

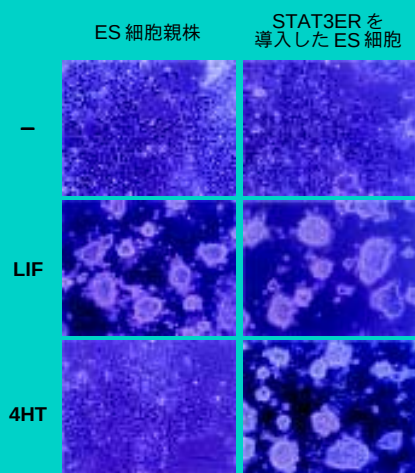


図1-A



図1-B

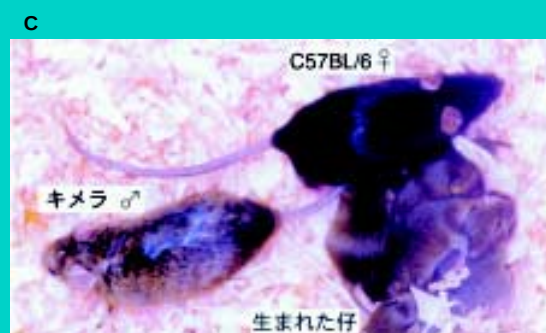


図1-C

図1 コンディショナル活性化型STAT3を用いたES細胞の未分化状態の維持

A) フィーダー細胞非存在下において、E14 ES細胞の親株（左）およびSTAT3ERを導入したES細胞（右）を、LIFあるいは4HTを添加した培地で4日間培養した。STAT3ERを導入したES細胞の場合、4HT存在下において未分化状態が維持された（最下段、右側）。B) STAT3ERを導入したES細胞を、LIF（中段）あるいは4HT（最下段）存在下で数日間培養した後、C57BL/6マウス胚盤胞に注入して作製したキメラマウス。用いたES細胞はアグーチ色と部分的なアルビノの毛色の遺伝的形質をもつに対し、注入した胚盤胞は黒い毛質の形質を持つC57BL/6マウスC57BL/6マウス（写真上段）に由来するため、キメラマウスにおけるES細胞の寄与は毛色から判断できる。C) STAT3ER/4HTで維持したES細胞から作製したキメラマウスのオスと、C57BL/6マウスのメスを掛け合わせたところ、ES細胞由来の毛色の形質（アグーチ色）をもつ仔が得られ、ES細胞がキメラマウスの生殖系細胞にも分化していることが示された。



図2

図2 ES細胞における自己複製シグナル伝達機構

ES細胞の自己複製因子LIFは、STAT3系、MAPキナーゼ系などの複数のシグナル伝達分子を活性化する。我々は、転写因子STAT3の活性化がES細胞の未分化状態の維持に必要かつ十分であることを見出した。STAT3とOct3/4はいずれもES細胞の未分化状態の維持に重要な役割を果たすが、現時点では、これらの2つの転写因子間のつながりは不明である。一方、MAPキナーゼの活性化はES細胞の分化促進に働いていることが明らかとなった。今後、STAT3の標的遺伝子（群）を同定することにより、ES細胞が多分化能を維持するメカニズムの本質に迫りたいと考えている。

正常



ノックアウト



図3

図3 腎臓の発生

腎臓の発生は前腎、中腎、後腎（成人の腎臓）の3段階に分けられる。アフリカツメガエル初期胚の動物極細胞をアクチビンとレチノイン酸処理をすると3日後に前腎管が生成する。この系を用いて単離したZnフィンガー蛋白Sall1のノックアウトマウスにおいては、左右の腎臓が完全に欠損している（右）。その他の臓器はほぼ正常である。現在、腎臓発生におけるその遺伝子の機能を解析中である。さらに、腎臓前駆細胞を単離し、試験管内及び生体内腎臓分化系を確立する計画である。

分野紹介

幹細胞の自己複製シグナル制御－幹細胞を用いた再生医療をめざして



幹細胞シグナル分子制御（アムジェン）寄付研究部門

教授 横田 崇

われわれの研究目的は幹細胞の増殖と分化を調節しているシグナル伝達分子を同定し、その機能を調べることである。さらに、このようなシグナル伝達分子の遺伝子を導入し、遺伝子操作することにより、幹細胞の運命決定を制御することを研究目的とする。

幹細胞シグナル分子制御（アムジェン）寄付研究部門は、医科学研究所における最初の寄付研究部門の一つとして1995年4月から2000年3月までの5年間の時限で設置された。寄付者のアムジェン株式会社は、バイオ医薬品業界のトップメーカーとして国際的にも極めて優れた業績を上げている米国アムジェン社が100%出資し、日本の臨床医学に高付加価値のバイオ医薬品を提供することを目的として設立された企業である。アムジェン社はこれまで最先端をゆく組み換えDNAの技術と細胞工学から成るバイオ医薬品の創業により臨床医学の現場に大きな変革をもたらし、社会的にも大きな貢献をしている。このようなアムジェン社の理解と支援のもとに、種々の幹細胞操作技術の開拓は、骨髄移植、細胞治療、遺伝治療などの先端医科学を進めるために、医科研にとって戦略的に重要であるという認識のもとに設立されたのが幹細胞シグナル分子制御（アムジェン）寄付研究部門である。

