



計量生物研究分野

Department of Environmetrics and Biometrics

● 教授 吉永 信治
● 准教授 佐藤 健一

当研究分野では、原爆被爆者のデータベースに基づく疫学的研究に加え、放射線の健康影響評価をはじめとした医学・生物学分野における統計的手法の開発と適用に関する研究を行っている。

広島・長崎における初期放射線による固形がん死亡の過剰相対リスクは、放射線影響研究所によるReport13によって、被爆時年齢30歳・到達年齢70歳において1Gy当たり47%、Report14では42%と報告されている。一方、我々は広島大学原爆被爆者コホートデータベース(ABS1970-2010)を用いて28%と報告している。これらの健康影響の評価に利用される初期被ばく線量は原爆線量評価体系に基づいて算出されており、LSSにおいてはPrestonらによってDS86からDS02に、また、ABSにおいては佐藤らによって改訂後のがん死亡リスクの再評価が行われた。どちらのコホートデータにおいても、初期被ばく線量はガンマ線に対して10倍の重みを与えた中性子線の両者を加えた線量として算出されており、この定数10は中性子線のガンマ線に対する生物学的効果比(RBE)と呼ばれている。我々は、当研究所の他の研究部門との共同で、RBEを固定値とするのではなく、統計モデルにおける未知パラメータとして扱うことにより、ABSコホートデータを用いてRBEの最適化を試みた。また、RBEを変化させると初期被ばく線量も変化するため、結果的に、健康影響の評価にも影響を与える。その影響についても定量的な検討を行った。

一般的に、ERRモデルのような回帰モデルにおいて、ガンマ線と中性子線のように高い相関関係がある変数を同時に取り込むと推定が不安定になることが多く、この問題は多重共線性として知られている。したがって、初期被ばく線量の計算式において、生物学的効果比を通常の回帰係数として推定する代わりに、従来使われてきた定数10を含むいくつかの生物学的効果比を与えながら、その他の回帰係数の最尤推定を行った。その結果、図1で示されるようにRBEとして65が最適となり、その値は通常仮定されるRBEの6倍を超えていた。しかしながら、従来の定数10との間に統計的な有意差は認められなかった。

ERRモデルにおいては、死亡者数を固定すれば、結果的に、図2で示されるように、RBEの増加に伴って初期被ばく線量の回帰係数、すなわち、1Gy当たりのERRが減少することになる。例えば、本研究において最適値となったRBE=65に基づく過剰相対リスクは従来のRBE=10に基づく推定値と比べて30%程度に減少する。このように、RBEの値は初期被ばく線量の健康影響の評価に対して大きな影響力を持つため慎重な議論が必要である。

参考文献: K. Satoh, H. Yasuda, H. Kawakami and S. Tashiro: Relative biological effectiveness of neutrons derived from the excess relative risk model with the atomic bomb survivors data managed by Hiroshima University, *Radiation Protection Dosimetry*, Vol. 180, 1-4, 346-350, 2018.

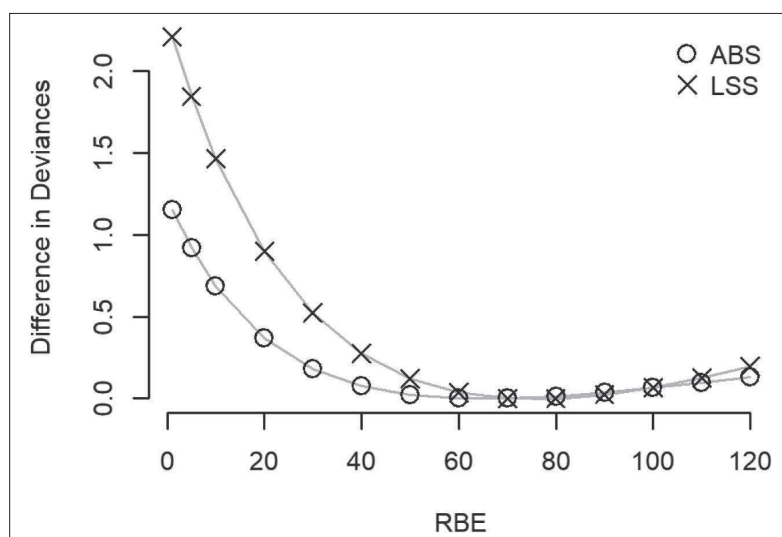


図 1 ガンマ線に対する中性子線の生物学的効果比(RBE)を変化させたときの統計モデルの当てはまりの良さ。縦軸の値が低いほど当てはまりは良い。最適なRBEの値は従来の10と比較して統計的な有意差は認められなかった。

Figure 1 Difference in deviances given by minus two times log of the likelihood ratio between the RBE and the RBE at the minimum for the ABS and published LSS grouped data. Under the null hypothesis that optimized RBE=10, the p-values for the ABS and LSS were 0.408 and 0.226, respectively.

TEL 082-257-5854

http://apollo.rbm.hiroshima-u.ac.jp

- Professor Shinji YOSHINAGA, Ph.D.
- Associate Professor Kenichi SATOH, Ph.D.

In our department, we are conducting epidemiological studies on the basis of the database of atomic bomb survivors in Hiroshima prefecture, as well as studies on developing statistical methods and their application in the field of biology and medicine.

There are three large cohort studies on radiation health risks among the atomic bomb survivors in Japan. These studies have been conducted mainly by three independent bodies: Radiation Effects Research Foundation (RERF), Research Institute of Radiation Biology Medicine (RIRBM) of Hiroshima University and Nagasaki University. According to the results of the Life Span Study (LSS) conducted by RERF from 1950 to 2003 in Hiroshima and Nagasaki, the sex averaged excess relative risk (ERR) of all solid cancers was $0.42\text{Gy}\cdot\text{Eq}^{-1}$ for the subjects with an attained age of 70 years who were exposed at the age of 30. Whereas, RIRBM reported that the ERR for all solid cancers was $0.28\text{Gy}\cdot\text{Eq}^{-1}$ for the atomic bomb survivors in Hiroshima during the period from 1970 to 2010. In both cases, initial radiation doses were calculated based on the dosimetry system DS02, in which the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons was assumed to be a constant value of 10. To clarify the validity of the RBE, we investigated the possibility of different contributions of neutrons by using the cohort data from RIRBM.

In collaboration with other departments in RIRBM, we attempted to evaluate the log-likelihood at several RBE values in the range of 5-120 including the ordinal constant value of $\text{RBE} = 10$. We also estimated the RBE for the published LSS cohort data, which contained rectal gamma ray and neutron data, separately. As a result, although there were no statistically significant differences among the minus two times log-likelihood values, the authors found that the condition of $\text{RBE} = 65$ achieved the minimum value; it is six times higher than the ordinal value ($=10$) that has been commonly used in past analyses (Figure 1). The RBE for the published LSS cohort data was also estimated to be 75 by ourselves; it was close to the value of 65 for the ABS, but was also not significantly different.

The change in RBE using the ERR model may affect the interpretation of radiation health risk assessments. Figure 2 shows the estimated regression coefficient; the resultant ERR per dose changes dramatically. Since the mortality rate is fixed, the regression coefficient decreases as RBE increases.

Thus, the ERR per dose decreases by 30% when RBE increases to 65 from the ordinal value of 10. The 30% reduction in the ERR per dose due to the change in RBE can have a comparatively large impact on radiation health risk assessments.

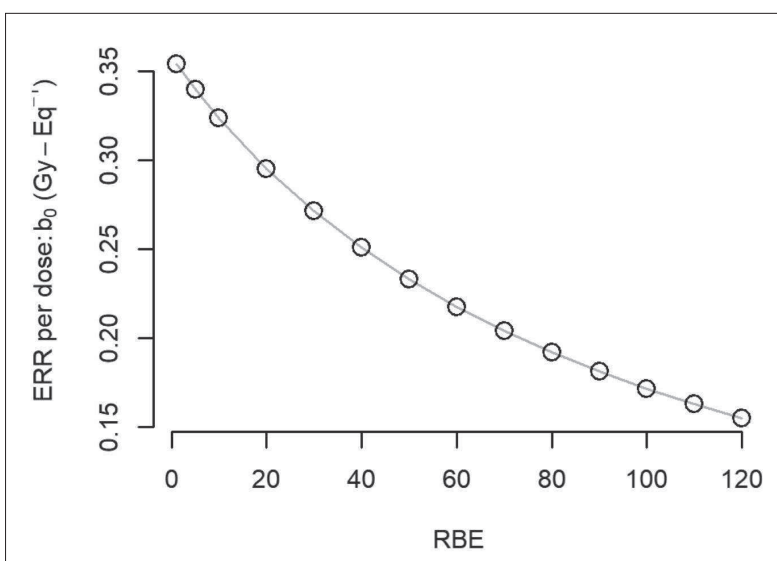


図 2 広島大学原爆被爆者コホートデータ(ABS)における中性子線のガンマ線に対する生物学的効果比(RBE)の増加による線量当たり過剰相対リスク(ERR)の減少傾向。

