

 **BIO UT**

Since
2003

第12回

東京大学
生命科学
シンポジウム

講演要旨集

2012年6月30日(土)

会場：本郷キャンパス(安田講堂、山上会館)

主催：東京大学生命科学シンポジウム

Programs

シンポジウム 安田講堂

9:30~9:35 開会挨拶 東京大学理事・副学長 清水孝雄

9:40~11:35 講演第一部 座長 大矢禎一 教授 (東京大学新領域創成科学研究科)

9:40~10:05 「スーパーコンピュータを活用した薬開発」…………… 4P
藤谷秀章 特任教授 (東京大学先端科学技術研究センター)

10:10~10:35 「生物と光~新しい光受容体の世界」…………… 5P
池内昌彦 教授 (東京大学総合文化研究科)

10:40~11:05 「タンパク動態地図から知る生命機能」…………… 6P
白髭克彦 教授 (東京大学分子細胞生物学研究所)

11:10~11:35 「生物学的生命と語られるいのち」…………… 7P
清水哲郎 特任教授 (東京大学人文社会系研究科)

14:30~16:25 講演第二部 座長 山梨裕司 教授 (東京大学医科学研究所)

14:30~14:55 「新規に開発した人獣共通感染症の統御方法」…………… 8P
眞鍋昇 教授 (東京大学農学生命科学研究科)

15:00~15:25 「生命科学・生命倫理と法の介入」…………… 9P
樋口範雄 教授 (東京大学法学政治学研究科)

15:30~15:55 「新しい人工骨の開発:形の制御の重要性」…………… 10P
鄭雄一 教授 (東京大学工学系研究科)

16:00~16:25 「ピロリ菌と胃がん~細胞が仕掛けるトロイ戦争」…………… 11P
畠山昌則 教授 (東京大学医学系研究科)

16:30~16:35 閉会挨拶 東京大学生命科学ネットワーク長 長澤寛道 教授

ポスターセッション 山上会館

10:00~15:00 ポスターセッション

12:30~14:00 ポスター討論

懇親会 山上会館

17:00~19:00 懇親会 (ポスター賞発表、パネル討論会を含む)

パネル討論 「放射能とヒト、大地、海」

オーガナイザー 児玉龍彦 教授 (東京大学先端科学技術研究センター)

ヒト 宮川 清 教授 (東京大学医学部)

大地 塩沢 昌 教授 (東京大学農学部)

海 渡部終五 教授 (東京大学農学部)



実行委員長からのご挨拶

“東京大学の生命科学シンポジウム”も今年で12回となり、幸いなことに初夏の全学的行事として内外に定着してきています。また、生命科学研究に関与する16の部局から、現在の新たな全学組織である“東京大学生命科学ネットワーク”が誕生して以後、4回目のシンポジウムとなります。本シンポジウムでは、東京大学の多様かつ最新の研究成果を学生や市民の方々にわかりやすく講演すると共に、ポスター発表・討論会では、バックグラウンドを異にする若手研究者の交流と共同研究への発展を提供することを目的としています。また、各部局の紹介ブースも設置し、学部学生の進路選択の情報を提供します。今回は特に、ポスター発表・討論会を重視する意味で昼に行い、講演を午前と午後の部の2つに分けました。また、懇親会においては、特別講演会「放射能とヒト、大地、海」を行うこととしました。シンポ全体を通して多数の方々のご参加を期待しております。

さて、“21世紀は生命科学の時代”という言葉通り、今世紀はヒト全塩基配列の解読という華々しい成果でスタートしました。その後も、人体を構成する様々な分子の網羅的解析やイメージング技術は、インフォマティクス技術と共に長足の進歩を遂げつつあります。また、iPS細胞の樹立は、細胞の運命を人為的に制御できることを示しました。しかし一方で、それらの成果が例えば人類の福祉にフルに活用されているでしょうか？

現状は、人類は量的にも質的にも未だかつてない多量の情報を得ながらも、その情報の持つ意味を未だほんの部分的にしか解明できておらず、従って効果的な利用方法にもなかなかたどり着け

ない、といった状況のように思えます。つまり、我々に突き付けられているのは、“人類の生命に関する理解は圧倒的に不十分である”という事実です。ヒトを対象とした理解でさえこの状況です。より多様な生物が複雑に相互作用しあっている生態系についてはより一層の困難があるでしょう。

さて、この状況を乗り越えるためには、目的指向型の融合研究に加えて、大学における息の長い多様な基礎研究が実は重要な役割を演じるのではないかと考えます。しかし、従来の学問背景や考え方のみに基づくアプローチに加えて、新たな解析技術を駆使することはもちろんのこと、例えば数理系などの異なる学問体系との融合は必須となることでしょう。本シンポジウムのように、分野を超えた若い研究者の自発的な交流の継続は、状況を打破するために有効であると考えています。広い分野の最新知見に関する講演もさることながら、ポスター発表・討論会をそのための場としてぜひ積極的に捉えていただけたら幸甚に存じます。

なお、本シンポジウムの実施に当たっては、長澤寛道・生命科学ネットワーク長、各部局の運営委員・幹事の方々、各部局のポスター審査委員の方々など、学内の生命科学関連の多くの方々、それに今回は実に多くの企業から様々なサポートをいただきました。実行委員会を代表いたしまして深くお礼申し上げます。



実行委員長 酒井康行

第12回 東京大学シンポジウム 実行委員会

実行委員長

酒井康行
東京大学生産技術研究所

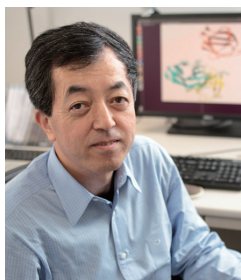
副実行委員長

児玉龍彦
東京大学先端科学技術研究センター

実行委員

和田洋一郎 東京大学先端科学技術研究センター
辻 真吾 東京大学先端科学技術研究センター
酒井麻衣 東京大学生命科学ネットワーク
小森喜久夫 東京大学生産技術研究所
小林徹也 東京大学生産技術研究所
小島伸彦 東京大学生産技術研究所

大澤 毅 東京大学先端科学技術研究センター
三井健一 東京大学先端科学技術研究センター
土居リナ 東京大学先端科学技術研究センター
山本尚子 東京大学生産技術研究所
小林美佳 東京大学先端科学技術研究センター



