



放生研ニュース

No. 144

September 30, 2013

Newsletter

Radiation Biology Center Kyoto University

目次

放生研、共同利用・共同研究拠点の中間評価の報告.....	2
共同利用研究の紹介(ATMによるSOG1のリン酸化).....	4
人材育成事業第2回集中講義報告.....	6
大会印象記(Ataxia-Telangiectasia Workshop 2013).....	9
留学先研究室紹介(St. Jude Children's Research Hospital).....	13
平成25年度共同利用研究の新規採択課題.....	15
平成25年度第1回協議員・運営委員会議事録.....	16
放生研・放医研国際シンポジウムの募集案内.....	17
放生研重点領域・共同利用研究関連ワークショップ開催案内.....	18
放生研を離れるにあたって.....	19
博士論文タイトル.....	19
放生研日誌.....	20



放生研から眺めた送り火



人材育成事業 第2回集中講義の様子(6ページ)

○共同利用・共同研究拠点の中間評価で「S」を獲得！(2ページ)

○第29回 放生研・放医研国際シンポジウム

11月28日(木)、29日(金) 参加者募集中(17ページ)

【共同利用・共同研究拠点の中間評価の報告】

放生研、共同利用・共同研究拠点の中間評価で「S」を獲得！

このたび放生研は、「放射線生物学の研究推進拠点」としての中間評価を受け、「S」を獲得しましたので、ご報告します。

5月に中間評価調書を提出後、放生研は以下のポイントについて説明を求められました。

共同利用・共同研究に供する放射線総合生物照射システム、低線量長期放射線照射システムおよびDNA 損傷応答モニタリングシステムの3設備の稼働率が年々低下して、平成24年度には一桁台に落ち込んだ理由とその対策について説明願いたい。

文科省でヒアリング実施ということになり、7月23日、評価員の先生がたを前に私がプレゼンを行いました。

実際のところ、上記の問題点は、いずれも本質的なものではなく、単純な理由で説明できるものばかりで、むしろ放生研の現状等について十分にアピールできる機会となり、「S」評価につながったものと考えています。

評価員の先生がたには、放生研の学術的なポテンシャル(8人の教員中5人が新学術領域研究にて採択など)、松本前センター長企画の人材育成プロジェクト、渡邊特任教授が精力的に展開されている福島でのリスクコミュニケーション活動の3点が、特に高く評価されたという印象を受けました。

しかし、大型機器の稼働率向上に努力せよという宿題もいただきました。ますます活発な共同利用拠点活動が望まれます。よろしくお願いいたします。

各施設の中間評価結果等、文科省のウェブページに公開されていますので、どうぞご覧ください。

http://www.mext.go.jp/a_menu/kyoten/1338980.htm

センター長 高田 穰

中間評価結果

大学名	京都大学
研究施設名	放射線生物研究センター
拠点の名称	放射線生物学の研究推進拠点
認定期間	平成 22 年度～平成 27 年度

1. 拠点の目的・概要

放射線生物学の先端研究や研究技術開発の推進のため、全国の関連研究者との共同研究を行うとともに、放射線線源と実験設備の提供、研究資材や放射線生物学的実験技術の供与などによる共同利用活動を行い、我が国の放射線生物学研究者コミュニティの研究拠点としての役割を担う。また当該分野の人材育成と先端的情報の発信源として機能するため、国際シンポジウム、研修会等を開催する。

2. 総合評価

(評価区分)

S：拠点としての活動が活発に行われており、共同利用・共同研究を通じて特筆すべき成果や効果が見られ、関連コミュニティへの貢献が多大であると判断される。

(評価コメント)

共同利用・共同研究拠点として、放射線生物学の分野において世界的な研究成果を上げるとともに、社会に対する放射線リスクコミュニケーションも十分に果たしている点が高く評価できる。

今後、学生も含めた若手の人材育成に向けた取組を一層強化するとともに、所有する大型設備の稼働率向上に努めることが望まれる。

【共同利用研究の紹介】

ATM 依存的なシロイヌナズナ SOG1 のリン酸化は DNA 損傷応答に必須である

—掲載論文—

“ATM-mediated phosphorylation of SOG1 is essential for the DNA damage response in Arabidopsis”

Kaoru O. Yoshiyama, Junya Kobayashi, Nobuo Ogita, Minako Ueda, Seisuke Kimura, Hisaji Maki, Masaaki Umeda. EMBO Rep. 14(9):817-822, 2013.

私たちは京大放生研共同利用研究の一環として、ゲノム動態部門小松賢志教授・小林純也准教授と植物における ATM 関連系路について共同研究を行ってきており、最近成果の一部を論文発表しましたので、その内容についてご紹介させていただきます。

生物のゲノムは紫外線や放射線など外的要因、および活性酸素の発生や複製異常などの内的要因により常に損傷を受けている。このような DNA 上の問題は生物の生存を脅かすだけでなく、ゲノム情報の安定的な継承にも影響を与えるため、細胞は DNA 損傷を感知し、細胞周期の進行を止めての損傷 DNA の修復や、細胞死を誘導する DNA 損傷応答機構を活性化させる。DNA 損傷応答に関する研究は、これまで主に酵母や動物を用いて行われており、その分子メカニズムが明らかになってきた。動物において DNA 二重鎖切断 (DSBs) が生じた場合には、ATM リン酸化酵素が活性化する経路が主に働き、また複製中の問題によって DNA 一本鎖 (ssDNA) が生じた場合には ATR リン酸化酵素が活性化する経路が主に働く。そして ATM や ATR から送られたシグナルが下流の因子に次々に伝わり、最終的に細胞周期の停止や DNA 修復、そして細胞死などに関与する因子が活性化される。

植物は動物とは異なり、固着性であることから、環境から受ける DNA 損傷から逃れる事ができない。さらに植物の DNA は、光合成の際にミトコンドリアから放出される多量の活性酸素にさらされている。これらのことから、植物は DNA 損傷から身を守るために独自の効率の良いシステムを保持している事が予想される。また植物は生涯にわたり分裂組織から新たな器官を発生させる事が可能であり、胚段階で発生を終える動物とは生活環が大きく異なっている。このような植物がどのような DNA 損傷応答を示すのかは大変興味深い、植物における DNA 損傷応答に関してはまだまだ不明な点が多い。

ゲノム情報を用いたホモロジー解析から、シロイ

ヌナズナも ATM と ATR のホモログ (AtATM, AtATR) を持っていることが示された。AtATM の変異体は DSBs を引き起こす薬剤やガンマ線照射に感受性であり、AtATR の変異体は複製ストレスを引き起こす薬剤に感受性であることから、シロイヌナズナの AtATM や AtATR の機能は動物のものと似ていることが示唆された。しかし、動物において ATM や ATR の下流に位置し、シグナルを伝達する CHK1 や CHK2、そして細胞周期の停止やアポトーシスの誘導を行うガン抑制遺伝子 p53 のホモログはシロイヌナズナでは見つかっていない。これらのことから、DNA 損傷応答の上流で働く因子は、動物と植物で保存されているが、その下流で働く因子に関しては、植物は独自の因子を獲得している可能性が考えられる。

我々はこれまでに、植物だけに存在する DNA 損傷応答因子として初めて単離された SOG1 の解析を行ってきた。sog1-1 変異体は、DNA ヌクレオチド修復に関与する XPF 遺伝子の変異体を示す、放射線感受性のサプレッサー変異体として単離された (図 1)。

