

放生研ニュース

No. 143

June 28, 2013

Newsletter

Radiation Biology Center Kyoto University

目次

新センター長挨拶(高田教授).....	2
重点領域研究の紹介(中田客員准教授).....	3
大会印象記(Gordon conference).....	6
大会印象記(Keystone symposium).....	10
大会印象記(ACRR2013).....	12
人材育成事業・平成24年度集中講義報告.....	15
各種委員会委員の改選.....	16
平成25年度文部科学省科学研究費採択一覧.....	17
人材育成事業集中講義の案内(第1回・第2回).....	17
新人紹介.....	18
連絡会議からのお知らせ.....	19
放生研日誌.....	20



丹羽名誉教授寄贈の白木蓮



H24年度第4回人材育成事業集中講義の様子(15ページ)

○新センター長挨拶 (2ページ)

○人材育成事業集中講義、参加者募集中 (16ページ)

【新センター長挨拶】

このたび放生研センター長を拝命しました晩発効果研究部門の高田 穰です。
ニューズレターのこの場を借りて、皆さまに一言ご挨拶申し上げます。

5年前に放生研に赴任後、小松教授、松本教授のリーダーシップで放生研が運営されるのを拝見してまいりました。4月より新米のセンター長としてよちよち歩きを始めたところです。学習効果無く、正直なところ、学内の会議などに出席しますと、右も左もわからないという状態で、ラボの内部に集中していれば良かった頃とは大違い。戸惑う事ばかりです。小松先生、松本先生にずいぶんと御世話になってきたことがあらためて了解された次第です。



さて、放生研は、文科省の共同利用・共同研究拠点に認定後数年が経過し、中間評価も近々です。この間のセンターの状況をみますと、8名の教員からなる京大でも最も小さい極小部局ですが、広く共同利用・共同研究のネットワークが広がり、いくつかの大型機器も導入され、研究環境もさらに充実してきました。満足すべきと言い切れるかどうかはわかりませんが、さまざまな成果が上がっていると思われま

一方、ご存じのとおり、国立大学の現状は評判が悪く、運営交付金の削減、給与の削減とつぎつぎ厳しい状況に追い込まれており、さらには「ミッションを再定義せよ」とのお達しです。

放生研のミッションとは何か。放射線生物学はあまりに広い学際的な分野です。この分野での共同利用・共同研究拠点として、放生研の役割は何か。この機会に内部でのディスカッションを経ていろいろ考えてみて、それは「染色体損傷に対する初期応答の分子・細胞レベルでの基礎研究」につきるという結論に至りました。このくくりの中での研究内容にはいろいろな展開がありうるでしょう。この結論に照らせば、現在の4部門ともその方面の専門家から構成されおり、現状は先端研究を目指してかなりフォーカスした研究所となっていると思います。

また、この機会に放生研開設のきっかけとなった学術会議の勧告（昭和43年、58年）も読んでみました。ネットで入手できました。「放射線影響研究」推進の必要性が高らかにうたわれていますが、同時に修復原理の解明などの基礎研究の重要性が強調されていることに改めて気づかされました。変化しないことが善とばかりは言えませんが、初期にセットされた方向性は時代と研究動向の変化を超えて、現在でも有効であると思いま

京大は、定員削減と部局再編などの大変な時代に突入しており、放生研も学内の変革の嵐に巻き込まれそうです。放生研が内部の所員と共同利用する方にとって、よりよいセンターになるような変化をのぞみます。今後ますます放生研は皆さまのサポートを必要としています。どうか、よろしくご挨拶申し上げます。

センター長 高田 穰

【重点領域研究紹介】

DNA 二本鎖損傷部位で起こるユビキチン化は結局何をしているのか？

私は本年 4 月より京都大学放射線生物研究センター核酸修復客員研究部門准教授に就任することになりました。微力ながら、放射線生物研究センターならびに放射線生物学の発展に寄与できれば、と存じます。この機会に私の研究についてその背景を含めて紹介させていただきたいと思えます。

細胞には日常的に多くの DNA 損傷が発生しており、細胞は常に遺伝子変異の危険にさらされている。DNA 損傷には様々な種類があるが、中でも放射線照射などにより生じる DNA 二本鎖損傷は、染色体構造異常の原因となり、また細胞死を強く誘導するため、特に危険である。細胞には強固な DNA 二本鎖損傷応答機構が備わっており、損傷 DNA を修復してゲノムの恒常性を維持している。DNA 二本鎖損傷修復には DNA 切断端を素早く結合できるが軽度の変異を伴いやすい「非相同末端結合 (NHEJ)」と姉妹染色分体の DNA シークエンスをひな形として損傷 DNA を元に戻す「相同組換え (HR)」という全く異なる 2 つの経路が存在する。誤った修復経路の選択は遺伝子異常を誘導することがわかっており、正しい DNA 修復経路の選択はゲノム恒常性維持に必須である。しかし、DNA 二本鎖損傷修復経路の選択機構は長年にわたる謎であり、現在の DNA 損傷研究の topic となっている。

DNA 二本鎖損傷応答の研究には、DNA 損傷の検出に始まるシグナリングの研究領域とシグナリングのアウトプットたる DNA 修復、チェックポイント、細胞死などの研究領域がある。もちろんこれらの領域が有機的に結びつくことで、生体における DNA 二本鎖損傷応答の全容となるわけだが、意外なことに、DNA 二本鎖損傷応答のシグナリングと DNA 修復経路の選択との関連は未だによくわかっていない。

DNA 損傷応答シグナルの研究は、セリンスレオニンキナーゼ ATM の発見以来、損傷応答関連蛋白のリン酸化とリン酸化修飾による蛋白-蛋白結合制御に注目が集まってきた。2007 年に、ATM 依存性に DNA 損傷部位へとリクルートされる E3 ユビキチンリガーゼ RNF8 により蛋白分解を誘導しない Lys

63-linked ユビキチン化が損傷クロマチンにおこり¹⁻³、Lys 63-linked ユビキチン鎖に RAP80 が特異的に結合し^{4,6}、クロマチンユビキチン化によるクロマチン構造変換が 53BP1 の DNA 損傷部位への局在に必須であり、RNF8 の欠損により放射線高感受性が生じること¹⁻³が発見されて以来、ユビキチン化による修飾にも注目が集まった。以降、RNF8 の下流で機能する E3 ユビキチンリガーゼ RNF168 の発見^{7,8}、RNF20/40 によるヒストン H2B ユビキチン化の発見^{9,10}など、発展的な研究が行われてきた。

早発性乳癌の責任遺伝子産物の一つである BRCA1 は (すくなくとも正常細胞においては) HR に必須の分子である。他の DNA 損傷関連分子と同様に、BRCA1 も DNA 二本鎖損傷部位に集積することが知られている。その大部分 (Abraxas、RAP80、BRCC36 などを含む BRCA1-A complex と考えられる) はクロマチンユビキチン化に依存しており^{4,6}、RNF8 をノックダウンした細胞では、BRCA1 の DNA 損傷部位への局在が激減する¹⁻³。このことから、RNF8 依存性のクロマチンユビキチン化は HR に必要ではないかと予想された。しかし、RNF8・RNF168 依存性ユビキチン化について報告した最初の 5 報^{1-3,7,8}には、これらの E3 ユビキチンリガーゼの HR への関与を示すデータは示されていなかった。現在までに、いくつかの論文で RNF8 と RNF168 の HR への関与、あるいは HR に必須となる RAD51 の DNA 損傷部位での focus 形成 (end resection 後の DNA-RAD51 フィラメント形成) への関与について報告されている。まず、RNF8 や RNF168 とともに機能する E2 ユビキチン結合酵素 UBC13 だが、これは HR に必須である¹¹。また、脱ユビキチン化酵素 OTUB1 による UBC13 の機能抑制も HR の低下につながる¹²。一方、RNF168 はすくなくとも RAD51 の focus 形成には影響しないようである^{13,14}。RNF8 については、RAD51 の focus 形成に関与するという報告¹⁵や HR に影響するという報告がある。しかし、我々が siRNA により RNF8 をノックダウンした U2OS や HCT116 細胞で検討したところ、放射線照射後に RAD51 focus を形成する細胞の割合はコントロール細胞と同等かそれ以

