

遺 伝 子 生 化 学

(旧・生化学第一講座)

瀧口 正樹

当研究室の歴史は1912年（大正元年）9月前身の千葉医学専門学校医化学教室の創立にまで遡るので、もうすぐ100周年を迎えることとなる。この間の前史について、詳しくは赤松茂教授時代までを『千葉大学医学部八十五年史』，三浦義彰教授時代を『千葉大学医学部百周年記念誌』，藤村眞示教授時代を『千葉大学五十年史』に譲るが，ここでは今日に繋がる逸話を交えて転載略記させて頂く。

初代・柏戸留吉教授〔1912年（大正元年）～1916年（大正5年）〕は第一内科講師としての1909年（明治42年）より3年間のドイツ留学を終えて帰朝後着任した。発足当時の医化学教室は，現在の医学部本館の東南端付近に位置し，約325 m²（現在とほぼ同じ）の木造平屋であった。柏戸は「県立千葉病院（後の大学附属病院）第一内科司療医（医局長）を兼ね，医化学教室での研究は午後から夜にわたっていた」。硫黄代謝，核酸消化，アブデルハルデン（Emil Abderhalden，スイスの生化学者）の感染防御酵素等の研究を行った。柏戸はその後，1916年（大正5年）第二内科教授に転任，1927年（昭和2年）同退職，千葉市長洲に今に続く内科医院を開業した。今日，同院を母体とする財団法人柏戸記念財団が公募する医学研究奨励金は，例年，本学研究者も授与の榮譽に浴している。

二代・末吉雄治教授〔1917年（大正6年）～1919年（大正8年）〕は東大医化学教室より着任し，後に新設の慶応大医学部に転任した。末吉の慶応時代の脂質に関する研究，参禅の様子等はネットで検索できる。

三代・赤松茂教授〔1922年（大正11年）～1960年（昭和35年）〕は東大医化学教室より弱冠26歳で着任，その後38年間教室を主宰した。着任後直ちに，ドイツのNeuberg研究室を中心に，イギリス，アメリカに留学し，1924年（大正13年）帰朝，教育研究に従事した。前年1923年（大正12年）の千葉医科大学への昇格に伴い「都村矢作の高台に解剖，生理，薬理と共に医化学の木造平屋の研究室，実習室，講義室が竣工した」。現在の附属病院北西端付近にあたる。教室立ち上げ時，また後の戦時の苦労は『八十五年史』ほか著書『研究のあゆみ』にもかいま見られる。フォスファターゼ等の酵素研究を中心とし

て論文指導を受けた門弟は100名を越える。研究指導は「昼間に実験室を2～3度と回って」行う流儀で厳格な一方「門下生の一身上の事に就ても種々御配慮下され，特に研究期間中の経済問題には細心のご配慮を頂き，……，先生の温情に感激致したのであります」（退官記念誌，門下生代表・倉田庫司祝辞より）。多くの論文を，赤松の恩師・柿内三郎東大教授が1922年（大正11年）に創刊した Journal of Biochemistry と千葉医学会雑誌に発表した。日本生化学会には1925年（大正14年）の第1回総会から参加し，文字通り，日本の生化学の発展と軌を一にした感がある。翌年，年号が昭和に改まり，1936年（昭和11年）ころ「都町高台の基礎医学の広い敷地周辺の松，桜は大きく育ち，中央道路のケヤキも高く伸び，学園の環境は静かで清らかであった」。

1939年（昭和14年）「第二欧州戦争始まる。自然科学研究費（後の文部省科学研究費）で注文した Zeiss の分光光度計が独ソ開戦前の最終シベリア經由列車で到着し，それまでの比色計（デュボスク型）に代わり用いられた」。

さらに1945年（昭和20年）「7月6日深更，基礎医学教室は焼夷弾によりほとんど全部消失する。本教室にて戦火を免れたのは標本庫（教授室，図書室），危険実験室，薬品庫の不燃建造物三棟であった」。最近，倉庫から，この戦災に耐えた上記デュボスク Duboscq 型比色計が見つかり（写真1），工芸品的な美しさに驚かさ



写真1:デュボスク型比色計

れた。Neuberg 流の発色酵素活性測定法を多用した赤松研において頻用されたことであろう。当領域に現存する実験機器では，1933年（昭和8年）購入が記された空気恒温孵卵器以前の最古のものと思われる。ちなみに，教授室の机，本棚等にも大正，昭和初期のものが多数残る。戦争の悲惨は「この戦争で多くの教室在籍研究者，教室出身者が祖国のために生命を失った。冥福を祈る。」と言葉少なに語られている。



