RBC
放生研ニュース Newsletter
No. 140
September 28, 2012
Radiation Biology Center Kyoto University

目　次

ミニレビュー …… 2
(p53 のダイナミクスは細胞運命を決定する)
琵琶湖勉強会印象記…… 4
大会印象記(Gordon Research Conference)…… 7
平成 24 年度下半期共同利用研究の採択…… 12
放生研・放医研国際シンポジウムの案内…… 12
復興対策特別人材育成事業の案内 …… 12
影響学会重点領域研究関連 WS 報告 …… 13
連絡会議総会議事録…… 14
放生研日誌 …… 16

○復興対策特別人材育成事業の案内（12 ページ）

○放生研・放医研国際シンポジウムの案内（12 ページ）

【ミニレビュー】

p53 のダイナミクスは細胞運命を決定する

仄かな恋が芽生えたとき、ふとした事で不安になったりする、とは和歌や短歌で多く歌われている題目である。大抵の恋歌ではすでに一線を越えたあとの心の揺れを歌っているのではなはだ不道徳な気もするが、それでも初期の恋心は弱いながらも偶発的に大きくなったり小さくなったりする。細胞内のタンパク質の発現レベルも同様であり、特に弱いプロモーターにつないだ際には発現は一定しない。実験的にも示されている。大腸菌で CFP と YFP を同一の細胞の中で共発現する。その際に同じ遺伝子由来のプロモーターにつなぎ、ゲノムに組み込んでおく。遺伝子コピー数は同じであり、本来ならば発現レベルは同一である。従って均一に緑色（CFP 由来の青と YFP 由来の黄色の合わさったもの）の細胞集団が観察できるはずである。実際、発現量の多い、すなわち強いプロモーターに蛍光タンパク質をつないだ際には均一に緑色の細胞集団に見える。しかしながら発現量の少ない、弱いプロモーターにつなぎ換えると集団内では均一にはならない。或る細胞は緑色に、他は黄色だったり青だったりと、娘細胞間でも発現が一定しない（文献 1)。細胞が本来持つノイズに起因するものであり、これを揺らぎという。

揺らぎによる発現変動で細胞が制御されてはたまった物ではない。従って少ないコピー数で細胞を操縦する制御因子などには、自身の細胞内タンパク質量を一定にする機構が備わっている事が多い。これをフィードバックと言う。恋愛に例えて申し訳ないが、自分に好意を寄せる異性の存在を認識した際“うーん。いい人だけど、もうちょっと考える時間が欲しい”となると相手が押して来れば引き、引いてくれれば押し返す、のフィードバックを働かせる事で恋愛関係を一定レベルに保つ経験をされた方も多いのではないか。ただ、そのような自分勝手な関係も偶発的な刺激により異なる運命をたどる事がある。生物学的な例として、枯草菌の分化誘導が偶発的に起こる事が示されている。細胞を貧栄養条件で培養していると、普段は低レベルで保たれている comG というタンパク質の発現量が突然上昇し、別の細胞形態へと分化する事が見出されている。外的な刺激がネガティブ、あるいはポジティブフィードバックを解除、あるいは増強する事で comG タンパク質を一過的に上昇させる事で分化へと導く（文献 2)。このような制御因子は大抵強いポジティブフィードバックと強いネガティブフィードバックで普段からアイドリング状態に有る事が多い。

フィードバックの制御形態を調節する事で異なる細胞状態を作り出したり消失させたり、とリズムを刻む事も可能である。生物リズムとしては既日リズムによる 24 時間強の周期の刻みが知られている。リズムの基本となるのは光刺激により活性化する転写因子とそれを負に制御する因子である。ポイントは負の制御因子が転写因子の標的である点であり、ネガティブフィードバックを作る事でパルスの繰り返し、すなわちリズムを刻む。

さて、前置きが大変長くなってしまったが本稿では p53 がリズムを刻むという論文を紹介させて頂きたい。p53 タンパク質は皆さんご存知の通り、転写因子であり、様々な細胞外ストレスに応答して、細胞周期停止や細胞死、DNA 修復、細胞分裂停止などの多岐にわたる生命機能を活性化する。とりわけストレスに応答して細胞死という細胞運命を選択させるため、がん化した細胞を自殺させるために重要な役割を果たす（図 1)。すなわち、がん抑制遺伝子であり、がんの多くは p53 遺伝子座に変異を有している。

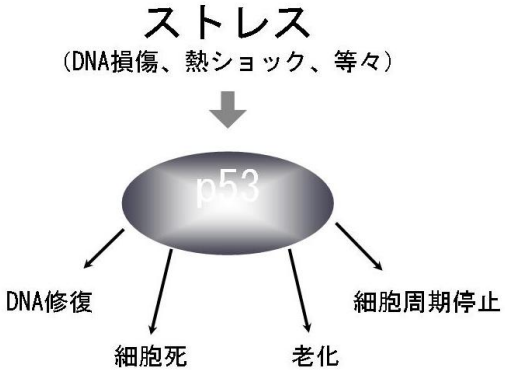


図 1：p53 は様々な細胞応答を誘起する

このように、p53 が重要な機能を持つタンパク質である事は自明である。p53 は重要であるが故にタンパク質分解（Mdm2）、脱リン酸化（Wip1）による不活性化、そしてキナーゼ（ATM、Chk2）によるリン酸化により制御されており、負の制御因子である Mdm2 は p53 の転写標的である。

本論文のきっかけとなった仕事は in silico のモデリングである。Oren らにより、p53 の正負の制御系をシミュレートすると p53 の量が変動する事が導きだされた（文献 3）。実験的にも証明され、ガンマ線を照射した際には p53 の細胞内の量が 5 時間周期でリズムを刻みながら変動する事が見出された（図 2）。上流因子である ATM や Chk2 と言った因子もガンマ線を受けた細胞内で活性化するが、p53 のリズムを作る為にはこれら上流因子の定期的な活性化も必要のようである。ATM と Chk2 の活性化（それぞれのリン酸化修飾でモニター出来る）も 5 時間周期で p53 の量が最大になる直前（1~2 時間前）にピークを示していた（文献 4、5）。また、p53 のタンパク質分解を司る Mdm2 の量も p53 による転写活性化を受け、p53 の極大を追う様にリズムを刻んでいた。Wip1 脱リン酸化酵素もリズムを作りだす鍵となる因子であった。Wip1 は p53 の不活性化因子であるが、p53 だけでなく上流因子の ATM も脱リン酸化することで不活性化させていた（図 3）。