寄付研究部門開設当時、医科研では恒常的に実験室が不足し、さらに教授総会メンバーが一堂に会する会議場、グループ化移行に伴う小会議室が不足していることが指摘されていた。また、セミナー、学術集会を行う際にも小会議室の予約を得るのが、困難な状況であった。寄付研究部門開設の交渉の間に、このような状況をアムジェン社が知るところとなり、寄付研究部門とは別に実験室と会議室からなる寄付建物を寄贈したいという申し出があった。その結果、アムジェンホールが1997年2月に医科研に寄贈され、その1階を実験室、2階を会議室として利用できるようになった。現在ではアムジェンホール会議室は教授総会をはじめ、各種のセミナー、ポスター会場、研究室集会場として、医科研内で広く使用されている。さらに幹細胞研究における医科研の先導的役割を示すために、3回の国際幹細胞シンポジウムを医科研講堂で開催し、全国及び海外に医科研の役割を示すことができた。これらを支援していただいたアムジェン社のご好意に深く感謝したい。

本寄付研究部門の使命は幹細胞の同定とその増殖・分化機構の解明をめざすものである。研究部の目的である幹細胞機能制御技術の開発ということでは、研究はその糸口を見い出したばかりで、前途は広大である。また、血液幹細胞・神経幹細胞・肝幹細胞・皮膚幹細胞等を用いた移植による臓器形成を目指した再生医学が注目されている。さらに、最近、クローン動物の樹立やヒト胚性幹細胞が樹立された結果、移植による臓器形成への応用が社会的にも倫理的にも大きく注目されている。したがって、幹細胞機能制御技術の開発の重要性が広く認識されるようになってきた。このような状況の下で、医科学研究所およびアムジェン社は、さらに幹細胞の研究を発展させるべく、当寄付研究部門を2000年4月から2003年3月までの3年間の延長を行うことを決定した。以下にこれまでの研究の成果と今後の展望について述べる。

幹細胞とは自己複製能と分化した細胞を作る能力を併せもった細胞であり、種々の臓器で幹細胞の存在が知られている。血液、皮膚、腸上皮、生殖器などの細胞はいったん分化し成熟すると、それぞれ定まった寿命をもって死滅し、個体の寿命と比較すると極端に短い寿命しかもたない。これを補給するために、未分化の幼若細胞が新たに増殖、分化し、成熟して定常状態を保っている。このような幼若、未分化の親細胞を幹細胞と呼ぶ。血液幹細胞、小腸のクリプトの基底細胞は自己複製能と多種類の細胞への分化能をもっている。一方、表皮、精子の幹細胞は自己複製するが一方向しか分化しない。このような各種の幹細胞の働きの結果、組織あるいは器官の形成、維持、修復、再生が起こっている。

当寄付研究部の主要な研究目的は組織におけるこれらの幹細胞を同定したいということである。その結果、これらの永久的な系列細胞特異的な前駆細胞を標的とした遺伝子治療の戦略が開発できる可能性がある。さらに、正常組織幹細胞をもちいた癌治療など、さまざまな臨床場面において組織幹細胞を操作することに多大な興味を持たれつつあ



る。しかし、形態的特徴、あるいは特異的マーカーを用いて組織から幹細胞を同定することは、まだ可能となっていない。また、幹細胞特異的マーカーを発見しようとする多くの試みがなされてきているが、まだ、発見されていない。今までのところ、株化幹細胞と自己複製因子として同定されているのは、胚性幹細胞（Embryonic Stem Cell）と白血細胞阻害因子（LIF; Leukemia Inhibitory Factor）だけである。

ここでは現在主力を注いでいるES細胞の自己複製機構解析と腎臓発生のメカニズムの解析について述べる。ES細胞の自己複製シグナル伝達にはgp130の細胞内領域が重要な役割を持つことが示唆されたことから、gp130を介するどのシグナル経路がES細胞の自己複製に寄与するかを検討した。キメラ受容体（hGMR α /mgp130 + hGMR β /mgp130）を用いたgp130細胞内領域の変異体解析から、STAT3の活性化に必要なチロシン残基がES細胞の自己複製シグナル伝達に必須であることが明らかとなった。また、SHP-2およびMAPキナーゼの活性化に必要なチロシン残基は必須ではなかった。さらに、STAT3とエストロゲン受容体のホルモン結合領域を結合した融合遺伝子を作製した（STAT3ER）。STAT3ERは合成リガンドである4-ヒドロキシタモキシフェン（4HT）存在下でES細胞においてSTAT3の標的遺伝子の一つであるjunBの発現を誘導した。この結果は、STAT3ERが誘導的活性化型分子であることを示す。STAT3ERを遺伝子導入したES細胞を4HT存在下に培養したところ未分化状態を維持できることが明らかとなった。これらの結果から、STAT3の活性化がES細胞の未分化状態の維持に必須で充分であることが強く示唆された。さらに、このシステムでES細胞の多分化能をどの程度まで維持できるのかを調べるために、4HT存在下で培養したES細胞を胚盤胞に注入して仮親マウスの子宮に戻した結果、ES細胞の寄与率の高いキメラマウスが得られた。詳細な解析の結果、注入したES細胞は全身のあらゆる細胞に分化していた。実際、一部のキメラマウスの親からは、ES細胞由来の形質（アグーチ色の毛色）を引き継いだ子供が誕生し、ES細胞がキメラマウスの生殖系細胞にも分化していることが証明された。これらの結果は、転写因子STAT3を活性化さえすればマウスES細胞の多分化能を完全に維持できることを示している。また、ES細胞やEG細胞で特異的に発現している転写因子Oct-3/4は、その一定量の発現が、内部細胞塊の形成、ES細胞の未分化状態の維持に必須であることが明らかにされている。LIFあるいはSTAT3のシグナルは、Oct-3/4と協同する未知の因子の発現を維持することにより、分化抑制に働いていると推測される。今後、STAT3の下流遺伝子（群）でOct-3/4と協同する因子の同定によって、ES細胞が未分化状態を維持するメカニズムの核心に迫ることができると期待される。