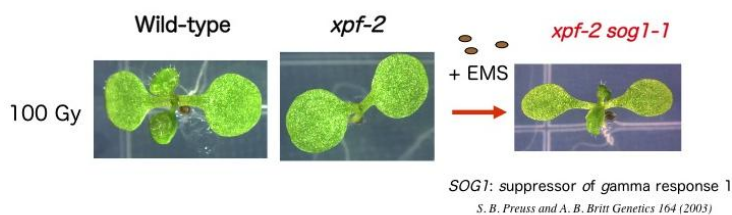


図 1 sog1-1 変異は xpf-2 変異体が示すガンマ線照射に応答した本葉形成阻害を抑制する

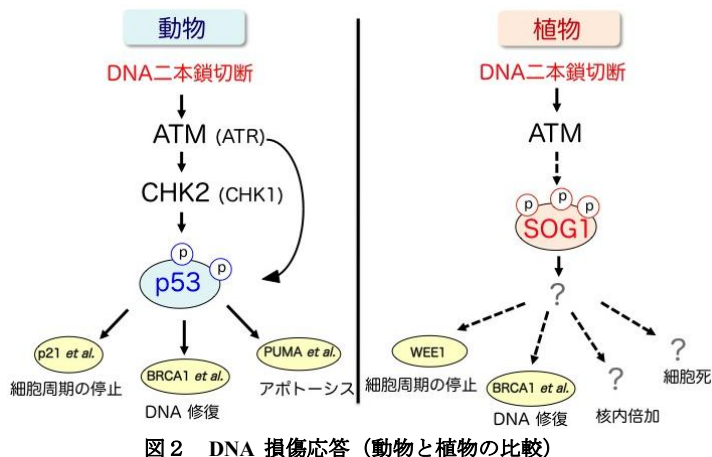
そのサプレッサー変異体の原因遺伝子を調べると、植物のある転写因子の一群に共通して見られる NAC ドメインを持つタンパク質である機能未知の遺伝子であることが明らかになった。さらなる解析により、SOG1 は DNA 損傷に応答した細胞周期の停止や核内倍加、そしてプログラムされた細胞死の誘導に関与していることを見いだした。野生型のシロイヌナズナにガンマ線を照射すると DNA 修復遺伝子などを含む 100 以上の遺伝子の発現が誘導される事が知られているが、興味深い事に、sog1-1 変異体ではこの遺伝子誘導がほとんど生じなくなっていた。以上の

結果から SOG1 は DNA 損傷応答において統括的な働きをしている転写因子である事が示された。

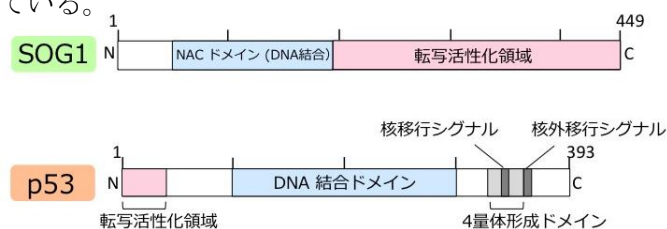
今回発表した論文では SOG1 の制御機構に焦点をあてている。SOG1 は DNA 損傷に応答して働く因子であるが、それ自身の発現量は DNA 損傷に依存的して上昇しない。このことから SOG1 は翻訳後修飾を受けて制御されている可能性が考えられた。そこで Myc タグ付き SOG1 をシロイヌナズナに導入した植物体を作製し、DSBs 誘導剤であるゼオシンで処理した植物体と処理していない植物体からタンパク質を抽出した後、Myc 抗体を用いて SOG1 の挙動を調べたところ、ゼオシン処理した植物体からは高リン酸化された SOG1 のバンドが新たに出現した。また *AtATM* の変異体ではその高リン酸化バンドが消失したことから SOG1 の高リン酸化には *AtATM* が関与している事が示された。またヒト ATM を用いた *in vitro* リン酸化アッセイにより、SOG1 はヒト ATM によって直接リン酸化を受けることが明らかになった。ヒト ATM とシロイヌナズナ *AtATM* のキナーゼドメインは 67% のアミノ酸配列的な相同性が認められることから、植物体内でも SOG1 が *AtATM* によって直接リン酸化を受けている可能性が高いと考えられる。動物の ATM や ATR のリン酸化のターゲットは Ser-Gln (SQ) 配列および Thr-Gln (TQ) 配列であることが知られているが、SOG1 の C 末端には 5 つの SQ 配列が存在した。そこでこれら 5 つの SQ 配列をすべて AQ に変化した *SOG1(5A)-Myc* が導入された植物体を用いて同様の実験を行ったところ、DNA 損傷に応じた SOG1 の高リン酸化は消失していた。さらに *sog1-1* 変異体に *SOG1(wild-type)-Myc* が導入された植物体では、DNA 損傷に応答した細胞周期の停止、プログラムされた細胞死、そして遺伝子群の転写誘導する機能が回復するが、リン酸化部位を潰した *SOG1(5A)-Myc* が導入された植物体では SOG1 の機能が回復しなかった。この結果は *AtATM* に依存した SOG1 の SQ 配列のリン酸化は SOG1 の働きに必須であることを意味している。

動物ガン抑制遺伝子 p53 は、DNA 修復や細胞増殖停止、アポトーシスに関与する転写因子で、ATM や ATR によってリン酸化され制御されている事が知られている。このような p53 とシロイヌナズナ SOG1 の機能や制御機構には多数の共通点が認められることから、我々は植物において SOG1 は p53 と同様の役

割を担っているのではないかと考えている (図 2)。



p53 タンパク質は通常低く押さえられており、DNA 損傷が生じるとタンパク質が安定になることが知られているが、SOG1-GFP の蛍光強度は DNA 損傷の有無で変化しなかった事などから、SOG1 タンパク質の量による制御はないことが示された。つまり SOG1 と p53 は共にリン酸化による制御は受けているが、タンパク質の安定性といった観点では違いが認められた。SOG1 と p53 にはアミノ酸配列レベルでの相同性が全く無いことから、植物は進化の過程において独自に SOG1 を獲得したと考えられる (図 3)。今後はさらに、SOG1 転写因子の直接的なターゲット遺伝子を明らかにし、植物だけに存在する DNA 損傷応答因子を単離する事によって、植物が独自に獲得した DNA 損傷応答機構を明らかにしていきたいと考えている。



SOG1 は植物特有の転写因子が共通してもつ NAC ドメインを持っている。

この論文を発表するまでの間、共著者を始め、奈良先端大・梅田研や京都産業大学・木村研のメンバーなど色々な人に協力して頂きました。この場をお借りして皆様に感謝申し上げます。



愿山 (岡本) 郁
京都産業大学 総合生命科学部
生命資源環境学科
日本学術振興会 特別研究員

【人材育成事業・平成 25 年度集中講義報告】

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」

2007 年から始まった夏の琵琶湖勉強会は、本年は文部科学省人材育成事業第2回集中講義として、2013 年 9 月 2 日から 3 日間琵琶湖コンファレンスセンターにおいて、京都大学放射線生物研究センター主催で開催された。今回も京都大学放射線生物研究センターの職員・学生とともに、茨城大学、早稲田大学、熊本大学、京都大学から多数の参加者があった。

今回は「ファンconi貧血症」、「ナイミーヘン症候群」と毛細拡張性運動失調症、「有糸分裂及び細胞周期チェックポイント」に関する3つのセッションで京大放生研スタッフ中心に講義を行うとともに、人材育成事業受講生による関連する論文の紹介が行われた。また、二日目午後に京都大学松田道行先生に特別講演を行って頂いた。

初日のセッションでは高田穰教授（京大放生研）が「ファンconi貧血症 疫学と概論」で講義を行われ、ファンconi貧血症の発見から原因遺伝子群同定の歴史を紹介されるとともに、高田先生のグループが DT40 細胞を用いてこれら原因遺伝子の機能解明の一翼を担ってきたことが紹介された。また、ファンconi D1 群の原因遺伝子が家族性乳癌原因遺伝子 BRCA2 と同一であることが発見され、近年ファンconi原因遺伝子群と乳癌との関係に関心が集まっていること、最近、ファンconi遺伝子群が内在的に産生されるアルデヒドに対する細胞応答に機能することが明らかになり、このようなアルデヒドに対する応答不全がファンconi貧血発症の原因の一端であることが紹介された。続いて石合正道准教授（京大放生研）は「ファンconi貧血 最近のシンボ」で講義を行われ、高田グループで精力的に解析された FancD2、FancI の機能について、FancD2 のモノユビキチン化がそのフォーカス形成、クロマチン結合、MMC 感受性に関係すること、FancI が FancD2 と結合して FancD2 同様にユビキチン化されること、これらのユビキチン化には FancI の ATR 依存的なリン酸化が必須ことが紹介された。さらに FancD2 がヒストンシヤペロン様の活性を持ち、その活性が ICL 損傷応答