上であった¹³。他の研究者との私信においてもこのような実験結果は確認されている。一方、RAP80をノックダウンした場合、クロマチンユビキチン化依存性の BRCA1 focus は形成されなくなるが、BRCA1(BRCA1-A complex 以外の complex として機能していると考えられる)はDNA end resectionを促進し、その結果、HR も促進されることが示された^{16,17}。また、つい最近の研究では、クロマチンユビキチン化依存性に DNA 損傷部位に局在する 53BP1 が ATM 依存性にリン酸化され、これに RIF1 が結合し、G1 期における DNA end resection を防いでいることが示された¹⁸⁻²¹。これらのデータは、RNF8-RNF168 依存性クロマチンユビキチン化が HR を抑制する方向に機能することを示唆している。

それでは、NHEJ の方はどうかというと、RNF8/RNF168 ノックアウトマウスや RNF168 の変異が原因となる RIDDLE 症候群では、B 細胞において NHEJ が関与する class switch recombination (CSR) の一部に異常が認められている。CSR の異常は RIF1 ノックアウトマウス^{19,21}、53BP1 ノックアウトマウス²²でも報告されている。一方、ブレオマイシンに対する感受性は KU70 ノックアウト DT40 細胞よりも RIF1 ノックアウト DT40 細胞の方が低い²⁰。これらのことから、RNF8・RNF168-53BP1・RIF1 経路は NHEJ に必須ではないがサポートはしているのではないかと予想される。総合すると、クロマチンユビキチン化は HR を抑制して NHEJ を促進することが示されつつあるが、RNF8 が HR に必要だとするデータもあり、クロマチンユビキチン化が DNA 修復経路選択をどのように制御しているのかと問われても明瞭な答えを示すことができない、というのが現状である(図 1)。

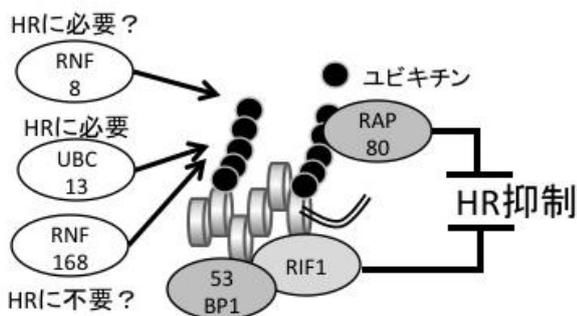


図 1 : ユビキチン化関連分子と HR

一見、クロマチンユビキチン化は HR を抑制するように見えるが、果たして本当にそうなのだろうか？

DNA 損傷応答基礎研究の臨床応用の可能性において、大きなインパクトをもたらした発見に、PARP-BRCA の synthetic lethality がある。PARP 阻害剤による DNA 損傷の少なくとも一部は HR によって修復される。BRCA1 あるいは BRCA2 は HR に必須なので、どちらかの遺伝子の両アレルが変異した乳癌細胞は PARP 阻害剤に強い感受性を示す。癌細胞以外の健康な細胞 (正常な BRCA1 や BRCA2 が発現している) では PARP 阻害剤による DNA 損傷は修復される。このことは、実験的にも繰り返し確認されており、また、論理的裏打ちもあり、臨床応用が期待されている。しかし、最近、BRCA1 が欠損していたとしても 53BP1 の発現が低下した場合、細胞では HR が回復し、PARP 阻害剤にも耐性になることがマウス細胞を用いた実験で示された^{23,24}。しかも、53BP1 の発現が低下した乳癌は治療成績が悪いことも示されている²³。さらに、BRCA1 の発現抑制が cathepsin L の発現亢進による 53BP1 の分解を促すことも示された²⁵。これらの報告は、BRCA1 変異乳癌にも PARP 阻害剤耐性のものが少なからず存在することを示唆している。我々は、siRNA によりヒト由来細胞株の BRCA1 と 53BP1 の発現を抑制し、放射線照射時の RAD51 の focus 形成および DR-GFP アッセイにおける HR 効率を再検討してみたが、やはり RAD51 の focus 形成も HR もコントロール細胞と同等に観察された。53BP1、BRCA1 に加え、RNF8 もノックダウンし、DNA 損傷依存性クロマチンユビキチン化を抑制した場合、RAD51 の focus 形成は激減し、DR-GFP アッセイにおける HR 効率も低下した¹³。一方、RNF8 を単独でノックダウンした細胞では RAD51 の focus 形成が観察されたのは前述の通りである。これらのことから、RNF8 は難治性乳癌治療における魅力的な標的分子であると予想される (図 2)。

現在、RNF8^{-/-}53BP1^{-/-}BRCA1^{Δ11/Δ11}DT40 細胞を樹立し、薬剤感受性試験を実施する準備を進めている。我々のデータによると、RNF8 依存性のユビキチン化は BRCA1 非依存性の RAD51 focus 形成を制御していることになる。しかし、なぜ RNF8 が BRCA1 非存在下で RAD51 focus 形成に係わるのか、その分子機構は解明できていない。

ここまで長々と記載してきたが、結局、現時点では DNA 損傷依存性クロマチンユビキチン化がどのように DNA 修復経路選択に係わるのかはよくわからない。ここからは私の予想となるが、どの分子が(最近 RNF8 の基質がいくつも報告されている)、いつ、どこで、どの程度ユビキチン化されるか、さらに周辺はどのような状況にあるか(たとえば、BRCA1 や 53BP1 が存在するか)といった多くの因子が複雑に組み合わせたり、DNA 修復経路の選択が行われているのではないだろうか。そのため、研究対象(たとえば細胞の違い、クロマチンユビキチン化の上流下流のどちらかなど)実験のセッティング(DNA 損傷後いつ実験をするかなど)により、各研究における結果にばらつきが生じているのかもしれない。もし、このように複雑な機構であるならば、その分子機構を解明するのは非常に困難であろうと予想される。しかし、一つずつ絡まりをほどいていけばいつかは複雑に絡まった糸玉をほどくことができるように、一つ一つの発見がやがて DNA 修復経路選択の分子機構の全容解明に結びつくであろうと期待して、今後も研究を進めていきたい。

