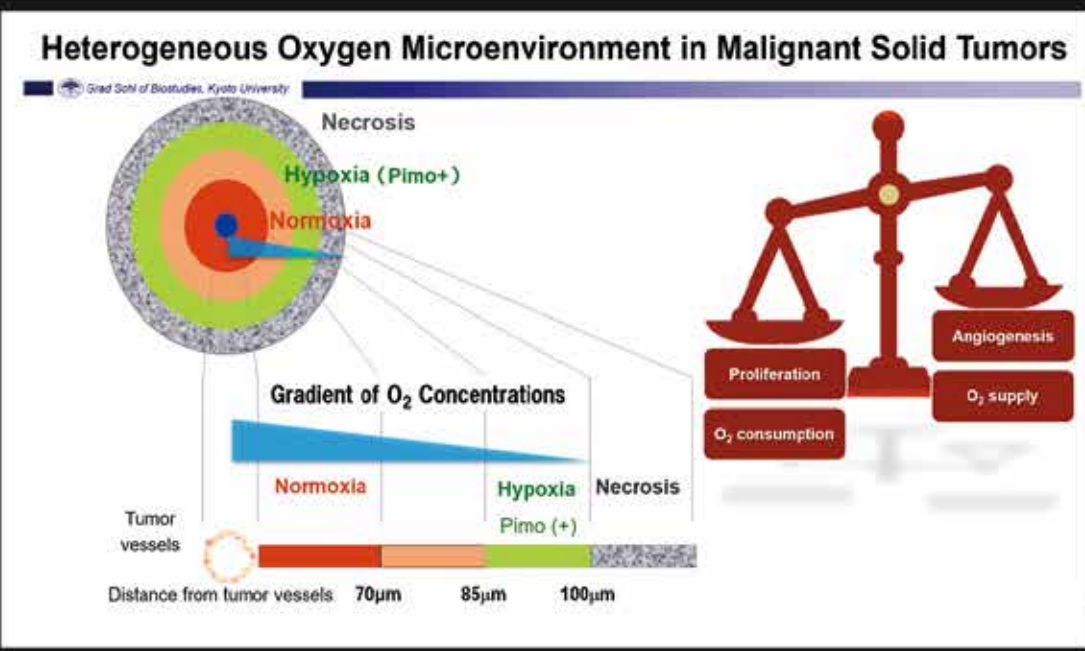


# RBC 放射研ニュース NEWSLETTER

No. **168**  
MAR  
3, 2021



## Contents

着任のご挨拶	2
ミニレビュー 1	3
レトロトランスポゾン発現制御におけるTSC-mTORシグナル伝達経路の役割	
ミニレビュー 2	6
新規の遺伝性骨髄不全症候群「ADH5/ALDH2欠損症」を発見 一日本人半数が持つお酒が飲めない体質遺伝子と遺伝性血液難病の関連性一	
第44回放射線生物研究連絡会議総会議事録	9
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	10
令和3年度放射研各種委員等	11
編集後記	12

着任のご挨拶

令和2年12月1日付けで、ゲノム動態研究部門がん細胞生物学分野の准教授を拝命いたしました、南ジンミンと申します。このたび、原田先生の研究室で、放射線生物研究センターの皆様と一緒に研究できる貴重な機会をいただいたこと、心より感謝しております。また、生命科学研究科の後輩たちの研究教育に携われる縁に恵まれ嬉しく思います。この場を借りて、着任のご挨拶をさせていただきます。

これまで私は、悪性度の高いがん細胞の浸潤・転移や放射線治療抵抗性に関与する分子メカニズムの解明を目指した研究を進めてきました。がん細胞が周りの器官に広がっていく浸潤の分子メカニズムの理解は、がん研究の重要な課題の一つです。京大生命科学研究科博士課程では、佐邊壽孝先生のご指導のもと、増殖因子受容体などの細胞表面受容体のエンドサイトーシスの制御に関わるCIN85に着目し、AMAP1-CIN85-Cbl複合体が乳癌細胞の浸潤能に関与することを見出して学位を取得しました。

ポスドク時代は米国に留学し、Dr. Mina Bissellから、がん細胞の動態や分子メカニズムを理解する際に細胞外微小環境の要素を考慮することの重要性を教わりました。また、Dr. Catherine Parkからは、放射線治療医の視点からの、放射線生物研究の必要性を教わりました。お二人の先生方のご指導により、Bissell Labで確立された乳癌の3次元細胞培養実験系を用いて、放射線照射後に上昇する $\alpha 5 \beta 1$ -integrinのシグナルとfibronectinの分泌による細胞外微小環境の変化が、放射線照射後のがん細胞の生存に関与することを見しました。さらに、新たに構築した非浸潤性乳管癌(DCIS)の3次元モデルから、 $\alpha 5 \beta 1$ -integrinとfibronectinのシグナルがDCISの放射線照射後の浸潤性獲得過程に関与することわかりました。この頃から、まだ解明されていないことが多い放射線生物学の魅力に引き込まれていきました。

10年程前、アメリカから北海道大学放射線科に移ってからは、白土博樹先生からたくさんの貴重な機会を賜りました。また、清水伸一先生と周りの教職員の方々からのご支援もいただき、小野寺康仁先生や医理工学院大学院生たちと一緒に研究を進めることができました。北大では、「がん微小環境と浸潤」の軸を維持しながら、新たな課題として、放射線照射後のがん細胞から放出される分泌物の小胞輸送メカニズムに着手しました。細胞の分泌物による細胞外微小環境の変化は、がん細胞の生存や浸潤・転移に有利に作用することがあり、がんの放射線治療抵抗性にも繋がります。幸いにも、大学院生の呉ピンシュウさんと西岡蒼一郎さんが頑張ってくれてくれた2つの研究テーマから、面白い結果が得られました。まず1つ目のテーマでは、放射線照射後、リソソームの細胞内から細胞外への移動が促進され、リソソーム内のプロテアーゼ等が細胞外環境に放出されることで、照射に耐えて生き残った癌細胞の浸潤能が亢

