

RBC 放生研ニュース NEWSLETTER

Contents

放生研近況報告 1	1
京都大学大学院生命科学研究科・放射線生物研究センター統合記念事業	
放生研近況報告 2	3
受賞レポート	
ミニレビュー	4
放射線誘導性腸線維症に対する好酸球の除去による新規の治療の機構	
学会等参加記 1	7
第68回リングウ・ノーベル賞受賞者会議参加記	
学会等参加記 2	10
Gordon Research Conference 参加記	
放射線生物研究センター	12
国際シンポジウムのお知らせ	
編集後記	12



放生研近況報告 1

京都大学大学院生命科学研究科・放射線生物研究センター統合記念事業

放射線生物研究センターは平成30年4月1日付けで京都大学大学院生命科学研究科と統合し、同研究科附属放射線生物研究センターとして生まれ変わりました。統合を記念して、5月25日に記念シンポジウム、記念式典、ならびに記念祝賀会が開催されました。

まず15時から、京都大学芝蘭会館稲盛ホールにおいて記念シンポジウムが開催されました。石川冬木先生（大学院生命科学研究科教授／同研究科附属放射線生物研究センター教授、写真1）から「環境ゆらぎとクロマチン」、河内孝之先生（大学院生命科学研究科教授）から「植物の生活環境の進化～世代交代と性」、原田浩先生（大学院生命科学研究科教授／同研究科附属放射線生物研究センター教授、写真2）から「生体内



写真1 石川冬木 教授



写真2 原田浩 教授



写真3 垣塚彰 生命科学研究科長



写真4 高田穰 放生研センター長

低酸素微小環境と放射線感受性」、松田道行先生（大学院生命科学研究科教授／同研究科附属生命動態研究センター教授・同センター長）から「細胞と組織のイメージングに基づく生命動態研究に向けて」というタイトルでご講演頂きました。

引き続き17時から開催された記念式典では、冒頭に垣塚彰先生（大学院生命科学研究科教授・同研究科長、写真3）からご挨拶頂くとともに、組織統合の概要をご説明頂きました。その後、高田穰先生（大学院生命科学研究科教授／同研究科附属放射線生物研究センター教授・同センター長、写真4）から放射線生物研究センターの概要を、また松田道行先生（大学院生命科学研究科教授／同研究科附属生命動態研究センター教授・同センター長）から、同じく新設の附属生命動態研究センターの概要をご説明頂きました。そして山極壽一先生（京都大学総長、表紙写真）によるご挨拶に続き、高見沢志郎氏（文部科学省研究振興局学術機関課課長補佐）、および国立大学共同利用・共同研究拠点協議会会長の小原一成先生（東京大学地震研究所長）からご祝辞を賜りました。

式典終了後、京都大学芝蘭会館山内ホールに会場を移して記念祝賀会が催されました。石川冬木先生によるご挨拶の後、湊長博先生（京都大学プロボスト・理事・副学長）からのご挨拶、元大学院生命科学研究科長の柳田充弘先生（沖縄科学技術大学院大学教授）、及び元放射線生物研究センター長の丹羽太貫先生（公益財団法人放射線影響研究所理事長、京都大学名誉教授、写真5）からご祝辞を賜りました。そして、元大学院生命科学研究科長の稲葉カヨ先生（京都大学理事・副学長）による乾杯のご発声により、祝賀会が開宴されました。途中、元京都大学放射線生物研究センター長の小松賢志先生（京都大学名誉教授、写真6）、ならびに元大学院生命科学研究科教授の熊谷英彦先生（石川県立大学学長）からご祝辞を賜り、最後に福澤秀哉先生（大学院生命科学研究科教授・同副研究科長）による閉会のご挨拶により、盛会のうちに全記念行事を終了しました。

（京都大学大学院生命科学研究科ホームページ内の記事<<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/j/?p=10279>>より、許可を得て改編）



写真5 丹羽太貫 名誉教授



写真6 小松賢志 名誉教授

受賞レポート

この度、公益財団法人放射線影響協会から平成29年度放射線影響研究奨励賞を頂戴しました。受賞業績は「相同組換えの線量依存的抑制機構による放射線感受性に関する研究」で、5月31日に東京都千代田区の山の上ホテルで行われた授賞式に参加して来たので、その報告をさせて頂きたいと思います。

放射線影響協会は原子力・放射線の利用に不可欠な放射線影響等に関する知識の普及、研究、研究に対する助成を行うため、昭和35年に設立された協会で、これまでに多くの研究がその援助を受けてきました。当日は功績賞を受賞された長崎大学の山下俊一教授、奨励賞を受賞された電力中央研究所の浜田信行主任研究員とともに、研究内容に関する発表を行い、選考委員の先生方との会食に参加させて頂きました。山下俊一教授はチェルノブイリでの現地調査に参加され、その収束に中心的な役割を果たしてこられました。また、2011年3月の東日本大震災でもすぐに福島に入られ、被ばく医療を行い、さらに1万人近い住民に対して直接クライシスコミュニケーションを図るなど、緊急時応答に携わってこられました。二つの事故に積極的に取り組んで来られた先生のお話を拝聴し、放射線との関わり方を再考する良い機会となりました。また、浜田信行主任研究員は目の水晶体被ばくに関する研究内容について報告されました。これまでにロシアのマヤック核施設作業員コホートの疫学などに従事され、白内障リスクの線量率、線量応答性に関する興味深い研究内容について話をされました。