に重要であると話された。これらの講義に続いて、新井大祐さん（早稲田大）、薮内恒男さん（福島県立医科大）が「Biallelic Inactivation of BRCA2 in Fanconi Anemia」でファンconi-D1 相補群の原因遺伝子が BRCA2 と同定について、久野真央（京大）、田上友貴（熊本大）が「Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase」で、PARP 経路の障害が BRCA2 などの相同組換え欠損細胞に DNA 損傷の蓄積、細胞死を誘導することができ、このような PARP の障害が HR 修復欠損腫瘍の治療に応用可能であることなど、論文内容が紹介された。

集中講義2日目では、田内広教授（茨城大理学部）は「ナイミーヘン症候群の疫学、原因遺伝子クローニング」で、ナイミーヘン症候群の臨床症状について、15 年前に小松グループで行われた原因遺伝子 NBS1 のクローニング、近年の NBS1 構造解析の進展から NBS1 の多様な機能との関係が明らかになりつつあることが紹介された。



茨城大学田内先生

続いて、小林純也准教授（京大放生研）が「毛細血管拡張性運動失調症の疫学、原因遺伝子クローニング」で講義され、毛細血管拡張性運動失調症（Ataxia-Telangiectasia: A-T）でしめされる症状、原因遺伝子 ATM の DNA 二重鎖切断依存的活性化と ROS 依存的な活性化のメカニズム、ATM ファミリーである ATR, DNA-PKcs の詳細、さらには A-T の代表的症状の発症機構の解明へのノックアウトマウスを使った研究の進展が紹介された。

これらの講義に関連した論文紹介として、2日目午後には前川貴則さん（京大）、本谷友作さん（京大）が「Distinct roles for DNA-PK, ATM and ATR in RPA phosphorylation and checkpoint activation in response to replication stress」で複製ストレス時に DNA-PK 依存的な RPA34 のリン酸化が複製ストレスに伴う細胞周期チェックポイント制御に関与すること、高橋大介さん（早稲田大）、町田光史さん（早稲田大）が「Loss of ATM kinase activity leads to embryonic lethality in mice」で Atm はノックアウトマウスでは正常に生まれるにもかかわらず、キナーゼ活性不全型 Atm を発現させた場合は胎生致死になり、免疫系のみで conditional knockout にすると B 細胞成熟不全になること、相同組換え活性が抑制されることが紹介され、Atm 阻害剤の研究でも同様に機能阻害だけでなく付加的な影響を起こす可能性について紹介があった。杉江啓太（早稲田大）さん、大塚悟史さん（早稲田大）は「The Interaction of CtIP and Nbs1 Connects CDK and ATM to Regulate HR-Mediated Double-Strand Break Repair」で CtIP の CDK による活性化は NBS1 との結合、DNA 損傷発生後の ATM によるリン酸化に重要であり、さらに ATM 依存的な CtIP のリン酸化は DSB 損傷端の resection、最終的な相同組換え活性に重要であることが紹介された。

休憩をはさんでの招待講演では松田道行教授（京大医学研究科）が「蛍光標識法を用いたシグナル伝達過程のリアルタイム計測ーバンドバイオロジーを卒業しませんか？」というタイトルで講演された。その講演では“第一部 What's 蛍光”で蛍光の原理、蛍光色素と GFP 蛍光タンパク質の特徴について、“第二部 蛍光顕微鏡入門”では蛍光顕微鏡の仕組みが説明され、その分解能は使用波長の約 1/2 で 200 nm 程度であるが、近年新しい技術で 20nm 近い分解能がある蛍光顕微鏡も使用されつつあることが紹介された。“第三部 FRET イメージング入門”では CFP, YFP を使った FRET の原理、この技術を使うことにより二分子間の interaction、一分子での活性化等での構造転換が検出可能であることが紹介された。最後に“第四部 FRET イメージング最先端”では FRET 従来法での問題点である Low Signal-to-Noise Ratio と安定発



京都大学松田先生

現細胞を得られないことについて、近年改善がされつつあることが紹介された。Low Signal-to-Noise Ratio については一分子での構造転換検出における FRET 利用では CFP、YFP 間のリンカーを長くすることにより構造転換後に安定に FRET 蛍光を発生させられ、また二光子顕微鏡を用いることにより、観察する層の上下層から入り込むノイズを低減しうることで、共焦点レーザー顕微鏡と比べて、生体組織への熱の影響も少なく、生きた個体の組織観察に向いていることが紹介された。安定発現細胞の開発ではトランスポゼースを利用したベクターを使用することにより安定発現細胞・マウス個体を樹立できることが紹介された。このような系により生きた組織においてシグナルの伝搬について観察可能であることが紹介された。しかし、FRET で用いるバイオセンサープローブ分子は検出のために 10^6 個程度の細胞内発現が必要であり、このプローブ分子は不活性型のため、ターゲットの内在性因子の細胞内分子数が 10^6 よりもはるかに少ないときは正常なシグナル応答を検出できない可能性もあるので、プローブ分子数を低減できる技術のさらなる改良も必要であるとのことであった。

3日目の午前には松本智裕教授（京大放生研）が「有糸分裂異常に起因する疾病群（染色体インターフェース：その欠損とゲノム不安定性）」について講義された。第一部で Micronuclei について形成機構 4 タイプあるが、その中で完全体の染色体を含むタイプの微小核は、ノコダゾール処理で簡単に誘導でき、その微小核を解析すると DNA 合成が正常核とは遅れて late S から G2 期で起こり、DNA 損傷が蓄積さ

れ、分裂を繰り返すと、微小核に含まれていた染色体のみ断片化等異常が蓄積されること、その原因は微小核の核膜構造の異常で DNA 複製や修復因子の核内移送が正常に行われないことによることが紹介された。第二部で Laminopathies について、ラミン遺伝子(LMNA)は変異の位置による様々な症状を発症し、そのほとんどは劣性遺伝であるが、唯一優性遺伝が知られる HGPS(Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome)について紹介された。これは LMNA 変異により Lamin A の前駆物質 progerin が蓄積し、様々な重篤症状、細胞レベルでは DNA 損傷の蓄積も示すが、これにヒストン H3 のメチル化が関与すること、Progerin から Lamin A への変換するプロテアーゼのノックアウトマウスが同様の表現型を示し、ヒストン H3 のメチル化をターゲットとした薬剤が HGPS の症状緩和につながりうることが紹介された。最後に第三部として、Cohesinopathies について、現在知られる三種の症候群の中で ATRX (HDAC8 が原因遺伝子) を中心に紹介され、SMC1, SMC3 とそのアセチル化を通した Cohesin 制御経路の不全が一連の Cohesinopathies を発症につながっていることが紹介された。続いて古谷寛治講師は「チェックポイント欠損に起因する疾病群」について ATM 依存、ATR 依存チェックポイントについて講義された。その中で、ATM チェックポイントの中心系路、ATM→Chk2→p53 が発癌バリアに重要であり、この経路の下流にある細胞老化誘導もバリアの重要な経路であること、この細胞老化誘導には p53 量の振動、ポジティブ、ネガティブフィードバックが重要であると説明された。また、DNA 複製損傷に伴う ATR によるチェックポイント制御と、複製フォーク構造の維持・複製開始制御・複製に関わる代謝制御 (dNTP 合成等) との関わり、ATR 欠損の Seckel 症候群で見られる小頭症は中心体制御因子の遺伝子変異でも起こり、ATR が中心体チェックポイント制御にもかかわる可能性が紹介された。

