

SENRI LF News

千里ライフサイエンス振興財団
ニュース

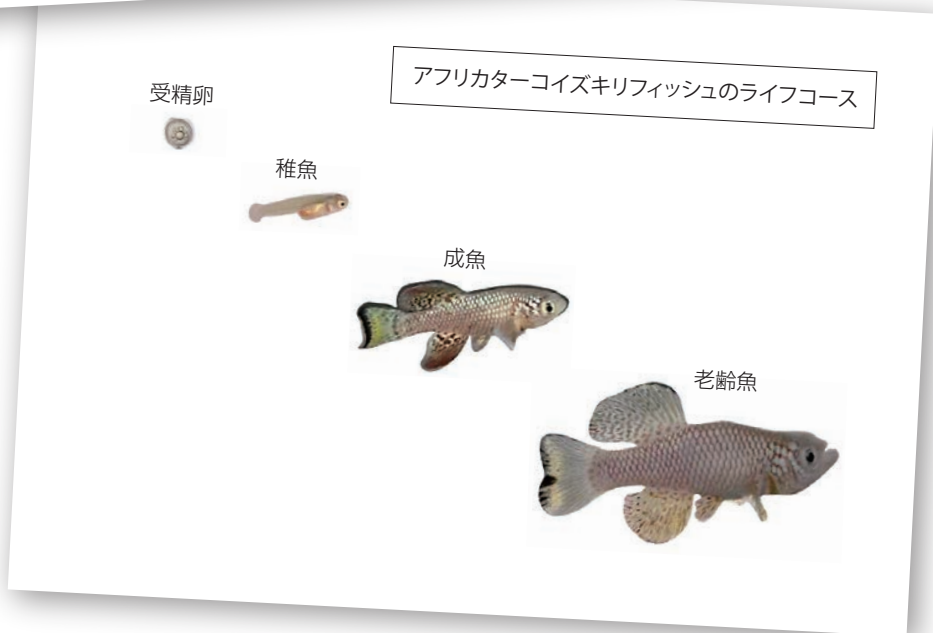
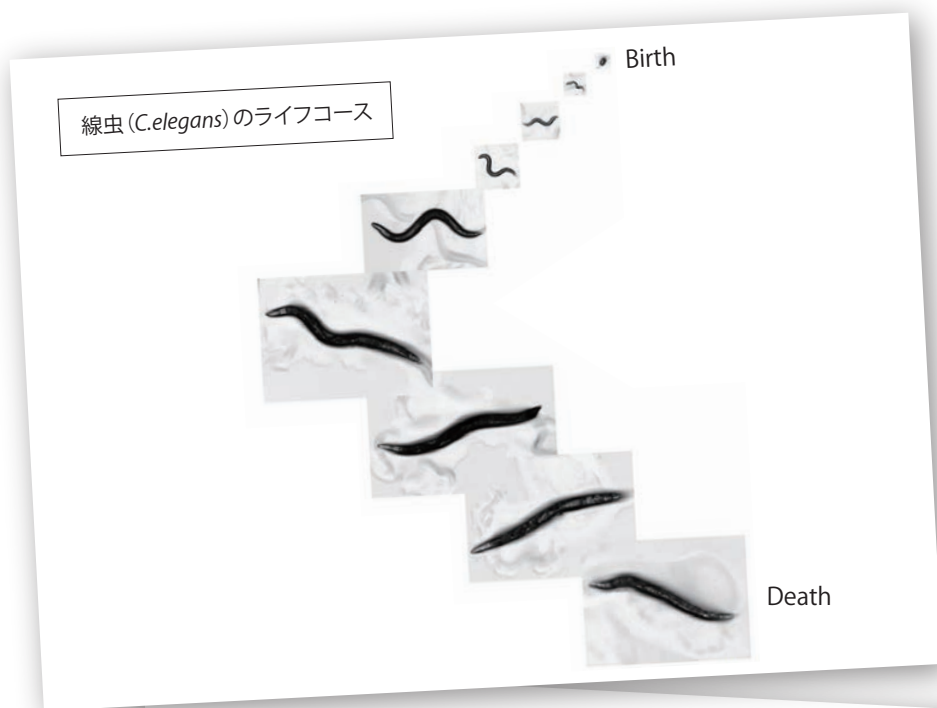
No. 101

2024.2

ISSN 2189-7999

対談

MAPキナーゼが増殖や分化のほか、発生や寿命にも重要な役割を果たしていることがわかってきました。



国立研究開発法人 理化学研究所
生命機能科学研究センター センター長

西田栄介 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

【表紙図版】

国立研究開発法人 理化学研究所
生命機能科学研究センター センター長
西田栄介氏提供



線虫とアフリカターコイズキリフィッシュのライフコース
1つの遺伝子の変異により寿命が3倍に延長することが示され、寿命・老化研究を牽引してきたモデル生物である線虫 (*C. elegans*) と実験室で飼育される脊椎動物の中で最も寿命が短い(半年弱)ため、ヒトを含めた高等動物の寿命・老化研究に適したモデル生物として近年注目されているアフリカターコイズキリフィッシュのライフコースを示す。

CONTENTS

1 EYES
タンパク質リン酸化酵素「MAPキナーゼ」の発見を起点に、細胞の運命を決定づけ、個体の生老を制御するしくみを解明

3 LF 対談
国立研究開発法人 理化学研究所
生命機能科学研究センター センター長
西田栄介氏 / **審良静男** 理事長
MAPキナーゼが増殖や分化のほか、発生や寿命にも重要な役割を果たしていることがわかってきたのです。

7 “解体新書” Report
生命科学のフロンティアその⑧
海の生物を手本に
海に優しいプラスチック代替素材を

10 LF 産学学術交流会
産学の「融合」に向けた
コミュニケーション促進の場を新設

11 LF 市民公開講座
「高齢者の視力と聴力」

14 高校生出前授業
高槻中学校・高等学校、金蘭千里高等学校
出前授業レポート

15 LF セミナー
「理想的ながん免疫療法の展開
—がん免疫プレジジョン医療—」

17 「組織再構築の制御と破綻
～健康・未病・疾患～

19 LF 新選塾
患者レジストリ・腫瘍血管・骨格筋・言語発生…
多様なテーマで自由闊達に議論を展開

21 Information Box
・岸本基金研究助成対象者一覧
・フォーラムレポート
・千里ライフサイエンスクラブ会員募集 ・予定行事

Relay Talk
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 **森 哲氏**

タンパク質リン酸化酵素「MAPキナーゼ」の発見を起点に、細胞の運命を決定づけ、個体の生老を制御するしくみを解明

暗闇だった細胞膜から核にかけてのシグナル伝達経路に光を照らす

私たちヒトをはじめとする高等な真核生物の細胞は、増殖をしたり分化をしたりします。これら細胞の増殖・分化は、「細胞増殖因子」と総称されるタンパク質群によって制御されています。細胞増殖因子は、微量で細胞の成長を調節するはたらきをもつタンパク質を総称したもので、細胞の増殖のほか分化を引き起こします。たとえば、神経成長因子 (NGF)、上皮成長因子 (EGF)、繊維芽細胞増殖因子 (FGF) などは細胞増殖因子にあたります。

細胞増殖因子をもととする刺激が、細胞膜上の受容体から細胞内の核へと伝わることにより、細胞の増殖や分化などの運命が決定されるのです。しかしながら、細胞膜から核へと至る細胞内のシグナル伝達経路は、1980年代後半までほぼ未解明といった状況でした。

細胞の運命を決定づけるこのシグナル伝達経路に光を照らし、その分子機構を明らかにしたのが、3ページからの対談記事に登場する西田栄介氏です。

西田氏は1980年代後半、微小管がつくられるしくみを研究するなかで長らく扱っていた「微小管結合タンパク質2」(MAP2: Microtubule Associated Protein 2) を利

用して、新たにタンパク質キナーゼを探索しようとした。MAP2とは、脊椎動物の神経細胞に豊富にあるタンパク質で、チューブリンに結合し、チューブリンとともに微小管を形成しています。また、タンパク質キナーゼとは、あるタンパク質に対して、リン酸化をもたらして活性を変換する作用をもつ酵素を指します。西田氏はMAP2を基質(酵素が作用するときの相手となる物質)に用いることで、効果的にタンパク質キナーゼを探索できると考えました。実際に試してみたところ、細胞増殖因子などの刺激で活性化されるキナーゼを見出すことに成功。このキナーゼはアミノ酸のセリンやスレオニンをリン酸化するキナーゼであり、西田氏は「MAPキナーゼ」と名づけました。なお、こちらのMAPは、「分裂促進因子活性化タンパク質」と訳されるMitogen-Activated Proteinの頭文字をとったものです。つづけて西田氏は、のちに「ERK1」と「ERK2」とよばれることになる2種類のMAPキナーゼを同定しました。

さらに西田氏は、MAPキナーゼを活性化する因子の探索もおこないます。その因子もまたキナーゼであることを見出し、その分子を精製しました。このキナーゼは、

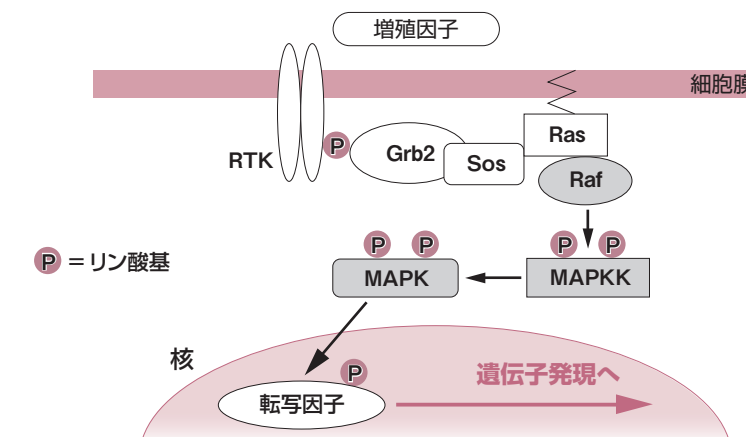
「MAPキナーゼをリン酸化を介して活性化するキナーゼ」ということで、「MAPキナーゼキナーゼ」とよべれます。さらに、「MAPキナーゼキナーゼ」の活性化も、その上流にあるキナーゼによってなされることを西田氏は解明しました。MAPキナーゼキナーゼのキナーゼの1つに、「RAFキナーゼ」があります。このRAFキナーゼが線維肉腫の誘導を亢進させることからRapidly Accelerated Fibrosarcomaの頭文字に由来します。

このように西田氏は、上流のキナーゼ(RAFキナーゼ)が下流のキナーゼ(MAPキナーゼキナーゼ)を活性化し、それがさらに下流のキナーゼ(MAPキナーゼ)を活性化するという連鎖反応の存在を明らかにしたのです。

MAPキナーゼは通常は細胞質に存在しますが、リン酸化により活性化すると核に移行し、転写因子を活性化します。転写因子が活性化することで、遺伝子が発現します。このMAPキナーゼの細胞質から核内への移行メカニズムも、西田氏が明らかにしました。つまり、細胞質にあるMAPキナーゼは、MAPキナーゼキナーゼと複合体を形づくっていますが、MAPキナーゼキナーゼが活性化することで、MAPキナーゼが複合体から離れ、単独で核へと移行していくというわけです。

こうしたMAPキナーゼのシグナル伝達経路は、酵母からヒトに至るまで高度に保存さ

増殖因子受容体/Ras/MAPキナーゼシグナル伝達経路



RTK → Grb2 → Sos → Ras → Raf → MAPキナーゼキナーゼ → MAPキナーゼ、という経路でシグナル伝達が行われる。MAPキナーゼカスケード経路の同定ならびにMAPキナーゼの核内移行メカニズムの解明が、進化的に高度に保存されたこのシグナル伝達経路の解明につながった。

図 / 西田氏原稿を元に作図

れた細胞内情報伝達システムであることが現在わかっています。また、西田氏がこの研究の初期に発見したERK1とERK2以外にも、p38やJNKといった複数の種類のタンパク質キナーゼが「ストレス応答性MAPキナーゼ」として同定され、これらのストレス応答性MAPキナーゼにも特異的なキナーゼの連鎖反応があることがわかっています。

西田氏の飽くなき探究心は、MAPキナーゼの役割が細胞の増殖・分化にとどまらないことをも明らかにしました。卵母細胞の成熟、未受精卵の分裂期中期停止、

初期胚発生における中胚葉誘導といった発生の各段階において、MAPキナーゼのシグナル伝達が必須であることを解明。さらに、MAPキナーゼが個体の老化・寿命を制御するものであることを、線虫を対象とした研究で解明しています。

