

放生研ニュース

No. 145

December 27, 2013

# Newsletter

Radiation Biology Center Kyoto University

## 目次

大会印象記（放生研・放医研国際シンポジウム）…	2
ミニレビュー （ヒト型エンドヌクレアーゼ V の新機能の解明）…	10
大会印象記（EMBO Conference）……………	12
大会印象記（影響学会ワークショップ）……………	13
平成 26 年度共同利用研究・重点領域研究の募集 …	15
第 37 回放射線生物研究連絡会議総会議事録……………	16
放生研各種委員会委員候補者の選挙について……………	17
放生研日誌……………	20



秋の放生研前



放生研・放医研国際シンポジウム印象記（2 ページ）

**29<sup>th</sup> RBC-NIRS INTERNATIONAL SYMPOSIUM**

**“Next Generation” Radiation Biology and Beyond:  
New Perspectives on Genome Damage and Stability**



平成 25 年度共同利用研究・重点領域研究の募集（15 ページ）

## 【大会印象記】

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

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

平成25年11月28日～29日にコープイン京都において第29回放生研・放医研国際シンポジウム「“次世代”放射線生物学から未来へ：DNA損傷とシグナル伝達そして修復への展望(“Next Generation” Radiation Biology: New perspectives on genome damage and stability)」が、高田穰教授をオーガナイザーとして開催され、海外からの招待講演者12名を含む130名余りの参加があり、Keynote Lectureと6つのセッションで活発な討論がなされた。

### Keynote Lecture

今回のオーガナイザーである高田穰教授によるOpening remarkに続き、Penny Jeggo博士(University of Sussex, UK)は、「DNA double strand break repair: pathway choices and their manipulation」で講演された。



Dr. Penny Jeggo

DNA double strand break(DSB)はHR(相同組換え)とNHEJ(非相同末端結合)によって修復される。2つの修復経路は細胞周期によって使い分けられている。それはHRに必要な姉妹染色分体がlate S/G2にしか存在しないことが一つの理由である。そのためG1においてはNHEJによって修復されるが、G2においてはHRとNHEJの両方のpathwayが可能であるため、その選択機構をそれぞれのdefectのある細胞を用いて検討された結果、第一の選択としてはNHEJによって修復が行われ、chromatin/damageの進行度に応じて第二の選択としてHRが使われることが示された。

次にMre11がもつendnuclease、exonucleaseそれぞれの活性の役割について、それぞれの特異的阻害

剤を用いて検討された。その結果endnuclease活性がexonuclease活性の上流的機能として、HR/NHEJ選択で機能する事が明らかとなった。NHEJが優先される理由としてはHRが広範囲のresectionと姉妹染色分体と合わせたhistone modificationが必要であるのに対し、NHEJが損傷周囲のhistone modificationのみで可能であるからであろうと述べられた。

### Session 1: DNA damage and signaling

Daniel Durocher博士(University of Toronto, Canada)は「Understanding the regulation of 53BP1 during the cell cycle」で、MitosisにおいてDSB repairがどのように抑制されているかについて講演された。



Dr. Daniel Durocher

M期においては53BP1とBRCA1のDSB accumulationが抑制されている。放射線などでDSB損傷発生に続いて起こる $\gamma$ H2AX $\rightarrow$ MDC1 $\rightarrow$ RNF8 $\rightarrow$ RNF168 $\rightarrow$ H2AK13/15ub $\rightarrow$ RAP80/BRCA1(HR) or 53BP1/RIF1(NHEJ)の一連の経路のどこが、M期では抑制されているか検討された。検討の結果、RNF8(T198)と53BP1(T1609/19)がM期においてリン酸化され、DSB repairが抑制されていることが明らかになった。またM期においてDSB repairを活性化するとanaphase bridgesやaneuploidyの原因となることを示唆された。

Weidong Wang博士(National Institute of Aging, USA)は「Fanconi anemia and Bloom syndrome proteins constitute a multifunctional complex to repair DNA

damage」で講演された。



Dr. Weidong Wang

ファンコニ貧血 (FA) やブルーム症候群はゲノム不安定性や高発がん性といった特徴をもつヒトの遺伝性疾患である。ファンコニ貧血と家族性乳がんとの関連も多く研究されてきている。例えば、*FANCD1*, *FANCN*, *FANCI*, *FANCO* の4つのファンコニ貧血原因遺伝子は、家族性乳がん遺伝子 *BRCA2* や関連遺伝子 *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51C* として同定された。現在少なくとも16個ものファンコニ貧血原因遺伝子が見つかり、それらは *ATR* や *BRCA1*、ブルーム症候群の原因となる *BLM* ヘリカーゼ等からなる DNA 損傷応答経路に関与している。博士達のグループは13種類の構成タンパクからなる FA コア複合体と7種類の構成タンパクからなる *BLM* ヘリカーゼ複合体で構成される super complex を同定し、*BRAFT* と命名した。FA コア複合体は8個の FA タンパク質 (*FANC-A*, *B*, *C*, *E*, *F*, *G*, *L*, *M*) と5個の FA 結合因子 (*FAAP100*, *FAAP24*, *FAAP20*, *MHF1*, *MHF2*) からなる。*BLM* ヘリカーゼ複合体は *BLM*, *Top3a*, *RMI1*, *RMI2* と *RPA* の3つのサブユニットからなる。さらに、*BRAFT* はファンコニ貧血に関連した DNA 損傷経路において多様な機能を担っていることがわかった。一つ目の機能として、*BRAFT* はブロックされた複製フォークを認識するセンサーとして機能すること、つまり *FANCM* と *MHF*, *FAAP24* が *ATR* を活性化し *FANCD2-FANCI* のモノユビキチン化を導くことを明らかとした。二つ目の機能として、*BRAFT* はシグナル伝達物質として、ダメージを受けた DNA 近傍に *FAAP20* を介して *RNF8* がユビキチン化し、*BRAFT* はその K63 結合ポリユビキチン鎖を認識、続いて *FANCL* を介して *FANCD2-FANCI* のモノユビキチン

化を触媒し、さらに、*BRAFT* のいくつかのサブユニットは *ATR* によってリン酸化を受け、*FANCD2-FANCI* のモノユビキチン化に関与するという一連のシグナル系路を見いだした。さらに三つ目の機能として、*BRAFT* は多様な DNA 修復機能を有し、*FANCM-MHF* サブコンプレックスを介して複製フォークやホリデイ構造の位置をかえたりでき、*BLM-Top3a-RMI-RMI2* サブコンプレックスを介して二本鎖のホリデイ構造の解消にも働く可能性も示された。これらのことから、*BRAFT* はファンコニ貧血に関連した DNA 損傷経路において、DNA 損傷のセンサー、シグナル伝達物質、エフェクターとして多様な機能を有していることがわかり、非常に興味ある講演でした。

Masamichi Ishiai 博士 (RBC, Kyoto University, Japan) は「Roles of the Fanconi anemia protein *FANCD2* in DNA crosslink repair」で講演された。

ファンコニ貧血 (FA) はゲノム不安定性やがん体質といった特徴をもつヒトの遺伝性疾患である。これらの原因遺伝子群が相互作用して機能する DNA 損傷経路 (FA 経路) では、DNA interstrand crosslinks (ICLs) 損傷が起こると、中心的因子である *FANCD2* はモノユビキチン化され、ICL 損傷上に集積する。染色体上の *FANCD2* は構造特異的なヌクレアーゼを集積させ、ICL 損傷を二重鎖切断 (DSB) に転換する。DSBs は末端切断に関与する酵素群によって処理され、その結果、相同組み換えによって修復される。しかし、この一連の系路における *FANCD2* の役割は長年わかっていなかった。博士らのグループは最近 *FANCD2* がヒストンと結合し、*in vivo* と *in vitro* においてヒストンシャペロンとしての活性があることを明らかにした。さらに、精製した *FANCD2* は *in vitro* でヌクレオソーム集合活性を示し、この活性が DNA 修復機能に必要であることを明らかにした。さらに、*FANCD2* に結合する新規タンパク質として *CtIP/RBBP8* を同定した。*FANCD2* と *CtIP* はマイトマイシン C (MMC) 処理後に誘導される *RPA2* のリン酸化に関与することを明らかとした。これらから、*FANCD2* は、DNA 修復因子の ICL 損傷部位への集積に関わるだけでなく、ヒストンシャペロンを自身が



