

多細胞生物の情報伝達と分子認識

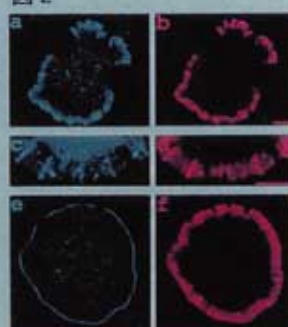


図 1

(左上)新規イノシトールリン脂質結合ドメインであるEspin ENTHドメインの立体構造における静電ポテンシャル。正電荷に富むクラスターを形成する高度に保存されたアミノ酸を持つ(青色)

(右下)ENTHドメインとイノシトールリン脂質頭部Ins(1,4,5)P₃との結合モデル。高度に保存された63番目のArg残基(R63)、76番目のLys残基(K76)およびアミノ末端可変領域の8番目のArg残基(R8)がIns(1,4,5)P₃のリン酸基と相互作用している。

図 2



N-WASP および WAVE の細胞内局在の違い

a, cは抗N-WASP抗体、eは抗WAVE抗体による免疫染色像。b, d, fはアクチン線維を示す。(c, dはa, bの強拡大像) N-WASPは細い突起状のマイクロスパイクに、WAVEはラメリポディア先端部にそれぞれ局在している。



図 3

N-WASPをコーティングしたプラスチックビーズの運動。

N-WASPをコーティングしたビーズは牛脳の抽出液中でアクチン重合の力を利用して運動する。この時重合してできるアクチンフィラメントはアクチンコメットとして観察される(上段)。この現象はN-WASPそれ自体がアクチン細胞骨格を再構成し、アクチンによって構成される構造体(ここではアクチンコメット)を作れることを示している。下段はビーズの運動する様子を計時的に測定したもの。

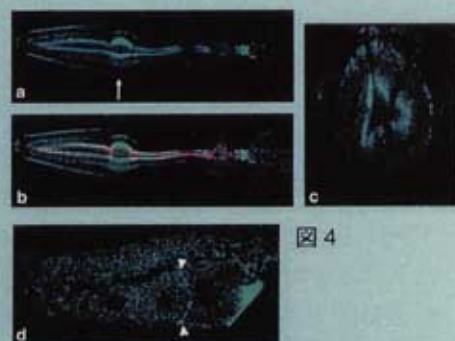


図 4

抗体染色による *C. elegans* の成虫における、WASP の局在解析。

成虫において WASP は、咽頭の筋肉細胞、生殖腺の cytoplasm および oocyte のへりへの局在がみられる。a. 咽頭における WASP の局在。b. MH27(赤)との二重染色像。MH27 は、上皮系細胞の adherence junction を認識する抗体である。c. a の矢印における断面図。d. 生殖腺における WASP の局在。矢頭により oocyte のへりを示す。

分野紹介

多細胞生物の情報伝達 細胞の極性、運動制御から形態形成制御に至る情報伝達

腫瘍分子医学研究分野では長年イノシトールリン脂質情報伝達についての研究を行ってきた。その過程で細胞外刺激に应答して活性化され、2つのセカンドメッセンジャー、IP3とジアシルグリセロールを産生するホスホリパーゼCの活性化機構の解明を行い、更にはイノシトールリン脂質がセカンドメッセンジャー産生脂質として働くのみならず、そのものが様々な蛋白質の活性を調節するモジュレーターとして作用することを明らかにしてきた。特にPIP2は細胞骨格系の構築や膜輸送に於て、アクチン重合調節や小胞のターゲティングに(図1ではEpsinの持つENTHドメインはPIP2結合ドメインであることを示した。ENTHドメインを介しての膜へのアンカーリングはエンドサイトーシスに必須である)、またPIP3はAktの活性化を介して細胞増殖やサバイバルシグナルにクリティカルに働く。これら重要な機能を担うイノシトールリン脂質の濃度は厳密にキナーゼやホスファターゼによってコントロールされている。PIP3ホスファターゼであるPTENの変異はPIP3濃度の異常上昇とAktの恒常的活性化を起し、様々な癌を引き起こすし、PIP2ホスファターゼの一種であるOCRLはLowe syndromeの原因遺伝子産物となる。我々は様々なイノシトールリン脂質のキナーゼやホスファターゼを採り、細胞骨格や小胞輸送制御、更には癌化への関与を明らかにしている。一方でホスホリパーゼCの研究も引き続き行い、ノックアウトマウスの作成による個体での機能解析を行っている。

