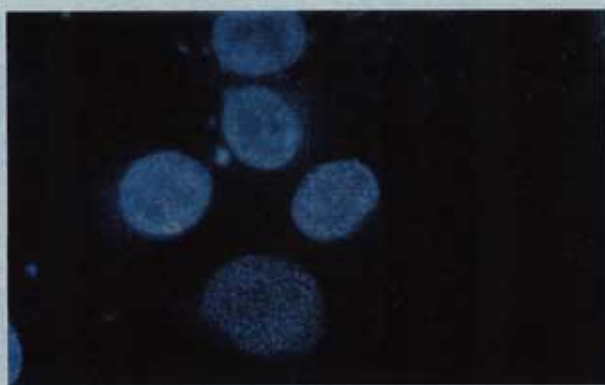
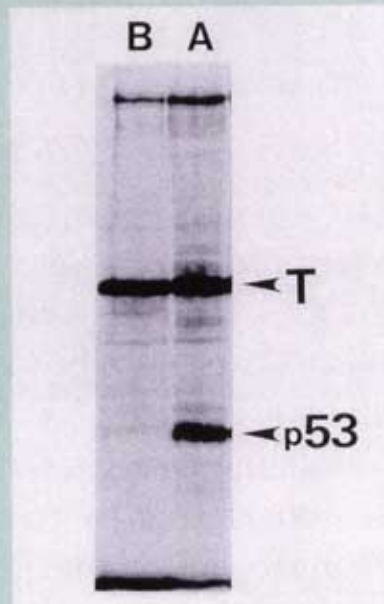
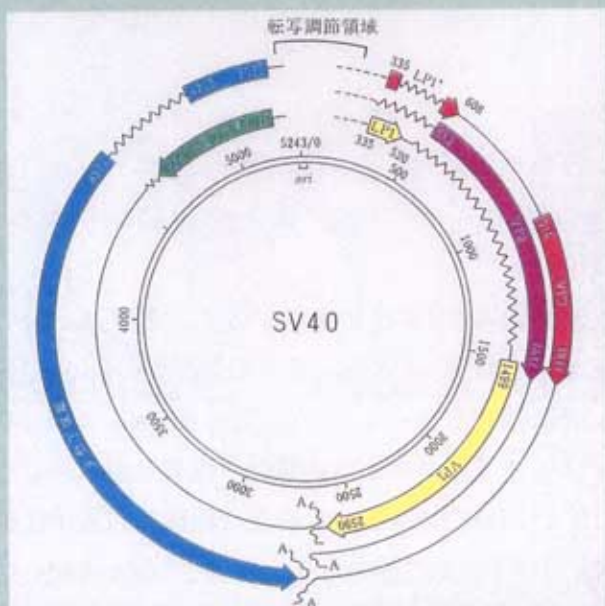




癌ウイルスと発癌タンパク質

左上：DNA型腫瘍ウイルスの一つSV40のゲノム構成。水色の部分が発癌タンパク質のT抗原をコードする。SV40が細胞の中に入ると、ここからmRNAができ、それをもとにT抗原が細胞内で作られる。

下：細胞内でのT抗原。緑に光っているのがT抗原で、細胞の核と呼ばれる部分に分布している。このように、発癌タンパク質は核に分布するものも多い。このほか細胞質、細胞膜に分布するものも多数知られている。

右上：T抗原と結合するタンパク質。細胞内のT抗原をとってくると、一緒にp53と呼ばれる細胞のタンパク質がとれてくる(A)。すなわち、T抗原とp53は細胞内で結合していると思われる。発癌性のない変異T抗原にはp53は結合しない(B)。このp53は癌抑制遺伝子の産物で、ウイルスとは関係のない多くの癌(大腸癌、肺癌など)で不活性化されていることが、後にわかってきた。このようにウイルスは細胞の秘密を覗くために用意された窓であると言われることがある。

