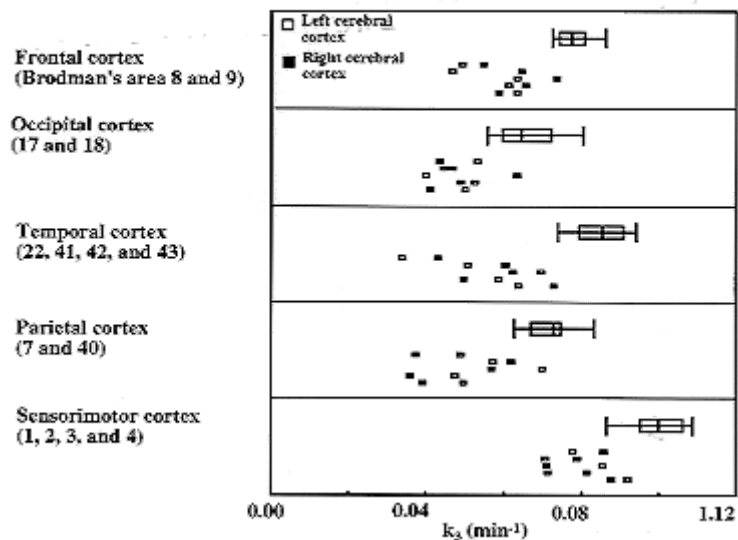


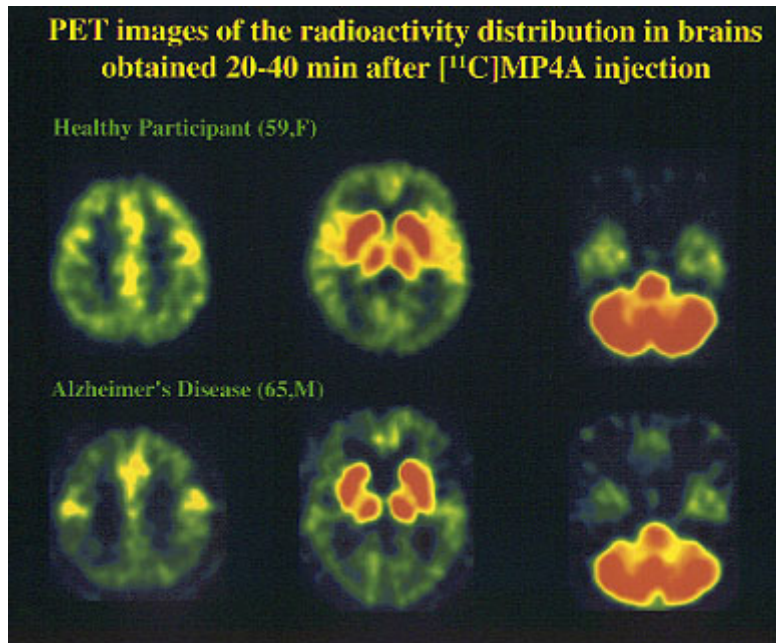
ポジトロンCTによるアルツハイマー型痴呆患者の

脳内アセチルコリン・エステラーゼ活性の測定

アセチルコリン系神経は記憶、学習、認知など高次脳機能と深く関わっている。アルツハイマー型痴呆患者の死後脳の検索でも、アセチルコリン合成酵素と加水分解酵素（アセチルコリン・エステラーゼ、AChE）が大脳皮質や海馬で低下していることが知られており、これらの低下と痴呆の重症度は相関するとされている。私たちはヒトの脳内AChE活性を非侵襲的に測定するために、AChEにより加水分解されると脳内に蓄積されるアセチルコリン類似物質をデザインし、ポジトロンCTを用いた研究を行っている。認知能力の低下しているアルツハイマー型痴呆患者における研究では、倫理的に問題がないよう十分な配慮が必要であり、倫理委員会で承認された方法に基づいて研究を進めている。臨床的にアルツハイマー型痴呆と診断された患者では正常対照群に比較し、大脳皮質全体でAChE活性が低下していたことを、直接測定することができた（下図参照）

Box and whisker plot of k_3 values in the normal participants and individual k_3 values in the patients with Alzheimer's disease





同じ時期に行われた脳血流測定では、アルツハイマー型痴呆に特徴的とされている側頭・頭頂葉における血流低下が観察されたが、ポジトロンCT検査において、さらに広範な大脳皮質領域でのAChE活性の低下が認められたことは、本検査結果は脳血流の低下に先立つ脳内の生化学的変化の可能性もあると考えられる。