1980年代後半、新しいPLCを採ることに精力を注いでいたが、1989年に新しいPLC(現在の名はPLC γ 2)を採ったところ、このPLCはユニークなドメインを持っていた。それはSrcという癌遺伝子産物が有しているドメインでSH2(Src相同2)、SH3と呼ばれているものであった。我々はSH2ドメインの機能に興味を持ち、より積極的にSH2ドメインを持つ蛋白質を探すプロジェクトを開始した。その結果見つかったのがAsh(abundant SH)と名付けた蛋白質である(1992年)。AshはSH3-SH2-SH3という構造を持つ典型的なアダプター蛋白質であった。このアダプター蛋白質がチロシンリン酸化されたEGF受容体にSH2ドメインで結合することや、EGFやPDGFの様な増殖因子による細胞増殖作用に必須であることを証明した。しかしSchlessinger達も全く同じ蛋白質を見つけGrb2と名付けた。今日ではGrb2の名前の方が有名になってしまっているが我々は一応Ash/Grb2と併記して使っている。その後の





研究でAsh/Grb2はSH3ドメインを介して、Sos (RasのGDP/GTP交換因子) に結合し、Rasを活性化させ、MAPKの活性化を経て、核へ増殖シグナルを送ることが明らかになった。Ash/Grb2は様々な細胞増殖因子のシグナル伝達に使われ、非常に重要なシグナリング分子となっている。更に我々は現在の研究に繋がる重大な手がかりをその実験の過程で見いだした。それはAsh/Grb2の抗体を細胞内に注入したところ、PDGF刺激によるDNA合成促進を阻害したのみならず、膜ラフリングをも抑制したことである。この事実はAsh/Grb2の下流に細胞骨格系を制御する蛋白質が存在することを示唆していた。次に細胞骨格に繋がるAsh/Grb2の下流分子の探索に取り掛かった。

その結果見いだしたのがN-WASPである。N-WASPは多くの機能ドメインを持ち、特徴的なのは低分子量G蛋白質のCdc42結合モチーフであるGBD/CRIBドメインを持つことと、アクチン結合サイトとしてverplorin 相同領域(V)及びArp2/3複合体結合部位のcofilin-likeとacidic(CA)の領域を持つことである。N-WASPを細胞に発現させるとCdc42依存的に糸状仮足を生じた。更に我々は「どのような機序でN-WASPが活性化され、糸状仮足形成を起すのか」を明らかにした。刺激の無い状態ではN-WASP分子は折れ曲がって閉じた状態にあり、VCA領域は露出していない。チロシンキナーゼが活性化されると、Cdc42が活性化され、N-WASPのGBD/CRIBドメインに結合し、PIP2(思いもかけず、イノシトールリン脂質がここでも登場してきた)がWH1ドメインに結合して、VCA領域が露出してアクチンの重合が促進され、糸状仮足形成に至るというものである。その後、我々はWASPのC末と相同性が高く、VCA領域を持つWAVEを3種類を見つけた。N-WASPがCdc42によって活性化され糸状仮足を形成するのに対し、WAVEはRacによって活性化され、葉状仮足を生じた。しかしWAVEはRacによって活性化されるものの、直接結合せず、RacとWAVEの間にシグナルを橋渡ししている分子があることを示唆した。極く最近、Racの下流にあってWAVEにシグナルを渡し、Arp2/3複合体の活性化を生じて、葉状仮足形成を促す分子を特定した。その分子はIRSp53という全く機能が分かっていない蛋白質であった。IRSp53は活性型のRacに特異的に結合し、さらにSH3ドメインでWAVEのプロリンに富む配列に結合して、WAVEを活性化し、膜へリクルートする蛋白質であった。以上の研究成果より、これらWASPファミリー蛋白質は外界からの遊走シグナルを受けて、活性化され、遊走先端部でダイナミックなアクチン線維の再構築を引き起こし、細胞を直接移動させるキイの蛋白質であることが分かってきた(図2)。細胞の方向性を持った遊走は炎症性細胞の炎症部位への移動、癌細胞の浸潤、転移のみならず、個体発生や器官の形成にも必須な重要な生命現象である。又細菌感染分野との共同研究で、赤痢菌が感染して宿主の細胞内でN-WASPを使ってアクチンコメットを形成し、泳ぎ廻ることが明らかになり、病原性大腸菌が宿主細胞に接着したり、ワクシニアウイルスが細胞内を泳ぎ廻るときにもN-WASPが使われていることも分かってきた。更にはN-WASPをビーズに結合させ人工的にコメット形成を起し、泳がせることにも成功している(図3)。

最近ではこれらWASPファミリー蛋白質が発生、形態形成にも関与していることを見つけ、細胞極性、遊走から器官形成(図4)へ至るまでのこれらの蛋白質の役割を追及している。

