

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 — ゲノム障害科学に基づく学術基盤の確立と医療展開 —

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4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。

学術的意義：新しい学術の創生と特徴

放射線被ばく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ばく医療体制の拠点として文部科学省より「地域の三次被ばく医療機関」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ばく医療体制を構築する。

平成18年度研究拠点形成実績の概要

平成18年度は、プログラム開始後4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すると共に、その成果の臨床展開を開始した。その結果、拠点に特徴的な以下の成果を得た。

[目 的]

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世界拠点を確立する。そのため、放射線障害におけるゲノム障害・修復研究や多臓器不全での再生医学研究を基盤として、高線量被ばくでの緊急被ばく医療開発からがんなどの晩発障害の病態解明とその治療開発を総合的に推進する。この拠点形成により、学術の進歩のみでなく被ばく者の医療を始め、がん等のゲノム障害に起因する全ての疾患の予防・治療法の進歩に貢献する。また、医療開発の実践を通して、次世代の研究者・医師を育成する。

[必要性]

急性放射線障害治療法の確立は、原子力の平和利用を推進する全ての国で必要不可欠な重要課題となっている。また、原爆被爆者や世界に拡大する被ばく者のほか、医療や職業被ばくなどの放射線被ばくによる健康問題は、世界的課題でありゲノム科学や再生医学の進歩により新しい医療が可能である。しかし、放射線障害・治療に関する研究教育体制は、世界的にも弱体化しており、放射線災害に対する総合的な医療開発を行う国際的な研究・教育拠点の確立が求められている。

<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を確立すると共に臨床展開を開始した。ゲノム修復及び細胞応答の分野では、相同組み替え、損傷乗り越えDNA合成、M期チェックポイント、アポトーシスシグナルに関する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、白血病や発がんモデルの開発、及びゲノム創薬による個別化学療法での効果予想モデルの開発等で今後の研究展開の大きなシーズとなる成果を得た。特に、骨髄性白血病や骨髄異形性症候群の原因遺伝子候補の同定とその機能解析の成功は注目される。再生医療開発では、造血幹細胞の増殖制御機構の解明が進みその増殖法を開発する可能性が生まれた。また、毛乳頭細胞、肝細胞、血管内皮前駆細胞等の幹細胞に関する細胞生物学的研究と共に軟骨再生医療や難治性皮膚潰瘍、及び肝不全に関する臨床的研究も進んだ。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]

C O E 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）を充実させる。

[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）の基礎作りと臨床展開が進んだ。

[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]

10名のC O E 研究員と9名のR A 大学院生を採用した。若手研究者の独立を支援する「放射線障害医科学プロジェクト」6件を採用し研究経費を措置して若手研究者の独立を支援した。最新の研究情報の収集と研究技術の習得のため国際学会等に派遣した。

[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等を開催する。

[実施成果]

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。国際研究協力協定の締結を進め、米国血液学会では企画委員長を努めて国際的に活躍した。アジア諸国の研究者とアジアにおける放射線研究のあり方について議論し、アジア放射線研究や緊急被ばく医療のネットワーク構築を進めた。また、緊急被ばく医療の国際的ネットワークであるWHO/IAEAが主催するREMPANへ参加すると共にIAEAとの連携についても検討を進めた。

[計画5]

緊急被ばく医療へ応用する研究を推進し緊急被ばく医療システムを整備する。

[実施成果]

血液、肝臓、皮膚、軟骨等に関する再生医療の基礎研究と臨床研究が進んだ。大学病院では放射線事故発生初期対応マニュアルを作成し、被ばく事故発生初期対応に加え、皮膚移植や骨髄障害に対する造血幹細胞移植等の専門的な治療の集学的医療を実施できる体制（スタッフ教育、設備等）を整備した。我が国の緊急被ばく医療体制を担う中核として地域三次被ばく医療機関の選定を受け、そのネットワークの整備と実効性ある医療を可能とするための事業を行った。研究所では、緊急被ばく医療の基礎研究と臨床展開を実施する「放射線災害医療研究センター」を、大学病院では「国際放射線障害医療センター」の設立を計画した。

〈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、実験指導を担当し複数指導教官制により学生を指導した。今年度は、103名の大学院生の教育研究指導を行い27名に学位を取得させた。放射線障害医学のカリキュラム作成を進め、平成18年度より新しいカリキュラムで講義を始めた。9名の大学院生COE研究員（RA大学院生）を採用し研究を指導した。放射線障害医学の大学院教育を一層充実するために平成19年度に医歯薬学総合研究科に「放射線ゲノム医科学大講座」を設立することを決定した。

[計画2]

「国際放射線ゲノム障害医療研修コース」による外国人研究者の教育研修を継続する。

[実施成果]

プログラム作成を継続すると同時に、HICAREと協力し多数の研究者等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以下の計画を実施する。

[実施成果]

- a. 若手研究者成果発表会を開催し、研究課題と研究経過の評価や発表の練習を定期的に実施した。
- b. 共同研究課題を公募し自立した研究の企画・立案・実施が出来る能力を養成した。
「大学院生優秀課題賞」を設け萌芽的な研究提案16件を採用し研究経費を与えて萌芽的研究を支援した。
- c. 国際感覚を育成するため国際学会への派遣やCOEシンポジウムでのポスター発表、英会話プログラムを実施した。

[計画4]

海外の大学との若手研究者、大学院生の交換プログラムを実施する。

[実施成果]

米国ハーバード大学から2名の大学院生を受け入れると共に若手研究者1名を派遣し研究交流の実績を挙げた。

[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経費及び研究支援経費と国際シンポジウム参加援助費等）に使用した。特に今年度は、大学院生と若手研究者の研究実施を支援する経費を増額した。