ここでは拙者が受賞した研究内容について簡単に紹介させて頂きたいと思います。DNA二重鎖切断 (DSB) は相同組換え修復 (HRR) と非同末端結合 (NHEJ) により修復されます。DSBを誘発する放射線に対する細胞生存率 (対数) は低線量域で抵抗性を示す、いわゆる“肩”を持つ曲線になることが知られており、この低線量での抵抗性を説明するために1962年、Powers E.L. は線量に依存して修復活性が変化するモデルを提唱しました。しかし、実際に線量に依存した修復活性を生物学的な手法により解析した前例はなく、DSB修復と放射線量の関係性に関する知識は限定的でした。そこで私たちはHRRとNHEJの活性を定量的に解析し、放射線照射後に両経路がどのように機能するかを検討してきました。それぞれの修復活性を測定できるレポーター遺伝子と放射線照射を組み合わせることで放射線照射後の修復活性を測定した結果、レポ-



ーター遺伝子上でのNHEJ頻度は放射線量の影響を受けず一定であったのに対し、HRR頻度は線量に依存して低下し、8 Gy照射後には非照射時の10%にまで減弱しました。HRR活性の線量依存的な抑制は低線量における放射線抵抗性を説明し得るため、その分子機構の解明が重要な課題と考えています。

最後に、奨励賞にご推薦頂いた高田稷センター長、ご指導を賜った小松賢志教授をはじめ、放射線生物研究センターの先生方に心より感謝申し上げます。

斎藤 裕一郎

(写真前列向かって右)

京都大学大学院生命科学研究科
附属放射線生物研究センター
がん細胞生物学分野
研究員

ミニレビュー

放射線誘導性腸線維症に対する好酸球の除去による新規の治療の機構

要約

放射線誘導性腸線維症は腹部に対する放射線療法により起こる重篤な合併症である。マウスの腹部への放射線の照射は小腸の粘膜下層の組織に好酸球を過剰に蓄積させ放射線誘導性腸線維症をひき起こしたが、好酸球を欠損したマウスにおいて放射線誘導性腸線維症は顕著に改善された。放射線の照射による陰窩上皮細胞の壊死は、ATPの細胞外への放出を介して筋線維芽細胞にケモカインCCL11を発現させ、好酸球を遊走させた。活性化した筋線維芽細胞は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を産生し、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子により活性化された好酸球はTGF β 1を産生して筋線維芽細胞の線維化を促進した。抗インターロイキン5受容体 α 抗体の投与は腸内の好酸球を枯渇させ、放射線誘導性腸線維症を非常に効果的に抑制した。以上のことから、好酸球が放射線誘導性腸線維症の病因として同定され、好酸球を標的とした放射線誘導性腸線維症の新しい治療戦略が示された。

はじめに

放射線の照射ののちには、さまざまな組織において放射線障害が起こる1)。なかでも、とくに小腸は放射線に対する感受性が高い。放射線療法においては、放射線障害を最小限に抑えるため放射線を分割して照射するなどの多くの努力がなされている。しかしながら、骨盤内腫瘍や腹膜転移がんの治療のため腹部に対し放射線療法を施した際には、下痢、出血、陰窩上皮細胞の細胞死といった放射線障害が認められることがある2-4)。そのなかでもっとも重篤な副作用は、放射線の照射から数か月後に起こる放射線誘導性腸線維症である2,3)。放射線誘導性腸線維症は腸の狭窄および線維化により閉塞をひき起こす。患者の生活の質をいちじるしく低下させる副作用であるが、その治療法は確立されていない。

免疫応答は炎症およびのちの組織の線維化に必須である5,6)。自然免疫は組織の損傷に応答して炎症をひき起こすが、獲得免疫はこれらの応答を増強し維持する。さらに、大量の細胞外マトリックスを産生する筋線維芽細胞の分化および活性化は線維性疾患における重要な段階である7)。種々の免疫細胞は損傷した組織に浸潤し、サイトカインおよび成長因子の発現を介して、線維芽細胞、血管周皮細胞/壁細胞、骨髄細胞

胞を含む前駆細胞を成熟した筋線維芽細胞へと分化させる5-7)。免疫細胞のうち、T細胞、とくにTh2細胞は多くの線維性疾患の進行において重要である8)。しかしながら、放射線誘導性腸線維症の詳細な発症の機構については不明であった。

