

遺伝子制御とシグナル伝達の研究：分子生物学から分子医科学へ

分子生物学研究部教授

新井 賢一



私は、分子と細胞を基礎とする分子生物学の視点で人間を研究するために、28年前、医学部卒業と共に、伝研から改組されたばかりの医科研を研究の場として選んだ。学部を超えた、学際的な研究環境が魅力であった。医科研の化学研究部における大腸菌の蛋白質合成（GTP/GDPリガンド転換による延長因子EF-Tuのコンフォメーション変化）と、スタンフォード大学で開始したDNA複製の酵素化学（複製フォークの進行とdnaB蛋白質とプライマーゼによるプライモソーム）など、遺伝情報の複製、転写、翻訳などの素過程を、エネルギーと情報の視点から研究することが私の出発点となっている。これらの生化学的な研究を通して、私は様々な基質やDNA/RNA鋳型など、化学構造的には一見関連のない物質との相互作用を通して、整然と秩序ある反応を遂行する蛋白質の機能に魅せられた。医科研は、私に生命現象の物理化学的研究というフロンティアに没頭する興奮と楽しさを教えてくれた教師であり、科学の訓練と競技の場である。分子生物学は生化学と分子遺伝学の融合により1950年代に形成された学問分野であるが、その頃、医科研には（勿論、日本のどこにも）それを標榜する研究部は存在しなかった。当時、化学研究部（上代教授）は、酵素化学の方法で蛋白質合成の研究、生物物理化学研究部（内田教授）は、分子遺伝学の方法で、複製や形態形成の研究を行っていた。生化学と分子遺伝学を標榜する両研究部は、学際的で高度の基礎研究を担う医科研の推進力であると共に、その後、アメリカで発展した遺伝子工学技術を速やかに取り入れ、医科研における癌やシグナル伝達の分子生物学的研究の基礎を築くことに貢献した。

遺伝子工学は、今では、日本のどこでも日々の研究に用いられ、医科研でも国際的にも優れた成果が得られている。しかし70年代には、遺伝子工学の研究システムがあるかないかという点で日米の差は歴然としていた。この新しい道具を用いて、医学や生物学のブラックボックスに切り込むことができることは明白であった。1980年に、私は医科研には、若手研究者の活力を生かすことのできる研究組織と、分子生物学と細胞生物学を融合する新たな研究システムが必要であることを確信して、スタンフォードから帰国した。しかし、硬直した講座制の下では、速やかに実現することは困難であるため、医科研を辞し再渡米し、DNAX研究所で免疫学者と共に、血液細胞やT細胞の増殖や分化におけるサイトカインネットワークの役割とそのシグナル伝達機構についての研究を開始した。サイトカインは抗原などの刺激に应答してT細胞やマクロファージから産生される糖タンパク質を総称し、免疫や造血反応など炎症にともなう多岐にわたる反応を制御している。サイトカインネットワークは細胞間のコミュニケーションとそれを支える細胞内のシグナル伝達ネットワークにより制御されている。蛋白質間の相互作用を基礎とするシグナル伝達の研究は、中間代謝（有機化学を基礎とする）、分子生物学（遺伝情報の鋳型を基礎とする）に続く、生化学の第三の主戦場となっている。どの分子が、他のどの分子と結合するのか（分子識別）、その相互作用を通して何を伝えるのか（情報伝達）、この分子間相互作用は、誰により統御されているのか（情報制御）？ 遺伝情報のスイッチオン、オフを通して、細胞内外のシグナルを細胞応答に変換するシグナル伝達の研究は、分子生物学と細胞生物学が融合する分野であり、今後の医科学の土台となるものである。スタンフォードとDNAXの経験を通じ、私は、自由な発想に基づく基礎研究、分野を越えた共同研究、若手研究者の責任ある独立、ポストドク制の活用、国際的な研究環境、科学の共通語としての英語、MDとPhDの対等な共同、女性研究者に開かれた研究環境、大学と産業界とのオープンな連携、などの重要性を痛感した。これらは、私が医科研の分子生物学研究部を運営する際の指針ともなっている。

この間、医科研は、18部門から当初の計画に沿って、漸次25部門まで増設されたが、分子生物学研究部は、その最後に時限付きで設置された新しい研究部である。英語では、生物物理化学研究部と区別するため、Department of Molecular BiologyではなくDepartment of Molecular and Developmental Biologyと表記している。当研究部は、東大において分子生物学を標榜する最初の研究部として設立され、生命の基礎過程の研究と、ゲノム解析、細胞移植、遺伝子治療などの技術開発の推進に貢献することが期待された。種々の制約はあっても新設であるため、より自由な研究を展開する可能性があると考え、私と共同研究者達は、分子生物学研究部のセットアップに取り組んできた。以来、6年間にわたる医科研内外からの御支援に、この場を借りてあらためて感謝する次第である。現在、研究面では、材料として大腸菌、出芽酵母、分裂酵母、アフリカツメガエル、ヒトとマウスの血液、免疫細胞などを用いて、細胞の増殖と分化における普遍的な制御機構を明らかにすることを目標にしている。研究手段としては、分子生物学と細

