

図1. HTLV-Iトランスジェニックマウス

HTLV-I 遺伝子導入トランスジェニックマウスは慢性関節炎を発症する。関節の病理像や免疫学的な異常が関節リウマチとよく似ており、関節リウマチのよいモデルである。

図2. IL-1レセプターアンタゴニストノックアウトマウスの関節炎の病理像

BALB/c背景のIL-1レセプターアンタゴニストノックアウトマウスもやはり自己免疫性の慢性関節炎を発症する。過剰なIL-1シグナルにより、免疫系が過剰に刺激されることが原因と考えられる。a:正常マウス、b,c,d:ノックアウトマウス

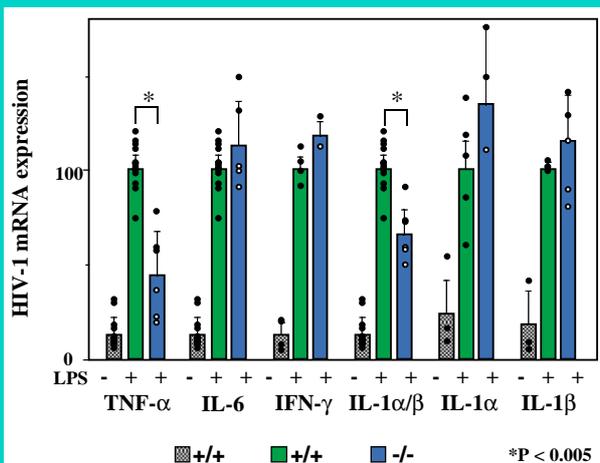


図3. HIV 遺伝子発現におけるサイトカインの役割

HIV 遺伝子導入トランスジェニックマウスにLPSを投与するとHIV 遺伝子が活性化されることがわかった。この時、TNF-α、あるいはIL-1が欠損していると遺伝子発現が抑制され、これらのサイトカインが発現誘導に重要な役割を果たしていることがわかった。

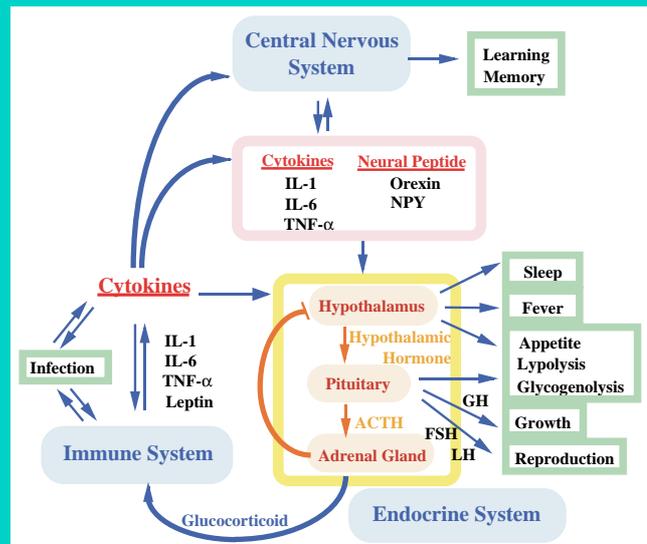


図4. サイトカインと生体の恒常性

サイトカインは感染時に産生されて感染防御や炎症の誘導を行うだけではない。多くのサイトカインは免疫系を活性化すると共に、中枢神経系にも作用して、体温や食欲、睡眠などに深く関与している。さらに副腎皮質ホルモンなどの分泌にも影響して、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。

分野紹介

疾患モデルの作製と治療への応用

ヒト疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野

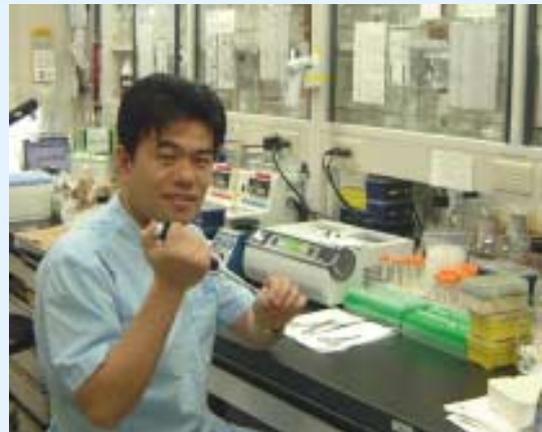
教授 岩倉洋一郎

多くの病気は遺伝子の異常や異種遺伝子の侵入によって引き起こされる。発生工学的手法を用いてこれらの遺伝子进行操作した個体を作製することにより、個々の遺伝子の機能と疾病との関係を理解することを目的として研究を行っている。

病気を忠実に再現する動物モデルは、実験科学的な手法による医学研究のために欠かせない実験材料である。しかし、病因が同じでしかも病態が忠実に再現されているような疾患モデルはなかなか見あたらないのが現状である。幸い、近年発展した発生工学技術は、特定の遺伝子の異常に基づく疾患モデルを理論的に作製することを可能にした。また逆に、機能のよくわからない遺伝子进行操作することによって、その遺伝子の生体での役割と疾病との関連を知ることができるようになった。このようなアプローチは系統的、網羅的に行えることが特徴であり、これから本格的に遺伝子機能の解析に入ろうとしているゲノム科学にとってもきわめて重要な解析手段である。当研究分野では発生工学手法を駆使し、感染症や自己免疫疾患、さらには肥満や高血圧などを対象としてこれらの疾患モデルの作製を試みると共に、その病態を解析するためのツールを開発している。

