

財団年報

平成 12 年度

Annual Report 2000



(財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

Kato Memorial Bioscience Foundation

財団年報

平成 12 年度

Annual Report 2000

(財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団

Kato Memorial Bioscience Foundation

目 次

はじめに	1
I. 平成12年度事業報告	
1. 年間の経過	2
2. 助成事業	
(1) 研究助成	3
(2) 国際交流助成	3
(3) 学会等開催助成	7
3. 研究助成金贈呈式	9
4. 第17回加藤記念シンポジウム	
(1) 開催に当たって	13
(2) 講演プログラム	14
(3) 講演要旨	16
5. スナップ写真	39
6. 平成12年度収支決算報告	43
II. 平成13年度事業計画	
1. 助成事業 研究助成、国際交流助成、学会等開催助成	44
2. 普及・啓発事業 第18回加藤記念シンポジウム	44
3. 収支予算	46
III. 助成金受領者からの報告	
1. 研究助成	47
2. 国際交流（海外派遣）助成	68
V. 財団の運営と組織	
設立趣意、目的、事業、組織、財団の概要	105
平成12年度財団役員、評議員および選考委員	108
編集後記	111

は じ め に

理事長 中村寛之助

20世紀最後の年になる2000（平成12）年度を振り返ってみると、本財団はいろいろの変革を求めて努力してきた1年であったように思います。

たとえば財団パンフレットの8年ぶりの更新、公開シンポジウム開催に際してのテーマ選定の工夫はもとより関係諸団体からのより広範な後援、助成金贈呈式における助成金受領者と企業若手研究者との交流促進のための式進行内容の工夫、また事務局の機能向上のための顧問制度の内規化、さらには従来の出版編纂業務の改善を含め新たに年報発刊の企画と実現などを挙げる事ができます。

また本財団の理事会・評議員会で1996年に承認されました理事・評議員の退任に関する「内規」が、1997年以降順次実施に移され、人事の若返りが具体化されてきましたことは、関係各位の広範なご協力の賜物でございます。その一方、退任された名誉理事の方々からは、財団の行事に積極的にご参加戴き、機に応じてご助言やご支援を戴いていること有り難く心から感謝申し上げます。今後とも理事・評議員の先生方ともども、わが財団の財産としてそのご氏名を財団刊行の冊子等に記載させて戴きたいと思っております。

さて2000年度は財団役員の改選はない年でしたが、申し出により評議員の山田秀明先生、また今年度限りで理事の池原森男先生、評議員の清水喜八郎先生がご退任なされました。しかし先生方には今後とも名誉理事として財団へのご支援をお願いしたいと存じます。また本年度は選考委員の任期満了に伴い新しい選考委員が4名選任されました。いずれの方々もそれぞれの分野で先駆的な研究をされており、本財団にとっても誇らしく感じています。

2000年度が終了し、新年度には経済環境の好転に期待するところが大きいのですが、世界の現状から見てもそれは難しいように思います。今年もまた協和発酵からの資金の支援を得て、それを有効に財団活動に活かして行くことが最良の方策かと思っています。関係の皆様のご支援を切にお願いする次第です。

I. 平成12年度事業報告

1. 年間の経過（平成12年4月～平成13年3月）

平成12年

- 4月1日 評議員山田秀明氏退任（3月31日付）、名誉理事の称号贈呈
選考委員任期満了退任4名（3月31日付）、新任4名
新任選考委員：岡山博人氏、永井良三氏、長田重一氏、中別府雄作氏
- 5月中旬 研究助成募集開始
- 5月22日 財団パンフレット更新
- 6月9日 第24回理事会・評議員会 経団連会館
平成11年度事業および収支決算承認
岡徹夫氏理事退任、小室敏雄氏理事就任承認
- 6月23日 第12回国際交流助成（前期）候補者選考会 学士会館別館
- 8月上旬 第17回公開シンポジウムポスター発送開始
- 8月15日 財団年報第1号（平成11年度）刊行
- 9月下旬 第12回国際交流助成（後期）候補者選考会 学士会館別館
- 9月30日 第12回研究助成募集締め切り
- 10月21日 第17回公開シンポジウム「糖尿病ーその発症機構から予防までー」
経団連ホール
- 12月25日 研究助成選考委員会 経団連会館
助成金受領候補者 22名選考

平成13年

- 1月31日 第25回理事・評議員会 経団連会館
平成13年度事業計画および予算決定
第12回研究助成金受領者承認
理事 池原森男氏退任 名誉理事の称号贈呈、評議員 清水喜八郎氏退任
名誉理事の称号贈呈、評議員 岡田吉美氏退任
新任理事 岡田吉美氏、新任評議員 三品昌美氏、柳田敏雄氏および寺田雅昭氏承認
選考委員改選に伴う新選考委員6名選出
- 3月9日 第12回研究助成金贈呈式 如水会館
- 通年 第11回学会等開催助成は5件に対して実施

2. 助成事業

第23回理事会・評議員会（平成11年2月）にて決定された平成12年度事業計画に則り助成事業として研究助成、国際交流(海外派遣)助成および学会等の開催助成を実施した。各助成における応募状況と採択率等を下表に示した。

事業名	推薦または申請件数	助成件数	採 択 率 (%)	予算総額 (万円)	実 績 (万円)
研究助成	113	22	19.5	4,400	4,400
国際交流助成 (前期)	72 (54)	32 (23)	44.4 (42.6)	750	750 (590)
(後期)	(18)	(9)	(50.0)		(160)
学会等の開催助成	5	5	100	100	100

(1) 第12回研究助成

平成12年度は総額4,400万円（一人200万円、22名）の予算を組み、推薦依頼先リストAグループの237の研究機関の長、当財団理事（12名）および評議員（15名）計264名に推薦を依頼した。

応募件数113件につき選考委員会（平成12年12月25日開催。選考委員17名中15名出席）の厳正な審査により22名の研究助成候補者が選出された。ついで平成13年1月31日開催の第25回理事会・評議員会にて研究助成対象者が決定され、平成13年3月9日に研究助成金贈呈式が挙行された。助成金受領者氏名、所属、研究テーマを表1に示す。

(2) 第12回国際交流助成

平成12年度の国際交流助成は例年どおり雑誌等のメディアによって公募した。前期（平成12年5月末締め切り）、後期（平成12年8月末締め切り）それぞれ54名、18名の応募者につき選考委員会にて助成候補者が選考され、理事長・評議員会議長の承認後助成が実施された。助成金受領者氏名、所属、研究題目、発表学会等を表2、表3に示す。

表1. 第12回加藤記念研究助成金受領者

	氏名	所属	研究題目
1	赤城 剛	財団法人大阪バイオサイエンス研究所第一部門	癌遺伝子産物によるPI3K/AKT経路の活性化メカニズムの研究
2	赤間 仁一	島根大学生物資源科学部生物科学科細胞生物学講座	シロイヌナズナのtRNAスプライシング・エンドヌクレアーゼの機能解析
3	泉 健次	新潟大学歯学部口腔外科学第1講座	遺伝子組み込み型ヒト培養複合口腔粘膜の開発
4	井上 聡	東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座老化制御学分野	新しい性ホルモン標的遺伝子の同定、生体機能解析とその創薬への応用
5	宇都口直樹	昭和薬科大学薬剤学研究室	胎盤関門における内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）の透過機構解明
6	紙谷 浩之	北海道大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬剤分子設計学分野	損傷DNA前駆体を分解する蛋白質による突然変異抑制に関する研究
7	川上 厚志	国立遺伝学研究所個体遺伝研究系初期発生研究部門	小型魚類ミュータントを用いた形づくりのシグナル伝達の研究
8	清末 知宏	香川大学遺伝子実験施設	高等植物のLKP1、LKP2による開花時期と日リズムの制御
9	近藤 誉之	国立精神神経センター神経研究所免疫研究部	遺伝的に異なる那須-Hakola病の免疫細胞の機能の解析
10	清水 渉	国立循環器病センター内科心臓部門	イオンチャンネル病の細胞学的成因の解明と特異的抗不整脈薬治療の可能性
11	杉岡 美保	奈良県立医科大学生理学第一講座	ATP受容体の活性化による網膜神経上皮細胞の増殖制御機構－受容体間の機能的連関－
12	谷合幹代子	農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所生体情報部生体防御研究室	昆虫の先天性免疫遺伝子発現を誘導する異物認識蛋白質の単離
13	富田 幹雄	東京薬科大学薬学部薬物動態制御学教室	小腸移植を支えるためのドラッグデリバリーシステムを利用した虚血再灌流障害の克服
14	原田 昌彦	東北大学大学院農学研究科応用生命科学専攻分子生物学研究室	クロマチン構造変換に関与するアクチン関連タンパク質の機能解明
15	古川 功治	東京理科大学生命科学研究所生命情報科学研究部門	高効率ペプチド免疫法の確立
16	榎 和子	防衛医科大学校生理学第一	変異マウスを用いた運動神経軸索ガイダンスの研究
17	松田 達志	慶應義塾大学医学部微生物学教室	免疫抑制剤FK506の新規作用点の解明
18	松野 健治	東京理科大学基礎工学部生物工学科細胞生物学教室	体腔内における内臓器官の三次元的配置を決定する遺伝的機構に関する研究
19	松本 直樹	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻医薬デザイン工学分野	免疫認識機構における β 2ミクログロブリンの役割ならびにその疾病との関係に関する研究
20	森口 徹生	東京大学分子細胞生物学研究所分子情報分野	寿命とストレスを制御する遺伝子
21	吉岡 伸也	大阪大学大学院理学研究科物理学科木下研究室	生物のもつ構造色の発色機構解明とその再現実験
22	和田 洋	京都大学大学院理学研究科附属瀬戸臨海実験所	ホヤ、ナメクジウオに探る神経冠の起源と進化

表2. 第12回加藤記念国際交流助成(前期)受領者

	氏名	所属	発表学会名	開催地	助成金額
1	高橋 芳樹	北海道大学大学院薬学研究科	第13回マイクロソームと薬物酸化に関する国際シンポジウム	イタリア	30万
2	樫垣 伸彦	順天堂大学医学部免疫	第8回国際TNF会議	ノルウェー	30万
3	佐藤ちひろ	名古屋大学大学院生命農学研究科	第2回国際糖転移酵素シンポジウム	カナダ	25万
4	日暮 卓志	鳥取大学工学部	第14回プロテインソサイエティシンポジウム	カリフォルニア	20万
5	程セイピン	鹿児島大学医学部第一解剖学講座	第5回日中合同組織細胞化学セミナー	中国	10万
6	永田 祐二	東北大学遺伝生態研究センター	バイオテクノロジー2000	ドイツ	30万
7	柴田 洋孝	慶應義塾大学保健管理センター	第82回米国内分泌学会	カナダ	25万
8	黒田 裕樹	東京大学大学院総合文化研究科生命系	アフリカツメガエル会議	コロラド	25万
9	道上 敏美	大阪府立母子保健総合医療センター研究所	アメリカ骨代謝学会	カナダ	25万
10	清末 知宏	香川大学遺伝子実験施設	第6回植物分子生物学国際学会	カナダ	25万
11	原 好勇	久留米大学医学部ウイルス学講座	第4回インフルエンザウイルスコントロールの可能性をさぐる国際会議	ギリシャ	30万
12	大塚曜一郎	筑波大学基礎医学系	国際自律神経科学学会	イギリス	30万
13	中嶋 美紀	金沢大学薬学部	第13回マイクロソームと薬物酸化に関する国際シンポジウム	イタリア	30万
14	中川 誠司	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所	第6回ヒト脳機能マッピング研究会議	テキサス	25万
15	林 美都子	岡山大学薬学部	ゴードン会議	イギリス	30万
16	喜田 昭子	京都大学大学院理学研究科	第19回ヨーロッパ結晶学会議	フランス	30万
17	松本 哲	東京理科大学生命科学研究所	アメリカ免疫学会	ワシントン	20万
18	塩塚 政孝	早稲田大学人間科学部	第6回筋肉適応性の基礎と応用会議	イタリア	15万
19	石橋 幸	新潟大学歯学部歯科薬理学講座	第22回米国骨代謝学会	カナダ	25万
20	加藤善一郎	岐阜大学医学部小児科	生物学システムにおける核磁気共鳴国際会議(第19回)	イタリア	30万
21	井上 誠	長崎大学薬学部分子薬理学教室	国際麻薬研究会議	シアトル	20万
22	佐藤 岳哉	秋田大学医学部解剖学第二講座	第10回肝類洞壁細胞国際シンポジウム	イギリス	30万
23	神戸 大朋	京都大学大学院生命科学研究所	国際生体金属シンポジウム	ドイツ	30万

