

RBC 放生研ニュース NEWSLETTER

No. **167**
NOV
11, 2020



Contents

巻頭言 2

離職のご挨拶 3

着任のご挨拶 4

ミニレビュー 1 5
放射線量の増加は組換え修復を抑制する

ミニレビュー 2 7
SLFN11遺伝子はゲノム分解を促進しゲノムを不安定化させることを発見
—抗がん剤の有効性とファンconi貧血病態への関与—

学会等参加記 10
“KEYSTONE SYMPOSIA (Hypoxia: Molecules, Mechanisms and Disease) in 2020” 印象記

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

編集後記 12

巻頭言

新型コロナウイルス感染症の世界的な流行が社会に大きな影響を与えています。世の中が、感染症拡大の予防と経済活動のバランスを模索しているのと同様に、放生研もコロナ禍で如何に研究活動を進めるか、今なお対応に苦慮しております。今年度の放生研の活動の中で、例年と大きく異なってしまった(ている)点を挙げさせていただきます。

1. 共同利用研究のための来所の制限

緊急事態宣言が発令されたタイミングで、放生研への来所をお控え頂くこととさせて頂きました。その後、(2020年10月20日時点では)京都府内の研究施設にご所属で、京都府内にお住まいの方に限り、当センターへの来所をお受けすることとさせて頂いております。ただし、様々なご事情もあろうかと思っておりますので、来所をご希望の方は所内連絡者にご相談ください。(追記：11月1日付けで、来所制限を大幅に緩和させて頂きました。)

2. 放生研国際シンポジウムの延期

海外演者の招聘が難しいことから、10月中旬に開催予定で準備を進めておりました第36回放生研国際シンポジウムの開催を来年度へ延期させて頂くこととしました。

3. 放射線生物研究連絡会議のZoom開催など

例年、同会議は日本放射線影響学会の学術大会の中で開催されてきましたが、今年はZoomで開催しました。当日の議事録は次号でご報告いたします。

4. 研究活動の自粛とテレワークの導入

京都大学の研究活動レベルが全学的に制限されたことを受け、放生研でも教職員による不要不急の研究活動の停止、テレワークの導入、大学院生の通学禁止、ミーティングの禁止など、多くの活動を制約せざるを得ませんでした(一部の制限は今なお継続中)。

放生研が京大病院と同じキャンパスにあり、かつ病院関係者の出入りもあることから、病院の臨床活動に負のインパクトを与えない様に、京大全体の活動制限よりも厳しい病院のルールに従って、研究活動を進めています。これに伴い、今なお(2020年10月20日時点)、都道府県をまたいだ移動に制限があり、共同利用研究における来所をお控え頂いている状況です。皆さまにはご不便をおかけしますが、ご理解いただきたく、宜しくお願い申し上げます。

放生研の活動制限の最新情報は、放生研ホームページ < <http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/> > でご確認ください。

原田 浩

放射線生物研究センター
センター長

離職のご挨拶

私が京大放生研に赴任したのは2005年5月でしたが、満15年に1ヶ月足りない2020年3月末をもって京都大学を退職し、4月1日から国際医療福祉大学成田保健医療学部放射線・情報科学科で教授を務めることとなりました。放生研には15年前、ゲノム動態研究部門の助教として赴任しましたが、その後、2011年3月からは准教授、2015年からは大学院人間・環境学研究科の協力教員として大学院教育にも従事しました。放生研在籍期間で印象深く記憶があるのは、2008年5月に大津市でAtaxia-Telangiectasia国際ワークショップ、2010年10年に放射線影響学会京都大会を小松先生の大会長のもと、小松研究室の一員として、その当時の放生研在籍メンバーの協力も得て、成功裡に開催できたことです。研究では、京大異動前、ローレンスバークレー国立研究所（アメリカ合衆国）留学時代に知り合った方々、大津のA-Tワークショップで出会った方々の協力を得て、ATM、NBS1を基軸とした共同研究を複数、展開することができました。また、放射線影響学会関係者、放射線生物学研究コミュニティの方々、京大放生研の共同利用・共同研究者の協力で、低線量放射線生体影響に関する共同研究も進めることができました。協力していただいた国内外の多くの共同研究者には本当に感謝しております。放生研では放射線取扱主任者、衛生管理者として、放射線管理、安全衛生管理を長年担当させていただき、管理において多くの放生研メンバーには協力、事務の方々にもサポートいただいたことに、本当に感謝しております。

4月から勤めております国際医療福祉大学は、私が赴任した成田を含め、全国に6キャンパスを持ち、全国的にも規模の大きな医療系大学であり、多方面の医療従事者の養成を25年行ってきました。成田キャンパスには医学部も設置されています。私が着任した放射線・情報科学科は診療放射線技師の養成教育を主務とする学科です。福島第一原子力発電所事故以降、低線量放射線に不安をもつ一般の方が多くなる傾向にある一方で、医療現場の第一線で患者に対して放射線を使用する診療放射線技師を養成する全国の大学では、必須科目である放射線生物学で専任教員をおくところは非常に限られています。私は放射線生物学を専門分野とする専任教員として、学生の方々に放射線生物学・放射線影響学に関する十分な知識を身につけて、診療放射線技師として働き始めてもらえるように、教育に力を尽くしていきたいと考えております。また、学生の中から大学院へと進学し、放射線生物学の専門家として、将来、診療放射線技師養成教育にかかわってもらえるような後進の育成にも努めたいと考えております。国際医療福祉大学における私自身の研究は、A-T関連研究及び低線量放射線影響研究を国内外の共同研究者の協力のもと継続していきたいと考えております。京大放生研在任中には本当に多くの方々に大変お世話になったこと、心から感謝しております。国際医療福祉大学においても放射線生物学の教育・研究に注力いたす所存ですので今後とも一層のご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



