

放生研ニュース

No. 138

March 30, 2012

Newsletter

Radiation Biology Center Kyoto University

目次

平成 24 年度共同利用研究・重点領域研究の採択	2
第 2 回協議員・運営委員会議事要旨	3
第 3 回協議員・運営委員会議事要旨	3
連絡会議のページ／選挙結果	5
第 28 回 RBC-NIRS 国際シンポジウムのお知らせ	6
平成 23 年度放生研の業績	7
大会印象記 (第 27 回 RBC-NIRS 国際シンポジウム)	16
修士論文・博士論文タイトル	22
今年度放生研をさられる方々	22
放生研日誌	24



放生研前の紅梅 (2/18 撮影)

●平成 24 年度共同利用研究・重点領域研究の採択
〈2 ページ〉

●第 28 回 RBC-NIRS 国際シンポジウムのご案内 (11/29-11/30)
〈6 ページ〉



第 27 回 RBC-NIRS 国際シンポジウムの様子 〈16 ページ〉

【平成24年度共同利用研究（通年）の採択】

番 号	研 究 課 題	氏 名	研究 者数	所 属
1	マウス抗原提示細胞による免疫エフェクター細胞の活性化調節機構の解析	稲葉カヨ	4	京大・生命科学研究科
2	放射線利用による新規生体機能材料の開発	角山雄一	5	京大・R I
3	メダカ突然変異体細胞を用いた放射誘発 DNA 二本鎖切断修復の解析	三谷啓志	4	東京大学
4	放射線照射による残存型 DNA 損傷部位の同定	中村麻子	1	大阪医科大学
5	コムギ 6B 染色体の Radiation Hybrid マッピング	那須田周平	1	京大・農学研究科
6	骨髄由来細胞に発現する TRPM2 の疼痛発症・維持機構における機能解析	中川貴之	3	京大・薬学研究科
7	NBS1 が関与する放射線 DNA 二重鎖切断修復過程の解析	田内 広	1	茨城大学
8	非相同末端連結経路における DNA 二重鎖切断認識の分子機構	矢野憲一	1	熊本大学
9	ショウジョウバエにおけるゲノムストレス応答機構の研究	川崎勝己	1	摂南大学
10	免疫細胞活性化機構の解析	菅井 学	5	京大・医学研究科
11	制御性 CD4 T 細胞の制御機能・特性に着目した免疫制御技術の開発	清水 淳	1	京大・医学研究科
12	ニワトリ B リンパ細胞株を用いた相同 DNA 組換え分子機構の解明	武田俊一	17	京大・医学研究科
13	SPA-1 ノックアウトマウス由来 T 細胞機能の解析	濱崎洋子	16	京大・医学研究科
14	GFP トランスジェニック動物を用いたバイオマテリアル内の組織修復機序の解明	田畑泰彦	5	京大・再生研
15	DNA 二本鎖切断修復系の重複制御機構	井原 誠	1	長崎大学
16	発生工学を用いたアンジオテンシン A T2 受容体の樹状細胞分化と抗動脈硬化作用の解析	山田浩之	4	京都府立医科大学
17	ヒト樹状細胞の機能解析	門脇則光	7	京大・医学研究科
18	DNA 損傷応答ネットワークにおけるリン酸化・ユビキチン化修飾ダイナミクスのプロテオーム解析	足立 淳	1	医薬基盤研究所

【平成24年度重点領域研究の採択】

番 号	研 究 課 題	氏 名	研究 者数	所 属
1-12	RNF4 の DNA 損傷応答の分子機構解析	武田 俊一	4	京大・医
1-13	ガンマ線によるチェックポイントタンパク質のリン酸化修飾変動の解析	近藤 祥司	3	京大・医

【平成23年度 第2回協議員・運営委員会議事要旨】

日時：平成23年12月20日（火）14：00～15：50

場所：楽友会館 1階会議室

出席者：協議員・運営委員13名、オブザーバー2名、事務職員2名

1. 前回議事録について

センター長から、前回の議事録（案）について説明が行われ、承認された。

2. 報告事項

(1) 第27回放生研シンポジウムについて

井倉准教授から、12月9日、10日に放医研との連携で開催した第27回放生研シンポジウムに140名の参加者があったとの報告が行われた。

(2) 放医研との連携活動について

センター長から、放医研との連携で行う研修会に参加者（学部の3回生程度）を募ったところ20名が集まったこと、講師として放生研から6名が参加すること、目的は、放射線生物学の後継者を育てること等の報告が行われた。

(3) 第28回放生研シンポジウムについて

次回の世話人である小松教授から、平成24年11月29日、30日の2日間、コープ・イン・京都で開催予定のシンポジウムについて、目的、主旨等の報告が行われた。

3. 審議事項

(1) 放生研申し合わせの制定について

センター長から、「京都大学放射線生物研究センターにおいて雇用される研究員の取扱いに関する申し合わせ（案）」についての説明があり、審議の結果、一部修正の上、承認された。

(2) 特任教授の称号付与について

センター長から、平成24年3月31日付で本学原子炉実験所を退職される渡邊正己教授を平成24年4月1日付で当センターの研究員として雇用予定であり、同氏への特任教授への称号付与について説明があり、審議の結果、承認された。

4. その他

(1) 菅原メモリアル国際シンポジウムについて

渡邊教授から、平成24年1月25日、26日に芝蘭会館稲盛ホールで開催される「菅原メモリアル国際シンポジウム」についての説明が行われ、各出席者に対し広報の協力依頼がなされた。

(2) 各所属機関等への社会的要請等について

センター長から、福島第一原発事故後に当センターが行った対応等について報告が行われた。つづいて、各出席者から、所属機関等への社会的要請や動きについて意見交換が行われた。

【平成 23 年度 第 3 回協議員・運営委員会議事要旨】

日時：平成 24 年 2 月 27 日（月）15：00～16：20

場所：楽友会館 1 階会議室

出席者：協議員・運営委員 11 名、共同利用専門委員 1 名、事務職員 2 名

1. 前回議事録について

センター長から、前回の議事録（案）について説明が行われ、承認された。

2. 報告事項

(1) 平成 24 年度概算要求について

センター長から、プロジェクトと研究設備の要求を行い、研究設備（放射線・薬剤応答自動記録装置）のみが認められたとの報告が行われた。

(2) 平成 25 年度概算要求について

センター長から、24 年度に要求したプロジェクトを、再度、要求しても認められないことから、拠点活動の要求に、重点領域研究の充実と教育（人材育成）の充実を盛り込み、例年の 2～3 倍の額を要求したとの報告が行われた。

(3) 第 1 回「放射線生物学へのイザナイ」研修会について

センター長から、平成 23 年 12 月 26 日～28 日に放医研との連携で行った研修会に、20 名が参加したこと、来年度も、同程度の研修会を放医研で開催することの報告が行われた。

3. 審議事項

(1) 平成 24 年度共同利用研究（上半期・通年）の採択について

三谷 共同利用専門委員会委員長から、平成 24 年度申請の共同利用研究 18 件（学内 10 件、学外 8 件）について説明があり、審議の結果、承認された。

(2) 重点領域研究の採択について

三谷 共同利用専門委員会委員長から、平成 24 年度新規申請の重点領域研究 2 件について説明があり、審議の結果、承認された。

(3) 人権委員会センター内規について

センター長から、「放射線生物研究センター人権委員会内規(案)」の趣旨、構成について説明があり、審議の結果、承認された。

(4) 平成 24 年度放生研運営・協議委員等について

センター長から、平成 24 年度放生研の各種委員等の選出について説明があり、審議の結果、現在、未定である学内委員の 1 名（工学研究科 西本教授の後任）を除いて承認された。

(5) 将来計画委員会

協議員・運営委員会に引き続き、将来計画委員会が開催された。25 年度の拠点活動の評価を控え、放生研の活動として補強すべき点について議論された。

【放射線生物研究連絡会議のページ】

放射線生物研究センター各種委員会委員候補者選挙の結果

毎回、年末年始の慌ただしい時期に選挙ですが、郵送投票にご協力有り難うございました。平成 24 年 2 月 15 日現在の登録会員総数が 288、投票数は 81（うち白票 1）、投票率は 28.1%でした。

投票締め切り日 平成 24 年 1 月 20 日
開票日 平成 24 年 2 月 15 日
開票立会人 大西武雄、小林純也

1. 放射線生物研究センター運営委員候補について（敬称略、アイウエオ順）

島田義也（放医研）
田内 広（茨城大）
松本義久（東工大）
宮川 清（東京大）
（次） 近藤 隆（富山大）
八木孝司（大阪府大）

これら 4 名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

2. 放射線生物研究センター共同利用専門委員候補について（敬称略、アイウエオ順）

立花 章（茨城大）
富田雅典（電中研）
野田朝男（放影研）
（次） 高橋昭久（群馬大）
白石一乗（大阪府大）

これら 3 名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

3. 放射線生物研究センター将来計画専門委員候補について（敬称略）

田内 広（茨城大）
（次） 松本義久（東工大）

田内広氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

放射線生物研究連絡会議幹事選挙の結果

同時に行いました連絡会議幹事選挙の結果、以下の方々が選出されました（敬称略、アイウエオ順）

大西武雄（奈良医大）
児玉靖司（大阪府大）
立花 章（茨城大）
藤堂 剛（大阪大）
（次） 八木孝司（大阪府大）

選挙後、幹事の互選により、代表幹事に大西武雄氏を選出しました。

（大西、小林 記）

[所属等の変更連絡のお願い]

