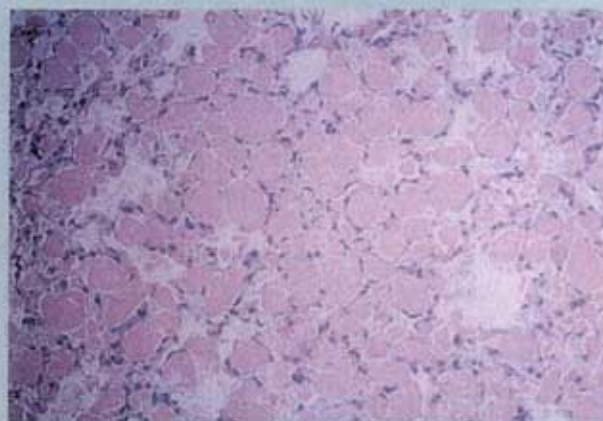
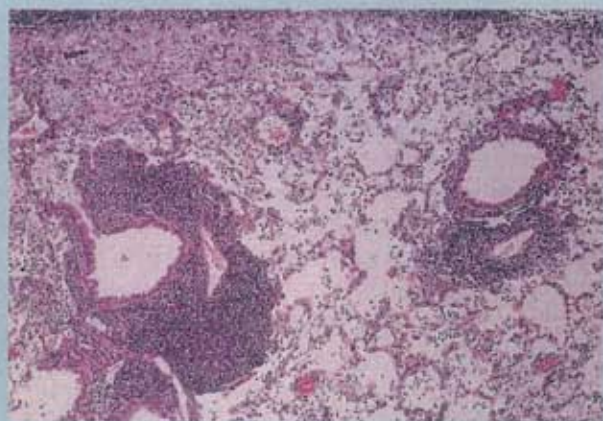
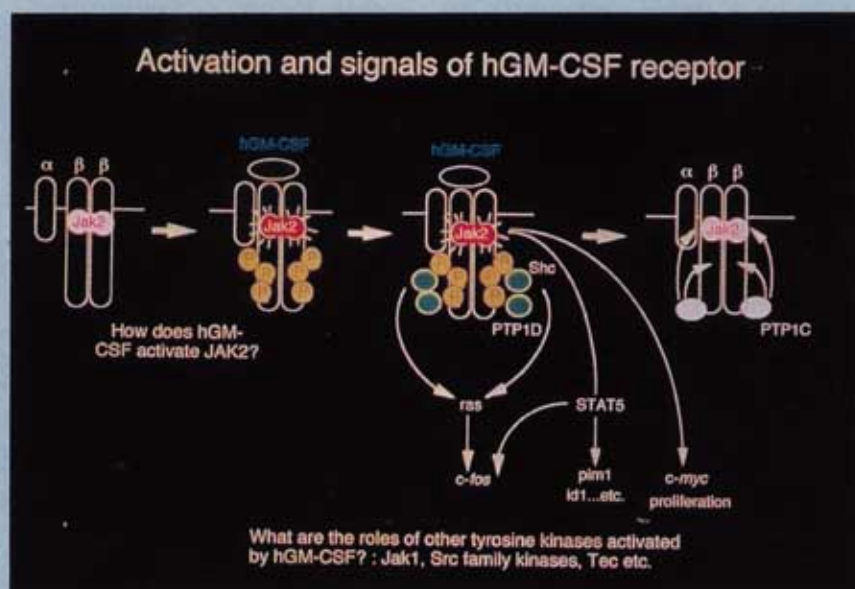




ヒトGM-CSFレセプター：シグナル伝達と生理活性

ヒトGM-CSFレセプターはサイトカインレセプターファミリーに属する α 鎖、 β 鎖の2つのサブユニットから構成されている。シグナル伝達には、JAK2キナーゼを初発反応として、少なくとも3つのシグナル伝達経路が活性化され、SHP-1ホスファターゼによりシグナルが消去されることが明らかになった。(図上)

