



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381号(平成21年9月号) 平成21年9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	1~7
臨床研セミナー	7
特別企画! 臨床研新研究所フォトギャラリー	8
平成21年度受託研究等事業実績	9
平成21年度研修生紹介(追加分)	9
新研究員紹介	10~11
海外学会レポート	12



プロジェクト研究成果報告

It's a small³ but exciting world

リン脂質の代謝異常から生命と疾患の謎に迫る

細胞膜情報伝達プロジェクト1 村上 誠

生命科学の領域においてタンパク質と核酸というまでもなく花形スターであり、糖質および我々が研究している脂質はその後に位置づけられるのであろうが、2005年に臨床研に着任以来、どうにも脂質は注目度がイマイチである(ように感じている)。脂質は遺伝子に直接コードされておらず、分子種の数が非常に多様で、微量にしか生成されず、すぐに分解代謝され、しかも水に溶けにくく取扱が難しいため、研究者に敬遠されがちなのであろう。脂質研究の現在の主流は、結局のところその代謝や情報受容に関わる酵素や受容体を追いかけているわけであるから、やはり主役はタンパク質? などと思いつつも、ポストゲノム時代において脂質は未知の機能を秘めた物質としてその重要性が再認識されていることは事実である。プロジェクト研究5年間(実際には臨床研に異動後の4年間)の我々自身の研究成果を振り返ると、脂質が生命にとって非常に重要であることは、他分野の方にもわかっていただけるように思う。研究が進めば進むほど、この分野は未知の魅惑を秘めた未踏の原野であることを実感する。

生命科学全体から見ればsmall worldである脂質生物学の中の細かい話ではあるが、我々の専門は「リン脂質」の代謝である。糖脂質はどちらかというlipid biologyよりはglycobiologyの領域で取り上げられることが多いし、コレステロールや中性脂質(トリグリセリド)はメタボリックシンドロームの主役であることを考えると、リン脂質は地味な印象がある。ホスホリパーゼA₂(以下PLA₂)は、教科書的にはリン脂質から脂肪酸とリゾリン脂質を遊離する酵素を指すが、生命科学を少しかじっている者であればすぐに「炎症」とか「アラキドン酸代謝」が頭に浮かぶであろう。(同じリン脂質を代謝する酵素でも、ホスホリパーゼA₂はシグナル伝達でよく登場するホスホリパーゼCやホスホリパーゼDとは全然違う分子である。念のため。)PLA₂の筆頭格は細胞膜リン脂質からアラキドン酸を遊離する細胞質型PLA₂(cPLA₂α)であり、ここからプロスタグランジンやロイコトリエンなどの脂質メディエーターの生成が始まる。しかしながら、哺乳動物のゲノム上には30種以上のPLA₂をコードする遺伝子が存在するのである。当然それぞれが特徴的な機能を持つはずであるが、cPLA₂αの機能解明をもってPLA₂は全てが解明されたと誤認している研究者も多く、大部分のPLA₂分子種は機能不明のまま放置されているのである。特に、細胞外に分泌されるsPLA₂群は、PLA₂ファミリー全体の3分の1を占める最大のサブグループであるにもかかわらず、一部を除いて未だに何のために存在するのか定見が得られていない。プロトタイプであるIIA型(sPLA₂-IIA)が発見された1980年代末、この酵素が炎症刺激で強く誘導されることから、多くの研究者がsPLA₂によるアラキドン酸代謝調節の解明に挑み、あえなく迷宮入りした(筆者もそのひとりである)。真のアラキドン酸遊離酵素cPLA₂αの登場により、sPLA₂研究は不遇の時代に突入したともいえる。新型のsPLA₂アイソザイムが1990年代後半に続々と見つかるのと一時的に勢いは復活したが、長続きはしなかった。今世紀に入って、我が国でsPLA₂の研究を行っているグループは我々を除いてほぼ絶滅状態となった。国際的には研究者人口はまだそれなりにいると思うが、絶滅危惧種であることには変わりはない。筆者もsPLA₂を見限って(?), PLA₂の下流に位置するシクロオキシゲナーゼ(COX)や

PGE₂合成酵素などのアラキドン酸代謝酵素群の機能連関に「逃避」した時期がある（客観的に見てこの時の業績の方が評価されているから皮肉である）。sPLA₂の「s」は「secreted（分泌性の）」を意味するが、現状ではsmall worldの「s」と言われても仕方がない。しかし、絶滅危惧種も相応のケアを行えば復興するのである。

sPLA₂研究のブレークスルーは、PLA₂としての既成概念である「炎症」「アラキドン酸代謝」の呪縛から頭を切り替えた時に始まった（勿論、炎症との関連を否定しているわけではないが）。何か新しい機能を見つけるにはどうしたものかと、単純な発想でsPLA₂群の各アイソザイムを片端からマウスに過剰発現させてみたら、思いも寄らない？展開に多々直面することとなったのである。過剰発現（Tg）マウスで得られた情報は、その後に続くノックアウト（KO）マウスの解析に大いに役立った。まさに「急がば回れ」。プロジェクト研究の4年間は、sPLA₂群の未知の機能を見出すまでの我々の試行錯誤の連続の歴史である。以下では、我々がこの4年間で見出した各sPLA₂アイソザイムに固有の機能、ならびに新しい概念である「sPLA₂ネットワーク」について、簡単に整理してみたい。

