



# ニュース

No. 2 1994年7月

## アイソトープ総合センター長を3期つとめた思い出

堀 泰 雄

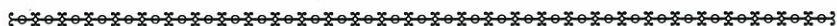
表題のようになったそもそもの始まりは、私が岡山大学医学部アイソトープ研究センターの運営委員長に推されたことであった。「貴方の教室はアイソトープ（R I）使用量が医学部基礎教室中第3位だから、この辺でバトンタッチさせて下さい」と、当時の運営委員長で、R I使用量が第2位の薬理学教室佐伯教授に要請され引きついだ。因みに第1位は現岡山大学アイソトープ総合センター長森教授の教室であった。そうこうする中に、岡山大学は全学共同利用のR I総合センターを概算要求することになり、当初は本館を鹿田地区に、分館を津島地区に設置しようということになった。私は当時全学のアイソトープ等委員会委員だったが、いつの間にかまきこまれ、何度か学長室によべれたり、事務局の主計課長他数名の方々に同行して文部省学術情報課まで打ち合わせに行ったこともあった。それからの書類作りが大変だった。こういう書類は今日中にとか、3日の中にとか、きわめて厳しい時間的条件下に書き上げることが多いが、私の場合も同様だった。全学が利用する構想でなければならぬから、本来ならば各学部をまわって、R I総合センターを利用して行われる予定の研究について、じっくりとその構想をきくべきものであっただろう。しかしその余裕などなかったので、ほとんど面識もない他学部の教官に電話して、研究構想をきくなどの離れ技を演じたが、その時協力して下さった数人の教官に深く感謝したい。

さて概算要求用の各種書類の作成にあたって、私なりに奮闘はしたが、何しろ素人であるから、文章は作ったが専門的なことはすべて医学部R I研究センターの草井技官を頼むした。彼は数年来、彼なりにR I総合センターの構想を温めて来たのであったが、建物のレイアウト、全学のR I利用者数、R I利用研究件数、R I使用量等に関する年次統計、さらには必要機器のリストアップ等々をやってくれた。彼が助けてくれなかったら、書類作りは極めて困難であっただろう。夜遅くまで教室に残って書類作りに頑張り、ふと医学部R I研究センターに電話してみると草井氏も頑張っている。お互いにはげまし合ってまたそれぞれの作業を続けたりしたのも今は思い出である。

どうなることかと思っていたR I総合センターは概算要求書を提出した年の暮に内示があり、助教授一名が配置された。選考の結果、湯本現助教授がえらばれ着任した。そのうちに助手一名、技官一名も配置され、また設備費もついたから機器の購入もしなければならなかったが、かんじんのセンターの建物が建たないので段々と負担になって来た。センター専任教職員は小さな一室に購入したばかりの機器と雑居し、あるいは機器を他の部局に預けたりで、

それぞれ複雑なことになって来た。遠沈器など、使用しないと劣化するものは、どうか使って下さいと頼むと、こわれても責任がとれないから預かるのは困るといわれたり、同じくフリーザーをどうぞお使い下さいと持ち込んだら、総合センターは何か魂胆があるのじゃないかとかんぐられたり、散々であった。本学の場合センターの建物を建てるためには埋蔵文化財の発掘調査を先ずませることが必須であった。文部省もその方針を堅持されたから、時々是非公式に陳情しても取りつく島もなかった。何とか建物が建つまではとおもっているうちに3期6年センター長をつとめてしまった。その間に施設部長も3代変られ、建設予定の場所も2転3転して、やっと現在地に落ちついた。とうとう埋文発掘調査の順番も廻って来たので、センターの建設も近づいたことをうかがわせたが、センター長の3期目に入った6月頃から設計の話が急速に進み、秋には発注の運びとなった。この調子なら、センター長の任期中に竣工式が開催出来るのではないかと期待されたが諸般の事情でやや遅れ、森新センター長就任後間もなしの、平成5年5月21日に開催された。当日は文部省の学術情報課長以下も出席され、概算要求で奮闘された大藤前学長、センター建物を実現された高橋学長も出席され、盛大なものであった。私も招待されて出席したが、施工にあたった建設会社から招待されて出席した人と一緒になった。卒直な人で、記念式典のあとセンター内を見学した時に「アイソトープとはどんな形をしたものですか」と質問したという。私もとうとう素人センター長で終わったが、この話をきくと私の方が少しはましかなとおもった。

