

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25281019

研究課題名(和文) ゲノム編集技術を用い、ゲノム不安定性に与えるクロマチン構造の役割を解明する

研究課題名(英文) Elucidation of the role of chromatin structure on genome instability using genome editing technique

研究代表者

藤原 智子(石川智子)(Fujiwara, Tomoko)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70402922

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：放射線や化学変異原により誘発される遺伝的不安定性は、発ガン等長い潜伏期を経て発症する生体影響には極めて重要な要因である。その要因は何らかの損傷メモリーと考えられているが、その実体は明らかでない。エピジェネティック変化が損傷メモリーに関与しているかを検証できる実験系の構築を目指した。損傷により誘発される遺伝的不安定性を検出する系としてCRISPRを利用し、特定のゲノム領域に二重鎖切断を誘発し、マイクロサテライト不安定性を検出する系を確立した。損傷メモリーの形成・維持に関与すると考えられる遺伝子群の変異体のうちレスキューに必要なATR、DNA-PKcsについてはレスキュー用のBACの作製を行った。

研究成果の概要(英文)：Genetic instability induced by radiation or chemical mutagens is an interesting phenomenon and plays an important role on carcinogenesis, which appear through long latency period. The factor based under these phenomena is considered to "damage memory", however its entity is not clear. Based on several reports, we hypothesized an epigenetic events such as DNA and histone modification significantly contribute to the "damage memory". In this study, to test the hypothesis we have established a system for detecting the genetic instability. For inducing double strand breaks (DSBs) we used CRISPR, by which we can introduce DSBs at any genomic sequence we want and for the target of genetic instability that on microsatellite was tested. In addition, we have constructed BAC vector containing the entire genome region of ATR or DNA-PKcs gene for the rescue of each mutant, respectively.

研究分野：分子放射線生物学

キーワード：メダカ 損傷メモリー 遺伝的不安定性 マイクロサテライト不安定性 環境ストレス エピジェネティック変化 クロマチン構造変化 ゲノム編集技術

1. 研究開始当初の背景

突然変異誘発は、放射線や化学変異原など多様な環境ストレス (DNA 損傷ストレス) に共通の最終生物影響である。通常、突然変異は、生じた DNA 損傷が複製過程を経る事により損傷部位に誘発される。一方、DNA 損傷誘発後数十世代の分裂を経ても突然変異頻度が上昇している例が報告されている。この現象は、数十世代の分裂後にも観察される事から、生じた DNA 損傷に直接起因するのではなく、何らかの「損傷メモリー」に起因する間接的影響であると考えられ、「遺伝的不安定性」と呼ばれている。遺伝的不安定性は、特定遺伝子での突然変異、染色体異常、繰り返し配列のリピート数変動など、様々なタイプの遺伝子変異として観察されており、普遍的な現象である (Kadhim et al. *Nature*, 1992, Little et al. *Radiat. Res.* 1997, Niwa, *Oncogene*, 2003)。要因となる「損傷メモリー」が何なのか興味を持たれているが、その実体は未だ明らかにされていない。

一方、様々な環境ストレスによりクロマチン構造変化が誘導され、細胞分裂を経た後も継続して表現型を示し続ける事が報告されている。熱ショックや浸透圧等の非 DNA 損傷性ストレスがクロマチン構造の変化を誘発し、そのエピジェネティックな変化が次世代まで伝わるとい興味深い報告である (Seong et al. *Cell*, 2011)。これらのストレスは DNA 損傷を誘発しないが、DNA 損傷ストレス同様 p38 MAP kinase 経路を活性化し、最終的にヘテロクロマチン構造の変化を誘導し、それが次世代に伝わっている。ヘテロクロマチン構造維持にはゲノム DNA (シトシン) とヒストンのメチル化及びヒストンのアセチル化が重要な役割を果たしており、これらの変化が根本要因となっている。他方、DNA 損傷性ストレスである DSB の修復においても、修復後の配列にヒストンのメチル化による局所的ヘテロクロマチン構造変化が誘発される事が示されている。この現象は一部の細胞 (~1%) でしか観られないが、何世代も継続する (O' Hagen et al. *PlosGenet.* 2008)。以上の報告は、様々なタイプのストレスが誘発する「ゲノム DNA 及びクロマチン構造のエピジェネティックな変化」が継世代効果「メモリー」の有力な候補である事を示唆している。

