

共同利用・共同研究拠点

京都大学 放射線生物研究センター

Radiation Biology Center, Kyoto University

2014



1. ご挨拶

放射線生物研究センターは、放射線が生物に及ぼす影響に関する基礎研究を行うとともに、関連領域の研究者間の交流と協力の推進を目的として、日本学術会議の勧告に基づき、1976年（昭和51年）5月に全国共同利用施設として京都大学に設置されました。放射線生物学研究は、人類が放射線を入手した百年余の歴史に留まらず、数十億年の生物進化により獲得したゲノム維持機構を追求する基礎研究領域として発展を遂げて参りました。この潮流は、1990年代以降、分子生物学的手法の発展とともに、数多くのDNA損傷応答遺伝子の同定として結実しました。さらに21世紀の現在、この分野は、生命科学の最先端のフロンティアのひとつとして、真の意味でセンター設立の理念が実現に向かおうとする時節が到来しています。また、がんの放射線治療をはじめとした医療技術開発の生物学的基盤として、また福島原発事故後の放射線リスク評価の学術的基盤として、現代の社会生活と密接に関わる研究領域としても期待されているところです。

一方、我が国独自の研究機構である「全国共同利用研究施設」は、日本の科学研究の発展に重要な貢献を果たしてきました。さらに学術研究の基盤強化と新たな学術研究の展開を目的として、「共同利用・共同研究拠点」制度が発足し、2010年、当センターも「拠点」認定を受けました。こ

の制度のもと、外部に開かれた運営委員会・協議委員会による運営を大きな特徴とする当センターは、二つの重点領域課題をふくめた共同利用研究の推進、全国研究者への放射線源の利用と研究材料研究ノウハウの供与、現在まで29回に及ぶ国際シンポジウムなどの研究集会開催により、我が国の放射線生物学の先端的基礎研究の中心拠点として機能しております。幸い、昨年度の拠点中間評価では、当センターの研究ポテンシャルと人材育成、社会貢献活動などがあいまって、『S』評価をうけることができました。

当センターは、今後も設立の理念である「放射線の人体影響の基礎生物学的な解明」にフォーカスし、全国共同利用・重点領域研究のさらなる推進、生命科学の先端領域としての放射線生物研究の情報発信、放射線生物学分野の次代を担う研究者の育成、ならびに放射線生物研究により得られた知識の社会還元を目指して努力する所存です。ここに、センターの概要を刊行するにあたり、みなさまの一層のご理解とご支援をお願い申し上げます。

