

Ⅵ. 平成18年度広島大学原爆放射線医科学研究所 自己点検・外部評価基礎資料

平成19年 3月31日作成

自己点検・評価報告は、平成4年度（1992年）から毎年この年報に掲載し、自己点検・評価報告書の基礎となるものを取りまとめたものである。

1. 各研究分野等の自己点検概要

ゲノム障害制御研究部門（放射線ゲノム学研究分野）

① 目 的

ヒト遺伝性疾患をモデルとしたゲノム維持機構の解明

② 目 標

ヒト高発がん性遺伝病の病因および病態を解明する。

③ 研 究

染色体異数性を特徴とするPCSS症候群の病因と病態の解明に取り組んできた。これまでにPCSS症候群がBubR1タンパクの発現低下を原因とする先天性紡錘体形成チェックポイント欠損症であることを報告した。今年度はさらにBubR1による紡錘体チェックポイントと中心体複製の分子連係機構について解明した。さらに患者で発症したWilms腫瘍のゲノムDNAを解析して、PCSS症候群のWilms腫瘍発症機構を明らかにした。

④ 教 育

学部教育

- ・医学部歯学部2年次生「人類遺伝学」講義（担当）、「放射線生物学」講義（分担）。
- ・医学部の基礎配属実習（4名）。

大学院教育

- ・博士課程「シグナル伝達の分子基盤」講義、「医学自然科学における放射線」講義。
- ・修士課程「細胞の分子生物学」講義、「基礎放射線医学」講義（いずれも分担）。

⑤ 診 療

臨床遺伝指導責任医として遺伝子診療部の活動に参加した。

⑥ 研究会・セミナー

以下のセミナーを主催した。

日時：平成18年10月6日（金）（第19回COE公開セミナー）

演者：小野教夫 博士

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 主任研究員

演題：「染色体構築の異常と細胞生物学的診断法」

日時：平成19年2月16日（金）

演者：松本直通 博士

横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学 教授

演題：「染色体微細構造異常の新展開」

⑦ 国際協力

HICAREで来日した韓国人医師およびモンゴル人医師に研修を行った。インドから客員教授（放射線生物学）を招聘した。

⑧ 社会的貢献

第13回臨床細胞遺伝学セミナーで講師を務めた。広島大学医学部倫理委員会ヒトゲノム研究倫理審査委員会の外部実施調査を担当した。

⑨ 反省点と将来の課題

当研究分野は、今年度は研究費獲得および研究成果について、十分ではないが一定の目標を達成できた。今後はさらに患者細胞株の採取と機能解析を進めて、ゲノム不安定性の研究を発展させていきたい。

ゲノム障害制御研究部門（ゲノム障害病理研究分野）

① 目 的

ゲノム障害による病態の解明と治療法の開発

② 目 標

ゲノム損傷応答の欠損病の解析を通じて、損傷応答の詳細を明らかにする。また、その知見を応用して損傷応答の人為的制御を目指す。特に、ファンconi貧血のゲノム損傷応答欠損の解明に集中する。

③ 研 究

1. ファンconi貧血（F A）は劣性遺伝性疾患で、進行性骨髄不全、骨格異常、高発がん性を示す。細胞レベルでは染色体不安定性と、マイトマイシンCなどのDNAクロスリンク薬剤に対する高感受性が特徴的である。F Aには少なくとも13の相補群が存在し、12の原因遺伝子が同定されている。これらの遺伝子産物は共通のDNA修復経路（相同組み換え、損傷乗り越え修復）で働く。このうち8つの遺伝子産物は核内でF A複合体を形成し、ユビキチンE3リガーゼとして、キーファクターであるFANCD2をモノユビキチン化する。FANCD2はモノユビキチン化されるとクロマチンに移行しDNA修復に機能する。しかし、F A遺伝子のDNA修復機能の本質がいったい何なのか、また、その制御機構についてはいまだに明らかではない。

本年度は主に以下の研究を行った。

モノユビキチン化FANCD2受容体単離の試み。FANCD2-ユビキチン融合蛋白をベイトとして酵母2ハイブリッド法による結合タンパクのスクリーニングを行ったところ、いくつかの結合候補分子を得たが、いずれも単独でユビキチンに結合できず、モノユビキチン受容体ではないと結論した。この検討の副産物として、FANCD2とFANCEの結合を確認し、その結合様式の解析を行った。また、TAPタグ融合型FANCD2を発現させた細胞からプルダウンし、銀染色後切り出しマスマスペック解析したところ（京都大学 大川克也博士との共同研究）、新規の因子が同定され、その機能解析をスタートした。

FANCD2の機能解析。DT40細胞を用いて、FANCD2遺伝子C末の終止コドンにGFPをインフレームにノックインした細胞を作製し、さらにFANCD2遺伝子をノックアウトしてFANCD2のフォーカス形成やクロマチン移行を解析した。FANCD2の遺伝子破壊の有無にかかわらず、FANCD2の動態に大きな変化は認められなかった。また、FANCD2欠損細胞において、免疫グロブリン重鎖遺伝子が高頻度に自然に欠落していく現象を見いだした。そのメカニズムの解析を進めている。

2. ZF5は癌遺伝子c-mycの転写抑制因子として単離されたKruppel型zinc finger タンパクである。ZF5はショウジョウバエの発生上重要なBTB/POZ型遺伝子群と同一のファミリーでもあることから、哺乳類の発生過程における役割についても興味をもたれている。現在ノックアウトマウスの作成を準備している。
3. 大規模ランダムジレントラップ挿入変異CHO細胞ライブラリーから得られたジフテリア毒素耐性変異株の解析から、ヒト卵巣癌の癌抑制遺伝子であるOVCA1は、蛋白伸長因子eEF-2のジフタマイド形成系の構成成分であることを明らかとすることに成功した。

④ 教 育

医学部、歯学部「医科歯科分子生物学」講義に来年度から参加予定。

⑤ 反省点と将来の課題

1. DT40細胞におけるノックアウトをベースとして、他の細胞系では不可能なレベルの解析を行うことを目標としてきたが、現在モノユビキチン受容体の同定が最も重要な研究課題である。この新規因子の同定から、研究の展開をはかっていかねばならない。また、今後の課題として、社会的な貢献などの面を強化する必要がある。
2. 癌抑制遺伝子OVCA1が蛋白伸長因子eEF-2のジフタマイド形成系の構成成分であったという事実は、蛋白合成制御の異常が発がんの原因の一つである可能性を示唆する。今後さらにeEF-2のジフタマイド構造を介した蛋白合成制御機構とその異常による発がん機構の解明を目指す。

ゲノム障害制御研究部門（ゲノム応答研究分野）

① 目 的

放射線応答反応は、ゲノム損傷に対する細胞の防御システムの現れである。当研究分野では、細胞周期チェックポイント制御やアポトーシス誘発を指標として、細胞応答の立場から放射線影響について解析し、放射線で活性化される細胞内シグナル伝達経路を明らかにするとともに、放射線による遺伝的影響や細胞がん化機構の解明を研究目的としている。

② 目 標

次の3点を研究の最終目標とする。（1）細胞周期チェックポイントに関しては、特に分裂期（M期）進行を制御する因子を分離・同定し、その機能を調べることにより染色体異常や染色体不安定性誘発の分子機構を解明する。（2）放射線誘発DNA損傷により活性化されるシグナル伝達因子や関連の制御因子をスクリーニングし、それらの機能解析と相互作用を調べることにより放射線誘発アポトーシスを始めとする細胞応答反応の全体像を明らかにする。（3）生殖細胞や種々のがん細胞におけるM期チェックポイント制御因子の変化を調べることにより、放射線生物影響に応答反応がどの程度関わるかを調べるとともに、応答因子の変化を指標とした新たな被ばく線量推定方法の開発を行う。

③ 研 究

平成18年度に行われた研究は、細胞周期チェックポイントに関するものが4課題、シグナル伝達に関するものが6課題、細胞がん化や経世代影響に関するものが6課題であった。

当研究分野で世界に先駆けて分離した分裂期進行制御因子AIM-1/Aurora-Bは、染色体パッセンジャータンパク質複合体の基幹因子として正確な染色体分配と細胞質分離に深く関わり、分裂期ではH3ヒストンのセリン10番目がリン酸化することが知られている。そこで、このリン酸化部位を特異的に認識する抗体を作成し、プロテオミクスの手法を用いて基質となるタンパク質をスクリーニングした。その結果、約100-kDaの分子量を有する新規のタンパク質が得られ、部分アミノ酸分析によりNOL1/NOP2/sunを含む5メチルシトシンメチル化酵素の一種であることが判明した（このたんぱく質をSAKI（Substrate of AIM-1 kinase）と命名）。実際にSAKIは139番目のセリンがAurora-Bによりリン酸化され、それ自体のメチル化酵素活性が負に制御されることがわかった。

これまでの研究において、放射線照射された胸腺由来細胞ではアポトーシスシグナルが速やかに活性化し、低分子量G蛋白質調節因子であるLyGDI/RhoGDI2/RhoGDIβが高感度に分断化すること証明してきた。本年度の研究では、分断化前の全長RhoGDIβは細胞質と細胞膜に局在し、界面活性剤可溶性画分に分画されるのに対して、ΔN(1-19)RhoGDIβは細胞核やミトコンドリアなど細胞全体に存在すること、また、癌細胞株1-lsrc細胞へのΔN(1-19)RhoGDIβ発現ベクター移入による強制発現実験において、ΔN(1-19)RhoGDIβは細胞死を誘導することが判明し、ΔN(1-19)RhoGDIβはアポトーシスシグナル伝達因子として機能することが分かった。また、ΔN(1-19)RhoGDIβは全身照射したマウス胸腺において照射線量依存的に検出できることから、RhoGDIβは電離放射線被ばくにより鋭敏に応答する分子であり、放射線被ばく線量推定のための有用なマーカーとなることが示唆された。

一方、タンパク質の二次元電気泳動法と高感度質量分析装置を用いた放射線誘発アポトーシスに関与するシグナル因子の同定に関しては、新たにγ線と紫外線の両方に応答するタンパク質として、60Sリボソームタンパク質のStalk構成因子であるacidic ribosomal protein P0が同定できた。既に、acidic ribosomal protein P2が放射線により脱リ酸化され、照射後の培養時間とともにその量が増大することを判明しているため、acidic ribosomal proteinsが放射線誘発アポトーシスのシグナル伝達因子として働いている可能性は否定できない。

電離放射線の経世代影響については、前年度と同様に放射線照射した雄マウスと雌マウスを交尾させ、妊娠したマウス卵の染色体変化やγH2AXのフォーカス形成について調べることにより、DNA損傷を有する精子染色体を介して、卵子染色体が放射線による影響を受けることを確認した。また、DNA損傷シグナル伝達の中心的な役割を担っているがん遺伝子産物p53の制御機構を調べるため、その負の制御因子であるMDM2とMDMXとの

相互作用について調べた。その結果、MDM2とMDMXは複合体形成しp53の分解を伴う完全なユビキチン化を誘導することにより、巧妙にp53を制御していることが分かった。

④ 教 育

鈴木教授は主或いは副指導教官として計6名の大学院医歯薬学総合研究科博士課程の学生の研究指導を行うとともに、講義（細胞応答学特別演習）を担当した。また、鈴木教授と達家助教授は大学院（前期）の講義（細胞の分子生物学）を受け持つとともに、鈴木教授は医学部及び歯学部の学生に対して「放射線生物学（専門基礎科目）」の講義を行った。

⑤ 国際協力

当研究分野において2年間研究した外国人研究生Xinwen Zhou副教授（蘇州大学放射線医学公衆衛生学院）とは継続的に研究交流を行うとともに、新たに国際交流協定を締結した北京放射線医学研究所の研究者との研究協力を開始した。また、平成18年6月から約2ヶ月間、米国ハーバード大学公衆衛生（Harvard School of Public Health）から2名の大学院生を受け入れ、具体的な研究テーマを与えて実験・研究指導を行った。

⑥ 社会貢献

鈴木教授は平成18年11月に開催された平成18年度国立大学附置研究所・センター長会議第2部会を担当し、国立大学法人化以降の生物医学系附置研究所・センターのあり方等についての議論を取りまとめるとともに、「安全・安心に資する先進医療技術開発に向けて」と題するシンポジウムの開催し、国立大学附置研究所・センター長会議第2部会の活動の啓蒙を行った。

⑦ 反省点と将来の課題

4年目に入った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」の研究課題と、2年目を迎えた特別教育研究経費による大学間連携事業「国際放射線被ばく者先進医療開発研究の機関連携事業」の分担内容を見直し、効率的な研究推進の方策について検討を行った。しかし、文部省科学研究費補助金などに関係する研究プロジェクトも複数同時進行しなければならず、限られた大学院生や非常勤研究員及びCOE研究員（それぞれ1名）では不十分なので、殆どの課題については国内外の大学・研究機関を含めた他研究グループとの共同研究に頼らざるをえなかった。やはり、研究サポート要員を確保するには、これまで以上に研究成果の啓蒙と近隣の大学での講義やセミナーなどを行い、日頃から基礎医科学研究に興味を持つ学生や研究生との交流を増やす必要がある。

ゲノム障害制御研究部門（分子発がん制御研究分野）

① 目 的

放射線発がん及びゲノム不安定性の分子機構解明とその医療応用

② 研究目標

1. 放射線誘発突然変異と遺伝的不安定性を解明する一助としてのREV1の機能解明
2. Rev1 遺伝子の発がんにおける役割を解明するための Rev1 遺伝子操作マウスの樹立
3. 発がんモデルを用いたがん等の発症機構の解明
4. 放射線や化学物質のリスク評価
5. DNA修復におけるヒストンH2AXのダイナミクスの解析

③ 研 究

総 評

研究活動は、極めて活発であり増田助手を中心にポスドク、大学院生も研究活動に積極的に参加している。REV1 遺伝子の機能解析は、ヒトとマウスで成功しており遺伝子クローニングと蛋白精製の技術、及びその生化学的機能解析では、研究室は高度なレベルにある。REV1 の立体構造に基づくより詳細な機能解析とDNA合成に必要な全ての蛋白質因子を精製したin vitro再構成系の確立にも成功した。この様に、研究室は生化学的解析を中心に研究が進んでおり、その成果も見える様になって来た。また、動物実験では、最大の懸案であった REV1 遺伝子の発がんにおける役割を解明するための REV1 トランスジェニックマウスの樹立も共同研究によりメドが付いた。REV1 マウスでは、発がん感受性が亢進する事実も確認できた。興味深い事には、この発がん感受性には gene dose effectのある可能性が示唆された。しかし、トランスジーンの発現解析、及び機能解析では今後の検討も必要である。

一方、プロジェクト研究としては、文部科学省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－』の研究教育を推進するため拠点リーダーとして指導力を発揮した。また、科学研究費補助金による研究班活動も活発である。

中心的な個別研究課題

1. 放射線誘発突然変異と遺伝的不安定性を解明する一助としてのREV1の機能解析

REV1 遺伝子はポリメラーゼYファミリーのメンバーであり、損傷乗り越え型のDNA合成酵素をコードする。酵母を使った遺伝学的解析から、REV1タンパク質は損傷乗り越えDNA合成と突然変異の誘発に中心的な役割を担っていることが示唆されている。本研究では、損傷乗り越えDNA合成反応を試験管内で再構成し突然変異誘発の分子機構を解析する一助として、DNA複製反応を試験管内で再構成できる系の確立を目指した。複製因子、PCNA, RPA, RFC, DNA polymerase δ の大腸菌での過剰発現系と精製法を確立した。さらに、これまでに精製した損傷乗り越えDNA合成酵素REV1と合わせて、DNA複製の試験管内反応系を構築することができた。一方、ヒトREV1タンパク質の構造解析から、dCMPの認識に重要と考えられるアミノ酸残基を同定した。それらのアミノ酸残基が実際にdCMPの認識に機能しているかどうかを実験的に証明するために、それらのアミノ酸残基を別のアミノ酸残基に置換した変異体REV1タンパク質を精製し、その生化学的性質を詳細に解析した。その結果、たった一つのアミノ酸置換によってREV1の基質特異性と損傷乗り越えDNA合成活性が劇的に変化することが分かった。

2. REV1 遺伝子の発がんにおける役割を解明するための REV1 遺伝子操作マウスの作成

本研究では、REV1 の個体における突然変異の生成や発がんでの役割を解明する一助として、REV1 トランスジェニックマウス（REV1 マウス）を共同研究により作成しその検討を行った。REV1 マウスは、化学物質の処理により野生型マウスと比べ、雌のリンパ腫発生率が有意に高く、雄の小腸腫瘍数が有意に増加していることを認めた。この様に、Rev1の機能亢進は、リンパ腫と小腸腫瘍の発生を促進する傾向があることから、Rev1 がマウスの発がん感受性を高める可能性が認められた。さらに、小腸での腫瘍発生はRev1の発現量に依存する

可能性が示唆された。

3. DNA修復におけるヒストンH2AXのダイナミクス

共同研究によりヒストンH2AXのダイナミクスの解析を進めている。クロマチンの構成蛋白の一つであり、損傷部位においてリン酸化されるヒストンH2AXに焦点をあて、損傷領域のクロマチンの構造変化について解析を行った。これまでヒストン蛋白はクロマチン構造を形成するためにDNAとstaticに結合していると考えられてきたが、最近、ヒストン蛋白そのものがDynamicにその結合様式を変化させDNA代謝に関与することが明らかにされつつある。我々はDNA損傷部位において、これまで明らかにされていないヒストンH2AXのダイナミクスについてGFP-H2AXを用いたFRAP解析とmicro-irradiationにより検討した。結果、GFP-H2AXはDNA損傷領域で特異的にダイナミクスが亢進することを明らかにした。さらにヒストンH2AXのダイナミクスの分子機構を明らかにするためにヒストンH2AXを含む機能的蛋白質複合体を精製、解析を行い、H2AXのユビキチン化がH2AXの損傷部位でのダイナミクスに重要であることを明らかにした。

④ 教 育

文部科学省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—』の拠点リーダーとしてプログラムを活用した教育の実施に努力した。また、国立大学法人九州大学の非常勤講師を務めた。

1. 学部教育

医学部医学科と歯学部歯学科の2年生に放射線生物学（専門関連科目選択必修、及び教養的教育科目）の講義を行った。

医学部医学科の「基礎・社会医学系教室配属実習」で2名の学生を受け入れ基礎研究の実習指導を行った。

学部学生に総合科目「放射線と自然科学」、及び「ヒロシマ学」を分担講義した。

九州大学で非常勤講師として全学教育「放射線とはなんだろうか？」と医学部医学科で「放射線基礎医学」の分担講義を行った。

2. 大学院・研究生教育

分子生体制御特論：主科目選択者の講義、及び実験（当研究室在籍大学院生）の指導を行った。

発がん分子機構学特別演習の講義を行った。

発がん分子機構学特別実験の実験指導を行なった。

3. 大学活動

広島大学が文部科学省から「地域の三次被ばく医療機関」の選定を受け我が国の緊急被ばく医療体制を整備することとなった。教授 神谷研二は、その事業を実施する広島大学緊急被ばく医療推進センターのセンター長としてリーダーシップを発揮して緊急被ばく医療体制を整備するための諸活動を実施した。また、副所長として研究所の運営に尽力すると共に将来検討委員長として研究所改組に取り組んだ。一方、放射線先端医学実験施設長として実験施設の管理・運営のリーダーシップを執った。また、医歯薬学総合研究科の研究科長補佐として創生医科学専攻に「放射線ゲノム医科学大講座」を設立するための主導的役割を果たした。