しかし一方で、ヒトやサルといった霊長類ES細胞の未分化状態はLIFで維持することができず、フィーダー細胞からの未知のシグナルを必要としていることも明らかになってきた。したがって、再生医療に結びつくヒトES細胞を制御する技術の開発に当たっては、そういったシグナル伝達系の解明も必要になってくると思われる。

もう一つのプロジェクトとして、腎臓発生の機構解析を行っている。腎臓は三次元立体構造を持ち、他種の細胞からなる複雑な臓器である。この発生に迫るために、まず非常に単純な構造の腎臓をもち、かつ試験管内で腎管が誘導できるアフリカツメガエルから遺伝子の単離を試みた。これを足がかりに、マウス後腎間葉に発現するZnフィンガー蛋白を単離した。この遺伝子のノックアウトマウスは左右の腎臓のみが完全に欠損しており、さらにこの遺伝子は後腎発生の最も初期に必須であることが判明した。この分子機構を解明するなかで、ES細胞や種々の幹細胞に共通のメカニズムの一端を捉えつつあり、当初は全く無関係と思われたES細胞と腎臓という二つのプロジェクトが、次第に融合できるのではないかと期待している。これらの知見を利用して、試験管内での臓器細胞誘導、細胞療法への応用を考えている。

転写因子研究と疾患病態解明・治療法開発

先端医療研究センター免疫病態分野 助教授

附属病院内科アレルギー免疫科 科長 田中 廣壽



略歴： 1981年 慶応義塾大学医学部卒業
 1981年 慶応義塾大学病院内科研修医
 1983年 川崎市立井田病院内科（～1985年）
 1983年 慶応義塾大学医学部助手
 1989年 カロリンスカ医学研究所留学
 (Dept. Med. Nutrition, Jan-Åke Gustafsson 教授)
 1991年 旭川医科大学第2内科助手
 1993年 同上講師
 1997年 同上助教授
 1999年 東京大学医科学研究所助教授、現在に至る

研究生活へのきっかけ・動機

早いもので前任地の旭川医科大学から医科研の森本教授のもとに赴任して2年以上がすぎました。右往左往することが多い日々でしたが、これまで多くの方々から貴重な助言をいただきました。この場をお借りして感謝を申し上げます。まず、略歴のように、私は内科臨床医として8年過ごした後に基礎研究の分野に足を踏み入れてしまったという身の程知らずな輩です。研修期間中には主に呼吸循環器、後半は膠原病、内分泌代謝、消化器を中心に勉強させていただきました。現在も医科研病院において内科（アレルギー免疫）診療を担当させていただいております。お役にたてるかいささか不安ですが、外来は火曜日午前です。先頃御逝去された恩師の本間光夫先生の数々のお教え反芻しつつさらに研鑽を積みたいと思っています。さて、このようなわけで私は研究者としては異例に奥手であり、その上、生化学などの知識に乏しく実験のトレーニングをまともに受けず留学生活（＝基礎研究）を開始しています。博士号取得後留学することが慣例のように思えたのでとりあえずアプライしたところ快く受け入れて下さったのが Karolinska Institute の Jan-Åke Gustafsson 教授です。転写因子の研究に関わりたい、と今にして思えば無謀な手紙を書きました。ポストクの立場で留学したにもかかわらず、なんと、電気泳動の原理のみならずゲルの作り方すら知らない有り様でした。毎日常人の想像を超えた失敗を連発するためラボではあつという間に有名人（=infamous?）になりました。しかし、その度に化学反応や酵素反応の原理に直に触れることができ、毎日が感動の連続だったように記憶しています。そのような私にもサポートを継続して下さったボスの寛大さに今でも感謝しています。また、1年半はあつという間に過ぎましたが、多くの友人を得ることができました。その後現在でも、膠原病などの難治性自己免疫疾患の患者さんの病態を解明し治療法を開発するんだ、という動機だけは強く、ヒーヒーいいながらもなんとか研究を続けております。