写真2: 赤松教授退官記念式典 1960年(昭和35年)4月16日

1949年(昭和24年)千葉医科大学は千葉大学医学部となる。1959年(昭和34年)基礎医学教室の亥鼻地区西端(現看護学部棟)への移転が終了した。翌年の最終講義は「酵素の作用」についてであった。写真2は退官記念式典の際のものである。退官後、赤松は田辺製薬東京研究所顧問を14年にわたり努めた。逝去の年1980年(昭和55年)は筆者が大学院に入る前年にあたり、残念ながら拝眉の機会を得なかった。

四代・三浦義彰教授[1960年(昭和35年)～1981年(昭和56年)]は東大医化学教室より着任した。中心的な研究テーマはタンパク質，RNA，DNAの合成機構であった。今日的な言い方をすれば「遺伝子発現とその調節」とも言うべき先見性に富むものであった。三浦がこれを研究テーマに選んだ経緯は千葉医学雑誌78巻3号[2002年(平成14年)6月号]から79巻1号[2003年(平成15年)2月号]にわたって連載された「私の20世紀」の中の第7章「私の核酸研究」に詳しい。また，特に肝再生時のDNA合成の契機となるトロノボキサンの役割については第8章「私の千葉大学医学部時代」に要約されている。

大学院医学研究科は1955年(昭和30年)から設置されていたが，ゐのはな同窓会名簿に残る医化学の最初の大学院生が修了したのは1963年(昭和38年)のことである。1964年(昭和39年)講座名が生化学講座と改称され，1967年(昭和42年)第二講座の設置とともに生化学第一講座となった。1969年(昭和44年)に本医学部でも本格化した学園紛争当時について，最終講義の抄録に「……臨床から基礎に勉強にくる人はほとんどなくなったので，教室の人数はみるみる減っていった。しかし生化学教室の教室員たちの研究はこの混乱の中でも相変らず続けられたことは教室員諸君の冷静な判断によるものと感謝している。それはたとえば麻生君等の薬物代謝の研

究，守山君等の筋肉分化の研究などでこれは今に続いて夫々成果をあげている。」と述べられている。三浦は医学部からはこれまで唯一人1976年(昭和51年)より2年間，西千葉の図書館長を勤めた。1980年(昭和55年)旧附属病院改修後の現医学部本館の現在の場所(正面2階南側)に移転した。翌年の三浦の退官の年は筆者が隣の生化学第二講座の大学院に入学した年にあたり，最後の面接試験をして頂いた。最終講義は「分子生物学から細胞生物学へ」についてであった。写真3は退官記念式の際のものである。

退官後，三浦はサントリー生物医学研究所顧問を10年にわたり努めた。千葉医学雑誌75巻2号[1999年(平成11年)4月号]から76巻6号[2000年(平成12年)12月号]にわたって連載された「20世紀のわが同時代人」には Hans Krebs ほかに37名との幅広い交遊が綴られている。



写真3: 三浦教授退官記念式典 1981年(昭和56年)5月30日

5代・藤村眞示教授[1981年(昭和56年)～1999年(平成11年)]は千葉県がんセンターより着任した。在任期間中の教職員，大学院生等は以下の通りであった：助教授，麻生芳郎，瀧口正樹；講師，守山洋一，田川雅敏，日和佐隆樹；助手，黒岩波子，森田哲生，加藤紀子，大村宜久；技官，大塚秀達，黒岩波子；技術補佐員，藤田摂子，熊澤武志，小川正子，藤野羊子，清水淳子；技能補佐員，青木英子，清水千代，材木靖子；非常勤講師，三島和子，崎山樹，芦野洋美，六反田亮，福井紀子，碧井猛，森田哲生，荒木英爾，長谷川修司，須永清，岩瀬克郎；大学院生，カリミタリ，栗山敦子，加藤紀子，村山淳一，杜明，岡村淳，林玲，イスラムムジャハル，ほかに第一外科(以下，当時の名称・通称)，第二外科，肺外科，整形外科，小児外科，泌尿器科，産婦人科，歯口科，千葉県がんセンター等から多くの大学院生，研究生が参加し共同研究を行った。

研究の主テーマは「癌および癌宿主の生化学的特性」であった。特に，ヌクレオチド代謝系酵素に着目し，チミジンキナーゼ，リボヌクレオシド2リン酸還元酵素を標的とする5-フルオロウラシル等の制癌剤の作用機作，癌宿主肝のチミジンキナーゼ，



