

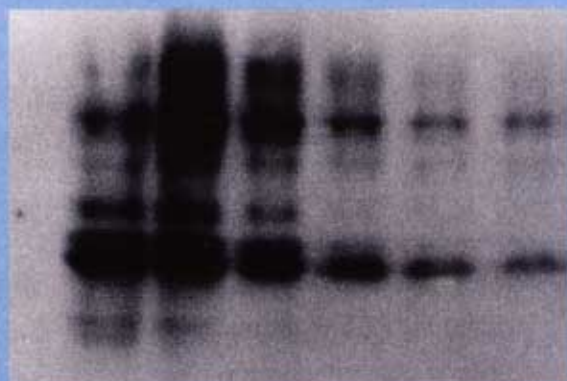
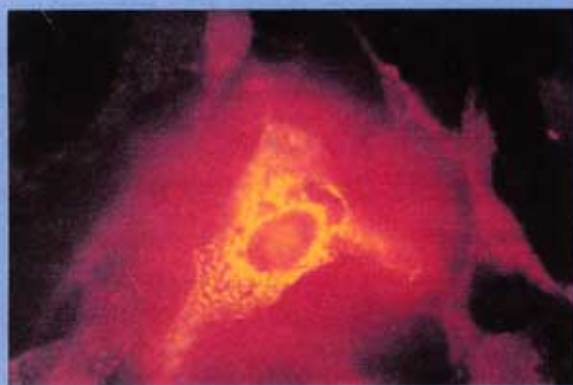
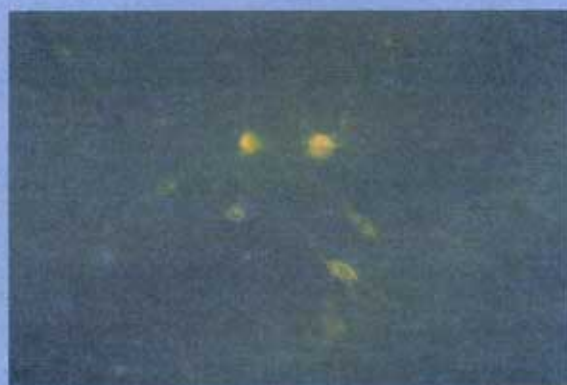
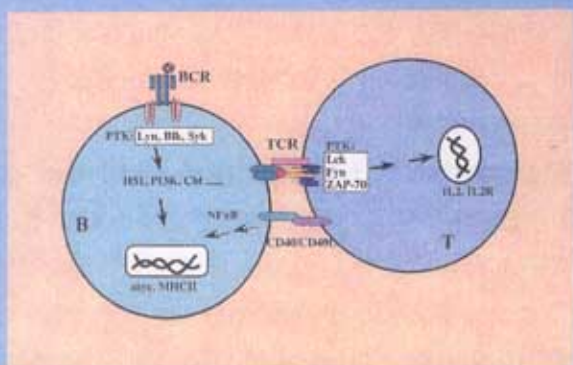
医科研

NOW

No. 4
1994.12.1

東京大学医科学研究所 ニュース

編集・発行 東京大学医科学研究所 医科研NOW編集室



癌とシグナル伝達分子

癌遺伝子の発見を端緒として、癌が遺伝子異常に基づく疾患であることが明らかになった。癌遺伝子の原形である癌原遺伝子の産物は、細胞内シグナル伝達を遂行する蛋白質群の一つである。細胞外からのシグナルは、チロシンキナーゼを介して細胞内に伝えられ、最終的には転写因子の活性制御を導く。チロシンキナーゼから転写因子までのシグナル伝達のネットワークを理解することは、癌研究の重要な一面であり、又様々な生命現象の解明に必須である。