今日岡山の地で全国国立大学アイソトープ総合センター長会議が開催されたが、これで岡山大学アイソトープ総合センターも名実ともに、R I総合センター群の一員となったのだとおもうと、まことによろこばしくまた感無量である。



## 目 次

アイソトープ総合センター長を3期つとめた思い出	堀 泰 雄	1
放射線損傷DNA修復に関与する哺乳類酵素の研究	関 周 司	3
学内R I施設紹介 R I 共同利用津島施設		5
第18回全国国立大学アイソトープセンター長会議		7
アイソトープ総合センター管理委員会委員		7
研究機器紹介 ドライカーP2200CA型及び2260×L型（完全自動）		9
センター運営日誌		10



## 研究紹介

# 放射線損傷DNAの修復に関与する哺乳類酵素の研究

医学部分子細胞医学研究施設病態分子生物学部門

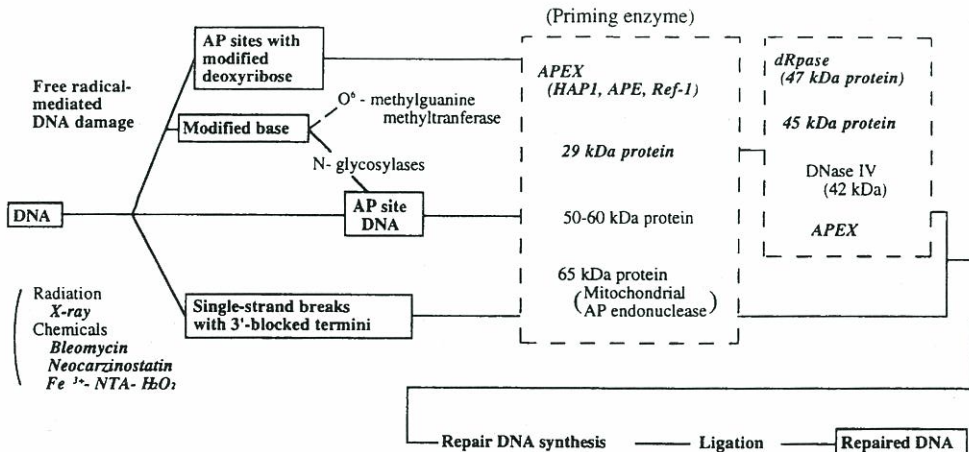
関 周 司

当部門は、昭和34年医学部附属癌源研究施設生化学部門として設置され、平成3年4月現部門に改組され今日に至っている。当教室の現在の主研究テーマは、①哺乳類のDNA修復機構の研究と②核マトリックスDNA結合タンパク質の研究であるが、ここではアイソトープ総合センター報によりふさわしい前者について紹介する。

晩発性放射線障害の基になる重要な放射線標的はDNAと考えられている。DNAは放射線のエネルギーで直接攻撃を受け、炭素ラジカルのような有機ラジカルを生成して不安定になり、一本鎖切断、二本鎖切断、塩基の損傷等を受ける。放射線照射によって水分子から生じた酸素ラジカル、過酸化ラジカル、スーパーオキシド等で間接的にさらに多くの損傷を受ける。なかでも、DNA損傷にはヒドロキシラジカルや過酸化ラジカルの関与が大きいといわれる。鉄イオンのような重金属イオンの存在で、過酸化水素のような活性酸素からヒドロキシラジカルが容易に生成される。

ラジカル反応によるDNA損傷は多様で、100種以上あると言われる。量的違いはあるが、放射線で惹起されるDNA損傷の主なものとは生理的状态や化学物質でも惹起される。これらの損傷は、通常は細胞が具備しているDNA修復系により元通りに修復されて遺伝情報の発現、遺伝的連続性が維持されている。しかし、ときにはDNA修復をされなかったり、誤修復をされたりして、細胞の死や遺伝子変異がもたらされる。遺伝子の変異は結果として、がん化、老化、遺伝子病、長期的にみれば進化や退化とも関係する。例えば、がん化に際してはがん遺伝子の活性化とがん抑制遺伝子の不活性化が多段階に起こることが示唆されている。すなわち、内外の要因によりDNA損傷が起こり、その修復の過程でがん遺伝子の点突然変異、転座または増幅、がん抑制遺伝子の突然変異や欠失と言うような遺伝子変化が起こり、これががん化に関与すると考えられる。このようにDNA修復系が遺伝子の変化、その結果としてがん化、老化、遺伝子病等に深く関わっていることは明らかであり、DNA修復系を解明することにより遺伝子変化の機構が判明すれば、不都合な遺伝子変化を少なくする方法が見いだされる可能性がある。近年、DNA修復酵素に対する関心が急増しているが、数十以上あると推定されているDNA修復酵素で実際にcDNAまでクローニングし同定されている酵素は哺乳類では僅かしかない。