ウイルスの持続感染から発癌に至るまで

癌ウイルス研究部教授

山口 宣生



歴代の癌ウイルス研究部はウイルス発癌の分子機構を研究してきた。我々は個体レベルのウイルス発癌に必須なウイルスの持続感染も研究対象に含めている。研究対象ウイルスはDNA型ウイルスである。主に以下の三つの領域で研究を進めている。

DNA型とRNA型ウイルスの個体レベルでの感染には根本的な違いがある。その違いは細胞のDNAとRNAの合成状態の違いに起因している。細胞内でRNAは絶えず合成されているのに対して、大部分の細胞は増殖を停止している。すなわちDNA複製を行っていない。これはDNA複製に必要な因子が細胞内にそろっていないことを示している。ウイルスは細胞の遺伝子機能を横取りして増殖する。一般にRNA型ウイルスは細胞内に入りさえすればRNA合成に必要な細胞側の因子は細胞内に存在する故ウイルスは増殖できるのに、DNA型ウイルスは細胞に入った後でDNA複製に必要ないくつかの細胞因子が細胞内に欠乏しているために、ウイルスDNAの複製がうまくいかず、潜伏感染、持続感染、腫瘍形成といった多彩な感染様式を示しながら感染個体に終生とりつくことになる。体内に潜んでいるウイルスは教科書によれば、心理的動揺、発熱、月経、免疫抑制さらには気候の変化などにより、暴れ出すとある。この表現は潜んでいるウイルスの活性化機構が全く不明であることを意味している。このウイルスの活性化は特に免疫不全状態、すなわち臓器移植患者やエイズ患者にとっては致命的病気を引き起こす。このウイルス活性化機構の解明が、ウイルス発癌の原因





となる持続感染の機構解明に結びつくことから、我々はこの分子機構をSV40およびサイトメガロウイルスの系で研究している。

一方 DNA型ウイルスによる発癌はウイルス遺伝子が自己増殖の目的で細胞遺伝子に働き、前述したDNA複製に必要な細胞因子の発現を誘導することに起因する。この発癌機構に関し、SV40の癌遺伝子産物であるT抗原により発現が誘導される細胞遺伝子を解析している。SV40を含めた小型DNA型ウイルスの発癌には癌抑制遺伝子のRBおよびp53の不活化が絡んでいるが、この二者の不活化だけでは発癌に至らず、発癌に関与する他の経路の存在を考えて解析しているのである。

我々の一部はヒトゲノムプロジェクトに参加している。ゲノムプロジェクトはDNAの塩基配列決定の技術が進み、細胞ゲノムの全塩基配列さらには全遺伝子の構造解析が可能になって計画されたプロジェクトである。これは癌を含めた様々な病気、あるいは様々な生命現象が細胞遺伝子機能の複雑なネットワークを介して発現しているため、ネットワークの個々のシグナルの経路を一つ一つ解きほぐすのではなく、まず全遺伝子の構造を明らかにしてネットワーク解明への情報を提供しようとする研究方向である。我々はcDNAの構造解析を分担している。遺伝子の産物（蛋白質）のアミノ酸配列の情報を得るためにはメッセンジャーRNA（mRNA）の配列を知る必要がある。そのためにはmRNAをDNAに読み変えたcDNAを作製する必要があるのだが、mRNAが二次構造あるいは三次構造をとることに起因して、完全な長さのmRNAをcDNAに読み変えるのが難しく、これまでの方法では、大部分がmRNAより短いcDNAが作製された。我々はこの研究の壁を破り、完全長のmRNAの配列を明らかにする方法を開発した。これはmRNAの頭（5'）にあるキャップという構造を利用して、キャップまで転写されたcDNAを選択・増幅する方法である。この方法を基本に、完全長のcDNAからなるcDNAライブラリーをいくつかの系で構築することを試みている。この研究は前述のウイルスの持続感染あるいは発癌に関与する細胞遺伝子の解明に大いに利用されている。



