



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380号(平成21年7月号) 平成21年7月15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 〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6 Tel 03-5316-3100 FAX 03-5316-3150
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

プロジェクト研究成果報告	1~5
就任のご挨拶	6
びゅうぼいんと	7
新研究員紹介	8~9
平成21年度科学研究費補助金交付決定状況	10~11
平成21年度研修生紹介(追加分)	11
学会レポート	12



プロジェクト研究成果報告

カルパイン不全による疾患の解析から生命現象を捉える

カルパイン プロジェクトリーダー 反町 洋之

2009年4月15日に私たちの研究室は本駒込を後にして、上北沢の新研究所に引っ越しを開始した。本駒込の臨床研に研究員として勤務していたちょうど20年前に、素晴らしいsupervisorsと共同研究者に恵まれた幸運から骨格筋特異的に発現するカルパインをクローニングすることができた。その時以来、この不思議な分子に取り憑かれて今日に至っている。その間、約7年おきに3回異動したが、現在は15種類あるヒトのカルパイン全体を視界に入れつつ、この分子の謎が解けずして、生命を理解するなど烏滸がましいと悪戦苦闘している。本年までの過去5年間は、(財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所で「カルパインプロジェクト」として研究活動をさせて頂いたので、過去の経緯を含め研究の成果を紹介したい。

多くの分子がそうであるように、多種の生物からの様々なホモログが見出されていくに従い「カルパイン」という分子の輪郭は臆気になっていく。便宜的な定義は、「ヒト μ -calpainのプロテアーゼドメインのアミノ酸配列と有意な相同性を持つ」分子となる。明白であるが「有意」という言葉を使うことによって、「定義」を回避している。カルパインは活性中心にCys残基を持つシステインプロテアーゼに分類されるが、その中のパパインスーパーファミリーに属し、その3つのブランチの一つを形成する。幸い3つのブランチ間には配列相同性において、現在のところは大きな溝が存在しているので、カルパインを抽出可能だが、どんどん多様な生物のゲノムが決定されていった暁には、全てが地続きになってしまうこともあり得ないことではない。現時点でも、カルパイン分子には様々なバリエーションが存在する。ヒトのカルパインだけを取っても、その中には、活性中心が自然に変異しているものや、プロテアーゼドメインが半分しかないものなど、不思議な分子が存在する(図1)。これらが単にmolecular prodigality¹なのか、それともそれぞれに未だ見破られていないユニークな機能があるのか、悩ましいところではある。あるいは、カルパインは15遺伝子揃ってチームとして機能しているのかもしれない。

手法としてのいわゆる遺伝子ノックアウト生物を用いた解析は、現在最も多用される手法の一つであろう。ある遺伝子ノックアウトがある表現型を示すため、この遺伝子の機能はこうだ、という論理はよく使われる。そこでは、表現型こそが命であり、顕著な表現型が無い場合はインパクトのある雑誌に載らなかったり、その遺伝子が軽く見られたりする。致死や顕著な表現型があると、なんとなくその遺伝子は重要な気がしてしまわないだろうか?しかし、アイスホッケーでパワープレイ(相手チームの選手の反則退場のため相手より一人多い状態で試合をすること)となっても意外に点は入らないことが多いように、数千、数万ある遺伝子の一つが欠けただけで顕著な表現型が出るのはむしろ希である²。しかし、パワープレイの時に抜けている選手は全く意味のない選手である、ということがナンセンスであるように、欠けても表現型の出ない遺伝子が何もしていないわけでは決してない。中には、ビーチバレーのように、一人欠けただけで、顕著な表現型(=試合に負ける)を示すものもある。しかし、この場合は逆に欠けた選手が特別に重要だったからではない事も明白である。2名のビーチバレーの選手は一般的に同等の能力を持っていると考えられるからだ。

ある遺伝子が欠けた時に、ほとんど野生型と変わらないが、マイルドな表現型(病態)のみ現れるというのは、

1 Bray D (2003) Molecular prodigality. *Science* **299**, 1189-90. (平易な英語で書かれた素晴らしいironical essay)

2 Goehl MG, Petes TD (1986) Most of the yeast genomic sequences are not essential for cell growth and division. *Cell* **46**, 983-92. (おおらかな時代を象徴する論文: 200遺伝子をKO→12%致死) * 両文献とも友人からの紹介でした。この場をお借りしてお礼申し上げます。

パワープレイを続けられた挙げ句に、一点差で負けてしまうようなものだ。この場合、負けない（＝病気にしない）ようにするためには、選手を補充する（＝遺伝子治療）のが手っ取り早いですが、それが難しい場合も多いので戦略を変える必要がある。例えば、6対6の時はマン・ツー・マン・ディフェンスも効果的であるが、パワープレイで6対5になれば、このディフェンスはナンセンスになる。そこで、ゾーン・ディフェンス（5人全員で全体を守備）が必要となるわけだが、これはマン・ツー・マン・ディフェンスのように体力だけでできるほど単純ではなく、頭脳とチームワークが必須となる。しかし、うまいゾーン・ディフェンスを組むことができれば、パワープレイでもそうそう点は取られない。つまり、いったんパワープレイ（遺伝子欠損）の危機に陥った時に、負けないためにはうまいゾーン・ディフェンスを指導することである。これは即ち、当該遺伝子産物の蛋白質間相互作用を解析して、欠損によるそのネットワークの乱れをうまく調整する事に相当するかもしれない。

哺乳類では15遺伝子（*Capn1*～3、5～16）がカルパインをコードする。これらのうち、約半数は組織普遍的に、残りは特定の組織に偏って発現する。基質蛋白質の消去ではなく、限定切断により基質機能を調節する「モジュレータ・プロテアーゼ」である。そのため、カルパインの活性不全により様々な病態が起こるので、その診断・治療のターゲットとして、大きな期待が寄せられている。しかしながら、カルパインによる生体制御の分子機構については、未だ不明な点ばかりである。例えば組織普遍的に発現する*Capn2*にコードされるm-calpain活性サブユニットは、ノックアウトによりマウスで胎生致死となる。これは、ビーチバレーに相当する。同じく組織普遍的な*Capn1*にコードされるμ-calpainは、構造も基質特異性もm-calpainとよく似ているためなおさらだ。しかし、ビーチバレーとの大きな違いは、*Capn1*の欠損は顕著な表現型を示さないという点である。この場合は、テニスのダブルスに近いかもしれない。片方のチームの選手が一人倒れても、相棒の選手の能力がずば抜けていれば、そう簡単に負けない。

