

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

1. 機関の 代表者 (学長)	(大学名)	広島大学	機関番号	15401
	(ふりがなくローマ字) (氏名)	ASA HARA 浅原	Toshi masa 利正	

2. 大学の将来構想

本学では、「世界トップレベルの特色ある総合研究大学」という到達目標を達成するために、個々の教員の研究教育活動を支援し活性化を図るとともに、傑出した特色ある研究組織を育成すべく重点的な取り組みを進めている。平成14年度から16年度の間に21世紀COEに選定された5つの拠点は、本学が重点的、戦略的に支援している研究科／専攻や研究センターの中で中核的なものであり、本学の中期計画にも位置付けていたものである。これにより本学は先端的研究に直結した教育を行い、質の高い課程博士を輩出し、社会的・国際的に活躍できる研究者・高度専門職業人を養成することが可能となった。

本学は、国立大学法人中期目標・中期計画において、高いレベルの基礎研究及び優れた先端的研究を重点的に推進することとしている。即ち(1)多くの個性ある学術分野において、世界トップレベルの研究の達成を目指す。(2)次世代の学術をリードし、知的文化の創造につながる萌芽的研究を育成する。(3)新しい産業の創生と地域社会活性化に寄与する研究を育成する。(4)研究活動の成果を積極的に社会に発信し、知的・創造的ネットワークを基盤とした開かれた大学を実現する。(5)学術研究の水準の向上のため、信頼性の高い評価システムを構築する。

この5項目を指標として、平成14～16年度に21世紀COEとして選定された5課題に関連する学術研究領域の活動を評価するとともに、その結果に基づいて支援策を強化し、高度な研究拠点化を図っている。また、既に高い研究遂行ポテンシャルを有すると考えられる課題に関連する学術研究領域の活動についても、プロジェクト研究センターの設置等の支援策により、重点的に整備・強化し、高度な研究拠点化を促進している。このことは本学の理念である「豊かな人間性を培う教育」の具現化につながる最重要な拠点形成分野と認識している。

また、マネジメント体制では、教育研究ならびに経営の両面にわたって法人の長としての学長の強いリーダーシップのもとに副学長・学長補佐などによって構成される『大学運営戦略会議』を設置して、大学運営における企画立案機能の強化に努め、同会議の下に設置した「研究計画WG」において戦略的研究活動マネジメント体制を強化する提言をまとめるなど、これまでも精力的に研究

実績調査を行ってきた。ただし、従来の大学の基本であったボトムアップ型の運営の長所も加味し、「知」の創造を促す機能が十二分に発揮できるよう以下の3つの観点から運営組織を構築してきた。

- (1) 学長は、大学全体の到達目標に向けて役員会等を含むすべての運営組織をリードする役割を果たす。また学長は、大学全体の目標を達成する過程において段階的目標を定め、それが実現するように、各組織に必要な指示を与えるトップマネジメント体制を整備する。
- (2) 各組織は、大学全体の目標に対応してそれぞれの目標を定め、その実現に努力することによって大学全体の目標達成に貢献する。学長は、組織のリーダーに内発的動機を与えるために一定の権限と責任を付与し、下部組織の活性化を図る。
- (3) 新しい大学運営を機能させるために、大学の構成員全員が大学運営のビジョンと基本的考え方を共有できるしくみを作る。

本学は、新しいマネジメント体制によって、「世界トップレベルの特色ある総合研究大学」を到達目標として、その実現に向けた教育研究活動を展開している。すでに、全研究科の大学院講座化を完了している。21世紀COEプログラムのような国際的に卓越した拠点になるべく採択されることは、「世界トップレベルの特色ある総合研究大学」となるためには不可欠である。このため、本学では、まず、既存部局・研究所にその人員の10%を留保することを要請し、それらすべてを全学運用の人員として学長の下に集約した。この人員は学長のリーダーシップのもとに戦略的な拠点形成等に配分している。その結果、21世紀COE拠点にはすべて教員、研究教育支援職員の新規配置を行い、その拠点形成を図った。同時に、関連部局とも協力し、追加的な予算配分や必要な研究スペースの優先的な配分も行ってきた。また、21世紀COE拠点プログラムの終了拠点についても、本来の目的である国際的な研究教育拠点へ発展を目指して、新たな人員配置も伴う研究センターの設置にむけて準備を行っている。

3. 達成状況及び今後の展望

本学では、「世界トップレベルの特色ある総合研究大学」という到達目標を達成するための行動計画として、「長期ビジョン(2003)」を定め、教育及び研究の双方において国際的に上位にランクされる総合研究大学をめざすことを明確にしている。

この実現に向け、世界をリードしている学術研究分野として21世紀COEプログラムの採択を受けたプロジェクトについて、以下のとおり支援制度を構築し、研究拠点の形成を図った。

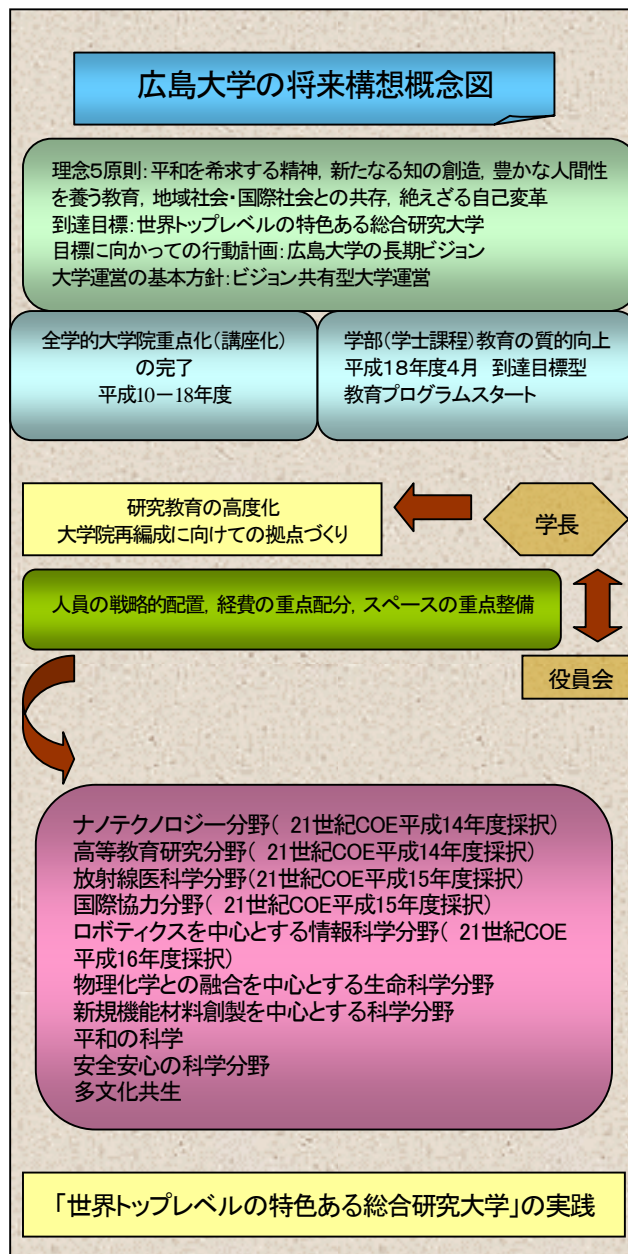
- ①プロジェクトが長期に渡る(5年間)ことから、プロジェクト継続期間中に定年を迎えた教員が引き続いて雇用が可能となる制度(広島大学特任教員取扱要項 H16.4.1)及び研究プロジェクト活動を一層推進するため研究支援業務に従事する者を雇用できる制度(広島大学研究支援員取扱要項 H18.3.31,)
- ②平成13年度に中核的研究拠点形成プログラムとして採択されたプロジェクトについて、今後も優れた学術的成果を継承・発展させるために、新たに学内共同教育研究施設を設置(先進機能物質研究センターH18.4.1, ナノデバイス・バイオ融合科学研究所; H20.5.1 ナノデバイス・システム研究センターを改組)
- ③教育研究の一層の推進を図るため、人員の戦略的配分として全学保留の定員から拠点毎に教員1名(准教授又は助教)を追加配置するとともに必要に応じて教育研究支援職員を配置
- ④研究拠点形成支援経費の重点配分として拠点毎に毎年400万円程度を措置
- ⑤研究スペースを優先的に確保し、プロジェクト環境を整備
- ⑥大型研究プロジェクトに関する支援業務を学術部において行っていたが、更に円滑な処理を行うため、平成18年10月に研究プロジェクト支援グループを設置

