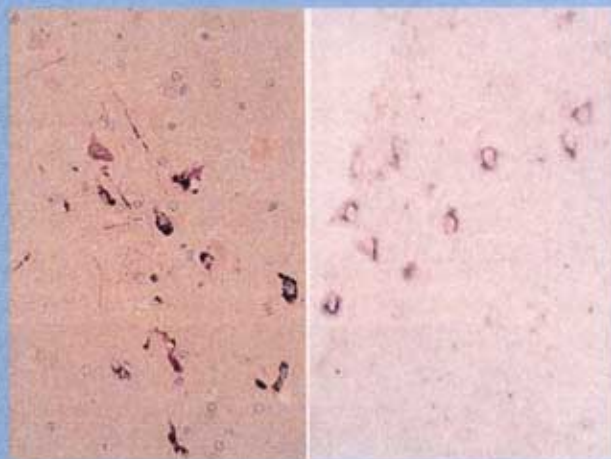
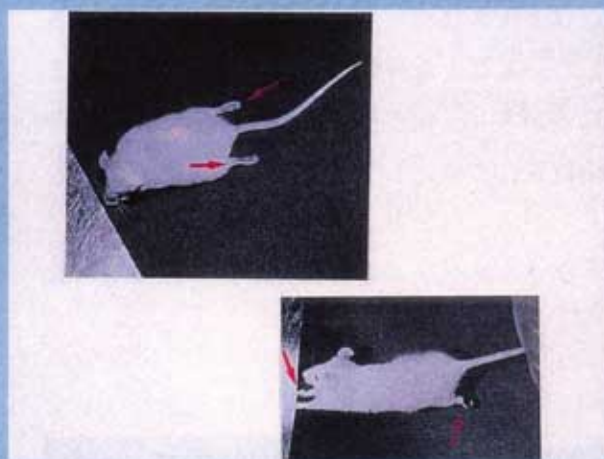
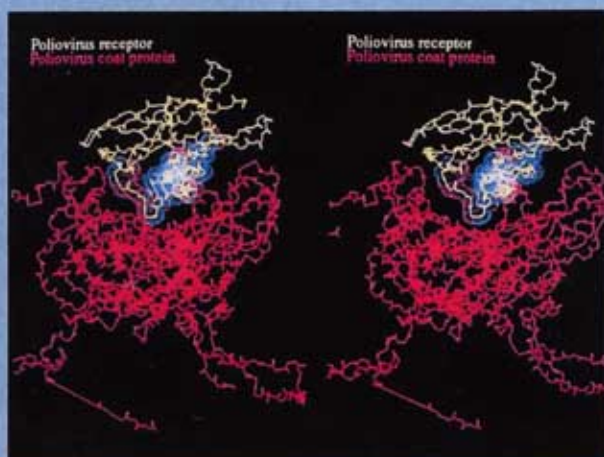




ポリオウイルス受容体とポリオにかかるマウス

ポリオウイルスの自然宿主はヒトである。マウスなど他の動物種はポリオにはかからない。ポリオウイルス受容体の存否がその理由とされていた。ポリオウイルス受容体遺伝子が単離され、これを持つトランスジェニックマウスが作製された。このマウスはポリオウイルスに感染し、ヒトと同様のポリオ症状（弛緩性マヒ）を呈した。

(上) ポリオウイルス受容体（免疫グロブリンスーパーファミリーの一員）の第1ドメインとポリオウイルス粒子の結合をコンピューターで予測した。

(下左) ポリオ感受性トランスジェニックマウスのポリオ様マヒ（後肢に注目）

(下右) ポリオウイルスが感染し、マヒを呈したトランスジェニックマウスの脊髄。ウイルス抗原が神経細胞のみに検出される（左図の茶色のスポット）。in situ ハイブリダイゼーションによるポリオウイルス受容体 mRNA の検出（右図の紫色のスポット）、これも神経細胞のみに検出される。

RNAウイルスの個体内複製

ウイルス研究部教授

野本 明男



ウイルス研究部では、ポリオウイルスとC型肝炎ウイルスの複製機構と病原性発現機構を分子レベルで明らかにすることを目標にしています。いずれのウイルスもヒトに病原性を持つRNAウイルスです。前者は小児マヒを起こしますが、良いワクチンが開発されています。後者は難病、C型肝炎（肝臓に至る）の病因です。疾患を制御できるか否かの差はありますが、いずれのウイルス疾患も発症に到る分子機構はわかっていません。実のところ、分子レベルで病原性発現機構が明らかとなっているウイルスは一つもないというのが現状です。

