



— ヒト SOS生理機能の紹介と 低線量放射線被曝問題への提言 —

鈴木 信 夫

要 旨

ストレス社会対応の新しい教室を15年間主宰すべく、次の基本理念の基、研究と教育およびアウトリーチ活動を行いました。即ち、「科学における創造とは、未知のものを既知化し、非常識のものを常識化する」という作業です。具体的には、私共の創造作業とは、突然変異という従来の概念を「変異には必然性有り」とする考えへと変更させるものでした。この変異の発生を調節するメカニズムの解明は、生命研究の根源的課題であります。SOS応答という基本概念での研究戦略でした。但し、多くの工夫が必要でした。まずは、約20年間をかけて、培養ヒト細胞レベルとヒト個体レベルで、変異発生に関わるストレス状態に超高感度で反応する実験システムを構築しました。次に、約15年間をかけて、どのようなストレス状態が変異発生の調節、ひいてはヒトの健康長寿に最適かという難問を解き明かそうとしました。宇宙旅行時代となりつつある現代、果して、ヒトは地球圏外のストレスにも耐えられるのでしょうか。そのような疑問にも答えようと思いました。言うなれば、ヒトの将来を見越す進化医学という新しい学問分野を切り開こうとしたのです。

以上のような活動の基盤としては、約35年以前にさかのぼりますが、大腸菌におけるSOS応答の実証に成功したこと、およびそのことにつながる医学生と研究生としての学術活動とがありました。SOS応答とは、モールス信号のSOSにちなんでつけられた生命の危機管理応答です。そのような仕組みを演繹することにより、危機管理医学という新しい社会学問体系も創造し、その実践利用もすることとしました。従って、「1発見から無限の貢献」を目標に、毎年わずか20数名の構成員からなる教室でしたが、多種多様な学際的創造過程での成果の社会還元にも努力しました。例えば、全国各地で官民の協力も得て、食品や環境の問題と関連させた様々な市民講座を開催しました。テロ対策上の社会ネットワーク作りもしました。言うなれば、学問の創造から新しい社会コミュニティー作りの実践への展開でした。なお、そのような講座での成果を教育現場へも還元しました。PST (Practical Self Training) と命名して、学生自らに社会の問題を発掘させ、その問題の解決を目指させるという能動型カリキュラムを構築してきました。

知恵ではなく知識や実利を重視し数値化することに終始しがちな現代社会の要求にも対処した教室としての活動でした。

I. プロローグ

「地震が来ますので電車を止めます！」そして、グラグラグラ……千葉県JR内房線君津駅近くでの出来事です。2011年3月11日午後2時46分頃か

らのことです。土手上的線路上における車両は激しい横揺れにより、今にも落下する感でした。車窓から見る外の風景では、電柱や電線の揺れが顕著に見られました。車内にとじこまれながら、繰り返される地震波の襲来にただ耐えるのみだった

千葉大学大学院医学研究院環境影響生化学

Nobuo Suzuki: Introduction of human SOS physiological functions – Suggestions for resolving problems due to radiation exposure at low doses.

Department of Environmental Biochemistry, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Phone: 043-226-2038. Fax: 043-226-2038. E-mail: nobuo@faculty.chiba-u.jp

は、後日文科科学省ホームページで報告されている放射性物質汚染地区とはほぼ一致したのです (図1)。ちなみに、千葉市内での3月15日の被曝は、 γ 線測定による空間線量率が $0.5 \mu\text{Sv/h}$ を超えていたのです[1]。ここで、話は一件無関係な事例へ飛びます。長崎における原爆投下の可能性が予測されていたとする、2012年2月11日のNHK総合におけるテレビ放映からの情報です。広島における原子爆弾投下直前に、あらかじめ気象状況を調査する米軍飛行機の到来をキャッチすることに成功した人々によるお話です。実は、長崎被曝の直前にも類似のキャッチをし、軍の上層部へ報告していたというのです。津波予測を無視しての原子力発電管理や上述のSPEEDIの宝のもちぐされ等々、に共通するお話です。何故、人々は無策の人生を過ごそうとするのか、あげくは、経験した出来事を想定外としてしまうのか、科学以前の問題が問われています。筆者自身も含めて、反省すべき点はないかを問いつつ、本論での記述内容がそのむなしさをなくすための一つの糧となることを願う次第です。

II. 培養ヒト細胞から鳥瞰する 研究のストラテジー

種々の病態や老化防止の根源となる生理応答メカニズムがヒトに存在しないだろうかという疑問に答えるべく、長年SOS応答に着目し、そのメカニズムを究明してきています (図2)。SOS応答は、プロテアーゼの活性化反応を基点として、