BRCA1^{KD}/53BP1^{KD}

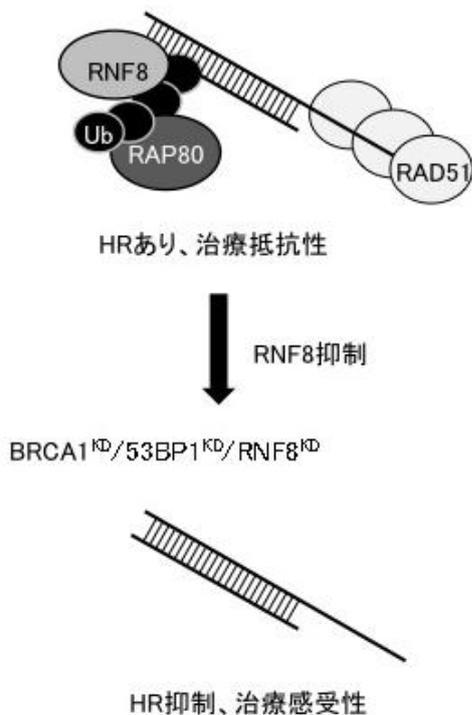


図2: BRCA1 非依存性の RAD51 assembly は RNF8 に依存している

我々の実験結果に基づくと、53BP1 の発現が低下している BRCA1 変異乳癌の治療に RNF8 阻害が役立つかもしれない

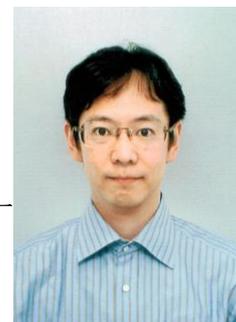
Reference

1. Huen MS et al. Cell, 131, 901-914, 2007.
2. Mailand N. et al. Cell, 131, 887-900, 2007.
3. Kolas NK et al. Science, 318, 1637-1640, 2007.
4. Kim H et al. Science, 316, 1202-1205, 2007.
5. Sobhian B et al. Science, 316, 1198-1202, 2007.
6. Wang B et al. Science, 316, 1194-1198, 2007.
7. Stewart GS et al. Cell, 136, 420-434, 2009.
8. Doil C et al. Cell, 136, 435-446, 2009.
9. Nakamura K et al. Mol Cell, 41, 515-528, 2011.
10. Moyal L et al. Mol Cell, 41, 529-542, 2011.
11. Zhao GY et al. Mol Cell, 25, 663-675, 2007.
12. Nakada S et al. Nature, 466, 941-946, 2010.
13. Nakada S et al. Cancer Res, 72, 4974-4983, 2012.
14. Munoz MC et al. J Biol Chem, 287, 40618-40628, 2012.
15. Meerang M et al. Nat Cell Biol 13, 1376-1382, 2011.
16. Hu Y et al. Genes Dev, 25, 685-700, 2011.
17. Coleman KA & Greenberg RA. J Biol Chem, 286, 13669-13680, 2011.
18. Zimmermann M et al. Science, 339, 700-704, 2013.
19. Chapman JR et al. Mol Cell, 49, 858-871, 2013.
20. Escribano-Diaz C et al. Mol Cell, 49, 2013.
21. Di Virgilio M et al. Science, 339, 711-715, 2013.
22. Manis JP et al. Nat Immunol 5, 481-487, 2004.
23. Bouwman P et al. Nat Struct Mol Biol, 17, 688-695, 2010.
24. Bunting SF et al. Cell, 141, 243-254, 2010.
25. Grotzky DA et al. J Cell Biol, 200, 187-202, 2013.

中田慎一郎

大阪大学大学院医学系研究科
細胞応答制御学 准教授

(京都大学放射線生物研究センター
核酸修復客員研究部門 准教授)



【大会印象記】

Gordon Research Conference “Mammalian DNA Repair”に参加して

Gordon Research Conference “Mammalian DNA Repair”が快晴続きの初夏を思わせるような陽気のもとで、2013年2月10日～15日の会期でロサンゼルスから北に車で1時間、Ventura市で開催されました。今回、ATM制御をはじめとするDNA二重鎖切断損傷応答研究の*in vitro*での解析で著名なTanya Paull博士(University of Texas)をChairとしての開催のため、高等真核生物のDNA修復研究における多くの著名研究者が招待講演者として参加しており、まだ論文発表前の興味深い報告も多く、それらのいくつかを今回紹介します。



会場すぐ裏の Ventura マリーナ

第一日目は夕食の後に、William Bonner博士(NIH, USA)、Jan Hoejmakers博士(Erasmus University, Netherland)のKeynote lectureにより会議は開始されました。放射線照射で起こる細胞核内DSB形成部位でH2AXがリン酸化されることを最初に報告したBonner博士はH2AX研究の歴史、Radiation bio-dosimeterとして、生物組織被ばく時の適用の可能性、様々な放射線生物影響現象の γ H2AXを用いた解析について講演され、現在なおH2AX研究の可能性を感じられる講演でした。大会2日目のセッション「Mechanisms of Excision Repair」でのOrland Scharer博士(SUNY Stony Brook, USA)の”Separation of the NER and ICR Repair-Function of ERCC1-XPF complex”は非常に興味深い講演でした。ERCC1-XPF複合体はUVによるDNA損傷部位の切除とともにDNA架橋型(ICL)損傷でも損傷部位の切除に機能す

ることが知られている。ERCC1ではXPAとの結合に必要なXPA-binding pocketが既に知られているが、この部位に変異を導入したERCC1は紫外線には中程度に感受性を示したが、ICL誘導剤マイトマイシンC(MMC)には感受性を示さなかったが、ERCC1内のDNA結合部位に変異を導入するとMMCに感受性を示した。また、XPFではR689, K861, K864がDNA結合に重要だと知られているが、K861/K864をAla置換すると、UV, MMCともに中程度の感受性を示したが、K689に変異を導入した場合はUV部位への集積、UV損傷修復は正常でUV感受性を示さなかったが、MMC感受性を示した。これらの結果からERCC1-XPF複合体はUV損傷とICL損傷では異なるメカニズムで損傷部位へ集積し、修復に機能すると考えられ、この複合体の新たな制御機構を示唆する興味深い講演でした。

三日目午前のセッション「The Repair of Breaks and Consequences of Genome Stability」でPenny Jeggo博士(University of Sussex, UK)は”Role of MRE11 in regulating pathway choice in mammalian cells”で講演された。DSB修復におけるNHEJとHRの選択機構を明らかにするために、リン酸化H3で細胞染色してG2期の細胞のみで γ H2AXフォーカスをマーカーにDSB修復を検討すると、CtIPをノックダウンした場合にはコントロール細胞より γ H2AXの消失が早まっていた。しかし、HR修復中心因子BRCA2をノックダウンすると γ H2AXの消失は遅延していた。このことから、CtIPのresectionがNHEJとHR選択に関わることが示唆された。CtIPと複合体形成するMRE11はexonuclease, endonuclease活性をもつので、それぞれに対する阻害剤で検討すると、exonuclease阻害剤処理の時のみG2期での γ H2AXフォーカスの消失遅延が見られた。両阻害剤はHRレポーターアッセイでHR活性を阻害したが、NHEJについてはendonuclease阻害剤のみがNHEJ活性を増加した。これらの結果からG2期にDSB損傷が発生すると、MRE11/CtIP複合体が示すendonuclease活性

によりまず NHEJ 機構への進行を防止した後、
exonuclease 活性により resection がさらに進行して
HR 活性へと進むことが示唆され、DSB 修復の選択
機構への解明とつながる意義深い講演であった。



歴史ある木造の Ventura 桟橋

同じセッションで Steve West 博士(Cancer Research UK)は”Co-operative actions of MUS81-EME1 and SLX4 for Holliday junction resolutions”で講演された。HR 修復機構の後期で行われる Holliday junction の resolve には non-crossover と crossover 型の機構が知られ、non-crossover 機構には BLM-TopoIII α -RM11/RM12 複合体が機能するため、BLM を欠損した Bloom’s syndrome(BS)細胞では non-crossover を選択した結果の姉妹染色分体交換(SCE)が増加する。Resolving に関わる endonuclease として Slx1/Slx4 複合体、Mus81/Eme1 複合体、GEN1 が知られるが、BS 細胞で GEN1, MUS81 をそれぞれノックダウンすると SCE が低下した。さらに、Slx1 と組み合わせて、ダブルノックダウンして検討すると、Slx1/Slx4 複合体、Mus81/Eme1 複合体は同経路で機能するが、GEN1 は異なる経路で resolving に機能することが示唆された。Slx4 は Slx1 だけでなく、Mus81/Eme1 と G2 期で複合体形成することが、免疫沈降法から明らかとなり、これら 4 者の複合体で HJ nuclease 活性をもつことが *in vitro* 実験で示された。従来の報告と考え合わせると S 期には BLM 複合体により non-crossover で HJ resolving されるが、G2 期には Slx1/Slx4/Mus81/Eme1 複合体が crossover 型で、M 期には GEN1 が crossover 型で resolving し、M 期での resolving が失敗した結果起こる anaphase bridge の形成を防ぐことが示唆され、HJ resolving という 1 ステップでも複数のバックアップ機構が存在するのは、