一方、ヒトCAPN3にコードされるp94/calpain 3は、その変異によって肢帯型筋ジストロフィー2A型（LGM-D2Aまたはcalpainopathy）を引き起こす。私たちは、その直接原因がプロテアーゼ活性不全であることを、*in vitro*とトランスジェニック・マウスの実験から示した。そして、活性のみを失い構造はintactであるp94:C129S変異体を、野生型p94の代わりに発現する、いわゆるノックイン（p94CS-KI）マウスを作出し解析を行ってきた。このマウスは、骨格筋の解剖所見では筋ジストロフィーの表現型を示す。よって、p94のプロテアーゼ活性がマウスの骨格筋機能に必須であることは間違いない。しかし、p94CS-KIマウスの表現型はマイルドであり、外見、寿命なども野生型と変わりが無い。実は、この点が大変興味深く、ヒトの病態モデルとしても優れていることが判明する（後述）。解析は大変だが、重篤な病態による二次、三次的な変動がほとんど無いため、本質的な分子変動を観察できるからである。

前置きが大変長くなったが以上のように、組織特異的カルパインは組織機能との関連で生理機能解析が可能なため、難航しているカルパイン研究にブレイクスルーをもたらす可能性を秘める。よって、本プロジェクトでは、組織特異的カルパインに注目し、遺伝子改変マウスを用いて解析を行なった。各組織には、組織特異的カルパインを含め10数種のカルパインが発現している。上記「チーム・カルパイン」として、互いに相補しながら機能する可能性も*Capn1*や*Capn3*のノックアウトの結果からは強く予想される。よって、組織特異的カルパインを各組織に特徴的なカルパイン系のキー分子として捉え、関連分子についても同視野で解析する。その結果、カルパイン不全による疾患のメカニズム解明を目指すと共に、カルパインによる生体調節機構についても明確にすることを目的とする。

1. 胃腸特異的カルパインと胃粘膜機能

胃特異的カルパインnCL-2/calpain 8は、胃の表層粘液細胞（ピット細胞とも呼ばれ、食物と接触し胃酸から胃を保護する粘液を分泌する）に極めて限定的に存在する。また、胃～大腸に特異的に発現するnCL-4/calpain 9もnCL-2と同様に表層粘液細胞への局在が観察された。一方、組織普遍的なμ-及びm-calpainは対照的に、ほぼ胃細胞全体に分布している。よって、nCL-2、nCL-4は胃の表層粘液分泌

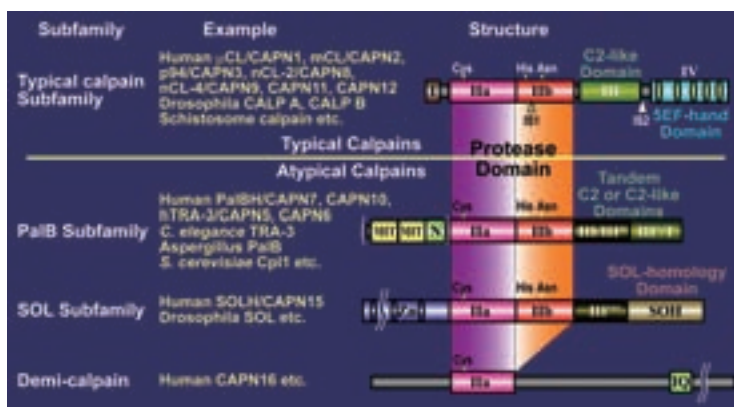


図1 カルパインの構造

哺乳類のカルパイン活性サブユニットとそのホモログをコードする15遺伝子の主要産物と他生物のホモログの構造模式図。typical及びatypical、又は、発現組織から普遍型と組織特異型に分類される。最も良く研究されているμ-及びm-カルパイン（typical/ubiquitous）は各々μCL+30K、mCL+30Kのヘテロ二量体酵素として存在・機能し、conventional カルパインと呼ばれる。I：調節領域；IIa、IIb：プロテアーゼ領域の2つのサブドメイン；III：C2ドメイン様Ca²⁺-結合領域；IV：PEFドメイン；IS1、IS2：p94の特徴的挿入配列位置；T：C2ドメイン；SOH：Small Optic Lobe (SOL) 相同領域；MIT：膜輸送に関与する微小管相互作用モチーフ；IQ：カルモジュリン相互作用モチーフ；Zn：Zn-フィンガーモチーフ

などの制御に関わることが予想された。

そこで、nCL-2の生理機能を分子レベルで理解するため、相互作用蛋白質を探索した結果、コートマー複合体β-COP (β-COP) など数種が同定された。ピット細胞にも発現が確認されたβ-COPに注目して解析した結果、β-COPとnCL-2のゴルジ体での共局在と、β-COPのnCL-2による限定分解を明らかとした。切断位置は、ちょうどドメインを切り取っており (図2)、切断断片は、全長β-COPのゴルジ体局在とは対照的に、細胞質に存在したことから、この切断によってβ-COP複合体がゴルジ体膜から解離することが示唆された (Hata, S. et al. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 11214-24)。

また、nCL-2の構造は、mCLやμCLに相同だが、その酵素活性は未知であった。そこでnCL-2を大腸菌で活性ある状態に発現・精製する方法を確立し、nCL-2の酵素機能を解析した。その結果、Ca²⁺感受性や阻害剤感受性はm-calpainとほぼ同じであったが、①至適pHが酸性寄り (～pH6)、②Ca²⁺依存的な自己消化活性が強く半減期は10秒以下、③ドメインIIIを通じてホモ二量体、三量体を形成、④mCL、μCLがヘテロ二量体を形成する30Kサブユニットとは二量体を形成しない、などのユニークな性質が明らかとなった (Hata, S. et al. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 27847-56)。これらは、上記知見とも合わせ、nCL-2の表層粘液細胞での特化した機能を反映していると考えられ、遺伝子改変マウスを用いて解析が続いている。

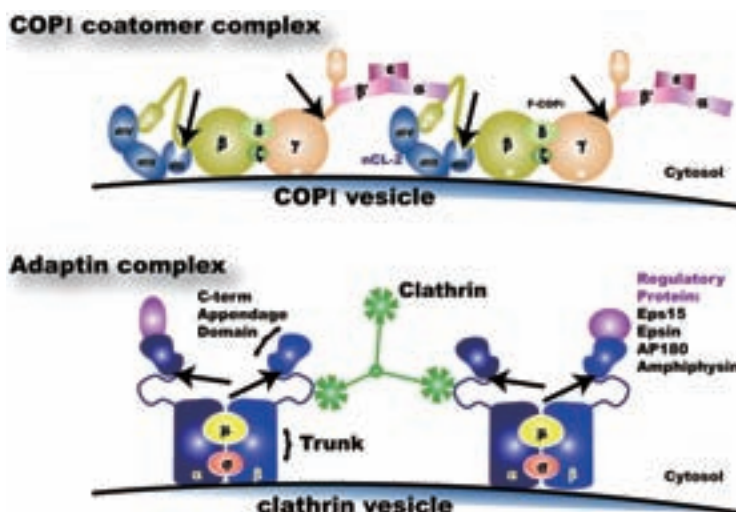


図2 β-COPの構造とCOPI及びclathrin小胞複合体

β-COP、γ-COP、アダプチンは、N-末側にTrunkドメイン、C-末側にEarドメインを持ち、リンカーで接続されている。さらに、他のサブユニットが結合し、膜上を覆う巨大な複合体COPI coatamer及びアダプチン複合体を形成する。nCL-2は、これらのリンカーにごく近い位置 (矢印) を切断し、これらの複合体を速やかに解離させる可能性が考えられた。

