

生命の起原と生命とは何か ： 生命合成のすすめ

講師略歴

- 1958年 東京大学理学部化学科卒
1963年 東京大学大学院生物化学専攻博士課程修了
東京大学理学部助手、米国留学
三菱化成生命科学研究所室長を経て
1983年 東京工業大学教授、同生命理工学部長
1995年 定年退官し、東京薬科大学教授へ転出
2005年 再び定年退職。4月より共和化工（株）環境微生物学研究所所長に就任。
東京工業大学・東京薬科大学名誉教授。



共和化工（株）環境微生物学研究所
大島泰郎 先生

「生命の起源とは何か？」

みなさんは生命の起源とは何か、生命とは何か考えたことがありますか？再生医療や脳科学など最近では一般の人にも生命科学が身近に感じられてきています。これら先端技術のほとんどは生化学を基礎としています。生化学研究は「生命とは何か？」という疑問を解明しようとして発展してきた研究分野です。つまり、全ての生化学研究者は生命の起源が何かを探るということに直接的・間接的に挑んできたわけです。

少し大げさに聞こえるかもしれませんが、それだけ生命の起源とは何かという命題は生化学の世界の根幹の問題です。この命題に50年以上も取り組み、日本の生化学界を牽引されてきた先生こそ今回ご講演いただく大島泰郎先生です。大島先生は、リボソームRNAの遺伝子で作った分子系統樹の根元に位置し地球上の生き物の共通祖先と言われている好熱菌を研究対象として選ばれ、この命題に取り組んでこられました。

今回の生化学若い研究者の会50周年企画のテーマは、「世代を超えて考える、生命科学の歴史と未来」です。50年前、生化学若い研究者の会の立ち上げに尽力され、夏の学校初代校長を経験された後、現在まで生化学研究の第一人者としてご活躍されている大島先生ほど記念すべき本会の目的に即した先生はいらっしゃいません。是非先生と共に人類が挑んできた永遠のテーマを共有しましょう！
(オーガナイザー：三田村圭祐)

講義要旨

生命の起原の研究は、生命科学にとって最も根元的な課題である「生命とは何か」に直結している。生命の起原の研究には二つの側面がある。約40億年前、原始地球上でどんなことが起こり、どんな歴史が作られていたかを科学的に明らかにすることは重要な課題である。もう一つの側面は、生命の起原の研究を通して、「生命とは何か」に答えることである。この立場に立った生命の起原研究では、現実の生命の起原がどうであったかは切り離し、実験室内で理

想の生命を誕生させたらよい。地球生命はいい加減な設計で、がらくたを集めてできた駄作である。生命の起原は要するに早い者勝ちである。設計が悪くても、ある効率で代謝して自己複製ができる系ができる、周りの有機物を食い尽くすから、もはや次の、もっと優れた設計を持った生命の出現は許されない。実験室では、心ゆくまで設計できるから、理想の生命を論じ、次にこれを合成したらよい。たとえば、塩基は2種でよい。一つはアデニンであり、もう一つの塩基はイノシン（塩基の正式な名称はヒポキサンチン）である。イノシンはアデニンから容易に作れ、アデニンと塩基対を形成する。タンパク質を合成するアミノ酸は10種類くらいでよいであろう。グルタミン酸とアスパラギン酸はどちらか一つ、同様にグルタミンとアスパラギンもどちらかは不要。ロイシン、イソロイシン、バリンはどれか一つあればよいし、セリンとトレオニンもどちらか一つで十分。フェニルアラニンとチロシンもどちらか一つ、トリプトファンはなくてもよいだろう。このようにアミノ酸の種類を減らすというと、実験とはほど遠い机上の空想研究と思われるかも知れないが、今では実験による実証が可能な研究であることを指摘したい。

参考文献

- 1) オパーリン著 生命の起原（石本真訳）1966（日本語訳は1969年刊）岩波書店
- 2) ダイソン著 生命の起原（大島・木原共訳）1985（翻訳は1987年刊）共立出版
- 3) カルビン著 化学進化 1968（邦訳は1970年刊）東京化学同人
- 4) 伏見謙編著 生命の起原と進化の物理学 2003 共立出版
- 5) T.P.Curtis et.al Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 10494 - 10499 (2002)

若手へのメッセージ

いつまでも自然に対する好奇心を失わないように。好奇心を満足させるためには努力をいとはないように。そうすればいつまでも若者であり続けられるでしょう。

遺伝子改変マウス作製のすすめ

講師略歴

- 1970年 京都大学理学部化学科卒
- 1974年 京都大学大学院理学研究科博士課程中退、
京都大学ウイルス研究所助手
- 1978-1980年 米国 Sloan-Kettering がん研究所留学
- 1985年 東京大学医科学研究所助教授
- 1992年 同実験動物研究施設教授
同ヒト疾患モデル研究センター教授を経て
- 2009年 システム疾患モデル研究センター教授、センター長



東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター

岩倉洋一郎 先生

生体は多くの遺伝子の働きによって恒常性が保たれている一つのシステムであるが、遺伝子配列が明らかとなった今、これからの生物学の主流は、個々の遺伝子の役割と相互の関係を解析することによって、システムの全体像を解き明かす方向へと向かっている。また、様々な疾病は遺伝子機能の異常に起因することから、このような疾病に関連した遺伝子の機能を解明することによって、新たな治療法を開発する試みが広がっている。この様な流れの中にあって、遺伝子改変マウスの作製は、遺伝子機能を個体レベルで解析するための唯一の確実な実験手段として、きわめて重要である。実際、Cell や Nature Medicine といった雑誌では掲載論文の 1/3~2/3 が遺伝子改変マウスを用いた論文で占められており、如何に重要な研究手段となっているかが分かる。生化若手の会に属する若手研究者に於いても是非この研究手法を導入して、世界的な研究成果を発表して頂きたい。講演ではこの研究手法を用いた我々の研究についていくつか紹介する。

(オーガナイザー：奥山輝大)

講義要旨

我々は発生工学手法により、HTLV-I トランスジェニックマウスと IL-1 レセプターアンタゴニスト欠損 (KO) マウスの2つの関節リウマチモデルを作製した。これらのモデルを用いて、関節炎局所で種々のサイトカインやC型レクチンの発現が亢進している事を見だし、これらの遺伝子欠損マウスを作製する事により関節炎発症における役割を検討した。その結果、モデルによる感受性の差が認められるものの、IL-1 や、IL-6、TNF などのサイトカインが病態形成に重要な役割果たしている事を示した。また、IL-17A も関節炎発症に重要な役割を果たしていることを見いだしたが、同じレセプターに結合する IL-17F は関節炎にはほとんど関与しておらず、黄色ブドウ球菌や病原性大腸菌などの感染防御に重要な役割を果たしている事が分かった。また、関節炎で発現亢進の見られたC型レクチンの一つのDCIRを欠損させると、唾液腺炎や付着部炎などの自己免疫性の炎症を自然発症する事から、DCIRは樹状細胞の分化や増殖を負に制御することにより、免疫系の恒常性維持に重要な役割を果たしていることがわかった。これらの結果は、IL-1 やIL-6、TNF、IL-17 などのサイトカイン、およびDCIRなど

が関節リウマチの治療標的として有望であることを示しており、遺伝子改変マウス作製を用いた研究が創薬ターゲットの探索に有用であることがわかった。

参考文献

- 1) Iwakura, Y., Tosu, M., Yoshida, E., Takiguchi, M., Sato, K., Kitajima, I., Nishioka, K., Yamamoto, K., Takeda, T., Hatanaka, M., Yamamoto, H., and Sekiguchi, T. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science*, 253, 1026-1028 (1991)
- 2) Horai, R., Saijo, S., Tanioka, H., Nakae, S., Sudo, K., Okahara, A., Ikuse, T., Asano, M., and Iwakura, Y. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 191, 313-320 (2000)
- 3) Nakae, S., Komiyama, Y., Nambu, A., Sudo, K., Iwase, M., Homma, I., Sekikawa, K., Asano, M., and Iwakura, Y. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, resulting in the suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity*, 17, 375-387 (2002)
- 4) Fujikado, N., Saijo, S., Yonezawa, T., Shimamori, K., Ishii, A., Sugai, S., Kotaki, H., Sudo, K., Nose, M., and Iwakura, Y. DCIR deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nature Med.*, 14, 176-180 (2008)
- 5) Ishigame, H., Kakuta, S., Nagai, T., Nambu, A., Komiyama, Y., Kadoki, M., Tanahashi, Y., Akitsu, A., Kotaki, H., Sudo, K., Nakae, S., Sasakawa, C., and Iwakura, Y. Differential roles of IL-17A and IL-17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 30, 108-119 (2009)

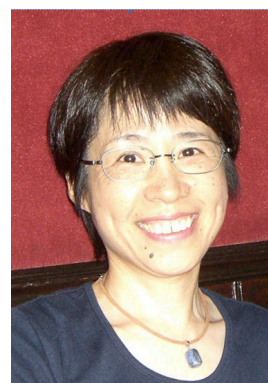
若手へのメッセージ

研究をエンジョイして下さい。少々うまくいかないことがあっても、一生懸命頑張っていれば、必ずなんとかなるものです。

ヘビ毒と ADAM プロテアーゼ

講師略歴

京都大学薬学部・医学研究科（ウイルス研究所）修了
 チューリッヒ大学分子生物学研究所留学（Charles Weissmann 博士に師事）
 癌研究会癌研究所 生化学部（藤井義明部長）、日本学術振興会特別研究員
 国立精神・神経センター 神経研究所、遺伝子工学部（鍋島陽一部長）、室長
 東京都臨床医学総合研究所 細胞生物部門 室長（PI）
 2000年7月より現職



京都大学再生医科学研究所・教授

瀬原淳子 先生

発生や再生にはプロテアーゼ制御が関係しています。
 その一種であるエクストドメインシェディングは、癌、肥満、アルツハイマー病などに関係するとされ、創薬に於ける重要なターゲットとしても注目されています。

エクストドメインシェディングの中心的な役割を担う ADAM プロテアーゼを通じて、発生生物学の魅力をご紹介いただけたらと思います。

また、瀬原先生はかつて生化学若手夏の学校の校長を務められた経験があります。現在は発生生物学や細胞生物学の分野で多岐にわたるご活躍をなさっていらっしゃいます。

本講義は、エネルギーな先生のお話を聞ける貴重な機会であります。皆さんふるってご参加下さい。

（オーガナイザー：武山祐）

講義要旨

多細胞生物の発生プログラムは、転写因子に代表される細胞内で自立的に働く要素と、細胞増殖や分化に関与する可溶性因子に代表される非自立的な要素から構成されている。しかし、細胞の増殖・分化・移動などのプログラムが胚全体で協調的に進行する多細胞生物の発生過程を説明するには、これらの細胞自立的・非自立的要素を、それぞれ時間的・空間的に精緻に制御するための新しい細胞生物学上のロジックと、それを裏付ける分子機構の解明が必要である。

私たちは、このような分子機構を担う一つのメカニズムとして、エクストドメインシェディングというプロテアーゼ制御に注目する。細胞増殖・分化因子の多くは膜蛋白質として産生され、細胞外膜近傍で切断されて可溶型となる。細胞接着因子は、膜近傍の切断により接着能を失う。これらの限定的なプロテオリシスが、エクストドメインシェディング（細胞外ドメイン切断、以下シェディングと略記）である。シェディングは、膜タンパク質の性質を不可逆的に変換し、切断のタイミングや場所を制御することによって細胞間シグナリングや接着を時間的・空間的に制御する。また、発生や再生のみならず癌・肥満・アルツハイマー病などの疾病において重要な役割を果たすことも次々に解明され、膜蛋白質のシェディングが創薬における重要なターゲットであることも認識されつつある。

ADAM プロテアーゼは、このような膜蛋白質のシェディングに中心的な役割を担うプロテアーゼである。私のグループは、それまで受精に関与することが知られていた ADAM に加えて、形態形成に関与する ADAM の存在をはじめて報告し、それ以来、メルトリン α 、 β

