

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23510063

研究課題名(和文)近紫外光(UVA)によるDNA傷害とそのシグナル伝達経路の解明

研究課題名(英文)DNA damage induced by near ultraviolet (UVA) and signal transduction

研究代表者

根岸 友恵 (NEGISHI, Tomoe)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：80116491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は近紫外光(UVA)の生物影響を明らかにすることを目的に行った。LEDを利用した高エネルギーの365 nm光(365 nm-LED)を用いて、どのようなDNA傷害が誘導されるか、それはどのような機構で認識されアポトーシスや変異などの細胞毒性につながるのかを調べるために、モデル生物としてショウジョウバエを用いて、365 nm-LED光の毒性や変異原性を、310 nm-UVB光と比較した。その結果、UVAによって、UVBとは異なる、尿酸で防御されるような酸化傷害が関与するDNA二本鎖切断が誘導され、DNA傷害認識因子ATRによって認識されている可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the involvement of UVA in mutations and DNA damage in somatic cells using *Drosophila melanogaster* larvae. 365-nm-LED (a high-dose-rate UVA source) was mutagenic in *mei-41* than in *mei-9*. The *mei-41* gene was shown to be an orthologue of the human ATR gene, which is involved in the repair of DSBs through phosphorylation of histone H2Ax. LED-UVA was mutagenic in the *urate-null* strain at doses that were non-mutagenic in the *urate-positive* strain. We also observed that reactive oxygen species were produced in larvae by LED-UVA irradiation. At higher doses of LED-UVA, levels of phosphorylated H2AvD (-H2AvD) increased significantly in the *urate-null* strain but not in wild-type. It was reported that ATR functions on DSB repair in *D. melanogaster*. Taken together, we propose a possible pathway for UVA-induced mutation, whereby DNA double-strand breaks resulting from oxidative stress might be responsible for UVA-induced mutation in somatic cells of *D. melanogaster* larvae.

研究分野：生物化学

キーワード：近紫外光 紫外線 DNA傷害 活性酸素種 ヒストンリン酸化 ショウジョウバエ DNA傷害修復

## 1. 研究開始当初の背景

DNA 傷害の認識に関わるタンパク質やその反応が明らかにされてきているが、その中で ATM (Ataxia telangiectasia mutated) や ATR (ATM and Rad3-related) は DNA 傷害を持つ細胞の複製を止め、修復や細胞死へのシグナル伝達で重要な位置を占めるリン酸化酵素である。紫外線の傷害に対してもこれらは傷害細胞の行く末を決める重要な働きをしている。Zhang らはヒト培養細胞を使った実験において、UVA 傷害は活性酸素種を介して ATM からのシグナル伝達が、UVC (254 nm) は ATR からのシグナル伝達がアポトーシスを誘導することを報告している (J Biol Chem, 277, 3124-, 2002)。また Ünsal-Kaçmaz らは ATR が UVC 照射で誘導される (6-4)photo-product に結合することを示している (PNAS, 14, 6673-, 2002)。一方、Girard らは UVA により誘導される DNA 合成の抑制は、活性酸素種がタンパク質に酸化的傷害をもたらし、DNA に起きた酸化傷害の修復の進行を遅らせていることが要因であると提唱している (DNA repair, 7, 1500-, 2008)。東北大学の池畑らはマウス皮膚に 364 nm-レーザー光を照射した場合、DNA 傷害として 8-oxodeoxy-guanosine (8-oxodG) と cyclobutane pyrimidine dimer (CPD) が検出されるが、突然変異は CPD に由来するものであると報告している (J Invest Dermatol, 128, 2289-, 2008)。我々も同じレーザー光照射をショウジョウバエに行い、酸化傷害感受性株と野生株は同程度の感受性と 8-oxodG 生成量を示すことを明らかにしている (Negishi et al., Photochem Photobiol, 83, 658, 2007)。このように知見が集積して来ているものの、UVA による細胞傷害は未解明な部分が多く残されている。