午後に午前中講義の関連として、坂本裕貴 (茨城大) さん、山家雅之さん (京都大) が「A dual role for A-type lamins in DNA double-strand break repair」で LaminA ノックアウト細胞は DNA 損傷を蓄積し、二

種類の機構で NHEJ と HR に影響を及ぼしていることが紹介された。斎藤裕一朗さん (京大)、大川沙織さん (茨城大) が「Mutations in CEP57 cause mosaic variegated aneuploidy syndrome」で Mosaic variegated aneuploidy syndrome (MVA)はこれまで BUBR1 の変異で起こることが知られていたが、セントロメア局在ドメインと微小管安定化とドメインを持つ CEP57 変異も要因になることが紹介された。郡司未佳さん (茨城大)、山崎晃さん (京大) が「p53 Dynamics Control Cell Fate」で、p53 タンパク質は放射線などのゲノムストレスに応答してリン酸化し増大することが知られるが、この増大が一過的でなく、p53 タンパク質の量的変化に周期振動をもつことが紹介された。

今回の勉強会でも、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、異なる大学の受講生間の交流や親睦が深められ、同世代同分野の他大学大学院生とのこのような場での出会いは今後研究を続けていく上の励みにもなっていくのではないかと思います。来年も人材育成事業の一環として、同様の勉強会を開催する予定であり、多くの方々の参加をお待ちしております。

さらに人材育成事業では、学部生・大学院生向けに研修会「放射線生物学へのイザナイ」を本年 12 月 25 日～27 日に放射線医学総合研究所で開催します。10 月中旬頃参加募集を開始する予定ですので、詳細は京大放生研人材育成事業 HP をご確認ください。



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】

Ataxia-Telangiectasia Workshop 2013 に参加して

今回で 15 回目となる Ataxia-Telangiectasia Workshop 2013 (ATW2013)が Malcolm Taylor 博士 (バーミンガム大学)、Penny Jeggo 博士(サセックス大学)、Tatjana Stankovic 博士 (バーミンガム大学) をオーガナイザーとして、バーミンガム大学医学部 (バーミンガム市, UK) で 7 月 28 日の夕方から 4 日間の会期で開催された。ヨーロッパ諸国、アメリカから A-T 関連分野の主要研究者が多く招待され、一般参加者を含め 100 名あまりの参加者の間で A-T 関連領域について活発な議論がなされた。その中から関心高い講演内容を中心に会議の様子を紹介したいと思います。

大会初日の 7 月 28 日は夕刻からバーミンガム市中心街にある The Jurys Inn Hotel の一室を会場とし、オーガナイザーの 1 人である Taylor 博士からの挨拶に続き、Keynote として、Stephen P Jackson 博士 (University of Cambridge, UK) により、”The cellular response to DNA damage – potential for therapy”で DNA-PKcs の発見に始まる ATM ファミリーを中心とした DNA 損傷応答研究の変遷、Jackson 研究室から最近 Nature 誌に発表された KAT5 による ATM 活性制御機構、Synthetic viability による新たな KUDOS inhibitor のスクリーニングの概要などについて紹介された。続いて、Taylor 博士は A-T 患者の臨床症状の詳細、症状の軽い患者では変異型 ATM が低いながらも活性を保持しており、ATM 活性の残存レベルが運動障害の発症時期、重篤度と密接に結びついていることが紹介された。



オーガナイザー Taylor 博士

2 日目の午前の “Session 1: Neurodegeneration in A-T” では、A-T の典型的症状の進行性小脳失調について議論されたが、その中で Peter McKinnon 博士 (St. Jude Children’s Research Hospital, USA) は “Topoisomerase-1 cleavage complexes define a novel pathogenic lesion in neurodegenerative syndromes characterized by genome instability” で講演された。McKinnon 博士のグループは Tdp1 欠損の患者が A-T 患者同様に小脳失調を示すことから、ATM が、Tdp1 がもつ DNA 損傷末端の adduct cleavage 機能と相互作用を持つのではないかと考え、Atm 欠損マウス細胞は Tdp1 欠損細胞と同様にカンプトテシン (CPT: Topoisomerase1 [Topo1] 阻害剤で、Topo1 が DNA と結合して一本鎖切断した段階で阻害するため、一本鎖切断端で Topo1-cleavage/DNA 複合体を蓄積させる) に感受性を示すとともに Topo1-cleavage/DNA 複合体を増加させることを報告してきた。今回、Atm, Tdp1 のダブルノックアウトマウスで検討すると、ダブルノックアウトマウスでは重篤な神経変性症状を示すとともに、由来細胞を CPT 処理すると Topo1-cleavage/DNA 複合体がシングルノックアウト細胞よりも顕著に蓄積してアポトーシスを起こしていた。しかし、Mre11, LigIV, DNA-PKcs それぞれの欠損細胞では CPT 処理による Topo1/DNA 複合体の蓄積が見られず、これら因子は adduct cleavage に関与しないと示唆された。さらに正常マウス由来の ES 細胞と神経幹細胞を比較すると、神経幹細胞の方が CPT 高感受性を示すとともに、顕著に Topo1-cleavage/DNA 複合体の蓄積が認められたことから、Atm, Tdp1 は神経系細胞での DNA 損傷末端の adduct cleavage に機能して神経細胞死を抑制していると示唆された。

この McKinnon 博士の発表と関連して、大会 4 日目午前の Sherif El-Khamisy 博士 (University of Sussex, UK) が “Protein-linked Chromosomal Break Repair and Neurodegeneration” を発表した。El-Khamisy 博士は A-T 患者由来細胞と TDP1 欠損の SCAN1 患者由来細胞が CPT 処理により Topo1-cleavage/DNA 複合体を蓄積させるだけでなく、A-T 細胞では spontaneous にもこ

の複合体が蓄積していることを示し、A-T 細胞における酸化ストレスの増加に起因するのであらうと示唆していた。さらに A-T 細胞はエトポシド処理で感受性を示すとともに Topoisomerase 2 が結合した DSB 末端で形成される Topo2-cleavage/DNA 複合体を顕著に蓄積していた。このような DSB 末端をミミックした解析を行うために、Jasin 博士らが開発した DRGFP コンストラクトの I-SceI 部位で切断後、その DSB 端をビオチン分子でマスクすると、DSB 末端での adduct resection に機能する Tdp2 の欠損マウス細胞だけでなく、Atm 欠損マウス細胞でも再結合の低下が見られた。さらに、同じセッションで Keith Caldecott 博士(MRC, UK)はエクソン 1-3 を欠損して cleavage 活性を持たない変異型 Tdp2 トランスジェニックマウスを用いての報告を行った。Tdp2^{Δ1-3} マウス細胞(MEF)では正常 MEF と比べて、放射線 10 Gy でも明らかな感受性を示さないにもかかわらず、エトポシド処理には顕著な感受性を示し、この時微小核 染色体断裂、anaphase bridge の増加が見られた。さらに Tdp2^{Δ1-3} マウス個体も CPT に顕著な感受性を示した。正常細胞ではエトポシド処理により転写が低下し、washout 後には転写の回復が見られるが (EU ラベルでモニターできる)、Tdp2^{Δ1-3} MEF ではその転写の回復が抑制されていた。また、micro-array で個々の遺伝子転写を検討してもその傾向は一致していた。Topoisomerase 2 は転写活性化部位でも DNA トポロジ転換に機能することから、TDP2 はこのような転写活性化部位に DNA-adduct ができた場合にも機能する可能性がある。これら三者の発表を考え合わせると、ATM はタンパク質断片が結合した SSB 末端、DSB 末端の両方で、TDP1, TDP2 と相互作用して adduct 除去に機能すると示唆され、A-T の脳神経変性の原因を解明する上でも重要な情報だと思われた。

