

第32回 高峰カンファレンス プログラム

平成28年3月11日(金)
如水会館

日時：平成28年3月11日(金)

13時00分～16時30分

会場：如水会館 2階 スターホール

第32回 高峰カンファレンス プログラム

■ 総合テーマ：

「生体恒常性維持機構の破綻(ストレス)と疾患」

● ご挨拶

● 記念講演 (13:00~13:45)

座長： 日本医学会長 高久 史磨 先生

演者： 東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室 教授 一條 秀憲 先生

「細胞がストレスを感じる仕組みの解明から創薬へ」

(質疑)

コーヒー・ブレイク (15分)

● シンポジウム (14:00~16:00)

座長： 東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室 教授 一條 秀憲 先生

演者1： 北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子腫瘍分野 教授 藤田 恭之 先生

「正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合

— 新規癌治療法の開発を目指して —

(質疑)

演者2： 東京大学大学院 薬学系研究科 蛋白質代謝学教室 教授 村田 茂穂 先生

「プロテアソームの多様性と生体制御」

(質疑)

演者3： 京都大学大学院 地球環境学堂 環境適応生体システム論分野

／工学研究科 合成・生物化学専攻 分子生物化学分野 教授

森 泰生 先生

「TRPチャネルの生理学

：生体の状態・環境変化に対する細胞の感知と適応における役割」

(質疑)

● 謝辞

いちじょう ひでのり
一條 秀憲

現職

東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室 教授

学歴および研究歴

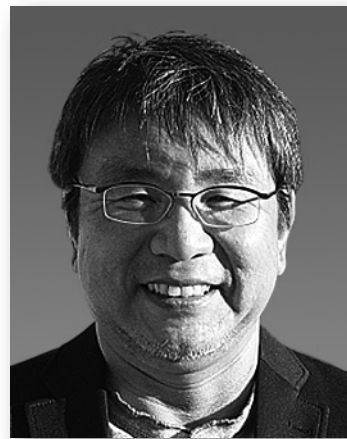
- 1985年 3月 東京医科歯科大学 歯学部 卒業
- 1986年 4月 東京医科歯科大学大学院 歯学研究科博士課程 入学
- 1990年 3月 東京医科歯科大学大学院 歯学研究科博士課程 修了 (歯学博士)
- 1990年 4月 Ludwig癌研究所 Uppsala Branch留学
- 1992年 4月 東京医科歯科大学 歯学部 口腔病理学講座 助手
- 1995年 4月 (財) 癌研究会 癌研究所 生化学部 研究員
- 1997年 5月 (財) 癌研究会 癌研究所 生化学部 主任研究員
- 1998年 2月 東京医科歯科大学 歯学部 歯科理工学第二講座 教授
- 2000年 4月 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子情報伝達学分野 教授
- 2002年 9月 東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室 教授 (医歯大兼任～2003年4月)
- 2011年 4月 東京大学 総長補佐 (～2012年3月)
- 2012年 4月 東京大学大学院 薬学系研究科 副研究科長 (～2014年3月)
- 2012年10月 東京大学 創薬オープンイノベーションセンター長 (兼任～2015年3月)
- 2013年10月 東京大学大学院 薬学系研究科 ワンストップ創薬共用センター長 (兼任)
- 2015年 4月 東京大学 創薬機構 機構長 (兼任)
- 2015年 4月 東京大学 教育研究評議員 (兼任)

受賞歴

- 1997年度 歯科基礎医学会賞
- 1998年度 日本癌学会奨励賞
- 2001年度 日本歯科基礎医学会ライオン学術賞
- 2008年度 日本癌学会JCA-Mauvernay Award
- 2013年度 持田記念学術賞

