



国立大学法人
東京医科歯科大学

医科歯科大 BLOOM!

March 2017 No.22

特集

オートファジーの 臨床への応用



本学の第3期中期目標のビジョンとして「知と癒しの匠を創造し、人々の幸福に貢献する」を掲げました。この基本理念を実現するため、大学構成員全員が使命感と愛校心を持って、目標実現に向かって全力を尽くせるように、大学改革に努力してまいりますと考えています。

具体的には、本年度から始まった第3期中期目標期間において、大学の機能強化を行うため、4つの戦略を立ち上げました。

一つ目の戦略は、新たな概念の先制医療の研究を推進するとともに、国内外で活躍できるグローバル人材を育成するため、各種医療情報を統合的に扱う統合的先制医療保健学の世界的教育・研究拠点を形成することです。そのため、大学院の改組を行い、バイオインフォマティクスなど各種の医療系情報や、医歯保健学におけるIoT、AI、ロボティクスなどについて統合的に取り扱う人材育成と研究を行う教育研究分野を設置したいと考えています。

二つ目の戦略は、全学的組織である統合教育機構と統合国際機構の連携により、これまで継続的に取り組んできた医学・歯学・教養教育改革や海外拠点活動の実績を基にさらに発展させ、医学・歯学教育カリキュラムの革新的なアドバンス・モデルを開発し、TMDU型教育として発信、浸透させていくことにより国際化を牽引していくことです。

私は、各国の実情に応じた教育カリキュ

第3期中期目標期間に臨む

ラムでの教育指導や医療システムの構築など現地社会の中での医療系人材育成を継続的に実施していくことが、真の国際貢献だと考えています。

したがって、既に開講したチリ大学及びチュラロンコン大学のJDP（ジョイント・ディグリープログラム）に引き続き、ガナナ大学やマヒドン大学との教育研究に係る連携体制に向けて具体的な検討を進めてまいりますと考えています。

三つ目の戦略は、本学の特色・強みである先端的な医学・歯学・工学の有機的な連携を図り、基礎研究を速やかに医療の現場に生かす先端医歯工学研究拠点を形成することで、優れた研究成果の情報発信や社会実装を促進することです。

本学の研究領域における学内組織の壁を打破し、強みの分野を戦略的に支援するため、統合研究機構を設置し、画期的なイノベーションの創出及び実用化を加速していきたいと考えています。

さらに産官学連携を充実させるための機構改革を行い、産官学連携推進による外部資金獲得も強化していきたいと考えています。

四つ目の戦略は、統合情報機構の設置であります。学内外のデータを一括して集積・分析して管理運用することで、教員評価・給与体系など国際通用性を図ることにより、外国人教員等の雇用環境整備を図り、教育・研究の国際化を促進したいと考えて

います。また、本学の各分野の強み・弱みを把握・分析することによる教育研究力の強化や、学内資源の効率的な活用によるコスト削減を実現し、大学の経営改善や学生支援、教育、あるいは臨床医歯学の質向上に努めていくマネジメント改革を促進していきたいと考えています。

以上4つの戦略に加え、医学部附属病院と歯学部附属病院との連携をさらに強化し、両病院の経営安定化を図るため、統合診療機構を設置することとしています。これにより、大学全体の視点から病院を運営して医療と臨床医歯学教育の質向上と大学の財政強化を図りたいと考えています。

統合教育、統合研究、統合診療の3機構を縦軸にし、統合国際、統合情報を横軸にした新たなガバナンス体制を構築することにより、将来の大学運営に資する戦略を企画し実施してまいります。将来の東京医科歯科大学のあるべき姿を見据えて、学内構成員が一致団結して取り組める体制を整えながら、大学改革を進めていく所存であります。

学長が身に着けているバッジとネクタイは、本学オリジナル。大学基金の寄附者へ贈呈しています。

4

特集

ノーベル賞受賞で加速する オートファジーの 臨床への応用

水島昇 教授 東京大学 大学院医学系研究科
清水重臣 教授 東京医科歯科大学 難治疾患研究所
渡辺守 教授 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

稲澤譲治 教授 東京医科歯科大学 難治疾患研究所
岡澤均 教授 東京医科歯科大学 難治疾患研究所

14

医療研究 ★ 最前線 未来医療を拓く
着床障害の原因となる遺伝子を同定
原因診断につなげて妊娠率向上へ
大学院医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野
金井正美 教授

印刷技術を活用して細胞を積層化
歯周組織などの再生医療に応用
大学院医歯学総合研究科寄附講座 ナノメディスン(DNP) 講座
岩崎剣吾 講師

18

附属病院 ◎ 診療科訪問
歯学部附属病院 先端歯科診療センター

19

卒業生の今 ◎ 「活躍する医科歯科人」
株式会社ロッキーマウンテンモリタ
管理部 開発・技術サービス課
小野由貴奈氏

20

医科歯科大生 file ◎ 「自ら問い、自ら導く学生たち」
歯学部歯学科4年 **竹村 修さん**

21

医科歯科百景
解体新書

22

Campus Information



今号の表紙

国府台は千葉県市川市の北西部にあり、千葉県の自然豊かな文教地区として知られています。東京医科歯科大学国府台キャンパスには教養部が置かれていて、1年生はおもに国府台キャンパスで授業を受けます。

東京医科歯科大学 学長

吉澤靖之

Yasuyuki Yoshizawa



ノーベル賞受賞で加速する

オートファジーの 臨床への応用

「オートファジーを応用した

炎症性腸疾患の治療法を開発する」



渡辺 守 教授
東京医科歯科大学
副学長(研究・産学連携担当)
大学院医歯学総合研究科
消化器病態学

「オートファジーの仕組み、
働きを明らかにする」

水島 昇 教授
東京大学
大学院医学系研究科
分子生物学分野



「新規オートファジー機構を解明して
疾患や病態に応用する」

清水重臣 教授
東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
病態細胞生物分野



細胞内でタンパク質などを分解するオートファジーは単なるリサイクル現象ではなく、
さまざまな疾患との関連も分かるなど多方面での研究が進む。

そのような中、「オートファジーの父」ともいわれる東京工業大学の大隅良典栄誉教授が
2016年のノーベル生理学・医学賞を受賞し、臨床応用への期待がますます高まっている。

本特集では、オートファジー研究の分野横断的な研究の発展に貢献した東京大学の水島昇教授をはじめ、
東京医科歯科大学でオートファジー研究に従事する研究者が集まり、
各分野におけるオートファジー研究の現状や今後への展望などを話し合った。



「神経変性疾患における
オートファジーの役割を解明」

岡澤均 教授
東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
神経病理学分野



「ゲノム解析により
がんとオートファジーの関連を紐解く」

稲澤譲治 教授
東京医科歯科大学
難治疾患研究所
ゲノム応用医学研究部門
分子細胞遺伝分野





オートファジー研究者

座談会

病態解明から創薬、治療まで見据え それぞれが進む「今」と「これから」

オートファジー研究の現状



清水 まずは長年にわたり大隅先生と一緒にオートファジー研究を進めてきた水島先生から、大隈先生のノーベル賞について感想を聞かせてください。

水島 実は、今年度の受賞になるとは思っていませんでした。というのも、オートファジーは具体的にはまだ社会の役に立つレベルに達していないからです。それでも受賞したということは、基礎研究の部分が評価されたということで、基礎研究者にとっては大変うれしいことだと思っています。同時に、今後どのように役に立つ分野に育てていくか、プレッシャーも感じています。

清水 確かに、オートファジーは医学、生物学に大きなインパクトを与えました。私の場合は、肝臓移植の問題点を解決できればと細胞死の研究を始めて、その中でオートファジーも研究テーマの1つとして取り組むようになりました。先生方はどうようなきっかけでオートファジー研究を始めることになったのでしょうか。

岡澤 私の専門分野は神経変性疾患で、オートファジーに関わらず、さ

まざまな現象の変化を見てみたいと思っています。脳内の変化をヒトで観察することはとても難しいのですが、生きたマウスの脳内で起きているオートファゴソームの変化を2光子顕微鏡で観察することができました。その先にはヒトでも見えるようになるのではないかと、という淡い期待を抱いています。

稲澤 私自身は、ベクリン1のヘテロ欠損マウスの乳腺で比較的良性の腫瘍ができるという論文が出たことが、オートファジーとがんの関係を意識するようになったきっかけです。その後オートファジーとの関わり方を模索していましたが、進行がん細胞に対してオートファジーは生存機能として働くことが分かり、がんととってオートファジーは両刃の剣といわれるようになりました。

米国ではオートファジー阻害剤と既存の抗がん剤を併用した臨床試験が多数実施されていますし、私たちもそのような観点からオートファジー研究に取り組めればと考えています。

渡辺 2007年に発表されたヒトゲノムの網羅的解析(GWAS)におい

オートファジー研究の歩み

1955年

クリスチャン・ド・デュープがラットの肝臓細胞の細胞分画法を用いてリソソームを発見。翌年には、電子顕微鏡を用いてリソソームが細胞小器官であることを報告。

1963年

ド・デュープは細胞内でタンパク質が分解される仕組みに対して「オートファジー」と名付けた。



オートファジーと名付けた
クリスチャン・ド・デュープ
(1917~2013)

