

RBC 放生研ニュース NEWSLETTER

No. **164**
MAR
3, 2019



Contents

放生研国際シンポ開催記 1

転出された方 10

各種委員会委員選挙結果 12

編集後記 12



放生研国際シンポ開催記

はじめに

平成30年11月10日～12日、京都大学国際科学イノベーション棟にて34th International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto Universityが催されました。Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: from basic research toward translationというメインテーマの下、例年の基礎研究に加えて、がん治療への応用を視野に入れたシンポジウムでした。2017年から放生研と深圳大学で、International Symposium on Radiation Therapeutics and Biologyを交互に開催することとしており、今回の放生研国際シンポにはその2回目の共催シンポという側面もありました。2019年に英国マンチェスターで開

催されるICRR2019の大会長Kaye Williams先生（マンチェスター大）や、佐谷秀行先生（慶應大）、さらにはWei-Guo Zhu先生（深圳大学）をはじめ16名の招待講演者をお迎えました。合計93名の方々にご参加頂き、盛会裡に閉幕致しました。例年に倣い、放生研国際シンポの様子をレポートします。なお、本シンポジウムは公益財団法人・上原記念生命科学財団、および京都大学研究連携基盤次世代研究者支援事業によるご支援の下で実施いたしました。この場をお借りして御礼申し上げます。

Keynote Lecture 1:

最初のKeynote講演ではManchester大学の**Kaye Williams先生**が講演された。まず、がん組織の血管近傍領域では非常にダイナミックに酸素の供給状態を変え、一時的な低酸素状態を作り出すことを解説した。低酸素状態にあるがん細胞は代謝や酸素効果などの理由で放射線照射に対する耐性を獲得する



Williams先生

ことを説明したのち、がん組織中の細胞の酸素状態をMRIにて検出する手法を報告した。原理としては、MRIの組織画像は組織に酸素を提供することで変化することを利用する。低酸素にある細胞は血中のヘモグロビンに酸素を受け入れる余裕があることから、酸素を添加してもヘモグロビンに吸収されてしまい、酸素のMRI画像への効果が見られない。一方

通常酸素状態にあるがん組織はヘモグロビンがすでに酸素に飽和状態になっており、酸素添加量に依存したMRI画像の変化が見られる。この性質を利用すれば、がん組織中の酸素状態が判別でき、がん組織中の低酸素領域を探すといった診断や、放射線療法の効果を見るといったことに応用可能だという話であった。その他、放射線療法と併用して用いる治療の標的因子としてAktキナーゼに注目しており、実際その阻害剤AZD5363を放射線照射後の補助剤として用いるのではということをお話された。AZD5363はAktの下流の低酸素時にはたらく転写因子HIF-1も抑えるということで、William先生は注目しており、実際のがん細胞に放射線照射後に投与した際にみに効果が見られた。詳しくは発表論文 (*EMBO Molecular Medicine*, 2017) を参照されると良いかと思う。

古谷 寛治

京大院生命附属放生研

Session 1 :

Novel aspects of radiation response

次のセッションでは中国のSoochow大学から来られた**Tian Ye先生**とShenzhen大学から来られた**Xingzhi Xu先生**が発表された。Tian Ye先生は海馬の神経細胞死における転写因子NFAT 3/4c



Tian先生

の意義について話され、Xingzhi Xu先生はユビキチン様タンパク質UFL1について話された。UFL1がMRE11-RAD50-NBS1(MRN)複合体を標的とし、MRN複合体中のタンパク質間相互作用の維持や、またDNA損傷部位への集積などに働くということで、非常に密接にゲノムDNA損傷応答に関わるこ

とが示唆された。今回はノックダウンによる実験を主に用いることでUFL1がMRN複合体の機能に関わることを示し、最後にUFL1化を受ける標的部位を同定した。今回は変異体タンパク質においてMRN



Xu先生

複合体形成をみるなどの実験にとどまっていたが、詳細な分子機構については今後聞かせてもらえるのではと思う。

古谷 寛治

京大院生命附属放生研

Session 2 :

Basic biology underlying cancer therapy

続いてのセッションではまず Yuejin Hua先生(浙江大学)から、ヒト FEN1の活性制御について最新の知見が紹介された。FEN1は、1本鎖および2本鎖DNAのジャンクションに生じる5' flap構造を切断するFEN活性を持ち、岡崎フラグメントの成熟や塩基除去修復等に必須の酵素である。一方、相同組換え修復時や複製ストレスに



