

## 32. 放射線生物研究センター

I	放射線生物研究センターの研究目的と特徴	32-2
II	分析項目ごとの水準の判断	32-3
	分析項目 I 研究活動の状況	32-3
	分析項目 II 研究成果の状況	32-4
III	質の向上度の判断	32-6

## I 放射線生物研究センターの研究目的と特徴

放射線生物研究センターは、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、学会の勧告に基づき、1976年5月国立学校設置法施行規則の改正により京都大学に設置された。

放射線生物学の研究領域は当センター設立後大きな発展を遂げて、人類が放射線を入手した百年余の歴史に留まらず数十億年の生物進化により獲得した生命維持機構を追求する基礎研究へと学問的に深化した。その一方で、人類の難病であるがんの放射線治療の分子生物学的基盤として、また我が国の電力の1/3を供給する原子力発電などの放射線リスクの学術的基盤として現代の社会生活と密接に関わる領域の基礎研究として展開している。

当センターは、設立の理念を堅持し、わが国唯一の放射線生物学分野の全国共同利用施設として当該領域のさらなる発展と、京都大学中期目標(2-6)「全国共同利用を使命とする附置研究所や研究センターの活動を通じて、全国の研究者に開かれた研究拠点としての機能をさらに発展させる」を推進するために、下記の基本的な目標を定めた。

- 1) 施設ならびに研究機能の整備・充実により全国共同利用を推進し、我が国の放射線生物学のさらなる発展と展開に資す。
- 2) 生命科学の先端領域として、京都大学から全国および世界への放射線生物研究の情報発信を行う。
- 3) 大学院院生と博士研究員の教育と研究を通じて放射線生物学分野の次代を担う研究者を育成する。
- 4) 国内社会および国際交流を深め、放射線生物研究により得られた知識を社会に還元する。(平成18年放射線生物研究センター自己点検・評価報告書から抜粋)

### [想定する関係者とその期待]

特に、1)の共同利用・共同研究の推進による我が国の放射線生物研究の発展は、学術面で関連する日本放射線影響学会および放射線生物研究連絡会議から期待されている項目である。

## II 分析項目ごとの水準の判断

## 分析項目 I 研究活動の状況

## (1) 観点ごとの分析

**観点 研究活動の実施状況**

(観点に係る状況) 全国共同利用を堅持するためには、全国の関連領域研究者に対して求心力を持った組織で有り続ける事が必須の条件である。この求心力を保ち、高めるための重要な要因は当センターの研究活動である。このため、放射線生物学の学理を追求するとともに独創的な研究を推進する。また、京都大学における情報発信拠点として、放射線生物学の先端的・先導的な世界レベルの研究成果を目指す必要がある。

この目的に沿って発表した、平成 16 年度から平成 19 年度 (9 月時点まで) までの過去 4 年間における英文論文数は 96 報 (この他に和文論文が 20 報ある) で、そのうち 91 報が査読制度のある国際学術雑誌に掲載されたものである (資料・データ番号 1)。教員 1 人あたり平均 12.0 報となり、また、年間の英文論文数は 24.0 (一人あたり年間 3 報) である。これは法人化前の平成 15 年度の年間英文論文数 12 の 2.0 倍に増加した。

一方、競争的資金の文部科学省科研費の特定領域研究、基盤研究、萌芽研究の補助金額 (採択件数) は平成 18 年度 81,000 千円 (採択件数 9 件)、平成 19 年度 71,400 千円 (採択件数 10 件) であった (資料・データ番号 2)。平成 19 年度の補助金額が減少したのは、4 名の施設教授の内の 2 名の退職および転勤による高額採択者が減少したことによる。このため、教員数あたりの補助金額を比較すると平成 18 年度は 10,900 千円、平成 19 年度は 11,900 千円と逆に増加している。これらの金額は、京都大学全体の教員あたりの補助金額 1,300 千円 (京都大学ホームページ「データでみる京都大学」平成 18 年に掲載されている数値より計算) の 8.4 倍高い研究費獲得額である。また、法人化前の平成 15 年度の補助金額 43,200 千円 (採択件数 7 件) よりも 1.7 (平成 19 年度) -1.9 (平成 18 年度) 倍に増加している。平成 16 年度および平成 17 年度は両者の中間であることから、活発な研究活動に比例して研究費補助金が年度毎に増加したことが伺える。その他の、厚生労働科研費ならびに委託研究費などは年度により変動するが 11,700-52,900 千円の範囲で採択されている (平成 18 年放射線生物研究センター自己点検・評価報告書)。

**観点 大学共同利用機関、大学の全国共同利用機能を有する附置研究所及び研究施設においては、共同利用・共同研究の実施状況**

(観点に係る状況) 当センターは、全国の放射線生物学研究者の参加により運営される共同利用機能を堅持し、研究交流や人事交流が行われる拠点研究機関として、我が国の放射線生物学研究の発展に貢献する。このため、重要課題の共同利用研究の推進、全国研究者への放射線線源などの利用と国際シンポジウムの開催による我が国の放射線生物研究の拠点機能の拡大に努めている。

