

## 先端研究拠点事業 - 拠点形成促進型 -

### 平成17年度 実施計画書

採用年度	平成15年度	採用番号	15003	系	複合新領域系	分科	環境学
------	--------	------	-------	---	--------	----	-----

**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

(英文) Molecular analysis of cellular response to ionizing radiation for forthcoming radiotherapy of cancer patients

**研究交流課題に係るホームページ** : [http:// house.rbc.kyoto-u.ac.jp/~jsps/](http://house.rbc.kyoto-u.ac.jp/~jsps/)

**経費支給期間** 平成16年 2月 1日 ~ 平成 18年 1月 31日( 24ヶ月 )

**先端研究拠点事業としての全期間(経費支援終了後5年間を含む)を通じた交流目標**

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。

**前年度までの交流活動による目標達成状況**

海外5カ国と総計14回の共同研究のための交流が行われた。この結果、実質事業開始一年であるが、既に3報の論文として発表された。多くの共同研究は学会発表として進行中であり、今後は日本人拠点メンバーの活発な研究活動(例えば、O Niwa ; Cell, 2004, T Matsumoto ; Nature Struct Mol Biol., 2004, S Takeda ; EMBO J, 2004)を中心に交流活動の成果が期待できる。

本事業が主催したセミナーは1) 放射研国際シンポジウム ; "Chromatin and epigenetic memory in damage response" (平成16年10月27・29日、京都、2) 京都大学/M Dアンダーソン癌センター国際ワークショップ : DNA repair and the translational research for radiotherapy (平成17年1月28日、ヒューストン、講演者10名) 3) 国際シンポジウム : Radiation Health Effects: Biology, Risk estimation and Protection (平成16年、6月21~22日、広島、講演者6名)である。大きな成果が得られたので、次年度以降も継続が予定されている。

若手研究者の国際交流として、総計9名の若手研究者が海外拠点との研究交流に参加した。この中には3名の大学院生(博士後期課程)が含まれており、海外の実験経験や国際セミナーでの発表を通じて貴重な体験をした。

## 本年度の交流計画の概要

### (共同研究)

- 1) ゲノム損傷時のコヒーシジョンおよび ATM キナーゼのチェックポイントと相同組換えにおける役割の解析 (相手側: M.Kastan and M.Lavin 教授)
- 2) 放射線感受性疾患蛋白 NBS1 と早老症疾患蛋白 WRN の相互作用と細胞内修復ネットワーク (相手側: V.Bohr 博士)
- 3) 放射線感受性疾患 NBS1 と小児白血病疾患蛋白 FANC のゲノム安定化における役割 (相手側: D. Delia and A. Antoccia 博士)
- 4) 放射線による腫瘍標的治療改良の生物学的アプローチ (相手側: R.Komaki 教授)
- 5) 修復タンパクの三次構造と機能の解析 (相手側: E.Getzoff 教授)
- 6) 修復動態の生化学的解析 (相手側: J.M. Buerstedde 教授)
- 7) 分裂酵母モデル系を駆使した M 期チェックポイント研究 (相手側: U.Maitra 教授)
- 8) マイクロビームを使用した DNA 二重鎖切断の細胞内動態  
[相手側: T..Hei and D. van Gent 教授]
- 9) 大腸菌での DNA 組み換えを利用した簡便な遺伝子ノックアウトコンストラクトの作製方法開発 (相手側: S. Geley 教授)
- 10) Brca2 欠損 DT40 細胞を用いた組換え蛋白 Rad51 の動態と機能解析  
(相手側: A. Venkitaraman 教授)
- 11) 新規 PET 用アミロイド ペプチドイメーシング薬の開発 (相手側: H.F.Kung 教授)

### (セミナー)

- 1) 日米がん治療シンポジウム「放射線腫瘍学における新たな標的治療」平成 17 年 5 月 14 日—17 日、米国、ハワイ。趣旨; 放射線腫瘍学における生物学的標的治療法の戦略を日米相互に発表して議論する。
- 2) 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、京都市、コープイン京都。趣旨; 重要な細胞の放射線応答の一つとして突然変異生成をとりあげ、その生物学的意義を明らかにする。
- 3) 国際シンポジウム「Risk assessment of radiation in medical and public exposures」、平成 17 年 12 月 14 日・15 日 (予定)、米国、ニューヨーク市。趣旨; 医療放射線被曝及び公衆の放射線被曝のリスクとその評価体系について、実験研究者、疫学者、数理モデル研究者が一堂に会して検討を行う。

### (研究者交流)

高取 和弘氏(医学研究科博士課程一年)は平成 17 年 4 月から 3 ヶ月間 Alan R LEHMANN 教授(英国 UNIVERSITY OF SUSSEX, GENOME DAMAGE AND STABILITY CENTRE)の下で塩基除去修復の可視化について訓練を受ける。また、岡 勇人氏は(医学研究科博士課程 2 年)平成 17 年 6 月から 3 ヶ月間 Thomas LINDAHL 教授(英国 CANCER RESEARCH UK, CLARE HALL LABORATORIES)にて DNA 損傷のアッセイについての短期研修を受ける。

## 実施組織

### 日本側実施組織

拠点機関	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 所属部局・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
協力機関名	放射線医学総合研究所、国立遺伝学研究所、大阪大学先端科学イノベーションセンター、大阪府立大学先端科学研究所、(独)理化学研究所、広島大学大学院医歯薬学総合研究科、宮崎大学医学部、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