さらに 2 日目午前中のセッションでは Oscar Fernandez-Capetillo 博士 (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Spain) は “New Sumo-related genomic instability disorder” で染色体の構造維持に関わる SMC5/SMC6 複合体とその SUMO 化酵素 MMS21 について報告した。MMS21 は哺乳類細胞で DNA 損傷未誘導条件では一定頻度のフォーカス形成が見られ、BRCA1 と一部共局在することが知られていた。ダメージ処理下では、IR ではフォー

カスの増大は見られないが、MMS や PARP 阻害剤処理ではフォーカスの増加が見られ、これら誘導されたフォーカスの一部は BRCA1 と共局在していた。また、MMS21 を siRNA でノックダウンすると DSB ダメージの蓄積は見られないが、anaphase bridge を誘導すること、Mms21^{+/+}-マウス細胞では姉妹染色体分体 (SCE) の交換が増大し、BRCA1 フォーカスが増加することから、相同組換えにおける Holliday junction の resolution に対する機能が示唆された (Mms21 ノックアウトマウスは胎生致死)。一方、骨髄系のみで Mms21 をコンディショナルノックアウトしたマウスは出生できるが、B 細胞の成熟不全、SCE、多核、微小核の増加が見られた。免疫系の不全を示す A-T との相互関係は明らかでないが、SMC5/SMC6/MMS21 複合体は特定の DNA 損傷にともなって活性化される相同組換えにおいて機能することが示唆され、発生した DNA 損傷の種類により HR 因子の組み合わせが変わる可能性も考えられる。



会場のバーミンガム大学医学部

3 日目午後の「Session 4: DNA damage signaling and cancer」で、Tej Pandita 博士 (UT Southwestern Medical Center, USA) は “Role of ATM dependent MOF Threonine 392 phosphorylation in DNA DSB repair” で、ヒストン H4-K16 のアセチル化酵素である MOF の DNA 損傷応答における機能について講演された。MOF を siRNA でノックダウンすると細胞周期を通じて IR 感受性を示し、DNA-PK の自己リン酸化ドメインのうち、T2609 のリン酸化が抑制され、HR 活性 (DRGFP アッセイ) も BRCA1 ノックダウンと同程度に低下することがわかっていた。今回 MOF1 の T392 が ATM 依存的に IR 後早期にリン酸化され、MOF1-pT392 に対する抗体はフォーカス形成を検出

できることを見いだした。さらに WT を MOF1-T392A (HAT 活性は正常) に置換すると、S 期のみで IR 感受性を示し、染色体異常も増加し、IR による 53BP1 フォーカスが増加した。このような変異型 MOF1 発現細胞では、さらに HR 因子 BRCA1, CtIP, RAD51, MRE11, RAP80 のフォーカス形成が低下しており、DR-GFP アッセイでも HR の低下が認められた。このようなことから、ATM 依存的な MOF-T392 のリン酸化は HR 系路に重要だと考えられ、ATM が DSB 修復に関わる新たな系路が示唆され、興味深い報告であった。

同じセッションで Jo Morris 博士 (University of Birmingham, UK) は “The deSUMOylase SENP7 promotes chromatin relaxation for homologous recombination DNA repair” で講演された。Morris 博士は脱 SUMO 化と DNA 損傷応答との関係を明らかにするために、様々な deSUMOylase を siRNA でノックダウンして検討すると、SENP7 ノックダウンで HR, NHEJ が低下することを見いだした (レポーターアッセイ)。さらにノックダウン細胞では IR, CPT などに感受性を示すとともに、IR, CPT 処理後の RAD51 フォーカス形成も低下していた。SENP7 は SIM (SUMO interaction motif) を 6 個もつがこれらに変異を導入した SENP7 をノックダウン細胞に導入しても RAD51 フォーカスが低下し、SIM が HR 活性の制御に必要なだと示唆された。SENP7 は HP1-box をもち、HP1 α と結合することが知られており、さらに HP1 α は SUMO 化タンパク KAP1 (TRIM28) と結合することが報告されていたので、KAP1 が SENP7 の基質ではないかと考え、インターアクションを検討すると、KAP1 は HP1 α 依存的に免疫沈降された。KAP1 が DSB 修復に関わることは Jeggo 博士らにより以前報告されていることから、SENP7 は KAP1 の脱 SUMO 化を介して、CHD1 から KAP1 の解離に関与して、DSB 修復に機能する可能性が示唆された。

午後の「Session 5: Treatment (therapy and Stem cells)」で Susan Lees-Miller 博士 (University of Calgary, Canada) は “ATM and p53 status correlate with sensitivity to olaparib in human mantle cell lymphoma, gastric cancer and lung cancer cell lines” で ATM と PARP 阻害の組み合わせによる癌治療の可能性について発表された。gastric cancer で ATM を調べると、その 15%

で変異が見つかり、ATM 発現の低い細胞では PARP 阻害剤 olaparib に感受性だった。癌細胞の多くで p53 変異が見られるのでこの細胞死誘導と p53 status との関係を検討すると、ATM は正常で p53 に変異のある KATO III 細胞は ATM 阻害剤 KU55933 と Olaparib と同時処理すると顕著に細胞死が誘導された。一方、正常型 p53 を発現する STKM-2 細胞では両阻害剤で処理しても抵抗性であった。しかし、p53 をノックダウンした STKM-2 は、KU55933 と Olaparib の同時処理で高感受性を示し、p53 変異型の癌で ATM, PARP 阻害剤を併用することにより、抗癌効果を生み出せる可能性が期待された。

続いての「Session6: late breaking session」で Dipanjan Chowdhury 博士 (Harvard Medical School, USA) は “Dephosphorylation in the DNA damage response” で、フォスファターゼ PP4C の基質のスクリーニングについて講演された。SILAC 法で PP4C ノックダウン細胞とコントロール細胞を比較してリン酸化レベルが変化したタンパク質をプロテオミクス解析すると、KAP-1, 53BP1 中の部位も含めて、ATM ファミリーのリン酸化モチーフに関係した部位を 30 個同定し、CDK リン酸化に関係した部位を 42 個同定した。53BP1 は CDK1/Plk1, p38MAPK, ATM によるリン酸化サイトを持っているが、DNA 損傷に依存して ATM により、損傷に関係なく M 期で CDK1/Plk1, p38MAPK でリン酸化されることが知られていた。PP4C を siRNA ノックダウンすると 53BP1 の M 期依存的部位でのリン酸化 (1609T, 1618S) が増加したが、G1 期ではこのリン酸化の増加は IR による 53BP1 フォーカス形成を阻害した。また、これらリン酸化部位をリン酸化ミミックに変異させた 53BP1 は同様に IR 依存的フォーカス形成ができず、Ala 置換型ではフォーカス形成ができた。53BP1 のこの 1609-1618aa には脱リン酸化ターゲットモチーフがあると考えられ、細胞周期や DSB 損傷応答関連因子の多くでも、このモチーフが見いだされているとのことで、統一的な制御機構が予想され、興味深い報告であった。

同じセッションで Kienan Savage 博士 (Queen's University Belfast, UK) は “A novel BRCA1-mRNA aplicing complex, mutated in multiple cancer types, is required for DNA repair and maintenance of genomic

stability”で新たな BRCA1 インターラクシオン因子 BCLAF1 について講演された。BCLAF1 は IR フォーカスを形成しないが、siRNA ノックダウンすると IR 感受性をしめし、エトポシド処理後に mRNA splicing machinery とインターラクシオンすることが免疫沈降法で明らかになった。BCLAF1 は転写制御因子であり、ChIP 法で ATRIP, BACH1, Exo1 プロモーター領域への結合が確認された。さらに、BRCA1 あるいは BCLAF1 をノックダウンすると、これら遺伝子の post-spliced mRNA に異常が見られ、BCLAF1 の IR 感受性は ATRIP, BACH1, Exo1 を同時に過剰発現することにより部分的にレスキューされた。このような DNA 損傷と mRNA スプライシング制御の連動は非常に興味ある報告であり、ATM の関与についても明らかにされることが望まれる。