1. 生命はここから始まる：生殖におけるsPLA₂ネットワーク

生命の発生は、精子と卵子の受精から始まる。生殖器には複数のsPLA₂が発現しているが、その意味は不明であった。我々は、全sPLA₂アイソザイムのKOマウスのうちsPLA₂-III KOマウスの雄が著明な繁殖異常を示すことを見出した。sPLA₂-III KOマウスの精巣上体尾部より得た精子は、数は正常であったが運動性が著しく低下しており、このため卵子の透明体を通ずる推進力が弱く、受精率が顕著に低下した。KO精子では鞭毛軸索の対照リング構造の崩壊と頭部アクロソームの膨化が観察された。sPLA₂-IIIは精巣のSertoli細胞やLeydig細胞、ならびに精巣上体の管腔上皮細胞などの支持細胞に強く発現しており、マイクロアレイによる遺伝子プロファイリングの結果、KOマウスでは精巣の遺伝子発現には異常が見られなかったが、精巣上体において精子の構造や機能に関わる遺伝子群の発現が一括的に減少していた。したがって、sPLA₂-III KOマウスの繁殖異常は精巣上体に起因するはずである。

精巣で作られた精子細胞は機能的に未成熟であり、精巣上体を通ずる際に成熟して運動性を獲得する。この際に、精子の膜リン脂質に脂肪酸の劇的なリモデリングが起こり、オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸などの ω -6/ ω -9系列の不飽和脂肪酸からドコサヘキサエン酸、ドコサペンタエン酸などの ω -3系列の高度不飽和脂肪酸に置き換わる。臨床的に、精子無力症の患者の精子ではドコサヘキサエン酸含量が少ないことが知られている。質量分析による脂質成分の網羅的プロファイリングの結果、KOマウスの精巣上体では、精子の成熟に伴う膜リン脂質の脂肪酸リモデリングが大きく損なわれていることが判明した。その結果、KO精子はドコサヘキサエン酸含量の少ない異常精子となる。したがって、sPLA₂-IIIは精巣上体の管腔上皮細胞から分泌されて内腔を通ずる精子の膜リン脂質のリモデリングの制御に関わっており、この代謝系の破綻が精子成熟不全を導くものと推察される（投稿中）。

精巣上体から射精された精子は、capacitationと呼ばれる活性化反応とそれに続くアクロソーム反応（尖体放出反応）を経て、初めて卵子と受精可能になる。このプロセスの間に精子の膜に動的変化が起こることが知られていたが、そのメカニズムは不明であった。我々は、精子のアクロソーム先端部には別のアイソザイムであるsPLA₂-Xが強く発現しており、アクロソーム反応により分泌されることを見出した。sPLA₂-X KOマウスの精子は、運動性は正常（すなわち精巣上体での成熟は正常）であったが、卵子との体外受精率が有意に低下した。また、野生型マウスの精子にsPLA₂-Xの阻害剤あるいは特異抗体を添加すると、卵子との受精率がKOマウスと同程度のレベルまで低下した。この時にリコンビナントsPLA₂-Xまたはその代謝産物であるリゾホスファチジルコリン（LPC）を添加すると、受精率が回復した。したがって、sPLA₂-Xは精巣上体以降のステップ

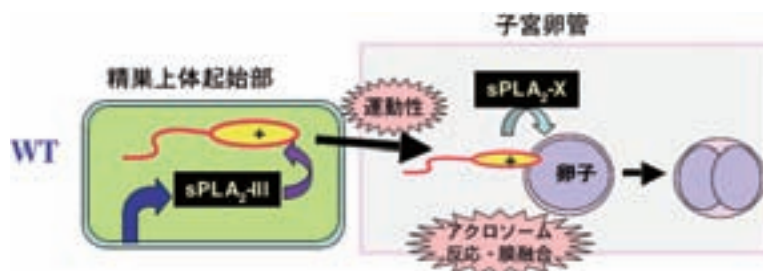


図1 精子の成熟と機能におけるsPLA₂ネットワーク

(生理的には子宮内)における精子の活性化を促進する機能を持つものと推察された(投稿中)。

以上の結果より、精巣で作られた精子は、①精巣上体でのsPLA₂-IIIによる機能的成熟、②雌性生殖器内に射精後のsPLA₂-Xによる活性化、の2段階の制御を受け、卵子との受精が可能になるものと考えられる(図1)。

2. 出生直後の破綻：sPLA₂-Vと肺サーファクタント

ヒトの急性呼吸窮迫症候群(ARDS)では、肺胞表面を保護するリン脂質の膜すなわち肺サーファクタントの分解が進行し、このために呼吸が障害されて高い致死率を示す。全sPLA₂アイソザイムをそれぞれβアクチンのプロモーター支配下に全身的にマウスに過剰発現すると、sPLA₂-V Tgマウスのみが出生後数時間以内に呼吸困難を引き起こして死亡した。この肺障害の所見はARDSと類似しており、肺サーファクタントを構成するホスファチジルコリン(PC)がsPLA₂-Vにより過度に分解されることによって生じていた。このことは、sPLA₂アイソザイムのうち、sPLA₂-Vが肺サーファクタントのリン脂質(主にパルミチン酸を2位に含むPC)を好んで加水分解できることを示唆している。ARDSや喘息モデルなどの気道障害時に見られる肺サーファクタントの過剰分解はsPLA₂阻害剤の投与により部分的に抑制されることが報告されている。sPLA₂-Vは重症喘息患者の気管支上皮細胞で強く発現が誘導されるという結果も併せて踏まえると、肺サーファクタントはsPLA₂-Vの生理的基質のひとつであり、気道における本酵素の発現増加が肺の病態と密接に関わっている可能性が高い(J. Biol. Chem. 281, 36420-36433, 2006)。ごく最近、この酵素がARDSに関与することが外国グループによるsPLA₂-V KOマウスを用いた解析により証明された。