小林 純也

ゲノム動態研究部門
准教授

着任のご挨拶

令和2年4月1日より放射線ストレス応答研究部門(石川冬木教授)の助教として着任致しました、中岡秀憲と申します。実は私は石川冬木研究室の卒業生であり、平成25年度まで同研究室に在籍しておりました。この度、7年ぶりに生まれ故郷である京都に戻り、薫陶を受けた石川先生と再び一緒に研究ができる運びとなったことは私にとって望外の喜びであります。

大学院生時代はアフリカツメガエルの卵抽出液を用いた *in vitro* DNA複製システムを駆使してテロメアDNAの複製メカニズムについて研究しており、核酸やタンパク質のような生体分子を精製して直接取り扱う生化学的な手法を中心に学びました。特に CST (Ctc1-Stn1-Ten1) 複合体という一本鎖DNAに結合するタンパク質複合体が、テロメアにおけるラギング鎖合成のためのプライミング反応に必要であることを示し、博士号を取得することができました。当時はテロメアにおいて特異的に機能すると考えられていた CST 複合体ですが、現在では genotoxic agents によって停止してしまった複製フォークの再始動や、DNA修復反応にも関与することが示唆されており、ゲノムワイドに染色体の維持管理の役割を担う分子であることが明らかになりつつあります。現在も研究室の後輩が精力的に研究を進めてくれており、彼らのデータを眺めながら懐かしさと新鮮な驚きが入り混じった気持ちで研究室生活を送っております。

私自身は新しい研究テーマとして「パーシスタンス現象」を選びました。パーシスタンスは特にバクテリアにおいて古くから知られている現象であり、遺伝的に均一な細胞集団の中にも抗生物質に対して抵抗性を示す細胞がごくわずかに存在するというものです。これらの細胞を分離して再増殖させた細胞集団は抗生物質に対して再び感受性を示すことから、パーシスタンス現象は遺伝的変異を伴ういわゆる「薬剤耐性菌」によるものではないことが分かります。現在主流となっている説では、パーシスタンス細胞は成長・増殖を一時的に止めた「dormant cell (休眠細胞)」であるとされています。一般的に増殖を止めた細胞が高いストレス耐性をもつことはよく知られていますが、集団の中で休眠細胞が生じる仕組みや、その発生効率を制御する遺伝子群はどのようなものかはまだよく分かっていません。

また、休眠状態から増殖モードに復帰するためのトリガーも不明なままです。これまでに緑膿菌やカンジダ菌による感染症の根治が難しいケースにおいてパーシスタンス細胞の存在が原因の一つであることを示唆する報告があり、臨床的にも重要なテーマとなっています。さらに、化学療法や放射線療法に対して抵抗性を示す癌細胞は dormant である可能性が考えられており、dormancy の理解は基礎生物学から臨床応用医学まで幅広い分野にインパクトを与え得るテーマです。

私はポスドク時代に東京大学総合文化研究科において微生物のシングルセル解析が専門である若本祐一准教授のもとで研鑽を積む機会を得ました。そこでは分裂酵母を用いて顕微鏡によるライブイメージングを中心とした実験を行っていましたが、多くの細胞を眺めていると、集団内に様々な個性をもった細胞がいることがよく分かります。個々の遺伝子発現レベルには不均一性があることは今ではよく知られていますが、増殖というマクロレベルでの表現型にも細胞間でのばらつきがあります。いわゆる対数増殖期にあるような培養液からとったサンプルであっても、タイムラプス観察をしてみると上で述べたような dormant ラシキ細胞が見つかることもありました。このような素朴な観察が生命現象を理解するための第一歩であると感じ、引き続き分裂酵母を用いてパーシスタンス現象の研究に取り組みたいと思います。放射線生物研究センターのメンバーとして、皆様方と協力しながらセンターの発展に少しでも貢献できればと思っておりますので、ご指導ご鞭撻の程、宜しく願い申し上げます。



中岡 秀憲

放射線ストレス応答研究部門
助教

ミニレビュー 1

放射線量の増加は組換え修復を抑制する

1. はじめに

ゲノムDNAはその化学的性質から日常的に損傷を受けている。特に電離放射線はDNA二重鎖切断 (DNA double strand break: DSB) を誘発し、細胞死や細胞がん化を引き起こすと考えられている。DSBは放射線被ばくだけでなく、自然にも一定の頻度で生じるが、その大部分はDSB修復機構により再結合される。本稿ではDSB修復に機能する相同組換え修復と非相同末端結合の制御機構について、著者らの論文内容を元に解説する⁽¹⁾。