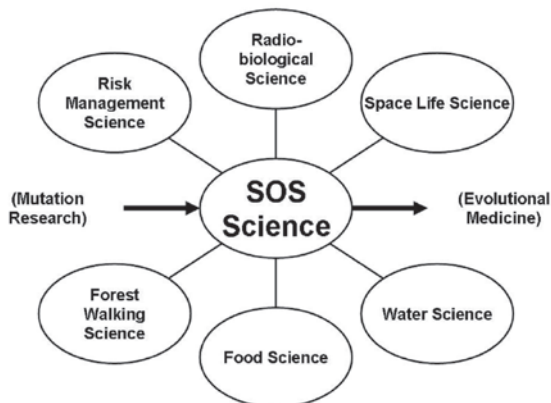


図2 環境影響生化学教室における15年間の研究諸活動をまとめた概念図。

分子あるいは細胞レベルでの生理応答反応を一括統御支配する機能です[2]。結論から述べますと、この機能の中核となる生理活性因子として、細胞外へ放出されているシャペロン類とそれらの結合タンパクがあげられるようになりました (図3)。シャペロンは、元来、細胞内でのタンパク構造の保全システムにおける介添役あるいは種々のストレス対応のタンパクとして知られてきました。ところが、近年、細胞外にも分泌され、サイトカイン・ホルモン様作用を有する生理活性因子であることも判明しつつあります。果して、そのような細胞外シャペロンないしはシャペロン結合分子による生理機能に、放射線被曝、化学物質暴露、あるいは喫煙や受動喫煙が、ヒト個体へどのような影響をもたらすか関心のあるところです。以下、このような結論に至った経緯を簡単に記します。

SOS応答の根幹はプロテアーゼ活性化反応であること[2]から、その応答の分子メカニズムを解明するには、その活性を有するであろうタンパクを同定することが求められます。この課題を担当したのが、当時助手の高橋俊二先生でした。私共が唯一有していた道具は、親株RSa細胞とその派生株でAP⁺細胞と称するペアの培養ヒト細胞です[2]。後者の細胞においては、紫外線などの変異原因子処理直後(10秒以内)に一過性にレベル上昇するプロテアーゼ活性が見られ、変異誘導頻度が親株のように高頻度には見られなくなるのです。また、そのプロテアーゼがプロテアーゼ阻害剤であるアンチパインに強く阻害されるとい

Cooperating cellular response to radiation

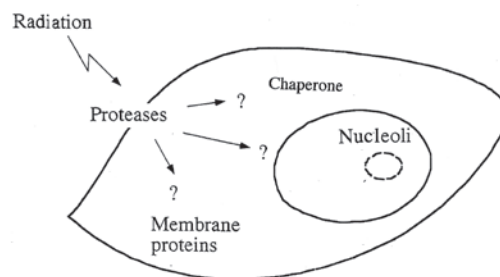


図3 培養ヒト細胞における放射線ストレス応答の解析から垣間見えてきたSOS応答における鍵物質の候補。

う特徴があります。その阻害を指標に、AP^r-1細胞より粗精製したタンパク抽出物からの精製を繰り返したのです。その結果、ペプチド断片よりのアミノ酸シーケンシング解析(表1)より、HSP27というシャペロンが浮上したのです。

残念ながら、新規のタンパクではありませんでした。ただし、その当時、ちょうど、HSP27にはプロテアーゼ活性があるとの報告が、Proceedings of the National Academy of Scienceにあったのです。従って、これにて一件落着か

と、ヒトSOS応答研究プロジェクトに対する失望感が生じようとしたのです。ただし、後述する複数の異種サブプロジェクトによるアプローチからのSOS応答研究において、細胞内調節因子として、GRP78などのシャペロン分子が同定されてきたのです[3]。さあ、そのような研究の展開において、どうするかです。ヒトSOS応答という新しい概念を創成しようとするのに、何のことはない、シャペロンの世界に埋没してしまうかです(図3)。それとも、一方では、独自の培養細胞実

