

日本口腔科学会
第1回 教育研修シンポジウム
(平成14年度)

“世界最先端の研究成果と展望”を学ぼう

ゲノムから歯の再生まで

《事前抄録》

日時：平成14年7月27日(土)

会場：一橋記念講堂

The Japanese Stomatological Society

日本口腔科学会

教育研修委員会

日本口腔科学会

第1回教育研修シンポジウム

— “世界最先端の研究成果と展望”を学ぼう —

「ゲノムから歯の再生まで」

開会の辞

I. ヒトゲノム解析による疾患遺伝子の探索

講師 清水 信義 (慶應義塾大学医学部教授)

座長 尾崎登喜雄 (高知医科大学歯科口腔外科教授)

II. ストレス応答の分子機構

講師 一條 秀憲 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授)
(東京大学大学院薬学系研究科教授 (併任))

座長 溝口 到 (北海道医療大学矯正科教授)

III. Cbfa1/Runx 2 と骨格形成

講師 小守 壽文 (大阪大学大学院医学系研究科助手)

座長 山本 浩嗣 (日本大学松戸歯学部病理教授)

IV. 脊椎動物の未分化細胞からの臓器形成と形づくりの制御

講師 浅島 誠 (東京大学大学院総合文化研究科教授)

座長 鹿島 勇 (神奈川歯科大学歯科放射線教授)

閉会の辞

企画：日本口腔科学会教育研修委員会

第1回教育研修シンポジウム開催にあたって

日本口腔科学会は、御承知の如く、日本医学会分科会第6部会（総合臨床2）に所属し、歯科医学の基礎、臨床の多くの分野の研究者からなり、現在約4000名の会員の下に、活動しております。このような集学的、学際的な学会は、歯科医学会には類を見ず、一大学会として今日まで発展してまいりました。

ところで、近年の医学の進歩は目覚しく、本学会員もその進歩に戸惑う程であります。本学会の発展への一つの道は、医学の進歩に歩調を合わせ、多くの会員が集学的、学際的研究を進展させるところにあり、本学会のさらなる前進を図るべく、学会あり方委員会が設立され、その委員会により教育研修シンポジウムの開催が決定されました。その主旨は本学会の、特に若い意欲的な研究者を対象として、アカデミックかつグローバルな視野から、テーマを選び、世界の第一線で御活躍中の先生方に、その研究成果と今後の展望に関し、講演していただき、本学会の発展と各会員の研究に資することにあります。

そこで、第1回シンポジウムのテーマを、日々新たな研究成果が世界中で発表されています『ゲノム』と『再生』を取り上げ、『ゲノムから歯の再生まで』を共通のテーマと致しました。本学会及び委員会の主旨を満たして下さる先生方をお願い申し上げましたところ、各先生より御快諾を頂きました。ここに紙面を借り、心より御礼を申し上げます。

皆様もおわかりの通り、講師の先生方は、まさにその道の達人であります。さらには、本テーマは会員皆様の最も興味の有るところかと思えます。

来る7月29日（土）は、必ずや参加された皆様にとりまして、感銘深い一日となることでしょう。

皆様の積極的な参加をお待ちしております。

教育研修委員会
委員長 古田 勲

ゲノムから歯の再生まで

I. ヒトゲノム解析による疾患遺伝子の探索



清水信義

(慶應義塾大学医学部分子生物学教授)

[略歴]

1965年 名古屋大学理学部化学科卒業
 1970年 名古屋大学大学院理学研究科博士課程満了, (理学博士)
 1971年 渡米, カリフォルニア大学・エール大学研究員, アリゾナ大学分子細胞生物学科教授を経て,
 1983年 慶應義塾大学医学部教授
 慶應大学Kスクエアタウンキャンパス生命科学センター長, 慶應大学工学部教授・慶應大学環境情報学部教授兼任, アリゾナ大学客員教授, 中国医科大学名誉教授。

【著訳書】

ヒトの遺伝学 (東京化学同人), 遺伝子治療革命 (日本テレビ), DNAサイエンス (医学書院), 日本ヒトゲノム計画の今 (ビジネス社), ヒトゲノム計画の虚と実 (ビジネス社), ヒトゲノムの分子遺伝学 (医学書院), ヒトゲノムワールド (PHP研究所), ヒトゲノム=生命の設計図を読む (岩波書店) など。