2. DNA二重鎖切断修復機構

ほ乳類細胞のDSB修復機構には相同組換え修復 (Homologous recombination repair: HRR) と非相同末端結合 (Non-homologous end joining: NHEJ) の二種類が存在する。HRRは大腸菌から酵母、ヒトまで保存された経路であり、RecA (RAD51) 組換えタンパク質が相同鎖との組換え反応を触媒し、その配列情報を鋳型としてDNA合成を行うことでDSBを修復する。一方、NHEJは真核生物に特有で、DSB末端にある数塩基程度の相同性を利用して再結合を行うため、欠損や挿入を伴うことが多い。

HRRが機能するS/G2期の細胞においてはHRRとNHEJのどちらの経路でDSBが修復されるのか (経路選択)、という問題が生じる。これまでにp53結合タンパク質53BP1が制御する経路と家族性乳がん原因遺伝子BRCA1が制御する経路が拮抗することで修復経路が選択されるモデルが提唱されてきた⁽²⁻⁵⁾。53BP1はDSB領域に集積し、エフェクター因子RIF1を呼び込む。近年、53BP1-RIF1経路はShieldinと呼ばれるタンパク質複合体をDSB領域に集積させ、これがDNAポリメラーゼを呼び込むことでHRRに必要なDSB末端の3'オーバーハングの形成を阻害することが報告された^(6,7)。一方、BRCA1はRIF1の集積を阻害することでこの経路を抑制し、HRRを促進する。

3. 放射線感受性とDSB修復

ほ乳類細胞に放射線を照射すると、放射線量の増加に伴って細胞の生存率が低下する。しかし、1Gy以下の低線量域では細胞は放射線抵抗性を示し、その形状から生存曲線の“肩”と呼ばれる領域が存在することが知られている。この現象を説明するため、DNA修復活性が高線量域では飽和する、というSaturated repairモデルが報告された⁽⁸⁾が、実験的な検証はされてこなかった。そこで我々は放射線量とDNA修復活性の関係性を分子生物学的手法により明らかにすることを目的とした。

放射線照射後のHRR活性をレポーター遺伝子により測定したところ、Saturated repairモデルを支持する結果が得られた。中、高線量の放射線を用いた先行研究から、ヒト細胞ではNHEJが優勢に機能すると考えられてきたが、本結果はこれらの線量域ではHRR活性が低下するため、低線量域では「NHEJ優勢」が必ずしも正しくないことを示唆する。本稿では放射線量に伴ってHRRを抑制する分子メカニズムに関する著者らの論文内容を紹介する。

4. 放射線量依存的なHRR抑制メカニズム

1. 著者らが知る限り、放射線照射後のHRR、NHEJの活性を直接定量する方法がなかったため、制限酵素I-SceIにより生じるDSBの修復パターンが放射線照射の影響を受けるかどうか、を調べることで修復活性への放射線影響を観察した。その結果、I-SceIサイトにおけるNHEJ活性は放射線量によらず一定であったのに対して、HRR活性は放射線量に依存して低下し、8Gy照射後には非照射時の10%程度にまで低下した。

2. 高線量照射後にHRRが抑制されるメカニズムを検討するため、まずNHEJに機能するリン酸化酵素DNA-PKcsの阻害剤を用いたが、HRRは回復しなかった。そこで次にRIF1をロックダウンしてHRRを測定した結果、高線量照射後のHRRが有意に回復した。RIF1ロックダウン細胞では高線量照射後のDSB領域へのRPA、RAD51の集積も回復した。RIF1ロックダウンは低線量照射後のHRR活性に影響を与えなかったことから、高線量照射時においてのみRIF1がHRRを抑制すると結論づけた。さらに低線量照射後にRIF1の影響が見られない理由として、この状況では内在性のBRCA1が機能し、RIF1の活性化を抑えていることを見出した。

3. RIF1はMCMヘリカーゼを脱リン酸化することでオリジン発火を抑制し、DNA複製タイミングを制御する^(9,10)。また、RIF1ロックダウン細胞は放射線抵抗性DNA合成 (S期チェックポイント異常として知られる) を呈することが報告されている⁽¹¹⁾。そこで放射線照射後のDNA合成能を測定した結果、RIF1ロックダウン細胞では高線量照射後にDSB領域のDNA合成が観察された。CDC7阻害剤XL413を用いてMCMのリン酸化を阻害した細胞、またRIF1の標的残基をアラニンに置換したMCM2変異体を発現する細胞では低線量照射後においてもHRRが活性化しなかった。これらの結果からRIF1は高線量照射後にDSB周辺のMCMを脱リン酸化し、ヘリカーゼ活性を抑制することでHRRを阻害すると考えられる。MCMヘリカーゼ

の機能として、RAD54と同様にDSB部位のunwindingに直接機能する場合、あるいはDNA複製を介してHRRを制御する場合、の二つの可能性が考えられた。細胞周期をG2期に同調した細胞ではRIF1ノックダウンの影響が見られなかったことから、後者（DNA複製を介した制御）の重要性が指摘された。

5.最後に

以上の結果から、53BP1-BRCA1による経路選択モデルでどちらの経路が選ばれるかは、生じたDSBの量によって決まると考えられる。さらに、これまで報告されてきたShieldin、DNAポリメラーゼによる3'オーバーハング形成の阻害に加えて、RIF1は生じたDSB量に応じてMCMヘリカーゼを不活化し、DSB周辺のDNA複製を抑制（つまりS期チェックポイント）することでHRRを阻害すると考えられる。