進されることを発見しました。2つ目のテーマでは、放射線刺激後、小胞輸送関連分子であるRabファミリーに着目しました。放射線により特異的に発現上昇したRab27bがepiregulinの発現と分泌を促進し、パラクライン効果によって、放射線抵抗性に関与することを見出しています。これらの研究を学生達と発展させる過程では、私自身が学生・ポスドクとして進めてきた時とは異なる楽しさと感動を体験しました。

これからは、原田先生の研究室で、低酸素環境下におけるがんの悪性化に関わる分子メカニズムと放射線治療抵抗性に関して、今までの知識や技術を役立てアプローチしていければと考えています。皆様と一緒に新しい発見にドキドキし、一緒に喜べる時間を大切にしながら、努力を続けたいと思っています。また、歴史ある放射線生物研究センターの一員として、次世代の研究者育成とセンターの発展に少しでも貢献できるよう精一杯頑張ります。まだ至らないことも多いですが、皆様方のご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



南 ジンミン  
(Jin-Min NAM)

ゲノム動態研究部門  
がん細胞生物学分野  
准教授

## ミニレビュー 1

レトロトランスポゾン発現制御における  
TSC-mTORシグナル伝達経路の役割

## はじめに

栄養は生物が生きていく上で必須のものであり、摂取された栄養源（アミノ酸、グルコースなど）は、細胞、組織の構成材料やエネルギー源として利用される。これらの栄養源は単にエネルギー源や細胞の材料としての役割だけでなく、その多寡が細胞内外のシグナル伝達を惹起し、様々な細胞機能を制御することが明らかとなってきた。すなわち、栄養を感じて伝達する“栄養応答シグナル”が存在し、その変化に応じた様々な適応を示す。我々はこれまで、“栄養応答シグナル”に関与するTSC-mTORシグナル伝達経路の解析を行ってきた。その解析を通じて、栄養源飢餓ストレスにおける様々な細胞機能が明らかとなってきた。

## TSC-mTORシグナル伝達経路

栄養源が豊富にある状態では、TSC-mTOR経路に存在する分子Rheb (small GTPase) が活性化し、そのエフェクターとなるmTOR (mammalian Target of Rapamycin) キナーゼを活性化する(図1)。mTORは、タンパク質合成、細胞増殖、血管新生、オートファジー、免疫など様々な細胞機能の制御に関わり、この経路における中心的な役割を担っている<sup>[1]</sup>。また、免疫抑制剤ラパマイシンのターゲットとして知られており、非常に注目を浴びている。

この経路の異常な活性化によって引き起こされる疾患として、結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex ; TSC: 多臓器に腫瘍が形成される) が知られている。発症率は6,000人

に一人程度と比較的頻度が高い。精神発達遅延やてんかんを呈する可能性が高く、現在のところ対処療法が主である<sup>[2]</sup>。原因遺伝子であるTSC1/2は、Rhebに対する負の制御因子GAP (GTPase activating protein) として働くことから、TSC1/2のいずれかに変異が入ると、Rhebの異常な活性化が起こり、それが引き金となってmTORの活性化・細胞の異常な増殖が起こるものと推測される。分裂酵母は、TSC遺伝子を有するモデル生物の中では最も単純なモデル生物であることから、高等生物のTSC遺伝子およびRhebに対する理解を進める上でも大きな役割を果たすことが期待できると考えた。

*tsc1/2*のいずれかの遺伝子を欠損する分裂酵母は、ともに栄養源に対する応答が異常になる。そこで、我々はDNAマイクロアレイを用いて、栄養源飢餓ストレスを受けたときの*tsc1/2*欠損株における遺伝子発現を全ゲノム的に調べた。その結果、*tsc*欠損株では野生型に比べて顕著なレトロトランスポゾンの発現誘導が見られた<sup>[3]</sup>。

## 1. グルコース応答経路は窒素源枯渇によるレトロトランスポゾン発現誘導を制御している

レトロトランスポゾンとは、ゲノム上のある部位から他の部位に転移することのできるDNA配列で、転写と逆転写の過程を経て転移する。レトロトランスポゾンが新たに挿入されることで遺伝子を破壊したり、周囲の遺伝子の発現様式に変化を生じさせることがある。また、遺伝子とレトロトランスポゾン配列とが融合した転写産物をもたらすこともある。これらの影響

