

**BIO UT**

Since  
2003

東京大学

生命  
科学

第13回

シンポジウム

講演要旨集

2013年6月8日(土)

会場：伊藤国際学術研究センター  
小島ホール

主催：東京大学生命科学ネットワーク

## 実行委員長からのご挨拶

第13回東京大学生命科学シンポジウムを平成25年6月8日(土)に開催いたします。今回は、会場を東京大学伊藤国際学術研究センターならびに経済学研究科学術交流棟・小島ホールに移して行われます。両者はほぼ隣接するような近距離にあり、講演会場とポスター会場も近くに設定し、会場の一体感がとても高くなっています。

本シンポジウムは、東京大学で生命科学に携わる16部局の研究者が一堂に会し、さらに学生や市民の方も加わって、土曜日一日をたっぷり使って講演、ポスター発表、討論を行うものです。生命科学研究がますます広がりを見せる中、研究者の方にとっては最先端の研究潮流に触れ、新しいアイデアを育む好適な機会と存じます。また学生や市民の方が、専門知識なしでも興味深く聞ける講演であることも本シンポジウムのとてもよい点であると存じます。講演は午前と午後の二部にわたって伊藤謝恩ホールで行われます。すでに8部局から貴重なタイトルが寄せられ、生命科学のさまざまな領域に触れ、分野横断的に俯瞰ができる、とても魅力的な内容になっています。今回は若手研究者にもご講演をいただくこととし、若手の方にも興味と共感を持って参加し、刺激を受けてもらえるような工夫をしました。一人でも多くの方に会場に足を運んでいただければ幸いです。

午前、午後の講演の間にはポスターセッションが開催されます。毎回、若手の発表者を中心として16部局から多数のポスターが集まります。このポスターセッションは東京大学の生命科学に関する研究者がじかに知り合い、face to faceで活発な議論をするまたとないチャンスで、本シンポジウムの大きな特長となります。

このポスターセッションをきっかけとして、共同研究に発展したというようなことも期待できるのではないのでしょうか。今回は研究者同士の交流をより深めるために、ポスターセッションの時間を例年より少し長めに取りました。ぜひ活発な討論をお願いしたく存じます。

午後の講演終了後には、伊藤国際学術研究センター多目的ホールで懇親会を開催いたします。懇親会ではポスター優秀賞の表彰を行います。また前回と同様に特別講演会を企画しました。今回は「生命科学研究における人材育成と教育」というテーマのもと、4人のパネリストの方からご講演をいただきます。若手の方にも興味を持っていただけるテーマと存じます。パネルディスカッション形式も取り入れて、会場の方と活発な意見交換ができる場になりますので、ふるってご参加の程お願い申し上げます。

最後になりましたが、本シンポジウムの実行・準備にあたっては、宮園浩平生命科学ネットワーク長・医学系研究科長、医学系幹事の飯野正光教授、そして各部局の運営委員・幹事の方々からこの上ないご支援をいただきました。また多くの企業からも本シンポジウムの趣旨に賛同が寄せられ、貴重なサポートをいただきました。実行委員会を代表して心からお礼申し上げます。



実行委員長 黒川峰夫

## 第13回 東京大学生命科学シンポジウム 実行委員会

### 実行委員長

**黒川峰夫**  
東京大学大学院医学系研究科

### 副実行委員長

**宮川 清**  
東京大学大学院医学系研究科

### 実行委員

**荒井俊也**  
東京大学大学院医学系研究科

**片岡圭亮**  
東京大学大学院医学系研究科

**正本庸介**  
東京大学大学院医学系研究科

**籠谷勇紀**  
東京大学大学院医学系研究科

**三橋弘明**  
東京大学生命科学ネットワーク

**近江有里**  
東京大学大学院医学系研究科

# Programs

## シンポジウム 伊藤国際学術研究センター 地下2階 伊藤謝恩ホール

9:30~9:35 開会挨拶 宮園浩平 教授 東京大学生命科学ネットワーク長  
東京大学大学院医学系研究科長

9:40~11:35 講演第一部 座長 多羽田哲也 教授 (東京大学分子細胞生物学研究所)

9:40~10:05 「定量的な生命科学研究の展開」…………… 4P  
小林徹也 准教授 (東京大学生産技術研究所)

10:10~10:35 「細胞内の交通網~植物に学ぶその多様化と進化~」…………… 5P  
上田貴志 准教授 (東京大学大学院理学系研究科)

10:40~11:05 「海洋鉄散布実験における生物化学的応答と近年の法的規制」…………… 6P  
津田 敦 教授 (東京大学大気海洋研究所)

11:10~11:35 「藻類バイオとは何か」…………… 7P  
河野重行 教授 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)

15:00~16:55 講演第二部 座長 飯野正光 教授 (東京大学大学院医学系研究科)

15:00~15:25 「個別化医療へ向けた遺伝子多型研究」…………… 8P  
松田浩一 准教授 (東京大学医科学研究所)

15:30~15:55 「アルツハイマー病の分子病態解明：先制医療の開発に向けて」…………… 9P  
富田泰輔 准教授 (東京大学大学院薬学系研究科)

16:00~16:25 「脳の運動学習能力を測る」…………… 10P  
野崎大地 教授 (東京大学大学院教育学研究科)

16:30~16:55 「生化学ネットワークの動的挙動解析：制御理論の視点から」…………… 11P  
原 辰次 教授 (東京大学大学院情報理工学研究科)

17:00~17:05 閉会挨拶 松本洋一郎 東京大学理事・副学長

## ポスターセッション 伊藤国際学術研究センター 地下1階 ギャラリー 小島ホール 1・2階 セミナー室・小島コンファレンスルーム

10:00~15:00 ポスターセッション…………… 12P

12:30~14:30 ポスター討論

## 懇親会 伊藤国際学術研究センター 地下2階 多目的スペース

17:30~19:30 懇親会 (ポスター賞発表、パネル討論会を含む)

パネル討論 「生命科学研究における人材育成と教育の在り方」

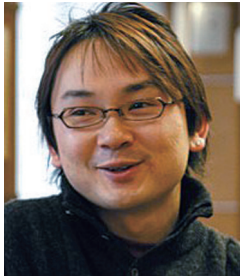
オーガナイザー 宮川 清 教授 (東京大学大学院医学系研究科)

パネリスト 上田卓也 教授 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)

大矢禎一 教授 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)

岡部繁男 教授 (東京大学大学院医学系研究科)

後藤由季子 教授 (東京大学分子細胞生物学研究所)



