

広大原医研年報第47号, 2006

広島大学21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

ーゲノム障害科学に基づく学術基盤の確立と医療展開ー

拠点リーダー 神谷 研二

平成 15 年度に採択となった本プログラムも 3 年を経過したが、事業推進担当者の努力により着実に成果を生みつつある。以下に拠点形成の目的、学術的及び社会的意義、今までに得られた拠点形成に向けた研究、教育の成果等について纏めた。

拠点の必要性と目的

原子力平和利用の進展や医療と産業での放射線利用の増加、さらには核テロ等による放射線災害の可能性は増大している。しかし、放射線災害医療の開発研究が実施でき、後継者を育成できる機関は世界的に減少している。本計画は、原爆医療の世界最大の研究実績の上にゲノム障害科学と再生医学の新しい学術基盤に立脚した 21 世紀の放射線災害医療開発の世界拠点の確立を目指している。この世界拠点形成は、これら学術の研究実績を誇る広島大学のみが可能であり、唯一の被爆国である日本のみができる学術的な国際貢献である。また、この拠点では、この分野の若手研究者・医師を養成すると共に、その成果を全世界で実践応用する。

新しい学術の創生と特徴：学術的意義

放射線被曝で発症する全ての疾患は、放射線によるゲノム障害に起因する。従って、その病態解明とそれに基づく治療開発を行う放射線災害医療開発研究は、ゲノム修復学、細胞応答学及び再生医学の革命的な進歩により初めて可能となった世界にも例をみないユニークな学術である。この成果は、癌や加齢に伴う疾患、及び老化などのゲノム障害に起因する全ての疾患に応用でき、ゲノム障害から疾患を捉え、その病態と治療を研究する新しい医学大系「ゲノム障害医学」を創生する。

社会的意義

- 1) 本拠点は、世界の放射線災害医療開発拠点としての活動が期待されており、研究者や医師を養成し世界に輩出する使命を有する。
- 2) 拠点の活動が評価され、広島大学は平成 16 年に西日本の緊急被曝医療体制の拠点として文部科学省より「地域の三次被曝医療機関」の指定を受けた。今後、放射線医学総合研究所と密接な協力の基に我が国の緊急被曝医療体制を構築する。

平成 17 年度研究拠点形成実績の概要

平成 17 年度は、プログラム開始後 3 年目に当たり、放射線災害医療の基礎となるゲノム障害研究と再生医療の基礎研究を重点的に推進した。その結果、拠点に特徴的な以下の成果を得た。

【**具体的目的**】ゲノム障害・修復機構、再生医療開発、放射線晩発機構及び集学的医療開発の 4 領域の研究を推進し放射線災害医療開発研究の基盤を構築する。また、これらの研究を通じた人材育成を行なう。

〈研 究〉

- 【計画 1】 ゲノム障害・修復研究を基盤に急性放射線障害の再生医学的治療開発研究やがん等の晩発障害研究と治療開発を戦略的に推進する。
- 【実施成果】 放射線ゲノム障害に起因する疾患の病態解明に関する基礎研究とその臨床応用に向けた研究が進み、21 世紀の世界拠点としての学術的基礎が確立された。ゲノム修復及び細胞応答の分野では、目覚ましい研究成果が得られ国際レベルの学術誌へ報告した。発癌研究では、Wnt シグナルの世界的業績に加え、白血病やがんモデルの開発で今後の研究展開の大きなシードとなる成果を得た。再生医療開発では、ヒト肝キメラマウスの樹立により多様な臨床応用の道が開けると共に再生医療の基礎研究が進展した。
- 【計画 2】 COE の 4 研究領域を統合する新しい学術研究（ゲノム障害医学研究）を開始する。
- 【実施成果】 計画 1 の研究を通し新しい学問体系（ゲノム障害医学）の基礎作りが進んだ。
- 【計画 3】 提案型研究プロジェクトを公募し、萌芽的な研究を推進する。
- 【実施成果】 公募による 10 名の COE 研究員と 10 名の RA 大学院生を採用した。若手研究者の独立支援をする「放射線障害医科学プロジェクト」3 件を採用し研究支援を実施。「大学院生優秀課題賞」を設け萌芽的な研究提案 8 件を支援した。最新の研究情報の収集と研究技術の習得のため海外派遣を実施。
- 【計画 4】 国際性の高い拠点形成を目指し国際シンポジウムと第 1 回アジア放射線研究会議を開催する。
- 【実施成果】 平成 17 年 11 月 17 日と平成 18 年 2 月 1－2 日に計 2 回の COE 国際シンポジウムを開催し、COE 拠点形成の目的、計画を提案するとともに、研究成果の発表を通じて、国内外の専門家より貴重な助言を得た。また、平成 17 年 11 月 16－17 日に第 1 回アジア放射線研究会議（ACRR：Asian Congress of Radiation Research）を開催し、アジアにおける放射線研究のあり方について議論した。さらに、この会議においてアジアの研究者が連携して研究し、情報交換する組織としてアジア放射線研究連合（AARR：Asian Association of Radiation Research）の設立に成功し、アジア研究ネットワークの構築に着手した。