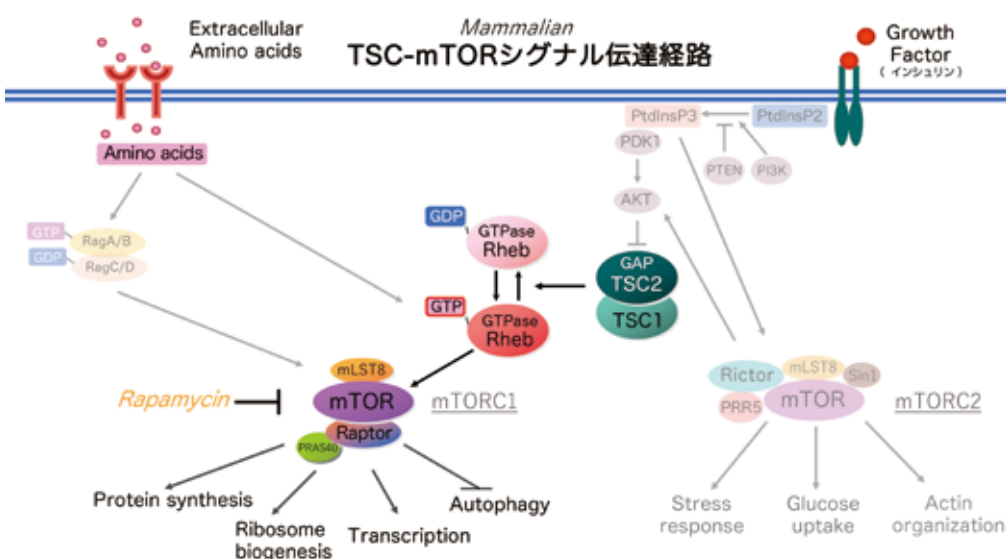


図1 TSC-mTORシグナル伝達経路の概略図

栄養源（アミノ酸）や増殖因子（インシュリン）の刺激によって活性化される経路。ヒトから酵母にまで保存されている。この経路の中心的なキナーゼmTORは、二種類の複合体（TORC1およびTORC2）を形成し様々な機能を担っている。



によるものなのか、癌細胞ではレトロトランスポゾン発現の増加が報告されている。さらに、異なる染色体間でレトロトランスポゾン配列同士が相同組換えを起こすことで、ゲノムの大規模な欠損が起こることもあり、レトロトランスポゾンの挿入により引き起こされる様々な遺伝病も知られている<sup>[4,5]</sup>。このように、レトロトランスポゾンの転移はゲノムにとって多くの場合有害であり、ゲノム情報を安定に維持するためには、レトロトランスポゾンの転移を積極的に抑制しておかねばならない。その積極的な抑制には、エピジェネティックな機構 (DNAメチル化、ヒストン修飾、small RNA) が関わっていることが明らかとなってきた<sup>[6,7,8]</sup>。また、放射線照射や薬剤などの外部環境によるゲノムストレスによってその抑制が解除されるという報告もあがってきている<sup>[9]</sup>。

解析の結果、興味深いことに、グルコース応答経路がレトロトランスポゾン発現に関与していることがわかった。栄養源である窒素源を枯渇するとレトロトランスポゾンの発現が誘導されるが、同時に炭素源を抜くとその発現が抑制された。また、グルコース応答経路に関与する因子 (Cyr1/Pka1/Tor1) を欠損させると、レトロトランスポゾンの発現が抑制された。これらのことから、グルコース応答経路 (cAMP-PKA経路/TORC2経路) が、窒素源枯渇によるレトロトランスポゾン発現誘導を制御していることがわかった<sup>[3]</sup>。

## 2. オートファジーによってレトロトランスポゾンは分解・抑制される

折しも出芽酵母の研究から、オートファジーによってレトロトランスポゾンが分解・抑制されるという報告があった<sup>[10]</sup>。オートファジーとは、タンパク質分解機構の一つで、2016年にノーベル生理学・医学賞を受賞した大隈良典先生の仕事が記憶に新しい。細胞内での異常タンパク質の蓄積を防いだり、栄養環境

が悪化したときにアミノ酸のリサイクルを行ったりと生体の恒常性維持に関与している。近年では、オートファジーが神経変性疾患や炎症性疾患など様々なヒトの疾患と結びついていることが報告されている<sup>[11]</sup>。オートファジーは、細胞内で標的となるタンパク質などを、オートファゴソームとよばれる小胞に封入し、最終的にはリソソーム (酵母では液胞) にまで輸送し分解する過程から成る。

我々は、分裂酵母においても調べてみたところ、オートファジー欠損株では顕著なレトロトランスポゾンの発現誘導が見られた。また、野生型ではレトロトランスポゾンウィルス様粒子が液胞にまで運ばれるのに対して、オートファジー欠損株では細胞質に残ったままであった。これらのことから、分裂酵母においてもレトロトランスポゾンはオートファジーによって分解・抑制されることがわかった<sup>[3]</sup>。

## 3. Tsc欠損株ではオートファジー不全に加えてグルコース応答経路の高活性化が起こっている

TSC-mTOR経路は、オートファジーの制御にも関与している。栄養豊富な環境では、TORC1がオートファジー関連因子を直接リン酸化することでオートファジーが抑制されている<sup>[12]</sup>。窒素源飢餓によるTORC1活性低下により下流のオートファゴソーム形成過程が進行する。そこで我々は、*tsc*欠損株の異常なレトロトランスポゾン発現にはオートファジー不全が影響しているのではないかと考えた。*tsc*欠損株では確かにオートファジー不全が見られたが、オートファジー欠損株に比べるとわずかに機能を有していた。それにも関わらず、レトロトランスポゾン発現量はオートファジー欠損株に比べて高く、オートファジー不全だけが原因ではないことがわかった。

