

RBC 放生研ニュース NEWSLETTER



No. **153**
MAR
3, 2016



ごあいさつ

第三期共同利用・共同研究拠点 「放射線生物学の研究推進拠点」スタートにむけて

放射線生物研究センターは、広島長崎の原爆投下などを背景とした社会的要請の中、日本学術会議の昭和 43 年 11 月勧告による「放射線障害基礎研究所」の設立案に基づき、昭和 51 年、放射線が生物に及ぼす影響に関する基礎研究を行うとともに、研究の交流と協力の推進を目的とする「全国共同利用施設」として設置されました。その後、平成 22 年度からは「共同利用・共同研究拠点」として認定されました。この 4 月からは、第三期拠点として継続を承認され、再スタートをきろうとしています。

拠点認定時には、教員数が現状 6 名というミニセンターであることや、コンセプトが不明確であることなど、数々問題点の指摘をうけました。その後、当センターの特色と強みは、設立以来現在まで堅持されている「放射線生体影響の基礎的研究を行う」という理念にあるとの認識にたち、「基礎的メ

カニズム研究に特化する」という方針を打ち出しました。当センターでは放射線防護や環境放射能の問題など、福島原発事故後の社会的要請に直接答えることはできておりませんが、基礎的研究こそが最も本質的なレベルで人類の生存や福祉に貢献するものだと思います。この理念のもと、当センターの研究活動は、古典的な放射線影響学の淵源をもちながら、近年の学問状況に対応した結果、それを超えて放射線応答の分子レベルのメカニズム解明を目指した先端研究、DNA 修復・ゲノム維持機構研究へと進んできたことを認識しています。しかし、今後はより広い視点から、放射線生物学の将来をみすえ、たとえば、ゲノム・エピゲノムの統合サイエンスや高次機能・代謝・分化全能性などへの視点をもって、異分野融合・新分野創成のプラットフォームとなることを目指すことも必要だろうと考えております。

このような背景のもと、放生研における共同利用も次期拠点では修正をほどこしつつ進めていく所存です。たとえば、従来の重点領域研究はひとまず廃止し、機器使用重視の共同利用から、ノウハウ・情報・テクノロジー提供を中心とした広範な共同研究を重視推進します。そこで、共同利用課題をもとに「重点共同研究プロジェクト」を受け入れ教員ごとに編成することといたしました。今後も、旅費、滞在費支給を継続しますし、予算が許す限り、限られた件数の課題に対して消耗品費支給を行います。さらに人材育成の方向性としては「研究者の孵化」教育を通じて優れたサイエンティストを

生み出す教育に貢献し、一般のかたがたの放射線リテラシーの向上、ひいては日本人の科学知見受容のありかた改善にむけて、Q & A 活動や市民講座を今後も継続していく所存です。

最後に、皆さまには、放生研の応援団として、サポートを継続いただけますよう、御願い申し上げます。

センター長 高田 穰
京都大学放射線生物研究センター
晩発効果研究部門
教授

ニュース

重点共同研究プロジェクト決定！

第 3 期拠点では重点共同研究プロジェクトとして、共同利用課題から所内連絡者ごとに選定し、拠点として共同研究を重点的に推進することとしました。今年度のプロジェクトを以下に示します。

課題名：
相同組換え分子機構のファンコニ貧血経路による制御機構
共同利用課題：ファンコニ貧血経路による RAD51 フィラメント安定化活性の DNA 修復における役割（代表者：胡桃坂仁志）
所内担当者：高田 穰

課題名：
ユビキチン化酵素による DNA 修復制御機構の解明
共同利用課題：RNF8 により制御される非典型的 DNA 修復機構の解析（代表者：中田慎一郎）
所内担当者：高田 穰

課題名：
DNA 損傷応答におけるセントロメアタンパク質の機能発現機構
共同利用課題：DNA 損傷応答におけるセントロメアタンパク質の役割（代表者名：舂本寛）
所内担当者：石合正道

課題名：
低線量（率）放射線の生体影響のメカニズムの解明
共同利用課題：
・ NHEJ 欠損細胞を用いた低線量率放射線照射下における DNA 損傷蓄積性の解析（代表者：富田雅典）
・ 放射線適応応答誘導の線量率依存性と誘導シグナルの解明（代表者：立花章）
・ 放射線応答における酸化ストレス防御因子の役割（代表者：秋山秋梅）
・ 放射線高感受性細胞を用いた低線量放射線によるミトコンドリアへの影響解析（代表者：志村勉）
所内担当者：小林純也

課題名：
ヒト多能性幹細胞におけるゲノム安定性維持機構の解析
共同利用課題：ヒト多能性幹細胞におけるゲノム安定性維持機構の解析（代表者：黒沢綾）
所内担当者：小林純也

課題名：
DNA 損傷修復における NBS1 の役割の解明
共同利用課題：NBS1 が関与する放射線 DNA 二重鎖切断修復過程の解析（代表者：田内広）
所内担当者：小林純也

課題名：
ガンマ線応答におけるチェックポイント機能制御
共同利用課題：ガンマ線によるチェックポイントタンパク質のリン酸化修飾変動の解析（代表者：近藤祥司）
所内担当者：古谷 寛治

