



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344号(平成17年7月号)平成17年7月31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 5131 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。



目次

プロジェクト研究紹介	1~3
ホットピックス	4
新研究員紹介	5
平成17年度 新規教育研修生紹介	6~8
臨床研セミナー	9
お知らせ	10
図書館ニュース	10
平成16年度受託・共同研究事業実績	11
海外学会レポート	12



プロジェクト研究紹介

サイトカインプロジェクトの紹介

研究課題 サイトカイン産生制御によるアレルギー疾患の解析

プロジェクトリーダー 宮武 昌一郎

「サイトカイン産生制御によるアレルギー疾患の解析」プロジェクトでは、T細胞や樹状細胞の産生する様々なサイトカインの産生機構を解明し、それを制御することで、アレルギー性疾患などの免疫システムの異常が原因となる疾患の治療法を開発することをめざしています。

アレルギー性疾患である気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜疾患、アレルギー性鼻炎などの疾患の発症には、IL-4、IL-5、IL-13、IL-25などのサイトカインを産生するT細胞サブセットのひとつ、Th2細胞、が関与することを示す多数の報告があります。様々な機能を担うCD4陽性T細胞は、前駆細胞であるナイーブT細胞からT細胞受容体を介する抗原刺激とサイトカイン刺激により様々なサブセットに分化します(図)。細菌やウイルス感染に対する生体防御に必要なサイトカインである、IFN γ を産生するTh1細胞は、ナイーブ細胞自身、NK細胞、樹状細胞などが産生するIFN γ やIL-27といったサイトカインが、Th1細胞のマスターレギュレーターである転写因子T-betの誘導を介して分化させます。さらに樹状細胞などの抗原提示細胞が産生するIL-12が、Th1細胞の分化を促進します。Th2細胞は、IL-4が分化に必要です。IL-4はTh2細胞のマスターレギュレーターである転写因子GATA3の誘導により、ナイーブT細胞から分化します。IL-4は、抗原刺激を受けたナイーブT細胞自身が産生しますが、NKT細胞、好酸球、好塩基球、マスト細胞、メモリーTh2細胞なども産生し、どのIL-4産生細胞が重要なのか、免疫応答の種類に応じて検討される必要があります。Th2細胞の産生するサイトカインの作用は、蠕虫などの細胞外に寄生する寄生虫感染に対する生体防御に重要ですが、アレルギー性疾患の症状の形成にも関与します。IL-4はB細胞からのIgE産生、IL-5は好酸球の活性化や生存を誘導します。またIL-13は気道過敏

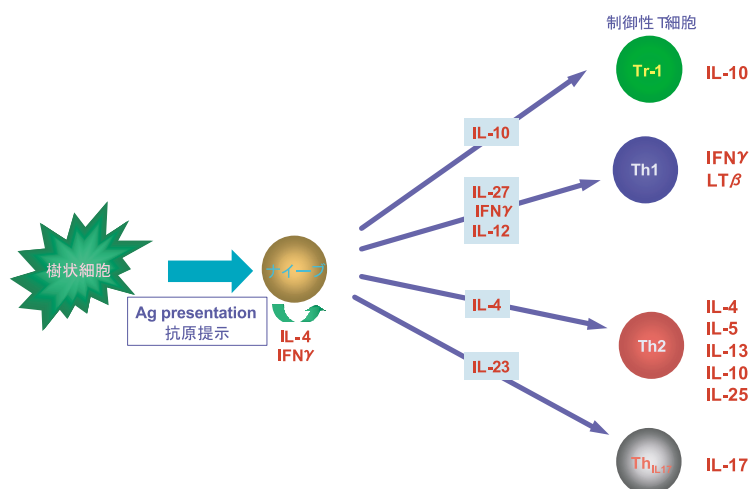


図 抗原刺激とサイトカイン刺激によるナイーブT細胞のサブセットへの分化
抗原提示細胞による抗原刺激と樹状細胞やその他の免疫細胞からのサイトカイン刺激により、様々な産生サイトカインの組み合わせを持つサブセットが誘導される。

性や粘液産生の誘導、IL-25はこれらのTh2サイトカインの産生を他の細胞群から誘導します。Th1/Th2細胞以外にも、IL-10によりIL-10を産生し、免疫抑制作用を持つ制御性T細胞(Tr-1)や、IL-23により、炎症性サイトカインの産生誘導を介して炎症を誘導するサイトカインIL-17を産生し、Th1/Th2サイトカインを産生しないIL-17産生T細胞(ThIL17)が誘導されることも知られています。このように、ナイーブT細胞は、刺激の種類に応じて、異なる組み合わせのサイトカインを産生する細胞に分化します。特定のサブセットの分化誘導を規定するマスターレギュレーターが、どのような分子機構により特定の組み合わせのサイトカイン遺伝子群を誘導するのか、サブセットごとに解明を進める必要があります。

