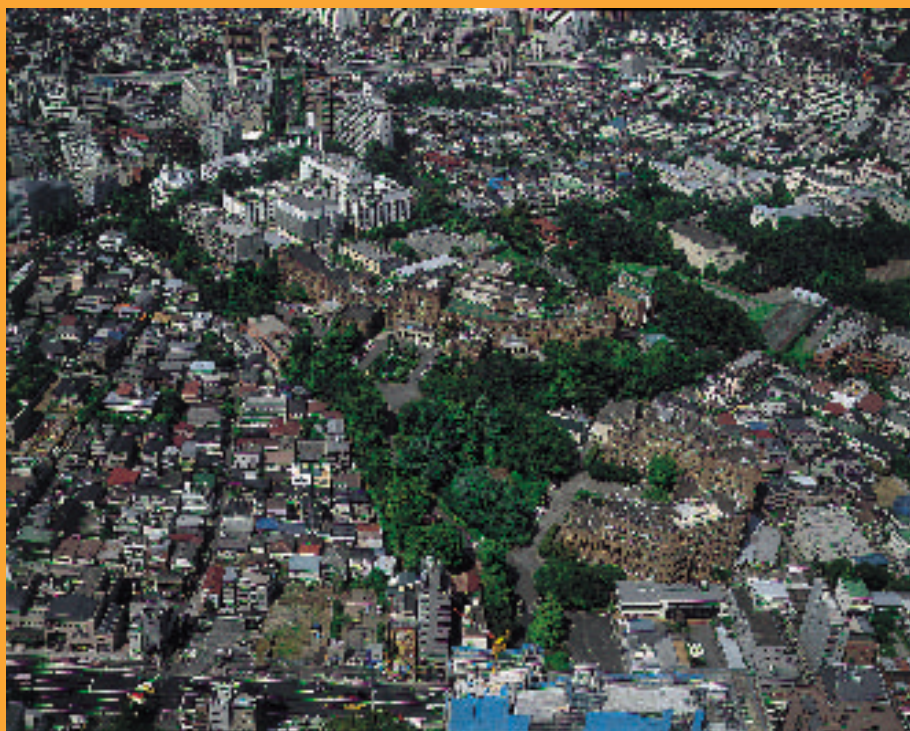


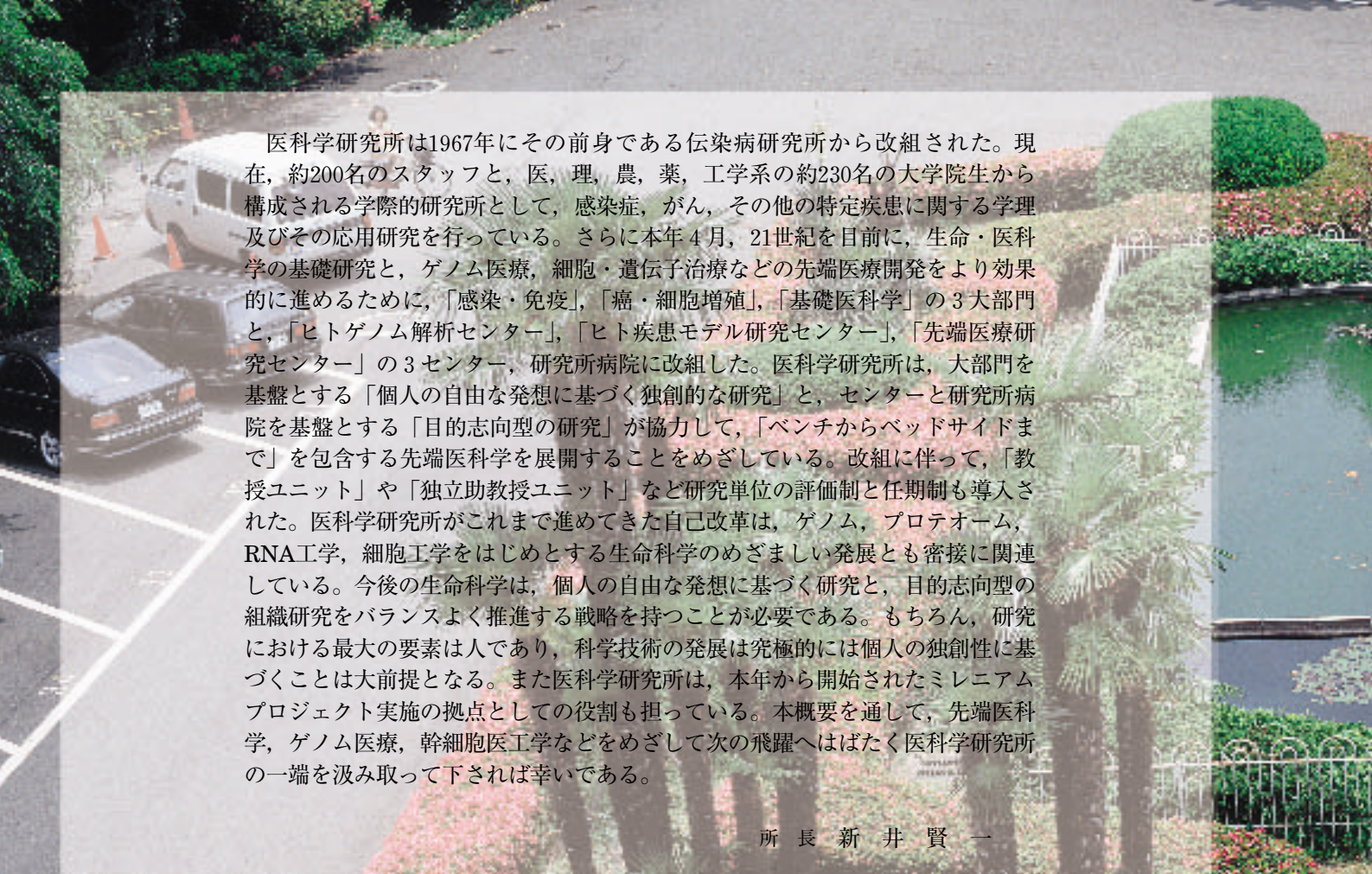
東京大学医科学研究所概要

**THE INSTITUTE  
OF MEDICAL  
SCIENCE  
THE UNIVERSITY  
OF TOKYO**



**2000**



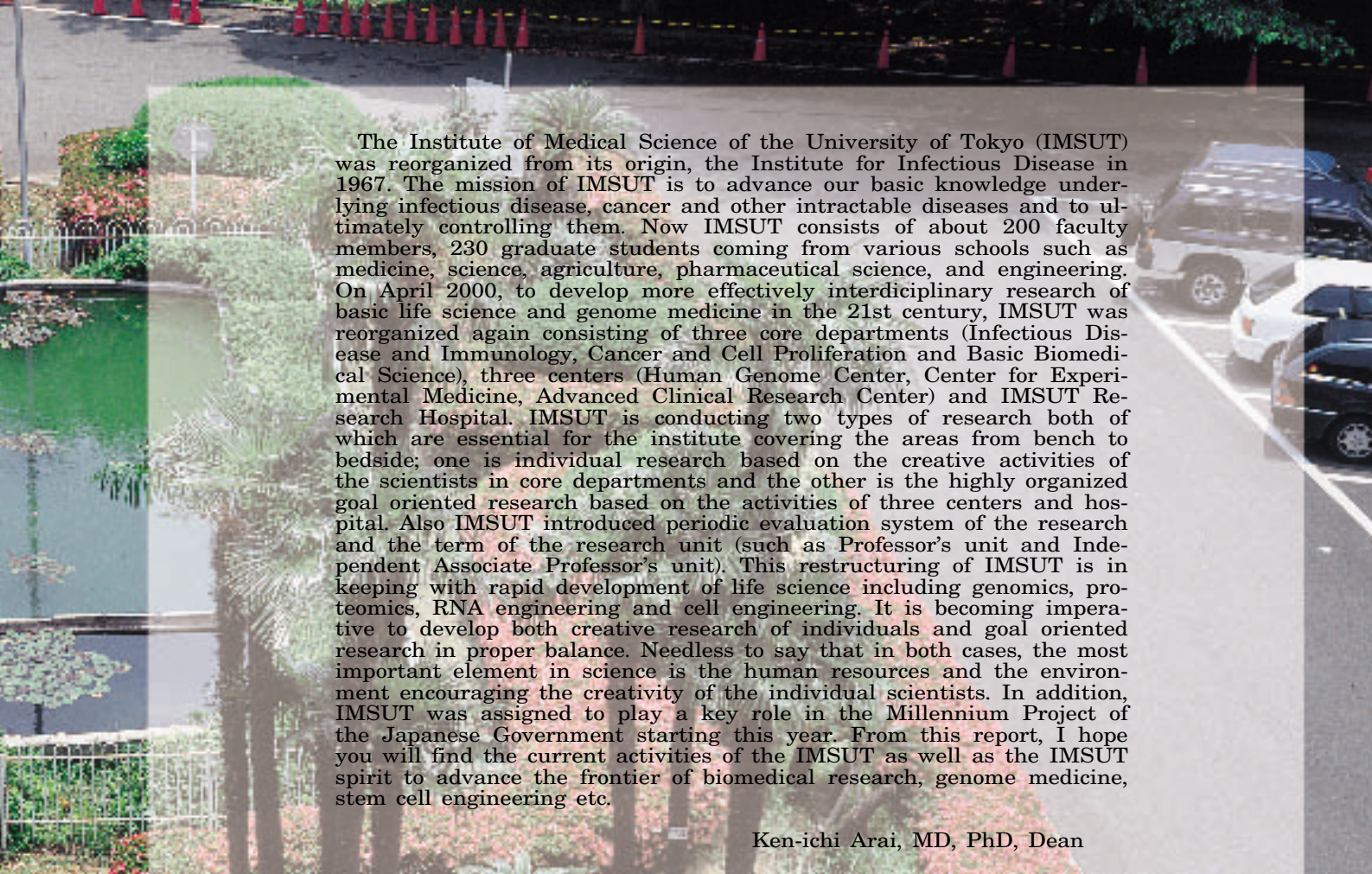


医科学研究所は1967年にその前身である伝染病研究所から改組された。現在、約200名のスタッフと、医、理、農、薬、工学系の約230名の大学院生から構成される学際的研究所として、感染症、がん、その他の特定疾患に関する学理及びその応用研究を行っている。さらに本年4月、21世紀を目前に、生命・医科学の基礎研究と、ゲノム医療、細胞・遺伝子治療などの先端医療開発をより効果的に進めるために、「感染・免疫」、「癌・細胞増殖」、「基礎医科学」の3大部門と、「ヒトゲノム解析センター」、「ヒト疾患モデル研究センター」、「先端医療研究センター」の3センター、研究所病院に改組した。医科学研究所は、大部門を基盤とする「個人の自由な発想に基づく独創的な研究」と、センターと研究所病院を基盤とする「目的志向型の研究」が協力して、「ベンチからベッドサイドまで」を包含する先端医科学を展開することをめざしている。改組に伴って、「教授ユニット」や「独立助教授ユニット」など研究単位の評価制と任期制も導入された。医科学研究所がこれまで進めてきた自己改革は、ゲノム、プロテオーム、RNA工学、細胞工学をはじめとする生命科学のめざましい発展とも密接に関連している。今後の生命科学は、個人の自由な発想に基づく研究と、目的志向型の組織研究をバランスよく推進する戦略を持つことが必要である。もちろん、研究における最大の要素は人であり、科学技術の発展は究極的には個人の独創性に基づくことは大前提となる。また医科学研究所は、本年から開始されたミレニアムプロジェクト実施の拠点としての役割も担っている。本概要を通して、先端医科学、ゲノム医療、幹細胞医工学などをめざして次の飛躍へはばたく医科学研究所の一端を汲み取って下されば幸いである。

所 長 新 井 賢 一







The Institute of Medical Science of the University of Tokyo (IMSUT) was reorganized from its origin, the Institute for Infectious Disease in 1967. The mission of IMSUT is to advance our basic knowledge underlying infectious disease, cancer and other intractable diseases and to ultimately controlling them. Now IMSUT consists of about 200 faculty members, 230 graduate students coming from various schools such as medicine, science, agriculture, pharmaceutical science, and engineering. On April 2000, to develop more effectively interdisciplinary research of basic life science and genome medicine in the 21st century, IMSUT was reorganized again consisting of three core departments (Infectious Disease and Immunology, Cancer and Cell Proliferation and Basic Biomedical Science), three centers (Human Genome Center, Center for Experimental Medicine, Advanced Clinical Research Center) and IMSUT Research Hospital. IMSUT is conducting two types of research both of which are essential for the institute covering the areas from bench to bedside; one is individual research based on the creative activities of the scientists in core departments and the other is the highly organized goal oriented research based on the activities of three centers and hospital. Also IMSUT introduced periodic evaluation system of the research and the term of the research unit (such as Professor's unit and Independent Associate Professor's unit). This restructuring of IMSUT is in keeping with rapid development of life science including genomics, proteomics, RNA engineering and cell engineering. It is becoming imperative to develop both creative research of individuals and goal oriented research in proper balance. Needless to say that in both cases, the most important element in science is the human resources and the environment encouraging the creativity of the individual scientists. In addition, IMSUT was assigned to play a key role in the Millennium Project of the Japanese Government starting this year. From this report, I hope you will find the current activities of the IMSUT as well as the IMSUT spirit to advance the frontier of biomedical research, genome medicine, stem cell engineering etc.

Ken-ichi Arai, MD, PhD, Dean





# 目次 CONTENTS

## 沿革

## 機構

## 研究活動

### 感染・免疫大部門

細菌感染分野  
免疫調節分野  
宿主寄生体学分野  
ウイルス感染分野  
感染遺伝学分野  
炎症免疫学分野

### 癌・細胞増殖大部門

癌細胞シグナル分野  
腫瘍細胞社会学分野  
癌遺伝形質分野  
人癌病因遺伝子分野  
分子発癌分野  
腫瘍分子医学分野  
腫瘍抑制分野

### 基礎医科学大部門

分子細胞情報分野  
神経ネットワーク分野  
分子構造解析分野  
脳神経発生・分化分野  
遺伝子動態分野  
染色体制御分野

## 寄付研究部門

幹細胞シグナル分子制御(アムジェン)研究部門  
細胞プロセッシング(旭化成・ニッショ)研究部門  
造血因子探索(中外製薬)研究部門  
ゲノム情報応用診断(大塚製薬)研究部門

## 附属研究施設

ヒトゲノム解析センター  
ゲノムデータベース分野  
ゲノム構造解析分野  
DNA情報解析分野  
ゲノムシーケンス解析分野  
シーケンス技術開発分野  
シーケンスデータ情報処理分野  
ゲノム機能解析分野  
機能解析イン・シリコ分野  
ヒト疾患モデル研究センター  
高次機能研究分野  
細胞機能研究分野  
遺伝子機能研究分野  
先端医療研究センター  
分子療法研究部  
細胞療法分野  
感染症分野  
臓器細胞工学分野  
免疫病態分野  
実験動物研究施設  
遺伝子解析施設  
奄美病害動物研究施設  
病院

## 教育活動

## HISTORY .....1

## ORGANIZATION .....2

## RESEARCH ACTIVITIES

Department of Microbiology and Immunology	8
Division of Bacterial Infection	9
Division of Immunology	10
Division of Host-Parasite Interaction	
Division of Virology	12
Division of Infectious Genetics	
Division of Mucosal Immunology	
Department of Cancer Biology	14
Division of Oncology	15
Division of Cancer Cell Research	16
Division of Cancer Genomics	17
Division of Pathology	18
Division of Cellular and Molecular Biology	19
Division of Biochemistry	20
Division of Genetics	22
Department of Basic Medical Sciences	23
Division of Molecular cell Signaling	24
Division of Neuronal Network	26
Division of Fine Morphology	27
Division of Molecular Neurobiology	28
Division of Molecular Biology	29
Division of Molecular and Developmental Biology	30

## DONATION LABORATORIES

Division of Stem Cell Regulation (AMGEN)	31
Division of Cell Processing (ASAHI CHEMICAL・NISSHO)	33
Division of Hematopoietic Factors (CHUGAI)	34
Division of Genetic Diagnosis (OTSUKA)	35

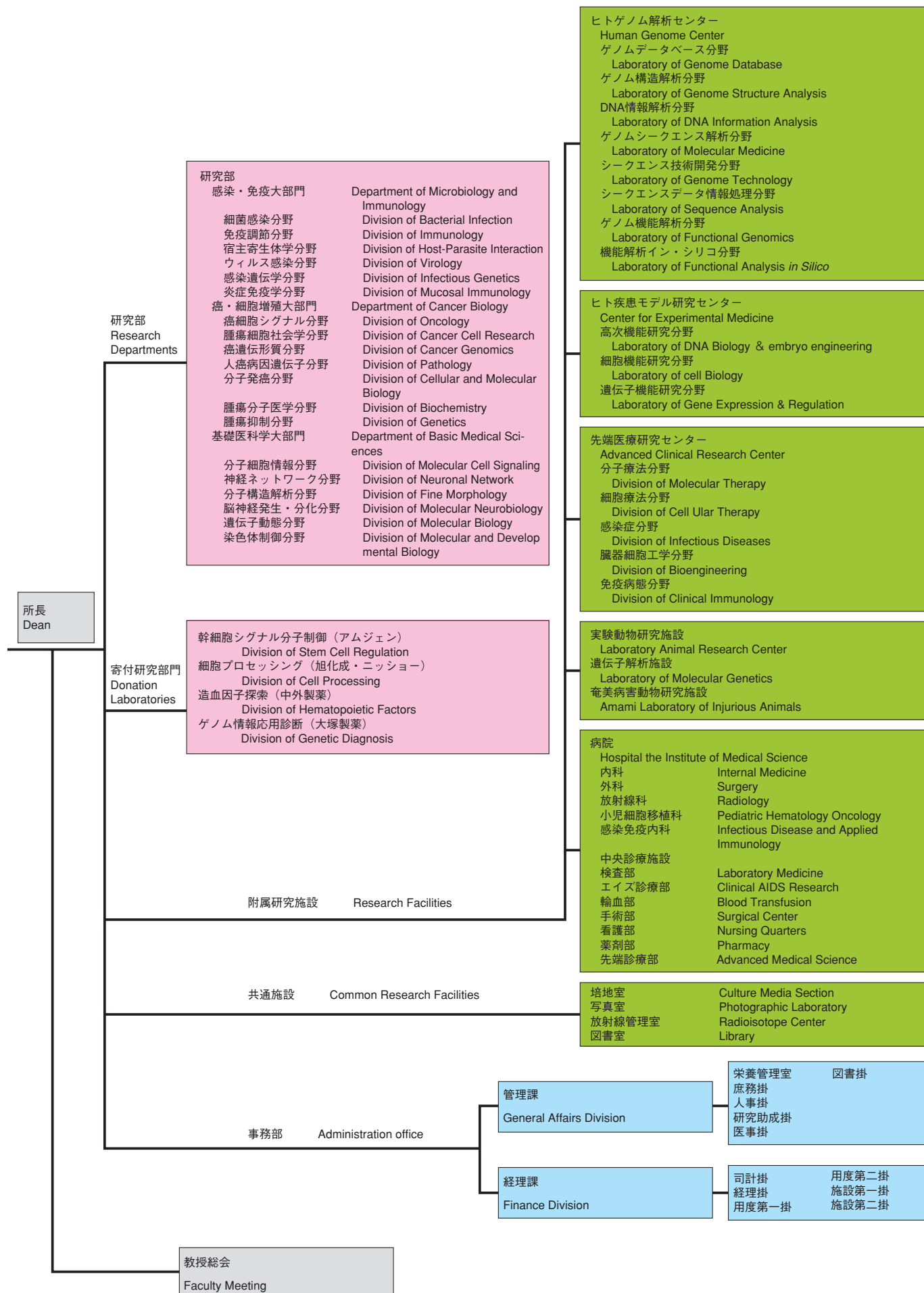
## RESEARCH FACILITIES

Human Genome Center	37
Laboratory of Genome Database	38
Laboratory of Genome Structure Analysis	39
Laboratory of DNA Information Analysis	40
Laboratory of Molecular Medicine	41
Laboratory of Genome Technology	42
Laboratory of Sequence Analysis	43
Laboratory of Functional Genomics	44
Laboratory of Functional Analysis <i>in Silico</i>	45
Center for Experimental Medicine	46
Laboratory of DNA Biology & embryo engineering	47
Laboratory of Cell Biology	48
Laboratory of Gene Expression & Regulation	49
Advanced Clinical Research Center	50
Department of Hematology Oncology	51
Division of Cellular Therapy	52
Division of Infectious Diseases	53
Division of Bioengineering	54
Division of Clinical Immunology	55
Laboratory Animal Research Center	56
Laboratory of Molecular Genetics	57
Amami Laboratory of Injurious Animals	58
Research Hospital of the Institute of Medical Science	59

## Education

- 明治25年：大日本私立衛生会附属伝染病研究所設立。  
(初代所長：北里柴三郎)
- 明治32年：内務省所管の国立伝染病研究所となった。
- 明治39年：現在の港区白金台に新築移転した。
- 大正3年：文部省に移管。
- 大正5年：東京帝国大学附属伝染病研究所となった。
- 昭和22年：厚生省所管の国立予防衛生研究所が設置され、本研究所職員の約半数が移籍した。
- 昭和22年：東京帝国大学は東京大学となった。
- 昭和40年：実験動物研究施設が設けられた。
- 昭和41年：奄美病害動物研究施設が設けられた。
- 昭和42年：伝染病研究所が医科学研究所に改組し、「感染症・がんその他の特定疾患に関する学理及びその応用の研究」を目的とすることになった。医科学研究所は、研究部18部門〔細菌、細菌感染、免疫学、ウイルス、ウイルス感染、寄生虫、アレルギー学、獣医学、制癌、癌細胞学、癌体質学、病理学、微細形態学、化学、細胞化学、生物物理化学、内科学、外科学〕、附属施設3施設〔実験動物研究施設、奄美病害動物研究施設、病院（2診療科：内科、外科）〕で発足した。
- 昭和43年：癌ウイルス研究部が設けられた。
- 昭和44年：癌生物学研究部及び附属病院に放射線科が設けられた。
- 昭和45年：臓器移植生理学研究部が設けられた。
- 昭和45年：生物製剤試験製造施設が設けられた。
- 昭和47年：内科学、外科学研究部は、感染症、癌病態学研究部と改称された。
- 昭和47年：微生物株保存施設及び附属病院に人工臓器移植科が設けられた。
- 昭和49年：細胞遺伝学研究部が設けられた。
- 昭和49年：熱帯病学研修制度が発足した。
- 昭和51年：病態薬理学研究部が設けられた。
- 昭和51年：附属病院に検査部が設けられた。
- 昭和53年：附属病院に中性子診療部が設けられた。
- 昭和55年：遺伝子解析施設が設けられた。
- 昭和56年：生物有機化学研究部及び附属病院に感染免疫内科が設けられた。
- 昭和63年：分子生物学研究部が設けられた。
- 平成元年：生物製剤試験製造施設の改組・転換により分子病態研究施設が設けられた。
- 平成2年：附属病院に輸血部が設けられた。
- 平成3年：生物有機化学研究部の改組・転換により細胞生物化学研究部、また、ヒトゲノム解析センター（ゲノムデータベース分野）及び附属病院に手術部が設けられた。
- 平成4年：創立100周年を迎え、記念式典等挙行了。  
ヒトゲノム解析センターにゲノム構造解析分野が設けられた。
- 平成5年：ヒトゲノム解析センターにDNA情報解析分野が設けられた。
- 平成6年：附属病院の中性子診療部が廃止され、エイズ診療部が設けられた。
- 平成7年：遺伝子制御寄付研究部門、幹細胞シグナル分子制御（アムジェン）寄付研究部門及び細胞プロセッシング（旭化成）寄付研究部門が設けられた。
- 平成8年：分子病態研究施設の改組・転換により、ヒトゲノム解析センターにゲノムシーケンス解析分野及びシーケンス技術開発分野が設けられた。  
造血因子探索（中外製薬）寄付研究部門が設けられた。
- 平成9年：ゲノム知識発見システム（日立）寄付研究部門が設けられた。病院にプロジェクト診療部が設けられた。
- 平成10年：分子生物学研究部が分子細胞制御研究部と改称された。獣医学研究部、癌生物学研究部の改組、転換により、ヒト疾患モデル研究センターが設けられた。人工臓器移植科が小児細胞移植科と改称された。
- 平成11年：生協が改修され、白金ホールとして竣工した。  
大講堂が改修された。  
旧寄生虫棟が改修され、標準SNPS解析棟として竣工した。
- 平成12年：改組が認められ、従来の23研究部から3部門（感染免疫部門、癌細胞増殖部門、基礎医科学部門）になった。先端医療研究センターが新設された。  
ヒトゲノム解析センターに新たに3分野（シーケンスデータ情報処理分野、ゲノム機能解析分野、機能解析イン・シリコ分野）の増設が認められた。  
微生物株保存施設が廃止された。  
ゲノム情報応用診断（大塚製薬）寄付部門が設けられた。
- 1892：The Institute for Infectious Disease, a private institute founded by Dr.Shibasaburo Kitasato.
- 1899：The institute was transferred to the Ministry of Home Affairs.
- 1906：The new Building of the institute was build at the Shiroganedai, Minatoku.
- 1914：The institute was transferred to the Ministry of Education.
- 1916：The institute was incorporated into the University of Tokyo.
- 1947：The institute offered about half of its personnel, facilities, and space to establish a "National Institute of Health", under the control of the Ministry of Public Health and Welfare.
- 1965：Laboratory Animal Research center
- 1966：Amami Laboratory of Injurious Animals.
- 1967：The name of the institute was changed to the Institute of Medical Science. Its primary aims and scope have been defined as basic and applied studies of diseases of medical importance. The Institute contained 18 research departments (Bacteriology, Bacterial Infection, Immunology, Virology, Viral infection, Parasitology, Allergology, Reproductive and Developmental Biology, Oncology, Cancer Cell Research, Tumor Biology, Pathology, Fine Morphology, Molecular Neurobiology, Cell Chemistry, Molecular Biology, Internal Medicine, Surgery) and three facilities (Laboratory Animal Research Center, Amami Laboratory of Injurious Animals, Hospital)
- 1968：Department of Tumor Virus Research.
- 1969：Department of Molecular Oncology, Radiology (Hospital).
- 1970：Department of Organ Transplantation.
- 1970：Laboratory of Biological Products.
- 1972：Internal Medicine and Surgery were renamed to, Infectious Diseases and Clinical Oncology, respectively.
- 1972：Laboratory of Culture Collection, Department of Transplantation Surgery (Hospital).
- 1974：Department of Genetics.
- 1974：Course of Tropical medicine has been held.
- 1976：Department of Pathological Pharmacology.
- 1976：Department of Laboratory Medicine (Hospital).
- 1978：Medical Cyclotron Laboratory (Hospital).
- 1979：Laboratory of Molecular Genetics.
- 1980：Department of Biochemistry, Department of Infections Disease and Applied Immunology (Hospital).
- 1987：Department of Molecular and Developmental Biology.
- 1989：Laboratory of Culture Collection was made to change to Laboratory of Molecular Medicine.
- 1990：Department of Blood Transfusion (Hospital).
- 1991：Human Genome Center (Laboratory of Genome Database), Surgical Center (Hospital).
- 1992：The institute celebrated 100 anniversary of its establishment.  
Human Genome Center (Laboratory of Genome Structure Analysis).
- 1993：Human Genome Center (Laboratory of DNA Information Analysis).
- 1994：Medical Cyclotron Laboratory was abolished.  
Department of Clinical AIDS Research.
- 1995：Donation Laboratories of Gene Regulation, Stem Cell Regulation (AMGEN) and Cell Processing (ASAHI CHEMICAL).
- 1996：Laboratory of Molecular Medicine was remodeled into Human Genome center (Laboratory of Molecular Medicine and Laboratory of Genome Technology).  
Donation Laboratory of Hemopoietic Factors (CHUGAI).
- 1997：Genome knowledge Discovery System (HITACHI)  
Department of Advanced Medical Science (Hospital)
- 1998：Molecular and Developmental Biology was renamed to the same  
DNA Biology and Embryo Engineering and Molecular Oncology were made to change to Center for Experimental Medicine  
Transplantation Surgery was renamed to Pediatric Hematology Oncology
- 1999：Welfare Building "Shirokane Hall" was renovated.  
Auditorium was renovated.  
Old Parasitology Building was renovated to new "SNPS Building".
- 2000：Old 19 departments were reorganized to 3 departments (Microbiology-Immunology, Cancer Biology and Basic Medical Sciences).  
Clinical departments were reorganized to Advanced Clinical Research Center.  
Three divisions (Laboratory of Sequence Analysis, Laboratory of Functional Genomics, Laboratory of Functional in Silico) were added in Human Genome Center.  
Laboratory of Culture Collection was abrogated.  
Donation Division "Genetic Diagnosis (Otsuka)" was established.

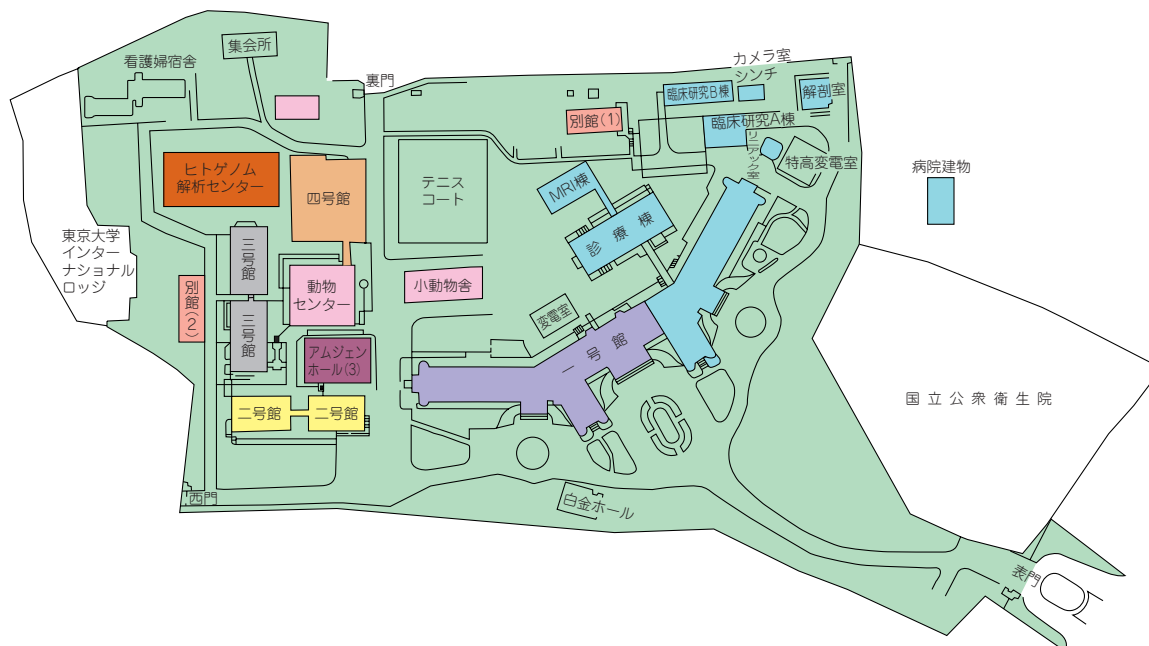
# 機構 ORGANIZATION





# 構内配置図

## MAP OF THE INSTITUTE



一号館



- 4階 写真室・電話交換室
- 3階 細菌感染分野・炎症免疫学分野・感染症分野・分子療法分野・病棟(内科)
- 2階 免疫調節分野・分子細胞情報分野・東病棟(外科)・西病棟
- 1階 感染遺伝学分野・臓器細胞工学分野・医事掛・薬剤部・看護部長室・外来
- 地階 細胞療法分野・幹細胞・遺伝子制御・先端診療部・放射線室

二号館



- 4階 腫瘍抑制分野・遺伝子機能研究分野
- 3階 分子発痛分野・ウイルス感染分野
- 2階 実験動物研究施設・神経ネットワーク分野
- 1階 人癌病因遺伝子分野
- 地階 分子構造解析分野

三号館



- 4階 遺伝子解析施設・ウイルス感染分野
- 3階 ゲノム構造解析分野・癌遺伝形質分野・癌細胞シグナル分野・腫瘍細胞社会学分野
- 2階 脳神経発生・分化分野・遺伝子動態分野
- 1階 腫瘍分子医学分野・染色体制御分野
- 地階 培地室

四号館



- 4階 高次機能研究分野・免疫調節分野
- 3階 細胞機能研究分野
- 2階 RI研究施設
- 1階 RI研究施設・放射線管理室
- 地階 RI研究施設

ヒトゲノム解析センター



- 4階 ゲノムデータベース分野・DNA情報解析分野
- 3階 ゲノム機能解析分野
- 2階 ゲノムシークエンス解析分野・シークエンス技術開発分野
- 1階 放射線管理室

動物センター



実験動物研究施設

診療棟



- 2階 手術室・中央材料室
- 1階 輸血部・透折室
- 地階 検査部

アムジェンホール

- 幹細胞シグナル分子制御(アムジェン)寄付研究部門

共同研究棟

臨床研究A棟

- 3階 細胞プロセッシング(旭化成・ニッショー)寄付研究部門
- 2階 免疫病態分野
- 地階 遺伝子多型センター

臨床研究B棟

- 造血因子探索(中外製薬)寄付研究部門

MRI棟

- 2階 ゲノム情報応用診断(大塚製薬)寄付研究部門

# 敷地・建物 BUILDING AREA

所在地：医科学研究所/東京都港区白金台4丁目6番1号

奄美病害動物研究施設/鹿児島県大島郡瀬戸内町大字手安字須手802

	敷地	建物	
		建面積	延面積
港区地区	m <sup>2</sup>	m <sup>2</sup>	m <sup>2</sup>
研究所	69,494	7,849	32,480
病院		4,033	13,379
小計	69,494	11,882	46,347
奄美地区	8,834	502	502
計	78,328	12,384	46,361

(平成12.5.1現在)

## 主要建物内訳

名称	構造	建面積	延面積	建築年月
		m <sup>2</sup>	m <sup>2</sup>	
1号館	鉄筋コンクリート造3階建(1部5階)地下1階	3,712	13,563	昭9.3
2号館	鉄筋コンクリート造4階建地下1階	803	4,097	昭45.3
3号館	鉄筋コンクリート造4階建地下1階	716	5,275	昭58.9
4号館	鉄筋コンクリート造4階建地下1階	857	4,416	平7.2
別館(1)	耐火造混用2階建	229	458	昭17.3
動物センター	鉄筋コンクリート造5階建(地下1階)	475	3,738	昭45.12
小動物舎	鉄筋コンクリート造2階建	462	925	昭15.3
資料整理室	煉瓦造平屋建	181	181	大3.11
別館(2)	鉄骨造2階建(ヒトゲノム解析センター)	267	534	平5.2
ヒトゲノム解析センター	鉄筋コンクリート造4階建地下1階	842	4,594	平9.3
リニアック室	鉄筋コンクリート造平屋建	63	63	昭39.10
臨床研究A棟	鉄筋コンクリート造5階建地下2階	159	2,609	昭48.3
臨床研究B棟	コンクリートブロック造平屋建	268	268	昭41.3
シンチカメラ室	鉄筋コンクリート平屋建	77	77	昭46.3
診療棟	鉄筋コンクリート造2階建地下1階	815	2,234	昭53.3
解剖室	鉄筋コンクリート造平屋建	153	153	昭15.10
集会所	木造平屋建	248	248	昭25.10
白金ホール	鉄骨造2階建	401	598	平12.1
看護婦宿舎	鉄筋コンクリート造3階建(1部4階)	402	1,405	平8.3
MRI室	鉄筋コンクリート造2階建	216	429	
研究資料館	鉄骨2階建	241	482	
その他建物	倉庫等			
計		11,587	46,347	



# 予 算 ACCOUNTS

## 予 算

(平成11年度)  
(単位：円)

	研 究 所	病 院	計
人 件 費	1,684,368,539	1,156,238,786	2,840,607,325
物 件 費	2,286,973,779	1,812,106,621	4,099,080,400
計	3,971,342,318	2,968,345,407	6,939,687,725

○科学研究費	個人経費	426,935,584	} 合計	1,039,385,898
	機関経理	612,450,314		
○委任経理金		1,259,419,299		
○産学連携等研究費 (出資金含む)		1,080,758,232		

## 病 院

### 1. 予算病床数

(平成12.3現在)

内 科	外 科	放射線科	小児細胞 移 植 科	感染免疫内科	計
110	40	0	10	20	180床

### 2. 患者延数

(平成11年度)

	内 科 感染免疫内科	外 科	小児細胞 移 植 科	放射線科	計
外 来	14,314	10,065	374	294	25,047
入 院	18,857	9,907	2,451	0	31,215

### 3. 病院収入

(平成11年度)

外 来	入 院	計
676,726,722	1,759,076,817	2,435,803,539

## 図 書

(平成12.5現在)

	洋 書	和 書	計
蔵 書	49,624	9,704	59,328
定期刊行物	953	318	1,271種類



# 職 員 STAFF

所 長 新井 賢一  
Director Kenichi Arai

現員（平成12. 5 現在）

		研究所 Institute	病 院 Hospital	計 Total
教 授	Professor	24	1	25人
助教授	Associate Professor	21	5	26人
講 師	Lecturer	4	5	9人
助 手	Research Associate Clinical Associate	48	9	57人
事務官	Official	33	5	38人
技 官	Technical Official	59	121	180人
計		189	146	335人

## 客員教授等（寄付研究部門）

	幹細胞シグナル 分 子 制 御	細 胞 プロセッシング	造血因子 探 索	ゲノム知識発見 システム(日立)	ゲノム情報 応 用 診 断	計
客員教授	2	1	1			4
客員助教授	1		1	1	2	5
教員(助手相当)	4	2			2	8

## 大学院生 Graduate students

研 究 科	修 士	博 士	計
医 学 系	1	119	120
理 学 系	15	17	32
農 学 生 命 科 学	5	5	10
薬 学 系	3	5	8
計	27	146	173

研 究 生	Research Students	48
非常勤医師	Part-time Physicians	13
非常勤講師	Part-time Lecturers	18

## 事 務 部

事 務 部 長	高 橋 良 了	経 理 課 長	尾 越 和 博
管 理 課 長	臼 井 幹 郎	経理課長補佐	高 橋 正 敏
管理課長補佐	安 岡 邦 信	専 門 員	小 林 隆 之
栄養管理室長	小野寺 公 枝	施 設 主 任	村 田 和 男
医 事 主 任	佐久間 正 博	司 計 掛 長	新 井 忠
庶 務 掛 長	中 田 辰 夫	経 理 掛 長	山 本 順 子
人 事 掛 長	藤 井 昌 雄	用度第一掛長	守 屋 孝 子
研究助成掛長	小 野 濶 子	用度第二掛長	橋 本 芳 祐
医事掛長(併)	佐久間 正 博	施設第一掛長	黒 澤 梅 司
図書掛長心得	細 田 信 子	施設第二掛長(併)	村 田 和 男



## 歴代所長

### FORMER DIRECTOR

初代	北里	柴三郎	明25.11.30～大3.11.5	Shibasaburo Kitasato	1892～1914
事務取扱	福原	鐐二郎	大3.11.5～大4.1.15	Ryojiro Fukuhara	1914～1915
第2代	青山	胤通	大4.1.15～大5.3.31	Tanemichi Aoyama	1915～1916
第3代	林	春雄	大5.4.1～大8.6.4	Haruo Hayashi	1916～1919
第4代	長与	又郎	大8.6.4～昭9.2.1	Mataro Nagayo	1919～1934
第5代	宮川	米次	昭9.2.1～昭15.11.20	Yoneji Miyagawa	1934～1940
第6代	三田村	篤志郎	昭15.11.20～昭19.5.13	Tokushiro Mitamura	1940～1944
第7代	田宮	猛雄	昭19.5.13～昭24.3.31	Takeo Tamiya	1944～1949
第8代	長谷川	秀治	昭24.3.31～昭31.3.15	Shuji Hasegawa	1949～1956
第9代	武田	徳晴	昭31.3.15～昭31.12.1	Yoshiharu Takeda	1956～1956
第10代	長野	泰一	昭31.12.1～昭33.12.1	Yasuichi Nagano	1956～1958
第11代	工藤	正四郎	昭33.12.1～昭40.4.1	Masashiro Kudo	1958～1965
第12代	山本	郁夫	昭40.4.1～昭43.11.14	Ayao Yamamoto	1965～1968
第13代	佐々	学	昭43.11.14～昭46.7.22	Manabu Sasa	1968～1971
事務取扱	常松	之典	昭46.7.22～昭46.12.31	Yukinori Tunematu	1971～1971
第14代	佐々	学	昭47.1.1～昭48.6.30	Manabu Sasa	1971～1972
第15代	山本	正	昭48.7.1～昭52.3.31	Tadashi Yamamoto	1972～1977
第16代	下條	寛人	昭52.4.1～昭54.3.31	Hiroto Shimojo	1977～1979
第17代	積田	亨	昭54.4.1～昭58.3.31	Toru Tsumita	1979～1983
第18代	小高	健	昭58.4.1～昭62.3.31	Takeshi Odaka	1983～1987
第19代	豊島	久眞男	昭62.4.1～平2.3.31	Kumao Toyoshima	1987～1990
第20代	木幡	陽	平2.4.1～平4.3.31	Akira Kobata	1990～1992
第21代	廣澤	一成	平4.4.1～平8.3.31	Kazushige Hirosawa	1992～1996
第22代	吉田	光昭	平8.4.1～平10.3.31	Mitsuaki Yoshida	1996～1998
第23代	新井	賢一	平10.4.1～	Kenichi Arai	1998～

## 歴代病院長

### FORMER DIRECTOR OF THE HOSPITAL

初代	高木	友枝	明28.9.16～明29.7.30	Tomoe Takagi	1895～1896
第2代	守屋	伍造	明32.4.5～明34.5.13	Gozou Moriya	1899～1901
第3代	柴山	五郎作	明34.5.14～大3.6	Gorosaku Shibayama	1901～1914
第4代	二木	謙三	大3.11.5～大9.12.4	Kenzo Futaki	1914～1920
第5代	宮川	米次	大9.12.4～昭20.10.3	Yoneji Miyagawa	1920～1945
事務取扱	田宮	猛雄	昭20.10.3～昭21.3.9	Takeo Tamiya	1945～1946
第6代	美甘	義夫	昭21.3.9～昭26.10.30	Yoshio Mikamo	1946～1951
第7代	北本	治	昭26.11.1～昭44.3.31	Osamu Kitamoto	1951～1969
第8代	石橋	幸雄	昭44.4.1～昭46.3.31	Yukio Ishibashi	1969～1971
第9代	稻生	綱政	昭46.4.1～昭49.3.31	Tsunamasa Inou	1971～1974
第10代	真下	啓明	昭49.4.1～昭52.3.31	Keimei Mashimo	1974～1977
第11代	大谷	杉士	昭52.4.1～昭56.3.31	Sugishi Ootani	1977～1981
第12代	藤井	源七郎	昭56.4.1～昭60.3.31	Genshitiro Fujii	1981～1985
第13代	三輪	史朗	昭60.4.1～昭62.3.31	Shiro Miwa	1985～1987
第14代	秋山	暢夫	昭62.4.1～平3.3.31	Nobuo Akiyama	1987～1991
第15代	島田	馨	平3.4.1～平6.3.31	Kaoru Shimada	1991～1994
第16代	浅野	茂隆	平6.4.1～	Shigetaka Asano	1994～



本研究部門では、感染とその発症の分子機構、免疫における自己・非自己の分子識別および生体防御調節機構の解明を行ない、それらを感染と免疫に関連する疾患の制御ならびに予防に応用することを目指している。現在は細菌感染、ウイルス感染、宿主寄生体学、免疫調節、炎症免疫学、感染遺伝学の6つの分野と、さらに寄付研究部門(幹細胞シグナル分子制御遺伝子制御分野)を加えたグループから構成されている。これらの研究グループでは病原体と宿主の一方にのみ片寄ることなく、分子、細胞から個体レベルまでを包含した幅広い研究を展開していることが特徴である。また本研究部門では、国内外の大学および国公立研究機関と積極的な共同研究を行ない多くの学術的成果をあげてきたが、一方で、それらの知見を感染症や免疫病の予防や治療へ応用するための新技術あるいは創薬の開発を目指して、医薬品関連企業や臨床医等との共同研究も積極的に推進している。近年の新興・再興感染症の出現により病原微生物、感染免疫、感染遺伝学およびゲノム創薬の研究の重要性が再認識されているが、この方面の研究者は我が国では少ない。そこで本研究部門は、感染・免疫学の我が国の中核として研究交流活動を推進するとともに、次世代の優秀な研究・教育者を育成することも重要な使命の一つとしている。



図1 共焦点顕微鏡による細胞への細菌感染観察

Fig. 1 Observation of bacterial infection by a confocal laser scanning microscope

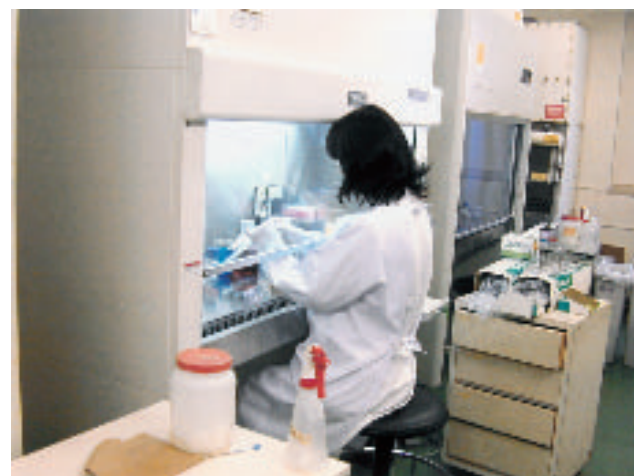


図2 安全キャビネット内におけるウイルス感染実験

Fig. 2 Viral infection experiments in a biosafety cabinet

The scope of our research in this department includes the elucidation of the molecular interactions between pathogens and the host that are necessary for the establishment of infectious diseases, molecular recognition of self and non-self by the immune system, and modulatory mechanisms of host defence systems. Understanding the molecular bases for such processes will be applied to the development of novel approaches for preventing or controlling infectious diseases and immune disorders. The department is composed of several groups working on bacterial infection, viral infection, host-parasite relationships, molecular and cellular immunology, mucosal immunity, compromised host genetics and developmental gene regulation. Although each research group has particular interests in either the pathogen or the host, their research is not limited to one or other of these biological systems. Rather, their research covers a wide range of dynamic interactions between microbes and the host in the development of infectious diseases and the distinction between self and non-self in immune systems. Our department has been successfully promoting basic research in the area of infection and immunity in collaboration with many other groups in this and other countries. In addition, we have actively engaged in promoting collaborative projects with various groups in pharmaceutical companies and clinical laboratories for the development of drugs, vaccines and immunobiomaterials. The growing concern in emerging and re-emerging infectious diseases demands further support of the basic research that we have developed in our department. Our department, as one of the pioneer groups in our country, strongly endeavours to promote and expand our research activity, our collaborations with other groups engaged in studies of infection and immunity, and the training and professional development of young independent investigators through studies in the department.



