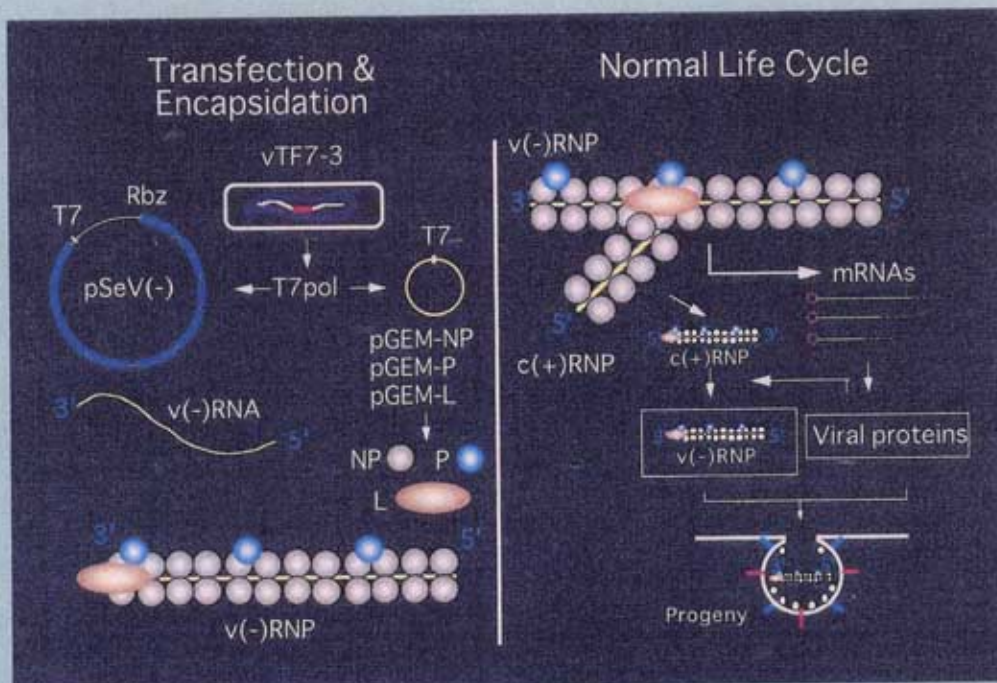
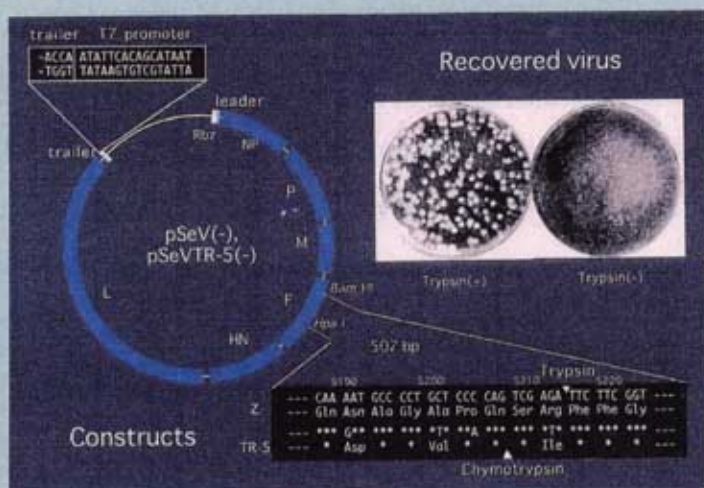




センダイウイルスのcDNAからの生成と遺伝子操作

(上左、下) センダイウイルスゲノム v(-) RNA (15,384塩基) をcDNA化し、T7プロモーターとデルタ型肝炎リボザイム (Rbz) の間に挿入、細胞にトランスフェクト、ワクチニアウイルス (vTF7-3) 供給T7ポリメラーゼで全長RNAを合成する。このRNAと、同じくT7プロモーター支配下で合成される構造蛋白NP、RNA合成酵素L、その調節因子Pとで複合体v(-)RNPを形成させる (encapsulation)。(上左)。それ以降のプロジェニー形成に至るプロセスはウイルス側の原理に従い自動的に進行する (上右)。回収されたプロジェニーは野生株と同様にトリブシン依存性にブラックを形成する (下)。cDNAを操作して、キモトリブシン依存性に増殖する配列 (下) をもつ人工ウイルスをつくり出すこともできる。



