

# RBC 放生研ニュース NEWSLETTER

No. **166**  
FEB  
2, 2020



## Contents

**放生研近況報告1** . . . . . 2  
日本放射線影響学会第62回大会の開催を終えて

**放生研近況報告2** . . . . . 2  
第35回京大・放生研国際シンポジウム開催

**放生研近況報告3** . . . . . 4  
第78回日本癌学会学術総会を終えて

**ミニレビュー** . . . . . 6  
2019年ノーベル生理学・医学賞によせて

**第43回放射線生物研究連絡会議総会議事録** 10

**編集後記** . . . . . 10

放生研近況報告 1

## 日本放射線影響学会第62回大会の開催を終えて

日本放射線影響学会第62回大会を、2019年11月14日(木)～16日(土)の3日間、京都大学 吉田キャンパスにおいて開催いたしました。私は今回、大会長を務めさせていただきました。本大会を、放射線生物研究センターの拠点活動、コミュニティ貢献の一環と位置づけ、放生研のスタッフ、研究員、大学院生、事務職員の方たち、全員で準備と当日の運営に対応いたしました。今年は英国でICRRが開催され、京都はホテル代も高額で随分混み合っていることもあり、参加者が少ないのではないかと危惧しましたが、400名を超える会員、非会員の皆様にご参加いただき、ますます盛会であったと自己評価しております。

今回の京都大会では、「解き明かせ！放射線影響のすべて」をスローガンに、徹底的な議論と国内外に開かれた大会を目指して、いくつかの新機軸を用意しました。

- 抄録とスライド等発表資料はすべて英語に
- ウェブページとブックレットなどのbilingual化
- 関連分野との協力や協調による学会連携・共催シンポジウム
- 放医研-放生研国際シンポによる海外演者招聘
- 国外関連学会へのアナウンスと、非会員外国人演者の発表奨励
- リスコミワークショップにおける一般人演者招聘
- 放生研提供のスキルアップセミナー

これらによって目指したポイントは、学会の国際化、早い話が言語のbilingual化です。英語化を試みるとなればいろいろと手間も増え、むしろプレゼンテーションの質が低下し、質疑応答も不活発なものになるのではないかというご意見、ごもっともです。しかし、海外の研究状況、学会開催状況をみても、そのようなことを言っている場合ではもうないだろう、実行あるのみとして、やってみました。不徹底な部分の問題や、その成否などは今後の評価の対象ですし、引き続き議論をお願いしたいと思っています。

最後に、プログラム委員長をお願いした原田浩教授、実行委員長を努めていただいた勝木陽子特任助教、プログラム委員や座長を努めていただいた多数の先生がた、特別講演をお願いした丹羽太貫放影研理事長はじめ講演者・発表者のみなさま、下支えいただいた株式会社コスギ、近畿日本ツーリストのみなさま、学会運営のノウハウをいろいろとご教示いただいた昨年の大会長の永山雄二長崎原研教授ほかのみなさまに、サポートを心から感謝申し上げます。

高田 穰

晩発効果研究部門・教授

放生研近況報告 2

## 2019年度の京大・放生研の国際シンポジウム開催

2019年度の京大・放生研の国際シンポジウム(量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所との共同開催)を、日本放射線影響学会第62回大会のプログラムの一部として開催しました。シンポジウムのタイトルを”Rethinking Radiation Injury-Impact of CytoplasmicDNA -”として、特に微小核から漏洩したDNAの影響について、その基礎生物学(Part 1、11月15日)と癌治療への応用(Part2、11月16日)について議論しました。(文責：松本)

Part1の1人目の講演者はペンシルヴェニア大学のGreenberg博士で、演題は、”Communication between DNA damage and immune response”でした。がんの放射線治療に伴い、炎症に関わる遺伝子の発現が増加することが以前から知られていました。博士らは放射線により



Dr. R Greenberg

DNAを損傷したがん細胞の動態を継時的に観察し、それらの細胞が有糸分裂期を通過することで生じた微小核がcGASタンパク質によって認識され、炎症性遺伝子の発現と未照射部位の腫瘍に対する免疫応答につながることを明らかにされました。免疫チェックポイント阻害剤との併用におけるがん細胞の細胞周期制御の重要性を感じました。(文責：高堂)

