

「医生物学フォーラム」の歩み

1992～2002

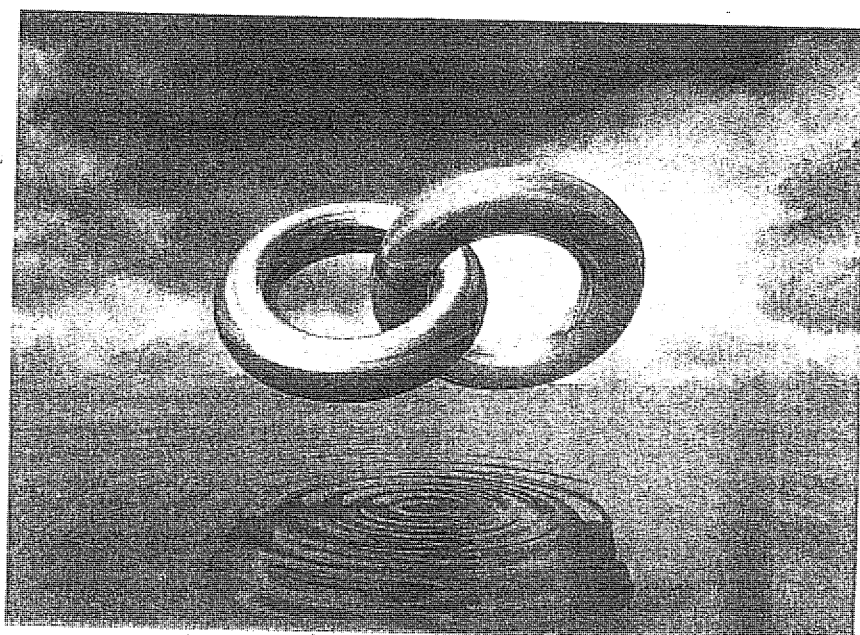
「医生物学フォーラム」の歩み

- 第 1 回:1992 年 8 月 1 日 京大会館
- 第 2 回:1993 年 7 月 23 日 京都大学臨床講堂
- 第 3 回:1994 年 11 月 25 日 山西福祉記念会館
- 第 4 回:1995 年 6 月 10 日 熊本大学楷樹会館
- 第 5 回:1996 年 11 月 2 日 京都大学臨床講堂
- 第 6 回:1997 年 7 月 26 日 京都大学臨床講堂
- 第 7 回:1998 年 7 月 24 日 京都大学臨床講堂
- 第 8 回:1999 年 7 月 23 日 京都大学臨床講堂
- 第 9 回:2000 年 7 月 14 日 京都大学臨床講堂
- 第 10 回:2001 年 8 月 3 日 京都大学臨床講堂
- 第 11 回:2002 年 7 月 27 日 きたのホール

広い視野から医学と生物学の密接な交流をはかり、その研究環境を充実して21世紀を担う若い研究者を育成する。このような目的で、1992年8月、医生物学フォーラムが京都で発足しました。1994年からは財団法人田附興風会医学研究所が参画することになり、皆様方のご賛同をえて順調に回を重ねてまいりました。

遺伝子組換え技術の開発が診断、治療を始めとする医学のあらゆる分野に近代化をもたらしたように、医学は生物学をその存在の基盤とし、バイオテクノロジーの進歩にその発展を支えられています。医生物学フォーラムは、このような医学と生物学の接点を積極的に拡大しようとする新しい試みです。

ご理解とご支援をお願い申し上げます。



【医生物学フォーラム設立の趣意書】

近年の医学と生物学における情報量の爆発的な増大と技術の急速な発展は、経験的な技術の応用であった従来の医療を本質的に変革しつつある。医学のどの分野でもその基礎は生物学に支えられていることは明らかであり、同時に生物学でも医学の要請に応える方向の研究に関心が集まっている。

わが国においても多くの研究者が各分野で努力しているが、現在の科学研究費の伸びは未だ期待に届かず、特に研究環境の貧困はしばしば指摘されるとおりである。さらに憂慮されるのは研究体制の硬直化であり、医学・生物学の多くの優秀な若い研究者が、研究生活の最も重要な時期に中断を強いられ、学問の発展の大きな障害となっている。

われわれは、【医生物学フォーラム】という研究と討論の場を介して、関連諸分野の若い研究者の交流と優れた人材の発掘・育成に努めると共に、積極的な活動を通じて社会の共感を求め、次の世代の研究者の育成・支援のため将来は基金を設立したいと念願しております。

1993年12月23日

【医生物学フォーラム】発起人一同

畑 中 正 一	京都大学ウィルス研究所・ヒトがん・教授・所長
内 山 卓	京都大学ウィルス研究所・エイズ免疫・教授
北 徹	京都大学医学部老年科・教授
淀 井 淳 司	京都大学ウィルス研究所・生体応答・教授
高 月 清	熊本大学医学部第二内科・教授・病院長

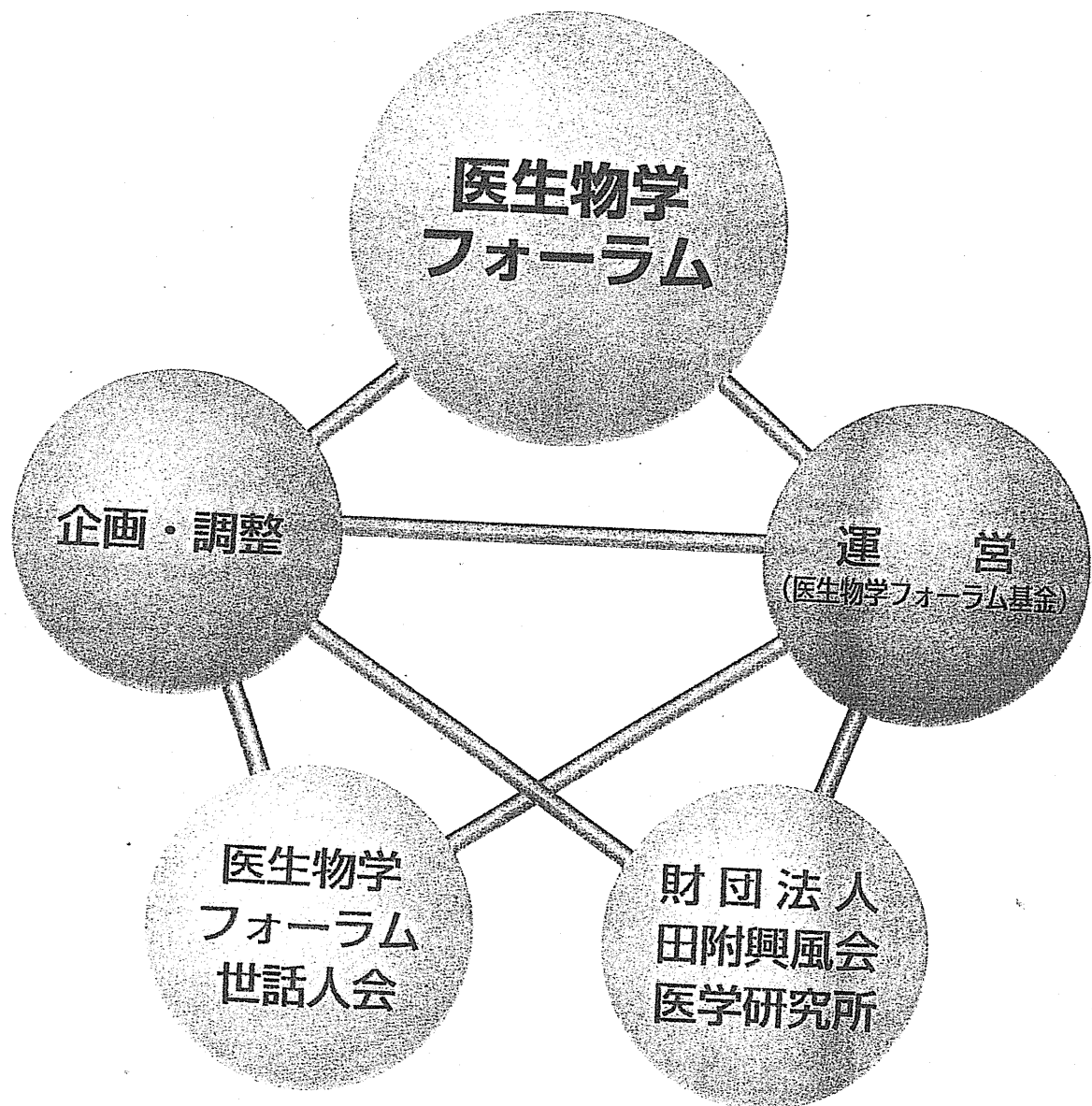
連絡先

〒606-8397 京都市左京区聖護院川原町53
京都大学ウィルス研究所 生体応答学研究部門
TEL (075)751-4024
FAX(075)722-8230

事務局

〒530-8480 大阪市北区神山町13-3
財団法人田附興風会医学研究所 医生物学フォーラム係
TEL (06)6312-1221
FAX(06)6361-0588

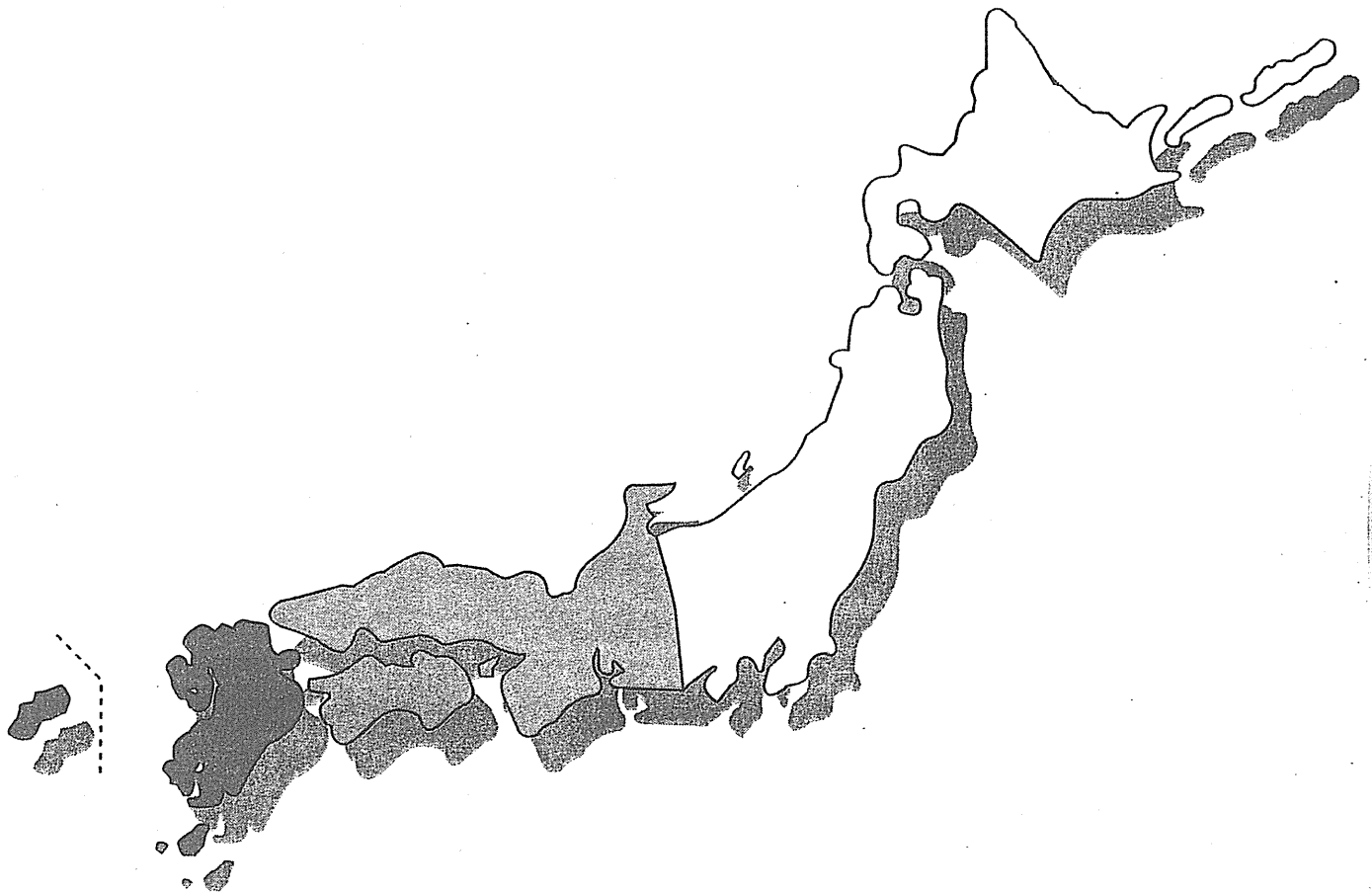
医生物学フォーラムの運営



世話人
高月 清(代表)
中西 重忠
畑中 正一
淀井 淳司

理事長・医学研究所長 中西 重忠
常務理事・北野病院長 高月 清
医生物学フォーラム委員 今井 輝国
小中 義照
高林 有道

第1回 医生物学フォーラム ニュース



日時 平成4年8月1日 午後3時
場所 京大会館
主催 医生物学フォーラム発起人の会

【医生物学フォーラム】

科学一般を含む人類のあらゆる領域で、21世紀を展望しつつ新しいプリンシプルを模索する時代になりました。医学・生物学の世界でも、これまでの体制・障壁にとらわれず、情報の相互交流と境界領域の開発を介して、高次の共生関係を創出する事は、私達の取り組むべき緊急のテーマです。今回このような問題を自由な立場で話し合う場として、【仮称】医生物学フォーラムを設定いたしました。

発起人；畑中正一・内山卓・北徹・淀井淳司・高月清

【趣意書】

医学は人々の健康を保持し、病む人を診療するための知識と技術の体系である。近年の医学と生物学における情報量の爆発的な増大と技術の急速な発展は、経験的な技術の応用であった従来の医療を本質的に変革しつつある。医学のどの分野でもその基礎は生物学に支えられていることは明らかであり、同時に生物学でも医学の要請に応える方向の研究に関心が集まっている。

一例として日本で発見・記載された【成人T細胞白血病】の研究がある。臨床観察に基づく疾患の発見、培養細胞株の樹立、病因ウイルスの分離、ウイルス遺伝子構造の決定、サイトカインレセプターの発現異常解明という成果が展開し、がん研究に大きなインパクトを与えた。また、ヒトレトロウイルス病であるこの白血病研究は、人類の脅威であるエイズの病因ウイルスの同定にも貢献したといえる。このような医学と生物学の学際的連係はますます重要となり、その成果によって新しい医療の創造がもたらされるであろう。

わが国においても多くの研究者が各分野で努力しているが、現在の科学研究費の伸びは未だ期待に届かず、特に研究環境の貧困はしばしば指摘されるとおりである。さらに憂慮されるのは研究体制の硬直化であり、医学・生物学の多くの優秀な若い研究者が、研究生活の最も重要な時期に中断を強いられ、学問の発展の大きな障害となっている。

われわれは、【医生物学フォーラム】という研究と討論の場を介して、関連諸分野の若い研究者の交流と優れた人材の発掘・育成に努めると共に、積極的な活動を通じて社会の共感を求め、次の世代の研究者の育成・支援のための基金を設立したいと念願する。