1. 自己免疫疾患モデルの作製と発症機構の解析

HTLV-1は成人T細胞白血病の原因ウイルスであるが、このトランスジェニックマウスを作製することにより、このウイルスが慢性関節炎を引き起こすことを初めて見いだした。関節炎の病理像は関節リウマチときわめてよく似ており、ヒトと同じく自己免疫になっていた。関節ではIL-1やIL-6などのサイトカインが強く発現しており、これを欠損させると発症が抑制されることがわかった。さらに、IL-1の阻害分子であるIL-1レセプターアンタゴニストのノックアウトマウスを作製したところ、このマウスが同じく自己免疫性の関節炎を発症することを見いだした。解析の結果、IL-1にはT細胞を活性化して抗原提示細胞との相互作用に必要な副シグナル分子を誘導する働きがあることが明らかになった。従って、過剰なIL-1シグナルは免疫系を過剰に活性化し、自己免疫を誘導するものと考えられる。このように疾患モデルの作製は、発症機構の解析、及び治療法の開発に有用である。今後は関節リウマチにおける骨破壊メカニズムの解析や、骨・軟骨の再生にも取り組む予定である。一方で、自己免疫、炎症、骨代謝、ストレス応答などに関与する遺伝子の網羅的検索を行い、これらの遺伝子操作マウスを作製することにより、その生理的、病理的役割を明らかにしたいと考えている。





2. エイズモデルの作製と発症機構の解析

HIV 遺伝子トランスジェニックマウスを作製し、これが HIV の感染モデルとして有用であることを示した。エイズの発症は HIV の活性化とそれに伴う免疫機能の障害により引き起こされるが、我々はサイトカイン欠損マウスを用いることにより、HIV の活性化に TNF- α や IL-1 などのサイトカインが関与することを明らかにした。さらにこの過程には、DNA のメチル化や、細胞周期など複雑な制御が関与することもわかってきた。また、HIV のレセプターの一つである CXCR4 のノックアウトマウスを作製し、このレセプターからのシグナルが HIV の増殖や T 細胞の生存に及ぼす影響についても解析を進めている。HIV 活性化やヘルパー T 細胞減少のメカニズムを明らかにすることにより、エイズの制御を目指したい。

3. 病態解析用ツールの開発と新しい発生工学技術の開発

特定の遺伝子機能を欠損したノックアウトマウスは、その遺伝子の病態形成における役割や、生理状態における役割を知るための貴重なツールである。当研究分野ではこうした病態解析用のツールとしてインターフェロンや IL-1 などのノックアウトマウスを作製してきた。これらのマウスは、疾患モデルと合わせ、のべ国内 146 研究グループ、海外 23 研究グループに供給され、利用されている。この他、ノックアウトマウスの作製を中心として所内外の研究グループとの共同研究を進めており、これまでに 50 遺伝子以上のノックアウトを手がけている。今後とも積極的に共同研究に取り組みたい。

最近体細胞の核を受精卵に移植することにより体細胞を初期化できることが示された。この結果は特定の体細胞を自由に他の臓器細胞に変換できることを意味しており、将来患者自身の細胞を用いた臓器再生治療や細胞移植治療ができる可能性ができてきた。将来医療技術としてきわめて重要であると考えられることから、我々としてもこのような新しい発生工学技術の開発に取り組みたいと考えている。

分子病態解析から見えるもの

癌・細胞増殖大部門人癌原因遺伝子分野 助教授 渡邊 俊樹



略歴： 1979年 東京大学医学部医学科 卒業 内科研修医
 1981年 東京大学医学部第4内科 入局（医員）
 1982年 癌研究会癌研究所ウイルス腫瘍部 嘱託研究員
 1985年 東京大学医学部第4内科助手
 1987-8年 Scripps 研究所に留学(Dept. Immunol. A. Theophilopoulos 教授)
 1988年 癌研究会癌研究所常勤・嘱託研究員
 1989年 同上研究員
 1990年 東京大学医科学研究所病理学研究部助教授、現在に至る