Figure 2 Change in ERR per dose with RBE of neutrons assumed in the analysis of the ABS cohort data

線量測定・評価研究分野

Department of Radiation Biophysics

● 教授 保田 浩志
● 助教 廣田 誠子

放射線は、診療などで広く利用される一方、がんなどの障害を引き起こす要因の一つとして知られている。放射線を利用する場合には、被ばくを合理的に達成できる限り低くするよう努めなくてはならない。当分野では、そうした放射線防護の理念を実践するための線量評価に関わる研究や教育に広く取り組んでいる。現在特に重点を置いて実施している課題を以下に列挙する。

1. 放射線災害時の遡及的な線量・健康影響の測定評価 (図1, 2)
2. 放射線診療における三次元線量分布測定 (図3)
3. 有人宇宙開発や航空機利用などの生活空間の拡大に伴う被ばく線量の評価
4. 個人の生理学的特性を反映した健康リスクベースの意思決定プロセス (図4)
5. 原子力事故への緊急時対応および複合災害からの復興に関わる教育研究活動
6. 国際機関 (国連、IAEA、ICRP等) の活動への専門家としての協力、など。

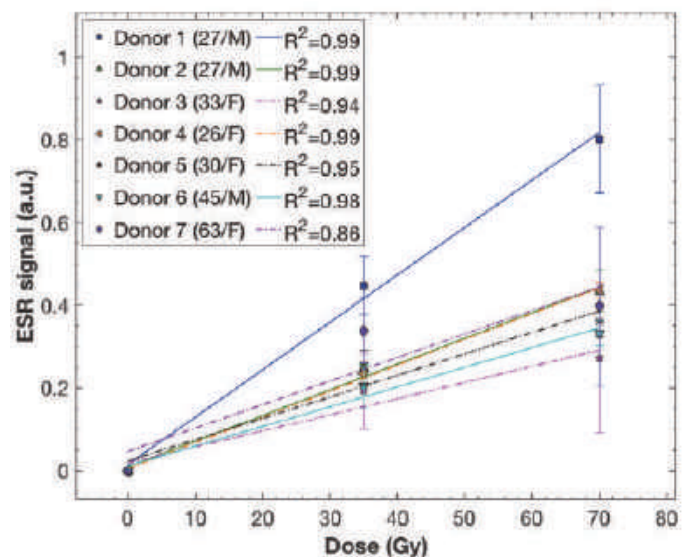


図 1 生体試料中のラジカルを測定するための電子スピン共鳴吸収 (ESR/EPR) 測定装置 (日本電子 JES FA-100)。

Figure 1 The electron spin resonance (ESR) / electron paramagnetic resonance (EPR) device for measurements of radicals in biosamples (JEOL JES FA-100).

図 2 7名の手指から採取しCs-137ガンマ線を照射した爪資料のESR信号と線量との関係; いずれの場合も線形性はあるが、傾きの値には大きな差が見られる。

Figure 2 Plots of the ESR signals from seven donors' fingernail samples irradiated to Cs-137 gamma-rays versus the doses; the linearities were all seen but considerable differences were found in the slopes.



TEL 082-257-5890

https://home.hiroshima-u.ac.jp/~hyasuda/

● Professor Hiroshi YASUDA, Ph.D.
 ● Assistant Professor Seiko HOROTA, Ph.D.

Radiation has been widely used in our society for medical examination, therapy, etc, while it was known that exposure to a high-level radiation would cause cancer and other health effects. We need to keep radiation exposure as low as reasonably achievable when using radiation or radionuclides. In this department, we have been performing a wide range of research and education related to dose assessment to practice such radiation protection philosophy. The issues currently being focused on are listed below:

1. Measurement of retrospective dose and health effects in a radiation disaster (Figs. 1 and 2)
2. Three-dimensional dose distribution measurement in radiation therapy/diagnosis (Fig. 3)
3. Assessment of radiation exposure in expanding living environment, e.g., in space and aviation
4. Decision-making process based on health risk reflecting physiological characteristics of individuals (Fig. 4)
5. Research and education related to radiological emergency response and recovery from the disaster
6. Contribution as expert to the work of international organizations (United Nations, IAEA, ICRP, etc)

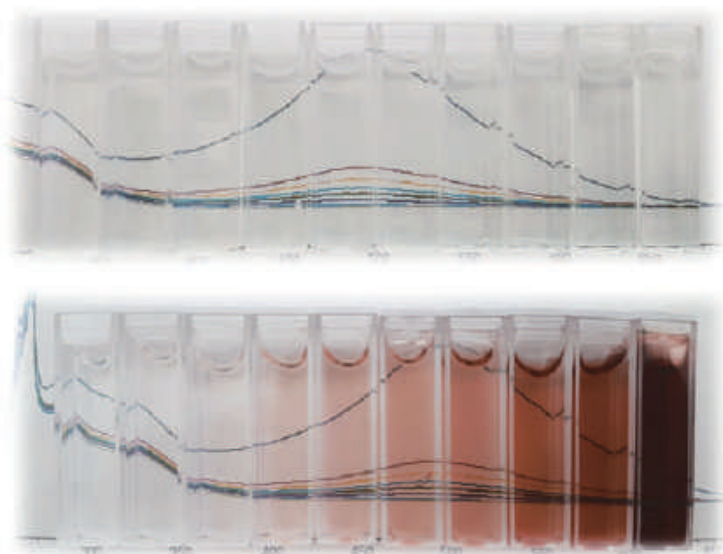
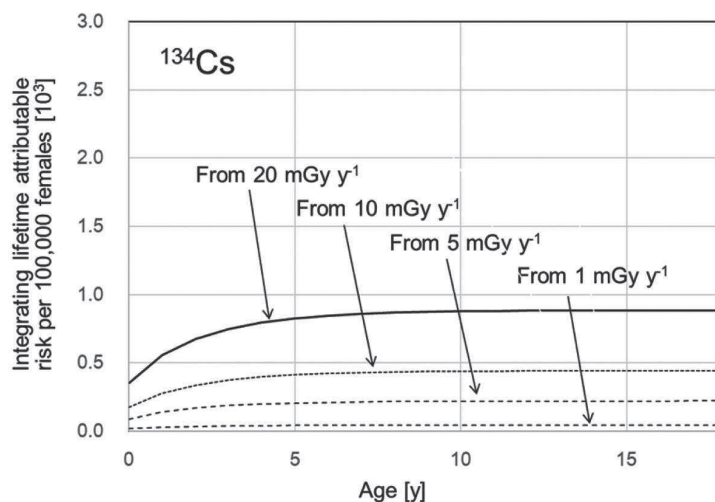


図 3 新しく開発したゲル線量計の照射前(上)とCs-137ガンマ線照射後(下)の写真;照射した線量は左から右へ0(未照射)1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 70 Gy.

Figure 3 Photographs of the newly developed gel dosimeter: unirradiated samples (above) and those irradiated by Cs-137 gamma rays (below); the given doses were 0(Control), 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 and 70 Gy from left to right.

図 4 表層土壌中のCs-134による外部被ばく線量が異なる場所に帰還した女兒について、0歳から18歳までの間に受けると予想される放射線誘発がん死亡の累積リスク。
[Yasuda, J. Radiat. Res. 59, ii137-ii141(2018)より引用]

Figure 4 Integrating risk of radiation-induced cancer mortality from 0 to 18 years old female children for different levels of initial external radiation doses from Cs-134 in the surface soil.



放射線障害情報研究分野

Department of Radiopathology

● 客員教授 鈴木 元

当研究分野は、原子力災害被災者や放射線事故被ばく患者が発生した場合に備え、被ばく医療体制および被ばく医療をカバーし、以下の研究を担当する。

急性期、慢性期の診断・治療法の研究

原子力災害、核テロなどに対する医療対応に関する研究

福島原発事故後の小児甲状腺線量評価

高線量被ばく患者や治療が必要な放射性物質汚染患者の発生件数は、世界的にみても年1-2件にすぎない。このような低頻度の事故・事件であるが、一旦発生した場合には、診断・治療に専門的知識が必要とされる。そこで、過去の事例を検証し、最新の診断技術を纏めておくことは、本研究分野の重要な役割である。さらに、東京電力福島第1原発事故に際し、避難住民の甲状腺への放射性ヨウ素蓄積量実測値が乏しい中、小児甲状腺線量評価のための新たな方法論開発や、大気輸送・拡散・沈着モデル(ATDM)と避難行動パターン解析を組み合わせた線量評価と数少ない甲状腺実測値との比較検証などの研究が不可欠である。鈴木は、平成26年度より継続して環境省の研究費を獲得し、小児甲状腺線量評価に関する包括的な研究を組織し遂行している。