もって ICL 修復の多様なステップを制御していることが感じられた。

## **Session 2: Genome Instability and Cancer**

Michelle Debatisse 博士(Institute Curie, France)は「Common fragile sites, large genes and chromosome instability in cancers」で講演された。



**Dr. Michelle Debatisse**

Common fragile sites (CFS) は DNA 複製ストレス後の M 期で高頻度に染色体断裂が見られる部位である。現在まで、リンパ球系細胞と線維芽細胞では CFS の分布が異なることが報告されていたが、ゲノム上にもどの程度 CFS が存在し、細胞種間でどの程度オーバーラップしているかは不明であった。上皮細胞を含むさまざまな細胞種を解析した結果、DNA 複製のタイミングが遅い 300kb 以上の長さの巨大遺伝子は CFS になりうるという知見が示された。

Rick Wood 博士(MD Anderson Cancer Center, University of Texas, USA)は「DNA polymerases and helicases controlling genome stability in mammalian cells」で講演された。



**Dr. Rick Wood**

哺乳動物の DNA ポリメラーゼは多くの種類が存在し、それぞれ機能が異なる。博士らはその中でも

DNA ポリメラーゼ zeta に注目し解析を行った。pol zeta ノックアウトマウスは致死であるため、コンディショナルノックアウトマウスを作製した。解析の結果、ノックアウトマウスは腫瘍形成が促進し、MEF では細胞増殖の停止、染色体異常の増加を示したことから、pol zeta はゲノム安定性に寄与して、腫瘍形成を防いでいることが示唆された。また、pol zeta ノックアウトマウスの皮膚は紫外線に高感受性を示したが、その理由として pol zeta が損傷乗り越え DNA 合成に関与することと、通常の細胞増殖に関与する可能性をあげられた。つまり、あるしきい値以上の紫外線照射では pol zeta ノックアウト細胞は細胞増殖を止めるが、しきい値以下では増殖は緩やかに可能で、染色体異常が増加し、がん化を促進していた。このように pol zeta は多様な機能をもってゲノム安定性に関わっていることは印象深いものであった。

Naoko Shima 博士(University of Minnesota, USA)は「A loss of dormant origins severely impairs the viability of Fanc<sup>c</sup>-/- mice by exacerbating replication fork failure」で講演された。



**Dr. Naoko Shima**

DNA の複製は細胞周期で一度だけ行われ、DNA 複製は決まった領域から開始される。しかし、ゲノム上には実際に使われるよりも多くの潜在的な複製開始点が存在し、複製の進行が阻害された状況でバックアップとしてそれらの潜在的複製点を利用して複製開始するバックアップシステムが存在すると考えられている。博士らは、以前、Mcm4 がこのバックアップに関与することを明らかにしたが、今回の発表では、Fanconi anemia (FA)経路と DNA 複製制御の相互作用を解明するため、FA 経路の中心因子である FancC 欠損を Mcm4 変異マウスに導入し、解析を行

った。その結果、Mcm4 単独に比べて、ダブル欠損では致死性、腫瘍形成が促進されていた。また、その細胞の解析から複製フォーク停止が増加し、有糸分裂前期でも断続的に DNA 合成が行われ、その結果と考えられる染色体異常が増加していた。これらの結果からファンコニ-系路は停止した複製フォークの保護・正常な再開に機能することが示唆される興味深い講演であった。

### **Session 3: Special Lecture**

Ryo Kobayashi 博士(Hiroshima University, Japan)は「Learning from the behavioral intelligence of the true slime mold」で講演された。



**Dr. Ryo Kobayashi**

真正粘菌 *Physarum polycephalum* はライフサイクルの中で様々な形態に変化するが、plasmodium (変形多核体) では単細胞生物である真正粘菌が集団で行動する。このような plasmodium では神経ネットワークをもつ多細胞生物であるかのように行動することが知られているので、そのメカニズムを明らかにするため、迷路実験を行った。迷路の入り口に plasmodium を置き、その背後に毒素、迷路の終点に餌を置き plasmodium の移動を観察すると、最初は迷路内の分岐点からすべての系路へと plasmodium が広がっていて、一部の粘菌群だけが終点の餌に行き着いていたが、しばらくするとその餌に到達できた粘菌からの情報が伝わったかのように大部分の粘菌が餌までたどり着いた。とくに集団の一番後方の粘菌群は数学的解析で最終系路を選択して、知性を持って集団行動をしているかのようなようであった。また、関東平野の交通ネットワークの迷路モデルを作製し、交通のハブとなるところに餌をおき、plasmodium を起点 (東

京) におくと、現実の交通ネットワークにとっても類似した plasmodium 集団の移動が見られた。これらの結果は単細胞生物である真正粘菌が plasmodium 期では神経ネットワークを持つ多細胞生物のように行動することを示すものである。なお、Kobayashi 博士は 2008、2010 年の 2 度に渡って、イグノーベル賞を受賞されている。

### **Session 4: Origin of DNA damage**

Reuben Harris 博士(University of Minnesota, USA)は「DNA cytosine deamination and mutagenesis by APOBEC3B in breast and other human cancers」で講演された。



**Dr. Reuben Harris**

deaminase である APOBEC ファミリーではいくつかのタイプが報告されるが、その中でも AID は免疫系で機能し、魚類から哺乳類まで保存されている。AID と同様の DNA cytosine deaminase では APOBEC3B があり、哺乳類では広く保存されている。APOBEC3B は酵素活性により C→U 転換を起こし、C/G→T/A 変異を引き起こす可能性が考えられるが、実際癌組織の大規模解析を行うと、APOBEC3B に起因すると考えられる変異がいくつかのタイプの癌で発見された。そのような癌種の一つ、乳癌で APOBEC3B の発現を検討すると多くの癌組織で発現の増加が見られたが、正常乳組織では発現は非常に低かった。乳癌細胞株の多くでも APOBEC3B の発現が増大していたが、このような乳癌細胞を用いて *in vitro* アッセイを行うと、正常細胞と比べ deaminase 活性が増大していた。また、これら乳癌細胞株ではその発現上昇の程度と相関して、C/G→T/A 変異が多いことが確認された。実際の乳癌検体でも同様な傾向が見られた。APOBEC3B の正常な機能については未だ謎が多いが、この過剰発

現が実際に、体細胞突然変異、発癌へとつながることを示唆しており、とても興味ある講演でした。

Marco Di Antonio 博士(University of Cambridge, UK) は「Small-molecule mediated G-quadruplex stabilization induces a replication DNA damage response and enables synthetic lethality strategies」で講演された。



**Dr. Marco Di Antonio**

ゲノム DNA では G を含むリピート配列が多く存在することから、G-quadruplex (四重鎖) 構造をランダムに形成しており、理論上ゲノムあたり 37600 組形成され、特にテロメアではその配列特異性から顕著に起こると考えられている。G-quadruplex 構造を認識する抗体を用いて免疫蛍光染色を行うと S 期で顕著にドットが見られ、その一部のみがテロメアタンパク TRF1 のフォーカスと一致し、テロメア以外のゲノム領域で DNA 複製に依存して、G-quadruplex が形成されることが示唆された。次に G-quadruplex と結合して安定化する化合物 pyridostatin(PDS)で細胞を処理すると、 $\gamma$ H2AX フォーカスの増加が見られたが、その多くは TRF1 フォーカスと共局在しなかった。また、PDS を蛍光色素ラベルして細胞に添加してもその蛍光は TRF1 と共局在せず、PDS はテロメア以外の G-quadruplex をターゲットとしていることが示唆された。PDS は S 期だけでなく G1 期細胞を処理しても  $\gamma$ H2AX を誘導したが、転写阻害剤を加えると  $\gamma$ H2AX が消失し、転写活性化部位でも G-quadruplex が一次的形成され、解消されない場合はストールして DSB となりうることを示唆される。G-quadruplex は S 期の DNA 複製のストールの原因になりうるので、HR 因子欠損状態では G-quadruplex の増加は生存への脅威となると考えられるが、実際 BRCA2 欠損細胞に PDS を添加する