そこで本研究では、「DNA・ヒストン修飾等のエピジェネティック変化」が「損傷メモリー」に関与しているのかどうかの検証を最終目標に、それを検証できる実験系の構築を行うことを目指す。

2. 研究の目的

放射線や化学変異原により誘発される遺伝的不安定性は興味深い現象であり、発ガン等長い潜伏期を経て発症する生体影響には極めて重要な要因である。何らかの「損傷メモリー」が遺伝的不安定性誘発の要因と考えられているが、その実体は明らかでない。本

研究では (1) ゲノム編集技術を用いゲノムの特定領域に損傷を導入し、(2) 導入損傷により誘発される不安定性の検出をゲノム上に散在する標的配列で行う系を確立する。更に (3) 損傷導入領域・変異検出領域において、「損傷メモリー」の有力な候補である「ゲノム DNA やクロマチンの修飾」を解析し、「損傷メモリー」の実体を明らかにする。これに加え p53, ATM, ATR, DNA-PKcs 等の損傷応答遺伝子変異体による解析を行い、「損傷メモリー」形成・維持に関わる経路の同定を行う。本研究では、遺伝学・分子遺伝学をフルに利用できる利点を備えたメダカを実験動物として使用し、ユニークな研究の展開を目指す。

3. 研究の方法

以下の順に進める計画をたてた。(1) ゲノム編集技術 (TALEN) により DSB をメダカゲノムの特定配列に導入する系を確立し、(2) DSB により誘発される遺伝的不安定性をマイクロサテライトの変異 (Microsatellite Instability: MSI) を指標に検出する。MSI が検出された個体について、(3) DSB 導入配列領域、ならびに MSI 検出領域の DNA・ヒストン修飾の解析を行う。以上の一連の実験はまず野生型メダカで行うが、(4) 同様の解析を p53, ATM, ATR, DNA-PKcs 変異体により行い、各変異体の影響を検討する。

(1) については当初ゲノム編集技術 TALEN (Transcription Activator-like Effector Nuclease) を利用する予定であったが、より作製が容易な CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat)/Cas9 を用い任意のゲノム領域に二重鎖切断 (double strand break: DSB) を導入した。

(2) については繰り返し配列の一種であるマイクロサテライト (MS) の変動 (MSI) を指標とする。(1) で述べたように DSB 挿入位置は自由に設計できる事から、「損傷-標的」の位置関係を自由に設定した解析が可能になる。MSI は我々がメダカにおいて放射線依存的に誘発されることを観察している 9 番染色体の MS を調べた。

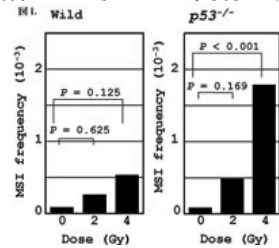
(3) については DNA・ヒストンの修飾はメチル化を解析する。また、局所的にヘテロクロマチン化しているかどうかの確認はヘテロクロマチンタンパクに対する ChIP Assay により行う。これらについても 9 番染色体のマイクロサテライト (MS) 領域を解析対象とするが、放射線で特に高頻度に変化する、あるいは低頻度には変異しない MS loci を我々は既に同定しており、これらの MS loci が存在する領域の修飾状態を解析した。

(4) 「損傷メモリー」の形成・維持には、損傷応答経路が深くかかわっていると考えられる。我々は、p53, ATM, ATR, DNA-PKcs 等の損傷応答に関わる遺伝子の変異体を作製している。上記解析を、これら変異体で行うことにより、「損傷メモリー」に関わる経路の一端を明らかにできると考え、これら変異

体の改変を行った。

4. 研究成果

まず、損傷導入によりマイクロサテライト不安定性の誘導を検出できるかどうか検討した。損傷の導入は線量により行った。成熟雄個体に 2Gy、4Gy の線量を照射し、照射後、導入変異を固定するため二週間置いたのち未処理の雌と交配して得られた F1 個体ゲノム DNA について、9 番染色体上のマイクロサテライト領域 15 か所について解析を行った。野生型 (HdrR) では線量依存的にマイクロサテライト不安定性が増加することが確認された。また、p53 変異体 (186 番目のチロシンが終止コドンに置換している) でも行った。その結果、非照射個体では野生型と同様の変異頻度を示したが線照射により野生型よりも高頻度にマイクロサテライト不安定性が誘導されていることがわかった (図 1)。