2人目の講演者は、国立研究開発法人情報通信研究機構 未来ICT研究所 フロンティア創造総合研究室の原口徳子先生でした。セントロメアに不具合があると微小核が作られ、染色体から外に飛び出すという現象に着目し、HAC(Human artificial chromosome)のセントロメアを用いてみることで、飛び出したDNAは実は、裸のDNAであり、核膜に囲まれている構造体を取ることが明らかになりました。核膜(NE:nuclear envelope)があると、細胞質内にとどまることができましたが、NEが消失したものは、オートファジーによって分解され消失するか、もしくは細胞の外に放出されることが明らかになりました。micronucleusは、U2OS細胞などのがん細胞では、出現率が正常細胞の10倍くらい増加するそうです。人工DNAビーズを用いた再構成系も構築されました。細胞質内に挿入した人工DNAビーズが核膜で囲まれることも明らかになり、細胞質内のDNAの辿る運命を探り当てた興味深い講演でした。(文責：野村)



Dr. T Haraguchi

Part2の最初に、Sandra Demaria先生(Well Cornell Medical College, U.S.A.)による「Insights into the mechanisms of radiotherapy-induced mimicry」というタイトルで講演が行われました。本講演では、放射線治療によって樹状細胞において細胞質DNA量を増加させ、cGAS-STING-type-I interferon pathwayを介して免疫を活性化し、抗腫瘍効果を増強することが発表されました。一部のがん患者でも放射線によるtype-I interferonの増加が確認されており、今後、放射線免疫療法の最適な治療法の開発や効果予測に繋がることを期待されます。(文責：小林稔)



Dr. Demaria

2人目の講演者である高岡晃教先生(北海道大学)の講演では、ウイルス感染に重要なcGAS-STING経路が、ミトコンドリアタンパク質であるmANTによって制御され、IFN経路を抑制し、過剰なサイトカイン分泌をコントロールしていることを示されました。さらにmATNがいくつかの癌腫において上昇していることを示し、mANTをノックアウトしたマウスでは腫瘍増殖が抑制されることを示されました。mANTを阻害することでinnate immunityを阻害し、今後の腫瘍免疫の癌治療において改善が期待されるものであることを提唱されました。(文責：灰谷)



Dr. Takaoka

最後の講演者であるYea-Lih Lin博士(University of Montpellier, France)は「Replication stress type I interferon response」というタイトルで講演されました。dNTPaseであるSAMHD1がMRE11を刺激しDNA複製新生鎖の分解を促進するということが示され、SMAHD1欠損細胞ではssDNAのフラグメントが停止したフォークからリリースが観察され、細胞質中に蓄積することによってcGAS-STING経路を活性化しI型インターフェロンの発現を誘導するという現象をお話しされました。DNA複製ストレスと慢性炎症の関わりについてクリアなデータが示された大変興味深い講演でした。(文責：望月)



Dr. Lin

## 放生研近況報告 3

## 第78回日本癌学会学術総会を終えて

2019年9月26日～28日の3日間にわたり、The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第78回日本癌学会学術総会) を国立京都国際会館(京都市)において開催しました。本学術総会では近年進展が著しい「がんゲノム」、「がん微小環境・転移」、「免疫チェックポイント」といったトピックスを中心に取り上げ、がんが再発・浸潤・転移を繰り返すことを阻止し、全ての患者が安心して治療を受けられることを目標に、国内外の著名ながん研究者を招聘し、さまざまな研究領域・研究手法の相乗の効果によって導かれるがん克服の戦略を、具体的かつ体系的に議論しました。特に「英知を結集してがん克服に」という標語を掲げ、これまで行われてきた伝統的な研究手法だけでなく、生命情報学、システム生物学やAIを活用した新手法なども議論に加えることで、次世代につながる新展開も目指しました。参加者総数は4,700名を超え、総演題数は2,037(口頭発表数850、ポスター数1,187)となり、下記に述べるように注目の演題も数多く、盛会に終えることができました。

