

共同利用・共同研究拠点

広島大学
原爆放射線医科学研究所
要覧 2018

HIROSHIMA UNIVERSITY
Research Institute for Radiation Biology and Medicine
since 1958



HIROSHIMA UNIVERSITY

目次 CONTENTS

■ 巻頭のことば	1	■ Preface	1
■ 沿革	2	■ History	2
■ 理念(設置目的)	3	■ Mission	3
■ 当研究所が推進する主な事業		■ Main Projects Promoted by RIRBM	
ネットワーク型共同利用・共同研究拠点	4	Network-type joint usage / research center	4
「高度被ばく医療支援センター」及び 「原子力災害医療・総合支援センター」	5	“Advanced radiation emergency medical support center” and “Nuclear emergency medical support center”	5
大学院リーディングプログラム機構	5	Phoenix Leader Education Program	5
■ 教育活動と公開講座	6	■ Education & Extension Lecture	6
■ 機構	7	■ Organization	7
■ 研究活動の概要		■ Research Activities	
放射線障害機構研究部門	8-13	Division of Radiation Biology	8-13
放射線影響評価研究部門	14-21	Division of Radiation Bio-Medical Informatics	14-21
ゲノム障害医学研究センター	22-29	Research Center for Radiation Genome Medicine	22-29
放射線災害医療研究センター	30-37	Research Center for Radiation Casualty Medicine	30-37
附属被ばく資料調査解析部	38-39	Division of Radiation Information Registry	38-39
附属放射線先端医学実験施設(所内措置)	40-47	Radiation Research Center for Frontier Science	40-47
■ 広島大学病院における診療	48-52	■ Hiroshima University Hospital	48-52
■ 所在地略図	53	■ Campus map	53



原爆放射線医科学研究所
シンボルマーク

RIRBMは研究所の英文頭文字で、研究所が放射線科学と医学により構成されていることを示しています。中央のRはRadiationの頭文字に鳩の形を組み入れ図案化したものです。鳩は、伝書鳩を表し、国際間の情報伝達及び国際化の意味を表現します。IはInstituteのIを意味すると同時に、InternationalのIをも意味し、Iの上のドットは、Instituteで発信された情報の種子を、伝書鳩によりInternationalに伝達することを表現しています。

(広島大学 名誉教授 河野通男 作)

巻頭のことば *Preface*



所長 松浦伸也 *Director Shinya Matsuura, M.D.*

当研究所は、原爆被爆者の医療と原爆症の学理の解明を目的として、昭和36年に附置研究所として設立されました。以来半世紀以上にわたり放射線人体影響に関する基礎研究から臨床展開まで世界をリードする研究成果を挙げてきました。

平成23年3月に発生した東京電力福島第一原子力発電所事故では、低線量・低線量率放射線被ばくの人体に対する健康リスク評価の不確かさが大きな問題となりました。この課題を解決するため、当研究所は、低線量放射線影響先端研究プログラムを開始して、放射線を高感度に検出する研究手法を導入し、これらを駆使した基礎研究を展開しています。さらに、福島原発事故のような放射線災害では、従来の放射線の人体影響に関する学術だけではなく、被災地におけるフィールドワークやリスク制御までを含めた学際融合的な共同研究が求められています。そのため、当研究所は、フィールドワークで多年の実績を有する長崎大学原爆後障害医療研究所と、福島復興の中心的存在である福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センターとの3大学で、ネットワーク型共同利用・共同研究拠点「放射線災害・医科学研究拠点」を平成28年4月からスタートしました(平成28～33年度)。当研究所は3大学の中核機関として、放射線災害・医科学研究の学術基盤を確立するとともに、その成果の国際社会への発信、人材育成を進めています。

原子力規制庁は、新しい原子力災害医療体制として、従来の三次被ばく医療機関に代わり、「高度被ばく医療支援センター」と「原子力災害医療・総合支援センター」を平成27年に設置し、広島大学は原子力規制委員会によりこれらのセンターに指定されました。当研究所はこの事業を担う中心部局として、実効性のある原子力災害医療の充実と強化に取り組んでいます。

放射線医学は、時代の最先端をゆく学問領域の1つです。その世界的拠点として当研究所を発展させていく所存です。ご指導とご支援を宜しくお願い申し上げます。

The Research Institute for Radiation Biology and Medicine (RIRBM) at Hiroshima University was founded in 1961 for the medical treatment of atomic bomb survivors and basic research on radiation biology. Since then, the institute has produced the world's leading research achievements ranging from basic science to clinical practice in radiological effects on humans.

When the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident occurred in 2011, the uncertainty of the health risk assessment of low-dose effects on human health became a serious problem. To solve the problem, RIRBM has conducted basic studies including "Low dose radiation effects advanced research program", using a cutting-edge methodology to measure the radiation dose with high sensitivity. Moreover, to respond radiation emergencies such as the nuclear accident in Fukushima, collaborative research investigations in different disciplines including field work or risk control in affected areas, besides conventionally examined study about radiological effects on human health, are needed. Therefore, "Network-type Joint Usage / Research Center for Radiation Disaster Medical Science" was established in FY2016 (2016-2021) by a coalition of three research institutes; RIRBM, Hiroshima University, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University having demonstrated outstanding outcomes in field research for many years, and Fukushima Global Medical Science Center, Fukushima Medical University having played a major role in the recovery of Fukushima. RIRBM as a central institute of the joint project will strive to build an academic foundation for advanced and integrated radiation disaster and medical science research, and to offer the research outcomes to the international community, as well as cultivating young investigators.

The Nuclear Regulation Authority launched "Advanced radiation emergency medical support center" and "Nuclear emergency medical support center" as novel medical organizations for nuclear disasters in 2015, in place of conventional tertiary emergency medical facilities. As a result, Hiroshima University has been designated as both of the Centers by the Nuclear Regulation Authority. Our institute endeavors to enhance effective medical cares for nuclear disasters as a leading research center.

Radiation biology is one of today's cutting-edge academic disciplines. We will pursue to bring out the highest standards of research and education in radiation biology and medicine as a world-leading research institution. We would be grateful for your continued support and cooperation.