平成26年7月1日

センター長 高田 穰

2. 沿革

昭和37年2月 日本学術会議原子力特別委員会放射線影響部会が長期計画小委員会を発足させ、放射線影響研究の将来の検討を開始。

昭和41年5月 日本放射線影響学会に放射線影響研究に関する将来計画検討委員会が発足。

昭和43年11月 日本学術会議が放射線障害基礎研究所の設立案を含む「放射線影響研究の推進について」を政府に勧告。

昭和43年11月 日本学術会議原子力特別委員会の下に放射線影響研究推進小委員会設置。

昭和43年12月 放射線影響研究推進小委員会に第1、第2、第3専門委員会設置。
第2専門委員会で放射線障害基礎研究所設立を検討。

昭和45年12月 放射線障害基礎研究所設立準備委員会発足。

昭和46年4月 放射線障害基礎研究所を京都大学附置の共同利用研究所として概算要求。

昭和51年5月 全国共同利用施設「京都大学放射線生物研究センター」設立。
放射線システム生物学研究部門及び事務部設置。
菅原努教授センター長に就任。

昭和51年10月 放射線生物研究連絡会議発足。

昭和52年1月 放生研ニュース創刊。

昭和52年4月 核酸修復客員研究部門設置。

昭和53年4月 突然変異機構研究部門設置。

昭和54年11月 日本学術会議放射線影響研究連絡会に将来計画検討小委員会が発足。

昭和55年4月 鳥塚莞爾教授センター長に就任。

昭和55年5月 日本学術会議が「放射線影響研究における研究・教育体制の整備について」の要望書を政府に提出。

昭和58年4月 晩発効果研究部門設置。

昭和58年11月 日本学術会議が放射線生物研究センターの拡充案を含む「大学関係を中心とした原子力基礎研究ならびに放射線影響研究の推進について」を政府に勧告。

昭和59年11月 センター研究棟第一期工事竣工。

昭和61年4月 武部啓教授センター長に就任。

昭和62年4月 放射線類似作用客員研究部門設置。

昭和63年4月 岡田重文教授センター長に就任。

平成元年4月 武部啓教授センター長に就任。

平成5年4月 佐々木正夫教授センター長に就任。

平成5年5月 自己点検・評価委員会発足。

平成6年3月 研究棟増築工事竣工。

平成7年4月 文部省COE支援プログラムに指定。

平成9年4月 池永満生教授センター長に就任。

平成11年4月 丹羽太貫教授センター長に就任。

平成13年4月 ゲノム動態研究部門設置。

平成15年4月 小松賢志教授センター長に就任。

平成21年 松本智裕教授センター長に就任。

平成22年 共同利用・共同研究拠点に認定。

平成25年4月 高田穰教授センター長に就任。

3. 共同利用実験機器



低線量長期放射線照射室



ガンマーセル



DNA損傷応答モニタリングシステム



放射線・薬剤応答自動記録システム



X線照射装置

4. 放生研の社会貢献活動

渡邊正己（特任教授）



我が国における原子力および放射線教育の機会は、初等教育から高等教育のいずれの場でも時代とともに減少し、国民の基礎知識が低下している。そのため、福島第一原発事故が発生した際、放射線生物学を専門とする研究者有志は、国民の原子力および放射線に関する知識不足が起因して、国民の間に放射線の健康影響に対する不安が生ずることを予想し、事故直後から小・中学校生徒から一般人に渡る幅広い層を対象にした『原子力と放射線に関する科学情報提供活動』を開始した。その活動は、(1)インターネットを使った放射線の健康影響に関する質問と解説（Q&A）活動と(2)放射線の健康影響に関するQ&A講演会活動で構成され、本センターは、その活動に対して教員が参加するとともに拠点機関としての役割を果たしている。インターネットを使った放射線の健康影響に関する質問と解説（Q&A）活動では、事故直後の平成22年3月16日から現在まで7,000件を越える国民からの質問に答えるとともに、その代表的質問をホームページで公開している（<http://rbnet.jp/fukushima.html/>）。放射線の健康影響に関するQ&A講演会活動は、当初数100名を対象とした大規模な講演会として実施した。しかし、国民の不安を取り除くためには、20~30

名程度を基準とした少人数で質問時間を十分に確保する形式の膝詰め勉強会が高いリスクコミュニケーション効果をあげると期待されたのでその形式を導入し実施している。平成24年9月~平成26年4月20日までに計96回を開催した。

この活動の結果、一見平静を取り戻したように思える現地でも、一般人の放射線の健康影響に関する不安は、根強く残っており、暫くの間はこの種の勉強会が必須であることを強く感ずる。正確な情報を地道に伝える活動が今後5~10年のスパンで必要である。こうした解析をもとに、継続的な一般人および学童・生徒に対する科学情報提供プログラムの実施が必要と考え、平成25年度からは、京都大学放射線生物研究センターの教員が連携し、一般人対象の講義提供プログラム【知の市場】に参加し、一般人に対する公開講座「放射線生物学」を開講した（<http://rbnet.jp/jichiba.html>）。平成25年度には、平成25年12月6日~平成26年2月14日の期間に開講した。加えて、福島県内および福島県外の中学校および高等学校生徒に対する放射線影響講演を展開している。

活動業績

1. 平成24年度・独立行政法人・科学技術振興機構「リスクに関する科学技術コミュニケーションのネットワーク形成支援プログラム-放射線安全確保に資するコミュニケーション技術開発と専門家ネットワーク構築」（平成24年度）（<http://rbnet.jp/risk.html>）
2. 平成25年度・一般社団法人・国立大学協会「震災復興・日本再生支援事業-福島県内の地方自治体職員に対する放射線の健康および環境影響に関する教育事業」（平成25年度）（<http://rbnet.jp/kokudai.html>）
3. 公益財団法人・ひと・健康・未来研究財団「福島原発事故関連放射線の健康影響に関するQ&A講演会支援事業」（平成23年~継続中）
4. 独立行政法人・科学技術振興機構・震災復興促進支援事業「放射線の健康影響に関するQ&A講演会支援事業」（平成24年度~継続中）

