

加齢研ニュース

平成 20 年 12 月 1 日
東北大学加齢医学研究所
研究会同窓会発行

【所長室便り】

福 田 寛

1. 国立大学法人附置研をとりまく状況

附置研のあり方について文科省より最終報告が示されました。その骨子は以下の通りです。

1) 第二期中期目標・中期計画の開始（平成 22 年度）から全国共同利用・共同研究を行う附置研究所・センターを新たな基準のもとにスタートさせる。2) 認定申請は平成 21 年 1 月から開始され 5 月頃には決定される。3) 拠点として認定された施設は学校教育法においてその位置づけを定める。また中期目標・計画の別表 2 に記載する（拠点として認定されない施設は別表 2 に記載しない—本文に何らかの形で記載することは可能）。4) 拠点として認められた施設には共同利用・共同研究のための基盤経費が配分される（その額は全く不明）。これまで附置研

が概算要求を行って獲得してきた特別教育研究経費は競争的資金としての性格を明確にする。5) 拠点の形態として、単独型と複数の施設が連携するネットワーク型が例示された。6) 拠点は全国の当該分野研究者コミュニティに対して開かれている必要があり（公募研究等）、また拠点形成は研究者コミュニティの要望であること。7) これまでの全国共同利用施設は一テーマ、一拠点であったが、一テーマ複数拠点を認める、等々ですが今なお不明な点が少なくありません。加齢研はこれまで全国共同利用施設でなかったために、拠点として認定されるためには多くの困難が予想されますが、全国共同利用の「加齢医学研究拠点」として単独型で申請する方向性を意志決定し、以下の準備を進めています。

1) 拠点としての規程等の整備—共同利用・研究拠点のための運営委員会，課題採択委員会

加齢研ニュース 第 50 号 目次

所長室便り	(福田 寛)	1
新任教授挨拶	(小笠原康悦)	3
分野紹介	(病態臓器構築)	5
随想	(佐竹 正延)	7
	(菊池 英明)	8
	(吉田 菊喜)	10
研究会便り	(千葉奈津子)	11
所内人事消息		12
研究会同窓会広報	(佐竹 正延)	13
編集後記		14

を設ける必要があります、しかも所外の委員が半数以上である必要がある。

2) 共同利用・研究のための機器・施設、資源の整備—人体用、動物用 MRI, 二光子レーザー顕微鏡, DNA 修復プロテオミクス可視化装置の設置。

3) 共同利用・研究のための資源の整備—医用細胞資源, ヒト脳画像データベース, アルツハイマー病患者血液データベース等々。

4) これまでの共同研究実績のリスト作成。

5) 研究者コミュニティー (学会等) からの要望書の取得依頼。

上記の準備を進めると同時に、共同利用研究の実績作りを目指して、加齢研としては初めて共同利用研究の公募を本年7月に行いました。厳正な課題採択委員会の審議を経て16課題を採択して、9月1日より共同研究を開始いたしました。もちろんこれらの経費は手当てされていませんので、当面は所長裁量経費を充てていますが、平成21年度特別教育研究経費の中の研究推進予算の概算要求を行っているところです。

同窓の先生方には、研究者コミュニティーあるいは共同利用・研究推進の立場からサポートをお願いできれば幸いです。

2. 加齢医学の目指すところ

全国共同利用・共同利用拠点施設として申請するにあたって、加齢医学の目指す所を明確にしたいと思います。加齢医学は一般には老化のみを扱う学問分野と考えられていますが、本研究所で定義する加齢医学は、受精・発生・発達・成熟・老化など時間軸に沿った生命現象のすべてを扱う学問と定義しています。加齢研が時代の要請する難治疾患を制御することを目的とした研究所であることを踏まえ、加齢に伴う認知症などの脳神経疾患、および難治性の癌を克服すべき二大疾患として掲げています。まず、発生・分化・癌化など加齢現象の分子メカニズムの解明や DNA 損傷修復機構や免疫など加齢を

修飾する生体防御機構の解明などの基礎研究を展開します。次に、これらの基礎研究で得られた原理・原則に基づいて加齢に伴う二大疾患の先端的診断・治療法の開発を行い、さらにその実用化を大学病院においてめざす、というのが本研究所の理念であり戦略です。今後、加齢研の中でこのことの認識を高めるとともに、外部に対する情報発信を積極的に行いたいと思います。

3. 加齢研の対外学術活動

平成20年4月から人体用3.0TMRIが稼働しておりますが、この装置を納めるブレイン・ダイナミクス棟の完成を記念して、本年10月9日にシンポジウムをメトロポリタンホテルで開催いたしました。この分野の第一人者である三森先生(国立環境研究所)、池平博夫先生(放射線医学総合研究所)、定藤先生(国立生理学研究機構岡崎研究所)、中村先生(国立精神神経センター)をシンポジストとしてお迎えするとともに、所内から杉浦先生、瀧先生が加わって最先端の話題を提供するとともに、ヒトを対象とする脳科学の将来の方向性について活発な討論が行われました。

また、11月11日には、加齢研としては初めて加齢研東京シンポジウムを実施いたしました。これは平成19年1月に実施された外部評価において、ある委員から加齢研の首都圏における知名度を上げるために、東京に打って出たらどうかという助言に基づくものです。研究推進委員会前委員長の佐藤靖史教授が中心となってプログラム等の企画を行いました。「スマートエイジングを科学する」の全体テーマのもとに、川島教授(脳機能開発)、荒井教授(加齢老年医学)、安井教授(遺伝子機能)、佐藤教授(腫瘍循環)、山家教授(病態計測制御)がそれぞれ講演を行いました。スマートエイジングは加齢を否定的に捉えるのではなく「賢く年をとる」ことを象徴したもので、加齢研のめざす最終目標を示し