3. 毛包と表皮の脂質ホメオスタシス：皮膚微小空間におけるsPLA₂群の機能

皮膚は脂質と思いのほか関連が深く、脂質代謝に関わる分子群の発現異常はしばし皮膚の表現型という形で現れる。sPLA₂-X Tgマウスは第一毛周期において完全に脱毛し(図2)、組織学的には著しい表皮肥厚と皮脂腺肥大を伴っていた。皮膚の脂質プロファイリングの結果、sPLA₂-X Tgマウスではアラキドン酸あるいはドコサヘキサエン酸などの高度不飽和脂肪酸を持つホスファチジルエタノールアミン(PE)の減少が顕著であり、またこれと相関してアラキドン酸代謝物であるPGE₂ならびにドコサヘキサエン酸代謝物であるプロテクチンD1(PD1)の著しい増加が認められた。もしsPLA₂-X Tgマウスで皮膚の表現型を観察していなかったら、外見上は毛があるsPLA₂-X KOマウスの皮膚をわざわざ解析しようとする発想には至らなかったにちがいない。

sPLA₂-Xの野生型マウスの皮膚における内在的発現は皮膚全体から見ると極めて微量であるが、本酵素が毛包に限局的に、毛周期(毛の増殖期)に同調して発現することが判明した。sPLA₂-X KOマウスの皮膚を丁寧に観察すると、毛包が野生型マウスと比べて一回り小さく、体毛の構造に関わる遺伝子群が一括的かつ部位特異的に低下していることがわかった。PGE₂受容体のひとつであるEP4や、PLA₂の下流でアラキドン酸をPGE₂に変換するCOX-2は、sPLA₂-Xと同様に毛周期に同調して毛胞に発現するとの報告がある。また、COX-2経路の破綻は皮膚異常を引き起こすことが報告されている。したがって単純に考えれば、sPLA₂-X→COX-2→PGE₂と続くアラキドン酸代謝系の異常が体毛の増殖に影響を与えるものと推察される(投稿準備中)。

更に我々は、別のアイソザイムであるsPLA₂-IIFが表皮に非常に高いレベルで発現しており、この酵素の発現増加が表皮肥厚と相関することを見出した。sPLA₂-IIFの全身性または皮膚特異的Tgマウスは共に著しい表皮異常を発症し(図2)、PEからのドコサヘキサエン酸の遊離とそれに続くPD1の産生が著しく亢進していた。また、

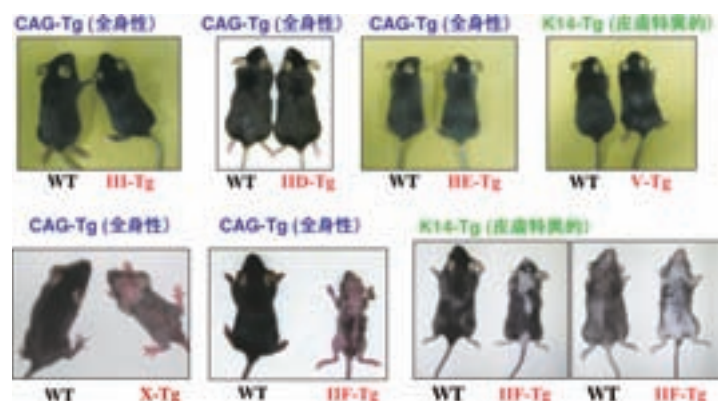


図2 sPLA₂群のTg過剰発現マウスにおける皮膚異常
全Tgマウスのうち、sPLA₂-XとsPLA₂-IIFの過剰発現マウスは皮膚に激しい異常を発症する。

上述のsPLA₂-X Tgマウスの表皮肥厚部位では、内因性のsPLA₂-IIFの発現が顕著に増加していた。したがって、表皮肥厚の表現型は本質的にsPLA₂-IIFによって引き起こされたものと考えている（投稿準備中）。ドコサヘキサエン酸代謝系（抗炎症性脂質メディエーター産生経路）は脂質生物学領域におけるホットトピックのひとつであり、もしTgマウスで観察されたドコサヘキサエン酸の遊離がsPLA₂-IIFの直接作用であるとすれば、リン脂質からドコサヘキサエン酸を遊離する代謝経路の一端を発見したこととなり、その意義は大きい。しかし、なぜPD1の産生が増加すると皮膚異常が発症するのだろうか？sPLA₂-IIF KOマウスでは皮膚の表現型が生じるのだろうか（予備的結果ながら答えはイエス）？これらの疑問点を解明することが皮膚学におけるsPLA₂の地位の確立につながると信じている。

4. 内因性ハチ毒ホモログが存在した：sPLA₂-IIIによるアナフィラキシー制御

アナフィラキシー誘起物質として知られるハチ毒の主成分はPLA₂であり、哺乳動物にはその内因性ホモログが唯一存在する。それがsPLA₂-IIIである。免疫組織染色の結果、sPLA₂-IIIはマウス皮下組織のマスト細胞に局限して発現していた。全sPLA₂アイソザイムのKOマウスのうち、sPLA₂-III KOマウスにおいてのみ、IgE/抗原依存的な受動皮膚感作アレルギー反応や全身性アナフィラキシー反応の著しい軽減が観察された。逆に、sPLA₂-III Tgマウスではアレルギー反応の増悪が見られた。WTおよびKOマウスより調整した骨髓由来培養マスト細胞（BMMC）をマスト細胞欠損W/W^mマウスに移植再構成したところ、KOマウス由来BMMCを移植した群はWT移植群と比べてPCA反応に不応答であった。これらの結果から、KOマウスのアレルギー不応答性はマスト細胞の異常に起因するものと結論した。KOマウス皮下組織中のマスト細胞は、数は正常（すなわち前駆細胞の分化と組織への遊走定着は正常）であったが、分泌顆粒が未発達で、IgE/抗原刺激に伴う脱顆粒反応が起こりにくいことが判明した。また、KOマウス由来のBMMCは、線維芽細胞との共培養により誘導されるヒスタミンの増加（分化成熟の指標）が見られなかった。更に、KOマウス由来のBMMCでは、IgE/抗原刺激した際に惹起される膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離とそれに引き続く脂質メディエーターの産生が有意に低下していた。以上の結果から、sPLA₂-IIIは組織中のマスト細胞の最終成熟ならびにそれに付随するエフェクター機能に関わるものと考えられる（図3）。したがって、sPLA₂-IIIを特異的に阻害する薬物が開発されれば、アレルギーの新規予防治療薬として有望である可能性がある（投稿準備中）。