GM-CSFは元来granulocyte (顆粒球)、macrophageをin vitroの骨髓培養で誘導する因子として同定されたが、レセプターの欠損マウスは、血球細胞に異常は観察されず、肺胞マクロファージの機能異常に起因すると思われる、肺胞サーファクタントの蓄積と炎症が観察された。(図下)

遺伝子制御とシグナル伝達の研究：分子生物学から分子医科学へ

分子生物学研究部教授

新井 賢一



私は、分子と細胞を基礎とする分子生物学の視点で人間を研究するために、28年前、医学部卒業と共に、伝研から改組されたばかりの医科研を研究の場として選んだ。学部を超えた、学際的な研究環境が魅力であった。医科研の化学研究部における大腸菌の蛋白質合成（GTP/GDPリガンド転換による延長因子EF-Tuのコンフォメーション変化）と、スタンフォード大学で開始したDNA複製の酵素化学（複製フォークの進行とdnaB蛋白質とプライマーゼによるプライモソーム）など、遺伝情報の複製、転写、翻訳などの素過程を、エネルギーと情報の視点から研究することが私の出発点となっている。これらの生化学的な研究を通して、私は様々な基質やDNA/RNA鋳型など、化学構造的には一見関連のない物質との相互作用を通して、整然と秩序ある反応を遂行する蛋白質の機能に魅せられた。医科研は、私に生命現象の物理化学的研究というフロンティアに没頭する興奮と楽しさを教えてくれた教師であり、科学の訓練と競技の場である。分子生物学は生化学と分子遺伝学の融合により1950年代に形成された学問分野であるが、その頃、医科研には（勿論、日本のどこにも）それを標榜する研究部は存在しなかった。当時、化学研究部（上代教授）は、酵素化学の方法で蛋白質合成の研究、生物物理化学研究部（内田教授）は、分子遺伝学の方法で、複製や形態形成の研究を行っていた。生化学と分子遺伝学を標榜する両研究部は、学際的で高度の基礎研究を担う医科研の推進力であると共に、その後、アメリカで発展した遺伝子工学技術を速やかに取り入れ、医科研における癌やシグナル伝達の分子生物学的研究の基礎を築くことに貢献した。

遺伝子工学は、今では、日本のどこでも日々の研究に用いられ、医科研でも国際的にも優れた成果が得られている。しかし70年代には、遺伝子工学の研究システムがあるかないかという点で日米の差は歴然としていた。この新しい道具を用いて、医学や生物学のブラックボックスに切り込むことができることは明白であった。1980年に、私は医科研には、若手研究者の活力を生かすことのできる研究組織と、分子生物学と細胞生物学を融合する新たな研究システムが必要であることを確信して、スタンフォードから帰国した。しかし、硬直した講座制の下では、速やかに実現することは困難であるため、医科研を辞し再渡米し、DNAX研究所で免疫学者と共に、血液細胞やT細胞の増殖や分化におけるサイトカインネットワークの役割とそのシグナル伝達機構についての研究を開始した。サイトカインは抗原などの刺激に应答してT細胞やマクロファージから産生される糖タンパク質を総称し、免疫や造血反応など炎症にともなう多岐にわたる反応を制御している。サイトカインネットワークは細胞間のコミュニケーションとそれを支える細胞内のシグナル伝達ネットワークにより制御されている。蛋白質間の相互作用を基礎とするシグナル伝達の研究は、中間代謝（有機化学を基礎とする）、分子生物学（遺伝情報の鋳型を基礎とする）に続く、生化学の第三の主戦場となっている。どの分子が、他のどの分子と結合するのか（分子識別）、その相互作用を通して何を伝えるのか（情報伝達）、この分子間相互作用は、誰により統御されているのか（情報制御）？ 遺伝情報のスイッチオン、オフを通して、細胞内外のシグナルを細胞応答に変換するシグナル伝達の研究は、分子生物学と細胞生物学が融合する分野であり、今後の医科学の土台となるものである。スタンフォードとDNAXの経験を通じ、私は、自由な発想に基づく基礎研究、分野を越えた共同研究、若手研究者の責任ある独立、ポストドク制の活用、国際的な研究環境、科学の共通語としての英語、MDとPhDの対等な共同、女性研究者に開かれた研究環境、大学と産業界とのオープンな連携、などの重要性を痛感した。これらは、私が医科研の分子生物学研究部を運営する際の指針ともなっている。

