

医科研

NOW

No.21
2003.6.1

東京大学医科学研究所 ニュース

編集・発行 東京大学医科学研究所 医科研 NOW 編集室



ポストゲノム疾患医科学研究の 推進とシステムゲノム医科学の実践

1号館（手前）より後方に立つ建物が、新しく建てられた新総合研究棟（左）と新病院棟（右）です。
これからの医科学研究所の医療・研究の拠点として、内外から活躍が期待されています。



医科学研究所所長就任挨拶

医科学研究所長

山 本 雅

昨年12月教授総会において指名され本日から所長の山本雅でございます。よろしくお願いいたします。本日も桜は満開で新年度の良いスタートをきるに最適の日であります。医科学研究所の皆さんに、所長就任のご挨拶を申し上げます。

まず最初に、これまでの5年間、副所長、病院長やセンター長、部門長のご協力の下、医科研の発展のために尽力されてきました新井賢一前所長に所を代表して、そのご貢献・ご功績にお礼申し上げます。医科研は北里柴三郎先生以来、世界に知れ渡る研究と医療を展開してきましたが、新井先生は医科研の活性を世界に再び強く認識させる上で大きな力を示されました。大変ありがとうございました。感謝するとともに、私は、新井先生を筆頭として医科研の教官、事務部並びに病院の職員がこれまでに築き上げてこられた医科研のいわゆる高い株価を貶めることなく、さらに発展させるためにこれからの2年間の任務に励みたいと考えています。新体制の副所長は甲斐教授と清水教授にお願いしました。両副所長、浅野病院長・先端医療研究センター長、中村ヒトゲノム解析センター長、中村、渋谷、笹川大部門長、尾崎ミレニウム教授、木村事務部長、鈴木管理課長、小川経理課長とともに所の発展に全力を傾けたいと考えています。

トランスレーショナルリサーチ

改めて言うまでもありませんが、医科研は、名前のとおり医科学を実践するところであり、疾患の学理を極めるための基礎研究を推進し、その成果を医療、先端医療、にtranslateする場です。生命現象について新しい発見をし、その知を医療に結びつける実験医学の場と言い換えることも出来ます。基礎生命科学から先端医療を結ぶ線が医科研のなかに存在します。極言すれば、DNAの世界と、病棟のベッドの世界が同じ場所にある有機的に繋がっています。この二つの世界はうまくしないとその間にはいくつもの溝が出来ますが、医科研でうまく溝が埋められていると私は信じております。その要因の一つは、医科研では学問領域を横断して医・理・工・農・薬出身の大学院生や教官が研究を進めているからであり、またもうひとつの重要な要因は先端的な医科学の重要さと面白さを理解したうえでの事務部、病院の職員の御努力であると、確信しています。

分子生物学からゲノム科学

私が医科研に来ましたのは1980年の9月で、当時豊島久真男教授が率いる制癌研究部に助手として参りました。よく覚えているのはその9月早々に震度5を越える大きな地震が二晩ほど連続して起こり、翌日研究室にくと試薬瓶が床に転がっていたことです。日本列島を戦艦に例えた総理大臣がいた頃ですが、関東に

住むのがはじめての私には不沈空母も沈没するかと、また医科研の建物が壊れるかと大変驚きました。研究の場がしばらくなくなるかと思いました。幸いその後特に大きな地震がくることもなく医科研で研究生活を過してまいりましたが、当時の不安感は今でも忘れません。

しかし医科研は建物が壊れるどころか、この20年余りの間に3号館、4号館、動物棟改修、ヒトゲノム解析センター、アムジェンホール、クレストホール、白金ホール、近代医科学記念館、合同ラボ棟そして総合研究棟と新病院棟等の建設が続き、平均すると2年にひとつのペースで大小の建物が出来ました。

このように研究環境を飛躍的に改善する一方で、研究面でも幾多の発展がありました。20年前はヒトを含めた高等生物に分子生物学の光が当てられ、病気をふくめた生命現象の解明が分子レベルで躍進的に進み始めた頃です。分子生物学という革命的な学問分野は、それまでの医学・生命科学研究に大きなパラダイムシフトをもたらしました。その中から、次々と画期的な知見がもたらされ、医科研でも1980年代から1990年頃には、癌遺伝子、サイトカインの研究等が大々的に進められました。いわゆる分子医科学の黄金時代が築かれたのですが、その頃の知見をもとに現在新しい抗がん剤が作られつつあり、また細胞治療へ応用されています。

しかし科学の進歩は分子生物学の登場だけに終わってはいません。それよりも一回り大きなパラダイムシフトがヒトゲノムの解明とともに生命科学、医科学、医療、さらには社会科学の分野にもたらされています。つまり、(図1)ヒトゲノム配列の解明を足場に、プロテオミクス研究、バイオインフォマティクス研究等が創出され、医科研でもポストゲノム疾患医科学が展開されようとしています。一方で、ゲノムベースの創薬、診断、治療が強烈な勢いで試みられ始めています。

図1

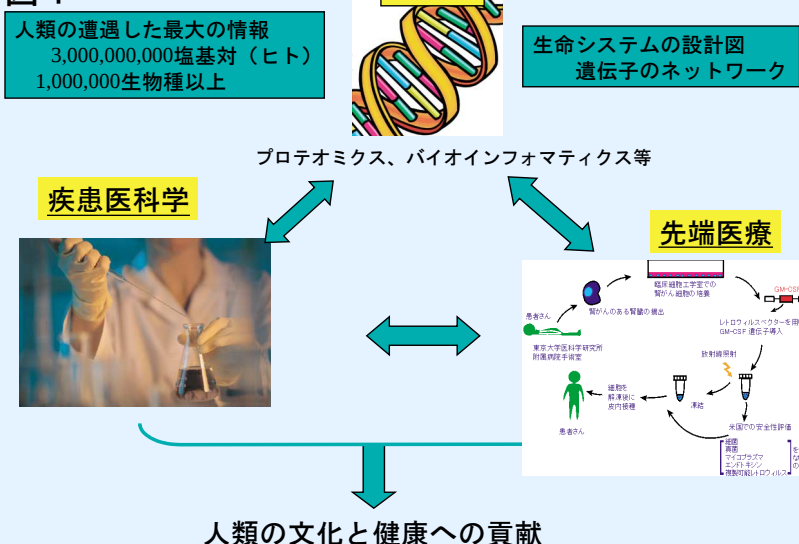


図2 システムゲノム医科学の実践

システム医科学の実践—社会への貢献

ヒトゲノム解析センター
ヒト疾患モデル研究センター
先端医療研究センター
再生医学推進室
附属病院

基幹研究部の活性化—ポストゲノム疾患医科学の推進

感染免疫大部門
癌・細胞増殖大部門
基礎医学大部門
実験動物研究施設
遺伝子解析施設
奄美病害動物研究施設

システムゲノム医科学

この3つの点、つまりゲノム科学と、ポストゲノム疾患医科学と、ゲノムベースの医療は、まさしく医科研のゲノム解析センター、基幹研究部、ヒト疾患モデルを含めた先端医療センターの3つの部署で担当しているものです。このような医科学研究を私は、システムゲノム医科学（図2）と呼んでおりますが、このシステムゲノム医科学を医科研の基幹研究部とセンターのシナジーの中で推進することが医科研の発展に繋がるものであることは間違いありません。またそのなから新しい次の医科学に向けたパラダイムシフトが期待されます。その実践に向けて私は、以下の課題を掲げたいと思います。

1. まず第一に医科研でのゲノム実験医学の推進が挙げられます。この目的のために中村ヒトゲノム解析センター長を中心とする委員会を作り、浅野病院長・岩本副病院長とともに、ゲノム医科学に基づいたがん・感染症等の診断・治療へのアプローチと実践をお願いしたいと思っております。
2. 第2に、基幹研究部でのポストゲノム疾患医科学研究の推進があります。基幹研究部での研究は個々人の独創性に基づくものであることは明かです。この医科研の根幹部での研究を活性化し、ボトムアップ的に未来の医科学研究を創り出していくために、医・理・農・薬・情報理工との連携に加え、システム医科学専攻を介した新領域との連携ルートを確立したいと考えます。このような連携を通して大学院生の研究・教育に積極的に関わることを可能にするとともに、研究所の活力を高めるために、様々な資金、仕組みを利用して若手研究員・ポストドク層の充実・拡大にも大きな努力を払いと考えています。