最終日の「Session 7: Lessons to be learned from related diseases/genes」で Manuel Stucki 博士 (Zurich University, Switzerland) は“NBS1 and the nucleolar response to DNA double-strand breaks”で講演された。rRNA の転写は放射線照射によりシャットダウンすることが知られているが、核質に micro-irradiation しても同様に rRNA の転写が抑制される (核小体内の EU ラベルで)。この時、GFP-NBS1 が微細なフォカスを核小体内に形成していた。ATM をノックダウンすると核小体でのフォカス形成は見られないが、MDC1 のノックダウン、ATM リン酸化部位を Ala 置換した NBS1 は正常にフォカスを形成した。しかし、FHA に変異を導入すると核小体内フォカスは形成できないので、NBS1-FHA ドメインに結合する因子をプロテオミクス解析で検討すると TCOF1/Tracle が同定された。TCOF1 は S/T-Q モチーフとともに MDC1-SDT に類似したモチーフを持ち、DNA 損傷に非依存で NBS1 との結合が免疫沈降法で確認され、micro-IR で核小体フォカスを形成して、NBS1 と共局在した。さらに TCOF1 を siRNA ノックダウンすると NBS1 の核小体フォカス形成を抑制したことから、DNA 損傷時に TCOF1 は ATM によりリン酸化され、それに続いて NBS1 を核小体にリクルートメントすることにより、Pol I 依存的な rRNA 合成を抑制すると示唆され、あらたな NBS1 の機能が提示され、興味深い報告であった。

同じセッションで Vincenzo Costanzo 博士 (Cancer

Research, UK) は“ATM dependent control of cellular metabolism”で講演された。Costanzo 博士らは ATM が pentose phosphate pathway (PPP) を通して、細胞内 ROS 増加時に ROS 低減と DNA 修復の促進に機能すると報告してきており、今回 ATM に依存した代謝経路について、正常及び A-T 患者由来の初代培養細胞を用いて metabolome 解析を行った。その結果、様々な代謝物質の増減が確認されたが、A-T 細胞では ATP の低下とプリン塩基、とくにアデニンの顕著な減少が見られた一方、ピリミジン塩基が増加していた。A-T 細胞の DNA 複製で見られる origin firing 及びフォーク進行速度の低下はプリン塩基の減少と関係が示唆されたので、培地中にプリン塩基を添加した場合、あるいはアデノシン分解系路の阻害剤 ENHA を添加した場合、A-T 細胞の増殖、origin firing、フォーク速度に改善が見られた。このようなプリン塩基の利用は A-T 患者の症状改善にもつながりうる可能性があり、今後の研究の進展が期待された。

このような魅力的な Scientific Program の合間には会議 2 日目の午後にエクスカージョン (バーミンガム市から車で 2 時間ほどにあるシェークスピア縁の街 Avon へ)、3 日目の夜にはバーミンガム旧市街の中心にある歴史ある建物、Birmingham Council House での公式ディナーが行われ、サイエンスを少し脇に置いての研究者間交流が行われた。今回の A-T ワークショップは会期が実質 3 日半、ポスター発表や総参加者数もここ数回の ATW と比べると少なめでしたが、A-T 関連研究を牽引している多くの著名研究者が世界中から集まり、A-T 研究の現状、今後の課題について、例年にもまして濃密な議論できたと思います。会期最後には次回 A-T ワークショップが 2015 年 10 月に Zhao-qi Wang 博士 (Leibniz Institute for Age Research, Germany) をオーガナイザーとして、北京で開催されることが発表され、会議は閉じられました。会議後は ATW 常連の顔馴染みと挨拶を交わしつつ、バーミンガムの地をあとにしました。

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

【留学先研究室紹介】

St. Jude Children's Research Hospital / Peter J McKinnon 研究室留学体験記

私は2011年10月より米国テネシー州メンフィス市にある St. Jude Children's Research Hospital でポストドクとして研究をする機会を頂き、もうすぐ2年が経過しようとしています。こちらの生活にも慣れてきましたので研究生活についてご紹介したいと思います。



St. Jude Children's Research Hospital の正面玄関

まず、職場があるメンフィスですが、一時は全米で治安が悪いベスト10の常連で私も渡米前はかなり心配していましたが、一部の危険な場所へ行かない限り問題ありません。実際私も今まで危ない目にあった事はありませんし、むしろこちらの方は南部特有のもてなしの精神が厚く親切ですので、住みやすいと感じると思います。St. Jude に勤める独身者又は、子供のいない若い夫婦の方は車で10分程度のマッドアイランドという場所に住んでいます。私もここに住んでいます。仕事が終わった後はマッドアイランドのミシシッピ川沿いの公園で毎日ジョギングをしています。仕事帰りの時間でも夏などはサマータイムを導入しているせいでまだ明るく多くの家族が散歩しています。また、子供がいる家族の方は車で30分程のジャーマンタウン市に住んでいます。やはり子供の学校の事を考えるとこちらの方がいいようです。ちなみに St. Jude に勤める日本人は全部で10名程とかなり少ないですが、皆さん親切で私がこちらで生活を始めた当初はかなりお世話になりましたし、今でもよく食事に行きます。

メンフィスの観光名所はエルビスプレスリーゆかりの地やビールストリートというブルースのメッカがありますし、毎年5月にはメンフィス イン メイというお祭りがあり、一ヶ月の間、国際バーベキュー大会やクラシック音楽コンサート、ロックフェスティバルが開催されます。それ以外にも様々なところでイベントが行われるのでそんなに退屈する事はありません。車で3-6時間前後の場所にはナッシュビル、セントルイス、ダラス、ニューオーリンズ等の有名都市があり、週末に1泊程度の小旅行にはちょうどいいと思います。西海岸や東海岸とはまた違った南部の空気を味わえると思います。



Kay Café (病院の食堂) 周辺

St. Jude Children's Research Hospital は1962年にテレビのコメンテーターの Danny Thomas 氏により設立され、去年でちょうど50年目の節目を迎えました。全ての運営費を寄付金のみでまかなっているにもかかわらず研究費等は潤沢ですし、基本的に患者さんへの治療費は無料です。小児がんの治療、特に白血病の治療及び研究では世界でも有数の実績を誇ります。また、事務関係の職員から研究員、医師に至るまで全ての人が親切で建物は外装から内装までピンクに統一されており、まるでテーマパークにいるかのように感じます。それ以外にも職員用の大きなジムがあり、仕事帰りに参加出来るフィットネスのクラスが充実しており、ヨガやピラティス、ズンバ等、誰でも無料で参加出来ます。フォーブス誌が選ぶ全米で働きたい企業ベスト100に数年連続で選ばれているのも納得です。

ポスドクに対する給料、保険等の待遇もよく、例えば雇用されてから生活のスタートアップのためのボーナスが最初に支給されますし、学会や参考書等の資料、パソコンのソフトウェア等を自由に買えるお金が年間 2500 ドル支給されます。また、ポスドク専用の生活のスタートアップのスタッフがいて、最初の生活保障番号の取得や、アパートの見学、契約、電気水道ガス、インターネットの契約まで付き添ってくれアドバイスしてくれます。さらに海外からのポスドクのために無料で英語のレッスンも受講出来ます。私は現在も St. Jude の公式な英語のレッスン以外にボランティアの方に英語のレッスンをお世話になっています。