MAPキナーゼを介したシグナル伝達経路が、細胞レベルでも個体レベルでも、極めて重要な存在であることが、西田氏の研究で明らかになりました。次ページからの対談では、一連の研究成果に至るまでの過程などが詳しく語られています。ぜひご覧ください。

MAPキナーゼが増殖や分化のほか、発生や寿命にも重要な役割を果たしているとわかってきたのです。

物理と生物の間に興味をもち研究者の道へ

審良●今日はMAPキナーゼの研究者として世界的に知られている西田栄介先生におこしいただきました。先生も私も1953(昭和28)年生まれ。おなじ時代を過ごしてきました。

先生は東京大学に入学され、理学部生物化学科に進まれました。どうしてこの分野を選ばれたのですか。

西田●中学・高校時代の先生の影響が大きいですね。中学のとき担任が物理の先生でして、自然科学への興味が物理とおしてわいたのです。高校に進むと、今度は生物の先生が当時まだ教科書に載っていないDNAの話とかを教えてください。「分子生物学や生化学は、研究すれば世界を開くことのできる、大きな学問分野だ」と思い、研究者になろうと大学に行きました。

理学部生物化学科の4年生のとき、微小管を構成するタンパク質であるチューブリンや、アクチン繊維を形成するアクチンなどを対象に細胞骨格を調べている研究室に入りました。私は物理学に興味をもって生物学に進んだので、生物と物理の間とところに惹かれ、チューブリンの重合メカニズムなどに興味をもちましたね。

審良●大学院に進んでからも、おなじ内容で研究されたのですか。博士論文のテーマは、「微小管再構成の制御」と聞きます。

西田●ええ。ただ、より細胞生物学的な方向に興味に移り、チューブリンやアクチンの

重合・集合を制御するタンパク質の因子を、臓器や細胞からとってくるような研究をしました。チューブリンが微小管になると、微小管結合タンパク質(MAPs)がないと重合できないので、これをとってくるわけです。また、アクチンについては、脱重合のための因子をとってきました。「コフィリン」とよばれるもので、私が見つけた。

審良●どんな動物からとってきたのですか。

西田●ブタですね。食肉解体場を訪れ、とれたてのブタの脳をもらって、研究室に帰ってからすり潰してタンパク質をとっていきます。

審良●どれくらいで精製できたのですか。

西田●コフィリンについては「絶対あるだろう」と思いながら実験をつづけ、学位取得後から1年ほどで単離することができて、その性質を解明しました。遺伝子のクローニングは5年ほどあとに共同研究でできました。

MAPキナーゼの発見からシグナル伝達経路解明まで至る

審良●その後、西田先生が、先生の代名詞といえるMAPキナーゼの研究に至った過程はどういったものでしたか。

西田●他分野と共同研究をするなかで、「受容体に増殖因子などのサイトカインやインスリンなどのホルモンの指令系がくと、受容体が活性化してシグナルを細胞核に伝える」という概念を知ったのです。そして、「もしかしたら受容体の下流に共通のシグナル伝達分子のタンパク質キナーゼがあるのかも」と考えるようになりました。

そのとき、先ほど話したチューブリンとの複合体で微小管を構成する微小管結合タンパク質であるMAP2の分子が、タンパク質キナーゼを見つけるのによい基質になるということを実験で確信していました。MAP2の特徴は、分子量が大きく、かつ耐熱性があること。微小管を熱処理するとチューブリンは熱で失活しますが、MAP2は上澄みとして残るので、とても精製しやすいのです。

当時、細胞増殖因子の刺激が細胞膜の受容体を介して細胞核へと伝わり、細胞増殖や分化など細胞運命の決定に至るメカニズムは不明でした。一方で私は、細胞増殖因子は共通して静止期細胞の増殖開始を引き起こす作用をもっているため、その共通の細胞応答を仲介するタンパク質キナーゼが存在するものと考えたのです。

そこで、MAP2をin vitroの基質に用いて、タンパク質キナーゼを探索しました。細胞に対してさまざまな増殖刺激をし、細胞内で活性化されるタンパク質キナーゼがあるかどうか調べていくのです。すると、ホルボールエステル(TPA)、上皮成長因子(EGF)、インスリン様成長ホルモン(IGF-1)、線維芽細胞増殖因子(FGF)などでいずれもリン酸化活性が生じました。「やはり、共通に活性化して細胞応答を仲介するタンパク質キナーゼがあるな」と。このキナーゼを当初「MAP2キナーゼ」と命名しました。

審良●さまざまな因子でいずれもリン酸化が強くなるというのは、ある意味すごいデータとなりましたね。

西田●ええ。ついで、ゲル内キナーゼ検出法という方法を使ってMAPキナーゼを同定していきました。神経成長因子(NGF)と上皮成長因子(EGF)の刺激で、おなじ2種類のMAPキナーゼが活性化したのです。その2種類にはのちに「ERK1」「ERK2」という名がつきます。こうして種々の細胞増殖因子で共通に活性化されるキナーゼを同定できたというのが、私のMAPキナーゼ研究のスタートですね。

審良●以前から対象にされていたMAP2を基質に使ったら研究が進んだのですか。

西田●そこはとてもラッキーでした。当時、タンパク質キナーゼを研究する多くの人たちが、ヒストンまたはカゼインをin vitroの基質に用いていたのです。ところが、これらはMAPキナーゼではリン酸化されません。私は、長らくMAP2を扱っていたので、これを基質に用いたら、うまくいったというわけです。

審良●なるほど。その後、MAPキナーゼの精製をどう進められたのですか。

西田●当時の大学院生が中心となって、大量の培養皿に培養をして、精製しました。実はその後、アフリカツメガエルの卵が精製にとってもよい材料であると見つけたのです。

審良●アフリカツメガエルの卵……。どうしてでしょう。急にそこにたどり着くようには思えないのですが。

西田●正確には覚えてはいないのですが、様々な刺激で活性化されるMAPキナーゼ

ですから、卵のように大量に扱える生物材料でも、MAPキナーゼが活性化している可能性があると思ったのです。それで、哺乳類の培養細胞で見つけたMAPキナーゼと相同のMAPキナーゼがアフリカツメガエルの未受精卵の分裂期(M期)において活性化していることを見つけたのです。

それで今度は、アフリカツメガエルの卵を使って、MAPキナーゼをリン酸化により活性化させるMAPキナーゼキナーゼを世界に先駆けて精製することができました。当時、MAPキナーゼを活性化するキナーゼは、MAPキナーゼにあるスレオニン残基とチロシン残基それぞれをリン酸化する2種類の別のものがあると考えられており、私も「探すの、たいへんだろうな」と思っていたのです。ところが精製してみると、1種類のMAPキナーゼキナーゼがMAPキナーゼのスレオニン残基とチロシン残基の両方をリン酸化しているとわかりました。

審良●そうでしたか。その後、先生は、MAPキナーゼに関わるシグナル伝達の経路を解明されていたのでしょうか。

西田●はい。以前から、MAPキナーゼは細胞質のなかで増殖因子のシグナルを受けて活性化し、核へと移行するのだらうと思われていました。そこで私たちは、抗体を用いて調べたところ、刺激後3~5分で

MAPキナーゼがまず細胞質で活性化し、20~30分経つとそれが核のなかに移行していることがわかったのです。

一方で、海外の研究グループが、MAPキナーゼキナーゼをリン酸化して活性化するのはRAFというキナーゼだというのを報告しました。RAFキナーゼは、RASという低分子タンパク質により活性化されます。さらに、私たちを含め5つほどのグループがその下流でMAPキナーゼが活性化することを見出していました。これらから「RAS/RAF→MAPキナーゼキナーゼ→MAPキナーゼ」という活性化の経路を辿り、活性化したMAPキナーゼが核へ移行するということを解明できました。

審良●MAPキナーゼが細胞質から核内へ移行するメカニズムはどのようなもので……。

西田●MAPキナーゼは通常MAPキナーゼキナーゼに結合しています。MAPキナーゼキナーゼは核外移行シグナル(NES)により細胞質に局在することが規定されているので、このときはMAPキナーゼもおなじく細胞質内に局在しています。ところがMAPキナーゼはMAPキナーゼキナーゼの活性化を受けてリン酸化すると解離していき、核内へと移行します。MAPキナーゼキナーゼのほうは万一、核に入ってしまったら、NESがはたらいて核外に出ます。

LF 対談

国立研究開発法人 理化学研究所
生命機能科学研究センター センター長
西田栄介氏

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





にしだ せいすけ
西田 栄介 氏

● 国立研究開発法人 理化学研究所 生命機能科学研究センター センター長

1953年、埼玉県生まれ。76年東京大学理学部生物化学科を卒業。78年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程を修了。81年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程を修了。日本学術振興会奨励研究員、東京大学理学部助手を経て、93年京都大学ウイルス研究所教授。97年京都大学大学院理学研究科教授。99年京都大学大学院生命科学研究科教授。2005～09年に京都大学大学院生命科学研究科長、また12～15年に日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員を歴任。18年より現職。23年より日本学術振興会学術システム研究センター副所長もつとめる。専門分野は細胞生物学、分子生物学。タンパク質リン酸化酵素のMAPキナーゼを発見。MAPキナーゼをはじめとする、細胞増殖・分化ならびに老化・寿命制御のシグナル伝達に関する分子細胞生物学の分野を切り拓く。おもな受賞歴は、日産科学賞、井上学術賞、大阪科学賞、上原賞、武田医学賞、紫綬褒章、日本学士院賞、藤原賞。

審良 ● 核に移したMAPキナーゼは、転写因子などをリン酸化するのですか。

西田 ● 審良先生は転写因子のことをご研究されてきたから気になりますよね(笑)。

審良 ● 興味あります(笑)。

西田 ● MAPキナーゼは核内に行くと、転写因子をリン酸化します。それにより膨大な遺伝子発現が起きるわけです。

発生、さらに寿命におけるMAPキナーゼの役割に迫る

審良 ● 続いて西田先生はどのような研究に進まれたのですか。

西田 ● MAPキナーゼの核移行のメカニズムがわかったのが1990年代中頃。1990年代の中後半は、さきほどお話ししたアフリカツメガエルの卵を使って、さらにMAPキナーゼのはたらきを解明していきました。

MAPキナーゼキナーゼに対する中和抗体を用いると、卵母細胞の成熟が阻害されました。すなわち、未受精卵ができるための卵母細胞の減数分裂の駆動にはMAPキナーゼ経路が必要ということを確認しました。

その未受精卵は、精子がくるまで分裂中期の段階で止まっていて、そうしないと受精できないのです。このとき分裂中期にとどまるために、MAPキナーゼの活性化が必須であることも明らかにしました。

ほかに、MAPキナーゼに特異的にはたらく脱リン酸化酵素のフォスファターゼを胚

に導入すると、中胚葉への誘導が阻害され、後部腹側形成の不全が生じました。

審良 ● そうでしたか。MAPキナーゼは発生にも関わっているのですね。

西田 ● ええ。さらに2000年代以降、今度は寿命や老化を制御するMAPキナーゼの作用に目を向けています。

審良 ● 今度はどんな動物を対象にされて……。

西田 ● 線虫です。1990年代、線虫において1つの遺伝子を変異させるだけで寿命が3倍伸びたという報告がありました。それを知り「線虫は老化制御などの研究に使えるのか。使ってみよう」と思い、MAPキナーゼと老化・寿命の関係について調べてみたのです。線虫のMAPキナーゼにあたるMPK-1をノックダウンすると、線虫の寿命が20%ほど短くなりました。逆に今度は、MPK-1を特異的に脱リン酸化するLIP-1というフォスファターゼをノックダウンし、MAPキナーゼを活性化させると、線虫の寿命は20%ほど伸びたのです。

MAPキナーゼが細胞を増殖・分化させるはたらきは、酵母から動物まで普遍的にありますが、すくなくとも線虫についてはMAPキナーゼが老化や寿命をも制御するということがわかりました。

審良 ● 僕がイメージしていたのは、MAPキナーゼはむしろ寿命を縮めるほうに作用するのではないかと。成長因子などが関係するしくみに対し、シグナル伝達の仲介があると、寿命を縮めそうな気もしますが。

西田 ● 先生、それは鋭い指摘です。実際、細胞の増殖が進むと、老化が早くなるから寿命は縮むと思います。

審良 ● そんな感じはします……。

西田 ● MAPキナーゼが常時、強く活性化していたら審良先生の仰るとおり寿命は縮むだろうと思います。おそらく「ほどよい」活性化が寿命を伸ばすほうに効いているのだと考えています。さきほど、フォスファターゼをノックダウンし、線虫のMAPキナーゼを活性化させたら寿命が20%伸びたと言いましたが、その場合、活性化の程度はほどほどに抑えられていると考えられますから。