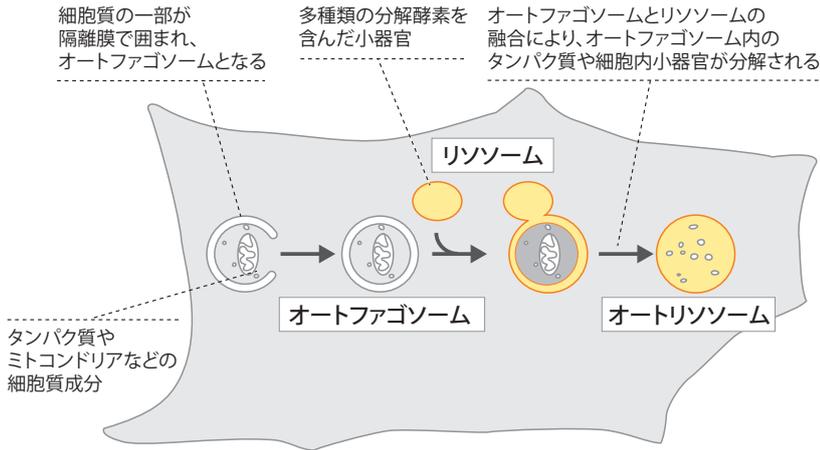
1988年

現・東京工業大学の太隅良典栄誉教授(当時は東京大学)が飢餓状態の酵母細胞の液胞を光学顕微鏡で観察中、液胞内でタンパク質が激しく動くオートファジーの過程を世界で初めて観測。

1993年

出芽酵母のオートファジーが欠損した変異体 *atg* 変異体を単離。これによりその後のオートファジー研究が大いに発展する。

オートファジーの臨床への応用



【オートファジーの模式図】
オートファジーでは、細胞質の一部が「隔離膜」によって取り囲まれ、細胞の成分を含んだまま「オートファゴソーム」が形成される。その後、オートファゴソームと分解酵素を含む「リソソーム」が融合(合体すること)によってオートファゴソームの中身が分解される。(図作成：水島教授)



栄養飢餓状態のマウス線維芽細胞 (東京医科歯科大学 酒巻有里子撮影)。

で、炎症性腸疾患に関与する遺伝子としてオートファジーで重要な遺伝子が含まれていました。それまで着目されていなかったオートファジーが、炎症性腸疾患研究でトピックとなりました。しかもその遺伝子の1つは水島先生が見つけた Atg 16 L1 だったのです。ですから水島先生が東京医科歯科大学に来られると知り大喜びしました。残念ながら Atg 16 L1 の変異は日本人では関係ありませんでしたが、水島先生にはノックアウトマウスをはじめさまざまな解析ツールや抗体などをご提供いただきました。

清水 水島先生がオートファジー研究を始めたきっかけは言うに及ばずですが、大隅先生のもとでオートファジー研究を始められてから現在まで、オートファジー研究は大きく変化してきました。渡辺先生の研究

でもそうですが、水島先生がノックアウトマウスを作ったことが、その後の研究領域が一気に広がったことに影響していると思います。

水島 オートファジーの論文数が大幅に増えたのは2004年頃でした。マウスでオートファジーが見えるようになり、オートファジーの機能を阻害できるようになった年です。それ以降研究者は圧倒的に増えました。オートファジーを見ることは今でもかなり難しいことです。これから整理されていくと思います。課題はたくさんあります。

清水 大隅先生はインタビューなどで「まだ酵母でやるのがたくさんある」とおっしゃっています。

水島 私もその通りだと思います。今回ノーベル賞の対象となった研究のタイトルは「オートファジーのメカニズムの発見」であって、「解明」ではありません。基本的な因子は見つかりましたが、それがどう働いてオートファジーに繋がるのか、オートファゴソームの口が閉じたことをどのように認識しているか、といったメカニズムはほとんど分かっていません。今は、解くべき重要な問題がやっと分かってきたという段階です。

清水 オートファジー研究については、本学内でもいくつもの研究成果

2016年

大隅良典栄誉教授がノーベル生理学・医学賞を受賞。



ストックホルムでのノーベル賞授賞式晩餐会后、大隅先生と。

2011年

全身全ての臓器でモザイク状にオートファジー機能を欠損した Atg5モザイク欠損マウスの作製に成功(水島)。

2004年

オートファジー機能を欠損した Atg5ノックアウトマウスの作製に成功(水島)。

2004年

現・東京大学の水島昇教授(当時は基礎生物学研究所)が、オートファゴソームを蛍光標識するトランスジェニックマウスの作製に成功。

1997年

オートファジー関連遺伝子の ATG1 を同定(大隅)。



水島 昇 教授

東京大学
大学院医学系研究科
分子生物学専攻

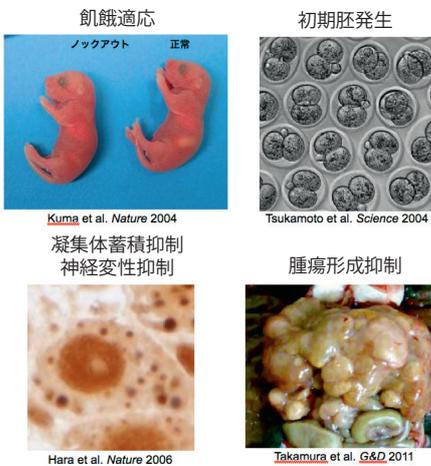
【主な研究内容】

- オートファジーのメカニズムの解明
オートファゴソーム形成因子や栄養シグナル伝達因子などを中心に解析。新生児期や着床前の初期胚発生時など、飢餓や受精によって誘導されるオートファジーや、基底レベルの恒常的オートファジーの生理的意義を解明した。
- オートファジーモニター法の開発
オートファゴソーム蛍光標識トランスジェニックマウスやAtg5ノックアウトマウスなど、オートファジー検出のためのモデル動物を作製。現在も普遍的なオートファジー定量方法、診断法の開発に取り組む。
- オートファジーと疾患の関連
神経変性疾患の1つであるSENDAの原因遺伝子の1つとして、オートファジーにかかわるWDR45遺伝子を同定した。

が挙げられています。基礎分野での現状はいかがでしょうか。

稲澤 4千数百のがんシークエンスのデータベースを見ると、オートファジーに関わる分子のうち、18%程度にミスセンス変異や機能がなくなるような変異がありました。また、がん細胞の中にはAtg5などオートファジー関連遺伝子に特異的に変異が見られることも分かっています。私たちは、そのような変異の特徴を一つひとつ調べています。

岡澤 神経変性疾患は変性したタンパク質が脳内に溜まるのが最大の特徴で、溜まるメカニズムと同じくらい除去するメカニズムも重要だとされています。この部分にとってオートファジーが非常に重要だということが分かってきて、広く認識されるようになりました。しかし、疾患によってもかなり違いがあり、役割も単純ではないようです。



【水島昇教授の研究成果】
Atg5欠損マウスを用いて、生後間もなくや初期胚発生時など飢餓適応に重要であることを示した(上段)。オートファジーには細胞内のクリアランスや腫瘍発生を抑制する作用があることも明らかにした(下段)。

栄養素などのリサイクル

細胞内浄化品質管理

オートファジーと疾患

清水 オートファジーの機能が低下すると、さまざまな病気が起きることが分かっています。オートファジー

遺伝子が原因となって起こる病気というところ、今明らかになってきているものでは、炎症性腸疾患、SENDAや

例えば、パーキンソン病ではパークインとピンク1というオートファジーと直接関わる分子で遺伝子変異が起こるというエビデンスがありますが、アルツハイマー病ではアミロイドの産生を促進するという考えに立つデータも出ています。しかも、他の変性疾患では細胞の中に変性タンパク質が溜まるのですが、アルツハイマーの場合は細胞の中にも細胞の外にもタウタンパクが溜まり、その兼ね合いがよく分からないのです。**清水** 臨床研究の分野ではどうでしょうか。

渡辺 クロイン病の治療では「ミラクル・メディスン」と呼ばれるほど抗TNF α 抗体の治療効果は高く、私たちはTNF α によって誘導されるユビキチン調節遺伝子に着目して研究を進めてきました。当研究室の大島助教はこの遺伝子がクロイン病に関与する遺伝子であることを明らかにしましたが、ユビキチンを介してオートファジーにも関与していることを明らかにしました。炎症性腸疾患にオートファジーが関わることは間違いのないと思いますが、その役割はまだ十分には分かっていません。





清水重臣 教授

東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
病態細胞生物学分野

【主な研究内容】

- **新規オートファジー機構**
「alternative macroautophagy」の発見
哺乳動物のオートファジー機構に不可欠とされてきたAtg5、Atg7などを必要としない新しいオートファジー機構をAtg5ノックアウトマウスの赤血球の解析により発見。
- **新規オートファジー機構の解析**
新規オートファジー機構には、Ulk1という分子が関わっていることを発見。さらに、この機構が赤血球からミトコンドリアが除去されるメカニズムに関わっていることを明らかにした。また、放射線や薬剤によって細胞のDNAが傷つけられた際に、オートファジーが細胞を守るときの働きを解明した。