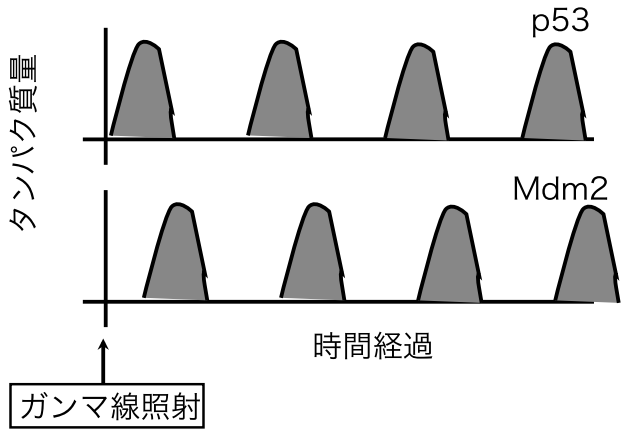


図 2 : p53 およびその制御因子 Mdm2 はガンマ線に曝された細胞内でタンパク質量が周期的に変動する

さて、興味深い事に p53 および周辺制御機構の振動はガンマ線のみで見られる現象であり、紫外線に曝された細胞では振動は観察されず、高いまま一定の p53 経路の活性化が観察される。著者らは分子機構の違いから説明可能と考えているようである。ガンマ線応答では ATM キナーゼが、そして紫外線応答では ATR キナーゼが発動する。ATM キナーゼの活性化に際しセリン 1981 番がリン酸化を受ける。前述の Wip1 脱リン酸化酵素は ATM の脱リン酸化を行う一方で ATR キナーゼに対しては働かないと予想され、ガンマ線に曝された細胞でのみ p53 の振動が起こる事を部分的に説明していると著者らのグループは考えている（文献 4）。

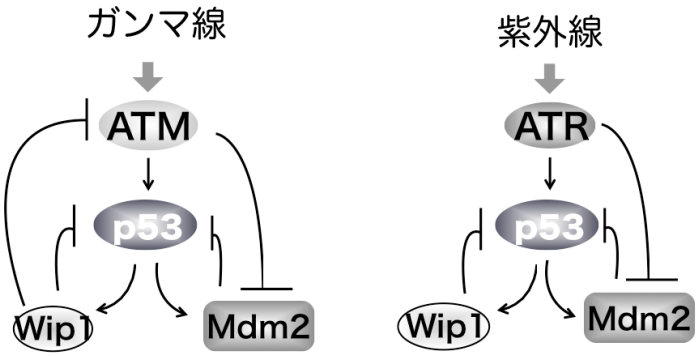


図 3 : p53 とその制御のガンマ線、紫外線照射応答での違い

さらに著者らが注目した違いはガンマ線あるいは紫外線に曝された細胞のたどる運命の違いである。ガンマ線に曝された細胞は細胞死を引き起こす事は稀であるが、紫外線に曝された細胞では高頻度で細胞死を誘導するようであった（文献 6）。それを受けて著者らは、“ガンマ線に曝された細胞においても p53 の量を一定レベルに保つ事が出来たなら、細胞死を誘導させる事が出来るのではないか”と考えた。p53 の量を維持するためには Mdm2 が p53 に働かないようにすればよい。そこで用いたのは Nutlin-3 という Mdm2 に結合する薬剤である。これを細胞に添加する事で p53 の分解を抑える事が出来るはずである。細胞に添加する nutlin-3 の量を 0.25 μM から 4.0 μM まで数時間の間隔で段階的に増やす事で p53 の量を定常的に維持する事が可能となった。実際 nutlin-3 を添加し、p53 の量を高い状態で一定にすると、より短い時間で細胞死を誘導する因子

（p21:CDKN1A や PML）の誘導する事が可能となった。それに伴い、細胞死が高頻度で誘導されるようになった。

今回紹介させて頂いた文献（文献 6）は p53 のフィードバック制御から DNA 損傷応答の振動の解析、そしてその人為的な制御へとたどり着いた一連の報告である。薬剤投与の量と投与時間（すなわち盛り上げ方とタイミング）を工夫する事で“振動応答”から一線を越える“継続応答”へと制御形態を切り替える事に成功し、さらに細胞運命も切り替える事が可能となった。放射線特異的な分子応答を考える上でも、興味深い知見と思われる。また、シグナル伝達経路が振動する、という意義を考えるだけでも興味深い。制御形態を切り替える事でアウトプットを変換させる例としても、発生・分化など他の生命現象への応用、さらには医療技術への応用へも今後は期待出来るのではないか。

文献：

1. Elowitz MB, Levine AJ, Siggia ED, Swain PS: Stochastic gene expression in a single cell. Science, 297(5584), p1183-6, 2002.

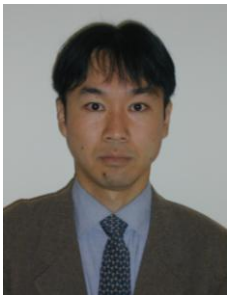
2. Süel GM, Garcia-Ojalvo J, Liberman LM, Elowitz MB: An excitable gene regulatory circuit induces transient cellular differentiation. Nature, 440(7083), p545-50, 2006.

3. Lev Bar-Or R, Maya R, Segel LA, Alon U, Levine AJ, Oren M: Generation of oscillations by the p53-Mdm2 feedback loop: a theoretical and experimental study. Proc Natl Acad Sci U S A, 97(21), p11250-5, 2000.

4. Batchelor E, Mock CS, Bhan I, Loewer A, Lahav G: Recurrent initiation: a mechanism for triggering p53 pulses in response to DNA damage. Mol Cell. 30(3), p277-89, 2008.

5. Geva-Zatorsky N, Rosenfeld N, Itzkovitz S, Milo R, Sigal A, Dekel E, Yarnitzky T, Liron Y, Polak P, Lahav G, Alon U: Oscillations and variability in the p53 system. Mol Syst Biol. 2:2006.0033, 2006.

6. Purvis JE, Karhohs KW, Mock C, Batchelor E, Loewer A, Lahav G: p53 dynamics control cell fate. Science, 336(6087), p1440-4, 2012.