課題名：
NER 損傷認識機構の分子機構の解明
共同利用課題：ヌクレオチド除去修復因子の生細胞内動態制御機構の解析（代表者：菅澤 薫）
所内担当者：井倉 毅

課題名：
DNA 損傷応答におけるヒストンダイナミクスの解明
共同利用課題：連結ヒストン法を用いた γ -H2AX/H2B 複合体の機能解析（代表者：関 政幸）
所内担当者：井倉 毅

課題名：
DNA 損傷における核構造と相同組換え機構の連携システムの解明
共同利用課題：ゲノム修復における RAD51 タンパク質複合体の機能解析（代表者：田代 聡）
所内担当者：井倉 毅

課題名：
プロテアソームとその関連因子によるゲノム維持機構の解明
共同利用課題：プロテアソームとその関連因子によるゲノム維持機構の解明における役割（代表者：武田鋼二郎）
所内担当者：松本智裕

ミニレビュー

DNA二重鎖切断応答を制御する脱ユビキチン化酵素群

1. DNA 二重鎖切断応答を負に制御する因子としての脱ユビキチン化酵素

DNA 二重鎖切断 (DNA double-strand breaks: DSBs) は細胞に一つでも未修復のまま残されると細胞死を誘導すると考えられている重篤な DNA 損傷である。タンパク質翻訳後修飾の一つであるユビキチン化は、プロテアソームによる基質タンパク質の分解を誘導するほか、種々のユビキチン結合モチーフを有する DNA 修復タンパク質の損傷部位へのリクルートの促進を介して DSB 修復及び、応答に非常に重要な役割を果たしている。一方、重篤な DNA 損傷である DSB に対する応答は、その修復反応の完了に従って速やかに終結されなければならないと考えられる。すなわち、ユビキチン化は他のタンパク質翻訳後修飾と同様に可逆的な反応であり、その逆反応は脱ユビキチン化酵素 (deubiquitylating enzyme: DUB) によって担われている。現在までに、DSB 依存的なヒストンユビキチン化を標的とした DUB が報告さ

れているが、同一の基質に対して複数の DUB の関与が示唆されるなど、これらの DUB の実際の細胞内での使い分け等に関してはさらなる解析が待たれている。また、OTUB1 は酵素活性非依存的に E2 である UBC13 (UBE2N) 上のユビキチン鎖の形成を抑制することが示されるなど、DUB による DSB 応答の負の制御機構は多様性を増している。

2. DNA 二重鎖切断修復に促進的に機能する脱ユビキチン化酵素の同定

上述のように脱ユビキチン化は DSB 依存的なユビキチン化の逆反応として DSB 応答の終結あるいは、抑制に機能していると考えられていた。その一方で、我々は DUB が DSB 修復に促進的かつ直接的に機能する可能性を検討した。そこで green fluorescent protein 融合 DUB の DNA 損傷部位へのリクルート、各 DUB を標的とした siRNA をトランスフェクションしたヒト細胞における DSB 修復効率、既知の DSB 応答（ATM 及び、ATR 基質のリン酸化）及び、細胞周

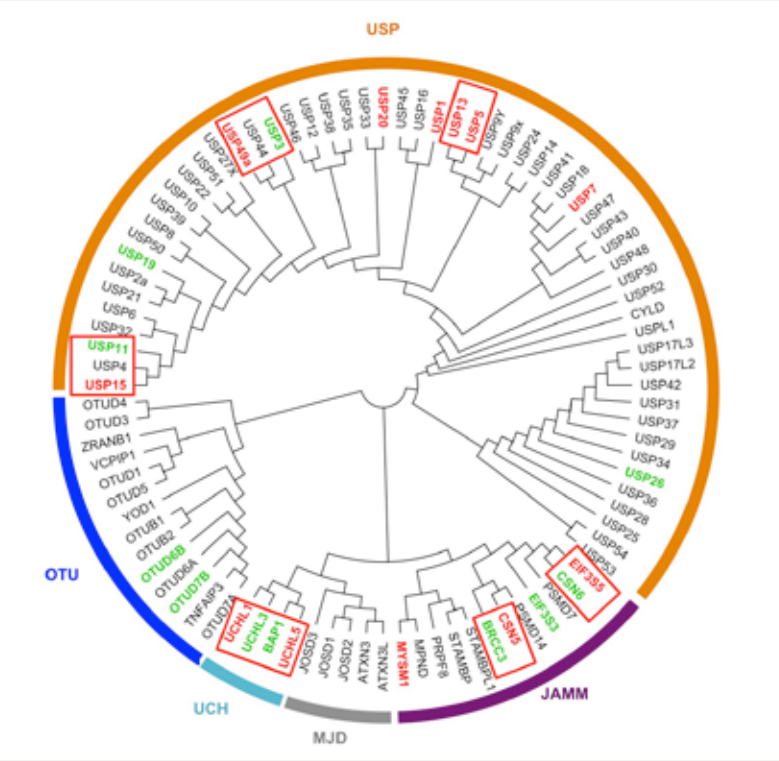


図1 :DSB 応答に関与するヒト DUB の系統樹解析
DSB 修復への寄与が示唆された DSB を色つきで示している（修復への寄与の程度が強いものは赤、弱いものは緑）。DSB 修復クラスターは赤枠で示した。ヒト DSB は構造的に5つのサブファミリーに分類される (USP、OTU、UCH、MJD 及び、JAMM)。Nishi et al., Nat. Cell Biol., 2014より改変

