“いのちの科学”を語りたい

SENRI news LF

千里ライフサイエンス振興財団ニュース

No.49
2006.9

CONTENTS

特集　脳下垂体のホルモン分泌に働く視床下部ホルモンの構造を決定
Eyes …… 1
LF対談 …… 3
LF市民公開講座より …… 7
千里ネイチャー・カレッジ …… 10
“解体新書” Report …… 11
知的クラスター通信 …… 13
技術講習会&セミナー …… 15
Information Box …… 17
Relay Talk …… 裏

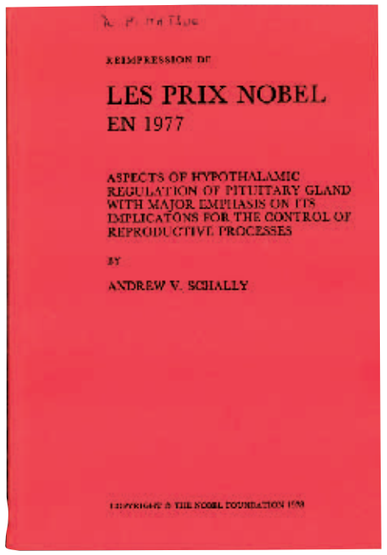
Eyes

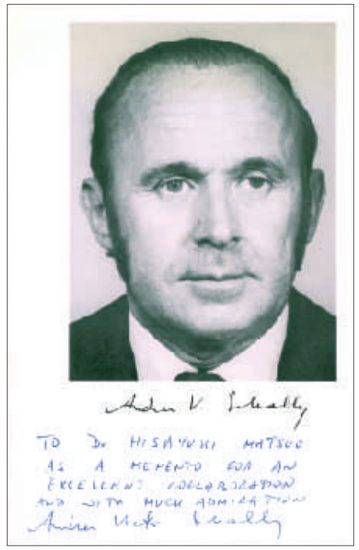
脳下垂体のホルモン分泌に働く視床下部ホルモンの構造を決定

LF対談

LH-RHの構造決定から未知のホルモン探索へ

国立循環器病センター研究所名誉所長 松尾 壽之 氏 ／ (財)千里ライフサイエンス振興財団 岡田 善雄 理事長





シャリーがノーベル生理学・医学賞を受賞した際の業績要録。謝辞を添えて松尾氏に贈られた。

脳下垂体のホルモン分泌に働く視床下部ホルモンの構造を決定

未知のホルモン探索の試みは新しい情報伝達系の発見をめざす

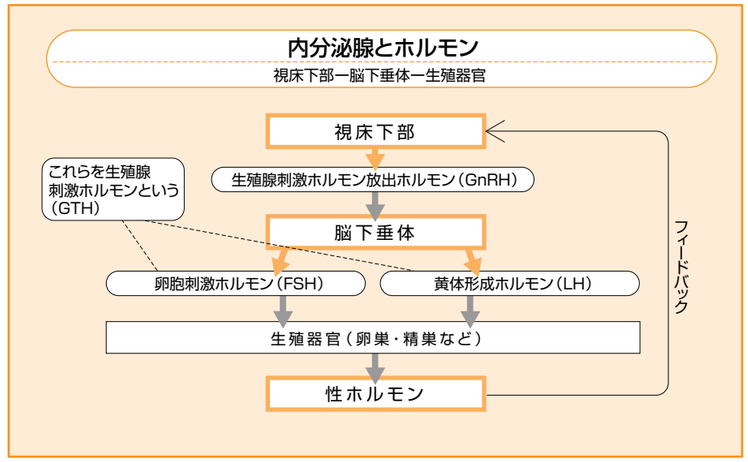
女性の月経は約28日の周期で起こり、これは性周期ともいわれます。脳下垂体から分泌されたFSH（卵胞刺激ホルモン）によって卵巣にある卵胞が成熟し、女性ホルモンのエストロゲンが分泌され、子宮内膜が発達します。そのエストロゲンの濃度が高まると、脳下垂体から多量のLH（黄体形成ホルモン）が分泌され、成熟した卵胞が破裂して排卵が起こります。排卵後に卵胞は黄体となり、女性ホルモンのプロゲステロンを分泌します。受精・着床すると黄体は発達しつづけますが、そうでない場合は退化し、子宮内膜がはがれて月経が起こります。

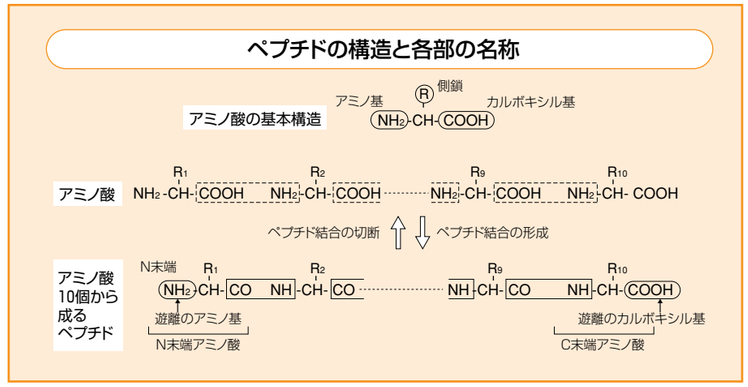
この性周期において脳下垂体から分泌されるFSHとLHは生殖腺刺激ホルモン（GTH）と総称されます。そして、これらのGTHの分泌を促しているのが、視床下部から分泌されるGnRH（生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン）です。自律神経系の中枢である視床下部は、この性周期の例のように内分泌系の中枢としても働いており、視床下部ホルモンによる脳下垂体ホルモン分泌の調節作用は、すでに1950年代から指摘されていました。しかし、実際に視床下部ホルモンの1種であるTRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）が同定されたのは69年で、アメリカのギルマンとシャリーがほぼ同時にその構造を決定しました。続いて71年にシャリーがギルマンより2か月早く、その構造を発表したのがGnRHで、そのときはLH-RH（黄体形成ホルモン刺激ホルモン）と名づけられました（現在はGnRHと呼ばれることが多くなっています）。ギルマンとシャリーはこれらの業績により、77年にノーベル生理学・医学賞を受賞しています。

そして、シャリーが発表したLH-RHの構造決定に大きく貢献されたのが、今回、LF対談にご登場いただいた松尾壽之氏（国立循環器病センター研究所名誉所長）です。LH-RHはアミノ酸10個から成るペプチドホルモンでした。ペプチドとは、比較的少数のアミノ酸がペプチド結合によってつながったもので、多数のアミノ酸から成る場合にはタンパク質と呼びます。その構造を決定するとは、どんな種類のアミノ酸がどのような配列でつながっているかを明らかにすることです。松尾氏はご自身で開発されたトリチウム標識法という微量の試料でペプチドのC末端（ペプチド鎖の両端をそれぞれN末端、C末端と呼びます）のアミノ酸を調べる方法などを用いて、そのアミノ酸配列を明らかにされました。

その後、松尾氏は78年に大阪大学から宮崎医科大学に移られると、本格的に未知の脳ホルモンの探索に着手されました。微量の試料からペプチドを検索する方法を確立するとともに、血圧や平滑筋などに対する生理活性を仮のマーカーとして検索を進め、ネオ・エンドルフィンやニューロメジンといった新しいペプチドを数多く同定されました。しかし、体の中における実際の生理機能はその多くが未解明のまま残されています。一方、松尾氏の脳ペプチド検索法は80年代初めに報告された心房のナトリウム利尿因子の検索に生かされ、84年にANP（心房性ナトリウム利尿ペプチド）が分離・同定されました。心臓も血圧調節などに働くホルモンを分泌する内分泌器官であることが明らかにされたのです。ANPとよく似た構造をもつBNPやCNPも心房や脳で見つけられました。

未知のホルモンの探索は、その生理機能の解明さえ進めば、LH-RHのようにホルモンを介した体内の新しい情報伝達系の発見にもつながります。また、医薬品の開発も期待され、実際に松尾氏が同定されたLH-RHやANPなどからは、前立腺がんや心不全の治療薬などが開発されています。





LH-RHの構造決定から未知のホルモン探索へ

謎のホルモンのアミノ酸配列決定

岡田●松尾先生は、旧制中学の呉一中で僕の1年後輩でした。阪大の蛋白質研究所に移ってこられたときはそれを知ってびっくりしたものです。今日の対談の少し前、「その時歴史が動いた」というNHKTVの番組で、荻野久作先生が新潟の或る病院の産婦人科医を勤めながら示された荻野学説「卵巣から排卵の後、黄体ができ、それから2週間後に月経は始まる」に到達されるまでの苦労話がありました。それから50年ほどたった1971年に松尾さんが脳下垂体から黄体形成ホルモン（LH）を分泌させる視床下部ホルモン（LH-RH）の分子構造を完璧に決めるという金字塔をうちたてられた。観ていて、相当大きな流れだと思いましたね。

松尾●そうですね。

岡田●そのポイントのところに日本の先生が2人存在しているんだなと思って、感慨がありましたね。

松尾●若い頃、荻野先生のお仕事については荻野式みたいなところでしか理解していなかった。ところが、LH-RH研究に携わってから、初めて荻野先生の偉大さに気がついたと思います。50年も前に、臨床の立場から、性周期という生物時計の存在を提唱されたわけですね。脳下垂体がそうした性周期の中心であるという仮説はストレス説のセリエによって指摘されていましたが、脳下垂体の機能をさらにコントロールしているものが視床下部にあるということですね。視床下部からのシグナルを受けて脳下垂体からLHと卵胞刺激ホルモン（FSH）が出る。そのシグナルの本体は何か。その本体を探していた1人がソーク研究所のギルマンで、もう1人が僕が一緒に仕事をしたチューレン大学のシャリーでした。2人は69年にほぼ同時に視床下部ホルモンのTRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）の構造を決定していた。シャリーはもとはギルマンの共同研究者で、純粋に分離精製の仕事をやっていた内分泌学者です。16万5000頭のブタの視床下部をすりつぶしてLHを分泌させる能力のある分画を精製していくわけですね。

