

先端研究拠点事業
事業実績報告書

採用年度	平成 15 年度
種別	拠点形成促進型
分科細目	環境学
採用番号	15003

領域・分野	環境学
分科細目(分科細目コード)	2003
採用番号	15003
研究交流課題名(和文)	次世代がん治療を目指した放射線の生命現象の分子レベルでの解析
研究交流課題名(英文)	Molecular analysis of cellular response to ionizing radiation for forthcoming radiotherapy of cancer patients
採用期間	平成16年 2月 1日 ~ 平成 18年 1月 31日(48ヶ月)

《実施組織体制》

日本側

拠点機関名	京都大学
実施組織代表者(職・氏名)	総長 尾池 和夫
コーディネーター(職・氏名)	放射線生物研究センター 教授 小松 賢志
協力機関数	8
参加者数	55

相手国 1

国名	アメリカ
拠点機関名	Lawrence Livermore National Laboratory
実施組織代表者(職・氏名)	Director・George H. Miller
コーディネーター(職・氏名)	Team Leader・Larry H. Tompson
協力機関数	14
参加者数	26

交流相手国が複数の場合、適宜、枠を追加して記入すること。

相手国 2

国名	イギリス
拠点機関名	University of Cambridge
実施組織代表者(職・氏名)	Co-Director・Bruce Ponder
コーディネーター(職・氏名)	Professor・Ashok R. Venkitaraman
協力機関数	4
参加者数	8

相手国 3

国名	ドイツ
拠点機関名	Germany Science Foundation
実施組織代表者（職・氏名）	President・Jean-Marie Buerstedde
コーディネーター（職・氏名）	President・Jean-Marie Buerstedde
協力機関数	0
参加者数	1

相手国 4

国名	オランダ
拠点機関名	Erasmus Medical Center
実施組織代表者（職・氏名）	Director・H.J. Hoeijmakers
コーディネーター（職・氏名）	Group Leader・Dik van Gent
協力機関数	0
参加者数	2

相手国 5

国名	イタリア
拠点機関名	Institute Nazionale Tumori
実施組織代表者（職・氏名）	Director・Marco A. Pierotti
コーディネーター（職・氏名）	Professor・Domenico Delia
協力機関数	2
参加者数	3

相手国 6

国名	オーストラリア
拠点機関名	Queens Institute of Medical Science
実施組織代表者（職・氏名）	Director・Michael F. Good
コーディネーター（職・氏名）	Professor・Martin Lavin
協力機関数	1
参加者数	1

交流目標の達成（見込）状況

全交流期間を通じての達成目標

放射線生物学は、我が国が世界をリードしてきた医学・生物学研究分野の1つである。最近、この分野は、放射線によるゲノム損傷に対する細胞周期チェックポイントやDNA修復などの分子レベルでの解析技術の進歩に伴って国際的に急速な研究発展を遂げている。そこで、本拠点事業では我が国唯一の放射線生物学の全国共同利用施設である放射線生物研究センターを中心とした京都大学の関係研究室と米国、イギリス、ドイツ、イタリアなどの有力研究施設との研究者交流、セミナー開催、共同研究の推進により、放射線に対するダイナミックな細胞応答の分子レベルでの解明と、得られた研究成果の安全で合理的な放射線利用、特に患者QOL (Quality of Life) の立場から欧米を中心に益々の期待が高まる癌の放射線治療方法の開発に資する事を目的とする。

交流目標の達成状況

学術的な成果；放射線はがんを誘発すると同時に、放射線治療にも用いられるので、A)放射線の損傷認識・DNA修復機構、B)チェックポイント機構、C)腫瘍イメージングと放射線治療法の3グループに分類して研究した。A)では、放射線により誘発されるDNA二重鎖切断の修復に關与する蛋白群を、酵母やチキンDT40細胞、そしてsiRNAによる特定遺伝子不活化が有効なショウジョウバエ、生殖細胞の解析に有利なマウスを用いて明らかにされた。また、環境変異源や細胞の代謝によって発生するDNA損傷の解析により、低線量放射線による発がんを指標とした放射線リスクの分子モデル確立に有用な知識が得られた。B)では、正常組織とがん化のバリアーとして注目されるチェックポイントが放射線によるDNA損傷の監視に異常があることが示された。また、C)腫瘍細胞が増殖してできる放射線抵抗性の腫瘍の効果的な治療、あるいは正常組織と腫瘍組織の可視化で、正常組織に障害を与えない放射線療法の開発を行った。

