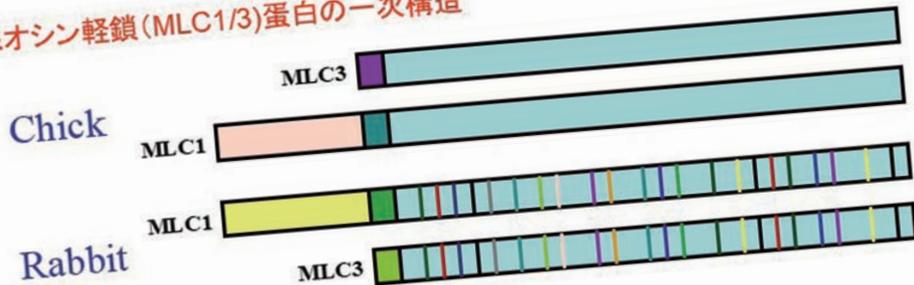
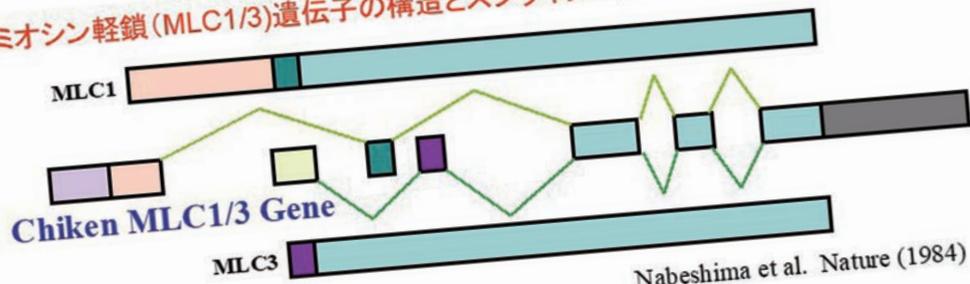


## 一つの遺伝子から複数の蛋白を作り出す仕組み

### ミオシン軽鎖(MLC1/3)蛋白の一次構造



### ミオシン軽鎖(MLC1/3)遺伝子の構造とスプライシング



対談

## 生物学の基本命題を 解明しなければならぬと考えたのです

京都大学 名誉教授 /  
大学院医学研究科 健康加齢医学講座 特任教授

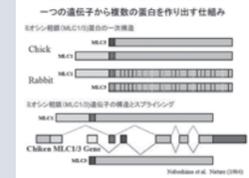
鍋島陽一 氏

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】

京都大学 名誉教授 / 大学院医学研究科  
健康加齢医学講座 特任教授 鍋島陽一氏提供



上部にニワトリとウサギのミオシン軽鎖1、3タンパク質のアミノ酸配列を示す。この配列の比較から1遺伝子領域から複数のタンパク質が合成される特殊な機構の存在を類推し、Alternative splicingを発見した。下段にミオシン軽鎖遺伝子からミオシン軽鎖1、3mRNAが合成される仕組みを示す。この論文を投稿する際に村松先生が「この論文が通ったら貴方の人生が変わるね」とおっしゃられた。思い出深い論文である。

**CONTENTS**

- 1 **EYES**  
動物個体の形成と機能維持のしくみを次々と解明
- 3 **LF対談**  
京都大学 名誉教授 / 大学院医学研究科  
健康加齢医学講座 特任教授  
**鍋島陽一氏 / 審良静男** 理事長  
生物学の基本命題を  
解明しなければならないと考えたのです
- 7 **“解体新書” Report**  
生命科学のフロンティアその⑧  
見たものを短期記憶する脳のしくみを霊長類で探求
- 10 **LF AKIRA塾**  
第3回「何をやっても時間は過ぎる」  
成宮 周氏
- 11 **LFセミナー**  
「医療と生命科学におけるAI活用」
- 13 **LFセミナー**  
「体細胞モザイク研究を通じた疾患・老化の理解」
- 15 **LF新適塾**  
加齢の解明、脳修復、神経操作、肝細胞の理解……  
ホットな研究について聴き、問い、語りあう
- 17 **LF技術講習会**  
「空間オミクス解析に関する技術講習」
- 18 **LF高校生事業**  
高槻中学校・高等学校出前授業
- 19 **LF高校生セミナー**  
「研究者と語ろう」
- 20 **LF小学生サイエンススクール**  
理科が好きだからとても楽しかったし、  
もっと理科が好きになった
- 21 **Information Box**  
・フォーラムレポート ・予定行事

