

ゲノム障害制御研究部門 ゲノム応答研究分野研究概況

教 授	鈴 木 文 男	
助 教 授	達 家 雅 明	
助 手	矢 島 浩 彦	(~ 平成15年 8 月31日，以降休職)
助 手	河 合 秀 彦	(平成15年11月 1 日 ~)
外国人研究生 (国費)	周 新 文	(平成14年10月 2 日 ~)
研 究 員	秋 元 志 美	(平成 16 年 2 月20日，非常勤研究員)
		(平成16年 2 月21日 ~，COE 研究員)
大 学 院 生	福 田 絵 美*	(~ 平成15年 4 月 1 日)

*大学院理学研究科数理分子生命理学専攻

従来，放射線による生物学的効果は細胞内標的分子であるゲノムに生じた損傷とその修復の結果として現れるものと考えられてきた．事実，放射線の細胞致死や突然変異および細胞がん化誘発効果は，照射線量を増加させるに従って上昇し，基本的には誘発された DNA 損傷量やその修復能によって大きく左右されることが証明されている．しかし最近の研究により，照射を受けた細胞は特定の遺伝子発現を介して様々な応答現象を示し，その程度は必ずしも照射線量に依存しないことが明らかとなっている．また，高等動物細胞では種々の外来因子や内的要因からのストレスに対して巧妙に反応することから，こういった細胞応答反応は進化の過程で獲得した自己防御機構の現れであり，そこには多岐にわたるシグナル伝達経路が関与しているものとみなされている．細胞周期進行制御とアポトーシスは，細胞応答反応を二分する最も重要な生物学的指標である．すなわち，放射線被曝細胞は生じた DNA 損傷や活性酸素生成物をトリガーとして受け止め，ある種のシグナル受容体（センサー）やシグナル伝達因子の働きにより細胞周期を一時的に停止（チェックポイント制御）させて損傷修復の時間を確保するとともに，一方では損傷分子や細胞内異常を感知して自爆的な細胞死（アポトーシス）により変異細胞の出現を防止している．当研究分野では，細胞周期チェックポイントとアポトーシスに関わるシグナル伝達関連因子を同定し，その機能解析を行うことにより，放射線に対する細胞応答の分子機構を明らかにすることを研究目的としている．また，放射線による細胞がん化やその最終ステップであるがん転移を制御している遺伝子について解析することも，当研究分野の重要な研究課題である．

現在進行中，あるいは今後予定される研究テーマは以下の通りである．

- 1．放射線応答因子の分離とその機能解析
- 2．分裂期チェックポイントを制御している遺伝子の解析
- 3．種々の培養哺乳類細胞を用いた放射線誘発アポトーシスの研究
- 4．アポトーシスを制御する細胞内シグナル因子の解析
- 5．細胞がん化及びがん転移の分子機構に関する研究

1. 研究題目：scid マウス細胞を用いた放射線による遺伝的不安定性誘導機構の解析

参加者：鈴木文男

研究背景と目的：電離放射線は照射後の生存細胞において遺伝的不安定性を引き起こすことが知られている。これまでの研究では、放射線による遺伝的不安定性の誘導には DNA 二重鎖切断と引き続いて起こる修復が重要な役割を果たしていることが証明されてきた。また、最近では染色体構造維持に非相同末端結合修復 (NHEJ) や相同組換え修復 (HR) が関与すること、さらに NHEJ が欠損する重症複合免疫不全症 (scid) マウス細胞では高頻度にテロメア融合と特徴とする染色体異常が生じることが示された。そこで本研究では、放射線誘発遺伝的不安定性に NHEJ 欠損がどのような影響を与えるかを調べるために、X 線照射された scid マウス細胞に出現する遅延型の染色体異常について解析した。

方法・結果：実験には 16～17 日齢の C.B-17 scid/scid 及び野生型 C.B-17 +/+ マウス胎児より分離した細胞株を用いた。まず、10% の生存率になるように野生型マウス細胞には 6 Gy、scid マウス細胞には 2 Gy の X 線を照射し培養後に出現した一次コロニーを回収し、トリプシン処理によりシャーレに植えた。さらに 2 週間培養して得られた二次コロニーをランダムに分離し、これらの細胞について染色体分析を行った。二動原体を指標として調べた結果、X 線照射した場合 scid マウス細胞の方が野生型マウス細胞に比べて高頻度に染色体異常を示すことがわかった。また、テロメア部位の FISH 解析の結果、放射線がテロメア融合を誘導すること、及び scid マウス細胞ではその頻度が高くなることから、DNA 依存性プロテインキナーゼ触媒サブユニット (DNA-PKcs) が染色体末端部位の安定化に関与しているものと思われる。本研究により、放射線による遺伝的不安定性はテロメアの機能障害に起因し、DNA-PKcs の欠損がテロメアを不安定性にさせることが示唆された。