医学研究の 社会還元をめざして

エイズ診療部
教授
森本 幾夫

日本の臨床医学及び医学研究に飽き足らず渡米して16年、その間臨床免疫学の研究、その臨床応用にたずさわってまいりました。この度晴天の霹靂にて新設されたエイズ診療部に赴任することになりました。私がいたボストン、ダナファーマー癌研究所は、ハーバード大学の付属研究施設で医科研と色々な面で似かよっており、多くの基礎研究部とベンチプロダクトのベットのサイド応用を目指した内科、小児科を中心とした臨床部から成り立っております。ベッド数は60ほどしかありませんがそのベッドは新しい治療法開発のために用いており、所謂プロトコルホスピタルでその理念は現在の医科研病院の目指すものと同じといってもよいかもしれません。これまで私は米国、日本の臨床医学について臨床、研究の両面から比較できる立場にありました。基礎医学の分野では一部の領域で、日本でも国際レベルの独創性の高い研究が数多く出現しております。

しかし臨床医学に関しますと日本の古い医局の体質にも起因するのでしょうか、科学に則った臨床に乏しく、オリジナリティの高い新しい治療法、診断法の開発はほとんど見られず、極端に言いますと外国での有効性を確認して初めて導入するという風に、受け取られかねません。臨床医学の研究テーマについてみても、欧米の研究からヒントを得た、二番煎じや本邦初演と言う内容のものが多くのようにみられます。医科研病院では、現在プロジェクト診療、先端的医療を推し進め、日本のメッカたらしめ、さらに世界にそれらの知見、コンセプトを発信しうる機関にならんとしており、また米国での経験を生かしその目標のために頑張りたいと思っております。今後の方針として現在の治療、診断法の限界及び問題点をベッドサイドの中からの確につかみ出し、ベンチサイドにフィードバックさせ、その結果として、自らの研究及び基礎研究部で得られた知見、産物を速やかにベッドサイドに適用し、「病に苦しむひと」に希望をもたらせる「医学研究の社会還元」を目指したいと考えております。今浦島となっております私に医科研の皆様のお助力のほどよろしくお願いいたします。

CLINICAL RESEARCH WARD

感染免疫内科診療科

医科研感染免疫内科といえばエイズ診療の日本の中核機関とすぐに思い浮かぶ方が多いかと思いますが、熱帯病とくにマラリアの臨床においても本邦におけるトップレベルを誇っております。新しい病気と伝研以来の伝統を踏まえた感染症の両面を押さえている我が診療科ではありますが、昨年来、教室が大きく生まれ変わり、まさに伸びつつある教室といえます（ハード面に関しては部屋に一步入っただけですぐにわかります。是非お早めにいらしてください。）。病棟業務に携わるメンバーは現在8名ですが、全員が同時にエイズもしくは熱帯病の臨床および基礎研究にも取り組んでいるため、やや人手不足ではあります。

エイズ診療は、HIV感染の治療と日和見感染症のコントロールという大きな2つの柱からなります。このどちらかが欠けても医療は成り立ちません。当科が、1986年来、本邦において先駆的にエイズ診療に取り組んできた事は、周知の事実であります。当科が築き上げてきたエイズ治療法および種々の日和見感染症の診断法・治療法などは、常に国内外から注目され充分社会のニーズにも応えてきました。新生感染免疫内科としては、これらの業績を踏まえうえて、新しい角度からみたエイズ診療をめざし、決意新たな



第一歩を踏み出したところであります。臨床研究は、患者を集め診療を行なうことからスタートします。この点、常時通院してくるHIV感染者数は、現在すでに当院の病院規模からすれば十二分すぎるほどで患者さんの期待が感じられます。しっかりと地固めされた診療に基礎をおく先端医療の開発が、我々に新たに課せられた使命であります。なかでもエイズの病態解明に関する研究とその知見を基にした新しい治療法の開発は、医科研病院の新しいプロジェクトである遺伝子治療などにも結びつくと思われ、スムーズな船出が出来たものと思っております。