と生存率が低下した。さらに NHEJ 系路に重要な DNA-PK の阻害剤と併用するとさらに細胞死を誘導できたことから、PDS と NHEJ 阻害剤を併用することにより、癌治療にも応用できる可能性が示唆されていた。

Pablo Radicella 博士(IRCM, CEA, France)は「The prion protein : an unexpected link between base excision repair and neurodegeneration」で講演された。



**Dr. Pablo Radicella**

変異型プリオンタンパクは脳組織に蓄積すると狂牛病、人においてクロイツフェルト・ヤコブ病を引き起こすことが知られるが、正常タンパク (PrPc) の機能はほとんど知られていない。正常機能を明らかにするために欠損マウスを作製するとマウスは正常に生まれ、個体には目立った異常は認められなかった。クロイツフェルト・ヤコブ病では脳組織に酸化損傷 DNA が蓄積することが知られるので、正常タンパクは酸化ストレス応答に機能することが示唆された。実際ノックアウトマウス脳抽出液では正常抽出液と比べ、AP-endonuclease 活性が低下していた。また、ノックアウトマウス由来 hippocampal cell (海馬細胞) をアルキル化剤 MMS で処理すると正常マウスと比べ、AP sites が顕著に増加し、マウス脳に MMS を直接注入した場合も同様な傾向が見られた。さらに、正常マウスに MMS を注入すると PrPc が誘導された。ヒト神経様細胞 SH-SY5Y 細胞で PrPc を siRNA ノックダウンすると in vitro AP-endonuclease 活性が低下、MMS 処理後の AP sites の上昇がマウス欠損細胞と同様に見られ、MMS に対して感受性も示した。通常、PrPc は細胞膜にアンカーされるが、その一部が細胞核に存在し、APE1 と共局在していた。これらの結果はこれまで不明の正常型プリオンタンパクの



機能を明らかにするもので有り、とても意義深い研究だと感じられた。

### **Session 5: Mechanisms of genomic instability**

Kunihiro Ohta 博士(University of Tokyo, Japan)は「Massive genome restructuring induced by conditional multiple DNA breaks」で講演された。博士らは相同組換えの開始・進行を減数分裂期での制御機構を中心に様々な視点から解析を進めている。減数分裂期には計画的に DSBs を誘導しゲノム再編成を介して遺伝的な多様性を作り上げ、ポジティブな影響を残す事が多い。一方、有糸分裂期においては DSBs もゲノムの再編成をひきおこすが、これはがん等の疾患の原因となる。しかし、実際に一度に数多くの DSBs を有糸分裂期に人工的に誘導してみると、どのようなイベントが分子レベルで起こり、どのような結末をまねくのであろうか？本発表ではモデル生物を用い、制限酵素を用いたゲノム再編成を試み、解析した。TaqI は高温でのみ機能する制限酵素であり、温度依存的に DSBs を一過的に細胞に誘発することができる。まずは出芽酵母にて DSBs を誘導したところ、おそらくは転座等で染色体の長さが変わったものや、様々な遺伝子座位に変異、コピー数が変化したものがパルスフィールド電気泳動や次世代シーケンサによるゲノム塩基配列解析により観察された。一部の転座はトランスポゾンのような相同配列が融合点となって起こっているようである。また、興味深いことに点変異が TaqI の認識配列から数百塩基離れたところで顕著に起こっており、今後の分子解析が待たれる。

さらに個体解析としてシロイヌナズナでも同様に制限酵素を発現させ、ゲノムの再編成を行った。興味を引かれたのは生まれてくる個体のバリエーションである。たくさんの葉が茂るもの（バイオマスの増加）や、花の色が変わったものなど、放射線照射のような従来の手法では見られない変異個体が取得できるようだ。この制限酵素を用いた手法はゲノム再編成のプロセスを追う事で基礎的な知見を得ることが出来るだけでなく、品種改良という応用面での成果も期待出来る画期的な手法であるとの印象を受けた。

Katsunori Sugimoto 博士(Rutgers University New Jersey Medical School, USA)は「Activation of Mec1 (ATR) by Ddc2 (ATRIP) through a Ddc1- or Dpb11-independent mechanism」で講演された。



**Dr. Katsunori Sugimoto**

博士らは DNA チェックポイントの分子機構、とりわけ ATM/ATR の活性化機序の詳細な解析を、出芽酵母を用いて行っておられる。本発表では ATR に注目した。DNA 複製チェックポイントの活性化に必須な ATR キナーゼの活性化は TOPBP1 タンパクが結合する事で誘起される。ATR には ATRIP という制御サブユニットが結合するが、ATRIP は ATR を DNA 損傷部位に繋ぎ留める役割のみを担うというのが現在のドグマである。今回は、細胞内の ATR（出芽酵母では Mec1）キナーゼ活性をモニターする系をまず確立し、MMS で DNA 損傷を細胞に与えると ATR のキナーゼ活性が上昇するのが観察された。意外な事に ATR 活性化の誘導は ATRIP（出芽酵母では DDC2）に依存しており、ATRIP には ATR を損傷部位にリクルートするだけでなく、活性化を促す働きもあることが示唆された。次に、DNA 損傷部位に結合できるが ATR を活性化できない ATRIP をスクリーニングした。その変異型 ATRIP を発現する細胞では実際に ATR の DNA 損傷によって誘導される活性化が見られなかった。さらに興味深かったのはこれまでに ATR を活性化するとの報告の有った 9-1-1 複合体サブユニット（酵母では DDC1）や Topbp1（酵母では Dpb11）による活性化のイベントが ATRIP の作用点の下流に位置する点である。ATR はまず ATRIP によって DNA 損傷部位にリクルートされると同時に活性化されるのであろう。その後、活性化 ATR が Rad9 あるいは TOPBP1 に引き継がれる 2 段階の活性化制

御があると思われた。

Miki Shinohara 博士(Osaka University, Japan)は「The DNA damage checkpoint triggers autophagy to regulate the initiation of anaphase」で講演された。博士らは減数分裂期や有糸分裂期における DSB 修復機構の解明を、出芽酵母を用いて行っておられる。本発表ではヒト細胞に研究を展開し、その分子解析の報告を行った。とりわけいまだ良く分かっていない有糸分裂期の M 期における DNA 損傷修復の作用機序に注目した。実は、なぜ M 期において細胞の DNA 損傷に対する感受性が高いのかも含め、理解されていない部分が多い。本発表では薬剤を用い、M 期特異的に DSBs を引き起こさせ、DSB 修復を comet assay でモニターしたところ、M 期には修復はほとんど行われなことが分かった。DSBs のほとんどは M 期を脱出した後、G1 期に修復されるようである。M 期での DSBs は高頻度で二動原体染色体を形成し、その結果 Anaphase Bridge と呼ばれる姉妹染色分体間の架橋を高頻度で誘導してしまう。また、DSB 修復の NHEJ (非同相末端結合修復) 機構に関わる XRCC4 タンパク質は、M 期には CDK (分裂期促進キナーゼ) 依存的にリン酸化を受けるのを見いだしたが、リン酸化を受けない XRCC4 を発現させた細胞では Anaphase Bridge を高頻度で誘導し、その結果高頻度で染色体断裂が起こっていた。他のデータや同研究室で明らかになった出芽酵母の系でのこれまでの結果から、XRCC4 がリン酸化を受けた状態で DSB が発生すると、切断末端が少し削られ、Micro-Homology Mediated End Joining (MMEJ) と呼ばれる短い相同末端を利用した NHEJ の特殊な径路の修復が促進すると思われた。分裂期には細胞はあえて MMEJ 系路を誘導するのだろう。いたずらに一般の NHEJ 系路を働かないようにすることで染色体間架橋のような重篤な事態に陥らない様な仕組みがあると思われた。