ています。産業界を中心に50名の出席があり、活発な討論が行われました。研究者コミュニティーへの宣伝とともに、企業に対する情報発信という初期の目的は充分果たされたと思います。今後の産学連携の契機となればと思っています。

4. 雑感

前回に引き続き私個人の活動を恥づかしながら紹介いたします。昨年8月に百周年記念事業の一環として開催された記念コンサートに合唱団の一員として参加したことを前々号で紹介いたしました。本年も10月11日に開催された東北大学百周年記念会館(通称:川内萩ホール)の完成記念式典におけるコンサートに、合唱団の一員とした再び参加いたしました。東北大学交響楽団と学内各合唱団の現役にOB,OGが加わり、「東北大学祝典曲」(百周年記念の委嘱作品)、「威風堂々」,「ハレルヤコーラス」,「男声合唱曲集」に「青葉もゆる」を披露いたしました。所長業をおろそかにしていたのではと、お叱りをうけそうですが、幸いに練習はほとんどが土曜、日曜日で必死に練習をいたしました。本来は、部局長として、貴賓席(?)に着席すべき所ですが、舞台の上からホールの完成を祝うのも意義深いと自賛しています。もし式典にご参加の方がいらっしゃいましたら、演奏の出来映えはいかがでしたでしょうか?

これは個人的活動ではないのですが、相変わらず東北大学メールマガジンの委員長を務めております。本メールマガジンは同窓生に対する情報提供、ネットワークづくりを目的として百周年記念事業の一つとして計画されたものです。企画・立案の段階から私が委員長となり、予算計画、同窓生名簿データベース構造の決定、記事内容の吟味、部局同窓会、全学同窓会への趣旨説明と同意のとりつけを行った後、理事副学長会議、部局長連絡会議の了承を得て、第一号を2005年10月に発行いたしました。本年4月

の第10号をもって、百周年記念事業としての事業は終了しましたが、新たに発足した「東北大学校友会」の重要な情報提供手段として継続されることとなりました。この段階で私の役目は終わりと思っていましたら、校友会側の受け皿がまだ整わず委員長を続けざるを得ない状況です。校友会は加齢研研究会同窓会など基礎同窓会の連合体でもあり、理事を推薦することができます。加齢研の大先輩でいらっしゃる黒木登志夫先生に理事就任をお願いした所、快くお引き受け下さいました。加齢研のみならず、校友会のために大所高所からご指導下さいますようお願いいたします。同窓の皆様にもご協力をお願いして、ペンを擱きたいと思います。

【新任教授挨拶】

加齢生体防御学研究分野
小笠原 康 悦

このたび、国立国際医療センター研究所、難治性疾患研究部、臨床免疫研究室より、平成20年7月1日付けで加齢生体防御学研究分野を担当させていただくことになりました小笠原康悦と申します。この場をお借りして皆様にご挨拶申し上げます。

私は、これまで免疫研究、特にNK細胞およびNKレセプターを中心に、癌、血球系の分化、骨代謝、感染症、骨髄移植、自己免疫疾患、糖尿病、アレルギー等さまざまな研究に携わり、個々の疾患や生物学的な現象を分子レベルで明らかにすることを目指してきました。加齢医学研究所はご存知のように、「加齢の遺伝的プログラムの解明およびその破綻による疾患の克服」をミッションとしております。高齢者では、腫瘍、感染症、骨粗鬆症、糖尿病等の疾患や関節リウマチなどの自己免疫疾患などに苦しんでいることは周知のとおりであります。また、長寿で健康な方は、NK細胞活性が高いという報告

もあります。すなわち、これら疾患や現象の研究は、これまで私が携わってきた研究内容の延長線上にあると考えられますので、これまでの研究経験を生かしつつ発展させて疾患の克服を目指し、加齢医学研究所のミッションの一助となるよう、粉骨砕身、努力する所存でございます。

私はNK細胞、NKレセプターの機能解析を中心に研究を進めておりますが、ここで私の研究の背景についてご紹介させていただきたいと思えます。私は加齢研のお隣の東北大学歯学部出身でございます。私が免疫学を志すきっかけは、大学5年生の時の基礎実習配属で、熊谷勝男先生(現 東北大名誉教授)に出会ったことでした。熊谷先生に出会い、「免疫学には夢がある。」と研究への情熱を熱く語っていただいたのが今でも思い出されます。当時、熊谷研には、安保徹先生(現 新潟大教授)、関修司先生(現 防衛医大教授)、樗木俊総先生(現 秋田大教授)、竹田和由先生(現 順天堂大准教授)という炎のように熱い情熱をもった先生方がおられました。学生の私にとっては先生方の研究内容を聞いてもほとんど理解できなかったのですが、その研究に対する熱き情熱を感じて憧れ、研究の道に入りました。

熊谷研では、サイトカインの生体応答機構が研究テーマであり、NK細胞やNKT細胞の研究に携わりました。IL-12がNKT細胞の活性化を促し、腫瘍の転移を抑制するという仕事に携わって発見のおもしろさに触れ、免疫学の魅力にとりつかれてしまいました。あっという間の2年間だったのですが、残念ながら熊谷先生は私が大学院2年の時に定年退官され、大きな支えを失ってしまいました。歯学部出身の私は、大学院の方向性としては当然ながら歯学に近い研究を求められており、NK細胞やNKT細胞が本当に口腔内の疾患に関与しているのか、いろいろ指摘を受けることもありました。しかし、