表1 研究の飛躍に役立った機器ないし技術

機器・技術	理由等	参考文献例
超遠心機	塩化セシウムを用いての平衡密度勾配遠心法によるDNA修復複製の解析に用いた。2晩以上を要する連続遠心法であることから、通常のDNA修復研究では利用されていなかった。従って、本解析結果の報告は、極めて価値のあるものと評価され、論文投稿の上で有利となった。所属微生物学教室内と医学部内の設置機器として使用させていただいた恩恵は計り知れないものである。	Suzuki N. A UV-resistant mutant without an increased repair synthesis activity, established from a UV-sensitive human clonal cell line. <i>Mutat Res</i> 1984; 125: 55-63.
FACS	細胞増殖の周期解析を求められ使用した。当時、欧米では汎用されていたことにより、その求めに応じない限り論文のAcceptanceは不可能とのレフリー判断であった。そこで、近隣施設で本機器を唯一設置していた放射線医学研究所での解析となった、いわれ多い機器である。利用に当たり、労をおかけした崎山比早子先生(当時、放射線医学研究所所属)のお陰でもある。	Suzuki N, Watanabe I, Nishimaki J, Fuse A, Sugita K, Sekiya S, Takakubo Y, Terao K. Increased resistance to the anticellular effect of interferon in an ultraviolet light-resistant human cell line, UV ^r -1. <i>J Gen Virol</i> 1986; 67: 651-61.
mRNA differential display 法	開発樹立した培養ヒト細胞の同一系統株を用いて異種形質を活用する方法を思案していた際、日本癌学会の学術集会において入手した情報に、本法があった。タンパク質の解析では先へ進めない状況下、この方法こそ本命なりと判断した。生化学教室を主宰することとなった直後での入手であり、早速、大学院生入室者第1号の樋口佳則君(当時、脳神経外科教授でおられた山浦 晶先生のご配慮で配属させていただいた優秀な学徒)とその直接指導者となった喜多和子先生による解析が行われ、その後、細胞系は効率良く活用されることとなった。	Higuchi Y, Kita K, Nakanishi H, Wang XL, Sugaya S, Tanzawa H, Yamamori H, Sugita K, Yamaura A, Suzuki N. Search for genes involved in UV-resistance in human cells by mRNA differential display: increased transcriptional expression of nucleophosmin and T-plastin genes in association with the resistance. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1998; 248: 597-602.
タンパク同定機器類	プロテアーゼタンパクの同定用にアミノ酸配列解析器を、一方、質量分析機も使い、微量タンパク抽出物よりの同定も行った。後者は、既知タンパクに限定されるが、Differential analysis上、極めて強力な武器となった。	Wano C, Kita K, Takahashi S, Sugaya S, Hino M, Hosoya H, Suzuki N. Protective role of HSP27 against UVC-induced cell death in human cells. <i>Exp. Cell Res</i> 2004; 298: 584-92. Sugaya S, Nakanishi H, Tanzawa H, Sugita K, Kita K, Suzuki N. Down-regulation of SMT3A gene expression in association with DNA synthesis induction after X-ray irradiation in nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) cells. <i>Mutat Res</i> 2005; 578: 327-32.

験系による解析から拾い上げてきた膜タンパク[4]へと主力研究を移行するかです(図3)。

科学の発展では、様々な違った側面から検討していて、一見異種の研究成果でも、一点へ集約化されてしまうことはよくあることです。従って、発見されたシャペロン分子類が、果して、プロテアーゼタンパクであるか否かを見極める必要があります。この課題に対応していただいたのが、当時助手の唐田清伸先生です。組み換え遺伝子の産物としてHSP27を作成しておき、そのタンパク製品中のプロテアーゼ活性を測定してみたのです。丹念に追跡していくと、精製画分中のプロテアーゼ活性は、タンパクとは違う画分へ移動したのです。即ち、HSP27にはプロテアーゼ活性が無いということが判明したのです[5]。

では、プロテアーゼ活性を有するものとはいったい何者であるのか?という胸躍る新たな命題が再浮上したのです。そこで、次なるステップとして、質量分析機を用いました(表1)。HSP27結合タンパクとしてannexin IIを同定することができたのです[6]。そのannexin IIに関して、喫煙などがこの代謝に及ぼす影響などを調査しましたが、究極、癌細胞などにおけるannexin IIの細胞外放出、およびその放出にニコチンが関わることなどを明らかにすることができました。さらに、ヒト細胞を放射線や抗癌剤に対して抵抗化することも明らかにしました[7]。喜多和子講師による粘り強い研究意欲と大学院生への指導力があつればこそです。Annexin IIの解析までに到達するには、多くの幸運も重なりました。数千万円もする質量分析機(表1)の入手、その機器を運用しての解析、等々、様々な人々との結晶がヒトSOS応答への道のりだったのです。研究の可否には時の流れがあるとは言え、出会え協力し得た人々への感謝の念、多大です。

Ⅲ. プラスミノージェンアクチベータ (PA) より 掌握する新規ストレス応答

さて、Annexin IIの面白さをもう少し紹介しておきます。そのタンパクは、そもそも細胞膜上でのPA活性調節因子としてすでに報告されていたのです。そこで、PA様プロテアーゼ活性を追っ