1. 放射線誘導性腸線維症のマウスモデルの作製

放射線誘導性腸線維症の病理学的な機構について検討するため、鉛ブロックにより頭部、胸部、四肢を遮蔽したマウスの腹部に放射線を照射することにより、ヒトの放射線誘導性腸線維症とよく類似したマウスモデルを確立した9)。放射線の照射から12週間のちには、浮腫および筋層の炎症をともなう腸管粘膜層の肥厚をひき起こす典型的な形態学的な特徴を示した。小腸の陰窩上皮細胞の直下には一層の筋線維芽細胞が存在し、さまざまなサイトカインや成長因子を産生し幹細胞のニッチを提供すると考えられている10)。放射線の照射ののち、筋線維芽細胞は筋層にむかって移動し、陰窩上皮細胞と筋線維芽細胞のあいだの粘膜下層にはコラーゲンの顕著な沈着が認められた。

2. 腸管の好酸球は放射線誘導性腸線維症の発症に必須である

放射線誘導性腸線維症マウスモデルにおいて線維化を起こした粘膜下層の組織には、好酸球の過剰な浸潤が観察された。透過型電子顕微鏡による観察において、放射線誘導性腸線維症マウスモデルの腸の絨毛の好酸球は、健康な腸の絨毛の好酸球と同様の形態学的な特徴を示したが、放射線の照射ののち粘膜下層に浸潤した好酸球には脱顆粒が認められた。このような脱顆粒した好酸球は炎症性疾患およびアレルギー性疾患においてよく観察され、活性化した細胞であると考えられる。そこで、放射線誘導性腸線維症における好酸球の関与について、好酸球を欠損したマウスを用いて検討した。その結果、腹部への放射線の照射から12週間ののちの好酸球を欠損したマウスにおいて、粘膜下層のコラーゲンの沈着は顕著に減少していた。また、好酸球を欠損したマウスに放射線の照射ののち好酸球を移入すると、粘膜下層において顕著な線維化がもたらされた。したがって、放射線誘導性腸線維症の発症に好酸球は必須であることがわかった。

3. 筋線維芽細胞により産生されたCCL11は粘膜下層に好酸球を遊走させる

放射線誘導性腸線維症において好酸球はどのように粘膜下層に動員されるか検討した。ケモカインCCL11は炎症の部位に発現し、多数の疾患において好酸球を遊走させることが知られている。また、ほかの器官とは異なり小腸において恒常的に発現し、好酸球の粘膜固有層への動員を制御する。CCL11が放射線誘導性腸線維症における粘膜下層への好酸球の浸潤に関与するかどうかを確認するため、腸内の好酸球におけるCCL11の受容体の発現について調べた。CCL11はCCR3およびCCR5のリガンドであるが、腸の好酸球においてはCCR3の発現のみが検出された。また、CCR3ノックアウトマウスあるいは抗CCR3中和抗体を反復投与したマウスにおいては、粘膜下層への好酸球の浸潤および放射線の照射ののちの線維化が顕著に抑制された。以上のことから、好酸球はCCL11およびCCR3を介する経路により粘膜下層に動員されることがわかった。

放射線の照射ののち、どの細胞がCCL11の産生に関与するか検討した。Ccl11 mRNAに対するin situハイブリダイゼーションにおいて、放射線の照射の前にはCcl11 mRNAは粘膜下層にまったく検出されなかったが、照射ののち、筋線維芽細胞においてCcl11 mRNAが顕著に検出された。以上のことから、放射線の照射ののち筋線維芽細胞が活性化され、それらが発現するCCL11により粘膜下層に好酸球が遊走することがわかった。

4. 陰窩上皮細胞の壊死により放出されたATPにより筋線維芽細胞は活性化する

放射線の照射ののち、筋線維芽細胞がどのように活性化されるかについて検討した。慢性期においては、陰窩上皮細胞が持続的に壊死を起こしていた。細胞が壊死したときに細胞外に放出されるATPによるP2X受容体の活性化は、肺、腎臓、肝臓、脾臓、心臓を含むさまざまな臓器において線維性疾患の発症に寄与する。P2X受容体のアンタゴニストにより処理したマウスにおいて、好酸球の浸潤および線維化は有意に抑制された。また、小腸からの細胞外へのATPの放出を測定したところ、放射線の照射の直後には検出されなかったが、慢性期においては顕著に検出された。実際、ATPにより筋線維芽細胞を刺激すると、CCL11が特異的に発現した。以上のことから、慢性期における陰窩上皮細胞の壊死によりATPが細胞外に放出され、それにより筋線維芽細胞が活性化されてCCL11が発現することが明らかにされた。

5. 筋線維芽細胞に由来する顆粒球マクロファージコロニー刺激因子により活性化された好酸球は粘膜下層における線維化を促進する

粘膜下層に浸潤した好酸球が放射線誘導性腸線維症においてどのように活性化されるかについて検討した。通常、好酸球はアレルギーおよび寄生虫に感染したときにTh2細胞や2型自然リンパ球を介し活性化される。しかしながら、放射線誘導性腸線維症においてTh2細胞も2型自然リンパ球も関与しないことがわかった。そこで、放射線の照射ののち活性化した筋線維芽細胞が、好酸球の遊走だけでなく活性化にもかかわるかどうか検証した。筋線維芽細胞へのATPによる刺激は、インターロイキン33および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のmRNAレベルでの発現を有意に上昇させた。腸の好酸球において、インターロイキン33の受容体であるST2は発現していなかったが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の受容体は発現していた。好酸球を顆粒球マクロファージコロニー刺激因子により刺激すると、線維化に必須のサイトカインであるTGF β 1が有意に発現した。さらに、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子により刺激された好酸球に由来するTGF β 1は、筋線維芽細胞によるI型コラーゲンのmRNAレベルでの発現を顕著に上昇させた。以上のことから、好酸球と筋線維芽細胞との相互作用により粘膜下層における線維化が進展することが明らかにされた(図1)。

