

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：15501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21845

研究課題名(和文)ゲノムストレス誘導性染色体微細構造の形態特性の解明

研究課題名(英文) Morphological characteristics of the genome stress-induced chromosomal tether structure

研究代表者

宮本 達雄 (Miyamoto, Tatsuo)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40452627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノムDNAの高度な繰り返し配列を含む領域は、複製されたDNAが絡まりやすく、分裂期において、これらのDNA領域にはDNAヘリカーゼ活性をもつ分子によってコートされ、ultra-fine bridge (UFB)構造が形成される。本研究において、電離放射線照射後の分裂期細胞のセントロメア間にUFB構造が発達することを見出した。また、分裂期チェックポイント分子BubR1は放射線誘導性UFB構造の形成に必要であり、その欠損細胞では放射線照射後の染色体断片化が亢進することを見出した。本研究では、FIB-SEM(集束イオンビーム一走査電子顕微鏡)による細胞内微細観察フローを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

UFB構造は、ゲノム安定性を維持する上で必要な構造である。本研究では、放射線によってUFB構造が誘導されること、分裂期チェックポイントBubR1はUFB構造の形成を介して放射線による染色体断片化を回避する活性があることを見出した。これらの知見は、新たな放射線発がんの分子機構の理解を深めるだけでなく、放射線治療で生じるUFB構造を標的とした革新的な医薬品開発に繋がることが期待される。また、本研究で整備したFIB-SEMによる細胞微細構造解析フローは、染色体構造の可塑性や形態的多様性の理解を進めるための重要な解析手法と位置付けられ、さらに発展していくと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In highly repetitive genomic sequences, the replicated DNAs tend to be catenated, and during mitotic phase, these DNA regions are coated by DNA helicase molecules to form ultra-fine bridge (UFB) structures. In this study, we found that UFB structures develop between centromeres in mitotic cells after ionizing radiation. We also found that the mitotic checkpoint molecule BubR1 is required for the formation of radiation-induced UFB structures, and that chromosome fragmentation is enhanced in cells lacking BubR1 after irradiation. In this study, we established an intracellular microscopic observation flow using FIB-SEM.

研究分野：放射線生物学

キーワード：UFB構造 BubR1 FIB-SEM

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝情報を正確に娘細胞に伝達するためには、S期のゲノム複製とそれに続く分裂期での姉妹染色分体の均等分配が必須である。ゲノムDNAの大部分はS期で複製を完了するが、高度な繰り返し配列を含むセントロメア領域、テロメア領域や脆弱部位 (fragile site) はG2/M期においても複製が継続されている。複製直後のこれらの染色体領域は、高度にDNAが絡まり合った状態 (catenated) であり、正確な染色体分配には、DNAの“絡み”が解消 (decatenation) される必要がある。正常細胞では、Catenated DNAはDNAヘリカーゼ活性をもつ分子 (BLMやPICH) によってコートされ、ultra-fine bridge (UFB) 構造が形成される。分裂期が進むと、型トポイソメラーゼがUFB構造に取り込まれて、DNAの“絡み”が解消されるとUFB構造も消失することで、正常な染色体分配が完了する。興味深いことに、電離放射線照射後の分裂期細胞には、セントロメア間にUFB構造が発達することを見出した。しかし、UFB構造の微細構造は明らかになっていなかった。

研究代表者らは、染色体数の不安定性を特徴とするPCS/MVA (染色分体早期解離/多彩異数性モザイク) 症候群の研究に取り組んできた。本疾患は、分裂期チェックポイントの主要分子である*BubR1* 遺伝子の欠損により、紡錘体微小管とキネトコア接続の異常を感知できないために娘細胞の「染色体異数化」が生じて、Wilms腫瘍や横紋筋肉種などの小児がんが好発する。興味深いことに、*Drosophila*では、*BubR1*と分裂期キナーゼPLK1が協調して染色体断片を元の染色体に繋ぎ止める微細構造 (DNA tether 構造) が発達するが (引用文献 : Rouyou *et al.*, *Cell* 2010)、ヒト細胞では*BubR1*-tether 構造は誘導されないため、*BubR1*による放射線誘導性染色体断片化回避機構については不明な点が多かった。