藤谷 秀章 特任教授

Professor Hideaki FUJITANI

研究分野： バイオスーパーコンピューティング

研究内容： スーパーコンピュータを駆使してタンパク質のダイナミクスや自由エネルギーを
 精確に求める方法を薬開発に適用して新しい計算創薬方法の樹立を目指しています。
 特に実験データと直接比較できる物理量の導出を行う実証的研究を進めています。

1985年 東京大学理学系研究科博士課程
 1985年 富士通研究所入社
 1995年 英国オックスフォード大学招聘研究員
 2004年 米国スタンフォード大学客員研究員

2010年 東京大学先端科学技術研究センター

スーパーコンピュータを活用した薬開発

分子動力学に用いるタンパク質力場

水中でのタンパク質の運動をシミュレートするには分子動力学法が使われますがその精度は用いる力場パラメータに強く依存しています。タンパク質主鎖のラマチャンドラ角に対する振れ相互作用はタンパク質立体構造を決める最も重要な力場パラメータで、図1はそのエネルギー・プロファイルをタンパク質の主鎖構造を調べるモデル分子のグリシンダイペプチドを使って比較しています。黒い実線が今日最も精度の高い分子軌道計算(LCCSD)から求めた最も信頼できる曲線で、オレンジ色のAMBERのff99やff99sb、水色のAMBER ff03、黄緑のOPLS-AAなどの分子力場でのエネルギー・プロファイルと比較している。2006年に発表されたff99sbはff99の主鎖の振れ相互作用だけを修正した力場で、幾つかの角度で高精度分子軌道計算のエネルギーに一致する様にフィッティングされたので、 ϕ や ψ が 0° でのエネルギー値は黒い線に近いが、 ϕ が 80° から 180° 間では黒い線のエネルギーと比較して1kcal/mol以上高いエネルギー障壁が見られます。我々は新しい実験データや最新の高精度分子軌道計算に基づいて決められた力場パラメータを用いて、タンパク質やDNA・RNA、任意の有機化合物に対して統一的に力場パラメータを割当てて方法を開発してFUJI力場と名付けて使っています。

タンパク質の結合自由エネルギー計算

タンパク質同士の相互作用や、タンパク質と化合物の相互作用を調べる事は、生命現象の基礎的研究の大きな課題であると同時に応用の観点からも極めて重要な問題です。特にタンパク質と薬分子との結合自由エネルギーを精確に求める事は創薬分野における永年の課題です。ドッキング・シミュレーションを初めとして様々な方法が試みられてきましたが、薬分子の設計に有効な精度でタンパク質との結合自由エネルギーを予測する計算方法はありませんでした。タンパク質とリガンドが水中で結合した状態と、それが別々に水中に溶けている二つの異なった熱平衡状態間の自由エネルギー差 ΔG を求めるには、タンパク質の構造変化や分子の運動によるエントロピー変化を精確に取り入れる方法が必要です。

我々は1997年にJarzynskiが発見した自由エネルギー差 ΔG と非平衡仕事量 W の関係式を用いて結合自由エネルギーを計算するMP-CAFEE法を考案しました。図2の様にリガンドの他分子に対する相互作用が存在する状態から、相互作用が全く消滅して二つが離れる仮想状態までの複数の中間状態で分子動力学計算を独立に実行して、隣の状態に移行する為に必要な仕事量 W から結合自由エネルギーを求めます。FUJI力場を用いたMP-CAFEE法でタンパク質とリガンドの結合自由エネルギーが精確に計算出来る事が次第に明らかになってきました。この技術を用いて図3の様な抗原抗体相互作用を調べて、進行がんに対する抗体医薬の開発を、スーパーコンピュータを駆使して進めています。

図1 タンパク質主鎖の振れエネルギー・プロファイル

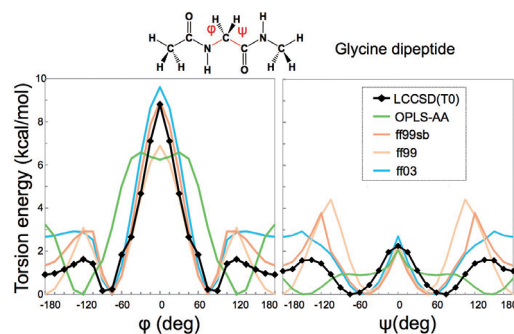


図2 超並列結合自由エネルギー計算法MP-CAFEE

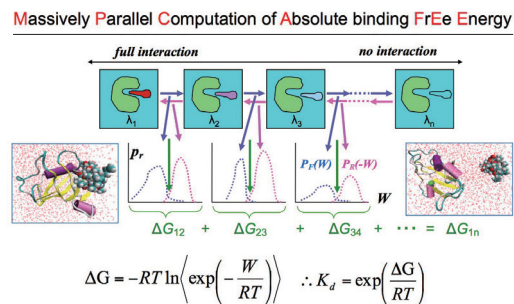
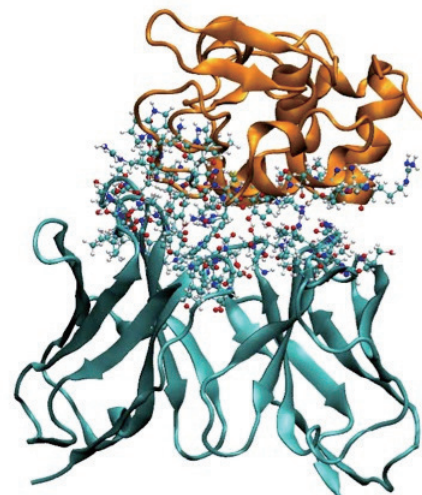