表3. 第12回加藤記念国際交流助成（後期）受領者

	氏名	所属	発表学会名	開催地	助成金額
1	杉村 大助	福井工業高等専門学校物質工学科	2000環太平洋国際化学会議	ハワイ	15万
2	田中 正彦	藤田保健衛生大学総合医科学研究所	第30回米国神経科学会議	ニューオーリンズ	20万
3	北中 純一	兵庫医科大学薬理学講座	第30回米国神経科学会議	ニューオーリンズ	20万
4	今井 浩孝	北里大学薬学部衛生化学教室	第7回国際セレンウム学会	イタリア	25万
5	中尾 篤人	順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター	国際アレルギー臨床免疫学会	オーストラリア	20万
6	鬼村謙二郎	山口大学工学部応用化学工学科	2000環太平洋国際化学会議	ハワイ	15万
7	梅本 貴之	農林水産省東北農業試験場	第4回国際イネ遺伝学シンポジウム	フィリピン	10万
8	中津 史	千葉大学大学院医学研究科遺伝子制御学	第40回アメリカ細胞生物学会年会	サンフランシスコ	15万
9	市田 竜也	関西医科大学解剖学第一講座	第11回国際内分泌学会	オーストラリア	20万

(3) 第11回学会等開催助成

平成12年度開催分3件および平成13年度開催分2件、計5件の学会等に対して理事長、評議員会議長および選考委員長の承認を得て総額100万円を助成した。会議名等は下記のとおりである。

1. 2000環太平洋国際化学会議

開催日 : 平成12年12月14日～12月19日
場 所 : ホノルル(米国)
申請者 : 袖岡幹子(東北大学反応化学研究所)
推薦者 : 北原 武(財団評議員)
参加者 : 海外200名 国内50名
助成額 : 25万円

2. 第6回日中酵素工学会議

開催日 : 平成12年10月15日から10月18日
場 所 : 京大会館(京都市)
申請者 : 松野隆一(京都大学大学院農学研究科)
推薦者 : 木村 光(財団評議員)
参加者 : 海外35名 国内45名
助成額 : 15万円

3. 国際シンポジウム 麹菌の分子生物学

開催日 : 平成12年10月20日～10月21日
場 所 : 東京大学農学部弥生講堂(東京都)
申請者 : 北本勝ひこ(東京大学大学院農学生命科学研究科)
推薦者 : 別府輝彦(財団理事)
参加者 : 海外5～7名 国内70名
助成額 : 15万円

4. 第10回海洋天然物化学国際シンポジウム

開催日 : 平成13年6月24日～6月29日
場 所 : 名護市万国津梁館(沖縄県)
申請者 : 比嘉辰雄(琉球大学理学部海洋自然科学科)

推薦者 : 北原 武(財団評議員)
参加者 : 海外150名 国内250名
助成額 : 20万円

5. 第4回生物物理学国際会議

開催日 : 平成13年7月30日～8月3日
場 所 : 国立京都会館(京都)
申請者 : 郷 通子(名古屋大学大学院理学研究科)
推薦者 : 香川靖雄(財団理事)
参加者 : 海外250名 国内350名
助成額 : 25万円

3. 研究助成金贈呈式

第12回加藤記念研究助成金贈呈式は、平成13年3月9日（金）15時から如水会館（千代田区一ツ橋）において受領者（19名出席）、財団関係者、来賓他約70名の参加のもとに開催された。

式次第としては理事長挨拶、三品選考委員長の選考経過報告に続いて、理事長から受領者一人一人に助成金目録および記念盾が授与された。引き続き文部科学省研究振興局課長 田中 敏氏から祝辞が述べられ、その後助成金受領者13名から助成対象となった研究計画の発表がなされた。一人7分と短時間の発表であったが、それぞれ簡潔かつ説得力のある説明で好評であった。

主な出席者（敬称略）：田中 敏（文部科学省・課長）、戸井有眞（協和発酵・専務）
伊藤菁義（協和発酵・常務）

財団関係者：木下祝郎（名誉会長）、早石 修（名誉理事、以下同）、松井正直、水野傳一、中村寛之助（理事長）、小室敏雄（常務理事）、井上一郎（理事、以下同）、鈴木武夫、高久文麿、森 謙治、大澤利昭（評議員、以下同）、岡田吉美、小田鈎一郎、北原 武、三品昌美（選考委員長）、山口五十麿（副選考委員長）、堀之内末治（選考委員）

当財団OB等：田中勝宣、田中正生、奈良 高、古屋 晃

(1) 理事長挨拶

理事長 中村寛之助

本日はご多忙中のところ、当財団の研究助成金贈呈式に大勢の方にご出席賜りまことに有り難うございます。

贈呈式を始めるにあたりまして理事長として一言ご挨拶申し上げます。

当加藤記念バイオサイエンス研究振興財団は、協和発酵工業株式会社の創始者である故加藤辨三郎博士の遺志にのっとり1988年12月に設立された財団でございます。当財団は我が国のバイオサイエンス分野の発展を願って事業を行ってまいりましたが、その中でも特に「若い研究者の育成」を最も重要な事業としております。お蔭様で当財団の評価も着実に高まっております。これも皆様方のご協力によるものと感謝申し上げます。

我が国は、科学技術基本法の成立以来、科学技術創造立国を目指すという事が明確になり、国による科学分野への支援が増え、バイオサイエンス関連の研究にも多くの資金が投入される事になりましたのは大変喜ばしいことでございます。

しかしながら個々の研究者にとりましてはまだまだ財政的に十分ではないことも事実でござ

ございます。当財団は微力ではございますがその方面のお役に立つべく、今後ともこのような助成活動を続けて行きたいと考えております。

幸いにも当財団は、厳しい経済情勢の中にあっても協和発酵工業株式会社から毎年多大な支援を戴いておりまして、それによって事業を継続できております。当財団の助成事業と致しまして、国際交流助成、学会等の開催助成、そして本日贈呈式を挙行政致します研究助成と3つの助成事業を行ってまいりました。本年度は国際交流助成は32名の方に総額750万円を、また学会等の開催助成には5つの国際会議やシンポジウムに対して100万円を助成致しました。本年度の研究助成金はここにお集まりの22名の方々にそれぞれ200万円、総額4,400万円と記念の盾を贈呈致します。

さて、本日助成を受けられる皆様方の研究が実りあるものとなり、今後ともライフサイエンスの進歩に貢献される事を切に期待申し上げます。ご臨席の皆様には助成を受けられる若き研究者にお祝いと励ましの言葉を掛けて下さいますようお願い申し上げます。

終わりに、本研究助成の選考をして頂きました選考委員長の三品昌美先生ほか16名の選考委員の先生方のご努力に感謝申し上げます。また本日は当財団の主務官庁であります文部科学省から、研究振興局ライフサイエンス課課長の田中敏様にご臨席頂いております。田中様、お忙しい所お出で戴きまして有り難うございます。そして本日ご来場の皆様には、加藤記念バイオサイエンス研究振興財団に対しまして、今後とも一層のご支援とご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

(2) 選考経過報告

選考委員長 三品 昌美

選考委員長を勤めております東京大学大学院医学系研究科の三品でございます。本日は研究助成を受けられます22名の受領者の皆さん、本当におめでとうでございます。

第12回の加藤記念研究助成には、大変多くの応募があり、最終的には昨年より7件多い113件もありました。応募された研究内容も立派なものが多く、意欲的な研究に出会う楽しみもありましたが、これらの中から22件を選考するには非常に苦労致しました。

審査にあたりましては、加藤記念研究助成の基本方針であります3つの点、独創的・先駆的な研究支援、多様な研究施設からの人材発掘、新しい研究あるいは研究室の立ち上げ支援、ということをおきしました。その上で、貴重な助成金を活かすように公平な選考を行いました。すなわち研究者が助成金を戴いて、「本当に良かった、有り難かった」と思われる方々を選考したつもりです。

受領者の皆様には、こういう基準に合致して選考されたのですから、堂々と胸を張ってお受け取り戴き、この助成金を活用して戴きたい。研究の原点は「ここにしかない」、「私しか

していない」研究にあります。成果も大事ではありますが是非そういう研究をして欲しいと思います。

本日は皆様方の半数以上の方から研究計画の発表があります。これも楽しみにしております。受領者の皆さん、本日は本当におめでとうございました。これをもって私の報告とさせていただきます。どうも有り難うございました。

(3) 祝 辞

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課課長 田中 敏

ただ今ご紹介にあずかりました文部科学省研究振興課の田中でございます。

財団法人加藤記念バイオサイエンス研究振興財団第12回研究助成金贈呈式にあたり、一言ご挨拶を申し上げます。

本日ここに数多くの応募の中から厳正な審査を経て研究助成をお受けになるようになりました方々に心からお祝いを申し上げます。

昨今のゲノム研究の大きな進展は目覚ましいものがございます。本年2月にはヒトゲノム内容の解析結果が公表されまして、ライフサイエンスの分野においてもいよいよ新たな展開が始められるというふうに思っております。「生命科学の世紀」というふうに言われております21世紀の始まりにあたりましてこのような大きな成果が得られたということは本当に喜ばしい事だと思っております、我が国の研究者の方々もその中で大きな貢献をされ、国際的に高く評価されるという事は大変心強い事というふうに思っております。ライフサイエンスの分野においてはゲノム研究を活用した研究ということがこれから戦略的に取り組んで行くという事が大事だと思っておりますが、研究の裾野を広げるといことと萌芽段階にある研究を幅広く、かついろいろな視点から続けていくことが大事でございまして、産業界におかれても特徴ある視点に立って、木目細やかなしかも柔軟な形で研究の支援を行なっていただくことが今後ますます重要になると思っております。

このような観点からこの財団が設立以来、基礎研究の分野における研究助成、特に若い研究者の方々への育成ということのための助成ということを通じて日本のライフサイエンスの発展に大きく貢献されていることは本当に意義深いことだというふうに思っております。

文部科学省は新しく発足を致しました省でございます。旧科学技術庁と文部省が一つになりまして、大学の研究あるいは国立の研究機関の研究あるいは理化学研究所というようなところに、幅広く科学技術あるいは学術ということを進めるものでございます。特にライフサイエンスの推進につきましては、これを全力を挙げて取り組むということ、それも官民相互で思っております。

今回助成を受領された方々はそれぞれの分野で次世代を担うあるいは既に担っておられる

という方々ばかりだと思っております。本日の受領を契機とされまして、今後も一層ご活躍されることを強く期待しております。

中村理事長をはじめとする関係者の皆様方、あるいは選考された方々がこれまで重ねてこられた大きな努力に関し、大変深く敬意を表しますとともにこれからも一層の発展を祈念致しまして私からのご挨拶とさせていただきます。

(4) 祝賀パーティ

贈呈式が滞りなく終了し、助成金受領者と財団関係者の記念撮影を終え、17時10分から祝賀パーティの開催となった（如水会館・富士の間）。

松井正直名誉理事から助成金受領者の研究者へ「非常に沢山の方の中から選ばれた受領者の方々は、非常に運の良い方々なんですね。ですからおそらく研究も運良く、うまく行くと思います。またそう願っています。」と暖かいお祝いの言葉による簡にして要を得た開会挨拶、続いて協和発酵工業（株）戸井有眞専務取締役から助成記念の盾に記されている「生かされている」という言葉に触れられ、「自分自身同様会社も『生かされている』」と思っております。今後とも協和発酵としてはこの財団を援助させていただきたいと思っております。」とのご挨拶ののち乾杯の発声を戴いた。

その後談論風発、会が盛り上がり、北原 武評議員、森 謙治理事、堀之内末治選考委員からお祝いの言葉とともに「研究の夢を、ぜひ自分でなければ出せない音色を出して、素晴らしいソリストやペインターとなってサイエンスの世界で大きな業績を挙げて下さい。」とエールを送られた。