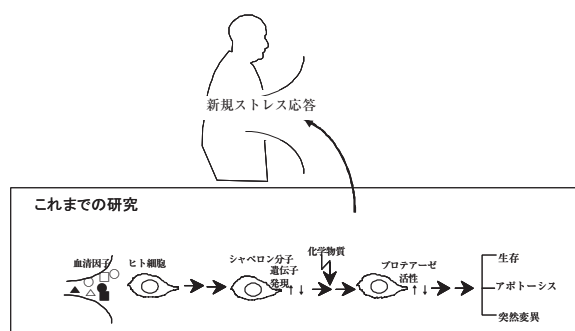


図4 培養ヒト細胞での*in vitro*実験から演繹可能となった新規ストレス応答。

ての研究における起承転結の全体像が垣間見られてきたのです(図4)。培養細胞と新鮮末梢血液由来リンパ球系細胞での活性誘発現象の意味を問うてきた意義をようやく確認できたのです。即ち、このAnnexin IIこそ、オートクライン・パラクライン因子だったのです[8]。

一方、変異誘導を抑制する血清因子としてヒトインターフェロンを見出し、次に、インターフェロン処理細胞ではPA様プロテアーゼ活性レベル上昇が促され、また、GRP78の発現レベルは上昇するという一連の事象を見出しました。さらに、癌患者血清中では、インターフェロンと反対の変異誘導促進タンパク分子かその分子に結合する因子の関わりが予測され、実際、GRP78の細胞内含有量が減少化することを見出せたのです[3]。

HSP27, Annexin IIあるいはGRP78の発現量の増大は、紫外線のような変異原因子によるDNAの傷を修復することに役立ち、反対に、発現量の低下はDNA修復レベルを低下するとの示唆も得ました[9,10]。従って、前者の場合変異誘導抑制となり、後者の場合変異誘導促進と考えられます(図4)。

では、ヒト個体において、変異の発生が調節可能となると、その調節の際、DNA修復能の維持に関わるシャペロン分子とその結合分子の発現量が増大させられるか否かを順次調査していく必要があります。そこで、培養ヒトRS細胞やその派生株とドットプロット法を組み合わせることで変異誘導の調節を観察しうるアッセイ系を確立してきたわけです。この方法は世界に類がないものであり、極めて特徴あるものです。例えば、喫煙者の血清そのものによる変異発生への関わりも調査

表2 Number of cases with and without serum containing mutation modulation activity

Cases (Number tested)	Undetectable mutation	Detectable mutation	Enhancement of mutation	Suppression of mutation
Smokers (47)	28	10	6	3
Non-smokers (57)	43	6	7	1

でき、喫煙者と非喫煙者の血清での変異誘導調節作用を比較調査し、喫煙者の血清に変異誘導促進あるいは抑制に作用する両因子が存在することを確認しています(表2)。そのためには、生命科学の市民講座を開催し、血液提供者を募っていたのです(千葉大学医学研究院倫理審査495 環境汚染に適應するヒトの進化機能)。今後、これらの血清の変異誘導調節活性の詳細を順次調査する必要もあります。

喫煙者の中には、喫煙自体がストレス緩和に役立つとするヒトがいますが、ストレス緩和の指標とされている唾液コルチゾール量の調査では、そのような緩和の示唆を被験者全員からは得られませんでした[11]。一方、血清中の酸化傷害物の量から推察する検査法も行いましたが、喫煙による酸化傷害が変異誘導調節に強く関わっているとの示唆も得られませんでした[11]。従って、変異誘導レベルを規定するものとして、インターフェロンやシャペロン分子類の関わりが現時点では予測されるのです(図4)。結局、変異誘導調節の生理機構の骨格は次のようになります。ヒトのストレス状態→①サイトカイン様血清因子の血液でのクロストーク的変動→②シャペロン分子などの一過的発現誘導→③放射線照射あるいは化学物質曝露直後のプロテアーゼの一過的活性化→④DNA修復などの核酸代謝やアポトーシス関連代謝の変動→変異誘導の調節です(図4)。

IV. 学際化への道

ヒトSOS応答の探索の過程では、教室内外の実験以外に、同時に、様々な環境ストレス下での実証化もしました。そのひとつに、宇宙生命科学上の問題に挑戦しました。宇宙旅行で重大なテーマである無重力と閉鎖空間というストレスに対応しての生理機能です。体を約20秒間浮上するパラボリックフライトと呼ぶジェット機への搭乗飛行実験では、当時助手の野村純先生や大学院生

の荒瀬佳子医師らが搭乗して協力してくれました。結局、搭乗した10人のうち1人の血清で、変異発生を促進する(もしも、体の中で変異原因因子に曝露されるならばその因子により誘発される機能により変異の発生が起こりやすくなる)という頻度でした[12]。近未来の宇宙旅行で、人々が注意すべき点でしょう。

