

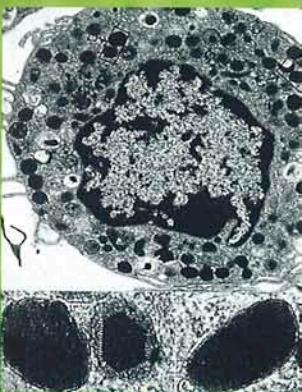
"いのちの科学"を語りたい。

SENRIL news

千里ライフサイエンス振興財団ニュース

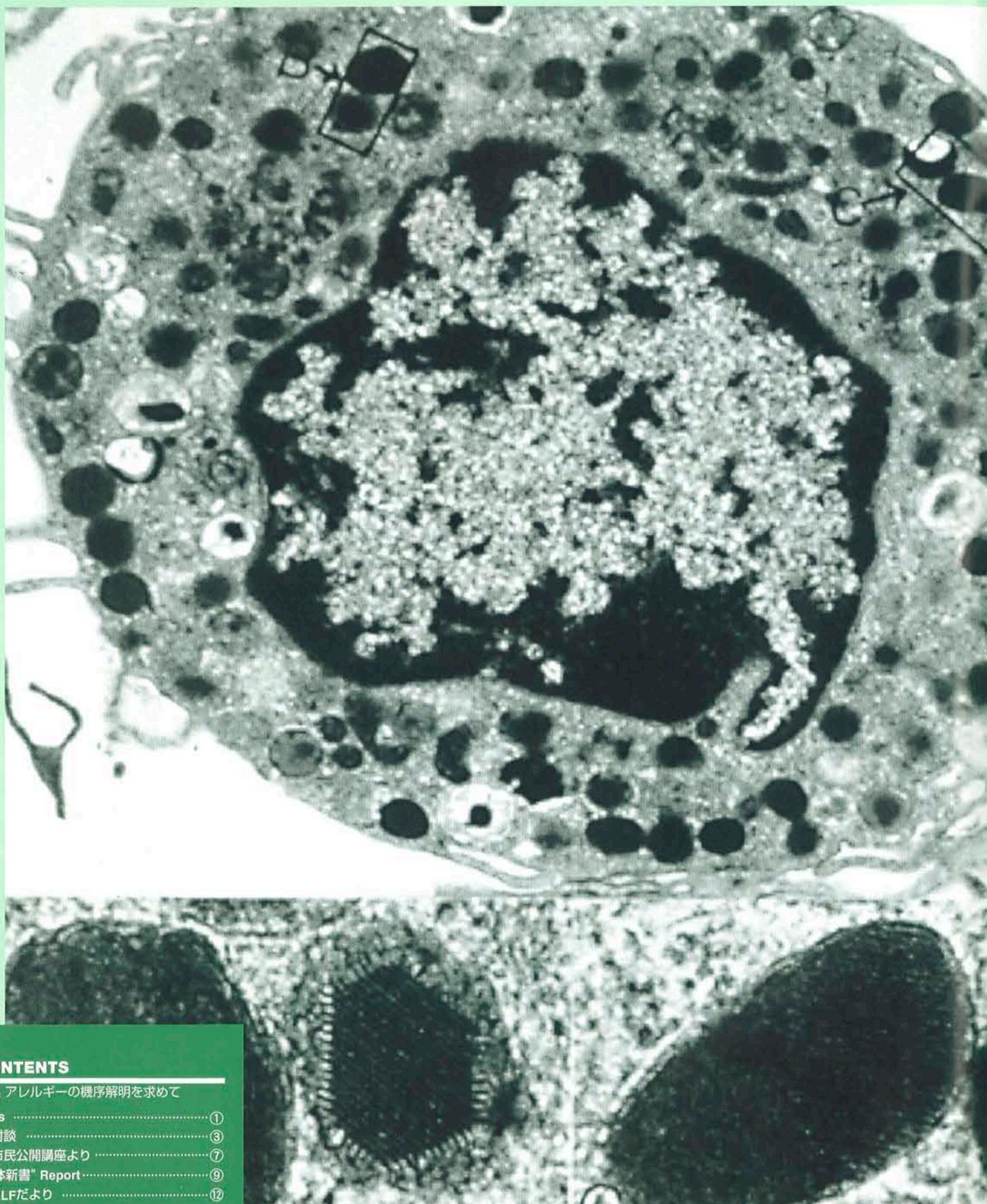


2000.5



特集

免疫グロブリンEの産生が原因!
アレルギーの機序解明を求めて



CONTENTS

特集 アレルギーの機序解明を求めて
Eyes ①
LF対談 ③
LF市民公開講座より ⑦
"解体新書" Report ⑨
千里LFだより ⑫
Information Box ⑬
Relay Talk ⑭

「ヒトの肥満細胞の電子顕微鏡写真」—核のまわりにたくさんある黒い丸いものが顆粒で、ヒスタミンはその中にっています。写真の下の部分にあるのは、顆粒を更に強拡大したものです。(写真提供:石坂公成氏)

花粉症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患は、本来は細菌やウイルスなどから体を守る免疫反応が花粉やダニなど無害なものに対しても過剰に働くために起こります。現在、10人に1人の日本人がスギ花粉症だともいわれています。アレルギー性疾患の増加は、遺伝や環境の変化が重なって根本的な解決は容易ではありませんが、こうしたアレルギー反応の分子レベルでのメカニズムは次第に明らかになってきました。

今回、LF対談に登場していただいた石坂公成氏は、1966年にアレルギー反応の原因として免疫グロブリンE(IgE)という抗体を発見され、その後の研究発展に大きく貢献されました。細菌やウイルスなどの抗原が体内に入ると、全身をめぐる免疫細胞の一種であるリンパ球のB細胞によって抗体が作られます。抗体にはタンパクの構造によってIgG、IgA、IgM、IgD、IgEの5種類があり、その役割もわかってきてています。

通常、血清中にはIgGが一番多く、IgEはほんのわずかしかいません。しかし、IgEは気道や消化管の粘膜や皮膚に多い肥満細胞や血液中の好塩基球(白血球の一種)と結合する性質を持ち、それが抗原に反応するとさまざまな化学伝達物質を出して、アレルギー症状を起こすのです。たとえば、鼻の粘膜の

肥満細胞に結合したIgEが抗原に反応するとヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され、血管から水分が漏れだして粘膜がむくんで鼻づまりを起こしたり、神経が刺激されにくいやみをしたり、鼻汁が分泌されたりします。

アレルギー性疾患では、血清中に、特定のアレルゲンに対するIgE抗体があります(正常の人の多くはIgE抗体を持っていません)。また、B細胞が抗体を作るにはやはり免疫細胞の一種であるヘルパーT細胞の助けが必要ですが、インターロイキン4というサイトカイン(生理活性物質)を出してIgE抗体産生を促進するヘルパーT細胞の存在もわかつてきました。同じ抗原に対して、IgE抗体を作る人と作らない人がいます。それは、特定の抗原に対してアレルギー反応を起こしうるIgE抗体量を作るB細胞やT細胞を持っているかどうかによると考えられます。

石坂氏はIgE抗体が肥満細胞や好塩基球と結合する仕組みも明らかにされました。また、血清中ごく微量のIgE抗体のタンパクを同定するために用いた方法は、その後多くの研究者に利用されています。花粉症の季節になると憂うつになる人が大勢います。アトピー性皮膚炎で悩まれている人も多いでしょう。今後のアレルギー研究の進展が待たれます。

■アレルギーの分類

一般的にいわれるアレルギーはI型のことです。

型	抗体など	疾患
I型 即時型アレルギー	IgE	花粉症、喘息、アレルギー性鼻炎、アナフィラキシー・ショックなど
II型 細胞溶解型アレルギー	IgG、IgM	自己免疫性溶血性貧血など
III型 免疫複合体型アレルギー	IgG	血清病、膠原病など
IV型 遅延型アレルギー	T細胞	接触皮膚炎、ツベルクリン反応、移植拒絶反応
V型 抗受容体アレルギー		バセドー病など

免疫グロブリンEの产生が原因! アレルギー反応の分子レベルでのメカニズム解明が進む

アレルギーの機序解明 を求めて

IgE抗体はどのようにして見つかった?