我々は、抗がん剤ブレオマイシンやイオン化放射線によりラジカル反応で損傷されたDNA（とくに塩基欠落部位や一本鎖切断）の修復に関与する酵素を研究している。図1はこれに関連するDNA損傷と修復過程を模式的に示したものである。多様なDNA損傷のなかでも最も多いのが塩基の欠落で、生理状態でも1日1細胞当たりプリン塩基が1万個以上、ピリミジン塩基が数百個欠落している。さらに放射線のような物理的要因、食品、公害物質のような化学的要因によっても直接、または損傷塩基をDNA-グリコシラーゼ作用で除去した結果として多くの塩基欠落部位（AP部位）が生じている。DNA一本鎖切断は、自然放射線で1日1体細胞当たり約1箇所、また培養細胞に吸収線量1mGy照射でも約1箇所生じることが知られているが、その切断部位の3'端にはヌクレオチドの破片が残っていて、これを除かないとDNA polymeraseによる修復合成ができない構造（3'ブロック端）であることが知られている。我々は1988年3'ブロック端を除き修復開始する酵素を報告し、1991年そ



### Repair of free radical - mediated DNA damage

のcDNAをクローニングし、本酵素が哺乳類の主要なAPエンドヌクレアーゼでDNA 3' repair diesterase, 3'→5' exonuclease, DNA 3'-phosphatase活性を合わせ持つ多機能DNA修復酵素(APEXヌクレアーゼと命名)であることを明らかにした。本酵素のcDNAは、同年、独立にオックスフォード大学とハーバード大学の研究者によっても報告され、それぞれHAP1およびAPEと命名されたが、染色体マップにはAPEXが採用された。現在も、本酵素の遺伝子、生理機能、発現調節等について研究を継続している。

APエンドヌクレアーゼは複数種あると報告されているが、哺乳類では未だAPEX(HAP1, APE, Ref1)以外はクローニングされていない。我々はAP部位生成の頻度とその修復の重要性を考慮し、APEXに似た修復開始活性を示す29kDa酵素を見だし、その精製、性状解析、cDNAクローニングを行っている。AP部位の修復には、さらに塩基欠落で生じたphosphodeoxyriboseを除くDNA deoxyribosephosphodiesterase(dRpase)が必要なことが知られているが、本酵素の高度精製もcDNAクローニングも報告されていない。我々は、dRpase活性を示す47kDaと45kDaタンパク質の精製と当該cDNAのクローニングも行っており、DNA損傷として最も頻度が多く突然変異の原因にもなるAP部位の修復系を解明したいと考えている(図1)。

この他にラジカルによるDNA損傷として重要なものにDNA二本鎖切断がある。細胞に吸収線量25mGy照射で約1箇所生じることが知られており、突然変異や染色体異常を誘発しやすい。二本鎖切断の修復酵素系は哺乳類では殆ど明らかにされておらず、これからの重要な研究課題である。また、DNA修復系はDNA複製系、DNA転写系等と相互調節されていると考えられるが、この有機的調節機構も今後の研究課題である。

このようなDNA修復機構の研究によって、遺伝情報維持および変化の分子機構が明らかにされ、がん化のように生体にとって不都合な遺伝情報の変化を減ずる手だてが提供されることを期待している。高発がん性遺伝病である色素性乾皮症が紫外線損傷DNAの修復に関与するタンパク性因子の遺伝的欠損に起因することが明らかにされたように、DNA修復酵素の研究は、がん、難治性疾患、老化、病因に対する反応の個体差等の解明に寄与することが期待される。

以上のように我々はイオン化放射線損傷DNAの修復系を研究している関係で放射線障害に対する関心も高く、また研究上ラジオアイソトープをトレーサーとして使用する機会が多いことから、岡山大学アイソトープ総合センターが本学におけるRIの安全且つ有効な利用を推進していただくことに大いに期待している。