宇宙放射線への応答では、残念ながら、宇宙ステーションに長期間滞在した宇宙飛行士の血清を入手し調査しておりませんので、不明です。少なくとも、約50 μ Svであるとする胸部X線検査による被曝直後には、末梢血液より採取したリンパ球系細胞で、プロテアーゼ活性誘発が起こりやすくなることから、喫煙者の血清(表2)と同様に、血液中のプロテアーゼ活性調節サイトカイン様因子の大きな変動はあるようです[12]。培養ヒト細胞レベルでも、特に、重力変動下での細胞内分子の量的変動や遺伝子類の発現調節機能が大きく変動しました[13]。例えば、TRAMという遺伝子とタンパクの発現レベルが変動することは注目になります(Kita *et al.* in preparation)[14]。

他の様々なストレスに対応するヒト細胞内SOS応答を解析しましたが、最後に、もう1例加えておきます。X線被曝細胞では、通常、DNA合成レベルは低下するのですが、反対に、上昇する場合のあることを発見したのです。その上昇メカニズムにSMT3やNm23-H1と呼ぶ分子が関わることも見出しました[15]。菅谷茂助教などによる努力の賜物です。過去に、外国人研究者らが紫外線によるDNA合成レベルの上昇現象を見出し、そのことから現在のDNA修復の世界が開かれたことから、この特異な対X線応答は、新たな世界を開く可能性が秘められているようです。

V. 教育革新の道

教育活動で展開した学問分野は、図5のようにまとめられます。実生活に即した学習を旨とする

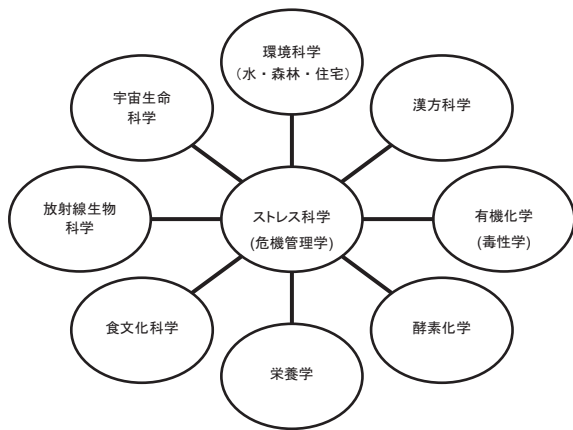


図5 教育活動における担当学問分野。

ようにしました。例えば、学生自身の食生活習慣の調査と自身の尿の成分を計測する実習を实践させました。キットの活用ではなく、計測原理を学習する場でした。筆者が医学生であった時より生化学教室で続けられてきたものです。しかしながら、学士編入制度を機に導入されたカリキュラム改変により、筆者らが過去に経験した受講形式、解剖学・生理学・生化学の同時期学習が消失し、空虚な教育内容となってしまいました。解剖・生理なき生化学授業です。感動・当惑、そして挑戦へと旅立つ数名の学生はおりました（表3-1）が、高等学校における生物学未履修者に至っては、正に、馬耳東風・豆腐にかすがいでした。近年、ますます医化学を教えることができないのです。

そこで、致し方ありません。Practical Self Training (PST) と称して、主たるテーマを設定させ、実地体験を踏まえての学習を課したのです[16]。自ら問題を発掘した上でその問を解き明かすという作業は、現代の若者には、相当苦手なようです。なお、大学院生への教育活動も独自のカリキュラムを設定しました（表3-2）。果して、そのような努力がどれほどの効果を示すかは、10年先、20年先に判明することとなります。

VI. エピローグ

時は20世紀末から21世紀初頭の15年間、場所は千葉大学大学院医学研究院環境影響生化学（旧千葉大学医学部生化学講座第二）、毎年度約20名の者が集い、学究活動が続けられていたという空