若手研究者養成における成果；本拠点事業の重要な目標である国際的な若手放射線生物学研究者の養成ならびに研究活性化のために、1)博士課程学生を対象として海外有力研究室に2～3ヶ月間派遣して研究体験と新実験技術の取得、2)国内外で開催される国際シンポジウムでの発表の機会、3)学生若手研究者を対象とした教育・研究セミナーの開催を行ってきた。この結果、日本人学生が意欲的に最新の放射線生物学的研究に取り組むようになった。

国際的学術情報の収集整備における成果；国内外で上記A～Cに関連したシンポジウムを主催するとともに、海外シンポジウム・ワークショップへの参加報告と海外でのセミナーを行って学術情報の発信と収集に努めた。

事業の波及的效果；放射線のDNA合成に対する影響研究と関連するDNA鎖間架橋形成の新規測定の開発、放射線治療の障害となる低酸素細胞特異的複合蛋白の開発、および癌細胞の悪性を評価する「細胞の分裂能評価方法」を開発した(いずれも特許出願中)。また、老人斑のイメージング定量化の開発により、これからの高齢化社会で益々問題化されるアルツハイマー病の早期診断、治療効果の評価、予測と予防方法などに道を開いた。

実施状況

研究交流計画実施にあたる実施体制

日本側の実施組織は京都大学放射線生物研究センターを中心とした京都大学関連施設（医学研究科、理学研究科、京都大学附属病院、原子炉実験所等）および放射線医学総合研究所や国立遺伝学研究所をはじめとする8つの協力機関で構成されている。一方、海外拠点機関の方は、米国ではローレンス・リバモア国立研究を拠点にテキサス大学MDアンダーソン癌センター、カリフォルニア州立大学、国立老化研究所、スクリップス研究所など14協力機関、英国ではケンブリッジ大学を拠点に、サセックス大学などの4協力機関、イタリアは国立癌センターを拠点に2協力機関、そしてオーストラリアはクィーンズランド大学を拠点に1協力機関、ドイツは放射線分子生物学研究所、オランダはエラスムス大学が拠点機関である。

日本側拠点機関における研究交流課題への取り組み（事務支援体制等の観点より）

本事業は大学法人京都大学の全面的支援により実行された。特に、大学本部研究協力掛には各部門との折衝、また、放射線生物研究センターが立地する地区事務を掌握する医学研究科事務においては経理および渡航・招聘ならびに国際シンポジウム開催のための書類作成の実務指導を頂いた。放射線生物研究センターにおいては、本拠点を中心とする研究協力者の負担を低減するために、本事業経費によらない非常勤職員の雇用による協力が得られた。

共同研究

米国、イタリアとの共同研究では高発がん性遺伝病ナイミーヘン症候群の原因遺伝子 NBS1 が修復蛋白 BRCA1 やコヒーシン SMC1、さらにはファンコニイ貧血蛋白 FANC やワーナー症候群蛋白 WRN と相互作用して細胞内修復ネットワークを形成することが示された。オランダ、ドイツ、米国との共同研究では、標的組換え効率が高いため高等真核細胞で唯一系統的な逆遺伝学的解析が可能なニワトリBリンパ細胞株、DT40 を用いて、電離放射線が誘発する塩基損傷が複製ブロックの原因になる事を高等真核細胞で初めて明らかにした。イタリアとの共同研究により、放射線による DNA 損傷に際し、細胞周期チェックポイントや損傷修復に機能すると考えられる ATM 遺伝子の胚細胞変異が小児がん（白血病、リンパ腫）易罹患性の遺伝的背景を形作る事が明らかにされた。米国との共同研究により、DNA 修復酵素の高次構造の同定を行った。また、同じく米国との共同研究により、有糸分裂期に作用する細胞周期チェックポイントが破綻した場合、細胞死が誘導されることを見いだした。同様に、米国との共同研究により、日本人研究者が中心になって開発した orthotopic tumor model（肺ガン、脳転移）を用いて、新規分子標的薬剤と放射線との併用効果をヒト移植モデルで検討して、有効性を明らかにした。また、京都大学の当事業協力者が開発した腫瘍内に存在し放射線治療抵抗性の主因とされる低酸素細胞に選択的にデリバリーされ、損傷を生じる新規複合タンパク製剤（TOP3）単独、放射線治療との併用効果を新たな光イメージング技術を用いて明らかにした。米国との共同研究により、放射線の医療への応用として、分子生物学、遺伝子学、生化学の研究成果を臨床に結びつける、分子イメージングを展開することを目的として研究を進め、その結果、アルツハイマー病で認められる特徴の一つである老人斑（アミロイド）をインビボでイメージングすることの出来る放射性分子プローブの開発に成功した。この他に、M. Lavin 教授（オーストラリア・クィーンズ大学）との間で新規の放射線感受性 AOA 類似疾患の遺伝子クローニング、ならびに A. Venkitaramann 教授（英国ケンブリッジ大学）との間で DT40 細胞を用いた BRCA2 の機能解析が行われた。