### 相手国側実施組織 1

国名	アメリカ
拠点機関	Lawrence Livermore National Laboratory
コーディネーター 所属部局・職・氏名	Biology and Biotechnology Research Program・Team Leader of DNA Repair・Larry H. Tompson
協力機関数	14
協力機関名	The Scripps Research Institute/Albert Einstein college of Medicine/Colorado State University/Brandeis University/National Institute of Aging,NIH/St.Jude Children's Hospital/ University of Texas,MD Anderson Cancer Center/University of Pennsylvania,Medical Center/Columbia University/Genomic Integrity in Mammalian Cells Memorial Sloan-Kettering cancer center/National Cancer Institute/US Environmental Protection Agency/University of California/Southwestern Medical School Graduate School of Biomedical Sciences

### 相手国側実施組織 2

国名	イギリス
拠点機関	University of Cambridge, The Cambridge Institute for Medical Research
コーディネーター 所属部局・職・氏名	Cancer Research・Professor・Ashok R. Venkitarama
協力機関数	4
協力機関名	Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology/Cancer Research UK/Radiation&Genome Stability Unit MRC/ University of Sussex

### 相手国側実施組織 3

国名	ドイツ
拠点機関	Germany Science Foundation, Institute of Molecular Radiobiology
コーディネーター 所属部局・職・氏名	President・Jean-Marie Buerstedde
協力機関数	0
協力機関名	

相手国側実施組織 4

国名	オランダ
拠点機関	Erasmus Medical Center
コーディネーター 所属部局・職・氏名	Department of Cell Biology and Genetics Group Leader・Dik van Gent
協力機関数	0
協力機関名	

相手国側実施組織 5

国名	イタリア
拠点機関	Institute Nazionale Tumori
コーディネーター 所属部局・職・氏名	Department of Experimental Oncology Professor・Domenico Delia
協力機関数	2
協力機関名	F.I.R.C. Institute of Molecular Oncology / University of La Sapienza

相手国側実施組織 6

国名	オーストラリア
拠点機関	Queen Institute of Medical Science
コーディネーター 所属部局・職・氏名	The Radiation Biology and Oncology Laboratory Professor, laboratory head・Martin Lavin
協力機関数	1
協力機関名	Institute of Pathophysiology University of Innsbruck

共同研究による交流計画

【研究課題・テーマ別の内容】(研究課題・テーマ別に作成してください。)

整理番号	001
研究課題・テーマ名	(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
	(英文) Molecular analysis of cellular response to ionizing radiation for forthcoming radiotherapy of cancer patients.
代表者 国名	日 本
氏名・所属・職	(和文) 小松賢志・京都大学放射線生物研究センター・教授
	(英文) Kenshi Komatsu・Radiation Biology Center, Kyoto University・Professor
17年度の研究計画の予定(特徴及び期待される成果)	<p>前年度に引き続き、放射線感受性関連の遺伝病細胞を用いたコヒーシンと ATM キナーゼのチェックポイントと相同組換え、NBS1 と WRN および FANC の相互作用と機能解析、さらに修復蛋白の構造解析と生化学的機能、また、酵母や大腸菌およびチキン DT40 細胞を用いた損傷ダイナミックスの基礎的研究、そして PET 用分子イメージングの開発や放射線による腫瘍標的治療改良の生物学的アプローチなどの臨床へのトランスレーショナル研究を行う。一部の研究は既に論文として発表されているが、大部分は学会発表の段階であったので、今年度はまとまった成果が期待される。一方、前年度に行った、三回の国際セミナーはいずれも好評であったので、第2回目をそれぞれニューヨーク市、ハワイ州、京都市で開催する。継続して行う事によって、さらに研究者相互の理解と情報交換が促進されると思われる。次世代研究者の育成を目的に、今年度も若手研究者および博士課程在籍の大学院生を中心に英国および米国の著名研究施設 (UNIVERSITY OF SUSSEX、CLARE HALL LABORATORIES) への数ヶ月の派遣・交流を計画している。</p>

## セミナー開催予定

セミナー名 (和文)	日米がん治療シンポジウム:放射線腫瘍学における新たな標的治療
(英文)	Japan-US Cancer Therapy Symposium:New Horizons of Targeted Treatment in radiation Oncology
開催予定期間	2005年5月14日-17日
開催国・場所(和文)	米国ハワイ州カウアイ島 カパルアベイホテル
開催国・場所(英文)	Kapalua Bay Hotel, Hawaii, USA
日本側開催責任者 (所属・職・氏名)	順天堂大学医学部放射線科・教授・廣川 裕
相手国側開催責任者 (所属・職・氏名)	D, Professor, Department for Radiation Oncology, MD Anderson Cancer Center
参加者数	36人

セミナー名 (和文)	放射線応答の生物制御:突然変異生成の分子機構
(英文)	Bioregulation of Radiation Response: Molecular Mechanism of Mutagenesis
開催予定期間	平成17年11月21日～22日
開催国・場所(和文)	日本・コーブイン京都
開催国・場所(英文)	Japan, Co-op Inn Kyoto
日本側開催責任者 (所属・職・氏名)	京都大学・放射線生物研究センター・教授・藤堂 剛
相手国側開催責任者 (所属・職・氏名)	米国スクリプス研究所・教授 Elizabeth Getzoff
参加者数	117人

セミナー名 (和文)	医療被曝と公衆被曝における放射線リスク評価の検討
(英文)	Risk assessment of radiation in medical and public exposures
開催予定期間	平成17年12月14日、15日
開催国・場所(和文)	米国ニューヨーク市、ホテルマリオット
開催国・場所(英文)	New York, Hotel Marriott
日本側開催責任者 (所属・職・氏名)	京都大学放射線生物研究センター・教授・丹羽太貫
相手国側開催責任者 (所属・職・氏名)	米国コロンビア大学・教授・Tom Hei
参加者数	20人