現在の研究

1) 核内レセプターによる遺伝子発現調節機構の解析

話が前後しますが、私は卒後4年間の臨床研修を終了した後故本間光夫先生の研究室に入り、まず、全身性エリテマトーデス（SLE）患者の腎障害の臨床研究を担当しました。当時 SLE の病態別治療指針が明確ではなかったためです。640 例の患者さんのカルテからデータを抽出し腎障害の病態と治療、予後の関連を統計学的に解析し、SLE 患者の腎不全の進行速度とステロイド治療に対する反応性の間に密接な関係があることが分かりました。その後、本間教授、市川講師（当時）から、『患者さんの中にステロイドに反応しないヒトと過剰に副作用が出してしまうヒトがいる。その原因を明かにするとともに対策を提示しなさい』というテーマを授かりました。そのテーマの重要性はさすがに認識できましたが、どうやってアプローチしていいか皆目検討がつかず模索する日々が続きました。1985 年のある日、R. M. Evans、P. Chambon の研究室から、各々、グルココルチコイドレセプター（GR）とエストロゲンレセプター cDNA クローニングが Nature に発表されました。これらの論文は分子生物のど素人である私にとっても衝撃的で、転写因子研究に関わる契機となりました。読後直ちにレセプターレベルで個体差を解析することを思い立ちました（今なら SNPs?）。当時、各患者さんから 100ml の採血をし、単核球分離後 GR のスキッチャード解析に明け暮れたものです。採血を快諾して下さった患者さんには頭が下がる思いがしました。そして、その後研究は GR をはじめとした核内レセプター機能の調節機構にシフトしています。まず、GR 機能が酸化還元制御を受け、細胞の thioredoxin などの細胞内還元システムと密接にクロストークしていることを明かにし、『末梢組織のホルモンレセプターのはたらき、すなわちホルモン作用がホルモン以外の要素によっても制御される』という考えを提示しました。現在学振特別研究員として医科研在籍中の牧野雄一君と留学中の岡本健作君が旭川医科大学大学院在籍中にに行った研究の成果です³⁾。このようなレドックス制御は、炎症などの病態におけるグルココルチコイド抵抗性の機序の一つと考えられます。また、この経験から、組織あるいは個体の恒常性維持に環境の変化自体がシグナルとして遺伝子発現制御をコントロールすることの重要性を再認識し⁴⁾、下記の HIF 研究に入るきっかけにもなりました。一方で、最近、GR をはじめとした核内レセプターは薬剤の標的分子としても注目され、活発な研究が展開されています。中でも、グルココルチコイドの作用と副作用を分離させることは臨床的にも重要な課題です。グルココルチコイドは GR を介して抗炎症・免疫抑制作用を発現します。最近、その分子機構の一つとして NF- κ B の抑制が注目されています。私達は、GR による転写活性化（≡副作用発現）と NF- κ B 抑制（≡作用発現）が少なくとも一部は独立しており、ある種の薬剤がとくに抗 NF- κ B 作用をより選択的に発現することを見い出しました。現在、吉川賢忠君と大内田理佳君が GR のリガンド結合領域の解析からその分子機構解明に向けた研究を展開しています^{5,7)}。NF- κ B 活性化機構に関しても、中村 B 哲也君が北村教授と渡辺助教授の研究室のお力を借りつつ、STAT5 によ

るその活性化機構を解明しつつあります⁹⁾。なお、中村君はこの秋から東京医科歯科大学消化器内科に栄転されました。新天地で大いに飛躍されることでしょう。

2) 低酸素環境下における遺伝子発現調節機構の解析

低酸素という非生理的条件を想像される方もいらっしゃるかと思います。しかし、実は、組織あるいは細胞がおかれている環境の酸素分圧はきわめて低く（場所によっては数mmHg!）、血管の閉塞などの病的状態においても極端な低酸素環境になりえます。酸素分圧に関しては申せば、CO₂ インキュベータは吸入気～動脈血内の環境であり、必ずしも細胞がおかれている環境を再現しているものではないのです。たとえば、Tリンパ球の遺伝子発現プロフィールをみても、pO₂が10mmHgと100mmHgでは大きく異なります。

そこで、生体における遺伝子発現制御の実体迫ることを目的として、低酸素応答性転写因子 HIF の研究を、友人である Karolinska Institute の Lorenz Poellinger 教授の研究室と6年に渡り共同で実施しています。私のグループでは岡本君が中心となり、HIF-1 α の細胞内局在制御機構、核内コファクターとの相互作用、などの解明に貢献しました⁹⁾¹⁰⁾。牧野君はHIF-1 α のVHLによるユビキチン化とプロテアソーム依存性タンパク分解機構の解明に努力しました(EMBO J, 2000)。さらに、牧野君は、HIF-1 α の機能をシャットオフする仕組みを調べ、HIF-1 α に転写レベルで拮抗するIPASを発見しました¹¹⁾。皆さん、どうして角膜は透明なのでしょう?ぜひ牧野君の論文を御一読下さい。また、最近、Tリンパ球機能の調節にHIF-1 α がきわめて重要な働きをしていることを見出しました。このように、酸素分圧の変化に適応する仕組みの理解に近づくにしたがい、生体の恒常性制御機構の精緻さに驚きを感じざるを得ません。大学院生の児玉常憲君、中村博史君も一発当てるべく(?)頑張っています。一方、HIFの研究は、固形がん、虚血性心疾患、脳血管障害、関節リウマチなどの病態解明と治療法開発にも新しいディメンションを提示することは明かです。臨床応用をも視野に入れた研究を展開するべく努力しています。

これらの研究は最終的には先端医療確立に貢献することをめざしております。わが国における先端医療の中心である医科研からオリジナルな治療法を発信できるよう、切磋琢磨しつつ頑張っております。また、これまでの研究成果を生かした臨床研究に関しても現在計画中です。御助言御批判などをいただければ嬉しいかぎりです。最後に、私にとって研究ほど心をわくわくさせてくれるものはそう多くありません。そして研究を通じて得た友人達との交流(=議論する、ビールをいっぱい飲む、など)はいつまでも刺激的であり続けています。このスイートな時間の素晴らしさにしばしはまっています。