図3 フローサイトメトリーシステムによる各種細胞の解析と分取

Fig. 3 Flowcytometric analysis and cell sorting

教授 医学博士 笹川 千尋  
 講師 理学博士 戸辺 亨  
 助手 医学博士 鈴木 敏彦  
 助手 理学博士 立野 一郎

PROFESSOR: **Chihiro Sasakawa**, D. M. Sc.  
 LECTURER: **Toru Tobe**, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Toshihiko Suzuki**, D. M. Sc.  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Ichiro Tatsuno**, Ph. D.

本研究分野では主要な腸管系病原細菌である赤痢菌、腸管出血性大腸菌 (O157)、腸管病原性大腸菌をもちいて、細菌病原性の感染初期における役割、とくに宿主細胞への付着、侵入、拡散を中心に細菌と宿主の相互作用を分子レベルで明らかにすることを目標に研究を行っている。さらにその知見をもとに、ワクチンの開発、マウスによる疾患モデルの作成、細菌感染症の診断、予防、治療等へ応用することを意図している。現在以下の研究を進めている。

### (1) 赤痢菌

赤痢菌は開発途上国において乳幼児の下痢症による死亡例の約5割を占める起病因菌である。本菌は腸管下部に到達後、上皮細胞へエンドサイトーシスを誘発し細胞内へ侵入する。さらに細胞質内ではF-アクチンを菌体の一極に重合し宿主細胞内および隣接細胞へ拡散する。赤痢菌のエンドサイトーシスとF-アクチン重合に関わる細菌と宿主因子の役割を調べ、それに伴う細胞内の反応（シグナル伝達、細胞骨格再構成、アポトーシス等）およびその分子機構を明らかにする。

### (2) 腸管出血性大腸菌 (O157:H7)

腸管出血性大腸菌 (O157:H7) は我が国を始め先進国で近年猛威を振るい大きな社会問題となっている。本菌は出血性下痢、尿毒症症候群、脳症などの重篤な疾患を引き起こすことが知られているが、腸管内での菌の動態は不明な点が多い。本菌の腸管上皮細胞への付着に関わる細菌性因子と上皮細胞側因子の同定、さらにベロ毒素の分泌の分子機構を解明し、それをもとに本菌の感染に対する防御法を探索することを目標にしている。

### (3) 腸管病原性大腸菌

腸管病原性大腸菌はおもに開発途上国における乳幼児の持続的な下痢の原因菌である。本菌は腸管上皮細胞にまず束状繊維毛 (BFP) を介して付着し、その後細菌側から放出されるエフェクター蛋白質により上皮細胞にシグナル伝達、アクチン再構成を誘発すると同時に細胞に密着する。付着の分子機構さらに付着による細胞応答を明らかにし、腸管出血性大腸菌との共通性あるいは差異を検討することにより両病原細菌の病原性の分子機構を解明する。

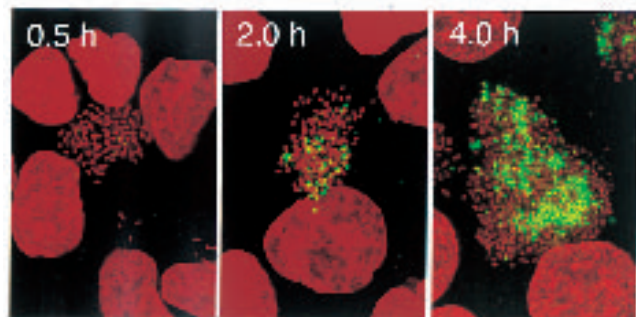


図1 腸管病原性大腸菌の細胞付着によるEspB蛋白質の菌体外への分泌

Fig. 1  
 Secretion of EspB from adherent EPEC on to Caco-2 cells.

Our main area of interest is in the molecular interaction of pathogenic bacteria such as *Shigella*, enteropathogenic *Escherichia coli*, enterohemorrhagic *E. coli*, or *Helicobacter pylori* with the host epithelial cells at early stage of infection. Our major concern is the elucidation of mechanisms of bacterial attachment to the epithelial cells, and bacterial entry into and spreading within and between the epithelial cells. The ultimate aim of these research programs is the development of attenuated vaccines, the construction of animal model, and improvement in the diagnosis and prevention of bacterial infection.

(1) *Shigella* internalized in the host cytoplasm can multiply therein and spread intra- and intercellularly by bringing about the assembly of F-actin at one pole of the bacterium. We are thus intend to elucidating the molecular mechanisms involved in the bacterial entry and spreading process and the host cellular events involved in the infectious process.

(2) Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) of serotype O157:H7 has been indicated to be associated with a spectrum of illness in human, including watery diarrhea, hemorrhagic colitis, and the hemolytic uremic syndrome. We used an EHEC O157:H7 strain, which was isolated from an outbreak in Sakai city in 1996, and undertook comprehensive study for understanding the mechanisms of bacterial adherence to and colonization on the human colonic tissue or the secretion of the Vero toxins. Indeed these studies are important not only for understanding the pathogenicity of O157:H7 but also for developing a novel approach to prevent bacterial infection at very early stage of infection in the human colon.

(3) Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) is a leading cause of diarrhea amongst infants and children living in developing countries. EPEC infection of the small bowel is thought to occur in three stages. The initial phase involves the attachment of bacterial colonies to the epithelial cell surface via Bundle-forming pili (BFP). Subsequently, juxtaposition of the epithelial cell plasma membrane and bacterial outer membrane ensures facilitating the transduction of signals to the host cytoplasm through translocation of effector molecules from bacteria to cells, which leads during the final stage, to a profound rearrangement of the cytoskeleton. The aim of our study is to investigate molecular mechanisms of adherence of bacteria to epithelial cells and the cellular response to the bacterial factors.

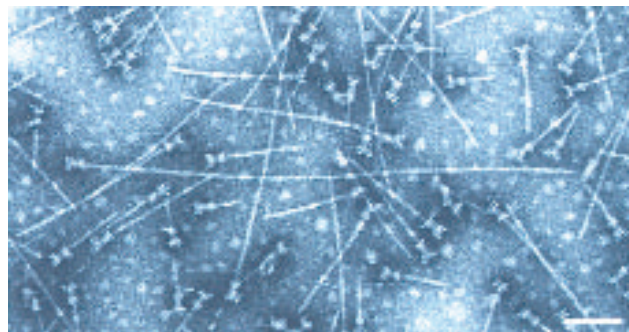


図2 赤痢菌III型分泌装置のニードル様構造のMxiH過剰発現による伸張

Fig. 2  
 Elongation of needle-like structure of *Shigella* type III secretion apparatus by over expression of MxiH.



教授 医学博士 高 津 聖 志  
 助教授 医学博士 高 木 智  
 助手 医学博士 西 谷 授  
 助手 医学博士 田 村 敏 生

PROFESSOR: Kiyoshi Takatsu, Ph. D.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Satoshi Takaki, M. D., Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Sazuku Nisitani, M. D., Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Toshiki Tamura, Ph. D.

ウイルス、病原性微生物やアレルゲンなどの外来抗原に対する免疫応答の機構とその異常を細胞レベル、分子レベルで明らかにすることと、免疫応答の破綻から派生する免疫異常症の解明と治療モデルを見いだすことを目指している。それらを見据えながら、次のような研究を進めている。

### (1) IL-5とその受容体 (IL-5R) に関する研究

IL-5は特異的受容体 (IL-5R) を介してB細胞や好酸球、好塩基球に作用する。IL-5/IL-5R系の生理的意義の解明を目的として、そのシグナル伝達機構、発現調節機構の解析を進めている。またIL-5と種々の免疫病態との関連、B細胞の分化・活性化とともにIL-5シグナル伝達に重要なBtkチロシンキナーゼの生理機能、IL-5とCD38刺激によるB細胞の増殖および抗体のクラス変換機構について解析している。

### (2) リンパ球における細胞内アダプター蛋白質群の機能

種々のシグナル伝達系で酵素活性を持たないアダプター蛋白質が膜蛋白受容体と下流の酵素群との連結を制御している。リンパ球に発現するアダプター蛋白質Lnkおよびその類似蛋白質群に注目し、それらの役割を遺伝子改変マウスを作製して検討している。

### (3) B-1細胞の分化と自己免疫発症機序の研究

B-1細胞は細菌からの生体防御や腸管免疫にきわめて重要な働きをしているが、その一方で自己免疫病態にて自己抗体を産生することが知られている。B-1細胞を自己抗体産生細胞に分化させる要因やB-1細胞の発分化機構について解析している。

### (4) 結核菌由来ペプチドによるTh1/Th2分化機構の研究

ヘルパーT (Th) 細胞は抗原刺激を受けると、産生するサイトカインが異なるTh1およびTh2細胞へと分化する。結核菌由来ペプチドが選択的にTh1細胞を誘導する実験系を用いて、Th1/Th2細胞の分化決定機構の解明および分化制御技術の開発を進めている。

Our major research interests are to elucidate cellular and molecular mechanisms of cell to cell interactions in the immune system in order to understand the molecular mechanisms of early development of lymphoid cells and signal transduction through antigen-receptor complexes and cytokine receptors.

(1) We have elucidated the molecular structure of the functional IL-5R. To clarify the relative role of IL-5 in the development of lymphoid cells, we are currently investigating the regulatory mechanisms of IL-5 and IL-5R gene expression and signal transduction through IL-5R. We also studying roles of IL-5 in various immunological disorders, function of the Btk kinase critical for BCR or IL-5 signaling, and switch recombination of Ig gene induced by IL-5 and anti-CD38 stimulation.

(2) Adaptor proteins, that lack catalytic function but still possess interaction domains, regulate the interaction of effector enzymes with surface receptors. We are investigating roles of the adaptor protein Lnk and its family proteins in development and activation of lymphocytes by generating the gene deficient mice.

(3) B-1 lymphocytes play pivotal roles in anti-bacterial antibody production and mucosal immune response. We are analyzing differentiation mechanisms of B-1 cells into autoantibody-producing cells. We are also working for identifying progenitors of B-1 cells and analyzing their developmental processes into mature B-1 cells.

(4) Naive CD4 Th cells differentiate into at least two distinct subsets, Th1 and Th2, with different cytokine secretion profiles. We are trying to investigate signaling pathways determining the Th1/Th2 fate by using a unique peptide, Peptide-25 of  $\alpha$  antigen of *M. tuberculosis* that primarily promotes Th1 development.

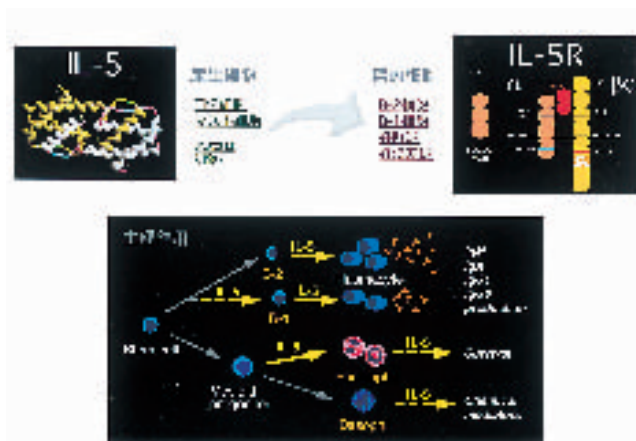


図1 IL-5、IL-5受容体の構造とIL-5の作用

Fig. 1 Structure of IL-5 or IL-5R, and function of IL-5

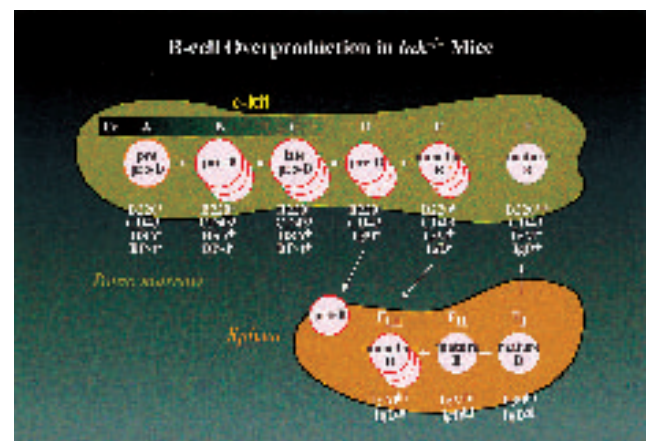


図2 アダプター蛋白質Lnk欠損マウスでのB細胞過剰産生

Fig. 2 B cell overproduction in mice lacking the adaptor protein, Lnk

助教授

医学博士 森 庸 厚

ASSOCIATE PROFESSOR: Tsuneatsu Mori

私達の研究グループは高崎助教授のグループとの共同の下に、哺乳類の受精と着床の分子機構の解明とその応用に集中的に取り組んでいる。

### (1) 雌雄生殖巣におけるプログラム細胞死

プログラム細胞死の典型的な例として、卵巣における卵胞閉鎖の機序がFas/Fas Ligand(L)系によって制御されていることを明らかにしてきた。実際、老齢化MRL/lprマウスの卵巣においては、Fas death domainの機能不全のためアポトーシスによる閉鎖から免れた卵胞が著増し、卵巣肥大をもたらす。また、精巣においても、セルトリ細胞上にFasLが、成熟途上の精細胞にFasが発現し、精子形成過程でも多くの精細胞死が起きる。つまり、受精に至る配偶子の選択機構として、Fas/FasL系が一義的な役割を演じている可能性が考えられた。

### (2) 受精

ブタあるいはマウスの卵透明帯の糖鎖の構造解析から、非還元末端のβ-ガラクトースやLewis X残基が精子との結合リガンドとして重要であることを示してきた。また、精子上のMHCクラスII分子と卵細胞膜上のCD4/P56<sup>lck</sup>複合体との種特異的な接着、結合が受精の最終段階である両配偶子間の細胞融合を推進している機構の一つであることを示した。

### (3) 着床

胎盤脱落膜層よりクローニングしたCD57.DR-NS細胞は悪性細胞特異的にアポトーシスを誘導する活性物質(AINs)を分泌する。構造解析の結果、新規な構造を含む一連の修飾スクレオシドであった。ヒト胃癌細胞や白血病細胞を接種したSCIDマウスにAINsを投与したところ、ガン組織の激しいアポトーシスを招来し、著しい抗腫瘍効果をみとめた。したがって、胎盤形成の場である受精卵の着床の局面に、真の意味での腫瘍免疫を見い出した。

Our research group is extensively promoting the analysis of immunomolecular mechanism in mammalian fertilization and implantation under the co-operation with Assoc. Prof. Takasaki's group (Dept. of Biochemistry).

### (1) Programmed cell death in murine ovary and testis

We have elucidated that the ovarian follicular atresia as a typical phenomenon in programmed cell death could be induced by Fas/Fas ligand (L) system. Actually, we found that the defect of Fas death domain in MRL/lpr mice caused ovarian adenopathy with the increase of follicles. In murine testis, we demonstrated that Fas is expressed in testicular germ cells and FasL is expressed in sertoli cells indicating their molecular interactions during spermatogenesis. Thus, we are clarifying the primary function of Fas/FasL system in the gamete selection into fertilization.

### (2) Fertilization

From the analysis of sugar structures of porcine or murine egg zona pellucida (ZP), we have revealed that the sugar chains are of bi-, tri-, and tetra- antennary complex type with a fucosylated trimannosyl core containing sialic acid and/or sulfate residues. Among these sugar moieties of ZP, we found that murine or porcine sperm bound to β-Galactose residue and/or Le<sup>x</sup> structure on ZP. At the fusion step in the fertilization, we have confirmed that the CD4/p56<sup>lck</sup> complex on egg plasma membrane adhered to MHC class II molecule at the posterior region of sperm in a species specific manner.

### (3) Implantation

CD57<sup>+</sup>HLA-DR<sup>bright</sup> natural suppressor (57.DR-NS) cell line, which was cloned from human decidua in our laboratory, releases "apoptosis inducing nucleosides (AINs)" into the culture to generate the apoptosis of human malignant cells but not to do that of normal target cells at all. The administration of AINs into leukemic or gastric tumor bearing SCID mice culminated in the drastic suppression of tumor growth due to the occurrence of apoptosis in tumor tissues. Thus, we have found the real tumor immunity in the implantation site of fetomaternal interaction as mother nature's experiments.

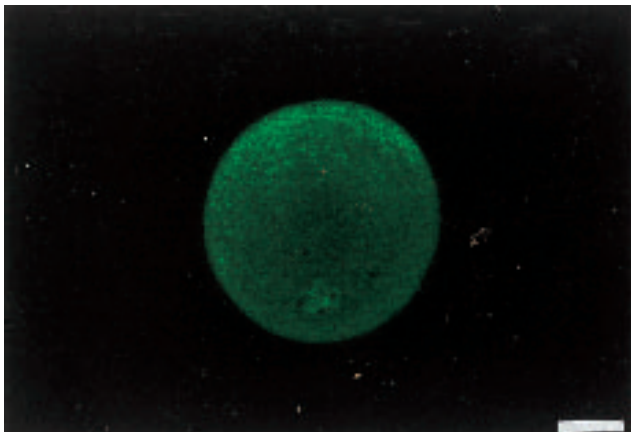


図1 Fas抗体によるマウス卵細胞膜のIIF陽性共焦点レーザー顕微鏡像(Bar; 25μm)

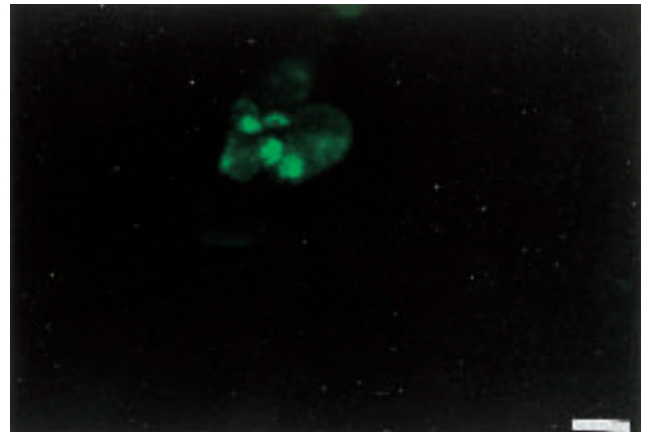


図2 AINsによるヒト胃癌細胞のTUNEL陽性共焦点レーザー顕微鏡像(Bar; 25μm)



教授 獣医学博士 河 岡 義 裕  
 助教授 獣医学博士 堀 本 泰 介  
 助手 獣医学博士 五 藤 秀 男

PROFESSOR: Yoshihiro Kawaoka, DVM, Ph. D.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Taisuke Horimoto, DVM, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Hideo Goto, DVM, Ph. D.

- (1) インフルエンザおよびエボラウイルス感染症の病原性  
 ウイルスは、時として、重篤な疾病を引き起こす。当研究室は、インフルエンザウイルスとエボラウイルスをモデルに、どのようなメカニズムでウイルスが疾病を引き起こすかを解明することを目的としている。ウイルスが宿主で増殖するには、ウイルスを構成している分子と様々な細胞の分子とのインターアクションが重要である。そこで、私達は、ウイルスが疾病を引き起こす際に関わるウイルス分子と細胞因子の関係に焦点を絞り、研究を進めている。
- (2) インフルエンザウイルスの宿主域  
 インフルエンザウイルスは、常にヒトの間に流行しているが、時に全く新しいウイルスが現われる。例えば、1997年、香港で、H5N1型のトリインフルエンザウイルスがヒトに伝播し、18人の患者のうち6人が死亡した。この流行の特徴は、トリに100%致死的な強毒株がヒトに直接伝播したことである。現在、本ウイルスの哺乳動物における病原性と増殖能について調べている。
- (3) インフルエンザウイルスのアセンブリー  
 ウイルス粒子の形成にはウイルスと細胞の両方の分子のインターアクションが重要である。ウイルス粒子形成のメカニズムを明らかにするために、ウイルスRNAの核から細胞質への輸送とウイルス粒子形成の最終段階である出芽における両分子のインターアクションを解析している。
- (4) リバース・ジェネティクス—インフルエンザウイルスの人工合成  
 最近、私達はインフルエンザウイルスをcDNAから合成することに成功した。具体的には、インフルエンザウイルスの8本のRNA分節を核内で複製するためのプラスミドとその複製・転写に必要な4つの蛋白質発現のためのプラスミドをヒト腎臓細胞に導入した(図1)。すると、48時間後には10<sup>7</sup>個以上のウイルスが培養上清中に検出された。本法は、インフルエンザウイルスの基礎研究のみならず、生ワクチンの開発、さらにワクチンおよび遺伝子治療ベクターの開発など応用範囲の広い技術革新である。
- (5) エボラウイルス蛋白質の機能  
 エボラウイルスはヒトおよびヒト以外の霊長類に致死的な出血熱を引き起こす。しかし、本ウイルスの研究にはP4レベルの研究施設が必要なため、なぜ本ウイルスがそのような強い病原性を発揮するかはわかっていない。そこで、私達は、自分自身の表面糖蛋白質の代わりにエボラウイルスの表面糖蛋白質を持つリコンビナント・水泡性口炎ウイルスを作製し、この糖蛋白質の機能の解析を行っている(図2)。

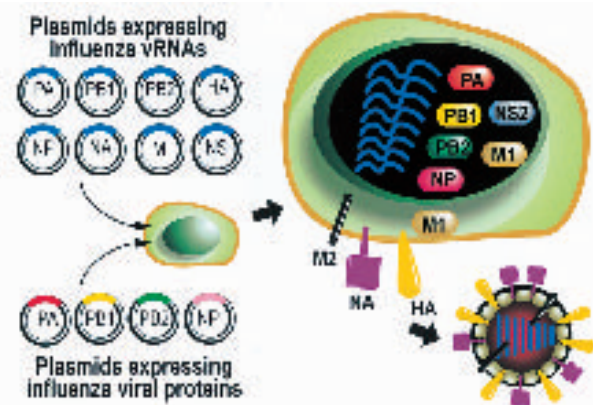


図1 リバース・ジェネティクス—インフルエンザウイルスの人工合成法

Fig. 1 Reverse genetics-technology that allows one to generate influenza A virus from cloned cDNA.

- (1) Molecular Pathogenesis of Influenza and Ebola Virus Infections  
 Viruses can cause devastating diseases. The long-term goal of our research is to understand the molecular pathogenesis of viral diseases, using influenza and Ebola virus infections as models. Interactions between viral and host gene products during viral replication cycles determine the consequences of infection (i.e., the characteristics of disease manifestation, whether limited or widespread); hence, our research has centered on such interactions in these viral infections.
- (2) Host range restriction of influenza A virus  
 Influenza pathogenesis and host range restriction In addition to viruses that are currently circulating among humans, new influenza viruses appear and can cause outbreaks. For example, an H5N1 avian influenza A virus was transmitted from birds to humans in 1997 in Hong Kong, infecting 18 humans, 6 of whom died. This outbreak was unique in that the virus that transmitted to humans is lethal to chickens, and unlike what was previously thought possible, an avian virus was directly transmitted from birds to humans. We are currently studying the molecular basis of high virulence of this virus in mammals and the viral determinants that allowed direct transmission of the virus from birds to humans.
- (3) Influenza virus assembly  
 The formation of virus particles involves interactions among viral proteins as well as interaction between viral and cellular proteins. To this end, we focus on the nucleocytoplasmic transport of viral proteins and the budding process. These studies should further our understanding of the molecular mechanism of viral replication involving cellular machinery.
- (4) Reverse genetics-generation of influenza viruses entirely from cloned cDNA  
 Recently, we established a system for the generation of influenza viruses entirely from cloned cDNAs. In this system, human kidney cells were transfected with eight plasmids, each encoding a viral RNA of A/WSN/33 (H1N1) virus, flanked by human RNA polymerase I promoter and mouse RNA polymerase I terminator sequences (Fig. 1). Transcription of these viral genes by cellular RNA polymerase I yielded all eight influenza viral RNAs. Cotransfection with protein expression plasmids for the nucleoprotein and polymerase proteins resulted in the generation of >10<sup>7</sup> infectious viruses per ml of supernatant. Thus, for the first time, a system is now available that allows highly efficient generation of influenza virus without technical limitations. This system can be utilized for a variety of purposes including basic research on influenza viruses, the generation of live attenuated influenza virus vaccines, and development of influenza-based vaccine or gene delivery vectors.
- (5) Role of Ebola virus proteins during viral replication  
 Ebola virus causes hemorrhagic fever in humans and nonhuman primates, resulting in mortality rates of up to 90%. Even so, little is known about the molecular pathogenesis of Ebola virus infection or the pathophysiologic events that occur in primates during infection with this virus. Studies of this virus have been hampered by its extraordinary pathogenicity, which requires biosafety level 4 containment. To circumvent this problem, we recently developed a novel complementation system for the functional analysis of Ebola virus glycoproteins (Fig. 2). Using this system, we are studying the functions of the glycoprotein and the nature of Ebola virus receptors. We are also interested in Ebola virus replication. Thus, we are investigating the assembly process of this virus and the structural basis of the interactions of the viral proteins involved in replication.

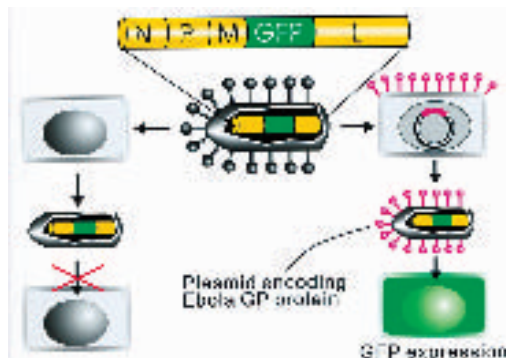


図2 水泡性口炎ウイルスを用いたエボラウイルス糖蛋白質の機能解析系

Fig. 2 A vesicular stomatitis virus pseudotype system for the study of Ebola virus glycoprotein.

助教授

薬学博士 余 郷 嘉 明

ASSOCIATE PROFESSOR: Yoshiaki Yogo, Ph. D.

当研究室ではJCウイルス（JCV）に関する研究を多面的に行っている。JCVは免疫が下がった人にPMLという致死性の脳の病気を起こす。JCVがPML患者から発見された時は、このウイルスは人を殺す恐ろしいウイルスと考えられた。しかしその後、ほとんどの人がこのウイルスに感染していることが明らかになった。JCVの感染は子供の時に起きる。身体に入った後、腎臓に寄生する。その人が生きている限り、JCVは腎臓で増え、尿に排泄される。研究テーマは以下の通りである。

- (1) PMLの発症機構。PML患者の脳から分離されるJCV DNAの調節領域は患者体内で、原型調節領域から欠失と重複によって作られる。このような調節領域の再編成の意義の解明を通して、PMLの発症機構の解明を目指す。
- (2) JCVの伝播様式。ヒトは出生後にJCVに感染するが、他方で、主として親から子へ伝播することが明らかにされている。我々は、このようなJCVの伝播様式を説明するため、「JCVは家庭での日常的な接触を通して親から子へ伝播する」という仮説を立てている。現在、この仮説を立証する研究が行われている。
- (3) 世界各地の先住民族の起源。JCVは頻繁に健常人の尿中に排泄されている。我々は世界各地で尿を集め、JCV DNAを多数分離した。これらDNAに対して分子系統解析を行い、JCVがヒト集団と共に進化してきたことを示した。現在、世界各地の先住民族の起源を、彼らが保有するJCVの型分析から解明することを試みている。

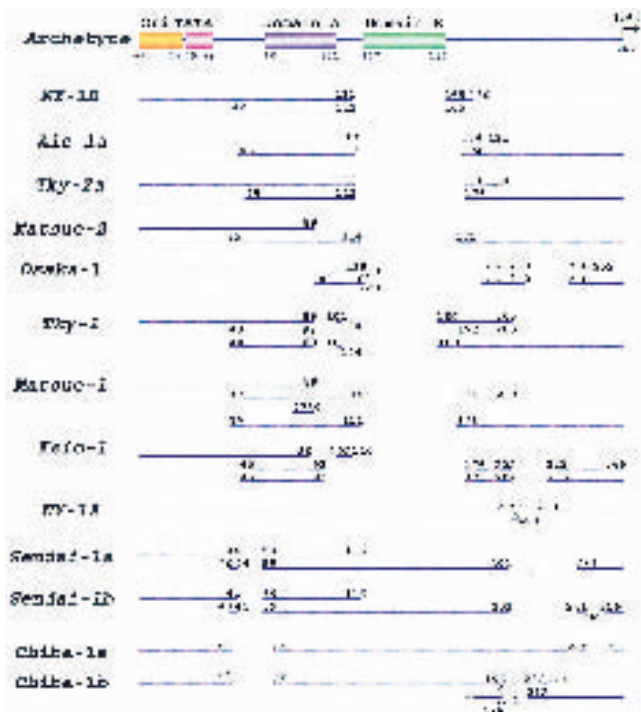


図1 PML患者の脳から分離されたJCV DNAの調節領域（PML型調節領域）。PML型調節領域は多様に变化しているが、全て原型調節領域から塩基配列の再編成により作られる。

Fig. 1 Diagrammatic representation of PML-type JCV regulatory regions. Although PML-type regulatory regions are hypervariable, without exception, they are generated from the archetype by sequence rearrangements.

We are studying the human polyomavirus JC virus (JCV), the causative agent of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). This virus is ubiquitous in humans, infecting children asymptotically, then persisting in the kidney. Renal JCV is not latent but replicates to excrete progeny in the urine. The following are our specific projects.

- (1) Mechanism of the development of PML. Regulatory regions of JCV DNAs recovered from the brain of PML patients are hypervariable, and are generated from the archetype regulatory region during persistence in hosts. We are studying the development of PML, with special emphasis on the significance of regulatory region rearrangement.
- (2) Mode of JC virus transmission. JCV is horizontally transmitted among humans. Nevertheless, JCV is mainly transmitted from parents to children. To further clarify the mode of JCV transmission, we hypothesized that JCV is transmitted from parents to children through cohabitation. Projects examining this hypothesis are in progress.
- (3) Origin of native human populations in the world. We isolated a large number of JC virus DNAs from the urine collected in various areas of Asia, Africa and Europe. For these JCV DNA, we performed phylogenetic analysis and found that JC virus co-evolved with human populations. We are now attempting to elucidate the origin of native populations in the world by analyzing JC virus DNAs recovered from their urine samples.

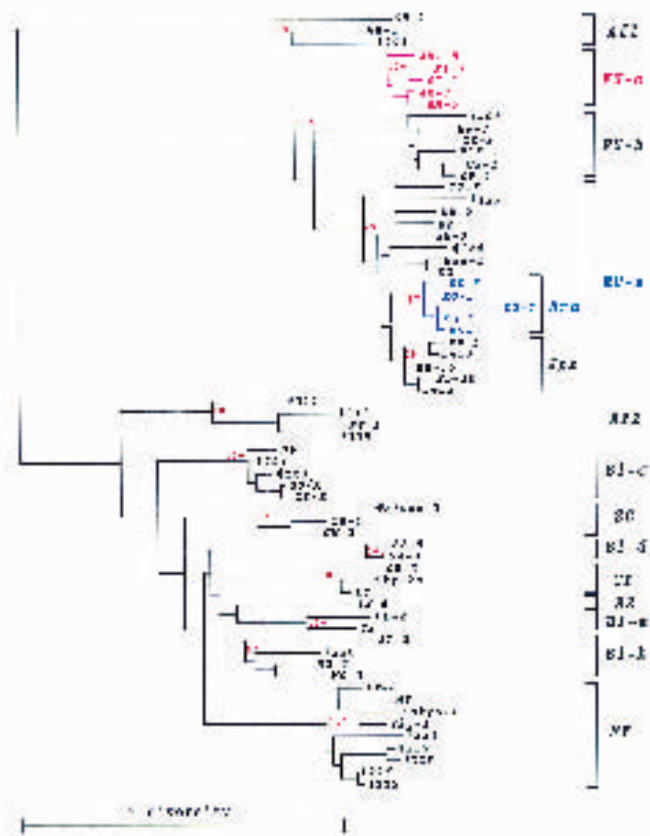


図2 コーカソイド系JCV（EU）の進化を示す分子系統樹。各亜型の分布域は以下の通り。EU-a：東ヨーロッパ、日本・韓国（Jpn）、東シベリア・北極地域（Arc）。EU-b：西ヨーロッパ、地中海沿岸。EU-c：東シベリア。

Fig. 2 A phylogenetic tree showing the divergence of Caucasian JCV genotype (EU). Major domains of EU subtypes are as follows. EU-a: East Europe, Japan/South Korea (Jpn), East Siberia/Arctic areas (Arc). EU-b: West Europe, Mediterranean areas. EU-c: East Siberia



細胞が癌化し、悪性化する過程には複数の癌関連遺伝子の変異、発現変化が関わっている。癌遺伝子や癌抑制遺伝子等の癌関連遺伝子の機能解析をベースに癌の発症・進展に関する分子機構の解明を目指す。特に、細胞周期制御や細胞運動・接着の制御を視野におき、細胞の増殖、分化に関わる細胞内情報伝達を解析し、また癌の進展に関わる血管新生の分子機構や、癌細胞の浸潤、転移の仕組みについての、遺伝子並びに蛋白質レベルの研究を推進する。さらに、ウイルス発癌や癌の分子病理学に関する研究を推進する。具体的な研究テーマは以下の通りである。

- (1) 癌遺伝子／癌抑制遺伝子の機能解析
- (2) 癌細胞の増殖・分化に関わるシグナル伝達研究、遺伝子発現制御研究
- (3) 腫瘍血管新生や癌細胞の浸潤、転移等の癌の悪性化の分子機構
- (4) イノシトールリン脂質情報伝達系の解明
- (5) ヒト癌の病因・病理の分子生物学
- (6) ゲノム解析に基づく発癌の分子機構の解析

Formation and development of cancer are multi-step that involves alteration of structure and function of various genes that are relevant to cell growth, differentiation, and to cell-cell communication, the genes include oncogenes, tumor suppressor genes, and their related genes. In the Department of Cancer Biology, we try to establish molecular mechanisms of tumor formation and development basing on the function of these gene products. Our goal is to understand (1) how the cell growth and differentiation are regulated, (2) molecular basis of angiogenesis, (3) molecular mechanisms of invasion and metastasis of cancer, (4) mechanisms of malignant transformation by tumor viruses, and pathogenic mechanisms of human cancer.

Ongoing researches are as follows.

1. Structure, expression, and function of cancer related genes including oncogenes and tumor suppressor genes
2. Studies on signal transduction and gene expression involved in cell growth and differentiation
3. Studies on inositol-phospholipid signaling
4. Studies on cell-cell interaction, cell motility, and cytoskeleton
5. Molecular mechanisms of tumor angiogenesis, cancer cell invasion, and metastasis
6. Molecular pathogenesis of malignant lymphomas, other solid tumors, and retrovirus-associated neoplasms

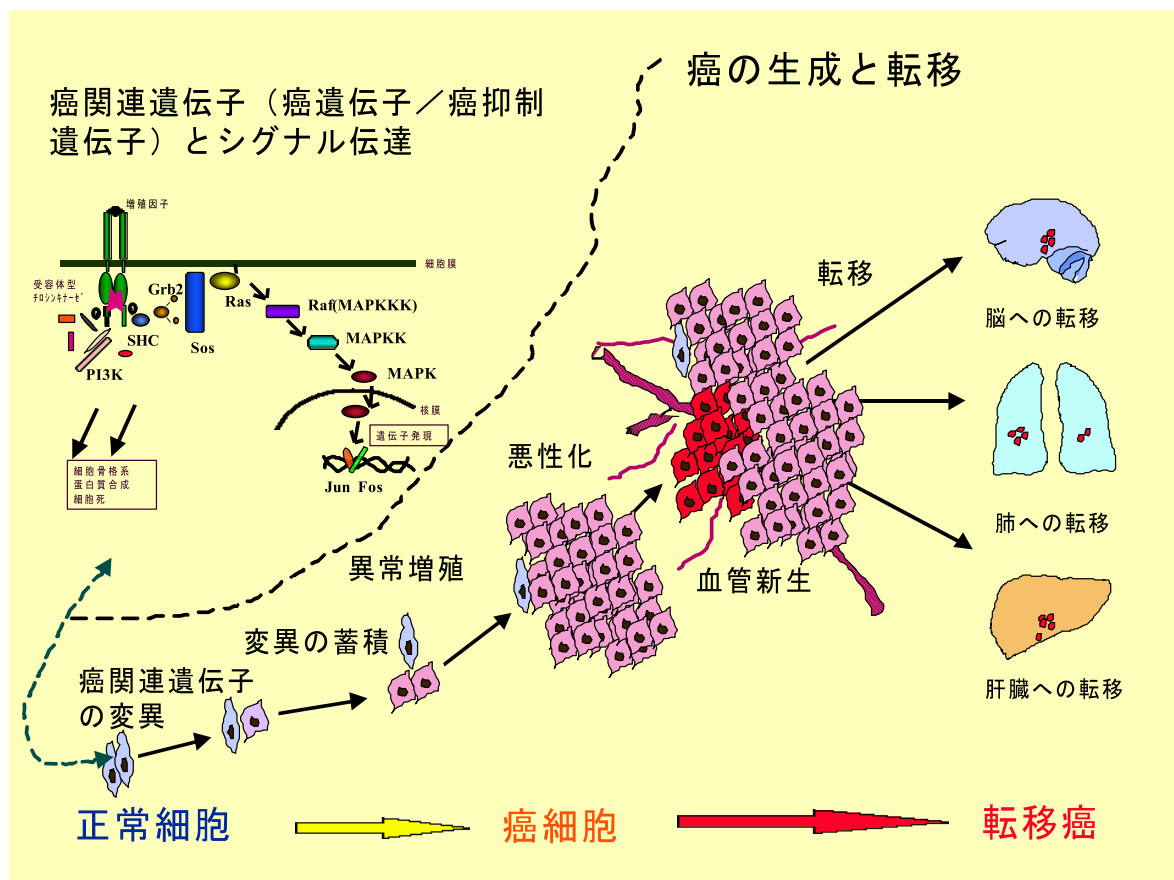


図1 細胞が癌化し悪性化する過程を示した。この過程で複数の癌関連遺伝子に変化し、細胞の増殖・分化・接着・運動等の制御が逸脱する。また、癌関連遺伝子が深く関わるシグナル伝達の一例を模式的に示してある。

Fig. 1 Multi-step processes of tumor formation and development are illustrated. Typical example of signaling pathways is also shown. Many cancer-related genes are involved in these processes and signalings.

教授 理学博士 山 本 雅  
 助教授  
 助手 理学博士 山 梨 裕 司  
 助手 医学士 梅 森 久 視  
 助手 医学博士 藤 元 次 郎

PROFESSOR: **Tadashi Yamamamoto**, Ph. D.  
 ASSOCIATE PROFESSOR:  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Yuji Yamanashi**, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Hisashi Umemori**, M. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Jiro Fujimoto**, Ph. D.

癌遺伝子ならびに癌抑制遺伝子の産物による細胞癌化機構と、細胞膜から核へと伝えられる細胞内情報伝達反応との関連を追求する。特に細胞の癌化や細胞の増殖・分化・機能発現に関する情報伝達系での、チロシンキナーゼやセリン/トレオニンキナーゼの役割を興味の主眼点として研究を展開している。

### (1) 受容体型チロシンキナーゼに関する研究

当研究分野では、ErbB2やAlk等未知の増殖因子受容体をコードする癌原遺伝子を複数見いだしている。対応するリガンドの解析やそれら遺伝子産物を介する情報伝達系の解析から、生理機能ならびに細胞癌化機構の解明を目指す。

### (2) 神経系、免疫系における情報伝達に関する研究

FynやLyn等のSrcファミリーをはじめとするチロシンキナーゼはリンパ球や神経細胞で良く発現している。抗原刺激によるリンパ球活性化反応でのチロシンキナーゼの機能を解析し、免疫応答の理解を深める。また、学習・記憶等の神経機能におけるチロシンキナーゼの役割を解明する。

### (3) 細胞周期制御に関する研究

休止期の細胞が増殖刺激で活性化され細胞周期を進行して増殖する分子機構を、特にG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>変換、G<sub>2</sub>/M変換に関して癌抑制遺伝子tobやlatsの機能を中心に解析する。またM期での染色体分配の分子機構を解明する。

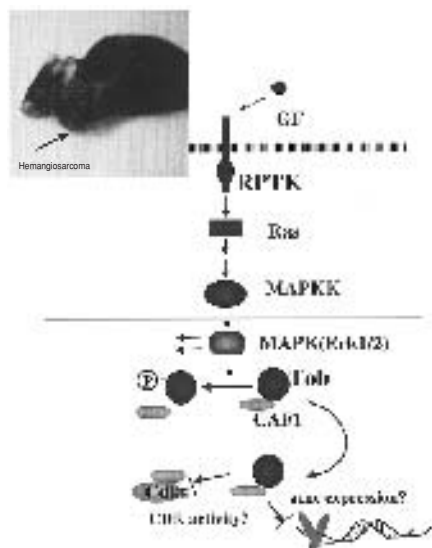


図1  
 Tob蛋白質によるG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>変換の制御とTob欠損による発癌  
 上：Tob欠損マウスにできた血管内皮肉腫。Tob欠損マウスは加齢に伴い高頻度で癌を発症する。  
 下：休止期の細胞を増殖刺激することで受容体型チロシンキナーゼが活性化され、Ras/MEK/MAPK経路をへてTobがリン酸化される。このリン酸化によりTobの増殖抑制活性が軽減される。

Fig. 1  
 The antiproliferative *tob* gene  
 (upper panel) An hemangiosarcoma developed in *tob*<sup>-/-</sup> mice  
 (lower panel) Growth stimulation-dependent phosphorylation of Tob by MAP kinase

Our aim is to clarify the roles of protooncogenes and antioncogenes in malignant transformation and in normal cell function. Currently, our studies are mainly focused on the function of protein-tyrosine kinases and protein-tyrosine phosphatases in signaling pathways of various biological systems that include central nervous system, immune system, bone formation, and malignant transformation. Following studies are in progress.

### (1) Molecular mechanisms by which cell surface receptors transmit signals to nuclear regulatory proteins. Roles of protein-tyrosine phosphorylation events and signal transduction pathways in cell growth regulation and in malignant transformation.

### (2) Molecular mechanisms of lymphocyte activation with special interest in the roles of the protein-tyrosine kinases. Studies on protein-tyrosine phosphorylation events involved in synaptic plasticity of the central nervous system.

### (3) Regulatory mechanisms of G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> transition, G<sub>2</sub>/M transition, and chromosome separation in which Tob, LATS, and Kid proteins, respectively, are involved.

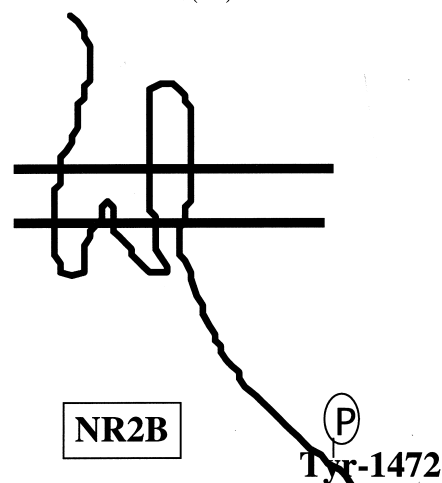
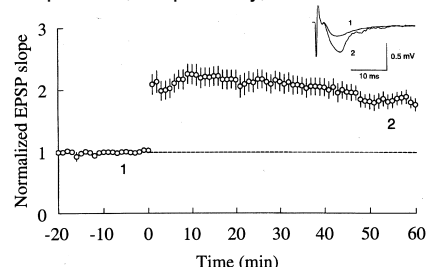


図2  
 NMDA受容体NR2Bサブユニットのチロシンリン酸化とLTP誘導  
 海馬CA1領域でのLTP誘導により、NR2BのTyr1472のリン酸化レベルが亢進する。

Fig. 2  
 Increase in phosphorylation of Tyr1472 of NR2B subunit upon LTP induction in the hippocampal CA1 region



教授 医学博士 清 木 元 治  
 助手 医学博士 岡 田 明 子  
 助手 薬学博士 伊 藤 義 文  
 助手 理学博士 後 藤 勇

PROFESSOR: Motoharu Seiki, Ph. D  
 RESEARCH ASSOCIATE: Akiko Okada, MD., D. M. Sc.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Yoshifumi Itoh, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Isamu Gotoh, Ph. D.