Hua先生

おいては、gap構造を切断するGEN活性や弱いexonuclease活性が報告されている。これまで、CDKによるFEN1の187番目のセリンのリン酸化は、PCNAとの結合を減弱させ、ユビキチン化による分解を促進すること、アルギニンメチル化酵素RPM15によるメチル化が、リン酸化と拮抗すること等が報告されていたが、これらの修飾によってFEN活性とその他のヌクレアーゼ活性がどのようなバランスで制御されるのか不明であった。Hua先生らは、FEN活性を司る192番目のアルギニン(R192)のメチル化が、活性のバランスに関与していることを結晶構造学に基づいて明らかにされた。Hua先生らが作製したメチル化ミミックなR192F変異体ではリン酸化が減弱し、FEN活性が促進していたが、GEN活性はほぼ完全に失っていた。さらにこの変異体の4箇所のリジン残基をアルギニンに置換したFEN1分解不能な条件において、FEN1とCDK2、cyclinEとの結合が障害されており、R192のメチル化はキナーゼ複合体との相互作用を抑制することでリン酸化の抑制に働くことを示唆した。FEN1メチル化によるFEN活性がDNA複製に寄与する一方、メチル化ミミックはDNA損傷誘導剤に感受性を示すことから、DNA修復においてはリン酸化によるGEN活性が必要であるというモデルを提唱した。FEN1高発現は乳がんや卵巣がんにおいて、悪性度を示すバイオマーカーになりうるとの報告もあり、創薬のターゲットとしての可能性が期待される。

北京大学の Daochun Kong先生のご講演は、DNA複製ストレスによるフォークのcollapseの防御機構に、ヒストン修飾によるクロマチン高次構造が関与していることを示唆する興味深い内容で



Kong先生

あった。複製フォークのstallによってCMGヘリカーゼとポリメラーゼ複合体のアンカップリングが生じ、ゲノムが損傷の脅威に晒されるメカニズムには未解明な点が多い。Kong先生らは、Stalledフォーク近傍で起こっているヒストン修飾やそれに伴うクロマチン高次構造の変化を検討することで、ゲノム安定性におけるクロマチンのダイナミクスの重要性を提唱している。分裂酵母において、DNA複製期にヒストンH2Bのリジン33番目のアセチル化が認められる。複製阻害剤であるヒドロキシ尿素(HU)やトポイソメラーゼ阻害剤カンプトテシン(CPT)等で処理すると、ヌクレオソームにおける本アセチル化は減弱した。またKong先生らは、stalledフォーク近傍のヌクレオソームで、クロマチンcompactionのマーカーである、ヒストンH3のリジン9番目(K9)がトリメチル化されることを見出した。さらに、アセチル化が起こらないH2B K33R変異株では、フォークのスピードが失速し、一方アセチル化ミミックであるK33Q変異体では、フォークスピードは加速した。そこで、H2B K33の脱アセチル化酵素の欠損株を解析したところ、H2B K33アセチル化とともにフォークcollapseが亢進していた。以上から、stalledフォーク周辺ではクロマチン状態がコンパクトになることで、フォークの安定性を保持する機構が働いていることが示唆される。間期におけるDNA修復の際に、クロマチンがオープンになることで修復が効率的に促進されたとの報告があるが、複製ストレスの際は正反対の機構によってゲノムの安定性を維持している可能性を示すユニークな研究であった。生理条件下において最終的にフォークcollapseのトリガーとなる因子や、ほかの種においても同様の機構が働くのかなど、さらなる進展が待たれる。

勝木 陽子

京大院生命附属放生研

Keynote Lecture 2:

大会2日目は、佐谷秀行先生（慶応義塾大学）による基調講演でスタートした。佐谷先生のグループはこれまで、さまざまな臓器における誘導型がん幹細胞 (iCSC) を樹立してこられた実績をもつ。本講演



佐谷先生

では、iCSCを用いたマウス脳腫瘍モデルを確立し、不均一な細胞集団であるグリオーマ幹細胞 (Glioma stem cell, GSC) の特性を細胞周期、シグナル伝達経路、代謝経路など多角的な観点から検討された研究を紹介された。GSCは、放射線療法に抵抗性を示す、悪性度の高い難治性脳腫瘍の再発要因である。まず佐谷先生らは、Ink4a/Arf欠損マウス由来の神経幹細胞にH-RasV12を高発現させ、iCSCを樹立した。これをマウス脳内に移植すると高頻度に脳腫瘍を発生することから、GSCの存在が確認できる。このGSCに蛍光による細胞周期インディケーターを導入した細胞株を用いてスフェロイドを形成し、動向をモニターしたところ、放射線照射直後はG0/G1期に停止したも

の、数日で高い増殖能を回復するものが現れた。また複数回の分割照射を行った後生存したGSCは、放射線抵抗性を獲得していた。このようなGSCではIGF1の発現上昇およびIGF1Rシグナリングが活性化すること、また早期と後期においてAkt経路の活性化状態が異なることなど、放射線抵抗性を獲得する過程でGSCの特性が変化することが明らかにされた。さらに培養液の色の変化を指標として、GSCのエネルギー産生経路に着目した結果、同等の増殖能をもつにもかかわらず、異なる代謝経路（解糖系、もしくはミトコンドリアにおける電子伝達系）が優位なGSCが存在することが明らかになった。がん細胞は有酸素下でも、解糖系によってエネルギー産生を行うことが知られているが（Warburg効果）、GSCの場合、放射線照射とのコンビネーションにおいて解糖系阻害剤は有効ではなく、ミトコンドリア阻害剤によって効率よく細胞周期停止を誘導できた。以上から悪性脳腫瘍の再発に寄与するGSCの代謝経路は電子伝達系優位の可能性が示唆され、ハイグレードなグリオーマの新たな治療戦略を提唱する印象深いご講演であった。