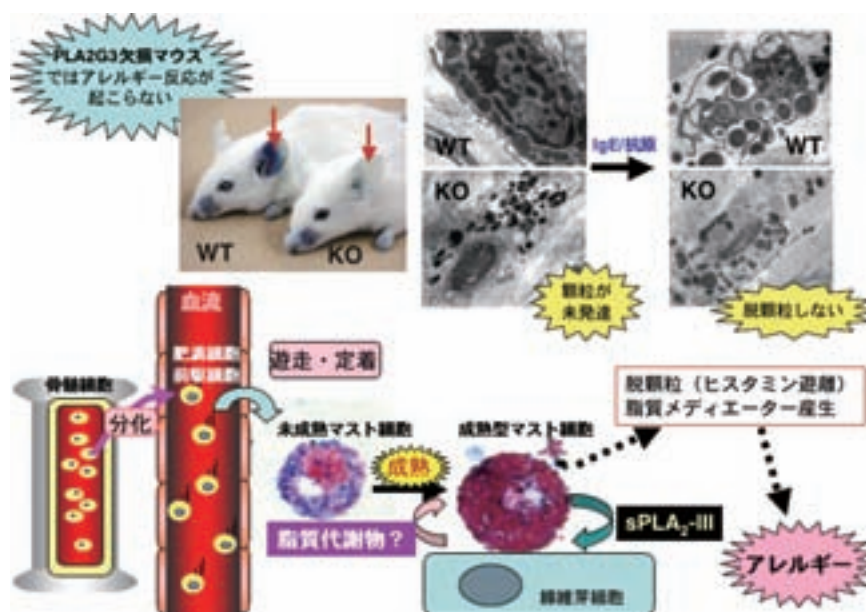


図3 sPLA₂-IIIはマスト細胞依存的アレルギー応答を制御する

5. 食餌中のリン脂質の運命：消化酵素としてのsPLA₂

膵臓から十二指腸内に分泌されるsPLA₂-IBは食餌中のリン脂質を消化する役割を持つことが既に知られている。食餌中の脂質は水に溶けにくいため消化管内でエマルジョンを形成し、中央にトリグリセリド、その周囲を両親媒性のリン脂質とコレステロールが取り巻く形をとる。胆汁として肝臓から腸管内に分泌されるコール酸とPCはこのエマルジョン形成を助ける役割を持つ。したがって、脂質エマルジョンの外側を取り囲むリン脂質の消化がうまくいかないと内部の中性脂質の消化も低下し、脂質吸収量が減少する結果、マウ

スは体重増加が起こりにくい状況が生じる。

我々は偶然に、1年以上通常食下で飼育したsPLA₂-X KOマウスが対照マウスよりも一回り小さいことに気づいた。経時的なCT解析の結果、sPLA₂-X KOマウスでは体重増加がストップする前から体脂肪の減少が生じていることがわかった。脂肪減少に結びつきうる様々なパラメータを解析したが、筋肉のインスリン感受性が高いこと以外に、KOマウスと野生型マウスの間に差は認められなかった。そこで、sPLA₂-Xの全身の発現分布を再精査した結果、消化管に非常に高レベルで発現していることがわかった。糞の脂質成分を質量分析で解析した結果、sPLA₂-X KOマウスの糞には通常完全に消化吸收されるはずの未消化PCが残存していた。したがってsPLA₂-Xは、消化管でリン脂質の消化を行う第2のsPLA₂であると考えられる。sPLA₂-X KOマウスでは消化管でのPCの分解が低下するため、脂質吸収量が長期間に渡って低下し、結果的に「痩せ」の表現型を示すのである（投稿準備中）。

6. 真打ち登場!?：メタボリックシンドロームとsPLA₂ネットワーク

高等動物は食餌から摂取あるいは肝臓で合成した脂質を全身組織に行き渡らせる必要がある。そのための脂質運搬装置がリポタンパク質である。リポタンパク質もまた内部のトリグリセリドをリン脂質が取り囲んでいるので、このリン脂質の代謝が長期的に乱れれば、全身の脂質状態に影響を与えることは必定のように思われる。従来、脂質研究領域の中で「炎症」を中心に発展してきた脂質メディエーターの分野と「脂質輸送」を主眼としたリポタンパク質の分野は独立していたので、今この期に及んで、なぜこれまでsPLA₂と脂質輸送の深い関係に誰も気づかなかったのだろうかと思懐する。我々はTgマウスの血液検査を行う過程で偶然にsPLA₂がリポタンパク質のリン脂質を分解することに気づき、これにどっぷりと浸かる発端となったのだが、実はこの概念自体は新しいものではない。動脈硬化の領域では少数の研究者により、sPLA₂がリポタンパク質（LDL）に作用して悪玉小径LDLを生成することが指摘されていた。我々も動脈硬化を発症しやすいapoE欠損マウスをsPLA₂-III Tgマウスと交配した後に動脈硬化促進食を負荷したところ、sPLA₂-III依存的に動脈硬化が促進することを認めた（*J. Biol. Chem.* 283, 33483-33497, 2008）。この「sPLA₂→リポタンパク質の分解変性→動脈硬化促進」の流れを支持するものとして、最近、米国の某製薬企業により開発されたsPLA₂阻害剤が動脈硬化モデルに著効を示し、予防治療薬としての治験に入ったことが報告され、今年2月のLancet誌に特集された。sPLA₂が世界的に復興する兆しといえるかもしれない。