全学の委員会等では、ハラスメント対策委員会委員、評価委員会委員を務めた。

⑤ 学会・研究会・セミナー

COE拠点リーダーとして第4回COE国際シンポジウムと広島大学長崎大学合同COE国際シンポジウムを開催した。

当研究分野の非常勤講師真木寿治先生と木南 凌先生によるセミナー等による研究指導を受けると共に、共同研究の可能性について討議した。

(1) 第4回COE国際シンポジウム、平成19年2月6－7日・広島大学広仁会館

Genome Damage and Regenerative Medicine

(2) 日本放射線影響学会第49回大会

広島大学・長崎大学21世紀C O Eプログラム合同国際シンポジウム

平成18年9月8日、北海道大学高等教育機能開発総合センター

広島大学21世紀C O Eプログラムシンポジウム：

Genome Damage Response and Genome Stability

- (3) 真木寿治 先生 (奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 原核生物分子遺伝学講座 教授)

平成19年3月29日 (木)

「大腸菌損傷乗り越えDNAポリメラーゼDinBの新しい生化学的機能」

- (4) 谷口富裕 先生 (国際原子力機関IAEA事務次長)

平成18年7月13日 (木) 広島大学

「緊急被ばく医療に関する懇談会」

- (5) 橋本 博 先生 (横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 助手)

平成18年8月2日

「II型制限修飾系の構造生物学」

⑥ 国際協力

放射線被曝者医療国際協力推進協議会からの外国人研修生を受け入れ放射線発がんに関する教育・実習を行った。特に韓国放射線科学院 (KIRAMS) 国立緊急被曝者医療センターの専門家を受け入れ、日韓における緊急被ばく医療体制ネットワーク設立について検討した。国際原子力機関 (IAEA) の谷口事務次官らと、国際緊急被ばく医療体制における広島大学の役割について議論する懇談会を開催すると共に原子力安全委員会とIAEAが共催する「緊急被ばく医療に関する国際シンポジウム」に参加し国際連携を深化した。北京放射線医学研究所の研究者 (6名) に対するC O Eプロジェクト研究成果の説明と、将来構想としてアジア地域の放射線災害に対処できる体制を共同で整備することで合意を得た。

WHO/IAEAが平成18年4月25-28日にウクライナ キエフで開催した国際緊急被ばく医療ネットワーク会議 REMPANのThe 11th Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison Institutionsに出席し、国際連携を深め以下の発表を行った。

1. Kamiya, K., Tanigawa, K., Network System for Radiation Emergency Medicine and the Role of Hiroshima University as the Center of Western Japan The 11th Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison InstitutionsKiev, Ukraine,2006.4.25-28
2. Kodama, K., Katayama, H., Kamiya, K., Okubo, T., RERF training program on radiation epidemiology and long term follow-up, and emergency response network activities in West Japan, The 11th Coordination and Planning Meeting of the WHO REMPAN Collaborating Centers and Liaison InstitutionsKiev, Ukraine2006.4.25-282006.4.25-28

⑦ 社会的貢献

教授 神谷研二は、以下の公的組織・委員会の役員、委員の委嘱を受けた。

内閣府 原子力安全委員会 放射線防護専門部会、及び 原子力施設等防災専門部会被曝医療分科会 専門委員、文部科学省 科学技術・学術審議会専門委員量子ビーム研究開発作業部会 (研究計画・評価分科会)、日本放射線影響学会 評議員及び幹事、日本病理学会 評議員、独立行政法人 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療ネットワーク会議 委員、(財) 環境科学技術研究所 低線量放射線生物影響実験調査委員会 委員、(財) 原子力安全技術センター 原子力防災研修部会 委員、(財) 広島平和文化センター 広島平和記念資料館更新計画検討委員会委員、(財) 放射線影響研究所 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する調査 委員、(財) 放射線影響研究所 疫学部 顧問、(財) 原子力安全研究協会 評議員、放射線影響に関する懇談会 委員、フォーラム検討委員会 委員、緊急被ばく医療対策専門委員会 委員、独立行政法人日本原子力研究開発機構 関西光科学研究所 「光医療産業バレー」拠点構築準備会議委員、(財) 政策科学研究所 チェルノブイリ事故報告関連調査レビュー委員、(財) 原子力安全研究協会 愛媛地区「緊急被ばく医療ネットワーク調査検討会」顧問、日本晩発効果研究グループ (JLEG) 代表幹事

市民、有識者を対象に以下の講演を行なった。

1. 神谷研二：緊急被ばく医療体制の構築と広島大学の役割，日本保健物理学会第40回研究発表会，広島，2006. 6. 8 - 9
2. 神谷研二：放射線の人体への影響，広島大学公開講座，広島，2006. 6. 15
3. 神谷研二：放射線の人体影響とセーフティネット，文部科学省主催 「アジアの発展に役立つ原子力を考える」講演会，広島，2006. 7. 3

緊急被ばく医療推進センター長として我が国の緊急被ばく医療体制の整備に尽力した。

1. 神谷研二：平成18年度地域の三次被ばく医療体制整備調査報告書，2007. 3.

⑧ 反省点と将来の課題

研究活動は，活発でその成果が現れつつある。今後，研究活動をより強化するためには，ポスドクと大学院生の役割が重要である。教員，ポスドク，大学院生，及び研究補助者の有機的な連携により効果的な研究活動を展開し，安定した論文発表ができる状態まで研究室のレベルを上げたい。また，今年度も研究資金は，2つの大型予算（文部科学省振興調整費，厚生労働省科学研究費（班長））の獲得により十分に研究活動を支える事が出来た。引き続き研究成果を出すことにより研究費の安定的獲得が可能になるように研究活動を展開して行きたい。

ゲノム疾患治療研究部門（がん分子病態研究分野）

① 目 的

難治性造血器疾患に対する新治療法開発に向けて基礎的なデータを供給

原爆被爆、放射線照射やその他の原因によって発症した造血器疾患の発病メカニズムを分子生物学的手法を用いて解析

細胞分裂制御を中心とした細胞制御メカニズムの研究

染色体分析による生物学的被曝線量評価の測定能力の維持とシステムの改善

② 目 標

原爆被爆者資料の収集とゲノム変異の解析

白血病細胞の分子診断法の開発

造血器疾患の分子機構に関する検討

ヒト白血病における発がん関連遺伝子の同定

分裂期制御機構の解明とその臨床、生物学への応用

③ 研 究

染色体微小欠損部位からの責任遺伝子単離を目的としたマイクロアレイCGH法が完成

これを応用して7番染色体長腕領域より発がん抑制遺伝子候補 *TITAN* と *Kasumi*, *Miki*を単離し、三遺伝子産物の機能を解析

造血前駆細胞のサイトカイン依存性アポトーシス制御システムの解析をおこない、mRNA半減期制御による新しいメカニズムを解明

アポトーシス抑制蛋白質survivinの正常・病的発現制御メカニズムを解析

④ 教 育

（学 部） 医学部・歯学部2年生の放射線生物学・分子生物学の講義

（大学院） 前期過程（細胞の分子生物学）、後期過程（疾患のシグナル伝達）の講義

⑤ 反省点と将来の課題

6年目に入り、絶好調

サイトカインによるアポトーシス制御に深く関与するmRNA半減期調節メカニズムの解明：論文掲載

7番染色体長腕領域より発がん抑制遺伝子候補を単離、機能を解析中。分裂期制御に大きな役割を果たす未知遺伝子を同定

共同研究で、白血病におけるsurvivinの発現制御メカニズムを解明

いずれも大きなインパクトを持つ成果であり、発展させる。

緊急被曝医療関連では染色体分析による生物学的被曝線量評価の測定能力の維持とシステムの改善を継続

ゲノム疾患治療研究部門（遺伝子診断・治療開発研究分野）

① 目 的

ヒト及びヒト疾患の基本的分子・遺伝子情報の解析及び新規診断・治療（ゲノム医療）の開発研究

② 目 標

- ・がんを中心にゲノム・遺伝子情報に基づく「個の医療」, 「分子標的治療（薬）」などのゲノム医療の開発研究を進める.
- ・研究者の質・量を充実させ迅速, 多様かつ豊富な実用的成果に結ぶ.

③ 研 究

1) 「個」の医療（オーダーメイド治療）の確立研究

- ・食道がんにおける新規効果予測指標遺伝子として, 5-FUで *CARD8*, *MGC3123*, *Gene X* の3遺伝子, CDDPでは *C10orf97*, *IFITM1*, *MARK1*, *MDS025*, *TARBP1*, *Gene Y* の6遺伝子を見出し, *IFITM1* に関してその効果規定因子としての機能を初めて明らかにした (American Association for Cancer Research Annual Meeting 2007においてAACR-ITO EN, Ltd. Scholar-in-Training Award受賞, 論文投稿準備中)
- ・大腸がん化学療法における中心的薬剤であるCPT-11につき, その有害事象・効果の発現メカニズムの鍵を握る同剤の活性化体への変換酵素carboxyl esterase (CES) について, これまでに報告されている *CES1* 遺伝子の塩基配列は *CES1A1* と *1A2* を混合したものであり, *CES1A1b*, *CES1A1c* および *CES1A2* の発現の総和である *CES1A2* の発現が, 癌細胞のCPT-11感受性に深く関与していることを初めて示した. (Pharmacogenet. Genomics, 17: 1-10, 2007)

2) 難治性固形癌に対するゲノム創薬標的の策定と分子標的治療の開発

- ・がん種を越えて普遍的にがん細胞の不死化を規定する遺伝子を明らかにした. かかる不死化規定遺伝子の発現から, 通常の病理診断では判定できなかった不死化がん細胞と有限寿命細胞とを鑑別することができ, がんの早期診断・治療選択・予後予測への臨床応用が可能となる. この成果をまとめ, 「ヒトがん細胞の不死化に関わる遺伝子及びその利用」として特許を申請した (特願2006-161350, 出願年月日: 平成18年6月9日, 現在, 海外特許申請準備中).

3) 固形癌における低酸素応答分子機構の解明研究

- ・ヒト *HIF1A* 野性型 (WT) またはアミノ酸置換型 (P582SおよびA588T) 遺伝子, 計3種類のFLAG標識 *HIF1A* 遺伝子導入マウスをBALB/cマウスにて作製を試み, 3系統以上のF1~F11を得た.
- ・HepG2やMCF-7におけるレポーター実験の結果, 低酸素応答性転写抑制因子DEC1による *MLH1* 遺伝子発現抑制機構を初めて示し, さらにヒト口腔癌細胞8株を用いた網羅的遺伝子発現解析から, ミスマッチ修復に関わる3遺伝子, 塩基除去修復の5遺伝子, 相同組み替え修復の9遺伝子やヌクレオチド除去修復の5遺伝子が低酸素応答に深く関わっており, 低酸素環境下においてDNA修復機構が組織的に抑制されていることを示唆した.

4) 研究業績

発表論文: 欧文5, 和文4であった.

学会等発表: 発表総数は国際学会16, 国内学会・研究会・講演会38の計54, そのうち招待 (請) 講演及びシンポジウム発表数は23であった.

④ 教 育

学部教育

- ・医科歯科分子生物学 165名 (医・歯学部2年生前期, 医: 専門関連科目選択必修, 歯: 必修)
- ・発生遺伝学 (人類遺伝学) (医・歯学部2年生前期: 分担)
- ・基礎・社会医学系教室配属実習 6名 (医学部3年生後期, 専門科目必修)

大学院教育：研究室在籍大学院生数6名（うち1名は生殖器官病態制御に所属）

- ・腫瘍医療探索開発学特別演習：選択者 前期2名，後期2名
- ・腫瘍医療探索開発学特別実験：選択者 前期5名，後期8名
- ・医歯学演習（癌分子情報学）：選択者 前期1名，後期2名
- ・医歯学特別研究（癌分子情報学）：選択者 前期1名，後期2名
- ・先進医療開発科学特論（専門科目Ⅰ：分担）
- ・生命・医療倫理特論（共通科目Ⅰ：分担）
- ・研究方法特論（共通科目Ⅱ：分担）

⑤ 診療

診療科ではないが，教授西山正彦は，全国共同臨床研究事務局として，TXT/S-1の第2相臨床研究，およびTXT/S-1 vs FUPの比較第2相臨床研究などを継続，その遂行に関して中心的役割を果たしている。

⑥ 研究会・セミナー

- ▶平成18. 11. 24. インドネシア大学呼吸器科講演会
 - ・Faisal Yunus：インドネシアとインドネシア大学呼吸器科
 - ・Priyanti Z. Soepandi：鳥インフルエンザ
 - ・Elisna Syahrudin：インドネシアの肺癌
 - ・Erlina Burhan：インドネシアの呼吸器感染症（結核ほか）
- ▶平成19. 1. 16. 学術講演会（非常勤講師講演会を兼ねる）
 - ・佐々木康綱（埼玉医科大学）：Pharmacogenomic optimization of anticancer agents
 - ・岡崎康司（埼玉医科大学）：遺伝子ネットワーク：ゲノム科学的アプローチから

⑦ 国際協力

- ・国際共同研究
 - 1）抗癌剤個人応答のBiomarker（蘭国アムステルダムVU大学）
 - 2）テロメラーゼの解析（テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター）
 - 3）感染症・肺癌の遺伝子解析（インドネシア大学）
 - 4）低酸素応答性HIF-1の制御機構の解明（スウェーデン王立カロリンスカ医科大学）
 - 5）パクリタキセルの個人応答を規定する膜輸送蛋白遺伝子（米国 セントジュード小児病院）

⑧ 社会的貢献

- ▶学会活動（国際・国内学会での役職・委員数）：教授西山正彦13，助教授檜山桂子9，助手谷本圭司1
- ▶社会活動（公的機関での役員・委員数）：教授西山正彦9，助教授檜山桂子3
- ▶文部科学省科学技術動向研究センター専門調査員や，日本がん治療認定医機構，がん集学的治療財団やNPO（日本がん臨床試験推進機構，ひろしまがん治療開発推進機構），財団法人放射線影響研究所の活動へ理事，評議員，学術・倫理委員会委員，専門委員などとして参加している
- ▶一般社会人を対象とした講演会等での招聘講演数11
- ▶民間との共同研究：大鵬薬品工業株式会社創薬センター：新規抗癌剤の開発のためのテロメラーゼおよび癌遺伝子導入細胞を用いたゲノム創薬標的の探索（代表：西山正彦）
- ▶安全性効果評価委員として，新規癌医療の臨床開発研究（全国共同臨床研究 数4）に参加（教授西山正彦）

⑨ 反省点と将来の課題

独創的な治療の開発を目指し，問題点の解消に努めてきた。課題の論文業績も徐々に向上してきたが，いまだ不十分である。研究室員筆頭論文のインパクト・ファクター計50／年を継続して目指す。

ゲノム疾患治療研究部門（血液内科研究分野）

① 目 的

原爆被爆者ならびに放射線被曝者の内科的後障害に関する臨床的研究，特に白血病，悪性リンパ腫，骨髄異形成症候群，骨髄増殖性疾患，多発性骨髄腫，再生不良性貧血その他各種貧血，血小板減少症，血栓症など，血液疾患の病態解明に基づく広い意味での分子標的治療法の開発と造血幹細胞移植を用いた治療成績の向上を目指して研究を進めている。

② 目 標

1. 白血病，骨髄異形成症候群，骨髄増殖性疾患，悪性リンパ腫，骨髄腫など造血器腫瘍の発症・進展に関わる分子病態の解明，新規診断法（遺伝子診断など）の確立，治療法（分子標的療法，細胞移植療法，遺伝子治療，特異的免疫療法など）の開発。
2. 再生不良性貧血，特発性血小板減少性紫斑病，溶血性貧血など血液難病の発症機構の解明と治療法の開発。
3. 出血性疾患，血栓症に関する発症機構の解明と治療法の開発。
4. 原爆及び放射線被曝者と非被曝者の造血器腫瘍の発症機構の相違の解明と，新規診断法の確立と治療法の開発。

③ 研 究

1. 骨髄異形成症候群（MDS）：MDSの分子発症メカニズムとして転写因子AML1の点変異がマスターイベントの1つであると提唱し，研究を継続・発展させている．今年度はマウス造血幹細胞にAML1点変異体を導入してマウス個体に移植すると，MDSを発症することを見出した。
2. 急性骨髄性白血病：BMI-1はポリコム遺伝子群の一つであり，血液幹細胞の自己複製に関与していることが示唆されている．芽球におけるBMI-1の発現は，二次性を含む急性骨髄性白血病（M3を除く）において独立した予後不良因子であることを明らかにした。
3. 慢性骨髄性白血病（CML），骨髄増殖性疾患：新規樹立したCMLイマチニブ抵抗性耐性株ではLynを抑えるとイマチニブ抵抗性が部分的解除されることから，Lynの高発現はイマチニブ耐性化機序の一つであることを明らかにした。
4. 骨髄腫，悪性リンパ腫：Cyclin D1（D1）を過剰発現する多発性骨髄腫は低リスクグループに属するが，D1強制発現骨髄腫細胞株を樹立解析したところ，各種薬剤に高感受性であることが示唆された．また骨病変を有する患者血清中には，間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化誘導因子であるCTGFのフラグメントが増加していることから，CTGFは骨病変のバイオマーカーになりうることを見出した。
5. 血小板：血栓症の新たな治療法の開発を目的として，コラーゲン受容体であるインテグリン $\alpha 2 \beta 1$ を介するシグナル伝達系の解析を行っている．Two-hybrid法により，インテグリン $\alpha 2 \beta 1$ の細胞内ドメインと会合する蛋白をスクリーニングして数種の蛋白を同定し，機能解析を実施した。
6. 造血幹細胞移植：自家末梢血幹細胞移植術について，超大量化学療法の有効な疾患群に対し，治療関連死亡を減少させ治癒率の向上を図る．同種造血幹細胞移植について，非血縁者間骨髄移植および臍帯血移植も含め，難治性造血器腫瘍や再生不良性貧血などの疾患に対して治癒率の向上を目指している。

④ 教 育

医学部学生に，チュートリアル，総合講義に加え，内科臨床実習一般コース及びアドバンスコースを実施した．卒後教育については，研修医の初期臨床研修を担当しており，新研修医制度における内科研修を担当した．専門医養成においては，日本内科学会及び日本血液学会の研修認定施設として，内科認定医・専門医・指導医および血液専門医・指導医を養成している．癌治療についても化学療法（臨床腫瘍医），細胞移植療法の専門医を養成している．歯学部学生の内科学講義も担当した。

⑤ 診 療

大学病院血液内科において白血病，悪性リンパ腫，骨髓異形成症候群（MDS），慢性骨髓増殖性疾患，骨髓腫などの造血器腫瘍を中心に，再生不良性貧血その他の貧血，血小板減少症，出血及び血栓性疾患，膠原病，HIV感染症等の診療を行った．平成18年の診察患者数は外来1390名，入院413名であった．造血細胞移植療法では，骨髓バンク・臍帯血バンクネットワークの移植病院として12例の移植（同種末梢血幹細胞移植 3，骨髓移植 2，臍帯血移植 0，自家末梢血幹細胞移植 7）を実施した．HIV感染症の診療においては，ひきつづき中四国ブロック拠点病院として機能している．広島大学は3次被曝医療機関に選定されているが，当科では骨髓障害に対する移植を含めた治療を担当する．「自家間葉系幹細胞移植法を用いた歯周組織再生治療」の実施分担者として，**6症例の自家骨髓採取を実施した．