2001年の9.15同時テロ以降、核テロ・ダーティ爆弾テロなどの脅威が高まったとされ、NCRPやIAEA等の国際機関が警察、消防、自衛隊などの第一対応部隊にたいする新たなガイダンスを出版した。また、福島原発事故後には鈴木は原子力安全委員会のアドバイザー・メンバーとして任務を果たし、またメディアや各種会合での講演を通じて、リスクコミュニケーションを遂行した。活動の一環として、「必携 NBCテロ対処ハンドブック」(CBRNテロ対処研究会編、診断と治療社)、「図説基礎からわかる被曝医療」(監修:鈴木、著:箱崎他、日経メディカル開発)、「正しい被曝医療Q&A50」(編著:鈴木、診断と治療社)等の出版を行い、情報発信した。



Figure 1a



Figure 1b

● Visiting Professor Gen SUZUKI, M.D., Ph.D

This department conducts studies on medical management and radiation emergency medicine for victims caused by radiological and nuclear accidents or incidents. Detail research topics are as follows:

To research diagnosis and treatment of acute and chronic radiation syndrome

To research medical preparedness for nuclear disaster or nuclear terror

To assess dose of thyroid glands in children after the Fukushima Nuclear Accident

Radiation incidents or accidents involving severely exposed victims or heavily contaminated patients by radionuclides occur only one or two per year worldwide. Although it seems a low frequency incident/accident, when once it happens, it requires highly specialized knowledge and skills to diagnose and treat victims. Therefore, it is an essential mission for this department to verify past cases of radiation incidents and accidents, and make archives of new diagnostic or treatment technologies. Furthermore, in response to scarce numbers of measurements of radio-activities in the thyroid glands of evacuees in the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant (NPP) Accident, research activities such as a new methodology development for thyroid dose estimation in childhood, and comparative studies of dose assessments by an atmospheric transport, diffusion, deposition model (ATDM) in combination with analyses of evacuation patterns with a limited number of measured values for thyroid glands, have become increasingly important. Prof. Suzuki has implemented a comprehensive research to assess thyroid radiation exposure dose in children using the research budget received from Japanese Ministry of the Environment since 2014.

After 9.15 simultaneous terrors in 2001, it is said that the risk of dirty bomb and other forms of radiation terrors has been growing. NCRP, IAEA and other international organizations have issued new guidelines for the first responders such as police officers, firefighters, and military personnel to deal with unexpected emergencies. Also, after the Fukushima Daiichi NPP accident induced by the Great East-Japan Earthquake and Tsunami on March 11, 2011, Prof. Suzuki served as one of the advisory committee members for the Nuclear Safety Commission, and delivered risk communication messages to the public through the media or lectures at various meetings. Moreover, as a part of this activity, he has committed himself to extend the information on risk management and radiation medicine by publishing several guidebooks.

図 1 タイ国サムートプラカンで発生した⁶⁰Co 線源被ばく事故

2000年1月にタイのバンコック郊外に位置するサムートプラカンで被ばく事故が発生した。国際原子力機関を通じて放射線影響研究所に国際協力要請があり、2日後に放射線影響研究所と広大および千葉の放医研から専門家3名が派遣された。

事故は、古くなった⁶⁰Co-放射線治療装置をスクラップ回収業者がジャンクヤードに持ち込み、密封⁶⁰Co線源を解体したことにより発生した。10名の被ばく患者が発生、うち3名が敗血症で死亡している。写真は、被ばく3週目の腰背部(a)および両手(b)の放射線熱傷。

Figure1 ⁶⁰Co-radiation incident at Samut Prakan, Thailand

A radiation incident happened at Samut Prakan near Bangkok, Thailand on January 2000. The International Atomic Energy Agency asked RERF for the dispatch of medical doctors. Upon request, three doctors from RERF, Hiroshima University and NIRS, Chiba, went to Thailand 2 days later. The radiation incident happened when scrap collectors brought an old ⁶⁰Co-radiation device into a junkyard and dismantled a sealed ⁶⁰Co source. Ten people were irradiated seriously, and three died of sepsis. Photos are radiation burns on hip region (a) and hands (b).

放射線ゲノム疾患研究分野

Department of Genetics and Cell Biology

- 教授 松浦 伸也
- 准教授 宮本 達雄
- 助教 シルビア ナツコ アクツ

ガンマ線や中性子線に代表される原爆放射線は、生命の基本物質であるDNA二重らせんを切断して生体の放射線障害の誘発原因となる細胞死や組織損傷を引き起こす。私たちは、これまで放射線高感受性遺伝病の病因と病態について研究してきた。その結果、健常人には、放射線によるDNAの傷を感知して細胞周期を停止し、その間に傷を元通りに修復するゲノム恒常性維持機構が備わっていることが明らかとなった。ゲノム恒常性維持機構が破綻するとゲノムが不安定になり、細胞は細胞死またはがん化に至る。現在、ゲノム恒常性を司るDNA二重鎖切断修復機構と一次繊毛形成機構についてさらに研究を進めている。

放射線感受性には遺伝的な個人差があることがわかっており、将来的には個人の感受性に応じて放射線防護基準を設定することが可能になると思われる。放射線感受性の個人差は、ゲノム恒常性維持に関わる遺伝子の一塩基多型 (SNP) が原因と考えられている。独自に開発した一塩基編集法を用いて、放射線感受性の個人差を決める遺伝的素因の解明を目指している。

原爆小頭症は胎児期の放射線被ばくによって発症するが、小頭を来す分子メカニズムは未解明の部分が多い。遺伝性小頭症をモデルに、放射線による小頭症の発症メカニズムの解明を試みている。

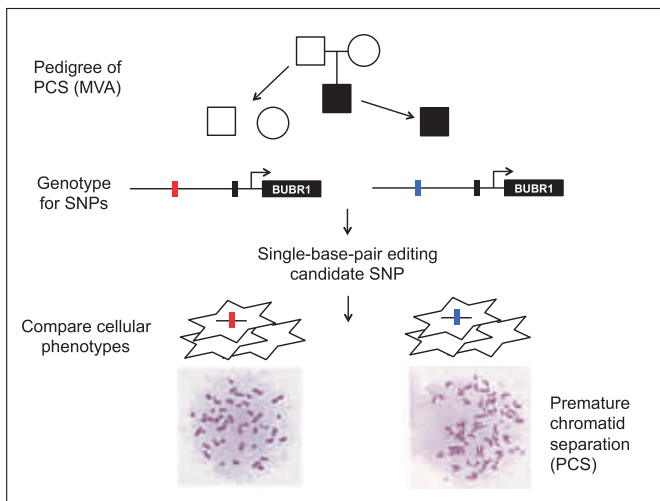


図 1 遺伝子間領域に遺伝病の原因変異を証明。次世代シーケンサーを用いて、紡錘体形成チェックポイント因子BUBR1の先天性欠損症であるPCS (MVA) 症候群と相関する一塩基置換を遺伝子間領域に同定した。この一塩基置換を正常細胞に導入したところ、患者細胞と同様なPCSを来したことから、これが原因変異であることが示された。

Figure 1 Identification of an intergenic mutation as causative of genetic disorder. A single nucleotide substitution, which was co-segregated with the disorder, was identified by deep sequencing. The substitution was introduced into human cultured cells. The cell clones showed chromosomal instability in the form of PCS, suggesting that this is indeed the underlying mutation.

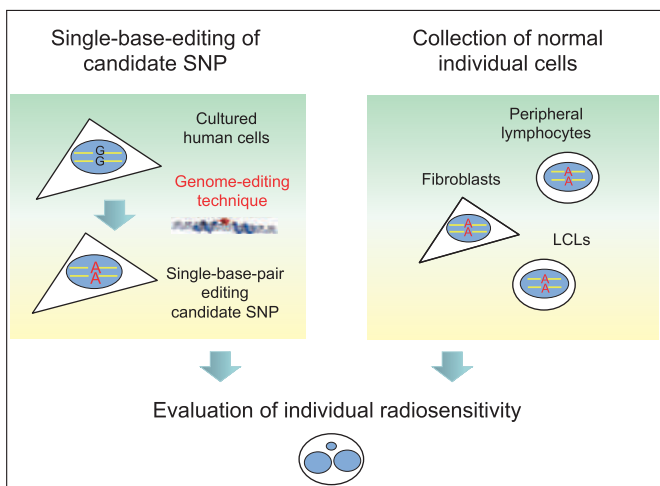


図 2 放射線感受性の個人差を決める遺伝的素因の解明。DNA修復遺伝子の候補SNPをヒト細胞に導入して、微小核法または染色体法で放射線感受性を測定する。これによりヒト集団の多様な遺伝的背景に依存せず、候補遺伝子多型の放射線感受性に与える影響を定量的に評価できる。

Figure 2 Analysis of individual radiosensitivity using genome-editing technique. To verify that the nucleotide variants on the DNA repair genes result in the individual radiosensitivity, it is useful to introduce such variants into cultured human cells and evaluate their radiosensitivity. This will allow for precise analysis of the effect of the variants, independently of the diverse genetic background.

