



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382号(平成21年11月号) 平成21年11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	1~6
臨床研公開科学講演会	7
びゅうばいんと	8~9
新研究員紹介	10
臨床研セミナー	11
平成21年度研究助成金獲得状況	11
平成21年度研究奨励寄付金獲得状況	11
平成21年度研修生紹介(追加分)	11
海外学会レポート	12



プロジェクト研究成果報告

細胞膜情報伝達における糖脂質の機能解析

細胞膜情報伝達プロジェクト2

プロジェクトサブリーダー 笠原 浩二

糖脂質はすべての脊椎動物の細胞膜の構成成分の一つで、脂質部分が膜に埋め込まれ糖鎖部分が細胞外に露出した状態で細胞表層に存在している。糖脂質は個体発生に伴い質的量的に著しく変化することが知られ、その過程において何らかの役割を果たしていると予想されてきた。実際、個体発生に必須であることが糖脂質生合成酵素の遺伝子ノックアウト実験により証明された。しかし、糖脂質の生体内における機能については未だに解明されておらず、ポストゲノム時代の重要な研究標的として残されている。最近、糖脂質はコレステロールとともに細胞膜上で集合し、ダイナミックなマイクロドメイン(脂質ラフトと呼ばれている)を形成していることがわかってきた。様々なシグナル伝達分子がそこに会合しており、シグナル伝達において重要な役割を果たしていることが明らかになり注目を集めている(笠原浩二ら 蛋白質核酸酵素 43 2522-2530, 1998)。我々は本プロジェクトにおいて主に血液凝固系と脳神経系の2つの系における糖脂質マイクロドメイン/脂質ラフトの役割について研究を進めてきた。

1. フィブリンの血小板脂質ラフトへの移行と血餅退縮との関わり

血管が傷つくと血液凝固反応が開始され、血小板が損傷部位で凝集し血中の血液凝固第I因子であるフィブリノーゲンがトロンビンによる切断でフィブリンに変わりフィブリンの網が強固な血栓として傷口を固める。血小板は血栓の主要な細胞成分であり、血小板は活性化によりリン脂質のフリップにより血液凝固因子に活性化の場を提供し一連の血液凝固因子の活性化を血小板表面でおこすことにより、血栓形成開始時において先導的な役割を果たしているとされてきた。近年、血小板の糖脂質マイクロドメインである脂質ラフトが、血小板機能との関係で注目され始めている。そこで我々は、血小板活性化に伴い脂質ラフトに移行する血液凝固因子の存在の可能性を検討し、フィブリンが特異的に脂質ラフトに移行することを見出した。

ヒト洗浄血小板をトロンビン、コラーゲンまたはカルシウムイオノフォアで活性化後、ショ糖密度勾配遠心にてラフト、非ラフト画分を調製した。トロンビンで刺激したときのみに67、52、47kDaのタンパク質がラフト画分に検出された。2次元電気泳動にて分離後、質量分析にて同定したところ、それぞれフィブリン α 、 β 、 γ 鎖であることがわかった。さらに、非ラフト画分に存在しているフィブリノーゲンがトロンビン処理によってフィブリンになりラフト画分に移行することがWestern-blot法により確認された。これらの結果から、血小板中の α 顆粒に存在

するフィブリノーゲンがトロンビン処理によって放出およびフィブリンへの変換が起こり血小板表面上の脂質ラフトに結合したものであると考えられた（図1）。

血液凝固第XIII因子は血漿および血小板中に存在するトランスグルタミナーゼ前駆体タンパク質である。XIII因子はフィブリン安定化因子ともよばれ、フィブリン同士を架橋し安定なフィブリン塊を形

成することが知られている。トランスグルタミナーゼ阻害剤シスタミンを添加するとフィブリンのラフト移行が抑制されたことから、ラフトへの移行にはXIII因子による架橋反応が関与することが示唆された。ラフト移行メカニズムを解析するためにフィブリノーゲン γ 鎖（144-411）とヒト成長ホルモンの融合タンパク質を洗浄血小板に添加しトロンビン刺激を加えると、融合タンパク質もラフトへ移行した。そこで活性化XIII因子による γ 鎖の架橋部位Q³⁹⁸Q³⁹⁹をA³⁹⁸A³⁹⁹に変異させるとラフトへの移行は阻害され、フィブリンのラフト移行に活性化XIII因子による架橋部位が必要である可能性が示された。

血液が凝固したのちに凝血塊が収縮する血餅退縮という現象が知られ、形成した血栓を強固にして止血を完全にする働きをしている。血小板膜のフィブリン受容体GPIIb/IIIa（インテグリン α IIb β 3）の細胞質側にミオシンが結合し、アクトミオシン系の収縮によりフィブリン線維を引っ張ることで血餅退縮がおこると考えられている。コレステロールを除去し脂質ラフトを破壊する試薬であるメチル β シクロデキストリン、またはトランスグルタミナーゼ阻害剤シスタミンで処理すると、フィブリンの脂質ラフト移行および血餅退縮が抑制された。さらに血小板をトロンビンで活性化すると脂質ラフト画分におけるミオシンの量が一過性に増加したことから、脂質ラフトは血小板

表面においてフィブリン繊維とアクトミオシン系を結び付ける中継点として血餅退縮に関わっている可能性が示された（図2）。そして、最近、血液凝固XIII因子ノックアウトマウスでは血餅退縮が完全に欠如することを見出し、これらの可能性が支持された（kasahara, K. *et al.*, *Blood* in press）。