国立大学法人

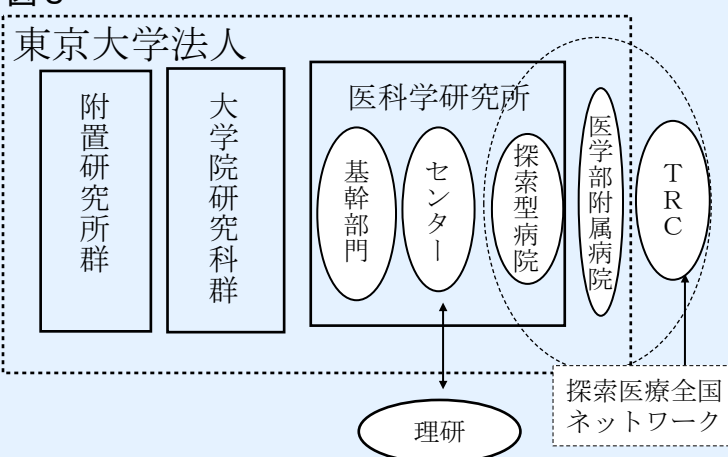
さて、今年度は、東京大学が国立として存在する最後の年です。16年度からは法人化され、様々にシステムが変わりますが、大学COEプログラムやBT戦略大綱等や国の政策、大学の方針に医科研が発信しながら常にわが国最大の医学系研究機関としての発展に力をつくすつもりです。新井前所長は、日本の医療を健全に推進することを願い、医科研の国際化と産学連携の構想、研究所ネットワーク構想、東京ゲノムベイ構想、公衆衛生院跡地構想等々で、研究・教育・臨床／実験医学を推進する医科研の活躍の場を切り拓いてこられました。私はこれらを継承するとともに、新しくできる研究棟、新病院を含めた医科研のなから、学問分野においてまた社会に向けても、医科研が強く発信しつづけることが法人化を乗り切る最も良い方法であると考えます。学術的に優れた

論文を通して世界に発信すること、知的財産を確保すること、そして実験医療を通して社会に貢献することが重要です。そのためには医科研を構成する個々人の力が重要であり、またそれを医科研の力として結集させることが必要であると考えます。前者に関して言えば医科研には優れた研究業績をあげている多くの先生方が居られます。さらにたくさんの看板教授が生まれることを期待しています。後者に関しては、所長室のリーダーシップが重要であります。

大学から社会へ

また私は東京大学の中の医科研を見た場合（図3）、新しい知識を掘り起こしてそれを先端医療につなげる研究所とその研病は東京大学のひとつの大きな宝だと思っています。学問を社会に発信する重要な窓口のひとつです。医者を育てるというミッションを同時に持っている医学部とは別の仕組みの中で、新規の遺伝子を用いた遺伝子治療、SNP等からの新しい知見に基づくゲノム薬理やゲノム診断、プロテオーム解析や蛋白質構造解析を基にした薬品開発など、最先端の医科学研究の成果を実験的診療に直結させるような仕組みが大学の中に必要ではないかと思っています。全日本的ミッションを持つヒトゲノム解析センターや探索型病院を擁する医科研は、東京大学の枠をこえる全国共同利用的な研究所でもあるわけです。

図3



パラダイムシフトと基幹研究部

このように、全国規模の研究・先端医療を展開している一方で、大学の風土のなかで、実験医学の知識を供給する源、基礎部門の発展をはかること我が国の医療の発展、東大医科研の未来に必要であります。ゲノム医学、再生医学の次の世代で何をすべきかは、5年、10年、あるいは15年後に必ず問われます。それに応えるためには、基礎科学からの新しい研究のウェーブ、あるいはパラダイムシフトがあることが大事で、それを育むのは大学でしかありません。基礎研究から新しいseedsを掘り起こす作業をすることが必要なわけです。システムゲノム医科学を実践する医科研は法人化した東京大学の財産であり、また東京大学からの社会への発信をさらに増す上での重要な武器でもあります。それとともに、医科研はわが国の実験医学の重要な発信源でもあります。新井・浅野両先生が実現に向けて尽力されているトランスレーショナルリサーチセンターの拠点との連携を通してわが国の医療の発展に貢献できればと考えています。

力強い医科研、活力ある医科研を、そしてわが国唯一の大学附置の研究所病院を、教官、事務部職員、病院職員の皆さんとともに守り、さらに発展させたいと考えています。よろしく申し上げます。本日はご清聴有難うございました。

免疫調節の解明と免疫病の修復をめざして



感染・免疫大部門 免疫調節分野

分野長 高津 聖志

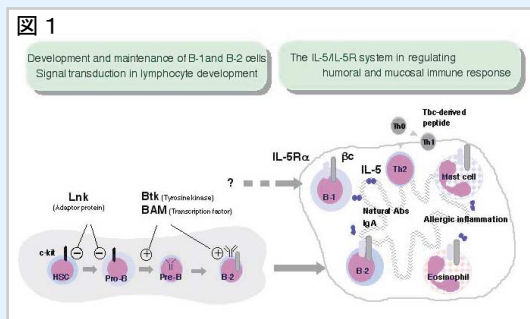
生命体の恒常性維持には外界からの異物や病原体の侵入をいかに排除するかが極めて重要であり、この目的のため哺乳動物は高度に進化複雑化を遂げた免疫システムを獲得している。この複雑な免疫システムの理解と制御を目指して多くの研究が推進されているが、難治性の感染症（例えばエイズ、マラリア、結核等）、アレルギー性疾患、移植片や細胞の拒絶反応の克服には未だ多くの困難が残されており、新たな視点からの研究が求められている。免疫細胞の発生、エフェクター細胞への増殖・分化の進行はそこに関わる遺伝子群の発現の時間的制御により達成される。したがって、個体免疫システムの維持機構、その破綻により生じる免疫異常の分子機構を明らかにすることは、免疫疾患の新しい治療法を開発する上で、もっとも重要な研究課題の1つである。

免疫調節分野では、ウイルス、病原性微生物やアレルゲンなどの外来抗原に対する免疫応答の機構とその異常を分子レベルで明らかにすること、免疫応答の破綻から派生する免疫異常症の解明と治療モデルを開発することを目指している。これまでの免疫学的知識を再構築し、免疫システム作動の分子機構の理解とその再生・制御のための技術的・知的基盤を確立することも視野に入れて、我々は現在3つの主要プロジェクトを中心に研究を推進している。（図1）詳細はAnnual Reportに譲るが、私が赴任後の主な研究成果を中心に紹介したい。



1細胞の機能解析、その増殖や生存、IgHクラススイッチ変換におけるIL-5の役割とメカニズムは現在精力的に解析している。IL-5を過剰発現するトランスジェニックマウスは自己抗体の産生や多クローン性B細胞の活性化を示す(J. Exp. Med. 173:429, 1991; DNA Cell. Biol. 5:481-491, 1993)。変異Btkを発現するXidマウスのB細胞はIL-5 α 鎖陽性細胞が減少し、IL-5応答も示さない(J. Exp. Med. 177:621, 1993; PNAS 92:10879, 1995)。IL-5の生理作用に関し、我々の研究によりB細胞亜集団の発生や分化の研究に新しい知見が提供された。（図2）