TEL 082-257-5811

<https://home.hiroshima-u.ac.jp/genome/index.html>

- Professor Shinya MATSUURA, M.D., Ph.D.
- Associate Professor Tatsuo MIYAMOTO, Ph.D.
- Assistant Professor Silvia Natsuko AKUTSU, Ph.D.

Ionizing radiation induces DNA double strand breaks (DSBs) in cells, and results in cellular lethality and multi-organ failure, which are the main causes of the radiation-induced disorders. We have studied the molecular basis of hyper-radiosensitivity genetic disorders, and found that the cells from a normal individual have a surveillance mechanism that senses the radiation-induced damaged DNA and delay cell-cycle progression until the DNA DSB has been repaired. If the DNA DSB is left unrepaired, such damage can result in loss or rearrangement of genomic DNA, leading to cell death or carcinogenesis. Our research aim is to elucidate the molecular mechanisms of DNA double strand break repair and primary cilium formation.

It is generally accepted that individuals with mild hyper-radiosensitivity may exist in the normal population, and it is possible to re-establish radiation protection standards according to the sensitivity of an individual. It is likely that SNPs in DNA repair genes are involved in the individual difference of radiosensitivity. We are studying the genetic factors responsible for this using single-base-editing technique we have originally developed.

We are also studying the molecular mechanisms of radiation-induced microcephaly using hereditary primary microcephaly as a disease model.

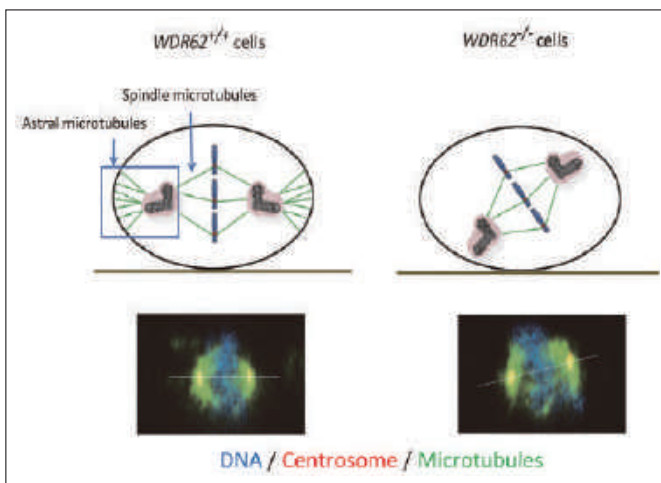


図 3 細胞分裂軸の維持機構。正常な細胞は、星状体微小管を発達させて紡錘体を細胞膜につなぎ止めることで細胞接地面に対して水平に分裂方向を維持している。遺伝性小頭症の原因遺伝子WDR62が欠損すると、星状体微小管が未熟になり、細胞分裂の方向が不安定化する。

Figure 3 Molecular mechanisms of spindle orientation. In human cells, astral microtubules are assembled at mitotic spindle poles to stabilize the spindle orientation parallel to the substratum. On the other hand, WDR62 deficient cells show reduced astral microtubules and uncontrolled spindle orientation.

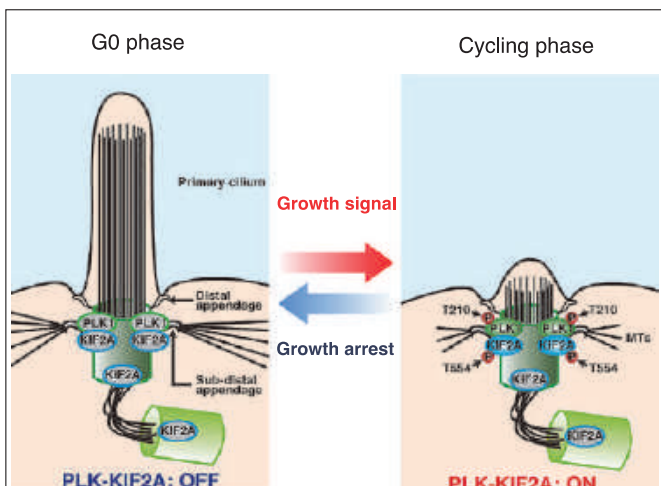


図 4 増殖シグナルに連動した繊毛退縮機構。PLK1-KIF2A経路は一次繊毛の退縮を制御する。この経路の異常が、PCS(MVA)症候群の繊毛病を発症する分子機構であることが示された。

Figure 4 Primary cilium disassembly coupled with cell proliferation. PLK1-KIF2A pathway drives the physiological cilia disassembly, and that its constitutive activation contributes to the defective ciliogenesis of the PCS (MVA) syndrome, a congenital deficiency of BUBR1, a central molecule of the spindle assembly checkpoint.

ゲノム障害病理研究分野

Department of Human Genetics

● 教授 東 幸仁
 ● 助教 野間 玄督
 ● 助教 岸本 真治

1. 臨床応用してきた細胞治療を、緊急被ばくによる血管障害にも応用可能であると考えられる。さらに、放射線による血管障害におけるゲノム障害修復の分子機構についての研究を加えることにより、安全かつ有効な細胞療法が可能となる。血管内皮細胞／血管内皮前駆細胞の発生、分化、誘導の機序を詳細に解明して、新たな動脈硬化治療の開発を行いたい(図1)。
2. ROCKにはROCK1とROCK2の相同体があるが、ROCK1およびROCK2ノックアウトマウスを用いた*in vivo*実験、マウスより培養した内皮細胞や平滑筋細胞を用いた*in vivo*実験により、心血管疾患におけるROCK1とROCK2の下流シグナルを検討している。また、ROCK活性をバイオマーカーとした心血管疾患における臨床的検討も行っている(図2)。

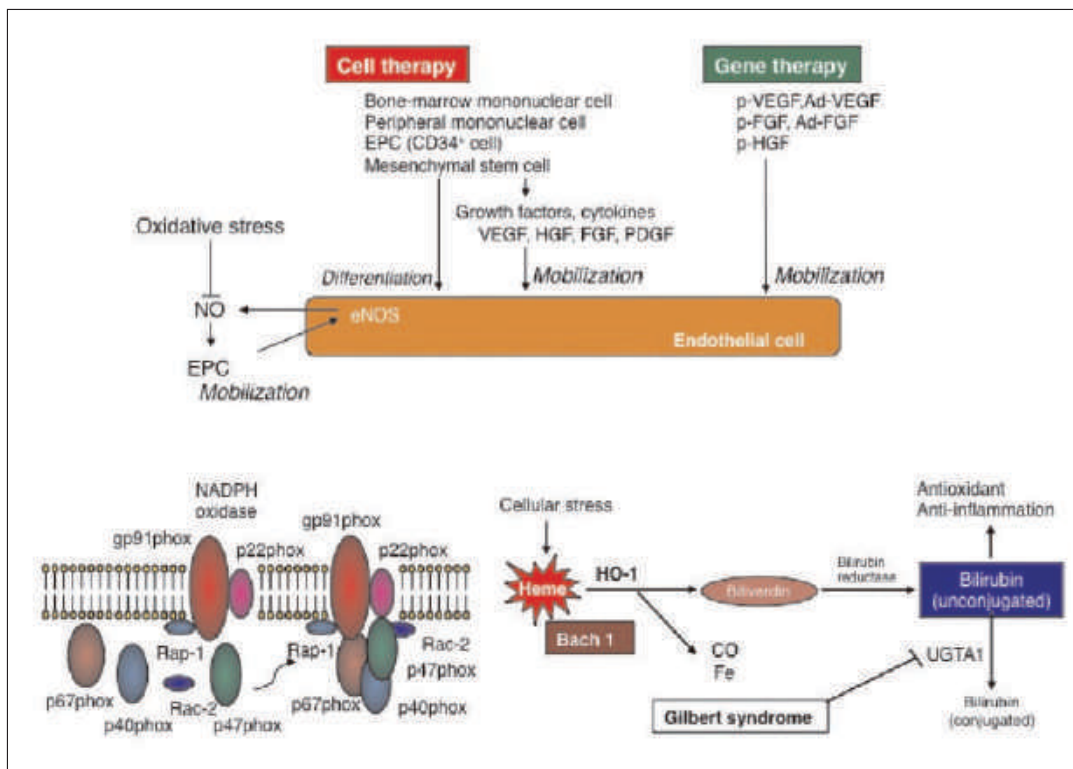


図 1 放射線による血管障害におけるゲノム障害修復分子機構と血管再生機序の解明/動脈硬化における血管内皮細胞／血管内皮前駆細胞の機能解析。

Figure 1 Development of cell therapy, cell repair, and angiogenic biology for regenerative medicine/Repair system of genome damage induced by radiation in endothelial cells/Role of endothelial cells/endothelial progenitor cells in atherosclerosis

TEL 082-257-5831

- Professor Yukihiro HIGASHI, M.D., Ph.D.
- Assistant Professor Kensuke NOMA, M.D., Ph.D.
- Assistant Professor Shinji KISHIMOTO, M.D., Ph.D.