2. 研究の目的

UFB構造は動的な構造体であり、従来の電子顕微鏡による観察が困難であったために、その超微形態は未解明な点が多い。UFB構造は、DAPIなど既知のDNA染色剤では検出できないため、通常のクロマチン構造とは異質な形態特性をもつことが示唆された。そこで、本研究では、培養細胞におけるゲノム編集技術と集束イオンビーム-走査電子顕微鏡 (FIB-SEM) を駆使した動的染色体微細構造解析フローを確立して、多様なゲノムストレスによって誘導される動的なUFB構造の形態特性の解明を研究目的とした。

3. 研究の方法

(1) UFB構造蛍光タンパク質標識細胞の樹立

より生理的な条件で放射線誘導性UFB構造を観察する目的で、本研究ではUFB分子*PICH*遺伝子座、セントロメア分子*HEC1*遺伝子座およびヒストン分子*H2B*遺伝子座にそれぞれ異なる蛍光タンパク質遺伝子をノックインする。そこで、研究分担者の山本卓博士らが開発した、マイクロホモロジー媒介末端結合 (MMEJ) を介した高効率な遺伝子ノックイン技術であるCRISPR-PITCh (Precise Integration into Target Chromosome) / LoAD (Local Accumulation of DSB repair molecules system) 法 (引用文献 : Nakade *et al.*, *Nat Commun*, 2018) を活用してUFB構造可視化ヒト培養細胞株 (HCT116, RPE1細胞) を作製する。本法が不調な場合は、*PICH*-EGFP/*HEC1*-mCherry 恒常発現細胞で代替する。

(2) FIB-SEMによる微細構造観察フローの確立

標的構造の蛍光タンパク質標識細胞をグリッド付きガラスボトム・ディッシュに播いて、放射線照射直後に化学固定して、光学顕微鏡下で UFB 構造とグリッドの位置関係を特定する。その後、FIB-SEM を用いて、 $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ の XY 平面、 $10\ \text{nm} \times 2000$ ($10\ \mu\text{m}$) の Z 方向の形態情報を取得して、UFB 構造の 3D 画像構築を行う。

4 . 研究成果

(1) 分裂機チェックポイント分子による放射線誘導性 UFB 構造の形成

まず最初に、ヒト培養細胞株 (結腸癌細胞株 HCT116 細胞、網膜色素上皮細胞株 hTERT-RPE1 細胞株) 放射線照射後 30 分以内に生じる分裂期染色体の微細構造を光学顕微鏡レベルで観察する目的で、各種マーカー抗体を用いた免疫染色を行った。その結果、姉妹染色分体のセントロメア間に PLK1/PICH/BLM 陽性の強固な UFB 構造が発達することを見出した。また、セントロメアに局在し、紡錘体形成 (分裂期) チェックポイントの主要分子である *BubR1* 遺伝子を CRISPR/Cas9 システムを用いて破壊した HCT116 細胞や PCS/MVA 症候群患者細胞を放射線照射後 25 分で抗 PICT,ACA (セントロメアマーカー) 抗体で免疫染色を行ったところ、PICH 陽性 UFB 構造が優位に低下することが明らかになった。また、これらの細胞では、放射線照射後の微小核形成や環状・二動原体染色体などの不安定型染色体形成頻度がコントロール細胞に比べて優位に増加していた。これらの知見から、*BubR1* は、染色体数だけでなく、UFB 構造形成を介して染色体構造の安定化を担うことが示唆された。