特定のサイトカインの機能を抑制することにより、大きな治療効果が得られることは、慢性関節リウマチに対する、抗体などのタンパク質医薬による炎症性サイトカイン、TNF α やIL-6の機能抑制が、症状を大幅に改善することなどの例があります。一方、アレルギー性疾患の発症に関与すると考えられるIL-4やIL-5の抗体の投与では、気管支喘息に対して、効果は得られたが治療法としてさらに開発することは難しいというのが現在の状況です。Th2細胞への分化や機能を抑制できれば、より強い作用が期待されます。Th2特異的な細胞表面分子は、ケモカイン受容体を含めて多数知られていますが、その発現の特異性が選択的排除が可能なほど十分に高くありません。本プロジェクトでは、Th2細胞のマスターレギュレーターであるGATA3を標的として、Th2細胞の分化あるいは機能を抑制できないか検討していきます。細胞内で機能する分子を抑制するための方法のひとつに核酸医薬があります。RNA干渉法(RNAi)やデコイオリゴヌクレオチドがその例ですが、GATA3に対するRNAiで、発現量を半分程度抑制し、培養細胞においてTh2サイトカイン産生をある程度抑制するという結果を得て発表しました(神沼修研究員、北村ふじ子研究員)。抑制の程度が十分でなく、よりすぐれたRNAiのデザインをおこなっていく必要があります。IL-4、IL-5、IL-13遺伝子は染色体上で近接して存在し、Th2細胞において、おそらくこれらのサイトカイン遺伝子のある染色体領域全体が構造改変され、これらのサイトカイン遺伝子が誘導可能な状態になると考えられます。我々は、GATA3の変異体を用いた解析から、この染色体領域のエピジェネティカルな構造改変という機能と、IL-5およびIL-13にたいする転写誘導という機能が区別できるという結果を得ました。これは遺伝子改変マウスを用いて、分化したTh2細胞において、GATA3を遺伝的に欠失させると、IL-13およびIL-5の発現は消失したが、IL-4は抑制されないという報告からも支持されました。改変された染色体構造の維持にGATA3は必要ないことを示唆します。GATA3がどのような分子機構により、Th2細胞特異的な染色体構造を誘導するのか、その染色体構造にはどのような特徴があるのか解析をおこなうことで、すでに分化したTh2細胞でIL-4を含む産生制御法を考察する手掛かりを得ていきたいと考えています。Th2細胞の分化は、H3ヒストンの9/14番のリジンのアセチル化やH3ヒストン14番のメチル化などヒストン修飾が重要です。一方分化した後のサイトカイン遺伝子の発現量は、DNAのメチル化が非常に重要であり、染色体上の制御領域には、ヒストン修飾ではなくDNAメチル化に関与するものが存在することを明らかにしつつあります(山口敦美研究員、青木和久研究員、佐藤憲子研究員、細澤拓美特別研究員)。GATA3とDNAメチル化に関与するタンパク質群との相互作用を含め、GATA3と結合するタンパク質群の解析を進め、GATA3の機能に関与するパートナーとなる分子群を同定し、GATA3との分子間結合を標的とする薬剤の開発をめざしたいと考えています。

分子間結合を阻害することにより作用する薬剤として、免疫抑制剤であるシクロスポリンAやタクロリムスがあります。これらの化合物は、細胞内受容体であるシクロフィリンやFKBPと複合体を形成し、それがCa依存性フォスファターゼ、カルシニューリンと結合し、その活性を抑制します。この抑制作用は、低分子量の基質に対しては抑制作用を示さないことや立体構造の解析から、活性中心への結合ではなく、基質タンパク質とカルシニューリンとの結合の阻害と考えられています。免疫抑制剤として機能する原因の主要なも