以上は素朴な発議の案であり、有志の賛同を得て、さらに企画を検討したい。

1992年8月

【医生物学フォーラム】発起人一同

畑中正一	京都大学ウイルス研究所・ヒトがん・教授・所長
内山 卓	京都大学ウイルス研究所・エイズ免疫・教授
北 徹	京都大学医学部老年科・教授
淀井淳司	京都大学ウイルス研究所・生体応答・教授
高月 清	熊本大学医学部第二内科・教授・病院長

第一回 医生物フォーラム

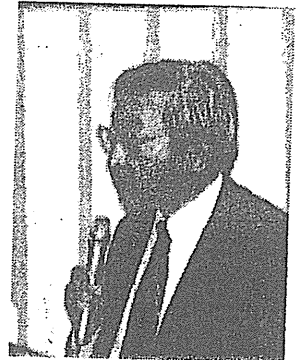
記録； 広田喜一・中村肇
開催時間 午後3時～6時30分

I. 開会挨拶 高月 清

日本の医学会・医学研究者に関する現況を考えると、各分野での活躍は個別個別に優れた効果があらわれている。しかし、それを取り巻く環境はまだ未整備であると言わざるを得ない。

わが国の医学・生物学の将来を考えるために、このフォーラムを特定な主題にこだわらない次世代につながる自由な話題を話し合う、放談の場所にしていきたい。

そのためには、この種の集まりに往々にして在り勝ちな、仲良し倶楽部にならないように注意しなければならない。また本会が幸に継続発展する過程には、財団化というステップも念頭においた、息の長いものにして行かなければならない。



高月教授

II. 講演 司会：畑中正一

1. "腎臓の機能と構造"

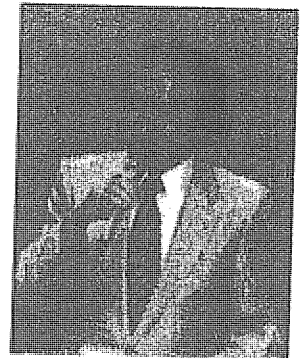
黒川 清 東京大学医学部第一内科・教授

腎臓の塩化ナトリウムの排泄・保持の調節機能を、塩素イオン・チャンネルの構造・機能と関連づけて考察する。

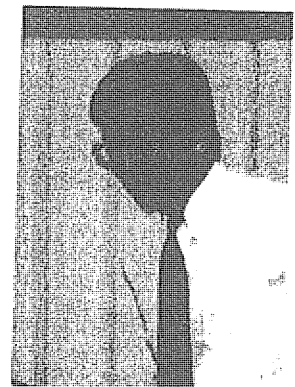
JG apparatusは尿細管のmacula densaと糸球体側のlacis cellで構成されていて、尿細管・糸球体フィードバックの解剖学的基礎をなしている。lacis cellが形成するpolar cushionには血管・リンパ管がみられないが、細胞間のギャップジャンクションが発達しており尿細管の塩素イオン濃度が直接にここの細胞の塩素イオン濃度に反映するユニークな仕組みがある。

レニン・アンギオテンシン系においては、塩素イオン濃度の変化は大切で塩素イオン濃度の変化によりアンギオテンシン系を介した糸球体輸入細動脈・輸出細動脈の収縮・弛緩現象が起こる。このような現象はラットの単一糸球体の塩素イオン濃度と、macula densaの塩素イオン濃度の変化を検出する実験でも確かめられている。

このような尿細管・糸球体フィードバックのシステムは生物進化のうえでは両性類以降に出現したものであり、塩化ナトリウムの無い環境（地上）での生存の保証の為のシステムとして発達してきもたのである。後天的な塩化ナトリウムの過剰摂取はこのフィードバックシステムの破綻を引き起こしこれが本態性高血圧を引き起こしているのかもしれない。



畑中所長

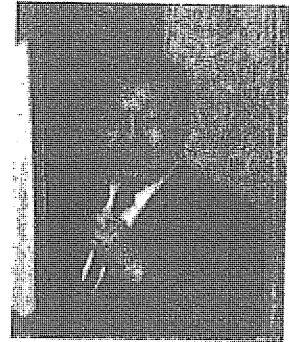


黒川教授

2. "Oncogeneと疾患"

寺田雅昭 国立がんセンター研究所・所長

癌を一定の経過をとる慢性疾患として捉えるべきであるという見解のもとにcarcinogenesisにおけるoncogeneの増殖・変異について、最新の知見を交えて講演する。まず臨床におけるhuman cancerとoncogeneの関連として膵臓癌におけるc-myc amplification、p53 gene mutationの実例を提示する。



寺田教授

次にDNA renaturation methodを駆使した胃癌における増幅遺伝子の解析結果を示す。poorly differentiated typeにおいてはK-samの増幅が見られ、well differentiated typeではc-erbB-2の増幅が見られた。またHST1-INT2-Exp1-PRAD/Exr2 regionのamplificationが食道癌、乳癌で見られた症例もあった。

今後の問題として、genomic substraction methodを利用したより詳細なcell line & clinical cancerにおけるamplification of multiple geneの解析、chromosomal proteinの解析を手がかりとするgenomic instabilityの研究、small cell lung carcinomaでのallele loss, uterine cervix cancerでのtumor suppressor genesの役割の解明、HBV, HCV, Human papilloma virus, EBVなどのウイルスの発ガンのメカニズムの解明などが挙げられる。

また従来のTNM分類に代るものとして遺伝子の変化を臨床に応用するためTNMG, G: genetic change, 分類を提唱する。将来的な展望としては癌制圧のためには、例えば発ガンの予防としてRB geneの導入など、研究で捕まえられている数々のgene changeのcorrectionを可能にするような、technonogical breakthroughが必要となろう。

3. "Redoxと肝移植"

小沢和恵 京都大学医学部第二外科・教授

ミトコンドリア研究の成果として、ミトコンドリアの状態が細胞内のエネルギー量を決める重要な要素であり、特に肝臓のミトコンドリアの状態は他臓器のエネルギー状態を決める上で重要な役割を担っていることが明らかになった。ミトコンドリアの電子伝達系の制御はまさにredox regulationである。この肝臓のredox stateを非観血的に評価する指標がAKBR(arterial keton body ratio)である。



小沢教授

このAKBRを指標にするレドックス・セオリーの臨床応用としての肝臓移植における実際例を提示する。移植肝の生着率とAKBRには相関があり、移植手術後のFK506などの免疫抑制剤のdoseの決定にもAKBRが指標になる。生体肝移植と脳死肝移植の比較ではドナーの肝機能が良い、免疫検査などが詳しくできる、術前画像評価などが出来るなどの面で生体肝移植が有利である。この生体肝移植の技術は今後、部分自家移植術へと応用されるべきものでもある。

またレドックス・セオリーに基づいたAKBRを指標にした生体の状況把握の方法は肝移植だけに留まらずMOFの病態生理、緊急患者の状態の把握、重症患者の栄養管理、肝不全時の肝臓機能補助の指標、肝切除時の術式の決定と多方面への応用が可能で実際に試みられている。

4. "ATL,AIDSの今日"

高月 清

AIDS, ATLはいずれもCD4(+)のT cellが感染の標的であるが、HIVは細胞の死を、一方HTLV-1は細胞の増殖をもたらす。この2つの疾患・ウイルスについてupdateな話題を提供する。

AIDSについて

HIV抗体陽性者の増加にともない臨床経過とHIV markerの推移を見極めることが重要となってきた。I, II-AC, III-PGL--ARC--IV-AIDSの病期の推移にあわせた指標として、現在はT4細胞数がある。HIV感染者でさらにHTLV-Iに重感染していると、予後が悪いことを示すデータもあり、今後もっと確実な予後判定のマーカーの研究が待たれる。

治療の面でprotease inhibitor, princiale neutralizing domainを応用したものに見込みがある。

ATLについて

非定型的な発見をされたATLの症例の提示と今後の研究指針を述べる。
ATL患者のKaposi sarcoma, karini 肺炎、Isospora belli infectionの症例を提示する。
HTLV-1 抗体陽性患者でsIL2Rが高値を示すがT4/T8比の増加は示さないパターン、骨破壊がPTHの分泌亢進によってもたらされている症例の提示もなされた。

III. パネルディスカッション

"これからの医生物学"

司会: 北 徹・淀井淳司

パネリスト: 吉田 修 (京都大学医学部泌尿器科・教授)

泉 孝英 (京都大学胸部疾患研究所内科・教授・所長)

畑中正一・内山 卓・高月 清



淀井教授

”これからの医生物学”に関して多面的で率直な意見の交換を図るため、パネリスト諸氏にはあえてテーマ設定をせず、自由な御意見を話題提供の形で報告して頂いたあと、参加者全員で討論という形式でディスカッションを進行した。

パネリスト報告

吉田 修: これからの癌の治療は患者のQOL(Quality of life)を一番に考えたものが必要となろう。泌尿器科的な立場でいえばlaparoscopic surgeryに代表されるminimal invasive surgeryなどがある。病理学・分子生物学などにも基づいた集学的な治療方針の決定法が必要となろう。



吉田教授



泉教授

泉 孝英: 日本の医学教育の上での英語教育の役割を強調したい。

積極的に海外の学会・ワークショップに参加すべきである。

畑中正一: 日本の若手研究者の環境づくりの基礎として奨学基金の確立が大切である。



内山教授

内山 卓: 医学教育には、もっと患者としての立場を学ばせる機会を増やすべきである。

高月 清: 研究における楽天主義の大切さを強調しておきたい。

Discussion

黒川 清

米国ではfairnessの原則に基づく、競争原理が貫徹している。わが国では、学閥の障壁も含めて公平さを阻害する因子が多いことが何より問題である。

吉田 修

特に若手研究者に活躍の場が公平に与えられるように、組織の再編成や新しい研究施設の充実が必要である。

寺田雅昭

臨床面では、患者の痛みが理解できるような、さらには公衆衛生学的視野をもった臨床医の育成が望まれる。

研究面で欧米に目を向けることは当然であるが、日本の雑誌も国際的に評価されるように改善の努力が必要である。

Chin 胸部疾患研究所勤務

臨床医学と研究の両立は困難ではないか。

池田正之 京都大学医学部公衆衛生学・教授

臨床家の目標・基礎医学研究者の目標を明確にすべきである。



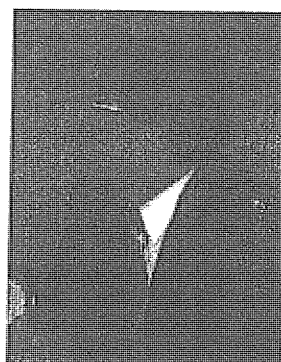
脇坂名誉教授

翠川 修 京都大学医学部名誉教授

京都大学では、歴史的経緯で助手定員が大変少ない状況が続いており、様々な企画を阻害している。井村総長はこれを是非解決して欲しい。基礎医学・生物学の研究所は、発展のために京阪奈丘陵に移転すべきである。

脇坂行一 京都大学医学部名誉教授・元滋賀医科大学学長

今後基礎医学・生物学と臨床医学の相互交流が、これまで以上に一層不可欠になって行くだろう。



北教授

Concluding Remark

北 徹 Discussionのテーマが決められていないので司会者の一人として実は心配していたが、結果として大変真剣でかつ実り有る議論になった。今後継続して考えて行くべき問題提起が多かった。

IV 井村裕夫京都大学総長 挨拶

【21世紀の医生物学】という大きなタイトルでの話を求められたので、予定のスライドを用いずに、考えてみたい。

次の世紀に向けて、医学領域での分子医学の発展は今後一層進行するだろう。

狭義の遺伝疾患のみでなく、種々の疾患の遺伝素因の遺伝子解析が日常的になると共に、素因の分子レベルのデータに基づく予防医学が可能となる。現在の医療の基本は統計的データに基づく平均値的治療であるが、将来は個々人の遺伝素因のデータを勘案した予防的治療が主流となるだろう。

大学の制度・環境は、今後進行する学生数の減少に対応して、積極的に改革する必要がある。

医学・生物学領域に即して言えば、臨床研修と研究活動の分離・研究におけるpost-doctoral courseの整備・外国人学生受け入れの制度及び環境の整備などが必要である。

V. 閉会挨拶

畑中正一

このフォーラムを、今後継続させて医学と生物学、アカデミズムと民間の、学際的・国際的な意見交換の場にしたい。



井村総長

プログラム

医生物学フォーラム

挨拶

平成4年8月1日

高月 清

講演

3:10-5:10 PM

司会：畑中正一

1) 腎臓の構造と機能

3:10-3:40 PM

黒川 清：東京大学医学部第一内科・教授

2) Oncogeneと疾患

3:40-4:10 PM

寺田雅昭：国立がんセンター研究所・所長

3) Redoxと肝移植

4:10-4:40 PM

小澤和恵：京都大学医学部第二外科・教授

4) ATL・AIDSの今日

4:40-5:10 PM

高月 清：熊本大学医学部第二内科・教授・病院長

パネルディスカッション

5:20-6:10 PM

司会：淀井淳司・北 徹

テーマ：これからの医生物学

パネラー：畑中正一

内山 卓

泉 孝英

吉田 修

高月 清

挨拶 21世紀の医生物学

井村裕夫：京大総長



懇親会

発行 京都大学ウイルス研究所

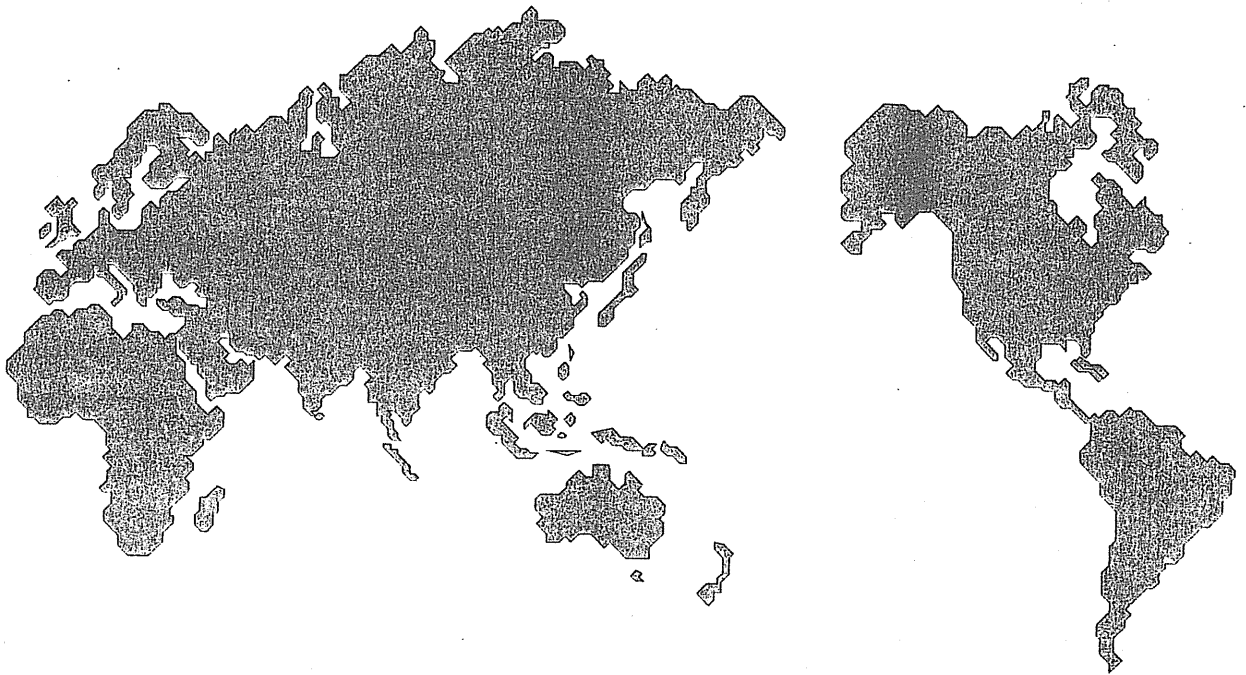
連絡先 同 生体応答学研究部門

責任者 淀井淳司

TEL 075-751-4024 FAX 075-761-5766

印刷 OKA GRAPHIC CENTER

第2回 医生物学フォーラム ニュース



日時 平成5年7月23日 13:00~18:00
場所 京都大学医学部付属病院臨床第一講堂
主催 医生物学フォーラム発起人の会

プログラム

第2回医生物フォーラム 平成5年7月23日

挨拶

高月 清 熊本大学医学部第二内科・教授・病院長

講演

13:10~14:30

利根川 進 マサチューセッツ工科大学
司会 寺田雅昭 国立がんセンター研究所・所長

ワークショップ

14:40~18:00

I) 【新しい医療への道】

《移植医学・遺伝子治療を考える》

司会 人見滋樹・内山卓

和田洋己 京都大学胸部疾患研究所外科・助教授
田中紘一 京都大学医学部第二外科・講師
浅野茂隆 東京大学医科学研究所・教授
寺田雅昭 国立がんセンター研究所・所長