岡田●それも大変なんでしょうね。

松尾●大変です。なにしろ、現在のような微量の分離・精製技術がない時代ですから。僕がこの研究に参加したのは、シャリーもギルマンもほぼ精製ができたといっていた頃でした。ギルマンのほうはヒツジ200万頭の視床下部を集めたという。だけど、あるところまで精製が進むと、ホルモン活性の本体が消えてしまって、誰も追試できない。あいつらウソをついている。ヒマラヤの雪男とかネス湖のネッシーを探すようなもので、捕まえもしていないのに、捕まえたといっているとさえいわれていた。

岡田●そういうことが一般にはいわれていた時代だったの。

松尾●70年にシャリーから手紙が来ましてね。僕がペプチド（数十個のアミノ酸から成る小さなタンパク質）のC末端のアミノ酸決定法、微量のサンプルで分析できる方法を発表したのを人づてに聞いて。ただ、手紙にはどこまで精製が進んでいるのかとか肝心のサンプルの話はほとんど書いていない。ギルマンの悪口ばかり。当時はタンパクやペプチドも、グラム単位の精製品がなかったら構造、そのアミノ酸配列はわからんという時代でしょ。それなのにサンプルは0.5mlぐらいの水溶液が凍らせてあるというだけで。あとからわかったのは、ペプチドとして、わずか200マイクログラムくらいの量しかなかった。

岡田●それでよく引き受けましたね（笑）。

松尾●自分が開発したC末端分析法で、これまでわからなかった構造を決定できたらという思いがあったのでしょう。当時、僕は視床下部や脳下垂体の何たるかも知らなくて、ただ有機化学の対象としてだけペプチドを扱っていましたからね。とにかく半年の約束でやろうと。

岡田●だけど、よくやりましたね。松尾さんがその時の経緯を書かれたのを読ませてもらって思ったのは、世界の第一流の研究者の迫力みたいなものでしたね。

松尾●そういわれると恥ずかしいですけれど、どこかでもしかするとできるかなという予感みたいなものはありましたね。アミノ酸組成分析でもサンプルの10分の1くらいを使っても、ポツポツポツと8種類のかすかなアミノ酸らしい手がかりが見つかっただけで、これではホルモンの正体はペプチドではないのではないか。あるいは、アミノ酸の数が非常に少ないペプチドかもしれないと。TRHもアミノ酸3個のペプチドでした。いいことだけ考えないとできませんからね。結果的には9種のアミノ酸で、そのうちの1種類だけが2個。合計10個のアミノ酸からなるペプチドの配列を決められるか。

岡田●そうか。考えてみたら、最初はどれくらいの大きさなのかもわからなかったわけね。

松尾●何しろ超微量（当時では）のサンプルしかないので、サンプルをできるだけ消費しないで、情報を見つけなければいけないわけです。あるペプチド分解酵素で処理するとホルモン活性がなくなる。やっぱりペプチドかもしれない。すると、配列がなんとなく浮かんでくるんですよ。どこまでが確かか。ずっと影を追っているような仕事ですけどね。たとえば、キモトリプシンで酵素処理するとホルモン活性が消失します。チロシンなど芳香族アミノ酸の後ろでペプチドの鎖が切れたに違いない。チロシンが新しいC末端として検出できた。だけど、新しいN末端にはセリンとグリシンの2つが出現した。ペプチドの鎖が2箇所で切断されたことを示している。アミノ酸分析では芳香族アミノ酸はチロシン1つだけだった。おかしいなと。そのうち、アミノ酸分析をするときは塩酸で加熱処理する。そのときトリプトファンという芳香族アミノ酸だけは壊れてしまう。だから、アルカリ分解で別途分析にかけるのが常法である。C末端分析にも塩酸を使う。それに気がついた。塩酸で壊れるもので、キモトリプシンで切れるものはトリプトファンしかない。チロシンの他にトリプトファンが含まれている。これはいけるぞと。

岡田●ああ、そういうかっこうで考えていくわけ。

松尾●それでアルカリで分解するとちゃんとトリプトファンが検出されました。これがギルマンたちが見つけていなかったものでした。影を追うような頼りなさの中から、初めて推論が証明できた最初のデータでした。自分たちの攻め方はこれでいいのだと、少し自信がもてました。そして、アミノ酸6個の部分配列がわかってきた。そうしたら、シャリーがそれをすぐにも発表しようというわけです。われわれがここまで来ているなら、ギルマンも来ているはずだと。

岡田●えらい弱気やったんやね。自分でやってないから、弱気になるんやね（笑）。

松尾●そうなんです。僕としては、部分構造では発表なんかできない。そんなにいうのだったら、このデータは破って捨てる。オレは国に帰ると。

岡田●いったわけ（笑）。

松尾●結局、71年6月のアメリカ内分泌学会までは待つ。それまでに進展がなければ、この状態のまま発表することになった。

岡田●それで妥協したわけね。

松尾●そうです。もとは彼が精魂こめて精製したものですからね。そして、間もなく、2つの配列候補にしぼられた。この2つのペプチドを実際に化学合成して、その生理活性を確かめればよい。固相法によるペプチド合成は、日本にいたときにやってみたことがあったんですよ。まる10日間徹夜のようにして最初の候補を合成、精製し、その生理活性の結果が出るまでに、第2のペプチドの合成を始める。そうしたら、家で一寝入りしているとき、第1候補に、明らかにLH-RHの生理活性が出ましたという電話があった。

岡田●うれしかったでしょうね。だけど、完璧にやったんやね、あなた。

松尾●そうですね、あのときばかりは。というのは、アミノ酸10個のペプチドだから2週間足らずで合成できたんですね。ラッキーでしたね。

LF対談
国立循環器病センター研究所名誉所長 松尾 壽之氏 ／ （財）千里ライフサイエンス振興財団 岡田 善雄理事長

松尾 壽之氏
国立循環器病センター研究所名誉所長

1928年、東京都生まれ。54年東京大学医学部卒業後、同大学大学院、理化学研究所研究員、大阪大学蛋白質研究所等を経て、75年大阪大学医学部助教授に就任。78年宮崎医科大学教授、89年国立循環器病センター研究所長に就任。97年退官。02〜03年宮崎医科大学学長、04年からはヒューマンサイエンス振興財団特別参与、創薬プロテオームファクトリー・プロジェクトリーダーも務めた。59年薬学博士。71年米国においてLH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）の構造決定に貢献。その後は脳内生理活性ペプチドの探索に着手、ANP（心房性ナトリウム利尿ホルモン）の構造決定や機能研究等に成果をあげる。受賞歴は、武田医学賞、朝日賞、日本学士院賞。

ブレークスルーは泥くさいもの

岡田●それもあなたの迫力でそういうものだとわかったわけだから、すごいわ。発表のあとは、もうすぐに日本に帰ってこられたわけ。

松尾●はい。そして内分泌関係のセミナーに呼ばれ、質問の嵐でした。

岡田●そりゃ、そうでしょうね。

松尾●そんな何十マイクログラムの量しかなかったらアミノ酸分析でわかるわけがないとか。サイエンスのレベルを逸脱しているというわけ。この野郎と思うような質問もありました。

岡田●逸脱するつもりはなかったわけね。材料がなかっただけで（笑）。

松尾●内分泌とはまったく縁のない松尾でしたしね。結局、一つのペプチドの構造が決まって、視床下部の内分泌系に対する新しい視点が物質ベースで明らかになった。僕は自分の分析法がそれに役立ったということで満足して、帰国してからは蛋白研の元の仕事に戻ったんですね。そこに院生でいたのが寒川（賢治）や南野（直人）とかで、そのあとオピオイド・ペプチドとか脳の未知のホルモンを探す仕事に参加してくれたメンバーでした。そのホルモン探しは、76年阪大医学部第二薬理でスタートし、78年に宮崎医科大で本格的に始まりました。日本に帰ってきたとき、LH-RHの仕事はアメリカでしかできない仕事ですねとある人にいわれた。だけど、実際に向こうでは設備もないし、金があるわけでもなかった。200万頭のヒツジとかそんなスケールの仕事はできないけれど、普通の研究室レベルで脳ペプチドをやれないだろうか。シャリーのところでの経験を徹底的に再検討することから始めました。たとえば脳をすりつぶすときに、脳内にある分解酵素で、そんなにたくさんないペプチドがズタズタに切れちゃうんですよ。そのために量がどんどん減る。だったら、すりつぶす前に分解酵素を熱で失活させてやったら、もっと効率よく精製できないかとか。短いホルモンだったら、熱を上げたってわりに失活しない。新しいメンバーと議論したものです。

岡田●しかし、ちょうどいいグループができたわけですね。もう松尾一家だと思うんだけど。宮崎医科大は得をしましたね、あなたが行って。

松尾●若い連中がなんで宮崎についてきてくれたのかと思うことがあります。やっぱり何か打ち込めるものを探していたんですね。

岡田●泥くさいことを話せるようなグループであったことがすごいね。かっこうのいい話だけじゃなかったわけでしょ。

松尾●岡田先生の細胞融合にしたってそうですけれど、あとから考えるともっと器用な方法はたくさんあるわけですよ。だけど、最初のブレークスルーはやっぱりものすごく泥くさい。

岡田●ほんとにそういうものですね。

松尾●阪大の蛋白研は僕自身を育ててもくれたし、そういうメンバーと出会えた場所でした。日本に帰ってからは群馬大学の産婦人科の五十嵐正雄先生との出会いもありました。五十嵐先生は、LH-RHはFSHも分泌させるといわれているけれど、LH-RHとFSH-RHは違うという二元説を唱えていました。非常に熱心な先生で、生理活性の試験は自分のところでするから、阪大医学部で分離したサンプルを送ってくれということになったんですよ。仕事は少しずつ進むんですが、あるとき有機溶媒が十分除かれていないサンプルがあって、それを細胞にかけると細胞が死んじゃうということがあった。そうしたら、五十嵐先生がこれはいい経験だったと。共同研究はやっぱり同じ場所にいることが大事なんじゃないかと。それで宮本（薫）君に群馬大学に行ってもらったんです。