免疫学に免疫不全？—その魅力に慢性感染

感染・免疫大部門免疫調節分野助教授 高木 智



略歴：1986年 熊本大学医学部卒業。小児科研修医。
 1988年 熊本大学大学院医学研究科入学（免疫生物学教室：高津聖志教授）。
 IL-5受容体の構造と機能について解析。
 1991年 日本学術振興会特別研究員。
 1992年 医学博士取得。東京大学医科学研究所免疫学研究部教務職員。
 1993年 東京大学医科学研究所免疫学研究部助手
 1994-97年 Univ. Washingtonに留学（Dept. Immunol.: R.M. Perlmutter教授）。
 マウスモデルを用いたリンパ球分化シグナル解析に従事。
 1999年 東京大学医科学研究所免疫学研究部助教授、現在にいたる。

研究生活へのきっかけ・動機

学生時分、母学の熊本大学には免疫研究施設があり、充実した免疫学の講義を聞かせていただきました。わからないことが数多くある中で複雑な免疫現象をなんとか説明しようとさまざまな学説が提示されており、よく理解はできなかったものの「何か面白そうだな」とは認識することができました。そこで友人らと免疫学の勉強会という名目で赴任されたばかりの高津聖志先生の研究室に出入りし、休みには実験の手伝いをさせてもらいました。ほんの少し前まで何をしているのかわからなかったリンパ球が、免疫反応の中核を担っていること、試験管内で培養できること、当時正体不明の液性因子や細胞間相互作用により増殖しエフェクター細胞に分化すること、等々が大変驚きであり不思議に思われました。一度は「先生」と呼ばれたくて小児科で研修しましたが、免疫不全症、自己免疫病、白血病の子供達に接し、生体防御に必須なリンパ球、それらの複雑な相互作用により担われる免疫反応に対し興味が深まりました。改めて高津先生にお世話になりB細胞分化因子IL-5の受容体について研究を始め、なんとかIL-5受容体 α 鎖cDNAを単離し、続いて β 鎖の同定に成功して機能的IL-5受容体の構造を明らかにすることができました。それ以来病みつき、免疫のできないたちの悪い感染症にかかったみたいなので、ずっとリンパ球の分化に関する仕事をしています。医科研にきてからはIL-5受容体を介するシグナル伝達機構について解析し、 β 鎖とともに α 鎖の細胞内領域もシグナル伝達に重要であることなどを明らかにしました。続いてリンパ球の分化シグナルについて個体レベルでの解析を志し、lckプロモータートランスジェニックマウスを用いたT細胞分化シグナルについて研究されていたR.M. Perlmutter教授の教室で、チロシンキナーゼの基質と考えられる細胞内アダプター蛋白質群についての研究を始めました。特にリンパ球に発現するアダプター蛋白質Lnkに注目してトランスジェニックマウスを用いて解析を加え、遺伝子欠損マウスを作製しました。これらのマウスの解析からいろいろと興味深い現象が明らかになりつつあり、さらに研究を展開して行きたいと考えています。

免疫細胞、特にリンパ球の分化について研究してきて幸運だったと感じるのは、リンパ球個々の分化制御機構だけでも十分面白いのに加えて、分化を遂げた細胞が集団として複雑に相互作用を持ちながら生体防御システムを構築・維持している点です。なにも免疫に限ったことではないかも知れませんが、必然的に細胞分化と個体レベルでのシステム構築とを常に結び付けて捉える視点が培われるとともにいろいろと考えを巡らす楽しみがあり、免疫学の魅力の一つだと感じています。自分が味わい免疫学へ進むきっかけとなった驚きや興味を、自分の研究を通じてまた誰かが感じてくれるような仕事をやるということが希望であり抱負です。

現在の研究とその展望

1) リンパ球における細胞内アダプター蛋白質群の機能

種々のシグナル伝達系で、酵素活性を持たないもののSH2, SH3ドメイン等の蛋白質相互作用を担う構造を持つアダプター蛋白質群が膜蛋白受容体と下流の酵素群との連結に重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。Lnkは主にリンパ組織で発現される細胞内アダプター蛋白質であり、lnk欠損マウスではpro-B細胞の過剰増殖によるB細胞過剰産生が観察された。B細胞過剰産生は前駆細胞におけるc-kitチロシンキナーゼ受容体からの増殖シグナル伝達の亢進によって生じており、Lnkがチロシンキナーゼ型受容体からのシグナルを負に制御することによりB細胞数の恒常性を維持していることがわかった。またLnkは報告されていたものより大きな蛋白質で、SH2-BやAPSとともに新しいアダプター蛋白質ファミリーを構成することが判明した。これとは別にLnkとSH2-Bの相同領域を指標にして類似蛋白質の単離を試みていたところ、ヒトAPSが報告され単離したものはマウス相同蛋白質であることがわかった。SH2-BやAPSはいろいろなチロシンキナーゼによりリン酸化されることが報告されているが、それらの生理作用の詳細は不明である。