当研究部では癌の発生と悪性化の仕組みを理解するための広範な研究を行っている。癌細胞が悪性化し、結果として浸潤・転移する過程は、組織における様々な制御機構から癌細胞が逸脱する過程でもある。多細胞生物に特有な組織を構成する細胞外基質と細胞との接着は組織構築に必須であり、また細胞機能調節の為の構造的情報ネットワークでもある。癌細胞が浸潤するためには、細胞移動にとっての構造的バリアーである細胞外基質の分解が必要である。一方で、癌細胞周囲でのこのような環境変化は、癌細胞の増殖、死などにも重大な影響を与える。細胞表層での細胞外基質の制御機構の解析を糸口として、癌という病気を分子レベルで理解し、その成果を診断及び治療に応用しようとしている。

細胞外基質は構成成分の産生と分解の両面でダイナミック且つ厳密な調節を受けており、その異常は様々な病変に伴う組織破壊の原因となる。マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) は細胞外基質分解酵素であり、癌組織での過剰発現は癌の浸潤・転移を可能にする。癌細胞が組織を浸潤するには細胞表層での細胞外基質分解がとりわけ重要である。私たちのグループは、その役割を担う酵素として膜型MMP (MT-MMP) が存在することを明らかにし、これまでにその生物学的機能、調節機構の解析と癌の浸潤・転移への関与を明らかにしてきた。MT1-MMPは様々なヒト悪性癌組織で発現しており、実験的にも癌細胞での発現はその浸潤性・転移性を亢進させる。MT1-MMPは細胞外基質分解に直接関与するだけでなく、基底膜分解酵素であるゼラチナーゼAを細胞表面に濃縮して活性化する機能も持っており、細胞表層での細胞外基質分解系の要となる酵素である。MT1-MMPを含めて膜型MMPはすでに6種類が同定された。ノックアウトマウス作成、MT-MMPの発現及び活性の制御、細胞内外で相互作用する分子の同定などを行っている。

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancercell/index.html>

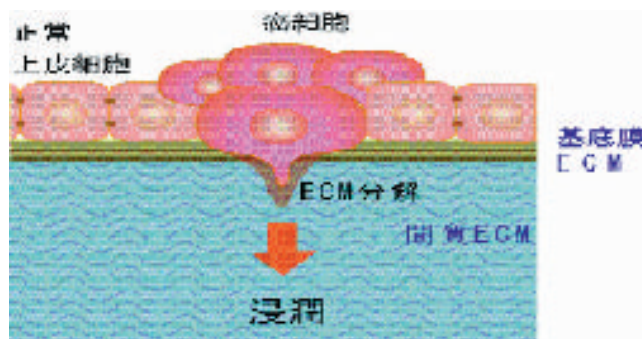


図1 細胞間および細胞外マトリックスの分解による癌細胞の浸潤

上皮細胞由来の癌細胞は細胞間接着を断ち、障壁となるECMを分解する能力や運動能力を得て、浸潤転移を獲得する。

Fig. 1 Intracellular and extracellular matrix degradation during cancer invasion

Carcinoma cells degrade intracellular and extracellular matrices and also obtain moving ability, following cancer invasion and metastasis.

Metastasis is the most threatening event for cancer patients. Although our knowledge on the molecular events for carcinogenesis has been improved dramatically, many of cancer patients still die of distant metastasis. Our goal is to understand the mechanism of cancer cell invasion and metastasis and to apply the knowledge for early detection of malignant cancer cells and treatment of patients. Membrane-type matrix metalloproteinases (MT-MMPs) are recently identified new members in the matrix metalloproteinase (MMP) family. Since MT-MMPs degrade extracellular matrix (ECM) at the periphery of cells, they are expected to modulate various cellular functions that are controlled by cell-ECM interaction, such as proliferation, apoptosis, morphology and migration. However, exact biological functions of MT-MMPs are largely unknown yet. Seiki's group identified the first member of MT-MMPs, MT1-MMP, and characterized it as an activator for pro-gelatinase A by a cell-mediated mechanism. Since gelatinase A degrades type IV collagen, a major component of the basement membrane, MT1-MMP is thought to be a key enzyme regulating invasiveness of tumor cells. We are taking extensive approach to elucidate the biological significance of the surface proteolytic events and its regulatory mechanism. We are also screening yet unknown genes for MT-MMP-related enzymes.

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancercell/index.html>

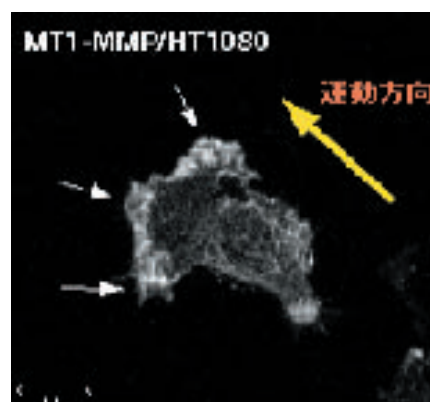


図2 細胞移動におけるMT1-MMPの局在

ヒト線維肉腫細胞HT1080に発現するMT1-MMPは、細胞の運動先進部に局在する。

Fig. 2 Localization of MT1-MMP during cell movement\$MT1-MMP expressed in the human fibrosarcoma cell line, HT1080, is localized at the moving front.

助 手 医学博士 渡 辺 慎 哉

RESEARCH ASSOCIATE: Shinya Watanabe, M. D., D. M. Sc.

本研究分野は、旧癌ウイルス研究部以来一貫してDNA型ウイルスと宿主細胞の相互作用について研究を行ってきた。

ウイルスは宿主細胞の中でのみ増殖可能である。ウイルスの増殖には様々な宿主側の因子が関与する。宿主側因子によってウイルスの増殖そのものが規定されていることもある。これらの宿主側因子（あるいはその遺伝子）を同定することは、特に病原ウイルスの制御を考えるうえで避けて通ることができない重要課題である。また、ウイルスという外来性の因子と宿主因子との関係を探ることによって複雑な細胞内現象そのものを解き明かす手がかりを得ることもできる。これらの宿主因子について、ゲノムプロジェクトの進行とともにこれまでになかった手法で研究できるようになった。遺伝子発現レベル変化を指標としてウイルスと宿主間の相互作用を網羅的に解析できる実験系が登場したためである。

現在、DNAウイルスの中からヒトサイトメガロウイルス（HCMV）をモデル実験系として採用し、ポストゲノム的手法を自ら開発しつつ、ウイルス感染症の遺伝的基盤を明らかにすることを目標として、以下の研究を行っている。

- (1) 方法論の開発：合成DNAをスライドガラス上に固相化したマイクロアレイに関する技術開発。
- (2) 病原微生物を感染させておきる宿主細胞の遺伝子発現変化の網羅的解析：独自のマイクロアレイ系による、HCMVを始めとした各種病原ウイルス感染細胞内の遺伝子発現のプロファイリング。
- (3) データベースの構築：病原微生物と宿主との関係を知る上で役立つ発現プロファイリングデータを扱う公共データベースの構築とプログラムソフトウェアの開発。

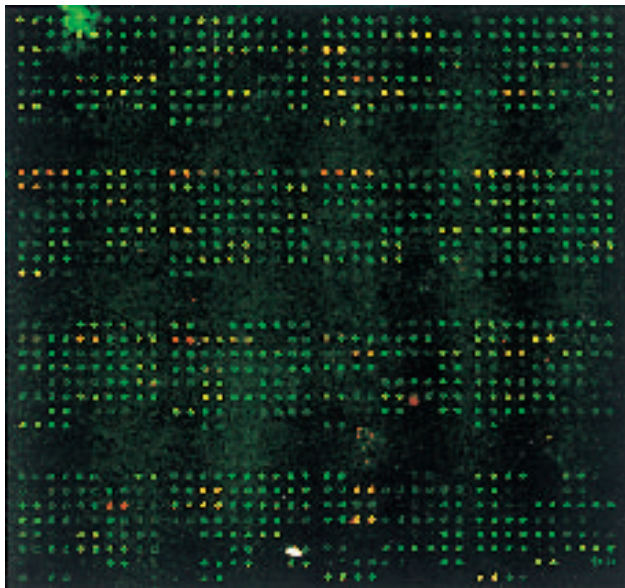


図 1 合成DNAマイクロアレイを用いたハイブリダイゼーションのスクランニング画像

Fig. 1 Pseudo-color image of synthetic polynucleotide microarray hybridization.

Our aim is to elucidate host-parasite relationships of DNA viruses including a herpesvirus, human cytomegalovirus (HCMV), and a tumor virus, SV40.

Viruses require host factors to proliferate within cells. As the host factors may restrict viral replication, identification and characterization of the host factors and their genes should play an important role in investigation of viral pathogenesis and eventual control of viral infection. In addition, to study the host factors involved in viral life cycles as a tool may contribute to inquire about complex biological phenomena within the cell. We have now obtained a novel methodology to study the host factors involved in viral pathogenesis from a view point different from the conventional paradigm in biology, which utilizes DNA microarrays and leads us to survey alteration of gene expression simultaneously and comprehensively.

Using the novel microarray technology in the post-genome era, we are now carrying out the following projects to explore genetic backgrounds of viral infection:

- (1) methodological development of device systems with synthetic polynucleotide microarrays;
- (2) expression profiling for human genes within cells infected with a variety of pathogenic viruses including HCMV;
- (3) construction of a public data base and program software that can provide expression profiles to facilitate investigation of the host-parasite relationship in infectious diseases.

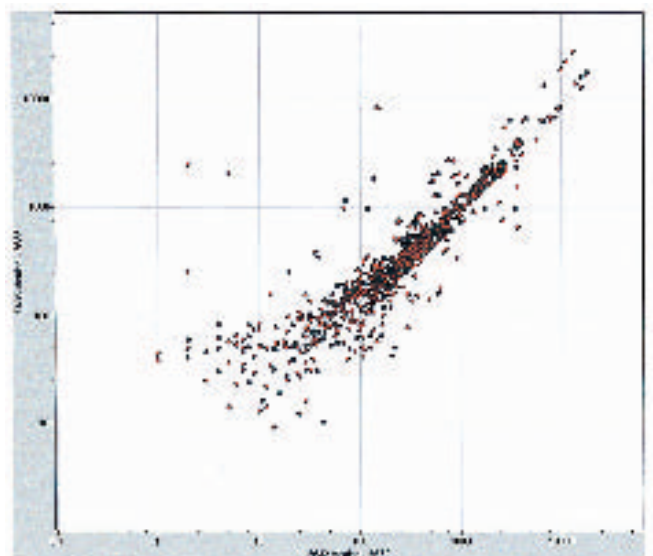


図 2 マイクロアレイデータのプロット解析

Fig. 2 Scatter plot analysis for expression levels of human genes within HCMV-infected fibroblasts



教授 医学博士 森 茂 郎  
 助教授 医学博士 渡 邊 俊 樹  
 助手 理学博士 佐 藤 均  
 助手 医学博士 石 田 尚 臣

PROFESSOR: **Shigeo Mori**, M. D., Ph. D.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: **Toshiki Watanabe**, M. D., Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Hitoshi Satoh**, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Takaomi Ishida**, Ph. D.

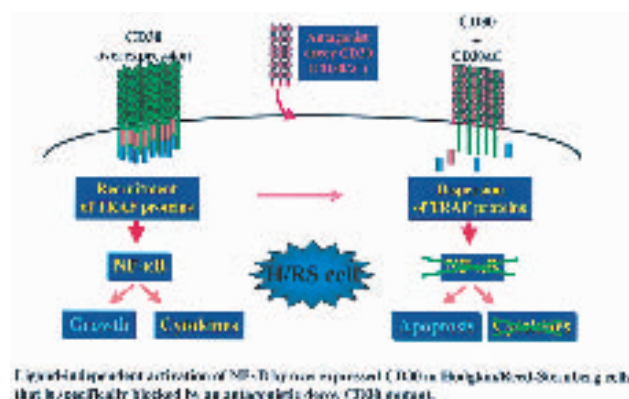
人癌病因遺伝子分野（旧病理学研究部）は、リンパ系組織における各種疾患を対象に、疾患発症機構を分子レベルで明らかにすることを旨として研究している。主な対象疾患は

- a) リンパ系腫瘍、特に悪性リンパ腫、成人T細胞性白血病(ATL)
  - b) ウイルス感染症(HIV, HTLV, EBV, HHV8)
- が中心である。

方法論的には、分子生物学的手法を基本に、形態学および染色体の分析を加え、培養細胞や病変組織を用いて解析を行っている。リンパ腫細胞をSCIDマウスに接種して、維持継代している。

従来及び現在の研究テーマおよび成果は以下の通りである。

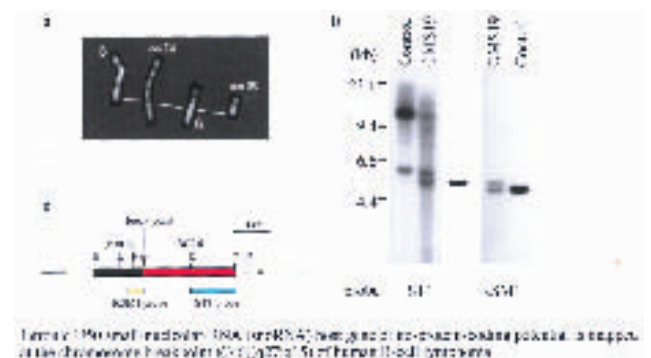
- (1) 悪性リンパ腫
  - a) 染色体転座：①anaplastic large cell lymphomaに特有のt(2;5)によって生ずるキメラ蛋白質p80を同定し、この分子を有するリンパ腫が一つの新たな病型に分類出来ることを示した。②diffuse large lymphomaのt(3;6)転座と関係する新たな転写因子BCL6の遺伝子産物を同定し機能解析を行った。③t(3;6)転座のBCL6のパートナー遺伝子の解析を行い、rRNAの制御に関わる新規遺伝子U50HGを同定した。
  - b) TNFRファミリーに属するCD30のシグナル伝達機構を明らかにし、ホジキン細胞におけるリガンド非依存的NFκB活性化機構を初めて明らかにした。
  - c) ウイルス感染とリンパ腫：①ヒト臍胸後リンパ腫の発生にEBVの関与があることを示した。②HTLV-1感染で発症するATLの多段階発癌に関わる分子異常として、PKCβIIの過剰発現と構成的活性化を明らかにした。
- (2) ウイルス感染症
  - a) HTLV-1が原因となる第3の疾患「HTLV-1ぶどう膜炎」を発見し、その病態を明らかにした。
  - b) HTLV-1ぶどう膜炎の病態解析から、可溶性Fas ligandが免疫抑制型サイトカインであることを明らかにした。
  - c) HIV, HTLV-1がCpGメチル化により遺伝子発現が抑制されることを示し、HIVの再活性化がCREB/ATF site内のCpGの特異的脱メチル化を介する事を見出した。
  - d) HHV8感染リンパ腫株を樹立してウイルス抗原を同定し、特異抗体による解析からKaposi肉腫とHHV8の関係を明らかにした。



Division of Pathology has focused on molecular pathogenesis of human lymphoid neoplasms and diseases caused by viruses such as HIV, HTLV-1, EBV and HHV8.

Research activities are as follows:

- (1) Malignant lymphoma:
  - a) Chromosome translocation:
    - ①Demonstration of p80 NPM-ALK chimeric protein in anaplastic large cell lymphoma with t(2;5).
    - ②Characterization of BCL6 in diffuse large cell lymphoma with t(3;6).
    - ③Characterization of partner genes of BCL6 and identification of a novel gene U50HG.
  - b) Hodgkin's lymphoma: Delineation of the ligand-independent signaling mechanism of CD30 overexpressed on Hodgkin-Reed/Sternberg cells.
  - c) Viral infection and lymphoma:
    - ①Demonstration of constitutive activation of PKCβII in ATL cells as a leukemogenic event of HTLV-1-infected T cells.
    - ②Demonstration of involvement of EBV in pyothrax-associated lymphoma.
- (2) Viral diseases:
  - a) Discovery and characterization of HTLV-1 uveitis (HU), the third disease entity caused by HTLV-1.
  - b) Discovery of a new function of soluble Fas ligand as an immunosuppressive cytokine based on the pathophysiology of HU.
  - c) Demonstration of the involvement of CpG methylation in latency of HIV and HTLV-1, and specific demethylation of CpG sites in CREB/ATF sites of LTR in signal-mediated HIV reactivation.
  - d) Characterization of viral antigens of HHV8, and demonstration of association with Kaposi's sarcoma.



助教授 理学博士 仙 波 憲太郎  
助 手 理学博士 鈴 木 健 之

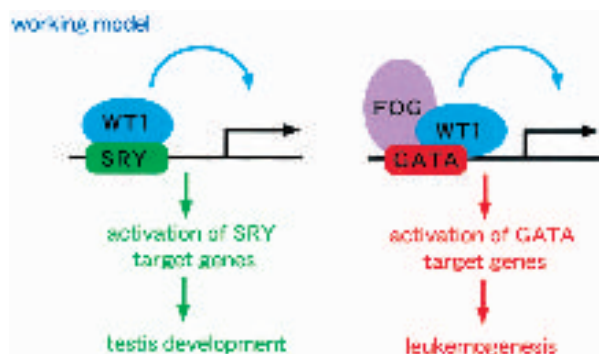
ASSOCIATE PROFESSOR: **Kentaro Semba**, Ph. D.  
RESEARCH ASSOCIATE: **Takeshi Suzuki**, Ph. D.

がんがどのようにしてできるかという問題は、多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子が単離された現在でも、完全に解明されたとは言い難い。我々は、一個の受精卵がさまざまな分化過程を経て個体ができ上がる過程で、分化できずに取り残された組織が比較的早い時期（個体で言うところの青年期まで）にがんになることに注目している。例えば、ウィルムス腫瘍は腎臓の発生の途中で分化できずに取り残された後腎形成間充織の細胞から発生すると考えられているが、代表的な小児のがんである。また、性腺形成不全によって精巣や卵巣に分化できなかった組織からも、青年期までに高率にがんが発生する。がんは多段階の遺伝子変化によって起きると考えられているが、これらの場合には、がんの発生に関わる遺伝子の数は成人のがんの場合に比べて少ないかもしれない。

我々は、上記のウィルムス腫瘍や性腺形成不全で変異が報告されているWT1およびSRYという転写因子に着目して、その機能解析を通してがんに至る過程を理解しようとしている。また、長らくがん抑制遺伝子と考えられてきたWT1が白血病細胞においては発現が増加しており、むしろがん遺伝子として働くことに興味をもってその意義を研究している。

We are interested in the observation that tissues which have not been able to differentiate normally are highly susceptible to tumors. For example, Wilms' tumor is derived from undifferentiated metanephric blastemal tissues and gonadblastoma arises from undifferentiated gonadal tissues. In both cases, tumors are often observed in childhood or juvenile age. Thus less numbers of mutation may be enough for those tissues to form tumors compared with the cases of tumors in adulthood.

We are focusing on the function of transcription factors, WT1 and SRY which play essential roles in normal differentiation of kidney or reproductive organs, respectively and are clearly involved in tumor formation. Our current questions are how those transcription factors regulate gene expression and what genes are regulated by those factors. Finally, accumulating evidence strongly suggests that overexpression of WT1 is involved in leukemogenesis. We are also interested in why WT1, which have been believed to be a tumor suppressor, is "required" for growth of leukemic cells.



図の説明

WT1の機能に関する現在の作業仮説を示す。これまでの我々の解析から、WT1はSRYやGATA-1などの転写因子との結合により、これらの転写因子が認識する塩基配列上にリクルートされて転写を活性化すると考えられる。WT1はSRYと協調的に働くと正常な精巣の分化を誘導するのに対して、白血病細胞では過剰発現したWT1がGATA-1などの転写因子に結合して正常な転写制御とそれによる血球の分化を妨害すると予想される。



教授 薬学博士 竹 縄 忠 臣  
 講師 医学博士 深 見 希代子  
 助手 理学博士 三 木 裕 明  
 助手 理学博士 伊 藤 俊 樹

PROFESSOR: TADAOMI TAKENAWA Ph. D.  
 LECTURER: KIYOKO FUKAMI Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: HIROAKI MIKI Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: TOSIKI ITOH Ph. D.

当研究分野では細胞内情報伝達の研究を行っている。特に、イノシトールリン脂質情報伝達系及び細胞骨格、細胞運動制御の情報伝達系の解明に力を注いでいる。更には発生や形態形成、及び癌細胞の浸潤、転移におけるこれらの情報伝達の役割を明らかにする。

#### (1) WASPファミリー蛋白質を介しての細胞骨格、細胞運動制御

我々は新しいアダプター蛋白質Ash/Grb2を発見した。Ash/Grb2はSH3-SH2-SH3という構造をとり、SH2ドメインでチロシンリン酸化部位に結合し、各種増殖因子によって活性化されたチロシンキナーゼのシグナルをSH3ドメインを介して下流に伝えるアダプター蛋白質であった。特筆すべきはAsh/Grb2の下流蛋白質の一つにSos (Rasの活性化因子) があり、Rasを活性化して増殖シグナルを核へ伝えることである。今日、この経路は増殖シグナルの最も主要な情報伝達経路であり、非常に重要な役目を果たしていることが証明されている。Ash/Grb2のSH3ドメインに結合する蛋白質としてSos以外にN-WASPを見つけた。この蛋白質は様々なドメイン構造をもつマルチファンクショナルな蛋白質で、Ash/Grb2結合ドメイン以外に低分子量G蛋白質Cdc42やアクチンに結合するドメインを有していた。細胞発現系や精製したN-WASPを用いて、N-WASPはCdc42によって活性化され、アクチンの重合を促進して糸状仮足(フィロポジア)を形成する蛋白質であることを証明した。活性化機序としてN-WASPにCdc42が結合するとC末に存在するVCA領域が露出して、アクチンがV領域に、Arp2/3複合体がCA領域に結合してアクチンの重合を促進することを示した。次にアクチン重合に決定的な役割を果たすVCA領域をもつ新しい蛋白質を探し、WAVEを見つけた。WAVEはRacによって活性化され、Arp2/3複合体を介して葉状仮足(膜ラッフル)形成を引き起こす蛋白質であった。しかも細胞内に於て活性型のRacと複合体を形成した。N-WASPはArp2/3複合体を介して直線的な長いアクチン線維(糸状仮足)形成を起し、WAVEは同様にArp2/3複合体を利用するが、メッシュ状のアクチン線維(葉状仮足)を生じる。糸状仮足や葉状仮足の形成は細胞の活性化、分裂、運動に必須の現象であるので、これらWASPファミリー蛋白質は生命現象の根幹を調節する重要な蛋白質だと考えられた。今後WASPファミリー蛋白質の発生、形態形成や癌細胞の浸潤、転移における役割を明らかにしていきたい。

#### (2) イノシトールリン脂質の生理的役割の解明

PIP2やPIP3などのイノシトールリン脂質は細胞内情報伝達において2ndメッセンジャー産生脂質としてまた活性のモジュレーターとして重要な役割を果たしている。我々は永年イノシトールリン脂質情報伝達系を研究してきたが、最近では1. 各種ホスホリパーゼCのノックアウトマウスの作成、2. イノシトールリン脂質の合成酵素であるPIPキナーゼ、及び分解酵素のホスファターゼの細胞骨格や細胞分裂における役割、3. 新たなイノシトールリン脂質結合ドメインの探索、4. 核内におけるイノシトールリン脂質情報伝達系の解明、などをおこなっている。これらの研究を通じてイノシトールリン脂質の細胞骨格制御機構や膜輸送、又は細胞癌化における役割、ホスホリパーゼCの受精における役割など様々な生理機能を明らかにしたい。

Our overall objective is to clarify signalling systems in cell growth, differentiation, morphogenesis and tumorigenesis. Currently, we are studying (1) the regulation of cytoskeleton, cell movement, invasion and metastasis through WASP family proteins. (2) role of inositol phospholipids signalling in re-arrangement of cytoskeleton, membrane trafficking and nuclear events.

#### (1) Regulation of cytoskeleton and cell movement through WASP family proteins.

We found a new adaptor protein, Ash/Grb2. This protein consists of SH3-SH2-SH3 domain structure and binds to tyrosine phosphorylated sites through SH2 domain and transmits upstream tyrosine kinase signals to downstream molecules through SH3 domains. Ash/Grb2 is known to activate one of downstream molecules, Sos leading to Ras activation and then enhancement of cell growth. We also found a new protein, N-WASP as an Ash/Grb2 SH3 binding protein. This protein has many functional domains such as Ash/Grb2 binding domain, Cdc42 binding motif and actin binding site. We demonstrated that N-WASP is activated by Cdc42, leading to the formation of filopodium. Further, we clarified the N-WASP activation mechanism. As a result, we showed that VCA region of N-WASP is exposed after Cdc42 binding to CRIB domain and then actin binds to V region and Arp2/3 complex binds to CA region, resulting in actin polymerization. Next, we attempted to find new proteins that have VCA region, and found WAVE. WAVE was found to be activated by Rac and induce membrane ruffles. Furthermore, it formed complex with Rac in cells. Since filopodium and membrane ruffles formation are shown to be essential for cell division and movement, these proteins are important for regulating the basic phenomena of lives. We would like to clarify the roles of WASP family protein in morphogenesis and tumor metastasis in future.

#### (2) Physiological roles of inositolphospholipids

Inositolphospholipids, such as PIP2 and PIP3 plays important roles not only as 2nd messenger-generating lipids but also as modulators of a variety of functional proteins. Currently, we have focused on (1) production of phospholipase C KO mouse. (2) role of PIP kinase and PIP2 phosphatase in cytoskeleton and cell division. (3) survey of novel domains that bind to inositolphospholipids. (4) role of inositolphospholipid signalling in nuclear events. Through these studies, we would like to clarify the roles of inositolphospholipids in the regulation of cytoskeleton, membrane trafficking and malignant transformation, and the roles of phospholipase C in fertilization.

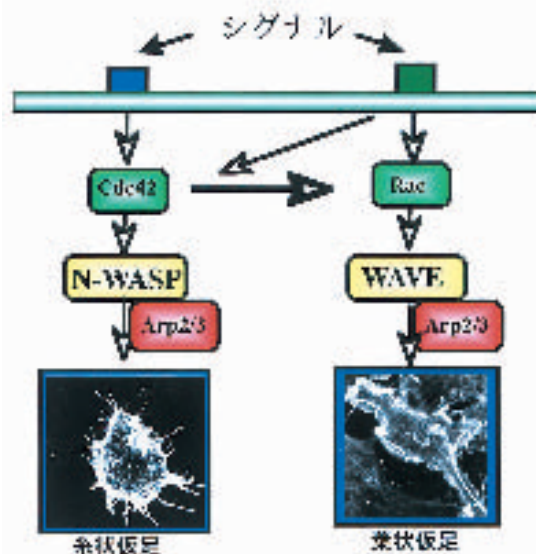


図 N-WASP, WAVEによる細胞骨格制御

Fig. Regulation of cytoskeleton by WASP and WAVE

助教授

医学博士 高 崎 誠 一

ASSOCIATE PROFESSOR: Seiichi Takasaki, Ph. D.

第三の鎖とも呼ばれる「糖鎖」は、タンパク質等に共有結合して生体内に広く存在し、その構造は発生や細胞の分化、成熟の過程や疾病に伴って変化する。当研究グループでは、糖鎖のシグナル分子としての直接的な役割、生理機能を制御するという間接的な役割の解明を目指しており、糖鎖認識タンパク質とそのリガンドの構造と機能、グリコシル化によるタンパク質の構造や機能の制御、糖鎖機能解析方法の開発等に関連する研究を進めている。

#### (1) 受精における糖鎖認識機構の解析

哺乳動物の卵の外被には数種の糖蛋白質からなる透明帯と呼ばれる層構造が認められ、精子との種特異的な結合、精子先体反応の誘導、多精阻止等において重要な働きをしている。とりわけ、精子と卵との結合には透明帯の糖鎖を認識する反応の関与が示唆されているが、その分子機構は十分に解明されていない。我々は、この問題の解明の糸口を見い出すため、透明体の糖鎖構造を解明してきた。卵側の多様な糖鎖の中で、シアリル化された糖鎖やLewis X構造を含む糖鎖がブタ精子との結合に関与するという知見を得、卵側のシアロ糖鎖を認識する蛋白質の存在を、細胞化学的方法で示した。一方、マウスではブタと異なり、糖鎖末端のガラクトース残基が精子との結合に関与するという知見を得ている。現在、精子側の糖鎖認識タンパク質の同定、単離、構造の解析を目指した研究を進めている。

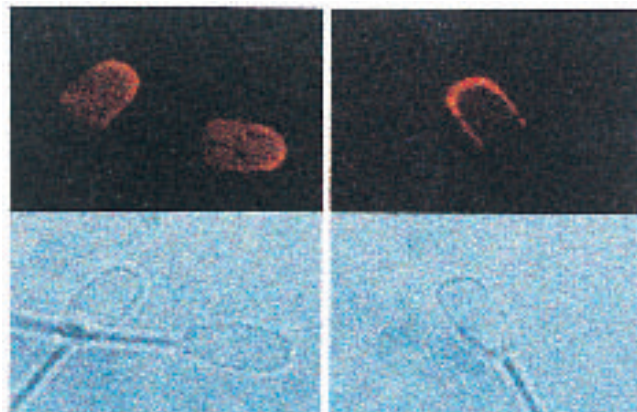
#### (2) セレクチンに対する天然のリガンドの解析

セレクチンファミリーのタンパク質とそれらのリガンドとの相互作用は、悪性化した細胞の転移、炎症部位への白血球動員、リンパ球のホーミングに深く関わっている。セレクチンに対する生理的リガンドの糖鎖構造については依然として不明な点が多く、現在、癌細胞の転移に関与するリガンドの構造解析を進めている。

#### (3) 糖鎖によるタンパク質や細胞の機能発現の調節機構の解析

我々はこれまでに、マクロファージの細胞表面糖タンパク質の糖鎖構造を修飾することにより、免疫複合体の貪食能が誘導されること等から、Fcレセプターの機能が細胞の分化や成熟度に依存して発現する糖鎖によって制御される側面があることを示してきた。注目すべきは、糖鎖の構造変化は、Fcレセプターへのリガンドの結合には影響を与えず、取り込み過程に影響を及ぼす点である。その機構に関する研究を進めている。

リンパ球の細胞接着タンパク質CD-2は、胸腺上皮細胞、抗原提示細胞、標的細胞への接着に関与し、T細胞の活性化、細胞障害活性の発現を増強する。CD2のリガンドとしてCD58と呼ばれる糖タンパク質が同定されている。しかし、細胞表面上でのCD58タンパク質の発現量は必ずしもCD2との結合能とは一致しない。CD2介在性ロゼット形成反応が糖鎖によって影響されるという我々の知見に基づいて、CD58のglycoformをそれらのリガンド活性との関連で解析している。



Sugar chains bound to the polypeptide chains widely occur in the body, and their structures change during development and differentiation of the cells and in pathological states. Our objective is to elucidate direct and indirect roles of the sugar chains. We are currently studying structure and function of carbohydrate binding proteins and their ligands, regulation of protein structures and functions by glycosylation, and establishment of new methods for structural and functional analysis of sugar chains.

#### (1) Carbohydrate recognition mechanism involved in fertilization

Mammalian eggs are surrounded by an extracellular matrix called the zona pellucida (ZP) which consists of a few glycoproteins. The ZP plays important roles in sperm-egg binding, induction of sperm acrosome reaction, and block to polyspermy. It has been suggested that the mechanism recognizing glycans on the ZP is working in the sperm-egg binding process, it is still unveiled. Recently, we have found that glycans containing sialo-/asialo-N-acetylglucosamine and the Lewis X structures are involved in boar sperm binding, and that molecules recognizing these glycans are expressed on the sperm head. We have also found that mouse sperm recognize  $\beta$ -galactosyl residues of the ZP. We are currently trying to identify, isolate and characterize the carbohydrate binding proteins which are involved in binding to egg.

#### (2) Analysis of selectin ligands

Interactions of a family of proteins called selectin with their carbohydrate ligands are involved in metastasis of tumor cells, migration of leukocytes to the inflamed sites and homing of lymphocytes. There is controversy as to the structures of physiological carbohydrate ligands, and we are now focusing on the analysis of ligands contributing to the metastasis of tumor cells.

#### (3) Regulation of protein or cellular functions by glycosylation

We have observed that modification of cell surface N-glycans induces phagocytosis of immune complexes by monocytoïd cells, and suggested that the Fc-receptor function is regulated by N-glycans which change during cellular differentiation and maturation. To be noted is that the altered protein glycosylation affects some process of ingestion of the ligands without any effect on receptor-ligand binding. Its mechanism is under investigation.

A cell adhesion molecule called CD2 mediates interactions of thymocytes with thymic epithelial cells, and of T cells with antigen-presenting cells and target cells, which stimulate lymphocyte activation and cell-mediated cytotoxicity. Expression level of CD58, a ligand for CD2, on the cell surface does not necessarily correlate with its binding ability to CD2. Considering our result that the carbohydrate recognition mechanism is involved in CD2-mediated rosette formation, we are analyzing glycoforms of CD58 in relation to their ligand activity.

図

多価オリゴ糖プローブによる精子頭部に発現する糖鎖結合分子の検出

Fig.

Detection of carbohydrate binding proteins expressed on the sperm head



教授 医学博士 渋谷 正史  
 助教授 医学博士 丸 義朗  
 助手 医学博士 後藤 典子 (留学中)  
 助手 理学博士 矢花 直幸  
 助手 医学博士 平塚 佐千枝

PROFESSOR: Masabumi Shibuya M. D., D. M. Sc.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Yoshiro Maru M. D., D. M. Sc.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Noriko Gotoh M. D., D. M. Sc.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Naoyuki Yabana Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Sachie Hiratsuka M. D., D. M. Sc.

がん遺伝子・抑制遺伝子の研究から、細胞がん化機構に関与する遺伝子群の主なものは明らかにされたと考えられるが、その作用機構はまだ不明の点が多い。さらに、個体レベルのがんの進展に深く関与する腫瘍血管や転移の問題などについては、関与する遺伝子群の解明もまだ始まったばかりである。我々は生体内で多くのシグナル伝達に主要な役割を果たすチロシンキナーゼ群に焦点を合わせ、がん化に直接関与するものや、腫瘍血管形成に関与するものの詳細な解析を行いたいと考えている。

### (1) 正常血管および腫瘍血管新生の分子機構

我々は新しい受容体であるfms関連遺伝子flt-1チロシンキナーゼを単離した。最近の研究からFlt-1やその関連キナーゼKDR/Flk-1は血管内皮増殖因子VEGFと結合し、正常血管や腫瘍血管の新生、血管透過性に極めて重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。さらに、この系は腹水がん発症や転移にも関係することが示されており、我々はシグナル伝達のレベルから臨床レベルまで詳しく解析する予定である。

### (2) 細胞がん化の機構

腫瘍における活性化がん遺伝子を検索し、これまでに脳腫瘍で最も悪性なグリオブラストーマにEGF受容体遺伝子の興味深い構造変化などを見いだしている。また、EGF受容体下流のShcからのシグナル伝達を詳細に解析している。

### (3) BCR-ABLによる白血病発症機構

BCR-ABLはヒト慢性骨髄性白血病 (CML) の直接的原因因子である。その形質転換能の解析はヒト発がん機構の研究に直結する。BCR-ABL活性化機序の本質を酵素学的・非酵素学的立場から解明し、広くヒトがん治療の糸口を見い出すべく研究を進めている。

Recent studies on oncogenes and tumor suppressor genes have revealed at least a part of the mechanism of carcinogenesis. However, many questions particularly those on the carcinogenic process *in vivo* such as tumor angiogenesis and metastasis remain to be solved. We have been focusing on the analysis of protein tyrosine kinases which are involved in cell transformation and angiogenesis.

### (1) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and its receptors.

We have isolated a new receptor tyrosine kinase gene *flt-1* which is specifically expressed on vascular endothelial cells. Flt-1, a related kinase KDR/Flk-1 and their ligand VEGF family are deeply involved in normal and tumor angiogenesis. This system may be a novel target for cancer therapy.

### (2) Mechanism of cell transformation through EGF receptor.

EGF receptor gene is frequently activated in human cancer. We demonstrated the importance of Shc adaptor protein in signal transduction from this receptor and a unique structural alteration of EGF receptor gene in brain tumors which constitutively activates this receptor kinase.

### (3) Molecular basis of leukemogenesis induced by BCR-ABL

BCR-ABL is responsible for pathogenesis of human chronic myelogenous leukemia (CML). Analytical studies on its transforming potential could contribute to uncover mechanism of human carcinogenesis. Characterization of the essential mechanisms of activation in BCR-ABL based on its enzymatic and non-enzymatic functions may provide us with a clue for cancer therapy.

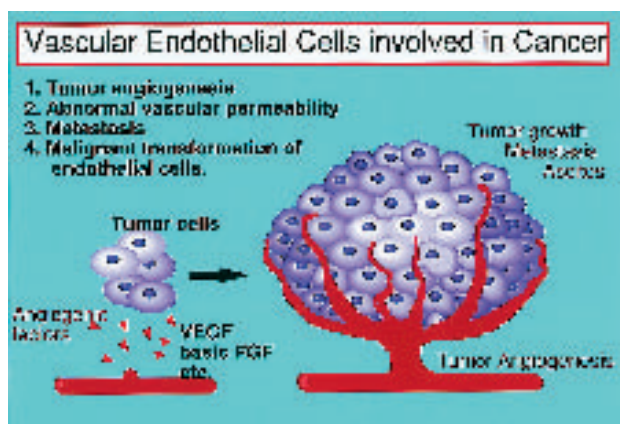


図1 がん細胞と血管系の相互作用に関するモデル。VEGFとその受容体 Fltキナーゼファミリー (Flt-1, KDR/Flk-1) のシステムは腫瘍血管形成を調節する最も基本的なシグナル伝達系と考えられる。

Fig. 1 A model for interaction between cancer cells and vascular endothelial cells. VEGF and its receptor (Flt-1, KDR/Flk-1) system is a key system for regulation of tumor angiogenesis.

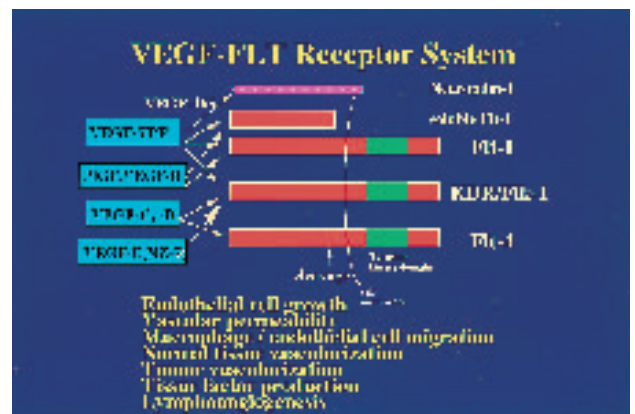


図2 VEGFとその受容体システム。血管新生、血管透過性などに深く関与する。

Fig. 2 VEGF and its receptor system, which is deeply involved in angiogenesis and vascular permeability.

# ■基礎医科学大部門 DEPARTMENT OF BASIC MEDICAL SCIENCES

基礎医科学大部門は、分子細胞情報分野、染色体制御分野、遺伝子動態分野、脳神経発生・分化分野、ニューロンネットワーク分野、分子構造解析分野、遺伝子解析施設、幹細胞シグナル分子制御寄付部門より構成されており、医科学研究所における基幹部門のうちの重要な部分を担っている。歴史的にみると基礎的なオリジナルな研究をする部門として位置づけられており、常に多様性とユニークな研究グループの集合体である。

本大部門からいくつかのプロジェクト研究が巣立ち発展して行き、現在のゲノムセンター、ヒト疾患モデル研究センターとなっている。

基礎医科学大部門を分類すると以下の様になる。基礎生命科学部門は遺伝子動態分野、染色体制御分野、分子細胞情報分野から構成され、脳神経科学部門は脳神経発生・分化分野とニューロンネットワーク分野から構成される。共通部門として遺伝子解析センターがあり、もう一方の分子構造解析分野では生体分子イメージングユニットと微細形態ユニットからなり、生体分子構造解析や電子顕微鏡や光学顕微鏡による解析が中心となる。

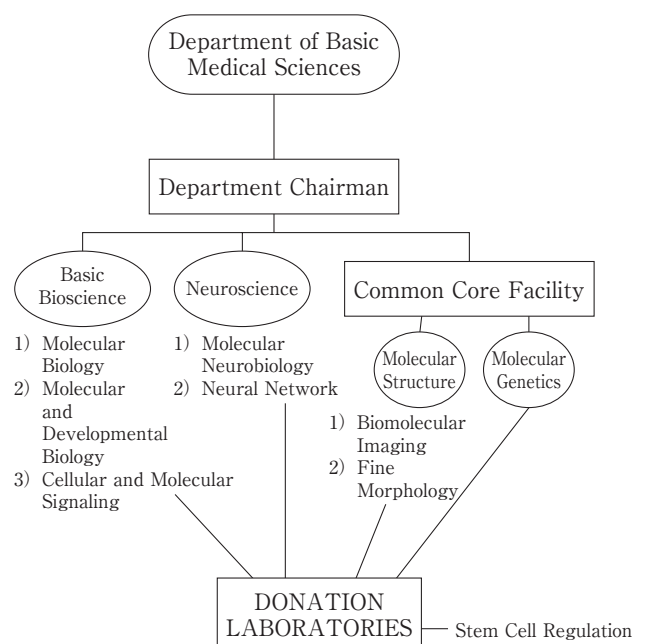
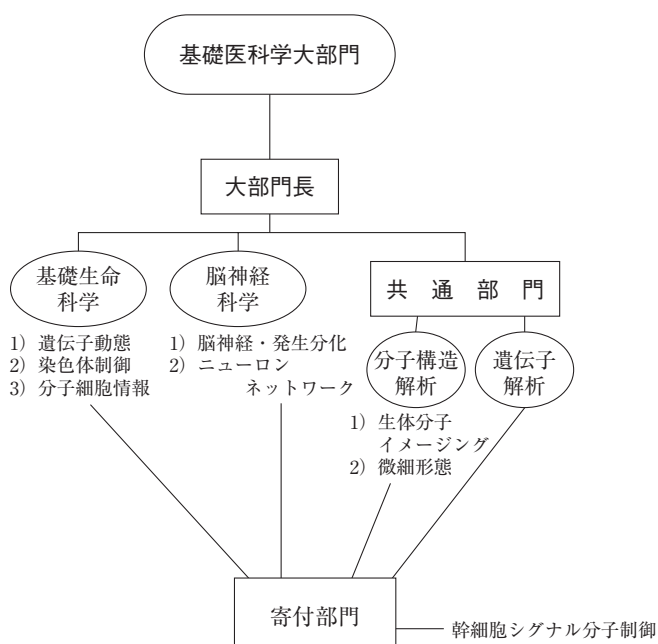
この共通部門では研究を進める一方で、技術開発も行ない、設備も含めて医科学研究所全体に広かれた共通部門として位置づけている。

Department of Basic Medical Sciences is composed of Division of Molecular Biology, Molecular and Developmental Biology, Cellular and Molecular Signaling, Molecular Neurobiology, Neural Network, Molecular Genetics and Molecular Structure.

Department of Medical Sciences played an important role in the Institute of Medical Sciences, the University of Tokyo in leading basic bioscience by producing unique and original results. Department of Basic Medical Sciences is a functional complex of variety of research subjects and techniques collaborating each other. A couple of project laboratories, Human Genome Center and Center for Experimental Medicine, are established from this department.

Division of Molecular Biology, Molecular and Developmental Biology and Division of Cellular and Molecular Signaling are grouped in Basic Bioscience field. There are two laboratories, Division of Molecular Neurobiology and Division of Neural Network in the field of Neuroscience.

We set up two divisions as a Common Core Facility in the Department of Basic Medical Sciences: 1) Division of Molecular Structure which is composed of Biomolecular Imaging and Fine Morphology unit, and 2) Division of Molecular Genetics. These Common Core Facilities provide new techniques.





教授 理学博士 斎藤 春雄  
助手 医学博士 武川 睦寛

PROFESSOR: Haruo Saito, Ph. D.  
RESEARCH ASSOCIATE: Mutsuhiro Takekawa, M.D., Ph. D.

外界からのストレス（とくに物理化学的刺激、たとえば浸透圧変化、放射線、酸化剤など）をうけた細胞は、細胞内の情報伝達と情報処理によって適応的な応答を示す。このプロセスは細胞にとって極めて重要な機能であり、酵母のような単細胞生物から哺乳類にいたるまできわめて類似の分子機構が働いていると考えられているが、その詳細については今だに不明なことが多い。2000年に新設された当研究部では、このような外界からの物理化学的刺激に対する細胞の情報伝達機構を酵母とヒト細胞のそれぞれの長所を利用して研究する。

(1) 酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)

酵母では高度な遺伝学的手法と生化学的手法を容易に併用できるので、細胞の基本的な分子機構を研究するには極めて有力な生物である。当研究部では、酵母の高浸透圧ショックに対する適応反応に関わる情報伝達系を解析する。とくに、ヒスチジンキナーゼによる浸透圧変化の検出機構、浸透圧変化の細胞骨格への影響、浸透圧ストレスによるMAPキナーゼカスケードの活性化とその細胞内情報伝達機構、ホスファターゼによる情報伝達の負の制御などを中心に研究を進める予定である。

(2) ヒト細胞

酵母のMAPキナーゼやホスファターゼと相似の酵素がヒト細胞の浸透圧応答でも同様の機能をもつことが判明している。ヒト細胞の場合は浸透圧の他に放射線、変異誘起剤、酸化剤など広範な外界刺激によっても同一のMAPキナーゼが活性化されることから、上流にはさまざまな刺激の検出機構が想定される。当研究部では、そのようなヒト細胞による物理化学的刺激の検出機構を探り、さらにMAPキナーゼカスケードの活性化にいたる分子機構を解明する。

When exposed to environmental stresses, such as osmotic shock, radiation, and oxidative stress, cells respond adaptively through intracellular signal transduction and signal processing. Because such adaptive responses are so fundamentally important for cell survival, it is believed that significant conservation of molecular mechanisms exists between lower and higher eukaryotic organisms. Nonetheless, their molecular mechanisms are yet only vaguely understood. This laboratory, which is established in the year 2000, aims to study the molecular mechanisms underlying the adaptive responses of the yeast and human cells, utilizing the complementary advantages of the two experimental systems.