(ADAM12, 19) という、二つの ADAM を中心とする研究を行ってきた。そして主にマウスを用いて、これらの遺伝子の役割を明らかにしてきた。しかし、これら ADAM プロテアーゼの基質特異性や切断制御機構に関してはまだまだ不明なところが多い。培養細胞を用いた研究でそれらの問題を解明することには限界があり、マウス個体を用いた研究ではブラックボックスが大き過ぎる。そこで私たちは、ADAM プロテアーゼに支配される細胞の挙動を正しく捉え、ADAM による膜タンパク質のシェディングの時間的・空間的制御を解明すべく、生きたゼブラフィッシュ個体を用いた研究をスタートした。体が透明で小さなゼブラフィッシュ胚の中で繰り広げられる発生の営みは、実にダイナミックで美しく、魅力的である。夏の学校ではそのような研究を紹介したい。

参考文献

- 1) Iida, A., Sakaguchi, K., Sato, K., Sakurai, H., Nishimura, D., Iwaki, A., Takeuchi, M., Kobayashi, M., Misaki, K., Yonemura, S., Kawahara, A., and Sehara-Fujisawa, A.. Metalloprotease-Dependent Onset of Blood Circulation In Zebrafish. *Current Biol.*, 2010, in press.
- 2) Wakatsuki, S., Yumoto, N., Komatsu, K., Araki, T., Sehara-Fujisawa, A.. (2009) Roles of meltrin beta /ADAM19 in progression of Schwann cell differentiation and myelination during sciatic nerve regeneration. *J. Biol. Chem.*, 284(5): 2957-66.
- 3) Komatsu, K., Wakatsuki, S., Yamada, S., Yamamura, K., Miyazaki, J., Koni, P.A., Sehara-Fujisawa, A.. (2007) Meltrin β expressed in cardiac neural crest cells is required for ventricular septum formation of the heart. *Dev. Biol.*, 303(1): 82-92.
- 4) Kurisaki, T., Masuda, A., Sudo, K., Sakagami, J., Higashiyama, S., Matsuda, Y., Nagabukuro, A., Tsuji, A., Nabeshima, Y., Asano, M., Iwakura, Y., Sehara-Fujisawa, A.. (2003) Phenotypic analysis of Meltrin alpha (ADAM12)-deficient mice: involvement of Meltrin alpha in adipogenesis and myogenesis. *Mol. Cell Biol.*, 23(1): 55-61.
- 5) Yagami-Hiromasa T., Sato T., Kurisaki T., Kamijo K., Nabeshima Y., Sehara-Fujisawa, A.. (1995) A metalloprotease-disintegrin participating in myoblast fusion. *Nature*, 377 (6550): 652-656.

若手へのメッセージ

自分が知りたい、と思うその先に大きな真実が眠っているはず。自分のその感性を信じてほしい。横道に逸れることなく真っすぐに、知りたいことに取り組もう。「とりあえず」という言葉は口にする、人生も「とりあえず」になってしまうよ。

もうひとつ、人として自らを鍛えよう。個々人の自立と互いの信頼の中で良い研究は生まれる。そのような人間関係を築くために、あなたは能動的に取り組んでいるだろうか。精神論的でうっとうしく聞こえるかもしれないが・・・

オーガナイザー：武山祐

オリジナル化学プローブの開発による 新しい生体分子イメージング

講師略歴

- 1995年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程 修了
- 1997年 東京大学大学院薬学系研究科 助手
- 2004年 科学技術振興機構さきがけ研究員
- 2005年 東京大学大学院薬学系研究科 准教授
- 2010年 東京大学大学院医学系研究科 教授（現職）
- 2010年 科学技術振興機構研究加速課題

