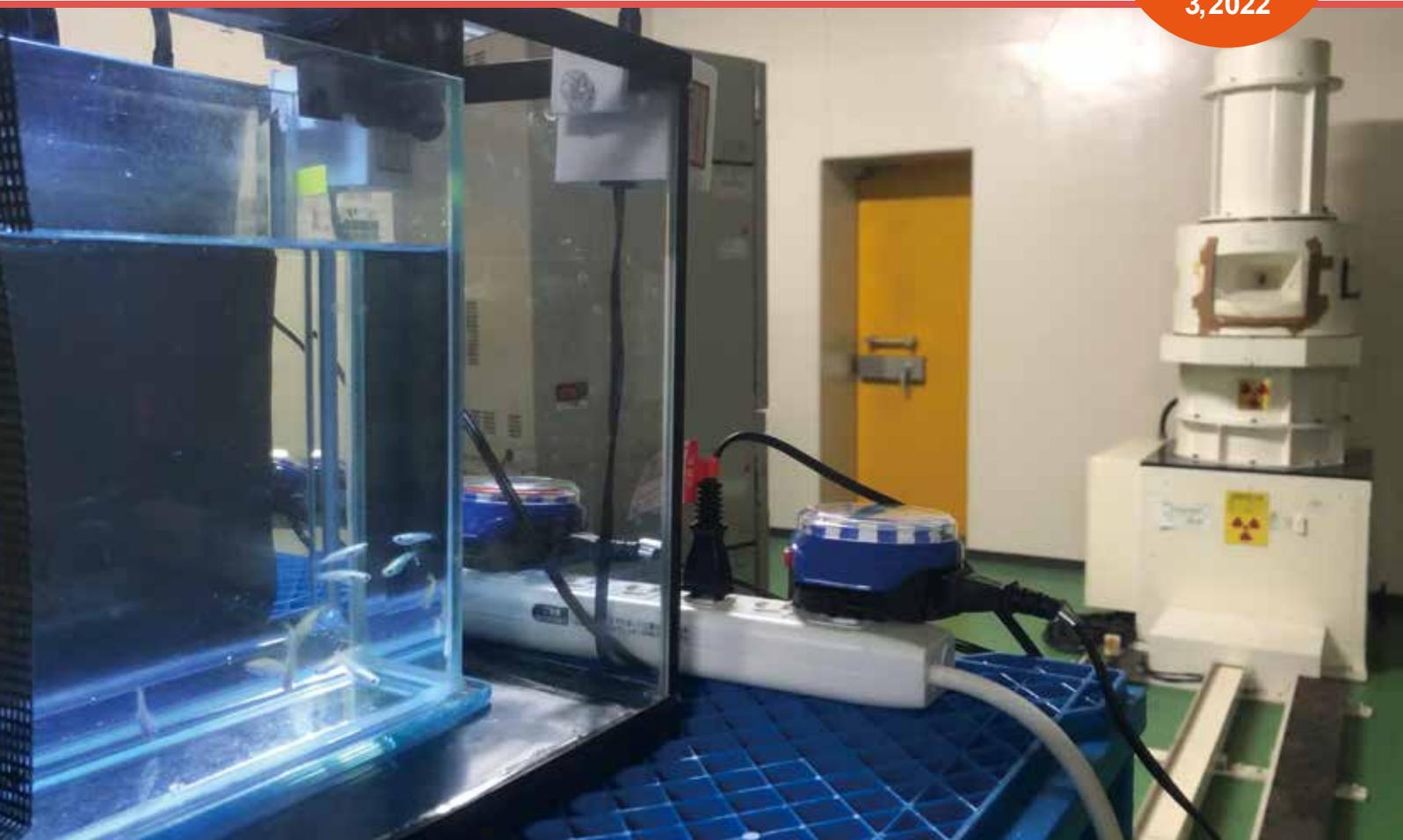


# RBC 放生研ニュース NEWSLETTER

No. **171**  
MAR  
3, 2022



東京大学大学院新領域創成科学研究科・尾田正二先生による、メダカに対する低線量・低線量率放射線照射実験の様子

## Contents

着任のご挨拶	2
ミニレビュー 1	2
遺伝性疾患モデルマウスの産後生存率と寿命の比較研究から明らかになった哺乳類レジリエンス	
ミニレビュー 2	5
光遺伝学に基づいた筋萎縮性側索硬化症(ALS) モデルの開発	
深圳大学基礎医学院への赴任報告	8

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	11
令和4年度以降の共同利用・ 共同研究事業について	12
編集後記	12

着任のご挨拶

京都大学大学院生命科学研究所ゲノム損傷応答学分野、附属放射線生物研究センター晩発効果研究部門高田研の牟安峰と申します。2022年1月付けで、京都大学研究連携基盤未踏科学研究ユニットの外国人教員として特定助教を拝命いたしました。貴重な機会を頂き、高田先生と原田先生のご助力を心より感謝しております。今号の放生研ニュースの誌面上をお借りして、着任のご挨拶をさせていただきます。

私は大学時代、中国太原理工大学の応用物理学を専攻していましたが、4回生の時、理学部の中の細胞核を研究する教室を志望することにしました。その研究室では物理的な手段を応用し、外力を加えることで癌細胞を死滅させる研究を行っていました。そこで、癌という現象の生命科学的メカニズムに興味をわき、基礎実験の重要性を実感しました。修士課程は京都工芸繊維大学の竹谷茂教授の研究室へ進学し、ヘムの生合成経路について研究を進めてきました。竹谷教授が定年退官になったため、今後の研究について竹谷教授と相談したところ、京都大学放射線生物研究センターの高田穰教授を紹介して頂き、京都大学大学院医学研究科博士課程へ進学しました。

高田研究室は、ファンコニ貧血 (FA) の新規原因遺伝子の同定やゲノム損傷応答に着目して研究を行っています。高田研究室で日本人FA患者サンプルの遺伝子診断に従事する中で、新しい骨髄不全症ADH5/ALDH2欠損症 (Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群) を発見し、iPS細胞による病態モデルを検討し論文を発表しました。これらの論文で、2021年5月、医学博士号を取得しました。その後も、パス

ドク研究員として高田研において研究しています。

最近、ゲノム修復機構に関して、高田研究室は、哺乳類ゲノム上で多重化し、霊長類でも迅速に進化していると考えられるSLFN遺伝子ファミリーに着目しました。この研究は、未踏科学研究ユニットに課題として提案され、今後この課題に集中して研究を進める所存です。現在、SLFN11の機能解明をすすめる上で、ウイルス感染やゲノム損傷がもたらす細胞内遊離核酸への防御機構との関連に着目しています。SLFNファミリーに関連したゲノム損傷の修復機構を理解することを目的として、iPS細胞におけるゲノム編集や、インビトロ造血系、RNA-seqなど最先端の研究手法を使い、ヒトにおける生理的意義を明らかにすることを目指しています。