勝木 陽子

京大院生命附属放生研

Session 3 : Innovative cancer science and therapeutics

最初に、**Shen Fu 先生** (Fudan University Shanghai Cancer Hospital, China) による「The impact of Carbon Ion Radiotherapy on the immunity of prostate cancer patients?」とい



Fu先生

うタイトルで講演が行われた。本講演の発表を通じて、前立腺がんの治療において、炭素線による治療が他の陽子線、ガンマ線による治療と比較して、5年生存率が有意に良好であることが分かった(炭素線治療での5年生存率は90%以上)。この原因を調べるため、治療前後で様々な解析を行った結果、炭素線治療を行った群でT細胞のうちCD4陽性細胞の割合が増加していることが判明した。さらに質量分析法などを用いてさらに詳細な解析を行った結果、Tregの割合が減少し、effector細胞が増加、免疫関連遺伝子やDNA replicationに関わる遺伝子が増加していることが分かった。さらに、炭素線治療によって変異が多いpentaploid cellが増加するなどといった結果を示した。現在、炭素線治療と免疫を評価する治験が進行中であり、今後の結果が期待されます。会場からの免疫系の活性化はタイムコースが重要であることから、解析のタイムコースに関する質問や、Circulating tumor cells、セレクションバイアスなどに関する質問が出され、活発な議論が行われた。

続いて、**片桐豊雅先生** (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター) から「Novel therapeutic strategy for breast cancer utilizing activation of tumor suppressor PHB2」という



片桐先生

タイトルで講演が行われた。本講演では、ER α 陽性の乳がんは一般的にtamoxifenによる治療が行われるが、一部の患者においてtamoxifen抵抗性の患者がいることを背景に、PHB2というがん抑制遺伝子に着目し、BIG3というタンパクがBIG3-PKA-PP1 α 複合体を形成、この複合体がPHB2のリン酸化を阻害することで予後不良に寄与する可能性が示された。そのことから、このPHB2とBIG3のinteractionを阻害するペプチ

ドERAPを作成、ERAPを用いることでER依存的な細胞増殖、腫瘍形成が阻害されること、さらにこのペプチドがtamoxifen抵抗性のER α 陽性細胞にも効果があることを示した。さらにこのERAPをstaplingすることで、通常のERAPと比較して安定性と効果が向上したstERAPを作成した。現在、このstERAPを用いてプレクリニカルの検討を実施していることが発表された。会場からの質問で、他のがん種についての質問があり、それに対して前立腺がんでもBIG3の発現が高く、in vitroの実験でstERAPの効果があることを確認しているという回答があった。今後、このstERAPを用いたがん治療が臨床応用されることが期待される。

このセッション最後の講演として、**井上正宏先生** (京都大学大学院医学研究科クリニカルバイオリソース研究開発講座) から「Heterogeneity and plasticity of differentiated carcinoma」というタイトルで講演が行われた。



井上先生

本講演ではtumor plasticityを維持したままがんを培養する方法として、cancer tissue-originated spheroid (CTOS)法が紹介された。がんは患者間だけでなくたった一人の患者の中であってもheterogeneityを持ち、大きな問題となっており、CTOS法は元の腫瘍の構造を保つことや、heterogeneityを維持しつつ、in vivo passageを繰り返しても遺伝子に変化がほとんどないことから、がん研究や個別化医療において有用であることが期待されている。さらに、本講演ではCTOS法を用いた実験系から得られた興味深い知見についての紹介があった。会場からの質問では、xenograftからCTOSを作成した場合のがん細胞の分化状態についての質問があり、それに対してCTOSはxenograftから回収してきた状態でも分化度が維持されている印象があると回答があった。他にもCTOSががん組織のheterogeneityを十分に再現できるかどうかについての質問があったが、これに対してはCTOS一つ一つは小さい試料であるため、それだけでは大きな腫瘍の中のheterogeneityを十分に再現することはできないという回答があった。

小林 稔

京大院生命附属放生研

Short talk session

1人目のスピーカーは**Tu-Xiong Huang先生**で、演題名はWNT2-mediated FZD2 stabilization regulates esophageal cancer metastasis via STAT3 signalingであった。彼らは食道扁平上皮癌（ESCC）の転移におけるFZD2の機能解析を行った。FZD2は、WNTシグナル経路の受容体として働き、多くのガン細胞で発現上昇がみられることから腫瘍再発の新規予測因子となりうる。解析の結果、新規のnon-canonical WNT2/FZD2/STAT3シグナル経路がESCCの進行に関与していることが明らかになり、FZD2がESCC患者の治療標的となりうる可能性が示唆された。