II) 【生命科学と医学の統合と将来】

《メディカルサイエンスとライフサイエンス》

司会 高月清・淀井淳司

”生命科学と医学の研究組織”

畑中正一 ウイルス研究所・ヒトがん・教授・所長

”医学大学院大学構想”

菊池晴彦 京都大学医学部脳神経外科・教授・医学部長

”京都大学病院の理念”

森 徹 京都大学医学部臨床検査部・教授

”関連病院問題”

寺松 孝 京都大学胸部疾患研究所名誉教授

松田 晋 北野病院長

”国際学際的フロンティア制度について”

新井賢一 東京大学医科学研究所・教授

原 丈人 原総合知的通信システム基金

懇親会

芝蘭会館

18:30~

第2回医生物学フォーラム

開催時間 1993年7月23日 13:00~18:00

I. 開会挨拶

高月 清

このフォーラムは昨年より、私と共にATLを研究してきた内山卓、淀井淳司、そして彼等と同世代の北徹、そして彼等よりはむしろ私の世代に近い畑中正一を発起人として始められた。

将来的にはこの会が財団化され、医生物学における若手研究者の育成及び国際交流の一助となるよう、またこの会が京都から全国規模のものに発展するよう期待している。



高月教授 (熊本大)

II. 講演

利根川 進

マサチューセッツ工科大学

司会

寺田雅昭

国立がんセンター研究所・所長

まず、Life scienceという言葉についてだが、人により考え方は違うであろうが、私なりに定義するとしたら、生命現象に関連するもの全てであり、いわゆる生物学と基礎医学とを包括するものであると考えている。そして、Life scienceが発展する為には、今後この生物学と基礎医学とがさらに融合することが必要であると思う。私自身の事をいえば、学生の頃は化学科で分子生物学を専攻していたが、1963年にアメリカに留学し、Ph.D.の課程ではbacteriophageを用い、Postdoc.では、真核生物を用いて癌ウイルスの研究を行った。そして、その後は免疫学、現在ではbrain scienceへと段々と複雑な系に取り組んできた。このような私の理学から医学へという研究歴は、生命科学の流れでもあり、生物学と基礎医学との融合の必要性を示しているように思える。



利根川教授 (MIT, 京大)

次に教育、研究の制度について日米を比較して述べてみたい。端的に言えば、日本の制度の古さがLife science研究の弱点を作っていると思う。しかしながら、アメリカにしてももともとbiologyが強かったわけではなく、私のいるMITでもbiologyが盛んになったのは1950年代以降である。MITはもとは工科大学であり医学部はないが、Life scienceの部門は日本での基礎医学研究に相当する部分が大い。多くのM. D. courseの学生もMITに来て講義を受けたり単位を取ったりしており、研究と共に教育においてもcollaboration、相互交流が盛んである。アメリカでは、このように理学と医学との境界が曖昧であり、またM. D.とPh. D.を区別する意識もないという点ではより実質的である。この会場には、医学系の人が多いので付け加えておくが、今後は臨床医学においても先端技術が治療に応用されて行くことを考えれば、医学教育においても理学系の分野がもっと必要性を増してくるものと思われる。

さらに、日本での研究体制についての提言を幾つか挙げてみる。まずは、assistant professor, postdoctoral fellow制度の導入が必要であろう。日本では二次的な研究は多いが一次的な研究、pioneering work, initiative scienceが少ないが、これには研究者の年齢も大きく関与しているようである。アメリカでは30才台半ばまでに独立して研究できる環境があり、またこの間に成果を出さなければ研究を続けられないという圧力もかけられるが、日本における講座制のもとでは、40才台になるまで立場が用意されないという点に問題がある。次に研究費の問題及び国立大学の役割について述べよう。アメリカの大学・研究施設は大部分が私立であるために各々が特徴をだしやすく、人の交流も行い易い利点があるが、そのgrantは90%近くが国家からでている。なかには、スイスのBasel研究所、MITの近くのWhitehead研究所など民間ベースでpioneering workの可能な施設もあるが一般的にはなかなか難しい。日本では国立大学がパイオニア的研究の場となるべきであるが、そのためには国家がさらに投資する必要があるとともに、企業から基礎研究への援助がさらに容易に行われるような税制上の優遇措置なども望まれよう。

最後に私の研究の現状について簡単に話させてもらう。現在、遺伝子操作を応用した動物モデル、すなわちKnock-out法を用いた仕事をしている。免疫関係の仕事としては、 $\alpha\beta$ 型 T cell receptorのKnock-outの系で $\gamma\delta$ T cellの機能を解析しているが、とくにこの系において潰瘍性大腸炎の発症が見られており、自己免疫疾患との関係も検討している。また、myelin basic proteinに対するT細胞受容体のtransgenic mouseを用いて多発性硬化症のモデルができそうだ。他には、brain scienceの仕事として、protein kinaseやglutamate受容体の変異マウスをつくって行動の変化を検討している。

(質疑応答)

新井賢一：

ヨーロッパでの研究体制についても一言触れて欲しい。

利根川 進：

国によっても異なるが、アメリカへの対抗意識もありアメリカ的研究システムを導入しているところも多くある。ヨーロッパにおいても30-40才台が研究成果の挙げられる時期であるという意識はあるようだ。

III. ワークショップ

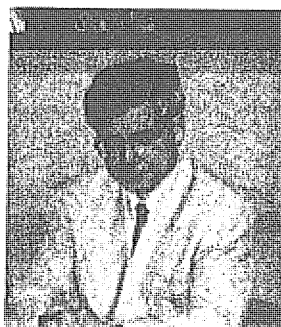
1) [新しい医療への道]

《移植医学・遺伝子治療を考える》

司会 人見滋樹 京都大学胸部疾患研究所外科・教授

内山 卓

内山 卓：移植と遺伝子治療という二つのテーマを同時に扱うことが適切かどうかはわからないが、まずパネリストの先生方に各々の現状と問題点、今後の方向性について述べていただき、そのあとでディスカッションに



人見教授



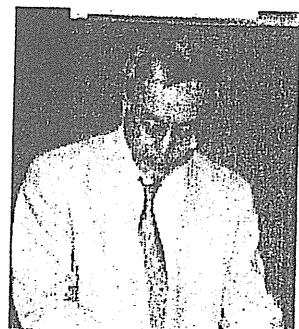
内山教授

移りたいと思う。

1、和田洋己 京都大学胸部疾患研究所外科・助教授

肺移植は1983年にアメリカ、トロントで最初に行われ、それ以後の約2000例の1年生存率が68%、3年生存率が60%程度である。特に最近のワシントン大学での3年生存率は、70%以上と良好な成績である。

問題点としてはドナー不足が第一にあげられ、かつての心肺同時移植から心臓のみ、肺のみの移植をおこない臓器の有効利用を図る傾向にある。臓器の虚血時間の延長は臓器不足の問題からも望ましく、また、合併症の一つである拒絶反応にも保存状態が関与していると考えられているが、われわれの動物実験での検討では、Trehaloseを用いた保存液で成績の向上を得ている。



和田助教授

2、田中紘一 京都大学医学部第二外科・講師

海外の肝移植では、成績の向上に伴ってドナー不足が深刻となっている。移植を待つ間の死亡も増えており、一つの臓器を二人の小児に移植するという形で部分肝移植はスタートした。我々が行っている生体部分肝移植については、脳死肝移植の緊急避難という考えもあるが、脳死肝移植と車の両輪をなすものという考え方もある。

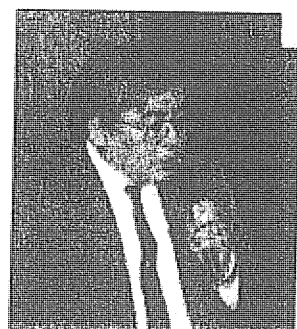
我々が行った70例の経験を踏まえ、今後解決すべき問題点としては、比較的成長した小児に対する移植肝の大きさの問題があり、また、緊急症例における倫理的側面や劇症肝炎に対する適応の問題などがある。免疫抑制剤の投与による術後のウイルス感染の問題やさらには長期予後の問題も大きい。



田中講師

3、浅野茂隆 東京大学医科学研究所・教授

骨髄移植について挙げられる問題点は、適応制限、早期死亡、後障害、低生存率の4つである。成績そのもの自体は、近年のCyclosporin A, Acyclovir/Gancyclovir, anti-CMV Ab, rG-CSFなどの薬剤使用により向上している。適応の拡大にはHLA非一致非血縁者からの移植、骨髄バンク事業の推進が重要だが、骨髄バンクに関しては登録者が未だ不足しているのが現状である。さらに成績向上のためには、効果的前処置の開発・アロ特異的免疫療法・リンパ造血機能回復の促進・自家移植の推進などの検討が必要である。



浅野教授（東大医科研）

次に米国での遺伝子治療について紹介する。方法としては、体外（ex vivo）あるいは体内（in vivo）でのウイルスベクター等を用いた遺伝子導入が検討されているが、対象疾患としては、先天性代謝疾患のほかSuicide法・免疫賦活・薬剤耐性遺伝子を応用した癌

治療、免疫不全などが考慮されている。今後、日本での実施を考えると、国家的事業として先端医療施設の確定と横の連携、倫理委員会の設置と情報公開、安全評価委員会の設置などが必要であろう。

4、寺田雅昭

がんに対する新しい治療について述べる。がんは複数の遺伝子変化の蓄積の結果起こる慢性疾患であり、遺伝子変化を起こす多数の内因外因によるmultiple step carcinogenesisを考えたとき、単一遺伝子の操作によってがんを完治させうるかどうかには疑問が残る。ただし、実験レベルでは、癌抑制遺伝子であるRB遺伝子の導入により癌細胞のcolony formationやnude mouseへの生着が抑制されるという結果もえられている。



寺田がんセンター所長

日本での遺伝子治療における臨床研究のガイドラインを考える。と複数のregulationが必要であろう。米国では、NIH及びFDAに加え一般からの意見が反映されるようになっているが、日本でも、文部省・厚生省を含め開かれた討論の場が必要であろう。現時点でも治療に用いるベクターを米国から持ってくることは可能だが、それを薬として扱うのかも明らかではなく、制度的に未完成であるため当面基礎的レベルでの取り組みになると思う。

(特別発言)

西川伸一 京都大学医学部分子遺伝学・教授

基礎研究においては、様々な技術が研究者の必要により使える状況になっているといえる。臨床医学においても、臨床家が本当に必要とする技術は何かを常に自問していく必要があるだろう。

Discusson

(移植)

内山 卓：肺及び肝臓移植の適応患者の数はどれくらいですか。

和田洋己：特発性肺繊維症患者で年間数十例くらいの適応患者があります。

田中紘一：子供で約200例、大人ではこの約10倍の患者に適応があります。

西川伸一：移植に関する長期的な展望が必要ではないでしょうか。

和田洋己：長期的な展望はもちろん必要だが、まずは目の前の患者を救うことが第一だと考えています。

内山 卓：preliminaryな移植がいつまで続けられるのでしょうか。薬の場合、phase-I-IIIと言ったような段階がありますが。

和田洋己：海外での初期の移植がそれに相当していると考えています。すでに臨床応用の時期にあると思います。

田中紘一：症例を積み重ね修正しながらやって行かざるおえず、薬剤の臨床試験とは同じようには考えられません。

内山 卓：骨髄移植についてとくに今後の問題となる点は。施設数は十分といえるでしょ

うか。

浅野茂隆：合併症、とくにGVHDのコントロールが大きな問題です。その解決策としては、自家移植をすすめることが必要でしょう。また、施設数についても、政府に委せているだけではなかなか解決しないでしょう。

笠倉（神戸中央市民病院）：骨髄移植について、臨床の現場では看護婦の不足もあり、むしろ提供者を十分活用できないというのが現状であると思います。

浅野茂隆：骨髄バンクの設立に関しても、患者サイド、一般からの要請、設立運動が大きな原動力でした。移植施設についてもそういったものを期待しています。

（遺伝子治療）

淀井淳司：遺伝子治療のregulationについてはどうお考えですか。

寺田雅昭：手技的には基礎研究では日常的に行っているものであり、むしろ臨床応用する上での議論がとくに必要であると思います。

森 徹：遺伝子治療及び遺伝子診断については、公の場での討論、regulationのもとに進めて行かないと、脳死移植の二の舞になる恐れがあると思います。

内山 卓：倫理面を考えると患者のリスク・ベネフィットだけで十分でしょうか。

浅野茂隆：リスク・ベネフィットについてはやってみないと分からない部分が多いように思います。ただし、他の治療法との比較・評価は必要です。

寺田雅昭：ベクターについては厳しいチェックが必要でしょう。また、基礎研究側でのjudgement boardが必要であると考えています。

2) [生命科学と医学の統合と将来]

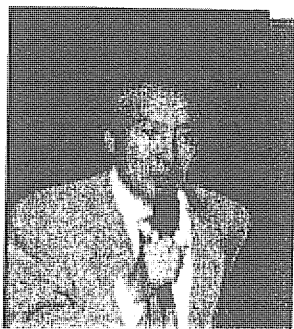
《メディカルサイエンスとライフサイエンス》

司会：高月 清

淀井淳司

” 生命科学と医学の研究組織”

畑中正一



畑中ウイルス研究所所長

ウイルス研究所の場合、理学部系と医学部系より構成されているが、再構成して、学部を越えた生命科学専攻としての組織を構想している。若手研究者のポジションの問題についてはFunding Systemが必要であると思う。

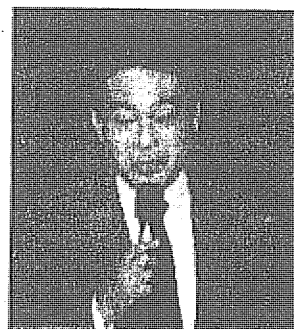


淀井教授

”医学大学院大学構想”

菊池晴彦 京都大学医学部脳神経外科・教授・医学部長

医学部長の立場から、大学院化について説明する。高度研究教育・人材の養成の立場から大学院化が必要であるが、大学の解放性や社会人の受け入れについては臨床系の講座では難しい点も多い。大学院の構成としては、今回7つの専攻系に再構成し、新しい講座を設立したが、枠が限られているので、客員制度を多用した。また、研究所と連携した構成になっている。