のは、カルシニューリンの基質に転写因子NFATが含まれるためです。転写因子NFATは、5種類の遺伝子が含まれる遺伝子ファミリーを形成し、そのうちカルシニューリンにより制御される4種類が、多数のサイトカイン遺伝子発現に必須の転写因子です。シクロスポリンAやタクロリムスは重要な免疫抑制剤ですが、腎毒性、発ガン性、糖尿病など重篤な副作用があります。その原因は不明な点が多いですが、カルシニューリンの基質分子が、NFAT以外に多数あることによる可能性があります。そこでNFATとカルシニューリンの基質認識領域を解析し、NFAT特異的な阻害作用を持つ物質のスクリーニングをおこなうために、ドナーとアクセプターの2種類のマイクロビーズを用いたホモジニアスアッセイ法であるアルファスクリーン法を用いたスクリーニングシステムを確立しました。この解析により、NFAT側の新規カルシニューリン結合領域を同定しました（神沼修研究員、北村ふじ子研究員）。これまで2領域がカルシニューリンにより認識されることが報告されていましたが、さらに新たな領域が存在し、サブタイプ特異性も示しました。なぜ複数の領域が酵素であるカルシニューリンにより認識されるのか、解析をすすめていきたいと考えています。NFATのカルシニューリンにより脱リン酸化されるセリン残基は10以上あります。一方これらをリン酸化するキナーゼは、特定の領域をリン酸化する特異性の異なる3種類以上のキナーゼによることが報告されています。これはカルシニューリンが、広い範囲に分布した多数のセリン残基を脱リン酸化する過程で、基質認識領域を変化させている可能性を示唆しているのかもしれませんが。カルシニューリン側では、どこが認識領域であるのか、まだ解析が充分なされていませんが、このような基質認識の特性を持つ酵素に対して、結合を阻害する分子はどのような機能を持つ必要があるのか、どのようにデザインできるのか明らかにしていきたいと思っています。またこのスクリーニングシステムを用いて、カルシニューリンとNFATの結合を阻害する活性を持つ化合物のスクリーニングをおこない、複数の化合物が得られました。これらの化合物の一部には、ヒト末梢血T細胞のサイトカイン産生の抑制効果が認められました（神沼修研究員、北村ふじ子研究員）。これらの化合物が、複数ある分子間結合をどのように阻害するのか、さらなるスクリーニングと合わせて研究を進めていきたいと考えています。

このようなT細胞における解析方法を用いて、樹状細胞の産生するサイトカインの解析もスタートしました。生体内で繰り広げられる免疫応答において、T細胞の分化を制御する重要な細胞群として樹状細胞があります。樹状細胞にも種類があり、T細胞に対する作用が異なっていますが、それは産生するサイトカインの種類や量の違いが重要と考えられています。T細胞と樹状細胞で同じサイトカイン遺伝子も発現していますが、制御機構が異なることを示唆する報告もあります。T細胞と比較解析をおこない、サイトカイン遺伝子の発現制御機構をより総合的に理解できればと考えています。

— 筆者紹介 —

老化に関する番組を見ていたら、100歳でもスキーをする三浦敬三氏が紹介されていました。毎日どこでも筋力トレーニングをされているようです。やはり毎日、短時間でもおこなうことが重要と感じました。昔ながらの腹筋、腕立て、だけじゃない、気楽に家でもできる運動があるといいと思っていましたが、今はやりのPilates（考案者の名前）は静かにできて結構いい運動です。ヨガも同じタイプの運動だと思いますが、お勧めです。

ホットトピックス

確率的におこる転写活性化と染色体脱凝縮の解析

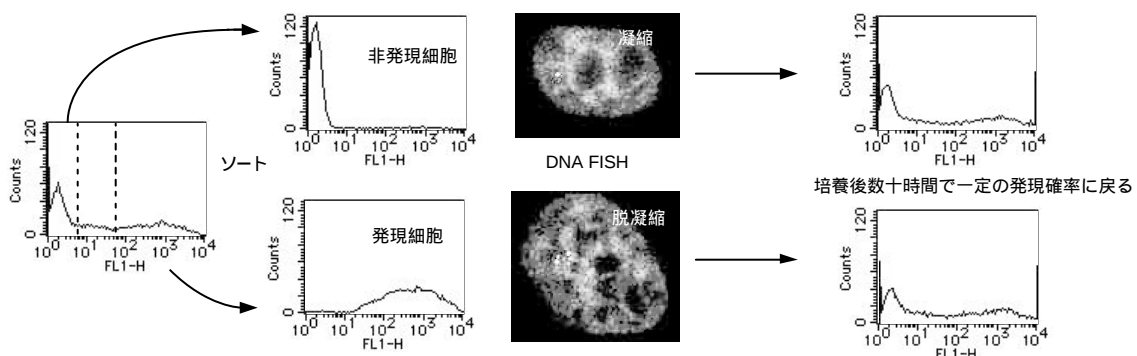
サイトカインプロジェクト 佐藤 恵子

遺伝的背景が同一のクローン化された細胞集団を均一な条件で培養しても遺伝子の発現にはばらつきがある。このようなばらつきは、細胞周期の違いや転写活性化シグナル強度の違いによって説明できることもあるが、それらの条件を一定にしてもばらつきがなくなることもある。そこでそのようなばらつきを生み出す要因の一つに染色体の構造的な特性が関与しないかどうかを検討した。