#### **Session 6: “Next generation” Radiation biology and beyond**

Hirohiko Yajima 博士(NIRS, Japan)が「Responses of CtIP to complex DNA double strand breaks」で、CtIP の DNA end resection に着目して、重粒子線によって生じる損傷に対する修復 (HR と NHEJ) について発表

された。X 線では、G2 期の細胞では、HR による修復が 20%であるが、重粒子線では、HR の割合が上昇する。重粒子線による障害は、complex DSB と言われる程、激しい損傷をひきおこすためと考えられる。NHEJ か HR か、修復経路の選択には、細胞周期以外に損傷部位におけるクロマチン構造や DNA 損傷の状態が、重要な因子としてかかわっていると考えられる。さらに、CtIP の resection が始まってからその foci formation がみられると示唆され、CtIP は DNA resection 以外の働きをもつ可能性が示されるという興味深い発表だった。

Karine Dubrana 博士(IRCM, CEA, France)は「Nuclear organization and chromatin status impact on homologous recombination」で講演した。酵母染色体は、通常は、核の端に位置するが、例えば、転写が on の状態になると、染色体は、核内の中心に移動する。染色体の核内の存在場所が、その転写や修復、複製などの DNA 代謝を反映している可能性がある。博士らは、テロメア結合蛋白質 Sir3 に着目し、この蛋白質を細胞核内に過剰発現させると、もともと核膜周辺に位置していたテロメアが核の中心に移動することが明らかにした。Sir3 は、転写抑制に関与するが、その蛋白質の過剰発現が何故テロメア染色体の位置を変えるのかは不思議である。染色体の位置を制御する蛋白質は、DNA 修復や複製などの機構とどのように関連しているのかが、興味深かった。

Yoshiya Shimada 博士(NIRS, Japan)は「Critical age windows of radiation exposure for neoplasm induction in experimental animals」で講演された。まず初めに小児の CT スキャンにより白血病と脳腫瘍の発生率が増加するという論文を紹介され、続いて実験動物を用いた研究成果について紹介された。胎児期、新生児期、幼児期、性成熟期など様々な年齢のマウスへの照射実験から、照射による生存率は胎児期では殆ど影響がなく、1 週齢と 7 週齢では 1 週齢の方で生存率が (特にオスマウスでは) 低くなるという結果を示された。主な死因はがんであるが、臓器別に見ていくとがんの発生率は一様ではなく、各臓器に特有の高感受性時期が存在するということがわかった。また発がん染色体異常についても触れられた。未来



の放射線生物学としてはこうした動物実験の発がんとその原因となるゲノム不安定性の分子レベルでの解析がよりいっそう融合し、研究が加速することを期待する。

Paul-Henri Romeo 博士 (IRCM, CEA, France) は「Revisiting low and high doses effects of irradiation on adult hematopoiesis」で講演された。

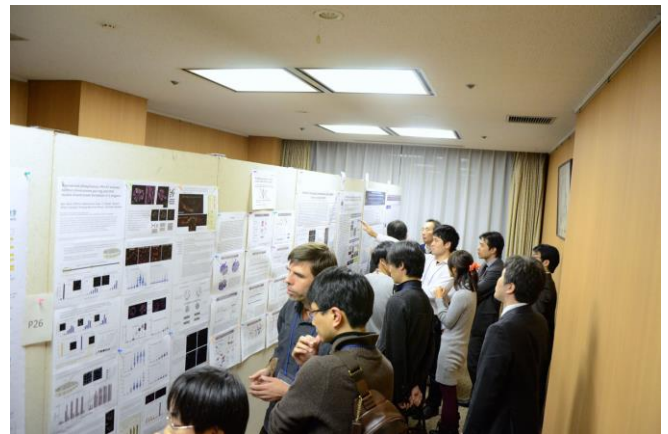


**Dr. Paul-Henri Romeo**

造血幹細胞の感受性を調べると、低線量 (0.02 Gy) で高線量よりも高感受性を示すことがわかった。その原因は DNA 損傷でもアポトーシスでもなく、ミトコンドリアの活性化とそれによる ATP 産生の増加が関係していると述べられた。放射線の影響には単純な線量依存性だけではなく、このような低線量での予期しない応答が見つかるため、幅広い線量域にまたがる実験は今後も不可欠であり、動物実験と分子生物学を組み合わせた研究手法が重要であると改めて感じた。

最後に Paul-Henri Romeo 博士による Closing remark をもって二日間のシンポジウムは終了した。本年のシンポジウムも文部科学省「復興対策特別人材育成事業」の一環として開催され、若手研究者へのポスター発表が募集され、38 題のポスター発表、その中から選ばれた 12 題のショートトーク発表が行われた。ショートトークはプログラムの都合で質疑の時間はとられなかったが、ポスター発表セッションでは多くのポスターの前で活発な討論が行われていた。来年度も人材育成事業の一環として本国際シンポジウムは開催され、ポスターセッションも行われる予定ですので、本年同様多くの若手研究者が参加し、ポスター発表で海外参加者との活発な討論にチャレンジして欲しいと思います。

(文責: 海野、加藤、中瀬、野村、藤本、古谷、松田、小林)



ポスター会場の様子

## 【ミニレビュー】

### ヒト型エンドヌクレアーゼ V の新機能の解明

#### Human endonuclease V is a ribonuclease specific for inosine-containing RNA

Morita Y, Shibutani T, Nakanishi N, Nishikura K, Iwai S, Kuraoka I.

Nature communications 2013;4:2273.

ウイルスによる感染は、がん化をはじめ様々な疾患の原因になることはよく知られている。ウイルスの感染から身を守るために生体は、様々な防御機構を兼ね備えている。今回紹介する論文では、ヒト型エンドヌクレアーゼVが、DNAではなくイノシン化されたRNAに対して働きかけ、分解を促すことを明らかにしている。これは、まさにヒト型エンドヌクレアーゼVが、RNA型ウイルスからの感染防御機構の一端を担う可能性を示唆しており、非常に興味深い。また私がこの論文を紹介する意図は、これら興味深い知見に加えて、もう一つ、これらの知見は、すべて精巧な*in vitro*再構成による生化学実験のみによって生み出されている点にある。昨今、DNA 修復研究においてもノックダウンを用いた実験が主流となり多くの意義ある知見が報告されているのは事実であるが、蛋白質がネットワークを形成していることが明らかになった今、ノックダウンで得られるアウトプットとしての表現系にしばしば混乱をしてしまうのは私だけであろうか？私自身、蛋白質の研究をしているのではあるが、ふと気が付けば細胞に遺伝子を導入して間接的に蛋白質を解析しているに過ぎない状況に気づき、最近では蛋白質再構成実験の重要性を感じている。今回紹介する論文は、蛋白質の*in vitro*再構成実験のみでRNAの修飾として知られているイノシン化について思いも寄らない結果にたどり着いており、再構成実験のみから新たなバイオリジーを生み出している。研究には様々な手法があって面白いのであるが、蛋白質を精製して*in vitro*で再構成という手法は、極めて重要であるにも関わらず、最近ではこういった手法をしっかりとやれる研究者が減っているように思う。今回の論文は、*in vitro*再構成の重要性を再確認する良い機会になればと考え、紹介することにした。