この間、医科研は、18部門から当初の計画に沿って、漸次25部門まで増設されたが、分子生物学研究部は、その最後に時限付きで設置された新しい研究部である。英語では、生物物理化学研究部と区別するため、Department of Molecular BiologyではなくDepartment of Molecular and Developmental Biologyと表記している。当研究部は、東大において分子生物学を標榜する最初の研究部として設立され、生命の基礎過程の研究と、ゲノム解析、細胞移植、遺伝子治療などの技術開発の推進に貢献することが期待された。種々の制約はあっても新設であるため、より自由な研究を展開する可能性があると考え、私と共同研究者達は、分子生物学研究部のセットアップに取り組んできた。以来、6年間にわたる医科研内外からの御支援に、この場を借りてあらためて感謝する次第である。現在、研究面では、材料として大腸菌、出芽酵母、分裂酵母、アフリカツメガエル、ヒトとマウスの血液、免疫細胞などを用いて、細胞の増殖と分化における普遍的な制御機構を明らかにすることを目標にしている。研究手段としては、分子生物学と細

胞生物学的方法による分子レベルと細胞レベルの研究が主体となっている。培養細胞に加えて、細胞系列の決定とシグナル伝達系のアウトプットを測定するために、トランスジェニックマウスをはじめ個体レベルの研究の比重が増大している。細胞、個体レベルで遺伝子機能を観察する遺伝学的アプローチの隆盛に比べて、生命現象を構成要素に解体し、再構成するという、酵素の機能に基づく解析的、発見的なアプローチに挑戦する若手が殆ど見られないのが私の不満でもある。



研究部の仕事は、正井助教授、佐藤助手のひきいるDNA複製と細胞周期グループ（CDC7キナーゼ、複製装置、複製の型の多様性）、渡辺助手を中心とするレセプターとシグナル伝達グループ（GM-CSF、IL-4などのサイトカインレセプター、JAK/STAT系、c-myc経路と細胞増殖、Ras-MAPK-AP1経路と細胞の生存と分化）DNAX研究所と共同研究を進めるサイトカイン遺伝子の発現制御グループ（T細胞活性化におけるシグナル伝達、Th1/Th2制御、NF-AT、NF- κ B転写因子）の3つに大きく区分される。これらは基礎生命科学の課題であるが、別の角度から見れば、T細胞の活性化とサイトカイン遺伝子発現の制御、サイトカインレセプターとシグナル伝達、幹細胞の増殖と分化の制御、などは分子免疫血液学などの分子医科学の課題でもある。またこれらは、医科研のプロジェクト研究である細胞移植や遺伝子治療の基礎をなすものである。研究部全体の研究発表会と抄読会の他に、それぞれのグループは毎週あるいは隔週、独自のミーティングを持ち、研究成果の打ち合わせを行っている。各々のグループは研究の材料、手法共に異なっているが、究極の目標として細胞の増殖と分化の機構を明らかにしようという点で一致しており、根底では結ばれている。このような多岐にわたる研究をできる限り、共有するために、毎年4月に1週間にわたり、当研究部および関連研究部の大学院新入生と企業の研究者にガイダンスの講義と実習を行っていることも恒例の行事の一つである。