審良 ● 線虫での結果が、哺乳動物にも当てはまるようなことはありそうですか。

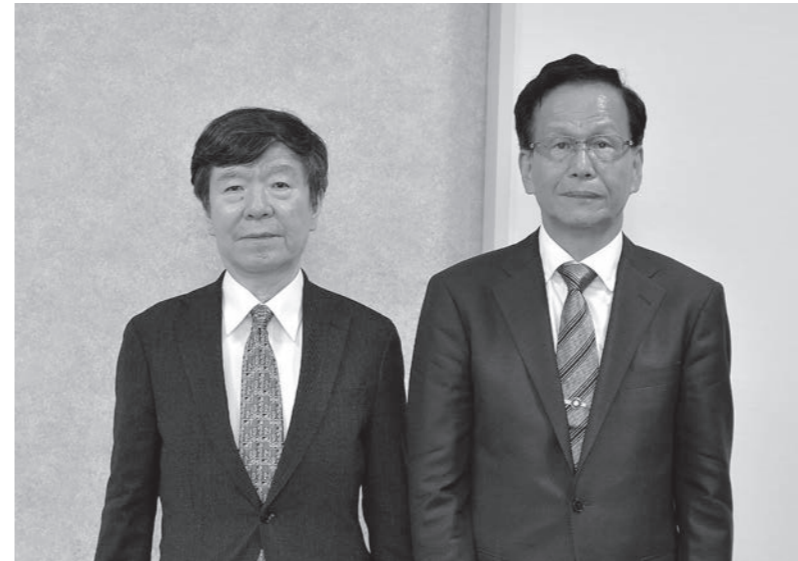
西田 ● あるだろうと見ています。カロリー制限を施すと寿命が伸びるという話があります。線虫に2日おきに餌をあたえる・あたえないといった「断続的飢餓」を繰り返す経験させると寿命が60%以上も伸びるのです。同様のカロリー制限などによる寿命の延長がマウスなどでも起きるとされています。

では、どうして寿命が伸びるのか。それには、ストレス応答性MAPキナーゼのc-Jun N末端キナーゼ(JNK)というものが必要であり、その下流の複数の転写因子の作用で、タンパク質の量や品質などの恒常性を指すプロテオスタシスを制御する遺伝子群の発現が上昇し、寿命が伸びるものと考えています。2000年代後半から2010年代中後半にかけて論文を発表しました。プロテオスタシスが寿命の延長に重要だというのはどの動物にもいえることだと思います。

審良 ● 哺乳動物でも、線虫で解明されたような寿命のしくみが保存されていたら、すぐおもしろいことになりますね。

西田 ● ええ。こうして、MAPキナーゼが増殖や分化のほか、発生や寿命にも重要な役割を果たしているとわかってきたのですが、普遍的な仕組みとして確立したら、ものすごく面白いと思います。

審良 ● 直近は、どのようなことにご興味を……。



西田 ● ヒトを含む動物の寿命がどのように決まっているのかに興味をもっています。生物の老化は、しくみが備わっているから起きる。けれども、しくみの根本はまだ解明されていないと思います。そこを知りたい。生命の起源の解明にもつながるのではないかと考えています。

チームワークを大事に一人一人をリスペクト

審良 ● 西田先生がいまも研究に注力しておられることがわかりました。その一方、2018年4月から理化学研究所の生命機能科学研究センター(BDR)のセンター長に就かれています。長らく東大や京大などの大学で活躍されてこられ、いまは理化学研究所。しかもセンター長をされている。心境の変化みたいなものはおありですか。

西田 ● 理研のセンター長は、権限が広範囲におよび、人事、予算、研究計画などにわたってリーダーシップが求められます。だから責任も重大です。就任する前は、研究とマネジメントを半々ぐらいできると聞いていましたが、実際は8割マネジメントという感じです(笑)。

理研は7年を1期とする中長期計画を立てていて、2025年よりつぎの中長期計画

の期間に移ります。国の戦略に基づいてミッションを遂行するような形に変遷していくので、そのあたりは大学とは異なりますね。

現在の理研BDRは、40歳代のなかごろがいちばん厚いPI層になっていて、大学の教授陣よりすこし若い。これからの生命科学を発展させるため、若い人たちの研究力を最大化しながら、ミッションを遂行していくことにも心をくだいています。

審良 ● 先生は、「チームワークを大事に。研究者一人一人をリスペクトする」というモットーをおもちと聞きます。こう考えるに至ったのはどうしてですか。

西田 ● 東大にいたとき、また京大に移ってからもですが、学生たちから学んだことが多くありました。東大時代、私のグループに

10人ちかくの学生がきていましたが、みなモチベーションが高く、優秀でもあります。優秀な人には個性も強い面もある。そこで、チームワークの大切さが出てきます。みんなが「自分が」「自分が」とならないように、おたがいが尊重しあえるようになれば、おのずと研究は進むだろうと思うのです。私は研究グループの長ではありましたが、学生たちの発想や意欲にむしろ刺激されて研究のモチベーションを上げてきたところがあります。自然とそうした研究メンバーをリスペクトするようになっていきましたね。

審良 ● いまの若い研究者たちに、メッセージがありましたらぜひ聞かせてください。

西田 ● 私が言っているのは、「自分がやりたいようにやるのがいい」ということです。それを形にするのは私たちボスの責任です。

審良 ● 僕も先生のお考えと近いところがあります。たとえ、「うまくいかないのでは」と思っても、とにかくやらせてみる。そうすれば、自分で「うまくいかなかった」と納得できますしね。意外な結果が出たときも「それおもしろいね」となる。

西田 ● 研究者を長くやっていると、ほかの人から「こんな結果が出たのですが」と聞き、「ああ、そうか!」となり、前進することがありますよね。そういうことがあったからこそ、ここまで歩んでこられました。

審良 ● これからの活躍も祈念しています。ありがとうございます。

(対談日/2023年10月24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、高松宮妃徳研究基金学術賞、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87

海の生物を手本に海に優しいプラスチック代替素材を プラスチック問題に海洋生分解性の素材開発で希望の光を灯す

世界中で深刻な海洋汚染を引き起こしているプラスチック。自然界にあるセルロースやキチンを用い、ごみの最終着地である深海底で自然分解される「海洋生分解性プラスチック代替素材」の実現に挑む、海洋研究開発機構の磯部紀之さんに話を聞いた。

増大するプラスチック汚染

日本はプラスチック生産量で世界第3位、プラスチックごみの廃棄量で世界第2位の「プラスチック大国」。私たちの生活は大量のプラスチックに支えられている。この安くて便利な素材は、世界では今後さらに需要を伸ばし、2020年に年間3億6,700万トンだった世界生産量が、2040年までには倍増する見込みだという。

一方、プラスチックは地球温暖化や海洋汚染など複数の環境問題と絡むため、製造・使用の禁止や代替品、リサイクルの強化などの動きが欧州などで加速し、国連のもとでは国際条約づくりも進む。

とりわけプラスチック固有の問題として

懸念されているのが海洋汚染である。世界全体で毎年約800万トンのプラスチックが海に流失し、海洋生物などに影響を与えている。また、いったん海に入ったプラスチックの多くは最終的に深海底に到達し、数百年も分解されずに留まり続けるという。

必要とされる 海洋生分解性プラスチック

プラスチック汚染が問題視されるなか、これまで環境負荷の低いプラスチックがいろいろと提案されてきたが、いずれもコンポストや土壌での分解を想定していたため、海中では分解が遅いものが多い。陸上で使用したプラスチックを海に流出

させないことが一番大切なことだが、たとえ海に入った場合にも分解される「海洋生分解性プラスチック」の研究が世界で活発に進められ、海洋分解試験のISO規格も作られている状況だ。

「ちょっと考えると、軽いものは浮いて、重いものは沈むから、レジ袋のようなものは海の底には行かないと思いますよね?でも、ぼくたちが深海底で見つけたごみの材質を調べてみたら一番多かったのがポリエチレンでした。レジ袋のような素材がめっちゃくちゃ落ちてるんですよ」と話すのは、海洋研究開発機構(JAMSTEC)の副主任研究員としてプラスチックに代わる新素材を研究する磯部紀之さんだ。学生時代から一貫して天然素材を使った材料研究をしてきた。

磯部さんたちが研究を進めるのが、海の表層だけでなく深海底に到達しても分解される新素材。というのも、最近磯部さんたちが公表した論文にあるように^{※1}、従来の海洋生分解性プラスチックは、微生物が多く日も当たり温度も高い表層では分解されるが、まっくらで冷たい深海にまでいったん到達してしまえば、長い時間分解されずに留まるおそれがあるからだ。

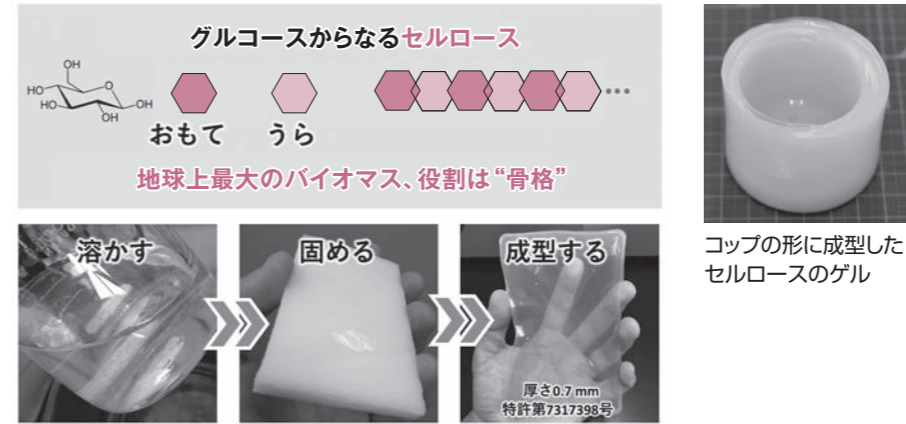
※1 Omura T., Isobe N., Iwata, T et al. Nat Commun 15. 568 (2024)



磯部紀之(いそべ のりゆき)氏

2014年3月東京大学大学院農学生命科学研究科生物材料科学専攻修了。12~14年日本学術振興会特別研究員。14~15年グローバルアルプ大学において日本学術振興会海外特別研究員。16年同大学博士研究員。17~19年国立研究開発法人海洋研究開発機構生物地球科学研究分野ポスドク研究員。20年同機構海洋機能利用部門研究員。22年7月より同機構海洋機能利用部門副主任研究員。

図1 セルロースの分子構造とセルロースによる プラスチック代替素材ができるまで



コップの形に成型したセルロースのゲル

図版・写真/磯部紀之氏提供

表層だけでなく深海底でも分解されるためには、分解しやすい素材にすればいいが、かといって使っている間に壊れては困る。そこで「海に入った瞬間に何かしらスイッチが入ってポロボロと壊れるプラスチック」という夢のような新素材を目指して、ムーンショット型研究(生分解開始スイッチ機能を有する海洋生分解性プラスチックの研究開発)というプロジェクトが国主導で進められている。磯部さんはその一員である。

磯部さんが担当するのが、①天然由来、②リサイクル可能、③海に入れば速やかに分解する、という3条件を併せもつ基盤素材の開発。磯部さんが目をつけたのがセルロースとキチンだ。「セルロースもキチンも、もともと自然の深海底に存在していて、素早く分解されます。だから海に優しい材料になるという発想です」

透明な紙コップと 紙ストローを試作

セルロースは植物細胞の骨格を担う高分子で、海の中で目立つのは海底に沈む木である。磯部さんは相模湾の水深1400メートルの海底から拾ってきた木片を見せてくれた。よくみると、あちこちに小

さな穴があいている。「この穴はキクイガイという二枚貝が食べた跡です。ゲゲゲの鬼太郎の目玉のおやじみたいな形をしていて、体がひょろんと長いんですが、先っぽに二枚貝の貝の部分があって、それでゴリゴリ木を削りながら先に進んでいくんですよ」

削ったそばから粘液を分泌して壁を固めながら先に進む。トンネルのシールド工法のアイデアのもとにもなった。キクイガイの仲間は浅い海から深い海まで、世界じゅうの海底にもいるという。

磯部さんは、セルロースだけを使ってコップやストローを作った。不思議な感じがするが、プラスチックのように透明な見た目・手触りなのに、紙と同じ成分でできたコップやストローである。作り方は、セルロースを溶剤に加えて加熱することでドロドロに溶かして型に流し込み、冷まして固めたあとにしっかりと洗うことでセルロースと水からなるゼリー状の物質(ゲル)を作る。そのゲルを乾すことで、しっかりと自立した形の構造をつくる方法を開発した(図1)。

