

タンパク3000—ゲノムネットワーク合同フォーラム 『生命の理解と創薬へ向けて』

目次

プログラム	2	
挨拶	3	ゲノムネットワーク 笹月 健彦 (国立国際医療センター) タンパク3000 大島 泰郎 (共和化工株式会社)
講演	4	基調講演 「生命の成り立ちと疾病の解明を目指して」 笹月 健彦 (国立国際医療センター)
	5	招待講演 「生活習慣病の生命科学と分子創薬の展望」 門脇 孝 (東京大学)
セッション1 「生命科学」	8	「生命科学—生命のプログラムの解明を目指して—」 代表 榊 佳之 (理化学研究所)
	9	パネリスト 伊藤 隆司、上田 卓也、河合 剛太、倉光 成紀、服部 正平、 米田 悦啓
セッション2 「感染症・免疫」	14	「感染症・免疫とゲノム・タンパク3000」 代表 審良 静男 (大阪大学)
	15	パネリスト 稲垣 冬彦、笹川 千尋、杉浦 互、土屋 政輝、林崎 良英、 柳 雄介、芳本 忠
セッション3 「がん」	22	「がんの理解と克服に向けたゲノム・タンパクの研究」 代表 山本 雅 (東京大学医科学研究所)
	23	パネリスト 緒方 一博、金倉 譲、北野 宏明、白髭 克彦、西本 毅治、 宮園 浩平、横山 茂之

プログラム

- 10 : 00 ~ 10 : 10 主催者挨拶 文部科学省
- 10 : 10 ~ 10 : 30 **基調講演「生命の成り立ちと疾病の解明を目指して」**
笹月 健彦(国立国際医療センター)
- 10 : 30 ~ 11 : 00 **招待講演「生活習慣病の生命科学と分子創薬の展望」**
門脇 孝(東京大学)
- 11 : 00 ~ 12 : 30 **セッション1「生命科学」** 代表 : 榊 佳之(理化学研究所)
パネリスト : 伊藤 隆司(東京大学)、上田 卓也(東京大学)、河合 剛太(千葉工業大学)、
倉光 成紀(大阪大学)、服部 正平(北里大学)、米田 悦啓(大阪大学)
-
- 12 : 30 ~ 13 : 50 休憩・ポスターセッション
-
- 13 : 50 ~ 15 : 20 **セッション2「感染症・免疫」** 代表 : 審良 静男(大阪大学)
パネリスト : 稲垣 冬彦(北海道大学)、笹川 千尋(東京大学医科学研究所)、
杉浦 互(国立感染症研究所)、土屋 政輝(慶應義塾大学先端生命科学研究所)、
林崎 良英(理化学研究所)、柳 雄介(九州大学)、芳本 忠(長崎大学)
-
- 15 : 20 ~ 15 : 30 休憩・ポスターセッション
-
- 15 : 30 ~ 17 : 00 **セッション3「がん」** 代表 : 山本 雅(東京大学医科学研究所)
パネリスト : 緒方 一博(横浜市立大学)、金倉 譲(大阪大学)、
北野 宏明(システム・バイオロジー研究機構)、白髭 克彦(東京工業大学)、
西本 毅治(九州大学)、宮園 浩平(東京大学医科学研究所)、
横山 茂之(理化学研究所)
- 17 : 00 ~ 17 : 10 まとめ 榊 佳之(理化学研究所)
- 17 : 10 ~ 17 : 20 来賓挨拶 本庶 佑(内閣府総合科学技術会議)
- 17 : 20 ~ 17 : 30 閉会の辞 文部科学省

笹月 健彦 (国立国際医療センター)

タンパク 3000 ゲノムネットワーク合同フォーラム実行委員会実行委員長
ゲノムネットワーク推進委員会主査



ミレニアムプロジェクトとしてスタートしたゲノム解析は、その成果としてヒトの遺伝子の数、高度の多型性、そしていくつかの疾病の原因あるいは関連遺伝子を解き明かしてきた。これは、生命の成り立ちや疾病の理解にとっての基盤情報を与えるものである。

一方 20,000 を越える遺伝子が、いつ、どの細胞で、どの程度発現するのか、そしてその発現の時間、空間、量はどのように制御されているのか、これがゲノムネットワークプロジェクトの目指すところである。この解明は、1 個の受精卵からの発生と分化、そして細胞、臓器、個体としての機能発現の理解に必須のものである。

さらに、遺伝子産物としてのタンパクが、どのような高次構造をとり、他のタンパクとどのような複合体を形成するのか、これを明らかにしようとするプロジェクトがタンパク 3000 である。これはタンパク 1 分子としての機能だけでなく、タンパク複合体、細胞、臓器、そして個体としての機能の理解に重要である。

このようなゲノムネットワークプロジェクトとタンパク 3000 プロジェクトが、四次元的な相互作用をすることによって、生命の成り立ちと疾病の理解のための新たな道を切り拓くことを期待したい。

大島 泰郎 (共和化工株式会社環境微生物学研究所)

タンパク 3000 プロジェクト推進委員会主査



タンパク 3000 プロジェクト

ヒトゲノムの解読完了により、生命科学研究は新たな時代に突入した。ポストゲノム研究では、遺伝子の発現産物であるタンパク質の網羅的な解析、構造ゲノムを展開することが当面の最重要戦略目標の一つとなった。

当時、生物界の全タンパク質は約 10000 種の基本構造に分類されると推定され、国際協力によりすべて決めようという考えが出てきた。タンパク 3000 計画は、この学術動向を受けて、日本は全体の 1/3、基本構造の 3000 を解明したいという意図から命名された。

タンパク 3000 プロジェクトは、網羅的解析と個別的解析の二本の柱からなり、前者は理研横浜のゲノム解析センターが、後者は大学・国立研究所を中心とする研究機関が担当し「All Japan」の体制で進められている。

計画立案の時点で、蛋白質構造解析に関し日本の国際貢献は 7% 程度であり、目標達成には研究基盤整備・人材養成が必要であった。タンパク 3000 は、解析数のみならず研究環境の整備拡充も目標である。また、解析結果が新産業を拓く期待も込められている。

基調講演

生命の成り立ちと 疾病の解明を目指して

笹月 健彦(ささづき たけひこ) 国立国際医療センター



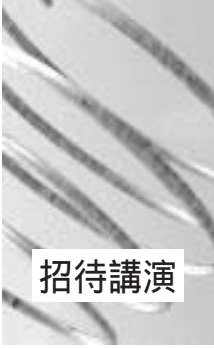
1940年4月福岡生まれ。
1965年3月九州大学医学部卒業後、
1970年3月東京医科歯科大学大学院医学研究科内科専攻修士取得。
1973年8月から3年間、米国スタンフォード大学へ留学。
帰国後、免疫学や難治疾患研究、人類遺伝学を専門とし、東京医科歯科大学教授、
のちに九州へ拠点を移し九州大学教授、
さらに1990年4月には同大・生体防御医学研究所長就任、
2001年4月に国立国際医療センター研究所長を併任し
2004年4月に同・センター総長、現在に至る。
2002年紫綬褒章受賞。
2005年10月には日本学術会議 第20期会員。

地球の誕生からわずか5億年で原始生命が誕生した。その原始生命から今日観る人類までの進化には、40億年という年月を要している。生命の成り立ちの理解には、この原始生命の誕生、そして生物の進化を総合的に理解することが必須である。生命の成り立ちをそのようにして理解することにより、疾病の発現は必然として容認される。生物が放射線や紫外線に弱いのは、原始生命創生の際に、放射線や紫外線に反応する分子が、生命の根源的構成因子として利用されたからである。

生命は核酸を遺伝情報の担い手として創出し利用している。大事な遺伝情報を担うのは安定した物質でなければならないからであり、その意味でDNAの安定性がその責を果たしている。ところが、遺伝情報の担い手の

安定性が完璧であれば進化は起こり得ず、今日の我々は存在しない。進化が起こるのは、DNAの安定性が完璧でないことに由来する。すなわち、複数の遺伝子変異を一つの細胞に蓄積することによって生じる癌が、我々を脅かすのも必然であり、AIDS、SARS、鳥インフルエンザ、多剤耐性の結核菌や緑膿菌など、新興再興感染症が我々にチャレンジし続けるのも必然である。

ここでは生命の成り立ちの理解と、その理解に立脚し、内なる必然としての癌、および外なる必然としての新興再興感染症を取り上げる。そして、発がんにおける ras、感染と免疫における ACE2 と DOCK2 をターゲットに、ゲノムネットワークとタンパク構造生物学の光を当て考察する。