これらの研究活動が、遺伝子疾患のみならず、がんやウイルスなどの治療や予防法の発展の一助となるよう、研究を進めていきたいと思っております。どうかご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



牟 安峰  
晩発効果研究部門  
ゲノム損傷応答学分野  
特定助教

ミニレビュー1

## 遺伝性疾患モデルマウスの産後生存率と寿命の比較研究から明らかになった哺乳類レジリエンス

### はじめに

太古の昔から放射線や紫外線は地球上に降り注いでおり、生物はこうしたストレスにうまく対応するように進化してきたと考えられる。放射線や紫外線によって生じるDNA損傷を速やかに修復するDNA修復経路は、酵母から高等生物まで種間でよく保存されていることから、このようなDNA修復機能が欠損している生物は、進化上は不利に働くと考えられる。実際に、DNA修復機能が欠損するATM (ataxia telangiectasia mutated) 欠損マウスや、がん抑制遺伝子が欠損するp53欠損マウス、APC (adenomatous polyposis coli) マウスといった遺伝性疾患モデルマウスは、放射線に対する高感受性、遺伝的不安定性や高発がん性などの理由によって、短命であることが一般的に常識とされている (図1B) <sup>1) 2)</sup>。

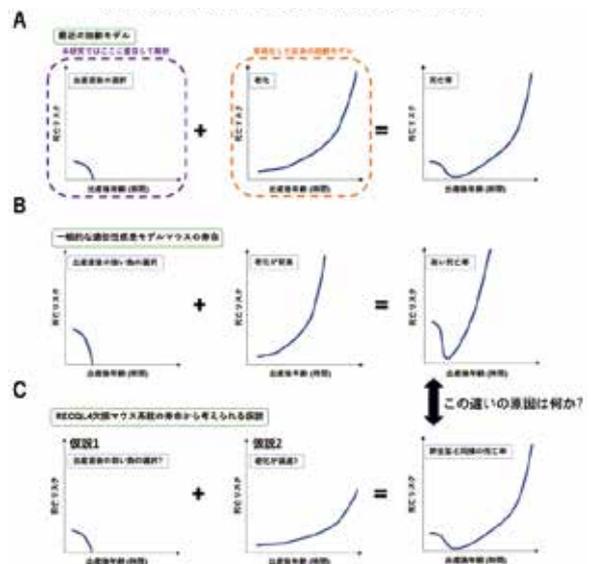


図1 加齢モデルから考えられた仮説と検証方法

## 素朴な疑問が本研究の出発点

一方で、上記の一般常識が当てはまらない例外的な遺伝性疾患モデルマウスも存在する。それが今回ご紹介するRECQL4欠損マウスである。数多く存在するDNAの二本鎖をほどこ活性を持つDNAヘリカーゼの中でも、大腸菌から哺乳類まで保存されているRECQヘリカーゼファミリーは、機能が欠損することによって、早老症や高発がん性を示すことが古くから報告されてきた<sup>3)</sup>。

具体的には、脊椎動物で5つ存在するRECQヘリカーゼの中でも、BLM (RECQ2)、WRN (RECQ3)、RECQL4 (RECQ4) 遺伝子の欠損によって、それぞれ、ブルーム (Bloom : BLM) 症候群、ワーナー (Werner : WRN) 症候群、ロスムンド・トムソン症候群 (Rothmund-Thomson syndrome : RTS) が発症することが知られている<sup>3)</sup>。早老症の特徴が顕著なWRN症候群や、早期発がんによる平均寿命が20歳台のBLM症候群の報告が目立つことから、RECQヘリカーゼを欠損すると、早期老化や早期がん化が生じると考えられがちである。しかし、興味深いことに、希少がんの骨肉腫を好発することで知られるRTS症候群は、骨肉腫を発症しない場合は寿命が健常者と同程度である、と報告されている<sup>1)4)</sup>。これまでの研究から<sup>3-6)</sup>、RECQL4遺伝子を欠損すると、放射線に対する高感受性や複製ストレスの増加、そして遺伝的に不安定になることが分かっているので、「遺伝的不安定性が増えるはずの遺伝性疾患の患者さんが、どうやって健常人と同じように天寿を全うできるのか?」、という素朴な疑問が生じた。そこで、ヒトの報告を確認するために、RECQL4欠損マウスの寿命をカプラン・マイヤー法で調べたところ、たしかに野生型C57BL/6マウスと同様の寿命を示した (図2C,  $p=0.92$ )<sup>7)</sup>。また、BRCA欠損マウスで乳がんがほぼ発症しない事実と同様に<sup>8)</sup>、RECQL4欠損マウスでは骨肉腫もほぼ発症しない<sup>9)</sup>。これらの結果から、RTSモデルマウスは表現型がほとんど出ないために、研究結果が出にくいマウスと考えられている (Croteau D. L. 博士との個人的なやりとり)。また、遺伝子改変の方法によっては、生存に必須な酵母複製開始因子Sld2と相同性を示すRECQL4遺伝子のN末端の機能を阻害してしまい、胎生致死性を呈することから<sup>3)</sup>、RECQL4欠損マウスの表現型解析がここ数十年間でほとんど進んでいないというのが現状である。

## 老化の定義と、従来の老化モデル及び最近の老化モデル

実験動物のマウス (*Mus musculus*) の寿命について考える際に、加齢と老化についてもう一度整理しておく必要がある。加齢とは「生まれてから死ぬまでの時間経過」で、老化とは「性成熟期以降のすべての生物に起こる加齢に伴う生理機能の低下」と、それぞれ定義されている。われわれの周りでも、年齢にも関わらず若々しい人や、逆に年齢以上に年をとって見える人が居ることから、加齢が万人に平等に与えられた絶対的な時間的尺度であるのと対照的に、老化は遺伝や環境要因に大きく影響されるもので<sup>10)</sup>、個人差が非常に大きい。われわれヒトは、自分達を中心に考

えた場合は、生殖能力が低下してから死亡率が上がるために、加齢と老化が同一のものと考えがちであるが、自然界全体を見渡すと、興味深いことに白鳥や鷹などの鳥類、ワニや亀といった多くの動物種では、加齢に伴って生殖能力がほとんど低下しない<sup>10)</sup>。この点では、実験動物のマウスは、ヒトと同様に生殖機能が低下してから死亡率が上昇していくために、ヒトの老化メカニズムを考える上での有用なモデル動物であると考えられる。

老化については、これまでに様々なモデルが提唱されてきたが、大きな枠組みとしては、加齢と共にDNAダメージやエピジェネティックな変化が蓄積することで老化が促進され、これらの総合的な結果として、発がん・転移や、生体の恒常性機構の破綻が生じて寿命をむかえると考えられている (図1A中央)<sup>11)</sup>。一方で、最近の老化研究から、出産直後の新生児期から乳児期までの人生初期における選択が、死亡リスクや加齢に大きく寄与することが提唱された (図1A左)<sup>12)</sup>。