東北大学歯学研究科は懐が深いと申しますか、熊谷先生退官後も渡邊誠先生(現 東北大学理事)はじめ、歯学研究科の多くの先生のご支援をいただき、実際歯学とはほとんど関係のないNK細胞研究を、継続してやらせてもらうことができました。歯学部出身で免疫学を研究していると異例の経歴といわれることもありますが、免疫研究をしている歯学出身の先生も多数いらっしゃり、清野宏先生(現 東大教授)、東みゆき先生(現 東京医歯大教授)、高橋一郎先生(現 広島大教授)、菅原俊二先生(現 東北大教授)、樗木俊総先生、竹田和由先生には公私にわたってご支援いただき感謝しております。

熊谷先生の退官後、IL-12によるIFN産生の分子機構を追究したくなり、サイトカイン転写因子研究の第一人者、東京大学の谷口維紹先生の門をたたきました。谷口先生、田中信之先生(現 日本医大教授)、瀧伸介先生(現 信州大教授)の下、私はこれまでやってきたNK細胞の研究を続け、NK細胞の分化には転写因子IRF-1が必須であり、IRF-1がIL-15産生を調節していることを明らかにすることができました。谷口研では助手もさせていただき、深い愛情あふれる指導を受け、あふれる愛情に押しつぶされそうになった時も多々ございましたが、教室の母親的存在であった技官の横地妙子さんにも支えられながら、研究の楽しさのみならず厳しさ、研究の進め方や論理展開の仕方など多くを学ぶことができました。また、東京大学時代には、順天堂大学の奥村康先生、八木田秀雄先生にご相談に伺うことも多々あり、大変お世話になりました。夜遅くご相談に伺ってご迷惑だったと思うのですが、丁寧にご指導いただき感謝しております。

これまでのサイトカインを中心としたNK細胞研究から、留学先ではNK細胞の認識機構の研究にシフトしました。Lanier研ではNK活性化レセプターNKG2Dの機能と役割について

研究し、NKG2D が I 型糖尿病の発症に関与することを報告できました。留学時代はアメリカのバブル期であったので、家賃も月 2,200 ドルと極めて高く、さらに物価が高騰していて、Fellowship の給与では困難な厳しい生活を強いられておりました。そのため遊びや外食すら行く気にもならず研究に没頭できたのが、研究の遂行という点では逆に良かったのかもしれない。UCSF では、Bluestone, DeFranco, Weiss, Abbas, Locksley, Cyster 先生といったそうそうたる先生方と共同研究や Discussion の機会を得て大変勉強になりました。さらに、Lanier 先生の研究に対する姿勢や生き方にはとても感銘を受け多くを学ぶことができました。

その後、笹月健彦先生（現 国立国際医療センター名誉総長）のご高配により、国立国際医療センター研究所、難治性疾患研究部、臨床免疫研究室に着任し、小さいながらも研究室をもつことができました。これまでは、自分の実験のみに集中していればよかったのですが、室長としてラボの管理、運営もしなくてはならず、あらためて研究室を主宰されている先生方のご苦勞を身にしみて感じた次第です。幸いにも、Lanier 先生との共同研究で NK 細胞による移植骨髄の拒絶に関わる論文を公表でき、また、金属アレルギーの研究を立ち上げることができ、少額ながらもグラントも獲得できるようになりました。

このように多くの先生に支えられながら、ここまで何とかやってこることができました。加齢医学研究所では、これまでの経験を生かして、加齢研のミッションである「加齢の遺伝的プログラムの解明およびその破綻による疾患の克服」に向けて研究に邁進していく所存です。免疫研究を軸として研究を進めていきますが、東北大は総合大学でありその利点を生かして多くの研究室と共同で研究を進めていきたいと思っております。脳神経研究や材料工学研究などの

研究領域や、臨床医学、工学、薬学、歯学、農学等の研究分野の研究者、指導者とのディスカッションを通じて、新たな研究戦略や新規技術の導入をはかって、研究を発展させていきたいと考えております。このことが、思いもよらぬ新たな発見を導き、新規研究領域の創生にも展開できるものと考えております。着任後できるだけ早く成果を出したいとは思っておりますが、思うようには進まないのが常であり、はやる気持ちを抑えつつも着実に前進していく所存ですので、ご支援よろしくお願い申し上げます。

終わりにになりましたが、これまでお世話になった先生方に御礼申し上げるとともに、これからもご指導、ご鞭撻いただけますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

【分野紹介】

病態臓器構築研究分野

福本が着任してちょうど 10 年が経過しました。その間、病理学を背景としてヒトの検体を用いて、癌の予後因子や遺伝子治療の標的となるような分子の探索を行っています。現在の研究方向はヒトにおける放射線発がん治療耐性機構の分子病理学的な解明に主眼を置いています。現在に至るまで、理系のあらゆる領域の学部出身者が修士と博士課程の院生として修了して行きました。病理医を目指す諸君には、病理専門医の受験資格を獲得するよう指導してきました。臨床各科の院生諸君には出身科に応じた研究成果を挙げてもらいました。現在、大きくふたつのアプローチで研究しています。ひとつは肉眼と顕微鏡によって、ヒトやマウス腫瘍を中心として形をみることから、形の変化を起こす背景となる物質や遺伝子の変化を捉え、それを診断や治療の分子標的として臨床に役立てることをめざしています。もうひとつはヒト腫瘍由来の培養細胞について放射線の影響や、マウ