**小林 徹也 准教授**  
Associate Professor Tetsuya J. Kobayashi

研究分野： 定量生物学・システム生物学・理論生物学

研究内容： 定量的な測定データや理論モデルを活用し、生命システムの設計原理、特に確率的な反応や細胞応答などの素過程から、細胞周期や発生、免疫応答などロバストでかつ柔軟な振る舞いが創発するメカニズムに関する研究を行っています。

2002年 日本学術振興会特別研究員DC1  
2005年 日本学術振興会特別研究員PD  
2008年 独立行政法人理化学研究所 基礎科学特別研究員  
2008年 東京大学生産技術研究所 講師

2009年 独立行政法人科学技術振興機構 さきがけ研究員(兼任: ~2013年3月)  
2011年 東京大学生産技術研究所 准教授

## 定量的な生命科学研究の展開

### 生命科学研究における定量的な動態データ

バイオイメージングなどの計測技術の成熟により、生命科学分野におけるデータの量・質は近年大きく変化しつつあります。従来の生化学的なアッセイでは少数種類のターゲット分子の細胞集団での発現の有無などが得られるだけでした。これに対して現在では、多種ターゲットを網羅的に計測する技術、発現量や活性の経時的変化を定量的に計測する技術、そしてそれらの変化を1細胞レベルで計測する技術などが確立しました。さらにロボットやバイオMEMSによる計測の自動化も進みつつあり、得られるデータ量は爆発的に増加しています。そしてこのような新しいデータから得られる高次元情報を効果的に活用することが求められています。我々は、定量データを適切に取り扱うために不可欠な道具である統計・画像解析や仮説生成に関わる数理モデルなどの研究を行い、そしてそれを介して生命システムの頑健性などの問題解決に取り組んでいます。

### 定量データが明らかにする細胞のばらつき

個々の細胞が示すゆらぎやばらつきは定量データ無しにはとらえられない現象です。特にばらつきによって、1細胞の振る舞いが集団の振る舞いから予想されるものと大きく異なるということが生じます。我々は2007年に細胞集団レベルでの概日リズム振動が特定の外部摂動によって停止してしまうSingularity現象を解析しました。集団での振動が止まっているのでナイーブには集団内の個々の細胞の振動も止まっていると予想されますが、1細胞計測などを行うことにより、個々の細胞は振動を続けつつも外部摂動が各細胞の位相(時刻)を大きくバラけさせてしまうために集団の振動が停止してしまっていることを見出しました。このように集団の挙動が1細胞の挙動を直接反映しない現象は近年多数報告されています。我々は、エビジェネティクスな制御などについても1細胞レベルでの解析を行い、集団レベルでの解析では見えなかった確率的な振る舞いがサイレンシングなどに関わっていることを明らかにしています。

### 「観る」を超えて生命動態を捉えるために

注意深くデータを「観る」ことは定量データでも同じですが、その高次元性などのために必ずしも直感的にデータの持つ情報を抜き出せるわけではありません。データの背後にある現象の本質を切り出す視点、高次元データを扱う数理モデル、そして統計解析などの助けが必要になります。我々は最近、化学走性などで細胞が非常にノイジーなレセプターのシグナルから勾配情報を読み取るメカニズムを情報理論の視点から解析しました。そこで一見ノイジーに見える分子の振る舞いにも情報が隠れていて、生物はそれを活用している可能性を理論的に示しました。非常に確率的に振る舞う細胞内反応などの素過程から頑健な生命機能が創発する背後には、このような隠された情報が重要な役割を果たしていることが考えられます。このように理論は新しい視点を提供すると同時に、情報量のようなデータからの仮説検証に重要な指標も与えてくれます。

図1 定量的動態データの展開

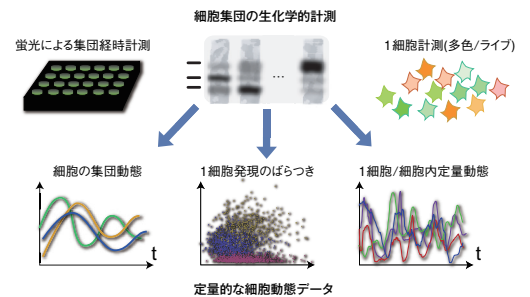


図2 概日リズムのSingularityと脱同調 (位相のばらけ)

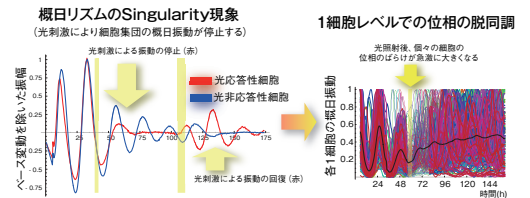
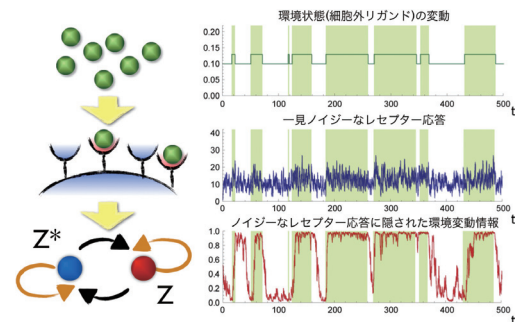


図3 ノイジーなレセプターからの情報復元 (理論モデル)





**上田 貴志 准教授**  
Associate Professor Takashi UEDA

研究分野：植物の細胞／オルガネラ生物学

研究内容：真核生物の細胞内には、様々なオルガネラ（細胞小器官）が存在します。それぞれのオルガネラは、膜で囲まれた輸送小胞を介して物質のやりとりをおこなっており、この仕組みを「膜交通」と呼びます。我々は、この膜交通の仕組みと高次機能発現における役割、さらにはその進化を明らかにするべく研究を進めています。

1998年 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻博士課程修了 博士(理学)  
1998年 理化学研究所 生体膜研究室 基礎科学特別研究員  
2000年 同 研究員  
2004年 東京大学大学院理学系研究科 助教授

2007年 同 准教授  
2011年 科学技術振興機構 さきがけ研究員(兼任)