研究生活へのきっかけ・動機

血液内科の臨床医として仕事をしていた私が、基礎研究を専門に行うようになってから10数年になります。今考えるとそのきっかけは、偶然がかなり大きく作用している様に思います。内科に入局し、癌の分野をやりたいと思って血液学を選びました。当時は癌の分子レベルの研究はまだそれほど進んではいませんでしたが、内心、癌細胞と正常細胞を区別する基本的な分子機構が存在するはずだと考えておりました。しかし、自分がその分野の研究をする事になるとは考えず、ただ良い臨床教育を受けたいと考えておりました。その時偶然に、当時癌研にいた村松正実先生のところで仕事をしていた内科の先輩が、HTLV-1の研究を始めていた吉田光昭先生の研究室を紹介してくれまして、実験室での仕事を始めることになりました。当時は、HTLV-1が発見された直後で、実験室で得られた知見の全てが新しい情報で、実験を習いながら出したデータが、次々と論文になりました。人で初めて見つかったレトロウイルスHTLVとATLVが同一のウイルスである事を証明し、その後名称がHTLVに統一される根拠となったデータや、旧世界の猿に感染している類縁のウイルスのクローニングと構造解析に基づくHTLV-1ファミリーの存在を明らかにし分子系統解析をしたデータ等です。これらが後々引用されるのを見て大変誇らしく思ったものでした。その後、内科に戻って仕事をすることをしましたが、その少し前から、HTLV-1で発症する成人T細胞性白血病(ATL)の高カルシウム血症に注目していました。と言うのは、ATL患者に高カルシウム血症の合併が異常に多い事は臨床的に報告されていましたが、有効な治療法がなく、ATL患者の3分の1がこれが原因で亡くなっていました。そこで私は、その原因は腫瘍細胞であるATL細胞が産生する液性因子が原因であろうとの仮説をたて、その病態を明らかにして原因分子を同定するための共同研究の話を、熊本大学の高月清教授の内科の先生と開始しておりました。内科に戻ってからは尾形内科の内分秘グループの先生達や後輩の力で研究が進みました。その後、原因分子であるPTHrPが固型癌の産生する高カルシウム因子としてエール大学の研究者によって同定されましたが、この分子がATL細胞で構成的に過剰発現し、高カルシウム血症の原因である事が明らかになりました。私は癌研に戻って、PTHrPのATL細胞における過剰発現の分子機構を明らかにしましたが、この間、内科の方とは縁が切れてしまい、基礎研究に専念する事になりました。医科研に職を得て移ってからは、まず、病理形態学の研究室を、実験のできる環境にするために多大なエネルギーと時間を使いました。金も人もなかったから当然ですが、数年でようやく普通の分子生物学の実験ができる環境を作ることができました。この間、共同研究者に恵まれ、HTLV-1感染で発症する第3の疾患としてぶどう膜炎がある事を明らかにして、疾患概念を確立し、その分子病態解析から後に述べるように興味ある知見を幾つか得てきました。また、ATLの発症機構についても独自の視点で研究を進めてきました。現在、人の疾患において見られる様々な生命現象を出発点として問題を抽出し、人の体の中でおきている現象と実験室内で得られる結果をつき合わせ、生物学一般の理解につながる知見を明らかにする事を目指して研究を進めています。また、得られた知見を疾患の診断や治療につなげる努力も行っております。一般的な生命現象に劣らず、病気の成り立ちをよく考える事から沢山興味ある事柄が見えてくると言う事を、若い方達にも感じ取ってもらえる様な仕事をしたいと思っております。

現在の研究とその展望

1) HTLV-1感染によって発症する疾患の解析

1-1、HTLV-1感染で発症する第3の疾患としてぶどう膜炎(HTLV-1ぶどう膜炎、HU)の存在を明かにし、疾患概念を確立すると共に分子病態を明らかにした。その病態解析の知見を元に、HTLV-1のLTR内に甲状腺ホルモンレセプターが結合するTREの存在を発見し、核内レセプターによるウイルス遺伝子発現制御機構を解析中である。患者の生体内におけるウイルス感染細胞のクローン性増殖の制御機構の新たな手がかりと考えている。更に、眼内の炎症性浸潤細胞の解析から、Fas ligand(FasL)を構成的に発現するimmune privileged organである眼内には可溶性FasLが存在し、HTLV-1感染細胞における構成的サイトカイン遺伝子発現をFasからのシグナルで抑制することを見いだした。低濃度の可溶性FasLが、caspase pathwayとは独立に、Daxx-ASK1-p38MAPKのシグナル伝達系を活性化し、それが炎症性サイトカインの発現抑制を起こす事を明らかにした。これは可溶性FasLが免疫抑制性のサイトカインとして機能する事を示すものである。現在、可溶性FasLによる選択的シグナル伝達機構の解析を行っている。また、FasシグナルによるIFN- γ プロモーター活性抑制の機構についての解析から、それに関与するプロモーター内のelementがE-boxである事を見いだしており、結合する転写因子およびその制御に関わるシグナル伝達経路を解析中である。

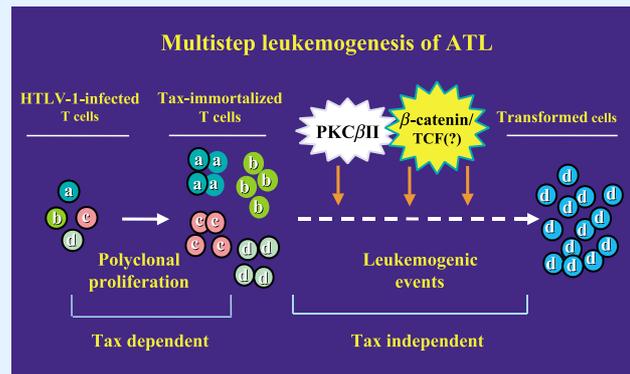
1-2、ATLの発症機構についての解析:HTLV-1によるATLの発症は典型的な多段階発癌のモデルに一致する。HTLV-1 TaxによるTリンパ球の不活化以降の腫瘍化機構について、それに関与する分子異常の実体を明らかにする事を旨とし、differential display法によって、ATL細胞で特異的に発現レベルの異なる遺伝子をパネル化した。その結果、Tax不活化Tリンパ球の瘍瘍化に際して、PKC β IIの構成的な過剰発現と活性化が存在する事を見いだした。これがTax不活化Tリンパ球にgrowth advantageとアポトーシスに対する抵抗性を与えることを見いだした。更に、PKC β IIの下流の分子機構についての解析から、GSK3 β -catenin-TCFの経路が活性化される事を見出し、その意義について検討中である。

2) ヒトレトロウイルス(HIV, HTLV-1)の潜伏感染と再活性化機構

ヒトのレトロウイルスにはHIVとHTLV-1が知られている。HIVはエイズの原因ウイルスであり、HTLV-1は上記のようにATLの原因であるばかりでなく、慢性の神経疾患など様々な炎症性疾患の原因でもある。これらのウイルスは感染後疾患の発症にいたるまでの時間(潜伏期間)が長く、疾患の発症にいたる具体的なメカニズムは未だに良く分かっていない。我々は、これらのウイルスの病原性を理解する視点として、ウイルスの潜伏と再活性化の機構に注目し、CpGのメチル化による遺伝子発現の抑制という観点から解析を進めている。これまで、HIVやHTLV-1の遺伝子発現がCpGメチル化により顕著に抑制されること、サイトカインや増殖因子のシグナルにより遺伝子発現の再活性化がおこる際に、CpGの脱メチル化が誘導されること等を見出し、その制御機構を解析中である。

