

# RBC 放射研ニュース NEWSLETTER

No. **170**  
DEC  
12, 2021



Katsuki et al. Cell Rep. 37:109879. 2021.  
Suwa et al. JCI Insight. 6:e148135. 2021.  
(雑誌社の許可を得て写真を掲載)

## Contents

第36回放射研シンポジウム・開催報告 . . . 2  
はじめに  
第36回放射研シンポジウム 1  
第36回放射研シンポジウム 2  
留学促進セミナー：留学のすゝめ  
ミニレビュー 1 . . . . . 5  
E3ユビキチンリガーゼRNF168はユビキチンシグナルを介してDNAクロスリンク修復因子SLX4をリクルートする

ミニレビュー 2 . . . . . 8  
分泌蛋白質 SPINK1を活用した腫瘍内低酸素分画の測定と放射線増感  
第45回放射線生物研究連絡会議総会議事録 12  
編集後記 . . . . . 12

第36回放生研シンポジウム・開催報告

はじめに

令和3年度の第36回放生研シンポジウムを日本放射線影響学会第64回大会の2日目(2021年9月23日)に開催しました。新型コロナウイルスの感染が拡大している社会情勢を受け、36回目を迎えた放生研シンポジウムの歴史の中で初となる、オンライン形式での開催となりました。

午前中には2つのシンポジウムを、午後には若手研究者の海外留学を促進するためのワークショップを開催しました。これら3つの企画の様子を以下に報告させていただきます。

末筆になりましたが、放生研シンポジウムのオンライン開催をご支援下さいました日本放射線影響学会 第64回大会大会組織委員会の先生方(田内広大会長、立花章実行委員長、横谷明德プログラム委員長)、日本放射線影響学会の先生方(島田義也理事長はじめ関係諸氏)、および日本学術振興会・研究拠点形成事業に、この場をお借りしてお礼申し上げます。

第36回放生研シンポジウム1

RBC-1. ゲノム安定性を中心とした生命医科学研究の最前線  
(Comprehensive understanding of radiation biology from the cutting-edge molecular biology and medical research)

最初に、柴田淳史先生(群馬大学未来先端研究機構)による「How do we exploit the knowledge of molecular radiation biology for the maintenance of human health?」というタイトルで講演が行われた。本講演では、G1期細胞におけるDNA二本鎖切断修復経路選択機構や、転写活性化領域におけるCanonical homologous recombination (HR) と Transcription-Associated HRの切替機構など、放射線によるDNA損傷を修復する際の修復経路選択機構についての発表があった。また、放射線によるDNA損傷が、がん細胞におけるATM/ATRの活性化を介してPD-L1の発現上昇に関わることなどについても発表があった。

続いて2人目の演者、中西真先生(東京大学医学研究所癌防御シグナル分野)から「How do we dominate aging process?」というタイトルで講演が行われた。本講演ではp16-CreER<sup>T2</sup>マウスを用いて老化細胞の局在を解析した結果、加齢マウスでは様々な組織で老化細胞が存在することや、老化細胞が組織の微小炎症に関わっていること、老化細胞の除去によって、Choline-deficient high-fat diet依存的non-alcoholic steatohepatitisが改善することが発表された。また、老化細胞はリソソームが多く、グルタミンオリシスによって産生されるNH<sub>3</sub>で細胞内が酸性になるのを防いでいることが判明し、GLS1の阻害によって老化細胞の細胞内が酸性化することで老化細胞を特異的に除去できることが示された。

次に3人目の演者、谷口俊恭先生(東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学)から「The role of a microRNA biogenesis factor, DGCR8, in DNA repair」というタイトルで講演が行われた。本講演では、microRNA生合成因子のDGCR8のノックダウンでUV感受性が増加し、各種変異体のadd-back実験により、S153のリン酸化がUV感受性に関与することや、RNA binding domainやdrosha binding domainはUV感受性に関与しないことなどから、DGCR8がUV照射によってリン酸化されることが、Transcription-coupled nucleotide excision repair (TC NER) に重要であることが発表された。

このセッション最後の演者として、高田稯先生(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)から「Discovery of a novel Fanconi Anemia-like disorder “Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) Syndrome” caused by ADH5/ALDH2 mutations」というタイトルで講演が行われた。本講演では、PHAによるリンパ球の刺激によって、sister chromatid exchangeを高率に引き起こす、Fanconi anemia様の inherited bone marrow failure syndromeが、ホルムアルデヒドの分解酵素ADH5の機能欠失やALDH2の dominant negative isoformとの関連があること、ADH5やALDHの機能欠失がどのようにして sister chromatid exchangeを引き起こすのかについて発表があった。

(文責：ゲノム動態研究部門・小林稔)

## 第36回放生研シンポジウム 2

## RBC-2. ユビキチン制御が彩る放射線応答 (Ubiquitin regulation in radiation response)

シンポジウム2では、DNA損傷応答におけるユビキチン化経路の研究で著名な3名の先生方をお招きし、ご講演いただいた。

最初の演題は、東京工科大学の西良太郎博士による「DNA-RNA helicase DHX9によるDNA二本鎖切断修復制御」である。西博士は、転写活性化領域ではRNA分子が利用され、相同組換え修復 (HR) が起こりやすいという近年の報告に基づき、その分子メカニズムに迫るオリジナリティの高い研究を展開された。まず博士は、転写活性化領域近傍の nuclear speckles とよばれる核内構造体に着目し、その構成因子がHRの制御に関与する可能性を検討するため、DR-GFPレポーターアッセイを用いて potential な speckle 構成遺伝子の siRNA ライブラリースクリーニングを行った。博士らは脱ユビキチン化酵素 USP42 を同定し、この分子が speckle 構成因子であることに加え、HR に必須の BRCA1 分子の損傷局在に必要であること、またこの酵素の speckle 局在が DNA end resection に影響をおよぼすこと等を明らかにした。USP42 の組換え修復における機能は、DNA-RNA ヘリカーゼである DHX9 と epistatic で、両者はともに DSB 近傍にある R-loop を解消することで HR を促進することが示唆された。近年生命科学の分野で注目を集めている、液-液相分離を USP42 がダイレクトし、nuclear speckle における生命現象を制御しているとの最近の報告もあり、このような機能が DNA 修復にも関与しているのか、今後の発展が期待される。

二人目の演者は、名古屋大学の益谷央豪博士で「PCNA のユビキチン化によって制御されるヒト細胞の新規 DNA 損傷トランス経路の検出」とのタイトルで講演が行われた。益谷博士のグループは近年、紫外線照射後の主要な DNA 損傷トランス経路である、pol  $\eta$  (イータ) 依存的な TLS (損傷乗り越え合成) とは異なる損傷トランスに着目し、前者の経路に必須である PCNA の 164 番目のリジン残基のモノユビキチン化が起こらない変異体 (PCNA K164R) と、転写共役型ヌクレオチド除去修復 (TC-NER) によって修復される損傷を誘発するキノコの毒性成分 illudin S (とその誘導体) を用いて、pol  $\eta$  非依存的な損傷トランス経路の分子基盤を探索した。Illudin S は RAD18 による PCNA K164 ユビキチン化を誘導する。PCNA