## 細胞内の交通網～植物に学ぶその多様化と進化～

### 膜交通：細胞内の物流システム

植物や動物をはじめとする真核生物には、膜により囲まれた様々なオルガネラが存在しています。各オルガネラはそれぞれ異なる機能を有しており、それらが高度に統御された総体として、細胞や多細胞生物としての機能が発現されます。そのため、各オルガネラで機能するタンパク質が目的地に正確に輸送され、正しく局在することが、生命活動にとって不可欠です。小胞体やゴルジ体といった単膜系オルガネラの間では、膜で囲まれた小胞や小管を介して物質の輸送が活発に行われており、この輸送システムが、各オルガネラの機能発現を支えています。この輸送の仕組みは、道路や乗り物を介した輸送の仕組みになぞらえ、膜交通と呼ばれます。都市における交通網がそれぞれの歴史や需要を反映して独自に整備されてきたと同様に、細胞内の膜交通網も、進化の過程で系統ごとに多様化し、独自の進化を遂げてきたと考えられます。しかし、そのような膜交通の多様化と進化がいかんにして起こったのかについてはこれまでほとんど未解明でした。我々は、動物や菌類を含む系統とはるか昔に分かれ、独自の進化の道のりを歩んできた植物を研究対象に選び、植物がいかんにして独自の膜交通網を発達させ、それが植物の形質発現にどのように関わっているのかを明らかにするべく研究をおこなっています。

### 植物はどのように独自の膜交通網を創りあげたか

膜交通の仕組みは、大まかに見ると真核生物内で非常に良く保存されています。例えば、図1に示したRAB GTPaseやSNAREという分子群は、そのホモログが膜交通経路網の全ての経路で機能していることが知られています。一方で、これらの分子群は真核生物の様々な系統において特異的な多様化と二次的な欠失を繰り返し、その結果現存する生物はそれぞれ固有のRab GTPaseやSNAREのセットを有しています。つまり、植物の進化の過程でRab GTPaseやSNAREがどのように多様化し、それがどのような膜交通経路の新生や喪失につながったのか、またそこにはどのような分子メカニズムが介在したのかを明らかにすれば、植物がどのように独自の膜交通網を構築してきたのかを明らかにできると期待されます。さらに、膜交通の進化が、どのような形質の進化と関連しているのかも興味深い問題です。例えば、植物の細胞を特徴付ける液胞は、動物のリソソームと一部重複する機能を有していますが、タンパク質の貯蔵や空間充填など、多くの特異的な機能も備えています。このような新しいオルガネラ機能の獲得に、膜交通はどのような役割を果たしたのでしょうか。植物が進化の過程で構築した独自の膜交通システムについて、我々の研究で得られた知見を紹介します。

図1 膜交通の素過程の模式図

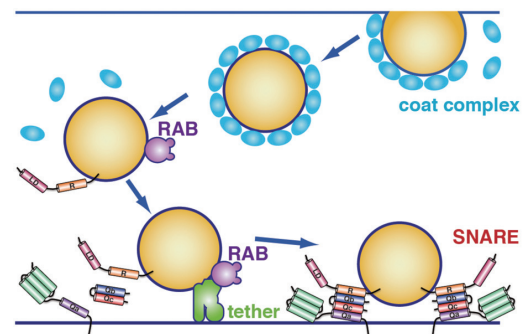


図2 多様な機能を備えたオルガネラ：植物の液胞（シロイヌナズナ胚）

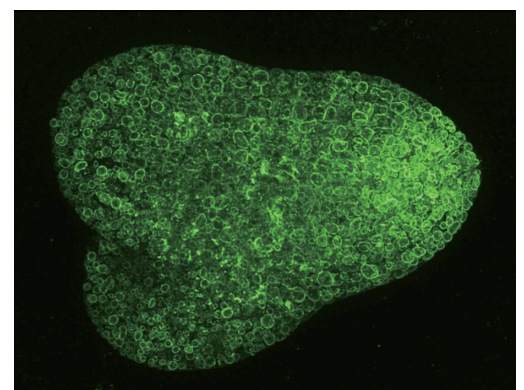
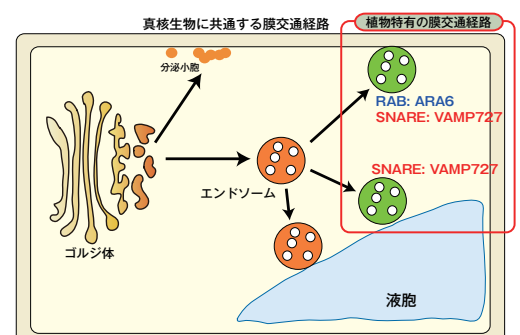
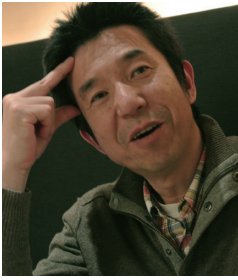


図3 植物のポストゴルジ輸送網における膜交通経路の新規開拓





津田 敦 教授  
Professor Atsushi Tsuda

研究分野：生物海洋学

研究内容：海洋に生息する生物、特に優占する動物プランクトンであるカイアシ類の、生物地理、行動、個体群動態、生活史を解明することによって、動物プランクトンが海洋の物質循環に果たす役割、種分化のメカニズムおよび、地球環境変動下での海洋生態系の将来予測をすることを目標に研究を進めています。

1987年 東京大学大学院農学研究所 農学博士  
1988年 東京大学海洋研究所 助手  
1996年 水産庁北海道区水産研究所 室長  
2003年 東京大学海洋研究所 准教授

2011年 東京大学大気海洋研究所 教授

## 海洋鉄散布実験における生物化学的応答と近年の法的規制

### 海洋鉄散布実験とは

世界の海洋には、夏期においても鉄が不足し（0.2 nM以下）、植物プランクトンによる基礎生産が制限され、硝酸などの栄養塩が余っている海域が3海域ある（南極海、赤道湧昇域、亜寒帯太平洋）。微量元素である鉄濃度を調節し、余っている栄養塩を使って、基礎生産を促し、大気中の二酸化炭素を海洋に吸収させる試みがベンチャー設立などを伴って動き出していた。しかし、鉄濃度調節が二酸化炭素濃度抑制に本当に効果があるのか、また、現在ある海洋生態系や物質循環にどのような影響があるのかは、中立的な立場を保った研究組織によって速やかに解明されねばならない。

平成2001年度から、海水中微量元素である鉄濃度調節による二酸化炭素吸収機能の強化と海洋生態系への影響の解明を目的としたプロジェクト研究を開始した。2001—2004年にかけて、西部亜寒帯域で2回（SEEDS、SEEDS II）、東部海域で1回（SERIES）の実験を行った。実験は基本的には、10 km四方に硫酸鉄溶液を散布し、表層の鉄濃度を2 nMにし、散布した海域を追跡しながら、生物化学的応答を2—4週間にわたって観測するものである。