放射線システム生物学部門／ゲノム維持機構研究分野

教授 松本 智裕

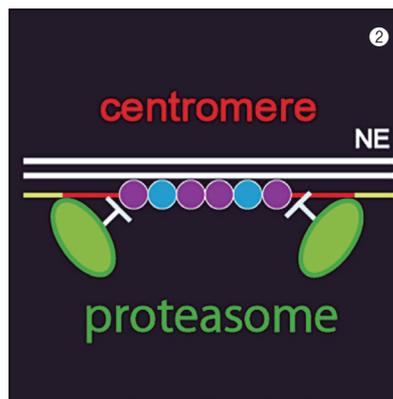
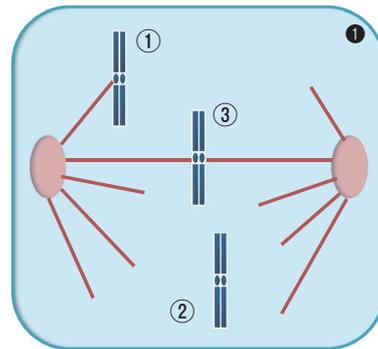
Department of Radiation System Biology

Tomohiro Matsumoto, Ph.D.
Professor

生命の設計図ともいえる染色体DNAは、細胞が倍加する際には正確に複製された後、均等に娘細胞に分配されなければなりません。不均等な分配により生成する染色体数が多い細胞、あるいは少ない細胞（これらを異数体とよぶ）が子孫に継承されると、ダウン症などの遺伝病の原因になると考えられています。また、異数体は癌の発病、また進行に強い影響をもつことが知られています。我々は、染色体の均等分配に必要なメカニズムについて酵母・ヒト培養細胞を材料として研究しています。

■ 研究・教育について

染色体が均等に分配されるためには、染色体動原体における紡錘糸の接続完了に引き続き、姉妹染色分体の解離が起こることが重要なルールです。我々の主な研究対象であるスピンドルチェックポイントは、このルールが遵守されるよう染色体の分配装置を調節することが主な機能です。このチェックポイントは、動原体が感知する紡錘糸の接触、あるいは張力といった物理的シグナルを変換・増幅し姉妹染色分体の解離の時期を制御する極めてユニークな負のフィードバック調節系です。このチェックポイントの主役はMad2とよばれる蛋白質です。Mad2は紡錘糸が接続していない動原体（すなわちシグナル発生源）に特異的に局在します。また、Mad2はそのターゲットであるCDC20と複合体を形成し、CDC20の本来の機能である姉妹染色分体の促進を阻害します。我々は、この負のフィードバック系で活躍するMad2について、その活性調節のメカニズムの解明を目指しています。また、動原体の足場であるセントロメア領域に特異的に存在するヒストンCenp-Aの分布を制御する機構も重要な研究対象です。Cenp-Aの分布が乱れることにより、動原体の異所形成や複数形成がおこり、染色体の均等分配が破綻することが知られています。「自分の研究が世界で一番面白い！」と信じて研究に没頭できる人材の育成に努めています。



①有糸分裂初期には、片側の動原体のみに紡錘糸（赤線）が接続した染色体（①）、あるいは、全く接続していない染色体（②）が存在します。これらの染色体の両側に紡錘糸が接続される（③）まで、姉妹染色分体の解離を遅延することがスピンドルチェックポイントの任務です。

②セントロメアにおけるCenp-A（図中の紫色の丸）の存在領域の大きさと、そこにおける密度は厳密に制限されています。最近の研究で、プロテアソーム（図中の緑色の楕円）がセントロメアにおけるCenp-Aの分布制御をすることを明らかにしました。