さらに、今後の展望としては、

- ①21世紀COEプログラム「放射線災害医療開発の先端的研究教育拠点」については、成果を新しい放射線治療学やリスク学の発展に応用し、ゲノム障害科学を基盤とした新学術体系を構築する。放医研、放影研等との連携大学院により、ゲノム障害科学の基礎から放射線障害医学、緊急被ばく医療、放射線診断・治療学、放射線リスク学までを統合的に研究教育する世界拠点を確立し、創造力豊かな国際的に活躍できる人材を輩出する。

- ②21世紀COEプログラム「社会的環境管理能力の形成と国際協力拠点」については、地球温暖化に焦点を当て、低炭素社会を実現するための研究に取り組む。社会的環境管理能力のモデルと指標化による評価体系を構築する。評価システムに必要となる基礎統計指標、関連データ、途上国の環境政策・国際環境協力プロジェクト実績などを取りまとめたデータベース構築、人材育成のためのツールボックスの作成を行う。国際環境リーダーの育成を開始し、その対象範囲は、東アジアだけでなく南アジア、アフリカもカバーする。

いずれも、世界的研究教育拠点の形成として重要な位置付けとして、重点的な支援による研究活動の推進を図って行くこととしている。



6. 拠点形成の目的

【必要性】 被ばくによる健康問題は、原爆被爆者に限られた問題ではなく、世界には多数の被ばく者と被ばく地域が存在し、不安定な国際情勢は、人々に放射線災害の不安を与えている。一方、医療被ばくや原子力産業等の職業被ばくにより、公衆の被ばく機会は益々増加している。特に、日本の医療被ばくは諸外国より高く、低線量被ばくによる健康影響の解明は、緊急の課題である。また、東海村臨界被ばく事故での経験から、急性放射線障害の治療法の確立は、原子力の平和利用を推進する全ての国が早急に取り組む必要がある。学術的にもゲノム科学や再生医学の進歩により、放射線ゲノム障害研究に基づく新治療法開発の可能性が生まれている。しかし、放射線障害医療に関する研究教育体制は、日本のみでなく世界的にも弱体化しており、放射線災害に対応する系統かつ包括的な医療の研究開発と教育は国際的に共通の最重要テーマとなっている。この様な教育・研究ができるのは、原爆医療を通じて蓄積した研究資産と研究組織を有する「ヒロシマ」だけであり、世界から強い期待が寄せられている。

【目的】 全ての放射線障害は、放射線被ばくによるゲノム障害に起因する。急性障害はDNA損傷により誘導されるアポトーシスによる細胞死をもたらす臓器不全である。また、長い潜伏期の後に発症する癌など疾患は、ゲノム障害をもたらす様々な突然変異に起因する。

本プログラムは、すべての放射線障害の原因となるゲノム障害を基盤とした医療開発研究を展開すると共に、その成果を全世界の放射線災害医療で実践応用できるように、この分野の若手研究者・医師の育成を図る。高線量被ばくによる急性期が多臓器不全とがんに代表される晩期障害を対象とした先端的治療開発研究を推進する。最終的には、これらの成果を基にゲノム障害情報による被ばく線量やリスクの評価から全ての放射線災害に対応できる集学的システム医療の開発を行う。即ち、本拠点では、原爆医療で蓄積した世界一の研究資産の上に、ゲノム障害研究の科学的エビデンスに基づいた21世紀の放射線災害総合医療開発の国際拠点を確立し、次世代を担う人材育成を行う。

【拠点形成の基礎となる実績と組織基盤】

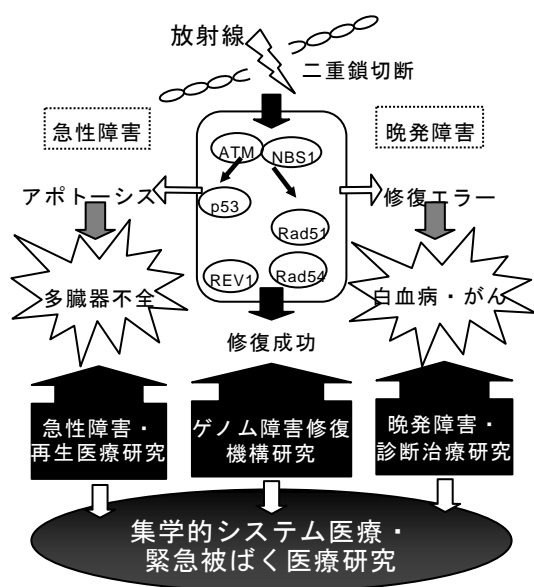
本拠点は、世界最大の被ばく医療の実績を有する原爆放射線医科学研究所と医歯薬学総合研究科が、我が国唯一の大学院教育「放射線障害医学」を基盤に、広島大学の総力を結集して計画するものである。本拠点には、ゲノム障害修復機構の解明に大きく貢献したNBS1の発見者、効率のよい相同組換え法の開発者、がんシグナル伝達系の研究者、がん等の被ばく病態解析や細胞不死化の研究者、ヒト培養細胞による低侵襲再生医療の開発者など当該分野で世界トップレベルの研究者が結集している。ゲノム障害研究からがん等の晩発障害の病態解析と治療開発、さらには緊急被ばく医療をも包括する新しい放射線災害総合医療の開発計画は、世界的にも例をみないユニークなものであり、人材の集積、実績、組織基盤等の総合力において、放射線災害総合医療システムを構築しうる世界唯一の拠点形成計画といえる。

【学術的、社会的意義・波及効果】

被ばく医療開発の研究を推進し世界にその情報を発信すると共に、次世代の放射線災害医療の研究者、医師を育成する世界拠点として機能することは、唯一の被爆国である日本の学術的国際貢献としても非常に重要である。放射線災害総合医療システムが確立されれば、災害発生時の放射線障害を最小限にとどめられ、社会不安や混乱を最小限に抑え得る。また、その特徴ある研究成果は、生命医科学や再生医学の進歩に独自の貢献をすると同時に、がんや老化等のゲノム障害に起因する病態の解明とその治療・予防法の確立に貢献する。放射線医療とそのリスク管理が進み、国民に安全でより効果的な放射線医療を提供できる。低線量放射線のリスク評価が進み、世界の原子力行政や産業政策に影響を与える新しい放射線防護体系を確立する基礎研究に貢献する。緊急被ばく医療の国際基準となる基礎資料を提供でき、国際ネットワークを整備することで世界の安全に貢献できる。この様に本拠点の活動は、医療の質の向上に貢献するのみならず国際規模での産業やエネルギー政策に大きな影響を与え、人類の安全に資するもので、その波及効果は極めて大きい。

7. 研究実施計画

放射線災害はゲノム損傷が根源にあるため、通常災害とは全く異なる特有の様相を呈する。高線量被ばくでは、重篤なゲノム障害によるアポトーシスが多臓器不全に代表される急性放射線障害を起こす。急性期を越えた場合や、比較的低線量被ばくであっても、修復エラーに起因する発がんリスクの上昇は生涯にわたり持続する。そこで本プログラムでは、(1)ゲノム障害修復システムの解析を進めると共に、(2)多臓器不全と(3)悪性腫瘍への対抗に向けた研究を行う。その上で、(4)これらの成果と新しいリスク評価法を統合する総合研究により、全ての放射線災害に対応できる21世紀の放射線災害医療開発の世界拠点へ発展させる。



1) ゲノム障害修復機構の解析：ゲノム障害修復システムがDNA複製機構や細胞周期・細胞死制御機構と密接に関連することをふまえ、以下の研究を重点的に行う。①ゲノム損傷初期過程のクロマチン構造のダイナミクスの解析（～17年）。②前項の成果に基づき、相同組み換え修復蛋白Nbs1や損傷乗り越え型修復因子Rev1の機能解析（～19年）。③酸化ストレス応答遺伝子Bach1によるゲノム制御機構の解析。④がんの多発と染色体不安定性を特徴とする遺伝病をモデルとした、チェックポイント異常による染色体不安定性誘導機構の解明。⑤低線量放射線に対する細胞応答の解析（17年～）。⑥総括的研究として、ゲノム損傷応答から疾患発症の直接的原因に至る分子経路を総合的に理解するための