ウイルスの細胞への侵入過程および細胞内での複製過程には、宿主細胞の多くの分子の助けが必要です。したがって、これらの過程が進行しているときには、ウイルス側分子群と細胞側分子群との間に多くの相互作用（反応）が生じるはずで、生物個体内で、このような反応が起こるとき、これが引き金となって各種のウイルス疾患が生じます。ウイルスによって引き起こす疾患が異なるのは、ウイルスごとに複製しやすい組織や細胞が決まっていることを反映しているものと思われます。つまり、ウイルスによって要求する宿主側分子群に差があり、宿主側も組織・細胞により保持している分子群に差があることがウイルスの組織・細胞特異性を決定していると考えられます。ウイルスの種特異性の決定についても同様な考え方が当てはまります。

以上の分子機構を明らかにするため、当研究部では、ウイルスゲノムの各領域が持つ複製（細胞





への侵入、細胞内での蛋白質合成・RNA合成、細胞機能への影響)のための重要な構造を同定し、またそれらが機能するために必要な宿主分子群の分離・同定を進めています。宿主分子群については、個体内における分布を調べ、ウイルスの組織・細胞特異的複製との関係を明らかにする方針です。

ウイルス感染を追求することで、標的組織についての新知見が得られる可能性も大いにあります。ポリオウイルス研究は、消化管や脳神経研究、C型肝炎ウイルス研究は肝臓研究と直結しています。また、生物個体内では、上に述べた複製過程の他に、ウイルスが個体に侵入してから標的組織・細胞に到達する過程(体内伝播経路)や生体側の応答(防御反応)も考慮しなければなりません。このように当研究部がカバーすべき領域は広大で、実験結果も様々な方向から検討することが必要です。

個体でのウイルス複製研究にとって、感染実験は必須ですが、ポリオウイルスとC型肝炎ウイルスが感染できるのはいずれも霊長類です。幸いなことに、ヒトのポリオウイルス受容体遺伝子をクローン化し、これをマウスに導入したところ、このトランスジェニックマウスはポリオウイルスに感染するようになりました。臨床症状がヒトやサルと同様であるばかりでなく、組織病理学的所見もヒトやサルと同様でした。このマウスを使った研究はまだ始まったばかりですが、ポリオウイルス病原性研究の発展が大いに期待できます。

ポリオウイルス受容体は、これまで知られていなかったヒトの生体分子です。今後この細胞表面分子に関する新しい研究分野が展開することになると思っています。奥深い生命を理解するためには多くの切り口からのアプローチが必要です。当研究部では、感染という方向からのアプローチを選び生命科学研究を進めています。感染という方向から生物を眺める研究にとって、医療への貢献を目指すことはもちろん大切ですが、同時に生命科学の新しい研究課題を提出し続ける研究でありたいと強く願っています。



これからの期待

放射線科助教授
吉川 宏起

本年5月より当研究所附属病院放射線科で勤務しています。生まれは横浜ですが、大学時代は親元を離れて本州の果て、山口県で自由奔放な生活をしてきました。大学での6回の夏休みのうち5回は宇部の山奥でボートを漕いでいました。そのためか体力には自信がありますが、頭を使うデスクワークは苦手なほうです。けれどもこの研究所に来て数多い会議を通じて苦手なデスクワークのほうも鍛えられつつあります。私は大学卒業後、すぐに東京大学医学部放射線科に入局し、本年4月までは川崎にある関東労災病院にいました。私の理想とする放射線科は臨床各科との協力のもとに種々のX線あるいは核医学検査や診断そして放射線治療をスムーズに的確に行っていくことを考えています。

私の専門分野は主としてX線診断学・画像医学で、なかでも最近では磁気共鳴映像法(MRI)の診断学です。本研究所においても1.5ステラのMRI装置が来年3月に稼働を開始する予定となっていて非常に楽しみにしています。最近の研究ではリビオドールを含む動注用造影剤や酸化鉄粒子からなるMRアンギオグラフィー(MRA)用の造影剤の研究があります。前者はわが国において頻度の高い肝細胞癌に対する動脈塞栓術後のMRIによる評価に期待される造影剤で、後者は非侵襲的な血管系の描出法であるMRAの画質を高め、診断精度を向上させることが期待される造影剤です。MRIあるいは磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)は生体からの解剖学・生理学・生化学・病理学的情報を非侵襲的に得る優れた解析法で、これを臨床ならびに研究にいかに関能的に稼働させようかと苦慮しています。是非とも当研究所の皆様方からのご意見、ご協力をお願いいたします。