図3 抗原と抗体の結合構造





池内 昌彦 教授
Professor Masahiko IKEUCHI

研究分野：光生物学、光合成

研究内容：シアノバクテリアや藻類の光合成装置や光受容体の分子機構、光合成の物質生産などを分子生物学や構造生物学、代謝学を駆使して研究しています。

1972年 東京大学理学部生物学科博士課程修了
1983年 理化学研究所研究員
1993年 東京大学教養学部助教授
2002年より現職

生物と光：新しい光受容体の世界

古典的な光応答現象と新しい光受容体

光は地球上に広く分布し、環境因子としても光合成のエネルギー源としてもとても重要です。しかし、多くの生体物質は可視光を吸収せず、光を利用することはできません。光を吸収する物質は色素もしくは発色団といいますが、これを結合したものが、光受容体や光合成タンパク質です。我々はシアノバクテリアや藻類のこれらのタンパク質の構造や機能の研究を進めています。シアノバクテリアとは進化で植物の葉緑体を生みだした原核生物で、海や河川だけでなく陸上にも広く分布する光合成生物です。植物には、フィトクロムという有名な光受容体があり、花の開花や種子の光発芽、避陰などを制御する因子としてよく知られています。これらは赤吸収型と遠赤吸収型の可逆的光変換によって赤色光や遠赤色光を感知します。一方、シアノバクテリアの光応答現象とゲノム解析から、我々はフィトクロムに似た新しい一群の光受容体を発見しました。たとえば、シアノバクテリアの走光性は青色光で調節され、その光受容体は青色光と緑色光を感知することがわかりました。また、多くのシアノバクテリアは緑色光を吸収する光合成タンパク質をもっており、赤色光と緑色光の下では、光の色に応じて異なるタンパク質を蓄積し、細胞の色が青緑色⇔赤色に変化します。この現象は、補色順化といわれ、100年以上も前から知られていましたが、その光受容体を初めて単離し、赤吸収型と緑吸収型の可逆的光変換を示すことがわかりました。さらにゲノムを調べると、多数の類似光受容体（まとめてシアノバクテリオクロムと命名）が見つかりました。シアノバクテリアが非常に多様な光に応答することが想像できます。

多様な光受容のしくみ

一つの大きな疑問は、シアノバクテリオクロムがなぜ多様な波長の光受容が可能なのかということです。シアノバクテリオクロムも、植物のフィトクロムと同様、発色団である開環テトラピロールのD環の二重結合が回転することが光変換に必須です。しかし、それぞれのサブグループは異なる中間体を経ていることがわかりました。つまり、青/緑可逆型のもはシステイン残基の可逆的脱着が吸収波長を決定していました。また、緑/赤可逆型のもはH⁺イオンの脱着が波長を決定していました。また、発色団自身を異性化することで色を変えるしくみも見つかりました。これらのタンパク質の結晶解析によって、特殊な構造変化が見つかりました。さまざまな進化実験が、シアノバクテリアにおいて行われたのですが、このすぐれた光受容体が植物に引き継がれなかったことは、非常に不思議です。現在、世界中で、光受容体を用いたキメラセンサーによる組織の非侵襲調節（オプトジェネティクス）の研究が流行しています。シアノバクテリオクロムは生物のすぐれた進化実験であるだけでなく、応用研究にも役立つ可能性があります。

図1 補色順化と光受容体

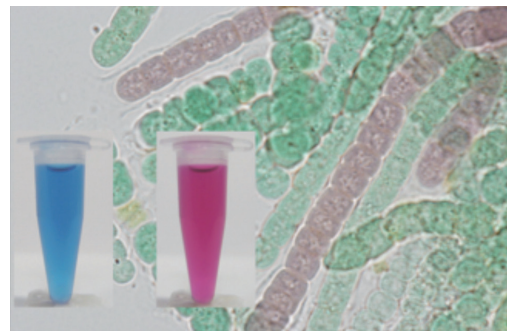


図2 さまざまなシアノバクテリオクロム

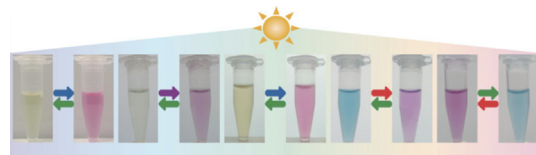
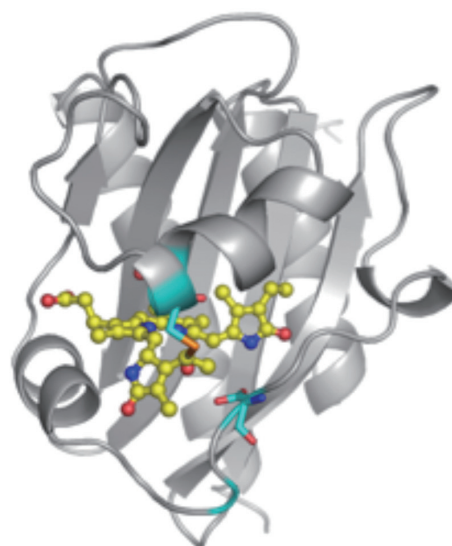


図3 走光性の光受容体の結晶構造





白髭 克彦 教授
Professor Katsuhiko SHIRAHIGE

研究分野：ゲノム機能解析

研究内容：生命のプラットフォームとも言える染色体 (DNAと数千、数百のタンパクから構成される機能複合体) の果たす様々な機能が、どのように分子レベルで連携し、統合されているのか、その実態をゲノム学的な手法 (網羅的手法) により明らかにすることを目指しています。

1994年4月 日本学術振興会特別研究員
1995年4月 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス科 助手
2001年4月 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター 研究員
2002年4月 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター上級研究員

2004年3月 東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター 遺伝子実験分野 助教授
2007年6月 東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授
2010年2月～現在 東京大学 分子細胞生物学研究所 エピゲノム疾患研究センター ゲノム情報解析研究分野 教授

タンパク動態地図から知る生命機能

染色体は生命のプラットフォーム

生物の生存・増殖のためには染色体 (= 遺伝情報) が子孫細胞へ間違いなく受け継がれてゆくことが不可欠です。生命はこの目的のために染色体を複製し、生じた損傷を修復、倍加した染色体を子孫細胞へと分配する分子機構を生み出してきました。染色体は遺伝情報の発現の場であるとともに、これら遺伝情報維持に関与する数百のタンパク質因子が活動する場でもあります。癌化や老化を含む種々の病気は染色体の機能不全によって生じていると考えられていますが、その原因を理解する為には、個々のタンパクが染色体のどこで、いつ、どのように機能しているのか、その動態を詳細に調べ、染色体全体としての機能にそのタンパクがどのように寄与しているのかを知る必要があります。

