

RBC 放生研ニュース NEWSLETTER



No. **156**
MAR
03, 2017



ミニレビュー

放射線誘発白血病研究から考える放射線の発がん効果

1. はじめに

数年前のとある若手研究者向けのミーティングで、長年放射線による染色体異常を研究されておられる一人の先生が「我々は放射線でDNA鎖が切断されるということは分かっている。それによって染色体異常が生じるということも分かっている。でも、これがどう発がんに結びつくのかはほとんど分かっていない。これを埋めるのは若いみなさんです。」とお話になったのがとても印象に残っている。著者のテーマは、低線量率放射線の長期連続照射によって生じたマウスの白血病で、研究開始当初よりDNA鎖切断やそれから二次的に生じる染色体異常が発症に関与するかどうかということが10年来の大きな疑問であった。著者の所属する環境科学技術研究所のこれまで実施した実験において、白血病の発症率が上昇したのは、1日あたり20 mGyのガンマ線を400日間照射されたマウスで^[1]、この線量率では細胞核の直径を8μmとした場合の1日当たりの放射線のヒット回数は20回程度である。毎日生じるとはいえ、この放射線のヒットによるDNA鎖切断はDNA修復システムで元に戻せるので(図1)、自分は高線量率放射線誘発白血病に比べて放射線で生じたDNA鎖切断の関与は小さい、もしくはDNA鎖切断の二次的な影響が関与するのではないかと考えた。一方、冒頭の先生の想定されておられたDNA鎖切断は、低線量率ではなく高線量率の放射線によるものであり、高線量率放射線と低線量率放射線の発がんメカニズムは大きく異なるものと捉えていた著者にとって驚きであった。このミニレビューでは、これまで幅広い線量率の放射線を用いて実験が行われたマウスの白血病のデータを紹介することで、放射線の発がん効果について考察する材料を提供したい。

2. 放射線誘発白血病細胞の染色体異常

放射線が白血病の発症率を上昇させることが広く世間に知られるようになったのは、マウスなどを用いた動物実験のデータよりもむしろ広島・長崎の原爆被ばく者などのヒトの疫学データが貢献するところが大きい^[2]。放射線誘発白血病研究に用いられるマウスはCBA、RBA、C3Hなどの系統のオスで高線量率放射線照射後に生じる白血病はヒトと同じく急性骨髄性白血病(Acute Myeloid Leukemia: AML)が多く、固形癌よりも有意に早く発症する点も共通している^[3-6]。放射線誘発のAML細胞には特徴的な染色体異常があることが報告されているが、これはヒトとマウスで異なり、AML罹患患者では44%に7番染色

体のモノソミーが^[7]、AMLマウスでは2番染色体の部分的な片側欠失が約80%の個体で観察される。白血病原因遺伝子もヒトでは*Samd9L* 遺伝子と*Miki*遺伝子^[8]、マウスでは*PU.1*遺伝子^[9]と異なり、前者は造血幹細胞の自己複製と有糸分裂異常を促進し、後者は骨髄系細胞への分化を阻害する。一般的に白血病幹細胞は造血幹細胞に比べて、自己複製能が旺盛で不完全な多分化能を有するので、*Samd9L* 遺伝子と*PU.1*遺伝子の変異はそれぞれどちらか一方の役割を担っていることになる。これらの遺伝子変異のイニシエーションは7番染色体、もしくは2番染色体に生じたDNA鎖切断であると考えられる。