受領者を代表して、谷合幹代子さん（蚕糸・昆虫農業技術研究所）、川上厚志さん（国立遺伝学研究所）からそれぞれ贈呈式に出席して助成を受けたことに対し改めて感激を新たにしたこと、さらに今後の研究に対する意欲を表明する答辞がなされた。

その後も懇談が続き、19時小室敏雄常務理事から出席者への感謝の辞と中締め、木下祝郎名誉会長からお酒賛歌の披露があって、なごり尽きないパーティのお開きとなった。

4. 加藤記念シンポジウムの開催

第17回加藤記念シンポジウムは、平成12年10月21日（土）13時から例年どおり経団連ホール（経団連会館）にて開催された。

(1) 開催にあたって

i. テーマ選定の経緯

前回は財団設立10周年・加藤辨三郎翁生誕100周年の記念シンポジウムであり、「21世紀のバイオインダストリーの展望」という大きなテーマを取り上げた。今回は医療分野からテーマを選定する事とし、財団顧問の香川靖雄先生のアドバイスに基づき医学分野で大きな話題の一つである生活習慣病の「糖尿病」に取り組む事とした。

オーガナイザーには京都大学医学研究科清野 裕先生と神戸大学医学部春日雅人先生にお願いし、米国からも演者を招請し幅広い観点から糖尿病を俯瞰する演者構成となった。

ii. シンポジウムの進行状況

シンポジウムは、わが国の糖尿病を取り巻く医療環境が変化しつつある年であり、誠に時宜を得たテーマであるとの中村理事長の挨拶で始まった。次いで清野先生から糖尿病をめぐる最近の世界の動向と日本人では インスリン分泌能の低下が糖尿病の発症に関与しているとのイントロダクションののち、各演者の講演に入った。

滋賀医科大学吉川隆一先生は、糖尿病性の血管障害として腎症・網膜症の実態とその発症阻止のため血糖・血圧の管理の重要性、筑波大学山田信博先生は、日本では糖尿病の死亡原因として血管障害に基づく冠動脈硬化症や脳動脈硬化症が増加しており、動脈硬化の予防を重視すべきこと、春日雅人先生は、インスリン抵抗性とインスリンシグナルの伝達に関する先端研究について、エール大学の G. I. Shulman 先生は NMR による細胞内の糖代謝研究によるインスリン抵抗性の原因究明を、コロンビア大学の D. Accili 先生は、インスリン抵抗性の発現について、インスリン受容体などを遺伝的に欠損または増幅させた動物モデルによる研究、などの解説・紹介がなされた。

最後に春日雅人先生の結び、総合討論では活発な質疑応答があり、18時に予定どおり閉会した。

なお今回の参加証の発行は、460名、当日受付数は370名を数え大変な盛況であった。

iii. 懇親会 (18:10から経団連会館10階 ルビールーム)

講演者と聴衆の交流の場を提供するという主旨により、今回もシンポジウムに引き続き参加自由の懇親会を開催した。130人余の参加があった。

懇親会では協和発酵の平田社長から、バイオの21世紀と言われる時を間近にしていますバイオサイエンスに力を入れた経営を目指すとともに、末永くこの財団を支援して行きたいとのご挨拶があった。次いで財団理事で女子栄養大学副学長の香川靖雄先生の挨拶と乾杯の発声があると、会場の雰囲気は一気に文字どおりのシンポジウムとなり、日本語・英語のデスカッションの輪が出来た。なかなか熱気が収まらなかったが、19時半頃に小室常務理事の中締めがありお開きとなった。

(2) 講演プログラム

「糖尿病」－その発症機構から予防まで－

主 催 (財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
後 援 科学技術庁・厚生省・日本糖尿病学会・日本病態栄養学会
日 時 平成12年10月21日 (土)
会 場 経団連ホール (経団連会館)
オーガナイザー 清野 裕 (京都大学教授)
春日 雅人 (神戸大学教授)

挨拶	中村寛之助 (財団理事長)	13:00
イントロダクション	清野 裕 (京都大学教授)	13:10
講演	①糖尿病性細小血管症の発症機構とその阻止 吉川 隆一 (滋賀医科大学医学部内科学教授)	13:20
	②糖尿病における動脈硬化の発症機構とその予防 山田 信博 (筑波大学臨床医学系代謝内分泌学教授)	13:55
	③日本人糖尿病におけるインスリン分泌の特徴 清野 裕 (京都大学大学院医学研究科教授)	14:30
	(休憩 15:05~15:25)	
	④インスリンシグナリングとインスリン抵抗性 春日 雅人 (神戸大学医学部内科学教授)	15:25
	⑤Cellular mechanisms of insulin resistance Gerald I. Shulman (School of Medicine, Yale University)	

⑥Signal transduction in insulin action : lessons from
transgenic and knockout mice
Domenico Accili (College of Physicians & Surgeon,
Columbia University)

⑦結 び

春日 雅人 (神戸大学教授)

総合討論 司会 清野 裕、春日雅人

(3) 講演要旨

① 糖尿病性細小血管症の発症機構とその阻止

滋賀医科大学医学部内科学教授 吉川 隆 一

糖尿病によってもたらされる様々な臓器障害は糖尿病性合併症と呼ばれ、血管の病変によって惹起されることが多い。中でも、腎臓の障害（腎症）や網膜血管の障害（網膜症）は糖尿病に特異的な小血管の病変により引き起こされる合併症であり、細小血管症（diabetic microangiopathy）と命名されている。腎症のために末期腎不全に陥り、透析療法に導入される患者数は年間1万人を越え、なお増加の一途を示している。また、網膜症のために失明する患者数は年間5千人に上っており、細小血管症は大きな医療的課題となっている。

細小血管症の発症機構

本症は糖尿病に特異性の高い病態であることから、その発症に高血糖が一義的な役割を演じていると考えられている。事実、血糖値が高い患者群からの発症が高率であること、血糖値を厳しく管理することにより発症率が低く抑えられると云った臨床的成績が得られている。

では、どのような機序で高血糖が細小血管症を引き起こしているかであるが、過剰な糖（グルコース）が血管細胞に流入した結果生じた細胞内代謝異常、グルコースによる非酵素的糖化反応による蛋白の変性ないしは糖化反応生成物、ないしは酸化ストレスの亢進などが主要な要因となっていることが提唱されている。

1. 細胞内代謝異常

糖尿病状態では血管壁細胞に様々な代謝異常の生じることが報告されているが、特に近年 C キナーゼ（PKC）の活性化が主要なメカニズムであるとする説が有力である。PKCの活性亢進と同時に DAG 量の増加が見られることから、細胞内に流入したグルコースが DAG 産生を刺激するために DAG/PKC 経路が活性化されているものと推測されている。PKC は VEGF の発現を促進して血管壁の透過性を高める働きがあり、網膜症に見られる血管透過性の亢進に関与しているものと思われる。また、PKC は強力な prosclerotic なサイトカインである TGF-beta の産生を促進させて腎症の主病変である糸球体硬化症を引き起こしていると考えられている。

その他、細胞内ソルビトールの蓄積・ミオイノシトールの減少、Na/K-ATPase 活性の低下、MAPK の活性亢進などの代謝・機能異常の病因的意義が指摘されている。

2. グリケーション反応

グルコース分子のアルデヒド基と蛋白質の遊離アミノ基が非酵素的に結合する反応をグリケーション反応（糖化反応）と呼んでいるが、糖尿病ではこの反応が促進されていることが知られている。そのため、体内の様々な蛋白質に変性が生じ、機能異常が引き起こされることが報告されている。更に、糖化反応の結果生じた生成物（AGE）が細胞膜に存在するAGE受容体に結合して、種々のサイトカインを分泌させて血管障害を引き起こす可能性が提唱されている。特に、AGE受容体を過剰発現させた動物では血管病変が増強されるとの成績はAGEの意義を強く支持している。

3. 酸化ストレス

糖尿病では酸化ストレスの亢進していることが以前より知られており、糖尿病における血管障害、特に動脈硬化性病変との関連性が示唆されてきた。しかし近年、最小血管症の発症にも酸化ストレスが関与しているのではないかとの考えが唱えられてきている。糖尿病で酸化ストレスが亢進する理由としては、高血糖による活性酸素の産生が増加していることと共に活性酸素を消去するシステムの機能（スカベンジャー）が低下しているためではないかと考えられている。また、糖化反応の過程でも活性酸素が産生されることも知られており、酸化ストレスの亢進に寄与しているものと思われる。

さて、酸化ストレスが細小血管症の発症に如何に関与しているかであるが、第一に転写因子であるNF- κ Bの活性化を介する機序が挙げられる。NF- κ Bにより様々な成長因子、サイトカイン、接着因子の発現の誘導されることが報告されており、いずれも細小血管症の発症に関与している可能性がある。ただ、いずれの関与が最も重要かについてはなお明らかではない。その他、活性酸素によるDNAの損傷が細胞障害の原因になっているとの考えもある。

細小血管症の阻止

前述した如く、細小血管症の発症に高血糖が強く関与しているので、高血糖の是正が基本的な阻止手段となる。更に近年、血圧の管理が有効であるとの大規模臨床試験成績が報告され、血糖と共に血圧の管理も重視されている。

1. 血糖の管理

高血糖の是正は血管細胞内へ流入するグルコース量を減少させて様々な代謝異常を改善させることにより、細小血管症の発症・進展を阻止することになる。また、血糖値の低下は当然糖化反応をも減少させることになり、この過程による細小血管症進展を阻止することにつながる。これまでの臨床試験の結果からはHbA1cを7%以下、可能なら6.5%以下になるように血糖管理を行うことが勧められよう。

2. 血圧の管理

最近の大規模臨床試験により、血圧の管理が大血管症のみならず細小血管症に対しても効果を有することが実証された。恐らく、血管内圧の低下による内皮細胞機能の是正、周皮細胞への伸展刺激の減少などが関与しているものと思われる。一般的には130/85mmHg以下に管理するように勧められている。

3. 新しい治療法開発の試み

血糖、血圧の管理が行われているにも拘わらず細小血管症に苦しむ患者の発生が無くならないことから、より簡便で、かつ有効な治療法の開発を求める声は少なくない。高血糖に続発する代謝異常を是正する薬剤、AGEの産生を阻止する薬剤などの開発が世界的に進行中であり、その成果に期待したい。

また、細小血管症が発症し易い遺伝素因が存在する可能性が検討されており、そうした細小血管症感受性遺伝子が同定されれば、特定の患者に集中的な治療を施すことが可能になるので、治療効果をより高めることになるであろう。

参考文献

1. Kikkawa R and Haneda M(1997) Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology* 1,3-11.
2. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, Isshiki K, Sato H, Maeda S, Sugimoto T, Yasuda H, Kashiwagi A, Wada K, King GL, Kikkawa R (2000) Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB Journal* 13, 2329-2337.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group(1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal Medicine* 329,977-986.
4. UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal* 317,705-713.