## 学内 R I 施設の紹介

### R I 共同利用津島施設

#### (沿革)

“R I 共同利用津島施設”の名称をもつようになったのは、アイソトープ総合センターが発足した昭和62年(1987年)5月であるが、本施設には長い前史がある。学内の未整備の実験室で行われていた R I を用いる研究が、完備された安全な施設で行えるよう現在の建物が作られ、“岡山大学 R I 共同利用施設(学内施設)”としてスタートしたのは昭和47年(1972年)4月である。それ以来、本施設は学内における R I 実験・教育訓練・安全管理のセンターとしての役割を担って来た。

#### (現況)

**建本と設備** 本施設は、鉄筋コンクリート平屋建の研究棟(504㎡)、学生実習棟(299㎡)、廃液焼却作業棟(20㎡)及び廃液

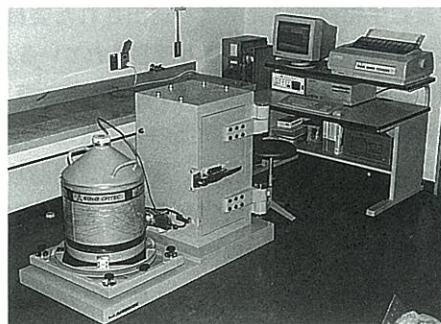


図2 低バックグラウンドガンマ線分析装置

保管室(22㎡)で構成され、総面積は845㎡である(図1)。学内施設としての制約のため、研究と安全管理のための機器の整備もままならないのが実情ではあるが、それでも関係各方面のご理解により、徐々にではあるがその状況は改善され、例えば図2に示されるような低バックグラウンドガ

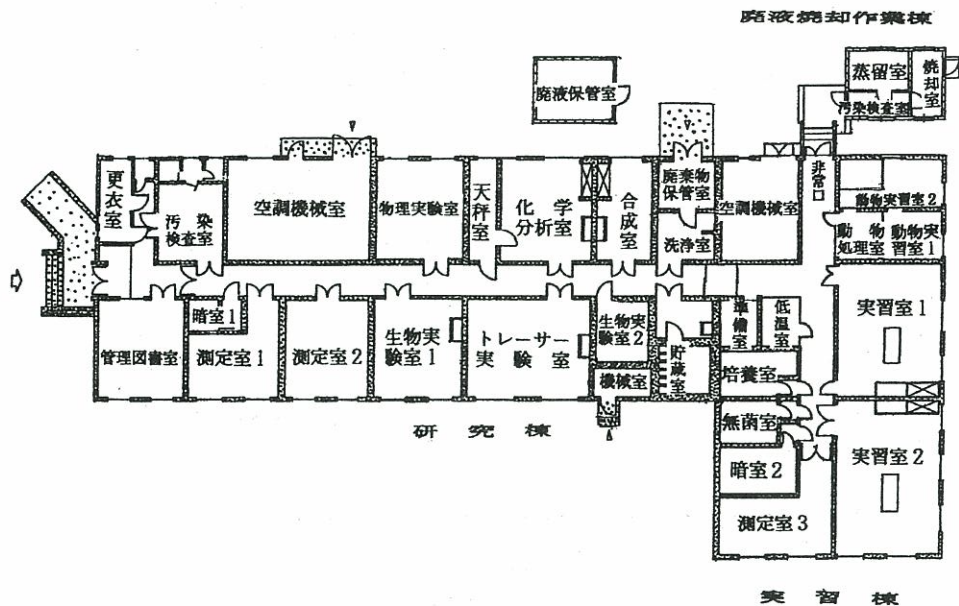


図1 R I 共同利用津島施設の平面図

ソマ線分析装置（Ge半導体検出器）が配備され、環境放射能の研究などに利用されている。

**運営と施設職員** 本施設は、各学部および資源生物科学研究所より選出された委員からなる運営委員会により運営されている。現在、本施設の施設長は理学部の佐藤教授、放射線取扱主任者は農学部の多田教授、副主任者は理学部柏野教授、薬学部見尾助教教授および本施設鑛山技官が務めており、安全管理組織は、放射線障害防止委員会を中心に、同専門委員会、教育・研究・技術・災害対策・施設報編集などの役割を分担する各種委員会が設置され、その管理・運営の効率化が図られている。本施設の専任の職員は、助手の蜂谷、技官の鑛山および非常勤職員の西田の3名で、多忙な日常業務の担い手として頑張っている。

