

“いのちの科学”を語りたい

SENRI NEWS

千里ライフサイエンス振興財団ニュース



No.58
2009.11

Eyes

細胞内のタンパク質を分解して再利用するオートファジー

LF対談

オートファジーの研究をサイエンスの土俵に乗せる

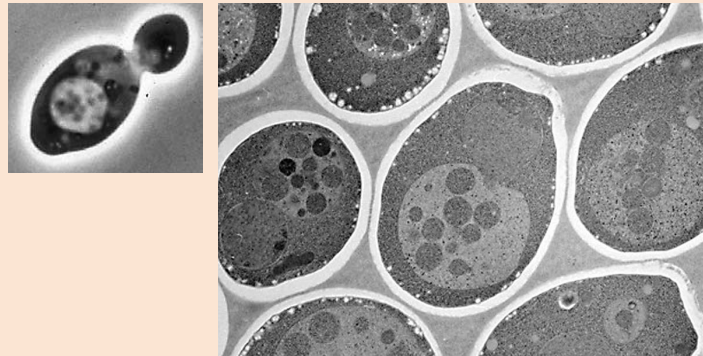
東京工業大学総合研究院先進研究機構特任教授 大隅 良典 氏
／ (財)千里ライフサイエンス振興財団 岸本 忠三 理事長

CONTENTS

Eyes	1
LF対談	3
“解体新書” Report	7
自然・体験学習会	9
知的クラスター通信	11
LFセミナー、技術講習会	13
LF新適塾	15
LFトピックス	17
Information Box	18
Relay Talk	裏



だんだん見えてくる
大切なこと



左／栄養飢餓下の酵母細胞の位相差顕微鏡像

液胞内分解酵素を欠いた酵母を窒素飢餓培地で3時間培養した。液胞内部にオートファジックボディが蓄積し、ブラウン運動している様子が観察される。

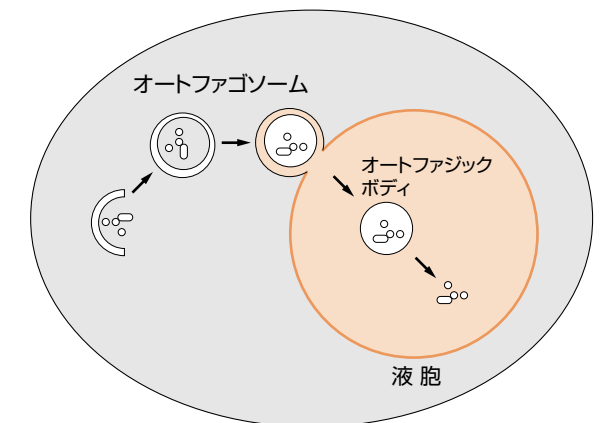
右／栄養飢餓下の酵母細胞の電子顕微鏡像

液胞内分解酵素を欠いた酵母を窒素飢餓培地で2時間培養した。液胞内に蓄積したオートファジックボディにはリボソームなどの細胞質成分が含まれていることが分かる。

細胞内のタンパク質を分解して再利用するオートファジー

酵母のオートファジーの模式図

酵母のオートファジーでは、細胞質に突如として現れ、細胞質の一部を取り囲むようにして閉じた二重膜構造体のオートファゴソームがその外膜で液胞の膜と融合し、内膜だけとなった構造体を液胞内に送り込む。液胞内に入った構造体はオートファジックボディと呼ばれ、中の細胞質の成分とともに液胞内の酵素により分解される。



酵母の研究からオートファジーに 特異的な遺伝子群を発見する

細胞内では常時、酵素など生命活動に必要なタンパク質が合成されるとともに分解されています。タンパク質にはそれぞれ固有の寿命があることも知られています。その際、タンパク質はどのように分解されるのでしょうか。たとえば2004年のノーベル化学賞の対象となったユビキチン・プロテアソーム系と呼ばれる分解システムでは、ユビキチンという小さなタンパク質が標的のタンパク質に何個も結合し、それを指標としてプロテアソームという酵素複合体で分解されます。

このように1つ1つのタンパク質を選択的に分解するのではなく、非選択的に一度にたくさんのタンパク質を分解する、オートファジーと呼ばれるシステムも備わっています。オートファジーとはギリシャ語で「自分を食べる」を意味します。ユビキチン・プロテアソーム系と同様、ヒトの細胞をはじめほとんどすべての真核細胞に備わっており、タンパク質などを分解してその成分を再利用できるようにしています。オートファジーでは、細胞質にオートファゴソームという一過性の膜構造が現れ、細胞質

の成分を取り込みます。そして、分解酵素を蓄えたリソソームという小胞と融合して（酵母や植物では液胞）、取り込んだ成分を分解します。その際は、タンパク質ばかりでなくミトコンドリアなどの小器官も対象となります。

そのオートファジーの分子機構の解明に先駆的な役割を果たされたのが、今回、LF対談にご登場いただいた大隅良典氏（東京工業大学統合研究院先進研究機構特任教授）です。大隅氏は、東京大学教養学部研究室を持たれた1988年、酵母において栄養飢餓時にオートファジーが誘導されることを発見されました。液胞内の分解酵素を欠いた酵母の変異株を窒素源の飢餓条件下に置くと、液胞内に球形の構造体が貯まっていくのが光学顕微鏡で観察されたのです。電子顕微鏡で解析すると、構造体には細胞質の成分が取り込まれていることがわかりました。動物細胞でオートファジーと名づけられながら、その解析が進んでいなかったリソソームに細胞質の成分を送り込む現象に相当するものでした。

この構造体は、細胞質の成分を取り込んだ二重膜のオートファゴソームがその外膜で液胞と融合し、内部に送り込んだものでした（内膜だけになった構造体はオートファジックボディと呼ばれる）。液胞内に分解酵素があると内膜も瞬時に分解され、光学顕微鏡での観察は難しかったのです。ちなみに動物細胞のオートファジーでは、液胞に比べてリソソームが格段に小さいため、オートファゴソームとリソソームが融合すると逆にオートファゴソームに分解酵素が送り込まれます。大隅氏はさらにこの構造体が作られない変異株の探索に取り組まれ、オートファジーに特異的な遺伝子群を突き止めることになりました。それらはオートファゴソームの形成に必須な遺伝子群で大隅氏は *APG* 遺伝子と名づけられましたが、その後、別のグループにより同定されたオートファジー関連遺伝子群と統一して現在は *ATG* 遺伝子と呼ばれています。

続いてこれらの遺伝子のクローニングが進み、1996年に *ATG5*、*ATG13*、*ATG1* が報告されました。それらの新規

の遺伝子群の機能解析が本格的に進んだのは、同年に岡崎国立共同研究機構・基礎生物学研究所に移られてからで、短期間に一気にその機能単位が明らかにされました。ユビキチン様結合反応系 *Atg12*、脂質化反応を担う *Atg8* 系が相次いで発見されました。21世紀に入ると動物細胞でも、酵母と同様の遺伝子群が認められ、オートファジーの研究は飛躍的な発展を遂げることになります。

当初、大隅氏にとっては栄養飢餓時に

おけるタンパク質などのリサイクルシステムとして研究を始められたオートファジーでしたが、現在は細胞内の品質管理などにも利用されているといわれています。たとえば、ユビキチン・プロテアソーム系では異常なタンパク質の凝集体などは処理できませんが、オートファジーでは可能です。そのため、アルツハイマー病など神経変性疾患などとの関連も指摘されています。今後のオートファジーの研究の一層の進展が期待されます。

オートファジーの研究をサイエンスの土俵に乗せる

自分で自分を食べる機構:オートファジー

岸本 ● 僕は専門ではないからあまり知らないんですけど、これまではタンパク質という、作る方向、DNAからRNAへとか、そういうことがものすごく進んできたし、みんな興味を持ちましたよね。タンパク質を壊すというのはあまり興味を持たなかった。その中で2つ、ユビキチン・プロテアソーム系とオートファジーというのが非常に重要な壊すプロセスやと、それがなかったら生命は維持できないと言われてきたんですけど、自分で自分を食べるオートファジーのほう、そういう概念の発見というのは大隅先生と聞いていいわけですね。

大隅 ● いや、どうでしょう。タンパク質の分解ってある程度はみなさん興味を持っていたんですけど、分解って難しいんですね、解析が。細胞質内でタンパク質の合成と分解という反応が同時に起こっていたら元も子もないので別のコンパートメント、ノーベル賞をもらったデ・デューブが発見したライソソーム(リソソーム)で分解はやっているんだろうとは言われていました。これは完全に死語になりましたけど外のヘテロなもの、自分でないものを壊すオートファジー、それと自分自身の中のを壊すオートファジーという概念は、1960年代に概念としては成立していたんです。だけど、なにせ当時は電子顕微鏡での解析だけでしたので一向に話が進まなくて、ライソソームにタンパク質がどう入っていくかということに関しては皆目わからない。

岸本 ● それが生命にとって非常に大事

なものとは言われていたんですかね。たとえば栄養源がなくなってきたら、自分の中のを壊してとか。

大隅 ● タンパク質がリサイクルされているという研究はあったんですけど、ほとんど注目されなかったというのが事実で、80年代にユビキチン・プロテアソーム系というシステムが見つかってやっぱり分解って大事なんじゃないかと言われはじめ、ライソソームでの分解はいよいよ忘れ去られる時代が続いていたと思うんですよ。その1つの理由に、ライソソームでの分解に関わる遺伝子もタンパク質もわからなかったことがあったと思います。ライソソームってそれこそいろんなものを取り込んでいるので、これがライソソームだよって分画がな

かなか取れない。バイオケミストリー(生化学)が一向に進まない。一方では電子顕微鏡なしには話が進まなくて、分子生物学者には遠い存在だったんです。

岸本 ● 日本人が得意なのは、遺伝子を片っ端からクローニングするとか、ノックアウトするとか、そういう研究は多いんですけど、概念の発見というのはなかなかない。オートファジーは、それに関わる遺伝子を見つけてと、みんな大隅先生から一連の研究は始まっている。オートファジーの発見はやっぱり大隅先生やろうという話になるんですけど、どう思われますかね。

