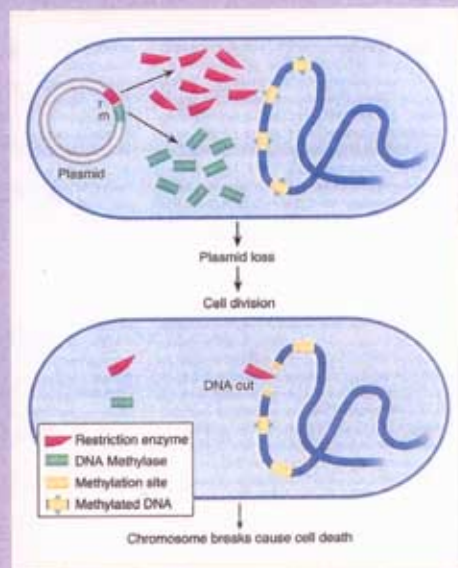
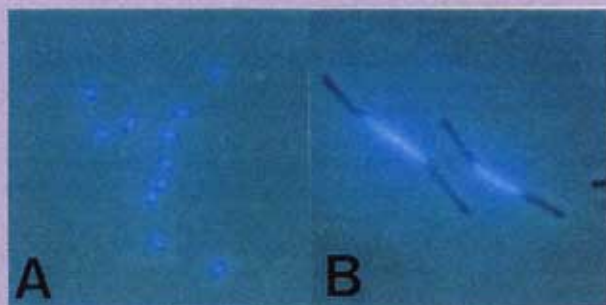




大腸菌の非相等的組換えからヒトの染色体異常へ

生物は、個体発生及び系統発生の過程で自らのゲノムを突然変異や組換えによって多様化し、外界からの多様な情報に対応している。しかし、ゲノムの多様化は生体にとって必ずしも有益なものばかりとは限らない。遺伝子を不活化する突然変異、非相等的組換え、遺伝病や癌を引き起こす染色体異常などがその例である。大腸菌や酵母の非相等的組換えを理解することからヒトの染色体異常の原因を探る研究へと進むことによって医学的に重要な知見が得られるであろう。また、組換えの研究は、複製後の染色体の分離や細胞死の研究にも発展している。

上図 大腸菌において見つかった二つの非相等的組換え経路：DNAジャイレース経路とRecJエキソヌクレアーゼ経路

左下図 大腸菌野生株 (A) 及び染色体の分離が異常になったトポイソメラーゼIV変異株 (B)

右下図 制限修飾酵素によってプログラムされる細胞死

遺伝学的手法を駆使した組換えの研究

生物物理化学研究部教授

池田 日出男



生物物理化学研究部の研究スタイルの特徴は、大腸菌と酵母を研究材料として研究を行なっていることである。その理由は、これらの生物では、いわゆる遺伝子のノックアウトが簡単に行なえる、すなわち遺伝学的解析のできる最適な生物であると考えられるからである。これらの生物において遺伝子の機能の解析を行ない、次にそれを利用して高等生物の遺伝子の解析に進むという戦略をとっている。この戦略によって何が分かるかをいくつかの例で紹介したい。

大腸菌の非相同時的組換えはDNAジャイレースに依存して起こる

私達の第一の目標は、遺伝子疾患や癌化の原因となる染色体異常が何故起こるかを研究することである。大腸菌では、染色体異常は非相同時的組換え（相同性のないDNAどうしの組換え）という形で検出される。私達は、DNAジャイレース阻害剤が非相同時的組換えを異常に促進させることをみつけ、これが手掛かりとなってDNAジャイレースに依存する非相同時的組換えの機構が存在することを初めて示した。

DNAジャイレースに依存する組換えの研究はヒトの染色体異常の研究につながった

これに関してヒトの癌において最近興味ある発見が報告されたが、それはDNAトポイソメラーゼIIの阻害剤を抗癌剤として癌の治療のために使用したときに、二次的な白血病が誘発されたと言うものである。その原因を調べてみると、染色体異常が起こっていることがわかった。この現象は、私達のDNAジャイレース組換え経路の知見によって良く理解できることがわかった。このことは、大腸菌の非相同時的組換えの機構が、ヒトの染色体異常の機構と共通していることを示した例として重要である。