岡田●この度は日本国際賞の受賞、おめでとうございます。

石坂●ありがとうございます。私はもう忘れられた人間だと思っておりましたら、頂くことになりました。

岡田●とんでもない。アレルギーの基本メカニズムを明らかにされ、私も含め、免疫学の大先輩としてみんなへん尊敬しております。ところで、先日、新聞を見てましたら、花粉症はサルもあるんですね。

石坂●あるんです。動物ではサルのほかにイヌがあります。イヌはずいぶん昔からわかつておりまして、花粉症もありますし、喘息もあります。

岡田●この頃は、アトピーといいますか、アレルギー性の症状をもつ人が増えましたね。

石坂●増えました。ことに日本では。アメリカでは昔から多かったんです。40年前に私がアメリカに行った頃から、ブタクサの花粉症など典型的なアレルギー性疾患がたくさんありました。ところが、日本では非常に少なかったんです。私は、その頃に日本の患者さんの血清を使って自分の腕で皮膚反応をやってみたんですよ。そうしたら、血清を2倍とか5倍に薄めたら、もう反応が出なくなる。それがアメリカの患者さんでしたら何千倍に薄めても出るんですよ。全然、出方が違う。

岡田●日本では見たこともないようなものだった(笑)。

石坂●今は日本の患者さんも、アメリカの患者さんも違わないですね。

岡田●実はうちも家内が10年来の喘息でしてね。それは先生が見つけられたIgE抗体が関与しているということで、今日はそのIgEが見つかったあたりのことをお話しいただけませんか。

石坂●1921年にドイツのプラウスニッツがアレルギー性皮膚反応の原因として血清中にレアギンを見つけました。しかし、レアギンという名前がだいたいおかしな名前でして、要するに反応性物質です(笑)。その頃はまだ、抗体がタンパク質であることもわからなかった時代ですから。しかし、50年代にタンパク質を分画するいろんな方法が出てきました、レアギンは何かわかりませんでした。なぜわからなかったかというと、普通の抗体とは少し性質が違っていた。普通の抗体というのは今の言葉でいうとIgGですね。それに、その頃はまだ抗体タンパクは1種類だと思っていたんです。レアギンは、それとは違う性質でしたから、抗体って呼べなかったんです。それが60年代に入りましてから、抗体活性をもつタンパクは1種類じゃないんだということがわかり、免疫グロブリンという概念が出てきました。

岡田●それを探さないといけないというこ

とになったわけですね。

石坂●それで62年にベルギーのヘレマンスがIgA分画の中にレアギンがあると報告しました。私がアメリカに行きましたのは62年ですが、それから2、3年はレアギンはIgA抗体であると結論されていました。

岡田●そうでしたか。

石坂●それではなぜ私がこれは怪しいと思ったかと申しますと、彼の方法でもって患者さんの血清からIgAをとります。確かにその中にレアギンは回収されるんですよ。ところが、私が血液型物質で免疫した正常人の血清のIgAをとって調べてみたら、全然レアギンの活性がない。これはおかしい。私のこれまでの研究では、血液型物質に対するIgA抗体だって、アレルゲンに対するIgA抗体だって同じ活性があるはずなんです。そこで、IgAに対する抗体を作って、レアギンのあるIgA分画からIgAを除いてみました。上清は水みたいなもんですよね(笑)。そうしたら

上清にレアギンが全部残っている。これはちょっと信用できません。残っている免疫グロブリンは μg しかないんですよ。

岡田●こりゃまた少ないですね。

石坂●ところがこの上清は、患者さんの元の血清と同じぐらいレアギン活性がある。そんなこと誰も信ひませんよね。そのときわかっていた免疫グロブリンはみんな血清1cc中、mgのオーダーですから。いちばん困りましたのは、そんなに少ないタンパクだと今までのやり方では分離できないことです。その当時は精製したタンパクがmgないと、これがどんなタンパクだと言えなかつた。しかし、患者さんの血清を何リットルもとるわけにはいかない。ですから、ほかの人たちがうまくいかなかった理由はレアギン活性を持つタンパクがもっと多いと思っていたからです。結局、精製以外の方法を考えなくちゃこのタンパクを同定することはできない。それで、このタンパクだけに反応するよ



ラホイヤアレルギー免疫研究所所長
石坂 公成氏 VS 岡田 善雄理事長
《LF対談》
(財)千里ライフサイエンス振興財団

うな抗体を作ったらどうかとなりました。ウサギを免疫してとれた抗血清から、今度はIgGやIgAに対する抗体を除去する。

岡田●えらい大変やったやろうけど。

石坂●その抗血清は、正常血清に加えると何の反応も出ない。IgEの濃度が低いから出ないんです。ところが、患者さんの血清に加えたときにアレギンを吸収してその活性を失わせるものがあった。65年のことです。

岡田●しかしそれ、ちゃんと作るの、えらい粘られたでしょ。

石坂●粘りましたよ。我々の仕事の後ではほかの人もアレギンに対する抗体を作ろうとしたんですが、誰もできなかった。追試ができないわけです。

岡田●抗体というのはずいぶん粘らんと、思うようなものはとれんようですね。

石坂●我々だって何匹もウサギを免疫したんですけど、何年かかっても2匹くらいしか作りませんでした。

岡田●ほんとにウサギの個体で違うんですね。

石坂●結局、追試ができないので、1年ぐらいたったら、あれは嘘だろということになりました。そうしましたら、67年にスウェーデンで見つかった非定型的骨髄腫タンパクの性質が我々が報告したIgEの性質と同じだということで、調べてみたら、我々のアレギンに対する抗体がそのタンパクと反応したわけです。第2例目がアメリカでも見つかって、ようやくIgEに対する抗体をみんなが作りだして追試ができるようになった。それで我々の仕事は本當だということになったんです。

そんなことで、IgEでプラウスニツツの皮膚反応が出るということはみんな認めたんですが、病気となりますと。

岡田●そうか、それは難しいですね。

石坂●病気はほかの原因だろうということですね。そう言わされたものですから、サルの肺組織を使ったりして調べると、確かにIgEによってアレギー症状を起こすヒスタミンやロイコトリエンが出ることがわかりました。そのへんは70年頃になってわかったことです。

病気となると 一筋縄ではいかない

岡田●ところで、IgEは悪いことばかりしているわけですか。

石坂●人間ではわかっておりません。動物実験では、寄生虫に対してそれ自体で役立っている可能性もありますし、もうひとつはIgGを局所へ動員する。そういう機能はあるみたいですね。自分が中和する力は弱いのですけれど、血管透過性を上げて、ほかの抗体を集めてくるんですね。

岡田●この頃、よく言いますでしょ。日本人は昔、寄生虫がいたから花粉症にからなかつたと。

石坂●それは私はあまり賛成しないんですよ。寄生虫感染ではIgEがよくつくられます。寄生虫の患者さんのほうがアレルギーの患者さんよりはるかにIgEが高いんです。私はむしろ細菌感染が問題だと思います。今はそれが非常に減っています。そうすると、免疫応答を助けるヘルパーT細胞が感染防御に必要

