

SENRI

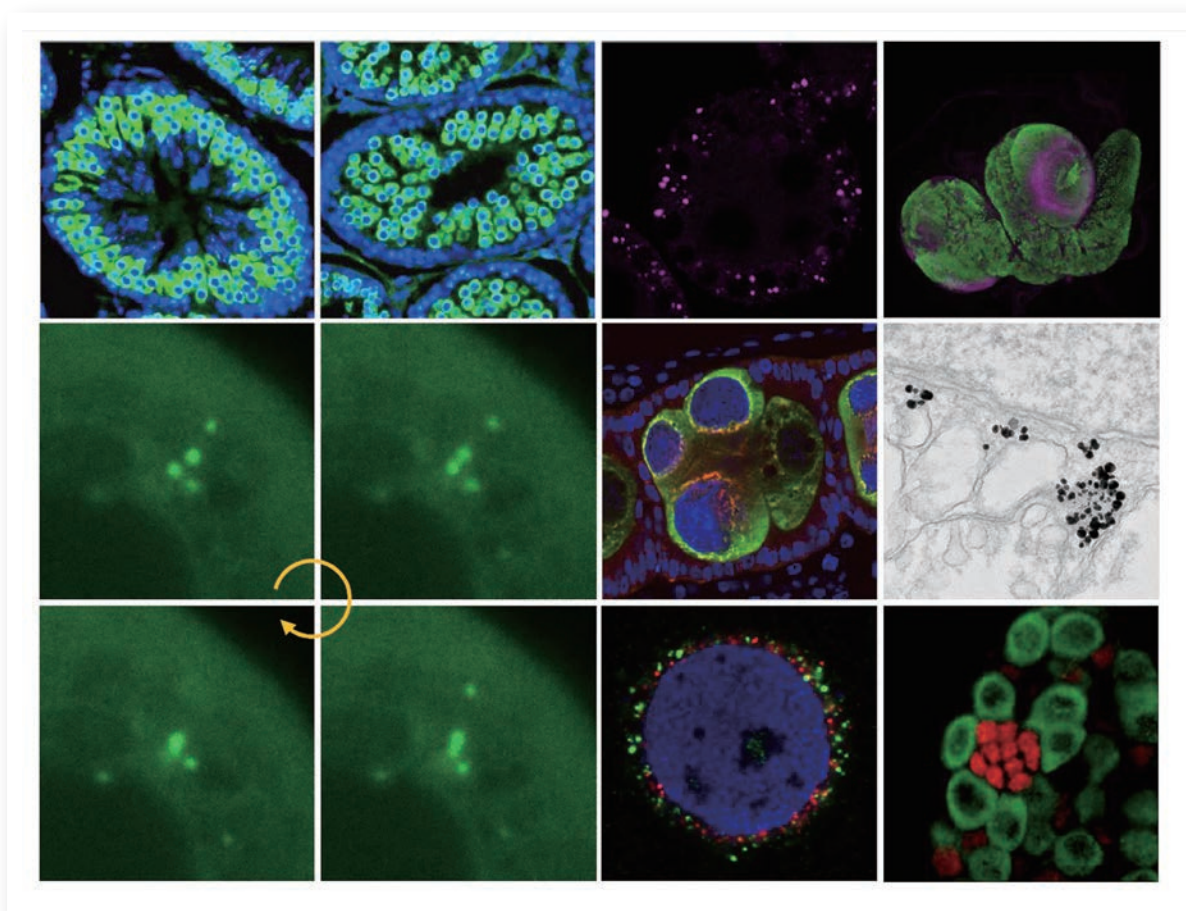
LF News

千里ライフサイエンス振興財団
ニュース

No. 99

2023.6

ISSN 2189-7999



対 談

piRNAの生合成とトランスポゾン抑制
この二つをテーマに研究を進めています。

東京大学大学院 理学系研究科
生物科学専攻 教授

塩見美喜子 氏

公益財団法人
千里ライフサイエンス振興財団

審良静男 理事長

piRNAの生合成とトランスポゾン抑制 この二つをテーマに研究を進めています。

パートナーとともに留学 研究補佐から研究者へ

審良●今回は塩見美喜子先生をお迎えしました。優れた研究業績に惹かれたのはもちろんですが、先生の生き方や考え方が研究者をめざす女性みなさんにも大いに参考になるのではないかと考えています。

塩見●よろしくお願いします。

審良●塩見先生は岐阜大学の農学部農芸化学科に入られました。どのようなことでこの学部学科に行かれたのですか。

塩見●理系の学部に入ることは考えていて、父が一級建築士だったので「建築学科もいいな」とも思っていました。高校の先生と相談したり、自分の成績を考慮したりして、岐阜大学農学部を受験することになりました。

審良●その後、京都大学大学院の農学研究科に進み修士課程で遺伝子工学を研究されたと聞きます。どんな大学院生でしたか。

塩見●振り返ってみると、普通の大学院生でした。成績は良くも悪くもなく……。

審良●研究者としてやっていこうというきっかけは、なにかあったのですか。

塩見●修士課程を修了してから主人（春彦氏、現・慶應義塾大学医学部分子生物学教室教授）と結婚し、米国の留学先にいっしょに付いていったことですね。私が修士課程を修了するとき、彼は京都大学のウイルス研究所（現ウイルス・再生医科学研究所）で博士号を取ったところでして、海外留学を望んでいました。

私は「海外を経験するのは自分にもよいこと」と思い、彼に付いていったのです。

ペンシルバニア大学ハワードヒューズ医学研究所のギデオン・ドレイファス研究室で、私は研究補佐役として、彼はポスドクとして過ごしました。その後、私は博士研究員となりました。

審良●そのときの塩見先生の博士論文のテーマは「脆弱X症候群遺伝子の機能解析」といったものだったと聞きます。脆弱X症候群とはどういった病気でしょうか。

塩見●遺伝病の一つで、3塩基繰り返し配列の異常伸長により引き起こされるトリプレットリピート病として最初に見つかった病気です。脆弱X症候群では、frn1という遺伝子での繰り返し配列が、健康人で数十程度ですが、患者の方では代々長くなっていきます。長くなると転写が起こなくなり、精神遅滞などさまざまな症状を伴うようになります。

博士号取得以降も脆弱X症候群の原因遺伝子であるfmr1の機能解析を研究しました。

PIWI-piRNA複合体の トランスポゾン抑制機序を解明

審良●脆弱X症候群の原因遺伝子の研究を続けたとのことですが、その後、塩見先生は小分子RNAの研究に進まれていかれたものと思います。小分子RNAは1990年代、線虫からマイクロRNA(miRNA)として発見され、2000年代に急速に研究が発展しましたね。小分子RNAにはほかに、短鎖干渉RNA(siRNA)もよく知られていて、メッセンジャーRNAの破壊によって遺伝子発現を抑制するRNA干渉(RNAi)と

よばれる現象を引き起こすといえます。RNA干渉は2006年にノーベル生理学・医学賞を受賞したアンドリュウ・ファイアーとクレイグ・メローの研究対象でもあります。

塩見先生におかれては、脆弱X症候群から小分子RNAの研究へと、どうつながっていったのでしょうか。

塩見●帰国して1999年から所属した徳島大学のゲノム機能研究センターでの研究に、脆弱X症候群から小分子RNAにつながっていくきっかけがありました。主人とともに研究室を運営することになったのですが、私はひきつづき脆弱X症候群の研究をしようと考えていました。ただし、ペンシルベニア大学時代と同様に哺乳動物を使って研究すると、ボスのドレイファス先生と競合してしまいます。そこで、哺乳動物でなくショウジョウバエを使って脆弱X症候群の研究をすることにしたのです。ショウジョウバエも下等動物ながら、脆弱X症候群の原因遺伝子であるfmr1をもっていることが知られていました。

審良●ハエもfmr1遺伝子に異常があると、精神遅滞になるのですか。

塩見●それもあるかもしれませんが、frn1遺伝子をノックアウトしたショウジョウバエを見ると、体内時計により支配される概日リズムが乱れることがわかりました。人の脆弱X症候群の方にも睡眠異常や体内時計の乱れが見られることがあります。

それで、ここから小分子RNAの研究につながってくるのですが、fmr1遺伝子がつくりだすFMRPタンパク質を生化学的に解析したところ、FMRPタンパク質が、小分子RNAの作用のひとつであるRNA干渉の中核因子Ago2と特異的に相互

作用することを見出したのです。つまり、FMRP-Ago2という相互作用を見出せたことで、脆弱X症候群とRNA干渉の接点を得られたわけです。当時、RNA干渉の研究が流行気味だったこともあり、研究成果はメディアでも取り上げられました。それで、私もRNA干渉について調べてみたところ、まだ分子メカニズムについてはあまりわかっていないようでした。「であれば、いっそのことRNA干渉の研究にシフトしてみよう」と考え、RNA干渉の研究に移っていったのです。

審良●そうでしたか。けれども、RNA干渉やsiRNAの研究は、いまの塩見先生の代名詞といえるpiRNAの研究とは異なりますよね。その後どのようにpiRNAに行きついたのでしょか。

塩見●まだ未開領域だったpiRNAに興味を抱くようになり、そちらに移っていったのです。piRNAは、小分子RNAのなかでも生殖組織に特異的に発現します。全身に関わるmiRNAやsiRNAの研究はさかんにおこなわれていましたが、卵巣や精巣を必要とする小分子RNAの研究はさほどおこなわれていませんでした。