スへ移植して形成した腫瘍についてその形質を解析しています。

放射線内部被ばくによる発がん機構解明

まだ記憶に新しい、新潟県中越沖地震による原子力発電所事故やロシアの元 KGB 職員リトビネンコ氏の死など、放射性廃棄物に伴う事故やテロは想定されます。内部被ばくの人体への影響、特に発がん研究は重要です。しかし内部被ばくは、核種によって体内分布が異なり、線量評価が困難なため、外部被ばくに比べて研究は進んでいません。自然 α 放射線源である二酸化トリウムのコロイド溶液、トロトラストは、第二次世界大戦中血管造影剤として使用されました。投与されると過半は肝臓に沈着し、持続的に被ばくするため、数十年して肝腫瘍を発症しました。原発性肝がんは、肝細胞癌が圧倒的に多いのですが、トロトラスト症では肝内胆管癌と血管肉腫がほぼ同等に発症するため、これらを解析することはヒト放射線発がん機構の解明にとって不可欠です。そのため病理組織標本と被ばく歴、臨床経過からなる、世界に誇るアーカイブを構築し、ホームページに掲載しています。古典的な放射線発がん機構の考え方は、放射線によって起きた DNA 傷害が細胞の生存に重要な遺伝子の場合は細胞死が、誤って修復されればがんが起る、です。今日、放射線影響に新たな考え方が加わっています。一つは、放射線によって細胞に遺伝子変異を起し易くなるという、ゲノム不安定性の獲得、もう一つは、ある細胞が直接被ばくしていなくても、周囲の細胞が被ばくすれば、被ばくしたと同様な放射線影響を受ける、バイスタンダー効果です。それらがヒトの放射線発がんに当てはまるかについての解答は出ていません。我々はトロトラスト症肝腫瘍を丹念に解析することによって、放射線発がん機構を解明することを目指しています。今までの研究から、トロトラスト症肝内胆管癌は肝細胞と胆管上皮の両方へ分化しうる幹

細胞由来であること、遺伝子の変異は直接被ばくによる欠失よりも、塩基置換型が多く、フリーラジカルよりも化学発癌に近いものであることがわかりました。トロトラストはマクロファージに貪食されて肝内を循環していること、肝組織の構築の改変がダイナミックに起こっているため、 α 線の飛程は短いものの、肝全体が被ばくしていることが明らかになりました。トロトラスト顆粒は顕微鏡で観察されます。同じように見えても、X 線蛍光分析法を用いたところ、顆粒の中身は違いました。これは、個人の代謝の違いが発がんの標的細胞を規定していることとなります。以上の結果は、放射線発がんは、従来考えられていたような単純な機構ではなく、被ばく組織の改変や炎症、個人の代謝能など、生体側の反応という間接影響が発がんに関与していることを示しています。

放射線耐性細胞株の樹立と解析

腫瘍の放射線療法は機能温存と形態保存の面で優れているため、局所がんの根治や手術適応のない症例や補助療法として重要です。放射線治療後の予後を決定する大きな因子である、再発の可能性が治療前に予測できれば画期的です。また再発腫瘍が治療前よりも放射線耐性になったかは誰も知りません。さらに、放射線治療法の技術革新は、かえって病巣周囲の正常組織の線量増加による晩発性障害や、二次癌発症の可能性などの問題も浮上させています。これらの問題を解決するためには、ゲノム背景は同じでも放射線感受性の異なる細胞が必要です。そこで我々は通常の放射線療法である、2 Gy/日、30 日以上 X 線分割照射でも増殖を続ける、「臨床的放射線耐性」ヒト細胞株を樹立しました。目標は放射線耐性と局所再発に関する分子マーカーと放射線療法の分子標的、化学療法剤との交叉耐性を探索することです。

近年、多くが評価という物差しによって判断され、選別される時代になり、大学も例外では

ありません。だからこそ大学では、自分なりに面白い、と感じた事象を追求すべきです。病理学とは病気の成り立ちを研究する学問です。どんなに見慣れた変化でもその裏に何があるかを考え、それを見つけ出すこと、即ち形態学から、物質レベルで機能の違いや変化を考えることが病理学の過程であって、原因から結果としての疾病を語るものが病理学の本質です。学生のみならず、卒後の皆さんも気軽にお越しください。手も頭も動かすマルチ人間になりたい人、歓迎します。いつでも戸は開いています。

【随想】

症例報告、ニャンコやワンコに見られたドミネガ徴候について

佐竹正延

世の中には頭の良い人がいるものだと感心する経験は、サイエンスの世界では極く普通です。筆者がポストドクターとして研究生活を始めた30年前、と言えば、がん抑制遺伝子の代表格、p53 遺伝子が単離されたばかりの頃です。発見当初はがん遺伝子と考えられておりましたがそれは変異型 p53 であって、野生型 p53 は歴としたがん抑制遺伝子であるとは、後日に判明した事柄。あるヒトの遺伝子型がヘテロ、よって p53 タンパク質の1分子は野生型、1分子は変異型である場合、細胞内での p53 全体としての振る舞いは変異型、発がん性を示すという、不思議な現象が観察されておりました。同一の遺伝子が、がん遺伝子なのか、がん抑制遺伝子なのか、どちらとも言え、正反対が共に正しいと理解されていたのです。全くのパズルであり、そこに頭脳鋭敏な人が登場する余地があった訳です。なぞ解きは、以下の如くとなります。

p53 タンパク質は4量体として機能します。4分子のうち1分子だけが変異型であっても、変異型形質が優性であり、残り3分子の野生型形

質は抑え込まれ、4量体全体としては変異型の表現型を示すことになるのです。こうした事態を表現するのに或る天才が、“ドミナント・ネガティブ効果”なる新語を用いたのでした。繰り返しますと、p53 遺伝子のがん遺伝子なのか、がん抑制遺伝子なのかを巡って、研究現場は大混乱。喧々囂々の騒ぎでありましたのが、“ドミナント・ネガティブ効果”のたった一言でもって、議論は収束、皆が納得したという次第でした。ドミネガの発明家はサイエンティストに向かって、“ほら、ドミネガというアングルで見て御覧よ。矛盾なんて無いのだよ。その分からないお前さん方は、何というアホなのだ。” そう言ったのも同然です。