日本人の死亡原因の多くは、心筋梗塞や脳梗塞といった血栓症であることが良く知られている。糖脂質ミクロドメインである脂質ラフトは最近血液凝固系の研

従来フィブリンは血小板表面に一様に結合すると考えられていたが脂質ラフトという限局した領域に結合する

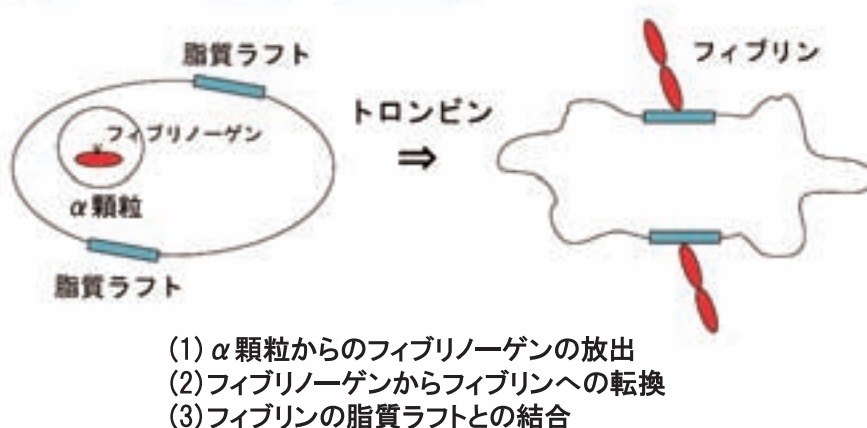


図1：トロンビン刺激によるフィブリンの脂質ラフト移行モデル

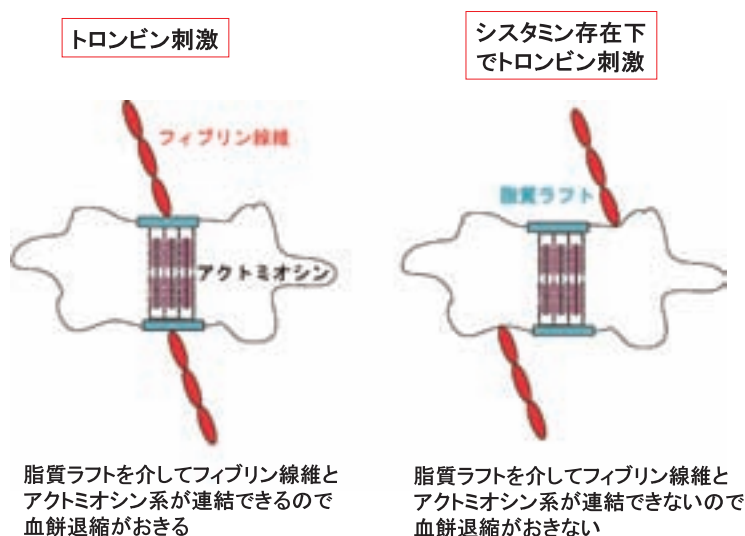


図2：血液凝固第XIII因子に依存したフィブリンの脂質ラフト移行と血餅退縮のモデル

究に導入された新しい概念であり、今後本研究が糖脂質を標的とした診断法や治療法の開発につながる事が期待される。

2. 小脳顆粒神経細胞における三量体Gタンパク質Go α サブユニットの脂質ラフト移行

脳神経系にはシアル酸を持つ糖脂質であるガングリオシドが豊富に存在している。脂質ラフトの主要な構成成分であるガングリオシドの機能を解明することを目的として、ガングリオシドと会合している分子を抗ガングリオシド抗体による免疫沈降で共沈させ単離同定することを試みてきた。その結果、ガングリオシド会合タンパク質として三量体Gタンパク質Go α サブユニットを見出し報告した。ラット小脳初代培養神経細胞において三量体Gタンパク質Goをマストパラン（スズメバチ毒素ペプチド）または非水解GTPアナログ（GTP γ S）で活性化すると α サブユニットのみが脂質ラフト画分に移行することを見出し、実際に小脳の発生初期で活性化にともなう脂質ラフト画分への移行がおこっていることを示した。そこで何が生体内でこの反応をおこしているかを検討したところ、Gタンパク質共役7回膜貫通型受容体CXCR4の生理的リガンドであるSDF-1 α で同じ反応を示すことを見つけた。CXCR4は小脳顆粒神経細胞に発現しておりCXCR4およびSDF-1 α のノックアウトマウスはともに発生に伴う顆粒神経細胞の移動が障害され小脳顆粒層の形成が異常になることが知られている。小脳顆粒神経細胞をSDF-1 α で処理すると、CXCR4およびGタンパク質 $\beta \gamma$ サブユニットは非ラフト画分に残るが、Go α はGTP γ S結合活性が上昇し（活性化し）、脂質ラフト画分へ移行した。そしてGo α は成長円錐画分に濃縮していたことから成長円錐の観察をおこなったところ、SDF-1 α またはマストパランで処理すると成長円錐退縮がおき、百日咳毒素前処理でそれが阻害されることがわかった（Yuyama, K. *et al. J.Biol. Chem.*, 282 26392-26400, 2007）。三量体Gタンパク質のシグナル伝達における脂質ラフトの役割は形質膜の両側にGタンパク質共役受容体、三量体Gタンパク質、効果器を濃縮し効率をあげること、それらを選択的に分離し特異性を上げることであると考えられる。