セミナー

シンポジウム・ワークショップの開催

テーマ毎に3種類の国際シンポジウムを毎年開催した。すなわち、1)放射線生物学の重要なトピックスを対象とした国際シンポジウム(京都で毎年開催)、2)放射線腫瘍の生物学的標的の戦略を討論する国際ワークショップ(米国を中心に海外で毎年開催)、3)医療放射線の障害リスクに関する国際ワークショップ(海外と我が国の交互開催)である。拠点メンバーは、特に放射線生物学研究者に対しては、1つの国際シンポジウムに縛られることなく各種のシンポジウムに参加して、放射線医、放射線物理学者、疫学者など異研究領域との討論を通じて治療ならびにリスクの研究課題を理解する仕組みになっている。海外開催が多いのはわが国と海外拠点との等分の負担を原則とする本拠点事業による。具体的に1)に該当するものとしては、平成16年度放生研国際シンポジウム; Bioregulation of Radiation Response: Chromatin and Epigenetic Memory in Damage Response(平成16年10月27・29日:京都)、および平成17年度国際シンポジウム; Bioregulation of Radiation Response: Molecular Mechanism of Mutagenesis(平成17年11月21日・22日:京都)を開催した。2)に該当するものとしては、第1回放射線治療ワークショップ; DNA Repair and the Translational Research for Radiotherapy(平成17年1月28日:テキサス)、および第2回国際ワークショップ; New Horizons of Targeted Treatment in Radiation Oncology(平成17年5月18日-21日:ハワイ)が挙げられる。3)に該当するものとして、第1回放射線リスク国際ワークショップ International Conference on Radiation Health Effect(平成16年6月21~22日:広島)を開催した。これに続く第2回ワークショップを平成17年12月に開催予定であったが、諸般の都合により延期となった。これについては、平成18年4月に本事業以外の経費で開催することとなったが、本事業と不可分の一部を構成するものであるため、特に付言しておく。

研究者交流

共同研究として平成16年度に17名、平成17年度に24名を海外に派遣したが、この海外派遣が14論文のNature姉妹誌への公表や、長期実験を必要とする臨床研究分野での8学会発表等の成果につながった。これらの派遣に加え、研究者交流として、博士課程学生を2005年にCancer Research UK, London laboratoryに2名を3カ月ずつ、Sussex MRC unit, UKに1名を1カ月派遣し、タンパク精製やプロテオミクスなど最新の放射線生物学的手法を学ばせた。また国際光生物学会など、国際シンポジウム・ワークショップに派遣して大学院生の発表能力改善と国内外の研究者との新しい共同研究の芽が生じる機会を与えた。この結果、若手研究者や大学院生の国際的研究協力の重要性に対する認識が高まった。また、米国FASEB meeting 2005、国際光生物学会2004、米国Cancer Research Meeting 2004、米国Cold Spring Harbor Meeting 2004、ドイツ4th Annual Meeting of the Society for Molecular Imagingなどに参加したメンバーによるトピックスを中心とした報告会を開催した。日進月歩の研究領域の放射線治療分野で年に数回開催される研究集会のすべてに出席するのは不可能であるが、本事業のメンバーを通じて最新情報が得ることができた。この他に各メンバーは、英国Sussex MRC unit, UK、オランダErasmus大学、ドイツ放射線生物学研究所、英国Cancer Research UK, London laboratory、米国St Jude Children Hospital、米国Albert Einstein College of Medicineなどでセミナーを行い、我が国からの情報発信に努めた。