最近の考え方によると、炎症と脂質輸送は密接に関連している。動脈硬化が血管の慢性炎症であるならば、肥満は脂肪組織の慢性炎症としての側面を持つ。血管壁でのsPLA₂依存的なリポタンパク質の修飾が動脈硬化に影響を及ぼすならば、脂肪組織でこの反応が起こったらどうなるのだろうか？当然、全身的な脂質代謝異常すなわちメタボリックシンドロームに結びつく可能性が予想できる。今ならこのようにサイエンティフィックに研究の動機づけができるのであるが、実際のところ我々が肥満に興味を抱いたきっかけは全く単純で、何の予備知識もなく動脈硬化の検討のためにsPLA₂-III Tgマウスに高脂肪食を与えたら予期せぬことに肥満を発症したことから始まる。当初は、高脂肪食には肥満誘導食、動脈硬化促進食、糖尿病誘導食など目的に応じていくつかの種類があることすら知らず、まさに行き当たりばったり、今振り返ると恥ずかしい限りである。この試行錯誤が軌道に乗るまでには少なからず時間を要したが、sPLA₂-III Tgマウスの解析を通じて修得した方法論と知識は、その後のsPLA₂-III KOマウスの表現型、すなわち高脂肪食におけるメタボリックシンドロームの改善（Tgとは正反対の表現型）を精査するにあたって非常に有効であった。KOマウスでは、高脂肪食により生じる肥満、脂肪肝、高血糖、高脂血症、インスリン抵抗性が全て改善する。この観点から探索したsPLA₂-IIIの発現部位は、脂肪組織の間質である。sPLA₂-III KOマウスでは脂肪組織間質のLPC量が激減し、悪玉小径LDLが減少し、因果関係は定かではないが脂肪細胞や肝臓での脂肪蓄積が抑制される。そしてsPLA₂-III Tgマウスでは全く逆の現象が生じるのであるから、ここで見ている現象は間違いのないと思われる（投稿準備中）。

さて、こうなると他のsPLA₂アイソザイムはどのようなかという疑問が必然的に湧いてくる。ここから先はまだ解析に相当の時間を要すると思われるので具体的なアイソザイム名はオフレコとさせていただきますが、単純にsPLA₂アイソザイムを横並べするつもりで行ったトライアルが、実は宝の山であった。複数のsPLA₂が脂肪組織に発現しており、あるものは間質で非常に発現が高く、またあるものは肥満化した脂肪細胞で強烈

に発現が誘導されることが判明した。後者はまさにadipokine-like sPLA₂と呼ぶべきで、細胞外脂質栄養状態のセンサーではないかと思いたくなるほどである。各KOマウスに高脂肪食試験を開始したところ、ある酵素は抑制的に、別の酵素は増悪方向に、表現型がザックザクと出るわ、出るわ…。脂肪組織には発現が見られないアイソザイムですら、高脂肪食負荷を与えると表現型が発症するのである。メタボリックシンドロームは脂肪組織だけでなく広範な臓器の影響を受ける総合病態なので、考えてみれば不思議なことではないが、それにしてもこの当たり方は我々にとってはまさに大ホームラン。メタボリックシンドロームとsPLA₂の関連などこれまで考えたこともなかったことを思うと、「目から鱗が落ちる」とはこのことである。おそらく、sPLA₂群は発現部位に応じて細胞外の脂質栄養状態をコントロールしており、このネットワークが一部でも破綻すると全体のバランスが崩れてメタボリックシンドロームにリンクするのであろう。高脂肪食試験は長期間に渡る忍耐およびコストとの勝負なので、メタボリックシンドロームにおけるsPLA₂ネットワークの全貌解明は一筋縄ではいかないであろうが、今後どのような展開になっていくかを想像すると、胸がワクワクする。

以上、誌面の都合上割愛した部分も多いが、4年間の結果の概要と今後の展望を概説した。我々は、生命科学の中では小さい脂質領域の中の、sPLA₂という世間から忘れられつつある分子群の、その中でも誰も注目していないマイナーなアイソザイムを中心に機能を解析してきた (small×small×small = small³)。思えば2年前は手詰まりでどん底状態であったが、KOとTgマウスのラインアップが出揃ったことにより網羅的な比較解析が可能となり、状況は一転した。現在の復興？は、長年に渡る筆者のこだわりと執念、そして筆者の理不尽な要求に耐えて(?) 日々奮闘してきた研究員や研修生の努力の賜物である。細胞内に存在するPLA₂群がアラキドン酸代謝をはじめとするシグナル伝達の担い手としてクローズアップされる一方で、sPLA₂群は発見以降、その存在意義がわからず、注目度も低く、いわば不遇の歴史を歩んできた。当該領域の研究集会では、よく「sPLA₂はなぜ分泌される必要があるのか？」という質問をいただく。確かに、アラキドン酸代謝を念頭に考えると、細胞内にcPLA₂αという絶対的な存在がある以上、わざわざ細胞の外に出てアラキドン酸代謝を起こす必然性はないように思えるからである。今、この長年の疑問に対する答を難しく考える必要はないように思う。sPLA₂は、それぞれのアイソザイムの発現部位に応じて、細胞外局所微小環境に存在するリン脂質を分解することにより、生体応答を多様に制御しているのである。本稿で紹介した内容は殆どが未発表であるが、これらが無事論文発表に至れば、sPLA₂ワールドは大きく変貌するものと確信している。