我々はショウジョウバエ ATR 欠損株を用いた以前の研究において、長波長紫外線領域において感受性が高くなることを示唆する結果を得ている。

最近、強力な 365 nm-LED 光が開発され、それを用いて実験を行ったところ、除去修復欠損株では感受性に変化は無いが、ATR 欠損株では線量依存的に致死感受性が上昇することを見いだした。この時、8-oxodG の含量に顕著な変化は見られなかった。これらのことは 365 nm-LED 光により DNA 傷害が起こっていること、それは DNA 塩基の酸化傷害ではないであろうこと、ATR を介したシグナル伝達が起こっていることを示している。UVA によって誘導される傷害への対応が ATR を

介していることは培養細胞での報告とは違う結果である。

## 2. 研究の目的

太陽光紫外線は地球に届いている放射線の中で生物に対する影響が大きいものである。地表に届いている紫外線の 9 割を占める長波紫外線 (UVA) の作用について、我々も含めていくつかの報告があるが、発がん性があると言われながら、そのエネルギーが弱いこともあって細胞傷害性、とくに DNA 傷害性について、統一的な見解が得られていない。最近、この領域の紫外線は皮膚病の治療に用いられることが多く、医療分野での UVA 使用の安全性を高めるためにも、可及的速やかにその傷害性を明らかにする必要がある。本研究では、LED を利用した高エネルギーの 365 nm 光 (365 nm-LED: LED-UVA) を用いて UVA の生物影響を調べ、どのような DNA 傷害性があるか、それはどのような機構で認識されるのか、アポトーシスや変異などの細胞毒性につながるのか、モデル生物としてショウジョウバエを用いて明らかにすることを目的とした。まず、LED-UVA 照射の傷害が除去修復される傷害か、DNA 傷害の認識に関与する分子である ATR 欠損で感受性が高くなる傷害かを調べた。次に、ショウジョウバエの ATR は DNA 二本鎖切断の修復に関わることが LaRocque らにより報告されている (Genetics, 175, 1023-, 2007) ので、UVA により二本鎖切断が起っているかどうか調べた。また、これらの DNA 傷害が光増感物質を励起することによって発生する活性酸素種によるものかどうか検討した。

## 3. 研究の方法

### 3-1 使用したショウジョウバエ

Oregon-R (野生株)

*y v ma-1 (ma-1 株と省略)* 尿酸欠損株：酸化傷害感受性

*y v ma-1; mwh (ma-1; mwh 株と省略)* 尿酸欠損株：体細胞突然変異の検出に用いる。

*sc z<sup>1w+(TE)</sup>mei-9<sup>a</sup>/C(1)DX, y f (mei-9 と省略)* ヌクレオチド除去修復欠損株：Mei-9 タンパク質は XPF ホモログとして同定されている。修復欠損は雄のみである。

*sc z<sup>1w+(TE)</sup>mei-41<sup>D5</sup>/C(1)DX, y f (mei-41 と省略)* 複製後修復欠損株：Mei-41 タンパク質は ATR オルソログとして同定され

ている。修復欠損は雄のみである。

Muller-5

X 染色体の標識遺伝子 (*Bar*: 棒眼) を保有

*mwh j v*; *spa<sup>pol</sup>*

突然変異検出用の多翅毛 (*mwh*) のマーカーを第 3 染色体に保有

### 3-2 紫外線の照射方法

0.25 M sucrose 溶液を 1.5 mL 入れたプラスチックシャーレ (PD-47 50 × 11 mm; ADVANTEC) に、ショウジョウバエ 3 齢幼虫を入れ、LED-UVA 照射、310 nm の単色光照射、X 線照射を行った。プラスチックシャーレのふたは 290 nm 以上の光を透過することを確認している。

UVA 照射には 365 nm の LED 光を光源として用いた (ZUV-C30H、オムロン)。シャーレのカバーを通して平均  $125 \pm 3 \text{ W/m}^2$  の UVA を照射した。

UVB 照射には自然科学研究機構基礎生物学研究所 (岡崎市) の大型スペクトログラフ (光源: 300 kW キセノンランプ) を用いて分光された 310 nm の単色光を用いた。バンドパスフィルター (UV 330 nm, HOYA) を通して照射した。