K164R 変異株は illudin S に高感受性となるにもかかわらず、pol  $\eta$  欠損細胞は感受性をしめさないため、この化合物によって PCNA モノユビキチン化依存的、かつ pol  $\eta$  非依存的な損傷トランス経路の解析が可能となる点が非常に興味深い。未発表データについては詳細な記載を控えるが、博士らはこの未解明の経路にかかわる E3 ユビキチンリガーゼ、ポリメラーゼの関与を見出している。ユビキチンリガーゼについては、近年ほかの修復経路で必須の機能が報告されているが、既知の基質とは異なる標的をユビキチン化する可能性を示唆するデータも示されており、さらなる進展が待ち遠しい。

最後の演題は、聖マリアンナ医科大学の太田智彦博士による「ヒストンメチル化とユビキチン化による相同組換え修復制御とがんの臨床」である。はじめに、HR 修復欠損のがんに治療効果をしめすポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤が、わが国において進行性乳がんでは免疫チェックポイント阻害剤との併用により、卵巣がんではプラチナ製剤奏功後の維持療法薬として有効である等の例をあげられた。「合成致死」というメカニズムの解明と応用により、治療法開発が進んだ本治療薬の現在についてまず言及された点において、臨床医、研究者として2つの視点を持つ博士ならではの感じられ、印象的であった。続いて、BRCA1 の2つの主要なドメイン (RING と BRCT) が担う機能解明の歴史を、ご自身の研究から最新の論文にいたるまで包括的にレビューされた。BRCA1 は長らく E3 リガーゼとしての機能が不明であったが、近年さまざまなグループが、DNA 二本鎖切断修復において競合的に働く 53BP1 の repositioning を促進することをあきらかにしつつある。がん患者においては、両ドメインでもともに変異が多数同定されており、がんの臨床からその分子機能にアプローチすることの重要性が感じられた。最後に、乳がんにおいて発現レベルにより治療効果と相関性のあるユビキチン化酵素 Fbxo22、その基質でもある脱メチル化酵素 KDM4B の制御機構についても言及され、治療法選択において基礎研究の発展が重要であることを実感するご講演であった。

(文責：晩発効果研究部門・勝木陽子)



## RBC-3. 留学のすゝめ (Encouragement of studying abroad)

2021年9月23日に茨城県で第36回放生研シンポジウムが開催されました。たくさんの魅力的なプログラムがある中で、「留学促進セミナー」の印象記を執筆する貴重な機会を拝命いたしました。

近年は、インターネットやオンライン会議システムの発達により日本国内にいても先端的な研究を進めることができる時代になってきています。一方、それに伴い、近年の留学希望者は減少傾向にあります。しかし、国際的な人的ネットワークを構築できる、日本の研究社会を客観的にみる機会を得られる、さらに最先端の研究に実際に触れることができる、など海外留学でしか得られない事柄が多いのも事実です。本セミナーでは、主にこれから留学を考えるべきステージの若手研究者にむけて、経験豊富な講師の先生方から、留学の重要性、実際の生活（楽しいことや辛いこと）、さらに必要な準備（研究室の選定、コンタクトの方法、助成金の獲得など）についてご講演いただきました。講師の先生方は、留学先、留学期間、留学時のご自身のキャリアステージが異なり、多くの立場の若手研究者がメッセージを受信できる非常に有益な機会となったと私自身は感じています。新型コロナウイルス感染症の影響でWEB開催となりましたが、多くの受講者がWebinarにアクセスしている状態でした。普段以上の準備をしていただいた講師の先生方に厚く御礼申し上げます。

今回のセミナーで、私の中で最も印象に残ったことは、どの講師の先生方も実験手法や技術の習得ではなく、海外の一流研究室のPIの思考過程を体感できたことが財産だと、仰っていたことです（少なくとも私にはそう感じました）。インターネットやオンライン会議システムが発達しても実際に目の当たりにして共に過ごさないと体感できないことがまさにこれなのか、と想像させられました。冒頭の香崎正宙先生（産業医科大学産業生態科学研究所）は、スイスのジュネーブにおける

7年間の留学経験の中で印象に残った、天才研究者の考え方（＝“never say never”）をご教示いただきました。山内基弘先生（九州大学アイソトープ統合安全管理センター）は、イギリスで過ごされた2か月間という留学期間を振り返って、一流研究者の思考過程や良い研究が生まれる雰囲気というのを学ぶには2か月は短い、と結論付けてメッセージを発信してくださったことが印象的でした。村井純子先生（慶応義塾大学先端生命科学研究所）は「研究の聖地」であるアメリカの国立衛生研究所（National Institutes of Health, NIH）で主に過ごされた研究経験をお話いただきました。充実したサポート体制のある海外の一流研究室で滞在するために長期間の助成金を獲得する必要があったこと、日々の行われるディスカッションにおける苦労話なども伺えました。勝木陽子先生（京大生命科学研究科放射線生物研究センター）には、イギリスにおける研究者の背景の多様性が大きなブレークスルーを生み出す、という日本には無い雰囲気的重要性についてご講演いただきました。最後に、柴田淳史先生（群馬大学未来先端研究機構）には海外留学を通じて、一流サイエンスを行う天才研究者と共に過ごして、その人の思考過程を学ぶことが大切だというお話をさせていただいたほか、留学を果たすために必要な準備（研究室の選定、コンタクトの方法、助成金の獲得など）についてもご教示いただきました。

留学は準備ももちろんですが、やはり実際に海外に渡ってからの苦労を通してこそ学べることが多いのだろうと感じています。本セミナーを通じて、私を含む、若手研究者は非常に多くの刺激を受けることができました。講師の先生方からの温かいメッセージをもとに、海外留学を通して今後のキャリア形成に繋がれたらと思います。講師の先生方に厚く御礼申し上げます。

（文責：ゲノム動態研究部門・諏訪達也）

## ミニレビュー1

## E3ユビキチンリガーゼRNF168はユビキチンシグナルを介してDNAクロスリンク修復因子SLX4をリクルートする

### はじめに

本レビューでは、最近我々の研究室から発表した論文について紹介させていただきたい。

遺伝性の再生不良性貧血は重篤な難病で、なかでもファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA) (Auerbach, 2009) は最も頻度の高い原因疾患である。FAはこれまでに22の原因遺伝子が同定され (Semlow and Walter, 2021)、有効な根治療法は現在まで骨髄移植のみである。また高い確率で白血病、固形がんを併発する等患者のQOLは低く、その向上のために医学、生命科学の分野で解明が必要とされている。FAの原因遺伝子群はFA経路とよばれる多段階シグナル経路において、造血分化の際に生じるDNAクロスリンク損傷の修復に大きな役割をはたしている (Semlow and Walter, 2021)。いずれかひとつのFA遺伝子の変異により、この機構が正常に機能しなくなるとゲノムの不安定性が生じ、造血分化が障害されてFAを発症する。