新年度にあたり、所属・住所等に変更ありましたら、所内幹事までご連絡ください。ご連絡いただければ、放生研ニュースの送付先住所もあわせて変更させていただきます。

【連絡先】

京都大学放射線生物研究センター 放射線生物研究連絡会議 所内幹事 小林純也 宛

E-mail : jkobayashi@house.rbc.kyoto-u.ac.jp FAX : 075-753-7564

【第 28 回 RBC-NIRS 国際シンポジウムのお知らせ】

28th RBC-NIRS International Symposium

DNA repair network and radiation damage

Aim of Symposium:

The principal purpose of the meeting is to discuss recent progress in the link of radiation-induced DNA damage and other type of damage, such as oxidative stress. I believe that this contributes to the understanding the fundamental roles of radiation repair proteins including ATM, NBS1 and RAD18 in DNA repair network before the discovery of X-ray by Roentgen, and thereby, leads to the characterization of radiation-mimic DNA damage, which might be spontaneously elicited during DNA replication or by environmental genotoxic agents, etc, in the absence of radiation. Finally, I hope the presences of both DNA repair network and spontaneous DNA damage in human cells to relieve some anxiety in habitants, who are suffered from the low dose of radioactive nuclide released from the nuclear power plant accident.

Date:

November 29 (Thu)-30 (Fri), 2012

Venue:

Co-op Inn Kyoto (Yanaginobanba St., Nakagyo-Ku, Kyoto)

Organized by:

Radiation Biology Center, Kyoto University
National Institute of Radiological Sciences

Scientific program committee:

Kenshi Komatsu (Kyoto University)
Junya Kobayashi (Kyoto University)
Akihiro Kato (Kyoto University)
Martin Lavin (Queensland Institute for Medical Research)
Tom K. Hei (Columbia University)

Scientific program

過酸化水素の前処理により放射線適応反応 (ホルミーシス) が起こることは以前から知られていた。近年 ATM が、DNA 二重鎖切断を介さずに、活性酸素により直接活性化し、活性酸素の不活化機構を誘導することが報告されている。この作用機構は A-T 患者に見られる糖尿病発症や小脳性運動失調を説明できる。一方、NBS1 や RAD18 が放射線だけでなく活性酸素の細胞感受性にも関与することが次第に明らかになりつつある。シンポジウムでは関連する研究の *in vitro*、細胞、動物モデルを用いた国内外の研究者による発表がある。また、ポスター発表も予定しているので、若手研究者や大学院生の演題申し込みを期待している。

【平成 23 年度放生研の業績】

<晩発効果研究部門>

著書・論文発表

Kitao H, Nanda I, Sugino RP, Kinomura A, Yamazoe M, Arakawa H, Schmid M, Innan H, Hiom K, Takata M. FancJ/Brip1 helicase protects against genomic losses and gains in vertebrate cells. *Genes to Cells* 2011 Jun;16(6):714-27.

Yamamoto KY, Kobayashi S, Kurumizaka H, Takata M, Kono K, Jiricny J, Takeda S, Hirota K. The involvement of SLX4 in interstrand cross-link repair is regulated by the Fanconi anemia pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011 Apr 19;108(16):6492-6.

Guervilly JH, Renaud E, Takata M, Rosselli F. USP1 deubiquitinase maintains phosphorylated CHK1 by limiting its DDB1-dependent degradation. *Hum Mol Genet*. 2011 Jun 1;20(11):2171-81.

Hosono Y, Abe T, Ishiai M, Takata M, Enomoto T, Seki M. The role of SNM1 family nucleases in etoposide-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jul 8;410(3):568-73.

Bell DW, Sikdar N, Lee KY, Price JC, Chatterjee R, Park HD, Fox J, Ishiai M, Rudd ML, Pollock LM, Fogoros SK, Mohamed H, Hanigan CL; NISC Comparative Sequencing Program, Zhang S, Cruz P, Renaud G, Hansen NF, Cherukuri PF, Borate B, McManus KJ, Stoepel J, Sipahimalani P, Godwin AK, Sgroi DC, Merino MJ, Elliot G, Elkahoun A, Vinson C, Takata M, Mullikin JC, Wolfsberg TG, Hieter P, Lim DS, Myung K. Predisposition to cancer caused by genetic and functional defects of Mammalian atad5. *PLoS Genet*. 2011 Aug;7(8):e1002245.

Matsushita N, Endo Y, Sato K, Kurumizaka H, Yamashita T, Takata M, Yanagi S. Direct Inhibition of TNF- α Promoter Activity by Fanconi Anemia Protein FANCD2. *PLoS One*. 2011;6(8):e23324. Epub 2011 Aug 31.

Rosado IV, Langevin F, Crossan GP, Takata M, Patel KJ. Formaldehyde catabolism is essential in cells deficient for the Fanconi anemia DNA-repair pathway. *Nat Struct Mol Biol*. 2011 Nov 13;18(12):1432-4.

Fujinaka Y, Matsuoka K, Iimori M, Tuul M, Sakasai R, Yoshinaga K, Saeki H, Morita M, Kakeji Y, Gillespie DA, Yamamoto KI, Takata M, Kitao H, Maehara Y. ATR-Chk1 signaling pathway and homologous recombinational repair protect cells from 5-fluorouracil cytotoxicity. *DNA Repair (Amst)*. 2012 Mar 1;11(3):247-58.

Shigechi T, Tomida J, Sato K, Kobayashi M, Eykelboom JK, Pessina F, Zhang Y, Uchida E, Ishiai M, Lowndes NF, Yamamoto K, Kurumizaka H, Maehara Y, Takata M. ATR-ATRIP kinase complex triggers activation of the Fanconi anemia DNA repair pathway. *Cancer Res*. 2012 Mar 1;72(5):1149-1156.

Sato K, Toda K, Ishiai M, Takata M, Kurumizaka H. DNA robustly stimulates FANCD2 monoubiquitylation in the complex with FANCI. *Nucleic Acids Res*. 2012 (in press)

Kitao H, Takata M. Fanconi anemia: a disorder defective in the DNA damage response. *Int J Hematol*. 2011 Apr;93(4):417-24.

Takata M. Guest editorial: fanconi anemia and the DNA damage response. *Int J Hematol*. 2011 Apr;93(4):415-6.

Ishiai M, Uchida E, and Takata M. Establishment of the DNA repair-defective mutants in DT40 cells. *Methods Mol Biol* (in press)

Kometani, K., Yamada, T., Sasaki, Y., Yokosuka, T., Saito, T., Rajewsky, K., Ishiai, M., Hikida, M. and Kurosaki, T. CIN85 drives B cell responses by linking BCR signals to the canonical NF- κ B pathway. *J. Exp. Med.*, 208 (7),

1447-1457, 2011.

Atsumi Y, Fujimori H, Fukuda H, Inase A, Shinohe K, Yoshioka Y, Shikanai M, Ichijima Y, Unno J, Mizutani S, Tsuchiya N, Hippo Y, Nakagama H, Masutani M, Teraoka H, and Yoshioka K. Onset of quiescence following p53 mediated down-regulation of H2AX in normal cells. *PloS One* 2011. 6(8), e23432.

日本語総説

海野純也、高田 穰. DNA損傷応答シグナリングにおけるユビキチン化. 実験医学増刊「タンパク質分解系による生体制御」29: 165, 2011

石合正道、高田穰. ゲノムDNA損傷応答ネットワーク解明の新展開. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 特集「DNA損傷応答ネットワークと疾患」特集編輯 高田穰, 38 (1), 14-16, 2012.

口頭発表

高田穰：第28回日本医学会総会 講演会 特別企画プログラム 東京ビッグサイト シンポジウム「放射線被曝医療」司会 2011年9月 東京

石合正道、佐藤浩一、高田穰、胡桃坂仁志：「ファンconi貧血DNA修復経路の中心タンパク質FANCD2はヌクレオソームアセンブリー活性を示す」第70回日本癌学会学術総会 2011年10月 名古屋

高田穰、富田純也、板谷（内田）亜希子、茂地智子、海野純也、前原善彦、石合正道：「ファンconi貧血コア複合体によるATR-ATRIPキナーゼのクロマチン動態制御」第70回日本癌学会学術総会 シンポジウム“Molecular basis of genome instability in cancer” 2011年10月 名古屋

茂地智子、富田純也、佐藤浩一、海野純也、小林昌彦、山本健一、石合正道、胡桃坂仁志、前原善彦、高田穰：「複製ストレスによるFA経路の活性化には、ATRIP-ATRキナーゼが必須である」第70回日本癌学会学術総会 2011年10月 名古屋

T.Shigechi, J.Tomida, K.Sato, Y.Zhang, E.Uchida, J.Eykelenbo, N.Lowndes, H.Kurumizaka, Y.Maehara, M.Takata: “An Absolute Requirement of ATRIP-ATR Kinase in Replication Stress-induced Triggering of the FA Pathway Activation” 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 2011 Barcelona, Spain