2人目のスピーカーは**Santosh Kumar Gothwal先生**で、演題名はHistone Acetyl Reader BRD2 promotes AID-induced Genomic Instabilityであった。免疫グロブリン遺伝子座（IgH）特異的DNA二本鎖切断形成（DSB）および非同末端結合（NHEJ）による修復は、Igクラススイッチ組換え（CSR）の特徴的な機能として知られている。しかし、microhomology mediated end joining（MMEJ）による修復は、まだ明らかとなっていない。さらに、B細胞でCSRおよびAIDによって引き起こされるゲノム不安定状況下におけるNHEJとMMEJ修復経路の調節因子も明らかとなっていない。彼らはBrd2タンパク質に注目し、解析を行った。その結果、Brd2がNHEJにおいて重要な役割を果たし、真正のNHEJ因子と物理的に相互作用することを確認した。彼らの研究は、Brd2が仲介するCSRおよびゲノム不安定性調節に関する新規な洞察を提供するものであった。

3人目のスピーカーは**Anie Day Asa DC先生**で、演題名はFunctional Analysis of XRCC4 Mutations Associated with Microcephaly and Growth Defectsであった。NHEJ経路タンパク質におけるいくつかの突然変異は、ヒトやモデル生物における重症複合免疫不全（SCID）と関連している。最近、XRCC4に突然変異を有するいくつかのヒト患者が発見された。患者は小頭症および成長障害を示したが、予想外なことに正常な免疫機能を示した。彼らは、これらの変

異を模倣してXRCC4変異体を生成し、それらの生化学的特徴および放射線感受性やV(D)J組換え能を調べた。結果は、DNA修復および組換え能の変化の程度を示し、DNA修復におけるXRCC4の完全性や正常な免疫系機能の重要性を示唆するものであった。

4人目のスピーカーは**Yasuhito Onodera先生**で、演題名はIntegrin-mediated regulation of mitochondrial trafficking integrates radio-resistance and cancer invasionであった。Small GTPase Arf6とAMAP1を含むシグナル伝達経路は、インテグリンのリサイクルを介して癌細胞の浸潤を促進する。彼らは、Arf6-AMAP1経路が癌の浸潤を促進し、酸化ストレスを回避するためにミトコンドリアの順行性輸送を増強することを示し、これは癌細胞の放射線耐性に寄与することを見出した。結果から、細胞移動のメカニズムとミトコンドリア動態との新規な関連性が同定され、これは浸潤に特異的であり、有害なROS生成および放射線誘導細胞死を回避するために必要であることが示唆された。

最後のスピーカーは**Qihan He先生**で、演題名はtRNA modification profiles and genes encoding for tRNA modification enzymes in non-small cell lung cancerであった。最近の研究では、tRNAの調節不全が翻訳を超える他の生物学的経路に関与していることを実証している。tRNAは、tRNA機能を調節し、そして種々のヒト疾患に関連している多種多様な転写後ヌクレオシド修飾を含む。しかし、非小細胞肺癌（NSCLC）におけるtRNA修飾の生物学的役割はほとんど知られていない。彼らの研究の目的は、NSCLCにおけるtRNA修飾およびtRNA修飾酵素をコードする遺伝子のプロファイルを調査することであった。解析の結果、tRNA修飾がNSCLCに積極的に関与しており、NSCLCの生物学的プロセスにおける新たな調節因子として機能し得ることを示唆するものであった。

中瀬 由起子
京大院生命附属放生研

Session 4 :

DNA Repair and Chromatin as a Target in Cancer Medicine

セッション4は、**Andres Canela先生** (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) の“Genome organization as a driver of genome instability”のご講演からでした。ヒト細胞のDNAは、



Canela先生

ヒストンタンパク質と共に、クロマチン構造を形成し、核内に収納されている。転写、修復、組換え、複製などのDNA代謝反応において、クロマチンは、その構造を変化させ、DNA代謝反応を円滑に進行させることが知られている。クロマチン構造の変化は、染色体の変化に繋がり、その制御機構は、染色体の折りたたみに関与するインシュレーター、その制御に関わるコヒーシンなど詳細に検討されている。しかしながら、そういった制御機構の破綻による染色体転座が、どのような仕組みで引き起こされ、がん化に至るのかについては、未だ不明な点が多い。