### 3-3 ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異の検出 (翅毛スポットテスト)

#### 3-3-1 尿酸欠損株を用いた変異原性試験

UVA 照射が誘導する突然変異に酸化傷害が関わっているかどうかを推定するために、*ma-l*; *mwh* 株を用いた翅毛スポットテストを行った。雌の *y v ma-l*; *mwh* と雄の Oregon-R、あるいは *y v ma-l* の間の交配から得られた 3 齢幼虫を用いて翅毛スポットテストを行った。性差を回避するために、スポットは尿酸陰性 (*ma-l / ma-l* のホモ接合体) と尿酸陽性 (*ma-l / +*ヘテロ接合体) の雌の翅のスポットをカウントして変異頻度を比較した。

#### 3-3-2 DNA 傷害修復欠損株を用いた変異原性試験

変異検出用遺伝子と DNA 修復欠損を持つ幼虫を調製するために 2 回の交配を行った。第 1 染色体上に修復欠損を持つ *mei* 株の雄と、修復欠損を持たず棒眼の遺伝子 (*Bar*) を持つ Muller-5 の雌を交配させた。生じる F1 世代の雌は第 1 染色体上に修復欠損の遺伝子と棒眼の遺伝子をそれぞれヘテロに持つ。この雌と第 3 染色体上に *mwh* をホモにもつ *mwh j v*;

*spa<sup>pol</sup>* の雄を交配させた。この交配によって得られた F2 の三齢幼虫を、照射に用いた。羽化した F2 世代の成虫のうち、雄の丸眼が修復欠損、棒眼は修復能力がある。丸眼の雄の翅のスポットをカウントして修復欠損による突然変異頻度を得た。

### 3-3-3 有意差検定

検体がスポットを誘発するか否かの検定は翅 1 枚あたりのスポット数 (Spots / wing) について行った。対照群と処理群で検出されたスポット数の合計が 100 以下の場合には Kastenbaum and Bowman の表を用い、100 より多い場合には 2-検定法 (Yates の補正式、片側検定) を用いた。

### 3-4 ヒストンリン酸化の検出

DNA 二本鎖切断の検出方法として用いられているヒストン H2AX のリン酸化を調べた。ショウジョウバエはヒト H2AX のホモログとして H2AvD を持っており、H2AX と同じ作用を示すと報告されている。ショウジョウバエ  $\gamma$ -H2AvD 抗体を用いてウエスタンブロットティングにより検出した。

照射後凍結保存した幼虫から粗核画分を調製した後、塩酸抽出、アセトン沈殿によりヒストン画分を得た。15% SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離後、PVDF 膜に移し、一次抗体にショウジョウバエ  $\gamma$ -H2AvD ポリクローナル抗体 (IgG)、二次抗体にペルオキシダーゼ結合抗ウサギ IgG 抗体を用いてウエスタンブロットティングを行った。発光により検出した  $\gamma$ -H2AvD と染色したタンパク質のバンドの濃さから NIH イメージJソフトを用いて定量化した。

### 3-5 生体内活性酸素種の検出

細胞浸透性蛍光試薬 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) は、細胞内に取り込まれ、活性酸素存在下、強い緑色蛍光を発生する 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein (DCF) に変化する。そこで、UVA 照射により幼虫体内に活性酸素種が生成するかどうか、DCFH-DA (0.01 M) を 1.5 時間摂取させた後、ショウジョウバエリンガー液 (0.75% NaCl, 0.035% KCl) 中で UVA を照射して、緑色蛍光を実体蛍光顕微鏡 (SZ61, LG-PS2, OLYMPUS) で観察した。