〈編集後記〉

小生が小学校1年の時に、実家の脇にあったカラタチの葉で見つけたアゲハチョウの幼虫を成虫まで育てました。思えばこれが、小生がサイエンスに興味を抱いた最初の観察実験です。40年の時を経て、我が家の庭先のミカンの鉢植えにアゲハチョウが卵を産みつけました。放っておくうちに小柄な12匹の幼虫君たちが出現し、脱皮し、黒虫から愛らしい？青虫に変貌を遂げていきます。うわあ、面白い(家族も大喜び)。帰宅後の青虫観察が日課となり、気になって仕方がありません。鉢植えのミカンの葉だけでは餌が足りなくなり、隣家のミカンやサンショウの葉を与え、丸々と健康そうに太った青虫君たちはやがて玄関の前をさまよい、蛹に変身。一難さってまた一難、白い壁の蛹は鳥に襲われたのかいつの間にか失踪し、あるものは寄生バチに刺されてジ・エンド。しかし、玄関の暗い壁や木陰の蛹は無事生き残り、風で飛ばされ地上に落下した蛹はセロテープで壁に貼ってレスキューし、そして遂に羽化の時が訪れました。おおっ、感動の瞬間！我が家を巣立った7羽のアゲハチョウたちは楽しそうに空を舞い、やがて卵を産み、はかない命を次の世代に受け継いでいくことでしょう。自然界では成虫まで成長する個体はわずか数%であることを考えると、半分以上の個体が成虫になったことは大偉業ですが、しかし喜んでいいのか？？無惨にも食い尽くされたミカンの鉢植えを見ると、やはり自然界のバランスを人為的に変えることは本来あるべき姿ではない、と思います。ともあれ、日々のプレッシャーを忘れ、童心に戻って癒された一ヶ月でした。(右ページ上の写真は青虫君たちの成長記録です)(文責MM)



臨床研セミナー



日 時：平成21年7月17日（金） 14：00～15：00

会 場：東京都臨床医学総合研究所 2階講堂

演 題：出芽酵母における遺伝子発現サイレンシング位置効果：DNA複製とのリンク

演 者：Krassimir Yankulov 教授

Department of Molecular and Cellular Biology

University of Guelph, Ontario, Canada

世話人：ゲノム動態プロジェクト 正井 久雄



日 時：平成21年7月17日（金） 16：00～17：30

会 場：東京都臨床医学総合研究所 2階講堂

演 題：パーキンソン病遺伝子産物「Parkin」が制御するミトコンドリア品質維持機構

演 者：田中 敦 博士

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, (USA)

世話人：先端研究センター 田中 啓二

特別企画！ 臨床研新研究所フォトギャラリー

平成21年3月下旬の臨床研の大移転開始から、早くも半年が経とうとしている今日この頃、やっといろいろなセットアップもほぼ完了し、いよいよ研究所としての本格的な活動を開始しました。まだ、あまり汚れていないうちにピカピカの研究所をご覧ください！
(写真：写真室提供、文：広報委員長)



←研究所外観（通用門付近）：閑静な住宅街にあって、かなり巨大な建物に見えます。



↑正面玄関と表札です。



↑エントランスの巨大吹き抜けと壁のオブジェ（←、上の写真では右壁）。この向こうにⅡ期棟が建設されます。



←とても見晴らしがよい屋上庭園からの風景。



今後数々の集会や講演会が催される予定の最新設備満載の講堂。



←吹き抜けと大きな窓があり、開放感に溢れる図書室。

昼休みや夕方の憩いの場、4階のコミュニケーションラウンジ。



←当研究所が世界に誇る実験動物施設：個別空調システムにより質・量共に最高レベルの施設です。

現在、西側にⅡ期棟を工事中で、平成23年3月竣工予定です。しばらく近隣の方々にはご迷惑をおかけしますが、何卒ご理解とご協力の程、お願い申し上げます。



平成21年度受託研究等事業実績

1 受託研究

受入所属	研究者	研究課題	委託者
花粉症	廣井隆親	スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究に関する解析委託	東京都
花粉症	廣井隆親	GMC0010抗原成分の腸管免疫細胞へのデリバリーシステムの構築と生体反応の解明	(独)農業生物資源研究所
先端研究センター	小松雅明	オートファジーによる選択的代謝経路とその破綻による病態発生	(独)科学技術振興機構
がん、生活習慣病等	田島陽一	プロGM2活性化因子によるGM2ガングリオシドーシスに対する酵素増強薬の開発	(独)医薬基盤研究所
先端研究センター	田中啓二	巨大で複雑なタンパク分解装置の動態と作動機構	文部科学省
電子顕微鏡室	鈴木英紀	巨核球の電子顕微鏡解析	慶應義塾大学