**Relay Talk**  
北海道大学大学院  
水産科学研究科 / 環境科学院 教授 **高木 力氏**

# 動物個体の形成と機能維持のしくみを次々と解明

## 選択的スプライシング、Myogenin、そしてKlotho

動物個体は受精、発生、形態形成を経て誕生し、発達、成熟、機能維持、そして機能減退へと進み、死を迎えます。そこにある生命のしくみは、未解明だった部分に研究者が光を照らして解明してきたからこそ、精緻なものであることがわかってきました。

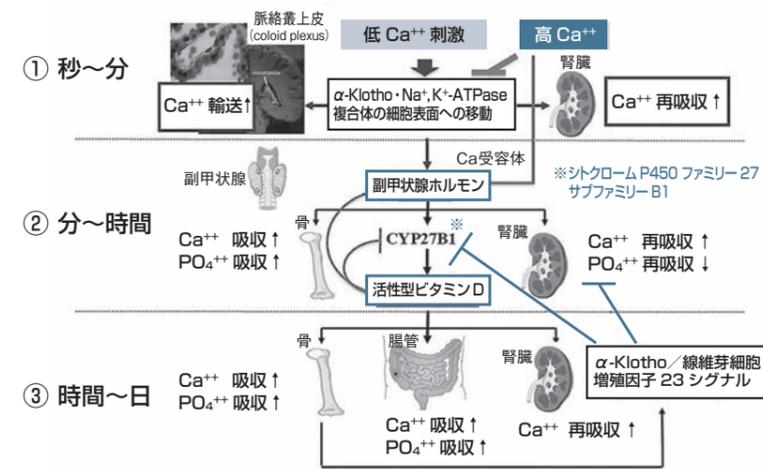
3ページからの「LF対談」に登場する鍋島陽一氏は、分子遺伝学を基盤としながら、動物の形成と機能維持にかかわる数々のしくみを解明してきました。そこには、「基本的な命題を解明する」という一貫した考えがあります。

遺伝情報はメッセンジャーRNA配列へと転写され、この配列情報に基づいてタンパク質が合成されます(翻訳)。メッセンジャーRNAは長い前駆体RNAとして転写されます。前駆体RNAにはタンパク質へと翻訳される配列(エクソン)と翻訳されない配列(イントロン)が飛び飛びに含まれており、翻訳されるエクソン配列部分のみを繋ぎ合わせることでメッセンジャーRNAが合成されます。この繋ぎ合わせる仕組みをスプライシング(貼り継ぎ現象)と呼んでいます。鍋島氏は1984年、骨格筋ミオシン軽鎖というタンパク質は単一遺伝子にコードされているもののミオシン軽鎖1と3になること、すなわち1遺伝子から2つのタンパク質が合成されることを発見し、その

仕組みを報告しました。驚いたことにスプライシングの際に数あるエクソンのうちのいくつかが選ばれ、いくつかは選ばれないという現象が起きていたのです。これを「選択的スプライシング」といい、エクソンの選ばれ方により異なるタンパク質となります。それまで1遺伝子から1タンパク質が合成されると考えられていましたが1遺伝子から複数のタンパク質が合成されることとなり概念が覆されたのです。選択的スプライシングの発見により鍋島氏は限られた遺伝子から多様なタンパク質を生み出す基本原理を見出したのです。