## 4 . 研究成果

#### 4-1 LED-UVA の体細胞突然変異原性

##### 4-1-1 尿酸欠損株における変異原性

LED-UVA の変異原性に酸化傷害が関与しているかどうか調べるために、尿酸欠損株を用いて翅毛スポットテストを行い、野生型と比較した。結果は Table 1 に示した。野生型雌 (*ma-l* +/-) では最高用量 (1000 kJ/m<sup>2</sup>) の UVA 照射においても変異が観察されなかった一方、*ma-l* 型雌 (*ma-l* -/- (*ma-l/ma-l* ホモ接合体)) では、有意な突然変異が 600 kJ/m<sup>2</sup> 以上の UVA 線量で検出された。この結果から 365 nm の LED 光の照射は、尿酸で防御されるような酸化傷害を介して変異を誘導していることが示唆された。この時、*ma-l* 型雌では尿酸はトレース量であり、前駆体であるキサンチン、ヒポキサンチンの量が野生型に比べて増加していることを確認している。

Table 1 Mutagenic activity of UVA in urate-positive and urate-null *Drosophila*

Dose (kJ/m <sup>2</sup> )	No. of wings	Small spots (Spots/ wing)	Large spots (Spots/ wing)	Total spots (Spots/ wing)	Survival <sup>a</sup>
<b>Urate (+) (<i>ma-l</i> +/-)</b>					
0	76	6 (0.08)	1 (0.01)	7 (0.09)	1.00
609	74	10 (0.13)	2 (0.03)	12 (0.16)	0.95
789	80	10 (0.13)	3 (0.04)	13 (0.16)	1.05
1003	60	7 (0.11)	0 (0.00)	7 (0.11)	0.71
<b>Urate (-) (<i>ma-l</i> -/-)</b>					
0	104	20 (0.19)	5 (0.10)	25 (0.24) ††	1.00
609	112	72 (0.64) **	19 (0.19) **	91 (0.81) **	0.82
789	102	71 (0.70) **	19 (0.17) **	90 (0.88) **	0.90
1003	96	51 (0.53) **	10 (0.05)	61 (0.63) **	0.69

g: Survival is presented as a ratio of number of flies from irradiated larvae to number of flies from non-irradiated larvae.  
 \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, significant differences relative to non-irradiated control by the chi-squared test. ††: P < 0.01, significant differences relative to urate (+) non-irradiated control by the chi-squared test. UVA Fluence: 130-140 W/m<sup>2</sup>

##### 4-1-2 DNA 傷害修復欠損株における変異原性

除去修復欠損株 *mei-9* と複製後修復欠損株 *mei-41* を用いて、UVA の変異原性を調べた。Table 2 にその結果を示した。いずれの株においても線量依存的な変異上昇が見られたが、*mei-41* 株の方が高い変異原性を示した。*Mei-41* タンパク質は ATR オルソログであり、DNA 二本鎖切断の修復の最初の過程に関与

Table 2 Mutagenic activity of UVA in *mei-9* and *mei-41* strain

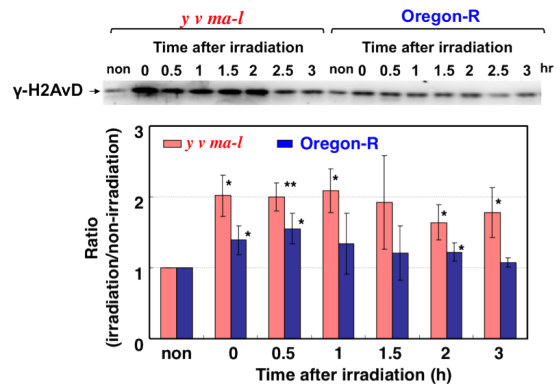
Dose (kJ/m <sup>2</sup> )	No. of wings	Small spots (Spots/ wing)	Large spots (Spots/ wing)	Total spots (Spots/ wing)
<b><i>mei-9</i> (excision repair deficient)</b>				
0	50	431 (8.62)	11 (0.22)	442 (8.84)
609	50	462 (9.24)	11 (0.22)	473 (9.46)
813	50	483 (9.66) *	13 (0.44)	496 (9.92) *
1016	50	502 (10.04) **	22 (0.44) *	524 (10.48) **
<b><i>mei-41</i> (postreplication repair deficient, ATR homologue)</b>				
0	56	736 (13.14)	11 (0.2)	747 (13.34)
614	50	725 (14.5) *	13 (0.26)	738 (14.76) *
819	50	746 (14.92) **	10 (0.2)	756 (15.12) **
1023	56	908 (16.21) **	18 (0.32)	926 (16.53) **

\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, significant differences relative to non-irradiated control by the chi-squared test.