トポイソメラーゼ2 (TOP2)は、絡まったDNAの一方を切断し、絡まりが解消された後、再度切断部分を結合することで、DNAの絡まりを解消する役割を持つ。END-seqという方法で、TOP2による切断部位について見てみると、TOP2とトポロジカルドメイン(TAD)の境界に結合する、インシュレーターの構成因子とされるCTCF結合部位が、TOP2の切断部位と同様に白血病の原因となる染色体転座の起こる場所と一致することが明らかになった。多くの化学療法で用いられる薬剤によって、TOP2による切断部分の再度の結合を妨げることにより、DNAは切断されたままの状態になる。このDNAの構造の破綻は、染色体の不安定化をもたらすことが知られているが、今回の発表は、染色体転座による2次的な白血病の発症を引き起こす分子基盤の一端が、CTCFとTOP2によって担われていることが明らかになり、将来の白血病に対する分子創薬という点においても大変興味深いご講演でした。

次に、**Jun Huang先生** (Zhejiang University) は、“Protein Acetylation and Nucleotide Excision Repair”について、ご講演をされた。XPF-ERCC1ヘテロダイマーは、UV damageによる



Huang先生

NER(Nucleotide Excision Repair)に必要不可欠で、特異的な構造を認識するエンドヌクレアーゼである。今回、MYST HATファミリーの一つであるヒストンアセチル化酵素TIP60が、紫外線照射またはMMC(mitomycin C)による損傷時にXPFを直接アセチル化し、このアセチル化によって、XPFタンパク質がクロマチンヘリクルートされ、XPF-ERCC1 complexが形成されることが明らかになった。紫外線損傷においてTIP60が、ヒストン以外に基質をアセチル化することは、今まで知られておらず、DNA修復におけるTIP60についての新たな局面が見てきた点でも興味深いものでした。

最後に、**村井純子先生** (慶応義塾大学先端生命科学研究所) が、“Schlafen 11 (SLFN11), an emerging focus for DNA-targeting anti-cancer therapies”についてご講演された。Schlafen



村井先生

11(SLFN11)は、大規模ながんデータベース、NCI-60およびCancer Cell Line Encyclopediaの解析により、DNA障害型の抗がん剤への感受性とmRNAの発現量とがもっとも高く相関する遺伝子としてSLFN11遺伝子が同定された。興味深いことに、この遺伝子は、ヒトには存在するが、マウスにはそのホモログが存在しない。このことからSchlafen 11をターゲットとした新たな疾患研究が今後大いに展開されることが期待できる。またこれまでの研究から、S期に起こるDNAの損傷に対する細胞の応答として、ATRに依存性のS期チェックポイントが存在することはよく知られているが、今回の発表では、ATRによる複製の停止は一時的で細胞の生存をおびやかさない一方、SLFN11はATRとは独立して永続的に複製を阻害し細胞死を誘導することが報告された。すなわち、SLFN11は、ATR非依存的なDNA損傷応答シグナルの活性化に関与していることが伺え、今後、SLFN11を介した新規DNA損傷応答シグナル因子の同定の可能性に期待が深まる。さらにSLFN11を阻害するとPARP阻害剤の感受性が高まることから、Schlafen 11(SLFN11)が、既存の抗がん剤との併用で効果を高めるなど、臨床応用の可能性も述べられ、基礎から臨床応用まで網羅された大変興味深いご講演でした。

野村 正枝
京大院生命附属放生研

Keynote Lecture 3

キーノート3は中国Shenzhen大学のWei-Guo Zhu先生によるRegulation of activation by histone modificationsというタイトルで行われた。発表は2016年から最近までにまとめら



Zhu先生

れたお仕事について、DNAダメージ応答におけるヒストン修飾の重要性、特にATMの活性制御を中心に話していただいた。

DNA二重鎖切断に対するATM活性化のメカニズムに関する研究はこれまでに多くされているが、DNA損傷シグナルの中で、どのようにATMが活性化・不活性化のコントロールがなされているか完全に解明されているわけではない。近年、ヌクレオソームのコアとヒストンテールから構成されるヒストン8量体がDNAアクセシビリティやクロマチンランドスケープを変化させるヒストン修飾はATM活性化に必須であるとの報告が続いている。

Wei-Guo Zhu先生からはKDM2リジンデメチレーズ2AやG9aヒストンH3メチルトランスフェラーゼについての興味深い結果を示していただいた。ここでは筆者が特に興味をそそられたH1.2に関する話を簡単にまとめる。

リンカーヒストンH1はクロマチン構造を高度に制御するマ

スター因子であるが、DNAダメージ応答やDNA修復への関与は明らかになっていなかった。このリンカーヒストンATMの活性化に必須であることが報告された。H1.2はATMのHEAT反復ドメインとダイレクトに結合し、異常なATM活性化からクロマチンを守り、MRE11-RAD50-NBS1複合体依存的ATMリクルートも制御している。またDNAダメージ存在下では、H1.2はそのC末端のpoly-ADP-ribosylation(PAR化)をきっかけとするPARP1依存的なクロマチンの乖離を起こす。PARP1阻害やH1.2のPAR化部位変異導入によってATM活性化が見られなくなり、細胞の生存率低下に繋がるという結果が示された。