図上から：

大脳神経細胞内の蛋白質チロシンリン酸化を抗リン酸化チロシン抗体で検出。

抗原刺激によるリンパ球活性化に係わるチロシンキナーゼ群とRelファミリー転写因子NF- κ B。

Bリンパ球抗原受容体刺激後に一過性にチロシンリン酸化される細胞内蛋白質。

癌遺伝子産物p80^{src}チロシンキナーゼ発現細胞内のチロシンリン酸化を抗リン酸化チロシン抗体で検出。

制癌研究部における癌研究

制癌研究部教授

山本 雅



私が制癌研究部に籍を置くようになってから15年。結構長い間制癌研究部を内から見てきたことになる。その間、立場も変わり、一貫した視点でこの研究部を捉えることはできていないし、まして、制癌研究部の位置・意義を主観的には把握していても、外から見てその主観がそのまま映って見えるかどうかは全く定かではない。制癌研究部が医科研の中で埋れてしまいそうになっているのか、あるいは望外にも迫力ある存在なのかおそらく主観と客観のズレは否めないと思うが、その差が小さいことを期待している。制癌研究部の歴史については、医科研百年史に詳しく記されている。1960年に癌研究を推進する研究部として山本正教授が部長となって発足しており日本における癌研究の拠点としての伝統がある。そのことは所内外で活躍されている制癌研究部のOBが少なくないことから伺い知れる。この伝統と私が在籍してからの15年間の研究の推移から「制癌研究部は癌の基礎研究を推進するメッカである」と私なりに意義付けている。そして、この定義が研究部構成員の中では共通に認められ、個々のメンバーが研究を推進する際の原動力の一つとなっていることを期待している。しかし制癌研究部という名称が外の社会に受けとめられる意味はおそらく私の意義付けとは異なっていよう。さらに、生化学や病理学といった場合には、多少のズレはあっても個々が捉えるイメージは大きく重なっており、その重なっている部分がまさしくその文字が表わしている学問体系である。“制癌”はどのような学問・学理を人々にイメージさせ得るのだろうか。

現在の制癌研究部の中心課題は癌を分子のレベルで解明することである。すでにこの10年来的の研究から癌は遺伝子の病気であることが分かってきた。つまり細胞内に複数の癌原遺伝子、癌抑制遺伝子が見い出され、それらの異常が重なることによって癌が発症し、進展する。癌の原因の正体が分かったと言える。これで癌研究が終わったのかというとは決してそうではない。原因となる遺伝子の産物がどのように機能しているのか、その分子機構の解明は癌研究の目標の一つである「分子生物学的知見に基づく癌の治療」に重要である。又、個々の癌原遺伝子や癌抑制遺伝子が正常細胞でどのように機能しているかを解析し生命現象への関与を解き明かしていくことは発がんや癌の進展を理解する上で必須である。加えて私共は、これま



での癌研究から発癌に関与する遺伝子が全て見つけられている訳ではなく、免疫、神経、生殖等の生命現象さらには細胞周期の調節に係わるシグナル伝達分子、転写因子を探索し、解析する中で、発癌に貢献する分子ならびにそれに対応する遺伝子を見い出すことも可能であると考えている。このような考えに基づき現在制癌研究部では以下のような研究を展開している。



(1) 増殖因子、ホルモン受容体に関する研究

私どもは此れ迄に、未知の増殖因子やホルモンの受容体をコードする癌原遺伝子を複数見い出している。対応するリガンドの解析等、それらの遺伝子産物を介するシグナル伝達系ならびに細胞癌化機構を解明する。

(2) 免疫系、神経系、生殖系等におけるシグナル伝達に関する研究

Fyn, Lyn, YrkなどのSrc型チロシンキナーゼはリンパ球や神経細胞でよく発現している。抗原刺激によるリンパ球活性化反応に関わるチロシンキナーゼの分子機能を解析し、また記憶などの神経機能とチロシンキナーゼの関連を検討する。さらに、チロシンキナーゼの作用と表裏の関係にあるチロシンフォスファターゼにも注目し、生殖細胞で特異的に発現しているチロシンフォスファターゼの機能解析を進める。

(3) 転写因子の活性制御機能に関する研究

転写因子Rel/NF κ Bは免疫担当細胞の活性化に必須な遺伝子の発現誘導を行う。抑制因子I κ Bによって不活性化されたRel/NF κ Bはサイトカイン等の細胞外刺激に伴い、 κ Bから解離し、細胞質から核へ移行することによって活性化される。この転写因子の活性化機構をより詳細に解析し、細胞膜上受容体から核に至るシグナル伝達経路の全容を明らかにする。

癌研究の終局的目標は癌の予防、診断、治療を完璧に行いうるようにすることである。特に現代においては分子生物学的解析結果に基づいてこれらを遂行することが期待されている。そのためには癌細胞内のシグナル伝達系を徹底的に解析すること、癌細胞と周囲の細胞との相互作用の仕方を明らかにすること、免疫機構を理解することが必要である。我々は、癌原遺伝子の機能の重大性を認識し、その理解を深めるために様々な生命現象の系で癌原遺伝子産物がどのように機能しているかを解析している。だから癌研究でありながら神経系、免疫系、生殖系の生物学を、そして純粋細胞生物学、発生生物学を遂行する必然性が生まれてくる。癌研究のかたわらにやるのではなく、それぞれの分野に徹底的にのめり込み、その生物学を楽しむ姿勢が必要であると考えている。だから制癌研究部ではその時々研究対象を変えているということが起こって不思議でない。ただ癌研究を目指す我々にとって、研究部の名称からは想像もつかないような研究に係わっている時にも、癌の一字を頭の隅においておくことが大切であると肝に命じている。



