



臨床研ニュース

(財)東京都医学研究機構
東京都臨床医学総合研究所
THE TOKYO METROPOLITAN INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE (RINSHOKEN)

ISSN 0914-0735 第317号(平成15年4月号) 平成15年4月30日発行 (財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 〒113-8613 東京都文京区本駒込3-18-22 Tel 03-3823-2105 内線 5133 FAX 03-3823-2965 バックナンバーは第257号(平成10年4月号)から臨床研ホームページ(<http://www.rinshoken.or.jp/>)でご覧いただけます。



研究トピック紹介

<「脊椎動物の陸生化と受精」>

医薬研究開発センター
久保 英夫

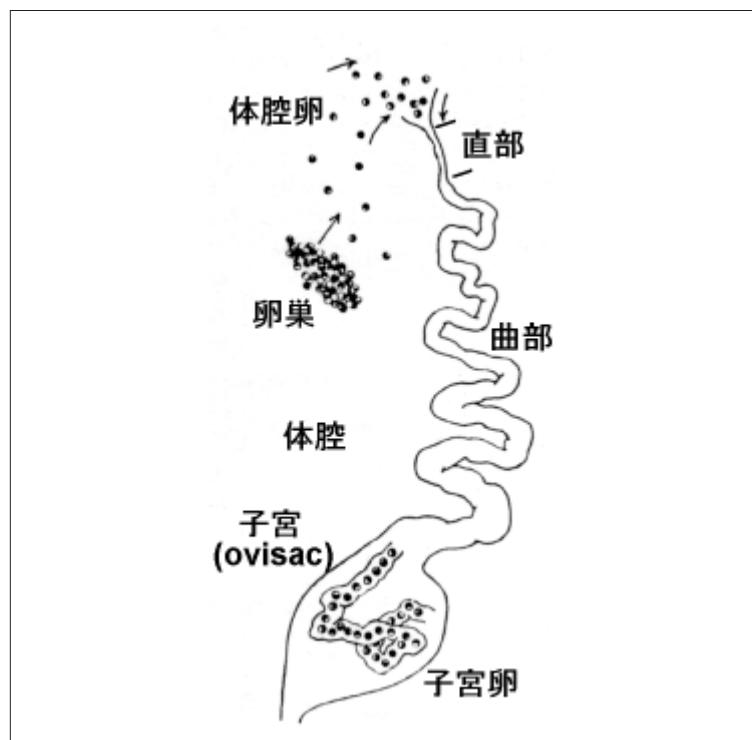
目次

研究トピック紹介	1 ~ 3
ポスター発表会	4
15年度事業計画	5 ~ 8
14年度事業実績	9 ~ 14
臨床研セミナー	15
平成14年度研究成果の審議結果	15
お知らせ	16
図書館ニュース	
人事異動	
退任挨拶	
	20

両生類の受精を解析する意義

5億年以上の脊椎動物の歴史の中で最大の難事業は、2億年近い歳月を費やしてようやく達成された陸生化であった。両生類は初めて陸に上がった脊椎動物であり、次世代を残すためのその受精の戦略は、生物学的に大変に興味深い問題である。

哺乳類が鳥類から進化したことは、卵生の哺乳類であるカモノハシから十分に想像できよう。だが、卵生の鳥類と胎生の哺乳類の卵を比較すると、卵のサイズや卵黄の有無など、大きな違いがある。両生類(有尾類)では、陸生化の必然的帰結として体内受精が獲得された。これは強い生殖的隔離として働き、受精の種特異性は必須のものではなくなる運命となった。事実、少なくとも哺乳類では、発生が進行するかどうかは別にして、人工的に種間雑種ができることが知られている。鳥類から哺乳類への進化の過程で、胎生の獲得により卵黄が捨てられ、その分、卵のサイズも大幅に小さくなった。この卵サイズの縮小と関係があると考えられるのが、鳥類の生理的多精(複数の精子が卵に侵入)が、哺乳類では生理的单精(一匹の精子だけが卵に侵入)となったことである。一般に生理的单精の卵では、卵と精子の膜融合時に卵の膜電位が変化(脱分極)することで、卵細胞膜レベルで多精を防ぐ機構が存在するが、生理的多精の卵には当然存在しない(代わりに、MPF系を用いた巧妙な多精拒否機構が細胞質内に存在する)。だが、哺乳類卵は生理的单精であるにも拘らず、膜電位による多精拒否機構を欠いている。このように、それまでの常識が通用しない局面が、哺乳類の受精に出現したこ



カエル輸卵管の模式図

とになる。哺乳類は、種特異的な精子の透明帯への結合（精子結合）の仕組みを、体内受精という強い生殖的隔離ゆえに、勝手気ままに残したり捨て去ったりした。その結果、哺乳類の精子結合の仕組みはまちまちになった。このことは、哺乳類の受精を概観するには、哺乳類の受精を調べても埒があかないことを意味する。更に、顕微授精の発達により、受精機構の解析がお座なりにされる傾向もある。そこで、陸生化した脊椎動物のパイオニアである両生類に、受精の仕組みの教えを請おうというのが筆者の考えである。

輸卵管における卵膜の修飾

両生類は三つのグループに分類される。一つはカエルの仲間の無尾類で、生理的单精である。二つ目はイモリの仲間の有尾類で、精包に包まれた精子を渡して体内受精を行い、生理的多精である。もう一つはアシナシイモリの属する無足類で、希少種であるこのグループの受精様式は不明であるが、半分以上が何と胎生である。この程度を概観するだけでも、両生類は、生殖に関して進化的試行錯誤を如何に繰り返したかが見てとれる。

カエル卵は、まず卵巣から体腔中に排卵される（図参照）。この状態の卵（体腔卵）はメスの体腔から採取可能であるが、媒精しても結合精子数は少なく、受精不能である。その原因是、筆者らの卵膜成分の分子生物学や生理学的解析の結果明らかになった（後述）。体腔の前端まで運ばれた体腔卵は、そこに開口する輸卵管に入る（図参照）。輸卵管では、受精に必須な複数の成分を含むジェリー層が卵に付加される。アフリカツメガエルでは、そのうちの一つはallurinと呼ばれる21 kDaの蛋白質で、精子の誘引物質であることが判明している。ジェリーの付加された卵は、ovisacもしくは子宮と呼ばれる部位に一旦蓄えられて（子宮卵）産卵される。子宮卵に媒精すると、当然受精が起こり、卵割へと進行するが、実験的にジェリー層を除去した子宮卵に媒精すると、精子が卵膜に結合した段階（精子結合）で止まる。だが再構成が可能であり、ジェリー除去子宮卵をジェリー存在下で媒精すると、受精に至る。