期チェックポイントへの影響を指標とし、DSB 修復に関与するヒト DUB の体系的スクリーニングを行った¹。図 1 はスクリーニングの結果を表したアミノ酸配列に基づく系統樹だが、興味深いことに、共通のドメイン構造を有する DUB が DSB 修復に関与することを示唆しており（例えば 4 つの DUB から構成される UCH ファミリーではその全てが DSB 修復への関与が示唆された）、これらのクラスターを形成している DUB がゲノム安定性を維持する上で進化的に保存された重要な役割を果たしている可能性が示唆されているものと考えられる。

さらに、同定された DUB のうち UCH ファミリーに属する UCHL5 の機能を詳細に解析したところ、UCHL5 が相同組換え修復の初期反応である一本鎖 DNA 形成（DNA-end resection）において、DNA エキソヌクレアーゼである Exol の DNA 損傷部位へのリクルートに促進的に機能す

ることが明らかとなった。また、これは INO80 クロマチンリモデリング複合体のサブユニットである NFRKB をプロテアソームによるタンパク質分解から UCHL5 が保護することによるものであることを明らかにした。意外なことに、UCHL5 による NFRKB の安定化は核質画分に特異的であり、クロマチン結合画分においては両者の相互作用は認められなかった。これらの結果は、DUB が従来考えられていたような“DNA 損傷応答を終結させるための、DNA 損傷依存的に生じたユビキチン化の除去”という機能に加えて、基質タンパク質のユビキチン化の平衡状態を制御する上で重要な役割を持つ可能性を示唆するものであったと言える。現在、クロマチン結合画分において認められた UCHL5 の INO80 複合体からの解離の制御機構とその生理学的意義を詳細に検討中である。

3. システイン残基における自己脱ユビキチン化を介した DNA 二重鎖切断修復促進

スクリーニングから得られた DSB 修復クラスターを形成する DUB のうち、我々は USP4、USP11 及び USP15 からなるファミリーに着目した。これまでにこれらの DUB が TGF β シグナリングに関与するという報告があることから、USP11 及び、USP15 の関与が示唆されていた DSB 応答においてもこのクラスターを形成する DUB 群に相補的あるいは、互換的な機能があるのではないかと予測し、DSB 応答における役割が未知であった USP4 の機能解析を行った。その結果、USP4 が DNA-end resection に重要な役割を果たす因子である CtIP 及び、MRN (MRE11-RAD50-NBS1) complex と相互作用し、CtIP の DNA 損傷部位への集積を促進する一方で、MRN complex のリクルートには必要ではないことが明らかになった。また、脱ユビキチン化酵素活性を欠失した変異 USP4(C311A) は CtIP 及び、MRN complex との相互作用を喪失しており、質量分析の結果から、これは Zinc binding motif を構成するシステイン残基 (C461, C464 あるいは C802) におけるユビキチン化が CtIP 及び、MRN complex との相互作用に抑制的に機能した結果であることが明らかになった（図 2）。すなわち、USP4 はシステイン残基を含む複数のサイトにおいてユビキチン化を受けており、これらのサイトを基質として自己脱ユビキチン化することによりタンパク質間相互作用を制御していることが示唆された。興味深いことに、USP4 の orthologue である USP15 とその相互作用因子である Smad2/3 間においても Zinc binding motif を構成するシステイン残基のユビキチン化 / 脱ユビキチン化によるタンパク質間相互作用の制御が認められた。このことは自己脱ユビ

キチン化を介したタンパク質間相互作用の制御が USP ファミリーに保存された機構である可能性を示唆するものと考えられる²。

4. 最後に

本稿では DSB 修復 / 応答に関与するヒト DUB の同定と機能解析に関する結果を紹介させて頂いた。我々のスクリーニングに加え、他の研究グループの結果も、より多様な DUB が DSB 応答に関与していることを示唆しており、未だ同定されていない基質あるいは、DUB の使い分けの制御機構の存在が想定される。今後は DSB 修復 / 応答因子として新規に同定された DUB の機能を明らかにし、基質を同定することが重要な課題となると思われる。さらに、DSB 応答のみならず、他の DNA 修復機構においても DUB の関与を明らかにすることにより、機能クラスターを形成する DUB を標的とした低分子化合物を新たな癌治療のシーズとして提示できるのではないかと考えている。