(1) Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)

Budding yeast is particularly suitable to study fundamental cellular mechanisms, because with this organism highly advanced genetic analyses can be easily combined with biochemical studies. We will study the yeast signal transduction pathway that mediates its adaptive response to hyper-osmotic stress. Specifically, we aim to elucidate: the molecular mechanism of osmosensing by a histidine kinase; roles of the cytoskeleton in osmosensing and in osmoadaptation; regulation of the osmosensory (HOG) MAP kinase cascade; and roles of protein phosphatases in negatively regulating the osmo-adaptive signal transduction.

(2) Human cells.

It has been elucidated, by us and others, that homologous MAP kinase cascades and protein phosphatases are involved in osmo-adaptive responses of both yeasts and mammalian cells. In mammalian cells, however, the osmotic stress-responsive MAP kinase cascades can be also activated by diverse environmental stresses, such as UV and gamma radiation, genotoxins, and oxidative stress. Thus, it is anticipated that there are multiple upstream sensing mechanisms, each of which eventually activates the same stress-responsive MAP kinase cascades. We will investigate the molecular mechanism by which the cells detect the diverse environmental stress conditions, and mechanisms by which the stress-responsive MAP kinase cascades are activated.

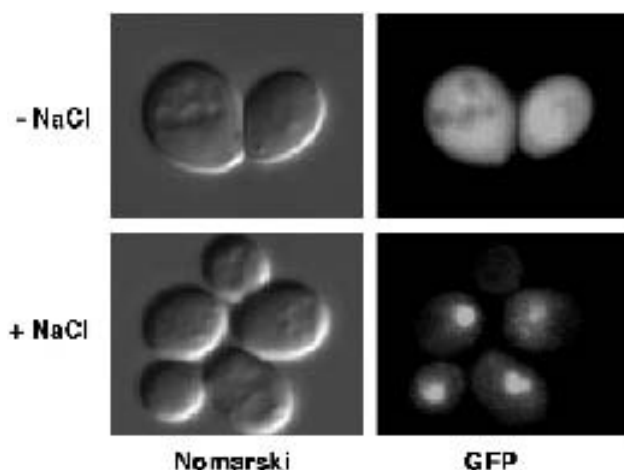


図1 酵母を高濃度の食塩などによる浸透圧ショックにさらすと、活性化されたHog1 MAPキナーゼは迅速に細胞質から核へ移動する。この実験では、Green Fluorescent Protein (GFP) と融合することによって、Hog1を可視化している。

助教授

理学博士 大海 忍

ASSOCIATE PROFESSOR: Shinobu Imajoh-Ohmi, Ph. D.

細胞死に関わる現象を細胞レベルでのタンパク質分子の構造変化や動態に基づいて理解することを目指している。

(1) 食細胞の増殖・分化と細胞死に関する研究

単球/マクロファージ様に分化した細胞は、抗Fas抗体や腫瘍壊死因子 (TNF $\alpha$ ) に耐性を示す (図1)。このとき、細胞表層の受容体発現は低下しないが、受容体に共役するカスパーゼ8活性化以降の連鎖反応が抑制されることが判明した。耐性化の分子機構を追究している。

(2) 細菌感染と細胞死に関する研究

微生物が侵入したときに細胞死が誘導される現象が注目されている。これは感染症を宿主・病原体相互作用の観点から理解する上でも重要である。赤痢菌は宿主のマクロファージに侵入して細胞死を惹起する。細胞死の形態はマクロファージの分化状態によって異なる (図1)。赤痢菌の病原性にかかわるタンパク質とアポトーシス情報伝達系宿主分子との相互作用を中心に解析を進めている。

(3) 細胞死にかかわるプロテアーゼに関する研究

アポトーシスの情報伝達には一群のカスパーゼをはじめとする種々のプロテアーゼがかかわっている。カルシウム依存性プロテアーゼカルパインはアポトーシス誘導時に活性化して細胞死を抑制すると考えられる。

(4) 細胞レベルでの生化学を目指した特殊抗体の開発研究

活性型カスパーゼ、あるいは標的タンパク質が限定分解を受けて生じたポリペプチドに対する切断部位特異抗体を作成し、細胞レベルでのプロテオリシスを解析している (図2)。

Our major research interest is to understand cell death on the basis of protein functions.

(1) Promyeloid cells become resistant to cytotoxic anti-Fas antibodies and TNF $\alpha$  after differentiation into monocyte/macrophage-like cells (Fig. 1). The differentiation does not affect the cell-surface expression of the apoptosis receptors, but death signaling downstream of receptor-coupled protease, caspase-8 is suppressed in apoptotic response.

(2) *Shigella* is phagocytosed by macrophages but induces cell death of the phagocytes mobilized by innate defense system. The cell death seems to be related to host-cell-invasive activity of bacteria as well as differentiation state of the phagocyte (Fig. 1). Molecular mechanism of the infection-induced cell death is under investigation in focus of interactions between cell-death-related proteins and bacterial factors.

(3) Various proteases such as caspases, calpain and proteasomes are involved in signal transduction for apoptotic cell death. Caspase 3/7 cleaves calpastatin, an endogenous inhibitor protein for calpain, during apoptosis. Subsequently, calpain is activated and suppresses cell death.

(4) We have been analyzing activation of zymogens and proteolysis of substrate proteins *in situ* in dying cells by means of cleavage-site-directed antibodies that specifically recognize a terminal region of proteolyzed polypeptides but do not bind native proteins (Fig. 2).

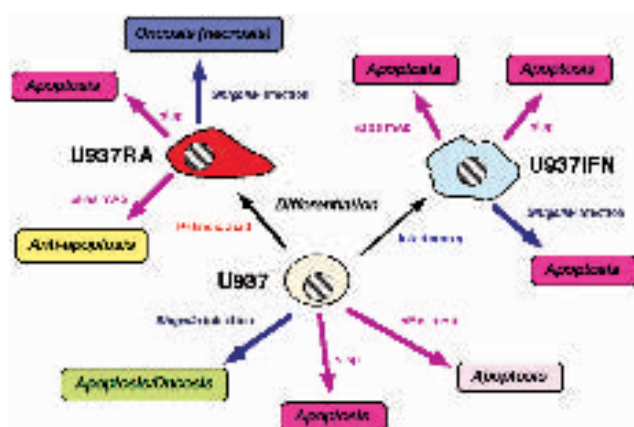


図1 ヒト単芽球U937細胞の分化と細胞死。レチノイン酸で分化誘導した細胞 (U937RA) とインターフェロン $\gamma$ で分化誘導した細胞 (U937IFN) はともに活性酸素産生能を獲得するが、Fas抗原存在 ( $\alpha$ Fas mAb) およびスタウロsporin (stsp) 処理アポトーシス誘導、赤痢菌感染に対して異なった性質を示す。

Fig. 1 Human monoblastic U937 cells differentiated with retinoic acid or interferon- $\gamma$  show differential responses to apoptotic induction by anti-Fas or staurosporine (stsp), and *Shigella* infection.

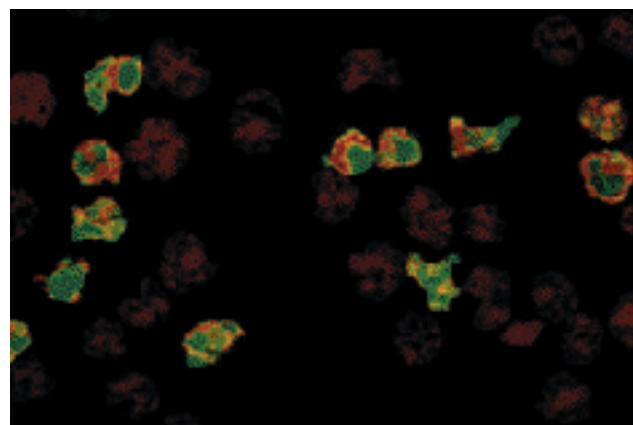


図2 ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼに対する切断部位特異抗体で染色したヒトT細胞Jurkat。細胞死は3,4-ジクロロイソクマリンで誘導した。PIによる核染色 (赤色) に対してFITCで緑色に染まっているのがアポトーシス細胞。

Fig. 2 Cleavage-site-directed antibody against caspase-3-catalyzed poly (ADP-ribose) polymerase stain apoptotic human T Jurkat cells (green) treated with 3,4-dichloroisocoumarin. Cellular DNA is stained in red with propidium iodide.



助教授 理学博士 中村 義一  
 助手 理学博士 川上 浩一

ASSOCIATE PROFESSOR: Yoshikazu Nakamura, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Koichi Kawakami, Ph. D.

癌や細胞増殖などの高次な細胞機能は、遺伝子の発現調節が正しく行われるかどうかにか依存する。遺伝子の発現は、DNA→RNA→蛋白質のセントラルドグマにしたがって、転写、翻訳、プロセシング等の多段階で制御されるが、mRNAの動態と制御を中心とする転写後の遺伝子発現は、広範囲の生物系、高次な細胞機能において重要な調節機構として働くことが鮮明になってきた。当研究部では、新しいパラダイムを形成する翻訳調節の分子機構を中心として、RNAによる遺伝子発現調節の仕組みや遺伝子スイッチの分子基盤の解明を目指す。

## (1) 翻訳機構の研究

終止コドンの解読と新生ペプチド鎖の解離の仕組みは分子生物学に残された難問のひとつである。細菌、酵母、動物細胞を材料として、それらの分子機構を解明する。

## (2) リコーディング機構の研究

終止コドンは変則的な解読（フレームシフト、セレンシステイン、ジャンプ）をプログラムしう部位として翻訳研究の新しいパラダイム（“Recoding: reprogrammed genetic decoding”）を形成しつつあり、我々も酵母と動物細胞を用いてリコーディング機構を研究している。

## (3) 分子擬態の研究

蛋白質とRNAの分子擬態は生物学に新しい概念を提唱した。その構築原理を明らかにし、新たな機能性擬態分子の創成を目指す。

## (4) RNA医工学

試験管内人工進化法（SELEX）を用いて生理活性物質に特異的に結合するRNA分子（アプタマー）を作成し、RNA製医薬品への応用を計る。

## (5) カリニ肺炎菌の研究

表面抗原変換の遺伝子スイッチの仕組みと病態との関連を分子レベルで明らかにする。

## (6) プリオン蛋白質の研究

酵母の翻訳終結因子のひとつが、動物プリオンと同じ性質を示す。この酵母プリオンの基本特性や機能を明らかにし、プリオン病の研究に役立てる。

## (7) X線結晶構造解析

蛋白質とRNAの分子擬態を立体構造レベルで明らかにする。

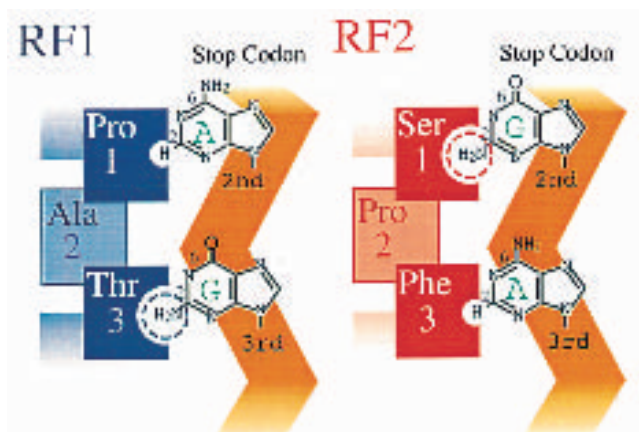


図1 バクテリアの解離因子に発見されたトリペプチド・アンチコドン。終止コドンの2文字目と3文字目のプリンを、1文字目と3文字目のアミノ酸が識別する。

Fig. 1 The tripeptide anticodon of bacterial release factors. The first and third amino acids discriminate the second and third purine bases. The C-2 amino group of G is a primary target for discrimination by Pro and Phe, while Thr and Ser permit both C-2 amino group and proton of purine (ref. Ito et al. *Nature* 403, 680-684, 2000).

Regulation of gene expression is a principal interest in this laboratory. Over the past decade, work in many laboratories resulted in the identification of genes/factors/signals involved in mRNA processing, splicing, translation, traffic etc., and uncovered numerous novel mechanisms of gene expression. These accomplishment clearly emphasizes the biological importance and interest of the regulatory role of RNA and the mechanisms underlying the post-transcriptional control of gene expression. We aim to clarify these molecular basis from the novel aspect in translational control and the fate of mRNA.

## (1) Translation termination.

The mechanism of stop codon recognition has been a long-standing coding problem and is of considerable interest since it entails protein-RNA recognition rather than the well understood mRNA-tRNA interaction in codon-anticodon pairing.

## (2) Translational recoding.

The stop codon often functions as a signal for "alternate genetic decoding" (referred to as "recoding") such as selenocysteine incorporation, readthrough or frameshifting.

## (3) Molecular mimicry between protein and RNA.

## (4) Design and selection of therapeutic RNA molecules by SELEX.

## (5) Antigenic variation of *Pneumocystis carinii*.

## (6) Yeast prion.

One of the yeast translation termination factors shares protein properties with the mammalian prion protein, and represents a fascinating problem.

## (7) X-ray crystallography to investigate molecular mimicry.

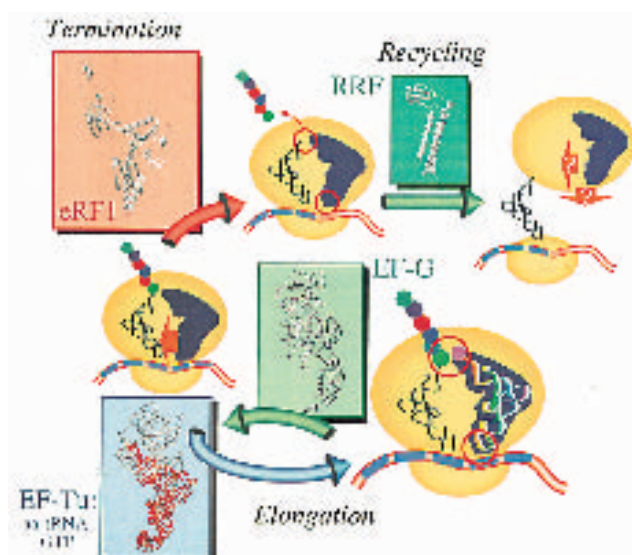


図2 tRNAを擬態する翻訳因子。高度好熱菌のリボソーム再生因子（RRF）の構造は我々の研究室で解明された。各翻訳因子は、見かけはtRNAに似ているが、作用の内容は異なる。

Fig. 2 Crystal structures of translation factors that mimic tRNA and their working steps during protein synthesis. The crystal structure of *Thermus thermophilus* RRF was solved in this laboratory. Arrows and circles mean the target or the site of action (Nakamura et al. *Cell* 101, 349-352, 2000).

助教授 医学博士 片山 榮作  
助手 医学博士 鈴木 えみ子  
助手 医学博士 相良 洋

ASSOCIATE PROFESSOR: Eisaku Katayama M. D., D. M. Sc.  
RESEARCH ASSOCIATE: Emiko Suzuki, D. M. Sc.  
RESEARCH ASSOCIATE: Hiroshi Sagara, D. M. Sc.

(1) 蛋白質分子内ドメインの機能解析

- a) ショウジョウバエ個体発現系を用いてシグナル伝達に与する蛋白質の分子内ドメインの機能解析を行っている。特に、視覚に与するイノシトールリン脂質 (PI) 伝達系や、シナプス形成および可塑性に与する蛋白質に注目して解析を進めている。
- b) 我々が脊椎動物の網膜において発見した、既知の機能モチーフを持たない蛋白質 (RPE65) について、様々な動物門および植物の相同蛋白質の広範な比較検討を行っている。これまでに系統発生的によく保存された領域をいくつか見出したので、この領域の遺伝子突然変異をショウジョウバエを用いて解析することにより、機能上重要と思われるドメインを推定する事を試みている。

(2) 各種の細胞運動に関連した蛋白質および受容体蛋白質の構造とその機能の解析

急速凍結電子顕微鏡法を活用し、アクチン/ミオシン系、ダイニン/微小管系、バクテリアべん毛などの生物分子モーターや、細胞内受容体分子などを含むさまざまな蛋白質分子に関して、機能に密接に関連した構造変化を追求している。

(1) Functional analysis of intramolecular domains of proteins

- a) We are analyzing the functions of intramolecular domains in the proteins involved in signal transduction, using *in vivo* expression system in *Drosophila*. Currently we are focusing on the phosphoinositide signaling in the visual system and signaling involved in the synapse formation and plasticity.
- b) In search of the functional domains in RPE65 protein, which we have found in vertebrate eyes and whose function is unknown, we are carrying out the phylogenetic comparison of the homologues of RPE65. The well-conserved regions of the proteins revealed through this analysis are further studied by the genetic mutation in *Drosophila* to elucidate their functions.

(2) Analyses on molecular mechanisms of cell motility-related proteins and receptor-proteins from their ultra-structural aspect

Utilizing quick-freeze deep-etch electron microscopy, molecular mechanisms of various biomolecular motor protein systems such as myosin/actin, dynein/microtubule, bacterial flagella and various channel-forming receptor-proteins are being investigated with special attention on the structural change intimately related to their functions.

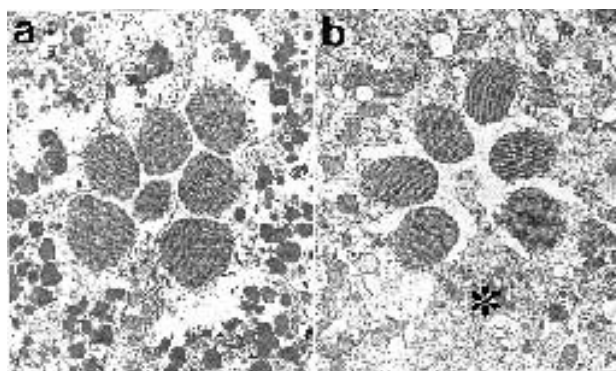


図1 ショウジョウバエ網膜変性症遺伝子 *retinal degeneration A* (*rdgA*) の遺伝子導入による変性の阻止。a. 野生型の個眼の電子顕微鏡像。7つの視細胞から、rhabdomereと呼ばれる光受容部が中心部へ突出している。b. *rdgA* 突然変異体に正常な *rdgA* 遺伝子を導入した個体の個眼。星印のついている細胞では導入遺伝子は発現していないので細胞が変性しているが、それ以外の細胞は変性が阻止され正常な形態をしている。

Fig. 1 Transgenic expression of *retinal degeneration A* gene in an *rdgA* mutant. a. An electron micrograph of an ommatidium in wild type. Seven photoreceptor cells protrude photoreceptive organella, rhabdomeres, centrally. b. *rdgA* mutant in which normal *rdgA* gene is introduced. The receptor cells expressing RDGA protein show normal morphology, whereas the non-expressing cell (asterisk) degenerates severely.

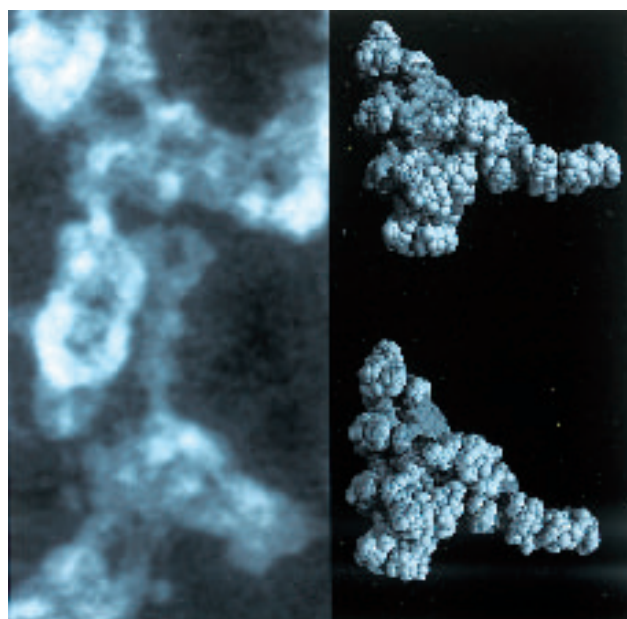


図2 アクチン/ミオシン硬直複体の急速凍結フリーズレプリカ電子顕微鏡像 (左) と、それぞれの構成分子のX線結晶回折データを組み合わせた原子モデルを基に作ったコンピュータ・シミュレーション像 (右) の比較。当方法の高い空間分解能を如実に示す。コンピュータ画像解析によりレプリカ像から3次元再構成を行うことも可能となった。

Fig. 2 Ultra high magnification electron microscopic (EM) image of quick-freeze deep-etch replica of acto-myosin rigor complex (left) and computer-simulated surface profile of the complex produced by docking the X-ray crystallography data of each component (right), which apparently indicate the high spatial resolution of our EM method. We have developed a new computer-aided method to reconstruct the 3D-structure of the object from such replica images.



教授 医学博士 御子柴 克彦  
 助教授 医学博士 井上 貴文  
 助手 医学博士 道川 貴章  
 助手 薬学博士 服部 光治

PROFESSOR: Katsuhiko Mikoshiba, M. D., Ph. D.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Takafumi Inoue, M. D., Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Takayuki Michikawa, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Mitsuharu Hattori, Ph. D.

脳神経発生・分化分野は、1) は哺乳類の脳神経系がいかんしてつくられて機能するのか、2) イノシトール三リン酸 ( $IP_3$ ) 誘導  $Ca^{2+}$  放出の分子基盤と細胞機能は何か、3) 細胞内  $Ca^{2+}$  シグナル伝達とその動態の分子機構は何か、などを解明するため、分子、細胞、個体レベルで学際的に統合的な研究を展開している。以下に、主な研究テーマを示す。

- (1) 脳神経系の発生分化と高次機能発現の研究
  - 1) 遺伝性の運動失調症や脳神経系の発生・形態形成異常などを示す突然変異マウスをモデル系として、その病因となるニューロンやグリアの機能について、最新の細胞・組織形態学的技法を活用しつつ分子レベルで解析する。
  - 2) シナプス形成 (成長円錐の伸展など) やシナプス可塑性 (海馬LTP, 小脳LTD) などの分子機構について、最新の光学的イメージング法やパッチクランプ法などを駆使して、細胞生理学的、電気生理学的に解析する。
  - 3) 遺伝子欠損モデルマウスを作製して、神経機能分子の個体レベルでの解析を行う。
  - 4) 脳神経系の発生分化、形態形成に関わる遺伝子発現の系統的な解析
- (2) イノシトール三リン酸 ( $IP_3$ ) 受容体ファミリーの構造・機能相関の解明と細胞機能に果たす役割に関する研究
  - 1)  $IP_3$  受容体の  $IP_3$  リガンド作動性  $Ca^{2+}$  チャンネルとしての分子構造を解明する。
  - 2)  $IP_3$  受容体の機能 (リガンド結合、イオンチャンネル) とその調節 (リン酸化、ATPやカルモジュリン制御など) を解明する。
  - 3)  $IP_3$  受容体と他の  $Ca^{2+}$  シグナル伝達分子の特異的発現や、 $Ca^{2+}$  ストアの細胞内動態を解析して、細胞のタイプや分化ステージなどに特異的な  $IP_3$  誘導  $Ca^{2+}$  放出を解明する。
- (3) 細胞内  $Ca^{2+}$  シグナル伝達と動態、その細胞機能について  $Ca^{2+}$  イメージング法を用いた研究。
  - 1) アフリカツメガエル卵やマウス卵などを用いた受精、胚発生における  $IP_3/Ca^{2+}$  シグナル伝達の生理的役割を解析する。
  - 2) 脳神経系におけるシナプス形成、シナプス可塑性などにおける  $Ca^{2+}$  シグナル伝達の役割の解明
  - 3) 各種細胞系を用いた細胞内  $Ca^{2+}$  動態 ( $Ca^{2+}$  wave,  $Ca^{2+}$  oscillation など) と生理機能を解析する。

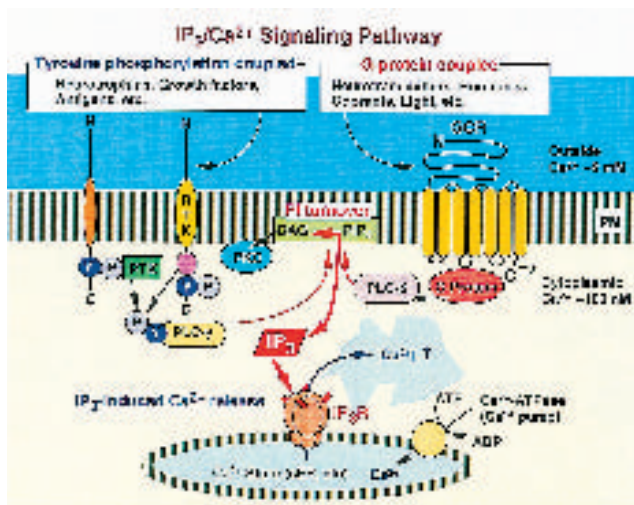


図1  $IP_3$  誘導  $Ca^{2+}$  シグナル伝達と  $IP_3$  受容体

Fig. 1  $IP_3/Ca^{2+}$  signaling and  $IP_3$  receptor

Our goal is to understand 1) how the mammalian nervous system develops and how the complete neural circuits integrate and store information, 2) molecular bases of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and cellular functions of the  $IP_3$ -induced  $Ca^{2+}$  release, and 3) molecular mechanisms underlying the intracellular  $Ca^{2+}$  signaling and dynamics. We try to integrate vital information at gene, cell and animal levels into a comprehensive whole researches by means of interdisciplinary approaches. Ongoing research themes are as follows.

- (1) Study on the development, morphogenesis, and highly organized cellular functions in the nervous system.
  - 1) Molecular analyses of mutant mice having hereditary ataxia or abnormality in the development and morphogenesis of the nervous system, by using state of the art cellular and morphological methods.
  - 2) Molecular mechanisms of synapse formation (extension of growth cone, etc) and synaptic plasticity (hippocampal LTP and cerebellar LTD), by cell physiological and electrophysiological techniques (optical imaging, patch clamp, etc).
  - 3) Generation and analyses of mice deficient in nervous system-specific genes.
  - 4) Systematic analyses of gene expression during the development and morphogenesis of the nervous system.
- (2) Molecular analyses of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor ( $IP_3R$ ) and its signaling role in cell functions.
  - 1) Molecular bases of the  $IP_3R$ -channel, as the  $IP_3$  ligand-operated  $Ca^{2+}$  channel.
  - 2) Functions (ligand binding, channel gating, etc) and modulations (by phosphorylation, ATP and calmodulin binding, etc) of the  $IP_3R$ .
  - 3) Cell- and stage-specific expression of the  $IP_3R$  and other  $Ca^{2+}$  signaling molecules, and dynamics of intracellular  $Ca^{2+}$  stores.
- (3) Study of the intracellular  $Ca^{2+}$  signaling and dynamics by using  $Ca^{2+}$  imaging technique.
  - 1) Physiological roles of  $IP_3/Ca^{2+}$  signaling in fertilization and embryonic development in *Xenopus* and mouse.
  - 2)  $Ca^{2+}$  signaling in synapse formation and synaptic plasticity.
  - 3) Intracellular  $Ca^{2+}$  signaling and dynamics ( $Ca^{2+}$  wave,  $Ca^{2+}$  oscillation, etc), and physiological functions, in a wide variety of cell types.

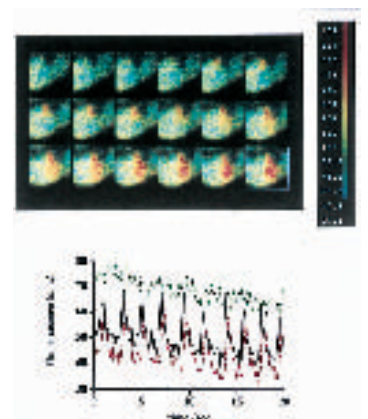


図2 カルバコール刺激したラット唾液腺単離導管の、時間空間的な細胞内  $Ca^{2+}$  濃度変化

Fig. 2 Spatiotemporal nature intracellular  $Ca^{2+}$  signal induced by carbachol in the duct of rat salivary gland

助教授

薬学博士 小林 一三

ASSOCIATE PROFESSOR: Ichizo Kobayashi, Ph. D.

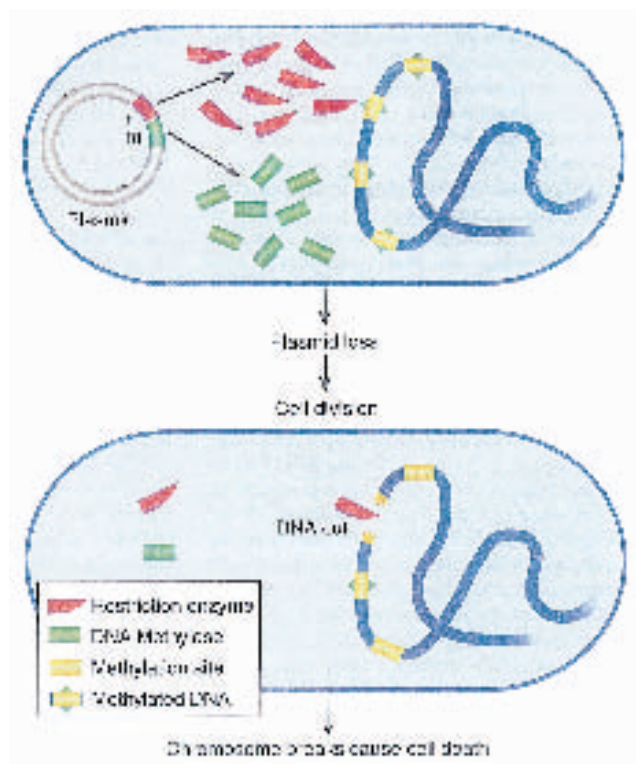
生き物は、なぜ病気になるのだろうか。いくつかの病気は外から侵入する病原体という遺伝子群によって引き起こされる。同じように、ゲノム自身の中にも利害の異なる遺伝子単位があり、それらの間の衝突によって病気が引き起こされる。私たちは、制限酵素修飾酵素の遺伝子がこのような意味での病原体であることを発見し、そのバイオロジーの研究をスタートさせている。制限修飾遺伝子の活動と宿主（＝ゲノム）の相互作用によって、さまざまなゲノムの変化と進化がもたらされる。生体内での遺伝子の組み換えと修復を、このような見方から解析し、治療への応用をめざしている。一方、制限修飾遺伝子の自己維持機能を利用して、有用遺伝子の安定維持を図るバイオテクノロジー研究をも進めている。

- (1) 制限酵素修飾酵素遺伝子の病原体としてのふるまい
- (2) 細菌ゲノムの進化と制限修飾遺伝子
- (3) 遺伝子組換えの機構と役割
- (4) 遺伝子組換えの治療への応用
- (5) 制限修飾遺伝子の自己維持機能を利用した有用遺伝子の安定維持と発現

One genome is a community of genes with potentially different interests. Their collaboration and conflicts underlie various aspects of DNA metabolism, genome rearrangements and diseases. Our goal is to understand genes, genomes, their interactions, their changes, and diseases from this point of view.

We found that a gene complex for a restriction enzyme and a modification methylase can behave as a pathogenic element that increases its frequency by attacking host genome. We are starting biological study of these elements. Various types of cellular processes and DNA recombination may be understood in relation to the interaction between these pathogenic elements and the host. These interactions likely lead to genome evolution. We also attempt to apply this understanding to therapy. The self maintenance of restriction modification genes provides a unique strategy in stable maintenance and expression of useful genes in biotechnology.

- (1) Restriction modification gene complexes as genomic parasites
- (2) Genome evolution and selfish genetic elements
- (3) Mechanisms and roles of recombination
- (4) Application of recombination to therapy
- (5) Stable maintenance and expression of useful genes through selfish maintenance of restriction modification gene complexes



図の説明

制限修飾酵素によるプログラムされた細胞死。プラスミドが失われると、制限酵素がDNAの非修飾部位を切断し、細胞を死に至らしめる。

Fig.

Programmed cell death induced by restriction enzymes. Plasmid loss causes the formation of undermethylated sites in DNA that triggers double strand breaks by restriction enzymes, resulting in cell death.



教授 医学博士 新井 賢一  
 助教授 理学博士 正井 久雄  
 助手 医学博士 渡辺 すみ子  
 助手 医学博士 佐藤 憲子

PROFESSOR: Ken-ichi Arai, M. D., Ph. D.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Hisao Masai, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Sumiko Watanabe, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Noriko Sato, M. D., Ph. D.

当研究部は、染色体DNA複製と遺伝子発現の制御の分子機構を中心に、細胞増殖、分化の機構について研究している。そのために、免疫、血球細胞をはじめとする種々の幹細胞を用いて細胞膜から核へのシグナル伝達について研究している。研究対象としては、マウス、ゼブラフィッシュ、アフリカツメガエル、さらに単細胞のモデル系として大腸菌や酵母も用いて、増殖、分化、発生過程を解析している。研究方法としては、生化学、分子細胞生物学、遺伝学、発生工学などの手法を組み合わせ、分子、細胞そして固体レベルでの解析を行っている。

具体的には、

- (1) サイトカイン受容体による、細胞外シグナルの変換と、細胞の増殖・分化の情報伝達経路
- (2) T細胞における Th1・Th2特異的な サイトカイン遺伝子発現制御機構
- (3) 幹細胞の自己増幅における細胞周期の制御機構
- (4) 幹細胞、血球、免疫細胞の発生分化における細胞系列の決定機構
- (5) ゼブラフィッシュおよびマウスにおける感覚受容器の発生制御
- (6) 染色体複製開始を制御する因子の同定と制御機構
- (7) クロマチン構造制御による複製と転写の活性化の共役のゲノムワイドの解析
- (8) DNA損傷が引き起こす複製フォーク停止に伴う、複製・組み換え・修復の共役応答の分子機構
- (9) ES細胞と体細胞における核構造の変化と発生制御の分子機構、などの解析を行っている。

これらの研究により、体細胞と生殖細胞系列の幹細胞の忠実な増幅と特定の細胞系列への分化についての分子基盤を明らかにし、それらの知見をもとに、幹細胞医学や再生医学の基盤技術開発に貢献することを目指している。

Our ultimate goal is to understand molecular mechanisms underlying the signal transduction from membrane to nucleus, including induction of gene expression and DNA replication as well as the mechanisms of self renewal and differentiation into particular cell lineage and tissues of stem cells. For these purposes, we use various cell types including lymphoid, hematopoietic and neural cell lineages as well as pluripotent embryonic stem cells. We also work on mice, zebrafish and *Xenopus* for the studies of molecular mechanisms of differentiation and development of tissues and organs. We also study *Escherichia coli* and yeasts to understand basic mechanisms of DNA replication and cell cycle regulation. The specific activities are as follows:

- (1) Molecular mechanisms by which various extracellular signals are transmitted into nuclei to regulate gene expression and DNA replication
  - (2) Mechanisms of Th1・Th2 specific expression of cytokine genes in T cells
  - (3) Cell cycle regulation of embryonic stem cells during self renewal and differentiation
  - (4) Commitment of hematopoietic and lymphoid cells to specific lineages during development
  - (5) Development of sensory organs in zebrafish and mice
  - (6) Mechanisms of regulation of chromosomal replication during cell cycle and in various cell types
  - (7) Genome-level analyses of coupling of transcription and replication in mammals
  - (8) Cellular responses to replication fork arrest and coupling of replication, recombination and repair
  - (9) Regulation of development by reprogramming of nuclear structures
- Understanding basic mechanisms of cell proliferation and differentiation will help us develop novel strategies with which to manipulate the stem cells for their amplification and differentiation into specific cell lineages.

図の説明

- (1) ES細胞におけるmuCdc7遺伝子の欠損の誘導の細胞増殖およびDNA複製への影響  
 muCdc7を発現するトランス遺伝子の存在下で、内在性のmuCdc7遺伝子をノックアウトしたES細胞株を樹立した。トランス遺伝子をCreリコンビナーゼにより除去した後の細胞数の増加 (A) および、DNA複製 (B) を測定した。
- (2) Th2細胞におけるTh2サイトカイン遺伝子クラスターの制御  
 T細胞受容体を介する活性化シグナルとIL-4受容体シグナルにより染色体構造の改変が誘導される。STAT6により誘導される転写因子GATA3が、染色体構造改変に重要な因子のひとつである。またIL-4とIL-13遺伝子の間に存在する制御領域 (赤のボックス) が、GATA3による作用の発現に必要である。
- (3) レンズの異常が網膜の発生に及ぼす影響  
 レンズ特異的プロモーターの支配下においたEGFPをゼブラフィッシュ受精卵に微注入するとレンズ特異的なEGFPの発現が確認された (A, B)。同じプロモーターの下流にジフテリア毒素Aをクローン化し同様に受精卵に微注入すると、レンズのみならず網膜の形成が阻害された (D)。Cはコントロール。

Fig.

- (1) Effect of muCdc7 disruption on growth and DNA replication of ES cells  
 Induced inactivation of muCdc7 gene resulted in growth arrest (A) and impaired DNA replication (B).
- (2) Regulation of the Th2 cytokine gene cluster region in Th2 differentiating cells  
 The antigen and IL-4 signals through TCR and IL-4 receptor, respectively, induces reorganization of the chromatin structure. One of the key factors involved in this process, GATA3, is induced by STAT6 activation, and exerts its function through the regulatory segment located in the intergenic region (red box).
- (3) Effect of lens abnormality on development of retina  
 A and B. Lens-specific expression of EGFP. C and D. Lens-specific expression of diphtheriatxin A resulted in abnormal development not only of lens but also of retina (D). C, control

客員教授 理学博士 横田 崇  
客員助教授 医学博士 西中村 隆一  
助手 理学博士 小出 寛  
助手 理学博士 松田 孝彦

VISITING PROFESSOR: **Takashi Yokota**, Ph. D.  
VISITING ASSOCIATE PROFESSOR: **Ryuichi Nishinakamura** MD, Ph. D.  
VISITING RESEARCH ASSOCIATE: **Hiroshi Koide**, Ph. D.  
VISITING RESEARCH ASSOCIATE: **Takahiko Matsuda**, Ph. D.

当研究部は幹細胞の自己複製機構、分化機構をサイトカインレセプターを含めたシグナル伝達分子遺伝子を導入することにより解析し、さらに、幹細胞機能の改変、幹細胞の増幅、幹細胞への遺伝子治療などの応用面にも迫る研究を目的としている。現在の研究課題を以下に記す。

### (1) 胚性幹細胞 (ES細胞) の自己複製および分化にかかわるシグナル伝達系の解析

すでにサイトカインと細胞培養系が存在する胚性幹細胞をもちいて、白血病細胞増殖抑制因子 (LIF) 受容体からの自己複製シグナル伝達機構を分子生物学的に解析する。

### (2) 腎臓形成におけるマスター遺伝子の解析

腎臓形成に必要な遺伝子をアフリカツメガエル動物極細胞より同定し、マウス相同遺伝子の遺伝子欠失マウスを作製することにより、腎臓形成における遺伝子の機能を解析する。

### (3) 造血幹細胞の体外増幅

造血幹細胞を受容体を含めたシグナル伝達分子の遺伝子レベルで改変し、自己複製能を高めたり、その機能を目的に応じて修飾する技術を開発する。細胞株と共にトランスジェニックマウスを用い個体レベルと細胞レベルで解析する。

### (4) 神経幹細胞の自己複製機構解析

神経幹細胞はEGF, bFGF存在下で未分化状態を維持する。神経幹細胞特異的な細胞表面マーカーを同定することにより、神経幹細胞を濃縮する技術を開発する。さらに、神経幹細胞の自己複製機構を解析する。

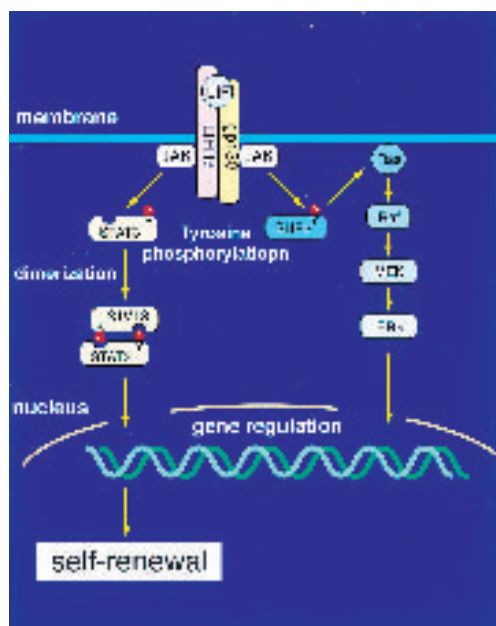


図1 ES細胞における自己複製シグナル伝達機構

ES細胞の自己複製因子LIFは、STAT3系、MAPキナーゼ系などの複数のシグナル伝達分子を活性化する。我々は最近、転写因子STAT3の活性化がES細胞の未分化状態の維持に必要な十分であることを見出した。今後、STAT3の標的遺伝子(群)を同定することにより、ES細胞が多分化能を維持するメカニズムの本質に迫りたいと考えている。

Fig. 1 Self-renewal signal transduction in ES cells

LIF, a self-renewal factor for ES cells, regulates several signaling pathways in ES cells. We have found that STAT3 activation is necessary and sufficient for maintenance of undifferentiated ES cells. Now we are trying to identify the target(s) of STAT3 to understand the self-renewal mechanism of ES cells.

Our research interest is to characterize functional molecules of stem cells, particularly 1) signaling molecules mediated by cytokine receptors that regulate proliferation and differentiation of stem cells, and 2) genetic manipulation of stem cells by appropriate vector system. There are no established stem cell lines and self-renewal factors for stem cells, except embryonic stem (ES) cells and leukemia inhibitory factor (LIF), respectively. Therefore, in vitro expansion of stem cells is essential not only for analyzing their self-renewal mechanism, but also for a variety of clinical applications, such as bone marrow transplantation, tissue regeneration, and gene therapy. The followings are our major projects.

- (1) Analyses of signal transduction mechanisms involved in self-renewal and differentiation of ES cells using chimeric receptor approach
- (2) Identification of essential genes for kidney formation using animal caps of *Xenopus* embryos and knockout mice
- (3) Ex vivo expansion of hematopoietic stem cells (HSC) using chimeric receptor transgenic mice
- (4) Identification and establishment of neural stem cells from mouse fetal brain

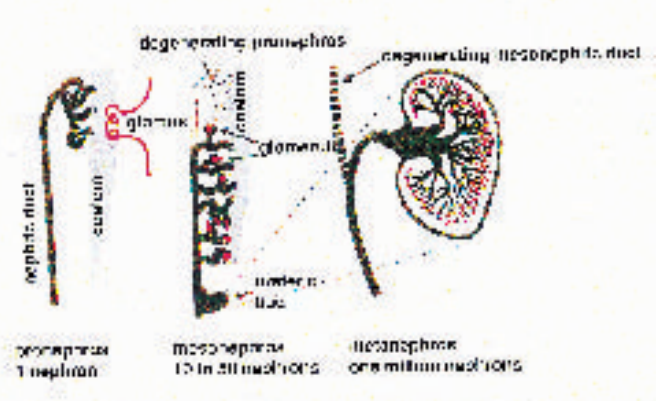


図2 腎臓の発生

腎臓の発生は前腎、中腎、後腎(成人の腎臓)の3段階に分けられる。ツメガエル初期胚の動物極細胞をアクチビンとレチノイン酸処理をすると3日後に前腎管が生成する。この系を用いて、われわれは数個の遺伝子をカエルとマウスで単離した。現在、腎臓発生におけるその遺伝子の機能を解析中である。さらに、腎臓前駆細胞を単離し、試験管内及び生体内腎臓分化系を確立する予定である。

Fig. 2 Kidney development.

Kidney development is divided in three stages: pronephros, mesonephros, and metanephros (kidney in adult). Animal caps of *Xenopus* embryos, which are treated with activin and retinoic acid, give rise to pronephric tubules in three days. Utilizing this system, we have cloned several genes both in frogs and in mice, and are analyzing their functions in kidney development. We also plan to isolate kidney progenitors and establish differentiation systems in vitro and in vivo.

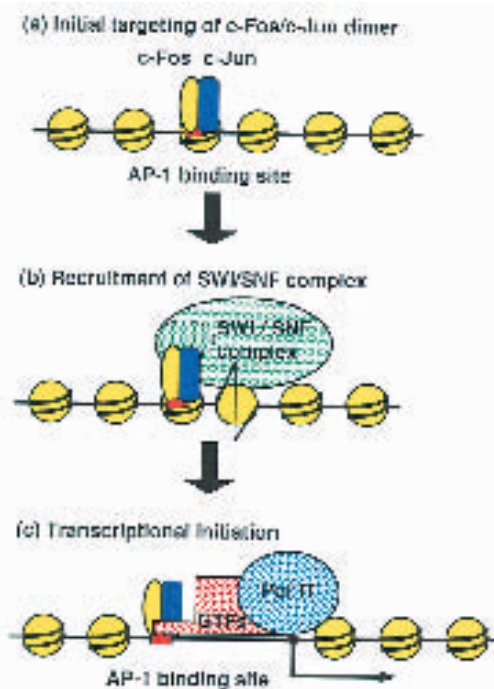


客員教授 理学博士 伊庭 英夫

VISITING PROFESSOR: Hideo Iba, Ph. D.