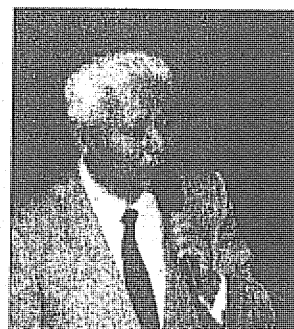


菊池医学部長

”京都大学病院の理念”

森 徹 京都大学医学部臨床検査部・教授

医学部附属病院において、この度総合診療部を開設した。各科外来を専門外来とすると共に、スクリーニング検査を行った後の初期診療を行い、また研修センターとして教育にあたっている。医学部卒業後教育においては、3年間の卒業後研修制度へ移行する予定である。また、医学部附属病院と胸部疾患研究所・ウイルス研究所の診療部門の統合による京都大学附属病院さらには京都大学メディカルセンターへの発展を構想している。

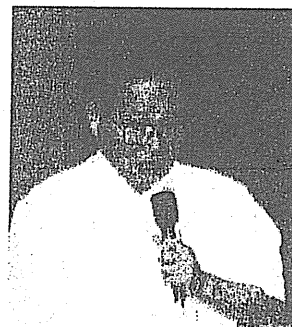


森教授

”関連病院問題”

寺松 孝 京都大学胸部疾患研究所名誉教授

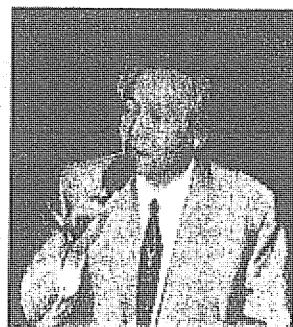
そもそも最近の若い医者・医学生は何のために医者になったか、医者になるのかわかっていないものが多い。しかも、医者になるとすぐに裕福となり、勉強がおろそかになっている。関連病院ではむしろ若い医者を乏しい条件で勤務させるくらいのことが必要だ。また、関連病院での研究可能な状況、研究施設の充実を考えることも必要である。



寺松名誉教授

松田 晋 北野病院長

北野病院は設立趣旨からは京都大学に関連した研究所附属病院であり、臨床と研究が混然一体として行われるのを理想としているが、なかなか難しい状況にある。現実には、実用医学の虜になってしまい、研究・学問を忘れてしまいがちで、これがかつて病院におられた端先生はキタノ病としてエッセイを残されている。今後、北野病院は研究所の形を明らかにし、medical scienceのできる病院にしたいと考えている。



松田北野病院長

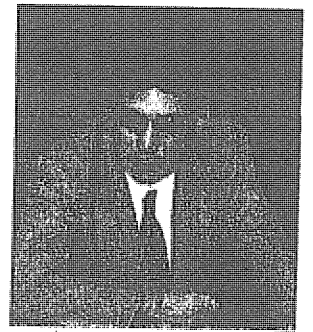
”国際学際的フロンティア制度について”

新井賢一

東京大学医科学研究所・教授

研究の場として考えたとき、アメリカ人というよりもむしろアメリカという国が競争の場として開かれていることに意義がある。日本においても、postdoctoral fellow制度のようなリスクを自ら引き受けてtryするpositionが必要であると考えているが、こうした点からは、現行の医学部改革案というのはhopelessである。

アメリカでのバイオテクノロジーの展開は、Head/Brain Hunterを含めてHunter達によって推しすすめられてきた。日本でのベンチャーの不在は、このまま個人をindependentにしているpowerが生まれてこないことを予感させる。国立大学医学系研究所では、学部大学院と独立システムを取ることで、独立助教授・postdoctoral fellow制度の導入、産業界との連携などにより活性化が図れるのではないかと思う。既に東大においては、サマースチューデント制度、医科学研究所、寄付講座、奨学寄付金の4点において産業界との提携がなされている。



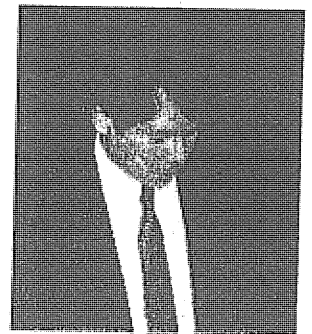
新井教授（東大医科研）

原 丈人

原総合知的通信システム基金

原財団はコンピュータとバイオテクノロジーとをつなぐ領域における基礎研究に対する助成を事業の一つとしている。日本の製薬会社と米ベンチャーとの提携をすすめる企画、バイオアライアンスフォーラムについても今後更にすすめて行くつもりである。

米国での企業家をみると典型的には面白型モーレッツ人間であり、アイデアへの敬意、移民の存在による考え方の異なる人達とのdiscussion、異なる背景のmixingがその母体となっており、日本での中小企業家にみられる苦労型モーレッツ人間とは異なっている。



原財団理事

ベンチャーキャピタルというNew Businessは、設立初期のhigh riskの時期からの無担保の投資とマネジメントへの参入を特徴とし、ヴィジョンを持った企業家とそれを理解するキャピタルによる成功を志すものである。

(特別発言)

黒川 清

東京大学医学部第一内科・教授

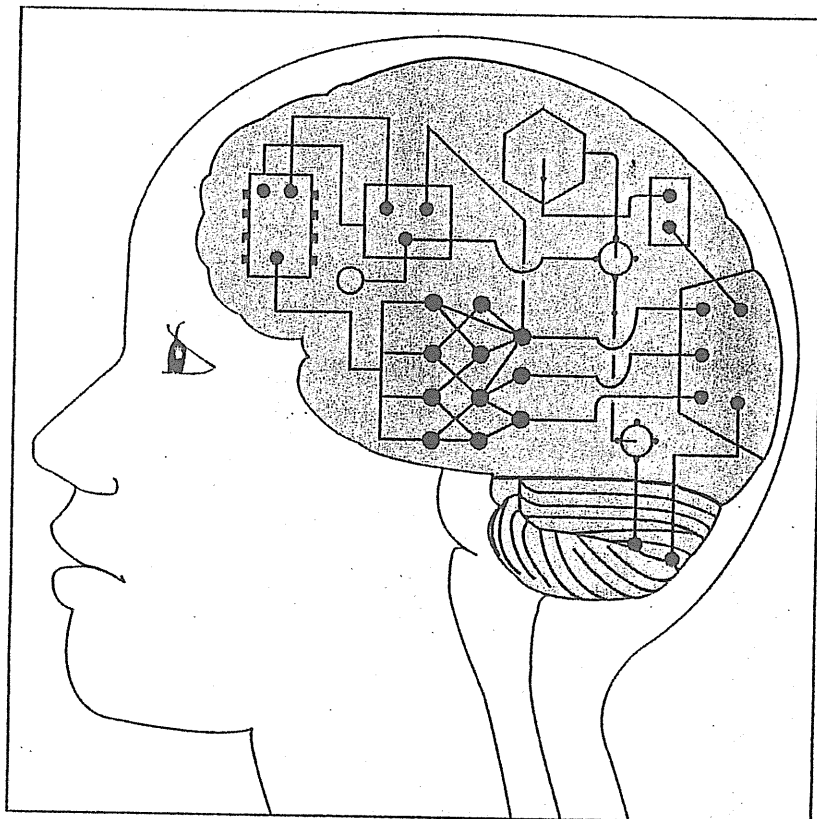
幾つかの問題提起をしたい。大学病院の存在意義とはなんなのだろうか。もはや大学でなければできない検査もなく、医療には必ずしも必要ではないという考え方さえもある。大学病院の将来を考えると、臨床部門におけるサイエンスが強調されるべきであると思う。

研究者の養成という点からは、村社会日本で育った教授達がいままでのディスカッションにあったような若い研究者の独立といったことが本当にわかるかどうかは疑問である。講演を頂いた利根川教授にしても日本人であるだけでアメリカで育った研究者である。今後は日本国内で人を育て、日本で育った人がノーベル賞をもらうことを誇りにするようにしなければいけないと考えている。



黒川教授（東大医）

医生物学フォーラム '94 大阪分科会 ニュース



日	時	1994年11月25日(金)	1:00~5:00PM
会	場	山西福祉記念会館	大阪市北区神山町 11-12
テ	マ	【高次神経の医学生物学】	
主	催	医生物学フォーラム発起人の会	
事務取扱い		財団法人田附興風会医学研究所	

医生物学フォーラム '94 大阪分科会



松田院長

I 世話人挨拶 松田 晋 田附興風会医学研究所

II ワークショップ 総合司会； 高月 清 熊本大学

1. 神経変性疾患の脳基底核病変
伊東秀文 田附興風会医学研究所

司会	: 今井輝国	北野病院神経内科
Discussant	: 小西哲郎	国立療養所宇多野病院内科
	: 松本禎之	北野病院神経内科

2. 神経系細胞と病原細菌のmolecular mimicryによる自己免疫機序
西村公孝 国立療養所宇多野病院

司会	: 小西哲郎	国立療養所宇多野病院内科
Discussant	: 松井 真	佐賀医科大学内科
	: 八木田正人	北野病院内科

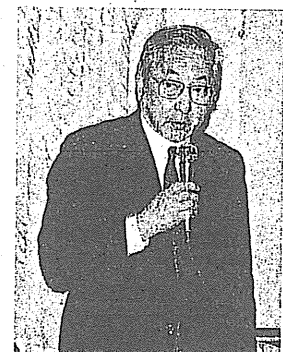
3. Glioblastoma発症機序とp53
上羽哲也 京都大学医学部脳神経外科

司会	: 服部俊夫	京都大学ウィルス研究所
Discussant	: 岩崎孝一	北野病院神経脳神経外科
	: 牧 淳彦	北野病院外科

4. HTLV-I関連病態の解析；ATL・HAMについて
松岡雅雄 熊本大学医学部第二内科

司会	: 松井 真	佐賀医科大学内科
Discussant	: 服部俊夫	京都大学ウィルス研究所
	: 那須 芳	大阪日赤血液内科

III 総括・展望 畑中正一 京都大学ウィルス研究所



高月教授



畑中教授

1994年11月25日【金】 1:00~5:00PM



神経変性疾患の脳基底核病変

伊東秀文

田附興風会医学研究所

司会 : 今井輝国
Discussant : 小西哲郎
: 松本禎之

北野病院神経内科
国立療養所宇多野病院内科
北野病院神経内科

脳によって発現されるすべての機能は、個々の神経細胞が特定の神経細胞との間で綿密なネットワークを形成し、情報を順次伝達していくことで維持されている。ある部位で細胞間の繊維連絡が断裂すれば、それ以下のすべての神経回路網が正常に作動せず、全体として病的臨床症状となって表出される。したがって、生理的な脳機能の把握および疾患の病態解明にはこの細胞間神経回路の解析が本質的に重要である。中枢神経系をおかす種々の神経疾患の病態把握に神経病理学が果たしてきた役割は計り知れない。しかし手法上の制約のため、従来の神経病理学は「神経細胞数の減少」と「異常構造物の出現」に重点を置いてきた。一方、神経回路の研究は、モデル動物ではトレーサーなどを用いて精力的に進められてきたが、ヒトでは個々の繊維連絡網を詳細に検討することは困難であった。

これに対し、近年のめざましい免疫組織化学的染色法の発展により、ある種の神経伝達物質やその代謝酵素などをマーカーとして、特定の細胞間繊維連絡路の状態を直接視覚化できるようになってきた。これは、従来の組織化学染色や電子顕微鏡を用いた神経病理学では得ることのできなかった、より機能的な脳病態理解のための情報を提供してくれるものと期待される。

今回われわれはこの手法を用いて、神経繊維回路の解析がもっとも進んでいる構造物のひとつである脳基底核領域の病的状態について検討した。対象疾患は、黒質、線条体、淡蒼球を中心とする脳基底核領域に病変の主座をおくパーキンソン病、グアムパーキンソン痴呆症候群、進行性核上性麻痺、線条体黒質変性症である。これら4疾患はいずれも無動、固縮、歩行障害などのパーキンソン症候を主症状とし、病理学的に黒質変性が認められる点が共通しているが、前2者は抗パーキンソン剤が有効である一方、後2者は無効のことが多いといった臨床上的特徴がある。

線条体からの出力線維のマーカーであるサブスタンスP、エンケファリン、カルビンディンを一次抗体とした免疫染色では、前2者は正常コントロールと同様の良好な染色が得られ、線条体から淡蒼球及び黒質への投射経路に解剖学的な断裂がないことが示されたが、進行性核上性麻痺では淡蒼球・黒質の全域でこれらのマーカーの分布異常が認められ、線条体黒質変性症では、被殻全域と淡蒼球・黒質の腹外側で染色性が低下していた。この結果は、進行性核上性麻痺では線条体淡蒼球・黒質への投射線維がその標的細胞の近傍で、線条体黒質変性症では被殻からの投射線維がその起始部から、それぞれ断裂していることが示唆された。これらの結果は、ドパミンの作用点である線条体出力線維の状態がドパミン補充療法の有効性と密接に関係していると考えれば、臨床的な知見とよく符合する。さらに、線条体黒質変性症ではカルビンディン陽性細胞の脱落が見られることから、この疾患ではカルシウム代謝異常が細胞変性に関与している可能性も示唆された。





神経系細胞と病原細菌のmolecular mimicry による自己免疫機序

西村公孝 国立療養所宇多野病院

司会	: 小西哲郎	国立療養所宇多野病院内科
Discussant	: 松井 真	佐賀医科大学内科
	: 八木田正人	北野病院内科

中枢および末梢神経系の急性脱髄性疾患として Acute disseminated encephalomyelitis (ADNM) と Guillain-Barre Syndrome (GBS) がそれぞれ知られている。いずれも前駆症状として、何らかの急性感染症を伴うことが多く、先行感染因子と末梢または中枢神経構成分子との共通抗原性、いわゆる molecular mimicry hypothesis が注目されているが、詳細は不明である。我々は、GBS における最大の先行感染因子は *Campylobacter jejuni* (Cj) というグラム陰性桿菌であり、しかもある特定の菌株 (Penner-19 type) が GBS 発症と強く関連していることを見出した。Penner-19 type Cj 先行感染による GBS 患者では、同時にガングリオシド GM1 に対する抗体上昇が高頻度にみられるが、我々は、この抗体が Gal Gal Nac 糖鎖を認識しており、GBS 患者由来 Penner-19 type Cj の LPS 分画中に、この糖鎖が存在することを証明した。また、この抗体が、末梢神経の髄鞘と髄鞘の間に露出する軸索部分 (Ranvier 絞輪) に結合することも報告されている。しかし、抗 GM1 抗体上昇と軸索障害との相関や臨床症状との有意な関係は得られず、実際にこうした抗体が、患者の神経障害の形成にどのように関与しうするのか、今後の研究を要する。一方、中枢神経系の急性脱髄性疾患については、先行感染因子との関連は明らかではなかったが、最近我々は、Galactocerebroside (Gc) に対する抗体上昇を伴ったマイコプラズマ感染後重症 ADEM を経験した。Gc は、中枢および末梢ミエリンの主要な構成成分で、Gc を Rabbit に感作させることで EAN (experimental allergic neuritis) を発生させることが出来る。抗 Gc 抗体は、神経症状を伴わないマイコプラズマ肺炎患者 32 例中 8 例 (25%) でも認めたことから、抗体の上昇はマイコプラズマ感染そのものに付随して誘導されることが示唆された。しかし、マイコプラズマ感染後 ADEM は、時に重篤な経過を示すことがあり、また実験的に抗 Gc 抗体を T cell-mediated EAN に投与することで、脱髄が増悪することが知られている。従って、抗 Gc 抗体は、マイコプラズマ感染後 ADEM における脱髄の増悪あるいは神経症状発現の修飾因子として関与している可能性が示唆される。