三量体Gタンパク質は、 α, β, γ のサブユニットから成り、細胞表面のGタンパク質共役受容体から細胞内の効果器にシグナルを伝える分子スイッチとして働いている。刺激のない状態においては、 α サブユニットはGDPと結合しており三量体Gタンパク質は活性を持たない。活性化した受容体から刺激を受けると、 α サブユニットに結合しているGDPが離れてそこにGTPが結合する。この交換によって三量体は α サブユニットと $\beta \gamma$ 複合体の2つの成分に解離する。Gタンパク質共役受容体はヒトゲノム中で最も大きなシグナル伝達分子のファミリーを形成している。それらは多様な三量体Gタンパク質ファミリーと共役している。細胞の一つ一つが約100種類以上のGタンパク質共役受容体、違った組み合わせの三量体Gタンパク質およびいろいろなアイソフォームの下流の効果器のmRNAを発現していることが最近のデータからわかってきた。それぞれのGタンパク質共役受容体は多様な三量体Gタンパク質と共役することができるが、多くのGタンパク質共役受容体は特定の三量体Gタンパク質と優先的に共役する。この相互作用はまず第一にGタンパク質共役受容体と三量体Gタンパク質同士が本来持っている親和性によっている。

本研究をはじめ、三量体Gタンパク質と脂質ラフトとの相互作用について調べた論文が他にも報告されている。三量体Gタンパク質と脂質ラフトの相互作用には (i) 常に脂質ラフトに局在する (ii) 刺激剤により脂質ラフトへ移行する (iii) 刺激剤により脂質ラフトの外への移行する (iv) 常に脂質ラフトからの排除されている、4つの場合がある（表1）。三量体Gタンパク質の脂質ラフトにおける局在と同じように、様々なGタンパク質共役受容体も脂質ラフトに局在することが報告されており同様に (i) 常に脂質ラフトに局在する場合 (ii) 脂質ラフトへ移行する場合 (iii) 脂質ラフトの外へ移行する場合が知られている。これらの研究から、

表 1：三量体Gタンパク質と脂質ラフトとの相互作用

脂質ラフトに局在	脂質ラフトへ移行	脂質ラフトから排除	脂質ラフト外へ移行	文 献
Gs α				Mol Cell Biol 12 685-698 2001
Gi α				Mol Cell Biol 12 685-698 2001
G11 α				Immunity 25 67-78 2006
G12 α				J Biol Chem 277 32409-32412 2002
	Gi α			J Biol Chem 272 178589-17866 1997
	Go α			J Biol Chem 282 26392-26400 2007
	T α			J Biol Chem 276 20813-20816 2001
	Gq α			Biochemistry 40 15290-15299 2001
		G13 α		J Biol Chem 277 32409-32412 2002
		G β		J Biol Chem 274 3910-3917 1999
			Gs α	Neuropsychopharmacol 30 1238-1245 2005
			Gq α	Mol Pharmacol 68 1466-1474 2005
			G β	Mol Pharmacol 68 1466-1474 2005

Gタンパク質共役受容体と三量体Gタンパク質との共役パターンの決定因子の一つが、脂質ラフトにおける共局在であることがわかってきた (Yuyama, K. *et al. Trend Glycosci Glycotech* 19 19-27, 2007, 湯山耕平ら 蛋白質核酸酵素 53 15581563, 2008, 湯山耕平ら 生体の科学 60 181-186, 2009)。

細胞膜情報伝達プロジェクト2では、さらに細胞膜情報伝達に関わる以下の2つのテーマについても研究を行った。

3. 出芽酵母の高親和性Ca²⁺ 取込みに必須なCCH1とMID1の解析

カルシウムイオンCa²⁺ は細胞の生存と正常な機能の発揮に必須である。その細胞内濃度は厳密にコントロールされており、細胞外からの様々な刺激（電位刺激、細胞膜レセプターへのリガンドの結合、機械刺激等）、または、細胞内の変化（例えば、ER内カルシウムイオンの枯渇）に速やかに応答する。細胞外からのCa²⁺ の流入を担っている細胞膜のCa²⁺ チャネルの構造と制御機構の解明は、ヒトの疾病のメカニズムの解明と治療の観点からも重要である。

我々は、出芽酵母を真核生物のモデルとして選び、性接合に伴うCa²⁺ 取り込みに欠損をもつmid (mating factor-induced death) 変異株の解析から、高親和性Ca²⁺ 取込みに、高等動物の電位作動性Ca²⁺ チャネル (VGCCs) のポアサブユニットと高い相同性を持つCCH1 (Ca²⁺ channel homologue)/MID3と、高等動植物にはホモログがないMID1が必須であることを明らかにした。さらに、大腸菌に対して毒性を示すCCH1遺伝子のクローニングに成功し、1) cch1-1/mid3-1変異はCch1の第3ドメインの2番目と3番目の膜貫通セグメント間の細胞質内リンカーの単一アミノ酸置換変異 (G1265E) であること、2) この変異部位のGly残基は、酵母から高等動物に至るまで、アミノ酸配列が明らかにされている全てのVGCCsにおいて完全に保存されていること、3) ラット脳VGCC(Ca_v1.2) の相当するアミノ酸の変異体は完全に失活していること、を明らかにした (Iida, K. *et al. J. Biol. Chem.*, 282 25659-25667, 2007)。高等動物のVGCCの変異体については既に数多くの研究がなされているが、このGly残基の報告はなく、酵母を材料とした研究によってチャネル活性に重要な普遍的残基を特定することができた。さらに、Cav1.2の第1ドメインと第2ドメインの相当するGly残基の

変異体を解析し、チャネル特性が変化していることを明らかにした (Teng, J. *et al.* 投稿中) (図3)。また、Cch1/Mid3 高発現酵母株に対する、VGCCの各チャネルタイプに特異的な各種阻害剤の阻害効果から、Cch1は薬理的にはLタイプチャネルに最も近いことを明らかにした