J.B.Wilson, J.K.Lingley, F.A.Makki, A.M.Alandwani, K.Lee, Y.Xiao, M.Takata, G.M.Kupfer, N.J.Jones: “Inhibition of NHEJ Reveals Distinct Roles for FANCG in the Repair of Interstrand Crosslinks and DNA Strand Breaks” 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 2011 Barcelona, Spain

海野純也、板谷（内田）亜希子、富田純也、井倉毅、高田穰：「ファンconi貧血蛋白質FANCD2/FANCI結合タンパク質のプロテオーム解析」日本放射線影響学会第54回大会 2011年11月 神戸

茂地智子、富田純也、佐藤浩一、小林昌彦、内田恵美、山本健一、胡桃坂仁志、前原善彦、高田穰：「複製ストレスによるファンconi貧血経路の活性化には、ATR-ATRIPキナーゼ複合体が必須である」日本放射線影響学会第54回大会 2011年11月 神戸

Takata, M: 「ファンconi貧血とDNA損傷シグナリング」シンポジウム「International session for DNA repair and related subjects」日本放射線影響学会第54回大会 招待講演 2011年11月 神戸

高田 穰： “Genome Dynamics: molecular network in maintenance and conversion”
日本分子生物学会第34回年会 指定シンポジウム オーガナイザー 2011年12月 横浜

Masamichi Ishiai, Junya Tomida, Tomoko Shigechi, Akiko Itaya, Emi Uchida, Junya Unno, Minoru Takata:

“Molecular mechanisms of the Fanconi anemia pathway.”

日本分子生物学会第34回年会 ワークショップ 2011年12月 横浜

足立淳、鳴海良平、佐野聖三、久家貴寿、白水崇、松本雅記、中山敬一、井倉正枝、井倉毅、高田穰、朝長毅：「リン酸化プロテオミクスを用いた新規DNA損傷初期応答キナーゼの探索」日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Junya Unno, Akiko Itaya, Junya Tomida, Tsuyoshi Ikura, Minoru Takata: “Mass spectrometric analysis identifies factors associated with the Fanconi anemia proteins FANCD2 and FANCI” 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Hiroyuki Kitao, Yoshihiko Fujinaka, Kazuaki Matsuoka, Makoto Iimori, Munkhbold Tuul, Ryo Sakasai, Ken-ichi Yamamoto, Minoru Takata, Yoshihiko Kakeji, Yoshihiko Maehara: Homologous recombinational repair and Chk1-mediated S-phase arrest protect cells from 5-FU cytotoxicity. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

松下暢子、菊間啓太、太田莉英子、もたい龍介、徳山郷士、高田穰、胡桃坂仁志、山下孝之、稲留涼子、柳茂：ファンconi貧血蛋白FANCD2によるNF-kappaB転写制御機構の解析。日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Koichi Sato, Masamichi Ishiai, Kazue Toda, Satoshi Furukoshi, Akihisa Osakabe, Hiroaki Tachiwana, Yoshimasa Takizawa, Wataru Kagawa, Hiroyuki Kitao, Naoshi Dohmae, Chikashi Obuse, Hiroshi Kimura, Minoru Takata, Hitoshi Kurumizaka: Histone chaperone activity of the FANCD2-FANCI complex and its importance in repair of interstrand DNA crosslinks by the Fanconi anemia pathway. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Kazue Toda, Koichi Sato, Masamichi Ishiai, Minoru Takata, Hitoshi Kurumizaka: Robust stimulation of the FANCD2 monoubiquitination by three-way branched DNAs. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Kohei Nishimura, Masamichi Ishiai, Tatsuo Fukagawa, Minoru Takata, Haruhiko Takisawa, Masato Kanemaki: Mcm8 and Mcm9 form a novel complex involved in resistance to DNA crosslinking agents. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Tomoko Shigechi, Junya Tomida, Koichi Sato, Masahiko Kobayashi, John Eykelenboom, Pessina Fabio, Zhang Yanbin, Emi Uchida, Masamichi Ishiai, Noel Lowndes, Kenichi Yamamoto, Hitoshi Kurumizaka, Yoshihiko Maehara, Minoru Takata: ATR-ATRIP kinase complex is responsible for triggering of the FA pathway. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Minoru Takata : “Fanconi anemia and the DNA damage signaling” 27th RBC-NIRS International Symposium 「DNA損傷応答シグナルにおけるクロマチン動態とエピジェネティクス制御」 Dec 9-10, 2011. Kyoto

高田穰：「DNA損傷への応答メカニズムと疾患」第11回分子予防環境医学研究会 シンポジウムオーガナイザー&演者 2012年1月27日 倉敷

Minoru Takata : The Sugahara Memorial International Symposium on " Prospective Topics and Charm of Radiation Biology". “Fanconi anemia and the DNA damage response” Jan 25-26, 2012 Kyoto

ポスター発表

海野純也、板谷（内田）亜希子、冨田純也、井倉毅、高田穰：「ファンconi貧血蛋白質FANCD2/FANCI結合タンパク質のプロテオーム解析」第70回日本癌学会学術総会 2011年10月 名古屋

J.B.Wilson, Y.Xiao, G.M.Kupfer, M.Takata, N.J.Jones: “Hypersensitivity to PARP-1 inhibitors and Reduced

Homologous Recombination Repair in Mutant FANCD2 Cell Lines” 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 2011, Barcelona, Spain

H. Kitao, R. Nakanishi, M. Iimori, Y. Fujinaka, M. Tuul, N. Yamashita, M. Takata, Y. Kakeji, Y. Maehara: “Involvement of FancJ and Msh2 in the Cellular Response to 5-FU-Induced DNA Damages” 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 2011, Barcelona, Spain

K. Sato, M. Ishiai, K. Toda, S. Furukoshi, A. Osakabe, H. Tachiwana, Y. Takizawa, W. Kagawa: “Histone Chaperone Activity of FANCD2-FANCI Complex, the Key Proteins for the Fanconi Anemia Pathway” 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 2011, Barcelona, Spain

J. Tomida, A. itaya, T. Shigechi, J. Unno, E. Uchida, R. Meetei, Y. Maehara, M. Ishiai, M. Takata: “The Fanconi Anemia Core Complex Promotes ATR Signaling” 23rd ANNUAL Fanconi Anemia Research Fund SCIENTIFIC SYMPOSIUM October 2011, Barcelona, Spain

Kokuta Tetsuya, Ai Techigawara, naoki Hasegawa, Minoru Takata, Kenshi Komatsu, Hiroshi Tauchi: DNA double-strand break repair via gene conversion is dependent on cell cycle. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜

以下の分子生物学会におけるポスター発表は口頭発表に採択された。

Tomoko Shigechi, Junya Tomida, Koichi Sato, Masahiko Kobayashi, John Eykelenboom, Passina Fabio, Zhang Yanbin, Emi Uchida, Masamichi Ishiai, Noel Lowndes, Kenichi Yamamoto, Hitoshi Kurumizaka, Yoshihiiko Maehara, Minoru Takata: “ATR-ATRIP kinase complex is responsible for triggering activation of the FA pathway” 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜

Junya Unno, Akiko Itaya, Junya Tomida, Tsuyoshi Ikura, Minoru Takata: “Mass spectrometric analysis identifies factors associated with the Fanconi anemia proteins FANCD2 and FANCI” 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜

足立淳、鳴海良平、佐野聖三、久家貴寿、白水崇、松本雅記、中山敬一、井倉正枝、井倉毅、高田穰、朝長毅: リン酸化プロテオミクスを用いた新規DNA損傷初期応答キナーゼの探索 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜

Hiroyuki Kitao, Yoshihiko Fujinaka, Kazuaki Matsuoka, Makoto Iimori, Munkhbold Tuul, Ryo Sakasai, Ken-ichi Yamamoto, Minoru Takata, Yoshihiko Kakeji, Yoshihiko Maehara: Homologous recombinational repair and Chk1-mediated S-phase arrest protect cells from 5-FU cytotoxicity. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月 横浜

松下暢子、菊間啓太、太田莉英子、もたい龍介、徳山郷士、高田穰、胡桃坂仁志、山下孝之、稲留涼子、柳茂: ファンconi貧血蛋白FANCD2によるNF-kappaB転写制御機構の解析. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Koichi Sato, Masamichi Ishiai, Kazue Toda, Satoshi Furukoshi, Akihisa Osakabe, Hiroaki Tachiwana, Yoshimasa Takizawa, Wataru Kagawa, Hiroyuki Kitao, Naoshi Dohmae, Chikashi Obuse, Hiroshi Kimura, Minoru Takata, Hitoshi Kurumizaka: Histone chaperone activity of the FANCD2-FANCI complex and its importance in repair of interstrand DNA crosslinks by the Fanconi anemia pathway. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Kazue Toda, Koichi Sato, Masamichi Ishiai, Minoru Takata, Hitoshi Kurumizaka: Robust stimulation of the FANCD2 monoubiquitination by three-way branched DNAs. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

Kohei Nishimura, Masamichi Ishiai, Tatsuo Fukagawa, Minoru Takata, Haruhiko Takisawa, Masato Kanemaki:

Mcm8 and Mcm9 form a novel complex involved in resistance to DNA crosslinking agents. 日本分子生物学会第34回年会 2011年12月 横浜

<放射線システム生物学研究部門>

著書・論文発表

Kobayashi, H., Abe, K., Matsuura, T., Ikeda, Y., Hitomi, T., Akechi, Y., Habu, T., Yang, W.L., Okuda, H. and Koizumi, A., Expansion of Intronic GGCCTG Hexanucleotide Repeat in NOP56 Causes a Type of Spinocerebellar Ataxia (SCA36) Accompanied by Motor Neuron Involvement, *Am. J. Hum. Genet.*, Jul 15;89(1):121-30. Epub 2011 Jun 16

Shimada M, Kato A, Habu T, Komatsu K. Genistein, isoflavonoids in soybeans, prevents the formation of excess radiation-induced centrosomes via p21 up-regulation. *Mutat Res.* 716:27-32, 2011.