反復配列も非相同的組換えの原因となる

次に、ヒトの染色体異常への展開に近い将来予想される組換えの例について述べる。私達は、最近、大腸菌の組換えの研究において、DNAジャイレース組換え経路とは別の組換えの機構(RecJエキソヌクレアーゼ経路)が存在することを見いだした。紫外線や変異誘起剤によってDNAに損傷が生じると非相同的組換えが促進されるが、その際DNA上に反復配列が存在することが組換えの起こる条件になっていることが示唆された。DNA損傷と反復配列が引き金となってその近傍のDNAの切断が促され、組換えが誘導されるらしい。この組換え機構に関して理解が進めば、最近ヒトの遺伝子疾患において分かってきたダイヌクレオチドリビートやトリヌクレオチドリビートと染色体異常の問題につながっていくであろう。

このほかにも、酵母における非相同的組換え、相同的組換え、染色体分配、細胞周期、テロメアの機能、減数分裂、細胞死など多様な研究テーマが進行中である。私達が、限られた人数と限られたスペースでこれだけのテーマが扱えるのも大腸菌や酵母が遺伝学的に極めて扱いやすい系だからである。この分野は研究人口が少ないわりには面白い問題が山積しており、今後益々その重要性が増してくると思われる。

研究のテーマを選ぶときに、「社会的にインパクトを与える」ことと、「学問的に重要である」ことのどちらを選ぶかを迫られることがある。私達の研究は、どちらかというオリジナルな研究成果をだして学問的に貢献することを目指していると思う。あとはそれが普遍性があるって、例えば高等生物の分野につながって行けばさらに良いと考えている。そして、私達の研究の成果には普遍性のあるものが沢山あると思っている。共同研究などで皆様のお役に立てば幸いである。

Clinical Research Ward

外科診療科

医科研において外科が産声を上げたのは昭和32年のことでした。その後、免疫の研究を基にして癌を中心に外科臨床が行われてきました。病院の診断分野にも積極的に携わり、最近では感染免疫内科からの依頼を受けて HIV 感染患者の手術も行っています。当科では臨床に加えて研究にも力を入れています。すばらしい研究ができて医療レベルが加減であっても困ります。一流の医療レベルを維持しながら研究を、これが当科のモットーです。

当科のメンバーは現在10人ですが、関連病院で臨床に従事している医局員を合わせると19人になります。外科医が判断力、技術に自信を持ち手術を行えるようになるには10年近くの歳月を要します。しかし医科研のようなところでは、この間に研究へのスタートを切る必要があり、各自がしっかりした心構えを持って努力しなければなりません。

医学において外科の在り方が問われている現在、外科の臨床を行う中で研究のヒントを見つける洞察力を持つことが大切です。当科は腫瘍外科を目指していますが、そのためには Oncologist としての見方、考え方が必要であると思っています。今後、進行乳癌に対する自家末梢血造血幹細胞移植を併用



外科診療科のスタッフ、2階東病棟看護室にて

した細胞移入治療や、進行腎臓癌に対する遺伝子治療などの医科研病院のプロジェクトに協力し携わって行くつもりです。

医科研病院が、プロジェクトの1つである HIV 感染症の治療体制を取ることができた経過をみてみると、医科研の臨床系、基礎系、そして事務系の理解と多大な努力があって初めて可能になったプロジェクトであるということがわかります。今後も、医科研病院であればこそ行うことができる医療を実施しながら、医科研病院が一体となって進める新たな先端医療の開発の一端を外科も担って行きたいと思っています。