第1回東京大学医科学研究所附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会開催

本所附属病院では転移性腎細胞癌患者を対象とする遺伝子治療（総括責任者：浅野附属病院長）の開始に向けて、去る7月28日、第1回目の審査委員会を開催した。

大学等における遺伝子治療臨床研究に関するガイドライン（平成6年6月9日文部省告示第79号）及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成6年2月8日厚生省告示第23号）に基づき設置された審査委員会は内規により、所内外の基礎医学、臨床医学、法律及び当該疾患等に関し専門的知識を有する委員で構成されている。

議事に先立ち、廣澤所長から本所の概要及び審査委員会設立の経緯についての説明、浅野病院長から、今回の遺伝子治療について審査委員会へ審議要請がなされた。

次いで、審議に入り、先ず、委員長を選出を行い、委員互選の結果、山口委員（本所癌ウイルス研究部教授）を選出した。

続いて、浅野病院長から、資料に基づき今回の遺伝子治療について、項目毎の概要説明がなされ、質疑応答が交わされた。委員長から今後の予定として、次回を9月に開催し、各専門家委員から話をきき、科学的側面から検証を重ねたのち、法律的、倫理的な問題へと審議を進めたい旨発



言があり了承された。

ひき続き、講堂において、山口委員長と浅野病院長が、報道関係者との記者会見に臨んだ。これは、「審査記録は、個人のプライバシーに関する事項を除き公開する」という内規に基づき行ったものである。テレビ局、新聞社等10社28名が取材に訪れ、山口委員長及び浅野病院長から審査委員会の審議内容等についての説明があったのち、質疑応答が交わされた。

VISITS

学友会セミナー

日時	演者	演題
5月16日	Jim E. Haber Brandeis University	Effect of chromosome and chromatin structure on recombination in <i>S. cerevisiae</i>
5月22日	Dr. Gary J. Kurtzman Vice president of Research and Development, Avigen, Inc. U.S.A.	AAV and related hybrid vectors for gene therapy
5月25日	Michael D. Waterfield Ludwig Institute for Cancer Research, University College London School of Medicine	PI3kinase: structure, function and diversity
5月25日	Peter J. Parker Protein Phosphorylation Laboratory, Imperial Cancer Research Fund, London	PKCs: latest studies
5月26日	原 孝彦 博士 東京大学分子細胞生物学研究所	IL-3/GM-CSF レセプターとシグナル伝達
6月 2日	五條 孝 教授 国立遺伝学研究所	RNA ゲノムの多様性、エイズウイルスの進化を中心に
6月13日	Dr. Caroline Hebert Genentech, U.S.A.	Interleukin-8: Structure/function and biological function
6月16日	Dr. Giorgio Gombos LABORATOIRE DE NEUROBIOLOGIE CELLULAIRE, CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE	小脳の発達における代謝型グルタミン酸レセプターの分子・細胞生物学的並びに薬理的解析
6月20日	Dr. Bill Sugden McArdle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin Medical School	Transforming functions of Epstein-Barr Virus
6月27日	Prof. G. Chinnadurai Institute for Molecular Virology School of Medicine Saint Louis University Medical Center	Promotion of Cell Survival Viral and Cellular Anti-Apoptosis Proteins
7月11日	Dr. Franz Heftli Dept. of Neuroscience, Genentech inc.	"Growth factors as therapeutic agents for neurological diseases"