リサイクル性については、一旦溶かしてからもう一度透明なものができるのを確認した。また、セルロース溶剤は高価な上に、

流出すると環境問題になるので、廃液を外に出さずにリサイクルしてくりかえし使用できる方法も、実験室内で成功させた。

さらに、磯部さんは作ったセルロースのコップを深海底に持っていき、実際にどれくらいで分解されるのかを試してみた。すると、東京湾の出口に程近い三崎沖の海底では半年で完全に分解されてなくなったという。

早くも①天然由来、②リサイクル可能、③海に入れば速やかに分解する、という3条件を併せもつ素材ができたのである。こう聞くと、すぐにでも実用化できそうだが、課題が2つある。ひとつは水に弱いこと。もうひとつは価格がプラスチックより2桁以上も高くなってしまふことだ。

海の生物を手本に作った 世界最強のストロー

プラスチックに替わる新素材として、磯部さんがもうひとつ注力しているのがキチンだ。キチンは昆虫や甲殻類の骨格を担う高分子で、カニの殻などに豊富に含まれる。海の中ではセルロースよりも存在量が多いと考えられていて、海洋最大のバイオマスである。ということは、キチンを分解する微生物も豊富だから、より環境にやさしい素材が期待できる。

磯部さんはキチンにおいても原料を一旦ドロドロに溶かしてから成型する方法を開発した。キチンからアセチル基(CH₃CO-)をとり(脱アセチル化)、溶剤に溶かして型に入れ、それに再びアセチル基をつけることでキチンと水からなるゲルをつくる。そしてこれを乾燥させる。磯部さんはこのようにしてストローを試作した。透明で軽く、美しい光沢感もあって、プラスチックやセルロースよりもどこなく高級な質感である。しかも、とても頑丈だ。手で折り曲げようとしても曲がらないし、折れもしない(図2)。

じつは、この頑丈なストローを作るにあたって、磯部さんはある海洋生物をお手本にした。キチンで管をつくる、ハオリムシ(別名チューブワーム)だ。ストローのような棲管と呼ばれる細い管のなかに、ミズのような見た目のやわらかいいきもの(環形動物)が入っている。地下から硫化水素が湧き上がる深海の熱水噴出域などに好んで生息し、体内に共生させている硫酸酸化細菌がつくる有機物を栄養にして生きるというユニークな生物である。

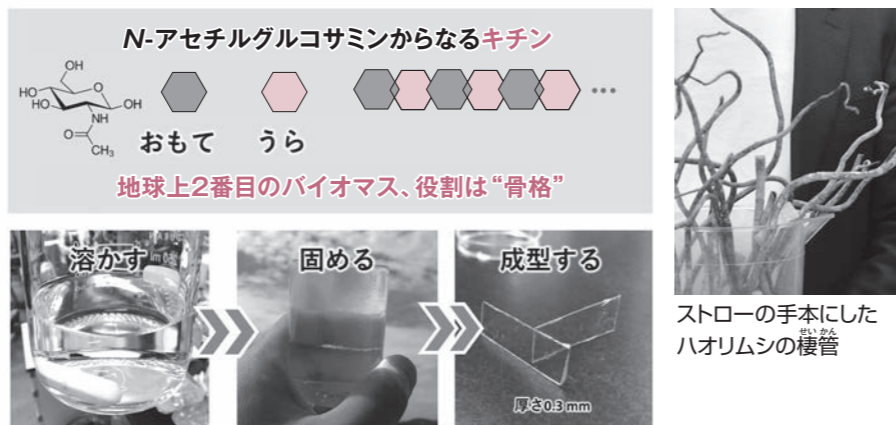
ハオリムシの棲管は、ときにラーメンが絡み合ったようなもじゃもじゃした不思議な形をしているが、生物がつくるキチンとしては世界最強といっているほど頑丈だそう。

磯部さんは相模湾からハオリムシの一種であるサガミハオリムシを採集し、棲管の断面をよく観察した。すると、薄い層が何層も重なっていることがわかった。一枚ずつ丹念に剥がしてみると、多いところではなんと20層以上もあった。そこで、磯部さんはキチンのゲルを筒に巻いては乾燥させ、さらに巻いては乾燥させる、という工程を繰り返した。接着剤もなく乾燥させるだけで各層はきれいに密着し、ハオリムシの棲管のような多層構造のストローができた。

完成後、曲げる力を与えて特性を調べ「曲げ試験」をしてみると、ちょうどハオリ

図2

キチンの分子構造とキチンによるプラスチック代替素材ができるまで



ストローの手本にしたハオリムシの棲管

図版・写真/磯部紀之氏提供

ムシの棲管と同じくらいの硬さ・しなやかさになった。さらに、キチンのストローが海底で分解されるかどうか、実際に東京湾と熱海沖の海底に置いてみたところ、セルロースの倍以上早く分解されることも確認できた。

実用化の期待が高まるが、セルロースの場合と共通した2つの課題が残る。コストと耐水性だ。キチンはカニなどの甲殻類の殻から得られるが原料価格が高いため、やはりコストがプラスチックより2桁以上高くなってしまふ。また、水に濡らしてしばらくすると柔らかくなる。ただし、耐水性向上についてはハオリムシのような生物を研究することにより、解決の糸口が見つかりつつあるという。

材料と生物の研究をシームレスに行き来する

「こう話してみると、なかなか先が長いですよね」と苦笑いしながらも、磯部さんは決して悲観的ではない。まずキチンという分



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』(ハル出版)、『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』(ハル出版)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)、よろしくお願ひ申し上げます。

第1回 千里LF産学学術交流会

産学の「融合」に向けたコミュニケーション促進の場を新設

将来を見据え、製薬企業とアカデミアが率直かつ自由に議論・交流できる場「千里LF産学学術交流会」を2023年12月22日(金)、千里ライフサイエンスセンタービルで初開催しました。6名の研究者から、ライフサイエンス分野の各研究の内容や成果を紹介していただきました。ポスター展示と懇親会も実施し、交流の促進をはかることができました。



会場全景

長期的視点での産学融合を目指したコミュニケーション促進

本交流会は、当財団の「研究実用化支援事業」の一環で、産学相互の知識・経験を融合させることをめざすもの。冒頭、コーディネーターをつとめた当財団理事長の審良静男が挨拶し、「マッチングだけでなく、長期的視点でアカデミアと製薬企業のコミュニケーションをはかることで、新たな視点・アイデアを得ることを目指したい」と目的を述べました。

生命科学分野の期待の6名が研究成果や開発技術を発表

続く研究発表では、当財団の2017年度「岸本基金研究助成」対象者6名が、各々の研究成果などを発表しました。

新潟大学の野上将紀氏は、中枢神経の損傷における神経回路再編を主題に発表。再編誘導因子を網羅的な解析で探索しており、再編のしくみ自体の理解を通じ、機能的な回路再構築の理論を築きたいと述べました。

大阪大学の笹井美和氏の主題は、細胞内の「自己・非自己」認識。インターフェロン誘導性GTPaseは病原体含有膜を破壊し、宿主オルガネラ膜は破壊しないことを説明し、この点から「非自己・自己」決定事項解明を目指していると伝えました。

東京大学の林悠氏は、レム睡眠の視点から精神疾患の解明をしています。発表でレム睡眠がアルツハイマー型認知症の予防治療に有効である可能性を紹介。レム睡眠促進の機能低下で脳血流が低下し、精神疾患が悪化するとの見方を示しました。

理化学研究所の宮崎牧人氏は、生命科学の研究手法として人工細胞の有効性を強調しました。細胞の解体と構築により、生命機能が再現される条件を探るというアプローチを紹介。人工細胞を介した疾患制御などが実現される未来像も示しました。

おなじ理化学研究所の村山正宜氏は、高速・広視野の2光子顕微鏡の開発を報告。この技術で、大脳新皮質の情報処理ネットワーク構造や、「ハブ細胞」の存在を発見したことを紹介した上で、神経細胞以外も観察対象となることを強調しました。

岡山大学の安井典久氏は、一本鎖モネリンを非抗体骨格タンパク

日時/2023年12月22日(金)13:30~17:30
開催形式/会場のみ

■コーディネーター/
審良静男氏 千里ライフサイエンス振興財団 理事長
木下タロウ氏 大阪大学感染症総合教育研究拠点 特任教授

Program

- 中枢神経の損傷における神経回路の再編
新潟大学 脳研究所 システム脳神経学分野 教授 上野将紀氏
- 細胞内における自己・非自己認識機構の解明
大阪大学 微生物病研究所 感染症分野 准教授 笹井美和氏
- レム睡眠からアプローチする精神・神経疾患の理解とその克服
東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授 林 悠氏
- 人工細胞で切り拓く生命科学の現状と将来展望
理化学研究所 生命機能科学センター構成的細胞生物学研究チーム チームリーダー 宮崎牧人氏
- 高速広視野2光子顕微鏡で拓く脳の世界
理化学研究所 脳神経科学研究センター脳知覚生理学研究チーム チームリーダー 村山正宜氏
- 一本鎖モネリンを非抗体骨格タンパク質とする人工結合タンパク質の作製基盤構築
岡山大学学術研究院医歯薬学域(薬学系) 准教授 安井典久氏

●ポスター展示と懇親会

質とするファージディスプレイを作り、そのライブラリーから多様な標的タンパク質に結合する変異体を得られたと紹介。人工結合タンパク質作成の基盤構築を成果にあげました。

各発表に対し、製薬企業など産業界からの参加者たちの質問があり、発表者との応答でさらに理解を深めていました。

応用・実用に向け産業との交流が大事になる

もう一人のコーディネーターである大阪大学の木下タロウ氏は研究紹介の締めくくりに、「発表者はみな独自技術で生物現象に切り込んでいる。基礎的な研究だけでなく、応用・実用を考えると、さらに新しい要素が必要であり、産業との交流が大切となる」と交流を促しました。木下氏の言葉のとおり、その後のポスター展示・懇親会では、発表者と参加者の間でコミュニケーションがより一層はかられ、同会のめざす「産学相互の知識・経験の融合」が進んだようでした。



講演後のポスター展示と懇親会

第87回 「高齢者の視力と聴力」

一般の方々を対象に、ライフサイエンス分野に関する正しい知識とその社会的価値をわかりやすく伝えることを目的としている市民公開講座。今回は「高齢者の視力と聴力」をテーマに、2023年10月14日(土)千里ライフサイエンスセンター山村雄一記念ライフホールで開催し、ウェブ配信もおこないました。眼ならびに耳の専門家3名に講演をしていただきました。



大阪大学大学院医学系研究科
免疫再生医学共同研究講座 特任准教授
崎元 晋氏



大阪大学大学院医学系研究科
脳神経感覚器外科学(眼科学) 講師
橋田 徳康氏



大阪大学大学院医学系研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講師
太田 有美氏

高齢者の眼底の病気

崎元 晋氏

正しく病気を知り、早期発見をすれば、眼の病気の進行を止められます。

加齢黄斑変性症についてお話しします。黄斑は眼球の中心にあり、ものを見るのにもっとも大事な場所とされます。黄斑部が加齢とともに変性してしまう病気が加齢黄斑変性症です。視野の中心部が見えなくなったり、ものが歪んで見えたりします。日本人では50歳以上で1%に発症しており、年齢とともに増加します。滲出型と萎縮型のうち滲出型の患者が多くいます。原因として、もっとも強く影響するとされるのが年齢です。原因の一つである喫煙には禁煙が対処できる方法となります。

検査については視力検査や眼底検査・眼底カメラのほか、最近の検査法として網膜の断面を見ることができる光干渉断層計(OCT)があります。また日常生活では時おり片眼でもものを見て歪みがないかなどを調べるのが大切です。

治療としては抗血管内皮細胞増殖因子(VEGF)薬投与が滲出型に効果的です。ただし、新生血管を抑えるのみなので、継続治療が大切になります。予防には禁煙、紫外線を避ける、高血圧改善などがあります。禁煙は遅きに失すことはありません。

つぎに、眼底出血を起こす病気について紹介します。糖尿病網膜症は糖尿病の三大合併症の一つであり、失明の原因の

上位になっています。眼底出血を起こすほか、網膜で血液の水分が漏れます。黄斑部に水が溜まると視力に大きく影響します。また酸素不足から新生血管が生じて出血し、失明を伴う網膜剥離につながります。

進行予防には血糖コントロールが大事です。ヘモグロビンA1c(HbA1c)が重要な指標となります。代表的な検査に蛍光眼底造影検査があります。最近ではOCTによる眼底三次元画像解析で血管を映し出し、新生血管の有無を検査できるようにもなりました。