(2) UFB 構造蛍光タンパク質標識細胞の作製

次に、UFB 構造を蛍光標識するために、*PICH* 遺伝子座への *GFP* 遺伝子のゲノム編集技術を紹介したノックインを試みた。*PICH* 遺伝子の終始コドン付近に存在する SpCas9 の認識配列のうち、DNA 二重鎖切断活性が最も高い標的配列を heterodeuplex mobility assay (HMA) を用いて決定した。その後、*GFP* 遺伝子を挿入するためのターゲティングベクターを作製して、SpCas9 およびガイド RNA を発現する px330 ベクターとともに、HCT116 細胞、hTERT-RPE1 細胞に共導入して、薬剤選択を行い、EGFP 発光シグナルを指標にして PICH-EGFP 発現細胞の探索を行った。しかし、PICH-EGFP 遺伝子ノックイン細胞の樹立には至らなかった。また、*BLM* 遺伝子座への *EGFP* 遺伝子のノックインも同様に試みたが成功しなかった。そこで、CMV プロモーターで駆動する *EGFP-PICH* 遺伝子発現ベクターを作製して、HCT116 細胞および hTERT-RPE1 細胞に導入して、EGFP-PICH の一過性及び安定的な発現を確認した。間期においては、EGFP-PICH は核に局在した。一方、分裂期に入ると、先行文献 (引用文献 : Ke et al., EMBO J 2011) や内在性 PICH タンパク質とは異なり、染色体上に有意な EGFP-PICH シグナルが検出されなかった。

(3) FIB-SEM による微細構造観察フローの確立

細胞内構造体の微細構造観察フローを確立するために、一次繊毛 (細胞外情報のセンサーとして機能する細胞小器官)、中心体とペルオキシソームをそれぞれ MCHR1-EGFP, DsRed2-PACT, ECFP-SKL で蛍光標識した hTERT-RPE1 細胞をグリッド付きガラスボトムディッシュに準備した。化学固定後に、一次繊毛とペルオキシソームがコンタクトしている視野を共焦点レーザー顕微鏡下で特定したのちに、染色、樹脂包埋を行った。樹脂ブロックに転写されたグリッド情報を手がかりにして、同じ視野の樹脂ブロック表面を集束イオンビームで $10\ \text{nm}$ 程度切削して、ブロック表面の SEM 画像を取得した。本操作を 200~2000 回繰り返して得られた画像を、3次元構築して解析したところ、ペルオキシソームが一次繊毛の基部 (繊毛ポケット構造) に接近して、動的なオルガネラ間コンタクト構造を形成することを先駆けて見出した (引用文献 : Miyamoto et al., EMBO J 2020)。本構造は、コレステロールを一次繊毛に積極的に輸送する機能を持っており、ペ

ルオキシソーム形成不全症で多発性嚢胞腎などの繊毛病が発症する機序を解明する上で極めて重要な構造体であることが示された。

これらのことから、本研究成果として、BubR1 が放射線誘導性 UFB 構造を形成する活性をもつことが示唆された。また、ヒト培養細胞における微細構造の FIB-SEM 解析フローを確立できた。今後、安定的に UFB 構造を蛍光標識することができれば、放射線誘導性 UFB 構造の微細形態の解明に繋がることが期待された。