(Teng, J. *et al. Microbiology*, 154 3775-3781, 2008)。

一方、Mid1は高等動植物にはホモログが存在せず、その具体的な機能は明らかでない。そこで、Mid1の基本的性質の解明に取り組み、活性に必須な領域とN型糖鎖結合部位を特定し、dominant negativeなCys変異体を得た。今後は、Mid1の機能とCch1-Mid1間の相互作用の解明を目指したい。

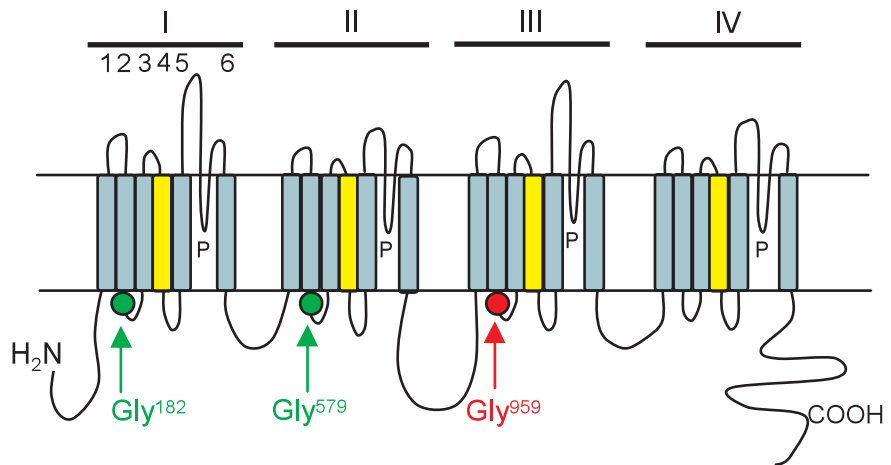


図3：VGCCのチャネル活性に重要なGly残基の位置

ラット脳VGCCの活性に必須な第3ドメインのGly⁹⁵⁹ (赤色)、チャネルの特性を変化させる第1ドメインのGly¹⁸² (緑色)と第2ドメインのGly⁵⁷⁹ (緑色)を示す。水色と黄色 (電位感知に関与) は膜貫通セグメント、Pはpore loopを示す。

4. ヘパリンによる続発性骨粗鬆症の発症機構の解析

ヘパリンはグルコサミノグリカンと呼ばれる硫酸化多糖の一種で、抗血液凝固剤として頻繁に用いられている。しかし、ヘパリンを数ヶ月間連続して投与すると、副作用として骨量が減少して骨粗鬆症になりうることが指摘されている。

成人の骨量は、骨形成と骨吸収のバランスにより保たれており、このバランスが崩れて骨吸収が増大すると骨量が減少する。骨吸収は造血幹細胞由来の破骨細胞が担っており、破骨細胞の分化活性化には、骨芽細胞との細胞間相互作用が必須である。骨芽細胞は、破骨細胞分化活性化因子のRANKLと、RANKLのおとり受容体でRANKLの阻害因子として働くOPGの双方を発現している。そして、骨芽細胞におけるRANKLとOPGの発現量の比が、破骨細胞活性の強さを規定している。

ヘパリンによる骨粗鬆症の発症機構を解明するために、我々は破骨細胞活性に対するヘパリンの影響を解析した。マウス骨芽細胞と骨髄細胞を活性型ビタミンD₃とPGE₂存在下に共存培養すると、骨髄細胞が破骨細胞に分化して骨吸収活性を示す。この共存培養系にヘパリンを添加したところ、破骨細胞による骨吸収活性が著しく

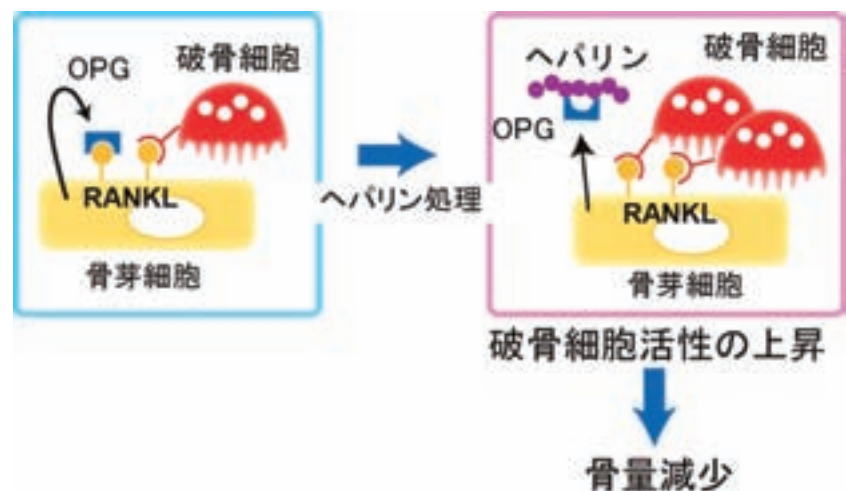


図4 ヘパリンによる骨吸収増強作用の模式図

上昇した。この効果はヘパリンの硫酸化構造に依存しており、ヘパリンとヘパラン硫酸以外のグルコサミノグリカン糖鎖は骨吸収に影響がなかった。また、ヘパリン添加により、骨芽細胞のRANKLやOPGのmRNA発現量は変化しなかったことから、ヘパリンの作用は転写調節によるものではないことが判明した。次に、ヘパリンとRANKLやOPGとの直接的な相互作用を解析したところ、ヘパリンはRANKLに結合しなかったが、OPGには硫酸化構造特異的に結合した。また、ヘパリンとOPGとの結合により、OPGが骨芽細胞上のRANKLに結合するのが阻害され、OPGによる骨吸収活性抑制作用がブロックされた。