初日のコアシンポジウムでは、Microenvironmental stress(腫瘍内微小環境ストレス)のセッションにおいて、私の他、原田浩博士(京都大学)、William McKenna博士(Univ. of Oxford)から、腫瘍内の微小環境変化に着目した新たながん治療戦略につながる最新の知見について発表がありました。さらに本総会直後に2019年のノーベル生理学・医学賞受賞の知

らせがあったGregg Semenza博士(Johns Hopkins Univ.)からは、細胞内低酸素感知メカニズムの発見に至る背景から、これをがん腫瘍組織に対する治療応用へとつなげる研究成果についてもご講演頂きました。さらに米国癌学会(AACR)とのジョイントシンポジウムおよび日本病理学会・日本臨床検査医学会との合同シンポジウムでは、それぞれがんゲノムの基礎研究成果の発表とゲノム医療を推進するための品質・精度管理のあり方について議論がなされました。

本学術総会のハイライトの1つであるコアシンポジウム Cancer immunotherapy(がん免疫治療の最先端)では保仙直毅博士(大阪大学)、Suzanne Topalian博士(Johns Hopkins Univ.)、Andrew Pardoll博士(Johns Hopkins Univ.)、2018年ノーベル生理学・医学賞受賞である本庶佑博士(京都大学)にご講演頂きました。どの演者もがん免疫治療分野の最先端を代表する研究者であり、最も大きなメインホールにて多数の聴衆が参加した盛大なシンポジウムとなりました。保仙博士はCAR-T細胞療法についての現状とインテグリンをターゲットにした多発性骨髄腫治療の最新の研究を、Topalian博士はPD-1阻害抗体治療の現状と問題点とバイオマーカーの最新の研究を、Pardoll博士はPD-1阻害に不応答性のメカニズムに関して最新の研究を、本庶先生はPD-1の発見から始まりPD-1抗体治療に至るまでの過程とPD-1抗体を中心とした併用治療に関する最新の研究についてご発表頂きました。どの研究も、今



後のがん免疫治療の方向性を検討する上で核心に迫る議論となり、本シンポジウムには欠かせないものとなりました。

腫瘍別シンポジウムを中心に専門性に優れた成果発表の場を、海外研究者を座長に配したインターナショナルセッションを中心に海外演者との討論の場を数多くもうけました。モーニングレクチャーやがん研究入門コースでは、国内トップレベルの研究者らにより、免疫療法、三次元培養モデル、創薬、AI、公共データベースの活用法といったがん研究の最前線について、専門外の研究者にも分かりやすく解説して頂きました。また若手研究者らが中心となり、将来のがん研究の方向性を議論する試みや留学を志す大学院生に向けた情報発信の企画も盛り込みました。

さらに研究者間の交流だけでなく、患者と研究者の交流をとりもつ「サイバー・科学者 プログラム」(略称 SSPプログラム)では、患者の視点から考えるがん研究のあり方も活発に議論を行いました。参加された患者の方々にも実際にポスター

発表を行って頂き、多くの研究者がその議論に参加し、意義深い研究および人的交流の場になりました。

ポスター演題では3日間で1200題近くの発表があり、本年度も各セッションに座長を配して聴衆と一緒に質疑・応答をする形式で行いました。各ポスターボードの前では若手のみならずシニアの研究者も一緒になり、発表時間を超えて熱のこもった議論が繰り広げられ、分野・年代の垣根を超えた新しい研究への展開を予感させる討論の場となりました。

このように世代・研究背景・国籍の異なる多くの研究者が一同に集うことで、今後の加速的な研究の進展とともに臨床・医療への応用へとつながる大変有意義な国際学会を開催することができました。この場をお借りして関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