### 海洋鉄散布実験の成果と課題

SEEDS IおよびSERIESでは、大型植物プランクトンである珪藻が増殖したが、SEEDS-IIでは、珪藻が増殖せず、小型藻類が増加分の大部分を占めた。3回の実験で最も大きく異なったのは植物プランクトンの増加量である。同量の鉄を加えたにもかかわらずSEEDS IおよびSERIESでは20倍に増加し、SEEDS IIでは2.5倍にしか増加しなかった。二酸化炭素吸収技術として考えた場合、植物プランクトンによって固定された炭素が深層へ沈降粒子として運ばれるかどうか大きな問題となる。SEEDS-Iでは沈降粒子は若干高い値が鉄散布域で観測されたが、散布域外と有意な差はなかった。SERIESにおいては20日目以降、沈降粒子の有意な増加が観測された。沈降フラックスは固定された炭素の20%程度であり、かなりの部分は表層において摂餌・分解を受け無機化していることが示唆された。SEEDS IIIにおいては、植物プランクトンの増加は小さかったが、沈降粒子の有意な増加は認められた。

このように、同時期、同海域に同量の鉄を加えても生物化学的な応答は大きく異なることが観察された。この差をもたらした要因は、1) 植物プランクトンの消費者である動物プランクトンの量と季節的タイミング、2) 表層混合層深度、3) 海域による群集組成の差である。現在、世界的では10以上の鉄散布実験が行われ、ある程度の共通性と相違が明らかになった。珪藻を中心とした藻類が増殖するが、二酸化炭素吸収効率率は想定していたより低く、結果の予測も現時点では困難である。また、鉄散布実験は海洋では困難であった生態系操作実験であるが、ロンドン条約などの関係で、実験の規制や制約が国際的に厳しくなりつつある。成果とともにこのような現状をお話する予定である。

図1 鉄散布実験SERIESにおける衛星クロロフィル画像で捉えられた鉄散布域と船舶観測による海水中二酸化炭素分圧低下域

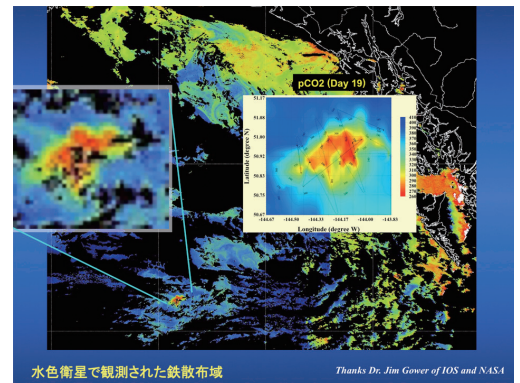


図2 鉄散布実験SEEDSにおける鉄散布域でのクロロフィル、硝酸塩、ケイ素濃度の時間変化

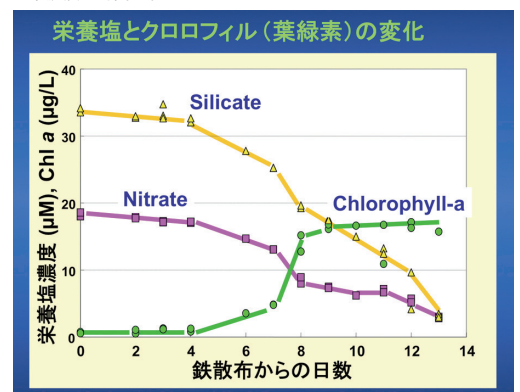
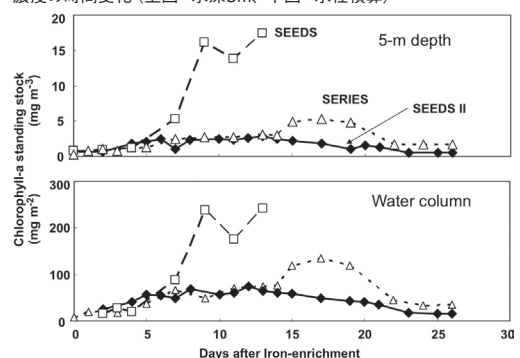


図3 鉄散布実験 (SEEDS、SERIES、SEEDS II) におけるクロロフィル濃度の時間変化 (上図：水深5m、下図：水柱積算)





河野 重行 教授

Professor Shigeyuki Kawano

研究分野：藻類バイオ：物質生産とバイオイメージング

研究内容：藻類でバイオ燃料や物質生産に関わる産業を興すには、自然のままの藻類を使うのではなく、穀類や園芸作物のように大量生産が可能な株を育種する必要があります。重イオンビームを照射し、形態に関する定量的データと全ゲノム情報をもとにそれを選抜育種する藻類に特化した革新的で先端的な育種法の確立を目指しています。

1977年 岡山大学大学院理学系研究科修士課程修了  
 1978年 生物科学総合研究機構基礎生物学研究所技官  
 1983年 岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所助手  
 1988年 東京大学理学部生物学科助手

1991年 東京大学理学部生物学科助教  
 1999年 東京大学大学院新領域創成科学研究科教授

## 藻類バイオとは何か

大気に含まれる酸素のほとんども、白亜の海岸も、シェールガスさえもが、地質時代に地球上で大繁殖した1/10ミリにも満たない微細な藻類の大繁殖に由来します。藻類の物質生産能には定評があります。カーボンニュートラルな藻類バイオによる物質やグリーンエネルギーの生産が早く望まれるところです。

### アスタキサンチンとヘマトコッカス

アスタキサンチンという物質があります。抗酸化力が強いので化粧品や健康食品などに使われているのをご存じの方も多いでしょう。赤い色をしたカロテノイドの一種で、養殖魚や鶏卵の色揚げのために給餌したりもします。フラミンゴが鮮やかなピンクなのはこうしたカロテノイドを貯め込んだ藻類を食べるからです。ヘマトコッカス藻はそうした藻類の一種で、強い光で培養すると緑色だったものがみるみる赤くなります(図1)。光合成をする藻類にとっても強光は有害(ストレス)で、活性酸素から身を守るためにカロテノイドを合成します。アスタキサンチンはオイル(中性脂肪)にはよく溶けるので、細胞はオールドロップを作ってアスタキサンチンをそこに溶かし込みます。

### 藻類はどうやって物質を蓄積するか

細胞内部の微細構造観察には、解像度の高い透過型電子顕微鏡が用いられますが、それには試料を100 nm以下の非常に薄い切片にする必要があり、三次元情報はわずしか得られません。私たちは、正確無比な連続超薄切片技術と3D画像再構築技術を融合させ(電顕3D)、直径約30 μmもあるヘマトコッカス藻の細胞丸ごと一個の立体化画像を取得することに成功し、ヘマトコッカスの細胞内構造が強光ストレス下で劇的に変化することを明らかにしました(図2)。例えば、アスタキサンチンを含むオイルの体積は0.2%から52%まで増加し、一方、42%もあった葉緑体は9.7%にまで減少します。今後、電顕3Dは、藻類が生産するオイルや有用物質の細胞内蓄積量の算定には不可欠となるでしょう。また、細胞全体の52%にもなるヘマトコッカスのオイルはバイオ燃料としても期待されています。