岡田●そうですか。

松尾●それでわかったのは、人間とか高等哺乳類ではLH-RHとFSH-RHはやはり同一のものである。だけど、LHとFSHは分泌される時期がずれていますよね。これにはインヒビンという別のホルモンが関わっている。このインヒビンの仕事、五十嵐先生のところで宮本君が立ち上げたんです。臨床の部屋で化学者として1人で仕事をするのは、なかなかしんどかったと思うんですけれどね。

薬の開発には発想を変えることも

岡田●その当時は、そういう臨床と、基礎でタンパクやホルモンをやっている人との結びつきとかはあんまり…。

松尾●なかったですね。

岡田●1つの部屋に呼び込んでやるというくらいの迫力というのは、臨床にはほとんどなかったでしょうね。

松尾●ただ、当時のタンパクやペプチドの精製はね。ほんとの専門家でたたき上げの腕をもっていなきゃできなかったと思うんですよ。それが分子生物学であれだけのきちんとしたルーティンの方法が確立されると、むしろテーマをもっていれば医学部の臨床の先生もできるようになる。

岡田●確かにあなたがLH-RHの仕事をやられた時代から考えると、テクノロジーも含めて大きく違ってきましたね。

松尾●今の連中にこういう話をすると、松尾さんの頃はマイクログラムも使ったんですか（笑）、今はピコグラムですよといわれる。一つひとつのテクノロジーのレベルが上がって、今まで苦労したことの大部分はものすごくスピードアップされている。ところが、次のブレークスルーをやるときはやっぱりもう一回泥くさいことをやらないとできませんからね。

岡田●今の研究所というと機械がズラッと並んでいて、オートマチックですごいなと感心しますね。たけど、機械のほうに引っ張られると思考がそこで止まってしまうこともあるでしょうね。松尾さんの書いたものを読むと、脳からいっぱいペプチドホルモンらしいものを採ったけれど、生理作用がわからないものがいっぱいあると書いてあった（笑）。

松尾●ボロクソにいわれたこともありますよ。

岡田●それなんかもどう調べるか。オートマチックにはいきませんね。ところで、短いペプチドという話を聞くと、僕なんかすぐ頭に浮かぶのは合成できる、薬になるぞという感じがするんだけれど、そのあたりのことも少し話してよ。

松尾●LH-RHはリュープリンという名前で前立腺がんの治療薬になっています。ただ、ペプチドというのは体の中にある分解酵素で…。

岡田●すぐに壊れますね。

松尾●壊れるから、持続性がなくて使い物にならないというのが基本にある考え方ですね。それでも、最初はLH-RHが精力増強剤にならないかと。というのは、LH-RHは脳下垂体に働いてLHとFSHを分泌させる。これらのゴナドトロピンはさらに生殖腺に働いて性ホルモンを分泌させますからね。だから、まずは分解しにくくしようと、武田薬品の藤野政彦さんが考えたのは、アミノ酸の置換です。

岡田●活性は残るわけですか。

松尾●多くの場合活性が失われますが、残るものもある。分解を遅くすることによって、天然物の70倍に活性が上がったスーパーアゴニストの合成に成功されました。だけど、そのうちダウンレギュレーションが起こって逆に効かなくなる。ケミカルな去勢が起こるのです。藤野さんも自分で自分の首を締めたようなものだといっていました。それが75年頃に外科的に去勢すると前立腺がんの進展が抑えられることが、ハギンスによって明らかにされていた。それならこれを使えば前立腺がんの治療薬が開発できるはずだと気づいて。当時は日本ではまだ前立腺がんは多くなかったけれど、アメリカで大きく取り上げられました。

岡田●松尾さんはそれにはどう関わったの。

松尾●僕は構造を決めただけで、あとは藤野さんが…。アボットとの共同開発ですね。だけど、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）では薬の開発にも関わりました。

岡田●これはあなたが構造も機能も見つけられたものですね。

松尾●ANPもペプチドだからダメだという話が圧倒的だったんです。しかも、降圧剤として売り出そうとしても、既存の合成医薬品には太刀打ちできない。そのときに非常に地道な心不全の仕事をやっていた臨床の先生方から強い支援がありました。ANPは動脈、静脈とも血管を拡張し、心臓に対する負荷を減らすことができる。心臓の保護薬になるといわれて。それで、いろんな救命センターで点滴の中に入れて使われています。これなんかも血圧降下剤じゃダメだと放り出していたら、それで終わっていたけれど、ひとつ物の見方を変えることで薬として開発できました。

岡田●それには製薬企業と臨床の先生とのうまい対応がないといけませんね。今日はどうもありがとうございました。

岡田 善雄理事長
（財）千里ライフサイエンス振興財団

1928年、広島県生まれ。52年大阪大学医学部卒業後、同大学微生物病研究所助手、助教授を経て72年に教授に就任。1982〜87年同大学細胞工学センター長。90年7月より（財）千里ライフサイエンス振興財団理事長、91年4月より大阪大学名誉教授。同時に岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所評議員等を務める。専門は分子生物学で、特殊なウイルス（センダイウイルス）を使うと細胞融合が人為的に行われることを発見、57年に世界初の細胞融合に関する論文を発表し、世界的な反響を呼ぶ。これらの先駆的業績により、朝日賞、武田医学賞、日本人類遺伝学会賞をはじめ数々の賞に輝き、87年に文化勲章を受章し、93年には日本学士院会員となる。2000年に勲一等瑞宝章を受章する。

成人病シリーズ第46回
「血圧は自分でコントロールしよう」

高血圧の人は3800万人と推計されます。65歳以上の高齢者では3人のうち2人は高血圧です。高血圧は、脳卒中や心筋梗塞をはじめ、ほとんどの循環器病に関与していますが、加齢とともに血圧が上がるのは避けられない、と考えている人が少なくありません。高血圧は予防することができ、また、治療する病気です。今回は、血圧のコントロールについて、3人の先生方にお話いただきました。

■プログラム

演　題	講　師
高血圧の予防と治療のための生活習慣	国立循環器病センター　高血圧腎臓内科部長　河野雄平 氏
高血圧の薬物治療：病態にあわせた治療選択	大阪大学医学部附属病院　老年・高血圧内科病院教授　楽木宏実 氏
家庭血圧による高血圧の自己管理	東北大学大学院　薬学・医学系（併）研究科臨床薬学教授　今井　潤 氏

と　　き／平成18年5月13日（土）13:30〜16:30
と　こ　ろ／千里ライフサイエンスセンタービル5F　ライフホール
コーディネーター／国立循環器病センター　名誉総長　尾前照雄 氏

■コーディネーター

国立循環器病センター　名誉総長　尾前照雄 氏

国立循環器病センター　高血圧腎臓内科部長　河野（かわの）雄平（ゆうへい）氏

大阪大学医学部附属病院　老年（ろうね）・高血圧内科病院教授　楽木（ささき）宏実（ひろみ）氏

東北大学大学院　薬学・医学系（併）研究科臨床薬学教授　今井（いまい）潤（じゅん）氏

高血圧の予防と治療のための生活習慣

河野　雄平氏

高血圧の診断基準は、140／90㎜Hg以上（家庭血圧では135／85㎜Hg）です。高血圧は、30歳以上の成人の3人に1人、高齢者では3人に2人はなっているという、ありふれた病気です。しかし、自覚症状がなくても高血圧は動脈硬化や心臓肥大をもたらし、脳卒中や心筋梗塞などの心臓血管系の障害を起こし、ほとんどの循環器病に関与しています。高血圧の治療で循環器病はかなり予防できるので、「高血圧は治療する病気」と考えください。

高血圧の要因については、遺伝と環境がともに重要な役割をもっています。環境要因では生活習慣に関するものが多く、高血圧になりやすい生活習慣は、食塩の摂りすぎ、肥満、運動不足、過剰なストレス、多量飲酒、カリウム・カルシウム・マグネシウム等ミネラルの不足などです。高血圧の予防のためには、これらの生活習慣に注意することが大切です。特に体重と食塩が大事ですね。

治療のための生活習慣は、基本的に予防のためのものと同じです。日本の高血圧治療のガイドライン（2004年の改定）では、主なものとして以下の6つをあげています。その他日常生活の注意事項としては、ストレス、気温、入浴、便秘（排便時のいきみ）などがあります。

①**食塩の制限**：1日6g未満が目標になります。効果には個人差がありますが、高血圧治療の基本として重要です。食塩の過剰摂取は高血圧だけでなく、腎結石や骨粗鬆症、胃癌など多くの病気に関与しています。減塩1g当たり約1㎜Hgの血圧低下が期待できます。

②**野菜や果物を積極的に摂取し、コレステロールや飽和脂肪（動物性脂肪）は摂取を控える**：野菜や果物に含まれるミネラルには軽度ながら降圧作用が期待できます。ただし、腎臓の悪い人は要注意です。コレステロールと飽和脂肪の制限は、降圧効果はほとんどありませんが動脈硬化を抑える点で重要です。

③**適正体重の維持**：肥満度と血圧とは密接な関係があり、肥満者における体重減量の降圧効果（1㎏当たり1㎜Hg程度）は明らかです。適正体重は、BMI＝[体重㎏÷（身長m）^{2}]が25未満で、これが目標となります。減量により糖・脂質代謝も改善します。食事制限だけでなく運動と組み合わせるとよいでしょう。

④**運動**：減量効果だけでなく、体重とは独立した血圧を下げる効果（5〜10㎜Hg低下）があり、糖・脂質代謝も改善します。重い心血管病のない高血圧の人では、ウォーキングのような比較的軽い有酸素運動を、毎日30分以上を目標に定期的に行うようにします。

⑤**アルコール制限**：男性は1日30ml以下（日本酒で1合、ビールで大1本相当）、女性はその半分まで（ワインでグラス1杯相当）が目安です。大量飲酒は望ましくありませんが、適量の飲酒は心筋梗塞などの予防に働く作用があります。

⑥**禁煙**：たばこを吸うたびに血圧は10〜20㎜Hg上がり、喫煙者は日中の血圧が高くなります。また、喫煙は心筋梗塞などの主要な危険因子です。循環器病やがんの予防のために、禁煙は極めて重要です。

