

遺伝子制御学

齊藤 隆，中島 裕史

1. 遺伝子制御学萌芽期 1989－1998

(遺伝子情報分野 齊藤隆教授)

1988年4月に，千葉大学医学部に10年間の時限をもって，医学部附属高次機能制御研究センターが6部門の構成によって発足し，唯一の新設部門として遺伝子情報分野が，教授・助教授・助手，各1名の構成で設置された。本分野は，高次機能制御研究センターの設立趣旨でもあり，それまで医学部において立ち遅れていた，“分子生物学を基礎とした遺伝子レベルでの生体高次機能の制御の解析を進める先端研究”の核となるべき分野として発足した。初代教授として，齊藤隆が1989年8月に着任したが，これは，千葉大学医学部として初めての医学部以外の出身者の教授任用であった。

遺伝子情報分野は，医学部本館に基礎系講座が移転して初めての施設部門であったため，当時倉庫として使用されていた本館5階の白スペース部分を改装して研究室に割り当てることとなった。新設部門にもかかわらず，センター設置に伴う概算での予算措置がなかったため，1990・1991年度の両年に渡って逐次改装された。構成メンバーとしては，1991年4月には，大野博司，宮武昌一郎両助手が着任し，大学院生2名，技術補佐員・事務補佐員各1名の計7名で本格的にスタートした。以後，センターが終了する1997年度まで，遺伝子情報分野所属の大学院生（5名），多岐にわたる臨床系講座（一内科，二内科，三内科，一外科，二外科，整形外科，耳鼻科，精神科，小児科，呼吸器内科，肺外科など）所属の大学院生（21名），韓国・中国からの留学生（2名），企業からの研究生（4名），分子生物学・免疫学に興味を持った熱心な学部学生（5名）など，常時20名程度の構成員を有する，明るく活気のある研究室となった。

遺伝子情報分野の発足とほぼ同時に，大学院先端設備費の申請が通り，プロテインシーケンサー，DNAシーケンサーを含む大型共通機器が医学部に初めて導入された。それに伴い，遺伝子情報分野に予定されていた2室を共通機器室として提供し，共同利用に資することとし，その管理担当を遺伝子情報分野が担うこととなった。このことより，遺伝子情報分野は，共通機器のある場所として多くの人に親しみ

をもたれた。学生の教育においても，1995年度までは分子遺伝学を，その後は，分子病態学を担当し，医学研究の分子・遺伝子レベルでのアプローチの教育に貢献してきた。

1994年より荒瀬尚助手が加わり，1997年に宮武が東京大学医科学研究所に栄転し，同年，大野が助教授に昇任した。

2. 遺伝子制御学結実期 1999－2004

(遺伝子制御学 齊藤隆教授)

1999年の大学院独立専攻高次機能系の発足に伴い，「遺伝子」と呼ばれて親しまれた「遺伝子情報分野」は，名称を変更し大学院講座「遺伝子制御学」として再スタートした。1999年に大野が金沢大学がん研究所の教授として栄転し，同年，山崎晶が助手として，2000年，瀧伸介が助教授として加わった。その後，荒瀬の米国留学に伴い，2001年4月には高瀬完が助手として加わった。2002年，瀧が信州大学医学部教授として栄転し，替わって荒瀬が助教授に昇任し，横須賀忠が助手として着任した。2001年より，齊藤が理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターのグループディレクターを兼任したことから，研究室には理化学研究所のスタッフも加わった。2004年には，齊藤が退官し，山崎・横須賀両助手とともに理化学研究所に転出することになり，14年7ヶ月間の教授在籍をもって，遺伝子制御学講座の第一期が終了した。同年，荒瀬も大阪大学微生物研究所准教授として転出した。

本講座では，1989年の開設から一貫して，高次機能系の大きな柱のひとつである免疫系の制御機構を分子レベルで解析した。齊藤が，Tリンパ球の抗原受容体による抗原認識機構を世界に先駆けて解明したことより，T細胞レセプター／CD3複合体の構造と機能を中心に研究を行い，T細胞の抗原認識／分化／機能発現／細胞増殖・死の制御機構に関して多くの研究成果を世界に発信した。特に，免疫系に特有なITAMシグナル系による活性化と機能の多様性形成と制御を，T細胞機能，胸腺細胞分化のみならず，マクロファージやマスト細胞にまで研究対象を広げ精力的に解析した。また，抗原認識による活性化シグナルが副刺激シグナル・増殖シグナルと相互