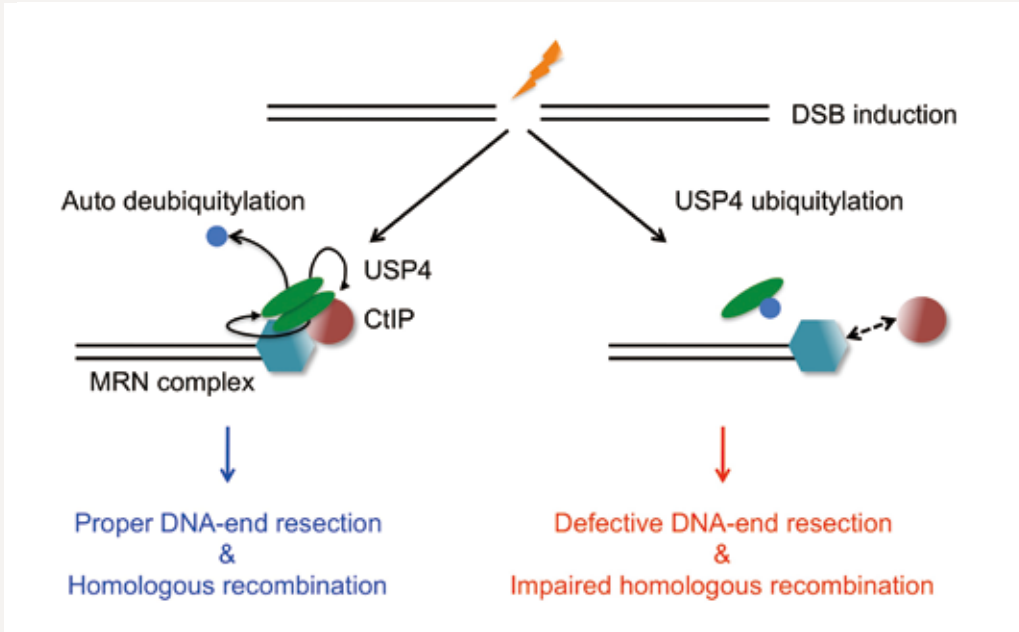


図2 :USP4の自己脱ユビキチン化を介した相同組換え修復制御

USP4のシステイン残基におけるユビキチン化はCtIP、MRN complex との相互作用を制御し、CtIPの損傷部位へのリクルートを減弱する。

西 良太郎

立命館大学
生命科学部生命医科学科
助教



● 引用文献

1. Systematic characterization of deubiquitylating enzymes for roles in maintaining genome integrity. Ryotaro Nishi, Paul Wijnhoven, Carlos le Sage, Jorrit Tjeertes, Yaron Galanty, Josep V. Forment, Michael J. Clague, Sylvie Urbé and Stephen P Jackson. Nature Cell Biology, 16, 1016-1026, 2014
2. USP4 Auto-Deubiquitylation Promotes Homologous Recombination. Paul Wijnhoven, Rebecca Konietzny, Andrew N. Blackford, Jonathan Travers, Benedikt M. Kessler, Ryotaro Nishi and Stephen P. Jackson. Molecular Cell, 60, 362-373, 2015

共同利用者研究紹介

ヒト体細胞株でのゲノム編集

はじめに

我々は、ヒト B リンパ細胞株（TK6）を使い、現在 50 種類の遺伝子のゲノム改変を行い、現在もその数が増えている。本稿は、これからゲノム編集を行う上での研究戦略および実験のノウハウをまとめた。

どの細胞を選ぶか？

ミュータント細胞はその種類が多いほど正確な解析が可能になる。この際に親株の選択がたいへん重要である。選択する時に、ヒトとマウスのあいだですら遺伝子の機能が異なることに注意する必要がある。有名な例は、Ku 蛋白質の欠損がヒト細胞でのみ致死であるという実験結果である。ヒトはテロメアが短く、Ku 蛋白質がテロメアの維持に必須なのである (1)。また細胞株の性質は、身体のなかに存在する細胞の性質とは大きく異なり、さらに、例えば複数種類の B リンパ細胞株のあいだですら細胞株毎にその性質が異なる。ゆ

えに同じ遺伝子を破壊しても、その破壊の効果がもとの親株によって違う (2)。この引用文献は、全遺伝子のそれぞれの破壊の、細胞増殖に与える効果を 6 種のヒト細胞株で比較したものであり、違いと共通性がまとめられている。古典的な分野である放射線生物学では、このようなビッグデータ (充実したデータベース) が既に存在する、解析が進んでいるヒト細胞株でゲノム編集を始めるのが無難である。

我々は、ゲノム編集を最小限のコストで実施することを重視し、接着細胞 (細胞内の観察に有利) よりも浮遊細胞 (TK6) を選んだ。TK6 は、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) や OECD ガイドラインによって工業化学物質の変異原性を検出するバイオアッセイに使われている唯一のヒト細胞株であり (他にげっ歯類の細胞株も使われる)、化学物質で生じる変異についての知見がたくさん蓄積している。TK6 は、男性由来 B 細胞をエプスタインバーウィルス (EBV) により不死化した細胞で、うま血清 (うし血清の約半額) でよく増殖する。核型がほぼ正常 (ほぼ二倍体) で、