審査委員・評議員など

- 日本学術会議 連携会員、IUBMB分科会 委員長、薬学系分科会 幹事
- 文部科学省研究振興局学術研究助成課 科学技術・学術審議会 専門委員
- 厚生労働省国立研究開発法人審議会 委員
- 国立研究開発法人 産業技術総合研究所ユニット評価委員会 委員
- 独立行政法人 科学技術振興機構 外部評価委員
- 独立行政法人 日本学術振興会科学研究費委員会 専門委員
- 独立行政法人 理化学研究所 基礎科学・国際特別研究員制度推進・審査委員会 委員
ジュニア・リサーチ・アソシエイト制度推進委員会 委員
- 独立行政法人 大学評価・学位授与機構 学位審査会 専門委員
- 公益財団法人 国際科学技術財団 日本国際賞審査部会 委員
- 公益財団法人 三菱財団 選考委員
- 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会 理事・選考委員
- 公益財団法人 服部報公会 審査委員
- 公益財団法人 加藤記念バイオサイエンス振興財団 選考委員
- 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 選考委員
- 公益財団法人 東洋紡百周年記念バイオテクノロジー研究財団 選考委員
- 公益財団法人 ノバルティス科学振興財団 選考委員
- 公益財団法人 内藤記念科学振興財団 カンファレンス組織委員



主な所属学会

- 日本生化学会 (副会長[2期]、理事・常務理事[3期])
- 日本分子生物学会 (理事、第39回大会年会長)
- 日本癌学会 (評議員)
- 日本薬理学会 (学術評議員、代議員)
- 日本がん分子標的治療学会 (評議員)
- 臨床ストレス応答学会 (評議員)
- 日本口腔科学会 (評議員)
- 歯科基礎医学会 (代議員)
- 日本Cell Death学会 (評議員、第20回大会年会長)

国際学術誌編集委員など

- BBA General Subjects (Section Editor)
- Can. Sci. (Associate Editor)
- Cell Death Differ. (Editorial Board)
- J. Biochem. (Associate Editor)
- J. Biol. Chem. (Editorial Board)
- Mol. Pharmacol. (Editorial Advisory Board)
- Oral Sci. Int. (Editorial Board)
- Oncotarget (Editorial Advisory Board)

細胞がストレスを感じる仕組みの解明から創薬へ

東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室 教授

一條 秀憲

細胞のストレス応答は細胞が持つ最も基本的な生命現象のひとつであり、その破綻は、がん、神経変性疾患、免疫疾患、代謝性疾患などをはじめとする多様な疾患の発症要因となります。私たちの研究グループは、細胞の恒常性維持に深く関わる様々なストレス応答（酸化ストレス、浸透圧ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリアストレスなど）と、私たちが世界に先駆けて明らかにしてきたそれらストレスの受容・認識の「鍵となるオリジナルな分子群」に焦点を当てながら、過去約20年間に亘り、一貫してストレス受容から細胞応答に至る一連のストレスシグナル分子機構の解明とそれに基づく創薬基盤の形成を目指してきました。

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis : ALS）は、運動神経細胞が選択的に障害される晩発性・進行性の神経変性疾患であり、その約1割を占める家族性ALSにおいて高頻度で見られる原因遺伝子がCu, Zn Superoxide dismutase (SOD1)です。私たちは、家族性ALSに関連した100種類を超える変異型SOD1が、小胞体関連分解（ER-associated degradation : ERAD）複合体の重要な構成要素である小胞体膜タンパク質Derlin-1に特異的に結合して、ERADの機能を阻害することで小胞体ストレスを介した運動神経細胞死を誘導することを明らかにし、SOD1-Derlin-1結合の阻害がALS治療薬の開発において魅力的な分子標的であることを示してきました。さらに最近、変異型SOD1とDerlin-1の結合を分子標的としたハイスループットスクリーニング系を構築してSOD1-Derlin-1結合を阻害する低分子化合物の探索を行い、ALS治療薬としての候補化合物を得つつあります。

本講演では、このような「オリジナルな基礎研究に基づくアカデミア創薬への挑戦」を一例として、ストレスシグナル研究の面白さをご紹介します。本高峰カンファレンスを契機として、今後さらに細胞のストレス応答機構の基礎研究を加速するとともに、革新的な創薬医療科学技術の基盤を世界に先駆けて形成したいと考えています。

ふじた やすゆき

藤田 恭之

現職

北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子腫瘍分野 教授

学歴および研究歴

1990年 3月 京都大学 医学部 卒業

1997年 3月 京都大学大学院 医学研究科 博士課程修了 博士（医学）

1997年 6月 Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (ドイツ、ベルリン) 博士研究員

2002年10月 MRC, LMCB, Cell Biology Unit, University College London (グループリーダー)