History

沿革

- 昭和33年4月 医学部附属原子放射能基礎医学研究施設設置
- 昭和36年4月 **原爆放射能医学研究所設置**
臨床第一（内科）、基礎3分野
- 9月 医学部附属病院に病床50床設置
- 昭和37年4月 臨床第二（外科）、基礎3分野増設
- 昭和40年3月 研究所建物竣工
- 昭和42年6月 附属原爆医学標本センター設置
（現、附属被ばく資料調査解析部）
- 昭和44年3月 附属原爆医学標本センター建物竣工
- 昭和59年3月 放射線照射動物実験棟竣工
- 昭和61年3月 RI実験棟竣工
- 平成10年6月 放射線先端医学実験施設設置
- 平成14年4月 名称を原爆放射線医学科学研究所に改称
- 平成20年3月 研究所建物竣工・移転
- 平成22年4月 共同利用・共同研究拠点に指定
「放射線影響・医科学研究拠点」
- 平成28年4月 ネットワーク型共同利用・共同研究拠点に指定
「放射線災害・医科学研究拠点」



創設の頃
Photos depicting Kasumi Campus in 1960s

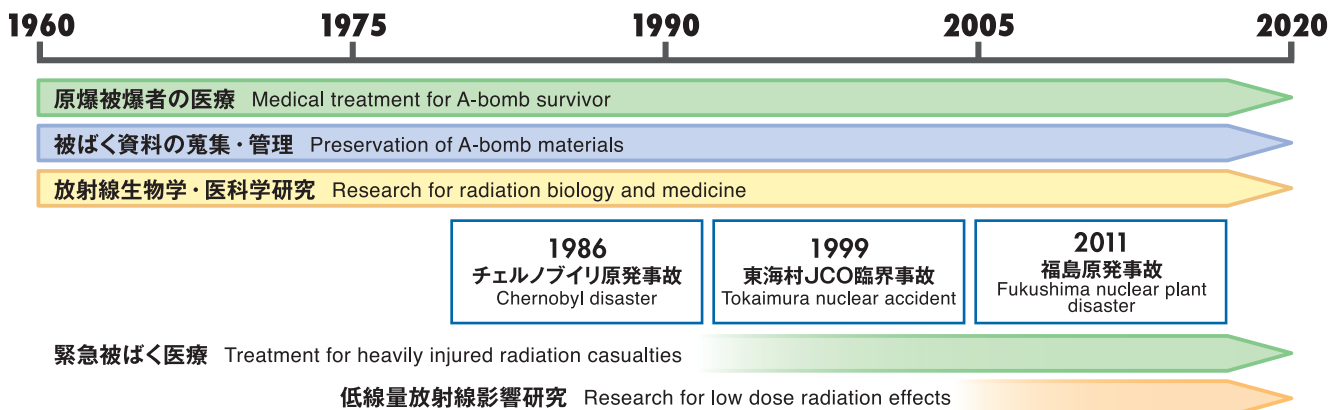


以前の研究所
Old main building (1965-2008)



現在の研究所
Current main building (2008-)

- 1958.4 Foundation of Institute for Nuclear Radiation Research, Faculty of Medicine
- 1961.4 **Foundation of RIRBM**
Dept. of Hematology and 4 basic research labs
9 Clinic in the University Hospital (50 beds)
- 1962.4 Dept. of Surgery and 3 basic research labs
- 1965.3 Completion of old main building
- 1967.6 Center for medical records and biomedical materials of A-bomb victims and survivors
- 1986.3 Completion of building for RI experiments
- 1998.6 Radiation Research Center for Frontier Science
- 2008.3 Moved to the current main building
- 2010.4 Joint usage / research center in the field of radiation effects and medical science
- 2016.4 Network-type joint usage / research center for radiation disaster medical science



Mission

理念 (設置目的)

原子爆弾その他の放射線による障害の治療及び予防に関する学理並びにその応用の研究

Researches concerning biological effects of radiation and their application for treatment and prevention of health disorders induced by A-bomb and radiation

- 放射線生物学
- 放射線医科学の基礎研究



Basic research for radiation biology and medicine



- 原爆被爆者の医療
- 白血病やがんの治療
- 高線量被ばく者の治療



Medical treatment for A-bomb survivors and heavily irradiated casualties



広島大学病院での診療活動 University Hospital

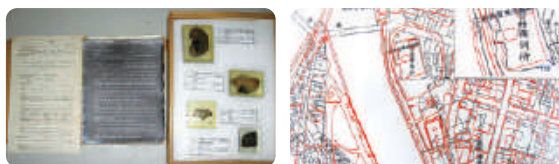


広島大学緊急被ばく医療推進センターの活動
Emergency preparedness for nuclear disaster

- 被爆資料
- データベースの蒐集・保存・管理



Preservation of medical records and biomedical materials of A-bomb victims and survivors



教員数

Researchers

平成30.10.1現在

教授	Professor	10
准教授	Associate Professor	8
講師	Associate Professor/Lecturer	3
助教	Assistant Professor	18
客員教授	Visiting Professor	2
特任教授	Professor (Special Appointment)	1
特任助教	Assistant Professor (Special Appointment)	1
計 Total		43

歴代研究所長

Former Directors

所長名	就任
初代 渡邊 漸	昭和36(1961)4.1
第2代 志水 清	昭和42(1967)4.1
第3代 岡本 直正	昭和45(1970)4.1
第4代 大北 威	昭和52(1977)4.1
第5代 横路謙次郎	昭和56(1981)4.1
第6代 栗原 登	昭和60(1985)4.1
第7代 服部 孝雄	昭和62(1987)4.1
第8代 藏本 淳	平成元(1989)4.1
第9代 佐藤 幸男	平成7(1995)4.1
第10代 峠 哲哉	平成8(1996)4.1
第11代 鎌田 七男	平成9(1997)4.1
第12代 早川 式彦	平成11(1999)4.1
第13代 神谷 研二	平成13(2001)4.1
第14代 鈴木 文男	平成17(2005)4.1
第15代 神谷 研二	平成21(2009)4.1
第16代 稲葉 俊哉	平成25(2013)4.1
(事務取扱) 松浦 伸也	平成27(2015)11.1
第17代 松浦 伸也	平成28(2016)1.1

当研究所が推進する主な事業

Main Projects Promoted by RIRBM

ネットワーク型共同利用・共同研究拠点「放射線災害・医科学研究拠点」(平成28～33年度)

Network-type joint usage / research center for radiation disaster medical science (2016～2021)

本拠点は、福島第一原発事故が要請する学術に対応するために、広島大学原爆放射線医科学研究所、長崎大学原爆後障害医療研究所及び福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センターの3研究機関がネットワーク型拠点を形成し、先端的かつ融合的な放射線災害・医科学研究の学術基盤の確立と、その成果の国民への還元と国際社会への発信を目的として、平成28年度に設置しました。

当研究所は3大学の中核機関として、放射線災害・医科学研究の学術基盤を確立するとともに、その成果の国際社会への発信、人材育成を進めています。

● 3拠点機関の連携プロジェクト「トライアングルプロジェクト」の創設

H28年度

放射線災害・医科学研究プロジェクト

- ①低線量放射線の高感度検出系の開発
- ②低線量放射線による発がんリスクの解明
- ③低線量放射線による非がん健康リスクの解明
- ④甲状腺がんの放射線特異的ゲノム変化の同定
- ⑤甲状腺がんにおける発がん感受性遺伝子の同定
- ⑥甲状腺がん発症動物モデルを用いた発がんまでの経時的変化
- ⑦県民健康調査の関連フィールドの整備
- ⑧原子力災害の社会論への応用とレジリエンス研究

発展的統合

H29年度から

トライアングルプロジェクト

3拠点機関が、大学の枠を超えて連携する共同研究プロジェクトとして統合し、あらたな課題に取り組む。平成28年度の各大学の取組については、以下の3つのテーマ全てに組み込まれることとなる。

①低線量被ばく影響とリスク研究

甲状腺がん、分子疫学、放射線リスク評価・管理、動物実験系、細胞実験系、ゲノム変異、応答修復学、ゲノム医学

②放射線障害医療

再生医療、放射線医療副作用・軽減、災害医療、被ばく者腫瘍、被ばく者医療

③放射線災害の社会影響と放射線防護

リスクコミュニケーション、疫学、放射線防護、線量評価

拠点本部会議が、テーマに沿って研究課題を拠点内研究者から公募しマッチングして、研究チームを構成する。トライアングルプロジェクトの実施により、放射線災害・医科学研究の基礎となる拠点機関のネットワークが強化でき、わが国の放射線に関連する学術研究の発展に貢献できる。

H30年度は、課題①に12件、課題②に12件、課題③に4件を採択

● 3拠点機関の連携による学術的成果

2つの国際誌で特別号を発刊

3拠点機関の研究者が中心となって、IAEA、ICRP、UNSCEARなど海外機関の研究者とともに、Asia Pacific Journal of Public Health誌に、福島第一原発事故の健康影響と今後の課題について、総説10編と原著論文9編を発刊した(200頁のB5冊子体)

Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident :
Health Consequences, Lesson Learnt and Future Directions

Volume 29, Issue 2_suppl, March 2017

3拠点機関の研究者が中心となって、第1回放射線災害・医科学研究拠点国際シンポジウムの講演内容をJournal of Radiation Research誌の特別号として発刊(145頁のA4冊子体)

Scientific Underpinning for Restoration from a Radiation Disaster :

Highlight Articles of the First International Symposium Volume 59, Issue suppl_2, April 2018

● 3拠点機関の連携による人材育成(平成29年度実施分)

第2回拠点カンファランス(6月、広島)

第2回ふくしま県民公開大学(1月、福島)

第2回国際シンポジウム(2月、長崎)



「高度被ばく医療支援センター」及び「原子力災害医療・総合支援センター」(平成27年～)

“Advanced radiation emergency medical support center” and “Nuclear emergency medical support center” (2015～)

本学は、平成27年に全国レベルの原子力災害医療機関である「高度被ばく医療支援センター」及び「原子力災害医療・総合支援センター」に指定されました。

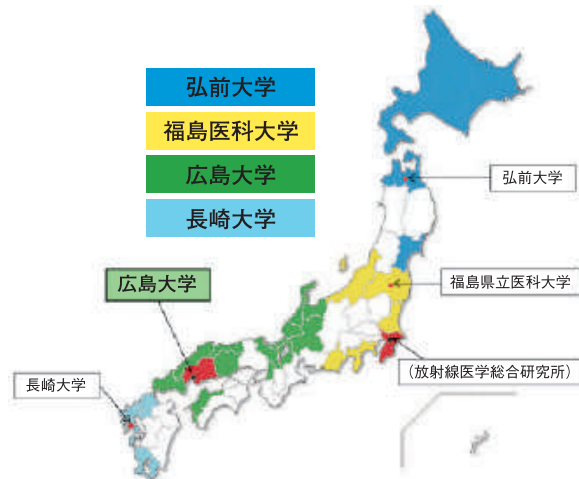
「高度被ばく医療支援センター」は、地域の原子力災害拠点病院等では対応できない高度専門的な診療及び支援並びに高度専門教育研修等を行うことを目的としたセンターです。

「原子力災害医療・総合支援センター」は、平時において、原子力災害拠点病院に対する支援や関連医療機関とのネットワークの構築を行うとともに、原子力災害時において原子力災害医療派遣チームの派遣調整等を行うことを目的としたセンターです。

当研究所はこの事業を担う中心部局として、実効性のある原子力災害医療の充実と強化に取り組んでいます。

● 原子力災害医療・総合支援センター担当エリア

- 国立大学法人弘前大学(3道県)
北海道、青森県、宮城県
- 公立大学法人福島県立医科大学(5県)
福島県、新潟県、茨城県、神奈川県、静岡県
- 国立大学法人広島大学(12府県)
富山県、石川県、福井県、岐阜県、滋賀県、京都府、大阪府、鳥取県、岡山県、島根県、山口県、愛媛県
- 国立大学法人長崎大学(4県)
福岡県、佐賀県、長崎県、鹿児島県



大学院リーディングプログラム機構(平成23年度～)

「放射線災害復興を推進するフェニックスリーダー育成プログラム」

Phoenix Leader Education Program (Hiroshima Initiative) for Renaissance from Radiation Disaster (Doctor course, 2011～)

福島原発事故は、放射線災害からの復興を指導できるリーダーの必要性を浮き彫りにしました。

本プログラムでは、放射線災害に適正に対応し、明確な理念の下で復興を主導する判断力と行動力を有し、国際的に活躍できるグローバルリーダー(フェニックスリーダー)を育成します。原爆からの復興を支えた総合大学である本学の実績と経験を生かし、医学、環境学、工学、理学、社会学、教育学、心理学など分野横断的な専門学術分野を結集し、「放射線災害復興学」を確立し、「放射線災害から生命を護る人材」、「放射能から環境を護る人材」、「放射能から人と社会を護る人材」の育成を行います。

当研究所は、この大学院教育を支える中核部局のひとつとして、本事業の推進に取り組んでいます。



教育活動と公開講座

Education & Extension Lecture

教育活動 Education

当研究所は、医学部と歯学部 of 学部学生への系統的講義を実施するとともに、医学部学生の4か月に及ぶ基礎・社会医学系教室配属実習を担当しています。大学院教育では、医歯薬保健学研究科の協力講座として大学院の研究指導を行うとともに、各種共通科目や専門科目の講義、演習、実習を担当しています。大学院教育の最終的な目標は、放射線障害医学の基礎研究者・教育者の養成に加え、放射線障害治療の専門医や放射線疾患予防分野の専門家、放射線関連行政や放射線防護の専門家、原子力災害に対処できる専門家・専門医などの育成です。

■大学院学生数 Graduate students

平成30.10現在

博士課程 Doctor of Medical Sciences	22
修士課程 Master of Medical Sciences	1
リサーチ・アシスタント (RA) Research Assistant (内数)	6

公開講座 Extension Lecture

広島大学では、昭和28年度以来、地域社会のみなさまのために公開講座を実施してきました。

平成30年度、当研究所では、「備えあれば憂いなし～放射線災害の被害を最小限に～」をテーマに以下のとおり3回にわたり開催し、延べ約190人と多くの方にご参加いただきました。

これからも参加者の方にご満足いただける講座を提供していきます。



【第1回】「放射線災害の歴史から学ぶ」(講師：保田浩志 教授)



【第2回】「放射線災害に迅速に対処する」(講師：廣橋伸之 教授)



【第3回】「放射線による健康障害を克服する」(講師：東 幸仁 教授)

Organization

機構



放射線障害機構研究部門

放射線によるゲノム障害の修復機構および情報伝達機構の解析

- 細胞修復制御研究分野
- 疾患モデル解析研究分野
- 放射線細胞応答研究分野
- ゲノム発現情報研究分野

Division of Radiation Biology

Analysis of DNA repair system and signaling pathways in response to ionizing irradiation.

- Department of Cellular Biology
- Department of Molecular Radiobiology
- Department of Disease Model
- Department of Genome Informatics

放射線影響評価研究部門

放射線健康影響の定量的評価および評価法の開発

- 分子疫学研究分野
- 線量測定・評価研究分野
- 計量生物研究分野
- 放射線障害情報研究分野

Division of Radiation Bio-Medical Informatics

Estimation of the radiation effects on human health.

- Department of Epidemiology
- Department of Environmetrics and Biometrics
- Department of Radiation Biophysics
- Department of Radiopathology

ゲノム障害医学研究センター

DNA損傷が、がんや白血病などの疾患へと進展する多段階メカニズムの解明

- 放射線ゲノム疾患研究分野
- がん分子病態研究分野
- ゲノム障害病理研究分野
- 分子発がん制御研究分野

Research Center for Radiation Genome Medicine

Elucidation of radiation-induced multi-step carcinogenesis.

- Department of Genetics and Cell Biology
- Department of Human Genetics
- Department of Molecular Oncology
- Department of Experimental Oncology

放射線災害医療研究センター

放射線障害に対する先端的医療と国際緊急被ばく医療ネットワークの構築

- 幹細胞機能学研究分野
- 腫瘍外科研究分野
- 放射線災害医療開発研究分野
- 国際緊急被ばく医療研究分野
- 血液・腫瘍内科研究分野

Research Center for Radiation Casualty Medicine

Advanced medical treatment for acute and late-onset radiation injury. Also international network system with a medical team for radiation casualties.

- Department of Stem Cell Biology
- Department of Radiation Disaster Medicine
- Department of Hematology and Oncology
- Department of Surgical Oncology
- Department of International Radiation Emergency Medicine

細胞修復制御研究分野

Department of Cellular Biology

- 教授 田代 聡
- 講師 孫 継英
- 助教 堀越 保則
- 助教 時 林

原爆放射線による被ばくや抗がん剤などの化学物質への暴露により、染色体DNAに損傷が誘導される。通常、損傷DNAは、損傷部位周辺でクロマチン構造が変換されて修復関連タンパク質が集積することで修復されるが、修復過程でエラーが発生した場合には染色体転座などの染色体異常が誘導される。このような染色体異常による遺伝情報の改変が蓄積することが、原爆被爆者やがん治療経験者などの発ガンに寄与すると考えられている(図1)。近年、ヒトのゲノム修復機構に関連する様々な因子が同定され、ゲノム修復システムについて生化学的あるいは遺伝学的解析が飛躍的に進んでいる。しかし、どうやって染色体転座が形成されるのか、その分子メカニズムについては未だ不明な点が多い。

当研究分野は、放射線被ばくなどによる染色体異常の形成機構を明らかにするため、ゲノム修復システムの制御機構に着目して研究を進めている。我々は、細胞核の限局した領域にゲノム損傷を誘導することが可能な紫外線レーザーマイクロ照射法や微細な細胞核構造を解析できる超解像度顕微鏡など最先端の分子細胞生物学的手法を用いたゲノム修復の微細地政学的検討を行っている(図2)。さらに、クロマチン免疫沈降法など生化学的手法を用いた損傷DNA周辺のクロマチン構造についての解析から、白血病の原因となる染色体異常が形成される分子メカニズムの解明を進めている(図3)。そして、これらの研究から得られた知見をもとに、臨床応用が可能な低線量放射線被ばくの人体影響評価法の確立に取り組んでいる(図4)。

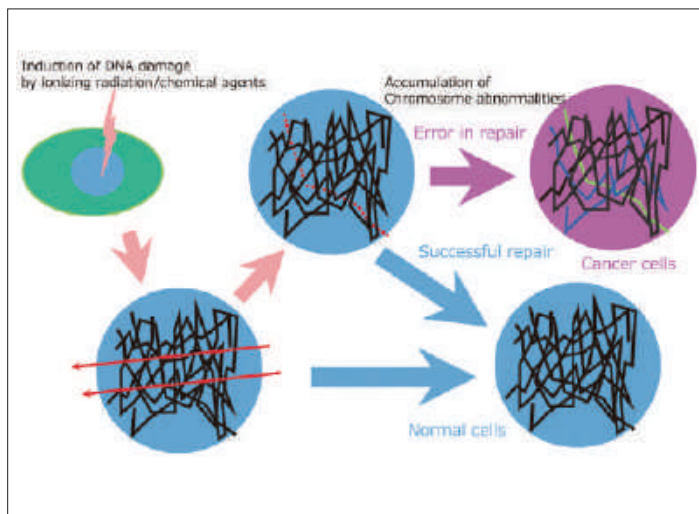


図 1 DNA修復の失敗が発がん、白血病発症に繋がる

Figure 1 Error in DNA repair can lead to cancer/leukemia

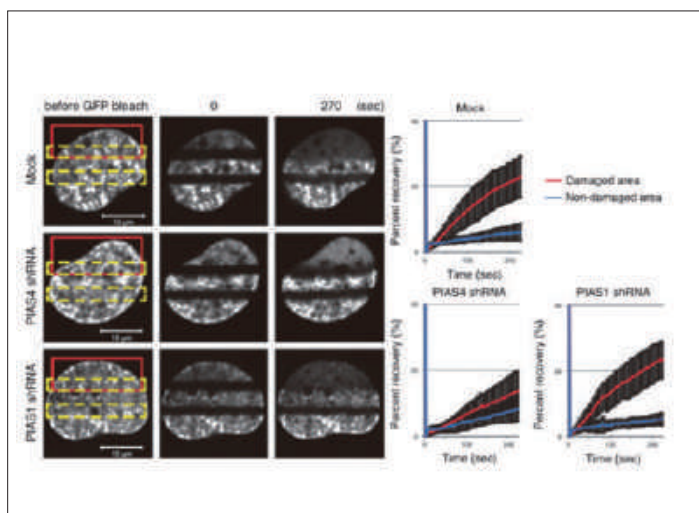


図 2 紫外線レーザーマイクロ照射によるヒストンバリエントH2A.Z-2の損傷部位への取り込みの検討。shRNAを用いたSUMO化修飾酵素PIAS4の発現抑制により、ヒストンバリエントH2A.Z-2の損傷部位への取り込みが抑制された。(Nucleus 2018)

Figure 2 SUMO modification by SUMO E3 enzyme PIAS 4, but not by PIAS1, is required for the incorporation of Histone variant H2A.Z-2 at damage sites. (A) FRAP analysis to monitor the incorporation of H2A.Z-2 at damage sites. GM0637 cells transiently expressing GFP-H2A.Z-2 and pSIREN-mock, PIAS4 or PIAS1 shRNA were first microirradiated (red boxes) and then photobleached (yellow boxes). (Nucleus 2018)

TEL 082-257-5818

http://home.hiroshima-u.ac.jp/cellbio/saito/Welcome.html

● Professor	Satoshi TASHIRO, M.D., Ph.D.
● Lecturer	Jiying SUN, M.D., Ph.D.
● Assistant Professor	Yasunori HORIKOSHI, Ph.D.
● Assistant Professor	Lin SHI, M.D., Ph.D.

Ionizing irradiation and chemical agents like anti-cancer drugs can induce DNA damage. Although eukaryotic cells have multiple pathways to repair DNA damage, errors in DNA repair process lead to chromosomal abnormalities such as translocations. Accumulation of such chromosome abnormalities can cause malignant transformation of normal cells (Fig. 1). Several lines of evidence suggest that the higher order architecture of the eukaryotic cell nucleus involves in the regulation of nuclear functions, transcription, replication and DNA repair. However, the change of higher order nuclear architecture in response to DNA damage and its role in the regulation of DNA repair machinery are still unclear.

To gain an insight into the dynamic changes that cell nuclei undergo in response to DNA damage, we have developed a laser-UVA-microirradiation system for the precise irradiation of a restricted areas within nuclei of living cells. By using molecular cell biological techniques such as the laser-UVA-microirradiation system and super resolution microscopy, we have studied the nuclear topography of DNA repair (Fig. 2).

Furthermore, we are studying the molecular mechanisms of chromosome translocations with biochemical approach such as chromatin immunoprecipitation techniques to clarify the chromatin structures around DNA damage (Fig. 3). Finally, we are developing a sensitive and high-throughput system to evaluate DNA damage by low dose irradiation, including medical exposure with CT scan for the establishment of the management of medical exposure considering the individual difference in radiation sensitivity (Fig. 4).

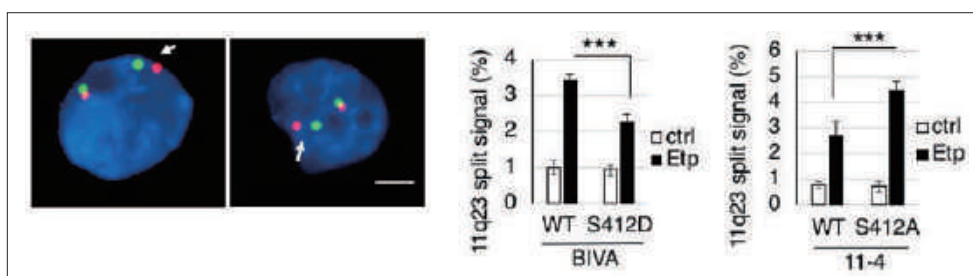


図 3 INO80クロマチン構造変換複合体の構成因子ARP8のリン酸化は、11q23染色体転座を抑制する。
 (左) Dual-color FISH法による11q23染色体転座の検出。抗がん剤エトポシド処理により11q23染色体転座が誘導された細胞では、赤色と緑色のFISHシグナルが解離している(矢印)。
 (右) ATM欠損細胞(BIVA)ではエトポシド処理による11q23転座がリン酸化型ARP8の発現により抑制され、ATM正常細胞(11-4)ではリン酸化不能型ARP8の発現により11q23転座が増加する。(Elife. 2018)

Figure 3 ARP8 phosphorylation averts 11q23 chromosome translocations.
 (left panel) Dual-color FISH analysis of chromosome 11q23. Representative FISH images using etoposide treated BIVA cells are shown. Arrows indicate the split signals (separated by >1 μ m).
 (right panel) AT5BIVA and 11-4 cells expressing the siARP8-resistant ARP8 wild-type (WT), phospho-mimic S412D, or phospho-deficient S412A mutants. The average percentages of the cells with split signals from three independent experiments are shown. (Elife. 2018)

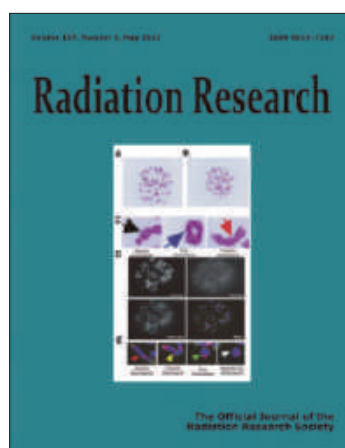


図 4 PNA-FISH法を用いた放射線による染色体異常の検出 (RADIATION RESEARCH 2012)

Figure 4 Chromosome aberrations in metaphase spreads detected by Giemsa staining and FISH using telomere/centromere PNA probes. (RADIATION RESEARCH 2012)

疾患モデル解析研究分野

Department of Disease Model

● 准教授 藤本 成明
● 助教 中田雄一郎

本研究分野では、遺伝子改変動物を用いた放射線関連遺伝子の生物学的機能の解析、および、モデル動物を用いた放射線障害の病態生理の解明を目的として研究を行なっています。以下に研究内容の一端をご紹介します。

1. ラットモデルによる放射性微粒子内部被曝の生物影響解析 –カザフスタン-ロシア-日本による国際共同研究プロジェクト

放射線の生物影響を理解するためには、外部被曝に加え残留放射性微粒子等による内部被曝の影響評価が重要と考えられるが、未だに十分解明されていない。我々は、カザフスタンとの国際共同研究により、世界初の放射性⁵⁶MnO₂微粒子曝露内部被曝実験を行っている(放射性⁵⁶MnO₂粒子は、原爆からの中性子線により土中で放射化生成する主要な放射性物質の一つである)。その結果、100mGy程度の⁵⁶Mn内部被曝線量で、肺組織に大きな病理学的／分子生物学的影響がみられることを発見した。外部被曝で100mGyという、いわゆる「直ちに健康影響のない」とされる線量であるが、放射性微粒子内部被曝では桁違いの影響があることを示唆する重要な発見である。本研究は、原爆被曝者の放射線影響評価及び、原発事故等で環境中に放出される放射性微粒子による一般健康被害を推定する上に必須であり研究展開してゆく予定である。

2. 遺伝子改変マウスを用いたMDS発症に関与するエピジェネティック因子の機能解析

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes:MDS) は無効造血と白血病移行を特徴とする造血器腫瘍であり、原爆被曝者や高齢者に罹患率が高い疾患である。近年の大規模なゲノム研究から、MDS患者の造血細胞ではエピジェネティック因子が高頻度で変異しており、エピジェネティック制御の異常が疾患の発症や進展に関与していると想定されるが、その機序は不明な点が多い。この点を解明する目的で、我々はMDS患者で同定されたエピジェネティック因子の変異体を発現し、MDSの臨床像を再現するマウスの作製と解析を行なっている。