新任の挨拶

医科学研究所 所長

吉田 光昭



医科学研究所の皆さんに一言新任のご挨拶を申し上げます。

昨年末に所長という重責を負うべきことが決まって以来既に3ヵ月が過ぎましたが、未だに臨場感も少なく、何をどのようにという考えもしっかりとは固まっていないのが本当の所です。しかし、やってみて分かることも多いように思われますので、いまから始まる経験を大切に、広沢所長の作られた流れを引き継ぎ、ゆっくりと進みたいと考えております。「水よく船を乗せ、水よくそれを覆す」という言葉がありますように、皆さんの協力なしには私がこの責務を果たせる訳がありません。できるだけ多くの人と話をし、いろんな問題点を整理し、オープンに、本音でことを運びたいと考えています。本音での議論は例え衝突であっても必ずお互いに得るものがあり、進歩につながるものであると信じております。

「人は石垣、人は城」という言葉があります。優秀な人材が自由に発想し、自由に研究できる場があって初めて、オリジナルな、人まねでない独創的な研究が可能になります。“Made in IKAKEN”の独創的研究が次々と生まれてこそ、医科研が生命科学の日本のセンターとして、世界に向けての発信基地となりうると思います。これ以外に医科研が目指すべきものはないと思います。このような医科研となるために、研究者は研究に没頭し、学生は夜を惜しんで自分を磨き、研究支援をする人はその責任分担に誇りを持って仕事をし、それぞれの部分で一生懸命に頑張りたいと思います。これが可能になるにはお互いの理解が大切ですが、加えて組織の柔軟性も重要な条件となります。現在の硬直化した組織体制では教授が代わってもスタッフが変わらず新体制がなかなか出来ず、結果として人間関係に歪みができ、それが長く続くこともあります。これはお互いにとっても研究所にとっても不幸なことです。これを解決するルールもなく個人に犠牲を強いているのが現状です。研究所としての共通資金も極めて限られており、新任の先生のセットアップや若い人の援助にも深刻な問題を抱えています。

このような状況で、一体どのようにしてよりよい研究所に変身して行くことができるのでしょうか？昨年度はこの方策の一つとしてグループ制を試みてまいりました。一言で申しますと、研究部

を基礎生命科学、がん、感染症、臨床系基礎、の4つの小グループに分けて、その中で「研究の場」の在り方を十分に討論して行くという練習です。4月からはヒトゲノム解析センターがグループとして独立し、5つのグループになりますが、今年はこの運営方式をより具体的に、よりよいものにまとめて行く年であります。もちろん内部改革のみで事は解決するわけではありません。例えば、大学院の問題、研究員制度の問題など研究推進の生命線とでもいうべき事柄は、他学部、大学全体、さらに外部を巻き込む変革が必要です。柏キャンパスに新しく先端生命科学の大学院を立ち上げる大学の計画は我々とも無縁ではありません。しかし、これらを一気に変えることはもとより不可能ですから、出来るところから進めその結果を提示しながら訴えて行く長期戦略が大切です。よりよい方向にというのがモットーですが、変化はいろいろな問題を誘起し、歪みを生むことは必定です。ここでは、「これは私のものだ」といった考えを見直す必要があるかもしれません。これらの歪みを「生まれ出る痛み」と解し忍耐強い努力をお願いする年になると思います。アイデアも無く、ただ漫然と不満のみを言いつつ過ごすよりは遥かにいいことであると思います。

医科研は日本で数少ない研究病院の一つを持っています。プロジェクト診療という特徴が基盤であり、そのプロジェクトとしてエイズと遺伝子治療が重点的に行われる予定であることはご存知の通りです。一般病院とは異なる考え方とやり方が必要なのは当然で、その「ユニークさ」のために多くの誤解と難問があるようであります。新しい概念を持つ病院を立ちあげて行くために、医師と技師と看護婦と事務の皆さんの十分な相互理解と犠牲的精神と忍耐強い努力が極めて大切でしょう。病院全体を巻き込んだ十分な体制が欠かせません。