古谷 寛治
京都大学放射線生物研究センター
突然変異機構研究部門
細胞周期応答研究分野
講師

【琵琶湖勉強会印象記】

第 5 回ゲノム動態と維持機構の研究会「放射線応答とその破綻 ―分子動態から発がんまで―」

琵琶湖コンファレンスセンターにおいて 2012 年 7/27-7/29 の 3 日間で、京都大学放射線生物研究センター主催による第 5 回ゲノム動態と維持機構の研究会「放射線応答とその破綻 ―分子動態から発がんまで―」が行われた。京都大学放射線生物研究センターの職員・学生に加えて、東京大学、熊本大学、京都大学などより多数の参加者があった。

今回は「テロメア研究、最近の話題から」、「Interstrand cross-link (ICL) repair」、「細胞がん化に関わる古典をひもとく」、「DNA 損傷チェックポイントとスピンドルチェックポイントのクロストーク」と 4 つのセッションに分けて論文紹介が行われた。また、特別招待講演として京都大学化学研究所より上杉志成博士をお招きし、ケミカルバイオロジーに関する講演を行って頂いた。

最初のセッションは「テロメア研究、最近の話題から」で、まず松本教授と大学院生の大西さん（東大）が「Telomere length regulates the epigenetic status of mammalian telomeres and subtelomeres」を紹介した。テロメアは「TTAGGG」の繰り返し配列であり、その構造は染色体の末端を守るため、核タンパク質によって複雑に構成されている。その中にはもちろん

ヒストンも含まれており、さまざまな修飾を受けている。この論文では、テロメア領域でのヒストン修飾（メチル化とアセチル化）はテロメアの長さによって変化していることが示された。土生助教と大学院生の山家さん（放生研）は「RTEL1 Dismantles T Loops and Counteracts Telomeric G4-DNA to Maintain Telomere Integrity」を紹介した。テロメアの複製時には G-quadruplex（G4）構造が生じており、その解消に DNA ヘリカーゼである RTEL1 が必要であることが示された。そして井倉准教授と大学院生の前川さん（放生研）により「Mutually Exclusive Binding of Telomerase RNA and DNA by Ku Alters Telomerase Recruitment Model」が紹介された。出芽酵母において、RNA を介してテロメラーゼと結合した Ku タンパク質がテロメア DNA に移行することで、テロメラーゼがテロメア末端に集積するというモデルが示された。

1 日目の夜には上杉志成教授により「化合物が開く新しい世界」と題して特別講演が行われた。今回は、大学院生向けにケミカルバイオロジーの概説、上杉先生ご自身のキャリア形成、現在の研究紹介を非常にわかりやすくご講演された。医薬品として不向きな化合物を用いることで、細胞の機能を操るツールとして利用するというアプローチが非常に印象的であった。具体例として、遺伝子発現を操る「小分子転写因子」や細胞接着を操る「アドヘサミン」「小分子フィブロネクチン」などの研究成果を紹介されたが、どれも小分子化合物の大きな可能性を示すものであり非常に感銘を受けた。最後には「中分子」という概念を提唱され、今後の化合物の新たな使い方を示された。講演の後も上杉先生をはじめ教員・学生が混じり、深夜までお酒を酌み交わしつつ、熱い議論が繰り広げられた。

2 日目の午前のセッションは「Interstrand cross-link (ICL) repair」から始まった。海野研究員（放生研）と大学院生の藤川さん（阪大）が「Mechanism of RAD51-Dependent DNA Interstrand Cross-Link Repair」を紹介した。抗がん剤による作用のひとつである ICL 損傷は、転写や複製の阻害を起こす重篤な DNA 損傷であり、その修復は RAD51 などの修復タンパク質を必要とする。アフリカツメガエル由来無細胞 DNA 合成システムを用いた解析で、実際に Homologous recombination（HR）中間体が存在し、RAD51 依存的に修復が行われていることが紹介された。小松教授と大学院生の周さん（放生研）は「Homology-directed Fanconi anemia pathway cross-link repair is dependent on DNA replication」を紹介した。新たに開発された ICL 修復を検出するレポーターシステムを用いて、実際に細胞内でも ICL 修復に HR が関与することが明らかにされ、BRCA1、ERCC1、FANCA といった因子が重要であることがわかった。また、中村講師（大阪医大）と伊藤研究員（放生研）が「Human SNM1A and XPF−ERCC1 collaborate to initiate DNA interstrand cross-link repair」を紹介した。ICL 修復にはさまざまなヌクレアーゼが関与しているが、新たに SNM1A は XPF−ERCC1 によって ICL 周辺に nick が導入された後の DNA を基質としていることが示され、unhooking 後の DNA の処理に SNM1A が重要であると示唆された。

2 日目午後はセッション 3「細胞がん化に関わる古典をひもとく」が行われた。まず、渡邊特任教授（放生研）が論文解説の前に、細胞がん化のメカニズムの探求の歴史的背景を概説された。次いで、大学院生の山崎さん（京大・理）が 1985 年に発表された「A contact-insensitive subpopulation in Syrian hamster cell cultures with a greater susceptibility to chemically induced neoplastic transformation」を紹介した。この論文では正常細胞である Syrian hamster の胚性繊維芽細胞のうち contact-insensitive (CS-)な細胞集団の割合が

多いほど、変異原処理により足場非依存性を獲得し、がん化しやすくなることを示した。次いで、海野研究員（放生研）が 1985 年に発表された「Neoplastic transformation of human diploid fibroblasts (KMST-6) by treatment with 60Co gamma rays」を紹介した。in vitro でヒト細胞ががん化するのは極めて稀な現象であり、遺伝子導入を介さずヒト細胞をがん化させた例は３例しか報告されていない。この論文はその一つであり、正常細胞(KMS-6)にガンマ線を繰り返し照射することで M 期細胞の増加、足場非依存性の獲得、核型の異常など細胞がん化の特徴が現れることを示した。セッションの最後には、高田教授と大学院生の斎藤さん（放生研）が「Oct4 expression in adult stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis」を紹介した。癌幹細胞は近年非常に注目を集めており、その存在と役割が議論されてきた。この論文では転写因子 Oct4 が幹細胞およびがん細胞で特異的に発現しているが、幹細胞から分化した細胞では発現がみられないことを見出した。よって Oct4 の発現が幹細胞のマーカーであり、Oct4 を発現する細胞ががん細胞のオリジンになるのではないかと推察された。

３日目（最終日）はセッション４「DNA 損傷チェックポイントとスピンドルチェックポイントのクロストーク」が行われた。このセッションでは３報の論文から、ターゲットの異なる２つのチェックポイントの機能因子が協調的に機能する例が紹介された。

まず、筆者・伊藤が DNA 損傷チェックポイントとスピンドルチェックポイントの概説と、近年注目されている２つのチェックポイントのクロストークについて紹介した。続いて、大学院生の田上さん（熊本大）が「Mad2 prolongs DNA damage checkpoint arrest caused by a double-strand break via a centromere-dependent mechanism」を紹介した。この論文では、出芽酵母において DSB を人為的に形成させるとスピンドルチェックポイントタンパク質 Mad2 依存的に細胞周期停止（染色体分配の遅延）が起こることが見出された。これは DSB 部位から波及したクロマチン修飾がセントロメアまで広がり、スピンドルチェックポイントを活性化させたと示唆されている。次に、大学院生の藤川さん（阪大）が「The kinetochore protein Bub1 participates in the DNA damage response」を紹介した。Bub1 はスピンドルチェックポイント機能に必須の因子であるが、この論文では放射線照射に応答して ATM が Bub1 をリン酸化することを示し、このリン酸化は DNA 損傷応答に必要であることが示唆された。最後に、塩崎教授（奈良先端大）と大学院生の斎藤さん（放生研）が「Aurora kinase-A inactivates DNA damage-induced apoptosis and spindle assembly checkpoint response functions of p73」を紹介した。がん細胞では Aurora A キナーゼの発現が亢進しているものがあり、これらの細胞では DNA 損傷応答とスピンドルチェックポイントの機能が破綻している例がみられる。本論文では Aurora A が p73（p53 ファミリーに属する転写因子）をリン酸化することで p73 の核局在を阻害し細胞質にとどめ、結果的に DNA 損傷応答およびスピンドルチェックポイント機能を阻害することが示された。