更に、HTLV-1についての解析から、5'のLTRが選択的にメチル化されており、3'-LTRは完全に脱メチル化されている事が明らかになった。この選択性の分子機構の解析も行っている。また、ATL細胞におけるプロウイルスLTRの解析から、腫瘍細胞が完全型のプロウイルスを保持している時は、5'-LTRが強くメチル化されており、ウイルス遺伝子に欠損がある場合はLTRが脱メチル化している事が明らかになった。これは、腫瘍細胞においてはHTLV-1が、メチル化あるいは欠損により不活化されている事を意味しており、腫瘍化機構を考える上で興味深い。

外来ゲノムであるウイルスの宿主細胞における遺伝子発現制御機構の解明は、遺伝子治療におけるウイルスベクターの標的細胞における発現の制御とも関わり、遺伝子導入技術の開発と並ぶ重要な課題である。



3) リンパ腫の腫瘍化機構

ホジキン病は最も有名な悪性リンパ腫であり、CD30の過剰発現が腫瘍細胞の特徴である。更に近年、その腫瘍細胞では構成的なNFκBの活性化が認められる事が特徴である事が明らかになった。我々はこれまで、TNFレセプターファミリーに属するCD30のシグナル伝達機構の解析を行ってきた。その知見を背景に、ホジキン病の腫瘍細胞では、過剰発現しているCD30がligand非依存的にself-aggregationをおこなう事によって、シグナル伝達分子であるTRAF2およびTRAF5をリクルートし、持続的にNFκBの活性化をもたらす事、細胞質内領域を欠損したdecoy CD30がそのシグナル伝達を阻害し、アポトーシスを誘導できることを明らかにした。

CD30を発現を特徴とする別のリンパ腫 anaplastic large cell lymphoma (ALCL)は、2:5のtranslocationによって生ずるp80NPM-ALKキメラ遺伝子の存在が特徴である。いっぽう、この腫瘍細胞ではCD30を過剰発現するにも関わらずNFκBは全く活性化されていない。そこで、我々はCD30の細胞質内領域と結合すると報告されているp80がCD30のシグナル伝達を阻害している可能性を検討した。その結果、p80はCD30によるNFκB活性化シグナルをブロックしている事が明らかになった。現在、その分子機構を解析中である。

4) アデノウイルスベクターを用いた血液系悪性腫瘍の遺伝子治療

一般にアデノウイルスベクターは血球系細胞には感染効率が悪く、血液疾患への応用はほとんど試みられていなかった。我々は、アデノウイルスベクターが特定のリンパ球系悪性腫瘍細胞には高い効率で感染することを見出した。具体的にはホジキン病の腫瘍細胞とATLの白血病細胞である。これらの腫瘍細胞にアデノウイルスベクターを用いてドミナントネガティブ体のIκBを導入することにより、アポトーシスによる細胞死を誘導できることを明らかにした。現在、感染効率に関わる細胞側の因子の同定や、細胞死や増殖制御にかかわる標的分子の解析を行っており、これらを通じて、将来の臨床応用を視野に入れた基礎的検討を行っている。

主要発表論文

1. Iizuka T, Tanaka T, Suematsu M, Miura S, Watanabe T, Koike R, Ishimura Y, Ishii H, Miyasaka N, Miyasaka M. Stage-specific expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 during embryogenesis in rats. *J Immunol*. 164: 2463-71, 2000.
2. Sugita S, Taguchi C, Takase H, Sagawa K, Sueda J, Fukushi K, Hikita N, Watanabe T, Itoh K, Mochizuki M. Soluble fas ligand and soluble fas in ocular fluid of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol*. 84:1130-1134, 2000.
3. Horie R, Gattei V, Ito K, Imajo-Ohmi S, Tange T, Miyauchi J, Pinto A, Degan M, De Julijs A, Mazzocco FT, Rossi FM, Higashihara M and Watanabe T. Frequent expression of the variant CD30 (CD30v) in human malignant myeloid and lymphoid neoplasms. *Am J Pathol* 155: 2029-2041, 1999
4. Horie R, Aizawa S, Nagai M, Ito K, Ishida T, Inoue T and Watanabe T. A novel domain in the CD30 cytoplasmic tail mediate NFκB activation. *Int Immunol* 10: 203-210, 1998
5. Aizawa S, Nakano H, Ishida T, Horie R, Nagai M, Ito K, Yagita H, Okumura K, Inoue J and Watanabe T. TRAF5 and TRAF2 are involved in CD30 mediated NFκB activation. *J Biol Chem* 272: 2042-2045, 1997
6. Kuroda M, Ishida T, Takanashi M, Satoh M, Machinami R and Watanabe T. Oncogenic transformation and inhibition of adipocytic differentiation of preadipocytes by TLS/FUS-CHOP type II chimeric protein. *Am J Pathol* 151: 735-744, 1997.
7. Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N and Watanabe T. Immunological and virological characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of HTLV-1 uveitis; Accumulation of the HTLV-1-infected cells and constitutive expression of viral and IL-6 mRNAs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38: 676-689, 1997.
8. Horie R, Ito K, Tatewaki M, Nagai M, Aizawa S, Higashihara M, Ishida T, Inoue J, Takizawa H, Watanabe T. A variant CD30 protein lacking extracellular and transmembrane domains is induced in HL-60 by tetradecanoylphorbol acetate (TPA) and is expressed in alveolar macrophages. *Blood* 88: 2422-2432, 1996.
9. Tatewaki M, Yamaguchi K, Matsuoka M, Ishii T, Miyasaka M, Mori S, Takatsuki K, Watanabe T. Constitutive overexpression of the L-selectin gene in fresh leukemic cells of adult T-cell leukemia that can be transactivated by HTLV-1 Tax. *Blood* 86: 3109-3117, 1995
10. Kuroda M, Ishida T, Horiuchi H, Kida N, Uozaki H, Takeuchi H, Tsuji K, Imamura T, Mori S, Machinami R, and Watanabe T. Chimeric TLS/FUS-CHOP gene expression and the heterogeneity of its junction in human myxoid and roud cell liposarcoma. *Am J Pathol*. 147: 1221-1227, 1995
11. Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N, Watanabe T. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Brit J Ophthalmol* 79: 270-276, 1995
12. Sagawa K, Mochizuki M, Katagiri K, Katayama T, Masuoka K, Maeda T, Tanimoto A, Sugita S, Watanabe T, Itoh K. Detection of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in T cell clones derived from the aqueous humor of the patients with HTLV-1 uveitis. *J Clin Invest* 95: 852-858, 1995.
13. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, Araki S, Takatsuki K, Mori S and Miyata N. An uveitis highly associated with human T-lymphotropic virus type-1: HTLV-1 uveitis. *Am J Ophthalmol* 114: 123-128, 1992.
14. Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, Osame M, Yoshida M. Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) gene in HTLV-1 carriers and adult T cell leukemia patients which can be trans-activated by HTLV-1 tax gene. *J Exp Med* 172: 759-765, 1990