なTh1タイプでなく、IgE産生に向かわせるTh2タイプになってみんなIgEを作るようになる。

岡田●どっちにシフトするかというのがキーになるわけですか。

石坂●面白い統計があるんですよ。15年ほど前に日本で調べられたスギ花粉症の陽性率なんですが、それを年齢別にするとある年を境に極端な段ができる。

岡田●戦前戦後ぐらいですか。

石坂●そうです。1945年以前に生まれた人と以後に生まれた人ではとんでもなく違うんですよ。戦前に生まれた人は。

岡田●いろんな細菌にさらされていましたかな(笑)。

石坂●ですからアレルギーも起りにくいくらい思っています。それは非常に面白い結果だと思いますね。

岡田●結局、サルにしても日本は里山のサルですから、人間社会の衛生状態と同じみたいですね。実験のために南方からカニクイザルを連れてくると、ほとんどヒシカの抗体をもっているけど、日本のサルは何にもない。

石坂●犬だって一緒に住んでますからね。アメリカの犬はブタクサの花粉症によくかかりますよ。

岡田●スギの花粉も山を手入れせんから、余計に増えているようです。

石坂●増えていることは増えています。ですが、それが主な原因じゃないと思います。戦前と戦後の差は花粉の量じゃない(笑)。

岡田●そっちのほうはっきりしている。実は財団でね、病気の話の公開講座をずっと続けているんですが、アトピー性皮膚炎のお話ををしていただいた先生がおっしゃるにはとにかく海の水で泳がせろと(笑)。とにかく皮膚をきれいにしろと、その一つの方便として海水で、水はあかんと言うんですわ、海水のプールで泳げと。結局、あとで拭くわけですからね、それだけで60%は治るんじゃない

かという話をされました。聞くところによると、外国でも海水で泳がせるというのはあるようですね。

石坂●皮膚をきれいにすると同時に、そういう経験をさせるのは鍛錬するわけですよ。ヨーロッパではずいぶん盛なんんですけど、アレルギーの子供を施設に集めまして、一定期間親から離して鍛錬するんですよ。やはりそういう心理的な要因も大きいですね。免疫だけじゃないんですよ(笑)。

岡田●身体全体をうまい方向にもっていかないといかんわけですね。

石坂●我々も研究を始めたときはさんざん言われました。アレルギーには免疫は関係ないんだよ、だいたいブタクサの絵を見せれば呼吸困難が起るんだからと。そういう子もいるんですね。ですから、その当時はアレルギー性疾患というのは、心因性の病気とか、特異体質による病気とかいわれてました。

岡田●確かに心理的にバランスの悪い方というのも多いですね。

石坂●それは事実としてありますね。

岡田●そこまでいくと複雑ですね。

石坂●私どもにはとても手が出ない。

岡田●いや先生は基本をちゃんと作られたんやから。あとはほかの連中がその土俵の上でやればいいわけで。

石坂●私はアレルギーをやっている人にときどき言いますけど、我々がやってきたことは正常な細胞を使ってアレルギー性の反応がどうして出るかを調べたのであって、病気を調べたんじゃないんですよ。病気はまだこれからなんです。

は使いやすかったんですね。

岡田●試験管の中で一生懸命培養をやつたら、なんかお城を乗っ取られた感じでね。一時期だいぶショックしました、実は。ただただ培養してというのはあんまり迫力がないんですね。

石坂●ですけど、私はそういうことで一つ感じことがあるんですけど、非常に苦労してね、あるところまでもっていってシステムをつくり、それが元になって、たとえばあるサイトカインが増殖因子であることがわかる。そうしたときに、ヨーロッパやアメリカの人たちは前のことも大事にしてくれます。ところが、日本の論文なんか見ると最初からサイトカインありきですよね。

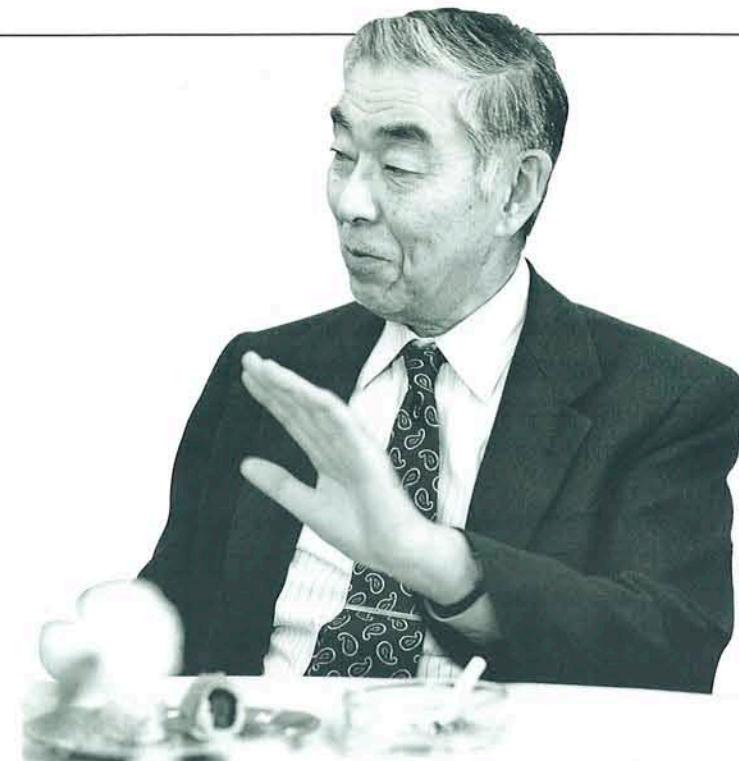
岡田●昔のことはすぐ忘れてしまう(笑)。

石坂●実用的な意味はあるんでしょうけど、根本的にね、そういう石垣を作るというようなことは評価しないんじゃないかという気がします。

岡田●言わされたら、その通りなんでしょうね。研究室の中でも昔の歴史がどのように教えられているか。だけど、僕はなんか歴史のないところばかりやってしまいましたから。

石坂●歴史のあるところは面白くありませんからね(笑)。しかし、基礎になっていることはなるべく無視するという傾向はありますよね。それはやはり問題ですよ。

岡田●そうですね。うちの財団も10年たちました。次の10年、財団の存在意義をどのようにもっていったらいいか、気になっていましてね。よい考えがあれば教えてください。今日はお忙しいところありがとうございました。



石坂 公成氏プロフィール

1925年、東京都生まれ。48年東京大学医学部医学科卒業。54年医学博士。国立予防衛生研究所血清部免疫血清室長。62年コロラド大学医学部微生物学助教授。63年小児喘息研究所免疫部長。70年ジョンズ・ホップキンス大学医学部内科兼微生物学教授。81年同大学医学部免疫学部長。89年ラボイヤアレルギー免疫研究所長兼リボルニア大学教授。96年より同研究所名誉所長。専門分野は免疫学、アレルギー学。受賞は朝日賞、恩賜賞、日本学士院賞、文化勲章、勲一等瑞宝章ほか。所属学会は日本アレルギー学会、日本免疫学会など。



岡田 善雄理事長プロフィール

1928年、広島県生まれ。52年大阪大学医学部卒業後、同大学微生物病研究所助手、助教授を経て72年教授に就任。1982年～87年同大学細胞工学センター長。90年7月より千里ライフサイエンス振興財団理事長。91年4月より大阪大学名誉教授。同時に岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所評議員等を務める。専門は分子生物学で、特殊なウイルス（センダイウイルス）を使うと細胞融合が人為的に行われることを見出し、57年に世界初の細胞融合に関する論文を発表し、世界的な反響を呼ぶ。これらの先駆的業績により、朝日賞、武田医学賞、日本人類遺伝学会賞をはじめ数々の賞に輝き、87年に文化勲章を受章し、93年には日本学士院会員となる。