つまり、リンカーヒストンH1.2がクロマチンをターゲットとするATMのフィジオロジカルなバリアとして機能し、ATMの活性化とDNA修復はPAR化によるH1.2のターンオーバーが必要である、という古くから知られている現象の新しい知見がクリア示され非常に興味深く感じた。

さらにSIRT7がATMのデアセチル化を行なっているというATMの不活性化についてもデータが示され、ATMの正と負の制御についての解明が進んでいることへの興奮があった。またディスカッションも非常に盛り上がり、DNA損傷応答の分子メカニズム研究の中でもヒストン修飾による制御が1つ大きな注目すべき現象であると受け入れられていることを強く感じた。

望月 綾子

京大院生命附属放生研

Session 5 :

Genome analysis and Cancer Precision Medicine

シンポジウム全体の中の位置づけとしてはそのタイトル“Genome analysis and Cancer Precision Medicine”の通り臨床的なモチベーションやアウトカムを重視したセッションであったといえる。

一人目の演者である、国立がん研究センター研究所の片岡圭亮先生は、ウィルス関連の悪性腫瘍、主にリンパ腫におけるPD-L1(ないしPD-L2)の制御についての講演であった。PD-1/PD-L1については本庶佑先生のノーベル賞受賞により最近最も話題の分子の一つである



片岡先生

ことに異論はないであろう。片岡先生は、まず成人T細胞白血病(ATL)のサンプルに対してwhole genome sequencingを行い、その結果、PD-L1遺伝子座の3'側に変異が集積していることを発見した。変異には転座や欠失など様々な種類が確認されたが、いずれもPD-L1遺伝子の発現上昇が認められることをCRISPR/Cas9で変異を再現して確認した(Nature. 534. 402-406. 2016)。興味深かったことの一つとしてはその中に、翻訳領域C末端部の切断、すなわちtruncated formのPD-L1を翻訳する変異が存在したことである。この変異タンパクは細胞膜への発現もPD-1との結合能も維持されているが、一方で免疫組織染色に使用される抗体の中にはC末端部を認識するものがあり、そういう抗体を用いた免疫組織染色では腫瘍における過剰発現が検出できないような変異であることが確認された。臨床

的にはPD-L1の発現が免疫組織染色で確認できないにもかかわらず、PD-1/PD-L1を標的とした治療が奏功する症例も見られるため、片岡先生の結果は示唆に富んでいると感じられた。片岡先生は、他にもNK-Tリンパ腫、EBウイルス関連のリンパ腫や胃癌、ヒトパピローマウイルス関連癌においても、PD-L1のバリエーションが存在することを提示し、ウイルス関連のこれらの癌は、PD-L1の異常発現により免疫機構を回避していることをデータを踏まえて講演された。会場からはウイルスがいかにこういった変異を生じさせるかのメカニズムについて質問があったが、その詳細はまだ未解明のようであった。ただ一方で、HTLVの保因者では見られないがATL患者では認められることから、病的な意義はやはり疑われるようであった。また、中国からの研究者の質問で、中国で頻度の高いウイルス関連の肝細胞癌ではどうかとの質問もあったが、それに対しては理由は不明だが肝炎ウイルスの場合は上述の変異は見つかっていないとの返答であった。

二人目の演者の群馬大学の柴田淳史先生は、同じくPD-L1の発現制御に関連して放射線治療を切り口に講演をされた。がん治療の三本柱の一つ、放射線治療と免疫療法についてはその併用に注目が集まっている



柴田先生

中で、放射線治療後に腫瘍細胞におけるPD-L1の発現上昇が生じることは以前より報告があるが、そのメカニズムについては未解明であった。柴田先生は、まずPD-L1の発現上昇は放射線治療以外にも、エトポシド、カンプトテシンなどでも生ずることを示し、DNA二本鎖切断が生じた後に、ATM/ATR/Chk1キナーゼの活性によってPD-L1の発現上昇が生じることを示した。次に、非同源性末端結合に関わるKu70/80、もしくは相同組み換えに関わるBRCA2、いずれか一方が欠失した状態であっても二本鎖切断が生じた場合にはPD-L1発現上昇が増強されることが分かった。また、過酸化水素による酸化ストレス下ではPD-L1の発現上昇がみられることが分かったが、それはbase excision repair (BER) を抑制することで生じなくなることが確認された。DNA損傷修復がPD-L1の発現上昇を生ずる具体的な経路としてはSTAT1/3-IRF1が制御していることを示された。また、The Cancer Genome Atlas のデータを用いた解析により、PD-L1の発現量とBER、一本鎖切断修復遺伝子との間には負の相関があることがわかった。これらのことから、放射線照射により、DNA損傷が生ずると、修復経路からSTAT1/3-IRF1経路を介して、PD-L1発現上昇が生じていることが示唆された。会場からは、この経路の意義として、例えば正常で偶発的に生ずる