表 糖尿病性細小血管症の種類とその病態

種 類	特 徴 的 な 病 態
網 膜 症	網膜血管の閉塞・透過性亢進、 初期には小血管瘤、小出血斑、硬性白斑 進行すると軟性白斑、新生血管、大出血
腎 症	糸球体における血管壁の肥厚とメサンギウム領域の拡大 初期には糸球体過剰ろ過、微量アルブミン尿進行すると蛋白尿、腎不全、高血圧
神 経 障 害	末梢神経の軸索変性と脱髄 下肢遠位部のしびれ・痛み・知覚鈍麻 排尿・排便障害、インポテンツ等の自律神経障害

② 糖尿病における動脈硬化の発症機構とその予防

筑波大学臨床医学系代謝内分泌学教授 山 田 信 博

糖尿病における動脈硬化症は非糖尿病患者の2～3倍であるといわれており、明らかに糖尿病の存在が発症を増加させている。生活の欧米化や糖尿病管理の進歩に伴い、糖尿病の死亡原因として血管障害に基づく、冠動脈硬化症や脳動脈硬化症の比重が重大となっている。死因に関する代表的な統計として欧米では Joslin Clinic の調査がある。血管障害（72.6%）のなかでも虚血性心疾患は全体の50%以上となっている。日本においても、虚血性心疾患は全体の死因の14.6%、脳血管障害は13.5%とされている。しばしば潜在的に進行しており、心筋虚血に関して精査すると、高頻度に陽性であるといわれている。高血糖に特異的な血管合併症の成因は、ソルビトール代謝、糖化蛋白、酸化ストレスの各々の立場より議論されている。

動脈硬化症は IGT、肥満を伴う糖尿病、軽症糖尿病にもよく発症することから、動脈硬化症の発症は必ずしも糖尿病の重症度に強く依存しない。言い換えれば、動脈硬化症は細小血管症に比較して、高血糖のリスクとしての特異性は低く、治療すべき対象は IGT を含めて広くするべきと考えられる。このような IGT や軽症糖尿病では、インスリン抵抗性を背景として虚血性心疾患の危険因子である高血圧、高脂血症などを重複して保有することにより、動脈硬化症を発症すると考えられる。

一次予防の観点から：

高脂血症や高血圧の診断基準は動脈硬化症の予防を目的として、どのレベルから動脈硬化症が発症し易いかを基準として作成されている。一方、糖尿病の診断基準は細小血管症の予防を目的として、細小血管症の発症を基準として作成されている。糖尿病患者の死亡原因の一位は明らかに動脈硬化症であり、その予防が重要な課題となっている現在、糖尿病における動脈硬化症の予防を目的とするならば、動脈硬化症の発症を基準とした糖尿病の診療基準を考慮すべきであろう。現状の診断基準による糖尿病患者とともに、その前段階である IGT を積極的に一次予防の対象とすることにより、糖尿病における動脈硬化症の増加を抑制すべきである。そして IGT の段階より食事療法や運動療法を開始するべきであろう。

二次予防の観点から：

虚血性心疾患の再発や intervention 後の再狭窄の重大な危険因子と考えられている。糖尿病では細小血管症に基づく病態が病像を修飾する。糖尿病における虚血性心疾患では一般に、患者の訴える症状以上に病態が重篤である場合が多く、無痛性の心筋梗塞として知られる。また潜在的な心筋障害を伴い、心不全を生じ易い。典型的には病変は一枝というよりは複数枝に及び、冠動脈の一部というよりは全長に及ぶ場合が多い。動脈硬化が全身に及んでいる場合や、腎症を合併している場合もあり、多臓器不全を生じて病態が重篤となることがよくある。血糖コントロールとともに、種々の危険因子を十分に管理し、プラークの安定化のために循環動態を安定化させる必要がある。

③ 日本人糖尿病におけるインスリン分泌の特徴

京都大学大学院医学研究科教授 清野 裕

糖尿病にみられる高血糖に関与する因子として①グルコースに対するインスリン分泌の低下、②肝よりのグルコース放出の亢進、③末梢組織（筋、脂肪）におけるグルコース摂取の低下が挙げられ、膵β細胞のインスリン分泌障害と肝・末梢におけるインスリン作用障害（インスリン抵抗性）が挙げられる。とくに2型糖尿病の成因を考えるうえで、この両者のいずれが重要であるかについて、長い間論じられてきた。例えばほぼ同程度の軽度耐糖能障害の経口ブドウ糖負荷に対するインスリン反応を演者らの日本人と Reaven らの米国人の成績を比較すると、日本人では軽度耐糖能低下の段階から初期インスリン分泌はすでに低下しており、米国白人にみられる過剰なインスリン分泌とは対照的であった。したがって米国白人にはより強いインスリン抵抗性の存在が示唆された。このようにほぼ同じ耐糖能低下でもその成立機序は異なっている可能性が考えられる。一方、米国では2型糖尿病のうち BMI

30以上の高度肥満を伴うものは80%であるのに対し我が国ではこのような高度肥満を示すものは殆どみられず、糖尿病患者のBMIは平均24~25と、肥満の程度も極めて異なっている。さらに2型糖尿病における血糖とインスリン分泌の関係についてみると、米国白人でのインスリン分泌は空腹時血糖120mg/dlで最高になり、それ以上血糖が上昇すると低下する。ところが、演者らの成績ではこの曲線の下左方へシフトしており総分泌量も低く、空腹時血糖値100mg/dlで最高となった。この成績は我が国糖尿病ではグルコースに対するインスリン分泌能は低く、 β 細胞機能の低下が初期から生じること、米国白人の β 細胞はむしろインスリン抵抗性にある程度代償しうる能力を持っていることを示している。そこでその程度を定量的に評価するため、対象を正常耐糖能群、耐糖能低下群(IGT)、糖尿病群の3群に分け、インスリン分泌と抵抗性を比較した。

インスリン抵抗性は正常群からIGTに進むときに増大するが、IGTから糖尿病に進むときは、大きな変化はなかった。インスリン分泌は正常からIGTに進むときに亢進するが、IGTから糖尿病に進むときに明らかな低下が認められた。欧米の症例ではインスリン抵抗性が増大して正常からIGTに進み、インスリン抵抗性がさらに増大してIGTから糖尿病に進むことが報告されている。対照的に我が国ではIGTから糖尿病に進展するにはインスリン分泌の低下が主要な役割を果たしていることが明らかとなった。

④ インスリンシグナルとインスリン抵抗性

神戸大学医学部第2内科 春日雅人

インスリン抵抗性という言葉は、インスリン作用が減弱した病態を指すが、基本的にはインスリンの血糖降下作用を指標とした個体レベルでの概念である。従ってインスリン抵抗性の発症には、インスリンの標的組織である肝、筋肉、および脂肪組織などにおけるインスリン作用と各臓器間の相互作用が重要な役割を果たしている。

肝、筋肉および脂肪組織を構成するそれぞれの細胞によって、インスリンシグナリングが異なることは明らかであるが、その詳細は未だ不明である。本講演では、培養脂肪細胞あるいは培養肝細胞を用いた系での細胞レベルのインスリンシグナリングについて述べ、インスリン抵抗性発症の分子機序を考察する際の基礎としたい。

インスリン作用の第一歩は、インスリン受容体への結合である。インスリン受容体は、細胞内にチロシン残基に特異的なプロテインキナーゼが活性を有しており、インスリン依存性にこのプロテインキナーゼが活性化され細胞内にインスリン作用を伝達する。

インスリン受容体キナーゼの主要な細胞内基質はIRSである。IRSはファミリーを形成

しており、IRS1~4 迄が知られている。IRS はインスリン作用の伝達に必要な分子を集め結合する docking protein の役目を果たしている。すなわち、インスリン依存性に磷酸化されたチロシン残基とそれに続く 3 つのアミノ酸は SH2 ドメインへの結合部位を提供し、Grb2、SHP-2、PI3- キナーゼなどの分子がそれぞれの SH2 ドメインを介して IRS にインスリン依存性に結合する。IRS-1 のノックアウトマウスではインスリン抵抗性と成長障害が、IRS-2 のノックアウトマウスではインスリン抵抗性と膵 b 細胞量の減少ならびに高血糖が特徴的であり、後者の結果から、インスリンシグナリングが末梢組織のみならず膵 b 細胞でも重要な役割を果たしていることが示唆されている。

IRS に結合して活性化される分子の中で、Grb2 ならびに SHP-2 は MAP キナーゼの活性化に関与している。一方 PI3- キナーゼはインスリンの各種代謝作用の発現に重要な働きをしている。PI3- キナーゼの下流で働く分子としては、Akt (PKB) と atypical PKC が注目されている。Akt は、インスリンによるグリコーゲン合成酵素の活性化、蛋白合成の促進、脂肪分解の抑制に関与している可能性が培養脂肪細胞 (3T3-L1 脂肪細胞) を用いた実験から示唆されている。一方、atypical PKC はインスリンによる糖輸送促進に関与している可能性が同様に培養脂肪細胞を用いた実験から示唆されている。肝における糖新生系の律速酵素のひとつである PEPCK は、インスリンにより転写レベルで負に調節されている。このインスリンによる PEPCK 遺伝子の負の調節も PI3- キナーゼの下流に存在するが、これは Akt によっても atypical PKC によっても調節されていないことが培養肝細胞で示唆された。従って、PI3- キナーゼの下流には Akt ならびに atypical PKC 以外の分子が存在し、インスリン作用を伝達していると想定される。

Cellular Mechanisms of Insulin Resistance

Gerald I. Shulman, M.D., Ph.D.
Howard Hughes Medical Institute
Departments of Internal Medicine and Cellular & Molecular Physiology
Yale University School of Medicine

This talk will focus on some recent advances in our understanding of insulin resistance in humans through the use of nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR). This technique takes advantage of the fact that the nuclei of certain isotopes such as ^1H , ^{13}C , and ^{31}P have spin properties that endow them with a magnetic component that can be utilized to noninvasively measure the concentration of intracellular metabolites which can in turn be used to assess the biochemical

defects in human skeletal muscle associated with insulin resistance.

Contributions of Muscle Glycogen Synthesis to Whole Body Insulin-Stimulated Glucose Metabolism

Our initial studies addressed the questions: (1) What is the contribution of insulin-stimulated muscle glycogen synthesis to whole body insulin-stimulated glucose in normal individuals? and (2) To what extent is this process defective in patients with type 2 diabetes?¹ Rates of muscle glycogen synthesis were measured in control and type 2 diabetic subjects by monitoring the rate of 1-¹³C glucose incorporation into muscle glycogen using ¹³C NMR spectroscopy. Under similar steady-state plasma concentrations of insulin (~480 pM) and glucose (~10 mM), that were selected to simulate postprandial conditions, the mean rate of muscle glycogen synthesis was ~50% lower in the diabetic subjects as compared with the normal volunteers. When the mean rate of muscle glycogen synthesis was extrapolated to the whole body, the synthesis of muscle glycogen accounted for most of the whole body glucose uptake and virtually all of the nonoxidative glucose metabolism in both normal and diabetic subjects. These studies demonstrate that under hyperglycemic-hyperinsulinemic conditions, muscle glycogen synthesis is the major pathway for glucose metabolism in both normal and diabetic individuals and that defective muscle glycogen synthesis plays a major role in causing insulin resistance in patients with type 2 diabetes.

Rate-controlling Steps in Insulin Stimulated Muscle Glycogen Synthesis

The next major question is then to identify the rate-controlling step in this process. Defects in glycogen synthase^{2,4}, hexokinase^{5,9}, and glucose transport^{8,11} have all been implicated as being responsible for the lower rate of muscle glycogen synthesis in type 2 diabetics. This is a critical question since each one of these steps represents a very distinct potential antidiabetic target. In order to determine the relative importance of each of these steps as a determinant of insulin stimulated muscle glucose metabolism, we performed ¹³C/³¹P NMR studies to measure intracellular concentrations of glucose, glucose-6-phosphate, and glycogen in muscle of patients with type 2 diabetes and age-weight matched control subjects¹². Intracellular glucose-6-phosphate is an intermediary metabolite between glucose transport and glycogen synthesis, and its intracellular concentration will be responsive to the

relative activities of these two steps. In the event of decreased activity of glycogen synthase in diabetes, glucose-6-phosphate in the diabetic patients would be expected to increase relative to that of the normal individuals. Using ^{31}P NMR to assess intracellular glucose-6-phosphate under similar conditions of hyperglycemic-hyperinsulinemia as in the previous study we found an approximately 0.1mM increase in intracellular glucose-6-phosphate in normal individuals and no change in patients with type 2 diabetes¹². The blunted incremental changes in glucose-6-phosphate in the type 2 diabetic patients in response to insulin stimulation can therefore be ascribed to either decreased glucose transport activity and/or decreased hexokinase II activity.

To examine whether this defect in glucose transport/hexokinase II activity was a primary or acquired defect secondary to other factors such as glucose toxicity¹³ the rate of muscle glycogen synthesis and the muscle glucose-6-phosphate concentration were measured using ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopy in lean, normoglycemic insulin resistant offspring of parents with type 2 diabetes and age- and weight-matched control subjects under the same clamp conditions¹⁴. These individuals have been shown to have an ~40% increased risk for developing diabetes, and insulin resistance is the best predictor for its development. The diabetic offspring had a 50% reduction in the rate of insulin stimulated whole body glucose metabolism, mainly due to a decrease in rates of muscle glycogen synthesis¹⁴. Furthermore, there was severe blunting in the insulin stimulated increment of intramuscular glucose-6-phosphate consistent with impaired muscle glucose transport/hexokinase activity. These changes were similar to those seen in patients with fully developed type 2 diabetes. When control subjects were studied at similar insulin levels but at euglycemia, both the rate of glycogen synthesis and the glucose-6-phosphate concentration decreased to values similar to that of the type 2 diabetic offspring. Thus we found that insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes have reduced rates of muscle glycogen synthesis that are secondary to a defect in muscle glucose transport/hexokinase activity prior to the onset of diabetes. These data also demonstrate that defective glucose transport/phosphorylation activity is an early abnormality in the pathogenesis of type 2 diabetes.