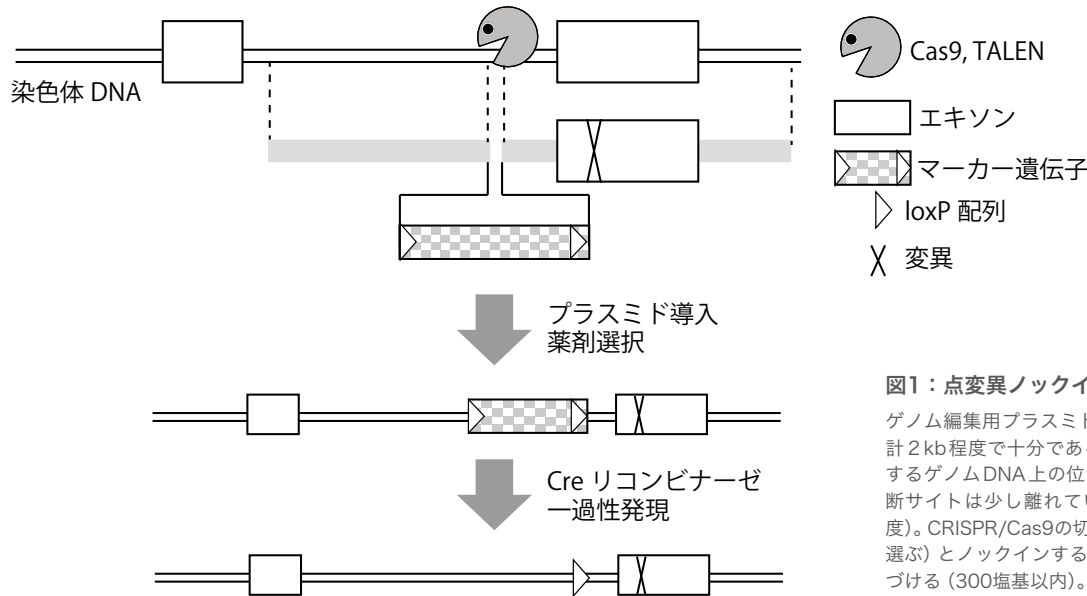


図1：点変異ノックインの実験手法
ゲノム編集用プラスミドの相同配列の長さは合計 2 kb 程度で十分である。選択マーカーを挿入するゲノム DNA 上の位置と CRISPR/Cas9 の切断サイトは少し離れていてもよい (100 塩基程度)。CRISPR/Cas9 の切断サイト (イントロンを選ぶ) とノックインする点変異の位置は、極力近づける (300 塩基以内)。DT40 と異なり 500 塩基以上離すとノックイン効率が極端に下がる。ノックインする点変異が長いエキソンの中央にある場合には、切断サイトをイントロンのなかに設計するのが困難である。その場合、cDNA (野生型とミュータント) 全体をノックインする (8)。

表 1：条件変異の各手法の特色

	Auxin-induced degron (AID)	Cre/loxP	テトラサイクリン誘導発現	CRISPRi
蛋白質消失の早さ各細胞での蛋白質消失のタイミング	早い (数時間) タイミングが揃う	遅い タイミングがバラバラ	遅い タイミングが揃う	遅い タイミングが揃う
条件変異が確実に可能か？	Auxin 添加なしでもある程度の分解が起こる場合がある。AID タグ添加が機能を損ねる可能性がある。	ほぼ確実	ほぼ確実 (今のところヒト TK6 では機能しない)	ほぼ確実
蛋白質消失の完全さ	少し残る場合がある	完全に抑制	ほぼ完全に抑制	ほぼ完全に抑制
実験の技術的困難さ	簡単。1 ステップで、両方の対立遺伝子に AID タグをノックインする。	最も困難。以下の 3 ステップが必要。片方の対立遺伝子に Lo x P と選択マーカーのノックイン→選択マーカーの除去→もう片方の対立遺伝子の破壊	やや困難。Tet-promoter- 破壊する遺伝子の cDNA を正確に誘導発現する細胞クローンを単離する。そして両方の対立遺伝子を破壊。	簡単。Transient transfection で可能。siRNA のように実験が最も簡単。
引用文献	(8,9)	-	(10,11)	(12)

13 時間に 1 回分裂し、p53 が機能し、形質が安定である (3)。また相同染色体間の相同組換え (交叉を伴う) を定量できるというメリットがある (4)。

ゲノム編集の手法 — 点変異のノックイン

ゲノム編集の効率は、受精卵 > 接着細胞 > 浮遊細胞の順番で高いようである。受精卵と接着細胞は、制限酵素 (CRISPR/Cas9、TALEN など) の一過性発現 (Transient transfection) だけで遺伝子破壊が可能であるが、TK6 では破壊ができなかった。そこで CRISPR/Cas9 とガイド RNA (gRNA) だけでなくゲノム編集用プラスミド (2 種類の薬剤選択マーカー遺伝子をそれぞれ含む、2 種類のプラスミド) を同時に導入し、ゲノム編集が起った細胞を 2 種類の薬剤で同時選択することによって約 ×1,000 濃縮してい

る。gRNA 設計は、国産の CRISPRdirect のウェブサイト (<http://crispr.dbcls.jp/>) がお勧めである (5)。薬剤選択マーカーを 1 種類しか使わない場合でも、意外にも、両対立遺伝子が同時にゲノム編集できた細胞がおおよそ 10-50% の効率で単離できた。図 1 では点変異のノックインの実験手法を説明する。薬剤選択マーカー遺伝子は Cre 組換え酵素を一過性発現して除去する。両対立遺伝子から同時に除去する効率は 1 – 5 % 程度である。

CRISPR/Cas9 は、オフターゲット効果が問題になる。TK6 は、受精卵や付着細胞よりもゲノム編集の効率が 10 倍以上低いことから、オフターゲット効果は問題にならないと推定している。さらに CRISPR/Cas9 は、その特異性が改善されつつある (6)。