輸卵管の95%以上はジェリーを分泌する曲部と呼ばれる部位であるが、輸卵管の入り口から数ミリメートルの部位は、構造的にも機能的にも曲部とは異なり、直部と呼ばれる（図参照）。直部では、オビダクチンと呼ばれるトリプシン型プロテアーゼが分泌され、体腔卵卵膜（CE）主要成分gp43が限定分解を受け、子宮卵卵膜（VE）成分gp41が生じる。この限定分解により、卵膜の精子結合能は20倍以上も上昇することが明らかになった。そこで直部の抽出液を作って体腔卵をインキュベートし、経時的に卵膜成分を解析すると同時に、媒精して精子結合能の変化を調べた。その結果、gp43からgp41への限定分解と精子結合能の獲得とは、時間的によく一致する（この実験条件で15～30分のインキュベーション）ことが明らかになった。加えて、卵膜を構成する纖維の超微細形態も、CE型からVE型に変った。一方、体腔卵を直部抽出液とインキュベートし、ジェリー存在下で媒精して受精率を調べると、高い受精率を得るには4時間のインキュベーションが必要であった。オビダクチンによる限定分解は15～30分で完了する酵素反応なので、4時間要する受精能の獲得に関しては、まったく別の機構を想定する必要があった。この問題は、アフリカツメガエル精子の先体反応誘起物質の解析から解決に向かった。ARISXと名付けた先体反応誘起物質は、輸卵管直部で作られて分泌され、卵膜に付着する。特異的单クローニング抗体を作製して解析したところ、本抗体やそのFabフラグメントは、直部抽出液やVEによる精子の先体反応誘起を完全に阻害した。分子量約300 kDaのARISXは、その糖鎖部分が活性に重要であり、確かにVE表面には存在するが、CEには検出できなかった。以上の結果から、輸卵管直部を通過する過程でCEは、受精に必須な二つの修飾を受ける。すなわち、オビダクチンによるgp43の限定分解により精子結合能が付与され、物性的且つ電顕的にCEがVE化することと、先体反応誘起物質ARISXの付加である。ただ、ある種のカエルでは、先体反応誘起物質がジェリー中に存在するとの報告もあるので、無尾類では多様化している可能性もある。有尾類のイモリでは、先体反応誘起物質はジェリー中に存在することが明らかにされているので、両生類では、先体反応誘起物質は輸卵管から分泌されると考えて間違いないであろう。

精子の卵膜への結合

精子の当面の目標は、卵を取り囲むVEへの結合である。哺乳類では透明帯と呼ばれ、ZP1、ZP2、ZP3の三種の糖蛋白質からなる細胞外マトリックスである。アフリカツメガエル卵膜は、主に透明帯成分のカエル・ホモログで構成されている。マウスではZP3が、アフリカツメガエルではZP2ホモログ（gp69/64）が精子受容体として機能する。受精後、卵の表層粒が開口分泌してプロテアーゼが放出され、gp69/64のN末端側がプロセッシングされて、卵膜レベルでの精子結合能が失われる。これも多精拒否機構の一つである。gp69/64特異的单クローニング抗体で解析したところ、gp69/64は確かにVE表面に露出しているが、弱い精子結合能を有するCE表面にもその半分程度は露出していた。このことは、CEにとっては、精子受容体を隠したり精子結合能をなくすことが決して重要ではないことを意味する。ではCEには、一体どのような意味があるのだろうか。

体腔卵卵膜（CE）の意味すること

CEは、精子結合能が低いだけではない。実体顕微鏡下にてピンセットで卵膜を剥いてみると、CEはそれ自体がとても硬く、ガラスやプラスチックにも余りくっつかない。それに対してVEはとても柔らかく、非常にくっつきやすい。交尾の際、オスはメスの脇腹をかなりの力で抱き抱えるが、体腔卵は押しつぶされずに体腔中を輸卵管開口部まで移動しなければならない。硬いCEは、このために進化した。そして、輸卵管に入った直後に直部で上述の修飾を受けて、卵膜レベルで受精を保証する体制を作った。従って、CE表面に精子受容体が露出していても、体外受精なので問題にならなかったと解釈できる。では、体腔の前端にまで達する長い輸卵管は何故必要だったのか。輸卵管では、卵に多量のジェリー（鶏卵の卵白に相当）を付加する。卵生として陸上生活に適応する場合、ジェリーは卵の保護や卵環境の保持に重要である。両生類は、陸上に適応すべく、卵に多量のジェリーを付加する方向で進化したが故に、長い輸卵管が必要となり、そのために硬いCEという状態を作り出したと言える。但しこの方向の進化は、卵生の鳥類や哺乳類単孔目までの運命にあった。

以上のように考察してみると、体内受精と胎生の獲得は、受精の機構そのものに極めて大きな変化をもたらしたことが見えてくる。従って、受精機構が動物によって千差万別であることも合点がいく。実のところ、その受精の仕組みは、古くから研究されてきたにも拘らず、多くがまだヴェールに隠されたままである。今後も、受精の仕組みの解明にチャレンジしていきたいと考えている。

著者紹介

久保さんは、その外見から想像され難いかも知れないが、人柄はとても心優しく温厚。そのことは、親しく接すれば接する程、よく分かってくる。その反面、研究への取り組みは、臨床研ニュースに書かれている原稿内容からも容易に推測されるとおり、極めて真摯で厳しい（彼曰く、「研究はそうあって当然。」）。研究進展のために必要となれば、これまで学ばなかつた分野の研究手法でさえ完全にマスターし、自在に使いこなしてしまう。見ていて頭が下がるとともに、驚きを感じる。また、研究のことで時として萎えてしまいそうな気持ちになると、いつも彼に励まされ勇気付けられる。近頃では、「大人（たいじん）の風格」さえ漂い、ミネルバの鼻が彼の肩に舞い降りてくるのではと思うのは、私一人だけだろうか。（朋友）

ポスター発表会

停止したDNA複製フォーク認識の分子基盤

細胞生物学研究部門 田中 卓

真核生物においてはDNA複製フォークが停止すると、直ちにチェックポイント機構が活性化されることが知られていますが、この機構の初期の段階で重要な役割を果たすと考えられる停止したフォークを認識するタンパク質の実体とその認識機構は明らかされていません。私たちは大腸菌のPriA タンパク質が停止した複製フォークを最初に認識して結合し、そこから複製を再開始させる、いわゆるセンサータンパク質の強力な候補であると想定し、停止したフォークを認識結合する分子機構を明らかにするために、停止フォークのどのような構造的特性がPriAのDNA結合ドメインのどのような構造により特異的に認識されるかについて詳細な解析を行いました。