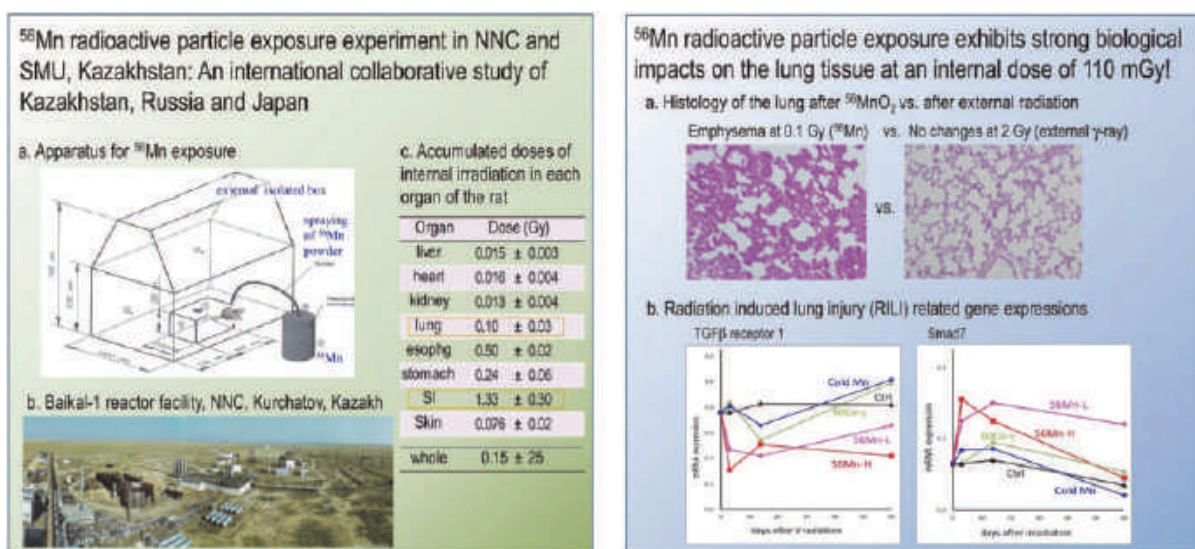


図 1 ⁵⁶Mn 内部被曝実験

Figure 1 Internal exposure experiments with ⁵⁶Mn.

- Associate Professor Nariaki FUJIMOTO, Ph.D.
- Assistant Professor Yuichiro NAKATA, Ph.D.

The main research fields at the department are 1) analysis of biological functions of radiation-related genes using genetically-engineered animals, and 2) investigations in pathophysiological mechanisms of radiation injuries in animal models. The followings are some of our researches currently engaging:

1. Biological effects of internal radiation exposure of $^{56}\text{MnO}_2$ particles - An international corroborative study with Kazakhstan and Russia

For better understanding of the radiation effects of the atomic bombing in Hiroshima and Nagasaki, radiation from neutron-induced radioisotopes should be considered in addition to the initial radiation directly received from the bombs. Manganese-56 (^{56}Mn) is among the predominant radioisotopes produced in soil by neutrons. We examined the effects of internal exposure of this radioisotope in the rat model. The significant effects was found in pathology as well as mRNA expressions of the genes involved in pathogenesis despite the relatively low absorbed dose around at 0.1 Gy. Interestingly, external ^{60}Co γ -irradiation at a dose of 2 Gy had no effects on these parameters. Our results clearly demonstrated that the internal exposure of radioactive particles had much higher biological effects than the external irradiation. Further studies are needed to understand the mechanisms.

2. Analysis of functional roles of epigenetic regulators in MDS pathogenesis

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a hematopoietic malignancy characterized by ineffective hematopoiesis and leukemia predisposition and is frequently developed in elderly and atomic bomb survivors. Recent studies using high throughput genomic analysis revealed that epigenetic regulators are frequently mutated in the hematopoietic cells of MDS patients, suggesting causal involvement of epigenetic deregulation in the development and progression of the disease, but underlying mechanisms remain largely unknown. To address this issue, we generate and analyze genetically engineered mice that express mutated epigenetic genes identified in MDS patients and recapitulate the clinical features of MDS.

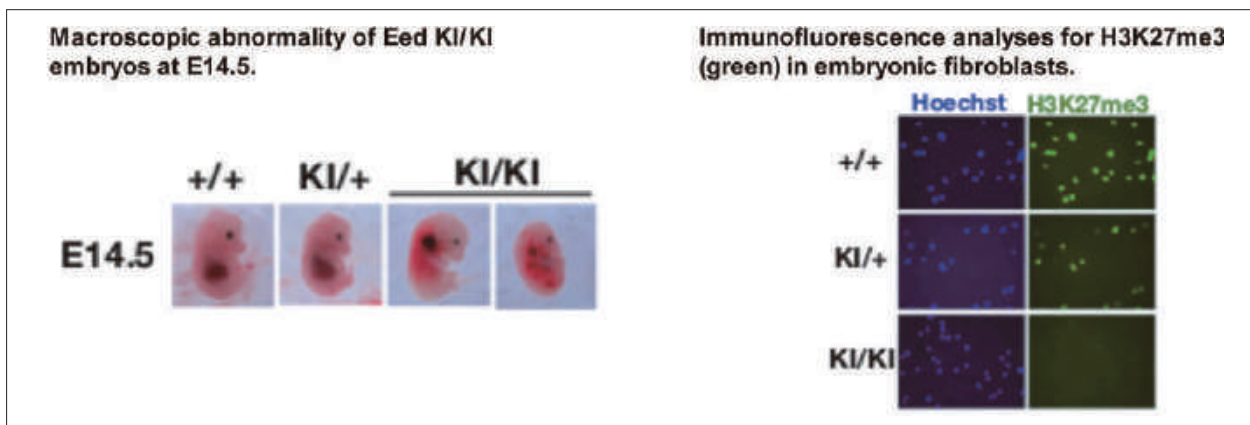


図 2 MDS 患者で同定されたポリコム複合体の構成因子EED の変異体解析

Figure 2 Analysis of polycomb protein EED mutant identified in patients with MDS

ゲノム発現情報研究分野

Department of Genome Informatics

● 客員教授 杉浦 紳之

当研究分野では、末梢血中リンパ球の染色体異常によるバイオドジメトリをはじめ、広範な手法による被ばく線量評価について検討を進めている。

放射線事故時には、個人線量計などの準備がなく、物理的な線量評価が困難である。この場合、放射線被ばくによる生物学的影響を指標に線量評価を行うバイオドジメトリが有効である。中でも、末梢血中リンパ球の染色体異常によるバイオドジメトリは信頼性における線量評価手法(ゴールドスタンダード)として従来から研究が進められている。しかしながら、γ線による検討は詳細に進められてきているものの、中性子線については実験的に中性子線を照射する線源の利用が限られていることなどを背景に検討はそれほど進められてこなかった。染色体異常の発生頻度についてのγ線と中性子線の比較は、放射線リスク評価において重要である線量評価について、生物学的基礎的検討からの重要なアウトプットを与えるものである。