一方、低線量率放射線による白血病の発症についてはヒトに関する報告は少なく、実験動物、特にマウスを用いた実験によって得られた知見が多い。白血病の誘発効果を有する最も低い線量率の放射線は1日あたり20 mGyのγ線(20 mGy/22 hours/day)で、これを400日間照射し続けた後に、非照射区域で250日以上経過してから骨髄性白血病が発症する^[10]。この実験はC57BLマウスとC3HマウスのF1(B6C3F1)の雌雄を用いて行ったもので、発症の仕方において雌雄でわずかな差が認められた。すなわち、発症時期が照射群で早期化するというのは雌雄に共通して観察されたが、発症率においては雄では非照射群に比べて照射群は有意に高く、雌では非照射群と照射群の間に差が認められなかった。これらの低線量率放射線誘発白血病細胞の染色体異常は、高線量率放射線誘発AMLマウスのものとは異なり、欠失ではなく部分的な増加が多かった。残念ながら、白血病原因遺伝子はまだ特定されていないが、先述の増加領域には*Etv6*、*Ntrk2*、*Rasgrf2*などの白血病や細胞の自己複製能と関連することが知られている遺伝子が含まれていた。

3. 白血病の発症時期と白血病幹細胞の起源

これらのマウスの実験結果に注目すると、高線量率放射線誘発AMLでも低線量率放射線誘発骨髄性白血病でも、発症のピークは照射中や照射直後ではなく、かなり長い期間が経過した後に訪れている。C57BLマウスに生じる高線量率放射線誘発胸腺リンパ腫の発生時期は照射後3～10ヶ月後であるが、胸腺内に前リンパ腫細胞が生じるのは照射後わずか1～2週間であることが報告されている^[11]。白血病が発症するまでの過程において、白血病幹細胞の発生は発症開始時期であると考えて良いと思うが、胸腺リンパ腫の実験結果は照射直後に白血病幹細胞

胞になることが運命付けられた細胞が存在し、それが完了するまでに数カ月間を要することを意味する。この間、前リンパ腫細胞すなわち将来白血病幹細胞になる細胞は自己複製を行い、アポトーシスなどの細胞死を免れて、さらに細胞分化も回避してターンオーバーもされずに存在し続けていることになる。これは放射線誘発白血病に限ったことではなく、自然発症の白血病でも白血病幹細胞になる細胞は寿命が長いと考えられており、中でも造血幹細胞は造血細胞の中で最も自己複製能が高いので、白血病幹細胞の起源であると考えられている。伴信彦氏と甲斐倫明氏は高線量率放射線の照射開始から照射後300日までの造血幹細胞の変化をシミュレーションし、非照射群に比べて照射群の造血幹細胞の分裂回数が大幅に増加している可能性を示唆した^[12]。実際、照射後に造血幹細胞に特徴的なlin^{neg}c-kit^{pos}Sca-1^{pos}CD34^{neg}の細胞表面抗原プロファイルを持つ細胞を測定すると、長期間の減少が認められた^[13]。伴氏らの言葉を借りれば、高線量率放射線は照射後も“Replicative Stress”によって造血幹細胞の白血病幹細胞化を促進した可能性を支持する結果が得られたことになるが、造血幹細胞の過剰な自己複製がどのような変化をもたらすのかについては未だ不明なので、今後の課題である。

低線量率放射線連続照射中の造血幹細胞数の変化は、著者の努力不足により未発表であるが、この場をお借りして少し紹介させていただきたい。20 mGy/22 hours/dayのγ線を連続照射したC3Hマウスの骨髄中の造血幹細胞数は、照射開始から200日目までは非照射群との間に差は認められなかったが、照射開始から300日と400日では非照射群に比べて約半数となり、統計学的な有意差も認められた(各点10匹)。これは、加齢

とともに徐々に造血幹細胞数が上昇する非照射群に比べて、照射群は照射開始から照射終了までの400日間においてほとんど造血幹細胞数の増加がなかったことに起因する。この低線量率放射線による造血幹細胞の減少は、照射を止めた後の100日後でも認められた。高線量率に比べれば影響が見え始めるのは遅いが、低線量率放射線放射線も長期間に渡って照射されることで造血幹細胞にReplicative Stressを及ぼしていると思われる。