損傷応答遺伝子 p53, ATM, ATR, DNA-PKcs の変異体については既に作製しており、これまでに、p53 変異体は生存可能で妊性があり、ATM 変異体は生存可能であるが不妊不稔、ATR 変異体は正常孵化するが、孵化後一ヶ月までに死亡することを確認していた。DNA-PKcs について同様の確認を行った。その結果、DNA-PKcs 変異体は孵化後 2-3 か月目までは正常に生育するが、その後成魚になるまでにそのほとんどが死亡することが確認された。また生き残った成魚 (今回得られたのはメスのみ) は妊性を有しており得られた胚は正常に発生することが確認された。これらの結果より、ATR、DNA-PKcs については変異個体を解析するために野生型遺伝子によるレスキューを行う必要があり、ATR、DNA-PKcs レスキュー用の BAC コンストラクションを recombineering 法で行った。このとき、レスキュー後さらに任意の組織、細胞でノックアウトできるようにそれぞれの遺伝子領域を loxP ではさみ、Cre の発現により遺伝子領域が抜けた後 GFP が発現し始めるようにして確認できるよう工夫をした (図 2)。

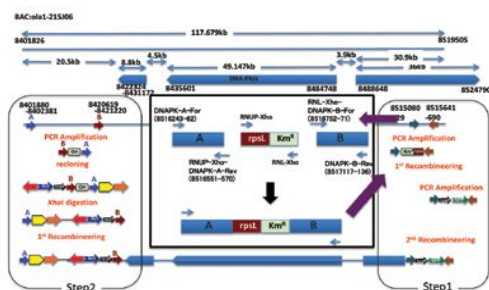


図 2 DNA-PKcs の BAC コンストラクション

損傷導入部位でのエピジェネティック変化/クロマチン構造変化を見るためにまず検出しやすい実験系を立ち上げた。損傷導入の確認が容易にできるよう -Actin の

promoter 下流に EGFP を 1 コピー持つ transgenic メダカ株を樹立した。この TG 個体由来の 1 細胞期受精卵に EGFP を標的とした gRNA と Cas9 の mRNA を顕微注入し、4-6 日 27 で培養した後、胚由来細胞を作製した。コントロールとして顕微注入していない胚についても同様の操作を行った。これらの細胞を蛍光検鏡すると CRISPR 処理により ~60% の細胞で GFP(-) になっていることが確認できた (図 4)。

これらの細胞で実際に EGFP に変異が入っているかどうかをマイクロチップ電気泳動と高感度融解曲線解析により解析した。損傷導入部位を含む 200bp を PCR で増幅した後、熱変性、再アニールする。変異導入が部分的である場合、この操作によりヘテロ二重鎖が形成される。前者はこれを移動度の違いにより、後者は融解温度の違いにより検出するものである。図 3 はマイクロチップ電気泳動の結果でレーン 1-7 が CRISPR 未処理の胚由来細胞の 8-21 が処理胚由来細胞の結果である。処理細胞ではメインの 200bp のバンドより大きいサイズのところにヘテロ二重鎖由来のバンドが検出された。

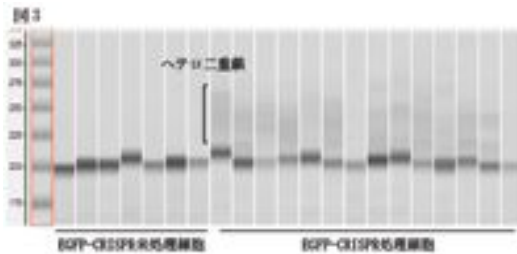
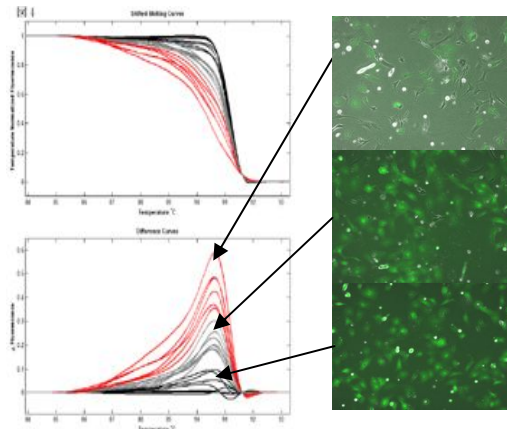
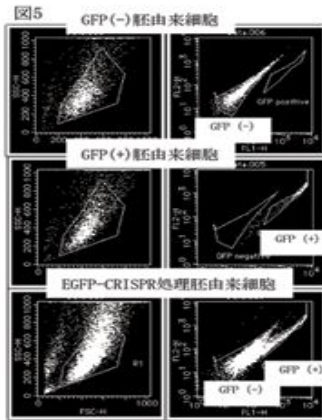