2010年 4月 北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授（現在に至る）



正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合

— 新規癌治療法の開発を目指して —

北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子腫瘍分野 教授

藤田 恭之

現在のがん治療研究の潮流は、がん細胞と正常細胞の細胞内シグナルの違いを明らかにし、その差異をターゲットにしてがん細胞を特異的に攻撃するというものである。しかし、それらの研究で、がんは正常な細胞から起こり、正常な細胞に囲まれながら増えていくという「がんの社会性」についてはあまり顧みられることはなかった。がん細胞と周りの正常細胞はお互いの存在を認識できるのだろうか？また、両者は何か作用を及ぼし合うのだろうか？私の研究室では、新たに確立した哺乳類培養細胞系を用い、正常上皮細胞と様々なタイプの変異細胞との境界で起こる現象を解析してきた。非常に面白いことに、がん遺伝子Src変異細胞やRas変異細胞が正常細胞に囲まれると、変異細胞内の様々なシグナル伝達が活性化され、正常上皮細胞層からはじき出されるように管腔側（体内への浸潤とは逆方向）へと排出されることが観察された。またがん遺伝子ScribbleやMahjong変異細胞が正常細胞に囲まれると、アポトーシスを起こして上皮層から排除されることも分かった。これらの現象は変異細胞のみを培養した時には見られないことから、周囲の正常細胞の存在が、変異細胞のシグナル伝達や性状に大きな影響を与えていることを示している。

現在私の研究室では、哺乳類培養細胞とマウスモデルシステムを用いて、これらの現象のさらなる解析を進めている。その結果、正常上皮細胞と変異細胞がお互いに影響を与え合うことによって、それぞれの細胞のシグナル伝達経路や細胞骨格などが細胞非自律的に制御され、それが変異細胞の上皮細胞層からの排除を誘起していることが明らかになってきた。本シンポジウムでは、最新のデータを紹介するとともに、これらの研究がどのように新規のがん治療法の開発へつながっていくか、その可能性についても解説する。

むらた しげお
村田 茂穂

現職

東京大学大学院 薬学系研究科 蛋白質代謝学教室 教授

学歴および研究歴

- 1994年 3月 東京大学 医学部 医学科 卒業
- 1994年 4月 東京大学 医学部附属病院 内科 研修医
- 1995年 4月 社会保険中央総合病院 内科 医師
- 1996年 4月 東京大学大学院 医学系研究科 入学
- 2000年 3月 東京大学大学院 医学系研究科 修了 博士（医学）学位取得
- 2000年 4月 科学技術振興事業団 研究員
- 2001年 4月 東京都臨床医学総合研究所 研究員
- 2003年 4月 科学技術振興機構 研究員
- 2005年 4月 東京都臨床医学総合研究所 研究員
- 2007年4月 東京大学大学院 薬学系研究科 教授（現在に至る）



プロテアソームの多様性と生体制御

東京大学大学院 薬学系研究科 蛋白質代謝学教室 教授

村田 茂穂

プロテアソームは酵母からヒトに至るあらゆる真核生物に高度に保存された複合体型タンパク質分解酵素である。その主たる役割はユビキチン化されたタンパク質を分解することにより細胞周期、転写制御をはじめとした細胞内のあらゆる生命現象を円滑に推進することにあるが、MHC (主要組織適合遺伝子複合体) をもつ脊椎動物においては、MHCクラスI上に提示されるペプチドを産生する責任酵素でもある。

従来脊椎動物においては、酵母から保存されたタイプの「構成型プロテアソーム」の他に、その触媒サブユニットをIFN- γ 誘導性の新たな触媒サブユニットとそっくり入れ替えた特殊なプロテアソーム「免疫プロテアソーム」の存在が知られていた。免疫プロテアソームはMHCクラスI結合に適したペプチド断片を効率よく産生することが出来る。我々は最近、胸腺特異的に発現するプロテアソームの触媒サブユニット $\beta 5t$ 、および $\beta 5t$ を組み込み、特徴的な触媒活性を持つ「胸腺プロテアソーム」を発見した。