研究所のホール

さて、私が所属する Peter J McKinnon 研究室は遺伝学部門に所属しています。我々の研究室の研究テーマは DNA 修復機構と脳の発生及び脳腫瘍の関係性の解明です。特に ATM のシグナルに関係する因子を中心に解析を行っています。ポスドクは大体一人 2 テーマ与えられ、日々お互いにディスカッションし、技官と協力しながら能率的に仕事を進めています。私の研究テーマも 2 つあり、1 つは DNA 修復関係の遺伝子欠損マウスの解析、もう一つは 中心体関係の遺伝子欠損マウスの解析です。これらの研究はいずれご紹介出来たらと思います。

ボスの Peter を筆頭に研究室のメンバーは皆非常に親切で和気あいあいとしています。まじめでしっかり仕事をしています。大体、朝の 8 時半頃には

多くの方が仕事を始めており、全員揃う 9 時頃に皆で食堂にコーヒーを買いに行くのが毎日の日課になっています。研究室のメンバーは 10 名程で国籍はアメリカ、イギリス、オーストラリア、ルーマニア、ニカラグア、中国、韓国と様々です。文化的な背景や言葉は違いますが、私の印象としては研究室全体の雰囲気は日本の研究室とそんなに違いはありません。子供を迎えに行くなどで早く帰る人は夕方 5 時くらいに帰りますが、その代わりに朝は 7 時半に来るなど、皆よく仕事をします。大体夜の 7 時には皆帰ってしまいますが、それまでの勤務時間の過ごし方がかなり濃厚です。世間話もしますが、しっかり手は動かしている感じです。このあたりはボスの Peter とラボマネージャーの Helen の管理能力の高さを伺えます。休日は基本的には休みですが、細胞の準備やマウスの世話などをしなければいけない時は、ポスドクだけでなく技官も来る事があります。それ以外は休日を有意義に楽しむ事が出来ます。私も休日に実験がないときはランニングの大会に参加したり、研究室の同僚と色々なイベントや美術館へ行ったりして過ごしています。

St. Jude は研究機関として充実した施設及びスタッフが揃っており、アメリカ南部は東海岸や西海岸とはまた違った雰囲気を味わえます。これからアメリカ留学を考えている方は、St. Jude も候補の一つに入れてみてはいかがでしょうか。

私自身、現在まで充実した日々を送る事が出来ていますので、研究成果を論文にまとめる事が出来るようこれからも努力していきたいと思います。



左から三番目が筆者、一番右がボスの Peter

島田幹男
St. Jude Children's Research Hospital
Department of Genetics
Peter J McKinnon Lab
Postdoctoral Research Fellow

放生研からのお知らせ

【平成 25 年度共同利用研究の新規採択課題】

通年の追加採択

番号	研 究 課 題	氏 名	研究者数	所 属	所内連絡者
19	自己免疫疾患関連 T 細胞分画の解析	吉富 啓之	2	京大・医学研究科	小林 純也
20	放射線照射における概日リズム関連遺伝子の制御機構の解明	三木 貴雄	1	京大・医学研究科	小林 純也
21	放射線利用による新規生体機能材料の開発	川本 卓男	2	京大・放射性同位元素総合センター	小林 純也

下半期の採択

番号	研 究 課 題	氏 名	研究者数	所 属	所内連絡者
22	哺乳類培養細胞の G2 期における DNA 二重鎖切断修復メカニズム解析	鐘巻 将人	2	国立遺伝学研究所 新分野創造センター	小松 賢志
23	非相同末端結合による DNA 二重鎖切断修復機構の解明	松本 義久	3	東京工業大学・原子炉実験所	小林 純也
24	植物の細胞周期制御に関する研究	奥島 葉子	4	奈良先端大 バイオサイエンス	小林 純也
25	DNA 修復過程における 53PB1 の DNA gap 制御効果の解析	逆井 良	1	金沢医科大学	小林 純也
26	Min マウス由来 MEF 細胞の照射による細胞遺伝学における影響	野村 崇治	2	電力中央研究所 原子力技術研究所 放射線安全研究センター	小林 純也
27	低線量放射線による細胞代謝応答の解析	津山 尚宏	2	福島県立医科大	小林 純也
28	ヒト樹状細胞の機能解析	門脇 則光	5	京大 医学部付属病院	小林 純也

【平成 25 年度第 1 回協議員・運営委員会議事録】

日時：平成 25 年 7 月 9 日（火）14：00～15：40

場所：楽友会館二階会議室

出席者：協議員・運営委員 17 名、事務職員 2 名

1. 前回議事録（案）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) 放生研の現状について

センター長から、放生研の現状について、教員数、修士の入学者数、論文発表数、科学研究費の採択状況等について報告があった。

2) 平成 25 年度方生研各種委員について

センター長から、今年度から新たに協議員、運営委員となられた 3 名の紹介があった。

3) 放生研の震災復興への取り組みについて

① 復興対策特別人材育成事業

松本教授から、前年度、人材育成事業で開催した、シンポジウム等のイベントに想定を 50%上回る参加登録者があった旨報告があった。

② 復興対策放射線影響理解推進事業

渡邊特任教授から、展開していた社会貢献活動事業の 2 件が中止になった旨報告があり、平成 25 年度は、国立大学協会の震災復興・日本再生支援事業の活動のみである旨報告があった。

4) 第 29 回放生研国際シンポジウムについて

今回の世話人である高田センター長から、シンポジウムを平成 25 年 11 月 28 日、29 日の 2 日間、コープ・イン・京都で開催すること等の報告があった。

5) 平成 26 年度概算要求（特別経費）の提出について

松本教授から、新規要求事項として、現在の人材育成事業をスケールアップし、対象を、博士後期課程の学生、ポスドク、助教の人材育成、社会貢献を推進する内容で、本センターが 10 連携機関と要求するプロジェクトである旨報告があった。

6) 第 5 回琵琶湖勉強会について

松本教授から、9 月 2 日～4 日に開催される琵琶湖勉強会についての説明があり、放生研のホームページを介して受付を開始した旨報告があった。

3. 審議事項

1) 平成 25 年度共同利用研究（下半期）の採択について

小松教授および小林准教授から、それぞれが連絡者となっている新規 6 件、継続 1 件について説明があり、審議の結果、承認された。

4. その他

将来計画専門委員会の開催、京大内部の組織再編計画、放射線影響学会との情報共有等について意見交換が行われた。

【放生研・放医研国際シンポジウムの募集案内】

29th RBC-NIRS International Symposium

“Next Generation” Radiation Biology: New perspectives on genome damage and stability

今年度の放生研シンポは、次世代の放射線生物学へのパラダイムシフトを目指して、放生研のミッションとも合致した先端研究の議論の場として企画しました。招待に応じていただいたスピーカーに鑑みて、タイトルを少し修正しております。みなさまのご参加をお待ちしております。

日程：11月28日(木)ー29日(金)

場所：コープイン京都（〒604-8113 京都市中京区柳馬場蛸薬師上ル井筒屋町 411 TEL: 075-256-6600）

11月28日(午前10時スタート予定)、29日の二日間の日程で行います。演者については、下をご覧ください。

なお、NIHのWang博士は現在確認中です。

ポスターセッションを行います。一部はshort talkに採用する予定です。特に、若手のかたの発表を歓迎します。人材育成事業とリンクしていますので、若手のかたが人材育成に登録されますと、旅費の支給が可能になります。

28日夕には懇親会を予定しています。懇親会費一般6000円の予定。学生については補助を予定しています。放生研ウェブサイトにはシンポジウムのページをもうけました。

参加申し込み書をダウンロードし、記入してメール添付でお送りください。送り先は国際シンポ事務局。
rbc2013@house.rbc.kyoto-u.ac.jp に添付で送信をお願いします。

締め切り 10月25日必着

ポスターの抄録締め切りは10月18日です。

* コープ・イン・京都への宿泊申込は直接ホテルへお願いいたします。11/28、29 宿泊のお部屋をご用意しております（数に限りあり。シンポジウムの参加とホテルにお伝え下さい）