絶妙なる用語の例は一人、ドミネガのみに止まりません。トランスジェニック・マウスやターゲティング・マウスが流行だからといって、やみくもに変異マウスを作ろうとする我々に、“それはね、ゲイン・オブ・ファンクション、もしくはロス・オブ・ファンクションの実験というのだよ”と教えてくれたのは、第2の天才でした。続いて、遺伝子単離が先行しそれに変異を導入して表現型を観察するのは、リヴァース・ジェネティクス。それに対して、表現型があってその責任遺伝子を単離する古典的遺伝学は、フォワード・ジェネティクス。両者の区別を教えてくれたのも第3の天才です。とにかく頭の切れる人はいくらでもいるらしく、この数十年の間にたくさんの用語が生み出され、その都度、状況が整理され物事の本質を教わった。そういう経験を繰り返してきた様に思います。

以上、用語とは単なる用語ではなく、物事の本質を表現し、理解を助けるものです。従って用語には真理そのものとほぼ同等の重要性が賦与されております。そこで気になるのが、用語の出典です。優性抑制効果、機能獲得と喪失、逆向と順向の遺伝学。日本語はありますものの、明らかに訳語であり、原典は英語に相違ありませ

ん。勿論、論文が英語なのだから、用語も英語になってしまうのは致し方のない事です。しかしながら、自分がそういう気の利いた英語用語を案出した覚えが無いということは、人から教わるばかりで、人に教えた経験は無いことに他なりません。

しかも情けないことには、一旦余人により用語が世間に提供されるや、吾人は喜んで使いたがる傾向があることです。遺伝子を導入して抑制効果が見られたら、何でも彼でもドミネガ効果。ありとあらゆる論文が、ありとあらゆるドミネガ効果で溢れかえってしまいます。本当にドミネガ効果なのでしょう？ 抑制が観察されたのだから、ネガティブ効果は正しい。しかしながら、昔、薬理学で習った“競合阻害”（または原典は英語で、competitive inhibition。ドミネガの出現以来、競合阻害はすっかり廃れてしまった）という概念もあります。この場合には、阻害物質の量の多寡により阻害の有無が決まります。遺伝子導入により見られた現象が、競合阻害なのかドミネガ効果なのかは、異なる概念だから、本来は慎重に検討せねばなりません。

そうとは分かってはいるのです。いるのではありませんが、学会発表では目立ちたい、論文も雑誌にアクセプトはされたい、との願望は殊の外、強いものがありますから、慎重などと呑気な事は言っておられません。流行語が出現したからには、猫も杓子も使い出す前に、先陣を切って後追いしようという気持ちになるのは無理からぬ事なのです。でも、もう一度、立ち止まって考えますと、不思議です。“先陣を切って後追います”って、どういう事なのでしょう？ 論理矛盾を内包してはいないだろうか？ こんなことだから、いつの間にか本当に、猫仔も狗仔も私も、ドミネガ一色に染まってしまったのではないのでしょうか？ 染まるのだから正しくは、“ドミナント・アクティブ効果”と呼ぶべきかも

しませんが。

エピジェネティックな遺伝子の発現調節

菊池英明

弘前大学のような中規模の大学では、様々な仕事が頻繁に舞い込んできます。たとえば高等学校への出前講義であったりします。18歳人口が減少して、受験倍率が低下してくるといろいろなところで問題が発生し、なんとか倍率をあげるための方策が議論されその対応策が回ってくるわけです。弘前大学では、高等学校に大学のバスで教員チームが乗り込んでいって「ドリーム講義」をする方式を考え出しました。おそらく、バルセロナ五輪で米国のプロバスケット選手を集めたドリームチームから発想された命名であると思われます。いささか名前に負けているかもしれない教員が、高校生にドリーム講義をすることになるのですが、我々の大学を受験してもらえるように、自分の最新の研究領域まで話を展開するのはなかなか難しいことです。いわゆる営業活動の一種なので、とにかく高校生を眠らせないような講義をするのが「ドリーム講義」だと言った教員もいるくらいですから、この語源はむしろ「高校生を眠らせないほど面白い講義」からきているのかもしれない。

高校生に自分の研究紹介をするために、自分が中学生のころに何を考えていたのか、研究者になろうと思ったころの初心に帰って話を組み立てることにしました。高校生に『メンデルの遺伝の法則』とは何かと聞けば、たいいてい「表現型を規定している対合する遺伝子というものがあって、ヘテロ接合のときには優性の形質が発現する法則に従って子孫に伝えられる」という答えが返ってきます。ところが、『優性とはなに？』という質問にはほとんどの高校生は答えられません。