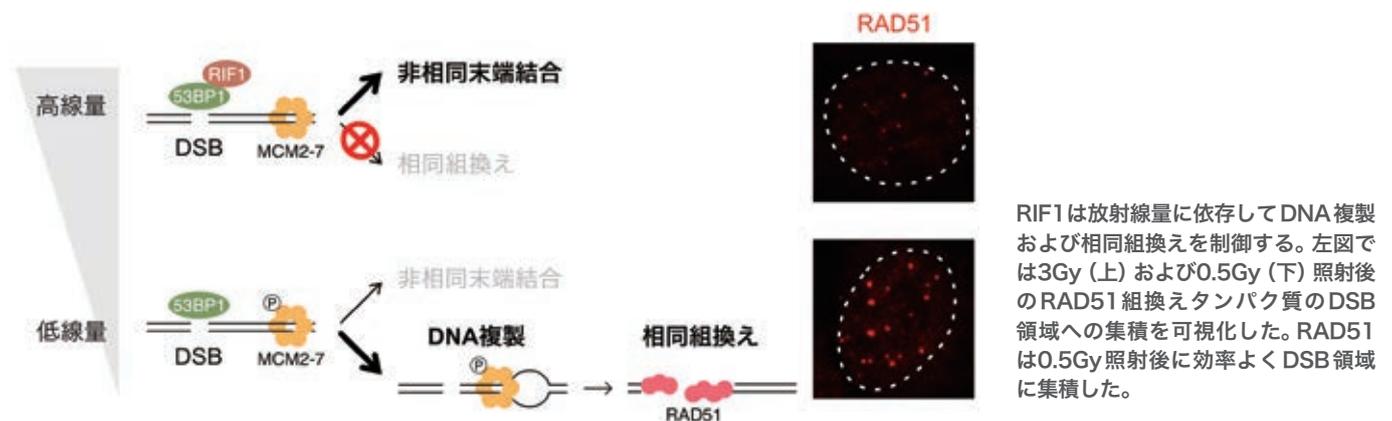
放射線の生物影響はこれまで中、高線量の放射線を用いて得られた「NHEJ優勢」の考えを元に考察されてきたが、著者らの結果はその問題点を指摘する。つまり、低線量域ではHRRの寄与が低く見積もられてきた可能性があり、放射線量に依存した修復活性の変化を知らなければ放射線リスクの議論ができないと考えられる。広島、長崎の原爆被ばく者のデータに基づいた疫学研究は強力であるが、低線量放射線のリスク推定には限界がある。放射線生物学はこれを補うことを一つの目標にしているため、この分野のさらなる発展が望まれる。



齋藤 裕一朗
国立遺伝学研究所
遺伝メカニズム研究系
特任研究員

● 引用文献

1. Saito, Y. et al. (2020). RIF1 controls replication initiation and homologous recombination repair in a radiation dose-dependent manner. *J Cell Sci.* 22;133(12).
2. Chapman, J. R. et al. (2013). RIF1 Is Essential for 53BP1-Dependent Nonhomologous End Joining and Suppression of DNA Double-Strand Break Resection. *Mol. Cell* 49, 858-871.
3. Di Virgilio, M. et al. (2013). Rif1 prevents resection of DNA breaks and promotes immunoglobulin class switching. *Science* 339, 711-715.
4. Escribano-Díaz, C. et al. (2013). A cell cycle-dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. *Mol. Cell* 49, 872-883.
5. Zimmermann, M. et al. (2013). 53BP1 regulates DSB repair using Rif1 to control 5' end resection. *Science* 339, 700-704.
6. Mirman, Z. et al. (2018). 53BP1-RIF1-shieldin counteracts DSB resection through CST- and Pol α -dependent fill-in. *Nature* 560, 112-116.
7. Noordermeer, S. M. et al. (2018). The shieldin complex mediates 53BP1-dependent DNA repair. *Nature* 560, 117-121.
8. Goodhead, D. T. (1985). Saturable repair models of radiation action in mammalian cells. *Radiat Res.* 104, S58-67.
9. Yamazaki, S. et al. (2012). Rif1 regulates the replication timing domains on the human genome. *EMBO J.* 31, 3667-3677.
10. Hiraga, S. I. et al. (2014). Rif1 controls DNA replication by directing Protein Phosphatase 1 to reverse Cdc7-mediated phosphorylation of the MCM complex. *Genes Dev.* 28, 372-383.
11. Silverman, J. et al. (2004). Human Rif1, ortholog of a yeast telomeric protein, is regulated by ATM and 53BP1 and functions in the S-phase checkpoint. *Genes Dev.* 18, 2108-2119.