VISITS

学友会セミナー

日時	演者	演題
2月 2日	垣塚彰 博士	京都大学医学部薬理学教室講師 ドミナント変異とその表現型
2月 7日	白子幸男	カリフォルニア工科大学研究員 Sindbis virus 非構造蛋白のプロセッシングと RNA 複製の制御
2月 8日	Yoo-Hun Suh	Dept. Pharmacol. Seoul National Univ. College of Medicine Molecular Physiology of Alzheimer's Amyloid Precursor Protein and its Metabolites
2月 9日	楠崎通介 博士	Roche Institute Molecular Biology, NJ, U.S.A. カルシウム・シグナリングと神経機能の発現
2月22日	Daniel Jay 博士	Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University Molecular dissection of growth cone motility and axon guidance
3月 7日	Dr. K. Muniyappa	Indian Institute of Science Homologous recombination: RecA and I red b
3月20日	Dr. Napoleon Ferrara	Cardiovascular Research Department, Genentech Inc. The regulation of vessel growth by VEGF
3月24日	Dr. Bernard Poiesz	Professor, Dept. Intern. Med., SUNY Health Science Center Characterization of the early events in HIV reverse transcription
3月28日	Dr. Richard Roberts	New England Biolabs Inc. Research Director 酵素と核酸との相互作用の意外性と、それが示唆する今後の分子生物学の展望
4月 3日	Dr. Kevin Moore	DNAX Research Inst. Interleukin 10 and its receptor
4月 4日	Prof. Walter Doerfler	Institute für Genetik, Universität zu Köln Integration of Foreign DNA into Established Mammalian Genomes: Mechanism and Consequences
4月13日	Dr. Anne O'Garra	DNAX Research Inst. Regulation of helper T cell differentiation into TH1/TH2 subsets by cytokines
4月21日	松本邦弘 教授	名古屋大学理学部分子生物学科 酵母を用いたシグナル伝達経路の解析
4月21日	上代淑人 教授	東工大生命理工分子生命医科学 細胞内シグナル伝達系について：GTP結合蛋白質の機能を中心として
4月24日	飯利太郎 博士	Dept. Cell Mol. Pharmacol., UCSF G proteins: Signal Transduction and Disease

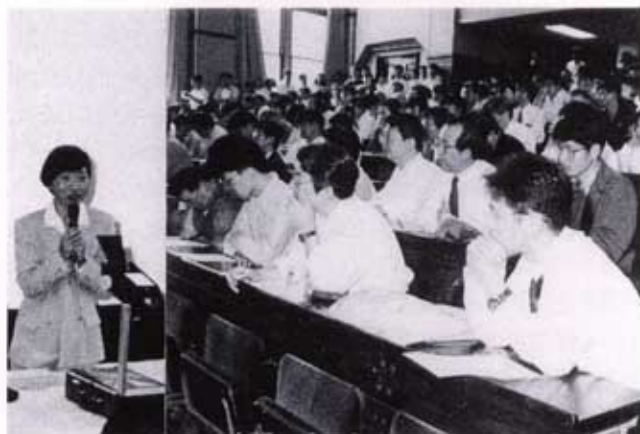
第22回東京大学医科学研究所シンポジウム「遺伝子治療の開発に向けて」を聞いて

内科病態薬理学研究部

助教授

谷 憲三郎

今年の医科研創立記念シンポジウムは、「遺伝子治療の開発に向けて」であった。まず浅野茂隆病院長より、遺伝子治療の現状と医科研が今後どのような立場をとるべきかについての熱のこもったお話があった。この中で、前日、本研究所「遺伝子治療臨床研究審査委員会」に提出された腎癌の遺伝子治療臨床プロトコルについての説明もなされ、本研究所においても遺伝子治療がにわかに現実味を帯びてきたことを感じた。つづいて、斎藤泉助教授からは、アデノウイルスベクターを中心とした新規ベクターについて、新井賢一教授からは、サイトカインレセプターを介した細胞ターゲティングについて、九州大学生体防御医学研究所の勝木元也教授からは、マウスを用いた遺伝子ターゲティングについてのお話があった。これら各領域のめざましい進歩は極めて感銘深く、一日も早い臨床領域への応用に思いを馳せた次第であった。つづいて、国立予防衛生研究所主幹吉池邦人先生より、遺伝子治療で用いていくウイルスベクターを中心とした安全性評価方法についてのお話があり、本邦におけるこの分野の遅れを一日も早く是正する必要があることを痛