### クロレラにデンプンとオイルを作らせる

クロレラは、ドライウェイト(乾物)の蛋白質含量が高いことから、戦後に食料資源のひとつとして培養や研究が始まったこともあって、高齢の方には比較的馴染み深い微細藻類です。クロレラをフラスコや培養槽などの一定量の培地で培養すると、まずデンプンを貯蔵し、次にそれを分解してオイルを貯め込むことを明らかにしました(図3)。興味深いことにこの過程は培地からイオウを取り除くことで加速され、デンプンもオイルもドライウェイトの50%を超えて蓄積します。これを家畜の補助食品として利用するのですが、好みによってパウダリーなものやオイリーなものを用意できることになります。

現在、ヘマトコッカスとクロレラはゲノムプロジェクトが進められており、こうした微細藻類の炭素の代謝フロー、物質生産と細胞内蓄積の制御の一端が遺伝子レベルで解明されようとしております。また、重イオンビームを照射することで、増殖性能のいいヘマトコッカスやクロレラを探し出す試みについても紹介しましょう。

図1 緑と赤のヘマトコッカス藻/この藻(Haematococcus pluvialis)は、本来緑藻で緑なのですが、強い光のもとではアスタキサンチンを蓄積して真っ赤になります。昼と夜のある明暗条件(A)と昼夜ともに連続して光を照射する強い光の条件(B)で培養しただけでこんなに違った色のシスト細胞になります。

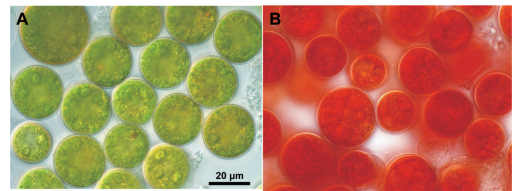


図2 ヘマトコッカス藻の電顕3D画像/明暗条件で培養した緑のシスト細胞(A)と強光条件で培養した赤いシスト細胞(B)のそれぞれを固定してプラスチック樹脂に包埋して、細胞を1枚80nmの連続した350枚もの超薄切片に切り分け、それら1枚1枚を電子顕微鏡(電顕)写真に撮って、コンピューターに取り込み3D画像に再構築しました。緑の部分が葉緑体で、赤い部分はアスタキサンチンを含むオイルのある場所を示します。葉緑体の中にある青と水色の部分はピレノイドというデンプンに囲まれた特殊な構造です。葉緑体の中の紫の粒はデンプン粒子です。細胞の真ん中にある藤色の部分が核でその周りから周辺に分布している黄色がミトコンドリアです。赤いシスト(B)の真ん中やや左にある藤色の部分が核、手前の緑の部分(葉緑体)の中にある小さな青と水色の部分はピレノイド、いずれも小さく退化していることが分かります。強光下で培養したヘマトコッカス藻は、アスタキサンチンを含むオイルが全細胞の52%にもなります。

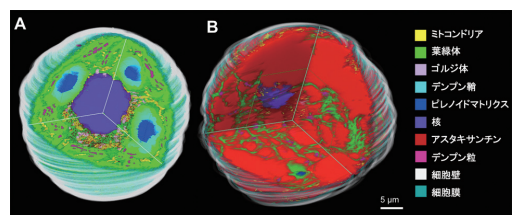
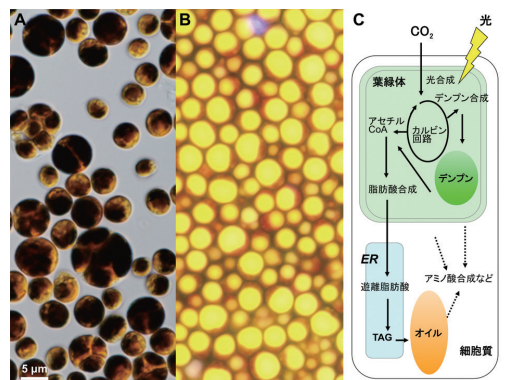


図3 クロレラの物質生産/クロレラにデンプンやオイルを自由に作らせることができます。デンプンを貯めたクロレラ(A)とオイルを貯めたクロレラ(B)を、ヨウ素・デンプン反応(A)とオイルを検出する蛍光色素(B)で染色して観察しました。ゲノムプロジェクトで明らかになったクロレラの炭素の代謝のフロー(C)を変えることで、デンプンを貯めたりオイルを貯めたりさせることが可能になります。





**松田 浩一 准教授**  
Associate Professor Koichi Matsuda

**研究分野：** SNPを用いた疾患感受性遺伝子の探索

**研究内容：** オーダーメイド医療実現化プロジェクトで収集した約20万人の医療情報、DNA・血清の管理運営を行うとともに、これらの試料を用いて病気のリスクや治療効果と関連する遺伝因子や血中のバイオマーカーの探索を行なっています。

1994年 東京大学医学部医学科卒業 東京大学医学部整形外科入局  
1999年 東京大学大学院医学系研究科入学  
2003年 米 ベイラー医科大学博士研究員  
2004年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター助手

2009年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター准教授

## 個別化医療へ向けた遺伝子多型研究

### 個別化医療の実現に向けて

糖尿病や癌などの疾患は生まれつきの体質（遺伝因子）と生活習慣の複雑な相互作用によって発症に至る多因子疾患であり、例えば癌の場合生活習慣などの環境因子の発症原因に占める割合の60—80%、残りの20-40%が遺伝因子によるとされています。喫煙、飲酒や肥満などの生活習慣や各種の感染症が発癌リスクを高めることはこれまでの疫学研究の結果明らかとなっておりますが、発症に関わる遺伝因子についてはその一部しか知られておりませんでした。2002年に我々の研究グループは全ゲノム関連解析を世界で初めて行い、心筋梗塞の関連遺伝子を報告しました。この解析では、病気の人と健康者の2群について数十万箇所の1塩基多型（SNP）の遺伝子型を網羅的に決定し、両群間で統計的に有意に頻度の異なる遺伝因子を解明しようとするものです。近年浸透率が低い疾患感受性遺伝子の同定を目的として、この全ゲノム関連解析が幅広く用いられるようになっていきます。但しこのような研究を進めるには、大勢の患者の方に協力いただいて病気に関する情報を集める必要があります。2003年に始まったオーダーメイド医療実現化プロジェクトではこれまで47疾患、約20万人の方にご協力いただき、病気に関するデータやDNA、血清などを集めて来ました。我々の研究室では、このプロジェクトの管理・運営を行なっており、また集めた試料を用いた研究を進めています。病気の発症や予後に関連する遺伝因子や環境因子が明らかとなれば、リスク予測に基づいた発症予防や早期発見、治療の適正化など各患者に最適な医療が行えるようになります。