当研究部の特徴として学際的で、構成が多国籍であり、かつ女性研究者の比重が高い点があげられる。大学院生の構成も学際的、国際的、複合的である。これまでの約40名の大学院生の内訳は、医学系30名、理学系10名で、出身は医学部、理学部、保健学、農学等にわたっている。しかし、主力が医学系であるため、当研究部の課題である基礎生命過程の研究に専念する人材の養成には制約がある。理学系の若手研究者の参加を求めている。現在、大学院生の半数を留学生が占め、国籍は中国、韓国、アメリカ、ブルガリア、バングラデシュ、マレーシアと多彩である。セミナーやミーティングは日本語、英語の混合で行われるが、英語で自由に討論する訓練は今後国際舞台で活躍するにあたり有用である。しかし、90年のスタート時、研究発表を英語で行うことを基本としたが、研究の基本が未熟で、かつ英語の不自由な多くの新人達を迎えて、かえって混乱したことも付記しておく。多国籍化の中で英語と日本語をどのように併用するか今後の課題である。海外から毎年10名余の研究者が研究室を訪問し、セミナーをしたり、短期及び長期に滞在し共同研究を行っている。またこれまでにアメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、イスラエル、オランダ、イタリア、マレーシア、韓国、中国、カナダ、オーストラリア等の研究者が滞在した。他国のサイエンスの現状、研究システムなどを実際に活躍している人々から聞く機会は日本の研究システムを考える点でも参考になる。更に、国内外の企業との交流を通して、産業界とのオープンで、対等な協力関係を築くことにも力を注いでいる。発足以来、当研究部で解決を迫られている課題は、研究機能に障害を来す狭隘なスペースである。当研究部はもともと研究室ではないオープンスペースに壁を据え付けて作ったが、その名残りのピロティが格好の交流の場になっている。スモーカーはここで煙をくゆらし、夏の夕暮れはビール片手に議論を戦わせ、また時にはバーベキューパーティーを開いている。ここを他研究部の方々の交流の場にも使っていただければ幸いである。

分子生物学研究部は、10年間の時限を前に、これまでの研究活動を評価し、新たな方向を打ち出す課題に直面している。医科研は、癌、免疫血液と共に、発生や脳神経の研究を通して、先端医学と分子治療（細胞療法、遺伝子治療など）に貢献することを使命としている。そのためにも、引き続き、質の高い基礎研究を重視することは医科研の今後の発展にとり、大切である。当研究部は1) 細菌、酵母、動物細胞を用いて複製、転写、情報伝達の研究における医科研の一翼を担ってきた。更に2) サイトカインの研究を基礎に、免疫、血球系を主に単一細胞のレベルでその増殖、分化、生存に関する基礎研究を行ってきた。これらの研究は、医科研の課題である癌細胞の制御、あるいは細胞移植と遺伝子治療などの先端治療に道を開くものである。3) また医科研の大部門制への移行に伴い、発生と個体形成、神経高次機能の解析、構造生物学等も、当研究部の属する基礎医科学大分野の長期的課題となる。当研究部は、医科研におけるこれら1) 2) の研究を更に発展させつつ、3) の課題の一端を担っていくだろう。また時限部門としての性格を活用して、年限を区切り、基礎研究とプロジェクト研究の両者を効率良く推進するための適切な組織形態を編み出し、医科研内外との共同研究を推進してゆきたい。



医科研に赴任して

事務部長経理課長

高橋 忠世

4月に上越教育大学教務部入学主幹から現職に配置換になりました。私が昭和44年度に東北大から東大へ転任になったとき、東大紛争のため入試が行われず、先輩から今年東大に入ったのは君だけ(?)だと冷やかされたことがありました。その後、スポーツと仕事で2度医科研を訪れたことがあります。当時は医科研生え抜きのベテラン職員が多く会計業務について懇々とご教示いただいたことを覚えています。

医科研のように1部局で研究所に附属病院を有する機関は少なく、事務職員として同時に2部局の仕事を経験できることは非常に幸運なことと思います。平成9年度から第9次定員削減が実施されようとしておりますが情報によると第9次

においても事務・技術系職員の削減が多くなるだろうとのこととです。

遺伝子治療、AIDS治療及びヒトゲノムの構造・機能解析等医科学の先端治療や研究が進行しているなかで蔭で頑張っている職員の「意識の低下」をきたさないよう配慮しなければならないと思います。「水は花を潤し人は社会に益す」と言われるように互恵の精神を身に付けたいものです。