4. 白血病幹細胞を発生させるファクター

白血病細胞の染色体異常は、照射直後から発症までの過程において放射線が直接もしくは間接的に残した痕跡であり、同時に順不同の履歴書でもある。小嶋光明氏は筆者との共著の総説において、高線量率放射線誘発AMLマウスの特徴である2番染色体上の*PU.1*遺伝子の片側アリルの欠失と点突然変異が生じるメカニズムについて、Radiation-Sensitive Site、活性酸素種、Interstitial Telomeric Sequencesなどの直接的な放射線による変異誘発機構や、Potentially Unstable Chromosome region、GCリッチまたはATリッチな染色体脆弱部位、老化と複製ストレスなどの間接的なゲノム不安定性の2つに分けて論じた^[14]。両者のうち、後者の間接的な染色体異常は低線量率放射線長期照射でも生じ得るもので、自己複製能を持ち、尚且つターンオーバーを免れている造血幹細胞内では常時生じている可能性がある。先に述べたとおり、高線量率放射線誘発AMLは2番染色体の欠失が最も多く頻繁に観察される特徴であるが、6番染色体と15番染色体には増加変異も観察される^[15]。低線量率放射線誘発骨髄性白血病でも染色体の増加変異が見

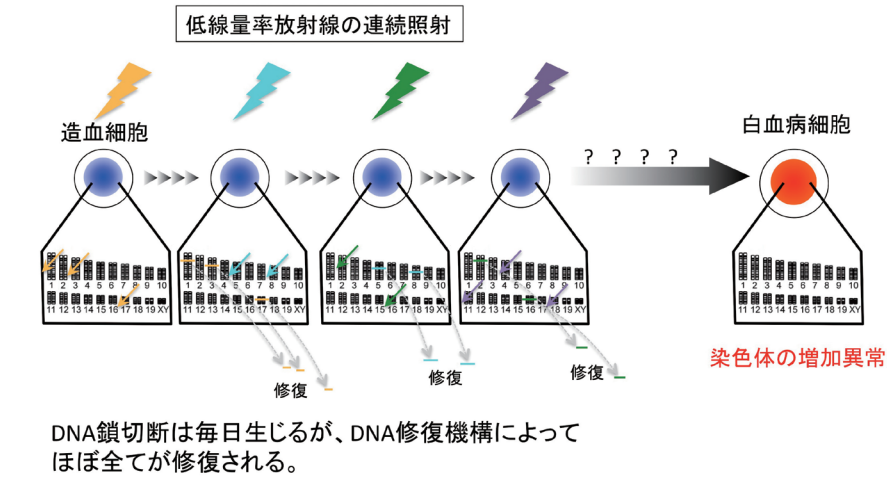


図1 低線量率放射線の連続照射では、生じたDNA鎖切断の大部分は修復されるのに、なぜか白血病が誘発される。

られる。これらの変異は放射線の間接的な染色体異常によって生じていると思われるが、いずれのメカニズムが関与しているのか、非常に興味深い。

一方、白血病幹細胞を発生させる要因は内部だけではなく、外部、つまり造血ニッチと呼ばれる微小環境にもあることが近年報告されている^[16]。造血幹細胞は周辺の間質系細胞や血管内皮細胞、骨芽細胞などから様々な刺激を受けながら、維持管理されているが、ヌーナン症候群の場合、先天的な*Ptpn11*遺伝子変異によって間質系細胞はCCL3タンパク質を多量に放出して造血幹細胞を活性化させている。造血幹細胞は白血病幹細胞化し、若年性骨髄単球性白血病が多発する。このような造血環境の変化による白血病発症は放射線誘発白血病でもいくつか報告されている^[11]。言うまでもないが、ヒトやマウスは多細胞生物であり、細胞間、組織間、細胞と組織の間で常時相互に作用している状態が普通であり、周辺に物理的、もしくは生理的な変化が生じれば、その影響はそれが生じた細胞や組織や近接しているものだけではなく、体内の複数箇所にまで及ぶ。放射線の影響はほぼ全ての細胞や組織に同時に及び、高線量率放射線の急照射では短時間の、低線量率放射線の連続照射では長期間の造血ニッチの変化が予測される。