ゲノム編集の手法 — 条件変異

放射線生物学で解析する蛋白質分子は、その遺伝子の破壊がゲノム不安定性の原因になる。そして特定の遺伝子を破壊した場合とその蛋白質を急性的に除去した場合（例えば siRNA による実験）では、同じとは限らない。遺伝子破壊の場合、より高頻度に他の遺伝子が相補しうる (7)。これらの理由から条件変異は放射線生物学の分野では必須である。条件変異の手法を表 1 にまとめる。テトラサイクリン誘導発現が最も使いやすいが、現在のところ TK6 細胞において誘導発現が実現できていない（原因不明）。私は TK6 細胞において、CtIP の条件破壊には AID を使い、Mre11 の条件破壊には Cre/loxP を採用したが、どちらのシステムもよく機能することが確認されている。

CRISPRi (siRNA との比較)

私は、簡便な条件変異の実験手法として CRISPRi に注目している。siRNA が利用できる細胞では、CRISPRi を一過性発現させることにより siRNA よりも高い効率と特異性を実現しながら（後述）狙った遺伝子のノックダウンが実現できる。

CRISPRi とは、KRAB 転写抑制蛋白質を融合させた活性中心変異型 Cas9 を gRNA によって抑制したい遺伝子のプロモーター領域にリクルートすることによって、転写抑制を実現する手法である (12,13)。2014 年の引用文献 (13) は、全遺伝子を標的にして各遺伝子に対する 10-1,000 種の gRNA の効果が網羅的に解析し、プロモーター領域に正確に結合する gRNA が 90-99% の転写抑制を達成できると報告している。1 つの遺伝子あたり平均 5 コの転写開始部位が存在することを考慮すると、1 つの遺伝子のなかの複数のプロモーター領域を全部抑制する為に、複数の gRNA を同時に発現させれば、遺伝子発現の抑制は論文で発表されている効率 (90-99%) よりさらに上げることができると予想している (14,15)。TSS の正確な位置は、理化学研究所が参加した国際コンソーシアム FANTOM プロジェクトのウェブサイト上で調べることができる (<http://fantom.gsc.riken.jp/jp/>)。

siRNA と比較したときの、CRISPRi の優位性は、(i) 転写抑制効果が高い、(ii) 複数種類の遺伝子を同時にノックダウ

ンできる（異なる siRNA は互いに干渉する）、(iii) オフターゲット効果が少ない、(iv) Transient transfection の場合にははるかに安価の 4 点である。今後、ノックダウン実験においては siRNA より CRISPRi システムが主流になるであろう。またプラスミドトランスフェクションの代わりに、Cas9 蛋白質と In vitro 転写による gRNA をトランスフェクションする方法が開発されている (Invitrogen?)。こうした技術と組み合わせれば CRISPRi によるノックダウン実験を、より簡便で効率よく行えるであろう。

これまでに TK6 細胞でゲノム改変した遺伝子

遺伝子の一部を以下に列挙する。我々の教室では、論文発表した細胞は無条件で譲渡する。TK6 の各ゲノム編集細胞は基盤研究所（大阪・彩都）に保管を委託する予定である。

loxPによる条件致死変異細胞株	ノックアウト細胞
MRE11 ^{loxP/loxP} (8)	EXO1 53BP1
MRE11 ^{loxP/H129N} (8)	DNA-PKcs(16)
CtIP ^{loxP/loxP}	SMARCAL1(16)
オーキシシンデグロン条件変異細胞株(AID)	TDP2 XRCC1
Mre11 ^{AID/AID}	PMS2 SLX1
CtIP ^{AID/AID} (8)	FAN1 MLH3
BRCA1 ^{AID/AID}	PARP2 MSH2
53BP1/BRCA1 ^{AID/AID}	RAD54(16) FancD2
ノックイン細胞	SMARCAD1 RNaseH2A
PMS2 ^{EK/EK}	LIG4(16) p53
BRCA1 ^{3FLAG/3FLAG}	RAD51AP1 PDIP38
BRCA1 ^{3FLAG-I26A/3FLAG-I26A}	POLH XPA
Pol δ ^{exo-}	RAD18 XRCC1
数字は引用文献	XPF TDP1
	GEN1 MUS81
	PARP1
	MLH1
	etc.....

まとめ

ゲノム編集が簡単にできるようになり、遺伝学的手法による研究がこれから大きく進展する。遺伝学的手法で最も重要なのは表現型の解析である。我々は、DNA 二重鎖切断レセクションのミュータント (CtIPWT/WT) を創り、2-3 倍のレセクションの低下が相同組換え効率の低下を全く伴わないことを示すことにより、レセクションの表現型解析のデータを過大評価すべきでないことを示した (8)。Mre11 がレセクションによって相同組換えを促進しているという通説は、再検討すべき問題なのではないかというのが私の主張である。

ゲノム編集の時代では、皆に利用してもらえる表現型解析手法の開発と、適切なミュータント細胞によって様々な表現型解析手法の感度、特異性、生物学的意義を評価することが重要である。

謝辞

武田俊一教授並びにラボのメンバーに深く感謝を申し上げます。

● 参考文献

1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106, 12430-12435. (2009)