HTLV-I関連病態の解析；ATL・HAMについて

松岡雅雄 熊本大学医学部第二内科

司会 : 松井 真
Discussant : 服部俊夫
: 那須 芳

佐賀医科大学内科
京都大学ウィルス研究所
大阪日赤血液内科

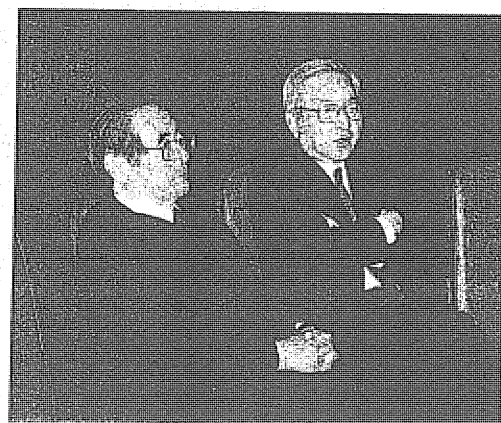
成人T細胞白血病 (adult T cell leukemia: ATL) の原因ウィルスとして発見されたヒトリンパ向性ウィルスⅠ型 (Humann T-lymphotropic virus type I: HTLV-I) は、ATL以外にも瘰癧性脊髄症、ぶどう膜炎、関節症、シェーグレン症候群など多彩な疾患の原因となることが明らかとなった。しかし、その発症メカニズムは未だに明らかではない。ATL および関連疾患の発症メカニズムを考える上で HTLV-I 感染から発症に至る自然経過を明らかにすることは重要である。われわれは inverse PCR を用いたプロウィルスの検討から HTLV-I 感染から ATL の発症にいたる自然経過を解析した。HTLV-I キャリアの段階から一部の人でクローナルな増殖が始まっておりプロウィルス量の増加した中間状態ではオリゴクローナルな HTLV-I 感染細胞がみられる。また、初期の腫瘍の段階であるくすぶり型 ATL でも複数の HTLV-I 感染細胞クローンがみられ腫瘍化には細胞自体の遺伝子の変異とともに宿主免疫能の低下が関与している可能性がある。HTLV-I 関連疾患では従来報告されているように HTLV-I associated myelopathy 患者の末梢血単核球でもクローナルな増殖が存在し、さらには HTLV-I ぶどう膜炎でも高率に HTLV-I 感染細胞のクローナルな増殖がみられた。このようなクローナルな細胞が、その疾患の病因と関連している可能性が示唆される。



会場



懇親会



第4回 医生物学フォーラム1995

自己免疫疾患の医生物学

平成7年6月10日(土)

午後1時～5時

熊本大学医学部 楷樹会館二階

第一研修室

第4回 医生物学フォーラム

熊本大学医学部 楷樹会館2階 第一研修室

午後1時 ～ 5時

世話人挨拶 高月 清： 1時～1時10分

総合司会 淀井淳司

- | 演 者 | 司会者 | 討論者 |
|--|----------------------|----------------------|
| 1) HLA-ペプチド相互作用と自己免疫 (1時10分～2時) | | |
| 松下 祥 (熊本大学・医・免疫識別学) | 石川 哮
(熊本大学耳鼻咽喉科) | 松岡 雅雄
(熊本大学第二内科) |
| 2) IL-2受容体を介した異常シグナルは生体に何をもたらすか？ (2時～2時50分) | | |
| 田中 稔之 (大阪大学・医・臓器制御学) | 高林 有道
(田附興風会北野病院) | 服部 俊夫
(京都大学ウイルス研) |
| コーヒースタイル (2時50分～3時10分) | | |
| 3) 自己免疫疾患におけるT細胞のクロナリティ (3時10分～4時) | | |
| 山本 一彦 (九州大学・生体防御医学研) | 阪口 薫雄
(鳥取大学免疫学) | 西村 泰治
(熊本大学免疫識別学) |
| 4) HTLV-I感染症のラットモデルトランスジェニックラットを中心に (4時～4時50分) | | |
| 吉木 敬 (北海道大学・医・病理学第一) | 山口 一成
(熊本大学輸血部) | 丸山 征郎
(鹿児島大学臨床検査) |

総括： 高月 清 (4時50分～5時)

HLA-ペプチド相互作用と自己免疫

熊本大学免疫識別学

松下 祥

MHCクラスII分子（ヒトではHLA-DR, DQ, DP）は、その α 鎖と β 鎖とで形成される抗原収容溝の中にペプチド断片を収容してT細胞に提示する。クラスII分子の多型（個体差）は、この収容溝内部のアミノ酸残基に集中しているため、異なるクラスII対立遺伝子産物は異なる構造上のルールに従うペプチドと結合して免疫応答を開始させる。このルール（結合ペプチドの構造モチーフ）を、自己や非自己のT細胞エピトープの同定に利用することが出来る。

近年、クラスII結合ペプチド、またはクラスII拘束性抗原ペプチドを用いることにより、免疫応答をさまざまな形に修飾出来るという報告が相次いでいる。また、アレルギーや実験自己免疫疾患において、実験動物やヒトに抗原ペプチドあるいはそのアナログを投与することにより、疾病の発症を予防・治療する方法が報告され脚光を浴びている。

我々は、インスリン自己免疫症候群や慢性関節リウマチと強い相関を示すDR4並びにDQ4分子に結合するペプチドを同定し、これらのアナログを用いてHLAとペプチドの相互作用における対立遺伝子間の共通性や特異性を明らかにした。これらの解析は自己抗原上のT細胞エピトープを同定するうえで貴重な情報を提供したので、先ずこの研究の流れを御紹介する。さらにT細胞クローンが認識する野生型のペプチドのアナログによって、そのT細胞応答を効率良く阻止したり、T細胞応答の質を修飾したり出来ることも明らかとなった。

スギ花粉抗原Cryj I、ダニ抗原Derf I、溶連菌細胞壁抗原M12、およびBCG α 蛋白に特異的なヒトT細胞クローンを用いたこれらの現象の解析例も合わせて御紹介したい。

自己免疫疾患におけるT細胞のクローナリティとレパートリー

九州大学生体防御医学研

山本 一彦

自己免疫疾患では、今まで主として抗原非特異的な分析は行われてきたが、病因の分析や将来的な治療法を考えると、抗原特異的な分析も重要と思われる。T細胞に注目すると、抗原特異的反応はクローンのレベルで起こっていると考えられる。今までのT細胞レパートリー検出法に加え、我々が新たに確立したクローナリティー検出システムを用いることで、たとえば慢性関節リウマチの関節病変では、抗原特異的免疫反応が強く起こっていることが判明している。

IL-2受容体を介した異常シグナルは生体に何をもたらすか？
-NK細胞およびThy-1⁺dECの欠損とIL-2受容体β鎖について-

大阪大学・医・バイオメディカル
教育研究センター

臓器制御学研究室

田中 稔之

IL-2シグナルを細胞内に伝達する機能的IL-2レセプターは、IL-2RβとIL-2Rγから構成され、両者はともにシグナル伝達に必須の役割をはたす。また最近の解析から、IL-2Rγは造血系細胞に広く分布しIL-4/IL-7/IL-9レセプター系に共有されるのに対して、IL-2Rβは一部のCD8⁺T細胞およびNK細胞などに現局して発現し、IL-2に特異性を示すことが明らかにされている。したがって、IL-2に特異的なシグナルはIL-2Rβに共役すると予想され、IL-2Rβの機能改変によりIL-2に特徴的な生理活性を制御できると考えられる。すでに私たちは、IL-2結合を阻害する抗IL-2Rβ抗体の投与によりThy-1⁺樹状表皮細胞(Thy-1⁺dEc)とNK細胞が選択的に欠損することを見だし、IL-2Rβを介するシグナルとこれらリンパ球サブセットの発生が密接に関連することを報告している。そこで今回は、生体内でIL-2/IL-2R系の機能を選択的に増幅することを目的とし、トリβアクチンプロモーターの支配下にIL-2Rβを過剰発現するトランスジェニック(Tg)マウスを作製し、その表現型を解析した。

Tgマウスでは、ほぼすべての造血系細胞に一樣に強いIL-2Rβの発現が確認されるとともに、IL-2βの発現強度と一致してTgマウスリンパ球では明らかなIL-2反応性の亢進が認められた。そこで本Tgマウスにおけるリンパ球の発生を解析したところ、通常のT細胞、B細胞の発生は正常であるのに対して、NK細胞およびThy-1⁺dECが選択的に欠損していることが明らかになった。これは私達がすでに報告した抗IL-2β抗体投与マウスの表現型とよく一致する。またIL-2欠損マウスにおいてNKおよびThy-1⁺dECはほぼ正常に分化するという報告を考えあわせると、IL-2Rを共有するIL-15などのサイトカインがこれらリンパ球の分化に重要な役割を持つ可能性が示唆される。現在のところIL-2Rβの過剰発現による細胞系譜特異的な欠損のメカニズムは明らかでないが、なぜ遺伝子導入によるレセプターサブユニットの過剰発現と抗体投与によるレセプター機能の阻害が同一の表現型にいたるのか、その背景を考察してみたい。

HTLV-1感染症のラットモデルトランスジェニックを中心に

北海道大学・医・病理学第一

吉木 敬

1980年に初めて分離されたヒトC型レトロウイルスHTLV-Iは成人T細胞白血病の原因ウイルスである。その後HTLV-Iは慢性進行性の脊髄症(HAM/TSP)や慢性関節リウマチに類似する関節症(HAAP)やぶどう膜炎(HAU)の原因ウイルスであることや、更に細気管支肺炎(HAB)やシェーグレン症候群、多発性筋炎、感染性皮膚炎なども惹起することが報告されている。

この様なヒトHAM/TSPに代表されるHTLV-I関連免疫疾患の発症機序は不明の点が多く、病因解明に糸口として動物モデルの開発が待望されてきた。我々はWKAH系ラットにヒトHAM/TSP様の慢性進行性の脊髄末梢神経症を発症させることに成功した。

新生仔期及び成熟各近交系ラットにHTLV-Iを産生するMT-2細胞を接種すると高率にHTLV-I持続感染系が成立する。新生仔期にHTLV-Iを接種されたラットはseronegativeな持続感染系となり、成熟ラットの場合にはseropositiveな持続感染系となる。7系統の近交系持続感染ラットの内、WKAHのseronegative、seropositiveな持続感染ラットに約16か月の潜伏期をもってヒトHAM/TSP様の脊髄麻痺が発症する。このHAMラット病の特徴は病変分布がヒトHAM/TSPに酷似し、胸髄を中心に左右対称性の前索、側索の白質変性、空胞変性、脱髄である。末梢神経にも類似の病変を認める。ヒトHAM/TSPとの違いはラットの場合リンパ球、特にT細胞の浸潤を欠く点で、細胞浸潤は変性ミリエンを貪食したマクロファージが主体である。その外、アストロサイトの増生も強い。HAMラット病の病因としてはHTLV-I pXの病変での選択的な発現とオリゴデンドロサイトのアポトーシス、更に病変部及び髄液中にTNF α が高頻度、高値で証明されている。我々の考えではHTLV-Iの直接感染によるオリゴデンドロサイトのアポトーシスか、HTLV-I感染に伴うTNF α に代表されるアポトーシス誘導サイトカイン産生が主要な発症機序であると考えている。ヒトHAM/TSPについても本質的な発症機序はHAMラット病と同じではないかと推定される。強調されている細胞性免疫は非免疫学的なオリゴデンドロサイトの傷害に伴って、二次的に作動することが考えられる。最近我々はHTLV-Iのenv-pX遺伝子をラットに遺伝子移入することに成功し、HTLV-I env-pXトランスジェニックラットが開発された。env-pXを発現するWKAH系トランスジェニックラットには慢性関節リウマチ、HTLV-I関連関節症(HAAP)様の関節炎の外、Sjögren症候群様の唾液腺炎、更にヒト結節性多発性動脈炎に類似する壊死性動脈炎、多発性筋炎、心筋炎の発症が認められる。HTLV-I関連免疫疾患ばかりではなく、血管膠原病のプロトタイプモデルとして貴重なモデルである。

第5回医生物学フォーラム

テーマ：「循環病態の基礎」

日 時 1996年11月2日(土) 13:00～17:00

会 場 京大病院臨床第一講堂

プログラム

1. 松森 昭 (京都大学 循環病態学)

「心筋疾患の病態形成におけるウィルス感染とサイトカインの意義」

司会 河村慧四郎 (大阪医大 第三内科)

2. 丸山征郎 (鹿児島大学 臨床検査医学)

「血管内皮細胞による凝血反応の制御」

司会 高月 清 (北野病院)

3. 井上正康 (大阪市立大学 生化学)

「生物の生存原理と循環代謝制御」

司会 淀井淳司 (京大ウィルス研究所)

4. 稲上 正 (Vanderbilt 大学 生化学)

「アンジオテンシン受容体の分子生物学」

司会 中尾一和 (京大第二内科)

世話人代表 高月 清

世話人 菊池晴彦 畑中正一 淀井淳司

実行委員 若林 章 小中義照 高林有道

プログラム

日時：平成9年7月26日（土）13：00～17：00

場所：京大病院臨床第一講堂

テーマ：癌の細胞学

1. 寺田雅昭（国立がんセンター）

「癌と遺伝子」

司会：高月 清

（財団法人田附興風会 北野病院）

2. 三宅正幸（財団法人田附興風会 北野病院）

「癌転移抑制因子：transmembrane 4 super-family の転移における役割について」

司会：高林有道

（財団法人田附興風会 北野病院）

討論：神奈木玲児（愛知県がんセンター）

〈休憩〉

3. 日合 弘（京都大学 病態生物医学）

「マウスリンパ腫：多因子遺伝病のモデル」

司会：淀井淳司

（京都大学 ウィルス研究所）

討論：丹羽太貫

（京都大学 放射線生物研究センター）

4. 関口睦夫（福岡歯科大学）

「突然変異抑制遺伝子と発癌」

司会：畑中正一（シオノギ医科学研究所）

討論：武部 啓（京都大学 放射線遺伝学）

総合討論

挨拶：井村裕夫（京都大学総長）

第6回 医生物学フォーラム1997

当院研究所の分科活動の-

れた医生物学フォーラム1997は、7月26日（日）八幡
床第一講堂で「癌の細胞学」のテーマで催された。

20世紀は「癌研究の時代」そして来たる21世紀
は「脳科学の研究の時代」といわれてはいるが、
臨床の現場では、癌によってまだ4人に1人が死
亡する深刻な病気である事を考えれば、癌研究は
医学・生物学の視点からまだまだ重要な研究領域
であるといえる。そして又、今日、Cancer gene-
tics（癌遺伝子）研究の興隆期とも思われる時期
を考えると今回のthemaは時を得た話題であった
といえる。

演者の講演内容は別表に示した如くであるが、
いずれも「癌細胞における遺伝子変異」の研究の
up-to-date に関するもので、その内容の密度は非
常に高度なものであった。