大隅 ● 発見したというのは当たっていないだろうと私自身は思っています。ただ、ずっと進まなかったのが我々の仕事で一気

にサイエンスの土俵に乗ってきたというのは間違い。酵母で遺伝子が見つかった、それが動物細胞にまである普遍的な装置だってことになったら、それを1つ1つつぶしたら何が起こるかということ…。

岸本 ● 遺伝子を壊してということになると誰でもやるわけやけど、最初にそういうことを土俵に乗せてきたという点において高く評価されるわけ。

大隅 ● そう言っていただけるとうれしいんですが。

岸本 ● だから、大隅先生に対談をお願いしようと言うんですけどね(笑)。

自分のものをリサイクルするシステム

岸本 ● だけど、ユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー、なんで2つなければいけませんか。

大隅 ● たぶんある種の使い分けをしていて、実をいうと分解って生化学の教科書的にいうと合成はエネルギーを要求する反応

だけど、分解はいらないと思われていたんですね。ユビキチンのシステムで壊すと、合成よりは少ないですけど、結構ATPを使っているんですよ。壊すって作業はある意味で非常に危険な作業なので、対価を払いながらものすごく特異的に1つ1つのタンパク質を壊していく。一方、オートファジーは、エイヤッと一度にたくさんタンパク質を分解する。実は私たち1日食事しないと肝臓が70%ぐらいになるんだそうです。オートファジーは非選択的でバルクな分解を担っています。飢餓になるとほとんどありとあらゆる組織でオートファジーを起こすんですが、唯一起こっていないのが脳です。

岸本 ● 脳は飢餓にはならない。

大隅 ● ならないですね。脳は大事なのでありとあらゆるサポートがあって、他の器官で分解してアミノ酸とか糖を供給している。ですから、ユビキチン・プロテアソーム系と違って一義的にはあんまり選択的ではなくて、栄養源の枯渇みたいな非常時に対応する機構だと思うんです。

岸本 ● だけど、それも危険なことでもありま

すよね。ちょっと食事をとらんかったら区別なしに壊されていったら(笑)。

大隅 ● オートファジーでタンパク全部が壊されることは間違いなくないですね。最大限で1時間に2、3%ですけど、あるところでちゃんとセーブするようなレギュレーションがあるんだろうと思いますけど、それはまだわかっていません。

岸本 ● 栄養が不足してきたら自分のものを壊してリサイクルする。それは先生が酵母を研究しておられたからやりやすかったということですか。

大隅 ● そうですね。私は最初から栄養飢餓で誘導される現象としてオートファジーをやってきたんですけど、それは1つには私も酵母を培養するときには、なぜかやたらとリッチな培地で培養するのが当たり前になってるんですよ。どんどん分裂して増える状態が研究されてきたわけですが、自然界で考えるとむしろ栄養が足りない状態のほうが普通で、生物にとって飢餓に耐えられるシステムを持っていることはものすごく大事ですよ。

岸本 ● それは人間でもそうで、栄養が過剰になるっていう状態はほんとここ数十年ですよ。

大隅 ● 飢餓に対応してどうやって生きるか、酵母は窒素源が枯渇すると胞子を作ります。そのためには自分の中のをリサイクルして胞子を作るのに必要なタンパク質を作ることが必須です。つまり生命ってそうした合成と分解の平衡状態としてしか存在できないんだと思います。なのでオートファジーは進化の初期に出現して、そのままずっときているという理解でいいんじゃないでしょうか。実をいうと今はみな、飢餓じゃないシグナルによっていろんなところでオートファジーが働いている、たとえば免疫応答に使われているとか、そちらのほうに興味が移ってきてはいるんですけど、基本はやっぱり自分のものをうまくリサイクルするシステムがオートファジーの本質ではないかと私は思っています。





おおすみ よしのり

大隅良典氏

東京工業大学統合研究院先進研究機構特任教授

1945年、福岡市生まれ。67年東京大学教養学部基礎科学科卒業。72年同大学院理学系研究科修了後、同大学農学部研究生。74年米ロックフェラー大学に留学。77年東京大学理学部助手、86年講師、88年同大学教養学部助教授。96年岡崎国立共同研究機構（2004年自然科学研究機構に改組）基礎生物学研究所教授。08年東京工業大学統合研究院教授を併任、09年より同研究院先進研究機構特任教授。専門分野は分子細胞生物学。酵母の研究から、細胞内のタンパク質分解を担うオートファジーの重要な過程であるオートファゴソーム形成に関わる遺伝子群を同定。オートファジーの分子機構、生理的意義の解明の端緒を開く。受賞は藤原賞、日本学士院賞、日本植物学会学術賞、朝日賞。

液胞の中に構造体が貯まるが見えた

岸本 ● 酵母というのは真核単細胞で細胞周期の研究でも重要でしたよね。そういうことから先生も酵母の研究に入れられたんですか。

大隅 ● 私が酵母をやりましたのは1974年にロックフェラー大学のエーデルマンのところに留学したときからで、彼が細胞周期にちょっと興味があったことからたまたま始めることになりました。日本に帰ってからも酵母をやっているよと言われたので、酵母の仕事を本格的に始めたんです。東大理学部の植物学教室でした。

岸本 ● その頃からオートファジーの研究を？

大隅 ● 当時その教室は細菌の膜輸送をやっていたんですけど、私はちょっと人がやらないことをやりたいという思いがあるので、細胞膜じゃなくて細胞の中の膜、植物では90%くらいを占めるコンパートメントで、酵母は20、30%くらいですけど、液胞の膜がどんな機能を持っているかというのを始めました。液胞にはいろんなものを運んで貯める性質があって、そのメカニズムみたいなのを10年くらいやっただけです。88年に独立したときにそういう仕事はみなその教室に置いていって、別のこと、液胞の中に分解酵素があるので液胞の分解機能を調べようと考えました。酵母は昔から分解酵素の活性が強いで生化学には向かないと言われてきました。

岸本 ● 精製しようとすると酵素で壊され

るということですか。

大隅 ● そうなんです。それはみな液胞の酵素なんです。ですから、液胞でいろんなものが分解されるのだろうと漠然と多くの人が思っていたんですけど、液胞の中に何がどのような機構で入っていくかはまったくわかっていなかったで、それをやろうと。はて問題は何かから始めるか、私は顕微鏡で眺めるのが好きなので、液胞に入ったものが壊されなかったら見えるんじゃないかとふと思ったんですね。液胞の中の分解酵素がない変異株というのがあったので、それを取り寄せて飢餓状態にしました。というのは、酵母の生活史の中で胞子形成時に最も分解が起こるに違いないと思ったからです。酵母は窒素源がなくなると減数分裂を始めて4つの胞子になる。それが遺伝学の基礎なんです。他に何も栄養源がないときに自分を作り変えるためには自分の中のタンパク質をたくさん分解しないといけないだろうと。そんなわけで、独立して2カ月も経たないうちに、飢餓に晒された細胞の液胞の中に大きな構造体がどんどん貯まっていくが見えたんです。

岸本 ● 飢餓にしたら液胞の中にタンパク質が入っていくと。

大隅 ● ええ。もちろんタンパク質が見えるはずはないので、細胞質のタンパク質を取り込んだ構造体というのは、あとから電子顕微鏡でわかったことですけど、とっても面白い現象に違いないと思いました。

岸本 ● 普通の株では見えないものが見え

たということですね。

大隅 ● 野生株ではそういう構造も液胞の中に入っていくは壊れていくので誰も見つけれなかった。顕微鏡で見えるのなら、それが作れなくて貯まらない変異株をとれば、その構造の形成過程に関わる遺伝子がわかるだろうというのが次のステップでした。それで幸いなことに、そのオートファゴソームと呼ばれる構造を作るのに18個ぐらいの遺伝子が必要なことが酵母でわかりました。

岸本 ● オートファゴソームを作るのにそんなに遺伝子があるんですか。

大隅 ● いるんですね。私も膜屋ですけど、実は膜屋は膜は膜からしかできてこないと信じているんですね。だけど、オートファジーを見てみると、細胞を飢餓状態にすると、突如として小さな膜構造ができてそれが伸び出して細胞の中に閉じた空間を作る。それはほとんど知られていなかった膜現象で、膜を伸ばして細胞質の一部を取り囲む、液胞なりライソソームと融合する。相当に複雑な過程ですからそのぐらいの数の遺伝子は必要だと思います。

岸本 ● 人でも同じようにそんなにあるんですか。

大隅 ● 96年に岡崎の基礎研に呼んでもらってから、私のところにオートファジーをやりたいと言って来た水島昇君が酵母の遺伝子の哺乳類バージョンを取りはじめてくれて、動物細胞にも大事な遺伝子群がそっくりそのままあるとわかりました。

岸本 ● そうすると、どれかが変異して病気になるとかが起こっても…。

大隅 ● ところが今のところ、これこそオートファジー病だよというのはないんですね。

岸本 ● 生命に必要なやからみんな生まれ てこないということなんですか。

大隅 ● なのかなとも思うし、もう少し進んでくると実はオートファジーが関わっていたということがわかる病気が次々と出てくるのではと。たとえば、先ほど脳では栄養飢餓でオートファジーは起きないと申しましたが、オートファジーに必須な遺伝子をノック

アウトすると脳でユビキチン化したタンパク質が溜まって疾患が起こることがわかっています。だから、細胞の中のクオリティコントロールにオートファジーもユビキチン・プロテアソーム系と同じくらい関わっていると考えられています。

岸本 ● オートファジーの遺伝子の発現は脳の細胞でも起きているわけですか。

大隅 ● はい。分裂しない神経細胞ではある Atgタンパク質はむしろ多かったりするので、飢餓誘導ではないオートファジーが重要だと思われます。このへんはまだ全然解けていないんですけど、機能しなくなったタンパク質とか、おかしな小器官を分解するのに関わっていると思われます。ユビキチンのシステムとどこかでクロストークしているんじゃないかということもおぼろげながら見えてきているところです。