2. Cell, 163, 1515-1526. (2015)

3. Environmental and molecular mutagenesis, 52, 373-384. (2011)

4. Environmental and molecular mutagenesis, 50, 815-822. (2009)

5. Bioinformatics, 31, 1120-1123. (2015)

6. Nature, 529, 490-495. (2016)

7. Nature, 524, 230-233. (2015)

8. Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms, 20, 1059-1076. (2015)

9. Nat Methods, 6, 917-922. (2009)

10. Developmental cell, 1, 759-770. (2001)

11. DNA repair, 22, 153-164. (2014)

12. Cell, 152, 1173-1183. (2013)

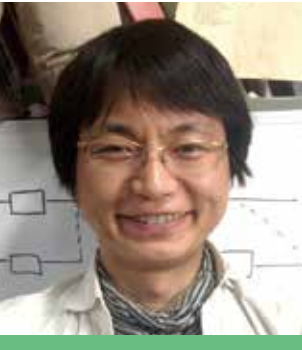
13. Cell, 159, 647-661. (2014)

14. Nature biotechnology, 32, 217-219. (2014)

15. Nature 507, 462-470. (2014)

16. Nucleic acids research 43, 6359-6372. (2015)

笹沼 博之
京都大学
医学研究科放射線遺伝学
准教授



女性オンリー研究集会紹介

女性研究者による
DNA損傷応答研究会に参加して

2016年1月21日から一泊二日（横浜・桜木町）で、DNA 損傷応答研究に従事している国内の女性研究者で構成されたワークショップに参加しました。オーガナイザーとして宇井彩子さん（聖マリアンナ医科大）と新美敦子さん（群馬大）、さらに岡田麻衣子さん（聖マリアンナ医科大）、磯野真由さん（群馬大）、佐々木真理子さん（東京大）が参加し、私を含めて計6名でワークショップが行われました。DNA 損傷応答研究に関わる女性研究者は決して少なくないにも関わらず、なかなか幅広い交流が持てていないという現状があります。その現状を打破する一つのきっかけとして、女性だけのワークショップを開催することで、女性という新たな枠組みのコミュニティを作ろうという経緯で本ワークショップが開催されることになりました。まだ試験的なワークショップとしてスタートしていますので、研究会の名前や、開催頻度などはこれから参加者たちと議論を重ね進めていく予定です。

今回のワークショップでは、お互い初対面のメンバーもいましたが、終始ラボのプログレスレポートのような雰囲気活発なディスカッションを行うことができ、少人数ではありましたが、有意義なミーティングとなりました。各自の発表内容は、DNA ダメージ応答と転写抑制の関係性、プロテアソーム系の役割、ゲノム再編成の

メカニズム、修復経路のスイッチング制御から、重粒子線による損傷応答のイメージングなど、非常に多岐にわたるものでした。1日目は午後から約4時間半、計4名の発表が行われ、途中で休憩時間に入っても熱心に討論を続ける参加者もいて、印象的でした。私自身も、異なる分野を専門とする方々から貴重な意見をいただくことができました。2日目は午前中に2名の発表があり、終了時間ぎりぎりまで、さまざまな質問やコメントが飛び交いました。翌日には、会期中にフォローできなかった論文の紹介や、研究支援にかんする案内等のメールが参加者の方々から届き、最後まで至れり尽くせりのサポートに感無量でした。

今回の参加者全員同じだったと思いますが、女性のみで構成された研究会に参加したのが初めてだったので、正直なところ参加前は、どれくらい盛り上がるのか想像できませんでした。実際は、期待していた以上にディスカッションが白熱する場面もあり、かなりエキサイティングでした。少人数であったことも要因のひとつと思いますが、演者と聴衆の一問一答形式よりも、全員参加型のディスカッション形式のミーティングだったことが特徴的でした。

1日目の終了後に懇親会を行い、この研究会を今後どのように広げていくのかといった展望や、女性に限定し

た研究会を行うメリット、女性研究者の置かれた現状の課題、研究会の目標点などをざくばらんに話し合いました。研究者に限らず、現代社会における女性のライフスタイルは実に多様です。お互い、同じ境遇の女性研究者が周囲にあまり多くないので、気軽に情報交換ができるコミュニティの存在は意義が大きいとの意見が寄せられました。今後女性研究者がさらに力を発揮していくためには、この「横のつながり」が鍵になるのではないかと思います。