⑥ 研究会・セミナー

平成18年7月21日広島造血細胞移植研究会，平成18年9月9日と平成19年2月10日広島多発性骨髓腫研究会，平成18年9月8日と平成19年3月16日には広島悪性リンパ腫研究会を開催した．

⑦ 国際協力

カザフスタン共和国・セミパラチンスク旧ソ連核実験場周囲住民の放射線影響調査は，現地のカザフ放射線環境医学研究所との国際共同研究として白血病やMDSの遺伝子異常を明らかにしつつある．

⑧ 社会的貢献

広島県腫瘍登録実務委員会，広島市救急医療委員会，広島県献血推進協議会，広島県血液製剤に係る懇談会，広島地区被曝医療ネットワークの委員を務め，地域の保健・医療に貢献した．また舟入病院救急診療，県病院血液内科診療等，公的病院での診療や東雲小中学校予防接種に協力した．救急救命士の養成学校における講義も担当した．

⑨ 反省点と将来の課題

学外の一般病院，国内外の他機関との共同研究を推進してきたが，さらに充実をはかり，質の高い研究成果と良好な治療成績をあげる必要がある．

ゲノム疾患治療研究部門（腫瘍外科研究分野）

① 目 的

各種固形腫瘍に対する治療成績の向上である。

② 目 標

当科は改組を機に名称を腫瘍外科学とし、以下に示す研究を軸に幅広く悪性腫瘍を対象とした基礎的および臨床的研究を行っている。

③ 研 究

研究テーマは以下の如くである。

- 1) 固形腫瘍（消化器，呼吸器，内分泌）の診断，および外科的治療に関する研究
- 2) がんの免疫療法および遺伝子療法に関する研究
- 3) がんの化学療法に関する研究
- 4) がんの生物的特性の評価とその臨床応用に関する研究
- 5) がん患者のQOLに関する研究

平成18年度の目標達成に対する評価は以下の如くである。

- 1) 消化器・呼吸器腫瘍における低侵襲手術として，腹腔鏡・胸腔鏡下手術を導入した縮小手術に応用した．乳癌ではセンチネルリンパ節生検の方法を確立し，症例を重ねつつ全国的な臨床試験にも参加し，継続検討中である．食道癌手術など過大侵襲をとまなう外科治療に際しては，基礎的研究に基づいた生体侵襲反応の制御を行い，周術期の安全性が向上した．
 - 2) 遺伝子治療の基礎的研究を行い，臨床応用の可能性を示唆する結果を得ており，継続検討中である．
 - 3) 薬剤耐性機序の解明とその克服，薬剤の作用機作に基づいた治療法に関する基礎的知見を得ており，継続検討中である．
 - 4) 実験腫瘍の転移に関する基礎的検討により，臨床応用可能な新知見が得られ，継続検討中である．
 - 5) がん患者（特に乳がん，食道がん）の術前後のQOLの変化の評価を，現在継続して検討中である．
- 全体として着実な成果が認められた．さらにそれに基づいた新しい研究の萌芽が認められた．

④ 教 育

医学部医学科および歯学部歯学科の学生に対して外科学の診断・治療学講義を行い，医学科の学生に対してはさらに総合講義とチュートリアル，臨床実習を行っている．臨床実習（病棟実習）では，実際に患者に接したり手術に参加するのみならず，ビデオ等の視聴覚器材を用い学生の理解の一助になるようにしている．また，5・6年生の病棟実習では，学生の理解の程度を確認し教育内容の充実を図る目的で，学生一人ずつの評価を担当教官に行わせ，その評価をもとに実習最終日に諮問を行っている．

卒後教育に関しては，外科腫瘍学だけでなく外科学一般を広く身に付けるために関連病院を含めたローテーションを行い，日本外科学会専門医の取得が出来るようにしている．

⑤ 診 療

診療面では，広島大学病院との円滑な協力のもとに，消化器外科（原医研），呼吸器外科（原医研），内分泌外科（原医研）として常時40人前後の在院患者を有し，消化器，内分泌，呼吸器の悪性腫瘍の治療にあたっている．平成18年の診療実績は，外来患者が消化器286名，内分泌512名，呼吸器27名，その他45名で総計870名であった．入院患者は消化器430名，内分泌119名，呼吸器17名，その他2名で総計568名であり，手術件数は消化器209件，内分泌126件，呼吸器21件，その他7件で総計363件であった．年々他県からの紹介患者も増し，また重症患者の割合も増加しており，中国地方におけるがん診療の中心的役割を担っている．

⑥ 研究会・セミナー

研究会やセミナーに関しては定期的に開催している。年2回の広島腫瘍外科学会では教室の研究成果を中心に発表している。毎年恒例となった広島サージェリークラブ、広島手術手技研究会では外科領域の各専門教授の特別講演を中心に開催されており、地域の外科学の向上に寄与している。また、年2回の広島がん治療研究会では、外科だけでなく基礎部門を含め、広くがんに関する演題を募集し活発な討議がなされている。

⑦ 国際協力

平成18年度も、平成17年度に引き続き青島大学附属煙台病院と消化器癌の化学療法の現状と展望について交流会を設け、今後、共同で臨床研究を進める上での問題点などを検討し、癌研究の分野での交流を深めることができた。

⑧ 社会貢献

社会人向けに、がん治療の最前線、胃癌の化学療法の動向などの講演を行い、癌治療の情報提供を行った。また、乳がん検診に関わり、様々な委員会において検診の精度を上げるために検診医の育成やマンモグラフィ導入の必要性を啓蒙し、乳がん検診の成績向上に貢献した。年間を通して、一般向けにキャンサーFAXをオープンしており、がんの診断、治療に関する悩み相談も受け入れた。さらに、一昨年に開設したセカンドオピニオン外来も軌道にのり、様々ながん治療に対する疑問に答える形で患者へのアドバイスを行った。

⑨ 反省点と将来の課題

当科はがん研究に関して、腫瘍免疫・遺伝子治療・癌化学療法という3つの基礎研究の柱がある。それぞれが臨床応用という前提のもとに、基礎と臨床の溝を埋める橋渡しとなるべくユニークな立場をとっており、この点においてさらに特色を鮮明にして貢献したいと考えている。今後は、がん治療に関するエビデンスを広島から発信すべく、質のいい臨床研究をデザインし積極的に推し進めたい。

放射線再生医学研究部門（細胞再生学研究分野）

① 目 的

ゲノム修復，細胞再生機構の解明

② 目 標

放射線障害などの環境ストレスから細胞が再生するためのゲノム修復，環境応答システムを核高次構造レベルで明らかにすることにより，新しい細胞再生医療の確立を目指す。また，引き続き，環境要因を用いた神経堤障害 Neurocristopathy による異常発症症候群の研究を進める。

③ 研 究

我々は，細胞核高次構造レベルでのゲノム損傷応答を解析するために，紫外線マイクロ照射法やマルチカラー免疫蛍光抗体法を確立してきた。紫外線マイクロ照射法を用いて細胞核の一部にゲノム損傷を誘導することで，生きた細胞を用いたゲノム修復関連タンパク質の損傷応答における動態解析を行った結果，損傷クロマチンの新たな動的構造変化を見いだした。現在，そのメカニズムについての生化学的解析を進めている。一方，マルチカラー免疫蛍光抗体法を用いて多数のゲノム修復関連タンパク質の局在を同時可視化することにより，ゲノム損傷応答におけるタンパク質修飾の新しい動的変化を見いだした。現在，このタンパク質修飾の制御にどのような損傷関連タンパク質が関連しているかについて，さまざまなゲノム修復欠損細胞株を用いて検討を進めている。また，局在解析の効率化のため，工学研究科（総合科学部）・浅野晃教授と共同で自動解析システムの構築に取り組んでいる。クロマチン免疫沈降法を用いたヒト細胞におけるゲノム損傷部位のクロマチン構造変換の解析では，特定の遺伝子領域で特徴的なヒストン修飾が認められたため，現在その分子機構の解明を進めている。この研究では，東北大学大学院農学研究科原田昌彦助教授との共同研究で，ゲノム損傷応答におけるヒストン動態解析に取り組んでいる。

④ 教 育

田代は，医学部医学科組織細胞機能学の講義を担当し，大学院医歯薬学総合研究科博士課程の講義および学生の研究指導を行った。また医学部保健学科の生化学の講義の一部を担当した。

荘司は，非常勤講師として徳島大学大学院医学研究科において大学院生の指導を行った。

⑤ 国際協力

ミュンヘン大学生物学部Thomas Cremer教授およびハイデルベルグ大学Cristoph Cremer教授との共同研究で，核基盤構造の解明およびイオンビームを用いたマイクロ照射法の開発を引き続き進めている。また，グラーツ大学人類遺伝学研究所のMichel Speicher所長と，新規ヒト染色体不安定性症候群の解析を進めている。

⑥ 反省点と将来の課題

研究室の活動が実際にスタートして約2年で，ゲノム損傷応答における細胞核高次構造レベルでのさまざまな興味深い現象を見いだすことができた。特に，ゲノム損傷誘導直後のクロマチン構造変化については，さまざまな知見が蓄積している。今後はこの研究を中心に，我々が見いだした生命現象の分子機構について生化学的手法を導入して解明を進めていく予定である。生化学的解析に用いる細胞株の樹立が遅れ一部の研究が予定通りに進んでいないため，現在新たな実験手法を導入して当初の予定とは別の角度からの解析を開始している。また，本年度も老朽化した一部の実験機器が故障し，実験の一部に支障を来した。さらに，我々の研究に必要な研究所の大型機器の一部もすでに旧式となっている。現在，我々は研究所内外の共同研究者の支援によりこれらの問題に対応している。しかし，我々の研究室のみならず研究所全体の研究効率化のためには，共通機器の老朽化に対する抜本的な対策が必要であると考える。

放射線再生医学研究部門（組織再生制御研究分野）

① 目 的

本教室の主たる研究課題は、遺伝子改変動物を用いた個体レベルでの遺伝子の機能解析およびE S細胞・組織幹細胞を用いた再生医療の基礎検討である。

② 目 標

1. 遺伝子改変動物を用いた遺伝子の生物学的機能の解明とヒト疾患モデルの作製
2. E S細胞からの肺幹細胞への誘導・単離と被爆者再生医学への応用

② 研 究

遺伝子改変動物をテーマとした研究としては以下のものがある。

1. CMLトランスジェニックマウスモデルを用いたヒト慢性骨髄性白血病の急性転化に関わる遺伝子の解析：独自に開発した慢性骨髄性白血病（CML）のトランスジェニックマウスモデルにレトロウイルスを感染させin vivo random mutagenesisを起こさせることにより，CML急性転化に関わる遺伝子の同定を行う．現在複数の興味ある遺伝子が単離されており，解析を行っている．
2. 白血病融合転写因子産物の疾患モデルマウスの作製とその解析：後天性に誘導可能に目的遺伝子を発現する新しい手法を用いてBCR/ABL, AML1/ETO, AML1/EV11, E2A/HLF, E2A/PBX1等の融合転写因子のノックインマウスを作製し，これらの遺伝子産物の白血病発症における分子メカニズムを解析すると共に，新たな分子標的治療の確立を目指す．
3. 造血幹細胞より単離されたpolycomb遺伝子Hempの機能解析：Hempは高度に純化された造血幹細胞特異的cDNA libraryから単離されたpolycombに属する遺伝子であるが，その生物学的機能は不明である．この問題を解決する目的で，我々はHempのMBTドメインを欠失しそこにGFPを挿入したノックインマウスの作製を行った．ノックアウトマウスでは，骨格異常，リンパ球系および顆粒球系前駆細胞の分化・増殖異常，および骨髄移植実験で長期骨髄構築能の異常を認めることが明らかとなっており，現在分子機構の解析を進めている．
4. コンディショナルノックアウトマウスを用いたアダプター分子Casの機能解析：Cas（Crk-associated substrate）は癌遺伝子であるCrkおよびSrcにより形質転換した線維芽細胞で高いチロシンリン酸化を受ける蛋白質として同定された新規アダプター分子であり，アクチン線維の束状化を司ることにより種々の細胞機能に関与していると考えら得ている．しかし，Casのノックアウトマウスは胎生致死であるため，Casが生体の組織においてどのような役割を果たしているかは不明のままである．我々は，Casの全長を欠損したコンディショナルノックアウトマウスおよびエクソン2のみを特異的に欠損したコンディショナルノックアウトマウスを作製することによりこの問題を解決しようと試みている．すでに，コンディショナルノックアウトマウスは作製されており，現在解析を行っている．

また，再生医学関係のテーマとしては以下のものがある．

1. ノックインを用いたマウスE S細胞からの肺細胞の単離：Surfactant-Cは肺幹細胞のマーカーとして認識されている．我々は放射線感受性臓器の再生医学の基礎検討を行うため，E S細胞を用いてSurfactant-C遺伝子座にGFPのノックインを行っている．相同組換えクローンを得た後，LIFおよびfeeder細胞を除去してembryoid bodyを作製しflowcytometryによるGFP陽性細胞の単離を行い細胞機能をin vitroで解析すると共に，肺に放射線照射したマウスに上記GFP陽性細胞を移植し，in vivoでの肺再生能について検討する．

また，その他の研究テーマとしては以下のものがある．

1. エストロゲン応答機構を中心とした，内分泌組織における各種遺伝子の発現制御機構の解析

④ 教 育

1. H18年大学院前期講義、「細胞の分子生物学」で「遺伝子改変動物の作製と応用」および「E S細胞を用いた再生医学の基礎検討」の講義を行った。
2. H18年大学院後期課程、生命医科学・研究方法特論Ⅱ「シグナル伝達の分子基盤」で「遺伝子改変動物の作製と応用」および「E S細胞を用いた再生医学の基礎検討」の講義を行った。
3. 大学院生3名（眼科，第一外科，薬学科）の教育指導を行っている。

⑤ 研究会，セミナー

今年には行っていない。

⑥ 国際協力

国際共同研究として

1. Hempノックインマウスの作製と解析：アメリカ合衆国Princeton大学Ihor R. Lemischka博士との共同研究
 2. 造血幹細胞に目的遺伝子を発現するトランスジェニックマウスの作製および解析：オランダErasmus大学Elaine Dzierzak博士との共同研究
- を行っている。

⑦ 社会的貢献

1. 本田浩章は毎週火曜日の午前中に放射線影響研究所臨床研究部において，被爆1世および被爆2世の診察および健康管理を行っている。
2. 本田浩章は，市民公開講座で「放射線と病気」と題して講演を行った。
3. 藤本成明は内閣府食品安全委員会専門調査会委員として農薬等の食品健康影響評価に寄与し，国民の健康の保護に貢献している。

⑧ 反省点と将来の課題

2001年10月に広島大学原爆放射線医科学研究所に赴任してから，遺伝子改変動物が作製できる教室を目指してセットアップを行ってきた。本年度はトランスジェニックマウスおよびノックアウト・ノックインマウスを複数作製しており，自由に遺伝子改変動物が作製できる教室が立ち上がったと考えている。今後は作製したマウスの解析と共に遺伝子改変動物作製を通じて原医研・広島大学のみならず，日本や海外の諸教室との共同研究を目指したい。

また，21世紀COEプログラムの医学系に神谷教授を中心とした「放射線災害医療開発の先端的研究教育拠点」が採択され，本田浩章は拠点形成委員として「被爆早期障害である多臓器不全に対する再生医療の基礎検討」および「被爆晩期障害である癌・白血病に対するモデルマウスの作製と解析」の2つのテーマを請け負っている。後者に関しては遺伝子改変動物作製系が立ち上がったこともあり新たな白血病モデルマウス作製を目指して実験が進んでいるが，前者の再生医学についても21世紀COEプログラムに貢献できる教室を目指したいと考えている。

放射線再生医学研究部門（幹細胞機能学研究分野）

① 目 的

急性放射線障害においては造血不全に対する可及的速やかな造血幹細胞移植療法の実施が必須である。また晩発障害によって引き起こされる白血病や各種がんなどの難治疾患に対しても、幹細胞を用いた再生医療の開発に期待が集まっている。したがって、充分数かつ良質な幹細胞の確保が最も重要な課題である。しかし、幹細胞を支持する分子基盤については現在のところ知見が乏しい。そこで当研究分野では、造血幹細胞の活性維持に必須であることを独自に明らかにしたポリコム遺伝子群（PcG）に注目し、遺伝学的解析と生化学的解析の両面から幹細胞を支持する分子基盤の解明を目指して研究を進めている。これらの研究により幹細胞の活性を支持する分子基盤を明らかにし、幹細胞の増幅法の開発やがん幹細胞の制御法の開発に貢献したいと考えている。

② 目 標

本年度の主な研究目標は次の通りである。

1. PcGによるDNA複製ライセンス化制御機構の解析
2. PcGによる造血幹細胞制御の分子基盤の解析
3. Hoxによる造血幹細胞制御の分子基盤の解析
4. 白血病幹細胞の活性を支持する分子基盤の解析
5. 先天性細胞性免疫不全症の分子レベルでの病因解析
6. 選択的IgA欠損症におけるTACI遺伝子異常の解析
7. 先天的第X I 因子欠損症の分子レベルでの病因解析
8. β 酸化異常症におけるACADS異常症の分子学的解析

③ 研 究

1. 研究題目：PcGによるDNA複製ライセンス化制御機構の解析

参加研究者：大坪素秋，安永晋一郎，津村弥来，大野芳典，時元利恵，瀧原義宏

研究室では遺伝子欠損マウスを用いた遺伝学的解析によって、造血幹細胞の活性制御においてPcGが重要な役割を果たしていることをはじめて明らかにした。そして、昨年度までの解析によってPcG複合体1がDNA複製ライセンス化因子であるCdt1の抑制因子Gemininのタンパク質レベルでの安定性制御に直接関わっていることが明らかになったので、本年度はバキュロウイルスベクターを用いて昆虫細胞Sf9にPcGの各メンバーのタンパク質を発現させ、再構成したPcG複合体を単離精製し、そのGemininに対するE3ユビキチンリガーゼ活性を生化学的に証明することを試み成功した。さらに、Scmh1がPcG複合体1とともにGemininを核から細胞質へと移送させること、そしてPcG複合体1自身もユビキチン化を受け、タンパク質レベルで安定性が制御されていることを明らかにした。Gemininの発現量はこのような一連の過程によって厳格に規定されていることがわかった。GemininはDNA複製のライセンス化制御だけでなく、ゲノムの安定性や未分化性維持にも関わっていることが解ってきており、幹細胞制御におけるGeminin-Cdt1システムとその制御機構の役割が明らかにすることができた。

2. 研究題目：PcGによる造血幹細胞制御の分子基盤の解析

参加研究者：安永晋一郎，大野芳典，大坪素秋，津村弥来，時元利恵，瀧原義宏

PcGの遺伝子欠損マウスを用いた解析から、PcGが造血幹細胞の自己複製能を含めた活性制御に必須な役割を果たしていることを明らかにした。従来、PcG複合体1は専らクロマチンの高次構造の制御を介して転写の維持を担っていると理解されてきたが、研究室ではPcG複合体1がDNA複製ライセンス化因子Cdt1の抑制因子Gemininに対するE3ユビキチンリガーゼとして働き、DNA複製ライセンス化の制御に関わっていることを明