若い人はサイエンスを楽しんでいるか

岸本 ● 最近の国の研究費配分は「何の役に立ちますか」(笑)が主流ですけど、オートファジーも最初は顕微鏡で酵母を見ていて何をしているのやろうと、そういう基本的なことの積み重ねが病気とかにもつながっていくわけですよ。2700億円を何十億円ずつ分けるとかとも言って、僕は反対していますけど、どう思われますか。

大隅 ● 自分自身の経験から言っても、研究のきっかけはお金があったからできたわけではないんですよ。そういう点で研究費はある程度はやっぱり浅く広く配分してくれればと。私は曲がりなりにも少しずつでもサポートしてもらっていたので、恵まれていたとは思っています。

岸本 ● お金をたくさんもらうと、あれもできる、これもできる、だんだん薄くなっていくんですよ。何をするか、何をしないでおっか、僕は大事なことは、何をしないでおっかだと思うんですけどね。

大隅 ● 私もそう思います。やっぱり工夫してみようというのが大事で。お金があるこ

とは強力なんですけど、お金があると若い人もギョッとするようなことを始めてくれないなと思っています。

岸本 ● ある程度、飢餓状態にしないといかんわけですね、研究費も(笑)。

大隅 ● たとえば、今は動物細胞でオートファジーをやろうと思ってもそんなにやさしくないんですね。ありとあらゆる手段を使わないとなかなか本質に迫れない。それなら酵母だとお金もかからないしやってみようかという人がもう少し出てきてほしいなと思います。そこから面白い仕事が出てきたら誰かがサポートする。そういう仕組みがあると、もう少しサイエンスが楽しくなるんじゃないかと思えます。今、若い人がサイエンスを楽しんでいるかという、そうでもないんじゃないかと思うんですね。1つには成果を早くあげないと生き残れないという強迫観念があって、大学院時代に『Cell』や『Nature』『Science』に載ったらボンボンといくとってしまいがちです。

岸本 ● 載らないかんのやというのがね。1本載らんかったらいかんのですわ。

大隅 ● そうなのが毒にいて、載る可能性の見える領域しかなかやれない。海のものとも山のものともわからないものはさびしいなと思ってしまう。

岸本 ● 地道に科学研究費を増やしていくとかいうのもないですかね。

大隅 ● 今は若いときにそういうふうになっていないと抜け出すのは難しいとみんな思うんですよ。私なんかはそういう意味で

は特異的だと思っていて、なんとかサポートしてくれる人がいたから生き残れたのかなといつも思っています。

岸本 ● ちゃんと見てくれている人がいたわけですね。

大隅 ● 私が最初に論文で書いたことを海外で面白いと言ってくれた人がいたことも励みになりました。誰かが面白いねと言ってくれることは、若い人がサイエンスを続けるのにもものすごく大事な点だと思いますね。

岸本 ● オートファジーが広く注目されはじめたのはここ5年ぐらいですかね。

大隅 ● 少しはしゃぎすぎなんじゃないかとも思っています。

岸本 ● 10年前にはアポトーシス、アポトーシスと言っていましたよね。

大隅 ● そういう感じですね。

岸本 ● 我々の分野で言ったら自然免疫で、審良(静男)君に言うところですよ。句があるでと、句のうちにえろうなつとけよと(笑)。だけど、先生がそういう流行りを作ってきたということですよ。僕は言うんですよ。流行を作れと。流行を追っていたら、最初に作った人をけって抜けないと。

大隅 ● 私としては若い人に流行りのことはやるなとずっと言ってきたのに、オートファジーが流行りになってしまってちょっと困っているんですけどね(笑)。

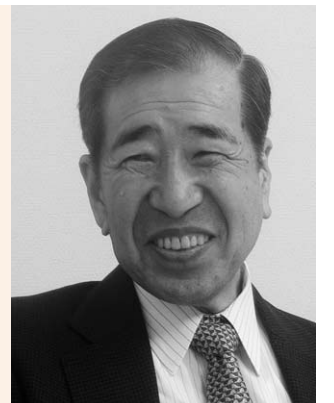
岸本 ● 今日はお忙しいところ、どうもありがとうございました。

きしもとただみつ

岸本忠三 理事長

●(財)千里ライフサイエンス振興財団

1939年、大阪府生まれ。64年大阪大学医学部卒業後、同大学院医学研究科修了。70～74年米国ジョンズ・ホプキンス大学研究員及び客員助教授。79年大阪大学医学部教授(病理病態学)、83年同大学細胞工学センター教授(免疫細胞研究部門)、91年医学部教授(内科学第三講座)、95年医学部長、97年総長。03年総長退任、04年名誉教授。総長退任後も同大学院生命機能研究科で研究を続ける。内閣府総合科学技術会議常務議員(04～06年)などを歴任。07年4月より(財)千里ライフサイエンス振興財団理事長。専門分野は免疫学。免疫に関わる多機能な分子、インターロイキン6(IL6)の発見とその研究で世界的に知られる。IL6の受容体を抗体によってブロックする抗体医薬の研究も進め、関節リウマチ治療薬の開発にも貢献する。受賞は朝日賞、日本学士院賞・恩賜賞、ロベルト・コッホゴールドメダル、クラフォード賞ほか。文化功労者、文化勲章受章。日本学士院会員、米国科学アカデミー外国人会員。



科学ジャーナリスト牧野賢治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45

インセルNMRでヒト細胞内のたんぱく質の構造や機能を調べる

生命のミクロな構造を研究する構造生物学に新しい時代が訪れようとしている。ヒト細胞内のたんぱく質があるがままの状態を観察できる手法が京都大学大学院工学研究科の白川昌宏教授らによって開発された。薬剤設計などへの応用の可能性も広く、期待されている。



白川昌宏(しらかわまさひろ)氏

京都大学大学院工学研究科教授。1983年大阪大学理学部卒。同大学理学研究科で無機及び物理化学、生物化学課程を修了。1986年マサチューセッツ工科大学に留学。大阪大学蛋白質研究所助手、奈良先端科学技術大学院大学助教授、横浜市立大学教授を経て、2005年から現職。理化学研究所客員主管研究員。

京都大学工学部は2年前に東山の旧キャンパスから桂に移った。広々としたキャンパスにモダンなビル群。研究室の面積は2倍に増えた。幅広な見通しのきく廊下が印象的だ。

インセル(in-cell)NMRとは聞きなれない用語だが、NMR(核磁気共鳴)を生きた細胞内の生体高分子に応用する方法だ。8年ほど前に登場、注目されている。白川さんはその意義を次のように説明する。

「構造生物学では、これまで生体物質を試験管の中に水溶液や結晶として純粋な形で取り出し、研究対象としてきました。その成果として、多くのたんぱく質や核酸

の立体構造が解明されました。ところが、その立体構造が生きた細胞の中でも同じかどうかは分かっていませんでした。細胞の内外で、構造や機能が異なっているかもしれないのです」

白川さんによると、細胞内での生体高分子の濃度は非常に高く、高分子同士の排除体積効果で安定性や形が変わっている可能性がある。また細胞内は想像以上に脂っばい。そして細胞内の水分子は完全に自由な状態ではなく、何かにくっついていて多い。しかも、細胞内の空間は膜などで細かく仕切られているという。

たんぱく質の立体構造は多くの場合、折りたたまれてコンパクトな状態のほうが、ほどけた状態よりも安定であると考えられている。過密な細胞内では安定なコンパクトな状態にあると思われていた。ところが白川さんの研究結果で、細胞内でほどけた状態にあるたんぱく質の例が見つかった。いま、これをほかのたんぱく質にどこまで一般化できるかを研究している。

たんぱく質の立体構造を知る方法は3つある。X線結晶解析、NMR、電子顕微鏡だ。X線結晶解析と電子顕微鏡は生体から対象物質を取り出して純粋な結晶にする必要がある。NMRではその必要がなく、生体を壊さないで研究できる。しかも測定しようとする標的を原子核(安定同位体)で標識すると、目指す特定物質だけを選択的に測定できる。細胞内にはいろいろな物質が多数混じっているが、特定のたんぱく質を選択的に調べることが可能な

のだ。よく使われる同位体は窒素15。自然界には0.4%しか存在しないので、目的のたんぱく質の窒素14をこれに置換して細胞内に導入すると、そのたんぱく質だけが測定できるようになる。

「インセルNMRは2001年にアメリカ(現ドイツ)の科学者によって開発されました。用いられた細胞は大腸菌でした。その後、大腸菌内のたんぱく質の立体構造は首都大学東京の伊藤隆教授によって明らかにされました。私はNMRでヒトの細胞を調べられないかと考えていました。そこでまず、アフリカツメガエルの卵母細胞でやってみました。細胞の直径が1ミリ程度と大きく、マイクロインジェクションという方法で、細胞に同位体で標識したたんぱく質を入れやすいからです。使ったたんぱく質はユビキチンとカルモジュリンです。そして生きた細胞をそのまま測ればいいのです。この仕事は2006年、アメリカのグループの発表と同じ年に独立して発表しました」

次にヒトの細胞でやってみることにした。ところが、ヒトの細胞(ヒラ細胞)の大きさはカエルの細胞の20~40分の1、体積で



NMR装置の前で説明をする白川さん(左)