また、東京電力福島第一原子力発電所事故以降、福島県民をはじめ多くの方々が放射線健康リスクについて不安や疑問を抱える状況となっている。このため、放射線の健康影響に関する情報等を適切に提供することは重要となっており、放射線防護やリスクコミュニケーション等のあり方についても検討を行っている。中でも、少人数の住民参加による意見交換会(車座集会)は不安の軽減や防護措置の決定を住民自らが行うことを目的に実施され、有効な方法とされている。ベラルーシで実施されたエトスの手法を参考としながら、福島県における実効的な実施方法について検討を進める。

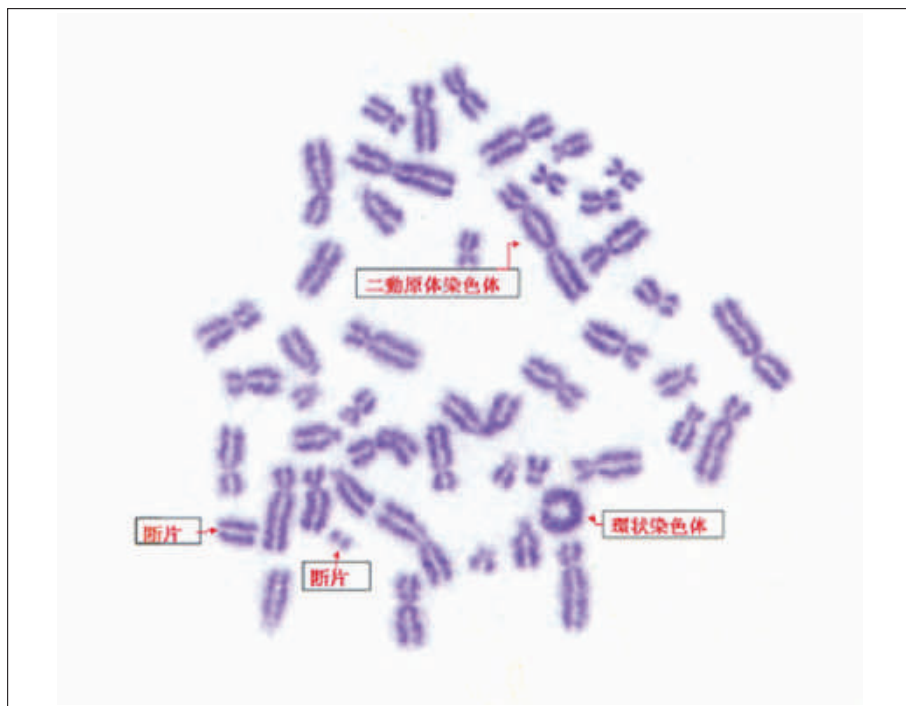


図 1 末梢リンパ球の染色体異常

Figure 1 Chromosome aberration of the lymphocyte in the peripheral blood

● Visiting Professor Nobuyuki SUGIURA, Ph.D.

In our department, the biological dosimetry with the chromosomal aberration of the lymphocyte in the peripheral blood and other dose evaluation by a wide technique is investigated.

There is no preparation such as personal dosimeters at the radiation accident, therefore a physical dose evaluation is difficult. In this case, the biological dosimetry, which evaluates the radiation dose with the various biological effects of radiation exposure is effective. Above all, the biological dosimetry with the chromosome aberration of the lymphocyte in the peripheral blood has been well researched as a reliable dose evaluation technique (gold standard). However, the examination for gamma-ray has been pushed forward in detail, but the examination for neutron has not so much because of the limitation of neutron source as the experimental equipment. The comparison between gamma-ray and neutron about the frequency of the chromosome aberration gives important output from biological basis on a radiation dose estimation and a radiation risk evaluation.

In addition, after TEPCO Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident, it is in a situation that many people including namely citizens of Fukushima have uneasiness and questions about a radiation health risk. Therefore, it becomes important that relevant information on radiation health effect is informed timely and correctly. The ways of radiological protection and risk communication is also considered in our department. The small group discussion (gathering around in a circle meeting) is carried out for the purpose of residents performing the decision of reduction of the uneasiness and protection measures. The consideration is pushed forward to investigate an effective enforcement method in Fukushima in taking into account the technique of ETHOS carried out effectively in Belarus.



図 2 ベラルーシにおける車座集会

Figure 2 The small group discussion in Belarus

分子疫学研究分野

Department of Epidemiology

- 教授 川上 秀史
- 准教授 森野 豊之
- 助教 大澤 亮介

当分野は、広島県在住の「広島原爆被爆者コホート」(Atomic Bomb Survivor Database: ABS)において、放射線の生物学的影響及びその後の生活環境などの観点より追跡調査を行ってきた。それに加えて、最近では、遺伝子の傷がいかに疾患の発症に影響するかを、遺伝性神経疾患の原因遺伝子の解明を通じて明らかにしている。

家族性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子として、*optineurin* (*OPTN*)を同定した(*ALS12*)。同遺伝子の一部の欠損やナンセンス変異による劣性の家系に加えて、ミッセンス変異を示す優性の家系も存在した(図1)。OPTNは多彩な機能を持つが、NF-kappa-Bの抑制作用の低下を示すほか(図2)、孤発例や他の遺伝子異常に共通して患者脊髄前角の運動ニューロン細胞の封入体に染まり、筋萎縮性側索硬化症に共通する病態への関与が示唆されている。

脊髄小脳変性症に関しては、2,500名を超える患者検体の遺伝子検査を行い、その遺伝子分布を明らかにすると同時に新規遺伝子の同定に向けて研究を推進している(図3)。

次世代シーケンサを用いた遺伝子解析により、Perrault症候群の新規遺伝子*C10orf2*を同定した。両親それぞれ異なる変異を持つ複合型ヘテロ接合変異であった(図4)。同遺伝子はミトコンドリア遺伝子の複製にかかわる機能を持つ。