また、我々は*tsc2*機能欠損を回復させるマルチコピーサプレッサーとしてcAMPホスホジエステラーゼをコードする

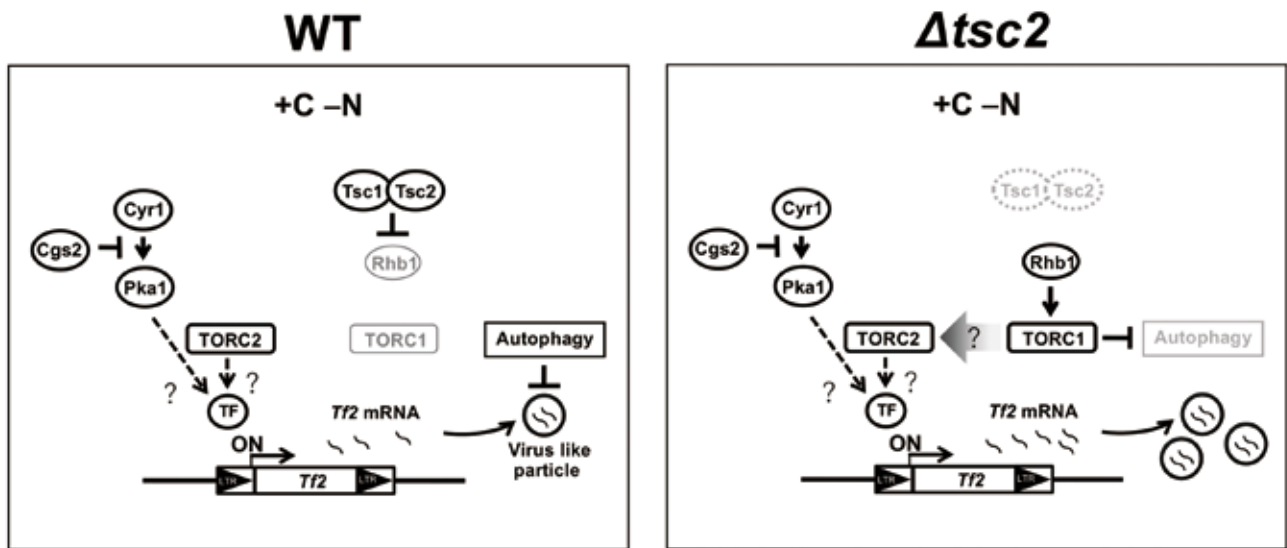


図2 窒素源枯渇におけるレトロトランスポゾン発現機構

*cgs2<sup>+</sup>* 遺伝子を単離した。*Cgs2*はグルコース応答経路のアデニル酸シクラーゼが産生するcAMPを加水分解し、下流で働くPka1 (cAMP-dependent protein kinase) を負に制御する。*Cgs2*がマルチコピーサプレッサーで単離されたということは、*tsc*欠損株の中ではグルコース応答経路が活性化していることが予想された。*cgs2*欠損株では、レトロトランスポゾンの発現誘導は見られるが*tsc*欠損株ほど高発現ではなかった。そこで、*cgs2*欠損株とオートファジー欠損株との二重欠損株を作成し、レトロトランスポゾン発現を観察してみたところ、*tsc*欠損株に類似したレトロトランスポゾン発現を示した。これらのことから*tsc*欠損株ではオートファジー不全に加えてグルコース応答経路の高活性化が起こっていることが異常なレトロトランスポゾン発現を引き起こしていることがわかった。

以上のことから、炭素源 (グルコース) 存在下で窒素源が枯渇すると、グルコース応答経路が活性化しレトロトランスポゾンの発現が誘導されることがわかった。同時に、TORC1の活性低下によってオートファジーが誘導され、その働きによってレトロトランスポゾンは速やかに分解抑制されることがわかった。しかし、*tsc*欠損株では、窒素源枯渇によるTORC1の活性低下が起こらず、オートファジー不全に陥り、加えて、グルコース応答経路の活性が上昇することが、野生型に比べて異常なレトロトランスポゾンの発現につながったものと思われる (図2)。

## おわりに

レトロトランスポゾンが栄養源枯渇という外部刺激を与えたときに*tsc*欠損株で発現が上昇することは、結節性硬化症が示す高い腫瘍形成率の原因とレトロトランスポゾンの転移との関連を示唆するものと考えられる。実際にレトロトランスポゾンがTSC患者の脳で転移していることを全ゲノム解析で示したとする論文も出ている<sup>[13]</sup>。外部環境におけるレトロトランスポゾン発現の制御機構を明らかにすることは、生物がどのように外部環境に反応してゲノムを安定に次世代に伝えていくかという過程を導くという点で学術的にも意味のある研究と考えられる。