「光機能性プローブによる in vivo 微小がん検出プロジェクト」研究代表者



東京大学大学院医学系研究科 生体情報学分野

浦野泰照 先生

みなさんはバイオケミストリーとケミカルバイオロジーの違いをご存じでしょうか。

バイオケミストリーが『生命現象に関わる化学的性質を研究する学問』といわれるのに対し、浦野先生のご専門とされているケミカルバイオロジーは、『物質の化学的性質をもちいて生命現象を解明する学問』といわれています。浦野先生は、がん細胞のみを光らせることのできる蛍光プローブを開発され、テレビ番組でもそのご活躍が取り上げられています。現在、がんの早期発見と治療の実用化に向けても精力的に活動されています。

研究内容そのものの興味深さはもちろんですが、浦野先生のととてもわかりやすくおもしろいお話には定評があります。基礎から応用までを展望するケミカルバイオロジーに触れ、自分自身の研究の先にあるなにかを考えるきっかけとなればと思います。

（オーガナイザー：一条 美和子）

講義要旨

「生きている」細胞や動物個体の中で起こる様々な応答を「生きたまま」観測・計測する技術として、蛍光プローブ、蛍光顕微鏡を用いた観察手法が近年汎用されている。本観察手法の実現には、観測対象分子に対する選択的な蛍光プローブが必要不可欠であり、蛍光タンパク質をベースとするプローブと有機小分子をベースとするプローブが繁用されている。前者のプローブは、細胞に遺伝子を導入するだけで発現が可能であり、point mutation に基づく網羅的なプローブ設計法が可能である特長を持つ。一方、後者の有機小分子蛍光プローブに関しては、細胞外液に添加するだけですべての細胞にプローブを導入可能であるという特長を有するものの、汎用性のある設計法が確立していなかったため、実用的な蛍光プローブは数える程度しかないのが現状であった。

このような中、筆者らは新規有機小分子蛍光プローブの効率的な開発を可能とする、論理的かつ汎用性の高いプローブデザイン法を、世界に先駆けて確立することに成功し、特定の活性酸素種を検出可能な蛍光プローブ群や、様々なレポーター酵素、生体関連酵素活性を高感度に検

出可能な蛍光プローブなどの開発に成功してきた。また最近では、新規に開発した酸性環境検出蛍光プローブとがん抗体を組み合わせることで、生きている動物個体内の1 mm以下の微小がん部位を、明確に検出することにも成功した。

当日はこれらプローブの開発事例とその活用による種々のイメージング例を幅広く紹介するとともに、化学を活用した生物・医学研究の未来像についても議論したいと考えている。

参考文献

- 1) Urano Y, Kamiya M, Kanda K, Ueno T, Hirose K, Nagano T: Evolution of fluorescein as a platform for finely tunable fluorescence probes. *J. Am. Chem. Soc.* 127: 4888-4894, 2005.
- 2) Kamiya M, Kobayashi H, Hama Y, Koyama Y, Bernardo M, Nagano T, Choyke PL, Urano Y: An enzymatically activated fluorescence probe for targeted tumor imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 129: 3918-3929, 2007.
- 3) Urano Y, Asanuma D, Hama Y, Koyama Y, Barrett T, Kamiya M, Nagano T, Watanabe T, Hasegawa A, Choyke PL, Kobayashi H: Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. *Nat. Med.* 15: 104-109, 2009.
- 4) Kobayashi H, Ogawa M, Alford R, Choyke PL, Urano Y: New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging. *Chem. Rev.* 110: 2620-2640, 2010.
- 5) 浦野泰照: 蛍光プローブの精密設計による生細胞応答の観測と in vivo がんイメージングの実現 蛋白質 核酸 酵素 54: 1344-1355, 2009.

若手へのメッセージ

皆さんは *JACS* や *Angewandte Chemie* などの化学雑誌に目を通したことはあるでしょうか？ 生物・医学領域研究者の多くは、化学は自分の興味とは関係のない他分野領域研究と考えているかもしれません。しかし、最新の化学に基づくツール開発論文の本質をいち早く理解し、自身の研究に決定的な知見をもたらす独自の実験を考案・遂行できるかどうか、現代の生物学研究者の実力を決める一つの要素であることは間違いありません。是非皆さんにも、化学雑誌を読みあさるどん欲な生物・医学研究者を目指して欲しいと思っています。