■ 研究業績

1. Kitagawa T, Ishii K, Takeda K, Matsumoto T. The 19S proteasome subunit Rpt3 regulates distribution of CENP-A by associating with centromeric chromatin. *Nat Commun.* 2014 Apr 7;5:3597. doi: 10.1038/ncomms4597.
2. Nakase Y, Nakase M, Kashiwazaki J, Murai T, Otsubo Y, Mabuchi I, Yamamoto M, Takegawa K, Matsumoto T. The fission yeast β -arrestin-like protein Any1 is involved in TSC-Rheb signaling and the regulation of amino acid transporters. *J Cell Sci.* 2013 Sep 1;126(Pt 17):3972-81. doi: 10.1242/jcs.128355.
3. Horikoshi Y, Habu T, Matsumoto T. An E2 enzyme Ubc11 is required for ubiquitination of Slp1/Cdc20 and spindle checkpoint silencing in fission yeast. *Cell Cycle.* 2013 Mar 15;12(6):961-71. doi: 10.4161/cc.23946.
4. Ito D, Saito Y, Matsumoto T. Centromere-tethered Mps1 pombe homolog (Mph1) kinase is a sufficient marker for recruitment of the spindle checkpoint protein Bub1, but not Mad1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jan 3;109(1):209-14. doi: 10.1073/pnas.1114647109.

放射線生物研究センター
放射線システム生物学部門

教授：松本 智裕

助教：土生 敏行

研究員：中瀬由起子、北川 哲平

TEL : 075-753-7552

FAX : 075-753-7564

e-mail : tmatsumo@house.rbc.kyoto-u.ac.jp

DNA損傷応答は、真核生物においてはすべてクロマチン上で起こります。従って、クロマチン制御機構の理解が真核生物のDNA損傷応答の解明には必要です。当部門クロマチンネットワーク制御研究分野では、これまでに原核生物を用いて明らかにされたDNA損傷応答の研究をクロマチン生物学から捉え直し、放射線生物学とプロテオミクスや蛋白質科学などの異分野との融合による新たな学問分野の構築を目指したいと考えております。さらにこれらの基礎的研究から得られた知見を放射線発がんあるいは老化の分子機構解明に発展させ、将来の医学研究にも貢献していく所存です。

■ 研究・教育について

転写、複製、修復、組換えなどのDNA代謝を制御する蛋白質群はクロマチンを介してネットワークを形成しています。私達は、クロマチン制御蛋白質を生理的な状態で複合体として精製し、その構成因子を同定することによりDNA損傷応答に関与するクロマチン制御蛋白質ネットワークを明らかにしたいと考えています。これまでに私達は、転写制御に関与するTIP60ヒストンアセチル化酵素を複合体として精製し、TIP60が転写のみならず放射線によって引き起こされるDNA二本鎖切断の修復機構に関与していることを示し、ユビキチン化酵素と連携しながらヒストンH2AXを損傷クロマチンから放出させることを明らかにしました。私達は、これらの知見をもとにヒストンの動的変化によってもたらされるエピジェネティックな変化とがん抑制シグナルとの関連を探りながら新たなゲノム疾患研究の構築をはかりたいと考えています。またこれらの研究を通して視野の広い若手研究者の育成にも取り組んでいきたいと考えております。

一方細胞周期応答研究分野においては、DNA損傷応答のひとつ、“チェックポイント機構”に注目して研究を進めています。チェックポイント機構は細胞内のゲノムDNA上に起きたDNA損傷を素早く、正確に検出し、発動する機構です。発がんの抑制はもちろん、遺伝疾患の原因遺伝子としても知られています。これまでに私達は酵母を用いたモデルシステムで研究を進めて来ましたが、これらの知見を高等真核生物における分子制御研究へと展開し普遍的制御の解明へと発展させています。並行して生化学アッセイ系の確立も目指しています。チェックポイント機構がDNA上の傷を正しく見つける作業を試験管の中で再現することを究極の目標に現在はプラモデルの様に一つ一つの因子を組み立て、生化学的な知見からチェックポイント機構の発動がオンになる機構の原子レベルの理解へと繋がる事を目指しています。