〈教 育〉

新たな医療を創生しうる高度な専門的知識・技術の習得、及び研究開発能力の育成を目指し以下の教育計画を実施する。

- 【計画 1】 放射線障害医学の大学院教育を充実させ、研究と直結する教育を実施する。
- 【実施成果】 事業担当推進者全員が新設大学院の講義、実験指導を担当し学生を指導した。放射線障害医学のカリキュラム作成を進め、その結果、平成 18 年度より新しいカリキュラムで講義を始めることとした。10 名の COE 研究補助員（RA 大学院生）を採用し研究を指導した。
- 【計画 2】 「国際放射線ゲノム障害医療研修コース」のプログラム作成を継続し、同時に教育研修を行なう。
- 【実施成果】 プログラム作成を継続すると同時に、海外から 23 名の研修生を受け入れた。
- 【計画 3】 大学院教育の質的充実を図るために指導体制の充実、研究支援、国際感覚育成を実施する。
- 【実施成果】 複数指導教官制、RA 院生の採用、月例若手研究者成果発表会での発表、「大学院生優秀課題賞」への応募と優秀課題の表彰、COE 国際シンポジウムの開催・参加と COE 公開セミナーへの参加、英会話教室の開講などを実施した。
- 【経費】 プログラムの中心目的として若手人材育成を掲げ、COE ポスドクの雇用や大学院生の支援に力をいれた。そのため、経費の大部分は若手研究者育成に必要な経費（COE ポスドクの雇用や大学院生の

RA 経費、及び国際シンポジウム参加援助費や海外派遣費など）に使用した。

〔自己評価、課題・反省点〕 21 世紀の放射線災害医療開発研究と若手育成拠点としては、世界で最も研究者、研究開発能力、技術が集約した拠点と言え、その活動は活発である。今後は、中間評価の結果を踏まえ、拠点形成活動をより加速すると共に、基礎研究の目覚ましい成果を臨床応用へ展開する研究を推進する必要がある。また、ポスドク、大学院生の採用も引き続き進める必要がある。