2. 骨格筋特異的カルパインと筋ジストロフィー

ヒトカルパイン遺伝子中で、唯一疾患 (calpainopathy) との関係が遺伝学的に明確にされているのがp94である。calpainopathyは、少なくとも15の責任遺伝子が同定されているLGMDの1つである (約十万人に一人の発症率)。CAPN3の病原性変異はp94の分子全体に広がっており、p94全821残基中175残基上に212種のミスセンス変異が同定されている。p94蛋白質は、*in vitro*ではIS1及びIS2領域 (図1) に依存した急速かつ徹底的な自己分解による半減期10分未満での消失を示すが、骨格筋中ではコネクチン (タイチンとも呼ばれる) との結合により安定化される。この特徴は、p94を全プロテアーゼの中でユニークとするもので、その生理的意義は興味深い、未だに不明である。p94が結合するコネクチンは地球上最大 (分子量>3,000 kDa、全長>1 μm) の単一ポリペプチド鎖である (図3)。コネクチンはp94以外にも、MuRF1~3 (Muscle RING-finger protein 1~3)、MARF1~3 (Muscle ankyrin-repeat protein 1~3)、α-actinin-2など筋肉の重要な多くの分子と部位特異的に結合する。また、コネクチンのp94結合部位 (N2A領域) に微小欠失を持つ天然変異マウスmdm (muscular dystrophy with myositis) は、重篤な筋ジストロフィーを呈す。そこでp94及びコネクチンの遺伝子改変・変異マウスを用いて、以下のような解析を行った。

[1] p94遺伝子改変マウスの解析

p94CS-KIマウスを解析した結果、筋ジストロフィーに特徴的な解剖所見を見出し、p94のプロテアーゼ活性が筋肉の機能に必須であることを明示的に示した。しかし、血清中のクレアチンキナーゼ (CK) 量 (多くの筋ジストロフィーにおいては筋細胞膜損傷が起こり、筋細胞内のCKが血清中に溶出する) は、上昇気味ではあるものの全ての週齢で野生型と有意差はなかった。これはヒトのcalpainopathyの症状と矛盾しない。

そこで、p94CS-KI骨格筋を用いてディファレンシャルプロテオーム解析を行った結果、いくつかの分子が野生型に比して有意な増減を示した。例えば解糖系関連の酵素9種がこれに含まれ、その結果はCOS細胞発現系を用いた解析結果 (Ono, Y., et al. (2007) *Biotech. J.*, **2**, 565-76) と一致して、p94のプロテアーゼ活性が解糖系の量的制御に関わる事を示した。一方、検出されたほとんどの熱ショック蛋白質 (HSP)、特に筋ストレスと関係が深い低分子量HSPは、p94CS-KIで顕著に増加していた。これは、p94CS-KIでは常態で既にストレスがかかっており、HSPの高進でこれを解消し、そのため表現型が軽微である事が考えられた。

p94CS-KIマウスの表現型は、細胞膜損傷や筋原線維誤配向を示すp94KOマウスに比較すると軽微である。言い換えると、プロテアーゼ活性の無いp94:C129S蛋白質の存在がこれらの表現型を防止したわけだ。つまりp94の構造蛋白質としての新規機能が実在し、これらの機能に関与する事が示された。さらに両マウスを

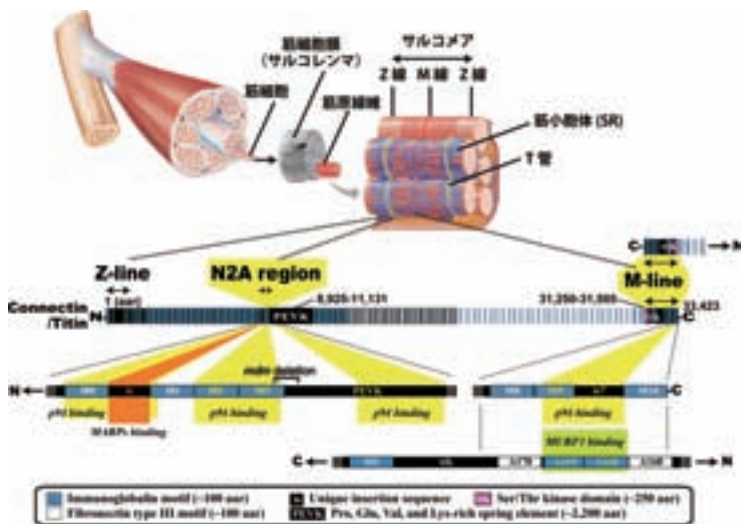


図3 コネクチンの構造とp94、MARPs、MuRF1の結合部位
M線領域では、逆方向のコネクチンとオーバーラップして存在する。

り増加／減少している事、これらの分子がp94CS-KIマウスの運動後にさらに増加／減少はしない事、が明らかとなった。即ちp94CS-KIでは、野生型が過剰運動する程度のストレスを常時受け、さらにストレスをかけた時に反応できないことから、p94の活性はここに作用点があることが示唆された。また、運動前後でのp94の動態を解析した結果、野生型では運動にともなってp94が自己消化し、細胞質画分に移行する事が明らかとなった。一方、p94CS-KIマウスでは運動前からp94: C129S蛋白質量が野生型p94に比べて微増しており、運動による細胞質画分への移行は見られなかった。即ち、p94の運動にともなう細胞質移行は、p94のプロテアーゼ活性に依存している、という事を見出した。

*in vitro*の骨格筋初代培養系においても、サルコメアの伸長時にp94はM線からN2Aに局在を移行させ、この移行はp94: C129Sで遅くなる事を明らかとした (Ojima, K. *et al.* (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 14493-504)。そこで、この現象をp94CS-KIマウスで解析した結果、*in vivo*でも再現される事が明らかとなった。このメカニズムを知るために、骨格筋初代培養細胞に発現させた、M線に局在するGFP-p94の分子動態を、光退色後蛍光回復 (FRAP) により観察した。その結果、野生型p94の蛍光半値回復 (分子の交換速度を表す) は67秒であり、筋原線維蛋白質の中ではかなり速い事が判明した。さらに、その速度はp94: C129Sでは129秒と倍近く遅くなる事も判明した。興味深いことに、動的成分はどちらも約60%であり、4割は回復しない (=M線に埋め込まれたままである) 事が明らかとなった。よってp94は約4割がM線に恒常的に存在して構造蛋白質としての機能を果たし、残りの6割はM⇌細胞質⇌N2Aという局在交換反応を動的に行って、これがサルコメア長変化を感知するシステムの一部をなす、という事が示唆された。重要な点は、p94のプロテアーゼ活性が無いとこの局在変化が鈍くなることである。具体的なプロテアーゼ活性の標的は未だ不明であるが、p94のプロテアーゼ活性と筋機能 (伸縮) との関係を、*in vivo*の系を含めて示した初めてのデータである (Ojima, K. *et al.* 投稿中)。