ミニレビュー 2

SLFN11遺伝子はゲノム分解を促進しゲノムを不安定化させることを発見

—抗がん剤の有効性とファンconi貧血病態への関与—

はじめに

SLFNファミリー遺伝子群は、その発現が細胞増殖に抑制的にはたらくことからドイツ語Schlafen (= sleep) をもとに命名された。ヒトで5種類、マウスで10種類存在し、急速な進化による多様性増大傾向を示すため、ヒト-マウス間などの種を超えた対応関係はあまり明瞭でない。おそらく環境中ウイルス等への免疫応答に関与していると考えられ、たとえばHIVへの抵抗性などの機能が報告されている。近年、SLFN11発現とDNA損傷損傷を与える抗がん剤への感受性に相関が見られることが、大規模なデータベースによる解析から報告された^(1,2)。化学療法後、がん細胞において、エピジェネティックな変異によってSLFN11発現が低下し同時に抗がん剤に抵抗性となるなど、がん治療法選択における重要なファクターとして注目を集めている。SLFNファミリーのうち、SLFN11を含むサブファミリーは、N末部分のリボヌクレアーゼドメインによるtRNA分解制御、C末部分のヘリカーゼドメインによるクロマチン制御などの機能が提案されているが、その機能の本質はまだよくわかっていない。面白いことに、DNA損傷応答の実験に汎用される細胞株 (U2OS, HeLa, HCT116等) はすべてSLFN11の発現を失っており、これらをモデル系として得られたデータはSLFN11の存在を無視した知見ということになる。

一方、小児の再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の原因となるFanconi貧血は有名な遺伝性疾患で、体内で自然に発生するDNA損傷を十分に修復できず、そのため造血幹細胞が細胞死によって徐々に減少し、DNA変異が蓄積してがんや白血病を発症する。Fanconi貧血は、DNA損傷のう

ち特にDNA鎖間のクロスリンク (ICL) というタイプのDNA損傷が修復できず、ICL損傷を来す代表的な抗がん剤であるシスプラチンやマイトマイシンによって、高度の細胞死が引き起こされることが知られている。今回我々のグループは、SLFN11の発現を抑制してやることにより、シスプラチンなどの抗がん剤に高感受性を示すFanconi貧血細胞が、抗がん剤に対して抵抗性になるのではないかとという仮説から研究を開始し、SLFN11とDNA損傷感受性の関係を解析し、最近、Bloodに論文発表したので紹介したい。

1. SLFN11ノックアウトによりFanconi貧血細胞のフェノタイプが改善する

まず我々はFanconi貧血の原因遺伝子でもっとも重要なFANCD2遺伝子を欠損した患者由来細胞であるPD20細胞を用いて解析を行った。PD20細胞のSLFN11の発現量をsiRNA (small interfering RNA) によって低下させたところ、シスプラチンの投与後におけるPD20の生存率が上昇することがわかった。これは、SLFN11の存在が、Fanconi患者細胞においてもDNA損傷への感受性を上昇させていることを意味する。

次にHAP1というヒト白血病由来細胞株がSLFN11を高発現していることを確認した。そこで、CRISPR-Cas9によるゲノム編集技術を用いて、HAP1細胞株においてFANCD2と、SLFN11をそれぞれノックアウトし、さらにダブルノックアウト細胞を作成した。これらの細胞を用いて、我々はPD20と同様の結果が得られることを確認した (図1)。

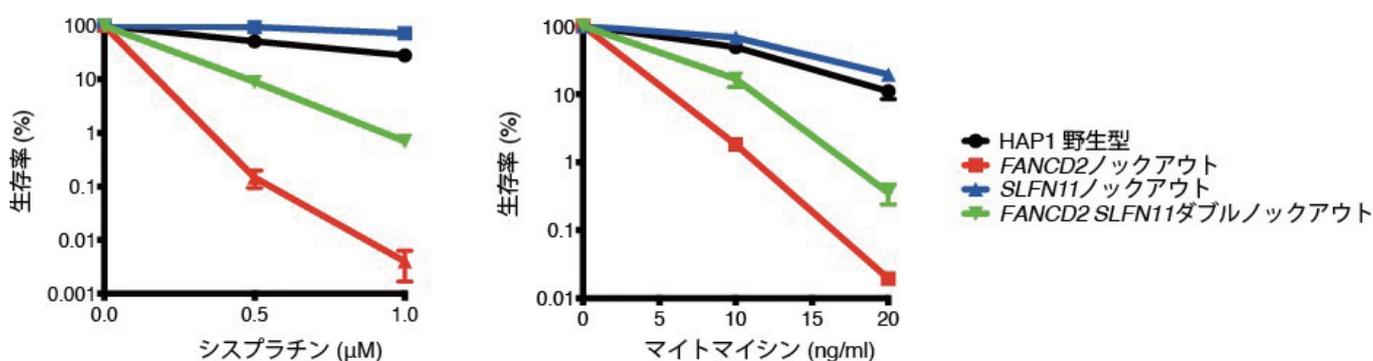


図1 赤線で示すFANCD2ノックアウト細胞で見られるシスプラチン、マイトマイシン感受性が、SLFN11ノックアウトにより、緑線で示すように部分的に改善する。また、黒線で示す野生型に比べて、青線で示すSLFN11ノックアウト細胞においても軽度ながらシスプラチン、マイトマイシンの感受性が改善する。5) Okamoto et al. *Blood* 2020より改訂

驚くべきことにSLFN11をノックアウトした細胞では、抗がん剤への感受性が低下しただけでなく、Fanconi細胞に特徴的に見られる染色体断裂や、細胞周期停止も改善していることがわかった。これらの現象は、SLFN11をノックアウトすることによりFanconi貧血の所見が改善すること、SLFN11がDNA損傷自体を悪化させていることを強く示唆している。