In order to assess whether glucose transport or hexokinase II is rate-controlling for insulin stimulated muscle glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes we used a novel ^{13}C NMR method to assess intracellular glucose concentrations in muscle under similar hyperglycemic-hyperinsulinemic conditions as the previous studies¹⁵. Intracellular glucose is an intermediate between glucose transport and hexokinase and its concentration will be responsive to the relative activities of glucose transport and hexokinase II. Unlike the biopsy method this approach is noninvasive and is not subject to the errors caused by contamination of biopsy tissue with plasma glucose or incomplete removal of nonmuscle constituents. If hexokinase II activity was reduced relative to glucose transport activity in diabetes, one would predict a substantial increase ($>6.0\text{mM}$) in intracellular glucose¹⁵. In contrast, if glucose transport was primarily responsible for maintaining intracellular glucose metabolism, intracellular glucose and glucose-6-phosphate should change proportionately. We found the intracellular glucose concentration was less than 0.25 mM in the diabetic subjects which was $1/25$ what it would be if hexokinase II were the primary rate-controlling enzyme for glycogen synthesis. When the rates of muscle glycogen synthesis in the diabetic subjects were increased by a 10-fold higher insulin infusion rate, the changes in the concentrations of intracellular glucose and glucose-6-phosphate indicate that the rates of glucose transport were matched by increases in the rates of glucose phosphorylation and glycogen synthesis. While these data support the predominant role for glucose transport activity as the major determinant of insulin stimulated muscle glycogen synthesis in diabetes, they do not rule out the possibility of additional abnormalities in the glycogen synthetic pathway which, under these conditions, are not exerting significant rate-controlling effects.

It has also been hypothesized that decreased delivery of substrate or insulin to the tissue bed might be responsible for the insulin resistance in type 2 diabetes¹⁶. In regard to substrate delivery, we found no difference in the ^{13}C NMR-measured ratio of extra- to intra-cellular water space in the normal subjects and diabetic patients, implying that there were no significant difference in insulin mediated vasodilatation between the groups. We also found no differences in the interstitial insulin concentrations during the hyperinsulinemic clamps in the two groups, suggesting that the delivery of insulin is not responsible for the insulin resistance

in patients with type 2 diabetes.

Overall, these data are consistent with the hypothesis that glucose transport is the rate-controlling step for insulin stimulated muscle glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes and that muscle glucose transport represents an important therapeutic target for type 2 diabetes. These results also suggest that agents which enhance hexokinase II or glycogen synthase activity will not be as effective for improving insulin sensitivity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes (although they might be predicted to further augment activity of agents which primarily improve glucose transport activity).

Mechanism of Fatty Acid Induced Insulin Resistance

Increased plasma free fatty acid concentrations are typically associated with many insulin-resistant states, including obesity and type 2 diabetes mellitus¹⁷⁻¹⁹. In a cross-sectional study of young normal-weight offspring of type 2 diabetic patients, we found an inverse relationship between fasting plasma fatty acid concentrations and insulin sensitivity, consistent with the hypothesis that altered fatty acid metabolism may play a contributing role in causing the insulin resistance in patients with type 2 diabetes²⁰. Furthermore recent studies measuring intramuscular triglyceride content by muscle biopsy²¹ or intramyocellular triglyceride content by ¹H NMR²²⁻²⁴ have shown an even stronger relationship between accumulation between intramyocellular triglyceride and insulin resistance. In a classic series of studies, Randle et al. demonstrated that fatty acids compete with glucose for substrate oxidation in isolated rat heart muscle and rat diaphragm muscle and speculated that increased fat oxidation might cause the insulin resistance associated with obesity²⁵⁻²⁷. The mechanism they proposed to explain the insulin resistance was that an increase in fatty acids caused an increase in the intramitochondrial acetyl-CoA/CoA and NADH/NAD⁺ ratios, with subsequent inactivation of pyruvate dehydrogenase. This in turn would cause intracellular citrate concentrations to increase, leading to inhibition of phosphofructokinase, a key rate-controlling enzyme in glycolysis. Subsequent accumulation of glucose-6-phosphate would inhibit hexokinase II activity resulting in an increase in intracellular glucose concentrations and decreased glucose uptake.

A recent series of studies by our group have challenged this conventional hypothesis²⁸⁻³⁰. In the first study we measured skeletal muscle glycogen and glucose-6-phosphate concentrations every 15 minutes for 6 hours by simultaneous ¹³C and ³¹P NMR spectroscopy healthy subjects in the presence of low (~0.2mM) or high (~1.9mM) plasma fatty acid levels under euglycemic-hyperinsulinemic clamp conditions²⁸. Increasing the plasma fatty acid concentration for 5 hours caused a ~50% reduction in rates of insulin stimulated rates of muscle glycogen synthesis and whole body glucose oxidation compared to the control studies. In contrast to the mechanism proposed by Randle et al. ²⁶, reduction of muscle glycogen synthesis was preceded by a fall in the intramuscular muscle glucose-6-phosphate content. These data suggest that increases in plasma fatty acid concentrations induce insulin resistance by initial inhibition of glucose transport / phosphorylation activity, followed by a reduction in both muscle glycogen synthesis and glucose oxidation. This reduction in insulin-activated glucose transport / phosphorylation activity is similar to that seen in obese individuals³¹, patients with type 2 diabetes¹², and lean-normoglycemic insulin-resistant offspring of type 2 diabetic individuals¹⁴ using similar ¹³C/³¹P NMR techniques. Furthermore these data suggest that accumulation of intramuscular fatty acids (or fatty acid metabolites) may play an important role in the pathogenesis of insulin resistance seen in obese patients and patients with type 2 diabetes. The findings also suggest that fatty acids interfere with a very early step in insulin stimulation of Glut-4 transporter activity and/or hexokinase II activity and are contrary to the mechanisms proposed by Randle et al. ²⁵⁻²⁷, and Boden et al³². (for plasma fatty acid concentrations >0.75 mM), which both predict an increase in intramuscular glucose-6-phosphate concentrations as a result of inhibitory effects of fatty acid on phosphofructokinase activity (via an increase in intracellular citrate concentration) or glycogen synthase activity, respectively.

In order to distinguish between fatty acid inhibition of glucose transport activity from fatty acid inhibition of hexokinase II activity we measured intracellular concentrations of glucose in muscle using ¹³C NMR²⁹. Since intracellular glucose is an intermediate between glucose transport and hexokinase II, its concentration will reflect the relative activities of these two steps. If a decrease in hexokinase activity was responsible for the lower rate of insulin stimulated muscle glycogen

synthesis intracellular glucose concentrations should increase. However, if the impairment was at the level of glucose transport there should be no difference or a decrease in the intracellular glucose concentration. We found that elevated plasma fatty acid concentrations caused a significant reduction in the intracellular glucose concentration in the lipid infusion studies compared to the glycerol infusion studies. These data imply that the rate-controlling step for fatty acid induced insulin resistance in humans is glucose transport and offers further evidence against the Randle mechanism which predicts an increase in both intracellular glucose-6-phosphate and glucose concentrations.

This reduced glucose transport activity could be the result of fatty acid effects on the Glut4 transporter directly [i.e. alteration in Glut4 trafficking, Glut4 budding, Glut4 fusion, Glut4 activity, etc³³.] or it could result from fatty acid induced alterations in upstream insulin signaling events resulting in decreased Glut4 translocation to the plasma. To further explore the latter possibility, we examined IRS-1 associated phosphatidyl inositol 3-kinase (PI 3-kinase) activity in muscle biopsy samples using the identical lipid infusion protocol. We found that similar elevations in plasma fatty acid levels abolished insulin stimulated IRS-1 associated PI 3-kinase activity compared to a four-fold stimulation observed in the glycerol-control infusion studies²⁹. The reduced PI 3-kinase activity may be due to a direct effect of intracellular free fatty acids (or some fatty acid metabolite) on PI 3-kinase and/or secondary to alterations in upstream insulin signaling events. In support of the latter possibility we found that a similar lipid infusion protocol in awake rats resulted in a reduction of IRS-1 tyrosine phosphorylation which was associated with activation of protein kinase C θ ³⁰, a known serine kinase which has been shown to be activated by diacylglycerol³⁴. High fat feeding has also been shown to both increase long chain fatty acyl CoA's content in muscle and alter the PKC isoenzymes θ and ϵ .³⁵

A Unifying Hypothesis for Common Forms of Insulin Resistance in Humans and Mechanism of Thiozolidinedione Action

An attractive hypothesis is that an increase in the concentration of intracellular fatty acid metabolites (eg, diacylglycerol, fatty acyl CoA's, ceramides) leads to activation of a serine/threonine kinase cascade (possibly initiated by protein

kinase C θ) leading to phosphorylation of serine/threonine sites on insulin receptor substrates which in turn reduces the ability of the insulin receptor substrates to associate and activate PI 3-kinase resulting in decreased activation of glucose transport and other down stream events. If this hypothesis is correct any perturbation that results in accumulation of intracellular fatty acyl CoA's and/or other fatty acid metabolites in muscle and liver, either through increased delivery and/or decreased metabolism, might be expected to induce insulin resistance through this mechanism. Supporting evidence for this hypothesis comes from recent studies in transgenic mice that are almost totally devoid of fat due to adipocyte targeted overexpression of a dominant negative protein termed A-ZIP/F-1 which inhibits the DNA binding and function of B-ZIP proteins in both the C/EBP and AP-1 families of transcription factors³⁶. These mice are severely insulin resistant due to defects in insulin action in both muscle and liver³⁷. Both of these abnormalities were associated with defects in insulin activation of IRS-1 and IRS-2 associated phosphatidylinositol (PI) 3-kinase activity and a two-fold increase in muscle and liver triglyceride content. Upon transplantation of fat tissue into these mice, triglyceride content in muscle and liver returned to normal as did insulin signaling and action in these tissues. These results are consistent with the hypothesis that the development of insulin resistance in obesity, type 2 diabetes and lipodystrophy may be due to alterations in the partitioning of fat between the adipocyte and muscle/liver leading to accumulation of triglyceride (and more importantly accumulation of intracellular fatty acid metabolites) in the latter tissues with subsequent impairment of insulin signaling and action. Furthermore, this hypothesis might also explain how thiazolidinediones improve insulin sensitivity in muscle and liver tissue. By activating PPAR γ receptors in the adipocyte and promoting adipocyte dedifferentiation, these agents might promote a redistribution of fat from liver and muscle into the adipocyte in a similar fashion as fat transplantation did in the fatless mice³⁷. This hypothesis is supported by some recent thiazolidinedione studies in high fat fed rats^{38,39}. It might also be expected that any alteration in the ability of muscle and liver to metabolize fatty acids, such as inherited or acquired defects in mitochondria function, would also lead to intracellular accumulation of fatty acid metabolites and subsequent defects in insulin signaling and action. Given the polygenic nature of type 2 diabetes it is likely that examples of both of these possibilities

will be identified. Furthermore, this mechanism, if it proves to be correct, offers many new therapeutic targets for novel insulin sensitizing agents.