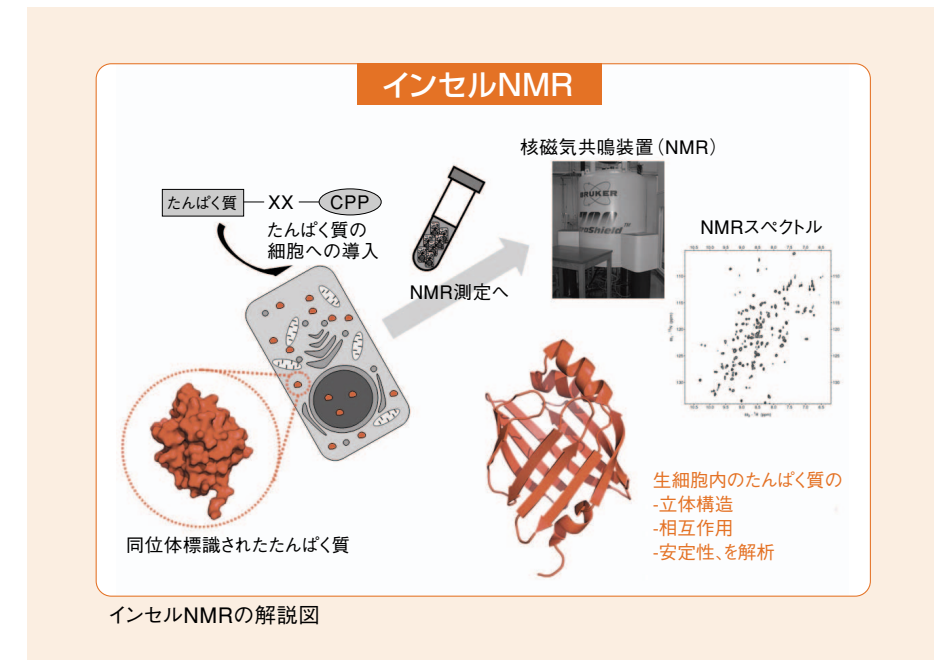
は何万分の1しかない。別の方法が必要だった。しかも導入効率を上げる工夫がある。そのころ京都大学化学研究所(二木史朗教授)によって開発された細胞膜透過性ペプチド(CPP)を利用する方法を知り、使ってみた。これを標的たんぱく質の後にくっつけておくと、細胞内へ効率よく導入されたのである。そして、細胞内に入ったら余計なペプチドが切り離されるようにした。それが成功のカギだった。こうした工夫によって、いろいろなたんぱく質を細胞内に入れることができるようになった。細胞工学への応用の可能性もでてきた。

「臓器移植で使われる免疫抑制剤の標的であるFKBP12やユビキチン、GB1の3種類のたんぱく質で試してみたところ、それらの細胞内での構造や結合状態などが観察できました。この方法で①細胞内へのドラッグデリバリー②細胞内でたんぱく質が薬剤と結合する様子③薬剤の作用などをリアルに見ることができるようになるでしょう。薬のスクリーニングにも使えます」白川さんの夢は膨らむ。

「最近の実験では、細胞内のたんぱく質の安定性を調べました。ユビキチンで調べたのですが、意外なことに試験管内に比べて細胞内のほうが20倍も多くほどけた状態になっていたのです。ですから試験管の中で観察しているたんぱく質は細胞内のものと違う安定性を持つ可能性があります。細胞内ではほどけた状態のたんぱく質が多いことは、神経変性疾患での不可逆的なたんぱく質の凝集についても重要な示唆を与えてくれると思います。パーキンソン病の場合、ドーパミンを作る細胞内にシヌクレインというたんぱく質がたまる過程で細胞が死にます。同様にアルツハイマー病を発症するとアミロイドβというたんぱく質が細胞周辺にたまります。これらの研究にインセルNMRは役に立つ可能性があります」

ところで一般にNMRではどのようにして構造を知ることができるのだろうか。

「簡単にいうと、たんぱく質を構成して



いる原子の原子核間の距離を測定し、得られたデータから立体構造を再構成するのです。ふつうには水素の原子核が使われます。たんぱく質には何百という水素原子が含まれているので、それらの相互間の距離を(実際にはある数以上)測定します。その結果から、コンピューターによって最適な立体構造を割り出すのです。原理的には三角測量と同じです。分子量2万のたんぱく質なら、2000から4000程度の距離情報を集め、相互関係を満たすような立体構造を探すのです。そのためのソフトができていますので、あとはコンピューター任せです。計算そのものは数時間あれば十分でしょう。標的たんぱく質を窒素15とか炭素13で標識するのは、NMRのデータの分解能を上げるためで、必ずしも同位体を直接に標的にするわけではありません」

モレキュラー・ダイナミクスといって、コンピューターの中で分子の構造をさまざまに変化させ、エネルギーが最小になるような立体構造を求めていく手法を利用して計算を行う。もちろん、コンピューターがなければできない芸当なのである。

「アンフィンセンのドグマによれば、たんぱく質は自由エネルギーが一番低い状態に折りたたまれて立体構造をとります。これは細胞内外で基本的に正しいのですが、その構造の安定性や運動性は細胞内外で違っている可能性がでてきたといえるでしょう。立体構造そのものも折りたたみが

柔らかなたんぱく質の場合は違う可能性もあるのではと思っています。病気との関連で興味があります。NMRは優れた方法ですが、測定感度が低いのが弱点です。そこで光の利用やメカニカルな方法で高感度検出する手法の開発がいま盛んです。私たちが原子間顕微鏡のNMR版の研究などにも関わっています。こういった感度上昇への取組がうまくいけば、細胞内の少数の分子を標的にすることも可能になるでしょう。そのあとは動物個体の中のたんぱく質を直接にみたいですね」

インセルNMRは、生体内のたんぱく質の研究で新たなページを開こうとしている。




牧野賢治氏

科学ジャーナリスト。1957年大阪大学理学部卒。59年同大学院修士課程修了。毎日新聞記者となる。毎日新聞編集委員、東京理科大学元教授(科学社会学、科学ジャーナリズム論)、日本科学技術ジャーナリスト会議元会長、日本医学ジャーナリスト協会名誉会長。著書は「理系のレトリック入門-科学する人の文章作法」、「科学ジャーナリズムの世界」(共著)、訳書は「背信の科学者たち」など多数。

“観て・触れて・考える”
**自然・体験
学習会** ?


北大阪の小学校5、6年生の子供たちに自然や科学の不思議に触れ、驚きと感動を体験してもらった《自然・体験学習会》。5月に予定されていた今年度の第1回「野外自然観察会」は新型インフルエンザの発生のため10月に延期となりましたが、第2回「おもしろ科学実験」、第3回「生き物の不思議発見」は予定通り開催されました。

第2回 **「おもしろ科学実験」**

 “学校でやらない、いろいろな実験を
全員で行い、体験できた”

定員40名のところ、400名を超える希望者があり、抽選となりました。午前中の「リンゴやレモンで電池を作ろう」では、レモン、大根、豆腐、コンニャクなどに銅と亜鉛の電極を差し込んで電池を作り、電子メロディーを鳴らしたり、モーターを動かしたりしました。何個の直列で電子メロディーが鳴るかなど、材料別の実験結果を班単位でまとめました。

午後の「回転運動を体験しよう」では、回転台の上でフィギュアスケートの選手のように腕を縮めると、緩やかだった回転が速くなるのを体験しました。回転する車輪を手を持って傾けると、台上の体が反対側に回りだす実験なども行いました。子供たちはその不思議さに首をひねりながら参加していました。「なぜ?」と好奇心をくすぐられ、自分で考えてみる、それが大事なのだということです。「温度で変わる物の性質」では、-196℃の液体

窒素を用いて凍らせたバナナで釘を打ったり、スーパーボールの弾力がなくなることなどを確かめました。最後に、凍らせた軟式テニスボールを床に投げつけると、「ポカーン」と大きな音を出して粉々に砕け散る実験を全員で体験しました。

子供たちへのアンケートでは、どんなところが面白かったかについて「学校でやらない、いろいろな実験を全員で行い、体験できた」「銅板と亜鉛板を用いれば身の周りにある水分を含んでいるものであればほとんどのものが電池になること」「『なぜ? どうして?』という質問にわかりやすく説明してくれた」などの声が寄せられました。

開催日/8月1日(土)
場 所/大阪大学大学教育実践センター学生実験室
(豊中キャンパス内)
担 当/●リンゴやレモンで電池を作ろう
上田貴洋 氏(大阪大学総合学術博物館准教授)
●回転運動を体験しよう
藤田佳孝 氏(大阪大学大学院理学研究科准教授)
●温度で変わる物の性質
宮久保佳祐 氏(大阪大学大学院理学研究科助教)
参加児童/38名



(左・中)身の周りにある野菜・果物で電池作り
実験室で回転運動の説明

(左・中・右)液体窒素でいろんなものを凍らせてみよう



「車輪サーフィン」という回転運動の実験

本企画に
コーディネーターとして
参加して

日野林俊彦 氏
(大阪大学大学院人間科学研究科教授)


●おもしろ科学実験

…子供たちは、最初おとなしい感じであったが、途中からは実験テーブルに身を乗り出すように実験に参加しはじめ、実験に没頭していたようである。初対面の人工的な集団で、雰囲気に慣れるのに少し時間がかかったようである。創意工夫に富む実験で、このような不思議かつおもしろい体験は子供たちに深い印象を与えられる。

●生き物の不思議発見

…身近なところにいる生き物の不思議さ、また多様性への気づきの契機になったことを実感できる1日であった。一方的な知識教育では得られない、児童に有意義な教育経験になったと思われる。各先生および関係者の皆様のご準備とご協力に感謝する次第です。(開催結果報告書より)

第3回 **「生き物の不思議発見」**

 “顕微鏡を1人で自由に操作し、
心臓の鼓動やエラの動きなどを観察できた”

同時に募集を行った「おもしろ科学実験」と同様、多くの希望者があり、抽選となりました。午前中の「タコの解剖」では、生きた大きなマダコが各班に配られ、大学院生などのアシスタントがタコの体のつくりなどを説明しながら1匹を模範解剖したあと、子供たちも別の1匹の解剖に取り掛かりました。タコが選ばれたのは、なぜこのようなユニークな形の生き物がいるのか、生物の神秘と多様性を実感してもらいたかったからです。男の子は積極的に、女の子は恐る恐る、解剖バサミを手にしました。