治療法として眼底を焼くレーザー治療があります。極度に悪化する前に治療すれば失明を避けられるようになってきました。進行するまで自覚症状がないので、糖尿病と診断されたらすぐ眼科で検査を受けることをおすすめします。

眼底出血を起こす病気としてほかに、高血圧から起きる網膜静脈閉塞症があります。高血圧で動脈硬化になると眼底の静脈がつぶれて先細りすることがあります。静脈が閉塞し、視力が落ちるおそれもあります。黄斑部の腫れから視野の中心部に歪みや暗転が起きることもあります。治療としては、抗VEGF抗体薬の注射をします。

生活習慣病は眼の病気を悪化させる原因になります。眼科で眼底検査を受けることをおすすめします。

緑内障について紹介します。緑内障は、眼圧の高さにより網膜から出た情報が脳までの途中で遮断される視神経の障害です。

もとに戻らない病気として知られています。気づきづらく、気づいたときはかなり進行しています。原因は、眼球の排水機能に目詰まりが起きること、また排水機能の出口が狭いことです。もっとも頻度の高いタイプの緑内障は正常眼圧緑内障で、日本人の患者のうち7割を占めます。出口の狭いタイプの人には閉塞隅角緑内障になりやすく、急性で発症することもあります。

緑内障の検査では眼圧検査が大切です。また眼底写真で視神経のくぼみの有無を見ます。OCTも重要となります。治療法には薬物投与のほかレーザー治療や手術があり、いずれも眼圧を下げて進行を遅らせます。

眼の病気は気づきにくいことが多く、気づいてからでは遅くなることもあるので、未受診の方は一度は眼科検診を受けましょう。

Q 眼圧が高いと診断されたとき、どのくらいの値まで許されますか。

A 正常値は10~20mmHgですが、人によって最適な眼圧が異なります。15mmHgであっても症状が進行することがあります。

参加者との質疑応答(抜粋)

意外と知らない 目が赤くなる病気

橋田 徳康氏

眼が赤くなる病気には、大きな病気が隠れているかもしれません。

赤みが見られる部位は、眼球結膜と眼瞼結膜です。おもな候補の病気に、細菌性結膜炎やアレルギー性結膜炎があります。

細菌性結膜炎は、眼の充血、痛み、目やに、異物感といった症状をとまいません。角膜に傷がついて細菌が感染することで発症します。コンタクトレンズの装用が原因となる場合もあります。治療法は抗菌薬の点眼や内服となります。

真菌性角膜炎は、木枝や稲穂などで眼を突いたとき起こりやすい病気です。症状として眼の充血、強い痛み、目やになどがあり、治療法は抗真菌薬の投与となります。

結膜下出血は一見ひどく見えますが、

Program

高齢者の眼底の病気	大阪大学大学院医学系研究科 免疫再生医学共同研究講座 特任准教授 崎元 晋氏
意外と知らない目が赤くなる病気	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科学) 講師 橋田 徳康氏
高齢者のきこえと健康	大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講師 太田 有美氏

日時/2023年10月14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 山村雄一記念ライフホール
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
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科学) 教授 西田 幸二氏(右)



痛みや視力低下がなければ放置で構いません。

強膜炎を発症すると眼が痛くなり充血が出ます。眼科を受診しましょう。

アcantアメーバ角膜炎は、コンタクトレンズを水道水で洗うようなことで生じ、視力低下を引き起こします。特效薬がないため、抗真菌薬や消毒薬などで治療します。

アレルギー性結膜炎は頻度の高い病気の一つです。眼にかゆみや赤みが生じます。花粉などの抗原に対し、免疫グロブリンE(IgE)という抗体がつくられて刺激をもたらし、さらに同じ抗原が入るとヒスタミンが放出され症状が起きます。花粉関連食物アレルギー症候群(PFAS)で結膜炎が

生じることもあります。原因の食物を避け、花粉症に対処することが大切です。

ここからは、「意外と知らない眼が赤くなる病気」のお話をします。全身の病気で眼が赤くなることがあります。リウマチや糖尿病の患者の方において、ぶどう膜炎や糖尿病性虹彩炎などの眼が赤くなる病気になることがあります。眼だけでなく全身の検査をすることが重要で、たとえば強膜炎に対して関節リウマチの有無を調べます。また、角膜輪部疲弊症は内服している薬で起きうるため、診断する主治医に薬の服用歴をお伝えください。

抗アレルギー点眼薬を処方された患者が、結膜MALTリンパ腫を合併することが



会場全景

あり、手術で患部を切除した例があります。梅毒性ぶどう膜炎は、重要な性感染症であり近年、増加傾向にあります。とくに20歳代や30歳代に増えています。

緑内障急性発作は失明のおそれがある緊急性の高い病気です。眼や頭の痛みがあり、レーザー手術を必要とすることがあります。術後の濾過胞感染にも注意が必要です。

眼が赤くならないからといって安心できません。小児のぶどう膜炎には充血が見られないことが多く注意が必要です。ほかに、炎症が長年つづくと帯状角膜炎と白内障がくることがあります。

アトピー性皮膚炎治療薬デュピルマブによってアレルギー性結膜炎の合併症が起きるといいます。

「とても大切なウイルス感染症」の話題として、新型コロナウイルス結膜炎についてお話しします。デルタ株により眼が赤くなり涙目ようになった症例があります。またオミクロン株により結膜炎とリンパ管拡張症が生じた症例があります。ワクチン接種で眼に炎症が起きることもあります。

私たちは情報の80%ほどを視覚から得ています。早めに眼科を受診しましょう。最先端の再生医療として、座長のお一人である西田幸二先生らのチームが人工多能性幹細胞(iPS細胞)から分化誘導した角膜の移植治療に成功しています。

Q 眼瞼結膜に白い点状のものがあります。
A 結膜結石が考えられます。「めばちこ」ともよばれる麦粒腫の場合もあります。

参加者との質疑応答(抜粋)

高齢者のきこえと健康 太田 有美氏

高齢者の健康問題の一つに感覚器の機能低下があります。今日は聴覚器の機能低下についてお話しします。

日本人の平均寿命は男女とも80歳を超えましたが、健康寿命はさほど長くありま

せん。要介護の前段であるフレイルには身体的、精神・心理的、社会的なものがあり、難聴はいずれにも影響を及ぼします。

2020年の時点で、65歳以上の6人に1人が認知症となっています。危険因子のうち可変要素に注目すると、中年期以降の難聴がもっとも影響度が高くなっています。難聴有病率は高齢者ほど高く、75歳以上で約70%の方に難聴があります。ただし自覚している人は30~40%にとどまります。

耳の構造は、外耳・中耳の伝音系と、内耳・後迷路の感音系からなります。中耳には、空気の振動を受ける鼓膜があるほか、3つの耳小骨があります。内耳には蝸牛の一部である蝸牛管のコルチ器に音を感じるための有毛細胞が並んでおり、音の刺激はそこから中枢神経経路をたどって脳の側頭葉に伝わります。さらに言語理解や会話のための各領域に連絡しています。

ヒトの可聴範囲は20~2万Hzです。音の大きさは、ささやき声で10~20dB、一方、飛行機のすぐそばにいるときの爆音で130dBとなります。

聴力検査では純音聴力検査が基本です。聴力レベルが70dB以上だと普通の大きさの音が聞き取れない状態で聴覚障害と診断されます。「あ、い、う」といった単音節を聞き取る語音聴力検査もあります。

難聴をきたす病気は伝音難聴と感音難聴に分けられます。伝音難聴については、手術で改善する可能性があります。感音難聴にかかわる内耳の変化としては、有毛細胞の脱落、蝸牛神経の変性・消失、血管条の萎縮があります。加齢による聞こえの変化では、高い音から聞こえにくくなり、聞きまちがいなど、さらに小さな音の聞きとれなさなどに進みます。語音聴力検査では言葉が聞きとれない、大きな声だと余計に聞きとれないといった変化が見られます。ほかに、早口や雑音で言葉が聞きとれない、どこから音が鳴っているのかわからない、といった変化があります。

治療について、伝音難聴では手術することがあり、改善が不十分な場合は補聴器

を使います。感音難聴には補聴器を使用し、不十分な場合は人工内耳を装着します。

補聴器は薬事法で定められた管理医療機器であり、単に音を大きくする集音器と異なります。聴覚障害に該当する場合、補聴器の購入に公的補助があります。該当しないと基本的に自費購入となりますが、補聴器相談医が使用を指示した場合、医療費控除の対象になります。補聴器を選ぶときは個々に調整が必要なため、認定補聴器技能者のいる専門店で購入してください。聞こえるかを最優先に選ぶ必要があります。

人工内耳は、インプラントとサウンドプロセッサからなります。補聴器を使っても会話が困難な方が適応となります。

耳鼻咽喉科医の立場から睡眠時無呼吸についてお話しします。睡眠時に上気道閉塞が起こり無呼吸や低呼吸が10秒以上あらわれる閉塞性睡眠時無呼吸(OSAS)の治療として横向きでの睡眠や持続陽圧呼吸療法(CPAP)があります。最近、舌下神経電気刺激装置植込術もおこなわれています。

日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会は「80歳で30dBの聴力を」を目標に掲げた「聴こえ8030運動」を展開しています。「きこえ」に興味をもち、自分の聞こえがどれくらいか把握していただきたいと思ひます。耳が悪くなったら補聴器などを装着するのは当然のこととお考えください。

Q 突発性難聴で長年、右耳が聴こえません。
A 原因不明の病気であり、治療である程度は治る率が30%ほどです。片耳の難聴でも補聴器の利用を推奨する動きがあります。

参加者との質疑応答(抜粋)



質疑応答

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

出前授業レポート

【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)

「ウイルス界への招待：ウイルスと私たち、ウイルスと地球環境」

日時/2023年9月20日(水)15:40~17:10
講師/緒方博之氏
京都大学化学研究所
附属バイオフィーマティクスセンター 教授



ウイルスといえば、多くの人が新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどヒトに感染症を引き起こす病原体を思い起こすでしょう。こうしたウイルスが人類の敵であることは間違いありません。しかし、自然界に存在する多種多様なウイルスを俯瞰すると、彼らの全く別の側面に気づきます。

授業では、「ウイルスは生命か?」「ウイルスの存在意義は?」「ウイルスは味方か?」などの根源的な問題に対する研究者の取り組みや、興味深くかつ魅力的なウイルスの世界を紹介されました。いろいろな事例から、ウイルスは生命系・生態系に組み込まれた切っても切り離せない、生き生きとした「存在」

であるという視点を授業を通してお話されました。

普段の授業とはまた違った、奥深いウイルスの世界を知ることができました。



授業風景

「食品添加物と腸内細菌叢」

日時/2023年10月23日(月)13:20~15:05
講師/栗原新氏
近畿大学生物理工学部 食品安全工学科 准教授



ヒトの消化器官内には大腸を中心に約40兆個の腸内細菌が住んでおり、この数は宿主であるヒト細胞とほぼ同じです。ヒト一人の消化器官には150菌種以上の腸内細菌が混合状態で存在しており、「腸内細菌叢」と呼ばれます。腸内細菌叢の重量は1kgにも及び、含まれる腸内細菌の種類と割合は個人差が大きいことが知られています。

近年、この腸内細菌叢は宿主の肥満・糖尿病・運動能力・自閉症・うつ病・感染症等に関連することが知られており、

「バイオフィーマティクスによるDNA解析で環境問題としての薬剤耐性菌に挑む!」

日時/2023年11月29日(水)15:40~17:10
講師/五味良太氏
京都大学大学院工学研究科
都市環境工学専攻 助教



冒頭、自己紹介、その次に環境問題に興味をもったお話しから始まりました。京都大学の説明もされ、進学したいと思っているのであれば、行く前に下調べをしたり、実際にキャンパスを見学して雰囲気を見てみるのもよいのではと進路についてのアドバイスがありました。研究室では、生物学の知識を使って環境問題に取り組んでいて、主に薬剤耐性菌について調べていると説明されました。

薬剤耐性菌とは抗生物質が効かない細菌のことをいいます。まだ、環境中の薬剤耐性菌のことはよくわかっていないことが多く、DNA解析するところから始めています。DNA自体は有害ではなく、特定の配列を持つ際に薬剤耐性遺伝子の

機能を持ち、人に対して病原性を持つ細菌に取り込まれた際にリスクがあると、説明されました。



全景風景

腸内細菌叢は「もう一つの臓器」として注目を集めています。

ご講演は、自己紹介・大学や海外留学生活などについてお話がはじまり、無菌マウスに野生マウスの腸内細菌叢を移植して運動能力を調べる実験などの動画を交えて解説されました。後半は、食品添加物が腸内細菌叢への影響を通して、ヒト健康にどのような影響を与えているかについて、最新の研究成果をご紹介されました。