まず、PriAのDNA結合ドメインを含むN端ポリペプチドが1本鎖DNAに結合することをBIAcore assayにより確認し、この結合がDNA 3'末端がfreeである時にのみ観察されることを見出しました。この事実は、PriAは、停止した複製フォークに存在すると想定される、新生鎖の3'末端を特異的に認識するという可能性を示唆します。そこで、停止したリーディング鎖の3'末端がfreeのものとリン酸化によりblockされたものの二種類の停止複製フォーク構造を合成し、PriAの結合能をゲルシフトアッセイにより比較すると、結合は前者でのみ観察されました。さらに、NMRの解析により、N末端約100アミノ酸領域に3'末端と特異的に相互作用するアミノ酸残基を同定しました。これらの残基に変異を導入したN端ポリペプチドは3'末端の認識能を喪失しました。さらに、この保存残基にアミノ酸置換を有する全長PriA変異タンパク質は、in vitroで停止複製フォーク結合能の低下を示すばかりでなく、in vivoでの生物学的機能においても必須であることが示されました。これらの結果は、これらの保存された残基が“3'末端結合ポケット”を構成している可能性を示唆します。

本研究は、PriAの停止した複製フォーク認識の構造的基盤を明らかにし、その高次構造決定への重要な知見を提供するものです。また、未だ明らかになっていない、真核細胞の停止複製フォーク認識タンパク質の同定にも大きく貢献することが期待されます。さらに、このような“3'末端結合ポケット”は、他の核酸代謝に関わるタンパク質においても存在することが予想されるため、今後、同様な構造を有するタンパク質群を同定し、その生物学的機能を明らかにしていきたいと考えています。なお、本研究におけるBIAcore assayとNMRによる解析は、生物分子工学研究所（現九州大学生体防御医学研究所）の神田大輔先生のグループとの共同研究により行われました。

平成15年度事業計画

1. 研究事業

研究部門名	研究課題	研究代表者 氏名
超 微 形 態	細胞などの構造と機能	矢崎 和盛
生 命 情 報	糖鎖情報の解読	佐内 豊
分 子 制 御	機能タンパク質の活性調節	川島 誠一
細 胞 生 物 学	細胞複製制御の分子機構	正井 久雄
細 胞 生 理 学	バイオストレスシグナルの解明	芝崎 太
生 理 活 性 物 質	1分子直視による生体分子の分子機構の解明	原田 慶恵
薬 理	Bio-lipids産生酵素の活性制御機構と生理機能の 解析 (新規)	金保 安則
分 子 肿 癌 学	蛋白質の動態から生命の謎を解く (新規)	田中 啓二
腫 癌 生 化 学	幹細胞発生分化の分子制御機構	原 孝彦
腫 癌 免 疫	糖鎖の細胞機能に関する研究	田井 直
腫 癌 細 胞	自然免疫における転写因子IRFファミリーの 生理機能の解析	藤田 尚志
感 染 生 体 防 御	ウイルスの病原性発現機構および細胞死の分子 機構の解析	小原 道法
実 験 動 物	ヒト疾患モデルマウス系統の開発・維持・解析	米川 博通
免 疫	T細胞の活性化と分化の分子機構の解明	宮武昌一郎
臨 床 遺 伝 学	遺伝病の分子病理	桜庭 均
総 合 研 究 部 門 医薬研究開発センター	医薬開発に関する基礎研究	米川 博通

2. 特別研究等

医学研究機構プロジェクト研究

研究部門名	研究課題
臨床遺伝学	糖蛋白質酵素の構造 - 機能相関と分子設計 : 難治性代謝病の発生機構解明と治療法開発への応用
腫瘍生化学	生殖器官の発生と機能維持の分子機構に基づく不妊治療標的の探索

医学研究機構都立病院等共同研究

研究部門名	研究課題
細胞生物学	低酸素反応因子の解析に基づく乳癌治療薬および遺伝子治療法の開発
実験動物	東京都を対象としたアレルギー性疾患の遺伝子の多型と発現解析

3. 都立病院共同研究一覧

研究部門名	研究課題	共同研究病院名
1 肿瘍生化学	ヒト造血幹細胞の体外増幅の試み	府中病院 駒込病院
2 感染生体防御	遺伝子発現解析によるC型慢性肝炎患者に対するオーダーメイド医療の実施に向けての検討	駒込病院
3 実験動物	アトピー性疾患における末梢血T細胞のIL-5産生に対するGATA-3の影響	駒込病院
4 炎症	尿中ジアセチルポリアミンの動態とその臨床的意義	駒込病院 大久保病院
5 臨床遺伝学	レクチンおよび特異抗体を用いたリソーム病蓄積物質の同定とその臨床への応用	駒込病院
6 医薬研究開発センター	生体のSpinorphinとその活性調節酵素の解析	駒込病院
7 医薬研究開発センター	膵疾患におけるRARおよびPPAR- の病理的・臨床的意義	駒込病院

平成15年度教育研修計画書

研究部門名	受入人員	実施期間		対象	研修内容
超微形態	1	15/4~16/3	毎日	東海大学工学部 修士課程	ゾウリムシ・プラスミドの解析
	1	15/4~16/3	毎日	東海大学工学部 学生	ウィルスdBa作製
	1	15/4~16/3	毎日	お茶の水女子大学大学院 修士課程	フェロモン受容体遺伝子の解析
細胞生物学	1	15/4~16/3	毎日	東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻 博士課程	Invitro複製系を用いたDNA複製制御機構の解析
	1	15/4~16/3	毎日	東京理科大学理工学研究応用生物科学専攻 博士課程	細胞周期関連遺伝子の機能解析
	1	15/4~16/3	毎日	東京理科大学大学院理工学研究科応用生物科学専攻 修士課程	TdT Interacting Factor (TdIF1) の機能解析
	1	15/4~16/3	毎日	東京理科大学大学院生命科学専攻 修士課程	動物細胞サイトカインクラスター領域の複製起点の同定
薬理	2	15/4~16/3	毎日	東京工業大学大学院 博士課程 東京大学大学院 博士課程	リン脂質代謝酵素の機能解析
	2	15/4~16/3	毎日	東京都立大学大学院 博士課程 博士課程	ホスホイノシチドの機能解析
	2	15/4~16/3	毎日	お茶の水女子大学大学院 博士課程 博士課程	リン脂質代謝とがん発症メカニズム
分子腫瘍学	1	15/4~16/3	3/週	順天堂大学大学院 医学研究科 医師	パーキン蛋白の機能解析
	1	15/4~16/3	3/週	順天堂大学大学院 脳神経内科 医師	常染色体劣性遺伝子パーキニズムの病態の解明
	1	15/4~16/3	毎日	東京大学大学院 医学系研究科 博士課程	TGF シグナル伝達を制御するユビキチンリガーゼ ノックアウトマウス作製
	1	15/4~16/3	毎日	東京薬科大学大学院 修士課程	プロテアソームの機能解析
	1	15/4~16/3	週4日	お茶の水女子大学大学院 修士課程	Cu14/4B-basedE3複合体の機能解析
	1	15/4~16/3	毎日	東京都立大学大学院 修士課程	PRN10eのノックアウトマウスの作製