EVENT

IMSUT 国際シンポジウム 「Post-Genome World of RNA」

基礎医科学部門遺伝子
動態分野

中村 義一

さる2月28日～3月2日にかけて、医科学研究所講堂において国際シンポジウム「Post-Genome World of RNA」を開催した（オーガナイザー：新井・中村）。このシンポジウムは、医科学研究所によりIMSUTシンポジウムとして主催され、文部科学省により推進されているCOE（中核的研究拠点）形成プログラムの一環として文部科学省、ならびに日本RNA学会の後援のもとで開催されたものである。

本シンポジウムの開催は、歴史的な2つの科学的な偉業達成の時期と重なったこともあって、大きな関心を集めた。一つには、シンポジウムの直前にヒトゲノムの概要が論文発表され、これからの研究がポストゲノムへと向かうことが鮮明にされたことである。いま一つは、最近1～2年の間に、タンパク質合成マシンとしてポストゲノムの主役となるリボソームの結晶構造が解明されて、原子レベルでその巨大なRNAタンパク質複合体の構造を目のあたりにすることができるようになったことである。シンポジウムの第一セッション「Structure of translational apparatus」では、リボソーム結晶構造を解明した4研究グループから3名を招聘した。その中の一人、Noller博士は、搭乗機体のナビゲーションシステムが太平洋上で故障して危うくサンフランシスコに引き返すというハプニングのために講演の機会を逸したが、Yonath博士（イスラエル）ならびにHansen博士（米国）による講演は、聴衆に深い感銘を与え、本シンポジウムのハイライトともなった。

又、第2～6セッション（Molecular mimicry – Bacterial posttranscriptional control – Mammalian posttranscriptional



Charles Yanofsky 博士

control – Recoding – RNA decay, movement and signaling) では、ゲノム研究の急進展とも呼応して重要性が鮮明になってきた、RNAの能動的な機能のネットワークを中心にした講演が行われた。その中で、DNAチップを利用したmRNAの発現・安定性・分解応答・翻訳効率に関する全ゲノムレベルのネットワーク研究もハイライトの一つとして関心を集めた。

シンポジウムには、海外から11名（J. Hansen, A. Yonath, M. Springer, C. Yanofsky, A. Carpousi, J. Hershey, N. Sonenberg, P. Sarnow, J. Atkins, A. Krol, P. Green）、国内から（世話人の他に）6名（横山茂之、饗場弘二、多比良和誠、山本正幸、小林悟、阿形清和）の招待講演者を含む235名が参加した。講演時間も一人40分と、十分に話を聞き、議論することができた。今回の講演者の中からリボソーム構造解析でノーベル賞受賞者も期待される、「ポストゲノムにおけるRNA研究の重要性と新しさ」が深く印象付けられた第1級のシンポジウムであった。最後に主催者として、開催にご協力頂いた研究助成掛の方々にお礼申し上げます。

国際シンポジウム 「21世紀の 先端生命科学：アジア・環太平洋 地域研究者たち」

基礎医科学部門遺伝子
動態分野

中村 義一

21世紀は生命科学とITの時代といわれており、とりわけ、アジア・環太平洋地域においては、地域の発展はもちろんのこと、科学技術分野で世界をリードする生命科学が開花する時代になると期待されています。その方向を見据えて、さる3月22日に国際シンポジウム“Life Science Frontiers in the New Century: Scientists in Asia and the Pacific Rim”「21世紀の先端生命科学：アジア・環太平洋地域研究者たち」（組織委員：新井賢一、本庶佑、小池克郎、黒川清）が、安田講堂で開催された。本シンポジウムは、東京大学、医科学研究所、文部科学省、ならびにAsia-Pacific International Molecular Biology Network (A-IMBN) に主催され、経済産業省、厚生労働省、外務省、日本学術振興会、科学技術振興事業団等の後援をうけた。

