from five healthy individuals. | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>J Radiat Res  | 6. 最初と最後の頁<br>35-42 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rrx052.   | 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>-           |

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>神代紗央理、笹谷めぐみ、Elena K Zaharieva、松井亜子、神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>マウスモデルを用いた放射線発がんの機構解明                   |
| 3. 学会等名<br>第45回中国地区放射線影響研究会                        |
| 4. 発表年<br>2020年                                    |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ               |
| 2. 発表標題<br>実験動物モデルを用いた放射線発がん研究 |
| 3. 学会等名<br>第71回放射線科学研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Megumi Sasatani, Kenji Kamiya   |
| 2. 発表標題<br>The effect of age at exposure on radiation induced tumor risk using ApcMin/+ mice |
| 3. 学会等名<br>第79回日本癌学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Megumi Sasatani, Elena Karamfilova Zaharieva, Saori Kakomi, Ako Matsui and Kenji Kamiya |
| 2. 発表標題<br>The effect of age at exposure on radiation-induced carcinogenesis in ApcMin/+ mice      |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会第63回大会   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Matsui Ako, Sasatani Megumi, Zaharieva Elena, Kamiya Kenji  |
| 2. 発表標題<br>Investigation of radiation dose rate effect on loss of heterozygosity in mouse F1 hybrid embryonic stem cells           |
| 3. 学会等名<br>The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/ Research Center for Radiation Disaster Medical Science |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>河合 秀彦, 紙谷 浩之                                   |
| 2. 発表標題<br>DNA 損傷による細胞運命決定での MDM2-MDMX を介した TP53 の発現変動の役割 |
| 3. 学会等名<br>第6回アジア環境変異原学会 / 日本環境変異原学会第48回大会合同大会            |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>金井昭教、清水なつみ、長町安希子、河合秀彦、稲葉俊哉 |
| 2. 発表標題<br>放射線が着床前期胚に与える影響            |
| 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>笹谷めぐみ                              |
| 2. 発表標題<br>ApcMin/+マウスを用いた低線量・低線量率放射線発がんリスク評価 |
| 3. 学会等名<br>第56回アイソトープ・放射線研究発表会（招待講演）          |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Megumi Sasatani, Kazutaka Doi, Daisuke Iizuka, Kenji Kamiya  |
| 2. 発表標題<br>elucidation of radiation-induced tumor risk at low doses and low dose rates by using ApcMin/+ mice |
| 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>笹谷めぐみ、飯塚大輔、河合秀彦、Zaharieva Elena、神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>Apc Min/+マウスを用いた放射線誘発腫瘍における遺伝子変異解析   |
| 3. 学会等名<br>第6回アジア環境変異原学会 / 日本環境変異原学会第48回大会合同大会  |
| 4. 発表年<br>2019年                                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Megumi Sasatani, Elena Zaharieva, Kenji Kamiya   |
| 2. 発表標題<br>The effect of dose rate on intestinal adenoma development in ApcMin/+ mice   |
| 3. 学会等名<br>4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ, 土居主尚, 神谷研二         |
| 2. 発表標題<br>動物モデルを用いた低線量・低線量率発がんリスク評価 |
| 3. 学会等名<br>第3回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス  |
| 4. 発表年<br>2018年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 土居主尚, 神谷研二:         |
| 2. 発表標題<br>ApcMin/+マウスを用いた放射線誘発小腸腫瘍形成の機構解明. |
| 3. 学会等名<br>原子爆弾後障害研究会                       |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Megumi Sasatani, Daisuke Iizuka, Kenji Kamiya                   |
| 2. 発表標題<br>Evaluation of radiation-induced cancer risk using ApcMin/+ mice |
| 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>笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 河合秀彦, Zaharieva Elena, 神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>Apc Min/+マウスを用いた放射線誘発腫瘍における遺伝子変異解析       |
| 3. 学会等名<br>日本環境変異原学会第47回大会                          |
| 4. 発表年<br>2018年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>河合秀彦, 笹谷めぐみ, ザハリエバエレナ, 紙谷浩之, 神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>持続的DNA損傷に対する細胞応答の解析               |
| 3. 学会等名<br>日本環境変異原学会第47回大会                   |
| 4. 発表年<br>2018年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ, 土居主尚, 飯塚大輔, 神谷研二        |
| 2. 発表標題<br>Apc Min/+マウスを用いた低線量放射線発がんリスク評価 |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会第61回大会                |
| 4. 発表年<br>2018年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>志村勉, 笹谷めぐみ, 河合秀彦, 神谷研二, 小林純也, 小松賢志, 櫻田尚樹              |
| 2. 発表標題<br>放射線誘発がん関連繊維芽細胞は、活性酸素によるTGF シグナリング経路の活性化を介してがんの増殖を促進する |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会第61回大会                                       |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>金井 昭教、清水 なつみ、長町 安希子、河合 秀彦、稲葉 俊哉 |
| 2. 発表標題<br>次世代シーケンサを用いた低線量放射線影響研究          |
| 3. 学会等名<br>日本放射線影響学会61回大会                  |