第1席の国立がんセンター研究所長 寺田雅昭
先生の講演は、自身の研究を振り返りながら今日
の癌遺伝子研究への道程を示しつつ、なかでも胃
癌発生に関する遺伝子解析—特に遺伝子増幅と癌
—に焦点を当てた内容であった。日本人に多い
胃癌遺伝子K-SAMを同定し、この遺伝子増幅が
胃癌発生の原因の1つであること、又胃癌の進展
には体内環境要素、即ち癌細胞と基質との相互関
係が重要な因子であり、その関連遺伝子HST₁と
の関与により病態が成立してゆくことを示された。
第2席では当財団研究所第5研究部長 胸部外科
副部長の三宅先生による癌転移抑制因子—特に
MRP-1/CD9の臨床的意義についての話題であっ
た。癌研究の大きな課題の1つとして転移の問題
があるが、三宅らは長年にわたる糖鎖抗原の研究
の中から癌細胞の運動に関与する物質 MRP-1を
見出した。肺癌、乳癌の予後を予測する因子とし
て細胞運動マーカーの重要性に着目し癌転移のハ
イリスクである人の早期診断・治療の可能性を導
き出した。このような世界に通じる研究が当財団

大いに心強いものを

外科部長 高林有道

第3席は京大病態生物学（第2病理）教授の日
合 弘先生による講演で、ウイルスと発癌の機構
についての関係を特にマウス（SL/KM）白血病
／リンパ腫の発生に関わる宿主要因に焦点を充て
ての話題であり、epigenetic な変化が genetic な変
化を起こす事実を強調。一方、発癌を制御する宿
主遺伝子要因も複数の遺伝子が関与し形質決定が
なされている点についてマウス近交系の利用によ
り遺伝要因の解析が可能であるとの結果から、ヒ
トレベルでの解析の可能性について述べられた。

第4席は九州大学理・医学部名誉教授（生化学）
関口睦夫先生による発癌メカニズムとしての突然
変異—DNA損傷とその修復—についてのより
basic な講演であった。特に oxidative stress や化
学物質による突然変異が直接すべて癌の原因とな
る訳ではなく、DNA修復が低下（大腸菌モデル
としてグアニン代謝に関係する酵素活性調節遺伝
子の mutationなどを例として）する事により発
癌に関係する遺伝子異常に変化が生ずること、即
ち遺伝子のミスマッチ修復と発癌についての話題
であった。

ともかく今回のフォーラムは、その内容は非常
に密度の濃いものであり、我々臨床家でも「癌細
胞の神秘を解き明してゆく面白さ」に4時間の時
間を忘れるようであった。

古都への台風の襲来という非常時にもかかわら
ず、多くの学徒、臨床家が集まり、正直なところ
びっくりした。癌遺伝子研究への熱意を感じたと
いっても過言ではなかった。今回のような講演内
容の紹介が小生のような薄学の身が報告するの
ではなく、当院発行の「北野紀要」にその内容が掲
載される事を是非お願いしたい。

再度このような thema に対する試みがあるこ
とを望みたいものである。

第7回 医生物学フォーラム 1998

医療は絶えず変化している。診断法、治療法、それに医療制度の変革に現場は敏感に反応しなければならない。今回はとくに治療法の開発につながる研究を展開しておられる方を選び、講演と討論の場を企画した。

医生物学フォーラム世話人代表 高月 清

日 時：平成10年7月24日（金）13：00～17：00

場 所：京大病院臨床第一講堂

テーマ：新しい治療の開拓

1. 池原 進（関西医科大学 第1病理学）

「骨髄移植と臓器移植の新戦略」

司会：吉田治義（田附興風会 北野病院）

討論：和田洋巳（京都大学 再生医科学研究所）

2. 平岡眞寛（京都大学 腫瘍放射線科学）

「温熱療法」

司会：淀井淳司（京都大学 ウイルス研究所）

討論：芝本雄太（京都大学 再生医科学研究所）

3. 満屋裕明（熊本大学 第2内科学）

「AIDSの化学療法の進歩とその問題点」

司会：内山 卓（京都大学 血液病態学）

討論：一山 智（京都大学 臨床病態検査学）

4. 土田英俊（早稲田大学 理工学部 高分子化学）

「酸素輸液（人工赤血球）開発の現況」

司会：小中義照（田附興風会 北野病院）

討論：伊藤和彦（京都大学 輸血部）

第7回 医生物学フォーラムを開催して

病院長 高月 清

「医生物学フォーラム」は当財団の活動として特筆すべき事業である。これは広い視野から医学と生物学の密接な交流をはかり、研究環境の向上と若い研究者の育成を期待して1992年に発足し、当財団は1994年から参画している。世話人は高月清院長（代表）、本庶佑理事長、畑中正一京大名誉教授、淀井淳司京大教授、今回の実行委員として今井輝國副院長、小中義照部長、高林有道部長が参加して開催された。

医療の現場は診断法、治療法、それに医療制度の変革に常に敏感に反応しなければならない。医療は絶えず変化しているが、今回はとくに治療法の開発につながる研究を展開しておられる方を選んで企画した。例年土曜日午後であったが、夏休み中でもあり今回は金曜日にした。

内容の紹介は、各演題について司会と討論者からコメントが届けられており、「北野病院紀要」に記載する予定であるが、概略を述べておく。

池原進教授は自己免疫疾患の治療に骨髄移植を提唱し、動物実験からヒトへの適応を考えておられる。とくに骨髄造血幹細胞がMHCの異なるストローマ細胞に反応して異常に増殖することに自己免疫病の本質を見出し、臓器移植に際して肝臓内に骨髄細胞あるいは脾臓リンパ球を移植しておくことで長期にキメラが維持されて移植が成功することを示された。

平岡眞寛教授は、温熱療法の歴史から説明され、新しい研究として細胞内加温や血管内加温などの開発を新しい材料を利用して可能にしたことを紹介された。温熱療法については1980年代にブームとなったが、米国での治験で有意差が否定されて下火になったが、放射線治療との組み合わせで有効性が認められ再評価されている状況である。

満屋裕明教授はエイズ研究の最前線にある研究者で、長年米国においてHIVの逆転写酵素阻害剤の開発に取り組んでこられた。最近では逆転写阻害剤とプロテアーゼ阻害剤を組み合わせることで服用することがすすめられているが、感染初期から多剤併用を開始することにより、ウイルス量を減少させ免疫機能の低下を防ぐことが示された。薬剤開発と治療剤の選択について、新しい研究方法を示されたのは印象的であった。

土田英俊教授は長年に亘る人工赤血球開発の経緯と現況について講演された。土田教授が開発してこられた合成人工ヘムをリポゾームまたは脂肪水滴に包埋した形の人工赤血球、さらにアルブミンとヘムの結合した液性の酸素運搬体の紹介はユニークな内容で、今後のヒトでの応用に期待を寄せられるものであった。もちろん、米国でも開発が進められ、第2相まで進んでいる製剤もある。血液型と関係なく、感染や免疫反応と関係なく、長期保存可能な代替物の出現が待たれる。

第8回 医生物学フォーラム 1999

広い視野から医学と生物学の交流をはかり、若い研究者を育成するという目的をかかげて1992年に発足した医生物学フォーラムも8年を数える。

今年の主題は「ウイルスと癌」である。1910年代の Rous と藤浪のニワトリの肉腫にはじまり近年の成人T細胞白血病に至るレトロウイルス関連の研究と、最近ますます注目される EB ウイルスの研究の展開を中心に企画した。

日 時：1999年7月23日（金）13：00～17：00

場 所：京都大学医学部附属病院臨床第一講堂

テーマ：ウイルスと癌

挨拶：高月 清（財団法人田附興風会北野病院）

1. 花房秀三郎（大阪バイオサイエンス研究所）

「レトロウイルスと癌」

司会：伊藤嘉明（京都大学ウイルス研究所）

討論：藤澤順一（関西医科大学微生物学）

2. 松岡雅雄（京都大学ウイルス研究所）

「成人T細胞白血病の分子病態」

司会：内山 卓（京都大学血液病態学）

討論：藤井雅寛（新潟大学ウイルス学）

3. 高田賢蔵（北海道大学医学部癌研究施設）

「EB ウイルスの発癌活性とその責任遺伝子」

司会：小中義照（財団法人田附興風会北野病院）

討論：鶴見達也（愛知県がんセンター）

4. 永井美之（東京大学医科学研究所・国立感染症研究所）

「マイナス鎖 RNA ウイルスのリヴェースジェネティクス」

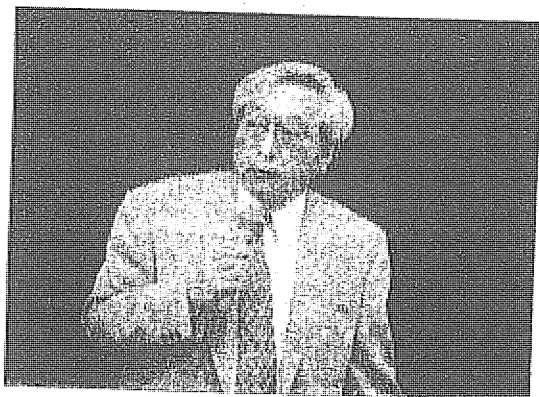
司会：石本秋稔（京都大学ウイルス研究所）

討論：下遠野邦忠（京都大学ウイルス研究所）

総合討論

司会：畑中正一（シオノギ医科学研究所）

淀井淳司（京都大学ウイルス研究所）



高月 清



吉田治義



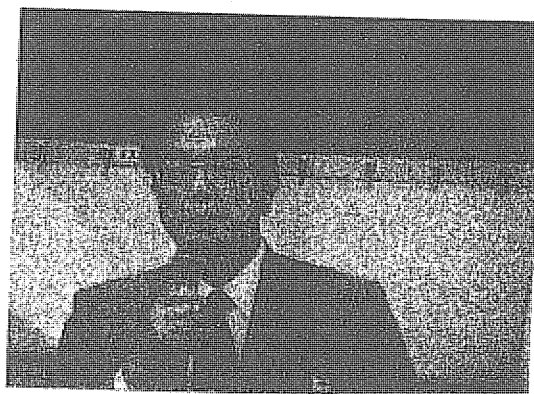
池原 進



満屋裕明



小中義照



土田英俊



質問：中村吉昭



講 堂

1. 花房秀三郎 (大阪バイオサイエンス研究所)

「レトロウイルスと癌」

司会：伊藤嘉明 (京都大学ウイルス研究所)

私は花房先生の講演をアメリカでも日本でも何度もお聞きしたことがある。その時々最新のデータの紹介であった。しかし今回は全く異なった観点からの講演であった。即ち御自分の研究の流れをウイルス発がん研究全体の流れの中に組み入れながら、しかし御自身の研究をとくに強調することなく、いかにしてウイルスががんを起こすという概念が形成されたか、さらにその研究の直接の延長として、発がんの分子機構一般の理解が如何に進んだか、歴史的発展課程を淡々と議論された。大きな川の流れをみるような印象であった。

花房先生が講演中に触れられたように、この歴史は極めてリッチな研究成果を背景にもち、それを基盤にして概念が形成されている。聴衆においでであった畑中正一、藤沢順一、下遠野邦忠先生等比較的少数のレトロウイルス専門家以外には花房先生が一言で、あるいは短く表現されたことが実に多数の論文に支えられたステートメントであったことは充分認識されなかったと思われる。花房先生のすごいところは、上に記したように御自分の研究業績を特に強調されず、がん研究全体の流れをお話になったにも拘わらず、この全体の流れの中における花房先生の貢献が実に明確に感じられるところであろう。私個人は、以前に個々の研究成果をお聞きした時の興奮とは異質の感銘を受け、小柄な花房先生が巨人に感じられた。

花房先生が1960年代末から1970年代の始め頃にかけてヒトがんウイルスを势力的に探索されていたのを私は知っている。ニワトリやマウスにがんウイルスがいるならヒトにもがんウイルス、特にレトロウイルスがいてもいいはずで、多くの研究者が競って探した時代がある。しかし先生の努力は完全に無駄であった。にも拘わらず今我々はヒトに悪性の白血病をおこすヒトレトロウイルスの存在することを知っている。それを巨人花房先生が見つけられなかったと言う事実も興味深い。これは高月清先生が成人T細胞白血病を新しい型の白血病として記載したのをきっかけにして発見された。即ち花房先生のアプローチとは全く異なった方向から、しかも白血病ウイルスを発見しようという意図の全くない研究をきっかけにして発見された。これは我々研究者に研究の難しさ、底の深さを教えると同時に、勇気も与えてくれる。即ち誰にでも大きな貢献のできるチャンスはあると言うことではなからうか？それぞれが自分の信ずるところに従い問題を深く追及することが必要であろう。

いろいろ考えさせられた感慨深い講演であった。

討論：藤澤順一 (関西医科大学微生物学)

癌遺伝子の発見は現代の癌生物学・細胞生物学の根本を形成するものであり、この発見とその後の解析に常に先端を歩んでこられている花房先生は、癌遺伝子発見に至るまでの研究およびその背後にある考え方の流れをわかりやすくかつダイナミックに解説された。

1911年および1914年にそれぞれ Rous および藤浪によって発見されたトリ肉腫ウイルスの全容が明らかになるのに50年近くの歳月を待たねばならなかったのは、技術的な発展もさることながら概念の進歩によることが大きい。まず、丹念なフォーカス形成実験から導き出されたヘルパーウイルスの概念によって、Rous associated virus と RIF (resistance inducing factor) 同一性に決着が付けられ、欠損ウイルスとしての腫瘍ウイルスの構造が見え始めた。また、長い間疑問視され続けた Temin のプロウイルス説 (1964年) は1970年の逆転写酵素の発見を機に、一挙にレトロウイルスの生活環を解明することになった。一方、花房・河合による tdRSV 感染トリ個体からの復帰形肉腫ウイルス rASV の回収と遺伝子構造の解析は、腫瘍ウイルス形成機構とともに細胞癌遺伝子の変異による癌化という概念の確立に決定的な根拠を与えた。花房先生の自らのご研究の即したレトロウイルス学の歴史をお聞きすると、これらの概念は、それぞれの時代の研究の総体として紡ぎ出されるとはいえ、それに至るまでの緻密な考察と情熱に依るものであると言うことを実感した。同時に、細分化されともすれば個々の遺伝子の機能解析に終始しかねない現在の研究に breakthrough を与えるのは、やはり生物学的センスに裏付けられた真摯な研究態度であることを再認識した。

2. 松岡雅雄 (京都大学ウイルス研究所)

「成人T細胞白血病の分子病態」

司会：内山 卓 (京都大学血液病態学)

ATL (成人T細胞白血病) は、その疾患概念が提唱されて20年以上が経ち、原因ウイルス HTLV-I を中心として研究が進んだが、その発症機構、病態の生理機構に関しては不明な点が少なくない。本講演では、1) HTLV-I 感染者、ATL 患者における naive vs memory $CD4^+$ or $CD8^+$ T cell population の変化と HIV 感染における変化との比較、2) long distance inverse PCR 法を利用した HTLV-I 感染細胞のクローナル増殖の解析結果、3) ATL 細胞の自己反応性、4) CDK inhibitor のひとつである $p16^{INK4A}$ のメチル化とその遺伝子発現、病態との関係、について最近の研究データを示しながら松岡教授の考えを話された。いずれも、HTLV-I 感染者、患者を対象として、新しい切り口で、その発症機構、病

態を理解しようとした興味深いもので、会場での質疑応答も活発であった。

討論：藤井雅寛（新潟大学ウイルス学）

(1) ATL の患者では、健常人と比較してナイーブ T 細胞の割合が著明に減少していた。ナイーブ細胞の減少は CD4 細胞のみならず CD8 細胞においても観察され、ウイルス感染に伴う CD4 の機能不全のみでは説明できなかった。この現象は、ATL 患者においてしばしば観察される、免疫不全状態（特に日和見感染症の発症）に、関与する可能性がある。また、免疫不全が腫瘍細胞の悪性増殖を誘導する可能性があり、悪性化の1段階に関与する可能性もある。

