

日本学
研究会
中国・四国地区ニュース

No.38

発行
日本学術会議
中国・四国地区会議

平成16年度地区活動状況について

①会員制度の改革：従来の登録学術研究団体による推薦制から学術会議自身が選考する制度に改める（初回は学士院など外部組織を含めた会員候補者選考委員会を設置）。任期6年で再任禁止（現行は3年任期で3期まで再任可）。3年ごとに半数入れ替え。70歳定年制。

②内部組織の改革：現行の7部制から大括りの3部制（人文科学、生命科学、理学及び工学）に変更。研究連絡委員会を廃止して、ほぼそれに相当する数の連携会員を新設。現行2名の副会長を3名に（国際交流・協力担当）。

③内閣府への移管：総理大臣の下で、科学技術会議と連携して科学技術推進に寄与（車の両輪）。

現在、会員選考委員会による選考が進められているが、新体制の中で地区会議がどうなるかは、まだはっきりしない。しかし、日本学術会議と科学者の意思疎通を図り、地域社会の学術振興に寄与するという地区会議の目的・任務は重要であり、新たに設けられる連携会員を加えた組織として継続されるものと思われるので、今後とも地区会議へのご支援をお願いしたい。

情報システム —— 学と実際

鳥取環境大学副学長 都 倉 信 樹

(鳥取環境大学環境情報学部情報システム学科教授)

こんにちは。都倉です。お手元の資料に「情報システム学というのは新しい学問である」と書きました。学術会議の学術講演会ということで、タイトルも「情報システム,学と実際」などという、ちょっと私の身丈に合わないようなテーマにしましたが、あまり難しい話はできません。

今は広く認知されている「情報工学」も、1975年、国立大学の情報工学関係の学科が5つ初めてできた当時問題になったのは、情報工学というのはいったい何かということでした。そこで中心的な人たちが集まって、情報工学の学問分野を確立しようと議論を随分やりました。そして、徐々に認められて、学術会議の何部かに入ってますし、科研では情報学というのがあります。すこしまだすっきりと収まっていない感じがありますが、今日お話しする「情報システム」も「学」であるとわれわれは主張したいのです。

情報工学はコンピュータの発明以来急速に進展し、大きな貢献をしてきました。たとえば、あとで嶋先生のお話がありますけれど、マイクロプロセッサが発明され随分身近にコンピュータが使えるようになりました。それからネットワークですね。

さて、情報システム学というのは、情報工学とはニュアンスが違うのです。それに関して、浦先生らが共編著で書かれた本 [1] があります。その本の定義を紹介します。

「情報システムというのは組織体、または社会——組織体というのは企業とか行政機関とか大学とか、あるいは個人でもいいというふうに、広く捉えています——その活動に必要な情報の収集、処理、伝達、利用に関わる仕組みである。」

広義には人的機構と機械的機構とから成る。機械的機構というのはコンピュータとネットワークのことと書いていいでしょう。機械的機構だけじゃなくて、それを使う、あるいはそのシステムによつ

また、[1] では目的にぴったりあったシステムであるべきだと、強調しています。ここでいうシステムは、その情報が意味を持つてくる。当事者にいろんな意味の働きかけをする。

情報システムの役割ですが、期待される役割が4つ上げてあります。①仕事にかかわる人たちの手間と労力を少なくして、少人数でも容易に、かつ意欲的に作業できる環境を作り出す。②複数の組織体を含む仕事の中で、円滑にかつ効率的に動く。③豊富な情報の蓄積と、その有効利用。④企業の経営戦略達成を支援する。最後④だけ企業というのが出ています。

それで一つの事例に入ります。セブンイレブンジャパン（単にセブンイレブンと呼びます）は有名なコンビニです。

フランチャイズ方式ですから、セブンイレブンの本部が各加盟店に対して指導とかコンサルをするわけです。そのときに、初期のやり方は問屋別の発注台帳というのを渡していました。[1の図3.1]

問屋ごとに台帳があって、その台帳と棚に置いてある品物を見比べながら、このラーメンはあといくつ注文すべきか店の人が考え数量をその台帳に書き込んでいく。そして台帳を見ながら仕入れ先に

テムの典型的な例なのです。こういうシステムを考え出す人は、以前はSE(システムエンジニアの略)と言っていたのですが、技術のことも、この場合、商売の仕組みもわからないといけない。こういう今までなかった仕組みを考え出すことが要求される。これはものすごくおもしろい仕事なのです。

これはうまくいったから面白いのですが、いかない場合も多々あります。非常にうまく仕組みを考えれば、いろんなメリットが得られる。これでコンドニは非常に儲けたのです。

これはイアン加入国と、国番号の表です。日本は45及び49です。アメリカ合衆国、カナダは0から9。それから20から29が小売業、インスタ用です。インスタマーキングというのは、小売の段階でその店で番号をつけるということです。フランスは30から37。ドイツは400から440。それから後ろの方に978、979があり、これはISBN用です。要するに本の背表紙にバーコードをつけていますが、それは978か979でスタートしています。