成人病シリーズ第26回 「心臓病治療の進歩」

言うまでもなく、わたしたちの心臓は毎日毎日1日の休みもなく動いています。心臓の休みない拍動は1日に10万回におよび、人生80年と計算すれば実に生涯30億回もの拍動を繰り返す驚くべき精密機械が心臓です。こうした心臓の拍動のリズムの異常である不整脈、心臓の血液を全身に送り出すポンプとしての働きが低下する心不全、そして心臓疾患の最終の治療法としての心臓移植についての講演です。

脈の異常で余命を判断した時代もあった

「心電図のような機器のない時代には、もっぱら脈の様子をみることで心臓の異常の有無を診断してきました」まず不整脈学の歴史から話をはじめられたのは、国立循環器病センター心臓内科の栗田隆志先生です。

動脈の拍動（いわゆる脈）を、心臓そのものの活動と深く結び付けて捉えるようになったのは、実に中国は漢の時代にまで遡ります。当時は脈の乱れが40回に1回あれば余命は4年、10回に1回あれば1年とされていたといいます。

「不整脈があると診断されると、すぐさま生命にかかわるものと早や飲み込みをして、かえって動悸を高まらせ、このままでは心臓が止まってしまうのではないかと、パニックになる患者さんも居ないではありませんが、これも脈の乱れで余命を診断した時代の記憶のなせるわざでしょうか。不整脈の多くは良性であり、無闇に恐れてはなりません」と先生は言い添えられます。

医療機関で正確な診断を受け、患者さん自身が病気の全体像を充分に理解、把握することがなにより肝心だそうです。

心電図の普及にともない、不整脈には徐脈、頻脈、期外収縮の3種類のすることが分かっています。

「徐脈とは心臓の中で電気信号が作られなくなったり、途中で途切れたりして起こる不

整脈のことで、ベースメーカーの登場で治療法が飛躍的に進歩した」といいます。医用電子工学の発展により小型軽量化も進み、小さなものでは500円硬貨を3枚重ねたほどの大きさで、植え込んだ跡も目立ちません。

一方、頻脈は異常に速い電気信号が作られたり、電気の流れが空回りすることで起こります。頻脈の治療法は「カテーテルによる診断と治療、除細動器を植え込む治療が開発され、目覚ましい成果」をあげています。

最後の期外収縮は、予想されたよりもタイミング早く刺激が作られる現象をいいます

が、「いずれにしろ不整脈に対する診断と治療法の発展は目覚ましく、たとえ重症の不整脈であっても、今はなんらかの治療法が見出せる時代です」と栗田先生は話を結ばれました。

心臓は全身に酸素と栄養を補給するポンプ

「心臓は車のエンジンにも譬えられる、一種のポンプで、このポンプは1日に8トンもの血液を身体中に送り出しています」

国立循環器病センター心臓内科部長・宮武邦夫先生によると、心臓の筋肉が収縮したり拡張したりして、ポンプ機能の役割を果たしているのだといいます。血液は、まず静脈から心臓の右心房に戻り、右心室を経て肺に送られ、酸素を取り入れます。酸素でリフレッシュされた血液は左心房へ戻ってから左心室を経て、全身に酸素と栄養を送り出しているのです。

「心不全とは、もとになんらかの心臓の病気があり、そのためにこのポンプの働きが低下して、身体が必要とする十分な血液を送り出せなくなった状態のことです」と宮武先生。

では、ポンプのどこが悪くなるとそういう状態が起きるのでしょうか。「大別すれば2つ。1つは心臓の弁の問題で（心臓には4つの弁がある）、弁がうまく働くなくてポンプの機能が低下するもの。2つめは、血液を吸い込んだり送り出したりするために収縮と拡張している心筋が弱くなるものです」

ポンプの機能が低下すると、身体では様々な代償作用が働いて心臓の機能低下をカバーしますが、いよいよカバーしきれなくなると自覚症状が現れることになります。「軽度の症状としては、尿量の減少、身体のだるさ、疲労感、食欲減退、腹部膨満感、手足の浮腫など。中程度では、動悸、息切れ。それも、平地では平気でも階段では息が切れるような状態。重度になると咳、痰（ピンク色）、身体を平らに就寝すると息苦しく、座ると楽になるなど、身体を動かさなくても症状が出るようになります」

治療は「弁が原因の場合には比較的容易で、軽度なら内科的対症療法。外科的治療が必要な場合では、カテーテルで狭窄弁を広げたり、逆流する場合には人工弁に置き換える手術などがあります。心筋が原因の場合はなかなかに厄介で、適切な治療のないのが現状。筋肉の病気で一番典型的な拡張型心筋症では、最終的に心臓移植の適用を選択するしかない患者さんが多いのが実情です」と重い現実をも

示された宮武先生でした。

移植は心臓病治療における最終の選択

わが国における心臓外科の泰斗、国立循環器病センター名誉総長・川島康生先生によると「世間では、一般に人の心臓が止まって『ご臨終です』という観念がありますが、それは実際的には『ご臨終』ではなく、その後20分くらいは大抵の心臓はマッサージによって蘇生が可能で、本当の臨終は、心停止後何分かが経って、脳の機能が完全に無くなつてはじめて確認される」ものだそうです。

あるいは心臓移植という画期的方法を考えられたのは、このマッサージによって蘇生可能なおよそ20分の時間がもたらしたものと言えるかもしれません。

「心臓移植に関する研究は、今世紀初頭から行われてきた」といわれます。最初のうちには、チンパンジーの心臓を人間に移植する手術なども試みられましたが失敗しました。それというのも「当時は拒絶反応とか、免疫抑制などという領域のことが分かっていなかったから」だそうです。それでも1967年に至って、南アフリカのバーナード博士が初めて臨床実施に成功。世界的なニュースとなりました。一方、人工心臓の開発も移植に遅れること約半世紀でスタート、永久使用目的の最初の臨床例は1982年でした。その後も数例に用いられましたが好結果は得られず、目覚ましい進展は見られませんでした。

「バーナード博士以後、曲折はありましたが心臓移植は徐々に好成績が上げられるようになるとともに欧米では認知されるようになりました。今までに全世界で5万余例に達しました。現在、毎年約4000例実施されています」

停滞していた人工心臓開発も、心臓移植の普及とともに、ドナーが現れて移植可能となるまでのつなぎとしての補助人工心臓が、広く用いられるようになりました。

わが国では1998年10月から、漸く臓器移植法が施行されました。しかし「この法律には脳死が人の死であることが明記されていない、など臓器提供の障害となる多くの問題をクリアしなければならないでしょう」と川島先生は指摘されました。



国立循環器病センター心臓内科
栗田 隆志氏



国立循環器病センター心臓内科部長
宮武 邦夫氏



国立循環器病センター名誉総長
川島 康生氏



■プログラム	演題	講師
不整脈学の変遷 －脈とり学からカテーテル根治術まで－	国立循環器病センター心臓内科	栗田 隆志氏
心不全の治療　－現状と将来－	国立循環器病センター心臓内科部長	宮武 邦夫氏
心臓移植と人工心臓	国立循環器病センター名誉総長	川島 康生氏

とき：平成11年11月20日(土) 13:30～16:30
ところ：千里ライフサイエンスセンタービル5階 ライフホール
コーディネータ：国立循環器病センター名誉総長 尾前 照雄氏

生命科学のフロンティア——その18

ヒトのゲノム（全DNA）の遺伝暗号（塩基配列）の解読が、いよいよ最終段階に入った。5月初めには、全体の大まかな解読結果の発表も予定されている。それに先だって、昨年12月、22番染色体の解読が完了したニュースが話題になった。日本の研究チームが重要な役割を果たしたのは朗報だ。慶應義塾大学医学部の清水信義教授に苦心談をうかがった。