法人化後の年度別の共同利用採択課題数は 37-41 課題に一定している。この平均値 39.2 は法人化前の平成 15 年度採択課題数 28 に比較して 1.4 倍の増加である (資料・データ番号 3)。これと比例して、年度毎の利用者人数も増加しており、法人化後 4 年間の平均利用者数は 142 名で、法人化前の平成 15 年の 89 名の 1.6 倍であった。また、実験機器装置の利用では集計のある γ 線線源の法人化後 4 年間の平均利用者数 624 (137 人:平成 17 年度-152:平成 16 年度) は、法人化前の平成 15 年度の 273 人と比較して 2.3 倍の増加を示した。また、機器装置の整備は法人化後の共同利用施設にとって難題であるが、平成 16 年、平成 18 年と総長裁量経費が採択されており、また、上記の獲得した競争的資金がこの整備に充てられた。この結果、法人化後に新設備として Pro XPRESS 2D (蛍光イメージャー)、FACS 細胞解析装置、リアルタイム蛍光顕微鏡と定量 PCR 装置などが新たに利用者

供された（平成 18 年放射線生物研究センター自己点検・評価報告書）。

我が国の放射線生物学の中核拠点として機能するために、学術研究集会の開催は不可欠である。このため、放射線生物研究センター国際シンポジウムとリスク推定ワークショップをほぼ毎年開催してきた（資料・データ番号 4）。特に、放射線生物研究センター国際シンポジウムは 23 回開催の歴史があり、毎年 100 名以上の参加者がある当該領域の伝統的国際研究集会である。この参加者数と両研究集会の開催は法人化後も維持されている。さらに、法人化後の平成 16 年度はテキサス大学 MD アンダーソン癌センターとのワークショップ（ヒューストン市開催）、また平成 18 年度には第 5 回発がん数理モデル国際ワークショップをコロンビア大学との共催（ニューヨーク市開催）と外国で開催したことが特記される。

## （2）分析項目の水準及びその判断理由

（水準） 期待される水準を上回る。

（判断理由） 一人あたりの競争的資金の獲得は京都大学の平均額を 8.4 倍上回っており、また、法人化後も順調に上昇した。これと一致して、施設全体の発表論文数も法人化前の 2.0 倍の増加が見られた。共同利用数は 1.6 倍に、また課題数も 1.4 倍に増加した。国際研究集会も、通常の国際研究集会に加えて、米国で 2 回開催するなど意欲的に推進された。これら共同利用数や発表論文数の増加は関係者の期待に応えるものである。

## 分析項目 II 研究成果の状況

### （1）観点ごとの分析

<b>観点</b>	<b>研究成果の状況（大学共同利用機関、大学の全国共同利用機能を有する附置研究所及び研究施設においては、共同利用・共同研究の成果の状況を含めること。）</b>
-----------	---

（観点に係る状況） 我が国唯一の放射線生物研究の全国共同利用施設としての当センターの設立の趣旨は「放射線が生物に及ぼす影響に関する基礎研究」と放射線生物研究者の交流と協力の推進である。放射線生物効果の基礎研究の中でも、特に、近年進展著しい DNA 修復とチェックポイントは当センターの重要な研究課題として位置づけている。

DNA 修復については、電離放射線と環境変異原の紫外線による損傷の中心的な修復蛋白の機能が解析された。紫外線損傷の修復に関しては、細菌や酵母の主要な修復蛋白である光回復酵素のマウスおよびヒトホモログとして当センターの藤堂らによりクローニングされた CRY 蛋白が解析された。驚いたことに、CRY は青色光・紫外線 (UV-A) を吸収する事により、概日リズム等様々な生理応答に関わる蛋白であることが示された。今回、著者らのデータを中心に、結晶構造から明らかにされた原子レベルでの作用メカニズムから、ノックアウト動植物を用いた固体レベルでの解析までの幅広い研究がなされた。この結果、DNA 修復と概日リズムといった全く異なる生命現象の制御に、共通な分子基盤が存在する事が明らかとなった。一方、放射線による DNA 鎖切断の初期反応の蛋白 NBS1 は放射線感受性遺伝病ナイミーヘン症候群から当センターの小松らによりクローニングされた。既に、NBS1 が相同組換え修復とチェックポイントの両方を制御していることを示したが、今回、同様の放射線感受性疾患アタキシア・テランジェクタシアの蛋白 ATM では相同組換え修復に関与しないことを明らかにした。この結果、NBS1 と ATM に原因する異常はチェックポイント制御と高発がん性であることを考慮すると、相同組換え修復よりもチェックポイント異常が発がん過程に大きく貢献することが示唆された。