5. さいごに

白血病は固形がん比べて早く発症することもあり、最も盛んに研究されてきた放射線発がんの一つである。一方で、自然発がんの中ではがん幹細胞が最も早く特定されたがんでもある。これによって、白血病幹細胞自体の特性については多くの知見が蓄積されてきた。しかし、放射線誘発白血病も含めて白血病幹細胞の発生過程においては、それらに特異的な染色体異常が①いつ、②どの造血細胞に、③どのような仕組みで生じるのか、といったことが不明である。これらのミッシングリンクを解消することで、白血病のみならず他の放射線誘発がんの発生機構も解明されるのではないかと期待している。

廣内 篤久
環境科学技術研究所
生物影響研究部
研究員



● 引用文献

(1) Tanaka S. et al. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. Radiat Res. 160:376-9. 2003.

(2) Ishimaru T. et al. Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950--30 September 1966. Radiat Res. 45: 216-233. 1971

(3) Haran-Ghera N, Kotler M. A leukemogenic filterable agent from reticular cell neoplasms in the SJL-J strain of mice. Bibl Haematol. 30: 70-77. 1968

(4) Upton A.C. et al. Late effects of fast neutrons and gamma-rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: induction of neoplasia. Radiat Res. 41: 467-491. 1970

(5) Hayata I. et al. Partial deletion of chromosome No. 2 in myelocytic leukemias of irradiated C3H/He and RFM mice. J Natl Cancer Inst. 63: 843-848. 1979

(6) Mole R. H. et al. The dose-response for X-ray induction of myeloid leukemia in male CBA/H mice. Br. J. Cancer. 47: 285-291. 1983

(7) Arif M. et al. Hidden monosomy 7 in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome detected by interphase fluorescence in situ hybridization. Leuk Res. 20: 709-716. 1996

(8) Nagamachi A. et al. Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. Cancer Cell 24: 305-317. 2013

(9) Cook W. D. et al. PU.1 is a suppressor of myeloid leukemia, inactivated in mice by gene deletion and mutation of its DNA binding domain. Blood 104: 3473-3444. 2004

(10) Hirouchi T. et al. Chromosomal Gain Aberrations Predominate in Murine Myeloid Leukemia Induced by Continuous Exposure to Low-dose γ -radiation Radiat Emer Med 3: 35-44. 2014

(11) 佐渡敏彦 放射線は本当に微量でも危険なのか？～直線しきい値なし (LNT) 仮説について考える～ 医療科学社 2012

(12) Ban N., Kai M. Implication of replicative stress-related stem cell ageing in radiation-induced murine leukaemia. Br. J. Cancer. 101: 363-371. 2009

(13) 廣内篤久 高線量率と低線量率の放射線誘発白血病の研究から予測される放射線が白血病幹細胞の発生に及ぼす効果 放射線生物研究 47: 64-76. 2012

(14) 小嶋光明、廣内篤久 急性骨髄性白血病につながる造血細胞および造血組織の放射線応答 放射線生物研究 51: 34-56. 2016

(15) Hirouchi T. et al. Upregulation of c-myc gene accompanied by PU.1 deficiency in radiation-induced acute myeloid leukemia in mice. Exp. Hematol. 36: 871-85. 2008

(16) Dong L. et al. Leukaemogenic effects of Ptpn11 activating mutations in the stem cell microenvironment. Nature 539: 304-308. 2016

ミニレビュー

DNA修復欠損と神経発生疾患

はじめに :DNA 修復欠損と神経発生疾患

DNA修復機構はゲノム染色体の安定性に重要な分子機構であり、その破綻は細胞死やがん化につながる。生まれつきこれらDNA修復遺伝子を欠損した遺伝病患者では高発癌性や発育遅滞、免疫不全などの重篤な症状を示すほか、とりわけ神経発生に影響が出ることが多く、神経変性疾患、小頭症などの症状を示す。一方で放射線は強力なDNA損傷の誘導因子として知られており、人体への影響は甚大である。神経関連疾患に目を向けると広島・長崎の原爆により原爆小頭症と呼ばれる生まれつき大脳の発生に異常が生じる症例が報告されている。