空き時間には琵琶湖周辺の散歩やサイクリングなど各々が自由な時間を過ごす事が出来た。また、初

日と二日目のセッション終了後には懇親会及びバーベキューが行われ、大学間同士の交流や親睦が深められた。今年度は若干参加者が少なかったものの、例年と変わらず活発な議論が行われ、広い分野にわたるセッションを通して、新たな知識を学ぶ機会になった。

海野 純也
京都大学放射線生物研究センター
晩発効果研究部門 DNA シグナル伝達研究分野
研究員

伊藤 大一輔
京都大学放射線生物研究センター
放射線システム生物学研究部門
研究員

【大会印象記】

Gordon Research Conference “Mutagenesis”に参加して

Gordon Research conference “Mutagenesis: A Delicate Balance: Cellular Mutation Pathways in Genetic Stability and Disease”が 2012 年 8 月 19 日ー24 日の会期でボストンから車で 1 時間半南下した Newport 市（ロードアイランド州）の Salve Regina University で Bruce Demple 博士を Chair として開催されました。夏のゴードン会議は初めての参加でしたが、Mutagenesis 研究で最新の研究発表が多くなされ、内容盛りだくさんでしたので、その中でも興味深い発表のいくつかを紹介します。

会議一日目は夕食後に KunKel 博士（NIEHS）が“Determinants of leading and lagging strand DNA replication fidelity”で、de Lange 博士 (Rockefeller University) が “How telomeres solve the end-protection problem”で Keynote presentation が行われた。二日目の午前中「BRANCHING PATHWAYS IN MUTAGENESIS」のセッションで 6 名の講演がなされたが、その中でも Ulrich 博士、Jiricny 博士の発表は我々の研究テーマとも関連があり非常に興味をひくものであった。Helle Ulrich 博士 (London Research Institute/CRUK) は"Mechanism of ubiquitin-dependent DNA damage bypass"のタイトルで、酵母における PCNA の SUMO 化、ユビキチン化修飾と損傷乗り越え DNA 合成(TLS)制御との関係について講演された。PCNA の SUMO 化は DNA 損傷とは関係なく S 期依存的に Siz1/Ubc9 依存的に誘導されるが、in vitro で PCNA の Rad6/Rad18 によるユビキチン化を検討すると、Siz1/Ubc9 添加によりユビキチン化が増強した。Rad18 には N 末 Ring ドメイン近傍に SIM (SUMO interaction domain)が存在するが、SIM を欠く変異型 Rad18 を酵母株に導入すると、PCNA のユビキチン化が低下し、MMS に中程度の感受性を示したことから、PCNA の K164 の SUMO 化は Rad6/Rad18 複合体を PCNA に接近させることによりユビキチン化を促すのに必要だと考えられる。しかし、ヒト PCNA は SIM をもたず、PCNA ユビキチン化・TLS 機構の制御は種間で異なる可能性が示唆される。Josef Jiricny (University of Zurich) 博士は "The mismatch repair interactome"で新たなミスマッチ修復(MMR)の制御機構について講演された。MMR は DNA 複製とカップリングして、DNA polymerase による塩基の mis-incorporation を検知して活性化される。しかし、Jiricny らは、G1 期細胞で AID によるシトシンのウラシル転換や、酸化ストレス、アルキル化でゲノム

DNA 上にミスマッチが起こると、PCNA のユビキチン化、polηのクロマチン結合が誘導されることを見いだした。しかし、MMR 欠損細胞では MNNG（DNA アルキル化剤）処理後の PCNA のユビキチン化、polηのクロマチン結合が起こらず、Rad18 欠損細胞でも MNNG 依存的 PCNA のユビキチン化は誘導されなかった。さらに、正常細胞では Rad18 ノックダウンにより MNNG 感受性が増大するが、MMR 欠損細胞ではかわらず、正常細胞での突然変異上昇を Rad18 ノックダウンは解消した。polηは定常時の DNA 複製を担うと、塩基の mis-incorporation につながることから、G1 期で AID、酸化ストレス、DNA アルキル化などで塩基ミスマッチが発生すると、ミスマッチ塩基が MMR 因子で除かれた後、Rad18-PCNA-polηといった TLS 経路で gap filling されることにより、突然変異発生につながると示唆され、この 2 題の講演からも TLS 経路にはまだまだ未解明の部分が多いのだと感じられた。

会場内の様子

夜の「OXIDATIVE STRESS AND ENDOGENOUS DNA DAMAGE」のセッションでは Sarah Delaney 博士(Brown University)が“Contribution of oxidatively damaged DNA to triplet repeat expansion”で、ハンチントン病患者で検出される huntingtin 遺伝子内の(CAG)n/(CTG)n リピートの異常増幅のマウスモデルによる解析が報告された。マウスモデルでも(CAG)n の異常増幅が常に起こっているが、酸化ストレスにより 8-oxoG を増大させると、(CAG)n 増幅が増強され、OGG1 の関与が示唆された。さらに polβもこの増幅に必要であることから、(CAG)n 近傍で 8-oxoG が生成すると、long patch BER により 8-oxoG が除かれるが、その際 flap 構造に(CAG)n が含まれるとヘアピン構造を形成し、Fen1 で flap 部位を切除できないため、(CAG)n の増幅が起こると示唆される。このような triplet repeat の異常増幅機構の解明について、4 日目の午前に Robert Lahue 博士 (National University of Ireland)の"Genes that promote trinucleotide repeat expansions"で酵母系を用いた解析が報告された。Lahue らは酵母で Can 遺伝子プロモーターに(CTG)n リピートを挿入し、リピート増幅が起こると Can 発現が Off となり、Can 耐性株として検出できる系を作製した。この系でランダムに遺伝子破壊を行った後、Can 耐性株を分離し、破壊遺伝子を同定すると、HDAC 遺伝子であった。同様な構造のプラスミドをヒト astrocyte に導入して数日後、プラスミドを回収し、大腸菌にトランスフォームして Can 耐性株で得るアッセイ系を用いて、HDAC ファミリーそれぞれを siRNA でノックダウンすると、HDAC3, HDAC5 でリピート増幅が抑えられたことから、ヒストンアセチル化はクロマチン構造変換あるいは遺伝子発現制御を通して、(CAG)n/(CTG)n の増幅制御に関わることが示唆される。さらに、Catherine Freudenreich 博士 (Tufts University)は“Factors governing repair fidelity within CAG trinucleotide repeats”で、CAG リピートが形成しうるヘアピン構造、テロメアリピートが形成しうる G_4DNA などの DNA 高次構造形成部位での DNA 複製進行について、酵母を用いた 2D-Gel 解析を報告した。その解析の中で Srs2(3’ to 5’ helicase)欠損株では G_4DNA 形成配列は DNA 複製できるが、CAG リピート配列では複製のストールが起こっていた。このような複製ストールは Rad51 結合部位を欠く変異型 Srs2 導入でレスキューできたが、PCNA 結合部位を欠くもの、ATPase 活性を欠く Srs2 ではレスキューできず、Srs2 はその相同組み換え抑制能以外の機能を通して、CAG リピートの複製に機能すると考えられた。これら三題の報告から、ハンチントン病発症の原因となる(CAG)n/(CTG)n integrity には BER, ヒストン修飾・リモデリング、ヘリカーゼ依存性 DNA 複製など多様な経路が関わっていると考えられ、特定リピート配列が形成するヘアピン構造などの DNA 高次構造もゲノム安定性の維持を考える上での重要な研究対象であることが感