表3-1 実施カリキュラムに対する医学生の評価（平成15年）

「生化学」	<ul style="list-style-type: none"> ● 様々なホルモンや器官が関連していて、実にうまく働いていることがよくわかって、感心しました。知らない専門用語などあり、自分で勉強したいと思います。 ● 脂質には、いろんな種類があり、様々な疾患とかかわりがあることが分かりました。高脂血症は、遺伝的なものがあり、若年者の心筋梗塞が遺伝的な高脂血症から引き起こされるということが、興味深かったです。 ● 最先端の医療の話が聞けるのは面白いのだけれど、専門的なお話であまり理解できないことがあるので、もう少し噛み砕いて説明して欲しい。
「ヘルスパイオマス」	<ul style="list-style-type: none"> ● 普段の講義と違い、生活に密着したもので、講義と生活の橋渡しとなりよかった。 ● 病気を「治す」のではなく「予防する」という発想は非常に重要で、医学の中にも健康食品を取り入れていくとよい。 ● 医薬品や栄養補助食品など目や耳にする言葉ですが、きちんとした意味をはじめて知りました。きちんと理解することは、とても大事だと知りました。そうでないと何となく体に良さそう、という気持ちだけで商品に手を出してしまい、よくないと思います。
「肝硬変治療薬から考える生化学」	<ul style="list-style-type: none"> ● アミノ酸と味の関係やアミノ酸の「桶の理論」など基本的に見えて意外と知らなかったことがわかってよかった。また、新しい薬を合成するだけでなく身近な物質を薬として応用するという考え方は、他の分野・局面でも重要になってくると思う。 ● 食品会社でも、ここまで深く研究を積み重ねて商品の開発をしていることに驚きました。医療の分野を食品の面から見ていくのも面白いと思いました。

表3-2 環境影響生化学における大学院カリキュラムの実例

<p>研究のきっかけとセレンディビティー 教室生活での人間性追求と効率化 学位取得とその手続きについての予備知識</p> <p>研究発表要旨作成のコツ ポスターによる学会発表の方法とその一例 テーシス作成のポイント スライド作成法 学会発表のポイント</p> <p>英語論文の書き方 研究の基本</p> <p>ミスリードからの脱却、ブレイクスルー アイソトープ実験の実例</p> <p>論文抄読指導 科学と応用学との識別、論文の価値</p> <p>ベーシックサイエンスの発展に寄与する臨床医へ 生命の危機管理</p>

表4 実施した出前講義・市民講座の例

1. 鈴木信夫 出前の講義と実習「水と緑の生命科学」に関する講義, 「河川のいやし効果」に関する野外実習 埼玉県立松山高校 2011/7/25
2. 鈴木信夫「あなたの命と遺伝子を守る生命科学が創生する新しい社会-新型インフルエンザなどの最近の話題から伝える1提案」市民講座 環境講話:健康は心のふるさと 八王子 2010/1/30
3. 変異抑制食品の開拓 アグリビジネス創出フェア 幕張メッセ 2009/11/25-27
4. 水から学ぶ健康の泉 秋田県大仙市 2009/11/18
5. 千葉市民文化大学~環境と医学 千葉 2008/5/21より毎年1回
6. 環境市民講座~健康情報はあなたの栄養となっていますか? 三鷹 2007/5/12
7. 環境有害因子のヒト個体への作用を超高感度で予測する新検査法-環境ホルモンを例として- 千葉 2006/6/3
8. 鈴木信夫, 喜多和子 新しい環境科学の創造を目指す市民講座 千葉大学けやき会館 2005/11/5
9. 鈴木信夫 大学教授と語る会「お医者さんになることの意味」千葉県立長生高校 2005/4/28
10. 鈴木信夫, 喜多和子「水と緑の生命科学を探究し, 環境と人のかかわりを考える」環境学習室オープニング フェスタ 八王子 2005/1/30
11. 鈴木信夫, 喜多和子 緑と水, そして健康を考える会 2004/11/23 秋川
12. 鈴木信夫, 水と健康について 2004/11/14 検見川小学校
13. 鈴木信夫, 喜多和子 昭島市の水から生命健康を考える 2004/10/31 昭島
14. 鈴木信夫, 喜多和子 水そして生命・健康を考える集い 山梨県長坂町三分一湧水館 2004/9/11
15. 鈴木信夫, 喜多和子 21世紀の健康問題を考える会「水の生命科学研究から考える環境・健康問題」2004/ 7/21 船橋
16. 喜多和子, 鈴木信夫 SARS問題を学び命を考える集い 21世紀の寺子屋教室 秋田 8/24
17. 鈴木信夫, 喜多和子 千葉市民文化大学健康医学科「環境と医学, 生活習慣と健康」千葉 2003/6/9
18. 鈴木信夫 人工生物に対応する科学的研究基盤の現状 SARSとバイオテロを考える集い 東京 2003/5/ 31
19. 喜多和子 千葉大学大学院医学研究院の緊急時対応システム作りの現状 SARSとバイオテロを考える集い 東京 2003/5/31
20. 鈴木信夫, 喜多和子 今話題の食品問題を追う 健康講座第2回 長野県梓川村 2002/11/15
21. 鈴木信夫, 喜多和子 2002/7/31 第3回健康講座「健康で安心して暮らせる地域の集い」秋田県中仙町立 清水公民館
22. 鈴木信夫, 喜多和子, 野村 純 最近の食品問題から考える健康寿命 平成14年度千葉大学公開講座「健康 寿命を保つには」千葉大学 2002/6/28
23. 鈴木信夫, 喜多和子 2001/11/15 第2回健康講座「健康で安心して暮らせる地域の集い」秋田県中仙町立 清水公民館
24. 鈴木信夫, 野村 純 便利さの中の怖さ(あなたの食生活は大丈夫). 第3回梓川村アカデミー 長野県梓 川村 2001/11/2
25. 野村 純, 陳 崢, 謝 琪, 高橋俊二, 菅谷 茂, 喜多和子, 鈴木信夫 ヒトにおける重力変動ストレス負 荷によるアポトーシスの増強 千葉大学医工学プロジェクト シンポジウム-明日をひらく先端医工学- 千葉大学, 2001/10/9
26. 野村 純 ヒト細胞におけるダイオキシンの影響. 第3回千葉大学 環境生命医学 市民講座 われわれを とりまく内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン) 千葉大学, 2001/10/27
27. 高橋俊二 ビスフェノールAのヒト遺伝子への影響. 第2回千葉大学 環境生命医学 市民講座 我々をと りまく内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン) 千葉大学(プログラム13-15), 2001/6/17
28. 鈴木信夫, 喜多和子 便利さの中の怖さ(あなたの食生活は大丈夫). 21世紀の健康教室. 秋田県中仙町立 清水公民館, 2000/10/27