生活習慣病の生命科学と 分子創薬の展望

門脇 孝(かどわき たかし) 東京大学大学院医学系研究科



- 1978年 東京大学医学部医学科卒業
- 1986年～ 東京大学医学部第三内科助手
- 1986年～ 米国国立衛生研究所(NIH)糖尿病部門客員研究員
- 1996年～ 東京大学医学部第三内科講師
- 2001年～ 東京大学大学院医学系研究科代謝栄養病態学(糖尿病・代謝内科)助教授
- 2003年～ 東京大学大学院医学系研究科代謝栄養病態学(糖尿病・代謝内科)教授
- 2005年～ 東京大学医学部附属病院副病院長(兼務)

生活習慣病・心血管病は2型糖尿病に限っても日本において罹患者が約740万人と推定され、高脂肪食などの生活習慣の欧米化などに伴って今後も増加していくと推定されている。

生活習慣病の最大の原因は肥満、すなわち脂肪細胞肥大である。肥大脂肪細胞から過剰に分泌される、MCP-1、TNF、FFAなどの作用の結果、インスリン抵抗性が惹起される。このような悪玉アディポカインに加え、インスリン感受性増強作用を有する善玉アディポカインであるアディポネクチンは、高脂肪食による肥満により低下し、インスリン抵抗性の原因となる。アディポネクチンはAMPK(AMP-activated protein kinase)及びPPARを骨格筋および肝臓において活性化することにより脂肪酸の燃焼と糖の取り込みを促進しインスリン抵抗性を改善する。

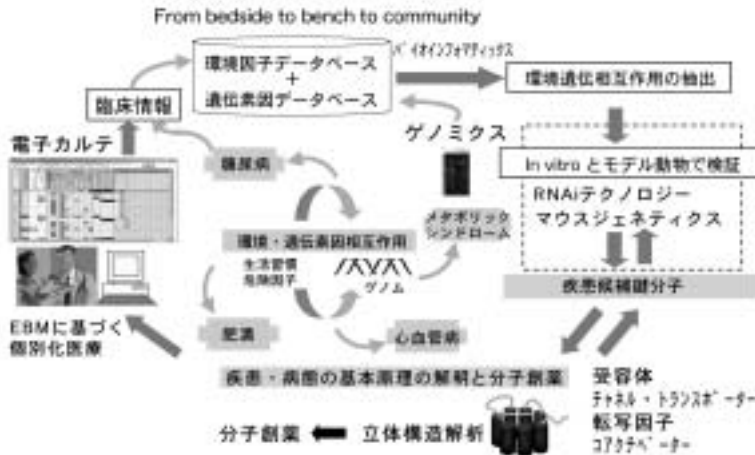
私共が同定した2種類のアディポネクチン受容体(AdipoR1並びにAdipoR2)のうち、AdipoR1はAMPキナーゼを活性化し、AdipoR2はPPARを活性化する。また最近、植物由来防御ペプチドであり野菜や果物から摂取可能なオスモチン及びオスモチン受容体の立体構造がそれぞれアディポネクチ

ン及びアディポネクチン受容体と相同性が高いことが明らかにされた。実際、オスモチンはアディポネクチン受容体作動活性を有する。

2型糖尿病患者の全ゲノム遺伝子解析や候補遺伝子解析により、アディポネクチンやAMPKを含めた上記の鍵分子やそのパスウェイが2型糖尿病感受性遺伝子となっていることが明らかとなった。今後、生活習慣病の遺伝素因や分子病態に基づいて、その鍵分子自体や同じパスウェイにある“druggable”な分子を標的とする創薬、すなわち、疾患ゲノム創薬の展開が大きく期待される。その際、タンパクの立体構造に関する基盤情報の応用にとどまらず、逆に、従来技術では立体構造解析が困難ではあるが生活習慣病発症において上位に位置づけられる鍵分子については、立体構造解析技術のブレークスルーを得る努力を期待したい。

このような創薬戦略により、今後5年以内に、生活習慣病・心血管病の根本的予防薬・治療薬が開発され、これらの疾患とその合併症の抑制に向かうことが強く望まれる。

生活習慣病の基本原理解明と分子創薬—立体構造解析の意義



文献

- 1) *Nature Medicine* 7: 941, 2001,
- 2) *Nature Medicine* 8: 856, 2002,
- 3) *Nature* 423: 762, 2003,
- 4) *Molecular Cell* 17: 171, 2005,
- 5) *Nature Medicine* 11: 400, 2005
- 6) *J. Biol. Chem.* 281: 8748, 2006
- 7) *J. Clin. Invest.* 116: 1784, 2006,
- 8) *J. Biol. Chem.* in press, 2006

セッション

① 11:00 ~ 12:30

生命科学



生命科学

—生命のプログラムの解明を目指して—



生命科学

セッション 1

榊 佳之(さかき よしゆき) 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター

現職：独立行政法人 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター センター長

東京大学理学部生物化学科卒。同大学大学院博士課程修了、理学博士。米国カリフォルニア大学留学。

三菱化成生命科学研究所(当時)副主任研究員、九州大学医学部遺伝情報研究施設助教授、同教授を経て、1993年から

東京大学医科学研究所教授。1998年から理化学研究所ゲノム科学総合研究センタープロジェクトディレクターを兼務。2004年3月東京大学を定年退官し、4月より理化学研究所ゲノム科学総合研究センター長を務める。この間、ラムダファージの研究から始まり、ヒトの転移因子L1、家族性アミロイドーシスの原因遺伝子やヒト時計遺伝子(per1)を発見した。日本のヒトゲノム計画の代表としてヒト21番染色体の全解読を主導し、またヒトゲノム全解読にも大きく貢献した。2002年より2005年までヒトゲノム研究の国際組織HUGOの会長を務める。日本学術会議会員(2006年4月から)。

受賞歴：教育功労賞シュヴァリエ(仏政府より)(2001年)、日本人類遺伝学会賞(2001年)、中日文化賞(2003年)、紫綬褒章(2003年)などを受賞。

主な著書に「ヒトゲノム 解読から応用へ」(岩波新書2001)などがある。

1990年代後半から今日まで、多数の生物のゲノムが解読され、その結果、我々は多様な生命の基本設計図を手にし、それをもとに生命活動の最基本情報単位である遺伝子のリストを手にすることができた。さらに、DNAチップなど遺伝子の網羅的解析技術の進歩も伴って、ゲノムをもとに生命現象を分子レベルで体系的、統合的に解明する道が開けてきた。ヒトゲノム解読を受けてスタートしたゲノムネットワークプロジェクト(GNP)は、この流れを推進するプロジェクトである。

一方、タンパク3000プロジェクトは遺伝子情報をもとに生産されるタンパク質という最重要部品の詳細な構造とその作動メカニズムの解明を通して生命現象の理解を目指すものである。生命システム全体の分子構成の解明を目指すGNPとシステムを構成する部品の詳細を解明するタンパク3000は互いに相補的な関係にあり、両プロジェクトが協力、連携することによって生命現象への理解がより促進され、また深化するものと期待される。

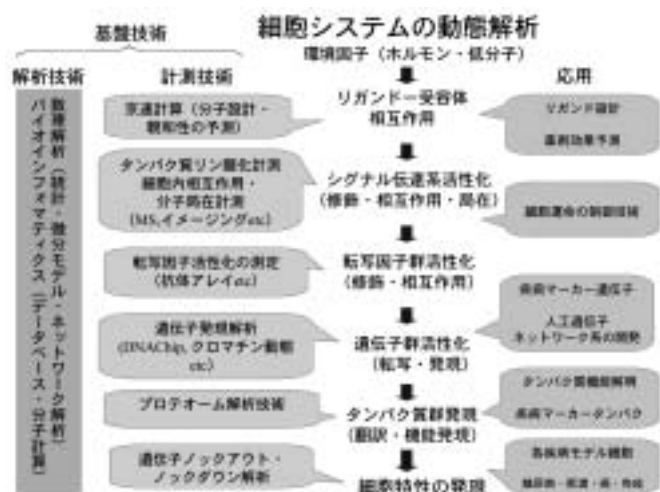
今日の生命科学の大きな流れのひとつは、第三期科学技術基本計画の「生命のプログラムの再現」の理念に示されるように、