lnk欠損マウスの解析結果から、この新しいアダプター蛋白質ファミリーはチロシンキナーゼからのシグナル伝達を抑

制する新しい制御機構を担っており、細胞の増殖・分化の恒常性維持に重要な役割を果たすことが考えられる。SH2-BやAPSはリンパ球にも発現しており、リンパ球における作用を中心にSH2-BやAPSの生理機能を遺伝子欠損マウスを作製して解析している。LnkおよびLnkファミリー蛋白質の作用機構を明らかにすることにより、アダプター蛋白質群の作用機構の理解に貢献し、細胞増殖・分化の新たな制御技術の開発、疾患治療へと応用できるのではと期待している。

2) 造血幹細胞の造血能・増殖能の制御機構

Lnk欠損マウスの骨髓造血前駆細胞が、放射線前照射を施していないRAG欠損マウスにも生着しB細胞を産生できることから、Lnk欠損造血前駆細胞のB細胞産生能が非常に亢進していることがわかった。またLnk欠損骨髓細胞がc-kitのリガンドであるSCFに高感受性を示すことから、さらに未熟な造血前駆細胞におけるLnkの機能および作用機構についてさらに解析を加えた。Lnkは分化抗原陰性(Lin⁻)ckit⁺の骨髓造血前駆細胞にも発現しており、Lnk欠損マウスでは造血幹細胞を含むLin⁻ckit⁺Sca1⁺細胞が増加していた。正常造血前駆細胞と競合条件下に造血能を検討したところ、Lnk欠損前駆細胞ではB細胞ばかりでなくT細胞や骨髓球の産生能も亢進しており、Lnkが造血前駆細胞の機能制御にも関わっていることがわかってきた。

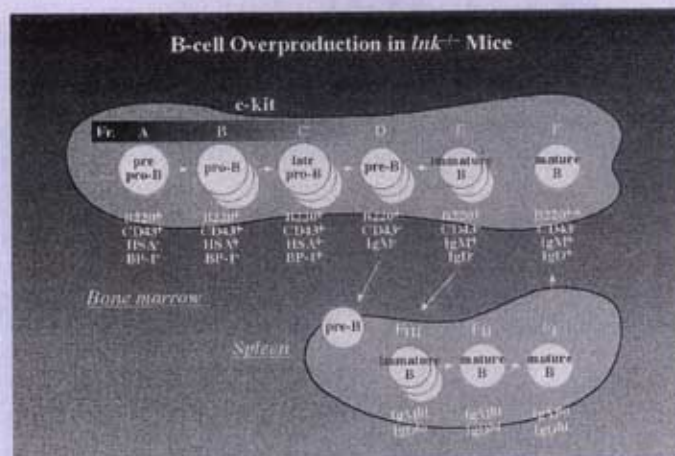
Lnk欠損により生じる造血前駆細胞での遺伝子発現プロファイルの変化、c-kitあるいはまだ同定できていないLnkの標的シグナル伝達系を同定しLnkの作用機構を明らかにすることにより、造血幹細胞の機能または増殖能の制御法につながる有用な知見が得られることが期待される。造血幹細胞が血球以外の細胞へも分化する能力があることがわかり注目されているが、少なくともLnkの発現がみられないあるいはLnk単独欠損の影響がみられない組織細胞については、Lnk依存経路の遮断が前駆細胞の優れた供給法となる可能性も考えられる。

3) IL-5/IL-5 受容体と免疫システム

IL-5はIL-5受容体を介してB細胞や好酸球、好塩基球に作用する。IL-5/IL-5受容体系の生理的意義の解明を目的として、そのシグナル伝達機構、発現調節機構の解析を進めている。特にIL-5受容体α鎖のB細胞の成熟分化シグナルにおける作用、B細胞や好酸球特異的な発現機構について検討している。これらは大学院時代から高津教授とともに行ってきた研究の延長であり、個体免疫システムにおけるIL-5/IL-5受容体系の機能がほぼ解明されたとなるまでは継続して行うつもりでいる。