現在のところ進行性痴呆という臨床診断に頼っている本疾患における新しい診断法、病態の把握法となる可能性がある。また現在、臨床応用されている抗痴呆薬の主流はAChE活性阻害剤であり、その目的はシナプス間隙におけるアセチルコリン量を増加させることにあるが、この方法を用いることによりAChE活性の阻害状況を知ることができ、薬物の開発・評価にも有用と考えられる。

(高度診断機能ステーション 入江 俊章)

●研究最前線

放射線発がんからエイズへの回廊

ここに紹介する研究は、RFMマウス由来の放射線誘発胸腺リンホーマ細胞の培養株を確立しようとしたところから始まった。放射線照射したマウスに発症した胸腺リンホーマから細胞を取りだし、培養してみると、常にストローマ細胞と複合した形でしか生えてこない。京都大学の日合教授がシュードエンペリポレーシスと呼んだ状態である。興味深いことに、私たちが樹立した胸腺リンホーマ細胞は、ストローマ細胞が産生する液性因子によって増殖がよくなることがわかった。この液性因子はヘパリン結合性があり、等電点がかかなり高く、分子量が1万前後というプレリミのデータを得ていたの
で、HPLCを購入後、意外に簡単に精製することができた。型どおりN末のアミノ酸配列を決め、遺伝子クローニングを始めたが、分子生物学の知識が不十分だったため、かなり時間を食ってしまった。結果的にとれた遺伝子は、京大の本庶教授らがシグナルトラップ法でクローニングした機能不明のケモカインSDF-1と同一で、かつ阪大の岸本教授らがプレB細胞刺激因子として遺伝子クローニングしたものと同一であった。

ケモカイン分子は、分化の過程で保存されてきた4つのシステインが存在する。最初の2つのシステイン(C)の間に他のアミノ酸Xが挿入されているケモカインをCXCケモカインと呼び、他のアミノ酸が挿入されていないケモカインをCCケモカインと呼ぶ。SDF-1はCXCケモカインの仲間である。しかし、他のCXCケモカインがヒト染色体の4q12--21領域に遺伝子座があるにもかかわらず、SDF-1はこれらと相同性のない部位に遺伝子座があることが私たちおよび本庶研によって明らかにされた(図1)。

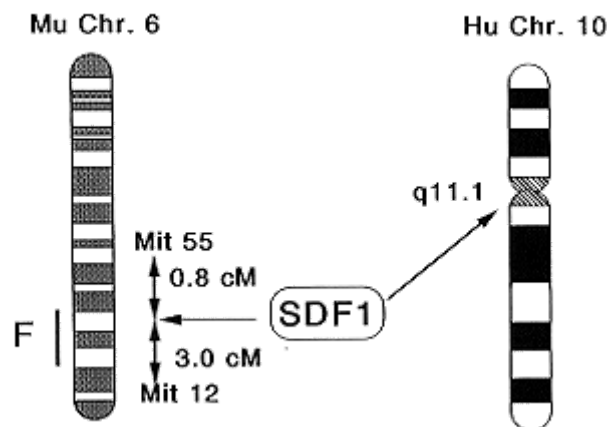


図1 SDF-1遺伝子座：マウスは染色体6番、ヒトは染色体10番にSDF-1遺伝子座がマップされた。

また他のCXCケモカインが炎症に伴って産生されるのに対し、SDF-1は、

恒常的に骨髄、肺、胸腺、脾臓さらには肝臓や脳で産生されている。少々精度の低いSDF-1を用いた実験ではあるが、SDF-1は分化傾向が顕わになった骨髄幹細胞を走化させる活性があった。しかし多くの臓器でSDF-1が何をしているのかは謎のままである。

引き続きSDF-1レセプター遺伝子CXCR4のクローニングを開始し、約9カ月で全長のcDNA配列を得ることができた。残念ながら、今回も3~4カ月ほど他の研究者に遅れをとってしまった。ところで、この間に世の中ではとんでもないことが進行していた。いつの間にかSDF-1とCXCR4は、エイズ研究のホットなトピックスに成り上がっていたのである。エイズウイルスHIV-1は、CD4分子をテコにして細胞に感染する。しかし、マウスの細胞にヒトのCD4分子を発現させてもHIV-1は感染しない。そこで、CD4分子の他に第2の膜分子が感染のために必要なのではないかと考えられていた。Fengらは、ヒト細胞由来のcDNAライブラリーから、ヒトCD4陽性マウス細胞にトランスフェクトしてHIV-1感染性を獲得させる遺伝子fusinを単離した。Fengの報告を知ったとき、私たちはマウスSDF-1レセプターと思われる遺伝子の配列を約360bp決定しており、これがヒトfusinの相同分子に違いないと確信していた。この発表から半年後にBleulおよびOberlinらは、fusinのリガンドがSDF-1であることを発表した。fusinは後にCXCR4と命名されたケモカインレセプターである。