ゲノムに基づく生命現象の体系的、統合的理解(とその応用)である。生命プログラムの基本はゲノムに書き込まれているはずであるが、われわれのレベルは未だその文字列からだけでその内容を理解できる域に至っていない。また生命プログラムは環境要因とのかかわりの中で動いており、その理解には、様々な条件下における実験的アプローチが必要である。ゲノムに生命プログラムの基本があるとすればその解明にあたっては、ゲノム情報が生体反応に転換される最初のステップである転写とその制御から始め、細胞レベル、個体レベルへと段階的に解析をすすめるのが妥当である。GNPは転写とその制御ネットワークの解明を目指しており、これまでに全転写単位とプロモーターの同定、転写因子の相互作用など、基盤データや基本技術を確立してきた。今後はこれらの基盤に立って、細胞レベルにおける生命システムの解明へと理解を発展させていくことが重要である。

細胞システムでは外界からの刺激に应答して適切な遺伝子群を発現させ、それらの働きを通して様々な細胞特性を表現する。細胞システムの理解にはシグナル伝達や核内輸送、翻訳制御、タンパク群の機能解明など、様々な階層を解析する(新しい)技術や方法論の導入が必要である。特にタンパク質の修飾や局在などそのダイナミックに変換する姿をとらえる様々な計測技術、及びシステム全体の動的な変化を解析する計算機科学的方法論やシステム生物学的アプローチが重要な役割を果たす。

また、最近のDNAシーケンス技術の進歩を受けて著しい発展を遂げている細菌群のメタゲノム解析にも触れたい。これは寄生や共生と言った生物集団のシステムの理解に新しい視点を導入しつつある。

以上、本セッションでは、「生命のプログラムの再現」と言う新しい方向をにらみつつ、それぞれに優れた経験を持つパネリストによる議論を展開し、将来を展望したい。





伊藤 隆司
(いとう たかし)

東京大学大学院
新領域創成科学研究科

1960年、福岡県生まれ。
1984年、九州大学医学部卒業。
医学博士。

長崎大学熱帯医学研究所助手、カリフォルニア大学バークレー校分子細胞生物学部研究員、東京大学医科学研究所助手・助教を経て、1999年、金沢大学がん研究所教授。

2003年より東京大学大学院新領域創成科学研究科情報生命科学専攻教授。

細胞を分子のシステムとしてどこまで記載し理解することが出来るのか、に興味がある。そのため酵母をモデルに遺伝子発現やタンパク質間相互作用、翻訳後修飾の網羅的解析を進めてきた。遺伝子発現に関しては、最近見出した酵母のトランスクリプトームの予想外の複雑さに注目している。タンパク質に関しては、質量分析やイメージングによる相互作用・修飾・活性の動態解析法や構造に基づく機能解析法の開発を進めており、これらを上手に組み合わせることで飢餓ストレス応答や細胞極性決定の仕組みの理解を深めたい。またゲノムの読み取りを制御するエピジェネティック修飾としてDNAのメチル化に着目し、その系統的解析にも取り組んでいる。

いずれの研究においても独自の方法論や戦略に基づくユニークな貢献を心がけている。将来は様々な生命システムを相互に比較して、その普遍性と多様性の両面を楽しめるようになりたい。



上田 卓也
(うえだ たくや)

東京大学大学院
新領域創成科学研究科

1984～1986年 マックスプランク実験医学研究所博士研究員
1986～1988年 横浜市立大学木原生物学研究所助手
1988～1992年 東京工業大学総合理工学研究科
生命化学専攻助手
1990～1992年 東京工業大学生命理工学部助手
1992～1994年 東京大学工学部工業化学科助手
1994～1996年 東京大学大学院工学系研究科
化学生命工学専攻講師
1996～1998年 東京大学大学院工学系研究科
化学生命工学専攻助教授
1998～1999年 東京大学大学院新領域創成科学研究科
先端生命科学専攻助教授
1999～2004年 東京大学大学院新領域創成科学研究科
先端生命科学専攻教授
2004～現在 東京大学大学院新領域創成科学研究科
メディカルゲノム専攻教授

生命は、タンパク質を中心とした生体高分子から構成された精妙なからくり人形であると言える。ゲノムシーケンスの結果、これらのタンパク質のアミノ酸配列の情報を得ることに成功した。では、これらのタンパク質を集積することで、生命システムは生まれるのであろうか？ 私たちは、大腸菌のタンパク質合成系の構成成分を精製し、高い合成活性を持つ無細胞タンパク質合成系(PUREシステム)を再構築することに成功した。こうした分子から生命システムを組み立て直すいわば「constructive biology」とも言える新たなアプローチが、生命科学に新たな展開をもたらすのではないであろうか。

現在、シャペロンや膜へのターゲティングのシステムなどをPUREシステムに組み込み、ゲノム上のすべてのタンパク質を高品質で生産できるシステムの開発を進めている。目標は、細胞のさまざまなプロセスを担うタンパク質の遺伝子を共発現させ、バイオシステム(例えば細胞)が自動的に遺伝子から構築できるシステムの構築である。



河合 剛太
(かわい ごうた)

千葉工業大学
工学部

1984年 3月 東京大学理学部生物化学科卒業
 1989年 3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻
 博士課程修了 理学博士
 1989年 4月 日本学術振興会特別研究員
 1989年 5月 横浜国立大学工学部物質工学科助手
 1991年 11月 東京大学工学部工業化学科助手
 1997年 4月 千葉工業大学工学部工業化学科講師
 2000年 4月 千葉工業大学工学部工業化学科助教授
 2004年 4月 千葉工業大学工学部生命環境科学科教授
 現在に至る

専門分野は構造生物学。

tRNAに含まれる修飾ヌクレオチドのコンホメーションと機能の関係をNMR法によって解析する研究で学位を修得したあと、しばらくはtRNAの研究に従事しつつ、RNA分子の安定同位体標識手法の開発を進めた。

平成9年に千葉工業大学で独立した後は、HIV-1のゲノムRNAあるいはLINE RNAなど、さまざまなRNA分子のNMR法による機能構造解析を行うとともに、RNA結合タンパク質のNMR法による立体構造解析も進めている。

一方、non-coding RNAの構造機能解析も手がけており、高度好熱菌について遺伝子間領域の発現解析も開始した。

さらに、タンパク3000プロジェクトにおいては、プリン・ピリミジンヌクレオチド生合成系タンパク質のX線結晶構造解析を担当しており、これらの代謝系について遺伝子発現制御から生化学反応までを含めたシステム生物学への展開をめざしている。



倉光 成紀
(くらみつ せいき)

大阪大学大学院
理学研究科

1949年生
 1972年 大阪大学理学部卒
 1977年 大阪大学理学研究科生物化学専攻博士課程修了
 (理学博士)
 1977年 日本学術振興会 奨励研究員
 1982年 大阪医科大学医化学教室・助手
 1989年 同 助教授
 1991年～現在 大阪大学大学院理学研究科・教授
 1999年～現在 理化学研究所放射光利用連携研究・
 グループディレクター
 2000～2002年 大阪大学評議員

基本的生命現象の系統的機能発見から システム生物学へ向けて

極限環境に生育する好熱菌は、進化の起源に近い生物で、ヒトを含めた多くの生物の基本的生命現象を研究するのに適している。その中でも、高度好熱菌 *T.thermophilus* HB8 は、(1)簡便な遺伝子操作系が確立した生物の中で、(2)最も高温で生息し、タンパク質の構造・機能解析に基づいたシステム生物学のモデル生物として適している。そのゲノムサイズは2.1Mbpであり、構成タンパク質の約2,000種類はほとんどの生物に共通な基本的タンパク質であるが、少なくとも500種類は機能未知である。

これまでに、約400種類のタンパク質の立体構造解析が完了しているが、それらを含めて約1500種類のタンパク質の発現に成功しており、システム生物学研究の準備は整った。そこでまず、基本的生命現象に関わる機能未知タンパク質の機能発見を行い、タンパク質調製が完了した各システムから順次、システム生物学的研究を行う。



服部 正平
(はっとり まさひら)

東京大学大学院
新領域創成科学研究科

工学博士(高分子化学専攻)
九州大学助手(ヒトゲノム反復配列 LINE の研究等)
米国スクリプス研究所及びカルフォルニア大学研究員
(炎症性蛋白質遺伝子の発現制御機構)
東京大学助教授及び理化学研究所 GSC チームリーダー
(ヒトゲノム計画: 21 番、11 番、18 番染色体の解析、チンパン
ジゲノム等の比較ゲノム研究)
北里大学教授(病原細菌ゲノム解析等)
2006 年より東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
(ヒト常在及び環境細菌叢のメタゲノム解析等)