これら6つを複合的に改善するとより効果が上がり、特に食塩制限と体重の減量は最も効果的です。ただし、改善の仕方は、その人に合ったものであることが大切です。

生活習慣の改善は利点が多いのですが、血圧への効果はあまり大きくなく、多くの場合は薬物療法が必要です。また、実行・継続が難しいということがあります。しかし、よい生活習慣を継続できれば、血圧は下がり、循環器病をかなり予防できることは確かです。

ぜひ、よい生活習慣を守って下さい。

高血圧の薬物治療：病態にあわせた治療選択

楽木　宏実氏

「血圧の薬は一度飲み始めたら生涯やめられないから飲みたくない」という方が少なくありません。しかし、生活習慣だけで血圧を下げることは難しく、特に、血圧が180／110㎜Hg以上の人、すでに高血圧に関連する病気のある人、糖尿病の人、糖尿病・高血圧以外に心血管病の危険因子（肥満、高脂血症、喫煙、蛋白尿、年齢など）を3つ以上持つ人など、高リスクの人は直ちに薬物治療が必要です。高齢者の多くは高リスクです。降圧薬の服用により、血管病及び死亡の危険性が低下します。

高血圧の治療薬は、①Ca（カルシウム）拮抗薬、②アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、③アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）、④利尿薬、⑤β（ベータ）遮断薬、⑥α（アルファ）遮断薬、の6つに大きく分けられ、それぞれ働き方が異なります。

血圧が上がる原因との関連から、薬の働きでみると、①末梢血管の抵抗を下げ血管を広げる働きをする血管拡張薬（Ca拮抗薬、α遮断薬）、②過剰な水分・塩分（ナトリウム）を排出させる利尿薬、③血圧を上昇させるホルモンであるアンジオテンシンの作用を抑える薬（ACE阻害薬、ARB）、④過剰な心臓の働きを抑え、拍出される血液量を減らす薬（β遮断薬）に分けられます。

最もよく用いられているのがCa拮抗薬です。最近は、1日1回の内服で24時間効果が持続するものが多く、強力な降圧作用があって比較的副作用も少ないものです。狭心症にもよく用いられます。グレープフルーツと一緒の服用は禁忌です。

ARBは、同様に効果が強く副作用の少ない薬剤として、数年前から用いられるようになっています。同じ働きを持つACE阻害薬は特殊な副作用として空咳が知られていますが、ARBにはこうした副作用がありません。両薬とも主な副作用に高カリウム血症があり、妊婦に用いるのは禁忌。心不全や腎障害でも用いられる薬です。

利尿薬は、腎臓のどの部位に作用するかによって3種類あります。降圧作用は穏やかで、他の降圧薬との併用が効果的です。塩分摂取量の多い人が多いことや安価なことからよく用いられてきましたが、副作用（カリウム異常、高脂血症、高血糖、高尿酸血症、性機能障害など）に注意が必要です。一般には半錠から多くても1錠で処方することで副作用を減らすことができます。

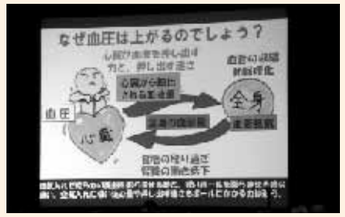
β遮断薬は心拍数を抑える薬ですので、副作用として心不全を誘発することがあります。危険性がある場合は少量から用いられます。

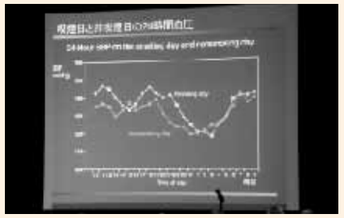
血圧が降圧目標に達しないときは、作用の異なる複数の薬剤を用いる併用療法が中心になります。Ca拮抗薬や利尿薬はα遮断薬を除く他の薬剤との組み合わせ、ARBとACE阻害薬は利尿薬やCa拮抗薬との組み合わせ、α遮断薬はβ遮断薬との併用で、それぞれ効果が高まるとされています。

降圧薬は、それぞれの病態に合わせて選択され処方されます。高血圧以外に脳血管疾患慢性期、慢性腎疾患、糖尿病などを合併している場合や高齢者では降圧目標値が異なり、使用する降圧薬・組み合わせも異なります。

自分が服用する降圧薬の働きや、起こりうる副作用を知り、薬の組み合わせについて理解することが大切です。降圧効果が出ない、副作用が強い、飲み忘れが多いなど、問題があるときは主治医とよく相談することが大切です。

■会場風景　熱心に聴講する参加者





家庭血圧による高血圧の自己管理

今井　潤氏

医療機関等で測定する血圧を「随時外来（診療所）血圧」、家庭で測定する血圧を「家庭血圧」と呼びます。

血圧は、医療機関や健康診断の場などで測定してもらうのが通常でしたが、安価で簡便な家庭血圧計が普及し、各家庭に3000万台はあると考えられる今日では、血圧は自分で測るものとなってきました。

家庭血圧は、自分の家庭で測るので、緊張が少なく外来血圧より低く安定するのが一般的なので、外来血圧より低い135／85㎜Hg以上を高血圧の基準値としています。

同じ人にみられる外来血圧と自己測定の差を「白衣現象」と呼び、未治療の人で、外来血圧は高血圧（140／90㎜Hg以上）なのに家庭血圧が正常（125／80㎜Hg未満）にある状態を「白衣高血圧」と呼んでいます。これは、真の高血圧ではなく、さし当たって治療は必要のないものです。しかし、家庭血圧が測定されていなければ、高血圧として不必要な治療が開始されることになります。

逆に、外来血圧は正常だが、家庭血圧は高血圧状態にあるということがあります。外来受診時は降圧剤服用後で正常化しているが、翌朝の服用前は高血圧になってしまう時や夜中の血圧が下がらない、あるいは高くなるような病態です。この場合は、家庭血圧を測らない限り、高血圧は隠されてしまっているので「仮面高血圧」と呼び、大変危険な状態にあると考えられます。血圧は昼間の活動時は高く、夜間の就寝時は低いというのが普通であり、夜間に高いのは危険な病態ですが、それを知るには家庭血圧の測定が欠かせません。

血圧は常に変動します。外来血圧では限られた時間、限られた回数での測定値しか得られませんが、家庭血圧は安定した条件下で、繰り返し長期間にわたって測定できるので、年周期（季節変動）など長期変動をよく捉えることができ、多くの血圧情報が得られます。また、朝、夜、一定の時刻と時間との関係の血圧情報が得られることから、日常生活における血圧の変動を捉えられることも大きな利点です。現在では、家庭血圧のない高血圧診療は考えられなくなってきており、薬の効果や薬の作用持続時間を捉えるのに最も適当な方法と考えられるようになっています。

家庭血圧の測定は、正しい標準的な方法で行われなくてはなりません。日本高血圧学会では、次のように、その方法を決めています。

①上腕（上腕カフ血圧計）で測る。市販の血圧計には他に指先血圧計と手首血圧計があるが、これらでは正確に測定できない。②通常、朝と夜に測定する。測定条件は、朝は起床後1時間以内、排尿後、座位1～2分の安静後、服薬前、朝食前を勧めています。夜は就寝前、座位1～2分の安静後です。③朝晩の測定回数は特に定めていません。血圧は測定のたびに値が異なりますので、複数回測定した血圧はすべて記録して医師に提示してください。医師はそのすべてを見て判断することになります。大切なことは、朝晩1回ずつでも毎日、長期間にわたって血圧を記録し続けることです。こうすることで、その人の本来の血圧値が得られます。家庭血圧における「高血圧」「正常」の基準値は、1週間、2週間の平均値が根拠となります。

高血圧は“沈黙の殺し屋”です。家庭血圧は、外来血圧より、将来の病気の発症や死亡の確率をより正確に予測します。また、高血圧でない人も自己測定を定期的に行うことで早期に血圧の異常を発見することができ、早期治療に結びつきます。家庭血圧計を大いに利用して欲しいと思います。

10年目を迎えた「千里ネイチャー・カレッジ」

～“見て、触れて、考える”自然学習体験～

ここ数年来若者の理工離れが危惧され、その対策の一環として、子供のときから自然の中での体験・学習を通し、人間生活と自然の関係を身をもって学ぶことの重要性がいわれています。幸い、身近な箕面の山には貴重な自然が残っており、また野生のサルが生息しています。「千里ネイチャー・カレッジ」は、このサルの観察を中心に、植物、昆虫、野鳥など自然の生きものを“見て”“触れて”“考える”自然体験学習として企画され、豊中市、箕面市の小学5、6年生児童を対象に平成9年より実施し、本年で10年目を迎えました。

【平成18年度プログラム】

日　程	テーマ	コース
第1回 5月27日（土） 9:00～16:00	オリエンテーション 野鳥・昆虫・植物の観察	箕面駅→聖天山展望台→みのお山荘→才ケ原池→こもれびの森→地獄谷→桜広場→箕面駅（4.5㎞）
第2回 7月8日（土） 9:00～16:00	サルの観察	箕面駅→滝安寺→箕面滝→百年橋→天上ケ谷（サルの餌場）往復（7.5㎞）
第3回 10月22日（日） 9:00～17:00	サルの観察 シンクスタディ 修了式	箕面駅→滝安寺→箕面滝→百年橋→天上ケ谷（サルの餌場）→百年橋→大日駐車場（4㎞）→（チャーターバス）千里ライフサイエンスビル

第1回の観察

岡田先生の挨拶

今回は一人の欠席者もなく、定刻には元気な児童40人を預かりました。千里ライフサイエンス振興財団理事長の岡田先生より、10周年を迎えたこの千里ネイチャー・カレッジについて簡単なお話と挨拶の後、保護者に4時のお迎えをお願いし、箕面駅前を出発。西江寺境内でのオリエンテーションでは、コーディネータの南先生がネイチャー・カレッジの趣旨の説明をされ、野鳥、昆虫、植物・サルの各担当の先生方を紹介しました。