じられた。

マイトマイシン C(MMC)で誘導される DNA interstrand cross-link (ICL)損傷は、ICL 損傷部位をリアルタイムに可視化する技術ではこれまで開発されていなかったため、FANC complex との相互作用が確認されない新規因子の同定は困難であった。しかし、David M. Wilson 博士(National Institute on Aging)は、“Defects in the repair of endogenous DNA damage”で ICL 損傷の可視化技術を報告した。Wilson らは細胞に Psoralen（DNA 架橋剤）を取り込ませた後に UVA 照射すると ICL が形成されることを利用し、Psoralen 処理細胞に共焦点レーザー顕微鏡で局所的に UVA 照射して ICL 損傷を局所的に誘導するシステムを構築した。このシステムでは FANC complex 構成因子の ICL 損傷への集結が観察できるが、BER 因子 NEIL1, DNA polβも数分内に集積することも観察された。NEIL1 を siRNA でノックダウンすると Psoralen に抵抗性を示したが、他の BER 因子 APE1, XRCC1 をノックダウンしても影響はみられなかった。このシステムでは ICL 損傷を免疫染色で可視化できるが、NELI1 ノックダウン細胞ではコントロール細胞よりは ICL 修復の進行が早く、これらの結果から NEIL1 は ICL 修復において抑制的に機能する可能性が示唆された。ポスター発表でも ICL 修復に関与する新規因子を同定する新たな方法の報告があった。Cavallo 博士(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)は“Homology-directed Fanconi anemia pathway crosslink repair is dependent on DNA replication”で、相同組換え活性測定法 DR-GFP を改変して、Psoralen 誘導 ICL を GFP cDNA 内に導入、ICL 修復後の GFP 陽性率で ICL 修復活性を測定できる TR-GFP 法について報告した。この方法と DR-GFP 法を比較すると、FANCA 欠損では DR-GFP 法で GFP 陽性率が正常レベルであったが、TR-GFP 法では陽性率は低下していた。BRCA2 欠損では両方で低下が見られ、BRCA2 は HR, ICL 修復の両方に機能することが示唆された。TR-GFP 法を用いると新規 ICL 修復因子同定の可能性があり有用なアッセイ系だと考えられるが、このアッセイの詳細は昨年の Jasin 博士の既報をご参照ください(Nakanishi et al, Nat Struct Mol Biol, 2011)。

ニューポートダウンタウン

3 日目の夜に行われた「RECOMBINATIONAL PATHWAYS, GOOD AND BAD」のセッションでは Jasin 博士と Boulton 博士の発表が非常に興味をひくものであった。Maria Jasin 博士(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)は“NHEJ and chromosomal translocation in mammalian cells”で染色体転座の分子メカニズム解明を発表された。Jasin らは neo 耐性遺伝子 cDNA を 2 分割し、それぞれにイントロン配列を結合した 2 個のコンストラクトを作製した。それらを 17 番染色体、14 番染色体に挿入し、さらに人工イントロン端と通常染色体配列との接合部に I-SceI 配列を導入した。これら染色体を導入した細胞に I-SceI 制限酵素を導入し、I-SceI 切断端同士で 17 番染色体と 14 番染色体の間で再結合すると neo 耐性細胞が出現し、染色体転座を検出できる。このような細胞系で classical NHEJ に関与する KU, XRCC4 をノックダウンしても転座発生率（neo 耐性クローン出現頻度）、再結合部の resection 度合いに影響がみられず、このような転座再結合では SSA(Single strand annealing)が関与すると考えられた。また、CtIP ノックダウンすると転座発生率が低下することから、CtIP が関与することが示唆された。再結合に関わるリガーゼのうち、classical NHEJ に機能する Lig4 をノックダウンしても転座発生率に影響がみられず、Lig3 では転座が低下したことから、転座における SSA（alternative NHEJ）を通しての再結合には Lig4 でなく、Lig3 の関与が示唆されていた。Simon Boulton 博士 (London Research Institute/CRUK)は、HELQ の DNA 損傷に対する役割を発表された。HELQ は 3’to 5’ DNA helicase で、ATR/ATRIP、Rad51

paralogue、FANCD2 と相互作用し、ストールした DNA 複製フォークにリクルートされることが知られていたが、詳細な解析のため C 末を欠く HelQ をホモアリルでもつマウスを作製した。そのマウスでは FancD2 欠損マウスと類似した表現型を示すとともに、MMC 処理で DSB 損傷が蓄積することがパルスフィールド電気泳動で確認された。MMC 誘導 Rad51 フォーカスが正常 MEF と比べ長時間残存しており、ICL 修復不全により HR 活性が上昇していることが示唆された。しかし、HelQ, FancD2 ノックダウン細胞での MMC、カンプトテシン感受性の増加は相加的であり、両者は ICL 修復経路で独立して機能する可能性が示唆されており、HELQ の詳細な機能の解明を期待したい。