以上の結果から、共存培養系において、ヘパリンがOPGと結合し、RANKLと相互作用しうるOPGが減少すること、そのためにRANKLの作用が抑制されずに、破骨細胞活性が上昇することが明らかとなった(図4)。そして、生体内ではOPGは血液中を循環していることから、ヘパリンを投与すると、血中のOPGが減少し、RANKLの作用が亢進して、骨量が減少することが示唆された(Irie, A. *et al. Bone* 41 165-174, 2007)。

我が国では、血栓の予防・治療薬としてワルファリンを選択することが多いが、ワルファリンは催奇形性があり、妊婦への投与は禁忌である。そこで、代替としてヘパリンを用いる場合があるが、ヘパリンによる骨量の減少が問題となってしまう。今回の我々の研究が、ヘパリンの投与の適正化や、副作用の少ないヘパリン類似薬の開発といった臨床応用に、役立つことができれば幸いである。

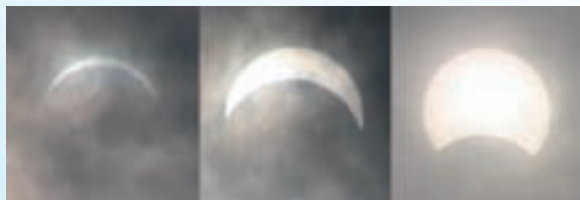
5. おわりに

最後になりましたが、本プロジェクトを支えてくれたプロジェクト研究員、外部支援研究員、研修生、その他研究に協力してくださった皆様方に深く感謝いたします。また、いろいろとサポートしていただいた宇井名誉所長、田中所長代行、米川副所長、村上プロジェクトリーダー、事務室の皆様方に心から御礼申し上げます。

〈著者紹介〉

笠原先生を一言で表現するならば子煩悩な良き父親です。週末は熱心に息子さんのサッカーの応援をしていると伺っています。その甲斐あってか息子さんの所属しているチームが見事に東京都大会に勝ち進まれたそうです。そんなお子さん想いの笠原先生ですが、いざ研究のこととなると鋭い表情に変わり、爪を覗かせた鷹のように変貌するギャップが格好いいナイスガイでもあるのです。(H.Y)

今日本は理科離れが進んでいると言われていますが、やはり子供のときに不思議な自然現象にふれて感動することが一番大切なことだと思い、今年の夏休みに家族で皆既日食ツアーに参加しました(本当は私が一番見たかったのですが)。残念ながら皆既日食時に空は雲でおおわれ黒い太陽は見えませんが、辺りが真っ暗になることは経験できました。その後天気が回復し雲の切れ間から部分日食(下の写真)が観察でき、子供が「また皆既日食見たい!」と言ってくれたことがせめてもの救いでした。(本人)





教育研修委員長 原 孝彦

世田谷区上北沢に位置する新研究所開所を機会に、この地域に住む中高校生から一般の方に、生命科学に対する理解を深めてもらうことを目的として、講演会「臨床研公開科学講演会-バイオの世界へようこそ」を、平成21年8月6日（木曜日）に開催した。平日にもかかわらず、中学生から年配の方まで合計41名の方が臨床研を訪れてくださり、研究所でのひとときを過ごした。今回の講演会では、現在世間で注目されているインフルエンザウイルス、オートファジー、iPS細胞を話題としてとりあげて、それぞれについて歴史的経緯から最新の研究動向までを以下の講師が解説した。

1. インフルエンザをやっつける！（感染症プロジェクト：小原道法リーダー）
2. 細胞は自分を食べている？（先端研究センター：小松雅明副参事研究員）
3. iPS細胞を理解しよう（幹細胞プロジェクト：原孝彦リーダー）

研究の話にはどうしても専門的な用語が含まれるが、参加した多くの方が事前配布したプレゼンファイルのプリントにメモをとりながら熱心に聴いていた。講演終了後の質疑応答では、マスクの対インフルエンザ効果や、オートファジーできないマウス、などについて質問が相次いだ。

講演会の後は、参加希望者を3班に分け、今回のホスト役である感染症プロジェクト・先端研究センター・幹細胞プロジェクトの一般実験室や関連施設を、順番に見学してもらった。完成したばかりの施設の内部を実際に見てもらうことによって、「どんなことをやっている研究所なのか」を少し理解していただけたのではないと思う。見学中に、数人の参加者とお話したが、どの方の表情もリラックスしており、普段見かけることのない高性能機器にも興味津々のようであった。終了後に回収したアンケートでも、大半の方が「満足」とお答えになっていた。ありがたいことである。

研究所としては、今後も定期的に講演会や研究所公開を行っていく計画である。35年以上住み慣れた駒込地区から、上北沢地区へ移転して半年。地域に開かれ、そして応援していただける研究所を目指して、活動が始まったところである。



音楽の効果

感染症プロジェクト 塗谷 秀子

つい先ごろ、入院して手術を受けた。

傷口がふさがっても思っていた以上に痛みが長引き、このまま一生この痛みが続くのではないかと怯えていた。今はだいぶ楽になったが、痛みが強い時にある事をするとうみの感覚がまぎれることを発見した。それは、イヤホンで音楽を聴くことである。

音楽はその時によってクラシックやポップスなどジャンルが色々だったが、自分がその時に聴きたい音楽でないとだめである。私の携帯電話は音楽をPCからダウンロードできるので、自宅で好みのCDを取り込み通勤時に今でも聴いている。