蓮實（前）総長、文部科学省・井上科学技術学術政策局次長から、本シンポジウムへの期待が流暢な英語で述べられた



記者会見中のCraig Venter 博士

後、A-IMBN会長でもある新井所長から「アジア・環太平洋地域における生命科学ハイウェイの創設とゲノムベイ東京の位置付け」と題して基調講演が行われた。続いて、EMBO Executive DirectorであるF. Gannon博士から「世界の視点におけるEMBO」、米国NIH-NIAID DirectorであるT. Kindt博士から「アジア・環太平洋地域研究者のパートナーとしてのNIHおよびNIAID」、シンガポール分子細胞生物学研究

所のY.H. Tan所長から「シンガポールにおける先端生命科学のフロンティア」、オーストラリア Walter & Eliza Hall 医学研究所のS. Cory所長から「オーストラリアにおける医学研究と WEH 研究所の位置付け」、中国医学院会長である D. Ba 博士から「中国における生命科学と医学」、イスラエル Weizmann 科学研究所のM. Sela教授から「イスラエルにおける生命科学研究」、ソール大学分子生物学遺伝学研究所（前）所長のJ. Yim 教授から「韓国における分子生物学およびバイオテクノロジーの展望」について講演が行われ、世界的な視点からアジア・環太平洋地域の生命科学に関する活動と展望について論じられた。

午後は、セラル・ジェノミクス社社長であるC. Venter博士により「ヒトゲノム塩基配列の決定」と題する特別講演が行われた。さる2月にヒトゲノムの概要が論文発表されたこともあって、報道関係者も多数参加した（かつて10年を要した大腸菌ゲノムの解析もセラでは数分もかからないという生の声は、あらためて当時の参加者には印象的！）。その後で、アジア各国それぞれを代表する研究者から各領域の研究発表が行われ、医科研からも河岡教授が講演した。午前9時に開始したシンポジウムは、Venter博士の講演をはさみ、EMBO、



シンポジウム会場（安田講堂）

NIH、アジアの国・地域などを代表する18研究機関から招聘した約20名の研究者の熱い講演が午後7時近くまで続き、参加者も500名を越えて、成功裡に終了した。ここに組織委員にかわり、関係各位・事務方のご協力に感謝する次第です。

VISITS

平成13年1月～3月 学友会および特別セミナー

日時	演者	所属	演題
1月19日	Dr. Juan C. Alonso	Departamento de Biotecnología Microbiana, Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Madrid, Spain	Purification and properties of the RecU protein from <i>Bacillus subtilis</i> 168 「枯草菌の組換え蛋白」
1月23日	Dr. Leszek Jan Kaczmarek	Professor and Chairman, Department of Molecular and Cellular Neurobiology, The Nencki Institute of Experimental Biology, Poland	Dr. Leszek Kaczmarek: "Matrix metalloproteinases and their inhibitors in response to neuronal function and dysfunction"
	Dr. Bozena Kaminska-Kaczmarek	Associate Professor, Head of Laboratory of Transcription Regulation, The Nencki Institute of Experimental Biology, Poland	Dr. Bozena Kaminska: "Physiological consequences of stress kinases' activation"
2月1日	Dr. Mauro Giacca	Laboratory Head, Molecular Medicine Laboratory, International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Italy	"Intercellular trafficking and molecular interactions of the HIV-1 Tat protein probed by high resolution optical nanotechnologies" (14:00-15:00)"The joys and woes of AAV vectors for gene therapy" (15:00-16:00)
"	松山 隆美 教授	鹿児島大学医学部医動物学教室	慢性関節リウマチにおけるマクロファージ活性化マーカーとマクロファージ活性抑制の試み
2月2日	Dr. Yong-Jun Liu, MD, PhD	Senior Staff Scientist, Department of Immunology, DNAX Research Institute of Molecular and Cellular Biology, USA	Uncovering the Elusive IFN- α / β Producing Cells in Human Blood
2月13日	三宅 健介 博士	佐賀医科大学医学部免疫血清学教室	LPS認識におけるToll-like receptor (TLR)、およびそれに会合するMDタンパク質の役割
2月19日	Goerge E. Georges 博士	Associate in Clinical research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA	Allogeneic hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Graft-versus-tumor effects following nonmyeloablative immunosuppression
3月13日	Dr. Yoshihiro Nakatani	Dana-Farber Cancer Institute, Harvard University, USA	RBAF600, the 600 kDa subunit of the retinoblastoma protein complex, is essential for RB function
3月26日	志田 壽利 教授	北海道大学遺伝子病制御研究所	HTLV-1感染の新しいモデル動物の作製に向けて—Rexと細胞因子の解析から
"	尾崎 庄一郎	Research Professor, Department of Medical Chemistry, The University of Utah, USA	Rapid Intracellular delivery of phosphoinositides and inositol polyphosphates
3月27日	浅原 孝之	Assistant professor, Tufts University, USA 東海大学総合医学研究所助教授	血管再生のメカニズムと医療応用
3月28日	Dr. Steven F. Ziegler	Associate Member, Virginia Mason Research Center, Seattle, USA	Regulation of lymphocyte development and function by TSLP and Scurfin.