2. 研究題目：動物細胞における AIM-1 ならびに関連キナーゼ (Aurora-A, B, C) の機能解析

参加研究者：達家雅明

研究背景と目的：AIM-1 ならびに関連キナーゼ (Aurora-A, B, C) が動物細胞にも存在することを世界で初めて発見して以来、このクラスのキナーゼの M 期染色体分配過程における重要な機能を見つけて来た。本年度は、Aurora-A と p53 腫瘍抑制因子との関係、ならびに、Aurora-B の染色体分配過程後期細胞質収縮過程でのアクチン制御に関係する低分子量 G 蛋白の制御機構、Survivin や INCENP と Aurora-C との関係などについて、分子レベルで解析を行った。

方法・結果：① 正常細胞においては、Aurora-A は腫瘍抑制遺伝子 p53 産物と試験管内で結合し、また、細胞内においても中心体で共局在していた。更に、p53 は Aurora-A の高発現を抑制していた。一方、発がん過程で Aurora-A の過剰発現が HDM2 を通じて、p53 蛋白の不安定化促進していた。② Aurora-B は後期細胞質分離開始因子として機能し、Rho シグナル系とリンクしていることを示した。③ Aurora-C は H3 ヒストンを基質とし、パンセンジャー蛋白である Survivin や INCENP と複合体を形成すること、また、INCENP を基質とすることを示した。

3. 研究題目：電離放射線照射後胸腺アポトーシス誘発過程における Rho ファミリー制御因子 LyGDI の役割について

研究参加者：達家雅明、周新文、河合秀彦、鈴木文男

研究背景と目的：胸腺における電離放射線によって誘発されるアポトーシス過程で血液系細胞に高発現している LyGDI が分解を受ける。LyGDI は、低分子量 G 蛋白 Rho ファミリーの阻害因子であり、最近、Rho ファミリーの細胞膜へのリクルータ機能を有することが分かってきた。本研究では、分断化 LyGDI シグナルの生理的意義を解明することを目的としており、前年度までにアポトーシス誘発に伴う LyGDI の活性化 3 型カスプースによる分断化を見つけている。本年度は、分断化 LyGDI の細胞内局在性変化について解析を行った。

方法・結果：① 電離放射線照射後、分断化した LyGDI は細胞質以外に細胞核にも存在した。② 細胞核には Rho や Rac は存在せず、分断化 LyGDI が本来の Rho ファミリー制御機能を持っていない可能性が高い。③ 分断化 LyGDI は細胞核以外に、本来 LyGDI が存在しないはずのミトコンドリアにも存在した。

4. 研究題目：Apaf-1内における Bcl-XL 結合部位の同定

参加研究者：矢島浩彦, 鈴木文男

研究背景と目的:線虫(*C. elegans*)の CED-4 は細胞死実行因子 CED-3を活性化するのに対して, CED-9は直接 CED-4に結合してその活性を抑制することが知られている. しかしながら, CED-9のヒトホモログである Bcl-XL が CED-4のホモログである Apaf-1に結合して抑制効果を示すかどうかについては, 依然として明快な解答が得られていない. 昨年度に続いてこの点を検証するため, 酵母 two-hybrid system を用いて詳細な解析を行った.

方法・結果:既に報告したように, Bcl-XL と Apaf-1では何ら陽性反応を示さなかったため, これらの遺伝子をランダムに切断した bcl-XL と apaf-1 cDNA 断片化ライブラリーを作製した. その結果, Bcl-XL と反応する9つの断片化 apaf-1 cDNA クローンが得られ, これらにはいずれも共通した Apaf-1 ATPase 領域 (BBR と命名) を持つことがわかった. Bcl-XL に対する BBR の結合は免疫共沈殿法によっても確認できたが, Bcl-2や Bcl-w, A1/Bfl-1, Boo/Diva にはその活性は認められなかった. 以上の結果により, Bcl-XL が Apaf-1の特定領域に結合することによってその活性を抑制することが示唆された.

5. 研究題目：p53ユビキチン化における MDM 2 の機能解析

参加研究者：河合秀彦

研究背景と目的:がん抑制遺伝子産物 p53は, 細胞周期の停止やアポトーシスを誘導することによって, 細胞のがん化を抑制する働きをしている. p53はその細胞増殖を抑制する機能により, 分裂や分化が必要な正常細胞では p53のタンパク質量や転写因子としての活性は厳密に制御されている必要がある. MDM2は p53の主要な抑制因子の一つであり, p53に対するユビキチン E3リガーゼでもある. MDM2 によりポリユビキチン化された p53は, プロテアソームにおいて分解される. この過程は, p53タンパク質の量を制御する上で非常に重要であると考えられている. 最近の研究が示すように, MDM2のリングフィンガードメイン(RFD)は多くのユビキチン E3リガーゼに保存されている領域であり, MDM2のユビキチン E3リガーゼの活性に必須な領域である. しかしながら, MDM2の RFD は p53のポリユビキチン化には十分ではなく, この領域の他に必要な領域が MDM2に存在することが示唆されている. 本研究では, MDM2の p53に対するポリユビキチン E3リガーゼの活性に必要な領域を同定するとともに, より詳細にユビキチン E3リガーゼとしての機能を解析することを目的として研究を行った.