ヒト腸内フローラのメタゲノム解析

メタゲノム解析は、さまざまな環境下に棲息する複数の細菌種からなる細菌集団(叢)のゲノム情報を(培養を経ないで)直接大量に獲得し、構成菌種や遺伝子組成等の機能にかかわる生命情報を得る解析法である。この手法によって、自然環境中で圧倒的多数を占める難培養(未知)細菌種を含む細菌叢の全体像をバイアスなく解析することが可能となり、構成細菌種がもつ新規遺伝子、代謝反応系及び代謝物の発見、細菌-細菌-環境間相互作用の解明が期待される。私たちのグループは、数百菌種から構成されるヒト腸内フローラのメタゲノム解析をおこなっている。

本研究では、メタゲノムデータの情報学的解析手法の開発と確立、細菌叢の形成機構と生命システムの解明、さまざまな環境細菌叢との比較解析、各種病態フローラの解析とフローラ-病態の関連解明等を進めている。また、腸内フローラを構成する主要及び特徴的な常在細菌の個別ゲノム解析も進めている。



米田 悦啓
(よねだ よしひろ)

大阪大学大学院
生命機能研究科

1955 年 9 月 5 日生まれ
1981 年 大阪大学医学部卒業
1985 年 大阪大学大学院医学研究科修了
1986 年 大阪大学細胞工学センター助手
1991 年 大阪大学細胞工学センター助教授
1992 年 大阪大学細胞生体工学センター教授
1993 年 大阪大学医学部教授
1999 年 大阪大学大学院医学系研究科教授
2002 年 大阪大学大学院生命機能研究科教授/
大阪大学大学院医学系研究科教授(兼任)

ヒトなどの真核細胞は、遺伝情報 DNA が保持されている細胞核(以下、核と呼ぶ)と蛋白質合成の場である細胞質が、核膜という脂質二重膜によって隔てられており、細胞が機能するために、核膜に存在する核膜孔を通して、核-細胞質間を様々な分子が輸送され、核と細胞質が情報交換を行なっている。その輸送の分子メカニズムを解明することは、細胞内シグナル伝達の問題をはじめ、様々な生命の営みを理解する上で極めて重要と言える。

そこで、核-細胞質間物質輸送のメカニズムの分子基盤を解明することを目的として研究を推進し、importin、exportin、Ran といった輸送に関わる因子の同定ならびにそれらの原子レベルに至る性状解析を通して輸送機構の理解に貢献してきた。

現在は特に、これら輸送因子が、細胞分化、増殖、ストレス、老化、がん化など、様々な生命現象にどのような役割を果たしているのかを中心に研究している。

セッション

2

13:50 ~ 15:20

感染症・免疫

感染症・免疫と ゲノム・タンパク 3000

審良 静男(あきら しずお) 大阪大学微生物病研究所



1977年大阪大学医学部卒。1977年から1980年内科医。1984年大阪大学大学院終了後、1985年から1987年米国カリフォルニア大学バークレー校研究員。大阪大学細胞工学センター助手、助教授、兵庫医科大学生化学教授を経て、1999年より大阪大学微生物病研究所癌抑制遺伝子研究分野教授(2005年より自然免疫学研究分野に改名)。現在の研究テーマは、自然免疫による病原体認識とそのシグナル伝達で、体内に侵入してきた病原体を認識し、その後早期に発動される免疫応答の研究をおこなっている。

免疫応答は、大きくは病原体に対する生体側の反応としてとらえることができる。病原体が体内に侵入してくると自然免疫系に属する樹状細胞やマクロファージ等の食細胞によって貪食され、病原体タンパクは小さいペプチドにまで分解され、抗原として細胞表面に発現される。

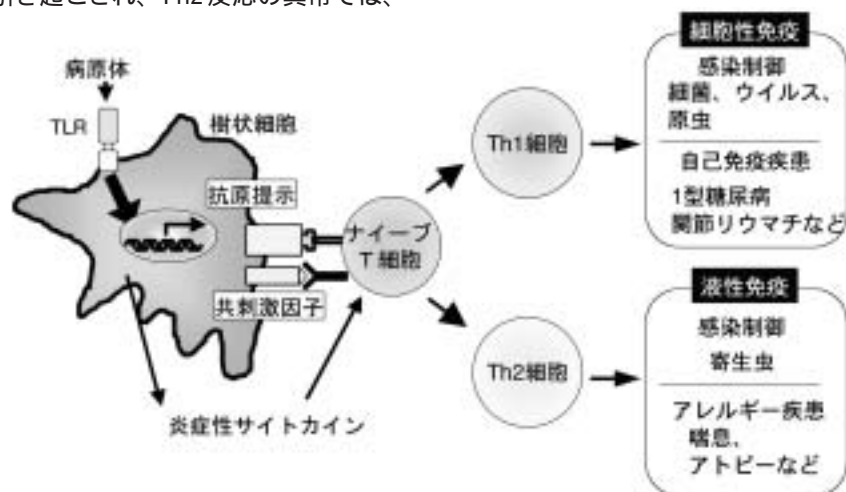
その際、同時に樹状細胞は、Toll-like receptorsによる病原体成分の認識を介して活性化されサイトカインや副刺激因子が誘導される。その後、樹状細胞は感染組織から所属リンパ節に移行し、そこでT細胞に抗原を提示し、対応する受容体を持つT細胞が活性化される。活性化されたT細胞は、Th1細胞もしくはTh2細胞へ分化し、それぞれTh1反応(細胞性免疫)、Th2反応(液性免疫)を引き起こす。Th1細胞とTh2細胞へ分化を規定するのは樹状細胞の状態で、さらにその状態を決定するのは病原体との相互作用による。病原体のなかでも、細菌、ウイルス、原虫の感染ではTh1反応が引き起こされ、寄生虫感染ではTh2反応が引き起こされる。

本来、病原体排除に関わるこのような反応も、過剰もしくは制御不能に陥ると免疫疾患が引き起こされる。たとえば、Th1反応の異常では、1型糖尿病、関節リウマチなどの臓器特異的自己免疫疾患が引き起こされ、Th2反応の異常では、

喘息、アトピーなどのアレルギー疾患が引き起こされる。このため、臓器特異的自己免疫疾患の治療ではTh1反応の抑制もしくはTh2反応の誘導、アレルギー疾患ではTh2反応の抑制またはTh1反応の増強という方法が考えられる。

このような状況のもと、われわれのグループは、病原体と樹状細胞との相互作用の研究をおこなっている。病原体の認識から最終的に樹状細胞が活性化されるまでの道筋を、主に遺伝子欠損マウスを作成することにより解析している。病原体の成分ごとにいかなるシグナルが細胞の核内に伝達されるのか、その後どのような遺伝子発現が経時的に誘導され、T細胞活性化に関わる樹状細胞にまで分化するのか。最終的にこれらのシグナル伝達経路の全貌が解明され、その成果から自由に樹状細胞の活性化を制御できれば、感染症に対する効果的なワクチンや癌免疫療法の開発、アレルギー疾患の治療につながるものと考えている。

このような病原体と樹状細胞の相互作用の研究には、今後、ますますシステムバイオロジック的な考え方と、タンパク結晶化を介してのタンパク間相互作用の解明が必要になると思われる。





稲垣 冬彦
(いながき ふゆひこ)

北海道大学大学院薬学研究院 /
先端生命科学研究院

1947年2月3日 満59才)

学歴

1970年 3月 東京大学理学部化学科卒業
1972年 3月 東京大学大学院理学系研究科化学専門課程修士課程修了
1974年 3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専門課程博士課程中退
1976年 11月 東京大学理学系研究科理学博士学位取得

職歴

1974年 4月 東京大学生物化学教室(文部教官)
1981年 12月 (株)東レリサーチセンター 研究員
1986年 2月 (財)東京都臨床医学総合研究所生理活性物質研究部門室長
1999年 4月 北海道大学大学院薬学研究科教授

感染症・免疫とシステム構造生物学

北海道大学大学院薬学研究院では、タンパク 3000 プロジェクト個別の解析プログラム「細胞内シグナル伝達」の中核機関として、サブ機関との共同の元に、細菌感染、ウイルス感染、飢餓状態などの際の細胞応答に関与するタンパク質について、構造研究および機能研究を展開している。研究方法の特徴は、生命現象をシステムとして捉え、対応するタンパク質群について網羅的な構造解析を行うことである。