写真4:「藤村先生と語らう会」(退官祝賀会)1999年(平成11年)5月15日

チミジル酸合成酵素の α 1アンチトリプシン様物質による活性化，ニコチンアミドメチル基転移酵素活性化と癌悪液質との関連性が明らかにされた。また，*N*-ニトロソ化合物による胃癌誘発におけるNOの役割に関する研究が行われた。これらの研究は，1981年(昭和56年)がん研究振興会がん研究助成，1985年(昭和60年)日本医師会医学研究助成，1990年(平成2年)高松宮妃癌研究基金癌研究助成等の著名な助成のもとに行われた。

1994年(平成6年)3月をもって医学進学課程・医学専門課程が廃止されたのに伴い，医学部の生化学の授業がそれまでの3年生(いわゆる学1)から2年生に対して行われるようになった。また，改編された教養・普遍教育への参画の機会が増え，その運営にも尽力した。

最終講義は「はじまりのはじめ」と題されて行われた。退官記念式典において同窓会長・西村明は，藤村が国立がんセンター時代に世界初のラット実験胃癌誘発に成功した業績にもふれ「未知の分野に挑戦し新しいものを創造しようとする精神と地道に努力を積み重ねるという情熱」を讃えた。写真4は退官祝賀会の際のものである。

六代教授[1999年(平成11年)～]瀧口正樹は着任の前年，熊本大学より助教授として赴任した。発足当初の教職員は日和佐隆樹助教授(後に准教授)，岩瀬克郎助手(後に，助教，講師)，大村宜久助手(後に助教)，黒岩波子技術職員[後に技術専門職員，2004年(平成16年)逝去]，材木靖子技能補佐員[2005年(平成17年)退任]，清水淳子技術補佐員[2003年(平成15年)退任]であった。技術職員は2004年(平成16年)より松本絵里子が，技術補佐員は2004(平成16年)より大植真実，2005年(平成17年)より小倉志保，2009年(平成21年)より

大平綾乃が任にあたっている。非常勤講師は以下の方々が務められた：碧井猛，芦野洋美，荒木英爾，枝美絵子，大塚里子，後藤憲一郎，崎山樹，田川雅敏，二村好憲，早川省，森下和広，森田哲生，湯浅茂樹。

2001年(平成13年)大学院部局名を呼称する改組に伴い，教職員は大学院医学研究院病態制御研究部門遺伝子病態学講座遺伝子生化学領域(整理番号E1)，大学院学生は大学院医学薬学府先端生命科学専攻分子医学分野遺伝子医化学の所属となった。これまでに4名の博士課程大学院生が研究室に所属した。また，臨床領域等との共同研究において15名の博士論文を指導した。2004年(平成16年)，国立大学法人化により教“官”等は教“員”等と呼称が改まり，人件費を除く校費は三分の一になった。2006年(平成18年)に新設された修士課程医科学専攻では基礎医科学コース先端生命科学特論を担当し，これまでに研究室に6名が所属した。

2001年(平成13年)3月に公表された「コア・カリキュラム」に象徴される全国的な医学教育改革の影響か，その前後毎年のように学部が生化学の講義，実習等に変更があった。例えば，一時，核酸，遺伝子等に関する項目は新科目「遺伝分子医学」で講義した時期もあった。また，講義，実習が2年生と3年生にまたがって行われたこともあった。2002年(平成14年)からは組換えDNA実験を中心とする実習に定着した。2004年(平成16年)より現在の核酸，タンパク質，複製，転写，翻訳，アミノ酸代謝，ヌクレオチド代謝を中心とする講義を行っている。2008年(平成20年)を最後に，本館一階の生化学実習室の社会精神保健教育研究センターへの転用が決まり，以後実習は地下一階の第一実習室に移った。この年，研究室員の教育への貢献が認められ千