らかにした。そこで、PcGによるGemininのタンパク質レベルでの制御が造血幹細胞の活性を支持する分子基盤にどのように関わっているかを明らかにすることを目的として、レトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入系を駆使してGeminin及びCdt1の造血幹細胞の活性制御における役割を明らかにした。また、昨年度に確立したScmh1のノックアウトマウスを用いて、PcG複合体1によるGeminin制御機構とその生物学的意義について主に造血幹細胞機能に焦点を当てて詳しい解析を進めている*。

* 本研究は大阪府立成人病センター研究所分子生物学部門（三好淳部長）との共同研究である。

3. 研究題目：Hoxによる造血幹細胞制御の分子基盤の解析

参加研究者：大野芳典，安永晋一郎，津村弥来，大坪素秋，岡田 賢，時元利恵，瀧原義宏

発生過程においてHox遺伝子群は前後軸に沿った位置情報を提供し、形態形成を司っているが、造血幹細胞を制御する内的因子としても近年大変注目されている。HOXB4を高発現させることによって造血幹細胞の自己複製を誘導することができるだけでなく、ES細胞から造血幹細胞の発生を誘導することが可能であることから、造血幹細胞の発生を司るセクター遺伝子としての機能を有しているのではないかと考えられている。しかし、Hox遺伝子群がどのような分子基盤に基づいて自己複製能を含めた造血幹細胞の活性制御やその発生に関っているかについては未だに充分には解っていない。研究室ではHOXB4の高発現がPcG遺伝子群の欠損による造血幹細胞の活性異常を効率良く遺伝学的に相補することを明らかにし、その分子基盤を明らかにするための貴重な手がかりを得た。上述のPcG複合体1だけでなくHox遺伝子産物もホメオドメインを介してGemininと結合することはすでに明らかにしているので、PcG及びHoxが共に結合するGemininをタンパク質レベルで制御することによってDNA複製のライセンス化制御を介して造血幹細胞の活性を維持しているのではないかと推測される。そこで、さらに遺伝学的及び生化学的に詳細に解析を進め、造血幹細胞を制御する分子基盤について理解を深めることを目指した。HOXB4は転写を制御するだけでなく、Geminin-Cdt1システムを直接制御し、DNA複製ライセンス化を調節することによって細胞に増殖活性を付与していることがわかってきた。幹細胞制御だけでなく発生制御とも関連し、PcGやHOXによって構成される実に巧みな制御系の存在が浮かび上がってきた。

4. 研究題目：白血病幹細胞の活性を支持する分子基盤の解析

参加研究者：安永晋一郎，大野芳典，津村弥来，大坪素秋，石川暢恒，時元利恵，瀧原義宏

昨年度までのマウスを用いた解析によって、PcGがGeminin-Cdt1システムの制御に直接関わり、正常造血幹細胞を支持する分子基盤を構成していることを証明した。さらに、Bmi1を中心にPcGの発現が白血病や骨髄異形成症候群（MDS）における病期の進行や予後とよく相関することを明らかにした。従って、正常造血幹細胞だけでなく、白血病幹細胞をはじめとしたがん幹細胞においてもGeminin-Cdt1システムがこれらの活性を制御するために重要な役割を果たしているのではないかと推測される。そこで、実際にどのような分子基盤によって白血病の病勢とPcGの発現が関わっているのかを明らかにする目的で、Bcr-Ablをレトロウイルスベクターを用いて胎仔肝細胞に導入し、マウスに実験的白血病を発症させ、遺伝学的に白血病の発症及び白血病幹細胞の活性制御においてPcGがどのような役割を果たしているかについて詳細に明らかにして行くこと計画した。Imatinib（STI571）の効果についても調べる計画である*。

* 本研究は原医研内科及び広島大学医学部小児科と共同で研究を進めている。

5. 研究題目：先天性細胞性免疫不全症の分子レベルでの病因解析

参加研究者：岡田 賢，石川暢恒，白尾謙一郎，津村弥来，大野芳典，川口浩史，安永晋一郎，大坪素秋，瀧原義宏，小林正夫

抗酸菌やサルモネラ菌等の細胞内寄生細菌に対して選択的に易感染性を示す先天性疾患群の存在が知られている。これらの患者においてはIFN- γ やIL-12に関連するシグナル伝達経路に異常が存在することが推測されるが、分子レベルにおける病因は未だに充分には解明されていない。そこで、本研究では非定型抗酸菌による多発性骨髄炎を呈した2症例についてその分子レベルでの病因解析を行った。症例1では、末梢血単核球におけるリポ多糖体またはIFN- γ によるIL-12またはTNF- α の産生誘導能が低下しており、遺伝子解析の結果、INFR1に4塩基の欠損を認めた。本変異は今まで報告がなく、新しいIFN- γ R1異常症と考えられた。本変異が優性変異となる分子基盤についてさらに解析を進めた。症例2は症例1とは異り、INF- γ R1や他のIL-12やIFN- γ 経路に関する既知のシグナル伝達分子群に異常は認められず、新たな免疫不全症の可能性が考えられた。

6. 研究題目：選択的IgA欠損症におけるTACI遺伝子異常の分子生物学的意義の解析

参加研究者：岡田 賢，白尾謙一郎，石川暢恒，梶梅輝之，安永晋一郎，大坪素秋，瀧原義宏，小林正夫

TACI (Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) はTNFレセプターファミリーの一つで、主としてCD27⁺メモリーB細胞上に発現し、B細胞の増殖、免疫グロブリンのクラススイッチに関与している。近年、選択的IgA欠損症 (SIgAD) や分類不能型免疫不全症 (CVID) の一部の症例で、TACIをコードする遺伝子TNFRSF13Bに変異が存在することが報告された。SIgADとCVIDは、しばしば同一家系内に認められることが古くから報告されており、互いにオーバーラップする疾患群と考えられていたが、この報告により両疾患の一部がTACIの異常という共通の分子基盤のもとに引き起こされていることが明らかとなった。我々はSIgADの患者において、本邦で初めてTNFRSF13Bの変異 (1塩基挿入) を認めた。これは今まで報告の無い変異で、本変異が疾患を引き起こす分子基盤について解析を行った。患者末梢血由来のB細胞は、CD40L刺激に対する反応性は保たれていたが、TACIのリガンドであるAPRIL刺激に対する反応性が障害されていた。この結果より、TACIの変異が本症発症に関与することが考えられた。

7. 研究題目：先天性第XI因子欠損症の分子レベルでの病因解析

参加研究者：石川暢恒，岡田 賢，白尾謙一郎，安永晋一郎，大坪素秋，瀧原義宏，小林正夫

血液凝固因子である第XI因子は、血液凝固カスケードの中で第IX因子を活性化させる役割を担っている内因性因子である。その欠乏症は、常染色体劣性遺伝の形式をとり、ユダヤ人では比較的多いが、本邦では稀な凝固因子異常症である。病態としては一般に、第VIII因子欠乏症や第IX因子欠乏症のように乳幼児期から重篤な出血症状を呈することは稀であるが、手術などの侵襲時に難治性出血となることもあり、症例によっては出血傾向が顕在化する。本研究では、重度の第XI因子欠乏患者を発端者とする1家系を見出し、遺伝子解析を行った。その結果、新規変異を特定し、本邦で既に確認されている変異との複合ヘテロにより発症したことを明らかにした。発端者の兄も同じ変異を持っており、父、母はヘテロであった。第XI因子欠乏症に関してはこれまで種々の遺伝子変異が報告されているが、人種・集団により好発部位が異なっており、本邦での解析の進展が期待された。

8. 研究題目： β 酸化異常症におけるACADS異常症の分子学的解析

参加研究者：白尾謙一郎，岡田 賢，石川暢恒，但馬 剛，安永晋一郎，大坪素秋，瀧原義宏，小林正夫

Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (SCAD) は β 酸化酵素の一つで、ミトコンドリアマトリックスにおいて短鎖脂肪酸の代謝に関与しており、butyryl-CoAからenoyl-CoAへの代謝を媒介する。1980年代、同じ β 酸化酵素であるmiddle-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) の欠損が、新生児突然死候群 (SIDS) の原因の一つになっていることが明らかになり、 β 酸化酵素異常症が注目されたが、SCAD欠損症もSIDSの原因になることがわかってきた。本研究ではSCAD欠損症の患者において、acyl-coenzyme A dehydrogenase, C-2 to C-3 short chain (ACADS) 遺伝子に新規の変異を同定した。この変異が疾患を引き起こすことを確認するため、現在解析中である。HPLC (高速液体クロマトグラフィー) を用いてのSCAD欠損症の

診断・解析が可能かどうかを確認していく予定である。SCAD欠損症は稀な疾患と考えられてきたが、近年では健常人にもSCADをコードする遺伝子であるの変異を認めることが明らかになり、疾患発症に何らかの修飾因子が関与していると考えられている。

④ 教 育

大学院教育：研究室在籍大学院生 5 名

医歯学演習「幹細胞生物学」（医歯薬学総合研究科修士課程）

発生再生制御学特別演習・発生再生制御学特別実験（医歯薬学総合研究科博士課程）

選択必修科目「細胞の分子生物学：幹細胞と再生医療」（医歯薬学総合研究科修士課程）

双方向授業「医科歯科分子生物学」（医学部歯学部専門基礎科目）

⑤ 国際協力

昨年度に引き続き、教授 瀧原義宏は12月8日から12日までオランダで開催された米国血液学会において、Hemtopoietic Stem and Progenitor Cellsのカテゴリーで企画委員長を勤め、口頭発表とポスター発表のそれぞれ3セッションの企画を行い、幹細胞研究を中心に国際的に血液学の発展に貢献した。

⑥ 社会的貢献

教授 瀧原義宏は、日本学術振興会の科学研究費委員会専門員を勤め、科学研究の発展に貢献した。さらに、京阪さい帯血バンク適応判定委員会委員及び大阪府立成人病センター倫理審査委員会委員の委嘱を受け、先端医療の発展にも寄与した。

⑦ 反省点、将来の課題、その他

今年度から教授 瀧原義宏はCOEプログラム「放射線災害医療開発の先端的教育拠点」に事業推進担当者として参画した。そして、助手 安永晋一郎及び博士課程大学院生 大野芳典はそれぞれ「放射線障害医科学プロジェクト」最優秀課題賞及び「大学院生プロジェクト」優秀課題賞を受賞した。また、教授 瀧原義宏は財団法人 病態代謝研究会 第37回研究報告会において最優秀理事長賞を受賞した。本年度は大学院生5名が研究室に在籍したが、医歯薬学総合研究科大学院生 津村弥来が修士課程を修了し、広島大学医学部小児科学（小林正夫教授）に就職することが内定した。そこで、来年度には新たに2名が医歯薬学総合研究科（修士課程）を受験する予定であり、新人の参画を期待している。実験補助及び経理事務を中心に、分野開設以来、研究活動を強力に支援して頂いてきた畠迫（宮地）里佳さんが育児のために昨年度末で退職された。そこで、時元利恵さんと放射線先端医学実験施設の原田暁さんにそれぞれ実験補助と経理事務をお願いし、ご援助を頂いた。

放射線システム医学研究部門（放射線分子疫学研究分野）

① 目 的

疾患の発症機構を，放射線などの環境要因と遺伝要因に着目して明らかにする．

② 目 標

1. 広島原爆に被爆した人の動的コホートの恒常的構築
2. 死亡原因を標的にした被爆者における放射線の人体への影響を究明する
3. 神経疾患の遺伝要因を明らかにする．

③ 研 究

1. 原爆被爆者のコホート研究
2. パーキンソン病の遺伝因子の研究
パーキンソン病のリスク要因であることが示されていた13個のSNPが，危険因子でないことを国際多施設共同研究で明らかにした．日本人のパーキンソン病患者においてLRRK2の遺伝子異常を明らかにした．
3. 脊髄小脳変性症の遺伝子診断と分子疫学
脊髄小脳変性症SCA8の病理像を明らかにした．

④ 教 育

医学部・歯学部2年生の発生遺伝学の講義の一部を担当，基礎医学配属の学生4人を受け入れ指導
外国人大学院生および社会人大学院生各1人を受け入れた．
大学院の共通科目「研究方法特論」の講義の一部を担当，
放射線疫学特別演習3名，放射線疫学特別実験3名を指導した．

⑤ 診 療

広島大学病院脳神経内科で週1日外来診療および遺伝子診療部で遺伝相談を随時担当した．

⑥ 研究会・セミナー

放射線分子疫学セミナーを開催した．

1. 平成18年11月9日「こころとふるまいの分子生物学：リズムから自閉症まで」大阪バイオサイエンス研究所
内匠 透室長
2. 平成18年12月15日「DNAチップ・アレイとは異なる大規模遺伝子発現プロファイリングHiCEPのルック&フ
ィール」放射線医学総合研究所重粒子医科学センター 齊藤俊行チームリーダー
3. 平成18年12月22日「転写調節因子Id2の増殖分化制御における役割」福井大学医学部 横田義史教授

⑦ 国際協力

〔国際共同研究〕The Michael J. Fox foundationの支援の基に，アメリカ合衆国，メイヨー大学を中心とした世界11国からなる国際コンソーシアムで13個のSNPがパーキンソン病の危険因子でないことを明らかにした．アメリカ合衆国ワシントン大学との共同研究で，日本人のLRRK2遺伝子とパーキンソン病の関係を明らかにした．

⑧ 社会的貢献

平成18年度広島大学公開講座「放射線と医療」6月22日「放射線と神経疾患」講演．平成18年度 第1回 医療・診断機器開発研究交流会11月20日「神経疾患の新しい診断法をめざして－アルツハイマー病を中心に－」で講演．広島県腫瘍登録実務委員会委員および広島県保健福祉財団評議員として参加した．

⑨ 反省点と将来の課題

研究室の改装，実験室の新設および移設に夏までかかったため，新たな課題に取りかかるのが遅くなった．スタッフもそろったので，次年度には成果を挙げたい．

放射線システム医学研究部門（計量生物研究分野）

① 目 的

当部門での研究目的は、医学・生物学および環境科学関連データの解析法の開発およびの応用にある。具体的には、データ解析一般に関する理論、アルゴリズム、コンピュータソフトの開発と、それに基づいたデータ解析である。

② 目 標

多次元データ構造の探索のための多変量統計解析法の開発、およびその応用としてゲノム情報と疾患リスクとの関連性の解析、発がん過程の定式化およびそれに基づいた各種放射線の発がんリスクに関する定量的評価・解析を行う。

③ 研 究

1. 放射線やアスベストの長期曝露による慢性疾患罹患・死亡危険度への影響評価に関する研究
2. 遺伝子発現に関するマイクロアレイデータの統計的解析方法の開発研究
3. がん死亡危険度の時空間変動を解析するための統計的方法の開発
4. 神経芽腫患者の予後予測に関する研究
5. 低出生体重児における母親の喫煙歴などの背景要因の探索
6. 離散反応回帰データに関する数理モデルおよび解析方法に関する研究

④ 教 育

広島大学医学部及び歯学部で医学統計学（歯学部では医療統計学）、同大学院医学研究科で計量生物学特論と環境計測法特論の講義を担当した。また、医学基礎実習およびアドバンスコース実習として、計12人の医学部学生への教育指導を行った。

⑤ 研究会・セミナー

1. 大瀧教授、富田助手らは、平成19年1月10日に東京大学で開催された国際シンポジウムに招待され、疾病の時空間分布の定量的把握方法に関する研究報告を行った。
2. 平成19年1月25日～26日に大阪大学中ノ島センターにおいて開催された研究会「医薬品評価における統計的方法の新展開」（統計数理研究所 重点型研究による研究会「生物統計学の深化と展開」と一部合同）を主催した。
3. 大瀧教授と富田助手および大谷研究員は、平成19年7月2日にブタペスト（ハンガリー）で開催されたヨーロッパ癌学会EARCに出席し、遺伝子データ解析方法やがんの時空間分布の解析方法に関する研究発表を行った。
4. 大瀧教授は、平成19年3月2日に広島大学広仁会館で開催された国際シンポジウム12th Hiroshima International Symposium – the Chernobyl accident and related Semipalatinsk problems, Hiroshima, 2007を主催した。

⑥ 国際貢献

平成18年度において、当研究室では2名の外国人留学生（いずれも博士課程後期に在籍中）に対する教育指導を行った。

⑦ 社会的貢献

平成18年6月に行われた読売新聞社による事業「日本の原爆孤老生活実態調査」に対する調査方法およびデータ解析の方法について、相談に乗った。

⑧ 反省点と将来の展望

教育・研究に関して、よく頑張っていると思う。教室関連の研究者や研究補助者の方々の心身にわたる健康管理について不備があり得たのではないかと反省している。この点に関しては、今後、検討されるべき課題である。

放射線システム医学研究部門（線量測定・評価研究分野）

① 目 的

世界的視野に立った被曝資料の調査・収集・解析をし、広島・長崎、セミパラチンスク、チェルノブイリまたは緊急被曝における放射線量の測定手法の開発、線量の評価法の開発をおこなう。放射線の線量評価研究を基盤にし、それに伴う生物内での物理的な放射線影響のメカニズム研究を進める。放射線とその影響に関わる研究を進め、放射線のリスク評価を行う。放射線の医学利用や平和利用を推進する。

② 目 標

広島・長崎や世界的な被曝資料を収集し、線量評価のための測定、解析を進める。また緊急被曝を含め線量測定、評価法を開発する。また、生物組織内での物理的被曝とその影響のメカニズムを研究する。被曝と線量それに伴う放射線影響研究を他分野と共同で進める。同様にして、国際シンポジウムを開催する。疫学データを使い、評価された線量を元にリスク評価を目標とする。平和利用としては、放射線医療従事者の教育研修や放射線治療の基礎研究を行うこと目標とする。

③ 研 究

- (a) 広島・長崎における被曝線量推定のための資料収集と測定及び解析、その問題点検討と線量評価
- (b) チェルノブイリ・セミパラチンスクにおける住民の被曝線量推定及び、それらが原因となる疾病の調査、病気発生のメカニズムの解明及び関連する資料収集
- (c) 中性子など高LET放射線を含む各種放射線の生物影響及び、その影響メカニズムの解明、放射線リスク評価
- (d) 中性子を用いたがん治療（BNCT）基礎研究
- (e) 放射線影響研究に関する国際共同研究の企画・実施ならびに国際シンポジウムの開催
- (f) 放射線情報公開並びに放射線医療従事者の教育・研修
- (g) 緊急被曝医療における放射線線量評価及び医療援助

④ 教 育

- (a) HICAREによる医師、研究員の研修受け入れ

アミルディン・ヒューダ（アメリカ合衆国・カリフォルニア州立大学フレズノ校医学部助教授・生物物理学プログラム部長）

平成18年6月14日（水）

韓国被曝者医療研修団長（Cho Ihn-Ho）（大韓民国・嶺南大学病院核医学部長）

平成18年7月6日（木）

ナウムシュレン・ツブシンバット（モンゴル・IPPNWモンゴル支部長）

平成18年7月24日（月）～8月9日（水）

韓国放射線被曝者医療研修団（11名）（大韓民国）

平成18年9月14日（木）

クルジェーン・ナタリヤ（ラトビア・P・ストラデディン大学臨床病院労働・放射線医学センター・労働医師）

平成18年9月26日（火）

オソスコヴァ・エレナ・A（ロシア連邦・放射線医学研究センター・研究助手）

平成18年9月26日（火）

マサリモフ・イエセンガジイ（カザフスタン共和国・セミパラチンスク医科大学診療センター・副院長）

平成18年9月26日（火）

ケマイキン・ファディム（カザフスタン共和国・第一アスタナ市中央診療病院・血液学科長）

平成19年2月6日（火）、2月9日（金）

ロジェヴィッチ・オルガ（ベラルーシ共和国・ベラルーシ大学院教育医療アカデミー・小児学部長、小児精神科・精神療法科長）

平成19年2月5日(月), 2月9日(金), 2月23日(金), 2月26日(月)