医科研が現在の地に移転してから90年余、第18代所長の小高先生は著書「傳染病研究所」に次のように記しています。「北里は正門に破傷風菌を形どった紋章を付けさせ、さらにこの長堤に沿って多行松を、東側の池に向かった斜面に多種類の梅を植えさせた。」と。先人が整備した環境を享受するだけでなく私達はその意を受け継がなければならないと思います。最後に、尊い人命を預かる病院において患者さんが少しでも心のやすらぎを覚え、研究部と附属病院等施設が共に目的に向かって発展するよう微力ながら努力したいと思いません。よろしくお願いいたします。

C LINICAL RESEARCH WARD

MRI稼働開始

放射線科 助教授

吉川 宏起

東京大学医科学研究所では、MRI（磁気共鳴映像法）装置が昨年度に設置され、本年6月から臨床応用が開始されています。そこでこの欄ではこのMRIが何を映像化し、どのような情報を提供できるかを簡単に概説することにします。

現在、臨床でも用いられているMRIの対象は体内に豊富に含まれる水（自由水）です。MRIではX線が使用されないため、これまでとは全く異なる原理から画像のコントラストが生じています。つまりX線の透過度の違いという単一の因子ではなく、MRIで水素原子の密度や緩和時間、肉眼的な動き（血流や脳脊髄液の拍動など）、拡散、磁化率、化学環境など複数の因子によってコントラストが生じているのです。これはとくに軟部組織内での異常な組織の描出に優れた能力を発揮しています。ある場合には造影剤を用いることなく描き出すこともできます。また電氣的に傾斜磁場の方向を変えるだけで簡単に冠状断像や矢状断像、そのほか任意の方向の断層像が得られることも大きな特徴となっています。水素原子の動きに敏感なMRIの特徴を生かした技術が非侵襲的な血管撮影であるMRアンギオグラフィーであります。MRIの欠点であった長い撮影時間は、最近急速

に短縮され、極端には1秒に数十枚の画像が得られるエコープラナー法も臨床応用も可能となっています。これによって高い時間分解能が必要である脳の拡散画像（見かけの拡散定数の画像化）、脳や心筋のファーストパス法による灌流画像、組織の毛細血管中のヘモグロビンの微妙な変化から機能情報を得ようとする脳の機能調査も実現しつつあります。

現在、この研究所で稼働している装置の静磁場強度は1.5テスラ（1テスラ（T）は10000ガウス（G）に相当）であるため、画像化には約64メガヘルツのラジオ周波数が使用されています。これは体内に豊富に含まれる水（自由水）の回転周波数（共鳴周波数）が1.5T以下では63.863…メガヘルツとなるからです。体内には自由水のほかに脂肪酸鎖や蛋白質など種々の化学環境に置かれた水素原子が存在しています。これらの微妙に共鳴周波数の異なる水素原子からの信号を識別することによって組織内の代謝情報を得ることが可能となります。現在普及しつつあるMRスペクトロスコピーあるいは化学シフト映像法などが、生体から非侵襲的に代謝情報を得る技術として多に期待されています。

最後になりましたが、ここで紹介しましたようにMRIは血管画像、拡散画像、灌流画像、機能画像など多くの能力と可能性をもつ技術であります。当研究所においてもこのMRIの能力が十二分に発揮されるような研究協力体制が確立することを切望しています。