Clinical Research Ward

人工臓器移植科診療科

人工臓器移植科診療科では主に腎移植、一般外科、血液透析患者の診療に従事しています。これまでの腎移植症例数は300例を越え、これは日本の移植施設の中でも10指に入る実績を誇るものであり、わが国における腎移植の普及に多大な役割を果たしてきました。さらに脳死肝移植が倫理委員会承認され、肝移植の実現に向けて積極的に取り組んできましたが、残念ながら肝移植は今だ実現していません。しかし、このような努力は、肝、胆、脾を中心とした一般外科症例の増加をもたらす、もはや『人工臓器移植科』という科名は現状に相応してないと思っています。一方、血液透析は慢性、急性腎不全に対してだけでなく、自己免疫疾患に対する抗体吸着療法、急性肝不全に対する血漿交換療法など先端的医療に不可欠な治療手段となりつつあり、東大3病院の中で唯一の透析施設として活躍しています。現在、臓器移植生理学研究部と合わせて11名の医師がこれらの診療に当たっています。死体腎移植では深夜に手術道具一式を持参して他病院に腎摘出手術のために出向くこともしばしばで、常に全員が24時間on call体制をとっています。また、研究面では移植免疫の基礎的研究はもとより、新しい免疫抑制剤の効果についての動物実験、脾細胞



移植の実験など、各人が臨床の合間をぬって精力的に行ない、特に大動物(イヌ)を使った腎移植、肝移植の実験は臨床のシミュレーションを兼ねて全員参加で行われています。こうした研究成果の一端は、最近ではこの夏行われたアジア移植学会(韓国)で7つの演題(口演6題、ポスター1題)として発表されています。医科研病院は常に先駆的医療を目指す病院として位置づけられています。当診療科では先端的で特殊な医療を遂行するためには、日常診療を着実にこなす不断の努力が不可欠だとの考えのもとに日夜診療、研究に励んでいます。

EVENT

東京大学医科学研究所 腎臓移植300例の歩み

外科・移植科 別宮好文

当科での腎臓移植300例達成を記念して、去る10月13日腎臓移植300例記念の会を開催いたしました。当日は、日本移植学会理事長の野本亀久雄先生はじめ多数の移植関係の先生方や当科で腎移植を受けられた患者さん方、約70名にお集まりいただき、盛会のうちに幕を閉じました。会の中で発表された当科の腎移植の歴史と成績を簡単にご紹介いたします。

当科で最初の生体腎移植が行われたのは、1970年7月で、1976年6月には第1例の死体腎移植が行われました。その後、1980年10月に100例を突破し、1985年6月に200例に達し、1995年4月に300例を達成いたしました。1970年代は実験的医療の域を脱していなかった腎移植ですが、1980年代になって、新しい免疫抑制剤シクロスポリンが臨床的に使われるようになってから、腎移植の成績は飛躍的に向上し、現在では、腎不全治療の一翼を担う治療方法として確立されています。当科でのシクロスポリンを使用した腎移植の治療成績を見ると、生体腎移植の1年、3年、5年生着率は、それぞれ、91.4%、85.3%、76.3%で、シクロスポリンを使用していない腎移植の79.0%、66.4%、59.4%に比べて数段勝っております。死体腎移植の成績はさらに際だ



っており、シクロスポリン使用以前の1年、3年、5年生着率は、それぞれ38.7%、32.3%、22.6%に過ぎなかったものが、シクロスポリン使用後は93.3%、76.6%、70.7%と極めて良好になっております。これらの成績は世界的に見ても遜色のないものです。

今後、さらに腎移植治療成績の向上に努め、腎移植の症例数を伸ばすとともに、肝移植、脾移植、脾腎同時移植、小腸移植などの研究を進展させ、日本の移植医療に貢献したいと考えております。