感した。最後に、生命誌研究館副館長の中村桂子先生より、一般市民の人々へ如何に生命科学をわかりやすく説明していけば良いかについてのお話があり、遺伝子治療の臨床領域へのスムーズな導入を図る上でも大いに参考となった。以上のように今回のプログラムは、われわれ臨床医のみならず、今後遺伝子治療研究に携わろうとされる基礎医学の先生方に対しても、多くの示唆を与えるすばらしい構成であった。最後に本プログラム委員会の諸先生方のご苦勞に深く感謝いたす次第である。

4号館(RI・発生工学棟)竣工披露式典催される

かねてから建設が進められていた本所4号館(RI・発生工学棟)が完成し、5月17日(水)15時30分から講堂において竣工披露式典が行われた。

地下1階地上4階の鉄筋コンクリート造りの建物は、延面積4,385㎡で、遺伝子工学的研究手法と発生工学的研究手法の目覚ましい発達によって、RI研究施設の需要がますます増大している近年の状況に十分対応すべく機能的な実験研究施設として期待される。

式典には、内外から関係者約100名の出席があり、清水事務部長の司会のもと、廣澤所長の挨拶に続き、吉川総長から挨拶があり、大矢施設部長から竣工経過等の説明があった。続いて、来賓の文部省所轄並びに国立大学附置研究所長会議第二部会長 岩崎分子細胞生物学研究所長及び佐々木農学部長からそれぞれ祝辞が述べられた。その後、場所を4号館玄関前に移し、関係者によるテープカットが行われ、引き続き施設見学の後、同館前の特設会場において祝賀会が催された。



祝賀会が、永井第一常置委員長の司会のもと、廣澤所長の挨拶のあと、来賓として、矢崎医学部長、山内東京大学名誉教授(財団法人日本生物科学研究所主任研究員)から祝辞が述べられ、佐藤事務局長の乾杯で祝宴に移った。祝宴は終始なごやかに進められ、盛会裡に終了した。

AWARDS

受賞

第48回中日文化賞

「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

日本細菌学会小林六造記念賞

「B群赤痢菌の病原因子とその発現調節」



細菌研究部助教授
笹川千尋

ADMINISTRATION OFFICE

管理課研究助成掛の紹介

研究助成掛は管理課のいわゆる大部屋の右に位置しており、スタッフは3名です。

研究助成掛の業務内容は事務分掌規程によりますと、科学研究費補助金、学術奨励金、奨学寄附金及び治験薬の申請に関する事。公開講座及び講習（例：医科研大学院セミナー、全学自由研究ゼミナール、熱帯病学基礎課程研修、医科学研究所創立シンポジウム、学友会セミナー等）に関する事。受託研究員、流動研究員、大学院学生、研究生、実習生等に関する事。発明特許、試験製造品受払い、所内見学に関する事となっています。

各種委員会（微生物株保存施設運営、遺伝子解析施設保存施設運営、分子病態保存施設運営、倫理審査、熱帯病学研修、安全対策第二、動物実験、国際交流、遺伝子治療臨床研究審査）の事務処理も取り扱うこととなっています。

また、事務分掌規程の末尾にその他研究助成に関する事となっており、近年所内の皆さんと連携を密にしないと進まない案件が研究助成の名のもとに増えておりますのでご協力方よろしくお願いします。