これまで我々はDNA損傷と神経発生疾患の関心に興味を持ち研究を進めてきた。マウスを用いた研究では妊娠マウスに放射線照射し胎児マウスの脳を時系列的に採取し観察すると放射線照射依存的に大脳のサイズおよび形態形成に異常が生じることを見出した。胎児期のマウス脳では神経幹細胞や神経前駆細胞が盛んに細胞分裂を繰り返しており、DNA損傷が生じると比較的アポトーシスが誘導されやすくなるほか、中心体の過剰複製が惹起され、細胞分裂死 (Mitotic Catastrophe) が誘導されることがわかった (Shimada et al, *PLoS One*, 2016)。

小頭症遺伝病MCSZと原因遺伝子PNKPの解析

以上の結果からDNA損傷を外に加えた場合はそれがある一定の閾値を超えるとアポトーシスや細胞分裂死により小頭症になることが示唆されたが、生まれつきDNA修復能を欠損した場合の脳発生における影響はどうなるだろうか。例えばDNA修復遺伝子を欠損した遺伝病であるナイミーヘン染色体不安定性症候群 (原因遺伝子：*NBS1*) やセッケル症候群 (原因遺伝子：

ATR、*Cep152*、*Pericentrin*) では小頭症を呈することが知られている。また、ノックアウトマウスを用いたこれらの遺伝子の研究でも同様の表現型が得られており (表1参照)、神経発生時においてゲノムの安定性維持がいかに重要かが伺い知れる。

我々はさらなるエビデンスを得るためにMicrocephaly and Seizure (MCSZ) という遺伝性疾患に着目した。MCSZは小頭症、てんかん発作や発育遅滞を示す遺伝病で発生頻度は非常に低い。MCSZの原因遺伝子はPolynucleotide kinase and phosphatase (PNKP) であることが2010年に報告されている (Shen J et al, *Nat Genet* , 2010)。PNKPの酵素としての機能はその名が示す通り、DNA末端のリン酸化及び脱リン酸化であり、5'末端をリン酸化し3'末端を脱リン酸化する (図1参照)。PNKPは主に損傷を受けたDNA末端を修飾することによりその後のDNA結合までのプロセスを促進する機能を持つことから、DNA一本鎖切断及び二本鎖切断修復 (非相同末端結合修復) に必要であることが知られている。また、最近の報告でPNKPはMCSZのほか、AOA4という眼球運動失行を呈する遺伝病疾患の原因遺伝子であることも報告されている (Bras J et al, *Am J Hum Genet*, 2015)。

脳の発生におけるPNKPの寄与を調べるために我々はPNKPのコンディショナルノックアウトマウスを作製した。Nestinプロモーター (脳神経特異的に発現) とCre-LoxPシステムとの組み合わせにより脳神経でのみPNKPをノックアウトしたマウスを調べたところ、生後5日以内に死亡し、脳のサイズが著しく減少することがわかった。また、胎児の冷凍切片を観察したところ、胎児期15日目の大脳皮質で大量のリン酸化H2AX (DNA二本鎖切断のマーカーとして使用される) が見

DNA 修復機構	疾患名	原因遺伝子	神経疾患症状
DNA 一本鎖切断修復	小頭症、及びてんかん (MCSZ、AOA4)	<i>PNKP</i>	小頭症
	脊髄脳失調症 (SCAN1)	<i>TDP1</i>	運動失調症、神経変性疾患
	眼球運動失行症 (AOA1)	<i>APTX</i>	運動失調症、神経変性疾患
スクレオチド除去修復	色素性乾皮症 (XP)	<i>XP 遺伝子群</i>	小頭症及、神経変性疾患
	コケイン症候群 (CS)	<i>CS 遺伝子群</i>	小頭症及、髄鞘形成不全
DNA 二本鎖切断修復	毛細血管拡張性運動失調症 (AT)	<i>ATM</i>	運動失調症、神経変性疾患
	AT 様疾患 (ATLD)	<i>MRE11</i>	運動失調症、神経変性疾患
	ナイミーヘン症候群 (NBS)	<i>NBS1</i>	小頭症
	セッケル症候群	<i>ATR</i>	小頭症
	Ligase IV 症候群	<i>Ligase IV</i>	小頭症
DNA 架橋修復	ファンconi 貧血 (FA)	<i>FA 遺伝子群</i>	小頭症