オリエンテーション風景

聖天山展望台／箕面の森の生い立ちや貴重な椎の木林の説明を聞く

野鳥の吉田先生が鳥の資料を配布され、植物の市原、常行両先生からは観察記録のノート記載方法の説明を受ける。サル担当の金沢、安田先生からサルに出会ったときの注意を聞き、昆虫担当の上尾、冨永先生からは観察する際のアイディアを聞きました。今後行動をする各グループ単位で集まり自己紹介を行った後、予定のコースへ出発。

箕面山荘“風の杜”への急な山道で昆虫やネジキ・カゴノキなどの植物の説明を受け、山荘に到着。休憩の後、才ケ原池に向かいました。途中、道脇のヒメヤシャブシの砂防の役割を聞き、現地に到着。昼食後3グループに別れ、昆虫観察では上尾先生が5日前に仕掛けたトラップに集まった昆虫や、木立の間に透明のビニールシートを張り、補足用の「酢」を満たした容器に落ちた昆虫を観察しました。冨永先生からは3日前に蘇先生が仕掛けたオサムシ用トラップで捕捉されたオサムシなどの昆虫の説明を受ける。植物観察では市原先生と常行先生の2グループに別れ、植物の名前や葉っぱに付いているオトシブミのゆりかご、絵かき虫、虫こぶなど多くの面白い話を聞きました。

こもれびの森で水生昆虫や植物、木に卵を産み池に落として育てるモリアオガエルの観察を行い、帰路につく。途中桜広場で日頃めったに見られない「ギンリョウソウ」を観察。3時55分父兄の待つ箕面駅に到着。次回の再会を約束して解散しました。終了を待っていたかのごとく小雨が降り始めました。

ギンリョウソウ

第10回 千里ネイチャー・カレッジ

テ　ー　マ	「箕面自然公園のサル・植物・昆虫・野鳥」を“見て、触れて、考える”自然体験学習
対　　象	豊中市内・箕面市内の公・私立小学校5、6年生
総括指導	大阪大学名誉教授　糸魚川直祐 先生
コーディネーター	大阪大学大学院人間科学研究科教授　南徹弘 先生
指導員「サル」	梅花女子大学現代人間科学部教授　金澤忠博 先生 大阪大学大学院人間科学研究科のみなさん
「野鳥」	日本野鳥の会大阪支部幹事　吉田　學 先生
「植物」	箕面市立萱野北小学校教頭　市原義憲 先生 箕面市立南小学校教諭　常行秀年 先生
「昆虫」	大阪大学生物研究会　上尾達也 先生 JT生命誌研究館　蘇　智慧 先生
「全般」	豊中市教育委員会　十河秀敏 先生 箕面市教育委員会　水島伸児 先生
定　　員	40名

■主　催　（財）千里ライフサイエンス振興財団
■共　催　豊中市教育委員会・箕面市教育委員会
■後　援　大阪府、（株）千里ライフサイエンスセンター

生命科学のフロンティアその36

「プリオン」――核酸をもたない感染性の病原体タンパク質が存在する

ノーベル賞を受賞したプルシナーの新説は科学界に衝撃と驚嘆とをもたらした。しかも、それがBSE（牛スポンジ状脳症）を引き起こし、人間の同種の病気（クロイツフェルト・ヤコブ病）の原因だともいわれる。ところが、プリオンはほんとうに核酸をもっていないのか ―「プリオン説」に果敢に疑問を投げかける科学者がいる。その著書『プリオン説はほんとうか?』（講談社・ブルーバックス）は、この5月、2006年の科学ジャーナリスト賞に輝いた。青山学院大学理工学部に筆者の福岡伸一さんを訪ねて話を聞いた。

福岡 伸一 氏

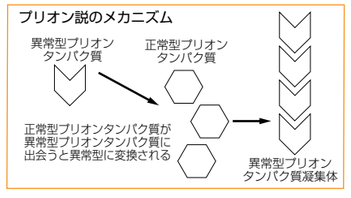
青山学院大学理工学部化学・生命科学科教授。1959年生まれ。京都大学農学部卒。ロックフェラー大学、ハーバード大学研究員、京都大学助教授を経て現職。著書に『プリオン説はほんとうか?』『もう牛を食べても安心か』、訳書に『Yの真実』『虹の解体』などがある。

JR横浜線の淵野辺駅から歩いて10分足らず、商店街を抜けたところに新キャンパスがある。3年前、厚木の旧キャンパスから移転してきた。キャンパスは広大で、手入れの行き届いた芝生とモダンな校舎が目を引く。1、2年生と理工学部生、約6000人が学ぶ。

「校舎の外観はモダンですが、じつは環境に工夫をこらした設計になっていて、サステナブル建築学賞をもらったほどです。たとえば、建物の周りの地下にはトンネルがあって、外気はそこを経て空調装置に入ります。夏は涼しく、冬は暖かく、です」

福岡さんの著書は、講談社の科学出版文化賞ももらっており、今回でダブル受賞。科学者ライターとしても珍しい存在である。

「プルシナー博士は1997年にノーベル賞をもらいました。それでプリオン説は確立されたものと思われていますが、じつはそうでもないのです。BSEなどの病気には異常型プリオンタンパク質が関わっており、脳に蓄積して病気を起こす、という彼の業績は確かに優れたものです。人間のヤコブ病なども同様で、コンフォメーション病といって最近注目されています。しかし、この異常型タンパク質自体が病原体である、という彼の主張は、斬新ですがまだ詰めきれていない、と私は思うのです」。福岡さんはその点を、合理的な懐疑心をはたらかせて解明しようとしている。「端的に言えば、これが病原体だというにはコッホの三原則を満たしていることが必要です。病気の動物（人間）の病巣に必ずその病原体が発見でき（**原則1**）、その病原体をつかって健康な動物にその病気を引き起こすことができ（**原則2**）、その動物の病巣から病原体が増えたかたちで見つかる（**原則3**）ことです。プリオンタンパク質は原則1を満たしていますが、2と3は十分ではありません」。福岡さんは異常型プリオンタンパク質自体が病原体であるとは言い切れず、これまでのデータは別の考え方でも説明できると考えている。



「科学の歴史が物語っていますが、研究者の頭の中にどのような理論があるかでデータの解釈は変わってきます。虚心坦懐にデータをみることは至難で、理論負荷性といっています。ですから、プリオン説によるかよらないかで、解釈は変わってくるのです」

プリオン説によらないとはどういうことか。未知の病原体が存在していて、それが感染する結果として、細胞内の正常型のプリオンタンパク質が異常型になり、脳に蓄積して発病する、という解釈だ。犯人は未知の病原体であり、異常型プリオンタンパク質はその足跡と考えるのである。現在、世界の科学者の大多数はプリオン説を支持している。しかし、この種の病気の研究は20世紀のはじめから行われており、未知のウイルス（スローウイルス）が関係しているのでは、とみんな思っていた。潜伏期が長く、免疫反応も起こらず、ゆっくり増える特殊なウイルスが犯人と考えられていた。ところがウイルスがどうしても見つからず、そこへプルシナーの異常タンパク質犯人説が登場、支持を集めた。ウイルス学者のなかにはウイルス犯人説をとる人がいないわけではない。ただ、ウイルス説の証拠があるわけではない。

コッホの三原則の2と3を完全に満たしていないのに、なぜプルシナー説は支持されているのか。「脳に蓄積する異常型プリオンタンパク質を純粋なかたちで取り出すことが難しく、それを試験管のなかで作り出すこともできていません。しかし、プルシナー説の支持者は、それができさえすればタンパク質が病原体であることは実証されるはず、と確信しているのです。真実だが実証されていないだけだ、というわけです」

仮説を疑うか、仮説を証明する実験技術を疑うか、科学者はジレンマに立たされる。福岡さんは、仮説を疑っている。では、異常型プリオンタンパク質とは、どのようなものなのか。「正常型は健康な脳の細胞表面にくっついているタンパク質です。しかし、その役割はわかっておらず、謎です。それが、アミノ酸の構成は変わらずに、立体構造が変形すると異常型になり、水に溶けなくなり、集積して脳に沈殿、蓄積するのです。しかし、変形の実態は現在の実験技術では解析できず、わかっていないのです。唯一わかっていることは、タンパク質分解酵素、プロテネースKによって分解されにくくなっていること。狂牛病の検査にはこの現象を利用しています」

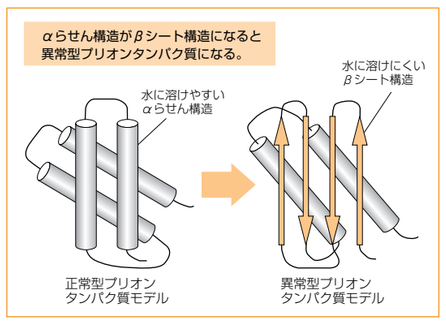
異常型が脳に蓄積すると、なぜか神経細胞がやられてスポンジ状の空胞ができて発病にいたる。しかし、異常型タンパク質の異常の真相は不明のままなのである。「異常型タンパク質が純粋に取り出され、結晶化され、立体構造が決まり、感染性も実験的に証明されれば、私もちろん白旗をかかげて賛成しますよ」

現在は、異常型タンパク質を多く含む、すりつぶした脳の組織を使って病気を起こすことはできているが、その組織には不純物が混入している。未知のウイルスや核酸が微量でも入っていないとはいえない。そこにプリオン説の弱点がある。

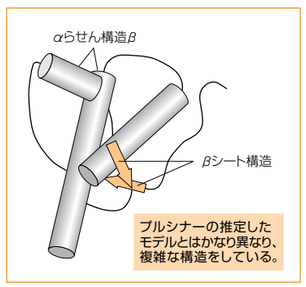
もちろん、福岡さんは未知の病原体を捕らえるべく実験している。「生物学のセントラルドグマに合致する核酸をもつ未知の何らかの病原体、ではないかと考えています。そこで、遺伝子核酸を比較するやり方で、健康な動物にはない病原体特有の核酸を探していますが、存在するとしても砂山から砂金をみつけるようなもので非常に難しい。5年ほど前から、いろいろ工夫はしていますが、まだ手がかりを得ていません」