## 人生初期の選択圧の比較解析によって、特殊な老化パターンを示す遺伝性疾患モデルマウスの存在が明らかになった

この最近の老化モデルをもとに、遺伝性疾患モデルマウスの表現型について改めて考察すると、RECQL4欠損マウスの寿命が野生型マウスと同程度であるという事実 (図1C右) から、仮説1として、RECQL4欠損マウスでは、出産直後の新生児期から乳児期までの時期の負の選択圧が小さい可能性と (図1C左)、仮説2として、加齢に伴う死亡率が低下する可能性が考えられた (図1C中央)。そこで、仮説1を検証するために、野生型C57BL/6マウス及び寿命が野生型マウスと同等のRECQL4欠損マウスと、寿命が短い遺伝性疾患モデルマウスのp53とAPC欠損マウスの計4種を (図2C)、性成熟後 (8週齢) からつがい (雄:雌=1:1) で交配を開始し、つがいごとの出産仔マウス数と、その仔マウスの生存率を3ヶ月間記録し、併せて加齢に伴う生殖能力の減衰についても解析した<sup>7)</sup>。出産後すぐの時点での仔マウス数は、野生型マウスと比べて3種類の遺伝性疾患モデルマウスでやや減少するが (図2A)、出産後3週間の時点では、さらに仔マウス数の有意な減少が観察された (図2B)<sup>7)</sup>。これらの実験事実から、仮説1が棄却された (図1C左)。

そこで、残された仮説2について、解析ソフトRによるCox回帰分析を用いて、加齢に伴う死亡リスクを解析したところ、野生型マウスとRECQL4欠損マウスのカプラン・マイヤー法で示される生存曲線が逆転する時点 (110週齢) までは、RECQL4欠損マウスは野生型マウスに比べて約3倍死亡リスクが高いが、110週齢を越えると、逆に約2.5倍死亡リスクが低下することが分かった (図2C)<sup>7)</sup>。つまり、RECQL4欠損マウスは、新生児期から乳児期を含む人生初期の強力な負の選択圧を乗り越えた場合には、野生型マウスと比較して、加齢とともに約7.4倍も死亡リスクが低下するという、驚くべきレジリエンス (困難な状況にもかかわらず、しなやかに適応して生き延びる力) を示したことになる。

## 将来の研究課題

本研究によって、表現型がほとんど出ないために注目度の低いRECQL4欠損マウスの研究を通して、“加齢に伴って生じる哺乳類のレジリエンス”、という興味深い生物学的側面が明らかになってきた。この新しい側面から生物学を考えた場合、RECQL4欠損マウスの一生のどの時点で死亡率が低下するスイッチが入るのか？や、現在考えられている主要な老化メカニズムの細胞周期停止、分泌型表現型 (Senescence – associated secretory phenotype : SASP)、高分子損傷、代謝異常などが<sup>13)</sup>、RECQL4欠損マウスでは異なるのか？など様々な疑問が出てきて興味が尽きない。今後はこの“哺乳類のレジリエンス”に関する研究を進めていくことで、加齢に伴って死亡リスクが低下する未知の老化メカニズムが見つかってくれば、将来的には健康寿命にも貢献できるような成果につながることを期待できる。

## おわりに

今回紹介したRECQL4遺伝子欠損が引き起こすRTSは、これまで世界的にも数百例しか報告がない希少な疾患である上に、希少がんである骨肉腫を発症する非常に特殊な疾患である<sup>4)</sup>。このような希少疾患の希少がんの発症メカニズムの解析研究は、ニッチ中のニッチな研究であり、症例数が極端に少ないためにオーファンドラッグの問題が生じている。一方で、例え

ば希少がんの網膜芽細胞腫の関連遺伝子RB1 (Retinoblastoma transcriptional corepressor 1) が、細胞周期G1/S期移行の重要因子としての発見例があることから<sup>14)</sup>、希少がんの関連因子を研究するようなニッチな研究は、生物学的に未知の側面を知る上での重要なアプローチの一つであるかもしれない。これからも、自分の中で納得できない疑問に対しては、着実に1つ1つの仮説を検証していく形で、納得できるまで生命現象の神秘的な謎の探求を続けていきたい。

## 謝辞

本研究は、研究材料を提供していただいた研究者の方々、研究室のメンバーや産業生態科学研究所、産業医大動物研究センター、産業医大アイソトープ研究センター、産業医大共同利用研究センター等の多くの方々のご支援により遂行できました。また、JSPS科研費、AMED、武田科学振興財団、グラクソ・スミスクライン研究助成、福岡県すこやか健康事業団、柿原科学技術研究財団、貝原守一医学振興財団、産業医学重点研究助成、産業医大若手奨励研究助成、放射線生物研究センターの共同利用・共同研究拠点事業、放射線災害・医科学研究拠点等の支援を受けました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。

## ● 引用文献

1. Hasty P, et al., *Science*, 2003, 299, 1355-9.
2. Köks S. et al., *Mech Ageing Dev*, 2016, 160, 41-53.
3. Croteau D.L. et al., *Annu Rev Biochem*, 2014, 83, 519-552.
4. Larizza L. et al., *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5, 2.
5. Kohzaki M. et al., *Carcinogenesis*, 2012, 33, 1203-10.
6. Kohzaki M. et al., *Int J Cancer*, 2020, 146, 3098-3113.
7. Kohzaki M. et al., *Sci Rep*, 2021, 11, 12357.
8. Evers B. and Jonkers J., *Oncogene*, 2006, 25, 5885-5897.
9. Mann M.B. et al., *Hum Mol Genet*, 2005, 14, 813-25.
10. Jones O.R. et al., *Nature*, 2014, 505, 169-73.
11. Kirkwood, T.B., *Cell*, 2005, 120, 437-447.
12. Kinzina E.D. et al., *Cell Rep*, 2019, 29, 4276-4284.
13. Gorgoulis V. et al., *Cell*, 2019, 179, 813-827.
14. Weinberg R.A., *Cell*, 1995, 81, 323-30.