**石川 冬木**

放射線ストレス応答研究部門・教授

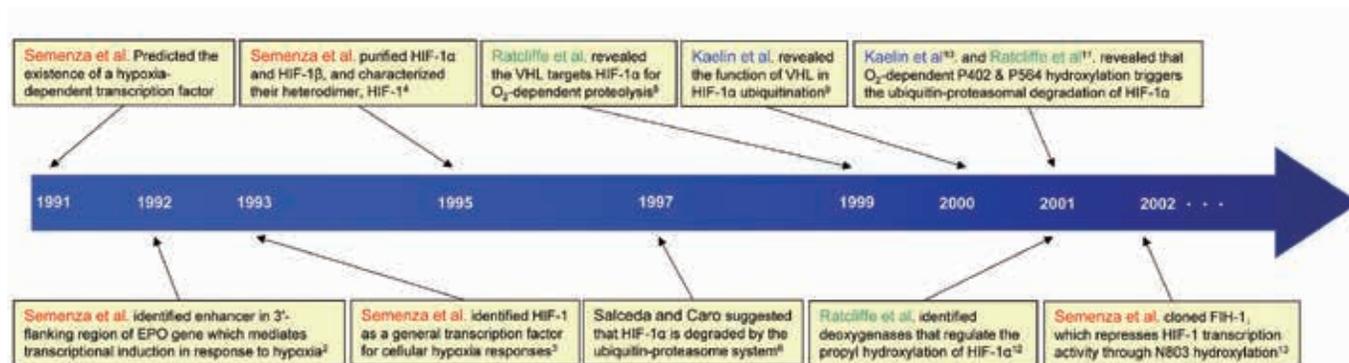
ミニレビュー

## 2019年ノーベル生理学・医学賞によせて

### はじめに

2019年のノーベル生理学・医学賞は、「生体が酸素環境の変化を感知し、適応する仕組み」を解明したWilliam G. Kaelin Jr.博士（米国ハーバード大学教授）、Sir Peter J. Ratcliffe博士（英国オックスフォード大学教授）、Gregg L. Semenza博士（米国ジョンズホプキンス大学教授）に贈られた。放射線生物学や放射線腫瘍学にも大きな影響を与えた3氏の功績を振り返りたい。

我々のカラダを構成する数十兆個の細胞は、基本的に酸素を使ってATPを産生しているため、外界の酸素濃度の低下は生命を脅かす重大な危機となる。例えば酸素の薄い高山に登った時、我々のカラダは危機を逃れるために酸素環境の変化を感知し、細胞および組織レベルで適応を図る。ここで機能する責任遺伝子を同定し、その作用機序と機能を解明したのがノーベル賞の受賞に至った3氏の功績である（図1）<sup>(1)</sup>。



Gregg L. Semenza William G. Kaelin, Jr. Peter J. Ratcliffe

図1 HIF-1、VHL、PHDsによる低酸素応答機構解明の歴史  
1991年からの約10年間、Semenza博士、Kaelin博士、Ratcliffe博士の活躍により、細胞の低酸素応答を担う基本原理が解明された。  
Koyasu et al. *Cancer Sci.* 2018より許可を得て改編・転載<sup>(1)</sup>。

生体の低酸素応答を担うマスター転写因子を発見したのはSemenza博士である<sup>(1)</sup>。Semenza博士は、造血ホルモン（エリスロポエチン：EPO）の産生を促進する遺伝子を同定するために、まずはEPO遺伝子の周辺領域を解析し、5'-CTACGTGCT-3'を含むDNA配列がEPOの発現量を左右していることを見出した<sup>(2)</sup>。そしてこの低酸素応答配列に結合するタンパク質を同定し、低酸素応答性転写因子-1（hypoxia-inducible factor 1: HIF-1）と命名した<sup>(3)</sup>。同氏は、HIF-1がHIF-1 $\alpha$ とARNT（HIF-1 $\beta$ ）で構成されるヘテロ二量体であること<sup>(4,5)</sup>、また低酸素刺激によるHIF-1の活性化が、主にHIF-1 $\alpha$ タンパク質の量に依存していることを明らかにしたが、その発現制御機構の解明には至らなかった。

酸素存在下でHIF-1 $\alpha$ タンパク質がユビキチン-プロテアソーム系依存的に分解されるという現象を最初に報告したのは、実のところ別の研究グループ（SalcedaとCaro）で<sup>(6)</sup>、ノーベル賞の受賞に至ったRatcliffe博士とKaelin博士の功績は、そこで働く因子としてフォン・ヒッペル・リンドウがん抑制