HeLa Tet-On細胞を用いてドキシサイクリン依存性にCDC7とGFP-ASK遺伝子の転写を誘導する安定形質変換細胞株を樹立する過程で、発現ベクターが50-60コピーくり返し染色体に挿入された細胞株を得た。ドキシサイクリン存在下で誘導される遺伝子発現の程度は不均一であったが、遺伝子発現レベルと挿入配列の染色体の脱凝縮(“ほどき”)の程度に強い相関がみられた。つまり同一培養条件下で遺伝子発現が検出できない細胞では挿入配列は高度に折り畳まれているが、転写の活発な細胞では脱凝縮により0.5-数 μm のサイズにほどかれていた。この転写活性化に伴う染色体の“ほどき”の不均一性は細胞周期や転写因子発現量の違いには起因しなかった。また、遺伝子発現の活性化はランダムにおこるが、発現確率が常にほぼ一定であることがわかった。例えば発現が検出できない細胞だけを集めて培養してもまた一定の確率で発現がみられる。このことから、細胞周期や転写因子の量に依存しないintrinsicな要因によって確率的に染色体の凝縮度が変化し、それに伴い遺伝子の発現が変動することが示唆された。

私は、クロマチンは本来凝縮しやすい状態と脱凝縮しやすい状態との間の構造変換を絶えず一定の確率で繰り返しているのではないかと考える。このようなクロマチンの構造的なゆらぎが、例えば細胞運命が確率的に決定されるような現象の基盤になっているのではないだろうか。この点は現段階ではspeculationであるが、今後明らかにしていきたいと考える。

参考文献：Sato N, *et al.* “Fluctuation of chromatin unfolding associated with variation in the level of gene expression.”
Genes Cells. 2004; 9(7):619-30.

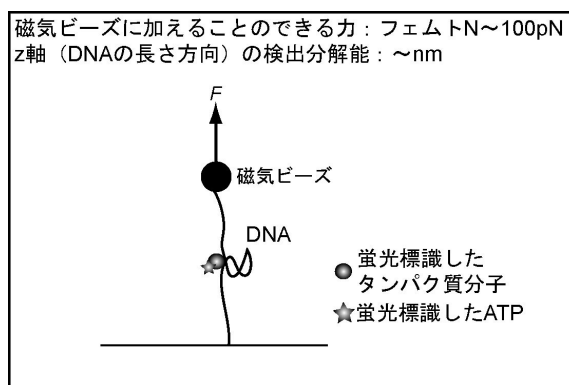


新研究員紹介

一分子プロジェクト 横田 浩章



初めまして、3月より一分子プロジェクトの一員に加わりました横田です。大学入学当初は物理を志していくつもりだったのが、理科全般に興味があったせいか、物理に興味をもったまま、化学、生物と範囲が広がり、物理学科を卒業後、修士課程は阪大の柳田先生の生物物理の研究室に進むことにしました。私がちょうど大学院に進んだ頃、研究室では1分子観察技術の開発まただ中でした。原田プロジェクトリーダーには、その大学院生時代に同じ研究室でお世話になりました。学位のテーマは、貴金属中の電子を光励起してできる表面プラズモン共鳴という現象で発生するエバネッセント場を用いた金属表面上でのモータータンパク質1分子の動きのイメージングでした。表面プラズモン共鳴は、生体分子間相互作用測定装置BIACOREで



全反射型1分子顕微鏡法と磁気ビーズによる
蛍光1分子イメージングとDNA1分子の力学計測（概念図）

使われているのでご存じの方も多いと思います。学位取得後も1分子関連の研究を続け、新規の1分子FRET（蛍光共鳴エネルギー移動）顕微鏡を製作し、注意深い実験の結果、アクチンやRasが自発的に、ゆっくりした（サブ秒から秒）構造変化を起こし揺らいでいるのを実時間で捉え、また、この揺らぎが機能に重要であるらしいことなどを見いだしました。1分子観察技術は、これまで見えてこなかった現象が手に取るようにわかり有用だと思いましたので、その後日本学術振興会の海外特別研究員として1分子DNA操作技術をもつ研究室に赴任し、そこで、1本のDNAの物理変化と、そのDNAと相互作用して

いるタンパク質1分子を同時に観察可能な光学顕微鏡の開発に携わりました。臨床研におきましても、この研究を続けていくつもりです。

ここ数年、物理学や工学と生物学の調和の難しさを痛感しています。生物学に流入してくる異分野の研究者の中で、最先端技術を駆使することだけで終わってしまっている場合をたまに見かけます。たとえば、いくら最先端の装置で高いデータがとれても、それが生物学的に意味がなければしょうがありません。私自身が物理出身なだけに、その人たちの思考がわかる場合があります。片腹痛い時があります。私自身への戒めとして受けとめています。ともあれ、これまで、DNAとタンパク質の相互作用を多次元で1分子直視した例はないので、新しい顕微鏡の開発を通して、物理学的にも生物学的にも面白い現象が見いだせるように研究を進めていくつもりです。今後ともよろしくお願い致します。