DNA損傷に対してPD-L1の発現上昇をきたすとすると、必ずしも理にかなっているとは言えないが、その生理的な意義はどうか、という質問があったが、まだ未解明なようであった。放射線治療の領域ではいわゆるアブスコパル効果(局所への放射線照射により、転移もしくは播種などの照射野外の腫瘍への治療効果が高まること)が注目されていると耳にしたことがあるが、腫瘍細胞の場所は異なるもののどちらかと言えばその逆向きのベクトルである今回の講演のメカニズムはどのように統合して理解していけばよいか、今後の研究成果が待たれる。

三人目の国立がん研究センター研究所の河野隆志先生は、2019年から保険適応になるであろうNCC Oncopanel という日本におけるGene-panel testing についての講演であった。米国においては2017年にMSK-IMPACT test というGene-panel test がFDAによって承認されているが、これまで日本において同様のGene-panel testは存在しなかった。米国では米国臨床検査室改善修正法の認証を取得していればFDAの認可前にすでにGene-panel testを臨床検体に運用することができるのに対し、日本は米国と規制が異なり、臨床応用するにはPMDAの承認をまず受ける必要があり、これまで研究ベースでしかそういった試みがなされていなかった、とのことである。2013年に開発を開始したNCC Oncopanel においては、EGFR, NRAS, KRAS, BRAF, HER, ALK, ROS, KIT, RET, TSCなどといった合計114の遺伝子をカバーし、腫瘍サンプルと血液サンプルを利用することで、somatic mutation とgermline mutation を区別することができる。実際の使用結果としては、25/187患者 (13.7%) においては変異に基づいた治療を行うことができ、20/509 患者 (3.9%) においてはgermline mutation (BRCA1, 2など)が検出されているとのことであった。NCC Oncopanel を用いた研究成果として挙げられるのは、1%の肺がんで見つかるCCDC6-RET 融合遺伝子に対する分子標的治療薬のvandetanib が無効化される新規変異(S904F)の発見である。京都大学の奥野恭史先生との共同研究でS904F は野生型に比べ、735番目のFに影響を及ぼし、vandetanib が不安定化することが示唆された (Nat Commun. 12.9.625. 2018)。会場からは、保険適応の範囲や価格について質問があった。価格としては65万円、つまりは患者負担としては30%の約20万円程度が想定されるだろうとのことだった。



河野先生

子安 翔
京大院生命附属放生研

転出された方々

H30年6月 転出



平 明日香さん
ゲノム損傷応答学分野
研究員

7年間と長い間、センターの皆様にお世話になりました。ありがとうございました。お世話になりました全ての方に心から感謝申し上げます。2018年6月末を持ちまして退職し、7月より強化型在宅施設である渡邊西賀茂診療所で在宅診療の勉強をさせていただいております。専門の神経内科疾患の在宅のみならず、幅広く豊かな学びの場を与えられており、やりがいを感じております。放生研での経験に感謝するとともに、皆様の今後の発展をお祈りいたします。本当にありがとうございました。(後部座席側が筆者)

H31年3月 転出



佐藤 仁美さん
技術補佐員

平成3年2月より平成31年3月までの28年間、放生研洗浄室で技術補佐員として仕事をさせて頂きました佐藤仁美です。

私が長い間勤務させて頂くことができましたのも、佐々木先生・高田先生をはじめとする諸先生方や、学生・事務員・実験補助員の皆様方からのご指導・ご鞭撻やお力添えがあったからこそと、たいへん感謝しております。この間の思い出は、私にとってかけがえのない財産になりました。

最後になりましたが、皆様の今後益々のご活躍、ご健勝をお祈り申し上げます。

H30年11月 転出



子安 翔さん
がん細胞生物学分野
招聘研究員

2016年から研究員として、2017年からは東京大学からの招聘研究員として昨年11月末まで大変お世話になり、原田先生はじめ放生研の皆様には多大な感謝申し上げます。私は現在、医学部附属病院でスタッフとして在籍しておりますが、これまでとは打って変わり放射線科医師としての臨床業務と後輩たちへの教育に励んでおります。臨床でも腫瘍を主な専門とする私としては、放生研在籍中の経験や知識によって以前よりも格段に視界が啓けたような気がして、新たなやりがいを感じる日々です。一方でこれまでの研究の方も引き続き継続中のため放生研に出入りさせていただくこともありますが、今後とも何卒ご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

H31年2月 転出



樊 苒さん
(ハン ホウ: Peng FAN)
晩発効果研究部門・突然変異
研究部門
事務補佐員

事務補佐員として3年間ぐらい放射線生物研究センターに出入りさせていただき、ありがとうございました。この3年間、本当にお世話になりました。ここの雰囲気が大好きです。分からないことがあれば、皆様にはいつも丁寧に教えていただき、誠にありがとうございました。