事務局の方々にも、「よりよい研究と医療のための分担」という積極的な誇りを持って業務に当たっていただきたいと思います。問題点山積のように見えますが、一つ一つを確実にをモットーに、私の出来る限りの努力をする覚悟でおりますのでよろしく御協力下さい。

平成8年4月1日

ウイルスの複製、病原性、エンジニアリング—ウイルス感染研究部—

ウイルス感染研究部 教授

永井 美之



私の研究対象は長い間パラミクソウイルスに限られていた。三年前に当研究部にお世話になると同時に、超難題のエイズが加わり、右往左往の毎日である。さらに余郷助教授のJCウイルスを加えこの教室の研究対象は3つにのぼる。多すぎるが歴史の反映でもあり、それぞれの経験や概念をお互いにとりこみ、他とは一味異なる仕事を目指すほかないと考えている。目標はウイルス分子の働きや宿主分子との相互作用を細胞レベルでのウイルス複製はもちろん個体レベルでの病原性という文脈の中でとらえることである。それを基盤とする疾患の制御法の開発、さらに、新規ベクター開発にむけてウイルス工学が視野に入る。目下のトピックスを紹介したい。

センダイウイルスの感染性DNA

1980年代中頃に故渋谷教授と塩田助手を中心にセンダイウイルスゲノム15,384塩基の一次構造を世界に先がけ解明、ヒトや動物の多くの良く知られた病原体を含むパラミクソファミリー分子生物学の幕が開けた。次のブレークスルーはゲノムRNAをDNA化し、そこから感染性粒子を生成回収すること、つまり、遺伝子操作を可能にすることであった。どこでこの研究室で成功したようだと情報の度に苛立ちながら、ついに成功した。ボトルネックは、DNAから転写された鋳型RNAとトランスに供給したウイルス蛋白群との間での成熟ウイルスにみられるような高度の組織化であった。ジュネーブのライバルの系に比べ、効率は百倍高い。これで、ウイルスの任意の改変を、文字どおり個体レベルの病原性という文脈の中で評価することが可能になった。センダイウイルスを純国産ベクターへと仕立てる道も探りたい。

ウイルス病原性のプロテアーゼ依存性原理

ウイルスの組織特異性と病原性発現がウイルスの活性化に必要な宿主プロテアーゼの組織分布により決定されるという「ウイルス病原性のプロテアーゼ依存性原理」の出発点はこれもパラミクソウイルスに入るニューカッスル病ウイルスを用いた1976年の仕事にある。このコンセプトの形成に必須のプロテアーゼの同定を含むほとんどの作業を自ら行ってきたが、HIVの場合には問題のプロテアーゼが、未同定の、新しいものらしいとの感触を得ている。いかに攻略するかが目下の大きな問題である。

HIVへの挑戦

エイズの制御はあまりに切実な課題である。この十余年の世界をあげての必死のとりくみは、制御にはまだ遠く、むしろ、エイズがこれまでのウイルス病のどのパラダイムにも合致しないことを明らかにした。悪戦苦闘は免れないが、真のパラダイムの形成の為に尽したい。

HIVのゲノムは変異しやすく、感染個体内では多様なゲノム種集団 (quasispecies、準種)、つまり、様々な条件生存変異株の集団として存在する。集団の中味は、個体内の環境の変化に敏感に呼応してダイナミックに変貌する。ひとつの雲の姿が刻々変化するイメージである。変化の基盤は何か、特定の変化とエイズ発症との関係はどうかを感染症研究部との共同で追いか



けてきた。文字通りの「雲をつかむような話」に終らせない為には、何を如何におさえていけば良いか、今本当にひとつの節目に入っている。一方、パラミクソウイルスを研究してきた人間の目から見ると、HIV表面の糖鎖は異様なほどに多い。有効なエピトープを被い宿主の免疫応答を回避するのに役立っている。同時に、HIVは、糖鎖末端のシアル化により、感染能と細胞病原性を負に自己規制していることが判った。表面糖鎖は免疫学的のみならず、ウイルス学的にも、lenti (slow) というHIVの基本的属性を規定する一大要因であるらしい。このように、HIV-細胞相互作用の諸局面を明らかにすることも目標である。