私の理学部化学科大学院のときにヒストンデアセチラーゼと遭遇しました。このテーマを選んだのは、中学のころの上記のような素朴な疑問になんらかの解答を与えるであろうという期待があったからです。即ちヘテロ接合の場合、片一方だけの遺伝子が発現し、もう片一方の遺伝子が抑制されている場合も優性形質ということになるはずですが。その機構として、クロマチンの構成成分であるヒストンのアセチル化状態が関与しているはずだから、ヒストンデアセチラーゼの研究も重要であろうという単純な考えでありました。とりあえず、「ヒストンデアセチラーゼの精製と性質」という論文（1973年）にまとめて修士課程を修了し、抗酸菌病研究所に職を得て移ることにしました。

この時代には、単離されている遺伝子は、高等生物ではカタラーゼかグロビン遺伝子くらいであり、癌の研究をするという研究所の目的にかなう遺伝子の研究は困難であったので、クロマチンノンヒストン蛋白質の解析から始めることにしました。その当時の核蛋白質の研究は、電気泳動で現れるバンドのパターンの違いから何か物を言おうという荒っぽいものばかりであったので、核蛋白質の転写活性に基づいた分画精製法を開発することにしました。

核内クロマチン蛋白質の活性として選んだのは、RNAポリメラーゼII促進因子であり、核内リン酸化酵素（キナーゼ）と転写活性との関係があると言われていました。そこで金属との配位結合を利用したメタルキレートクロマトグラフィの新しい利用法を開発し（1981年）、二つの活性を測定するとはっきり分離されることが明らかになりました。ここまでをまとめて博士論文としました。

これ以上の研究の展開には、遺伝子クローニングの手法を必要としたので、米国ヒューストンのMDアンダーソン癌研究所に留学してウィルムス腫瘍の原因遺伝子クローニングチーム

に加わりました。私が滞在中には完成しなかったのですが、後にこの遺伝子は2つのグループによってWT1遺伝子としてクローニングされました（1990年）。抗酸菌病研究所に帰国後、チトクロームP-450 1A1（CYP1A1）をラット肺からクローニングして、これを実験のための遺伝子とすることにしました。この遺伝子は薬物代謝酵素として知られており、薬物による誘導発現性が高く、培養細胞系も知られているので、実験がやりやすいであろうことが予想されたからでした。

CYP1A1の誘導に関与するAhレセプター遺伝子のクローニングは、他のグループによってクローニングされました。そこで、オメプラゾールというプロトンポンプ阻害剤が、リガンド非依存性にAhレセプターを活性化してCYP1A1を誘導する経路を見出し、それに関与する遺伝子をクローニングすることにしました。様々な方法を試みたのですが、結局古典的方法によって攻めることにしました。これは、抗研の松谷先生が開発したMatsuya-Greenの細胞融合法（1969年）であり、私の米国滞在中に染色体マッピングの古典的方法として再認識した経験があったからです。

融合細胞の作製と解析には時間がかかりましたが、ヒト染色体10番短腕11-12(10p11-12)に乗っていることがわかり（2002年）、そのころにはヒトゲノム・プロジェクトが進んでいたこともあり、最終的にCREMという遺伝子が同定されました（2004年）。

CYP1A1の転写調節領域にはCREMが結合する配列は存在しませんが、CREMのノックダウンによって、CYP1A1の転写発現に関与していることは明らかです（2008年）。通常はサイレンシングされている誘導可能な遺伝子の領域は、ヒストンのアセチル化といったクロマチン構造の速い変化によって転写ができる状態になるのでしょうか。そしてヒストンデアセチラーゼ

が発現抑制に関与しており、CREM がその抑制を何らかの方法で解除するのであろうというモデルを証明しつつあります。このような機構によって、ヘテロの遺伝子の片一方だけが転写されるという優性の場合もあると思われま

す。このようなエピジェネティックな遺伝子の制御はメンデルの遺伝の法則の優性という現象のひとつのケースです。そして次は、ヒストンデアセチラーゼが関与する転写を開始できる、あるいはできないという現象を保証している機構とは何かを解明していかなければならないでしょう。

このような話しの展開に、高校生は眠らずにどこまでついてきてくれるか自信はありません。あとは話術でカバーすることになりますがどうなることか不安です。このような業務をこなしながら、少しずつ研究を積み上げている今日このごろです。

研究室対抗野球の思い出

吉田菊喜

私は昭和 50 年に卒業し、一関市の磐井病院外科で初期研修を終え、53 年に当時の抗酸菌病研究所免疫学研究室(橘 武彦教授)に入りました。当時、免疫学は基礎医学の花形で私もあこがれていて、磐井病院勤務中にも手術で麻酔担当になると早めに自動に切り替えて Ivan Roit の教科書を読んで勉強しました。後のことですが、先輩の学位審査のときに、石田名香雄先生が本題を逸脱して橘先生と免疫学の討論をされているのを見るにつけても、免疫を勉強できる幸せを感じたものでした。

研究室ではマウス腹水乳癌細胞を使って線維芽細胞由来の L 細胞との融合細胞(悪性でなくなる)をワクチンとして用いたときの免疫応答(親腫瘍単独では不可能な抗腫瘍免疫応答が誘導される)の研究が進められていました。後に

論文としてまとめられましたが、癌細胞単独より融合細胞にしたほうがワクチンとして効果的なのは結局、融合パートナーである L 細胞の特性のため(免疫を賦活する作用)であって、細胞融合すること自体に特別な意味があるわけではない、という結果が相次いで示されました。