SLX4/FANCPはFA遺伝子のひとつで、DNAクロスリンクの両側を切断してDNA二重鎖切断に変換するステップを担うヌクレアーゼ複合体を形成する重要因子である。SLX4複合体は、N末端にタンデムに並んだ2つのユビキチン結合配列 (UBZ4ドメイン) を使ってクロスリンク損傷を認識するが、数名のFA患者で、このドメインが欠失する変異がみついている (Kim et al., 2011; Stoepker et al., 2011)。したがって、SLX4がクロスリンク損傷近傍にあるユビキチン化されたタンパク質と結合して局所集積することが、疾患の発症を抑えるために必須と考えられるが、そのメカニズムの解明は進んでいなかった。DNA損傷が生じると、ユビキチン分子が損傷周辺の標的タンパク質 (基質) に目印のように結合することが知られている。SLX4のUBZ4は、63番目のリジン残基でユビキチンが連結したK63結合型ポリユビキチン鎖に結合することが報告されている (Kim et al., 2011; Lachaud et al., 2014)。一方で、モノユビキチン化されたFANCD2 (FA原因遺伝子で、モノユビキチン化D2はFA経路で中心的な役割を担う) に結合すると主張する説が根強く有力で (Yamamoto et al., 2011; Klein Douwel et al., 2014)、議論が続いてきた。我々はこの問いに対する結論を導くため、FAの抑制にかかわるユビキチンシグナル解明への手がかりを求めて、研究を開始した。

### 1. SLX4のN末端1/2フラグメントはユビキチン結合依存的にクロスリンク損傷にリクルートされる

DNA損傷が生じると、DNA修復分子の多くは損傷部位に顕

微鏡下で観察可能な「核内フォーカス」とよばれる集合体を形成する (Scully et al., 1997)。ところが全長ヒトSLX4はテロメア因子TRF2との結合モチーフを持っており、非損傷時にも核内でテロメアフォーカスとして局在をしめすことがわかっている (Wan et al., 2013; Wilson et al., 2013)。クロスリンク損傷剤マイトマイシンC (MMC) を添加して、GFP融合SLX4の核内局在を観察したところ、損傷による核内フォーカス数の有意な増加は検出できなかった。そこで、テロメア局在SLX4を除いて、クロスリンク損傷依存的なSLX4核内フォーカスのみを検出する目的で、全長をほぼ二等分しSLX4-N (1-900アミノ酸) とSLX4-C (901-1834アミノ酸) としてそれぞれ細胞に発現させた。SLX4-NはUBZ4ドメインと、クロスリンク損傷修復に必須の構造特異的エンドヌクレアーゼXPF/FANCD1との結合ドメインMLRをもち、SLX4-Cはテロメア結合モチーフを含んでいる。損傷後 detergent-resistant なクロマチン結合分子を検出するため、TrironX-100を含むバッファーでpre-extractionを行ったのち細胞を固定し、観察した。期待したとおり、SLX4-CはMMC添加によるフォーカスの上昇はみられず、ほとんどのフォーカスがテロメアに局在していたが、SLX4-Nはクロスリンク損傷によって有意にフォーカス形成が増加していた。さらにSLX4-NのUBZ4変異体はMMC添加によるフォーカス形成が減弱しており、SLX4のクロスリンク損傷へのリクルートはユビキチンシグナルを介していることが確認された。

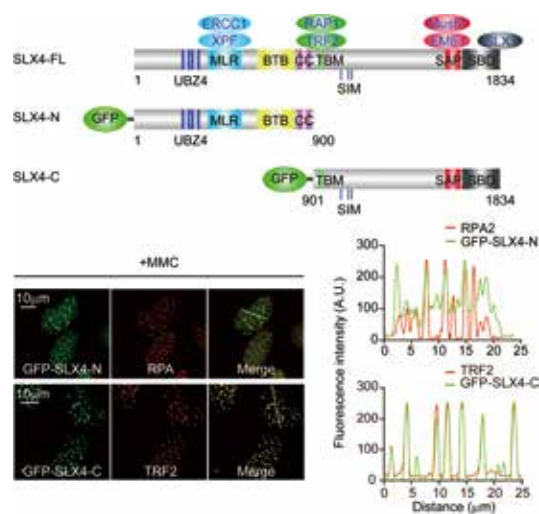


図1 ヒトSLX4の構造と機能ドメイン  
SLX4-Nは、クロスリンク損傷により相同組換え修復因子RPA2と共局在する。一方、SLX4-Cはテロメアに局在する。FLは全長を表す。

## 2.SLX4のN末端フラグメント導入により、SLX4欠損FA患者細胞のクロスリンク修復能は回復する

前述のSLX4 N末フラグメントには、クロスリンク修復に必要であると考えられているSLX4の機能ドメインが集約されている。このSLX4-NをSLX4欠損FA患者細胞株に発現させると、全長SLX4と同程度にクロスリンク損傷誘導剤シスプラチンに対する感受性を回復できた。一方、UBZ4ドメイン変異体を相補しても、患者細胞と同様の高感受性をしめした。したがって、SLX4-Nのユビキチンシグナル依存的なフォーカス形成能力と修復機能は相関しており、SLX4-Nのフォーカス形成はクロスリンク損傷部位へのSLX4リクルートの優れた指標になると考えた。

## 3.E3ユビキチンリガーゼRNF168はユビキチンシグナルを介してSLX4をクロスリンク損傷にリクルートする

クロスリンク損傷部位へのSLX4のリクルートに必要な分子を同定するため、SLX4-Nフォーカス形成をリードアウトとして、DNA損傷応答、クロマチン制御、ユビキチン経路などにかかわる757遺伝子に対しsiRNAプールを用いたスクリーニングを行った。興味深いことに、E3ユビキチンリガーゼRNF168がトップヒット遺伝子として検出され、そこにH2AFX、MDC1、RNF8、UBC13/UBE2NなどのRNF168と同一シグナル経路上にあると考えられる関連遺伝子も含まれていた。一方で、FANCA、FANCD2といったcanonicalなFA経路遺伝子や、クロスリンク修復にもかかわるRPA2、BRCA1などの相同組換え修復遺伝子はSLX4-Nフォーカス形成には必須ではなかった。E3リガーゼRNF8はこれまでに、FA経路の活性化を介してクロスリンク修復にかかわることが報告されている (Yan et al., 2012)。またUBC13はRNF8と協調してK63結合型ポリユビキチン鎖の形成を促進することが知られており、UBC13欠損細胞はクロスリンク損傷に感受性をしめず (Zhao et al., 2007)。これらの分子をノックダウンして抗

マルチユビキチン抗体FK2を用いて蛍光免疫染色を行ったところ、SLX4-Nのフォーカス形成と同様に、クロスリンク損傷近傍に生じるユビキチン鎖形成が障害されていた。そこで、同一経路の下流にあると考えられるRNF168について、さらに詳細な検討を進めることにした。