方法・結果:方法としては, MDM2とその相同遺伝子である MDMX のキメラタンパク質を作製して, それぞれの機能解析を行った. MDMX は分子構造上 MDM2と非常に類似しているものの, MDMX の RFD はユビキチン E3リガーゼ活性を持たない. MDM2と MDMX のキメラタンパク質では, MDM2の RFD が存在するもののみが *in vivo* でユビキチン E3リガーゼ活性が認められた. このことから, ユビキチン E3リガーゼ活性は MDM2の RFD にのみ依存することが明らかにされた. しかしながら, MDM2の RFD のみを持つ MDMX とのキメラタンパク質は, キメラタンパク質自体に対するユビキチン E3リガーゼ活性を示すものの, p53に対してはその活性を示さず, ポリユビキチン化することができなかった. より詳細にキメラタンパク質の機能を解析した結果, p53のポリユビキチン化には MDM2の RFD に加えて, MDM2の酸性アミノ酸部位 (AD) が必須であり, p53の分解や細胞質への輸送においてもこの領域が必須であることが明らかになった. また, MDM2の AD の機能は, その同一因子に存在する必要はなく, MDM2の RFD の存在する同一複合体内に存在することで機能できるものと考えられ, その機能は RFD とは分離したものであることが示唆された.

6. 研究題目：DNA 損傷時における MDMX の分解と p53の活性化機構の解析

参加研究者：河合秀彦

研究背景と目的:p53は, 様々なストレス状況下で蓄積, 活性化して細胞周期の停止やアポトーシスを誘導することで, 生体内のゲノム安定性を維持している. これまで, ストレスによる p53の活性化機構は, リン酸化やアセチル化など, p53タンパク質の修飾に注目して解析が行われてきた. しかし, 近年のトランスジェニックマウスなど

の研究から、p53タンパク質の修飾だけではストレスによる p53の活性化機構を説明できないことが示唆されている。一方でMDM2とMDMXのノックアウトマウスの作成による研究によって、両者がそれぞれにp53の主要な制御因子であることが明らかにされているが、MDM2ファミリーのストレス応答に関する研究は始まったばかりである。最近では、ストレス依存的にMDM2のリン酸化や脱リン酸化などの修飾の変化が生じることが報告されているものの詳細な機構については未解明の部分が多く、今後の研究に期待される。また、ストレス応答という観点でのMDMXの解析はこれまで行われていなかった。そこで、我々はMDM2ファミリーのストレス存在下での応答を解析し、p53活性化における役割を明らかにすることを目標として本研究を行った。

方法・結果：放射線照射などのストレス状況下でのMDMXの動向を解析したところ、p53タンパク質が蓄積する際に、MDMXがプロテアソームによる分解を受けて減少することが見出された。また、このMDMXの分解はMDM2によるポリユビキチン化によって誘導されていることが明らかにされた。ストレスによるMDMXの分解を阻害したところ、p53の活性化が抑制されたことから、MDMXの分解がp53の活性化に必要であることが示された。また、MDMXに特異的なRNAiを用いてMDMXをノックダウンした結果、p53タンパク質は蓄積して活性化し、細胞周期の停止を引き起こした。これらの結果から、ストレス存在下にMDMXがMDM2によるユビキチン化を通して分解されることが、p53の活性化において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

7. 研究題目：放射線によるミトコンドリアを介したアポトーシスシグナル伝達経路の活性化機構の解析

参加研究者：秋元志美，矢島浩彦，鈴木文男

研究背景と目的：放射線生物学の分野では、細胞死を分裂増殖死と間期死に分けて定義づけしている。分裂増殖死は線維芽細胞や上皮細胞等の非造血系細胞に見られる細胞死の形態で、電離放射線を照射した時、異常分裂を繰り返すことにより蓄積した染色体異常により引き起こされるものを考えられている。一方、造血系の細胞は一般に放射線感受性が高く、照射後に分裂することなくアポトーシスにより死滅（間期死）することが知られている。しかしながら、紫外線の場合はいずれも速やかな細胞死が生じることから、両放射線間において細胞死の誘導機構に違いがあるものと思われる。そこで本研究では、 γ 線と紫外線を照射後のアポトーシス誘発動態を比較するとともに、ミトコンドリアを介したアポトーシスシグナル伝達の違いについて調べた。