たしかに、私も小分子RNA研究を始めたときは、siRNAやRNA干渉に興味をもって全身性のAgo2を研究していたわけですが、「待てよ。生殖組織特異的な小分子RNAの研究はまだ手つかず状態

だ」と、興味が向いていったのです。

審良●なるほど。

塩見●それで、卵巣あるいは精巣から関連しそうなタンパク質を取ってきて、そのタンパク質と結合している小分子RNAもあわせて解析してみました。それまで私は卵巣・精巣における小分子RNAは「miRNAだろう」と思っていたのですが、タンパク質と結合していたのはmiRNAでなくpiRNAだったのです。PIWIというタンパク質とpiRNAが結合して複合体を形成していたことを見出しました。

しかも、おもしろいことにPIWIとpiRNAの複合体がなにを標的にしているかという、トランスポゾンだったのです。実験で、PIWIをなくしてしまったり、piRNAの生合成経路を欠損させたりして、PIWIとpiRNAの複合体がはたらかないようにすると、逆にトランスポゾンの発現が異常なほどに上昇します。

審良●PIWIとpiRNAの複合体が生殖組織特異的にトランスポゾンの発現を抑制していたわけですか。そもそもトランスポゾンは「動く遺伝子」ともいわれ、割合としてヒトゲノムのじつに40%以上をトランスポゾンかその残骸が占めているといえますね。

塩見●ええ。トランスポゾンは、ウイルス由来の外來性核酸因子です。「動く遺伝子」と

おっしゃいましたが、まさにそうで、ウイルスみたいに適当に動きまわるのです。

審良●「動く遺伝子」をヒトを含め多くの生物がもっているわけですか。パーバラ・マクリントックは、トモロコシを研究材料にしているなかトランスポゾンを発見し、ノーベル生理学・医学を受賞しましたね。

塩見●ええ、ヒトもトモロコシも、トランスポゾンをもっています。大腸菌ももっています。

審良●トランスポゾンはどういう役割をしているのですか。

塩見●簡単にいうと、悪さもしますし、それでもなお私たちがもちつづけているということは良いこともしているはずですよ。

審良●進化にも関わっているといわれていますよね。

塩見●ええ。たとえば、東京医科歯科大学の石野史敏先生は、ある種のトランスポゾン由来の遺伝子は、胎盤の初期形成の段階で必須なはたらきを担っていたと発表されています。

審良●僕らの免疫学の分野では、遺伝子の相同組み換えで触媒作用を及ぼすある種のリコンビナーゼの進化は、もともと体に入り込んだトランスポゾンによるものではないかという話を聞いたりもします。

塩見先生が着目された生殖組織でトランスポゾンは役割をもっているのですか。

LF
対談

東京大学大学院理学系研究科
生物科学専攻 教授

塩見美喜子氏

公益財団法人
千里ライフサイエンス振興財団

審良静男 理事長





しお み み き こ
塩見美喜子 氏
● 東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授

1962年、愛知県生まれ。84年岐阜大学農学部を卒業。88年京都大学大学院農学研究科修士課程修了。90年ペンシルバニア大学ハワードヒューズ医学研究所のGideon Dreyfuss博士の研究室にて研究補佐。94年京都大学にて博士号(農学)取得。97年JST若手研究者長期在外研究員、99年ペンシルバニア大学医学部生物物理学科研究員。99年徳島大学ゲノム機能研究センター助手。2003年徳島大学にて博士号(医学)取得。同センターで講師、助教授、准教授をつとめる。08年慶應義塾大学医学部大学院医学研究科総合医科学研究センター准教授。09年同大学医学部分子生物学教室准教授。12年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻(14年4月より生物科学専攻に改名)教授、現在に至る。専門分野はRNA生物学。RNAサイレンシング作用機序の研究などをおこなう。おもな受賞歴は、康楽賞、猿橋賞。日本分子生物学会、日本RNA学会、RNA Society各会員。18年よりEMBO Associate Member。趣味は、トレッキング、ウォーキングなど。

塩見●はい。悪さをします。

審良●悪さ！生殖組織でトランスポゾンの発現があると生殖に悪いことが起きると……。

塩見●そうです。トランスポゾンが卵子や精子のなかで動きまわって発現すると、生殖組織をボロボロに傷つけます。傷ついてしまった生殖組織は、次世代を残すことができません。ですので、PIWIとpiRNAの複合体が生殖組織におけるトランスポゾンの発現を抑えているのです。

審良●哺乳動物などでpiRNAのはたらきがなくなると……。

塩見●不妊になります。

piRNAそのもの以外にも 研究の視線を向けている

審良●ご研究をどう進めてこられましたか。徳島大学から慶應義塾大学、さらにはいまおられる東京大学へと移られたわけですが。

塩見●ひきつづきPIWIタンパク質とpiRNAを研究対象にしています。私が常に知りたいのは二つのこと。つまり、どのように小さなRNAであるpiRNAが生合成されるかと、どのようにpiRNAがトランスポゾンの発現を抑制するかです。

審良●直近ではどんな成果を得ましたか。

塩見●まず、piRNAの生合成については、いま多くの生命科学の研究者が注目している「液-液相分離」が関与している

mbtのような抑制因子がもつシステムの制御のしくみに目を向けているところです。

それに、トランスポゾンによる宿主ゲノム変異と進化というテーマにも目を向け、自由に動きまわる遺伝子であるトランスポゾンが保存されていることの宿主にとっての利点はなんなのかを探っています。たとえば、トランスポゾンが、タンパク質の基本的機能はおなじながら構造の一部が異なるアイソフォームを特異的につくりだしていることがわかってきました。

女性研究者増に重要な 母親の理解とモデルの存在

審良●塩見先生は自然科学分野で顕著な研究業績を収めた女性科学者に贈られる「猿橋賞」の受賞者でもあります。ここからは、日本の女性研究者の活躍についてお話を聞ければと思っています。

私が所属している大阪大学免疫学フロンティア研究センターは、毎年ドイツのボン大学と共催で免疫学のインターナショナルスクールを行っています。直近では世界の若手研究者400人ほどの参加応募を受け、約50人を選びましたが6割が女性になりました。

塩見●それはすごいですね。

審良●海外の学会などに行くと、とくに免疫学の分野では、登壇者の半分ぐらいは女性という印象ですし、聴衆も女性がとても多い。一方で日本で女性研究者の数が増えていないと感じます。塩見先生はどんなところに原因があると思われますか。

塩見●私の家でもよく話題にしていますが、突き詰めると母親の影響があるのではないかと思います。以前『LFニュース』の対談記事で、稲葉カヨ先生(京都大学副学長(2015年当時))が、母親が文系出身の家族が多い状況で女の子が理系に進む可能性は低いと思うとおっしゃってましたね。わが娘が理系という自分の知らない世界に進むことに抵抗感があり、



それが伝わって子どもが理系を選ばないのではないのではないかと思います。

審良●そうですか。僕らが若かった時代にくらべたら、女性でも理系・文系の分け隔てはなくなってきている感がありますが。

塩見●もちろん、理系に進む女性は増えてきてはいると思います。けれども状況を見てみると、女子学生は修士課程を修了したあと企業就職することが多く、博士課程に進んで学術の世界にいつづけることは多くありません。わが娘に「博士号なんてとってどうするの」とおっしゃる母親はいまもいる様です。

審良●いま日本の大学は、女性の教授の比率を意識的に増やそうとしている時期なので、研究者になりたい女性の方々にとってはよい時期である気もするのですが……。

塩見●おっしゃるとおり、女性限定の採用の公募などは見かけますね。けれども、よく見てみると、Aという組織に所属する女性教授をBという組織に移すだけということも多く起きています。これだと、動きはあれど数は増えません。「10年後に女

ことだと思っています。重要なのは、そうした学生たちに博士課程まで進んでもらうことです。

審良●女性の研究者に「カッコいい」という印象も抱きます。人びとの前で自分の研究についてプレゼンテーションをして、みんなから拍手を受けるようなことに、「自分もああいう人になりたい」と感じってくれる人が出てきてくれればと思うのですが。

塩見●身近にロールモデルがいるということは必要だと思いますね。留学先の研究室にいた妊婦や母親の研究者は、当時の私にとってロールモデルでした。留学の最後の4年間、私も含めほぼいつも妊婦がいるような状況でした。「先輩」たちのやり方を見れば、どのくらいのタイミングで出産休暇をとり復帰するかや、どのように保育所に子どもを預けるかといったことはわかります。それに、パートナーの男性は6時から15時までの勤務とし、女性は12時から21時まで勤務するといったように夫婦で勤務時間のやりくりをしていました。これにより、ベビーシッターに頼る時間帯も短くなり経済的にも楽になります。不安なく出産も育児も研究もできたのは、とても良かったと思っています。

日本でも、こうしたことを実践する研究者が増えていくことが大切だと思います。

審良●今日は参考になるお話をいただき、どうもありがとうございました。

(対談日／2023年2月21日)