ヒト22番染色体の遺伝暗号を解読

清水 信義氏

1941年生まれ。名古屋大学理学部卒。同大学院博士課程修了。同大学分子生物学教室助手。71年カリフォルニア大学サンディエゴ校生物学科研究員。エール大生物学科研究員、アリゾナ大学分子細胞生物学助教授を経て同教授。同大学遺伝学がん生物学教授併任。83年から現職。専門は分子生物学、ゲノム科学、遺伝子医学。著書に「ヒトの遺伝学」「DNAサイエンス」がある。

東京の信濃町駅前、慶應大学医学部付属病院の裏手は、建設工事の真っ最中である。総合医科学研究棟が来年に完成する。清水氏のいる分子生物学教室の建物のちょうどまん前。完成後は、同教室も新しいビルに移転する予定だ。

分子生物学教室は40年前、初代教授の渡辺格氏（慶應大学名誉教授）のときに創設された。清水氏は2代目である。教室の専任スタッフは教授以下8人だが、大学院生、テクニシャン、研究生などを加えると、総計65人の大部隊。そのうちの20人がゲノムに取り組んでいる。

清水氏は、1998年にパーキンソン病の原因遺伝子を発見したほか、この数年間に病気の遺伝子発見で目覚ましい成果を次々に発表した。なかでも新聞、雑誌などで広く報道され、一躍有名になったのが、昨年12月2日号の『ネイチャー』に掲載された日英米国際共同論文「ヒト22番染色体のDNAシーケンス」である。ヒトの染色体の1本のシーケンシング（塩基配列の解読）が、初めて丸ごと完了したのだ。

ヒトの染色体は24種類（1～22番とX、Y）ある。その暗号解読をめざして、10年前に、アメリカではじまったヒトゲノム計画は、その後、生物学における大規模な国際協力へと発展し、遅くとも2003年までには、ヒトゲノ

22番の染色体に目をつけたのには訳があった。10年が経過したヒトゲノム計画を振り返ると、最初の5年は解読のための生物材料を準備し、解読技術を磨き上げることに費やされた。後半の5年は、前半に調製したDNAクローニングの塩基配列を実際に順次解読し、つなぎ合わせて染色体の全領域をカバーする努力に費やされた。しかし、染色体の大きさは異なるので、できるだけ簡単なものほうが解読しやすいのだ。

「22番の染色体が21番染色体に次いで2番目に小さいので有利だからです。私たちは21番の解読も同時にやりはじめましたが、もちろん、それらの染色体に病気に関係する重要な遺伝子が知られていたことも大きな要因でした。当然、世界のいろいろな研究チームが、そこをねらって研究したのですが、脱落したところもあり、22番の解読に関しては、結局3ヶ国（日本、米国、イギリス）の4チームが最後まで残って協力し、解読完了の共同発表にこぎつけたのです。情報科学などさまざまな研究支援まで含めると7チーム、計218人で成し遂げたもので、巨大化した生物学の成果ともいえるでしょう。国際協力といっても競争もあるわけで、結構大変なんですよ」と清水氏はいう。



牧野 賢治氏

1934年愛知県生まれ。57年大阪大学理学部卒。59年同大学院修士課程修了。毎日新聞編集委員を経て、東京理科大学教授（科学社会学）。科学技術ジャーナリスト会議理事。医学ジャーナリスト協会名誉会長。92年のユネスコの第1回科学ジャーナリスト世界会議（東京）の実行委員長。同第2回会議（ダバスト）にも日本代表で出席。著書に『理系のレトリック入門—科学する人の文章作法』（化学同人）ほかがある。



牧野賢治現地取材！

ームリーダーの蓑島伸生助教授を先頭に、若い人たちががんばったのである。

ヒトゲノムの解読は、シーケンサーというロボット解読装置が活躍している。その性能もどんどん向上してきた。それを使ってDNAの塩基配列を端から解読していくのだが、いまの技術では、一度に平均して600文字しか読めない。そこで長い染色体DNAを短く切り刻み、できた断片（約2000文字）の配列を両端から読み、それをつなぎ合わせて全体の配列を完成させる。つなぎあわせのノリシロも断片ごとに必要だし、重複部分がいるから断片数は膨大な数になる。断片を順番に整列させるのは、コンピュータにやらせるが、超複雑なジグソーパズルを解くようなものだ。

「世界的にみても、こういうやり方はあまりされていないのです。私たちが97年には1番染色体に線内障の、98年には6番にパーキンソン病の各遺伝子をみつけたのも慶應戦略の成果といえるでしょう。そして、解析に必要なDNA材料は自分で調達するというのも基本的な立場で、しかも材料もデータも世界に対してオープンに提供しています」

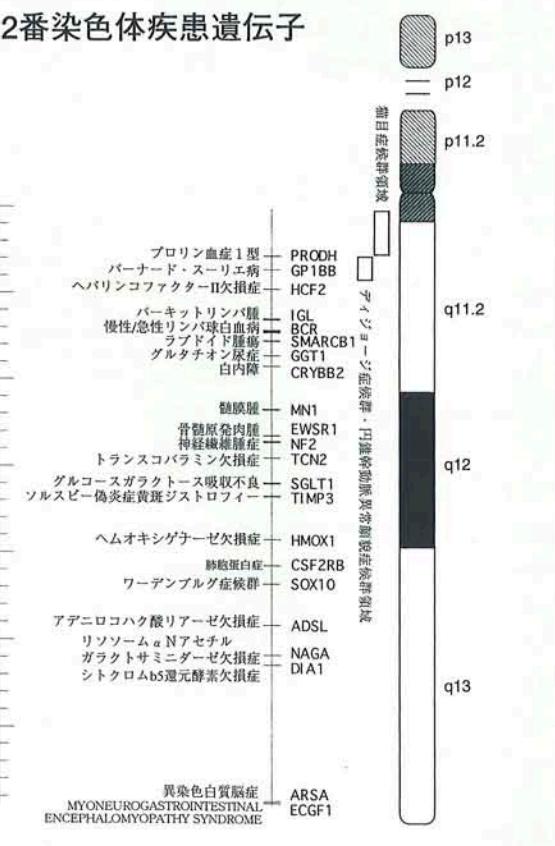
国際的にみれば、チームは決して大きくはないが、いろいろなバックグラウンドの人が組織され、研究上の問題をこなしていった。チ