中瀬 由起子

放射線システム生物学研究部門  
特任助教

## ● 引用文献

1. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017 Mar 9;168:960–976
2. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Ann*. 2017 Apr 1;46(4):e166–e171.
3. Nakase Y. & Matsumoto T. The RHEB-mTOR axis regulates expression of *Tf2* transposons in fission yeast. *JCS*. 2018 Nov 21;131(22):jcs221457.
4. Burns KH. Transposable elements in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Jul;17(7):415–424.
5. Hancks DC, Kazazian HH Jr. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob DNA*. 2016 May 6;7:9.
6. Bourc'his, D. & Bestor, T.H. Meiotic catastrophe and retrotransposon reactivation in male germ cells lacking Dnmt3L. *Nature*. 2004 Sep 2;431(7004):96–9.
7. Kuramochi-Miyagawa, S., Watanabe, T., Gotoh, K., Totoki, Y., Toyoda, A., Ikawa, M., Asada, N., Kojima, K., Yamaguchi, Y., Ijiri, T.W., Hata, K., Li, E., Matsuda, Y., Kimura, T., Okabe, M., Sakaki, Y., Sasaki, H., & Nakano, T. DNA methylation of retrotransposon genes is regulated by Piwi family members MIL1 and MIWI2 in murine fetal testes. *Genes Dev*. 2008 Apr 1;22(7):908–17.
8. Girard, A., Sachidanandam, R., Hannon, G.J., & Carmell, M.A. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins. *Nature*. 2006 Jul 13;442(7099):199–202.
9. Koturbash I, Miousse IR, Sridharan V, Nzabarushimana E, Skinner CM, Melnyk SB, Pavliv O, Hauer-Jensen M, Nelson GA, Boerma M. Radiation-induced changes in DNA methylation of repetitive elements in the mouse heart. *Mutat Res*. 2016 May;787:43–53.
10. Suzuki K, Morimoto M, Kondo C, Ohsumi Y. Selective autophagy regulates insertional mutagenesis by the Ty1 retrotransposon in *Saccharomyces cerevisiae*. *Dev Cell*. 2011 Aug 16;21(2):358–65.
11. Guo F, Liu X, Cai H, Le W. Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy. *Brain Pathol*. 2018 Jan;28(1):3–13.
12. Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest*. 2015 Jan;125(1):25–32.
13. Jacob-Hirsch J, Eyal E, Knisbacher BA, Roth J, Cesarkas K, Dor C, Farage-Barhom S, Kunik V, Simon AJ, Gal M, Yalon M, Moshitch-Moshkovitz S, Tearle R, Constantini S, Levanon EY, Amariglio N, Rechavi G. Whole-genome sequencing reveals principles of brain retrotransposition in neurodevelopmental disorders. *Cell Res*. 2018 Feb;28(2):187–203.

ミニレビュー 2

## 新規の遺伝性骨髄不全症候群

### 「Aldehyde Degradation Deficiency症候群」を発見

#### —日本人半数が持つお酒が飲めない体質遺伝子と遺伝性血液難病の関連性—

#### はじめに

遺伝性の骨髄不全症候群 (Hereditary bone marrow failure syndrome, IBMFS) は、小児の重症難病で、白血病への進行も多く、その解明は医学・生命科学の重要な研究課題です。今回、我々は、当研究センターの所属であった佐々木正夫 名誉教授が収集された患者さんサンプルのゲノム解析を発端に、いままで見逃されていた新たな遺伝性骨髄不全症候群である「ADH5/ALDH2欠損症」を発見し、Aldehyded Degradation Deficiency (ADD) 症候群と呼ぶことにしました。本成果は、放生研における数十年にもわたる研究活動の結実であり、ADH5/ALDH2のダブル欠損マウスを解析した英国ケンブリッジ大学のグループと共同で、2020年11月4日 (日本時間) に米国の国際学術誌「Molecular Cell」にオンライン掲載されました (Dingler et al., 2020)。

ALDH2はアルコールからできるアセトアルデヒドを分解する酵素であり、その遺伝子は変異によってお酒が飲めない体質となる有名なものです。ALDH2の変異自体は日本人の~50%が持っています。ADH5/ALDH2欠損症の患者さんたちは、ALDH2に加えてホルムアルデヒド (=ホルマリン) 分解酵素のADH5が変異して、体内のホルマリン分解ができなくなり、そのために再生不良性貧血になることを解明しました。ALDH2も実はホルマリンを分解していたのです。この発見によって、いままで診断がつかなかった一群の患者さんの診断が付き、よ

りの確な治療が行えます。我々は、患者さんからiPS細胞を作成して研究し、続報がBloodにonline出版されました (Mu et al. Blood. 2021)。今後、iPS細胞と新開発の薬物等を利用して治療法研究を進めていきます。

#### 発見への道のり

京都大学放射線生物研究センターの佐々木正夫 前教授 (現：名誉教授) は、遺伝性骨髄不全症候群である「ファンコニ貧血症」においてマイトマイシンC処理後の高頻度染色体断裂を発見されました (Sasaki and Tonomura, 1973)。佐々木名誉教授は、全国の医師からの依頼で、診断のため患者細胞の染色体を観察し、サンプルを継続的に多数収集保存されておられます。佐々木先生は染色体解析の世界的なエキスパートであり、姉妹染色分体交換 (Sister chromatid exchange, SCE) のアッセイをしばしば実施されていたらしく、原因不明の再生不良性貧血症例で、SCEの頻度が高いサンプルを複数同定していました。もちろん、これらが新規疾患であることに気づいておられましたが、退官間際でそれ以上追求されず、退官のおり (2000年)、これら貴重なサンプルは、匿名化後、大阪の医薬基盤研究所のJCRB細胞バンクに寄託されました。2007年、高田が放射線生物研究センターに着任し、JCRBの原因不明の高頻度SCEを伴う再生不良性貧血患者さんのサンプルの存在に気づき、どのような遺伝子異常が原因になっているのか、研究