Iimori M, Ozaki K, Chikashige Y, Habu T, Hiraoka Y, Maki T, Hayashi I, Obuse C, Matsumoto T. A mutation of the fission yeast EB1 overcomes negative regulation by phosphorylation and stabilizes microtubules. *Exp Cell Res.* 2012 Feb 1;318(3):262-75. Epub 2011 Nov 15.

Nakase M, Nakase Y, Chardwiriyaapreecha S, Kakinuma Y, Matsumoto T, Takegawa K. Intracellular trafficking and ubiquitination of the *Schizosaccharomyces pombe* amino acid permease Aat1p. *Microbiology.* 2012 Mar;158(Pt 3):659-73.

Ito D, Saito Y, Matsumoto T. Centromere-tethered Mps1 *pombe* homolog (Mph1) kinase is a sufficient marker for recruitment of the spindle checkpoint protein Bub1, but not Mad1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jan 3;109(1):209-14.

口頭発表

小林果、阿部康二、松浦徹、池田佳生、人見敏明、明地雄司、土生敏行、劉万洋、奥田裕子、小泉昭夫「ALS様運動神経障害を伴う新規脊髄小脳変性症(SCA36)の原因遺伝子発見」第11回 分子予防環境医学研究会 2012年1月 岡山

土生 敏行「ストレス誘導型p53-p31comet複合体形成調節機構の解析」第15回 日本がん分子標的治療学会 2011年6月 東京

ポスター発表

伊藤大一輔、齊藤優、松本智裕 「動原体に強制局在させた分裂酵母Mph1キナーゼはスピンドルチェックポイントの恒常的な活性化を引き起こす」第63回日本細胞生物学会大会、2011年6月 札幌

土生敏行「p53-p31comet複合体による細胞死制御機構の解析」第54回大会 日本癌学会 2011年10月 名古屋

尾崎加奈子, 近重裕次, 平岡泰, 松本智裕 「Fission yeast Scp3 is a novel regulator of microtubule organizing center during mitosis.」第35回日本分子生物学会 2011年12月 横浜

中瀬由起子、中瀬 舞、村井朋香、大坪瑤子、山本正幸、竹川 薫、松本智裕 「TSC-Rhebシグナル伝達経路はユビキチンリガーゼPub1とアレクチン様タンパク質Any1の機能を介してアミノ酸トランスポーターの局在を制御している」第35回日本分子生物学会 2011年12月 横浜

<ゲノム動態研究部門>

著書・論文発表

Yanagihara H, Kobayashi J, Tateishi S, Kato A, Matsuura S, Tauchi H, Yamada K, Takezawa J, Sugasawa K, Masutani C, Hanaoka F, Weemaes CM, Mori T, Zou L, Komatsu K. NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol η -dependent translesion DNA synthesis. *Mol Cell* 43: 788-797, 2011.

Shimada M, Kato A, Habu T, Komatsu K. Genistein, isoflavonoids in soybeans, prevents the formation of excess radiation-induced centrosomes via p21 up-regulation. *Mutat Res.* 716:27-32, 2011.

Kobayashi J, Okui M, Komatsu K, Chen DJ. Possible Role of WRN Protein in Cellular Response Induced by a Little DNA Damage. *Fusion Science and Technology*, 60, 1186-1189, 2011.

Shimada M, Kato A, Kobayashi J. The Potential Role of DNA Repair Proteins in Centrosome Maintenance. Book 4(pp57-66), /DNA repair Intech publisher, 2011

小松賢志. DNA 修復とゲノム不安定性、pp151-160、“がん生物学イラストレイテッド”、渋谷正史、湯浅保仁編集、羊土社、2011.

小松賢志、柳原啓見. 放射線による DNA 損傷の応答機構、バイオクリニカ、北隆館、印刷中

小松賢志. 放射線リスクと生物研究、京都大学人環フォーラム、30 : 10-13、2012

小松賢志. レントゲン以前の放射線修復遺伝子の役割は？ RI ニュース、No.55、pp2-3 2011.

中村恭介、小松賢志. 「RNF20 によるヒストン H2B のモノユビキチン化を介した新規 DNA 修復機構」放射線生物研究、第 46 巻、第 2 号、2011.6 月

中村恭介. 「DNA 二重鎖切断修復におけるヒストン修飾—H2AX/H2A の修飾と H2B のモノユビキチン化—」放射線生物研究、第 46 巻、第 4 号、2011.12 月

口頭発表

小松賢志. DNA 二重鎖切断におけるクロマチン・リモデリング因子とその制御機構、環境エピゲノミクス研究会第 5 回定例会、大阪府立大学、2011 年 5 月 14 日（招待講演）

Kenshi Komatsu, Kyosuke Nakamura, Akihiro Kato, Junya Kobayashi, Hiromi Yanagihara, Shuichi Sakamoto, Douglas V.N.P. Oliveira, Mikio Shimada, Satoshi Tashiro, Hiroshi Tauchi, H2B Ubiquitination-mediated chromatin remodeling in response to double-stranded DNA breaks in vertebrates 日本分子生物学会、パシフィコ横浜、2011 年 12 月 15 日（招待講演）

小松賢志. NBS1 を中心とした放射線損傷応答の最近の進歩、第 2 回国際放射線神経生物学会、群馬大学、2011 年 12 月 3 日（招待講演）

Kenshi Komatsu, Kyosuke Nakamura, Akihiro Kato, Junya Kobayashi. CONTROL OF HOMOLOGOUS RECOMBINATION BY RNF20-DEPENDENT H2B UBIQUITINATION, 27th RBC-NIRS International Symposium, Kyoto, Dec 9, 2011（招待講演）

Kenshi Komatsu, Kyosuke Nakamura, Akihiro Kato, Junya Kobayashi, Hiromi Yanagihara, Douglas V.N.P. Oliveira, Mikio Shimada, Satoshi Tashiro, Shinya Matsuura, Toshio Mori, Hiroshi Tauchi, The roles of NBS1 in responses to radiation- and UV-induced DNA damage, The Sugahara Memorial International Symposium, Kyoto, January 25, 2012（招待講演）

Junya Kobayashi, Kyosuke Nakamura, Hiromi Yanagihara, Akihiro Kato, Kenshi Komatsu. Novel Role of NBS1 in Ubiquitination-Mediated Response through RNF20. 14th International Workshop on Ataxia-Telangiectasia (ATW2012), New Delhi (India), February, 2012 (招待講演)

小林純也、奥井理予、小松賢志：AT 様疾患における酸化ストレスの増加は ATM 依存性 DNA 損傷応答に異常を引き起こす。第 70 回日本癌学会学術総会、2011 年 10 月、名古屋

小林純也、奥井理予、Martin Lavin、小松賢志：酸化ストレスによる ATM の活性制御、日本放射線影響学会第 54 回大会、2012 年 11 月、神戸

小林純也、藤本浩子、林幾江、小松賢志. Nucleolin participates in MDC1-related DNA damage response. 第 34 回日本分子生物学会年会、2012 年 12 月、横浜

Douglas Oliveira, Ikura T, Nakamura K, Kato A, Kobayashi J, Komatsu K; FACT-dependent recruitment of RNF20 during DNA damage repair. EMBO Workshop, Chromosome Structure, Damage & Repair, September, 2011, Cape Sounio, Greece.