方法・結果：実験には、主にミトコンドリアによってアポトーシスが制御されているヒト白血病由来 Jurkat 細胞を用いた。コロニー形成法を用いて生存能を測定し、細胞にはほぼ同程度の致死効果を示す線量として、それぞれ γ 線では10 Gy、紫外線では15 J/m²を照射した。既に報告したように、紫外線では照射後3時間以内で核凝縮やDNAの断片化が生じるのに対して、 γ 線照射の場合、照射後24時間でようやく断片化したDNAが観察されはじめ、72時間の培養により約50%の細胞がアポトーシスに特徴的な核変化を示した。次にミトコンドリアを介したシグナルについて解析したところ、紫外線照射された Jurkat 細胞では、照射後3時間以内に cytochrome c が細胞質へ漏出し、同時に caspase-9や caspase-3が活性化することがわかった。 γ 線照射細胞では、照射後24時間以上培養しなければ cytochrome c が漏出せず、また24時間以降になって初めて caspase 酵素活性の有意な上昇が見られた。さらに、 γ 線及び紫外線照射細胞に caspase 阻害剤（Z-VAD-FMK）を処理すると、いずれの場合もDNAの断片化像が消失した。以上の結果は、 γ 線と紫外線とでは Jurkat 細胞のアポトーシス誘発速度が著しく異なるが、その違いはミトコンドリアからの cytochrome c の漏出段階に起因していることを強く示唆する。

8. 研究題目：Jurkat 細胞を用いた放射線応答性タンパク質の網羅的解析

研究参加者：福田絵美，秋元志美，矢島浩彦，鈴木文男

研究背景と目的：DNA損傷をトリガーとするアポトーシスは、ミトコンドリアに存在するシグナル因子を介して細胞死実行因子である caspase を活性化することにより引き起こされることが知られている。実際、アポトーシス中に cytochrome c がミトコンドリアから漏出し、Apaf-1と結合して caspase-9を活性化し、最終的には下流の細胞死実行因子である caspase-3や-6及び-7を活性化型へと変化させている。しかしながら、紫外線では速やかに死細胞が出現するのに対して γ 線では遅延型アポトーシスを示すことから、両放射線間においてアポトーシスシグナ

ル伝達経路が異なる可能性が高い。本研究では、放射線誘発アポトーシスを制御する因子を同定するために、二次元電気泳動と質量分析法を用いて、放射線照射により変動するタンパク質を網羅的に解析した。

方法・結果：昨年度に引き続いて二次元電気泳動の条件設定と、泳動後のタンパク質スポットのゲル内消化及び得られたタンパク質フラグメントについて質量分析を行った。まず、ヒト白血病由来 Jurkat 細胞に紫外線を 20 J/m² 照射し 3 時間培養した後、ジキトニン処理により細胞質液 (cytosol) を抽出して二次元電気泳動にかけたところ、未照射細胞に比べて量的に増えたスポットやスポット位置がずれたものが多く検出できた。そこで、再現性のあるスポットについてゲル内消化を行い、当研究所に設置してある質量分析装置 (日本ブルカー・ダルトニクス社製の ultraflex TOF/TOF 型) を用いて質量分析を行った。分析データをコンピュータ検索したところ、明らかに量的に増えたタンパク質として chloride channel protein (CLIC1), Rho-GDP-dissociation inhibitor Ly-GDI, 質的に (等電点として) 変化したタンパク質として acidic ribosomal protein P2 が同定できた。現在、これらのタンパク質の性質について既存のデータを基に調べるとともに、その生物学的機能について解析を行っているところである。

鈴木文男教授は、京都大学放射線生物研究センター・運営委員、同・共同利用専門委員会委員、同・将来計画専門委員会委員、(財)環境科学技術研究所低線量放射線遺伝子影響調査委員会委員、日本放射線影響学会組織運営検討委員会委員長、日本医学放射線学会生物部会幹事、日本組織培養学会評議員及び日本重水素研究会幹事を委嘱された。また鈴木文男教授と達家雅明助教授は、日本放射線影響学会の機関誌 Journal of Radiation Research の Editor を担当した。さらに同教授は平成 15 年 8 月 16 日から 7 日間、第 12 回国際放射線会議に出席するためオーストラリアのブリスベン市に滞在した。達家雅明助教授は、平成 16 年 2 月 13 日に開催された 21 世紀 C O E プログラム 第 1 回国際シンポジウム (ゲノム損傷に対する細胞応答とクロマチンダイナミクス) に招待され、「Aurora Kinases Are Involved in Radiation-Induced Mammalian G2/M Phase Checkpoint Signals」と題する講演を行った。