(b) 放射線医療従事者の教育・研修

(学 部) 医学部:放射線医学物理学講義

(大学院) 放射線科学特論講義演習・実験実習, 放射線・生物物理学特別演習・特別実験, 医歯学特別研究
(放射線生物・物理学), 医歯学演習(放射線生物・物理学), 病態情報医科学特論

⑤ 研究会・セミナー

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」

12th Hiroshima International Symposium -Radiation Effects in Semipalatinsk-

期 日 平成19年3月2日(金) 9:30-17:00

会 場 広島大学広仁会館大会議室

主 催 広島大学原爆放射線医科学研究所

共 催 広島大学平和科学研究センター

広島大学文書館

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」

放射線被曝者医療国際協力推進協議会(HICARE)

オーガナイザー 星 正治, 大瀧 慈(広島大学原爆放射線医科学研究所)

開会の挨拶(鈴木文男)

第一部 カザフスタンにおける被ばく研究Ⅰ(座長:木村昭郎)

“Analyze and perspectives of further collaboration”

Apsalikov Kazbek (Kazakh Scientific Research Institute for Radiation Medicine and Ecology,
Kazakhstan)

“Radiation effects and chromosome aberrations”

Chaizhunusova Nailya (Kazakh Scientific Research Institute for Radiation Medicine and Ecology,
Kazakhstan)

第二部 カザフスタンにおける被ばく研究Ⅱ(座長:山本政儀)

“Incidence of systemic arterial hypertension and ischemic heart disease among the groups of population
exposed to radiation due to nuclear explosions”

Azhmuratova Gulnara (Kazakh Scientific Research Institute for Radiation Medicine and Ecology,
Kazakhstan)

“Treatment of surgical infection in Semipalatinsk region”

Berikkhanova Kulzhan (広島大学原爆放射線医科学研究所)

第三部 世界における被ばく研究(座長:松尾雅嗣)

“Health effect study according to questionnaire surveys in Mongolia” (tentative)

Tuvshinbat Nyamsuren (Shastin Clinical Hospital, IPPNW, Mongolia)

“Low dose radiation and antioxidants suppress high dose radiation-induced tumor induction in mice:
Perspectives to low dose health effects”

Mishra Kaushala Prasad (広島大学原爆放射線医科学研究所)

第四部 国内の研究者による被ばく研究(座長:大瀧 慈)

“カザフスタン・セミパラチンスク核実験場周辺の放射能問題:環境放射能汚染の纏めと今後の展望”

山本政儀(金沢大学自然計測応用研究センター)

“First results of I-129 contamination in soil samples of Dolon village near Semipalatinsk Nuclear Test Site
Area”

遠藤 暁（広島大学原爆放射線医科学研究所）

“セミパラチンスクにおける白血病・MDS（骨髄異形成症候群）と遺伝子変異”

木村昭郎（広島大学原爆放射線医科学研究所）

総合討論（座長：星 正治，松尾雅嗣，Mishra Kaushala Prasad）

閉会の挨拶（星 正治）

⑥ 国際協力

国際交流協定書に基づく放射線影響に関する国際共同研究を遂行している（カザフ放射線医学環境研究所，ロシア連邦放射線医学研究所，カザフスタン共和国セミパラチンスク地域がんセンター，カザフスタン共和国セミパラチンスク州立病理診断局，カザフスタン共和国カザフ放射線医学環境研究所，セミパラチンスク救急病院，国立セミパラチンスク医科大学，並びにベラルーシ医学再教育アカデミー）

外国人研究員（客員教授）の受け入れ

イワニコフ・アレクサンドル・イワノヴィッチ（ロシア連邦・ロシア医学アカデミー放射線医学研究所・指導研究員）

外国人研究員（客員教授以外）の受け入れ

ラジュック・ゲンナジ（ベラルーシ共和国・ベラルーシ国立医科大学・主任研究員，顧問）

アミルディン・ヒューダ（アメリカ合衆国・カリフォルニア州立大学フレズノ校医学部助教授・生物物理学プログラム部長）

Cho Ihn-Ho（大韓民国・嶺南大学病院核医学部長）

ジュヌソバ・アイグル（カザフスタン共和国・国立セミパラチンスク医科大学病院・小児科医師）

シマンスカヤ・イリーナ・グレゴリエヴナ（ベラルーシ共和国・ベラルーシ医学再教育アカデミー・助教授）

韓国放射線被爆者医療研修団（11名）（大韓民国）

クルジェーン・ナタリヤ（ラトビア・P・ストラデディン大学臨床病院労働・放射線医学センター・労働医師）

オソスコヴァ・エレナ・A（ロシア連邦・放射線医学研究センター・研究助手）

マサリモフ・イエセンガジイ（カザフスタン共和国・セミパラチンスク医科大学診療センター・副院長）

ジャルリガノワ・ローザ・ズマガリエヴナ（カザフスタン共和国・クルチャトフ市民病院・医師）

ズマジーロフ・ザクシバ（カザフスタン共和国・国立セミパラチンスク医科大学・臨床研究副学長）

アイダルガリエーバ・ライハン（カザフスタン共和国・セミパラチンスク救急病院・内科医）

ケマイキン・ファディム（カザフスタン共和国・第一アスタナ市中央診療病院・血液学科長）

ロジェヴィッチ・オルガ（ベラルーシ共和国・ベラルーシ大学院教育医療アカデミー・小児学部長，小児精神科・精神療法科長）

アブサリコフ・カズベック・ネグマトビッチ（カザフスタン共和国・カザフ放射線医学環境研究所・所長）

チャイジュヌソバ・ナイラ（カザフスタン共和国・カザフ放射線医学環境研究所・研究員）

アジウムラトワ・グルナーラ（カザフスタン共和国・カザフ放射線医学環境研究所・部門長）

ツブシンバット・ナウムシュレン（モンゴル・シャスティン中央病院・研究・研修担当副院長，IPPNWモンゴル支部長）

⑦ 社会的貢献

（a）HICAREにおける講演会開催等，協力活動

（b）講演会：福島県救急病院協会主催救急医療研修会：テーマ「原発事故と医療支援活動」において「チェルノブイリやセミパラチンスクにおける放射線被ばくの調査研究」での講演（平成19年3月8日）

（c）日本原子力学会オープンスクール：放射線を見る－簡易霧箱の作成－（平成18年7月5日）

⑧ 反省点と将来の課題

さらに予算獲得の努力を進め，試料収集やデータ解析等共同研究を通して，幅広い研究を推進する必要がある。

附属国際放射線情報センター

① 目 的

原子爆弾及び放射線による被災に関する情報の調査ならびにそれらの資料の収集、整理、保存および解析を行い、学術研究の発展に資するとともにこれらの情報の提供と資料の活用を通じて、被災者の福祉のみならず人類の福祉への寄与を図っている。

② 目 標

1. 原爆被災に関する学術資料及び情報の収集・整理・保存・解析に関する研究
2. 世界的な放射能汚染状況の調査・情報収集・解析
3. 放射線影響研究に関する国際共同研究の企画・実施並びに国際シンポジウムの開催
4. 国際的核被害に関する情報公開
5. 情報処理関連の諸業務

③ 研 究

広島・長崎・セミパラチンスク等の総合的核被害解明研究、セミパラチンスク地区における被曝が要因と考えられる疾患発生のメカニズムの解明など

④ 教 育

各教員の専門領域での、医歯薬学総合研究科大学院生の実質的な研究指導

⑤ 研究会・セミナー〔開催状況（名称、日時、内容等）〕

①共同研究事業記念シンポジウム

「核被害をなくすため、広島は何ができるか」

平成18年7月24日（月）13：00～17：00 広仁会館

②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」

平成19年3月2日（金）9：30～17：00 広仁会館

⑥ 国際協力〔対象の研究所名、内容、来訪問等を含む〕

研究所名：カザフ放射線医学環境研究所

内 容：セミパラチンスク地区の核被害実態調査研究

訪 問：2006年8月17～25日 アンケート調査実施のため

2006年10月23日～10月30日 被害者を対象とする被災状況調査のため

来 所：2007年2月27日～3月5日 第12回国際シンポジウム出席・講演および今後の調査研究についての協議のため

（アブサリコフ・カズベック所長）

⑦ 社会的貢献〔公開講座、修学旅行生の受入等〕

①2006年6月22日（木） 比治山女子中等高等学校平和週間講演会

②2006年7月13日（木） 東京大学教育学部附属中等教育学校 第5学年生（高校2年生）

⑧ 反省点と将来の課題〔改善のためのシステムを含む〕

今後の被爆者数減少に伴い、原爆被爆のアカデミズムな解明は益々重要になってくる。そのためにも、今後も継続した被爆資料（試料）収集とその解析が必要になる。

放射線先端医学実験施設（研究所内措置により設置）〈放射線実験系〉

① 目 的

地球環境系での放射線影響の解明を目指している。

② 目 標

現在、所内措置であるため、省令化を目指している。以下に目標を列記する。

- ・放射線研究に関する基礎施設・設備の管理
- ・安全教育訓練
- ・技術開発
- ・データ処理と解析
- ・実験の指導及び助言

③ 教 育

放射線業務従事者（新規登録者，継続者）の教育訓練を行った。

④ 反省点と将来の課題

放射線研究に対する支援，安全教育訓練については大きな問題がなく，今後も現在の状況を維持するよう努力したい。技術開発については，人員，機器とも未だ不十分であり，今後より効率よく研究ができるような整備が必要である。また省エネルギーも観点に入れた運営・実務が必要である。

〈動物実験系〉

① 目 的

個体を用いた放射線影響の研究

② 目 標

放射線影響モデル動物（含遺伝子改変動物）の作製，維持，管理

③ 研 究

現在まで60名の使用者が登録されている。原医研では放射線ゲノム，分子発がん制御，組織再生，幹細胞機能学，国際放射線センター，その他の学部では歯学部，薬学部，保健学科などが使用しており，各々の目的に沿って研究を行っている。

④ 教 育

登録希望者があり次第使用講習を行っており，平成18年度は4回の講習を行った。また，以下の事について講習で，またmail回覧により周知徹底を行っている。

- 1：動物実験を開始する際，また中止する際には必ず学長宛の実験計画書を提出すること。（必要な書式は広島大学ホームページ→「研究」→「学術部」→手続き関係（<http://www.hiroshima-u.ac.jp/gakujutsu/suisin/index.html>）の「動物実験関係」からダウンロードできる）。
- 2：遺伝子改変動物実験を行うものは，必ず前もって遺伝子組換え実験の申請を提出して許可を受け，許可の書類を実験計画書とともに提出すること。
- 3：遺伝子改変動物の譲渡・提供を行う場合は，必ず前もって譲渡先と学術部に情報提供を行う事（書式は上記と同じ場所の「遺伝子組換え生物等使用実験関係」の中の「情報提供」からダウンロードできる）。
- 4：動物飼育業者以外（大学や研究所など）から動物の搬入を行うときは，必ず前もって微生物モニタリングでS P Fを証明する書類を施設長または主任に提出して搬入の許可を得ること。

⑤ 反省点と将来への課題

飼育動物のモニタリングを定期的に行い，施設としてS P Fの維持に努める。また，遺伝子改変動物の飼育・維持が増えることが予想されるので，上記教育を徹底するとともに，現在3階の一部にしか設置されていないS P Fエリアの拡大を行う。

〈遺伝子実験系〉

① 目 的

放射線障害に関連するヒト疾患の発症メカニズムを解明するための、ゲノム解析装置，プロテオーム解析装置を中心とした共同利用機器を管理運用することを目的としている。

② 目 標

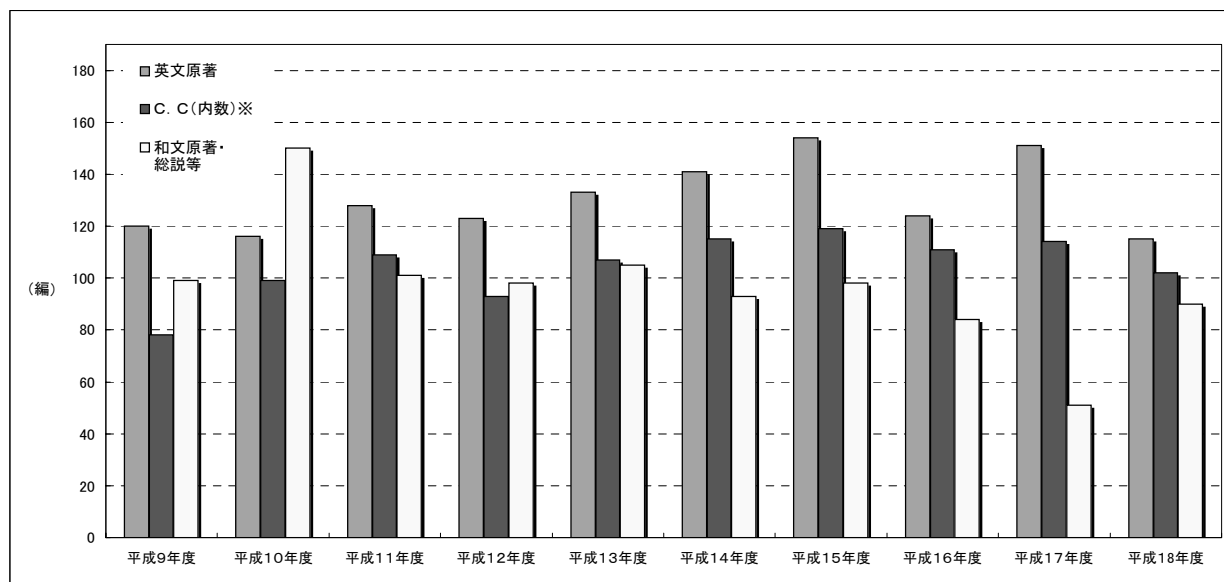
1. 機器の機能維持のため保守点検および，故障時の対応
2. 各機器が，利用者に利便性よく安全に使ってもらえるような利用方法の策定と実施.
3. 機器の使用方法等の情報の提供.

③ 反省点と将来の問題

プロテオーム解析に，測定・解析サービスを開始した．またフローサイトメトリーやシーケンサーの定期保守サービスも担当することとした．今後もサービスの拡充を図りたい．

2. 統計資料

過去10年間における発表論文総数の推移



年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
英文原著	120	116	128	123	133	141	154	124	151	115
C. C(内数)※	78	99	109	93	107	115	119	111	114	102
和文原著・総説等	99	150	101	98	105	93	98	84	51	90
計	219	266	229	221	238	234	252	208	202	205

※Current Contents採録雑誌掲載論文数

過去10年間の分野別発表論文数

	平成9年		平成10年		平成11年		平成12年		平成13年		平成14年		平成15年		平成16年		平成17年		平成18年		総数													
	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文										
放射線ゲノム学	6	2	5	12	9	13	9	9	3	15	10		6	6	1	6	6	1	8	5	1	7	7	4	3	3		5	3	4	77	60	32	
ゲノム障害病理	9	9	2	9	9	5	10	10	3	3	3	3	6	6		2	2	1	8	8	2	3	3		6	6	1	7	7		63	63	17	
ゲノム応答	6	5		8	7	1	3	3	2	3	3	4	6	6	2	9	9	2	8	7	2		2	2	4	4		7	7	7	63	53	22	
分子発がん制御	5	5		4	4	3	7	6	4				5	11	11	2	10	6	6	3	2	2	5	5	3	3	3	4	4	10	52	46	40	
がん分子病態	24	22	14	25	20	17	23	20	8	12	10	9	13	14	6	5	5		9	9	2	5	5		7	7		4	4	3	127	116	59	
遺伝子診断・治療開発	10	5	9	3	2	4	13	13	5	6	2	8	6	6	11	11	8	15	15	9	11	12	10	12	6	5	6	5	5	4	87	65	85	
血液内科	6	5	13	15	12	32	9	8	14	17	17	6	12	11	14	11	9	13	5	5	11	7	7	7	9	7	8	2	1	15	93	82	133	
腫瘍外科	16	8	38	4	2	43	16	12	36	10	7	37	13	8	46	12	11	27	23	18	37	16	15	15	22	16	21	21	19	10	153	116	310	
細胞再生学	11	6	1	16	16	4	5	5	3	17	10		13	10	3	14	10	3	9	5	6	7	7	1	4	4		4	3	5	100	76	26	
組織再生制御	7	2	3	6	5	9	3	5	3	2	2	7	9	6	1	11	11	2	17	17		13	12		4	4		4	3	2	76	67	27	
幹細胞機能学																4	4		9	9	7	3	3	4	2	2	4	6	5	5	24	23	20	
放射線分子疫学	2	2	3			3			2				3	4	2	5	6	7	4	1	3	2	11	14	3	3		9	9	1	30	34	41	
計量生物	6	2	1	1	1	2	4	1	2	8	3	5	3	1	3	5	5	1	8	7		5	2	1	13	9	3	8	8	6	61	39	24	
線量測定・評価																																		
センター	12	5	10	13	12	14	26	17	16	30	26	11	31	20	11	35	23	15	28	17	14	30	22	19	16	16	3	18	16	10	239	174	123	
総 数	120	78	99	116	99	150	128	109	101	123	93	98	133	107	105	141	115	93	154	119	98	124	111	84	154	114	51	115	102	90	1,308	1,047	969	

※当該年出版のもののみ採録

※C. C : Current Contents掲載雑誌採録論文数

※幹細胞機能学は平成14年度、線量測定・評価は平成17年度からそれぞれ集計開始

過去10年間の筆頭著者所属分野別発表論文数

	平成9年			平成10年			平成11年			平成12年			平成13年			平成14年			平成15年			平成16年			平成17年			平成18年			総数		
	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文	英文	C.C	和文			
放射線ゲノム学	2	1	4	6	5	12	2	2	3	7	5		1	1	1	2	2		3	1	1	2	2	4	3	3			4	28	22	29	
	2	2	2	3	3	5	6	6	3	1	1	3	4	4		1	1	1	2	2	2	1	1		1	1	1	2	2	23	23	17	
ゲノム障害病理																																	
ゲノム応答	2	1		5	4	1	2	2	1			3	2	2	2	1	1	2	2	1	2	5	1	11	2	2		1	1	7	22	15	29
分子発がん制御				3	3	1	2	1	3			4	3	3	2	6	4	5	1	1	2	2	2	5	1	1	3	4	4	7	22	19	32
がん分子病態	10	9	9	7	6	12	14	12	7	6	4	2	6	5	6	4	2	2		3	3	2	2		2	2		1	1	3	52	47	41
遺伝子診断・治療開発	6	3	5	2	1	3	5	5	4			5	3	3	10	5	2	11	4	2	8	3	1	9	4	3	3	1	1	4	33	21	62
血液内科	2	2	9	6	4	23	3	3	4	8	8		5	5	12	2	1	8	1	1	9	4	4	6	5	4	5	1		11	37	32	89
腫瘍外科	12	4	36	4	2	41	10	6	31	6	4	27	12	7	45	5	4	21	16	12	37	6	5	15	15	10	17	12	10	10	98	64	280
細胞再生学	4	1	9	9	4	3	3	3	3	4	1		2	1	3	5	2	2	6	2	3	1	1	1				3	2	4	37	21	21
組織再生制御	3	2	3	5	3	8	3	3	1	1	1	3	6	4		3	3	2	3	3		4	3				1	1	2	29	23	19	
幹細胞機能学																3	3		1	1	6			4			4	2	2	5	6	6	19
放射線分子疫学				1									1	1				3	2		2								1	3	0	10	
計量生物	5	1	1			1			1	3		3	1	1	2	1	1		1	1		3	1	1	4	1	2			2	18	5	13
線量測定・評価																																	
センター	3		7	3	3	8	10	8	9	11	9	8	21	14	11	17	11	10	15	11	13	17	12	15	13	11	3	15	14	6	125	93	90
総数	51	25	77	53	43	120	60	51	70	47	33	64	66	51	93	53	37	65	60	41	85	50	34	73	69	49	39	47	42	69	556	406	755