遺伝子（VHL）とプロリン水酸化酵素（PHD）を同定したことにある。1996年にKaelin博士は、血管に富む腫瘍を腎臓に生じる遺伝性疾患VHL病の研究を通じ、VHL遺伝子にloss-of-function変異を持つがんで、（後にHIF-1によって発現が誘導されることが分かる）一連の低酸素誘導因子の発現レベルが高いことを報告した<sup>(7)</sup>。次いで1999年にRatcliffe博士が、HIF-1 $\alpha$ タンパク質の分解にVHLが必要であることを報告した<sup>(8)</sup>。そして2000年にKaelin博士が再び、VHLがHIF-1 $\alpha$ のユビキチン化を担うE3 ligaseであることを報告した<sup>(9)</sup>。

次の疑問は、「VHLによるHIF-1 $\alpha$ のユビキチン化が、なぜ酸素依存的なのか？」であったが、この疑問に対する回答は、2001年にRatcliffe博士とKaelin博士がScience誌にback-to-backで報告した論文等によって得られた<sup>(10-12)</sup>。酸素を基質として必要とするジオキシゲナーゼの一種HIFプロリン水酸化酵素1、2、3（PHD1・2・3、以降まとめてPHDsと呼ぶ）が、酸素存在下でHIF-1 $\alpha$ タンパク質のプロリン残基（P402とP564）を水酸化し、これがHIF-1 $\alpha$ とVHLによる複合体形

成の引き金となるという報告である。

以上、3氏が明らかにした低酸素応答機構をまとめると(図2)、酸素存在下では、PHDsがHIF-1 $\alpha$  P402とP564を水酸化し、これがVHLを含むE3ユビキチンリガーゼによるHIF-1 $\alpha$ ユビキチン化の引き金を引き、HIF-1 $\alpha$ タンパク質がプロテアソーム系で積極的に分解される。一方、低酸素条件下では酸素要求性のPHDsの活性が低下するため、HIF-1 $\alpha$ タンパク質の分解を導く引き金が引かれなくなり、HIF-1 $\alpha$ が安定化するというメカニズムである。この制御機構に加えてSemenza博士は、HIF-1 $\alpha$  N803を酸素依存的に水酸化し、HIF-1 $\alpha$ のtransactivation activityを低下させるジオキシングナーゼとして、factor-inhibiting HIF-1(FIH-1)をクローニングしている<sup>(13)</sup>。

HIF-1によって発現が誘導される遺伝子は数千を数え、各下流遺伝子の機能は多岐にわたる。例えば、酸素環境の改善につながる血管新生、低酸素環境への適応につながる糖代謝経路のリプログラミング、低酸素環境からの回避につながる細胞遊走、生体内の低酸素環境で維持される幹細胞の形質維持などである。がんにおいては、HIF-1下流遺伝子のがんの浸潤・転移のほか、抗がん剤治療や放射線治療に対する抵抗性にも関わ

ていることが報告されており<sup>(1,14-19)</sup>(紙面の制限から詳細は割愛)、放射線生物学・放射線腫瘍学においてHIF-1を中心とする低酸素バイオロジーの重要性は増すばかりである。

低酸素とHIF-1、およびそのアイソフォーム(HIFsと総称する)が疾病の発症や進展に関与する例は多く、故にPHDs-VHL-HIFs経路は重要な治療標的として認識されている。実際、HIFプロリン水酸化酵素(PHDs)の阻害剤ロキサデュスタットが、2019年9月に本邦においても慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)に伴う特定の腎性貧血の治療薬として承認されている。PHDsの阻害によりHIFsを活性化し、EPOの産生を促そうとする薬であり、低酸素バイオロジーの研究成果が結実した最初の事例である。その他にも、HIFsの活性化は低酸素が病態に関与する心疾患や脳疾患等においても有効であると期待されている。一方、がんにおいては、HIF-1を阻害することで腫瘍増殖や浸潤・転移を抑制できるとのデータが蓄積している<sup>(1)</sup>。放射線腫瘍学分野においても同様に、HIF-1はがんの放射線抵抗性を克服するために阻害すべき標的として認識されている<sup>(1,14-19)</sup>。