**教育・研究サービス** 本施設は、津島地区におけるR Iに係わる研究・教育訓練・学生実習・安全管理のセンターとして機能しており、その利用実績は、図3に示されるように、年間延利用人数約5,000人、実習受講人数約200人、教育訓練受講人数約150人で、その規模において本施設の容量（キャパシティ）を超えており、今後

問題を残している。また、現在、本学の情報ネットワーク（OUnet）を利用した電子掲示板システム“らどん”で情報サービスを行っている。

**研究活動** 本施設では、上記の教育・研究サービスに加えて、施設の職員を中心とする研究チームによるR Iに関連する研究活動を行っており、例えば、平成2年度と平成4年度は、教育研究学内特別経費を受け、平成4—6年度は、文部省特定研究費を受け、多くの研究成果をあげている。

**（将来）**

本施設の抱える課題は非常に多い。その多くは、担わなければならないその役割と学内施設としての位置づけに係わるものである。本施設には津島地区におけるR I教育とその安全管理において中心的な役割を担うことが求められている。また同時に、この施設の役割は津島地区におけるR I研究のセンターとして機能することであると思われる。近年、R I関連の機器の進歩は目覚ましく、岡山大学でのR Iを利用した研究をサポートする立場から、その早急な整備が求められている。このためには、まず学内体制の整備と本施設の充実が急がれる。

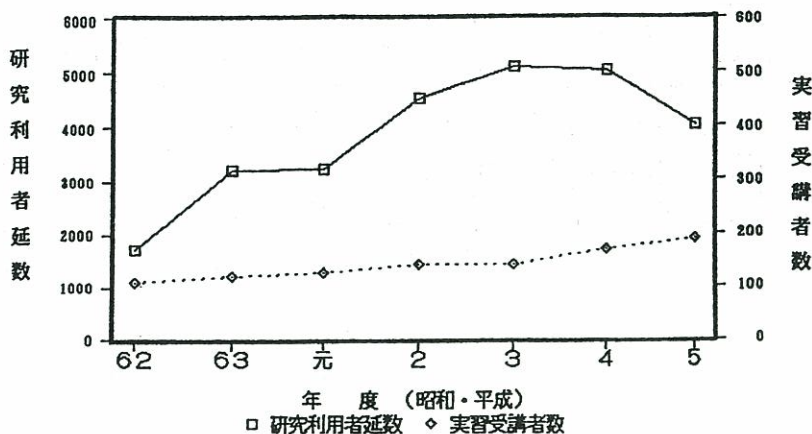


図3. 施設利用者の推移

# 第18回全国国立大学アイソトープセンター長会議 議事次第

平成6年6月2日(木)

[担当大学]

- I センター長会議開催にあたって
- |            |      |
|------------|------|
| 担当大学 挨拶    | 岡山大学 |
| 文部省 挨拶     | 文部省  |
| 議長選出と出席者紹介 |      |
- II 報告事項
- |  |                |
|--|----------------|
| 1. 平成5年度全国研修                           | 大阪大学           |
| 2. 平成5年度の主な整備                          | 各センター(各センター2分) |
| 3. 全国センター協力による共同研究                     | 東京大学           |
| 4. 大学等における放射性同位元素等の安全管理<br>(改善策の提案と要望) | 京都大学           |
| 5. 「大学等における放射線安全管理の実際」テキスト             | 東京大学           |
| 6. 協議会について                             | 京都大学           |
| 7. その他                                 |                |
| 事務連絡会議の報告                              | 岡山大学           |
- III 協議事項
- |   |                |
|---|----------------|
| 1. 平成7年度概算要求  | 各センター(各センター4分) |
| 2. 平成6年度全国研修  | 東北大学           |
| 3. 平成7年度全国研修  |                |
| 4. 全国センター協力による共同研究                                      |                |
| 5. 役職者等に対する諸手当の支給                                       | 九州大学           |
| 6. センターの現状と将来展望<br>(各センター4分, 討論25分)                     |                |
| ・人員及び設備の充実  |                |
| ・センターの学内での位置づけと役割                                       |                |
| ・大学再編におけるセンターの位置づけ<br>(教養部改組, 大学院重点化, キャンパス問題等に伴う将来の展望) |                |
| 7. センターを一層活性化する道  |                |
| 8. その他  |                |
- IV まとめ
- |        |      |
|--------|------|
| 文部省 挨拶 | 文部省  |
| 閉会 挨拶  | 岡山大学 |