非常にいろんなバーコードが使われています。実例を見てみます。これはバーコードリーダと言います。赤い光が見えると思いますけれど、レーザーで読み取ります。読めると、ピッといきます。逆でも読めますね。だけれどこういう読ませ方をすると全部のバーを横切っていないから、情報が足りず読めません。

この商品が入っているダンボールの横についているこれは、さっきのバーコードと違うITFというバーコードです。この商品がこの中に10個入っていることを表しています。いちいち箱を開けなくても、どの商品かはわかる。

普通の商品についているのは、イアン/ユーピーシ (EAN/UPC) と言います。イアンは、European Article Number, ヨーロッパ商品番号という意味です。UPCというのは Universal Product Code の略で、アメリカで最初にバーコードを作って、そう呼んだのです。国番号という概念はありません。要するにアメリカのために作った。ほぼ同じ時期にヨーロッパが追いついて、このUPCを包含したコード体系を作って、それをイアンとしました。UPCより1桁多い。本当は国番号で2桁増えるんですが、そこを面白い工夫をして、1桁で済むようにしてあります。

アメリカは自分のところが先輩で、ユニバーサルと名前をつけているぐらいで、他のことを気にしません。長らくアメリカは、自分のところは12桁のリーダしかないで、13桁のイアンは読めないと言い張ってきた。だからアメリカへ輸出するときは、12桁のUPCが要求され困っていたのです。国際的な互換性は阻害されますね。ごく最近ですが、結局UPCはイアンに入るという形で落ち着きました。アメリカが一国主義できたのをヨーロッパがうまく取り込んで、世界中のものにしてしまった。そういう珍しい例です。

そのコードの設計は、よくよく吟味するともものすごくよく考えてあり、面白いのです。EANの設計者はすごい知恵者だと感心します。

最近二次元コードというものが使われ出しています。バーコードはかなり大きい面積でたった13文字しか表現できません。ちょっと情報が少ない。ここにあるQRコードは二次元コードの一種で、面積あたり表現できる情報が多いという特徴があります。QRコードは日本で作られたのです。この目玉のようなもの、これを3か所に置いたのが特徴で、これを使うことによって、早く読み取れるというのが、このコードの売りです。携帯電話でこれを読めることをご存じの方は多いと思います。だんだん身近に使われつつあります。

それからデータキャリアというのが最近話題を集めています。RFIDとか、無線タグ。ICタグとか、いろんな言い方をします。

そのデータキャリアの定義の一つを紹介します。①まず携帯容易な大きさである。(ノートパソコンを持ち上げて) これは、データキャリアとは言わない。ちょっと重たすぎる。②情報を電子回路に記憶する。③それから非接触通信で交信する。これでどういうものを想像されますか。この定義はあまりよくないのです。

私が持っているデータキャリアを、今から順次取り出してお見せします。このパス入れにいろいろ入っています。

これはよくある、裏に磁気ストライプがついている磁気カードです。これは携帯容易な大きさで、情報を記憶できるが、非接触かということ、ちょっと問題です。これはヘッドが磁気面をこすつていま

す。厳密に非接触かという点に怪しい。それから電子回路に記憶しているのではなく、これは磁気で記録しているのでRFIDからは除外されます。

次、これを使っておられる方はありますか。3人おられますね。スイカ。次のこれ、イコカというのですが、これを使っておられますか。これは関西用です。スイカはスイスイ通れるカード。イコカは「どっか行こか」という大阪弁です。

これはデータキャリアの典型的なものです。中に小さいICが入っていて、改札機の読み取りのところにワンタッチすると、そのタッチした瞬間、このあたりに磁界があるんですけど、そこを通過しているあいだに読み書きする。非接触で交信している。この中にはいつ、どこで乗りましたとかという記録が入っています。

スイカの定期券を落とした場合、JR東日本に伝えるとその定期券の無効化処理をして、すぐに新しいのを発行してくれます。これはすごいですね。すごい人数の人が毎日改札を通るので

くなる。それから実践性が重要である。これは「作ってなんぼ」の世界でもあるのです。また、基礎領域的なものもあるし、普遍性のある議論もありますけれど、多くの場合は、何か新しいシステムを見事に作ったということで評価されることが多い、非常に実践的である。

一言最後に言いたいのですが、環境大学になぜ情報システム学科があるのかという質問がよくあります。これの答えは、「情報の技術がなくては環境問題はもう解決できません」というのが1つです。それからもう1つは、環境問題というものの解決も、やはり学際的、実践的だと思うのです。非常にアプローチとしては似ている。この、先ほど引用した本には、環境という言葉は使っていないのですが、あと1項目付け加えて、環境にもちゃんと配慮すると言えば、われわれが目指していることは環境問題にも貢献できるものになる。そんなふうに思っています。

[1] 浦昭二他共編著：「情報システム学へのいざない」, 培風館 1998. ISBN4-563-01402-8.