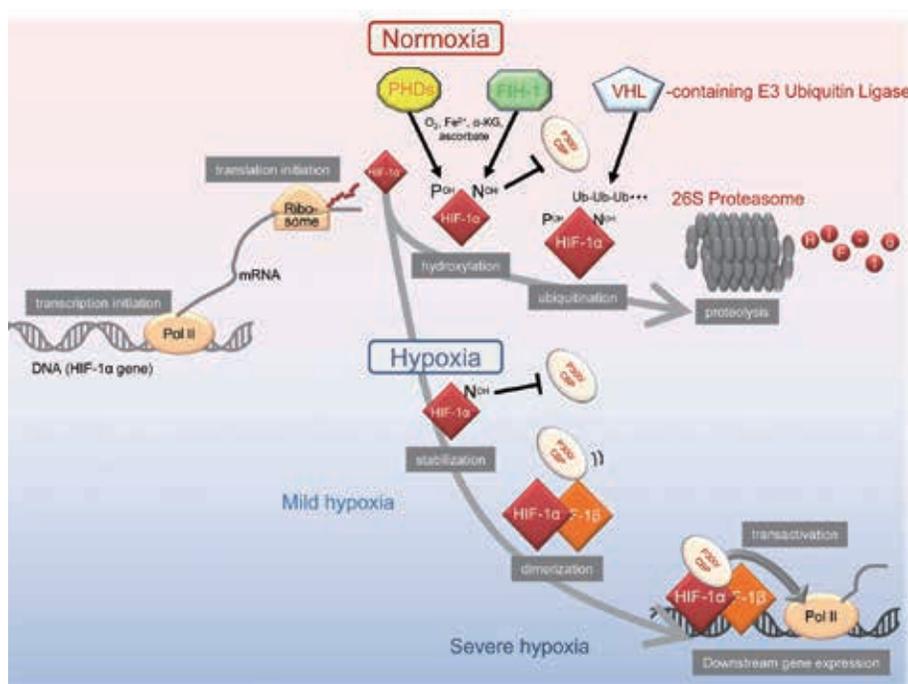


図2 HIF-1、VHL、PHDsによる低酸素応答機構の概略図  
Koyasu et al. *Cancer Sci.* 2018より許可を得て改編・転載<sup>(1)</sup>

おわりに

Semenza博士と長く共同研究を続け、Oxford大学留学中にRatcliffe博士が主催するweekly meeting (hypoxiaに関連する複数研究室合同のWeekly Progress Meeting) に参加していた筆者にとって、両氏のノーベル賞受賞は無類の喜びであった。と同時に、2019年9月末にSemenza博士を京都大学に招聘していた状況下、その直後に同氏がノーベル賞を受賞したことはたいへん大きなニュースであった(図3)。受賞後に多忙を極めることを考えると、受賞前に同氏をお招きできたことを本当に良かったと思っている。天ぷら屋さんでは、お世辞にも上手とは言えない状態で四苦八苦しながらお箸を使い、周りをキョロキョロと観察しながら「このてんぷらはお塩で、この天ぷらは御つゆで」と、好奇心旺盛な様子がかがえた。また伏見稲荷大社を散策中にも研究のディスカッションに花が咲き、さらに、とあるセミナーで若者に向けて「Science is truth, Science is beauty, Science is sacred」とのメッセージを残したとお聞きし、研究に対する真摯な姿勢がかがえた。

低酸素バイオロジーという新たな学問領域を創造し、その成果を見事に実社会での活用に進展させた3氏の功績は極めて大きい。しかしながらPHDs-VHL-HIFs経路を実社会で、特に医療で利用し尽くすには、さらなる研究によってロキサデュスタットに次ぐ薬剤を開発することが必要である。低酸素バイオロジーのノーベル賞受賞が「研究の終わり」ではなく、「さらなる研究の加速」に繋がることを期待するとともに、私自身が少しでも貢献できればと考えている。

(謝辞) 公益財団法人・第一三共生命科学研究振興財団からの助成の下、Semenza教授を招聘いたしました。この場をお借りしてお礼申し上げます。本ミニレビューは、放射線生物研究55:61-67, 2020に筆者が掲載した原稿を改編したものです。