## 4.SLX4のクロスリンク損傷へのリクルートには、RNF168のユビキチンリガーゼ活性が必要である

RNF168をノックダウンし、MMC添加後のユビキチンフォーカス形成をFK2により蛍光免疫染色で観察したところ、RNF8、UBC13のノックダウンと同様に顕著に減少していた。この結果は、クロスリンク損傷近傍でクロマチンに結合している因子のユビキチン化は、RNF8、UBC13、RNF168が行っていることを示唆している。コントロール細胞で認められたGFP-SLX4-Nフォーカスは、ユビキチンフォーカスと共局在していた。RNF168ノックダウン細胞にmCherry-RNF168を発現させると、SLX4-Nのフォーカス形成が回復し、両者は共局在することがあきらかになった。一方RNF168のE3リガーゼ活性変異体はフォーカス形成がみとめられたが、SLX4-Nのフォーカスを誘導することはできなかった。ラクトースオペロン (LacO) 導入細胞にmCherry-LacR-RNF168 (LacRはラクトースリプレッサー、LacOに結合) を発現させると、LacOアレイ上でユビキチン化が誘導される (Luijsterburg et al., 2017)。この条件下で、UBZ4ドメイン依存的なSLX4-NのLacOアレイへの局在が検出され、RNF168-SLX4のシグナル伝達経路の存在が支持された。

## 5.RNF168はSLX4と協調してクロスリンク修復に寄与する

より直接的にSLX4のクロスリンク損傷へのリクルートを検出するため、Digoxigenin (Dig) でラベルされたトリメチルソラレン (TMP) を細胞に添加し、UVAを照射してゲノム上にクロスリンク損傷を誘導したのち (Zhang et al., 2020)、抗Dig抗体と抗SLX4抗体を用いて、両分子が40nm以内の距離にある場合共局在シグナルを検出するproximity ligation assay (PLA)を試みた。PLAシグナルの検出により、内在性SLX4がクロスリンク損傷部位に局在することを示すことができ、それはRNF168に依存していることがノックダウンにより確認された。つぎにRNF168によるSLX4のリクルート機能が、クロスリンク修復に必要であることを証明するため、RNF168ノックアウト細胞のG2 arrestとシスプラチン感受性が検討された。MMC添加後みとめられたRNF168ノックアウト細胞のG2 arrestは、野生型RNF168の発現を相補することでレスキューされた。またRNF168欠損細胞はシスプラチンに感受性を示し、クロスリンク損傷剤への耐性にはE3活性が必要であった。最後にSLX4欠損患者細胞でRNF168をノックダウン

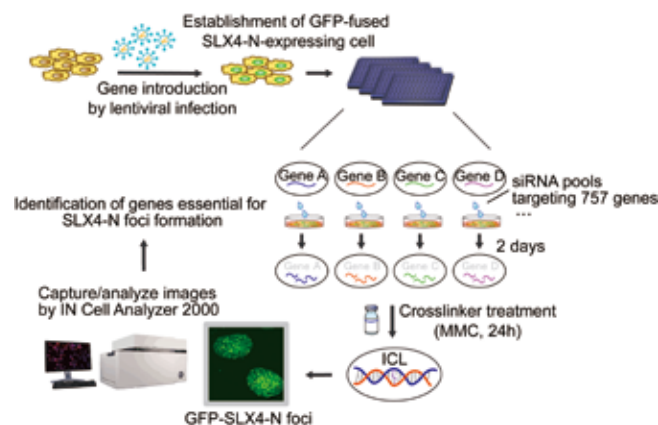


図2 SLX4のリクルート因子を同定するスクリーニングのストラテジー



しMMC感受性を検討したところ、両者は同一の修復経路で機能していることが示された。

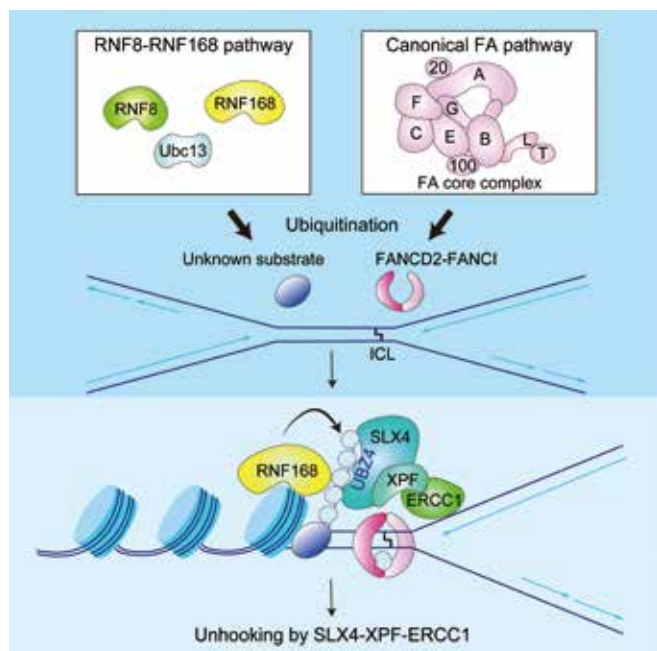


図3 クロスリンク損傷部位へのSLX4リクルートのモデル図

## おわりに

RNF168は放射線応答ないしDNA二重鎖切断後のユビキチン化シグナルにおける役割がよく知られている。本研究で、これまではファンコニ貧血との関連が知られていなかったRNF168と、いくつかのRNF168の上流で作用するタンパク質がSLX4の集積と機能に必要であることが明かされた。この結果は、クロスリンク損傷によって従来知られていたFA経路とは独立した形でユビキチン化シグナル伝達経路が活性化され、SLX4分子において両者が合流することを示している。一部のファンコニ貧血患者で、SLX4のユビキチン結合配列をうしなう変異がみついていることから、この作用機構が病気の発症抑制に重要であることはあきらかである。一方RNF168変異はRIDDLE症候群の原因として知られているが、その臨床症状はファンコニ貧血との類似点がなく、どのようなメカニズムが働いて異なる病気を発症するのか、現時点では不明である。またRNF168が直接的に、SLX4が結合するポリユビキチン鎖をつくるのか、別のユビキチン化酵素が介在しているのか、ユビキチン化されSLX4が結合する標的タンパク質(基質)は何か等、複数の課題が残されている。特に、SLX4が結合するユビキチン化基質の同定は重要であり、その発見は造血分化におけるゲノム安定性の分子メカニズムの解明をさらに進展させることを期待している。

## 謝辞

本研究を行うにあたり、惜しみないサポートと助言をくだ

さった国内外の共同研究者をはじめ、コンストラクトの作製を担当した技術員の佐柄友佳子氏と城地久美氏、事務を担当してくれた秘書の樊芃氏と田中雅美氏に感謝いたします。この研究は、文科省科学研究費補助金、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、京大研究連携基盤次世代研究者支援事業、京都大学教育研究振興財団等の支援を受けました。ここに感謝を表します。