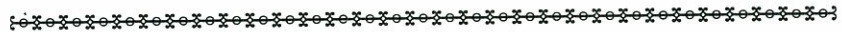
## 全国国立大アイソトープセンター長会議

第18回全国国立大学アイソトープセンター長会議が岡山大学アイソトープ総合センターの当番で6月2日、岡山カルチャーホテルで開かれた。同会議には文部省から長谷川学術国際局学術情報課長、横山同課学術資料係長が出席された。

当番大学の森・岡山大アイソトープセンター長があいさつしたあと、長谷川学術情報課長が、①放射性同位元素の利用は飛躍的に増大し、多方面に使用されており、国立大学における放射性同位元素の安全管理、教育訓練等を中心的に行うとともにアイソトープを使用する教育研究の推進を図るため、アイソトープ総合センターの充実にも力を入れている ②昭和45年に初めて設置されて以来、今年度には熊本大に新設予定であり、これを合わせて全国で14大学に設置されることになる。今後も設置及び整備・充実に取り組む ③来年度の概算要求は従来以上に厳しい財政事情にあるので、各大学で徹底した見直しと改善を行い、真に必要なものに精選された事項について重点的に対応したい—などと、あいさつされた。

続いて ①各センターの平成7年度概算要求の実情 ②今後のセンターの学内での位置付けと役割 ③大学再編におけるセンターの位置付け（教養部改組、大学院重点化等に伴う将来展望） ④センターを一層活性化する道などについて積極的な討議、情報交換が行われ、今後文部省の指導を得てセンターの充実、発展に努力していくことを確認した。

このほか、協議事項として ①平成6、7年度全国研修について ②全国センター協力による共同研究について ③役職者等に対する諸手当の支給について一等を取りあげた。



## アイソトープ総合センター管理委員会委員

学 長	小坂二度見 H5.6～	自然科学 研究科長	早津 彦哉 H5.4～
文 部 部 長	工藤進思郎 H5.4～	資源生物科学 研究所長	青山 勲 H6.4～
教育学部長	木原 孝博 H6.4～	附属図書館長	好並 隆司 H5.5～
法学部長	早瀬 武 H6.4～	医学部 附属病院長	折田 薫三 H6.4～
経済学部長	藤本 利躬 H6.4～	歯学部 附属病院長	村山 洋三 H6.4～
理学部長	岩見 基弘 H5.4～	学生部長	松浦 正義 H4.8～
医学部長	新居 志郎 H5.4～	アイソトープ 総合センター長	森 昭胤 H5.4～
歯学部長	中井 宏之 H6.4～	地球内部 研究センター長	本間 弘次 H5.4～
薬学部長	篠田 純男 H6.4～	R I 共同利用 津島施設長	佐藤 公行 H4.4～
工学部長	中島 利勝 H6.4～	事務局長	伊藤 公紘 H5.4～
農学部長	千葉 喬三 H6.4～		
教養部長	岡部 喬 H5.4～		
文化科学研究科長	古川 隆夫 H5.4～		



## 研究機器紹介

### ドライカーブ2200CA型及び2260×L型（完全自動）

1950, ReynoldsやKallmanやFurstらは、アルキルベンゼンの芳香族系の希釈有機溶媒中に或る化学系を有する溶質を溶解すると、放射線に対して蛍光を発することを独自に発見した。

これらを基に、1952年に液体シンチレーションカウンターの原型が、米国Los Alamos Scientific Laboratoryにおいて開発され、それをLyle E.Packardらが1953年に商品化した。

以来、この液体シンチレーションカウンターは40年に渡り新機能が加えられ、改良改善がなされ、今やそのカウンターは完成の域に達した。そして最近では極低レベルの液体シンチレーションサンプルも超高感度で測定できるようになった。

さて、今回当センターに納入された米国パッカードインスツルメント社製の2260XL極低レベル液体シンチレーションアナライザーは、世界唯一の時間解析LSC技法(Time Resolved-LSC)を採用し、従来用いられていた大量の鉛によるシールドとか、複雑極まる逆同時監視機構などを廃し、低レベルサンプルの超高感度測定を可能にした。