マイクロプロセッサの誕生と創造的開発力

— マイクロプロセッサ開発物語り —

会津大学客員教授 嶋 正 利

加藤先生、どうも紹介をありがとうございました。鳥取へ来たのは今日が3回目です。1番最初に来たのは今から37年前です。ちょうど電卓の開発でビジコンの子会社で大阪の茨木市にあった日本計算機製造という会社に向向しているときに、鳥取の砂丘を見ようとしてやって来ました。今と違ってまだ防風林があまりない頃ですから、非常に大きな砂丘で、すごく感激しました。鳥取は、海があり、川があり、そして山があり、非常にいいところです。

2回目に来たのが、インテルのプロセッサと互換製品を開発しているときに、鳥取サンヨーに来ました。18年ぐらい前、ものすごい大雪のときでした。日本海沿いの鉄道は不通だけれども、岡山の方

どんなものを作ろうか。そこにいろいろ工夫をしたわけです。

よく私は、「応用分野の要求というものは発明の母であった」と言います。いわゆる電卓という1つの分野、この分野を追究することによって、世界初の4ビットのマイクロプロセッサというのが生まれました。また、パソコンのザット前身、いわゆるインテリジェントなコンピュータ、いわゆるメモリのメモ

なくしまして、就職がうまくいなくて、ビジコンというコンピューターとか電卓をやっている会社に入りました。会社に入社後、プログラミングの仕事を半年ぐらいやりました。ところが、私は好き嫌いが非常に激しく、プログラムの応用が事務系ということで、こんなものはやってはられない、部署を変えてくれと頼みまして、電卓部門に移り、大阪の茨木にあるビジコンの電卓部門である日本計算器製造に出向しました。

6ヶ月ほど電卓の試作や設計を勉強し、東京にあるビジコンの高機能電卓部門である電子技研に再

ました。

いろいろと話合ってみたところ、これはえらい会社を選んだものと分かりました。何故かと言うと、実はインテルという会社は、メモリー専門の会社だったのです。メモリーの会社というのはどういう会社かと言うと、化学屋さんとか物理屋さんがほとんどです。そして回路の設計をする人が、1人か、せいぜい2人でした。論理を設計する人なんて皆無です。1人もいない。ですから論理図面を見せても、何も分からないわけです。コメントもくれない。ほかの会社へ持って行くと、これぐらいの論理だったらできるよ、と言われます。なんでインテルでは論理を理解できないのか。結局メモリー専門の会社だったのです。

そのときに助けてくれた人が、結局一緒に世界初のマイクロプロセッサを発明したテッド・ホッフ博士でした。ホッフは非常に背の高い人で、立って話をする、喉が引きつって、英語がうまく話せない。ところで、日本人もアメリカ人に絶対負けないのが座高です。そこで、椅子に腰掛ければ、ほぼ同じ視線で話ができるということで、とにかく座ってくれ、と頼みました。やっと、同じ目線で話をすることができました。

いろいろ打ち合わせをしていくうちに、論理回路を見せても全く進展が無かったので、本当は見せてはいけないものでしたけれども、十進コンピューターの命令セットや電卓のプログラムなどを見せました。ホッフ博士はスタンフォード大学の研究所で、二進コンピューターだけではなく十進コンピューターも使ったことがあるということで、これだったら分かると思ったからです。

1969年の6月から打ち合わせを始めて、なんだかんだと、いろいろと、実に2か月半ぐらい継続的に話し合いが続き、8月の末ぐらいになりまして、ある日、2〜3枚の紙を持ってホッフが部屋に飛び込んできました。彼はいつもワイシャツの胸ポケットのホルダーにシャープペンシルやボールペンを入れていました。そこからシャープペンシルを取り出して、すぐ「マイ アイディア イズ」と、こう話をし出すのです。どんなちっぽけな場合でも、すぐ「マイアイデア」と言うのです。こんなアイデアでも何でもないので、なんでアイデアだというときもあります。

そのときに彼が「プログラムを変更することによって、機能を変更するという、お前のアイデアは素晴らしい。しかし、自分は、十進のコンピューターはつくるのは難しいと思う。」と言いました。実は、十進コンピューターの論理は、難しくもなんでもないので。電卓の入力データは十進データです。入力データを二進データとして計算し、その出力データを補正すればよいのです。僅か6個のトランジスターを使って補正回路を実現できます。ホッフはその仕組みは知らないのです。こっちも言う気はなかったし。秘密ですから。だから難しいと判断してしまうのです。