1. 本事業に関して、世界的な研究拠点形成に向けて改善・整備等されたこと

- 1) **研究拠点体制**：広島大学では、中期目標・中期計画に 21 世紀 COE 研究を重点研究課題と位置付け、高度な研究拠点を目指す為の支援を明記、さらに、組織的な支援強化を図るために研究担当副学長の下に「COE 代表者会議」を設置した。研究プロジェクトの推進では、4 研究班の班長を中心に研究を実施すると共に拠点リーダーと班長で構成される研究戦略ワーキングを定期的に開催し、研究の戦略的展開を行った。拠点の活動が評価され、広島大学は、西日本の緊急被曝医療体制の拠点として「地域の三次被曝医療機関」の指定を受け「緊急被ばく医療推進センター」を設立した。今後、放射線医学総合研究所（放医研）と密接な協力の基に我が国の緊急被曝医療体制を構築することとなった。この様な両研究機関の連携研究をより強化するため広島大学と放医研との間で包括的な研究協力協定を締結した（平成 17 年 11 月）。一方、長崎大学とは、平成 17 年度より「国際放射線被曝者先進医療開発の機関連携事業」が特別教育研究経費として認められ事業を開始した。さらに、上記の研究機関に原爆被曝者の疫学調査研究を実施し世界的実績を挙げている日米共同研究機関である放射線影響研究所を加えた 4 研究機関が研究活動について情報交換する場として平成 17 年 11 月に「放射線影響研究機関協議会」を設置した。一方、国際連携では、中国蘇州大学放射線医学・公衆衛生学院と学術交流協定を締結し、米国ハーバード大学と国際共同研究を開始した。こういった評価により、平成 17 年度に第 1 回アジア放射線研究会議（ACRR: Asian Congress of Radiation Research）及び日本放射線影響学会第 48 回大会を広島で開催した。第 1 回アジア放射線研究会議には、11 カ国から 110 名の研究者が参加し、アジアにおける放射線研究のあり方について議論した。さらに、この会議においてアジアの研究者が連携して研究し、情報交換する組織としてアジア放射線研究連合（AARR: Asian Association of Radiation Research）の設立に成功し、アジア研究ネットワークの構築に着手した。
- 2) **研究教育環境**：知的クラスター創成事業（代表）、科学技術振興調整費及び文科省科学研究費補助金特定領域研究等の獲得により研究教育資金を準備した。特に五十嵐は、新たな特定領域研究班の設立が認められ班長となった。また、神谷は、厚生労働省のがん研究助成金事業の班長となった。若手研究者を支援する COE 共用実験室が整備され、基本的な研究機器を購入し研究を開始した。
- 3) **人材確保**：COE ポスドク 10 名、RA 大学院生 10 名、及び COE 技術者 8 名を採用。事業推進担当者の教室でポスドクから助手に昇進したもの、客員教授に昇進したもの、他大学教授に転出したもの、他大学の講師に昇進したものを輩出した。
- 4) **人材育成**：事業推進担当者の研究に参加している若手研究者や大学院生に対し研究を通じた教育を行った。さらに、以下のプログラムを準備し教育研究の充実を図った。
 - 1) 「放射線障害医科学プロジェクト」を設立、3 件を採用し若手研究者の独立を支援、2) 「大学院生優秀課題賞」を設立、8 件を採用し萌芽的研究を支援、3) 毎月 1 回の若手研究成果発表会の開催、4) 国際感覚を養成するための COE 国際シンポジウムでのポスター発表（23 課題）と外国人研究者との交流、及び米国 Fordham 大学への 1 ヶ月間の海外研究調査派遣、
 - 5) 5 回開催した COE 公開セミナーへの参加と研究交流、6) 毎週 1 回の英会話教室
- 5) **国際化**：1) 2 回の COE 国際会議と 1 回の広島国際シンポジウムの開催、及び国際学会への派遣、2) カザフ国セミパラチンスク等の被ばく地帯の実態調査派遣、3) 「国際放射線障害医療研修コース」へ韓国、ロシア連邦、ブラジル連邦共和国、バングラディッシュ、ベラルーシ共和国、カザフスタン共和国より 23 名の医師、研究者の外国人研修生を受け入れ、4) 外国人客員教授の受け入れ、5) 中国蘇州大学放射線医学・公衆衛生学院と学術交流協定を締結、6) 緊急被ばく医療では、WHO-REMPAN Regional Workshop on REMPAN in the Western Pacific Asia への参加、及び第 1 回アジア放射線研究会議でアジア放射線研究連合の設立とアジア

REMPAN の設立準備会の開催

2. 研究等によって得られた新たな知見

平成 16 年度に引き続き以下の研究成果を得た。

1) 被爆後、半世紀を経た骨髄異形成症候群の発症での AML1 変異の発見と発症予測や予防法への応用 2) 超高感度に染色体欠損を検出する世界初のマイクロアレイ CGH 法を完成し、これを用いて 7 番染色体長腕 (7q) 領域における AML/MDS で高頻度に欠損する *MIK*, *TITAN* 両遺伝子を同定 3) 世界に先駆け Wnt 蛋白質群の精製と機能解析により発癌シグナルの解明 4) 組換え法により DNA 修復欠損ヒト細胞バンクを樹立し、染色体異数体生成の原因としての DNA 損傷に応答するチェックポイント活性化経路の発見 5) ゲノム損傷初期のヒストン H2AX ダイナミズムの発見とその制御機構の解明 6) 高発癌性、染色体不安定性ヒト遺伝病 Premature chromatid separation (PCS) 症候群の病因が分裂期チェックポイント遺伝子 *BubR1* の変異であることの発見 7) 損傷乗り越え複製蛋白 *REV1* による新しい修復機構の解明と *Rev1* トランスジェニックマウスの作製 8) 酸化ストレス応答遺伝子 *Bach2* による免疫多様性制御機構の解明 9) がん抑制因子 p53 のリン酸化と染色体不安定性を介した細胞がん化誘発機構の発見 10) ヒト肝細胞・キメラマウスの樹立と肝不全の病態研究への応用 11) 組織欠損部位への磁気ビーズ等によるターゲティング再生医療法の開発 12) 消化管障害の治療法開発のために *musashi1h* 遺伝子座に GFP をノックインした ES 細胞の樹立 13) 分子標的治療法の開発のために白血病関連転座遺伝子を後天的に発現する新たなヒト疾患モデルマウスの作製