## ● 引用文献

1. Auerbach, A.D., 2009. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res* 668, 4–10. doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013
2. Semlow, D.R., Walter, J.C., 2021. Mechanisms of Vertebrate DNA Interstrand Cross-Link Repair. *Annu Rev Biochem* 90, 107-135. doi: 10.1146/annurev-biochem-080320-112510
3. Kim, Y., Lach, F.P., Desetty, R., Hanenberg, H., Auerbach, A.D., Smogorzewska, A., 2011. Mutations of the SLX4 gene in Fanconi anemia. *Nat Genet* 43, 142–146. doi:10.1038/ng.750
4. Stoepker, C., Hain, K., Schuster, B., Hilhorst-Hofstee, Y., Roomians, M.A., Steltenpool, J., Oostra, A.B., Eirich, K., Korthof, E.T., Nieuwint, A.W.M., Jaspers, N.G.J., Bettecken, T., Joenje, H., Schindler, D., Rouse, J., de Winter, J.P., 2011. SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet* 43, 138–141. doi:10.1038/ng.751
5. Lachaud, C., Castor, D., Hain, K., Muñoz, I., Wilson, J., MacArtney, T.J., Schindler, D., Rouse, J., 2014. Distinct functional roles for the two SLX4 ubiquitin-binding UBZ domains mutated in Fanconi anemia. *J Cell Sci* 127, 2811–2817. doi:10.1242/jcs.146167
6. Yamamoto, K.N., Kobayashi, S., Tsuda, M., Kurumizaka, H., Takata, M., Kono, K., Jiricny, J., Takeda, S., Hirota, K., 2011. Involvement of SLX4 in interstrand cross-link repair is regulated by the Fanconi anemia pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 6492–6496. doi:10.1073/pnas.1018487108
7. Klein Douwel, D., Boonen, R.A.C.M., Long, D.T., Szypowska, A.A., Räschle, M., Walter, J.C., Knipscheer, P., 2014. XPF-ERCC1 acts in Unhooking DNA interstrand crosslinks in cooperation with FANCD2 and FANCP/SLX4. *Mol Cell* 54, 460–471. doi:10.1016/j.molcel.2014.03.015
8. Scully, R., Chen, J., Ochs, R.L., Keegan, K., Hoekstra, M., Feunteun, J., Livingston, D.M., 1997. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell* 90, 425–35. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80503-6.
9. Wan, B., Yin, J., Horvath, K., Sarkar, J., Chen, Y., Wu, J., Wan, K., Lu, J., Gu, P., Yu, E.Y., Lue, N.F., Chang, S., Liu, Y., Lei, M., 2013. SLX4 assembles a telomere maintenance toolkit by bridging multiple endonucleases with telomeres. *Cell Reports* 4, 861–869. doi:10.1016/j.celrep.2013.08.017

10. Wilson, J.S.J., Tejera, A.M., Castor, D., Toth, R., Blasco, M.A., Rouse, J., 2013. Localization-dependent and -independent roles of SLX4 in regulating telomeres. *Cell Reports* 4, 853–860. doi:10.1016/j.celrep.2013.07.033
11. Yan, Z., Guo, R., Paramasivam, M., Shen, W., Ling, C., Fox, D., Wang, Y., Oostra, A.B., Kuehl, J., Lee, D.-Y., Takata, M., Hoatlin, M.E., Schindler, D., Joenje, H., de Winter, J.P., Li, L., Seidman, M.M., Wang, W., 2012. A ubiquitin-binding protein, FAAP20, links RNF8-mediated ubiquitination to the Fanconi anemia DNA repair network. *Mol Cell* 47, 61–75. doi:10.1016/j.molcel.2012.05.026
12. Zhao, G.Y., Sonoda, E., Barber, L.J., Oka, H., Murakawa, Y., Yamada, K., Ikura, T., Wang, X., Kobayashi, M., Yamamoto, K., Boulton, S.J., Takeda, S., 2007. A critical role for the ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13 in initiating homologous recombination. *Mol Cell* 25, 663–75. doi: 10.1016/j.molcel.2007.01.029.
13. Luijsterburg, M.S., Typas, D., Caron, M.-C., Wiegant, W.W., van den Heuvel, D., Boonen, R.A., Couturier, A.M., Mullenders, L.H., Masson, J.-Y., van Attikum, H., 2017. A PALB2-interacting domain in RNF168 couples homologous recombination to DNA break-induced

chromatin ubiquitylation. *Elife* 6, e20922. doi:10.7554/eLife.20922

14. Zhang, J., Bellani, M.A., James, R.C., Pokharel, D., Zhang, Y., Reynolds, J.J., McNee, G.S., Jackson, A.P., Stewart, G.S., Seidman, M.M., 2020. DONSON and FANCM associate with different replisomes distinguished by replication timing and chromatin domain. *Nat Commun* 11, 3951–15. doi:10.1038/s41467-020-17449-1

(左より)

勝木 陽子<sup>1</sup>

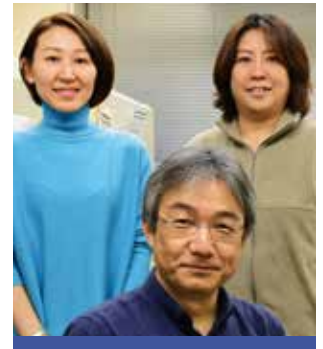
高田 穰<sup>1</sup>

安倍 昌子<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 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  
晩発効果研究部門・ゲノム損傷応答学

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 現所属：京都大学大学院 医学研究科  
医学研究支援センター  
先端バイオメディシン解析技術室



## ミニレビュー2

# 分泌蛋白質SPINK1を活用した腫瘍内低酸素分画の測定と放射線増感

## はじめに

固形腫瘍内ではがん細胞が絶えず増殖して酸素消費量が多く、また血管も脆弱であるため、酸素の需要供給バランスが崩れ、不均一な酸素環境が生じる。そして、血管からの距離に応じて、酸素化された領域、低酸素領域、壊死領域といった酸素環境の層構造が形成される。腫瘍内の低酸素環境にあるがん細胞は、増殖、転移・浸潤、代謝リプログラミングなど様々な悪性形質を獲得しており、さらに、放射線によるDNA損傷を受けにくく放射線抵抗性を獲得しているため、実臨床でも腫瘍内低酸素分画は予後不良と相関することが知られている<sup>(1)</sup>。そのため、腫瘍内低酸素分画を簡便かつ正確に測定する方法や、腫瘍内低酸素を標的とする治療法を確立することにより、個別化放射線治療の実現に繋がると期待されている。

腫瘍内低酸素の放射線抵抗性を克服するために、これまでに多くの治療法が試されてきた。例えば、酸素投与や輸血によって腫瘍内低酸素分画への酸素分子の供給量を上げる試みがなされている。また、低酸素細胞に取り込まれた場合に選択的に放射線増感作用を発揮する薬剤の開発など、生物学的手法で低酸素がん細胞に対する放射線増感を得る研究も行われた。さらに、低酸素領域に処方する線量を増加するなど照射法を改善する戦略も実際に行われた。これらの中には、腫瘍の局

所制御や全生存率に対する有効性が示されたものもあったが<sup>(2)</sup>、腫瘍内低酸素に伴う放射線抵抗性の機序には未解明のことが多く、臨床応用には至っていない。