図1

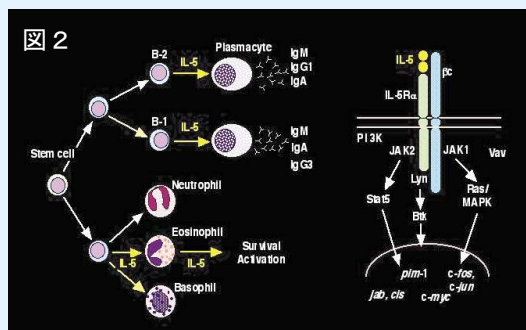


(1) IL-5とその受容体 (IL-5R) に関する研究

我々はB細胞の抗体産生細胞への最終分化を惹起するIL-5を発見し(J. Immunol. 123:2414, 1980)、そのcDNAの単離と全構造を決定するとともに(Nature 324:70, 1986)、IL-5がB細胞のみならず好酸球やT細胞などに多彩な活性を示すことを明らかにした(J. Exp. Med. 167:43, 1988; J. Exp. Med. 167:1737, 1988; PNAS 84:4581, 1987; PNAS 84:4234, 1987; PNAS 84:5399, 1987)。我々の作製した、抗IL-5抗体(PNAS 84:4581, 1987)はマウス及びヒトIL-5活性を中和するので、活性型IL-5の精製、ELISAアッセイ、生理作用の研究に大きく貢献している。

1) IL-5の機能解析: IL-5は自然抗体を産生するB-1細胞の発生や生存を維持するのみならず、粘膜リンパ固有層でのIgA, IgG3やIgMなどの自然抗体の産生を促進する(J. Immunol. 153:4218, 1990; J. Immunol. 162:821, 1999)。IL-5はB-2細胞による抗原特異的なIgG1やIgA抗体産生を促進するのみならず、C μ からC γ 1へのクラススイッチ組み替えを惹起する(J. Immunol. 162:2812, 1999; J. Immunol. 167:5018, 2001)。その誘導にLyn, Btk, STAT5, NF- κ B, Blimp-1, AIDの活性化が必須であるが(PNAS 92:10879, 1995; PNAS 94:10307, 1997; J. Immunol. 167:5018, 2001)、詳細なメカニズムは現在解析中である。IL-5はTGF- β と協調してB-2細胞による分泌型IgA産生を増強するが、TGF- β はC α 鎖へのクラス変換を誘導しIL-5はIgA前駆B細胞に作用しIgA産生を増強する(J. Exp. Med. 170:1415, 1989)。IL-5R陽性で粘膜免疫の一翼を担うB-

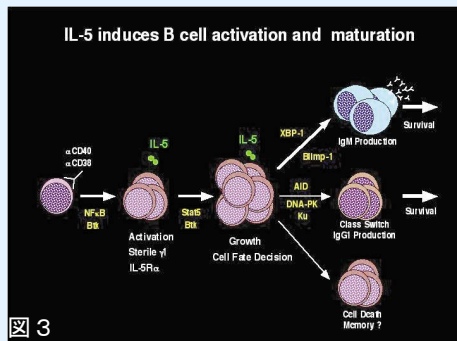
図2



2) IL-5Rの構造解析: IL-5活性は α 鎖と β 鎖の異なるポリペプチドから構成される高親和性IL-5Rを介して伝達される(J. Exp. Med. 168:863, 1988; PNAS 86:2311, 1989)。IL-5結合分子に対する抗体(抗IL-5R α 鎖抗体)やIL-5R α 鎖欠損マウスを用いて、IL-5R α 鎖がB-1細胞や活性化B-2細胞、好酸球に発現していることを示した(J. Immunol. 53:4218, 1990; Immunology 4:374, 1996)。抗IL-5R α 鎖抗体を用いてマウスIL-5R α 鎖cDNAを単離し、ヒトIL-5R α 鎖の構造も決定した(EMBO J.9: 4367, 1990; J. Exp. Med. 175:341, 1992)。IL-3依存性細胞の増殖をも抑制する抗IL-5R抗体を用いてIL-5R β 鎖を同定し、 β 鎖がIL-5シグナルの伝達に必須の役割を果たすことを明らかにしている(Int. Immunol. 3:665, 1991; EMBO J. 10:2833, 1991; J. Exp. Med. 177:1523, 1993)。IL-5R α 鎖の細胞膜直下のプロリンに富む領域がIL-5依存性の細胞増殖や分化の誘導に必須であり、IL-5R α 鎖のC-末端領域がIL-5依存性のIgHクラススイッチ変換や抗体産生細胞への終末分化に必須であることを細胞レベル、個体レベルで明らかにしている(Mol. Cell. Biol. 12:7404, 1994; Blood 91: 2264, 1997; Immunology 102:289, 2001)。

3) IL-5のシグナル伝達: IL-5刺激により惹起される、IL-5R β 鎖のチロシンリン酸化やJAK2/STAT5の活性化、LynやX染色体連鎖免疫不全症(ヒトXLAやマウスXid)の原因遺伝子産物であるBtkの活性化が、そのシグナル伝達に必須であることをSTAT5欠損マウス、Lyn欠損マウス、Btk欠損マウスを用いて証明した(Mol. Cell. Biol. 12:7404, 1994; J. Exp. Med. 180: 2101, 1994; Im-

munity 2:451, 1995; Blood 91: 2264, 1998; Blood 95: 1370, 2000)。Btk の PH ドメインに会合する核内蛋白質 BAM11 を同定し、BAM11 が Btk の活性を抑制すること、細胞内非レセプター型チロシンキナーゼと考えられていた Btk が BAM11 とともに核内に共存することを初めて示した (Int. Immunol. 12:1397, 2000)。我々の解析により、それまで不明であった B 細胞不全マウスの病態形成のメカニズムの一部が明らかになった。(図 3)

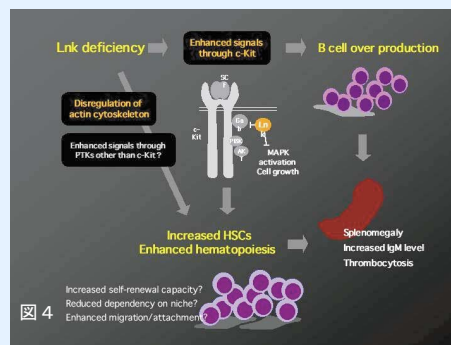


4) IL-5 とアレルギー性炎症に関する研究: ヒトおよびマウス IL-5 は選択的な好酸球の増殖・分化因子である (J. Exp. Med. 167:43, 1988; J. Exp. Med. 167:1737, 1988)。モルモットの喘息発症モデルを用いて、遅発相の I 型アレルギーの病態に IL-5 過剰産生が関与すること、抗 IL-5 抗体の投与により好酸球増多と気道過敏性の亢進を抑制できることを示した (Am. Rev. Respir. Dis. 146:374, 1992; Am. Rev. Respir. Dis. 147:540, 1993; Allergy 48:98, 1993)。IL-5 の研究により好酸球主体のアレルギー性炎症の概念が形成され、IL-5 をアレルギー疾患の標的分子と捉えてアレルギーの治療戦略を考える素地がうまれた。実際、抗 IL-5 抗体投与によるヒトアレルギー性炎症治療の前臨床試験が欧米でなされつつある。本研究プロジェクト [Molecular and cellular networks in allergic responses] は Human Frontier Science Program による支援をえて国際共同研究として推進された。好酸球増多を示す IL-5 トランスジェニックマウスや好酸球減少を示す IL-5R 欠損マウスはアレルギー性炎症、寄生虫排除、自己免疫疾患発症の研究に世界中で利用されている。

(2) リンパ球、造血細胞の恒常性維持と細胞内アダプター蛋白質
リンパ系組織に発現するアダプター蛋白質 Lnk およびそのファミリー蛋白質群に着目して解析している。このプロジェクトは高木智助教授を中心に推進されており、すでに「医科研 Now」にその詳細が報告されている (医科研 Now, vol. 17, P4-5, 1991)。Lnk は主にリンパ組織で発現される SH2 ドメインを持つアダプター蛋白質である。Lnk 欠損マウスでは T 細胞分化に異常はないものの、脾臓での幼若 B 細胞の蓄積、SCF 反応性亢進による骨髄 B 前駆細胞の過剰産生が観察され、Lnk が B 細胞の産生を制御していることがわかった。また Lnk は PH ドメインも持つ 68 kDa の蛋白質であることを明らかにしている (Immunity 13:599, 2000)。Lnk はシグナル伝達の抑制分子として働くアダプター蛋白質ファミリーの一員と考えられる。