2. SLFN11ノックアウトによりFanconi貧血細胞の複製フォーク安定性が改善する

そこで、我々は、DNA損傷周辺のDNAの状態をDNAファイバー法という手法で調べることにした。DNAファイバー法は、核内のゲノムを引き伸ばして顕微鏡下で線状のDNAを一分子レベルで観察できる手法で、Fanconi貧血細胞ではDNA損傷近傍の新規に合成されたゲノムDNA（停止した複製フォークに相当）が分解されることが知られている。ところが、SLFN11をノックアウトしたFanconi貧血細胞では、このゲノム分解が起これなくなっていることがわかった。つまり、SLFN11はゲノム分解を促進する機能があることが分かり、SLFN11をノックアウトすることによって、複製フォークが安定化し、Fanconi貧血細胞の所見が改善される可能性が示された。

3. SLFN11は停止した複製フォークへのRAD51集積を阻害する

DNAファイバー法によって認められるゲノムDNAの分解

は、核内のDNA2やMRE11などのDNAヌクレアーゼによることが知られている。実際、siRNAによるDNA2のノックダウンや、MRE11の阻害薬であるMirinにより、Fanconi貧血細胞のゲノム分解が改善することを見出した。そして既にSLFN11をノックアウトしたFanconi細胞においてはその効果が認められないことから、我々は、SLFN11の作用は、これらのDNAヌクレアーゼによるゲノム分解を抑制する遺伝子であるRAD51のDNA損傷部位への集積を阻害することにあるのではないかと考えた。

この仮説を検証するために、近年報告されたヌクレオチドアナログであるIdUを取り込ませた細胞をハイドロキシウレアで処理することにより露出するsingle strand DNAと、RAD51の結合を、PLA法⁽³⁾で同定することを試みた。この方法では、ゲノム損傷によって停止する複製フォークに集積するRAD51を核内の明瞭なドットとして定量可能である⁽⁴⁾。その結果、SLFN11をノックアウトした細胞ではRAD51の集積が増加していた。つまりSLFN11がDNA損傷部位へのRAD51集積を阻害することが示された。すなわち、SLFN11によってFanconi貧血の発症を促進・悪化させるメカニズムが明らかになり、SLFN11がFanconi貧血に対する治療標的になる可能性が示唆された。しかし、これは、SLFN11が直接RAD51を制御することをただちに意味するものではない。今後、どのようにSLFN11がRAD51に影響するのかを、生化学的に検討することが重要と考えられる。

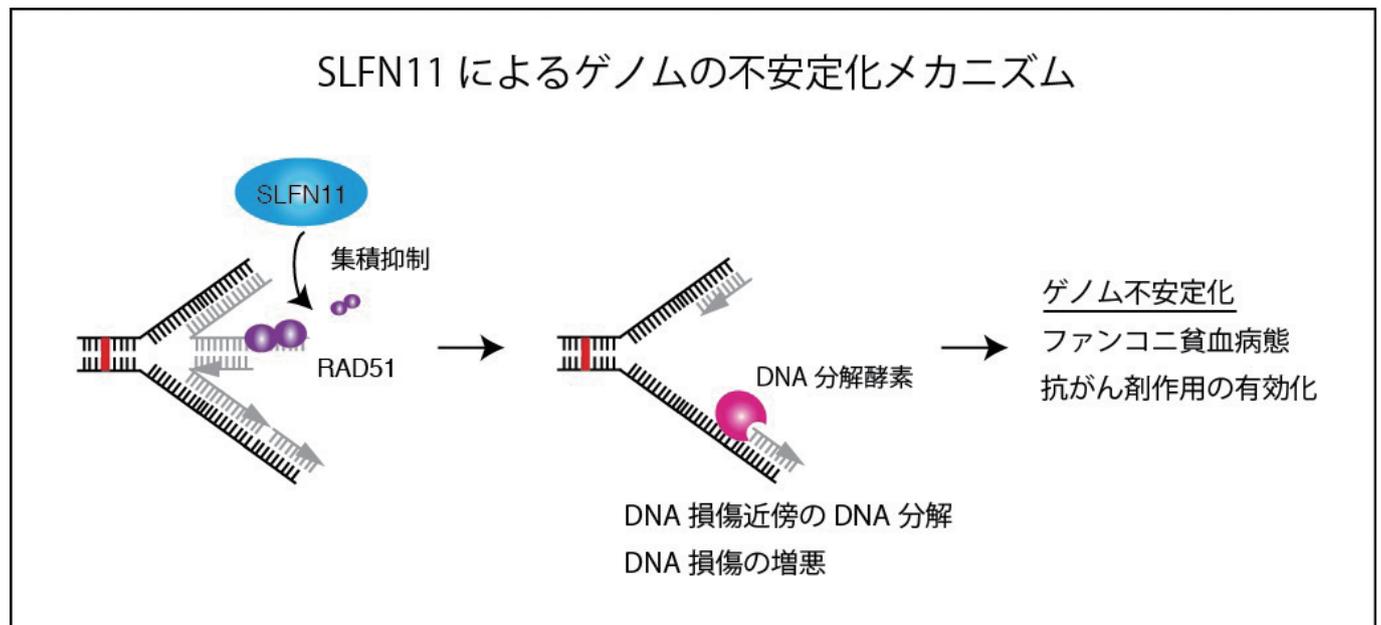


図2 SLFN11は、赤線で示すDNA損傷近傍で、ゲノムを保護するRAD51分子の集積を抑制する。それにより、DNA分解酵素がDNA損傷周辺のDNAを分解し、DNA損傷自体を増悪させる。その結果、ゲノムは不安定化し、Fanconi貧血においては病態を悪化させるが、がん化学療法においては、がん細胞がより効率よく細胞死に陥り、臨床効果はよりよいものになると考えられる。