あきらしずお 審良静男 理事長 ●公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

1953年、大阪府生まれ。77年大阪大学医学部を卒業。78～80年堺市立病院内科医師。84年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～2018年大阪大学微生物病研究所教授。2007年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長・教授。2018年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授。2022年6月(公財)千里ライフサイエンス振興財団3代目理事長に就任。2022年10月より大阪大学先端モダリティドッグデリバリーシステム研究センター拠点長。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。Toll様受容体やRegnase-1の研究は世界的に有名。長らく高被引用論文著者に選出される。おもな受賞歴は、大阪科学賞、高松宮妃病研究基金学術賞、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。



科学ジャーナリスト 瀧澤美奈子 が科学研究の第一線を訪ねてレポート

生命科学のフロンティア その 85

次世代多機能バイオ医薬で世界に挑む

65才でバイオベンチャーを起業、元メガファーマ社長の新たな挑戦

近年、高分子医薬品（バイオ医薬品）の需要がますます高まっている。高効率に「次世代多機能バイオ医薬品」をつくる創業ベンチャーを65才で起業したミラバイオリジクス株式会社の加藤益弘社長に、次世代バイオ医薬品のしくみやバイオベンチャーの取り組み、研究から創業への橋渡しで大切なことについて話を聞いた。

先進技術で挑む バイオ医薬品の創業

年間約157兆円といわれる世界の医薬品市場において売上上位の多くを占め、がんや自己免疫疾患、認知症などの治療を刷新しているバイオ医薬品。欧米メーカーによる創業が先行し、年間3兆円もの医薬品の輸入超過の原因の一つともなっている。

加藤さんの創業ベンチャー、ミラバイオリジクス株式会社は、東京大学の菅裕明教授が発明したペプチド創業開発プラットフォームであるRaPID（Random non-standard Peptides Integrated Discovery）システムと、菅教授と大阪大学の高木淳一教授が発明したラッソ

グラフトテクノロジー（LassoGraft Technology[®]）の2つの先進技術のライセンス供与を受けることにより、次世代バイオ医薬品の創業を進めている。

もともと両教授が学会で出会って始めた共同研究により、早々に良好な成果が出たため、事業化にあたり、アストラゼネカ日本法人で研究と経営を経験し、医薬業界に精通する加藤さんに社長就任の白羽の矢が立った。

菅教授のRaPIDシステムといえば、その技術を事業化したペプチドリームが、世界のメガファーマ10社のうち8社とライセンス契約を結んだことで有名だ（ペプチドリームではRaPIDシステムをPDPSと呼んでいる）。2023年2月、菅教授は優れた

研究業績により、ノーベル賞の前哨戦ともいわれるウルフ賞も受賞している。

ミラバイオリジクス社はそのRaPIDシステムに、タンパク質に環状ペプチドを埋め込む技術を組み合わせることで、ペプチド医薬品ではなく次世代の高分子医薬品の創業に挑む。この技術は汎用性が高く、肝炎やアルツハイマー病、パーキンソン病、がん免疫療法、遺伝子治療など、幅広い新薬開発プラットフォームになる可能性を秘めている。

バイオ医薬品とは何か

ところで私たちがふだん何気なく飲んでいる「薬」。考えてみれば不思議だが、そもそもなぜ効くのだろうか？ ここから話を始めたい。

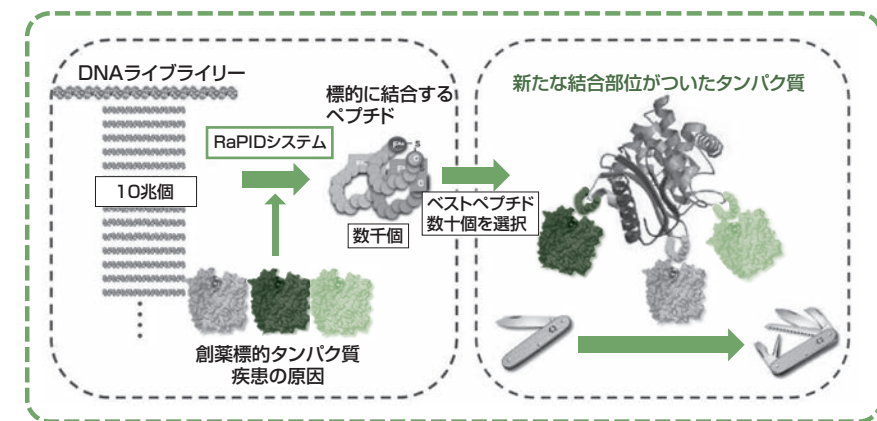
多くの薬は、体内で何か新しい反応を起こすのではなく、もともと体内で起きている「情報の伝達作用」を強めたり弱めたりする働きをしている。

体内の多くの反応で重要な役割を果たすのが「受容体」と「伝達物質」である。細胞の外や表面や中には、情報を受け取る「受容体」と、その情報を伝える「伝達物質」があり、鍵穴と鍵の関係にある。伝達物質と受容体がぴったり合う時だけ

図1

LassoGraft Technology[®]のしくみ

RaPIDシステムによって、10兆個のライブラリーから創薬標的タンパク質に結合する最良の環状ペプチドを選択する（左）。選んだ環状ペプチドを抗体に埋め込み、抗体医薬品をつくる（右）。埋め込む環状ペプチドを複数にすれば多機能性をもたせることができる。



図版／加藤益弘氏提供の資料をもとに作成

情報が伝わり、体内の反応が進んでいく。

薬はその伝達物質の代わりに受容体に作用して、情報をより多く伝えたり（アゴニスト、作動薬）、逆に抑えたり（アンタゴニスト、阻害薬）することで効果を発揮する。したがって簡単にいえば、その病気の治療に適した受容体（薬剤標的）に結合するような物質をつくれれば薬になりうることだ。

このような薬の種類は分子の大きさにより、低分子医薬品、中分子医薬品（ペプチド医薬品）、高分子医薬品（バイオ医薬品）の3つに分類される。低分子医薬品は化学合成できるので、これまでの主流は低分子医薬品だった。しかし、低分子であるため体内での分布が広く、狙った受容体以外にも影響を与えることがあり副作用が多い。また、すでに開発しつくされ新たな薬も生まれにくい。

それに対して、バイオ医薬品は分子が大きくて複雑な構造を持ち、標的とする受容体にもみ結合するため、少量で治療効果が高く、副作用が少ないことがメリットだ。

たとえば身近なバイオ医薬品としては、糖尿病のインスリン製剤や、がん細胞表面にのみ作用して増殖を抑える抗がん薬、関節リウマチの炎症抑制薬などが病気の治療に大きく貢献している。ただし、バイオ医薬品は複雑な構造を持つため、創業が難しいというのが難点だった。

東大と阪大、 共同研究で誕生した革新技術

従来、ペプチド（アミノ酸が数～数十程度結合した分子）でできたペプチド医薬品やタンパク質でできたバイオ医薬品を作るには、化学合成や生合成の技術を使って分子をボトムアップでつなぐしかなく、多くの時間やコストがかかった。

RaPIDシステムはこれを革新した。唐突ながら、ある港の神社には、釣り竿を使って吊り上げるユニークな「おみくじ」があるそうだが、そんなイメージだ。まず人工的に設計された遺伝子を使い、ランダムなアミノ酸配列をもつ大量のペプチド（おみくじ）が入ったペプチドライブラリー（プール）を作る。

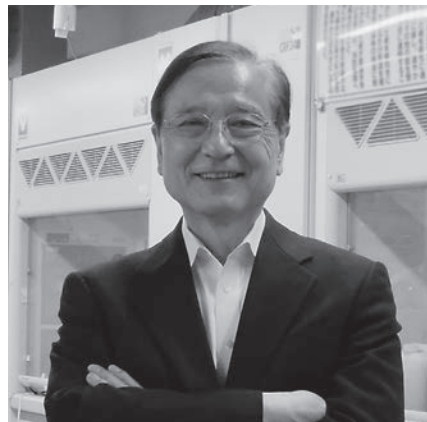
10兆種類のペプチド（おみくじ）が入ったプールができていますと想像して欲しい。

次に、釣り竿に特定の病気に関わる受容体（大吉の銚型）をセットして、ペプチド（おみくじ）のプールに浸してかきまぜる。するとその受容体にピッタリと結合するペプチド（大吉のおみくじ）だけが釣り上がる。このようにして医薬品の候補となるペプチドを効率よく選ぶことができる。これがRaPIDシステムのイメージである。※

RaPIDシステムで選り出したペプチドは、「環状ペプチド」と呼ばれる輪の形なので構造がしっかりしており、始めから高い活性を有する場合が多い。しかし体内での安定性が悪く、そのままでは薬としての使用には必ずしも適さない（ペプチドリームはこの部分を解決し、中分子として薬にする技術を用いている）。

そこでさらに技術の工夫が必要になる。加藤さんの会社では、RaPIDシステムに、菅教授と高木教授の共同研究で誕生した「ラッソグラフト」を組み合わせ、タンパク質のバイオ医薬品を作ることに特化している。

※実際の神社にあるおみくじは、ちゃんと吉や小吉も出ます。



加藤益弘（かとう ますひろ）氏

1977年東京工業大学生命化学専攻修士課程修了。住友製薬株式会社欧州代表（臨床開発担当）を経て、1996年英ゼネカ社国際事業マネージャー。2001年ゼネカ株式会社取締役研究開発本部長。2004年アストラゼネカ株式会社代表取締役社長。同社会長兼最高責任者を経て、2013年東京大学トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ特任教授。2018年よりミラバイオリジクス株式会社代表取締役社長。