作用してT細胞の分化・機能を制御するしくみを明らかにし，免疫反応を人為的に制御することを目指した。このT細胞の活性化・分化の解析は山崎が中心となってい，一方，NKT細胞の発見者の一人である荒瀬は，T細胞において得られた知見をNKT細胞，NK細胞へと対象を広げて研究を発展させた。瀧は，インターフェロン系転写因子による免疫調節とそれによって誘導される分子のアレルギーや免疫疾患における役割を解析した。千葉大学で最初の遺伝子欠損マウスを独自に樹立し，その後今日までに十数遺伝子の欠損マウスの作製・解析に成功している。T細胞と疾病との関わりについても，エイズ，癌，自己免疫疾患，免疫不全症などの発症機構の解析を中心に研究を進めた。さらに，文科省の免疫特定研究班を組織し，癌特定研究班を主催するなど，本領域の発展に貢献してきた。その成果として，発足より15年間で，英文論文で122報（Impact factor の合計1,003）を報告した。

（さいとう たかし）



遺伝子情報分野の開設当時のメンバー

3. 遺伝子制御学収穫期 2005～

（遺伝子制御学 中島裕史教授）

約1年の教授不在期間ののち，2005年4月，附属病院アレルギー・膠原病内科（旧第二内科免疫アレルギー研究室）の中島裕史が教授として着任し，遺伝子制御学講座の第二期がスタートした。アレルギー・膠原病内科で研究を共に行っていた加々美新一郎と須藤明が，2005年と2007年に助教として研究室に加わった。さらに2009年には同じくアレルギー・膠原病内科の鈴木浩太郎がグローバルCOE特任助教として，高取宏昌が特任助教として研究室に加わった。本講座の多くの研究は，アレルギー・膠原病内科と共同で行われ，カンファレンス等も共同で行い，確固たる協力体制を構築した。現在，大学院生（博士課程6名，修士課程3名），附属病院アレルギー・膠原病内科所属の教員（3名）と医員（2名）とあわせ，20名強で研究を行っている。研究室の立ち上げから4年が経過し，セットアップも一段落し，研究が軌道に乗ってきた。

本講座では，アレルギー疾患及び自己免疫疾患の発症機構の解明と治療法の確立を目指している。研究内容は，アレルギー性気道炎症の制御機構，T細胞の分化制御機構を中心に，メンバーの個性も尊重しつつ，進化してきている。具体的には，中島がヘルパーT細胞分化における転写因子の役割に関する研究，加々美が制御性T細胞の分化誘導法の開発とその治療応用，須藤がIL-21産生制御機構に関する研究，鈴木が免疫系細胞におけるNF- κ Bの役割に関する研究，高取が自然免疫系細胞のIL-17産生機構に関する研究を行っている。アレルギー・膠原病内科所属の教員が主導する研究としては，自己免疫



集合写真 2003年頃撮影

第2章 医学研究院・医学部、附属病院の歩み

疾患における抑制性副刺激分子の役割に関する研究（渡邊紀彦講師）、アレルギー性気道炎症におけるTh17細胞の役割に関する研究（廣瀬晃一助教）、関節リウマチにおける生物学的製剤の作用メカニズムに関する研究（池田啓助教）がある。

本講座の目指す研究スタイル「臨床研究と基礎研究の両立」は、富岡玖夫元助教授（現日本アレルギー学会顧問）が1972年に開設し、岩本逸夫元助教授（現国保旭中央病院 アレルギー・リウマチセンターセンター長）が発展させた旧第二内科免疫アレルギー研究室で引き継がれてきたスタイルそのものである。喘息をはじめとするアレルギー疾患や自己免疫疾患などの難治性免疫疾患の診療から生じた疑問を分子・細胞生物学的な手法を用いて解明し、さらにそれを臨床医学へと還元することを目指している。一つの研究室、一人の研究者で幅広い領域をカバーすることは、一見非効率的にみえるが、研究の方向性を見失わないため、高いモチベーションを長

く維持するために非常に重要なポイントと考えている。

2009年には、附属病院内科部門の診療科再編の流れを受け、アレルギー・膠原病内科の科長を中島が兼務することになり、臨床的視点に立った基礎研究、基礎的視点を持った臨床研究の発展に貢献したいというメンバー全員の目標を実現しやすい環境が整った。免疫発生学の中山俊憲教授を中心に取得したグローバルCOEプログラム（中島が事業推進担当者、渡邊が事業推進協力者として参加）のサポートにより、志を同じくする若手研究者の育成環境も整備されつつある。熱意のある臨床免疫学研究者が集まり、彼らと難治性免疫疾患克服という夢を共有し、互いに刺激し合える、そんな研究室を作り、一人でも多くの physician-scientist を育てて行きたいと夢見ている。

（なかじま ひろし）



ラボでの親睦会 2007年頃撮影



HP用に撮影 2009年