[2] p94結合蛋白質コネクチンに変異を持つマウスmdmとMARPsに注目した解析

前述のようにコネクチンにはp94の他にいくつもの結合蛋白質が存在する (図3) ため、コネクチンのp94結合部位近辺における他の分子との相互作用は、p94に影響を及ぼす可能性がある。そこで、N2A領域に結合するMARPsに注目し、p94とコネクチンとMARP2の3者関係について、N2A領域に小欠失変異を有するmdmマウスを用いて解析した。この小欠失変異はコネクチン分子の物理的な性質には影響を及ぼさないが、MARP1、2のN2A領域への集結を引き起こす。そして、コネクチンの局所構造やMARP2の結合がp94結合に影響を及ぼすことを明らかとした。これらは、コネクチンを筋原線維における巨大なscaffoldとして捉えた場合、p94の結合するN2A領域ではコネクチンの局所構造、p94のプロテアーゼ活性、p94及びMARPsの結合サイトの競合などによるダイナミックな制御機構が存在し、これらのバランスによって、MARPsの核へ移行を制御していることを示唆する。特に、mdmマウスにおけるコネクチンN2A領域の欠失変異は、コネクチンの局所的構造変化とp94結合部位の欠損を引き起こすことから、上述のバランスが破綻して重篤な筋ジストロフィーとなると考えられる。一方、コネクチンN2A-PEVK領域はp94、 μ -calpain、及び細胞内未知プロテアーゼにより、mdm型で欠失する領域とその周辺の数カ所で切断を受けるが、興味深いことに、mdm型欠失を持つN2A-PEVKコネクチンはこれら全ての切断に抵抗性を示す。この切断の生理的意義については、mdm及びp94CS-KIマウスを用いて詳細に検討したい (Hayashi, C. *et al.* (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 14801-14)。

[3] 酵母を用いた「p94トラップ法」によるp94の活性制御に関する解析

上述のようにp94のプロテアーゼ活性は骨格筋機能に必須である。しかし、自己消化活性のためにp94を酵

比較した結果、筋小胞体 (SR) からの Ca^{2+} 放出能 (CICR) は、p94KOでは低下するがp94CS-KIでは正常である事を見出した (どちらも Ca^{2+} 取り込み能は正常)。CICRを担うSRのリアノジン受容体 (Ryanodine receptor, RyR) とp94との相互作用も確認し、以上を総合して、「p94は構造蛋白質としてRyRを介したSRからのCICRの調節因子として機能する」と結論した。

以上は通常の飼育環境で筋肉に運動負荷はほとんどかからない状況での解析である。そこで、p94CS-KIマウスに過剰運動負荷をかけた結果、p94CS-KIの表現型はp94KOの程度まで重篤化した。再び、プロテオーム解析を行った結果、野生型マウスにおいて運動前後で増加/減少する分子のほとんどが、運動開始前のp94CS-KIマウスで既に野生型マウスより

素学的に解析することは不可能であった。現在までに、スプライス分子種などを用いたアプローチを行ったが、p94の酵素学的性質の全貌はベールに隠されている。そこで酵母Two-Hybrid系の応用であるp94活性の半定量的測定系「p94トラップ法」を開発した (Ono, Y. *et al.* (2006) *J. Biol. Chem.*, 281, 18519–31)。

様々な応用が可能だが、ここではランダム変異導入と組み合わせて、p94の構造機能相関解析を行なった。まずプロテアーゼドメインに対して行なった結果、LGMD2A変異と同一変異を含め33変異を同定し、p94の活性制御の一端を明らかにした。さらに自己消化活性低下を指標として得たp94のCa²⁺依存性変異体の中から、高濃度Ca²⁺でp94活性が回復するものとして、再びLGMD2A変異と同一変異を含む22変異を同定した。これらの変異を活性型μCLの立体構造に当てはめると、図4に示したようにCa²⁺結合サイトの周辺に集まっていることが判明した。よって、Ca²⁺結合にはこの部位の構造が重要であり、その摂動とp94のCa²⁺要求性の関連が示された。これらの変異体のいくつかをCOSYで解析した結果、安定に発現しCa²⁺依存的自己消化活性と基質分解活性を有する変異体p94: D607Aを得て今後の生化学的解析に福音をもたらした (Ono, Y., *et al.* (2008) *FEBS Lett.*, 582, 691–98)。

〔4〕筋特異的RINGタンパク質MuRFs

MuRFsは筋特異的RING型Ubリガーゼである。コネクチンM-線領域のキナーゼ領域 (ttk) に隣接して結合し、その位置は逆方向のコネクチンのp94結合部位と一致する (図3)。私たちは野生型 (WT) 及びMuRF1遺伝子破壊マウス (KO) に対して、アミノ酸欠乏条件下 (グルコース及び水は自由摂取できる条件) での飼育を行って筋萎縮を誘導し、①血清中の分岐鎖アミノ酸量のKOでの有意な低下、②タンパク質の*de novo*翻訳抑制がKOでは脱抑制されていたこと、③MuRF1は筋型クレアチンキナーゼ (CK-M) とB-box領域を介して相互作用すること、④CK-MはMuRF1によってユビキチン化を受け、アミノ酸欠乏時にCK-Mの筋細胞内量がKOに比べ、WTで有意に減少すること、などの新規知見を得た。さらに、MuRF1との結合が示唆されていたグルココルチコイド調節因子結合タンパク質やヒドロキシソ酪酸脱水素酵素も実際にMuRF1でユビキチン化されることを見出した。これらの結果は、MuRF1が多面的に筋肉の恒常性維持に機能することを示した (Koyama, S. *et al.* (2008) *J. Mol. Biol.*, 376, 1224–36)。

以上、紙面の関係で割愛した部分も多いが、5年間の結果の概要を紹介した。これらの成果の一部を広く公開するために、共同研究によりカルパインに関するポータルサイトの構築を行っており (Takigawa, I. *et al.* 投稿中)、近日中には公開できるはずだ。カルパインによる切断サイトの予測プログラムなどが実装されており、カルパイン研究者はもちろん、研究の過程でカルパインによるかもしれないプロテオリシスに出会った全ての研究者にとっても便利なサイトになると思われる。最終目標は、Mascot™やProteinPilot™などの質量分析データ解析ソフトウェアの「切断酵素」リストの中に、トリプシンやAsp-Nに並んで「カルパイン」という文字が入るようにする事である！カルパインはよく「配列特異性がない」といわれるが、ある蛋白質を持ってくれば、必ず同一カ所を切断するので、必ず配列も認識しているはずであり、単にそのルールを私たちが見破ることができないだけであろう。配列特異性をはじめカルパインを理解するのはなかなか骨が折れるが、だからこそチャレンジする甲斐もあるというものだ。一つの分子に注目しつつ、その分子だけを見のではなくチーム・カルパインとしての働きをいつも考えながら解析していきたい。