生徒さんからは、質問がいくつも飛び出し、興味深さがうかがえる出前授業となりました。



授業終了後の質疑応答

中学・高等学校 高槻

金蘭千里 高等学校

千里ライフサイエンスセミナー V3

「理想的ながん免疫療法の展開 —がん免疫プレシジョン医療—」

免疫チェックポイント阻害剤の有効性が広く認識されるなど、がん免疫療法はがん標準治療の一つとなりました。しかしながら、免疫治療薬の恩恵を受けられない患者もまだ多くおり、患者に合った最適な治療を念頭にいたがん免疫治療法の新規開発が今後の「がん克服」への重要な課題といえます。2023年9月12日(火)千里ライフサイエンスセンタービル山村雄一記念ライフホールにて開催した本セミナーでは、がん免疫療法の研究を牽引する研究者7名が登壇し、多様な観点から最新の研究成果を披露しました。対面とオンラインの両形式で開催しました。



登壇する西川博嘉氏

コーディネーターの西川博嘉氏(左)と上野英樹氏(右)



岡崎拓氏 大谷直子氏 河上裕氏



質疑応答



井川智之氏 籠谷勇紀氏

免疫誘導の方法にフォーカス 腸内細菌叢の視点からがん進行の機序に迫る

冒頭、理事長の審良静男が、本セミナーは財団が必須領域としている「がんシリーズ」の第9回に当たり、最先端の研究者をお招きしたと挨拶しました。

「はじめに」で、コーディネーターをつとめた国立がん研究センターの西川博嘉氏が、がん免疫療法の今後に向け、それぞれの患者に最も適した治療を提供することを考えていくことの必要性を強調しました。

講演では、まず東京大学の岡崎拓氏が登壇。免疫チェックポイント分子の作用メカニズムを主題としました。抑制性免疫補助受容体LAG-3について、抗原ペプチドと主要組織適合遺伝子複合体クラスIIの安定な複合体(安定なpMHCII)と結合することで機能を発揮し、自己免疫とがん免疫を制御することを研究成果として伝えました。また、おなじく抑制性免疫補助受容体であるPD-1とそのリガンドPD-L1の結合を妨害することによりPD-1の機能を制限する機構について説明。免疫チェックポイント分子のCD80とPD-L1が同一抗原提示細胞上で結合し、PD-1が抑制能を発揮するのを阻害することを伝えました。免疫補助受容体を標的とした免疫療法の進展に期待を寄せました。

大阪公立大学の太谷直子氏は、腸内細菌叢と肥満関連肝がんを光を当てました。肝がん進行の要点として、腸管バリアが脆弱になることで腸内細菌由来のリポタイコ酸(LTA)が蓄積することを挙げました。また、老化肝星細胞中のタンパク質であるガスダーミンDのN末端切断体で形成された小孔から、細胞老化に伴って分泌現象(SASP)因子のIL-33を放出させる機構を見出したことを伝えました。さらに、IL-33とその受容体ST2を介した経路が抗腫瘍免疫の抑制に重要だと示唆されると述べました。ガスダーミンD

阻害剤やST2遮断抗体で腫瘍形成が抑制されうる点を創薬への期待として述べました。SASPを抑制する老化細胞を標的とした治療法Senotherapyの話題も提供しました。

免疫細胞の機能・役割に着目 複合がん免疫療法の意義を伝える

西川氏は講演では、免疫ゲノム解析による腫瘍微小環境の免疫抑制機構の解明を主題としました。腫瘍微小環境での免疫応答をがん細胞のゲノム変異と統合的に検討する手法を確立し、がん免疫療法のバイオマーカーやがんゲノム異常による治療抵抗性機序を見出したことを伝えました。その上で、制御性T細胞(Treg)のがん免疫への関わりについて、TregはCD8陽性T細胞と異なり乳酸の蓄積された場所で活性化できることを指摘。Tregを標的とした治療法の可能性について、網羅的解析データから転写因子のBATFががん組織内でのTregの分化や活性化の鍵となることを伝えました。

西川氏とともにコーディネーターをつとめた京都大学の上野英樹氏は、講演では腫瘍微小環境におけるB細胞の役割を主題にしました。B細胞のIgG/IgA比が高い腫瘍で予後が良好であることを紹介。一部の腫瘍は、オリゴクローナルに拡大したIgG陽性B細胞をもつことを示しました。また、IgG陽性プラズマ細胞が濾胞外の経路で誘導されることを伝え、IgG陽性プラズマ細胞の前駆体がインターフェロンの遺伝子特性を示すことを述べました。1型インターフェロンは、細胞傷害性T細胞の反応とともに、B細胞の反応のプロモーターとして三次リンパ様構造(TLS)/IgG反応を誘導するという見方を示しました。

国際医療福祉大学の河上裕氏は、複合がん免疫療法の意義

を主題にしました。悪性黒色腫や大腸がんでは、CD8陽性T細胞の腫瘍浸潤の度合はβカテニンシグナル活性化で規定されることから、βカテニン経路を阻害する薬剤の併用により、抗PD-L1抗体の治療効果を上げられるといった複合療法の事例を示しました。また、BRAF阻害剤と抗PD-1抗体に加え、Toll様受容体アゴニストの3種を併用することで強力な治療効果を得られたことを報告。代謝調整剤による抗腫瘍免疫応答の増強を示し、今後、その複合療法を進めていくと抱負を述べました。培養腫瘍浸潤リンパ球(TIL)やCARTを用いる複合養子免疫療法にも着手していることも話題としました。

腫瘍環境の研究を基軸とした創薬 CAR-T療法の新戦略を打ち出す

中外製薬の井川智之氏は、腫瘍微小環境における抗体治療薬の開発状況を紹介しました。Switch-Ig™と呼ぶ、抗体の疾患部位特異性を高める技術を説明。腫瘍特異的に存在するアデノシン三リン酸をスイッチ分子として認識し、標的抗原であるCD137に結合する抗CD137スイッチ抗体を創製し、第I相試験中であることを紹介しました。また、Dual-Ig®と呼ぶ2種の抗原を結合する技術を用いて、CD3/CD137結合の次世代T細胞特異的抗体を創製し、効果と安全性を検討したことを紹介。非小細胞性肺がんの抗原DLL3を標的とする抗DLL3 Dual-Ig®では、T細胞の腫瘍微小環境への浸潤を強化することで抗がん作用を見出し、第I相試験を実施していることを伝えました。

日時/2023年9月12日(火)10:30~17:00
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

- コーディネーター/
西川博嘉氏 国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 分野長
国立がん研究センターEPOC 免疫TR分野 分野長
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物免疫学講座 分子細胞免疫学 教授
- 上野英樹氏 京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 教授
京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 副拠点長
京都大学免疫モニタリングセンターKIC センター長

Program

- 免疫チェックポイント分子の作用メカニズム
東京大学定量生命科学研究所 分子免疫学研究分野 教授 岡崎 拓氏
- 腸内細菌叢と肥満関連肝がん
~腸内細菌関連物質の肝移行によるがん微小環境形成~
大阪公立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授 大谷直子氏
- 免疫ゲノム解析による腫瘍微小環境の免疫抑制機構の解明
国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 分野長
国立がん研究センターEPOC 免疫TR分野 分野長
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物免疫学講座 分子細胞免疫学 教授 西川博嘉氏
- 腫瘍微小環境のB細胞
京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 教授
京都大学 高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 副拠点長
京都大学 免疫モニタリングセンターKIC センター長 上野英樹氏
- がん免疫病態の多様性とその制御:複合がん免疫療法の開発
国際医療福祉大学大学院医学研究科 医学専攻主任 免疫学教授
慶應義塾大学 名誉教授 河上 裕氏
- Conditional Activation of Antibody Therapeutics in the Tumor Microenvironment
中外製薬株式会社 参与トランスレーショナルリサーチ本部 本部長 井川智之氏
- 合成生物学的アプローチによるがん免疫療法の進化
慶應義塾大学医学部 先端医学研究所 がん免疫研究部門 教授 籠谷勇紀氏

●交流会

慶應義塾大学の籠谷勇紀氏は、合成生物学的な観点からがん免疫療法の戦略を主題にしました。キメラ抗原受容体導入T細胞(CAR-T)療法では、固形がんへの有効性が不十分であるなどの課題を指摘。これに対し、腫瘍の側面から、酸化的リン酸化(OXPHOS)阻害によりCAR-T細胞の感受性が高まることを紹介し、グランザイムBとパーフォリンの細胞障害活性を高める効果があることを示唆しました。T細胞の側面では、同細胞の長期生存が治療効果に直結するとし、CAR-T細胞の改変でメモリーT細胞を分化させないという戦略を示しました。微小環境の側面では、微小環境を制御するようなサイトカイン、免疫チェックポイント阻害剤、共刺激分子などを搭載したナノ粒子の開発を進めていることを紹介しました。

「おわりに」で上野氏が各講演の成果を強調し、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セミナー V4

「組織再構築の制御と破綻 ～健康・未病・疾患～」

「健康」と「疾患」の間に位置づけられる「未病」への関心が高まっています。日々の軽微なストレスに対して組織再構築が生じていますが、近年のイメージング技術やシングルセル解析技術の進歩などにより、組織再構築の制御と破綻をめぐる詳細なメカニズムが明らかになってきました。2023年11月21日(火)千里ライフサイエンスセンタービル山村雄一記念ライフホールにて開催した本セミナーでは、この領域を代表する研究者7名が登壇し、組織再構築の制御機構と破綻病態に関する最新の知見を共有しました。対面とオンラインの両形式で開催しました。



登壇する小川佳宏氏

マクロファージの動きの多様性を見る イメージング技術進歩に新たな知見も

冒頭、理事長の審良静男が挨拶し、「組織再構築の制御機構と破綻病態に関する最新の知見を7名の著名な研究者にご講演いただく」と期待を寄せました。

「はじめに」で、コーディネーターをつとめた九州大学の小川佳宏氏が、本セミナーのキーワードを概説。炎症と再生のバランスの破綻により「健康」から可逆的な「未病」を経て不可逆な「疾患」を発症すると理解できると述べました。

講演では、おなじくコーディネーターをつとめた名古屋大学の菅波孝祥氏がまず登壇。細胞死の観点から組織再構築と代謝性疾患を捉えました。死細胞を取り囲むようにマクロファージが集積する微小環境「王冠様構造」(CLS)の存在を指摘。肥満では、マクロファージに発現する病原体センサー分子Mincleが脂肪組織の線維化を促進すること、またCLSは遠隔臓器をも制御しうることが説明しました。急性腎障害(AKI)では、壊尿細管でのβグルコシドセラミドやコレステロールの蓄積が、Mincleを介して炎症増強や死細胞クリアランス低下をもたらすと説明。非アルコール性脂肪肝炎(NASH)では、マクロファージが死細胞を貪食してコレステロールを蓄積し、肝線維化を促すと紹介しました。



質疑応答

大阪大学の石井優氏は、生体イメージングで免疫細胞動態を見る研究の成果を伝えました。破骨細胞の骨破壊機能を可視化

したことなどを動画を示して説明。病的な破骨細胞は正常なもの異なり継続的に骨全体を破壊することを説明し、その前駆細胞AtoMを発見したことを伝えました。また、肺線維症について、この疾患を誘導する大型マクロファージをシングルセル解析も用いて同定したことを紹介。さらに、肝門脈域での炎症を調整するマクロファージをイメージングとレーザー照射により同定したことを報告しました。最後に、健康、未病、疾患の解明に向け、生体を「時系列」で見ると意義を強調しました。

線維性間質再構築、細胞競合、エクソソーム 多様な観点からがんのしくみを捉える

名古屋大学の榎本篤氏は、睪がんをはじめとする難治がんにおける線維性間質の再構築を主題としました。難治がんの特徴の一つに、がん関連線維芽細胞(CAF)の増生による間質再構築があることを指摘。CAFには、がん促進性だけでなく、がん抑制性のものであることを紹介し、がん抑制性CAFの特異的機能マーカーとしてのMeflin分子を研究チームで同定したことを報告しました。さらに、Meflin遺伝子の発現を増強し、がん促進性CAFをがん抑制性CAFに変換させる合成レチノイドAM80を研究チームで開発したことを紹介し、抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤の薬物送達や効果を改善することを示唆しました。