筋肉細胞の形成に目を向けてみると、MyoD、Myogenin、Myf5遺伝子は中胚葉性未分化細胞を筋細胞へと誘導することで大変注目されました。しかし、これらの遺伝子がどのような関係性をもって筋肉細胞をつくるかは解明されていませんでした。鍋島氏はノックアウトマウスをほかの多くの研究者に先駆けて作り、Myogenin遺伝子をノックアウトしたマウスでは筋芽細胞は作られるが筋管細胞が作られないことを発見しました。当時の競争相手だった世界の研究者らとともに、Myf5とMyoDは筋芽細胞をつくり、筋芽細胞を分化した筋管細胞に誘導するのはMyogeninであるとの機構の解明

### α-Klotho研究で解明したカルシウム恒常性の制御のしくみ



カルシウムの恒常性は、時間軸に沿った多段階の反応の組み合わせとフィードバック機構で制御されている。  
①「秒～分」では、Ca<sup>++</sup>が素早く輸送または再吸収される。  
②「分～時間」では、副甲状腺から副甲状腺ホルモン(PTH)が分泌され、活性型ビタミンDがつくられる。  
③「時間～日」では、α-Klotho / 線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) シグナルが、シトクロームP450ファミリー27サブファミリーB1 (CYP27B1) を抑制し、また腎臓でCa<sup>++</sup>ならびにPO<sub>4</sub><sup>++</sup>の再吸収を抑制する。

図 / 鍋島氏原稿を元に作図

に貢献したのです。

生体内ではカルシウムは極めて重要な役割を担っており、その血中濃度は厳密に制御されることにより恒常性が保たれています。もし、カルシウム濃度が異常になると細胞機能の低下や細胞死が生じてしまいます。生命にとって重要なカルシウム恒常性を制御する因子の一つが、鍋島氏の同定したα-Klothoです。1997年、鍋島氏はヒトの老化に似た多様な変異表現

型を示すマウスを発見し、α-Klothoを同定しました。以降、α-Klothoの作用機序の解明に取り組みます。その結果、エンドソームに蓄積されているα-KlothoとNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPaseの複合体が、細胞外カルシウム濃度の低下にตอบสนองして直ちに細胞表面へ移動し、Na<sup>+</sup>の濃度勾配や膜電位の変化が誘導され、腎臓でのカルシウムの再吸収・輸送、副甲状腺でのPTHの分泌、脳の脈絡膜を介した血液から脳

### ギリシャ神話の女神「クロトー」



ギリシア神話における運命の三女神「モイライ」(クロトー、ラケシス、アトロポス)の二柱で、長姉とされる。(鍋島氏提供)

脊髄液へのカルシウム輸送が誘導され、血液や脳脊髄液のカルシウム濃度が制御されることを示しました。また、細胞膜型のα-Klothoは、FGF23、FGFR1と複合体を形成し、カルシウム代謝制御の鍵を握るビタミンDの合成を抑えます。また、リンの再吸収を制御しています。これらの解析によりカルシウムの恒常性は時間軸に沿った多段階の反応の組み合わせとフィードバック機構で制御されていることを提唱しました。鍋島氏はまた、β-Klothoを同定し、β-Klothoが肝臓において胆汁酸を負に制御する機構や母体から胎児へのコレステロール輸送を制御する機構なども解明しています。

ギリシア神話において「クロトー」は人の運命を司る三女神の一つであり、生命の誕生に立ち会い、生命の糸を紡ぐ女神と伝えられます。遺伝子にKlothoの名をつけた鍋島氏は、生命の機能を維持するために欠かせないこの遺伝子に、女神の姿を重ねてきたようです。

その後も鍋島氏は現在にかけて、加齢や老化のしくみの解明といった基礎研究とともに、認知症の簡便な評価法の開発といった応用研究にも精力的に取り組んでいます。次ページからのLF対談をぜひお読みください。