表1 DNA 修復欠損遺伝病と神経発生疾患

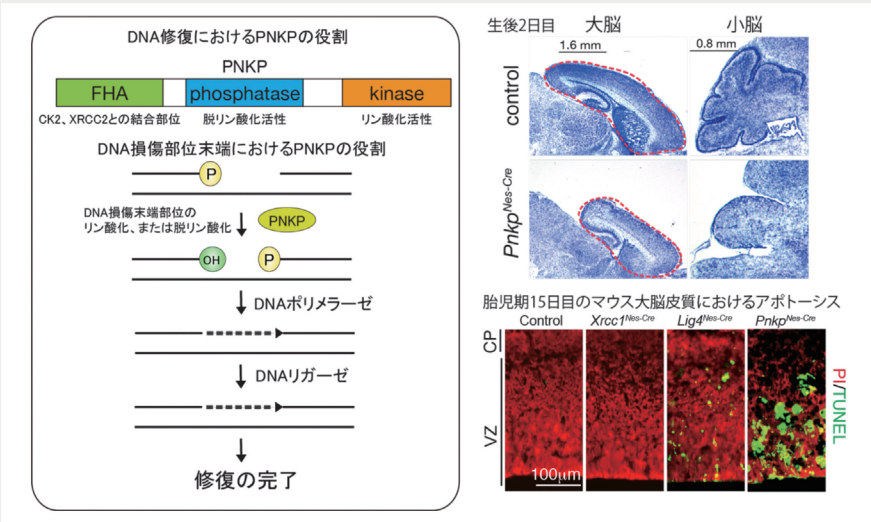


図1 PNKPが関与するDNA修復経路。
(左図)PNKPはDNA損傷末端の5'をリン酸化、3'を脱リン酸化することによりDNA修復を円滑に進行させる機能をもつ。(右上図) PNKPを脳神経で欠損した生後2日目のマウス的大脑と小脳。(Shimada M et al, 2015, *EMBO Journal* より改変) (右下図) PNKPを脳神経で欠損させた胎児マウス的大脑皮質においてアポトーシスが進行している。コントロールとして野生型、XRCC1、およびLigase IV欠損マウス的大脑を示す。(Shimada M et al, 2015, *EMBO Journal* より改変)

出された (図1参照)。これまでの報告でDNA二本鎖切断は1日あたり1細胞で40個程度生じると試算されており、PNKPを欠損した脳神経細胞ではこれらが修復されないためにアポトーシスが起こることが推測された。さらに生後の脳細胞の維持にPNKPが関与しているかを調べるためにタモキシフェン誘導GFAP(アストロサイト特異的)/Cre-LoxPシステムを用いて生後一週間後のマウス脳のPNKPのノックアウトを試みた。その結果、生後においてもPNKPを欠損するとわずかながらリン酸化H2AXやアポトーシスのマーカーであるTUNEL陽性細胞が増加することがわかった。これらのことからPNKPは胎児期のみならず生後の脳神経のゲノム安定性維持に重要であることがわかった。

また、細胞レベルで実際にDNA修復能が低下しているかを調べるためにPNKPコンディショナルノックアウトマウス的大脑からアストロサイトを樹立し、コメットアッセイを行った。その結果、PNKP欠損アストロサイトでは野生型細胞と比較して未処理の時点で既にリン酸化H2AX陽性細胞が多く、放射線照射後のDNA二本鎖切断の修復活性が顕著に減少していることが示された(Shimada M et al, *EMBO Journal*, 2015)。