“5th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer”に参加して

外科診療科

柳衛 宏宣

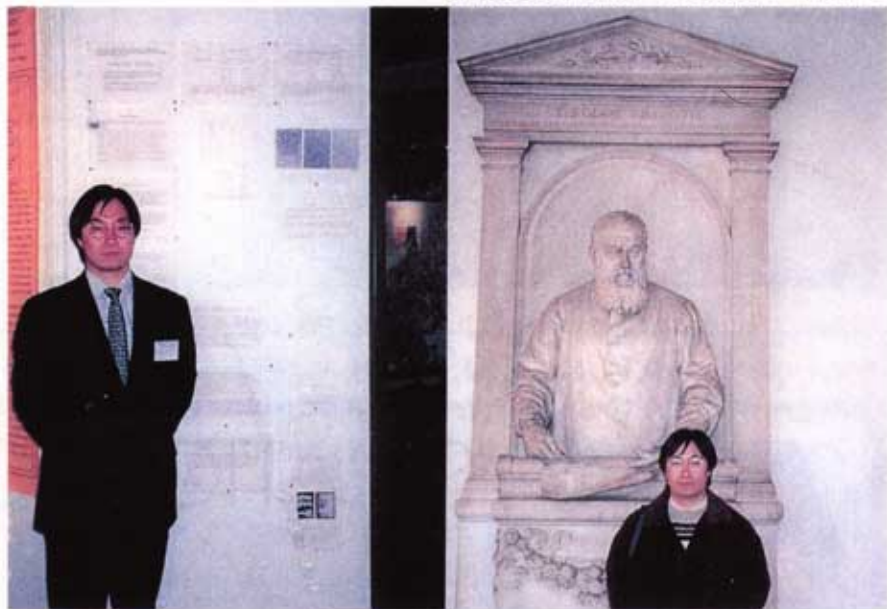
今回、国際交流基金にて、この国際会議に出席させて頂いたことを所長をはじめ東大医科研関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。3年に一度、St Gallen, Switzerlandにおいて開催されるこの国際会議は、乳癌に対する治療法を検討する臨床研究会議です。

我々は、中性子捕捉療法の乳癌治療への応用を考え、*in vitro*における乳癌の細胞障害効果を報告しました。中性子捕捉療法では、硼素原子を取り込んだ腫瘍細胞に熱中性子を照射すると、崩壊した硼素より誘発される飛程距離10 μ m以下の重荷電粒子によって細胞破壊が引き起こされるため、硼素原子を標的腫瘍組織に集積することができれば、熱中性子照射により、細胞単位の選択的な癌治療が行える可能性があります。熱中性子の到達深度を考慮すると体表の乳癌は標的腫瘍として十分治療効果が期待できると思われ、研究を続けているところです。

ヨーロッパ統合骨髄移植グループからは、転移性乳癌に対して自家骨髄移

植、末梢骨髄幹細胞移植を併用した大量化学療法を施行し、平均32ヶ月の経過観察中、28%もの患者に再発を認めない、というすぐれた報告がありました。北アメリカでは年間800例、ヨーロッパでは年間400例もの転移性乳癌に対して、自家骨髄移植、末梢骨髄幹細胞移植を併用した大量化学療法の症例が同一のプロトコルで検討されており、より良い治療薬、投与方法を見つけたそうとする行動力を感じました。また、Texas大学のM. D. Anderson癌研究所では、薬剤耐性遺伝子MDR-1を

左：会議場にて、右：ウィーン大学のビルロート像前にて



CD34陽性の骨髄幹細胞に組み込み、この骨髄幹細胞を併用した大量化学療法を乳癌や卵巣癌に应用することを考え、マウスモデルにおいて著明な延命効果を得、さらにヒトにおいてPhase 1の遺伝子治療臨床試験にはいっています。

今後、医科研においても、進行転移性乳癌に対して、骨髄移植や遺伝子治療を併用した大量化学療法を行うために、臨床各科および研究部のより密な協力体制が必須と思われました。

編
集
後
記

6月1日の医科研創立記念日も過ぎ、梅雨空を眺めながら記事の取りまとめを行ってきました。年度変わりの人事移動の季節も過ぎ、今回は記事の内容も通常の状態に復帰しました。これまで種々の記事をお願いしている諸先生方には、快くかつ手際良くご協力して頂き大変感謝しております。掲載が遅れている学友会ミセナーの記録等の報告も順次処理して行く予定です。

医科研では、今回紹介されておりますように、新たに4号館が竣工し、RI施設が一新されるとともに、発生工学に本格的に取り組む体制になって参りました。また、医科研の組織の運営に関してもその改革が真剣に議論されております。今後とも医科研の活動を皆様に紹介して行く上で医科研NOWが少しでもお役に立てる様努力して行きたいと思ひます。 (四)