ゲノム技術の発展と染色体研究

このようなタンパクの動態を塩基レベルの解像度で調べ、タンパク動態地図を作製することが可能になってきたのは、ここ10年の間の出来事です。特に過去4年の間に猛烈なスピードで技術革新が進んだ「次世代DNAシーケンサー」により、染色体研究も大きく様変わりしました。この大量並列型シーケンサーは一週間でヒト20人分に匹敵する塩基配列を読み取ることが出来る訳ですが、この装置とChIP法(chromatin immunoprecipitation、目的のタンパクが結合しているDNAを単離する方法)を組み合わせる (ChIP-seq法) ことにより、ヒトのような巨大で複雑な塩基配列を持つ染色体でも正確に感度よくタンパク質の動態を測定できることが分かってきました。

動態地図から探る生命機能

我々は、この手法を用いて200を超える染色体維持に関わるタンパクが染色体のどこで機能しているか、その働く場所は様々な生理的变化に伴いどのように変動するか、という動態を明らかにしてきました。染色体上で機能している現場を直に可視化することで、それぞれの因子が果たしている役割の本質に肉薄することができ、また、様々なタンパクの結合プロファイルと比較することで、これまで予想されていなかった新たなタンパクの機能、制御システムを見つけることが出来ています。私たちが動態地図の作成を通して見つけたタンパクの新たな機能を例に、染色体機能の連携について話をしたいと思います。

図1 染色体は生命のプラットフォームである。この分子は、遺伝情報の発現、複製、修復、分配、組換え等、生命が維持、継承される為の様々な機能を担っている。

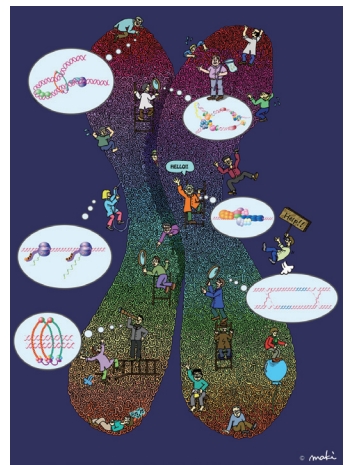
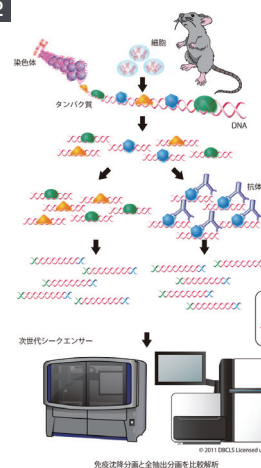


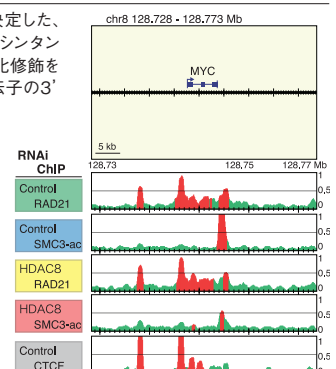
図2



次世代DNAシーケンサーによるタンパク結合プロファイル解析。細胞を架橋剤で処理することで、タンパクとタンパクが結合しているDNAを架橋することが出来る。結合位置を知りたいタンパクに対する抗体を使って、この結合DNAを精製し、次世代シーケンサーで解読する。解読した1億種類にも及ぶタンパク結合DNAがゲノムのどの部分に由来するかを調べることで、タンパクの位置情報が判明する。

図3

ChIP-seq法を用いて決定した、ヒトゲノム上でのコヒーシタンパクの配置。アセチル化修飾を受けたコヒーシタンパクは遺伝子の3'側に集まること解る。





清水 哲郎 特任教授
Professor Tetsuro SHIMIZU

研究分野：医療の哲学 臨床倫理学 臨床死生学 / 西欧中世哲学・キリスト教思想史

研究内容：医療・介護従事者たちとの対話を通して、現場に臨む哲学を志しています。とくに、ケア提供側が本人・家族とのコミュニケーションを通して、医療・介護を適切に進めるためにどう対応したらよいか（臨床倫理）、また、そこでいのち（生物学的生命/人生）をどう把握できるか（臨床死生学）について理論的・実践的考究を進めています。

1969年 東京大学理学部天文学科 卒業
1977年 東京都立大学大学院人文科学研究科 博士課程単位修得退学
1977年 東京都立大学人文学部助手
1980年 北海道大学文学部西洋哲学第二講座 講師 (82年 助教授)

1993年 東北大学文学部西洋哲学史第一講座 助教授 (96年 教授)
2000年 東北大学大学院文学研究科哲学講座 教授
2007年 東京大学大学院人文社会系研究科 特任教授 (現職)

生物学的生命と物語られるいのち

biological lifeとbiographical life

医療の場で《人のいのち》について考える際に、いのちに向かう二重の視線・二重の焦点があることを踏まえることが重要です。まず、身体に定位して生命体を捉える時、対象となっているのが「生物学的生命 (=biological life : 生命の論 (ロゴス) の対象である生命)」です。これに対して、私のいのちを「人生」として見る時、それは「物語られるいのち (biographical life : いのちの物語りの主題となるいのち)」です。人は、自分の生の物語り (来し方・行く末) を、周囲の人の生の物語りと重ね合わせながら、創り出しつつ、生きています。

医学は、人の（「ヒトの」）身体を生物学的生命体として見て、正常と異常を区別します。しかし、本人は、身体が異常であるということ自体ではなく、それが私たちの生活、ひいては人生に支障をきたす仕方で私たちに現われてくるのを感じます (=自覚症状)。

物語られるいのちは、生物学的生命を土台として、その上に成り立っています。しかし、価値という点では、前者が後者の価値の源 (評価の基準) です。つまり、身体の異常が悪いと評価されるのは、私の物語られるいのちにとって不都合だからです。寿命は長いほうが良いと一般に言われるのも、通常長いほうが物語られるいのちをより豊かにするからにほかなりません。

意思決定プロセス：情報共有から合意へ

治療方針の決定は、単に生物学的生命の次元に注目するだけでなく、物語られるいのちの次元をも考え併せて、否、そればかりか物語られるいのちにとっての益と害に基づいて行うのが適切です。そこで、このことを実現できるように、意思決定プロセスを整える必要があります。私たちは、これを《情報共有から合意へ》というものとして提案しています。すなわち、生物学的生命についての医学的判断と医療的介入の選択肢は、医療側から患者側に流れる情報です。患者本人の人生の事情、価値観といった物語られるいのちについての情報は、本人側から医療側に流れる情報です。こうした情報を共有しつつ、どうするのが本人の人生にとって最善かについて合意を目指すわけです。