主要発表論文

1. Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Noritada Yoshikawa, Kiichi Hirota, Junji Yodoi, Kazuhiko Umesono, Isao Makino, Hirotoshi Tanaka. Thioredoxin: a redox-regulating cellular cofactor for glucocorticoid hormone action. J. Clin. Invest. 1996; 98: 2469-2477
2. Yuichi Makino, Noritada Yoshikawa, Kensaku Okamoto, Kiichi Hirota, Junji Yodoi, Isao Makino, Hirotoshi Tanaka. Direct association with thioredoxin confers redox regulation of the glucocorticoid receptor function. J. Biol. Chem., 1999; 274: 3182-3188.
3. Kensaku Okamoto, Hirotoshi Tanaka, Hidesato Ogawa, Yuichi Makino, Noritada Yoshikawa, Lorenz Poellinger, Kazuhiko Umesono, Isao Makino. Redox-dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor. J. Biol. Chem., 1999; 274: 10363-10371.
4. Hirotoshi Tanaka, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Takahisa Iida, Noritada Yoshikawa, Takanori Miura. Redox regulation of the nuclear receptor. Oncology 2000; 59 (suppl 1): 13-18
5. Hirotoshi Tanaka, Yuichi Makino, Takanori Miura, Fuminori Hirano, Yoichi Sato, Kensaku Okamoto, Isao Makino. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid. J. Immunol. 1996; 156: 1601-1608.
6. Takanori Miura, Rika Ouchida, Noritada Yoshikawa, Yuichi Makino, Tetsuya Nakamura, Chikao Morimoto, Isao Makino, Hirotoshi Tanaka. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and repression of NF- κ B by ursodeoxycholic acid. J. Biol. Chem., in press.
7. Noritada Yoshikawa, Yuichi Makino, Kensaku Okamoto, Isao Makino, Hirotoshi Tanaka. Distinct interaction of cortivazol with the ligand binding domain confers glucocorticoid receptor specificity. J. Biol. Chem., in revision.
8. Tetsuya Nakamura, Rika Ouchida, Tsunenori Kodama, Toshiyuki Kawashima, Noritada Yoshikawa, Yuichi Makino, Sumiko Watanabe, Toshio Kitamura, Chikao Morimoto, and Hirotoshi Tanaka. Cytokine receptor common β -subunit dependent activation of STAT5 represses NF- κ B-dependent transcription in murine proB-derived Ba/F3 cells. J. Biol. Chem., in revision.
9. Pekka Kallio, Kensaku Okamoto, Sallyann O'Brien, Pilar Carrero, Yuichi Makino, Hirotoshi Tanaka, Lorenz Poellinger. Signal transduction in hypoxic cells: inducible nuclear translocation and recruitment of the CBP/p300 coactivator by the hypoxia-inducible factor-1 α . EMBO J, 1998; 17: 6573-6586.
10. Pilar Carrero, Kensaku Okamoto, Pascal Coumailleau, Sallyann O'Brien, Hirotoshi Tanaka, and Lorenz Poellinger. Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-Binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1 α . Mol. Cell. Biol. 2000; 20: 402-415.
11. Yuichi Makino, Renhai Cao, Kristian Svensson, Goran Bertilsson, Mikael Asman, Hirotoshi Tanaka, Yihai Cao, Anders Berkenstam, Lorenz Poellinger. Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression. Nature, in press.

新任あいさつ

三宅 健介



東京大学医科学研究所
感染免疫大部門 感染遺伝学
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
電話 : 03-5449-5290
FAX : 03-5449-5410
email: kmiyake@ims.u-tokyo.ac.jp

平成13年5月16日付で、佐賀医科大学免疫血清学講座から転任いたしました。これまでRP105(CD180)、RP105に会合するMD-1、Toll-like receptor 4 (TLR4)に会合するMD-2のクローニングと進んでまいりました。その結果、RP105、MD-1、TLR4、MD-2は、グラム陰性菌の膜構成糖脂質リポ多糖

(LPS)の認識に関わることがわかってまいりました。私は学生時代、免疫とは自己と非自己を識別する機構であり、その識別はリンパ球によってアミノ酸配列の違いを認識することによると教えられました。しかしながら、リンパ球を持たないハエもTollという分子で病原体の認識をしています。Tollに類似したヒト分子がTLRやRP105です。これらの分子は、非リンパ球が主役である自然免疫における病原体認識分子であります。タンパクを認識する獲得免疫と異なり、自然免疫ではLPSなど糖脂質を認識して宿主と病原体の識別を行います。

植物において、病原体認識分子の認識部位のところをもっとも多型が著しく、病原体の変異に対応した結果と考えられております。宿主と病原体は競い合って共進化を遂げてきたことを示すものと考えられます。TLRやRP105などの病原体認識分子は、共進化の記録でもあり、その記録を紐解くべく努力したいと思います。よろしくお願いいたします。

EVENT

第5回東京国際臍帯血移植シンポジウム ・胎盤・臍帯と再生医学・

細胞プロセッシング
研究部門

高橋 恒夫

平成13年6月23日(土)東京大学医科学研究所講堂において開催された本シンポジウムは、第5回を数え、“胎盤・臍帯と再生医学”をテーマとしたように、欧米、日本およびアジア諸国の臍帯血移植の現状をまとめ、その将来を展望するのに加えて、最近著しい進展をみせている再生医学研究が臍帯血バンクと臍帯血移植にどう関係してくるのかを考えることを目的とし、国内外から第一線で活躍している研究者の報告を受けた。また、今回は文部科学省より、COE(中核的研究拠点)シンポジウムとして後援を受け、東京臍帯血バンクの主催で行われた。

午前の部では、米国のOsiris社がcell line化された間葉系幹細胞から、骨、脂肪細胞、筋などに分化、維持させ得ることを報告した。またこの間葉系細胞を骨の損傷部位に移植して回復を促すPhase1 studyが進行中であることを報告し、再生医学がビジネス化しつつあること認識させた。P. Wernet博士(Heine大学、デュッセルドルフ)は臍帯血中に接着して増殖する間質細胞様の細胞が存在し、骨形成細胞に分化しうることを、また脂肪細胞、神経細胞に分化しうる可塑性を持つことを示した。臍帯血が再生医学にとって有用なソースであり、臍帯血バンクを広い分野に活用しうることを出席者に認識さ