平成 17 年度 21 世紀 COE 国際シンポジウム

1. 平成 17 年 11 月 17 日・広島、日本放射線影響学会第 48 回大会 COE プログラム長崎大学・広島大学合同国際シンポジウム (21 世紀広島大学 COE シンポジウム: DNA Damage Response and Human Disease)

参加者 50 名 (外国人 5 名)

座長 広島大学 神谷 研二

COE2-1 Cellular mechanism for IR-induced perturbation of breast tissue microenvironment

○ YUAN Zhi-Min¹ (¹Dept. of Genetics and Complex Disease)

COE2-2 放射線被曝後白血病の分子発症機序: 最近の進歩

○ 稲葉 俊哉¹ (¹ 広島大 原医研 がん分子病態)

COE2-3 Generation and analysis of mouse models with defects in the *Rev1* and *Rev3* translesion synthesis polymerases

○ DE WIND Niels¹, JANSEN Jacob G.¹, PAUW Bea¹, TSAALBI-SHTYLIK Anastasia¹ (¹Department of Toxicogenetics, Leiden University Medical Center, The Netherlands)

2. 平成 18 年 1 月 1 - 2 日・広島、第 3 回国際シンポジウム:

DNA Damage Response and Cancer / DNA 損傷応答とがん

参加者 120 名 (外国人 19 名)

Opening Remarks *Taizo Muta* (President, Hiroshima University)

Orientation *Kenji Kamiya* (COE Leader, Hiroshima University)

Keynote Lecture

Chairperson: *Kenji Kamiya*

Yoshiaki Ito (Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore)

A tumor suppressor RUNX3 negatively regulates Wnt signaling.

Session 1: Signaling and Cancer

Chairperson: *Akira Kikuchi*

Akira Kikuchi (Hiroshima University, Japan)

Molecular mechanisms of β -catenin stabilization and cell migration by Wnt signaling

James R. Woodgett (*Samuel Lunenfeld Research Institute, Canada*)

Genetic analysis of the Wnt signaling pathway in stem cell differentiation and cancer

Session 2: Molecular Target Therapy of Cancer

Chairperson: **Thomas Helleday, Toshiya Inaba**

Thomas Helleday (*University of Sheffield, U.K.*)

Recombination repair and a treatment for BRCA2 tumours

Yasutsuna Sasaki (*Saitama Medical School Hospital, Japan*)

Early clinical evaluation of targeted drugs based on biomarkers

Poster Session

(Odd number; Even number; Presentation)

Keynote Lecture

Chairperson: **Shinya Matsuura**

Steven I. Reed (*The Scripps Research Institute, U.S.A.*)

The Cyclin E Oncoprotein: Mechanisms and pathologies

Session 3: Genome Stress and Cellular Response

Chairperson: **Shuki Mizutani, Steven I. Reed**

Susanna Ekholm-Reed (*The Scripps Research Institute, U.S.A.*)

Deregulation of Cyclin E Induces Replicative Stress

Shuki Mizutani (*Tokyo Medical and Dental University, Japan*)

Early G2/M checkpoint in DNA damage response: An underlying mechanism to prevent chromosomal aberrations

Satoshi Tashiro (*Hiroshima University, Japan*)

Dynamics of higher order nuclear architecture upon DNA damage

Martin F. Lavin (*The Queensland Institute of Medical Research, Australia*)

ATM, the gene defective in ataxia-telangiectasia plays a central role in DNA damage response

Summary & Closing Remarks

Toshiya Inaba (*COE Member, Hiroshima University*)