生命機構の周到さを感じさせるものであった。

四日目の午前のセッション「DNA Damaging Signaling」では John Petrini 博士(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA)は”The DNA damage response and oncogenesis”で講演された。DNA 損傷チェックポイント、細胞老化は正常細胞が癌化に至るのを防ぐバリアとして機能すると考えられているが、Petrini 博士らはモデル動物(マウス)を用いてこの定説を検討した。NeuT を挿入したレトロウイルスベクターは乳腺由来細胞に感染させると oncogene-induced senescence を誘導するが、マウスの乳腺組織に感染させた場合も感染部で γ H2AX, 53BP1 フォーカス増加が誘導され、さらに macroH2A と共局在するリン酸化ヒストン H3 染色が見られ、細胞老化が誘導されていることが示唆された。しかし、Mre11^{ATLD/ATLD} マウス(ATLD 患者と同様な Mre11 欠損をもつ)に同じレトロウイルスを感染させると、感染部では正常組織とは異なる形態を示し、 γ H2AX, 53BP1 フォーカス、macroH2A 染色が見られなかった。これらマウスの飼育を続けると野生型マウスでは、16 週間までレトロウイルス感染部に癌の発生は認められなかったが、Mre11^{ATLD/ATLD} マウスで 8 週間以降乳癌の発生が見られた。これらの結果は癌遺伝子活性化後も ATM/MRE11 が制御する細胞周期チェックポイント/細胞老化機構が組織自体の癌化を防ぐ障壁となっていることを動物モデルで示したものであり、これまで細胞レベル、臨床組織で考えられていた定説を検証したすばらしい発表であった。

同じセッションで Junjie Chen 博士(MD Anderson Cancer Center, USA)は”Protein-protein interaction network in DNA damage signaling and tumorigenesis”で講演された。Chen 博士らは HR 修復に関与する新たな因子を探索するために Rad51 を bait として免疫沈降/プロテオミクス解析により、Rad51 複合体に含まれる様々な候補因子を発見した。その一つ中央部に Rad51 との結合ドメインをもつ FIGNL1 であった。FIGNL1 をヒト細胞で shRNA ノックダウンすると DRGFP アッセイで HR 活性の低下がみられるとともに、IR、カンプトテシンに高感受性を示したが、Rad51 フォーカス形成は正常であった。また、Rad51 ノック

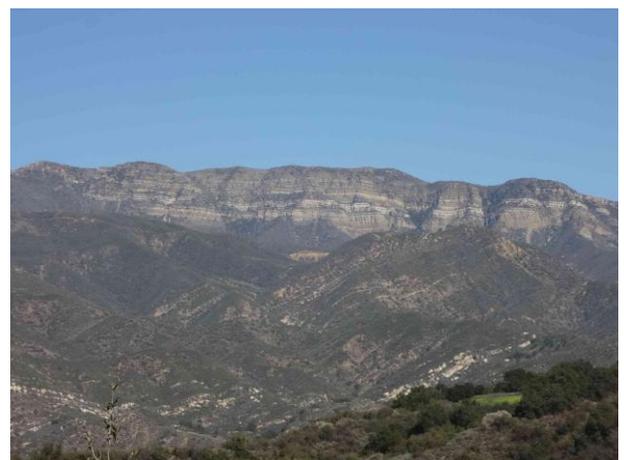
クダウン細胞で FINGL1 フォーカス形成は正常であった。Rad51 結合領域を欠く変異型 FINGL1 は laser micro-irradiation により正常細胞で集積が見られたが、H2AX, MDC1, RNF8 欠損細胞では集積しなかった。FINGL1 を bait としてさらに免疫沈降/プロテオミクス解析で同定した相互作用因子の一つ、KIAA0146 を siRNA ノックダウンすると DRGFP アッセイで HR 活性が半分程度に低下し、FINGL1, KIAA0146 が相互作用して、HR に機能することが考えられた。このように HR 修復でも、まだ多くの未知因子が制御に関わる可能性が示唆された。

同じセッションで Markus Lobrich 博士 (Darmstadt University, Germany) は "Plk3 regulates a non-homologous end-joining process involving CtIP-dependent resection and RPA binding" で講演された。G2 期では Artemis ノックダウンにより IR 依存的な RPA フォーカスが減少するが、 γ H2AX フォーカスの残存、染色体異常は増加した。さらに、CtIP とダブルノックダウンするとこれらの異常はレスキューされた。G1 期の Artemis ノックダウン細胞でも γ H2AX フォーカス、染色体転座の増加が見られるが、CtIP ダブルノックダウンで解消された。また、Plk3 とのダブルノックダウンでも、同様なレスキューが見られ、Plk3 によるリン酸化が CtIP 活性化に必要であると考えられた。重粒子照射では複雑な DSB 損傷が形成されるが、G1 期細胞ではそれらも NHEJ で修復されることが考えられ、ノックダウン細胞を用いた解析では、80% が CtIP 非依存の c-NHEJ で、CtIP 依存 NHEJ が 20% 弱、alt-NHEJ が数% 関与すると示唆され、NHEJ における CtIP の機能の解明も重要であろう。

5 日目午前「DNA Repair at Replication Forks」のセッションでは Patricia Kannouche 博士

(IGR Cancer institute, France) の "helicase FBH1 is tightly regulated by PCNA via CRL4 (Cdt2) proteolysis in human cells" の講演も新規の DNA 修復関連因子の報告で興味あるものであった。F-box DNA helicase FBH1 は UvrD family DNA helicase と知られ、DNA 損傷応答での役割が示唆されてきた。ヒト細胞に FBH1 を過剰発現させると、Rad51 のクロマチン蓄積(WB)

が減少するとともに DRGFP アッセイで HR を 1/5 まで低下させた。siRNA ノックダウンでは SCE の中程度の増加がみられるが、DRGFP アッセイでは影響がみられなかった。FBH1 の核局在は、G1 期は diffuse で、S 期では PCNA とマージするフォーカスを形成するが、S 期細胞に UV 照射すると FBH1 フォーカスは減少した。FBH1 は PIP モチーフと、APIM モチーフをもち、その両方が PCNA との結合に必要であり (IP)、これらのモチーフを欠く FBH1 は複製依存的なフォーカスを形成できないことから、PCNA との結合はフォーカス形成に必要と考えられる。また、local UV 照射で FBH1 の集積を確認すると、初期には照射部位への蓄積が見られるが、3 時間後以降では消失していた。さらに、UV 照射後に FBH1 のユビキチン化が確認され (WB)、それは PIP box に起こっており、PIP box 欠損 FBH1 はユビキチン化依存タンパク分解が阻害された。この PIP/APIM を欠く変異型 FBH1 は過剰発現させても DRGFP アッセイによる HR 活性の低下は約 3 割しか見られなかったことから、FBH1 は PCNA と結合して S 期に複製フォークに局在して、HR の活性化を阻害しているが、UV 損傷発生後には、Cdt2 依存的に分解され、複製フォーク上の HR 阻害が解除されると考えられ、複製ストレスとカップルした HR 活性化機構を明らかにする上で重要な報告だと思われた。



Ventura カウンティの景勝地 Ojai 溪谷

最後のセッション「Crosslink Repair and Fanconi Anemia」では、FANC 関連 DNA 修復経路に関する最新の知見がいくつも紹介された。Weidong Wang 博士 (NIH, USA) は "Recruitment of the Fanconi Anemia core

complex to DNA interstrand crosslinks is controlled by both replication-dependent and -independent pathways”で講演された。ICL DNA 損傷応答での機能が知られる FAAP20 の ICL 損傷部位へのリクルートメント機構を明らかにするために、G1 期停止した細胞を Psoralen 処理後、UVA を局所照射して局所的に ICL 損傷を誘導する実験系を開発し、ICL 損傷部位に FANCD2 因子が集積するだけでなく、照射後 1 分以内に RNF8、続いて 3 分程度に RNF168、FAAP20 のリクルートメントが見られることを見いだした。この時、局所 ICL 損傷部位でヒストン H2A のユビキチン化も確認された。さらに 5 分後に FANCA、10 分後には FANCD2 の集積も見られた。しかし、siRNA で RNF8 をノックダウンすると H2A ユビキチン化、FANCA、FANCD2 の集積が低下し、FAAP20 ノックダウンでも、FANCA、FANCD2 の集積が低下し、この細胞に UBZ を欠く FAAP20 を導入してもこれらのリクルートメントはレスキューされなかった。さらに、FAAP20 ノックダウンにより FANCD2 のユビキチン化も半分程度に低下することがウエスタンブロット解析で確認された。これらの結果から、DNA 複製時にはこれまで報告されるように FANCD2 依存的に FA core complex が ICL 損傷部位にリクルートされるが、DNA 複製期以外では RNF8/FAAP20 依存的に FA core complex がリクルートされるという、新たな制御機構の提示が興味深いものであった。