核内DNA代謝ネットワーク機構の解明（17年～）。

2) 急性障害（多臓器不全）に対する先進的

治療開発：急性放射線障害には、侵襲の大きい現行の移植医療の有効性は低い。以下の研究を行い、低侵襲性の複合組織再生法の開発を推進する。①UPA/SCID ヒト肝キメラマウス作成など、研究モデルの開発（～17年度）。②前項の成果をふまえた低侵襲性再生医療モデルの臨床連携研究。③造血細胞、毛包や肝細胞からの多能性幹細胞の分離と大量培養、分化誘導法の研究開発。④欠損組織に対する磁気ビーズやリポソームを用いた骨髄間葉系細胞のターゲティング療法の開発。

3) 晩発障害（がん）に対する診断・治療開発：

異常クローンの増殖を早期に検知し、必要に応じ積極的に予防的治療を行う目的で、被ばく者やがんの高リスク群に対する継続的な遺伝子モニタ・プロトコルを作成する。このため、以下のプロジェクトを推進する。①放射線が多発する微小DNA欠損を網羅的に検出できる超高感度アレイCGHシステムを開発（～16年）。②大学内に蓄積された世界唯一の被ばく者白血病や腫瘍の検体コレクションを解析し、発がんに関与する遺伝子異常を同定（～18年）。③モデルマウスを用いたがん分子機構の解明（17年～）。④発がんに深く関与するWntシグナル系の解析と、発がん抑制的なりガンドを用いた発がん予防法の開発。⑤新規分子標的となる不死化規定遺伝子の単離。

4) 集学的システム医療の構築：

システム医療開発と緊急被ばく医療支援システムを構築する。システム医療開発では、ゲノム障害情報に基づくリスク評価法を確立し、総合的かつ個別的な放射線障害医療・ケアパッケージを作成する。本パッケージは、①集学的治療に基づく緊急被ばく治療プロトコルと長期フォローアップシステム、②新しい物理学および生物学的線量評価によるゲノム損傷重症度診断法、③長期的遺伝子モニタとがん予防治療プロトコルから構成される。本パッケージを国内外の放射線事故や大規模災害発生時に迅速に適用できるよう緊急被ばく医療支援システムを構築する。国内の事故に対して広島大学病院が三次被ばく医療機関として機能できる態勢を整える。アジア諸国の事故に対しても支援が可能なように、ネットワークの構築や研究者・実務者の交流を図る。

8. 教育実施計画

放射線災害総合医学・医療は、集学的な新規総合医学である。そこでは、基礎から臨床にわたる広範な知識の習得と新たな医療を創生しうる高度の専門的知識・技術の習得、豊かな創造力の涵養が必要となる。本計画では、この様な観点から大学院生と若手研究者の育成を最大の目的として以下のプログラムを実施する。

1) 大学院生の研究教育指導と支援

国内外から受け入れた大学院生をリサーチアシスタント(RA)として採用し、実験を通じた教育を実施する。萌芽的な研究開発能力を涵養する目的で「大学院生優秀課題賞」を設置する。申請書により萌芽的な研究課題を公募し、その課題を競争的環境の中で発表させ、指導すると共に合議による審査を行う。特に優秀な課題に対してCOE国際シンポジウムでの表彰と研究支援のため研究費を配分する(21世紀COEプログラム若手研究者研究活動支援経費)。一方、平成16年度より始めた「COE若手研究成果発表会」も継続する。大学院生と若手研究者に研究発表の機会を与え、科学的議論による研究の深化を経験させ、同時に交流の促進を図る。

2) 放射線災害医療開発を支える教育プログラムの開発と大学院の整備

大学院生に放射線災害医療開発に関する学際的な知識を習得させるため、大学院教育では本COE事業担当者が中心となり、「放射線障害医学」の他、複数の関連教育プログラムにより体系的な講義を行う。医歯学修士課程では「基礎放射線医学」を開講し、経年的に教育プログラムの改善を実施する。一方、効果的な教育を実施するため、「放射線ゲノム医科学大講座」を設置する。さらに研究分野で補完的關係にある放射線影響研究所との連携大学院を強化・発展させ、世界最高峰の統合的な放射線医科学の教育ができる教育体制を整備する。

3) ポスドクの採用と若手研究者の独立支援

全国公募によりCOEポスドクを採用する。「COE若手研究成果発表会」は若手研究者の研究の向上を目的としてスタートしたものである。

COEポスドク及び研究に参加している助手・助教を支援し、次世代を担う独立若手研究者として育成するために、平成16年度より「放射線障害医科学プロジェクト」を設けた。若手研究者より研究課題を募

集し、研究実績と研究計画内容を厳正に審査し、最優秀課題賞と優秀課題賞を選考しCOE国際シンポジウムで表彰すると共に研究支援のため研究費を配分する(21世紀COEプログラム若手研究者研究活動支援経費)。また、学長裁量経費の援助の下に研究所内に「COEプログラム共同実験室」を整備し、これらの研究者が独立して研究できる場を提供する。また、若手研究者(助教授、講師、助手・助教、ポスドク)の中から、教育機関や研究機関等への多数の人材の輩出を目指す。

4) 海外研究機関からの放射線障害医学の研究を志す若手研究者養成プログラム

国際的な研究教育拠点として活動するため海外から研究者、医師及び専門家を、「国際放射線ゲノム障害医療研修コース」に受け入れ実践的な教育・研修を行う。研修生の受け入れは広島放射線被曝者医療国際協力推進協議会(HICARE)と連携して行う。それぞれのCOE事業担当者が研究内容の紹介と関連の放射線障害医学情報について体系的な研修を行う。

5) 国際的感覚を持った研究者の育成と交換プログラム

COE国際シンポジウムでポスターセッションを設け、大学院生、ポスドク、助手・助教や若手医師にポスター発表と英語での討論の機会を与える。また、国際的コミュニケーション能力を向上させるため「COEプログラム英会話教室」を週1回開催し英語力の向上に努める。国際舞台で通用する研究者を育成するために、大学院生や若手研究者を研究調査のため海外派遣すると同時に、海外からも受け入れる交換プログラムを実施する。

6) 他大学の研究や機関及び企業との連携と若手育成

各事業担当者は、他大学や研究機関と広範に共同研究を進めるとともに、社会的ニーズに合ったものに関しては、企業との連携研究がスタートしている。このような活動は、若手研究者に異なった環境下での研究推進能力の育成に役立つばかりか、多様な分野への人材創出につながる可能性が高い。また、中国蘇州大学始め国際交流協定を締結しているが、幅広く海外の大学との交流・交換プログラムを推進することにより、放射線災害医療開発に関する国際共同研究を通じて、世界各国の若手研究者、医師の育成と教育研究体制のレベルアップを図る。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1)世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

本計画は、原爆医療の実績の上にゲノム障害科学や再生医学の成果を導入することで21世紀の放射線災害総合医療開発の国際拠点を確立し、次世代を担う人材育成を目指すものである。放射線障害の研究と治療開発では、先端の学術であるゲノム障害研究の目覚ましい進歩を放射線誘発疾患の研究に導入した結果、Nature誌を始め世界トップジャーナルに報告できる成果を得た。白血病の新規原因遺伝子の同定や、予防や早期診断に応用出来る特異的遺伝子変異の同定、幹細胞の体外増幅法の開発等に支えられ、緊急被ばく医療から癌等の晩発障害に対応できる世界トップと言える集学的医療システムを確立した。この成果と活動により、文科省から我が国の緊急被ばく医療の拠点として地域三次被ばく医療機関の選定を受けると共に、WHOのリエゾン機関に指定され国際緊急被ばく医療ネットワークREMPANの主要機関として実践的な活動を展開した。一方、大学院生とCOEポスドクを延べ90名雇用し、人材育成を進め94名に学位を取得させた。大学院生が第一著者の論文は、EMBO J. を始め161報、受賞は17件に及ぶ。事業推進担当者の教室から79名の大学教員を輩出した。この様に本プログラムにより人材育成の大きな成果を得た。国際拠点としても10回の国際シンポジウムを開催すると共に、放射線分野で世界一の実績を誇る連携大学院を新設し、外国人客員教授18名と世界的研究者37名を招聘し、国際的な研究教育体制を整備した。同時に、海外から放射線影響の研究者及び医師を合計170名受け入れ研修を実施した。第1回アジア放射線研究会議（ACRR）の開催とアジアの研究者の連合組織であるアジア放射線研究連合（AARR）の設立に成功すると共に、国際協定の締結等により多数の国際共同研究を実施し、国際拠点として認知された。以上より、自己評価は、「1. 目的は十分達成した」である。