研究部門名	受入人員	実施期間		対象	研修内容
分子腫瘍学	1	15/4~16/3	毎日	東京薬科大学 学生	ユビキチンプロテアーソームの機能解析
	1	15/4~16/3	毎日	東京薬科大学 学生	ユビキチンプロテアーソームの機能解析
腫瘍生化学	1	15/4~16/3	毎日	東京薬科大学薬学系大学院 博士課程	精巣遺伝子の発現調節機構に関する研究
	1	15/4~16/3	毎日	日本大学文理学系大学院 修士課程	造血発生制御遺伝子に関する研究
腫瘍細胞	1	15/4~16/3	毎日	神奈川大学理学部 学生	自然免疫における遺伝子発現制御に関する研修
	1	15/4~16/3	毎日	早稲田大学大学院理工学 科生命理工学専攻 博士課程	自然免疫のシグナル伝達の研修
感染生体防御	1	15/4~16/3	毎日	東京薬科大学生命科学部 大学院 修士課程	C型肝炎ウィルスの分子生物学的解析
実験動物	1	15/4~16/3	毎日	東京農業大学大学院農学 研究科畜産学専攻 博士課程	mtDNA多型を指標にした哺乳類の進化
	1	15/4~16/3	毎日	筑波大学大学院バイオシステム研究科 修士課程	外来ミトコンドリアの初期胚への導入技術の習得
	1	15/4~16/3	毎日	筑波大学大学院生命環境 科学研究科 博士課程	外来ミトコンドリアの初期胚への導入技術の習得
	1	15/4~16/3	毎日	東京農業大学大学院・農学 部畜産研究科 修士課程	マウス遺伝解析技術の習得
医薬研究開発 センター	1	15/4~16/3	毎日	東京医科歯科大学大学院・老年 病総合臨床医学(呼吸器内科) 博士課程	アレルギー性疾患の病態解明と治療について(マウス喘息モデルを用いた、T細胞の機能解明する。)
	2 羽里	15/4~16/3	毎日	東京理科大学薬学部 学生	難治性疾患の制御機構の研究
	2 及川	15/4~16/3	毎日	東京理科大学大学院 修士課程	難治性疾患の制御機構の研究
	2 及川	15/4~16/3	毎日	東京理科大学未定 学生	難治性疾患の制御機構の研究
合計	36				

平成14年度実績

1. 教育研修

No.	研究部門名		研修期間	研修内容
1	超微形態	学生	14.4.1～15.3.31	脊椎動物フェロモン受容体の遺伝子クローニング及び機能解析
2		学生	14.4.1～15.3.31	ゾウリムシ・ヨコンドリア・プラスミドの解析
3		博士課程	14.4.1～15.3.31	哺乳類生殖腺分化・発生過程の分子生物学的研究
4		博士課程	14.4.1～15.3.31	新規のSTE20関連キナーゼ遺伝子(Nrk/Nesk)の解析
5		学生	14.6.1～15.3.31	透過型電子顕微鏡の操作方法の研修及び蛋白質集合体の微細構造の解析
6		学生	14.4.1～15.2.28	インターネット版ウィルスdB「ウィルス図鑑」作製
7	生命情報	博士課程	14.5.1～15.3.31	遺伝子クローニング
8		博士課程	14.5.1～15.3.31	脂質ラフト精製
9	分子制御	学生	14.4.1～15.3.31	脂肪細胞の分化におけるカルペインの役割
10	細胞生物学	修士課程	14.4.1～15.3.31	ノックアウトマウスの作製技法の修得
11		博士課程	14.4.1～15.3.31	細胞周期関連遺伝子の機能解析
12		修士課程	14.4.1～15.3.31	DNA複製制御の分子機構の研究
13	生理活性物質	博士課程	14.4.1～15.3.31	遺伝子クローニング
14	薬理	博士課程	14.4.1～15.3.31	細胞運動の分子メカニズムの解析
15		博士課程	14.4.1～15.3.31	神経細胞におけるホスファチシルイノシトール4-リン酸5-キナーゼの生理的役割の解析
16		博士課程	14.4.1～15.3.31	ARF6 ノックアウトマウスの作製とその解析
17		修士課程	14.4.1～15.3.31	チロシホスファターゼとしての癌抑制因子PTENの機能解析
18		学生	14.4.1～15.3.31	癌抑制因子PTENのC末端領域の機能解析

No.	研究部門名		研修期間	研修内容
19	薬理	学生	14.4.1 ~ 15.3.31	ホスホリパーゼDの機能解析
20		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	PL4P-kinaseの機能解析
21		修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	ホスホイノシチドの機能解析
22	分子腫瘍学	医師	14.4.1 ~ 15.3.31	常染色体劣性遺伝性パーキンソニズムの病態の解明
23		博士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	組織特異的カルバインノックアウトマウスの作製
24		博士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	パーキン蛋白の機能解析
25		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	プロテアソームの機能解析
26		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	Cu14/4B-based E3複合体の機能解析
27		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	RPN10eのノックアウトマウスの作製
28		修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	TGF シグナル伝達を制御するユビキチンリ課程ガーゼのノックアウトマウス作製
29	腫瘍生化学	修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	精原細胞遺伝子の発現調節の研究
30		修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	白血病関連の遺伝子の解析
31	腫瘍細胞	学生	14.4.1 ~ 15.3.31	細胞増殖、分化・ウィルスによる生体防御機構の研究・実習を行う為。
32		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	細胞増殖、分化・ウィルスによる生体防御機構の研究・実習を行う為。
33		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	遺伝子発現制御機構の解析に関する研修
34		修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	I型インターフェロン産生機能の解析
35	感染生体防御	医師	14.4.1 ~ 15.3.31	C型肝炎ウィルス構造蛋白発現細胞の作製
36		修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	C型肝炎ウィルスの分子生物学的解析