平成8年4月～8月 学友会および特別セミナー

日 時	講 者		演 題
4月3日	Dr. Chris Juttner	SyStemix Inc.	Highly purified stem cells, which is tumor cell free, for autologous BMT with multiple myeloma patients. Summary of phase I / II trials (7 cases)
	Dr. Hideto Kaneshima	SyStemix Inc.	Retrovirus mediated anti-HIV gene transduction into stem cells: The expression and function of the gene in T cells derived from SCID-hu mice
4月12日	池田穰衛 教授	東海大・総医研・分子医学医療研究センター	神経変性疾患におけるアポトーシス
4月23日	北村俊雄 博士	DNAX研究所	サイトカインレセプターとシグナル伝達:レトロウイルスを利用した新しいアプローチ
4月25日	Dr. Douglas Green	La Jolla Institute for Allergy and Immunology	The executioner's scissors: Central mechanisms and functions of apoptosis in the immune system
	Dr. Shau-Ku Huang	Division of Clinical Immunology Johns Hopkins Asthma and Allergy Center	Th2 cytokines in asthma and potential targets for therapy
5月10日	川上敏明 博士	La Jolla Institute for Allergy and Immunology	新しいPHドメイン結合蛋白質の同定とBtkの機能
5月16日	Dr. Roger M. Perlmutter	Department of Immunology University of Washington	Control of lymphocyte development by protein kinase cascades
5月29日	Dr. Anindya Dutta	Department of Pathology Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School	p21, an effector of the tumor suppressor protein p53
6月3日	Dr. Patricia Foster	Boston University	Adaptive mutations
6月10日	久保田 聡 博士	Thomas Jefferson University	Intracellular ecology of HTLV-1
6月14日	Dr. Christian Shemdt	Institute for Genetics K'öln 大学	A genetic approach to signal transduction in lymphocytes: PKC β and conditional CSK mutations in mice
6月20日	Dr. William M. Nauseef	Department of Medicine University of Iowa	The role of specific chaperones during the biosynthesis of myeloperoxidase
6月25日	田原秀晃 博士	Department of Medicine University of Pittsburgh	Cytokine gene therapy to regulate immune-reactions
7月19日	Dr. David Terry Curiel	Gene Therapy Program University of Alabama	Targeted tumor cytotoxicity mediated by intracellular antibody oncogene knock-out
7月22日	Dr. Gilla Kaplan	Laboratory of Cellular Physiology and Immunology The Rockefeller University	AIDSと結核に対するサリドマイド療法
7月29日	Dr. John Hamilton	Department of Medicine University of Melbourne	CSF-1 (M-CSF) action and signal transduction
8月2日	Dr. Tokio Kogoma	University of New Mexico	Interplay between DNA replication, homologous recombination and transcription
8月20日	芝崎 太 博士	Harvard University	New aspect of Calcineurin (S/T-phosphatase), cell growth or death?
8月22日	Dr. Patricia Camacho	Department of Neuroscience University of Virginia Health Science Center	Modulation of IP $_3$ -mediated Ca $^{2+}$ release by Ca $^{2+}$ -ATPase Calreticulin

平成8年4月～8月 学友会特別セミナー

4月25日	笹川千尋	教授就任講演	細菌（赤痢菌と宿主細胞）の“molecular cross talk”
	谷憲三朗	助教授就任講演	基礎研究と臨床研究の接点としての遺伝子治療
5月16日	宮野 悟	教授就任講演	科学発見を支援する情報科学的方法論
	伊庭英夫	客員教授就任講演	発癌におけるAP-1の機能—レトロウイルスベクターを使用した解析—
7月4日	高橋恒夫	客員教授就任講演	低温の生物物理—細胞治療に向けて
	横田 崇	客員教授就任講演	サイトカインレセプターシグナル制御による造血幹細胞の自己複製能及び分化能の解析
7月18日	野島美久	助教授就任講演	細胞接着の情報伝達機構
	吉川宏起	助教授就任講演	MR造影剤の開発と臨床応用