2)人材育成面での成果と拠点形成への寄与

【I】人材育成の成果：5年間で延べ47名のRA大学院生、COEポスドクを43名、COE技術員を37名を採用し、研究を通じた教育を実施した。その結果、21世紀COE事業推進担当者が主催する研究室では、

5年間で延べ370名の大学院生を指導し、94名に学位を取得させた。大学院生が第一著者の論文は、EMBO J. (2)、Mol. Cell. Biol. (2)、Cancer Res. (2)を含み161報、助教・講師の論文数は332報、ポスドクによる論文は36報にのぼる。国際学会での発表664件、及び学会等での受賞は大学院生17件(海外8件)、教員23件(海外6件)の実績をあげることができた。さらに、事業推進担当者の教室から10名が教授・客員教授に昇任し、12名が准教授に、16名が講師に、41名が助手・助教に昇任、採用された。このように、21世紀COEプログラムによる人材育成は有効に機能した。

【II】国際的な教育体制の整備：国際的な研究教育体制を整備する目的で、放射線疫学と放射線安全・重粒子治療の分野で世界最高の実績を誇る放射線影響研究所と放射線医学総合研究所が参加する連携大学院を新設した。さらに、外国人客員教授18名と世界的研究者37名を招聘し、共同研究や情報交換を行い国際的な拠点形成を目指した。一方、放射線被ばく者医療国際協力推進協議会（HICARE）と協力し、海外から放射線影響の研究者及び医師を合計170名受け入れ研修を実施した。

【III】国際連携の推進：平成17年度に広島で第1回アジア放射線研究会議（ACRR）及び日本放射線影響学会第48回大会を開催した。ACRRには、アジア11カ国から110名の研究者が参加した。同時に、アジアの若手研究者のコミュニティを設立するため第1回アジア若手放射線研究者会議（YRSA）を開催した。このACRRが契機となり、アジアの研究者の連合組織であるアジア放射線研究連合（AARR）の設立に成功し、広島大学は国際拠点として認知された。一方、本プログラムにより、広島大学はWHO/IAEAが主催する緊急被ばく医療の国際的ネットワークであるREMPANの中心機関として活躍しており、WHOのリエゾン機関に指定された。

3)研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

【I】新たな分野の創成：全ての放射線障害は、ゲノム障害に起因する。本プログラムでは、放射線障害研究にDNA修復学や細胞応答学などのゲノム障害科学の目覚ましい進歩を取り入れ、DNA損傷から疾患発症までを統一的に捉える放射線障害医学を確立した。この成果は、DNA損傷

を蓄積して発症する癌や動脈硬化などの疾患や老化に応用でき、新しい医学体系「ゲノム障害医学」を創成する。本学術は、原爆医療の実績の上に先端的なゲノム障害科学の成果を導入することで初めて可能となったもので、被ばく国日本の特徴ある学術として国際的に貢献できる研究教育分野である。

【Ⅱ】学術的知見等：1)ゲノム損傷応答研究ではDNA損傷修復関連遺伝子*Dmc4*の構造解析(*Mol. Cell* 2004)やストレス応答遺伝子*Bach1*の機能解析(*Nature* 2004a)などの基礎的研究成果に加え、従来無関係と思われてきたDNA損傷修復因子の染色体分配メカニズムへの関与(*EMBO J.* 2004、*Nature Genet.* 2004)など、新しい研究の方向性も見出した。2)多段階発がん機序では、被爆後60年を経てなお発生率が高止まりしている被爆者の発がんメカニズムを研究し、MDSでの最初のヒットとして、AML1/RUNX1転写因子の点変異を同定した(*Blood* 2003、2004：引用回数計約100回)。また、変異を持つ幹細胞が長期に生存する過程でのアポトーシス誘導因子Bimの役割(*EMBO J.* 2003a、*Mol. Cell* 2007)、分化と増殖の異常を獲得する過程でWntシグナル伝達経路が果たす役割(*EMBO J.* 2003b、*Cell* 2005、*Dev. Cell* 2006、*EMBO J.* 2006)を解明した。3)再生医療開発研究では、幹細胞の体外増幅に道を開くGeminin-Cdt1システムの解析を進めた(*Nature* 2004b)。4)集学的なシステム医療の開発を進め大学病院に放射線事故発生初期対応マニュアルを作成し、皮膚移植や造血幹細胞移植による緊急被ばく医療システムを整備した。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

放射線照射や酸化ストレスに起因するクロマチンの変化と転写調節機構のかかわり(五十嵐、田代)、ゲノム修復や発がんメカニズム解明の材料となるモデルマウス作成と解析(本田、神谷、稲葉、菊池)、緊急被ばく医療体制の構築に向けて臨床各科相互の連携や、臨床と線量評価、幹細胞研究などの基礎研究者の連携が拠点リーダーの下で飛躍的に強化された。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

【Ⅰ】大学院の強化：本プログラムにより教育の実質化が進んだ。平成19年度からは放射線影響研究所に加え、重粒子線治療で世界一の実績を

有する放射線医学総合研究所(放医研)が連携講座として参加することで、文字通り世界最高峰の放射線障害医学を教育する体制を整備した。大学院では「放射線障害医学」等の教育プログラムを開発すると共に平成19年4月に「放射線ゲノム医科学大講座」を設置し、これを発展させて平成22年には放射線統合医科学専攻を設置する予定である。研究科は新設後間がないが、既に28名が教員として活躍し、過去2年間で176名の博士号取得者を輩出した。一方、本プログラムの活動が契機となり平成16年度には医工連携による21世紀COE「超速ハイパーヒューマン技術が開く新世界」(中間評価A)、平成19年度に「がんプロフェッショナル養成プラン」が採択され、それぞれ国際競争力有る研究教育活動を実施している。

【Ⅱ】国際連携の推進：アジア地域では、急速な経済発展に伴い原子力や医療、産業、農業等での放射線利用の急増が予想されており、放射線安全に関わる専門家や専門医の早急な育成が求められている。広島大学は、アジアの研究者の連合組織であるアジア放射線研究連合(AARR)の設立に成功し、アジアのリーダーとしてアジア諸国から多くの人材を受け入れて教育や共同研究を実施した。また、米国ハーバード大、テキサス大、ドイツミュンヘン大、中国蘇州大等との共同研究の展開や協定の締結により国際的な研究環境を整備した。

【Ⅲ】我が国の緊急被ばく医療体制と国際緊急被ばく医療：原発事故の経験や核テロの脅威等から緊急被ばく医療体制の構築は、国際的な緊急課題でありWHOや国際原子力機関(IAEA)は、その整備を進めている。広島大学は、COE活動が評価され、我が国の新しい緊急被ばく医療体制の拠点として文科省より「地域の三次被ばく医療機関」に選定され、活動を実施している。本拠点は当該分野の世界最高の研究、医療水準を誇っており、すでにWHO/IAEAが主催する緊急被ばく医療の国際的ネットワークであるREMPANのリエゾン機関としての役割も果たしている。本拠点は、緊急被ばく医療の人材育成と国際展開ができ、国際基準の作成が可能な重要な拠点である。また、アジアREMPANを設立するため韓国放射線科学院国立緊急被ばく者医療センター(KIRAMS)、北京放射線医学研究所、中国国立