我々は、Fos及びJunファミリータンパク質からなる転写制御因子AP-1を中心に転写制御機構を解析し、その増殖・発生・分化・造腫瘍活性における機能の解析を進めている。これと同時に、多種の細胞や組織に効率良く遺伝子導入を可能にする新型のレトロウイルスベクターの開発を行い、これを使ってシグナル伝達系を特異的に増強したり遮断する分子をヒト細胞に導入し、その生物学的効果を評価することにより癌の遺伝子治療の基礎研究を推進する。

- (1) いずれのFosファミリータンパク質もJunファミリータンパク質とヘテロダイマーを形成するが、形成された各ダイマーはそれぞれ独自の転写活性化能力を有していることが知られる。どのような機構でこのダイマーの特異性が決定され、またどのような分子が転写活性化を担うかはこれまで知られていない。最近我々はc-Fos/c-Junからなるダイマーが、特に高い親和性でSWI/SNF複合体の構成タンパク質の一つと結合することを見いだした。SWI/SNF複合体がc-Fos/c-Junのダイマーにより特異的にクロマチン上に動員されると、SWI/SNFのクロマチン構造変換因子としての機能が発揮され、プロモーター領域を“open”の状態にして基本転写因子による転写が開始されるものと考えられる(図)。
- (2) 高力価のVSV-Gシュードタイプ型レトロウイルスベクターを産生する安定した系を樹立した。この系ではヒト由来細胞からブレパッケージ細胞を作成し、これにCre Recombinaseをもつアデノウイルスベクターを導入すると一対のloxP配列で組み換えが起こりVSV-Gの発現がONとなってパッケージ細胞へと変換がおこるよう設計されている。得られた高力価ウイルスベクターは、一回のトランスダクションで各種のヒト固型癌由来の培養細胞株のほぼ全populationに多コピーの遺伝子導入が可能であって、遺伝子治療に極めて有用である。このウイルスベクターを使ってAP-1活性を一括して阻害するDominant negative変異体、*supJun D-1*を数種のヒト固型癌由来の細胞株に導入したところ、その軟寒天中でのコロニー形成を高い効率で抑制したが、単層培養での増殖は一切阻害しなかった。このことはヒト癌においても内在性のAP-1が造腫瘍性にとって必須であること、また造腫瘍性(足場非依存性の増殖能)と細胞の足場依存性増殖能が明確に分離できることを示している。



We are studying on transactivation mechanisms of the transcription factor, AP-1 (composed of Fos and Jun family proteins) and on AP-1 function in cellular growth, differentiation, tumorigenicity and development. We are also developing new retrovirus vector systems that allow efficient introduction of genes into a wide variety of cell types. Using these systems, we introduce the designed genes into several cell types to enhance or repress specific pathways and access their biological activity *in vitro* for the basic research of human gene therapy.

- (1) Any member of Fos family protein (c-Fos, Fra-1, Fra-2, FosB) can form heterodimers with members of Jun family protein (c-Jun, JunB, JunD) and each heterodimer has distinct transactivating activity. The molecular mechanisms underlying the dimer specificity as well as the molecules that is responsible for the transactivation was undefined. We have shown that one component of SWI/SNF complex can specifically bind to c-Fos/c-Jun dimer at a very high affinity. When SWI/SNF complex was recruited to chromatin by c-Fos/c-Jun that initially bound to AP-1 sites, the complex will remodel the chromatin structure and changes the promoter region to “open” state, leading to the transcriptional initiation by basal transcriptional factors (The figure).
- (2) We developed a new stable system which produces high titer VSV-G pseudotyped retrovirus vectors. We first prepared a human “pre-packaging cell line” that is designed to produce pseudotypes after introducing Cre-recombinase by adenovirus vectors. The recovered vectors can be concentrated up to  $10^9$  infectious particle/ml and infectious to almost entire populations of most of the human carcinoma cell lines. When the dominant negative *supJunD*, a general inhibitor of AP-1, was introduced into several cell lines originated from human solid tumors using this vector, it can effectively suppress the colony formation in soft agar without affecting their growth in monolayer culture. These results indicate that tumorigenicity is clearly separable from cell growth.

図 c-Fos/c-JunダイマーがAP-1結合配列を介してどのように転写を活性化するかを示すモデル。c-Fos/c-Junはあるプロモーター中のAP-1結合配列へと結合するが、そこは初めは不活性なクロマチン構造をとっている(a)。c-Fos/c-Junは高い結合活性を持つためSWI/SNF複合体を動員することができる(b)。この複合体は近傍のクロマチン構造を変換して、基本転写因子が結合しやすい状態にし転写を開始する(c)。

Fig. A model explaining how c-Fos/c-Jun regulates transcription. c-Fos/c-Jun is targeted to an AP-1 binding site of a promoter, initially in as inactive chromatin context (a). c-Fos/c-Jun recruits the SWI/SNF complex by a high affinity binding, leading to remodeling of the adjacent chromatin (b). Basal transcriptional machinery is recruited to the promoter and transcription is initiated (c).

客員教授 理学博士 高 橋 恒 夫  
助 手 医学博士 長 山 人 三  
助 手 理学博士 佐 藤 克 明

VISITING PROFESSOR: Tsuneo A. Takahashi, D. Sc  
RESEARCH ASSISTANT: Hitomi Nagayama, M. D.  
RESEARCH ASSISTANT: Katsuaki Sato, Ph. D.

細胞プロセッシング研究部門は近年著しい進展を遂げている細胞治療や遺伝子治療を医科学研究所においてさらに促進させる目的で平成7年秋に開設された研究部門である。医科研内の他の研究部、附属病院および関連病院と連携して細胞治療の基礎および臨床研究を行う。対象となる細胞は、造血幹細胞、免疫担当細胞、腫瘍細胞等であり、これらを有効かつ安全に利用するために、分離・精製、活性化、増幅、遺伝子導入、保存等の研究を行い、その臨床応用をすすめる。また赤血球・血小板輸血の安全性向上のためのウイルス不活化法や長期保存法、さらにこれらの人工代替物の開発を目指す。以下に現在進行中のプロジェクトを紹介する。

・臍帯血移植—臍帯血幹・前駆細胞について基礎的および実的な研究を行う。基礎研究として、臍帯血幹・前駆細胞における免疫担当細胞の性状解析をすすめ、GVHDおよびGVLに関する基礎研究を行っている。また、臍帯血移植にはその基盤となる臍帯血バンクが必要となる。そのための安全かつ効率のよい細胞プロセッシング技術を検討してきた結果に基づいて、医科研内に昨年9月東京臍帯血バンクを設立した。臍帯血移植は50例におよび新しい造血幹細胞移植として期待されている。

・臍帯血巨核球系前駆細胞の増幅—臍帯血移植において血小板の回復が遅いことが問題の一つとされる。そこで臨床応用可能なサイトカインや培溶液の組み合わせの系を開発し、巨核球系前駆細胞のin vivo増幅を図る。

・樹状細胞を用いた細胞治療—細胞治療を目的として、高い抗原提示能を持つ樹状細胞の分離、培養、分化に関する解析をすすめてきた。現在メラノーマの樹状細胞治療がすすめられている。

・細胞の低温保存法の開発—凍結保存が難しい顆粒球や血小板を長期保存する方法を低温生物物理に基づいた科学的なアプローチをもって開発する。

・ウイルスの光不活化—細胞に存在するウイルスを光と光増感物質を用いて不活化する技術を開発する。

・血液代替物の開発血小板代替物開発の最初のステップとして凍結乾燥血小板の作成を開始し、そのin vivo機能について検討している。

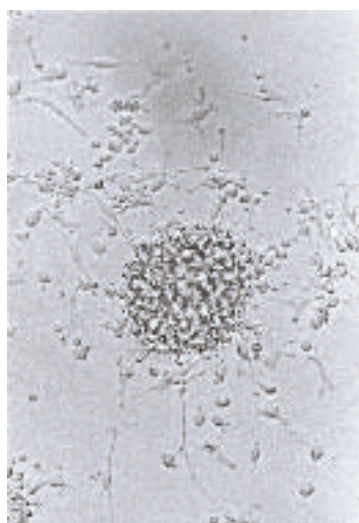


図1 臍帯血CD34陽性細胞から分化誘導した樹状細胞のクラスター  
倍率：×200

Fig. 1 Cluster of dendritic cells derived from CD34 positive cells purified from cord blood.  
Magnification: ×200

The Division of Cell Processing was established in the fall of 1995. It is a new research department in the Institute of Medical Science, and its mission is to promote cell therapy and gene therapy, fields in which extensive progress has been made recently. The task of this Division is to pursue basic and clinical research in cell therapy and gene therapy in collaboration with other research departments, the hospital of our Institute and associated hospitals.

Hematopoietic stem cells, immune cells and tumor cells are our main subjects. To employ these cells effectively and safely, methods for cell separation, purification, activation, expansion, gene transfection and cryopreservation have been extensively studied for potential clinical applications. Furthermore, we are engaged in the development of blood substitutes for platelets, as well as the establishment of new methods for viral inactivation and long-term preservation of red cell and platelets for safer blood transfusion. Research projects currently in progress are summarized as follows.

**Bone marrow reconstitution using cord blood hematopoietic stem cells** - Basic and applied studies on cord blood hematopoietic stem cells and progenitors have been performed. Basic approaches include phenotypic and functional characterization of leukocytes and analysis of cord blood-induced GVH and GVL reactions. Since the establishment of cord blood banks is essential for bone marrow reconstitution with cord blood, applied approaches include examinations of the technical, economical and ethical considerations regarding such a bank. We established Tokyo Cord Blood Bank in our Institute in collaboration with other departments last September in 1997, and cord blood transplantation using the stored units reached 50 at the end of this July.

**Expansion of megakaryocyte colony forming cells in cord blood** - One of the problems in cord blood transplantation is considered to be the slow recovery of platelets in transplanted patients. Therefore, we have been studying the expansion of Megakaryocyte colony forming cells in vitro with a combination of various cytokines and culture medium that are acceptable for clinical use.

**Cell therapy using dendritic cells** - Studies on dendritic cells, including separation, preservation, expansion and induction from peripheral monocytes and cord blood progenitors are in progress in our laboratory. The possibility that dendritic cells can be employed as antigen-presenting cells for the development of cell therapy has been investigated, and clinical trials to treat melanoma has been done for 10 patients until the end of July.

**New methods for low temperature preservation of cells** - We are examining low temperature and cryopreservation of cells which are difficult to preserve such as granulocytes and platelets via an approach integrating cryobiology and biophysics.

**Photoinactivation of viruses** - Methods for inactivation of viruses in blood cells have been studied, using visible light and various photosensitizers.

**Blood substitutes** - The utilization of rehydrated fixed lyophilized platelets have been assessed as a platelet substitute including functional analysis in vivo.



図2 臨床細胞工学室での臍帯血プロセッシング

Fig. 2 Cord blood processing in the Room for Clinical Cellular Technology.



客員教授 医学博士 北 村 俊 雄  
客員助教授 医学博士 野 阪 哲 哉

VISITING PROFESSOR: **Toshio Kitamura**, M.D., D. M. Sc.  
VISITING ASSOCIATE PROFESSOR: **Tetsuya Nosaka**, M.D., D. M. Sc.

本研究部は、平成8年9月に開設された臨床プロジェクト推進のための研究部である。その役割を果たすために、効率の良いレトロウイルスによる発現スクリーニング法を利用した基礎実験を行なうと同時に、その結果を臨床の場にも応用できるような方向での研究も目指している。また、レトロウイルスベクターおよびパッケージング細胞の改良も行ない、基礎的研究に基づく新しい遺伝子治療／細胞療法／分子標的療法を開発することも目的の一つである。具体的な研究テーマは以下のとおりである。

(1) 新しいサイトカインcDNAのクローニング

本研究部で開発したレトロウイルスによるシグナルシーケンストラップ法 (SST-REX) などを利用して、種々の組織から未知のサイトカインをクローニングすることを目指している。なかでも造血幹細胞を増やすことができるサイトカインのcDNAがクローニングできれば、血液学研究のブレークスルーになるばかりではなく、臨床的にも大きな意味がある。

(2) 恒常的活性型シグナル伝達分子の同定および解析

PCRで任意突然変異を導入したシグナル伝達分子をレトロウイルスベクターにより適当な細胞内で発現させ、その遺伝子産物の機能変化を指標にスクリーニングすることによって、恒常的活性化を引き起こす突然変異を同定するという方法で、サイトカインレセプターMPLや転写因子STAT5の活性型変異を同定した。恒常的活性型STAT5の解析を通じて、STAT5が種々の標的遺伝子の発現を調節することにより、増殖・分化・細胞死など多彩な生物活性を発揮することを明らかにした。

(3) 効率のよいレトロウイルス発現系の開発

レトロウイルスベクターpMXおよび高効率パッケージング細胞Plat-Eを開発し、初代培養系細胞を含む多くの細胞に効率の良い遺伝子導入を可能にした。

(4) レトロウイルス発現系によるその他の研究

レトロウイルスによる発現クローニング法によって、増殖・分化関連遺伝子、オンコジーンの同定および解析を行なっている。またGFPとの融合ライブラリーを利用し、蛋白質の細胞内局在によって遺伝子を同定する方法を開発し、転写因子のクローニングなどの研究を行なっている。

Our department was established in September, 1996. One of the goals of the department is aimed at the application of molecular biology in clinical projects. Currently, we run several basic research programs based on retrovirus-mediated gene transfer, and expect to apply some of the results to clinical fields. We have established our own retrovirus vectors and efficient packaging cells, and plan to develop novel strategies in gene therapy, cell therapy and molecular-based medicine. To achieve these goals, we are running the following projects.

(1) Cloning of cDNAs for novel cytokines.

Using a signal sequence trap method SST-REX which we have recently established based on retrovirus-mediated gene transfer, we have cloned several new cytokine receptors and cytokines, and are characterizing them. Identification of cytokines which can induce self-renewal of hematopoietic stem cells would be of a great importance both in basic and clinical hematology/oncology.

(2) Identification of constitutively active forms of signaling molecules.

Our strategy is to introduce random mutations into cDNAs of interest followed by screening for factor-independence of IL-3-dependent cells. By this method, we identified activating forms of a cytokine receptor MPL and a transcription factor STAT5. Through analysis of constitutively active STAT5, we have demonstrated that activation of STAT5 induces various cellular functions through regulating a variety of the target genes.

(3) Development of an efficient retrovirus packaging cell line Plat-E.

We previously developed a series of retrovirus vectors, and have recently developed highly efficient packaging line Plat-E and Plat-A, which enables us to transfer genes to a variety of cells including primary culture cells. Using the system, we have recently succeeded in reconstituting functional TCR in primary T cells.

(4) Other researches based on retrovirus-mediated gene transfer.

Using retrovirus-mediated expression cloning, we have identified and characterized a molecule MgcRacGAP which controls proliferation and differentiation.

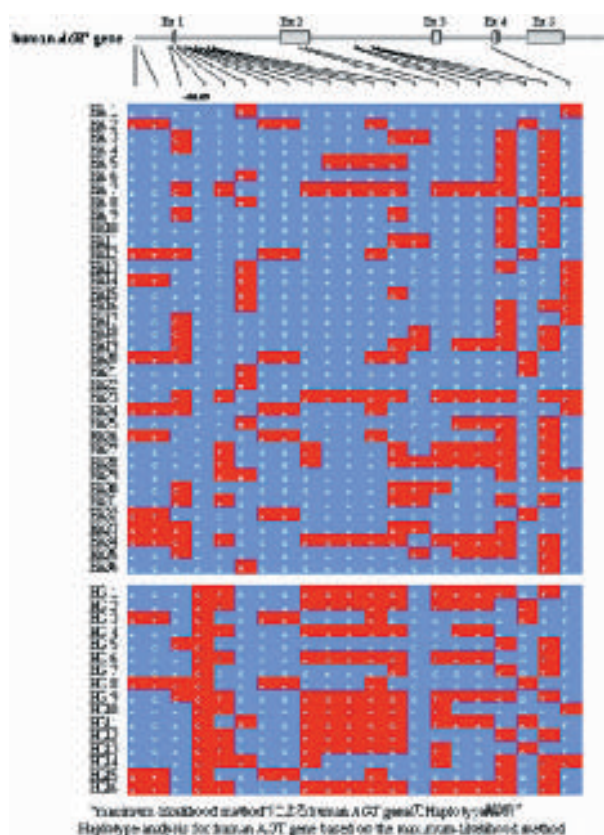
Using another expression cloning method FL-REX, in which cDNAs are identified based on the localization of the GFP-fusion protein product, we have identified several new transcription factors.

客員助教授 医学博士 井ノ上 逸 朗  
 助 手 医学博士 中 島 敏 晶  
 助 手 医学博士 玉 利 真由美

VISITING ASSOCIATE PROFESSOR: **Ituro Inoue**, M. D.  
 VISITING ASSOCIATE PROFESSOR: **Toshiaki Nakajima**, M. D., Ph. D.  
 VISITING ASSOCIATE PROFESSOR: **Mayumi Tamari**, M. D., Ph. D.

ゲノム情報応用診断(大塚) 寄付研究部門はゲノム情報を臨床診断へ応用することにより、新しい医学・医療を切り開くことを目的に平成12年4月に開設された。ゲノムの基礎研究から臨床への直接応用、さらには個人に対応した治療を目指している。基礎分野と臨床分野から成り立っている。基礎分野ではCommon Disease(ありふれた疾患)の感受性遺伝子同定および成因解明を目指している。遺伝要因はまさしく病気の原因となっているので、「原因を診断する」ということを目的としているといいたいだろう。ヒトそれぞれのゲノム情報の違いを調べることで、病気に罹りやすいかどうかの診断および予防、病気の進展を予測する、薬剤の選択、投与量の決定、その人にあった栄養指導などをおこなう、「オーダーメイド医療」の礎を築くことを目指している。

ヒトゲノム情報の解読が目前となり、ポストシーケンス時代にはいっている。これからはゲノム情報の有効利用を考えるのみでなく、実行しなければならない。遺伝子異常により原因が説明できる単一遺伝子異常疾患と異なり、本態性高血圧などのCommon Diseaseでは遺伝要因、環境要因の複雑な相互作用が成因に関与している。それらをひとつずつ紐解くように解決していく必要があるだろう。本分野では気管支喘息、本態性高血圧、脳動脈瘤(くも膜下出血)、後縦靭帯骨化症などのCommon Diseaseを対象疾患として、それらの感受性遺伝子の同定、成因への関与、薬剤感受性などを研究している。罹患同胞対連鎖解析、SNPをもちいた関連解析、およびハプロタイプ解析、連鎖不平衡マッピングなどの遺伝解析、そして動物モデルの応用、生化学、分子生物学、細胞生物学的アプローチによりCommon Diseaseの全体像を解明したい。



The Division of Genetic Diagnosis was established April 1 st, 2000 with full financial support from Otsuka Pharmaceutical Company to develop personalized therapies for the common metabolic diseases of civilization by direct application of accumulating genomic information to basic and clinical medicine. The division is organized into two laboratories, one for basic and the other for clinical research.

In the Laboratory of Basic Research, we identify susceptibility genes for common or otherwise clinically relevant diseases of metabolism such as diabetes, asthma, and hypertension, and analyze the molecular causality. Although genetic and environmental factors play equally crucial roles in the pathogenesis of the common diseases of civilization, genetic factor is directly involved in the causality and molecular mechanism. The elucidation of molecular etiology provides specific molecular targets for therapeutic drugs even at the individual level. Thus our priority in basic research is analysis of the molecular causality of the common metabolic disorders of civilization. We will identify individual and group polymorphisms in the genome relevant to the treatment of individual patients closely related to susceptibility to disease, prognosis of disease, and responses to drugs. Our laboratory together with the Laboratory of Clinical Research in the Division of Genetic Diagnosis should establish personalized medicine in which prevention, diagnosis, prognosis, and treatment of a patient is determined by the patient's individualized genomic information.

Our diseases of current interest are asthma, essential hypertension, subarachnoid hemorrhage, and ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. To determine genetic susceptibilities we are using genetic approaches such as linkage studies with affected sib-pairs, association studies using SNPs data-bases, which are currently being established in the Institute of Medical Science.





客員助教授 理学博士 山下 孝之  
助手 医学博士 小田 司

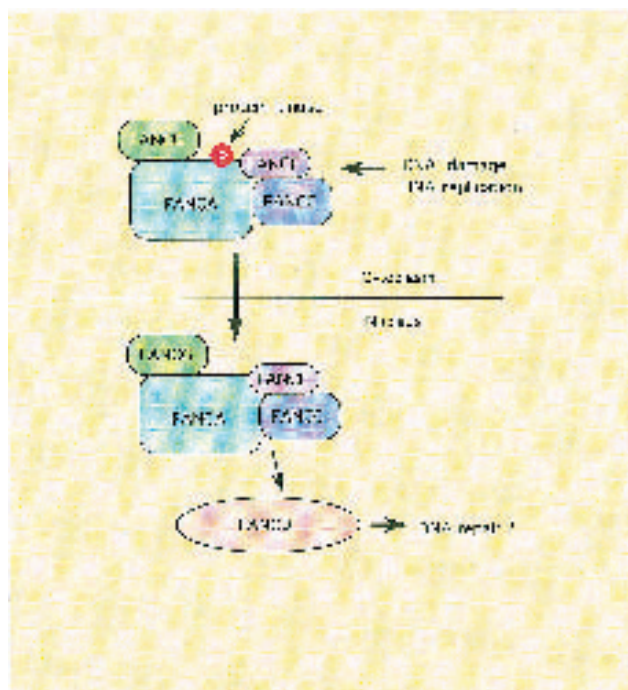
VISITING ASSOCIATE PROFESSOR: Takayuki Yamashita, M. D, Ph. D.  
VISITING RESEARCH ASSOCIATE: Tsukasa Oda, Ph. D.

近年、ゲノム不安定性や高発癌を特徴とする遺伝疾患の遺伝子が相次いで同定され、DNA修復・組換えや細胞周期の制御によりゲノムの安定性を維持する分子機構の理解が飛躍的に進んでいる。これらの機構の異常は、癌ばかりでなく、免疫不全、神経疾患、老化と密接に関係する。私達の目的は、造血疾患（再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、骨髓性白血病など）の発症と進展に関与する遺伝因子を、特にゲノム安定化機構の異常との関連に焦点をあてて解明し、これに基づいた新しい診断法を開発することである。

このような問題へのアプローチとして、私達は「Fanconi貧血」という遺伝疾患について研究を行っている。この疾患は、小児期に再生不良性貧血（骨髓で血球産生が全般に低下する疾患）を発症し、さらに骨髓異形成症候群（血球の形態異常や染色体異常を特徴とする）や骨髓性白血病に高率に進展する。また、骨格系などに先天奇形をしばしば合併し、固形腫瘍の頻度が高い。細胞は染色体不安定性を示し、特にDNA架橋剤に対して感受性が高い。遺伝的に異なる7群（A-G）があるとされ、このうちA, C, G, F群の遺伝子が同定されている。しかし、これらの遺伝子産物はいずれも既知の蛋白やお互いの相同性を示さず、機能は不明である。私達は、これらの蛋白が相互作用して新しい分子経路を形成することを提唱している（図）。この分子経路の制御機構と機能を明らかにすることにより、造血疾患の本質を理解し、臨床に有用な新しい疾患マーカーを同定することを目指している。

As an increasing number of genes for hereditary diseases characterized by genomic instability and cancer predisposition have been identified, remarkable advances have been made in understanding the molecular mechanisms which maintain the integrity of genome through genetic repair and recombination and control of cell cycle. Defects in these mechanisms are closely associated with neoplasm, immune deficiency, neuronal diseases and aging. Our purpose is to identify genetic factors for hematopoietic diseases such as aplastic anemia, myelodysplastic syndrome and myeloid leukemia and to develop a novel diagnostics, focusing on the role of genomic instability in the pathogenesis of these diseases.

To approach this problem, we study on a hereditary disease, "Fanconi anemia". This disease is characterized by bone marrow failure, which often progresses to myelodysplastic syndrome and myeloid leukemia, congenital anomalies such as skeletal defects, and high incidence of solid tumors. Cells from patients show chromosomal instability and hypersensitivity to DNA cross-linking agents. There are at least seven genetically distinct groups (A-G). Four genes for group A, C, G and F have been cloned. The proteins encoded by these genes have no significant homology to known proteins or each other, and the function of these genes remains unknown. We have proposed that these proteins make a novel molecular pathway, interacting with each other (Fig.). We are trying to clarify the regulatory mechanisms and the function of this pathway, to understand the pathogenesis of the hematopoietic diseases, and to identify novel disease markers which are clinically useful.



図

Fanconi貧血蛋白群が形成する分子経路のモデル

FANCA, FANCC, FANCF, FANCGは複合体を形成し、細胞質から核へと移行する。FANCAは細胞質に存在するセリン・キナーゼによりリン酸化を受ける。FANCB, FANCEはまだ同定されていないが、この複合体と相互作用することが示唆される。FANCDはこれらの下流で機能すると考えられる。

Fig.

Hypothetical model of the Fanconi anemia molecular pathway

FANCA, FANCC, FANCF and FANCG proteins make a complex and the complex translocates from the cytoplasm into the nucleus. FANCA is phosphorylated by a cytoplasmic serine kinase. FANCB and FANCE seem to interact with the protein complex, although they have not been identified. FANCD is likely to exert its action downstream of this pathway.

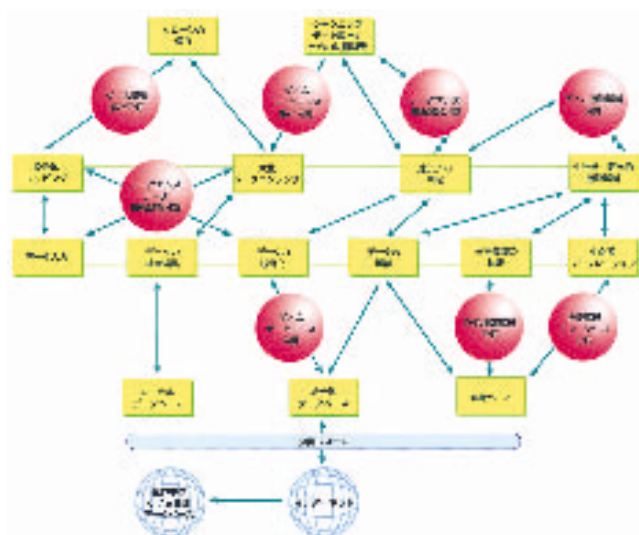
# ■ヒトゲノム解析センター HUMAN GENOME CENTER

ヒトゲノム解析研究は疾病の診断、予防、治療法の開発などを通し人間社会に大きく貢献することを目的とするものであり、また、生物学の発展に欠かすことのできない基盤研究である。東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターは、このような医学・生物学研究の将来にとって欠くべからざるプロジェクトを推進していくためのわが国の中心拠点として平成3年度に設置され、その後の整備により平成12年度には8分野体制となっている。

ヒトゲノム解析センターの各分野においては世界的なレベルでの先端的研究と共に、研究資材の提供や技術指導などの講習会の開催、あるいは、国内・国外からゲノム研究を目指す若手研究者を受け入れ、その教育指導なども行っている。さらに、情報系の分野においては、国際的な協調のもとにデータのバンキングやデータベースなどの構築を行っている。

The aim of the Human Genome Project is to contribute to our society through development of diagnostic methods, novel treatment, and prevention for diseases. The project also provides very important and fundamental information for molecular and cell biology. Our Genome Center was established in 1991 as a central research center for the Japanese Human Genome Project and now consists of eight research laboratories as indicated below.

Each laboratory of Human Genome Center conducts the advanced research in human genome analysis, particularly the field related to genes susceptible to diseases, and also provides resources and information for genome research. We also have seminars to transfer technology as well as to use various computer programs.





教授 工学博士 高木 利久  
助教授 理学博士 中井 謙太  
助手 理学博士 高井 貴子

PROFESSOR: Toshihisa Takagi, Ph. D.  
ASSOCIATE PROFESSOR: Kenta Nakai, Ph. D.  
RESEARCH ASSOCIATE: Takako Takai, Ph. D.

本分野は、ゲノムプロジェクトから産出される多種多様な大量の情報を処理するためのデータベース技術を研究開発するとともに、高度で統合化されたゲノムデータベースを構築し、内外の研究者に提供することを目的としている。現在、主として以下の研究活動を行っている。

(1) ゲノムデータベースの統合化と高度化に関する研究

ヒトをはじめとするゲノム計画から産出される地図情報、遺伝子発現情報、多様性情報などを既存のデータベース情報と統合して、より高度な活用を可能にする研究を行っている。そのため、当センターの中村教授をリーダーとするSNP解析チームや、同じく当センターの榊教授をリーダーとする理研ヒトゲノム塩基配列決定チームなどとも共同で研究を行っている。

(2) ゲノムオントロジーに関する研究

前項のデータベースの統合化を格段に深化させ、生命現象における普遍的な概念や構造をより容易に発見できるようにするために、ゲノムオントロジーの研究を行っている。これは、これまでの生物学の知識を総ざらいし、用語や概念、記述法などを種を越えて整理するものである。現在、シグナル伝達に関するオントロジーの構築に取り組んでいる。これと並行して関係する用語辞書の整備やオントロジーに収めるべき情報の文献からの自動抽出にも取り組んでいる。

(3) 遺伝子ネットワークに関する研究

ゲノム研究の究極の目的の一つは遺伝子の相互作用から生命システムを理解することであり、タンパク質間や遺伝子間の相互作用などのデータは今後ますます重要になる。そこで、これらの相互作用を記述したデータベースの開発やデータの可視化、相互作用データからの遺伝子機能の予測や遺伝子ネットワークの再構築に関する研究を行っている。

(4) 問題別データベース構築とその配列解析への応用

個々の生物学的問題を深く掘り下げるためには、汎用の巨大データベースだけでは不十分なことが多く、その問題に適したデータベースを文献情報などをもとに作り上げていく必要がある。そのような観点から、枯草菌の転写因子とプロモーターを収集したデータベース、遺伝病に見られるRNAスプライシング異常のデータベース、膜貫通タンパク質のトポロジーデータベースなどを構築し、これらの統計解析から得られた知見をもとに新しい配列解析手法を開発している。

In this laboratory, we study advanced database techniques for seamlessly dealing with a variety of huge data of the genome projects. Integrated databases constructed using these techniques are released to worldwide researchers. Our current projects include:

(1) Development of integrated and advanced genome databases

Currently, we collaborate with Prof. Nakamura's SNP project team to construct a database of Japanese single nucleotide polymorphisms. We also collaborate with Prof. Sakaki's sequencing team to analyze the structure of human genome from a set of BAC clones.

(2) Research on genome ontology

To promote the integration of heterogeneous databases and to facilitate the discovery of hidden structures in biological phenomena, we study genome ontology where biological knowledge is reorganized and both the terminology and the concepts are unified across species. We try to establish such ontology of signal transduction. In addition, we are recompiling its dictionary and are developing techniques of automatic information extraction from literature database.

(3) Research on gene networking

Understanding the total behavior of biological systems from gene interactions is one of the ultimate goals of genome research. Thus, the data of protein-protein interaction and of gene regulatory networks will become more important. We develop the database systems for such data, their visualization method, and the methods for reconstructing gene networks.

(4) Construction of problem-specific databases and their application

To deepen the study of an individual biological process, all-purpose large databases are not always sufficient; problem-specific databases from original literature are sometimes quite useful. Thus, we have constructed such databases, covering the promoters and transcription factors of *Bacillus subtilis*, the aberrant RNA splicings found in genetic diseases, and the topology of non-redundant membrane proteins.



図1 ドラフト配列データを利用したヒトゲノムの再構築データベース HGREP

Fig. 1  
HGREP: database reconstructing the human genome from the draft sequence data

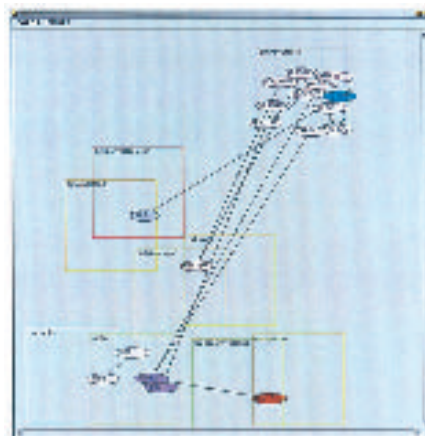


図2 タンパク質の属性情報に基づいた相互作用マップの表示

Fig. 2  
Visualization of protein-protein interaction map based on the attributes of proteins

本分野では、ヒトゲノム上の遺伝子の構造を確定するために、完全長cDNAライブラリーの作製と、完全長cDNAクローンのカタログ化を行い、ヒトゲノム機能解析の基盤作りを進めている。また、カタログ化によって得られた情報を元に、様々なデータベースの作製を行うと同時に、癌における遺伝子発現解析、タンパク質機能解明の方法開発を行っている。

(1) 完全長cDNAカタログ化プロジェクト：

完全長cDNAとはmRNAの5'端のキャップ構造から3'端のpolyAまでの全塩基配列を持つcDNAのことである。完全長cDNAは遺伝子の機能解析をしていく上で不可欠といってよいものである。しかし、従来の方法で作製したcDNAライブラリーは完全長cDNAの含量が10%程度であった。われわれは、完全長cDNAの含量の高いcDNAライブラリーを作製するため、オリゴキャップ法を開発した。この結果、完全長cDNAの含量が50—80%という、従来にないcDNAライブラリーの作製に成功した。現在、この方法で作製したライブラリーを用い、ヒトの全遺伝子の70%カタログ化を目標に、cDNAクローンの解析を行っている。

(2) 完全長cDNAを基盤にしたデータベース構築:

上記の、完全長cDNAカタログ化プロジェクトを推進する過程で、多量のcDNA配列データが得られる。特に、われわれの完全長cDNAクローンからは、従来情報が充分得られていなかったmRNAの5'端のデータが得られる。これらと、ヒトゲノムプロジェクトで得られた他のデータを組み合わせることで、様々なデータベースを構築できる。現在構築中のものは、1) 完全長cDNA配列セット 2) 転写開始点データベース 3) プロモーター・データベース等である。

(3) 発癌・転移における網羅的遺伝子発現の解析：

尾静脈転移系を用い、転移肺に特徴的に発現する遺伝子をディファレンシャル・ディスプレイ、Real-time PCR、オリゴマイクロアレイ等で検討している。特に、腫瘍細胞に接する肺細胞で、遺伝子発現変化が見られるか、マイクロダイセクションなどを用い、検討する。

(4) cDNAを基盤としたゲノム機能解析法の開発:

得られたcDNAから、タンパク質を大量に発現し、高度に精製するシステム、多数のcDNAクローンを、細胞にトランスフェクションし、その機能を解析するシステム、細胞より、タンパク質複合体を分離し、その複合体に含まれるタンパク質を、短時間で同定するシステム等、今後のゲノム機能解析に向けての方法論の開発を行っている。

The main focus of our laboratory is the cataloging the full-length cDNA clones of human message and determining the precise structure of the genes. The collection of the full-length cDNAs are important not only for identification of gene structures but also for the functional analysis of the coded proteins. Below are major projects that are going on in our laboratory.

(1) Full length cDNA Cataloging:

Our goal is to isolate all the human genes in the form of full-length cDNA. A full-length cDNA is a faithful copy of mRNA and gives us an indispensable information for identifying coding region, position of promoter, various signals for mRNA stability and translation control. In order to get full-length cDNA efficiently, we developed "Oligo-capping" method. Based on this method, we could make cDNA libraries whose content of full length cDNA clone is between 50 to 80%. Using the libraries made by this method, we are isolating full length cDNA clones.

(2) Database construction:

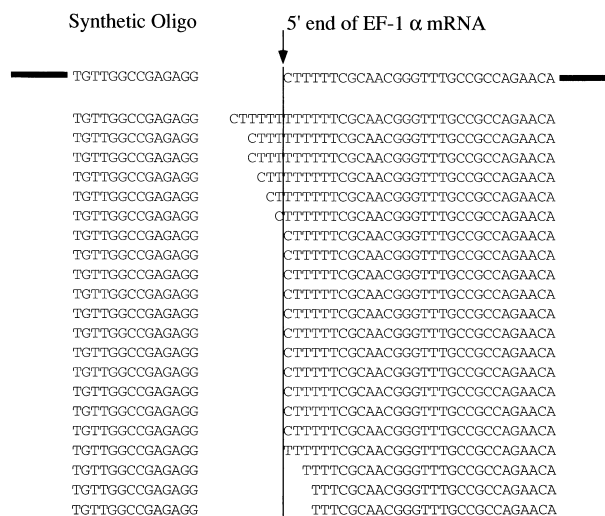
Using the data obtained during above project, we are constructing the full-length representative cDNA database, mRNA startsite database and promoter database.

### (3) Gene expression analysis in cancer and metastasis

Using real-time PCR or oligo-microarray, we are trying to identify the gene that specifically expressed at metastatic sites.

(4) Method development for functional genomics:

High-through-put protein analysis based on the cDNA clones are in the process of development.



オリゴキャプ法により明らかになったEF1- $\alpha$  mRNA 5'端の多様性

Heterogeneous 5' end of EF1- $\alpha$  mRNA elucidated by "Oligo-Capping" method



教授 理学博士 宮野 悟  
助教授 工学博士 阿久津 達也  
助手 理学修士 坂内 英夫

PROFESSOR: Satoru Miyano, Ph. D.  
ASSOCIATE PROFESSOR: Tatsuya Akutsu, Ph. D.  
RESEARCH ASSOCIATE: Hideo Bannai, M. Sc.

この分野は、核酸配列及びタンパク質等に関する生物情報を対象として、知識の発見、情報の解釈、知識ベース化等のための知識情報処理システムを研究・開発し、それら提供すると共に、関連する研究を行なっている。

(1) 知識発見支援システムの研究・開発

完全ゲノム配列データ、SNPデータ、遺伝子発現データ、タンパク質のアミノ酸配列及び構造データ等からの知識発見を支援するためのシステムHypothesis Creatorを研究・開発している。データをどのように見るかという、いわゆる「ものの見方」は知識発見において重要な要素であり、この考えに基づいてviewscopeという概念を定式化し、View Designerというviewの生成と設計を可能とするシステムを実装している。このシステムと様々の仮説生成アルゴリズムライブラリの並列実装により研究者の知見を柔軟にシステムに取り込みつつ、並列計算などのコンピュータのパワーを生かして、現在数十億の属性（view）を取り扱えるようになってきている（図1）。同時にゲノムに特化したviewscopeライブラリも開発している。

(2) DNA画像解析システムの開発

DNAマイクロアレイから得られた二次元画像から、各遺伝子に対応するスポットと呼ばれる円形状の部分を画像解析により抽出し、情報解析を行うシステムを研究・開発している。なお、このシステムは、DNA二次元電気画像解析にも利用できる。現在、プロテオーム解析のためのタンパク質二次元電気泳動画像解析に適用するための改良を行っている。

(3) DNA配列およびタンパク質配列解析方式の研究

DNA配列およびタンパク質配列を対象とし、多数の配列から共通パターンを高速に同定するための計算手法、および、配列情報のみからタンパク質の三次元形状をコンピュータにより推定するための研究を行っている。

(4) 遺伝子発現データ解析システムの研究

遺伝子発現プロファイル情報を使って遺伝子ネットワークを同定するための種々のアルゴリズムを開発している。また同時に、遺伝子ネットワークの知識ベース化と遺伝子ネットワークの視覚化の研究も行っている。

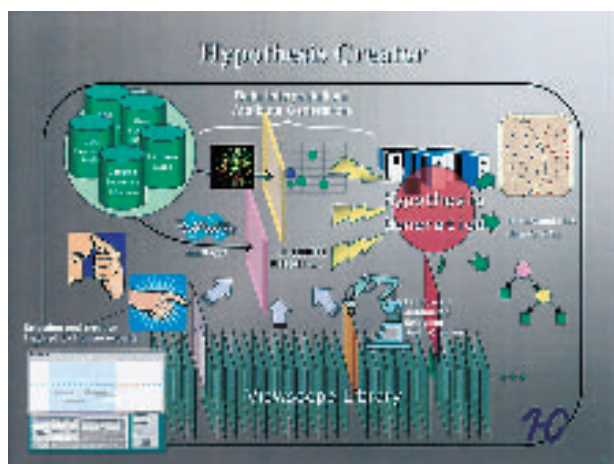


図1 Hypothesis Creator (HC) の概念図とView Designerのスナップショット。

Fig. 1 Concept figure of Hypothesis Creator (HC) and a snapshot of View Designer.

The aim of the research at this laboratory is to investigate and develop knowledge information processing systems for knowledge discovery, information interpretation and knowledge bases that deal with biological information about nucleic acid sequences and proteins.

(1) Knowledge discovery system

We have been developing a system Hypothesis Creator (HC) for assisting knowledge discovery from complete genomes, SNP data, gene expression profile data, protein data. We defined a concept of viewscope which is a key to discovery process, and developed a system View Designer with which creation of views and viewscope design can be realized. Integrating this system with a various highly parallelized hypothesis generation algorithms, knowledge of experts can be smoothly enrolled into HC. Currently, HC can handle more than one billion attributes (views) in feasible time (Fig. 1).

(2) Two-dimensional DNA image analysis system

We are developing a system for analyzing gene expression levels by means of extracting the spots from two-dimensional images obtained from DNA microarrays. The system can also be applied to analysis of two-dimensional DNA electrophoresis images. Currently, we are modifying the system for proteome research so that it can be applied to analysis of two-dimensional electrophoresis images of proteins (Fig. 2).

(3) Computational methods for analyzing DNA sequences and protein sequences

In order to extract common patterns from multiple DNA or protein sequences, we are developing efficient algorithms. We are also studying a method called "protein threading" for inference of protein structures from protein sequences.

(4) Systems for analyzing gene expression profile data

For inferring the genetic network from gene expression profile data, various algorithms for analyzing the network are being developed together with the knowledge base of the genetic network of the yeast together with its visualization system.

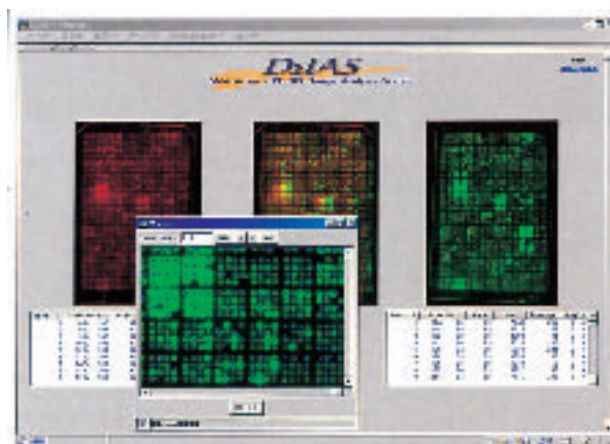


図2 DNA画像解析システムD2IAS。このシステムを用いることにより、細胞の種類などによる遺伝子の発現状態の差を検出することができる。

Fig. 2 DNA image analysis system D2IAS. This system can detect changes of gene expression levels by analyzing two-dimensional images obtained from DNA microarrays.

教授 医学博士 中村 祐輔  
 助手 医学博士 荒川 博文  
 助手 医学博士 古川 洋一  
 助手 医学博士 森 俊樹

PROFESSOR: Yusuke Nakamura, M. D., Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Hirohumi Arakawa, M. D., Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Yoichi Furukawa, M. D., Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Toshiki Mori, M. D., Ph. D.

ヒトゲノム解析研究は、医学・生物学研究にとって欠くべからざる基盤的研究プロジェクトであり、その成果は、疾病の診断、予防、治療法の開発などに広く応用され、人類に貢献するものである。われわれの目的は、世界的な協力体制のもとに進められているゲノム解析研究に貢献すると共に、それらの情報を応用して、世界的なレベルでの医学的な研究成果をあげることを目指している。特に、がんを中心とする疾患遺伝子の特定をおこない、疾患の画期的診断法・治療法の開発につながる基盤的研究を行うものである。

- (1) がん抑制遺伝子、p53, APC, PTENなどを中心とする遺伝子情報ネットワークの研究。
- (2) がんの個性診断とオーダーメイド医療の確立
- (3) DNAマイクロアレイ解析を用いた遺伝子発現情報データベースの構築
- (4) 疾患関連遺伝子（難聴・自己免疫疾患・アレルギー）などの単離
- (5) がん抑制遺伝子を利用した遺伝子治療の基盤的研究

This laboratory was established in 1996 for "Human Genome Analysis". The Human Genome Project is a research aimed to produce the most important information for life science and will have an enormous impact on the medical research. The current study in our laboratory is focused on isolation of disease-related genes through genomic analysis. The major subjects are as follows.