ホッフが言ったもう1つのことは、「嶋が言っているマクロの命令、いわゆる十進コンピューターのN桁という命令、これをひとつ、マクロの命令ではなくてもう1つレベルを落として、マイクロなレベルの命令にしたらどうだろうか。いわゆるN桁ではなくて、1桁分の4ビットの二進コンピューターを作ってみたらどうか。二進コンピューターを作って、マクロな命令でプログラムを組み立て

は自分でやってくれて感じでした。今は、標準メモリーを使うと安いと思いますよね。これが当時
は非常に高かったのです。なぜ高いかと言うと 標準メモリーは誰が使っているかと言うと

ど、いろいろなマルチプルな入出力機器をどうやってプログラムでリアルタイムで制御するかというのは、どこにもないのです。

例えば十進の補正命令というのは、これは特許に本当はなるのです。電卓用や事務機用のプログラミング言語をマイクロプロセッサを使って機械語に翻訳するといったインタープリタ機能という特許も取れたはずです。昔、マイクロソフトがベーシックという言語を開発しまして、そのベーシックをOSのように使って、システムを制御した時代がありました。それをやるか、何年も前、69年ですから、

ジェントターミナルというのが出現しました。インテリジェントターミナルを作っているデータポイントという会社が、インテリジェントターミナルに使える処理装置を作ってくれとインテルとTI社に持ち込みました。TI社は言われた通りに化け物のようなものを作って失敗しました。インテルでは、4004の経験を使って、キーボードのキャラクタを操作するために、8008という8ビット・マイクロプロセッサを開発しました。ところが、開発したことはいいのだけれども、システムという考え方が入っていませんでした。私は、システムという応用から入っていきましたから、システムにはこういうことが要求される、だからこういうようなプロセッサ、こういうようなインタフェース、こういうようなペリフェラルと、言えます。しかし、システムという概念が分からないので、プロセッサだけ作れば、あとはお客さんがやってくれるだろう、とインテルは思い開発をしてしまいました。これでは駄目なのです。

原石としては非常に良かったのですけれども、カットの仕方や磨き方があまりにも下手だった。当時、私は日本に帰って、4004を使ったプリンター付き電卓を開発後、リコーに移っていました。そこへインテルのノイスからリコーの重役へ電話が掛かってきて、「お前のところに嶋という人間がいるから、俺のところにくれ」と言ったそうです。行きたいのかと聞かれましたから、「人種差別があるから、あまり行きたくない」と返事をしました。「じゃあ5年あげるから行って、いやだったら帰って来い、しかし、5年経ったら知らないぞ」と言われて、じゃあ行ってきますということでインテルに入社しました。

インテルに入社し、何を開発するのだと聞くと、8008を大改良したい、と言われました。8008をもっとコンピューターらしくしたいということでした。私はリコーにいたときに、8ビットのミニコンピューターを使って、ドラムの生産用のテスターを作った経験がありました。そのため、8ビットのプロセッサとはこうあるべきだという構想が全て頭の中に入っていました。嫌がらずに仕事をやってきたから経験できたのです。ですから、開発者にとっては何でもいいから、嫌がらずにやってお

なぜ自分がそういう道に入ったかというのは、嶋にそのマイクロプロセッサの説明を受けたからだ

マイクロプロセッサという時代を切り拓く技術がもたらした産業の変化ですが、こういうことが言えます。インテルの人が言っているのですが、マイクロプロセッサが開発されたのが1971年。したがって、ほかの技術も、発明された年ではなくて開発された年で話を続けます。

3つの時代を切り拓いた技術について話をします

1951年にトランジスターという新しい技術が生まれることによって、時代は回路の時代を迎えました。キーワードは、電気ではなくて、電子となりました。そしてコンピューター産業が立ち上がりました。

1961年に集積回路、いわゆるICという技術が生まれて、時代は論理の時代を迎えました。論理の時代とはどういうことかを説明します。まず、開発したいシステムの詳細な仕様である機能を考えます。例えば電卓ですね。次に、その機能を実現するための論理を考えます。最後に、その論理を集積回路を使って組み立てます。その集積回路への変換をマッピングと言います。この3つのことができれば、私のように化学出身であっても、電卓でもビリングマシンでも、何でも開発できるのです。ただ、私にとって、難しかったのが電源回路でした。こればかりは大変でした。集積回路の出現により、キーワードは、アナログに代わって、デジタルとなりました。そして、半導体産業が発展し、ベンチャービジネスがこの時代に立ち上がったのです。

1971年にマイクロプロセッサが誕生して、世の中はプログラムの時代を迎えました。マイクロプロセッサがキーワードとなり、ソフトウェア産業やシステム産業やゲーム産業が立ち上がりました。しかし、この時代では、ソフトウェアはまだキーワードでした。ソフトウェア産業が本当に発展したのは、パソコンやゲームの機械が生まれたときからです。