放射線医学研究所等から専門家を定期的に招聘している。

6) 国内外に向けた情報発信

研究成果は、Nature、Nature Genet、Cell、EMBO J、Mol. Cell 誌を始め世界トップレベルのジャーナルに報告した。世界的研究者 37 名を招聘し合計 9 回の COE 国際シンポジウムを開催し、研究成果を発表した。大学院生、若手研究者には、ポスター発表(135 課題/5 年間)を経験させた。この内 4 回の国際シンポジウムは、日本放射線影響学会大会の中で開催したため、相乗的な情報発信の効果が得られた。日本放射線影響学会第 48 回大会とアジア 11 ヶ国から 110 名が参加したアジア放射線研究会議を開催し、研究成果を公表した。大学院生の独創的・萌芽的研究を支援する「大学院生優秀課題賞」や、若手研究者の自立的な研究を支援する「放射線障害医科学プロジェクト」の成果を報告書に纏めて発表・配布した。若手研究者成果発表会(計 18 回)を開催し、研究成果を基に最新の情報を発信した。COE が主催した 21 回の公開セミナーと COE 共催等によるセミナーにおいて、国内外の一流の研究者を招待して、意見交換による拠点活動の広報を行った。本 COE 活動を紹介する 2 冊の COE 要覧を製本し全国に配布し、ホームページによる広報活動も実施した。

7) 拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

本計画の中心目的に若手人材の育成を掲げ、大学院生 RA や COE ポスドクの雇用による研究教育機会を提供した。そのため、経費の大部分は若手研究者育成に必要な経費（人件費と国際シンポジウム、セミナー等開催費、設備費等に 85.8%）に使用した。大学院生の独創的・萌芽的研究を支援する「大学院生優秀課題賞」（35 件）や、若手研究者の自立的な研究を支援するための「放射線障害医科学プロジェクト」（19 件）を実施し、総額 4 千 150 万円の研究経費を支援した。若手研究者の独立や大学院生の自立を支援し、海外の大学院生や研究者と共同実験する研究室として「COE プログラム共同実験室」を整備した。

②今後の展望

放射線障害と放射線リスク学、及び放射線治療学の根元には共にゲノム障害がある。そのため今後は、本拠点の成果を新しい放射線治療学

やリスク学の発展に応用することで、ゲノム障害科学を基盤とした新学術体系を構築する。本拠点は、放射線障害医療では、既に世界最高の実績を有することから、研究分野で補完的關係にあり、重粒子線治療で世界一の実績を有する放医研や放射線疫学で国際的な実績を有する放影研と連携し、ゲノム障害の基礎から放射線障害医学、緊急被ばく医療、放射線診断・治療学、放射線リスク学までを統合的に研究教育する世界拠点の確立を行う。この連携は、連携大学院の設立で既に実質化されており、その相乗効果により被ばく国日本のみが可能な世界最高峰の研究教育体制が整備されつつある。さらに教育組織を強化するため平成 22 年度には放射線統合医科学の新専攻を設立予定である。本拠点では、引き続き世界より多彩な人材を集め、創造力豊かで国際的に活躍出来る人材を輩出する。

③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

【I】学内：1. 放射線医科学の教育を強化した大学院の整備が進んだ。大講座と連携大学院を新設し平成 22 年には放射線統合医科学専攻を設置する予定である。2. COE 活動が評価され広島大学は文科省より「地域三次被ばく医療機関」の選定を受け、学内に「緊急被ばく医療推進センター」を設立し、国内の緊急被ばく医療ネットワークの構築等の事業を行っている。3. 「がんプロフェッショナル養成プラン」の採択。

【II】国内：1. COE 活動が起爆剤となり国内の主要な 4 放射線研究機関の連携が進み、平成 17 年に研究協力の協定書を締結し「放射線影響研究機関協議会」を設置した。これにより世界トップの研究実績を有するオールジャパンの研究体制の整備と拠点化が進んだ。2. COE 活動が評価され特別教育研究経費による長崎大学との「国際放射線被ばく者先進医療開発の機関連携事業」が認められ事業を実施した。3. 日本放射線影響学会第 48 回大会を開催した。