低酸素がん細胞が放射線抵抗性を獲得する、生物学的な要因の1つにhypoxia-inducible factor (HIF) 依存的なメカニズムの存在が知られている。HIFは、低酸素環境への適応に必要なマスター転写因子で、3つのサブユニット (HIF-1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ) とそれらと2量体形成するHIF-1 $\beta$ で構成される。HIF- $\alpha$ サブユニットは、通常酸素下では蛋白質修飾を受け最終的にプロテアソーム依存的に分解されるが、一方で低酸素環境下ではこの分解機構は作用せず、活性化したHIF- $\alpha$ はHIF-1 $\beta$ とヘテロ二量体を形成し、転写因子として働く。HIF- $\alpha$ の機能についてはこれまでも研究されており、例えば、酸化リン酸化から解糖系への糖代謝経路のリプログラミングを引き起こす(ワールブルグ効果)ことが知られている<sup>(3)</sup>。当研究室からも、脱ユビキチン化酵素UCHL1がHIF-1 $\alpha$ を活性化して、ペントースリン酸経路を介して抗酸化物質を産生することで放射線抵抗性を誘導するという機序を報告した<sup>(4)</sup>。しかし、HIFが誘導する放射線抵抗性の機序についてはまだ解明されていないことも多い。

腫瘍内の低酸素分画は放射線治療後の再発率や予後不良



と相関するが、その量は症例毎に異なるため、腫瘍内低酸素分画を測定する手法もこれまでに多く試されてきた。しかし、腫瘍内の酸素環境は不均一であるため、例えばpO<sub>2</sub> Histographyや免疫組織化学染色による評価は、測定部位による影響を受けやすい<sup>(5)</sup>。分子イメージング検査は、腫瘍全体の低酸素領域を検出できるが、多くは放射線同位元素を使用しており、コストも高いため検査のハードルがある。そのため、腫瘍内低酸素分画を正確かつ簡便に測定する手法の開発が希求されている。

我々は、低酸素領域のがん細胞から分泌されて周囲の比較的酸素化された細胞の放射線抵抗性を誘導するような蛋白質が存在し、さらにそのような分泌蛋白質が血液中を検出できれば、放射線増感に繋がる治療標的としてだけでなく、腫瘍内低酸素を予測する簡便なマーカーにもなりうるのではないかと、という期待から研究を開始した(図1)。本稿では、上記のような因子として、serine protease inhibitor Kazal-type I (SPINK1) という分泌蛋白質を同定し、最近*JCI insight*誌に論文発表したので紹介させていただきたい<sup>(6)</sup>。

## SPINK1に着目した経緯

我々は、腫瘍内低酸素分画をモニターする血液マーカー、および放射線増感に繋がる治療標的となりうる蛋白質の候補を同定することを目的として、スクリーニングを行った。まず、DNAマイクロアレイ解析により「低酸素刺激にตอบสนองしてmRNA量が上昇し、N末端領域に細胞外分泌するためのシグナルペプチド配列を含む遺伝子」を探索し、さらに、がんの放射線抵抗性を誘導する候補遺伝子として、EGFRシグナル経路の活性化に関連するSPINK1に着目した<sup>(7)</sup>。

SPINK1は、もともと膵臓の外分泌酵素による自己消化を中和するためのトリプシン阻害蛋白質として同定された。その後、多くの悪性腫瘍で発現し、増殖、血管新生、転移浸潤、抗アポトーシスなど、様々ながんの悪性形質と関わっている

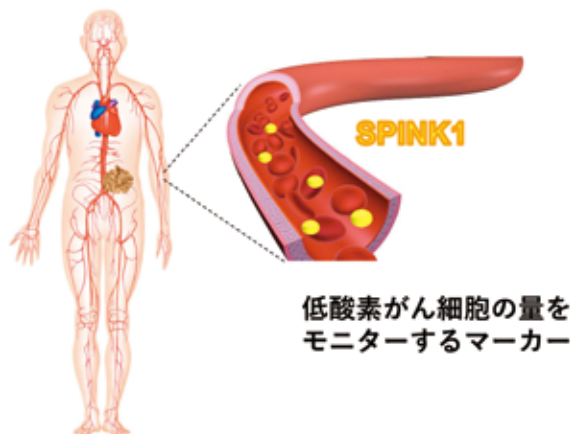
ことが報告された。SPINK1はEGFの構造には類似性があり、EGFRに結合してEGFR下流のシグナル経路を活性化することで悪性形質を誘導するということが報告されている。

## SPINK1は腫瘍内低酸素分画をモニターするための血液マーカー、および放射線増感に繋がる治療標的となりうる

上記のスクリーニングの結果を検証するため、我々はSPINK1の発現の低酸素応答性から検証した。まず、低酸素環境下でのSPINK1 mRNA量の増加は、スクリーニングの実験で用いたHeLa細胞(子宮頸がん)だけでなく、DU145細胞(前立腺がん)やU2OS細胞(骨肉腫)等においても認められ、複数のがん腫で幅広く起こる現象であることが確認された。また、この低酸素環境下でのSPINK1 mRNA量の増加は、軽度な低酸素条件下(酸素濃度3%や1%)では誘導されず、重篤な低酸素条件下(酸素濃度0.1%未満)でのみ誘導された。この酸素濃度0.1%未満の低酸素条件下で培養後に再酸素化処理を加えると、低酸素刺激により増加したSPINK1 mRNAは速やかに分解されたことから、SPINK1が低酸素状態を鋭敏に反映する可能性が示唆された。培地中に分泌されるSPINK1蛋白質量も、mRNA量と同様に、低酸素刺激により増加し、さらに細胞内のSPINK1 mRNA量と培地中のSPINK1蛋白質量が強く相関していたことから( $R^2=0.86$ )、SPINK1の発現が主にmRNAレベルで制御されていることが示唆された。

次に、SPINK1ががんの放射線抵抗性を誘導する可能性を*in vitro*で検証した。コロニー形成試験の結果、HeLa細胞やDU145細胞にSPINK1過剰発現をした場合に、放射線抵抗性が誘導されることが示唆された。以上の結果から、SPINK1が腫瘍内低酸素分画をモニターする血液マーカー、および放射線増感に繋がる治療標的となる可能性が考えられた。