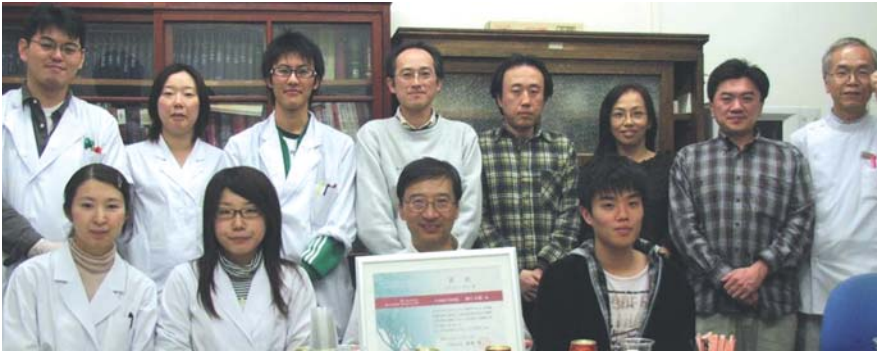


写真5:最近の研究室員2008年(平成20年)11月



2009年度(平成21年度)の新人たち

葉大学ベストティーチャー賞の表彰を受けた。

研究の経過は、相互に関連、拡散・収斂するが、概ね以下の通り分類して考えられる。従来の肝臓を中心とするオルニチンサイクル酵素等の代謝系遺伝子の発現調節に関する研究(清水淳子, 秋葉次野—歯口科)は、概日リズム研究の観点を取り入れ、日周性遺伝子発現リズム形成における明暗サイクル、摂食サイクル、栄養素の重要性を示した(坂尾詠子—小児科, 石原顕紀, 松本絵里子, 根本あや子, 玉井咲貴)。一方、肝臓選択的転写調節因子ファミリーの細胞増殖抑制活性が細胞外マトリックスタンパク質デコリンにより媒介されることを明らかにした(黒岩波子, 森居真史—内科, 下出真義; 日和佐隆樹, 生命情報科学・田村裕の指導による)。

日和佐隆樹らは培養細胞への遺伝子トランスフェクションと薬剤感受性試験に基づく網羅的遺伝子機能解析法を編み出し、この手法を中心に用いて、細胞増殖、がん化、アポトーシス、抗がん剤感受性等相关する数々の遺伝子ネットワーク、シグナル伝達経路を明らかにした(劉天玲—二外科, 堺田司—脳外科, 熊澤武志—昭和大法医学, 古谷亜希—二外科, 越田敏史, 新免奈津子—昭和大法医学)。また、患者血清抗体に結合する発現ライブラリー由来cDNA産物を同定することにより、食道がん(中畹和恵—二外科, 鈴木成江, 久保嶋麻里—二外科, 菅波晃子, 加賀谷暁子—二外科, 鶴田小百合, 長谷川美佳, 斉藤美佳, 木村彰子), グリオーマ(松谷智郎, 篠崎夏樹—以上脳外科), 多発性硬化症(早川省, 鶴沢顕之—以上神経内科), さらに動脈硬化(町田利生—脳外科)のマーカー抗体を多数同定し、一部は科学技術振興機構委託研究に発展している(曾根拓也, 中村利華, 清川毅, 富吉郷—以上藤倉化成, 工藤孝—セリッシュ, 福島涼)。

岩瀬克郎と筆者らは、微量 mRNA を cDNA, cRNA として増幅する方法を完成させ(志水加代—カケンジェネックス, 伊藤加奈子), これを DNA マイクロアレイ解析, サブトラクションクローニングに適用

して、肝細胞のホルモン応答性遺伝子(大塚里子—小児科), 大脳皮質細胞のリボ多糖応答性遺伝子(宮内修—産婦人科), 糖尿病網膜で活性化される遺伝子(安達七生—眼科)の網羅的解析に成功した。さらに、記憶・学習等の可塑的变化時における同時性入力を検知する遺伝子候補を単離し、その発現解析を行うとともに(吉村俊太郎, 安藤嘉男), 標的破壊マウスを作成して(バイオメディカル研究センター・幡野雅彦の指導による)恐怖記憶における役割の解析が進んでいる(認知行動生理学・清水栄司の指導による)。

これら多くの研究の進展において、機能ゲノム学の関直彦, 加藤真樹, 二村好憲らの指導による DNA マイクロアレイ解析が契機となった。同部門を中心に行われた再生肝(新井誠人—内科), 軟骨細胞分化(大沢亜紀—順大整形外科), 胃癌(森幹人—二外科), 胆管癌(登内昭彦—外科), グリオーマ(枝美絵子—脳外科), 膀胱癌(立和田得志, 川上一盛—以上鹿大泌尿器科), 肺癌(守屋康充—肺外科)脈絡膜悪性黒色腫(熊谷健—眼科), 肺癌細胞(守屋彰悟), 前立腺癌(深沢賢—泌尿器科)における網羅的遺伝子発現解析等の研究に参画の機会を得た。また、生命情報科学・田村裕の指導した計算化学によるエストロゲン性予測に関する研究(杉山肇)に参画した。

以上の研究は、特に大学院生等が行き来した部門を中心とする学内外の多くの研究室との共同研究であり、この場を借りてお礼を申し上げたい。また、研究に参加した全ての方々のお名前を記載することができなかった非礼をお詫びする。写真5は最近の研究室員の様子である。

今日の亥鼻キャンパスには、かつての畑野に先人達が植樹した緑が生い繁り「亥鼻の森」とまで呼ばれるようになった。次回このような小史が記されるのは150周年の折であろうか。平穏を祈り、発展を期し、願う。

(たきぐち まさき)