私に与えられたテーマは、そのような華々しいものではなく、いつでも撤退可能で気楽に研究できる癌の転移でした。当時、米国の I. Fidler という研究者が肺転移などの血行性転移では原発巣の多様な癌細胞のうち転移巣を形成するのに適した性格を有する一定のタイプの癌細胞が巣を形成するという考えが中心でした。後のこととなりますが、私の扱ったマウス乳癌のリンパ節転移(血行性転移ではない)では転移した癌細胞と原発巣癌細胞にはその特性に差異はない、ということを経験したときに、ある有名な癌学者から Fidler 理論に逆らうのかと詰め寄られました。学者先生の目は酔払いのように据わり(飲んではいませんでした)、私をにらみつけていました。「事実ですから、リンパ節の転移ですから」といくら説明しても納得してもらえなかったのを覚えています。

転移に関しては教室の先輩からはあまり教えてもらえませんでした。8 階に佐藤春郎先生がご在職で(免疫教室は 7 階)、ご指導いただきました。何種類かの兄弟乳癌細胞でもリンパ節転移を起こすものと起こさないものがあります。同じ 8 階の病理の福田教授にご指導いただき、パラフィン切片を何枚も作り、少なくとも病理学的には転移は無いことを確認しました。この結果を持って佐藤春郎先生のところに行きますと、病理学的には転移が成立していないかもしれないが、癌細胞は到達しているのではないかと、それを確かめるように、との示唆を頂きました。その結果、転移が起きるか否かに拘らず癌細胞はリンパ節に到達していることが確認されました。転移を起こさない癌細胞はリンパ

節を素通りし、一方、起こす場合はリンパ節内に癌細胞が定着し、そして大事なことは、そこで増殖できるかどうかなのです。「リンパ節内での癌細胞増殖に免疫がどのように関与するのか結び付けられたら良いね」佐藤春郎先生から頂いた、このご教示が学位論文に結びつきました。

研究室の雑用係として想い出深いのはスポーツでした。山形大学の仙道先生が主催された「蔵王スキーセミナー」に参加していた人達が転出してしまったので、付き合いで誰かが参加しなければならなくなり、義理で参加したのが最初でした。昼間スキーをして夜、一升瓶ワインを飲みながらセミナーをする試みです。嫌々参加した私も、我が子にスキーを教えなければならないこともあり、ウィークデーに休みを取ってバスで蔵王に行くまでにのめりこみました。

固有の院生・研究生に加えて臨床系の大学院生もここで指導を受ける人が増え、橘研究室は最盛期を迎えました。研究委員会主催の所内研究室対抗野球大会に単独でチームを編成し、しかも決勝戦にコマを進めることが出来たのです(後にも先にもこの1回だけでしたが)。相手は決勝戦の常連である内科。場所は東北電力グラウンド(今はもう有りません)、私もキャッチャーとしてスタメン参加しました。女性では野球に興味はないだろうと思っていた助教授の奥田先生までも応援に参加してくださり、私の打ったヒットに「吉田さん、ナイス・タイムリー」と声をかけてくださいました。

前半は内科の一方的なリードで試合が進み、余裕を持った相手チームは今野教授をバッターとして送り出してきました。このようなセレブには敬意を表して打ちやすいボールを投げて塁に出て頂くのが通例なのですが、我々バッテリーは全力を挙げて三振を取りました。「大人気ない」との味方の批判に対してキャッチャーとしてムキになって反論したのを覚えています。

私に先見の明があったためだと思いますが？

後半は1点差にまで追いつきました。最終回裏、2アウトでランナー3塁、打順は、よりによって、私にまわってきました。1打同点です。

相手ピッチャーは当初コントロール・球威とも抜群でした。最終回ともなるときさすがに球威はだいぶ落ちてきましたが、コントロールはまだまだ良く、油断なりません。打つ力はあってもテクニックの無い私の弱点を突き、盛んに内角を狙って投げ込んできます。ジャストミートして鋭い打球を飛ばすのですが、3塁線を切れてファールです。3塁ランナーに当たりました。審判がアウトを宣言しゲームが終わろうとしましたが、ファールグラウンドだからアウトではないとの抗議に試合続行。その後、何球目だったでしょうか、内角を外れると見て自信を持って見送った1球がストライクと判定され、今度は本当にゲームセット。研究室最盛期の華々しく楽しかったエピソードのフィナーレでした。

エピローグ。あのときの審判(内科に出入りしていた某製薬会社のMR)に今でも言いたい。「あの1球はボールだ!!」

【研究員会便り】

研究員会委員長 千葉 奈津子

1月から研究員会委員長をさせて頂いております、免疫遺伝子制御研究分野の千葉奈津子です。現在のところ、研究員会の活動はほぼこれまで通り行われております。

本年度上半期の研究員会の活動をご報告致します。

1. 研究員会主催で、以下のセミナーが開催されました。

平成20年7月25日(水)午後4時30分から、医学部5号館2階、大会議室にて、武田洋幸教授(東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻)による講演「メダカ左右軸変異体から繊毛形成に必須な新規遺伝子の単離」(担当: 東海林互;

分子発生研究分野（内線 8486）

2. 平成20年6月28日、第130回集談会にて研究会第13回発表コンテストが行われ、今回の受賞者は橋爪寛先生（認知機能発達寄附研究部門）、望月研太郎先生（医用細胞資源センター）となりました。受賞されましたお二方、おめでとうございます。平成21年1月30日（金）第131回集談会終了後の研究会主催新年会にて表彰の予定です。