午後の「ミジンコなどの観察」では、豊中キャンパスの待兼池でプランクトンネットを使って小動物を採集したあと、実習室で1匹ずつ全員に配られたミジンコの肉眼での観察、そして顕微鏡による観察を行ってスケッチしました。メスの体の中で小刻みに動く孵化直前の卵の様子がスクリーンに大きく映し出され、

全員で見えることもできました。「おもしろ科学実験」もそうですが、ふだん見慣れた小学校の理科室とは異なる大学の施設や機器を使っただけの実習は、子供たちにとってきっと印象深い体験となったことでしょう。

子供たちへのアンケートでは、「学校ではできないタコの解剖などができて、タコの体のつくりがわかり、人間と違って心臓が3つもあってびっくりした」「ミジンコの観察で、顕微鏡を1人で自由に操作し、心臓の鼓動やエラの動きなどを観察できた」「グループごとに先生がいたから、いっぱい質問できてよかった」などの声が寄せられました。

開催日/8月24日(月)
場 所/大阪大学大学院理学研究科生物実習室
(豊中キャンパス内)
担 当/●タコの解剖
古屋秀隆 氏(大阪大学大学院理学研究科准教授)
●ミジンコなどの観察
市原義憲 氏(箕面市立北小学校教頭)
参加児童/37名



班ごとに1匹のタコを解剖



タコの模範解剖
ヌルヌルしていても平気

プランクトン採集
慎重にスライドグラスへ
顕微鏡を覗くと…
拡大されたミジンコで説明

関西広域バイオメディカルクラスター

関西広域バイオメディカルクラスター構想 「日仏ワクチンワークショップ」を 大阪・千里で開催

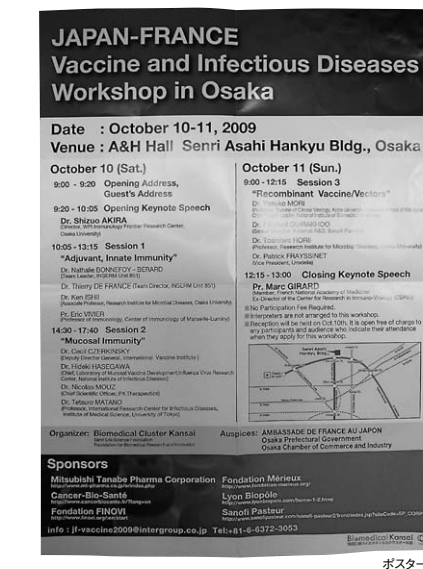
10月10・11日、フランス及び日本の研究者を招いて「日仏ワクチンワークショップ」（関西広域バイオメディカルクラスター本部主催）が開催され、ワクチン、免疫・感染症の分野で世界的な業績と研究基盤を有する両国の研究者により最新の知見が報告され、活発に意見が交わされました。

日仏の第一線の研究者が交流

10月10日、11日の2日間にわたって、千里朝日阪急ビル「A&Hホール」において、関西広域バイオメディカルクラスター本部が主催する「日仏ワクチンワークショップ」が開催されました。フランスからの参加者はワークショップでの研究発表者も含めて11名でした。今回のワークショップはすべて英語により進行し、主に研究者レベルの交流、研究促進を意図したものでしたが、

大阪大学、医薬基盤研究所をはじめとした研究機関や、企業から多数の研究者に参加していただきました。

ワークショップの1日目には、まず関西広域バイオメディカルクラスター本部で研究統括を務める山西弘一氏（医薬基盤研究所理事長）より「日本、フランスの第一線の研究者が大阪の地に集まり、このような交流の機会を持ったことを素晴らしいと思います」との開会の挨拶が述べられました。続いてフランス総領事より来賓挨拶



が述べられた後、壇上に立たれたのが大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長の審良静男氏でした。審良氏は Toll-like レセプターを介した自然免疫の研究で世界の最前線に立たれている研究者です。その審良氏の基調講演を受けて始まったのが、1つ目のセッション「アジュバント（免疫補助物質）と自然免疫」でした。

各セッションでは日本、フランスから合計4人の研究者が発表を行いました。1日目には、「粘膜免疫」をテーマとしたセッションも行われ、その後は場所を移して、日本とフランスの研究者が親交を深めるためのレセプションが開かれました。2日目は半日のスケジュールで、まず「組み換えワクチン」をテーマとしたセッションで始まりました。その後、寄生虫感染の世界的権威で、今回来日されたフランスの研究者の中では代表的な存在であるジャック・ルイ氏（パスツール研究所・ローザンヌ大学名誉教授）による特別講演が行われ、ワークショッ

日仏ワクチンワークショップ

JAPAN-FRANCE Vaccine and Infectious Diseases Workshop in Osaka

日時/平成21年10月10日(土)・11日(日) 会場/千里朝日阪急ビル・A&Hホール

PROGRAM

10.10

◆開会挨拶
山西弘一氏
関西広域バイオメディカルクラスター本部研究統括
医薬基盤研究所理事長/日本ワクチン学会理事長

◆来賓挨拶
Mr. Philippe JANVIER-KAMIYAMA
フランス総領事

◆基調講演
審良静男氏
大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長

山西弘一氏
Mr. Philippe JANVIER-KAMIYAMA
審良静男氏

セッションI アジュバントと自然免疫

Dr. Nathalie BONNEFOY-BERARD
Team Leader, INSERM Unit 851

Dr. Thierry DE FRANCE
Team Director, INSERM Unit 851

石井 健氏
大阪大学微生物病研究所准教授

Prof. Eric VIVIER
Professor of Immunology,
Center of Immunology of Marseille-Luminy

石井 健氏 Prof. Eric VIVIER

セッションII 粘膜免疫

Prof. Jacques LOUIS
Honorary Professor, University of
Lausanne and Institut Pasteur

長谷川秀樹氏
国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター室長

Dr. Nicolas MOUZ
Chief Scientific Officer, PX Therapeutics

侯野哲朗氏
東京大学医科学研究所感染症国際研究センター教授

●交流レセプション

Dr. Jacques LOUIS 長谷川秀樹氏
Dr. Nicolas MOUZ 侯野哲朗氏

10.11

セッションIII 組み換えワクチン

森 康子氏
神戸大学大学院医学研究科教授/
医薬基盤研究所チーフプロジェクトリーダー

Dr. Farshad GUIRAKHOO
Senior Director, External R&D, Sanofi Pasteur

堀井俊宏氏
大阪大学微生物病研究所教授

Dr. Patrick FRAYSSINET
Vice President, Urodelia

◆特別講演

Prof. Jacques LOUIS
Honorary Professor,
University of Lausanne
and Institut Pasteur

Prof. Jacques LOUIS
堀井俊宏氏 Dr. Patrick FRAYSSINET

主催 関西広域バイオメディカルクラスター本部
(千里ライフサイエンス振興財団/先端医療振興財団)

協賛/田辺三菱製薬・サノフィパスツール(フランス)・メリュール財団(フランス)他
後援/フランス大使館・大阪府・大阪商工会議所

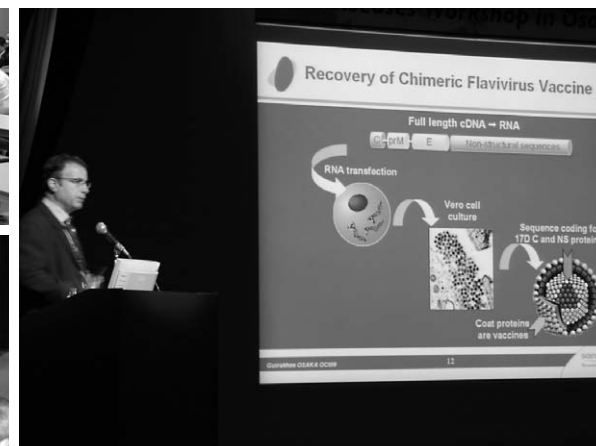
プは締めくくられました。ルイ氏には「粘膜免疫」のセッションでも発表していただきました。

日仏の共同企画が実現

今回のワークショップは、1年の準備期間をかけて実現したものです。2008年2月、関西広域バイオメディカルクラスター本部の井村裕夫本部長と岸本忠三顧問が委員を務める関西バイオ推進会議が、フランスのバイオクラスター「ライフサイエンス・コリドー・フランス」と連携・協力の覚書を交わしました。その覚書を踏まえ、より具体的な事業の戦略的展開に向けて、両地域に研究・産業集積を有するワクチン、免疫・感染症分野における研究者交流や研究開発の促進を目的として企画しました。2008年10月、このワークショップのフランス側の窓口となって頂いたメリュール財団の担当者の方と東京でお会いし、



質疑応答



スライド

企画を提案したことが第一歩となりました。企画段階から実施に向けて、日本側の中心となったのは山西弘一氏であり、メリュール財団をはじめ日仏スポンサーの方々からも大きなお力を頂き、円滑に準備を進めることができました。

ワークショップでは、すべての発表に対し活発な意見交換がなされ、レセプション

では、日仏の研究者が和やかに歓談し、交流を深める姿を見ることができました。

このワークショップを契機として、新たな研究交流が生まれ、両地域の研究開発が進むことを期待しています。



会場風景

千里ライフサイエンスセミナー

「臨床に繋がる癌幹細胞研究」

がん組織の中には正常組織の幹細胞のように、自己複製能力を持つとともに半永久的に子孫のがん細胞を生み出す「がん幹細胞」が存在することが明らかになりつつあります。この腫瘍形成の中心ともいえるがん幹細胞の概念はまず白血病で報告されましたが、乳がんや前立腺がん、消化器のがんにおいてもこの概念を裏づける研究が相次いでいます。抗がん剤は盛んに増殖する細胞を狙ったものが主で、細胞分裂をしない静止期を持つがん幹細胞には効きにくいとされています。このことが再発や転移に関係しているとも考えられています。そのため、がん治療の上でもがん幹細胞の特定、それを標的とした治療技術の開発が注目を集めています。セミナーでは、消化器のがんにおけるがん幹細胞研究の動向、人工的に作製されたがん幹細胞の特性、がん幹細胞を知るために欠かせない正常組織の幹細胞との比較、さらにはがん幹細胞を静止期に維持するニッチ(微小環境)の研究など、最新の知見が報告されました。