2 共同研究

受入所属	研究者	研究課題	共同研究者
幹細胞	原孝彦	糖尿病・肥満治療薬標的としてのCXCL14の受容体探索	武田薬品工業(株)
SARS、C型肝炎等感染症	小原道法	抗ウイルス薬に関する研究	中外製薬(株)
がん、生活習慣病等	芝崎太	高感度同時多項目アッセイ法MUSTagを用いた臨床診断キット開発と新型インフルエンザ診断法および機器開発とそれらの臨床応用	シンセラ・テクノロジーズ(株)
先端研究センター	田中啓二	蛋白質分解に関連した遺伝子・蛋白質の相互作用解析に関する研究	リンク・ジェノミクス(株)
疾患モデル開発センター	米川博通	ATP合成酵素(F_1F_0 -ATPase)の阻害的調節因子 IF_1 の機能解析	(独)科学技術振興機構
疾患モデル開発センター	小野富男	Alivin1分子のがん治療への応用研究	(株)ベルセウスプロテオミクス
サイトカイン	宮武昌一郎	様々な免疫学的疾患におけるpDCの役割解析とpDC治療の有効性の評価	SBIバイオテック(株)

3 二国間交流事業共同研究／セミナー

受入所属	研究者	研究課題	共同研究国
ゲノム動態	正井久雄	心血管形成における、ゲノム動態制御因子CDC7キナーゼ複合体の機能の解析	イタリア
ゲノム動態	正井久雄	MCMタンパク質によるゲノム安定性の維持機構：細胞老化制御における役割	カナダ
ゲノム動態	正井久雄	細胞増殖と細胞周期進行における染色体ダイナミクス制御の分子機構	スイス
細胞膜情報伝達1	村上誠	動脈硬化、炎症、癌における細胞外ホスホリパーゼA2群の機能に関する分子基盤	フランス

平成21年度研修生紹介（追加分）

平成21年7月31日現在

	受入プロジェクト等	所属	研修期間	研修内容
41	幹細胞	徳島大学大学院薬科学教育部 博士前期課程	H21.7.1～ H22.3.31	CXCL14の部分組換え体タンパク質を、大腸菌を宿主として作出し、その生物活性を検討する。

新研究員紹介

感染症プロジェクト 齋藤 孔良



今年度から感染症PTにおけるインフルエンザプロジェクト研究員として採用されました齋藤孔良です。当PT着任以前は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）、及びC型肝炎ウイルス（HCV）の研究に携わっていましたが、どちらかといえば、それらのウイルスに関する比較的狭い領域の基礎研究に終始し、それらの研究で得られた知見をウイルス感染症治療にどう生かすか、という視点に立って考えることはあまり行ってきませんでした。実際に臨床医の先生方が多く出席される学会では、「その知見を、今後どの様にウイルス感染症治療に生かしていくのか」という質問を何度か受け、答えに窮した経験があります。勿論、基礎研究は必須なのですが、ヒトに病気を起こすウイルスの研究は、医学研究であり、アカデミックに意義のある研究かどうかという視点とウイルス感染症予防及び治療に役立つかどうか、という視点が常に問われていると思います。従って、この二つの視点をバランスよく持つことが、今後ウイルス研究を続けていくうえで重要なのではないかと感じておりました。従って、インフルエンザ感染症治療のための抗体開発というプロジェクトは、そういった自分のニーズに合っていると思います。当研究所着任前のインフルエンザウイルスの扱いはほぼ未経験（学生実験でよく行われるインフルエンザウイルスによる赤血球凝集反応試験のみ）ですが、小原先生や共同研究者の先生方による御指導の元、他のインフルエンザプロジェクト研究員の方々と協力して、研究に邁進していきたいと思いますので、今後ともどうか宜しくお願い致します。

感染症プロジェクト 棟方 翼



駒込時代から特別研究員として出入りしていましたが、今年度から感染症プロジェクトの正式な一員となりました。臨床研の皆様、改めて、はじめまして。

まず、自分の研究暦を簡潔に紹介させていただきます。私の留学先は米国テキサス大学医学部ガルベトン校です。ここはテキサス州で最古の医学部で、メキシコ湾に浮かんだ細長い島にキャンパスがあり、米国本土とは橋一本で繋がっています。そこでStanley M. Lemon教授の指導の下、「C型肝炎ウイルス（HCV）による肝細胞癌化のメカニズム」の研究を開始しました。

HCVは、全世界で推定1億7千万人の感染者が存在する極めて重要な感染症の原因因子で、フラビウイルス科・ヘパシウイルス属のRNAウイルスです。HCVは肝臓特異的に感染した後、急性肝炎を起こす稀な株もあるものの、一般に肝細胞に持続感染することで慢性肝炎を引き起こし、最終的に肝硬変を経て肝癌を誘発します。しかし、HCVから発現する10種のウイルス蛋白質の中で、どの因子がいかなるメカニズムで肝癌に至る各過程を進行させるのかについては、未だ不明な点が多く残っています。

私達は癌抑制遺伝子産物RbがHCV感染により負に制御されることを発見し、ウイルス由来のRNAポリメラーゼであるNS5BがRbに結合して蛋白質分解を誘導すること、その結果、細胞周期進行と細胞増殖が異常になることを報告しました（Munakata *et al.*, *PNAS*, 2005; Munakata *et al.*, *PLoS Pathog*, 2007）。RbはDNAウイ

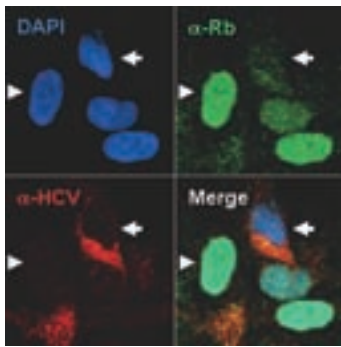


図1 HCV感染細胞でのRb蛋白質量の低下

ヒト培養肝細胞Huh7.5.1にHCVを感染させた後、Rbに対する抗体（緑）とHCVに対する抗体（赤）で染色を行い、共焦点顕微鏡を用いて感染細胞（矢印）と非感染細胞（矢じり）でRbの挙動を観察した。DNAはDAPI(青)で染色した。

ルスによる癌化の共通ターゲットとして認識されてきましたが、RNAウイルスも同様の戦略を取ることが私達の解析で明らかとなりました。

帰国後、東京大学医学部微生物学講座の野本明男教授の下、「HCVの新規阻害剤の同定」という新しい研究を始め、この時に臨床研のプロジェクト・リーダーである小原道法先生の知遇を得ました。小原先生には、モデル動物を利用したHCV感染の解析でとてもお世話になりました。この場を借りてお礼を申し上げます。既知のHCV治療薬であるインターフェロンやリバビリンの問題点を克服し、耐性ウイルスの出現を抑える新しい治療法を開発することが目標です。現段階で、候補化合物の同定に成功して特許の国際出願まで漕ぎ着けました。

今年度、臨床研では新型インフルエンザウイルス対策の研究を開始します。「新型インフルエンザに対する抗体医薬の開発」を最終目的として、プロジェクトの仲間と力を合わせて実験を進めたいと考えています。よろしくお願い致します。

神経ウイルスプロジェクト 山吉 誠也



本年度4月より、神経ウイルスプロジェクトに加わりました山吉と申します。よろしくお願いいたします。昨年度4月から、東京都神経科学総合研究所において小池智先生のもとで研究を始めておりました。小池先生の臨床研への異動を機に、正式な研究員になりました（それまでは外部職員でした）。

現在は、ウイルス学者の間でも若干認知度の低いエンテロウイルス71というウイルスを研究対象にしております。ウイルスの名前自体の認知度は低いのですが、このウイルスが感染すると発症する“手足口病”と聞けば、育児経験のある諸先輩方の認知度は格段に上昇するかと思います。手足口病自体は、予後の良好な感染症なのですが、エンテロウイルス71による手足口病では稀に脳炎や急性弛緩性麻痺などの中枢神経症状を示し死に至ることがあります。このエンテロウイルス71の中枢神経病原性がどのような機構によるのかを解明することを研究目標としております。その第一歩として、エンテロウイルス71の感染受容体SCARB2を同定し、なんとか論文をPublishしました。これからは、本題である中枢神経病原性の謎を解明するための実験に本格的に取り組んで行こうというところです。そのためには、in vitro実験に止まらず、in vivo実験にも注力していく必要があります。その際に、他のプロジェクトの研究員の方々にもお力添えを願う日も来ると思いますが、その際は是非ご協力いただきたく存じます。

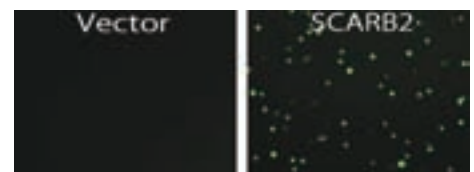


図 エンテロウイルス71は低感受性のBHK細胞にはあまり感染しない（左）が、ヒトSCARB2を発現させたBHK細胞（右）では多数の感染陽性細胞が確認される。

海外学会レポート

The 44th Annual Meeting of the European Association for the study of the Liver (EASL) (Copenhagen, Denmark : April 22-26, 2009)

SARS, C型肝炎等感染症プロジェクト 平田 雄一

4月22日から26日までデンマークのコペンハーゲンで行われたThe 44th Annual Meeting of EASLに、感染症プロジェクトから小原道法参事研究員と二人で参加しました。開催地となったコペンハーゲンは、ご存じのようにデンマーク王国の首都であり、スカンジナビア最大の港湾都市です。童話で有名なアンデルセンゆかりの地であり、人魚姫の像などアンデルセンゆかりのスポットが点在しています。また、ある調査によれば、デンマークの幸福度は世界で最も高いとされています。確かに、人々はとても優しく、また町の雰囲気はとても穏やかで、ぜひ再度訪問したいと思う都市でした。



本学会はヨーロッパ肝臓学会のAnnual Meetingであり、ヨーロッパだけでなくアメリカや日本など多くの地域から肝臓専門医、研究者が参加しています。アメリカ同様ヨーロッパでは臨床治験が行われることが多く、その結果がいち早く報告されることも本学会の特徴です。本学会でも、第2世代の抗C型肝炎ウイルス薬であるプロテアーゼ阻害剤のphase2試験の結果が報告されていました。プロテアーゼ阻害剤は多くの肝臓専門医や患者さんが期待している薬剤です。しかし、本学会での報告では、効果は強いもののウイルスプロテアーゼを標的とした薬剤の性質上、ウイルス変異を生じさせてしまい治癒前に耐性株が出現してしまうことが多いこと、さらに耐性株の出現を抑制させるために他剤との併用をすると副作用が出てしまうことなどが発表されていました。このような結果をみると、まだまだ新規HCV薬が求められていることを実感しました。

私たちは、これまで既存の薬剤とは作用機序の異なる新規抗HCV薬の検討を重ねてきました。今回発表した新規セリンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤は、我々が検討を重ねてきた中で最も効果が強く、また最も臨床

に近い新規抗HCV薬です。そのためか、ポスター発表の際には多くの方がディスカッションに来られ、有意義な時間を過ごすことができました。

学会中に落し物をしたり、帰国の際に飛行機が飛ばず帰国日が一日遅れたり、いろいろなことが起こりましたが、多くの発表に刺激を受け、またポスター発表の際のディスカッションから自身の研究の立ち位置を再認識することができ、実りの多い学会となりました。本学会で得た成果をもとに、今後さらなる飛躍に結び付けたいと思います。