[専門]

分子生物学 (細胞のシグナル伝達と発癌の分子機構) / ゲノム科学 (ヒトゲノム解析と遺伝子制御) / 遺伝子医学 (DNA診断・遺伝子治療)。

[受賞]

Sarnoff賞・Kroc賞・米国対癌協会奨励賞・日本人類遺伝学会賞など。

ヒトゲノム解析は、30億の塩基対からなるヒトの設計図・ゲノムを全解読するという壮大な目標のもとに、国際協力プロジェクトとして1991年に開始され、2003年のゴールへと推進されている。1999年12月に、その最初の成果として、我々は英米チームとの協力で22番染色体の塩基配列決定を完了し、少なくとも545個の遺伝子が存在することを発表した。次いで、2000年5月には日独チームとの協力で21番染色体の解読も完了し、225個の遺伝子の存在を報告した。さらに、2001年2月には世界の16チームとともにヒトゲノム全体を大雑把に解読し、約32,000個の遺伝子を含む「ヒトゲノムの概要版」を国際的成果として公表した。このように、ヒトゲノムの解読はその壮大かつ尊厳ある目標の達成に迫っているが、その完全解読にはまだまだ世界の英知と歴大なエネルギーが投入されねばならない。

然しながらその成果はすでに、ヒト生物学・医学の領域に計り知れぬインパクトを与えており、21世紀の医療に新たな大変革をもたらすと期待されている。例えば、疾患原因遺伝子の同定や発症の分子機構の解析、さらに治療や予防、健康維持のための新たな医学研究として「ゲノム医学」が展開されつつある。「ゲノム医学」は、ゲノムの個人差という角度からも追求され、生活習慣病に関連する遺伝子の解明や各個人に合わせた医薬の処方（オーダーメイド医療）の開発など多大な可能性が秘められている。

我々は長年、慶應ゲノム戦略に基づくヒトゲノム解析を推進する中で、いくつかの疾患原因遺伝子を発見した。それらは若年性パーキンソン病の原因遺伝子 Parkin、緑内障の原因遺伝子 Myocilin、自己免疫疾患 APECED の原因遺伝子 Aire、難聴の原因遺伝子 TMPRSS3、ダウン症に関連する遺伝子 Single-minded 2, Minibrain, DSCR5, DSCR6 などであり、それぞれの遺伝子の発現調節と産生される蛋白質の機能解析・疾患発症の分子機構の解明を進めている。

本講演では、ヒトの設計図ゲノムの謎解きに関して、慶應大チームの成果を交えてヒトゲノム解析研究の最前線を紹介し、ゲノム研究の21世紀における医療へのインパクトを考察する。

ゲノムから歯の再生まで

Ⅱ. ストレス応答の分子機構

一 條 秀 憲

(東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・
分子情報伝達学分野教授
東京大学大学院薬学系研究科・教授 (併任))

[略 歴]

- 1985年3月 東京医科歯科大学歯学部卒業
- 1986年4月 東京医科歯科大学大学院歯学研究科博士課程入学
- 1990年3月 東京医科歯科大学大学院歯学研究科博士課程修了
歯学博士
- 1990年4月 Ludwig 癌研究所 Uppsala Branch 留学
- 1993年4月 東京医科歯科大学口腔病理学教室助手
- 1995年4月 (財)癌研究会癌研究所生化学部研究員
- 1998年2月 東京医科歯科大学歯学部・教授
- 2000年4月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子情報
伝達学分野・教授
- 2002年6月 東京大学大学院薬学系研究科・教授 (併任)
現在に至る。