DNA塩基が脱アミノ化されると、がんの原因となるミスセンス変異が生じることがある。この脱アミノ化は、デオキシアデノシンからデオキシイノシンを生じさせる。大腸菌では、高度に保存されているエンドヌクレアーゼVが、デオキシイノシンをDNAから取り除くAER (alternative excision repair) という除去修復機構に関わっていることが知られていたが、この酵素のヒトでの役割については殆どわかっていなかった。著者らは今回、大腸菌エンドヌクレアーゼV (eEndoV) のヒト・ホモログであるタンパク質FLJ35220、hEndoVを精製し、大腸菌のeEndoVと同様にイノシンを含んだssDNA, dsDNAに対しての分解活性を検証した。その結果、hEndoVは、イノシンを含んだssDNAに対して分解活性を見出したものの、イノシンを含んだdsDNAに対しては、その分解活性は殆ど見出すことができなかった。この結果は、eEndoVと異なるが、理由は幾つか考えられる。生化学実験では、pHや界面活性剤などの条件によって結果が大きく作用される。Bufferの条件は、生化学実験での結果の相違でよく議論される。またcofactorの存在の可能性もある。詳細は省くが、著者らは、これらの可能性をすべて試し、ヒトと大腸菌でのEndoVの活性の違いを見出している。次の可能性として、著者らは、イノシン化されたRNAに対する機能を探っている。哺乳動物の細胞の抽出液にイノシンを含んだdsRNAを切断するリボヌクレアーゼ活性が見出されていたが、その責任酵素が未同定であり、ヒトEndoVが、その活性を担う可能性があるのでは？という仮説がRNAに目を向けた理由らしい。この仮説は、大当たりで、著者らは、ヒトのEndoVが、イノシンを含むRNAに特異的に働くリボヌクレアーゼであることを明らかにした (図1参照)。詳細なる検討の結果、hEndoVは、イノシンの3'側に位置する2番目のホスホジエステル結合を効率よく加水分解する点は、大腸菌のEndoVと同じであるが、hEndoVはDNA

よりRNAを選択的に切断し、dsRNA中のイノシンが存在して塩基対を作っていないssRNA領域で機能することが明らかになった。

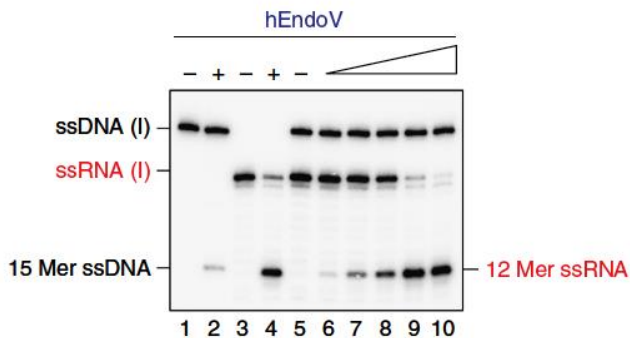


図.1 hEndoV の ssDNA と ssRNA に対する酵素活性の比較。hEndoV は、イノシンを含む ssDNA よりもイノシンを含む ssRNA をより効率良く切断できる(本論文、Fig.3a を改変)。

A to I の RNA 編集酵素, Adenosine Deaminases acting on RNA(ADARs: アデノシンデアミナーゼ) は、HeLa 細胞では細胞質に存在する。この論文では、hEndoV は細胞質に局在することが示されており(図2参照)、また ADAR の働きによって生じたイノシンを含む dsRNA に hEndoV は、活性があることも明らかにしている。これらの事実から、RNA ウイルスによる感染が起こった時に、まず ADAR によって RNA がイノシン化され、このイノシン化 RNA を hEndoV が切断することにより、ウイルスの感染から生体を防護していることが想像できる。

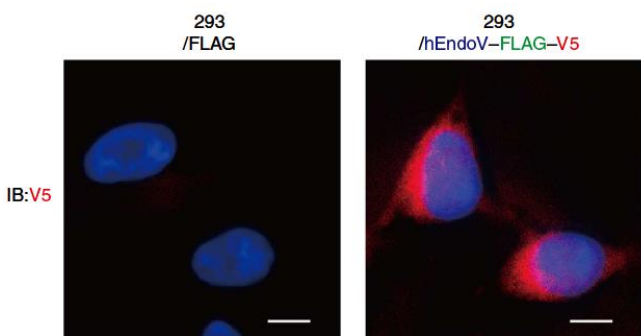


図.2 Flag-hEndoV 発現細胞、hEndoV(赤)は、細胞質に局在している。(本論文、Fig.4C を改変)

さらに興味深いのは、一般的に RNA 編集は、遺伝子の多様性を生み出すために必要であると考えられているが、事実、ヒトの組織(特に脳)において発現している mRNA はイノシン化したものが多く存在する。hEndoV の脳での働きが何であるのか、今後の解

析が楽しみである。このように hEndoV がヒトでイノシンを含む RNA の運命を制御していることが明らかにされたわけであるが(図.3参照)、ヒトと大腸菌での働きに大きな違いを生み出しているのは何であるのか、今後、構造生物学的解析などによって解決されるであろう。

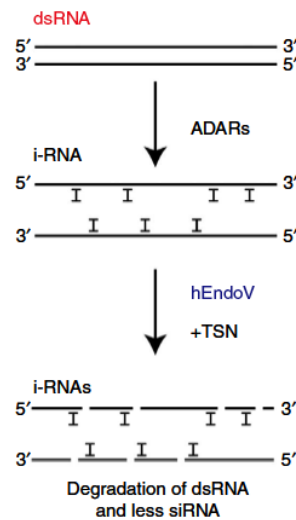


図.3(本論文、Fig.7D を改変)

いずれにせよ in vitro 再構成実験を積み上げていった結果、新たな発見があったことを示すこの論文は、内容もさることながら研究戦略としても今後、再び重要になってくるのではないかと思う。たまには自分の興味ある蛋白質を精製して、生化学的な解析を試みると意外と面白い発見に出会えるかも知れません。

井倉 毅

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

クロマチン制御ネットワーク研究分野

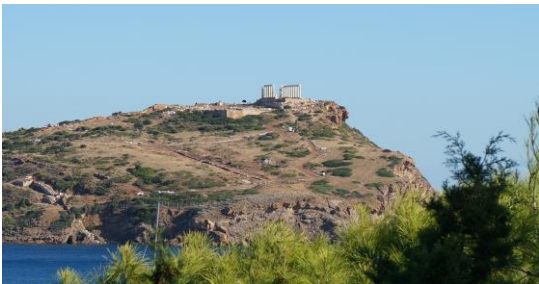
准教授



## 【大会印象記】

### EMBO Conference “The DNA damage response in cell physiology and disease”に参加して

2013年10月7日～11日の日程でギリシャの Cape Sounio にて開催された EMBO Conference 「The DNA damage response in cell physiology and disease」に参加してきました。ギリシャまでは片道約30時間とかなり肉体的には厳しい旅となりましたが、会議は非常に質の高いもので、苦勞して行っただけの価値はあったと思います。また会場となったホテルは正面にポセイドン神殿を臨む最高のロケーションで、会期を通して気持ちよく過ごすことが出来ました。



ホテルから望むポセイドン神殿

参加者の大半はヨーロッパからの参加でしたが、驚いたことはその男女比率で、女性の参加者が非常に多いという印象でした。日本では決して見られないほど女性参加者が多く、ヨーロッパと日本の現状の違いを感じました。会議初日には NIH の Andre Nussenzweig 博士の Keynote Lecture 「Mechanisms that Maintain Genome Stability」が予定されていましたが、折しもアメリカでは予算案の不成立問題で政府機関が一部閉鎖されるという事態に陥っている最中であり、NIH 所属の同博士も会場に来ることが出来ないということで中止になってしまい、非常に残念でした。しかし、翌日からハイレベルな講演が立て続けに待ち受けており、結果的には非常に刺激を受けることになりました。それと同時に、ヨーロッパ勢の圧倒的な勢いを感じさせられました。実際、会議終了から現在までの二ヶ月弱の間に Molecular Cell 誌や Nature Structural & Molecular Biology 誌などに講演内容の論文がいくつか掲載されました。他の講演もおそらく近いうちに論文として目にするようになるでしょう。

ポスター会場も相手の話す声が聞こえないほど賑わっており、私の仕事に対しても貴重な意見を頂くことが出来ました。なるほどそういう考え方をする

人もいるのかと感心するとともに、やはり日本で研究室にこもって実験ばかりやるのではなく、できれば年に一度、少なくとも二年に一度はこういった国際学会に参加し、世界の最新動向に触れ最先端の科学者と議論を交わすことが必要であると感じました。