Gary Kupfer 博士は(Yale University, USA) は“A role for RNA and the transcriptional machinery in the pathophysiology of FA”で講演された。FANCD2/I/E は mRNA 転写がストールした R-loops にも結合しうる。R-loops の除去に機能すると報告がある ASF/SF2 (Alternative splicing factor/splicing factor2)をノックダウンすると MMC による FANCD2 ユビキチン化が消失するのがウエスタンブロット法で確認されるとともに、MMC に中程度の感受性を示した。ASF/SF2 とインターアクションする SC35(SRSF2 serine/arginine-rich splicing factor 2)をノックダウンしても FANCD2 のユビキチン化低下、MMC への同程度の感受性が見られ、MMC 処理による FANCD2 フォーカスも形成されなかった。さらに、ASF/SF2 と

同様に FANCD2 単独でノックダウンしても、ストールした R-loop 蓄積とみられる RNA-DNA hybrid (IF) が MMC 処理後に顕著に増加したが、RNase H を細胞に過剰発現させることにより、部分的にこの蓄積が抑制された。これらの結果から FANCD2 複合体は ASF/SF2 とともに MMC 処理に伴うストールした R-loop の解消に機能する示唆され、FANCD2 因子の新たな機能を予感させる非常に興味深い講演であった。

このような興味深い講演の数々で 5 日間の会期はあっという間に過ぎた感があります。ポスター発表は連日午後に行われ、数多くの興味深い発表に活発な討論があった。Gordon Research Conference の各会議の中でも長く続く Mammalian DNA Repair には、哺乳類の DNA 修復機構に関連した幅広い分野の著名研究者が集まり活発な討論が行われている中、日本の年度末時期の開催、場所も日本人にはなじみの少ない Ventura 市のためか、日本人の参加者が非常に少ないことは、様々な分野の連携が必要な DNA 修復研究の日本での発展を考えていく上でも、非常に残念だと思います。次回は Orland Schärer 博士を Chair として 2 年後に同様 Ventura 市で開催されるので、次回はずいぶん多くの関連日本人研究者に参加を検討いただければと思います。



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

【大会印象記】

Keystone Symposia “Genomic Instability and DNA Repair”に参加して

2013年3月3日から8日まで、カナダ・アルベルタ州バンフにて Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology “Genomic Instability and DNA Repair”が開催されました。Organizer は Stephen P. Jackson 博士と Alan D. D’Andrea 博士、Susan M. Gasser 博士の3名で、DNA Replication and Recombination との Joint Meeting でした。海外での会議は初めての参加でしたが、DNA 損傷応答研究における最新の発表が多くなされたので、その中でも興味深かった発表を簡単にご紹介します。



宿泊会場の The Fairmont Banff Springs

会議2日目午前の「Mechanisms and Control of DNA Repair/Mechanisms of Homologous Recombination」のセッションでは6名が講演し、その中でも Roland Kannar 博士(Erasmus Medical Center, Netherlands)の発表は興味をひくものでした。“Modulation of Homologous Recombination”のタイトルで講演され、Hyperthermia と Homologous Recombination (HR)、BRCA2 の interactome 解析、MutS/MutL による HR 抑制機構の3つのトピックについて講演されました。特に興味深かったのが Hyperthermia についてで、41℃の培養条件下では二本鎖切断部位への RAD51 の集積が抑制され、42℃では BRCA2 分子のタンパク質量が減少するという結果が示されました。Hyperthermia を行うと HR が抑制されるため、Hyperthermia と PARP 阻害剤の併用でマウスの腫瘍増殖が抑えられるということも示していました。

午後の「Workshop 1: DNA-Damage Checkpoint Signaling」のセッションでは7名が講演しました。J. Ross Chapman 博士(London Research Institute, Clare Hall Laboratories, UK)は“Rif1: A Critical Regulator of DNA Double-Strand Break Repair Required for Genome Stability and Immune Responses in Mice”のタイトルで講演を行い、RIF1 分子について発表しました。詳細は放射線影響学会最新論文情報 13-002 (<http://jrns.kenkyuukai.jp/special/?id=5400#13-002>)に譲りますが、同様の発見が他4つの研究室から出ていたことから、DNA 修復経路調節の領域でこの分子が与えたインパクトは大きかったと感じました。Simon Bekker-Jensen 博士(University of Copenhagen, Denmark)は“Human RNF111 Is a Novel SUMO-Targeted Ubiquitin Ligase Functioning in the DNA Damage Response”のタイトルで講演を行い、紫外線照射後の RNF111 分子の機能解析について発表しました。RNF111 は SUMO-interacting motif を持ち、E2 の UBC13 と協調して SUMO 化されたタンパク質のユビキチン化を行なっているという結論を出していました。しかし RNF111 は、別の E2 である UBE2M と協調してヒストン H4 の Neddylation に必要という先行報告 (Molecular Cell, 49, 897-907, 2013) が出ていることから、もっと議論の余地があるというコメントが出ていました。



会議が行われた Conference Center

2日目の最終セッションは「Chromosomal Stability,

Instability and Nuclear Architecture」で、Organizer のひとりである Stephen P. Jackson 博士(University of Cambridge, UK) が “Post-Translation Modifications Controlling the Assembly and Functions of Protein Complexes at DNA Damage Sites” というタイトルで講演されました。ATM の新たな活性化機構についての発表で、DNA 損傷後には c-abl による KAT5 (=TIP60) 44 番目のチロシンのリン酸化が増加し、リン酸化 KAT5 とヒストン H3K9me3 との結合が増加することが示されました。それによって KAT5 による ATM のアセチル化が充進し、ATM シグナリングが活性化するという分子の流れを提唱していました。トリコスタチン A (TSA) 処理や HP1 α のノックダウンでもヒストン H3K9me3 が露出され、ATM は KAT5 依存的に活性化すると示していました。また c-abl は ATM の基質でもあることから、TSA 処理で KAT5 依存的に活性化した ATM が c-abl をリン酸化し、さらに KAT5 のリン酸化を促進され ATM も活性化するという positive feedback loop を形成していることも示唆されました。この発表が会期中で最も質問やコメントが多く、ATM の活性化機構についての関心の高さがうかがえました。



バンフの街から見たロッキー山脈。凍った川の上を歩きました。

会議 3 日目は「Controlling DNA Damage Responses by Ubiquitylation and Sumoylation」のセッションでスタートしました。53BP1 の損傷部位への集積について数多くの論文を出している Daniel Durocher 博士 (Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Canada) は “Ubiquitylation Control of

Double-Strand Break Responses” というタイトルで講演しました。これまでの研究から 53BP1 が集積するためにはヒストンのユビキチン化が重要ということはわかっていたのですが、53BP1 にユビキチン結合モチーフがあるかは不明でした。この発表では、53BP1 は UDR ドメインというユビキチン認識部位を持つことが示されました。tudor domain が H4K20me2 を認識することと UDR ドメインがユビキチン化ヒストン H2A を認識することの 2 つが 53BP1 の集積には重要であるというモデルを提唱していました。また、53BP1 の二量体形成も 53BP1 のクロマチンへの結合に重要であるということでした。53BP1 機能のさらなる解明が期待されます。

その他多くの魅惑的な講演の中、4 日半の会期は瞬く間に終わりました。会場は 5 つ星ホテルの The Fairmont Banff Springs。カルガリー空港からバスで 2 時間ほどの、お城を改築した素晴らしいホテルが会場でした。会議の休憩時間にはダウンタウンを観光したり、River Side Trail をしたり、バンフの街は自然が美しく最高でした。最終日の夕食後は、DJ やダンスフロアが登場し大勢の参加者がダンスを楽しみました。研究発表や会期中の生活を通じて世界中の研究者と触れ合うことができ、私のモチベーションもあがりました。今回はポスターでの発表でしたが、いつかこのような素晴らしい学会で講演することを目標に、これからも日々がんばろうと思いつつ帰国の途につきました。このような素晴らしい機会を与えて下さった当研究室教授 高田穰先生に感謝いたします。