ラッソグラフトテクノロジーの「ラッソ」は投げ縄、「グラフト」は接木の意味である。ラッソグラフトにより、薬の標的になるタンパク質の構造の表面に露出した部分(表面露出ループ)に、まるで投げ縄をかけるように、RaPIDシステムで選んだ医薬品候補のペプチドを「接木」する。

もう少し説明すると、RaPIDシステムで選んできた環状ペプチドの遺伝子配列を、薬の標的になるタンパク質の遺伝子配列の中に組み込む。これを発現させることで標的タンパクにファーマコア(薬効を発揮する分子でこの場合は環状ペプチド)を組み込んだタンパク質が作成できるというわけだ。

加藤さんの会社では、足場のタンパク質として抗体分子を含む様々なタンパク質を使うことにより、今までにはないバイオ医薬品の開発を目指している。これにより、細胞内標的に到達できないとか、標的を定めた遺伝子治療ができないなど、これまでの高分子医薬品の壁を打ち破れる可能性がある。しかも、入れる環状ペプチドは1つである必要はなく、複数のファーマコアを組み込むことも可能だ。そうすれば、まるでスイスナイフのように多機能化した薬をつくることができる。これが「次世代多機能バイオ医薬品」の意味するところである(P8図1)。

2017年に設立された同社は、これまでに総額11億円の資金調達を行い、製薬企業との共同研究、および自社プロジェクトの研究を進めている。

自社プロジェクトでは、①非アルコール性脂肪性肝炎の肝細胞増殖因子を活性化させるバイオ医薬品、②アルツハイマー病やパーキンソン病などで傷ついた脳由来神経栄養因子を活性化させるバイオ医薬品、③がん治療のためのT細胞を活性化させるバイオ医薬品、④特定の細胞にだけアデノ随伴ウイルス(AAV)で遺伝子を導入できる遺伝子治療薬技術、⑤バイオ医薬品が脳関門を通過する技術といった多様な研究を同時並行で進めている。

このなかで②と③は細胞や組織での効果確認の段階(*in vitro* POC)、①、④、⑤は動物実験での効果確認の段階(*in vivo* POC)にある。2020年代の終わりから2030年代早期には最初の医薬品を市場に出すことを目指しているという。

優れた基礎研究をどう事業につなげるか

話題は変わるが、加藤さんはミラバイオロジクス社の社長に就任する前、東京大学トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブで、基礎研究と実用化の橋渡し支援を行っていた。その前の経歴は、製薬企業で新薬研究とマネージャー職を経た後、最終的にはアストラゼネカ日本法人で社長と会長を合わせて8年務め、創業業界を熟知している。

そんな加藤さんに、医薬品の基礎研究から創業に至るまでの橋渡しで大切なことについて聞くと、主なこととして4つあげてくれた。①大学基礎研究者が製薬企業のニーズや製薬企業が求める勘所を知らないために生じる「基礎研究ギャップ」を埋める伴走人材を活用すること、②大学研究と製薬企業研究者の人材流動(両者の待遇を揃える必要がある)、③アントレプレナーの失敗の経験が生かされる制度を作ること、④大学研究者、企業研究者、医師、ベンチャーキャピタルがアクティブに交流したりネットワークを作ったりするメルティングポットの場を作ること。「なかなか正解がないから、みんな苦しいんだけど、少しずつ変わってきていると思います」と話す。



瀧澤 美奈子 (たきざわ みなこ) 氏

科学ジャーナリスト&サイエンスライター。1995年東京理科大学理工学部卒。97年お茶の水女子大学大学院修士課程修了。企業を経てサイエンスライターに。慶應義塾大学大学院非常勤講師。日本科学技術ジャーナリスト会議副会長。著作は「日本の深海」(講談社ブルーバックス)、「地球温暖化後の社会」(文春新書)、「最新 科学のニュースが面白いほどわかる本」(中経出版)、「深海の科学」(ペレ出版)、「深海の不思議」(日本実業出版)、「植物は感じて生きている」(化学同人)、「150年前の科学誌「NATURE」には何が書かれていたのか」(ペレ出版)など多数。

→ 読者のみなさまのお便りをお待ちしています(takimina@t-linden.co.jp)、よろしく願い申し上げます。

65才でも起業できることを示したかった

菅教授から社長への就任を打診された時、加藤さんはすぐに承諾した。当時65才。正直迷いはなかったのだろうか。

「65才でも起業できることを示したかったんです。それに、すごい技術だと分かっていたので、もし誰か別の人がやって成功するのを見たら、ほぞを噛むだろうと思って」と笑う。

創業を知り尽くしている加藤さんは、そのリスクについては百も承知の上だ。でも仕事がとにかく好きだし、最終的に自分の原点である「薬を作るところ」に戻ってきたのが幸せだという。

加藤さんには若い頃、メロペネムという薬の開発を成功させた経験がある。世界中の医師の最終兵器ともいえる抗生物質である。

後年、イギリスのある病院を訪れた際、棚のなかにメロペネムが置いてあり、その薬剤部長から「もうだめだと思ったおじいちゃんが、この薬で助かって、みんなで大喜びしたのよ」と言われた。イギリスの大使館を訪れた時にも英国小児学会の会長から「この薬で何人の子どもが助かったか分からない」と感謝された。「こういう仕事でできてよかった」と、心の底から充足感に満たされた瞬間だった。だからいま手がけている薬も絶対に成功させたい。

「素晴らしい技術ですので、これまでのバイオ医薬品の限界を打破って、バイオリジクスの世界を広げます」と力を込めた。

第86回「高齢者の排尿障害」

今回のテーマは「高齢者の排尿障害」です。

排尿障害には、尿の回数が多い、尿が漏れる、尿が出にくいなど多様な症状があります。

高齢者の方々にとってとくに身近である本テーマをめぐり、3名の専門家に講演していただきました。

会場とオンラインでの併催でしたが、会場の定員を超える申込みをいただきました。

高齢者の排尿障害「ちかい」・「でない」・「もれる」辻村 晃氏

今日は、高齢者の排尿障害ということで、「ちかい」「でない」「もれる」をテーマにしました。私からは総論を申し上げます。

日本における合計特殊出生率は下がっており、2021年には1.3となりました。出生数は2021年で81万人となり、2022年は80万人を下回るといわれています。少子化対策は国をあげての課題です。菅前内閣は、不妊治療の保険適用を目指す」と表明しましたが、日本の生殖医療はばらばらの状態でした。急遽、日本生殖医学会を中心にガイドラインがつくられ、これを受けて生殖医療・不妊治療が保険適用となりました。しかし、少子化改善の兆しはありません。岸田文雄首相は、「異次元の少子化対策」をすると表明しました。

現代の少子化の裏返しが高齢者の割合の増加といえます。日本における65歳以上の割合の伸び率は世界トップです。高齢者に健康的な生活をしていただくのが医療の大きなテーマとなってきました。2019年時点での男性の平均寿命は81.41歳ですが、健康寿命は72.68歳で、差は8.73歳あります。生活の質を維持しながら、不健康な期間を短くするのが理想です。

高齢者のフレイルは、「健康」と「要介護」の間に位置します。高齢期に生理的予備能力が低下し、生活機能障害、要

介護状態、死亡などに陥りやすい状態といった意味です。排尿に関連して、「フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対するガイドライン」もできています。

排尿はどうおこなわれているのでしょうか。尿をためるとき、脳からの抑制がかかります。膀胱が広がり、尿道は縮まります。尿を出すときは解除されて、抑制が外れて膀胱を縮め、尿道を開きます。

正常な排尿は一度に量にして200～400ml、時間にして20～30秒、1日の頻度にして5～7回、間隔については3～5時間に一度です。「夜起きることがない」の逆が「ちかい」であり、「おなかに力を入れなくても排尿できる」の逆が「でない」であり、「尿失禁や尿漏れはなく、がまんできる」の逆が「もれる」だといえます。

尿トラブルの種類を見ると、昼間頻尿と夜間頻尿が主なものとなっています。尿勢低下は男性に多くあります。尿失禁については女性でかなり多くなっている、せきやくしゃみ、大笑いなど、おなかに力がかかるときにもれるのが腹圧性尿失禁です。

からだのつくりの違いから、これらの傾向に男女差が生じます。腎臓から膀胱までは男女おなじですが、その下が変わってきます。男性では前立腺が尿の出るところを邪魔しています。女性では尿道が短くなっています。

年齢と夜間頻尿回数のデータを見ると、

順天堂大学医学部附属浦安病院
泌尿器科教授
辻村 晃氏



京都府立医科大学大学院医学研究科
泌尿器外科学講師
藤原 敦子氏



大阪大学大学院医学系研究科
泌尿器科学助教
竹澤 健太郎氏



Program

高齢者の排尿障害「ちかい」・「でない」・「もれる」

順天堂大学医学部附属浦安病院 泌尿器科 教授 辻村 晃氏

女性の尿のトラブル 尿もれと骨盤臓器脱のお話

京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 講師 藤原 敦子氏

夜中に何回トイレに行きますか? ～夜間頻尿のはなし～

大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科学 助教 竹澤 健太郎氏

日時／2023年2月25日(土) 13:30～16:20

会場／千里ライフサイエンスセンタービル5F 山村雄一記念ライブホール

コーディネーター／(国研)国立循環器病研究センター 名誉総長 北村惣一郎氏(左)