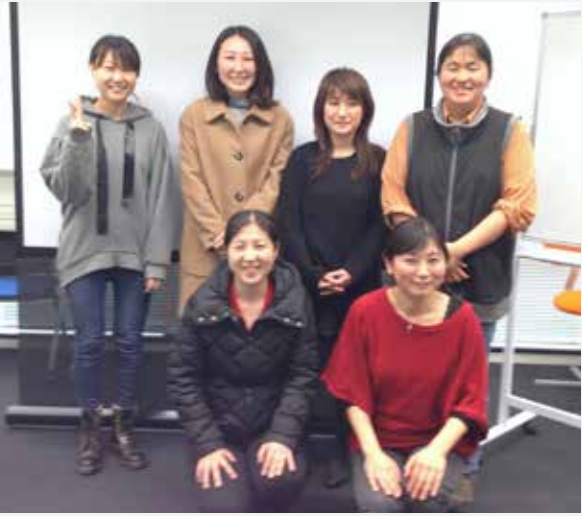
今回のワークショップに参加する前に薦められて、女性のPI(研究主宰者)としてDNA 損傷応答研究の分野で世界を牽引してきた、Penny Jeggo 博士のインタビュー記事（‘Women in Cell Science’, Journal of Cell Science, 2004）を読み直しました。Jeggo 先生は、私が2010年から2年間留学していた時の上司です。同記事は留学前に読んで感銘を受けたのですが、今回読み返してみると、研究会設立にも役立つようなヒントやエピソードがたくさんありました。また先生は、サイエンスの場においては男女ともに等しくチャンスがあると述べたうえで、「にもかかわらず、(ラボヘッドのような)高いポジションに就く女性の割合が男性に比べて少ないことは、女性研究者にとって損失です。(中略)いつの日かあらゆる研究分野において、男女が等しく働くことができることを願っています。男性研究員の数と同じくらい、優れた若い女性研究者はたくさんいるのに、女性PIが少ないことは明らかに才能の損失です。」と語られるなど、女性研究者だけでなく、研究を志す若い人へのメッセージが込められており、改めて多くのことを学びました。

現在日本では、女性研究者の育成・支援事業が精力的に行われています。さまざまな物理的、精神的・体力的

負担の大きい女性のライフイベントによって、これまで離職を選択するほかなかった優れた女性研究者が、国家レベルでサポートを受けて研究を続けられる体制が整うことは、素晴らしいことだと思います。と同時に、女性研究者の数や割合といった数字を目標にするよりも、能力のある研究者が女性であった場合、どのような支援体制があれば効率よく研究を進められるかに焦点を置いて、より具体的に支援すれば、もっとよい結果を生みそうな気がします。一方で、年々増加傾向にあるとはいえ、日本では15%に満たない女性研究者の割合が、アメリカやイギリスでは30～40%近くを占めているのも事実です。ゲノム安定性の研究分野だけを見ても、Jeggo 博士をはじめ、Agata Smogorzewska 博士，Maria Jasin 博士，Susan Gasser 博士，Tanya Paull 博士，Titia de Lange 博士といった、世界で活躍する女性PIが諸外国には数多くいることを鑑みると、日本も今の倍くらい女性研究者が増えるような時代を目指して私たちが努力することで、国内研究の向上に大きく貢献出来るのだと考えています。10年以上も前、大学院生時代の恩師である寺岡弘文先生が、これからの大学は女性研究者がもっとより良く働ける環境をつくっていかねれば、と熱く語られていたことを、このレポートを書く時に思い出しました。そんな時代が近づいているように思います。今回のワークショップに参加して、今はまだ小さなコミュニティですが、これからの日本における女性研究者の連帯の先駆けとなることを願っています。最後に、オーガナイザーの宇井先生、新美先生、そしてこのワークショップへの参加の機会をくださった高田穰先生に、心から感謝いたします。

勝木 陽子

京都大学放射線生物研究センター
晩発効果研究部門
研究員



放射線生物研究センター各種委員会委員候補者選挙の結果

毎回、年末年始の慌ただしい時期に、郵送投票にご協力有り難うございました。平成28年1月29日現在の登録会員総数が257、投票数は74、投票率は28.8 %でした。

投票締め切り日 平成28年1月27日

開票日 平成28年1月29日

開票立会人 藤堂 剛、小林純也

1. 放射線生物研究センター運営委員候補について（敬称略、アイウエオ順）

鈴木 啓司（長崎大） 田代 聡（広島大） （次） 高橋昭久（群馬大）
 松本 義久（東工大） 三谷 啓志（東京大） 中村麻子（茨城大）
 これら4名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

2. 放射線生物研究センター共同利用専門委員候補について（敬称略、アイウエオ順）

児玉 靖司（大阪府立大） 中村 麻子（茨城大） （次） 笹谷めぐみ（広島大）
 細谷 紀子（東京大） 松浦 伸也（広島大）
 これら3名の方々は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

3. 放射線生物研究センター将来計画専門委員候補について（敬称略）

松本 義久（東工大） （次） 三谷 啓志（東京大）
 松本義久氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（藤堂、小林 記）

編集後記

＊例年のことですが、この季節、放生研のまえにはきれいな梅が花をさかせます。ところが、この冬は、あろうことか、暖冬のせいでしょうか、昨年12月にやっと紅葉がおわったと思ったら、梅の花がさきました。3月近くになってもまだ咲いています。

＊今年度は二回しか協議員・運営委員会をおこないませんでした。新教授の選考という重大な任務をはたしていただきました。9名の推薦委員の先生がた（うち内部2名）にもなんども京都に足をはこんでいただき、数多くの候補者（応募くださった方々にも感謝です）からじっくりと選考をすすめていただきました。感謝にたえません。次号には新教授の挨拶、抱負を掲載できることでしょう。

＊来年度からは、放生研は生命科学研究科とともに、「生命科学系」を形成し、教員の本籍はそちらになり教員人事もすべて「学系」の所管となって、協議員・運営委員会の任務も変更になります。

＊この年度替わりに、何人の方が放生研を去られます。4月からは新人も加わります。この方々からのご挨拶も次号には掲載する所存です。