# 生物学の基本命題を 解明しなければならぬと 考えたのです

## 複数の遺伝子から一つのタンパク質が つくられるなら、逆もある

**審良** ● 鍋島先生とは1980年代から1990年代、転写研究班のメンバー同士でよくお会いしたものです。とはいえ先生の研究分野は発生、次いで代謝で、私の分野は免疫となり、その後お会いすることもなくなりました。でも最近、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の研究をしていて、鍋島先生の代表的な研究内容であるKlothoの話がよく出てくるので、今回お会いするのを楽しみにしていました。

**鍋島** ● よろしくお願ひします。

**審良** ● 鍋島先生は1972年、新潟大学医学部を卒業されました。医者にならず研究者の道を進まれましたね。

**鍋島** ● 医学部に入ったけれど、授業はおもしろくありませんでした。医師として一人ひとりの患者に向き合うか、病気の本態の解明に挑むかの選択でした。幸い、私が学生時代を過ごした1960～70年代はDNAの二重螺旋の解明に引き続く生物学の躍動の時代でした。DNAの複製、転写、翻訳と続くセントラルドグマが解明され、トランスポゾンが見出されたり、多くの発見がありました。「生物は美しい。生命現象はおもしろい」、「生命の本質に迫りたい」、「生物学の基本命題を解明しなければならぬ」と考えたのです。基本命題は生物界の「統一性」と「多様性」と考え、統一性という名の手のひらに乗った多様性の解明を選択しました。多様性には種の多様性と生物を構成する細胞の多様性や機能の多様性があると考えたのですが、種の多様性に取り組む手立てが思い浮かばず、生物を構成する細胞や機能の多様性の理解、多様性が生み

出される仕組みの解明に取り組むこととしました。

**審良** ● それで、大学院に進まれたのですね。

**鍋島** ● ええ。ところが、自分のやりたいことをすぐにやらせてもらえるわけではない。教授とはテーマを巡って色々あったのですが、先輩の助言もあって、大学院のテーマを通して自分のやりたい研究につながる手技を学んでおくこととしました。

そうしたなかグロビン遺伝子がクローニングされ、DNA配列が報告されたのです。1975年のことです。「この方法で発生生物学に取り組もう」と決心しました。

**審良** ● 研究対象にしたのが、筋肉の収縮に関連するミオシン軽鎖タンパク質ですか。どうしてこれを対象に……。

**鍋島** ● 対象として筋肉の発生・分化メカニズムを選択しました。筋芽細胞から筋管細胞がつくられる過程は培養細胞でも再現でき明確で分かりやすく一人でも研究できると考えました。次にどの遺伝子を解析するかですが、ミオシン軽鎖1、3タンパク質のN端側は異なる配列ですが、C端側は同一で、しかもニワトリとウサギの軽鎖1タンパク質のC端側の配列を比較すると27個のアミノ酸変異があり、またミオシン軽鎖3同士を比べても、やはり27個の変異があり、しかも変異が入る場所も同じ、変異したアミノ酸配列も同じ。「もし、1と3が異なる遺伝子の産物なら、このようなことは起こり得ない。C端側は同じ遺伝子の産物にちがいない」。けれども、ニワトリとウサギのミオシン軽鎖1、3のN端側の一次構造は異なっており、異なる遺伝子領域にコードされている。「きっと未知の機構があるにちがいない」と考えました。(表紙に図解しています)

**審良** ● 当時、私もB細胞の膜型と分泌型の

ちがいに興味をもち、調べようと思いました。でも、どうやったらいいかわからなかった。

**鍋島** ● おっしゃる通りです。当時は遺伝子クローニングや遺伝子配列の決定などができるところは2、3箇所しかなかったと思います。私は、80年の末に癌研の村松正実先生を訪ね指導をお願いしました。当時の癌研は大変混み合っており、スペースがないと言われて新潟に帰ったのですが、「明日から来なさい」との電話があり、すぐに飛んでいき藤井先生の指導で一通りの実験手技を学び、幸運にもcDNAクローニングに成功しました。6ヶ月間の夢のような国内留学でした。新潟大学に帰り遺伝子実験室を立ち上げ、解析に集中しました。