胸腺では、ランダムに再構成されたT細胞受容体を持つ未熟T細胞が、胸腺のストローマ細胞上に発現されるMHC-自己ペプチド複合体と相互作用することにより、有用な細胞を選別する「正の選択」と自己と反応する細胞を除去する「負の選択」をうけることが知られている。しかし従来「正の選択」に関しては、特別なメカニズムが存在するかどうかさえ不明であった。胸腺プロテアソームは正の選択を実行する胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現し、さらに $\beta 5t$ 欠損マウスはMHCクラスI拘束性T細胞の正の選択に顕著な障害を受けることが明らかとなった。さらに、その分子実態を明らかにするために胸腺プロテアソームにより作り出されるMHCクラスI結合ペプチドを詳細に解析した結果、胸腺プロテアソームが正の選択のための特別な特徴を持ったペプチドを産生することを明らかにした。そして、胸腺プロテアソームを介した正の選択がT細胞に適切な応答性を付与することもわかった。胸腺プロテアソームの発見はこれまで謎に包まれていた正の選択の機構と意義の解明の突破口となることが期待される。

もり やすお
森 泰生



現職

京都大学大学院 地球環境学堂 環境適応生体システム論分野
工学研究科 合成・生物化学専攻 分子生物化学分野 教授

学歴および研究歴

1983年 3月 京都大学 工学部 合成化学科 卒業
1985年 3月 京都大学 工学研究科 合成化学系修士課程 修了
1989年 3月 京都大学 医学研究科 分子医学系博士後期課程 単位取得退学
1989年 4月 京都大学 医学部 分子遺伝学講座 助手
1992年 3月 京都大学 医学部 医学博士学位取得
1992年12月 米国オハイオ州立シンシナティ大学 医学部 客員助教授
1995年 9月 米国オハイオ州立シンシナティ大学 医学部 助教授
1995年12月 岡崎国立共同研究機構（現自然科学研究機構）生理学研究所 助教授
2001年 4月 岡崎国立共同研究機構 統合バイオサイエンスセンター 教授
2003年 6月 京都大学大学院 工学研究科 教授（2011年4月より兼務）
2011年 4月 京都大学大学院 地球環境学堂 教授

Journalの編集

2005年 Channels (Associate Editor)
2008年 Pflügers Archiv. – European Journal of Physiology (Executive Editor)
2010年 Cell Calcium
2010年 Frontiers in Pharmacology (Ion Channels and Channelopathies , Associate Editor)

受賞歴・その他

1992年 アメリカ心臓財団 Young Investigator Award
1997年 ハーバード大学 客員教授
2005年 京都市バイオ産業技術フォーラム（京都市）幹事
2012年 新学術領域研究「酸素生物学」領域代表
2015年 江橋節郎賞

TRPチャネルの生理学

: 生体の状態・環境変化に対する細胞の感知と適応における役割

京都大学大学院 地球環境学 環境適応生体システム論分野
/工学研究科 合成・生物化学専攻 分子生物化学分野 教授

森 泰生

trp遺伝子によりコードされるタンパク質TRPは、 Ca^{2+} 透過型カチオンチャネルを構成し、細胞内のセカンドメッセンジャーやメディエーターだけでなく、生体・細胞外の様々な物理・化学的環境変化により、その活性が制御されている。一方、環境中或いは生体内内因性の化学活性種は毒性だけでなく、最近ではむしろ細胞シグナル伝達分子としての生理的役割が注目されようとしている。このような活性酸素種・窒素種 (ROS・RNS) 等の化学活性種が担う、TRPチャネル群の活性化機構とその生理的意義の解明は、難病等における治療法の開発にTRPチャネルが重要な指針を与える。実際に私たちが始めとする多くの研究グループの最近の研究は、TRPチャネルの化学活性種感受性が二次メッセンジャーを介して間接的に、或いはシステインの酸化修飾を介して直接的に活性化を誘導されることを示している。また、その結果、化学活性種感受性TRPチャネルがシグナル経路を活性化し、多様な生理的或いは病態生理学的な生体応答、例えば、細胞死、炎症性ケモカイン産生、痛覚を調節していることを明らかにしている。本日は以上の点の研究の紹介から始め、特に、TRPA1チャネルにおける O_2 のセンシング機能に関する知見について言及する。加えて、TRPチャネルをサブタイプ選択的に活性化する薬剤の同定に関する最新研究を紹介する。