間がありました。世の荒波は、そのような活動を打ち砕く勢いでもありましたし、現在も続いています。収益無き行為は度外視され、実利が重視される時代です。退路無き即応性ある研究成果の実用化が一般企業並あるいはそれ以上に求められております。さしあたりの重要な問題点は、亥鼻山に集う全ての組織体がそのような時代の要求に応えるものへと変貌してよいかです。国立大学の合

併吸収や廃校、あるいは民間への払い下げ等が現実のものとなりつつあるとき、大学人として何を守るべきかです。やはり、基礎医学の道を進むべき者は、普遍真理を追究することに一生をかけることにつきますのです [17]。

最後に、二つのエピソードを紹介して、脱稿とします:「ある専門誌での原著論文投稿に対するレフリーコメントです: Broken is my heart.」 「あ

る公益財団での研究助成金受賞の際いただいた審査委員長からのお言葉です: あなたの研究は無から有を生む研究ですね。」 - 完 -

謝 辞

本論での記述内容は、次の人々との共同合作であります。ここに、謝意を表します (敬称略)。

喜多和子, 菅谷 茂, 鈴木敏和, 野村 純, 高橋俊二, 唐田清伸, 一村義信, 長尾明子, 高木賢司, 武 玉萍, 佟 晔波, 金 元虎, 郭 文智, 呂 軍, 紀 仲秋, 樋口佳則, 長谷川律子, 杉田達哉, 杉田克生, 菊野 薫, 荒瀬佳子, 平野純子, 胡 高峰, 斉 效軍, 千明信一, 久保田尚代, 和野千枝子, 翟 玲, 伊藤誠朗, 墨谷葉子, 照屋成子, 林 永規, 大坪義尚, 板橋輝美, 古橋真弓, 田川雅敏, 馬 光宇, 陳 仕萍, 呂 颯, 董 玫, 宋 丹, 矢野梓葉, 姜 霞, 任 乾, 佐藤哲生, Muhammed Zahed, 佐藤知穂美, 吉田政高, 石井正人, および株式会社東急ホームと相鉄不動産販売株式会社の社員の皆様。

また、諸活動のための基金は、次の諸団体より提供されました。御礼申し上げます。

宇宙フォーラム, 河川環境管理財団, 旗影会, 喫煙科学研究財団, 原子力安全研究協会, 厚生労働省, 昭和シエル石油環境研究, 住友財団, 千葉県身体障害者福祉財団, ちば県民保険予防財団, 中央味噌研究所, 土屋文化振興財団, とうきゅう環境浄化財団, 東急ホーム株式会社, 東京三鷹ロータリークラブ, 中富健康科学振興財団, 日産科学振興財団, 三島海雲記念財団, 明治生命厚生事業団, 文部科学省

SUMMARY

Research products, educational systems and outreach activities in Environmental Biochemistry during the past 15 years are introduced. Our efforts have focused on identifying human SOS responses based on previous findings of the response phenomenon in *Escherichia coli*. The response mechanism in a human body consists of serum factors and activation of proteases. The serum factors likely include cytokines, chaperones and their binding proteins, each of which intracellularly and extracellularly supervises cellular DNA repair and apoptotic functions. According to the

stress conditions, the supervisors could regulate both error-free and -prone mechanisms to control genetic stability. We also created a novel educational method for both universities and social systems. We expect that our trial will prove useful for many years.

