

グローバルCOEプログラム「オルガネラネットワーク 医学創成プログラム」の目指すもの

米田悦啓*

夢はバラ色



Global COE Program for Frontier Biomedical Science
Underlying Organelle Network Biology

Key Words : Medical Sciences, Cell Biology, Glycobiology, Microbiology

1. はじめに

生命の基本単位は「細胞」である。ヒトをはじめとする真核生物の細胞の最も大きな特徴の1つは、細胞膜に囲まれた1つの細胞の中に、さらに脂質二重膜で包まれた機能的コンパートメントである「オルガネラ（細胞小器官）」が存在することである。オルガネラには、核、ミトコンドリア、ペルオキシソーム、小胞体、ゴルジ体、リソソームなどがあり、それぞれ独自の機能を発揮しながら、互いに情報交換することにより、調和の取れた、複雑な生命現象の営みを可能にしている（図1）。生命の基本単位である細胞の機能をシステムとして理解し、その破綻として起こる様々な病態の本質を解明し、治療に結び付けていくためには、細胞を構成する分子機能集合体であるオルガネラ間コミュニケーション、つまり、オルガネラネットワークを理解することが必須であるという考えが、本グローバルCOE形成の基本的理念である。

2. 拠点形成の目的

生命科学は、ゲノム、プロテオーム、グライコームなどの網羅的解析を通して、個々の分子機能の解明や分子間相互作用の理解が急速に進み、その発展



図1

形として、システムバイオロジーなどの技法が取り入れられ、生命をシステムとして理解しようとする試みが進められている。しかし、現在の解析は主に分子ネットワークのレベルに留まっている。そこで、本拠点では、オルガネラネットワークに着目し、様々なオルガネラを対象として研究する細胞生物学、オルガネラネットワークの構築に必須の役割を果たす糖鎖サイクルを研究する糖鎖生物学、オルガネラネットワークを極めて巧みに利用して子孫を増やそうとする病原体と宿主細胞のインターフェースを研究する感染症学を融合することにより、オルガネラネットワーク医学と呼ぶべき、全く新しい医学の分野を開拓し、その成果を基盤として、感染症、神経筋疾患、免疫疾患、癌、生活習慣病や老化など、多くの因子や環境が複雑に絡み合う病態の解明と治療に新たな視点の導入と展開を可能にする、世界で唯一の教育研究拠点の樹立を目的としている（図2）。

3. 拠点形成の経緯

本拠点は、大阪大学で進められてきた、2つの21世紀COEプログラムの成果に基づいている。1



*Yoshihiro YONEDA

1955年9月生
大阪大学・医学部・医学科（1981年）
現在、大阪大生命機能研究科 細胞ネットワーク講座 教授 医学博士 細胞生物学
TEL : 06-6879-4605
FAX : 06-6879-4609
E-mail : yyoneda@anat3.med.osaka-u.ac.jp



図 2

つは、「疾患関連糖鎖・タンパク質の統合的機能解析（拠点リーダー：谷口直之）」であり、糖鎖生物学とオルガネラ異常をともなう疾患に焦点を当てた世界最高水準の教育研究を目指して推進された。このプログラムでは、谷口拠点リーダーの下、糖鎖科学と他領域との融合を目指した人材を育成するため、システム糖鎖生物学セミナーを理学研究科と医学系研究科で交互に行ったり、合同会議をイタリアとドイツで開催するといった努力を続けた。また、糖鎖の Bioinformatics training course をドイツで共催し、若手研究者を多数派遣した。一方、海外からトップレベルの研究者を招き、若手研究者に討論する機会を作ってきた。研究成果として特筆すべきは、世界 22 機関の糖鎖分析専門家による質量分析による糖鎖解析法の Pilot study を行い、幅広い研究者が使用可能な解析法の標準化という画期的な成果を挙げ、世界の糖鎖生物学に大きな貢献をした。もう 1 つは、「感染症学・免疫学融合プログラム（拠点リーダー：菊谷仁）」であり、感染症学と免疫学を統合した学際的な融合研究拠点の形成を目的とし、研究成果のトランスレーショナルリサーチ、感染症予防法の確立、アレルギー・自己免疫疾患制御を試みるとともに、21 世紀を担う国際的な人材の育成を進めてきた。このプログラムでは、菊谷拠点リーダーの下、拠点全グループが参加する定期的な研究発表会、advanced seminar series、アジアの学生の教育支援トレーニングコース、国際シンポジウム、フランスのパスツール研究所との合同セミナーなどを通じて国際的に通用する研究者の育成に努めた。研究成果として、審良らによる自然免疫機構の解明は特筆すべきである。審良は免疫研究の世界第一人者

としてロベルト・コッホ賞、学士院恩賜賞など数々の権威ある賞を受賞するとともに、論文の引用件数において 2 年連続世界一位となる成果を挙げてきた。これらの成果は、世界トップレベル研究拠点「免疫学フロンティア研究センター」設立へと結実し、名実ともに世界最高水準の教育・研究環境の基盤が大阪大学に整備される結果となった。