図 4 は HRM の結果を示している。上図が融解曲線、下図が差曲線を示している。黒線が CRISPR 未処理の 7 検体を含む変異未検出群でその他は融解温度に変化が見られ変異が検出された。この結果は、蛍光検鏡の結果と関連しており、GFP(-) の細胞を 50% 以上含む検体は赤線で示す融解温度の変化が著しい群に、50% 未満の検体は中程度の灰色線に分かれた。



CRISPR 処理胚由来細胞からセルソーターで GFP(-) の細胞分画を分取した (図 5)。



H3K9Me3 抗体でChIPを行い、抽出されたDNAをテンプレートとし、放射線誘発MSIが高頻度の領域と低頻度の領域で定量PCRを行ったが現在のところ有意な結果は得

られていない。

以上、本研究により特定領域への損傷導入による任意の箇所での遺伝的不安定性を検出する実験系を立ち上げることができた。エピジェネティックな変化の検出にはまだ課題が残っている。また損傷メモリーの形成・維持に参与すると予想される遺伝子群のうち変異個体で成体までの成長が難しい遺伝子、ATR、DNA-PKcs に関してはレスキュー用のBACをレスキュー後さらに任意の組織、細胞でノックアウトできる形で作製することができた。

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7件)

(1) Uemura N, Koike M, Ansai S, Kinoshita M, Ishikawa-Fujiwara T, Matsui H, Naruse K, Sakamoto N, Uchiyama Y, Todo T, Takeda S, Yamakado H, Takahashi R. Viable Neuronopathic Gaucher Disease Model in Medaka (*Oryzias latipes*) Displays Axonal Accumulation of Alpha-Synuclein. *PLoS Genet.* 2015 Apr 2;11(4):e1005065. doi: 10.1371/journal.pgen.1005065. eCollection 2015 Apr.

(2) Murozumi N, Nakashima R, Hirai T, Kamei Y, Ishikawa-Fujiwara T, Todo T, Kitano T. Loss of follicle-stimulating hormone receptor function causes masculinization and suppression of ovarian development in genetically female medaka. *Endocrinology.* 2014 Aug;155(8):3136-45. doi: 10.1210/en.2013-2060. Epub 2014 May 30.

(3) Oliveri P, Fortunato AE, Petrone L, Ishikawa-Fujiwara T, Kobayashi Y, Todo T, Antonova O, Arboleda E, Zantke J, Tessmar-Raible K, Falciatore A. The Cryptochrome/Photolyase Family in aquatic organisms. *Mar Genomics.* 2014 Apr;14:23-37. doi: 10.1016/j.margen.2014.02.001. Epub 2014 Feb 23.

(4) Maruyama H, Yasui T, Ishikawa-Fujiwara T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, Takenaka Y, Nakahara S, Todo T, Hongyo T, Inohara H. Human papillomavirus and p53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. *Cancer Sci.* 2014 Feb 13. doi: 10.1111/cas.12369.

(5) Otozai S, Ishikawa-Fujiwara T, Oda S, Kamei Y, Ryo H, Sato A, Nomura T, Mitani H, Tsujimura T, Inohara H, Todo T. p53-Dependent suppression of genome instability in germ cells. *Mutat Res.* 2014 Feb;760:24-32. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2013.12.004. Epub 2014 Jan 7.

(6) Zantke J, Ishikawa-Fujiwara T, Arboleda E, Lohs C, Schipany K, Hallay N, Straw AD, Todo T, Tessmar-Raible K. Circadian and circalunar clock interactions in a marine annelid. *Cell Rep.* 2013 Oct 17;5(1):99-113. doi: 10.1016/j.celrep.2013.08.031. Epub 2013 Sep 26.