好中球活性酸素発生系の構造生物学では、細胞質因子 p47、p67、p40 に注目した。三者複合体を形成した細胞質因子は、細菌貪食により膜へ移行し、活性酸素発生系の本体である膜タンパク質フラボソクローム b558 と結合する。これを契機として活性酸素が発生する。我々はこの系に注目し、細胞質因子のドメインの構造決定と機能解析、膜移行の決定因子である p47 タンデム SH3 の閉構造から開構造への変換機構を解明した。これらの成果は九大生医研・住本教授との永年にわたる機能研究と構造研究の密接な共同研究によるものである。

2 番目の研究対象は臨床研・藤田博士(現京都大学ウイルス研)との共同による I 型インターフェロン産生のスイッチタンパク質である IRF-3 の活性化ドメインの構造解析である。構造解析の結果に基づき、リン酸化による IRF-3 の二量体化と核移行、CBP/p300 との結合による I 型インターフェロンの転写活性化のモデルを提出した。二重鎖 RNA による I 型インターフェロン産生機構の解明は自然免疫の重要な研究課題であり、我々は関連するタンパク質を含めて構造生物学的研究を行っている。

3 番目の研究対象はオートファジーである。オートファジーは飢餓状態になると自己の組織を分解して必要最小限のタンパク質を合成し、自己の維持を図る機構である。基生研大隅教授によりオートファジーに関連した一群のタンパク質が同定され、細胞生物学的解析が進められている。我々は大隅教授との共同のもとに、オートファジータンパク質群の網羅的構造解析を進め、その機構を構造に基づいて解明することを目的として共同研究を行っている。オートファジーは基本的な生命現象であり、感染症、神経変性症との関連も示唆されており、医学的にも大きなトピックとなっている。

以上、我々の研究の一端を紹介したが、感染症・免疫はシステム構造生物学のよい研究対象であること、システム構造生物学研究の推進には、機能研究と構造研究の密接な共同研究体制を組織し、お互いの研究交流のもとに研究者のインセンティブを高めることが不可欠と考えている。



笹川 千尋
(ささかわ ちひろ)

東京大学医科学研究所

千葉大学理学部を経て同大学薬学部修士課程修了の後、東京大学医学系大学院博士課程へ進み 1978 年に医学博士を取得。同年東京大学医科学研究所助手、助教授を経て、1995 年同研究所細菌感染分野教授へ昇任。

1998 ~ 2000 年には大阪大学微生物病研究所教授を併任。

2005 年より東京大学医科学研究所感染症国際研究センター教授を兼任。

2006 年より日本細菌学会理事長。

細菌の感染・定着および宿主免疫応答機構の解明を通じて、病原細菌の高度に発達した感染システムを明らかにし、その知見をワクチンや感染モデル動物の開発へ応用することを目指している。具体的には、赤痢菌、腸管病原大腸菌、ヘリコバクターピロリをモデルに、消化管粘膜上皮への菌の付着、侵入、細胞内増殖、細胞内・間輸送、免疫回避等、感染初期に認められる基本的な感染現象を、分子、細胞、組織、個体レベルで理解することを行っている。

現在、グラム陰性細菌が III 型あるいは IV 型分泌装置を通じて宿主上皮細胞内へ分泌する一群の機能性分泌タンパク質(エフェクター)とその標的宿主タンパク質の相互作用に焦点を絞り、その感染に果たす役割を、構造生物学的、生化学、細胞生物学的ならびに免疫学的手法を駆使して明らかにすることを行っている。



杉浦 互
(すぎうら わたる)

国立感染症研究所
エイズ研究センター

神奈川県出身

- 1985年 浜松医科大学卒業。同大学第二内科に入局。
- 1992年 同大学大学院修了後、国立静岡病院に内科医長として勤務。
- 1994年 米国 NIH/NIAID に留学し HIV-1 ワクチン研究に従事。
- 1996年 国立感染症研究所エイズ研究センターに勤務。
- 1998年 同センター第2研究グループ長に就任現在に至る。
- 2000年 日本エイズ学会山口メモリアル賞受賞

HIV-1 の治療薬剤耐性を主な研究テーマに活動している。平成 8 年より本邦における薬剤耐性 HIV-1 症例の追跡調査を開始。本邦で流行する HIV-1 ゲノム情報を収集し、薬剤耐性パターン等の動向を明らかにしてきた。

現在までにおよそ 1000 症例の HIV-1 ゲノム情報を収集。平成 16 年からは新規診断かつ未治療の HIV-1 症例における薬剤耐性の広がりを把握する疫学調査も進めており、本邦では新規診断症例の約 5 % に薬剤耐性 HIV-1 による感染が認められることを明らかにした。

HIV-1 が薬剤耐性を獲得する機序、特にプロテアーゼ阻害剤耐性変異の獲得が HIV-1 の病態およびプロテアーゼの基質である Gag タンパクに及ぼす影響についてウイルス学的解析、構造学的解析などからアプローチをしている。また薬剤耐性 HIV-1 に有効な新規薬剤開発にも取り組んでおり、現在までに複数のリードを見出している。



土屋 政輝
(Masa Tsuchiya)

慶應義塾大学
先端生命科学研究所

大阪大学院理学部物理(高エネルギー素粒子物理専攻、長島順清研)を中退。

- 1995年 米国・ウエストバージニア大で理論物理で博士取得。
(Development of a novel method for global analysis of bifurcations in chaotic systems, Prof. C. Jaffé)
・ハミルトニアン・カオス特有の無限に生じる周期解の分岐 (bifurcation) とホモクリニック解の分岐を系の対称性を使い、それらの分岐と関連性を大局的に網羅的予測する数学方法論の開発に成功。
・数学者 A. Tovbis 教授とカオスを生じる数学モデル Hénon map において、有理解が存在しないカオス的な軌道の漸近解 (Asymptotics Beyond All Orders) を求めることに、初の成功。

- 1996 ~ 1999年 米国・コーネル大学生物化学学科で博士研究員 (Prof. Greg Ezra、量子カオスの研究)
・博士論文で開発した大局的な方法論を高エネルギーで振動する (古典力学的) カオスを生じる分子モデルに応用し、周期解の分岐を大局的に網羅予測することで、カオス発生メカニズムの解明。更に分子モデルを量子化し、カオスで生じる周期解と量子振動エネルギーを表す分子スペクトラルを一对一に対応させ、分子スペクトラル解析から古典力学的カオスの量子化問題の研究に従事する。

- 1999 ~ 2001年 米国・スタンフォード大学化学科助手 (理論化学、Development of a novel method for determination of complex biochemical networks, Prof. John Ross)
・反応に関わる化学種の情報とそれらの濃度のダイナミックな挙動を示す実験データのみから、遺伝子アルゴリズムを使い、非線形・非平衡化学反応の反応メカニズム並びに化学反応係数を決定するコンピューターアルゴリズムの開発に成功。

- 2001 ~ 2004年 米国・スタンフォード大学医学部ゲノムテクノロジーセンター、シニア・スタッフ (マイクロアレイデータから遺伝子ネットワーク解析、Population Genetics、質量分析器から DNA シークエンス分析理論の開発)

- 2004 ~ 2006年 シンガポール国立生命情報学研究所、シニア・サイエンティスト (Bioinformatics Institute of Singapore、p53 ガン抑制遺伝子発現の転写因子群による制御理論の開発とその実験証明)

2006年4月 慶應義塾大学先端生命科学研究所助教授

Systems Immunology Approach to Understanding Dynamic Pathogen-Host Communications

Understanding the dynamic interactions between pathogen-host communications plays a crucial role in overcoming infectious diseases. In order to grasp the dynamic activities of cell interactions, we need to understand mechanisms of dynamic control of temporal gene expressions via signaling pathways by ligand (concentration) perturbation in a cell membrane. An ideal biological model for this is innate immune system in host. It integrates specific signaling pathways with the corresponding cis-regulatory systems of gene expression in immune signaling responses to ligand perturbation on Toll-like receptors (TLR). Then the same philosophy is applied to pathogen anti-immune response systems.

In order to achieve this goal, we need to explore dynamical methods that analyze temporal concentration profiles of transcription factors within a cell nucleus under a given perturbation stimulus. Recently, Prof. Kumar Selvarajoo and I, at the IAB, Keio University, have developed a novel computational methodology called the Non-Integral Connectivity Method (NICM) (US patent filed). This method systemically analyzes the dynamic phenotypes (temporal concentration profile) of a set of network species to a given external perturbation and determines their network structure. In addition, a theoretical/computational approach has to be developed to demonstrate the dynamic regulatory control and mechanisms of a gene expression via activation of cis-acting sites on a promoter region (cis-regulatory systems of gene expression). Then integration of signaling pathways with cis-regulatory systems becomes possible once a relationship between temporal concentration profile of a transcription factor and activation of cis-binding site/sites such as binding affinity of the transcription factor to the site is found.