多細胞生物個体は常に外界の様々な刺激もしくはストレスに曝されている。個体は細胞間の緊密なコミュニケーションを介して、刺激の種類や強さを認識・解読し、それらの変化にいかに対応するかを考え、もしくは反射的に行動対処している。同様に多細胞生物体を構成する個々の細胞も様々な細胞環境の変化に常時曝されるとともに、それらに正確かつ迅速に反応することを要求されている。細胞は様々な刺激を細胞内外のセンサーもしくはレセプターを介して認識し、瞬時にしてそれらの変化に対する対処方法 (例えば増殖, 分化, 死など) を決定する必要がある, そのために細胞の中には分子間相互作用を介した高度な細胞内情報処理システムを発達させていると考えられる。Apoptosis Signal-regulating Kinase (ASK) 1 は JNK と p38 MAP キナーゼの上流に存在する MAPKKK である。これらの MAP キナーゼ系は, ストレス刺激に対応して細胞が自身の生死を決定するためのシグナル伝達として重要である。ASK1 ノックアウトマウスの解析により, ASK1 が TNF や酸化ストレスに

よるアポトーシスに必須であることが明らかになった。さらに最近、ハンチントン舞踏病を含む多くの神経変性疾患の本態であるポリグルタミンの凝集は、ASK1を介した小胞体ストレスシグナル伝達系を強く活性化することによって神経細胞死を誘導することが判明した。本講演では、酸化ストレスならびに小胞体ストレスによるASK1活性化の分子機構ならびにストレスシグナル、アポトーシスシグナルの病態生理について考察したい。

ゲノムから歯の再生まで

Ⅲ. Cbfa1/Runx 2 と骨格形成



小 守 壽 文

(大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学講座助手,
科学技術振興事業団)

【略 歴】

1980 年	大阪大学医学部卒業
1980 年 5 月-1981 年 5 月	大阪大学医学部附属病院第 3 内科にて臨床研修
1981 年 6 月-1983 年 6 月	大阪通信病院内科勤務
1983 年 7 月-1991 年 1 月	大阪大学第三内科 医員
1989 年	博士号(免疫学)取得(大阪大学) (免疫グロブリン遺伝子の VDJ recombination に関する研究)
1991 年 2 月-1991 年 9 月	米国コロンビア大学生化学教室 博士研究員
1991 年 10 月-1993 年 7 月	米国ハーバード大学遺伝学教室 博士研究員
1993 年 8 月-現在	大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学講座 助手
1996 年 11 月	大阪大学先端科学技術共同研究センター教官兼任
1997 年 10 月-2000 年 9 月	科学技術振興事業団、さきがけ研究 21 (形とはたらき) 兼任
2001 年 3 月	科学技術振興事業団、基礎的研修 発展推進事業兼任

【受 賞】

1997 年 11 月	ベルツ賞
-------------	------

【主たる研究テーマ】

骨芽細胞・軟骨細胞分化、特に転写因子 Cbfa1 を中心とした分化機構。骨形成。軟骨形成。歯の発生。

Cbfa1 (core binding factor) /Runx 2 (runt-related gene 2) はショウジョウバエの体節形成遺伝子の中のペアルール遺伝子のひとつ runt にホモロジーを持つ runt ドメイン遺伝子ファミリーに属する転写因子であり、そのノックアウトマウスにより骨形成に必須の遺伝子であることが明らかとなった。このマウスでは、成熟した骨芽細胞は全く見られず、その前

駆細胞の段階で分化が止まっており、Cbfa1 が骨芽細胞分化の支配遺伝子として位置づけられた。また Cbfa1 のヘテロ変異体は鎖骨の低形成、頭蓋の泉門・縫合の開大等を示し、鎖骨頭蓋異形成症と類似した表現型を示した。さらに鎖骨頭蓋異形成症患者に Cbfa1 の欠損、変異が見いだされ、その原因遺伝子であることが特定された。Cbfa1 は、骨芽細胞において多能性未分化間葉系細胞より骨芽細胞への分化決定に必須な因子であるが、その後の骨芽細胞分化では、前期で分化を促進し後期では分化を抑制する。そして成熟骨芽細胞での石灰化関連基質蛋白の産生調節にも関与している。一方軟骨細胞においては、軟骨細胞分化、成長軟骨と永久軟骨の性格決定、成熟軟骨細胞での石灰化関連基質蛋白の産生調節、軟骨への血管侵入に重要な機能を持っている。さらに Cbfa1 ノックアウトマウスには成熟破骨細胞が存在せず RANKL を介した破骨細胞分化にも関わっている。歯の発生にも必須な因子であり、Cbfa1 は硬組織形成において多様な役割を持った因子である。今回は、それ自身 DNA 結合能を持たず runt とヘテロダイマーを形成し、runt の DNA 結合能を上げると考えられている Cbfb の骨格形成における役割を含めて、ノックアウトマウス、トランスジェニックマウスの結果をもとに Cbfa1 の機能を詳述したい。

ゲノムから歯の再生まで

Ⅳ. 脊椎動物の未分化細胞からの臓器形成と形づくりの制御



浅 島 誠

(東京大学大学院総合文化研究科生命系教授)

【略 歴】

- 1967年 東京教育大学理学部卒業
- 1972年 東京大学理学系大学院博士課程修了(理学博士)
- 1972年 ドイツ・ベルリン自由大学分子生物学研究所研究員
- 1974年 横浜市立大学文理学部助教授
- 1986年 横浜市立大学文理学部教授
- 1993年 東京大学教養学部教授
- 1995年 東京大学総長補佐
- 1996年 東京大学大学院総合文化研究科教授
- 1999年 東京大学大学院総合文化研究科。評議員(兼任)
- 2001年 東京大学大学院総合文化研究科。学部長特別補佐

【受 賞】

- 1. 日本動物学会賞(平成2年)
- 2. 井上学術賞(平成2年)
- 3. Man of the Year 1991 (USA. ABI)(平成2年)
- 4. 木原記念学術賞(平成6年)
- 5. ジーボルト賞(ドイツ政府)(平成6年)
- 6. 東レ科学技術賞(平成11年)
- 7. 持田記念医学薬学学術賞(平成12年)
- 8. 内藤記念学術賞(平成12年)
- 9. 有馬啓バイオインダストリー協会賞(平成12年)
- 10. 上原賞(平成13年)
- 11. 学士院賞。恩賜賞(平成13年)
- 12. 紫綬褒章(平成13年)

【専 門】

発生生物学

1. 「卵から幼生への形づくり」について実験形態学から分子生物学まで行っている。
2. 器官形成の発生生物学
3. 細胞の増殖と分化の分子生物学的研究

【著 書】

「発生とその仕組み」, 「現代の生物学」, 「生物学 24 講」共著, 「発生生物学」朝倉書店, 「現代の発生生物学-英語論文セミナー」共編, 「発生のしくみがみえてきた」岩波書店, 「分子発生生物学」裳華房, 他多数

動物の初期発生では、受精から幼生期までに形づくりの原型が完成される。その胚発生のプログラムの進行の中で、規則正しい遺伝子発現と器官形成、そして胚の統一性に関わる重要な現象が起きている。私達は試験管(in vitro系)の中で胞胚期のアニマルキャップ(未分化細胞塊で多能性をもっている)を用いてそこから、様々な器官形成や組織形成を独自の

系を開発して行っている。現在のところ、外胚葉性の眼や耳胞、脳、中胚葉性の筋肉、前腎、脊索、血球、そして内胚葉性として、腸や膵臓、小腸など14種類の器官や組織を *in vitro* 系でつくることが可能となっている。ツメガエルの胞胚の未分化細胞塊であるアニマルキャップにアクチビンとレチノイン酸を混合して与えることによって組織学的に明確な腎管や膵臓ができてくる。そのような過程において、経時的に発現してくる遺伝子をサブトラクション法などによってスクリーニングを行っていくつかの新規の遺伝子にクローニングされ、解析された。これらの遺伝子の発現は正常胚でも確認され、全く正常胚と同じであることもわかった。また電顕像や免疫組織学なども行われ、試験管内で作られた腎管と正常胚と比較され、同様な結果を得た。

このような未分化細胞から各器官や組織をつくることは、それらの個々の器官がどのようにしてできてくるのかといった分子生物学的アプローチが可能になるだけでなく、分子生物学的な治療や診断にも生かされる可能性がみえてきた。また最近、ヒトのES細胞や幹細胞の試験管内での分化制御の研究も進んでいるので現状と今後の展望についても述べてみたい。