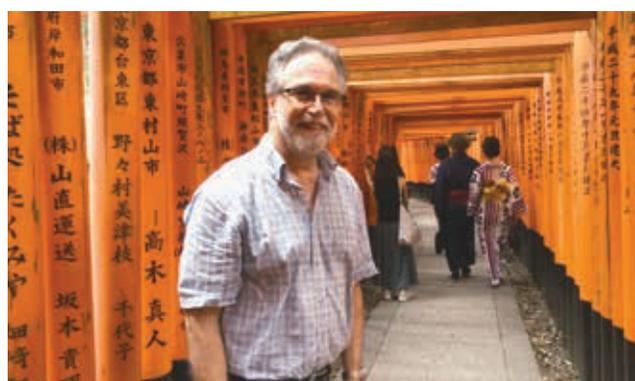
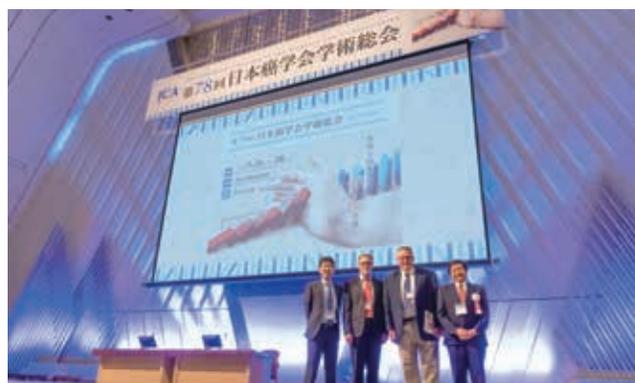


図3 Semenza教授の京都招聘

2019年のノーベル賞受賞者が報道された直前、筆者はSemenza教授を京都に招聘していた。

【左】 京都大学で開催したセミナーのポスター (Semenza博士のノーベル賞受賞を予言するような文言が!?)。

【右上】 日本癌学会学術総会 (大会長：石川冬木放生研教授) でのシンポジウム「Microenvironmental Stress」終了後の一コマ (向かって右より、石川冬木教授、Oxford大のMcKenna教授、Johns Hopkins大のSemenza教授、筆者)。

【右下】 伏見稲荷大社を観光中のSemenza教授 (2019年9月28日)。

## ● 文献

1. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, Hiraoka M, Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci.* 2018; 109: 560-571.
2. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992; 12: 5447-54.
3. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90: 4304-8.
4. Wang GL, Semenza GL. *J Biol Chem.* Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. 1995; 270: 1230-7.
5. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 5510-4.
6. Salceda S, Caro J. *J Biol Chem.* Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. 1997; 272: 22642-7.
7. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG Jr, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 10595-9.
8. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999; 399: 271-5.
9. Ohh M, Park CW, Ivan M, Hoffman MA, Kim TY, Huang LE, Pavletich N, Chau V, Kaelin WG. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol.* 2000; 2: 423-7.
10. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science.* 2001; 292: 464-8.
11. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, von Kriegsheim A, Hebestreit HF, Mukherji M, Schofield CJ, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science.* 2001; 292: 468-72.
12. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, Mukherji M, Metzen E, Wilson MI, Dhanda A, Tian YM, Masson N, Hamilton DL, Jaakkola P, Barstead R, Hodgkin J, Maxwell PH, Pugh CW, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell.* 2001; 107: 43-54.
13. Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 $\alpha$  and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2001; 15: 2675-86.
14. Moeller BJ, Dreher MR, Rabbani ZN, Schroeder T, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity. *Cancer Cell.* 2005; 8: 99-110.
15. Zhang X, Kon T, Wang H, Li F, Huang Q, Rabbani ZN, Kirkpatrick JP, Vujaskovic Z, Dewhirst MW, Li CY. Enhancement of hypoxia-induced tumor cell death in vitro and radiation therapy in vivo by use of small interfering RNA targeted to hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Cancer Res.* 2004; 64: 8139-42.
16. Harada H, Itasaka S, Zhu Y, Zeng L, Xie X, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M. Treatment regimen determines whether an HIF-1 inhibitor enhances or inhibits the effect of radiation therapy. *Br J Cancer.* 2009; 100: 747-57.14.
17. Harada H, Inoue M, Itasaka S, Hirota K, Morinibu A, Shinomiya K, Zeng L, Ou G, Zhu Y, Yoshimura M, McKenna WG, Muschel RJ, Hiraoka M. Cancer cells that survive radiation therapy acquire HIF-1 activity and translocate towards tumour blood vessels. *Nat Commun.* 2012; 3: 783.
18. Nakashima R, Goto Y, Koyasu S, Kobayashi M, Morinibu A, Yoshimura M, Hiraoka M, Hammond EM, Harada H. UCHL1-HIF-1 axis-mediated antioxidant property of cancer cells as a therapeutic target for radiosensitization. *Sci Rep.* 2017; 7: 6879.
19. Harada H, Kizaka-Kondoh S, Li G, Itasaka S, Shibuya K, Inoue M, Hiraoka M. Significance of HIF-1-active cells in angiogenesis and radioresistance. *Oncogene.* 2007; 26: 7508-16.