Lnk は c-Kit シグナル伝達系を抑制し B 細胞産生の恒常性維持に重要な働きを持つこと、Lnk 欠損マウスでは c-kit を介する増殖シグナルが増強されていることが示された。Lnk 遺伝子の過剰発現は前駆 B 細胞のみならず B 細胞系列の増殖や分化の抑制、T 細胞の分化の抑制も惹起する (J. Immunol. 162:2850, 2003)。Lnk は造血前駆細胞にも発現しており、その欠損により造血前駆細胞の増殖および造血能が著しく亢進する (J. Exp. Med. 195:151, 2002)。Lnk は c-Kit 活性化による Gab2 のリン酸化、MAPK の活性化を抑制する。これらの知見は造血前駆細胞の増殖・分化機構の理解および制御法開発に大きく貢献すると期待している。最近、Lnk 欠損マウスで造血幹細胞の比率が著明に増加していることが分かったので、造血幹細胞の増殖を主に調節する Lnk の研究インパクトは大きく拡がると考えている。Lnk の作用を阻害する変異体の作製にも成功しており、Lnk 機能の遮断により造血幹細胞の機能制御に用いる可能性が示されている。(図 4)

Lnk ファミリーアダプター蛋白質に属する APS の遺伝子欠損マウスはリンパ球や顆粒球に Lnk とは異なる異常が観察されている (未発表)。SH2-B 欠損マウスはリンパ球の分化には異常が認められないものの、生殖細胞の分化に異常が観察されている (Mol Cell Biol. 22:3066, 2002)。このように、Lnk ファミリーアダプター蛋白質の研究は幹細胞や前駆 B 細胞の発生・増殖制御の研究に新し



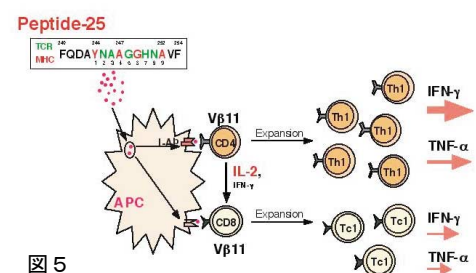
いページを付け加えるものと大いに期待している。

(3) 結核菌由来ペプチドによる Th1/Th2 細胞の分化機構の研究

結核菌は細胞内寄生菌でありマクロファージ等のファゴソームで生存するので、マクロファージを活性化して殺菌することが重要である。結核患者のリンパ球や結核菌感染マウスのリンパ球を用いた解析から、抗結核免疫の主たるエフェクター細胞として Th1 細胞が関与することがわかり、エフェクター分子はマクロファージを活性化する IFN- γ や TNF- α である。CD8⁺ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞も抗結核免疫の重要なエフェクター細胞である。

結核菌体成分は強力な細胞性免疫を惹起するのみならず、共存する抗原に対する免疫応答を増強する活性 (アジュバント活性と呼ばれる) を示す。全遺伝子構造が分かっている、Ag85B (α 抗原ないし MPT59 と呼ばれる) はマイコバクテリア属に保存されている蛋白質であり、細胞壁に存在しミコール酸合成に関与する。Ag85B は PPD 反応陽性のヒトおよび結核菌感作マウスに最も強い免疫反応性を示すが、我々は Ag85B がマウスに免疫原性を示し Th1 応答を選択的に惹起することを見出した (Int. Immunol. 9:139, 1997)。さらに、Ag85B の主たる抗原エピトープが 240-254 番目のアミノ酸残基に相当するペプチド (Peptide-25) であること、Peptide-25 が I-A^b 拘束性に強い免疫原性を示し大量の IFN- γ や TNF- α を産生する TCRV β 11+ T 細胞を誘導し抗結核免疫を増強することを見出した (Infect. Immun. 67:4312, 1999)。Peptide-25 で Th1 細胞株を刺激する場合も抗原処理が必須である結果から、Peptide-25 はスーパー抗原ではないと考えられる。興味あることに、Peptide-25 を他の抗原と共免疫するとその抗原に対する Th1 応答も惹起する。卵白アルブミン (OVA) を腫瘍抗原モデルとして Peptide-25 と共にマウスに免疫した場合、OVA 単独免疫よりも OVA 特異的 CTL 誘導の増強が認められた。この効果は CD4⁺ T 細胞、IFN- γ 依存性である。このように、Peptide-25 は Th1 誘導型ペプチドの性状を有しており、それを利用することにより腫瘍特異的 CTL 生成を増強できる。(図 5)

Peptide-25 induces Th1 type response



抗原に対する Th1 への分化決定に APCs、サイトカイン、免疫機能分子や副刺激分子、転写因子などが緊密に関与することは明らかにされているが、そのメカニズムは不明の点が多い。Peptide-25 反応性 V β 11 陽性 Th1 クローン、TCR α 鎖及び TCR β 鎖をクローニングし、Peptide-25 特異的 TCR $\alpha\beta$ を発現する TCR-Tg マウスを作製したので、Peptide-25 による Th1 細胞への分化機構を遺伝子レベルで解析したい。また、Peptide-25 と自然免疫を活性化するリガンドを併用して、強力な細胞性免疫を優先的に生成させアレルギー性疾患を抑制する新しい治療法の開発を目指したい。Peptide-25 をベースにしたペプチドに糖質や脂質を更に付加し、獲得免疫のみならず自然免疫の活性化も惹起できるようリガンドを開発し、抗腫瘍免疫の増強もほかりたい。

コアラボ紹介

コアラボラトリー蛋白質解析室

室長：竹縄忠臣、担当教官：大海忍、
質量分析技術指導：福田宏之、
ペプチド合成：市川希

コアラボラトリー蛋白質解析室では、①一次構造解析、②ペプチド合成、③タンパク質の調製と機能解析について研究のサポートをしています。今回は、質量分析計(MS; mass spectrometer)を利用した一次構造解析を紹介いたします。

MSは文字通り物質の質量を測定する装置です。イオン化した試料を真空中で分離し検出するため、精度良く高感度で質量を知ることができます。MSがタンパク質の解析に汎用され始めたのは1990年代半ばです。医科研でもちょうどRI発生工学棟(4号館)が完成したときに導入を検討しましたが、時期尚早ということで設置を断念した経緯があります。

1. 基本的な実験の流れ(図1)

MSによる蛋白質同定について基本的な実験の流れを図1に示します。後に図4でも触れますが、試料や目的によって様々な方法を組み合わせてサンプルの準備をします。蛋白質分画ではポリアクリルアミドゲル電気泳動が主流になっています。より細かな分離を必要とする場合は二次元電気泳動(等電点電気泳動+SDS-PAGE)をして目的のスポットを切り出します。電気泳動で蛋白質を単離したときはゲル内消化によってペプチドに断片化します。クマジーブリリアントブルー(CBB)で染色した蛋白質をゲルごと切り取り、プロテアーゼをゲルの中にしみこませてペプチドに分解します。プロテアー