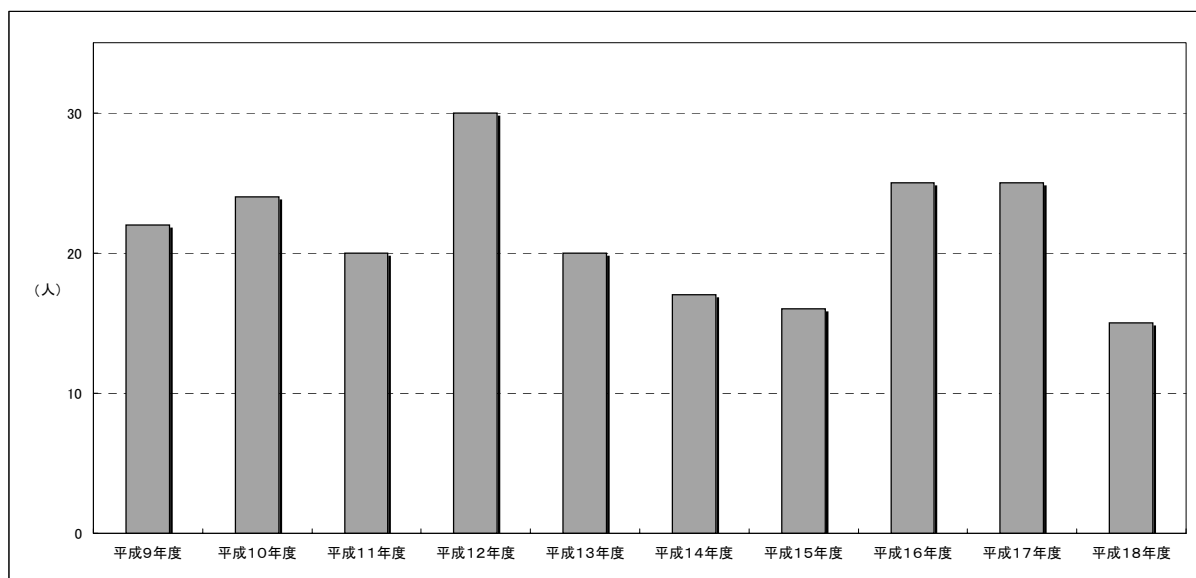
※当該年出版のもののみ採録
 ※C. C : Current Contents掲載雑誌採録論文数
 ※幹細胞機能学は平成14年度、線量測定・評価は平成17年度からそれぞれ集計開始

過去10年間の分野別C. C掲載論文数とIF数

	平成9年	平成10年	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	計
放射線ゲノム学	2 11.80	9 59.19	9 30.40	10 36.24	6 24.90	6 51.76	5 34.00	7 30.67	3 8.88	3 16.07	60 303.92
ゲノム障害病理	9 33.02	9 68.70	10 54.49	3 12.66	6 41.00	2 4.51	8 39.71	3 25.64	6 25.22	7 32.66	63 337.61
ゲノム応答	5 15.28	7 29.72	3 20.46	3 6.73	6 25.78	9 43.19	7 66.01	2 6.30	4 25.31	7 26.71	53 265.48
分子発がん制御	5 22.67	4 7.36	6 25.58		11 79.59	6 23.07	2 17.39	5 13.53	3 5.35	4 13.21	46 207.75
がん分子病態	22 99.69	20 76.93	20 66.53	10 27.48	14 55.16	5 24.64	9 62.89	5 32.18	7 35.95	4 31.20	116 512.65
遺伝子診断・治療開発	5 15.12	2 5.33	13 51.96	2 3.18	6 8.07	8 24.86	9 26.16	10 35.59	5 21.94	5 19.23	65 211.45
血液内科	5 19.23	12 28.84	8 17.52	17 59.84	11 32.54	9 27.28	5 25.87	7 13.46	7 24.04	1 2.92	82 251.53
腫瘍外科	8 27.07	2 3.65	12 13.85	7 9.18	8 7.11	11 17.08	18 51.43	15 48.24	16 30.18	19 56.50	116 264.30
細胞再生学	6 11.84	16 27.91	5 14.57	10 24.88	10 12.02	10 12.14	5 11.20	7 64.47	4 20.21	3 12.98	76 212.22
組織再生制御	2 2.55	5 8.26	5 6.69	2 3.97	6 10.99	11 44.90	17 65.91	12 61.15	4 16.64	3 7.68	67 228.74
幹細胞機能学						4 42.02	9 78.78	3 11.55	2 17.60	5 30.33	23 180.28
放射線分子疫学	2 20.67				2 3.73	6 14.74	1 4.06	11 36.51	3 11.51	9 54.94	34 146.15
計量生物	2 4.13	1 0.98	1 1.74	3 2.96	1 3.11	5 8.70	7 12.76	2 5.26	9 26.98	8 37.49	39 104.12
線量測定・評価									25 32.51	8 14.51	33 47.02
センター	5 27.20	12 49.27	17 32.51	26 37.86	20 21.04	23 26.63	17 27.81	22 70.11	16 35.89	16 69.56	174 397.88
総数	78 310.27	99 366.14	109 336.30	93 224.98	107 325.04	115 365.52	119 523.97	111 454.66	114 338.21	102 425.99	1047 3671.07

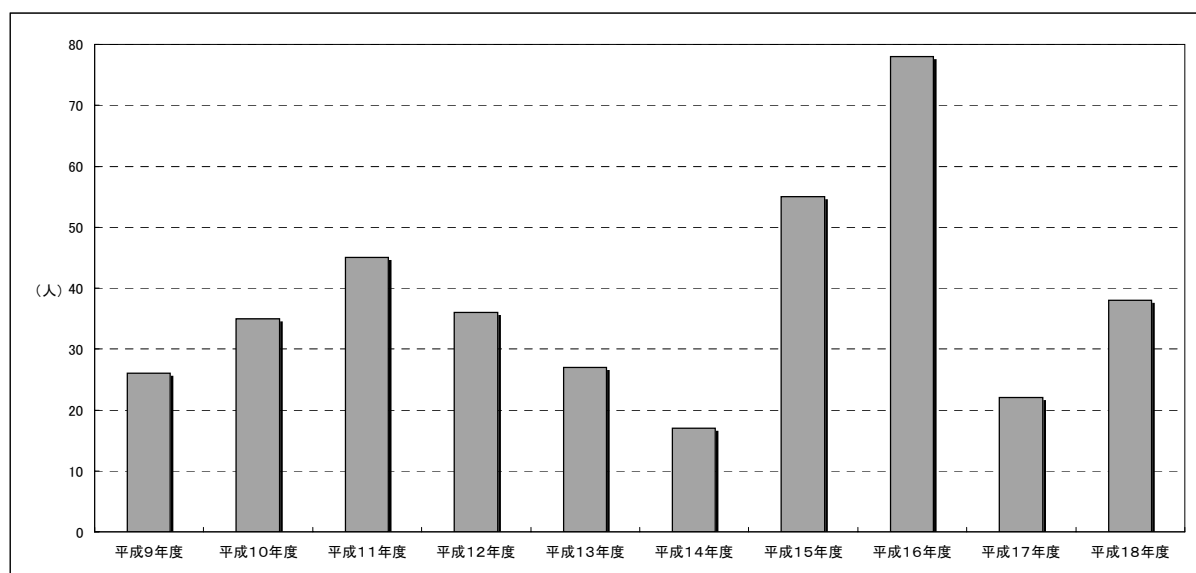
※上段の数字はC. C. 掲載数 下段はimpact factorの合計

過去10年間の国際学会での招待講演・シンポジウム参加者数



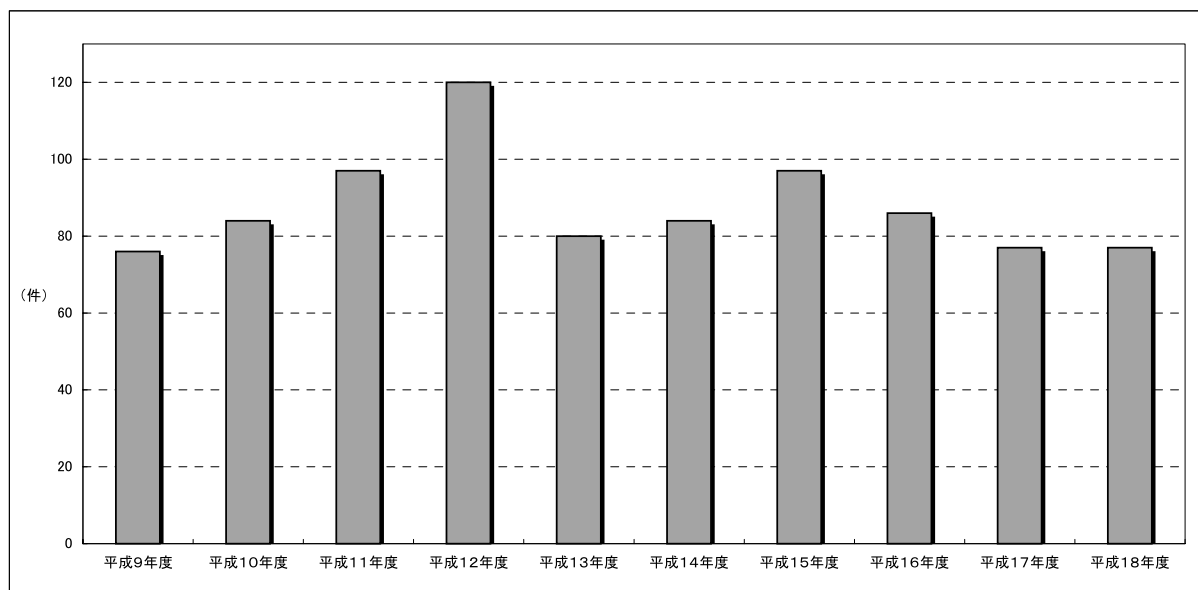
年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
参加数	22	24	20	30	20	17	16	25	25	15

過去10年間の国内学会での招待講演・シンポジウム参加者数



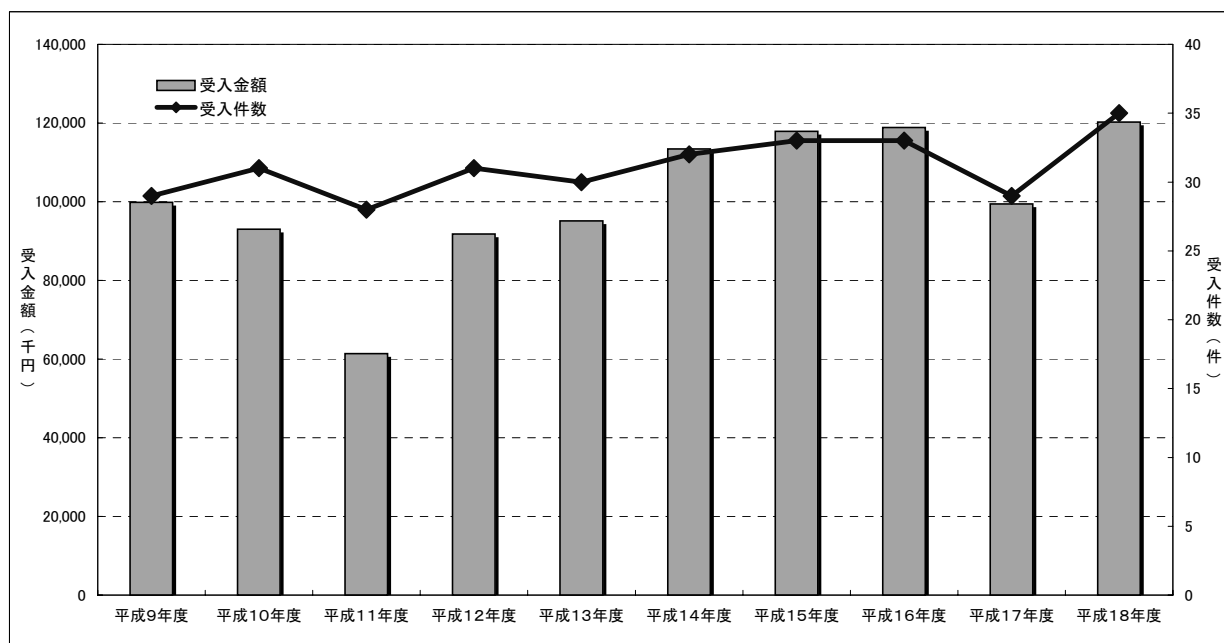
年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
参加数	26	35	45	36	27	17	55	78	22	38

過去10年間の国際・国内学会での役職・委員延べ数



年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
役職・委員数	76	84	97	120	80	84	97	86	77	77

過去10年間の文部科学省科学研究費補助金の取得状況

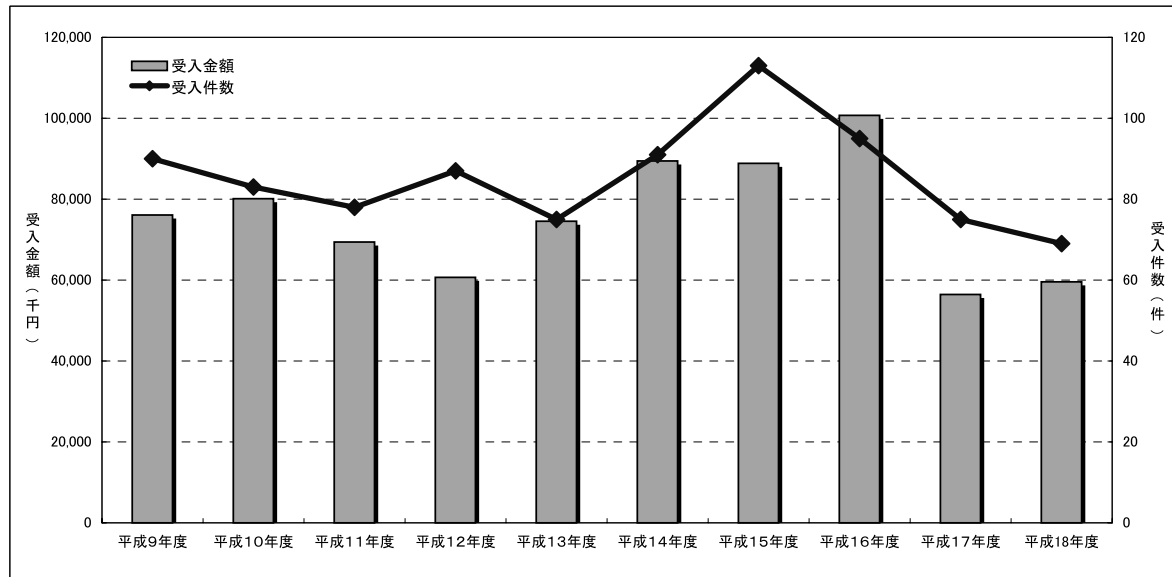


(分野別取得状況)

※ 上段は受入件数(単位:件), 下段は受入金額(単位:千円)

	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学	5 20,000	4 8,600	3 8,200	4 17,500	4 21,700	2 11,100	4 16,300	3 14,500	1 1,800	4 10,500
ゲノム障害病理	2 1,600	2 2,400	2 3,300	2 9,900	4 18,500	1 11,000	4 22,500	4 20,400		2 11,053
ゲノム応答	1 2,200	4 11,800	4 10,700	4 10,700	4 11,700	1 4,200	2 5,300	1 1,100	2 8,200	3 8,100
分子発がん制御	2 8,700	3 4,500	2 2,000	3 6,900	3 6,100	6 16,400	4 16,400	4 13,200	4 11,800	1 4,900
がん分子病態	5 41,500	2 38,100	2 11,300	1 1,300	4 13,100	4 20,200	3 11,100	5 20,400	2 8,300	2 10,100
遺伝子診断・治療開発	1 800			1 3,600		2 7,400	2 6,700	3 13,100	3 12,700	4 13,500
血液内科	3 6,400	2 5,300	2 4,700	4 16,100	1 1,800	3 8,400	1 2,600	2 5,700	1 2,600	2 4,900
腫瘍外科	3 3,700	2 3,500	1 400		2 5,300	1 1,700				
細胞再生学	1 1,100		2 4,900	2 5,400		1 1,800	1 1,600		3 16,000	3 14,600
組織再生制御		1 1,400	1 1,300		1 2,300	2 8,900	4 11,700	3 4,400	3 5,300	3 5,100
幹細胞機能学							3 8,100	2 10,900	3 14,100	2 9,600
放射線分子疫学		1 2,300	1 800	1 1,900	1 1,000					1 2,400
計量生物	1 2,200	2 2,000	2 2,300	3 3,100	1 600	2 2,100	1 1,500	2 2,200	1 500	1 6,000
線量測定・評価									4 15,000	4 13,900
センター	5 11,600	8 13,100	6 11,500	6 15,400	5 13,000	7 20,200	4 14,100	4 13,000	2 3,100	3 5,600
計	29 99,800	31 93,000	28 61,400	31 91,800	30 95,100	32 113,400	33 117,900	33 118,900	29 99,400	35 120,253

過去10年間の文部科学省以外の研究費補助金の取得状況 (奨学寄付金)

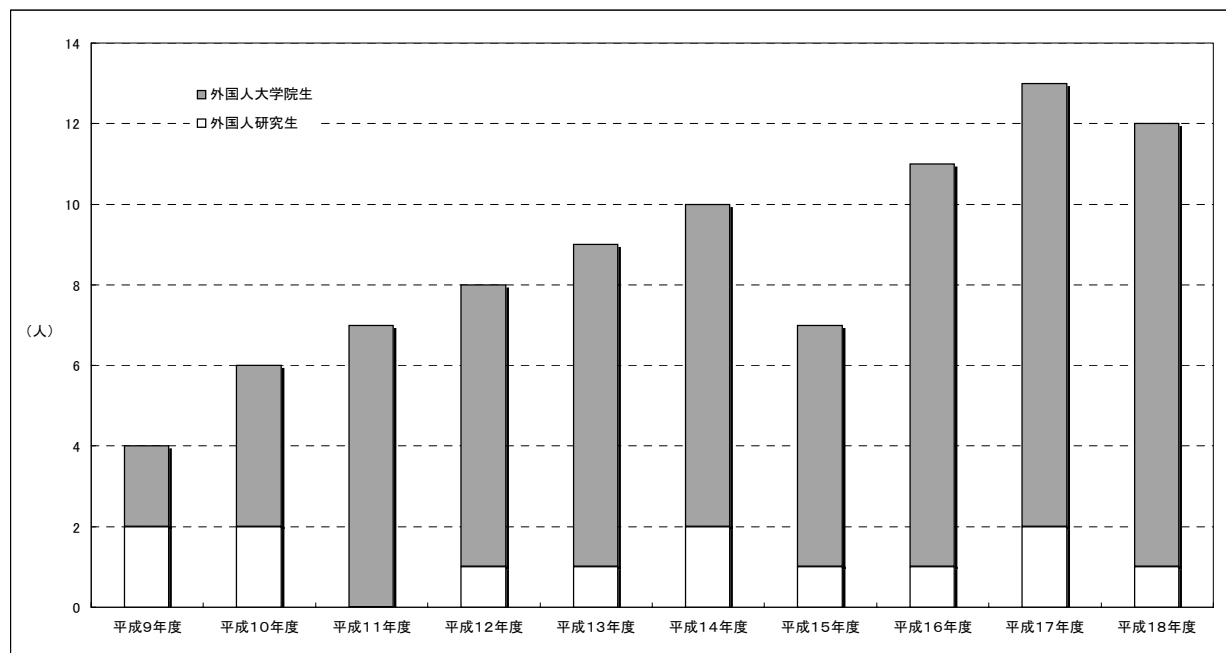


(分野別取得状況)