(2) ATL の末梢血の白血病細胞において、癌抑制遺伝子である p16 の発現が DNA のメチル化によって抑制されていることが強く示唆された。p16 のメチル化は急性型の ATL において、特に増加することから、ATL の悪性化に関与すると考えられる。これまでに、約20% の ATL の患者で、p16 遺伝子の DNA レベルでの異常による発現不全が報告されている。メチル化による p16 遺伝子の発現低下は全く新しい発見であり、DNA レベルでの異常を持たない患者の ATL 発症を説明できる可能性がある。

(3) HTLV-1 感染者の末梢血中のウイルス感染細胞が、自己のクラス II 分子によって提示されるペプチドに反応性を示すことが示された。このことは、白血病細胞が生体内において、自己反応性に増殖している可能性を示唆している。ATL 細胞の生体内における異常増殖を考える上で、興味深い。また、HTLV-1 関連疾患として知られる、HTLV-1 associated myelopathy (HAM/TSP) は自己免疫様症状を呈することから、自己免疫がこの病気の発症に関与する可能性が提唱されている。この点からも興味深い発表である。

HTLV-1 の感染者は、40～50年の潜伏期を経て、ATL を発症する。ATL 発症に至る、分子の同定は、現在 ATL 研究の最も重要な課題である。ここに挙げた3点の発表は、いずれも ATL 発症に導く現象として、極めて興味深いものであり、分子機構の解明など、今後の研究の進展が楽しみである。

3. 高田賢蔵（北海道大学医学部癌研究施設）

「EB ウイルスの発癌活性とその責任遺伝子」

司会：小中義照（財団法人田附興風会北野病院）

EB ウイルス (EBV) はバーキットリンパ腫 (BL) や上咽頭癌との関連性より、ヒトの癌ウイルスの候補として最も早くから注目されてきたが、ゲノムサイズが大きく解析に手間取ったこともあって、その研究の進展は遅

かった。最近になって色々なリンパ性腫瘍のみならず、胃癌の一部にも EBV の関与しているものがあることが判明し、再び注目を集めるようになってきた。

今回の講演では、まず EBV による B 細胞の transformation と癌化とは全く別物であり、それぞれに関与する遺伝子が異なることを述べられ、次いで発癌に関与する種々の EBV 遺伝子につき、BL と上皮性腫瘍とに分けて解説された。

BL については、高田教授のグループが樹立された BL 由来で EBV 陰性の Akata 細胞を用いた研究により、EBER が bcl-2 の発現を増強して apoptosis を抑えることが癌化につながることを明らかにされた。Akata 細胞は EBV 感染が癌化に直接関与していることを説明する非常に重要な細胞であるとの印象を受けた。細胞増殖や癌化抑制に働く PKR に EBER が結合してその機能を阻害することも癌化と関連するようである。また、BL では *myc* の高発現が必須とされているので、EBER と *myc* のみで正常 B 細胞を癌化させる可能性も示唆された。

上皮性腫瘍については、多くの胃癌細胞株が EBV に感受性を有し、感染細胞との coculture によってさらに感染効率を高め得ることを示された。このことは、B 細胞と異なり CD21 を持たない胃上皮細胞における CD21 以外の EBV 受容体の存在を示唆する。

EBV はほとんどの成人に普遍的に感染しているため、今後胃癌以外の上皮性腫瘍との関連性もまだまだ見つかるのではないだろうか。

今回の講演では触れられなかったが、今後の研究の重心は、EBV が働いて発癌過程を進行させる標的細胞遺伝子の解析に移行するのではないかと思われた。また、免疫応答性や細菌感染等の co-factor との関わりについての疫学的な研究も必要と思われた。

討論：鶴見達也（愛知県がんセンター）

バーキットリンパ腫に Epstein Barr ウイルス (EBV) が感染していることがわかって35年以上たつ。EBV は正常 B リンパ球を芽球化させ不死化する能力があることからまぎれもなくヒトがんウイルスであり、B リンパ球の不死化機構の解析が欧米を中心に精力的に進められた。その結果 EBNA2 と LMP1 がその責任遺伝子であることが判明しその機序も詳しく判ってきた。しかしバーキットリンパ腫や EBV 陽性胃癌ではこれらのウイルス蛋白質の発現はなくその発がん機構は謎であった。高田教授のグループはその謎を解き明かしたわけで、階段を一步一步のぼるような研究の展開には大変感銘を受ける。幸運だったと思われるのはバーキットリンパ腫の患者から EBNA2 と LMP1 の発現がない潜伏感染 I 型の発現様式を持つ継代細胞を樹立 (AKATA 細胞) できたことで

第9回 医生物学フォーラム 2000

広い視野から医学と生物学の密接な交流をはかり、その研究環境を充実して21世紀を担う若い研究者を育成する。このような目的で、1992年8月に医生物学フォーラムが京都で発足した。1994年からは財団法人田附興風会医学研究所が参画することになり、多くの方々の賛同をえて順調に回を重ねてきた。第9回は「血管」を主題として取り上げた。血管の発生学、血管病の分子病態、腫瘍における血管新生など多くの分野で「血管」の研究が注目されているからである。高いレベルの内容になったと思う。

会場は例年どおり京大臨床講堂で多数の参加者をえて開催され盛会裏に終了した。来年は第10回の節目になるので何か特別の企画をしてもよいと考えている。

世話人代表 高月 清

日 時：2000年7月14日（金）13：00～17：00

場 所：京都大学医学部附属病院 臨床第一講堂

テーマ：血管の生物学

はじめに：高月 清（財団法人田附興風会北野病院）

1. 森下竜一（大阪大学遺伝子治療学）

「血管再生を利用した循環器疾患の新しい治療」

司会：高林有道（財団法人田附興風会北野病院）

討論：清水慶彦（京都大学再生医科学研究所）

2. 深水昭吉（筑波大学応用生物化学系先端学際領域研究センター）

「レニン・アンジオテンシン系がかかわる血管病態の分子機構」

司会：松村忠史（財団法人田附興風会北野病院）

討論：中尾一和（京都大学臨床病態医科学）

3. 児玉龍彦（東京大学先端科学技術研究センター）

「動脈硬化の分子機構」

司会：小中義照（財団法人田附興風会北野病院）

討論：北 徹（京都大学成人・老年病病態学）

4. 渋谷正史（東京大学医科学研究所）

「血管の発生学・腫瘍と血管新生」

司会：中畑龍俊（京都大学発達小児科学）

討論：武藤 誠（京都大学循環生理学）

総合討論：畑中正一（シオノギ医科学研究所）

淀井淳司（京都大学ウイルス研究所）

1. 森下竜一：血管再生を利用した循環器疾患の新しい治療

森下氏は難治性循環器疾患に対する治療としての遺伝子医療推進の若手研究者として日本の第一人者であり、ヒト遺伝子治療臨床研究 (therapeutic angiogenesis) の国内での実施の問題点と現状についての話題を提供された。

血管に対する遺伝子治療として、国外では Isner らによる VEGF プラスミドの筋肉内投与が開始され、閉塞性動脈硬化症や心筋梗塞に対してその有効性が示されている。

森下氏は、VEGF に代わる血管新生因子として HGF 遺伝子導入を、ラット及びウサギの下肢虚血モデルを用いて実験 (naked plasmid の筋肉内投与) を試みた結果、血管新生と血流増加・血管拡張を確認し VEGF にも勝る結果を得たため、上記疾患に対する有効性が期待され、現在ヒトへの応用につき国の審議を受けているとのこと。

また、この HGF 遺伝子導入の効率の良さについての分子生物学的メカニズムとして Ets-family (Ets-1) が関与した signal transduction が Key となっていることなどについての講演であった。

討論として清水教授を中心として、血管の remodeling との直接的な関係について、また筋肉内投与の意義、腫瘍血管新生との違いなどについて意見が交わされた。

司会：高林有道

再生医療は最近、急速に進歩をとげ注目を集めている。第一段階の研究では、細胞を生体外に取り出して増殖させ、形態形成を行わせてから再移植するという考え方がとられていた。しかし、この方法にはすでに限界が見えてきており、全てをこの方法で行うことは出来ないと考えられている。

また、外科的に欠損を生じた組織、臓器を生体内に場を新しく設定することによって、再生させる方法も現在進行中であり、多くの臓器組織が再生させようようになってきている。しかし、これには外科的侵襲を伴う。

一方、内科的疾患に対する再生医療や、内科的方法のみで臓器再生を行わせる方向が第二段階として急速に進んでいる。森下教授の研究は内科的方法のみで外科的疾患を治癒させようという新しい研究であり、極めて注目すべきところである。

下肢血管閉塞症に対して、閉塞した血管は無視して側副血行路を豊富に新生させれば治癒するという考え方は今後多くの疾患に対して展開されるであろう。

その手段として HGF 発現プラスミドを利用する方法は MMP と連動して作動するという極めて有利な点がある。

り、 β -FGF・DDS のような蛋白質の利用にはない特徴がある。

今後は他の臓器への展開、特に中枢神経系への展開などに多くの期待が持たれる。

討論：清水慶彦

2. 深水昭吉：レニン・アンギオテンシン系がかかわる血管病態の分子機構

レニン・アンギオテンシン (RA) 系最終のターゲットであるアンギオテンシン II (A II) を完全にブロックするために、その最初の基質であるアンギオテンシノーゲンをノックアウト (KO) したマウスを造ったところ、収縮期血圧は 40mmHg 低下したにもかかわらず腎小葉間動脈の内腔の狭小化が認められた。この時、腎からのレニンの分泌は 7 割増していたので、このレニンの過剰分泌が原因であろうと考えて、今度はレニンを KO したマウスを造って調べてみたが同様の結果であったという。この逆説的な現象をどう説明するか、何か他に要因があるのではないかと等について、さらに検討中とのことであった。

私の印象では、この実験は RA 系の総元締めであるアンギオテンシノーゲン基質を KO しているの、RA 系に付随したレニン以外の酵素、たとえばアンギオテンシン変換酵素 (ACE) やキマーゼがかかわる反応の変化によっては、未知の結果が招来しても不思議ではないと思われた。最近ではアンギオテンシン受容体遺伝子改変モデルとして、AT 1a や AT 1b 受容体をそれぞれ単独に、あるいは両者を同時に KO したマウスが作成され、また AT2 受容体も同様に KO することが可能になり、血圧調節、心血管系や腎臓の発生、リモデリングなどにおける A II 受容体の役割が次第に明らかになりつつある。また、ヒトキマーゼの過剰発現マウスでの知見も集積されている。深水先生は、しっかりした実験モデルをお持ちのようなので、従来の手法では全く判らなかった新しい事実が次々と明らかにされ、今後 RA 系の更なる解析を進められることを期待したい。

司会：松村忠史

3. 児玉龍彦：動脈硬化の分子機構

アテローム性動脈硬化の細胞成分は、血中の単球を起源とするマクロファージ (m ϕ) が LDL 由来のコレステロールを蓄積して泡沫細胞化したものである。m ϕ には LDL 受容体以外に酸化 LDL などの変性 LDL の受容体であるスカベンジャー受容体 (SR) があり、この SR は広範な異物、老廃物との結合能を有し、10 種類程からなるファミリーを形成していることが近年明らかに

されてきた。演者らはウサギの大動脈内皮細胞と平滑筋細胞とを co-culture し、そこにヒトの m ϕ と酸化 LDL を添加することによって m ϕ の泡沫細胞化を invitro で観察できる培養系を確立された。この系において泡沫細胞の形成は特に低酸素下で増加し、酸化 LDL は m ϕ の内部でも産生されることを示された。講演の主題は、ノックアウトマウスを用いた SR の機能の解説であった。クラス A-SR をノックアウトすると、アセチル LDL、酸化 LDL や糖尿病性血管病変の原因と考えられている AGE 変性を受けたアルブミンの取り込みが減少し、細部接着能や apoptosis を起こした細胞の phagocytosis も低下する。また SR は細菌やウイルスとの結合能を持ち、抗原提示にも関与しているということであり、その機能は多岐である。その他、m ϕ 以外の細胞にも発現しているクラス B 以下の SR についても若干言及された。

動脈硬化症は炎症性疾患類似であるとも言われているが、このような分子機構に関する研究の進展により、その基盤には m ϕ 、血管の内皮細胞や筋細胞、T リンパ球といった細胞間の相互作用が存在し、その引き金として感染症や免疫反応が関わっていることが明らかになってきたのだと思われた。今後は動脈硬化症治療剤としての SR 阻害剤の開発等、臨床面への応用が期待される。動脈硬化症のような common disease も遺伝子多型との関連性が検討される時代になってきており、分子レベルの研究からさらに遺伝子との関わりの方向へと研究が発展して行くものと思われた。

司会：小中義照

4. 渋谷正史：血管の発生学・腫瘍と血管新生

渋谷先生から、VEGF を中心とした血管新生に関与

する諸因子及びそれらの細胞膜受容体、更には細胞内でのシグナル伝達から抗受容体抗体を用いた癌や腫瘍の治療法確立の試みに至るまで、広範な内容についてまとめて頂いた。

本分野に積極的に重要な貢献をされてきた先生ならではの内容の深いものであった。ご発表を拝聴しての私の印象は、生理機序としての血管新生に関与している役者やその役割は、細部を除きほぼ全貌が明らかになりつつあると思う。

即ち、総論については、大枠のストーリーが出来上がりつつあり、今後の課題は各論へ移る様に思われる。又、血管形成の形態学については、均一な細管構造が形成されたあと、それらのリモデリングによる系統化が起きる二段階が知られている。私の渋谷先生への質問は、「このような固体発生での血管形成と腫瘍での血管新生が同一の機構で起きると考えてよいのか？」というもので、先生のお答えは、それは今後の課題としながらも、基本的には同様に考えてよいというものだったと記憶する。

多くの血管形成に関与した遺伝子、特に Flk-1, Flk-2, Tie1 などのノックアウトマウスの胚性致死時期の違いからも、発生諸期にあけるこれら遺伝子の関与の多様性を考えると、今後各時期に於いて各器官での血管形成がいかに制御されているかという各論を研究し、異なった各々の臓器における腫瘍形成とその血管新生という各論とを関連づけることに今後の研究の一つの重要な方向がある様に思われる。因みに我々の研究室でも最近、発生過程におけるマウス卵黄のう上の血管新生において、リモデリングに重要な役割を果たす新しい遺伝子を同定したことを付記させて頂く。

討論：武藤 誠

第10回医生物学フォーラム 2001

—新しい医学への提言—

医生物学フォーラムは第10回を迎えることになりました。今回は特に主題を設けずに、第10回を記念する意味で「新しい医学への提言」を副題としました。演者はそれぞれ、発生、がん、創薬、免疫という医学の先端に関わる領域におられる研究者ですから、示唆に富む話をして頂けると期待します。