主要発表論文

1. Takaki S, Sauer K, Iritani BM, Chien S, Ebihara Y, Tsuji K, Takatsu K, Perlmutter RM. Control of B cell production by the adaptor protein Lnk: definition of a conserved family of signal-modulating proteins. *Immunity* 13:599-609, 2000.
2. Iseki M, Takaki S, Takatsu K. Molecular cloning of the mouse APS as a member of the Lnk family adaptor proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 272:45-54, 2000.
3. Takaki S, Watts JD, Forbush KA, Nguyen NT, Hayashi J, Alberola-Ila J, Aebersold R, Perlmutter RM. Characterization of Lnk; an adaptor protein expressed in lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 272:14562-14570, 1997.
4. Yoshida T, Ikuta K, Sugaya H, Maki K, Takagi M, Kanazawa H, Sunaga S, Kinashi T, Yoshimura K, Miyazaki J, Takaki S, Takatsu K. Defective B-1 cell development and impaired immunity against *Angiostrongylus cantonensis* in IL-5Rα-deficient mice. *Immunity* 4:483-494, 1996.
5. Takaki S, Kanazawa H, Shiiba M, Takatsu K. A critical cytoplasmic domain of the interleukin-5 (IL-5) receptor alpha chain and its function in IL-5-mediated growth signal transduction. *Mol. Cell. Biol.* 14:7404-7413, 1994.
6. Takaki S, Murata Y, Kitamura T, Miyajima A, Tominaga A, Takatsu K. Reconstitution of the functional receptors for murine and human interleukin 5. *J. Exp. Med.* 177:1523-1529, 1993.
7. Takaki S, Mita S, Kitamura T, Yonehara S, Yamaguchi N, Tominaga A, Miyajima A, Takatsu K. Identification of the second subunit of the murine interleukin-5 receptor: interleukin-3 receptor-like protein, AIC2B is a component of the high affinity interleukin-5 receptor. *EMBO J.* 10:2833-2838, 1991.
8. Takaki S, Tominaga A, Hitoshi Y, Mita S, Sonoda E, Yamaguchi N, Takatsu K. Molecular cloning and expression of the murine interleukin-5 receptor. *EMBO J.* 9:4367-4374, 1990.



EVENT

ゲノム情報国際会議 GIW2000

ヒトゲノム解析センター
DNA情報解析分野
宮野 悟

GIWはこれまでヒトゲノム解析センターがオーガナイザーとなって開催してきたバイオインフォマティクスの国際会議であり、Genome Informatics Workshopの略である。GIW 2000は第11回目になり、2000年12月18日～19日の2日間開催され、国内外から約540名の参加者があった。査読された20の採択論文と119件のポスター及びソフトデモの発表があり、招待講演は、横山茂之先生（理研&東大）とCelera Genomics社のVice PresidentであるGene Myersにいただいた。Gene MyersはBLASTの開発者の一人でもあるが、昨年はSHOTGUN配列を繋ぐ方式とそのシステム開発をした人として、2000年6月26日のC. VenterとF. Collinsのホワイトハウスでのヒトゲノムドラフト配列の共同発表にも顔を見せている。今回は"Whole Genome Assemblies of the Drosophila and Human Genomes"についての講演であった。

この会議は1990年に情報関係の研究者が集まって始まった。開始された当初は科研費の研究集会的なもので、言葉どおりのワークショップであった。1993年から国際会議として横浜パシフィコを会場として再出発し、1996年からは場所をYebisu Garden Placeに移した。世界情勢として、こうした国際会議は益々盛んになっており、ISMB（米国ISCB主催 <http://www.iscb.org/>）、RECOMB（米国ACM主催 <http://www.acm.org/>）、PSB（米国ISCB主催）などの会議があり、GIWも一連の国際会議の中に位置付けられている。因みにSan DiegoでのISMB2000では、会場の都合から1200名で登録を打ち切っている。実はこの原稿を毎年正月の後にハワイで開催されているPSB2001の会場で書いているが、今年は登録者を400名で打ち切ったという。GIW2000でも当日登録者が100名を超え、あわてて会場に椅子を増設したり、ヒトゲノム解析センターとの間をいったりきたりしてなんとか皆受け付けることができた。

GIWで口頭発表される論文は、フルペーパーとして投稿されたものを国際ボードからなるプログラム委員会メンバーが1ヶ月で査読し、採択されたものが発表されることになる。プ



Gene Myers 博士

ログラム委員会はインターネットと電子メールを使って約1週間かけて行なわれ、採択論文を絞りこむ。GIWの場合、採択された論文はreviseを経て、論文集Genome Informaticsとして会議開催と同時に出版され、MEDLINEにも登録されている。このシリーズの表紙は、ワインのChateau Mouton Rothschildのラベルのように毎年新しくデザインされている。このような論文採録と出版のプロセスは前述の国際会議でも同じように行なわれているものである。また、GIWではこうした研究発表の他に企業展示も行なわれており、この会議に出席すればバイオインフォマティクスの動向がほぼわかる。一昨年にはこの会議が母体となって日本バイオインフォマティクス学会が設立された(<http://www.jsbi.org/>)。会場は専用回線によりヒトゲノム解析センターに接続され、研究発表や企業展示はこのネットワークをフルに使ったものになっている。今年は会議の様子をインターネットで放送することも考えている。詳しい情報はGIWホームページ <http://giw.ims.u-tokyo.ac.jp/>に掲載されているのでご覧いただければ幸である。