会場風景

日時：平成21年8月25日(火)

コーディネーター：

森 正樹氏(写真左)
大阪大学大学院医学系研究科消化器外科 教授
田賀哲也氏(写真右)
東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞制御分野 教授



Program

- 消化器癌における癌幹細胞
大阪大学大学院医学系研究科消化器外科 石井秀始氏
- 肝胆膵領域における癌幹細胞研究の動向
横浜市立大学大学院医学研究科臓器再生医学 教授 谷口英樹氏
- グリオーマ幹細胞の性状解析
理化学研究所発生・再生科学総合研究センター
分化転換研究チーム チームリーダー 近藤 亨氏
- 神経幹細胞の増殖能と多分化能の分子基盤から癌細胞制御を探る
東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞制御分野 教授 田賀哲也氏
- 癌幹細胞のエピジェネティクスとポリコム遺伝子の機能
千葉大学大学院医学研究院細胞分子医学 教授 岩間厚志氏
- がん幹細胞とそのニッチ
慶應義塾大学医学部発生・分化生物学 教授 須田年生氏



石井秀始氏 谷口英樹氏 近藤 亨氏 岩間厚志氏 須田年生氏

千里ライフサイエンスセミナー

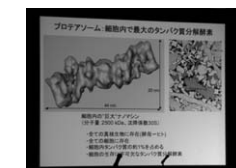
「ユビキチン研究の新展開：病態生理学的観点から」

ユビキチン・プロテアソーム系と呼ばれるタンパク質分解系では、ユビキチンという小さなタンパク質が複数個つながった鎖が標的のタンパク質に結合し、それを認識したプロテアソームという大きな酵素複合体がタンパク質を分解します。このユビキチン・プロテアソーム系は、エネルギーを要するタンパク質分解系として発見され、その後細胞周期やシグナル伝達など生命活動に重要な役割を果たし、その異常が神経変性疾患やがんなどにも関与することが示されるに及んで、2004年にはノーベル化学賞の対象



会場風景

ともなりました。しかし近年は分解系にとどまらず、ユビキチンによるタンパク質の修飾はシグナル伝達やDNA修復など多彩な機能を担っていることが明らかになってきています。セミナーでは、この新たな局面を迎えているユビキチン研究について、タンパク質分解系の最新の知見も含め、最先端の研究結果が報告されました。



スライド



質疑応答

日時：平成21年9月7日(月)

コーディネーター：

田中啓二氏(写真左)
東京都臨床医学総合研究所 所長代行
岩井一宏氏(写真右)
大阪大学大学院生命機能研究科 教授



Program

- 直鎖状ポリユビキチン化：
NF- κ B活性化に必須な新たなユビキチン修飾系
大阪大学大学院生命機能研究科 教授 岩井一宏氏
- ユビキチン依存性蛋白質分解経路を介した
脂溶性リガンドの生理作用発現機構
東京大学分子細胞生物学研究所 教授 加藤茂明氏
- タンパク質分解と癌転移
筑波大学先端学際領域研究センター 教授 柳澤 純氏
- 超分子複合体タンパク質分解酵素プロテアソームによる生体制御
東京大学大学院薬学系研究科 教授 村田茂穂氏
- プロテオミクスが拓くユビキチン研究の新天地：
酵素-基質関係の網羅的解明にむけて
九州大学生体防御医学研究所 教授 中山敬一氏



加藤茂明氏 柳澤 純氏 村田茂穂氏 中山敬一氏

第50回千里ライフサイエンス技術講習会

「2光子励起顕微鏡による解析技術」

日時：平成21年9月25日(金)

コーディネーター：

大澤五住氏(大阪大学大学院生命機能研究科 教授)



講師：大阪大学大学院生命機能研究科 教授
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 准教授
大阪大学大学院生命機能研究科 日本学術振興会特別研究員
大阪大学大学院生命機能研究科 助教

大澤五住氏
駒井 豊氏
本蔵直樹氏
佐々木耕太氏



駒井 豊氏



本蔵直樹氏



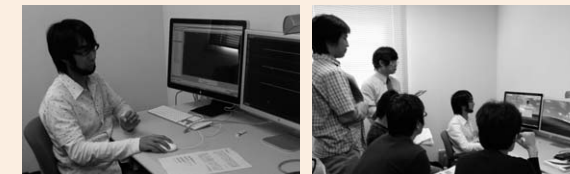
佐々木耕太氏

第50回千里ライフサイエンス技術講習会では、レーザー走査型蛍光顕微鏡の中でも、近赤外光を用いることから標本深部の観察が可能で、in vivo観察にも適している2光子励起顕微鏡の操作および画像解析の実習を行いました。今回の技術講習会は大阪大学の施設を利用することになりましたので定員8名と少人数での実施となりました。午前中は、大阪大学の駒井豊氏(大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授)、本蔵直樹氏(同大学院生命機能研究科日



講義風景

本学術振興会特別研究員)、佐々木耕太氏(同研究科助教)により、2光子励起顕微鏡の原理や基本操作、画像解析などの講義でした。「光とは何ぞや?」から始まる懇切丁寧な解説が続きました。午後は試料を用いての基本操作と3次元画像解析の実習でした。人数が少ない分、実際、どうの実験に用いたのか、参加者の希望に具体的にアドバイスしながらの密度の濃い実習となりました。



実習風景

新適塾の新シリーズが2年を経過。 2シリーズはそのまま継続

2年間各8回の予定で始まった新適塾の新シリーズですが、「未来創薬への誘い」「脳と心の神秘に迫る」は継続されることになりました。新適塾はスタート以来の基本方針に則り今後も若い研究者を応援していきます。

若い研究者が自由に議論し合える場

2007年末に「未来創薬への誘い」「脳と心の神秘に迫る」「進化する再生医学」の3つのシリーズで再スタートした新適塾ですが、この10月、12月で各シリーズはそれぞれ第8回を迎えることになりました。当初は、それぞれ2年間計8回で終了し、別のシリーズをスタートする予定でしたが、「未来創薬への誘い」「脳と心の神秘に迫る」はそのまま継続することが決まりました。「進化する再生医学」は第8回で終了し、新たに「難病への挑戦」というシリーズが始まります。

新適塾は、財団設立4年目の1994年に「千里神経懇話会」の発会をもってスタートしました。翌年には「21世紀の薬箱」も加わり、両シリーズとも10年以上にわたって年6回程度のペースで開催されました（「21

世紀の薬箱」は06年、「千里神経懇話会」は07年まで）。現在の3つのシリーズは、07年の財団の将来構想委員会での検討を受けてその両者に代わる新しいシリーズとして始まったものでした。「未来創薬への誘い」のコーディネーターである山元弘氏（大阪大学大学院薬学研究科教授）は、財団ホームページでこう書かれています。

「21世紀に入り、薬物概念が大きく変わってまいりました。低分子有機化合物が薬とされた時代から、遺伝子やタンパク質、さらには生きた細胞をも薬と捉えた時代になってまいりました。我々は、この薬物概念のパラダイムシフトをしっかりと捉え、新しい創薬分野を切り開いていかなければなりません。

この新適塾では、異なるバックグラウンドを持つ若い研究者に、立場を超えて自由に議論し合える場を提供することで、薬学

の未来を切り開いていく若い研究者に何かヒントを与えられる21世紀の適塾になればと願い、『未来創薬への誘い』をテーマに開催いたします」

この中で触れられている「若い研究者が自由に議論し合える場」は、前シリーズから受け継がれている、新適塾スタート以来の基本方針です。

若い研究者をエンカレッジする

9月2日に開催された「脳と心の神秘に迫る」の第7回「ATP受容体チャネルP2X2の機能に関するパラダイム転換」、3日の「進化する再生医学」の第7回「 β 細胞の再生による糖尿病治療」でも、大学院生など将来が楽しみな若い研究者が真剣な面持ちで講師の話に耳を傾けていました。「進化する再生医学」は第8

回で終了しますが、当日、最初に挨拶に立たれたコーディネーター、米田悦啓氏（大阪大学大学院生命機能研究科教授）によると、今回のシリーズは基礎的なことから次第に応用的、臨床的な話題となるようにコーディネートしたとのことでした。第8回目は、最終回にふさわしく日本で初めてヒトES細胞株を樹立された京都大学の中辻憲夫氏（京都大学物質－細胞統合システム拠点長）に講師をお願いしています。

新適塾は、財団の故岡田善雄・前理事長の若手研究者の育成に掛ける思いからスタートしました。岡田前理事長は「若い研究者をエンカレッジするような活動を続けていってほしい」と理事長退任後も話されていました。財団は今後もこの岡田前理事長の思いから生まれた新適塾の基本方針を大切にしていって若い研究者を応援していきます。



第7回「進化する再生医学」講演風景

新適塾各シリーズの第8回講演要旨抜粋

(敬称略・財団HPより)

未来創薬への誘い

第8回 2009.10.21 (水)

「糖鎖構造生物学の体系的戦略と産業展開」

加藤晃一 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授

糖鎖は、核酸・タンパク質とならぶ“第3の生命鎖”とよばれている。…ここ数年の糖鎖科学の飛躍的な進展によって、糖鎖の生産と構造解析に関わる基盤技術が急速に整備され、これまで困難とされた複雑な分岐構造をもつ糖鎖の大量調製とハイスループット分析が現実のものとなりつつある。私たちは、多次元HPLC法、糖鎖ライブラリー構築、超高磁場NMRなどを駆使して、糖鎖のプロファイリングから複合糖鎖の3次元構造解析に至るまでを体系的に行うグライコミクスの研究手法の開発・応用に取り組んできた。…

脳と心の神秘に迫る

第8回 2009.12.4 (金) [予定]