人文科学者が医療・介護現場に臨む実践的研究

こうした考え方は、人文科学 (哲学・倫理学) を背景とする私が、医療・介護現場の実践家たちと共同で見出してきたものであり、実際の医療・介護方針の選択という意思決定プロセスを整えるために使われつつあります。臨床倫理学には、理論的に批判に耐え、かつ現場で実際に使えるものを提供する責務があります。最近の活動としては、高齢者への人工的水分・栄養補給をめぐるガイドラインと、これに対応した本人・家族の意思決定を支えるツール作成を行っております。

図1 《物語られるいのち》と《生物学的生命》



図2 意思決定プロセス：情報共有—合意モデル

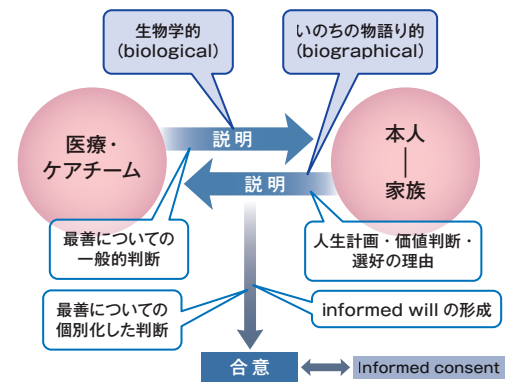


図3 清水哲郎・会田薫子著
「本人と家族の選択のために
高齢者ケアと人工栄養を考える」





眞鍋 昇 教授
Professor Noboru MANABE

研究分野：家畜繁殖学

研究内容：哺乳類では、卵母細胞が第一減数分裂の途中で休止した状態で出生します。性成熟に達した後、一定の周期で卵母細胞の一部が第一減数分裂を再開し、やがて排卵されます。この第一減数分裂の再開から排卵までの過程で99%以上が選択的に死滅します。これを制御している分子機構を調べています。

1983年 京都大学農学研究科博士課程 修了
1983年 日本農業株式会社 研究員
1988年 バストゥール研究所 研究員
1992年 京都大学農学部 助教授

2004年 東京大学農学生命科学研究科 教授

新規に開発した人獣共通感染症の統御方法

人獣共通感染症の脅威とその統御

我が国では今世紀になってからでも動物から動物に伝染する口蹄疫や高病原性鳥インフルエンザ、動物から人間に伝染する牛海綿状脳症（BSE）などの伝染病が、大きな社会問題を引き起こしています。後者は、1986年に英国で発症したことが発端となり、ヨーロッパを中心に多くの国に伝播し、地球を半周して2001年に我が国でも発症が確認されるに至り、大きな社会問題を引き起こしました。このBSEは、スクレイピーを発症した羊の脳を含む肉骨粉を餌として牛に給与したことで感染しました（英国型BSE）。羊スクレイピーは、自然発症するプリオン病で、BSEと同様の症状をしめします。もしも人間が体内にBSEを発症した牛の異常プリオンを取り込んでしまうと、人間にも伝播して変異型クロイツフェルト・ヤコブ病を発症します。この英国型BSEは、羊の肉骨粉を餌として用いることを停止したことで終息を迎えることができました。ところが、最近になって自然発症するBSE（孤発性BSE）が見つかり、これの統御が重要な命題となっています。

私たちは、日本の畜産振興地域の一つである茨城県中央部の笠間市に位置している附属牧場で、最新の科学技術を駆使して伝染病を統御する新しい手法を開発し、広く社会に貢献しようとしてつとめています。今回、哺乳類の遺伝子をノックアウト（KO）する最新技術を駆使して、BSEの病原体であるプリオンを遺伝子レベルで取り除き、BSEに罹患しない牛を生産した例をあげながらこのような遺伝子改変技術がもつ将来性を話します。

プリオン遺伝子ノックアウト牛の生産

前世紀後半から今世紀にかけて多くの技術が開発されてきて哺乳類でも遺伝子組替やKOが可能になってきました。しかしながら、牛などの家畜では実験動物のマウスのように胚性幹細胞というどのような細胞にでも分化できる便利な細胞が樹立されていないので、遺伝子改変動物を生産することは未だに容易ではありません。私たちは、最初に牛の細胞の標的遺伝子をノックアウトできるKOベクターを作製しました。これを用いて、比較的容易に取り扱える胎子の線維芽細胞のプリオン遺伝子をKOしました。次にこのプリオン遺伝子KO細胞の核をあらかじめ核を取り去った卵母細胞に移植しました。うまく発生を開始できた胚を仮母牛の子宮に移植して、仔牛を生産しました。牛は、食品としてだけでなく医薬品、医療用具、化粧品などの原料としても幅広く利用されていますので、孤発性BSEの危険性を完全に拭い去ることができるプリオン遺伝子KO牛は有用です。

今回紹介した技術を活用することで口蹄疫や高病原性鳥インフルエンザなどのウイルスが細胞に感染する際に利用する受容体や受容体結合鎖糖の合成酵素などの遺伝子をKOしてウイルスに感染しない家畜を作り出すことが可能となります。このことは、新しい伝染病統御法開発の一里塚となる重要なものです。

図1 プリオン遺伝子ノックアウト牛細胞を作るためのノックアウトベクターの構造

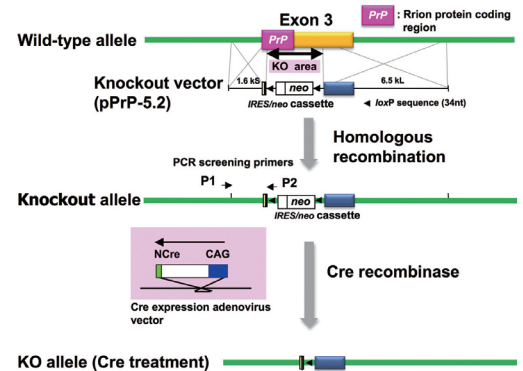


図2 2007年11月18日、残念ながら約半年遅れて世界で2番目に生まれたプリオン遺伝子ノックアウト牛





樋口 範雄 教授
Professor Norio HIGUCHI

研究分野：英米法・信託法・医事法

研究内容：英米法、特にアメリカ法との比較を通じて日本法を問い直す作業を行ってきました。医療や生命倫理についても、制度は異なれ、人にとって普遍的な課題であり、それについていかに法が関与するか、関与すべきかを考えています。