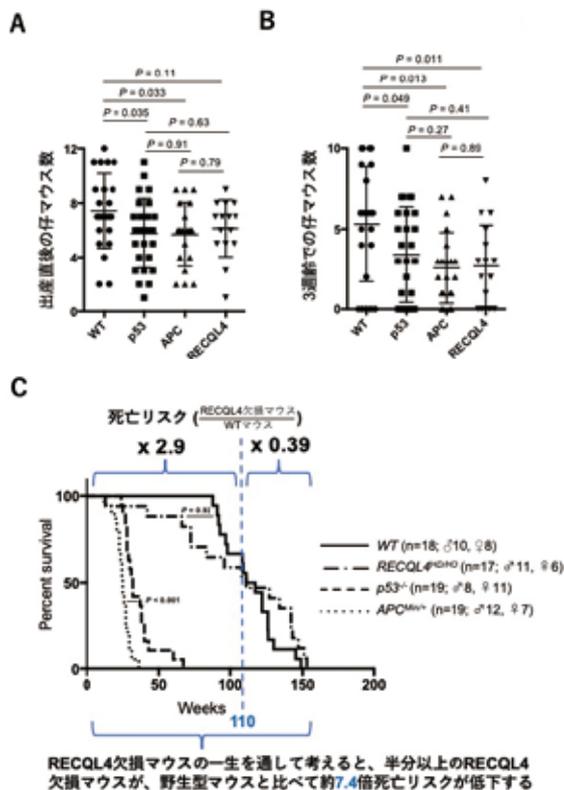


図2 出産直後と乳児期の仔マウスの生存率比較結果と、加齢と共に低下するRECQL4欠損マウスの死亡リスク

香崎 正宙

産業医科大学  
産業生態科学研究所



## ミニレビュー2

## 光遺伝学に基づいた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデルの開発

## はじめに

呼吸をする、あるいは、食べ物を飲み込む、といった生命活動に欠かすことができない身体の動きは、脳が「運動ニューロン」と呼ばれる神経細胞を介して、骨格筋の伸び縮みをコントロールすることで生み出されている。筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) は、運動ニューロンが徐々に変性して機能を失い、やがて筋萎縮による致命的な麻痺に至る神経変性疾患である。本邦では、現在およそ9,000人がこの難病を患っていると推計されている。ALS全体の5~10%は単一の遺伝子座の変異に連鎖する家族性ALSであり、1993年に、銅・亜鉛-スーパーオキシドディスムターゼをコードするSOD1遺伝子が最初に同定されて以来、20種類以上のALSの原因遺伝子が同定されている。家族性ALSの発症メカニズムは、その原因遺伝子の生物学的機能を出発点とする研究が主流であるが、運動ニューロンの変性過程を十分説明するには至っていない。一方、ALSの大部分(90~95%)は、単一の原因変異が同定されない孤発性である。孤発性ALSは、その原因を特定の遺伝子機能の異常に遡ることが困難であり、発症メカニズムの研究は、家族性ALSよりもさらに困難である。このミニレビューでは、この困難さをなんとか克服し、孤発性ALSの発症メカニズムに迫ることを目指した筆者らの取り組みを、光遺伝学に基づいたゼブラフィッシュALSモデル[1]を中心に紹介したい。

## 光遺伝学を用いたALSモデル

孤発性ALSの運動ニューロンには、細胞質にユビキチン陽性の封入体が蓄積することが知られていたが、この封入体の主成分が、RNA/DNA結合タンパク質TDP-43の凝集体であることが2006年に見出された[2, 3]。この発見がブレイクスルーとなり、凝集したTDP-43が発揮する細胞毒性によって運動ニューロンが変性する、という病態仮説が提唱され、盛んに検証されてきた。一方で、この仮説は魅力的ではあるものの、細胞や動物モデルにおいて、ALS病態を反映したTDP-43の凝集体形成を再現することは容易ではなかった。例えば、TDP-43を過剰発現すると細胞質にTDP-43の凝集体が形成されることがあるが、TDP-43の過剰発現が細胞毒性を発揮していることが知られているために、着目する表現型が過剰発現と凝集のいずれに起因するのか、を判定することが困難であった。結果として、TDP-43凝集体が毒性を発揮するのか、否か、という論争には決着がつかない。

ALSの最大の特徴は、運動ニューロンが選択的に失われることである。しかし、運動ニューロンが身体の深部を走行する

複雑な形態をもった大きい細胞であるために、人体や哺乳類動物モデルでは、運動ニューロンの全体像を捉えることや、運動ニューロンにおけるALS関連因子のダイナミックな分子の振る舞いを研究することが難しい。筆者らは、この困難さを軽減する可能性をもった小型熱帯魚ゼブラフィッシュを用いて、ALSモデルの開発に取り組んできた。ゼブラフィッシュの稚魚は、身体組織の透明性が高いため、蛍光タンパク質を発現させることで、運動ニューロンの全体像や細胞内部の構造を、個体を生かしたまま観察することができる(図1)。ゼブラフィッシュには、30以上ある脊椎節のそれぞれに、半脊椎あたり60個ほどの運動ニューロンが存在する。まず筆者らは、独自に開発したゼブラフィッシュGal4/UAS遺伝子発現法[4]を利用して、この60個のうちの1つであるCaPと呼ばれる運動ニューロンだけにTDP-43を過剰発現することで、TDP-43を凝集させようと試みた。ところが、TDP-43の過剰発現によって運動ニューロンの軸索の伸長は著しく阻害されたが、過剰発現されたTDP-43は細胞核に局在し、細胞質で凝集体は形成されなかった。この結果は、TDP-43の過剰発現が、細胞質で凝集することなく細胞毒性を発揮していることを示していた。したがって筆者らは、過剰発現によってTDP-43凝集を誘導して毒性を評価する、というアプローチを断念せざるを得なかった。

次に筆者らは、TDP-43の細胞内濃度の変動に依存することなく、TDP-43の凝集を誘導する手法の開発を模索した。筆者らが着目したのは、青い光を吸収すると凝集するシロイヌナズナのCryptochrome (CRY2) である。光凝集性を高める変異が導入されたCRY2 (Cry2olig) [5]を、天然変性領域 (Intrinsically Disordered Region, IDR) が存在するTDP-43のC末端側に融合させた光遺伝学型TDP-43 (opTDP-43) を構築した(図2) [1]。TDP-43の凝集には、IDRを介した相転移が重要な役割を担っていると予想し、Cry2oligモジュールが青色光を吸収して集合すると、IDR間の物理的相互作用が促進され、opTDP-43が相転移を起こすのではないかと考えた。

opTDP-43が、光変換型TDP-43として機能するならば、まず暗所においては、TDP-43としての機能を保持してはいなくてはならない。このことを検証するために、TDP-43遺伝子を破壊した1細胞期のゼブラフィッシュ胚に、opTDP-43のメッセージRNAを微量注入し、暗所で発生させた。その結果、TDP-43遺伝子破壊がもたらす血液循環の欠損がレスキューされたことから、opTDP-43は、暗所ではTDP-43として機能することがわかった。次に、青色光の照射によってopTDP-43が凝集体を形成するか、否か、について検証した。細胞のサイズが大きいため細胞核と細胞質を明確に区別できる骨格筋細