<引用文献>

- Royou A, Gagou ME, Karess R, Sullivan W. BubR1- and Polo-coated DNA tethers facilitate poleward segregation of acentric chromatids. *Cell*, 140(2):235-45, 2010
- Nakade S, Mochida K, Kunii A, Nakamae K, Aida T, Tanaka K, Sakamoto N, Sakuma T, Yamamoto T. Biased genome editing using the local accumulation of DSB repair molecules system. *Nat Commun*, 9(1):3270, 2018
- Ke Y, Huh JW, Warrington R, Li B, Wu N, Leng M, Zhang J, Ball H, Li B, Yu H. *EMBO J*, 30(16):3309-3321, 2011
- Miyamoto T, Hosoba K, Itabashi T, Iwane AH, Akustsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, Matsuura S. *EMBO J*, 39(12):e103499, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kimura Sotai, Morita Tomoka, Hosoba Kosuke, Itoh Hiroshi, Yamamoto Takashi, Miyamoto Tatsuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Cholesterol in the ciliary membrane as a therapeutic target against cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 1160415
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmolb.2023.1160415	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 Hosoba Kosuke, Morita Tomoka, Zhang Ying, Kishi Hiroko, Yamamoto Takashi, Miyamoto Tatsuo	4. 巻 175
2. 論文標題 High-efficient CRISPR/Cas9-mediated gene targeting to establish cell models of ciliopathies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 85 ~ 95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/bs.mcb.2022.07.020	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 Kitagawa Takao, Kobayashi Daiki, Baron Byron, Okita Hajime, Miyamoto Tatsuo, Takai Rie, Paudel Durga, Ohta Tohru, Asaoka Yoichi, Tokunaga Masayuki, Nakagawa Koji, Furutani-Seiki Makoto, Araki Norie, Kuramitsu Yasuhiro, Kobayashi Masanobu	4. 巻 17
2. 論文標題 AT-hook DNA-binding motif-containing protein one knockdown downregulates EWS-FLI1 transcriptional activity in Ewing's sarcoma cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0269077
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0269077	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 Morita Tomoka, Hosoba Kosuke, Miyamoto Tatsuo	4. 巻 3-4
2. 論文標題 Elucidation of the etiological mechanisms underlying rare hereditary cilia/centrosome disorders using genome editing technology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gene and Genome Editing	6. 最初と最後の頁 100016 ~ 100016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ggedit.2022.100016	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 Zhang Ying, Lu Qian, Li Nan, Xu Ming, Miyamoto Tatsuo, Liu Jing	4. 巻 8
2. 論文標題 Sulforaphane suppresses metastasis of triple-negative breast cancer cells by targeting the RAF/MEK/ERK pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41523-022-00402-4	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 Akutsu Silvia Natsuko, Miyamoto Tatsuo, Oba Daiju, Tomioka Keita, Ochiai Hiroshi, Ohashi Hirofumi, Matsuura Shinya	4. 巻 17
2. 論文標題 iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0264965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0264965	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 Tomioka Keita, Miyamoto Tatsuo, Akutsu Silvia Natsuko, Yanagihara Hiromi, Fujita Kazumasa, Royba Ekaterina, Tsuchi Hiroshi, Yamamoto Takashi, Koh Iemasa, Hirata Eiji, Kudo Yoshiki, Kobayashi Masao, Okada Satoshi, Matsuura Shinya	4. 巻 11
2. 論文標題 NBS1 1171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98673-7	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 Miyamoto Tatsuo, Hosoba Kosuke, Akutsu Silvia Natsuko, Matsuura Shinya	4. 巻 2374
2. 論文標題 Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying the Sonic Hedgehog Signal Transduction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1701-4_5	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 Fujita Harumi, Sasaki Takashi, Miyamoto Tatsuo, Akutsu Silvia Natsuko, Sato Showbu, Mori Takehiko, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro, Suzuki Hisato, Kosaki Kenjiro, Matsuura Shinya, Matsubara Yoichi, Amagai Masayuki, Kubo Akiharu	4. 巻 19