京都大学の藤田恭之氏は、がんで見られる「細胞競合」とよばれる、正常細胞と変異細胞がたがいに生存を争う現象を主題としました。がん発生・増殖に関与するRas変異細胞が正常細胞に囲まれると、変異細胞内のさまざまなシグナル伝達が活性化され、正常上皮細胞層からはじき出されるように管腔側へ排出され細胞死

日時/2023年11月21日(火)10:30~17:00
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/
小川佳宏氏 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野(第三内科)主幹教授
菅波孝祥氏 名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授

Program

- 細胞死を起点とする組織再構築と代謝性疾患
名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授 菅波孝祥氏
 - イメージングで捉えた種々の病態誘導マクロファージ
～未病段階での制御に向けて～
大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学教室 教授 石井 優氏
 - がんによる線維性間質の組織再構築とその人為的制御の試み
名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 教授 榎本 篤氏
 - 正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合
～がんの未病の理解を目指して～
京都大学大学院医学研究科 分子生体統御学講座 分子腫瘍学 教授 藤田恭之氏
 - 疾患関連エクソソームから解析する臓器連関制御と破綻
東京大学先端科学技術研究センター 細胞連関医学分野 教授 星野歩子氏
 - 多病の基盤となる組織再構築の制御機構
千葉大学大学院医学研究院 教授 眞鍋一郎氏
 - 内分泌代謝学からみた組織再構築
九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野(第三内科)主幹教授 小川佳宏氏
- 交流会



コーディネーターの小川佳宏氏(左)と菅波孝祥氏(右)



石井優氏 榎本篤氏 藤田恭之氏 星野歩子氏 眞鍋一郎氏

(EGF)受容体を活性化させることでコネクシン43のリン酸化を制御し、正常な刺激伝導が維持されると説明。また、心不全が、交感神経の一過性の活性化とその後の機能低下を呈する交感神経ニューロパチーを引き起こすことで、造血幹細胞のエピゲノムや数を変化させ、これで生じる単球やマクロファージが組織恒常性を破綻させ、多病をもたらすことを紹介しました。

小川氏は講演では、内分泌代謝学の観点からの組織再構築を主題としました。ストレス応答の司令塔とされ、球状層・束状層・網状層からなる副腎について、球状層細胞におけるクローン増殖によりアルドステロン産生腫瘍が形成されること、また、コルチゾール産生腫瘍ではステロイド産生微小結節というべき前駆病変を経て発生する可能性があることなど、各種関連疾患の発生メカニズムの知見を紹介。そして、副腎の層構造が乱れたり、あるいは腫瘍が生じたりすると、副腎の老化や副腎由来ホルモンの不均衡などの状態に移行し、骨粗鬆症さらには脆弱性骨折の症状が引き起こされることを説明しました。

「おわりに」で菅波氏が、異分野交流などや産学連携で治療戦略が生まれることへの期待を述べました。質疑応答も活発に繰り広げられたセミナーとなりました。

を起こすことを紹介。一方、がん抑制タンパク質を誘導するMahjong細胞の変異細胞は、正常細胞に囲まれるとそこでアポトーシスを起こすと説明。また、体内のブドウ糖濃度ががんリスクへの関与を話題とし、マウス実験でブドウ糖の濃度向上により細胞競合が増えたという結果を紹介しました。

東京大学の星野歩子氏は、細胞が産生する細胞外小胞のエクソソームを主題としました。血漿由来エクソソーム含有タンパク質によりがんの種類を特定できることを示した上で、肺・肝臓・脳などの各種臓器においてがん細胞由来エクソソームが未来転移先へがん細胞に先行して行き、特定の細胞に取り込まれることを説明。さらに脳転移性がん細胞由来エクソソームが脳血管内皮細胞の形質を変化させ、がん細胞を接着しやすくするといった研究成果を伝えました。今後については、がんの有無やがん種を特定するバイオマーカーキット開発への抱負を述べました。また、最後に自閉スペクトラム症(ASD)児特有の血漿由来エクソソームがあることにも触れ、ASD判定などへの臨床応用の可能性を示唆しました。

多病や骨粗鬆症…… 現代を象徴する疾患を研究

千葉大学の眞鍋一郎氏は、多疾患罹患状態(多病)の観点から組織再構築の制御機構について講演。心臓マクロファージから出た膜貫通型糖タンパク質アンフィレグリンが上皮成長因子



会場全景

千里ライフサイエンス新適塾

患者レジストリ・腫瘍血管・骨格筋・言語発生… 多様なテーマで自由闊達に議論を展開

「新適塾」は、講演者と大学・企業・研究機関などの多くの参加者たちが交流し、輪を広げる、自由闊達な議論の場です。今回は、2023年9月下旬から12月にかけての「難病への挑戦」「未来創薬への誘い」「脳はおもしろい」3シリーズ計4回の新適塾をレポートします。いずれも千里ライフサイエンスビルに講演者をお招きし、対面とオンライン両方の参加形式で実施。合わせて懇親会を開催しました。



会場全景

難病を抱える 人たちのために 患者レジストリの 構築と活用



山野嘉久氏

「難病への挑戦」シリーズでは2023年9月19日(火)聖マリアンナ医科大学の山野嘉久氏を迎え「難病領域における患者レジストリ活用の動向 ～難病プラットフォームを例に～」という主題で講演していただきました。

山野氏は、恩師・納光弘氏との出会いから自身も研究してきた疾患「ヒトT細胞白血病ウイルス-1型(HTLV-1)関連脊髄症」(HAM)について、まひ・痺れ・排尿障害などの症状がある国の指定難病であることを説明。患者や臨床現場に根ざしたりバーストランスレーショナル研究には臨床情報と検体のデータベースの充実が重要と考え、「患者レジストリ」を構築したと経緯を紹介。患者レジストリは患者の疾患状態などを集めたデータベースであり、山野氏は活用によって「HAM診療ガイドライン」を編集・作成できたことなどの成果を披露。「患者レジストリは現場への(ガイドラインの)普及にも重要だった」と続けます。研究面でも、HTLV-1感染細胞による反発性軸索誘導因子(RGMA)を介した神経障害とする病理解明をレジストリ活用で進められたことを紹介しました。

また、厚生労働省と日本医療研究開発機構(AMED)の事業で、難病プラットフォームによる難病研究データの活用推進に取り組んできたことを報告。データの品質向上や統合といったプラットフォーム構築の意義を強調しました。

最後に、患者レジストリ構築をより多くの難病で実現したいと抱負を述べるとともに、難病研究者のみならず製薬企業もレジストリをより活用できたらという期待を込めました。

質疑応答では、製薬企業の参加者から海外治験データの国内医薬品開発への適用について見解を尋ねられ、山

野氏はレジストリがあり有効な情報を示せば一律に不可能ではない感触をもっていることを伝えました。

多様な疾患のもととなる腫瘍血管内皮細胞 バイグリカンを標的とした創薬も視野

また、おなじく「難病への挑戦」シリーズでは同11月16日(木)、北海道大学の樋田京子氏を迎えました。主題は「腫瘍血管の異常性」とがんの悪性化」です。



樋田京子氏

樋田氏は、これまでに解明できたこととして腫瘍血管内皮細胞に染色体異常が存在することを指摘。そのうえで、腫瘍血管細胞は微小環境の影響を受けて、低酸素や細胞外小胞を機序とする異常性を獲得していると紹介。がん進展にも寄与していることを示唆しました。

さらに腫瘍血管は、炎症性血管や老化血管と、ダメージ関連分子パターン(DAMPs)、細胞老化関連分泌因子(SASP)、免疫細胞遊走促進などの点で共通した形質をもつことを説明。DAMPsの一つである糖タンパク質「バイグリカン」を標的に、血管新生を抑制する治療薬の開発を視野に入れているとし、血液環流の回復で免疫細胞の動員を促す効果に期待を寄せました。研究室の大学院生からのバイグリカンとがんをめぐる疑問を起点に、腫瘍血管にバイグリカンが蓄積することで好中球が増え、LDLを酸化するといった機序を解明できたことを披露しました。

腫瘍血管と血栓の関連性についての話題も提供します。腫瘍血管が血液凝固を促進すると述べ、バイグリカン発現の阻害が血栓の減少につながると示唆。また、専攻である歯科に関連して、う歯による炎症性血管がん転移に関与しているとする考えを提示。術後のオーラルケアが誤嚥性肺炎の防止やがん転移の抑制につながることを強調しました。

2023年9月下旬～12月のプログラム

- 難病への挑戦
第55回(2023.9.19)Hybrid開催
「難病領域における患者レジストリ活用の動向～難病プラットフォームを例に～」
▶聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学 主任教授 山野嘉久氏
- 腫瘍血管の異常性とがんの悪性化
第56回(2023.11.16)Hybrid開催
「腫瘍血管の異常性とがんの悪性化」
▶北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 血管生物分子病理学教室 教授 樋田京子氏
- 未来創薬への誘い
第63回(2023.10.17)Hybrid開催
「骨格筋の再生・適応能力と創薬への応用」
▶大阪大学大学院薬学研究科 再生適応学分野 教授 深田宗一郎氏
- 脳はおもしろい
第43回(2023.12.26)Hybrid開催
「言語の系統発生と個体発生のための生物学的および認知的基礎」
▶慶應義塾大学環境情報学部 教授 今井むつみ氏

質疑応答では、腫瘍血管内皮細胞からバイグリカンが放出される機序について質問があり、樋田氏は「細胞が壊れることでなく遺伝子の発現が多くなることによるもの」と応じました。

筋の再生・肥大などに関与する 「サテライト細胞」に光を当てる

「未来創薬への誘い」シリーズでは同10月17日(火)、大阪大学の深田宗一郎氏を迎えました。演題は「骨格筋の再生・適応能力と創薬への応用」です。



深田宗一郎氏

深田氏は、筋の再生や肥大に関与する細胞として、転写因子Pax7陽性の単核細胞「サテライト細胞」をあげます。筋再生では、酵素タモキシンの投与でジフテリアトキシンAが発現し、サテライト細胞がなくなって筋再生が起きなくなることを紹介。筋肥大のほうは、サテライト細胞をなくすと筋繊維の核の増加が起きず、筋肥大が起きなくなることを伝えました。

筋の維持機構に関して深田氏は、遺伝子Hey1/Lを二重欠損させると筋の分化を制御する転写因子MyoDが発現し、サテライト細胞の数が激減すると紹介。またカルシウム受容体がサテライト細胞の静止期維持に必須であり、欠損により細胞数が減少することを紹介。ヒトでもこれを示せたと強調します。

さらに、筋の再生機構をめぐって、サテライト細胞をサポートする間葉系前駆細胞(FAPs)に着目しており、この細胞が欠損すると筋の再生不全が生じると説明。筋細胞の死亡だけでなく線維化も司っていることを紹介し、筋ジストロフィー治療の標的細胞になりうることを伝えました。

話題は「筋破壊と超回復」へ。深田氏ヒトではその証拠が得られていないことを指摘。間質細胞が機械刺激の増加を感知し、サテライト細胞増殖因子が放出されることで、サテライト細胞が筋細胞が壊れなくても増殖することを解明したと伝えました。

創薬に向け、人工的なサテライト細胞の増殖に挑んでいることを示し、「オリジナルの治療法を開発したい」と述べました。

参加者からサルコペニアについて質問があり、深田氏は「間葉系前駆細胞を除去すると合致する症状が出てくるので、(サルコペニアに)関わっているだろう」と応じました。

ヒトのもつ「バイアス」が 言語の発生と進化に つながっていった



今井むつみ氏

「脳はおもしろい」シリーズでは、同12月26日(火)、慶應義塾大学の今井むつみ氏を迎えました。主題は「言語はどう生まれ、進化したかー記号接地、ブートストラッピングサイクル、アブダクション」です。

今井氏は「記号接地問題」を「まったく意味のわからない記号の意味を、他の、やはりまったく意味のわからない記号を使って理解することはできないという問題」と説明。そして、感覚を直接的には記号接地できないとし、その理由に、「ことばの意味は単独では決まらないから」と「感覚・知覚自体が主体の知識に依存するから」の二つをあげます。

自身の研究のアプローチを、「子どもの言語習得全体のような森の変化に主眼を置きながら、要所でそれを可能にするメカニズムとして木を見る」ものと表現する今井氏。その「木」に当たるものとして、記号接地の過程に関する自身の研究を紹介しました。赤ちゃんはオノマトペの使用を通じて、「ことばに意味がある」といったように名づけの洞察をしだすとし、その背景に「感覚統合」があると説明します。そして、抽象的なことばを理解していく過程で、「ブートストラッピングサイクル」が鍵になることを指摘します。これは、生活を送るなかで感覚・知覚経験を繰り返しながらそのことばの本質に気づき、抽象的なことばも自分の身体の一部にしていくサイクル。これを駆動するものとして今井氏は、単純なパターンから跳躍的に推論し、結論づけることなどを指す「アブダクション」をあげます。ヒトはアブダクション推論をするためのバイアスがあり、これが言語の発生と進化につながっていったとまとめました。