My group has developed a novel sequential logic modeling (SLM) based on the concept of finite state machine, which provides a discrete view of gene regulation to understand as well as to control the dynamics of cis-regulatory system. Our method can be used to systematically decipher the dynamic function of cis-acting sites, the dependency and cooperativity, such as synergy effect among the sites, with respect to when, how much and how fast the gene of interest is expressed. Time-simulation analysis in the SLM can be performed to simulate gene expression profile in mutagenesis analysis (in silico mutagenesis), to predict novel gene expression profiles under different activity of cis-acting sites (forward mapping) and to identify specific temporal binding activity when a particular expression profile is given (reverse mapping).

To verify our approach, the SLM is applied to a set of well-studied expression data on *endo16* gene of *Strongylocentrotus purpuratus* during the embryonic mid gut development. Analysis of *endo16* sequential logic model specifically determines the function and dependency of three cis-acting sites: UI, R and Otx of *endo16*, which are key cis-regulatory elements for sea urchin gut development from specification to differentiation. A dynamic regulatory mechanism for *endo16* expression controlled by UI, R and Otx is clearly revealed and demonstrated to be consistent with experimental findings.

The dynamic activity of cis-acting sites via transcription factors as well as the number of cis-sites involved in the regulation of gene expression can be identified from temporal gene expression profile using the approach of the reverse mapping on the SLM. To validate this experimentally, we apply the SLM to gene expressions of type I interferon family, which is transcriptional regulated via activation of cis-acting sites of NF- κ B, IRF3 and IRF7, to understand innate immune recognition mechanisms for viral infection.

Currently, my group's focus is to expand the SLM to analyze dynamic behavior of gene network using time-course high-throughput data to understand dynamic cell interactions. The target is to understand pathogen-host communication (interaction) through comparison of dynamic gene regulatory networks between pathogen and host cells via integration of associated signaling pathways. Achieving the target is durable using our approach in the following perspective: pathogen activity to host, such as phagocytes, can be considered as perturbation on TLR to initiate host innate immune recognition mechanism; whereas in turn, pathogen develops anti-immunity mechanism (as perturbation from host) to overcome innate and adaptive immune mechanisms of host.



林崎 良英
(はやしき よしひで)

理化学研究所
ゲノム科学総合研究センター

1957年 大阪生まれ。
1982年 大阪大学医学部医学科卒業(医師免許取得)
1986年 同大学医学部大学院博士課程内科系周長(医学博士)。
1992年 理化学研究所入所。
1995年 ゲノム機能解析研究グループプロジェクトリーダーに指名され、マウスエンサイクロペディアプロジェクト開始。
1998年より現職。スウェーデン王立カロリンスカ研究所、およびクイーンズランド大学(オーストラリア)客員教授兼任。

ゲノムネットワークプロジェクトは、遺伝子発現制御のネットワークの解析を通し、ゲノムから複雑な生体反応系がどのように生み出されているのかの解明を目的としている。理研はその中核機関として、遺伝研をはじめとしたプロジェクトメンバーとの連携を取りながら、ゲノムワイド的な手法を駆使して研究を進めている。

これまでにさまざまな細胞・組織における遺伝子の転写開始点、遺伝子発現、転写因子のタンパク相互作用などの情報を収集・解析(静的ネットワーク研究)を行ってきた。さらに現在は、細胞分化過程など変化における動的ネットワークの解析を行う第2段階に入りつつある。そのためにプロジェクト内にクラスターワークショップを立ち上げた。

この活動は、遺伝子発現制御の解明はもとより、刺激が惹起する細胞の遺伝子応答を広く解析するシステム(ライフサイエンスアクセラレーター)の構築も視野に入れており、将来、免疫・生体防御などのさまざまなライフサイエンス研究に応用できる汎用的な研究スタイルのモデルになることを意図している。

パネルディスカッションでは、ゲノムネットワーク研究がフォーカスしている遺伝子発現制御ネットワーク研究と、タンパク研究の連携により、生命活動の総合的な理解を目指す将来の方向性について議論を進めたい。



柳 雄介
(やなぎ ゆうすけ)

九州大学大学院
医学研究院

1980年 九州大学医学部卒業
1981年 トロント大学ポスドク
1985年 東京大学免疫学助手
1988年 スクリプス研究所上級研究員
1989年 同研究所助教授
1991年 東京大学医学部細菌学助手
1995年 九州大学医学部ウイルス学教授に就任。
現在、九州大学大学院医学研究院ウイルス学教授。88年まではT細胞抗原レセプター、それ以降は麻疹ウイルスを中心に、ウイルス感染症の発症機構を研究している。

われわれは、麻疹ウイルスをモデルとして、ウイルス感染症の病態解明を目指して研究を行っている。先に、麻疹ウイルスの細胞レセプターがSLAM(CD150)であることを明らかにした。

SLAMは、免疫系の細胞に発現しており、リンパ球の活性化やサイトカイン分泌調節に重要な役割をする分子である。麻疹ウイルスの*in vivo*での感染や病原性を解析するために、ヒト型SLAM分子を発現する遺伝子改変マウスを作出し、現在研究を進めている。

また、麻疹ウイルスとSLAMの相互作用を分子レベルで解明し、抗ウイルス薬の開発につなげるため、SLAMおよび麻疹ウイルスHタンパク(レセプター結合タンパク)の結晶化とX線構造解析を行っている。

その他にも、reverse geneticsの手法を駆使して組換え麻疹ウイルスを作成することにより、ウイルスの複製や免疫回避機構の研究を行っている。



芳本 忠
(よしもと ただし)

長崎大学大学院
医歯薬学研究科

1963年 3月 大阪市立大学理学部生物学科卒業
 1969年 3月 大阪市立大学大学院理学研究科修士課程修了
 1969年 4月 小野薬品工業株式会社中央研究所勤務
 1973年 4月 長崎大学薬学部講師
 1974年 10月 長崎大学薬学部助教授
 1976年 3月 イリノイ大学医学部客員助教授
 1984年 4月 日本農芸化学会奨励賞受賞
 1991年 3月 日本薬学会奨励賞受賞
 1994年 5月 長崎大学薬学部教授
 現職 長崎大学大学院医歯薬学研究科薬学系教授
 専門は酵素化学、遺伝子工学、構造生物学を基にした創薬。
 理学博士。

感染症予防治療薬の開発を目指した 構造生物学的研究

タンパク 3000 のプロジェクトの当初の目的であるタンパク質の基本骨格の解明はほぼ達成されつつある。次のステップとして、医薬品の開発に繋げるためには、病因となるタンパク質の側鎖構造の厳密な解析と活性を制御する化合物との複合体の研究が必要である。

我々は、タンパク 3000 プロジェクトの代謝系研究班に加わり新規の構造を求め X 線結晶解析を行うと共に、日和見感染菌に対する医薬品開発を目標に活性部位の詳細な解析から阻害剤のデザイン、合成、複合体解析を行ってきた。特に、病原菌による宿主コラーゲンの分解と感染機構に焦点を当て、プロリンやヒドロキシプロリン特異性を持つユニークなペプチダーゼの構造解明により特異的な阻害剤を開発してきた。これらの研究は、従来の抗生物質とは異なる方法で、細菌感染と増殖を抑制し、耐性菌出現の問題を克服しようとするものである。

新興・再興感染症が大きな社会問題となっている現在、タンパク 3000 に続くプロジェクトの 1 つの方向として、感染症をターゲットとした創薬研究の必要性を述べるとともに、遺伝子発現 立体構造解明 化学合成の連携した研究の必要性を論じたい。

セッション

③ 15:30 ~ 17:00

がん

がんの理解と克服に向けた ゲノム・タンパク研究

セッション 3

山本 雅(やまもと ただし) 東京大学医科学研究所



1972年大阪大学理学部卒業、1977年同大学院博士課程修了、1977年～1980年米国NIHがん研究所留学、その後東京大学医科学研究所助手、助教授を経て1993年より同研究所教授。

2003年から同研究所所長併任。この間、RNA腫瘍ウイルスによる細胞癌化機構、RNA腫瘍ウイルス発現調節に関する研究を進め、LTRのクローニングとその転写活性の同定をするとともに、erbBをはじめとする多くの癌遺伝子を見出しその機能を明らかにした。

現在、細胞内チロシンキナーゼを中心とした細胞内シグナル伝達研究や蛋白質リン酸化反応による細胞周期制御に関する研究を進めている。

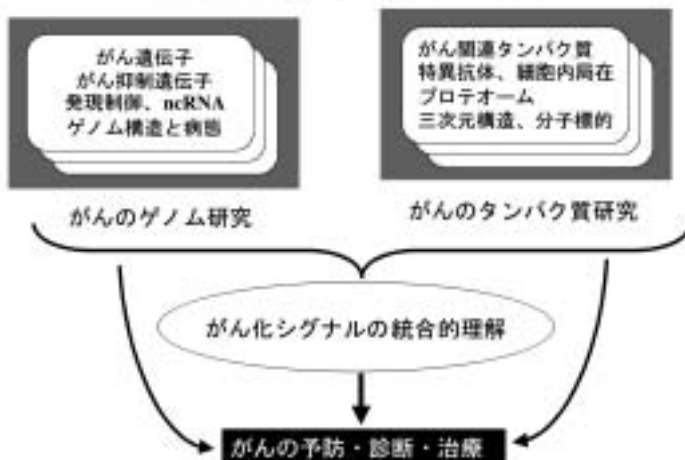
私、本当にがんなんですか？ 私のがん、治りますか？ 聞くほうにも聞かれるほうにも大きな重い問いである。近年のがん研究の進展は、がんの原因となる遺伝子の存在を明らかにし、さらにそれら原因遺伝子が作るタンパク質の活性や作用について多くのことを明らかにしてきた。その結果がんが遺伝子の異常によって起こる病気であることが明らかとなってきた。つまり、いくつかのがんについてはその主因となる遺伝子がどのような働きをするものなのかが分かってきている。このような研究成果は、確実にがん患者に還元されてきている。つまり、特定の癌については遺伝子レベルでの診断が可能となっている。また、がんの原因遺伝子の産物であるがんタンパク質の活性や作用を抑制する治療薬「分子標的薬」が開発されてきている。従って冒頭の問いかけに対し、ある場合には的確に診断し、まず治りますよという肯定的な対応が可能となってきた。早期発見と外科的ながん組織摘出が有効であることは間違いがない。しかし確実に分子標的薬の開

発は進んでいる。一方で、主因となる遺伝子が明らかとなっていないがんは多くあり、まだまだ原因遺伝子の探索研究は重要である。同時にその産物である原因タンパク質の活性制御のための研究推進は喫緊の重要課題である。また近年注目されているがん幹細胞研究に、従来の癌遺伝子やその産物によるシグナル伝達の成果がどのように反映されるのか興味深い課題も浮上している。

ヒトの全ゲノム配列が決定された後、ポストゲノム研究が国際的に急速に展開している。わが国においても、研究者個々の独創性に基づいた個別研究が進められると同時に、一次配列が分かったゲノム情報を解読・理解し、その成果を社会に還元するためのプロジェクト研究が進められている。文部科学省のゲノムネットワークプロジェクト研究はそのひとつであり、ゲノム遺伝子の発現制御に関する新たな知見やまたゲノム中に存在する非翻訳領域の意義付けなど重要な知見を見出している。また個々人のゲノム配列の違いが病気の発症や病態に如何に関わるかについても系統的なプロジェクト研究が進行し、オーダーメイド医療を可能にしようとしている。一方で、遺伝子産物であるタンパク質の構造と機能に関しても、この数年間に研究が加速してきた。質量分析計を用いたプロテオーム研究やX線やNMR、電子顕微鏡を用いた立体構造解析の研究が大きく進展している。文部科学省のタンパク3000プロジェクトは、わが国のタンパク質構造解析のための基盤整備と人材養成に貢献してきた。これらのプロジェクトでの研究の進展は、がん研究にも効果的に反映されることが望まれている。また、ゲノム情報やタンパク質の解析から得られる情報は膨大であり、それらをシステムティックに理解する新たな学問分野としてシステムバイオロジーが注目されている。本ワークショップでは、がん遺伝子やその産物に関する、ゲノム情報とタンパク質の機能・構造解析研究の現状を議論し、がんの理解と新たな診断・治療の開発に向けての研究のあり方を展望する(図)。

がんの克服に向けたゲノム研究・タンパク質研究

～がん細胞シグナル伝達の解明と創薬～





緒方 一博
(おがた かずひろ)

横浜市立大学大学院
医学研究科

1987年横浜市立大学医学部卒業。
臨床研修後、1992年同大学医学研究科修了(生化学専攻)、
同年博士(医学)取得。
その後理化学研究所などを経て、1996年神奈川科学技術アカデ
ミー研究室長。
1997年横浜市立大学客員助教授、1998年同大学客員教授を
兼務。
2001年より横浜市立大学医学部および大学院医学研究科教授
(生化学)。

がんの発症機序に関する研究の進展に伴い、がん化に
関与する様々なタンパク質分子を標的としたがん分子標的
療法の試みられている。現在その成果として、いくつかの
細胞質のリン酸化酵素に対する阻害薬が開発され、臨床応
用が進んでいる。一方、転写制御タンパク質をはじめとす
る核内タンパク質群も、がん化に関与する分子として中心
的な存在である。しかしながら、核内分子は複雑な高次会
合体を形成して機能する上、転写制御因子をはじめとする
酵素活性を持たないアダプタータンパク質の寄与が大きい
こともあり、核内分子を標的とした創薬は難航することが
予想される。

我々は細胞の分化増殖に関わる転写制御因子について、
X線結晶構造解析や核磁気共鳴(NMR)法等を用いて、分
子の立体構造と分子構造の揺らぎの観点から解析し、さら
にがん化型変異を含む各種変異体の機能解析との関連か
ら、転写制御関連タンパク質の活性調節機構と、がん等に
見られる分子変異による機構破綻の解明を目指している。



金倉 譲
(かなくら ゆずる)

大阪大学大学院
医学系研究科

1979年3月 大阪大学医学部卒業。
1983年3月 大阪大学大学院博士課程(医学部内科系)修了し
医学博士号取得。
1983年6月 大阪府立成人病センター血液内科技術職員
1985年1月 大阪大学医学部附属病院医員
1985年7月 大阪大学医学部附属癌研究施設腫瘍代謝助手
1988年6月 大阪大学医学部第二内科助手
1988年7月~1990年6月 米国ハーバード大学医学部
ダナ・ファーマー癌研究所腫瘍免疫学研究部
Research Associate。
1997年1月 大阪大学医学部血液・腫瘍内科教授。
現職 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学教授。

血液内科の臨床に携わりながら、造血器腫瘍の分子病態
や造血細胞の増殖・分化に関する研究を行っている。特に、
米国ダナ・ファーマー癌研究所より帰国後は、サイトカイン
シグナルと造血器疾患との関わりについて研究を行ってい
る。c-kit レセプターチロシナーゼ(KIT)の白血病細胞
における発現や機能解析により、腫瘍性マスト細胞におい
てc-kit 遺伝子の恒常的活性化変異が存在することを明ら
かにするとともに、c-kit 恒常的活性化変異によるKITの恒
常的活性化機構や腫瘍原性を行ってきた。

現在、c-kit 活性化変異はヒト消化管ストローマ腫瘍
(GIST)や各種造血器腫瘍に検出されることが明らかにな
っている。また、細胞増殖分化や細胞死の制御機構につ
いても解析を進め、サイトカインによるサイクリンD1の発現誘
導機構、がん遺伝子c-mycやE2F-1によるアポトーシス感
受性の亢進機構、サイトカイン下流に存在する新規抗アポト
ーシス分子 Anamorsin の発見と解析等を行っている。



北野 宏明
(きたの ひろあき)

ソニーコンピュータサイエンス研究所
システム・バイオロジー研究機構
システムバイオロジー部、
癌研究会 癌研究所

1961年 埼玉県生まれ。
1984年 国際基督教大学教養学部理学科(物理学専攻)卒業、
日本電気(株)入社、ソフトウェア生産技術研究所勤務
1988年 米カーネギー・メロン大学客員研究員
1991年 京都大学博士号(工学)取得
1993年 ソニーコンピュータサイエンス研究所入社
1996年 同シニアリサーチャー
2002年 同取締役副所長。98年より科学技術振興事業団ERATO
北野共生システムプロジェクト総括責任者兼務
2003年10月 同プロジェクトの発展継続プロジェクト、独立行政
法人科学技術振興機構北野共生システムプロジェ
クト(ERATO-SORST)総括責任者
2001年4月 特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究
機構を設立、会長を務める。
Computers and Thought Award (1993),
Prix Ars Electronica(2000)等受賞。