すると考えられている。この結果から UVA の変異誘発には DNA 二本鎖切断が関与している可能性が示唆された。

#### 4-2 ヒストンリン酸化の検出

UVA 照射による DNA 傷害として鎖切断の有無を検討するために二本鎖切断の指標とされているヒストン H2AvD のリン酸化を調べた。尿酸欠損株および野生株に対して 1000 kJ/m<sup>2</sup> の LED-UVA を照射し、照射直後のリン酸化 H2AvD ( $\gamma$ -H2AvD) の発現量、およびその後の時間経過に伴う発現量の変化を調べた。得られた、3 回の実験結果をまとめたのが図 1 である。



\*P < 0.05, \*\*P < 0.01; the significance relative to data obtained from non-irradiated samples was evaluated using the Student's t-test.

図 1 UVA 照射によるヒストンリン酸化

その結果  $\gamma$ -H2AvD は野生株、*ma-l* 株いずれにおいても UVA 照射直後から検出されたが、野生株に比べて *ma-l* 株では高いレベルを示した。したがって、*ma-l* 株では、 $\gamma$ -H2AvD が野生株に比べて大きく増加すること、すなわち DNA 二本鎖切断がより多く起きていることが推測された。

尿酸欠損株における  $\gamma$ -H2AvD の発現量に線量依存性があるか調べたところ、図 2 に示すように、ある線量 (800 kJ/m<sup>2</sup>) 以上から発現が検出された。したがって DNA 二本鎖切断の誘導には傷害がある一定量以上になることが必要であると考えられる。

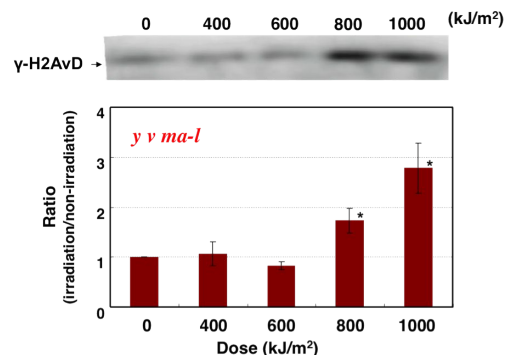


図 2 尿酸欠損株におけるヒストンリン酸化の UVA 線量依存性

ヒストン H2AvD のリン酸化は ATR の存在が必要されている。ATR 欠損変異株である、*mei-41* 株では DNA 二本鎖切断が起きてもリン酸化が検出されないと予測された。そこで、*mei-41* 株と、対照として除去修復欠損株 *mei-9* に UVA 1000 kJ/m<sup>2</sup> 照射して  $\gamma$ -H2AvD の変化を調べた。図 3 に示すように、*mei-9* 株では UVA 照射により顕著なヒストンリン酸化が検出されたが、*mei-41* 株ではリン酸化ヒストンの増加は観察されなかった。したがって UVA 照射によって観察された  $\gamma$ -H2AvD の発現には ATR が関与していると考えられる。

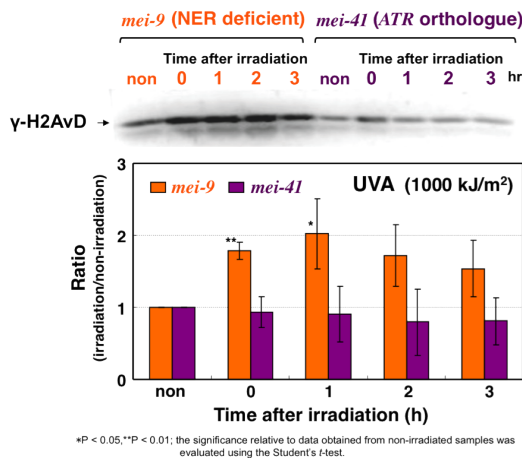


図 3 DNA 傷害修復欠損株におけるヒストンリン酸化

主な傷害がピリミジン二量体と考えられている UVB 照射によるヒストンリン酸化の変化を調べたところ、UVA と異なり、照射直後よりも 1、2 時間経過したときの方が  $\gamma$ -H2AvD の発現量が増加した。このことは、UVA は UVB とは異なる過程で DNA 二本鎖切断が誘導されていることが示唆された。