VISITS

平成12年11月～12月 学友会および特別セミナー

日時	演者	所属	演題
11月10日	Dr. Rafael A Fissore	Department of Veterinary and Animal Sciences, Paige Laboratory, University of Massachusetts, USA	Understanding how the sperm initiate life and death in mammalian oocytes
11月13日	Dr. Howard Jacob	Director, Human and Molecular Genetics Center, Medical College of Wisconsin, USA	The utility of microarray to physiological genomics
"	Prof. Richard A Flavell	Section of Immunology, Yale University, USA	The regulation of CD4 T cell differentiation with host epithelial cells; new aspects
11月14日	Dr. Michel L Tremblay	Director, McGill Cancer Center, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Canada	The tyrosine phosphatases PTP1B and T-cell PTP in diabetes and immunity: so similar in structure but so different in function.

日 時	演 者	所 属	演 題
11 月 15 日	Dr. Dale Patterson	Proteomics Research Center, Applied Biosystems, USA	The development of integrated protein analysis systems from the study of biological systems
11 月 16 日	Prof. Robert G. Lloyd	Institute of Genetics, University of Nottingham, England	Interplay of DNA replication, recombination and repair in times of stress
11 月 24 日	Dr. Saulius Klimasauskas	Senior Staff Scientist, Head of Laboratory-Institute of Biotechnology, Vilnius, Lithuania 大阪大学蛋白質研究所 客員教授	Molecular enzymology of DNA cytosine-5 methylation. DNA メチル化の分子酵素学
"	Dr. Andrew Emili	Assistant Professor, Program in Proteomics and Bioinformatics, Banting and Best Dept. of Medical Research, University of Toronto, Canada	DNA Damage Checkpoints, Protein Complexes, and Proteomics: Analyzing Protein Based Signaling Networks Using Tandem Mass Spectrometry
11 月 27 日	Dr. Johannes Walter	Assistant Professor, Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology at Harvard Medical School, USA	Steps in the Initiation of Eukaryotic Chromosomal DNA Replication
"	Daniel R. KURITZKES 博士	Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Health Sciences Center, USA	Resistance to AZT and 3TC: Biochemistry, fitness and viral evolution.
"	Dr. Ben Adler	Monash 大学 (オーストラリア) 微生物学科・教授	The capsule of <i>Pasteurella multocida</i> : genetics, pathogenesis and immunity
12 月 2 日	Prof. Charles Weissmann	Neurogenetics Unit, Imperial College School of Medicine at St. Mary's London, England	Molecular Biology of Prion Disease
12 月 6 日	Prof. A. Janulaitis	Institute of Biotechnology Graiciuno, Lithuania	Taxono-specificity of restriction endonucleases 制限酵素の細菌分類群による特異性:大腸菌とピロリ菌を中心に
12 月 11 日	藤堂 具紀 博士	Assistant Professor, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, USA	米国における脳腫瘍に対する遺伝子治療の現状と展望
12 月 19 日	後藤 典子 博士	ニューヨーク大学 医学センター 薬理学教室研究員 (アメリカ)	The FGF-FRS2 (SNT) signaling controls developmental pathways in mouse
12 月 25 日	Teruko Tamura-Niemann 博士	Professor, Inst. Biochem. Hannover Medical School, Hannover, Germany	The SH-2 containing inositol-5 phosphatase (SHIP)-1 binds to the multifunctional docking site of c-Met and potentiates the HGF-induced branching tubulogenesis

ADMINISTRATION OFFICE

国立大学法人化と医科研

国立大学を法人化をめぐる動きが急である。医科研は本当に法人になるのであろうか？法人となった時に、医科研はどのように変わるのであろうか？以下の文章はこの問いに対する私の現段階での状況判断である。大学法人化について最近2年の間に多数の文書が出されており、本文はその影響下にあるが、あくまでも私の個人的な“よみ”を綴ったものであることをお断りします。

推論 1. 「医科研が法人となること、また医科研が単独で法人となるのではなく、全東大が一つの法人となることは確定的である」。よほどのことがない限り、5年以内に東大は法人となるであろうし、それを見越した機構の整備はもっと早く始まるであろう。国立大学の法人化は東大当局、文部省、他の国立大学において既定のこととしてとらえられているかのようであり、現在各所で進められている論議の多くは、大学法人化の是非ではなく、それを前提としたあり方の論議である。

推論 2. 「法人化の後当面の間、医科研には日常的な外見においては大きな変化はないが、ボディブロー的に内的変動が生じることが予測される」。ここでいう当面は、3-4年を意味します。変動の本質は、独立した人格をもつことによる変動、あるいは文部省が東大に指示監督官庁であることから協議契約対象官庁になることに伴う変動とも言える。ではどのような内的変動が予想されるか？