〈著者から一言〉

ちょうど一年前、急に腰痛が悪化して入院し、結局のところ椎間板ヘルニアで手術を受けました。その節は、多くの方に多大なご迷惑をおかけして大変申し訳ありませんでした。この場をお借りしてお詫び申し上げます。また、お世話を下さった方、お見舞いに来て下さった方、激励して下さい下さった方、本当にどうも有り難うございました。ご恩は一生忘れません。病院の生活は超ヘルシーで、高校でバスケットをしていた時のベスト体重に戻ってしまいました。案の定ですが一年経ち、順調に元の体重に戻っています。さて、入院中にしみじみ思ったのは、自分が仕事しなくても世の中全く問題ない、ということでした。些か寂しくはありますが、考えてみれば当たり前ですね。遺伝子ノックアウトと同様、そうそう表現型はでないものです。しかし、パワープレイに負けずにこらえてくれたラボの方々に深謝します。

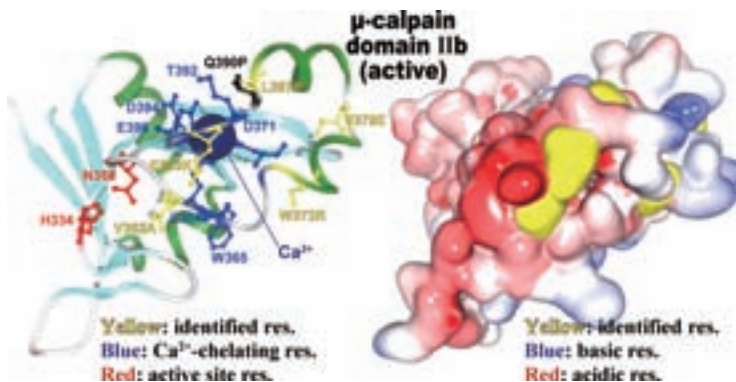


図4 p94トラップ法で同定したCa²⁺要求性を変化させる変異
黒はμ-calpainドメインIIbにおいてCa²⁺のキレートに関与する残基、グレーは見出された変異。H334とN358は活性中心を形成する残基。

就任のご挨拶



免疫・感染症研究分野 神経ウイルス感染症プロジェクトリーダー 小池 智

4月より神経ウイルス感染症プロジェクトのリーダーとして臨床研（東京都臨床医学総合研究所）にお世話になります。私は大学院を終えた1987年に当時微生物研究部門にちょうど着任された野本明男先生にお声をかけていただいて臨床研に就職しました。それが私自身の臨床研との出会いであり、同時にウイルス学研究の初めでもあります。山川民夫先生が所長をされていた頃でしたが、当時も大変活発な研究所でした。部門を率いるリーダーの先生はもとより中堅・若手の先輩研究員も多くいらっしゃりセミナーの時は厳しい質問が飛び交っていました。そんな中で私はとりあえず体力勝負で諸先輩の質問をクリアしていたと記憶していますが、ポリオウイルス受容体（PVR）の同定やPVRを発現するトランスジェニックマウスというポリオウイルスの感染モデル動物開発をさせていただき、成果を出させていただきました。臨床研の良さは垣根なく他の部門の方々とも交流しながら質の高い研究を行なっていくところだと思いますが、まさにその恩恵を受けることができご指導いただいた先生方には大変感謝しております。その後海外留学等を経て1998年からは東京都神経医学総合研究所でポリオウイルスを中心に研究を続けてまいりました。このウイルスの神経親和性のメカニズムについてある程度の成果をあげることができましたので、さらにその研究は発展させたいと考えておりました。そのような折に研究所統合の一環として私は臨床研へ早々と移転しその一員として勤務させていただくこととなりました。1993年以来久しぶりに臨床研に戻ってきた訳ですが、思い出深い駒込病院敷地内ではなく、真新しい世田谷の研究所で働くことになりました。

新しい研究所でこれまで私を育ててくれた臨床研へのご恩返しを兼ねて2つの挑戦をさせていただこうと考えています。ご存知のように感染症はその時々で予期せぬ病原体の登場があり、それに備える必要があります。私がこれまで研究を続けていたポリオウイルスはワクチンの計画的投与により野生株の根絶も夢ではない段階までこぎ着けました。しかし、ポリオの脅威が去っても次の脅威が迫っています。現在我々は神経病原性の強いエンテロウイルス71（EV71）に注目し、その解析を進めております。EV71はコクサッキーウイルスA16（CVA16）と共に乳幼児に手足口病を引き起こすウイルスです。手足口病自体はあまり深刻な病態をもたらす訳ではありませんが、EV71による手足口病は稀に脳炎や急性弛緩性麻痺などの中枢神経症状を伴う場合があります。死に至る場合もあります。特に近年ではアジアで年間数十人規模の死者がでる流行が起きていることから東京においても警戒が必要であると考えられます。現在はこのウイルスに対するワクチンや抗ウイルス薬はなく、流行しているウイルス株の毒力を正確に測定する便利な動物モデルもありません。我々は平成17年度の神経ウイルス感染症プロジェクト発足当時から地道な努力を続けて、昨年漸く受容体を同定することに成功いたしました。受容体の同定により、患者からのウイルス分離を容易にする技術、小動物を用いたEV71感染動物モデルの確立などが可能になります。このような実験系の確立により、よりよい診断、治療、創薬などの道が開かれるものと考えております。

また、現在インフルエンザウイルス対策が急務となっております。私たちもこの時代の要請に答えるため筑波大学の永田恭介先生らとの共同研究体制を確立しつつあるところです。ウイルス複製のメカニズム解明に立脚した抗インフルエンザウイルス薬の開発に挑戦していく所存です。

ウイルス学研究はそれぞれのウイルスに特化した各論が多い学問ではありますが、その根底には共通の生命現象があります。研究を通して臨床研内の先生方と垣根なくおつき合いいただけることを熱望しております。どうぞよろしくお願いいたします。



エコについて

疾患モデル開発センター 赤松 紀子

気分転換、リフレッシュの方法は人それぞれですが、私の場合は本を読むことがその一つです。時には睡眠薬代わりになっていますが、気の向くままに軽く読める物を中心にSF、ファンタジー、推理小説、旅行記、歴史物などジャンルは問わず手にしています。

昨年より気に懸かっていた、「深海のYrr(イール)」(フランク・シェッツリング作、北川和代訳)を連休に読みました。文庫本で上中下巻3冊合わせて1658ページという長編です。エコサスペンスという聞き慣れないジャンルに？気分で見始めました。海洋冒険小説というにはSFが掛っているし、SFというには設定は現代であるし、苦心のジャンル分けでした。ドイツ人らしく綿密に調査した上で、多数の登場人物に細かく性格付けして心理描写も折り込み読み応えのある1冊でした。