### 疾患感受性遺伝子の探索

例えば我々の研究により、食道癌の発症にはADH1BとALDH2の遺伝子型が強く関連し、飲酒・タバコという環境因子と相加的に約190倍発癌リスクを高めることが明らかとなりました。また同じピロリ菌が原因となるにもかかわらず十二指腸潰瘍患者は胃癌のリスクが低くなる事がこれまでの疫学研究で知られていましたが、その原因がPSCA及びABO遺伝子の違いによるという事が分子レベルで解明されました。他にも尿路結石や大腸癌、肝癌などの疾患や血液検査値、身長等に関わる遺伝子も同定しています。病気の高リスクが予め分かれば、喫煙・飲酒などの生活習慣を改めたり、ピロリ菌やC型肝炎ウイルスなどの発癌性感染症の治療を行うことで、病気の予防に有効であると考えられます。

さらに喫煙習慣や飲酒量、コーヒーの摂取量にも関連する遺伝子が解明され、我々の生活習慣も遺伝因子によって決まっている事が分かって来ました。他にも薬の効果や副作用に関わる遺伝子が明らかになっており、これらの情報を医療の現場に応用することで、個人の体質に応じた最適な治療法の選択、いわゆる個別化医療が可能になると期待出来ます。本シンポジウムでは、最新の研究成果と我々の取り組みについてご紹介します。

図1 全ゲノム関連解析による食道癌感受性遺伝子のスクリーニング

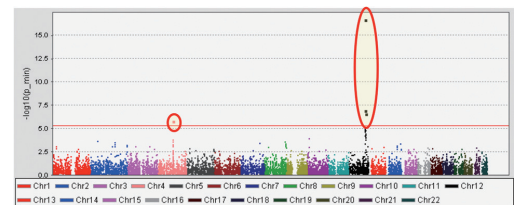


図2 4つの危険因子で約190倍に食道癌のリスクが増加

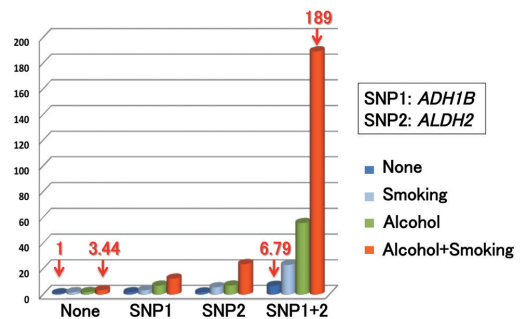
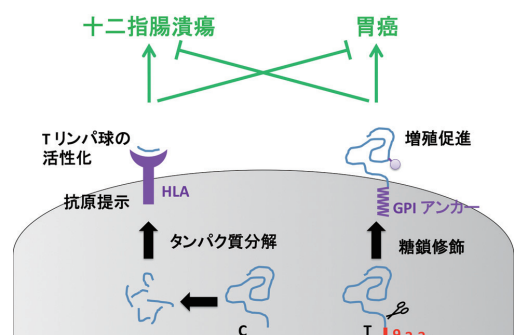


図3 PSCA多型による胃癌、十二指腸潰瘍発症制御機構







**富田 泰輔 准教授**  
Associate Professor Taisuke Tomita

**研究分野：**神経変性・精神疾患に関連する病態生化学

**研究内容：**アルツハイマー病の発症メカニズムと分子病態に基づいた治療薬、そして先制医療薬の開発を目指して、生化学、分子細胞生物学、遺伝学、そしてケミカルバイオロジーを駆使し、アルツハイマー病の鍵となる標的分子の同定と病的機能解明、そして創薬開発につながる研究を行なっています。

1997年 東京大学大学院薬学系研究科 助手  
2000年 東京大学 博士(薬学)取得  
2003年 東京大学大学院薬学系研究科 講師  
2004年 米国ワシントン大学セントルイス校研究員

2006年 東京大学大学院薬学系研究科 助教授(准教授)

## アルツハイマー病の分子病態解明：先制医療の開発に向けて

### アルツハイマー病の発症原因を探る

私達は人類が経験したことのない高齢化社会に突入しています。それに伴い、認知症の患者数が増加し、大きな社会問題として捉えられるようになりました。2012年には世界保健機関（WHO）より、認知症対策を公衆保健優先策にするように世界各国に呼びかけるレポートが公表されています。有効な治療・予防法が確立されなければ2050年には世界で認知症患者数が1億人を超えると予測されており、その対策が急がれています。

アルツハイマー病は認知症の原因疾患として最も頻度が高いものです。病理学的には、脳にアミロイドβというタンパク質が「老人斑」として蓄積することを引き金に、タウと呼ばれるタンパク質が「神経原線維変化」として凝集し、神経細胞が変性、脱落して、脳が萎縮することが示されていました。アミロイドβはAPPとよばれる前駆体タンパク質の一部であり、βおよびγセクレターゼという2つの酵素によって切断を受けてできます。1990年代に世界でごくまれに家族性にアルツハイマー病を発症する家系が存在することが明らかとなり、その遺伝学的研究から、アルツハイマー病の発症を促すAPP遺伝子変異が発見され、アミロイドβの産生量を上昇させたり、凝集性を高めたりすることがわかりました。私たちは別の家族性アルツハイマー病原因遺伝子であるプレセニリンの研究を行い、プレセニリンがγセクレターゼの一部であり、その遺伝子変異はやはり凝集性の高いアミロイドβの産生を増加させることを見出し、アミロイドβがアルツハイマー病の発症に深く関与していることを改めて明確にしました。現在、βおよびγセクレターゼの構造と活性の関係を解明すると同時に、その活性を制御する化合物の同定、新しい活性制御法の開発に取り組んでいます。