文 献

- 1) 鈴木信夫, 喜多和子, 吉田政高, 田中健史, 石井正人, 菅谷 茂. 被災・被曝・ストレス編 水から学ぶ健康の泉. 千葉大学大学院医学研究院環境影響生化学 ISBN: 978-4-89693-113-6, 2011.
- 2) 鈴木信夫. -無から有を生む基礎医学研究の面白さ- ヒトSOS生理機能の創成 -前編-. 千葉医学 2011; 87: 109-18.
- 3) Hirano J, Kita K, Sugaya S, Ichimura Y, Yamamori H, Nakajima N, Suzuki N. Down-regulation of Molecular Chaperone GRP78/Bip Expression Involved in Enhancement of Human RSa Cell Mutability. *Pancreas* 2008; 36: e7-14.
- 4) Kita K, Sugaya S, Zhai L, Wu YP, Wano C, Chigira S, Nomura J, Takahashi S, Ichinose M, Suzuki N. Involvement of Leu-13 in interferon-induced refractoriness of human RSa cells to X-ray cell killing. *Radiat Res* 2003; 160: 302-8.
- 5) 鈴木信夫. ヒトSOS応答探求の45年間. <http://www.inohana.jp/online/index.html> 2012.
- 6) Tong X, Kita K, Karata K, Zhu C, Sugaya S, Ichimura Y, Satoh M, Tomonaga T, Nomura F, Jin Y, Suzuki N. Annexin II, a novel HSP27-interacted protein, is involved in resistance to UVC-induced cell death in human AP^F-1 cells. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 1455-61.
- 7) Kita K, Sugita K, Chen S-P, Suzuki T, Sugaya S, Tanaka T, Jin Y-H, Satoh T, Tong X-B, Suzuki N. Extracellular recombinant annexin II confers UVC resistance and increases the Bcl-xL to Bax protein ratios in human UVC-sensitive cells. *Radiat Res* 2011; 176: 732-42.
- 8) Sato T, Kita K, Sugaya S, Suzuki T, Suzuki N. Extracellular release of annexin II from pancreatic cancer cells and resistance to anticancer drug-induced apoptosis by supplementation of recombinant annexin II. *Pancreas*, in press.
- 9) Jin Y-H, Kita K, Sun Z, Tong X-B, Nie H, Suzuki N. The roles of HSP27 and annexin II in resistance to UVC-induced cell death comparative studies between the human UVC-sensitive and -resistant cell lines, RSa and AP^F-1. *Biosci Biotech Biochem* 2009; 73: 1318-22.
- 10) Zhai L, Kita K, Wano C, Wu Y, Sugaya S, Suzuki N. Decreased cell survival and DNA repair capacity after UVC irradiation in association with down-regulation of GRP78/BiP in human RSa cells. *Exp Cell Res* 2005; 305: 244-52.
- 11) 障害児・者への森林療法効果測定事業. 平成17年度報告書, 千葉県身体障害者福祉事業団 千葉県

- 千葉リハビリテーションセンター, 2006.
- 12) Chi X-J, Takahashi S, Nomura J, Sugaya S, Ichimura Y, Zhai L, Tong X, Kita K, Suzuki N. Modulation of mutability in UV-irradiated human RSb cells by serum obtained from parabolic flight volunteers. *J. Int. Soc. Life Info Sci* 2007; 25: 11-22.
 - 13) Arase Y, Nomura J, Sugaya S, Sugita K, Kita K, Suzuki N. Effects of 3-D clino-rotation on gene expression in human fibroblast cells. *Cell Biol Int* 2002; 26: 225-33.
 - 14) Moriya T, Kita K, Sugaya S, Wano C, Suzuki N. Enhanced Expression of the LDH-A gene after gravity-changing stress in human RSa cells. *Biol. Sci Space* 2002; 16: 12-7.
 - 15) Guo W, Sugaya S, Satoh M, Tomonaga T, Nomura F, Hiwasa T, Kita K, Takiguchi M, Suzuki N. Nm23-H1 is responsible for SUMO-2-involved DNA synthesis induction after X-ray irradiation in human cells. *Arch Biochem Biophys* 2009; 486: 81-7.
 - 16) 鈴木信夫. 教育における創造作業 – PST (Practical Self-Training) の構築. *千葉医学* 2006; 82: 79-86.
 - 17) Suzuki N, et al. Human SOS Biological Science. Research Signpost-Review Book (in press).
-