No.	研究部門名		研修期間	研修内容
37	実験動物	博士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	Mito-micelにおける欠失突然変異型mtDNAの次世代伝達様式の解析
38		博士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	マウス被毛突然変異の遺伝学的解析
39		修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	マウスミトコンドリアへの外来生DNA導入に必要な技術の習得
40	炎症	博士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	リン脂質の細胞膜動態を規定する新規分子の機能解析
41		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	ステリルグルコシドに対する抗体の作製
42		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	ショウジョウバエにおけるステリルグルコシドの存在とストレス応答に果たす役割
43		博士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	脳・神経系の分化機構についての研究
44	医薬研究開発 電子顕微鏡 鮫島正純	博士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	真性粘膜菌休眠体におけるアクチナリン酸化の解析
45	医薬研究開発 鈴木英紀	学生	14.4.1 ~ 14.9.3	血小板膜raftの形態学的検討
46	医薬研究開発 久保英夫	博士課程	14.4.8 ~ 14.5.1	イモリ精子運動開始因子に対する单クローン抗体の作製
47	医薬研究開発 及川 勉	修士課程	14.4.1 ~ 15.3.31	合成レチノイドTAC-101による血管新生阻害機構の解析
48		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	血管新生阻害物質検定法の修得
49		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	血管新生阻害物質検定法の修得
50		学生	14.6.18 ~ 15.9.14	ノビレチンによる血管新生抑制機構の解析
51	医薬研究開発 久保英夫	修士課程	14.6.23 ~ 14.6.29	ヌードマウス腹水による单クローン抗体作製
52	医薬研究開発 羽里忠彦	学生	14.4.1 ~ 15.3.31	スパイノルビンの研究
53		学生	14.4.1 ~ 15.3.31	血管新生の機序解明
54	医薬研究開発 久保英夫	博士課程	14.4.8 ~ 14.5.1	イモリ精子運動開始因子に対する单クローン抗体の作製

2. セミナーの開催

回	開催日	演 者	演 題
1	14.5.16	国立がんセンター研究所 村上 善則 博士	ヒト肺がんの新規がん抑制遺伝子TSLC1の同定と機能解析
2	14.5.23	九州大学 生体防御医学研究所 神田 大輔 教授	ヒトNADPH酸化酵素システムに存在するPXドメインとSH3ドメインの新しい機能
3	14.6.26	慶應義塾大学 岡野 栄之 教授	幹細胞システムを用いた中枢神経系の再生医学
4	14.7.23	カナダ・モントリオール大学セント・ジャスティン病院 DR Alexey V.Pshehetsky	リソーム性シリアリダーゼ:その遺伝生物学と分子病態生理について
5	14.8.1	東京大学大学院 多比良 和誠 教授	リボザイム・RNAiを用いた新規遺伝子の迅速探索とノックダウン動物の作製
6	14.8.7	Harvard Medical School, USA 中谷 喜洋 教授	癌抑制因子は、いかにして遺伝子の不安定化を阻止するか?
7	14.9.3	産業技術総合研究所生物情報解析研究センター 夏目 徹 博士	タンパク質相互作用大規模解析-完全長cDNAからの展開
8	14.9.11	(株)先端科学技術インキュベーションセンター 取締役副社長兼COO 高田 仁 バイオ・アクセラリーター(株) 代表取締役社長 高木 智史	研究成果の活用方法 (技術移転の意義と実際) 日本のバイオベンチャービジネスの現状と問題点
9	14.10.1	エルサレムヘブライ大学医学部 ヨセフ・シュロマイ博士・教授	キネトプラスト複製起点における特異的相互作用:DNAネットワークとミトコンドリア進化
10	14.10.22	理研中央研究所 生体膜研究室 中野 明彦 博士	細胞内メンブレントラフィックの分子機構
11	14.10.31	ノースカロライナ大学医学部 名誉教授 鈴木 邦彦 博士	ライソーム病の治療の可能性
12	14.11.25	ジョージア大学医学部 ポール・マクニール 博士	細胞膜の破損修理機構
13	14.12.10	ハーバード大学医学部 アンディア・デュッタ 博士	動物細胞におけるG1-S期移行制御とDNA複製開始
14	15.1.8	カンザス州立大学 生物学部 浅野 桂 博士	真核生物の翻訳開始機構
15	15.3.28	カリフォルニア大学サンジエゴ校細胞生物研究室 山口 里ゆうじ 研究員	再複製開始抑制におけるRan-GTPとCrm1の役割

3 . 集談会の開催

第1回ポスター発表会:平成14年7月22日(月)午後3時~8時

発表者 (研究部門)	演題
中野久丹子 超微形態	骨格筋特異的発現を示すSte20類似性キナーゼNRK/NESKの機能解析
山岡和子 生命情報	Galactoside binding and the regulation of cell growth
芦野洋美 分子制御	カルペインの血管新生における役割
Jung Min Kin 細胞生理学	Conditional Inactivation of Cdc7 kinase in mouse ES cells results in S phase arrest and p53-dependend cell death
加藤裕之 細胞生理学	酵素センサー・HIF-1αプロリン水酸化酵素(PHD-2)はHIF-1αに結合し核内に移行する
貴家康尋 生理活性物質	1分子イメージングによるプロテオーム解析
薬理	佐々木雄彦 イノシトールリン脂質代謝と病態 - マウス個体レベルでの解析 -
	前濱朝彦 癌抑制因子PTEN - C末端領域欠失による"loss-of-fuction"メカニズムの解明 -
	渡邊 寛 神経細胞の軸索伸長におけるホスホリパーゼD2の役割
八代田秀樹 分子腫瘍学	ユビキチン様蛋白質Hub1の解析
中山由紀 腫瘍生化学	mdx変異により発現変動する骨格筋遺伝子の探索
吉田雪子 腫瘍免疫	糖鎖を分解シグナルとして識別する新しいユビキチンリガーゼ
木村洋子 腫瘍細胞	出芽酵母を用いたポリグルタミンの細胞障害及び凝集体生成機構の解明
塗谷秀子 感染生体防御	HCV、HBV重複感染時における肝炎ウィルスの複製様式
関根美和子 実験動物	Gs15糖鎖遺伝子の解析
林田俊郎 免疫	ヒトおよびマウスのサイトカイン遺伝子領域における染色体複製起点の同定
加藤詩子 炎症	膜リン脂質の配向性を制御する新規分子の同定と細胞極性の形成におけるその役割
小谷雅晴 臨床遺伝子	マウス中枢神経系における神経細胞分化に特異的に発現する膜貫通型分子の同定とその遺伝子クローニング
清水本武 医薬研究開発センター	Fas(CD95)遺伝子導入腫瘍の抗Fas抗体による治療効果と治療抵抗性耐性腫瘍の出現機構