### 分子病態の解明から新しい治療法の開発へ

最近になり、アミロイドβの産生量を減少させるようなAPPの遺伝子変異が発見され、産まれた時からアミロイドβの量が少ない人ではアルツハイマー病になりにくいことが示唆されました。その一方でアミロイドβを除去するような化合物や抗体の治験が進められていく過程で、様々な問題点が浮かび上がって来ました。それは発症するかなり前かアミロイドβの蓄積が始まっており、アルツハイマー病と診断された段階では、既に脳の変化が大きく生じていることです。そのため、症状が出る前のできるだけ早い段階で診断を行い、アミロイドβに対する治療を開始することが必要であると認識されるようになりました。すなわち、発症のリスクを分子レベルで正しく理解し、早期診断を行なって介入する「先制医療」の開発が求められています。一方、発症した患者様に対しても、「治療的介入」を行う方法がまだまだ必要です。私たちはアルツハイマー病の分子病態を更に詳細に検討し、先制医療と治療的介入法の開発に向けて、新たな糸口を見出すべく、研究を進めています。

図1 アルツハイマー病の発症過程

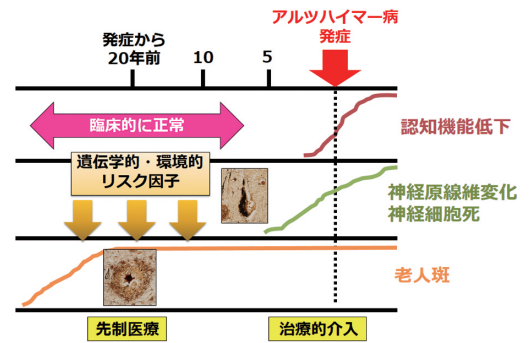
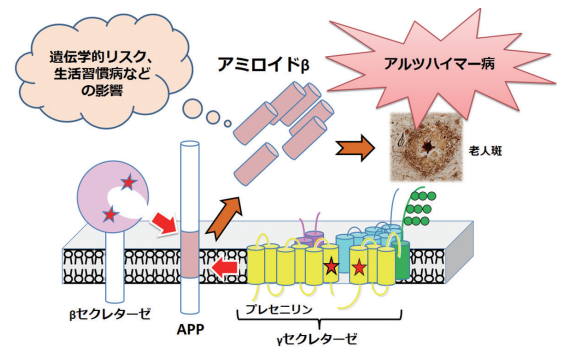


図2 アミロイドβの産生メカニズム





**野崎 大地 教授**  
Professor Daichi Nozaki

**研究分野:** 身体教育科学、運動制御、運動学習

**研究内容:** 私たち人間の持つ高度な身体運動制御能力を実現する脳神経機序を明らかにしたいと考えています。ロボットアームを用いた心理物理学的実験、運動制御・学習システムの数学的モデリング、経頭蓋磁気刺激・電流刺激等の手法を使っています。

1990年 東京大学工学部卒業  
1995年 東京大学大学院教育学研究科博士課程修了  
1998年 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所研究員  
2006年 東京大学大学院教育学研究科 助教授

2011年より現在 東京大学大学院教育学研究科 教授

## 脳の運動学習能力を測る

### ロボットアームを用いた運動学習実験手法

アスリートや芸術家・音楽演奏家の息を呑むような運動スキル、これを制御・学習する脳神経メカニズムを明らかにしたいと思っています。しかし最初から、例えばバレリーナの舞踊を対象にするのは複雑すぎますし、普遍的な制御メカニズムの理解にはつながらないでしょう。私たちが対象としているのは、単純ながらも運動制御の重要な要素を含んだ、標的に向かって手を伸ばす運動(到達運動)です。図1のようなロボットアームを用いて、到達運動中のハンドルに様々な外力をかけるなど新奇な状況を課します。こうした状況に曝されると、被験者は最初うまくハンドルを標的に到達させることができません。しかし、生じた運動誤差の情報を元に、運動学習系は運動指令を徐々に修正します。20年ほど前に確立された、この適応過程における行動・脳活動等の変化を調べるという手法は、運動の制御・学習に関して多くの知見をもたらしてきました。

興味深いことに、学習の際、誤差が生じたことを被験者が必ずしも知覚する必要はありません。運動学習は、意識に上らない潜在的なレベルで進行する、まさに「身体が覚える」プロセスなのです。例えば、運動学習系の仕組みを応用したあるトリックを使うと、スタート位置から左右別々の標的に向かってハンドルを動かしていると信じているにも関わらず、実際にハンドルが動いている方向は常に前方、というような奇妙な状況に被験者を導くことさえ可能です(図2)。

### 運動学習動態から脳機能を推定する

また、このような実験を行うと、予想もしないことが明らかになることもあります。唐突ですが、一卵性双生児のように外見上見分けがつかない二人をどうやって区別すればよいのでしょうか? 一方にだけ新奇なことを学習させてテストしてみればよいのです。ここで、例えば図3Aのような到達運動を左腕だけで行う場合と、右腕の運動を付け加えて両腕で行う場合を考えます。左腕の動作そのものに違いはありませんが、左腕を制御する脳内過程は同一だとは限りません。違いがあるかどうかは、双生児を見分ける場合と同様、左腕に運動学習をさせてみれば分かります。片腕だけで獲得した左腕の運動学習効果は、両腕を動かす時には60-70%程度しか活用できないことが分かりました。この結果から、一口に左腕や右腕を動かすといっても、その制御過程は、もう一方の腕が動いているか、静止しているかによって部分的に切り替わっていることが推測されます(図3B)。

図2に示した、被験者は全く別と思っていたながらも物理的には同一の到達運動、これも同様な運動学習実験を行うことにより、異なる制御過程によって実行されていることが明らかになっています。全く同じ運動を、いろいろな脳活動パターンで遂行できるということ(冗長性といいます)が、私たちの身体運動制御の特長であるといえます。この特長によって、そのパターン一つ一つに異なった運動学習を行わせることができます。このような冗長性の存在は、一見無駄に見えますが、多様な環境で運動を自在に行う、という私たちが生きていく上で重要な能力の基礎になっているのではないかと私たちは考えています。

図1 ロボットアーム (KINARM, Bkin Technologies, Canada)



図2 カーソルとハンドルの間のずれに適応した結果生じる奇妙な状況 (Hirashima & Nozaki, Current Biology 2012)

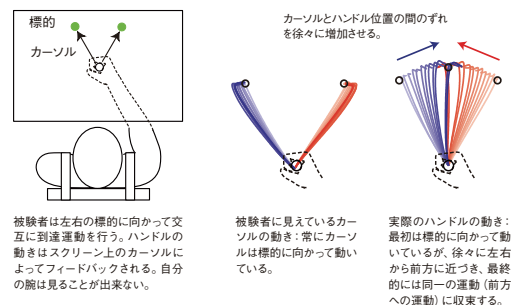
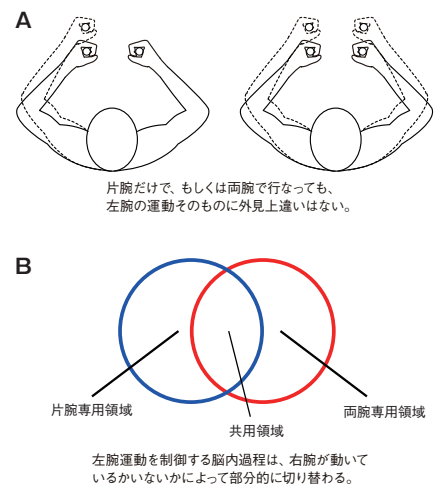