癌のロバストネス

ロバストネス(頑健性)は、細胞など生命システムに普遍的に観察される現象であり、その背後にはシステムレベルでの基本的な原則が潜んでいると考えられる。これはシステムバイオロジー^{1),2)}の基本的原理になると考えている³⁾。さらに、進化的に非自己を取り込みロバストネスを増大させるメカニズムも存在すると考えられる⁴⁾。これらの考えを「癌というシステムのロバストネス」という視点から考える^{5),6)}。つまり、癌という疾病が、ひとつのシステムを構成しており、ホストの頑健性を構築する機構をハイジャックすることで癌というシステム自体の頑健性を構築していると考ええる。また、癌の頑健性は、トレードオフを持つことも予測する。同時に、癌細胞が非自己の取り込みにより、よりロバストネスを増大させる進化を遂げることを示唆している。これらの理論的考察から、従来への癌に対する認識と大きく異なる癌の治療戦略が生み出される可能性がある。

1). Kitano, H. Systems biology: a brief overview. *Science* **295**, 1662-4 (2002).
2). Kitano, H. Computational systems biology. *Nature* **420**, 206-10 (2002).
3). Kitano, H. Biological robustness. *Nature Reviews Genetics* **5**, 826-837 (2004).
4). Kitano, H. & Oda, K. Self-Extending Symbiosis: a Mechanism for Increasing Robustness Through Evolution. *Biological Theory* **1**, 61-66 (2006).
5). Kitano, H. Cancer as a robust system: implications for anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* **4**, 227-35 (2004).
6). Kitano, H. Cancer robustness: tumour tactics. *Nature* **426**, 125 (2003).



白髭 克彦
(しらひげ かつひこ)

東京工業大学
バイオ研究基盤支援総合センター

1993年 大阪大学大学院医科学研究科修了
1994年 日本学術振興会特別研究員
1995年 奈良先端科学技術大学院大学助手
2001年 理化学研究所上級研究員を経て
2004年より 東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター
助教授

染色体の細胞周期を通じた動態変化とその制御機構に興味を持ち、出芽酵母染色体をモデルとして、ゲノム全体の動態を詳細に捉えるための技術開発(ChIP-chip; Chromatin Immuno-precipitation combined with DNA chip)を行ってきた。この方法論により種々のタンパクの染色体DNA上での動態を明らかにし、染色体の果たす様々な機能(複製、分配、転写、組換え、修復)間の分子的連携機構について解明してきた。一方、近年は解析対象をヒト染色体にまで拡大し、出芽酵母染色体との比較により、巨大ゲノムを維持するための染色体構造の特異性や染色体構築タンパクの機能分化について解明を試みている。あくまで、染色体を一つの機能分子として捉え、その中で様々な染色体機能の連携が分子レベルでどのように達成されているのかを明らかにしたい。



西本 毅治
(にしもと たけはる)

九州大学名誉教授

1941年5月8日生

学歴

1966年 九州大学医学部卒業

1972年 九州大学大学院医学研究科卒業 医学博士

職歴

1973～1975年 セントルイス大学医学部病理学教室留学

1975～1977年 ニューヨーク大学医学部病理学教室留学

1977年 九州大学癌研究施設助手

1978～1980年 愛知県癌センター研究所室長

1980～1985年 九州大学理学部生物学科助教授

1986～2005年 九州大学大学院医学研究院分子生命科学専攻細胞工学講座教授。

2005年 任期満了退職 九州大学名誉教授

ハムスター由来BHK21細胞から33.5度で複製し、39.5度で死ぬ温度感受性変異株を分離し、変異遺伝子として、RCC1、CCG1/TAF250、DAD1、HCF、ユビキチン活性化酵素E1、Ded1/DBX RNA helicase等を同定した。以後、細胞死に至る未成熟染色体凝縮(PCC)を起こすRCC1変異細胞tsBN2の解析をした。PCCはMPFがM期以前にCdc25Bの働きで活性化される事、S期同調野生株の破壊液でもMPFはCdc25B依存的に活性化される事から、RCC1はCdc25BとMPFの接触をS期完了まで阻害していると判明し、RCC1が核細胞質間物質輸送に関与する低分子G蛋白質RanのGDP/GTP交換因子である事と一致した。

この結果、RCC1はクロマチンにあることから、細胞複製の空間的制御と時間的制御の接点として機能していると推測した。tsBN2と同じくCaffeineがS期細胞でPCCを起こす事から、Caffeine類似物2'deoxyadenosineがATRとRCC1を阻害して、PCCを起こす事を発見し、2'deoxyadenosineの誘導体は有効な抗癌剤になると推測した。実際、マウスではRCC1欠損は複製細胞にのみPCCをおこした。最近、RanGAPとH3メチル化酵素Clr4との相関を発見した。



宮園 浩平
(みやその こうへい)

東京大学大学院
医学系研究科

1981年3月 東京大学 医学部 卒業

1983年6月 東京大学医学部 第三内科入局

1988年7月 東京大学医学部第三内科助手

1989年12月 医学博士(東京大学医学部)

1990年2月 スウェーデンウプサラ大学ルードヴィヒ癌研究所留学

1995年4月 財団法人癌研究会癌研究所生化学部部長

2000年8月 東京大学大学院医学系研究科分子病理学講座教授 現在に至る。

TGF- β は強力な細胞増殖抑制因子で、そのシグナルの異常は種々のがんと密接に関わっている。また線維化にも深く関わっており、腎炎などの進展に重要な役割を果たしている。我々はこれまでTGF- β や、TGF- β に構造の類似した骨形成因子(BMP)などのシグナル伝達機構を中心に様々な角度から研究を行ってきた。

TGF- β はI型とII型の2種類の受容体に結合し、Smadによって細胞内にシグナルを伝達する。我々はTGF- β I型受容体や抑制型SmadであるSmad6遺伝子などを同定し、TGF- β シグナルの伝達とその調節機構を明らかにしてきた。

最近、TGF- β の拮抗剤の生理作用や臨床応用に関する研究を進めており、とくに膵臓がんやスキルス胃がんに対する新たな治療法の開発に向けて研究を進めている。



横山 茂之
(よこやま しげゆき)

東京大学理化学研究所

- 1982年 1月 東京大学理学部助手(生物化学教室)
- 1986年 7月 東京大学理学部助教授(生物化学教室)
- 1991年 8月 東京大学理学部教授(生物化学教室)
- 1993年 4月 東京大学大学院理学系研究科教授
(生物化学教室)
- 1993年 10月 理化学研究所主任研究員(細胞情報伝達研究室
; 現、横山構造分子生物学研究室)
- 1996年 10月 科学技術振興事業団総括責任者
(横山情報分子プロジェクト)
- 1998年 10月 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター
プロジェクトディレクター
(タンパク質構造・機能研究グループ)
- 1999年 10月 理化学研究所播磨研究所グループディレクター
(ストラクチュローム研究グループ)
- 2001年 4月 国際構造ゲノム科学機構 Executive Committee
- 2002年 4月 理化学研究所構造プロテオミクス研究推進本部
副本部長
- 2004年 4月 理化学研究所播磨研究所ファクトリー長
(現、グループディレクター)
(ハイスループットファクトリー; 現、先端タンパク
質結晶学研究グループ)
現在に至る

専門は構造生物学、構造ゲノミクス/プロテオミクス

タンパク 3000 プロジェクトにおいて、理化学研究所の「網羅的解析プログラム」では、生物学的・医学的に重要なタンパク質の立体構造をNMR解析またはX線結晶構造解析により決定し、5年間で2,500の基本構造(機能ドメインの立体構造)を明らかにすることにより、それらのタンパク質の立体構造と分子機能との関係を明らかにする研究を行っている。

ヒトの疾病関連タンパク質としては、癌、メタボリック・シンドローム、神経疾患、免疫疾患、感染症などの重要疾患にかかわるタンパク質として、細胞膜受容体、細胞内シグナル伝達タンパク質、転写制御因子、ウイルスや病原体の増殖に必須なタンパク質などに取り組んでいる(癌との関連では、成長因子とその受容体細胞外領域との複合体、プロテインキナーゼ、癌遺伝子産物、癌抑制遺伝子産物、アポトーシス抑制タンパク質など)。また、タンパク質の立体構造に基づく機能制御化合物の探索も目指している。