- (1) Isolation and functional analysis of genes regulated by tumor suppressor genes, such as p53, APC and PTEN
- (2) Establishment of "Personalized Medicine" through genetic characterization of cancer cells
- (3) Expression profile analysis by cDNA microarray
- (4) Isolation of genes associated with disease susceptibility
- (5) Cancer gene therapy using animal models

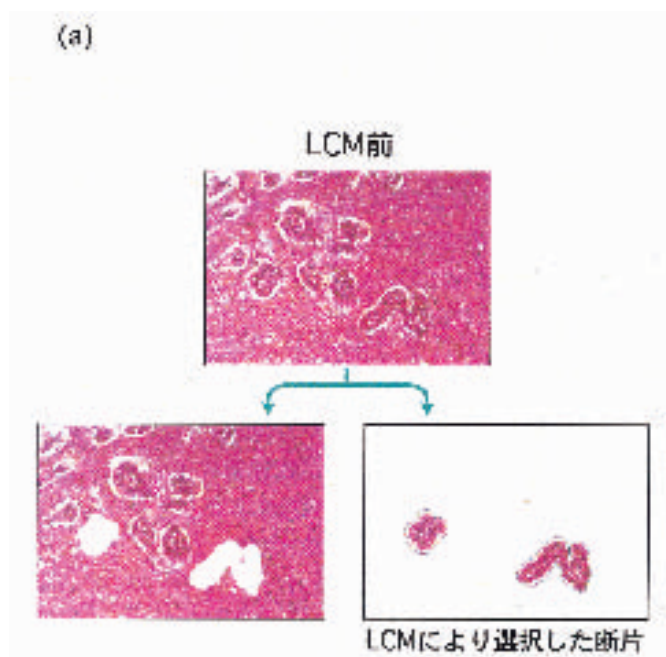


図 レーザーマイクロディセクション(a)とcDNAマイクロアレイを用いた腫瘍における遺伝子発現プロファイル解析(b)

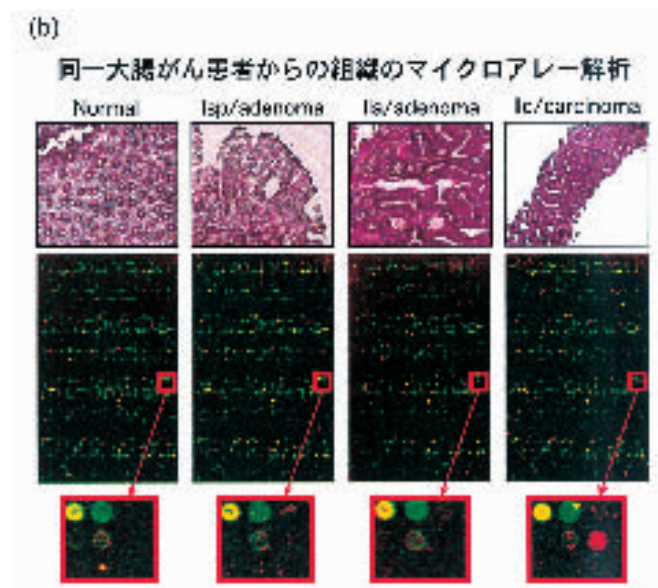


Fig Expression profile analysis (b) of tumor by a combination of LCM (Laser-captured microdissection) (a) and cDNA microarray.



教授 医学博士 中村 祐輔

PROFESSOR: Yusuke Nakamura, M. D., Ph. D.

ヒトゲノム解析研究は医学・生物学的研究に欠くべからざる基盤的プロジェクトであるが、本分野においては、医学的な観点からゲノム基盤情報の提供ならびにそれを応用した疾患遺伝子研究を行う。特に、SNP (Single Nucleotide Polymorphism) に代表されるDNA多型は、単に有用な多型マーカーであるのみならず、その一部は遺伝子産物の質や量に影響をおよぼすことから、疾患の易罹性や薬剤に対する応答性（有効性や副作用）に関わることは明白である。このようなDNA多型を用いた医学的研究を行うものであり、その内容を以下に列記する。

- (1) SNPの発見とデータベースの作成
- (2) SNPを利用した疾患遺伝子研究
- (3) 遺伝子多型の遺伝子産物の質や量に与える影響の研究
- (4) 高速大量SNPタイピング法の開発

Human genome project provides important and useful information for molecular biology as well as medical science. This laboratory was established in 1996 to develop various technologies for human genome analysis. The current study in this laboratory is focused on genetic polymorphisms including SNP (single nucleotide polymorphism) and VNTR (variable number of tandem repeat), some of which are medically and biologically important because they influence quality and quantity of gene products. Using the polymorphic information, we search genes susceptible to disease or ones related to effectiveness and side effect of drugs. The major subjects are as follows.

- (1) Discovery of SNPs and construction of SNP database
- (2) Searching genes susceptible to diseases or ones related to drug response
- (3) Effect of genetic polymorphisms on function of gene products
- (4) Development of rapid and large-scale SNP genotyping

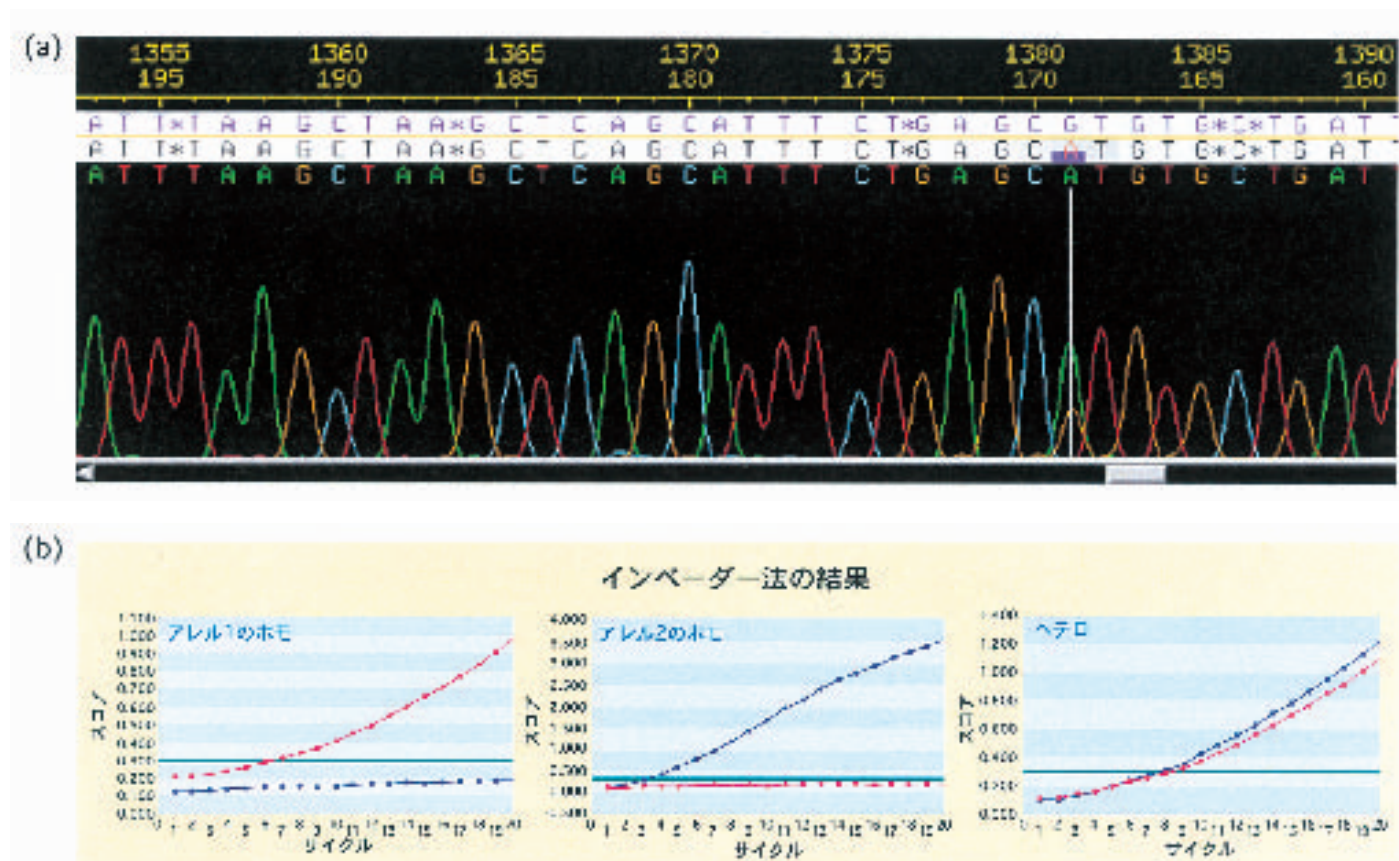


図 SNPの発見とSNPタイピング。(a) はコンピュータプログラムによるSNP発見、(b)はインベダー法によるSNPのタイピング結果を示している。

Fig Discovery of SNP (a) and SNP typing using the Invader assay.

教 授  
助教授

PROFESSOR:  
ASSOCIATE PROFESSOR:

2000年になって、ヒトゲノム塩基配列（シーケンス）は「概要」レベルで明らかになり、他の生物種のゲノムシーケンス情報も続々と決定されつつある。これらの膨大な配列中に書き込まれているはずの生物学情報をコンピュータで読み取することは、いまだに難問といっても良く、遺伝子の機能を組織的に決定する実験の助けが必要である。その一方で、それらの実験研究の成果を駆使してゲノムのシーケンスデータを読み解く技術開発がなければ、ゲノム研究が将来生命医学の根幹部分となって適切に発展することは不可能であろう。本分野はこのような状況のもとで、急増するシーケンスデータや、機能解析実験データ、文献データを駆使し、また、データマイニングなどの最新の情報科学技術を応用することで、ゲノムにおける生物情報のコーディング原理を探索するために、平成12年度より設置された。生物情報のコーディング原理とは、いわゆるアミノ酸配列のコード部分の情報解釈のみを指すのではなく、その制御領域の情報解釈も重要なテーマである。また、比較ゲノム解析を通して、生物進化の道筋をたどったり、複雑な生物の体がたった数万の遺伝子からどのように組み立てられているかを探索する研究も、その守備範囲に含まれる。さらに、必要に応じて、大規模な実験プロジェクトなどとの共同研究による貢献も期待されている。

In the year 2000, the human race has at last determined its entire genome sequence in a draft level and the genomes of many other species are being sequenced. However, it is still a very tough problem to 'read' the biological contents from these sequence data even using supercomputers and thus large-scale experiments to determine the function of all genes are necessary. The results of such experiments should be then used to study the 'grammar' of genomes. Indeed, such efforts are essential to raise the genome science to the future foundation of all life sciences. Considering these circumstances, it seems a natural consequence that this laboratory has started at this remarkable year. The mission of this laboratory is to decipher the 'coding principles' of biological information in genomes, based on the study of rapidly-increasing sequence data, gene-function data, and literature data by applying state-of-the-art techniques of information science such as the data mining techniques. The 'coding principles' will be found not only in the so-called coding regions but also in their regulatory regions. Furthermore, the laboratory will also cover research interests such as deducing the evolutionary path of life by the comparison of various genome sequences and understanding how our body can be built from only 100 thousand or less genes. Lastly, it is also expected that the laboratory will significantly contribute to promote large-scale experiments through the collaboration with various other laboratories.



教授 理学博士 榊 佳之  
 助手 農学博士 程 肇  
 助手 理学博士 萩原(竹内)百合子

PROFESSOR: Yoshiyuki Sakaki, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Hajime Tei, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Yuriko Hagiwara-Takeuti, Ph. D.

近年ヒト及び各種生物のゲノム塩基配列が次々に決定され、生命現象をゲノムレベルで解明する道がひらかれた。我々はこのようなゲノム研究の進展を踏まえ、様々な生命現象をゲノムレベルで解明することをめざしている。実際の研究対象としては、ヒト21番染色体にマップされるダウン症、非メンデル型遺伝の発現様式を示すゲノミックインプリンティング現象、さらには、概日リズムを支配する生体時計に着目している。そして、これらの事象に関連する遺伝子群の同定、及びその分子機能の解明を目標にしている。具体的な研究テーマを以下に挙げる。

- (1) ヒト21番染色体上に存在するダウン症関連遺伝子群の探索とそれら遺伝子の機能解析
- (2) Allelic message display法によるマウス及びヒトインプリント遺伝子群の探索及びその機能解析
- (3) 哺乳類の概日リズム関連遺伝子群の探索と概日リズム発振機構の解析

Recent progress of whole genome sequencing of various organisms including human enables us to investigate complex biological phenomena at genome-wide levels. Among a variety of phenomena, we are currently focusing on screening and functional analyses of genes related in Down syndrome, genomic imprinting, and circadian rhythms. The following research projects are in progress.

- (1) Comprehensive analysis of functions of genes on human chromosome 21 towards the understanding of the molecular pathogenesis of Down syndrome.
- (2) Systematic screening and functional analysis of mouse and human genomic imprinted genes.
- (3) Molecular mechanisms of circadian rhythms oscillation in mammals.

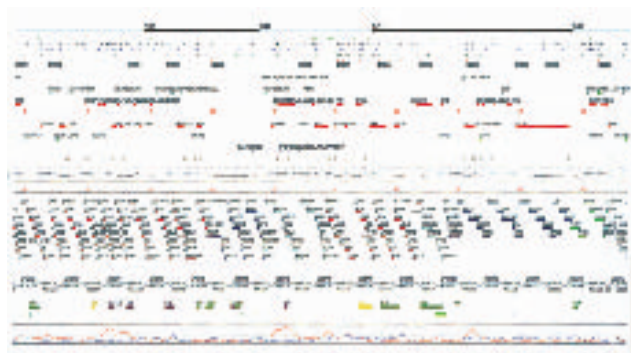


図1  
ヒト21番染色体遺伝子地図

Fig. 1  
Gene map of human chromosome 21 (Down syndrome region).

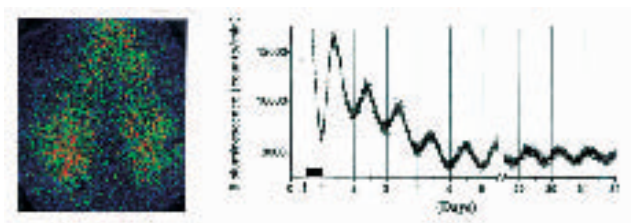


図3  
*Per1::luc*遺伝子導入動物の視交叉上核を用いた*Per1*遺伝子発現日周振動のモニタリング

Fig. 3  
Circadian expression of *Per1* in suprachiasmatic nucleus of *Per1::luc* transgenic animals.

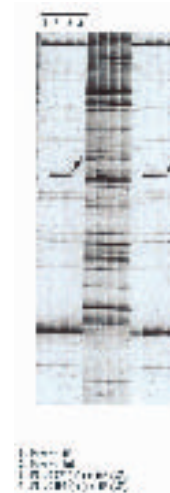


図2  
Allelic Message Display法によるマウス*Impact*遺伝子の同定

Fig. 2  
Isolation of mouse *Impact* gene by Allelic message display method.

教 授  
助教授

PROFESSOR:  
ASSOCIATE PROFESSOR:

この分野は、遺伝子の機能解析や予測をイン・シリコ、すなわちコンピュータシステム上で行なうことを可能にするために、遺伝子の制御情報、細胞、代謝系、フェノタイプ等についての生物・医学知識をシミュレーション可能な形で機構化する方式や遺伝子の機能解析や予測システムを研究することを目的として平成12年に新設された（図1）。

これまでシミュレーションやゲノム比較による方法により遺伝子の機能解析と予測が試みられてきており、今後、ヒトゲノム研究はこの方式に大きく依存すると考えられている。生物システムを一つの知識ベースを備えた情報システムとしてとらえ、これに基づいた新たな戦略が期待されている。

生物・医学知識をシミュレーション可能な形で機構化することにより、遺伝子の機能解析や予測を可能とするソフトウェアシステムの創出は、これからのヒトゲノム研究が避けて通れないものであり、“hypothesis driven research”や“system driven research”を推進することになるであろう。こうした目的から、この分野は特にDNA情報解析分野と相互補完的に機能するものである。

次のような研究トピックがこの分野に期待されている。

- (1) 遺伝子ネットワークの機能のシミュレーション
- (2) ゲノム比較による遺伝子機能予測に関する研究
- (3) 遺伝子発現プロファイルデータからの機能解析法の研究
- (4) 生物システムの機構モデリングに関する研究

This laboratory was newly founded in 2000 for functional analysis *in silico*, i.e., on computer. Computational methods for analyzing and reorganizing biological/medical knowledge on gene regulation, cell, pathway, phenotype, etc., shall be developed so that functions can be analyzed and predicted on computer (Fig. 1).

Functional analysis *in silico* has been conventionally done by genome comparison and simulation methods and it is expected that the future of human genome research will depend on it. By regarding biological system as information system equipped with knowledge bases, a promising strategy will be created. Namely, software systems for analyzing and predicting the functions of genes will promote “hypothesis driven research” and “system driven research”. By the aim of this laboratory, it will function together with Laboratory of DNA Information Analysis in a mutually complementary way.

The following research topics are expected for this laboratory:

- (1) Computational simulation of genetic networks and their functions
- (2) Function prediction by genome comparison methods
- (3) Computational method for analyzing genes functions with gene expression profile data
- (4) Computational modelling of biological systems

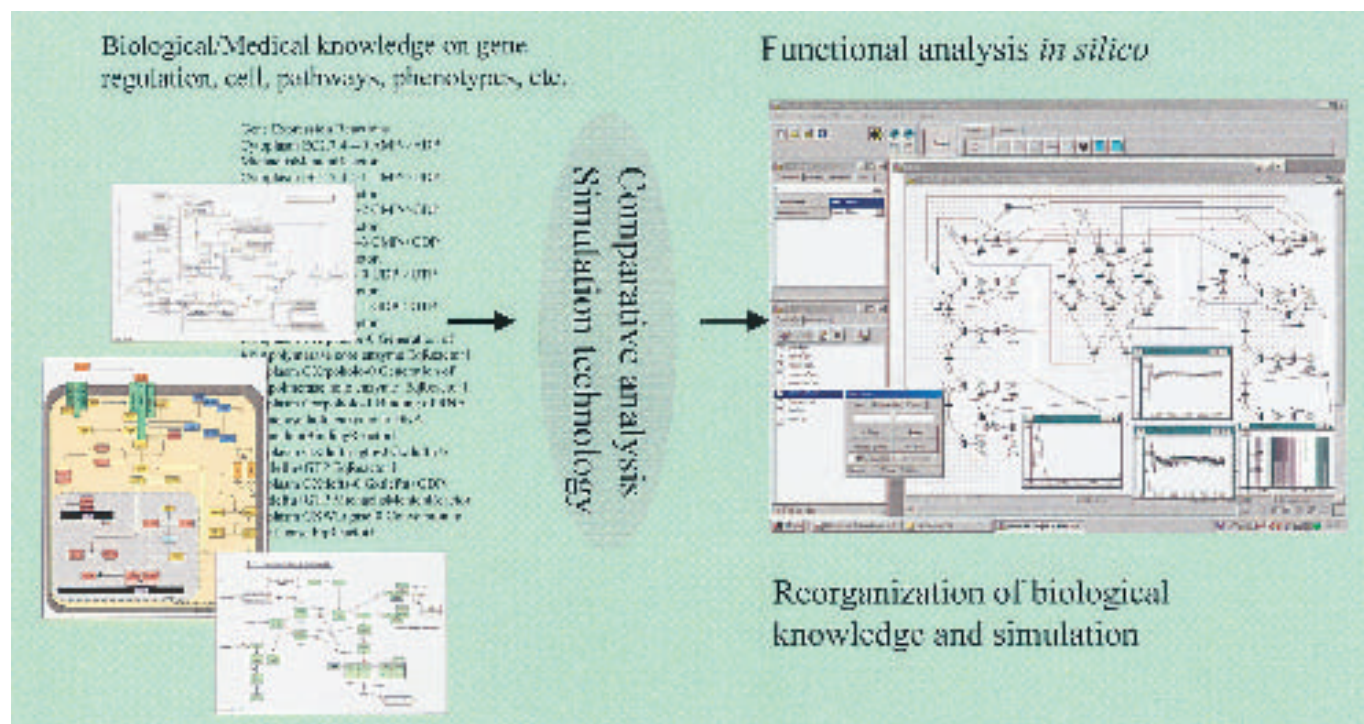


図1  
研究概念図

Fig. 1  
Research concept.



## ヒト疾患モデル研究センター CENTER FOR EXPERIMENTAL MEDICINE

ヒト疾患モデル研究センターは、旧獣医学研究部、旧癌生物学研究部を改組転換し、1研究分野を加えた3研究分野をもって、平成10年4月、医科学研究所の10年の時限付き付属研究施設として発足した。

研究センターの目的は、現代の医科学研究に欠かせないヒト疾患のモデルを開発し、解析することである。また、遺伝子操作を始めとする新たな胚操作法を開発し、実施することによって、医科学研究所における動物実験システムを、ゲノム医科学からゲノム医療の開発につなげる科学的実証的なシステムにすることを目的とする。

ヒトの病気の研究は、古くから様々に行われてきた。目的は、個体に起こる苦痛の原因の解明と、その除去法の探求とである。苦痛は、通常、個体の部分の異常から生じるが、治療は、常に個体を対象として行われる。また、部分に原因があっても、その影響は、個体全体に及ぶことが常であることから、研究の対象は、ヒトの個体である。しかし、ヒトは実験の対象にはならない。そこで、科学的実証的な医学研究は、動物実験を通して行われてきたのである（実験医学）。これまで用いられた動物は、疾患の「症状モデル」がほとんどであり、ヒト疾患と同一の原因をもつものは、きわめて希であったといえる。

この長い研究の歴史上に、近年、画期的な進歩がもたらされた。遺伝子工学の進歩によって、ヒトの多くの疾患が、何らかの遺伝子の機能異常に原因があることが明らかにされ、ヒト疾患の研究に、遺伝子機能の研究が不可欠になった。即ち、ヒト疾患モデルとして、個体の遺伝子操作によって作られる実験動物が、動物実験の中心的役割を担うことになったのである。

現在の処、マウス個体の特定の遺伝子を欠失させたり、過剰発現させたり、特定の時期にだけに発現をONやOFFにさせたりすることなどが出来る技術が確立されている。さらに、体細胞の核移植が、様々な動物種で可能であることから、体細胞の遺伝子操作を経た核を、個体にすることは、それ程難しい技術ではなくなってきた。即ち、実験動物は、遺伝子操作を経て、ヒトと原因を同じくする疾患のモデル（ヒト疾患モデル）となりうるのである。

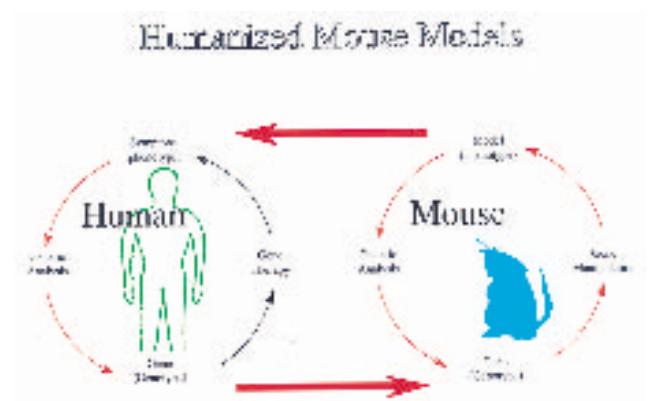
ヒト疾患モデル研究センターでは、個体を対象とする医学研究の実証的研究の最も重要な動物実験システムの創造を、実験動物の開発を通して行おうとするものである。

センターの運営は、密接に関係する実験動物研究施設と一体になって行われ、動物実験の指導、動物センターの運営と実験動物の管理とを分担する。

The Center for Experimental Medicine was established in April, 1998. It consists of three laboratories, Laboratory of DNA Biology and Embryo Engineering, Laboratory of Cellular Biology and Laboratory of Gene Expression and Regulation, restructured from the Department of Veterinary Medicine and the Department of Oncology. The operation of this center is carried out with the Laboratory of Experimental Animals, since all the four laboratories share the closely related jobs such as the instruction of the handling of animals, teaching how to make the schedules of animal experiments and how to perform the experiments, operation and management of the animal center, etc.

The Center for Experimental Animals will be working for ten years from the establishment and will have to be renewed in 2008.

The purposes of the center are to develop animal models for human diseases and to analyze those models. For accomplishing these purposes, we try to devise the animal experimental systems by developing the embryo engineering technologies as well as recombinant DNA technologies that link the genome science and genome medicine.



教授 理学博士 勝 木 元 也  
 助教授 理学博士 饗 場 篤  
 助手 衛生学修士 中 村 健 司  
 寄付研究 農 学 士 中 尾 和 貴  
 部門教員  
 助手 理学博士 沢 井 昭 司

PROFESSOR: **Motoya Katsuki**, Ph. D.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: **Atsu Aiba**, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Kenji Nakamura**  
 VISITING RESEARCH ASSOCIATE: **Kazuki Nakao**  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Shoji Sawai**, Ph. D.

個体の遺伝子操作によるヒト疾患モデル動物の作成とその解析による生体機能の研究

#### (1) *ras* 群遺伝子の研究

*ras* 群遺伝子はその活性化型変異が発がんに関与するだけではなく、正常細胞の増殖や分化のシグナル伝達においても重要な役割を果たしていると考えられている。哺乳動物の3種の *ras* 群遺伝子の単独欠損マウスおよび2重、3重欠損マウス、さらに *ras* 群遺伝子トランスジェニックマウスを用い、Rasの個体レベルでの機能を解析している。

(a) H-Rasが、中枢神経系でNMDA受容体のリン酸化の調節を介して、NMDA受容体応答および長期増強を制御していることを明らかにしてきた。このRasによるNMDA受容体活性の調節を介しての神経可塑性の制御機構の解析を行っている。

(b) 単独および2重、3重欠損マウスおよびトランスジェニックマウスを用いた、発生段階でのRasの役割を検討している。

#### (2) 脳機能の研究

ドーパミン受容体遺伝子欠損マウスの解析を行っている。ドーパミンは情動、報酬系、運動制御等に関係し、パーキンソン病や分裂病のような疾病とも深い関係がある。また、ドーパミン受容体遺伝子の遺伝的多型性とこれらの疾病との関係が示唆されている。D1-D5の全5種のドーパミン受容体遺伝子欠損マウスを作成し、さらにD1ファミリー（D1, D5）2重欠損マウス、D2ファミリー（D2, D3, D4）3重欠損マウス等の多重欠損マウスの作成解析を行っている。また、マウスドーパミン受容体遺伝子をヒト遺伝子に置換したマウスの作成、解析を行っている。

#### (3) 発がん機構の研究

ヒトH-*ras*ゲノム、マウスH-*ras*ゲノム、ヒトマウスキメラH-*ras*ゲノムDNAを導入したトランスジェニックマウスを作成、発がん実験を行うことによりヒトとマウスのコドンの相違が組織特異的な発がん感受性の差に関与しているかどうかを検討している。また、活性化型変異H-*ras*遺伝子をコンディショナルに発現するトランスジェニックマウスを用いた研究を行っている。

#### (4) 受精卵の急速凍結

急速凍結法を用いたトランスジェニックマウスおよびノックアウトマウスの受精卵の凍結。急速凍結受精卵を用いたトランスジェニックマウスおよびノックアウトマウスの作成。

Investigation of animal models for human diseases generated by embryonic and genetic engineering.

#### (1) Role of H-Ras in regulation of synaptic plasticity.

Investigation of molecular mechanisms of regulation of NMDA receptors by H-Ras signaling pathway.

#### (2) Function of *ras* family genes in mouse development.

Analysis of the double and triple *ras* mutant mice in development. Rescue of the phenotype of multiple *ras* mutant mice by introduction of the H-*ras* transgene.

#### (3) Role of *ras* family genes in tumor formation.

Investigation of tumor formation in the *ras* transgenic mice.

#### (4) Role of dopamine receptors *in vivo*.

Analysis of dopamine receptor single or multiple knockout mice and mice in which human dopamine receptors are expressed.

#### (5) Cryopreservation of the embryos of transgenic and knockout mouse lines.

#### (6) Utilization of cryopreservation technique of embryos for the production of transgenic and knockout mice.



図 D1受容体欠損キメラマウスとgermline transmissionした仔マウス

Fig.



教授 理学博士 岩 倉 洋一郎  
 講師 理学博士 保 田 尚 孝  
 助手 理学博士 宝 来 玲 子

PROFESSOR: Yoichiro Iwakura, D. Sc.  
 ASSISTANT PROFESSOR: Hisataka Yasuda, Ph. D.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Reiko Horai, Ph. D.

多くの病気は外来性の遺伝子の導入（感染）や内在性の遺伝子の異常によって引き起こされる。発生工学的手法によってこれらの遺伝子进行操作した個体を作製することにより、個々の遺伝子の機能と疾病との関係を理解することを目的とする。自己免疫疾患や、癌、感染症などを対象として、種々のサイトカインの発症における役割を中心に解析を進めている。

#### (1) 関節リウマチモデルの作製と発症機構の解析

成人T細胞白血病の原因ウイルスであるHTLV-Iのトランスジェニックマウスを作製し、このウイルスが自己免疫性の慢性関節炎を引き起こすことを初めて明らかにした。また、IL-1レセプターアンタゴニストを欠損させたマウスも、同じく関節リウマチによく似た関節炎を発症することを見いだした。自己免疫、および骨破壊のメカニズムを明らかにし、関節炎の治療と骨再生を試みる。

#### (2) エイズモデルの作製と発症機構の解析

HIV遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製し、HIV遺伝子の活性化機構や、ヘルパーT細胞の減少メカニズムを解析している。また、HIVの感染・増殖に関与するヒト型宿主遺伝子の導入によりHIV感受性マウスの作製を目指す。

#### (3) 個体における遺伝子機能の解析

インターフェロンやIL-1などのサイトカインや、タンパク質リン酸化・脱リン酸化酵素など、疾病との関係が疑われる遺伝子のノックアウトマウスを作製し、病態形成における役割や生理機能を明らかにする。

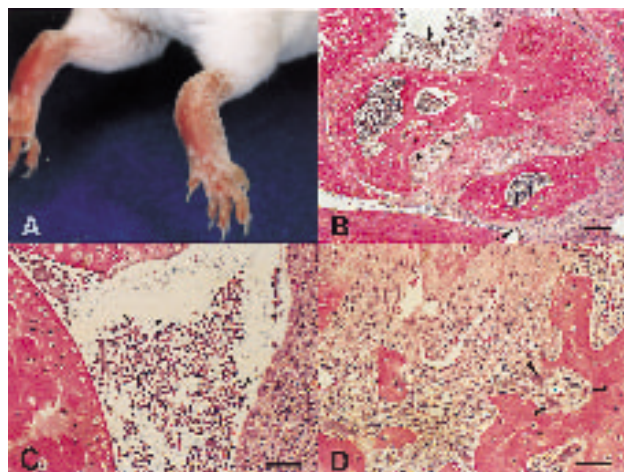


図1 (左側) IL-1レセプターアンタゴニストノックアウトマウス (A) と関節の病理像 (B、C、D)  
 高い頻度で関節炎を発症し、自己免疫疾患モデルとして有用である。

図1 IL-1 receptor antagonist knockout mouse (A) and the histopathology of the joint. These mice develop inflammatory arthropathy at high incidence and are useful as a model for rheumatoid arthritis.

図2 (右側) HTLV-I-taxによる関節炎の発症機構

図2 Pathogenesis of inflammatory arthropathy in HTLV-I-tax-transgenic mouse

Recent development of transgenic techniques has made it possible to directly analyze the functions of a particular gene in a living animal. These techniques have also made it possible to produce various animal disease models. Autoimmune diseases, tumors, and infectious diseases are our major concerns, and by producing transgenic mice as well as gene knockout mice, we are attempting to elucidate pathogenesis at the molecular level, especially in correlation with the roles of cytokines.

#### (1) Production and analysis of rheumatoid arthritis models

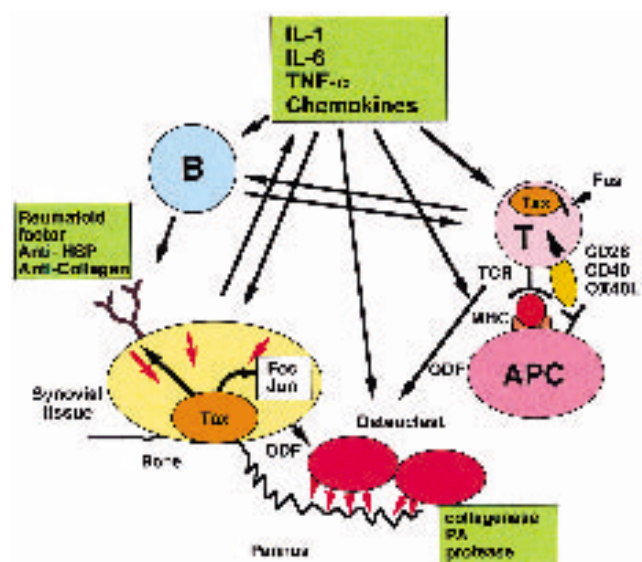
By producing transgenic mice carrying the HTLV-I genome, we have first shown that this virus can cause chronic arthritis in animals. Recently, we have also found that IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop arthritis resembling rheumatoid arthritis in humans. We are now elucidating mechanisms of the autoimmunity and bone destruction, trying to cure inflammation and reconstruct the bone lesion.

#### (2) Production and analysis of AIDS models

We have produced HIV genome introduced-transgenic mice as a model for healthy HIV carriers in humans, and are now studying the mechanisms of HIV gene activation and helper T cell depletion. We are also trying to produce mice that are susceptible to HIV by introducing the receptors and other human-specific host factors for HIV infection.

#### (3) Analysis of gene functions using gene targeting techniques

Many genes including cytokines and their signal transducers, such as IL-1, IFN, protein kinases and phosphatases, are implicated in the development of diseases. By producing gene knockout mice of these genes, we are analyzing the role of these genes in diseases and in normal physiology.



教授 医学博士 吉田 進 昭  
 助教授 医学博士 金井 芳 之  
 助手 獣医学博士 市瀬 広 武

PROFESSOR: Nobuaki Yoshida, M. D., D. M. Sc.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Yoshiyuki Kanai, M. D., D. M. Sc.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Hirotake Ichise, D. V. M., Ph. D.

近年、ヒトゲノムの全容が明らかになってくるなど、機能が未知の遺伝子も含めて非常に多くの遺伝子が単離されてきている。ジーンターゲティング法を用いた遺伝子欠損マウスの作成と解析は、生体内における遺伝子機能を解析する方法として定着し、ポストゲノムの重要な遺伝子解析手段となっている。遺伝子欠損マウスは遺伝子相互間の複雑な機能を解析する場を提供するにとどまらず、さまざまなヒト疾患モデルとして治療法の開発のためのモデルとなり得る。最近では、より詳細な解析を目的としてCre-loxPシステムを用いた組織・細胞特異的な遺伝子欠損や成体における誘導型遺伝子欠損などのコンディショナルジーンターゲティングも行われてきている。

本研究分野は、免疫系を中心とした細胞間相互作用に関わる分子、シグナル伝達分子や遺伝子発現に関わる転写因子、サイトカインやケモカインシステム、プロスタグランジン受容体など多くの遺伝子欠損マウスを作成し、解析してきたが、その実績をもとにさらに幅広い分野での研究を続けている。また、ES細胞*in vitro*分化実験系による細胞分化制御機構の解析など発生工学、分子生物学的手法を用いての基礎研究を行っている。

## (1) ジーンターゲティング

当部門ではこれらの実績をふまえ、ジーンターゲティングによる遺伝子欠損マウスの作成、解析にとどまらず、コンディショナルジーンターゲティングや新しい方法の開発も含めて、より実際のヒト疾患モデルの開発を試みる。このためには、医科研内の他の研究部やヒトゲノム解析センターなどと連携して、幅広い分野において共同研究、技術供与を行っていく。特に遺伝子ノックアウトマウスを用いた血球・血管系の発生分化・機能に関する遺伝子群の解析を行っている。

## (2) 自己免疫疾患発症機構の解明

疾患モデルマウスと並行してヒト疾患由来材料を用いた病態解析の研究を継続する。金井らが同定した転写因子様分子nucleobindin (Nuc) は自己免疫増強作用のほかにG蛋白質やprostaglandin (PG) と結合することが明らかにされている。Nucノックアウトマウスとループスマウス (MRL/lpr) との交配・戻交配を繰り返したところ、抗細胞質抗体 (ANCA) 陽性の半月体形成性腎炎と結節性多発動脈炎 (PN) が高頻度に発症し、それが最近注目されているANCA関連血管炎モデルに匹敵することが分かった。PNもSLEと同様に難治性自己免疫疾患の一つでアポトーシスの視点からも研究を行っていく。

## (3) リンパ管の発生、機能の解明

リンパ管の発生や機能に異常が認められる遺伝子欠損マウスや遺伝子突然変異マウスを用いて、リンパ管内皮細胞の増殖、分化や管腔形成を制御する遺伝子群について解析を進めている。



図1 支持細胞上の未分化ES細胞  
 図2 ES細胞のblastocystへのマイクロインジェクション

Fig. 1 Undifferentiated ES cells on feeder cells  
 Fig. 2 Microinjection of ES cells into the cavity of blastocyst

Many genes including a gene whose function is not clearly understood are isolated through the recent development of molecular biology. Gene targeting technology has revealed many aspects of gene functions *in vivo*. Knock out mice offer the opportunity not only to analyze complex gene function *in vivo*, but also to present various human disease model where new therapeutic approach can be explored. Conditional gene targeting to inactivate an interest gene in particular tissues or at particular stages of development using inducible inactivation based on the Cre-loxP recombination system becomes popular recently.

We have inactivated and clarified the functions of many genes in the immune system which are important for cell to cell interaction, signal transduction and transcription of genes. We have also analyzed cytokine and chemokine system or all prostaglandin receptors by gene targeting.

We are also interested in the generation of a defined cell lineage from ES cells for the study of cell commitment and differentiation and for application to cell transplantation.

## (1) We try to develop various human disease models

through not only constitutional gene inactivation but also conditional gene knock out and to develop a new technology for this purpose. We are willing to collaborate with other departments and human genome center in our institute and provide technical support for them. We also try to analyze the generation or development of haematopoietic cells and blood vessels by gene targeting.

## (2) The etiopathogenesis of systemic autoimmune diseases

such as systemic lupus erythematosus (SLE) and collagen disease such as periarteritis nodosa (PN)-like vasculitis is being studied using animal models. Particularly, nucleobindin (Nuc), which we found in autoimmune MRL/lpr mice as an autoimmunity-augmenting factor, is the major interest in terms of the outbreak of systemic autoimmunity.

## (3) Understanding the mechanism of lymphatic development

and functions in mammals is one of our aims of study. We are generating knockout/knock-in mouse lines for the analysis. We have also found and maintained a new spontaneous mutant mouse line, which has lymphatic abnormalities.

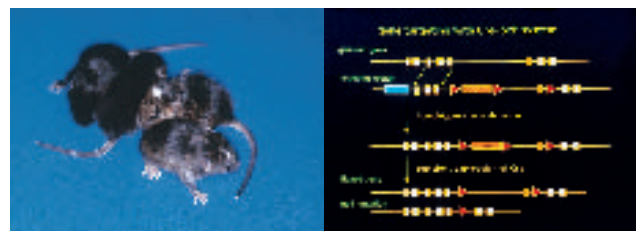


図3 キメラマウス (右2匹) と対照マウス (左2匹)  
 図4 Cre-loxPシステムを用いたジーンターゲティング

Fig. 3 Chimeric mice (right two) and control mice (left two)  
 Fig. 4 Gene targeting with Cre-loxP system

## ■ 先端医療研究センター THE ADVANCED CLINICAL RESEARCH CENTER

基幹部門、ヒトゲノム研究センター、ヒト疾患モデル研究センターと協力し基礎と臨床（附属病院）の橋渡しとなる目的志向型の研究を遂行するセンターである。分子療法、細胞療法、臓器細胞工学、感染症、免疫病態の5つの研究分野、および、細胞プロセッシング（旭化成およびニッショー）、造血因子探索（中外製薬）、ゲノム情報応用診断（大塚製薬）の3つの寄付支援研究部門で構成される。主な研究内容はゲノム医学と再生医学の新知見の実用化に向けた技術開発研究であるが、同時に探索的臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）の具体的な提案をなし、それらを附属病院において遂行する際の臨床業務にも積極的に加担している。推進すべき診療技術や対象疾患は時代とともに変遷しているが、現時点では主に免疫造血疾患、エイズ、固形癌を対象とする新しい細胞・遺伝子治療とゲノム医療の開発研究を遂行している。

The Advanced Clinical Research Center achieves the purpose-oriented research that bridges basic science to clinical medicine by the collaboration with IMSUT Basic Research Activities, Human Genome Center, and Animal Center for Experimental Human Disease. The Center consists of five Divisions of Molecular Therapy, Cellular Therapy, Infectious Diseases, Bioengineering, and Immunological Pathology, and three Donated Laboratories of Divisions of Cell Processing (ASAHI CHEMICAL NISSHO Co.), Hematopoietic Factors (CHUGAI), and Genetic Diagnosis (OTSUKA). Our research projects are to innovate clinical technology utilizing basic information newly obtained from basic research of Genomics and Regenerative Science. Simultaneously, the Center proposes definite plans of translational research and actively gets involved in achieving the clinical studies performed in the Research Hospital. Our diagnostic and therapeutic technologies which we should promote will be changed from time to time. Currently, our Center has been involved in the developmental researches of new cell and gene therapies targetting immuno-hematological disorders, AIDS and solid tumors.



教授	医学博士	浅野茂隆
助教授	医学博士	谷憲三朗
講師	医学博士	東條有伸
助手	医学博士	井関徹
助手		大井淳
(助手)		高橋聡

本研究部は他の臨床系、基礎系研究部と協同して主に正常リンパ造血機構と造血器腫瘍を中心とする悪性腫瘍病態の解明に向けて分子生物学的な解析を行うとともに、これら悪性腫瘍に対する遺伝子治療を含む新しい分子療法の開発を目的とした基礎ならびに臨床研究を行っている。

#### (1) 患者白血病細胞の株化とその遺伝子異常の解析

これまでに幾つかのヒト白血病細胞株を樹立している。現在、これら細胞株を用い、転写因子遺伝子、細胞周期関連遺伝子などの解析を進めている。さらに今後白血病の遺伝子治療をめざしてこれらの株化白血病細胞を臨床において利用していく予定である。

#### (2) 霊長類の血液学的、免疫学的解析とそれを用いた疾患モデルの作製

小型サルであるコモンマモセットを用いて、慢性関節リウマチや骨髄移植モデルの作製にこれまで成功した。現在、更に各種融合遺伝子による白血病発症誘導の可能性を本モデル系を用いて検討中であり、遺伝子治療開発を目的として使用していく予定である。

#### (3) 悪性腫瘍に対する遺伝子治療法の開発研究

マウス（同系）造血器・固形腫瘍モデル系を用い、これらの腫瘍細胞や免疫担当細胞中に免疫学的有効性が期待される数種のサイトカイン遺伝子や細胞表面抗原遺伝子を導入し、同系マウス体内での抗腫瘍免疫誘導能ならびにそこでの宿主に認められる免疫学的機序を解明している。現在、特に焦点をあてているのは遺伝子導入腫瘍細胞と遺伝子導入Tリンパ球や樹状細胞の併用療法に関する研究である。これらの研究を動物を用いて *in vivo* レベルで行っていく他、実際にGM-CSF遺伝子治療臨床研究を受けている患者さんにおける生物学的応答を詳細にモニターしていく予定である。さらに転座遺伝子に起因する白血病に対する新規遺伝子治療法としてリボザイムの進化型であるマキシザイムを用いた遺伝子治療法の開発も行っている。

#### (4) 分子療法に関する基礎的研究

上記の遺伝子治療の他、低分子物質を用いる分子標的療法開発のための基礎的データを蓄積しつつある。その一つが各種サイトカイン受容体やその細胞内情報伝達物質を標的とした研究である。特にG-CSFリセプターを介したG-CSFトキシン結合体やG-CSFリソームを用いた新たな遺伝子導入法による骨髄性白血病細胞の選択的殺傷効果を期待した研究をすすめている。

#### (5) 正常ならびに異常造血機構の解明と新規治療法の開発

正常造血細胞と白血病細胞間での各種遺伝子の発現をmRNAレベルで比較検討することで、白血病細胞に特有な分化停止機構の遺伝子レベルでの解明をすると共に、白血病特異的遺伝子を標的とした新規治療法を上記(3)(4)と関連して開発していく。

In our department, we have been investigating to elucidate the mechanisms of normal lympho-hematopoiesis and the pathophysiology of malignant change, focused on hematological malignancy, using current molecular biological techniques. Based on this investigation, we also are doing basic and clinical researches to develop new molecular therapies including gene therapy.

#### (1) Establishment of human leukemia cell lines and their genetic analysis

We have already established several human leukemia cell lines and have been genetically investigating transcriptional factors and cyclins using these cell lines. We also are planning to make use of these cell lines to develop clinical immuno gene therapy.

#### (2) Hematological and immunological analysis of monkeys and the construction of monkey disease models

We have established the common marmoset models of rheumatoid arthritis, and autologous or allogeneic bone marrow transplantation. We also are trying to seek the possibilities of producing leukemia in the monkeys using fusion genes for the purpose of using them as disease models for new therapies including gene therapy.

#### (3) Development of gene therapy for malignancy

We have demonstrated the anti-tumor efficacies of cytokine or adhesion molecules gene-transduced tumor cells in syngeneic mouse models *in vivo* and could clarify the immunological background of the anti-tumor immunity. Currently, we are interested in the combined use of the tumor cells with or without T cells and dendritic cells, which were preliminarily gene-transduced, to induce more strong and efficient anti-tumor immunity *in vivo*. Besides these *in vivo* animal studies, we are studying precisely the immunological responses of patients exposed to clinical gene therapy. Furthermore, we have been developing clinical gene therapy using maxizyme, more evolved form of ribozyme, to treat hematological malignancies derived from translocated genes.

#### (4) Basic studies of molecular therapy

We have been accumulating basic data for molecular targeting therapies using low molecular weight substance. Currently, we have been investigating to target molecules of cell surface cytokine receptors and their intracellular signal transduction pathways. Particularly, we are presently interested in the selective killing of myeloid leukemia cells with G-CSF-toxin complex or gene transfer system using G-CSF liposome complex.

#### (5) Elucidation of normal and abnormal hematopoietic mechanisms and development of new therapy for hematological malignancy.

We have compared the normal and abnormal hematopoiesis by studying their mRNA expression and tried to elucidate the molecular mechanisms of maturation arrest which is characteristic to leukemia cells. Focused on these molecules we would like to develop new therapeutic modalities for hematological malignancies.

助教授 医学博士 辻 浩一郎  
 助手 医学博士 真 部 淳

ASSOCIATE PROFESSOR: Kohichiro Tsuji, M. D., D. M. Sc.  
 RESEARCH ASSOCIATE: Atsushi Manabe, D., D. M. Sc.