**審良** ● ゲノムを読んだのですか。

**鍋島** ● すべて読みました。15キロ塩基です。その結果、選択的スプライシングの機構が浮かび上がりました。一つの遺伝子から複数のタンパク質が合成されることが証明できたのです。タンパク質の多様性を生み出す重要な仕組みです。1984年、ほとんど修正することなく『ネイチャー』に発表できました。

**審良** ● そもそもどうして、一つの遺伝子から複数のタンパク質が合成されるという発想が浮かんだのですか。

**鍋島** ● それは、利根川進先生が複数の遺伝子から一つの免疫グロブリンタンパク質が作られる仕組みを報告したからです。その仕組みがあるなら、逆に、一つの遺伝子から複数のタンパク質ができるのではないかと考え、タンパク質の配列を眺め、軽鎖1、3に行き当たったのです。

**審良** ● なるほど。当時、選択的スプライシングの研究の競争は激しかったのですか。

**鍋島** ● 大競争でした。僕たちと、フランスのパス

ツール研究所、米国ハーバード大学、国立衛生研究所(NIH)が競っていました。

**審良** ● 「自分の考えていることは、他に3人は考えている」という鉄則どおりですね。

**鍋島** ● 激しい競争のなか、ライバルの論文を査読する機会もありました。重要だったことに、多くの方々は他人を邪魔することなく公平に査読したようでした。

**審良** ● 平和は保たれたのですね。免疫の分野ではなかなかそうはなりません(笑)。

## 筋肉形成の「細胞系譜」を決定 いち早くノックアウトマウスを活用

**審良** ● その後、筋細胞の研究をさらに進められましたね。鍋島先生のいわばヒット作の一つだったろうと存じています。

**鍋島** ● ちょうどそのころ、MyoDファミリーという転写制御因子群が発見され、線維芽細胞にMyoDを発現させると筋肉細胞に分化することが発見されました。

**審良** ● 米国のハロルド・ワイントロップ氏によるものですね。私もあの発表が出たときは、こんなことがあるのかと驚きました。

**鍋島** ● 残念なことに彼は1995年にお亡くなりになりましたが、もし生きていればノーベル賞を受賞したことと思います。

私たちはミオシン軽鎖遺伝子の転写制御領域に結合する分子を解析していたのですが、その分子がMyoD/Myogeninだったのです。そこでMyogeninノックアウトマウスの作製を始めたのです。他の研究グループとの競争の末、Myf5と

MyoDが中胚葉の前駆細胞から筋芽細胞への決定を制御し、Myogeninが筋芽細胞から筋管細胞への分化を制御することが明らかとなったのです。筋細胞系譜における決定と分化を制御する遺伝子カスケードが決まったのです。同時にショウジョウバエで、因子の名称などは異なっているものの全く同じ仕組みで神経細胞が形成されることが報告されたのです。種を超え、臓器種を超え、同じ機構で制御される、「これ以上の発生分化のしくみはもう出せない。非常に重要な概念にたどりついたんだ」と思いました。

同時に私の研究室ではもう一つの重要な概念の提唱に取り組んでいました。非対称分裂の分子機構です。松崎さんはハエの神経発生に取り組んでいたのですが、解析していたタンパク質の染まり方に「偏り」があることに気づいたのです。解析の結果、神経幹細胞で発現するProsperoタンパク質が細胞質の一方に偏り、細胞分裂の際にProsperoがある細胞(神経細胞に分化)とない細胞(幹細胞に戻る)に分かれることを発見したのです。さらにこのProsperoの偏りをMirandaタンパク質が引き起こしていることもわかりました。「タンパク質の偏り」と「細胞分裂面の制御」の組み合わせにより非対称分裂が生まれるのです。非対称分裂がなければ生物を形作ることはできません。私が関わった第2の基本概念でした。