1. Application and challenges for future as following: explanation of further the mechanism of production of new blood vessels after cell therapy; establishment of bone marrow bank center; effective and safer method to culture autologous bone marrow mesenchymal stem cell or adipocyte derived stroma cell. It is thought that the technology also improves severe vascular endothelium damage, including vascular injury induced by radiation. An automated culture facility is under development for practical application in near future. We reported that the role of endothelial cells and endothelial progenitor cells in atherosclerosis. In addition, we have shown the differentiation system of endothelial cells. We would like to clarify the mechanisms of development, differentiation, and induction of endothelial progenitor cells. It is expected that evaluation of the role of endothelial cells and endothelial progenitor cells in atherosclerosis leads to the development of new strategy for anti-atherosclerosis. (Fig.1)
2. ROCK has two isoforms, viz. ROCK1 and ROCK2. We are trying to reveal the downstream signaling pathways of ROCK1 and ROCK2 on cardiovascular injury using not only ROCK1 and ROCK2 knockout mice but also cells isolated from the mice. In addition, we are also focusing on the possibility of ROCK activity as a biomarker of cardiovascular disease in a clinical setting. (Fig.2)

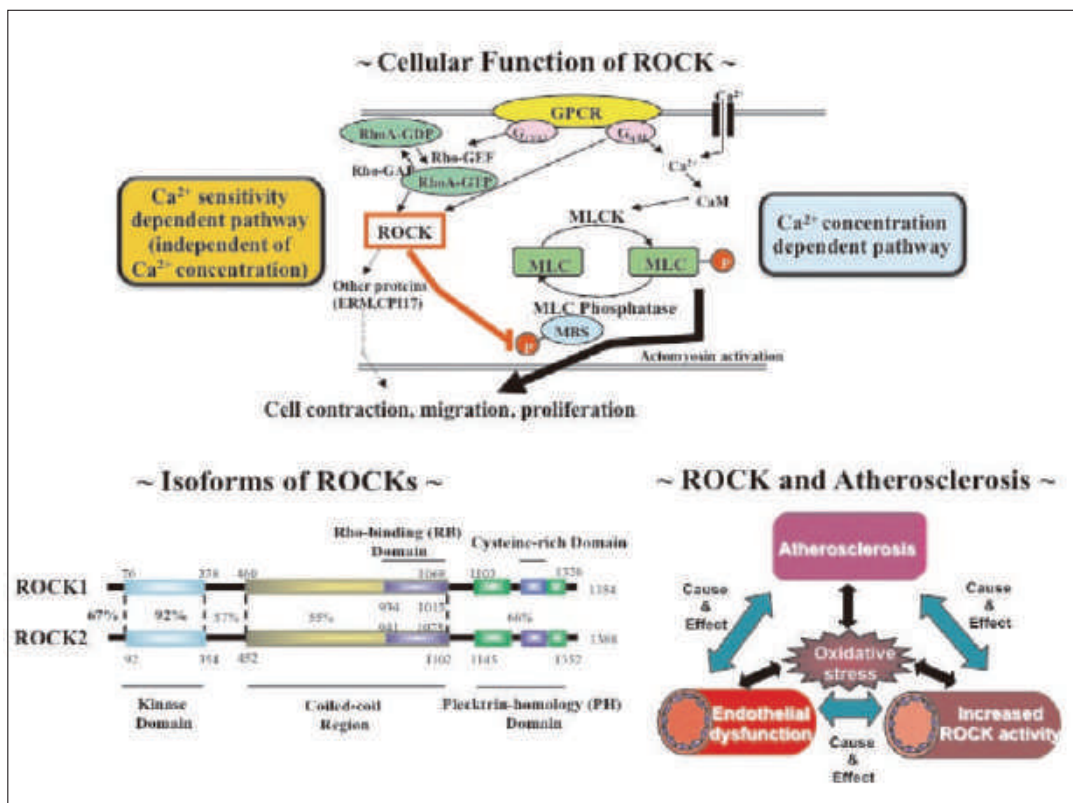


図 2 心血管疾患におけるメディエーターとしての、そしてバイオマーカーとしてのROCK活性の意義。

Figure 2 Role of ROCK as a mediator and a biomarker for cardiovascular disease.

がん分子病態研究分野

Department of Molecular Oncology & Leukemia Program Project

● 教授 稲葉 俊哉
● 助教 金井 昭教

ヒロシマ・ナガサキから人類が学んだことのひとつは、被爆後半世紀以上経過しても、放射線によるがんや骨髄異形成症候群(MDS)の過剰発生が続くという、重い事実である。原爆投下後早期に多発した白血病や、チェルノブイリ原発周辺の幼児～若年者甲状腺癌の原因が、放射線により直接誘導される染色体転座であることは確実視されている。しかし、染色体欠失や点変異が何十年という歳月を経てがんを引き起こすメカニズムは、それが直接の「ヒット」であるかを含め、解明されていない。

1964年に初めて報告された7番染色体長腕欠失は、急性骨髄性白血病(AML)やMDSで高頻度に見られるが、とりわけ放射線誘発AMLやMDSでは半数にも及ぶ。われわれはその責任遺伝子として*Samd9*、*Samd9L*両遺伝子(*Samd9/L*)を同定し、世紀をまたがる血液学の宿題にひとつの解答を出した(図1)。

*Samd9/L*はエンドソーム交通の制御因子をコードし、*Samd9L*遺伝子欠損マウスは、老齢期にMDSを多発する。最近になって*Samd9/L*の先天的な点変異を原因とした多様なヒト疾患が続々と報告された(図2)。先端施設動物実験系との協力の下、そのモデルマウスを作成し、発症メカニズムを追求している。

このほか、次世代シーケンサを用いたゲノム・エピゲノム解析を、一細胞生物学などの最先端技術と組み合わせ進めている。脱メチル化剤が、MDS芽球の赤芽球系終末分化を促進するメカニズムや(図3)、着床前期の放射線被曝による胚細胞死の分子メカニズム(図4)などを、ビッグデータ解析による新しい切り口で検討している。

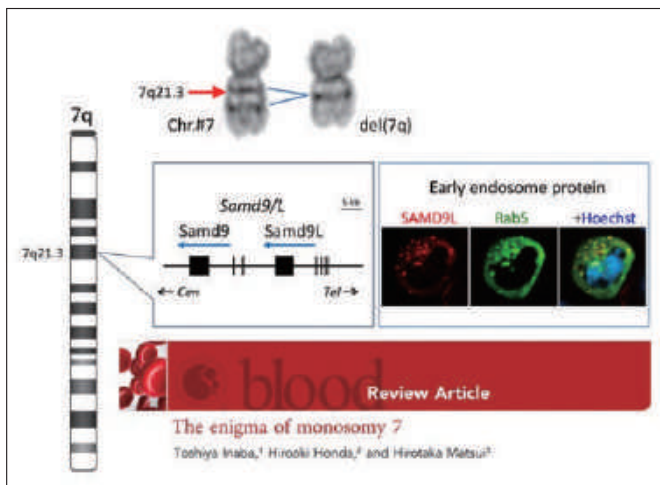


図 1 AMLやMDSで高頻度に見られる7番染色体長腕欠失と、その責任遺伝子である*Samd9/L*

Figure 1 Deletion in the long arm of chromosome 7 frequently observed in human AML/MDS. *Samd9* and *Samd9L* (*Samd9/L*) are the responsible genes.

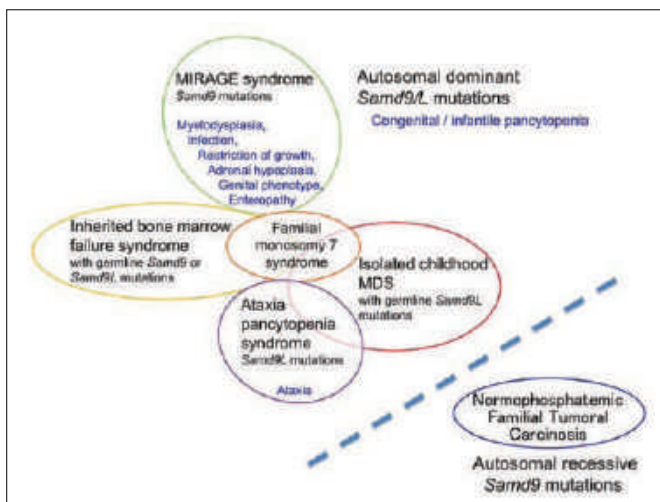


図 2 *Samd9/L*遺伝子変異による造血障害を伴う様々な先天疾患

Figure 2 Human diseases caused by point mutations in *Samd9/L* genes.

TEL 082-257-5835

● Professor Toshiya INABA, M.D.
 ● Assistant Professor Akinori KANAI, Ph.D.

The prime goal of our department is the elucidation of the molecular mechanisms of leukemogenesis. Radiation-associated malignant tumors have been developed among atomic bomb survivors for more than 70 years. Thus, we investigate why oncogenic effects of radiation-induced genomic DNA damages persist for such a long period of time.