1974年 東京大学法学部卒、同助手を経て
学習院大学法学部専任講師。同教授を経て
1992年から東京大学大学院法学政治学研究科教授。
厚労省終末期医療懇談会委員、総合科学技術会議生命倫理専門調査会委員など。

生命科学・生命倫理と法の介入

【はじめに】

2つの話題を提供する。1つは終末期医療、もう1つは再生医療。いずれも法との関わりが課題となる。

【終末期医療】

現在、少なからぬ医師が高齢になって口から食べ物を食べられなくなった患者について、家族に対し、こう聞くそうだ。

「胃ろうを設置しますか？ ただし、胃ろうをいったん設置したら外すことはできませんが。」

ほとんどの家族は初めての経験であり、それぞれの家族は戸惑い迷う。そもそも胃ろうなるものがどのようなものかもわからない人も多い。しかし、医師の方にも迷いがあり、本来、穏やかな死を迎えようとする患者やその家族に、このような突き放した言い方をしたいと考えているわけではないはずだ。しかし、法による規制（しかも殺人罪に問われるおそれ）があると考えている。患者や家族は、医師は患者ではなく法によって医療をしているのかと疑う。

これは、生命科学技術の進展で「日本の医療と法」が自ら抱え込んだ問題である。胃ろうを発明したアメリカでは問題となっていないのに。

【再生医療】

終末期医療に比べて再生医療には希望がありそうだ。生命科学としても最先端の技術を駆使して、だめになった臓器に代わるものを作り出そうというのであるから。だが、法的な関連でもいくつか疑問がある。

1) ES細胞研究に倫理的な課題があるという。アメリカでは妊娠中絶の当否が政治的な問題となって久しい。その中でこの問題も政治化した。だが、日本では実質的に一定期間なら（経済的理由で）中絶ができる。それを許しながら、他方でES細胞に倫理的課題があると強調するのはなぜか。

2) これらの問題を検討する専門調査会の委員には法律家が多い。アメリカの大統領委員会に比べても多いのはなぜだろうか。

3) アメリカにおける再生医療への批判者には、「再生医療への希望」のインフレ現象を批判するものがある。要するに、研究の現状としてはいまだ遠い道の中にいるものを、現在、難病に苦しむ患者に「希望」として提示することの倫理性が疑われるという。他方で、日本では、あまりに意味のない重い規制で科学者を縛っていないかという疑問もある。

これら容易に解決のできない課題の一端を紹介する。

図1 終末期医療のあり方

アメリカの医師国家試験より

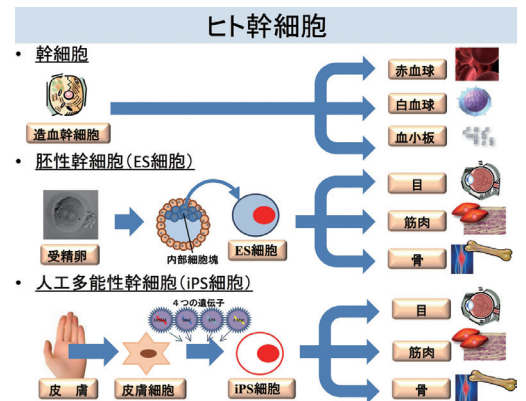
Q

多くの病気を抱えたある老齢の患者が緊急入院し、集中治療室であなたの手当を受けている。その患者は無酸素性脳症のためにすでに遷延性植物状態 (PGS < persistent vegetative state) にあり、今や敗血症、低血圧、消化管出血、呼吸不全で人工呼吸を必要とする段階にまで進んでいた。脳に重度のダメージがあり、回復は全く期待できない。腎不全は透析を必要とする程度まで進んでいたが、あなたは透析は意味がないと考えている。この場合、最も適切な処置は以下のうちのいずれか？

A

- a. 血液透析
- b. 腹膜透析
- c. 腎臓移植
- d. アルブミン投与
- e. 透析を行わないよう勧告する

図2 再生医療のイメージ





鄭 雄一 教授

Professor Yuichi Tei / Ung-il Chung

研究分野：バイオマテリアル、再生医工学

研究内容：生体材料の形状を、さまざまなスケールで制御することにより、これまででない高い機能を有する（特に構造材料としての）バイオマテリアルを創製し、新たな材料設計原理を確立しようとしています。

1997年 東京大学大学院医学系研究科修了
1998年 米国ハーバード大学医学部 講師
2001年 米国ハーバード大学医学部 助教授

2005年 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工センター臨床医工学部門 助教授
2007年 東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授（医学系研究科兼任）
兼務：米国マサチューセッツ総合病院 研究担当顧問、昭和大学 客員教授

新しい人工骨の開発：形の制御の重要性

人工骨のニーズと、現状の問題点

世界的な少子高齢化に伴い、骨を含む運動器の不可逆性疾患は加速的に増加しており、組織工学を用いた再生医療が、近年盛んに研究されています。組織工学の三本柱は、細胞源・シグナル因子・足場素材であり、これら三者が十分に検討され組み合わせられることで臨床的に有用な再生医療が実現すると考えられます。われわれのグループでは、3次元形状の制御による足場材料の高機能化を試みています。

本邦では、リン酸カルシウムをベースとした人工骨の使用が盛んで、多孔性ブロック・多孔性ブロックを粉碎して作製した顆粒・ペーストの3種類の形状で使用されています。リン酸カルシウムは、骨成分として存在する体内最大の無機物であり、そのため他の材料に比較して、生体適合性・生体安全性が優れています。また、石灰岩とリン鉱石から合成するために、実質的に供給量に制限がありません。しかしながら、形・強度・分解吸収性・再生誘導能などの機能は、自然の骨に比してかなり劣っており、臨床家の多くは性能に大きな不満を抱いています。われわれは、これらの機能が、足場材料の3次元形状制御によって向上するのではと着想し、研究を進めてきました。