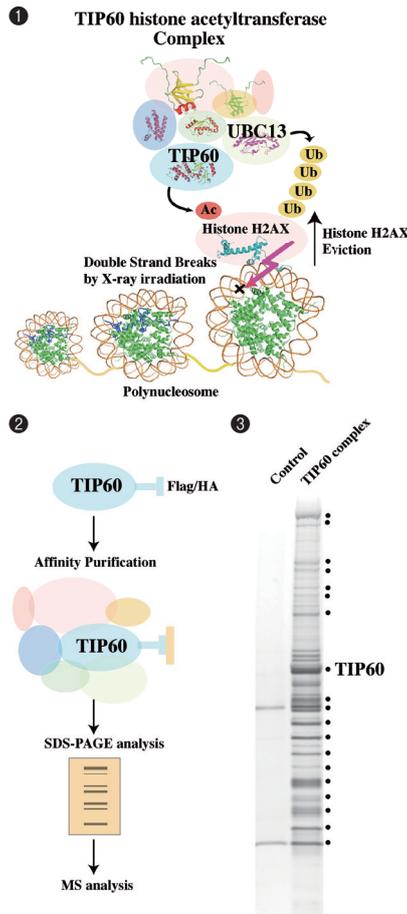
放射線生物研究センター 突然変異機構部門

准教授：井倉 毅

講師：古谷 寛治

TEL : 075-753-7556/7555

FAX : 075-753-7564



① DNA損傷に反応してTIP60ヒストンアセチル化酵素複合体はユビキチン結合酵素UBC13と結合し、ヒストンH2AXをアセチル化およびユビキチン化のリリース修飾が、H2AXのクロマチンからの放出を促す。このH2AXの損傷クロマチンからの放出は、損傷領域のクロマチン構造変換の一端を示していると共にDNA損傷応答シグナルとしても働いている可能性がある。

② TIP60ヒストンアセチル化酵素複合体の精製法の模式図を示す。エピトープタグであるFlagとHAを付与したTIP60を安定に発現するHeLa細胞から核抽出液を調整し、アフィニティークロマトグラフィーによりTIP60複合体を精製する。精製した複合体をSDS-PAGEに展開後、マス・スペクトロメトリ（MS）解析により、構成因子を同定する。

③ HeLa細胞の核抽出液から精製したTIP60複合体をSDS-PAGEで展開し、銀染色したもの。

■ 研究業績

- Katoh, Y, Ikura, T, Hoshikawa, Y, Tashiro, S, Ohta, M, Kera, Y, Noda, T, and Igarashi, K. Methionine Adenosyltransferase II Serves As a Transcriptional Corepressor of Maf Oncoprotein (2011). *Mol Cell* 41, 554-566.
- Furuya, K., Miyabe, I., Tsutsui, Y., Paderi, F., Kakusho, N., Masai, H., Niki, H., & Carr, A.M. (2010). DDK phosphorylates checkpoint clamp component Rad9 and promotes its release from damaged chromatin. *Mol Cell*, 40 606-618
- Furuya, K., & Niki, H. (2010). The DNA damage checkpoint regulates a transition between yeast and hyphal growth in *Schizosaccharomyces japonicus*. *Mol. Cell Biol.*, 30, 2909-2917
- Dohi, Y, Ikura, T, Hoshikawa, Y, Katoh, Y, Ota, K, Nakanome, A., Muto, A., Omura, S., Ohta, T, Ito, A., Yoshida, M., Noda, T, Igarashi, K. Bach1 inhibits oxidative stress-induced cellular senescence by impeding p53 function on chromatin (2008). *Nature Structural & Molecular Biology*, 15, 1246-1254.
- Ikura T, Tashiro, S., Kakino, A., Shima, H., Jacob, N., Amunugama, R., Yoder, K., Izumi, S., Kuraoka, I., Tanaka, K., Kimura, H., Ikura, M., Nishikubo, S., Ito, T., Muto, A., Miyagawa, K., Takeda, S., Fishel, R., Igarashi, K., Kamiya, K. DNA damage-dependent acetylation and ubiquitination of H2AX enhances chromatin dynamics (2007). *Mol Cell Biol.*, 27, 7028-7040
- Furuya, K., Poitelea, M., Guo, L., Caspari, T., Carr, A.M. (2004) Chk1 activation requires Rad9 S/TQ-site phosphorylation to promote association with C-terminal BRCT domains of Rad4/TopBP1. *Genes Dev.* May 15;18(10):1154-64.
- Fuchs, M., Gerber, J., Drapkin, R., Sif, S, Ikura, T., Ogryzko, V., Lane, WS., Nakatani, Y., Livingston, DM. The p400 complex is an essential E1A transformation target (2001). *Cell*. 106, 297-307.
- Ikura, T., Ogryzko, V V., Grigoriev, M., Groisman, R., Wang, J., Horikoshi, M., Scully, R., Qin, J., Nakatani, Y. Involvement of the TIP60 Histone Acetylase Complex in DNA repair and apoptosis (2000). *Cell.*, 102, 463-473.