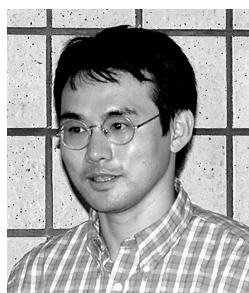
平成17年度 新規教育研修生紹介

受入№	氏名	受入研究部	所属	研修期間	研修内容
1	Anna Barbara Wrabel	ウイルス性疾患 防御	Comparative Immunology Department, University Pierre and Marie Curie, Ph.D. student	H17.4.1 ～ H18.3.31	RIG-Iヘリカーゼファミリーによる抗ウイルス自 然免疫機構の研究
2	山下カンナ	疾患モデル開発 センター	東京医科歯科大学 医歯 学総合研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	BALB/c及び $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスを用いた、 気管支喘息モデルの作製実験
3	林 智佳子	カルパイン	東京理科大学 理工学研究 科応用生物科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	骨格筋特異的カルパインを中心とした筋カル パイン系の解析
4	小 山 傑	カルパイン	東京大学大学院 農学生命 科学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	筋特異的ユビキチンリガーゼ、MURFsの生理 機能の解析
5	松 永 聡 志	SARS,C型肝炎 等感染症	北里大学 理学部生物科学 生体防御学講座 学部学生	17.4.1～ 18.3.31	C型肝炎ウイルス遺伝子のクローニング及び 遺伝子組換え実験
6	奥 田 哲 夫	先端研究 センター	東京大学大学院 新領域創 成科学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	ユビキチン・プロテアソームシステムによる病態 生理学研究
7	名 黒 功	先端研究 センター	東京大学大学院 薬学系研 究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	MAPキナーゼファミリーのシグナル伝達の研 究
8	鈴 木 洋 美	SARS,C型肝炎 等感染症	日本女子大学 理学部物質 生物科学科 学部学生	17.4.1～ 18.3.31	C型肝炎ウイルスの構造解析
9	松 井 誠	タンパク質代謝	総合研究大学院大学 生命 科学研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	発生過程におけるオートファジーの意義 の解明
10	岡 原 史 明	カルパイン	筑波大学大学院 人間総合 科学 社会環境医学専攻 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	癌抑制因子PTENのC末端領域の機能解析
11	有 川 千 尋	カルパイン	筑波大学大学院 人間総合 科学 社会環境医学専攻 修士課程	17.4.1～ 17.6.30	アルコールによる神経細胞のアポトーシ ス誘導におけるホスホリパーゼDの関与
12	鈴 木 輝 彦	カルパイン	東京大学大学院 薬学系研 究科 生理化学教室 博士 課程	17.4.1～ 17.6.30	ARF6ノックアウトマウスの作製と解析
13	中野亜紀子	カルパイン	東京大学大学院 薬学系研 究科 生理化学教室 博士課程	17.4.1～ 17.6.30	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
14	本 宮 綱 記	カルパイン	東京都立大学大学院 理学 研究科生物科学 博士課程	17.4.1～ 17.6.30	個体レベルでのホスホリパーゼD1の機 能解析
15	原 愛 理	カルパイン	お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科 修士課程	17.4.1～ 17.6.30	リン脂質代謝酵素ホスホリパーゼD2の 生理的役割の解析
16	高 野 朋 子	疾患モデル開発 センター	筑波大学大学院 生命環境 科学研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	マウス前核置換技術の習得
17	濱 崎 純	先端研究 センター	首都大学東京大学院 理学 研究科生物科学 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	プロテアソームにおけるRpn10サブユニ ットの発生の機能的機能解析