インクジェットプリンターで作る人工骨

多孔性ブロック人工骨は、単純な形状で提供されるため、医師が手術室で切削加工する必要があります。この切削加工は時間がかかるばかりか、造形の寸法精度も十分ではありません。われわれは、以上の問題点を踏まえて、3次元造形法（切削・鋳造・積層）を検討し、複雑な形状を再現できる積層法のなかでも、材料粉体と硬化液を適切に選定すれば常温造形が可能なインクジェット式を選定しました。粉体としては、水を加えることで硬化する α リン酸三カルシウムを用い、造形後の焼結なしで十分に手術等に耐えられるだけの強度をもつ人工骨を作製することができました。動物実験を経て、臨床研究を終え、臨床治験に進んでいます（図1）。この人工骨は、3次元形状が精度良く再現され（1mm以下）、患部によく合致しているために、移植前の形状調整が不要で、手術時の固定も2-3カ所の縫合で済み、手術時間が大幅に短縮されました。また焼結していないため生体活性が高く、母骨によく密着しているために、癒合も速やかに起こりました。別の積層造形法により、チタン粉体を用いて、荷重部に用いる人工骨の開発も行っています。

その他の人工骨

これまでの顆粒状人工骨は、多孔性ブロックを粉碎して作製していたため、顆粒の形やサイズは不均一で、そのために、顆粒間のスペースも制御されていませんでした。顆粒間の隙間は、細胞や血管が侵入するのに適した大きさ（100~300 μ m）と形状を持ち、かつ互いに連続していなければなりません。そこで、リン酸カルシウム粉体の射出成型で、径1mmの均一なテトラポッド型人工骨を製造しました（図2）。この顆粒状人工骨を集積すると、理想的な隙間が形成され、より多くの細胞や血管が侵入し、強度・治癒促進ともに優れた機能を発揮しました。

顆粒状の人工骨を保持するためのチタンメッシュの設計においても、メッシュの形状を制御し、機能を最大限に引き出す提案を行っています（図3）。また、形状保持などに用いるハイドロゲルにおいても、モノマーの三次元形状を制御して、これまででない高強度なゲルを創製しています。

まとめ

三次元形状を、そのニーズに応じてさまざまなスケールで制御することで、足場素材の機能を大きく高めることができました。シグナル因子や細胞と組み合わせれば、さらなる高機能化を期待できます。今後も、「形」にこだわって、新たなバイオマテリアルの創製に取り組んでいきたいと思っています。

図1 インクジェットプリンターで作る人工骨（赤）

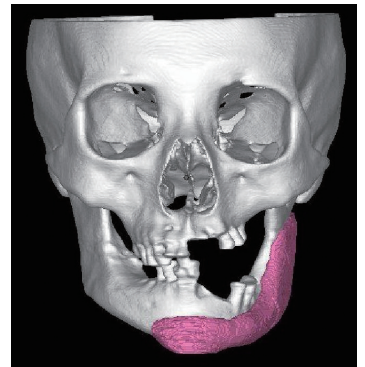


図2 テトラポッド型人工骨

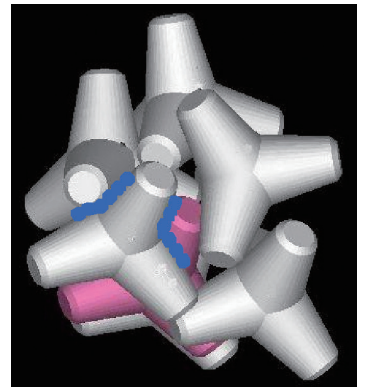
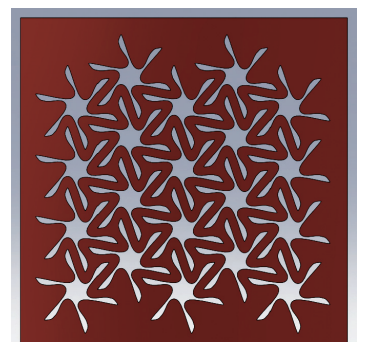


図3 チタンメッシュ





畠山 昌則 教授
Professor Masanori HATAYAMA

研究分野：分子腫瘍学

研究内容：がん（癌）は私達の体を作る細胞が無秩序に増殖する病気です。がんの本態を明らかにし新たな治療法を見つけるため、細菌やウイルスといった微生物感染が原因となるがんの発症機構に関する研究を行なっています。中でも、ヘリコバクター・ピロリ菌という細菌が胃がんを引き起こすメカニズムについて研究をしています。

- 1981年 北海道大学医学部医学科卒業
- 1986年 北海道大学医学研究科内科系修了（医博）
- 1986年 大阪大学細胞工学センター助手
- 1991年 米マサチューセッツ工科大学ホワイトヘッド研究所博士号取得後研究員

- 1995年 (財) 癌研究会癌研究所ウイルス腫瘍部部長
- 1999年 北海道大学免疫科学研究所化学部門教授
- 2000年 北海道大学遺伝子病制御研究所分子腫瘍分野教授
- 2009年 東京大学医学系研究科微生物学分野教授

ピロリ菌と胃がん～細胞が仕掛けるトロイ戦争

胃がんはピロリ菌感染症である

日本は胃がんの最多発国として知られ、毎年約5万人が胃がんの犠牲になっています（肺がんに次いで第二位）。ピロリ菌は1983年に発見されたヒトの胃に棲みつく細菌（バクテリア）で、強力な胃酸にも耐え生き続けることができます。ピロリ菌は胃炎や胃潰瘍の主たる原因です。さらに最近の研究から、ピロリ菌は胃がんの発症にも重大な役割を担うことがわかってきました。これまでヒトにがんを起こす微生物として肝炎ウイルスやパピローマウイルスといったウイルスが知られていましたが、ピロリ菌はヒトのがんの原因となることが示された初の細菌です。

ピロリ菌は発がんタンパク質を胃の細胞に注射する

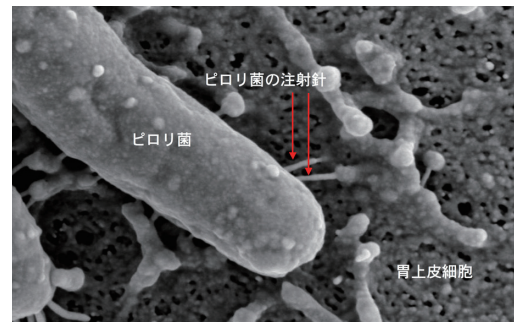
ピロリ菌には表面に注射針のような装置を持つものと持たないものが存在します。胃がんの発症に関係するのは注射針を持つピロリ菌で、胃の細胞に接着した後、この注射針を使ってCagAと呼ばれるタンパク質を胃の細胞の中に直接打ち込みます（図1）。細胞内に侵入したCagAは、リン酸化という化学修飾（お化粧のようなもの）を施しヒトのタンパク質に成りすまします。ピロリ菌は一般にマウスに慢性感染しないため、全身性にCagAタンパク質を作る特殊なマウスを作製したところ、胃がんや小腸がん、さらには血液がんが発生しました（図2）。一方、リン酸化できない変異型CagAタンパク質をいくら作らせてもがんは起きません。この結果から、ピロリ菌CagAはがんタンパク質であること、CagAの発がん活性にはリン酸化が必要なことがわかりました。