※ 上段は受入件数(単位:件), 下段は受入金額(単位:千円)

	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学	1 2,100	1 700				1 1,750	1 1,000	1 1,000	1 1,500	
ゲノム障害病理	6 6,000	4 5,500	1 2,000		3 2,800					
ゲノム応答	1 1,100	2 3,500				1 1,000	1 350		1 2,000	
分子発がん制御	1 150	1 200			1 2,000	1 2,000	1 2,000	4 8,300	2 1,300	4 10,110
がん分子病態	3 3,200	1 2,000	2 4,000	3 3,468	8 12,500	2 2,000	2 2,500	1 1,000		1 500
遺伝子診断・治療開発	11 13,000	8 12,000	8 9,800	5 7,800	4 8,500	4 12,500	7 16,500	7 21,260	1 4,500	2 11,000
血液内科	18 9,910	15 8,420	14 10,300	17 12,493	20 12,780	25 17,294	17 12,480	23 13,542	22 14,700	21 12,736
腫瘍外科	41 23,840	39 24,206	41 27,245	53 23,549	32 25,600	40 25,826	71 38,188	48 42,342	41 24,106	29 17,530
細胞再生学	3 4,500	3 5,500	5 8,900	3 5,850	2 5,000	2 5,000	3 6,000		3 6,500	2 1,000
組織再生制御	1 4,000	2 4,820	2 4,000	3 5,363	2 3,400	4 10,000	1 1,500			1 300
幹細胞機能学							2 1,999	5 8,500	1 1,000	2 2,000
放射線分子疫学						1 1,000	1 20	1 420		3 2,600
計量生物		1 1,500			1 300	2 2,000				
線量測定・評価									1 25	1 200
センター		1 300	1 300		1 30	6 6,850	5 4,995	4 3,057	1 100	2 500
放射線先端医学実験施設		2 1,340	1 460							
研究所	4 8,305	3 10,139	3 2,418	3 2,136	1 1,627	2 2,226	1 1,334	1 1,287	1 703	1 1,070
計	90 76,105	83 80,125	78 69,423	87 60,659	75 74,537	91 89,446	113 88,866	95 100,708	75 56,434	69 59,546

過去10年における外国人研究生・留学生の受入総数の推移

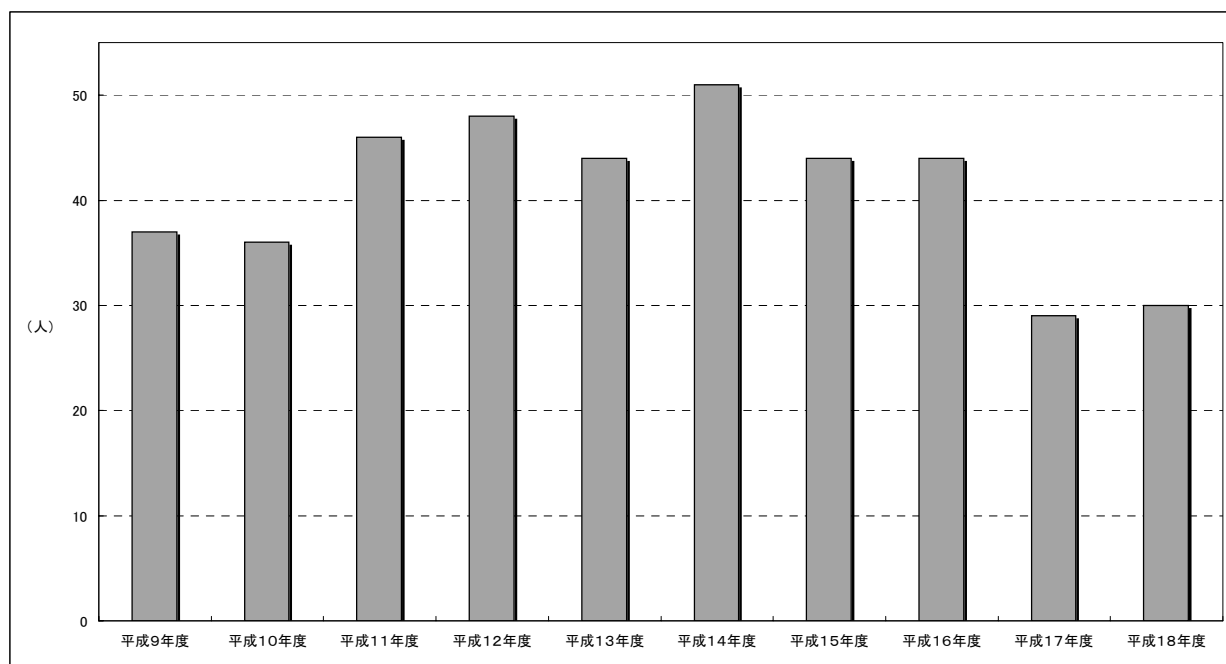


(分野別受入数)

※ 上段は外国人研究生数, 下段は外国人大学院生数

	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学			1							
ゲノム障害病理	1									
ゲノム応答						1	1			
分子発がん制御		1		1	1	2	1	2	2	2
がん分子病態	1									
遺伝子診断・治療開発		1	1	1	1				1	1
血液内科	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
腫瘍外科					1					
細胞再生学			1	1	1					
組織再生制御	1	1	1	1	1					
幹細胞機能学										
放射線分子疫学		1	1	1	1	1				1
計量生物			1		1	2	2	3	3	2
線量測定・評価									1	1
センター		1		1	1	2	2	4		
計	2	2	0	1	1	2	1	1	2	1
合計	4	6	7	8	9	10	7	11	13	12

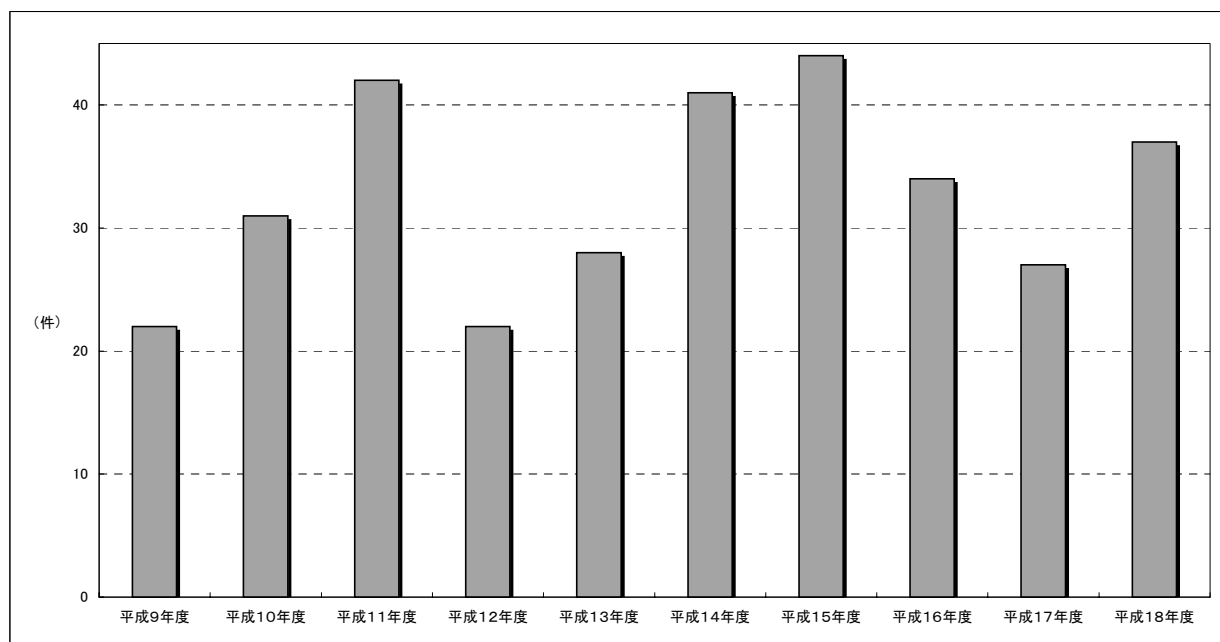
過去10年における海外派遣数の推移



(分野別派遣数)

	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学	6	4	2	3	4	1	1	1		
ゲノム障害病理	2		4	2	5	4	2	5	3	3
ゲノム応答		1	1	1	1	1	2			1
分子発がん制御				1	2	2	3	3	1	1
がん分子病態	1	4	2	1		2	2	3		2
遺伝子診断・治療開発		2	2	5	1	4	6	2	6	6
血液内科	6	4	5	8	5	5	3	2	5	1
腫瘍外科	5	5	6	7	6	8	4	5	1	
細胞再生学	1	2	3	2	2	1	2	5	2	4
組織再生制御	2	2	4	6	1	2		3	1	1
幹細胞機能学							1		1	1
放射線分子疫学			1	2		3		1		
計量生物	1	3	2	2	4	5	2	4	1	4
線量測定・評価									7	2
センター	13	9	14	8	13	13	16	10	1	4
計	37	36	46	48	44	51	44	44	29	30

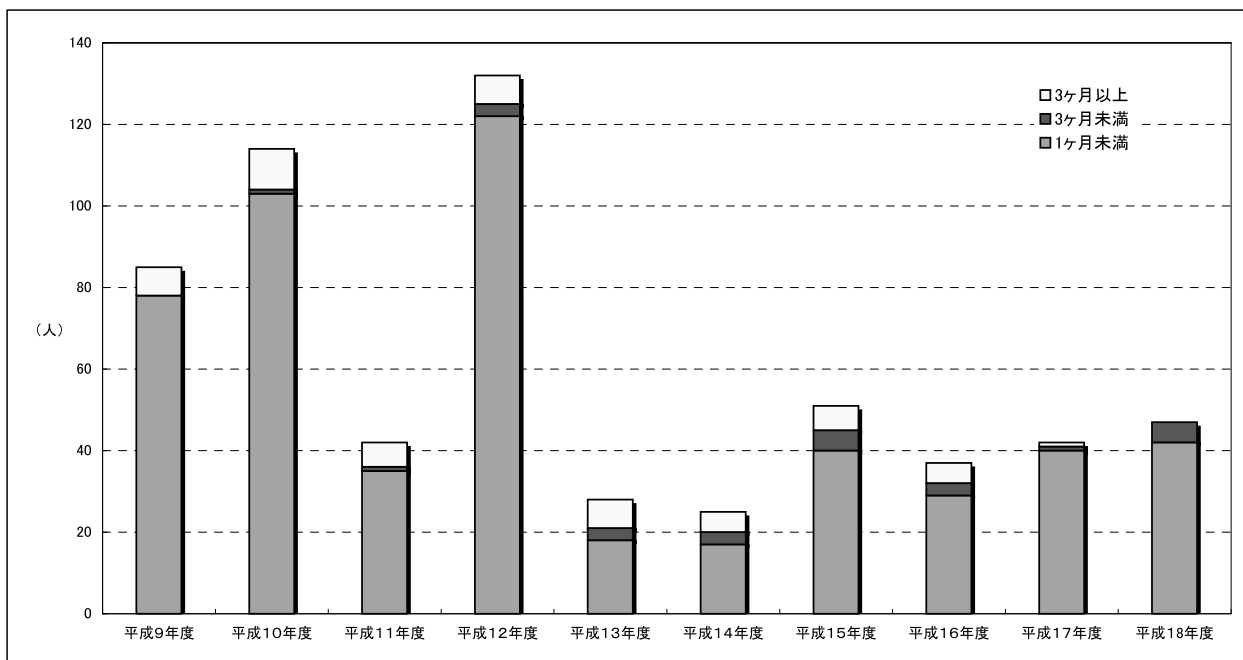
過去10年間における国際共同研究総数の推移



(分野別件数)

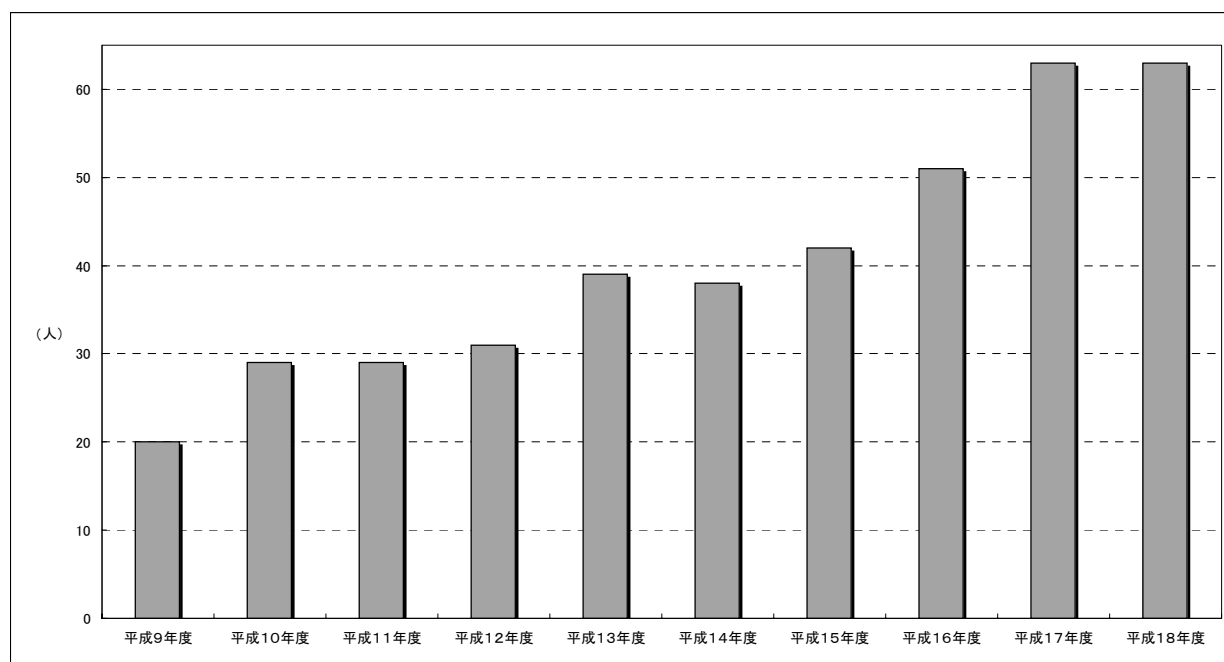
	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学	6	5	2	2	1	6	4			6
ゲノム障害病理		1	2		1					3
ゲノム応答	1		1		1		1	1		2
分子発がん制御			1		1	1	2			
がん分子病態		5	7		4	1				
遺伝子診断・治療開発	2		3	1	2	7	16	4	6	1
血液内科	3	5	7	6	6	5	1	4		1
腫瘍外科		4	2					1		2
細胞再生学								2	1	1
組織再生制御					1	2		2		
幹細胞機能学							3	1		
放射線分子疫学			1						1	3
計量生物		1	2	2		3	1	2	2	2
線量測定・評価									10	8
センター	10	10	14	11	11	16	16	17	7	8
計	22	31	42	22	28	41	44	34	27	37

過去10年間に於ける海外よりの招聘・研修受入総数の推移



年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
短期(1月未満)	78	103	35	122	18	17	40	29	40	42
短期(3月未満)		1	1	3	3	3	5	3	1	5
長期(3月以上)	7	10	6	7	7	5	6	5	1	
計	85	114	42	132	28	25	51	37	42	47

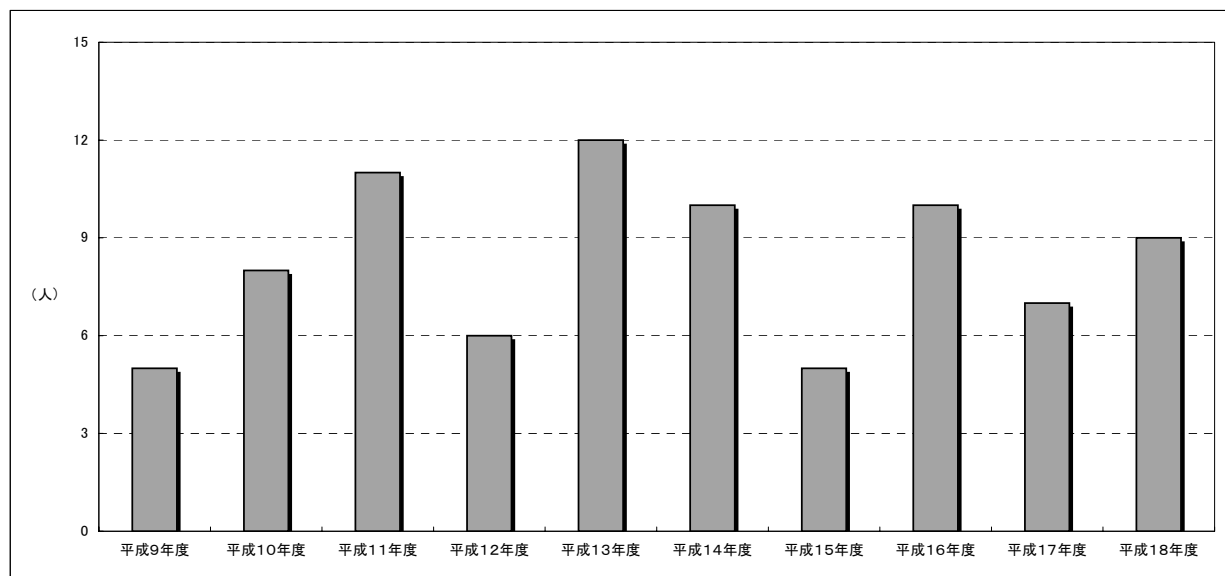
過去10年間の大学院生総数の推移



(分野別大学院生数)

	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学					1			1	1	2
ゲノム障害病理	2	1		1					1	2
ゲノム応答	1	4	2	1	1			1	1	1
分子がん制御	1		2	2	5	6	6	8	6	5
がん分子病態	4	2	2						1	2
遺伝子診断・治療開発		3	4	6	5	4	2	3	6	6
血液内科	2	2	3	3	4	7	8	7	8	8
腫瘍外科	7	11	6	7	10	10	15	18	19	11
細胞再生学		2	4	4	5	2	1		3	2
組織再生制御	2	2	2	2	2				2	2
幹細胞機能学									4	5
放射線分子疫学			2	3	3	2	1	1		2
計量生物	1	1	1	1	2	4	5	6	4	5
線量測定・評価									7	8
センター		1	1	1	1	3	4	6		2
計	20	29	29	31	39	38	42	51	63	63