ポスター会場の様子

会議三日目にはエーゲ海への日没を眺めに参加者全員でポセイドン神殿まで出かけました。バスで約10分の距離でしたが、こういうちょっとした遠足があるのも海外の国際学会ならではの楽しみです。2500年前に建てられたといわれる遺構の前で古代ギリシャ人の英知に思いを馳せていると、何か素晴らしいアイデアが空から降ってくるかのように思われましたが、そう簡単には何も降りてきませんでした。



ポセイドン神殿周辺散策の様子

今回の学会参加は情報収集という意味合い以上に、研究意欲を掻き立てられる刺激に満ちたものでした。こうした機会が国内においてももっと増えることを願います。なんせギリシャまでは遠い遠い道のりでしたので。

加藤 晃弘  
京都大学放射線生物研究センター  
ゲノム動態研究部門  
研究員

## 【大会印象記】

### 影響学会第 56 回大会・京大放生研連携ワークショップ

日本放射線影響学会第 56 回大会三日目（2013 年 10 月 20 日：8 時 40 分～10 時 20 分）に、放生研共同利用共同研究拠点事業と連携したワークショップ W10「DNA 損傷のセンシングと分子細胞応答の最前線」が石合正道氏（京大・放生研）、中村麻子氏（茨城大・理）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、その内容を簡単に紹介いたします。



石合正道氏（京大・放生研）、中村麻子氏（茨城大・理）

石合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、中村麻子博士は「Monitoring low-dose radiation induced-DNA damage levels in vivo」で、福島第一原発事故被災エリアに放置された家畜の被ばく状況の、血液を用いた評価について発表された。被ばく量の評価で最初に考えられるのはパルスフィールド電気泳動や comet assay による DNA 二重鎖切断の検出であるが、感度の問題からこのような家畜への適用が困難だと考えられた。一方、 $\gamma$ H2AX をマーカーとした DSB 損傷の評価法は高線量域では近年利用されつつある。53BP1 フォーカスを用いる免疫染色法も高感度に DSB 損傷を検出できることが知られるが、抗体の種特異性により家畜には適用不可のため、共通の抗体で種をこえて検出できる  $\gamma$ H2AX フォーカスによる DSB 損傷量評価が適切だと考えられ、検討を行った。検討の結果、コントロール標本と比べ福島被災エリアでは有意に 2 倍の頻度での  $\gamma$ H2AX フォーカスの形成が見られていたが、同じ地域でのサンプルでは事故からのサンプリング時間の経過に伴い、検出で

きるフォーカス量が低下していた。急照射で様々な線量を照射したリンパ球細胞サンプルで  $\gamma$ H2AX フォーカス数をカウントして検量線を作成して、今回解析に用いた被災家畜の被曝量は 20 mGy と推定され、 $\gamma$ H2AX フォーカスを用いた評価系は被災家畜の被曝量を簡便に推定する方法として利用可能であると考えられる。

栗政明弘博士（鳥取大・医）は「DNA2 本鎖切断損傷ライブセルイメージングによる損傷フォーカス形成と細胞周期の乱れの評価」で講演された。53BP1 フォーカスは DSB 損傷部位で形成され非常に高感度に検出することが可能なので、栗政博士らは GFP-53BP1 を用いて DSB 損傷を検出、DsRed-PCNA で S 期細胞を検出プローブに用いて、横河の共焦点ユニットを組み合わせ、ライブイメージングで蛍光像を取得、ImageJ ソフトウェアで数値解析するシステムを構築された。neocarzinostatin (NCS:DSB 誘導)、カンプトテシン(CPT:トポイソメラーゼ I 阻害剤)、NK314 (トポイソメラーゼ II 阻害剤) それぞれを細胞に添加してこのシステムで観察すると、53BP1 のフォーカス形成は CPT 処理では S 期のみ、NCS では細胞周期を通して、NK314 では S 期後期から G2 期と、従来の研究で想定された時期での DSB 形成を 53BP1 フォーカスとして検出できた。このシステムではさらに細胞死の検出も可能で有り、53BP1 フォーカス(DSB)形成、細胞死をパラメーターとした薬剤スクリーニングへの応用が期待された。

古谷寛治博士（京大・放生研）は「チェックポイントタンパク質 Rad9 のリン酸化による DNA 損傷部位結合・解離の制御」で講演された。Rad1/Rad9/Hus1 複合体(9-1-1)は DNA ダメージセンサー、チェックポイントタンパク複合体として知られ、その構成因子の一つ Rad9 は C 末の tail 部はリン酸化され、この tail 部は ssDNA 存在化で、in vitro で RPA と結合できる。しかし、この RPA binding motif を欠く Rad9 を発現する酵母では複製ストレスを誘発する CPT 処理に対し

て高感受性を示さず、Rad9 は C 末 tail 以外でも RPA と相互作用することが考えられる。さらに、Rad9 における他の領域のリン酸化にはクロマチンとの結合を制御しているものがあり、そのリン酸化は細胞周期依存的に G2 期で亢進し、その時 9-1-1 複合体はクロマチンから解離しやすくなる。一方、ヒト Rad9 で GFP 融合タンパク質を作製・発現させると、GFP-Rad9 は放射線、CPT、マイトマイシン C (MMC) によりフォーカス形成し、酵母で細胞周期依存的にリン酸化される部位はヒトではヒドロキシウレア処理により上昇する。さらにこの部位を Ala 置換すると、micro-IR による DSB 誘導部位への集積が亢進することから、この保存されたリン酸化部位は 9-1-1 複合体のクロマチン解離をコントロールする可能性が示唆された。

倉岡功博士（大阪大・基礎工）は「ヒトエンドヌクレアーゼ V の機能解析」で発表された。大腸菌ではエンドヌクレアーゼ V は脱アミノ化した I (inosine) を切除して正常塩基に修復して突然変異の誘発を抑制することや、ノックアウトマウスの高発がん性の特徴から高等真核生物でもエンドヌクレアーゼ V は大腸菌同様の機能をもつことが示唆されてきた。ヒトエンドヌクレアーゼ V はアミノ酸で大腸菌と 50% のホモロジーを持ち、大腸菌で合成・精製したヒトタンパク質は *in vitro* で ssDNA に含まれる I は切除できるが、dsDNA 内の I は切除できなかった。そのため、何らかのヘリカーゼが機能して dsDNA を開いた後に ssDNA 内の I を切除する可能性も考えられたが、そのようなヘリカーゼは確認できなかった。このため、最初から一本鎖である RNA 内に含まれる I がターゲットではないかと考えられ、このような基質で検討すると、確かにヒトエンドヌクレアーゼは RNA 内の I を切除できた。さらに、ヒトエンドヌクレアーゼの局在は細胞質に確認されたことから、大腸菌エンドヌクレアーゼ V とは異なり、細胞質で RNA 内に生成された I を切除する i-RNase 様の活性をもつと考えられる。

ワークショップ最後の演者、関政幸博士（東北薬大）は「DNA 架橋損傷の修復における RecQL5 の役

割」で講演された。RecQ ファミリーヘリカーゼは DNA の複製、修復、組換えに関与すると考えられるが、ファミリーの一つ RecQL5 の機能はほとんど知られていなかったことから、チキン DT40 でノックアウト細胞を作製して機能解析を行った。ノックアウト細胞ではシスプラチン、MMC 処理で高感受性を示したが、放射線、CPT、紫外線には感受性を示さなかった。また、MMC 処理により主に切断等の染色体異常が増加したことから、RecQL5 はファンconi-遺伝子群が制御する DNA 架橋損傷応答で機能することが示唆された。DNA 架橋損傷応答で有名な FANCD2 のユビキチン化はノックアウト細胞では正常に起こり、FANCC とのダブルノックアウト細胞では MMC に相乗的に感受性を示したが、BRCA2 とのダブルノックアウト細胞はシングルノックアウト細胞とシスプラチン感受性は同程度であった。RecQL5 ノックアウト細胞ではさらに MMC 処理後の Rad51 フォーカスが正常細胞よりも長時間残存し、シスプラチン処理後の姉妹染色体分体交換(SCE)も上昇していたことから、RecQL5 は Rad51 フィラメントを除去し、適正な相同組換えとその反応の正確性を保証する因子として機能すると示唆され、HR の新たなプレーヤーと感じられ、興味深い発表でした。