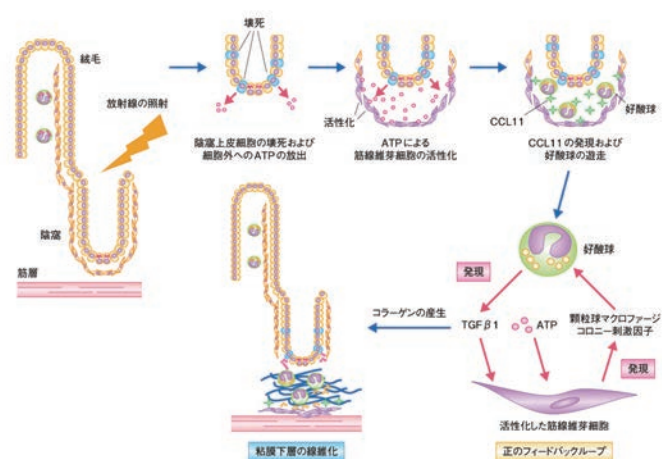


図1 好酸球と筋線維芽細胞との相互作用により粘膜下層において線維化が進展する

6. 抗インターロイキン5受容体 α 抗体は放射線誘導性腸線維症を抑制する

好酸球を標的とした治療の効果について検討するため、好酸球に発現するインターロイキン5受容体 α に対する抗体を投与し、放射線誘導性腸線維症に対する有効性について評価した。この抗インターロイキン5受容体 α 抗体は、インターロイキン5受容体に対する拮抗作用だけでなく、抗体に依存性の細胞傷害の増強により循環する好酸球をほぼ完全に枯渇させる。放射線の照射の4週間まえから4週間ごとに抗インターロイキン5受容体 α 抗体をくり返し投与したところ、照射から13週間のちにおいて、腸の好酸球は80~90%も減少しており、粘膜下層への好酸球の浸潤および線維化は顕著に減少した。したがって、抗インターロイキン5受容体 α 抗体による治療は放射線誘導性腸線維症を抑制するための有望な戦略であることがわかった。

おわりに

この研究においては、放射線誘導性腸線維症のマウスモデルの作製により、線維化を起こした粘膜下層の組織への活性化した好酸球の浸潤が見い出された。そして、これまで発症の機構が不明であった放射線誘導性腸線維症について、好酸球と筋線維芽細胞との相互作用がその病因に重要であることがわかった。放射線誘導性腸線維症マウスモデルにおいてインターロイキン5受容体 α を標的とした好酸球の除去により病状が顕著に改善されたことから、これまで治療法がなかった放射線誘導性腸線維症の新しい治療法となることが期待される。

あとがき

本ミニレビューは、Takemura N et al. Sci Transl Med. 10(429). eaan0333. 2018. の内容を、ライフサイエンス新着論文レビュー<<http://first.lifesciencedb.jp/archives/17982>>より許可を得て転載したものである (© 2018 植松智・武村直紀 Licensed under CC 表示 2.1 日本)。

● 参考文献

1. Yarnold, J. & Brotons, M. C.: Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother. Oncol.*, 97, 149-161 (2010)
2. Haydont, V. & Vozenin-Brotons, M. C.: Maintenance of radiation-induced intestinal fibrosis: cellular and molecular features. *World J. Gastroenterol.*, 13, 2675-2683 (2007)
3. Hauer-Jensen, M., Denham, J. W. & Andreyev, H. J.: Radiation enteropathy: pathogenesis, treatment and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, 470-479 (2014)
4. Takemura, N., Kawasaki, T., Kunisawa, J. et al.: Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Nat. Commun.*, 5, 3492 (2014)
5. Wynn, T. A. & Ramalingam, T. R.: Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat. Med.*, 18, 1028-1040 (2012)
6. Wick, G., Grundtman, C., Mayerl, C. et al.: The immunology of fibrosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 31, 107-135 (2013)
7. Kramann, R., DiRocco, D. P. & Humphreys, B. D.: Understanding the origin, activation and regulation of matrix-producing myofibroblasts for treatment of fibrotic disease. *J. Pathol.*, 231, 273-289 (2013)
8. Gieseck, R. L. 3rd, Wilson, M. S. & Wynn, T. A.: Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat. Rev. Immunol.*, 18, 62-76 (2018)
9. Okoshi, K., Kubo, H., Nagayama, S. et al.: All-trans-retinoic acid attenuates radiation-induced intestinal fibrosis in mice. *J. Surg. Res.*, 150, 53-59 (2008)
10. Eyden, B.: The myofibroblast: phenotypic characterization as a prerequisite to understanding its functions in translational medicine. *J. Cell. Mol. Med.*, 12, 22-37 (2008)