COE セミナー

タ イ ト ル	日 時	会 場
第12回 COE 公開セミナー 「発がん過程における染色体変化創生の探索：分子生物学的原因と結果」	2005年7月5日	広島大学原医研講堂
第13回 COE 公開セミナー 「DNA 切断センサー DNA-PK の性質と機能：新しいサイエンス・フロンティアとがん診断・治療への応用の可能性」 Many Hopes of Tumor Diagnosis / Therapy and New Fertile Fields of Scientific Research	2005年9月1日	広島大学原医研会議室
第14回 COE 公開セミナー 「Monoclonal antibodies against DNA damage: A powerful tool in studying cancer susceptibility and neurological abnormalities in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair.」	2005年10月7日	広島大学原医研会議室
第15回 COE 公開セミナー 「分裂期染色体整列を担うクロモキネシン Kid のリン酸化による制御と新たな役割」	2005年12月1日	広島大学原医研講堂
第16回 COE 公開セミナー 「DNA ポリメラーゼ IV (DinB) による複製フォーク進行阻害の回復機構」	2006年3月27日	広島大学原医研会議室

月例 COE 若手研究者成果発表会

	担当教員	日 時	演 題	演 者
第7回	松 浦	2005年 4月28日	Mortalin は hMps1 キナーゼの標的タンパク質であり, p53 を不活化することにより中心体複製を制御する	泉 秀樹
第8回	宮 川	2005年 5月26日	相同組換え修復機構による DNA 再複製の制御	芳原 敬士
第9回	稲 葉	2005年 7月5日	グルタミン酸および NO 毒性に対するエリスロポエチンの網膜神経節細胞保護効果	山崎真紀子
第10回	神 谷	2006年 1月26日	Cloning and Biochemical Analysis of a Novel Human Helicase-RRM3	Yongqing Gu
第11回	菊 池	2006年 2月23日	Wnt-5a による細胞機能制御と癌	倉吉 学
第12回	鈴 木	2006年 3月22日	放射線誘発アポトーシスに関与するシグナル因子の探索	秋元 志美
特 別 セミナー	宮 川	2006年 3月30日	Breast cancer and genetic aberration (乳癌と遺伝子異常－アメリカでの研修から学んだこと)	芳原 敬士

共 催

広島大学原爆放射線医科学研究所 第11回広島国際シンポジウム「チェルノブイリ原発事故20年とセミパラチンスク」、広島大学21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」共催
平成18年2月7日、広島大学医学部広仁会館

後 援

第1回広島大学・長崎大学連携融合事業カンファランス－国際放射線被ばく者先進医療開発研究の機関連携事業－、広島大学21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」後援
平成17年8月25日、広島大学病院大会議室（外来棟3階）

事業推進担当者の名前，所属の一覧

氏 名	所属部局（専攻等）・職名	現在の専門 学 位	役割分担
(拠点リーダー) 神谷 研二	原爆放射線医科学研究所・教授	放射線生物学，分子腫瘍学 医学博士	プログラムの統括と ゲノム障害解析
松浦 伸也	原爆放射線医科学研究所・教授	遺伝医学，放射線生物学 医学博士	ゲノム修復機構の解析
宮川 清	原爆放射線医科学研究所・教授	血液・腫瘍内科学 博士（医学）	ゲノム修復機構の解析
鈴木 文男	原爆放射線医科学研究所・教授 （兼原爆放射線医科学研究所長）	放射線生物学 理学博士	放射線生体応答の解析
菊池 章	医歯薬学総合研究科創生医科学 専攻・教授	生化学，分子生物学 医学博士	情報伝達系の解析
五十嵐和彦	広島大学非常勤講師	生化学，分子生物学 医学博士	遺伝子応答系の解析
檜山 桂子	原爆放射線医科学研究所・助教授	分子遺伝学，分子腫瘍学，内科学 医学博士	がん病態と 細胞不死化の解析
稲葉 俊哉	原爆放射線医科学研究所・教授	分子生物学，血液学 博士（医学）	放射線誘発がんの 病態解析
吉里 勝利	理学研究科生物科学専攻・教授	再生生物学 理学博士	再生医療法の開発
本田 浩章	原爆放射線医科学研究所・教授	発生生物学 博士（医学）	再生医療法の開発
浅原 利正	医歯薬学総合研究科創生医科学 専攻・教授	外科学 医学博士	再生医療の臨床応用
越智 光夫	医歯薬学総合研究科展開医科学 専攻・教授	関節外科，軟骨再生 医学博士	再生医療の臨床応用
秀 道広	医歯薬学総合研究科創生医科学 専攻・教授	皮膚科学，再生医療 医学博士	再生医療の臨床応用
星 正治	原爆放射線医科学研究所・教授	放射線生物学， 物理学 理学博士	線量評価法の開発
谷川 攻一	医歯薬学総合研究科展開医科学 専攻・教授	救急災害医療，心肺蘇生法 博士（医学）	緊急被曝医療 システムの開発