図3 片腕・両腕運動時の左腕運動は同一だろうか? (Nozaki et al., Nature Neuroscience 2006)





**原 辰次 教授**  
Professor Shinji Hara

**研究分野：**生化学ネットワークの動的挙動解析と構成

**研究内容：**様々な生命現象を、それを構成する各要素が互いに相互作用する生化学ネットワークとして捉え、制御理論的アプローチによって、その動的挙動を系統的に解析する手法を開発しています。システムバイオロジーの分野に属する研究で、生命現象理解に対する新たな知見を得ること、それに基づく構成法の提案を目指しています。

1976年 東京工業大学大学院修士課程修了  
1976年 日本電信電話公社 入社  
1980年 長岡技術科学大学 助手  
1984年 東京工業大学工学部 助教授

1992年 東京工業大学総合理工学研究科 教授  
2002年 東京大学情報理工学系研究科 教授  
2009年 計測自動制御学会会長  
2009—2010年 IEEE Control System Society 副会長

## 生化学ネットワークの動的挙動解析：制御理論の視点から

### 制御理論的アプローチによる生化学ネットワークの動的挙動解析

近年、生命現象をシステム論の立場で解明し、その応用を目指すシステムバイオロジーの研究が盛んに行われています。本研究は、このような背景のもとで、様々な生命現象を、それを構成する各要素が互いに相互作用する生化学ネットワークとして捉え（図1を参照）、制御理論的アプローチによって、その動的挙動を系統的に解析する手法を確立することを目指しています。

具体的には、大規模動的ネットワークを統一的に解析する枠組みとして私が提案した「一般化周波数変数を持つ線形システム」に基づいて、様々な生命現象の動的挙動を系統的に行う手法を開発しています。その結果、生命現象理解に対する新たな知見を得ることが可能となり、それに基づく生化学ネットワークの構成法の提案を行っています。ここでは、その中から、(1) 遺伝子ネットワークの周期振動特性解析と、(2) 反応拡散系の時空間パターン形成の解析について紹介します。

### 遺伝子ネットワークの周期振動特性解析

遺伝子制御ネットワークを各々の遺伝子の転写・翻訳ダイナミクスとそれらの相互作用からなる大規模フィードバック系として捉え、平衡点の局所安定性解析により、振動的な発現現象が起こるための解析的条件を導出しています。その結果、従来から知られていたmRNAおよびタンパク質の合成時定数と分解時定数の比(R)に加え、それらの分解時定数の乖離度(Q)も重要なパラメータであることを示すなどの新しい知見が得られています（図2参照）。

また、調和平衡解析手法に基づいた振動特性（周期・位相・振幅）解析法を提案し、シミュレーションによりその有用性を確認しています（図3参照）。さらに、制御理論のロバスト安定性解析を適用し、異なる動特性の遺伝子からなるネットワークに対しても解析的条件を導いています。

### 反応拡散系の時空間パターン形成の解析

生体内では数多くの化学物質が互いに反応し、また空間的に拡散しております。このようなシステムの動的挙動は反応拡散系としてモデル化でき、チューリングパターンと呼ばれる時空間パターンが自律的に生じることが知られています。一方、構成生物学の分野において、生物細胞のクオラムセンシング機構を用いた細胞の時空間パターン形成が近年注目を集めています。その特徴は、拡散可能な物質が細胞間のシグナリング分子1種類のみであるという点にあります。パターン形成条件やその種類についての一般的な解析は、十分になされていない状況にあります。

そこで本研究では、単一拡散因子による反応拡散系を解析対象とし、この系において生じる時空間パターンの分類とそのパターン形成条件を根拠に基づいた制御理論的アプローチから明らかにしました。また、望みのパターンを実現する構成法を提案しています。

図1 生化学ネットワーク解析のための制御理論的枠組み

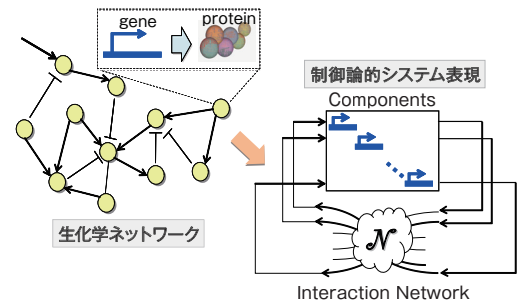


図2 遺伝子制御ネットワークにおける周期現象発現条件

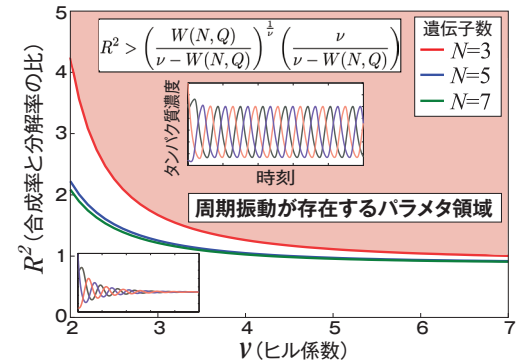
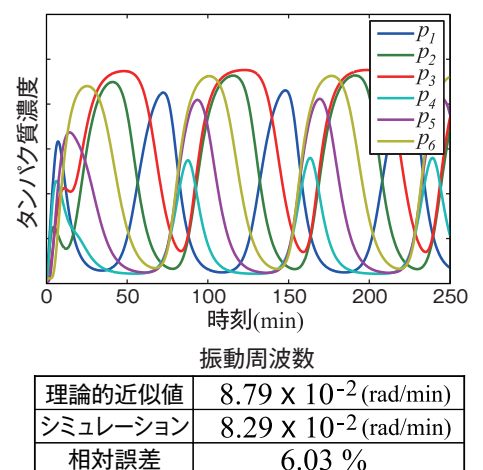


図3 遺伝子制御ネットワークにおける振動特性（周期・位相・振幅）



**MAP** 本郷キャンパス



**連絡先**

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1  
東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科内  
第13回東京大学生命科学シンポジウム事務局  
TEL: 03-5800-8820 FAX: 03-3815-8350  
E-mail: biout13-office@umin.org

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

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