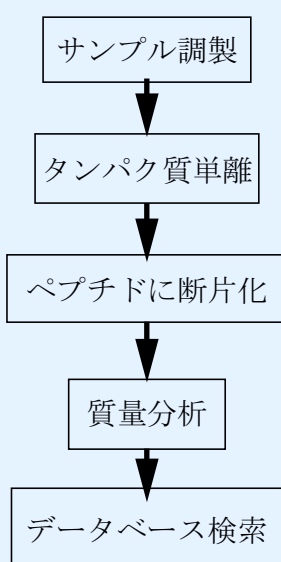
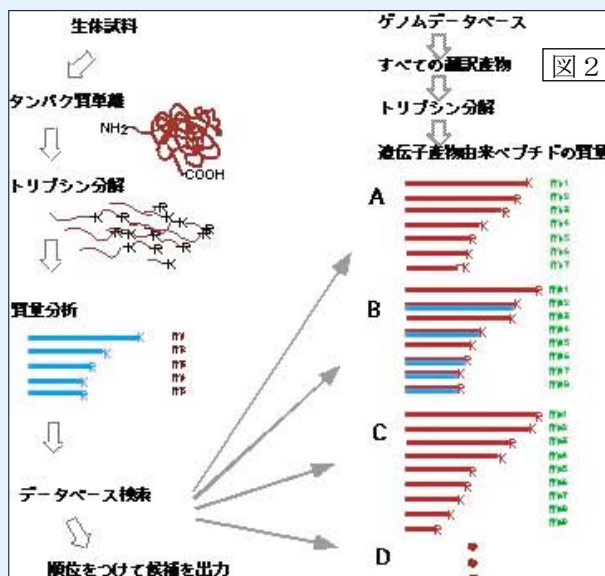


図1

ゼとしてトリプシンを使えば、C末端がリシンあるいはアルギニンのペプチドが生成します。短くなったペプチド断片はゲルから遊離するので、濃縮・脱塩してMSのサンプルプレートに載せます。イオン化法のひとつとしてマトリックス支援レーザー脱離イオン化法(matrix-assisted laser desorption ionization; MALDI)があります。ペプチドをケイ皮酸などのマトリックス飽和溶液とプレートに塗布、結晶化し、これにレーザー照射すると、マトリックスからペプチドヘイオンが転移されます。真空中高電圧下ではペプチドはエネルギー保存則 $eV = \frac{1}{2}mv^2$ にしたがって飛行します。一定距離の飛行時間から質量と電荷の比 (m/z) が求まります。一種類の蛋白質から派生したペプチドの質量情報を束にしてデータベース検索を行います。ペプチド断片の質量データだけから蛋白質を推定していく方法が次に述べるペプチドマスマフィンガープリント(PMF)法です。

2. ペプチドマスマフィンガープリント法(図2)

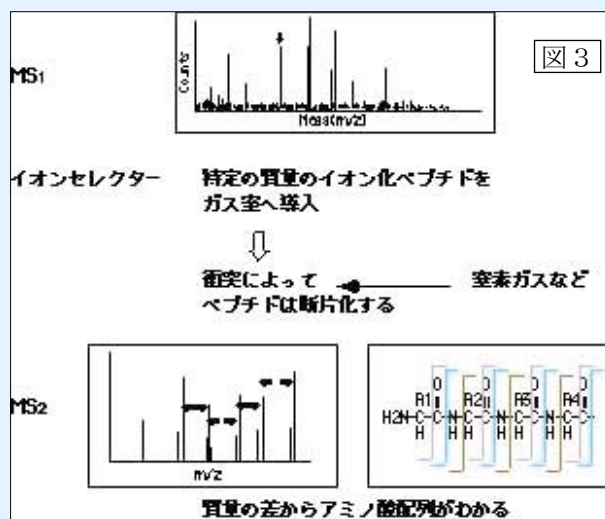
MSでは、トリプシンなどで分解されたペプチドについて、質量情報だけがわかります。一般に蛋白質にはトリプシンが認識するリシン残基とアルギニン残基がいくつもあります。したがって、複数のペプチドがトリプ



シン消化で生成し、その中でイオン化されて検出できたものの質量が測定されます。データベース検索ソフトウェアを使っていくつかの質量情報を束にしてインプットします。以下は検索エンジンとデータベースとのやりとり(インシリコ)の話です(図4の右側)。塩基配列から翻訳産物のアミノ酸配列がわかります。これをトリプシンで消化するとC末端にリシンかアルギニンをもつペプチドに分割され一義的に質量が算出されます。この値と先にインプットした質量データを照らし合わせて確からしさの高いものから遺伝子産物の候補を一覧にします。実際の蛋白質は翻訳後修飾を受けていますから理論値とぴったり合うことはありません。したがって、スコア(確からしさ)が高くて候補にとどまると考えてください。

3. 配列情報を得るには(図3)

PMF法でうまく結果が出せるためには、①蛋白質が



単一になっている、②夾雑する蛋白質が無視できる量である、そして③ゲノムデータベースが確立していることが必要です。多くの場合、特に微量の蛋白質で蛋白質を同定しようとすると、PMF法だけでは候補を絞り込めずアミノ酸配列情報が必要になってきます。配列情報は実質的にタンデム型質量分析計 (MS/MS) で得られます。図3にMS/MSの概要を示します。文字通り2つのMSが直列になっており、前半は先に述べたMSです。1段目のMS₁で得られた特定の質量のペプチドをイオンセクターによって捕捉し、ガス衝突室へ導きます。ここで、希ガス分子と衝突したペプチドは更に断片化し、ちょうどペプチド結合が開裂した断片も生じます。派生したペプチドを2番目のMS₂で測定します。これらペプチド断片の質量差からアミノ酸の並びを決定できます。例えば、5つのアミノ酸の並び方は $20^5=320$ 万通りありますから1本のペプチドから遺伝子産物を推定することも可能です。



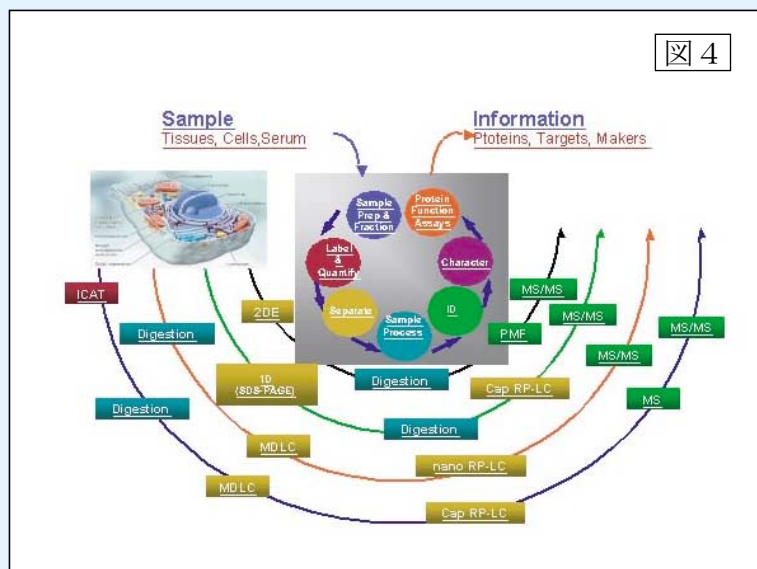
写真 合同ラボ棟1階の質量分析室。

右奥がMS/MS主力機MALDI-TOF/TOF、左はESI-Q/TOF、ナノLCが直結されている。蛋白質をペプチドに断片化するための作業を中央の実験台で行う

4. 多様な方法論 (図4)

蛋白質の性質が多様であるがゆえにそれを扱う方法論も様々です。したがって、MSを利用した蛋白質同定や翻訳後修飾部位の解析はいくつものやり方があります。例えばICAT法は、比較したい状態での蛋白質を安定同位元素を用いて標識、2つのサンプルを混ぜて同時にMSデータを取り、同位体の質量差を使って相対定量します。また、膜蛋白質など水に難溶性の蛋白質では、あえて電気泳動にかけて分画せずに消化 (Digestion) して、可溶性ペプチドだけをMS/MSと直結した液体クロマトグラフィー (nano RP-LC) で分画する方法もとられます。

ル化処理をすることが推奨されます。さらに、電気泳動を行う環境が悪いとケラチンなどの夾雑蛋白質が相当量混入します。夾雑する蛋白質由来のペプチド断片が無視できない量になるとPMF法に支障が出始めます。MSによる蛋白質同定は銀染色レベルの量でも可能といわれていますが、確実に解析できるのはCBBで染色したものと理解下さい。イムノプロット (抗体) で染色してチェックしたサンプルは概して量が足りません。抗体染色は銀染色よりも高感度だからです。このようなサンプルを10倍、100倍と濃縮して電気泳動すると夾雑蛋白質ばかりで分画法を考え直さなければならないということもよくあります。