A. 原 著

1. Yajima, H., and Suzuki, F.: Identification of a Bcl-XL binding region within the ATPase domain of Apaf-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 309: 520-527, 2003. (G)(I)
2. Temme, A^{*1}, Rieger, M^{*1}, Reber, F^{*1}, Friedemann, R^{*2}, Lindemann, D^{*3}, Weigle, B^{*1}, Diestelkoetter-Bachert, P^{*1}, Ehninger, G^{*4}, Tatsuka, M., Terada, Y^{*5}, and Rieber, E. P^{*1}. (^{*1}Inst. Immunol., Technical Univ. Dresden, ^{*2}Inst. Anatomy, Technical Univ. Dresden, ^{*3}Inst. Virol. Immunol., Univ. Wuerzburg, ^{*4}Dept. Intern. Med., Technical Univ. Dresden, ^{*5}Dept. Genet. Cell. Biol. Develop., Univ. Minnesota) Localization, dynamics, and function of survivin revealed by expression of functional survivinDsRed fusion proteins in the living cell. *Mol Biol Cell*, 14: 78-92, 2003. (G)(I)
3. Minoshima, Y^{*1}, Kawashima, T^{*1}, Hirose, K^{*1}, Tonozuka, Y^{*1}, Kawajiri, A^{*2}, Bao, Y. C^{*1}, Deng, X^{*3}, Tatsuka, M., Narumiya, S^{*4}, May, W. S., Jr^{*3}, Nosaka, T^{*1}, Semba, K^{*1}, Inoue, T^{*1}, Satoh, T^{*5}, Inagaki, M^{*2}, and Kitamura, T^{*1} (^{*1}Inst. Med. Sci., Univ. Tokyo, ^{*2}Div. Biochem., Aichi Cancer Center Res. Inst., ^{*3}Shands Cancer Center, Univ. Florida, ^{*4}Dept. Pharmacol., Kyoto Univ. Facul. Med., ^{*5}Div. Med. Biol., Kyoto Univ. Grad. Sch. Med.). Phosphorylation by aurora B converts MgcRacGAP to a RhoGAP during cytokinesis. *Dev. Cell*, 4: 549-560, 2003. (G)(I)
4. Kawajiri, A^{*1}, Yasui, Y^{*1}, Goto, H^{*1}, Tatsuka, M., Takahashi, M^{*2}, Nagata, K^{*1}, and Inagaki, M^{*1}. (^{*1}Div. Biochem., Aichi Cancer Center Res. Inst., ^{*2}Dept. Pathol., Grad. Sch. Med., Nagoya Univ.) Functional significance of the specific sites phosphorylated in desmin at cleavage furrow: Aurora-B may phosphorylate and regulate type III intermediate filaments during cytokinesis coordinately with Rho-kinase. *Mol. Biol. Cell*, 14: 1489-1500, 2003. (G)(I)
5. Goto, H^{*1}, Yasui, Y^{*1}, Kawajiri, A^{*1}, Nigg, E. A^{*2}, Terada, Y^{*3}, Tatsuka, M., Nagata, K^{*1}, and Inagaki, M^{*1}. (^{*1}Div. Biochem., Aichi Cancer Center Res. Inst., ^{*2}Dept. Cell Biol., Max-Planck Inst. Biochem., ^{*3}Dept. Genet. Cell Biol. Develop., Univ. Minnesota) Aurora-B regulates the cleavage furrow-specific vimentin phosphorylation in the

cytokinetic process. *J. Biol. Chem.*, 278: 8526-8530, 2003. (G)

- 6 . Suzuki, F., Akimoto, Y., Sasai, K., and Yajima, H.: Cellular radiosensitivity and cell-type-specific activation of apoptosis signaling pathways. *Proc. 1st Nagasaki Sympo. Int. Consortium Med. Care Hibakusya & Radiat Life Sci. International Congress Series* (Shibata, Y., Yamashita, S., Watanabe, M., and Tomonaga, M. Eds.), pp.233-237, ELSEVIER, The Netherlands, 2003. (R)
- 7 . 鈴木文男：第1章細胞増殖の基礎（序，培養のための準備），*生物薬科学実験講座第6巻，細胞の増殖と成長因子*（井出利憲編），pp.1-28，廣川書店，東京，2003．
- 8 . Katayama, H.¹, Sasai, K.¹, Kawai, H., Yuan, Z-M², Bondaruk, J.³, Suzuki, F., Fujii, S.¹, Arlinghaus, R. B.¹, Czerniak, B. A.³, and Sen, S.¹(¹Dept. Mol. Pathol., Univ. Texas M.D. Anderson Cancer Center,²Dept. Cancer Cell Biol., Harvard Sch. Public Health, ³Dept. Pathol., Univ. Texas M.D. Anderson Cancer Center) Phosphorylation by aurora kinase A induces Mdm2-mediated destabilization and inhibition of p53. *Nature Genet.*, 36(1) 55-62, 2004(G)
- 9 . Urushibara, A.¹, Kodama, S.¹, Suzuki, K.¹, Desa, M. B. Md¹, Suzuki F., Tsutsui, T.², and Watanabe, M.¹(¹Div. Radiat. Biol., Grad. Sch. Biomed. Sci., Nagasaki Univ., ²Dept. Pharmacol., Nippon Dental Univ.) Involvement of telomere dysfunction in the induction of genome instability by radiation in scid mouse cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313: 1037-1043, 2004. (G)
- 10 . 秋元志美，笹井香織，宮地里佳，矢島浩彦，鈴木文男：放射線照射された Jurkat 細胞におけるミトコンドリアを介したアポトーシスシグナル伝達．*広島医学*，57(4):422-425 2004 (R)(G)