おわりに

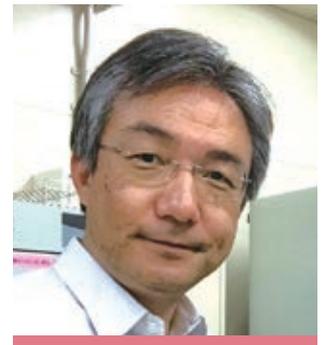
SLFNファミリー機能の全貌解明はまだ端緒についてばかりの状況であり、今後の研究の進展が期待される場所である。SLFN11はじめそのファミリーメンバーは、核内でのDNA損傷応答と細胞外からのウイルス等由来の核酸応答の交差点に位置して重要な機能を担っているのではないかなど、想像はふくらむ。骨髄幹細胞の放射線応答にも関わっている可能性がある。今回我々は、野生型細胞においてもSLFN11が複製ストレス下のゲノム不安定化を引き起こすことを見出しており、これはSLFN11機能を考える上でgeneralize可能な知見と考えている。SLFN11の機能抑制によるFanconi貧血所見の改善は、治療応用可能かもしれない、今後、ヒトiPS細胞などの実験系、マウスモデルなどを用いて、検証する必要がある（その前に、マウスにおけるSLFN11の機能的なオーソログの同定が必要だが）。またSLFN11は、DNA損傷を主な作用機序とするシスプラチンなどの既存の抗がん剤に対する薬剤耐性に関わっていることから、臨床におけるバイオマーカーとしての重要性ももちろんのこと、SLFN11の機能を解明することで、がん細胞における抗がん剤治療感受性・抵抗性のメカニズム解明にも寄与するのではないかと期待している。

謝辞

本稿で紹介した研究内容は、人間環境学研究科修士課程院生の天白靖子さんのプロジェクトとして開始し、医学研究科の岡本祐介院生（のち研究員、現在トロント大学）によってフィニッシュ。放生研コアサポート部門の安倍昌子研究員によるDNAファイバーアッセイの大量データ取得、ミネソタ大との共同研究、岡本さん留学後のリバイズでは多くのラボメンバーの惜しめない協力によってアクセプトにこぎつけました。ここに記し、感謝の意を表します。

● 引用文献

1. Barrentina, J., et al., The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature*, 2012. 483(7391): p. 603-7.
2. Zoppoli, G., et al., Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012. 109(37): p. 15030-5.
3. Söderberg, O., Characterizing proteins and their interactions in cells and tissues using the in situ proximity ligation assay. *Methods*, 2008. 45: p.227-232.
4. Malacaria, E., et al., Rad52 prevents excessive replication fork reversal and protects from nascent strand degradation. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 1412
5. Okamoto, Y., et al., SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood*, 2020.

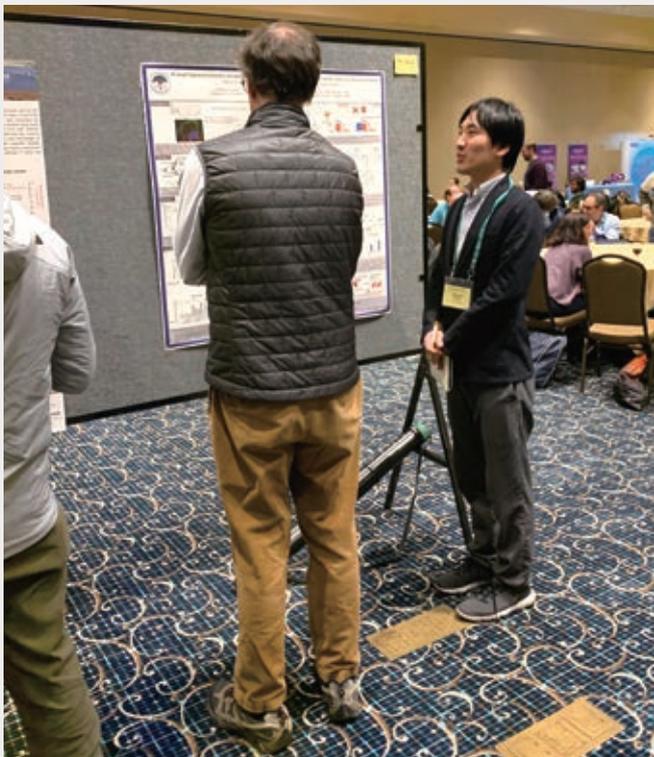


高田 穰

晩発効果研究部門
DNA 損傷シグナル研究分野
教授

“KEYSTONE SYMPOSIA (Hypoxia: Molecules, Mechanisms and Disease) in 2020” 印象記

2020年1月19日～23日までアメリカのkeystoneで開催された“KEYSTONE SYMPOSIA (Hypoxia: Molecules, Mechanisms and Disease)”に参加させていただきました。KEYSTONE SYMPOSIAは基礎研究の中では大変有名な研究会で、関連分野のエキスパートの先生方が多く参加される会です。今回私は「低酸素がん細胞はHSP2 (hypoxia-inducible secretory protein 2) を発現・分泌し、周囲のがん細胞の放射線抵抗性をパラクリンの誘導する」というテーマで、口頭発表およびポスター発表の両方をさせていただきました。



keystoneポスター (ケーリン先生)