ADMINISTRATION OFFICE

医科学研究所の国内参与会、国際参与会について

医科学研究所は改組により、平成12年4月より3大部門・3センター制を導入した。医科研の改組を機に「医科学研究所の現状と将来構想の概略を紹介し、忌憚のない意見やアドバイスを頂く」ために、所長の諮問機関として「国内参与会」を設置した。また、「世界の生命科学研究所のマップの中に医科研を位置付け、国際的な支援を頂くための第一歩として、諸外国の代表的な研究機関のリーダーの意見やアドバイスを頂く」ために、国際参与会（International Advisory Board Meeting）を設置した。いずれも外部評価の一環ではないことが確認されている。参与会のメンバーをお願いしている先生方は次の通りである。

国内参与会メンバー：石坂公成（ラホイアアレルギー免疫研究所名誉所長）、伊藤正男（理化学研究所脳科学研究総合センター所長）、井村裕夫（日本科学技術総合会議議員）、上代淑人（山陽学園理事長）、寺田雅昭（国立がんセンター総長）、花房秀三郎（大阪バイオサイエンス研究所所長）、本庶 佑（京都大学大学院医学研究所教授）、武藤徹一郎（財団法人癌研究会癌研究所病院副院長）、山本卓眞（富士通株式会社名誉会長）、吉川弘之（日本学術会議会長）

国際参与会メンバー：Denian Ba (President, Chinese Academy of Medical Sciences), Susanne Cory (Director, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research), Frank Gannon (Executive Director, European Molecular Biology Organization), Yoram Groner (Deputy President, Weizman Institute of Science), Thomas J. Kindt (Director, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH), Y. H. Tan (Director, Institute of Molecular and Cell Biology, National University of Singapore), Jeongbin Yim (Professor of Biochemistry, School of Biological Sciences, Seoul National University)

「第一回国内参与会」

平成13年1月23日 13:00～17:00にアムジェン大ホールで、第一回国内参与会が開催された。当日はお忙しい中を7人の国内参与会のメンバーが会議に出席して下さった。医科研からは所長、病院長、副所長、各大部門長・センター長、事務部長、多くのオブザーバーが出席した。

最初に、新井部長より挨拶と参与会メンバーならびに医科研関係者の紹介がなされ、出席頂いた参与会メンバーへの謝辞が述べられた。国内参与会設置の意図の説明に引き続き、医

科研の管理・運営体制、教育・研究推進（若手育成）の基本的な考え方、将来構想とその基本的な考え方（任期制・評価制、建物構想、大学院構想、東京大学他部局との連携、他大学及び大学附置研究所との連携、理化学研究所等との連携、他省庁の国立研究所との連携、民間研究所との連携など）。ミレニアムプロジェクトの推進計画、先端型医療推進計画、社会への貢献と情報公開、などについて、簡潔かつ明快な説明がなされた。休憩を挟んで、大部門長・センター長から、各大部門やセンターの研究活動と研究成果の簡単な紹介、今後目指す研究方向、将来展望（人事など）について説明がなされ、それぞれについて質疑・応答した。

医科研メンバーによる説明のあと全体討議に移り、医科研の現状（研究領域・内容など）や医科研の将来構想（研究推進体制の整備、競争的研究環境整備、人材の養成・確保、社会との関わりなど）について意見を交わした。最後に参与会の各メンバーから、全体的な感想や印象を伺い、会議は終了した。参与会メンバーの意見として、医科研での活発かつユニークな研究活動や将来構想に好意的なものが多かった。独自の大学院設置をも見据えた大学院生の教育体制の確立や若手研究者の支援体制の強化、自由闊達な基礎研究の推進について要望があった。国内参与会メンバーより寄せられたコメントに関しては、各メンバーの了解をいただければ、医科研ホームページに掲載したいと考えている。

「第一回国際参与会」

平成13年3月～21日 13:30～18:00にアムジェン大ホールで、第一回国際参与会が開催された。当日は会議に先立ち、医科研ゲノム解析センターと附属病院のSite visitがあった。会議には国際参与会メンバーが全員と多くのオブザーバーが世界各地より出席して下さった。医科研からは所長、病院長、副院長、各大部門長・センター長、事務部長とオブザーバーが出席し、プレゼンテーションはすべて英語で行われた。

新井所長より、医科研の前身である伝染病研究所が北里柴三郎初代所長をはじめ感染症の研究において世界的な貢献をしたこと、伝研から医科研に改組されてから分子生物学を基礎とした研究が中心となり多くの学問上の貢献をしたことなどが紹介された。2000年の医科研改組の意図、改組による教育・研究推進の基本的な考え方、将来構想とその基本的な考え方（任期制・評価制、大学院構想、ゲノムプロジェクトを含むミレニアムプロジェクトの推進計画、先端医療推進計画）などに関し、国際的な観点や諸外国の研究所との類似点と異なる特徴などに焦点を合わせながら、簡潔明快な説明がなさ

れた。引き続き、各部門長・センター長から、大部門やセンターの研究プロジェクトと特筆すべき研究成果や将来の研究方向について説明がなされた。

最後に全体討論に移り、医科研でのヒトゲノム解析の独自性や推進の方向性、先端医療研究の進め方などについて多くの意見が寄せられた。医科研サイドの発表の内容や研究成果が非常に印象的で質の高いこと、医科研が生命科学研究の国

際拠点の1つになっていること、研究活動が活発であることなどに称讃と好意的な意見が多かった。比較的規模の小さな附属病院で今後先端医療研究と先端治療とをどのように進めるかに関してもコメントや助言が寄せられた。国際参加会の各メンバーからのコメントも事情が許せば医科研ホームページに掲載をしたいと考えている。

(総合担当副所長・高津聖志)

FROM WARD

平成13年度以降の附属病院組織について

副病院長 岩本 愛吉

この度概算要求が認められ、探索型医療を目指す研究所病院として平成13年度4月1日から病院の組織が一部改変されました。その内容は、医科研所報平成13年度4月1日号(No.778)で高橋事務部長が説明されているように、小児細胞移植科、感染免疫内科およびエイズ診療部の廃止、ゲノム診療部および医療安全管理部の新設からなっています。残念ながら概算要求で附属病院の要求全てが認められたわけではありませんが、2施設の新設に伴い助手2名と看護婦1名の新規増員を頂きました。昨今の事情を考えると極めて異例の増員であり、文部科学省当局の附属病院への熱い期待を痛感するとともに、所長、副所長をはじめとする研究所の力強い支援を頂いた故であると、深く感謝致します。