(一財)住友病院 名誉院長・最高顧問 松澤 佑次氏(右)

大阪大学大学院医学系研究科

泌尿器科学 教授

野々村祝夫氏



60歳を超えると男性で1、2回ほどです。高齢になると夜におしっこがつくられる量が多くなります。「健康のために水を飲む」推進運動で、寝る前に水を飲むことも夜間頻尿に関与していると考えられますが、たくさん水を飲んでも血液がさらさらになるわけではありません。

夜間頻尿は転倒リスクも高めるものであり、フレイルを超えて要介護になってしまう方が多くいます。男性では夜間頻尿で生存率が下がることが確かめられています。

男性にとっての問題は「ちかい」「でない」です。年齢が進むと前立腺が大きくなりますが、これは老化現象といえます。さほど大きくならなくても、交感神経・副交感神経の影響で尿道が狭くなるといわれています。前立腺肥大症患者がもっとも困っているのが夜間頻尿です。ただし、老化と考えている、手術がこわい、女性スタッフの前で恥ずかしい、がんだったといわれるのが怖いなどから医療機関を受けたがらない方が多くいます。肥大症の治療については、 α -遮断薬やPDE5阻害薬が第一選択薬として使われています。お困りの方は医療機関を受診していただければと思います。

女性には「もれる」という問題があります。切迫性・腹圧性・混合型といった分類がありますが、切迫性でよく話題になるが突然に尿意を感じる過活動膀胱です。背景疾患として、高血圧や骨・関節の病気、

高脂血症などがあります。治療法には行動療法や膀胱を広げる薬物療法などがあります。腹圧性尿失禁も日常生活に症状の出る疾患です。膀胱が下がってくると、圧力で尿が出てしまいます。膀胱が飛び出してしまう膀胱瘤という病気もあります。



「たくさん水を飲んでも血液がさらさらになるわけでない」というお話に驚きました。



トイレに行って帰って水を飲んでしまうと、またトイレに行きたくなることもあります。

参加者との質疑応答(抜粋)

女性の尿のトラブル 尿もれと骨盤臓器脱のお話

藤原 敦子氏

女性の下部尿路の特徴は、尿道が短いことと、すぐ後ろに子宮・膣があることです。妊娠・出産すると虚血になり、骨盤底障害を引き起こします。出産未経験者より経験者のほうが尿漏れの経験が多くなります。

女性の尿漏れの種類で多いのは切迫性・腹圧性・混合型です。健康成人女性の4人に1人は尿失禁に悩んでいるといわれます。

尿失禁は相談しにくい症状ともいえます。尿失禁がある人にアンケートをとると、相談先として多い順に家族、友人・知人、医療機関になりましたが、「だれにも相談しなかった」が85%でした。また、尿漏れ対策のパッド1枚が15円として、1日6枚、60歳から80歳まで使うと、30万円になります。精神的

だけでなく経済的にも苦しいものとなります。

過活動膀胱は、尿意切迫感を必須とした症状症候群と定義されます。患者の訴えが診断において大事となる病気です。水の音を聞いたり、水を触ることで尿意が生じます。過活動膀胱の原因として、脳や脊髄の障害がありますが、その一方、はっきりした理由がない特発性が全体の約80%を占めます。生活習慣や加齢が関わっていると考えられてきました。

過活動膀胱の検査では、まず問診で切迫感を確認します。「過活動膀胱症状質問票」も使われています。また、排尿日誌の記録も有効で、何時に何cc出たかを書いてもらいます。一度の量は少なめで、頻度が高いと過活動膀胱かもしれません。

尿失禁回数の改善のため、最も推奨されている生活習慣の改善はダイエットです。食事と運動療法で減量をした人は改善が見られました。お尻の穴や膣を締めては緩める骨盤底筋体操も効果的です。

薬物療法もあります。主な薬として、抗コリン薬と β 3作動薬があります。また、膀胱の筋肉にボツリヌス毒素を注射するボツリヌス治療もあります。生活習慣の改善や薬物治療を3か月しても効果がないときは相談を受けます。

腹圧性尿失禁は、おなかに力がかかる動作をしたときに起きる尿失禁です。経膣分娩の有無がリスク要因ですが、ほかに肥満、更年期、加齢もリスク要因です。改善に向けては、骨盤底筋体操やダイエットがあります。薬物療法では尿道の締まりをよくする β 刺激薬がありますが、直接的に治す薬ではありません。尿道のずれているところにテープを入れ、尿道のずれを抑える中部尿道スリング術もあります。

骨盤臓器脱は、骨盤の臓器が膣から下がってくる状態をいいます。リスク要因は、骨盤底筋の緩みが起きることです。膣があるために起きる病気です。腹圧が常に高くかかることもリスクになります。日本の女性では75歳以上の18%が有病しています。骨盤臓器脱では腹圧性尿失禁、



質疑応答

過活動膀胱などの排尿症状を合併しやすくなります。検査では視診、鎖膀胱造影や磁気共鳴画像(MRI)による画像検査があります。小腸瘤と診断されることもあります。現代はベッサリーを使った外来治療、またメッシュや腹腔鏡を使った手術療法もあります。



トイレ行くのをがまんする療法もあるのですか。



がまん可能な人には「がまん療法」があり、行動療法のひとつとなっています。

参加者との質疑応答(抜粋)

夜中に何回トイレに行きますか? ～夜間頻尿のはなし～

竹澤 健太郎氏

夜中に何回トイレに行きますか。手を挙げてもらいます……。1回がかなり多いですね。2回もけっこう多いですね。

夜間頻尿とは、夜中に排尿のために起きなければならない状態と定義されます。1回でも夜中に排尿で起きたら、夜間頻尿の患者となってしまいます。

日本における夜間頻尿の率は、年齢とともに急激に上昇します。3回以上の方が年齢とともに増加し、70歳代で20～30%、また80代で40～50%となっています。

50歳代では男性で平均0.9回、女性で0.8回、80代では男性がおなじく2.6回、女性2.2回となっています。

夜間頻尿で睡眠不足になり、昼間の集中力が低下したり、うつになりやすくなったりします。夜中の転倒や骨折のリスクも高まります。生活の質が低下することが夜間頻尿の最大の問題点といえます。

最近、夜間頻尿の人の寿命が短いこと

もわかってきました。排尿回数が多い人ほど、寿命が短くなることが滋賀県長浜市での10年間の追跡調査でわかったのです。

夜間頻尿には複数のタイプがあり、もっとも多いのは「夜の尿量が多い」タイプです。原因として水の飲みすぎ、心不全・腎不全・糖尿病、薬の副作用などがありますが、原因不明であることも多くあります。

次に多いのが、「膀胱が小さい」タイプです。脳梗塞やパーキンソン病が原因になることもあります。男性の場合、前立腺肥大症が原因となることもあります。ただし、ほとんどが原因不明で、老化現象とも考えられています。膀胱は変わった臓器で、内臓でありながらコントロールできますが、高齢になるとコントロールが効かなくなってきました。

少ないながら「睡眠が浅い」タイプもあります。高齢者の睡眠は浅くなりがちです。

これらの三つのタイプには見分け方があります。まず、質問票を使います。「急におしっこがしたくなり、我慢が難しいことがある」が当てはまれば、過活動膀胱が推測されます。また、排尿日誌を使うことで、排尿回数や、夜の尿量の割合がわかります。もう一つ、腹部エコー検査もあります。前立腺肥大症があるか調べることができます。

夜間頻尿の治療法はタイプごとに異なります。まず、夜の尿量が多いタイプでは、水分制限・塩分制限・運動・デスマプレシン投与があります。水を飲む量は1日1～1.5ℓで十分であり、たくさん飲んでも血液がさらさらになることはありません。塩分摂取の理想は1日6g以下であり、薄味を心がけていただくと頻尿の改善が期待できます。運動では、ジョギングや速歩きなどの有酸素運動がよいといえます。また、デスマプレシンは夜に尿量を減少させる薬であり、日本では男性のみに使用が認められています。

膀胱が小さいタイプでは、前立腺肥大症の経尿道的手術がおこなわれることがあります。電気メスで前立腺を内側から削ります。近年は電気メスを使わずレーザーで前立腺の内側をくり抜く手術がされており、これだと出血をほぼ伴いません。

睡眠が浅いタイプに対しては、運動をする・入浴をする・晩酌を控えるなどがあります。一方、睡眠薬の有効性は確かめられていません。



レーザー手術のメリットとデメリットは?



メリットは出血が少ない点と、尿の勢いがよくなる点です。デメリットは尿漏れが起きやすくなる点です。

参加者との質疑応答(抜粋)



会場全景

千里ライフサイエンスセミナー T5

「バイオインフォマティクスの最前線」

情報技術の進展に伴い、情報学やコンピュータ科学などを応用して生物学に取り組むバイオインフォマティクスの研究が進歩を遂げています。日々発展するゲノム・オミクス情報の分野横断的な統合に適した研究分野としても注目されています。2023年2月20日(月)千里ライフサイエンス山村雄一記念ライフホールにてオンライン視聴とのハイブリッド形式で開催した本セミナーでは、同分野で活躍する登壇者6人がこの分野の最前線の研究について紹介しました。700名を超える参加申し込みがあり、この分野の注目の高さをうかがわせました。



登壇する岡田随象氏

感染症・がんなど多分野で進む情報解析 量子コンピュータ時代のセキュリティ対策も

冒頭、審良静男理事長が、今回は膨大なデータの利活用に関する分野の最先端研究者をお招きしたと述べ、セミナーへの期待を寄せました。

つぎに、コーディネーターをつとめた大阪大学・東京大学・理化学研究所の岡田随象氏が「はじめに」としてバイオインフォマティクス研究の状況などを紹介し、ヒトゲノム配列のほとんどは未解明であるといった現状を述べました。

講演では、まず岡田氏が、遺伝統計学による病態解明・創薬・個別化医療をテーマに登壇しました。ゲノム解析の最近の潮流に

ついて、大規模化や結果の公開が進んでいることを紹介。その上で、オミクス解析で可能となった病態解明の成果として、複数疾患の遺伝的背景の網羅的比較を挙げました。また、微生物叢の解析についてメタゲノム・ショットガン・シーケンス解析という新手法を導入するなどし、研究を進歩させていることを伝えました。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)関連ではコロナ制圧タスクフォースの活動を紹介。重症化遺伝子とされていたDOCK2について、シングルセル解析をした結果、重症化患者では発現量が減っていることや、感染下において発現量が下がることを紹介しました。

国立がん研究センターの白石友一氏は、がんの全ゲノムシーケンス解析についての現状を構造異常に焦点を当てつつ紹介しました。構造異常は融合遺伝子の原因となりやすく、またしばしば抗がん剤の有効なターゲットとなることを伝えました。リファレンスゲノムに基づく手法として、ロングリードシーケンスによるLINE1などの長い配列の挿入の全長が検出できるようになったことなどの成果を紹介しました。また、片側の切断点を頼りにする検出手法を開発し、LINE1を介して転座・欠失を起こすような構造異常や、テロメア・セントロメアを巻き込む構造異常が見つかるようになったことも紹介しました。さらに、リファレンスゲノムから独立した手法の可能性も、セントロメア配列における構造異常の解析を題材に示しました。

東芝の佐藤英昭氏は、バイオインフォマティクスを支える量子技術について、安全的活用の観点で講演しました。量子技術の状況では、まず政府の動向として「量子技術イノベーション戦略」、さらに「量子未来社会ビジョン」を紹介しました。一方で産業界は、量子技術による「新産業創出協議会」(Q-STAR)を設立し、日本の技術を世界に展開しようとしている状況も示しました。今後の

コーディネーターの
岡田随象氏(左)と
田宮元氏(右)

白石友一氏 佐藤英昭氏 熊坂夏彦氏 清水秀幸氏

講演後の関連な
質疑応答風景

情報セキュリティの課題として、量子コンピュータによる暗号解読やデータハーベスティングを挙げました。これらの課題に対し、耐量子計算機暗号(PQC)とともに、光子のしきみを使った量子鍵配送(QKD)という量子暗号通信が解決策になると説明。東芝の取り組みとして、東北大学との共同による東北メディカル・メガバンク構想などの実証事例を紹介しました。

全ゲノム解析、一細胞解析、人工知能… 研究の成果が上がり、応用への期待も高まる

もう一人のコーディネーターである東北大学・理化学研究所の田宮元氏は、講演では大規模バイオバンクリソースを活用した遺伝統計解析をテーマにしました。次世代シーケンス解析(NGS)技術について、日本人基準ゲノムを使って希少難病の原因遺伝子を同定したことを紹介。日本人のバイオバンクの今後の全ゲノム解析(WGS)データの整備にも有効であるとの認識を示しました。またNGS技術が普及して、バイオバンクサイズのWGSデータが利用可能になりつつあり解析結果を生み出していくだろうと期待を寄せました。一方で、情報解析コストの更なる低下が望まれると課題を提示。さらにARG(Ancstral Recombination Graph)といった新たな技術が、遺伝統計的解析手法の開発を刺激すると展望を述べました。

日時／2023年2月20日(水) 13:00～17:50
開催形式／Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター／

岡田随象氏 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授
東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学 教授
理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー
田宮 元氏 東北大学大学院医学系研究科 AIフロンティア新医療創生分野 教授
理化学研究所 革新知能統合研究センター チームリーダー

Program

- 遺伝統計学による病態解明・創薬・個別化医療
大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授
東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学 教授
理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー 岡田随象氏
- がん全ゲノムシーケンス解析の最前線
国立がん研究センター研究所 ゲノム解析基盤開発分野 分野長 白石友一氏
- 量子時代におけるゲノム解析データのセキュアな活用
㈱東芝研究開発センター 情報通信プラットフォーム研究所
コンピュータ&ネットワークシステムラボラトリー 研究主幹 佐藤英昭氏
- 大規模バイオバンクリソースを活用した遺伝統計解析
東北大学大学院医学系研究科 AIフロンティア新医療創生分野 教授
理化学研究所 革新知能統合研究センター チームリーダー 田宮 元氏
- 自然免疫応答の遺伝的多様性を単一細胞分解能で理解する
国立成育医療研究センター
エコチル調査研究部遺伝子解析室 チームリーダー 熊坂夏彦氏
- オミクス解析における人工知能技術の活用
東京医科歯科大学 MSDデータ科学センター
AIシステム医科学分野 教授 清水秀幸氏

国立成育医療研究センターの熊坂夏彦氏は、自然免疫応答と疾患との関連をテーマにしました。まず自然免疫応答の遺伝的多様性を単一細胞分解能で解析するための *in vitro* システムを構築し、ガウス過程潜在変数モデルを適用することで自然免疫応答に関する複数の潜在変数を効果的に抽出したことを伝えました。また、その変数に沿った遺伝子発現の量的形質座位(eQTL)解析を通して、41の疾患において36の免疫応答eQTL遺伝子を同定し、その一つである、OAS1遺伝子のスプライス変異がCOVID-19の発症機序に関わることを示しました。さらに *in vivo* システムを用いて、CD16陽性の単球(monocytes)においてその結果を追認したことを報告しました。

東京医科歯科大学の清水秀幸氏は、オミクス解析における人工知能技術の活用の実例を紹介しました。タンパク質のアミノ酸配列のみから治療候補薬探索の方向性を示す「LIGHTHOUSE」とよぶ人工知能技術のしきみを開発したことを紹介。がん悪性化に関わる酵素PPATを抑制する化合物を探索したと報告。また、2020年には約1万の国内承認薬からCOVID-19の治療効果がありうるものを提示させ、挙がった13候補のうちエトキシブラミドを含む3つの薬に効果が確かめられたと伝えました。感染症に対して特定につくられる抗体を参考に創薬を目指していることを述べました。

最後に田宮氏が、人と人のつながりが今後より重要になるとの認識を示し、セミナーを締めくくりました。



会場全景

千里ライフサイエンス新適塾

創薬への鍵「マイクロ流体デバイス」と「mRNA」 「希少筋疾患」治療開発や「ハダカデバネズミ」研究も

千里ライフサイエンス新適塾は、緒方洪庵の「適塾」に因んで名づけられた勉強と交流の場です。自由闊達に議論できる場を目指して会合を続けています。現在は「脳はおもしろい」「未来創薬への誘い」「難病への挑戦」の3シリーズで展開中です。2023年1月下旬から4月にかけて開催した4回分の内容をお伝えします。いずれの回も講師の生き生きとした研究内容の語りが印象的でした。

マイクロ流体デバイスをもとに 創薬への研究を進める



木村啓志氏

「未来創薬への誘い」シリーズでは2023年1月24日(火)、東海大学の木村啓志氏を迎え、ウェブ開催しました。マイクロ流体デバイスを技術基盤とする生体模倣システム(MPS)の創薬研究での実用化に向けた取り組みについて講演していただきました。

木村氏は、20年ほど前からマイクロ流体デバイス技術を活用してチップ上で細胞培養を確立する潮流があり、Organ-on-a-ChipもMPSの一つと見なされていると説明。世界的にMPSの実用化が進んでいる状況を紹介しました。

日本医療研究開発機構(AMED)事業で企業・大学と共同開発を進めてきた一つが腎臓モデルデバイスです。木村氏は、これまで創薬に資する実用的な *in vitro* モデルがなかったとし、今回、ネフロンのうち糸球体と近位尿細管のモデルをそれぞれ開発したことを伝えました。ただし糸球体モデルでは糸球体係蹄壁を完全に再現できていないわけではないと、今後への課題も示しました。

木村氏はAMED事業で多臓器モデルデバイスの開発も進めてきました。講演で腸管や肝臓などを独立的なブロックに見立てて臓器連結型のプラットフォームを実現する「臓器のブロック化」という開発コンセプトを披露。マイクロ流体デバイス技術を活用してオンチップポンプ型MPSを開発したことを説明し、腸管と肝臓の組み合わせによる異種細胞間相互作用の観察をはじめとする実用例を紹介しました。さらに、AMED第二期事業が始まり、MPSの実用化に向けた取り組みが進んでいくことを伝えました。