実際にチェックポイント異常が放射線発がん前段階のゲノム不安定性を誘導する事が、照射精子で受精した F1 マウスにおける母親由来(非照射)のアレルの解析により示された。しかも、照射精子で受精させた p53<sup>-/-</sup>受精卵に各種の変異 p53 タンパク質を注入して、DNA 合成に対する影響を検討した結果、通常の p53 によるチェックポイントとは異なる、転写

活性化を必要としない DNA 結合ドメインの機能による p53 依存的 S 期チェックポイントが起こることが確認された。また、DNA 損傷による通常の p53 転写活性を介した G1/S および G2/M チェックポイントがマウス胚の mid-blastula transition 期以降に起こる現象であることを示し、ゲノム不安定性におけるチェックポイントとの関連機構を明らかにした。一方、染色体 DNA は、細胞が倍加する際には正確に複製された後、均等に娘細胞に分配されなければ、癌の原因となる染色体数が異常な細胞（異数体）が子孫に継承される。松本らは染色体数と構造を維持するために必須な監視機構であるスピンドルチェックポイントの中枢分子 Mad2 について構造解析した結果、Mad2 タンパク質が N1、N2 の 2 種の立体構造をとること、さらに N1 型から生物学的活性の高い N2 型への変換は Mad1 タンパク質によって促進されることを示した (Nat Struct Mol Biol. 11:338-345, 2004 掲載)。翻訳後修飾をとまなわない構造変化そのものがスピンドルチェックポイントのシグナル伝達に機能することを最初に示して、今後のスピンドルチェックポイント異常による発がん機構解明の前進に大きく貢献した。(研究業績リスト I 表、研究業績説明書 II 表参照)

全国共同利用施設として、放射線生物研究センターは放射線線源の利用や研究集会開催による知識の提供などを提供する機関としての認識に立って、利用者へのサービスに努めてきた。今回、共同研究成果の比較のために、共同利用者と施設教員との共著論文数を数えた結果、法人化前の平成 15 年には皆無であったのが、平成 16 年に 6 報、平成 17 年に 6 報、平成 18 年に 9 報（平成 19 年は年度途中のため集計なし）と法人化後に顕著に増加した（資料・データ番号 1）。このことは共同利用型から共同研究型に推移しており、それと共に共同研究内容が論文発表までに質的に向上してきたことを示す。

## (2) 分析項目の水準及びその判断理由

(水準) 期待される水準にある。

(判断理由) 研究領域も放射線生物影響の分子機構に関わる領域で設立の趣旨と合致していた。それぞれの研究レベルは、当該領域にインパクトを与えるものであり、国際的なレントゲン賞（日本人で 4 人目の受賞）や日本放射線影響学会賞の授与、Nature 姉妹誌での掲載や当該領域の重要なワークショップの日本招致にみられるように国際的な評価が得られた。また、共同利用申請者との共同研究も大学法人化後に顕著に増加してその成果を論文発表した。

### Ⅲ 質の向上度の判断

#### ①事例1「競争的資金（科研費）の獲得」（分析項目Ⅰ）

（質の向上があったと判断する取組） 競争的資金の獲得は、研究レベルの維持並びに中核的拠点の機能維持に重要である。特に、年間280万円の特別教育研究経費で全国共同利用活動の推進を要請されている当センターでは重要な課題である。このため、競争的資金の獲得に努力した結果、法人化前の平成15年より補助金額が1.7-1.9倍の増額、そして教員一人あたりの採択額も京都大学平均採択額の8.4倍に達した（資料・データ番号2）。

#### ②事例2「共同利用の推進」（分析項目Ⅰ）

（質の向上があったと判断する取組） 共同利用の推進は当センターの設立に関わる取り組みである。共同利用課題数が法人化前の平成15年度より1.4倍に増加、ガンマ線利用者数は2.3倍に増加した（資料・データ番号1）。さらに、8人の教員から構成される小部局ながら（平均）年間2回の国際シンポジウムの開催と米国での開催の試みなど意欲的に展開された（資料・データ番号1）。また、共同研究による研究業績も法人化前よりも順調に増加して、平成15年度に皆無であった共同利用申請者との共同研究論文が年平均7報に増加した（資料・データ番号1）。

#### ③事例3「研究活動の向上」（分析項目Ⅱ）

（質の向上があったと判断する取組） 電離放射線に対する細胞初期応答で重要なNBS1,そして紫外線の修復蛋白パラログCRYの両方とも当センター教員によってクローニングされた蛋白である。これらの研究は大学法人化後も引き続き高いレベルで維持された。また、発がん重要なチェックポイント制御機構についても活発な研究活動が展開され、大学法人化後の当センターからの発表論文数は法人化前の平成15年の2.0倍に増加した（資料・データ番号1）。