ヒトとマウスのSDF-1レセプターCXCR4は、大変似ているが細胞外部分だけをみると71%程度の相同性しかない(図2)。

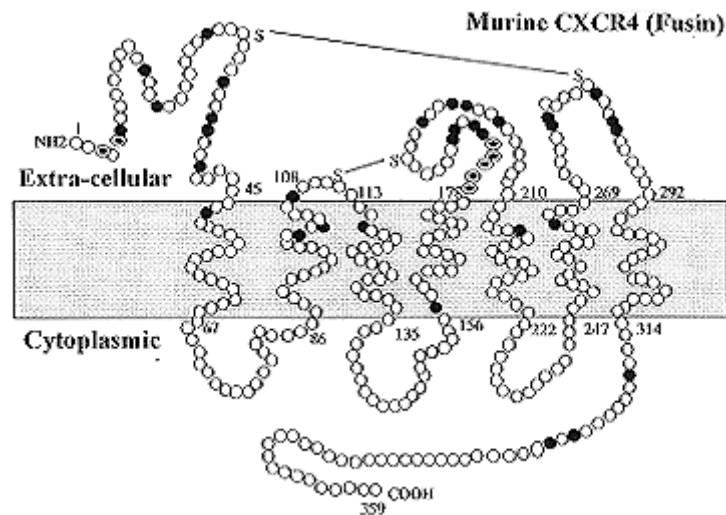


図2 マウスCXCR4の一次構造：CXCR4は7回膜を貫通するレセプターの一つで、マウスとヒト間で、アミノ酸配列が良く保存されている。細胞外領域にマウスとヒトで異なるアミノ酸(●)、あるいはマウスで余分に増えているアミノ酸(◎)が集中している。

一方、ヒトとマウスのSDF-1は、98%ものホモロジーがある。SDF-1は、試験管内でHIV-1がT細胞に感染するのを阻害できる。ヒトとマウスCXCR4で異なる部分がHIV-1の結合領域になっていると予想され、今後HIV-1感染の制御に応用できる可能性がある。

HIV-1がマクロファージに感染する場合には、CCケモカインMIP-1 β やRANTESのレセプターであるCCR5 (CCR3/CCR2b) がコレセプターを担っていることが明らかになった。HIV-1感染ハイリスクグループに属しながらHIV-1に感染しない人は、CCR5の欠損があることも判明し、またMIP-1 β やRANTES産生が高い患者はAIDSへの進展が遅いことなどが次々に明らかになってきた。

SDF-1/CXCR4の研究は、エイズ絡みになってから急速に全世界的に拡大しており、放医研の片隅で細々とした研究体制でやっても勝ち目は無いかもしれない。しかし、まだまだ私たちが貢献できるパートも残されているはずです。これからが知恵の絞りどころでしょう。

(放射線障害医療部 鈴木 元)