第2回ポスター発表会:平成14年12月18日(水)午後1時~6時

発表者 (研究部門)	演題
飯田 和子 医薬研究開発センター	出芽酵母を利用した、機械刺激受容カレシウム透過チャネルの解析
長繩 康範 臨床遺伝学	アデノ随伴ウイルスベクターを用いたガラクトシアリドーシス病遺伝子治療の基本的検討
竹内 研一 炎症	ショウジョウバエ変異体atsugari
神沼 修 免疫	NFATサブタイプにおける機能分化の解析および特異的阻害薬の探索
中野 久子 実験動物	Caspase-3抑制によるアポト-シス阻害時の細胞死
秋田 朗子 実験動物	プロテオーム法によるタンパク質の機能解析 ：型PKCのリン酸化制御機構
尼子 豊 感染生体防御	Tupaia belangeriを用いたHCV長期感染実験
須原和歌子 腫瘍細胞	CBP/p300はIRF-3ホロ複合体のDNA結合に関与する
川島 育夫 腫瘍免疫	抗ジシアロガングリオシド抗体を発現するトランシジェニックマウスは、同系腫瘍の移植に対し延命効果を示す
岡本 士毅 腫瘍生化学	子宮内膜由来細胞を用いた幹細胞の増幅
水島 恒裕 分子腫瘍学	タンパク質分解において糖鎖はどのように認識されるか -ユビキチンリガーゼFbx2のX線結晶構造分解-
宮崎 秀幸 薬理	樹状突起スパン形態制御におけるホスファチジルイノシトール4-リン酸5-キナーゼの機能解析
谷 知己 生理活性物質	神経細胞における受容体分子ひとつひとつの動きをリアルタイムで観測する
加藤 しおり 細胞生理学	カルシニューリンによる低酸素反応因子(HIF-1)の発現調節機構
田中 卓 細胞生物学	停止したDNA複製フォーク認識の分子基盤
矢島由紀子 分子制御	脂肪細胞の分化と機能におけるカルバインの役割の解析
小山内たか 生命情報	P19細胞の神経分化過程におけるガングリオシドの発現と局在
山岸 公子 超微形態	鋤鼻・副嗅球細胞共培養系を利用したフェロモン受容体機能解析系の開発

平成14年度研究成果の審査結果について

平成15年2月13日及び14日に実施された研究成果報告会における審査の結果、下記の研究部門が上位グループとなりました。なお、記載順序は組織順です。(上位5部門)

細胞生物学研究部門

薬理研究部門

分子腫瘍学研究部門

腫瘍免疫研究部門

腫瘍細胞研究部門

実験動物研究部門

臨床研セミナー



日 時：平成15年3月28日（金）午後3：00～5：00

会 場：（財）東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 2階会議室

演 題：再複製開始抑制におけるRan-GTPとCrm1の役割

演 著者：Dr.Ryuji Yamaguchi

カリフォルニア大学サンジエゴ校生物学部 研究員

世話人：細胞生物学研究部門 正井 久雄



日 時：平成15年4月3日（木）午後3：00～5：00

会 場：（財）東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 2階会議室

演 題：Thymic selection of humanized Tg T cells specific for myelin basic protein and their pathogenic characteristics

演 著者：Kouichi Ito, Ph.D

Neuroimmunology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH.

世話人：副所長 米川 博通



日 時：平成15年4月10日（木）午後5：00～7：00

会 場：東京都立駒込病院 別館1階講堂

演 題：バイオ特許戦略へのアプローチ

演 著者：清水 初志氏

清水橋本国際特許事務所 所長 弁理士

世話人：副所長 米川 博通

お知らせ

図書館ニュース

新規購入図書

Annual Review of Biophysics & Biomolecular Structure, Vol. 30 (Eds. Stroud, R. M. et al.), Annual Review, 2001

Annual Review of Biophysics & Biomolecular Structure, Vol. 31 (Eds. Stroud, R. M. et al.), Annual Review, 2002

Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol. 274; Protein Complexes that Modify Chromatin (Ed. Workman, J. L.), Springer, 2003

Advances in Neurology, Vol. 92; Ischemic Stroke (Eds. H. J. M. Barnett, et al.), Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Methods in Enzymology, Academic Press, 2003 Vol. 360; Biophotonics, PartA (Eds. Marriott, G. & Parker, I.)

Methods in Enzymology, Academic Press, 2003 Vol. 361; Biophotonics, PartB (Eds. Marriott, G. & Parker, I.)

図書館情報提供サービス

オンラインジャーナル等の環境整備

研究者等が必要とする論文をオンラインで取得できるよう、オンラインジャーナルの登録を行った。それらのオンラインジャーナルに簡単にアクセスできるよう、臨床研ホームページにリンク集を作成するが、よく利用されている。平成15年3月末で利用できるオンラインジャーナルは237誌となった。

なお、ホームページでは雑誌の到着状況や目録情報も提供している。

オンラインジャーナルの登録・アップデート	133件
ホームページで利用できるオンラインジャーナル	237誌
臨床研ホームページ雑誌の到着状況へのアクセス	1,297件
臨床研ホームページ目録情報へのアクセス	2,177件
臨床研オンラインジャーナルのリンクページへのアクセス（所内外）	40,238件
臨床研ホームページ（トップページ）へのアクセス（所内外）[参考]	103,947件

文献複写の相互利用

東京都の医学系研究所（精神研、神経研、老年学情報センター）及び都立衛生研究所（現 東京都健康安全研究センター）、都立保健科学大学相互で所蔵文献の複写サービスを行っている。平成14年度は、依頼件数717件、引受件数799件となった。上記施設で所蔵していない文献の複写を（財）国際医学情報センター、（株）サン・メディア、国公私立大学図書館等に依頼しているが、この件数は1,255件であった。

レファレンス・サービス

- (1) 図書館資料の説明
- (2) 図書の所在調査
- (3) 利用者援助のための最新資料の提供
- (4) インターネットを利用した単行本・雑誌等の所蔵情報、研究者情報等の提供

東京都臨床医学総合研究所図書室 統計

		第四四半期 (1~3月)	第一四半期から合計
雑誌受入		1,137	4,604
図書受入		209	253
新聞切り抜き		94	493
和雑誌情報カード作成		102	511

文献複写依頼及び受付					
依頼 都立系 無料	臨床研	神経研	42	42	
	駒込病院		33	33	
	臨床研	精神研	2	2	
	駒込病院		6	6	
	駒込病院	衛生研			
	臨床研	保健科学大			
	駒込病院				
依頼 有料	臨床研	老人研	38	92	
	駒込病院		54		
	臨床研	IMIC	97	206	
	駒込病院		109		
	臨床研	サンメディア	65	93	
	駒込病院		28		
	臨床研	他大学図書館等	13	13	
依頼合計	駒込病院				
	臨床研	科学技術振興事業団	0	0	
			487	1,972	
	神経研		45		
	精神研		41		
	衛生研		4		
	保険科学大		13		
受付	老人研		100		
	老人医療センター		15		
	その他		5	223	799