晩発効果研究部門 / DNA 損傷シグナル研究分野

教授 高田 穰

Laboratory of DNA Damage Signaling, Department of Late Effects Studies

Minoru Takata
Professor

ヒト染色体ゲノムは、放射線などによる外因性、細胞内代謝に由来する内因性のDNA 損傷に常にさらされています。細胞にはこれを適切に処理し、DNA損傷とそれに由来する発がんを回避する強力な生体防御メカニズムが備わっています。まれな遺伝病「ファンコニ貧血」や「家族性乳がん」などのゲノム不安定症候群においては、この生体防御機構自体に異常があり、がんが多発します。我々はこれを「DNA 損傷シグナル伝達異常」ととらえ、疾患発症と発がんのメカニズムの解析を、遺伝学的・細胞生物学的手法や、患者サンプルの解析などによりすすめています。

■ 研究・教育について

DNA 損傷シグナル伝達機構は、放射線等によってゲノムに生じたDNA二重鎖切断 (DSB) やクロスリンクを検知し、リン酸化やユビキチン化を介した応答ネットワークを通じて、細胞周期停止、細胞死の誘導、損傷修復などを行い、染色体再編成、変異の蓄積などの抑制に寄与しています。DNA損傷シグナルへの応答は、発がん初期過程におけるがん遺伝子活性化の津波への防波堤であり、遺伝的にそのシグナル伝達に異常をもった個体は高発がん性であることが知られています。また一般人のがん細胞でも高頻度にその欠損状態が観察されるので、がんはDNA損傷シグナル伝達の病気と言えます。また、幹細胞の増殖維持にもこの機構は必須です。ファンコニ貧血は、この機構の一部に異常をもつ劣性遺伝性疾患で、骨髄の幹細胞不全と白血病などの高発がん、造血幹細胞維持やiPS細胞への初期化リプログラミング欠損を特徴としています。また、その原因遺伝子の変異キャリアーでは、家族性の乳がん、卵巣がんなどが発症します。合計現在16にもものぼるファンコニ貧血原因遺伝子産物のうち8種類は核内でユビキチンリガーゼであるコア複合体を形成し、下流のファクターであるFANCI、FANCD2を、放射線などによるDNA損傷後モノユビキチン化します。モノユビキチン化されたFANCD2はクロマチン上に移行して、DNAヘリカーゼであるFANCI等とともにDNA修復機能を発揮すると考えられます。たとえば、最近我々はFANCD2がDNA末端をプロセスするCtIPヌクレアーゼと直接会合し、制御することを見出しました。こういった遺伝病は、ファンコニ貧血だけではなく、ほかにもDNA損傷シグナル異常を基盤として発症する放射線感受性疾患がいろいろ知られており、今後がんが多発する患者さんに現在未知の分子異常が見つかる可能性が考えられます。我々の部門では、DNA損傷応答シグナル伝達系の調節メカニズムとDNA損傷修復におけるエフェクター機能の詳細を明らかにし、これらの分子機構の人為的調節法の開発につなげていくこと、これらの知見をがん患者とゲノム不安定症候群患者の病態解析に応用し、その診断治療をよりよいものにするなど、などを目標に研究を続けています。

放射線生物研究センター

晩発効果研究部門

教授：高田 穰

准教授：石合 正道

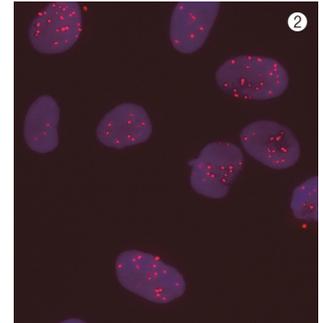
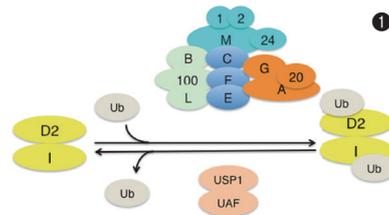
研究員：勝木 陽子