受入№	氏名	受入研究部	所属	研修期間	研修内容
18	金子 岳海	先端研究センター	(財)癌研究会癌研究所 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	ユビキチンシステムとTGFβシグナル伝達に関する研究
19	近藤 光将	サイトカイン	帝京大学大学院 理工学研究科 バイオサイエンス専攻 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	ES細胞のin vitro 分化系を用いて染色体構造制御シグナルの解析
20	西山 哲史	疾患モデル開発センター	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	マウス個体ミトコンドリアへの外来性DNA導入方法の検討
21	石川 亜樹	疾患モデル開発センター	東京農業大学 農学部畜産学科 学部学生	17.4.1～ 18.3.31	標的細胞ノックアウト法を用いて樹立した人疾患モデルマウスの解析
22	芝田 康佑	疾患モデル開発センター	東京農業大学 農学部畜産学科 学部学生	17.4.1～ 18.3.31	標的ノックアウト法のための組織特異的発現ベクターの開発とその応用
23	安瀬さくら	カルパイン	お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科 修士課程	17.4.1～ 17.6.30	ホスファチジルイノシトール4-リン酸5-キナーゼ 活性制御機構の解析
24	高安 寿子	先端研究センター	お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	Cullin 3-basedユビキチンリガーゼの機能解析
25	辰巳加奈子	先端研究センター	お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	ユビキチン様修飾システムUfm1 Systemの機能解析
26	中島 怜奈	ゲノム動態	東京バイオテクノロジー専門学校 専攻生	17.4.1～ 18.3.31	真核細胞のDNA複製因子の機能の遺伝的、生物学的解析
27	佐々木美保	カルパイン	東京薬科大学 生命科学部 学部学生	17.4.1～ 17.6.30	PIP 5-kinaseとARF 6の相互作用様式の解析
28	小林 慎介	先端研究センター	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	プロテアソームの機能解析
29	植田 翔	糖鎖機能解析室	工学院大学大学院 工学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	糖ヌクレオチド輸送体の構造と機能
30	菊岡 里美	疾患モデル開発センター	筑波大学 第二学群 生物学類 学部学生	17.4.1～ 18.3.31	ミトコンドリアを蛍光タンパクにより可視化したトランスジェニックマウスの開発
31	小川紗理奈	ゲノム動態	東京理科大学大学院 理工学研究科応用生物科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	ターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ(TdT)相互作用分子Tdf1の機能解析
32	Guillermo Marino	タンパク質代謝	オビエド大学大学院 生化学・分子生物学科 修士課程	17.8.1～ 17.10.1	To learn methods for monitoring the autophagic activity in mammalian cells and mice.
33	北村 亮	ゲノム動態	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	染色体DNA複製開始機構の解析
34	尾野本浩司	ウイルス性疾患防御	早稲田大学大学院 工学研究科 生命理工学研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	RIG-Iヘリカーゼの細胞増殖制御に関する研修
35	小野口和英	ウイルス性疾患防御	早稲田大学大学院 工学研究科 生命理工学研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	ウイルス性疾患における生体防御の研究

受入№	氏名	受入研究部	所属	研修期間	研修内容
36	中 村 研 二	ウイルス性疾患 防御	早稲田大学大学院 工学研 究科 生命理工学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	RIG-Iの発現制御に関する研究
37	杉 本 直 樹	がん、生活習慣 病等	東京農業大学 農学部畜産 学科 学部学生	17.4.1～ 18.2.28	HIF2αを介した低酸素ストレスの解析
38	江 村 貴 子	がん、生活習慣 病等	東京農業大学 農学部畜産 学科 学部学生	17.3.1～ 18.2.28	Adenylase kinase 1 を介した低酸素ストレ スの解析
39	樋 口 早 紀	疾患モデル開発 センター	東京理科大学大学院理工学 科 応用生物科学専攻 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	モデルマウスを用いた耳介腫脹反応の解析
40	横田恵一郎	糖鎖機能解析室	工学院大学 工学部応用化 学科 学部学生	17.5.1～ 18.3.31	糖ヌクレオチド輸送体の構造と機能に関 する研究
41	東 條 眞 義	先端研究 センター	東京大学医学部大学院 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	Arkadiaのノックアウトマウス解析
42	北 畠 正 大	SARS, C型肝炎 等感染症	東京大学医学部大学院 博士課程	17.4.1～ 17.10.31	SARSウイルス遺伝子のクローニング及 び解析
43	早 野 元 詞	ゲノム動態	東京大学大学院 新領域創 成科学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	染色体DNA複製制御機構の解析
44	眞 田 明	カルパイン	東京バイオテクノロジー専門 学校 専攻生	17.4.12～ 18.2.28	骨格筋特異的カルパインの精製
45	野 村 真 未	一分子	東京大学大学院 新領域創 成科学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	神経細胞の成長過程における一分子観測
46	益 田 聖 子	細胞膜情報伝達 (1)	昭和大学大学院 薬学研究 科 博士課程	17.7.1～ 18.3.31	遺伝子改変マウスを用いた 型ホスホ リパーゼA2の生体機能の解析
47	上 野 紀 子	細胞膜情報伝達 (1)	昭和大学大学院 薬学研究 科 博士課程	17.7.1～ 18.3.31	マスト細胞の分化成熟、活性化における プロスタノイド合成酵素群の役割解析
48	宮 崎 友 歌	細胞膜情報伝達 (1)	昭和大学大学院 薬学研究 科 修士課程	17.7.1～ 18.3.31	IIF型ホスホリパーゼA2の生殖器におけ る発現と機能の解析
49	佐 藤 弘 泰	細胞膜情報伝達 (1)	昭和大学大学院 薬学研究 科 修士課程	17.7.1～ 18.3.31	遺伝子改変マウスを用いた 型ホスホ リパーゼA2の生体内機能の解析
50	細 川 奈 生	タンパク質代謝	東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科 修士課程	17.4.1～ 18.3.31	栄養飢餓に対する生体応答機構の解析
51	藤 野 隆 介	幹細胞	東京薬科大学大学院 薬学 研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	精原細胞遺伝子産物の機能解析
52	吉 江 幹 浩	幹細胞	東京薬科大学大学院 薬学 研究科 博士課程	17.4.1～ 18.3.31	子宮におけるスタスミンファミリーの機 能探索