APE1の解析

さらに我々はPNKPと比較するためにDNA塩基除去修復で機能するapurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1)のコンディショナルノックアウトマウスを作製し、脳神経系における機能を解析した。APE1はDNAエンドヌクレアーゼで塩基損傷が生じた際に修復の過程で生成するAP部位を除去する機能をもつ。培養細胞では両アリアルでAPE1を欠損させると致死になる報

告があることから細胞の生存に重要であると考えらえる。我々はAPE1のコンディショナルノックアウトマウスもPNKPと同様に胎児期の神経細胞のゲノム安定性に重要であると予測していたが驚いたことに胎生15日目のAPE1マウス的大脑ではリン酸化H2AXやTUNEL陽性細胞がほとんど見られなかった。対照的に生後10日ほどしてから大腦皮質部位でリン酸化H2AXが増加し始め2週間ほどで細胞死により大腦のサイズが減少するという表現型がみられた (未発表データ)。これらの実験結果は細胞レベルでの分子経路では互いに競合する関係でも個体レベルでは厳密に活性時期が制御されていることを示唆している。

神経発生疾患とゲノム安定性の考察

以上の実験結果からDNA修復因子であるPNKPやAPE1を欠損すると脳神経の発生に異常をきたし小頭症などの原因になることが明らかになった。しかし、何故脳神経という臓器特異的に疾患を発症する確率が高いのかという疑問に対する答えは未だ謎のままである。

一方で上記PNKPやAPE1の関係の様に細胞の発生レベルで活性が制御されているために生じる表現型の差にも着目しなければならない。興味深いのはNBS1とMRE11の脳発生における表現型の違いであろう。NBS1とMRE11はRAD50を加えてMRN(MRE11/RAD50/NBS1)複合体を形成し、DNA損傷が生じた際の損傷認識センサーの役割を担うと考えられている。ところが人の遺伝病ではNBS(原因遺伝子: *NBS1*)が小頭症を生じるのに対し、AT様疾患(原因遺伝子: *MRE11*)では神経変性疾患を生じるという違いが現れる。コンディショナルノックアウトマウスでも同

様な結果が得られ、大腦皮質におけるそれぞれのマウスでの細胞死を観察したところNBS欠損マウスの方がより多くのアポトーシスが生じていた (Shull ER et al, *Genes Dev*, 2009)。これらの結果はNBS1を欠損するとMRE11と比較して、よりアポトーシスへ誘導される細胞が多いために小頭症になることを示唆している。

おわりに：今後の実験の展望

上記のような発生期の細胞分化依存的なDNA修復因子活性や発現量の差を検討するために筆者らは現在iPS細胞から神経細胞を誘導するシステムを構築し、ゲノム安定性の分子機構の解明を目指している。これまで細胞の種類や臓器依存的な遺伝子発現制御の研究は手段が限定され困難であったがiPS細胞はそういった問題に対し非常に有力なツールとなるために今後活用していきたい。

島田 幹男
東京工業大学
科学技術創成研究院
先導原子力研究所



転出された方々

H29 年2 月 転出



片山歩美さん
晩発・突変
事務秘書

短い間でしたが4か月間、本当にお世話になりました。皆さんにはいつも丁寧に教えて頂き、ありがとうございました。分からない事ばかりで緊張もしながらのスタートでしたが、とてもよくしてくださっていたのでとても居心地がよく、正直離れるのは寂しいです。。この経験を次の勤務でも生かし、励んでいきたいと思います。近くで勤務しますので、またランチや愚痴など聞いてくださいね。これからも皆様方の活躍を心よりお祈りしております。本当にありがとうございました。

H29 年3 月 転出



脇田健史さん
医学研究科
修士課程

学部では研究補助員として、修士では学生として五年近く放生研に出入りさせていただきました。古谷研・井倉研・松本研をはじめ、洗浄室・事務室など放生研の皆様には大変お世話になりました。この場をお借りして深く深く感謝申し上げます。卒業後は化学メーカーの農業部門で研究に携わる予定です。放生研での経験が少しでも活かせればいいな、これからも楽しく生きていけたらいいな、と今は漠然と考えています。末筆ながら放生研の皆様にとって一日一日がよりよいものになるようお祈り申し上げます。