海野純也 日本人参加者 (左から 2 番目が筆者)
京都大学放射線生物研究センター晩発効果研究部門
研究員

【大会印象記】

The 3rd Asian Congress of Radiation Research (ACRR2013) に参加して

2013年5月10日～13日、北京市郊外、オリンピックパークに隣接した国際会議場で第3回アジア放射線科学会議が、Xu Su 博士 (China CDC)を大会長として、開催されました。今冬の北京の深刻な大気汚染状況や直前の鳥インフルエンザのニュースにもかかわらず、中国国内を中心に日本、韓国、インド、カザフスタンなどのアジア各国、アメリカ合衆国・ヨーロッパから 250 名以上の参加があった。日本からの参加はソウル開催と比べてやや少なく、40 名程度だったと思われます。会議は 10 日（日）午後の registration、ディナーに始まり、4 日間の会期中に 11 の plenary lecture、14 のシンポジウム、AARR Award session 及び、ポスターセッション（約 160 演題）が行われた。福島第一原子力発電所事故から 2 年の今回の大会では、これまでの 2 回の大会で中心テーマであった基礎放射線生物学分野や、癌放射線治療・核医学・PET など臨床研究に関するレクチャー、シンポジウムが行われた以外に、原発などの放射線関連事故における各国の緊急時対応について、低線量被ばく影響に関してシンポジウムが企画され、多くの発表があったのが際だった特色でした。



ACRR2013 開会式の様子

開会式後、最初の Plenary Lecture で大会長 Xu Su 博士（実際は代理のものが発表）が”Medical preparedness for nuclear or radiological emergency in China”で原子力発電所事故など高線量被ばくが起こりうる緊急時において、ICRP や WHO などの国際基準に合わせた Chinese Center for Medical Response to

Radiation Emergency (CCMRRE) と China CDC を中心とした中国での緊急時即応体制について紹介した。また、12 日午前のシンポジウム「Fukushima Accident and Nuclear Emergency Response」で中国、韓国での福島原発事故後の実際に行われた対応について報告は関心をひくものであった。Seung Sook Lee 博士 (KIRAMS, NREMC, Korea) は”Fukushima accident and nuclear emergency response in Korea”で福島原発事故直後からの食品モニタリングの韓国実施状況について報告された。韓国ではアメリカ FDA に準じて、水、食品に含まれる放射性物質レベルの限度は福島原発事故前から韓国 FDA によって定められていたが、事故前には食品モニタリングは未実施だった。しかし、事故直後から食品、飲料水サンプルを一部抽出する形式で食品モニタリングが開始され、日本からの輸入食品の一部のみで限度値以下での放射性物質の検出があったが、韓国国内産に関しては事故直後でも未検出で、このような食品モニタリング体制は継続されているとの報告であった。中国国内での事故後の食品モニタリングに関しては Yanqin Ji 博士 (National Institute for Radiological Protection [NIRP], China) から”Food and drinking water monitoring for the health response in China following Fukushima nuclear accident”で報告された。中国では福島原発事故発生後、食品モニタリングは NIRP, China CDC を中心にして、事故発生 2 週間後には日本に近い沿岸部で飲料水及び食品（主に野菜）に対する ^{131}I , ^{137}Cs のモニタリングが開始され、4 月からは中国全土で開始され、11 月まで実施された。このモニタリングで、飲料水では ^{131}I の混入は検出されなかったが、中国東部沿岸部の野菜（主にほうれん草）では 4、5 月に ^{131}I が限度値以下で検出されたが、それ以降は未検出であった。影響が危惧された牛乳、海産物については一切検出されなかった。東アジアでは狭い地域に原子力発電所が多数立地しており、原子力発電所の事故発生により近隣国に放射能汚染の影響を与える可

能性があり、このような即応的なモニタリング体制を事故当事国だけでなく、近隣国同士が連携して実施する体制を構築することが大切だと感じられた。

福島原発事故発生後、社会では低線量放射線の生体影響について大きな関心を集めてきているが、3日目午後のシンポジウム「Radioepimiology」では、中国、インドでの放射線ハイバックランド地域の住民の疫学調査が報告され、非常に興味深いものであった。Quanfu Sun 博士(NIRP, China)は中国におけるハイバックランド地域 Yangjiang (広東省陽江県)の疫学調査について”Overview of the studies on health effects among the residents in Yangjiang, high-background radiation area (HBRA), China”で報告された。Yangjiang は最も高い被ばく線量地域で年間 5.9 mSv であるが、4.2 mSv/年の地域を HBRA、1.65 mSv/年をコントロールエリアとして、疫学調査が行われた。HBRA には 10 万人が居住しているが、がん発症率、過剰リスクはコントロールエリアと比較して差がなく、白内障の発生率についても同様であった。一方、免疫の一部応答反応では HBRA 住民でコントロールエリア住民との差が見られた。質疑応答で発表者がハイバックランドのうち 2mSv 分は食物、主に米の摂取を通しての内部被ばくであると述べられた(この回答にはシンポジウム座長の秋葉先生は疑問を呈していたが)。インド、ブラジル、イランなど、他の HBRA ではその要因が主に外部被ばくであり、このような被ばく形態の違いが免疫応答への影響につながっているのかもしれない。P. Jayalekshmi 博士 (Regional Cancer Centre, Kerala, India) は”Epidemiologic studies in high background radiation area, Kerala, India”でインドのハイバックランド地域 Kerala での疫学調査の現状について報告された。Kerala の HBRD では住民の 95%以上は平均週 4, 5 回魚を摂取し、ハイバックランドの要因のほとんどはトリウムであり、ウラン、カリウムの寄与は少ない。この地域では 5 mSv/年以上の被ばくを受ける住民も 1 割程度おり、年間被ばく線量を high, middle, low の集団に分けて癌リスクについて疫学調査が行われた。ほとんどの癌でこの 3 集団間に有意

差がみられなかったが、Chronic lymphocytic leukemia (CLL)のみ、わずかに有意上昇が見られた。非癌影響についても調査が行われているが、3 集団間で差が認められた症状は現在のところはない。HBRA とは状況が異なるが、Youchen Li 博士 (China Institute for Radiation Protection, China) による中国の放射線関係の労働者の疫学調査の報告も興味深いものであった。中国では 1970 年以前、ウラン鉱山作業などで起こる被ばくへのラドンの寄与が低く見積もられていたため、中国国内のウラン鉱山労働者では他国の労働者と比べて約 10 倍の被ばくがラドンの寄与で起こっていたと推定され、該当期間の労働者では肺がん発症が 2 倍程度増加していた。しかし、ラドンの寄与も考慮した WHO 基準の適応により、肺がんの増加は認められなくなったとのことだった。また、中国における原子力発電所の労働者は近年で、年間 57 mSv 程度被ばくするが、がんリスクの有意な上昇は認められないとのことであった。がんリスクの上昇がないという結論は納得できるものであるが、ただ、年間平均 57mSv 被ばくという労働環境には、本当？と素朴に疑問をもつ報告であった。このような報告から考えると、ICRP や WHO の方針・基準に則ったレベルにコントロールされている、現在の福島における放射線レベルは、発がんの増加を見いだすのは困難なレベルと考えられる。しかし、HBRA 住民における非癌影響については、まだ研究の途上にあり、福島県周辺住民の将来にわたる健康影響を考えて行く上で、これら研究の進展を注視していく必要があると感じられた。



会場近くにある北京オリンピックメインスタジアム
(通称：鳥の巣)

基礎放射線生物学に関わるシンポジウムとしては、私が講演を行った「New Research Paradigms in DNA Double-Strand Break Repair from Molecular Mechanism to Medical Application」や「Biological Effects and Biodosimetry」、「Microenvironment and Radioresistance」など大会3日目を中心に企画され、日本、韓国、中国からの放射線生命科学分野の第一線研究者により、非常に興味深い講演が多々なされたが、今回は紙面の都合で割愛させていただきます。ただ、これらのシンポジウムではアメリカやヨーロッパの有名ラボに在籍する若手研究者が里帰りがてら最先端の研究成果を発表するのが多く見かけ、昨今内向きと言われる日本人若手研究者と比べ、世界各国へ留学していく中国人若手研究者のバイタリティーを感じさせ、非常に印象的だった。