B．学会発表

- 1 . 佐藤 淳^{*}，数藤志帆^{*}，北島正二郎^{*}，北川尚嗣^{*}，工藤保誠^{*}，小川郁子^{*}，宮内睦美^{*}，達家雅明^{*}，高田 隆^{*}（^{*}院医歯薬・口腔顎顔面病理病態）：口腔扁平上皮癌における AIM/Aurora キナーゼの関与．第92回日本病理学会総会，福岡，2003. 4. (第92回日本病理学会総会講演抄録，p.360, 2003)(G)
- 2 . 河尻愛恵^{*}，安井善宏^{*}，後藤英仁^{*}，達家雅明^{*}，高橋雅英^{*}，永田浩一^{*}，稲垣昌樹^{*}（^{*}愛知がんセンター研・発がん制御）：細胞質分裂期におけるデスミンの分裂溝特異的リン酸化の生理的意義：Aurora-B と Rho-kinase による III 型中間径フィラメントの協調的リン酸化．第56回日本細胞生物学会，大津，2003. 5. (第56回日本細胞生物学会講演要旨集，p.23，2003, *Cell Struct. Func.* 28(4) 314, 2003)(G)
- 3 . 達家雅明，太田隆英^{*}（^{*}金沢医科大・総医研）：Rho ファミリー蛋白機能調節因子としての LyGDI の役割．第56回日本細胞生物学会，大津，2003. 5. (第56回日本細胞生物学会講演要旨集，p.24，2003, *Cell Struct. Func.* 28(4) 315, 2003)(R)
- 4 . 達家雅明：がん転移を誘導する遺伝子として形質発現クローニングされた ARHGDI 遺伝子産物（LyGDI）の機能解析（シンポジウム）．第14回がんの転移と浸潤性増殖に関する研究会，福島，2003. 5. (第14回がんの転移と浸潤性増殖に関する研究会講演要旨集，p.3，2003)(R)
- 5 . 太田隆英^{*1}，前田雅代^{*2}，谷野幹夫^{*2}，達家雅明（^{*1}金沢医科大・総医研，^{*2}金沢医科大・病理）：転移能誘導遺伝子として形質発現クローニングされた C 末欠失型 LyGDI の転移誘導（ワークショップ）．第12回日本がん転移学会総会，金沢，2003. 6. (第12回日本がん転移学会総会講演抄録，p.63, 2003)(G)