臨床研セミナー



日 時：平成17年6月20日（月） 14：30～15：45
会 場：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：翻訳開始因子の構造、機能とリン酸化による転写プログラム制御
演 者：浅野 桂 博士
Assistant Professor, Division of Biology, Kansas State University, USA
世話人：タンパク質代謝 水島 昇、ゲノム動態 正井久雄



日 時：平成17年6月20日（月） 16：00～18：00
会 場：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：Mechanisms that create and destroy MHC class I-presented peptides.
演 者：Kenneth L. Rock 教授（Professor and Chairman）University of Mass
Medical School, Worcester, USA
世話人：先端研究センター 田中啓二



日 時：平成17年6月21日（火） 14：30～15：45
会 場：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：A Novel Role of Autophagy in Axonal Dystrophy and Degeneration
Revealed by Lurcher Mouse Producing Fluorescent Autophagy Marker
LC3
演 者：Zhenyu Yue 博士
Assistant Professor, Department of Neurology, Mount Sinai School of
Medicine, N.Y., USA
世話人：タンパク質代謝 水島 昇

お 知 ら せ

図書館ニュース 2005.6

* 新規購入図書 *

- Advances in Cancer Research Vol.94
(Ed.Woude, George Vande et al.)
Academic Press(Elsevier), 2005
- Advances in Enzyme Regulation Vol.44
(Ed.Weber, George et al.)
Elsevier, 2005
- Current Topics in Microbiology and
Immunology
Vol.293 (Ed.Kyewski, B. et al.)
Springer-Verlag, 2005
- Methods of Biochemical Analysis Vol.45
(Ed.Figeys, Daniel)
John Wiley & Sons, 2005
- Methods of Biochemical Analysis Vol.46
(Ed.Copeland, Robert A.)
John Wiley & Sons, 2005
- Methods in Enzymology Vol.395
(Ed.Zimmer, Elizabeth Anne et al.)
Academic Press(Elsevier), 2005

平成16年度受託・共同研究事業実績

1 受託研究

研究部門	研究者	研究課題	委託者
細胞生物	正井 久雄	幹細胞増幅法の開発と応用(継続)	㈱ギンコバイオメディカル研究所
融 合	新井 賢一	免疫におけるT細胞と樹状細胞の役割	
酵素機能制御	反町 洋之	筋胃腸におけるカルパイン生理機能の解析	(独) 科学技術振興機構
生理活性物質	原田 慶恵	DNAモーター	
代謝制御	水島 昇	哺乳動物におけるオートファジーの役割とその制御機構	
分子腫瘍学	田中 啓二	ユビキチン・プロテアソームシステムの機能および構造解析に関する研究	(株) ジーンケア研究所
腫瘍生化学	奈良 典子	ジストロフィン欠損マウスmdxを用いた筋再生機構の解明	日本学術振興会
感染生体防御	小原 道法	HCV感染動物モデルの開発とそれを用いたウイルス剤開発の研究	(独) 医薬品医療機器総合機構
		HCVによる発癌モデル系開発と細胞癌化の研究	
		Cre / loxPシステムの簡便化に関する検討	(独) 岡山大学
実験動物	米川 博通	標的細胞ノックアウト法による疾患モデルマウスの作製とその遺伝解析	(独) 生物系特定産業技術研究推進機構
		ミトコンドリアダイナミクス解析の研究開発	横河電機(株)
臨床遺伝学	新本美智枝	ヒトノクローナル抗体を用いた花粉アレルギー解明手法の開発	(独) 食品総合研究所
臨床遺伝学	櫻庭 均	リソソーム病の分子病態解明と新規治療薬開発	東京都健康局