京大放射研重点領域研究・共同利用研究では今回のワークショップ講演者以外にも、数々の成果が生まれてきています。現在、平成26年度共同利用研究、重点領域研究の募集を開始しておりますので、多くの方の応募をお待ちしております。



青函連絡船

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



---

---

# 放生研からのお知らせ

---

---

## 【平成 26 年度共同利用研究・重点領域研究の募集】

### 《平成 26 年度共同利用研究（通年・上半期）の公募について》

京都大学放射線生物研究センターでは、共同利用研究事業として放射線生物学に関する共同利用を行っております。

つきましては、下記により共同利用研究を公募いたしますので、貴機関の各研究者に周知くださるようお願いいたします。

#### 記

- 1 申請資格** 大学・研究機関の正規の職員又はこれに準ずる研究者。（大学院生は、研究協力者に含めることができます）ただし、研究計画に参加する研究者のうち、実際に放射性同位元素を取り扱う者は、その所属機関において法令に定める放射線作業従事者として登録・管理され、必要な教育訓練等を受けている者でなければならない。  
また、組換え DNA を取り扱う場合にも、所属機関等において組換え DNA 操作作業従事者として登録・管理されている者でなければならない。
- 2 研究期間** 平成 26 年 4 月 1 日からの研究計画について行うものとする。  
なお、共同利用研究の公募は、原則として半年毎に行います。
- 3 提出書類** 所定の様式による「共同利用研究申請書」を所属機関の長を通じ 2 通（1 通はコピーでも可）提出するものとする。（誓約書は各自一通お願いいたします）  
なお、希望する研究課題に関して、円滑な研究活動が可能となるよう所内連絡者（当センターの職員）を指定しあらかじめ連絡を取って、応募すること。  
申請書は <http://house.rbc.kyoto-u.ac.jp/> よりダウンロードしてご使用ください。
- 4 申請期限** 平成 26 年 1 月 17 日（金）必着のこと。  
（「共同利用研究申請」と封筒に表記のこと。）
- 5 提出先** 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町  
京都大学放射線生物研究センター 事務室  
電話（075）753-7551
- 6 採否** 当センターの運営委員会の議を経てセンター長が採否を決定し、平成 26 年 3 月中旬までに申請者に連絡します。
- 7 その他** 研究代表者は、研究終了後、研究経過報告書を提出するとともに、研究発表等（口頭発表・論文発表）については、所内連絡者の指示に従ってください。

## 《重点領域研究の公募について》

京都大学放射線生物研究センターでは、22 年度より共同利用・共同研究拠点の活動の一環として、重点領域研究を設定し、共同研究への参加を公募します。我が国における放射線生物学のさらなる発展と、この分野で予想される今後の動向、さらに社会的ニーズ等を考慮の上、下記の2つの研究領域を設定いたしました。それぞれの領域について、当センターで現在進行中、あるいは想定される研究内容を記載しましたが、各領域の趣旨に沿うものであれば、提案される研究内容は強く制限いたしません。また二つの領域にまたがる研究でも構いません。

重点領域の共同研究者は、当センターの実験施設を優先的に使用することができます。若手の共同研究者には、研究費、旅費等の支援をいたします。

参加ご希望の方は、所定の様式による「重点領域研究申請書」を所属機関の長を通じ、平成 26 年1月17日（金）までに京都大学放射線生物研究センター事務掛へ2通（1通はコピーで可）お送り下さい。なお、従来から公募しております「共同利用」については、今後も継続することを申し添えます。

提出先：〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学放射線生物研究センター 事務掛  
（「重点領域研究申請書」と封筒に表記のこと。）

申請書は <http://house.rbc.kyoto-u.ac.jp/>よりダウンロードしてご使用下さい。

記

### 第一領域

タイトル：**放射線応答を通じた生体の多様性の解明**

趣旨：放射線をはじめとする種々のゲノムストレスに対する応答は、生物種、遺伝学的背景、組織特異性、さらに細胞分化の度合い（体細胞 vs 幹細胞）等によって大きく左右されます。このような相違を引き起こす要因と分子機構を種々の手法（プロテオミクス、SNP 解析、遺伝学的スクリーニングなど）により解明し、放射線応答ネットワークの進化と適応について理解を深めることを目的とします。さらに放射線防護、リスク評価、放射線癌治療、また放射線感受性遺伝性疾患の治療への応用も期待します。ヒト細胞における DNA 損傷応答の多様性の解明は、放射線や化学療法による癌治療の戦略策定に分子基盤を与える重要な課題です。本研究では、効率の高い疾病治療法の創出に向けての展開も視野に入れます。なお、当センター内でこの領域について、現在進行中、あるいは想定される研究内容は以下のとおりです。

- (1) 放射線感受性を示す遺伝性疾患の欠損遺伝子の機能と分子病態の解析、及び疾患治療への展開
- (2) 放射線感受性遺伝性疾患の臨床サンプル収集と分子診断
- (3) 幹細胞特異的な放射線応答の解析
- (4) ヒトがん細胞における DNA 損傷応答の多様性の解析と癌治療への展開
- (5) シスプラチンとマイトマイシン C による DNA クロスリンクの評価法の開発
- (6) 損傷クロマチンの動的変化とその多様性
- (7) 組織レベルでの DNA 修復活性の測定系の開発と応用
- (8) 損傷応答に及ぼす p53 のポリモーフィズムの効果

## 第二領域

### タイトル：低線量（率）放射線に対する生物応答

趣旨：近年の研究から、低線量放射線によって誘導されうるごく少数の DNA 損傷が、幹細胞からの分化・組織構築を介して個体の運命に影響を及ぼす可能性が示唆されています。それ故、本研究領域では、放射線生物研究センターの主要設備である低線量長期放射線照射装置を基軸に、細胞微小環境の放射線影響に与える重要性に焦点を当て、低線量（率）放射線の生物組織への作用を解析することを目指します。また、低線量放射線の生物影響を評価するためのモデル動物・細胞系の構築も、合わせて計画しています。なお、当センター内でこの領域について、現在進行中、あるいは想定される研究内容は以下のとおりです。

- (1) 低線量率放射線特異的な細胞周期、DNA 修復制御機構の解析
- (2) 細胞分化・組織構築に対する低線量率放射線の影響
- (3) 低線量（率）放射線により誘導されるバイスタンダー効果の細胞・組織レベルでの解析
- (4) 放射線感受性の測定法の検討、開発
- (5) 低線量（率）放射線による放射線適応応答の誘導

以上

---

---

## 放射線生物研究連絡会議からのお知らせ

---

---

### 【第 37 回放射線生物研究連絡会議総会議事録】

日時：平成 25 年 10 月 19 日（土）11 時 45 分～12 時 15 分

場所：クラウンパレス青森 1 階豊明

本総会は日本放射線影響学会第 56 回大会第 2 日目の昼食時に開催された。

まず、議長に藤堂剛氏、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の結果が報告された（放生研ニュース No.142 参照）。

#### 2) 放生研の現状

高田センター長から共同利用共同研究拠点の中間評価結果があり、S 評価であったこと、評価のポイントは研究業績、人材育成事業、リスクコミュニケーションに関する社会貢献であったと、報告された。また、中間評価において追加回答が求められた大型機器の使用状況に関連して、低線量放射線照射装置も含め、共同利用の協力が呼びかけられた。

#### 3) 各種委員の選任及び放生研メンバー

高田センター長より平成 25 年度の各種委員の選任、放生研メンバーの陣容について報告された。

#### 4) 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

高田センター長より、人材育成事業の第一回集中講義「放射線非がん影響の生物学、疫学、防護」が 8 月 24 日～26 日に京都大学原子炉実験所で、第二回集中講義「染色体不安定性症候群が物語る放射線応答因子の機能」が 2013 年 9 月 2 日～4 日に琵琶湖カンファレンスセンターで開催されたことが報告された。