References

1. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. 1990. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med.* 322:223-228.
2. Bogardus C, Lillioja S, Stone K, Mott D. 1984. Correlation between muscle glycogen synthase activity and in vivo insulin action in man. *J Clin Invest.* 73:1185-1190.
3. Damsbo P, Vaag A, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. 1991. Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 34:239-245.
4. Wright KS, Beck NH, Kolterman OG, Mandarino LJ. 1988. Decreased activation of skeletal muscle glycogen synthase by mixed-meal ingestion in NIDDM. *Diabetes.* 37:436-40.
5. Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, et al. 1996. The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest.* 97:2705-13.
6. Braithwaite SS, Palazuk B, Colca JR, Edwards CW, Hofmann C. 1995. Reduced expression of hexokinase II in insulin-resistant diabetes. *Diabetes.* 44:43-8.
7. Kruszynska YT, Mulford MI, Baloga J, Yu JG, Olefsky JM. 1998. Regulation of skeletal muscle hexokinase II by insulin in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes.* 47:1107-13.
8. Rothman DL, Shulman RG, Shulman GI. 1992. ^{31}P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate. Evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 89:1069-75.
9. Bonadonna RC, Del Prato S, Bonora E. et al. 1996. Roles of glucose transport and glucose phosphorylation in muscle insulin resistance of NIDDM. *Diabetes.* 45:915-25.
10. Zierath JR, He L, Guma A, Odegaard Wahlstrom E, Klip A, Wallberg-Henriksson H. 1996. Insulin action on glucose transport and plasma membrane

- GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia*. 39:1180-9.
11. Dohm GL, Tapscott EB, Pories WJ, et al. 1988. An in vitro human muscle preparation suitable for metabolic studies. Decreased insulin stimulation of glucose transport in muscle from morbidly obese and diabetic subjects. *J Clin Invest*. 82:486-94.
 12. Rothman DL, Shulman RG, Shulman GI. 1992. ³¹P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate: evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 89:1069-1075.
 13. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. 1990. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 13:610-630.
 14. Rothman DL, Magnusson I, Cline G, Gerard D, Kahn CR, Shulman RG, Shulman GI. 1995. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 92:983-987.
 15. Cline, G., Petersen, K.R., Krssak, M., Shen, J., Hundal, R.S., Trajanoski, Z., Inzucchi, S., Dresner, A., Rothman, D.L., Shulman, GI. 1999. Glucose Transport is Rate Controlling for Insulin Stimulated Muscle Glycogen Synthesis in Type 2 Diabetes. *N. Eng. J. Med*. 341:240-246.
 16. Yang YJ, Hope ID, Ader M, Bergman RN. 1989. Insulin transport across capillaries is rate limiting for insulin action in dogs. *J Clin Invest*. 84:1620-1628.
 17. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng C-Y, Wu MS, Chen Y-D. 1988. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24h in patients with NIDDM. *Diabetes*. 37:1020-1024.
 18. Frayne KN. 1993. Insulin resistance and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 4:197-204.
 19. McGarry, JD. 1992. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*. 258, 766-770.
 20. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. 1997. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes*. 46:1001-1009.
 21. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, et al. 1997. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 46: 983-988.

22. Krssak M, Petersen KF, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI. 1999. Intramyocellular Lipid Concentration are Correlated with Insulin Sensitivity in Man: A ^1H NMR Spectroscopy Study. *Diabetologia*. 42:113-116.
23. Perseghin, G., Scifo, P., De Cobelli, F., Pagliato, E., Battezzati, A., Arcelloni, C., Vanzulli, A., Testolin, G., Pozza, G., Del Maschio, A., and Luzi, L. 1999. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48, 1600-1606.
24. Stein DT, Szczepaniak LS, Dobbins RL, Snell P, McGarry JD. 1998. Skeletal muscle triglycerides stores are increased in insulin resistant states. Proc. ISMRM (Sydney) p 388 (Abstract).
25. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. 1963. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. i:785-789.
26. Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA, Hales CN. 1965. The glucose fatty-acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci*. 131:324-333.
27. Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. 1964. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan, diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J*. 93:652-665.
28. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen, KF, Rothman, D, Cline, GW, Shulman, GI. 1996. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 97:2859-2865.
29. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI. 1999. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 103:253-259.
30. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. 1999. Free Fatty Acids Induced Insulin Resistance is Associated with Activity of PKCO and alterations in the Insulin Signaling Cascade. *Diabetes*. 48:1270-1274.
31. Petersen KF, Hendler R, Price TB, Perseghin G, Rothman DL, Held N,

- Amatruda JM, Shulman GI. 1998. $^{13}\text{C}/^{31}\text{P}$ NMR Studies on the Mechanism of Insulin Resistance in Obesity. *Diabetes*. 47:381-386.
32. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV Rosetti L. 1994. Mechanism of fatty acid induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*. 93:2438-2446.
33. Kahn BB. 1992. Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest*. 89:1367-74.
34. Chalkley SM, Hettiarachoni, Chisholm DJ & Kraegen EW. 1998. Five-hour fatty acid elevation increases muscle lipids and impairs glycogen synthesis in the rat. *Metabolism*. 47:1121-1126.
35. Schmitz-Peiffer C, Browne CL, Oakes ND, Watkinson A, Chisholm DJ, Kraegen EW, Biden TJ. 1997. Alterations in the expression and cellular localization of protein kinase C isozymes and are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high-fat fed rat. *Diabetes*. 46:169-178.
36. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim J, Shulman GI, Castle A, Vinson C, Eckhaus M, Reitman M. 2000. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J. Clin Invest*. 105:271-278.
37. Kim J, Gavrilova O, Chen Y, Reitman M, Shulman GI. 2000. Mechanisms of Insulin Resistance in Fatless Mice. *J. Biol. Chem*. 275:8456-8460.
38. Oakes ND, Kennedy CJ, Jenkins AB, Laybutt DR, Chisholm DJ, Kraegen EW. 1994. A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucoregulation in the rat. *Diabetes*. 43:1203-10.
39. Oakes ND, Camilleri S, Furler SM, Chisholm DJ, Kraegen EW. 1997. The insulin sensitizer, BRL 49653, reduces systemic fatty acid supply and utilization and tissue lipid availability in the rat. *Metabolism*. 46:935-42.

Signal transduction in insulin action: lessons from animal models

Domenico Accili, MD

College of Physicians & Surgeons of Columbia University

In this lecture, I shall review recent evidence from transgenic and knockout mice on the pathogenesis of insulin resistance.

Mice lacking Insulin Receptors (IRs)

Mice nullizygous at the IR locus have normal features at birth, with only a slight reduction in weight, which provides presumptive evidence for a role of IRs in embryonic growth. Lack of IRs results in severe metabolic derangement. Within few days, mutant mice die of diabetic ketoacidosis¹. The conclusion of this experiment is that IRs are required to mediate the metabolic actions of insulin in post-natal life. Whether insulin exerts other, non-metabolic effects, and whether these effects are also mediated by IRs cannot be addressed by this model. Likewise, it is intriguing that fetal metabolism is unaffected by the lack of IRs.

Mice lacking IRS-1

IRSs were originally identified as tyrosine-phosphorylated proteins in insulin-treated hepatoma cells. There are four cloned members of the IRS family, which differ with respect to their molecular size and tissue distribution². Absence of IRS-1 gives rise to intrauterine and post-natal growth retardation, and is associated with mild hyperinsulinemia and insulin resistance, without overt diabetes^{3,4}. These findings are consistent with a model in which IRS-1 mediates not only some of the metabolic actions of IRs, but also the growth promoting actions of IGF-1Rs. In fact, it is quite intriguing that absence of IRS-1 impacts more on the actions of IGF-1 than on the actions of insulin, as demonstrated by the fact that growth impairment is more severe than metabolic impairment. Presumably, other IRS molecules play important roles in mediating the effects of insulin.

Mice lacking IRS-2

Lack of IRS-2 is associated with a complex phenotype, which suggests that the interactions between IRs and IRS-2 may be more important for metabolic control

than for growth. Mice nullizygous for IRS-2 are slightly hyperglycemic, but of normal size at birth. However, within few weeks they develop the hallmarks of impaired insulin action, with fasting hyperglycemia associated with hyperinsulinemia and insulin resistance at both skeletal muscle and liver. At 8-10 weeks, the majority of male mice die as a result of DKA⁵. The sudden onset of DKA is due to impaired insulin production, caused by impaired development of beta cells. Strikingly, IRS-2, but not IRS-1, is expressed in pancreatic ductal epithelial cells. Since these cells are thought to be precursors of mature beta cells, it is conceivable that lack of IRS-2 prevents them from differentiating into mature beta cells, and that the lack of an adequate mass of beta cells causes DKA. These data indicate a paramount role of IRS-2 in fuel homeostasis, but also underline the conclusion that multiple substrates are required to mediate insulin action, since the phenotype due to lack of IRs is substantially more severe than that due to lack of IRS-2.

Based on the phenotypes of IR-, IGF-1R-, IRS-1-, and IRS-2-deficient mice, one has to conclude that IRS-1 is predominantly an IGF-1 receptor substrate, and IRS-2 an insulin receptor substrate. This conclusion is strengthened by findings suggesting that IRS-1 and IRS-2 have distinct functional properties⁶.

Polygenic models of insulin resistant diabetes

Type 2 diabetes is characterized by abnormalities of insulin action in muscle, adipose tissue and liver, and by altered beta cell function. To analyze the role of the insulin signaling pathway in these processes, we have generated mice with combined heterozygous null mutations in insulin receptor (*ir*), *irs-1* and/or *irs-2*. Diabetes developed in 40% of *ir/irs-1/irs-2*^{+/-}, 20% of *ir/irs-1*^{+/-}, 17% of *ir/irs-2*^{+/-}, and 5% of *ir*^{+/-} mice. Even though combined heterozygosity for *ir/irs-1*^{+/-} and *ir/irs-2*^{+/-} results in a similar number of diabetic mice, there are significant differences in the underlying metabolic abnormalities. *ir/irs-1*^{+/-} mice develop severe insulin resistance in skeletal muscle and liver, with compensatory beta cell hyperplasia. In contrast, *ir/irs-2*^{+/-} mice develop severe insulin resistance in liver, mild insulin resistance in skeletal muscle and modest beta cell hyperplasia. Triple heterozygotes develop severe insulin resistance in skeletal muscle and liver, and marked beta cell hyperplasia. These data indicate tissue-specific differences in the roles of IRSs to mediate insulin action, with *irs-1* playing a prominent role in

skeletal muscle and *irs-2* in liver. They also provide a practical demonstration of the polygenic and genetically heterogeneous interactions underlying the inheritance of type 2 diabetes^{7,8}.

Targeted deletion of IRs in target tissues of insulin action

Kahn and associates have generated various tissue-specific deletions of the insulin receptor gene^{9,10}. Ablation of insulin receptors in muscle led to a surprisingly mild phenotype of insulin resistance without overt hyperglycemia or glucose intolerance. Insulin-dependent glucose uptake was reduced, but not absent in skeletal muscle. The conclusion that insulin resistance of skeletal muscle does not lead to significant insulin resistance is buttressed by independent evidence from our laboratory, using a slightly different approach to address essentially the same question.

Resistance of skeletal muscle and adipose tissue to insulin action is thought to contribute to the etiology of type 2 diabetes by leading to impaired beta cell function and increased hepatic glucose production. To test this hypothesis, we generated transgenic knock-out mice with impaired insulin receptor function in skeletal muscle and fat 11. The mice developed all the prodromal features of type 2 diabetes, including increased free fatty acids concentrations, hyperinsulinemia with blunted insulin response to glucose challenge and impaired glucose tolerance. Despite the compounded effect of peripheral insulin resistance and a mild impairment of beta cell function, transgenic knock-out mice did not become diabetic. These findings suggest that, in mice, the ability of the liver to compensate for the impairment of insulin action in muscle and fat has a protective effect against the development of diabetes.

Perhaps the most surprising phenotype derived from targeted IR inactivation experiments is observed in the targeted inactivation of IRs in the beta cell¹⁰. In this case, beta cell-specific cleavage of IR was achieved by crossing mice bearing lox IR alleles with insulin promoter-Cre transgenic mice. The resulting mice develop progressive glucose intolerance due to an impairment of glucose-induced insulin secretion from the beta cell. The ability of other secretagogues, such as amino acids, to elicit insulin release is not impaired. This selective loss of glucose-dependent insulin secretion mirrors the defect seen in patients with type 2 diabetes¹².