5. 分析に必要なサンプルの質と量

PMF法で蛋白質を同定する場合は、純度の高い試料をMSにかけする必要があります。トリプシン消化などで生成したペプチドの質量情報のみに基づいてデータベースを検索していくからです。SDS-PAGEで一眼シングルバンドに見えていても実際は混合物であることが多いと考えてください。また、蛋白質が修飾を受けると当然ペプチド断片の質量も変わりますので、解析がしにくくなります。リン酸化などの生物学的意義のある翻訳後修飾よりはシステイン残基の酸化のほうが影響が大きく出ます。これを防ぐためにサンプル調製の途中で還元アルキ

「MS = プロテオーム解析のツール」と考えられがちですが、医科研では大規模な網羅的解析を行っていません。個人研究者がプロテオミクス技術が必要とするときに、いつでも対応できるように人材育成を含めたシステム作りをするほうが重要な課題と考えています。一昔前はプロテインシーケンサーを利用していた蛋白質の同定を新しい装置で行えば、少ないサンプル量でより簡単に、より迅速に結果を知ることができます。プロテオームのデータベース作りをするよりも、個々の研究者の目的に合った蛋白質解析ツールとしてMSを活用するほうが有益です。MSをこれから使いたい方は大海 (ohmi@ims.u-tokyo.ac.jp) までご連絡下さい。サンプル調製を含めて実験方法の打ち合わせをしてから解析に入ります。なお、私どもが試料をお預かりして分析結果をお送りするような形式は採っていませんので、必ず実験者がいらしていただくようお願いいたします。

蛋白質解析室ではペプチド合成のサービスも行っています。こちらはアミノ酸配列と合成量を申し込んでいただくと凍結乾燥物をお渡しするシステムになっています。詳細はコアラボラトリーの利用案内 (http://157.82.98.20/shonai/documents/guide_h14.pdf) をご覧下さい。また、蛋白質の扱い全般についての相談も可能な範囲でお受けしています。不定期ですがプロテオミクスにかかわる技術セミナーも開催しています。蛋白質解析室がこのような形で皆様のお役に立てることを願っています。(文責：大海)



平成 14 年 7 月～平成 15 年 3 月 学友会および特別セミナー

日 時	演 者	所 属	演 題
7 月 8 日	Dr. Saulius Klimasauskas	Senior Staff Scientist, Head of Laboratory- Institute of Biotechnology, Vilnius, Lithuania	Mechanisms of bacterial and eukaryotic DNA methylation
7 月 8 日	Dr. Virginijus Siksnys	Institute of Biotechnology, Vilnius, Lithuania	Structure and function of the tetrameric restriction endonuclease
7 月 9 日	Dr. Tao Jiang	Dept. of Computer Science, University of California- Riverside	Identifying Transcription Factor Binding Sites through Markov Chain Optimization
7 月 16 日	豊嶋 崇徳 博士	岡山大学医学部第二内科	骨髓移植における抗原提示細胞
7 月 18 日	菊池 裕 助教授	名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻	ゼブラフィッシュ突然変異体を用いた内胚葉形成機構の解析
7 月 30 日	Dr. Mickie Bhatia	Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Roberts Research Institute, University Western Ontario, Faculty of Medicine	Role of mesodermal factors in the regulation of primitive human hematopoiesis
7 月 31 日	Dr. John Roth	Department of Microbiology, University of California, Davis	Adaptive mutation: Growth by gene amplification explains how selection causes general mutagenesis and appears to direct mutations to useful sites
8 月 2 日	志村 まり 室長	国立国際医療センター研究所 臨床免疫研究室 室長	HIV アクセサリー遺伝子 VPR による細胞周期異常の機序と意義
8 月 5 日	Dr. Huimin Kong	Senior scientist, New England Biolabs. Inc.	Restriction- modification systems in Helicobacter pylori strains from the evolutionary point of view

日 時	演 者	所 属	演 題
8 月 14 日	Prof. David I. Watkins	Wisconsin Regional Primate Research Center University of Wisconsin	Rational Approaches to SIV Vaccine Design: Lessons from the Natural History of Infection
8 月 28 日	Dr. Fred Finkelman	Children's Hospital Medical Center University of Cincinnati College of Medicine & Cincinnati Veterans Administrations Medical Center	Anaphylaxis: Mechanisms and Cytokine Regulations
9 月 3 日	米川 博通 博士	東京臨床医学総合研究所副所長 同研究所 実験動物研究部門長	ヒト疾患研究におけるマウスの利用:突然変異マウスを用いた遺伝学
9 月 4 日	Dr. Christoph Moroni	University of Basel	Functional cloning of BRF1, a regulator of ARE- dependent mRNA turnover
9 月 4 日	木下 健司 博士	Department of Chemistry, Brown University	「大腸菌を用いたポリケチド生合成と微生物変換」
9 月 4 日	福田 宏之 博士	東京大学医科学研究所 コアラボラトリー 客員研究員	「プロテオミクスのツールとその応用について」
9 月 4 日	田沼 靖一 博士	東京理科大学 ゲノム創薬研究センター 所長	「蛋白質間相互作用とゲノム創薬」
9 月 10 日	黒岩 義巳 博士	麒麟麦酒 医薬探索研究所	「ヒト人口染色体 (HAC) ベクター導入によるヒトポリクローナル抗体産生ウシの作製」
9 月 17 日	堀本 勝久 博士	佐賀医科大学・医学部・数学	統計的アプローチによるゲノム情報解析—環状ゲノム比較と遺伝子ネットワーク推定
9 月 19 日	Dr. Antonie Danchin	香港大学パスツール研究センター	「細胞代謝と細胞構築を組織するもの」 Could sulfur be an organizer of the cell metabolism and architecture?
9 月 24 日	杉田 昌彦 教授	日本医科大学 医学部 微生物免疫講座	CD1 分子を介した脂質抗原提示 感染免疫の新たなパラダイム
9 月 27 日	Noriko Uetani Ph.D.	McGill Cancer Centre, McGill University	「Physiological roles of protein tyrosine phosphatases in the mammalian central nervous system: Studies on knock-out mouse models deficient in PTP1B and RPTP σ reveal respective functions in diabetes and obesity, and in neuronal regeneration.」
9 月 30 日	Alvis Brazma, PhD	Microarray Informatics Team Leader European Bioinformatics Institute, EMBL-EBI	Reconstructing and analyzing gene networks from microarray data
10 月 2 日	Paul D Robbins Ph.D.	Department of Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh School of Medicine	Gene, Peptide and Cell-based therapies for Cancer
10 月 3 日	Dr. Joseph Shlomai Prof.	Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem	Specific interactions at the of kinetoplast DNA replication origine: A story of a DNA network with an evolutionary twist
10 月 10 日	曾我 朋義 助教授	慶應義塾大学 先端生命科学研究所	「メタボローム解析のための細胞内代謝物質網羅的測定法の開発」
10 月 21 日	Christian Shmedt	Rockefeller University, New York, NY USA	"Csk controls T cell development and self tolerance" (Christian Shmedt)
	Kaoru Saijo		"Regulation of B cell development and function by upstream regulators of NF-kappa B signaling" (Kaoru Saijo)
10 月 21 日	Prof. Theodore Friedman	Department of Pediatrics, University of California at San Diego	Genetic complexity in monogenic disease: the Lesch Nyhan model for gene therapy
10 月 22 日	小野 陽	Laboratory of Molecular Microbiology National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health USA	ヒト免疫不全ウイルスのウイルス粒子形成
10 月 23 日	宮崎 徹 博士	Associate Professor, Center for Immunology UT-Southwestern Medical Center at Dallas	Positive selection of CD8+ T cells by the pre-TCR complexes
10 月 25 日	Dr. Tina H. Tian	Director of Genomics, ACLARA BioSciences, Inc	The e Tag Assay System: Analytical Platform for Systems Biology
10 月 25 日	Prof. Eric Oswald	UM960 INRA de Microbiologie Moléculaire Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse France	Enteropathogenic Escherichia coli interference with eukaryotic cell cycle progression: Identification of a novel type III secreted effector protein
10 月 28 日	Jules A. Hoffmann	Director of the Institute of Molecular and Cellular Biology, CNRS, Strasbourg, France	Innate Immunity in Drosophila
10 月 29 日	Dr. Werner Muller	Head, Dept. Exp. Immunol., German Research Center for Biotechnology (GBF, Braunschweig, Germany)	Inactivation of homing receptor genes in the mouse
10 月 31 日	大島 秀男 博士	聖マリアンナ医科大学形成外科学教室	上皮系多分化能幹細胞の動態と皮膚の形態形成-Multipotent epithelial stem cells and hairy skin morphogenesis-
11 月 7 日	Dr. Saulius Klimasauskas	Chief Scientist and Head Laboratory of Biological DNA Modification Institute of Biotechnology, Vilnius, Lithuania 大阪大学蛋白質研究所客員教授	メチル化酵素による DNA 修飾の異常 -Usual and unusual modification by bacterial cytosine-N4 DNA methyltransferases-
11 月 12 日	鈴木 健之	National Cancer Institute, Mouse Cancer Genetics Program USA	マウス白血病ウイルスを用いた Insertional mutagenesis
11 月 14 日	田村 慎一 博士	大阪大学微生物病研究所ウイルス感染予防寄附研究部門教授	アジュバンド併用経鼻インフルエンザワクチンの開発
11 月 20 日	紅露 拓 博士	Immunobiology & Cancer Program Oklahoma Medical Research Foundation	ホルモン応答性を指標にした初期リンパ球分化の解析
11 月 25 日	平島 正則 博士	Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, CANADA	Blood vessel development in the mouse: in vitro and in vivo analyses of cellular behavior using ES cells.