和久田愛理さん
生命科学研究科
修士課程

放射線システム生物学研究部門でお世話になりました和久田愛理です。松本先生をはじめ、システムの皆様のご指導のおかげで修士を取得することができました。この2年間、楽しいことだけでなく辛いこともあった中で無事に修了まで研究を続けることができたのは、放生研の皆様のご指導や温かい言葉のおかげです。本当にありがとうございました。ここで学んだ多くのことを今後の自分に活かしたいと思います。

● 引用文献

Induction of Excess Centrosomes in Neural Progenitor Cells during the Development of Radiation-Induced Microcephaly. Shimada M, Matsuzaki F, Kato A, Kobayashi J, Matsumoto T, Komatsu K. PLoS One. 2016 Jul 1;11(7):e0158236. doi: 10.1371/journal.pone.0158236.

Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. Shen J, Gilmore EC, Marshall CA, Haddadin M, Reynolds JJ, Eyaid W, Bodell A, Barry B, Gleason D, Allen K, Ganesh VS, Chang BS, Grix A, Hill RS, Topcu M, Caldecott KW, Barkovich AJ, Walsh CA. Nat Genet. 2010 Mar;42(3):245-9. doi: 10.1038/ng.526.

Mutations in PNKP cause recessive ataxia with oculomotor apraxia type 4. Bras J, Alonso I, Barbot C, Costa MM, Darwent L, Orme T, Sequeiros J, Hardy J, Coutinho P, Guerreiro R. Am J Hum Genet. 2015 Mar 5;96(3):474-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.005.

Polynucleotide kinase-phosphatase enables neurogenesis via multiple DNA repair pathways to maintain genome stability. Shimada M, Dumitrache LC, Russell HR, McKinnon PJ. EMBO J. 2015 Oct 1;34(19):2465-80. doi: 10.15252/embj.201591363.

Differential DNA damage signaling accounts for distinct neural apoptotic responses in ATLD and NBS. Shull ER, Lee Y, Nakane H, Stracker TH, Zhao J, Russell HR, Petrini JH, McKinnon PJ. Genes Dev. 2009 Jan 15;23(2):171-80. doi: 10.1101/gad.1746609.

放射線生物研究センター各種委員会委員候補者選挙結果をお知らせします

標記の件、郵送投票にて実施しました。ご協力いただき有り難うございました。

平成29年1月20日現在の登録会員総数が256、投票数は102（うち白票1）、投票率は39.8 %でした。

投票締め切り日 平成29年1月16日 開票日 平成29年1月20日 開票立会人 藤堂 剛、石合正道、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）

中村麻子（茨城大） 益谷央豪（名古屋大） （次） 菅澤 薫（神戸大）
宮川 清（東京大） 島田義也（放医研）

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。

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

今岡達彦（放医研） 田内 広（茨城大） （次） 高橋昭久（群馬大）
富田雅典（電中研） 大塚健介（電中研）

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検討専門委員候補について（敬称略）

笹谷めぐみ（広島大） （次） 田内 広（茨城大）

笹谷めぐみ氏は連絡会議よりセンター長宛に推薦されました。

（藤堂、石合 記）

編集後記

ニュースレター No.156をお届けします。主要記事は、環境研廣内先生、東工大島田先生にお願いしたレビューです。お二人の仕事は、放射線発がん、神経系における放射線関連分子の機能解明と、この分野の最先端というべきもの。ニュースレター読者の方々にそのフレーバーを感じていただければ幸いです。

3月に入って少し春めいてきたこの頃ですが、表紙は放生研の内外の様子を写真でご覧いただくものにしました。例年のように、梅が見事です。ハイライトは何と言っても、放生研の建物近くで原田教授が撮影したタヌキ！しかし、これ本当にタヌキなんですよ？もちろん野生に違いない。医学部キャンパスにこんなのがいるなんて、京都ならではの？