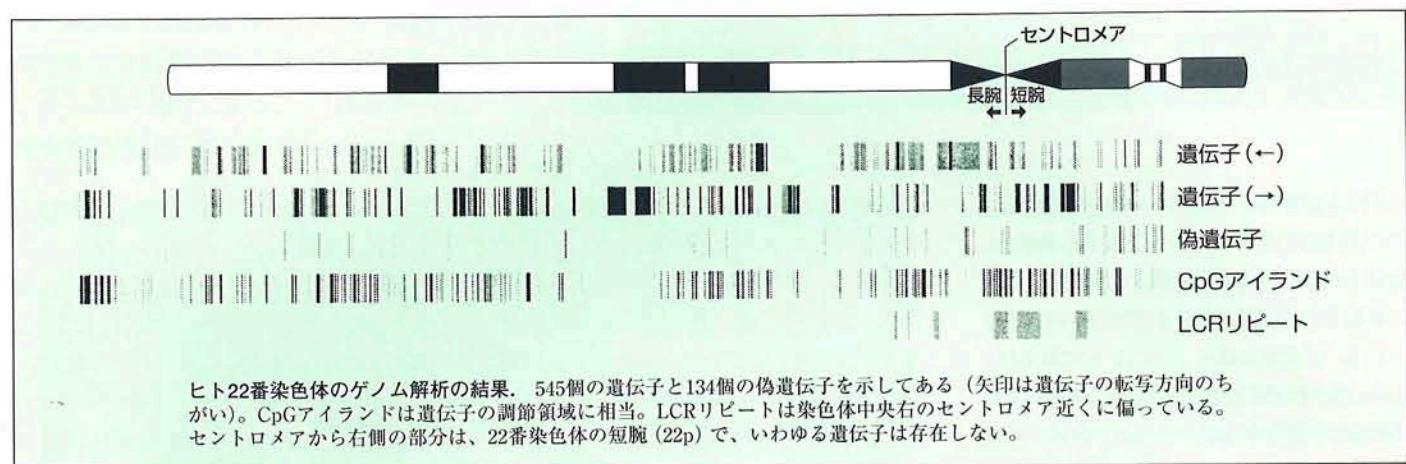
今回発表された成果はどうだったのか。染色体

はセントロメア（動原体）と呼ばれる場所をはさんで短腕（p）と長腕（q）からなる。22番染色体は全体で約5000万文字からなるが、短腕とセントロメアには遺伝子は存在しないとみられ、解読は長腕だけが対象となつた。そこには約3400万文字があるが、実際に解読されたのは3346万文字、97%だった。じつは3%は未決定なのである。したがって厳密には22番丸ごと完了ではない。

「長腕の塩基配列を決定したのですが、じつはその中に10ヶ所の小さなギャップが残っています。しかし、そのギャップの大きさは、いずれも15万文字以下で、全体からみればささやかなものです。しかし、なぜ完了といったかというと、現在の技術では、このギャップの解読は不可能だからです。この部分は大腸菌のなかで増やせないのでクローニングでき

22番染色体疾患遺伝子



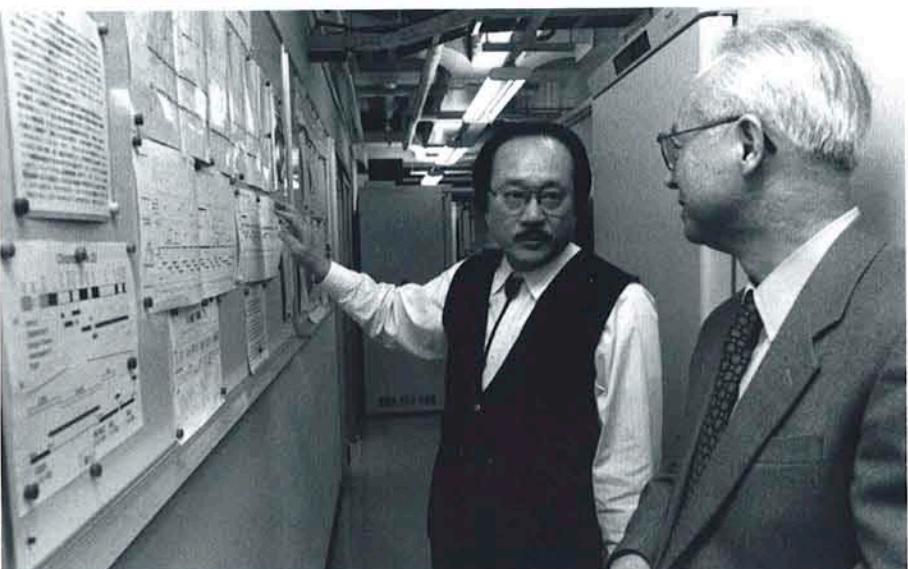


ず、いまのところ解析は手に負えません。それで一応、完了としたわけです。しかし3%は無視していいものではなく、いずれは解読されるでしょう」

4チームの協力の結果だが、慶應チームは全体の15%に相当する文字配列を決定できた。担当したセントロメアに近い長腕上部は、やってみると繰り返し配列が多くて遺伝子が少なく、解読が困難なところだったという。貢献度についての国際的な評価は、60%の配列を決めた英のサンガーセンターがトップで、慶應は2番目となっているが、サンガーセンターの担当部分は比較的解読しやすい配列だったという。研究の最終段階の3ヶ月は、2~3時間ごとに各チーム間で大量情報がメールで飛び交い、解読の詰めが行われた。インターネット時代ならではである。

「まだ隙間はあるものの、22番の遺伝子が存在するDNA領域の塩基配列の基本構造は明らかにできました。その結果、文字の半分は反復配列で、たんぱく質をコードしている遺伝子に関係している文字は3%であることがはっきりしました。コンピュータの理論的予測によれば、817個の遺伝子が存在するようです。一方、分子生物学的な実験によって、545個の遺伝子の存在が確実です。その差約300個は、いまの段階では何もののかはっきりしていません。545個の約6割は新しい遺伝子です。ですから、文字解読は一応完了したもの、暗号の意味の解析は終わっていないのです」

一方で、米のセレラ社がヒトゲノムの97%の解読を終わったと称している。これはどう



いうことか。じつは、その中身はまだアカデミズムの世界に見せておらず、企業の誇大宣伝の可能性が高い。

「本当なのかどうかさえ不明です。彼らは国際的なヒトゲノム計画で公表されているデータ(30億塩基対の6割)は利用しているのですが、それにしてはどうもおかしい。私は97%というのは不可能だとみています。ベンチャー企業の宣伝であって、その科学の中身には疑問あります。しかし、セレラに対抗する意味もあって、国際ヒトゲノム計画では、ラフな解読結果のまとめを5月中に発表の予定です。企業に塩基配列だけで特許をとらせないための苦肉の策なのです。つまり、私たち科学者は、新たに解読した文字列は毎日、公共データベースに登録して、特許をふせいでいるのです。こんなこと本当はやりたくないのですがね。ヒトゲノムの完全な解読完了

の公表までは、早くても3年はかかるでしょう。これは読み残しは1文字もなしという意味です」

日本ではミレニアム予算とやらでゲノム科学にどっと予算がついた。そして、研究での人気はSNP(單一塩基変異多型現象)に集まり、金もたくさん出ている。しかし、清水氏は流行は追わない。新しいヒト分子生物学のテーマとして、複数の遺伝子のコピーの増減と病気との関係を突き詰めていきたいという。自分の足でしっかりと立ち、目標に迫ろうとしている。日本におけるゲノム科学の研究は、新しい時代21世紀に入ろうとしている。

あふれる情熱をサポート

～研究費助成～

千里ライフサイエンス振興財団での一つの事業である研究費助成を紹介します。

研究助成の範囲は、(1)生命現象の解明 (2)健康の保持増進と疾病の予防・治療 (3)生物およびその諸機能の産業への応用 を基本的な分野として、創造性・先行性があり、かつライフサイエンス振興への波及効果が期待できる研究を対象にしています。応募資格は大学およびその他の研究機関に所属する研究者とし、当財団の理事・評議員の推薦が必要です。

現在は奨励研究助成と共同研究助成の二つです。

奨励研究助成は40歳未満の若手研究者が行う独創的な研究テーマに対し、また一方、共同研究助成は産・学が共同で行う研究テーマに対し助成を行っています。

平成11年度は、応募が奨励研究は26件、共同研究は7件あり、その中から学・産の支援委員会の先生方に厳選なる審査がされた後、優秀な研究テーマ(奨励研究 9件・共同研究 1件)が決定されました。

今回(平成11年度)は、ちょうど10回目の研究費助成授与式になり、3月8日、岡田理事長および松本支援委員会委員長出席のもと助成を受けた研究者全員が参加し、好天に恵まれ眺望が開けたライフサイエンスセンタービル20階「千里クラブ」にて授与式を厳粛に執り行なうことが出来ました。懇親の場では、その研究者の方々が晴れ晴れとした表情で今後の抱負などを発表され、和やかな式典になりました。