さらにこの装置にはいくつかの先端技法が装備されている。

まず、ハードウェアである最先端のマイクロコンピュータによる駆動、そしてシステム自身によるシステムの適正化と較正化ができるSNC機構の内蔵及び $^3\text{H}$ と $^{14}\text{C}$ のバックグランドや係数効率、 $E^2/B$ 値、カイスクエア(Chi-square)の自動モニタリングと自己診断を行い、何かシステムに異常があると警告を発する機構(IPA機能)を内蔵している。また内蔵のスペクトラグラフィックスペクトル解析機構により、最適測定条件下でのサンプル毎のスペクトルを随時システムのカRT上にライブタイムで表示することである。

上記に加え、2260XL型では、

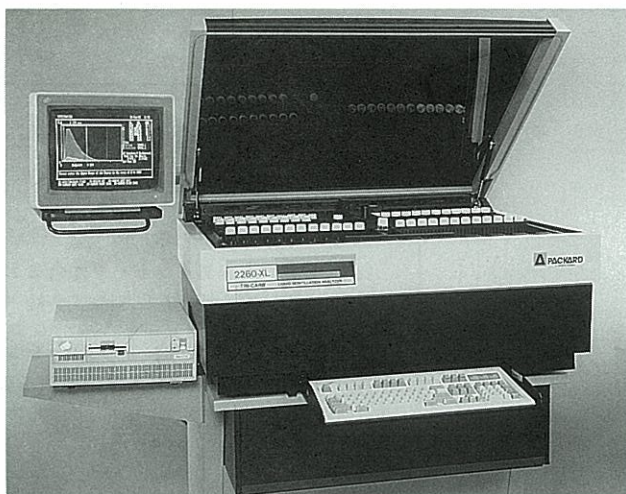
$^{14}\text{C}$ の感度特性の著しく高いスローフローホルダー、即ちピコーXLホルダー(7 mlバイアルが入る)を装着できることである。

例えば、 $^{14}\text{C}$ サンプルをベンゼンに誘導し、この2260XL型とPICO-XLフロースローホルダーを使用して測定すると、その計数効率は約64%、そしてバックグランドは $0.43 \pm 0.06\text{CPM}$ というような値が得られることである。

今回当センターで導入したもう1台の米国パッカードインスツルメント社製2200CA型液体シンチレーションカウンターは上記2260XL型より極低レベル測定機構を取り除いた通常型のシステムだが、その高感度測定やソフト・ハード面の機能は2260XL型と同等である。

#### パッカードドライカーブ使用法

1. 測定したいプロトコルナンバーのプロトコルセクターをカセットにたて、サンプルを入れサンプルチェンジャーに並べる。この時サイクルリセットフラッグを左側に押し出すのを忘れないようにしてください。
2. F2- COUNT START/ STOPキーを押し測定を開始する。
3. プロトコルを各自の条件にあわせて変更する時は、5階の $\beta$ 線測定室の説明書のみて下さい、簡単です。



## センター運営日誌

平成6年1月20日	アイソトープ総合センター新規教育訓練
6年3月3日	鹿田地区全学更新教育訓練
6年3月15日	合同（運営，放射線障害防止）委員会
6年3月31日	放射線障害防止委員会
6年4月1日	夜間（平日のみ21時まで）利用開始
6年4月27日	津島地区全学新規・更新教育訓練
6年4月28日	アイソトープ総合センター新規教育訓練
6年5月10日～12日	津島地区全学新規教育訓練安全取扱実習
6年5月13日	鹿田地区全学新規教育訓練
6年5月17日	鹿田地区全学新規教育訓練安全取扱実習
6年5月20日	〃
6年6月1日	第18回全国国立大学アイソトープセンター長会議
6年6月2日	〃
6年6月21日	岡山大学放射性同位元素等委員会 放射線障害防止専門委員会

### アイソトープ総合センターニュース No. 2

1994年7月発行

編集人 湯本 泰弘

発行所 アイソトープ総合センター

印刷 活文堂印刷株式会社

岡山大学アイソトープ総合センター

〒700 岡山市鹿田町二丁目5番1号

TEL (086)223-7151 (内線 2860-62)

FAX (086)221-2270