#### 5) 重点領域研究・共同利用研究の現状報告



高田センター長より、現在継続中の重点領域研究が第一領域 9 件、第二領域 6 件あること、平成 25 年度の共同利用研究は 28 件採択されたことが報告された。

6) 第 29 回放生研・放医研国際シンポジウム開催について

11 月 28, 29 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、本年も昨年同様に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、担当である高田センター長から報告された。

7) 運営委員会開催

平成 25 年度第一回協議員・運営委員会が 7 月 9 日（火）に開催されたこと、議事内容について、高田センター長から簡単に報告がなされた。

## 【放生研各種委員会委員候補者の選挙について】

今年も選挙の時期になりました。下記の各種選挙をお願い致します。昨年と同様に、共同利用専門委員候補および将来計画専門委員候補は、運営委員により選出された下記の候補者より選出していただきます。

### A. 運営委員候補者の選出について

放射線生物研究連絡会議推薦の「放射線生物研究センター運営委員候補」を投票により選出します。本連絡会議は言うまでもなくセンターの共同利用を志す利用者グループであり、その代表をセンターの運営に直接参加させる事は、共同利用のために極めて重要です。センターの運営委員会は京大内部の教員に加えて、同人数の京大外の研究者をもって構成されています。

(選挙要領)

1. 同封の運営委員候補の投票用紙に、有権者名簿より 4 人を選び記入して下さい。
2. 記入の済んだ投票用紙を同封の「投票用紙入れ」と書かれた小封筒に封入し、さらに大封筒に入れてご返送下さい。小封筒には差出人氏名を記さず、大封筒には差出人氏名を必ず記入して下さい。（投票は会員状況の把握や放生研ニュースの発送先の確認ともなっておりますので御協力下さい。）また小封筒に、他の選挙の投票用紙（共同利用専門委員候補者、将来計画専門委員候補者）も一緒にお入れ下さい。
3. 投票の締切りは平成 26 年 1 月 20 日（月）（消印有効）
4. 被選挙人資格について
  - (a) 放射線生物研究連絡会議会員であること。同封の名簿より選出して下さい。
  - (b) 京都大学の先例により、教授および准教授またはそれらに相当する職にある人が望ましい。
  - (c) 京都大学に所属する会員（研究所、各学部、センター）を除く。
  - (d) 非改選の運営委員 3 名（立花章、藤堂剛、松浦伸也の各氏）を除く。
  - (e) 日本放射線影響学会選出予定の運営委員の松本英樹氏を除く。
  - (f) 連続 2 期選出の宮川清の氏を除く。
5. 同一名の重複記入、5 名以上の氏名記載および小封筒に投票者の氏名が記載されている場合は無効とする。

以 上

平成 25 年 12 月 16 日

運営委員候補選挙管理委員会

### B. 共同利用専門委員候補者の選出について

共同利用専門委員会とはセンター主催のシンポジウム、ワークショップや来所共同利用研究など共同利用のため企画、立案、実施にたずさわる専門委員会（任期2年）で、運営委員（2名）、センター（4名）、連絡会議（6名）の計12名により構成されます。

（選挙要領）

1. 下記の共同利用専門委員選出候補者6名のうち3名を選び投票用紙に○印を記入して下さい。  
（アイウエオ順）  
笹谷めぐみ、高橋昭久、富田雅典、中村麻子、松本義久、森 俊雄
2. 記入された投票用紙を「投票用紙入れ」と書かれた小封筒に封入し、さらに放生研センター宛の大封筒に入れてお送り下さい。
3. 投票の締切りは平成26年1月20日（月）（消印有効）
4. 被選挙人資格について
  - (a) 放射線生物研究連絡会議会員であること。
  - (b) 放生研センター所属の会員を除く。
5. 4名以上の○印の記入は無効とする。

以 上

平成25年12月16日

共同利用専門委員候補選挙管理委員会

#### C. 将来計画専門委員候補者の選出について

将来計画専門委員会は、概算要求の作成を含め、広く放生研の将来計画の立案、審議に携わる委員会です。本委員会は運営委員（4名）、センター（2名）、連絡会議（2名）、若手放射線生物学研究会（1名）の計9名で構成されます。

（選挙要領）

1. 下記の将来計画専門委員選出候補者3名のうち1名を選び投票用紙に○印を記入して下さい。  
（アイウエオ順）  
田内 広、續 輝久、野田朝男
2. 記入された投票用紙を「投票用紙入れ」と書かれた小封筒に封入し、さらに放生研センター宛の大封筒に入れてお送り下さい。
3. 投票の締切りは平成26年1月20日（月）（消印有効）
4. 被選挙人資格について
  - (a) 放射線生物研究連絡会議会員であること。
  - (b) 放生研センター所属の会員を除く。
5. 2名以上の○印の記入は無効とする。

以 上

平成25年12月16日

将来計画専門委員候補選挙管理委員会

## 【放生研日誌】

- 9月 26日 第9回教育研究組織改革合同委員会（京都大学）
- 10月 3日 医系懇談会（京都大学）
- 10月 4日 東京フォーラム（品川）
- 10月 7日 西京高等学校（京都市）来訪
- 10月 8日 所員会議
- 10月 18-20日 日本放射線影響学会（青森）
- 10月 18日 ICRR2015 第3回プログラム委員会（青森）
- 10月 19日 放射線生物研究連絡会議総会（青森）
- 10月 20日 放生研共同利用共同研究拠点事業ワークショップ（青森）
- 10月 24日 附置研センター長会議・シンポジウム（千葉）
- 10月 30日 第10回教育研究組織改革合同委員会（京都大学）
- 11月 5日 所員会議
- 11月 14日 桐蔭中学校（和歌山）来訪
- 11月 28-29日 放生研シンポジウム
- 12月 6日 「知の広場」市民講座開講（平成26年2月7日まで毎週金曜日開催）
- 12月 9日 所員会議
- 12月 13日 Dr. Ryotaro Nishi（University of Cambridge）セミナー  
「Systematic characterization of deubiquitylating enzymes for DNA repair functions identifies UCHL5 as a promotor of DNA end-resection」
- 12月 19-20日 峰山高校（京都）出前授業
- 12月 20日 増本博司 博士（国立遺伝学研究所）セミナー  
「解糖系の亢進は DNA 損傷剤への抵抗性とリンクする」
- 12月 25-27日 「放射線生物学へのイザナイ」勉強会（千葉）

## 【編集後書き】

140名以上の参加者が2日間にわたり熱心に討論した放生研・放医研国際シンポジウムが盛況のうちに終了した。今年の講演者の内訳は、海外から12名、国内6名でした。そのうち海外からの講演者2名は主催者から渡航旅費が支給されない自主参加の講演でしたので、29回目を迎えた当シンポジウムも本来の国際シンポジウムの形態に近づいてきたと思われる。シンポジウムの貴重な内容を今号に8ページにわたって掲載した。原稿締め切りがシンポジウム終了後、1週間以内、の厳しいスケジュールでしたが、快く協力してくれた8名の解説者に感謝する。また、主催した高田研究室および放生研の皆さまご苦労様でした。

シンポジウムで討論された FANC 経路の生体における本当の役割が明らかになったのは、実はごく最近である。高田教授への私信によれば、発見者は「生下時の FA 患児の奇形が、胎児性アルコール症候群患児の奇形と区別がつかないというある小児科医の言葉から着想したという」（影響学会ホームページ最新論文情報 11-006）。半世紀ほど前の日本のある酒飲みの県では、「密造酒は良い子供が生まれない」のキャッチフレーズで密造酒追放が行われていた。当時の人は胎児性アルコール症候群患児のことを知っていたのだろうか。それとも子供を心配する親心をキャンペーンに利用したのだろうか。福島では親が子供の被ばくを心配して、自由に外で遊ばない状況が続いている。一刻も早く元の状況に戻って欲しいと思う一方、放射線もアルコールも子供への影響についてしっかりした学術大系の確立を願う。（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