3. 平成20年9月30日（火）、6時30分から、勝山ボウリングクラブにて、研究会主催スポーツ大会（ボーリング）が開催されました。40名の方々に参加していただきました。すでに、当日個人賞、レーン賞の表彰は行われておりますが、その後の集計により、分野別団体優勝は癌化学療法研究分野、準優勝は、免疫遺伝子制御研究分野、3位は遺伝子導入研究分野となりました。表彰は来年度の研究会新年会にて行います。例年、女性のハンディを1ゲーム40点として参りましたが、上位がすべて女性となっているというこれまでの結果より、不公平感も漂って参りましたので、今年は1ゲーム20点と減少させて頂きました。

恥ずかしながら、私も委員長になり始球式という大役（？）のため、初めてスポーツ大会という行事に参加させて頂きました。10年以上ぶりにボーリングというスポーツを行いました。かなり楽しめましたので、これまで参加したことのない方も、是非参加されてみてはいかがでしょうか？

とは言いつつも、ボーリング以外のスポーツをやりたいという声も聞かれます。今のアンケート方式だと、ボーリングになってしまうという意見も聞かれ、これらに関しては、来年の検討課題としたいと思います。

今後の予定としましては、平成21年1月30日（金）第131回集談会終了後、研究会主催新年会を行う予定です。例年、実験棟の大会議室

で行ってまいりましたが、ご存じのように、改修工事のため来年度は使用出来ない予定です。そのため、研究会定例委員会で検討しました結果、現在のところ星陵会館2階で行う予定としております。昨年度と同様にポットラック形式で行う予定ですので、加齢研から若干距離があり、料理などの搬入がやや大変かもしれませんが、ご協力をお願い致します。

また、以前にもお知らせしておりますが、近年、研究会主催のセミナーが減少しています。興味深いご研究をされている先生をお呼びしたい方は、旅費、謝金をお出しできますので、是非ご利用ください。

研究会では、今後も皆様方が、楽しく活発に研生活を送れるような、交流の場となれますよう、活発に活動して行きたいと考えております。新しいアイデア、ご要望、苦情等を広く集めて、今後の活動に活かして行きたいと考えておりますので、千葉(nchiba@idac.tohoku.ac.jp)まで御寄せください。今後とも、研究委員会の発展のため、皆様のご参加、ご協力をお願い致します。

【研究会同窓会広報】

庶務幹事 佐竹正延

庶務報告

1. 研究会同窓会会員の確認（平成20年11月現在）

会員数 1,580名

所内在籍者 221名、所外 794名（過去5年間の会費未納者は、208名で郵便物は送付していません）海外 68名、退会者 174名、物故者 202名、住所不明 121名

賛助会員 28施設

購読会員 17件

物故会員

（平成20年6月～平成20年11月までの連絡）

阿部 政次先生

分野)

平成 20 年 1 月 19 日

大山 文路先生

平成 20 年 8 月 21 日

2. 加齢研ニュース発行
49号 平成 20 年 6 月
3. 第 130 回集談会
日 時：平成 20 年 6 月 28 日(土)
午後 1 時から
場 所：良陵会館 記念ホール
一般口演 9 題，荒井啓行新任教授
特別講演
4. 平成 20 年度加齢医学研究所研究会同窓会
総会，講演会および懇親会
日 時：平成 20 年 6 月 28 日(土)
集談会終了後
場 所：総会 良陵会館 記念ホール
午後 4 時 40 分から
講演会 良陵会館 記念ホール
午後 5 時から
講師：山浦 玄嗣氏
懇親会 良陵会館 ラウンジ
午後 6 時 15 分から
5. 東北大学加齢医学研究所東京シンポジウム
日 時：平成 20 年 11 月 11 日 (火)
午後 1 時半開場，午後 2 時開始
場 所：東北大学東京分室
(〒 100-0005 東京都千代田区丸
の内 1-7-12 サピアタワー10 階)
テーマ：「スマート・エイジングを科学する
— 東北大学加齢医学研究所の取
り組み —」
講演者：川島隆太 (脳機能開発)
荒井啓行 (加齢老年医学)
安井 明 (遺伝子機能)
佐藤靖史 (腫瘍循環)
山家智之 (病態計測制御)
世話人：佐藤靖史 (腫瘍循環研究

6. 加齢研ニュース発行
50号 平成 20 年 12 月

今後の予定

1. 第 131 回集談会
日 時：平成 21 年 1 月 30 日(金)
午後 1 時から
場 所：良陵会館記念ホール
西條芳文新任教授特別講演，一般口演
2. 第 132 回集談会
日 時：平成 21 年 7 月 4 日(土)
3. 平成 21 年度加齢医学研究所研究会同窓会
総会，講演会および懇親会
日 時：平成 21 年 7 月 4 日(土)
4. 加齢研ニュース発行
51号 平成 21 年 6 月
52号 平成 21 年 12 月

[編集後記]

「加齢研ニュース」第 50 号をお届けいたしました。予定どおりに発行することができましたのは、皆様ならびに事務作業を適切に進めてくださいました研究会同窓会事務局の斎藤秀子さんのおかげです。今回は、新たに教授に就任されました小笠原先生から「新任教授挨拶」をいただき、また、随想は遺伝子機能分野ご出身の菊池先生と、抗酸菌病研究所免疫部門ご出身の吉田先生からお寄せいただきました。お忙しい中を執筆してくださいましたこと、篤く御礼申し上げます。加齢研は今研究棟改修工事の最中で、この冊子が皆様のお手元に届く頃には東側の第一期工事が完了していることと思います。研究所は大きく変わりつつありますが、「加齢研ニュース」に変わらぬご支援とご協力を賜りますようお願いいたします。

(堀 勝義)