したがって、常に、新しい時代を切り拓く技術が生まれることによって、新しい時代やキーワードや新しい産業が誕生し続けているのです。

最後に、創造的開発ということについてお話します。創造的開発というのは、私から見ると、ある意味で、宗教であり芸術であります。アイデアというのは個性のほとぼしりでないといけません。嶋のアイデアというものは、ジャパニーズのような、嶋においがぶんぶんするようなものでなければいけません。これが1番いいのです。無味乾燥、無味無臭というのは、これはあまりよくないのです。考え出されたアイデアには癖があります。癖があっても好きにさせれば良いのです。そう解釈すればいいのです。1度こっち側に引き込んでしまったら、もう相手は離れられない。そういう仕組みをつくるのが重要なのです。好きになった人をけなす人はいません。ですから、いかにアイデアを好きにさせるかということです。そのためには個性がないといけません。

創造的開発に挑戦するときには1番重要なことは、全面的な支持者の存在が必須です。やってみなさい、やってみてごらん、絶対梯子は下ろさないという、こういう全面的な支持者が必要なのです。4004を開発したときには、日本側ではビジコンの小島社長が、アメリカ側ではインテルのノイス社長がいました。この2人がいたから、私やテッド・ホッフやファジンが、一本道をまっすぐ駆け抜けることができたのです。

何故全面的な支持者が必要かと言うと、創造的開発というものは市場に未だない製品を開発するわけですから、小さな磁石だけを持って、正確な羅針盤を持たずに、人跡未踏の荒野を進むようなものです。成功したらいいなという希望と、失敗したらどうしようかという不安を抱き合わせて進むようなものです。ですから、うしろからぼんと肩を押してくれる人がいないと、怖くて足を進めることは出来ません。

新規性のあるものを生む開発技術者とは、人の歩んだ道を絶対行っただけはいけません。昔、インテルが4KビットのDRAMを開発したときのことで、1番最初のアイデアを出すときはやっぱりヨーロッパ人がうまいです。ところが、研究はうまいのですが、いろいろやっただけは見ると、開発が

下手です。次に、アメリカ人の開発者に入れ替わって開発から始めるのですが、開発がうまくいっても生産への持って行き方が下手でした。最終的に中国人が生産への移行をやりとげました。やはり餅は餅屋というのがあるようです。その DRAM の開発を担当するアメリカ人が最初にやったことは、イギリス人がやった研究書類をポーランド人の見ている前で、多分コピーをしたのでしょうか、捨ててしまったのです。こんなやり方でやったから、開発がうまく行かないんだということ。

要するに 開発で重要なのは人の歩みだ道を行かないことです 人の歩みだ道を行っても あま

ありがとう、とね。インテルであっても、日本人の仕事に対してレビューすると、人格否定されたと思うようでした。日本人はもっとオープンにならないといけません。

人間には性善説と性悪説があります。何か新しいことをやっていこうというときには、その人のいいところを使っていききたいので性善説でやります。しかし、プロジェクトの終了時や検証時には性悪説でやりませ

日本学術会議中国・四国地区公開学術講演会聴講記

— 都倉信樹氏及び嶋 正利氏の講演を聴講して —

鳥取環境大学環境情報学部情報システム学科教授 実 森 彰 郎

平成16年6月5日、日本学術会議公開学術講演会が、日本学術会議中国・四国地区会議の主催、鳥取環境大学の共催により、鳥取市にある鳥取環境大学の学生センターで開催された。鳥取環境大学副学長・情報システム学科教授都倉信樹先生により「情報システム——学と実際——」と題して、続いて、会津大学客員教授嶋正利先生より「マイクロプロセッサの誕生と創造的開発力——マイクロプロセッサ開発物語——」と題して、講演が行われた。講演に先立って、日本学術会議第6部会員であり中国・四国地区会議の代表幹事の篠田純男岡山大学教授、および、日本学術会議第1部会員でもある加藤鳥取環境大学学長より開会の挨拶がされた。本日の講演テーマの分野である情報技術に関して、加藤学長は5千年前のエジプトで生まれた土木、ガリレオやニュートンによる物理学を引き合いに、その位

である。

講演後の質疑応答で、木村先生（香川大学長、会議会員）より、モデル転換論の紹介がされ、情報システム学の出組との類似性について指摘され、その学問化への支援をされた。また、1つの学問分野を形づくるのが良いのか、学際領域として留まるのが良いのかという問題提起もされた。

筆者は都倉先生の情報システム学科に所属しているので、常々聞いている内容ではあるが、改めて情報システムとは、について聴講し、整理することができた。必要なときに必要なものを学べる、これができる人材を育てるのは我々の大切な仕事であるなど、教育や自分の研究方法について見直す機会となった。

2. 「マイクロプロセッサの誕生と創造的開発力 — マイクロプロセッサ開発物語 —」

(嶋正利先生)

この講演会の計画を聞いたときは、「嶋正利」の話を直接聞けるんだ、と心が躍った。嶋先生は、現在パソコン等で広く使われているマイクロプロセッサを世界で始めて開発した1人である。嶋先生