What are the lessons of these studies? Without dwelling on the parallel lessons from IRS gene knockouts, it is important to identify areas of controversy. The lack of overt diabetes in mice with muscle or muscle/fat mutations of IR is not unexpected. It is well recognized that only a subset of individuals that are genetically predisposed to insulin resistance develop diabetes. Likewise, while ~25% of the normal population have glucose disposal rates that are in diabetic range, only 5% of the population goes on to develop diabetes. It is clear that insulin resistance in muscle is not sufficient, in mice like in humans, for the development of diabetes. Nevertheless, it is striking that a severe molecular defect of the insulin receptor gene does not result in a comparably profound decrease of insulin-dependent glucose uptake in muscle. The results of these experiments strongly implicate additional receptors in insulin-dependent glucose disposal in mouse muscle. Based on the genetic evidence reviewed in this chapter, the only reasonable candidate is the IGF-1 receptor. It is important to develop a combined model of IR and IGF-1R defects in skeletal muscle and then re-assess their role in diabetes.

The fat /muscle knockout also challenges the view that the adipose insulin resistance is responsible for diabetes by impairing glucose utilization and beta cell function. In the *Ir⁺/K1030M* transgenic knockout mouse, we did not find evidence of impaired beta cell function or of increased hepatic glucose production, despite an increase in the levels of plasma free fatty acids. It is possible that the

increase was not sufficient to cause these abnormalities, or that our measurements of hepatic glucose production were not sensitive enough to detect possible abnormalities. Thus, more work on this front is required before firm conclusions can be reached.

The beta cell knockout, along with the IRS-2 knockout, raises another important point. If IRs and IRS-2 are required for proper function of the beta cell, failure of insulin action and of beta cell function, the two metabolic hallmarks of type 2 diabetes, should no longer be viewed as two independent disease processes, but rather as two facets of the same molecular defect.

Conclusions.

Using targeted gene ablations, a number of laboratories have been able to probe

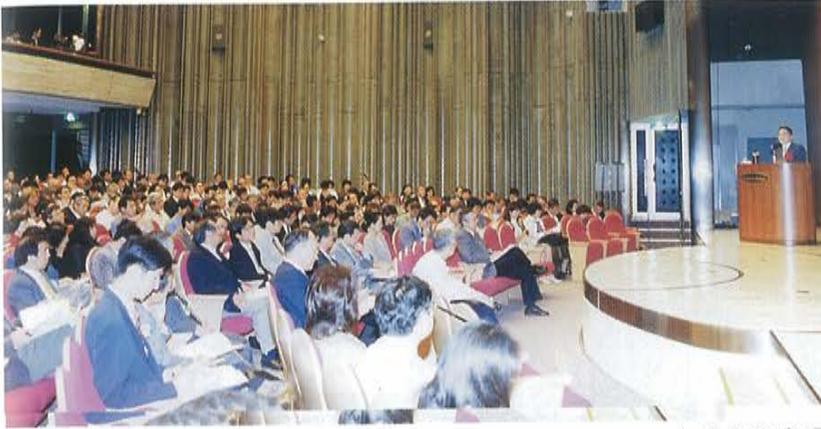
essential aspects of our understanding of insulin action. There are still many unresolved issues, mostly because of technical limitations of the first generation of gene targeting experiments. With the development of conditional knockout strategies, we are now beginning to address some of these questions.

References

1. Accili, D., *et al.* *Nature Genet.* 12, 106-109 (1996).
2. White, M.F., Maron, R. & Kahn, C.R. *Nature* 318, 183-6 (1985).
3. Tamemoto, H., *et al.* *Nature* 372, 182-186 (1994).
4. Araki, E., *et al.* *Nature* 372, 186-190 (1994).
5. Withers, D.J., *et al.* *Nature* 391, 900-904 (1998).
6. Bruning, J.C., Winnay, J., Cheatham, B. & Kahn, C.R. *Mol Cell Biol* 17, 1513-1521 (1997).
7. Bruning, J.C., *et al.* *Cell* 88, 561-572 (1997).
8. Kido, Y., Kanno, H., Withers, D., Burks, D.J. & Accili, D. *Diabetes* 48 (Suppl. 1), A 10 (1999).
9. Bruning, J.C., *et al.* *Mol Cell* 2, 559-569 (1998).
10. Kulkarni, R.N., *et al.* *Cell* 96, 329-339 (1999).
11. Lauro, D., *et al.* *Nature Genet.* 20, 294-298 (1998).
12. Polonsky, K.S., Sturis, J. & Bell, G.I. *N. Engl. J. Med.* 334, 777-783 (1996).

5. スナップ写真

(1) シンポジウム および懇親会



大盛会の会場



挨拶する中村理事長



座長の清野、春日両先生



経団連入口の案内板

第17回 加藤記念シンポジウム

糖尿病

その発症機構から予防まで

平成12年10月21日(土)
13:00~17:50
経団連ホール

主催：(財)加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
後援：科学技術庁、厚生省、日本糖尿病学会、日本糖尿病学会

会場の挨拶 中村 富之助 総務部長
13:00
イントロクォッション 清野 裕
13:15
糖尿病性微小血管症の発症機構とその阻止
吉川 隆一 五医科大学医学部内科科学科
13:30
糖尿病における動脈硬化の発症機構とその予防
山田 信博 筑波大学医学部薬学系内科学科
13:45
日本人糖尿病におけるインスリン分泌の特徴
清野 裕 早稲田大学医学部研究科
14:30
インスリンシグナリングとインスリン抵抗性
春日 雅人 神戸大学医学部内科学科
15:00
Cellular mechanisms of insulin resistance.
Gerald I. Shulman School of Medicine, Yale University
16:00
Signal transduction in insulin action:
lessons from transgenic and knockout mice
Domenico Accili College of Physicians & Surgeons,
Columbia University
16:40
結び 春日 雅人
17:50
懇談会 司会：清野 裕、春日 雅人
17:50

入場無料

お問い合わせ
清野 裕 (京都大学大学院医学研究科教授)
春日 雅人 (神戸大学大学院医学研究科教授)

〒104-8533 東京都中央区新富町2-6-6
電話 042-725-2576 FAX 042-722-8614

ポスター

演者



山田信博先生



D.Accili 先生



吉川隆一先生



G.I.Shulman 先生



懇親会で挨拶する
協和発酵 平田正社長

懇親会風景



(2) 研究助成金贈呈式

第12回 加藤記念研究助成金贈呈式



贈呈式会場



助成金を授与する中村理事長



選考経過報告する
三品昌美選考委員長



研究助成金受領者と財団関係者



祝賀パーティー開会挨拶の松井名誉理事



祝賀パーティー風景



挨拶・乾杯の発声に立った
協和発酵 戸井有真専務



6. 平成12年度収支決算報告

平成12年4月1日～平成13年3月31日

単位：円

科 目	予 算 額	決 算 額	差 異	備 考
収入の部				
基本財産運用収入	5,660,000	4,051,364	1,608,636	
運用財産運用収入	330,000	118,620	211,380	
運用財産収入	70,000,000	0	70,000,000	
基本財産収入	0	0	0	
雑収入	0	160,020	△160,020	印税
当期収入合計A	75,990,000	4,330,004	71,659,996	
前期繰越収支差額	87,330,000	89,411,870	△2,081,870	
収入の部合計B	163,320,000	93,741,874	69,578,126	
支出の部				
事業費				
研究助成	44,000,000	44,000,000	0	
研究者育成助成	0	0	0	
国際交流助成	7,500,000	7,500,000	0	
普及啓発費	9,000,000	7,883,908	1,116,092	
事業促進費	8,400,000	7,548,109	851,891	
予備費	500,000	0	500,000	
年報出版費	2,000,000	1,511,576	488,424	
事業費合計	71,400,000	68,443,593	2,956,407	
管理費				
会議費	1,000,000	912,439	87,561	
旅費交通費	4,000,000	3,432,310	567,690	
人件費	2,000,000	0	2,000,000	
什器備品費	200,000	0	200,000	
雑費その他	1,000,000	3,206,868	△2,206,868	通信費・印刷費等
管理費合計	8,200,000	7,551,617	648,383	
基本財産繰入支出	0	0	0	
(D) 当期支出合計C	79,600,000	75,995,210	3,604,790	
当期収支差額A - C	△3,610,000	△71,665,206	68,055,206	
(E) 次期繰越収支差額B - C	83,720,000	17,746,664	65,973,336	
支出の部合計D + E	163,320,000	93,741,874	69,578,126	

Ⅱ. 平成13年度事業計画

平成13年度の事業計画は、平成13年1月31日（水）開催の第25回理事会・評議員会にて審議の上、承認された。主要事業は次の通りである。

1. 助成事業

(1) 第13回加藤記念研究助成

助成対象者：平成13年度はBグループの研究機関から募集

助成金額：4,400万円（1件200万円、22件）

推薦者：当財団理事、評議員または申請者の所属する機関の長

応募締切り：平成13年9月30日

選考委員会：平成13年12月18日

助成金贈呈：平成14年3月中旬

(2) 第13回国際交流助成

助成対象者：公募

助成金額：前期580万円、後期170万円

推薦者：申請者の所属する機関の長

募集期間：前期 平成13年4月～5月末（4月～9月までの学会を対象）

後期 平成13年4月～8月末（10月～翌年3月までの学会を対象）

選考委員会：前期 平成13年6月、後期 平成13年9月

(3) 第11回学会等の開催助成

助成対象：非公募。当財団の理事または評議員の推薦による。

助成金額：100万円（1件20万円程度、5件程度）

2. 普及・啓発事業

第18回加藤記念シンポジウム

日時：平成13年10月13日（土）13:00～18:00

場所：経団連会館ホール

テーマ：「再生医学」－その現状そしてその先に見えるもの－

オーガナイザー：井村裕夫（総合科学技術会議常勤議員）

西川伸一（京都大学大学院医学研究科教授）

後援（予定）：文部科学省、厚生労働省、日本外科学会、日本細胞生物学会

第18回加藤記念シンポジウム

テーマ：「再生医学」－その現状そしてその先に見えるもの－

オーガナイザー：井村裕夫 総合科学技術会議議員

西川伸一 京都大学大学院医学研究科教授

－プログラム－

井村裕夫 (総合科学技術会議議員)

「再生医学の目指すべきもの」

西川伸一 (京都大学大学院医学研究科教授)

「再生医学の二つの可能性」

江口吾朗 (熊本大学学長、総合研究大学院大学教授)

「再生研究と再生医学」

中内啓光 (筑波大学基礎医学系教授)

「実質臓器の幹細胞生物学」

内田伸子 (Director of Neural Stem Cell Research, StemCell Inc.)

「ヒト神経幹細胞の可能性」

松崎有未 (Research Fellow, Children's Hospital, Boston, MA)

「Side Population (注目の幹細胞)」

総合討論 司会：井村裕夫、西川伸一

3. 平成13年度事業予算

平成13年4月1日～平成14年3月31日

単位:円

科 目	平成13年度 予 算 額	平成12年度 予 算 額	差 異	備 考
収入の部				
基本財産運用収入	4,550,000	5,660,000	0	基本財産の運用
運用財産運用収入	80,000	330,000	0	
運用財産収入	70,000,000	70,000,000	0	
基本財産収入	0	0	0	
当期収入合計A	74,630,000	75,990,000	-1,360,000	
前期繰越収支差額	86,280,000	87,330,000	-1,050,000	
収入の部合計B	160,910,000	163,320,000	-2,410,000	
支出の部				
1. 事業費				
研究助成	44,000,000	44,000,000	0	
国際交流助成	7,500,000	7,500,000	0	
普及啓発等	9,000,000	9,000,000	0	シンポジウム開催費、 開催助成
年報出版費	1,200,000	2,000,000	-800,000	
事業促進費	8,500,000	8,400,000	100,000	選考及び贈呈式費用
事業費合計	70,200,000	70,900,000	-700,000	
1. 管理費				
会議費	1,000,000	1,000,000	0	理事・評議員会開催費
旅費交通費	4,000,000	4,000,000	0	役員等及び事務局旅費
人件費	2,000,000	2,000,000	0	財団分担金
什器備品費	200,000	200,000	0	
通信費、消耗品費等	1,000,000	1,000,000	0	印刷費等諸費用
管理費合計	8,200,000	8,200,000	0	
基本財産繰入支出	0	0	0	
予備費	500,000	500,000	0	
当期支出合計C	78,900,000	79,600,000	-700,000	
当期収支差額A-C	-4,270,000	-3,610,000	-660,000	
次期繰越収支差額B-C	82,010,000	83,720,000	-1,710,000	
支出の部合計	160,910,000	163,320,000	-2,410,000	