会議最終日は午前中のシンポジウムに続き AARR Award, AARR Young Scientist Award, AARR President Award の授与、記念講演が行われた。AARR Award は3名の受賞者のうち1名は日本から、京大放生研の運営委員もつとめられている續輝久先生（九州大学）でした。この後、閉会式が行われたとのことでしたが、私は帰国便の都合で出席できませんでしたが、次回の4th ACRR が Polat Kazimbet 博士を会長として、2017年にカザフスタンの首都、アスタナで開催されることは開会式で報告された。AARR の発足からこれまで8年間 President をつとめられた大西武雄先生から、今回3rd ACRR の大会長でもあった Xu Su 博士に President がバトンタッチされ、Vice President は韓国、インド、カザフスタンから選出されたことが

報告され、AARR も日本主導から手が離れ、アジア各国が手を携え、地域全体の放射線科学研究の発展を担っていく体制に変わりつつあることが感じられた。次回開催地は日本人にはなじみ少ないカザフスタンでの開催ではありますが、これからの4年間のアジア全体での放射線科学研究の発展を確認し、日本の貢献を考えて行く上でも、私も含め、日本から多くの参加が望まれます。



景山公園から眺めた故宫博物院（紫禁城）

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

【人材育成事業・平成 24 年度集中講義報告】

第 4 回集中講義「細胞の放射線初期応答-DNA 損傷と細胞周期制御-」に参加して

文部科学省「復興対策特別人材育成事業」では平成 24 年度に 4 回の集中講義が開催された。これらの集中講義では学部生から研究員までの幅広い層から多くの参加者があり、活発な議論が行われた。そのうち第 4 回「細胞の放射線初期応答-DNA 損傷と細胞周期制御-」（平成 24 年 3 月 27-28 日：岡山大学創立 50 周年記念館）は京大放生研が開催を担当しました。第 4 回集中講義では、細胞の放射線初期応答に関連深い DNA 損傷修復及び染色体異常、細胞周期の制御をテーマとして、歴史的背景から最新の研究内容まで幅広く講義されました。その中で特に印象に残ったいくつかについて紹介します。



会場の岡山大学創立 50 周年記念館

最初の講義では加藤晃弘博士（京大放生研）が放射線生物学の基礎として、放射線暴露後のラジカルの発生などの物理的課程、DNA 付加体の形成などの化学的課程、それらを修復し、細胞死や発癌を抑制するという放射線の生物影響の一連の過程、を紹介した。さらに DNA 修復過程では損傷領域のクロマチンリモデリングが重要であることが紹介された。

小松賢志教授（京大放生研）は、放射線生物学の歴史的な背景と、DNA 二重鎖切断損傷修復で重要な機能を担う NBS1 がクロマチンリモデリングや紫外線損傷に応答した損傷乗り越え DNA 合成に機能するという最新の知見を紹介された。また、NBS1 の多

機能性について触れ、未解明の部分をこれからの世代に解明してほしいと、若手研究者にエールを送られた。

最後の講義で鈴木啓司准教授（長崎大学）が DNA 損傷応答における細胞周期制御について、p53 が DNA 損傷修復促進のための細胞周期の一時的停止と DNA 損傷残存細胞のアポトーシスによる細胞死をになうという従来の考えとは異なる、p53 の恒常的な活性化による細胞周期の持続的・不可逆的な停止（細胞老化様形態を呈する）が放射線損傷残存細胞の排除（細胞死）に重要であるという新たな説を提唱され、アポトーシスのように研究され尽くした古典的定義に対して疑問を抱く大切さを教えて下さった。



鈴木准教授の講義の様子

ここで紹介できなかった講義も含めて、今回の集中講義は放射線生物学の長い歴史を理解し、さらには自身の研究を進めていく上でも非常に有意義なものとなった。講義が行われた記念館の前では桜が咲き、春の陽気に包まれる中、充実した二日間を過ごせた。

斎藤裕一郎
放射線生物研究センター
ゲノム動態研究部門
博士後期課程大学院生



放生研からのお知らせ

【平成 25 年度放生研各種委員等（数字は任期を年度で標記）】

氏名	所属・職	協議員	運営委員	共同利用専門委員	将来計画専門委員
			▽京大内部：≤ 7 ◎連絡会議：7 ★影響学会：1	△センター：4 ◇運営委員：2 ◎連絡会議：6	△センター：2 ◇運営委員：4 ◎連絡会議：2 ☆若手代表：1
学内					
戸口田 淳也	京大・再生研・教授	2 5	▽ 2 5	◇ 2 5	
川本 卓男	京大・環境安全保健機構・教授	2 6	▽ 2 6	◇ 2 6	◇ 2 6
宮越 順二	京大・生存圏・特定教授	2 5	▽ 2 5		
平岡 真寛	京大・医・教授	2 6	▽ 2 6		
センター					
小松 賢志	センター・教授	*	▽ 2 6	(△ 2 6)	△ 2 6
松本 智裕	センター・教授	*	▽ 2 5	△ 2 5	△ 2 6
高田 穰	センター・教授	*	▽ 2 6	△ 2 6	
石合 正道	センター・准教授	*		(△ 2 6)	
井倉 毅	センター・准教授	*		△ 2 6	
小林 純也	センター・准教授	*		△ 2 5	
(客員)					
立花 章	茨城大・理・教授	2 5	◎ 2 6	◎ 2 5	
中田 慎一郎	大阪大・医・准教授	2 6			
藤堂 剛	大阪大・医・教授	2 5	◎ 2 6		◎ 2 6
連絡会議					
田内 広	茨城大・理・教授		◎ 2 5		◎ 2 5
續 輝久	九大・医・教授		★ 2 5		◇ 2 5
松浦 伸也	広大・原医研・教授		◎ 2 6		◇ 2 6
島田 義也	放医研・プログラムリーダー		◎ 2 5		
宮川 清	東大・医・教授		◎ 2 5		◇ 2 5
松本 義久	東工大・原子炉研・准教授		◎ 2 5		
富田 雅典	電力中央研究所・主任研究員			◎ 2 5	
野田 朝男	放影研・遺伝学部・副部長			◎ 2 5	
三谷 啓志	東大・新領域創成・教授			◎ 2 6	
児玉 靖司	大阪府立大・教授			◎ 2 6	
鈴木 啓司	長崎大・医歯薬学・准教授			◎ 2 6	
若手研究者					
笹谷 めぐみ	広大・原医研・助教				☆ 2 6

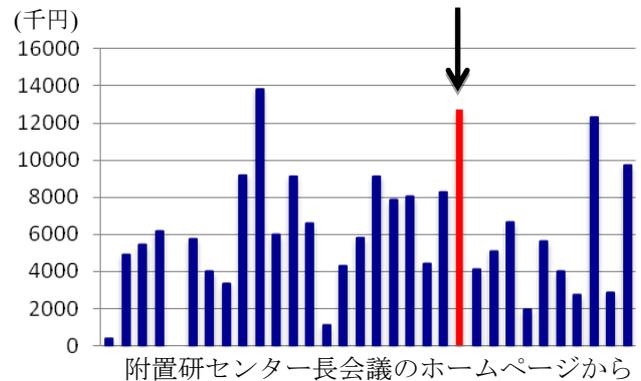
*印は、協議員会規程第2条第1項および第2項による協議員

【平成 25 年度文部科学省科学研究費採択一覧】

科学研究費研究種目	採択数	集計額 (円)
新学術領域研究	5	48,000,000
基盤研究 (A)	1	9,600,000
基盤研究 (B)	2	8,100,000
基盤研究 (C)	4	4,600,000
挑戦的萌芽研究	4	7,700,000
若手研究 (A)	1	6,900,000
特別研究員奨励費	1	1,100,000
計	18	86,000,000

*分担課題、厚労省科研費および委任経理金は除く

〔参考〕 放生研 (矢印) と国立大附置研センター第二部会所属 32 施設の教員一人あたりの H23 年度科研費採択額 (放生研は東大分生研に次いで 2 位)



