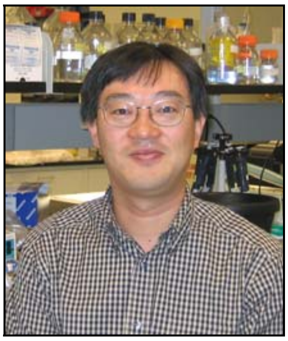
News Letter
自治医科大学地域医療オープン・ラボ
Vol.52, Dec, 2011

研究留学のすすめ

大学院本務教員（生化学講座・機能性化学部門）　冨永　　薫



はじめに

今年の 4 月から大学院本務教員として自治医科大学に勤務しています。海外に長く住んでいたので、海外への研究留学に関する個人的な意見を前半で述べさせていただき、後半に私の研究に関する内容を紹介させていただきます。

アメリカでの研究生活

私は自治医科大学大学院終了後、テキサス州ヒューストンにあるベイラー医科大学および同州サンアントニオにある University of Texas Health ScienceCenter at San Antonio（UTHSCSA）にて、計 12 年間をアメリカ合衆国で過ごしました。近年、日本の研究環境が整い、留学するメリットをあまり感じないという声を耳にすることが多くなり、実際留学される方も年々減ってきているようです。海外で生活を立ち上げ暮らしていくことは大きなストレスを伴うものです。私もアメリカで暮らし始めてすぐは、つたない英語をわかってもらえず、本当に苦労しました。研究留学では研究内容が重要であることはもちろんですが、研究に対する考え方や研究教育システム、グラント申請の違いなどを身をもって経験することができます。たしかに 2 年程度の短い留学では、ほんの一部のことしか経験し、理解できませんが、たとえ良い結果が得られなくとも留学で努力し成し遂げた一つ一つが後の自分にとってプラスになるのではないかと思います。これは地域医療で苦労し築き上げて行く臨床医の先生方のプロセスにも相通じるものがあるのではないでしょうか。また、日本の研究室の良さを再認識できるよい機会でもあります。自治医科大学は最新機器に恵まれ、それをサポートする教員やスタッフにも恵まれていると思います。アメリカにはコアと呼ばれる便利なシステムがあり、これを利用すると塩基配列を決定したり、FACS で解析してくれたりします。しかし長時間待たされたり、融通がきかなかったりすることも多々あります。日本の研究室の良い点や悪い点も外に出てみてよくわかるように思います。アメリカで研究室を構える多くの研究者は、常に自分たちの研究についてどうあるべきかをよく考えているという印象を受けます。もちろん、これは私個人的な意見ですが、研究者を目指す大学院生や研究指導にあたる研究者には、機会が許されるのであればぜひ、1 年でも 2 年でも海外に行って研究することを勧めます。立派な臨床医を育成することも重要であると思いますが、若い医学研究者に研究の面白さや楽しさ、さらに研究の厳しさを教えることも自治医科大学の使命ではないかと感じます。そして私は、自治医科大学の研究教育活動のみならず、地域医療に携わる臨床医の先生や若手研究者に刺激を与え、少しでも支援できればと思います。