パーキンソン病などの神経変性疾患が挙げられます。タンパク質が溜まっていく病気であるポリグルタミン病も、オートファジーを誘導することによる治療効果が期待できるといふ論文がありました。

渡辺 クローン病発症には環境要因も大きく関わり、腸管上皮のバリア機能の中心であるパネート細胞が重要とされています。クローン病ではこのパネート細胞が死んでいることが観察されており、大島助教の指導で大学院生が細胞死シグナルがオートファジーに関与する新たな方法を明らかにしました。また、環境要因として食事の西洋化も言われていますが、脂肪酸でオートファジーが誘導される新しいメカニズムも見つけました。パネート細胞は幹細胞の分化機能にも影響していますので、これらの発見を発展させオートファジーを制御することによってバリア機能

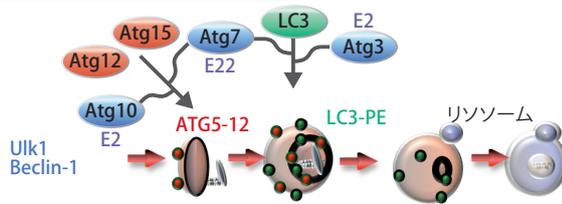
または幹細胞の機能回復をできるようにならないかと期待しています。

水島 それらの病気にオートファジーが関わっている可能性は高いと思いますが、必ずしもオートファジーが原因であるとは言い切れません。酵母のオートファジー遺伝子はほぼオートファジーだけに使われていますが、ヒトの場合はオートファジーだけに働いているものではなく、むしろ別の機能を持っている可能性が高いです。

渡辺 それはその通りで、マウスの体で起きた腸炎をいくら調べても、それはヒトで起きている腸炎とは別物です。そのように疾患とオートファジーの関係を明らかにすることは難しいのですが、オートファジー関連の機構が実際の病気でも起こっているということを見つけているのは貴重な第一歩になると考えています。

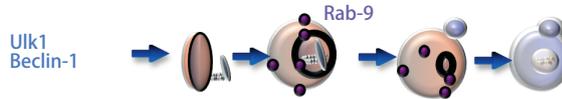
そこには、基礎から見ると、臨床

Atg5依存的オートファジー



【清水重臣教授の研究成果】
Atg5依存的な従来のオートファジーに対して、新規オートファジー機構「alternative macroautophagy」はAtg5に依存せず、実行に関わる分子としてUlk1、PI3kinase、Rab9などが重要であることを明らかにした。

----- 隔離膜 ----- オートファゴソーム --- オートリソソーム -----



Atg5非依存的オートファジー

から見るかという視点の違いも大きく影響しているのかもしれない。もちろん、私たちは両面から研究を進めています。ヒトに還元できない研究はしないというのが私たちのポリシーです。

岡澤 病態の解明に繋がりたいという思いは、私たちも同じです。オートファジーの話とは少しズレますが、神経変性疾患ではどの段階で変性がトリガーされるかという問題もあります。タンパク質が溜まる前のもっと早い段階だとすると、オートファジーが活性化して凝集を取り除いたとしても変性は防止できないこととなります。

水島 となると、初期の段階でオートファジーを活性化して取り除いてしまおうというのでしょうか。家族性の病気ですら変性疾患になるという場合など、事前に全体の濃度が少しでも下がれば進行を遅くすること



渡辺 守 教授

東京医科歯科大学
副学長(研究・産学連携担当)
大学院医歯学総合研究科
消化器病態学

【主な研究内容】

● **炎症性腸疾患とオートファジーに共通する遺伝子から病態を解明**

クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患の発症に強く関与する遺伝子の1つであるTNFAIP3がユビキチンを介してオートファジーを制御していることを明らかとした。また、細胞死シグナルがオートファジーに関与する新たな方法や脂肪酸がオートファジーを誘導する新しいメカニズムも明らかにした。ユビキチンを用いたオートファジー調節に取り組む。

● **培養したヒト腸管上皮細胞を用いた研究**

患者さんの生検検体から培養した生きた上皮細胞を用いてオートファジーの解析を行う。オートファジーを応用した炎症性腸疾患の治療法確立を目指す。

が可能かもしれません。

岡澤 そのような議論が一番進んでいるのがアルツハイマー病です。PETなどでアミロイドが凝集され始めたら、発症していなくても、タンパクが溜まってしまいう前に治療を始めようというのです。

清水 パーキンソン病では、パーキンがミトコンドリアのオートファジー(マイトファジー)に関わるという報告も多数見られます。

水島 パーキンが原因の一部であることは間違いないでしょうが、それがオートファジー不全だからというにはエビデンスが不足しています。パーキンがミトコンドリアの分解に関係することもありますが、そうでないパーキンの機能もたくさんあり、どの機能が損なわれるとパーキンソン病を引き起こすのかはまだ分かっていません。

私は、そういった病気よりもオー

トファジーが正常に働いている病気のほうがオートファジーによる治療の可能性があるのではないかと考えています。オートファジーが正常な病気なら、その機能を促進させることで何らかの効果があるかもしれません。

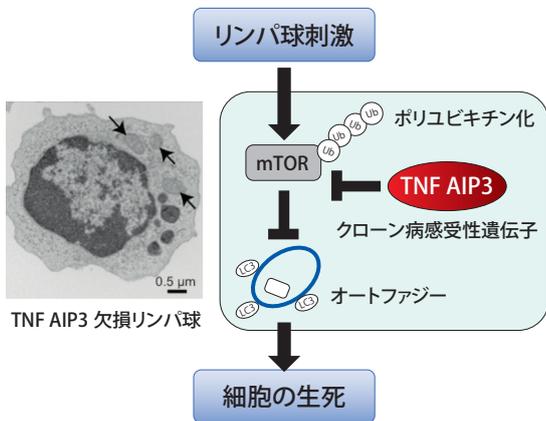
清水 それはつまり、病気の原因とはいえないけれど、治療の対象としてのオートファジーはあり得るということですね。

水島 私はそのほうがずっと多いと思います。

清水 がんの場合はいかがですか。がんもオートファジーに関連するところが多い病気といえそうですが。

稲澤 私もそう思います。しかし、チロシンキナーゼのような強力なドライバー遺伝子としての役割を演じているかといえ、おそらくそうではありません。

がんを起こさせたり、がん化した



【渡辺守教授の研究成果】
TNFAIP3欠損リンパ球(写真)では、ミトコンドリアの腫大やROS産生が増加しており、シグナル解析にてTNFAIP3がMTORのユビキチン化を介してオートファジーを制御していることを明らかにした。

ときの悪性の特性を増強させることで関わりがあると考えているので、実際にオートファジー活性がどの程度影響しているのかを見極めた上でオートファジー阻害剤を投与することを考えていくべきかと思っています。

水島 オートファジーを薬として考えた場合、どうしても難しいのは、オートファジーは分子ではなく、分子が集まって起こる機能であることです。創薬では分子をターゲットにしますが、オートファジーそのものに手を出せません。そこが分子標的治療とは違う難しさです。

とはいえ、プロテアソーム阻害剤は多発性骨髄腫に対するとっても良い薬ですが、プロテアソームの異常によるがんではなく、プロテアソームの機能が正常ながんだからこそ効いています。同じような薬効がオートファジーでもあれば、チャンスはあるかもしれません。



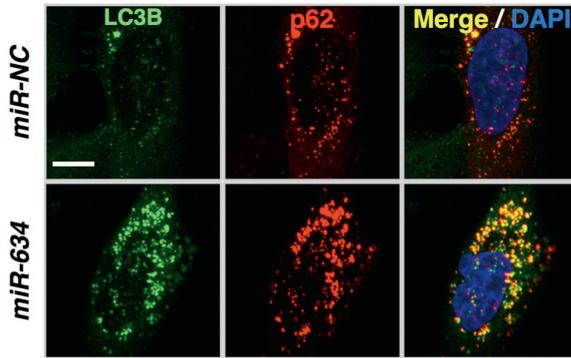
稲澤讓治 教授

東京医科歯科大学
難治疾患研究所
ゲノム応用医学研究部門
分子細胞遺伝分野

【主な研究内容】

- **がんにおけるオートファジーの役割を解明**
がん幹細胞、がんEMT制御異常、がん転移の病態について、オートファジーがどのように関わっているかを解明し、新たながん個別診断・治療に繋げることを目指す。その1つとして、小児急性リンパ性白血病(ALL)細胞におけるオートファジーの働きを見いだした。また、リソソーム分解系の障害ががん病態に強く関与していることを明らかにした。
- **新たながん診断・治療概念の確立**
オートファジー活性を抑制することで細胞内にROS過剰蓄積を惹起し、がん細胞死を誘導する核酸抗がん薬候補のマイクロRNA634を見いだした。

MiR-634-mediated autophagy inhibition is involved in enhancement of chemotherapy-induced cytotoxicity in ESCC cells



【稲澤讓治教授の研究成果】
下段のマイクロRNA-634を発現させた食道がん細胞でオートファジー活性を低下させたところ、細胞内におびたしいオートファゴソーム蓄積が観察される。下段左より、オートファゴソームマーカーのLC3B(緑)、選択的オートファジーの基質分子p62(赤)、それらの共局在(黄色)。