日時	演 者		演 題
7月13日	Richard Dickason	Baylor College of Medicine	Mapping of IL-5 functional domains
7月13日	Marcus A. Horwitz 教授	Department of Medicine, Division of Infectious Diseases University of California, Los Angeles	Macrophage-Mycobacterium tuberculosis interactions
7月17日	豊島秀男 博士	Molecular Biology and Virology Laboratory (Lab. of Tony Hunter), The Salk Institute, San Diego, California	Cell cycle regulating proteins
8月16日	Dr. Terumi Kohwi	La Jolla Cancer Institute	Thymocyte-specific SATB1 and tumor associated p114 that recognize the core unwinding element of MARs (matrix attachment regions)
9月 4日	Dr. Joan Conaway	Oklahoma Medical Research Foundation	"The elongin complex: a multisubunit regulator of elongation by RNA polymerase II"
9月13日	Dr. Inder M. Verma	The Salk Institute	Rel/NFkB/IkB: Intimate Tales
9月14日	Dr. Zelig Eshar	Department of Chemical Immunology The Weizmann Institute of Science Rehovot, Israel	Redirecting Effector Lymphocyte to Tumor Cell Using Chimeric Receptors

ADMINISTRATION OFFICE

節電のお礼と工事のお知らせ

真夏日の連続観測記録が101年振りに塗り替えられたなどというトピックスが取り沙汰され、この夏の猛暑は今年1年を通してのお天気データに、しっかりとメリハリをつけてくれることになりそうです。

皆様に、折にふれ口やかましくお願いしてきた「節電」でしたが、電力会社との供給契約の限度を、8月は、休日を除く全ての日が、超過し今後に宿題を残しました。しかし皆様にご理解いただければ、さらに超過回数が増大し、大きな契約問題になったこととされます。ご協力本当にありがとうございました。

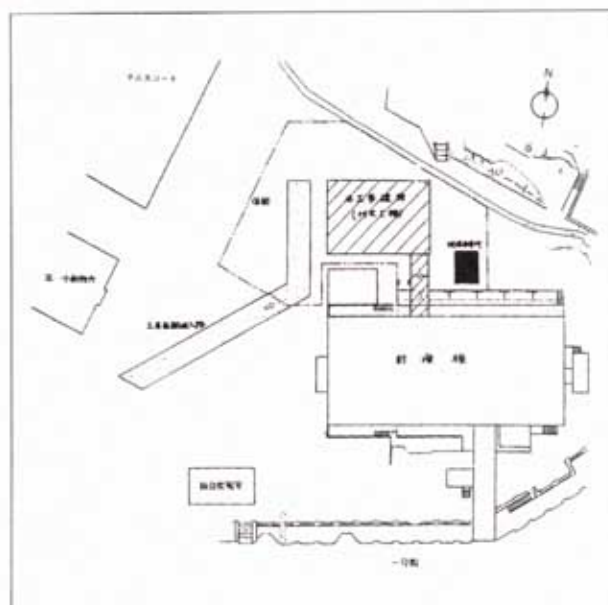
また、最近では構内の大規模工事が間断なく続いておりますが、このたび病院で磁気共鳴診断撮影装置の導入が決定したことに伴い「MRI棟（仮称）」の新営工事が着工することになりました。（略図参照）

東の間の一段落で、また「現場事務所」、「仮囲い」、「工事車両進入通路（鋼製マット）」等が布設され、工事現場が構内に再現されます。このため、グラウンドのスペースが大幅に縮小されます。また寄生虫研究部等北東部に拠点を置かれる方々の構内動線にも影響を与え、ご不自由をおかけすることになると思います。

工期は今のところ「平成7年10月上旬～平成8年3月末日」となる予定です。

施工にあたっては、皆様の研究、診療等への支障を極力抑止するよう努力いたしますが、しばらくの間、人の往来・騒音・振動・ほこり等による居心地の悪さをご辛抱いただきますようお願い申し上げます。