具体的には、ヒツジのスクレイピー病にかからせたマウスと健康なマウスのDNA、RNAを片端から比較し、病気のときにだけ存在する核酸を見つけようとしている。見つかれば未知の病原体由来の可能性がある。

異端の研究だから研究費も確保しにくいうえに、学生に研究をやらせるのにも限度がある。ポジティブな結果が出ない可能性が高く、学位論文などには不向きなのだ。しかし、福岡さん自身にとっては「プリオン説を反証するのがメインの仕事、ライフワークです。けっして遊び半分でやっているのではありません」という。もっとも研究室では細胞生物学（GPIアンカー型タンパク質）が本業、予算も人員もそれに大半を割いている。



プルシナーが推定したプリオンタンパク質の変形モデル



スイスのヴュートリッヒ博士（ノーベル生理学・医学賞受賞）が決定した正常型プリオンタンパク質の立体構造

実験動物のマウスを見せながら説明する福岡さん

プリオン説は、80年代のはじめにプルシナーがぶち上げた仮説。研究をはじめたばかりだった福岡さんは「できすぎた話」として納得できかねた。合理的な疑いはその後も続き、自分で研究テーマを選べるようになって「再検討」を志した。プルシナーがノーベル賞をとったあとは「たいへんなことになったな」とは思ったが、初心を捨てずに続けている。

読書少年だった福岡さん。言葉の大切さを指摘する。研究結果も最後は言葉で表現され、伝えられるからである。

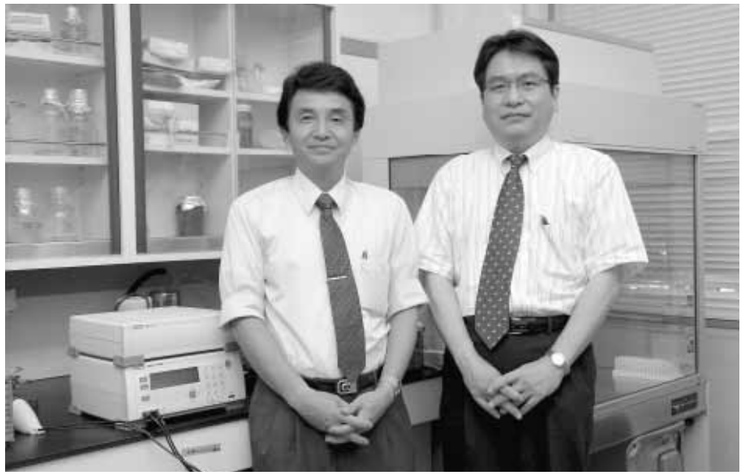
「タンパク質自体が病原体になるというプルシナー説は、まだ感染形式でのパラダイム・シフトを引き起こすところまでいっていないのですよ」と福岡さんは話を締めくくった。しかし、真犯人を見つけないことには冤罪は晴れないのである。

牧野 賢治氏

1934年愛知県生まれ。57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。同編集委員（科学担当）を経て、91年東京理科大学教授（科学社会学、科学ジャーナリズム論）。科学技術ジャーナリスト会議前会長。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『ゲノムの波紋』など多数。

ナノ粒子に固着させた金が硫黄分子と特異的に結合する特徴を生かす

「創薬」「免疫・抗感染症戦略」「医工連携」の3テーマのもと、「知」の産業化を加速させる大阪北部（彩都）地域知的クラスター創成事業。その実用化研究テーマ「金磁性ナノ粒子を用いた超高感度な臨床検査・遺伝子解析法の開発」の研究代表者である土井健史先生、山本孝夫先生に研究の概要についてお聞きしました。



土井健史氏　大阪大学大学院薬学研究科教授　　**山本孝夫氏**　大阪大学大学院工学研究科教授

きっかけは磁気冷凍の研究から

――まず今回の知的クラスターの研究を始められたきっかけからお聞きしたいのですが…。

山本「もう10年以上前から磁性ナノ粒子、磁石にくっつくナノ粒子の研究をしていましてね。それで粒子の表面に金をつけたりしていたんですが、そのうちにバイオでニーズのあることに気づきまして…」

――もともとの磁性ナノ粒子の研究はどういうものだったのですか。

山本「磁気冷凍というんですが、磁石に磁場をかけてその磁場を取り去ると温度が下がるという現象がありましてね（磁気熱量効果）。そのための材料をよくしようと、磁石の粒子がお互いにくっつかないように上手に金でくるむという技術の研究をやっていたわけです。そうしたら、それに核酸とか抗体とかをつけると、検査とか診断に使えるということがわかりまして。だけど、バイオに使うためには水の中で作らないといけない。その前は油の中で作っていたんです。それで、水の中でやってみたらうまくいった。私のグループで、そういう生理活性物質をつけられそうだというところまではやったんです。だけどその先、実際に何をつけたらいいかとか、どういう実験をしたらいいのか、まったく知識がないので、知り合いだった土井先生に話をもちかけていろいろ教えていただいた。そのあと知的クラスターにも採用していただいたわけです」

土井「金がついていない鉄だけの磁性粒子というのはそれまでにもありまして、私も実験の試薬とかに使っていました。で、山本先生のお話を聞いたら、それよりもクオリティが高いといいますか、よい面があるわけなんですね。まず粒子サイズがそれまでのものとは違ってナノスケールだということ。小さいと単位体積あたりの粒子の表面積が大きくなりますから、それだけ表面につく分子の数が増えて感度が数段よくなるんですよ」

――山本先生の磁気冷凍の研究というのは、どのようなものに応用されようと考えていらっしゃったんですか。

山本「いちばんの夢は冷蔵庫ですかね。磁気冷凍というのは極低温下の物理の実験では昔から使われていましたが、室温レベルではダメで、それに材料の面からチャレンジしようと。ナノテクノロジーで粒子を小さくして、磁気的にシールドしたような材料ならそれができるのじゃないかと、そういう指摘が80年代の後半くらいに出てきていましてね。今も別の材料を使って研究は続けています」

――知的クラスターの今回の研究に関しては、磁気というのは捕集性のよさということですか。

山本「そうですね。磁石でピュッと集まって、磁石を遠ざけるとまた分散するということですね」

金は硫黄としかくっつかない?

――粒子の表面に金をつけるというのも、大きなメリットがあるわけですね。

土井「金が1つのミソですね。それまでのものは鉄の粒子を高分子ポリマーとかでコーティングしてあって、さらにそれに分子をつけるための工夫がされていました。それが金の場合は、S（硫黄）－Au（金）結合によって、そのままでSH基やSS基があればどんな分子でもくっつくわけです」

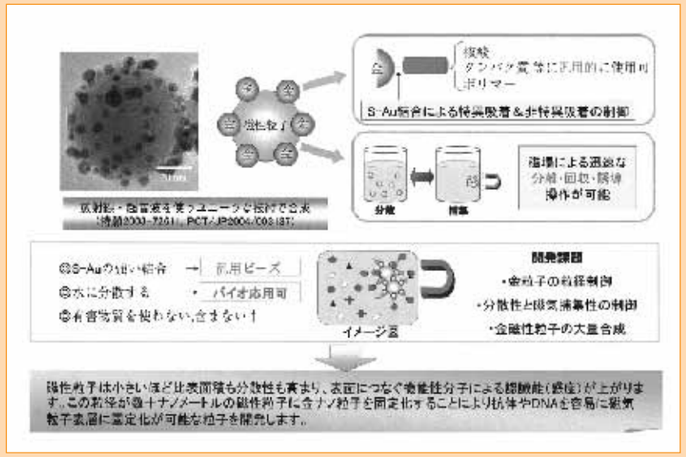
山本「材料を作るほうからいうと、ものすごく安いんですね。簡単にできる。よく金を使うから高いんじゃないですかと質問されますが、こういう目的からすると金の材料費もしれたものじゃないかと思いますね」

土井「それに、金だと硫黄を含む分子をくっつけるとそれ以外のものとはほとんどくっつかない。特異的なんです。それまでのものは非特異的な結合がわりとあったんですね。アミノ酸をくっつける実験で、鉄だけの場合と金で被った場合を比べると、鉄の場合はすべての種類のアミノ酸がある程度くっついてしまいますが、金で被ってやるとシステインとメチオニンというSのあるアミノ酸とだけくっついて他のものとはほとんどくっつかない。くっついてほしいものだけにくっつく」

――金には、DNAとか、調べたいものに結合するような分子をくっつけるわけですよね。そうすると、その分子も硫黄をもっていないといけないことになる。

土井「核酸、DNAの場合は、塩基配列の端をちょっと伸ばしてやって、末端にSH基をくっつける。そういう工夫をするんですが、それはもう一般的な技術で外注もできます。そうやって作った分子を粒子と混ぜると、粒子にくっついて、それを調べたいものの中に入れると、この分子と相補的な配列をもった分子があればそれが結合する。そういうことになります」

迅速で高感度な検出を目的とした金磁性ナノ粒子の高度化



山本「目的のものだけをナノ粒子にしっかりつけられる。そのナノ粒子が磁石で引っぱられると。じゃああとはこの粒子に何をつけますか。それで何を引っぱってきますか。何を診断するなり、治療するなりに役立てますかという話なんですね」

ユーザーの願いをかなえた研究

――今はどのへんまで研究は進んでいるのでしょうか。

土井「磁性粒子の製造技術ということでは、粒子の表面をすべて金が被うというのが理想なんですが、ほぼ一面につくようなレベルまでは達成できていますね。あと、いろんなものをくっつけることについては、核酸、DNAですね。DNAをくっつけて、それに相補的な配列をもった分子を引っぱってくる。そこまでは現時点で達成できていますね。タンパク質は金との相互作用の面で越えないといけないハードルはありますが、それでもくっつくことは確かめています。あと、この粒子のメリットというのは、体にやさしい条件で作っていますので、将来的には抗体などをつけて体に入れて磁石で目的の場所にまで運ぶことなども考えています。実際、磁性粒子というのは鉄の部分だけでも造影剤に使われていますし、金コロイドはリウマチの薬にも使われていますので、将来的な応用範囲は期待ができると思います」