当研究部は造血制御機構の解析とその臨床応用をめざしている。現在の研究課題は、マウス、ヒト造血幹細胞の同定・純化とその分化増殖機構の解析、造血の発生機構の解析、およびこれらに基づくヒト造血幹細胞の体外増幅法の開発と、造血幹細胞移植、遺伝子治療への応用である。

- (1) 胎生期造血の解析：胎生期造血においては、造血幹細胞は aorta-gonad-mesonephros (AGM) 領域に発生し著明に増幅する。我々が胎生10.5日のAGM領域より樹立したAGM-S細胞株は、マウスおよびヒト造血幹細胞の増殖を支持することにより、胎生期造血のみならず造血幹細胞の増幅機構の解析に新たな道を開くものと期待されている。我々はまた、全胚胎仔培養法を用いて、マウス胎仔間移植を行い、胎生期における造血発生について検討している。
- (2) 造血細胞の分化増殖機構の解析：種々のサイトカイン受容体遺伝子導入マウスを作製し、その造血機構を解析することにより造血細胞の分化増殖機構を研究している。その結果、造血におけるサイトカインの特異性は、その受容体を発現している細胞に依存していることが明らかとなった。
- (3) 造血幹細胞の体外増幅とその臨床応用：我々は、可溶性IL-6受容体/IL-6複合体とSCFにより活性化されたgp130シグナルとc-Kitシグナルを用いたヒト造血幹細胞/多能性前駆細胞の有効な増幅法を開発した。増幅した造血幹細胞の臨床応用により、骨髓移植における採取量の減少、ドナーのリスクの軽減、移植後の輸血量の減少などが期待される。
- (4) 造血幹細胞への遺伝子導入：遺伝子治療は種々の遺伝性疾患や悪性疾患に対する治療法として期待されている。造血幹細胞は自己複製能を有することにより造血の再構築を可能としているが、我々はこの造血幹細胞を遺伝子導入の標的細胞として研究している。特に、可溶性IL-6受容体/IL-6複合体とSCFを用いた培養法は、ヒト造血幹細胞への有効な遺伝子導入法として期待されている。
- (5) 間質系幹細胞の同定と分化増殖機構の解析：血管内皮細胞、骨細胞、軟骨細胞、筋細胞等の間質系細胞に分化し得る能力を有する間質系幹細胞は、移植医療における新たな移植片の供給源として注目されている。我々は、骨髓、臍帯血、胎盤中の間質系幹細胞を同定し、その分化増殖機構を解明することにより、種々の間質系細胞の誘導法を開発することを目指している。

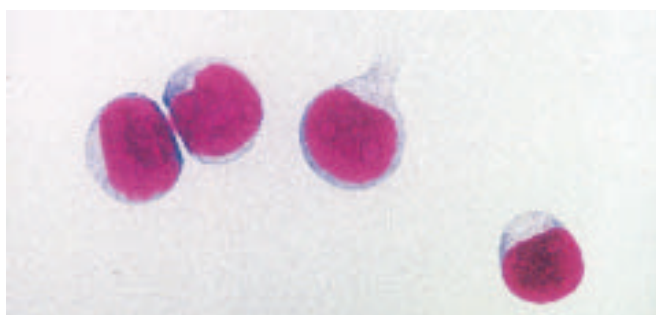


図1 純化ヒト造血幹細胞/前駆細胞(FACSソートされたCD34+細胞)

Fig. 1 Purified human hemopoietic stem/progenitor cells (FACS-sorted CD34+ cells)

Our major interest is to elucidate the mechanism regulating hematopoiesis. The current study is focused on the identification and isolation of human and murine hematopoietic stem cells (HSC), the mechanism of the differentiation and proliferation of HSC, the ontogeny of hematopoiesis, and the establishment of ex vivo expansion system of human HSC for stem cell transplantation and gene therapy.

- (1) In mouse fetal hematopoiesis, definitive HSC initiate and significantly expand in aorta-gonad-mesonephros (AGM) region at 10 to 11 dpc. We have recently established a stromal cell line, AGM-S, from AGM region at 10.5 dpc, which can support the proliferation of murine and human HSC. This cell line may be useful for not only the analysis of fetal hematopoiesis but also the new approach to expansion of HSC. We are also analyzing hematogenesis in mouse embryo by interembryonic transplantation using a whole embryo culture method.
- (2) We are analyzing hematopoiesis in various transgenic mice expressing receptors for cytokines to clarify the mechanism of the differentiation and proliferation of hematopoietic cells. The results have shown that the specificity of cytokines depends on the cells expressing their receptors.
- (3) We have established a novel culture system for significant ex vivo expansion of human HSC using synergistic action of gp130 and c-Kit signalings initiated by a complex of soluble IL-6 receptor/IL-6 and SCF, respectively. The expanded HSC might reduce harvesting volume, donor-risk and infusion dose after stem cell transplantation.
- (4) Gene therapy has been evaluated as a possible option for treatment in patients with various inherited and malignant diseases. HSC have been extensively studied as target cells for gene transfer, since reconstitution requires maintenance of self-renewal ability in donor cell population. The culture system using soluble IL-6 receptor/IL-6 and SCF is expected as a novel method for retroviral gene transduction into HSC.
- (5) Mesenchymal stem cells, which can differentiate into mesenchymal organ system, such as endothelial cells, osteocytes, chondrocytes and myocytes, are attracting attention as a novel source of therapeutic grafts. We aim at identifying the mesenchymal stem cells in bone marrow, cord blood and placenta, and clarifying the mechanism regulating their proliferation and differentiation to establish a method which supports the development of various mesenchymal cells.



図2 全胚胎仔培養法により培養されたマウス胎仔

Fig. 2 Mouse embryo cultured by a whole embryo culture method

教授	医学博士	岩 本 愛 吉
助教授	医学博士	北 村 義 浩
助 手	医学博士	木 村 幹 男
助 手	医学博士	高 橋 孝

PROFESSOR: Aikichi Iwamoto, M.D., D.M.Sc.,  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Yoshihiro Kitamura, M.D., D.M.Sc.,  
 RESEARCH ASSOCIATE: Mikio Kimura, M.D., D.M.Sc.,  
 RESEARCH ASSOCIATE: Takashi Takahashi, M.D., D.M.Sc.,

先端医療研究センター・感染症分野は、附属病院の感染免疫内科およびエイズ診療部の内科診療に深く関わり、(1)ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症とその関連疾患、(2)伝研以来の伝統である国際感染症などに罹患した患者を対象に、微生物学、免疫学、ゲノム医学の手法を駆使し、病態の解析、診断や治療に関する技術開発などを行っている。また、当研究所で独自に開発されたウイルスベクターを用いて新たな遺伝子治療法の開発を目指している。

### (1) HIV感染症

HIV感染症については、主な研究対象が病態に関与するウイルスゲノムから宿主の免疫応答、病態や抗ウイルスの副作用に関するヒトゲノム研究などに移ってきた。強力な抗HIV療法 (Highly active antiretroviral therapy: HAART) が行なわれるようになって、日和見感染症やエイズによる死亡者数は減少したが、HAARTによってHIV特異的な免疫応答は低下する事がわかってきた。FACSを用いた抗原特異的な細胞性免疫のアッセイ系を確立できたので、今後はHIV特異的な免疫応答の詳細な解析とHIV特異的な免疫の強化方法の研究を行っていく。HAARTの臨床的効果は明らかであるが、抗HIV薬の長期毒性も明らかとなってきた。抗HIV薬の副作用に関与する遺伝子多型の研究により、個人個人に合わせたオーダーメイドの治療を目指す。

### (2) AIDS関連の日和見感染症・日和見腫瘍

HAARTの導入とともに減少した日和見感染症であるが、日和見感染症の発症をきっかけにAIDSと診断される症例もある。重要な日和見感染症であるカリニ肺炎の病原体 *Pneumocystis carinii* の genotyping や薬剤耐性に関わる研究を行っている。また、悪性リンパ腫、カポジ肉腫などウイルス関連の日和見腫瘍やサイトメガロウイルス、JCウイルスなどによる難治性疾患の研究を行っている。

### (3) 遺伝子治療

医科学研究所独自に、アデノウイルスやセンダイウイルス由来のベクターが開発されている。これらのウイルスベクターを用いて、HIVに対する免疫応答の解析に用いるテトラマーの大量調製やHIV特異的な免疫応答を賦活化するための遺伝子治療法の開発を行っている。

Members of Division of Infectious Diseases are involved in the medical care of the patients who are treated in the Affiliated Research Hospital. Main subjects of the division are (1) human immunodeficiency virus (HIV) infection and related disorders, (2) tropical diseases such as malaria and so on. By way of microbiology, immunology and human genome medicine, we work on the pathogenesis, diagnosis and treatment of infectious diseases.

### (1) HIV infection

Introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) changed the treatment of HIV infection dramatically. Our research has moved from the study of viral genome to the host-HIV relationship. Using intracytokine staining and FACS, we developed an original method to measure HIV-specific immune responses and found that they are not only quantitatively but also qualitatively defective. HAART has contributed to the decrease in the incidence of opportunistic infection and AIDS-related death, however, long term toxicity of HAART has come to the surface. We work on the polymorphism of the genes which might be related to the toxicity of antiretroviral drugs.

### (2) AIDS-related opportunistic infections and neoplasms

We work on the important opportunistic infections such as *Pneumocystis carinii*, cytomegalovirus and JC virus.

### (3) Gene therapy

Original viral vectors using adenovirus and Sendai virus have been developed in this institute. Using these vectors we produce massive amount of biologically active proteins and develop original method for human gene therapy.

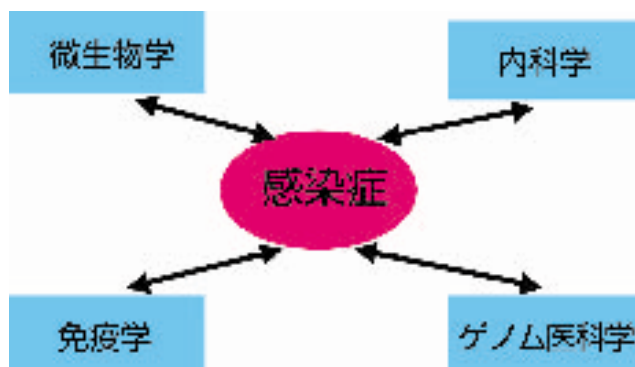


図1 内科学、微生物学、免疫学、ゲノム医学などの手法を用いて感染症の研究を行っている

Fig. 1 Infectious Diseases have been studied by way of internal medicine, microbiology, immunology and human genome medicine.



教授 医学博士 田原 秀晃  
 講師 医学博士 角田 卓也  
 助手 医学博士 別宮 好文

PROFESSOR: Hideaki Tahara M. D., D. M. Sc.  
 LECTURER: Takuya Tsunoda M. D., D. M. Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: Yoshifumi Beck M. D., D. M. Sc.

当研究分野は、附属病院外科診療科および先端医療研究センターの他研究部門と緊密な連携を持ち、1) 固形癌に対する遺伝子治療および免疫療法の開発、2) 同種移植免疫における寛容誘導法の開発、を主題として研究している。これらの研究成果を基に、患者を対象とした開発早期（第1, 2相）の臨床試験を附属病院において実行するのが研究目的である。

(1) 固形癌に対する遺伝子治療および免疫療法の開発

① IL-18を用いた遺伝子治療の開発

NK細胞やT細胞からのInterferon-gamma発現を誘導し、IL-12と協調して細胞性免疫（Th1）を促進するIL-18を用いた癌遺伝子治療の開発研究を行っている。これまでに、生理活性を持つ成熟型IL-18を発現できるレトロウィルスおよびアデノウィルス・ベクターを作製し、その腫瘍内投与により皮下腫瘍の増殖が抑制できる事を示した。また、その抗腫瘍活性は、NK細胞の活性化によるFasを介した殺細胞効果により発揮されていること、それに続いて強い特異的免疫の誘導があることも示した。現在、その機構解析と、臨床応用を目指した前臨床研究を行っている。

② 樹状細胞を用いた免疫治療の開発

樹状細胞は、専門的抗原提示細胞の中でも特にその機能の高いものである。この樹状細胞の特徴を生かして、腫瘍関連抗原に対する特異的免疫反応を惹起しようとする試みを続けてきた。これまで、CEA, HER2/neu, およびp53由来の抗原ペプチドを対象としてきたが、抗原提示をさせる方法、樹状細胞の種類などに関して、詳細な検討を行っている。

③ 樹状細胞を用いた遺伝子治療の開発

樹状細胞の生体内での機能を人為的に制御し、免疫反応の方向づけを目指して、樹状細胞に免疫制御分子の遺伝子を導入・発現させる検討を重ねてきた。具体的には、樹状細胞が至適条件にて成熟した際にのみ発現するIL-12を、遺伝子導入により強制発現させることにより樹状細胞機能の改善を図ることを主たる手法としている。この他の分子に関しても検討を続けている。IL-12遺伝子導入樹状細胞の応用に関しては、それを腫瘍内投与するマウスのモデルにて、強い抗腫瘍効果と、全身的な腫瘍特異的免疫反応の促進が見られたので、臨床応用を考えている。

④ 癌細胞による免疫抑制機構の検討

腫瘍細胞は、直接の接触あるいは、分泌する液性成分により、生体の免疫反応を抑制することが示されてきた。我々の研究室では、腫瘍細胞と樹状細胞との相互関係に着目して、その免疫抑制機能に関して検討を重ねている。

(2) 同種移植免疫における寛容誘導法の開発

① HLAクラスIトランスジェニック・マウス（TGM）を用いた特異的寛容誘導の解析

ドナー特異的免疫抑制法は常に望まれているが、いまだ臨床応用に至っていない。

我々は、2種類のHLAクラスI TGMを用いて心移植実験を行い、ドナーのHLAクラスI由来ペプチドを胸腺内に投与すると移植心の生着が著明に延長することを確認した。しかし、成人の胸腺は退化しており、ペプチドの投与経路として適切ではない。そこで、末梢性免疫寛容誘導をめざして、次のようなプロトコルを検討している。すなわち、強力な抗原提示能を有する樹状細胞にIL-4, TGF- $\beta$ , CTLA4Igなどの免疫抑制効果のある遺伝子を導入し、上記ペプチドとin vitroで培養後、レシピエントに静注することでドナー特異的免疫抑制を行うものである。

② 合成ペプチドによるT細胞分化の機序の解明と免疫寛容誘導

T細胞の胸腺内分化、特にnegative selectionを解明することにより、臓器移植や自己免疫疾患の治療に応用が可能である。このことを研究するために、アロMHC分子由来の合成ペプチドをマウスの胸腺内に投与し、T細胞の分化についてin vivo（心移植、皮膚移植）およびin vitroでの検証を行い、免疫寛容誘導の可能性について検討する。

In close collaboration with Department of Surgery, Research Hospital and other Research Divisions in Advanced Clinical Research Center, we have been engaged in the basic research projects; 1) To develop gene therapy and immunotherapy for the treatment of solid tumors, 2) To develop strategies to induce tolerance in allo-transplantation. Based on the results of these researches, clinical trials (Phase I and II) are conducted for patients at Research Hospital.

(1) Development of Gene Therapy and Immunotherapy for the Treatment of Solid Tumors

① Development of Gene Therapy using IL-18

We are conducting preclinical studies of cancer gene therapy using IL-18, which induces the expression of Interferon-gamma from NK cells and T cells, and promote cellular immunity in association with IL-12. Thus far, we have produced retrovirus and adenoviral vector that express the mature IL-18 with biological activity, and have shown, by injecting these into tumor, that the growth of subcutaneous tumor can be suppressed. We have also shown that this anti-tumor response is mainly mediated by Fas induced tumor cell apoptosis by the activated NK cells, and consequently, it induces the strong tumor-specific immunity. At present, we are analyzing its mechanism further and in the process of developing the Early Phase Clinical Trials.

② Development of Immunotherapy using Dendritic Cells

Dendritic cells have been shown to be the most potent in professional antigen presenting cells. Using this characteristic of dendritic cells, we have been studying the strategies to induce specific immunity against tumor related antigens. We have tried so far for CEA, HER2/neu, and p53 antigen peptides, and are conducting the detailed examination on the method of loading antigen and obtaining the types of dendritic cells suitable for the treatments.

③ Development of Gene Therapy using Dendritic Cells

We have been examining the methods to transduce dendritic cells with genes of immuno-regulatory molecules to be expressed. We have been using the transduced dendritic cells to regulate the immune response. Specifically, the core method is to use the dendritic cells genetically engineered to constitutively express IL-12, which are expressed only when the dendritic cells are matured in optimum condition, to improve the functions of dendritic cells. Other molecules have also been examined. We are evaluating the possibility of applying IL-12 gene transduced dendritic cells in clinical application, since we have found the strong anti-tumor effects and the promotion of systemic tumor specific immunity when it was injected into tumors in mice.

④ Evaluation of Immunosuppressive mechanism by Cancer Cells

It has been shown that immune responses of the host are suppressed by direct contacts or secretion of soluble components of tumor cells. We are examining immunosuppressive mechanisms, relating to the interaction between tumor cells and dendritic cells.

(2) Development of strategies to induce tolerance in allo-transplantation

① Analysis of Specific Tolerance Induction using HLA Class I Transgenic Mice

Although donor specific immunosuppressive therapy is always desired, it has not been applied yet in clinical practices. We conducted heart transplantation study using two types of HLA Class I TGM, and confirmed that long-term survival of heart graft can be induced by intrathymic injection of donor HLA Class I peptides. However, thymus in adults becomes atrophic, it is not suitable for the peptide injection. Thus, we are preparing the following protocol aimed for peripheral tolerance induction, ie, to introduce gene such as IL-4, TGF- $\beta$ , CTLA4Ig, which have immunosuppressive effect into dendritic cells. Transduced dendritic cells pulsed with the above peptides in vitro, could induce donor specific immunosuppression, if they are injected into the recipient.

② Analysis on Role of Synthetic Peptides on T cell maturation and Tolerance Induction

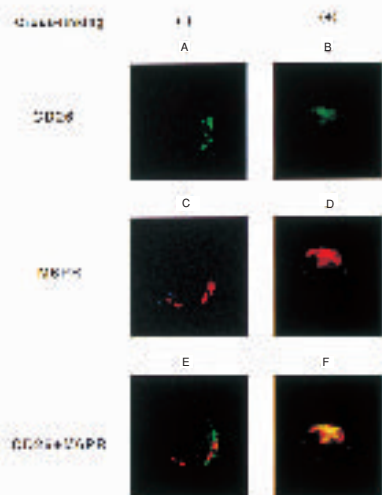
By examining intrathymic education of T cells, focusing on negative selection, clinical application could be developed in organ transplantation and the treatment of autoimmune disease. In order to investigate this, influence over T cell maturation of intrathymic injection of synthetic allo-MHC peptides is analyzed in vivo (heart transplantation and skin transplantation) and in vitro. The possibility of inducing immune tolerance is examined.

教授 医学博士 森 本 幾 夫  
 助教授 医学博士 田 中 廣 壽  
 助手 医学博士 河 崎 寛  
 助手 医学博士 細 野 治

PROFESSOR: **Chikao Morimoto**, M. D., D. M. Sc.,  
 ASSOCIATE PROFESSOR: **Hirotohi Tanaka**, M. D., D. M. Sc.,  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Hiroshi Kawasaki**, M. D., D. M. Sc.,  
 RESEARCH ASSOCIATE: **Osamu Hosono**, M. D., D. M. Sc.,

平成12年4月先端医療研究センターに新設された免疫病態分野は、膠原病を中心とする自己免疫疾患、免疫異常症、免疫不全症などの診療や先端治療開発をめざす。研究面では特にリンパ球表面に発現される機能分子の構造と機能及び炎症に関する転写因子や核内リセプターの免疫機能制御機構を細胞生物学、分子生物学手段や遺伝子工学的手段を用いて明らかにする。得られた知見を切り口として上記の難治性疾患の病態を細胞・分子・遺伝子レベルで明らかにし、それに基づく先端医療開発に努める。現在進行中のプロジェクトは以下のとおりである。

- (1) CD26/DPPIVの構造と機能の解明と創薬への応用  
 CD26分子と新たなリガンドとしてM6P/IGFIIIRを同定した  
 がその生物学意義やCD26とCD45との結合ドメインを同定してその蛋白・蛋白相互作用の阻害による免疫制御薬の開発をめざす。さらにCD26とケモカインとの相互作用及びその臨床的意義の解明、及びCD26分子を用いた自己免疫疾患、悪性腫瘍における病態解明、先端治療開発をめざす。
- (2) CD29インテグリン分子とその会合分子の構造と機能の解明  
 CD29インテグリン分子及びその会合分子 (CD82, CD9) の機能、情報伝達機構を解明し、自己免疫病、悪性腫瘍におけるこれら分子及び関連する情報伝達分子の役割を解明し、さらにその系を用いての治療薬開発をめざす。
- (3) 核内リセプターの分子生物学的研究と創薬への応用  
 グルココルチコイドリセプターなどの核内リセプターによる転写調節機構を解明し、作用分離型核内リセプター作用薬を創成することをめざす。
- (4) 酸素分圧による遺伝子発現制御機構の解明と臨床応用  
 低酸素応答性転写因子などをモデルに、酸素分圧による転写制御機構を究明し、虚血性心疾患、悪性腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチなどの疾患病態の理解をめざす。
- (5) NF- $\kappa$ B活性化機構の解明  
 炎症、免疫応答に関連する遺伝子の発現をコントロールする転写因子の代表であるNF- $\kappa$ Bに焦点をあて、新たな活性化機構を究明し治療薬開発へと展開させる。
- (6) IL-12受容体の構造と機能  
 IL-12受容体に対する単クローン抗体を作製し、マクロファージ、樹状細胞にも機能的IL-12受容体が存在し、広範に分布することを指摘した。さらにIL-12受容体機能の統御を通じて免疫応答調節を目標とする。
- (7) ケモカイン受容体等7回膜貫通型受容体の構造と機能  
 受容体への単クローン抗体の作製により、樹状細胞にも多くのケモカイン受容体が発現し、炎症反応の進展維持に寄与していることを報告した。同様の見地からプロスタグランジンの炎症への関与を追求すべく、プロスタグランジン受容体の免疫担当細胞での発現を解析する。



Our division was founded in 2000 at the Advanced Clinical Research Center to provide medical treatment and care for autoimmune diseases and other immune-mediated disorders as well as to develop the advanced therapy to cure the above diseases. Our research purpose is to determine the structure and function of cell surface molecules expressed by human lymphocytes as well as the regulatory mechanisms of transcriptional factors involved in immune function and other important cellular functions and thereby to understand how the immune systems work. Through such novel insights, we attempted to elucidate immunopathophysiology of the above immunological disorders on the cellular, molecular and genetic levels and ultimately to establish the novel rational therapies for them. Ongoing projects are as follows;

- (1) Structure and function of CD26/DPPIV  
 Recently we identified the M6P/IGFII receptor as the additional ligand for CD26. We are determining the biological significances of the interaction with CD26 and M6P/IGFIIIR. Moreover we are studying the molecular mechanisms of CD26-mediated T cell costimulation. In addition we are defining the role and significances of the interaction of CD26 and chemokines and attempted to develop the novel therapeutic reagents for treatment of autoimmune disorders and malignant diseases based on CD26/DPPIV.
- (2) Structure and function of CD29 integrins and its association molecules (CD9 and CD82).  
 We are defining the structure and function of CD29 and its association molecules (CD9 and CD82) as well as the signal transduction pathways. Moreover we attempted to define the role of the above molecules and signaling events in autoimmune disorders and malignant diseases and finally to develop the rational therapy for them based on the findings of these molecules.
- (3) Molecular biology of nuclear receptors  
 We have been working with transcriptional regulation of gene expression by nuclear receptors. Mainly we will focus on the glucocorticoid receptor and pharmacologically develop selective modulator of receptor function.
- (4) Conditional regulation of gene expression by the hypoxia-inducible factor  
 We are currently working with the hypoxia-inducible factors, which are members of the basic helix-loop-helix PAS transcription factor. Our aim is identification of its activation pathway and application to various angiogenic diseases including ischemic vascular diseases, cancers, diabetic retinopathy, and rheumatoid arthritis.
- (5) Transcriptional regulation by NF- $\kappa$ B  
 NF- $\kappa$ B is considered to be a major player which activates a set of genes in inflammatory conditions and immune reactions. We have recently identified novel activation mechanism of NF- $\kappa$ B. Further studies will merit to develop novel antiinflammatory and/or immunosuppressive drugs.
- (6) Structure and function of human IL-12 receptors  
 We developed a panel of monoclonal antibodies against the IL-12 receptor and elucidated the expression of this receptor in macrophage and dendritic cell lineage. We plan to manipulate immune response through controlling this interesting receptor system.
- (7) Structure and function of human chemokine receptors and other 7-spanner type receptors  
 We showed the expression of chemokine receptors was crucial to antigen presentation by dendritic cells. Preliminarily, receptors for prostaglandins, similar 7transmembrane spanner-type receptor to chemokine receptor were expressed in various inflammatory sites. Analysis of prostaglandin receptors in immunocytes is under extensive study.

図1 T細胞におけるCD26分子とマンノース6リン酸/インスリン増殖因子II受容体との細胞内局在について

Fig. 1 Colocalization of CD26 and M6P/IGFIIIR in activated T cells



教授 農学博士 甲 斐 知恵子  
講師 農学博士 小 原 恭 子  
助手 農学博士 三 浦 竜 一

PROFESSOR: **Chieko Kai** D. V. M., Ph. D.  
LECTURER: **Kyoko Tsukiyama-Kohara** D. V. M., Ph. D.  
RESEARCH ASSOCIATE: **Ryuichi Miura** Ph. D.

RNAウイルスの病原性発現機構および種特異性決定機構を解明し、ウイルス病の発症や流行を防御することを目指している。そのためにウイルスの複製や伝播機構、それに必要な生体内因子などについて、分子レベルから個体レベルに至る一連の研究を手掛けている。さらに新しいワクチンやウイルスベクターの開発も行っている。一方では遺伝的疾患モデルを用いた神経病変発現機構の解析を行っている。具体的テーマは以下に示した。

- (1) モノネガウイルス感染症の病原性および種特異性の分子機構  
我々は、(-)鎖一本鎖RNAウイルス（モノネガウイルス）であるモービリウイルス（麻疹ウイルス、牛痘ウイルス、犬ジステンパーウイルス：CDV）においてcDNAからウイルスを作出し、遺伝子操作を可能にしている。特にイヌや宿主域を越えて野生動物界でのエマージングウイルスとして問題となったCDVではこのリバースジェネティクス系の樹立に初めて成功した。モービリウイルスは致死率も高く、免疫抑制や免疫攪乱、持続感染と再活性化、種を越えた伝播など多くの問題を持ち、それぞれの宿主で最も重要な疾病の一つである。我々はそれぞれに対して自然な病態を再現する世界でもまれな動物感染実験モデル系を確立し、これらの比較研究によりヒトの疾患を総合的に理解する基礎研究を行っている。最近新しい遺伝子操作系を開発したことによって、遺伝子から個体に至る病原性発現や種特異性機構の研究を可能にした。これらを用い、ウイルス複製機構や病原性発現機構に関わるウイルス遺伝子および生体側因子の解明を目指して研究を進めている。
- (2) モービリウイルスを用いた新しいウイルスワクチンおよびベクターの開発  
モノネガウイルスの特徴を生かし、新手法の遺伝子改変により人為的弱毒化、多価ワクチンおよび新型ワクチンの開発、さらに新しいウイルスベクターの可能性も研究している。
- (3) 遺伝的疾患ラットを用いた海綿状脳症発現機構の解明

附属する実験動物センターではトランスジェニックやノックアウトマウスを中心とした約3万頭のマウスが維持され、技術スタッフが飼育管理し、受精卵による凍結保存、微生物学的クリーニングを行っている。

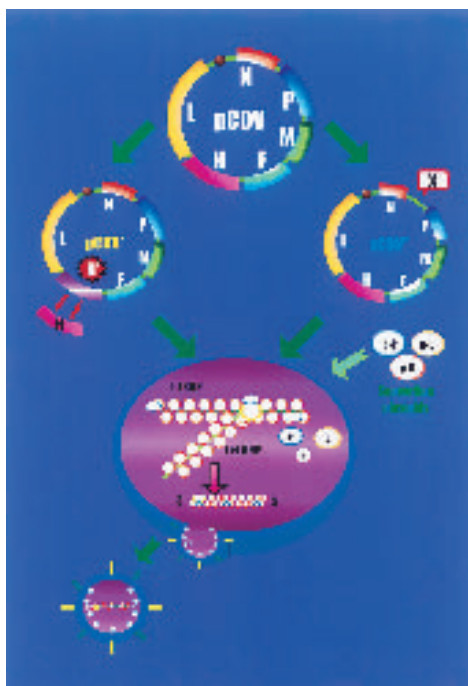


図1 CDVのリバースジェネティクス系の概略図

Fig. 1 Model of reverse genetics for CDV

Our major research interests are to elucidate molecular mechanisms of pathogenicity and species specificity of negative and single strand RNA viruses (*Mononegavirales*) and to control the viral diseases. For these purposes, we are studying viral replication and identifying viral and host factors important for the expression of pathogenicity using a reverse genetics technique novel in this field and experimental animal models. We are also developing new virus vaccines and virus vectors through genetic engineering.

- (1) Molecular mechanisms of pathogenicity and species specificity of mononegavirales.  
We are using our novel system which allows morbillivirus (measles virus, rinderpest virus, canine distemper virus: CDV) generation from cDNA and thus enables engineering of the mononegavirales. Morbilliviruses are highly contagious. They show various pathogenicity and are considered one of the most important causative agents of disease in each host. We are investigating the roles of virus components and host factors including virus receptors in viral replication, pathogenicity and species specificity. These mechanisms were also analyzed in experimental animal models, which show typical symptoms usually observed in naturally affected hosts.
- (2) Development of new virus vaccines against morbilliviruses and of virus vectors.  
Using our novel technique of genetic engineering, we are developing attenuated and/or polyvalent vaccines. We are also attempting to use the viruses as novel vectors.
- (3) Mechanisms of developing pathological degeneration in the central nervous system.  
Using rodent models which genetically show nervous symptoms with spongy-form degeneration in CNS, we are analyzing the mechanisms of cell death and the molecular basis.

In the animal research center, more than 30,000 mice, mainly transgenic and knockout ones, are kept for the research of IM-SUT. The technical staffs support their breeding, frozen storage and microbiological cleaning.

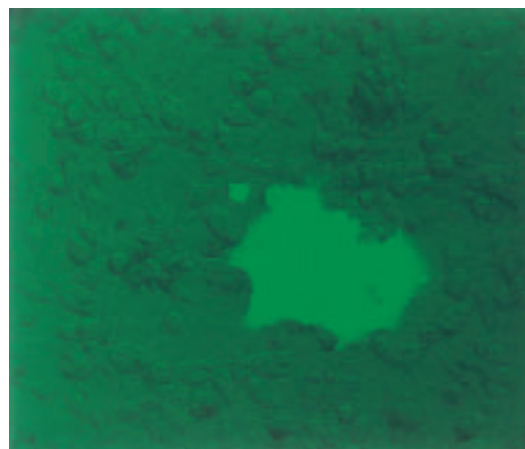


図2 GFP遺伝子を挿入した組換えCDVの感染によって形成された多核巨細胞に見られたGFPの発光。

Fig. 2 Induction of fluorescence in syncytium infected with recombinant CDV with GFP gene



教授 医学博士 斎藤 泉  
 助手 医学博士 鐘ヶ江 裕美

PROFESSOR: Izumu Saito, M. D., D. M. Sc.

RESEARCH ASSOCIATE: Yumi Kanegae, D. V. M., Ph. D.

当施設は組換えDNA研究の推進に資するためのサービス部であり、また先導的研究として、ゲノムプロジェクトなどにより分離同定された遺伝子をいかに社会に役立てるか、特に遺伝子治療の基礎を確立する新しい技術の開発を中心研究課題としている。

- (1) 非増殖型アデノウイルス発現ベクターの遺伝子治療への応用  
 アデノウイルスベクターは、極めて広い範囲の動物種・組織で目的遺伝子を高効率・同期的に発現させる事ができ、錠剤性ワクチンへの応用も行われてきている。1) 癌の遺伝子治療の開発。2) AIDS等感染症の遺伝子治療・ワクチン化の基礎研究。3) 遺伝病治療の動物実験。4) 神経・免疫組織等で発現できるベクターの作成。5) 迅速な組換えウイルス作成法の確立、などを所内外との共同研究で進めている。

- (2) 業務

組換え実験の安全確保を業務として行っている。

This laboratory has two main aims: Developing efficient expression vectors for gene therapy and for basic research, and offering general services to promote recombinant DNA technology.

- (1) Basic research for gene therapy: application of adenovirus expression vectors. Adenovirus vectors are useful to express a foreign gene in a considerably wide range of species and tissues. This vector is also valuable in animal experiments and in development of live vaccine administered by tablets. Collaborative projects are going on aiming the following respects by supplying recombinant adenoviruses from this laboratory: a) basic research on gene therapy against cancer, infectious disease such as AIDS and hereditary diseases, b) recombinant-adenovirus live vaccine. c) adenovirus vectors suitable for expression in the nervous and immunological systems, d) rapid methods to construct recombinant adenoviruses.

- (2) Services to promote recombinant DNA technology. Advice on gene manipulation-DNA experiments under the safety guidelines.

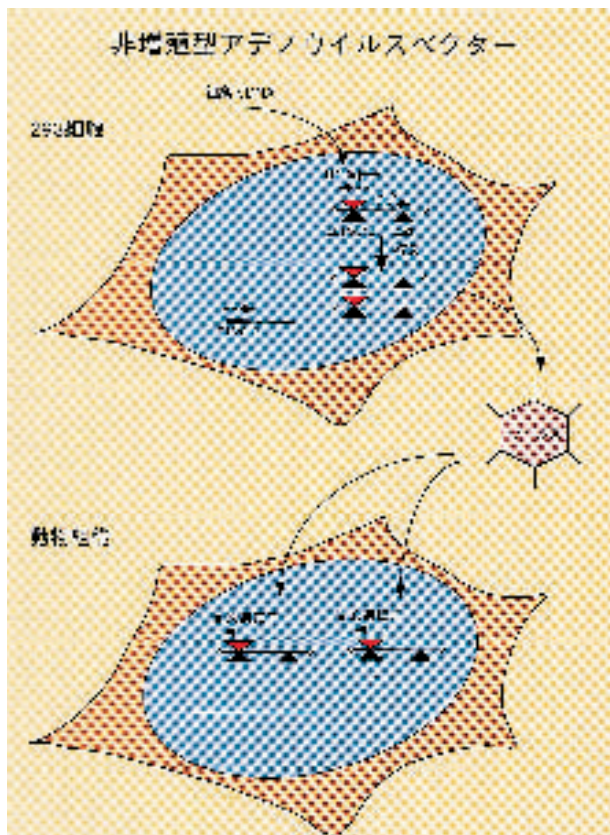


図1 非増殖型アデノウイルス発現ベクター

Fig. 1 EIA-deficient adenovirus expression vector

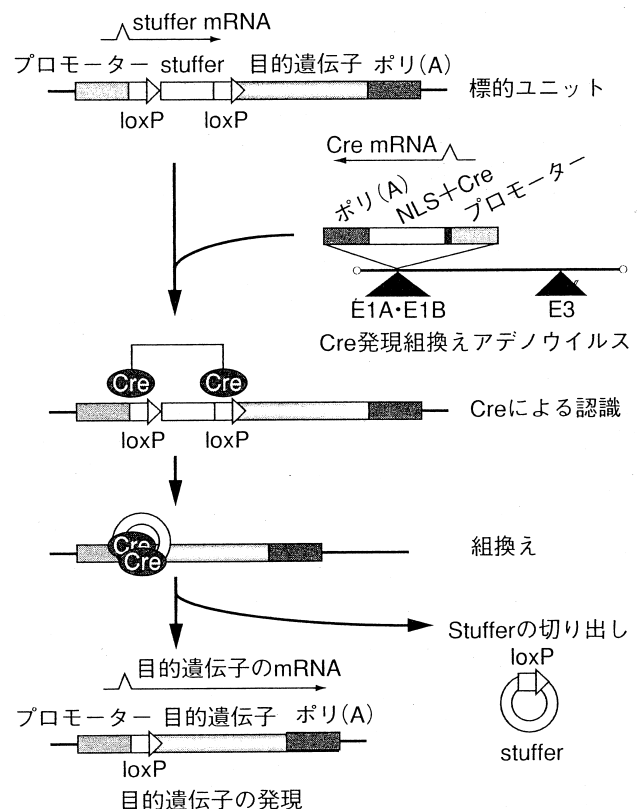


図2 組換えアデノウイルスを用いたCre/loxP系による発現制御系

Fig. 2 Regulation of gene expression using recombinant adenovirus producing Cre recombinase.

教授 理学博士 勝 木 元 也  
講師 農学博士 服 部 正 策

PROFESSOR: **Motoya Katsuki**, Ph. D.

LECTURER: **Shosaku Hattori**, D. V. M., Ph. D.

奄美病害動物研究施設は昭和40年に南西諸島の奄美大島に設置された。設置目的は、米国の信託統治領から日本へ復帰した同島において、熱帯性風土病の対策研究を行うことほかに、東洋区に属する同地域の動物の医学的研究を行うことであった。

#### (1) ハブの駆除に関する研究

ハブは奄美大島、徳之島、沖縄本島およびその周辺の島々に分布する大型の毒蛇で、奄美群島でも年間100名前後の咬症患者が発生している。住環境内のハブの個体数を減らすことが咬症事故の減少の決め手になると考え、侵入防止電気柵、トラップによる駆除、ネズミの駆除などのモデル研究を行い、咬症者は次第に減少してきている。また、ハブ自身ももつハブ毒に対するインヒビターの応用研究では、出血毒や筋壊死毒に対する阻害活性を持つ蛋白質の構造解析を行っている。

#### (2) リスザルの人工繁殖

ワシントン条約などの動植物の保護条約の発効により、実験用霊長類の輸入はきわめて難しい国際情勢になっている。今後の医学実験のためには、実験用霊長類を国内繁殖せざるを得ない。本施設では小型で温和な性質の飼育しやすい実験用霊長類として南米原産のリスザルの人工繁殖を行っている。現在は、熱帯に多くの患者を抱えるマラリアと日本住血吸虫の感染モデル動物として利用されている。

#### (3) 野生動物に関する研究

奄美大島から沖縄にかけて生息する哺乳類はアジア南部に生息する東洋区の動物と同じ起源を持つ種類が多く、北区に属する日本本土の動物とは異なっている。特別天然記念物のアマミノクロウサギやトゲネズミ、ケナガネズミなどは古いタイプの遺残種として他の地域には見られない遺伝的形質を持っている。また、ワタセジネズミやジャコウネズミなどは、実験用動物としても独特の生物学的特性を持った種である。これらの固有種を生物学的資源としてとらえ、その遺伝的特性や生物学的特性を解明することは、奄美大島全体の生物多様性の保護などにも貢献できると期待されている。

This Laboratory was established in 1965 in Amami-oshima Island in order to study on endemic diseases involving parasite, arthropods, and venomous snakes in the tropics or subtropics.

The Amami-oshima Island belongs to the Nansei Islands and the fauna is quite different from that in mainland of Japan. Since its establishment, trials have been carried out to utilize small mammals found unique in the island as experimental animals in addition to studies on prevention of Habu bites. As well known, successful eradication of filariasis from this island is one of the monumental works of the laboratory. Our present works are as follows:

#### (1) Research of Habu control.

Snake bites by the venomous snake Habu, *Trimeresurus flavoviridis*, have been reported annually about 100 cases in the population of 100,000 in the Amami Islands. The proteins isolated from Habu serum effectively control the hemorrhage and myonecrosis caused by Habu and other venomous snakes.

#### (2) Reproduction of squirrel monkeys.

The squirrel monkey, *Saimiri sciurea*, is widely distributed in Central and South America. This monkeys are used to basic experiments on the infection and vaccination models for malaria and schistosomiasis.

#### (3) Research of wild animals

Amami-oshima island is a habitat of animals and plants indigenous to the Nansei Islands. These animals occur originally in the Oriental region and include the Amami rabbit, the Amami spiny rat, the Okinawa long-haired rat, the Watase's shrew, and the musk shrew. They are used for research on comparative biology, taxonomy, and development of experimental animals.

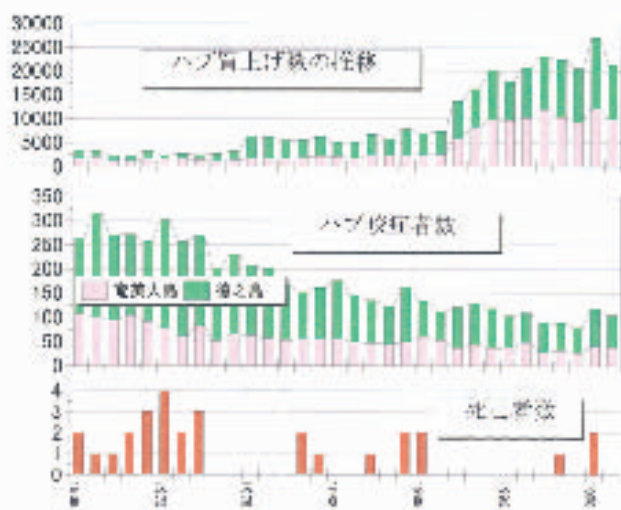


図1 ハブの捕獲数と咬症者数

Fig. 1  
No. of captured Habus and snake bites

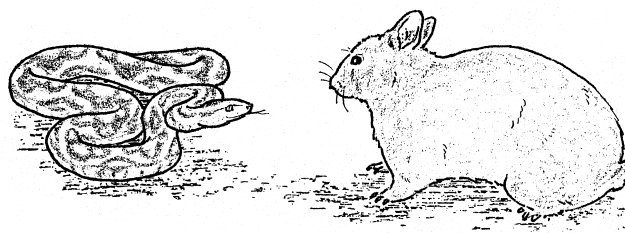


図2 ハブとアマミノクロウサギ

Fig. 2  
Habu and Amami Rabbit

## ■附属病院 THE RESEARCH HOSPITAL

全国唯一の国立大学附置研究所附属病院として探索的臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）をプロジェクト的に実践する場としての役割を有する。内科，感染免疫科，小児細胞移植科，外科，放射線科の5診療科と，エイズ診療部，中央診療部，検査部，輸血部，薬剤部，看護部などの部局が存在するが，これら診療科ならびに部局を有機的に連携させ探索的臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）の効率よく推進するべくスタッフの流動的な配置などを含めた改組を進め診療体制の強化を企っている。現在は内部措置により臨床教授を中心としたプロジェクト診療部を設置し，それが中核となって全人的医療と統括的運営と安全管理にあたっている。現在進行中の探索的臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）の主なものは先端医療研究センターから提案された癌免疫遺伝子治療，臍帯血移植を含めた造血幹細胞ならびに樹状細胞移植，HIVゲノム医療であるが，将来は外部研究機関からの提案も積極的に受け入れることになる。

The Hospital, a national research hospital, which is the largest in Japan, plays roles as a clinical facility to practice translational researches as projects. The Hospital consists of five clinical departments of Internal Medicine (Hematology/Oncology), Infectious Diseases and Applied Immunology, Pediatric Hematology/Oncology, Surgery and Radiology, and supporting facilities of Central Therapeutic Institutes, Department of Clinical AIDS Research, Blood Transfusion, Laboratory Medicine, Nursing Quarters, Pharmacy and Nutrition. Our hospital efficiently organizes these departments and facilities to promote translational researches by arranging staffs and organizations fluidly and strengthen the systems for clinical practicing. Currently, we place Department of Advanced Clinical & Medical Research with a big clinical professor, which are mainly involved in the management of operative regulation and safety control. Current translational research involves immuno gene therapy, stem cell transplantation including cord blood transplantation, dendritic cell therapy, HIV medicine and genome medicine, which are currently proposed by the Advanced Clinical Research Center. In the future, we will actively accept new clinical proposals from other institutions outside.



教授	医学博士	浅野茂隆
助教授	医学博士	谷憲三朗
講師	医学博士	東條有伸
助手	医学博士	井関徹
助手		大井淳
助手	医学博士	内丸薫

PROFESSOR: **Shigetaka Asano**, M. D., D. M. Sc.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: **Kenzaburo Tani**, M. D., Ph. D.  
 LECTURER: **Arinobu Tojo**, M. D., Ph. D.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Tohru Iseki**, M. D., Ph. D.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Jun Ooi**, M. D.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Kaoru Uchimar**, M. D., Ph. D.

当科では難治性血液疾患に対する新しい治療法の開発を目指し、下記の基礎的、臨床的研究を計画、遂行中である。

#### (1) 骨髄移植に関する研究

20床の特殊無菌病棟ならびに約20床の一般病棟を用い、2000年前期までに約400症例の同種・自家骨髄移植、同種末梢血移植、臍帯血移植ならびに移植後の慢性移植片対宿主病(GVHD)などの移植後合併症の治療を行ってきた。この間、遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を開発し、本薬剤が移植病態の種々の局面で極めて有用であることを世界に率先して明らかにしてきた。現在もこの薬剤を中心に用いる新しい臨床プロトコルの多くについて全国の中心としての実施責任を担っている。また、これまでの実績から日本における骨髄移植実施機関のハブの一つとなり、非血縁者間骨髄移植を可能にする公的骨髄バンクの設立における中心的な役割を果たし、現在はそのための全国一の骨髄採取施設としての役割も担っている。さらに1997年より東京臍帯血バンクを本研究所附属病院内に設立し(責任者:高橋恒夫教授)、骨髄移植ドナー候補が見い出せない小児・成人患者を対象とした臍帯血移植医療を積極的に展開してきている。これらの非血縁者間骨髄移植の普及により今まで以上に重要な課題となっている重症GVHDや白血病の移植後再発の病態解明と、その知見に基づく治療法の開発にも一層積極的に取り組んでいるところである。その研究の中には以下の免疫担当細胞分画移植や遺伝子治療も含まれる。

#### (2) 遺伝子治療に関する研究

米国の遺伝子治療開発会社数社と共同して各種悪性腫瘍に対する遺伝子治療臨床研究を計画・実施中である。そのうちのひとつであるCell Genesys社とのヒトGM-CSF遺伝子導入腎細胞癌ワクチンを用いた遺伝子治療計画は、我が国で最初のがん遺伝子治療臨床研究として、本附属病院外科系研究チームや順天堂大学、筑波大学、国立がんセンター、癌研究会などとの共同研究として進行している。この治験によって得られる結果をもとに、造血器ならびに固形腫瘍に対する新たな免疫遺伝子治療法の開発研究も計画中であり、その基礎的検討を行っている。

#### (3) 細胞療法に関する研究

造血細胞輸血部や細胞プロセッシング研究部門など、他の臨床部門と共同し、特に増幅ならびに機能修飾を行った免疫担当細胞(T細胞、樹状細胞など)、造血幹細胞やその他各種細胞を用い、白血病や重症ウイルス感染症の予防治療のための新たな細胞療法を開発中である。

In our department, basic and clinical researches have been planned and performed for the purpose of developing new therapeutic approaches to intractable hematological disorders as follows.