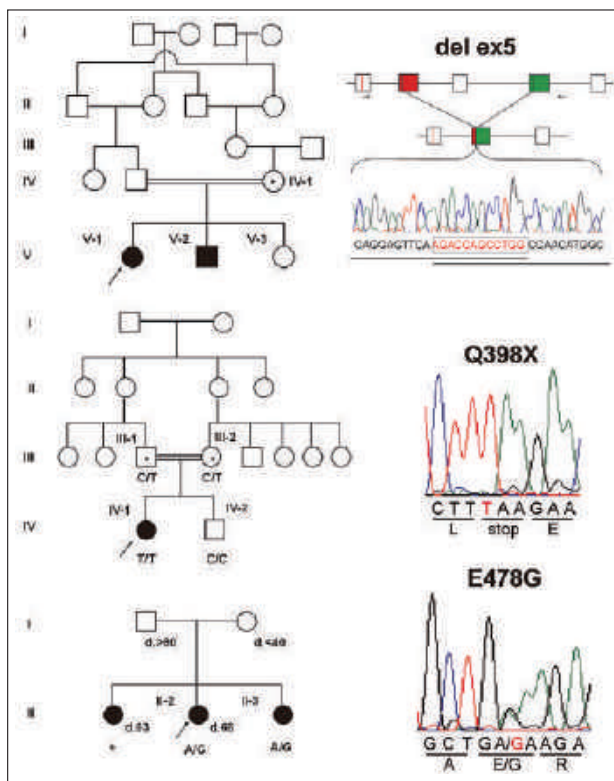


図1 筋萎縮性側索硬化症家系に見出されたOPTNの変異

Figure 1 Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis

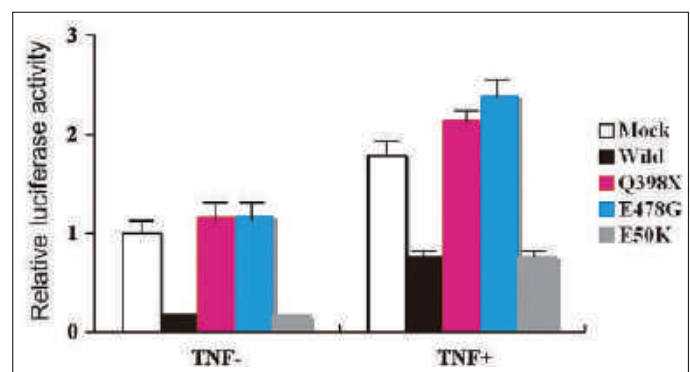


図2 ALS関連のOPTN変異はNF-kappa B の抑制作用を喪失する。

Figure 2 The ALS-related mutations of OPTN lack the inhibitory effect of NF-kappa B activity

TEL 082-257-5848

http://home.hiroshima-u.ac.jp/epidem/

- Professor Hideshi KAWAKAMI, M.D., Ph.D.
- Associate Professor Hiroyuki MORINO, M.D., Ph.D.
- Assistant Professor Ryosuke OHSAWA, Ph.D.

We have developed the Atomic Bomb Survivor Database (ABS), for studying the radiation effects from the biological and social aspects. In addition, we study the genetic defects in neurological genetic diseases.

We have identified the mutations of the *optineurin (OPTN)* gene of the familial amyotrophic lateral sclerosis (**ALS12**). We found the deletion of an exon and a nonsense mutation in the consanguineous families, and the missense mutation of the dominant family (Fig. 1). OPTN has various effects, and the ALS-related mutations lack the inhibitory effect on NF-kappa B activities (Fig. 2). OPTN is also stained in the inclusion bodies in sporadic and other familial ALS, suggesting the common pathogenesis of ALS.

We have studied the genetic analysis of over 2,500 patients with spinocerebellar ataxia (SCA), and showed the distribution of the genetic subtypes of SCA in Japan. We are going to find the novel genes of SCAs (Fig. 3).

We have also identified a novel causative gene *C10orf2* in Perrault syndrome using the next generation sequencing. The patients have two compound heterozygous mutations (Fig. 4). The gene product plays key roles in replication and maintenance of the mitochondrial DNA.

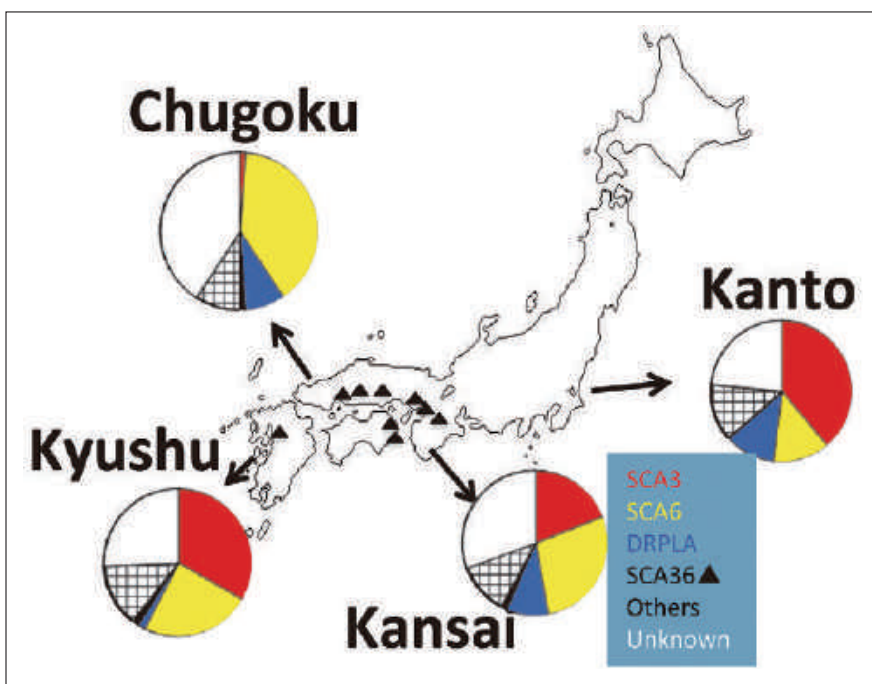


図 3 SCA遺伝子型の分布

Figure 3 A map of the SCA genotypes

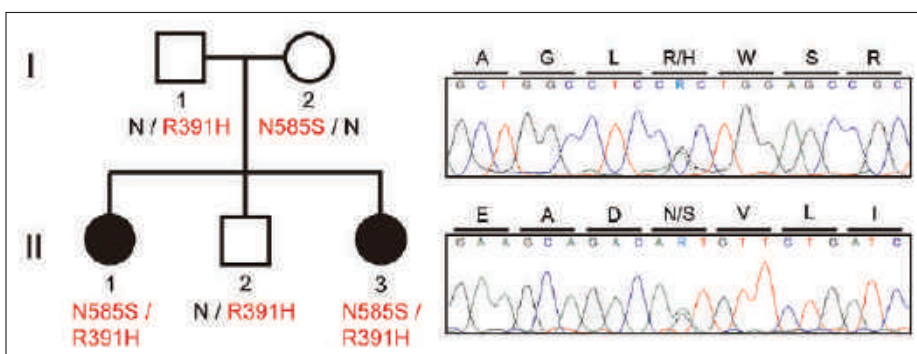


図 4 Perrault症候群の1家系 患者は *C10orf2* 遺伝子にミッセンス変異を持つ複合型ヘテロ接合を示す。

Figure 4 A family of Perrault syndrome. The patients have the two mutations in the *C10orf2* gene in compound heterozygotes.