研究の紹介：古くて新しい細胞老化の研究

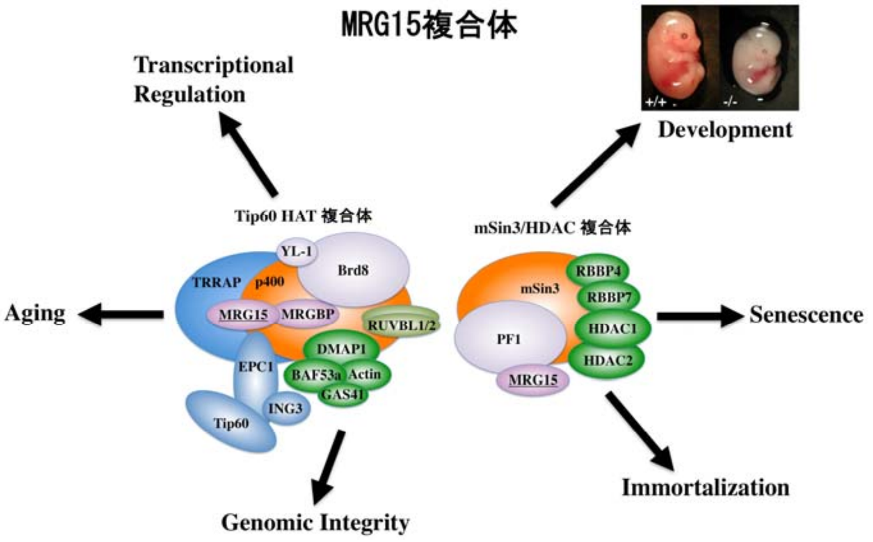
１）細胞老化とは

細胞は個体の体内から取り出し、条件良く培養すれば、無限に増殖できると長い間信じられていました。1961 年、Leonard Hayflick は、ヒト正常線維芽細胞が in vitro で無限には分裂せず、ある決まった回数分裂した後増殖を停止すること（有限分裂）を示しました。このことは、幹細胞や生殖細胞を除く、正常体細胞

には、分裂限界があり、その分裂回数をカウントする機構が存在することを示唆するものでありました。これは細胞レベルでの老化と考えられ、加齢研究におけるモデルとして使われてきました。現在では、染色体末端テロメア配列が細胞分裂ごとに短くなる事が分裂回数のカウンターの１つであることが明らかになっています。多くのガン細胞ではテロメア長を維持するテロメラーゼが発現しており、分裂寿命が回避されるようになっています。老化細胞は、細胞周期阻害因子 $p21^{SDI1/WAF1/CIP1}$ や $p16^{INK4A}$ の発現誘導により、細胞周期の G1 期で停止しています。細胞が不死化あるいはガン化するためには細胞老化のバリアを乗り越える必要があり、細胞老化がガン抑制機構の一つであることが確立されてきました。老化細胞のもう一つの特徴は、遺伝子の発現パターンが大きく変わることで、細胞周期関連遺伝子のみならず、炎症性サイトカインや細胞外マトリックス関連遺伝子の発現も変化しています。これらの遺伝子発現の変化がガンの浸潤や組織の崩壊を促進するという細胞老化の負の側面も報告されてきています。細胞老化に伴う遺伝子発現の変化と細胞老化の個体レベルでの役割に研究の焦点が移行しつつあります。

２）細胞老化とクロマチン制御

クロマチンは、4 種類のヒストンからなるヒストン 8 量体の周りに DNA が巻き付いて構成される最小単位ヌクレオソームが折り畳まれて形成されます。クロマチン制御とそのエピジェネティックな調節機構は、転写のオンオフのみならず、DNA 複製や DNA 修復などにも必須であることが明らかになってきました。老化細胞においてもクロマチン構造のダイナミックな変換が起こり、その遺伝子発現の変化にも強く関係します。我々は細胞老化の解析を通じて、クロマチン制御因子 MRG15 を単離しました。 MRG15 は、転写活性化および DNA 損傷修復に関与するヒストンアセチル化酵素 TIP60 複合体および転写を抑制するヒストン脱アセチル化酵素複合体のサブユニットで、クロマチン制御にかかわっています。細胞老化におけるクロマチン制御を個体レベルで解析するために、MRG15 欠損マウスを作製しました。MRG15 欠損細胞では DNA 損傷にともなう DNA 修復の異常が認められること、細胞周期阻害因子 p21 の発現が上昇し、その結果細胞増殖が抑制されていることを明らかにしてきました。MRG15 は細胞老化を抑制する機能をもつと示唆されます。MRG15 はクロマチン制御を通じて細胞老化のみならず、転写制御、DNA 修復、発生など種々の生命現象に関わると考えられます。MRG15 の機能解析を通じて、細胞レベルおよび個体レベルでのクロマチン制御機構を明らかにするとともに、細胞老化の分子機構とその破綻による細胞ガン化の分子機構および細胞老化の加齢との関係を今後明らかにしていきたいと考えています。



［発行］自治医科大学大学院医学研究科
地域医療オープン・ラボ運営委員会
事務局　大学事務部学事課　〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
TEL 0285-58-7477／FAX 0285-44-3625／e-mail openlabo@jichi.ac.jp
http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm