

1P101 免疫系的美徳と悪徳：炎症とがんの制御を担う自己由来分子の機能解析とその応用 (LOD)
Virtue and vice of the immune system: Self-derived molecules and molecular mechanisms that underlie the regulation of inflammation and cancer



日 時：12月6日(水) 10:30~11:25
 会 場：第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)
 座 長：渡辺 すみ子(東京大学医科学研究所)

谷口 維紹

(東京大学生産技術研究所 炎症・免疫制御学社会連携研究部門
 マックスプランク・東京大学統合炎症学センター)

脊椎動物における免疫応答系は自然免疫系と適応免疫系に大別されるが、近年両免疫系の連携メカニズムの解明が大きな注目を浴びており、免疫疾患、更には発がんや(代謝系や脳、神経系など)他の生命系システムとの関係においても研究が進められている。そもそも、免疫学の歴史において、免疫システムは病原体等が持つ特有の分子を非自己として認識・応答し、自己由来分子には免疫寛容を成立させ、応答しないことが基本とされてきた(“Kill the pathogen. Don't kill the host”)。

しかしながら、近年自己由来の分子も免疫システムを活性化しうることが認識されるようになり、細胞死等で細胞外に放出されることによる自己分子の量的な変化あるいは局在の変化などによって、それらの分子が免疫活性化能を示すことが注目されている。この文脈において、死細胞などから放出されるとされる核内クロマチン結合タンパクであるHMGB1などのDanger-associated molecular pattern (DAMP)分子群による炎症・免疫系の調節が注目されている。例えば、HMGB1は細胞がストレスを受けると核内から細胞質に移行し、さらには細胞外に放出されその炎症作用を発揮するといわれている。しかしながら、その作用メカニズムは未だに不明の点が多い。

我々の研究室ではこれまで、サイトカインの研究を推進し、その発現機構の解析を通して、IFN(interferon)や他のサイトカインの発現を制御する因子としてIRF (IFN regulatory factor)ファミリー転写因子を見だし、免疫系の制御におけるその機能を主軸として研究を進めてきた。そしてIFN遺伝子の発現誘導の“主役”ともいえる(ウイルス由来等の)核酸がHMGB1タンパクと結合することが自然免疫受容体-IRF-IFN経路の活性化において必須であることを見いだした。本講演では核酸と免疫応答についての研究の推移をまとめるとともに、HMGB1及び他のDAMP分子の炎症・免疫疾患及びがんの進展に関する最近の知見を紹介し、その成果の医学への応用に関する結果も報告する予定である。

“Education is what remains after one has forgotten what one has learned in school.”これはあの物理学者アインシュタインの名言のひとつです。私たちの大学や研究をとりまく状況は大きく変貌しつつあります。時間が許せば彼の言葉の意味を含め、皆さんとこれからの科学の在り方なども議論したいと考えています。

略歴

所属・職：
 東京大学 名誉教授
 東京大学 生産技術研究所 特任教授
 マックスプランク・東京大学統合炎症学センター 所長
 専門分野：分子免疫学
 学位：Ph.D. (チューリッヒ大学)
 最終学歴：1978年 チューリッヒ大学大学院博士課程

主な職歴・役職：
 1978-1980 癌研究会癌研究所生化学部・研究員
 1983-1984 癌研究会癌研究所生化学部・部長
 1984-1992 大阪大学細胞工学センター・教授
 1995-2012 東京大学医学部・医学系研究科・教授
 2003-現在 National Academy of Sciences, USA, Foreign Member

2006-現在 ニューヨーク大学医学部・附属教授 (Adjunct Professor)
 2007-2009 東京大学医学系研究科附属疾患生命工学センター長
 2012-現在 東京大学生産技術研究所・特任教授
 2014-現在 マックスプランク・東京大学統合炎症学センター・所長
 2015-現在 理化学研究所経営戦略会議・委員
 2016-現在 東京藝術大学経営協議会・委員
 2016-現在 National Academy of Medicine, International Member
 雑誌編集委員：eLife (Senior Editor), Proceedings of National Academy of Sciences, USA, Annual Review of Immunology, Immunity, など
 趣味：音楽鑑賞、野球観戦(阪神タイガース)

※(LOD) Lecture on Demand: オンデマンド配信あり

1PL02 驚異の免疫力 Amazing Power of the Immune System

LOD



日時:12月6日(水)16:00~16:55
会場:第13会場(神戸国際会議場1階メインホール)
座長:近藤 滋(大阪大学大学院生命機能研究科)

本庶 佑
(京都大学高等研究院)

PD-1は、1992年に京大医学部の石田らによって偶然に発見された分子である。その後の1998年までの遺伝子欠失マウスを使った研究で免疫応答にブレーキをかける受容体であることが証明された。2000年には京大と Genetic Institute との共同研究でPD-1のリガンドも発見された。2002年岩井らはマウスモデルでPD-1とリガンドの会合を阻害し、免疫活性を増強することによって抗がん能力が著しく高まることを発見した。この知見をもとにヒト型PD-1抗体を作り、がん研究に応用することを提案し、2006年ヒト型PD-1抗体の作製が行われた。その後試験が進みPD-1抗体はメラノーマの治療薬として2014年6月にPMDAによって承認された。現在、世界中では200件近くのPD-1抗体による各種がん腫治療への試験が進行中であり、有効性が確認されつつある。PD-1が発見されてから20年以上の歳月を経て今日、がん治療のペニシリンとも称される新しい画期的な治療法として結実した。ペニシリンに続いて発見された多くの抗生物質により人類が感染症の脅威から解放されたように、今後はがん免疫療法が改良され、がんによる死を恐れなくて済むようになるだろう。

略歴

1942年生。医学博士。京大医学研究科博士課程終了後、カーネギー研究所、NIHで客員研究員。帰国後、東大医学部助手、阪大医学部教授等を経て1984年京大医学部教授。以降、京大医学研究科長、医学部長に就任。2005年退官後に京大医学研究科客員教授。2017年5月より京都大学高等研究院特別教授。2015年7月より先端医療振興財団理事長。その他、内閣府総合科学技術会議議員、静岡県公立大学法人理事長等を歴任。日本学士院会員。米国科学アカデミー外国人会員。ドイツ自然科学者アカデミー・レオポルディナ会員。1981年野口英世記念医学賞、1985年ベルツ賞、1994年上原賞、1996年恩賜賞・学士院賞、2012年ロベルト・コッホ賞、2013年文化勲章、2014年唐獎(Tang prize)、2014年ウィリアム・コーリー賞、2015年リチャード・スモーリー賞、2016年京都賞、慶応医学賞など多数受賞。

※LOD Lecture on Demand: オンデマンド配信あり

1PL03 iPS細胞研究の現状と医療応用に向けた取り組み Recent Progress in iPS Cell Research and Application



日 時:12月6日(水) 17:10~18:05
会 場:第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)
座 長:阿形 清和(学習院大学理学部生命科学科)

山中 伸弥
(京都大学iPS細胞研究所)

人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell: iPS細胞)は、線維芽細胞に*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc*という4つの遺伝子を導入することにより樹立された。iPS細胞は、自己増殖能と多分化能を有し、遺伝的背景の明らかな個人から樹立が可能であるため、細胞移植治療や、病態解明、創薬応用などへの貢献が期待されている。

我々は、iPS細胞の医療応用に向け、世界標準となりうるiPS細胞基盤技術の確立を目指して、エピソードマーカーを用いた、より安全性の高い樹立方法を確立し、またフィーダー細胞や異種生物由来の成分・材料の利用を避けた培養基材や培地の開発を行った。

2014年には理化学研究所の高橋政代博士らのグループにより、加齢黄斑変性の患者に自身のiPS細胞から作った網膜色素上皮細胞のシートを移植する、世界初のiPS細胞を使った臨床研究が開始された。我々は、臨床用に品質の保証されたiPS細胞を迅速に提供できるよう、免疫拒絶反応を起こしにくいiPS細胞株を予め樹立・保存する、再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトを進めており、2015年8月には、医療機関や企業への細胞の配布を開始した。2017年3月には、このストックを用いた加齢黄斑変性の患者さんに対する他家移植が実施された。

また、患者から樹立した疾患特異的iPS細胞を用いて病態モデルを構築することにより、筋萎縮性側索硬化症や軟骨無形成症、進行性骨化性繊維異形成症など難病に対する効果的な創薬スクリーニングが行われ、治療薬のリードとなる発見も報告されている。病態を事前に把握し適切な治療を提供する「個別化医療」、「先制医療」、既存医薬品のドラッグ・リポジショニングなど、臨床戦略や創薬研究においてもiPS細胞技術の医療応用が期待できる。

ヒトiPS細胞の発見から10年が経った。患者さんに1日も早く革新的治療オプションを提供するため、iPS細胞研究をさらに発展させたい。

略歴

京都大学iPS細胞研究所所長・教授。米国グラッドストーン研究所上席研究員兼務。医学博士。1987年神戸大学医学部卒業、1993年大阪市立大学大学院医学研究科修了、1993年米国グラッドストーン研究所留学、1996年大阪市立大学医学部薬理学教室助手、1999年奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育センター助教授、2003年同教授。2004年京都大学再生医科学研究所教授、2007年同物質・細胞統合システム拠点教授、2010年4月より現職。主な受賞歴にラスカー賞(2009年)、恩賜賞・日本学士院賞(2010年)、京都賞(2010年)、ウルフ賞(2011年)、文化勲章(2012年)、ノーベル生理学・医学賞(2012年)など

2PL01 人の老化度を血液メタボライト分子で測定する Blood metabolites as molecular measures of human aging

LOD



日 時:12月7日(木)10:30~11:25
会 場:第13会場(神戸国際会議場1階 メインホール)
座 長:上村 匡(京都大学大学院生命科学研究所)

柳田 充弘
(沖縄科学技術大学院大学)

わたくしが沖縄で研究を開始・推進するという「偶然の使命」をあたえられたのは2004年です。京都大学では染色体を長年研究対象とした。沖縄では冒険をして、斬新な成果をあげたい。慣れた細胞周期における染色体の分離・分配とは関係のないテーマを選びたい。それで、飢餓によって誘導される‘分裂しない細胞’の形成とその長い寿命(chronological lifespan)を理解したいとプロジェクトを決めた。研究室の名前もG0細胞ユニットとした。G0細胞は栄養環境変化(飢餓)によって生じるので、メタボライトの研究が欠かせずそれまでの研究とは、味わいの非常に異なるものとなった。また、包括的メタボライト解析の発展を体験できたのは有意義かつ楽しい体験だった。メタボローム研究が段々昂じていくうちに、この手段を通じて人間ひとりひとりの老化度研究ができないものかと真剣に思うようになった。人の老化について、わたくしの興味はごく素朴なものだった。老化度は容姿や身体測定で容易に推測しうるのに、現今の生命の分子の科学はかくも進んだのに、老化度の物差しになれるような分子を聞いたことがないのは不思議だ？この課題に、挑戦しました。そして、血液メタボライトにそのような物差しとなりうるものが思ったよりも沢山あることを発見しました。遺伝子やタンパク質数よりは遙かに少ない体内メタボライトの中から老化度を測定できるものがあるならありがたいがたく面白いです。人の老化は多彩なので、物差しとなる分子も多様でした。老化物差しは、老化度進行につれ存在量が上昇する分子と、減少する分子と二大別されました。本講演では発見の発端から今日までの顛末をお話したいです。研究は短期なのに驚くほどのスピードで進展した。懸命に取り組んでくれた若者達の努力の成果。おかげでわたくしも夢にも思わないような速くまで連れてきてもらえました。

略歴

沖縄科学技術大学院大学教授 京都大学名誉教授 東大理学博士

昭和39年東京大学理学部卒

昭和53年京都大学理学部教授

平成11年同大学院生命科学研究所教授

平成23年沖縄科学技術大学院大学教授(平成16年より沖縄科学技術整備機構主任研究員)

外国人会員(英国王立協会、米国科学アカデミー、ヨーロッパ分子生物学連合)

朝日賞 学士院賞恩賜賞 文化功労者 文化勲章

2PL02 「IL-6の発見とIL-6受容体抗体の開発」 —IL-6の炎症惹起作用と異常産生の分子機構—

LOD



日 時：12月7日(木) 16:00~16:55
会 場：第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)
座 長：黒崎 知博(大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

岸本 忠三
(大阪大学大学院生命機能研究科)

プレナリーレクチャー 第2日目

IL-6受容体に対するヒト型化抗体(Tocilizumab, Actemra)は、リウマチ、キャッスルマン病、若年性特発性関節炎等に用いられ、著効を示すことが明らかになった。現在では世界130ヶ国以上で承認され、約100万人のリウマチ患者の治療に用いられている。

IL-6のシグナルをブロックすることが何故これらの病気に著効を示すか。最近、TH17の存在が報告され、このTリンパ球が自己免疫の発症に中心的役割を果たすことが示され、このTリンパ球の分化にTGFβとIL-6の存在が必須と言われている。TH17の分化に必須の転写因子もいくつか見出された。ここでは我々が見出したAryl Hydrocarbon Receptor(Ahr)を中心にTH17の分化について最近の研究を紹介する。それと共にAhr KOマウスを用いた実験からAhrの関節リウマチや炎症性腸疾患(IBD)発症への関与についても述べる予定である。

IL-6は感染やストレス等異常時に瞬間的に発現し消失する。この発現が異常に長期に続くことによって先に述べたような数々の疾患が発症する。

IL-6の産生はどのように調節されているか？我々は転写後の過程において、mRNAの3'UTRのStem loopに結合しmRNAを分解するRignase-1と競合して、その分解を阻止する分子Arid5aを見出した。

ここではArid5aの発現とその作用について述べる予定である。

抗体産生を調節する分子の発見、シグナル伝達分子の解明から病気の治療へと発展し、今、病気の発症メカニズムに迫ろうという我々の40年の研究の流れを語る予定である。

略歴

昭和14年富田林市に生まれる。昭和39年大阪大学医学部卒業、第三内科(山村雄一教授)に大学院生として入局。昭和45年から4年間米国ジョーンズホプキンス大学留学、帰国後、第三内科助手、昭和54年医学部病理病態学教授、昭和59年細胞工学センター教授を経て平成3年より第三内科教授。この間一貫して免疫学の研究に取組み、Bリンパ球増殖、分化機構を解明し、インターロイキン6(IL-6)を発見する。その後IL-6とその受容体、シグナル伝達、病気との関連などの一連の研究によりサイトカインに関するパラダイムを確立すると共にIL-6受容体に対する抗体医薬を開発し、リウマチ治療にパラダイムシフトを招来させた。これらの業績に対し、朝日賞、恩賜賞、日本学士院賞をはじめ、内外の多くの賞を受けると共に文化功労者、日本学士院会員、米国科学アカデミー外国人会員、ドイツ科学アカデミー会員、文化勲章受賞、ロベルト・コッホ・ゴールドメダル、クラフォード賞(スウェーデン王立科学アカデミー)等の栄誉をうけた。平成9年大阪大学総長、平成16年1月より内閣府総合科学技術会議議員を務める。平成18年7月より大阪大学生命機能研究科教授として研究室にもどる。

専門分野：免疫学・内科学

参考の著書：現代免疫物語(講談社ブルーバックス)、新現代免疫物語：「抗体医薬」と「自然免疫」の驚異(講談社ブルーバックス)

※LOD Lecture on Demand: オンデマンド配信あり



日 時：12月7日(木) 17:10～18:05
 会 場：第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)
 座 長：竹内 理(京都大学ウイルス・再生医科学研究所)

審良 静男
 (大阪大学WPI免疫学フロンティア研究センター)

マクロファージは、食細胞の一種として病原体を貪食・消化するとともに、多量の炎症性サイトカインを分泌し、炎症反応を引き起こし、自然免疫応答において中心的な役割を果たす細胞である。この種の炎症に関わるマクロファージは、M1マクロファージと呼ばれ、一方、抗炎症や創傷治癒、免疫応答抑制に関わるマクロファージは、M2マクロファージと呼ばれてきた。M1、M2マクロファージに関しては、単一の細胞が刺激や環境によって変化するという考え方と、異なる細胞集団であるという考え方が存在している。最近、ノックアウトマウスの解析から、M1、M2マクロファージもさらにいくつかのサブセットに分かれ、マクロファージが機能的に異なる機能をもつ極めてヘテロな細胞集団であることがあきらかとなりつつある。われわれは、マクロファージでグラム陰性菌のリポ多糖(LPS)によって早期に誘導されてくる機能不明の遺伝子群の役割をノックアウトマウスを用いて研究している中で、JMJD3と呼ばれる分子が、寄生虫感染に伴って誘導されてくるM2マクロファージの分化に重要であることをあきらかにした。その後、Trib1が、組織常在M2様マクロファージの分化に必須であり、この常在マクロファージが脂肪細胞の恒常性維持に必須であることを見出した。最近、肺線維化に関わる単球SatM(segregated nucleus-containing atypical monocyte)を同定した。SatMは、単球でありながら2つに分葉した核と顆粒をもち、顆粒球に特徴的な遺伝子を発現した非定型な単球であることも判明した。本講演では自然免疫について概説したのち、これら各種病態に関わるマクロファージ・単球の役割について述べてみたい。

略歴

1953年大阪府生まれ。77年に大阪大学医学部を卒業。78～80年堺市立病院内科医師。84年に大阪大学大学院医学系研究科博士課程を修了。以後、日本学術振興会博士研究員、カリフォルニア大学バークレー校博士研究員、大阪大学細胞工学センター免疫研究部門助手、同大学細胞生体工学センター助教授、兵庫医科大学教授を歴任。99年から大阪大学微生物病研究所教授、2007年より大阪大学WPI免疫学フロンティア研究センター拠点長・教授。自然免疫による病原体認識とシグナル伝達の研究を行う。

主な受賞歴は、大阪科学賞、高松宮妃癌研究基金学術賞、ロベルト・コッホ賞、紫綬褒章、朝日賞、恩賜賞・学士院賞、米国科学アカデミー会員、文化功労者、慶應医学賞、ガードナー国際賞、日本学士院会員がある。

3PL01 制御性T細胞による免疫応答制御 Control of immune responses by regulatory T cells

LOD



日 時 : 12月8日(金) 10:30~11:25
会 場 : 第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)
座 長 : 河本 宏(京都大学ウイルス・再生医科学研究所)

坂口 志文

(大阪大学免疫学フロンティア研究センター・実験免疫学)

正常個体中に存在する制御性T細胞は、免疫自己寛容の維持、様々な免疫応答の抑制的制御に枢要である。内在性制御性T細胞の大部分は胸腺で、機能的に成熟した形で産生される。転写因子Foxp3は、制御性T細胞に特異的に発現し、制御性T細胞の発生、機能発現を制御するマスター制御遺伝子である。Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺制御性T細胞の量的・質的異常は、様々な自己免疫/炎症性疾患の直接的原因となる。典型例として、小児の免疫不全疾患であるIPEX症候群では、Foxp3遺伝子突然変異により、高頻度にI型糖尿病、甲状腺炎、炎症性腸疾患のみならず、重篤なアレルギー(皮膚炎、食物アレルギー)を発症する。Foxp3の重要な機能として、正常T細胞にFoxp3を発現させると、機能、表現型の点で内在性制御性T細胞と同等の制御性T細胞に転換できる。しかしながら、Foxp3の発現のみでは、制御性T細胞の遺伝子発現プロファイルあるいは機能的安定性を付与できない。制御性T細胞を標的とする免疫応答制御の臨床応用に向けては、Foxp3遺伝子のみならず制御性T細胞特異的遺伝子のエピジェノム制御が重要である。現在、制御性T細胞を標的としてその抗原特異的増殖による自己免疫病の治療、移植臓器に対する免疫寛容誘導の試み、逆に、制御性T細胞の量的、機能的減弱を図ることで腫瘍免疫、微生物免疫を亢進させる試みがヒトで進んでいる。本講演では、制御性T細胞による免疫抑制の分子機構、および制御性T細胞機能、細胞系譜の維持機構について、ヒト制御性T細胞の臨床応用への展開を含めて議論する。

略歴

1976年京都大学医学部卒業。京大病理、愛知癌センター研究所、京大免疫研究施設を経て1983年医学博士取得。1983年よりJohns Hopkins大学、Stanford大学博士研究員、1989年Scripps研究所 Assistant Professor、1992年科学技術振興事業団「さきがけ」研究専任研究員、1995年東京都老人総合研究所免疫病理部門・部門長、1999年より京都大学再生医科学研究所教授、2007年より同研究所長、2011年4月より大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授、2017年より大阪大学荣誉教授。2004年William B. Corey Award、2008年慶応医学賞、2009年紫綬褒章、2012年学士院賞、2015年Canada Gairdner International Award、2017年Crafoord Prize受賞。米国科学アカデミー外国人会員。

※ LOD Lecture on Demand : オンデマンド配信あり



日 時：12月8日(金) 16:00～16:55
 会 場：第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)
 座 長：小松 雅明(新潟大学大学院医歯学総合研究科)

田中 啓二
 (東京都医学総合研究所)

生体を構成する主要成分であり生命現象を支える機能素子であるタンパク質は、千差万別の寿命をもって恒常的にターンオーバーしている。生物は新陳代謝を通して必要な栄養素を確保するほか、不要なタンパク質を浄化して生体の恒常性を維持しているが、この細胞内リサイクルシステムにおいてタンパク質分解の制御は不可欠である。ユビキチン・プロテアソームシステムは、ユビキチン(分解シグナルを付与する翻訳後修飾分子)による標的基質の選別とプロテアソーム(ATP依存性タンパク質分解酵素)による標的基質の破壊の二つのプロセスから構成されており、選択的タンパク質分解の主役を担っている。プロテアソームは、その構造の複雑性と機能の多様性から生化学史上他に類を見ない超分子複合体である。事実、その分子量は約250万と巨大であり、33個の異なった基本サブユニット群が分子集合している(さらに多数の相互作用分子も存在する)。最近、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析によりその全体構造が原子レベルで解明された。プロテアソームは触媒粒子の両端に制御粒子が会合した複合体であるが、各々の粒子の形成に特化した複数の分子集合シャペロン群が発見され、それらの立体構造解析から、複合体形成の仕組みも解明されつつある。触媒粒子には疎水性・塩基性・酸性アミノ酸のいずれの部位からも基質タンパク質を切断できる活性部位が存在する。一方、制御粒子はユビキチン化タンパク質の捕捉・ユビキチン鎖の解離(再利用)・基質のアンフォールディング・触媒粒子の活性化など多彩な作用を有している。プロテアソームの生理作用は多岐に亘り、細胞周期・DNA修復・情報伝達・転写・品質管理・免疫・ストレス応答・代謝など殆ど全ての生命活動の制御に関係している。プロテアソームは発見されてからすでに四半世紀以上になり、これまでに動作原理の解明を含め多くの謎が解明されてきたが、依然として未解決な課題も山積している。本講演ではプロテアソームの構造と機能について概説する。

略歴

徳島大学医学部栄養学科を1972年に卒業、1974年に大学院修士課程を修了後、博士課程に進学、1976年博士課程中退後、徳島大学医学部附属酵素研究施設助手、1995年に徳島大学酵素科学研究センター助教授へ昇任。1996年に東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍学研究部門部長に就任。この間、1981年から1983年までハーバード大学医学部(AL Goldberg研究室)へ留学。2002年からは同研究所の副所長、2006年から所長代行、2011年から現在に至るまで改組された東京都医学総合研究所の所長(2016年から理事長兼任)を歴任。日本生化学会及び日本蛋白質科学会名誉会員。Cellや Moll CellなどのEditorial Board Member。朝日賞・日本学士院賞・慶應医学賞などを受賞。日本学術会議会員。文化功労者。

3PL03 半世紀の研究を振り返って Looking back on a half-century research career

LOD



日 時 : 12月8日(金) 17:10~18:05
会 場 : 第13会場(神戸国際会議場 1階 メインホール)
座 長 : 吉森 保(大阪大学生命機能研究科・医学系研究科)

大隅 良典
(東京工業大学 科学技術創成研究院)

大学を卒業して50年間、研究に携わってきた。その間沢山の出会いと幸運に恵まれた。学生時代がまさしく分子生物学の確立期にあり、将来分子生物学の研究をしたいと思った。大学院の最初の研究テーマは大腸菌のタンパク質合成機構であり、以来細胞内で絶え間ないタンパク質の合成が一つのキーワードとなった。その間、学んだ細胞像はその後大きく変化した。すなわち細胞は極めて動的な存在であることが次々に明らかにされてきた。研究はまず合成から始まるのは自然であるが、生命が常に合成と分解の平衡状態にあり、構成要素が常に代謝回転している。私は当時ほとんど注目されていなかった酵母の液胞の研究から、タンパク質分解の世界に入って30年近くが経過した。

オートファジーとは、細胞質成分の主要な分解経路であり、その半世紀以上前の発見後、その理解は遅々として進まなかった。酵母を飢餓に晒すと、細胞質成分が液胞に大量に運ばれることを光学顕微鏡観察により発見し、電子顕微鏡観察によって動物細胞のオートファジーと同様な膜動態からなることが明らかになった。酵母の利点を生かし遺伝学的解析を開始し、オートファジー不能変異株を多数単離することに成功し、オートファゴソーム形成というユニークな膜動態に必須な18個のATG遺伝子群が明らかになった。これらの遺伝子群の多くは高等動物にまで広く保存されており、オートファジーが真核細胞の出現の初期に獲得された機能であることを示している。これら遺伝子の同定は従来のオートファジーの研究の質を一変させた。即ちこれら遺伝子の操作により、高等動物細胞や個体におけるオートファジーの生理的な役割の理解が一気に進み、今日も新しい知見が次々と報告されている。

オートファジーの特性は単にタンパク質のみならず、細胞の超分子構造、オルガネラなどの大きな構造を分解できることにある。オートファジーは、単に飢餓時のアミノ酸などの供給による生存維持のみならず、細胞浄化、オルガネラの質量の制御、感染防御、発生、老化、さらには様々な病態に関わることが明らかになりつつある。私はオートファジーの特異な膜動態の分子機構の解明を目指して、酵母の系に特化して研究を進めてきたが、最近は生理学的研究に中心を移している。最近の結果を紹介するとともに、歩んできた研究人生を振り返りながら、基礎研究のあり方について私見を述べたい。

略歴

昭和42年	東京大学教養学部基礎科学科卒業	平成29年	東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター センター長(現職)
昭和44年	東京大学大学院理学系研究科修士課程修了		
昭和49年	東京大学大学院理学系研究科理学博士号取得		
昭和49年	米国ロックフェラー大学 研究員	主な受賞歴	
昭和52年	東京大学理学部 助手	平成18年7月	日本学士院賞
昭和61年	同 講師	平成24年11月	京都賞
昭和63年	東京大学教養学部 助教授	平成25年9月	トムソンライター引用栄誉賞
平成 8年	岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 教授	平成27年3月	ガードナー国際賞
		平成28年11月	文化勲章
平成16年	自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授	平成28年12月	生命科学ブレイクスルー賞
平成21年	東京工業大学 統合研究院先進研究機構 特任教授	平成28年12月	ノーベル生理学・医学賞
平成22年	東京工業大学 フロンティア研究機構 特任教授	専門分野	分子細胞生物学
平成26年	東京工業大学 栄誉教授(現職)		
平成28年	東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究ユニット ユニットのリーダー		

※LOD Lecture on Demand: オンデマンド配信あり



日時:12月9日(土)13:30~14:25
会場:第13会場(神戸国際会議場1階 メインホール)
座長:竹島 浩(京都大学薬学研究所)

遠藤 章
(バイオファーム研究所 / 東京農工大学)

1960年代後半の2年間、私はアイン・スタインスタイン医科大学に留学した。当時日本では脳卒中が死因のトップであったが、米国では心疾患が死因の1位、2位のガンの2倍超で、年間約70万人が死亡していた。そこで心疾患の予防・治療薬の開発を帰国後の研究テーマに選んだ。コレステロール生合成には留学前から興味があった上に、コレステロールが心疾患の主要な危険因子であることが広く知られていた。1971年4月に、上司の許可を得て研究がスタートした。菌類(カビ、キノコなど)6000余株を集めて調べた結果、2年後の1973年7月に、青カビ(*Pen. citrinum* Pen-51)からコンパクチン(当時ML-236Bと呼んでいた)を発見した。これを新薬に開発するには更に10年前後の年月と約500億円の開発費がかかると言われていた。開発中にラットに効かない、肝毒性がある、発がん性の疑いがある等の障害が次々と起こり、その都度開発中止の危機に直面した。これらの障害をその都度解決して、1987年に最初のスタチン(コンパクチン誘導体を“スタチン”と総称)が米国など一部の国で商業化された。その後、6種のスタチンが開発・商業化された(計7種)。4444名の患者を2群に分け、スタチンと偽薬を5年間投与する最初の大規模臨床試験の結果が発表されたのは1994年であった。この試験でスタチンの薬効と安全性が初めて統計学的に立証された(総死亡率が30%低下、冠動脈疾患死亡率が41%低下)。研究開始から23年後のことである。その後10数回の大規模臨床試験が繰り返され、ほぼ同様の成績が得られた。これで、スタチンが血中コレステロール下げると、心筋梗塞の死亡率が約1/3下がることが確立した。現在、世界で推定4000万人が毎日スタチンを服用中で、既に何百万人もの命を救い、将来も増え続けると期待される。2006年の売上は邦貨換算で約4兆円になった。

略歴

1957年3月東北大学農学部農芸化学科卒、同年三共(現第一三共)入社、66年農学博士。66-68年アルバート・アインシュタイン医科大学(米国)留学。三共(株)醗酵研究所主任研究員、研究室長を経て、79年1月東京農工大学農学部助教授、86年12月同教授、97年3月定年退官、同年4月同名名誉教授、08年9月同特別荣誉教授。早稲田大学特命教授、一ツ橋大学客員教授等を経て、現在、(株)バイオファーム研究所代表取締役所長、金沢大学客員教授、東北大学特任教授。農芸化学賞、東レ科学技術賞、ウィーランド賞(ドイツ)、アルバート賞(医学賞、米国)、日本国際賞、マスリー賞(医学賞、米国)、ラスカー臨床医学研究賞(米国)、マヒドン王子賞(医学賞、タイ王国)、ガードナー国際賞(医学賞、カナダ)等を受賞。秋田県名誉県民、文化功労者、米国科学アカデミー外国人会員、全米発明家殿堂入り、ペンシルバニア大学(米国)名誉博士。瑞宝重光章、全米脂質協会終身名誉会員、遠藤章賞(Akira Endo Award)の創設(国際動脈硬化学会)等。「自然からの贈りもの—史上最大の新薬誕生(メデイカルレビュー社、06年)」、「新薬スタチンの発見—コレステロールへの挑戦」(岩波書店、06年)