【III】国際：1. 平成 17 年度に広島で第 1 回アジア放射線研究会議（ACRR）を開催し、アジア放射線研究連合（AARR）の設立に成功した。2. 緊急被ばく医療の活動が評価され国際ネットワークである WHO/IAEA が主催する REMPAN に参加すると共に、WHO のリエゾン機関に指定され国際的な役割を果たしている。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機関名	広島大学	拠点番号	F21
拠点のプログラム名称	放射線災害医療開発の先端的研究教育拠点—ゲノム障害科学に基づく学術基盤の確立と医療展開— (The Research Center for Advanced Radiation Casualty Medicine)		
<p>1. 研究活動実績</p> <p>①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事業推進担当者(拠点リーダーを含む)が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの <p>※著者名(全員)、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年(西暦)の順に記入</p> <p>波下線() : 拠点からコピーが提出されている論文 下線() : 拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p> <p>1. ゲノム障害修復機構研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shinohara M, Oh SD, Hunter N, Shinohara A: Crossover assurance and crossover interference are distinctly regulated by the ZMM/SIC proteins during yeast meiosis. <i>Nature Genet</i> (in press) 2. Enomoto A, Kido N, Ito M, Morita A, Matsumoto Y, Takamatsu N, Hosoi Y, Miyagawa K: Negative regulation of MEKK1/2 signaling by Serine-Threonine Kinase 38 (STK38). <i>Oncogene</i> 27, 1930-1938, 2008 3. Kono K, Harano Y, Hoshino H, Kobayashi M, Bazzet-Jones D, Muto A, Igarashi K, Tashiro S: The mobility of Bach2 nuclear foci is regulated by SUMO-1 modification. <i>Exp Cell Res</i> 314, 903-913, 2008 4. Sakita-Suto S, Kanda A, Suzuki F, Sato S, Takata T, Tatsuka M: Aurora-B regulates RNA methyltransferase NSUN2. <i>Mol Biol Cell</i> 18, 1107-1117, 2007 5. Masuda Y, Suzuki M, Piao JL, Gu YQ, Tsurimoto T, Kamiya K: Dynamics of human replication factors in the elongation phase of DNA replication. <i>Nucl Acids Res</i> 35, 6904-6916, 2007 6. Ikura T, Tashiro S, Kakino A, Shima H, Jacob N, Amunugama R, Yoder K, Izumi S, Kuraoka I, Tanaka K, Kimura H, Ikura M, Nishikubo S, Ito T, Muto A, Miyagawa K, Takeda S, Fishel R, Igarashi K, Kamiya K: DNA damage-dependent acetylation and ubiquitination of H2AX enhances chromatin dynamics. <i>Mol Cell Biol</i> 27, 7028-7040, 2007 7. Sakamoto S, Iijima K, Mochizuki D, Nakamura K, Teshigawara K, Kobayashi J, Matsuura S, Tauchi H, Komatsu K: Homologous recombination repair is regulated by domains at the N- and C-terminus of NBS1 and is dissociated with ATM functions. <i>Oncogene</i> 26, 6002-6009, 2007 8. Masuda Y, Kamiya K: Role of single stranded DNA in targeting REV1 to primer termini. <i>J Biol Chem</i> 281, 24314-24321, 2006 9. Hiyama T, Katsura M, Yoshihara T, Ishida M, Kinomura A, Tonda T, Asahara T, Miyagawa K: Haploinsufficiency of the Mus81-Emel endonuclease activates the Intra-S-phase and G₂/M checkpoints and promotes rereplication in human cells. <i>Nucl Acids Res</i> 34, 880-892, 2006 10. Date O, Katsura M, Ishida M, Yoshihara T, Kinomura A, Sueda T, Miyagawa K: Haploinsufficiency of RAD51B causes centrosome fragmentation and aneuploidy in human cells. <i>Cancer Res</i> 66, 6018-6024, 2006 11. Nobukuni Y, Kohno K, Miyagawa K: Gene trap mutagenesis-based forward genetic approach reveals that the tumor suppressor OVCA1 is a component of the biosynthetic pathway of diphthamide on elongation factor 2. <i>J Biol Chem</i> 280, 10572-10577, 2005 12. Yoshihata T, Ishida M, Kinomura A, Katsura M, Tsuruga T, Tashiro S, Asahara T, Miyagawa K: XRCC3 deficiency results in a defect in recombination and increased endoreduplication in human cells. <i>EMBO J</i> 23, 670-680, 2004 13. Tashiro S, Muto A, Tanimoto K, Tsuchiya H, Suzuki H, Hoshino H, Yoshida M, Walter J, Igarashi K: Repression of PML nuclear body-associated transcription by oxidative stress-activated Bach2. <i>Mol Cell Biol</i> 24, 3473-3484, 2004 14. Suzuki H, Tashiro S, Hira S, Sun J, Yamazaki C, Zenke Y, Ikeda-Saito M, Yoshida M, Igarashi K: Heme regulates gene expression by triggering Crml-dependent nuclear export of Bach1. <i>EMBO J</i> 23, 2544-2553, 2004 15. Miyazaki T, Bressan DA, Shinohara M, Haber JE, Shinohara A: <i>In vivo</i> assembly and disassembly of Rad51 and Rad52 complexes during double-strand break repair. <i>EMBO J</i> 23, 939-949, 2004 16. Muto A, Tashiro S, Nakajima O, Hoshino H, Takahashi S, Sakoda E, Ikebe D, Yamamoto M, Igarashi K: The transcriptional programme of antibody class switching involves the repressor Bach2. <i>Nature</i> 429, 566-571, 2004 17. Katayama H, Sasai K, Kawai H, Yuan Z-M, Bondaruk J, Suzuki F, Fujii S, Arlinghaus R B, Czerniak B A, Sen S: Phosphorylation by aurora kinase A induces Mdm2-mediated destabilization and inhibition of p53. <i>Nature Genet</i> 36, 55-62, 2004 18. Hayase A, Takagi M, Miyazaki T, Oshiumi H, Shinohara M, Shinohara A: A protein complex containing Mei5 and Sae3 promotes the assembly of the meiosis-specific RecA homolog Dmc1. <i>Cell</i> 119, 927-940, 2004 19. Masuda Y, Ohmae M, Masuda K, Kamiya K: Structure and enzymatic properties of a stable complex of the human REV1 and REV7 proteins. <i>J Biol Chem</i> 278, 12356-12360, 2003 20. Guo C, Fischhaber PL, Luk-Paszyc J, Masuda Y, Zhou J, Kamiya K, Kisker C, Friedberg EC: Mouse Rev1 protein interacts with multiple DNA polymerases involved in translesion DNA synthesis. <i>EMBO J</i> 22, 6621-6630, 2003 <p>2. 晩発障害・診断治療研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yamamoto H, Sakane H, Yamamoto H, Michiue T, Kikuchi A: Wnt3a and Dkk1 regulate internalization of LRP6 differently to tune b-catenin pathway. <i>Dev Cell</i> (in press) 2. Nakamura H, Tanimoto K, Hiyama K, Yunokawa M, Kawamoto T, Kato Y, Yoshiga K, Poellinger L, Hiyama E, Nishiyama M: Human mismatch repair gene, <i>MLH1</i>, is transcriptionally repressed by the hypoxia-inducible transcription factors, DEC1 and DEC2. <i>Oncogene</i> (in press) 3. Matsui H, Asou H, Inaba T: Cytokines direct the regulation of Bim mRNA stability by Heat shock cognate protein 70. <i>Mol Cell</i> 25, 99-112, 2007 4. Yamamoto H, Komekado H, Kikuchi A: Caveolin is necessary for Wnt-3a-induced internalization of LRP6 and accumulation of b-catenin. <i>Dev Cell</i> 11, 213-223, 2006 5. Fumoto K, Hoogenraad CC, Kikuchi A: GSK-3b-regulated interaction of BICD with dynein is involved in microtubule anchorage at centrosome. <i>EMBO J</i> 25, 5670-5682, 2006 6. Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, Kawabata S, Kikuchi A, Kaibuchi K: GSK-3b regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. <i>Cell</i> 120, 137-149, 2005 7. Ukon K, Tanimoto K, Shimokuni T, Noguchi T, Hiyama K, Tsujimoto H, Fukushima M, Toge T, Nishiyama M: Activator protein accelerates dihydropyrimidine dehydrogenase gene transcription in cancer cells. <i>Cancer Res</i> 65, 1055-1062, 2005 8. Miyazu YM, Miyazawa T, Hiyama K, Kurimoto N, Iwamoto Y, Matsuura H, Kanoh K, Kohno N, Nishiyama M, Hiyama E: Telomerase expression in non-cancerous bronchial epithelia is a possible marker of early development of lung cancer. <i>Cancer Res</i> 65, 9623-7, 2005 9. Inukai T, Inaba T, Dang J, Kuribara R, Ozawa K, Miyajima A, Wu W, Look AT, Arinobu Y, Iwasaki H, Akashi K, Kagami K, Goi K, Sugita K, Nakazawa S: TEF, an anti-apoptotic bZIP transcription factor related to the oncogenic E2A-HLF chimera, inhibits cell growth by downregulating expression of the common b chain of cytokine receptors. <i>Blood</i> 105, 4437-4444, 2005 			

10. Ihara M, Yamamoto H, Kikuchi A: SUMO-1 modification of PIASy, an E3 ligase, is necessary for PIASy-dependent activation of Tcf-4. *Mol Cell Biol* 25, 3506-3518, 2005
11. Kuribara R, Honda H, Matsui H, Shinjyo T, Inukai T, Sugita K, Nakazawa S, Hirai H, Ozawa K, Inaba T: Roles of Bim in apoptosis of normal and Bcr-Abl-expressing hematopoietic progenitors. *Mol Cell Biol* 24, 6172-6183, 2004
12. Harada H, Harada Y, Niimi H, Kyo T, Kimura A, Inaba T: High incidence of somatic mutations in the AML1/RUNX1 gene in myelodysplastic syndrome and low blast percentage myeloid leukemia with myelodysplasia. *Blood* 103, 2316-2324, 2004
13. Harada H, Harada Y, Tanaka H, Kimura A, Inaba T: Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome / acute myeloid leukemia. *Blood* 101, 673-680, 2003