質疑応答では、参加者から日本の実用化が欧米に比べて進まなかった理由を聞く質問がありました。木村氏は「日本

ではベンチャー企業がインキュベーションされにくい状況があった」と答えました。

パイプライン増えるmRNA創薬 変形性関節症や脳神経疾患の治療への期待

同シリーズではまた4月24日(月)、東京医科歯科大学の位高啓史氏に新規創薬モダリティとしてのmRNAというテーマで講演していただきました。ウェブ開催でした。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における予防・治療にmRNAワクチンが世界で初めて使われましたが、位高氏はその後もmRNA創薬関連のパイプラインが増えている状況を伝えました。その上で、世界のmRNAワクチン研究・開発の状況を説明。mRNA分子設計について、タンパク質翻訳の持続性向上が課題であることや、mRNAの機能化が目指され、標的細胞内の特定タンパク質の有無により、投与したmRNAからの翻訳のオン・オフを制御するための研究が進んでいることを紹介しました。一方、ドラッグデリバリーシステム(DDS)について、現状では脂質ナノ粒子(LNP)が「ほぼ一択」で使われながら、LNPを用いたmRNAワクチンの免疫誘導メカニズムには不明点があり、投与部位で炎症性をなくすことがむずかしいといった課題を示しました。

後半では、位高氏の研究室での進捗ぶりを伝えました。変形性関節症に対する軟骨誘導性転写因子RUNX1mRNAにおいて臨床試験開始を予定していることを述べ、また脳神経疾患に対して脳由来神経栄養因子BDNFを治療因子の有効候補として研究開発を進めていることを示しました。

まとめとして、mRNAでなければならない新治療法の可能性を見出すことの重要性や、DDS技術における技術革新の余地の大きさ、創薬マーケット活性化に向けて実施例の蓄積



位高啓史氏

2023年1月下旬～4月のプログラム

未来創薬への誘い

第60回(2023.1.24)Web開催

「Microphysiological systemの創薬研究での実用化に向けた取り組み」

▶東海大学 マイクロ・ナノ研究開発センター
工学部生物工学科 教授

木村啓志氏

第61回(2023.4.24)Web開催

「新規創薬モダリティとしてのmRNA」

▶東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生体材料機能医学分野 教授

位高啓史氏

難病への挑戦

第53回(2023.2.9)Hybrid開催

「筋萎縮性側索硬化症(ALS)および希少筋疾患に対する治療法の開発」

▶東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 教授

青木正志氏

脳はおもしろい

第40回(2023.3.24)Web開催

「最長寿命歯類ハダカデバネズミの抗老化とがん耐性」

▶熊本大学大学院生命科学研究部 老化・健康長寿学講座 教授

三浦恭子氏

の重要性を強調しました。

質疑応答で、参加者からLNP自体にアジュバント効果があるかとの質問があり、位高氏は「ワクチンのアジュバントはほぼLNPの働きによる」との認識を示しました。

ALS・希少筋疾患を めぐる挑戦 GNEミオパチー治療法 確立への希望も

「難病への挑戦」シリーズでは2月9日(木)、東北大学の

青木正志氏を迎え、会場とオンラインの両方で開催しました。筋萎縮性側索硬化症(ALS)と希少筋疾患の治療法開発をテーマに講演していただきました。

「私が大学院生のころALSは研究しないほうが良いと言われていた」と青木氏。しかしその後、原因遺伝子Cu/Zu SOD1の発見を皮切りに解明が進んだことを伝えました。

ALS治療の創薬に向けて、青木氏は肝細胞増殖因子(HGF)を用いた治療薬の開発を大阪大学などとの共同臨床試験の経過を紹介しました。2016年から第二相試験を進めており、現在、結果を解析中であることを伝えました。

原因遺伝子がGNE遺伝子の変異と特定されており「遠位型ミオパチー」ともよばれる希少筋疾患「GNEミオパチー」の治療法開発についても話題にしました。アセノイラミン酸の補充療法に着目し、大阪大学など共同で臨床試験を進めてきたことを紹介。同時並行的におこなわれていた海外での第三相試験で有効性が示されなかった影響を受け、青木氏らも開発断念の危機を迎えながら、効果を得られていた第三



青木正志氏

相試験とおなじ試験をあらためて実施して再現性を得たことを伝え、承認を切望している気持ちを表しました。

最後に、これからは脳神経内科の時代であり、開発を進めるには学会が先導したレジストリや試験体制の構築が必要と述べ、大学発の創薬にも期待を寄せました。

質疑応答では会場の参加者から、家族性ALSの患者では発症前に健常人とちがいはあるのかといった質問が上がり、青木氏は、「現在の日本ではそうした差異の状態を見ることができない」と答えました。

ハダカデバネズミから 抗老化やがん耐性の しくみを探究

「脳はおもしろい」シリーズでは3月24日(金)、熊本大学の三浦恭子氏を講師に迎え、ウェブで開催しました。

ハダカデバネズミの抗老化とがん耐性がテーマでした。

三浦氏はまず、齧歯類では最長寿で、老化耐性や発がん耐性があるといったハダカデバネズミの生物的特徴を示しました。その上で、日本の研究機関で唯一のハダカデバネズミ飼育施設を構築し、困難だった繁殖法を確立して進めてきた研究成果を直近から二つ挙げました。

まず、慢性炎症の抑制をめぐる研究として、ハダカデバネズミが化学発がん誘導に強い耐性をもつことを実験で明らかにしたと紹介しました。発がん誘導に関連する炎症応答が弱まっているのがハダカデバネズミの特徴の一つとし、関連する候補機構の一つとしてネクロプトシス能の喪失を重視していることを述べました。

また、細胞老化時の細胞死誘導をめぐる研究として、ハダカデバネズミのINK4a/RB経路が活性化した細胞では、ヒトやマウスで起きないアポトーシスなどの細胞死が起きることを見つけたと伝えました。この活性化でモノアミン酸化酵素(MAO) A/Bの発現が上昇し、セロトニン代謝が亢進して過酸化水素が放出されるという機構が考えられると示しました。

締めくくりに「細胞死と細胞老化の調節がハダカデバネズミで特殊化している点がおもしろい。いまは進化のしかたに興味をもっている」と述べました。

質疑応答では、がんが起きづらいハダカデバネズミの死因を尋ねる問いがあり、三浦氏は「大規模解析がされておらずあまりわかっていないが、事故死や日和見感染が多いといわれている」などと応じました。



三浦恭子氏

フォーラム／セミナー／出前授業

※新型コロナウイルス感染状況により、急遽予定が変更になる場合があります。HPなどでご確認ください。

各分野の第一線の先生をお招きし、
月例（8月は休会）で、講演会を開催しています

千里ライフサイエンスフォーラムは普及啓発事業の一環として一般市民（産学官を含む）の方を対象に、幅広く教養の向上と交流を図るため、フォーラムを月例で行っています（8月は休会）。
2023年4月より約3年ぶりに講演後の懇親会も再開して、みなさまのご参加をお待ちしております。

徳川家康の関ヶ原・山中合戦勝利の実際

第352回・2023年1月
大阪大学大学院人文学研究科
日本学専攻日本史学講座
准教授 野村 玄氏



慶長5年(1600)の関ヶ原合戦(関ヶ原の戦い)は周知の歴史的事件ですが、近年、学界では、合戦の詳細をめぐり理解が大きく改められようとしています。関ヶ原合戦という呼称自体、変えるべきだという主張もあり、天正12年(1584)の小牧・長久手の戦いのように関ヶ原・山中合戦(関ヶ原・山中の戦い)と称しては、とご講演されました。

単に「山中」という地名が付加されるのではなく、地名が2つ並記されるということは、戦地が2つあったという理解の明示です。そして、戦いの実際の解明は、徳川家康の勝利という事実をめぐり歴史の評価にあたり、新たな要素を付加します。講演では、近年の学界における議論をご紹介されつつ、ご自身の見解の一端をお話されました。

京都洛中の日本酒の魅力

第353回・2023年2月
佐々木酒造株式会社
代表取締役 佐々木晃氏



京都の酒蔵というと伏見が有名ですが、明治後期までは伏見より蔵元の数も生産量も多く、洛中が全国でも有数の酒蔵として知られていました。今では、洛中の酒蔵は転廃業や郊外移転で数が少なくなり、生産量も減少しています。

最近、全国的に酒蔵を観光資源に、という動きがあり全国の酒蔵1500社余りが、酒の製造と販売を通して、地域と密接に結びついています。酒造同士や異業種と連携してお客様を迎えることで、地域活性に繋げていく「京都洛中酒造ツーリズム」事業をはじめ、ノンアルコール飲料やリキュールの開発、米麹を使った食品原料と地域コラボ商品の展開、クラウドファンディングを利用した米農家さんの応援事業など、京都洛中の地域活性を目指し、新たな取組みを精力的にされている様子をわかりやすくお話されました。

「かわいい」の実験心理学

第354回・2023年3月
大阪大学大学院人間科学研究科
基礎心理学研究分野
教授 入野宏氏



「かわいい」という言葉、なんとなく楽しい感じがしますが、それはなぜなのでしょう？ また、「かわいい」は日本特有の感性であり、「kawaii」として世界に広まっているといわれることもあります。本当なのでしょう？

講演では、心や行動のしくみについて実証的に研究する実験心理学という手法で明らかになった「かわいい」の秘密が紹介されました。「かわいい」と「キュート」の違い、「かわいい」と感じることで生じる行動の変化、日常生活に「かわいい」と取り入れることで心を整える方法について、スライドを交えながらわかりやすく解説されました。