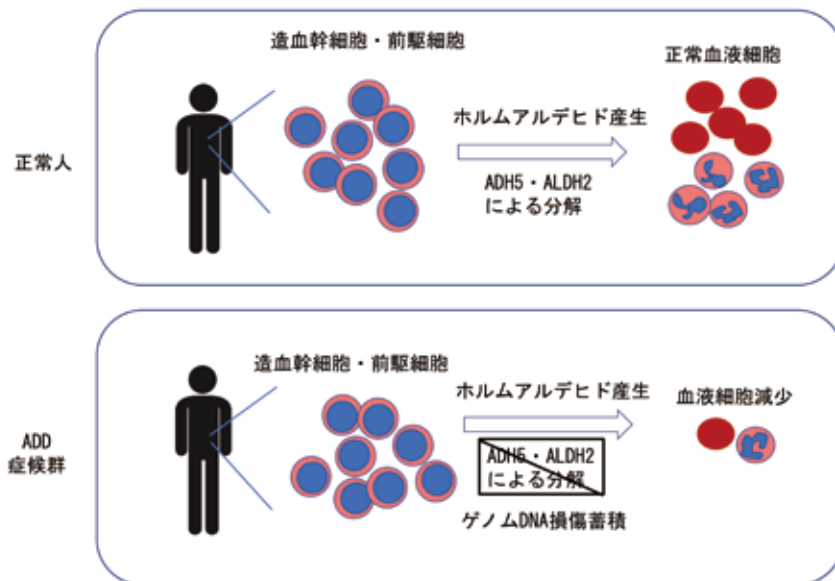


図 本疾患は、骨髄に存在する造血幹細胞や前駆細胞において毒性の強いホルムアルデヒドの産生と、そのADH5/ALDH2酵素群による分解のバランスが破綻し、DNA修復能を上回るレベルでゲノム損傷が蓄積することにより、造血細胞の分化増殖が低下し、血液細胞数が低下するものです。



を開始しました。SCE高値といえば、ブルーム症候群です。当時の研究員であった板谷亜希子博士、富田純也博士（現：米国 University of North Carolina at Charlotteら）が、SCEの上昇を根拠に、ブルーム症候群の原因遺伝子BLMヘリカーゼの関連因子の変異を疑って、ウェスタンやシーケンスを繰り返してくれました。しかし、こういった旧来的方法では成果があまりありませんでした。

## 次世代シーケンサーによる変異遺伝子同定

2011年ごろから、厚労省研究班「難治疾患実用化研究事業」（研究班代表、名大・小島勢二教授、現名誉教授）で新技術「次世代シーケンサー」が使用できるようになり（京大医学部腫瘍生物学の小川誠司教授らとの共同研究）、エクソーム解析によってこれらの患者でADH5遺伝子とALDH2遺伝子が両方とも変異していることが判明しました。さらに、その後、共同研究者の方々から提供されたサンプルから、追加症例を同定し、全部で7例を同定しました。

興味深いことに、うち2例は「ファンコニ貧血」を疑われての紹介であり、また他の2例は、従来どうしても診断がつかなかった症例からの診断です。匿名化のため、佐々木先生が寄託された症例の情報は、再生不良性貧血であること、性別・年齢程度しか残されていませんが、その後の症例において、生後低身長・低体重、軽度の精神発達遅延が認められ、10代で再生不良性貧血を発症し、やがて骨髓異形成症候群や白血病へ進行し、骨髓移植が必要となることなどが、おおよそ判明いたしました。

## 新規病態発見の意義

今回の発見は、以下の理由で、意外であり、かつ、意義深いものだと考えています。

- SCE高値ではありますが、結論としては、ブルーム症候群とは全く別で、DNA修復能を圧倒するレベルのDNA損傷がホルムアルデヒドによって蓄積する病態と考えられました。SCE上昇は、このDNA損傷レベルを反映しており、DNA修復機能自体は本疾患では正常です。
- 全く新規の疾患の発見であり、従来診断不能であった病気が診断でき、的確な治療に繋がります。たとえば、ファンコニ貧血では弱めの前処置によって骨髓移植を行います。この疾患では、それではうまく行かず、通常の前処置が適切と考えられます。
- 従来知られている遺伝性骨髓不全症候群と違って、今回の疾患は細胞内の代謝異常が原因となっています。代謝異常による遺伝性骨髓不全症候群はこれが初めての例です。
- ADH5は、シックハウス症候群などで注目されるホルムアルデヒド（＝ホルマリン）の主要な分解酵素です。しかし、今回の病気で原因となっているホルムアルデヒドは、体内で自然に産生されたものです。ホルムアルデヒドはDNAなどの生体分子を損傷し、毒性を示します。健康であるためには、体内で産

生される毒性物質であるホルムアルデヒドを分解する必要があります。

●ALDH2遺伝子は、アルコールから体内で産生されるアセトアルデヒドの分解酵素の遺伝子であり、日本人を含めた東アジア人で変異をもつ人が～50%にもおよび、お酒が飲める・飲めないを決定づける有名な遺伝子です。このように多数のひとが持つ変異が、まれな疾患の原因（の一部）になっていることや、また、遺伝性疾患で2つの遺伝子異常のあわせ技で発症するものはあまりなく、珍しいケースです。

●ALDH2は、実は、ホルムアルデヒドの分解にも重要であることが確認されました。

●造血は、骨髓で、幹細胞から白血球、赤血球など様々な血液細胞を生み出すプロセスです。この正常プロセスがホルムアルデヒドという毒性物質を生み出すことがこの疾患の存在から浮かび上がってきました。

●ケンブリッジ大の共同研究者が、同じ2つの遺伝子の変異したマウスモデルを作成し、同様の症状を再現しました。今回の論文にはそれが詳細に記載されています。彼らは、従来の仕事の延長線上に、そのマウスを作成しており、我々がヒト疾患を同定しようとは夢にも知らなかったはず。仕事の意義を高める我々の発見は彼らにとって僥倖であったことでしょう。我々にとっても、まさかこのような形で2つの仕事がかくろくするとは思っていませんでした。

## 波及効果、今後の予定

お酒を飲んで顔が赤くなる人は、まず確実にALDH2の変異をもっており、習慣飲酒による食道がんのリスクが非常に高いことが知られています（たとえばOze et al., 2011、他多数）。だからといって、この血液疾患になるわけではありませんし、むしろ長生きできるという研究も発表されています（Sakaue et al., 2020）。しかし、ALDH2の変異と様々な疾患リスクについては、まだまだわかっていないことが多く、今後の十分な研究が必要です。