ADMINISTRATION OFFICE

経理課司計掛の紹介

今回から事務部経理課の掛の紹介になります。司計掛は1号館の1階の小会議室の左側前方に位置した部屋の右側にあり、石原、安田、村岡の3人の男性と今年の5月から新たに我が掛のメンバーに加わった、紅一点の瀧澤さんの4人になりました。掛の仕事は研究所と病院の予算の要求及び配分のことから、医科学研究所全体の組織運営に関するいろいろな事柄の調査事項を東京大学事務局及び文部省に対して対応することが主な仕事です。最近では研究所に4号館が建ち、病院にはMRIの設備、それを収容するための建物が建ちました。現在はヒトゲノム解析センターを建設中です。この建物の中には大型計算機の他いろいろな設備が必要になります。また、医科学研究所の多くの建物は長い年月を経過しており、建物全体は勿論のこといろいろな設備も老朽化が進んでいます。このような状況の中で、掛一同、日進月歩で進歩する研究にできるだけ支障なく対応できるように接して行かなければと懸命に頑張っております。



また、実験動物研究施設の建物及び設備などは著しい老朽化が進んでおり、それ等の維持管理運営について、関係する先生のご苦労には大変なものとあります。このような状況は数多くあり、大がかりな修理又は買い換え等が必要なものから少額の修理等のものまで、老朽対策にいつも悩んでいます。高額な現在使用中の設備が故障し、修理不能との話しが持ち込まれることもあり、そのような場合の対応には大変悩ましいことが多く伴うことになります。特に高額な設備などで今度壊れれば修理不能な状況で、その整備の補充に緊急性があるものについては、事前に概算要求等でその状況を訴え要求することを是非お願いいたします。

MEETING REPORT

American Association of Immunologistsに参加して

免疫学研究部

緒方 憲久

6月初めにLouisiana州 New Orleansで開催されたAAI (American Association of Immunologists) meetingに参加しました。今回は、ASBMB (American Society for Biochemistry and Molecular Biology) およびASIP (American Society for Investigative Pathology) とのjoint meetingという形で、6,000人を越える研究者が集まり大規模なものでした。

New Orleansは御存知のようにミシシッピ川河口に位置するJazzで有名な都市です。実際、会場近くの公園では昼間からJazzの演奏がおこなわれていたりしていました。気候は夕方には時折スコールがありましたが、話に聞くほど蒸し暑く感じられず、比較的過ごしやすいものでした。

学会はErnest N. Morial Convention Centerをmain会場として行われ、シンポジウムが午前と午後があり、その間にポスター発表が行われるという形式でした。3つの学会の演題数は



高津教授とミシシッピ川を背景に。

3,000を超え、その内容も多岐に渡り大学院生が中心となり発表を行っているようでした。参加者はいずれの学会にも自由に出入りできるようになっていて、各分野の最新の情報を得ることができるようになっていました。当研究部からは安江先生がCD38を介したB細胞の活性化機構について、私がヒトIL-5受容体を介したシグナル伝達機構についてのポスター発表を行いました。ともに、多くの研究者が質問に答えられ有意義な議論ができ、実りの多

いものでした。また、夜はフレンチクウォーターのバーボン通りでJazzを聞いたり食事(カキ料理)をしたり、楽しい時を過ごせました。

最後になりましたが、医科研国際交流基金の援助を頂き、本学会に参加できたことを心より感謝致します。そして、今後このような制度が存続することを希望したいと思います。

編集後記

本号は、諸般の事情で随分と発行が遅れてしまいましたが、内容的には本来の形になっていると思います。今年度からは多少内容的にも変化を持たせようと、北編集委員長を始め努力しているところですがまだ十分ではないかも知れません。

今回紹介されております分子生物学研究部は、大変インターナショナルな研究部で、実験室内での共通語が英語であると言う噂もあるようです。医科研の研究部の将来像を考える上で参考になるような気が致します。

5号館の建設も進み、医科研キャンパスも数年前とは随分と変わって参りました。医科研の組織改革も議論されております。ここ数年は、医科研ばかりでなく、日本の医科学研究・生命科学

研究全体が新たな変革を迎えようとしている様に思われます。このような時期に医科研の活動をなるべく理解しやすい形で紹介し皆様に理解して頂く上で、医科研NOWが多少は役立っていると自負しております。今後ともより良いものを作っていくために、読者の皆様から御意見御要望をお寄せ頂きたいと思っております。◎