貸出(雑誌)		
臨床研職員		67
駒込病院職員		142
公衆衛生看護学校学生		1
貸出期限延滞者への督促		
臨床研職員		1
駒込病院職員		19
公衆衛生看護学校学生		0
		210
		907
		20
		112

貸出(図書)		
臨床研職員		89
駒込病院職員		23
公衆衛生看護学校学生		0
貸出期限延滞者への督促		
臨床研職員		26
駒込病院職員		9
公衆衛生看護学校学生		0
		112
		545
		35
		142

CD-ROMの利用回数	3	53
インターネット(図書室作成ページ)アクセス数		
他のWWWサーバ(外部からも接続可)	10,977	
東京都医学系研究所雑誌所蔵目録 欧文編(臨床研内)	487	
東京都医学系研究所雑誌所蔵目録 和文編(臨床研内)	47	
図書室所蔵雑誌到着情報(臨床研内)	371	11,882
参考:臨床研トップページ(外部からも接続可)	27,058	43,712
		103,947

ポスター発表会受賞者さま

該当部門長さま

2月号の5頁に配布いたしました「受賞風景」において、当係の不手際により、受賞者の皆様のお名前を誤って記載してしまいました。ここに深くお詫びいたします。訂正記事を掲載いたします。ご迷惑をお掛けしますが、ご容赦の程、宜しくお願ひ申し上げます。

平成15年4月31日

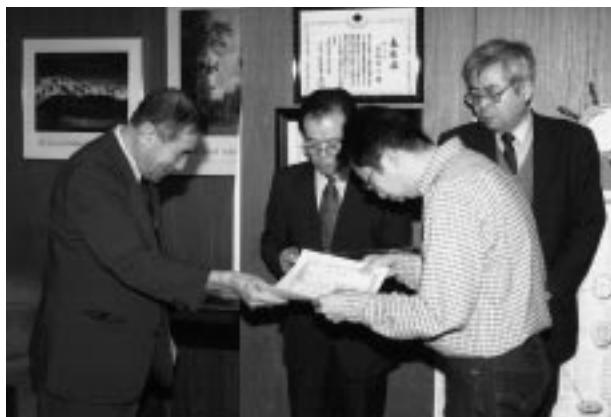
調査係長 貝田 晋



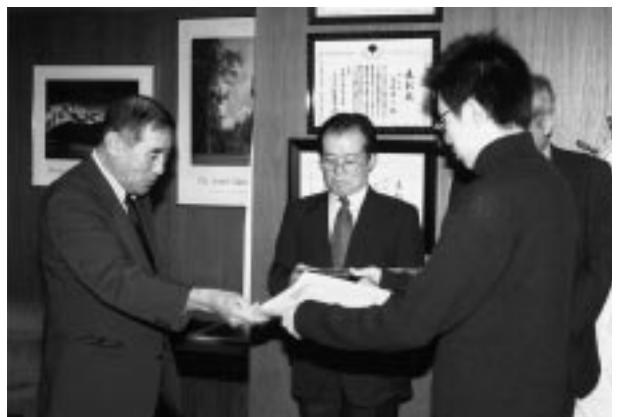
炎症研究部門 竹内 研一



細胞生物学研究部門 田中 卓



分子腫瘍学研究部門 水島 恒裕



薬理研究部門 宮崎 秀幸

15年度 人事異動

東京都臨床医学総合研究所

職名	新規・更新	職層	氏名	新所属	旧所属
所長(非常勤)	新規		新井 賢一		
財団固有職員	新規	一般	大沢 敏夫	総合:コンピュータ室	
			松井 紀依	所長研究室(仮)	
都派遣職員	定年退職	一般	小山内 たか	健康安全研究センター(再任用)	生命情報
	普通退職	一般	竹内 研一	京都大学化学研究所助手	炎症研究部門
	転出	一般	小川 千津子	松沢看護専門学校主任	事務室庶務係
			中嶋 紀子	医療サービス部	事務室庶務係
			田村 陽子	地域保健部健康推進課健康推進係長	事務室用度係
			岡本 三郎	多摩療育園次席	事務室用度係
			谷口 裕子	建設局:葛西臨海水族園	事務室用度係
			内藤 和枝	健康安全研究センター主任	事務室調査係
			須藤 麻里	医療サービス部	事務室調査係
			西田 美奈子	都立足立東高等学校主任	図書室
			老沼 明	健康安全研究センター	総合:R1室
	転入	一般	木下 一彦	事務室用度係長	衛生研究所
			太田 ハルヒ	事務室研究推進担当係長	東京都がん検診センター
	昇任	一般	多屋 長治	遺伝子改变動物室(主任研究員)	遺伝子改变動物室
			小谷 政晴	臨床遺伝学(主任)	臨床遺伝学
	所内異動	一般	吉田 雪子	分子腫瘍学	腫瘍免疫
			平松 恭子	総合:所長直轄研究センター	炎症
			立野 玲子	総合:所長直轄研究センター	臨床遺伝学
			榎本 和生	総合:所長直轄研究センター	
			兼田 瑞穂	総合:研究支援センター	
			山本 正雅	総合:研究支援センター	
			山口 敦美	免疫研究部門	
			三木 俊明	生理活性物質研究部門	
			伊藤 康一	薬理研究部門	
			青木 一正	総合:研究支援センター(知的財産活用推進室)	
東京都嘱託員	退職	再雇用	井上 トシエ		事務室調査係
	退職	再雇用	田島 満		事務室用度係
	更新	再雇用	鈴木 貴和	総合:研究支援センター(R1室)	総合:研究支援センター(R1室)
	新規	再雇用	八木 吉一	事務室用度係	東京都監察医務院
		再雇用	福原 幸子	事務室調査係	衛生研究所
流動研究員(常勤)	更新		荻野 桂子	細胞生物学	
			加藤 しおり	細胞生理学	
			加藤 裕之	細胞生理学	
			貴家 康尋	生理活性物質	
			林 真人	生理活性物質	
			佐々木 純子	薬理	
			渡辺 寛	薬理	
			村田 茂穂	分子腫瘍学	
			小松 雅明	分子腫瘍学	
			岡本 士毅	腫瘍生化学	
			高田 豊行	実験動物	
			林田 敏郎	免役	
			長繩 康範	臨床遺伝学	
			石川 雄一郎	総合:マイクロアレイ解析室	
流動研究員(非常勤)	更新		山田 葉子	総合	
非常勤研究員	更新		山田 正之	細胞生物学	
			八木 千春	生理活性物質	
			渡邊 繩正	感染生体防御	
			三浦 郁生	実験動物	
			梅田 真郷	実験動物	
非常勤職員	更新		伊藤 純一	写真室	
			西山 由美	実験動物	
			木村 薫	庶務係	
受託研究員(常勤)	新規		松岡 邦枝	実験動物	
			習田 昌裕	感染生体防御	
外部支援研究員(常勤)	更新		忍 典昭	腫瘍細胞	
			須原 和歌子	腫瘍細胞	
			林 寿実子	腫瘍細胞	
			金 玲秀	分子腫瘍学	
			松田 恵之	分子腫瘍学	
			金 貞旻	細胞生物学	
外部支援研究員(非常勤)	新規		田中 隼	細胞生物学	
			尾田 真子	細胞生物学	
			中本 貴志	分子腫瘍学	
外部支援研究補助員(常勤)	更新		山田 聰美	実験動物	
			川島 美由紀	細胞生物学	
外部支援研究補助員(非常勤)	新規		北村 紀子	免疫	
			細澤 拓美	免疫	