| 4. 発表年<br>2018年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Megumi Sasatani, Daisuke Iizuka, Hidehiko Kawai, Elena Zaharieva, Kenji Kamiya                                     |
| 2. 発表標題<br>Estimation of radiation-induced cancer risk at low doses and low dose rates using ApcMin/+ mice                    |
| 3. 学会等名<br>3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Elena Zaharieva, Megumi Sasatani, Kenji Kamiya  |
| 2. 発表標題<br>Differential Radiation Dose Rate Effects in Primary Murine Fibroblasts isolated from Kidney, Lung and Small Intestine |
| 3. 学会等名<br>3rd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science    |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>河合 秀彦、佐藤 健一、紙谷 浩之 |
| 2. 発表標題<br>TP53制御と細胞運命決定     |
| 3. 学会等名<br>第41回日本分子生物学会年会    |
| 4. 発表年<br>2018年              |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 河合秀彦, Zaharieva Elena, 神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>遺伝的背景が放射線発がん高感受性モデルマウスの腫瘍形成に与える影響について    |
| 3. 学会等名<br>第58回 原子爆弾後障害研究会                          |
| 4. 発表年<br>2017年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ                           |
| 2. 発表標題<br>発がん高感受性マウスを用いた化学発がん、放射線発がんの機構解明 |
| 3. 学会等名<br>平成29年度日本環境変異原学会 公開シンポジウム(招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2017年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ, 飯塚大輔, 河合秀彦, Zaharieva Elena, 神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>マウス個体を用いた低線量率放射線被ばくの生物影響について             |
| 3. 学会等名<br>第42回中国地区放射線影響研究会                         |
| 4. 発表年<br>2017年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Megumi Sasatani, Daisuke Iizuka, Kenji Kamiya   |
| 2. 発表標題<br>Genetic mutation analysis in ionizing radiation (IR)-induced adenoma in ApcMin/+ mice |
| 3. 学会等名<br>第76回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ、飯塚大輔、河合秀彦、Zaharieva Elena、神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>Apc Min/+マウスを用いた低線量、低線量率放射線発がんリスク評価  |
| 3. 学会等名<br>第60回日本放射線影響学会                        |
| 4. 発表年<br>2017年                                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>河合秀彦、曹麗麗、笹谷めぐみ、ザハリエバエレナ、金井昭教、稲葉俊哉、神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>ガンマ線持続照射環境を用いた細胞運命制御メカニズムの解析           |
| 3. 学会等名<br>第60回日本放射線影響学会                          |
| 4. 発表年<br>2017年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Elena Zaharieva, Hidehiko Kawai, Megumi Sasatani, Toshiya Inaba, Shinya Matsuura, Kenji Kamiya   |
| 2. 発表標題<br>Inflammatory response to acute and chronic gamma irradiation in primary human endothelial cells. |
| 3. 学会等名<br>第60回日本放射線影響学会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ、飯塚大輔、河合秀彦、Zaharieva Elena、神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>Apc Min/+マウスを用いた放射線誘発腫瘍における遺伝子変異の検出. |
| 3. 学会等名<br>日本環境変異原学会第46回大会                      |
| 4. 発表年<br>2017年                                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>河合秀彦、笹谷めぐみ、ザハリエバエレナ、紙谷浩之、神谷研二 |
| 2. 発表標題<br>持続的なDNA損傷による生物影響の網羅的解析研究      |
| 3. 学会等名<br>日本環境変異原学会第46回大会               |
| 4. 発表年<br>2017年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>笹谷めぐみ、飯塚大輔、河合秀彦、Elena Zaharieva、神谷研二         |
| 2. 発表標題<br>ApcMin/+マウスを用いた低線量、低線量率放射線発がんリスク評価の試みとその腫瘍解析 |
| 3. 学会等名<br>2017年度生命科学系学会合同年次大会                          |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>河合秀彦                     |
| 2. 発表標題<br>異なる線量率の持続放射線照射を用いた放射線生物学 |
| 3. 学会等名<br>第58回原爆後障害研究会（招待講演）       |
| 4. 発表年<br>2017年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>河合秀彦   |
| 2. 発表標題<br>Biological effects of low-dose radiation on cells and their implications in cancer risk  |
| 3. 学会等名<br>Consultancy Meeting on Science, Technology and Society Perspectives on Nuclear Science, Radiation and Human Health - The International Perspective（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Zaharieva E, Kawai H, Inaba T, Matsuura S, Kamiya K   |
| 2. 発表標題<br>Inflammatory response in primary human endothelial cells subjected to acute or protracted gamma irradiation |
| 3. 学会等名<br>第58回原爆後障害研究会  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 河合 秀彦<br>(Kawai Hidehiko)<br>(30379846)            | 広島大学・医系科学研究科(薬)・准教授<br><br>(15401)   |    |
| 研究分担者 | 笹谷 めぐみ(豊島めぐみ)<br>(Sasatani Megumi)<br>(80423052)   | 広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授<br><br>(15401)  |    |
| 研究分担者 | 林田 耕臣<br>(Hayashida Yasufumi)<br>(10882061)        | 広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教<br><br>(15401)   |    |
| 研究分担者 | 神代 紗央理<br>(Kakomi Saori)<br>(60882058)             | 広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教<br><br>(15401)   |    |
| 研究分担者 | ZAHARIEVA ELENA<br>(Zaharieva Elena)<br>(30766697) | 広島大学・原爆放射線医科学研究所・特任助教<br><br>(15401) |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|