Chromosome translocations undoubtedly contribute to leukemogenesis among A-bomb survivors, as well as to cases of childhood thyroid cancer near the Chernobyl nuclear plant. However, the mechanisms through which chromosome deletions and point mutations contribute to radiation-induced cancers with a long latency are largely unknown. We have focused on the long arm of chromosome 7 (7q). Since 1964, 7q has been shown to be frequently deleted in human acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). Importantly this region is deleted at an exceptionally high frequency (> 50%) in radiation-induced AML and MDS.

We have identified *Samd9* and *Samd9L* (*Samd9/L*) in this region (Fig. 1), as candidate genes responsible for the suppression of myeloid leukemia. Indeed, this is a long-sought answer. *Samd9/L*, early endosome proteins, are involved in the metabolism of ligand-bound cytokine receptors. More recently, many gain-of-function mutations of *Samd9/L* genes were identified in hematological diseases of unknown cause (Fig. 2). We have established mouse models harboring such *Samd9/L* mutations and are currently concentrating on their analysis.

Another objective of our laboratory is so-called big data analysis using a next-generation sequencing combined with technologies for single-cell analysis. We are elucidating mechanisms through which hypomethylating agents such as azacitidine induce the terminal differentiation of erythroblasts in patients with MDS (Fig. 3). The single-cell analysis of fertilized eggs is also underway to elucidate the effects of radiation on preimplantation embryos (Fig. 4).

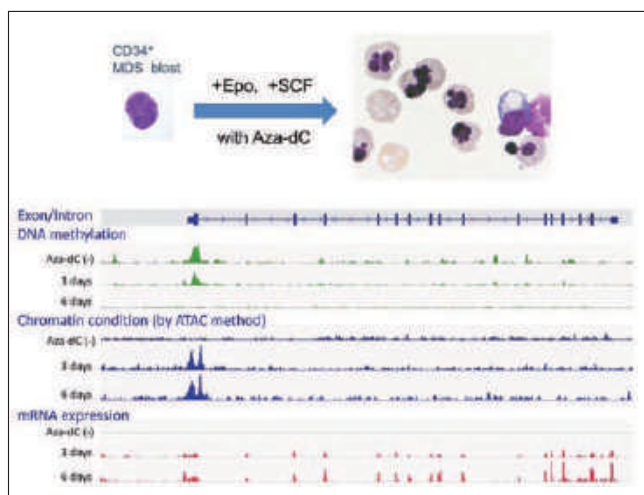


図 3 サイトカインと脱メチル化剤によるCD34陽性MDS芽球の赤血球への終末分化。次世代シーケンサによる、クロマチン構造解析、DNAメチル化解析、およびトランスクリプトームにより、反応する遺伝子の同定を進めている。

Figure 3 Erythroid terminal differentiation of CD34-positive MDS blasts by cytokines and aza-dC (Top). Analysis of chromatin by the ATAC method, DNA methylation and the transcriptome using next-generation sequencing have revealed promising candidate genes that respond to hypomethylating drugs.

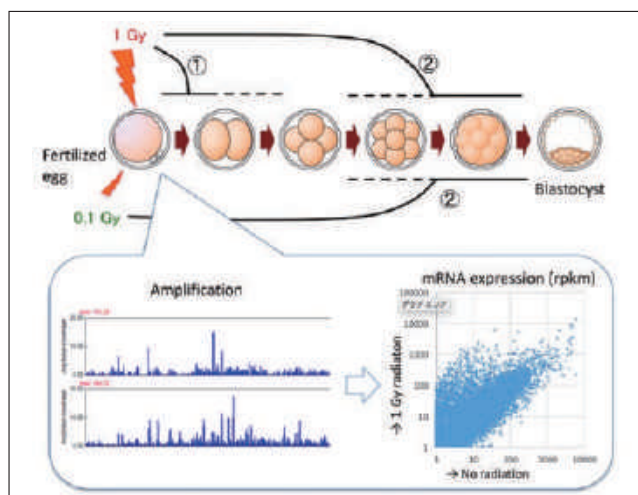


図 4 前着床期の肺に対する放射線の影響は、高線量と低線量で異なる模様であるが、その詳細の解析を一細胞生物学とトランスクリプトーム解析の組み合わせにより進めている。

Figure 4 High- and low- dose radiation seems to inhibit the growth of fertilized eggs in different ways. We employed a joint strategy of single-cell biology and transcriptome analysis to elucidate the effects of radiation on preimplantation embryos.

分子発がん制御研究分野

Department of Experimental Oncology

- 特任教授 神谷 研二
- 准教授 笹谷めぐみ
- 特任助教 エレナ・ザハリエヴァ

がん化、特に放射線発がんは、個体の遺伝的背景に大きな影響を受けます。従来、「がん体質」とか「がんになりやすい家系」とか、漠然と表現されてきたがんの遺伝的背景が、現在のがん研究では最も重要な研究課題の1つになっています。当研究分野では、多遺伝子病であるがんを宿主の遺伝的背景の中にとらえ、個体の多様な細胞応答や組織応答の過程でダイナミックに成立するがん化の分子機構の解明を目指しています。

具体的な研究目標は、放射線や化学物質などのゲノム障害因子による発がんの分子機構解明とその成果を医療やがん予防に応用することです。研究戦略としては、ゲノム障害因子が誘発するゲノム不安定性の誘導と発がんとの関係を解明するためにゲノム損傷応答とその修復機構の解析を先端的な技術を動員して実施します。これらの基礎研究に立脚して個体における発がんの分子機構を解明するために、トランスジェニックマウス、遺伝子欠失マウス(knockout mouse)、さらには特殊な遺伝的背景を持つモデル齧歯類などの遺伝的背景が厳密に制御されたシステムを用いて、放射線等によるゲノム障害から修復、突然変異を経て、高次の生体制御機構の破綻に基づいて成立するがん化の分子機構の解明を行い、その成果を診断・治療やがん予防へ応用したいと考えます。

現在進行中の研究プロジェクトは、以下のとおりです。

1. 低線量(率)放射線被曝による発がんリスク評価
2. 放射線発がんにおける幹細胞や微小環境の役割
3. 放射線障害の動物モデルの開発
4. 低線量(率)放射線被曝による細胞応答機構解析
5. 放射線災害医療の研究

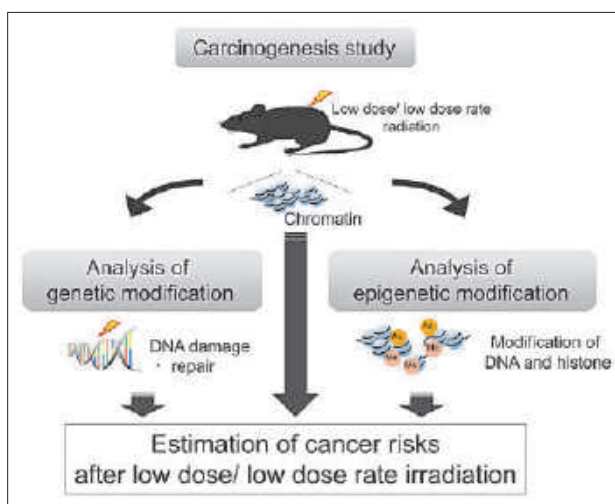


図 1 低線量(率)放射線被曝による発がんリスク評価

Figure 1 Animal studies on dose rate effects of radiation carcinogenesis

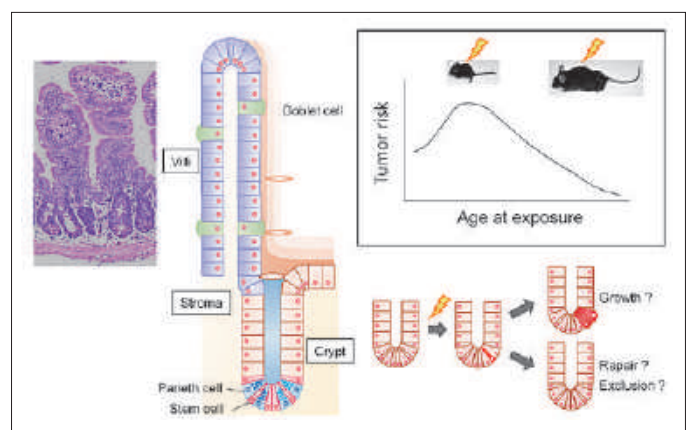


図 2 放射線発がんにおける幹細胞の役割と被曝時年齢依存性への影響

Figure 2 The role of stem cell behavior on radiation-induced carcinogenesis and its age dependency