2. 論文標題 Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.13251	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17件(うち招待講演 5件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kishi Hiroko, Keisuke Shigenobu, Tatsuo Miyamoto
2. 発表標題 The role of vimentin cleavage in the signal transduction of abnormal vascular smooth muscle contraction
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本達雄
2. 発表標題 繊毛病の分子細胞生物学
3. 学会等名 メディバイオ事業研究会 第27回講演会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森田知佳, 木村相泰, 岸博子, 細羽康介, 伊藤浩史, 山本卓, 宮本達雄
2. 発表標題 機械受容性カルシウムイオンチャネル・Polycystin-2のコレステロール結合サイトの変異解析
3. 学会等名 日本分子生物学会年会第45回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本達雄
2. 発表標題 コレステロール「欠乏」症としての織毛病
3. 学会等名 AMED CREST/PRIME 脂質領域公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本達雄
2. 発表標題 ゲノム編集技術を用いた 希少性遺伝病の病態解明
3. 学会等名 令和4年度 山口産婦人科学会・山口県婦人科医会 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本達雄
2. 発表標題 ペルオキシソームを介した織毛へのコレステロール供給とその破綻
3. 学会等名 第63回日本生化学会 中国・四国支部例会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ying Zhang, Qian Lu, Nan Li, Ming Xu, Tatsuo Miyamoto, Jing Liu
2. 発表標題 Sulforaphane suppresses metastasis of triple-negative breast cancer cells by targeting the RAF/MEK/ERK pathway to inhibit actin stress fiber formation
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本達雄, 細羽康介, 山本卓, 斎藤祐見子, 板橋岳志, 岩根敦子
2. 発表標題 Peroxisome-mediated cholesterol trafficking into primary cilia
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本達雄
2. 発表標題 ペルオキシソーム欠損による繊毛シグナル伝達障害の分子機構
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本達雄, 細羽康介, 板橋岳志, 岩根敦子, 阿久津シルビア夏子, 落合博, 斎藤裕見子, 山本卓, 松浦伸也
2. 発表標題 ペルオキシソームを介した繊毛へのコレステロール輸送機構
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本達雄
2. 発表標題 ゲノム編集技術の医学への応用
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会 公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本達雄、細羽康介、板橋岳志、岩根敦子、阿久津シルビア夏子、落合博、斎藤裕見子、山本卓、松浦伸也
2. 発表標題 繊毛病としてのペルオキシソーム形成不全症・Zellweger症候群
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田 春美、佐々木 貴史、宮本 達雄、阿久津シルビア夏子、佐藤 尚武、森 毅彦、中林 一彦、秦 健一郎、鈴木 寿人、小崎 健次郎、松浦 伸也、松原 洋一、天谷 雅行、久保 亮治
2. 発表標題 染色体分配異常を伴う新規早老症患者におけるCDC20遺伝子変異の同定と分子病態の解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本達雄、富岡啓太、藤田和将、阿久津シルビア夏子、工藤美樹、小林正夫、岡田賢、田内広、松浦伸也
2. 発表標題 機能ゲノミックスを用いた放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の探索
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 小林勇喜、西村宣哉、徳永優希、宮本達雄、斎藤祐見子
2. 発表標題 一次繊毛解析に適した数種のGタンパク質共役型受容体の選択と機能解析
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuo Miyamoto, Kosuke Hosoba, Takeshi Itabashi, Atsuko H. Iwane, Silvia Natsuko Akutsu, Hiroshi Ochiai, Yumiko Saito, Takashi Yamamoto, Shinya Matsuura
2. 発表標題 Peroxisomes ensure to supply cholesterol into the ciliary membrane : a lesson from a peroxisome-biogenesis disorder Zellweger syndrome
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura
2. 発表標題 iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes
3. 学会等名 The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本卓, 宮本達雄, 一戸辰夫, 本庶仁子, 大森司, 加藤和人	4. 発行年 2022年
2. 出版社 裳華房	5. 総ページ数 200
3. 書名 ゲノム編集と医学・医療への応用	

〔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	阿久津 シルビア夏子 (Akutsu Silvia Natsuko) (Akutsu Silvia Natsuko) (10822299)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教 (15401)	

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	岩根 敦子 (Iwane Atsuko) (30252638)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	山本 卓 (Yamamoto Takashi) (90244102)	広島大学・統合生命科学研究科（理）・教授 (15401)	
研究分担者	松浦 伸也 (Matsuura Shinya) (90274133)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授 (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