胞にopTDP-43を発現させ、青色光を照射した。すると、細胞核に局在していたopTDP-43は、青色光の照射に伴って、徐々に細胞質にユビキチン陽性の凝集体を形成することがわかった。これらの結果から、opTDP-43は、暗所ではTDP-43として機能し、青色光を吸収すると凝集する、光変換型TDP-43であると結論づけた。当初、筆者らは、生体内観察が容易であるという理由で、上皮細胞や発生後期の筋細胞を用いて実験を行っていたが、光照射に依存したopTDP-43の凝集を全く検出できなかった。これらの結果に落胆し、このプロジェクトを破棄してしまうところであったが、発生初期の筋細胞ではopTDP-43の凝集が起こることに、運良く気づくことができた。このことは、TDP-43の相転移や細胞内局在の制御が、細胞種や発生ステージによって異なることを示しており、生体内の運動ニューロンを用いた研究によってのみ解明できるTDP-43の特性があることを暗示している。

では、運動ニューロンでは、opTDP-43はどのように振る舞うのであろうか？筆者らは、運動ニューロンの発生を制御するホメオボックス遺伝子*mnr2b*のシス配列を利用し、Gal4/UAS法を用いてほぼ全ての運動ニューロンにopTDP-43を発現するフィッシュ系統を作成した。この魚に3時間にわたって青色光を照射すると、細胞核に局在していたopTDP-43が、徐々に細胞核と細胞質を含む細胞全体に拡散することがわかった。さらに、青色光照射を停止し、暗所に戻して飼育を続けると、意外なことに、opTDP-43の凝集体は形成されず、opTDP-43の細胞核への局在が回復していた。この一過的なopTDP-43の細胞全体への拡散が運動ニューロンに及ぼす効果を評価する為に、青色光を照射した運動ニューロンと、暗所で生育した運動ニューロンの細胞形態を詳しく比較した。その結果、3時間の青色光照射を施した運動ニューロンでは、神経軸索の総長が低下していた。この結果は、細胞質に凝集体として蓄積する前に、opTDP-43が既に細胞毒性を発揮していることを示している。本稿では割愛するが、その後筆者らは、遊泳魚に青色LEDを光照射するアリーナをセットアップし、数日間にわたって青色光を照射し続けると、ALS病態を模倣するopTDP-43凝集体が細胞質に形成されることを突き止めた。

本研究はTDP-43の凝集体が発揮する細胞毒性を検証することを当初の目的としたが、opTDP-43を光操作によって相転移させると、明確な凝集体が蓄積する前に、既に運動ニューロンが障害を受けている、という予想外の結果を得た。この結果は、残念ながらこの光遺伝学ALSモデルでは、TDP-43凝集の毒性を評価する、という当初の目的が達成できなことを示していた。一方、運動ニューロンにおけるTDP-43凝集の上流のイベントの解明は、ALSの原因究明にむけた非常に重要な研究課題であるが、現在、この課題にアプローチできる実験系は限られている。この為、筆者らの光遺伝学ALSモデルは、期せずして、TDP-43凝集の上流のイベントを研究するための貴重なモデルとなるのではないかと考えている。

## 光遺伝学ALSモデルの応用：TDP-43とDNA損傷応答

ALSで蓄積する封入体の主成分としてTDP-43が同定されて以来、TDP-43凝集体の物性に大きな注目が集まってきた。しかし、筆者らの研究も含めて、凝集体形成に付随しないTDP-43の細胞毒性が、独立に報告され始めており[6]、今後は、正常細胞において細胞核に豊富に局在するTDP-43が、如何にして細胞質に移行するのか？という凝集前の過程を理解することが、より初期のALS病態を理解するために重要性を増してくると予想される。筆者らは、CRY2oligを用いてTDP-43の分子間相互作用を促進することで、TDP-43の細胞質への移行が促進されることを見出した。この興味深い現象のメカニズムは、現在、全く未知である。ALSにおいて、あたかも“青色光”と同様の効果を発揮し、TDP-43の病理的な相転移や細胞質への移行を促進する生体内の因子が存在するとすれば、それはなんなのだろうか？

この問題に挑戦するためには、必然的に正常細胞の細胞核におけるTDP-43の機能を深く理解しなくてはならない。筆者らは、その一つとして、DNA損傷応答におけるTDP-43の役割に着目している。興味深いことに、TDP-43の枯渇は、DNA二重鎖切断の蓄積を招き、対照的に、TDP-43の過剰発現は、DNA損傷に対する保護効果が認められる[7-10]。これらの遺伝学的研究は、TDP-43がDNAの損傷応答に関与していることを示唆している。筆者らは、これらのクラシカルな遺伝学的な知見を一歩前進させ、TDP-43の相転移がDNA損傷の原因なのか、あるいは、様々なゲノムストレスによって誘発されるDNA損傷を修復する役割を担っているのか、という点を、opTDP-43の光操作を用いて明らかにしていきたいと考えている。ゼブラフィッシュは、神経活動に伴って起こるDNA損傷が及ぼす影響を生体レベルで研究する系として力を発揮し始めており[11, 12]、ゼブラフィッシュ光遺伝学ALSモデルが、いまだ未知である、DNA損傷とALSの関係性の解明に貢献することが期待される。

## 謝辞

本研究を実施するにあたりご助言をくださった、京都大学iPS細胞研究所、今村恵子博士、井上治久博士、東京医科大学、郭伸先生に深く感謝いたします。本研究は、せりか基金、「生命の彩」ALS研究助成金、加藤記念難病研究助成基金、第一三共生命科学研究振興財団、武田科学振興財団、科研費、NBRP/AMEDの支援を受けて行われました。

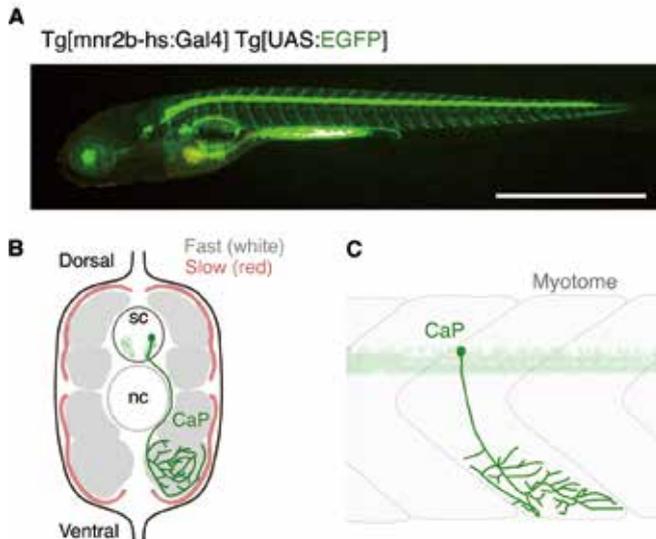


図1 (A) 運動ニューロンにEGFPを発現するゼブラフィッシュ稚魚 (バーは1mm)。(B) ゼブラフィッシュ体幹の横断面。脊髄 (sc) 腹側にクラスターを形成する運動ニューロン (緑) が、骨格筋 (グレー:速筋、赤:遅筋) に神経軸索を伸長し、支配する。(C) 体幹の側面図。一次運動ニューロン Caudal primary neuron (CaP) は、腹側の筋肉を支配する。

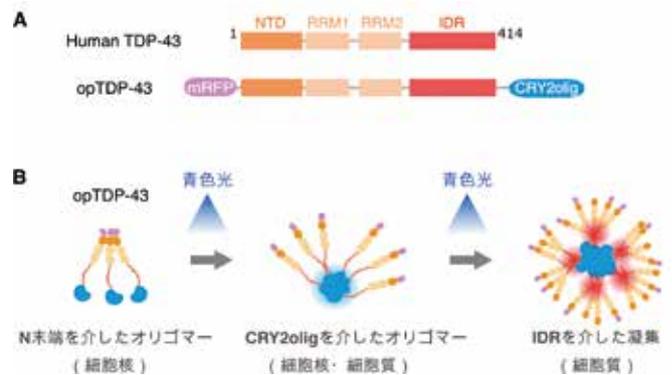


図2 (A)光遺伝学型TDP-43(opTDP-43)の構造。NTD:N末端ドメイン、RRM:RNA認識ドメイン(RNA recognition motif)、IDR:天然変性ドメイン(intrinsically disordered region) (B) 青色光照射によりCRY2oligモジュールが会合することで、IDRを介したopTDP-43の相転移が促進される。その結果、細胞核に局在していたopTDP-43は、細胞全体に拡がり、やがて細胞質で凝集体を形成する。

## ● 引用文献

- Asakawa, K., H. Handa, and K. Kawakami, *Optogenetic modulation of TDP-43 oligomerization accelerates ALS-related pathologies in the spinal motor neurons*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 1004.
- Arai, T., et al., *TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis*. Biochem Biophys Res Commun, 2006. **351**(3): p. 602-11.
- Neumann, M., et al., *Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis*. Science, 2006. **314**(5796): p. 130-3.
- Asakawa, K., et al., *Genetic dissection of neural circuits by Tol2 transposon-mediated Gal4 gene and enhancer trapping in zebrafish*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(4): p. 1255-60.
- Taslimi, A., et al., *An optimized optogenetic clustering tool for probing protein interaction and function*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 4925.
- Arnold, E.S., et al., *ALS-linked TDP-43 mutations produce aberrant RNA splicing and adult-onset motor neuron disease without aggregation or loss of nuclear TDP-43*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(8): p. E736-45.
- Hill, S.J., et al., *Two familial ALS proteins function in prevention/repair of transcription-associated DNA damage*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. **113**(48): p. E7701-E7709.

- Mitra, J., et al., *Motor neuron disease-associated loss of nuclear TDP-43 is linked to DNA double-strand break repair defects*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019. **116**(10): p. 4696-4705.
- Konopka, A., et al., *Impaired NHEJ repair in amyotrophic lateral sclerosis is associated with TDP-43 mutations*. Mol Neurodegener, 2020. **15**(1): p. 51.
- Giannini, M., et al., *TDP-43 mutations link Amyotrophic Lateral Sclerosis with R-loop homeostasis and R loop-mediated DNA damage*. PLoS Genet, 2020. **16**(12): p. e1009260.
- Zada, D., et al., *Sleep increases chromosome dynamics to enable reduction of accumulating DNA damage in single neurons*. Nat Commun, 2019. **10**(1): p. 895.
- Zada, D., et al., *Parp1 promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons*. Mol Cell, 2021. **81**(24): p. 4979-4993 e7.

(写真)  
浅川 和秀<sup>1,2</sup>

半田 宏<sup>1</sup>  
川上 浩一<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東京医科大学  
ケミカルバイオロジー講座  
<sup>2</sup> 国立遺伝学研究所  
発生遺伝学研究室



深圳大学基礎医学院への赴任報告

私は、京都大学医学研究科を2021年3月に定年退職後、深圳大学基礎医学院で招聘教授 (Distinguished Professor) として研究室を持った。私の意見では、生きがいを感じていた仕事を定年で急になくすのは本人が考える以上に精神的ストレスが大きく、海外で定年後に活躍する教員が増えることを願っている。中国に異動したい教員を対象に、私の中国での体験を記載する。

2018年に深圳大学でDNA損傷応答の学会に招待された時に、50年前の大阪万博会場のように、深圳市大学村に工事をクレーンが林立し複数の大学の建物の建設が一気に進められているのを見た。そこで学会主催者 (深圳大学医学部長、朱卫国教授) に定年後に深圳大学に異動したいと意思表示し、2021年に深圳に異動した。朱卫国教授は、北京大学を卒業した後、九州大学医学部放射線基礎で学位を取り、米国留学後、北京大学の教授に着任しその後、初代医学部長として約10年前に深圳大学に赴任した。深圳大学への異動を決めた理由の1つは、医学部長と私の研究分野が同じであるからである。もう1つは、基本給が日本より高く (教授が1千万円/年、この中から税金・保険は30-35%)、広東省や深圳市の研究助成が手厚いからである。深圳市の一人当たりのGDPはすでに東京並みに豊かになった。深圳市と周囲は約2.2千万人の人口を有するが、年間約700名の医師養成が始まったのは5年前に過ぎない。深圳の大学病院や付属研究所がこれから大拡張するのは確実である。

日本では国立大学の予算のほとんどが政府から来るが、中国では省や市も大学にかなりの金銭的援助をする。中国で重点大学として政府に優遇されているのは112大学である (211大学と呼ばれる)。1983年設立の深圳大学は重点大学でない。それにもかかわらず深圳大学の研究環境が良いのは、

大学の人件費や設備費の9割以上を、大地主である深圳市が支払うからである。深圳市が潤沢な資金援助を研究機関にするが故に、深圳市内には北京大学、清華大学などの有名校が深圳分校を設置している。予算が潤沢であることに加えて、深圳の大学のもう一つの特徴は、この10年間で大学が急拡大したが故に最近雇われた教官が過半を占めること、教員が全員、海外も含め地元以外から来ている他所者であることである。中国の他の都市に比べ、深圳は外国人に開放的な土地柄である。

日本、中国、米国の3つの国の大学運営を比べると、中国は日本よりも米国に近い。まずトップの権限が非常に強く、深圳大学医学部長は京大医学部長よりもはるかに強い人事権と予算権を持つ。私が1988年から8年近く留学したスイスのパーゼル免疫学研究所でも所長が絶大な権力を持っていた。スイスでも深圳でも、所長・医学部長が契約更新に応じてさえくれば、中間管理者にあまり気を使う必要がないので、立場の弱い外国人研究者にとって絶対権力者がいる組織は決して悪いものではない。それから所長や医学部長も決して安泰なポジションではなく、論文発表数など目に見える成果が低いと、彼らの降格やクビもありうる。朱卫国教授は、副医学部長や私など、自分の研究分野の人をどんどん採用している (図1)。教授会の部屋にはノーベル賞受賞者の写真を飾った (図2)。医学部長は、Nature, Cell, Science に論文発表すれば、毎年5千万円の研究費を大学から3年間助成し、ボーナスを支給すると宣言している。大学からのボーナス支給は全てトップの裁量であり、その例は3年間限定で給料が5割増えるといったものである。ボーナスは、国や地方政府へ申請して採択された研究助成にも含まれる (グラントに採択されると給料が増える!)。このように、給料全体に占めるボーナスの割合が高く、かつそのボーナスが純粋に成果給であるのは、「論文発表→研究費獲得→研究費から自分の給料を払う」という米国のシステムに近い。中国は大学のポジション



図1 深圳大学基礎医学院の生化学研究グループの教員。約半数がDNA損傷応答を研究。細胞生物学研究グループも、DNA損傷応答を研究している教員が多い。前列向かって左から5番目が医学部長、6番目が私。



図2 教授会の壁の写真 (本席教授と山中教授を含むノーベル賞受賞者)

が近年増えたのに伴って、30代の若手が多数任期付きラボヘッドとして雇用されている。任期付きラボヘッドも、日本にはない米国のシステムである。教授は研究、講師や助教が学部教育を分担するのも米国的である。深圳大学では、医学部長の強いリーダーシップの結果、最近5年間で研究レベルが飛躍的に上がり、医学部からはDNA損傷応答関係の論文がインパクトファクター10以上のジャーナルに毎年3-5報発表できるようになった。

この段落では、ラボの運営について記載する。深圳大学基礎医学院での私の占有スペースは、京大放生研の1つの教室（教授：1、助教：1）と同程度（図3、4、5）で、スタートアップの資金が5千万円である。雇用できる教員は3名までで、その1つを使ってリサーチアシスタントを雇用した。残り2名を使い、私のラボの元大学院生（ダッカ大学出身のバングラデシュ人）を雇用しようとしたが、COVID-19のためにビザの事務手続きがさらに1年近くかかりそうである。大学院生は修士（3年制）と博士（3年制）を、各教授が毎年1名ずつしか採用できない。院生は、寮に住め、生活費が支給される。ポストクの給料は270-540万円/年（この中で税金・保険は20%）で、博士課程修了後4年までは、給料の9割以上を国家と深圳市が支払う。したがって、いかに多くのポストクを雇用するかがラボの経営に重要である。私は、現在のところポストクの雇用に成功していない。中国に異動しようとする教員は、異動前にポストク候補を確保しておくことが望ましい。次に研究助成について記載する。国家（NSFC）の科研費は2つまでしか取得できず、応募の年齢制限はなく、応募可能なのはレギュラーグラント（年間2百万円程度）とキーグラント（年間1千万円程度）である。中国に赴任前に2つのグラントに応募したが、レギュラーグラントしか採択されなかった。キーグラントに応募するには中国での論文発表の実績がいる。広東省や深圳市の基礎研究助成のグラントがあるが、これらは60歳の年齢制限があるので私は応募できない。前述の「深圳市が潤沢な資金援助を研究機関にする」とは、この基礎研究助成グラントを指す。2022年度から、外国籍の研究者のみが応募できるNSFC科研費、Research Fund for International Scientists (RFIS) が創設され、深圳市も外国人の有名大学元教授（例、京大を退職した教授）を対象にした給与・研究費の助成を開始した。私はラボの運営に困らない研究助成を得られそうである。最後に、中国のDNA損傷応答分野の研究について記載する。この分野の研究を活発にやっているのは、北京大、浙江大、深圳大である。北京大と浙江大は、採用できる大学院生の数が深圳大学よりも多く、質も高そうである。深圳大のメリットはこの分野の研究者が多いことである（図1）。朱卫国教授が研究代表、3校の研究者が主な班員になり応募したグループ研究グラントが2つ採択されている。



図3 武田ラボの教授室。奥は教員・ポストク居室



図4 武田ラボ実験室の東向き北側、奥に教授室



図5 武田ラボ実験室の南向き西側、向かって右が培養スペース

中国は、最近5年間に非常に速いスピードで学術レベルの向上に成功した。その理由の1つは、中国の超一流大学（北京大学、清華大学、浙江大學など）の学部卒業生は、自校の大学院ではなく海外の大学院を目指すことである（超一流大学の院生は他大学の学部卒）。超一流大学では、最近は学部学生が海外の大学に数ヶ月のインターンシップに派遣される。学部生は、海外の指導教官に自分の能力の高さを見せ、大学院応

募に必要な推薦状を書いてもらえるようにするのである。超一流大学の多くの卒業生が欧米で成功した結果、国際共同研究の量と質が中国は日本や韓国、台湾を凌駕する。海外で成功した中国人の数が非常に多いが故に、彼らのなかの優秀な研究者を招聘し中国で活躍してもらうことが可能になった。深圳でも海外に家族を残したまま、国際単身赴任している研究者が多数いる。学術レベルの向上のもう一つの理由は、中国が超学歴社会であり、そのような社会にあって大学が勝ち組機関であることにある。中国では、近年、透明性の高い人事制度や組織運営が要求された結果、数字で表される外形的事実が重要視される傾向にある。外形的事実とは、学歴であり、発表論文の数や発表ジャーナルのインパクトファクターである。浙江省や深圳市などの大都会では、高校の教員に採用されるために博士号が必要になりつつある。したがって、中国では日本と異なり、多くの学生が博士課程進学を目指す。私のラボに配属された2名の修士課程研究生は、真面目かつ優秀で、半年で遺伝子破壊組み換えプラスミドを作り、実際に遺伝子破壊を体細胞株でできるようになった。中国では、日本や韓国とは異なり優秀な人材は医学部を目指さない（医師の待遇がそれほど良くない）。以上まとめると、多数の若手がラボヘッドとして早くから経験を積める、中国人の国際性、院生の数と質とを考えると、中国の速いペースの学術レベル向上は当然続くであろう。

中国に赴任するときには心配だったのは言葉の問題と嚴重なウィルス感染対策である。それからスマホが使えないと、PCR検査、公共交通機関の乗車、タクシーを呼び目的に行く、買い物、歯医者診察を受けるができないことである。中国に来てからわかったのは、学生やリサーチアシスタントが非常に献身的で、私のプライベートな用事まで世話をしてくれることである。外国に赴任するときには一般的に言えることであるが、外国の職場で自分のパトロンになってくれる同僚とギブアンドテイクの良い関係を保つことが必須である。そのパトロン教員（副医学部長）から良いリサーチアシスタントを推薦してもらい、プライベートな生活でも困ることはなかった。中国の感染対策は、ゼロコロナ政策と呼ばれ嚴重である。嚴重な対策とは、具体的には、（1）海外からの入国者全員に3週間隔離、（2）私が中国入国後8ヶ月で20回以上PCR検査を受診、（3）深圳市で数人感染症患者が見つかった時には深圳大学の学生全員が1ヶ月間寮に住むことを要求された（自宅通学生もキャンパスから外出禁止）、（4）旧正月の休暇中に北京や西安市など感染者が出ている地域に出入り禁止が含まれる。一方、嚴重な対策のメリットは、大学のキャンパス内でマスク不要、宴会の制限が一切無いことである。高齢者の私にとって感染の心配が不要な事はメリットが大きい。PCR検査やワクチン接種では、紙ベースやキーボードの事務作業が一切なく、ウィルス感染対策が日本よりも中国の

方がはるかに効率よく進められている。中国の医療資源が日本のそれに比べておそらく数分の1の低いレベルであることを考えると、中国のゼロコロナ政策は合理的なものである。

中国のマーケットの大きさを考えると、日本人は中国と将来深く付き合っていかなければならないのは明確である。中国人は日本人に悪い感情を持っている人でも、日本人の知的能力を尊敬している。この点は、西洋人と対照的である。私の個人的見解であるが、西欧人は研究者のようなエリートであってもアジア人に対し差別的な感情を根強く持っている。わかりやすい例は、日本人男性が男としてヨーロッパ女性にモテる事は無い。日中の学術交流を深めるためには、現在のところ、日本人が中国の大学に赴任するのが有効である。中国の学生は、日本の学生に比べて大学教員をより尊敬し、日常生活に関することも気持ちよく手伝ってくれる。しかしながら、中国が定年退職した日本人教員を歓迎してくれるのは、あと10年続かないと推定する。それ以降は、日本に過去に留学し現在、大学の指導的地位にある中国人教員が退職し始める。彼らに続く若手世代は日本の研究力をあまり高く評価しない可能性が高い。欧米に移民した中国人研究者の数は30代がそれより上の世代よりも多く、その30代が将来活躍しだすと、中国語ができない日本人教員の価値は中国国内で下がってしまう。中国の人口減少、少子化が始まったことを考慮すると、10年後には大都会の大学では教員数の拡大が止まるであろう。以上の理由から、退職日本人教員が日中友好に貢献できる期間は限られている。海外で定年後に活躍する日本人教員が増えることを願っている。

多くの外国人研究員を受入れてきた経験のある欧米の大学・研究所は、VISA発行手続きなど受入れの体制・制度が整っている。それに比べて、中国の大学・研究所は、体制・制度を現在、思考錯誤で構築中である。将来に体制・制度がどんどん変わっていくのは確実である。中国で研究・教育者として頑張りたい人は、遠慮なく私の生涯メールアドレス (takeda.shunichi.5c@kyoto-u.jp) に連絡をください。



武田 俊一

## 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。

令和4年1月14日現在の登録会員総数が311、投票数は120、投票率は38.5 %でした。

投票締め切り日 令和4年1月7日 開票日 令和4年1月13日 開票立会人 田代 聡、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、五十音順)

宮川 清 (東京大学)

益谷 央豪 (名古屋大学)

児玉 靖司 (大阪府立大)

中村 麻子 (茨城大学)

これら4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。

(次点) 笹谷 めぐみ (広島大学)、今岡 達彦 (量研放医研)、小林 純也 (国際医療福祉大)

### 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、五十音順)

笹谷 めぐみ (広島大学)

今岡 達彦 (量研放医研)

島田 幹男 (東京工業大学)

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。

(次点) 藤原 智子 (大阪大学)、鈴木 正敏 (東北大学)

### 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)

中村 麻子 (茨城大学)

中村麻子氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

(次点) 細谷 紀子 (東京大学)

(田代、古谷 記)

令和4年度以降の共同利用・共同研究事業について

放生研はこれまで、文科省による共同利用・共同研究拠点認定の下、多くの皆さまに共同利用機器をご利用頂いて参りました。令和4年度からは文科省の認定を離れ、同事業の趣旨を継承しながらも放生研独自の取り組みとして、Collaborative Research and Educational Program in Radiation Biology (CORE Program) をスタートすることとなりました。

従来に倣い、放生研機器の共同利用(出張旅費支援付き)を継承する所存ですが、詳細な内容については時間を掛けて策定し、令和4年度の新規研究課題の募集は追って開始する予定です。結果的に、例年よりも募集時期が遅くなる予定です。CORE Programの詳細と新規研究課題の募集につきましては、次号の放生研ニュース、及び放生研ホームページ上でご案内させていただきます。

このような状況下、「放生研機器をご利用頂けなくなってしまう期間」が生じないように、令和3年度の採択課題を対象に「研究期間の延長(令和4年度に跨って)」のご希望をお受けすることとしました。ご希望を募りました結果、計40件の研究課題にご登録いただき、研究活動を進めて頂いております。

以上、従来の「共同利用・共同研究拠点事業」から新事業「CORE Program」への移行についてご報告申し上げます。ご不明な点やご意見などございましたら、

放生研共同利用掛

kyodoriyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

までご意見をお寄せ頂きます様お願い申し上げます。

引き続き、放生研の活動へのご理解とご協力をどうぞ宜しくお願い申し上げます。

放生研センター長  
原田 浩

編集後記

寒さもようやく和らいで、春の訪れを感じられる季節になりました。

放射線生物研究センターのある医学部構内では、梅の花がほころび、天気の良い日には鳥たちの集う姿が見られます。放生研の玄関先ではモクレンの蕾が膨らみはじめ、水仙が咲いて良い香りをはなっています。鴨川の柳が芽吹きはじめ、土手のつくしがもう間もなく顔を出すことでしょう。

ただいま第6波の最中にあり、オミクロン株が猛威を振っています。これまで比較的感染の少なかった学校へ通う子どもたちの間でも感染が拡大し、相次いで学級閉鎖になっている話を耳にします。大事を取って欠席する子も増えており、クラス全員で揃うことがなかなか難しい状況のようです。そのような中、地元の公立小中学校では、登校できない児童生徒を対象に、オンラインによる遠隔授業が実施されています。配布された端末を使い、各家庭で事前に接続テストを行うなどの準備を重ねてきており、スムーズな運用が可能となっています。昨今本格的に導入されましたGIGAスクール構想とひとり1台の端末の積極的な活用により、授業風景は著しく変化し進化してまいりました。現場の先生方のご指導に感謝をするとともに、いつの時代も変わらず、子どもたちが豊かに成長してくれることを願っています。

みなさまのお手元に本号をお届けする頃には、第6波が収束し、桜の開花を待ち望む穏やかな春の日を迎えられていることを祈念いたします。

(いけだ)



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、南 ジンミン、小林 稔、池田 幸恵

お問い合わせ Tel: (075)753-7551 E-mail: 150hosei-jimu@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