TEL : 075-753-7563

FAX : 075-753-7564

e-mail : mtakata@house.rbc.kyoto-u.ac.jp

URL : <http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/top.html>



① ファンコニ貧血経路の概略模式図

② FANCD2とCtIPの細胞内会合のPLAアッセイによる検出

③ 研究室のメンバー

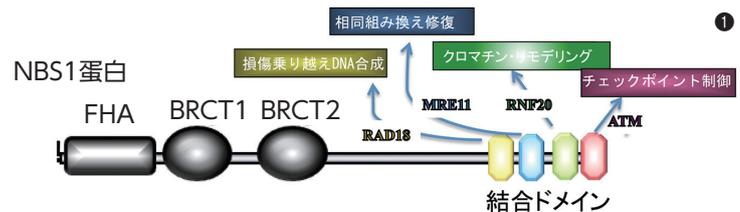
■ 研究業績

1. FANCD2 Binds CtIP and Regulates DNA-End Resection during DNA Interstrand Crosslink Repair. Unno J, Itaya A, Taoka M, Sato K, Tomida J, Sakai W, Sugawara K, Ishiai M, Ikura T, Isobe T, Kurumizaka H, Takata M. Cell Rep. 2014 Apr 30. pii: S2211-1247(14)00292-7.
2. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M, Yabe M. Blood. 2013 Oct 31;122(18):3206-9. doi: 10.1182/blood-2013-06-507962.
3. A novel interplay between the Fanconi anemia core complex and ATR-ATRIP kinase during DNA cross-link repair. Tomida J, Itaya A, Shigechi T, Unno J, Uchida E, Ikura M, Masuda Y, Matsuda S, Adachi J, Kobayashi M, Meetei AR, Maehara Y, Yamamoto K, Kamiya K, Matsuura A, Matsuda T, Ikura T, Ishiai M, Takata M. Nucleic Acids Res. 2013 Aug;41(14):6930-41.
4. Mcm8 and Mcm9 Form a Complex that Functions in Homologous Recombination Repair Induced by DNA Interstrand Crosslinks. Nishimura K, Ishiai M, Horikawa K, Fukagawa T, Takata M, Takisawa H, Kanemaki MT. Mol Cell. 2012 Aug 24;47(4):511-22. Epub 2012 Jul 5.
5. Histone chaperone activity of Fanconi anemia proteins, FANCD2 and FANCI, is required for DNA crosslink repair. Sato K, Ishiai M, Toda K, Furukoshi S, Osakabe A, Tachiwana H, Takizawa Y, Kagawa W, Kitao H, Dohmae N, Obuse C, Kimura H, Takata M, Kurumizaka H. EMBO J. 2012 Jul 24;31(17):3524-36. doi: 10.1038/emboj.2012.197. Epub 2012 Jul 24.
6. Shigechi T, Tomida J, Sato K, Kobayashi M, Eykelboom JK, Pessina F, Zhang Y, Uchida E, Ishiai M, Lowndes NF, Yamamoto K, Kurumizaka H, Maehara Y, Takata M. ATR-ATRIP kinase complex triggers activation of the Fanconi anemia DNA repair pathway. Cancer Res. 2012 Mar 1;72(5):1149-1156.
7. Ishiai M, Kitao H, Smogorzewska A, Tomida J, Kinomura A, Uchida E, Saberi A, Kinoshita E, Kinoshita-Kikuta E, Koike T, Tashiro S, Elledge SJ, & Takata M. FANCI phosphorylation functions as a molecular switch to turn on the Fanconi anemia pathway. Nat Struct Mol Biol. 2008 Nov;15(11):1138-46.