せた。

午後の部では、世界の臍帯血移植成績と、臍帯血バンクの現状が報告され、FDAの最近の臓器、組織に関するガイドライン報告書が出席者に配布された。また、Wernet博士は欧州諸国を中心とした臍帯血移植成績をまとめるEurocord(European Research on Cord Blood Banking and Use for Transplantation)についても報告し、移植成績は骨髓移植と同等であることが明らかになりつつあった。P. Rubinstein博士(New York Blood Center)は1,000人以上の非血縁者間臍帯血移植成績を報告し、患者に最適な臍帯血ユニットを選択するときに、細胞数、HLA適合度のどれを優先すべきかという重要な問題の提案をおこなった。またC. Stevens博士(NYBC)は臍帯血のスクリーニングにおいてウイルススクリーニングの重要性、特にアジア人に多いHBVについて報告した。続いてアジア各地(中国、台湾、韓国、タイ、日本)のバンクから各国の実状が報告された。中でも中国では7カ所のバンクに14,000検体が保存され、また、臍帯血採取量を増加するためのデバイスも作成され30%の増量をみるなど、各国の臍帯血バンキング、および移植に対する熱心な取り組みが伺えた。最後には、今年の当シンポジウム開催時に発足し、この各アジアのバンクで組織されるバンクネットワークAsiaCORD(参加バンク;北京、天津、ソウル、台北、バンコック、ホーチミン、東京)の相互検索システムの確認、臍帯血移植とバンキングに関するガイドライン作成準備委員会等が決定された。

今回のこのシンポジウムには、海外から12名(上記講演者及び、R. Quinones, K. McIntosh, P. Coelho, K. Downs, Z. C. Han, D. Lu, K. Lin, H. Han, S. Issaragrisil)、国内から4名(徳永勝士、福田恵一、幸道秀樹、高橋恒夫)による講演が行われ、各講演に多数の質問がよせられるなど、予定講演時間を上回る、実りある意見交換が行われた。

平成 13 年 4 月～ 7 月 学友会および特別セミナー

日 時	演 者	所 属	演 題
4 月 2 日	稲垣 昌樹	愛知県がんセンター・部長	中間径フィラメントの構築制御とその細胞機能
4 月 11 日	Donald G. Payan, M.D.	Vice President, Chief Scientific Officer, RIGEL, USA	The use of retroviruses to elucidate signaling pathways and the identification of novel drug targets
	Esteban Masuda, Ph.D.	Senior Scientist, RIGEL, USA	Identification of peptide inhibitors of intracellular signaling networks in B cells
	Yasumichi Hitoshi, Ph.D.	Senior Scientist, RIGEL, USA	A novel approach to isolate cell cycle regulators: Identification of genes that cause cell cycle arrest
4 月 25 日	Dr. Alice Chang	Professor and Director, Institute of Neuroscience, National Yang-Ming University, Taiwan, ROC	Molecular Characterization of α 2 Adrenoceptor Subtype Genes
5 月 14 日	Dr. Irwin Gelman	Department of Microbiology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA	Enhanced v-Src-induced transformation in FAK-null cells through phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathways
5 月 21 日	Dr. Richard J. Roberts	Research Director, New England Biolabs, USA	The genomics of restriction and modification ーゲノムにひそむ制限酵素ー
"	Prof. Peter K. Vogt	The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA	Oncogenic signals to protein synthesis
5 月 22 日	Nader G. Abraham 博士	Director of Gene Therapy, New York Medical College, USA	Preclinical Application of mesenchymal stem cell therapy in a variety of diseases
5 月 23 日	Mike Waterfield 博士	Director, Ludwig Institute for Cancer Research Communications, UK	Study of breast cancer using proteomics
6 月 12 日	Dr. Stanley Fields	Howard Hughes Medical Institute, Departments of Genetics and Medicine, University of Washington, USA	Using Yeast to Analyze Interactions of Proteins, Nucleic Acids and Small Molecules
"	Dr. Vladimir A. Botchkarev	Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA	A role for bone morphogenetic proteins and their antagonists in hair growth control
6 月 15 日	Dr. Xiaodong Cheng シャオドン・チェン博士	Department of Biochemistry, Emory University School of Medicine, USA	哺乳類 DNA メチル化酵素の構造 Structural Study of Biological Methylation
7 月 12 日	Yi Rao 博士	Department of Anatomy and Neurobiology, Washington University School of Medicine, USA	Signals and signal transduction guiding cell migration in the nervous system
7 月 13 日	Prof. Stuart Foster	Dept of Medical Biology, University of Toronto, Canada	Real time monitoring of mouse embryo in utero by high resolution echo imaging
	Dr. William Chia	Institute of Molecular and Cell Biology, National University of Singapore	Asymmetric Cell divisions and the generation of neuronal diversity
	Dr. Elizabeth Simpson	Centre for Molecular Medicine & Therapeutics, University of British Columbia, Canada	Fierce Blind Mice; Role of Nr2e1 a Brain Orphan Nuclear Receptor
	Dr. Tomoko Obara-Ishihara	Renal unit, MGH, Harvard Medical School, USA	Zebrafish mutants reveal a link between epithelial cell polarity and pronephric cyst formation
7 月 31 日	Bruce D. Walker, M.D.	Professor, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, USA	Prospects for Immune Control of HIV

ADMINISTRATION OFFICE

間接留保金、委任留保金について

経理系副所長 森 茂郎

本年度から、大型の科学研究費と政府出資研究費について間接経費が措置されることになった。この措置は医科研の財務に好ましい影響を与えるものであり、間接留保金として医科研全所で運用されることになった。また一昨年から進められて来た、委任経理金の一部を留保して研究所中央費として使用しようとする、いわゆる委任留保金の運用の方法が内規としてまとまり、今秋の教授総会で間接留保金運用の内規とあわせて承認された。本稿では本年度の経理系担当者の立場から、このたび承認されたこの 2 つの留保金運用内規について、原則、運用法、約束事などを中心に解説する。