2 共同研究

研究部門	研究者	研究課題	共同研究者
細胞生物免疫	正井 久雄 宮武昌一郎	癌細胞、幹細胞、および免疫細胞を標的とした新規細胞操作技術の開発	㈱ギンコバイオメディカル研究所
融 合	新井 賢一	RNAペプチドの検出	(株) 進化総業
細胞生理	芝崎 太	コード化抗体による「同時多項目・高感度検出技術」の診断分野への実用化	(有) ケアティス
		乳癌のHerceptinによる治療予測の研究	アクララ社
腫瘍生化学	原 孝彦	LO277及びS76遺伝子を利用したヒト造血幹細胞の体外増幅の試み	キリンビール(株)
腫瘍細胞	藤田 尚志	ウイルス感染等の刺激によるインターフェロン(IFN)系の遺伝子発現調節機構の解析	東 レ(株)
感染生体防御	小原 道法	C型肝炎ウイルス治療薬に関する研究	中外製薬(株)
		C型肝炎ウイルス増殖に関わる宿主因子の同定とC型肝炎治療薬評価系の構築	三菱ウエルファーマ(株)
		HCV増殖阻害物質の探索	(株) iGENE、日本新薬(株)
		HCV発現ならびに複製系を用いた阻害剤の評価	藤沢薬品工業(株)
実験動物	米川 博通	遺伝子改変動物の有用性と事業家に関する研究	免疫生物研究所
	多屋 長治	野生由来染色体を導入したコンソミックマウス系統群の開発	理化学研究所
免 疫	宮武昌一郎	NFATを標的とした新規治療薬探索に関する研究	㈱ギンコバイオメディカル研究所
臨床遺伝学	櫻庭 均	リソソーム病治療のためのリポソームあるいはアルブミンを用いたDDS製剤の研究開発	(株) オキシジェニクス
医薬研究開発センター	島村真里子	血管新生阻害物質に関する研究	(有) 慶芳舞

海外学会レポート

Cold spring harbor, NY

THE UBIQUITIN FAMILY meeting, Cold spring harbor, NY

先端研究センター 金子岳海・濱崎純・高安寿子

我々先端研究室（旧分子腫瘍）の学生は、千葉さん、八代田さんと共に4月27日にCold spring harbor laboratoryにて開催されたTHE UBIQUITIN FAMILY meetingに参加した。長いフライトの末、NYの市街地から電車で揺られること1時間。Cold spring harborに辿り着いた我々を待っていたのは、豊かな森と湖に囲まれた心安らぐ風景であった。前日に岩槻さん（元臨床研・腫瘍生化学研究部門）の元を訪れ、マンハッタンを臨みながら都会的な雰囲気のリボを見学した後ということもあり、非常に対照的な研究環境に驚き、研究所というよりも長閑な小さな町のようにも見えた。敷地内には研究者が住んでいる家何軒があり、その中に二重螺旋のJames Watson博士の自宅もあったが、残念ながら本人を見かけることは無かった。会期中は研究所の敷地外に出る機会は少なかったが、芝生の上で談笑しながらのランチタイムや、海岸沿いでのカブトガニとのふれあい、野ウサギの訪問など心地よい時間を過ごすことができた。参加者の中には非常に高名な研究者も数多く見られ、自然と談笑の中身は先端のトピックスとなり、貴重な情報が交換されていた。高名な研究者と若い研究者がフランクに議論を交わしている姿が印象的で、海外のサイエンスに対する土壌の豊饒さに憧れを一層強めた。



写真1：CSHのシンボルである二重螺旋

セッションは当然ユビキチンにまつわる話が続くことになるが、細胞周期、神経変性疾患、エンドサイトーシスや膜輸送、ERADなど話題は多岐に渡り、ユビキチン化に働く酵素E3リガーゼの基質選択性やユビキチン付加機構についての研究も非常に多く発表された。さらには、プロテアソームにおける基質認識やユビキチン様タンパク質の細胞内でのユビキチンとの機能的連関についての発表もあり、ユビキチンという分子のみならず、細胞、個体におけるますます包括的な理解が必要であると肌で感じる事ができた。これらの発表は論文に発表されるか若しくはされたばかりという新しい情報が多く、日本を発つ直前に発表されたものなどもあった。ポスター会場では多くのPh.D.studentも発表しており、熱気のある議論を繰り広げていた。多くの研究者を立ち止まらせた発表の一つに、プロテアソームの基質分解時のATP消費はプロテアソーム自身の部分的な解離を引き起こすという報告があり、これは私たちが帰国して間もなくの5月20日付けのCell誌に発表された。



写真2：敷地内にあるワトソン博士の自宅

学会では初日の夜に中庭でのワインパーティーや、最終夜には著名な音楽家によるバイオリンとピアノの演奏会も行われ、参加者は優雅でかつ有意義な時間を過ごした。世間はめまぐるしく動いていると言われるが、ユビキチンに関する研究も止まることなくめまぐるしく発展、拡大している事が確認できた今回の帰路、この世界から取り残されないよう研究と英語の勉強に決意を新たに燃やす我々学生であった。