5 日目午前のセッション「TISSUE-SPECIFIC AND AGING-RELATED MUTAGENESIS」での Keith Caldecott 博士(University of Sussex)の"New insights into DNA strand break repair"での Tdp2(Tyrosyl DNA phosphodiesterase-2)機能のノックアウトマウスを用いた解析もまた興味深いものであった。エトポシドやカンプトテシンでトポイソメラーゼ阻害すると、DNA 端にトポイソメラーゼタンパク質断片が残存するため、tdp 活性により除去されることが DNA 端の再結合に必要だと考えられる。しかし、Tdp2 欠損ノックアウトマウス由来細胞では G0/G1 期でエトポシド処理後の NHEJ 依存的な修復が遅延することがγH2AX フォーカス kinetics から示唆された。また、エトポシド処理による Rad51 フォーカス形成頻度の上昇、SCE の増加、微小核形成や染色体ブリッジ、染色体異常が増加も見られた。さらに DT40 細胞では TDP2 欠損と KU70 欠損でエトポシド感受性において相加的に作用しないことから、エトポシドにより生成した DNA-トポイソメラーゼ結合端からトポイソメラーゼを除去して NHEJ による DSB 端の再結合を行うためには Tdp2 が必須であり、放射線で生じる複合的な損傷部位の修復にも関与する可能性を感じさせる発表であった。

会議最後のセッション「MUTATION AND DISEASE」では、Niels de Wind 博士(Leiden University Medical Centre)が“Mismatch repair controls mutagenic translesion synthesis”で、Msh6 欠損マウス ES 細胞は HPRT 突然変異解析で UV 照射後の突然変異頻度の上昇が見られると報告した。Msh6 はご存じのように MMR 関連因子の一つで、Msh6 単独欠損では UV 感受性は示さないが、XPA 欠損とダブルにすると、XPA 欠損による感受性を幾分緩和し、このようなダブルノックアウト細胞では ssDNA の生成、Chk1 のリン酸化が低下していた。さらに、ダブルノックアウト細胞では supF アッセイにより、XPA シングルノックアウト細胞より突然変異頻度が上昇していた。これらの結果から、UV 損傷が NER で修復できずに DNA 複製フォークが進行すると、error-prone TLS でミスマッチ塩基対が発生するが MMR 経路で除去された後、ssDNA 部位の生成に伴い、ATR 依存的にチェックポイントあるいはアポトーシスが活性化される。さらに細胞死を免れたものについては error-free TLS で gap filling されることにより突然変異の発生を抑制しているという一連の機構が示唆される。このような複数の修復経路のカップリングは放射線誘導 DNA 損傷の修復経路でも存在することが予想され、今後の研究の発展を期待したい。

このような魅惑的な多くの講演の中、5 日半の会期は瞬く間に終わりました。ゴードンカンファレンスは南カリフォルニアでの冬期開催には何度も参加してきたが、アメリカ東海岸での夏期開催の会議には初めての参加でした。ホテルを会場・宿泊施設にする冬期開催と異なり、夏は有名私立大学のキャンパスで開催し、大学寄宿舎に宿泊です。写真のような一室（二段ベッド 2 台、机 4 台完備）に本会議の時は 1、2 名で宿泊しますが、大学通常期には大柄なアメリカ人が 4 名で生活しているというのは本当に驚きでした。

カンファレンス宿泊施設

ポスター会場に使用された大学施設

最終日のディナー

会場の Salve Regina University は 100 年近い歴史を持つ建物が点在し、いかにもニューイングランド地方という風景を醸し出していて、会議の休憩時間で散策するにも飽きさせない開催地でした。さらに最終日のディナーではロブスター一匹を堪能できたのもうれしいおまけでした。普段は DSB 修復を主要研究テーマにしているため、MMR 関連発表が多くを占める Mutagenesis 会議には多少門外漢な部分もありましたが、放射線 DNA 損傷応答を複合的な修復応答だととらえていく上で、多くの貴重な情報が得られ、非常に満足する会議の参加でした。

小林 純也
京都大学放射線生物研究センター
ゲノム動態研究部門
准教授

集合写真

放生研からのお知らせ

【平成 24 年度上半期・通年共同利用研究の追加採択】

番　号	研　究　課　題	氏　名	研究者数	所　属
23	内在性レトロエレメント LINE-1 と DNA 二重鎖切断の相互作用に関する研究	飯島　健太	2	国立国際医療研究センター

【平成 24 年度下半期共同利用研究の採択】

24	放射線発がんモデルマウスの腫瘍発症に及ぼす線量率の影響	野村　崇冶	1	電中研
25	DNA 損傷乗り越え複製酵素のサブユニット間結合が修復に果たす役割の解明	竹中　克也	1	東京医科歯科大
26	各種放射線の骨代謝におよぼす影響	澤尻　昌彦	2	広島大学

【第 28 回 RBC-NIRS 国際シンポジウムのお知らせ】

3 月号でもお知らせしましたように、平成 24 年 11 月 29 日（木）30 日（金）にコープ・イン・京都で、RBC-NIRS 国際シンポジウム「放射線修復蛋白と DNA 修復ネットワーク（Radiation-associated Repair Proteins and DNA Repair Network）」を開催いたします。本年度は若手研究者を対象にポスター発表を行います。シンポジウムへの参加、ポスター発表申込の詳細は放生研ホームページを確認ください（http://house.rbc.kyoto-u.ac.jp/）。参加申込書は放生研 HP からダウンロードの上、E-mail に添付してお申し込み下さい。

奮ってのご参加お待ちしております。

参加申込締切：10 月 26 日（必着）・ポスター発表アブストラクト提出締切：10 月 19 日（必着）

送付先：rbc2012@house.rbc.kyoto-u.ac.jp

【復興対策特別人材育成事業「被ばくの瞬間から生涯を見渡す放射線生物・医学の学際教育」】

福島の原子力災害は、低線量（率）放射線の長期被ばくの生体影響の解明、放射線感受性に対する年齢、性差、遺伝学的背景などの影響の解明、そして放射線誘導性の発癌メカニズムの解明など、この分野の研究課題をあらためて浮き彫りにしました。また、災害からの復興と住民の健康管理は、今後半世紀にわたる我が国の一大ミッションです。その一方で、放射線生物医学の研究、技術開発、管理のための専門知識を有する人材の育成計画はほとんど整備されていません。このような状況を受けて、復興対策特別人材育成事業が文部科学省より採択され、本事業に基づいて本年度から平成 26 年度で放生研と 9 連携機関が、次世代リーダーとなるべき人材育成を推進していくことになりました。事業の内容は、「被ばくの瞬間から生涯」にわたる生体に対する放射線影響とその対策を、学部学生に対して集中講義と実習を通して紹介し、放射線生物・医学の学術的・社会的重要性と将来性を示すことで進路決定の指針を与えること、そして大学院生、若手研究員に対して各地の専門機関でのインターンシップの機会を与え、そこでの所謂「お家芸」を学ぶことにより、「被ばくの瞬間

から生涯」にわたる影響と対策について深く広範な知識と研究技術を得る機会を与えることです。またポスター発表により国際シンポジウムに参加し、この分野の先端研究者との交流の機会を与えます。連携機関は以下の通りです；環境科学技術研究所、弘前大学、東北大学、福島県立医科大学、放射線医学総合研究所、電力中央研究所、東京工業大学、放射線影響研究所、長崎大学。
本事業の詳細は京大放生研 HP にリンクした本事業 HP（10 月上旬公開）をご確認ください。