1. 間接留保金

間接経費の直接経費に対する割合は本年度は 30% と決められており、このうち東大本部の決定により 2 分の 1 を東大本部に入れ、残り（2 分の 1）が医科研で利用できるようになっている。これらの比率は暫定的であり、今後変動しうるものである。東大において本部と該当部局の配分が 1 : 1 でよいかという点については議論があるところである。間接経費は本来その事業が該当機関で円滑に進められるための環境整備、人的整備などにあてるべきものであるが、この解釈に細かい規定はなく、各機関の自由裁量が認められている。医科研で

は間接経費を主に共通性の高い部分の整備・運営のために執行することを考えており、また公明性と透明性を確保してこれを執行することを原則としている。具体的にはこれらの方向と原則をふまえた内規を制定し、それによって運用することにした。内規は、使途の裁量、使途目的、結果、決算の報告、申請・意見具申の方法などを含むもので、このうち使途については、光熱水料の補填、共通的および研究プロジェクトに必要な設備・備品の購入・整備、研究環境整備、緊急営繕工事を中心とする；使途の決定は所長の裁量とし、研究所の様々なレベルからの申請、意見具申などは部門会議、常務委員会などを経て所長にあげることとしている。また所長は報告義務として、少なくとも年に1回、大部門長会議において収支決算報告を行うことにしている。

2. 委任留保金

将来計画委員会は、本研究所が独立法人となった後に中央経費をどのように確保するかについて、最近2年にわたって審議をおこない、委任経理金（奨学寄付金）の相当額を中央経費として留保すべきである、その割合は9%が適切であるとの判断を示し、これが平成12年度の大部門長会議に報告された。平成13年度は、これを年度の執行課題としてとらえ、経理系常務委員会、大部門長会議での審議を経て10月の教授総会で承認された。使途は主に学術、広報、研究支援・若手支援、学術交流、運用は間接留保金に準じたものとしている。

3. 留保金制度の導入によって見込まれる効果

この2つの留保金が運用されることによる研究所のメリットは、現行の経常予算の仕組みでは柔軟な対応が極めて困難であった学術関係、設備・備品整備関係の経費支出が容易になること、つまり医科研の決定によって、すみやかで柔軟な

形で執行できるようになることがひとつ、またこれも従来のやりかたでは扱いにくかった、プロジェクト推進、若手養成など研究所運営の基本的事項への対応が、従来よりはるかに容易にできるようになることである。財務にゆとりができるというメリットも大きいが、平成13年度にみこまれる2つの留保金はあわせて1億円程度であり、これは医科研全体の物件費予算（年あたり40億円程度）と較べてみるとそれほど豊かになった訳ではないことがわかる。

4. 留保金運用にあたっての留意事項

2つの留保金は研究所員の普段の労苦の生み出した果実の留保によるものであり、きわめて貴重な財源であることは言うまでもない。これら留保金は資金を得ることに貢献した研究者を **appreciate** しつつ、研究所の維持・発展のためにもっとも重要な事項に使用されることが原則であり、当然の事ながらこの原則を全研究所員が共有することが肝要である。透明な運用、明快な会計報告が必須条件であることは言をまたない。これらの留保金の運用を所長裁量としたのは、一つの意志をもって敏速かつ柔軟に運用するためのベターな方法としてこれを採用したということであり、無原則的に所長にゆだねたわけではないことを改めて記載しておく。透明な運用という観点から平成13年9月の大部門長会議では、共通施設整備費申請、共通機器申請、若手支援申請およびそれらの決定のプロセスが示され、了承されている。また会計報告については内規案にその義務が明記されている。今後の課題として、これらの案には、今は見えていないが動かす段階で明らかになってくる不都合があるかもしれないことで、その場合には原則に沿った改良を遠慮なく加え、研究所にとってもっとも望ましい形にこの制度が維持・発展されることを願っている。

FROM WARD

医科研附属病院看護部門の活動について

看護部長 濱尾 房子

病院の概要については、平成13年3月に復刊した医科研NOW-NO.17で、平成13年度以降の病院組織については、NO.18でそれぞれ病院長・副病院長から紹介されました。今回は、看護部門の紹介をさせて頂くことになりました。

私どもの病院は、平成13年度探索型医療の拠点病院の一つとして国から指定され改組されました。治療効果や安全性が確立していない治療を十分なインフォームドコンセントによって、理解を得た上で選択・協力をしていただき、新治療法の開発を行っていくという使命をもっていると理解しております。しかしながら、遺伝子治療に代表される先端医療開発に向けた臨床研究の場にあっても看護の本質は変わりません。つまり、人の生きていくこと全体を支えていく、支援していくという大きな機能が看護にはあります。心身の変調（健康の障害や病気等）がその人の生活に何らかの影響を及ぼしますが、そういった時にその人が健康であった頃のような生活を継続していけるように支援していくことが看護の本質だと考えております。加えて、合併症や再入院が起らないように、的確な看護を提供して、一日も早く社会に復帰できるように援助・マネジメントすることだと考えます。そのために、治療技術などの進歩につれて、看護の分野でもある部分専門分野として細分化し、必要な知識・技術・理論体系を確

立しつつあり、私ども看護職の職能団体では、専門看護師（がん看護、精神看護、地域看護）、認定看護師（創傷・オストミー・失禁看護、重傷・集中ケア、救急看護、ホスピスケア、がん性疼痛看護、がん化学療法看護、感染看護、糖尿病看護）を育成し認定された看護師が活動し始めチーム医療の一端を担える状況になったといえます。