世話人代表 (財) 田附興風会医学研究所北野病院 高月 清

日時： 平成13年 8月 3日 (金) 13:00~17:00
場所： 京都大学医学部附属病院臨床第一講堂

1. 西川 伸一 (京都大学・医・分子遺伝学)
炎症性サイトカインと器官発生
司会：小中 義照 (財) 田附興風会北野病院内科
討論：中辻 憲夫 (京都大学再生医科学研究所)
2. 黒木 登志夫 (昭和大学腫瘍分子生物学的研究所)
人は何故がんになるのか・何故がんを研究するのか
司会：高林 有道 (財) 田附興風会北野病院外科
討論：鍋島 陽一 (京都大学・医・腫瘍生物学)
3. 古澤 満 (第一製薬創薬開拓研究所)
「不均衡進化理論」による進化の加速と創薬
司会：成宮 周 (京都大学・医・神経細胞薬理学)
討論：伊藤 信行 (京都大学・薬・遺伝子薬学)
4. 石坂 公成 (La Jolla アレルギー免疫研究所)
アレルギーワクチンの可能性
司会：淀井 淳司 (京都大学ウイルス研究所)
討論：三森 経世 (京都大学・医・臨床免疫学)

—石坂先生を囲んで若い人からの質疑—

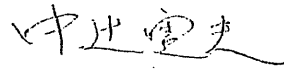
—(終了後、芝蘭会館で懇親会を予定しています。)—

—入場自由。ご来場をお待ちしています。—

(財) 田附興風会医学研究所北野病院
高月 清 先生

先日は第10回医生物学フォーラムにお招き頂き有り難うございました。ご依頼のあった感想を以下のように書かせて頂きましたので、お送り致します。今後とも宜しくお願い申し上げます。

京都大学再生医科学研究所 中辻憲夫



第10回医生物学フォーラムの対する感想 (中辻憲夫)

講演者：西川伸一先生 (京都大学医学研究科)

タイトル：炎症性サイトカインと器官発生

討論者：中辻憲夫 (京都大学再生医科学研究所)

私のような基礎の発生生物学を学んで研究を始めたものにとって、医学が対象とする病気や傷害の治療との間には、正常発生に対して治癒反応という異なる側面の関係を考えさせられる。西川先生の講演をこのような観点から拝聴させて頂き非常に興味深く感じた。すなわち、炎症反応に関わるサイトカインと、正常発生における組織分化や器官発生の制御因子の間で、同一の分子群が類似あるいは異なる機能を果たしているという点は興味深い。これに関連して、私が研究にたずさわっている幹細胞の増殖分化に関しても、本来は正常発生の中で多様な組織と器官を形成するプロセスの要としての幹細胞であり血液や表皮などの細胞更新を維持するための幹細胞であるが、これらの幹細胞を人為的な環境の下で培養したりガンマ線照射や臓器傷害など病的組織環境の中に投入した場合には、通常の生体組織における役割を超越して全く別種の細胞に変化できる可塑性を幹細胞が隠し持っていることが明らかになった。体細胞核移植によるクローン動物の誕生によっても明らかになった、このような細胞の変幻自在な潜在能力 (細胞や核の再プログラム化) を制御する手段を見いだすことができれば、将来の再生医学の発展にとって限りないリソースになるはずで、世界中で注目される研究分野となっている。

第10回 医生物学フォーラム 2001年

黒木 登志夫 (岐阜大学学長) 先生の講演

黒木先生は、長らく東大医科研をベースに、20世紀の日本での癌発生機構研究の中心的存在として活躍され、2000年の日本癌学会会長を務められたところである。

今回の提言は ‘人は何故癌になるのか・何故癌を研究するのか’

世はまさに ‘Cancer Genetics’ の時代であるが、これは ‘遺伝性の癌’ と ‘遺伝子病としての癌’ という2つの全く異なる発ガンの機構を意味する概念から発ガンの解析が行われてきている事。即ち大腸癌 (通常型と HNPCC) 発生の機構の解析を例に、癌化遺伝子—癌遺伝子と癌抑制遺伝子—gain of function・oncogene の考え方の時代から Knudson の ‘2ヒット’ 理論を踏まえた多段階発癌の考え方へと進み、今日の Wnt signal, TGF- β signal, APC, K-ras の mutation など細胞の増殖・分化にかかわる遺伝子産物の分子機構の解析が、‘なぜ癌になるのか’、の遺伝学の研究の道筋であること。

そしてこれらの分子機構を理解する事から、今まさに新しい、癌の予防方法と治療方法を導きだしてゆく時代になってきている事。また、癌を予防するという視点では、Knudson 理論からすれば、発癌には環境因子—DNA 傷害を引き起こす因子の排除—が非常に重要であり、とくに DNA 内の guanine が標的になる付加物質・・・数々あるが、タバコ！！・・・喫煙習慣の愚かさを強調。

最後に、‘統計学的にヒトは1年歳をとるごとに、1.1倍発癌のリスクが高まるとのこと。癌の早期発見は自らの努力で！！’、との講演であった。

文責； 高林 有道

黒木先生のご講演を拝聴して

鍋島陽一 京都大学医学研究科病理系腫瘍生物

「なぜ、ヒトは癌になるか、なぜ、癌を研究するか」とのタイトルで、黒木先生がこれまでの研究を集大成され、今後の展望を述べられた。先生のごことは以前より存じ上げていたが、まとまった形でご講演を拝聴するのは初めてであり、深い感銘を覚えた。

さて、我々が「癌遺伝子、癌抑制遺伝子」と呼んでいる遺伝子群は生物の基本的な制御機構に関わる遺伝子であり、進化の過程で獲得されたものである。この基本機能に関わる遺伝子の幾つかに変異や異常な組み替えが起こると癌を発生することは黒木先生の述べられたとおりである。幾つかの有名な小児癌や白血病を除けば、多くの場合、癌は壮年期から老年期にかけて顕在化し、我々の生存を脅かす。遺伝子変異の頻度とそれを取り除く修復システム、発ガンには幾つかの癌遺伝子に変異が入ることが必要であること（多段階説）、生体防御システムによる癌細胞の除去などが、おそらく、若年者を癌から免れさせているのであろう。もし、このような機構がなく、生殖過程にある個体に癌が頻発したら、我々は発達したであろうか。癌遺伝子群はどのような遺伝子として継続されたであろうか？

生物のあり方は地球における生物の歴史を反映しており、進化をとおりして生物は限られた遺伝子情報を用いて発生のプログラムと次の子孫へ遺伝子を伝える優れたメカニズムを獲得してきた。しかし、この適応進化が生殖後の過程にまでおよび、その過程を制御する遺伝子プログラムが作り出されたと考えるのは困難である。とはいえ、生殖後の過程が遺伝的に決定されていることを示唆する多くの証拠がある。この事実は進化の過程で獲得した遺伝形質、発生と成熟と個体生存の遺伝子システムのなかに生殖後の過程を副次的に規定する遺伝子が潜んでいることを示唆している。この考えはある遺伝子の性質には生存に有利な作用と不利な作用があり、発生、成熟過程では有利に作用することによって進化の過程で形成され、生殖年齢以後にたとえ不利に作用したとしても進化圧を受けないために保持されてきたと考えると解りやすく、これをantagonistic pleiotropismと称する。

「遺伝子」はその高度に制御された機能により人生の夜明け、午前をもたらし、その機能変異により人生の午後、黄昏をもたらす。ただし、生殖後の過程は遺伝子にとって試されたことのない未知の世界である。

-不均衡理論による進化と創薬- 古澤 満 氏

司会者：成宮 周

今回、小生は上記講演の司会を仰せつかった。講演者の古澤先生には、先生が大阪市大から第一製薬に移られて、新技術事業団の古澤発生遺伝子プロジェクトを開始された頃、医化学教室のセミナーでお目にかかったことがあるが、それからほぼ20年位たっても相変わらず、さっそうとして居られた。さて、講演の眼目は、進化に必要なDNAの変異がどのようにして細胞に集積するかという点である。これまでの考えはDNA複製を司るDNA polymeraseの性質は一様であり、これが一定の頻度で起こす読み違いによる変異が世代を経るにつれ集積するという考えであった(均衡理論)。これによれば、一定世代後の子孫細胞は、各々場所は異なっても同じ頻度の変異を持つことになる。古澤氏は、これに対して細胞内にあるDNA polymeraseにhigh fidelityのものとerror-proneのものが共存するモデルを考えた。例えば、大腸菌の中でこれらが3:1の割合にあるとすると、大腸菌のDNA複製は簡略化して考えると複製開始点から上下両鎖に都合4個のpolymeraseが働くので、複製される4つのストランドの一つにerror-proneのpolymeraseが働くことになる。結果は、このpolymeraseの担当した部分に変異が集積する。これが複製・分裂毎に繰り返されるので、数世代の後には、非常に多数の変異を持つ菌と殆ど変異を持たない菌、その中間の変異を示す菌が混在することになる。これが不均衡理論による進化で、集団としてみた場合、変異は強く加速される。古澤氏は、ついで、error-prone polymeraseの割合を r ($r < 1$) とし、その変異頻度を m とし、これを16の遺伝子座をもつ細菌に適用したときに、 r 、 m の値を変化させると、どのように適応進化に必要な変異を生じるかを数学的なモデルとして論じた。また、このような不均衡がおりうるメカニズムとして、大腸菌のDNA polymeraseのcore subunitのうち、 α と ϵ の不均衡産生の可能性などを論じた。この講演について、主に、分子進化の面から討論が行われたが、小生にとって興味深かったのは、このような不均衡理論による進化を人工的に起こすことにより薬物の耐性メカニズムを解析できるということであった。氏は、抗生物質タリピットの例を述べ、現実に発見された耐性変異と同じものを実験系で拾うことができると述べたが、これは他の細胞にも応用できそうである。とくに多くの抗腫瘍薬の使用ががん細胞の耐性発現で効げられていることが多いが、この不均衡理論が哺乳類細胞にも適用できれば耐性メカニズムを先廻りして効率良く洗い出し、予めこれに講じることが可能ではないだろうか？

接関与されていないが、司会を担当しての実感として、研究室に密着した毎日を送られていると感じられた。

補足： このプロジェクトは 現在 産業技術総合研究所の石井保之研究官とウイルス研究所が協力して 予備実験を開始している。

第 11 回医生物学フォーラム(案)

テーマ：ストレス応答

日時：2002 年 7 月 27 日(土)午後 3 時～

会場：きたのホール(北野病院 5 階)

世話人 高月清 淀井淳司 畑中正一

小中義照 高林有道

総合司会：淀井淳司 京都大学ウイルス研究所

バイオストレスについて

演者：前田浩 熊本大学医学部微生物学

感染と酸化ストレス—発癌へのプレリュード—

吉川敏一 京都府立医科大学第 1 内科

活性酸素と健康

高林有道 (財)田附興風会医学研究所

外科的侵襲に対する生体のストレスとは

矢原一郎 (株)医学生物学研究所・伊那研究所所長

進化の要因はストレスである

司会・討論者依頼予定：清野裕・熊谷俊一・二木鋭雄・小中義照・・・

医生物学フォーラム

[ホーム](#) [読者の声](#) [アーカイブ](#) [編集後記](#) [お問い合わせ](#)

醫學部

- ② 海外研究
 - ▷ 近視眼
 - ▷ 眼病予防と眼鏡
 - ▷ 耳の聴覚検査
 - ▷ 舌の感覚検査
 - ▷ 舌の感覚検査の報告
 - ▷ 歯の研究
 - ▷ 皮膚のテスト
 - ▷ アーカイブ
 - ▷ 眼病と生活環境

因生癆瘵ノ

成り、植物から動物と生物の環境と変化をはかり、その研究結果を発表して20世紀前半の生物学者の研究をリードする。このような業績で、1934年にも、第1回サポールランド会議で参加しました。1934年から1935年に日本学術会議が東京で開かれることになり、植物学と動物学を主とする分野に招かれました。

[illegible]

三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九、二十、二十一、二十二、二十三、二十四、二十五、二十六、二十七、二十八、二十九、三十、三十一、三十二、三十三、三十四、三十五、三十六、三十七、三十八、三十九、四十、四十一、四十二、四十三、四十四、四十五、四十六、四十七、四十八、四十九、五十、五十一、五十二、五十三、五十四、五十五、五十六、五十七、五十八、五十九、六十、六十一、六十二、六十三、六十四、六十五、六十六、六十七、六十八、六十九、七十、七十一、七十二、七十三、七十四、七十五、七十六、七十七、七十八、七十九、八十、八十一、八十二、八十三、八十四、八十五、八十六、八十七、八十八、八十九、九十、九十一、九十二、九十三、九十四、九十五、九十六、九十七、九十八、九十九、一百。

© 2004 Blackwell Publishing Ltd

近年の経済と社会学に対する価値観の相違が、経済学は経済の存在であった多岐の経済と本質的に異なるという。経済学の分野でもその価値観は主観的であるという点も少なくない。経済学は主観的であるという点も少なくない。経済学は主観的であるという点も少なくない。

わが国においても多くの研究者が努力しているが、最近の生化学的常識の進歩がまだ期待に届かず、特に新代謝産物の発見がほとんど停滞している。さらに認識されるのは新代謝産物の多様化であり、生体・生化学的多くの領域にその関与が、細胞分子の基と機能の両方に及ぶという、学際的領域の拡大が顕著になっている。

彼らは、〈異文化リアリズム〉と〈ラジカルな異文化論〉を介して、他者文化の他者性・異質性との交渉と衝突した人々の勇躍・奮闘に導かれ共に異文化の異質性を導きだす営為を求め、次の世代の異文化の習得・交渉のため将来の基金を蓄えたいとと意図して存続させた。

0001-1011 (199909)22:05:1-0

柳田 泉一	京都大学文学部文学系・ヒト文化・健康・倫理
内山 保	京都大学文学部文学系・ヒト文化・健康・倫理
名 笹	京都大学文学部文学系・健康・倫理
美津 清司	京都大学文学部文学系・生命医学・健康
藤本 雅	京都大学文学部文学系

監修 佐々木 康 (東京大学名誉教授)

陳其華 謝世 謝世 謝世 謝世

Abstract

新美奈・森田芳乃奈	光田 正輝
所美奈・北原真緒奈	内山 卓
新美奈・佐藤美奈	浅家 雅也
新美奈・石川美奈	藤井 紫二
新美奈・アキラ美奈	谷間 伸輝

電報

蘇聯 檔案	蘇聯大辭典
蘇聯 海軍	蘇聯空軍
人民 軍隊	東方 軍隊
蘇聯 海軍	蘇聯空軍



2000

● 8:45~11:30

[illegible]

13:00-16:30

總機電話：02-2311-1881

休診日

體型2.4±0.06, 白腹、視力、年終年齡

想什麼，你總可以改變這世界去適合你，而不必你來適應。

詳しくは<http://www.kyushu-u.ac.jp/~economics>をご覧ください。

- | | |
|---------------|---------------|
| ① 多摩湖のほとりまで | ② びんをひきぬきながら |
| ③ 冬を待つ静かな夜 | ④ 夕暮を待ち望む方へ |
| ⑤ 足腰・指先のこころ | ⑥ ふるさとで静かな方へ |
| ⑦ 御前崎・御前岬 | ⑧ 大森ドック |
| ⑨ 浅海の魚群 | ⑩ 会館前 名瀬漁港クラブ |
| ⑪ かかわつた愛を待つ | ⑫ 春のつとめ |
| ⑬ 山脈・海岸線の空を飛ぶ | ⑭ ボランティア募集 |
| ⑮ 故郷・故郷の海 | ⑯ 温泉旅館の静かな方へ |
| ⑰ 交通アクセス | ⑱ 浅瀬への魚群観察 |
| ⑲ アザミヤガ | ⑳ 個人経営旅館・民宿募集 |
| ㉑ 美しい島を | ㉒ スターティアーズ・バス |



公積金利息及入息撥充慈善 獎學金及研究經費

下月30-6月6日 本報在平區編輯 2-6-20