幹細胞機能学研究分野

Department of Stem Cell Biology

● 准教授 仲 一仁
● 助教 大野 芳典

急性放射線障害における造血不全、さらに晩発性放射線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、再生医学の観点から新しい治療戦略の開発を目的とした研究を進めている。造血幹細胞は多分化能と自己複製能とを合わせた細胞であるが(図1)、これを利用した造血幹細胞移植療法は再生医療の原型であり、これらの難治疾患に対して画期的な治療成果を挙げることが期待される。従来から骨髄細胞や末梢血幹細胞が移植に使用されているが、最近ではさい帯血に注目が集まっている。しかし、造血幹細胞移植療法の安全かつ更なる発展のためには良質かつ十分な数の造血幹細胞を確保することが最重要課題である。当研究分野では造血幹細胞の活性を支持する分子基盤の解析を進めてきた。

まず、造血幹細胞の活性を支持する二大内的因子であるポリコーム複合体1とHoxb4がともにGemininタンパク質の発現レベルをユビキチン-プロテアソーム系を介して直接調節していることを明らかにした(図2)。GemininはDNA複製ライセンス化因子Cdt1とクロマチンリモデリング因子Brahma/Brg1を直接抑制することによって細胞増殖と分化を制御することから、造血幹細胞の活性制御においてGemininが重要な役割を果たしていることが推察される(図3)。そこで、Geminin-EYFPノックインマウスを作製することによってGeminin分子を可視化することやGemininタンパク質を直接細胞内に導入する方法を開発することにより、造血幹細胞におけるGemininの役割を詳細に解析するとともに、その成果を基に造血幹細胞の活性を操作することのできる新技術の開発を目指している。

一方で、白血病にも白血病幹細胞が存在し、その病態形成に重要な役割を果たすと同時に、治療後に再発が起きる原因にもなっていることが解ってきた(図4)。また、白血病との関連が知られているHoxa9にも上記のようなHoxb4と同様の活性があることを見つけるとともに、慢性骨髄性白血病幹細胞においてTGFβ-FOXOシグナル経路や栄養シグナルが幹細胞性の維持に重要な役割を果たしていることを見つけた。そこで、これらの解析成果を基に白血病幹細胞を根絶できる新技術の開発にも取り組んでいる。

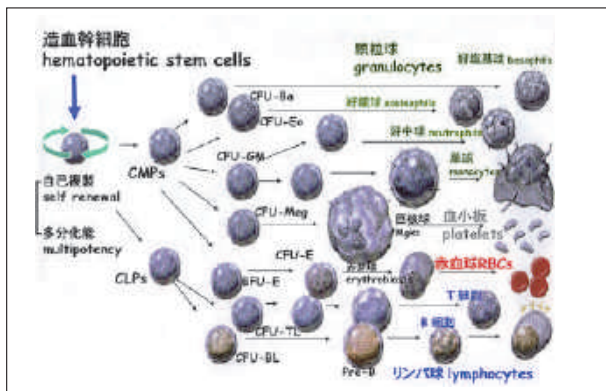


図 1 造血システムのモデル
造血幹細胞は自らが枯渇することなく、活発な増殖活性を有する前駆細胞を介して10種類以上に及ぶ成熟血球細胞を生産に渡り産生し続ける。このように造血の種とも言える造血幹細胞を移植することによって造血を再構築する再生医療が造血幹細胞移植療法である。

Figure 1 A model for the hematopoietic system
Hematopoietic stem cells have properties of both self-renew or producing more than 10 kinds of mature blood cells through the generation of progenitor cells (CMPs, common myeloid progenitors; CLPs, common lymphoid progenitors; CFU, colony forming units; BFU, burst forming units). Hematopoietic stem cell transplantation therapy is one of the most prevalent technologies in regenerative medicine for reconstituting the marrow by transplanting hematopoietic stem cells, which is so called a seed for hematopoiesis.

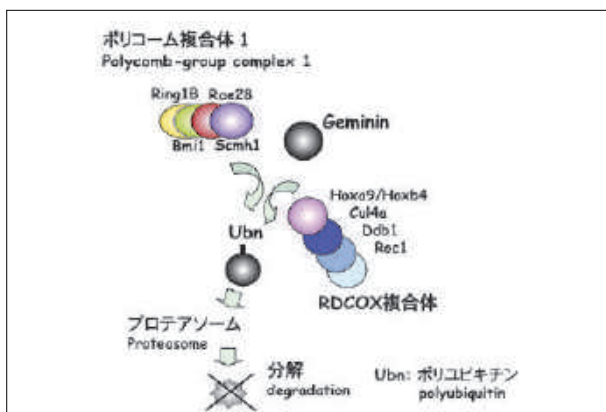


図 2 ユビキチン-プロテアソーム系を介したGemininの制御
造血幹細胞を制御する二大内的因子として知られるポリコーム複合体1とHoxb4は、それぞれGemininに対するE3ユビキチンリガーゼとして働き、Gemininタンパク質の発現レベルを制御することによって造血幹細胞の活性を支持している。また白血病発症にも関わるHoxa9も同様の機能を有する。RDCOX複合体：Hoxa9やHoxb4はE3ユビキチンリガーゼのコア因子であるCul4a-Ddb1-Roc1とRDCOX複合体を形成し、Gemininタンパク質の安定性を制御している。

Figure 2 Regulation of Geminin by the ubiquitin-proteasome system
Either of Polycomb complex 1 or Hoxb4, which is known to be a major cell intrinsic factor supporting HSCs, acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin. These factors support the HSC activity through the direct regulation of Geminin, indicating that Geminin is a central regulator supporting HSCs. The similar molecular activity was demonstrated in Hoxa9, which is involved in leukemogenesis.

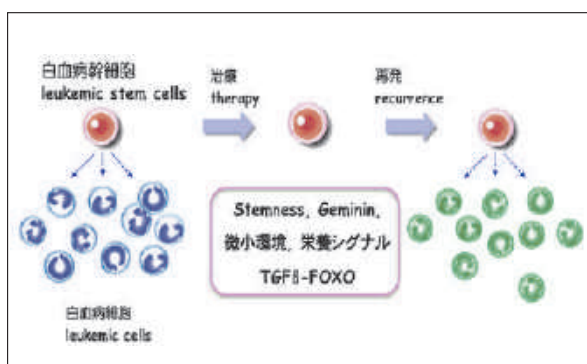
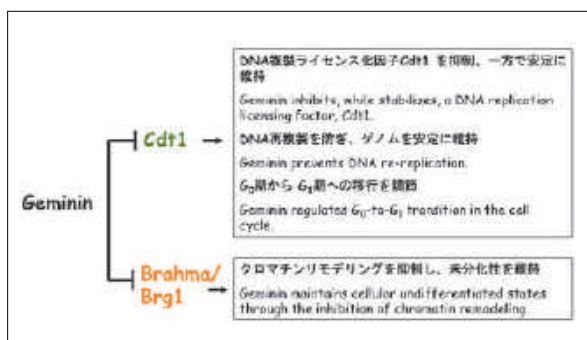
TEL/FAX: 082-257-5808

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

- Associate Professor Kazuhito NAKA, Ph.D.
- Assistant Professor Yoshinori OHNO, Ph.D.

Hematopoietic stem cells have properties of both self-renewal and multipotency (Fig. 1). HSC transplantation therapy is now feasible for treatment of patients with hematopoietic insufficiency or malignancies caused by radiation injury. It is important to develop a cell bank system, which can supply enough number of HSCs with higher quality. Although bone marrow and peripheral blood stem cells have been applied for HSC transplantation, umbilical cord blood currently provides one of the most important cellular sources for the transplantation. It is, however, one of the biggest problems that number of HSCs prepared from a single donor is frequently insufficient for the transplantation. Thus a new technology for amplifying HSCs ex vivo could help develop a more efficient bank system. Currently the molecular mechanism sustaining HSCs has not been sufficiently understood, that has hampered developing the new technology. We have then analyzed the molecular mechanism supporting the HSC activity. And we succeeded in demonstrating that either Polycomb-group complex 1 or Hoxb4, a major cell-intrinsic factor supporting HSCs, directly regulates Geminin through the ubiquitin-proteasome system (Fig. 2), indicating that Geminin acts as a central regulator supporting the HSC cycle. Geminin acts as an inhibitor of DNA replication licensing factor, Cdt1, to secure one round of DNA replication in a single cell cycle and is also involved in G₀-to-G₁ phase transition in the cell cycle. Geminin further negatively regulates chromatin remodeling to maintain undifferentiated states through the direct interaction with Brahma/Brg1, a catalytic subunit of SWI/SNF chromatin remodeling complex (Fig. 3). We have recently generated Geminin-EYFP knock-in mice to visualize Geminin in vivo, and are also developing a new method for directly transducing recombinant cell-penetrating Geminin protein into cells. Our study may facilitate understanding the cell intrinsic molecular basis underlying HSC regulation, and may further help develop a new technology for amplifying HSCs ex vivo.

On the other hand, leukemic stem cells are proposed to be responsible for leukemic cell production and further for the recurrence after chemotherapy (Fig. 4). Then, focusing not only on Geminin but also on TGF- β -FOXO and nutrient signaling pathways, we also have aimed at developing a new technology for eradicating leukemic stem cells.