以上の看護職としての基本的な役割を果たしつつ、トランスレーショナルリサーチへの看護職としての関わりは、患者が不利益を被らないような医療倫理が不可欠です。臨床研究を公平な立場で監視し、円滑に遂行することです。具体的には、トランスレーショナルリサーチコーディネーター（メンバーは医師・看護婦・薬剤師・臨床心理士・管理栄養士・臨床検査技師）との連携で患者の問題を共有し「看護計画立案－看護実践－実践された看護の評価－評価結果により計画の修正」のプロセスを患者の一番近くに在ってそして一番長く在る職としての責任において展開することです。

今年度新設された医療安全管理部に看護婦長の新規増員を頂きました。看護部門も病院の組織に沿って手直した組織でスタートし期待に沿うべく奮闘いたしております。今後ともご指導・ご支援をよろしくお願いを申し上げます。

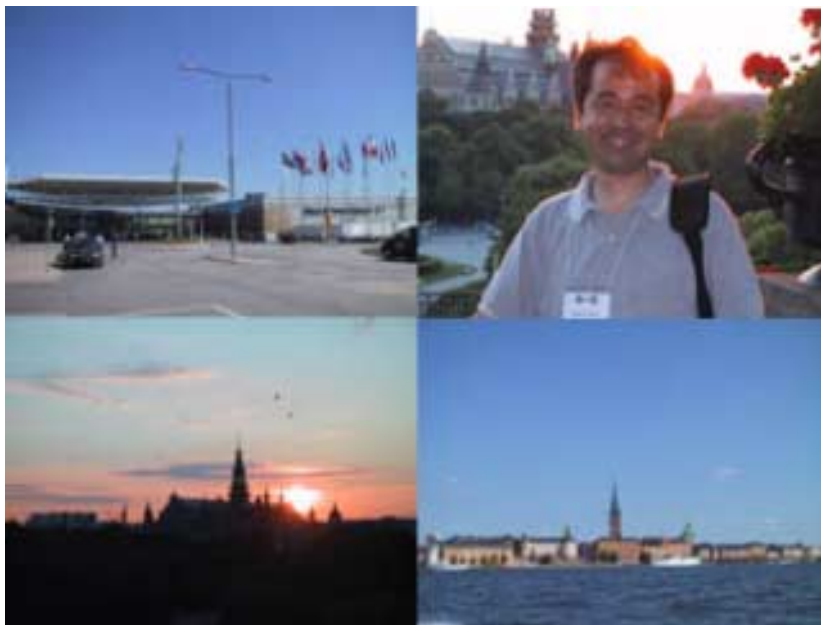
MEETING REPORT

The 11th International Congress of Immunology に参加して

感染・免疫大部門 免疫調節分野

高木 智

第11回国際免疫学会が、スウェーデン・ストックホルムにて2001年7月23日から5日間にわたり開催されました。国際免疫学会は3年ごとに開催され、今回は約5000人の参加者が五大大陸から集いました。開会前夜のオープニングセレモニーでは、Natvig 博士（学会会長）、Melchers 博士（IUIS:国際免疫学会連合会長）の挨拶から始まり、カロリンスカ研究所現職員による軽妙な司会、準備に奔走したOrn 博士（学会会計理事）の科学者とは思えない愉快的な苦労話、地元有名歌手の素晴らしい歌と実父のピアノ伴奏など、思い出深い夜が演出されました。本番になると内容の濃いシンポジウム、ワークショップが連日にわたり開かれました。午前中は14のシンポジウムが7会場で、午後は25以上にも及ぶワークショップが同時進行し、活発な議論が展開されました。当然これらの一部しか参加できませんでしたが、多くの素晴らしい研究成果を知る機会に恵まれました。参加できたシンポジウムという条件付きですが、regulatory T cell (CD25+ CD4+ T cell) による active tolerance、innate immunity と acquired immunity の接点などに関する話が随所で聞かれ、免疫学の話題の中心となっていることが感じられました。夕方にはCurrent Controversies と題して、あるテーマについて賛成と反対の立場のリーダー的研究者が前後して口演を行ない、壇上で議論するというセッションが組まれていました。冷静にかつ相手への敬意を失わず



次々と展開される議論に新鮮さと羨望を覚えました。

会場はストックホルムの中心から電車で15分程離れたところで、5000人でも十分な収容力がありました。そもそも北欧人の体格からそうですが何でも造りが大きく、また生活もゆったりとした印象がありました。道路、建物、電車どれも勿体無い程ゆとりがあり、電車が5～6分遅れるのは当たり前、カフェテリアのおじさんは長い行列にもお構いなく時間をかけて調理するといった具合で、スウェーデン人の人の良さはあの生活で培われるものだとなんげと納得しました。日が沈んでいるのは4時間弱、治安も大変良く、夜11時頃によく暗くなっても一人

歩きで問題なし、居心地の大変良い街でした。もちろん中世から残る優雅な建物、湖と陸地が入り組む美しい風景はどれも印象的でした。

我々の研究室からは6名が参加しました。学生諸君は初めての国際学会ということで緊張もあったようですが、十分準備を重ね力を発揮したようです。それぞれ得難い経験ができたのではないかと思います。いくつものコメントを受け私にも自身の研究をみつめる良い機会になりました。医科研で拝見するお顔もかなり頻繁にお見かけしました。これをきっかけにさらに免疫学での交流を深められればと希望しています。

編集後記



皆さんお忙しい中、快く執筆を引き受けていただきまして誠に有難うございました。皆様のご協力のお陰をもちまして無事発行の運びとなりましたこと、心から感謝いたします。

本紙についてのご意見やご投稿を歓迎いたします。編集は管理系常務委員

会と事務部庶務係で行なって参りましたが、次号から広報・情報処理委員会と庶務係で担当いたしますので、ご意見・ご投稿は広報・情報処理委員会または庶務係までお送りください。

第19号編集担当 高木 智