議事録

## 第43回放射線生物研究連絡会議総会議事録

日時:令和元年11月15日(金)12時05分~12時30分

場所:B会場、百周年時計台記念館 2F 国際ホールI

本総会は日本放射線影響学会第62回大会 B 会場にて第2日目の昼食時に開催された。議長に田内広氏、書記に古谷寛治氏を指名して議事に入った。

### 1) 連絡会議幹事、田内広氏による報告

連絡会議幹事、田内広氏により平成31年度(令和元年度)の附属京都大学放射線生物研究センター、各種委員選挙の結果の報告がなされた。

### 2) 大学院生命科学研究所附属京都大学放射線生物研究センターからの現状報告

原田浩センター長より、まず放生研と京都大学大学院生命科学研究所との統合により、強化された放生研の側面について解説があった。現在拠点中間評価がBであるものの、放生研の強みである、「分子機構研究とその応用」の分野の拡大が、統合による常設部門の増加(+2部門)、人員の充実(+3名)により可能になった。

また、その中で特定教員2名と白眉教員1名が任命され、学生11人が令和元年度より加わったことが報告された。また、新たな共同利用機器・設備についても、統合により、プロテオーム解析システム、次世代シーケンサー、動物用光イメージング装置、SPFグレードの動物実験施設が加わったことが報告された。

次に共同利用機関としての活動の報告がなされた。共同利用課題件数59件、共同研究論文55報、研究資材、データベース(高発がん性遺伝病患者由来細胞コレクション、放射線染色体異常データベース)といった活動成果が報告された。また、放生研ニュースおよび、放生研が主催中(大会長:高田穰)の本第62回放射線影響学会期間内に開催されている放生研国際シンポジウム、研究者のためのスキルアップセミナー(石川冬木、James Hejna)の報告および案内、放射線分野を充実させた第78回日本癌学会学術総会(大会長:石川冬木)の報告がなされた。また、国際交流ネットワークのハブとしての役割の内容(深セン大学との共同国際シンポジウム、深セン大学・韓国UNISTとの関係強化、インド・英国オクスフォード大とのJSPS「二国間交流事業」、ICL(英国)とJSPS国際連携加速資金による研究推進)が報告された。

### 3) その他

放生研各種委員 および連絡会議幹事選挙の準備にはいることが告知された。

(文責:古谷・田内)

## 編集後記

放生研ニュース第166号をお届けします。

2019年度は放生研にとってイベント盛りだくさんの1年でした。高田教授による日本放射線影響学会第62回大会、松本教授による第35回放生研国際シンポジウム、石川教授による第78回日本癌学会学術総会。準備に右往左往しましたが、いずれも成功裡に終えることが出来、放生研スタッフ一同、ホッとしているところです(表紙の写真は、影響学会の様子です)。この場をお借りして、関係諸氏に感謝申し上げます。

その他、個人的ではありますが、共同研究者のGregg Semenza博士のノーベル賞受賞ニュースも飛び込み、驚きあり、嬉しさあり、苦労あり、充実感ありの、たいへん内容の濃い1年でした。放生研ニュース第166号で、その一端を感じて頂けましたら幸いです。2020年度の放生研国際シンポジウムも準備を進めています。第167号で第一報をアナウンスできればと思います。

(原田 浩)



京都大学大学院 生命科学研究所附属 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