以上のような、2 つの 21 世紀 COE プログラムの成果を受け、これらの優れた実績を大きな財産として活用し、細胞生物学分野でこれまで精力的に進められてきた、個々のオルガネラの構造や機能に関する、遺伝子レベル、分子レベルの視点のみでは解明できない、様々なオルガネラ間のコミュニケーションを統合的に理解するため、幅広い生命科学の基盤となる学問領域である細胞生物学に、21 世紀 COE プログラムで築き上げた感染症学、糖鎖生物学の視点を新たに融合させようとする、世界で初めての拠点構想が練られた。

4．研究戦略構想 - その 1 - : オルガネラネットワーク解明への分野融合的研究の推進

まず、個々のオルガネラの構造や機能を解析するだけでは到達できない、様々なオルガネラ間のコミュニケーションを統合的に理解するための研究戦略を立てる。疾患を対象にした研究は、医学、生命科学にしばしば大きなブレイクスルーをもたらす。感染症は、病原体が細胞のオルガネラシステムを巧みに利用し、宿主細胞を死滅させることなく、子孫を増殖させることによって成立する。一方、オルガネラ機能には、細胞内タンパク質の糖鎖付加が密接に関わるとともに、糖鎖異常が原因とされる疾患が数多く明らかになってきた。そこで、これまでの感染症学、糖鎖生物学の研究を細胞生物学に有機的に融合させ、細胞内オルガネラネットワークの解明を目指す。

5．研究戦略構想 - その 2 - : オルガネラネットワークの理解に基づく感染症、神経変性疾患などの病態の統合的理解と治療戦略の開発

病原体の侵入から感染の成立に至るまでのメカニズムと、病原体が宿主細胞に及ぼす影響をオルガネ

ラネットワークの理解に基づいて追求し、宿主 病原体相互作用を真に理解する。さらに、オルガネラネットワークと病原体の相互関係を遮断する技術の開発を目指し、感染症予防・治療に向けた新たなパラダイムの治療戦略を考案する。また、小胞体でのタンパク質品質管理の破綻による神経変性疾患など、オルガネラ機能の破綻が原因と思われる疾患の病態の本質解明を目指し、オルガネラネットワークという新たな観点で統合的に病態を解析するとともに、その疾患の本態に密に関連した鍵となるタンパク質群や糖鎖修飾を標的にした診断法の確立や治療の開発を目指す。

6. 教育拠点形成構想

21世紀COEプログラムが目指してきた感染症学、免疫学の融合、糖鎖生物学と医学の融合に加えて、細胞生物学の視点を加えた、細胞生物学、糖鎖生物学、感染症学を含む基礎医学・臨床医学の融合という、これまで試みられたことのない分野融合を強力に推進できる、リーダーシップを持った国際的に通用する若手研究者の育成が本プログラムの人材育成最大の達成目標であると考え、以下のような具体的な教育プログラムを構想している。つまり、Researcher Development (RD) Program コースの設置：企業を含め、社会的要請の強いリーダーシップ力養成を目指し、国内外の卓越した研究者や企業人を講師として招へいし、将来のリーダーとしての素養を身につけるための新たなコースを設ける。部局横断的大学院カリキュラムの構築：幅広く厚みのある総合力を持った“骨太の”研究者育成を目指した、医学系研究科、薬学研究科、歯学研究科、理学研究科、生命機能研究科、微生物病研究所にまたがる分野融合型大学院教育プログラムを提供する。分野融合のためのプロジェクト研究支援や若手勉強会：

部局の壁を超え、分野の壁を超えたプロジェクト研究を積極的に支援し、柔軟な対応のできる若手研究者を育成する。国際若手研究者ミーティングの開催：国際的に通用する研究者育成のため、若手研究者主催の国際ミーティングを合宿形式で行い、ボトムアップ型国際交流を図る。国際ネットワークの構築：海外拠点との連携を広げ、ジョイントミーティングなどを開催する。

7. 本プログラムから生まれるもの

本プログラムがカバーする学問分野は、細胞生物学、糖鎖生物学、感染症学を含む基礎医学・臨床医学であり、これまでに類のない分野融合となっている。細胞生物学分野では、真核細胞の大きな特徴の1つであるオルガネラに着目した研究が脈々と続けられ、個々のオルガネラの構築や機能については、分子レベルでの理解が進んできたが、オルガネラ間のネットワークに関する統合的解明は進んでいない。一方、近年の糖鎖に関する研究の急速な進展から、多くの糖鎖遺伝子が単離され、糖鎖とオルガネラの関係が明確に見えてきた。また、病原体の感染機構では、細菌とその毒素、ウイルスは特定の糖鎖を認識し様々なオルガネラの機能を巧みに利用して感染を成立させることから、細胞生物学と糖鎖生物学、感染症学のインターフェイスも見えている。そこで、オルガネラをネットワークとして捉え、各種疾患の病態を、オルガネラネットワークの中で理解していくことは、医学、生命科学の発展に全く新しい切り口と展望を拓くことになり、期待される効果は計り知れない。さらに、その成果を基盤として、感染症、神経筋疾患、免疫疾患、癌、生活習慣病や老化など、従来の分子レベルの解析のみでは解明できない病態の解明と治療に新たな方向性が見えてくるであろう。