〈Invited speakers〉

Penny Jeggo (Genome stability center, Univ of Sussex, UK)

Daniel Durocher (Univ of Toronto, Toronto, Canada)

Weidong Wang (NIH, Baltimore, USA) (確認中)

Miki Shinohara (Osaka Univ)

Michelle Debatisse (Institute Curie, Paris France) (fragile site)

Rick Wood (Univ of Texas, USA)

Naoko Shima (Univ of Minnesota, Minneapolis, MN, USA) (replication restart)

Seishi Ogawa (Kyoto University)

Pablo Radicella (IRCM, CEA, France) (Oxidative damage)

Reuben Harris (Univ of Minnesota, USA) (APOBEC)

Marco Di Antonio (Cambridge, UK) (G4)

Kunihiro Ohta (Univ of Tokyo)

Karine Dubrana (CEA, France) (nuclear organization)

Katsunori Sugimono (NJ Sch of Med, USA) (telomere and ATRIP)

Ryo Kobayashi (Hiroshima Univ)(Mathematical biology)

Paul-Henri Roméo (Institute of cellular and molecular radiation biology (IRCM), CEA, France) (Stem cells)

Yoshiya Shimada (NIRS)

後援

文科省人材育成事業：「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

新学術領域研究「ゲノム普遍的制御」

新学術領域研究「ゲノムアダプテーションのシステム的理解」

新学術領域研究「非コード DNA」

【放生研重点領域・共同利用研究関連ワークショップ開催案内】

来る平成 25 年 10 月 20 日（日）午前 8:40－10:20、日本放射線影響学会第 56 回大会（大会 3 日目、ホテル クラウンパレス青森）にて、ワークショップ「DNA 損傷のセンシングと分子細胞応答の最前線（京大放生研 共同利用共同研究拠点事業との連携）、座長：石合正道、中村麻子」を開催いたします。

副題にもありますように、放生研の共同利用、共同研究拠点事業との連携であり、研究成果をご発表いただきます。予定演者は、中村麻子氏（茨城大）、栗政明弘氏（鳥取大）、古谷寛治氏（京大放生研）、倉岡功氏（大阪大）、関政幸氏（東北薬大）です。詳細や発表要旨等につきましては、年会プログラム、影響学会 HP 等でご確認ください。奮ってのご参加お待ちしております。

(文責：石合)

【放生研を離れるにあたって】

ゲノム動態研究部門 柳原 啓見 研究員

学部3回生の時「放射線生物学」の集中講義で、小松先生から NBS1 について学んだことを今でもよく覚えています。そこから始まり、学部学生の卒業研究から10年間小松研究室で NBS1 について研究し、とても楽しく充実した放生研生活を送ることができました。また、共同研究を通じて数多くの方々と出会い、多くのことを学び・経験させていただいたことを心から感謝申し上げます。

昨年の放生研シンポジウム懇親会の席で研究員募集のお話を伺い、Degron System と DeltaVision に惹かれて、7月より国立遺伝学研究所分子機能研究室に特任研究員として着任しました。放生研での最後の数ヶ月はマウスを使った実験がメインだったので、こちらでの遺伝学実験に戸惑いながらも、多くの方のサポートを受けながら新しい研究生活を送っております。

所内で小林百合さんにお会いしたり、坂本さんご家族と一緒に BBQ したりと、放生研ゆかりの方とも昔話をするのができ、三島生活を楽しんでおります。

また、10月から下半期放生研共同利用研究に採択されました。

今後ともご協力いただけることに感謝しております。これからも宜しくお願いいたします。



放射線システム生物学研究部門 堀越 保則 研究員

6月30日付で辞職、現在は田代 聡教授主宰の広島大学原爆放射線医科学研究所 細胞修復制御研究分野にて研究に携わらせていただいております。まさかのテニユアトラック助教…現時点では身に余る大役ですが、緊張感を保ちつつ、しかし、恵まれた環境で楽しみながら、研究に邁進していく所存です。

さて、学生時代にご指導・ご鞭撻賜った松本先生・土生先生を筆頭に、放射線システム生物学研究部門のメンバ、さらに他部門の皆様にも、永きに渡り大変お世話になりました。書面にて失礼とは存じますが、この機に改めまして、心より深謝申し上げます。とはいえ、放生研メンバ各位はもちろん、本ニュース読者諸氏におかれましては、むしろ異動後の方が学究の場でお目にかかる機会が多いのでは、と拝察致しております。その折には、何卒よろしく、できればお手柔らかに、お願い申し上げます。

では、乱文にて申し訳ございませんが、失礼致します。

【博士論文タイトル】

氏名	論文題目	学位	研究部門
堀越 保則	Analyses of the Substrate-Selective Ubiquitination of Mitotic Regulators and its Involvement in Silencing the Spindle Assembly Checkpoint 基質選択的な有糸分裂制御因子のユビキチン化機構とその紡錘体チェックポイント解除への関与の解析	博士 (生命科学)	放射線システム生物学

【放生研日誌】

- 7月 2日 所員会議
- 7月 5日 五十 嵐和彦 教授（東北大学）セミナー
「ヘム-Bach 経路による鉄代謝および免疫の調節」
- 7月 9日 平成 25 年度第 1 回協議員・運営委員会
- 7月 23日 共同利用・共同研究拠点の中間評価ヒアリング（文科省）
- 7月 23-24日 星陵高校（神戸市）来訪
- 7月 29日 枚方なぎさ高校（枚方市）来訪
- 8月 9日 RI 再教育訓練
- 8月 24-26日 人材育成事業集中講義（京大原子炉）
「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」
- 9月 2-4日 人材育成事業集中講義（琵琶湖コンファレンスセンター）
「染色体不安定性症候群が物語る放射線応答因子の機能」
- 9月 6日 全学教育シンポジウム
- 9月 6日 Jerry Workman 博士（Inst. Medical Res, Kansas City）セミナー
「Histone modification and exchange during gene transcription: Signals and Mechanisms」
- 9月 8日 ICRR2015 プログラム委員会
- 9月 9日 所員会議
- 9月 13日 第 8 回放射線影響研究機関協議会
- 9月 14日 ダイアログセミナー「放射線医療の将来展望と基盤」
- 9月 27日 胡桃坂 仁志 教授（早稲田大学）セミナー
「動的クロマチン構造によるエピジェネティック制御機構」



【編集後書き】

今年は日本の最高気温の記録が更新され、熱中症患者も 6 月から続出する夏でした。何とか異常な暑さが和らぎ始めた 8 月末に、放生研が共同利用・共同研究の中間ヒアリングで評価「S」を頂いたニュースが届きました。そこで急遽、それに関するセンター長報告を 2 頁に掲載しました。また、予定していた共同利用研究の関連記事、各種の研究集会報告、留学日記などの原稿も順調に届き、今月号も充実した内容に仕上がりました。暑さの最中に執筆頂いた先生がたには厚くお礼申し上げます。

研究活動（研究費取得）、教育活動（人材育成事業）と社会活動（リスクミ）の 3 点がヒアリングでの最高評価のポイントだったようです。所員一丸となつての努力の成果だと思います。少ない人員で研究以外の活動をするのは大変でしょうねとは良く言われることです。実際その通りでしょうが、我々の側にも利するところがあります。例えば、市民公開講座では「放射線により DNA が傷ついても我々の体には修復機構があるから心配ない」は一般的に使われる説明で、私自身もそのように話してきました。その一方で、DNA 修復の専門家として、本当にこれが正しい説明なのかの自問もあります。ICRP99 は「(DNA) 切断が誤った修復を受けた場合は、発がん性損傷として（修復を受けない場合）より大きな脅威となるかもしれない」と DNA 修復の潜在的な危険性を指摘しています。市民との対話の中にも研究の本質が隠されているのは、放射線生物学が社会とつながりがあって生まれた由縁だからでしょうか。（Badhead）

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