参加者から、アブダクションの能力を後天的に得られるかという質問があり、今井氏は「個人差があるが後天的な学習と関係あるだろう」と応じました。

公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 **2023年度 岸本基金研究助成 対象者一覧**

●研究助成15件(上段は氏名、所属・職位、下段は研究テーマ) 敬称略、50音順

牛丸 理一郎 東京大学大学院薬学系研究科 助教 ヌクレオチド-アミン/酸複合体合成経路の解明と合成生物学手法による物質生産への応用	中島 誠也 東京大学大学院薬学系研究科 基礎有機化学教室 特任准教授 “擬”生体触媒反応によるケミカルスペース拡張
内田 紀之 東京農工大学工学部 村岡研究室 特任助教 重篤がん疾患の治療を志向した膜変形リポソームを利用した血中投与型ウイルス療法の実現	平池 勇雄 東京大学 保健・健康推進本部 助教 褐色脂肪細胞の活性化による生活習慣病の精密医療-遺伝子NFIAの機能解析から大規模バイオバンクのゲノム解析まで-
川上 耕季 東京大学大学院総合文化研究科 加藤英明研究室 特別研究員 分子理解から迫る神経ペプチドクロストークの生理的意義解明	丸山 健太 愛知医科大学医学部 薬理学講座 教授 大腸癌生物学の新境地開拓
北本 宗子 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫微生物学 特任准教授 腸内細菌叢解析から迫る炎症性腸疾患の病態解明	安原 崇哲 京都大学大学院生命科学系研究科 ゲノム生物学講座 ゲノム損傷応答学 教授 リポソームRNAの保護による細胞ストレス応答の原理とメカニズムの解明
坂巻 純一 順天堂大学医学部 生理学第二講座(小松雅明研究室) 准教授 オルガネラ膜脂質のユビキチン化の分子基盤と疾患との関連の理解	山田 幸司 東京慈恵会医科大学 生化学講座 准教授 細胞質タンパク質を分泌する小胞体の新規機能の解明と発がん研究
清水 隆之 奈良女子大学大学院自然科学系 准教授 超硫黄分子シグナルで開拓する新規レドックス応答機構	
相馬 祥吾 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 助教 食欲が制御する味覚情報処理の解明	
竹田 弘法 神戸大学先端バイオ工学研究センター 近藤昭彦研究室 特命准教授 細胞の生命維持活動に重要なミトコンドリア融合の生物学的意義の解明	
茶谷 悠平 岡山大学学術研究院 環境生命自然科学学域 分子遺伝学 翻訳ダイナミクス研究室 准教授 非DNA型遺伝情報により再定義される「遺伝子」の実像解明	
長尾 博文 大阪大学大学院医学系研究科 代謝血管学寄附講座 特任研究員 間葉系幹細胞由来エクソソームによる代謝恒常性維持と新規アディポネクチン作用機構の解明	



対象者贈呈式

フォーラム / 新適塾 / 市民公開講座

※諸般の事情により、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。

2023年4月リニューアル!! 財団からのお知らせ
千里ライフサイエンスクラブ 会員募集中!! どなた様でもご入会いただけます

千里ライフサイエンスクラブの会員を主な対象として、参加の皆様には知的好奇心を満たし相互の交流を深めて頂くために、毎月1回(18:00~20:00、ただし8月は休会)、外部の講師を招きフォーラムを開催しています。ライフサイエンスとその周辺分野の多彩な研究者をお招きしての1時間の講演(Web配信も実施)と、それに続く講師を囲んでの立食パーティー形式の懇親会です。2023年4月よりリニューアルし、現在、会員も募集しています。

年会費 2,000円
会員有効期間/入会日より1年間

千里ライフサイエンスフォーラム参加費(1回あたり)	
講演会のみ参加される場合	講演会・懇親会に参加される場合
● 会員 / 無料	● 会員 / 2,000円
● ビジター / 無料(要申込)	● ビジターは参加できません

- 会員特典**
- 千里ライフサイエンスフォーラムのご案内
 - 講演会後の懇親会の参加(有料)
 - 講演会資料の送付
 - 財団発行の「千里LFニュース」の送付(年3回)
 - 最新フォーラムの録画配信の視聴(約1ヶ月)

申込先

入会を希望される方は、下記財団アドレス、またはQRコードから氏名、メールアドレス、〒住所、勤務先、電話番号をご連絡ください。

財団HP
<https://secure.senri-life.com/senri-club>



千里ライフサイエンスフォーラム

3月フォーラム

「台湾原住民族のお話(仮)」

日時/2024年3月14日(木) 18:00~19:00
講師/国立民俗学博物館 学術資源研究開発センター 教授 野林厚志氏
開催形式/会場開催+録画配信
配信日/2024年3月22日(金)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) お申し込みいただいた会員以外の方(3日間限定)

財団への問い合わせ先:
Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
<https://secure.senri-life.com/postmail>



お便り募集

当財団では、皆様からのお便りを募集しております。本誌に対するご感想やご要望をお寄せください。
mtp-2022@senri-life.or.jp
までお待ちしております。

千里ライフサイエンス新適塾

脳はおもしろい(第44回)
「Online and offline LTP during memory consolidation」
日時/2024年3月15日(金) 17:30~19:00(終了後、懇親会)
講師/京都大学大学院医学研究科 教授 林 康紀氏
開催形式/会場開催およびWeb配信

未来創薬への誘い(第65回)
「薬剤耐性研究から予想外に展開した核酸医薬による新規がん治療とその展望」
日時/2024年4月16日(火) 18:00~19:15(終了後、懇親会)
講師/国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 分子病理分野 研究員 小林祥久氏
開催形式/会場開催およびWeb配信

問い合わせ先: Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://www.senri-life.or.jp/event_upcoming/



千里ライフサイエンス市民公開講座

※講師等の都合により、内容が変更になる場合がありますので、予めご了承ください。

「高齢者の運動障害」
日時/2024年3月23日(土) 13:30~16:20
開催形式/会場開催およびWeb配信
コーディネーター/
国立循環器病研究センター 名誉総長 北村惣一郎氏
(一財)住友病院 名誉院長・最高顧問 松澤佑次氏
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授 望月秀樹氏

- 高齢者の運動障害と病氣
近畿大学医学部 脳神経内科 主任教授 永井義隆氏
近畿大学ライフサイエンス研究所 副所長
- 高齢者の筋力の低下や筋肉の病氣など
大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 生体病態情報科学講座 臨床神経生理学 教授 高橋正紀氏
- 脳卒中後の運動障害とリハビリテーション
社会医療法人 大道会 副理事長 宮井一郎氏
森之宮病院 院長代理

問い合わせ先: Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
<https://www.senri-life.or.jp/event/945/>



千里ライフサイエンスフォーラム Report

各分野、第一線の先生の講演会を月例で開催しています。

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、月例で行っています(8月は休会)。

数寄の雑談
第360回・2023年10月10日
京都府立大学客員教授 茶道資料館 顧問 筒井紘一氏



茶道は、「さどう」と呼ばれるのが一般的ですが、とくに裏千家では「ちゃどう」と表現していますとお話が始められました。お茶は椿科の植物で元来、薬でした。中国から800年頃に伝えられ、広く今のように飲まれるようになりました。茶道といいますが、お抹茶を一服いただくことと思われがちですが、そうではなく、生活文化であり食事文化(懐石)で、「茶の湯」として干利休の頃に確立されました。「茶の湯」は、亭主がもてなす世界でも珍しい食事文化ですと歴史に時代背景などを交え、現在では女性の割合が多いですが、男性もゴルフではなくて、もう少しお茶に関わっていただけたらと笑いを誘って終わられました。

接木の研究で広がる植物科学
第361回・2023年11月6日
京都大学大学院理学研究科 生物科学専攻(植物生理学) 教授 野田口理孝氏



接木は果樹の増殖や野菜類を土壌病害から守る目的で、2000年以上前から現在まで広く活用されてきた園芸・農業に重要な技術です。二つの植物を一つに接ぐことでそれぞれの有用性質を發揮させる手法で、地上部(穂木)と地下部の根(台木)からなります。地上部を栽培品種、地下部を土壌病害や土壌ストレスに耐性を持つ品種にすることで、健全に育成することができ、化学肥料や農薬の使用を抑え、生物多様性の確保にもつながる技術です。ご講演では、接木の研究で植物の發揮する優れた生物システムを科学的に解き明かし、植物科学を進展させ、社会課題の解決への糸口になるのではとお話されました。

古代ゲノムが解明する日本人の起源
第362回・2023年12月13日
独立行政法人 国立科学博物館 館長 篠田謙一氏



人骨のDNA分析は、系統や血統といった情報に関しては、従来の形態学的な研究とは比較にならない精度で、数多くのサンプルから情報を引き出すことが可能になりました。この分野の研究に次世代シーケンサを用いるようになって以降、ホモ・サピエンスの誕生の経緯や地域集団の成立に関して、従来の学説を覆す研究が次々に発表されてきています。お話しは、最新の古代ゲノム研究が明らかになってきた日本人の成り立ちについてや、縄文人と弥生人の関係を中心にスライドを交えながらわかりやすく、ご講演されました。皆さんとても興味深く聴講されていました。

人と蛇との悲しい闘い

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 もりあきら 森 哲 氏

日本の代表的な毒蛇であるニホンマムシ。全長は50～60cmほど。咬まれても、血清を打てば通常大事に至らないが、死亡事例もわずかながら起こっている。

「嫌いな生き物は何?」というアンケートのトップスリーに蛇は必ず入る。「気持ち悪いから」と「危ないから」がその主な理由だ。

「危ない」と考えるのは、毒を持っているからだろう。そのため、人は蛇を見たら殺してしまうこともある。しかし、世界中にいる蛇のうち2/3以上は毒を持っていないし、人に危害を加えるほどの強い毒を持っている種は少ない。そもそも、蛇の毒は餌を食べるときの補助として進化したと考えられている。蛇が人に咬みつくのは、人を食べるためではない。毒蛇で成人を丸呑みにできるほど大きな種は存在しない。では、なぜ咬みつくのか。

足元にいるマムシを想像してほしい。鎌首を持ち上げて、マムシの頭の高さはたかだか10cmほどである。マムシの視線から見れば、身長が160cmの人はそびえ立つ脅威である。マムシが人に咬みつくのは、そのような巨大な怪物が目の前に迫って来たため、必死に身を守ろうとするがためである。

以下を比較してほしい。

「人間がたくさん住む東京の街にゴジラが海から

やって来た。怯えた人間は鉄砲でゴジラを攻撃した。ゴジラは反撃して人間を踏み潰した」

「蛇がたくさん棲む大自然の草むらに人が街からやって来た。怯えた蛇は人に毒牙で咬みついた。人は反撃して蛇の頭を叩きつぶした」

悪いのは、ゴジラか人間か、人か蛇か。

最近の研究によると、霊長類で特に発達している視床枕という大脳の部位は、蛇の視覚的イメージに選択的に反応するという。これは、危険な毒蛇を素早く検知して避けることが霊長類にとって重要であったため進化した特質と推察されている。たとえ食べられてしまわなくても、毒が入れば、その後の生活に支障が生じるし、運が悪ければ死んでしまう。霊長類の一員であるヒトは、この性質がゆえに、蛇を気持ち悪いと感じ、危ないと考え、そして殺すのか。

悲しいことに、熱帯域では毎年数万人が毒蛇に咬まれて亡くなっている。決して喰う喰われるの関係でもないのに、人と蛇は相手を殺し合っている。共存の道は遠い。



森 哲 氏

1963年 大阪市生まれ
1987年 京都大学理学部卒業
1993年 京都大学大学院理学研究科博士後期課程修了 京都大学博士(理学)取得
1994年 京都大学大学院理学研究科生物科学専攻 助手
2003年 京都大学大学院理学研究科生物科学専攻 助教授
2022年 京都大学大学院理学研究科生物科学専攻 教授

著 書 / 新 日本両生爬虫類図鑑(編集代表)
学研のLIVE 爬虫類・両生類(監修)
これからの爬虫類学(分担執筆)

専門分野 / 動物行動学、爬虫両生類学
所属学会 / 日本爬虫両生類学会(会長、編集幹事補佐)
日本動物行動学会(編集委員)

次回は

東海大学工学部
航空宇宙学科
航空宇宙学専攻 教授
稲田 喜信氏へ
バトンタッチします