放射線生物研究センターを離れることは寂しいです。中国に帰ってからまた仕事を探して、ここの経験を次の仕事でも生かし、励んでいきたいと思っております。

この場をお借りして深く感謝申し上げます。これから皆様方の活躍を心よりお祈りしております。

転出された方々

H31年3月 転出



天白 靖子さん

ゲノム損傷応答学分野
大学院生（修士）

2年間お世話になりました、晩発効果研究部門の天白靖子です。高田先生、岡本先生をはじめ晩発部門の皆様には研究だけでなく、多くのことを学ぶ機会を設けていただきました。深く感謝申し上げます。そして放射線生物研究センターの先生方、先輩方、事務の方々には大変お世話になりました。皆様からいただいた2年間は私にとってかけがえないものとなりました。この経験を活かし、さらなる自己成長に努めて参ります。最後となりましたが、皆様のますますのご活躍をお祈り申し上げます。

H31年3月 転出



亀田 珠央さん

がん細胞生物学分野
大学院生（修士）

生命科学研究科の修士課程で2年間在籍しておりました。放生研の皆様には多方面で大変お世話になり、感謝申し上げます。研究でも、研究以外の面でも様々な経験をさせていただきました。卒業後は生物ではなく機械系の研究・開発に携わりますが、この2年間で学んだことを生かし、頑張っていこうと思います。末筆ながら、皆様の一層のご活躍をお祈り申し上げます。

H31年3月 転出



橋本 悠希さん

ゲノム損傷応答学分野
大学院生（修士）

晩発部門にて2年間お世話になりました、橋本悠希です。修士課程の2年間で放生研でお世話になりました。高田先生、牟さんをはじめ皆様のご指導とご助力があって無事修士号を取得することができました。ありがとうございます。この2年間で経験した失敗や成功を今後の人生に活かしていきたいと思います。末筆ながら、皆様の今後益々のご活躍を願っております。

H31年3月 転出



富永 哲明さん

クロマチン動態制御学分野
大学院生（修士）

突然変異研究部門で2年間研究させていただき、本年三月で修士課程を修了致します。井倉毅准教授をはじめ、古谷寛治講師、井倉正枝博士、放生研の皆様のご指導とご協力のおかげで無事、修士論文を完成させることが出来ました。心よりお礼申し上げます。修了後は、民間企業に就職し、半導体材料研究、或いは半導体製造プロセスの研究に従事する予定です。分野こそ生命科学とは異なりますが、大学院生活で培った思考力、発想力を活かし、そして何より研究することの楽しさを忘れることなく、新しいテーマに挑戦したいと思います。二年間、本当にありがとうございました。

放射線生物研究センター各種委員会委員候補者の選挙結果

標記の件、郵送投票にて実施しました。ご協力いただき有り難うございました。

平成31年2月9日現在の登録会員総数が250、投票数は97（うち白票1）、投票率は38.8%でした。

投票締め切り日 平成31年1月31日 開票日 平成31年2月5日 開票立会人 田内 広、古谷 寛治

1. 放射線生物研究センター運営委員候補について（敬称略、アイウエオ順）

倉岡 功（福岡大） 児玉靖司（大阪府大） （次） 益谷央豪（名大）
松本義久（東工大） 北尾洋之（九州大）

これら3名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

2. 放射線生物研究センター共同利用・共同研究専門委員候補について（敬称略、アイウエオ順）

飯塚大輔（量研放医研） 笹谷めぐみ（広島大） （次） 志村 勉（国立保健医療科学院）
島田幹男（東工大） 藤原智子（大阪大）

これら3名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

3. 放射線生物研究センター将来検討専門委員候補について（敬称略）

今岡達彦（量研放医研） （次） 細谷紀子（東大）

今岡達彦氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（古谷 記）

編集後記

放生研ニュース164号（2019年3月号）をお届けします。今号は、2018年11月に開催された放生研国際シンポジウムの総括、放生研を離れる（離れた）方々からのメッセージ、放生研各種委員会委員の選挙結果を中心とする内容でした。放生研シンポでご講演下さった先生方とご参加下さった皆様方に、この場をお借りして御礼申し上げます。また、放生研を羽ばたかれる皆様のご活躍を祈念しております。

表紙の写真は、①Fucciシステムを開発された理研の沢野先生をお招きしてのセミナー、②岐阜大の海老原教授とDakka大のNabi教授のご訪問、③④AMEDの光イメージング実習の一コマです。

さて、本年5月1日に改元を迎える状況下、本号が「平成」最後の放生研ニュースだと気づきました。ならば…ということで、「平成」最初の放生研ニュースがどのような内容であったのかを振り返ってみました。平成元年3月に発行された第46号では、岡田重文先生（元晩発効果研究部門教授）が「多細胞系の放射線感受性決定因子」というタイトルで退官記念講演をされた記事が掲載されていました。その後30年余りに亘る「平成」は、まさにDNA損傷応答とDNA修復を担う分子が次々とクローニングされた時代だった訳ですが、まだ分子機構の全容が解明されたとは言えません。次の時代、この宿題の本質に私達はどこまで迫れるでしょうか？（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、和田 佳子

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