#### 1) Bone marrow transplantation (BMT)

About 400 cases of allogeneic or autologous BMT, allogeneic peripheral blood transplantation, and cord blood transplantation have been performed and their post-transplantation complications including chronic graft-versus host disease (GVHD) have been treated in our 2 wards with 50 beds including 20 beds in bio-clean rooms until the beginning of 2000. During this period, we developed recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and demonstrated the remarkable effectiveness of this drug in various pathophysiological situations in peri-BMT period. We have also planned several new clinical protocols using G-CSF and are the main center in Japan to perform these trials. Based on our past records, as a hub of BMT centers in Japan, we played the major role in establishing the Japanese Bone Marrow Bank which enables BMT from unrelated donors (uBMT), and we also are now playing our important role as the largest marrow collection center in our country. We also have recently established Tokyo Cord Blood Bank in our hospital and have started cord blood transplantation for child and adult patients who had no BMT donors. We have been heavily involved in the clinical and basic studies to elucidate the pathophysiology of severe GVHD and post BMT leukemia relapse, and the development of new therapeutic approaches based on the new findings, which have been highlighted by rapid diffusion of the uBMT. These studies include fractionated immune-cell therapy and gene therapy.

#### 2) Gene therapy

As part of a collaboration with foreign gene therapy developing company, we have planned and started several clinical gene therapy protocols for various malignancies. Particularly, gene therapy protocol using granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and gene-transduced renal cell cancer cell vaccine has been under clinical investigation since 1998 as the collaboration with our hospital surgery team, Juntendo University, University of Tsukuba and National Cancer Center under the auspices of Cell Genesys Co. The study is the first step cancer gene therapy in Japan, based on this experience, we are developing our own clinical gene therapy protocols for hematological malignancies / solid tumors.

#### 3) Cell therapy

As part of the collaboration with our Department of Hematopoietic Cell Transfusion and Department of Cell Processing Center, we are trying to treat patients suffering from resistant leukemia / lymphoma or severe viral diseases using immune-cells, namely, of T cells or dendritic cells, hematopoietic stem cells and others.

教授	医学博士	田原 秀 晃
(助教授)	医学博士	江里口 正 純
講 師	医学博士	富 川 伸 二
助 手	医学博士	武 田 泰 隆
助 手	医学博士	野 村 祐 二
助 手	医学博士	山 内 潤
助 手	医学博士	吉 崎 巖
助 手	医学博士	柳 衛 宏 信

PROFESSOR: **Hideaki Tahara** M. D., D. M. Sc.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: **Masazumi Eriguchi** M. D., D. M. Sc.)  
 LECTURER: **Shinji Tomikawa** M. D., D. M. Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Yasutaka Takeda** M. D., D. M. Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Yuji Namura** M. D., D. M. Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Jun Yamauchi** M. D., D. M. Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Iwao Yoshizaki** M. D., D. M. Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: **Hironobu Yanagie** M. D., D. M. Sc.

当研究分野は、先端医療研究センター臓器細胞工学研究分野、および他研究・診療科部門と緊密な連携を持ち、固形癌の手術療法を含む集学的治療および腎臓移植に携わっている。また、消化器の内視鏡およびレントゲン検査、超音波検査、血管造影検査などを行い、附属病院検査部門の一翼を担っていると同時に、透析部門の運営も行っている。1999年には、153例の手術を施行した。全身麻酔下手術の内訳は、悪性疾患74例、腎移植10例、その他61例である。

当診療科の目標は、先端医療研究センター臓器細胞工学研究分野、および他研究部の研究的成果をいち早く臨床に導入し、実際の患者を対象とした開発早期（第1, 2相）の臨床試験を附属病院において実行することである。

## (1) 固形癌に対する遺伝子治療および免疫療法の開発

### ① IL-18を用いた遺伝子治療の開発

臓器細胞工学研究分野の前臨床研究の結果をもとに、その臨床応用を検討中である。遺伝子治療臨床の発展のためには、臨床用ベクターの製造が必須条件であるが、医科研内に開設予定の遺伝子治療臨床応用支援システム（仮称）を利用したプロトコルの実施を考慮している。

### ② 樹状細胞を用いた免疫治療の開発

専門的抗原提示細胞である樹状細胞に腫瘍関連抗原を提示させ、各種固形癌を治療する臨床プロトコルを準備中である。これまで、CEA, Her2/Neu, およびp53由来の抗原ペプチドなどを対象とした詳細な検討を行っている。

### ③ 樹状細胞を用いた遺伝子治療の開発

IL-12遺伝子を導入した樹状細胞を用いた遺伝子治療の臨床応用を検討中である。

## (2) 移植の臨床

腎移植は1999年12月までに329例を数え、1施設としては本邦10位以内に入るものである。新しい免疫抑制剤シクロスポリン導入後の腎移植成績は1年、3年、5年生着率はそれぞれ91.4%、85.3%、76.3%、死体腎移植でそれぞれ93.3%、76.6%、70.7%ときわめて良好であり、これらの成績は世界的にみても遜色ないものである。

In close collaboration with Division of Bioengineering, Advanced Clinical Research Center, and other Research/Clinical Divisions, we have been engaged in the surgical treatment of solid tumors and renal transplantations. Also we have been offering service in the Department of Clinical Examination. The service includes endoscopy, X-ray, ultrasonic examination and angiography for various organs. Dialysis Division has been managed as well. We performed 153 cases of operation in 1999. (Under general anesthesia; 74 cases of malignant diseases, 10 cases of renal transplantation, and 61 cases of other diseases.)

The principal goal of our department is to create and conduct clinical trials (Phase I and II) for patients at Research Hospital, based on the research results produced at Division of Bioengineering, and other research divisions.

## (1) Development of Gene Therapy and Immunotherapy for the Treatment of Solid Tumors

### ① Development of Gene Therapy using IL-18

We are developing clinical application of cancer gene therapy using IL-18, based on the results from preclinical studies at Division of Bioengineering. For the development of clinical applications of gene therapy, the production of clinical vector is required. Future protocols will be performed using "Gene Therapy Clinical Application Support System (tentative name)" which will be built in the field of Institute of Medical Science.

### ② Development of Immunotherapy using Dendritic Cells

By expressing tumor related antigens on dendritic cells which are the most potent professional antigen presenting cells, we are preparing a clinical protocol for the treatment of malignant tumors. We have been conducting detailed examination for CEA, Her2/Neu, and p53 antigen peptides.

### ③ Development of Gene Therapy using Dendritic Cells

We are developing clinical application of IL-12 gene transduced dendritic cells.

## (2) Transplantation in Clinical Situation

By the end of December 1999, 329 kidney transplants have been performed in our department. It is ranked in the ten biggest transplant centers in this country. Cumulative 1-, 3-, and 5-year kidney allograft survival rates were 91.4%, 85.3%, and 76.3%, respectively, in transplants from living donor under cyclosporine therapy. The respective rates for transplants from cadaver donor were 93.3%, 76.6%, and 70.7%. These results of kidney allograft in our department are comparable to the results of established institutes worldwide in this field.

助教授 医学博士 吉 川 宏 起  
 講 師 医学博士 井 上 優 介  
 助 手 医学士 吉 岡 直 紀

ASSOCIATE PROFESSOR: Kohki Yoshikawa M. D., D. M. Sc.  
 LECTURER: Yusuke Inoue, M. D., D. M. Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: Naoki Yoshioka M. D.

医用画像は、機器の進歩、information technologyの発達とともに、その重要性を増している。当科ではX線CT, MRI, SPECTといった高度画像技術を用いて様々な疾患の評価を行っている。これらの機器を用いた診断や治療効果判定は、一般診療のみならず、医科学研究所病院におけるプロジェクト診療支援としても欠かせないものになっている。MRIやSPECTは臓器・腫瘍の生理機能を測定する手段としても活用されている。また、当科の放射線治療部門では血液腫瘍の治療が重要な役割となっており、骨髄移植前の全身照射が積極的に行われている。

当科において進行中の主たる研究プロジェクトは以下のようものである。

(1) MRI造影剤の基礎的検討

MRI造影剤としては従来細胞外液分布を反映するものが臨床使用されてきたが、臓器・腫瘍特異性の高い造影剤が開発されつつある。当科では特異性造影剤について動物実験をはじめとした検討を行い、臨床使用への道筋をつけることを意図している。

(2) Functional MRIによる高次脳機能の研究

Functional MRIは神経活動部位の非侵襲的な検出を可能とし、脳機能の有力な研究手段として広く認められている。東京大学認知・言語神経科学教室と共同でfunctional MRIによる高次機能の研究を行っており、高次機能メカニズムの解明につとめている。

(3) MR spectroscopy

MR spectroscopyによる脳内代謝物質測定を二次元的・定量的に行う方法を開発しており、疾患脳の研究手段としての確立をめざしている。

(4) CT画像処理・画像表示技術の開発

近年、ヘリカルCTの開発などによって、多量のCTデータを用いた画像処理、画像表示が種々試みられているが、当科においては、virtual bronchoscopy, virtual endoscopyにおける新しい画像表示法、volume renderingを用いた新しい臓器表示法の開発を行っている。

(5) 脳血流シンチグラム製剤の脳内挙動の検討

SPECT用脳血流シンチグラム製剤は血液脳関門を通過した後、何らかのメカニズムで脳内に長時間貯留する。集積メカニズムが破綻するとSPECT像が脳血流を反映しなくなる。当科では脳血流シンチグラム製剤の挙動を明らかにし、疾患脳における集積過程を検討している。

(6) 分腎機能測定法の開発

分腎機能測定は腎尿路疾患の治療方針決定に重要な意味をもつ。当科では腎シンチグラフィを用いた分腎機能測定を検討し、小児・成人双方について適用できる高精度の腎機能測定法を開発してきた。現在、これまでの成果を統合した半自動データ処理ユーティリティを開発しており、その有用性を多施設で検証する予定である。

(7) 心筋血流・代謝の検討

東京大学循環器内科学教室、東邦大学循環器内科との協力のもとで、心筋血流・代謝の研究を行っており、心機能評価法の検討、代謝性心疾患を中心とした心疾患の病態解明を目指している。

Advances in instruments and information technology are enhancing the importance of medical imaging. We assess various diseases using advanced imaging technology such as X-ray CT, MRI and SPECT. Diagnosis and evaluation of therapeutic effect by our methods have critical roles in clinical practice and supporting project-related treatments in the Institute hospital. MRI and SPECT also act as tools for estimating in vivo physiology of organs and neoplasms. Treatment of hematological neoplasms is a main role of our radiotherapy division, and total body irradiation prior to bone marrow transplantation is frequently performed.

Our main research projects are as follows:

(1) Basic study of MR contrast media

While contrast agents reflecting the distribution of extracellular fluid have been used clinically in MRI, organ- or tumor-specific contrast agents are now being developed. We perform studies on such agents, including animal experiments, in order to aid in introducing them into clinical diagnosis.

(2) Higher brain function by functional MRI

Functional MRI detects neuronal activity noninvasively, and is accepted as a potent tool of brain research. We investigate higher brain function by functional MRI in cooperation with Department of Cognitive Neuroscience, University of Tokyo.

(3) MR spectroscopy

We develop techniques for two-dimensional and quantitative evaluation of cerebral metabolites by MR spectroscopy to establish a method for investigation of brain pathology.

(4) Novel technique in processing CT data

With development of helical CT, various techniques are utilized to process and display a large amount of CT data. We are developing new techniques in virtual bronchoscopy, virtual endoscopy and display of organs using volume rendering.

(5) Kinetics of brain perfusion agents

Brain perfusion agents for SPECT cross blood-brain barrier and are retained in the brain by a certain mechanism. When the retention mechanism is disrupted, SPECT does not reflect cerebral blood flow. We are investigating kinetics of brain perfusion agents and examining accumulation process in diseased brain.

(6) Estimation of differential renal function

Measurement of differential renal function is essential in determining therapeutic strategies for nephrourological patients. We have studied the evaluation of differential renal function from renal scintigraphy and developed accurate techniques applicable to both children and adults. We are now integrating our results into a semiautomated utility program and planning to conduct a multicenter validation study.

(7) Myocardial perfusion and metabolism

We study myocardial perfusion and metabolism in cooperation with Department of Circulation, University of Tokyo and Toho University. Our aims are to examine methods for the evaluation of myocardial function and to elucidate pathophysiology of heart diseases.



助教授(併) 医学博士 辻 浩一郎  
助手 医学博士 田 中 竜 平

ASSOCIATE PROFESSOR: Kohichiro Tsuji, M. D., D. M. Sc.  
CLINICAL ASSOCIATE: Ryuhei Tanaka, M. D., D. M. Sc.

小児細胞移植科は1998年4月に開設された新しい診療科で、現在は白血病・再生不良性貧血などの血液疾患に対する造血幹細胞移植を中心に診療を行っているが、将来的には小児の固形腫瘍・免疫不全症・先天性代謝異常症などの遺伝子治療の対象となる疾患の診療も視野に入れている。現在までに25例の造血幹細胞移植の実績があり、予後不良の原疾患や再発期症例が多い中、非血縁者間移植やHLA不一致移植にも積極的に取り組んでいる。また、長期入院患児の教育面に配慮し、都立城南養護学校により院内学級が開設されている。以下に現在進行中のプロジェクトを示す。

(1) 臍帯血移植

当科は、細胞プロセッシング研究部との共同により、東京臍帯血バンクの運営にあたっている。1997年9月より臍帯血のバンキングが開始され、1998年5月より移植を希望する症例からの照会に応じている。

(2) 増幅造血幹細胞移植

造血幹細胞の体外増幅は、当科の基礎研究部門である先端医療研究センター細胞療法研究分野の主テーマの一つであり、ここで確立されたヒト造血幹細胞の体外増幅技術の臨床応用をめざしている。特に、最近開発されたNOD/SCIDマウスを用いたヒト造血幹細胞評価システムは、増幅造血幹細胞移植の有効な前臨床試験として期待されている。

(3) 遺伝子治療

小児科領域には、悪性疾患以外にも遺伝子治療の対象となる疾患は多い。他の研究部との共同研究でFanconi貧血や神経芽細胞腫などの疾患に対する遺伝子治療の基礎的研究を行っている。また、レトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞への効率のよい遺伝子導入法の確立をめざした研究も行っている。

(4) 小児固形腫瘍に対する免疫療法の基礎的検討

小児固形腫瘍の治療においては、免疫療法は新たな治療の選択肢として、その確立が期待されている。我々は、神経芽腫に対する樹状細胞を用いた免疫療法に関する基礎的検討を行っている。

Department of Pediatric Hematology/Oncology was established in April, 1998. We engage in the treatment of pediatric hematological diseases such as leukemia and aplastic anemia mainly by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and pediatric solid tumors, immunodeficiencies and congenital metabolic diseases, which are also targets of gene therapy, will be included in our area. So far 25 cases of HSCT have been carried out in cooperation with HSCT team in our hospital. In particular, unrelated HSCT or HLA mismatched HSCT were carried out for high risk patients. School-in-Hospital was started by the Metropolitan Jonan weak children's school. We are currently focusing on the following projects.

(1) Cord Blood Transplantation

In cooperation with Division of Cell Processing, we engage in Tokyo Cord Blood Bank. Cord blood banking was started in September, 1997, and preliminary search was started in May, 1998.

(2) *ex vivo* expanded stem cell transplantation

*Ex vivo* expansion of hematopoietic stem cells (HSC) is one of main projects of Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center which is the basic research division of our department, and research for clinical application of *ex vivo* expansion of human HSC is being undertaken. A novel system using NOD/SCID mice is expected as a useful method for evaluation of human transplantable HSC.

(3) Gene therapy

Basic research on gene therapy for Fanconi's anemia and neuroblastoma is being conducted. Research for efficient retroviral gene transfer to HSC is also being undertaken.

(4) Immunotherapy for pediatric solid tumors

Basic research on immunotherapy using dendritic cells for neuroblastoma is in progress.

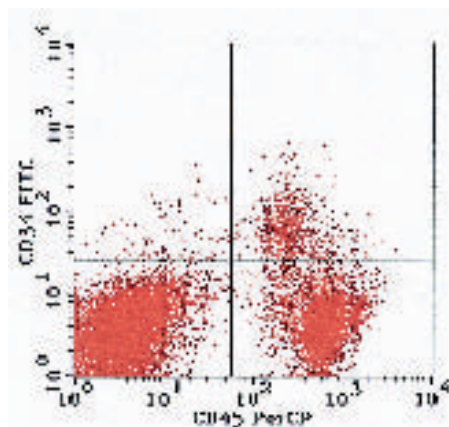


図1 ヒトCD34+細胞を移植されたNOD/SCIDマウスの骨髄細胞の解析。ヒトCD45+細胞やCD45+/CD34+細胞が認められる。

Fig. 1 Flowcytometric analysis of bone marrow cells of NOD/SCID mice transplanted with human CD34+ cells. Human CD45+ and CD45+/CD34+ cells are detectable in bone marrow cells of NOD/SCID mice.

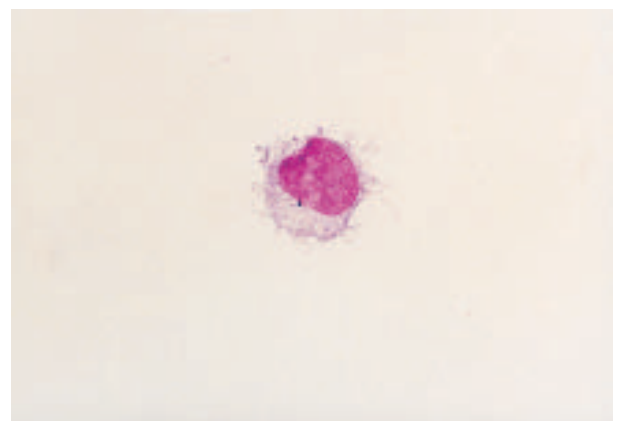


図2 ヒト末梢血単核球より生成された樹状細胞。特徴的な細かい樹状突起が見られる。

Fig. 2 Dendritic cells generated from human peripheral blood mononuclear cells. Characteristic fine dendrites are seen.

教授(併) 医学博士 岩本 愛吉  
 助教授 医学博士 中村 哲也

PROFESSOR: Aikichi Iwamoto, MD., D.M.Sc.

ASSOCIATE PROFESSOR: Tetsuya Nakamura MD., D.M.Sc.

1981年に設置された感染免疫内科は、島田馨前教授がヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者の診療を開始した1986年以来、わが国におけるHIV診療の中心的存在である。また、感染症に対する危機管理が極めて不十分なわが国において、マラリアの治療や海外での咬傷に対する狂犬病ワクチンの接種など、感染免疫内科はわが国有数の国際感染症の診療機関でもある。

## (1) HIV感染症

1995年頃までHIVそのものに対する治療は困難であり、日和見感染症や日和見腫瘍など、免疫不全の結果起こってくる随伴疾患がHIV感染症の主たる治療内容であった。1996年より、プロテアーゼ阻害薬など新たな抗HIV薬の登場とともに、HIVを標的にした強力な抗HIV療法 (Highly active antiretroviral therapy: HAART) が可能となり、HIV感染症の治療内容は激変した。治療効果があがる一方 (下図1参照)、HIV感染症の治療はますます複雑し、抗HIV薬に対する耐性や抗HIV薬の長期毒性が重要な問題として浮上している。感染免疫内科は、HIVに対する最も先進的な治療を行ないながら、新たな問題点に的確に対応していく。

## (2) エイズ関連日和見感染症・日和見腫瘍

HIV感染症の治療の進歩により、日和見感染症は減少しているが、HIV感染に気づかず、重症のカリニ肺炎などで発症する症例や、日和見悪性腫瘍の重要性は減少していない。当院に設置されていない眼科、耳鼻咽喉科、神経内科、精神科、整形外科などについては、院外専門家の協力を得て総合的な診療を行なっている。

## (3) 国際感染症

海外旅行者、日本企業の海外への進出が増加し、国内では見られない感染症に罹患する人が増加している。また、近年外国人の感染症、特に熱帯病を併発したHIV感染者の診療機会も増えている。わが国が今後さらに国際化していくことを考えると、国際感染症の診療経験、教育、研究および若手医師の育成は極めて重要な課題である。感染免疫内科は、今後もマラリアをはじめとする熱帯感染症の治療に力を入れていくとともに途上国との共同研究を推進していく。

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology (DIDAI) was founded in 1981. Clinic for patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection was started in 1986 and DIDAI has played a central role in HIV treatment in Japan. DIDAI is also a major center for tropical diseases in Japan.

## (1) Treatment of HIV infection

Until 1995, main issues in the care of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) were the treatment of opportunistic infections and tumors, since the direct approach against HIV was essentially impossible. Highly active antiretroviral therapy (HAART) including protease inhibitors was introduced in 1996 and the situation changed dramatically. As is shown in Fig. 1, the admission of the patients with AIDS was increasing until 1996 and then decreased steeply. On the other hand, there are serious issues. Complexity of HAART, drug resistance and long term toxicity of HAART are examples of new problems.

## (2) Treatment of AIDS-related opportunistic diseases

Some patients do not realize their infection and develop opportunistic infections suddenly. Opportunistic infections in patients with HIV have decreased but are still very important. Devoted help by individual specialists in ophthalmology, ENT, psychiatry, neurology and cardiology are highly appreciated, since these special divisions are not affiliated in the hospital.

## (3) Treatment of tropical diseases

We take care of more than 20 patients with malaria every year. Patients with dengue fever, typhoid fever, enterotoxigenic *E. coli*, rickettsiosis, etc. are also admitted. Numbers of foreigners with HIV infection are increasing.

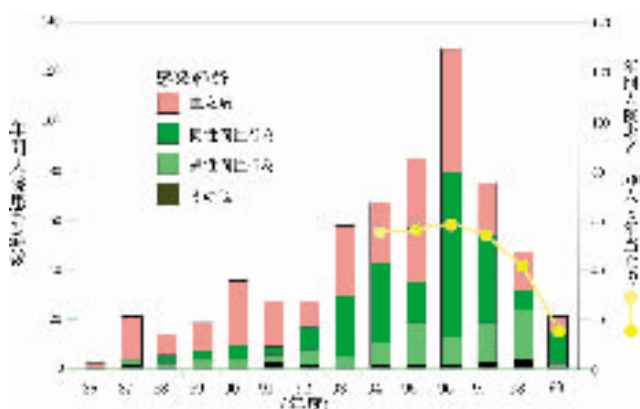


図1 経時的入院者数

Fig. 1 Numbers of admission per year

当検査部ではプロジェクト病院の検査部として、日常診療に対応した検査体制を整えているばかりではなく、プロジェクト診療に不可欠な新しい検査を積極的に取り入れる方向で努力している。平成9年度後半から立ちあげた遺伝子検査室では、現在までにHIV RNA定量、bcr-ablキメラ遺伝子、PML-RAR $\alpha$ キメラ遺伝子、pneumocystis cariniiの遺伝子診断を行っている。なかでもHIV RNA定量検査は現在まで2500検体以上を測定しており、遺伝子検査室における主要な検査となっている。このほかにも、プロジェクト関連検査としてエイズの確定診断のためのウエスタンブロッティング、サイトメガロウイルス感染症の診断のためのサイトメガロウイルスアンチゲネミア等を行っている。今後はゲノム医療にも積極的に取り組む予定である。我々のところではその他に以下のような研究を行っている。

(1) 好中球アルカリフォスファターゼ遺伝子の転写調節の研究

好中球アルカリフォスファターゼはG-CSFにより発現が誘導される事が知られているが、我々はこの発現調節のメカニズムを転写因子のレベルで検討している。造血株化細胞を用いて、アルカリフォスファターゼのbasal promoterの解析を行ったところ、アルカリフォスファターゼの発現には転写因子のSp3が重要な役割を担っていることを見つけた。

(2) 好中球の貪食能の定量的アッセイ系の確立

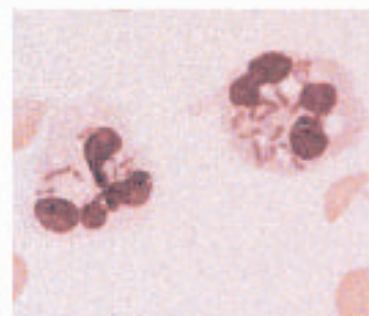
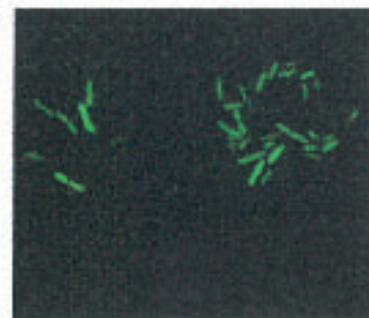
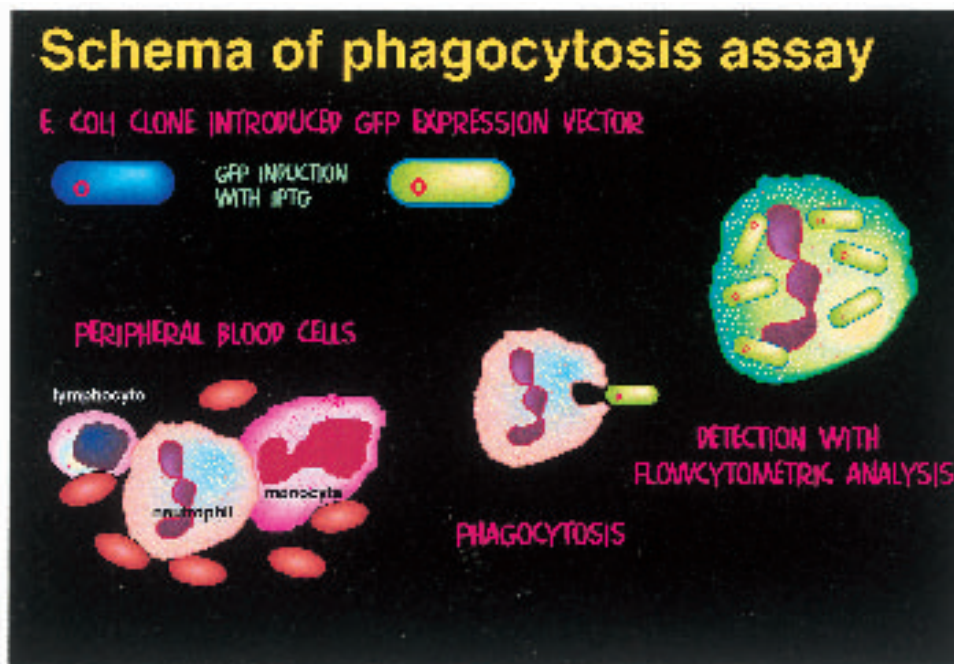
好中球の細菌貪食に関わる機能は、判定者の技量に左右される面が多い等、そのアッセイ結果には信頼性の面で問題が少なかった。細菌を蛍光色素でラベルし、flowcytometryにかける方法もあるが、死菌を用いる点で生態の防御に関わる機能としての貪食をどこまで見ているのか（単なるscavenger機能）といった疑問点も指摘されている。われわれはGFPを大腸菌に発現させ、貪食した好中球をflowcytometryで解析する方法を開発した。

(1) We are conducting researches to know the molecular mechanisms of differentiation of granulocytes.

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), an important cytokine regulating proliferation and differentiation of granulocytes, induces expression of several differentiation-specific markers including alkaline phosphatase. Taking advantage of the alkaline phosphatase as the differentiation-specific marker in granulocyte, we are examining the molecular mechanism of alkaline phosphatase gene induction by G-CSF. The shortest DNA fragment essential for the induction of alkaline phosphatase gene was found to contain GC-box. By transient transfection assay we found that Sp3 is one of the factors regulating the expression of alkaline phosphatase gene in hematopoietic cells.

(2) Assay for phagocytic function of neutrophils has been semi-quantitative assay and the results tend to vary depending on persons.

We expressed GFP in *E. coli*, and neutrophils phagocytizing these bacteria could be successfully assayed by flow cytometry. The assay is simple and there is no variation between persons and reproducibility is excellent.





教授(併) 医学博士 岩本 愛吉  
 助教授 医学博士 小柳津 直樹  
 助手 医学博士 河崎 寛  
 助手 医学博士 細野 治

PROFESSOR: Aikichi Iwamoto, MD, D.M.Sc.  
 ASSOCIATE PROFESSOR: Naoki Oyaizu, MD, D.M.Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: Hiroshi Kawasaki, MD, D.M.Sc.  
 CLINICAL ASSOCIATE: Osamu Hosono, MD, D.M.Sc.

平成6年度に新設されたエイズ診療部は、先端医療研究センター・感染症分野、附属病院・感染免疫内科と連携し、HIV感染症／エイズの診療と研究を行っている。

### (1) HIV感染症

強力な抗HIV療法 (Highly active antiretroviral therapy: HAART) が行なわれるようになって、日和見感染症やエイズによる死亡者数は減少したが、抗HIV療法はますます複雑になっている。すでに承認された薬剤だけでも14種類あり、これに合剤や剤形の異なるものを加えると、さらに数が増す。しかし、抗HIV薬の作用機序から考えると、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬という3つのクラスの薬があるに過ぎない。同じクラスの薬剤には交叉耐性が存在し、一つの薬剤に耐性が生じるといくつかの薬の効果を同時に失うこともある。服薬への執着 (アドヒアランス) が重要である。95%以上薬を服用できたかどうかで、臨床経過に差が生じたという報告もある。図1に示すように1996年以降3剤以上の薬剤を服用している患者数が次第に増えている。4剤あるいはそれ以上の薬剤を服用している患者も増えている。服薬時間の制限も多く、飲む錠剤数も多い。抗HIV薬の中には、巨大な薬剤や、1回に8カプセルを服用するようなものもある (図2)。患者を励ますばかりでなく、服薬に関するアドバイスが重要である。また、HAARTに伴う長期毒性もしだいに明らかとなってきた。HAARTが奏効していても、容貌の変化などにより治療に対する意欲が削がれるケースがある。エイズ診療部の役割の一つはHIV感染者に対する服薬援助である。

### (2) CD26/dipeptidyl peptidase IV分子の研究

CD26の持つ免疫賦活作用の分子機構を、その酵素活性およびadenosine deaminase (ADA) 結合活性との関連において解明する。HIV感染症におけるCD26の動態の解析やCD26とケモカインの相互作用の役割を検討する。この研究は、先端医療研究センター・免疫病態研究分野との共同によって行われている。

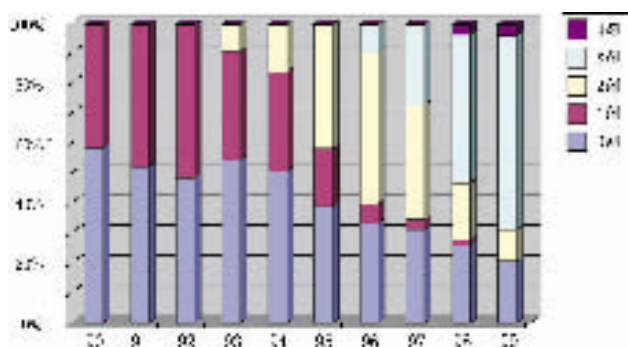


図1 患者一人あたり服用する抗HIV薬の数が年々増加している。

Fig. 1 Increase in the number of antiretroviral drugs per patients.

Department of Clinical AIDS Research is involved in the care of the patients living with HIV.

### (1) HIV infection

Introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has improved the treatment of people living with HIV. However, HAART is getting more complicated. Triple drug therapy is the standard of HAART. However, patients who are taking more than three drugs are increasing due to drug resistance etc (Fig. 1). Pill number and constraint on daily schedule to take drugs etc. are heavy burden to patients. Long term toxicities of HAART such as hyperlipidemia, lipodystrophy etc. are also new serious problems in this field. Supporting patients' adherence to HAART is absolutely one of the important roles of this division.

### (2) Understanding molecular basis of immuno-enhancing effects by CD26 (dipeptidyl peptidase IV) in relation to its enzyme activity and adenosine deaminase (ADA)-binding ability. Determining roles of CD26 in immunodeficiency by AIDS. We also study the role of interaction between CD26 /DPPIV and chemokines in T cell migration and HIV infection.



図2 抗HIV薬はサイズの大きいものが多く、服薬上大きな問題である。

Fig. 2 Some antiretroviral drugs are very big.

教授(併) 医学博士 浅野 茂 隆  
講師 医学博士 前 川 平

PROFESSOR: Shigetaka Asano, M. D., D. M. Sc.  
LECTURER: Taira Maekawa, M. D., D. M. Sc.

分子生物学の進歩により、遺伝性疾患のみならず癌やエイズなどの多くの後天性疾患の分子病態が解明されつつある。疾患の原因となる遺伝子の異常が明らかにされれば診断、予防とともに、それを標的とした治療法の開発が次の目標となる。

本院輸血部は日常業務に加え、研究所の臨床部門としての性格から、骨髄移植に代表される細胞移植治療や先端医療としての遺伝子治療をサポートする責務を有している。現在まで、造血幹細胞移植の治療成績をより向上させる目的で、純化した造血幹細胞を用いた移植、再発を抑制するリンパ球を併用した移植、移植片対宿主病を防ぐ目的でT細胞を除去した骨髄を用いた移植、同種末梢血幹細胞移植の一端を担い、さらにアンチセンス核酸分子の作用機序やリンパ造血幹細胞の分化増殖過程の解析などの基礎研究を進めてきた。これらは、種々の疾患に対する先端医療、細胞治療としてのあたらしいサイトカイン療法や免疫療法、遺伝子治療や分子標的治療の開発を視野にいれたものである。

白血病、癌、先天性疾患など現在の治療法では治癒が望めない疾患にとって、細胞移植、遺伝子治療は究極の治療法であり、早急に確立されることが望まれる。また、実験室での研究成果をベッドサイドに還元し、細胞移植や遺伝子治療を積極的に推進するためには、細胞の単離や遺伝子導入といった操作を無菌条件下で行う必要がある。平成9年4月からクリーン・ルームと、遺伝子導入を取り扱える臨床用P3ルームを備えた臨床細胞工芸室(Room for Clinical Cellular Technology: RCCT)が稼働を開始した。このユニットは将来的に輸血部が細胞治療部として、内科、小児科、外科など各診療科の先端医療、細胞治療のコアになるとの構想から設置されたものである。

- (1) 造血(骨髄、末梢血、臍帯血)幹細胞の生物学的特性の解析
- (2) 造血幹細胞の単離、増幅と細胞移植、遺伝子治療への応用
- (3) Bリンパ球の初期分化過程の解析
- (4) 免疫療法のためのリンパ球クローニング
- (5) ケモカインと造血幹細胞のホーミングに関する研究
- (6) 造血器腫瘍の遺伝子異常にもとづいたアンチセンス治療法の開発



図1 分子病態に基づくあたらしい治療の展開

Fig. 1 Prospects for new therapeutic approaches based on molecular pathophysiology

Cloning and sequencing of pathogenic genes have provided useful informations for preventive medicine and conventional therapies through molecular diagnosis of various diseases including hereditary disease, cancer, and AIDS. They have also made possible new therapeutic approaches through gene manipulation.

Improving the clinical outcome of hematopoietic stem cell transplantation, we supply purified hematopoietic stem cells to clinical trials for allogeneic bone marrow and peripheral blood transplantation, and the depletion of T lymphocytes from the donor cells is undertaken to reduce the rate of graft-versus-host disease. We have been also engaged in basic researches to analyze the proliferation and differentiation processes of B lymphopoiesis, to establish the *ex vivo* expansion system of hematopoietic stem cells, to establish antisense therapy for hematological malignancies. These basic researches are focused not only on cytokine therapy and immunotherapy, but also on gene therapy or genetically-targeted therapy that is being generated in the Institute.

Stem cell transplantation and gene therapy being ultimate therapeutic approaches for incurable diseases, their establishments (from bench to bed-side) are urgently needed. It is also mandatory to separate and manipulate cells under quality-controlled sterilized circumstances. For this purpose, clean rooms with clinical P3 facilities (Room for Clinical Cellular Technology: RCCT) is now operating in the Institute.

- (1) Purification of hematopoietic stem cells by the cell sorting system and characterization of their proliferating and differentiating capabilities *in vitro* and *in vivo*.
- (2) Establishment of the *ex vivo* expansion system of hematopoietic stem cells for transplantation and gene therapy.
- (3) Analysis of early B cell development using a novel culture system for progenitor B cells
- (4) Large-scale culture system of NK and CTL cells for immunotherapy.
- (5) Effects of chemokine on homing for hematopoietic stem cells
- (6) Establishment of antisense therapy for leukemias based on their gene alterations.

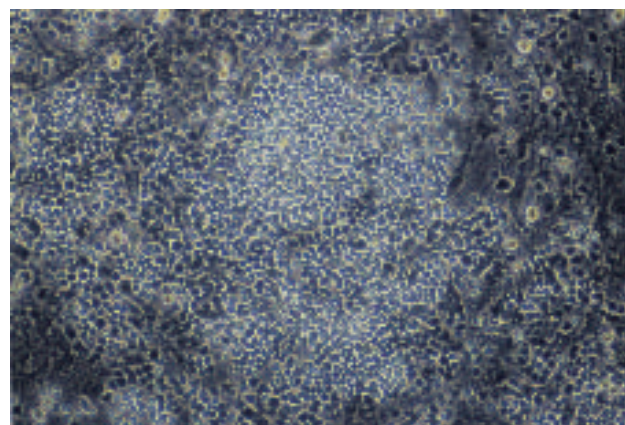


図2 ストローマ細胞に接着して増殖するBリンパ球造血前駆細胞

Fig. 2 Human progenitor B cells proliferated on stromal layer

手術部では一般業務として年間約250例（1999年調べ）の手術と、約1600例の検査を行っている。先端医療としての、新しい診断技術、治療方法の開発のための検査、検体採取、手術手技の開発を中心とし、一般医療としての検査、手術も行われている。また、研究所病院としてのプロジェクト診療に関して、受け入れと対策も行っている。

骨髄移植に関して、年間約50例の、血縁者、非血縁者の骨髄採取を行い、日本の骨髄採取におけるセンター的地位を占めている。麻酔科としては、骨髄提供者の周術期の安全確保と無痛下の早期回復をめざして、麻酔方法の検討を行っている。

本院の性格上、感染症患者が多く、検査、手術時の安全対策を常時徹底、見直しして、より安全性の高い管理をめざしている。

現在行っている研究は、麻酔分野における先端医療の一環として、よりよい麻酔、術後鎮痛をめざして、鎮痛のメカニズムの解明、新しい鎮痛薬の開発、さらに、手術、麻酔、輸血の侵襲を最小限に押さえるための研究である。

動物実験で、

- (1) 米国の2大学との共同研究で、新しいアセチルコリン作動薬の開発とその鎮痛作用を含む、生体全般に対する作用の検討
- (2) 製薬会社との共同研究で、新しいグルタミン酸受容体拮抗薬の鎮痛薬としての開発
- (3) 脊髄を介する鎮痛作用のネットワークの解明

*In Vitro*の研究で、

- (4) 血液製剤をより溶血、白血球の活性化を少なくするための研究

臨床研究で、

- (5) よりよい術後硬膜外鎮痛法の開発
- (6) 手術、麻酔、輸血による生体内のサイトカインの変動とその制御に関する検討
- (7) 循環、内分泌変動をより少なくする麻酔法の検討を推進している。

We handle about 250 surgical cases (in 1999) and about 1600 cases of diagnostic or interventional procedures a year. The examinations and surgeries to develop new diagnostic and therapeutic procedures are performed besides the usual examinations and surgeries. We cooperate with other department to promote some projects of the research institute.

About 50 cases a year of bone marrow collections from blood relatives or non-relatives are handled under general anesthesia. Our hospital is one of the leading hospital for bone marrow transplantation in Japan. We have tried to give anesthesia as safely as possible and to give early recovery without any pain for the patients receiving bone marrow collections.

We have managed a lot of patients with infectious diseases. We are improving the management of these patients not to spread infection.

The purpose of our advanced research in anesthesiology is how to keep patients during and after anesthesia as stable as they are before anesthesia. We are studying the mechanisms of analgesia, developing new analgesic agents, and studying how to minimize the invasive response to surgical stimulation, anesthesia and blood transfusion.

In animal experiments

- (1) Development of new agents acting on acetylcholine receptor and their *in vivo* and *in vitro* actions including analgesic effects in cooperation with two universities in USA.
- (2) Development of a new glutamate receptor antagonist as an analgesic agent in cooperation with a pharmaceutical company.
- (3) Studying the network mechanisms of analgesia in the spinal cord.

*In vitro* study

- (4) Improvement of the stored blood products to reduce hemolysis and activation of neutrophils.

In clinical study

- (5) Improvement of postoperative epidural analgesia.
- (6) Studying the changes in cytokines by surgical stimulation, anesthesia, and blood transfusion and how to control their changes.
- (7) Development of new anesthesia methods to minimize hemodynamic and hormonal changes.



東京大学医科学研究所は、大学院制度を中心にした研究者の養成機関としても大きな実績をもち、研究者を目指す若い人々に理想的な教育環境を提供している。各研究分野の教官は医学系、理学系、薬学系、農学生命科学研究科のいずれかの協力講座の教官として、大学院学生を受け入れている。教育機関としての特徴は、研究者を目指す大学院学生が中心であり、教官は学生に対する講義や実習の義務が少なく、研究室で若手の育成に専念できることにある。また、学生も教官も、多様な背景と興味をもつ人々が、研究室の垣根を越えて盛んに交流していることも、講座制の大学とは異なった特色であろう。これらの人的条件と、優れた研究環境とを活かして、以下に述べるような特色ある教育制度も機能している。医科学研究所は独自の大学院制度（独自専攻）を創設する方向で準備を進めている。

医科学研究所独自の教育コースとして制度化されているものとしては、大学院実習、大学院セミナーなどがある。

大学院実習とは、各研究室がごく少数（1人から4人程度）の大学院学生に1週間から2週間の間実験を指導するというシステムである。大学院学生にとっては、それぞれの研究分野の研究者から直接に技術と考え方を修得する絶好の機会である。

大学院セミナーは、大学院学生を対象とした毎週のセミナーシリーズであり、年ごとにテーマを設定して全国から研究者を招待して開催される。テーマの設定には大学院学生の希望が反映され、履修は大学院の単位として認められている。

情報について、医科学研究所は恵まれた条件をもっている。ヒトゲノム解析センターのゲノムデータベース部門などには、コンピュータ専門家が教職員としてそろっており、講習会が繰り返し開かれている。

また頻繁に開かれる学友会セミナーやインフォーマルなセミナーで、国内外の研究者から直接研究の進展を学ぶことができる。

図書室は24時間体制ではほぼいつでも利用貸出できる。コンピュータによる文献検索システムも整備している。

The Institute of Medical Science, University of Tokyo, is prominent as an institution for graduate education. It provides an ideal environment for young people interested in following a career in scientific research. Almost all students are graduate students. The professors and staffs do not have heavy teaching obligations and can thus concentrate on guiding students in their laboratory research. The students and staffs are quite diverse in their educational backgrounds. The departments/divisions are frequently collaborating and closely interacting each other. The institute has its own programs in graduate training and is currently discussing to establish its own graduate school.

The programs provided by the Institute include graduate laboratory courses, and graduate seminar series.

In the graduate laboratory courses, each of the divisions provides a short (1 to 2 week) laboratory course to several graduate students. This is an excellent curriculum for introduction to the various fields by the researchers actively engaged in them.

The graduate seminar series is 6-month long seminar series by speakers invited from all over the country. The graduate students are involved in choosing the series theme ("Gene expression and Regulation of cell function" for 1996).

The Institute has excellent computer facilities. Courses in gene informatics are frequently held to train beginners. There are many computer experts in the Human Genome Center and in other departments.

The students learn the most recent developments from distinguished speakers in Japan and from abroad in frequent IMS (Gakuyukai) seminars and other informal seminars.

The library is open 24 hours per day. There are facilities for computerized literature survey.

## 案内図 LOCATION AND TRANSPORTATION



### 交通機関

- A 営団地下鉄南北線・都営地下鉄三田線白金台駅下車。
- B JR山手線目黒駅東口から都バス⑩東京駅南口行または⑨③大井競馬場行で、日吉坂上下車。あるいは、都バス⑦千駄ヶ谷行または⑧⑥日本橋三越行で、東大医科研病院西門下車。
- C JR品川駅から都バス⑨③目黒行で、日吉坂上下車。
- D 営団地下鉄日比谷線広尾駅そばの都バス広尾橋から⑦⑧⑥目黒駅行で、東大医科研病院西門下車。

住所

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

Address

4-6-1, Shirokanedai Minato-ku, Tokyo 108-8639

平成12年10月1日 発行

発行

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

東京大学医科学研究所

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Welcome.html>

電話 (3443) 8111 (代表)

ファクシミリ (5449) 5402

電信記号 TODAIKAKEN TOKYO

印刷 勝美印刷(株)





**新キャンパス模型**  
(平成15年完成予定)