[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。緊急被ばく医療では基礎研究から実践を視野に入れた医療システムまでの整備が進み、世界の先進的モデルとなりうる。今後は、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強力に推進する必要がある。国際的な拠点として世界的な研究機関との連携をさらに強化する必要もある。また、ポスドクや大学院生の採用が難しい点もあるが、今後もより一層の努力が求められる。

平成18年度21世紀COE国際シンポジウム

平成19年2月6－7日・広島、第4回国際シンポジウム:

Genome Damage and Regenerative Medicine／ゲノム障害と再生医療

参加者140名（外国人12名）

Opening Remarks *Fumio Suzuki (Director, RIRBM, Hiroshima University)*

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

Keynote Lecture

Chairperson: *Kenji Kamiya*

Kazuhiko Maekawa (Kanto Central Hospital, Japan)

The Current Status and the Future Issues of Radiation Emergency Medicine in Japan

Session 1: Experience of Tokai-mura Criticality Accident

Chairperson: *Toshiya Inaba*

Gen Suzuki (National Institute of Public Health, Japan)

Some Comments on Treatment Strategies for ARS Patients with Multiple Organ Involvement

Masao S. Sasaki (Institute of Biomedical Innovation, Japan)

Dose Assessment by Chromosomal Damage in Persons Heavily Exposed to Radiation in JCO Criticality Accident

Session 2: Genome Damage Response

Chairperson: *Satoshi Tashiro*

Claire Wyman (ErasmusMC University Medical Center, The Netherlands.)

Genome Maintenance by the Molecular Machines of DNA Double Strand Break Repair

Elsa Callen (National Institute of Health, U.S.A.)

Loss of ATM Leads to Persistent DNA Breaks and Delayed Chromosomal Instability In Vivo

Poster Session

(Odd number; Even number; Presentation)

Session 3: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine

Chairperson: *Mitsuo Ochi, Michihiro Hide*

Yoshihiro Takiyama (Hiroshima University, Japan)

Role of the Geminin-Cdt1 Replication Licensing System in Hematopoietic Stem Cells

Takayuki Asahara (Foundation for Biomedical Research and Innovation·RIKEN / Tokai University, Japan)

Endothelial Progenitor Cells for Vascular Medicine

Makio Ogawa (Medical University of South Carolina, U.S.A.)

Hematopoietic Origin of Mesenchymal Cells

Katsuto Tamai (Osaka University, Japan)

Acceleration of Tissue Regeneration by Recruiting Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells

Mitsuo Ochi (Hiroshima University, Japan)

Tissue Engineering for Cartilage Defects- Present Status and Future Direction

Keynote Lecture

Chairperson: *Hiroaki Honda*

Shinya Yamanaka (Kyoto University, Japan)

Yin and Yang of Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells

Closing Remarks

Taizo Muta (President, Hiroshima University)

COEセミナー

タイトル	日 時	会 場
第17回COE公開セミナー 「胚性幹（ES）細胞の長期記憶がその神経分化に与える影響」	2006年4月14日	広島大学原医研講堂
第18回COE公開セミナー 「II型制限修復系の構造生物学」	2006年8月2日	広島大学原医研会議室
第19回COE公開セミナー 「染色体構築の異常と細胞生物学的診断法の開発」	2006年10月6日	広島大学原医研講堂
第20回COE公開セミナー 「転写因子ネットワークによる液性免疫応答の制御」	2006年11月28日	広島大学原医研講堂

月例COE若手研究者成果発表会

	担当教員	日 時	演 題	演 者
第13回	檜 山	2006年 4月27日	マイクロアレイを用いた抗癌剤感受性規定遺伝子の抽出	麓 祥一
第14回	松 浦	2006年 5月25日	DNA二重鎖切断修復におけるメディエーター蛋白TopBT1の役割	森島 賢一
第15回	稲 葉	2006年 6月29日	7番染色体長腕に座位する白血病抑制遺伝子の候補の機能解析	尾崎 佑子
第16回	瀧 原	2006年 11月28日	造血幹細胞制御の分子基盤の解析 I. ポリコーン群およびその関連遺伝子の造血制御における役割 II. ポリコーン複合体の分子機能：DNA複製ライセンス化制御因子Gemininの分解制御	I. 安永晋一郎 II. 大坪 素秋
第17回	本 田	2006年 12月20日	I. 肺の再生医療に関する研究 II. 遺伝子改変マウスを用いたアダプター分子Casの機能解析	I. 小蘭井真人 II. 田崎 達也

共 催

- 日本発生生物学会第39回大会，広島大学21世紀C O E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5月31日～6月3日，広島国際会議場・広島大学霞キャンパス
- 第9回構成的生命科学研究会 Dr. Pierre Coubleセミナー，広島大学21世紀C O E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19年2月2日，広島大学理学部E002号講義室
- 第12回広島国際シンポジウム「セミパラチンスクにおける放射線の影響」，広島大学21世紀C O E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19年3月2日，広島大学広仁会館

後 援

- 第39回日本発生生物学会主催「市民公開講座」 幹細胞を用いた再生医療の現状と展望，広島大学21世紀C O E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18年6月1日，広島国際会議場グリア2

協 賛

- 第4回SUMO研究会プログラム，広島大学21世紀C O Eプログラム「放射線災害医療開発の先端的研究教育拠点」協賛
平成18年10月6日～10月7日，広島大学広仁会館

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	広島大学非常勤講師	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
田代 聡	原爆放射線医科学研究所・教授	生化学，分子生物学 博士（医学）	遺伝子応答系の解析
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
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
瀧原 義宏	原爆放射線医科学研究所・教授	血液学・幹細胞生物学 医学博士	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）	緊急被ばく医療システ ムの開発