臨床応用に向けた課題

清水 次に、オートファジーによる創薬や臨床応用について考えてみたいと思います。

稲澤 私は、何としてもこの経路を創薬に持っていければと思っています。分子標的薬でも阻害剤には限界がありますし、医療経済効果的にも既存薬と組み合わせながら賢い治療をする必要があります。その点オートファジーフラックスの系は、その格好の標的と考えています。

清水 私の研究室でもオートファジーの抗がん剤の研究を始めていますが、個別化医療が進めば進むほどたくさんの治療戦略が必要になるので、その1つにオートファジーがあってもいいように思います。

水島 オートファジーというのは、

中身を問わず何でも持っていつてくれる便利な機能で、そのいい加減さがメリットになることもあると思います。

まず。神経変性疾患などでは細胞の中を入れ替えることで悪い細胞の濃度が下がり、発症や進行を遅らせることが考えられます。たくさんの治療薬が存在するがんに比べて、現時点で神経変性疾患には有効な治療法がありませんし、オートファジーの治療効果によるインパクトは大きいはずです。ただし、そのようなやり方は効果が表れるまでの時間や、臨床試験にかかる時間がかかなり長くなると思うので、それらをどうクリアするかという問題があります。

岡澤 同じアルツハイマー病でも患者さんや発症部位によって病態は違

いますが、オートファジーが一定の割合で効いているのは間違いないと思います。なので、その仕組みをうまく使って、機能低下している部分を活性化すれば多少なりとも効果があるのではないかと私は期待しています。ただし、臨床試験はかなりのネックで、がんと違って非常に時間がかかりますし、指標が曖昧なので、クリニカルな臨床スケールではなかなか差が付きにくいというのは水島先生のご指摘通りです。

清水 これからは臨床にオートファジーのフィールドが入り込んでいくことが予想されます。海外ではオートファジーセンサーを作って、基礎と臨床がコラボレーションするケースもあるようです。

水島 オートファジーセンサーといたってもバーチャルな組織ではありますが、バーチャルなものだとしても、積極的に基礎と臨床がコラボ



岡澤均 教授

東京医科歯科大学
難治疾患研究所
難治病態研究部門
神経病理学分野

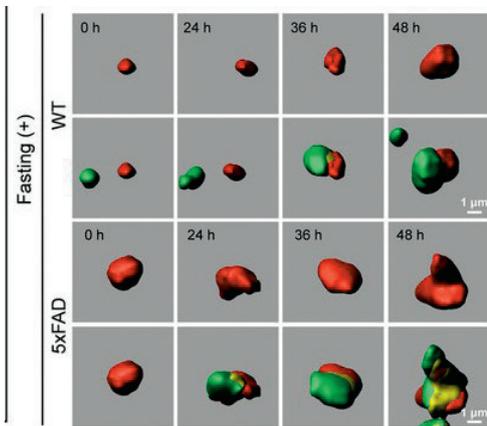
【主な研究内容】

- **生きた脳神経細胞におけるオートファジーを観察する技術を開発**
オートファゴソームのマーカ分子から作製した蛍光タンパクを脳内に発現させ、生きたマウスの脳内でオートファゴソームの変化を2光子顕微鏡で観察する方法を開発。脳における飢餓誘導性オートファジーが神経細胞で実際に存在することを証明した。
- **アルツハイマー病におけるオートファジーの役割の解明**
アルツハイマー病においては飢餓誘導性オートファジーが亢進するが、それにより細胞内にβアミロイドを蓄積させていることを明らかにした。

レーションするような場があることに意義があります。

渡辺 私も水島先生から研究に必要なツールをご提供いただいています。清水先生や稲澤先生と共同研究をするようなことは極めて少ない。研究担当の副学長という立場でも、こんなに優れた研究医、臨床医がいるのに接点がないというのは、本学にとつての大きな課題だと痛感しています。オートファジーという生命現象は基礎から臨床のさまざまな分野を繋ぐとても良い役割を果たせるはずなので、各分野が繋がる良い機会にしていかなければと思っています。

岡澤 神経分野でも、基礎と臨床が一体となって研究を進めていくことは、絶対に重要なことです。現象としてのオートファジーの仕組みを理解する喜びがある一方で、医学部出身者としては最終的にヒトに結びつ



Source: <http://www.nature.com/articles/srep12115>

【岡澤均教授の研究成果】
食餌制限をした野生型(WT)とアルツハイマー病モデルマウス(5x FAD)の神経細胞。それぞれ上段はTAMRA-β-アミロイド、下段はTAMRA-β-アミロイド+ EGFP-LC3小胞を注射。24、36、48時間後と観察。エンドソーム(赤色)とオートファゴソーム(緑色)との相互作用が時系列的に観察された。

けたいという思いがあります。

渡辺 私たちはヒトの腸の上皮細胞を培養できる特殊な技術を持っていて、誰の腸上皮細胞でも培養することができそうです。その技術を使って、オートファジーの変異を調べたり、オートファジーという現象を単純化して理解するような基礎的研究に活用したいと考えています。

清水 やはり、一番の課題は、オートファジーの異常をどうやって診断するかだと思います。

水島 オートファジーではオートファゴソームが見えただけではダメで、膜の内部が分解されるころまで確認しないといけません。最近になって、分解したところまで追跡できる新しい検出方法を開発しましたので、マウスの研究はこれからやりやすくなると思います。肝心のヒトの場合、現状では、オートファジー関連遺伝子に異常があるからオート

ファジーに異常があるという見方が唯一の手がかりです。しかし、オートファジーの診断、定量化は確実に進めていかなければいけない大きな課題だと認識しています。

岡澤 神経変性では、PETでいろいろ分かるようになっていきます。単純な凝集物だけでなく、さまざまなレセプターの動態なども見えるようになってきているので、全体が見られるかどうかはまだ分かりませんが、工夫次第で見えるようになるのではないかと期待しています。

稲澤 オートファジーの診断は、がんの個別化医療、精密医療にも繋がる重要なポイントです。今回は、東京医科歯科大学の各分野の研究者が集まりデイスカッションでできる良い機会になりました。

清水 そうですね。今後のオートファジー研究を盛り上げるためにも、お互いがんばっていきましょう。 **B**

基礎から臨床まで幅広く展開

東京医科歯科大学のオートファジー研究

東京医科歯科大学では、基礎から臨床まで、いくつものオートファジー研究が行われている。

ここでは、前ページまでに掲載できなかった本学発の研究成果の一部を紹介する。

これらの研究がきっかけとなり、診断法の確立や新たな治療法の開発など、臨床応用が進むことが期待されている。

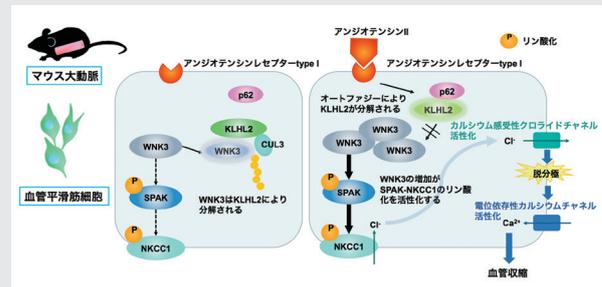
● アンジオテンシンIIによる血管収縮にオートファジーが関与
— 高血圧の新規治療法開発への応用が期待 —

(2015年：大学院医歯学総合研究科 腎臓内科学分野 内田信一教授)

大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授らは、強力な血管収縮物質であるアンジオテンシンIIが、腎臓において塩分感受性高血圧を引き起こすWNKというタンパク質をどのように制御しているかを明らかにした。マウスや血管平滑筋細胞にアンジオテンシンIIを投与する実験を行ったところ、アンジオテンシンIIの刺激により選択的オートファジーが誘導されることで分解されたKLHL2というタンパク質が減少。それによりWNK3の分解が抑制されたことが、結果として血管収縮につながっているというメカニズムを発見した。

この研究は、未だ不明なところの多い高血圧を引き起こす血管収縮の過程において、オートファジーが関与しているという新しい分子機序を明らかにしたもので、WNK3やKLHL2と

アンジオテンシンIIによる血管収縮のしくみ



いった分子、またはオートファジーという現象をターゲットとした新しい高血圧治療の開発に繋がるものとして期待されている。

● 飢餓により誘導されるオートファジーに伴う“細胞内”アミロイドの増加を発見
— 過度な食事制限はアルツハイマー病を加速する可能性を示唆 —

(2015年：難治疾患研究所 神経病理学分野 岡澤 均教授)

● 放射線による細胞死を抑制する新たなメカニズムを解明
— オートファジーの新たな細胞保護機構 —

(2016年：難治疾患研究所 病態細胞生物学分野 清水重臣教授)

● 細胞内のタンパク質を分解する新しい仕組みGOMEDを発見
— 糖尿病罹患者の血糖調節への関与の可能性 —

(2016年：難治疾患研究所 病態細胞生物学分野 清水重臣教授)

● オートファジーによる中心対数制御
— がん発生や悪性化に関わる中心体数の異常にオートファジーが関わることを解明 —

(2016年：難治疾患研究所 病態細胞生物学分野 清水重臣教授)

● 急性リンパ性白血病細胞においてオートファジー阻害は
L-asparaginaseの感受性を増強させる

(2017年：難治疾患研究所 分子細胞遺伝学分野 井上 純講師、稲澤讓治教授)

● 卵巣癌におけるオートファジー活性の意義と個別化医療の開発

(2016年：難治疾患研究所 分子細胞遺伝学分野 稲澤讓治教授)

● オートファゴソームの内膜分解を促進する機構を哺乳類細胞で発見

(2016年：医歯学研究支援センター 酒巻有里子技術職員、東京大学大学院医学系研究科 水島 昇教授)

● 細胞死シグナルがオートファゴソーム形成に関与する新たなメカニズムを発見

(2015年：大学院医歯学総合研究科 消化器病態学分野 渡辺 守教授)

● 長鎖脂肪酸がオートファジーを誘導する新たなメカニズムを発見

(2017年：大学院医歯学総合研究科 消化器病態学分野 渡辺 守教授)

世

界初の体外受精により「試験管ベビー」が誕生したのは1978年のこと。それから約40年の間に体外受精や顕微授精などの生殖補助医療（ART: Assisted Reproductive Technology）はめざましい発展を遂げた。

日本産科婦人科学会の集計によると、2014年に国内の医療機関で行われた不妊治療は39万件以上。この件数は世界一で、同年に体外受精などで生まれた子どもは4万7000人と、21人に1人になる。しかし、誰もが妊娠するわけではなく、これほどの多くの人が不妊治療を受けても、出産に至るのは20%程度でしかない。

ART技術の中でも胚（受精卵）の培養技術や良好胚選別技術は近年著しく向上し、良い胚を母体に

Research Worker Number 22

着床障害の原因となる遺伝子を同定 原因診断につなげて妊娠率向上へ

大学院医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野 金井正美 教授



かない・まさみ
1986年大阪府立大学農学部獣医学科卒業。
1988年同大学院農学系研究科修了（獣医師）。
1992年東京大学大学院農学系研究科修了（農学博士）。東京都臨床医学総合研究所、豪クイーンズランド州立大学Centre for Molecular and Cellular Biology、杏林大学医学部解剖学教室を経て、2010年より現職。実験動物センター長を兼任。主な研究分野は、発生工学、生殖生物学。

戻せるようになった。それでも妊娠に至らない原因としては「着床障害」が考えられるが、その診断法・治療法は確立されていない。

ヘテロマウスの異変から 着床に関わる遺伝子を発見

卵胞から排出された卵子が卵管の中で精子と出会い、受精卵になる。受精卵は分割を繰り返しながら子宮に運ばれ、卵巣ホルモンの影響で厚くなった子宮内膜に潜り込む。これが着床した瞬間で、ここから胎盤が形成され、胎児が育っていく（図1）。

このダイナミックな妊娠のプロセスのはじめに、母体側ではどんなシグナルが発せられ、受精卵が受け入れられるのか。その仕組みを解き明かそうと研究に取り組

んできた金井正美教授は、Sox17という遺伝子が重要な役割を果たしていることを発見した。

Sox17は消化管をはじめとした内胚葉形成において重要な役割を果たすことが分かっており、iPS細胞の作製に用いられる山中因子の1つであるSox2もその仲間。金井研究室では1996年にSox17の分離に成功しているが、当初は発生因子の1つとして捉えていたにすぎなかった。

金井教授らは、マウスの遺伝背景を戻し交配（バッククロス）しているうちに、父方と母方から受け継ぐ染色体セットのうち片方の染色体のSox17遺伝子を欠損させたヘテロ変異のマウスから子どもが生まれなくなっていることに気づいた。しかも、子どもが生まれ

ないのはメスがヘテロの場合だけで、オスがヘテロの場合は野生型マウスと同じ数の子どもを生む。

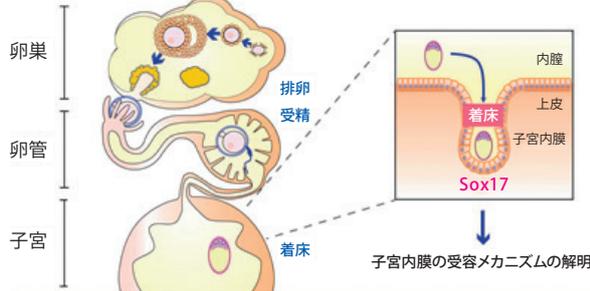
「Sox17は、子宮内膜上皮のほか、卵巣や血管でも発現していて、妊娠の瞬間とそれ以外とで発現量が変化します。しかし、ヘテロ変異によってSox17が半量になっただけで、着床する胚の数が8分の1になるほど着床に大きく影響しているとは思ってもみませんでした」

着床しないのは受精卵側の問題の可能性もあるため、Sox17を欠損させたメスのマウスの受精卵の発生を確認したところ、受精卵に問題はなく、着床の問題であることを証明した(図2)。

妊娠初期の観察に最適なモデル動物

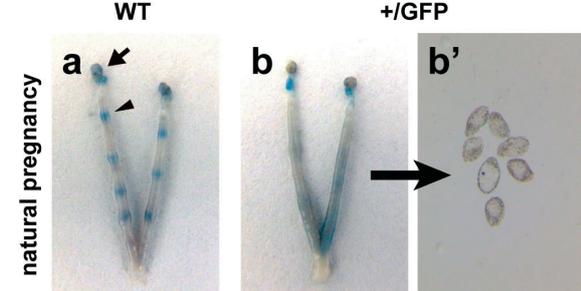
発生や生殖に関わる研究は大変デリケートで、ヒトによる研究は倫理的にも極めて難しい。その点、実験動物センター長でもある金井教授の研究室には、生命現象を観察する実験動物とそのテクニクが揃っているのが強みだ。「マウスとヒトには共通点も多く、発生の研究にとっても適している」と金井教授は強調する。

(図1)



卵巣で排卵した卵子は卵管で精子と出会い受精し子宮に着床して妊娠に至るが、着床においては、子宮内膜上皮に特異的に発現するSox17遺伝子が重要であると分かった。

(図2)



野生型マウスとSox17遺伝子改変マウスに胚盤胞(青い部分)を移植して5日後。aの野生型マウスは8個以上が着床したが、bのSox17改変マウスは1個程度しか着床しなかった。そこから胚盤胞を取りだして調べたが、胚盤胞は正常に発育していた(b')。

マウスの妊娠期間は20日、対してヒトは280日と大きく異なるが、受精から着床するまでの期間は各々、4・5日、5〜6日とほぼ同じ。また、動物種によって異なる胎盤形成も、マウスなどのげっ歯類と霊長類は極めて近く、同じようなプロセスで妊娠が進行する。

「この研究は、未だブラックボックスのままになっている着床から妊娠に至るプロセスを明らかにするため。その仕組みをマウスを用いて一つひとつ丁寧に調べていくことで、自然妊娠への改善や、不妊治療の着床率の向上に貢献できればと考えています」

現在の技術ならば、子宮内膜上皮だけでSox17遺伝子をノックアウトすることもできる。このような発生工学テクニクを用いて、着床に至るプロセスの中でSox17がどのように働くか、その制御因子なども見つかるかもしれない。これらが将来、母体の診断法や治療法に繋がる可能性もある。

基礎研究を通じて臨床に貢献することも

とはいえ、着床に関わる重要な遺伝子が同定できたというだけで、

Sox17はそのまま治療に使えるものではない。そもそも着床という現象においてSox17がどのような役割を果たすのか、またSox17を誘導し、制御する遺伝子の存在など、解き明かさなければいけない課題は山ほどある。それらの課題に対して、金井教授らはあくまでも基礎研究者の視点で挑む。

一方で、臨床医たちと協力し合う体制も整ってきた。最近では、胚培養士を目指す大学院生が金井研究室で胚培養の修業を行うこともある。マウスの卵は小さく、取扱いが難しいので、将来ヒトの卵も扱うときのトレーニングになるのだという。間接的ではあるが、それも臨床に貢献しているといえるだろう。

「私たちの研究はすぐに治療に役立つものではありませんが、今回の研究成果に対する反響の大きさから、改めて自分たちの研究の意義を考え、大いに励まされました。これからは基礎と臨床がともに同じフィールドで研究できる東京医科歯科大学ならではの強みを活かして、お互いにアイデアを交換しながらさらに研究を発展させていきたいと考えています」

B

病

気やケガによって失われた体の一部や機能を回復させる再生医療では、iPS細胞やES細胞などの多能性細胞を使った方法、患者自身の細胞を使う幹細胞移植治療など、臨床応用に向けた研究が進んでいる。

東京医科歯科大学でも、骨膜幹細胞を使った軟骨再生治療や腸管細胞による大腸再生など、数々の再生医療研究が進んでいる。大日本印刷との共同研究により開発した「細胞転写技術」は、細胞を判で押すように配置することが可能で、印刷技術を応用した独自の作製方法が注目を集めた。

細胞転写技術は、ナノメディスン(DNP)講座責任者の森田育男理事らと大日本印刷が共同して開発したもので、オフセット印刷をできるように血管パターンを形成。そ

Research Worker Number 23

印刷技術を応用して細胞を積層化 歯周組織などの再生医療に応用

大学院医歯学総合研究科寄附講座 ナノメディスン(DNP)講座 岩崎剣吾 講師



いわさき・けんご
1997年東京医科歯科大学歯学部歯学科卒業。2001年同大学院歯学研究科硬組織再生学講座歯周病学分野博士課程修了。同大学歯学部附属病院歯周病外来勤務、カナダ・トロント大学博士研究員、東京女子医科大学医学部歯科口腔外科助教を経て、2010年より東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座ナノメディスン(DNP)講座助教。2014年より現職。主な研究分野は、歯周病、再生医療、幹細胞など。

のパターンを、羊膜(胎児を包んでいる薄い膜)に転写させて作製する。血管内皮細胞から作った血管付き羊膜をマウス体内に貼り付けた実験では、血流・運動機能ともに回復することを確認できた。

このシートを積み重ねていけば、細胞移植法の新しいオプションになるに違いない。そんな期待から、細胞シートを積層化する研究は始まった。

2種類の細胞を重ねた積層細胞シートを作る

「単層での細胞シートは完成しているのですから、それを2層にするくらい簡単なことだと思っていました。ところが、そんなに単純なことではなかったのです」と、ナノメディスン(DNP)講座の岩

崎剣吾講師は当時を振り返る。

基となる細胞シートの技術は、ガラス基板上にポリエチレングリコール(PEG)という高分子でパターンを描いた面に紫外線を照射し、その上から細胞を撒いて培養したもの羊膜に転写。羊膜にくっつけてからガラス基板を除去すると、細胞が転写される(図1)。

この技術を2回繰り返して、2種類の細胞でストライプ模様やチェック模様の細胞シートを作ることにも成功している。ただし、模様をつけて移植しても生体内では動いてしまうので、模様の意味がない。そこで、臨床での使いやすさを考え、模様のない2層の細胞シート作りに取りかかった。

「最近の移植研究では、2種類または3種類の細胞を一緒に移植

したほうが1種類の細胞を移植した場合より結果が良い場合があることが分かっています。実際の生体内でも複数の細胞が作用し合っていていますから、なんとしても複数細胞のシートを作りたかったのです」

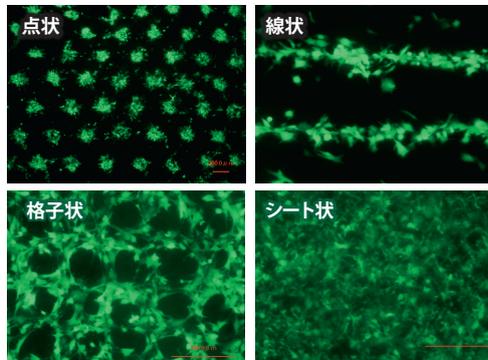
やっと完成した積層シート 明らかに骨再生を促進

ところが、2種類の細胞で模様を描いたのと同じ方法で2層の細胞シートを作っても、1層目と2層目の細胞が接合できずに剥がれてしまう。なんとか2種類の細胞をくっつけようと、基板側の構造を変えるなど工夫を重ねたが、これも失敗に終わった。

転機が訪れたのは、それから数カ月後。大学院生の赤澤恵子さんが試行錯誤を繰り返して、ついに2層シートが完成した。

「今にして思えば実に単純なことですが、羊膜への転写を2回繰り返すのではなく、ガラス基板上で2層にしてから羊膜に転写したところ、あっさりと積層に成功しました。途方にくれていた数カ月はなんだったんだというほどですよ」と、岩崎講師は苦笑いする。

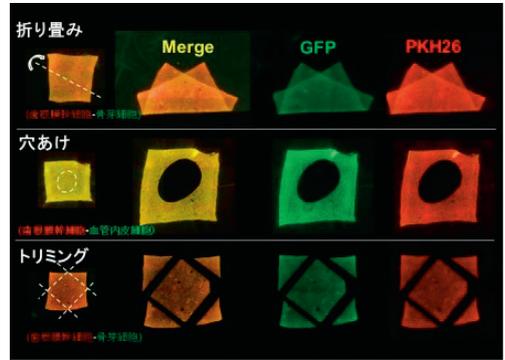
(図1)



細胞転写技術を使って配置した細胞(緑)。細胞を印刷のインクに見立てて、希望する模様自在に並べる事ができる。

2種類の細胞が転写された膜は、さまざまな形に変形させたり、トリミングが可能。歯の欠損部など狭くて込み入った場所にも貼り付けやすい。

(図2)



2種類の細胞を積み重ねたシートができたところで、岩崎講師の専門である歯周病治療への応用を考えて、欠損したマウスの頭蓋骨に細胞シートを移植する実験を行った。歯の周りの骨が欠損する歯周病では進行を止める治療が中心だが、失った骨を再生できれば根治的治療が期待できるからだ。移植したのは、歯と骨の間の極めて薄い結合組織である歯根膜から取ってきた幹細胞と、骨を作る基となる骨芽細胞による2層のシート。それぞれの細胞による単層シートでの実験も行ったところ、単層細胞シートに比べて、2層化したシートは明らかに骨の再生が促されることが分かった。移植材(羊膜)は、移植後約4週間で吸収される。

使いやすさを優先 歯周病の治療にも

この技術で作られた細胞シートは、折りたたんだり、穴を開けたら、トリミングがしやすいという特徴もある。しかも、細胞が安定して膜の上にくっつくので、かなり強く引っ張っても破れたり剥がれたりすることはない(図2)。

「この研究を始めた当時から臨床的に使いやすいものを作ろうと決めていました。歯や骨の治療では、狭くて込み入った欠損部分に細胞を移植することになります。そのため、貼り付けてから引っ張ったり動かすことができるシートならば、歯周病治療でも大変使いやすいはずですよ」

今後は、さまざまな細胞の組み合わせを検証し、3層、4層と増やすことも考えているという。そこからさらに進めていこうとしているのは、メカニズムの解明だ。2種類の細胞シートのほうが再生力を促進する理由やそこに関わる因子を明らかにすることで、新しい治療法の開発に繋がりたいと岩崎講師は語る。

「命に関わる治療ならば細胞治療という選択もあるでしょうが、現実的に考えて、歯周病に細胞治療を行うのはリスクやコストが大きすぎます。それよりも、骨や組織を再生する分子や物質を見つけて、そういった物質を注入して細胞を再生させることができないか。細胞を使わない再生医療を究極の目標として、研究を進めていきます」

B



歯学部附属病院

先端歯科診療センター

各診療科の専門医が集結して先進的な歯科治療を提供

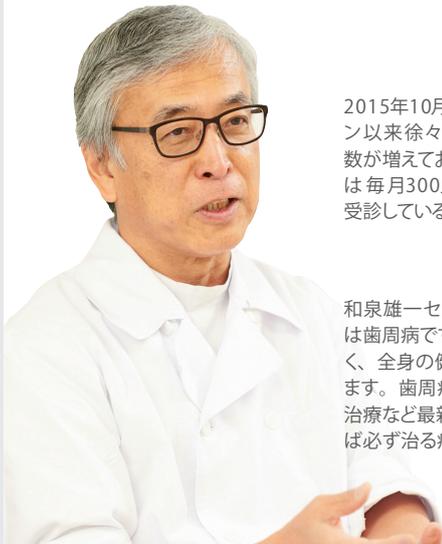


ゆったりとしたスペースが確保されたユニット。センターの診察室には、あらゆる治療で使う器具類が一通り常備されている。



診療科DATA

センター長	和泉雄一(歯周病外来・教授)
副センター長	水口俊介(義歯外来・教授)
主な専門治療	審美修復治療、審美歯冠修復治療、ホワイトニング、レーザー治療、コーンビームCTや顕微鏡による歯内治療、歯周組織再生治療、金属床義歯、アタッチメント義歯、インプラント治療、デジタルデンティストリー、オーラルリハビリテーション、限局矯正、口腔ケア



2015年10月のオープン以来徐々に受診者数が増えており、現在は毎月300人以上が受診している。

和泉雄一センター長 ◎「歯を失う原因の第1位は歯周病です。自分の歯が使えなくなるだけでなく、全身の健康にも大きなリスク因子となっています。歯周病は、歯周組織再生治療やレーザー治療など最新の治療を駆使してしっかり治療すれば必ず治る病気です」



左から、吉田センター外来医長、水口副センター長、足達歯科衛生保健部長、和泉センター長。この他、各診療科の教授、准教授、講師、助教以上の専門医全員がセンターの診療に携わる。

先端歯科診療センターは、高度で先進的な歯科治療を効率的に提供することを目的に2015年10月に開設された。各専門外来の専門医や歯科衛生士がセンターで診療にあたり、互いに連携を図りながら、診断、治療、メンテナンスまでを包括的に行う。