6. 達家雅明, 前田雅代¹, 谷野幹夫¹, 太田隆英²(¹金沢医科大・病理, ²金沢医科大・総医研): N 末欠失型 LyGDI による転移抑制 (ワークショップ). 第12回日本がん転移学会総会, 金沢, 2003. 6. (第12回日本がん転移学会総会講演抄録, p.64, 2003)(R)(G)
7. 秋元志美, 笹井香織, 宮地里佳, 矢島浩彦, 鈴木文男: 放射線照射された Jurkat 細胞におけるミトコンドリアを介したアポトーシスシグナル伝達. 第44回原子爆弾後障害研究会, 広島, 2003. 6. (第44回原子爆弾後障害研究会抄録, p.37, 2003)(R)(G)
8. 秋元志美, 矢島浩彦, 鈴木文男: Jurkat 細胞では紫外線と γ 線によるアポトーシス誘導動態が異なる. 第28回中国地区放射線影響学会, 広島, 2003. 7. (R)(G)
9. 矢島浩彦, 福田絵美^{*}, 泉 俊輔^{*}, 秋元志美, 鈴木文男 (^{*}院裡・生物化学): Jurkat 細胞 cytosol における DNA 損傷応答反応の網羅的解析. 第28回中国地区放射線影響学会, 広島, 2003. 7. (R)(G)
10. Suzuki, F., Sasai, K. and Yajima, H.: Defective caspase-3 activation and caspase-independent apoptosis in UV-irradiated HeLa S3 cells. 12th International Congress of Radiation Research, Brisbane, 2003. 8. (Abstracts, p.295, 2003)(R)(G)
11. 佐藤 淳^{*}, 数藤志帆, 北島正二郎^{*}, 北川尚嗣^{*}, 工藤保誠^{*}, 小川郁子^{*}, 宮内睦美^{*}, 達家雅明, 高田 隆^{*} (^{*}院医歯薬・口腔顎顔面病理病態): 口腔扁平上皮癌発症過程における Aurora キナーゼの過剰発現と遺伝子増幅. 第45回歯科基礎医学会, 盛岡, 2003. 9. (第45回歯科基礎医学会講演抄録, p.21, 2003, 歯基礎誌 45(5), 70, 2003)(G)
12. 達家雅明, 鈴木文男, 太田隆英^{*}(^{*}金沢医科大・総医研): 動物細胞において機能する 3 種類の電離放射線誘発 G2/M 期チェックポイント制御機構. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第62回日本癌学会総会記事, p.138, 2003, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.), 138, 2003)(R)(G)
13. 北島正二郎^{*}, 佐藤 淳^{*}, 高田 隆^{*}, 達家雅明 (^{*}院医歯薬・口腔顎顔面病理病態): p53非依存的細胞周期調節における Aurora-B/AIM-1の機能. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第62回日本癌学会総会記事, p.138, 2003, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.), 138, 2003)(R)(G)
14. 漆原あゆみ¹, 児玉靖司¹, 鈴木啓司¹, 鈴木文男, 押村光雄², 渡邊正己¹ (¹長崎大・院医歯薬・放射線生物, ²鳥取大・医生命科学・細胞工学): ヒト8番染色体移入 scid マウス細胞における放射線誘発遅延性影響. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第62回日本癌学会総会記事, p.514, 2002, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.), 514, 2003)(G)
15. 太田隆英¹, 前田雅代², 竹上 勉¹, 村上 学¹, 達家雅明 (¹金沢医科大・総医研, ²金沢医科大・病理): Rho 関連蛋白質機能調節因子 LyGDI/D4GDI によるがん転移制御. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第62回日本癌学会総会記事, p.166, 2003, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.), 166, 2003)(R)(G)
16. 前田雅代¹, 太田隆英², 竹上 勉², 村上 学², 達家雅明 (¹金沢医科大・病理, ²金沢医科大・総医研): 大腸癌細胞の悪性化進展における Eomes/Tbr-2の意義. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第62回日本癌学会総会記事, p.424, 2003, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.), 424, 2003)(G)
17. 佐藤 淳^{*}, 北島正二郎^{*}, 工藤保誠^{*}, 高田 隆^{*}, 達家雅明 (^{*}院医歯薬・口腔顎顔面病理病態): 口腔扁平上皮癌発症過程における STK15/Aurora-A の遺伝子増幅と過剰発現. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第

- 62回日本癌学会総会記事, p.487, 2003, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.) 487, 2003)(R ﾟ G)
18. 安井善宏^{*1}, 浦野 健^{*2}, 河尻愛恵^{*1}, 井澤一郎^{*1}, 永田浩一^{*1}, 吉川鋼一^{*2}, 達家雅明, 佐谷秀行^{*3}, 稲垣昌樹^{*1}
(^{*1}愛知がんセンター研・発がん制御, ^{*2}名古屋大・院医・生化, ^{*3}熊本大・医・腫瘍): INCENP 存在下における Aurora-B の自己リン酸化による活性化. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第62回日本癌学会総会記事, p.487, 2003, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.) 487, 2003)(R ﾟ G)
19. 河尻愛恵^{*1}, 安井善宏^{*1}, 後藤英仁^{*1}, 達家雅明, 高橋雅英^{*2}, 永田浩一^{*1}, 稲垣昌樹^{*1}(^{*1}愛知がんセンター研・発がん制御, ^{*2}名古屋大・院医・生化): 細胞質分裂期におけるデスミンの分裂溝特異的リン酸化の生理的意義. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003. 9. (第62回日本癌学会総会記事, p.487, 2003, *Cancer Sci.*, 94(Suppl.) 487, 2003)(R ﾟ G)
20. 鈴木文男, 秋元志美, 矢島浩彦: γ 線及び紫外線照射 Jurkat 細胞におけるミトコンドリアを介したアポトーシス経路の活性化. 日本放射線影響学会第46回大会, 京都, 2003. 10. (日本放射線影響学会第46回大会講演要旨集, p.98, 2003, *J. Radiat. Res.*, 44 (4), 446, 2003)(R ﾟ G)
21. 漆原あゆみ^{*1}, 児玉靖司^{*1}, 鈴木啓司^{*1}, 鈴木文男, 押村光雄^{*2}, 園田英一郎^{*3}, 田辺秀之^{*4}, Habermann, F.A.^{*5}, 渡邊正己^{*1}(^{*1}長崎大・院医歯薬・放射線生物, ^{*2}鳥取大・医生命科学・細胞工学, ^{*3}京都大・院医・放射線遺伝, ^{*4}国立医薬品食品衛生研・変異遺伝, ^{*5}Tech. Univ., Munich): 放射線による遺伝的不安定性誘発における DNA 二重鎖切断修復機構の役割. 日本放射線影響学会第46回大会, 京都, 2003. 10. (日本放射線影響学会第46回大会講演要旨集, p.108, 2003, *J. Radiat. Res.*, 44(4.) 441, 2003)(G)
22. 達家雅明, 数藤志帆, 鈴木文男: 電離放射線による AIM-1/Aurora-B キナーゼ活性の抑制シグナルは ATM ならびに p53非依存的である. 日本放射線影響学会第46回大会, 京都, 2003. 10. (日本放射線影響学会第46回大会講演要旨集, p.131, 2002, *J. Radiat. Res.*, 44(4) 423, 2003)(R ﾟ G)
23. 達家雅明: 発ガン抑制因子やがん転移抑制因子の短期検索及び開発. 広島大学リエゾンフェアー in 東京2003, 東京, 2003. 10. (産学官連携広島大学リエゾンフェアー in 東京2003パンフレット)(R ﾟ G)
24. 達家雅明: 発ガン抑制因子やがん転移抑制因子の短期検索及び開発. 広島大学リエゾンフェアー in 呉2003, 呉, 2003. 11. (産学官連携広島大学リエゾンフェアー in 呉2003パンフレット)(R ﾟ G)
25. 箕島幸範^{*1}, 川島敏行^{*1}, 廣瀬晃一^{*1}, 河尻愛恵^{*2}, 達家雅明, 野坂哲哉^{*1}, 佐藤孝哉^{*3}, 稲垣昌樹^{*2}, 北村俊雄^{*1}(^{*1}東大・医科研・造血因子, ^{*2}愛知がんセンター研・発がん制御, ^{*3}神戸大・院医・分子生物): Aurora-B によりリン酸化された MgcraGAP は細胞質分裂を制御する (シンポジウム, 招聘講演). 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 2003. 12. (第26回日本分子生物学会年会プログラム・講演要旨集, p.131, 2003)(R ﾟ G)
26. 鈴木文男, 秋元志美, 矢島浩彦: Jurkat 細胞における放射線依存的なアポトーシスシグナル経路の活性化. 第26回日本分子生物学会年会, 神戸, 2003. 12. (第26回日本分子生物学会年会プログラム・講演要旨集, p.736, 2003)(R ﾟ G)
27. 鈴木文男: 放射線の現れ方とそのメカニズム. 平成15年度原子爆弾被爆者医療機関等医師研究会, 広島, 2004. 2. (平成15年度原子爆弾被爆者医療機関等医師研究会資料, p.29-32, 2004)(R ﾟ G)
28. 鈴木文男, 秋元志美, 矢島浩彦: ゲノム損傷に起因する p53非依存性アポトーシスの多様性. 第6回癌治療増感