現在の私の研究は「低酸素環境における放射線治療抵抗性の克服」を目的にしており、放射線関連学会ではときどき研究の進捗を発表させていただいていたのですが、「放射線治療」という枠組みの中で低酸素をとらえるのではなく、「低酸素」という枠組みの中で一度放射線治療をとらえてみたいと以前から考えておりました。2019年のノーベル医学生理学賞は、細胞の低酸素応答を制御する転写因子である低酸素誘導因子1 (hypoxia-inducible factor 1: HIF-1) の発見とメカニズムの解明に関わった米英の3人の研究者 (米国ハーバード大学のWilliam G. Kaelin Jr.博士、英国オックスフォード大学のPeter J. Ratcliffe博士、米国ジョンス・ホプキンス大

学のGregg L. Semenza博士) が受賞されたこともあり、ワクワクしながら、この会に初めて参加させていただきました。

まず初めの衝撃は会場でした。会場は米国コロラド州のキーストーンリゾートというウィンタースポーツで有名な場所、最低気温は-20℃前後にも及びます。標高2743mのところであり、空港から送迎用の車で一気に登るため、翌日周りの参加者に話を伺うと、半分程度の日本人参加者が、頭痛や息切れといった高山病症状を自覚していました。幸い自分は軽度の症状でしたので、初日からじっくりと会に参加することができました。すべての口頭発表が1つの大会場で行われ、毎朝・晩の食事も隣接する大会場に用意されるため、朝食 (7時開場) →口頭発表→夕食→ポスター発表 (22時開場) という日程を皆で過ごしました。



keystone口演2020.1

発表内容としては、「低酸素」に関するがん治療 (免疫療法やゲノム医療など) の他に、代謝や低酸素適応応答の基礎的な内容 (例えば、標高の高い土地 (=慢性低酸素環境) で生活することで活性化する遺伝子や代謝経路に関する研究など) まで様々でしたが、腎性貧血治療薬として臨床化されたPHD阻害剤 (HIFが活性されエリスロポエチンが産生されることで貧血が改善する) に関連させた研究が散見されました。ノーベル賞を受賞された3人の先生方を祝福して皆で乾杯する和やかな時間もありましたが、Scienceには皆非常に真剣で、特に発表の後の質疑応答が非常に活発で、あまりの激しさに口喧嘩とも思えるようなものもあったのが衝撃的でした。私

自身は、4日目のGregg L.Semenza先生と同じセッションで口頭発表をさせていただき、今後の研究に役立つようなアドバイスをいただくことができました。多くの最新情報を得られただけでなく、臨床応用を目指したうえでどのような取っ掛かりで研究をスタートさせ動かすかという多くの考え方を学ぶことができ、非常に有意義な学会参加となりました。今回の経験を糧にし、より一層の研鑽を積んでまいりたいと思います。今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

諏訪 達也^{1,2}

1 京都大学大学院 生命科学研究科 がん細胞生物学分野

2 京都大学大学院 医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学



キーストーン

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2年1月28日現在の登録会員総数が268、投票数は133、投票率は49.6%でした。

投票締め切り日 令和2年1月18日 開票日 令和2年1月28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、五十音順）

島田義也（環境科学技術研）

田内 広（茨城大）

笹谷めぐみ（広島大）

益谷央豪（名古屋大）

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）今岡達彦（量研放医研）、立花 章（茨城大）

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）

今岡達彦（量研放医研）

藤原智子（大阪大）

細谷紀子（東京大）

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。

（次点）篠原美紀（近畿大）

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）

宮川 清（東京大）

宮川 清氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（次点）中村麻子（茨城大）

（田内、古谷 記）

放生研からのお知らせ

令和3年度の共同利用研究の公募を開始しました。公募の締切は令和3年1月15日（金）です。詳細は放生研ウェブサイトの共同利用研究のページをご確認ください。

編集後記

放生研ニュース167号（2020年11月号）をお届けします。

表紙の写真は、日本学術振興会（JSPS）のプログラムとして、放生研が新たに立ち上げたプロジェクトのホームページのイメージ画像です。令和2年度から5年間、国際研究ネットワークの構築と放射線生物学分野における人材育成を目指して、プロジェクトを展開します。

新型コロナウイルス関連のニュースを耳にしない日はない毎日が続いています。放生研の共同利用研究の制限で多くの皆さまにご迷惑をお掛けしておりますこと、改めてお詫びいたします。最新の新型コロナ対策は、放生研ホームページでご確認ください。

さて、今号の記事にもあります通り、ゲノム動態研究部門の小林純也准教授が国際医療福祉大学にご栄転されました。おめでとうございます。新天地での益々のご活躍を祈念しております。15年に亘って放生研の活動を支えて下さった純也先生の抜けた穴は大きいですが、今年度4月に放射線ストレス応答研究部門に着任された中岡秀憲先生や、12月1日にゲノム動態研究部門に着任予定の小林純也先生の後任准教授と力を合わせて、放生研の活動を維持・発展させていきたいと思っております。

引き続き放生研の活動をご支援下さいますようお願い致します。

（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