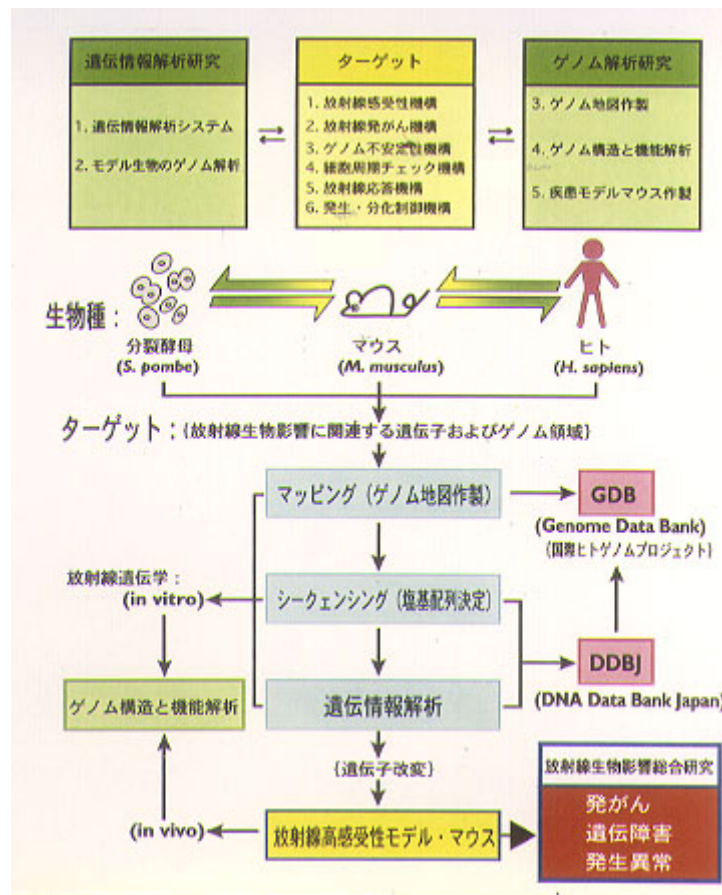


“ゲノムを守る”—ゲノムDNA損傷の

監視・修復機構の解明に向けて

— 第2研究グループの研究活動 —

第2研究グループ（ゲノム解析および遺伝情報解析）は平成7年4月に発足した新しいグループ研究組織で、5サブグループ（SG）で構成されています。“ゲノムを守る”放射線遺伝学の研究として、放射線および環境ストレスによるゲノムDNA損傷の監視・修復機構の解明を目標に、ゲノム解析的研究アプローチ（図参照）で一連の研究を協同で実施しています。



第1SG（三田チーム）はDNA塩基配列決定とその遺伝情報解析システムの開発・改良、第2SG（森明チーム）は第1SGと協同で分裂酵母の全発現遺伝子のcDNAカタログ化とゲノム構造と遺伝子機能の解析、第3SG（今井チーム）は放射線感受性に関与するヒトおよびマウス遺伝子の同定とその機能解析、第4SG（堀チーム）はゲノムの遺伝的不安定性に関与する遺伝子と特定ゲノム領域の構造と機能の解析、そして、第5SG（塩見チーム）は遺伝子改変技術を用いた放射線感受性モデルマウスの作製とその病態解明に

それぞれ取り組んでいます。

また、第1と第2 SGは国際協力研究として、分裂酵母の3番染色体の全ゲノム構造決定プロジェクトに、第3 SGは文部省の「ゲノムサイエンス」、そして、第4と第5 SGは科学技術庁の「ゲノムダイナミクス」のプロジェクトにそれぞれに参画して所外との活発な研究交流を行いつつ、創出されたマッピングおよびシーケンスデータをGDBとDDBJに積極的に登録・発信して、ヒトゲノムプロジェクトの国際協力にも努めています。

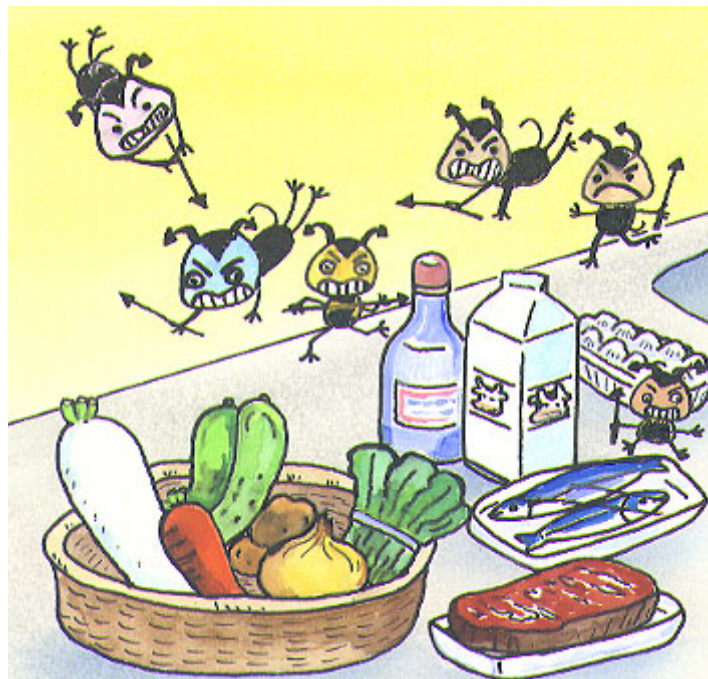
最近のゲノム解析研究の進展には目をみはるものがあります。大腸菌や出芽酵母などのモデル生物ではすでに全ゲノムのDNA塩基配列が決定され、機能解析の段階に入っています。ヒトやマウスでは全ゲノムをカバーする整列クローンがすでに整備され、ゲノムシーケンシングの段階に入り、遺伝性疾患やがんの原因遺伝子、発生・分化・老化に関与する遺伝子が次々と発見されてきています。これら原核生物から真核生物に至る膨大な遺伝情報解析データベースは生物学に“革新”をもたらし、21世紀のライフサイエンス分野の新戦略に極めて大きなインパクトを与えることが予測されます。