〈あらすじ〉

気がつくとき世界のあちこちの海で一見関係のない異変が次々に起こっている。北海油田のメタン氷の採掘現場ではメタンハイドレート層に巨大なゴカイが大量発生、人や船を襲う鯨、船底に大量発生して船を沈める貝、藻類の持つ最強の神経毒素を運ぶロブスターと事態はエスカレートしていく。その中で各地に実在する様々な研究機関の研究者たちが原因究明に奮闘し、全ての異変に関連があることに気づく。人類に対する攻撃であると。メタンハイドレートはゴカイと共生細菌のコンソーシアムにより崩壊、メタンの大量噴出、爆発に続く津波の発生。そして攻撃は巧妙になり被害は世界規模で拡大していく。ここで過激派によるテロを疑うアメリカの政府機関と軍の司令官が登場。色々な分野の研究者たちを招集。情報を交換する中で、深刻な海洋汚染を起こした人類を根絶する意思を持った生命体の存在が明らかとなり、この生命体をYrrと名付ける。Yrrとのコンタクトおよび生命体の解明のため、アメリカ海軍のヘリ空母にさらに多くの研究者が招集される。艦内では、科学的討論のみならず、生命の誕生、進化、他生物との共存など哲学、倫理学の領域まで踏み込んだ討議も行われる。そして、コンタクトからYrrは地表の7割を占めている海、深海に2億年から1億8千万年前(ジュラ紀)に既に存在していたことが判明。人類より遙か昔から存在していたことがわかる。一方、研究者たちはYrrは記憶を遺伝できるゼラチン状の単細胞生物(見かけはアメーバ)であり、フェロモンを介して集合体を形成することをつきとめる。そのフェロモンは単純な構造で、研究者は合成に成功する。しかし、軍の司令官はアメリカの権益に固執し、アイソトープラベルした毒フェロモンをシンパの研究者に作らせてYrrの殲滅をはかろうとする。ここからはアクション映画の乗りで、Yrrの攻撃、逃げまどう乗員、司令官を止めようとする試みと最後の捨て身の制止、起死回生を願いYrrを騙す賭に出た研究者、そして沈む空母。多数の犠牲者を出すYrrの攻撃は止まる。

環境汚染、温室効果、省エネルギーと地球に優しいエコを目指していても、実際はほとんど効果が上がっていない現状の根底に人間の認識の限界があると感じました。人は自分の枠組みでだけしか認識できないので、異国間の争いや国内での政争、夫婦親子の争いの根源には、他者に対して十分な認識ができず、共生の道が見付けられないのです。であれば、これまでに認識したことのないYrrのような未知の生命体をも理解し、共存の可能性を探ることが本当にできるのでしょうか。エコを進めるためにも認識の限界を意識し、共存・共栄を図ることを大切にしたいものです。

新研究員紹介

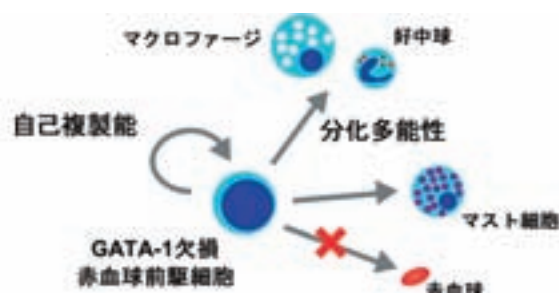
幹細胞プロジェクト 北島 健二



4月から幹細胞プロジェクトに加わりました。10年間籍を置いた大阪大学から、新築の新研究所へ移り、新たな気持ちでがんばっていきたいと思っています。

学生の頃から発生・分化に興味があり、大阪大学では、胚性幹細胞（ES細胞）を試験管内で血液細胞へ分化させる手法を用いて、血液細胞分化の研究をおこなってきました（Kitajima et al. Genes Dev 20:654-9, 2006など、右図）。私たちの体を流れる血液細胞は、全て造血幹細胞に由来します。造血幹細胞は、自分自身を作ることができる「自己複製能」と10種類以上の成熟血液細胞へと分化することができる「分化多能性」を身につけています。このふたつの能力と、これらの能力をバランスよく調節する仕組みによって、血液細胞は私たちの生涯にわたって枯渇せずに供給され続けます。しかしながら、造血幹細胞は、私たちの体内にはごくわずかしかな存在せず、そのため、この細胞の性質の多くは謎です。もし、この謎を解き明かせたならば、必要な血液細胞を自在に作ることや増やすことが可能になるものと考えられます。

臨床研では、造血幹細胞だけではなく、他の組織幹細胞の研究にも着手したいと思っています。ES細胞やiPS細胞を試験管内で組織幹細胞へと分化させ、組織幹細胞の自己複製や分化多能性に関する研究をおこなっていきたいと思っています。



**GATA-1遺伝子を欠損した赤血球前駆細胞の
自己複製能・分化多能性獲得**
GATA-1遺伝子は赤血球の分化に必要な転写因子です。GATA-1欠損 ES細胞を試験管内で赤血球へ分化誘導することによって、GATA-1欠損赤血球前駆細胞が、試験管内で増え続けることができる「自己複製能」と、他の血液細胞へ分化することができる「分化多能性」を持つことを新たに発見しました。

細胞膜情報伝達プロジェクト I 武富 芳隆



本年度より細胞膜情報伝達プロジェクト I に赴任して参りました。1976年佐賀県生まれ。2001年昭和大学大学院薬学研究科博士前期課程（指導教官 工藤一郎）修了。'03-'09年昭和大学遺伝子組換え実験室にて助教として勤務しました。'07年博士号（薬学）取得。当研究室の村上誠先生には大学院時代よりご指導をいただいております。'08年には外部支援研究員として臨床研に通いました。大学院生の頃「マスト細胞の成熟に伴って発現誘導される遺伝子群の解析」という研究テーマのもと、培養細胞を用いた分子細胞生物学的研究を行いました。ある因子がマスト細胞機能を制御することを見出し、本因子の遺伝子欠損マウスを作製することを目指して筑波大学・高橋智先生のご指導を仰ぎ、遺伝子組換えマウスの作製法を学びました。本研究を始めるきっかけは本手法を脂質代謝研究に展開したことにあります。村上先生らとともにホスホリパーゼA₂群の遺伝子組換えマウスを多数作出しました。そして、作製したマウスの表現型解析を通じて脂質代謝が現代病ともいわれるアレルギーやメタボリックシンドローム、不妊症、発癌などに深く関わることを知りました。これらの生命現象における脂質代謝の役割をいかに少しでも早く解明できるかについて日々楽しみながら頭を悩ませています。現在の主な研究テーマは「アレルギーにおけるPLA₂群の機能解析」。多数のPLA₂酵素のうち、ある分子種がマスト細胞の成熟を制御することを見出しました。現在、個体レベルの解析を行うとともに、私たちが独自に確立したマスト細胞の成熟培養系を用いて本因子が如何にマスト細胞の成熟に関わるかについて研究を行っています。