推論 3. 「法人化は医科研の運営、財務、人事面等での変革を加速する」。法人化のもつメリットの一つは組織、人事、財務の弾力的運用であるが、これは独立行政法人通則法の論議が生じる以前の大学改革をめぐる論議の中ですでに必須の条件とされてきたところである。法人化によって組織が自由度を大幅に増すことは疑いない。たとえば運営費は自由度の高い「渡しきり交付金」となり、人事面では定員枠の緩和化、任免や昇進、給与体系、兼業などにおける自由度の増加が見込まれる。しかし一方で、機関の自己責任の増大、批判に対するフィードバックも含めた説明責任、評価にもとづいた運営など、大学、ひいては医科研自体に課せられる責任・義務が飛躍的に重くなる。もっともこのような考え方は医科研にとっては、近年進めてきた変革と同質のものであり、あまり珍しいものでないとも言えよう。

資金面でやってゆけるのか？現在文部省から配分されている運営費と施設費は法人化後は形を変えて支払われることになるが、これが急に減額される危険性は当面(4-5年)はないと思われる。奨学寄付金、受託研究は、国への上納がなくなくなるという点で法人が有利である。競争的資金については、法人化の動きとは別の動きとして間接経費支給の方向が確実であり、この面で研究所の今後の財務の改善に役立つ。ただし、資金交付に際して評価が今より大幅に導入されるところから、中・長期的には大学間の差異が生じる可能性は十分にあり

う。

心配はないのか？今回の国立大学法人化は明治以来の我が国の高等教育の変革であり、良悪は別にして画期的である。また当然、失敗や退歩は許されない。大学は国の文化、文明、富の源泉であり、大学が衰退することは国そのものが衰退することにほかならない。私自身はしかしこの面で我が国を多少とも信頼し、ことの推移に楽観もしている。大学の重視、尊重、支援の努力は、明治開闢以来継続されてきたところであり、大学を博物館や美術館と同レベルの（本来的に自主的企画立案能を余り付与されていない）独立行政法人と見なすという発想を我が国はとらないと確信している。（なお、現在大学には真の意味での自主性と自立性、社会との連携の強化、明確な自己責任と透明なルール、運営の権限と責務の明確化、説明責任、批判の自己進化へのフィードバックなどが強く求められており、法人化はこの流れのなかでは必然と思えること、大学の進化のために払われてきた大学内外の多数の人々の過

去、現在の努力の上にこのような見解を述べるができることを謝していることを付け加える）。

法人化後の医科研の行く末は？医科研は当面、「法人東京大学の一部局」としてありつづける。しかし医科研が我が国の中枢的医学研究機関としての地歩をさらに強めようとすれば、その先には東京大学という枠の中に身を置くことが果たして最良の選択かどうか論議される時点が来るであろう。この時期はあまり遠くない可能性もある。生き残り強化のための従来の枠をこえた合併、離合集散は、現代社会では必然であり、医科研がいつまでもこの発想の外に身を置くことは困難かもしれない。また、法人化はこのような発想と実行を容易にする仕組みであるとも言える。いずれにせよ法人化というプロセスが医科研に対して、研究所の発展、存亡をかけて、そのあり方を考えることを強いることは、疑いなくところである。

（副所長 森 茂郎）

FROM WARD

医科研附属病院の紹介

病院長 浅野 茂隆

医科研病院には、病原体に対する血清療法、腫瘍免疫療法、サイトカイン療法、エイズ診療、成人臍帯血移植などの新しい治療を我が国で先駆けて行ってきた歴史があります。その理由は、国内有数の研究所附属病院としての小規模で機動的と云う利点を活かして、先端医療開発に向けた臨床研究を効果的に実施してきたことによります。ヒトゲノム解析の進歩などにより、生命体の本質が一層明らかになるにつれて生命倫理や将来の医療の在り方について社会の関心が高まりつつある今日、先端医療開発を進める医科学研究所附属病院の果たすべき役割が従来にも増して重要になりつつあります。

平成12年度、臨床系研究部の先端医療研究センターへの改組とともに新病院の建築が認められました。現在の医科学研究所附属病院は築後約70年以上経過した旧式建物であり、最新の医療を実践していくのに病室などの構造や広さは全く適さなくなっていたので、病院関係者一同大変に喜んでおります。さらに平成13年度から病院の改組が認められ、また新たな出発をすることになりました。所長、事務部長などの多大な尽力によるものですが、関係した方々にあらためてお礼を申し上げる次第です。