今後、ゲノム棟（仮称）の新営工事なども予定されておりますが、これにつきましては次号以降にお知らせしたいと思います。



MEETING REPORT

The 11th Annual Meeting on Oncogenes に参加して

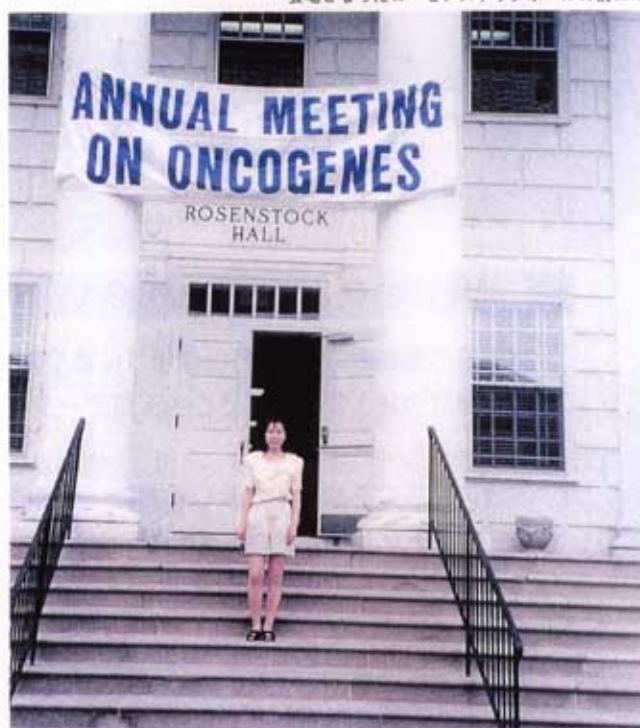
細胞遺伝学研究部
後藤 典子

1995年6月20～24日、アメリカ、メリーランド州フレデリック市で開かれた第11回 Oncogene Meeting に参加しました。その名が示すように、“癌遺伝子”研究に携わる科学者が、世界中から最新のデータをもって集まってくる、非常にエキサイティングな会議です。毎年、フレデリック市内にある女子大 Hood College の、夏休みであいたスペースを借りて（宿泊も大学内の寮）、開催されます。

今年のセッションは、receptor and non-receptor tyrosine kinases, Raf/MAPK, kinase substrates, adaptors and friends, effectors and cytoskeleton, nucleus, cell cycle に分かれていました。チロシンキナーゼ—Ras—MAPK pathway—核内での遺伝子発現という、シグナル伝達のひとつの大きな流れが描かれてから数年経ちました。これらの、ポイントとなるシグナル伝達分子の間を埋めるもの、これらを正あるいは負に調節するもの、分岐した経路上にあるもの、あるいは別経路上にあるもの等、最新の科学的知見が集積していて、これまで細胞内に点として描かれていた様々な oncogene が、どんどん線でつながれていくのが実感され、非常にエキサイティングです。

私は、EGF や IL-3 のシグナル上で、Shc アダプター分子が重要な役割を果たしていて、それは、Ras の活性化だけでなく、Ras とは別経路の活性化をも引き起こすということを報告しました。討論の内容は、日本で仕事をしても、なかなか知ることができない、論

会場となったローゼンストックホールの前にて



文になる前の様々な最新データの話ができるので、非常に収穫が大きいものでした。

会議は、朝8時から始まり、夜11時近くに最後の発表が終わるまで、食事と夕方の休憩を除くと、ほとんど缶詰め状態で、非常にハードです。季節が夏であること、また時差ボケも手伝って、体力的にはやや消耗しましたが、頭の中は、活力に満ちて帰ってきました。

今回は、好運にも、医科研国際交流基金の援助を受けて、会議に参加することができました。本当にありがとうございました。

編
集
後
記

暑かった夏もようやく終わり、虫の声と共に学会のシーズンも始まりです。皆様いかがお過ごしでしょうか。今回は、渡邊編集長の出張をうけて、代理で編集長をさせていただきました。行き届かぬ性格故に、色々しい加減なところがあり、ご迷惑をお掛けしました。発行が遅れたのもそのせい

です。編集長の大変さがよく解りました。さて、イベントにも取り上げたように医科研でも遺伝子治療に対する取り組みが始まりました。スタッフの方々の苦労は大変だと思います。息の長い取り組みで大きな成果の上がることを期待しています。

◎