【影響学会第 55 回大会・放生研連携ワークショップ報告】

日本放射線影響学会第 55 回大会二日目（2012 年 9 月 7 日：9 時ー10 時 40 分）に、放生研重点領域研究第一領域「放射線応答に及ぼす生体の多様性の効果」と連携したワークショップ W11「生体の多様性とゲノム安定性の維持」が小林純也氏（京大・放生研）、石合正道氏（京大・放生研）を座長とし、5 名の講演者で開催され、多くの方に参加いただき、活発な討論が行われましたので、その内容を簡単にご紹介します。

小林座長による今回のワークショップの趣旨説明・放生研重点領域研究の紹介に続き、中田慎一郎博士（大阪大学）は「RNF8 による BRCA1 非依存性相同組換え制御」で講演された。電離放射線被ばくで誘導される DNA 二重鎖切断(DSBs)損傷は、主に非相同末端結合（NHEJ）と相同組換え(HR)で修復される。HR 修復には近年 RNF8/RNF168 による H2A のユビキチン化経路が重要であることが知られてきている。しかし、RNF8/RNF168 をダブルノックダウンしても BRCA1 シングルノックダウンとは異なり、HR 主要因子 Rad51 フォーカスの形成は正常だった。しかし、BRCA1 とともに 53BP1 をダブルノックダウンすると、Rad51 フォーカスは形成され、さらに RNF8 とトリプルノックダウンすると Rad51 フォーカスは消失した。DRGFP アッセイによる HR 活性も同様な傾向があり、RNF8/RNF168 依存・非依存、BRCA1 依存･非依存の経路が複雑に絡み合って HR を制御していると考えられ、癌治療への貢献からも HR 経路のさらなる解明が必要だと感じられた。

石田典子博士（東北大学）は「Ku80 のユビキチン化を介した DNA 二重鎖切断修復制御」で講演された。放射線誘導後に Ku70/Ku80 との相互作用から見いだされた RNF-X は siRNA でノックダウンすると放射線照射後に見られる Ku80 の分解が抑制され､DSB マーカーである γ H2AX フォーカスが放射線照射後長時間残存し、コメットアッセイでも修復の遅延が観察された。RNF-X は micro-IR による DSB 生成部位にリクルートされ Ku70/Ku80, γ H2AX と共局在した。RNF-X を siRNA ノックダウンすると、Ku80 のリクルートメントは正常であったが､その後の解離が遅延した。さらにノックダウン細胞ではレポーターアッセイで NHEJ は低下したが、HR 活性は変わらなかった。また、Ku80 のユビキチン化部位変異体を導入した細胞はノックダウン細胞と同様の表現型を示し、RNF-X による Ku80 のユビキチン化・分解は NHEJ 修復に重要であると示唆される。今年初めに Junji Chen 博士らは RNF8 が Ku80 をユビキチン化して NHEJ を制御すると報告したが、今回の RNF-X は RNF8 とは異なることから、複数のユビキチンリガーゼが Ku80、NHEJ の制御に関与する可能性が考えられる。

細谷紀子博士（東京大学）は「ヒトがん細胞における異所性発現分子による DNA 損傷応答の多様な制御機構」で講演された。減数分裂特異的発現を見られる遺伝子には、癌細胞での高発現が知られるものがある。このような癌細胞で高発現が見られるものの一つ、SYCP3 を、発現が無い癌細胞に強制発現させると、放射線感受性が増大するとともに異数性が観察された。さらに、HR 活性の低下、シスプラチン感受性の増大が見られた。また、SYCP3 は BRCA2 と結合が確認され、この結合が BRCA2 と Rad51 の結合を阻害して HR 活性低下、ゲノム不安定性につながると考えられる。同様に癌細胞で高発現している減数分裂特異的遺伝子 SYCE2 を強制発現させると､放射線､シスプラチン抵抗性を示した。強制発現細胞ではさらに､ATM リン酸化､Rad51

フォーカス、SCE（姉妹染色分体交換）の増加が見られ、このような DNA 修復能の亢進が治療抵抗性につながるのかもしれない。このように異所性発現遺伝子の癌細胞での機能を明らかにすることは癌治療の上で重要であると感じられた。

篠原美樹博士（大阪大学）は「出芽酵母 Xrs2 の FHA ドメインの Tel1 を介した NHEJ 制御メカニズム」で講演された。高等真核生物の NBS1 は DSB 修復の中で主に HR で機能することが知られているが、その出芽酵母オルソグ Xrs2 は HR, NHEJ の両方に機能する。Xrs2 は N 末端にある FHA ドメインを通して Lif1(hXRCC4 オルソグ)と結合し、NHEJ に機能するが、FHA を欠く変異型 Xrs2 発現株では MHEJ (micro-homology end-joining) が上昇した。Tel1 結合能を欠く Xrs2 変異株でも MHEJ 上昇を示し、このような株では DSB 末端に KU が蓄積することがクロマチン免疫沈降法で観察された。Tel1 の活性化には Xrs2 の FHA ドメインも必要なことから、Tel1/Xrs2 は Tel1 キナーゼ活性を通して末端 resection を進行させて、KU を DSB 端から解離させることにより、KU 依存性の不正確な MHEJ を抑制することが示唆される。哺乳類細胞ではこれらのオルソグ、NBS1, ATM の MHEJ に対する関わりは不明であり、今後の研究が期待される。

最後は座長の一人である石合正道博士が「ファンコニ貧血経路の示すヌクレオソーム形成活性の DNA 修復における役割」を講演された。プロテオミクス解析によりヒストン結合因子として FANCD2 が同定されたため、in vitro ヌクレオソームアセンブリー活性を検討すると、FANCD2 添加により環状 DNA がスーパーコイル状に転換され、ヒストンシャペロン活性が示唆された。FANCD2 は C 末側でヒストンと結合しその部位を欠く、あるいは 1 アミノ酸変異を導入した FANCD2 はヌクレオソームアセンブリー活性を示さなかった。さらに、このような変異型 FANCD2 発現細胞はシスプラチン感受性を示した。FANCD2 と複合体形成する FANCI は単独でヌクレオソームアセンブリー活性は示さないが、FNACD2 単独より FANCI 添加により活性が増強された。このような結果から FANCD2/FANCI ヒストンシャペロン活性の ICL 修復における役割が示唆される。この発表のあと、石合座長による総括、および来年度(平成 25 年度)の重点領域研究、共同利用研究への協力が呼びかけられ、本ワークショップは終了した。なお、平成 25 年度募集は 12 月発行の放生研ニュースに掲載予定ですので、そちらをご参照ください。

(文責　小林)