高居邦友：「グリオーマ幹細胞に対する放射線照射と分化」平成 23 年度京都大学原子炉実験所専門研究会、2011 年 7 月、大阪

ポスター発表

Junya Kobayashi, Hiroko Fujimoto, Kenshi Komatsu: Nucleolin participates in MDC1-related DNA damage response. 14th International Congress of Radiation Research, Warsaw, Poland, August 2011

Akihiro Kato and Kenshi Komatsu. The link between MRN complex and RAD51. 14th International Congress of Radiation Research Warsaw, Poland, August 2011

Mikio Shimada, J.N.Pulvers, F.Matsuzaki, K.Komatsu. Ionizing radiation induced-microcephaly depends on dissociation of apical structure during embryonic development of the mouse cerebral cortex. 14th International Congress of Radiation Research Warsaw, Poland, August 2011

Akihiro Kato and Kenshi Komatsu. Physical and functional interaction between MRN complex and RAD51. 第 70 回日本癌学会学術総会、2011 年 10 月 5 日、名古屋

加藤晃弘、小松賢志. MRN 複合体と RAD51 の相互作用 日本放射線影響学会 第 54 回大会、11 月 18 日、神戸

高居邦友、宮澤浩人、小林純也、竹崎達也、秀拓一郎、平山亮一、近藤亨、小松賢志：「グリオーマ幹細胞の DNA 修復能」第 54 回日本放射線影響学会、2011 年 11 月、神戸

Oliveira DV, Nakamura K, Kato A, Kobayashi J, Ikura T, Komatsu K. Facilitates Chromatin Transcription complex, FACT, on DNA repair 第 54 回日本放射線影響学会、2011 年 11 月、神戸

市民公開講座

小松賢志. 傷だらけのヒト DNA-放射線や紫外線に見る DNA の傷と生物の危機管理、京都大学品川オフィス、2011 年 4 月 1 日

小松賢志. 原発事故と放射線-放射線リスクを DNA 損傷から考える一、京大土佐吉田会総会、高知サンライズホテル、2012 年 3 月 17 日

小林純也. 「放射線、その人体影響と防護」。第 6 回京都大学附置研究所・センターシンポジウム「混沌の時代に光を探る」・スペシャルセッション「東日本大震災を考える：地震・津波・放射線・心のケア・日本の復興に向けて」、京都、2011 年 7 月 3 日

<突然変異機構研究部門、クロマチン制御ネットワーク研究分野>

論文発表

Shi L., Fujioka K., Sun J., Kinomura A., Inaba T., Ikura T., Ohtaki M., Yoshida M., Kodama Y., Livingston G.K., Kamiya K., Tashiro S. A new system for analyzing ionizing radiation-induced chromosome abnormalities. *Radiation Research* (in press)

Takaku, M., Tsujita, T., Horikoshi, N., Takizawa, Y., Qing, Y., Hirota, K., Ikura, M., Ikura, T., Takeda, S., Kurumizaka, H. Purification of the human SMN-GEMIN2 complex and assessment of its stimulation of RAD51-mediated DNA recombination reactions. *Biochemistry* 2011, 50 : 6797-6805.

著書

遺伝情報の発現制御 -転写機構からエピジェネティクスまで- 著 David S. Latchman
(メディカル・サイエンス・インターナショナル) (第3章翻訳、松田 俊、井倉正枝、井倉 毅)

口頭発表

井倉 毅 : 「クロマチンの動的変化を介した DNA 損傷応答シグナルのエピジェネティクス制御」
第10回口腔医学科学フロンティア 2012年3月3日 大阪大学歯学部記念館、吹田

井倉 毅 : 「クロマチンの動的変化を介した DNA 損傷応答シグナルのエピジェネティクス制御」
第3次対がん10か年総合戦略 平成16年-25年度・文部科学省がん支援活動、合同公開シンポジウム
2012年1月30-31日 学術総合センター、一橋記念講堂、東京

井倉 毅 : 「クロマチンの動的変化を介した DNA 損傷応答シグナルのエピジェネティクス制御」
第29回染色体ワークショップ、2012年1月26-27日 仙台

井倉正枝、松浦嘉奈子、田代 聡、島 弘季、松田 涼、五十嵐和彦、井倉 毅 : 「The role of histone H2AX eviction in DNA damage-induced checkpoint activation」第34回日本分子生物学会年会 ワークショップ
2011年12月15日 横浜

井倉 毅 : 「ゲノム損傷におけるクロマチンの動的変化とエピジェネティクス制御」
第3回エピジェネティクス療法研究会 2011年11月3日 東京

井倉 毅 : 「DNA 損傷応答シグナルにおける TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体のダイナミクス」
構造エピゲノム研究会 2011年7月27日第4回ワークショップ

井倉 毅 : 「ゲノム疾患研究の現状と未来」2011年6月10日 神戸大学バイオシグナル研究センター
特別講義

井倉 毅 : 「DNA 損傷初期応答におけるヒストンシグナルネットワークの解明」
新学術領域 ゲノム普遍的制御 第2回領域班会議 2011年5月30日-6月1日

ポスター発表

Masae Ikura, Satoshi Tashiro, Hiroki Shima, Kazuhiko Igarashi and Tsuyoshi Ikura. : 「The role of chromatin dynamics in DNA damage-induced checkpoint activation」広島大学原爆放射線医科学研究所創立50周年記念国際シンポジウム 2012年2月20-21日

足立淳、鳴海良平、佐野聖三、久家貴寿、白水 崇、松本雅記、中山敬一、井倉正枝、井倉 毅、高田 穰、朝長毅 : 「リン酸化プロテオミクスを用いた新規 DNA 損傷初期応答キナーゼの探索」
第34回日本分子生物学会年会 12月15日 横浜

Shi L., Fujioka K., Sun J., Kinomura A., Inaba T., Ikura T., Ohtaki M., Yoshida M., Kodama Y., Livingston G.K., Kamiya K., Tashiro S. : 「A new system for analyzing ionizing radiation-induced chromosome abnormalities」
第34回日本分子生物学会年会 12月15日 横浜

Takaku, M., Tsujita, T., Horikoshi, N., Takizawa, Y., Qing, Y., Hirota, K., Ikura, M., Ikura, T., Takeda, S., Kurumizaka, H. : 「SMN-GEMIN2 complex stimulates the RAD51-mediated recombination reactions」
第34回日本分子生物学会年会 12月15日 横浜

西淵いくの、鈴木秀和、木野村愛子、孫 継英、原田昌彦、深川竜郎、井倉 毅、田代 聡 : 「DNA 損傷応答におけるヒストンバリエント H2A.Z isoform の関与」第34回日本分子生物学会年会 12月15日 横浜

Junya Unno, Akiko Itaya, Junya Tomida, Tsuyoshi Ikura, Minoru Takata. : 「Mass spectrometric analysis identifies factors associated with the Fanconi anemia proteins FANCD2 and FANCI」
第34回日本分子生物学会年会 12月15日 横浜

<突然変異機構研究部門、細胞周期応答研究分野>

著書・論文発表

Kanji Furuya, Hironori Niki, Construction of Diploid Zygotes by Interallelic Complementation of *ade6* in *Schizosaccharomyces japonicus*. *Yeast*, 2011 Oct;28(10):747-54

Keita Aoki, Hanako Hayashi, Kanji Furuya, Mamiko Sato, Tomoko Takagi, Masako Osumi, Akatsuki Kimura and Hironori Niki, Breakage of the nuclear envelope by an extending mitotic nucleus occurs during anaphase in *Schizosaccharomyces japonicus*. *Genes Cells*. 2011 Sep;16(9):911-26.

Nicholas Rhind,..., Kanji Furuya (12 番目), ... and Chad Nusbaum (計 47 名) Comparative Functional Genomics of the Fission Yeasts., *Science*, Vol. 332, 930-936, 2011.

口頭発表

K Furuya: “REGULATION OF DNA DAMAGE CHECKPOINT SIGNALLING THROUGH PHOSPHORYLATION” The 27th RBC-NIRS International Symposium, December. Kyoto,

古谷 寛治 : 「複製キナーゼDDKに依るチェックポイントタンパク質の制御」
第1回「ゲノム損傷応答研究会」、2011年10月、静岡県三島市、国立遺伝学研究所

白岩善治、仁木宏典、古谷寛治 : 「チェックポイントタンパク質のDDKキナーゼ依存的な制御機構」
第21回「DNA複製・組換え・ゲノム安定性制御ワークショップ」、2011年10月、福岡

古谷 寛治 : 「The regulation of checkpoint proteins by checkpoint kinase ATR and DNA replication kinase DDK」
BMB2011 (日本分子生物学会年会)・ワークショップ、2011年12月、横浜

ポスター発表

Kanji Furuya, Izumi Miyabe, Naoko Kakusho, Hisao Masai, Hironori Niki, Antony M Carr: “DDK phosphorylates checkpoint clamp component Rad9 and promotes its release from damaged chromatin”
The 6th Fission Yeast Meeting, June, Boston, 2011,

Kanji Furuya, Izumi Miyabe, Naoko Kakusho, Hisao Masai, Hironori Niki, Antony M Carr: “DDK phosphorylates checkpoint clamp component Rad9 and promotes its release from damaged chromatin” Cold Spring Harbour Meeting, Eukaryotic Replication & Genome Maintenance, Cold Spring Harbour, September, 2011,

【大会印象記】

RBC・NIRS International Symposium (放生研国際シンポジウム)

「Chromatin dynamics and epigenetic memory in DNA damage response」

平成23年12月9日～10日にコープイン京都において第27回放生研・放医研国際シンポジウムが、井倉毅准教授をオーガナイザーとして開催された。本シンポジウムではクロマチン制御とDNA損傷応答との関わりを主要テーマとして、海外からの招待講演者7名を含む約140名の参加があり、2つのKeynote Lectureと6つのセッションで活発な討論がされた。



井倉毅准教授

Keynote Lecture 1

Jerry L. Workman 博士 (Stowers Institute for Medical Research, USA) は「Signals and Combinational Functions of Histone Modifications in Transcription」で講演された。



Jerry L. Workman 博士

ATAC histone acetyltransferase (HAT) 複合体は c-Jun 依存的な転写の制御に機能しており、定常時は c-Jun 非依存に転写制御領域に結合して、近傍のヒストン H4 の K16 をアセチル化することにより転写制御している。しかし、浸透圧ストレスが発生すると、ATAC 複合体はプロモーター転写制御領域で c-Jun と結合し、さらに MKK4, JNK のリクルートメントを引き起こすと同時に、ATAC が MKK4 による JNK のリン酸化を抑制し、JNK 依存的な c-Jun のリン酸化を促進し、その結果として c-Jun 依存的な遺伝子発現が活発化する。このようなヒストンアセチル化酵素がストレス応答に機能するという現象はヒストン修飾酵素の新たな側面を垣間見せて非常に興味深い報告であった。