筋肉に話を戻しますと、Myogeninのノックアウト論文は日本から最初に『ネイチャー』に発

表されたものでした。

**審良** ● 日本初だったのですか。

**鍋島** ● ええ、私どもの論文が発表され、多くの方々から日本でも「できる」と思い、弾みがついたと思っています。今となっては「誰がやったか」は忘れられていますが(笑)。

**審良** ● 私は、ノックアウトマウスを使ってスクリーニングをかけて、MyD88という遺伝子に行き当たったりしました。

**鍋島** ● 先生のその研究、覚えてますよ。先生のラボでは一体幾つの遺伝子をノックアウトしたのだろうか?とも。

**審良** ● 「これ以上の発生分化のしくみはもう出せない」というところまで辿りついたとなると、その先どう進まれたのですか。

**鍋島** ● 研究室のメンバーからも、「この後どうするんですか?」と言われました。

## α-Klothoを起点とする カルシウム恒常性のしくみを詳らかに

**審良** ● 鍋島先生の研究の代名詞といえるKlothoの研究はどう始まったのですか。

**鍋島** ● 世界ではショウジョウバエ、線虫、それにマウスを対象にサチュレーションミュータジェネシス(全遺伝子変異誘発)が試みられていました。新しい予想を超えた現象やその責任遺伝子を探索して解析する方法です。小規模ですが我々も試みまして見つかったのがKlotho変異でした。

LF  
対談

京都大学 名誉教授 / 大学院医学研究科  
健康加齢医学講座 特任教授  
鍋島陽一氏

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





なべしまよういち  
**鍋島陽一氏**

●京都大学 名誉教授 / 大学院医学研究科 健康加齢医学講座 特任教授

1946年、新潟県出身。72年新潟大学医学部を卒業。76年医学研究科博士課程を修了、医学博士。同大学医学部助手、講師、癌研究会研究員、主任研究員を経て、87年11月国立精神・神経センター神経研究所遺伝子工学研究部長に就任。大阪大学細胞生体工学センター教授を経て98年、京都大学大学院医学研究科教授に。日本学術会議第20期、21期会員、京都大学附属ゲノム医学センター長、京大生命科学研究センター形成ユニット長を務め若手研究者の育成に尽力。2010年3月定年退職し、先端医療振興財団先端医療センター長に。2022年4月より京都大学大学院医学研究科健康加齢医学講座（寄附講座）特任教授、現在に至る。専門分野は分子生物学。Alternative splicing機構の発見、筋・神経系の系譜決定と分化、生殖幹細胞の振る舞いの解析、 $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klothoの発見を基盤とした恒常性維持機構の研究を通して「個体形成の根本原理の理解と機能維持の分子機構の解明」に取り組む。主な受賞歴は瑞宝中綬章、持田記念学術賞、日本学士院賞、日本内分泌学会マイスター賞、紫綬褒章、文部科学大臣表彰科学技術賞、武田医学賞、上原賞、ベルツ賞など。

**審良** ●私たちの研究室でも、ミュータジェネシスを推すグループと、ノックアウトからスクリーニングをかける私どものグループがありました。自分としてはノックアウトのほうが、どの遺伝子が表現型に関与するか初めからわかるからよかったです。

**鍋島** ●たしかに、ミュータジェネシスはランダム変異導入ですから、かけあわせの初期の段階で面白い現象や狙った変異に出会えば良いのですがなかなか見つからないと大変ではありますね。でも、大発見につながるのはミュータジェネシスの方ではないかと思っていました。

**審良** ●マウスを入れるケージがたくさん必要だし、お金はかかったでしょう。

**鍋島** ●一般にはそうです。私は当時、厚生省（現・厚生労働省）所管の国立精神・神経センターにいて、マウスを使うことについては恵まれた環境でした。そうしたなか、Klothoを見つけました。いわば偶然の産物なのです。

**審良** ●鍋島先生の最も代表的な業績はKlothoだと思っていたのですが……。

**鍋島** ●マウスを扱うことができればだれにでもできる方法ですが、問題はできた多数の変異マウスのどれを解析するかです。ここに研究者のセンス、考え方が出るので。私どもは発生異常を選ばず、生後に変異が現れるものを選んだのです。ここが勝負の分かれ目でした。また外来遺伝子の挿入部位を同定する仕組みに工夫があって、簡単に原因遺伝子を同定できました。とはいえ多彩な表現型がたった一つの遺伝子の異常によるものだったことには私も驚きました。しかも老化のような症状が生じることから有名になってしまい、いまも「ナベシマ＝