植松 智

大阪市立大学大学院医学研究科
ゲノム免疫学・教授
東京大学医科学研究所
国際粘膜ワクチン開発研究センター
自然免疫制御分野・特任教授



学会等参加記 1

第68回リンダウ・ノーベル賞受賞者会議参加記

リンダウ・ノーベル賞受賞者会議は1951年に第一回が開設され、スイスとの国境に位置するボーデン湖に浮かぶドイツの街リンダウで毎年開催される会議である（写真1）。一週間程度の会期でノーベル賞受賞者と若手研究者が議論と交流を行うことを目的に開催される。開催分野は毎年ローテーションされ、生理学医学分野は3~4年に一度の開催である。今回は39人のノーベル賞受賞者と、80か国以上から約600人の若手研究者が参加していた。その中で日本人参加者は12名であった。日本人の場合、まず日本学術振興会（Japan Society for the Promotion of Science: JSPS）に英文の申請書を提出し、採択されればJSPSの推薦を受けてリンダウ・ノーベル賞受賞者会議に応募するチャンスが得られ、さらに無事本会側から採択されれば晴れて参加可能となる。航空券、現地の電車代、参加費、宿泊費がJSPSから支援される上、基本的に朝食はホテルから、昼食と夕食、軽食および飲み物はすべて会議側から提供され、至れり尽くせりの待遇を受けた。



写真1

今回の39名のノーベル賞受賞者の内訳は、21名が生理学医学賞受賞者、17名が化学賞受賞者、そして物理学賞受賞者が1名であった。筆者は会議の前の週は各受賞者について順番に調べることに時間を費やしたが、どの受賞者も言葉を失うようなサイズの成果で、世の中を変えた研究者ばかりであることを知り、参加前から興奮を覚えた。参加受賞者のうち最も新しい受賞は2017年で、circadian rhythmで生理学医学賞受賞のMichael Rosbash 博士とMichael W. Young 博士、そしてcryo-electron microscopy で化学賞受賞の

Joachim Frank 博士であり、最古の受賞者は1980年に塩基配列決定法で化学賞受賞のWalter Gilbert博士（Frederick Sanger 博士と共同受賞）であった。日本人受賞者としては2016年にオートファジーで生理学医学賞受賞された大隅良典博士が出席された（写真2）。他にも、子宮頸癌の原因ウイルスとしてヒトパピローマウイルスを発見し2008年に生理学医学賞を受賞されたHarald zur Hausen博士、ピロリ菌を発見して2005年のノーベル生理学医学賞を受賞されたJ. Robin Warren 博士、2004年にユビキチンを介したタンパク質分解の発見で化学賞を受賞されたAvram Hershko博士とAaron Ciechanover 博士、テロメアが特定の塩基配列の繰り返しであることを示し、2009年に生理学医学賞を受賞されたElizabeth H. Blackburn 博士、Cyclinの発見で2001年に生理学医学賞を受賞されたTim Hunt 博士、放生研と関係の深い領域では2015年の化学賞受賞者で塩基除去修復の発見者のTomas Lindahl博士など、文字通り教科書に載る大発見ばかり、まさに枚挙に暇がない状況であった。



写真2

リンダウ会議のプログラムは、大ホールでのレクチャーから10人の若手で受賞者を囲む昼食会まで、各々異なる距離感、サイズ感で四段階ほど用意されており、お目当てのノーベル賞受賞者には参加者であれば誰でもたやすく話しかけたり質問をしたりするチャンスが与えられていた。また、若手研究者同士についても、なんの気兼ねもなくお互いに話しかけあう雰囲気が出発前から出来上がっており、会場の隣の席、ご飯を並んで待っている列、食事の席、街でたまたますれ違っ

たときなど、どこからともなくお互いの研究の話が始まる体験は、ほかの如何なる国際学会でも味わったことがなかったためとても印象的であった。もう一つほかの学会などでは経験したことがないイベントとしては、最後の晩に開催された Bavarian night (Bavaria: Lindauが位置するバイエルン州のこと)があげられる(写真3)。このパーティには各国の衣装を持参することが強く勧められていたため、私も浴衣を用意して参加したが、予想していた以上に好評で大勢から話しかけられて写真を頼まれ、会話の機会に困らなかった。日本文化を誇りに思い、感謝した瞬間であった。他の参加者たちも、いずれの国もそれぞれに美しい衣装で、粋なイベントであった。

プログラム全体を通して強く印象付けられたのは、ほとんどのノーベル賞受賞者たちが賞自体を単なる通過点としかとらえておらず、今も継続性をもって現役で研究を進めているということである。ノーベル賞学者たちの多くは、日本で言えば定年を超えた年齢のようにお見受けしたが、まったく年齢は関係なく、現在も受賞テーマの延長線上、もしくは多少異なる立ち位置で、新たなことに挑戦していることがよくうかがえる講演内容が多かった。例えば、Harald zur Hausen