【人材育成事業集中講義の案内】

文部科学省「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」

第 1 回集中講義「放射線非がん影響の生物学、疫学、防護」

[日時] 2013 年 8 月 24 日 12:55 ～ 8 月 25 日 12:00

[場所] 京都大学原子炉実験所 会議室

<http://www.rri.kyoto-u.ac.jp/access>

趣旨：国際放射線防護委員会(ICRP)は、2011 年に、放射線白内障のしきい線量と線量限度を大幅に引き下げるとともに、初めて血管疾患に 0.5 Gy のしきい線量を勧告した。また、ICRP は、その根拠となる報告書を 2012 年に刊行した。本集中講義では、白内障と血管疾患について、放射線防護の経緯、しきい線量の根拠となっている生物学と疫学の知見と課題、これからの放射線防護へのインパクトについて解説する。また、タンパク質の異常凝集と、生物と疫学に使う統計学についても解説する。

*なお、本集中講義終了後、引き続いて同会場で関連研究会、若手放射線生物学研究会主催の京都大学原子炉実験所専門研究会「放射線によって誘発される血管疾患と白内障について考える」が開催されます。

[日時] 2013年8月25日 12:55 ～ 8月26日 12:00

第2回集中講義「染色体不安定性症候群が物語る放射線応答因子の機能」

[日時] 2013 年 9 月 2 日～9 月 4 日

[場所] 琵琶湖コンファレンスセンター

<http://www.biwako-cc.com/>

趣旨：放射線等の外部ストレスが存在しない状況下でさえも、染色体に損傷を生じる疾病がある。これらは、

染色体不安定性症候群とよばれ、高発がん性を示すものが少なくない。この症候群の原因遺伝子の多くは、放射線応答においても種々の重要な機能を果たすことが知られている。これは、細胞の内因性ストレス（DNA複製フォークの停滞や毒性代謝産物）による染色体損傷の応答にも、放射線応答遺伝子が機能することを示唆する。この講義では、染色体不安定性症候群の疫学、細胞・分子生物学的手法による研究を講義により紹介し、その後、最近の関連論文を受講生により解説させる。

*詳しくはホームページ (<http://house.rbc.kyoto-u.ac.jp/hito8996/plan.html>) をご覧下さい。

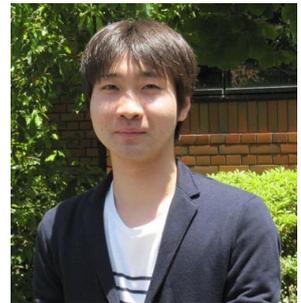
【新人紹介】

放射線システム生物学研究部門 村上 弘章 大学院生（修士）

はじめまして、4月に生命科学研究科修士課程に入学いたしました村上弘章です。出身は、福岡県北九州市です。学部時代は、滋賀の長浜バイオ大学で、カタユウレイボヤを使用して、ヒストンリジンメチル化酵素遺伝子の初期胚における機能を調べていました。

もともと、遺伝子発現の制御、染色体の成り立ち、維持に興味がありました。また、進学を機に、分野を変えて見識を広げたいと考え、本学に参りました。皆様とともに、充実した大学院生活を送りたいです。

ご迷惑おかけすることも多々あると思いますが、どうぞよろしく願いいたします。



放射線システム生物学研究部門 三島 阿佐子 大学院生（修士）

今年の4月より、大阪教育大学から修士課程に進学致しました、三島阿佐子です。学部の際は、植物細胞を用いて研究をしておりました。

細胞周期の制御に興味があり、ここで皆様と共に学べる事を大変嬉しく思っております。

分からないことが多く、皆様にご迷惑をおかけすることも多々あるとは思いますが、新しい材料を用いて、新しい環境で学べることに感謝しつつ、精一杯頑張りますので、これからもどうかよろしく願い致します。



晩発効果研究部門 久野 真央 大学院生（修士）

4月から東京薬科大学より進学しました久野真央です。

京都出身で、青蓮院や知恩院の近くに住んでいます。

わからないことがたくさんで、ご迷惑をおかけすることが多いと思いますが、2年間でなにかを得られればいいなと思っております。

どうぞよろしく願いいたします。



晩発効果研究部門 渡邊 明子 技術補佐員

はじめまして。今年の6月より晩発効果研究部門で実験助手としてお世話になっております渡邊明子です。京都出身で、長岡京市に住んでいます。

農学部出身なのですが、前職で実験助手として働くまで実験にはあまり関わってこなかった初心者ですので、こちらで少しでも多くの手技を身につけられたらと思います。ご迷惑をかけることも多いと思いますが、どうぞよろしくお願いいたします。



放射線システム生物学研究部門 谷田 みのり 教務補佐員

昨年の9月より、人材育成事業における事務作業を担当しております。谷田みのりと申します。

今年は、庭にパッションフルーツとゴーヤを埋めました。実りを楽しみに、冷蔵庫でビールを冷やす毎日です。

何かと行き届かぬ点もあるかと思いますが、皆さまのお役に立てるよう精一杯努力する所存です。

温かい目で見守っていただけましたら幸いです。どうぞよろしくお願いいたします。



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のお知らせ】

下記の要領で放射線生物研究連絡会議の総会を開催します。

日時 2013年10月19日(土) 11時45分頃
場所 ホテルクラウンパレス青森
日本放射線影響学会第56回大会C会場

本総会は大会第2日目の昼食時に若手放射線生物学研究会総会に続いて開催する予定です。詳しくは影響学会第56回大会プログラムをご覧ください。

(文責：大西・小林)

【放生研日誌】

- 4月 4日 医系懇談会
- 4月 4日 所員会議
- 4月 26日 新人歓迎会
- 5月 16日 概算要求文科省ヒアリング
- 5月 21日 K Yamagata 博士 (Boston Children's Hospital) セミナー
「The epigenetic role of TET2 proteins in the development of myeloid leukemia」
- 5月 23-24 国立大学附置研センター長会議 (京都)
- 5月 25日 概算要求総長ヒアリング
- 5月 28日 京都大学役員と新任部局長懇談会
- 6月 3日 所員会議



放生研通路脇の花ザクロ

【編集後書き】

早々と梅雨入りしたのに、京都は毎日晴天が続いています。35℃を越す暑さに人間はバテ気味なのに、中近東原産で日当たりが大好きな放生研通路脇の花ザクロ (上記) は元気に花をつけています。今月号には新センター長の挨拶、そして元気な5人の新人紹介を掲載しました。また、新任の客員准教授の中田慎一郎博士 (大阪大学) から共同利用研究の寄稿を頂きました。ニュースレターでは初出になりますが、研究費の採択状況も掲載しました。小さな研究センターですが、平成23年度の一人あたりの採択額は全国の附置研・センターの比較で堂々の二位になりました(16頁)。平成25年度の比較は出ていませんが、高い順位が期待されます。前号のインパクトファクターで見られた研究活動が、研究費の採択額からも裏つけられたこととなります。

日本版 NIH の創設が掲げられ、癌学会および54の生命系学会が予算減額による基礎研究の低下を理由に反対を表明しています。研究活動の指標となる、我が国からの発表論文数は2004年の国立大学の法人化の頃から増加が鈍化しており、2007年からは明らかに下がっています (実験医学、2013年1月号)。これは、ヨーロッパ、アメリカ、アジアでは同時期に毎年10%ずつ論文数が上昇しているのと対照的です。豊田長康氏 (総合科学技術会議部会委員) は、法人化による毎年1%ずつの運営費交付金の削減や新たな運營業務の負担増などが影響したのであろうとしています。運營業務の負担増が原因であれば、下手な組織改革は活動低下のリスクを伴うことを示しており重大です。大学法人化後の我が国の研究活動低下 (兆候) の原因を解析することも、反省することもなく、政府や文科省あるいは大学執行部から次々と新しい組織改革が提案されるのはいかがなものかと思えます。 (Badhead)



放生研玄関横の紅木蓮

編集委員 小松賢志、小林純也、加藤晃弘、柳原啓見、中川浩子、谷崎美智
問い合わせ先 Tel: (075)753-7551, E-mail: 060jimuhosei@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp