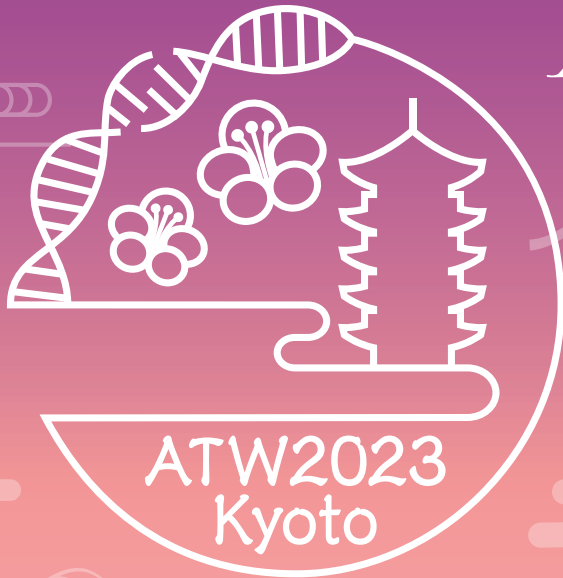


RBC 放生研ニュース NEWSLETTER

No. **172**
AUG
8, 2022



Ataxia-Teleangiectasia

19th Workshop

会期・会場

2023.3.2^{THU}-5^{SUN}

京都府立京都学・歴彩館
大ホール
Kyoto Institute, Library and Archives Main hall

Contents

ATW2023のご案内	1	ミニレビュー 2	8
離職のご挨拶	2	放射線から生き延びた癌細胞の浸潤能亢進における分子メカニズム	
ミニレビュー 1	3	～Arl8bを介したリソソームの輸送～	
多彩な生理機能をもつ謎めいた高分子ポリリン酸		令和4年度	
～酵母遺伝学からの一考察～		CORE Programの採択課題について	11
		編集後記	12

みなさまにお知らせです

ATW2023のご案内

来年3月、放生研メンバーを中心とした実行委員会のお世話で、第19回Ataxia-Teleangiectasia Workshop(ATW2023)を京都で開催します。放生研国際シンポとしても位置づけています。以前同じATWを放生研の小松賢志先生、医科歯科大の水谷修紀先生が主催されたことをご記憶の方もいらっしゃると思います。今回ATWの参加登録情報等は、QRコードからアクセスできるウェブサイト近日中に告知する予定です。海外スタイルの学会ですので、登録費用は国内学会に比べ高額ですが、放射線影響に関連した分子生物学、生化学、臨床医学など広範な先端トピックを多数のトップクラス研究者が討論する価値ある研究集会です。ぜひご参加を検討ください。

オーガナイザー 高田 穰、原田 浩



離職のご挨拶

この度、京都大学放射線生物研究センター（放生研、現・生命科学研究科附属センター）を離れ、本年4月より九州大学に異動しましたので、離職のご挨拶をさせていただきます。

私は放生研で2014年4月からポスドクとして研究をスタートしました。所属は晩発効果研究部門・高田穰先生の研究室で、前任の研究員だった海野純也さんは院生時代の後輩でした。彼が離職することになったので、ポスドクに応募することにしました。高田先生とは面識がありませんでしたが、すでにファンconi貧血（FA）経路を介した複製ストレス応答、DNAクロスリンク（ICL）修復機構の分野において著名な先生でしたので、この分野に興味をもっていた私にとってとても魅力的な研究室でした。

インタビューで高田先生をご訪問した時のことは、今でもよく覚えています。私が持ち込んだノートパソコンを一緒に見ながら、当時行っていた研究内容に耳を傾けてくださり、気さくながらも常に核心をついたご質問やコメントをされるのが印象的でした。また当時大学院生だった稲野将二郎先生たちにも話を聞くことができ、高田研のオープンな雰囲気を感じました。

おもな研究対象のFAは進行性の骨髄不全や身体の奇形、好発がん性の特徴とする小児の重篤な難病で、22の原因遺伝子が同定されており、現在まで骨髄移植以外の治療法は確立されていません。希少な遺伝性疾患であることから、研究領域として認知度が高いとは言えませんが、FAを含め遺伝性の骨髄不全症候群の分子病態を明らかにし、データベースや診療ガイドラインに生かすことは、患者の診断やQOLの向上のために重要であると、研究を進めていくなかで強く感じるようになりました。

高田研で最初に取り組んだ研究は、FA経路を介したICL修復の重要なステップである「unhooking」（損傷の切断）のマーカーとなるイベントを探し、検証することでした。この分野を牽引しているXenopusの研究とは異なり、哺乳類のICL修復ではいまだunhookingを検出できる確立された系がないため、解析が難しい課題のひとつです。現在も、このステップがどのような分子機構で制御されているのか、興味を持ち続けています。

その後共同研究者の協力のもと、FAの原因遺伝子で

unhookingに必須のSLX4/FANCPが、FA抑制の鍵となる「損傷部位への局在機能」において、既知のcanonicalなFA経路とは独立したユビキチン化ネットワークで制御される可能性を明らかにすることができました。IN Cell Analyzer2000のオペレーターだった安部昌子さんはじめ、サポートして下さった方々のご協力のおかげです。また高田先生というメンターと、素晴らしい同僚に恵まれた環境で研究できたことは大きな幸運でした。

放生研では学生、研究者、事務スタッフといった立場や、研究室の垣根を超えて、沢山のよき先輩、同僚との出会いに恵まれ、温かな交流を持たれたことが一番の思い出として残っています。歓迎会や忘年会、リトリート、ジャーナルクラブなど、交流や研鑽の場での思い出もありますが、特にコロナ禍ではコミュニケーションが制限された分、日常のなかでのちょっとした会話や挨拶が研究への活力につながることもあることを実感しました。多くの人に支えられて、思い出深い8年間を過ごすことができたことに改めて感謝しています。

放生研が生命科学研究科と統合し、附属センターとして再出発した2018年度から特定助教、2021年度から特定講師として採用していただきました。四年間の薫陶の場を与えて下さった現センター長の原田浩先生、前研究科長の垣塚彰先生、現研究科長の福澤秀哉先生に心より御礼を申し上げます。また石川冬木先生、三好知一郎先生、松本智裕先生をはじめ、諸先生には貴重な機会や温かいご指導をいただきました。この場をおかりして放生研、研究科の先生方に御礼を申し上げます。最後に、未熟な私を今日までご指導くださった高田穰先生に、改めて心から感謝申し上げます。

地元・福岡に帰る希望が叶い、4月から九州大学大学院薬学研究院・藤田雅俊先生の研究室の助教に着任しました。高田研での研究を含め、SLX4を介した複製ストレス応答の分子経路の研究を行なっています。これまでとは違う新しい環境で刺激を受ける毎日です。放生研で学んだことを自身の糧として、研究教育に邁進する所存です。今後とも皆様にはご指導、ご鞭撻いただきますようよろしくお願いいたします。

高田先生と晩発メンバーとともに
写真左より3人目：
勝木 陽子
晩発効果研究部門
特定講師



ミニレビュー1

多彩な生理機能をもつ謎めいた高分子ポリリン酸 ～酵母遺伝学からの一考察～

はじめに～リン酸恒常性の重要性～

リン(P) は生体内では6番目に多い元素であり、リン酸として存在している。高エネルギーリン酸結合によってエネルギー代謝の根幹に位置することもあり、リン酸の関与する生化学反応の種類は水に次いで多いと言われる。また、核酸や生体膜の構成要素であること、細胞内シグナル伝達においても主要な役割を担うことなどから、個体および細胞レベルのリン酸恒常性の重要性は疑問の余地がない。しかしながら、その分子機構は理解され尽くしているというわけではなく、比較的近年になって大きく進展しつつある分野と言える。ヒト個体レベルのリン酸恒常性維持における中心的な役割をFGF23とその受容体コファクターである α Klothoが担っていることが今世紀になって明らかとなりはじめた[1, 2]。 α Klothoはもともと早老症マウスの原因遺伝子として同定されており、この事実はリン酸恒常性とほ乳類の老化現象、寿命との密接な関連を示している[3]。また、ヒト個体においては骨がリン酸の主たる貯蔵場所であるが、無重力下では骨量が急速に減少し個体のリン酸恒常性に大きく影響するため、宇宙時代が到来しようとする今日、リン酸恒常性の研究は現代的な重要性を持つと言える。

このように現在進行形のリン酸研究であるが、本稿ではリン酸に関わる最近の話題の中でとりわけ謎めいていて今後の大きな進展が期待される「ポリリン酸(inorganic polyphosphate)」について、私自身の分裂酵母を用いた研究内容をまじえ紹介したい。

ポリリン酸とは？

数十～千ものリン酸が高エネルギーリン酸結合を介して直鎖状に重合したポリリン酸は、大腸菌からヒトまで全ての生物が有すると言われている。後述のように真核生物、特に多細胞生物のポリリン酸代謝は未だ不明点が多い。一方、細菌のポリリン酸代謝については、DNAポリメラーゼの研究で有名なArthur Kornberg研究室において1990年代に多くのことが解明され、ポリリン酸キナーゼ(PPK: polyphosphate kinase) という酵素によってATPを基質としてポリリン酸が合成されることが明らかとなっている[4]。ポリリン酸の生理的役割は多彩である(図1)。リン酸貯蔵に加え、血液凝固、エネルギー代謝、神経機能への関与、タンパク質シャペロンとしての機能などが報告されている。実際、げっ歯類では脳をはじめ、心臓等多くの組織に含まれており、加齢による増減も報告されているため、動物の生理におけるポリリン酸の重要性が示唆されている[5, 6]。ごく最近も、ポリリン酸がALS(筋萎縮性側索硬化症) に関与する可能性が報告されている[7]。さらに、タンパク質の翻訳後修飾として「ポリリン酸化」が2015年に報告され、細胞質や核内のタンパク質(トポイソメラーゼなど) がポリリン酸化の基質となることが報告された[8, 9]。放射線やゲノムストレスに関連しては、DNA損傷時の細胞生存へのポリリン酸の寄与(出芽酵母、ほ乳類培養細胞) や、シスプラチン添加によって核内におけるポリリン酸重合が促進されることなどが報告されている[10, 11]。以上はポリリン酸の機

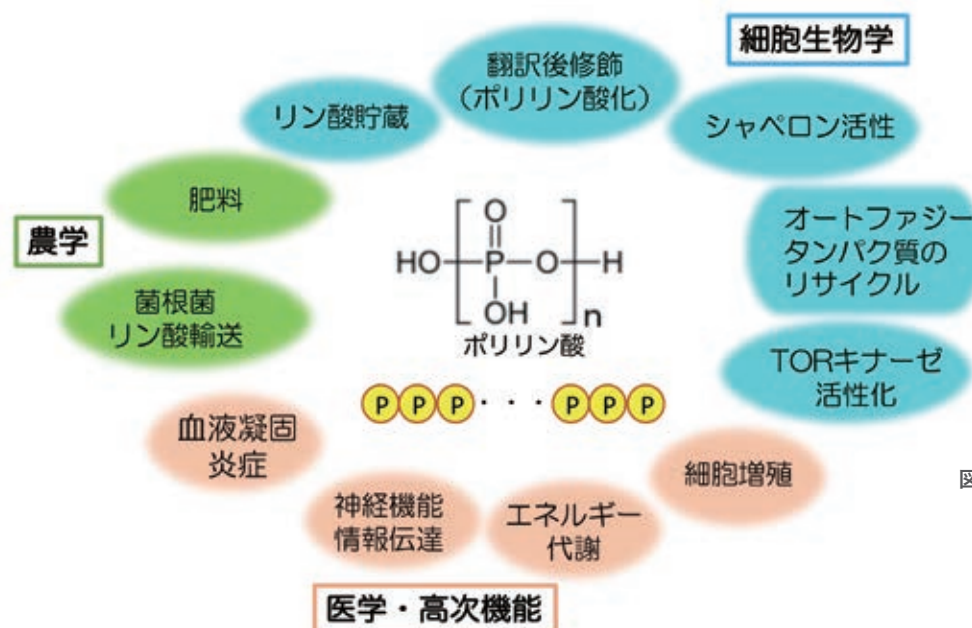


図1 ポリリン酸のもつ多面的な生理機能
無機リン酸が高エネルギー結合を介して重合しポリリン酸となる。細菌から真核生物まで全ての生物が有し、多彩な生理機能に関係することが報告されている。

能のうちヒトの健康に関連の深いものであるが、これらを見るだけでもあまりの多彩さに目がくらむ、あるいはキツネにつままれたように感じるのではないだろうか。ひょっとしたら、ご自身の研究に関わる可能性も想像されたかもしれない。

ところが、いざ動物個体や培養細胞でポリリン酸の生理機能に関わる実験をしようとすると、いささか困る状況が続いてきた。RNA干渉やゲノム編集のような技術を用いてポリリン酸量に介入することが一般的方法であろうが、これが簡単ではない。というのも、多細胞動植物のポリリン酸代謝酵素についての知見は乏しく、特に合成酵素に関してはほとんどわかっていないのである。最近、ミトコンドリア内膜のF₁F₀-ATPaseのポリリン酸合成への関与が報告されたが[12]、核内や分泌小胞内にあるポリリン酸合成も同じ機構と考えるのか、という問題は残ると思われる。一方、ポリリン酸分解酵素としては、マウス脳の抽出液から生化学的に同定されたNudt3が2021年11月に報告され、これからのポリリン酸研究への応用が期待される[13]。今後、動物のポリリン酸代謝の全貌が明らかとなり、動物(細胞)におけるポリリン酸研究の発展が期待される。

それでは、現状でポリリン酸代謝系がよく理解されており、分子遺伝学的手法を用いて研究することができる真核生物の実験系はないのだろうか。そう、真核細胞モデルの代表のひとつ、酵母(出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* と分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe*) は、上の条件に合致しポリリン酸研究に適した実験系と言える。

ポリリン酸研究に適した単細胞真核生物・酵母

液胞(動物細胞のリソソームに類似) 膜に存在するVTC (vacuolar transporter chaperone) 複合体が細胞質中のATPを基質として液胞内腔へポリリン酸を合成することが2009年に出芽酵母で明らかとなった(図2) [14]。VTC複合体は初めて同定された真核生物特有のポリリン酸合成システムであり、分裂酵母を含む真菌類、クラミドモナス、トリパノソーマ

等の単細胞真核生物がVTC複合体によるポリリン酸合成を行うことが報告されている(なお、真核生物である細胞性粘菌では細菌と同様のPPKがポリリン酸合成を行うことが報告されているが、これは細菌からの遺伝子水平伝播と考えられている[15])。酵母のポリリン酸分解酵素(polyphosphatase) としては、鎖の末端から分解していくexo-polyphosphataseとしてPpx1、鎖を切断するendo-polyphosphataseとしてPpn1、Ppn2、Ddplが知られている[16]。

VTC複合体と分解酵素はいずれも通常の培養条件では生存に必須ではないため、遺伝子破壊株を利用した研究が行われているが、ポリリン酸の必須機能については酵母においても明確な結論が出ていない。DNA損傷時に迅速にリン酸を供給するためのリン酸貯蔵物質の役割をポリリン酸が果たすことは報告されている[17]。酵母乾燥重量の約2割を占め、エネルギーを用いて合成されるポリリン酸であるから、単なる貯蔵物質を超えた重要な役割を担っているというのが私の直感(期待?) であるが、今後の酵母ポリリン酸研究の課題と言えるのではないか。一方、ポリリン酸分解の阻害や過剰なポリリン酸蓄積が、細胞の生存にとって負の効果を持つことは私たちのものを含めて複数の報告があり、次項で紹介したい。

ポリリン酸と栄養飢餓時のアミノ酸リサイクル

分裂酵母も出芽酵母も、培地から窒素源を枯渇させると細胞成長も分裂も停止した静止期に進入し長期間生存する。このような停止した細胞の生存期間、すなわち経時寿命の維持機構は活発に研究されている分野であり、特に窒素源飢餓時にはオートファジーによって細胞質タンパク質が液胞(動物のリソソームに相似) に取り込まれ分解されるアミノ酸リサイクルが重要である。このアミノ酸リサイクルと細胞内のポリリン酸量との間にリンクがあることが筆者の研究室の澤田らによって明らかとなった[18]。

私たちはもともと分裂酵母の窒素源枯渇時の長期生存に必

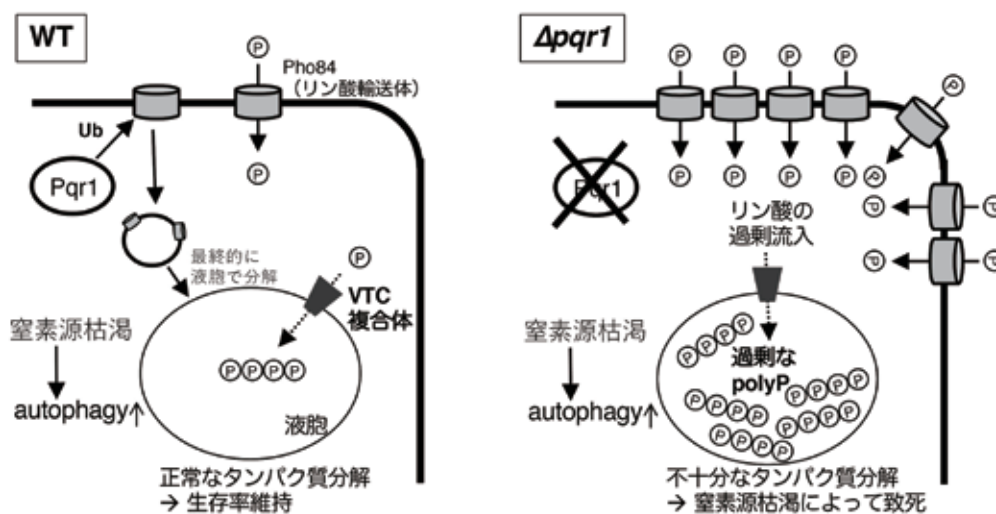


図2 ポリリン酸過剰蓄積とアミノ酸リサイクルの異常
野生型細胞(WT)では、Pqr1がリン酸輸送体をUb化し取り込みを促進しているため、細胞へのリン酸流入量が適正に保たれている。 $\Delta pqr1$ 細胞ではリン酸の過剰取り込みと液胞でのポリリン酸過剰蓄積が起こる。液胞における過剰なポリリン酸によってタンパク質分解が阻害されるため、窒素源枯渇下でのアミノ酸リサイクルが異常となる。(図は Sawada et al. 2021より改変)

須なPqr1という新奇RING型ユビキチンリガーゼを研究しており、このPqr1が鍵となる。窒素源飢餓時にPqr1が欠損していると、オートファゴソーム形成と液胞への取り込みは正常に起こるのだが、液胞に取り込まれた細胞質成分の分解が阻害される。そのため窒素源飢餓時のアミノ酸リサイクルが破綻しPqr1遺伝子破壊株は致死となる。Pqr1がどのようにオートファジー依存的タンパク質分解に関わるのか、研究を始めた2010年当時は全く闇の中だったのだが、その後、研究に加わってくれた大学院生の上野と澤田らの奮闘によって以下のようなことが明らかとなった(図2)。まず、Pqr1は細胞膜上の主要なリン酸輸送体であるPho84をユビキチン化してエンドサイトーシスを促進し、結果として細胞へのリン酸取り込みを負に制御していた。Pqr1遺伝子破壊株ではPho84は常に細胞膜に存在しリン酸を取り込み続けるため、細胞内リン酸総量は野生型の約5倍と過剰になる。余剰のリン酸はATPを経て液胞膜上のVTC複合体によってポリリン酸として液胞中に蓄積されるため、Pqr1機能欠損は最終的に液胞内のポリリン酸の過剰を引き起こす。この液胞内の過剰なポリリン酸が、分子機構は不明であるが、液胞内のタンパク質分解活性を阻害することが示された。Pqr1とVTC複合体の二重遺伝子破壊株を作成すると、液胞内にはポリリン酸は蓄積しないため、オートファジー依存的なアミノ酸リサイクルは完全に回復し生存し続けることができる。このように液胞内のポリリン酸量を適切なレベルにとどめることが、窒素源飢餓時のオートファジー依存的なアミノ酸リサイクルを完了するために必須であることが明らかとなった。

液胞内のポリリン酸がどのような機構でタンパク質分解に関与するのか、また、量的に正常レベルのポリリン酸が(オートファジーやタンパク質分解という文脈上で)液胞内で何をしているのか、ということが今回の研究の未解決問題中もっとも本質的な問いかけであり、私たちに与えられた宿題である。Pqr1遺伝

子破壊株の液胞を透過型電子顕微鏡で観察すると、液胞内に不定形の電子密度の高い物体(仮にEDAM: electron-dense and amorphous material)が存在することがわかった(図3)。EDAMは脂質膜を持たず、また小胞様の構造が内部に入り込めるような性質の様である(お菓子のういろうか、緩めのゼリーのような物性ではないか)。EDAMには液胞内に高度に蓄積されたポリリン酸が含まれており、そこへ液胞内プロテアーゼが絡め取られることで十分な活性を発揮できなくなっているのかもしれない。このような可能性を考えると、通常レベルの液胞内ポリリン酸は、特定の酵素と基質を濃縮、あるいは他から隔離する「場」をかたちづくることで、液胞内の酵素反応の調節を担っている可能性があるのではないかと考えている。

Pqr1は、出芽酵母、動物においては保存されていないが、植物には同じドメイン構造を持つユビキチンリガーゼNLAがあり、同様にリン酸トランスポーターを負に制御していることが報告されている[19]。出芽酵母においては、ポリリン酸分解酵素の遺伝子破壊株が栄養源が枯渇した定常期の生存率維持に必要であることが報告されており[20]、分裂酵母で見られたようなポリリン酸とオートファジー依存的リサイクルとの関係が、出芽酵母や多細胞生物において保存されているか、興味のあるところである。また、Pqr1は細胞内リン酸濃度感知に関わるSPXドメインを有しており、分裂酵母細胞のリン酸恒常性の維持に中心的な役割を果たしている。Pqr1の活性制御機構やリン酸輸送体以外の基質、リン酸恒常性への関与などは、私たちにとって今後の重要な研究課題である。SPXドメインを持つタンパク質は、ほ乳類を含めて真核生物に広く保存されており、近年、研究が進んでいる。紙面の都合で紹介できなかったので、ご興味のある方のため総説をあげておきたい[21]。

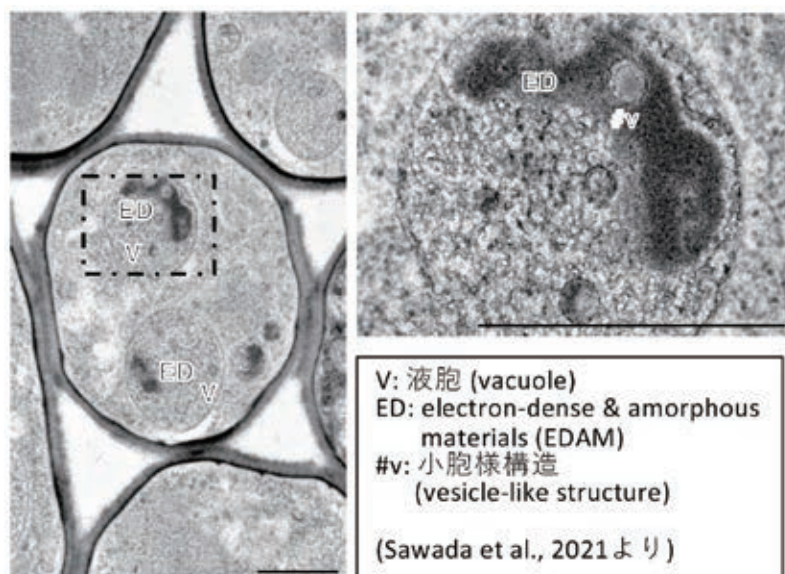


図3 ポリリン酸過剰蓄積を引き起こす $\Delta pqr1$ 株の液胞の電子顕微鏡観察

電子密度の高い不定形の物体(ED: EDAM本文参照)が観察される。右は左の点線内の拡大像。EDAM内に膜を有する小胞が認められる。EDAMはポリリン酸と関係があるのだろうか(=ポリリン酸が含まれているのか?)。(写真はSawada et al. 2021より改変)

むすび

ポリリン酸研究における general な課題について幾つか挙げて、むすびの考察とさせていただきます。まず最初に、報告されているような多彩な生理機能/活性はポリリン酸のいかなる物性に依拠しているのだろうか。ポリリン酸には、(1) リン酸の重合体、(2) 高エネルギー結合、(3) 荷電した高分子、という3つの特質があると思われる。ポリリン酸の多面性の根元は3つの性質のどれかに収斂していくのか、あるいは、それぞれの局面で異なる物性が「活用」されているのか。関連遺伝子をノックダウンするだけではなく、モノとしてのポリリン酸を見直すこと(おそらく化学や物理学のことが必要)が、これから大切なのではないか。ふたつ目に、動物におけるポリリン酸代謝系の全貌の解明が、医学的に重要なほ乳類の個体や培養細胞を用いた研究発展のために必要である。冒頭に述べた通り、リン酸恒常性の医学的な重要性は大きく、そこでポリリン酸がどのような役割を演じているのか、という観点もあろう。最後に、すべての生物がポリリン酸を持つことを進化の観点から見直したとき、その生理機能や代謝系の多様さは何を意味しているのだろうか。実は、火山のように高温の極端な環境下ではリン酸は無生物的に重合しポリリン酸を形成することが知られている。この場合も高エネルギー結合でリン酸が結ばれているため、太古の地球の海において海底火山等の作用で形成されたポリリン酸は初期の生命に高エネルギーリン酸結合を供給する源としての役割を果たした、という可能性も検討されている。実際、現存の生物においてもポリリン酸を基質とした高エネルギーリン酸結合の転移反応を触媒する酵素が存在している(太古のポリリン酸ワールドの名残?) [22]。原初の生命体から現在にいたる生物の系統をポリリン酸代謝やリン酸の制御という視点から見直したとき、何か見えてくるものがないだろうか。酵母遺伝学という自分のフィールドで出会った宿題を大切にしつつ、上のような口マンをも追いかけていければ、と考えている。

さて、そろそろ筆をおかねばならないが、ポリリン酸の謎めいた奥深さのゆえ、あれもこれもと書き足していくうちに、振り返るといささか散漫な総説になってしまった。どうかご容赦いただきたい。最後までお付き合いくださった皆さんのアンテナのどこかにポリリン酸が触れ、興味を持っていただければ幸いである。

謝辞

本稿で紹介したPqr1研究は、沖縄科学技術大学院大学(OIST) G₀細胞ユニット(柳田充弘教授)での博士研究員時代に武田が行なった研究に端を発している。柳田教授をはじめ、G₀細胞ユニットのメンバーに感謝いたします。ナショナルバイオリソースプロジェクト酵母には貴重な酵母株を分与いただきました。JSPS 科研費、木下記念事業団、私立大学等経常費補助金特別補助に研究費のご支援を受けました。末筆ながら、放射線生物研究センター共同利用で大変お世話になったうえ執筆の機会をくださった松本智裕教授、大幅な執筆遅延でご迷惑をおかけした原田浩教授に、お詫びしつつ深く感謝いたします。

● 引用文献

1. Michigami T, Kawai M, Yamazaki M and Ozono K 2018 Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol. Rev.* 98 2317–48
2. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S and Yamashita T 2006 Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 *Nature* 444 770–4
3. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R and Nabeshima Y 1997 Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing *Nature* 390 45–51
4. Ahn K and Kornberg A 1990 Polyphosphate kinase from *Escherichia coli*. Purification and demonstration of a phosphoenzyme intermediate. *J Biological Chem* 265 11734–9
5. Kumble K D and Kornberg A 1995 Inorganic polyphosphate in mammalian cells and tissues. *J. Biol. Chem.* 270 5818–22
6. Lorenz B, Münkner J, Oliveira M P, Kuusksalu A, Leitão J M, Müller W E and Schröder H C 1997 Changes in metabolism of inorganic polyphosphate in rat tissues and human cells during development and apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta* 1335 51–60
7. Arredondo C, Cefaliello C, Dyrda A, Jury N, Martinez P, Díaz I, Amaro A, Tran H, Morales D, Pertusa M, Stoica L, Fritz E, Corvalán D, Abarzúa S, Méndez-Ruette M, Fernández P, Rojas F, Kumar M S, Aguilar R, Almeida S, Weiss A, Bustos F J, González-Nilo F, Otero C, Tevy M F, Bosco D A, Sáez J C, Kähne T, Gao F-B, Berry J D, Nicholson K, Sena-Estevés M, Madrid R, Varela D, Montecino M, Brown R H and Zundert B van 2022 Excessive release of inorganic phosphate by ALS/FTD astrocytes causes non-cell-autonomous toxicity to motoneurons *Neuron*
8. Azevedo C, Livermore T and Saiardi A 2015 Protein polyphosphorylation of lysine residues by inorganic polyphosphate. *Molecular Cell* 58 71–82
9. Xie L and Jakob U 2019 Inorganic polyphosphate, a multifunctional polyanionic protein scaffold. *Journal of Biological Chemistry* 294 2180–90
10. Bru S, Samper-Martín B, Quandt E, Hernández-Ortega S, Martínez-Laínez J M, Garí E, Rafel M, Torres-Torronteras J, Martí R, Ribeiro M P C, Jiménez J and Clotet J 2017 Polyphosphate is a key factor for cell survival after DNA damage in eukaryotic cells. *DNA Repair (Amst.)* 57 171–8
11. Xie L, Rajpurkar A, Quarles E, Taube N, Rai A S, Erba J, Sliwinski B, Markowitz M, Jakob U and Knoefler D 2019 Accumulation of Nucleolar Inorganic Polyphosphate Is a Cellular Response to Cisplatin-Induced Apoptosis. *Front Oncol* 9 1410
12. Baev A Y, Angelova P R and Abramov A Y 2020 Inorganic polyphosphate is produced and hydrolyzed in F0F1-ATP synthase of mammalian mitochondria. *Biochem. J.* 477 1515–24

13. Samper-Martín B, Sarrias A, Lázaro B, Pérez-Montero M, Rodríguez-Rodríguez R, Ribeiro M P C, Bañón A, Wolfgeher D, Jessen H J, Alsina B, Clotet J, Kron S J, Saiardi A, Jiménez J and Bru S 2021 Polyphosphate degradation by Nudt3-Zn²⁺ mediates oxidative stress response *Cell Reports* 37 110004
14. Hothorn M, Neumann H, Lenherr E D, Wehner M, Rybin V, Hassa P O, Uttenweiler A, Reinhardt M, Schmidt A, Seiler J, Ladurner A G, Herrmann C, Scheffzek K and Mayer A 2009 Catalytic core of a membrane-associated eukaryotic polyphosphate polymerase. *Science* 324 513–6
15. Hooley P, Whitehead M P and Brown M R W 2008 Eukaryote polyphosphate kinases: is the “Kornberg” complex ubiquitous? *Trends in Biochemical Sciences* 33 577–82
16. Austin S and Mayer A 2020 Phosphate Homeostasis - A Vital Metabolic Equilibrium Maintained Through the INPHORS Signaling Pathway. *Front Microbiol* 11 1367
17. Bru S, Martínez-Laínez J M, Hernández-Ortega S, Quandt E, Torres-Torronteras J, Martí R, Canadell D, Ariño J, Sharma S, Jiménez J and Clotet J 2016 Polyphosphate is involved in cell cycle progression and genomic stability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Microbiol* 101 367–80
18. Sawada N, Ueno S and Takeda K 2021 Regulation of inorganic polyphosphate is required for proper vacuolar proteolysis in fission yeast *J Biological Chem* 297 100891
19. Lin W-Y, Huang T-K and Chiou T-J 2013 Nitrogen limitation adaptation, a target of microRNA827, mediates degradation of plasma membrane-localized phosphate transporters to maintain phosphate homeostasis in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 25 4061–74
20. Sethuraman A, Rao N N and Kornberg A 2001 The endopolyphosphatase gene: essential in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 8542–7
21. Azevedo C and Saiardi A 2017 Eukaryotic Phosphate Homeostasis: The Inositol Pyrophosphate Perspective. *Trends in Biochemical Sciences* 42 219–31
22. Ohashi K, Kawai S and Murata K 2012 Identification and characterization of a human mitochondrial NAD kinase. *Nat Commun* 3 1248–9



武田 鋼二郎

甲南大学工学部生物学科
統合ニューロバイオロジー研究所

ミニレビュー2

放射線から生き延びた癌細胞の浸潤能亢進における分子メカニズム ～Arl8bを介したリソソームの輸送～

はじめに

がんの放射線療法を含む様々な治療技術の革新に伴い、がん患者の生存率は向上してきた。その一方で、治療後に細胞死を回避して生き延びたがん細胞においては、何らかの仕組みで浸潤能を亢進する場合があることが報告されてきている。がん細胞の細胞外マトリックスへの浸潤は、のちに周辺組織や遠隔臓器への転移に繋がるため、がん患者の予後を決定するリスク要因の一つと考えられる。そのため、治療効果のさらなる向上のためには、がん細胞が治療に耐え浸潤能を亢進する分子メカニズムの解明が必要不可欠である。これまでに筆者と共同研究者らは、放射線治療後に生き延びたがん細胞が治療抵抗性や浸潤能を獲得する分子メカニズムの理解を目的とした研究を進めてきた(Nam et al., 2010; Nam et al., 2013; Wu et al., 2017; Nishioka et al., 2020)。特に最近の研究では、放射線照射後に生き残った癌細胞において、細胞内小器官であるリソソームの細胞内輸送が活性化され浸潤能亢進を制御するメカニズムを見出し、その成果を *Communications Biology* 誌に発表した(Wu et al., 2020)。本ミニレビューでは、その研究内容を紹介させていただきたい。

放射線から生き延びた癌細胞における浸潤能亢進とリソソーム

放射線や抗がん剤などの治療後に残存した癌細胞において、さらに悪性を増して浸潤能を亢進する場合があることが報告されてきている(Dunne et al., 2014; de Groot et al., 2010; Kegelman et al., 2017)。そのプロセスには、治療に対する刺激が引き金となるがん細胞の性質の変化や細胞外微小環境のリモデリングが深く関わっていることが示唆されてきているが、浸潤能亢進における分子メカニズムの全容はまだ明らかになっていない。これまで筆者らが行ってきたがん細胞株を用いた実験においても、放射線照射後に生き延びたがん細胞の浸潤能亢進が認められ、その分子メカニズムの一端が明らかとなってきている(Nam et al., 2013; Wu et al., 2017)。これらの研究成果を土台に、最近の研究では、放射線刺激後に生き残った乳癌細胞株の浸潤能亢進におけるリソソームの役割に着目した。リソソーム阻害剤を乳癌細胞に処理して浸潤能を測定したところ、放射線照射後に起こる浸潤能亢進が顕著に抑制されることが見いだされ、詳細な分子メカニズムを理解するためのさらなる解析を進めた。興味深いことに、乳癌細胞への放射線刺激後、細胞内でのリソソームが細胞中心部から細胞膜側へ移動することが蛍光免疫染色により観察された。そこでリソソームの細胞内局在の画像解析を行ったところ、放射線照射後の細胞においてリソソームの細胞膜側への分布が増えることを定量的に検証することができた。

さらに、蛍光物質を用いたエキソサイトーシスの定量解析によって、放射線照射後にリソソームのエキソサイトーシスが促進されることが示唆された。

放射線照射後の浸潤能とリソソーム輸送におけるArl8bの関与

放射線照射後のリソソームのエキソサイトーシスは、どのような分子メカニズムによって制御され、浸潤能亢進にどのように関与するのだろうか？放射線刺激後のリソソーム制御において重要な役割を担う分子の同定を試みたところ、リソソームの輸送を制御するタンパク質であるADP-ribosylation factor-like protein 8b(Arl8b) が関与することを見出し、分子生物学的実験による詳細な解析を進めた。放射線照射した乳癌細胞では、非照射細胞と比較して、リソソームにおけるArl8bの蓄積が増加した。Arl8bをノックダウンしたところ、放射線照射後に亢進するリソソームのエキソサイトーシスと浸潤能、細胞外マトリックス分解能がいずれも阻害された。また、Arl8bとそのエフェクター分子であるSifA and kinesin-interacting protein(SKIP) との結合が放射線刺激により増加することをタンパク質の結合実験により確認した。これらの結果は、癌細胞への放射線刺激後、リソソームがArl8b-SKIPを介して細胞中心部から細胞膜側へ輸送されることで、浸潤能亢進に関与していることを示唆している。リソソームの細胞膜側への移動により、リソソームに含まれる種々のタンパク質分解酵素が細胞の外に分泌されることで細胞外マトリックスが分解され、がん細胞の浸潤が促進される可能性が考えられた。実際に、Arl8bが局在するリソソームには、カテプシンB、カテプシンD、MMP-3、MMP-14(MT1-MMP) 等が含まれていることが観察され、これらのリソソーム酵素による細胞外マトリックスの分解が浸潤能亢進に繋がることが分かった。

筆者らの研究結果に関連し、Dykesらの前立腺癌細胞株を用いた研究では、肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor; HGF)、上皮成長因子(epithelial growth factor; EGF)、酸性刺激(pH6.4) に応答してArl8bがリソソームのエキソサイトーシスを促進することが、これらの刺激による細胞外マトリックスの分解亢進に関与することが見出されている(Dykes et al., 2016)。これらのことから、放射線を含む様々な刺激により誘導される癌細胞の浸潤能亢進において、Arl8bにより制御されるリソソームのエキソサイトーシスが重要な役割を担っていることが示唆された。

Arl8b-BORC複合体によるリソソームのエキソサイトーシス

放射線刺激によりArl8bが活性化される分子メカニズムをさらに解析したところ、BLOC(biogenesis of lysosome-related organelles complex) -one-related complex(BORC) 複合体の分子であるBLOC-1 subunit 2(BLOS2) またはMyrlysinの発現抑制によって、Arl8bとSKIPの結合が減少した。それに伴い、放射線照射後に亢進されるリソソームのエキソサイトーシスと浸潤能が抑制されることが明らかとなった。併せて、放射線照射後、ATMによってSp1が活性化され、BLOS2とMyrlysinの発現増加が誘導されることも明らかとなった。これらの*in vitro*実験結果から、放射線照射後にArl8bが活性化され、それによって生じるBORC-Arl8b-SKIP複合体がリソソームのエキソサイトーシスを促進することで、細胞外マトリックスの分解を伴う浸潤能が亢進されることが示唆された(図1)。さらに、乳癌患者の遺伝子発現プロファイルを解析した結果、Arl8bを活性化するBORC複合体の構成因子とArl8bの遺伝子発現が同時に亢進した場合、患者の生存期間が著明に短縮することがわかった。

放射線照射後に生き残った乳癌細胞を用いたマウス*in vivo*イメージング実験では、Arl8bの発現抑制によって、腫瘍増殖と遠隔転移の両方が抑制されることが明らかとなった。これらの結果は、放射線による乳癌治療後、残存した乳癌細胞から浸潤・転移を伴う再発が起こった場合、Arl8bが重要な役割を果たしていることを示唆している。

おわりに

これまでの放射線生物学研究において、リソソームなど細胞内小器官の機能や輸送についてはあまり注目されていなかった。本研究によって明らかとなった、放射線によって引き起こされるリソソーム輸送への影響に関する知見は、放射線刺激による細胞動態の変化および細胞外微小環境のリモデリングの全容解明に繋がり、放射線生物学研究の新たな領域を切り開く契機となると考える。さらに、放射線治療後の癌細胞の浸潤能促進と連携するリソソーム制御経路をより詳細に解析することで、放射線効果を補強しがん治療の効率向上に繋がるような知見の提示が期待される。

謝辞

本研究において、ご協力をいただきました国内外の共同研究者および関係者のみなさまに深くお礼申し上げます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金(19K08140 to J.N., 18H02759 to Y.O., 19H03591 to H.S.) と北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンターによりご支援いただきました。本稿で紹介した研究を長期にわたり進めるにあたり、北海道大学の白土博樹先生より、惜しめないサポートと温かいご指導を賜りました。心より感謝申し上げます。

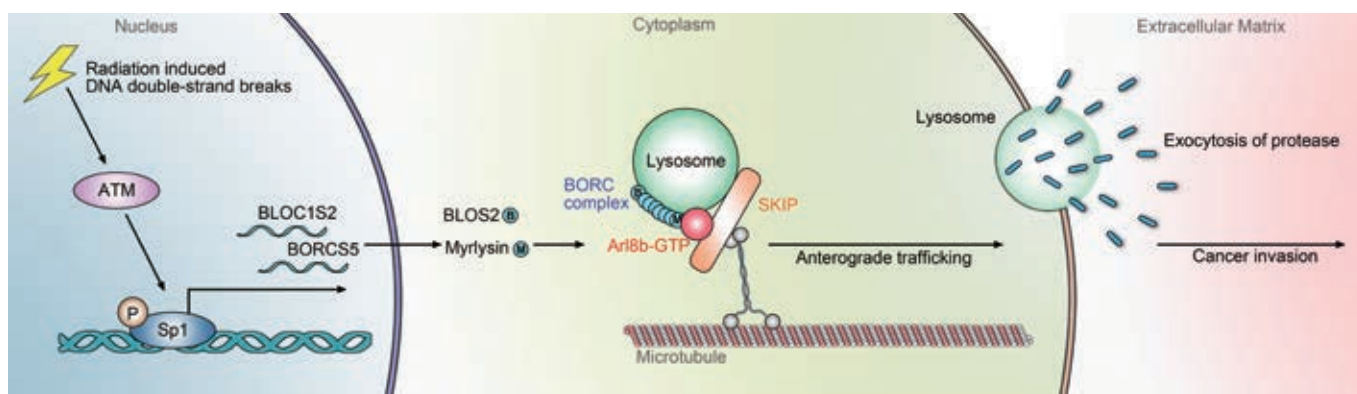


図1 放射線照射後のBORC-Arl8b経路によるリソソーム輸送の分子メカニズム (南璣旻 他., 2021より引用)

(左より)

小野寺 康仁¹

南 璣旻²

呉 秉修³

¹北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンター

²京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

³台湾台北医学大学医学部医学科 (北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンター)



● 引用文献

1. Nam JM, Onodera Y, Bissell MJ, Park CC. Breast cancer cells in three-dimensional culture display an enhanced radioresponse after coordinate targeting of integrin alpha5beta1 and fibronectin. *Cancer Res.* 2010, 70(13):5238-48.
2. Nam JM, Ahmed KM, Costes S, Zhang H, Onodera Y, Olshen AB, Hatanaka KC, Kinoshita R, Ishikawa M, Sabe H, Shirato H, Park CC. β 1-Integrin via NF- κ B signaling is essential for acquisition of invasiveness in a model of radiation treated in situ breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013, 15(4):R60.
3. Wu PH, Onodera Y, Ichikawa Y, Rankin EB, Giaccia AJ, Watanabe Y, Qian W, Hashimoto T, Shirato H, Nam JM. Targeting integrins with RGD-conjugated gold nanoparticles in radiotherapy decreases the invasive activity of breast cancer cells. *Int J Nanomedicine.* 2017, 12:5069-5085.
4. Nishioka S, Wu PH, Yakabe T, Giaccia AJ, Le QT, Aoyama H, Shimizu S, Shirato H, Onodera Y, Nam JM. Rab27b contributes to radioresistance and exerts a paracrine effect via epiregulin in glioblastoma. *Neuro-Oncol Adv.* 2020, 2(1):vdaa091.
5. Wu PH, Onodera Y, Giaccia AJ, Le QT, Shimizu S, Shirato H, Nam JM. Lysosomal trafficking mediated by Arl8b and BORC promotes invasion of cancer cells that survive radiation. *Commun Biol.* 2020, 3(1):620.
6. Dunne PD, McArt DG, Blayney JK, Kalimutho M, Greer S, Wang T, Srivastava S, Ong CW, Arthur K, Loughrey M, Redmond K, Longley DB, Salto-Tellez M, Johnston PG, Van Schaeybroeck S. AXL is a key regulator of inherent and chemotherapy induced invasion and predicts a poor clinical outcome in early-stage colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2014, 20:164-75.
7. de Groot JF, Fuller G, Kumar AJ, Piao Y, Eterovic K, Ji Y, Conrad CA. Tumor invasion after treatment of glioblastoma with bevacizumab: radiographic and pathologic correlation in humans and mice. *Neuro-Oncol.* 2010, 12:233-42.
8. Kegelman TP, Wu B, Das SK, Talukdar S, Beckta JM, Hu B, Emdad L, Valerie K, Sarkar D, Furnari FB, Cavenee WK, Wei J, Purves A, De SK, Pellecchia M, Fisher PB. Inhibition of radiation-induced glioblastoma invasion by genetic and pharmacological targeting of MDA-9/Syntenin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017, 114:370-375.
9. Dykes SS, Gray AL, Coleman DT, Saxena M, Stephens CA, Carroll JL, Pruitt K, Cardelli JA. The Arf-like GTPase Arl8b is essential for three-dimensional invasive growth of prostate cancer in vitro and xenograft formation and growth in vivo. *Oncotarget.* 2016, 7(21):31037-52.
10. 南雄暁, 小野寺康仁, 吳秉修, 西岡蒼一郎, 白土博樹. 放射線により誘導される細胞内小胞輸送と分泌因子. *放射線生物研究.* 2021, 56(4), 396-407.

令和4年度 CORE Programの採択課題について

従来の共同利用・共同研究拠点事業を引き継ぐ形で、今年度から Collaborative Research and Education Program in Radiation Biology(CORE Program)を開始しました。専門委員会と運営委員会による審議を経て、以下の研究課題が採択されました。

研究課題	氏名	所属
放射線照射後にがん細胞で活性化される誤りがち修復経路を標的とした抗がん剤スクリーニング法の開発 Development of anti-cancer drug screening systems targeting an error-prone DNA repair pathway activated in cancer cells after ionizing radiation	香崎 正宙	産業医科大学・産業生態科学研究所
ガンマ線を用いたEmbryoid Bodyからの未分化除去技術の確立 Elimination of undifferentiated cells from Embryoid Body using gamma-ray.	堀江 正信	京都大学・放射性同位元素総合センター
ヌードマウスでの増殖に及ぼす小胞体ストレス応答関連遺伝子破壊の影響解析 Analysis of effect of knocking out genes involved in the unfolded protein response on growth in nude mice	森 和俊	京都大学大学院・理学研究科・生物科学専攻
ヒト正常細胞を用いた低線量率放射線に対する感受性個人差の解析 Analysis of an individual sensitivity to low dose-rate radiation using human normal cell lines	富田 雅典	電力中央研究所・サステナブルシステム研究本部・生物・環境化学研究部門
植物のDNA損傷応答およびゲノム安定性制御に関する研究 Studies on DNA damage response and maintenance of genome stability in plants	梅田 正明	奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科・植物成長制御研究室
ゼブラフィッシュ精子形成の組換えにおけるDNA二重鎖切断因子の同定 Identification of DSB factors in meiotic recombination of zebrafish male	今井 裕紀子	国立遺伝学研究所・小型魚類遺伝
ヒトBリンパ細胞株を用いた相同DNA組み換え機構の解析 Analysis of DNA damage response using the human TK6 cell line.	山田 真太郎	京都大学大学院・医学研究科・放射線遺伝学
大腸癌浸潤転移機構における好中球細胞外トラップと細胞内シグナル伝達分子活性のFRETイメージング FRET imaging reveals the effect of neutrophil extracellular traps on intracellular signaling activity in colorectal cancer invasion and metastasis.	河田 健二	京都大学大学院・医学研究科・消化管外科
オルガノイドを用いた癌転移メカニズムの解明 Elucidation of cancer metastasis mechanism using organoids	北 悠希	京都大学医学部附属病院・泌尿器科
低線量・低線量率放射線生物影響におけるDNA二重鎖切断修復機構の役割の解明 Role of DNA double-strand break repair machinery in low dose/low dose rate radiation effects	松本 義久	東京工業大学・科学技術創成研究院・ゼロカーボンエネルギー研究所
がん幹細胞検出用色素の開発と評価 Development of Fluorescent Dye for Detection of Cancer Stem Cells	三木 康嗣	京都大学大学院・工学研究科・物質エネルギー化学専攻
放射線照射による声帯の線維化 Radiation-induced vocal fold fibrosis	岸本 曜	京都大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科
テロメラーゼ欠損により引き起こされるNER異常を抑制する因子の探索 Identification of suppressing factors for NER defect induced by telomerase depletion	丹伊田 浩行	浜松医科大学・医学部分子生物学講座
DNA二本鎖切断における核酸分解過程の解析 Analysis of nucleolytic processing in DNA double strand breaks	倉岡 功	福岡大学・理学部・化学科
急性骨髄性白血病の新規治療戦略の開発と薬剤抵抗性獲得機序の探索 Development of novel therapeutic strategy, and search for mechanism of drug resistance, for acute myeloid leukemia	阪本 貴士	京都大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科学
低線量率放射線によるヒト細胞応答における酸化ストレスの役割の解明 Role of oxidative stress in human cellular responses under low dose rate irradiation	小林 純也	国際医療福祉大学・成田保健医療学部・放射線・情報科学科
DNA損傷トランスにおけるユビキチンシステムの役割 Roles of ubiquitination systems in DNA damage tolerance	益谷 央豪	名古屋大学環境医学研究所・ゲノム動態制御分野
細胞増殖やDNA損傷修復時におけるポリリン酸/リン酸制御の役割 Physiological roles of phosphate/polyphosphate regulations in cell proliferation and DNA damage repair	武田 綱二郎	甲南大学・理工学部生物学科・微生物学研究室
PETを用いた転移性癌モデルでのOX40発現免疫細胞の画像診断法の開発 PET imaging of OX40+ immune cells in metastatic cancer models	野橋 智美	京都大学医学部附属病院・先制医療・生活習慣病研究センター
大腸癌の腫瘍微小環境における骨髄細胞に対するCCR1受容体およびCXCR2受容体阻害による腫瘍増殖抑制効果の検討 Inhibition of tumor growth by CCR1 and CXCR2 receptor inhibition on bone marrow cells in the tumor microenvironment of colorectal cancer.	河田 健二	京都大学医学部附属病院・消化管外科
分子標的阻害剤を用いたヒトリンパ球のアロ反応性増殖の抑制 Suppression of alloreactive proliferation of human lymphocytes with molecular-target reagents	進藤 岳郎	京都大学医学部附属病院・血液内科
乳癌の脂肪酸代謝の低酸素応答に関する研究 The effect of hypoxia on fatty acid metabolism of breast cancer	川島 雅央	京都大学医学部附属病院・乳腺外科
低線量率放射線長期被ばくにより誘起されるメダカ精巣卵形成におけるrev1遺伝子の機能解明 Study of rev1 functions in testis-ova induction by low-dose-rate irradiation in medaka	尾田 正二	東京大学大学院・新領域創成科学研究科
低線量率慢性照射に対する年齢依存性細胞応答の解析および被ばくリスク低減策の検討 Assessment of age-dependent cellular responses after low-dose rate radiation exposure.	中村 麻子	茨城大学・理工学研究科・生物科学コース
マクロファージにおける代謝調節機構の解明 Mechanisms underlying metabolic regulation in macrophages	竹内 理	京都大学大学院・医学研究科・医化学分野
細胞の低線量率放射線や酸化ストレスへの応答機構 Mechanisms of cellular response to radiation and oxidative stress.	秋山 秋梅	京都大学大学院・理学研究科・生物科学専攻
代謝拮抗剤によるDNA損傷応答に関する研究 DNA damage response induced by antimetabolites	北尾 洋之	九州大学大学院・薬学研究院・抗がん剤育薬共同研究部門

腸管病原細菌の感染機構および宿主応答解析とその応用 Analysis of host-pathogen interactions and their applications	金 玫秀	京都大学大学院医学研究科・医学教育・国際化推進センター
ヒト樹状細胞の機能解析 Analysis of human dendritic cell functions	北脇 年雄	京都大学医学部附属病院・血液内科
iPS 細胞由来神経系細胞ならびに脳オルガノイド/脳アッセンプロイドに対する放射線および低酸素の影響の評価 Evaluation of the effects of radiation and hypoxic condition on iPSC-derived neural cells and brain organoids/assembloids.	加藤 友久	金沢医大・総合医学研究所
ショウジョウバエを用いたゲノム倍数性変化メカニズムの解析 The molecular mechanisms of ploidy alteration in Drosophila melanogaster	田守 洋一郎	京都大学大学院・医学研究科・分子腫瘍学分野
膵癌及び大腸癌幹細胞治療の可能性の探求 Search for the possibility of pancreatic and colorectal cancer stem cell-targeted treatment	丸野 貴久	京都大学医学部附属病院・先制医療・生活習慣病研究センター
宿主の免疫ががんの進展・治療効果に及ぼす影響の解明 Influence of the host immunity on cancer progression and therapeutic response	井上 実	京都大学医学部附属病院・放射線治療科
放射線照射がRNA結合タンパク質TDP-43にもたらす影響の免疫染色解析 Immunofluorescence analysis of TDP-43 in mammalian cells exposed to radiation	浅川 和秀	国立遺伝学研究所・遺伝形質研究系
抗原特異的T細胞のクローン作成 Cloning of antigen-specific T cells	上野 英樹	京都大学大学院医学系研究科・免疫細胞生物学
糖鎖修飾ががん免疫に及ぼす影響の解析 Analyses of the effect of glycosylation on cancer immunity	成瀬 智恵	京都大学大学院・医学研究科・附属動物実験施設
がん治療による認知機能障害に関する基礎研究 Basic Study on Cognitive Impairment Induced by Cancer Therapy	近藤 夏子	京都大学複合原子力科学研究所
微小核染色体に起因する自然免疫応答の解析 Analysis of innate immune response derived from micro nuclei	林 眞理	京都大学医学研究科・先端・国際医学講座
腫瘍簇出に与える放射線照射の影響の評価 Evaluation of the impact of irradiation on tumor budding	高橋 重成	京都大学白眉センター
SLFN11が引き起こす放射線損傷応答のメカニズム解明 SLFN11-dependent immediate apoptosis in response to g-irradiation	村井 純子	愛媛大学プロテオサイエンスセンター
S-adenosylmethionine 代謝による細胞死の制御機構 Regulation of cell death by S-adenosylmethionine metabolism	五十嵐 和彦	東北大学大学院・医学系研究科
癌間質におけるマトリセルラー蛋白の役割の検討 The role of matricellular protein on stromal activation during cancer progression	中西 祐貴	京都大学大学院・医学研究科・消化器内科学
マウス肺内へのヒト由来細胞移植モデルの確立と可視化 The establishment of humanized cell models in murine lung by cell transplantation	佐藤 篤靖	京都大学大学院・医学系研究科・呼吸器内科学
放射線照射モデルを用いた人工脂肪による乳房再生治療の検討 The study of breast regeneration treatment with artificial fat using radiation model	森本 尚樹	京都大学大学院・医学研究科・形成外科学
高Z元素担持ナノ粒子による放射線感受性の増幅 Radiation sensitization effect of high Z element loaded nanoparticles	玉野井 冬彦	京都大学高等研究院iCeMS・物質-細胞統合システム拠点
肝転移・脳転移モデルマウスを用いた免疫環境の観察および新規治療標的の評価 Observation of the immune environment and evaluation of novel therapeutic targets with mouse liver/Brain metastasis model	小笹 裕晃	京都大学医学部附属病院・呼吸器内科
DNA修復タンパク質による脂質動態制御機構 Mechanisms of lipid dynamics by DNA repair proteins	鈴木 淳	京都大学高等研究院iCeMS・物質-細胞統合システム拠点
ヒトiPS細胞を用いた肺ヒト化マウスの確立 Establishment of lung-humanized mouse using hiPSCs	後藤 慎平	京都大学・iPS細胞研究所
放射線治療抵抗性因子の網羅的解析 Comprehensive analysis of factors involved in radioresistance	中島 良太	京都大学医学部附属病院・放射線部
発育鶏卵モデルを用いた消化管癌および希少癌に対する薬剤応答性の探索的研究 Exploratory study of drug responsiveness to gastrointestinal cancers and rare cancers using a developing chicken egg model	大橋 真也	京都大学医学部附属病院・先制医療・生活習慣病センター
脳・脊髄実質へ浸潤する免疫系細胞による中枢神経系疾患発症機序の解明 Elucidation of the pathogenic mechanism of central nervous system diseases by immune cells infiltrating into the brain and spinal cord parenchyma	白川 久志	京都大学大学院・薬学研究科・生体機能解析学分野

編集後記

先日、下鴨神社の夏の風物詩、御手洗祭へ立ち寄りました。木陰が心地よい緑の森を抜け、御手洗池のひんやり冷たい水の中に足を浸けてゆっくり歩き、ろうそくに火を灯して供えたあと、御神水をいただきました。夏の暑いさなかでしたが、涼を感じさせる出来事となりました。

初秋を迎え、朝夕はずいぶん過ごしやすくなってまいりました。季節の変わり目ですので、みなさまくれぐれもご自愛くださいませ。(いけだ)



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、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