以前、特別養護老人ホームで音楽療法のボランティアをしたことがあった。その目的は利用者に、若い頃に体験した音楽を聴いてもらうことで、昔のことを思い出してもらうためである。またその音楽に合わせて身体を動かし、動かしにくくなった手指などを訓練するというものだった。

ただ、今回のように音楽によって痛みがまぎれるとは新たな発見だった。

そういえば、手術室に入った時にもピアノ曲の「ラ・カンパネラ」が流れていたが、これはいつも局所麻酔を受ける患者ばかりではないので、執刀する医者の緊張緩和のためであろう。

しかし患者にとって手術室で聞こえる音楽は、医者がいくら自分の好みだとしても悲壮感ただよう曲はごめんである。特にこれから全身麻酔を受けるときは、それでなくても不安なのに、さらに輪をかけるように恐ろしくなるのでやめて欲しいと思った。

このように音楽は両刃の剣でもあると思う。

ようするに自分の好きな音楽を聴いていると、音楽による快感が痛みの感覚を減らしてくれるのだろう。さらに外の雑音が入りにくいイヤホンで聴いていると、よけいそれが効果的になるのだろうと自分なりに考察した。

痛みを軽減する音楽の研究があるのか調べてみたら、血中コルチゾール値および痛みを表す値（VAS）を用いて音楽による痛み軽減効果を、茨城音楽専門学校の高橋氏が2005年に報告されていた。またこの効果をゲートコントロール理論というのだそうである。

それは「大脳中枢の情報処理能力には限界があり、一度に多くの入力はできないため、痛みの感覚と他の入力信号が競合状態になる。好きな音楽などの情報がゲートに入ってくると、痛みの知覚は結果的に弱められ、私たちの注意は音楽の刺激に向かう。（Jacox 1977）」と説明されていた。

手術が終わり病室で静養している時期に、ちょうどピアニストの辻井伸行君が、アメリカで開催されたヴァン・クライバーン国際ピアノ・コンクールで優勝したとTVのニュースで流れていた。後にピアノソロをTVで聴いたが、繊細さと感情の豊かさを併せ持つ弾き方で久々に感動した。この人のピアノも痛みにも効きそうである。そういえばピアニストのフジコ・ヘミングも、まだ無名のときに病院に招かれボランティアで演奏していたが、患者の心を癒す音楽は、患者の痛みをまぎらわせる事にも大いに役立っているのだろうと今回認識を新たにした。

痛みをコントロールするため、薬物を使用する疼痛緩和ケアももちろん大切だが、そこまでの痛みではない時には鎮痛剤を使い続けるのではなく、大いに音楽を利用したらよいと思った。



「理系内閣」の発足にあたって

サイトカインプロジェクト 青木 和久

先の総選挙で民主党が圧勝し、政権交代が実現しました。私は政治に疎いので、新政権がこの臨床研ニュースが出るころにどうなっているかは全く予想できませんが、これを書いている9月末の時点で特に外交において順調な船出のようです。

ところで、今回の鳩山内閣は「理系内閣」として話題になっているようです。鳩山由紀夫首相が東大工学部出身、菅直人副総理が東工大理学部卒、平野博文官房長官が中央大学理工学部卒だそうです（官房長官というのが何者なのかはよく分かりませんが）。特に鳩山首相はスタンフォード大学で学位を取り、帰国後に助教授にまでなっている純粋な研究者であったとのことで、私たち研究員にとっては比較的親近感ももてる存在です。新聞などの報道によれば、海外ではイギリスのサッチャー元首相やドイツのメルケル首相など理系のリーダーは珍しくはないようですが、日本では理系出身の政治家は圧倒的に少数派でしょう。（数年前、中国共産党の指導グループがほとんど理系大学出身というのを聞いて驚きましたが、これは文化大革命の影響だという話もあって参考にはならないのかもしれませんが）

理系出身者がトップに立つことによって、「科学的」で「論理的」な思考が政治の世界に反映されることが期待されるという記事を見かけますが、理系出身の人間と文系出身の人間とで本当に性格や行動に違いはあるのでしょうか。理系の人間は論理的、合理的で冷静沈着。文系の人間は表現力に優れ、社交的で柔軟、というのが一般的なイメージでしょうか。理系と文系の違いはもともと本人の好みで分かれているでしょうし、社会に出てからの職種も違うことが多いので、星占いよりは根拠があるように思えます。それでも人の性格を二種類に分けようというのは無茶な試みでしょう。実際、理系の私たちにしてみれば、理系の人間にもいろいろな人がいることはよく知っています。（ちなみに私の周りの人間は理系の人間が必ずしも論理的でも冷静でもないことをよく知っているようです。なぜ？）

しかし、もしも理系の人間に共通している性質があるとすれば、それは、科学というものに対してネガティブな印象を持っていないということだと思います（どこかの時点で数学や物理に挫折して文系を選んだ人たちとは違うところ）。どんな問題も結局は解決できるはずだし、社会は進歩していくはずだという健康的な楽観主義が理系人間の特質ではないでしょうか。それゆえに時として大胆な冒険を試みることもできます。

先頃の国連総会において、鳩山首相は温室効果ガスを25%削減するとおちあげて評価を上げました。それをどのように達成するのか全く示していないことが国内では不評ですが、理系宰相にはそれを達成するために、あちこちで少しずつ節約しようというけちけちした方策ばかりをたてるよりも、全く新しい技術の開発に力を入れることを私は期待しています。

私自身も理系人として、時として大胆で冒険的な研究ができればいいなと改めて思います。

ただし、あまりに大胆でおもしろすぎる試みはたいていうまくいかないことも事実で、数年後に鳩山首相が、研究計画の締めを迎えた研究者のように、あの時あんなに大ぶろしきを広げるんじゃなかったと後悔しないよう祈らずにはられません。