腫瘍低酸素をモニターするための血中マーカー



がん細胞の放射線抵抗性を減弱するための治療標的

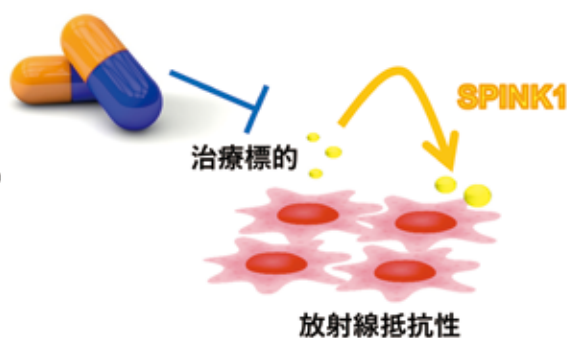


図1

## 低酸素環境下におけるSPINK1遺伝子の発現はHIF依存的な転写制御を受ける

SPINK1の発現がmRNAレベルで制御されると示唆されたことから、次に我々は、この低酸素応答性のSPINK1 mRNA量の増加の分子メカニズムを解析した。まず、低酸素環境下におけるSPINK1 mRNA量の増加がどの発現制御段階で起こっているかを検証した。転写阻害剤のアクチノマイシンDを培地に加えた場合に、低酸素刺激によるSPINK1 mRNA量の増加が認められなくなったことから、低酸素応答性のSPINK1の発現誘導が転写開始レベルで起こっていることが示唆された。次に、低酸素で活性化する転写因子である、HIFの結合配列がSPINK1遺伝子座に含まれていたことから、SPINK1の低酸素応答性の発現誘導がHIF依存性であるという仮説を立てた。そして、siRNAを用いて、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 、HIF-3 $\alpha$ の発現を同時にノックダウンした場合や、HIF-1 $\beta$ の発現をノックダウンした場合に、低酸素環境下におけるSPINK1 mRNA量と培地中のSPINK1蛋白質量の増加が有意に抑制された。以上の結果から、低酸素応答性のSPINK1の発現誘導がHIF依存的な転写制御を受けていることが示唆された。

## SPINK1は低酸素がん細胞から分泌され、パラクリン的に周囲のがん細胞の放射線抵抗性を誘導し、放射線治療後の腫瘍の再増殖を促進する

皮下異種移植腫瘍におけるSPINK1の局在を免疫組織化学染色で評価したところ、SPINK1は低酸素領域で強く、またその周囲でも検出された。この結果から、我々は、腫瘍内の重篤な低酸素環境にあるがん細胞から分泌されたSPINK1がパラクリン的に、周囲の酸素化された細胞の放射線抵抗性を誘導するという仮説を立てた。それを検証するために、組換えSPINK1蛋白質(rSPINK1)を培地中に加えた場合に放射線抵抗性が誘導されるかを検証した。期待通り、コロニー形成試験の結果、培地中にrSPINK1を添加することで放射線抵抗性が誘導された。この結果と一致して、細胞生存率を定量するアッセイで評価した場合にも、酸素濃度20%および3%の条件下で、培地中のrSPINK1によりがん細胞の放射線抵抗性が誘導されることが示されたが、抗SPINK1抗体を培地中にさらに添加してrSPINK1を中和した場合にはこのrSPINK1による放射線抵抗性が無効化されることが明らかになった。以上の結果から、低酸素がん細胞が分泌したSPINK1が、周囲に存在する比較的酸素化されたがん細胞の放射線抵抗性をパラクリン的に誘導することが示唆された。

次に、SPINK1によるがんの放射線抵抗性の誘導機構が生体内でも機能しているのかを検証した。SPINK1の安定発現細胞を作成し、その皮下腫瘍マウスモデルに $\gamma$ 線照射を行い、*in vivo*腫瘍増殖試験を行った。非照射群ではSPINK1過剰発現による腫瘍増殖への影響は認められなかったが、照射群で

はSPINK1過剰発現により腫瘍再増殖が有意に加速することが確認され、SPINK1発現腫瘍で放射線抵抗性が誘導される可能性が示唆された。以上の*in vitro*および*in vivo*の実験結果から、低酸素がん細胞から分泌されたSPINK1が、パラクリン的に周囲のがん細胞の放射線抵抗性を誘導し、放射線治療後の腫瘍の再増殖を促進することが示唆された。

## SPINK1は隣接細胞のEGFR-Nrf2依存的な抗酸化ストレス応答を活性化し、パラクリン的に放射線抵抗性を誘導する

次に我々は、SPINK1が周囲の細胞に放射線抵抗性を誘導する機序を探索した。放射線治療による殺細胞効果は主にDNA二重鎖切断を引き起こすことで得られるので、まず、SPINK1がDNAに保護的に作用し、照射後のDNA二重鎖切断量を減少させている可能性を検証した。 $\gamma$ -H2AXフォーカスアッセイの結果、SPINK1が照射後のDNA二重鎖切断量を減少させる可能性が考えられた。

先行研究で、SPINK1がEGFR下流のシグナル経路を活性化することが報告されていた<sup>(7)</sup>。そこで我々は、SPINK1が周囲の細胞のEGFRに結合することで、パラクリン的に放射線抵抗性を誘導するという仮説を立てた。上述の $\gamma$ -H2AXフォーカスアッセイをEGFR阻害剤存在下で行ったところ、SPINK1がEGFR依存的にDNA損傷を軽減することを示す結果が得られた。そしてこの結果と一致して、コロニー形成試験や細胞生存率定量試験においても、rSPINK1によって誘導される放射線抵抗性がEGFR依存性であることが確認された。以上の結果から、SPINK1がEGFR依存的にDNA損傷を軽減させ、放射線抵抗性を誘導することが示された。

次にEGFR下流の経路を探索した。我々は、EGFR下流の遺伝子で、抗酸化ストレス応答に関わる転写因子であるnuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)に着目した<sup>(8)</sup>。まずqRT-PCRでNrf2下流の遺伝子の発現を評価することにより、SPINK1がEGFRシグナル経路を介して、Nrf2依存的な抗酸化ストレス応答を活性化することが確認された。さらにこの結果と一致して、DCFDAアッセイで細胞内のROSを測定すると、低酸素環境で発現したSPINK1が照射後のROSの産生を軽減していることが見出された。そして、rSPINK1により誘導される放射線抵抗性がNrf2阻害剤の存在下でほぼ完全に消失するとのデータを合わせ、以上の結果から、低酸素がん細胞が分泌したSPINK1が、隣接する酸素化されたがん細胞の抗酸化ストレス応答をEGFR-Nrf2依存的に活性化し、パラクリン的に放射線抵抗性を誘導することが明らかになった。

## SPINK1は腫瘍内低酸素分画を予測する血漿マーカーとなる

これまでの結果から、低酸素環境下でSPINK1の発現が誘導



され、周囲へ分泌されることが示された。さらに、ヒトの臨床検体を用いた免疫組織化学染色では、SPINK1は腫瘍血管から離れた領域で強く検出されたのに加え、血管近傍でも検出され、低酸素領域から血管へと拡散する可能性が示唆された。これらの結果から、我々は、SPINK1蛋白質を固形腫瘍の低酸素分画を反映する血液マーカーとして利用できないかと考えた。

まず、皮下異種移植腫瘍モデルにおいて、腫瘍内のSPINK1と内在性低酸素マーカーCA9のmRNA量に、非常に強い相関性を認め、腫瘍内のSPINK1 mRNA量が腫瘍内低酸素分画を反映していることが明らかになった ( $R^2=0.95$ )。次に、血液中のSPINK1蛋白質量が腫瘍内の低酸素分画を反映するかどうかを検討するために、皮下異種移植腫瘍モデルに溶血剤を投与して貧血を誘導し、移植腫瘍への酸素供給量を人為的に減少させる実験モデルを構築した。その結果、腫瘍内のSPINK1 mRNA量とSPINK1蛋白質量は貧血群で有意に増加し、いずれもCA9でモニターされる腫瘍内低酸素分画と相関していた。また、腫瘍内低酸素分画と血漿中SPINK1蛋白質量は非常に強く相関していた。以上の結果から、低酸素領域から血中に分泌されたSPINK1を指標に腫瘍内の低酸素分画を予測できる可能性が示された。

## おわりに

本研究で我々は、酸素濃度0.1%未満の重篤な条件下で、SPINK1の発現がHIF依存的に転写開始レベルで誘導されることを明らかにした。また、低酸素がん細胞が新規合成したSPINK1蛋白質は細胞外に分泌され、隣接するがん細胞のEGFR-Nrf2依存的な抗酸化経路を活性化することで、パラクリン的に放射線抵抗性を誘導することを見出した。さらに、SPINK1蛋白質は腫瘍血管にまで拡散し、血漿中SPINK1値が腫瘍内の低酸素分画と強く相関することが明らかになった。以上の結果から、SPINK1が腫瘍内低酸素分画や放射線治療の効果を予測する簡便な血液マーカー、及び低酸素がん細胞に起因する放射線抵抗性を克服する治療標的となる可能性が示された(図2)。本研究では、担がんマウスを用いた*in vivo*の実験で検証したが、今後は上記の可能性についてヒトのサ

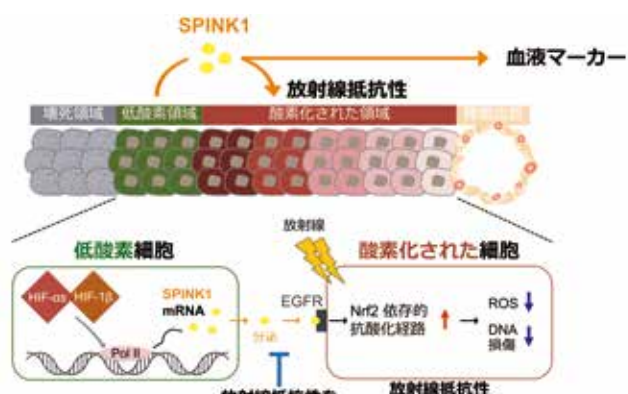


図2

ンプルで検証する必要がある。すでに、腫瘍内低酸素分画を予測する血液マーカーとしてSPINK1を利用できる可能性については、京大病院で臨床研究を進めているところであり、今後の臨床応用に繋がる成果があがることに期待したい。

## 謝辞

本研究は、AMED、AMED-CREST、JSPS 科研費、JSPS 研究拠点形成事業、放生研の共同利用・共同研究拠点事業、およびJSPS 特別研究員制度 (DC2) の下で実施されました。本稿で紹介した研究内容は、大学院生命科学研究科の原田浩教授のご指導の下で、また、共同研究者の先生方、そして多くのラボメンバーのご支援・ご指導があり遂行できました。深く感謝申し上げます。

## ● 引用文献

1. Suwa T, Kobayashi M, Nam JM, Harada H. Tumor microenvironment and radioresistance. *Exp Mol Med*. 2021;53(6):1029-35.
2. Harada H. How can we overcome tumor hypoxia in radiation therapy? *J Radiat Res*. 2011;52(5):545-56.
3. Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(6):437-47.
4. Nakashima R, Goto Y, Koyasu S, Kobayashi M, Morinibu A, Yoshimura M, et al. UCHL1-HIF-1 axis-mediated antioxidant property of cancer cells as a therapeutic target for radiosensitization. *Sci Rep*. 2017;7(1):6879.
5. Vaupel P, Hockel M, Mayer A. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO<sub>2</sub> histography. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(8):1221-35.
6. Suwa T, Kobayashi M, Shirai Y, Nam JM, Tabuchi Y, Takeda N, et al. SPINK1 as a plasma marker for tumor hypoxia and a therapeutic target for radiosensitization. *JCI Insight*. 2021;6(21).
7. Rasanen K, Ikonen O, Koistinen H, Stenman UH. Emerging Roles of SPINK1 in Cancer. *Clin Chem*. 2016;62(3):449-57.
8. Yamadori T, Ishii Y, Homma S, Morishima Y, Kurishima K, Itoh K, et al. Molecular mechanisms for the regulation of Nrf2-mediated cell proliferation in non-small-cell lung cancers. *Oncogene*. 2012;31(45):4768-77.

## 諏訪 達也

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  
研究員





議事録

## 第45回放射線生物研究連絡会議総会議事録

日時：令和3年10月14日(木) 13時00分～13時55分

本総会は昨年度同様、大会とは別日程にてオンライン会議にて執り行われた。議長に田代聡氏、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、田代聡氏による報告

連絡会議幹事代表、田代聡氏により令和3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及び連絡会議幹事の選挙の結果報告及び現委員の任期についての確認がなされた。

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、放生研の近況報告があった。沿革及び、現各種委員の確認があり、運営体制、教員の異動についての報告がなされた。日本放射線影響学会第64回大会会期中に行われた、第36回放生研シンポジウム、主催したワークショップ等の報告、JSPS研究拠点形成事業（国際共同研究ネットワーク形成）の紹介、確認がなされた。

次に放生研の共同利用・共同研究拠点事業に関する報告、議論が行われた。「放射線の生体影響の本質・分子機構を解明し、実社会へ活用する」との目的の確認、共同利用可能な機器の紹介のほか、今年度の活動状況（コロナ禍における対応）、及び論文数の増加といった成果の報告がなされた。第4期中期目標の下で令和4年度より刷新される共同利用・共同研究拠点事業に、文科省による認定要件の変更を理由に放生研が申請できなかったことが報告された。従来と同様の共同利用活動を継続すべく文科省や大学本部に相談中であるため、その方向性が定まるまで令和4年度の共同利用・共同研究課題の募集開始を延期することが報告された。本件について幹事代表である田代聡氏を中心に今後の活動に関する議論がなされた。

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・田代)

### 編集後記

放生研ニュース170号(2021年12月号)をお届けします。

今号では、9月にオンライン形式で開催した第36回放生研国際シンポジウムの様子をレポートさせて頂きました。また、晩発効果研究部門とゲノム動態研究部門による研究成果を1つずつ、ミニレビューとして紹介させて頂きました(表紙イメージはこれら2つの論文です)。お楽しみ頂けましたでしょうか？

第3期中期目標の最終年度を迎え、第4期(令和4～9年度)の共同利用・共同研究活動の実施形態について文科省との調整を進めています。方向性が定まりましたら、放生研ホームページや放生研ニュースなどを通じてご報告いたします。

新型コロナウイルスに係る社会情勢が、落ち着きを見せています。これを受けて少しずつではありますが、共同利用・共同研究のためにご来所頂く先生も戻りつつあります。まだまだ油断はできませんが、ご来所をご希望の場合は、放生研事務室・共同利用掛までご相談ください。

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。

(はらだ)



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