VISITS

学友会セミナー

日時	演者		演題
9月20日	中西 真 講師	自治医科大学第一生化学教室	p21 Cdk インヒビターのドメイン構造
9月28日	中山敬一	日本ロシュ研究所生物学部・主席研究員	Bcl-2とBcl-Xの発生分化における重要性：ノックアウトマウスを用いた解析
9月28日	大内 徹 博士	ロックフェラー大学・ニューヨーク	発癌及び癌抑制遺伝子産物間のシグナルネットワーク——c-Ablを例として——
10月 6日	竹内康裕 博士	The Institute of Cancer Research	High titer packaging cells producing recombinant retroviruses resistant to human serum.
10月11日	Dr. James N. Ihle	St. Jude Children's Research Hospital	Cell signaling By cytokine receptor superfamily, roles of JAK and STAT systems.
10月12日	Dr. Kevin J. Scanlon	Head, Biochemical Pharmacology, City of Hope National Medical Center, U.S.A.	Ribozyme-Mediated Cancer Gene Therapy
10月31日	Dr. Edgar Pick	Prof. of Immunology, Department of Human Microbiology, Faculty of Medicine, Tel Aviv University	Mechanism of superoxide production in phagocytes
11月 3日	Dr. Paul Berg	Director, Beckman Center, Stanford University	Homologous Recombination and Gene Technology
11月 8日	Dan Stinchcomb 博士	Director of Biology Research, Ribozyme Pharmaceuticals, Inc (RPI)	"Development of Novel Ribozyme Therapeutics for the Treatment of Human Disease"
11月 9日	Dr. E. A. Turley	Manitoba Institute of Cell Biology	The role of the hyaluronan receptor RHAMM in regulating the cytoskeleton in locomoting and proliferating cells.

学友会特別セミナー

4月27日	高木利久 教授	ゲノムデータベースの統合とその利用
7月27日	時野陸至 助教授	p53の下流標的遺伝子
9月28日	正井久雄 助教授	DNA複製開始とその制御機構の研究
	仙波憲太郎 助教授	がん制御遺伝子WT1
10月26日	平家俊男 客員助教授	サイトカインと疾患
	岡 慎一 助教授	HIV感染症の症状の進行に関連する因子の解析

ADMINISTRATION OFFICE

管理課医事掛の紹介

医事掛はその名称のとおり、医療に関する事務を一手に行っており、病院に掛る方は必ず（保険証持参の上）お顔を見せて頂かなければならない所です。先生方から医事課（!?）と呼ばれても間違いではないように思われます。医科研では、庶務掛が研究所の窓口であり、医事掛はまさに病院の窓口です。

医事掛の業務は、患者の受付及び入院退院に関すること、保険診療、老人医療、社会福祉医療等の診療契約に関すること、費用に関する患者さんとの相談事、各種証明書の発行に関すること、医師の保険医登録事務に関すること、しかし何と言っても一番のメインは、皆様がお掛りになった費用の請求書を作成することです。提出期限が限られており（毎月上旬）、この時期はゴールデンウィークもお正月もないといった有様です。

その他に、医療法等の申請、届け出、その他の手続き（昨年の病院改修工事や厚生省の立ち入り検査、都の医療監視等）や医療訴訟、各種医事調査統計資料の作成・報告、病院関係の電算業務、病院関係各種委員会（医事、外来、病棟運営、カルテ検討、医療情報等々…）、選挙時の入院患者の不在者投票など、種々雑多の文字通り「その他」の業務を6人のスタッフで行っています。

昨今、国立大学の附属病院といえども病院関係の問題は患者サービス、病院経営等、一段と厳しいものがあります。そういった意味では医事掛の役割は増々重要となっておりますが、皆様の御協力を得まして一步ずつでも改善を図り、患者に喜ばれる病院を目標に掛一同、努力して参りたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。