新研究員紹介

がん、生活習慣病等プロジェクト 内藤 暁宏



4月よりがん・生活習慣病等プロジェクトに着任いたしました内藤暁宏と申します。トリインフルエンザ診断法開発をメインに行ってまいります。どうぞ、よろしくお願いいたします。

私が科学に興味を持ったきっかけは、幼稚園の頃、家族で庭に寝転びながら星座探しをしたからでしょうか。天文学者を目指した科学少年は、いつの間にか、幼い二人の娘達に「パパはネズミのお医者さん」と教える生物学者になりました。振り返れば、随分、多岐にわたる分野に携わってきました。卒業研究、修士課程では補体のたんぱく精製を中心に、博士課程ではB細胞分化と抗体の親和性熟成について研究を行いました。学位取得後、企業の研究所に入り1年半ほど大腸がんの診断薬開発に携わった後、国立がんセンター・研究所に移りました。がんセンターでは肝臓、乳腺発がんを中心とした実験病理学をメインに遺伝子改変動物の作成と発がん機構の分子レベルでの解析を行いました。その後、アーカンソー州の米国FDA(食品医薬局)の機関の一つ、毒科学研究所へ赴任しOMICSを用いた肝発がん時の遺伝子発現変化を追いました。米国の研究予算削減を機に、アーカンソー州立大学医学部に移り、ミトコンドリアDNAとがんの悪性化について研究をしました。昨年一年は、東大・医科研・再生基礎医科学教室で網膜の発生・分化を研究してまいりました。昔、「あなたは一箇所に落ち着けない」と言い当てた占い師に敬服します。

プロジェクトリーダーである芝崎先生と初めてお会いしたのは今年の2月中旬でした。面接の際に真っ先に聞かれた「お酒は飲めますか?」の質問に、即「飲めません」と答え「-50点」の評価をいただきました。移転も終わり、ようやく実験もスタートです。素敵な仲間達に囲まれ、ご縁を大切にしつつ、サイエンスを楽しみながら、マイナスの評価を酒宴以外でプラスに変えて行きたいと思っています。

がん、生活習慣病等プロジェクト 櫻井 陽



臨床研のみなさま、はじめまして。がん生活習慣病等プロジェクトの櫻井陽と申します。

がん生活習慣病等プロジェクトへの配属となりましたが、実際は都のトリインフルエンザ対策プロジェクトのメンバーの一人として従事することになります。「がん生活習慣病等」の「等」の中に入ることになるのでしょうか。インフルエンザウイルスに関しては、97年以降問題となっているH5N1亜型の高病原性トリインフルエンザウイルスに加えて、今年の春から日本を含め世界中で流行しているブタ由来インフルエンザウイルス(S-OIV)の問題も加わり、いかにして世界的大流行(パンデミック)対策を行うかということの重要性は更に大きくなってきています。本プロジェクトでは現行システムをはるかに上回る高速かつ高感度のウイルス検出システムの開発を目的としています。検出システムの高速度高感度化は、水際対策の効率化や見落としの減少に非常に有用であると考えられます。水際対策の優秀さはウイルスが国内侵入した際の対策準備期間の長さに直結するわけで、十分な貢献が期待できます。

最後に私のバックグラウンドについて書かせていただきます。私は学部生から現在までひたすらウイルス学の研究を行ってまいりました。ただ多くのウイルス学者の方々が単一もしくは同系列のウイルスを専門にされているのに対して、私は狂犬病ウイルスから始まりまして、シンドビスウイルス、HIV-1、ヒト白血病ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサ熱ウイルスそしてインフルエンザウイルスと、色々なウイルスに手を出してきました。このことは専門性をやや弱めるという問題はあるものの、視野の広さには一定の効果があつたのではないかと思います。本プロジェクトでもこれらの知識を生かして研究に邁進したいと思いますので、今後ともよろしくお願いいたします。

平成21年度 科学研究費補助金交付決定状況

(文部科学省交付分)

(単位：千円)

研究種目	氏名	研究課題	決定額
特別推進研究	田中啓二	プロテアソームを基軸としたタンパク質分解系の包括的研究	126,000 37,800
特定領域研究	正井久雄	染色体サイクルの制御ネットワーク	9,500
	正井久雄	Cdc7キナーゼによる染色体機能制御機構の解明	30,400
	反町洋之	カルパインによる生体のモジュレーション	26,200
	芝崎太	癌化における新規血管新生制御機構の解明	5,800
	小松雅明	凝集体形成分子p62による神経変性疾患封入体形成機構	3,800
	小原道法	C型肝炎ウイルスの免疫寛容獲得及びその破綻による慢性炎症	4,800
	小池智	エンテロウイルスの神経トロピズムの研究	3,800
	小原道法	免疫系の攪乱によるC型肝炎ウイルスの持続感染化及び発症機序の解析とその制御	6,100
	吉田雪子	SILAC法を用いたF-boxタンパク質の標的分子探索	2,800
	小松雅明	オートファジーアクセサリ分子群の遺伝学的機能解析	3,400
	北島健二	血液細胞の分化多能性・自己複製能を制御するデコード回路の解明	3,100
新学術領域研究	平田雄一	C型肝炎ウイルス複製におけるスフィンゴ脂質の役割と動態変化・恒常性維持機能の解析	7,800 2,340
若手研究(A)	小松雅明	封入体形成因子p62の代謝と病態発症	9,500 2,850
若手研究(B)	松田憲之	パーキンソン病と細胞膜修復の解析を通じて、ユビキチンの新たな役割を理解する	1,100 330
	秦勝志	胃腸特異的カルパインが関わる胃粘膜防御機構の解析	1,600 480
	関口敏	C型肝炎ウイルスの持続感染機序の解明	1,500 450
	平田雄一	C型肝炎ウイルス複製におけるスフィンゴ脂質の重要性	1,300 390
	山吉誠也	エンテロウイルス71の第2の感染受容体の同定と解析	1,800 540
	安井文彦	重症急性呼吸器症候群の重症化機序の解明	1,700 510
	峯畑健一	造血幹細胞特異的S76遺伝子の機能解析と相互作用分子の同定・造血支持能の解析	2,400 720
	山本圭	皮膚の病態生理における分泌性ホスホリパーゼA ₂ 群の機能と作用機序の解明	2,200 660
	武富芳隆	新規アレルギー応答調節因子Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼA ₂ のマスト細胞における役割	2,000 600
計		23件	258,600 47,670

(日本学術振興会交付分)

研究種目	氏名	研究課題	決定額
基盤研究(A)	米川博通	ミトコンドリア機能異常による運動失調マウスの開発とその機能イメージング	15,400 4,620
基盤研究(B)	反町洋之	酵母～ヒトで保存されたカルパインPalBHの膜輸送系における新規機能の解析	4,700 1,410
	村上誠	分泌性ホスホリパーゼA ₂ 酵素群の生体内機能に関する総合解析	5,300 1,590
	小原道法	C型肝炎ウイルス複製におけるスフィンゴ脂質の役割と動態変化・恒常性維持機能の解析	5,300 1,590
	木村公則	肝炎ウイルスモデルを用いた抗原特異的リンパ球と肝障害の炎症カスケードの解明	5,000 1,500
基盤研究(C)	笠原浩二	脂質ラフトにおけるシグナル伝達機構の解析	700 210
	飯田和子	出芽酵母のカルシウムチャネルホモログCch1の機能解析と制御分子の解明	1,100 330