JCウイルス／進行性白質脳症／日本人の起源

JCウイルス (別名ヒト・ポリオーマウイルス) は免疫が低下した患者に致死的な進行性白質脳症を起こすことで知られる。余郷助教授のグループは、大部分の成人が尿中にJCウイルスを排泄していることを初めて見出した。そして、ウイルスDNAのゲノム構造の解析により、「ヒトの腎組織に持続感染しているJCウイルスは通常無害であるが、ウイルスゲノムの発現、複製調節領域に微小変化が起きますと、中枢神経系で増殖可能になり、脳症を発症させる」という仮説を提唱した。現在、この説は、世界中のポリオーマウイルス研究者に受け入れられつつある。また、このウイルスが家族内感染により、子孫代々に伝えられるという特色を利用し、日本及び世界各地からJCウイルスDNAを分離し、分子進化学的に解析するプロジェクトも推進している。最近、東北地方の日本海側の地域で約1割のヒトから白人系JCウイルス亜型が発見されたことは、日本人の起源との関連で興味深い。

ウイルスは病原体であると同時に、生命体としてもユニーク、かつ、生命機構の格好の探索子である。これらの研究を生物学としても意味あるものにしてゆきたい。

MEETING REPORT

Keystone Symposiumに参加して

(Molecular Mechanisms in DNA replication and recombination)

分子生物学研究部

佐藤 憲子

2月中旬にNew Mexico州Taosで開かれたKeystone symposiumに参加しました。私にとりましては、二度目のKeystone symposiumでしたが、今回はMolecular mechanisms in DNA replication and recombinationというテーマで、前に参加したSignal transductionの場合とは場所も集まる研究者も全く異なりました。

Taosは周辺に砂漠が続くコロラド高原南側のスキーリゾート地で、レッドチリをつり下げたマッドハウス（土造りの家）、アメリカインディアン文化、乾いた空気と砂ぼこりが印象的な小さな市です。私たちが訪れたときは快晴続きで、近くでスキーができるとは思えないほど暖かでした。

Symposiumは、朝と夜に8時から11時まで講演があり、昼は3時からのworkshopとポスター発表で構成されています。今回は、前半が主に大腸菌、ファージのDNA複製の詳細な分子機構について、後半がDNA組み換えというプログラムでした。原核生物のD



NA複製については、DNA蛋白質酵素群の反応機構、酵素の立体構造と機能についてが議論の中心でした。真核生物の染色体複製については、Bruce Stillman博士を含む4人のスピーカーが、主に酵母の系について講演しました。

分子生物学研究部からは、正井助教授が出芽酵母CDC7と分裂酵母HSK1について、私が高等真核生物のCDC7関連キナーゼについてのポスター発表を行いました。高等真核生物のDNA複製の研究者の参加が少なかったとはいえ、私がポスターをセットしている最中に見に来てくれました。お互いの発表時間が重なっているので、早

めにポスターを準備して議論することができて良かったと思います。

最終日の前の晩banquetでは、Jerard Hurwitz博士と同じテーブルで、多少緊張しながらの食事となりました。そのあとはダンスの時間が続き、生バンド演奏の大きな音をバックに研究者同士が交流を深めました。

最後になりましたが、今回医科研国際交流基金の援助をいただいて本学会に参加できたことを感謝し、厚く御礼申し上げます。

写真：会場に向かう途中St. Cathedralの前で—Dr. Kogoma（右）、Dr. Bate（中央）、筆者（左）

編集後記

医科研NOWもスタートしてちょうど2年になり、第12号をお届けします。これまで皆様のお力添えを頂き、記事の滞りもなく発行できました事を素人集団の編集委員一同、心よりお礼申し上げます。

さて本号では4月に就任された吉田新所長の挨拶を掲載いたしました。また1月から新しく医科研に来られた方々を紹介しております。とても良く撮れている方、写真より実際の方がもっと良い方、そうでない方など様々と思いますが、いずれもすでに医科研で

活躍されているフレッシュな仲間達です。新年度に入って編集委員のメンバーとして新しい方に加わって頂き、内容の充実を計りたいと考えています。また新しい企画についても皆様のアイデアをお願いしたいと思いますのでぜひご意見をお寄せ下さい。㊦