放射線生物研究連絡会議からのお知らせ

【第 36 回放射線生物研究連絡会議総会議事録】

日時：平成 24 年 9 月 7 日(金)12 時 30 分ー13 時 00 分

場所：東北大学川内北キャンパス B 棟講義室 B104

本総会は日本放射線影響学会第 55 回大会第 2 日目の昼食時に開催された。

まず、議長に田内広氏、書記に小林純也氏を選出して議事に入った。

１）昨年度の選挙の結果

大西代表幹事より本年初めに行われた放生研各種委員選挙及び連絡会議幹事選挙の結果が報告された(放生研ニュース No. 138 参照)。

２）各種委員の選任

松本センター長より本年度のセンター各種委員会委員について紹介され、長年協議員を務められていた西本清一先生（京大・工）が定年のため、宮越順二先生（京大・生存圏）が本年から協議員に新任されたことが報

告された。

３）人事異動、平成 24 年度非常勤研究員、研究支援推進員の採用

センター長より非常勤研究員、研究支援推進員の採用について報告された。

４） 平成 24 年度概算要求

今年度予算により「放射線・薬剤応答自動記録システム」の購入が決定し、機器の選定が終了し、今年度後半には導入予定であることが、センター長から報告された。

５）全学経費

京都大学全学経費として、「放射線・薬剤応答自動記録システム」に装着するための①放射線防護／増感ケミカル探索設備（自動分注システム・ロボット対応型低温培養器)、高校生、学部･大学院学生への放射線生物医学ガイダンスのための②放射線生物医学次世代リーダーへのガイダンス事業､の二事業が採択されたことが、センター長より報告された。

６）震災復興への取り組み

震災復興への取り組みとして、学部･大学院学生、若手研究員への放射線生物・医学の学際教育を行う①復興対策特別人材育成事業「被ばくの瞬間から生涯」を見渡す放射線生物・医学の学際教育、②科学技術コミュニケーション推進事業「放射線安全確保に資するコミュニケーション技術開発と専門家ネットワーク構築」の二事業が国から採択され、今年度より事業を開始していることが、センター長より報告された。復興対策特別人材事業への参加者募集は放生研HPにリンクした専用HPで10月初旬から開始予定であることも報告された。

７）第 28 回放生研・放医研国際シンポジウム開催について

11 月 29, 30 日にコープイン京都（京都市）で開催される放生研･放医研国際シンポジウムについて、本年は復興対策特別人材事業の一環として開催されることなど準備状況について､担当である小松教授から報告された。

８）若手のための夏の勉強会

7 月 27 日ー29 日に琵琶湖コンファレンスセンターで「ゲノム動態と維持機構の研究会」を開催し、約 20 名の参加があったことが、センター長から報告された。

９）平成 25 年度概算要求

平成 24 年度採択の「放射線・薬剤応答自動記録システム」を用いて重点領域研究を推進するため、運営費交付金を 3 倍増で概算要求したことが、センター長から報告された。

１０）運営委員会開催

平成 24 年度第 1 回協議員・運営委員会が 9 月 24 日に開催され、下半期共同利用研究の採択を行ったこと、震災復興に対する取り組み 2 事業について報告･議論なされたことが、センター長より報告された。

１１）重点領域研究・共同利用研究の現状報告

平成 24 年度は共同利用研究 26 課題、新規の重点領域研究課題 2 課題を採択されたことが、センター長から報告された。

１２）その他

大西代表幹事より連絡会議規約の改正及び、幹事選出への年齢制限導入（現役でない場合は申し出により選出辞退・途中退任できる）について提案がなされ、規約案・年齢制限導入は提案通り承認された（改正規約については放生研 HP に掲載)。さらに大西代表幹事から副代表幹事をおき､藤堂剛氏へ依頼することが提案され、承認された。

（文責　大西、小林）

【放生研日誌】

7 月 2 日　所員会議
7 月 18 日　Dr. Amy E. Ikui（The City University of New York）セミナー
「A yeast GSK-3 kinase Mck1 promotes Cdc6 degradation to inhibit DNA re-replication」
7 月 27-29 日　琵琶湖勉強会
8 月 1 日　RI 再教育訓練
8 月 31 日　堀越正美博士（東京大学）セミナー
「頑強性・脆弱性 −「多対多」を基盤とした遺伝子制御−」
9 月 3 日　所員会議
9 月 4 日　放生研協議員会・運営委員会
9 月 6 日　文科省「復興対策特別人材育成事業」キックオフ会議（仙台）
9 月 7 日　放生研共同研究・共同利用重点領域ワークショップ（仙台）
9 月 10-11 日　JST「放射線安全確保に資するコミュニケーション技術開発と専門家ネットワーク構築事業」キックオフ会議（京都）
9 月 7 日　放射線生物研究連絡会議総会（仙台）
9 月 14 日　本橋ほづみ博士（東北大学）セミナー
「がん細胞における酸化ストレス応答と代謝リプログラミング」
9 月 27 日　太田 智彦博士（聖マリアンナ医科大学）セミナー
「BRCA1 機能不全と化学療法感受性」

【編集後書き】

9 月もなかばというのに京都では厳しい残暑が連日続いております。今年の日本放射線影響学会は、9 月初旬に仙台市で開催されました。秋の訪れの早い東北地方ですが、異常な暑さが続く中での活発な討論が展開されました。また、例年のように放生研関連の会議・ワークショップが開催されましたので、本号にはその報告の 3 記事を掲載しました。

昨年の京都の夏は、東北の被ばく松を「五山の送り火」で使用するかどうかで大論争となりました。精霊を送る本来の意味が忘れられた観光行事では無いかとの意見もありました。私は「五山の送り火」の代わり、今年の夏は洛北の静市で同じ時刻に開催される送り盆行事「ハモハ踊り」を見学しました。盆踊りの原型と言われる念仏踊りで貴重なものですが観光客は居ません。また、その約一週間後には鞍馬の町内ごとに行われる七夕行事（8 月 24 日は旧暦 7 月 7 日）も見学しました。こちらも観光客は無く、コミュニティでひっそりと開催されています。両方の行事で気付いたのは、子供達の姿が大変多くこれからも世代を超えて伝承されていくものと思われます。話は違いますが、仙台で開催された今年の影響学会で印象に残ったのは、「若手の会」の会員数が増えていることです。影響学会の会員数が下がり気味なので、将来のこの分野を担う若手が増えていることは大変に頼もしいことです。ただし、洛北の伝統行事と違って、こちらの方は世界を相手に活躍して貰う必要があります。若手の発表機会も設定した本年度の放生研-放医研国際シンポジウムの案内を本号に掲載しました。

編集委員 小松賢志、小林純也、加藤晃弘、柳原啓見、谷﨑美智
問い合わせ先　Tel: (075)753-7551,　E-mail: jimuhosei@office.med.kyoto-u.ac.jp