(7) Ishikawa T, Okada T, Ishikawa-Fujiwara T, Todo T, Kamei Y, Shigenobu S, Tanaka M, Saito TL, Yoshimura J, Morishita S, Toyoda A, Sakaki Y, Taniguchi Y, Takeda S, Mori K. ATF6 / -mediated adjustment of ER chaperone levels is essential for development of the notochord in medaka fish. *Mol Biol Cell.* 2013 May;24(9):1387-1395. Epub 2013 Feb 27. doi: 10.1091/mbc.E12-11-0830

[学会発表](計32件)

(1) Tomoko I Fujiwara, Yoshihiro Fujikawa, Kumi Nakamura, Takeshi Todo, Targeted Inactivation of *Oryzias latipes* Rev1 Gene, International Meeting on Aquatic Model Organisms for Human Disease and Toxicology Research, Okazaki, Japan, March 18, 2016

(2) Yoshihiro Fujikawa, Tomoko I Fujiwara, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takeshi Todo, Comprehensive establishment of TLS polymerase mutants using TALENs in Medaka fish, International Meeting on Aquatic Model Organisms for Human Disease and Toxicology Research, Okazaki, Japan, March 18, 2016

(3) 藤川芳宏、藤原(石川)智子、佐久間哲志、山本卓、藤堂剛、TALENsを利用したメダカTLSポリメラーゼ遺伝子群変異体の網羅的作製、日本環境変異原学会第44回大会、福岡、2015.11.27-28

(4) Yoshihiro Fujikawa, Tomoko I Fujiwara, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takeshi Todo, Targeted inactivation of translesion DNA synthesis polymerase genes in Medaka fish using TALENs., Conference on Transposition and Genome Engineering 2015,

Nara, 2015.11.17-20

(5) Yoshihiro Fujikawa, Tomoko I Fujiwara, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takeshi Todo, Establishment of translesion DNA synthesis polymerase gene mutants in Medaka fish using TALENs, The 7th Asia and Oceania Conference on Photobiology, Taipei, 2015.11.15-18

(6) 藤川芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲志、山本卓、藤堂剛、TALENsによるメダカTLS polymerase 遺伝子破壊、第1回放射線ワークショップ、富山、2015.10.16

(7) 藤川芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲志、山本卓、藤堂剛、ゲノム編集技術(TALENs)を用いた損傷乗り越えDNA合成ポリメラーゼ(Rev3L, Rev7)変異体メダカの作製、第21回小型魚類研究会、吹田、2015.9.19

(8) 藤原(石川) 智子、藤川芳宏、白石絵吏、藤堂剛、ゲノム編集技術を用いた紫外線感受性変異体の作成、第21回小型魚類研究会、吹田、2015年9月19日

(9) 藤川芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲志、山本卓、藤堂剛、メダカにおけるゲノム編集技術(TALENs)を用いた損傷乗り越えDNA合成ポリメラーゼ(Rev3L、Rev7)変異体の作製、変異機構研究会・第28回夏の学校、愛知、2015.7.25-26

(10) 藤原(石川) 智子、藤川芳宏、白石絵吏、藤堂剛、メダカにおける新規cryptochromeの機能解析、第37回日本光医学・光生物学会、宮崎、2015.7.18

(11) 藤川芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲志、山本卓、藤堂剛、ゲノム編集技術TALENを利用したメダカのRev3L, Rev7遺伝子変異体の作製、第37回日本光医学・光生物学会、宮崎、2015.7.17

(12) 藤原(石川) 智子、モデル生物を使った紫外線感受性解析系の確立、第37回日本光医学・光生物学会、宮崎、2015.7.17

(13) Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Shinji Otozai, Shoji Oda, Hiroshi Mitani, Takeshi Todo, p53-Dependent Suppression of Genome Instability in Germ Cells, 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, Japan, May 26, 2015

(14) Tomoko I Fujiwara, Yoshihiro Fujikawa, Kumi Nakamura, Takeshi Todo, Targeted Inactivation of Rev1 Gene, 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, Japan, May 26, 2015

(15) Yoshihiro Fujikawa, Tomoko Ishikawa Fujiwara, Kumi Nakamura, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takeshi Todo, Genome Editing in Medaka: Targeted Inactivation of TLS Polymerase Genes Using TALENs, 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, Japan, May 26, 2015

(16) Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Yoshihiro Fujikawa, Eri Shiraishi, Takeshi Todo, Molecular mechanism of mutagenesis in

Medaka fish, International Symposium on Genome Science 2015, Expanding Frontiers of Genome Science II, Tokyo, 2015.1.20

(17) 藤川 芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲史、山本 卓、藤堂 剛、TALENs によるメダカにおける TLS ポリメラーゼ遺伝子群変異体の網羅的作製、第57回日本放射線影響学会、鹿児島、2014.10.2