3. 急性障害・再生医療研究

1. Ohtsubo M, Yasunaga S, Ohno Y, Tsumura M, Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Kikuchi A, Nishitani H, Kobayashi M, Takihara Y: Polycomb-group complex 1 acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin to sustain hematopoietic stem cell activity. *Proc Natl Acad Sci USA* (in press)
2. Mizuno T, Yamasaki N, Miyazaki K, Tazaki T, Koller R, Oda H, Honda Z-i, Ochi M, Wolff L, Honda H: Overexpression/enhanced kinase activity of BCR/ABL and altered expression of Notch1 induced acute leukemia in p210BCR/ABL transgenic mice. *Oncogene* (in press)
3. Miyazaki M, Miyazaki K, Itoi M, Katoh Y, Guo Y, Kanno R, Katoh-Fukui Y, Honda H, Amagai T, van Lohuizen M, Kawamoto H, Kanno M: Pre-TCR-induced thymocyte proliferation is epigenetically maintained through BMI-1-mediated p19Arf repression. *Immunity* 28, 231-245, 2008
4. Kijima Y, Ishikawa M, Sunagawa T, Nakanishi K, Kamei N, Yamada K, Kawamata S, Tanaka N, Asahara T, Ochi M: Transplantation of CD133+ cells derived from human peripheral blood can promote regeneration of peripheral nerve. *J Neurosurg* (in press)
5. Masumoto N, Tateno C, Tachibana A, Utoh R, Morikawa Y, Shimada T, Momisako H, Itamoto T, Asahara T, Yoshizato K: GH enhances proliferation of human hepatocytes grafted into immunodeficient mice with damaged liver. *J Endocrinol* 194, 529-537, 2007
6. Chen W, Obara M, Ishida Y, Suzuki K, Yoshizato K: Characterization of histone lysine-specific demethylase in relation to thyroid hormone-regulated anuran metamorphosis. *Dev Growth Differ* 49, 325-334, 2007
7. Ogawa T, Tateno C, Asahina K, Fujii H, Kawada N, Obara M, Yoshizato K: Identification of vitamin A-free cells in a stellate cell-enriched fraction of normal rat liver as myofibroblasts. *Histochem Cell Biol* 127, 161-74, 2006
8. Inamatsu M, Tochio T, Makabe A, Endo T, Oomizu S, Kobayashi E, Yoshizato K: Embryonic dermal condensation and adult dermal papilla induce hair follicles in adult glabrous epidermis through different mechanisms. *Dev Growth Differ* 48, 73-86, 2006
9. Yanada S, Ochi M, Adachi N, Nobuto H, Agung M, Kawamata S: Effects of CD44 antibody-or RGDS peptide-immobilized magnetic beads on cell proliferation and chondrogenesis of mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res* 77A, 773-784, 2006
10. Nishida K, Tanaka N, Nakanishi K, Kamei N, Hamasaki T, Yanada S, Mochizuki Y, Ochi M: Magnetic targeting of bone marrow stromal cells into spinal cord: through cerebrospinal fluid. *Neuroreport* 17, 1269-1272, 2006
11. Mihara K, Chowdhury M, Nakaju N, Hidani S, Ihara A, Hyodo H, Yasunaga S, Takihara Y, Kimura A: Bmi-1 is useful as a novel molecular marker for predicting progression of myelodysplastic syndrome and patient prognosis. *Blood* 107, 305-308, 2006
12. Kono H, Kyogoku C, Suzuki T, Tsuchiya N, Honda H, Yamamoto K, Tokunaga K, Honda Z-i: FcγRIIB IIe232Thr transmembrane polymorphism associated with human systemic lupus erythematosus decreases affinity to lipid rafts and attenuates inhibitory effects on B cell receptor signaling. *Hum Mol Genet* 14, 2881-2892, 2005
13. Emoto K, Tateno C, Hino H, Amano H, Imaoka Y, Asahina K, Asahara T, Yoshizato K: Efficient in vivo xenogeneic retroviral vector-mediated gene transduction into human hepatocytes. *Hum Gene Ther* 16, 1138-1174, 2005
14. Hamasaki T, Tanaka N, Ishida O, Yanada S, Kamei N, Fujiwara Y, Nishida K, Nakanishi K, Sharman P, Kawamata S, Ochi M: Characterization of labeled neural progenitor cells for magnetic targeting. *Neuroreport* 16, 1641-1645, 2005
15. Niki M, Cristofano AD, Zhao M, Honda H, Hirai H, Aelst LV, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP: Critical role of Dok-1 and Dok-2 in leukemia suppression. *J Exp Med* 20, 1689-1695, 2004
16. Luo L, Yang X, Takihara Y, Knoetgen H, Kessel M: The cell cycle-regulator Geminin inhibits Hox function through direct and Polycomb-mediated interactions. *Nature* 427, 749-753, 2004
17. de Graaff W, Tomotsune D, Oosterveen T, Takihara Y, Koseki H, Deschamps J: Randomly inserted and targeted Hox/reporter fusions transcriptionally silenced in Polycomb mutants. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 13362-13367, 2003
18. Sawad A, Takihara Y, Kim JY, Matsuda Y, Tokimasa S, Fujisaki H, Kubota K, Endo H, Onodera T, Ohta H, Ozono K, Hara JA: congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans. *J Clin Invest* 112, 1707-1713, 2003

4. 集学的システム医療・緊急被ばく医療研究

1. Sadamori T, Kusunoki S, Ishida M, Otani M, Tanigawa K: Video laryngoscopy for emergency tracheal intubation during chest compression. *Resuscitation* 77, 155-156, 2008
2. Nakashima T, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Tanigawa K, Kohno N: Circulating KL-6/MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome. *J Intern Med* 263, 432-9, 2008
3. Ohdan H, Zhou W, Tanaka Y, Irei T, Fuchimoto Y, Egawa H, Asahara T: Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 7, 2190-2194, 2007
4. Irei T, Ohdan H, Zhou W, Ishiyama K, Tanaka Y, Ide K, Asahara T: The persistent elimination of B cells responding to blood group A carbohydrates by synthetic group A carbohydrates and B-1 cell differentiation blockade: novel concept in preventing antibody-mediated rejection in ABO-incompatible transplantation. *Blood* 110, 4567-4575, 2007
5. Ide K, Wang H, Tahara H, Liu J, Wang X, Asahara T, Sykes M, Yang YG, Ohdan H: Role for CD47-SIRPalpha signaling in xenograft rejection by macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 5062-5066, 2007
6. Tal-Or E, Tanigawa K, Thierbach A R, Kuhnigk H, Michaelson M: Primary Survey. Initial resuscitation priorities. Trauma: Emergency resuscitation perioperative anesthesia surgical management. Vol. 1, pp135-152, Informa Healthcare, 2007
7. Endo S, Tanaka K, Takada M, Onizuka Y, Miyahara N, Sato T, Ishikawa M, Maeda N, Hayabuchi N, Shizuma K, Hoshi, M: Microdosimetric evaluation of secondary neutrons in a phantom produced by a 290 MeV/nucleon carbon beam at HIMAC. *Med Phys* 34, 3571-3578, 2007
8. Yamamoto M, Hoshi M, Sakaguchi A, Shinohara K, Kurihara O, Apsalikov KN, Gusev BI: Plutonium and Uranium in Human Bones from Areas surrounding the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *J Radiat Res* 47, Supplement A, A85-A94, 2006
9. Tanigawa K, Tanaka K: Emergency Medical Service Systems in Japan; past, present, and future. *Resuscitation* 69, 365-370, 2006
10. Stepanenko VF, Hoshi M, Bailiff IK, Ivannikov AI, Toyoda S, Yamamoto M, Simon SL, Matsuo M, Kawano N, Zhumadilov Z, Sasaki MS, Rosenson RI, Apsalikov KN: Around Semipalatinsk Nuclear Test Site: Progress of dose Estimations Relevant to the Consequences of Nuclear Tests. *J Radiat Res* 47, Supplement A, A1-A13, 2006
11. Sasaki MS, Endo S, Ejima Y, Saito I, Okamura K, Oka Y, Hoshi M: Effective dose of A-bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki as assessed by chromosomal effectiveness of spectrum energy photons and neutrons. *Radiat Environ Bioph* 45, 79-91, 2006
12. Ochi M, Ohdan H, Mitsuta H, Onoe T, Tokita D, Hara H, Ishiyama K, Zhou W, Tanaka Y, Asahara T: Liver NK cells expressing TRAIL are toxic against self hepatocytes in mice. *Hepatology* 39, 1321-1331, 2004
13. Straume T, Rugel G, Marchetti AA, Ruhm W, Korshinek G, McAninch JE, Carroll K, Egbert S, Faestermann T, Knie K, Martinelli R, Wallner A, Wallner C, Fujita S, Shizuma K, Hoshi M, Hasai H: Measuring fast neutrons in Hiroshima at distances relevant to atomic-bomb survivors. *Nature* 424, 539-542, 2003; *Nature* 430, 483-483, 2004

②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

[I] COE国際シンポジウム

1. 平成16年2月13日・広島、第1回COE国際シンポジウム(Cellular Responses to Genome Damage and Chromatin Dynamics)、参加者174名(外国人17名)、W. C. Earnshaw博士(Univ. Edinburgh, UK)、S. Sen博士(Univ. Texas, USA)、C. Prigent博士(Univ. Rennes, France)
2. 平成16年12月16-17日・広島、第2回COE国際シンポジウム(DNA Metabolism and Chromatin Dynamics in Cellular Responses)、参加者160名(外国人19名)、F. W. Alt博士(Harvard Med. School, USA)、M. R. Speicher博士(Technical Univ. Munich, Germany)、V. Ogryzko博士(Inst. Andre Lwoff, France)
3. 平成18年2月1-2日・広島、第3回COE国際シンポジウム(DNA Damage Response and Cancer)、参加者115名(外国人20名)、S. I. Reed博士(Scripps Research Inst., USA)、J. R. Woodgett博士(Samuel Lunenfeld Research Inst., Canada)、M. F. Lavin博士(Queensland Cancer Fund Research Unit, Australia)
4. 平成19年2月6-7日・広島、第4回COE国際シンポジウム(Genome Damage and Regenerative Medicine)、参加者141名(外国人11名)、C. Wyman博士(ErasmusMC Univ. Medical Center, Netherlands)、M. Ogawa博士(Medical Univ. of South Carolina, U.S.A)、E. Callen博士(Natl. Cancer Inst., NIH, U.S.A)
5. 平成20年1月23-24日・広島、第5回COE国際シンポジウム(Radiation and Cancer)、参加者159名(外国人20名)、T. Crook博士(The Inst. of Cancer Research, U.K.)、A. Friedl博士(Munich Univ., Germany)、Xu Su博士(Natl. Inst. for Radiological Protection, China)