博士は、悪性腫瘍の中には子宮頸がんのヒトパピローマウイルス以外にも未知のウイルスなどの感染症により発症するものがあるとの考えから、現在は母乳、牛肉の消費、牛乳の市場調査などの疫学データを用いたアプローチ、大腸癌、乳癌のサンプルから感染症を原因とする一群とその原因を同定しようとされていた。2003年にアクアポリンの発見でノーベル化学賞を受賞されたPeter Agre博士も現在は translational research と public health の立場からマラリアの克服に尽力されており、会場から、「なぜテーマを変えてマラリアに挑んでいるのか」という質問があったが、「そもそもアクアポリンの研究は、感染症であるコレラの研究から始まっている。」とおっしゃっていた。ほかの受賞者たちも信念をもって、しかも楽しそうに研究を進められている様子が印象的であり、これまで歩んでこられた道が、まさに一つのストーリーのように感じられた。

大発見や新事実は最初簡単には受け入れられないものだというのはしばしば語られることだと思うが、ノーベル賞学者たちがその代表格であるということに議論の余地はないであろう。今回の講演や交流の中で彼らがいかに批判や反論をとりあつかったかということも勉強になった。Dan



写真3

Shechtman博士は、準結晶 (quasi-crystal) が存在することを証明し、2011年にノーベル化学賞を受賞されたが、博士が最初に「準結晶」の存在を発表したところ、業界の大御所のLinus Pauling博士(1954年ノーベル化学賞、1962年ノーベル平和賞受賞)に、「quasi-crystalが存在する？馬鹿なことを言うな、存在するのはquasi-scientist(えせ科学者)だ！」と批判されたという。ノーベル賞学者から突き付けられた痛烈なskepticismに対して気力を失わずに跳ね返すことができたのは、自身が電子顕微鏡の専門家だという自負があり、批判していた人たちよりも方法論に長じている、という自信があったからだ、とおっしゃっていた。ピロリ菌を発見して2005年のノーベル生理学医学賞を受賞されたJ. Robin Warren博士も同様で、最初は周囲の人間に胃酸中を生き延びるピロリ菌の存在を信じてもらえなかったそうだが、自身は病理学者で、顕微鏡と病理診断学は専門家であるという自信が真実を解明するに至る我慢強さを博士にもたらしたとのことである。単に自分の考えを曲げない「意志の強さ」のみが重要なのではなく、やはり一次データの評価に必要な方法論については誰にも負けない専門家であることが意志を貫くための根拠になるのだと理解した。

ノーベル賞学者が現在どのような研究生活を送られているのかということにも興味があり、おそらく講演や論文指導などで忙殺されているのだろう、と予想していたが、最も驚いたのは、Avram Hershko博士のエピソードである。同博士はご自身の人生から学んだこととして、「よいメンターに出会うこと」、「重要だが他人がまだ重要性に気づいていないテーマを見つけること」、「興奮や喜び、好奇心を大切にすること」、などを挙げられ、最後に「ベンチワークを離れないこと」、とおっしゃった。個人的に何うと、今でも毎日午後の半日は生化学の実験をご自身の手で行っているそうである。ほかのことに忙殺されないのかと問うたところ、「私は最大六人の学生と二人のポスドクまでしかもたない。それ以上は面倒が見られなくなって自分自身がサイエンスをする時間が無くなるからだ」とおっしゃっていたのが印象的であった。

若手主体のセッションとしては1人2分間のフラッシュトークとポスター発表があった。応募者400人に対して採択者が30人(筆者は当然のように不採択)という狭き門であったが、その中に日本人が3人含まれていた。これは全体の参加者600人に対する日本人12人の比率からすると高い割合であるのだが、3人とも各々個性のあるプレゼンテーションが魅力的で、他のプレゼンターと比較して客観的に見ても聴衆を惹きつけるものがあった。そしてその中で筑波大学の本多さんが見事 first prize を受賞されたことは我がこのよ

うにうれしかったが、全日本人参加者が同様に喜んでいる姿を見ることができて大変清々しい気持ちであった。会期中にワールドカップの日本代表戦があり、日本人で集まって応援したのもいい思い出である。今後もこのネットワークを継続させ、是非交流する機会を持ちたいと思う。聞くとところによるとJSPSが日本人をサポートするようになったのが2003年で、今年が15年目になるが、それまで50年以上もこのような刺激的な会議に日本は参加する機会がなかったのかと思うととても悔しい気持ちになった。この拙文で興奮や魅力が伝われば幸いであるが、ぜひ読まれた若手の皆さんが参加をご検討くださればそれに勝る喜びはない。最後に、ご支援いただいたJSPSと参加の機会をくださった先生方に深謝申し上げたい。

子安 翔

東京大学先端科学技術研究センター
JSPS 特別研究員 SPD
京都大学大学院生命科学研究科
附属放射線生物研究センター
がん細胞生物学分野
招聘研究員



学会等参加記 2

Gordon Research Conference 参加記

2018年7月22日から27日の6日間の日程で、Gordon Research Conference on Genomic Instability (Genomic Instability GRC) にポスター発表者として参加させていただきましたので、ご報告いたします。

