

基礎生物學研究所の思い出と今後の発展を希望して

御子柴 克彦

(東京大学医科学研究所)

名鉄線の東岡崎駅を降りて細い坂道を上って、何度基生研へ通ったことであろう。たてようもなく見事な春の桜や、蟬がやけに多かった夏のあの暑さをよく覚えている。

所長室脇（当初は岡田節人所長、後に竹内郁夫所長）のエレベーターを取り囲むようにして、私たちの研究室があった。大阪大学蛋白質研究所へ移って間もなく併任の話を頂き、五年あまりをそこで過ごすことになった。基生研での研究生活は、現在進めている研究の基礎作りとして大変重要なものになった。当時は神経系の発生・分化を中心テーマとしていたが、具体的には大きく三つのプロジェクトを展開した。第一はイノシトール3リン酸(IP₃)レセプターに関する研究、第二はミエリン塩基性蛋白質(MBP)の遺伝子の転写調節に関する研究、もう一つはプルキンエ細胞の電気生理学的解析である。IP₃レセプターはもともと、小脳のプルキンエ細胞に豊富に存在しているP₄₀₀蛋白質として私たちが解析していた蛋白質であり、抗体を用いてIP₃レセプターのcDNAクローニングと、その全構造の決定に成功した。細胞内膜系、特に小胞体のCa²⁺チャネルとして、受精、脳の記憶現象、更には細胞分裂にも深く関わるものであった。MBPのプロモーターをクローニングして、MBPが神経系のグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトに特異的に発現するメカニズムの解明を進めることが出来た。さらに、それを制御する転写因子をクローニングすることもできた。今から考えると、神経特異的に発現する遺伝子の転写活性の解析を世界で最初に手がけていたことになる。第三のプロジェクトは、基生研でも初めての電気生理学セットの立ち上げとカルシウムイメージングの解析である。いずれのプロジェクトも国際的にもオリジナリティーを持ち、その後も大きく発展することとなった。

基生研の非常によい点の一つは、国立共同研究機構として様々なセミナーやシンポジウムが開催され、外国からも多くの人が集まり、ホットな情報を多く得られるところである。また、設備と施設は、どこにも負けない程立派である。これらを十分に活かすためには、それらを使いこなす人材が大切であり、流動研究員のような枠の拡大が更に求められると思う。また将来に向けた人材確保のためには、若く元気な学生をいかに集めるかが重要である。修士課程（又は博士前期過程）の学生がとれないことは、基生研の更なる発展のための一つの障害となっていると思われるので、博士過程の人員拡充のみならず、修士課程の制度も整える必要があると思う。

基生研は、国内のみならず世界からも注目されている。ここは私が青春時代を過ごした大切な場所であり、今後の更なる発展を祈りたい。

代表論文

1. Okano, H., Tamura, M., Aoyama, A., Ikenaka, K., Oshima, M. & Mikoshiba, K. (1988). Gene organization and transcription of duplicated MBP genes of myelin deficient (shi/mld) mutant mouse. *EMBO J.* 7, 77-83.
2. Tamura, T., Aoyama, A., Inoue, T., Miura, M., Okano, H. & Mikoshiba, K. (1989) Tissue-Specific *in vitro* transcription from the mouse myelin basic protein promoter. *Mol. Cell. Biol.* 9, 3122-3126.
3. Furuichi, T., Yoshikawa, S., Miyawaki, A., Wada, K., Maeda, N. & Mikoshiba, K. (1989). Primary structure and functional expression of the inositol 1, 4, 5-trisphosphate-binding protein P400. *Nature* 342, 32-38.
4. Miyawaki, A., Furuichi, T., Maeda, N. & Mikoshiba, K. (1990). Expressed cerebellar-type inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, P400 has calcium release activity in a fibroblast L cell line. *Neuron* 5, 11-18.
5. Nakahira, K., Ikenaka, K., Wada, K., Tamura, T., Furuichi, T. & Mikoshiba, K. (1990). Structure of the 68-kDa neurofilament gene and regulation of its expression. *J. Biol. Chem.* 265, 19786-19791.
6. Inoue, T., Tamura, T., Furuichi, T. & Mikoshiba, K. (1990). Isolation of complementary DNAs encoding a cerebellum-enriched Nuclear Factor family that activate transcription from the mouse myelin basic protein promoter. *J. Biol. Chem.* 265, 19065-19070.
7. Maeda, N., Niinobe, M. and Mikoshiba, K. (1990). A cerebellar Purkinje cell marker P400 protein is an inositol 1, 4, 5-trisphosphate (InsP₃) receptor protein. Purification and characterization of InsP₃ receptor complex. *EMBO J.* 9, 61-67.
8. Miyawaki, A., Furuichi, T., Ryou, Y., Yoshikawa, S., Nakagawa, T., Saitoh, T. & Mikoshiba, K. (1991). Structure-function relationships of the mouse inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88, 4911-4915.
9. Nakagawa, T., Okano, H., Furuichi, T., Aruga, J. & Mikoshiba, K. (1991). The subtypes of the mouse inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor are expressed in a tissue-specific and developmentally specific manner. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88, 6244-6248.
10. Mori, Y., Friedrich, T., Kim, M-S., Mikami, A., Nakai, J., Ruth, P., Bosse, E., Hofman, F., Flockerzi, T., Mikoshiba, K., Imoto, K., Tanabe, T. & Numa, S. (1991). Primary structure and functional expression from complementary DNA of a brain calcium channel. *Nature* 350, 398-402.
11. Miyazai, S., Yuzaki, M., Nakada, K., Sirakawa, H., Nakanishi, S., Nakabe, S. & Mikoshiba, K. (1992). Block of Ca²⁺ wave and Ca²⁺ oscillation by antibody to the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor in fertilized hamster eggs. *Science* 257, 251-255.
12. Yoshikawa, S., Tanimura, T., Miyawaki, A., Nakamura, M., Yuzaki, M., Furuichi, T. & Mikoshiba, K. (1992). Molecular cloning and characterization of the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor in *Drosophila melanogaster*. *J. Biol. Chem.* 267, 16613-16619.

13. Yuzaki, M. & Mikoshiba, K. (1992). Pharmacological and immunocytochemical characterization of metabotropic glutamate in cultured Purkinje cells. *J. Neuroscience* 12, 4253-4263.
14. Fujita, Y., Mlyníček, M., Dirksen, R. T., Kim, M. -S., Niidome, T., Nakai, J., Friedrich, T., Iwabe, N., Miyata, T., Furuichi, T., Furutama, D., Mikoshiba, K., Mori, Y. & Beam, K. G. (1993). Primary structure and functional expression of the ω -conotoxin-sensitive N-type calcium channel from rabbit brain. *Neuron* 10, 585-598.
15. Kume, S., Muto, A., Aruga, J., Nakagawa, T., Michikawa, T., Furuichi, T., Nakabe, S., Okano, H. & Mikoshiba, K. (1993). The *Xenopus* IP₃ receptor: structure, function, and localization in oocytes and eggs. *Cell* 73, 555-570.
16. Nakabe, S., Rhee, S. K., Hamanaka, H. & Mikoshiba, K. (1994). Cyclic AMP-dependent phosphorylation of an immunoaffinity-purified homotetrameric inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor (type I) increases Ca²⁺ flux in reconstituted lipid vesicles. *J. Biol. Chem.* 269, 6735-6742.
17. Michikawa, T., Hamanaka, H., Otsu, H., Yamamoto, A., Miyawaki, A., Furuichi, T., Tashiro, Y. & Mikoshiba, K. (1994). Transmembrane topology and sites of N-glycosylation of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor. *J. Biol. Chem.* 269, 9184-9189.
18. Kagawa, T., Ikenaka, K., Inoue, Y., Kuriyama, S., Tsujii, T., Nakao, J., Nakajima, K., Aruga, J., Okano, H. & Mikoshiba, K. (1994). Glial cell degeneration and hypomyelination caused by overexpression of myelin proteolipid gene. *Neuron* 13, 427-442.
19. Sasaki, T., Shimura, S., Wakui, M., Ohkawara, Y., Takishima, T. & Mikoshiba, K. (1994). Apically localized IP₃ receptors control chloride current in airway gland acinar cells. *Am. J. Physiol.* 267, L152-L158.