医科研の印象

免疫学研究部

木梨 達雄

4月から免疫研究部に赴任いたしております。この場を借りて簡単に自己紹介させていただきたいと思います。京都大学医学部医化学、本庶教授の研究室で大学院および2年間助手として、おもに血液細胞の分化を研究しておりました。その後3年余ハーバード大学 Center For Blood Research の Timothy A. Springer 教授の研究室でインテグリンの研究をしておりました。本庶研在室の折、当時熊本大学におられました高津望志教授の研究室と共同で IL-5 の cDNA クローニングに成功したのがきっかけで、折に触れて高津先生のご指導を承っており、アクティブに活躍している免疫研究部の様子はわかっておりましたので、誘っていただいた時には、躊躇なくお引き受けした次第です。

医科研には各分野の第一線で研究されておられる研究者がたくさんおられ、日本でも数少ない刺激的な研究機関なので励みになり、私も負けずに頑張ろうと日夜励んでおります。すでに赴任して半年余なので私が抱いた若干の印象を以下に記したいと思います。

免疫学研究部がある一号館は、以前おりました京大医化学に優るとも劣らない程古風な建物なのですが、古皮に新しい酒を盛ることく、この落差を私は嫌いでないのです。

しかし思っていた以上に老朽化が激しいようで、先日私のいる研究室の天井の漆喰（かなり重たい）が大きな音をたてて崩れ落ちたときにはさすがに驚きました。幸い真下に誰もいなかったので大事にいたりませんでした。最近、2号館、3号館のみなさんをうらやましく思っております。また女性の割合がかなり増えているのはうれしい驚きでした（真面目な意味で）。

ハーバードではほぼ半数あるいはそれ以上を女性が占めており、結婚、子育てなどに負けず研究している優秀な女性研究者がたくさんおりました。日本の研究者の層を厚くするためには研究を志す女性の奮起が不可欠だと思います。最後に私が赴任してまだ日が浅いせいなのかもしれませんが、研究室間の情報交換、交流があまり盛んではないような気がします。最新の成果を様々な面から検討すれば、研究の壁も案外簡単に突破できるやもしれません。ちなみに私はインテグリンの接着性を制御している細胞分子を主な研究対象にしており、VLA-4/5, LFA-1, tyrosine kinase, PI3 kinase, PKC, ras, FcεRI がキーワードです。敷居は限りなく低くしているつもりですので気軽に声をかけてください。

CLINICAL RESEARCH WARD

平成6年慰霊祭行われる

去る10月4日(火)午後1時から、平成6年医科学研究所慰霊祭が、当研究所1号館会議室にて執り行われました。

この式典は、毎年1回、それまでの1年間に当院で亡くなられ、医学研究の発展のため病理解剖させていただいた方々の御霊をお慰めし、感謝の意を表わすとともにその御冥福をお祈りするものです。

当日は、御遺族の方々の心情を表わすかのように小雨となりましたが、白菊いっばいに飾られた祭壇を前に17柱の御霊に対して、御遺族や教職員ら約60人の参列のもと、しめやかに式典が進められました。

黙とう、献体者御尊名の奉読と続き、廣澤所長から御霊に捧げることばとして、「病理解剖は医学における



最も重要な研究活動の一つであり、病因を追及できたこと、医療行為の結果を正確に判断することができることなど、医学研究に充分に役立たせていただきました。どうか安らかにやすみください。」と心からの敬意と感謝の意が述べられました。引き続き、参列者が順次、祭壇に進み献花を行い、最後に浅野病院長から参列者への挨拶があり、閉式となりました。

AWARDS

受賞

平成6年11月2日



第38回 野口英世記念医学賞

「ウイルス病原性の分子基盤に関する研究」

ウイルス感染研究部教授

永井美之

VISITS

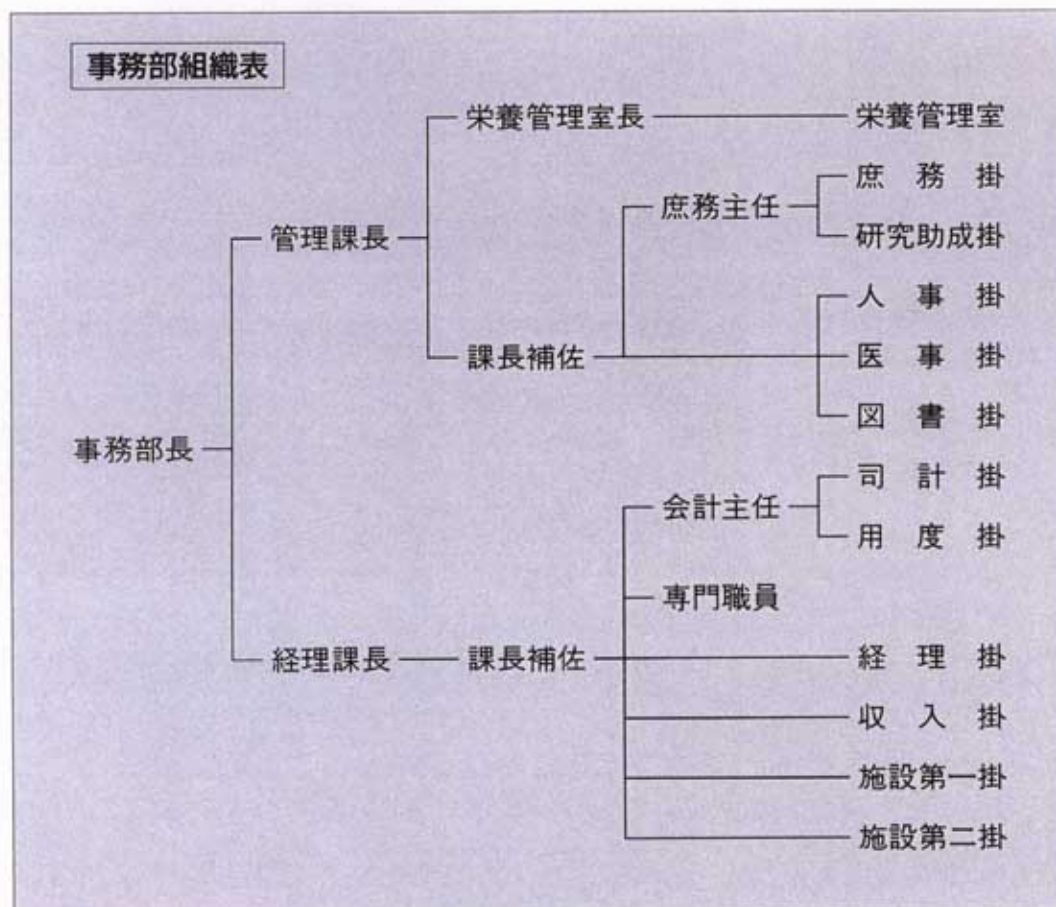
学友会セミナー

日時	演者		演題
9月14日	鴨川由美子 博士	東京女子医科大学消化器内科	IL-4産生細胞とTcell lineage
9月19日	関野博行 博士	自治医科大学分子生物	血液幹細胞増殖機構とtec チロシンキナーゼ
9月21日	Dr. Thomas Shenk	Howard Hughes Medical Institute, Department of Molecular Biology, Princeton University	Adenovirus E1A relieve transcriptional repression mediated by the tumor suppressor p53 or the YY1 initiator binding protein
9月21日	西村泰治 教授	熊本大学大学院医学研究科	HLAクラスII多型による抗原提示の制約と疾患感受性の決定
9月21日	Dr. Lewis Lanier	DNAX研究所	Natural killer cells and their recognition of HLA class I molecules
9月29日	Dr. Pietro De Camilli	Howard Hughes Medical Institute, Research Laboratories, Department of Cell Biology, Yale University School of Medicine	Molecular Mechanism in Synaptic Recycling
9月29日	Dr. Kohji Takei	Howard Hughes Medical Institute, Research Laboratories, Department of Cell Biology, Yale University School of Medicine	IP3 receptor: Localization and relation to morphology of ER
9月30日	武藤照子 博士	Urology Research Laboratory, Royal Victoria Hospital, McGill University, Canada	性分化の機構—XY型雌マウスを用いた解析
10月 4日	Dr. Rodolfo Llinas	Department of Physiology and Biophysics, New York University Medical Center	1, Calcium microdomains in synaptic transmission, 2, Electrophysiological properties of Purkinje cells studied in vitro
10月 5日	鳥山一 博士	バーゼル免疫研究所	Bリンパ球初期分化の分子機構
10月13日	Dr. Miroslav Radman	University of Paris	Homeostatic effect of mismatch repair and SOS systems in fine tuning of genetic diversity
10月21日	Dr. Robert Craigie	Laboratory of Molecular Biology, NIDDK, NIH	DNA intergration mechanism of HIV and other retroviruses
10月21日	Prof. Mark Greene	Pennsylvania University	Receptor interaction in cell growth and transformation
10月26日	竹内康裕 博士	Institute of Cancer Resarch (London)	レトロウイルスのレセプターの研究と遺伝子治療への応用
10月31日	Dr. Bruce J Mayer	Howard Hughes Medical Institute, Children's Hospital, Dept microbiol and Mol Genetics, Harvard Medical School	Analysis of signal transduction pathways mediated by the SH2/SH3 adaptor protein
10月31日	Dr. Raymond B Birge	The Rockefeller University	Signal transduction by v-crk oncogene product in neuronal PC12 cells
11月 9日	Dr. Guy Delespesse	Director, Laboratory for Allergy Research, Notre-Dame Hospital	Maturation of naive human T cells into IL-4 and IL-5 effectors
11月15日	Dr. Sven Bergstrom	Department of Microbiology, University of Umea, Sweden	The outer surface proteins of Borrelia and their importance to pathogenesis of borreliosis