歯周病の専門医である和泉雄一センター長は、診療科の枠を超えて一貫した治療ができることは患者と歯科医師双方にとって快適な治療に繋がると話す。

「日本人の40歳以上の歯周病罹患率は80%以上だとされており、歯の欠損

部位があって、インプラントや義歯を入れる場合でも先に歯周病の治療をすることが少なくありません。そのため、次の診療科を受診するまでの期間に症状が進行してしまうこともあります。その点、ここではどの診療も同じ診察室で受けられるので患者さんの負担も少ないですし、歯科医師も各専門医との調整や情報伝達がしやすい。顔を見合わせて治療の引き継ぎができる安心感があります」(和泉センター長)

各診療科で行っている最先端の治療を積極的に取り入れているため、全て自由診療になる。将来的には

同センターを治験や臨床研究の拠点とする計画もあるという。最先端の器具を1箇所にとまとめた小手術用の部屋も準備中だ。

「これまでの歯学部附属病院は、専門外来の集合体として存在してきたため、包括的な治療をする上での難しさがありました。しかし、センター内ならば複数の科の歯科医師でチーム医療を進めやすくなります。いずれは、センターが病院の中心となり各専門外来が周囲を固めるような、新しい大学病院の体制を整えていければと考えています」(水口俊介副センター長)

B



おの・ゆきな

2016年東京医科歯科大学歯学部口腔保健工学専攻卒業。3年生のとき、海外研修奨励制度によりスウェーデン王国・ヨーテボリ大学歯科技工科に1カ月間留学。卒業後は矯正歯科器材の総合商社である株式会社ロッキーマウンテンモリタに入社。新商品開発や技術サービス、アプライアンスの作成などを担当している。

卒業生の今

活躍する医科歯科人

矯正器材の商社に就職 新人社会人として奮闘中

株式会社ロッキーマウンテンモリタ
管理部 開発・技術サービス課

小野由貴奈氏

Yukina Ono

歯学部口腔保健工学専攻卒業後の進路としては、大学院進学、病院勤務、歯科技工所、企業への就職などがある。2016年4月に卒業した小野由貴奈さんは、その中から企業に就職する道を選んだ。

「大学時代は学校の勉強に専念したので、卒業後は幅広い分野に携わることができる企業に就職しよう」と決めていました。就職活動では、自分の知識と経験を活かせる仕事を中心に探しました」

小野さんが勤務しているのは、矯正歯科器材を扱う商社のロッキーマウンテンモリタ。現在は、開発・技術サービス課に配属され、新商品開発や技術的なサポート業務を担当している。過半数が歯科技工士資格を持つ部署で、東京医科歯科大学出身の先輩から助けられることも多い。

「はじめのうちは社会人としてのマナーも分からず、戸惑ってばかりでした。これまで固定電話を使った経験がほとんどなかったため、電話応対や言葉使いから勉強しました。今は自分の仕事を覚えること



に必死で、3000種類もの製品が掲載されている自社カタログを見ながら商品の勉強をする日々です」

取扱製品の約半数が海外メーカーの製品である同社では、海外とのやりとりも多く、英語力も必要とされる。大学3年のときにスウェーデン留学を経験した小野さんにとっては、英語力が活かせる職場であることも魅力だった。

まだまだ勉強中だというが、学生時代に学んだことを製品開発に活かしたいという目標ができた。

「学生時代に身につけたCAD技術を活かして、現在流行りつつあるマウスピースで矯正できる

システムなどを発展・普及させ、歯科のデジタル化を進めるような仕事をしたと考えています。また、歯科医師とメーカーとの間に立ち、歯科医療現場で製品を開発・提供していきたいと考えています」

社会人としてのキャリアは始まったばかりだが、刺激的な毎日に瞳を輝かせている。

B

株式会社ロッキーマウンテンモリタ

東京都千代田区神田駿河台2-2 御茶ノ水杏雲ビル14階 03-5281-4711 <http://www.rmmc.co.jp>

事業内容：矯正歯科器材（装置から部品まで）の開発と販売、各種専門セミナーや研究会の企画・開催、歯科矯正専門書・矯正専門誌『矯正臨床ジャーナル（JOP）』の出版

取扱製品：バンド、ワイヤー、ブラケット、インスツルメント、口腔内・外補助装置、咬合器システム、器械類、矯正診断コンピュータシステムなど





文系大学に進学するつもりだったが、高校3年になって歯学部進学を決めたため、そこから猛勉強して東京医科歯科大学に入学したという竹村さん。「歯科医師の父に『歯医者さんってどんな仕事?』と聞いたら『いい仕事だよ』というので興味を持ちました」と、進路決断のきっかけを語る。

Shu Takemura

竹村 修さん

歯学部歯学科4年

歯学科4年生の竹村修さん。現在は、5年生から始まる包括臨床実習に向けた臨床体験実習に取り組んでいる。歯科医師の父親が専門とするクラウンブリッジ実習も行われたが、まるでうまくできなかった。

「父親の技術の高さが、この実習を通じてよく分かりました。自分では手先が器用なほうだと思っていました。遊びでものを作るとでは全然違います」

4年生前期には、研究実習で難治疾患研究所の清水重臣教授の研究室に所属し、初めて本格的な研究を行った。「新規オートファジー機構を抑制する化合物のスクリーニングという研究テーマを与えてもらいました。細胞を扱った実験は初めてでしたが、実験の基礎から学び、とても勉強になりました」

入学後はゴルフ部に所属し、4年生では部長。歯学部、医学部合わせて約50人の部員がいるが、竹村さん同様にゴルフ未経験者も多い。しばらく練習場などで練習を重ね、夏前にコースデビューすると、どんどんうまくなるという。

「何十年もゴルフを続けている年配の男性は多いですが、ゴルフのどこにそんな魅力があるのか興味を持ちました。やってみると、大自然の中で自分自身とボールだけに集中できて、競技としても楽しいスポーツだと分かりました」

2016年度の全日本歯科学学生総合体



まずは大学院で
自分の強みを見つけ
臨床で活かしたい

育大会では、主管校としてゴルフ競技の実行委員長を務めた。「競技を行うゴルフ場の手配から、全国20校の全参加者のホテルの手配、スコアの集計まで、実行委員間の意思疎通を図りつつ進めるのに苦労しました。他大学とも連携する必要があるので、本当に大変でしたが、とても良い経験になりました」

5年生になると共用試験があり、勉強

はますます忙しくなる。それでも学ぶことが楽しい。人と接することも好きなので、将来は臨床の道に進みたいという。

「医歯学融合教育や口腔保健学科の先生の授業など、異分野の勉強もとても刺激になっています。将来の進路はまだ漠然としています。まずは大学院で自分の強みを見つけ、それを活かした臨床をやりたいと思っています」

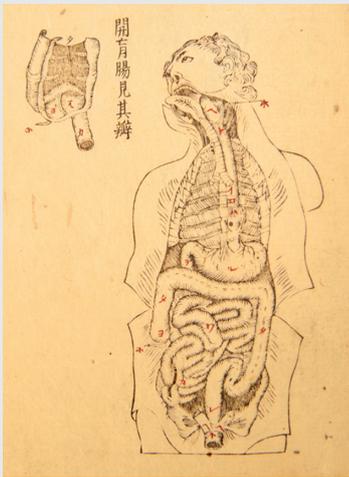
B

大学に入学してからゴルフを始めて、ベストスコアは81。ゴルフ好きな先生たちとの会話が増えたり、先生主催のコンペに誘われるなど、ゴルフのおかげで先生や先輩たちと交流する機会が増えた。

東京医科歯科大学の過去から現在までのトピックス、エピソードをピックアップして紹介します。

解体新書

安永3年(1774年)刊



秋田藩出身の絵師・小田野直武が描いた精密な図版は、高度な木版技術によって印刷された。口から消化器、肛門まで、消化管を描いた図。各臓器を描いた図ばかりでなく、全身の経路を見せる工夫がされている。



巻之一是解体(解剖)の方法、心構え、人体の各器官の名称、巻之二は頭部について、巻之三は胸部と腹部(胃腸)について、巻之四は腹部(肝臓、泌尿器)と妊娠のしくみなど。現在はオープンキャンパスなどで公開。数年前までは医学部1年の授業で披露されることもあった。



当時のこの本を手にした名もなき医師による書き込みも大変貴重な記録となっている。



オランダ語の解剖書『ターヘル・アナトミア』などを底本に、杉田玄白や前野良沢らが翻訳した日本初の医学翻訳書。本文4巻と図1巻の計5巻全てが揃った初版本が東京医科歯科大学図書館に所蔵されている。人体構造は「五臓六腑」からなる、と考えるのが一般的であった時代、『ターヘル・アナトミア』を見ながら腑分け(処刑された罪人の解剖)に立ち会った玄白たちはその正確さに驚き、急いで翻訳や図版作りを進めたという。ところどころに見られる赤い文字の書き込みは、この本で学んだかつての医学生や医師によるもの。いくつもの時代を超えた『解体新書』は、今を生きる医師たちにも刺激を与えることだろう。