遺伝性骨髓不全症候群の原因遺伝子は、さまざまなものが知られていますが、代表的かつ最も頻度の高いものが損傷DNAの修復ができない「ファンコニ貧血」です。今回見つかったADH5/ALDH2欠損症は、ファンコニ貧血そっくりの症状を示しており、「ADH5/ALDH2欠損症」をファンコニ貧血類似と言っても差し支えない（病態からはファンコニ貧血の亜型と考えることもできそうですが、概念の混乱を招くのでこの意見には同意できません）と考えます。このことは、逆に、ファンコニ貧血の原因がホルムアルデヒドによるDNA損傷である可能性をサポートしており、ファンコニ貧血へのあらたな治療アプローチの可能性を示唆します。

我々は、患者さんからiPS細胞を作成してこの疾患の詳細なメカニズムを解析しています。今後は、さらに、これを使って治療薬開発を試みたいと考えています。

## 謝辞

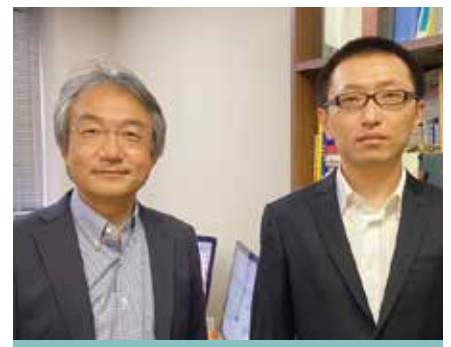
佐々木正夫名誉教授、当時佐々木先生と仕事をされていた現在JCRB細胞バンクの平山知子氏、JCRB細胞バンクの小山有弘博士・研究リーダーには、今回の論文をまとめるにあたり、様々な過去のデータをご提供いただき、また実験のご指導をうけました。心より感謝申し上げます。この病気の原因は、佐々木名誉教授が先駆けて気づかれ、貴重なサンプルを残されました。優れた先人のお仕事をひきついで、原因遺伝子の同定と発症機構の解明の部分を実施でき、大変うれしく思っています。長期にわたる研究で多くの共同研究者の方々にお世話になりました。みなさまに感謝いたします。この研究は、文科省科学研究費補助金、厚労省難治疾患実用化事業、日本白血病研究基金、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、アステラス病態代謝研究会、京大コアステージバックアップ研究費、学術振興会研究拠点形成事業（生体内の複雑系を対象とする統合放射線科学の国際研究拠点の形成）等のサポートを受けています。

## ● 引用文献

1. Dinger, F.A., Wang, M., Mu, A.(co-first author), Millington, C.L., Oberbeck, N., Watcham, S., Pontel, L.B., Kamimae-Lanning, A.N., Langevin, F., Nadler, C., Cordell, R.L., Monks, P.S., Yu, R., Wilson, N.K., Hira, A., Yoshida, K., Mori, M., Okamoto, Y., Okuno, Y., Muramatsu, H., Shiraishi, Y., Kobayashi, M., Moriguchi, T., Osumi, T., Kato, M., Miyano, S., Ito, E., Kojima, S., Yabe, H., Yabe, M., Matsuo, K., Ogawa, S., Göttgens, B., Hodskinson, M.R.G., Takata, M.(co-correspondence), Patel, K.J., 2020. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. *Mol Cell* 1–47. doi:10.1016/j.molcel.2020.10.012
2. Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency. *Blood*. 2021 Jan 12;blood.2020009111. doi: 10.1182/blood.2020009111.
3. Oze, I., Matsuo, K., Wakai, K., Nagata, C., Mizoue, T., Tanaka, K., Tsuji, I., Sasazuki, S., Inoue, M., Tsugane, S., Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan, 2011. Alcohol drinking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 41, 677–692. doi:10.1093/jjco/hyr026
4. Sakaue, S., Akiyama, M., Hirata, M., Matsuda, K., Murakami, Y., Kubo, M., Kamatani, Y., Okada, Y., 2020. Functional variants in ADH1B and ALDH2 are non-additively associated with all-cause mortality in Japanese population. *Eur J Hum Genet* 28, 1–5. doi:10.1038/s41431-019-0518-y
5. Sasaki, M.S., Tonomura, A., 1973. A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. *Cancer Res* 33, 1829–1836.

## 牟 安峰 高田 穰

放射線生物研究センター  
晩発効果研究部門、  
DNA 損傷  
シグナル研究分野  
牟：研究員  
高田：教授





## 議事録

## 第44回放射線生物研究連絡会議総会議事録

日時：令和2年10月23日（金） 14時00分～14時35分

本総会は例年、日本放射線影響学会会期中に開催されてきたが、本年度は、日本放射線影響学会第63回大会がWeb開催となったこともあり、大会とは別日程にてオンライン会議にて執り行われた。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、田内広氏により令和2年度の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各種委員選挙の結果報告がなされた。

## 2) 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（以下放生研）からの現状報告

原田浩センター長より、共同利用、共同研究拠点としての概要及び目的の紹介（放射線の生体影響の本質・分子機構の解明、実社会への活用）があった。さらに、放射線生物研究センターと京都大学大学院生命科学研究科との統合以降、大学院生数、とりわけ留学生数の増加、共同利用件数や共同利用研究者による論文発表数、そして放生研の研究費採択額の増加といった共同利用研究及び、放生研の研究活動にポジティブな効果が出ているとの報告があった。