Genomic Instability GRCは2014年に始まり、2年に一度、7月に開催されます。その名称からわかるとおり、研究対象はクロマチン構造、複製、テロメア、修復など、ゲノムの安定性維持に関与する分野で、分子基盤と臨床応用の双方の観点でプレゼンテーション、ディスカッションが行われます。今回の参加者は総勢約150名で、規模はそれほど大きくありませんが、著名な研究者の方とも会話をするチャンスに恵まれる、フレンドリーな雰囲気の国際学会です。東大の小林武彦先生のラボから参加されていた佐々木真理子さんの紹介で、憧れのMaria Jasin先生 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) に、たった一言ですが挨拶できたことは、今回一番の思い出となりました。

GRCの開催拠点は欧米や香港各地にありますが、Genomic Instability GRCはスタート時から3回連続、香港科技大学で行われました。香港科技大学は、香港国際空港からタクシーで30分ほどの、九龍半島の東端、清水湾（クリアウォーターベイ）にあります。今回は私にとっては初めての香港訪問で、空港からの移動中、山の上にも高層ビルが立ち並んでい

たのがとても印象的でした。また、はじめてのGRC参加でしたが、広大な大学の敷地内の丘にも、連なるように近代的な校舎や施設が立ち並び、各所にエスカレーターが設置されているのが新鮮でした。会議場となったthe HKUST Jockey Club Institute for Advanced Study (IAS) Lo Ka Chung Buildingも小高い山の上にあり、Door-to-Doorで10秒の位置に宿泊施設のConference Lodgeが隣接しています。学会期間中は、ほとんどこの2つの建物の往復でした。まだ新しいカンファレンスロッジは、会議などで学外から大学を訪れる人のための宿泊所で、ビュッフェスタイルの朝食付き、日本のビジネスホテルと遜色ないサービスを受けられます。

会議場内のオーディトリウムは冷房がかなりきいていて、羽織物が手放せませんでした。座席は階段式になっていて、どこからでも（たとえ目の前に座高の高い人が座っていても）スクリーンの隅々まで見渡すことができたのは、ありがたい点でした。ただし必死に書いたメモはぐちゃぐちゃで、あとから読み返してもたいして記憶が蘇らないのが残念でしたが…

トークセッションは到着初日の22日の夕食後にスタートし、翌日からは朝9時半開始で、ランチタイム、休憩、アクティビティーや夕食をはさんで基本的に夜9時半までの、なかなかハードなスケジュールです。ポスターセッションは23～25日まで3日間にわけて、100名弱のプレゼンテーションが行わ



写真1 Genomic Instability GRC参加者のグループフォト



写真2 カンファレンスロジ内のロビーから撮影した風景。オーシャンビューを望みながら朝食がとれます。

り、引用することができず、必ず演者の許可を得なくてはならないそうです。そのため今回は、個人的に興味のあったいくつかの研究について、ざっくりとご紹介させていただきたいと思っています。

印象に残った口演は、いずれもポスター発表から選ばれたショートトークでした。Walter JC博士の研究室の大学院生は、クロスリンク修復に必要なユビキチンE3リガーゼの発見を報告しました。Walter ラボはアフリカツメガエルを使って、生化学実験による美しいデータで、数々のICL修復のメカニズムを提唱してきた研究室です。今回彼らはこのE3が、カエルのICL修復の2つの経路、FA経路とNEIL3依存性経路の両方に必要で、それぞれの経路で異なる機能をもっていることをあきらかにしました。

2つ目は、放生研の小松先生の研究室出身で、現在デンマークのAnja Groth博士のラボでポストドクをされている、中村恭

介さんは24日に発表を行いました。セッションの時間は2時間とたっぷりあり、さまざまな質問や提案をもらうことができましたが、自分の語学力が足りなくて納得のいく議論ができなかったのは、次回への課題となりました。

GRCのポリシーは、未発表データをオープンに議論ができるよう、学会内で聞いた内容は勝手に公的に使用した

介さんの発表です。中村さんは、DNA二重鎖切断の際に起こる修復の経路選択を司る因子が、クロマチン修飾を利用して選択的な修復を促進することを報告しました。彼らの発見は、修復選択のメカニズム解明のブレークスルーになりうるとてもエキサイティングな内容でした。

また、群馬大の柴田敦先生と、東大の宮川清先生のラボの共同研究が、宮川研の加藤玲於奈さんから報告されました。彼らの研究は転写とカップルした相同組換え修復のあらたなメカニズムを提唱していて、この分野の話題としてホットであり、革新的内容でした。上記3つの報告に限らず、本会

議で発表された仕事のいくつかは、ハイクオリティなジャーナルで近くお目にかかれるのではないかと思います。

招待講演では京大医学部の武田俊一先生がトークされ、会場からさまざまな質問が活発に寄せられていました。また最終日に発表されたポスターアワードでは、3名の発表者が受賞しましたが、その中のひとりには佐々木真理子さんで、今大会は参加数が少ないながら、日本人の活躍が光っている印象を受けました。2年後、またチャンスがあれば参加したいと思います。