MEETING REPORT

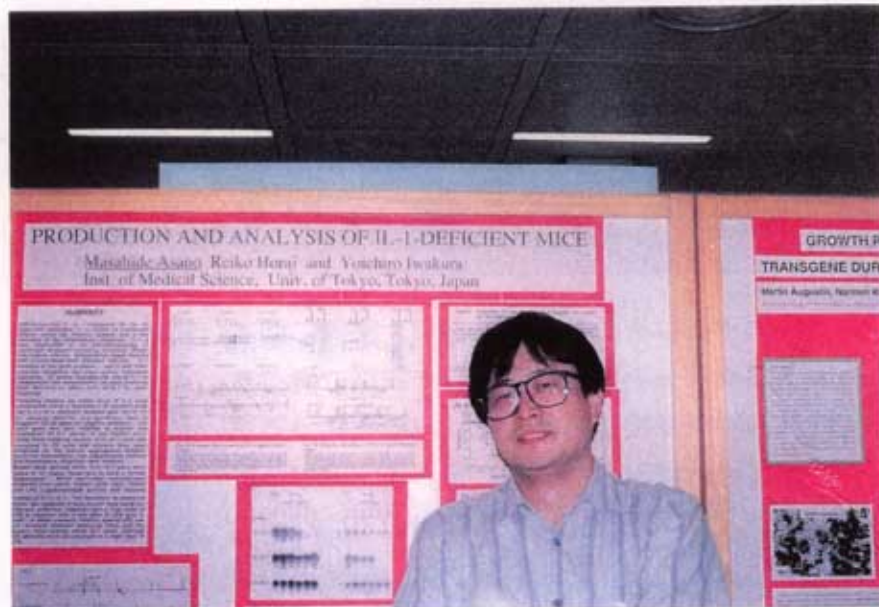
Mouse Molecular Genetics に参加して

実験動物研究施設助手
浅野 雅秀

写真：ポスターの前にて

Mouse Molecular Genetics (MMG) Meeting はハイデルベルグの EMBL とニューヨークの CSH で交互に開かれるミーティングで、今年は8月の下旬に EMBL で開かれ、私も3年ぶりに参加しました。ミーティングの主なテーマは哺乳類の発生生物学・遺伝学にあるのですが、遺伝子ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを用いた研究発表が多く、その分野も免疫学や神経生物学まで広範囲にわたっています。

今年の特徴としては、多くの研究室で遺伝子ノックアウトマウスの作製が行えるようになり、単に一つの遺伝子を破壊したマウスを解析するだけでなく、関連する遺伝子を次々とノックアウトしてそれぞれの遺伝子の役割を明らかにすると共に、ダブルノックアウトマウスを解析して互いに重複する機能を解明している点でありました(たとえば neurotrophin とそのレセプターや BMP ファミリー)。我々も IL-1 α と IL-1 β の二つのノックアウトマウスを作製して、その解析結果をポスターで発表しました。また同じ遺伝子を破壊してもマウスの遺伝的背景によって、現れる表現型に大きな違いが見られる例がいくつか報告され(たとえば EGF-R)、用いるマウスの系統にも注意



が必要であること並びに129系統以外の ES 細胞の必要性が感じられました。この点では129以外にも C57BL/6, BALB/c, DBA/2 など新しい ES 細胞株が樹立され、今後特に免疫学の分野で重宝されると思われます。半分以上の発表でノックアウトマウスを作製しており、この勢いで進むと遺伝子のクローニングを追い越して、ノックアウトする遺伝子が多くなる日も近いと思われます。そこで、ES 細胞のテクニックを用いて、新しい遺伝子をクローニングすると同時にノックアウトもしてしまおうと、遺伝子トラップを始めたグループが数多く見受けら

れました。

国際学会の楽しみの一つは、久しぶりに外国の友人に会うことができることです。私もかつて留学していた P. Gruss の研究室の連中に会うことができ、楽しい時を過ごしました。ただ残念なことは、連日夜11時頃まで発表が続くので、ゆっくり飲みに行く時間も体力もなくなることです。最後に、医科研国際交流基金の援助により本学会に参加できたことを心から感謝致すとともに、今後できるだけ多くの若手研究者がこのような形で国際学会に参加できることを希望します。

編集
後記

8月から10月にかけて、国内・海外の出張が続きました。海外では、米国、フランス、オランダ等の医学・生物学系の幾つかの研究所を見学して、研究者とのディスカッションを行う機会を得ました。これら海外の研究所と医科研とを比較した場合、研究グループの組織の仕方、研究所の運営などに大きな違いがあることを痛感致しました。

本号も前回同様、編集作業を菅野・北両委員に

殆どお願い致しましたが、原稿を書いていただく方々のご協力のお蔭で、編集作業は順調だったとのことでした。これは編集に携わる側としては有り難いことではありますが、内容的にマンネリ化して行く危険も感じております。今後の紙面の改善のためにも、御感想・御意見をぜひ編集委員の方へお知らせ下さいませようお願い致します。

(改)