「身体性認知神経科学の視点からみた問題解決行動の神経機構」

虫明 元 東北大学大学院医学系研究科教授

…最近の認知科学では、ヒト、動物、ロボットなどをすべて“エージェント”として、身体を持った行為者で、周辺の世界と相互作用をし合うものとして捉える。この中で、周辺の世界は、多くの場合に、何らかの問題がある状況であり、ゴールを定めて問題解決が必要になるような状況である。…筆者らは、問題解決への前頭前野の関わりを調べる目的で、迷路課題を導入して、与えられたゴールにどのように経路を選択するか、また経路移動にはどのような動作が必要かを自分で決定させる課題をサルに訓練した。…

進化する再生医学

第8回 2009.12.3 (木) [予定]

「多能性幹細胞 (ES/iPS細胞) の再生医学と医薬品開発への利用と今後の展望」

中辻憲夫 京都大学物質－細胞統合システム拠点長

…創薬研究においては、様々な種類のヒト細胞を使用することが不可欠である。新薬開発や安全性試験、毒性試験などの研究材料として必要なヒト組織細胞の入手と供給には大きな制限があるが、多能性幹細胞株は大量に増殖させた後に必要とする細胞を作ることができる。…我々は、サルやヒトES細胞を用いた安定な遺伝子導入方法、発現を制御できるTet-ON/OFF系、同時に2種類以上の遺伝子を組み込んで発現させる遺伝子ベクター、変異遺伝子導入による神経変性疾患モデル細胞開発、心筋や肝細胞分化による新薬候補の毒性試験系の開発などに取り組んできた。…

新適塾 講演タイトル及び講師一覧 2007.12~2009.12 (所属・役職は当時/敬称略)

未来創薬への誘い

コーディネーター

山元 弘 大阪大学大学院薬学研究科教授
中川晋作 大阪大学大学院薬学研究科教授

- 第1回 2007.12.14 (金)
「貼るワクチン」の開発による感染症予防への挑戦
岡田直貴 大阪大学大学院薬学研究科教授
- リポソーム技術を基盤とするDDSと免疫療法の構築
丸山一雄 帝京大学薬学部教授
- 第2回 2008.3.10 (月)
超分子構造生物学にみる創薬ターゲット
月原富武 大阪大学蛋白質研究所所長
- 第3回 2008.6.20 (金)
Green Chemistryの将来展望：酵素パワーへの期待
赤井周司 静岡県立大学薬学部教授
- 第4回 2008.10.14 (火)
合成化合物で生命を探る
上田志成 京都大学物質－細胞統合システム拠点教授

- 第5回 2009.1.26 (月)
先端医療を拓くバイオマテリアル・DDS技術
田畑泰彦 京都大学再生医科学研究科教授
- 第6回 2009.4.28 (火)
ナノマテリアルの光と陰
武田 健 東京理科大学薬学部ナノ粒子健康科学研究センター長
- 第7回 2009.7.15 (水)
インテリジェント核酸医薬へのチャレンジ
佐々木茂貴 九州大学大学院薬学研究科教授
- 第8回 2009.10.21 (水)
糖鎖構造生物学の体系的戦略と産業展開
加藤晃一 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授

脳と心の神秘に迫る

コーディネーター

村上富士夫 大阪大学大学院生命機能研究科研究科長
藤田一郎 大阪大学大学院生命機能研究科教授

- 第1回 2008.1.18 (金)
チンパンジーの心
松沢哲郎 京都大学霊長類研究所所長
- 第2回 2008.4.11 (金)
大脳シナプスの光子顕微鏡による研究
河西春朗 東京大学大学院医学系研究科教授
- 第3回 2008.9.12 (金)
自閉症治療に挑む心理学と脳科学
北澤 茂 順天堂大学医学部教授
- 第4回 2008.12.19 (金)
成体脳の神経幹細胞とニューロン新生
影山龍一郎 京都大学ウイルス研究所所長
- 第5回 2009.3.6 (金)
生後発達期のニューロン形態変化と神経回路のリモデリング
見学美根子 京都大学物質－細胞統合システム拠点准教授
- 第6回 2009.6.5 (金)
大脳皮質視覚野における特異的神経結合とその発達
吉村由美子 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター教授
- 第7回 2009.9.2 (水)
ATP受容体チャネルP2X2の機能に関するパラダイム転換
久保義弘 自然科学研究機構生理学研究科教授
- 第8回 2009.12.4 (金) [予定]
身体性認知神経科学の視点からみた問題解決行動の神経機構
虫明 元 東北大学大学院医学系研究科教授

進化する再生医学

コーディネーター

宮崎純一 大阪大学大学院医学系研究科教授
米田悦啓 大阪大学大学院生命機能研究科教授

- 第1回 2008.2.8 (金)
再生を科学する－プラナリアの再生からiPS細胞まで－
阿形清和 京都大学大学院理学研究科教授
- 第2回 2008.5.20 (火)
多能性を規定する転写因子ネットワークの構造
丹羽仁史 理化学研究所発生・再生科学総合研究センターチームリーダー
- 第3回 2008.9.5 (金)
クローンの逆襲
一核移植技術でしか成し遂げられないものは？－
若山照彦 理化学研究所発生・再生科学総合研究センターチームリーダー
- 第4回 2008.11.7 (金)
幹細胞と再生医学
仲野 徹 大阪大学大学院医学系研究科教授
- 第5回 2009.3.3 (火)
iPS細胞を用いた神経再生戦略
岡野栄之 慶應義塾大学医学部教授
- 第6回 2009.5.28 (木)
骨・軟骨の再生：基礎研究から臨床応用へ
吉川秀樹 大阪大学大学院医学系研究科教授
- 第7回 2009.9.3 (木)
 β 細胞の再生による糖尿病治療
一腺外分泌細胞から内分泌細胞へのリプログラミングは可能か？
宮崎純一 大阪大学大学院医学系研究科教授
- 第8回 2009.12.3 (木) [予定]
多能性幹細胞 (ES/iPS細胞) の再生医学と医薬品開発への利用と今後の展望
中辻憲夫 京都大学物質－細胞統合システム拠点長

産と学をつなぐ「免疫の会」を開催

この11月、免疫分野の研究成果の実用化に向けて、産学連携のきっかけとなることを趣旨とした「免疫の会」の第2回目が開催されます。自由な交流の場として今後も引き続き不定期に開催していく予定です。

当財団では、産学連携を支援する新しい試みとして「免疫の会」を開催しています。〈産〉と〈学〉で免疫を専門とされる方々にお集まりいただき、がんやリウマチ、喘息、免疫難病など専門の領域から自由にお話をさせていただき、免疫学の現状、将来の展望、そしていかに創薬につなげていくかなどを検討していただくとともに、産学両者がより良好な関係を構築して、将来、共同研究などが容易に展開できる環境づくりを目指しています。

少人数のサロンスタイルで、最初に〈学〉の先生にご自身の研究をもとに、パワーポイントなどを交えて、この分野の将来の夢、夢の薬、話題などをわかりやすく要約して話していただいた後、当財団の岸本忠三理事長の司会により自由に討論していただきます。後半は参加者同士の闊達な討論をお願いしています。

第1回目は今年1月に左表のメンバーで開催されました。

第2回目はこの11月、「がん」をテーマに右表の要領で開催いたします。

産と学をつなぐ「免疫の会」第2回目

日時／平成21年11月19日(木) 14:00～18:00 (14:00～17:00 討論会) (17:00～18:00 懇親会)

学 ご参加いただく先生方と講演内容(敬称略)

伊東恭悟 久米大学医学部教授
「テラーメイドがんペプチドワクチン：現状と課題」

珠玖 洋 三重大学大学院医学系研究科教授
「包括的がん免疫療法」

杉山治夫 大阪大学大学院医学系研究科教授
「WT1ペプチド癌免疫療法」

保仙直毅 大阪大学大学院医学系研究科准教授
「多発性骨髄腫に対する抗体療法のための新規標的抗原MMSC-1」

高倉伸幸 大阪大学微生物病研究所教授
「血液・免疫系細胞による腫瘍血管新生の制御」

辻川和丈 大阪大学大学院薬学研究科准教授
「がん治療薬の分子標的探索」

産 この分野の研究開発をリードされる立場の方々

産と学をつなぐ「免疫の会」第1回目

日時／平成21年1月20日(火) 16:00～19:00 (16:00～18:00 討論会・18:00～19:00 懇親会)

ご参加いただいた産学のメンバー(敬称略)

学	岸本忠三 千里ライフサイエンス振興財団理事長(元大阪大学総長)	審良静男 大阪大学免疫学フロンティア研究センターセンター長	坂口志文 京都大学再生医科学研究所所長	菊谷 仁 大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野教授	杉山治夫 大阪大学大学院医学系研究科免疫造血制御学研究室教授	金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学分野教授	木下タロウ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター副センター長	仲 哲治 医薬基盤研究所免疫シグナルプロジェクトプロジェクトリーダー
---	---------------------------------	-------------------------------	---------------------	----------------------------	--------------------------------	------------------------------	---------------------------------	------------------------------------

産	キッセイ薬品工業株式会社	アステラス製薬株式会社	大鵬薬品工業株式会社
第一三共株式会社	塩野義製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	
小野薬品工業株式会社	中外製薬株式会社	武田薬品工業株式会社	
田辺三菱製薬株式会社	この分野の研究開発をリードされる立場の方々		

編集後記



8月の夏休みの期間中、大勢の中から抽選で選ばれた北大阪の小学5・6年生を対象に、「自然・体験学習会」を開催しました。「おもしろ科学実験」と「生き物の不思議発見」の2つのプログラムで、大阪大学の先生方の協力を得て実施したものです。日ごろ学校ではやらない実験を体験した子供たちの目の輝きに、理科離れが言われる現在、科学することの大切さ、おもしろさを実感しました。(9・10ページの記事を参照してください。)