Klotho」になっているのでしょうか。

**審良** ●なっていると思います（笑）。

**鍋島** ●Klothoの機能の解析が進んだのは、 $\alpha$ -Klothoの変異表現型と、FGF23の変異表現型がそっくりだったことがきっかけでした。この二つは、機能的クロストークと分子間相互作用をしており、 $\alpha$ -KlothoはFGF23のシグナル伝達に必須だったのです。そのシグナルの行き先は活性型ビタミンDの合成を担うシトクロームP450ファミリー27（CYP27）です。また $\alpha$ -Klothoは腎臓におけるリンの再吸収制御にも関わります。

**審良** ●この経路がうまく働かないと、ビタミンDはどうなるのですか。

**鍋島** ●大量につくられてしまいます。つまり、 $\alpha$ -Klotho / FGF23はビタミンD合成を負に制御していたのです。

**審良** ●えてして、ネガティブな制御因子が失われるほうが、影響は大きいんですよね。

**鍋島** ●ええ。じつは、活性型ビタミンDが過剰だと、脂肪が分解されて萎縮してしまいます。同時に活性型ビタミンDは重要な糖代謝制御因子でもあります。 $\alpha$ -Klothoが欠失すると活性型ビタミンDが過剰につくられ、電解質、糖質、脂質代謝、エネルギー代謝が異常となります。

**審良** ● $\alpha$ -Klothoは、カルシウムの恒常性にも重要なはたらきをもっているのですよね。

**鍋島** ●そうです。わかったことは、細胞外カルシウム濃度が下がるとKlothoと $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseの複合体が細胞表面に移動し、 $\text{Na}^+$ の濃度勾配の変化により腎臓や脳の脈絡叢でのカルシウムの再吸収や輸送が起こり、副甲状腺ホルモンの分泌が誘導され、さらにビタミンD合成が

制御され、カルシウム濃度が上昇します。そしてカルシウム濃度が上がるとこの応答は止まります。生命は細胞外・血中カルシウム濃度を常に一定に保たなければなりません。重要なことに、「秒～分」の早さで $\alpha$ -Klotho・ $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPase複合体が細胞膜に移動し、「分～時間」の早さで副甲状腺ホルモンが分泌され、「時間～日」のスパンでビタミンDが作動します。これらの三つの経路が相互に反応し制御し合うことにより絶えずカルシウム濃度が一定に保たれていると提唱しています。

**審良** ●鍋島先生は、 $\alpha$ -Klothoに続いて、 $\beta$ -Klothoの同定と機能解明もされましたね。

**鍋島** ●はい。 $\beta$ -KlothoはFGF19と共役して肝臓で胆汁酸・コレステロールの代謝制御を担っています。 $\alpha$ -Klothoがミネラルの恒常性を保つのととても似たくみで、 $\beta$ -Klothoは脂質の恒常性を保っています。審良先生のNASHの研究でも、 $\beta$ -Klothoは出てくるとしています。

**審良** ●よく出てきます。

**鍋島** ●必要とあればマウスをさしあげます。

### 老化研究で認知症は最大のテーマ

**審良** ●鍋島先生は、2022年4月より京都大学医学研究科の健康加齢医学講座で特任教授をされています。いまの研究はどういったものですか。

**鍋島** ●Klothoに関連する研究に加えて、新たに認知機能の低下をできるだけ抑えるための医療イノベーションに取り組んでいます。具体的には音声認識人工知能を用いて高齢者の認知機能を6～7分ほどの電話応答で測るサービスに関する共同研究をNTTコミュニケーションズとしています。認知症では、軽度認知障害（MCI）とよばれる段階での早期の気づきがすべてといえるほど大切です。ですから、いつでも、どこでも、だれでも簡単に受けられる判定技術が必要なのです。現在、電話応答サービスの高度化、血液診断法の開発、認知機能の低下をもたらすリスク因子の解析、介入法の開発に取り組もうとしています。