02 創立記念日行事およびホームカミングデイを開催

2016年10月12日に創立記念日行事を、10月16日にホームカミングデイを開催しました。

12日には、自校愛をはぐくむため「マイキャンパスプロジェクト」として、役職員による大学構内と周辺道路の清掃を行いました。午後からは職員のモチベーションの高揚のための「やる気倍増プロジェクト」としてベストティーチャー賞、優秀研究賞、医療チーム功労賞の受賞者に、吉澤靖之学長より賞状と楯が授与されました。続いて、永年勤続者表彰式、報道関係者を招待しての記者懇談会を開催しました。

16日には湯島キャンパスに緑を増やすための「癒しの

第14期生と植樹する吉澤学長。



緑づくりプロジェクト」として、卒後50年を迎える第14期生同期会から寄贈された大紅梅と冬至梅の2本を吉澤学長が第14期生とともに植樹しました。

午後には鈴木章夫記念講堂において、本学基金への寄附者に対する感謝状贈呈式や第14期生からの目録受領が行われました。その後、「日本の笑いを世界へ」というテーマで落語家の立川志の春さんによる講演が行われ、多くの参加者が熱心に聴講しました。最後に卒業生や名誉教授等を交えた懇談会が行われ、一連の行事が締めくくられました。

03 順天堂大学との大学運営共同SD(Staff Development)を実施

2016年8月23日、本学と順天堂大学との共同運営によるSDが行われました。当該研修は、大学運営における事務職員の重要性の高まりを鑑みて、知識増進、能力向上、情報共有と両大学の交流を目的として毎年実施されているもので、今回で3回目となりました。

今回は、男女共同参画の推進の一環として女性管理職の育成や女性職員のキャリア支援を目的とした「女性職員活性化研修」を行いました。両大学の女性職員が共通のテーマについてディスカッションや作業を通じて各世代の多様なキャリア観やリーダーシップ、ライフ・ワーク・バランスなどについて理解を深め、両大学で実際

に活躍している女性幹部職員から役割や心構えなど講話を受け、非常に有意義な研修となりました。今後も、時節にあったテーマを取り上げ、継続して大学運営共同SDを行い、交流を深めることとしています。



東京医科歯科大学、順天堂大学 共同SD研修の様子。

未来の医療人育成に向けたご支援のお願い



本学は病気やケガに苦しむ人を一人でも多く救うため、様々な病気に対する治療法や治療薬の開発につながる研究および、世界中で活躍できる医療人の育成に尽力しています。これらの人材育成や研究活動を支えるご寄附および基金を企業や個人の皆様に募っております。医療の発展のために、皆様のご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

●東京医科歯科大学基金 東京医科歯科大学募金室
<http://www.tmd.ac.jp/kikin/>
TEL: 03-5803-5009

広報誌で紹介する ～懐かしい写真等を大募集～



創立周年事業や広報活動等において、皆様から学生時代の思い出のお写真や、在学中に使用していた校章(校帽など)をお借りし、広報誌等でご紹介していきたいと考えております。お手元に思い出の品やご紹介していただけのお写真等がございましたら、ぜひご連絡ください。なお、掲載については広報部にご一任ください。皆様からのご連絡を心よりお待ちしております。

●東京医科歯科大学広報課
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp
TEL: 03-5803-5833

01 渡辺守副学長が AMED理事長らと 産業創成について鼎談

2016年12月、「慶應義塾医学部新聞」にて産業創成に関する鼎談が行われ、慶應医学部出身の渡辺守研究・産学連携担当副学長は、AMEDの末松誠理事長、慶應義塾眼科の坪田一男教授とともに参加し、産学連携や知財の取り組みを紹介しました(以下、抜粋して紹介)。

末松 AMED設立当初から力を入れている分野の一つが難病未診断疾患で、希少疾病医薬品など産業界ではコストを投じにくい分野を積極的に支援すべきと考えています。最近では、高分子、抗体医薬の創業の中でも基礎研究の部分にも着目。当初AMEDが「出口志向」としたことで誤解を受けましたが、実際は2200の課題のうちの20~30%は純然たる基礎研究です。そういった部分を今後さらに拡充していく考えです。

渡辺 東京医科歯科大学では、産学連携ネットワークや研究・産学連携推進機構といった組織を設置。組織間の包括連携を締結し、企業の人を特別研究員として受け入れる医療人材育成プログラムなどを実施しています。また、隠れた知財を発掘するために知的財産評価会議を毎月開催しているほか、産学連携コンシェルジュというサポート制度もあります。COI対策では、文科省の産学官連携リスクマネジメント事業の採択を受けて医学研究利益相反マネジメントモデルを構築しました。

坪田 慶應義塾は2011年に研究連携推進本部という組織を設置し、研究推進、企画戦略、知的資産という3本柱で活動しています。ただし、東京医科歯科大学ほどのサポート体制は整えられていませんから、慶應にもそのような仕組みを作る必要があると感じました。



左から、渡辺副学長、AMED 末松理事長、慶應義塾大学 坪田教授。

9月

- 5日 JR東京駅での総合防災訓練
- 8日 学長奨励賞授賞式
- 9日 東京消防庁救急部表彰
- 9日 評価者研修(医療職)
- 13日 *プレスリリース 岡澤均教授
- 13日 高大連携
 <長野県上田高等学校(9月13日)、群馬県立前橋高等学校(11月8日)、筑波大学附属駒場高等学校(12月15日)、東京都立戸山高等学校(1月21日)>
- 14日 *プレスリリース 岩崎剣吾講師
- 14日 入試課 高校教員対象説明会
- 15日 国内医科大学視察と検討の会
- 23日 学位授与式
- 23日 *プレスリリース 岡澤均教授
- 23日 *プレスリリース 上野剛史講師
- 26日 学長裁量経費採択者表彰式
- 26日 実験動物慰霊式
- 30日 *プレスリリース 清水重臣教授



大学公開講座「健康を考える」。

10月

- 5日 大学公開講座「健康を考える」開始 全6回
- 12日 創立記念日行事 第3回記者懇談会
- 15日 第65回 お茶の水祭(~16日)
- 16日 ホームカミングデイ
- 19日 *プレスリリース 鏑田武志教授
- 20日 解剖体追悼式(於: 築地本願寺)
- 21日 大学院入学式
- 21日 難治疾患研究所市民公開講座
- 22日 第17回 体験型公開講座「健康寿命を延ばす 健康チェック」(~23日)
- 28日 第11回四大学連合文化講演会
- 28日 *プレスリリース 内田信一教授
- 31日 ハロウィン(於: 学長室 わくわく保育園)



今年度第3回目(通算11回)となる記者懇談会。

11月

- 8日 情報セキュリティセミナー・個人情報保護講習会
- 10日 第1回 生体医歯工学共同研究拠点国際シンポジウム(~11日)
- 10日 *プレスリリース 土屋輝一郎准教授
- 10日 *プレスリリース 大島茂講師
- 21日 *プレスリリース 清水重臣教授
- 22日 医学功労賞表彰式
- 24日 *プレスリリース 仁科博史教授
- 28日 *プレスリリース 山西吉典講師
- 28日 *プレスリリース 内田信一教授
- 29日 第7回難治疾患共同研究拠点シンポジウム

12月

- 6日 *プレスリリース 金兼弘和准教授(森尾友宏教授)
- 8日 *プレスリリース 稲澤讓治教授
- 9日 *プレスリリース 合田達郎助教
- 13日 「女性の研究力向上」男女共同参画シンポジウム
- 15日 第4回 記者懇談会
- 30日 *プレスリリース 大石由美子准教授

1月

- 16日 *プレスリリース 烏山一教授
- 25日 室伏広治教授×オリックス吉田正尚選手 公開トレーニング指導
- 30日 *プレスリリース 浅原弘嗣教授



公開トレーニングの様子。



国立大学法人

東京医科歯科大学

発行：国立大学法人 東京医科歯科大学
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
URL <http://www.tmd.ac.jp/>
編集：国立大学法人 東京医科歯科大学広報部
E-Mail kouhou.adm@tmd.ac.jp
編集協力：日経BPコンサルティング
印刷：大日本印刷
デザイン：Art of NOISE
表紙イラスト：タケウマ
©国立大学法人 東京医科歯科大学
本誌記事、写真、イラストの無断転載を禁じます。

編集後記

東京医科歯科大学の基本理念「知と癒しの匠を創造し、人々の幸福に貢献する」を実現するための第3期中期目標期間中の戦略として、吉澤学長は、組織改革による大学の機能強化を掲げました。

本学の特色・強みである先端的な医学・歯学・工学の有機的な連携を図り、基礎研究を医療の現場に生かす先端医歯工学研究拠点の形成と優れた研究成果の情報発信や社会実装の促進を目指すものです。

今号の特集では「オートファジーの臨床への応用」と題し、オートファジーに多面的な視点で

取り組む研究者が集まり、各局面における現状や今後への展望などを対談しました。このように本学は優れた研究医、臨床医がオートファジーという生命現象を通じて、基礎から臨床のさまざまな分野を繋ぐ先駆けとなっています。

学問と教育の聖地、湯島・昌平坂に建つ東京医科歯科大学、その学びの地は市川市国府台にもあります。今号の表紙画、本学での学生生活の入り口であり国立大学で唯一の教養部です。本学は、画中の学生の指さす明るい未来そして将来のあるべき姿を見据えて邁進します。