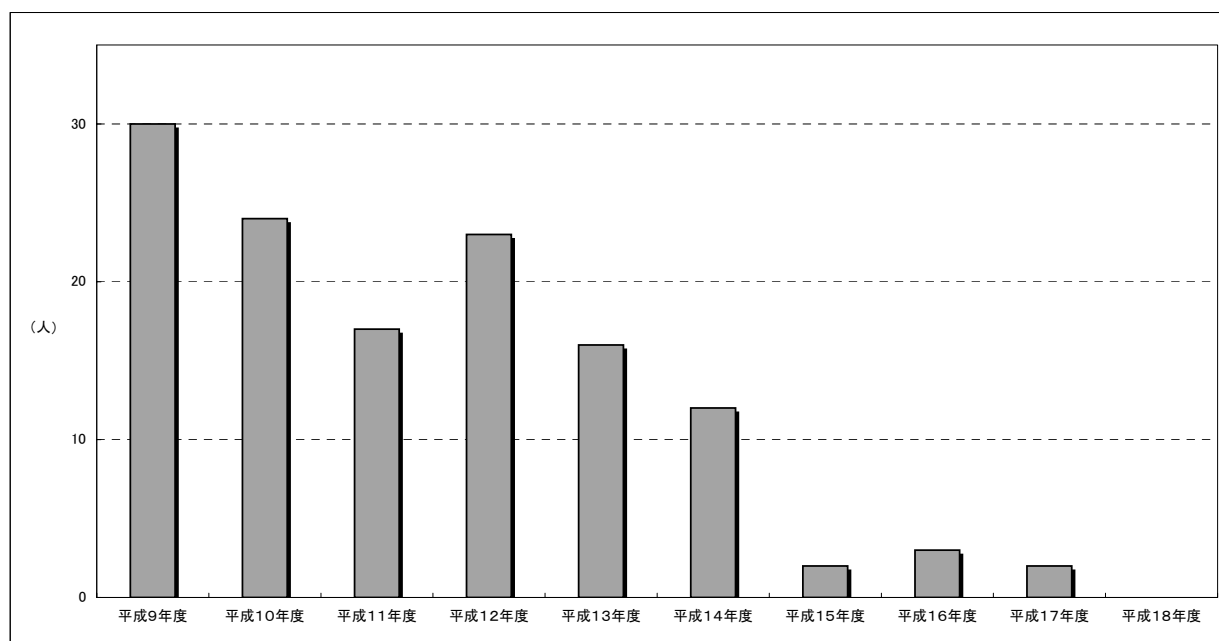
過去10年間の学位授与総数の推移



(分野別学位授与数)

	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学										
ゲノム障害病理				1						
ゲノム応答			1		2					
分子発がん制御					1			1		2
がん分子病態		2	3							
遺伝子診断・治療開発			1		2	1	1	2		4
血液内科		3	1	1	1	2		1		2
腫瘍外科	3	3	4	1	2	3	3	2	4	
細胞再生学					2	1				1
組織再生制御	1				1					
幹細胞機能学										
放射線分子疫学					1	1		1		
計量生物	1		1	2				2	2	
線量測定・評価									1	
センター				1		2	1	1		
計	5	8	11	6	12	10	5	10	7	9

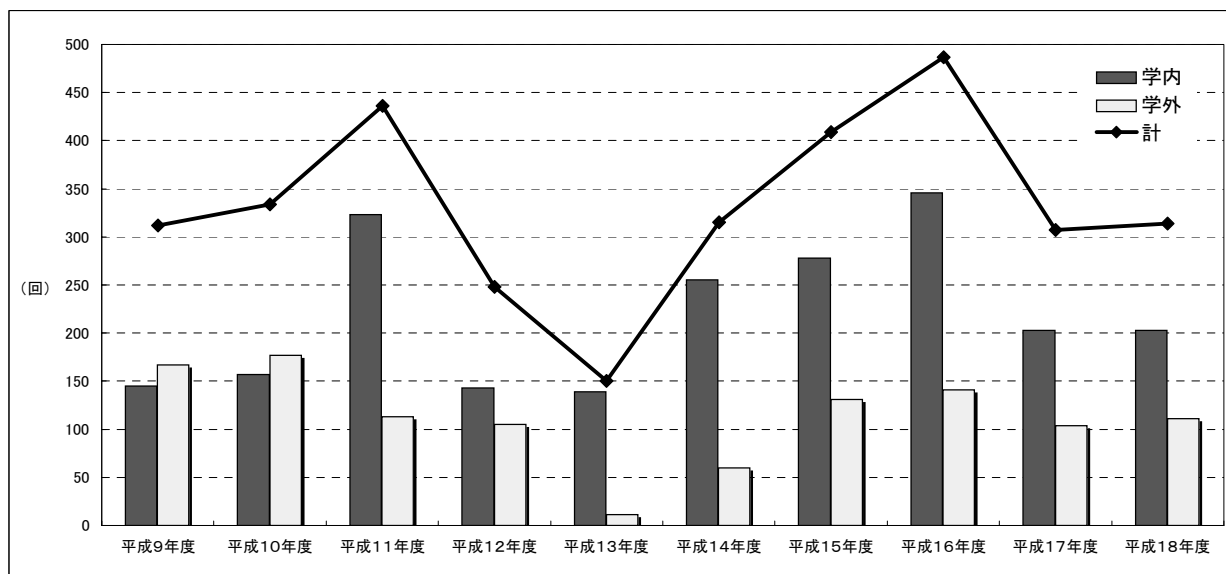
過去10年間の研究生数の推移



(分野別研究生数)

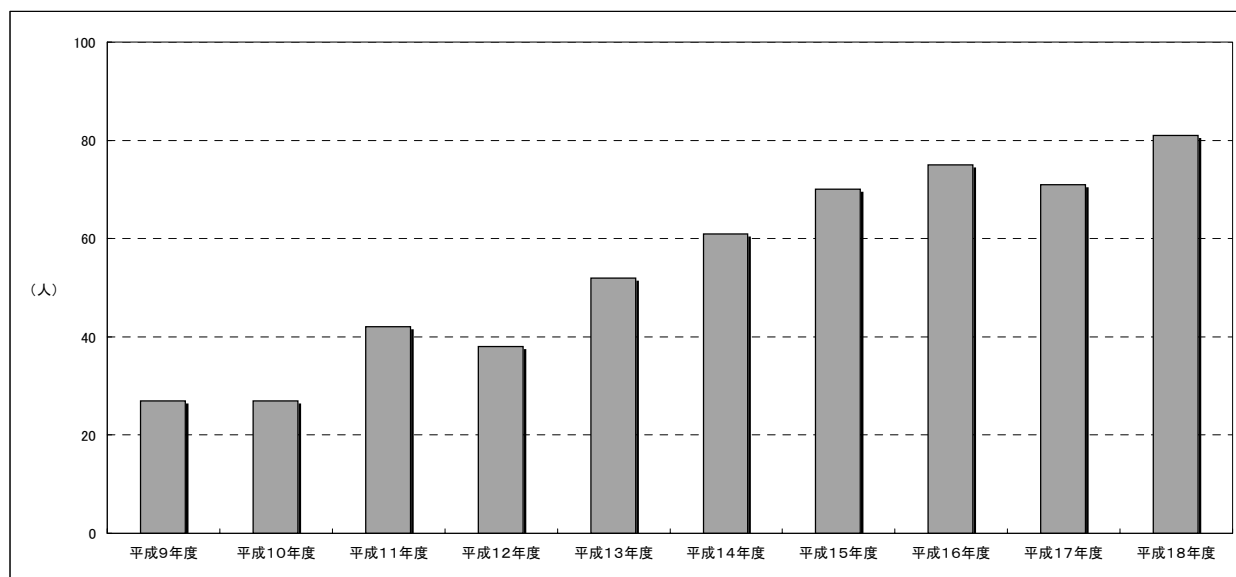
	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
放射線ゲノム学										
ゲノム障害病理	1									
ゲノム応答										
分子発がん制御										
がん分子病態	2	2	2	1	1	1				
遺伝子診断・治療開発	1	1	1	1				1	1	
血液内科	3	2	1							
腫瘍外科	16	14	7	15	11	7				
細胞再生学	1									
組織再生制御	2	1	1	1						
幹細胞機能学										
放射線分子疫学	2	2	2	1	1	1	1	1		
計量生物	2	2	2	1	1	2	1	1	1	
線量測定・評価										
センター			1	3	2	1				
計	30	24	17	23	16	12	2	3	2	0

過去10年間の学内・学外授業回数



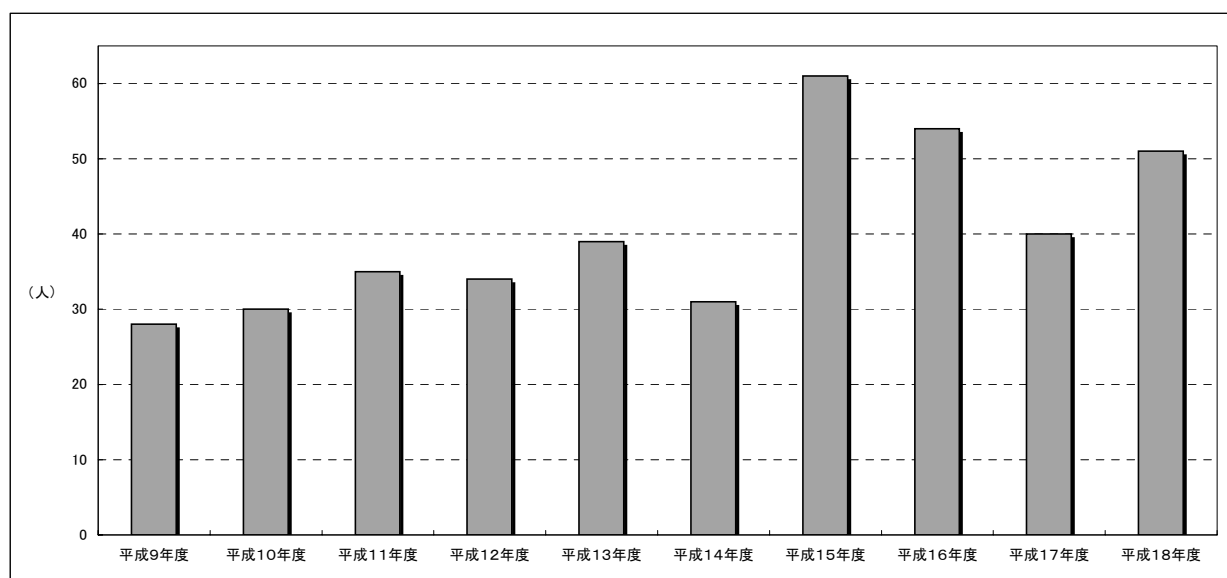
年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
学内	145	157	323	143	139	255	278	346	203	203
学外	167	177	113	105	11	60	131	141	104	111
計	312	334	436	248	150	315	409	487	307	314

過去10年における公的機関その他での役員・委員延べ数



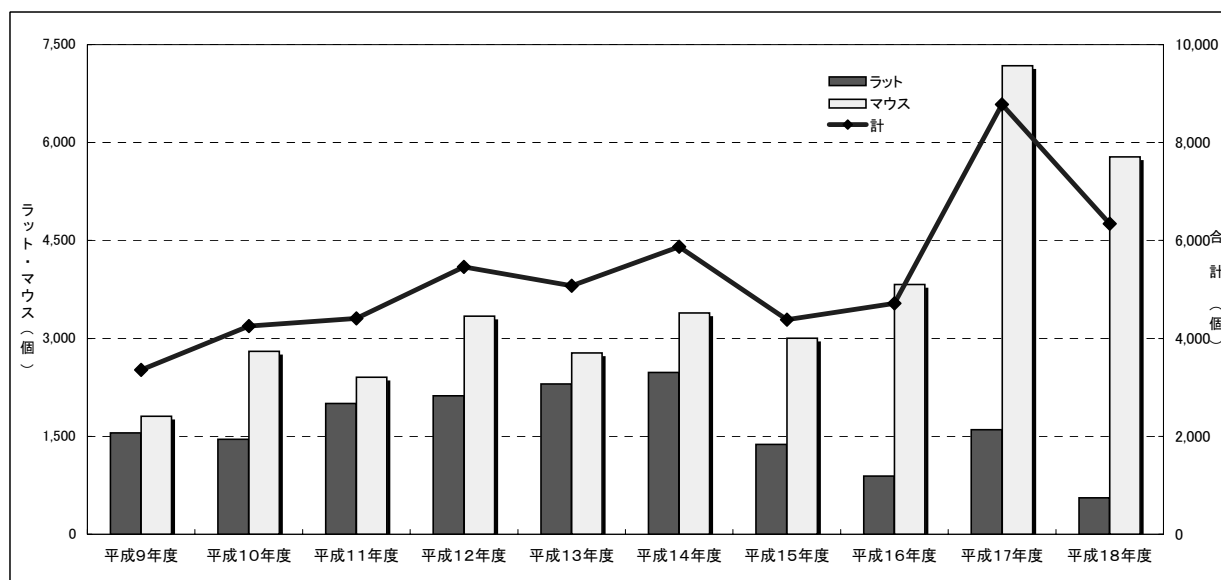
年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
延べ人数	27	27	42	38	52	61	70	75	71	81

過去10年における社会人に向けた講演数



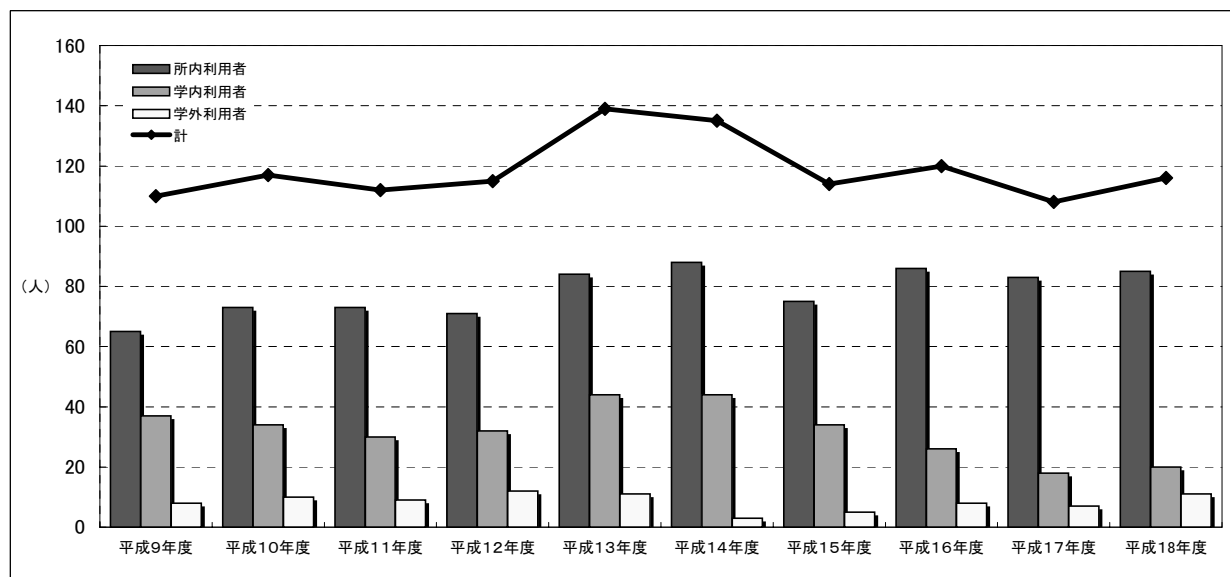
年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
講演回数	28	30	35	34	39	31	61	54	40	51

過去10年間に於ける動物実験施設利用状況(月平均ケージ使用数)



年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
ラット	1,553	1,453	2,006	2,123	2,302	2,479	1,378	892	1,602	559
マウス	1,806	2,802	2,404	3,340	2,776	3,391	3,003	3,826	7,176	5,782
計	3,359	4,255	4,410	5,463	5,078	5,870	4,381	4,718	8,778	6,341

過去10年間に於ける放射線関係施設の利用者数推移



年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
所内利用者	65	73	73	71	84	88	75	86	83	85
学内利用者	37	34	30	32	44	44	34	26	18	20
学外利用者	8	10	9	12	11	3	5	8	7	11
計	110	117	112	115	139	135	114	120	108	116

※登録者の内、期間内に1回以上利用した者の人数。(のべ人数ではない。)

過去10年間に於けるアイソトープ使用量推移

核種・年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
^3H	2. 2G	13. 2M	14. 6G	63. 5M	140. 6M	55. 5M	70. 2M	7. 4M	37. 0M	
^{14}C	0. 9M	0. 5M			1. 9M	1. 9M	1. 9M	8. 7M	0. 2	29. 9K
^{32}P	2. 3G	2. 2G	2. 5G	2. 4G	1. 1G	1. 1G	1. 1G	1. 7G	1. 0G	258. 0M
^{33}P	19. 4M	106. 4M	51. 8M		9. 3M					
^{35}S	599. 3M	701. 0M	397. 7M	9. 3M	524. 0M	286. 8M	205. 8M	781. 7G	781. 7M	30. 0M
^{45}Ca							7. 4M			
^{51}Cr	34. 4M	49. 8M	230. 9M	133. 0M	37. 0M	185. 0M	214. 2M	22. 6M		5. 4M
^{90}Sr							2. 0K			
^{125}I	184. 0M	15. 0M	7. 6M	22. 4M	41. 3M	114. 7M	35. 6M		600K	2. 9M
^{131}I	222. 0M			390. 0M	370. 0M	74. 0M				
^{137}Cs										

(※ K…… 10^3 , M…… 10^6 , G…… 10^9)

国際交流協定締結状況

大学間交流

国名	大学等名	締結年月日	主な交流内容
スウェーデン王国	リンシェーピング大学	1997. 9.10	研究者交流、学生交流、共同研究等
カザフスタン共和国	セミパラチンスク地域がんセンター	2001. 8.14	研究者交流、共同研究、学術情報交換
	セミパラチンスク病理診断局	2001. 8.14	研究者交流、共同研究、学術情報交換
	セミパラチンスク救急病院	2002. 7.20	研究者交流、共同研究、学術情報交換
	カザフ放射線医学環境研究所	2002. 7.20	研究者交流、共同研究、学術情報交換
	セミパラチンスク医科大学	2002. 7.20	研究者交流、共同研究、学術情報交換

部局間交流

国名	大学等名	締結年月日	主な交流内容
インド	フレドリック植物病害・予防研究所	1992.11.30	研究者交流、学生交流、共同研究等
アメリカ合衆国	ウイスコンシン大学ヒト腫瘍学部	1994. 9.19	研究者交流、学生交流、共同研究等
ベラルーシ共和国	ミンスク遺伝性疾患研究所	1995. 9.20	教職員交流、学術情報交換、共同研究等
ロシア連邦	ロシア連邦放射線医学研究所	1998. 6.24	研究者交流、学術情報交換、共同研究等
中華人民共和国	蘇州大学放射線医学・公衆衛生学院	2004.12.16	研究者交流、学術情報交換、共同研究等
ベラルーシ共和国	ベラルーシ医学再教育アカデミー	2005. 7.20	研究者交流、学術情報交換、共同研究等
中華人民共和国	北京放射線医学研究所	2006. 6.27	研究者交流、学術情報交換、共同研究等