Session I : Epigenetic regulation and Transcription

Hozumi Motohashi 博士 (Tohoku University, Japan) は「MafG C-Terminal region contains a nuclear matrix targeting signal and confers competence for transcriptional regulation in megakaryocytes」で講演を行った。Maf タンパク質は転写因子である Maf ファミリーに属し、保存された bZip モチーフを有し、CNC 転写因子とヘテロダイマーを形成して機能することが知られている。小 Maf タンパク質はダイマー形成や DNA 結合に働く bZip 構造以外の規範的な構造は有していない。そこで、博士達は、bZip 構造による機能とは別の新規の小 Maf タンパク質の機能を探るために、bZip モチーフ以外のアミノ酸配列を調べた。その結果、C 末領域が小 Maf ファミリー間でよく保存されていることを見出した。次に MafG の C 末領域を欠損させ、MafGDC の欠損変異体の機能を調べるために、まず、巨核細胞で MafGDC を発現させたトランスジェニックマウス (GIHRD-MafGDC) を作製し、MafG-null

マウスと掛け合わせて、*MafG*^{-/-}: *GIHRD*-*MafGDC* マウス変異体と比較した。*MafG*-null 巨核細胞は *proplatelet* の形成に欠損がみられ、その欠損は *MafG* を発現させると回復できたが *MafGDC* ではできなかった。*MafG*^{-/-}: *GIHRD*-*MafGDC* マウスは血小板減少症と脾腫を発症した。MARE (*Maf* recognition element) 依存性遺伝子群の発現は *MafG* を発現させた巨核細胞では正常な範囲であったが、*MafGDC* を発現させた細胞では抑制されていた。しかし、*MafG* のヘテロダイマー形成時のパートナーである p45 の MARE へのリクルートにおいては、差はなかった。*MafG* の大部分は核マトリックスに結合しているが、*MafGDC* は容易に可溶化してしまう。*MafG* の C 末領域はヘテロダイマータンパク質を核マトリックスに移動させることができ、C 末領域には核マトリックスへの targeting signal が存在することが示唆される。これらのことから、*MafG* の C 末領域は p45 による転写活性に必要で、核マトリックスとの結合に働いていることが示された。

Yoichi Shinkai 博士 (Kyoto University, Japan) は「The role of H3K9 methyltransferase ESET in genome integrity」で講演を行った。ESET (*Setdb1*) はヒストン H3K9 のメチルトランスフェラーゼである。マウス ES 細胞 (mES) で ESET を欠損させると胚性致死性を示す。その致死性は系統分化のマーカー遺伝子群の発現上昇によるもので、特に栄養外胚葉特異的因子で顕著であった。さらに、ESET は mES 細胞内での内在性レトロウイルス (ERVs) の抑圧にも必要であることが報告された。mES 細胞でヒドロキシタモキシフェンにより ESET をノックアウト (ESET-conditional KO) できる細胞を作製したところ、ESET ノックアウトにより成長が著しく阻害された。この生育阻害のメカニズムを調べるため、まず博士達は FACS 解析によって細胞周期を調べた。その結果、ESET KO 細胞は細胞周期停止を示していた。さらに、ESET を欠損するとアポトーシスにより細胞死を引き起こした。これらのこ

とから、ESET KO 細胞では p53 の発現レベルが向上し、その結果ゲノムの安定性が減少することが予想された。

Session II: Transcriptional regulation and chromatin organization at DNA repair

Jesper Q. Svejstrup 博士 (Cancer Research UK) は「DBIRD, a bridging complex that regulates RNA polymerase II transcript elongation and alternative mRNA splicing」で講演された。mRNA splicing は転写と深く繋がりがあり、alternative splicing はタンパクの多様性を生じる。RNA polymerase II (RNAP II) による転写伸長は DNA 損傷応答、組換え、複製、mRNA スプライシング、クロマチン構造と密接に関わっていると考えられるが、その機能は不明な点が多い。そこで博士は、mRNA を核から細胞質へ輸送する hnRNP (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein) の精製を行い、結合分子の同定を行われた。その結果 DBIRD (DBC1/ZIRD) complex を同定された。DBC1 と ZIRD は RNAP II と結合し、さらにそれぞれの分子をノックダウンすると polymerase density や転写伸長に影響が見られる事を見いだされた。

Kaoru Sugawara 博士 (Kobe University, Japan) は「DNA damage recognition in nucleotide excision repair: molecular mechanism and involvement of chromatin structure」で講演された。紫外線などによって生じる DNA 損傷の CPDs, 6-4PPs の修復経路である Nucleotide excision repair (NER) には global genome NER (GG-NER) と Transcription-coupled NER (TC-NER) によって修復される。ヒトの GG-NER を誘導するため、XPC は DNA の異常構造を認識し、非損傷 DNA 鎖に結合し、損傷鎖に TFIIH をリクルートする。しかし、高等真核細胞ではゲノム DNA はクロマチン構造を形成しているため、DNA 損傷認識機構はクロマチン構造によって妨害されえるが、損傷のない DNA では XPC の非特異的な結合を阻止するため

にクロマチン構造は必要である。UV-DDB は Nucleosome core 中の CPDs, 6-4PPs に結合できる。XPC は UV-DDB との結合を介して損傷部位にリクルートされるのに加えて、また UV-DDB が CUL4 によるヒストンのユビキチン化を介して、nucleosome のリモデリングを行う可能性を示唆している。

Session III: DNA Repair, DNA damage signaling and DNA replication

Wei Yang 博士 (NIH, USA) は「Human DNA polymerase η in cancer prevention and chemotherapy」で講演された。



Wei Yang 博士

損傷乗り越え DNA 複製 (TLS) に機能する DNA ポリメラーゼの一つ、DNA polymerase η は紫外線照射で鋳型鎖に CPD 損傷が誘導された場合でも、その反対側に正しい塩基を挿入し、さらに CPD 損傷を乗り越えて DNA 鎖を伸張することができる。CPD を含む DNA は不安定構造をとると知られるが、CPD を含む DNA 鎖と DNA polymerase η 複合体を結晶構造解析すると、DNA polymerase η は DNA の CPD を含む部位との相互作用で DNA を直鎖状に構造転換していた。紫外線高感受性を示す XP-V の患者の多くでは、DNA polymerase η 内のこの相互作用領域で変異が見られることから TLS 機能におけるこの領域の重要性が示唆される。一方、DNA 架橋剤シスプラチンが形成する隣り合う GG 塩基のクロスリンク部位には DNA polymerase

η は反対側に CC 塩基を挿入できるにもかかわらず、損傷を乗り越えて DNA 鎖を伸張できないが、結晶構造で見ると、DNA polymerase η は CPD 損傷とは異なり、GG クロスリンク損傷を含む DNA を直鎖状に構造転換できないことと一致していた。このように損傷 DNA と DNA ポリメラーゼ複合体の結晶構造解析することは、DNA ポリメラーゼの性質を理解する上でも非常に有用であると考えられる。

Chikahide Masutani 博士 (Nagoya University, Japan) は「Analysis of physiological relevance of PCNA mono-ubiquitination in human cells」で講演された。DNA polymerase η は UV 誘導 DNA 損傷部位へのリクルートメント (フォーカス形成) には PCNA の K164 のユビキチン化が重要であることが知られるが、この部位を Arg に置換して変異型 DNA polymerase η をノックダウン細胞で強制発現させると、UV 照射後、DNA polymerase η のフォーカスがみられず、細胞周期進行の遅延、UV 感受性を示し、この部位のユビキチン化の重要性を示した。また、ヒト WI38VA13 細胞を過酸化水素 (1 mM) で処理した場合も PCNA の Rad18 に依存したユビキチン化が見られた。しかし、UV 照射時とは異なり、脱ユビキチン化酵素 USP1 をノックダウンしても、PCNA ユビキチン化の増強は見られなかった。これらから、UV と活性酸素で誘導される DNA 損傷発生時には異なる機構で PCNA のユビキチン化が制御されている可能性が示唆される。

Kanji Furuya 博士 (RBC, Kyoto University, Japan) は「Regulation of DNA damage checkpoint signaling through stepwise phosphorylation」で講演された。酵母 Rad9 は Rad1, Hus1 と 9-1-1 複合体を形成し、複製ストレス時の細胞周期チェックポイントに機能することが知られている。Rad9 はそのリン酸化を介して Cut1 (TopBP1) と結合するが、複製ストレス発生時に ATR 依存的に T251, T412 がリン酸化、

DNA 損傷部位にローディングされ、続いて DDK により S319/S320/T321 がリン酸化され、損傷発生部位から解離するという二段階のリン酸化による制御機構が明らかとなった。これらの DDK によるリン酸化部位を Ala 置換するとカンプトテシン処理後に DNA 損傷の蓄積が見られ、Rad22(Rad52) フォーカスが過剰に蓄積し、Rad9 機能におけるこれらのリン酸化部位の重要性が示唆された。このような二段階によるリン酸化機構は ATRIP でも見られ、ATR, DDK がそのリン酸化に関わっている可能性が示唆される。