胞生物学的方法による分子レベルと細胞レベルの研究が主体となっている。培養細胞に加えて、細胞系列の決定とシグナル伝達系のアウトプットを測定するために、トランスジェニックマウスをはじめ個体レベルの研究の比重が増大している。細胞、個体レベルで遺伝子機能を観察する遺伝学的アプローチの隆盛に比べて、生命現象を構成要素に解体し、再構成するという、酵素の機能に基づく解析的、発見的なアプローチに挑戦する若手が殆ど見られないのが私の不満でもある。



研究部の仕事は、正井助教授、佐藤助手のひきいるDNA複製と細胞周期グループ（CDC7キナーゼ、複製装置、複製の型の多様性）、渡辺助手を中心とするレセプターとシグナル伝達グループ（GM-CSF、IL-4などのサイトカインレセプター、JAK/STAT系、c-myc経路と細胞増殖、Ras-MAPK-AP1経路と細胞の生存と分化）DNAX研究所と共同研究を進めるサイトカイン遺伝子の発現制御グループ（T細胞活性化におけるシグナル伝達、Th1/Th2制御、NF-AT、NF- κ B転写因子）の3つに大きく区分される。これらは基礎生命科学の課題であるが、別の角度から見れば、T細胞の活性化とサイトカイン遺伝子発現の制御、サイトカインレセプターとシグナル伝達、幹細胞の増殖と分化の制御、などは分子免疫血液学などの分子医科学の課題でもある。またこれらは、医科研のプロジェクト研究である細胞移植や遺伝子治療の基礎をなすものである。研究部全体の研究発表会と抄読会の他に、それぞれのグループは毎週あるいは隔週、独自のミーティングを持ち、研究成果の打ち合わせを行っている。各々のグループは研究の材料、手法共に異なっているが、究極の目標として細胞の増殖と分化の機構を明らかにしようという点で一致しており、根底では結ばれている。このような多岐にわたる研究をできる限り、共有するために、毎年4月に1週間にわたり、当研究部および関連研究部の大学院新入生と企業の研究者にガイダンスの講義と実習を行っていることも恒例の行事の一つである。

当研究部の特徴として学際的で、構成が多国籍であり、かつ女性研究者の比重が高い点があげられる。大学院生の構成も学際的、国際的、複合的である。これまでの約40名の大学院生の内訳は、医学系30名、理学系10名で、出身は医学部、理学部、保健学、農学等にわたっている。しかし、主力が医学系であるため、当研究部の課題である基礎生命過程の研究に専念する人材の養成には制約がある。理学系の若手研究者の参加を求めている。現在、大学院生の半数を留学生が占め、国籍は中国、韓国、アメリカ、ブルガリア、バングラデシュ、マレーシアと多彩である。セミナーやミーティングは日本語、英語の混合で行われるが、英語で自由に討論する訓練は今後国際舞台で活躍するにあたり有用である。しかし、90年のスタート時、研究発表を英語で行うことを基本としたが、研究の基本が未熟で、かつ英語の不自由な多くの新人達を迎えて、かえって混乱したことも付記しておく。多国籍化の中で英語と日本語をどのように併用するか今後の課題である。海外から毎年10名余の研究者が研究室を訪問し、セミナーをしたり、短期及び長期に滞在し共同研究を行っている。またこれまでにアメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、イスラエル、オランダ、イタリア、マレーシア、韓国、中国、カナダ、オーストラリア等の研究者が滞在した。他国のサイエンスの現状、研究システムなどを実際に活躍している人々から聞く機会は日本の研究システムを考える点でも参考になる。更に、国内外の企業との交流を通して、産業界とのオープンで、対等な協力関係を築くことにも力を注いでいる。発足以来、当研究部で解決を迫られている課題は、研究機能に障害を来す狭隘なスペースである。当研究部はもともと研究室ではないオープンスペースに壁を据え付けて作ったが、その名残りのピロティが格好の交流の場になっている。スモーカーはここで煙をくゆらし、夏の夕暮れはビール片手に議論を戦わせ、また時にはバーベキューパーティーを開いている。ここを他研究部の方々の交流の場にも使っていただければ幸いである。

分子生物学研究部は、10年間の時限を前に、これまでの研究活動を評価し、新たな方向を打ち出す課題に直面している。医科研は、癌、免疫血液と共に、発生や脳神経の研究を通して、先端医学と分子治療（細胞療法、遺伝子治療など）に貢献することを使命としている。そのためにも、引き続き、質の高い基礎研究を重視することは医科研の今後の発展にとり、大切である。当研究部は1) 細菌、酵母、動物細胞を用いて複製、転写、情報伝達の研究における医科研の一翼を担ってきた。更に2) サイトカインの研究を基礎に、免疫、血球系を主に単一細胞のレベルでその増殖、分化、生存に関する基礎研究を行ってきた。これらの研究は、医科研の課題である癌細胞の制御、あるいは細胞移植と遺伝子治療などの先端治療に道を開くものである。3) また医科研の大部門制への移行に伴い、発生と個体形成、神経高次機能の解析、構造生物学等も、当研究部の属する基礎医科学大分野の長期的課題となる。当研究部は、医科研におけるこれら1) 2) の研究を更に発展させつつ、3) の課題の一端を担っていくだろう。また時限部門としての性格を活用して、年限を区切り、基礎研究とプロジェクト研究の両者を効率良く推進するための適切な組織形態を編み出し、医科研内外との共同研究を推進してゆきたい。