ADMINISTRATION OFFICE

事務部組織の紹介

今回より事務部組織について、紹介いたします。今後は事務部各掛の業務内容等を紹介しますので、日常業務の一助になればと思います。



事務部は、上記組織表のごとく事務部長以下のスタッフでそれぞれの業務に従事しています。

皆さんの中にはこのシリーズで初めて事務部の仕事が分かり、幅広い業務を担当しているものだと感心される方がいると思いますが、事務部は事務部長以下管理課長、経理課長を始めとし、各職員が縁の下で力持ちとし、研究所の目的を遂行するため、事務部全体が一丸となって、頑張っています。皆さんもどうかこのシリーズを通して事務部の業務にご理解を戴き、研究教育にふさわしい場として医科研が楽しく良好な環境が維持できるようお互いに努力しましょう。各課・室・掛の業務内容等の紹介は次号以降組織順で管理庶務掛より順次紹介します。

3rd *Pneumocystis carinii* Workshop に参加して

高体質学研究所
和田 美紀



オープニングレセプションに使われたクリーブランド大学内の由緒ある建物のマザーマンション



6月下旬にアメリカ、クリーブランドで開催された*Pneumocystis carinii* Workshopに参加してきました。本ワークショップはアメリカ原生動物学会に併せて3年ごとに開催されているもので、今回で3回目になります。本ワークショップは、私たちの研究する*Pneumocystis carinii*に関する最新の研究知見をまとめて得るには最適と考えられることから是非参加したいと希望したもので、医科学研究所国際交流基金の助成により参加できたことを、種々の形で本基金に関係された方々に感謝致しております。

私にとっては初めての英語での発表ということで、自分の発表までは緊張ばかりでした。想像していたのとはずいぶん勝手が違いました。発表用のスライドを渡そうと思っても渡す場所が見つからず、受付で聞いても発表する部屋に持っていきってくださいと言われるだけです。スライドを送ったりフォォークスをあわせたりするのも自分で行

わなければならないことに気づき、マイクは胸につけるタイプで…等々。不安は募る一方でした。無事に発表、質疑を終えた時には心からホッとしました。幸いなことに私の発表はワークショップ全体の2番目だったので、このあとは落ち着いて研究報告を聞くことができました。

口演のセッションは、*P. carinii*の分子生物学、生化学、宿主の防御、診断、治療などの内容が6つに分けられており、セッション毎にイントロダクションがあったのが自分のテーマと少し離れたところでも理解の助けになりました。また、各セッションの最後には設

定テーマについてラウンドテーブルディスカッションが行われ活発に討論されました。例えば私が発表したThe surface of *P. carinii*でのテーマは主要表面抗原のノーメンクレーチャーに関するものでした。ポスターは約40題ほどの発表がありましたが、発表時間が一時間半で、私にとっては自分の最も興味ある部分をみるだけで精一杯だったのが少し残念な気がしました。

本ワークショップに参加して多くの新しい研究報告を聞いたこと、また、自分なりに他の研究者とディスカッションできたことは今後の研究に役立つ有意義なものであったと思っています。

編集後記

有能な編集委員の方々の陰に隠れ、なにもしないうちに4号を出すまでになりました。年6回発行を目標にとにかく医科研NOWを発行しようということを目指して素人集団で、どんなものが出るかわからずに、勢いでなんとかここまでできました。しかし、これから読者のみなさまの応援（声援、ご批判）無

しにはやっていけませんので、いろいろなご意見をお待ちしています。編集部の方針として、1年単位で医科研NOWの紙面の見直しをしようということになっていますので、すぐにご意見が反映するわけではありませんが、7号がでる頃には読者の皆様にご満足してもらえるものができあがると思います。 ㊞