日 時	演 者	所 属	演 題
11 月 29 日	度会 雅久 博士	帯広畜産大学 応用獣医学講座 助手	Lipid rafts によるブルセラ属菌の感染制御機構
12 月 17 日	森菌 光樹	UCLA School of Medicine	ターゲティングレンチウイルスベクターの開発
12 月 19 日	Dr. Michael Kyba	Rita C. R., Perlingeiro, and George Q. Daley	HEMATOPOIESIS FROM ES CELLS IN VITRO AND IN VIVO
1 月 24 日	岩島 牧夫 博士	Program in Molecular Immunology, Institute of Molecular Medicine and Genetics Medical College of Georgia	Threshold controls of T cell antigen receptor signaling
2 月 17 日	Prof. Dr. Fritz Melchers	Department of cell Biology Biozentrum of the University of Basel	Plasticity of hematopoietic stem cells
2 月 17 日	多田 高 博士	京都大学・再生医科学研究所	細胞融合による体細胞核再プログラム化の分子機構
2 月 17 日	蓬田 健太郎 博士	大阪大学 微生物病研究所 感染動物実験施設	精巢生殖幹細胞系をモデル系とした組織幹細胞システムの制御機構の解析
2 月 19 日	Prof. Nahum Sonenberg	Department of Biochemistry, McGill University, Montreal, P.Q., CANADA	THE TARGET OF RAPAMYCIN (TOR) PROTEIN LINKS TRANSLATION INITIATION AND CANCER
2 月 27 日	服部 浩一 博士	順天堂大学医学部生化学第二講座	骨髄 Niche からの幹細胞動員
3 月 4 日	丹羽 仁史 博士	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター多能性幹細胞研究チーム	Wonder World of ES cells
3 月 4 日	真貝 洋一 博士	京都大学ウイルス研究所 細胞生物学	「哺乳類ヒストンメチル化酵素 G9a の機能」
3 月 12 日	Dr. Kelly M. McNagny	Biomedical Research Centre, University of British Columbia	"The CD34-family of stem cell and vascular endothelial antigens: Key regulators of cell adhesion"
3 月 17 日	Dr. Mercedes Rincon	Ph.D., Assistant Professor University of Vermont, Department of Medicine	Th1/Th2 分化における IL-6 の二面性について
3 月 24 日	田賀 哲也	熊本大学 発生医学研究センター 転写制御分野	胎生期中枢神経系の細胞系譜を制御する細胞外性シグナルと細胞内在性プログラム
3 月 28 日	森 庸厚 助教授	東京大学医科学研究所 免疫調節分野	「生殖現象における細胞の生と死」
	余郷 嘉明 助教授	東京大学医科学研究所 ウイルス感染分野	「JC ウイルスからみた日本人の起源と多様性」
	金井 芳之 助教授	東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター	「抗クロマチン抗体研究の過去・現在そして未来-その病因論とベッドサイドへの応用を求めて-」

FROM WARD

治療ベクター開発室 (Core Facility for Therapeutic Vectors : CFTV)

室長 田原 秀晃

設置目的

最近のめざましい遺伝子工学の進歩によって、多くの病気が遺伝子レベルの異常によって引き起こされることがわかってきました。遺伝子を外部から細胞内に導入して細胞の機能を制御することによって病気の治療を行うというのが遺伝子治療の考え方です。遺伝子治療は、悪性疾患、遺伝性疾患、そして非悪性生活習慣病にいたるまで、広範囲な疾患に対する画期的・根本的治療となる可能性があると考えられている先端的治療法の一つです。

この分野において世界を先導している米国の大学や研究機関の中には、遺伝子治療の早期臨床試験（第一相および早期第二相）に使用する試験薬の製造が可能な専用施設を持つものがあり、その存在が、米国における遺伝子治療臨床開発を促している一因であると考えられています。これらの施設では、IND (Investigational New Drug) 用の試験薬の製造基準として米国 FDA (Food and Drug Administrations) により定められた

GMP (Good Manufacturing Procedure) という基準に準拠した作製工程にて試験薬を製造しています。GMP とは安全な医薬品を製造するための作業管理、技術管理の考え方であり、また品質管理のシステムです。

ところが、本邦には、複数の小規模早期臨床試験に対応して実際の臨床の場で用いられる品質の治療用遺伝子導入ウイルスベクターを作製できる施設はこれまで存在していませんでした。この現状を打破し、今後の本邦での遺伝子治療の飛躍的発展を促すため 2001 年 8 月に開設されたのが、治療ベクター開発室 (Core Facility of Therapeutic Vectors : CFTV) です。医科学研究所附属病院にて施行される遺伝子治療臨床研究や、将来的には他の大学等の研究機関で行われるものまで含めて、高い水準で支援することを目標に設置されました。浅野茂隆病院長ならびに新井賢一所長 (当時) の並々な熱意と御努力が文部科学省を動かしたことにより実現した施設の一つです。

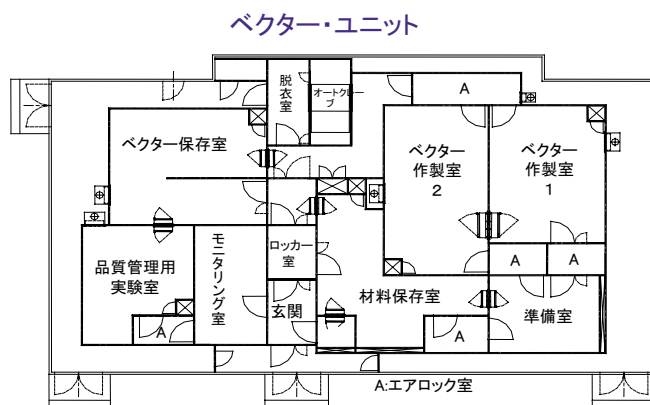


図 1

概要

治療ベクター開発室は、医科研内臨床研究A棟横にあり遺伝子導入ベクター作製しそれを体系的に貯蔵できる「ベクターユニット」(図1)と、臨床研究A棟3階にあり遺伝子治療に関連する細胞操作を行うことが出来る「セルユニット」(図2)から構成されています。