放射線災害医療開発研究分野

Department of Radiation Disaster Medicine

● 教授 廣橋 伸之
● 所内講師 谷本 圭司

放射線は、放射線診断、核医学、放射線治療など医療の場で広く用いられているだけでなく、原子力発電を始めとする産業界においては障害防止の観点から安全管理が求められている。放射線の生物影響を解明し、それを制御することは、放射線治療における癌治療成績の改善に貢献するだけでなく、緊急被ばく・原子力災害医療や放射線防護に重要な知見を提供するという点で社会的重要性はきわめて高い。

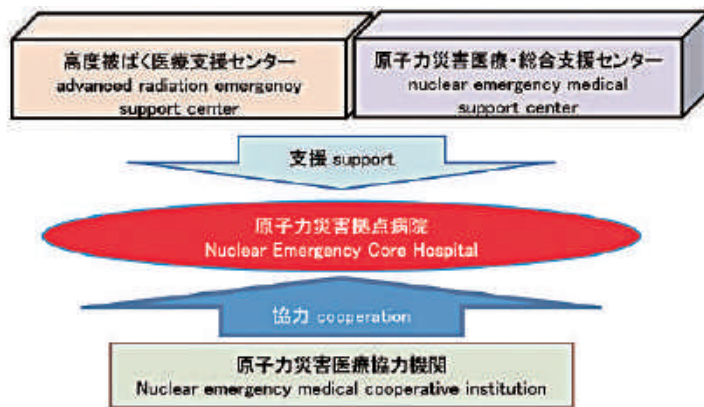
放射線災害医療開発研究分野において、主に以下のテーマで研究を進めている。

1. 緊急被ばく医療・原子力災害医療体制の構築

2011年の東日本大震災に伴う福島第一原発事故は、地震津波に続く原発事故という複合災害であり、それまでの緊急被ばく医療体制では対応困難であった。例えば災害弱者の計画なき避難による犠牲者の発生や、原子力災害に対応する医療チームの不足など、福島原発事故から得られた教訓を踏まえ、2015年に原子力規制庁は新しい原子力災害医療体制を構築した。

広島大学は高度被ばく医療支援センターと原子力災害医療・総合支援センターに指定され、原子力災害医療中核人材育成や原子力災害医療派遣チーム養成研修を行っている。当教室は広島大学緊急被ばく医療推進センターと連携し、これらの事業を積極的に支援している。

当教室は、原子力災害医療体制構築に関する研究、特に効果的な原子力災害医療教育のためのツール開発や、原子力災害拠点病院の事業継続計画整備の研究を進めている。一方、広島大学は国際的に「被ばく都市ヒロシマに存在する大学」として知られており、国内外の関係機関と強く連携している。我々は大学生、大学職員はもちろん、HICARE(広島放射線被曝者医療国際協力推進協議会)主催の研修では海外からの研修生に講義、実習を担当している。このように当教室は来るべき原子力災害・放射線災害に対して積極的な活動を推進している。



新しい原子力災害医療体制
New Radiation Emergency Medical System in JAPAN



原子力災害医療の実践と各種研修指導
Radiation/Nuclear
Emergency Medical Practice and Training

2. 低酸素応答機構の解明と疾患治療への応用

放射線や抗癌剤治療抵抗性に関わり、幹細胞機能維持の重要な要素として注目されている低酸素シグナルの解明、および同シグナルに関わる分子を標的とした分子標的治療法の開発研究を進めている。最近では、低酸素応答機構の中心的役割を果たしている転写因子hypoxia-induciblefactor (HIF) およびその標的遺伝子DEC1やDEC2により、低酸素応答性の遺伝子発現変動が引き起こされ、多くのDNA損傷応答関連遺伝子群の発現が抑制される事を突き止めた(図1-2)。

今後の展開

2018年10月より教室名が「放射線医療開発研究分野」から「放射線災害医療開発研究分野(RadiationDisaster Medicine)」になりました。低酸素応答機構の基礎研究から原子力災害医療構築の研究までフィールドをより広げ、世界に羽ばたく人材を育成するため、教室員一同努力する所存ですので、ご指導、ご助言、ご支援のほどよろしくお願い申し上げます。

TEL 082-257-5841

● Professor Nobuyuki HIROHASHI M.D., Ph.D.
 ● Assistant Professor Keiji TANIMOTO D.D.S., Ph.D.

Ionizing radiation is widely used in the medical fields for diagnostic and therapeutic purposes, and strictly regulated for the purpose of preventing from radiation hazards in industries such as nuclear power plants. Our efforts to understand and control biological radiation response have been directed toward improving radiation therapy and providing important insight into radiation protection and casualty medicine. In order to achieve this goal, research projects being performed on various topics include:

The Fukushima Daiichi nuclear power plant accident with the Great East Japan Earthquake of 2011 was a complex disaster called the nuclear plant accident following the earthquake and tsunami. It was difficult to cope by the previous radiation emergency medical system. Based on the lessons obtained from the victims by the evacuation of patients without the detailed plan and the lack of the radiation emergency medical teams and so on, the Nuclear Regulatory Agency built the new radiation disaster medical system in 2015.

Hiroshima University was designated as both the advanced radiation emergency support center and the nuclear emergency medical support center. And we are supporting radiation emergency medical care core personnel training courses and nuclear emergency medical assistance team training courses in cooperation with Hiroshima University emergency radiation medical promotion center.

In our research sections, we push forward studies of tool development for the establishment of radiation emergency medical system, particularly effective radiation emergency medical care education and the business continuity plan maintenance of the nuclear emergency core hospital. On the other hand, Hiroshima University is known as “a university existing in Atomic bomb casualty city Hiroshima” globally, and it cooperates strongly with domestic and foreign relations. We are in charge of lectures, training to university students, staffs or the trainees from the foreign countries in the person of HICARE (Hiroshima International Council for Health Care of the Radiation-exposed). We will act to push forward the preparation to coming nuclear/radiation disaster in the whole country.

Molecular mechanisms of hypoxic response relating to disease

We have demonstrated that the downstream pathway of hypoxia-inducible factor (HIF), a key transcription factor in hypoxic response, is important in the repression of DNA damage recognition and repair (DRR) gene expressions, which may contribute to the resistance to anticancer therapies (Figure 1-2).

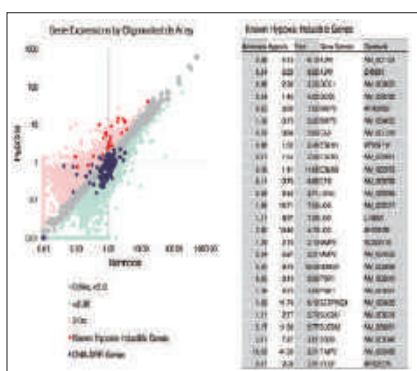


図 1 低酸素応答遺伝子の網羅的解析

扁平上皮がん細胞HSC2を低酸素環境下(1%pO₂)および通常酸素環境下(21%pO₂)にて24時間培養後、マイクロアレイにて網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、多くの既知および未知の遺伝子発現変動が観察された。中でも多くのDNA損傷応答関連遺伝子の発現が低下することが明らかとなった。

Figure 1 Scatter plot of gene expressions in HSC2.

A scatter plot of normalized gene expressions in HSC2 under normoxic versus hypoxic conditions is shown in left panel. Known hypoxia inducible genes (listed in right panel) and DNA-DRR genes are indicated as red and dark blue dots.

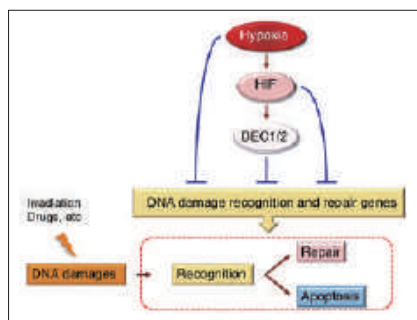


図 2 低酸素によるDNA損傷応答シグナルの抑制

低酸素応答機構の中心的役割を果たしている転写因子 hypoxia inducible factor (HIF) およびその標的遺伝子DEC1やDEC2により、低酸素応答性の遺伝子発現変動が引き起こされ、多くのDNA損傷応答関連遺伝子群の発現が抑制される事を突き止めた。これら遺伝子群の発現低下により、低酸素下ではDNA修復およびアポトーシス信号の減弱(遮断)が起こり、放射線などによる治療抵抗性を獲得するという低酸素癌細胞の悪循環の一因となっていると考えられる。

Figure 2 Hypoxic inhibitions of DNA damage responses in cancer cells.

Hypoxia activates hypoxia-inducible factor (HIF), DEC1, and DEC2, playing very important roles in the transcriptional down-regulation of genes under hypoxia. The HIF-DEC pathway may impair DNA damage responses through the repression of DNA damage recognition and repair gene expressions in hypoxic cancer cells, subsequently causing attenuations of DNA repair and apoptosis in hypoxic cancer cells.