#### 4-3 UVA 照射により発生する生体内活性酸素種の検出

UVA が誘導する細胞毒性及び遺伝毒性には、光増感反応によって生じる活性酸素種が深く関与していると考えられる。そこで、細胞内活性酸素検出試薬である 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) を用いて、UVA 照射後に細胞内活性酸素種量がどのように変化するか検討したところ、いずれの株においても照射時間に依存して活性酸素の増加が示されたが、野生株と比べて、*ma-1* 株における活性酸素種の産出が定性的に高いことが認められた。

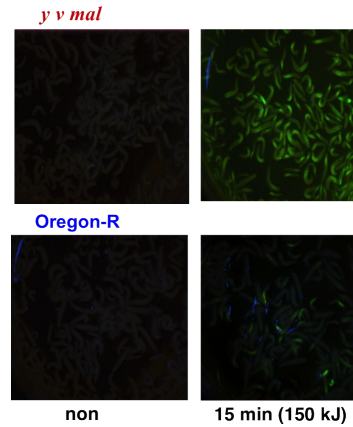


図 5 UVA 照射によって幼虫体内で発生した活性酸素種由来の蛍光 (150 kJ/m<sup>2</sup> で 15 分照射, non は非照射群)

#### 5 まとめと考察

本研究でモデル生物として用いたショウジョウバエの幼虫は体が半透明であり、体内まで光が透過すると考えられるので、紫外線のような光の変異原性を検出するのに有用である。本研究では、LED-UVA を用いて突然変異の要因となる DNA 傷害を明らかにすることを試みた。

野生株では検出されなかった体細胞突然変異が尿酸欠損株で観察されたことから、LED-UVA によって尿酸で防御されるような酸化傷害が変異の要因と考えられた。実際に UVA 照射により幼虫体内で活性酸素が発生することが認められた。また ATR 欠損株の方が除去修復欠損株より LED-UVA 照射に対して感受性が高かったことから、ATR 経路により修復される DNA 傷害が変異の要因となる可能性が示された。そこで DNA 二本鎖切断 (DSB) の生成について調べた。DSB の指標とされているヒストンのリン酸化を、ショウジョウバエ特異抗体を用いたウエスタンブロットングで検出したところ、尿酸欠損株において強いリン酸化が観察された。したがって LED-UVA の照射は体内で活性酸素種を発生させ、DSB を介して変異を誘発していると考えられた。一方対照実験として行った UVB 照射では、同じくヒストンリン酸化が見られたが、照射を中止した後、時間経過に伴ってリン酸化が誘導されてくることから、UVB では照射による傷害の修復過程で鎖切断が起こるが、UVA では、酸化傷害により誘発される DNA 一本鎖切断が蓄積して、DSB を形成するため、照射直後に  $\gamma$ -H2AvD 発現量が最大となると考えられる。誘導された DSB により染色体組換えなどの体細胞突然変異