Session IV: DNA damage signaling and chromatin organization at double strand breaks (1)

Francesco Natale 博士 (GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Germany) は「Genome scale chromatin dynamics and DNA repair following ionizing radiation」というタイトルで講演を行った。DNA 損傷後にヒストンバリエントの H2AX がリン酸化されることは非常によく知られた現象であり、DNA 損傷のマーカーとして使用される。博士らは、抗 γ H2AX 抗体を使用したクロマチン免疫沈降 (ChIP) と次世代シーケンサーによる解析を組み合わせ (ChIP-Seq)、 γ H2AX の生成は染色体密度 (GC 含有量) と相関があることを見出した。ヒト肝細胞癌細胞である HepG2 細胞に放射線を 10Gy 照射し、異なる時間後のサンプルで ChIP-Seq を行ったところ、放射線照射の 30 分後では低 GC 含有量の部位には γ H2AX はあまり含まれておらず、3 時間後になると高 GC 含有量の部位に γ H2AX が多く見られた。このことから、heterochromatin で生じた DSB は euchromatin に移行し修復されるというモデルが考えられた。また、転写が行われている染色体部位でも γ H2AX が生じていることが示され、転写と DNA 損傷応答機構の関連性について今後のさらなる発展が期待される。

Alessandro A. Sartori 博士 (University of Zurich

Institute of Molecular Cancer Research, Switzerland) は「The prolyl-isomerase PIN1 interacts with CtIP: Implications for DSB repair pathway choice」というタイトルで講演を行った。DSB の修復経路 (NHEJ と HR) は細胞周期依存的に選択されていると考えられているが、その選択に重要な因子はあまりわかっていない。そこで博士らは、S/G2 期で多く発現している CDK2 と、CDK によってリン酸化されたタンパク質を認識する PIN1 に焦点を当て、CDK2 がリン酸化する因子による DNA 修復経路の選択について解析した。まず、野生型 PIN1 とリン酸化タンパク質結合領域を欠いた PIN1 を発現させ、それらの免疫沈降とマスペクトルによりリン酸化特異的に PIN1 と結合する因子として CtIP が同定された。次に、PIN1 による CtIP の活性化と結合には、CDK2 による CtIP のリン酸化が必要なことが確かめられ、リン酸化をできなくした CtIP を発現させた細胞は Etoposide に高感受性となった。最後に、PIN1 をノックダウンした細胞は Etoposide による ATR 経路の活性化が増強されるという興味深いデータが示され、DSB 修復経路の選択について新たな知見を与える研究であった。

Kenshi Komatsu 博士 (RBC, Kyoto University, Japan) は「Control of homologous recombination by RNF20-dependent H2B ubiquitination」というタイトルで講演を行った。博士らは、NBS1 結合タンパク質として同定された RNF20 の IR 照射後の役割について解析し、DNA 損傷後では RNF20 依存的に H2B がモノユビキチン化され、その修飾は H2AX 非依存的に HR 経路で機能することを明らかにした。まず、RNF20 は DSB 部位へ集積すること、IR 照射後の H2B のモノユビキチン化は RNF20 に依存的であることが示された。RNF20 をノックダウンした細胞では、RAD51 と BRCA1 のフォーカス形成が抑制され、HR の頻度も低下し、IR やマイトマイシン C に対して高感受性であった。一方で、H2AX をノックダウンした細胞では H2B は正常にモノユビキチン化され、RNF20 ノックダウ

ン細胞でも H2AX のリン酸化とユビキチン化は正常であったことから、H2B モノユビキチン化の経路は H2AX の経路とは独立して機能していると考えられた。最後に、転写時に H2B モノユビキチン化に依存して起こるヒストン H3 の4番目のリジンのメチル化が、DSB 部位でも RNF20 依存的に起きていることをクロマチン免疫沈降法で明らかにされ、さらにそのメチル化に結合するクロマチンリモデリング因子 SNF2h も DSB 部位に集積することが示された。

Keynote Lecture 2

シンポジウム 2 日目は Mitinori Saitou 博士 (Kyoto University, Japan) の Keynote Lecture 「Mechanism and reconstitution of in vitro germ cell specification in mice」から始まった。我々の体は 200 種類以上もの多様な細胞から構成されており、それぞれが異なる機能を持ち各々専門的な役割を果たしている。これら全ての細胞が同じゲノム DNA (遺伝情報) を保持していることを考えると、エピジェネティックな制御がこのような多様な細胞への分化・維持に大きな役割を果たしていることが想像される。しかし、エピジェネティック制御に関与する DNA メチル化酵素やヒストン修飾酵素、様々な転写制御因子もまた DNA にコードされており、結局のところ全ては DNA にプログラムされているのかと考えさせられる。斎藤先生の講演では受精卵から生殖細胞が出来る過程で体細胞へのリセットと再プログラミングが行われていることやそれに伴いゲノムワイドなヒストンメチル化、DNA メチル化の変化が起こること、又それらはいくつかの転写制御因子の支配下にあることが紹介された。エピジェネティック制御の実態がようやく解明され始めたと感じるお話であり、DNA 損傷応答におけるジェネティクスとエピジェネティクスのクロストークについても今一度考えさせられるものがあった。

Session V: DNA damage signaling and chromatin

organization at double strand breaks (2)

Jessica K. Tyler 博士 (The University of Texas, USA) は「Chromatin disassembly and reassembly during double strand break repair and the DNA damage response」で講演された。分裂酵母において、DNA が損傷すると、損傷領域のヒストンは一度クロマチンから解離し、その後時間をおいて、再集合する。これまでに損傷領域へのヒストンの再集合には ASF-1 と CAF-1 と呼ばれるヒストンシャペロンが関わることが、Tyler 博士の解析によって明らかとされていた。今回、博士らは ASF-1 欠損株では、DNA 修復後のヒストンの再集合が行われず、それに伴って DNA 損傷応答シグナルが DNA 修復後も活性化されていることに注目した。DNA 損傷応答シグナルの停止に、DNA 損傷領域へのヒストンの再集合が必要であると考え、ヒストンの再集合に伴い Mms1/Mms22/Rtt101 E3 ubiquitin ligase がクロマチンに集合することが、DNA 損傷シグナルの停止に繋がることを明らかとした。またヒト細胞で ASF-1 をノックダウンすると Chk2 のリン酸化が亢進することなどを見出し、この機構はヒトにも保存されているという博士らの考えを示した。このヒストンの再集合が損傷応答シグナルの停止に関わることは、DNA 損傷領域におけるクロマチンの構造変換の機能を探る新たな考え方であり、今後さらなる詳細な機構が明らかにされることが期待される。

Akira Yasui 博士 (Tohoku University, Japan) は「Repair of DNA strand break in human cell and epigenetic influences」で講演された。クロマチンリモデリング酵素は ATPase 活性により、ヒストンのクロマチンへの配置、除去、交換、ヌクレオソームスライディングなどを行い、クロマチン構造の再構築を行う。Yasui 博士らは DNA 修復の過程を明らかにするため、細胞核内に DNA 損傷に応答するタンパク質を、リアルタイムで解析を行った結果、クロマチンリモデリング酵素である ACF1 と SNF2h が DNA 損傷部位にリクルートすることを見出した。さらに、ACF1 は NHEJ に必要とされる

KU タンパク質と結合し、KU タンパク質のリクルートに関わることもまた、これらの因子の相同組み換えへの関与を示した。DNA 損傷領域におけるクロマチンリモデリング因子の具体的な役割については、まだ多くの謎が残されているが、博士の解析の結果から、DNA 損傷修復へのクロマチンリモデリング因子の役割の重要性を示した。また、多くのがん細胞でクロマチン構造変換因子が欠損されていたことから、がん細胞の genome instability にクロマチンリモデリング因子が関わるのではないかと考えを話された。Tyler 博士と Yasui 博士の講演によって、DNA 損傷修復における、クロマチンの構造変換の役割が徐々に明らかになりつつあることが分かった。それぞれの博士らの解析、別方向からの解析であるが、今後の博士らの解析がどのような繋がりを見せるのか、また全く異なる現象を追っているのか、非常に興味深いところである。

Session VI: DNA damage signaling and cancer

Minoru Takata 博士 (RBC, Kyoto University, Japan) は「Fanconi Anemia and the DNA Damage Signaling」のタイトルで、DNA 架橋修復に必須の経路であるファンコニー貧血 (Fanconi anemia; FA) 経路の活性化について講演された。FA 経路の活性化には FancD2, 及び Fanc I のユビキチン化、リン酸化が重要である。ユビキチン化については FA コア複合体がユビキチン化を担うことが知られている。今回の報告より、ATR キナーゼが FancD2,I 複合体のリン酸化を担う事が報告された。FA コア複合体が不完全であると、ATR,ATRIP の損傷部位への局在が阻害され、FancD2-I 複合体のリン酸化、モノユビキチン化が低下することが明らかとなった。この ATR による FA 経路の活性化には RPA が必要であるが、ATR の活性化を担う TopBP1 は必要ではなかった。しかしながら ATR の下流で働くチェックポイント因子 Chk1 の活性化には TopBP1 も必要であることから ATR が下流の因子をリン酸化する場合いくつかのメカニズムがあると考えられる。この結果は最近報告されたモデルとも一致