今回の改変の骨子は第1に、浅野病院長の強い指導力で進められてきた内科系診療科の統合であります。全体の診療責任を山下直秀教授が担当する中で、先端医療研究センターの分野に属する教官が、血液腫瘍(浅野)、感染免疫(岩本)、小児細胞(辻)、アレルギー免疫(田中)とそれぞれの専門性に応じてプロジェクト性のある探索型医療を推進する体制となります。また、京都大学医学部と並んでわが国の探索型医療の拠点と指定された附属病院には、外部からのプロジェクトが委託されることが増えると考えられますが、統合された内科系の中でお互いを補い合って質の高い医療を提供できるようになると信じます。今回外科診療科は大きな改変がありましたが、先端医療センター・臓器細胞工学分野の田原教授が外科長として、内科と強い協力体制を敷いていくこととなります。

改変の第2の骨子は新しく設置された2つの施設の役割です。ゲノム診療部(佐藤部長)は、まさにヒトゲノム解析セ

ンターと附属病院を結ぶキーとなる施設です。医療安全管理部は、医科学研究所の内外からあがって来るプロトコールの安全性を検討し、人間の尊厳や人権に十分な注意が払われているか、患者さんに対する説明は十分にしかもわかりやすい言葉で書かれているか、インフォームドコンセントはきちんと文書でとられているか、などの点を検証し、病院における探索型医療が患者さんにとって安全に行われていくかを検証する部署になります。この責任者が山下教授が兼ね、米国FDAで研鑽を積んだ長村助手がプロトコールの検討を行います。

今回の改変では十分満たされず、内部努力で対応する必要のある部分として、探索型医療の成績を病理学的にしかも医科研らしく遺伝子と組み合わせた方法で検証する体制、現在建設中の遺伝子治療用ベクター製造施設の運営、情報化時代の研究所病院としてゲノムデータベースや検査データ、画像などの夥しい情報を効率良く利用するための情報システムの充実などがあげられます。いずれも、附属病院だけの人員では対応が難しく、分子病理構想、遺伝子解析施設の協力、新たな枠組みでの教官選考など、研究所からのさらなる支援をお願いしたいと考えます。

昨年度先端医療研究センター、本年度附属病院と相次いで整備がなされ、ベッドサイドとベンチを結ぶシステムが構築されました。医科学研究所の探索型医療を推進すべく臨床系全員が一丸となって努力することをお約束すると同時に、基幹大部門、ヒトゲノム解析センター、ヒト疾患モデル研究センター、事務部の皆さんの更なるご支援をよろしくお願い申し上げます。

MEETING REPORT

The 42nd Annual Meeting on American Society of Hematology に参加して

付属病院 検査部
遊佐 希

2000年12月2日から5日まで、アメリカ、カリフォルニア州サンフランシスコで開かれた第42回 American Society of Hematology (ASH) に参加しました。会場は元サンフランシスコ市長の Moscone氏が設立した Moscone Center で、とても立派な会場で期間中天気にも恵まれました。ASH 参加者も年々増加しており、ここ数年は15000人を越える多くの血液学者たちが世界各国から集まり活発な討論が各会場で行われていました。

初めての海外の学会参加でとにかく圧倒されてしまいました。まずは受付をしなければと思い受付を探したのですが会場がとにかく広く、人が多く（当たり前ですが周りは体の大きな外人ばかり）迷ってしまいました。それでも何とか無事に受付を済ませることができたのですが参加者が多いため抄録集がなくなってしまったということで、結局高い学会費をはらったにもかかわらず手には入ったのはネームプレートとプログラムのみでした。それでもめげずとにかく目的の会場へと目指していきました。どこのセッションへ行ってもとにかく人が多く、席が無く床に座って聞く人もいます。会場は大きな疾患別に分か



れており基礎から臨床の幅広い分野の発表があり、それぞれの角度からの意見が交わられていました。遺伝子治療のセッションではレトロウイルスを用いた造血幹細胞への遺伝子導入の方法の紹介があり、米国でのめざましい発展が伺えました。またそれと同時に、遺伝子治療の臨床試験に対する規制についての講演もあり、医療技術の進歩とともに患者の意思や権利を守るための組織やシステムの必要性を強く感じました。また、慢性骨髄性白血病 (CML) のセッションでは日本

ではまだ使用されていない治療薬 BCR-ABL チロシンキナーゼインヒビターの STI571 の phase I での報告もありました。とにかくすべて目新しく活気があり感動の毎日でした。今回の学会参加はとても良い経験をさせていただいたことと、今後の研究に大変刺激になり、更なる意欲をアメリカからもって帰ってきました。

今回、国際交流基金にてこのような機会を与えて下さった医科学研究所、検査部の方に心から感謝いたします。

編集後記



3月に復刊した医科研 NOW に続く第二段、執筆者の御協力を得て発行にいたりました。人も建物を大きく変わりつつある医科研の状況を伝える所内情報紙としての当面の役割が少しでも果たせたらと思います。

いろんな事が激しく動き、あるいは動こうとしているこの時期、本紙の役

割、内容もそれに対応していくことが要求されております。皆さんの本紙に対する御意見をお寄せ頂き、充実したものになればと思います。3ヶ月ごとに年間4号を発行予定です。寄稿も大歓迎ですので、宜しくお願い致します。

第18号編集担当 高崎 誠一