研究シンポジウム，奈良，2004. 2. (第6回癌治療増感研究シンポジウム抄録集，p.12, 2004)(R ⅸ G)

29 . Tatsuka, M.: Aurora kinases are involved in radiation-induced mammalian G2/M phase checkpoint signals. The First International Symposium on Hiroshima University 21st Century COE Program - Radiation Casyalty Medical Research Center -, Hiroshima, 2004. 2. (Abstracts, p.24-26, 2004)(R ⅸ G)

30 . Kawai, H., Tatsuka, M., Suzuki, F., and Yuan, Z-M*. (*Dept. Gent. Complex Diseases, Harvard Sch. Public Health) A critical role for MDMX in the regulation of p53. The First International Symposium on Hiroshima University 21st Century COE Program - Radiation Casyalty Medical Research Center -, Hiroshima, 2004. 2. (Abstracts , p.51, 2004) (R ⅸ G)

31 . Ota, T*, Maeda, M*, Suto, S., Suzuki, F., Murakami, M*, Takegami, T*, and Tatsuka, M. (*Med. Res. Inst., Kanazawa Med. Univ.) LyGDI functions in cancer metastasis by anchoring Rho proteins to the cell membrane. The First International Symposium on Hiroshima University 21st Century COE Program - Radiation Casyalty Medical Research Center -, Hiroshima, 2004. 2. (Abstracts, p.57, 2004)(R ⅸ G)

32 . Zhou, X., Suto, S., Suzuki, F., Ota, T*, and Tatuka, M.(* Med. Res. Inst., Kanazawa Med. Univ.): Nuclear translocation of cleaved LyGDI dissociated from Rho and Rac during p53-dependent ionizing radiation-induced thymic apoptosis in bitro. The First International Symposium on Hiroshima University 21st Century COE Program - Radiation Casyalty Medical Research Center-, Hiroshima, 2004. 2. (Abstracts, p.63, 2004)(R ⅸ G)

C . その他

- 1 . 鈴木文男：放射線の作用と健康影響について考える．平成15年度原爆放射線医科学研究所放射線施設新規利用者講習会，広島，2003. 4.

注) 原著，学会発表等の文末記号の (R) は放射線先端医学実験施設の放射線実験系施設，(G) は同遺伝子実験系施設を利用した略号です．また，原著論文末尾の記号の (I) は，カレントコンテンツに記載されている学術雑誌を意味します．