から、命令されてやるよりも、自分から動いた方がおもしろいです。」

とても刺激的な講演であった。世界的な業績を上げられた先生だが、気さくで、自負心はあっても、全く権威的ではなく、心からの情熱に触れることができた。

以上2つの講演、このようなすばらしい講演会を企画された日本学術会議中国・四国地区会議はじめとする関係者の方々に感謝して聴講記を終える。

多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学 教授 松本 俊夫

(21世紀 COE プログラム「多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究」拠点リーダー)

(1) はじめに

ご紹介を頂きました松本でございます。私どもの COE 拠点においては多因子疾患の克服に向けて、プロテオミクスの手法を用いたアプローチによる研究を展開しております。多くの重要な疾患はいわゆる多因子疾患であり、その原因は様々な遺伝因子および環境因子が多様に複合していることから、従来のように一つ一つの遺伝子あるいはその産物を解析するという方法ではその病因・病態解明が困難であります。またポストゲノム時代と呼ばれる今日、遺伝子そのものの解析のみでなくその蛋白産物の機能解析が重要となります。

ン-11 (IL-11) に注目した研究を進めております。またステロイド過剰におきましては、性ホルモンの低下に加え、腸管でのカルシウム吸収や腎臓でのカルシウム再吸収など全身のカルシウム代謝に影響を及ぼして骨吸収を変化させますが、さらに重要な要因として骨芽細胞の分化や機能を抑制し、アポトーシス（細胞死）を誘導するといった骨形成側の障害が貢献しています。このように骨粗鬆症と一口に言いましても実に様々な誘因や危険因子により複雑かつ多様な病態を呈し、まさしく多因子疾患の見本とも言える疾患なのです。

2. 力学的負荷の減弱による骨粗鬆症

骨の形成・吸収のバランスを保つ生理的で最も重要な因子は力学的な負荷で、逆に力学的な負荷が減少する宇宙飛行の微小重力環境や寝たきりの状態では、骨の吸収が高まる一方で骨の形成が落ちることで非常に大きなアンバランスが生じて、不動態骨粗鬆症という病態が起るようになります。

我々はこれらの二つのアプローチを平行してとりながら、まず AP-1 転写因子に注目して力学的負荷刺激がもたらすシグナルの解析を進めました。力学的負荷は、AP-1 転写因子を構成する Fos, Jun ファミリーのうち特に Fos ファミリーに属する c-Fos の発現を、一過性に30分以内という非常に早い時間に誘導することが知られております。このことから従来、c-Fos の誘導がその後の様々な骨形成シグナルに重要だと考えられてきました。しかしながら c-Fos をマウスで過剰発現させますと骨芽細胞の腫瘍化が起こり、骨形成自体は促進されないということが分かりました。そこでむしろそれ以外の Fos ファミリーの因子がより重要である可能性を考慮いたしまして、c-Fos 遺伝子を欠失させたノックアウトマウスから採取しました骨芽細胞に対する力学的負荷の効果を検討しました。そういった

を持っている可能性が考えられました。そこでそれぞれ delta-fosB と JunD を細胞に共発現させ、AP-1結合領域への結合をDNA沈降アッセイにより検討した結果、確かに delta-fosB と JunD が IL-11遺伝子の AP-1結合領域に結合することが分かりましたので、これらが AP-1標的遺伝子の転写制御に重要な機能を果たしている二量体を形成していると考えられました。

それでは delta-fosB の転写の制御がどのように行われているのかということが次の課題になります。そこで fos-B/delta-fosB の遺伝子の転写調節領域をクローニングし、転写制御機構の解析をさらに進めたわけであります。その結果 fos-B 遺伝子の転写は確かに力学的負荷により誘導され、それは SA-CAT をブロックするガドリニウム添加、細胞内のカルシウムのキレート、あるいは ERK の活性化の阻害、いずれによってもほぼ完全に阻害されるということが分かりました。そこでさらに転写

ある BMP 受容体により直接為されるものですが、それでは力学的負荷による Smad1 のリン酸化はどのように起こるのでしょうか。これには全く手がかりがありませんので、様々なキナーゼ抑制薬の効果を無作為に試してみました。すると唯一、PKC: protein kinase C の阻害薬を加えたときのみ、力学的負荷によって起こる Smad1 のリン酸化がきれいに阻害されることが分かりました。PKC には様々なサブタイプがありますが、conventional type である cPKC のみを阻害する阻害薬では Smad1 のリン酸化に影響を及ぼさないこと、また TPA で 24 時間処理して PKC を枯渇させた場合には Smad1 のリン酸化が阻害されるという実験結果から、novel class の nPKC が力学的負荷による Smad1 のリン酸化に重要であることがわかりました。

3-5) AP-1 と Smad1 との協調作用

このように力学的負荷は骨形成誘導因子 BMP のシグナルを伝達する Smad1 を活性化するということがわかりましたので、delta-fosB との関係も、再び IL-11 の転写調節に戻って検討いたしました。Smad1 と delta-fosB をそれぞれ単独あるいは両者を同時に骨芽細胞に導入して IL-11 の転写活性に対する影響を見ますと、各々は単独でも若干転写を促進しますが、両者を共発現させますと、さらに強く転写の促進が認められました。そしてこの協調的な効果は全て AP-1 結合配列に依存していました。また、IL-11 遺伝子上の AP-1 結合配列には delta-fosB および JunD が結合するというを前に申し

知られておりますが、そういう「癌種」による組織特異的な転移には、腫瘍と転移組織の細胞や基質との相互作用が重要と考えられております。

2. 多発性骨髄腫

2-1) 骨髄腫の病態

そのような中で特にほぼ骨にしか存在し得ない腫瘍として「多発性骨髄腫」があります。多発性骨髄腫は終末分化したBリンパ球であるプラズマ細胞の悪性腫瘍ですが、骨に定着して広範かつ重篤な骨破壊をもたらし、造血・免疫機能を障害するとともに異常免疫グロブリンを大量に産生して様々な異常をもたらします。骨髄腫の患者さんの症状の半分近くが骨の病変に伴う痛みであります。これは知覚障害、骨折などによる症状であり、このいずれもが重篤であります。また高カルシウム血症もみられ、これが直接の死因となることまであります。こういう重篤な合併症を考えましても、骨というのが骨髄腫の病態において重大な標的臓器であるということがわかります。この骨髄腫の予後に関しましては、1960年代までは50%生存期間が1年以内と極めて予後不良でしたが、いわゆるMP療法が導入された1970年代以降は、50%生存期間が3年を越えてきております。ところがその後は、強力な化学療法や骨髄移植などの治療法の登場にもかかわらず、その生命予後はほとんど改善しておりません。骨髄腫細胞は骨あるいは骨髄の微小環境の中でゆっくりと増殖しながら快適に住み着いており、化学療法にも強い抵抗性を示します。そこで骨における骨髄腫細胞の生育に好適な環境とは何かを解析することが、骨髄腫に対する治療を考える上で非常に重要と考えられるわけです。そこで私どもは、特に多発性骨髄腫と骨との相互作用に注目して、骨吸収の促進機序、破骨細胞との相互作用、血管形成、骨形成の抑制機序などについて検討を進めて参りました

2-2) 骨髄腫による破骨細胞分化促進機序

まず骨吸収の亢進についてですが、骨破壊病変の局所には骨髄腫の周囲に多くの破骨細胞が活発に骨を吸収する像がみられることから、骨髄腫細胞が何らかの破骨細胞活性化因子 (osteoclast activating factor: OAF) 産生していると考えられてきました。これまでにその候補として lymphotoxin, IL-1, IL-6, PTHrP などの様々な因子が注目を集めましたが、結果的にどれも普遍的に重要なものではないと結論されてきました。私どもは、大部分の骨髄腫が産生する C-C ケモカインである MIP-1 α , β という因子に注目してきました。この MIP-1 は既に破骨細胞誘導を持つとの報告が為されておりましたので、骨髄腫における MIP-1 の発現と骨破壊病変との関係を検討しました。その結果、骨破壊病変が強いほど MIP-1 を産生している頻度も高く、また産生量も多いということがわかりました。さらに、骨髄腫細胞の培養上清を骨髄細胞培養系に添加しますと破骨細胞形成が促進されましたが、そこに MIP-1 もしくはその主たる受容体である CCR5 の中和抗体を同時添加いたしますと、破骨細胞形成が著明に抑制されました。したがって、MIP-1 が主たる OAF である可能性が示

[Redacted]

[Redacted]

sFRP-2の重要性を検討するために、抗体を用いた免疫除去実験を行いましたところ、骨髄腫培養上清から sFRP-2を免疫除去いたしますと、その骨芽細胞分化抑制活性のほとんどが消失してしまうことがわかりました。したがって、骨髄腫細胞は sFRP-2の産生による Wnt 作用の抑制を介して骨芽細胞分化を抑制し、骨形成を低下させる可能性が明らかとなったわけです。

以上のような多角的な研究から骨あるいは骨髄という微小環境と骨髄腫細胞との相互作用が、骨髄腫の病態形成と進展に重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。これらの研究を基にプロテオミクス的手法を用いて、骨吸収促進、骨形成抑制、腫瘍進展などに関わる因子をさらに網羅的なレベルで同定・解析するとともに、骨髄腫腫瘍抗原特異的抗体の抗原同定なども通じて、骨髄腫の新たな治療標的の同定を目指してまいります。以上です。ご静聴、ありがとうございます。