今号のLF対談では、東京工業大学統合研究院先進研究

機構の大隅良典氏をお招きして、細胞内の蛋白質を分解してエネルギーに再利用したりするオートファジーの仕組みを発見した経緯を伺いました。特に、若い研究者が成果主義でじっくり研究に取り組めない現在の風潮の中で、人のやらないことに取り組むことの大切さを話されたことを納得の思いで聞きました。この春に発生した新型インフルエンザが、冬には再び流行すると予想されており、新学期早々から学級閉鎖などが報告されています。ワクチン接種が待たれますが体調に留意して健康な日々を過ごしたいものです。(ST)

セミナー／フォーラム／市民公開講座

千里ライフサイエンスセミナー

「次世代の脳研究」

日時：平成21年11月6日(金) 10:00～17:00

脳は人類最後のフロンティアとして、科学者だけでなく一般の人々にとっても大いなる興味の対象である。現在、脳研究は生理学、解剖学、発生生物学、分子生物学、生化学、計算論的科学、心理学など様々な分野からのアプローチがなされ、その価値観も多岐に亘っている。しかし、脳の働きの謎を解き明かしたいとする点においては、問題意識を共有している。この素朴な興味こそが脳研究の面白さではないだろうか。一方、国内外で科学に対する社会的な要請が増大し、その様相は脳研究においても例外ではない。本シンポジウムでは、我が国を代表する世界屈指の脳研究者が最新の研究成果を発表すると共に、現状分析、議論を通じて、脳研究の発展、方向性を読む。

コーディネーター：
大阪大学大学院生命機能研究科研究科長 村上富士夫氏
大阪大学大学院生命機能研究科教授 山本亘彦氏

- 手綱核～行動と記憶のスイッチボードを求めて～
理化学研究所脳科学総合研究センター副センター長 岡本 仁氏
- ゆらぎと生命機能
大阪大学大学院生命機能研究科ナノ生体学講座教授 柳田敏雄氏
- 内因性カンナビノイドによるシナプス伝達調節と脳機能
東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻神経生理学教授 狩野方伸氏
- ヒトの高次脳機能メカニズムに迫る道
理化学研究所脳科学総合研究センター副センター長 田中啓治氏
- 神経回路の情報制御機構
大阪バイオサイエンス研究所所長 中西重忠氏
- パネルディスカッション

◆ 交流会／講師の先生を囲んで(17:00～18:00)

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F「ライフホール」

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL <http://www.senri-life.or.jp/>
E-mail：dsp@senri-life.or.jp

千里ライフサイエンスフォーラム

10月フォーラム

「クモの糸の秘密」

日時：平成21年10月22日(木) 18:00～20:00
講師：奈良県立医科大学医学部教授 大崎茂芳氏

11月フォーラム

「お薬のはなし、ジェネリック医薬品とは」

日時：平成21年11月18日(水) 18:00～20:00
講師：田辺製薬販売株式会社取締役社長 岡田文俊氏

12月フォーラム

「地球を支える野生のアフリカゾウと地域住民」

日時：平成21年12月18日(金) 18:00～20:00
講師：アフリカゾウ国際保護基金客員研究員 中村千秋氏

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル 801・802号室
対 象：千里ライフサイエンスクラブ会員とその同伴者

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002 フォーラム係
E-mail：info@senri-life.or.jp

「2010 Senri Life Science International Symposium on "Future Outcome of Stem Cell Research Today"」

日時：平成22年1月18日(月) 10:00～17:00

The Generation of human pluripotent stem cells, such as ES cells and iPS cells, has great impact on scientific and medical fields. These cells will provide unprecedented tools for medical research, drug discovery, toxicology, and cell replacement therapy. In this symposium, we would like to discuss recent advances, challenges, and future perspectives of pluripotent stem cells. In this symposium, the scientists at the forefront of this field will talk about the future.

コーディネーター：
理化学研究所発生・再生科学総合研究所 グループディレクター 西川伸一氏
京都大学物質・細胞統合システム拠点・iPS細胞研究センター センター長 山中伸弥氏

- Induction of pluripotency by defined factors.
Kyoto University Shinya Yamanaka
- Genetic modification and differentiation of human embryonic stem cells-creating tools for regenerative medicine.
Monash University Andrew Elefanty
- Directed differentiation of pluripotent stem cells.
University Health Network Gordon Keller
- Motor neuron progenitor cell replacement therapy for spinal cord injury and disease.
University of California at Irvine Hans S. Keirstead
- iPS cell technologies for studies on CNS-regeneration and disease mechanisms.
Keio University Hideyuki Okano
- Using stem cells and reprogramming to study disease.
Harvard University Kevin Eggan

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F「ライフホール」

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL <http://www.senri-life.or.jp/>
E-mail：sng@senri-life.or.jp

千里ライフサイエンス市民公開講座

第55回

「インフルエンザ対策：重症にならないために」

日時：平成21年12月12日(土) 13:30～16:20
コーディネーター：(財)住友病院院長 松澤佑次氏
国立循環器病センター名誉総長 北村惣一郎氏
(独)医薬基盤研究所理事長 山西弘一氏

- 鳥、ブタ、そしてパンデミックインフルエンザ
北海道大学大学院獣医学研究科教授 喜田 宏氏
- インフルエンザワクチンの現状と課題
(財)阪大微生物病研究会観音寺研究所所長 奥野良信氏
- インフルエンザ：発症しないように、発症したときに
(独)国立病院機構三重病院院長 庵原俊昭氏

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F「ライフホール」

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL <http://www.senri-life.or.jp/>
E-mail：tnb@senri-life.or.jp

師の言霊

広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子細胞情報学・教授

きくち あきら
菊池 章氏

いささか古くて恐縮だが、右側の写真は約30年前(1980年12月)の神戸大学医学部生化学第二講座の忘年会の一コマである。教授は西塚泰美先生(故人 元神戸大学長)で、研究室には助教授の山村博平先生(元神戸大学医学部長)や助手の高井義美先生(現神戸大学医学部長)がおられた。私は医学部の2年生から3年生にかけて西塚先生の生化学の講義を受けたが、一番印象に残ったのは「研究は面白くなると、夜も眠れなくなる。」「科学の前では、ノーベル賞学者も学生も同じ立場です。」というお話であった。これらの言葉にひかれて研究室に行き、実験をさせていただくようになった。それまでの私は授業を受け、その内容を理解して、先生方からの試験に答えることが普通のことだと思っていた。ところが、研究室では、自分で問題を作り(テーマを設定する)、自分でその答えを出す(実験結果により証明する)ことが行われていた。しかも、問題も答えも世界中の誰も知らないことの方がよいというのである。このような行為は私には大変新鮮であった。具体的な指導をして下さったのは山村先生であった。山村先生は人を褒め、元気づけることが上手であった。実験がうまくいかなくても、「菊池君、よい結果だよ。これはこのように考えよう。」と励ましてくれた。学部学生だった私はその言葉に勇気づけられ、一生懸命実験を行った。苦勞の結果、実験がうまくいった時に、RI室の液体シンチレーションカウンターの前で小躍りした自分の姿は今でも思い出す。医学部6年生の時にそれらの結果をまとめて英文論文を作成した。自分の行ったことが世界に発表されるということは感動であった。この論文は、私の業績リストの一番になっている。

当時の西塚研究室はPKCの発見があり、学生ながらに大変勢いがあるように感じていた。その中心にいたのが高井先生であった。高井先生は学部学生の私にも厳しく、「そのどこが新しいんや?」「その実験に何の意味があるんや?」等の質問に答えられないと、大変叱責された。こんな厳しい先生とは将来一緒に仕事をするのではないだろ



思い出に残る写真
後列一番右 西塚泰美先生、
後列左から三番目 高井義美先生、後列左から二番目 山村博平先生、後列一番左 筆者

うと思っていたが、高井先生が生化学第一講座の教授になられた時に、大学院生として研究に加わるようになった。高井先生はいつも「一人になった時(独立した時)のことを考えて、行動しろ。」と言われた。門前の小僧習わぬ経を讀みの言葉があるように、高井先生の立ち振る舞いを拝見することにより、私の研究者としてのスタイルが確立したように思う。

三人の先生方が発せられていた言葉をうかがうようになってから、約30年が経とうとしている。どの先生方も「世界が自分達のデータを待っている」という自負を持っておられた。「生化学は方法論である。生理学、現象を大切にせよ。」という教えも強心に残っている。その時の立場や個性により、三人の先生方の表現の仕方は異なっていた。しかし、どの先生の下にも多くの学部学生や大学院生、研究者が集まってきた。私が内科臨床をやめ基礎医学研究を行うようになったのも、これら三人の先生方との出会いがあったからと確信している。現在、私自身がどのような言葉を発して、後進を育てているかについては反省しなければならない点が多々ある。私は本年秋から大阪大学医学部に異動する。三人の先生方が活躍された関西で研究活動を行うようになることは何かのめぐり合わせと感じている。今一度、先生方の言葉を思い出しながら、研究、教育活動に精進してゆきたい。



菊池 章氏

1982年 神戸大学医学部卒業、神戸大学医学部付属病院医員(研修医)
1983年 住友病院内科医員
1984年 神戸大学大学院医学研究科博士課程(内科系専攻)
1988年 神戸大学助手(医学部生化学第一講座)
1992年 神戸大学講師(医学部生化学第一講座)
カリフォルニア大学サンフランシスコ(UCSF)心臓血管研究所研究員
1995年 広島大学教授(医学部生化学第一講座)
2002年 広島大学大学院教授(医歯薬学総合研究科分子細胞情報学)
2008年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科副研究科長、現在に至る

受賞歴/日本生化学会奨励賞
所属学会/日本生化学会(評議員):日本分子生物学会
専門分野/細胞内シグナル伝達機構による細胞機能制御とその異常による病態の解析
趣味/映画鑑賞、スポーツ(サッカー観戦と水泳による体力維持増強)

次回は

東京大学大学院
医学系研究科
微生物学 教授

島山昌則氏へ
バトンタッチします。