退任の挨拶：ことばとライフサイエンス

梅田 真郷

平成6年7月から炎症研究部門を担当させて頂き、この2月より京都大学・化学研究所に赴任いたしました。第一に、私の在職中、身を粉にして働いてくれました研究員の方々及び手厚いサポートをして頂いた事務部の皆様に、この場を借りて心からお礼を申し上げます。

私は、約8年間、臨床研で研究を進めて来ることになりますが、その中で心に残る二つの言葉があります。また、その言葉は私が臨床研で研究を進める上での道しるべともなったものですので、ここでは、その言葉を紹介することで退任の挨拶とさせて頂きます。一つは、私が着任時に永井先生が仰られた「0から1を創りなさい」という言葉、いま一つは、宇井先生が繰り返し仰っていた「平易なことばで研究を説明しなさい」という言葉です。

私は着任当時に「心の日曜日」という短文をこの臨床研ニュースに載せさせていただきました。その内容をかいづまんで申しますと、大学と研究所の一番大きな違いは、研究所は大学に比べて組織としての力動が明確であり、力動の分散している大学に比べて研究所の生産効率が明らかに高いこと、一方、生産効率の高さと科学研究の本質である独創性は必ずしも正比例せず、逆に生産効率の高さが個人のストレッサーとして働き、組織の急速な老化を招く可能性があること、を指摘いたしました。さらに、それぞれの研究員のストレスを軽減するためには、他人との比較により自分を位置づけるのではなく、自分の存在意義（研究の意義）を確かめることができるセルフ・ヘルプ・アビリティ（いわゆる心の日曜日）を持つことではないかと、提案いたしました。ただ、この時点では、いかにして無意味な競争原理から身をかわし、自分の研究、いわゆる独創的な研究を行うか、漠然と永井先生の仰しゃられた0から1をめざすことを考えておりましたが、具体的な方策については暗中模索の状態でした。この中で私は少しづつ、これまでの私の専門分野から、一歩日常に戻った、いわゆる身近な疑問をサイエンスとして取り上げるようになって参りました。そのきっかけは、私がサイエンスを考える時の“ことば”にあったのではないかと思います。またその契機となりましたのが宇井先生の「平易なことばで研究を説明しなさい」との御言葉でした。ことばには、情報を伝える手段としての機能と、外からの情報をことばを介して心の中で再構築し、認識することによりある概念をつくり出す、という二つの機能があるのではないかと思います。認知言語学については全くの無知ですが、良く引用される例としまして、虹の色が挙げられます。私たち日本人やフランス人は虹を7色と考えていますが、イギリスやアメリカでは6色、ドイツでは5色、ニューギニアやコンゴでは2ないし3色と認識されています。このことは、私たちが使うことばにより、私たちの認識あるいは考える内容も大きく制約を受けていることを意味しています。ライフサイエンスの話に戻りますと、現在では研究の分野が非常に細分化され、また情報量も膨大なものとなり、その内容を正確に伝えるためにどうしても日常使わない特殊な用語、専門用語、を多用せざるを得ない状況になっております。また、そのような専門用語がどんどん頭に浸透し、特別なことばで考えることにより、研究が日常からかけ離れた隘路へと嵌り込んで行く危険性を常にはらんでいます。学会のポスター会場で説明を受けている時に、非常に優秀そうで知識量も多い学生さんらしき人が、専門用語と略語を多用して自分の研究を得々と説明してくれることがあります。専門用語が殆ど判らずに戸惑っている私は蔑んだような目で見られるのですが、このような学生さんに何が面白くて研究をしているのか、また研究の根本的な位置付けを聞くと、断片的な答えしか返ってこないことがあります。研究を続けていると、私も含めて多くの専門家が大なり小なりこのような状態に陥ってしまうのではないかでしょうか。宇井先生が、平易なことばで研究を説明しなさい、と繰り返し戒めたことの一つの意味は、情報を他の人に判るように伝達することが正確な評価を得るために第一条件であり、また情報のフィードバックが可能となることが挙げられます。私は、この言葉のもっと重要な意味は、現実から乖離した隘路へと研究が嵌まり込むことを戒めていることだと理解しております。ライフサイエンスは現実と向き合い、現実を統一的に理解することを第一義の目的としています。私どもは日常を見失って現実と向き合うことが出来ません。途中で立ち止まって自分のサイエンスを見直すとき、また研究を問い合わせる時に、日常性と平易なことばの助けが是非とも必要であると考えるようになりました。このような日常性に根ざした自己批判が、現在進めているショウジョウウバエの温度嗜好性変異体atsugari, samugariの研究を開始するきっかけとなりました。紙面をオーバーしてしまいましたが、二つの御言葉をもとに、私の臨床研での研究の経緯を述べさせていただきました。臨床研はこれから大きく変革し、発展していく時期を迎えていくと思います。研究所全体が活性化し、創造的な研究が生まれるには、力動の中心にいる指導者の先生方の創造性が高いことは言うまでもありませんが、研究所の構成員すべての活性化が最も重要な要因であると私は考えております。研究員の方々も、科学者の日曜日を楽しんでみてはいかがでしょうか。白衣を脱いで、普段の言葉で研究を見つめ直すと、何か新しいものが見えて来るかも知れません。日曜出勤の手当ては出ないかも知れませんが。

臨床研の益々の発展を御祈りしつつ、筆をおかせていただきます。