が誘起されると考える。

本研究の結果、UVA による体細胞突然変異の要因となる傷害は ATR によって認識され、DSB が誘導される経路が示唆されたが、ATR から DSB までの経路にどのようなシグナル伝達が関わっているかを明らかにすることが今後の課題である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. Histone modifications induced by chemicals and photogenotoxicity (2014) Ibuki, Y., *Genes and Environment*, 36, 111-117.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jemsg/36/3/36\\_2014.008/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jemsg/36/3/36_2014.008/_pdf)
2. Somatic cell mutations caused by 365-nm LED-UVA due to DNA double-strand breaks through oxidative damage (2014) Fang, X., Ide, N., Higashi, S., Kamei, Y., Toyooka, T., Ibuki, Y., Kawai, K., Kasai, H., Okamoto, K., Arimoto-Kobayashi, S., Negishi, T., *Photochem. Photobiol. Sci.*, 13, 1338-1346.  
DOI: 10.1039/c4pp00148f
3. Nonylphenol polyethoxylated degraded by three different wavelengths of UV and their genotoxic change-detected by generation of  $\gamma$ -H2AX (2013) Kubota, T., Toyooka, T., Ibuki, Y., *Photochem. Photobiol.*, 89, 461-467.  
DOI: 10.1111/php.12002
4. Distinct pathways for repairing mutagenic lesions induced by methylating and ethylating agents (2013) Taira, K., Kaneto, S., Nakano, K., Watanabe, S., Takahashi, E., Arimoto S., Okamoto, K., Schaaper, R.M., Negishi, K., Negishi, T., *Mutagenesis*, 28, 341-350.  
DOI:10.1093/mutage/get010. Epub 2013 Feb 27
5. Phosphorylation of histone H2AX is a powerful tool for detecting chemical photogenotoxicity (2011) Ibuki, Y., Toyooka, T., *J. Invest. Dermatol.*, 131, 1313-1321.  
DOI:10.1038/jid.2011.28

[学会発表](計9件)

1. 「長波長紫外線の突然変異誘発機構」, 日本薬学会第135年会(神戸、H27. 3.26-28)  
根岸 友恵、樊 星、鈴木 利典、亀井 保博、伊吹 裕子
2. 「長波長紫外線(365 nm-UVA)の変異誘発傷害とその修復機構」第43回日本環境変異原学会(東京、H26.12.4-5)  
樊 星、有元 佐賀恵、豊岡 達士、伊吹 裕子、趙 曉旭、鈴木 利典、根岸 友恵
3. 「長波長紫外線(365 nm-UVA)の変異誘

発傷害とその修復機構」, 第36回日本光医学光生物会(大阪、H26.7.25-26)

樊 星、有元 佐賀恵、豊岡 達士、伊吹 裕子、亀井 保博、根岸 友恵

4. 「長波長紫外線によるDNA傷害と体細胞突然変異」, 日本薬学会第134年会(熊本、H26.3.28-30)

樊 星、有元 佐賀恵、岡本 敬の介、豊岡 達士、伊吹 裕子、根岸 友恵

5. Somatic mutation induced by LED-UVA irradiation, 6th Asia and Oceania Conference on Photobiology (2013, 11. 10-13, Sydney, Australia), Tomoe Negishi, Fang Xing, Norihiro Ide, Sho-ichi Higashi, Yasuhiro Kamei, Tatsushi Toyooka, Yuko Ibuki

6. 「LED-UVAの遺伝毒性」, 第41回日本環境変異原学会(静岡、H24. 11.29-30)

根岸 友恵、樊 星、井出 直宏、東 正一、豊岡 達士、伊吹 裕子

7. 「LED-UVAの遺伝毒性」, 第34回日本光医学光生物会(神戸、H24.7.27-28)

根岸 友恵、樊 星、井出 直宏、東 正一、豊岡 達士、伊吹 裕子

8. Phototoxicity of titanium dioxide nanoparticles on *Drosophila melanogaster*, 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens (2012, 11. 23-26, Hangzhou, China), Xing Fang, Keinosuke Okamoto, Sakae Arimoto, Tomoe Negishi

9. 「尿酸欠損が体細胞突然変異に及ぼす影響」, 第40回日本環境変異原学会(東京、H23.11.21-22)

内山 友世、岡本 敬の介、有元 佐賀恵、根岸 友恵

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

根岸 友恵 (NEGISHI Tomoe)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号: 80116491

### (2)研究分担者

伊吹 裕子 (IBUKI Yuko)

静岡県立大学食品栄養科学部・教授

研究者番号: 30236781

### (3)研究協力者

樊 星 (FANG Xing)

豊岡 達士 (TOYOOKA Tatsushi)