ピロリ菌による胃のがん化機構＝マイクロのトロイ戦争

CagAはどのようにして細胞をがん化させるのでしょうか。胃の細胞内に侵入したCagAはPAR1という隣接した細胞間の接着に必要な酵素を不活化し、細胞をバラバラにします。細胞の孤立化はがん化にとっても重要なプロセスです。CagAはさらにリン酸化を受けた後SHP2という酵素と結合しその働きを暴走させます。SHP2は細胞の増殖・分裂を促す分子であり、その脱制御が無秩序な細胞の増殖（＝がん化）を誘発します（図3）。

トロイ戦争は、今から3000年程前、ギリシャとトロイの間で起きた争いです。トロイは頑強な城壁をもつ都市国家で10数年にわたりギリシャの攻撃に耐え続けました。攻めあぐねたギリシャ軍は、巨大な木馬を城壁の外に残してトロイから撤退しました。トロイ市民は勝利を喜び、木馬を戦勝品として城郭内に引き入れたのです。その夜、木馬の中に隠れていた何十名というギリシャ兵が内部から城門を明けるとともに、引き返してきたギリシャ軍が城内に攻め込みトロイは滅亡しました。ピロリ菌CagAはトロイの木馬のように密かに胃の細胞内に侵入し、細胞機能を攪乱・脱制御することによりがん化を促します。マイクロの世界で、ピロリ菌と胃細胞の間に日々展開されるトロイ戦争の結末のひとつが「胃がん」といえそうです。

図1 胃がんを引き起こすピロリ菌はマイクロの注射針を持っている



写真提供：Rainer Haas博士

図2 ピロリ菌CagAの発がん活性

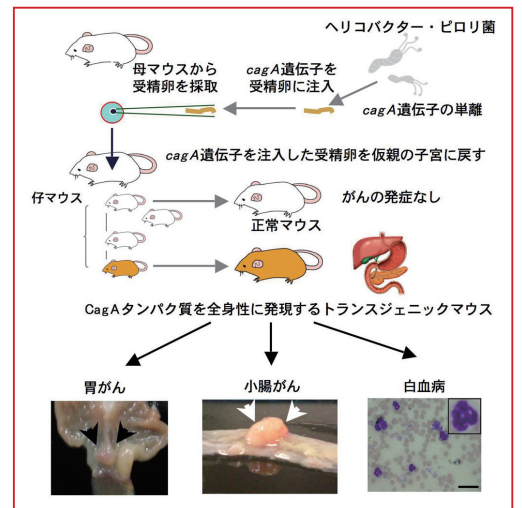
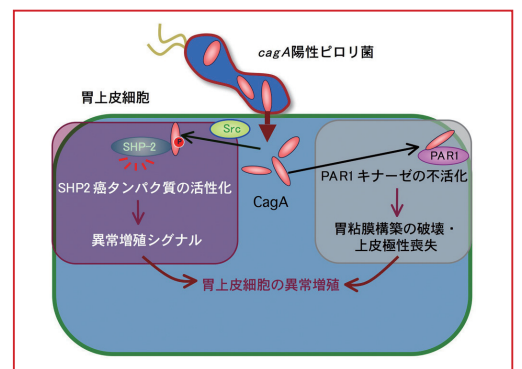
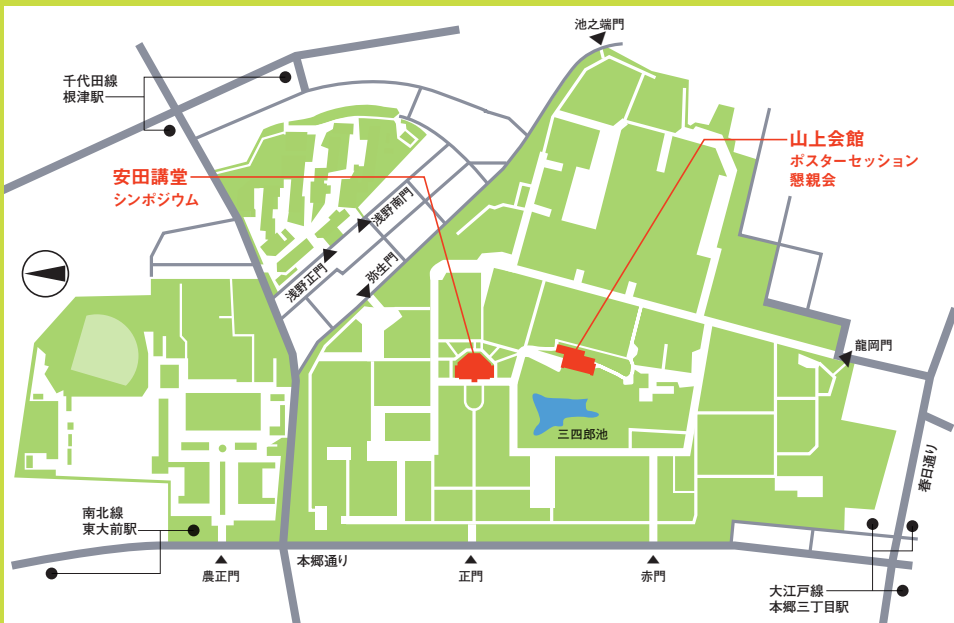


図3 ピロリ菌CagAによる細胞がん化のメカニズム



MAP 本郷キャンパス



連絡先

東京大学生産技術研究所
物質・環境部門、臓器・生体システム工学研究室
第12回東京大学生命科学シンポジウム事務局
TEL: 03-5452-6352 FAX 03-5452-6353
E-mail: biout12@iis.u-tokyo.ac.jp

HP <http://www.todaibaio.info>

Facebook <http://www.facebook.com/todaibio>