――土井先生のご専門にもこうしたものが開発されたら活用できそうですね。

土井「私はもともとは核酸合成の研究室の出身なんです。DNAとかRNAを化学合成したりとかしていました。その後、こういう検出の試薬とかを研究の中でずっと使っていて、こういうものがあればいいなとか、もっとこういうふうに改善されたらいいのにというのがけっこうありました。ユーザーだったんですね。そういうことがありましたので、いいものができると思いますよ」

山本「実は世界のいろんなグループで同じような研究が始まっています。だけど、論文を見ているかぎりでは、われわれのようにナノレベルで、水に分散して、生理活性物質をちゃんとくっつけたとデモンストレーションしたようなものはまだないですね。期待してください」

技術講習会

第43回 千里ライフサイエンス技術講習会
「3色可視化細胞のライブイメージング」
ーセットアップから動画解析までー

日　　時：平成18年6月15日(木)・16日(金)
コーディネーター：**杉本憲治氏**(大阪府立大学大学院生命環境科学研究科教授)

杉本憲治氏

各種の蛍光タンパク質を用いて、生きた細胞の動態をそのまま観察することが可能になってきました。今回の技術講習会のコーディネーターである大阪府立大学の杉本先生も、シアン、緑、赤の蛍光タンパク質(CFP、GFP、DsRed)を用い、哺乳動物の培養細胞において核クロマチン、紡錘体様構造などの可視化に成功されています。第43回千里ライフサイエンス技術講習会では、2日間にわたりこの3色可視化細胞の細胞周期における動態を観察するための解析システムのセットアップや画像取得、データ解析などの技術を紹介しました。1日目は基礎コースで、千里ライフサイエンスセンターにおいて技術解説と簡単な実習が行われました。理化学研究所の戸村道夫氏による生体内でのT細胞観察の講演や、英国から来られたKen Salisbury 氏による立体動画作成の技術解説などが注目されました。2日目は応用コースで、参加者の定員を絞り、大阪府立大学の演習室においてライブ観察やデータ解析などの実習が行われました。

Ken Salisbury氏

戸村道夫氏

第44回 千里ライフサイエンス技術講習会
「RNAiの哺乳動物個体への応用」
ーRNAiトランスジェニックマウスの作製ー

日　　時：平成18年8月1日(火)
コーディネーター：**岡部勝氏**(大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター教授)

講義風景

岡部勝氏

RNAiは遺伝子の発現を抑制する方法として盛んに研究されていますが、現在、遺伝子改変動物の作製への応用も試みられています。その技術が確立すれば、特定の遺伝子を壊すノックアウトマウスよりも短期間で簡単に個体作製できることから、RNAiを安定的に誘導するトランスジェニックマウスの作製が期待されています。第44回千里ライフサイエンス技術講習会では、昨年に引き続き大阪大学微生物病研究所においてRNAiトランスジェニックマウスの作製法について紹介しました。実験室を用いた技術講習ということから少人数の定員となりましたが、参加者は午前中に会議室で技術解説の講義を受けたあと、午後は2グループに分かれて交代で実験室においてマウスの受精卵に遺伝子を導入するマイクロインジェクション法の模範実技を見学しました。希望者は、モニターを見ながら受精卵へのマイクロインジェクションを実際に試すこともできました。

蓮輪英毅氏

千里ライフサイエンスセミナー

「蛋白質の修飾と機能制御」

日　　時：平成18年7月5日(水)
コーディネーター：**花岡文雄氏**(大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座教授)
西田栄介氏(京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻教授)

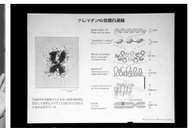
会場風景

ヒトゲノムの解明が進んでわかったのは、ヒトの遺伝子の数が2万2000ほどと意外に少なかったことです。しかし、その遺伝子もタンパク質に翻訳される場合は、スプライシングによって多様性が生まれ、またタンパク質に翻訳された後もリン酸化などの修飾によってその機能が制御されることで、多様な生命活動を担っていることが明らかになってきました。そうしたタンパク質の翻訳後修飾に関しては、古くからリン酸化・脱リン酸化がタンパク質の機能制御に重要な役割を果たしているといわれてきましたが、近年は、アセチル化、メチル化、ユビキチン化などさまざまな修飾の機能制御についてもわかってきています。セミナーでは、ヒストンにおけるメチル化修飾の制御機構、細胞内シグナル伝達の中枢経路に関わるMAPキナーゼ、癌抑制遺伝子産物であるp53のリン酸化、DNA修復の制御機構におけるユビキチン化の役割など、さまざまな観点から最新の研究が報告されました。

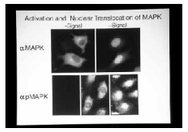
質疑応答

PROGRAM

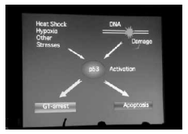
●ヒストンのメチル化修飾と高次クロマチン構造形成機構
理化学研究所発生・再生科学総合研究センター
チームリーダー
中山潤一氏



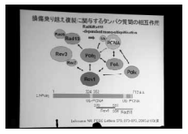
●MAPキナーゼシグナル伝達の制御機構と機能
京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻
教授
西田栄介氏
(コーディネーター)



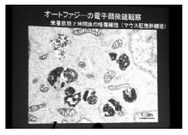
●リン酸化とアセチル化によるp53とRB蛋白質の生理機能の制御
国立がんセンター研究所放射線研究部
部長
田矢洋一氏



●DNA修復におけるユビキチン化の役割
大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座
教授
花岡文雄氏
(コーディネーター)



●オートファジーによる細胞内の大規模分解
東京都臨床医学総合研究所タンパク質代謝プロジェクト
プロジェクトリーダー
水島 昇氏



●神経疾患に関わる蛋白質の種々の修飾
京都大学大学院生命科学研究科高次生体統御学
教授
垣塚 彰氏

セミナー／市民公開講座／技術講習会／フォーラム

千里ライフサイエンスセミナー

「ケミカルバイオロジーが拓く21世紀の創薬研究」

日時：平成18年9月29日（金）　午前10時から午後5時まで

ケミカルバイオロジーは化学と生命科学の融合によるポストゲノム時代の新しい研究領域で、ゲノム科学などと同様に広く生命科学の基盤となる可能性を有している。また、ケミカルバイオロジーは有機化合物を基礎として生命科学研究を行なうことから、治療薬や診断薬など有用な化合物開発に直結する産業政策上の重要領域であるともいえる。それゆえ、米国ではバイオインフォマティクスや構造生物学などとともにNIHの将来戦略5本柱の1つとして推進され、ケミカルゲノミクスセンター（NIHCG）を中心にケミカルゲノミクスプロジェクトが2004年より開始された。ヨーロッパや中国でも化合物バンクやケミカルゲノミクスセンターが設立され、ケミカルバイオロジーに関する研究基盤の整備が急速に進められている。今回の千里ライフサイエンスセミナーが契機となり、ケミカルバイオロジー研究の輪が、日本でも拡大していくことを願って止まない。

コーディネーター：
東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究部　萩原正敏氏

●生物現象を可視化するセンサー分子開発による
ケミカルバイオロジー展開
大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻　菊地和也氏
●生体内分子科学の推進のための新しい化学
岐阜大学大学院医学系研究科生命機能分子設計部門　鈴木正昭氏
●情報から制御へ
京都大学大学院薬学研究科薬品有機製造学　藤井信孝氏
●遺伝子発現と細胞分化のケミカルバイオロジー
京都大学化学研究所生体機能化学研究系　上杉志成氏
●低分子によるリピートDNA配列の認識
大阪大学産業科学研究所精密制御化学研究分野　中谷和彦氏
●mRNAプロセシングを標的とする新しい抗ウイルス薬
東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究部　萩原正敏氏

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」
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

申込・問合せ先：Tel.06（6873）2001 Fax.06（6873）2002
URL http://www.senri-lc.co.jp
E-mail：dnp-lsf@senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンスセミナー

ブレインサイエンスシリーズ第19回

「『社会行動を司る脳の分子とエピジェネティクス』―新しい人間科学をめざして」

日時：平成18年10月24日（火）　午前10時から午後5時まで

複雑化する現代社会においては人は環境に対して様々な適応を強いられており、遺伝的要素以上に環境要因が人間の行動の基盤となっている可能性がある。しかしながら行動、とりわけ高度な社会行動に関与する分子的背景は必ずしも解析が進んでいるとはいえない。この機構は鬱、双極性障害、統合失調症、自閉症などの行動的問題点と深く関連する可能性がある。今回はこうした社会行動関連分子とその発現について取り上げる。

コーディネーター：
大阪大学大学院医学系研究科　遠山正彌氏
奈良先端科学技術大学院大学　塩坂貞夫氏

●遺伝子改変マウスの表現型解析を起点とした精神疾患の研究
京都大学医学研究科先端領域融合医学研究機構
先端技術センター生体遺伝子機能解析グループ　宮川　剛氏
●脳由来神経栄養因子BDNFの機能的SNPsと精神疾患発症の関係
産業技術総合研究所関西センター
セルエンジニアリング研究部門　小島正己氏
●気分障害におけるグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子の役割
国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部　功刀　浩氏
●統合失調症発症における分子メカニズム解明
大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学　松崎伸介氏
●双極性障害におけるミトコンドリア・小胞体機能障害
理化学研究所脳科学総合研究センター
精神疾患動態研究チーム　加藤忠史氏
●神経系細胞の分化制御とエピジェネティクス
奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科分子神経分化制御学講座　中島欽一氏
●精神発達障害におけるエピジェネティクス
山梨大学大学院医学工学総合研究部
環境遺伝医学講座　久保田健夫氏

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」
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

申込・問合せ先：Tel.06（6873）2001 Fax.06（6873）2002
URL http://www.senri-lc.co.jp
E-mail：tkd-lsf@senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンスセミナー

「オートファジーによる細胞内自己消化 ―分子機構から生理機能へ」

日時：平成18年11月13日（月）　午前10時から午後5時まで

―細胞は自分を食べる―
細胞は飢餓に陥ると、まるで飢えたタコが自分の足を食べるように自己の一部を分解して栄養源にする。オートファジーと呼ばれるその分解システムのメカニズムが最近解明され始め、それと同時にオートファジーが感染症や神経変性疾患の抑止、抗原提示、プログラム細胞死など多彩な生理機能に関わることが明らかになってきた。我が国が世界をリードする本研究分野の現況を紹介する。