基盤研究(C)	吉 沢 直 子	複製スキャフォールドを構成するAND-1タンパクによるゲノム安定性維持機構の解明	1,200 360
	小 池 智	エンテロウイルス71受容体の研究	1,100 330
	廣 井 隆 親	舌下減感作療法における奏効メカニズムの分子細胞生物学的解析	1,400 420
	田 中 貴代子	精巣腫瘍における生殖幹細胞発現遺伝子DDX1の機能解析	1,000 300
	松 岡 邦 枝	好塩基球の恒常的欠損マウスおよび誘導型欠損マウスの開発と免疫応答の解析	1,100 330
	小 野 富 男	ノックアウトマウスを用いた神経細胞死抑制遺伝子alivinファミリーの機能の解析	900 270
	高 井 裕 子	MCMヘリカーゼを中心とした複製フォーク複合体の分子構築と制御	1,700 510
	吉 田 雪 子	新規小胞体関連分解ユビキチンリガーゼの基質認識機構の解析	800 240
	神 沼 修	NEATファミリーの多様性にもとづく特異的制御法の開発	1,400 420
	森 實 芳 仁	分子標的診断を目指した高感度蛋白プロファイリング技術の確立	2,300 690
	北 島 健 二	細胞分化におけるエピジェネティックパターン成立機構の解明	1,300 390
	川喜田 正 夫	尿中ジアセチルシルベリンの早期がん検出能とその活用に関する研究	1,500 450
挑戦的萌芽研究	米 川 博 通	モデルマウスによるミトコンドリア病の治療原理とその開発	1,500
	正 井 久 雄	停止複製フォーク結合タンパク質PriAを用いた染色体脆弱部位の探索	1,600
	村 岡 正 敏	遺伝子強制発現に対する哺乳動物細胞の防御機構の解明	1,600
	芝 崎 太	超高感度多項目イムノクロマト法の開発と新型インフルエンザ迅速簡易診断への応用	1,900
若手研究 (スタートアップ)	種子島 幸 祐	神経管形態形成運動に関与するグアニン交換因子のマウスモデルを用いた遺伝学的解析	1,200 360
若手研究(S)	小 松 雅 明	オートファジーの破綻によるヒト病態発症機序の解明	19,000 5,700
特別研究員奨励費	坂 田 絵 理	プロテアソームの再編成法の確立と作動機構の構造的基盤の解明	1,100
計		26件	81,100 22,020
合計		49件	339,700 69,690

注) 決定額の上段は直接経費、下段は間接経費を示す。

平成21年度研修生紹介（追加分）

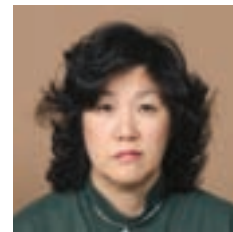
平成21年6月1日現在

	受入プロジェクト等	所 属	研 修 期 間	研 修 内 容
37	先端研究 センター	順天堂大学大学院医学研究科 生化学・細胞機能制御学	H21.5.11～ H22.3.31	オートファジーの基質選別 機構の解明
38		東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻博士課程後期	H21.4.1～ H22.3.31	パーキンソン病の病態発症 機構の解明
39	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 生物科学専攻1年	H21.4.1～ H22.3.31	マウス難聴遺伝子の同定と 機能解析
40	がん、生活 習慣病等 プロジェクト	東京医科大学 麻酔科学教室	H21.6.1～ H22.3.31	プロテオミクスを用いた高 感度微量物質新規測定法 (MUSTag)を用いたサイ トカイン測定と生体侵襲制 御法確立への応用

学会レポート

第82回日本内分泌学会学術総会（前橋2009年4月23日（木）～25日（土））

がん治療プロジェクト 佐藤眞友美



前橋で開催された第82回日本内分泌学会学術総会に参加し、緊張した3日間を過ごしました。内分泌代謝学に関心を共有する研究者と臨床医の学会であるため、海外からの招待講演、シンポジウム、800題の一般講演、教育講演からなる基礎分野の学術プログラムに加えて、臨床分野のプログラムとしてのクリニカルアワーがありました。また最終日の市民公開講座も例年のごとく満席となり大変好評でした。

内分泌学会には学会賞、マイスター賞、研究奨励賞、若手研究奨励賞、EJ優秀論文賞などの表彰制度があります。その受賞講演は、研究の動機や信念、昔の研究環境を聞く事ができ毎年楽しみにしています。本年の日本内分泌学会賞の受賞者は国立国際医療センター研究所長、春日雅人先生でした。

「インスリン作用と糖尿病発症機序に関する研究」と題して、NIH留学時代からの一貫したインスリン受容体のシグナル伝達の研究を発表しました。また本年の会長講演は森昌明群馬大学教授の「核内ホルモン受容体と疾病の克服」でした。森会長は学術プログラムの合間に、前橋おもてなし企画と称して群馬大学医学部ジャズクラブの演奏、だるまアート、生ハムとチーズに飲物、群馬の銘菓を網羅的に用意し参加者に多大な活力源を提供しました。

82年の歴史を持つ内分泌学会の最近の業績の一部を紹介します。寒川賢治博士のグレリン（胃で産生され脳に作用して食欲増進作用を示すペプチドホルモン）の発見、松沢佑次前大阪大学教授のアディポネクチン（脂肪細胞で産生される善玉サイトカイン。動脈硬化抑制、抗糖尿病作用）の発見、門脇孝東大教授のアディポネクチン受容体の発見など医学的に重要な業績が山盛りです。

最後に内分泌学会の面白いしきたりも紹介します。①内分泌学会には学会歌？があります。学会の80周年記念式典では、ホルモンの歌の演奏がありCDも頂きました（感激？苦笑？）。②内分泌学会の一日は長く私は以前、朝7時30分から発表したことがあります（泣き）。夜も9時まで企画があるので、体力が必要です。③質問の前置きに必ず「素晴らしいデータをありがとうございました。感銘を受けました。」と油断させておいて、にこやかに鋭いキツイ質問をするのでタフな精神が必要です。④内分泌学会のリーダーは若い人よりも元気です。理事長の中尾一和先生は1日中座長を勤めても疲れを見せません。本年の理事長講演も最近取り組んでおられるiPS細胞からの脂肪細胞の作成と脂肪萎縮性糖尿病の治療への応用などパワーポイント90枚を用いて吠えまくり（前橋にゆかりの朔太郎の詩にちなんで）最後に来春の京都での国際学会には全会員6000人が参加しサイエンスに集中しましょうと呼びかけました。

第82回日本内分泌学会学術総会 The 82nd Annual Meeting of the Japan Endocrine Society