よびそれに基づく新たな骨形成促進薬の開発につながる、と結論した。

もう一つの話題は悪性腫瘍である。癌の転移は複数の過程により成立するが、転移の好発臓器には、特定の癌腫に対する好適な環境が存在するという、いわゆる“seed & soil”説が強調された。このような微小環境を解明していく良いモデルの一つとしてほとんど骨髄にしか存在しない悪性腫瘍である多発性骨髄腫が提示され、腫瘍と骨組織との相互作用についての様々な側面に関する研究成果が報告された。まず多発性骨髄腫がMIP-1というケチカイン産生により破骨細胞を誘導するメカニ

来から知られている交感神経優位な状態、精神病の急性増悪、抑うつ反応があります。例えば心的外傷後ストレス症候群では、種々の反応がみられ、感情の変化に伴う自律神経反応や行動変化がみられます。

ストレスの生体反応の推移をみると、ストレスを受けると、まず警告反応期になり少し抵抗力が落ちてくる。それに対してがんばっていこうという形で、反ショック相がみられ急性疲労を感じます。それから人間は、抵抗期に入ってがんばるけれども、それが長期に強いストレスを受けると慢性疲労に陥り、どんどん抵抗力落ちて最後は疲へい期になり死に至ることになります。

●ストレス制御に対する社会の大きな期待

ストレスを受けると生体は神経、免疫、内分泌ホルモンを介していろいろな生体反応が起きます。

学術的意義としては、ストレスの客観的評価の確立、ストレス制御インフォマティクスの構築、ナノバイオ解析技術の確立、そして食品機能を評価するシステムを確立できることです。この新しいストレス栄養科学を創成すると、社会的意義としては、子どもの健全な精神発達と人格形成、ストレス関連疾患の予防、心のケアができる管理栄養士の養成、個人の特性に基づく栄養管理法の確立、科学的根拠に基づいた機能性食品の開発、ストレス制御に関連した情報発信および新しい産業の創出が可能になります。

●ストレス評価システム

心进行评估するシステムやストレス进行评估する技術が確立されています。ストレスが末梢白血球中の遺伝子発現を変化させることから、mRNA量を解析することによってストレスあるいは心の状態を

無いところへ行く時間や距離を測定すると、ストレスすなわち不安度が評価できます。マウスにか

し、さらに治療前と治療後の遺伝子発現を比較しました。その結果、うつ病患者は遺伝子発現パターンから2群に分けられることが明らかになりました。健常人と比較して発現が低下してくる遺伝子が22個あり、逆に増加した遺伝子が20個ありました。このうち、うつ病患者に特異的に発現が低下する

部臨床栄養学分野武田英二教授の「ストレス制御を目指した栄養科学」と題した講演についてその要旨を紹介させていただく。

座長の労をとられた苛原稔徳島大学医学部・歯学部附属病院副院長から徳島大学医学部栄養学科は国立大学唯一の栄養学研究科であり徳島大学の看板の一つとして輝かしい成果を挙げてきたことが紹介された。これを受けて、武田英二教授が代表者として進められている「ストレス制御をめざす栄養科学」プロジェクトの進捗状況を熱っぽく紹介された。

最初に研究拠点形成の必要性について紹介された。ストレスを起因とする心の疾患、特に、うつ病の増加により自殺者が年間3万に以上に達し国民総生産（GDP）の一兆円に相当する損失となっていること、新潟中部地震などの災害を契機とした心的外傷後ストレス障害（PTSD）が注目されていること、こどもの健全な心の発達を阻害するさまざまな環境要因によりこどもの心の疾患の増加が大きな社会問題になっていること、などをあげられ、食を通じた心の安らぎや、高次機能性食品摂取によるストレス緩和やストレス耐性の誘導をはかることはストレス社会を生き抜くための重要な手段であり、「こころの栄養学」と名づけた新しい分野の創設と人材育成の重要性を力説された。

本COE研究拠点は、1) DNAチップによるストレス関連遺伝子の発現解析とナノデバイスによるストレスマーカー蛋白質の解析を通じて客観的な新しいストレス評価法を開発するストレス評価班、2) シーズ化合物の探索、ケモインフォマティクス技術による構造活性相関、脳内デリバリーシステムの探索、実験動物による行動解析を通じて高次機能性食品を開発する高次機能性食品開発班、及び、3) 臨床医学・臨床栄養学的評価を行う臨床評価班、から構成されていた。それぞれの班の間は役割分担が明確であり、有機的に構成されていた。

ストレス評価班はこれまでにかなりの実績を積み上げていた。健常人のストレス応答を介在する遺伝子群、うつ病の機能候補遺伝子群ならびに病状を反映する遺伝子群の絞込みがほぼ終了しており、
正常なストレス応答とうつ病に特徴的な病的なストレス応答が遺伝子発現プロファイルでその目星に

平成16年度中国・四国地区会議 事業実施報告