新研究員紹介

感染症プロジェクト 長縄 聡



この研究を始めるきっかけは、今をさかのぼる事うん十年前にとあるアルバイトをしていた事に始まるかと思います。卒業した東京水産大学（現東京海洋大学）水族病理学講座で、ニジマスの伝染性造血器壊死症ウイルス（IHNV）のワクチン投与法を研究していたのですが、就職先を探していた折、幹旋を御願ひしていた方に学部生時代のアルバイトに日本赤十字血液センターでエイズの原因ウイルスであるHIVの抗体検査をしていた話をついっきりしてしまつたところ、『それはちょうど良い、HIVワクチンを開発している所で仕事の口がある』と言う事で、国立予防衛生研究所（現国立感染症研究所）エイズ研究センターにご厄介になる事になりました。

当初の研究内容は、BCG組替えワクチンによる抗HIV免疫反応の解析と共に、ワクチンターゲットの一つであるHIVエンベロープ（env）タンパクV3領域の遺伝子配列解析を担当していました。HIV-1には現在A～Kまでののsubtypeとともに、これらが複雑に組み合わさったりコンビナントウイルス（CRFs）40種以上が報告されていて、地域、性別、年齢、感染経路および年齢の違いにより、特徴あるsubtypeの流行が観察されています。特に日本では、欧米で流行しているSubtype Bが男性同性愛（MSM）者間で流行していたのに対し、異性間では東南アジアで主に流行していた Thai A（現在はCRF01_AE）が散見される様になっていた頃で、将来どのSubtypeの、どのようなアミノ酸配列のV3領域に対するワクチンを開発する必要があるのか、分子疫学的手法による解析は重要な知見になると考えられていました。このため日本のみならずタイ王国でのサンプルの収集と解析、ロシア、インドネシア等での流行subtypeの分子疫学の研究に携わっていました。

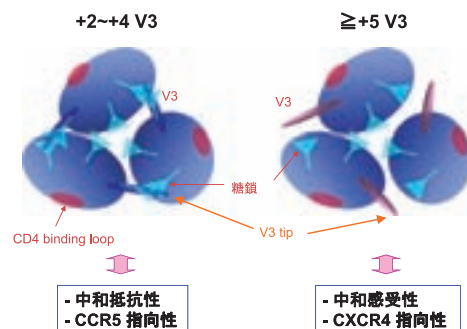
研究を進めて行くうちに、このV3領域が主要中和抗原領域（PND）であるとされているのにも関わらず、報告される年毎の共通配列（コンセンサスシーケンス）にはほとんど変異が見られないことに気がつきました。このことは『生体内の免疫反応から逃れるため、HIVは絶えず抗原領域が変異している』との考え方と大きく矛盾します。さらに公共データベースからV3領域の遺伝子配列の収集を行い、主要なsubtype（A、B、CおよびCRF01_AE）でも同じ現象が観察されました。詳細に解析を進めた結果、『中和抗体による中和に低感受性の特定の配列-アミノ酸総荷電量が3～4で糖鎖結合部位を持つ-が主に存在する』との知見が得られました。これとは逆に、中和抗体に感受性が高いアミノ酸配列は変異の程度が高く少数存在すると言うことになります。さらにenvのタンパク構造モデルの予測では、この特定の配列は『gp120の3量体であるenvの構造上、抗体から攻撃を受けにくい位置にある』との、新しい抗体からのマスキング機構を想定することが出来ました。

この一連の研究成果は論文として発表させて頂いています（Naganawa, S. *et al.*, Net Charge of HIV-1 CRF01_AE V3 Sequence Regulates viral sensitivity to humoral immunity. PLoS ONE. 2008 Sep 12;3 (9):e3206.）。

感染症プロジェクトでは、以上の手技、手法および知見等をインフルエンザに活用して、我々が目指している効果の高い候補ワクチン開発のため、抗体特性とタンパク構造の特徴から解析を進めることを予定しています。

HIV-1 gp120 三量体におけるV3の予想配置

cryoEM tomography (Zhu P *et al* nature 2006)の結果に当てはめたモデル



∴+2~-+4 V3 V3結合抗体中和に低感受性となる→ Masking機構

臨床研セミナー



日 時：平成21年9月18日(金) 16:00～17:30

場 所：東京都臨床医学総合研究所 2階講堂

演 題：REG γ regulate p53 by facilitating its monoubiquitination

演 者：Xiaotao Li 教授

Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Biomedical Sciences

East China Normal University, Shanghai, China

世話人：先端研究センター 田中 啓二



日 時：平成21年9月25日(金) 15:00～16:00

場 所：東京都臨床医学総合研究所 2階講堂

演 題：DNA複製フォーク停止からの回復のメカニズムの解明

演 者：Dr. Kenji Shimada

Project Leader, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI)

世話人：ゲノム動態プロジェクト 正井 久雄

平成21年度研究助成金獲得状況

平成21年10月1日現在

受入所属	研究者	研究課題	研究助成者
細胞膜情報伝達1	村上 誠	多様なホスホリパーゼA ₂ 分子群による細胞内外のリン脂質環境制御の分子基盤	財団法人東レ科学振興会
花粉症	神沼 修	イネを用いたアレルギー疾患に関する新規免疫療法の開発	財団法人食生活研究会
先端研究センター	小松 雅明	オートファジーのマウス遺伝学的解析	財団法人日本応用酵素協会