両者とも、ベクター調製や細胞調製に関連する複数の部屋からなり、各部屋の室圧・作業動線・クリーン度などはGMPに基づいて設計され、安全な試験薬の作製が可能であることはもちろん、周囲の環境保全にも細かい配慮がなされています。各部屋の室圧は、汚染をふせぎ、かつ空気中の浮遊微粒子、微生物、菌などが外部に漏洩しないようにコントロールされています。各部屋の給排気には、必ずHEPAフィルターを経由するため、周辺環境の保全や取り入れ空気による室内の汚染を防止します。HEPAフィルターは99.99%空気中の汚れを除去します。これら各部屋の室圧・温度・清浄度など様々なデータを瞬時に集中管理できる機器動作監視室や、入退室のセキュリティ体制、そして試料の取り違えを防ぐためのコンピューター・ラベリング・システムなど、サポート・システムも万全を期しています。

ベクターユニットとセルユニットを統合したシステムとして活用することにより遺伝子治療のさらなる発展を図るのが治療ベクター開発室の目的です。

運営システムの構築と現在の活動

治療ベクター開発室は、その人員ならびに事業費に関しての予算措置は受けませんでしたが開設後すぐに活動を開始し、現在では5名の専従構成員を核に活動しています。その結果、平成14年5月にはセルユニットを利用して非遺伝子治療ではあるものの細胞療法の一つである樹状細胞療法を開始しました。また、平成14年8月には、国際標準化機構が提唱し品質管理体制を国際的に認証する制度であるISO 9001:2000を、国立大学の附属施設としては初めて取得しました。その品質管理体制が優れたものであることが国際的に認証されたこととなります。ISO獲得に関しては、岩本愛吉副院長の多大なる御助力・御助言をいただいたことを付記しておきます。

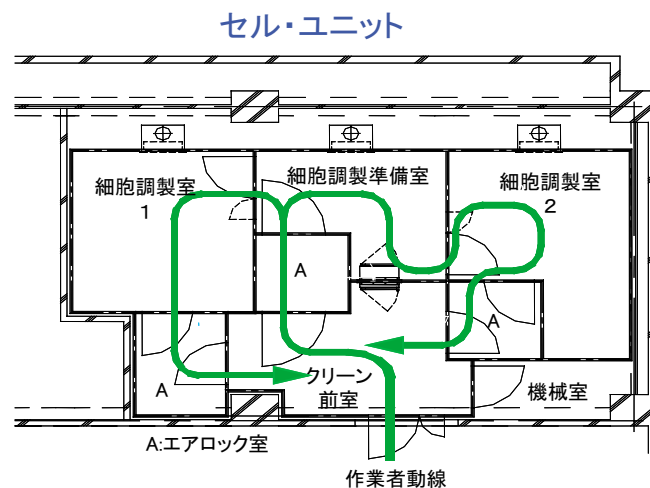


図 2

臨床応用の際に使用可能となるGMP基準を満たすベクター作製に関しても、医科研遺伝子解析施設の斉藤泉先生や感染症分野の北村義浩先生、札幌医大の濱田洋文先生など、所内ならびに所外の多数の先生方の御協力によって、既に作業が開始されています。臨床用アデノウイルスベクター作成時に必要となる293細胞のマスター・ストックの確立作業に最近成功し、現在その品質検証を進めています。また、IL-12発現アデノウイルスベクターの作製も同時に進めており、これらの技術・知見を蓄積することにより、他施設からの依頼に対しても対応できる体制を作りたいと考えています。

これから

基礎研究の結果を実際の臨床に応用しようとする、いろいろな壁が立ちふさがってきます。これらの壁は、個人や一つの研究室のレベルでいくら努力しても到底打ち破れないのがこれまでの日本の状況でした。国や民間からの支援の下に、多種多様な専門分野の研究者や臨床家が協力して、それらの壁に小さくても良いから風穴を開けてやろうというのがこの治療ベクター開発室の大目標であると御理解いただき、なお一層の御理解と御助力をいただければ幸いです。



ベクターユニットでの作業風景

MEETING REPORT

Keystone Symposia (The Enzymology of Chromatin and Transcription) に参加して

感染・免疫大部門 宿主寄生体学分野

伊藤 太二

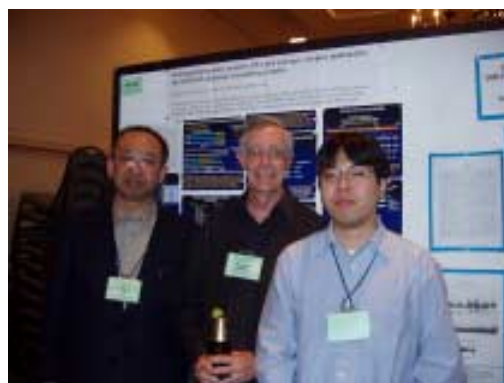
私はこの度、アメリカ合衆国で開催されました Keystone symposia に参加しました。集会名は「The Enzymology of Chromatin and Transcription」で、場所はニューメキシコ州のサンタフェでした。アメリカ南部の荒野の中にある街でしたが、3月ということで、東京ではお目にかかれないような澄みわたった青い空が広がり、気候も温暖で大変過ごしやすく meeting に集中できる環境が整っていました。

meeting の方は、3月10日の夜から15日の夜まで、5日間おこなわれました。朝は8時から夜7時過ぎまでは第一線の研究者と若手研究者による口頭発表を聞き、その後はスパイスのきいたサラダやタコスといった、ニューメキシコ州らしい軽食を食べながらのポスターセッションが夜11時過ぎまであり、非常に活発な討論がおこなわれました。多細胞生物を形づくる細胞は基本的に同一ゲノムを有していますが、それらにおける遺伝子発現には細胞種特異性が見られます。このように、遺伝子機能が選択的に活性化、または不活性化される機構であるエピジェネティクスは DNA の塩基配列を越えた高次の遺伝情報を担うと考えられています。今回の meeting では、この分子機構の中で特に、ヒストンの修飾、クロマチン構造変換といった転写制御にスポットを当てた議論がおこなわれ、これらの分野で世界をリードする R. G. Roeder, J. L. Workman, C. L. Peterson といった博士の方々も数多く参加されて



サンタフェの down town の風景。

いました。私は研究部長の伊庭英夫教授と共に参加しました。私はクロマチン構造変換因子 SWI/SNF 複合体を介した、転写制御因子 AP-1 と ER の相互作用について、そして伊庭教授は主に SWI/SNF 複合体とレトロウイルスの gene silencing について、それぞれポスター発表をおこないました。核内受容体とその共役因子の分野で数多くの成果をあげておられる M. R. Stallcup 博士をはじめとして、多数の先生方との有意義な討論をすることができ、今後、私の課題をどのように発展させてゆけばよいか、色々と助言を頂くことができました。今回の meeting を通して、世界の最先端の研究者から直に最新の研究



ポスターセッションにて。M.R.Stallcup 博士(中央)、伊庭教授(左)、本人(右)。

成果を聞くことができ、また私の研究を広く知っていただき、多くの方と知り合いになれたことは非常に大きな財産となり、今後の私の研究の励みになると実感しました。

編集後記



あっという間に桜の季節も過ぎ、もう新緑の季節である。正門から医科研の構内に入ってくると、本館の後ろに新研究棟と病棟が見え、新たな展開を予感させてくれるようで、少し気持ちの高ぶりを覚える。新井前所長を初めとした前執行部のご尽力のたまもので

あるが、本号では新所長に抱負を語ってもらった。法人化を控え、研究所の舵取りも難しい時期であるが、所長の意向が実現することを願っている。本号の作成にあたり、ご協力頂いた執筆者の皆様にご心より御礼申し上げます。

第21号編集担当 岩倉 洋一郎