DNA二重鎖切断は、細胞内ゲノムでのたとえ一個の発生でも、生命維持を脅かす重篤な障害である。このため生物は30億年の進化で、相同組換え修復やクロマチン・リモデリング、チェックポイント、損傷乗り越えDNA合成などダイナミックな損傷応答機構を獲得した。これらの機能がNBS1と呼ばれるたった1種類の蛋白で制御されていることに注目しなければならない。我々は、放射線高感受性遺伝病ナイミーヘン症候群患者から我々自身でクローニングしたNBS1蛋白によるこれら放射線応答の制御とその破綻によるゲノム不安定性ならびに疾病誘発機構の解明を目指している。

■ 研究・教育について

放射線高感受性や高発がん性を特徴とするナイミーヘン症候群は、現在までにわずかに90患者が報告されている希少性劣性遺伝病であるが、その原因遺伝子NBS1は減数分裂や有糸分裂の相同組換え（研究業績4）、細胞周期チェックポイント制御機能が知られている。相同組換えはDNA修復によるゲノム恒常性に重要なだけでなく、染色体乗換えによる生物多様性や遺伝子工学の組み換え体作出などに重要な生物現象である。また、チェックポイントは発がんの重要な防御機構である。最近では、NBS1はクロマチン・リモデリングや紫外線損傷修復、免疫機能、細胞老化、大脳発生、ウイルス感染などにもかかわることが報告されている。NBS1蛋白機能にみるように、放射線影響研究として始まった放射線生物学は、現代では幾つかの領域にまたがる学際的研究分野として発展している。当研究室では、NBS1蛋白の機能的ネットワークの解析を通じて、生命を考える大学院生を歓迎する。



- ① NBS1蛋白C末側の100アミノ酸領域に存在するユビキチン化酵素RAD18、相同組換え修復ヌクレースMRE11、ユビキチン化酵素RNF20、リン酸化キナーゼATM結合ドメインとそれぞれの蛋白による放射線損傷応答の制御
- ② 研究室メンバーの集合写真

放射線生物研究センター ゲノム動態研究部門

教授：小松 賢志

准教授：小林 純也

研究員：加藤 晃弘

研究支援員：吉井友紀子

技術補佐員：柳田 花永

TEL : 075-753-7550 ; 753-7567

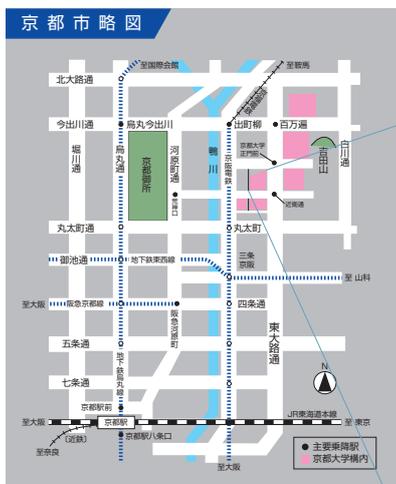
FAX : 075-753-7564

e-mail : komatsu@house.rbc.kyoto-u.ac.jp

URL : <http://house.rbc.kyoto-u.ac.jp/Genome/>

■ 研究業績

1. Kondo T, Kobayashi J, Saitoh T, Maruyama K, Ishiib KJ, Barber GN, Komatsu K, Akira S, Kawai T (2013) The DNA damage sensor MRE11 recognizes cytosolic double-stranded DNA and induces type I interferon by regulating STING trafficking. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:2969-74.
2. Nakamura K, Kato A, Kobayashi J, Yanagihara H, Sakamoto S, Oliveira DV, Shimada M, Tauchi H, Suzuki H, Tashiro S, Zou L, Komatsu K (2011) Regulation of homologous recombination by RNF20-dependent H2B ubiquitination. *Mol Cell*, 41:515-28.
3. Yanagihara H, Kobayashi J, Tateishi S, Kato A, Matsuura S, Tauchi H, Yamada K, Takezawa J, Sugawara K, Masutani C, Hanaoka F, Weemaes CM, Mori T, Zou L, Komatsu K (2011) NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol η -dependent translesion DNA synthesis. *Mol Cell*, 43: 788-797.
4. Tauchi H, Kobayashi J, Morishima K, van Gent DC, Shiraiishi T, Verkalk NS, van Heems D, Itoh E, Nakamura A, Sonoda E, Takata M, Takeda S, Matsuura S, Komatsu K (2002) Nbs1 is essential for DNA repair by homologous recombination in higher vertebrate cells, *Nature*, 420:93-98.



京都大学放射線生物研究センター
 〒606-01 京都市左京区吉田近衛町
 TEL:075-753-7551 FAX:075-753-7564
 URL:<http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/>