平成21年度研究奨励寄付金獲得状況

平成21年10月1日現在

受入所属	研究者	研究課題	委託者
SARS, C型肝炎等感染症	小原道法	ヒト肝細胞キメラマウスを用いたC型肝炎ウイルス阻害剤の検討	中外製薬(株)

平成21年度研修生紹介（追加分）

平成21年10月1日現在

	受入プロジェクト等	所属	研修期間	研修内容
42	幹細胞	東京薬科大学生命科学部 生命科学科4年	H21.10.1～ H22.3.31	造血前駆細胞の増殖分化におけるS76タンパク質の機能解析

嗚呼…わが青春のJ.G. White —XXII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis (Boston, USA; July 11-16, 2009) に参加して—

電子顕微鏡室 鈴木 英紀

2009年7月11～16日にアメリカ・ボストン市で開催された第22回国際血栓止血学会学術会議に参加した。本会議は2年毎に開催されている。小生はこれまでの本会議で比較的にコンスタントに参加、演題を発表してきた。今回のボストンでの会議は、港湾に近いSouth Boston地区のBoston Convention & Exhibition Centerで行われたが、まずその会場の大きさには驚かされた。4階建てほどの高さではあったが、中央に広大な展示スペース、両端に300人ほど収容可能な会議室がズラッと並んでいた(写真1)。国際血栓止血学会は血液学の一分野である凝固・線溶・血小板・血管の研究を中心に専門化された学会であるために、国際会議とはいえ規模は決して大きくはない。日本の癌学会、生化学会に比べると半分位であろうし、日本血液学会と同程度の規模と思われる。それでも、今回は約7,000人が参加するとともに、Plenary Lecture、State of the Art Lectureなどの特別講演が80、一般演題数も3,200を超えていた。同胞も約200人が参加し、その中でも名古屋大学名誉教授の斉藤英彦先生が、年1人のRobert P. Grant Awardをオープニングセレモニーで表彰されたことは日本人として誇らしかった。



写真1. 広大な会場で、商業展示の奥にポスター展示場があった。

ところで、小生は今回「Are platelets phagocytes or covercytes? An ultrastructural study of interaction between *Porphyromonas gingivalis*, an oral bacterium and human platelets」とのタイトルでポスター発表した。歯周病菌*Porphyromonas gingivalis*とヒト血小板の相互反応、特に血小板の細菌に対する食作用について電顕を使って超微形態学的に検討したものである。この演題は血小板形態学の大御所であるJ.G. White博士を大いに意識したものであった。小生は1982年4月に臨床研に流動研究員として勤めて以来、旧循環器病研究部の山崎、田上先生の指導で電顕を使った血小板の形態学を担当してきた。それまでは血小板を扱ったことは無かったために、アメリカの血小板形態学者であるJ.G. White博士の異常血小板をはじめとして、血小板活性化に関わる実験形態学による美しい多くの血小板像が載っている論文、総説等を読みあさり、参考にしてきた。博士はミネソタ大学の小児科医であったが、電顕による血小板関連の論文は1965年からあり、卓越した電顕技術で血小板形態学の基礎を築いてきた。さらに驚かされるのは、博士は御年80歳前後と思われる現在でも、大きな体を揺らして現役を続け、世界の血小板形態学をリードしていることである。小生は臨床研での流動研究員の後、カナダでのポスドクとしての血小板形態学をさらに研鑽することになるが、J.G. White博士はポスドクという研究者としての青春時代(?)に最も刺激、影響を受け、さらに目標にしてきた研究者であった。比較的最近、博士はヒト血小板と細菌の反応について「Platelets are covercytes, not phagocytes: uptake of bacteria involves channels of the open canalicular system」と「Why human platelets fail to kill bacteria」という二つの論文を出していた。すなわち、血小板は黄色ブドウ球菌と反応して自身の細胞膜の陥入構造である開放小管系中の奥まで取り込むが、食細胞のように細胞質内まで取り込むことはなく食作用も示さないと報告であった。ところが、小生は血小板と歯周病菌との反応をみる機会を得て実験してみたところ、歯周病菌は血小板の細胞質内にまで取り込まれ、さらに好中球などの食細胞ほど強くはないが、歯周病菌を消化する所見を得て、

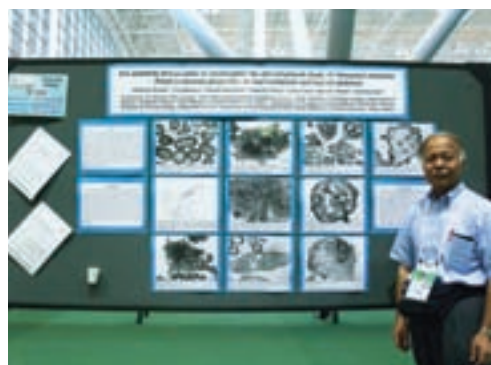


写真2. J.G. White 博士と記念撮影となるはずだったが・・・

今回の国際学会での発表となった訳である。J.G. White博士とは発表の前々日にお会いし、血小板の菌の食作用について博士と反対の観察結果を発表するとの仁義を切り、ポスターを訪問してくれることをお願いした。しかし、発表当日の討論時間帯にポスターから離れることなく2時間待ったが、博士はついに姿を見せることはなかった(写真2)。小生としては、世界の博士と同じ土俵で議論するのを楽しみにしていただけに、非常に残念であった。想像するに、博士はポスターの討論時間前に小生の発表を見て、討論を回避したのではないか・・・このような顛末で、小生の青春時代の目標であったJ.G. White博士とは討論できずに終わった学会であったが、博士以外の研究者とは討論できた上に、他の発表で知見を広げ、今後の目標を得た有意義な学会であったことを申し述べておく。