しており (Liu S et al., 2011)、今後の更なる解明が待たれる。

Noriko Shimazaki 博士 (University of Southern California, USA) は「Mechanism of chromosomal transcription in human lymphoma」で、V(D)J 組換えにおける RAG 複合体とヒストン修飾についての新たな知見を講演された。V(D)J 再編成における V,D,J 遺伝子断片の再編成は隣接する組み換えシグナル配列(RSS)を介して生じる。遺伝子再編成は RAG-1,RAG-2 複合体が 2 つの RSS に結合し、除去に関与することが重要である。島崎先生らの研究グループの報告によるとヒストン H3K4me3 に RAG2 が PHD ドメインを介して結合することが示された。さらに H3K4me3 の導入により V(D)J 再編成が促進されることから、このヒストン修飾が V(D)再編成に重要である事が示された。

今回のシンポジウムに後援いただいた新学術領域研究「ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構」の領域代表である花岡文雄・学習院大学教授による閉会のあいさつをもって本シンポジウムを終えました。今回のシンポジウムでは例年にもまして多くの方々の参加の中、活発な討論が行われており、本年の RBC・NIRS シンポジウム (11 月 29, 30 日: 本号記事参照) にも多くの参加を期待したい。



花岡文雄教授

(文責: 海野、加藤、中瀬、中村、野村、藤本、松田、柳原、小林)

【平成 23 年度修士論文・博士論文タイトル】

氏名	論文題目	学位	研究部門
岡本元達	Mad2 に依存的な高温度感受性を示す変異体におけるスピンドルチェックポイントの解除能の解析	修士 (生命科学)	放射線システム生物学
伊藤大一輔	スピンドルチェックポイント機能因子を動原体に集積させる機構の解析	博士 (生命科学)	放射線システム生物学
飯森真人	微小管制御因子 EB1 ファミリータンパク質 Mal3 の生理的機能制御の研究	博士 (生命科学)	放射線システム生物学
柳原啓見	NBS1 Recruits RAD18 via a RAD6-Like Motif and Regulates Translesion DNA Synthesis (RAD6 様モチーフを介した NBS1 による RAD18 の損傷部位への集積と損傷乗り越え DNA 合成の制御)	博士 (人間・環境学)	ゲノム動態研究部門
茂地智子	ATR-ATRIP Kinase Complex Triggers Activation of the Fanconi Anemia DNA Repair Pathway (ATR-ATRIP キナーゼ複合体がファンconi貧血 DNA 修復経路の活性化を誘発する)	博士 (医学)	晩発効果研究部門

【今年度放生研をさられる方々】

ゲノム動態研究部門 博士研究員 島田幹男

10 月 3 日よりゲノム動態研究部門 (小松研究室) から St Jude Children's Research Hospital に Postdoctoral Research Fellow として異動しました。放生研には 2004 年 4 月より大学院修士課程の学生として来た時から 7 年半在籍したことになります。最初来た時はまさかそんなに長い間お世話になるとは思いもしませんでした。最近では私より後から入学した後輩達が自分より先に旅立っていくパターンが日常化していましたが、遂に自分が旅立つ番が来ました。思えば多くの先生、先輩、同輩、後輩にお世話になりました。

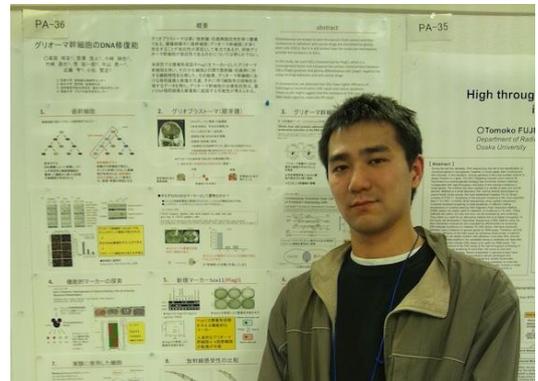
特に小松教授、小林准教授には長い間ご迷惑をおかけしました。この場を借りて御礼申し上げます。さて今は気分一新、アメリカのメンフィスにある研究室で新しい研究生生活を送っております。こちらに来て数ヶ月が経ち大分生活にも慣れてきました。今後はアメリカの生活を堪能しつつ研究に精を出していきたいと思っております。



ミシシッピ川の畔から

ゲノム動態研究部門 博士課程3年 高居邦友

このたび晴れて博士課程を満期退学することになりました。D1の終わり頃にテーマが変わったこともあり、大方この結果は予期していましたが、いざ大学を離れる段になってみれば、もうちょっとやれたかな、とも思います。さて今、大学を離れると書きましたが、研究を離れるわけではありません。4月からは製薬会社アボット（Abbott）の研究所に勤務します。博士課程を出て民間に就職するのは放生研では初か、相当久しいことではないでしょうか。どちらが良い悪いではなく、研究の道はアカデミアだけではないということを皆様にお伝えしておきたい。



研究を完成させられなかったことは心残りですが、新しい研究を一から立ち上げたという大学院での経験は必ずや己の糧となり、研究者としての礎になるでしょう。今後の私の活躍にご期待ください。最後になりましたが、小松先生、小林先生、ゲノム動態と放生研の皆様、また共同研究先の先生方のご指導ご助力に対し、心より御礼を申し上げます。そして近いうちに忘れ物を取りに戻って来ます。

放射線システム生物学研究部門 修士課程2年 岡本元達

2年間という短い間ですが、放生研の皆様には大変お世話になりました。実験だけでなく English Bar など放生研での生活面でも親切に接して下さった先生方、先輩方に心から御礼申し上げます。4月からは大阪府公立高校の理科教師として働きます。また、大学と高校との連携という形でお世話になることがあるかもしれませんがその際はよろしく願いいたします。



晩発効果研究部門 九州大学大学院医学系学府 臓器機能医学専攻 博士課程5年 茂地智子

3年間、放生研の皆様には本当にお世話になり、心から感謝申し上げます。何より、**Science** という共通の言語を介した、皆様一人一人との出逢いが、私の研究生生活における随一の宝となりました。4月からは九州に戻って再び外科医として勤務しながらも、放生研で培った **Research mind** を胸に、ゆくゆくは臨床的視点から研究テーマを展開したいと考えております。今後とも、ご指導・ご鞭撻の程、何卒宜しく申し上げます。



【放生研日誌】

- 1月4日 仕事始め
- 1月10日 所員会議
- 1月19日 文科省 RI 施設立入検査
- 1月25-26日 菅原メモリアル国際シンポジウム
- 2月7日 所員会議
- 2月10日 全国共同利用・共同研究拠点シンポジウム（仙台）
- 2月11日 ICRR2015 組織委員会
- 2月14-15日 人間環境学研究科入試
- 2月17日 塩谷文章博士（広島大学・医歯薬学総合研究科）セミナー
「Hunting for autophosphorylation on ATR」
- 2月17日 概算要求総長ヒアリング
- 2月24日 近藤祥司博士（京都大学・加齢医学講座）セミナー
「ストレス老化シグナルによる解糖系代謝調節の誘導する癌化バリアー形成機構」
- 2月27日 第3回放生研協議員・運営委員会
- 3月8日 放生研送別会
- 3月17日 京大付置研センターシンポジウム（神戸）
- 3月17日 市民公開講演（京大土佐吉田会）
- 3月21日 大谷篤史博士（京都大学・眼科学講座）セミナー
「網膜変性疾患の治療と低線量・低線量率放射線」



放生研送別会

【編集後書き】

今冬の厳しい寒さにも負けず、放生研わきの紅梅(表紙)が例年と変わらない春の香りをふりまいています。今月号には恒例の一年間の業績リストを掲載しました。Mol Cell や PNAS、そして Cancer Res などトップジャーナルに各研究室の成果が発表されて嬉しい限りです。また、昨年末に開催された放生研シンポジウムの紹介も今月号に掲載しました。あらためて国内外から来訪いただいた講演者、そして執筆を担当した放生研メンバーに感謝します。

福島原発事故の影響で外国人の出国が相次ぐ中で、日本文学者のドナルド・キーン氏が日本への永住を決めて、ニューヨークから転居してきた。氏が学んだのはニューヨーク市コロンビア大学である。同大学の日本文化研究の先駆者であったルース・ベネディクト女史の「菊と刀」執筆のきっかけは、大戦中の敵国文化の研究である。これに対して、日本が戦時中に敵国アメリカの文化を研究した話は聞いたことがない。経済産業省原子力安全・保安院や原子力災害対策本部など5会議の議事録未作成が問題となっている。ようやく出席者のメモを元に作成された災害対策本部の議事概要から、「これは戦争だ」の発言もあったなど当時の緊張と混乱がうかがいしれる。しかし、切迫した状況でも冷静さと多面的な検討が要求されるのは今も昔も変わらない。福島原発事故からの復興は早急に成し遂げなければならない国家的プロジェクトである。一方で、この時期だからこそ研究者も放射線影響研究になお一層邁進する冷静さが必要である。

編集委員 小松賢志、小林純也、加藤晃弘、柳原啓見、谷崎美智

問い合わせ先 Tel: (075)753-7551, E-mail: jimuhosei@office.med.kyoto-u.ac.jp