細胞老化と体の老化

第355回・2023年4月
大阪大学微生物病研究所 教授 原 英二氏



人体は約40兆個の細胞からなり、それらに異常が起ると細胞分裂を止める安全装置が働いています。

「細胞老化」と呼ばれるこの現象は、異常な細胞が増えて癌化するのを防ぐ癌抑制機構として働いています。しかし、老化した細胞(老化細胞)は直ぐには死滅せず、歳をとると体内に老化細胞が溜まり、溜まった老化細胞は、炎症を引き起こす可能性がある様々な物質を分泌することが明らかになってきました。老化細胞が溜まり過ぎると、身体機能の低下や癌などの様々な病気を発症しやすくなり、これを取り除くことで健康寿命を延ばせるのではないかと期待されていると、細胞老化と体の老化や病気との関係を最新の研究成果を基にお話されました。



講演後は、約3年ぶりの懇親会が開催され、和やかな雰囲気の中、久しぶりの再会と歓談をみなさん楽しんでいた様子でした。

千里ライフサイエンスフォーラム

「宇宙開発よもやま話」

日時／2023年7月12日(水) 18:00～20:00
講師／滋慶医療科学大学 教授 小鍵幸雄氏
開催形式／会場開催+録画配信
配信日／2023年7月19日(水)頃に予定
配信準備が整い次第、ご案内いたします。
配信対象／会員(約1ヶ月配信)
お申込みいただいた会員以外の方(3日間限定配信)

財団への問い合わせ先：
Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://secure.senri-life.com/postmail



千里ライフサイエンスセミナー V2

「発達障害の病態解明へ:基礎と臨床をつなぐ研究最前線」

日時／2023年7月20日(木) 10:30～16:20 無料 | 会場 100名 | Web 500名
開催形式／Hybrid開催(会場開催+Web配信)
コーディネーター／
国際電気通信基礎技術研究所(ATR) 脳情報通信総合研究所 所長 川人光男氏
理化学研究所 脳神経科学研究センター 脳発達病態研究チーム チームリーダー 石田 綾氏

詳細・申込先：
Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://www.senri-life.or.jp/seminar/seminar-1-20230720a.html

高校生事業の一環として、
金蘭千里中学校・高等学校で出前授業を実施しました。

【コーディネーター】竹田潔氏(大阪大学免疫学フロンティア研究センター・拠点長/大阪大学大学院医学系研究科 教授)

『宇宙活動・開発を持続可能にするための
宇宙環境問題に対する取り組み
—スペースデブリ対策を中心に—』

日時／2023年1月30日(月) 13:20～15:05
講師／渡辺圭子氏
立命館大学理工学部機械工学科 教授



皆さんは宇宙に行きたいですか？ 2021年末、JAXAが13年ぶりに宇宙飛行士候補者を募集しました。応募資格の制限緩和や、月面でのミッションを想定した募集だったことから、過去最多となる4127名の応募があり、2023年2月に2名の候補者が決定しました。また、月周回有人拠点(Gateway)の開発や宇宙エレベーターなど宇宙構造物の検討もされており、宇宙は身近なものになってきています。しかし、宇宙環境は地球上とは全く違うことが

※新型コロナウイルス感染拡大防止のため、マスク着用・消毒・ソーシャルディスタンスをとりながら実施しました。

出前授業レポート

たくさんあり、みなさんが知っている『微小重力』『真空』などの環境下では、地球上では考えなくてもよかった問題がいろいろ起こります。

授業では、地球上と異なる宇宙特有の環境で、どのようなことを考え、対策をしなければならないのかなど、スペースデブリ(宇宙ゴミ)の原因や脅威、その監視についても解説されました。宇宙活動や開発を持続可能にするための『宇宙ゴミ』に対する最新の研究を紹介されました。

講演後の質疑応答では、生徒さんからいくつもの質問が出て、興味深さが感じられる授業となりました。



質疑応答

ご寄付のお願い

公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団は、ライフサイエンス分野における大阪の優れた特性をさらに伸ばし、研究・開発と産業の活性化を通じて社会に貢献することを目的としています。
当財団の目的・事業にご賛同いただける皆様のご寄付を募っておりますので、よろしくお願い申し上げます。

公益財団法人への寄付金に対する税の優遇措置について

公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団への寄付金には、特定公益増進法人への寄付として、税制上の優遇措置があります。
詳しくは国税局又は税務署にお問い合わせください。

個人の方からのご寄付の場合

寄付者(個人) 寄付 公益財団法人
確定申告の際に、年間所得の40%相当額を限度とし、(寄付金額-2,000円)を所得金額から控除
※確定申告書提出の際に、当財団が発行した領収書を添付してください。

法人からのご寄付の場合

寄付者(法人) 寄付 公益財団法人
①一般損金算入限度額
(資本金等の額×当期の月数/12×2.5/1000+所得の金額×2.5/100)×1/4
+
②特別損金算入限度額
(資本金等の額×当期の月数/12×3.75/1000+所得の金額×6.25/100)×1/2
※公益財団法人へ寄付した場合、上記①と②両方の合計金額を限度に損金算入することができます。

相続または遺贈により取得した財産をご寄付いただいた場合

相続税の算定において、公益財団法人に対して相続税の申告期限内に寄付した相続財産は、一定の場合を除いて、相続税の課税対象から除かれます。相続税の申告書に、当財団が発行した領収書を添付して、税務署に提出してください。

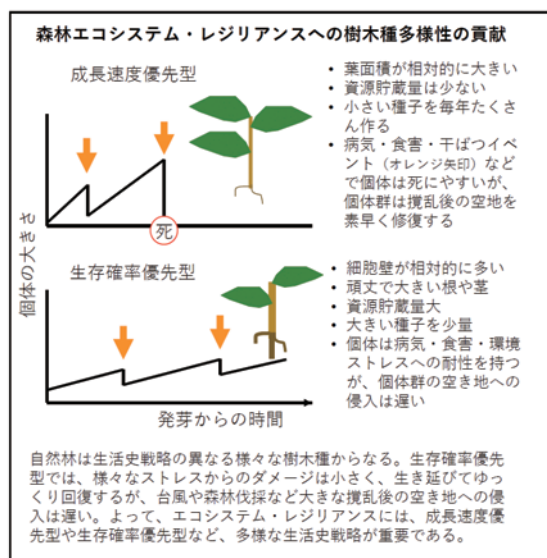
ご寄付いただいた方 2022年6月～2023年5月末まで 伊藤壽朗様、他

財団事業の趣旨にご賛同賜り厚く御礼申し上げます

エコシステム＝生態系とは、「ある場所にいる全ての生き物とその環境」を意味する学術用語である。この「ある場所」というのは、生物間や生物・環境間の相互作用の見地から意味のあるまとまりであればいいので、雨上がりの水溜りも相模湾もそれぞれ生態系であり、究極的には地球全部も生態系である。ところが、ビジネス・エコシステムとかスタートアップ・エコシステムというような表現を最近よく見聞きする。生物個体の代わりにヒト個人があり、個体群の代わりに企業や団体のようなグループがあり、生物学的資源や気候などの代わりに国際情勢とか知財を含めての「もの」の需給バランスが環境に相当する、という

ことである。これは、生態学者の私にとっては違和感があり、システム挙動の相似性はあるのか、とか、つい考えてしまう。一方で、分子や細胞のレベルでの複雑なネットワークにもエコシステム科学の知見が役に立つか、という問いかけもしてみたい。

ちなみに、エコシステム科学においては、台風や森林伐採などの攪乱後にどのように生態系が回復するか、それとも全く別の安定状態に移行してしまうか、が長らく研究されてきた。このようなエコシステム・レジリアンスの研究は、地球温暖化に伴う異常気象や海面上昇や人間による自然生態系の農地への転換な



どが生態系の持続性を脅かす今、重要性を増している。私は熱帯林生態系の研究を専門とするが、「ゆっくり成長するが簡単には死なない生物」と「素早く成長できるが資源不足に脆弱な生物」の両者がいることが、生態系のレジリアンスに重要と考える。同様のことは、社会経済的なエコシステムや生物のマイクロエコシステムでも言えるのだろうか？ 読者の中には、バイオテク関係のスタートアップ・エコシステムのメンバーもいるかもしれない。競争、相利共生、成長戦略の多様性、レジリアンスなどについて、哲学的な考察を行うのも面白いかもしれない。



北島 薫 氏

1961年 山口県生まれ
1984年 東京大学理学部卒業
1992年 イリノイ大学植物科学博士課程修了 博士号取得
1997年 フロリダ大学人文科学研究科 助教
2004年 フロリダ大学人文科学研究科 准教授
2012年 フロリダ大学人文科学研究科 教授
2013年 京都大学農学研究科 教授（現在に至る）
現在兼任：日本学術会議会員（統合生物学委員会委員長、生態科学分科会委員長）、
京都大学国際戦略本部（副本部長）、日本生態学会（副会長）

受賞歴／米国科学財団CAREER賞（2001年）、
日本生態学会賞、みどりの学術賞（2022年）
専門分野／植物生態学、生態系生態学、熱帯林生態学
所属学会／日本生態学会、日本熱帯生態学会、国際熱帯生物保全学会、
アメリカ生態学会、日本森林学会

次回は

京都大学大学院理学研究科
生物科学専攻
動物学教室 教授

高橋淑子氏へ
バトンタッチします