助成を受けた研究者の方々が、今後ともそれぞれ専門分野の第一線で活躍されることをお祈りしております。



千里ライフサイエンス振興財団 平成11年度研究助成先一覧

1. 助成内容・選考結果

助成種類	選考結果			応募件数
	助成額	件数	計	
奨励研究助成	80万円/件	9件	7,200,000円	26件
共同研究助成	200万円/件	1件	2,000,000円	7件
助成総額			9,200,000円	

2. 助成先及び研究テーマ

1. 奨励研究助成 9件

氏名	所属・職位等	研究テーマ
猪原秀典 いのはらひでのり	大阪大学大学院 医学系研究科 耳鼻咽喉科 助手	ELISAを用いた穿刺吸引検体におけるgalectin-3の発現解析に基づく甲状腺良性・悪性腫瘍の術前鑑別診断法の確立
入江賢児 いりえけんじ	名古屋大学大学院 理学研究科 助手	細胞の多様性を生みだす非対称分裂の制御機構
谷 浩行 たにひろゆき	大阪府立大学 農学部 助手	甲状腺機能低下症の遺伝子診断法に関する研究
中西 刚 なかにしげよし	大阪大学大学院 薬学研究科 助手	環境化学物質に対するin vitroヒト胎盤門門毒性評価系の確立およびその作用機構の解明
中村紀彦 なかむらのりひこ	大阪府立母子保健 総合医療センター 主任研究員	ATP枯渋によって誘導される細胞死に関する研究
西村理行 にしむらりょう	大阪大学歯学部 生化学講座 助教授	脂肪分化促進因子PPAR γ による骨形成の制御機構の解明
花園 豊 はなぞのゆたか	自治医科大学分子病 態治療研究センター 遺伝子治療研究部 講師	カニクイザルを用いた選択的増幅 遺伝子の前臨床研究
廣田久雄 ひろたひさお	大阪大学大学院 医学系研究科 分子病態内科学 講座 助手	心筋におけるサイトカインの分子制御
三善英知 みよしえいじ	大阪大学大学院 医学系研究科 生化学 助手	インテグリンの糖鎖修飾を介した癌細胞のfocal adhesionと細胞内シグナルの解析

2. 共同研究助成 1件

研究代表者		共同研究先	
氏名	所属・職位等	氏名	研究テーマ
富山佳昭 とみやまよしあき	大阪大学大学院 医学系研究科 分子制御内科学 (第二内科) 助手	藤沢薬品工業 株式会社	β 3インテグリンを分子標的とした新たな病的血栓制御法の開発

セミナー/市民公開講座/技術講習会/フォーラム

千里ライフサイエンスセミナー

「血管新生とその制御」

日 時：平成12年7月12日(水) 午前10時から午後5時まで
コーディネータ：東京大学医科学研究所教授 渋谷 正史氏

■血管系と造血系の発生
京都大学大学院医学系研究科助手 小川 峰太郎氏

■VEGFとその受容体の血管新生・透過性亢進における役割
東京大学医科学研究所教授 渋谷 正史氏

■コンドロモジュリン-1と血管新生の制御
京都大学再生医科学研究所教授 関 祐司氏

■糖尿病網膜症と血管新生
九州大学大学院医学系研究科助教授 石橋 達朗氏

■血管新生とマトリックスメタロプロテアーゼ
塩野義製薬株式会社診断薬部部長 杉田 賢治氏

■血管新生阻害剤の開発
東亜合成株式会社つくば研究所所長 鈴木 日出夫氏

「発生・細胞・生体工学の新展開」

日 時：平成12年7月21日(金) 午前10時から午後5時まで
コーディネータ：大阪大学細胞生体工学センター教授 近藤 嘉人氏
熊本大学発生医学研究センター教授 山村 研一氏

■細胞分化のスイッチSOX
大阪大学細胞生体工学センター教授 近藤 嘉人氏

■頭部形成の分子機構
熊本大学発生医学研究センター教授 相澤 慎一氏

■幹細胞生物学のなかの造血幹細胞
熊本大学発生医学研究センター教授 須田 年生氏

■色素性乾皮症バリアント群遺伝子の分離と解析
大阪大学細胞生体工学センター教授 花岡 文雄氏

■核-細胞質間情報伝達分子輸送機構
大阪大学大学院医学系研究科教授 米田 悅啓氏

■遺伝子トラップミュータジェネシス
熊本大学発生医学研究センター教授 山村 研一氏

千里ライフサイエンス市民公開講座

成人病シリーズ第28回 「腎・尿路疾患の予防と治療」

日 時：平成12年7月29日(土) 午後1時30分から午後4時30分まで
コーディネータ：国立循環器病センター名誉総長 尾前 照雄氏
大阪市立大学大学院医学系研究科教授 岸本 武利氏

千里ライフサイエンス技術講習会

第23回「プロテオミクス解析： タンパク質の同定と構造解析 ～二次元電気泳動法を中心に質量分析まで～」

日 時：平成12年6月29日(木) 午後1時から午後5時まで
協 賛：アマシャムファルマシアバイオテク株式会社

第24回「マイクロアレイ技術の最新動向」

日 時：平成12年6月30日(金) 午後1時から午後5時まで
協 賛：アマシャムファルマシアバイオテク株式会社

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F「ライフホール」
但し、技術講習会は千里ライフサイエンスセンタービル9F
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ
大阪府豊中市新千里東町1-4-2
申込・問合せ先 TEL(06)6873-2001 FAX(06)6873-2002
E-mail : info-lsf@senri-lc.co.jp
URL http://www.t.senri-lc.co.jp
(交流事業部 セミナー、市民公開講座、技術講習会係)

千里ライフサイエンスフォーラム

定例5月フォーラム

「薬物依存、特に覚醒剤中毒について」

日 時：平成12年5月26日(金) 午後6時から午後8時まで
講 師：大阪大学大学院医学系研究科教授 的場 梁次氏

(財)千里ライフサイエンス振興財団 基本財産・出捐元一覧

当財団の設立趣旨にご賛同いただき、
下記の方々から平成12年4月末日現在、31億余円のご

- (株)池田銀行
- ウェルファイド(株)
- エーザイ(株)
- 江崎グリコ(株)
- 大阪ガス(株)
- 大塚製薬(株)
- (株)大林組
- 小野薬品工業(株)
- 関西電力(株)
- キリンビバレッジ(株)
- 近畿コカ・コーラボトリング(株)
- (株)きんでん
- 三共(株)
- サントリー(株)
- 三洋電機(株)

- (株)三和銀行
- 塩野義製薬(株)
- 住友海上火災保険(株)
- (株)住友銀行
- 住友生命保険(相)
- 住友製薬(株)
- 住友電気工業(株)
- 積水化学工業(株)
- 第一製薬(株)
- 大日本製薬(株)
- (株)大和銀行
- 高砂熱学工業(株)
- タキロン(株)
- 武田薬品工業(株)
- 田辺製薬(株)
- 阪急電鉄(株)
- 富士火災海上保険(株)
- 藤沢薬品工業(株)
- 扶桑薬品工業(株)
- 東洋紡績(株)
- 同和火災海上保険(株)
- (株)西原衛生工業所
- 日本アイ・ピー・エム(株)
- 日本火災海上保険(株)
- 山之内製薬(株)
- 松下電器産業(株)
- 三井海上火災保険(株)
- 安田火災海上保険(株)
- 山武ハネウエル(株)
- (株)ワカマツ
- 湧永製薬(株)
- 和光純薬工業(株)
- ／大阪府／個人1名
- (以上59者／企業名50音順)

定例6月フォーラム

「いろいろな色の花を創る（青いバラへの挑戦）」

日 時：平成12年6月23日(金) 午後6時から午後8時まで
講 師：サントリー株式会社基礎研究所主席研究員 久住 高章氏

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル20F「千里クラブ」
対 象：千里クラブ会員とその同伴者
申込・問合せ先 TEL(06)6873-2001 FAX(06)6873-2002
(交流事業部 フォーラム係)