[II] 国際放射線研究会議

平成17年11月16-17日・広島、第1回アジア放射線研究会議

参加者 約600名(外国人アジア11ヶ国110名)、M. Ghiassi-Nejad博士(Univ. of Tarbiat Modarres, Tehran-Iran)、Y. Li博士(Cancer Hospital of CAMS & PUMC, China)、Yun-Sil Lee博士(Korea Inst. Radiol. Med. Sci., South Korea)

[III] 日本放射線影響学会大会の中で実施した広島大学・長崎大学合同COE国際シンポジウム

1. 平成16年11月27日・長崎、日本放射線影響学会第47回大会 21世紀COEプログラム長崎大学・広島大学合同国際シンポジウム(Cellular Responses to Genome Damage and Carcinogenesis)、参加者 約100名(外国人9名)、D. Chen博士(Univ. Texas, USA)、R. Groisman博士(Harvard Med. School, USA)
2. 平成17年11月17日・広島、日本放射線影響学会第48回大会 21世紀COEプログラム長崎大学・広島大学合同国際シンポジウム (DNA Damage Response and Human Disease)、参加者 約150名(外国人8名)、M. Williams博士(Univ. of Maryland, U.S.A)、Y. Zhi-Min博士(Dept. of Genetics and Complex Disease, U.S.A)、D.W. Niels博士(Leiden Univ. Medical Center, Netherlands)
3. 平成18年9月8日・札幌、日本放射線影響学会第49回大会 21世紀COEプログラム広島大学・長崎大学合同国際シンポジウム (Genome Damage Response and Genome Stability)、参加者 約200名(外国人 10名)、W. M. Bonner博士(Natl. Cancer Inst., USA)、O. Sedelnikova博士(Natl. Cancer Inst., NIH, U.S.A)、E. Wright博士(Univ. of Dundee, 英国)、
4. 平成19年11月16日・千葉、日本放射線影響学会第50回大会 広島大学21世紀COEプログラム・長崎大学グローバルCOEプログラム合同国際シンポジウム(ゲノム障害科学に基づく学術基盤の確立と医療展開)、参加者 約200名(外国人 10名)、CHEN David J.博士(Univ. of Texas Southwestern Medical Center, USA)、Hei Tom博士(Columbia Univ. USA)、R. Christoph博士(Univ. of Wuerzburg, Germany)

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

1. 大学院生教育・支援プログラム

① **教育プログラム**：大学院生に放射線災害医療開発に関する学際的な知識を習得させるため、大学院教育では本COE事業担当者を中心に放射線障害やゲノム障害を基盤とした体系的な講義を行った。そのため「放射線障害医学」、「放射線統合医科学」、「ゲノム障害科学とシグナル伝達の分子基盤」、「がんの分子基盤」、「医学・自然科学における放射線」等や医歯学修士課程では「基礎放射線医学」の教育プログラムを開発し講義した。

② **RA大学院生の採用**：事業推進担当者の指導下でCOEのテーマで研究する学生からの応募を受け、合議により選考し5年間で延べ47名のRA大学院生を採用し、研究を通じた教育を実施した。

③ **「大学院生優秀課題賞」の設立と実施**：大学院生の萌芽的研究を支援し想像力を涵養するために研究提案課題の公募を平成16年度より実施。応募のあった研究課題を発表会で発表させ、競争的環境の中で研究教育指導すると共に大学院生優秀課題賞を合議と点数評価により選考し、COE国際シンポジウムの表彰式で表彰した。5年間で19件を選考し、副賞として研究支援のため研究費を総額1千250万円を支援した。

2. COE ポスドク研究員、若手研究者支援プログラム

① **COEポスドクの雇用**：全国公募によりCOEポスドクを募集し、書類審査（業績、抱負等）や面接により選考し、5年間で延べ43名を採用した。事業推進担当者の指導下で自由度を持った研究を実施させ、研究を通じた人材育成を図った。

② **放射線障害医科学プロジェクト**：若手助手・助教の独立研究、COEポスドクの研究を支援するため平成16年度より研究課題を公募し、最優秀課題と優秀課題を書類審査（業績、研究計画等）で選考し、COE国際シンポジウムで表彰式を実施した。4年間で35件を選考し、研究支援のため研究費を合計2千900万円と独立するための「COEプログラム共同実験室」に研究スペースを提供した。

3. 若手研究者成果発表会

大学院生、COEポスドク、若手助手・助教の全員を対象とした研究発表会を合計18回開催した。発表により事業推進担当者の指導を受け、研究戦略、纏め方、表現力等を学習すると同時に、研究交流を図った。

4. 国際的感覚を持った研究者の育成プログラム

① 国際シンポジウムでの発表と国際的な研究教育体制：

若手助手・助教、ポスドクや大学院生に毎年開催するCOE国際シンポジウムで5年間に135課題のポスター発表を指導し、成果の纏め方、表現力を学習させ、同時に世界的研究者との交流を図った。また、招聘した世界的研究者33名、外国人客員教授18名による指導を受け、共同研究を実施した。

② 若手研究者海外研究調査派遣と外国人留学生受け入れプログラム：

- 1) 事業推進担当者の教室に所属する教員、大学院生等が行った国際学会での発表は、664件
- 2) 国内外での学会や研究会での発表や研修等のための派遣（国内28件、海外派遣7件）
- 3) ハーバード大学と中国蘇州大学から4名の大学院生を2-3ヶ月受け入れCOE共同研究室で共同研究を実施し、各国の大学院生と交流し国際感覚を涵養した。
- 4) 米国Fordham大学にゲノム修復と細胞周期制御の共同研究のため1ヶ月間派遣

③ 英会話能力の向上

英会話の能力向上のためアメリカ人英会話講師により、能力別クラスを編成し毎週1回英会話教室を開講した。

5. 国際放射線障害医療研修コース

広島放射線被曝者医療国際協力推進協議会（HICARE）と連携して、国際的な被ばく地域であるカザフスタン共和国、ベラルーシ共和国、ロシア連邦とアメリカ、モンゴル、ラトビア、インド、中国、韓国等の海外から放射線影響分野の研究者、医師を合計170名受け入れ研修を実施した。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は十分達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、ゲノム障害科学及び再生医学を導入して放射線災害総合医療システムを構築し、日本の緊急被ばく医療の拠点として、また、国際緊急被ばく医療ネットワーク（REMPAN）の主要機関として位置付けられた。教育研究活動については、ほぼ計画通りに達成され、大学の特質を生かした拠点形成が行われたと評価できる。

人材育成面については、多くの大学院生を指導し、学会発表も活発で、多数の学会受賞者を輩出した。また、事業推進担当者の教室からは多数の大学教員を輩出し、教授・客員教授、准教授、講師の昇進状況などから、人材育成の目的は十分達成されたと評価できる。

研究活動面については、DNA損傷修復関連遺伝子Dmc4の構造解析、ストレス応答遺伝子Bach1の機能解析、DNA損傷修復因子の染色体分配メカニズムへの関与などの新しい知見を得て、研究の発展に寄与した。また、緊急被ばくに対しては、皮膚移植や造血幹細胞移植による緊急被ばく医療システムを整備したことは評価できる。低線量被ばくに関しては、ゲノム損傷応答の面からいくつかの優れた研究が発表されたが、実用的な面で、医療における低線量被ばくの問題に指針を出せるようになるには、まだかなりの距離があるように見受けられ、今後とも研究を継続し、この問題について討議、勧告する国際会議（ICRP：国際放射線防護委員会）に影響力を持つような研究業績をあげることが望まれる。

補助事業終了後の持続的な展開については、引き続きゲノム障害科学を基礎として緊急被ばく医療、放射線診断・治療学、放射線リスク学を統合的に研究教育する拠点を目指しており、平成22年度に予定されている放射線統合医科学の新専攻の設立により、人材育成がさらに推進されるものと期待する。