(18) 藤原(石川) 智子、藤川 芳宏、藤堂 剛、CRISPR/Cas9システムによるメダカ光回復酵素遺伝子変異体の樹立、第57回日本放射線影響学会、鹿児島、2014.10.2

(19) 藤原(石川) 智子、音在 信治、尾田 正二、三谷 啓志、猪原 秀典、藤堂 剛、メダカ生殖細胞における放射線誘発遺伝的不安定性の解析、第57回日本放射線影響学会、鹿児島、2014.10.2

(20) 藤原(石川) 智子、藤川 芳宏、藤堂 剛、ゲノム編集技術:CRISPR/Cas9システムによるメダカ光回復酵素遺伝子変異体の樹立、第18回日本光生物学協会年会、大阪、2014.8.22-23

(21) 藤川 芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲史、山本 卓、藤堂 剛、TALENsを利用した遺伝子破壊によるメダカの損傷乗り越えDNA合成ポリメラーゼ遺伝子変異体の作成、第18回日本光生物学協会年会、大阪、2014.8.22-23

(22) 藤原(石川) 智子、藤川 芳宏、藤堂 剛、CRISPR/Cas9システムによるメダカ光回復酵素遺伝子変異体の樹立、第36回光医学光生物学会、大阪、2014.7.26

(23) 藤川 芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲史、山本 卓、藤堂 剛、メダカにおけるゲノム編集技術(TALENs)を用いた損傷乗り越えDNA合成ポリメラーゼ遺伝子群変異体の作製、第36回光医学光生物学会、大阪、2014.7.26

(24) 藤川芳宏、藤原(石川) 智子、佐久間哲史、山本卓、藤堂剛、メダカにおける人工ヌクレアーゼ(TALEN)を用いた損傷乗り越えポリメラーゼ変異体の作製、日本環境変異原学会第42回大会、岡山、2013.11.29-30

(25) Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Kumi Nakamura, Yoshihiro Fujikawa, Takeshi Todo, Targeted Inactivation of Rev1 gene, The 6th Asia and Oceania Conference on Photobiology, Australia, 2013.11.10-13

(26) Kazunori Zikihara, Kohei Kasakawa, Tomoko Ishikawa, Kristin Tessmar-Raible, Satoru Tokutomi, Takeshi Todo, The molecular structure and damaged-DNA repair activity affected by the chromophore binding states in Cryptochrome-DASH from Platynereis dumerili, The 6th Asia and Oceania Conference on Photobiology, Australia, 2013.11.10-13

(27) Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Kumi Nakamura, Yoshihiro Fujikawa, Takeshi Todo, Targeted Inactivation of DNA photolyase family genes using CRISPR

system, The 6th Asia and Oceania Conference on Photobiology, Australia, 2013.11.10-13

(28) 藤原 石川 智子、藤川 芳宏、中村 公美、藤堂 剛、ゲノム編集技術 (CRISPR) を利用したメダカ光回復酵素遺伝子変異体の作製、日本放射線影響学会第 56 回大会、青森、2013.10.19

(29) 藤川 芳宏、藤原(石川) 智子、中村 公美、佐久間 哲史、山本 卓、藤堂 剛、ゲノム編集技術 (TALEN) を用いたメダカにおける TLS ポリメラーゼ変異体の網羅的作製、日本放射線影響学会第56回大会、青森、2013.10.19

(30) Yoshihiro Fujikawa, Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Kumi Nakamura, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takeshi Todo, Genome editing in medaka: targeted inactivation of TLS polymerase genes usingTALENs, 第19回小型魚類研究会, 宮城, 2013.9.20-21

(31)Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Yoshihiro Fujikawa, Kumi Nakamura, Takeshi Todo, Genome editing in medaka: targeted inactivation of DNA photolyase family genes using CRISPR system, 第19回小型魚類研究会, 宮城, 2013.9.20-21

(32)Kumi Nakamura, Yoshihiro Fujikawa, Tomoko Ishikawa-Fujiwara, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takeshi Todo, Genome editing in medaka: targeted inactivation of *Rev1* gene by TALEN, 第19回小型魚類研究会, 宮城, 2013.9.20-21

〔図書〕(計 1 件)

藤原(石川) 智子、藤堂剛、シーエムシー出版「光老化科学の最前線」第 1 1 章「DNA 光化学と概日リズム」p97-104、2015年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 智子(石川 智子) (Fujiwara Tomoko)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 70402922

(3) 連携研究者

藤堂 剛 (Todo Takeshi)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 90163948