(財)千里ライフサイエンス振興財団 平成12年度 行事日程(予定)

●シンポジウム（財団設立10周年記念）

平成12年10月17日(火)
「21世紀のライフサイエンスのフロンティアを展望して」
コーディネータ：大阪大学大学院医学系研究科教授 濱岡 利之氏

●セミナー

平成12年12月12日(火)
「フレインサイエンスシリーズ第13回
「神経相互接着ダイナミックスとその異常」
コーディネータ：大阪大学大学院医学系研究科教授 遠山 正彌氏
平成13年3月2日(金)
「ヒト遺伝子多型とファーマコジエノミクス」
コーディネータ：東京大学医科学研究所教授 横山 佳之氏
国立循環器病センター研究所部長 森崎 隆幸氏

●技術講習会

平成13年2月15日(木)
「FACSを用いた最新解析技術」
協賛企業：日本ベクトンディキンソン株式会社
藤沢薬品工業株式会社

●市民公開講座

平成12年9月30日(土)
成人病シリーズ第29回「老いの魅力（10周年記念講演）」
コーディネータ：国立循環器病センター名譽総長 尾前 照雄氏
平成13年3月3日(土)
成人病シリーズ第30回「糖尿病と高脂血症」
コーディネータ：国立循環器病センター名譽総長 尾前 照雄氏

LF Diary

DATE	MAIN EVENTS
2000.1.14	●千里ライフサイエンスセミナー 「アポトーシスの細胞シグナルと感染」 コーディネータ 大阪大学大学院医学系研究科教授 長田 重一氏 大阪大学大学院医学系研究科教授 辻本 賀英氏
1.26	●新適塾「21世紀の薬箱」第33回 世話人 大阪大学大学院医学系研究科教授 那須 正夫氏
1.27	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例1月フォーラム「日本酒作りの匠の技を科学する」 講師 菊正宗酒造(株)常務取締役総合研究所長 原 昌道氏
1.28	●新適塾「千里神経懇話会」第38回 コーディネータ 大阪大学大学院医学系研究科教授 遠山 正彌氏
2.17	●千里ライフサイエンス技術講習会第22回 「DNAチップの最新技術（II）～スポットティングによるDNAチップ作製技術と遺伝子発現解析～」 協賛 宝酒造株式会社
2.25	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例2月フォーラム「楽器が示す文化の流れ」 講師 大阪音楽大学音楽学部教授 付属博物館館長 高橋 浩子氏
2.28	●新適塾「千里神経懇話会」第39回 コーディネータ 大阪大学大学院医学系研究科教授 遠山 正彌氏
2.29	●新適塾「21世紀の薬箱」第34回 世話人 大阪大学大学院医学系研究科教授 馬場 明道氏
3.8	●平成11年度研究費助成授与式
3.16	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例3月フォーラム「遊牧民族から見た世界史 ～世界史を西洋から東洋に取り返す試み～」 講師 大阪大学大学院文学研究科教授 森安 孝夫氏
3.18	●千里ライフサイエンス市民公開講座 成人病シリーズ第27回「眼の病気の予防と治療」 コーディネータ 国立循環器病センター名譽総長 尾前 照雄氏
3.27	●第20回理事会
4.25	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例4月フォーラム「昔話と人生」 講師 国立民族学博物館教授 江口 一久氏

編集後記

今回の理事長対談のお相手は、アレルギーに関する先駆的研究業績により、先ごろ日本国際賞を受賞された、ラボイヤアレルギー免疫研究所名譽所長の石坂博士です。対談は、ご多忙な石坂博士のご予定の合間に割いて、閑静な上野の森の一隅で行われました。お二人の息の合ったやり取りを通して、IgE の発見に始まりアレルギー発症機序の基本的解明に至るまでの過程がいきいきと再現され、編集子も思わず引き込まれる興味深い内容でした。石坂博士の研究成果は、その後の研究に大きな影響を与えたばかりでなく、文明病といわれるアレルギー疾患の診断・治療にも大きく貢献しています。基礎研究（石垣作り）の大切さをわれわれに教えてくれた典型的な事例だといえるでしょう。

一方、LF だよりでは当財団の重点事業の一つである研究費助成について紹介しました。今年度も、ライフサイエンス分野で独創的な研究に取り組んでいる若手研究者9人と共同研究1組に対し助成されました。授与式の当日、理事長を囲む懇談会で、ひとりひとりが自分の研究の現状と将来展望をいきいきと語ってくれたのが大変印象的でした。新しい分野で石垣を作り、いつの日か再び理事長対談に登場してくれることを期待しています。

生物系に個性的研究を生む リサーチ・ストラテジー学を

東京医科歯科大学教授 同大学疾患遺伝子実験センター長 井川 洋二氏



昭和56年、理化学研究所にバイオメディカル分野をスタートさせることで招かれて、分子腫瘍学研究室を担当した。大塚の癌研究所でヒトの遺伝子を単離する施設（P3施設）を立ち上げたことが評価されたのである。

理化学研究所が筑波に遺伝子の研究を中心とするライフサイエンス筑波研究センターを設置し、マウスへの遺伝子導入や遺伝子ノックアウトで、センターは一時この方面の若い研究者の梁山泊と化した。特に、がん関連遺伝子の研究が進展し、生物学領域で2人目のつくば賞を頂いた。

センター立ち上げの時は、阪大の岡田善雄先生に「絶対、失敗してはならん」とプレッシャーをかけられた。本邦では一度失敗すると再チャレンジが大変である。

平成2年に母校の東京医科歯科大学医学部に転出した。学生に生物学の面白さを教え、医学研究へのモチベーションを与えたかったのと、筑波では後進が更に新たな道を開いてくれると信じたからである。現在、石井俊輔君が奮闘しているが、必ずしも彼のリサーチのバックアップは十分ではない。彼はDNAの紐が転写コントローラーを通して、先駆mRNAが生まれることを示唆する知見を得ているが、この実証にはこのコンプレックスの要素をコードする各遺伝子に微細な変異を導入したマウスを作成し、そこから細胞系を樹立し、代表的遺伝子の転写制御を検索できる研究体制が必要である。「何を知りたいか」「それを知るにはどういう人を雇い、どう研究を進めたらいいか」日本の知的存在感を高める研究には、リサーチ・ストラテジー学を確立するブレイン集団が不可欠と考えられる。そろそろ米国追随の姿勢から脱却し、日本の個性を活かす研究を伸ばす方向を取りたいものである。



井川 洋二氏

1934年 東京都生まれ
1960年 東京医科歯科大学医学部卒業 1965年 同大学院医学研究科修了、医学博士
1965年～1983年 癌研究会癌研究所病理部研究員、主任研究員、ウイルス腫瘍部長
1982年～1995年 理化学研究所分子腫瘍学研究室主任研究員
1990年～1995年 東京医科歯科大学医学部教授
1993年 同大学疾患遺伝子実験センター長を併任 1995年 同大学医学系研究科教授
受賞歴：高松宮妃癌研究基金学術賞、三菱財團自然科学研究助成金、つくば賞
専門分野：がん化と脱がんの分子機構、サイトカインシグナル伝達の分子機構、レトロウイルス感染による病態の解析、細胞死の分子機構とその制御
所属学会：日本癌学会、日本細胞生物学会、日本分子生物学会、日本エイズ学会、日本ウイルス学会、米国癌学会（AACR）、国際比較白血病学会（IACRLRD）
趣味 ワイン通として知られ、シュヴァリエの称号を持つ

次回の特集号は、
これまでに
ご登場いただいた方々を
ご紹介します。