今後の先端医療開発は、ヒトゲノム解析を中心とした生命科学の急速な進展から予測すると、個々の患者の遺伝子情報に基づいて展開されると期待されます。医科学研究所附属病院としては、当然、このことを見据えて臨床研究を推進することになります。これは、先端医療開発を進める以上、将来の医療の方向性を明確に呈示する責任を伴うからです。そ

のような考えに立って、医科学研究所附属病院は、既に、腎癌に対する遺伝子治療臨床研究を開始しており、また悪性黒色腫に対する腫瘍免疫療法も行っております。今後は、これらの研究が、全国共同利用型で体型化され、短期間で欧米先進国のレベルに達するようにしなくてはならないと考えます。さらには将来実現の可能性のある再生医療も視野に入れていきます。

先端医療がめざすものは医療の効率化であり、基礎研究で得られた成果を臨床に展開しうる形にし、臨床で検証することを主眼においた研究（translational research）です。新しい治療を患者さんに応用する際には医療倫理が不可欠です。医科研病院では臨床研究を公平な立場で監視し、これを円滑に遂行するためのトランスレーショナルリサーチコーディネーターも養成されています。コーディネーターは医師以外の看護婦、薬剤師、臨床心理士、臨床検査技師、管理栄養士などから構成されており、病院全体で臨床研究に参加する形をとっており、患者さんにも大変好評です。

以上のように、医科研病院が日本における先端医療の模範となるよう、新しい医療の導入とその実践のための体系構築の努力を続けております。さらなる発展のためには皆様のお力添えが不可欠です。どうぞ宜しくお願いいたします。

なお臨床部門は多くの分野、診療部、寄付研究部門からなっており、互いに協力しあいながら臨床研究を行っております。個別分野などの紹介は次号から引き続き行う予定です。

MEETING REPORT

The 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America に参加して

付属病院 感染免疫内科
鯉渕 智彦

2000年9月7日から10日まで、アメリカ ルイジアナ州、ニューオリンズで開かれた第38回 Infectious Diseases Society of America (IDSA) に参加しました。IDSAは主に臨床医を対象とし、広く感染症の最新情報を得るには最適の学会です。HIVなどのウイルス感染、細菌感染、真菌感染などテーマは幅広く分かれ、比較的少人数で議論が行われていました。内容は基礎的なものは少なく、診断や治療など臨床を意識したものがほとんどでした。

印象的だったのは Interactive session と題してクイズ形式で症例を提示する企画で、出席者は手元に用意されたボタンで答えを選択し、議論に加わることができます。日本ではあまり見かけない疾患も提示されましたが、参考になる部分も数多くありました。日本の学会とは異なり、楽しみながら知識を得ようという米国らしい一面と言えるでしょう。しかし、各セッション終了時には出席者にアンケートが配られ、演者のプレゼンテーションについて5段階評価をすることになっていて、なかなか厳しい面もあるようです。旅行医学のセッションには参加者が多く、海外渡航者の増加とともに大きな問題となっていることが伺えました。日本でも海外渡航者は近年1600万人を越え、今後ますます発展が望まれる分野です。当科においてはマラリアなど



の輸入感染症の診療を行っていますが、日本国内では対応できる機関が少なく、我々もさらなる充実を図る予定です。ポスター発表会場では計645題もの演題があり、私は日本におけるB型肝炎ウイルスの遺伝子型に関する発表を行いました。日本からは私も含めて数名しかポスター発表がなく、日本の感染症学の現状の一端を示しているかもしれません。

夜間の治安の悪さを考慮してか終了時刻は夜6時でしたが、朝7時から会議が始まり時差ボケも手伝ってややハードな日程でした。しかし、参加者たちの活発な議論を聞くことで、診療への新たな意欲を得ることができました。9月のアメ

リカ南部は暑いと聞いていましたが、夕方には会場近くの雄大なミシシッピ川の川面をそよぐ風が心地よいほどでした。

全体として米国の感染症学の歴史の長さ、人的質的両面での充実ぶりをしました。日本では臨床感染症学は欧米に比べ遅れている分野の一つであり、今回の学会参加は今後の研究と診療に大きな刺激となりました。

今回、幸運にも医科研の海外交流基金の援助を受けて参加することができました。このような機会を与えて下さった医科学研究所、当科岩本愛吉教授に感謝いたします。

編集後記



少し休みの期間があった本紙ですが、昨今の急速に動く状況に対応した所内情報紙としての役割を果たしてゆくべく、決意を新たにして復刊いたしました。以前に増してご愛顧のほど、よろしくお願い申し上げます。

本紙についてのご意見やご投稿を歓迎します。編集は管理系常務委員会と事務部庶務掛が担当しております。ご意見・ご投稿はそちら宛にお送りください。

第17号編集担当 森 茂郎