コーディネーター：
大阪大学微生物病研究所　吉森　保氏
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科　水島　昇氏

●細胞内分解による飢餓適応と細胞内浄化
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野　水島　昇氏
●オートファジーによる自己蛋白質分解の疾病予防的役割
順天堂大学大学院医学研究科長 医学部生化学第1講座　木南英紀氏
●Atgタンパク質の謎はどこまで解けたか
― オートファゴソーム形成機構をめぐって
自然科学研究機構基礎生物学研究所分子細胞生物学研究部門　大隅良典氏
●感染症、変性疾患とオートファジー
大阪大学微生物病研究所細胞制御分野　吉森　保氏
●オートファジー性細胞死
― 細胞死におけるオートファジーの役割
大阪大学大学院医学系研究科神経生物学・形態学研究分野　内山安男氏
●心臓における恒常的オートファジーの役割と心不全発症への関与
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学研究分野　大津欣也氏

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」
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

申込・問合せ先：Tel.06（6873）2001 Fax.06（6873）2002
URL http://www.senri-lc.co.jp
E-mail：sng-lsf@senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンス市民公開講座

成人病シリーズ第47回

「老年病の克服」

日時：平成18年9月16日（土）　午後1時30分から午後4時30分まで
コーディネーター：国立循環器病センター 名誉総長　尾前照雄氏

●ヒトはなぜ老化するか―生理的老化と病的老化
国立循環器病センター 名誉総長　尾前照雄氏
●21世紀シニアの役割―定年後、カナダの教育ボランティアの経験から
元先進医薬研究振興財団　松井和弘氏
●高齢者の介護
大分大学医学部看護学科　松岡　緑氏

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」
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

申込・問合せ先：Tel.06（6873）2001 Fax.06（6873）2002
URL http://www.senri-lc.co.jp
E-mail：tnb-lsf@senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンス技術講習会

第45回

「新世代DNAチップが実現する新たな挑戦」

日時：平成18年9月12日（火）午前9時から午後5時
場所：千里ライフサイエンスセンタービル6階千里ルーム
（地下鉄御堂筋線千里中央駅北改札口すぐ）

マイクロアレイが遺伝子発現解析ツールとして使われる一方、データ解析に悩みを抱く研究者が多いのも実状です。そこで、データ解析に絞った技術講習会を企画致しました。DNAチップ（マイクロ）アレイのプラットフォームを問わず、実験デザイン、発現パターンの解析方法や生物学的な解釈まで、データ解析の基礎的な内容について、原理からデータ解析にいたるまで、実戦的な技術の伝授を目指します。また新しい動きである選抜アレイとそれを用いたRNA診断の可能性も解説します。

コーディネーター：大阪大学微生物病研究所分子遺伝研究分野　野島　博氏

プログラム
技術解説：新世代DNA チップを使って何が出来るか?原理とデータ解析の実際
実　習①：基礎から学ぶマイクロアレイデータ解析
実　習②：GeneChipタイリングアレイ実験のデータ解析

講　師
大阪大学微生物病研究所分子遺伝研究分野　野島　博氏
理化学研究所　岡本晃充氏
三菱レイヨン（株）横浜技術研究所　永田祐一郎氏

E-mail：tnb-lsf@senri-lc.co.jp

申込・問合せ先：Tel.06（6873）2001 Fax.06（6873）2002
URL http://www.senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンスフォーラム

9月フォーラム

「地球温暖化による急激な気候変動とその対策 ―森林再生と炭の農業利用―」

日時：平成18年9月19日（火）　午後6時から午後8時まで
講師：大阪工業大学工学部環境工学科 客員教授　小川　眞氏

10月フォーラム

「免疫にとっての自己とは?非自己とは?」

日時：平成18年10月27日（金）　午後6時から午後8時まで
講師：大阪大学大学院生命機能研究科・医学系研究科教授 平野俊夫氏

11月フォーラム

「音楽で綴る万葉集」

日時：平成18年11月17日（金）　午後6時から午後8時まで
講師：（株）うたまくら 代表取締役社長　歌枕直美氏

12月フォーラム

「ストレス：わるいストレスといいストレス」

日時：平成18年12月14日（木）　午後6時から午後8時まで
講師：産業技術総合研究所ヒューマンストレスシグナル研究センター センター長
二木鋭雄氏

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル 20F「千里クラブ」
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ
大阪府豊中市新千里東町1-4-2
対　　象：千里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
URL http://www.senri-lc.co.jp
E-mail：fujisawa-lsf@senri-lc.co.jp

編集後記

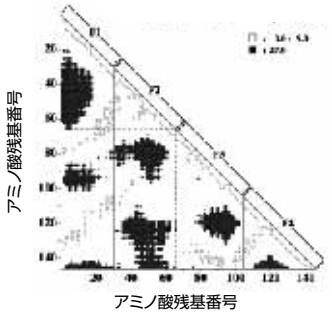
巻頭の理事長対談では、元宮崎医科大学学長で、国立循環器病センター研究所名誉所長の松尾壽之先生をお迎えしました。松尾先生はナトリウム利尿ペプチドなどの生理活性ペプチドの探索研究および機能解析で大きな業績をあげられ、近年では（財）ヒューマンサイエンス振興財団の主宰する「疾患関連たんぱく質解析研究・創薬プロテオームファクトリープロジェクト」でプロジェクトリーダーとして糖尿病、がん、高血圧、認知症等を対象とした疾患関連たんぱく質の研究を推進されました。対談では松尾先生が生理活性物質との関わりをもつきっかけとなった黄体形成ホルモン放出ホルモンの構造決定の研究など、多くの興味ある話を語っていただきました。

また、今年も豊中市内・箕面市内の小学校5、6年生を対象として、箕面自然公園のサル・植物・昆虫・野鳥を観察する千里ネイチャー・カレッジを実施しています。コーディネータの大阪大学南徹弘先生や大学・教育関係者からなる多数の指導員を中心に実施されます。財団職員は参加する子供たちを安全に引率するのが最大の役割ですが、昆虫や珍しい植物に接すると、皆、多かれ少なかれ、子供たちと同様に目を凝らす様子が見受けられます。5月27日に実施された第1回の模様を掲載していますが、7月、10月のサルの観察についてもレポートする予定です。

タンパク質の予期せぬ部品

お茶の水女子大学・学長　郷（ごう）　通子（みちこ） 氏

ヘモグロビンβ鎖



M. Go, Nature (1981)

大学の8月、学生には夏休みだが、教員による研究が一番進む月でもある。会議や講義から解放され、存分に研究に打ち込める。20数年経た今も、あの夏は鮮明な記憶となって脳に焼きついている。

生命活動の主役であるタンパク質は、20種類のアミノ酸が、数十から数千個もつながった鎖である。その鎖が複雑な形（立体構造）を作ったときにタンパク質は働く。

どんなルールに従ってタンパク質は複雑な立体構造をつくるのだろうか？ いっぺんに、立体構造ができるのか。それとも、部分的にまとまりながら、全体の構造をつくるのだろうか？ 長い間抱き続けていたこの疑問が解けた夏の日。突然、目の前に広大な沃野が開いた。

それから数日間、「タンパク質の立体構造が部品に分解できる」ことの発見は、嵐のように頭をかけ巡った。その後、モジュールと命名することになるこの部品は、これまでだれも気がつかなかった新しいものであった。

タンパク質の立体構造は、今ならパソコン画面に簡単に表示できるし、その形を回転することだって簡単だ。でも、20数年前はこんなことは夢のまた夢であった。じゃあ、どうやって立体構造を理解していたか。3次元（立体）の姿を2次元（平面）の姿に投影することで、複雑な3次元構造を表して理解していたのだ。図に示された3角形の距離地図がそれである。

黒く塗られた箇所は、タンパク質の立体構造上で、アミノ酸残基間の距離が2.7ナノメータ以上離れたアミノ酸残基の組を表している。ここで黒い数個の島を横切らないように、3本の線（点線を含む）が引ける。その結果対角線に沿ってできる4つの小三角形は黒い島をほとんど含まないため、コンパクトな部品、モジュールとして定義できる。

コンピュータグラフィックスが使えなかったからこそ、立体構造の抽象化によってモジュールを発見できたのだと思う。便利さの陰で、ひとが失うものは大きいのかも知れない。

郷　通子氏

1939年　福岡県生まれ
1967年　名古屋大学大学院理学研究科博士課程物理学専攻単位取得退学、理学博士（名古屋大学）

1967年　早稲田大学理工学部個人助手、コーネル大学化学科博士研究員
1970年　早稲田大学理工学部個人助手
1971年　日本学術振興会奨励研究員
1972年　九州大学医療短期大学部非常勤講師、九州大学理学部生物学科助手
1989年　名古屋大学理学部生物学科教授
1996年　名古屋大学大学院理学研究科教授
2003年　長浜バイオ大学教授、バイオサイエンス学部長、名古屋大学名誉教授
2005年　国立大学法人お茶の水女子大学長、長浜バイオ大学特別客員教授

受賞歴／内藤記念科学振興賞（2002年度）「タンパク質のモジュール構造とゲノム構造の相関に見るタンパク質デザインの原理に関する研究」
中日文化賞（2004年度）「タンパク質の構造単位・モジュールの発見」
所属学会／日本生物物理学会、日本生化学会、日本蛋白質科学会、日本進化学会、日本遺伝学会、日本分子生物学会　等
専門分野／生物物理学、生命情報学
趣　　味／植物を育てること、俳句

次回は
京都大学大学院
理学研究科生物科学専攻
生物物理学教室
情報分子細胞学講座
細胞分子構成分野 教授
藤吉 好則氏へ
バトンタッチします。

千里ライフサイエンス振興財団ニュース No.49　企画・発行／財団法人千里ライフサイエンス振興財団　〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル8F TEL.06(6873)2001 FAX.06(6873)2002

再生紙を使用しております。