次に近況報告として、今年に入ってから新型コロナウイルス禍に伴う共同利用研究活動上の来所の制限、毎年開催していた放生研国際シンポジウムの延期等の説明があった。教員の異動（転出：ゲノム動態研究部門より小林純也准教授⇒国際医療福祉大学・教授、着任：放射線ストレス応答研究部門へ中岡秀憲助教、着任予定：ゲノム動態研究部門へ女性一名准教授）、今年度より開始した我が国を含めて8つの国と地域によるJSPS研究拠点形成事業に関して、概要及び、事業内容（若手の育成、国際共同研究ネットワークの形成など）の説明がなされた。また、令和3年度の放生研の共同利用研究の募集が始まったとの告知がなされた。

## 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）

## 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3年1月27日現在の登録会員総数が309、投票数は121、投票率は39.2 %でした。

投票締め切り日 令和3年1月12日 開票日 令和3年1月22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）

倉岡 功（福岡大学）

田代 聡（広島大学）

松本 義久（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）児玉 靖司（大阪府立大）、宮川 清（東京大学）

### 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）

大塚 健介（電力中央研究所）

小林 純也（国際医療福祉大学）

篠原 美紀（近畿大学）

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）島田 幹男（東京工業大学）、中村 麻子（茨城大学）

### 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）

田代 聡（広島大学）

田代 聡氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（次点）田内 広（茨城大学）

### 4. 放射線生物学研究連絡会議幹事について（敬称略、五十音順）

倉岡 功（福岡大学）

島田 義也（環境科学技術研究所）

田内 広（茨城大学）

田代 聡（広島大学）（幹事の互選により代表幹事として就任）

これら4名の方々の就任の報告が連絡会議よりセンター長宛にされました。

（次点）松本 義久（東京工業大学）

（田内、古谷 記）

## 令和3年度放生研委員表 (数字は任期を年度で表記)

氏名	所属・職	運営委員	共同利用専門委員	将来検討 専門委員
		▽京大内部：≤7 ◎連絡会議：7 ★影響学会：1 ■運営委員会臨時選出：1	△センター：4 ◇運営委員：2 ◎連絡会議：6	△センター：2 ◇運営委員：4 ◎連絡会議：2 ☆若手代表：1
学内				
戸口田 淳也	京大・ウイルス再生研・教授	▽3		
阿久津 達也	京大・化学研究所・教授	▽4		
溝脇 尚志	京大・医・教授	▽3		
センター				
石川 冬木	センター・教授	▽3		◇4
松本 智裕	センター・教授	▽3	△3	△4
高田 穰	センター・教授	▽4	△4	△4
原田 浩	センター・教授	▽3	△3	◇4
井倉 毅	センター・准教授		△4	
三好 知一郎	センター・准教授			
CARLTON, Peter	センター・准教授			
南 璉旼 (NAM, Jin-Min)	センター・准教授			
連絡会議				
島田 義也	環境科学技術研究所・理事長	◎3		
益谷 央豪	名古屋大学・環境医学研究所・教授	◎3		
田内 広	茨城大・理(理工学研究科)・教授	◎3		
笹谷 めぐみ	広大・原医研・准教授	◎3		
田代 聡	広大・原医研・教授	◎4		◎4
倉岡 功	福岡大・理・教授	◎4	◇4	
松本 義久	東工大・科学技術創成研・准教授	◎4	◇4	
富田 雅典	電中研・上席研究員	■4		
今岡 達彦	放医研・グループリーダー		◎3	
細谷 紀子	東大・医学系研究科・准教授		◎3	
藤原 智子	大阪大・放射線科学基盤機構附属 ラジオアイソトープ総合センター・ 特任研究員		◎3	
篠原 美紀	近畿大学農学部・教授		◎4	
大塚 健介	電中研・主任研究員		◎4	
宮川 清	東大・医学系研究科・教授			◎3
影響学会				
小林 純也	国際医療福祉大学・教授	★3	◎4	
若手研究者(将来検討専門委員)				
砂田 成章	東京医科歯科大学・難治疾患・助教			☆4

※将来計画検討委員会設置時に依頼予定(右側の灰色の部分)



## 編集後記

放生研ニュース168号(2021年3月号)をお届けします。

毎年12月に京都・清水寺で発表される「今年の漢字」は『密』でした。ここに表れているように、今年度は多くの人が新型コロナウイルスに振り回され、これまで何気なく送っていた日常が大きく様変わりした年でした。研究活動も例外ではなく、普通に研究室に来ることができるありがたみを感じる機会にもなりました。表紙の写真は私の研究室内で実施したZoom会議の一コマ(スクリーンショット)です。何年後かにこの巻頭写真を見た時に、2020年度の様子を思い起こすきっかけになればと思い、敢えてこのような写真を選ばせて頂きました。

研究活動が大きく制限を受けている中、新たな発見もあったように思います。多くの学術集会が“ウェブ会議形式”、あるいはそれに準じた“現地開催+ウェブ会議のハイブリッド形式”となるなど、これまでにないスタイルが模索された1年でした。face-to-faceの良さを再確認した一方で、ウェブ形式の効率の良さを感じたのも事実で、学術集会の意味合いを再考する機会になったと思います。長年に亘って続けてきた当センターの共同利用・共同研究拠点事業等の活動についても、新型コロナで得た経験をもとに、より良いものにブラッシュアップする必要性を感じる機会にもなりました。

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。新型コロナウイルスに対する放生研の対応については、ホームページでご確認下さい。

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、南 ジンミン、小林 稔、和田 佳子、池田 幸恵

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