Ⅲ. 助成金受領者からの報告

1. 研究助成

当財団では、研究助成金受領から3年後に助成対象となった研究の成果報告を受けることになっている。以下に第9回（平成9年度）の研究助成金受領者からの報告を掲載した。なおこの研究報告内容は民間助成研究成果データベースに収録のため国立情報研究所に提供されている。

2. 国際交流（海外派遣）助成

国内で実施された研究の成果を、平成12年4月から13年3月の間に海外で開催された学会等で発表するに際し、当財団の助成（第12回国際交流助成）を受けた研究者からの学会等参加報告を以下に記載した。

IV. 財団の運営と組織

1. 設立趣意

21世紀に向けて、現代社会が有限な天然資源をもとに繁栄を持続するためには、生命科学・技術の継続的進歩と、それを活用する関連産業の発展が重要であることは言うまでもありません。

近年における生命科学はゲノムやプロテオーム科学などの先端技術や、それを駆使した細胞レベルの研究分野で日々激しい競争が展開されており、その進歩は目覚ましいものがあります。近い将来、わが国の研究がこれらの新しい分野で飛躍的な進歩を達成しうるならば、それは国内の社会経済の発展にも大きく貢献できるものと信じます。そのために、科学技術基本計画に基づき、総合的見地から国を挙げての各種生命科学の研究振興と人材育成が課題であり、その過程で生まれた創造的発明の早急な実用化が望まれます。また一方で、真に価値ある先駆的研究は、個性的で創造性豊かな研究者により、また既存の制約を超えた研究環境下で、粘り強い努力から生み出されるものと期待されます。

このような認識から、本財団は生命科学の分野で有能な研究者を全国に発掘し、その創造的研究に対して資金的支援を継続することは極めて有意義であるとし、財団設立以来微力ながらも研究の資金助成および国際交流、研究集会などの助成を鋭意続けてまいりました。さらには公開シンポジウムによる生命科学の啓蒙も重要な活動となっております。これらはわが国の生命科学研究が一日も早く世界的最高水準に達することを念願してのことです。

協和発酵工業株式会社は、バイオテクノロジーと有機合成化学などの技術を基盤に広く産業活動を展開しております。同社の創設者である加藤辨三郎は企業活動の発展をめざすと共に科学技術の振興によって社会の発展と人類の福祉への貢献を同社の経営理念としておりました。加藤翁は昭和58（1983）年8月に永眠いたしました。40年余におよぶ会社経営の他に、わが国の多くの科学技術委員会などに関与した体験を通して生命科学振興の一層の必要性を強調いたしておりました。

こうした加藤翁の遺志を生かし、また総合的で領域横断的観点から生命科学研究振興の重要性を認識した協和発酵工業株式会社は、同社の創立40周年の記念事業として、昭和63（1988）年12月、財団法人加藤記念バイオサイエンス研究振興財団を設立いたしました。

2. 目的（寄付行為第3条）

この法人は、バイオサイエンスの分野における研究者に対する助成ならびにシンポジウム・

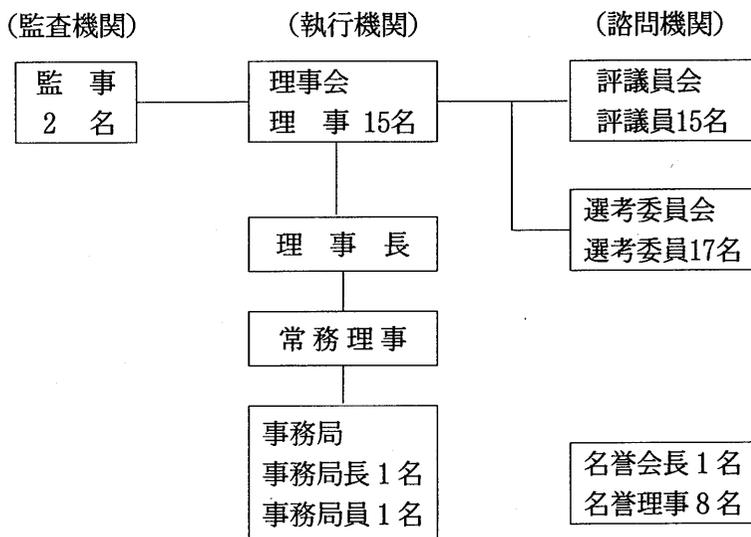
研究会の開催・助成を行なうことにより、科学技術の振興をはかり、もって社会経済の発展に寄与することを目的とする。

3. 事業（寄付行為第4条）

この法人は、前条の目的を達成するために、次の事業を行なう。

- (1) バイオサイエンスおよびこれに関連する分野における研究者に対する助成
- (2) バイオサイエンスおよびこれに関する分野における研究者の国際交流の助成
- (3) バイオサイエンスおよびこれに関する分野におけるシンポジウム・研究会の開催および助成
- (4) その他目的を達成するために必要な事業

4. 組織



（平成13年4月1日現在）

5. 財団の概要

名称 財団法人 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
 Kato Memorial Bioscience Foundation
 設立許可日 1988年12月23日
 主務官庁 文部科学省
 特定公益増進法人許可 1999年12月21日更新

基本財産 7億6百万円
出 捐 者 協和発酵工業株式会社

事業内容

1. 研究助成

助成対象 バイオサイエンス分野において、創造的且つ先駆的研究をめざす40歳までの研究者。

国内の大学および国公立研究所に属し、国内で研究する研究者。

但し、本助成金受領後3年間を経ない研究者および当財団の選考委員と同一研究室に所属する研究者は対象外とする。

応募方法 財団指定の研究機関へ推薦依頼。財団所定の申込書に記入の上、推薦書を添えて当財団へ申し込む。

2. 国際交流助成

助成対象 海外で開催されるバイオサイエンス関連の研究集会で発表する35歳（医歯学系卒業者は37歳）までの研究者。

応募方法 公募：当財団所定の申込書に記入の上、当財団へ申し込む。

（注）上記1および2は当財団選考委員により審査される。

3. 学会等開催助成

助成対象 バイオサイエンス関連の学会、研究会の開催。

応募方法 非公募：当財団理事または評議員の推薦による。

4. 公開シンポジウムの開催

バイオサイエンス分野の話題性あるテーマについて、当財団主催で年一回開催する。

5. その他、財団の目的を達成するために必要な事業

6. 平成12年度財団役員等

理 事

- (理事長) 中村寛之助 協和発酵工業(株)取締役相談役
(常務理事) 小室敏雄 協和発酵工業(株)常務執行役員
(理 事) 池原森男 大阪大学名誉教授 (株)生物分子工学研究所嘱託
伊藤正男 東京大学名誉教授 理化学研究所脳科学総合研究センター
所長
井上一郎 東京工業大学名誉教授
大村 智 (株)北里研究所理事・所長
小関治男 京都大学名誉教授
香川靖雄 女子栄養大学副学長 自治医科大学客員教授兼名誉教授
岸本忠三 大阪大学総長
菅野晴夫 (株)癌研究会名誉研究所長 同癌化学療法センター所長
鈴木武夫 協和発酵工業(株)顧問
高久史麿 東京大学名誉教授 自治医科大学学長
西塚泰美 神戸大学学長
別府輝彦 東京大学名誉教授 日本大学生物資源科学部教授
森 謙治 東京大学名誉教授 東京理科大学理学部教授

監 事

- 伊藤 醇 公認会計士 中央青山監査法人
樋口節夫 公認会計士 中央青山監査法人

評 議 員

- (議 長) 大澤利昭 東京大学名誉教授 (株)ヤクルト本社中央研究所研究顧問
大塚栄子 北海道大学名誉教授 北海道医療大学客員教授
岡田吉美 東京大学名誉教授
小田鈎一郎 東京理科大学基礎工学部嘱託教授
折茂 肇 東京都老人医療センター院長
勝木元也 東京大学医科学研究所教授
金澤一郎 東京大学医学部附属病院神経内科教授
北原 武 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
木村 光 京都大学名誉教授 (株)グリーンバイオ代表取締役
榊 佳之 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター教授

清水喜八郎 (勲)北里研究所顧問 (勲)日本抗生物質学術協議会理事長
鈴木 紘一 東京都老人総合研究所所長
谷口 維紹 東京大学大学院医学系研究科教授
中嶋 暉躬 東京大学名誉教授 (勲)サントリー-生物有機化学研究所理事長
(平成12年7月1日現在)

選考委員

(選考委員長) 三品 昌美 東京大学大学院医学系研究科教授
(副選考委員長) 山口五十麿 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
(選考委員) 大内 和雄 東北大学大学院薬学研究科教授
大内 尉義 東京大学大学院医学系研究科教授
岡山 博人 東京大学大学院医学系研究科教授
樫田 利明 東京大学大学院薬学系研究科教授
郷 通子 名古屋大学大学院理学研究科教授
清水 昌 京都大学大学院農学研究科教授
辻 省次 新潟大学脳研究所教授
永井 和夫 東京工業大学大学院生命理工学研究科教授
永井 良三 東京大学大学院医学系研究科教授
中尾 一和 京都大学大学院医学研究科教授
長田 重一 大阪大学大学院医学系研究科教授
中別府雄作 九州大学生体防御学研究所教授
堀之内末治 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
宮園 浩平 東京大学大学院医学系研究科教授
柳田 敏雄 大阪大学大学院医学系研究科教授

(平成12年7月1日現在)

名 誉 職

(名 誉 会 長) 木下 祝郎 協和発酵工業(勲)特別顧問
(名 誉 理 事) 早石 修 京都大学名誉教授 (勲)大阪バイオサイエンス研究所名誉所長
藤 卷 正 生 東京大学名誉教授 お茶の水女子大学名誉教授
松 井 正 直 東京大学名誉教授
水 野 傳 一 東京大学名誉教授 (勲)微生物化学研究会副会長
白 砂 信 善 公認会計士
山 田 秀 明 京都大学名誉教授 富山県立大学名誉教授

事務局

(事務局長) 白幡公勝

(事務局員) 松浦智佳子

編集後記

事務局の仕事はルーチンワークがほとんどのはずなのだが、何事もルーチンには行かない。必ず何がしかの変化があり、何がしかの例外が起こる。そうしたことに無い知恵を絞ってあくせくと対応していたらまた1年が経ってしまった。

昨年度（12年度）にあった「例外的な」出来事は理事長が巻頭言で述べられているので重複は避けるが、思い出多い何人かの方々が理事を退任し、評議員を退任された。変わらない財団事業の陰で目立たぬ程度に時は移り人も代わる。小規模ながら諸行無常の感は否めない。

年報第2号の出版時期となったが、昨年度7月から新常務理事の小室氏を事務局に迎えたので、これ幸いとほとんど「丸投げ」でこの担当をお願いした。丸投げは建設業界では禁じられていても「財団事務局では違法ではあるまい。既にお手本（第1号）は発行済みだし、この経験は彼のためにもなる」などと、手抜きを考えるようになると、そろそろ事務局長も交代時期というものであろう。幸い出版社の方も前回の経験を生かして要領よく対応してくれた。年報出版の引継ぎは完了である。

この年報が出版される頃には鈴木理事も退任されている。慣れ親しんだ明窓浄机の一室を明け渡す準備をされているのを見ると胸にこみあげるものがあるが、かくいう私もこの秋には3年余のお勤めを終える。

本財団はまだ12年の歴史しか持たないが、公正な選考と見返りを期待しない助成を通じて全国区で高い評価を戴けるようになった。加藤記念研究助成が若き研究者のますますの誇りとなるように、財団歴史が積み重なることを祈念して止まない。

結びに、事務局において松浦さんには本当にお世話になったし、また楽しく仕事が出来た。心より御礼申し上げる。

平成13年6月 事務局 白幡 記

(財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
財団年報第 2 号 (平成12(2000)年度)

Annual report of the Kato Memorial Bioscience Foundation
Vol. 2(2000)

発行日 2001年 7 月 1 日
発行者 理事長 中村寛之助
編集者 常務理事 小室敏雄 理事 鈴木武夫
事務局長 白幡公勝
発行所 財団法人 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団
〒194-8533 東京都町田市旭町 3-6-6
電話 042-725-2576 ファックス 042-722-8614
印刷 真友工芸株式会社
〒108-0014 東京都港区芝 4-18-9 長尾ビル