最後に、本会議への参加のための旅費をサポートくださった京大の研究連携基盤・次世代研究者支援と、GRCに送り出してくださった上司の京大放生研・高田穰先生、共同研究者の皆様に、心から御礼申し上げます。



写真4 コペンハーゲン大学の中村恭介さん(左)と著者。



写真3 3日目の夜はバスツアーで香港文化中心がある繁華街へ。このあとベストスポットから、香港名物のナイトイベント、シンフォニー・オブ・ライツ (幻彩詠香江) を鑑賞しました。

勝木 陽子

(写真4：向かって右)

京都大学大学院生命科学研究科
附属放射線生物研究センター
ゲノム損傷応答分野
特定助教

今年度の放射線生物研究センター国際シンポジウムのお知らせ

今年度の放生研シンポを以下の要領で開催しますので、ご予約をよろしくお願いいたします。

The 34th Radiation Biology Center International Symposium/ The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology "Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation"

日程：11月10日（土）午後1時～12日（月）午後12時半ごろ（正確な時間は未定）

場所：京都大学 吉田キャンパス 国際イノベーション棟 5階 シンポジウムホール+ホワイエ

<http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/innovation>

昨年から、中国深セン大学と共催で、International Symposium on Radiation Therapeutics and Biologyを日中で交互に行うことをはじめており、今回二回目を京都で行います。放生研シンポとしては34回目になります。例年の基礎研究に加え、がん治療への応用の視点を入れたシンポジウムを企画しました。

ポスター発表を、放射線生物学の基礎科学から、応用研究まで、幅広く募集いたします。

この日程は、長崎の放射線影響学会の直後です。11月の京都が極端に混み合う時期であり、ホテルの予約などが困難であることが予想されます。早めに宿泊を確保いただき、どうぞ奮ってご参加くださいますよう、お願い申し上げます。

例年通り、参加費用は無料。ポスター抄録提出者の中からショートトークの採択、旅費補助を決定します。11日晚は吉田キャンパスにあるレストラン、カンフォーラで情報交換会です。

ポスター抄録締め切り 10月14日

参加登録締め切り 10月21日

抄録提出、参加登録は、放生研ウェブサイトで

→ <http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp> (9月上旬にサイトオープン予定)

Confirmed speakers

Kaye Williams (Univ of Manchester, UK)
Xingzhi Xu (Shenzhen Univ)
Wei-Guo Zhu (Shenzhen Univ)
Yuejin Hua (Zhejiang Univ)
Jun Huang (Zhejiang Univ)
Daochun Kong (Peking Univ)
Sheng Fu (Shanghai Cancer Hospital)
Ye Tian (Soochow Univ)
Takashi Kohno (National Cancer Center)
Keisuke Kataoka (National Cancer Center)
Atsushi Shibata (Gumma Univ)
Toyomasa Katagiri (Tokushima Univ)
Masahiro Inoue (Kyoto Univ)
Hideyuki Saya (Keio Univ)
Junko Murai (Keio Univ)
Andres Canela (Kyoto Univ/NIH)

オーガナイザー

Xingzhi Xu (深セン大学)
高田 穰 (放生研)

編集後記

放生研ニュース162号（2018年9月号）をお届けします。

6月18日7時58分頃、大阪府北部を震源としてマグニチュード6を超える地震が発生しました。また7月に入ってから岡山をはじめとする西日本各所が豪雨に見舞われました。本ニュースをお読みの皆様の中にも被害にあわれた方がおられるのではないかと危惧しております。被災された方々にお見舞い申し上げます。

本号の巻頭記事にあります通り、去る5月25日に京都大学大学院生命科学研究科・放射線生物研究センター統合記念事業が催されました。表紙の写真はその様子です。夏の気配が感じられる晴天のなか、記念シンポジウムに224名、記念式典に240名、そして記念祝賀会に153名の参加を得、たいへん盛大な記念事業となりました。

2019年8月25日～29日に英国マンチェスターで開催されるInternational Congress of Radiation Research 2019 (ICRR2019) まで、あと1年足らずとなりました。ICRR2015京都大会の準備に奔走していた頃から3年も経ったのかと思うと、感慨深いものがあります。ICRR2019の参加登録・演題登録は11月1日に始まること。学会ホームページ<<http://icrr2019manchester.com/>>、要チェックです。

放生研国際シンポジウム（2018年11月10日～12日）の方も着々と準備が進んでいます。Keynote Lectureの演者として、ICRR2019大会長のKaye Williams教授（Manchester Univ., UK）や、日本のがん研究をリードしておられる佐谷秀行教授（慶応大学）をお招きしています。本号がお手元に届く頃には、放生研シンポの参加登録・演題登録も始まっている予定です。放生研ホームページ<<http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/>>から登録画面にリンクが張られていますので、奮ってご参加ください。

（原田 浩）



京都大学大学院 生命科学研究科附属 放射線生物研究センター

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

編集委員 原田 浩、小林 稔、子安 翔、和田 佳子

お問い合わせ Tel: (075)753-7551 E-mail: 060jimuhosei@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