私共が解析しているゲノムを守るDNA損傷監視・修復機構は、生物進化の過程で蓄積され保存されてきた生物のもつ最も基本的な生体防御機能システムの1つと考えられます。したがって、遺伝情報データベースを有効に活用することにより、生物種を越えてゲノムを守る生体防御システムに機能している遺伝子群を網羅的に同定し、各種ストレス要因に応答してダイナミックに作動する一連のゲノム防御機能系を統合的に理解することが、近い将来可能となります。そして、ヒトとマウスでの放射線および環境ストレスに対する感受性機構を明らかにし、さらに、感受性機構に欠損をもつ疾患モデルマウスを用いて、その病態を解明することにより、病気に対する「個人差」の遺伝的背景を知り、各種疾病の予知、予防、診断および治療の高度化戦略に貢献できることが期待されます。

季節と健康

食中毒に気をつけて！

昨年は学校給食で0-157の発生が話題になりました。今年の傾向は家庭での食中毒の発生が増えていることです。厚生省から新型サルモネラ菌の被害も報告されています（読売新聞記事）。ここで再び食中毒の予防法について復習しましょう！



- 1. 買い物の時**……肉、魚、野菜などの生鮮食品は新鮮な物を購入しましょう！
肉や魚は汁が洩れないようポリ袋に入れましょう。
調理してある食品は製造年月日に注意しましょう。
- 2. 家庭での保存**……冷蔵、冷凍品は持ち帰ったら、すぐに冷蔵庫に入れましょう。
冷蔵品は10℃以下、冷凍品は-15℃以下を維持しましょう。
冷蔵庫の詰めすぎに注意！
汁の出るものは密閉容器に入れ替えましょう。
- 3. 料理の下準備**……タオルやフキンは常に清潔に保ちましょう。
生の肉、魚に触れた後は必ず石鹼で手を洗いましょう。
まな板、包丁は洗剤で洗ってから熱湯で消毒しましょう。
- 4. 調理の時**……生で食べるものは流水でよく洗いましょう。
加熱は75℃で1分以上かけて充分に行いましょう。

電子レンジでの加熱は、熱の伝わりにくいものは時々かき混ぜながら行いましょう。

5. **食事の時**……食卓につく前に必ず石鹸で手を洗いましょう。

調理したものは早く食べましょう。

6. **後かたづけ**……食器はよく洗い熱湯をかけると良いでしょう。

フキンは漂白するか15分煮ると良いでしょう。

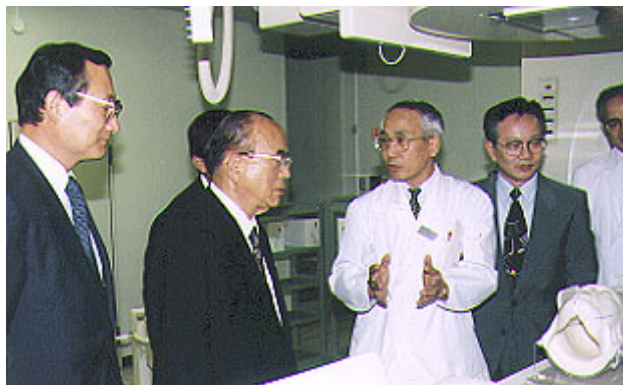
残った食品は密閉容器に入れて冷蔵庫で保存し、なるべく早く食べましょう。

現代人は菌に対する免疫力、抵抗力が弱まっています。カロリー不足になると免疫力が弱まるので、栄養のバランスを考えて献立を立てるようにしましょう。腸内細菌のためにも便通を良くするよう、繊維の多い物（海藻、野菜類、こんにゃく）を普段からたくさん食べると良いでしょう。

新型サルモネラ菌は外国産の、卵をよく産むように改良された鶏の卵管から見つかり、卵の内部から汚染されているのが特徴です。ただし、この菌は熱に弱く、また菌に汚染された卵の割合は1万～10万個に1個と低いので、新鮮な卵を充分加熱調理すれば問題ありません。

（健康管理室 海老原 幸子）

●沼田千葉県知事来所



去る、平成9年6月6日（金）に、沼田 武千葉県知事がご多忙の執務の合間を縫って、当研究所ご視察のため来所された。

主に重粒子線棟及び重粒子治療センター（新病院）の施設でがん治療に高い関心が寄せられた。