それで審良先生、認知症の一番のリスク因子

はなんだと思いますか。

**審良** ●なんでしょう……。

**鍋島** ●Lancetによりますと若いときの教育不足なのです。

**審良** ●若いとき、頭を使っていなかったとなるとよくないわけですか。

**鍋島** ●はい。「成績はともかく、若いときに頭を使いなさい」がメッセージです。

**審良** ●そもそも、認知症の研究をされるようになったのはどうしてでしょうか。

**鍋島** ●以前より、「認知症は将来かならず大きな問題になる。老化研究で認知症は最大のテーマとなる」とずっと思っていたものの、どこから手をつけてよいか見えませんでした。そうしたなか、星美奈子さんという東大理学部出身の方が私の研究室にきました。星さんは、アルツハイマー病の原因物質と考えられているアミロイド $\beta$ フィブリルが多いにも関わらず発症しない方が多くいることに疑問を抱いたのです。そして、アミロイド $\beta$ が30個ほど重合した重合体が神経細胞死をもたらすことを見だし、アミロソフェロイド（ASPD）と名づけました。ついでASPDが神経細胞で発現している $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPase a3サブユニットに結合し、その機能を障害して神経細胞死を起こすことを突き止めました。抗ASPD特異抗体やASPDとa3サブユニットの結合阻害剤の開発など、治療法の開発に発展すると期待しています。

また、NTTコミュニケーションズとの共同研究の開始もベストタイミングでした。医療イノベーションはデジタルメディスン、デジタルヘルスへと展開する時を迎えているのです。

### 研究の女神は楽観主義者に微笑みかける

**審良** ●振り返られてみて、鍋島先生のなかで、ここまで最も中心的な研究はなんだだったでしょうか。

**鍋島** ●やはり発生分化のしくみの解明に向けて最初に取り組んだ筋細胞の研究です。このしくみの研究には自分なりに納得しています。一方、ラボに参加してくれたスタッフには「自分のやりたいことを」と言い続けました。そして多くの生命現象に取り組む中で全体の姿が垣間見える



ようになってきたのです。本日紹介できなかったことが沢山あります。みなさん素晴らしかった。私はそれを楽しんでいたので。とても一筋の道とはいえませんが、

**審良** ●私もいろいろなことをしてきたけれど、最後になにか一つ自分がやったといえるものがほしいと思い、Toll様受容体のシグナル伝達経路の研究に取り組みました。それ以前、岸本忠三先生（千里ライフサイエンス振興財団名誉理事長）の研究室でやっていた研究はやっぱり岸本先生のものであり、自分のものとは思いませんでした。

鍋島先生は、どんなことを思いつけながら歩んでこられたのでしょうか。

**鍋島** ●私には先生にとっての岸本先生のような存在はありません。それはそれで大変だろうなと思いつつ、羨ましいと感じていました。「科学の歴史に位置づけられることをやりたい」「基本

命題の解明に貢献したい」ということはさきほど言いましたが、もう一つ、「研究の女神は楽観主義者に微笑みかける」とも思ってきました。何事も楽観的にやってきました。そして「失うものなど何も無い、捨てる神あれば拾う神あり」とも。もちろん多くの素晴らしい先生方との触れ合いは貴重なものですが、でも何があっても頼らないと。ある意味での一匹狼、背水の陣でした。

**審良** ●若者にどんなことを伝えたいですか。

**鍋島** ●よく「運鈍根感」が大切だと言っています。「愚鈍に、時には感性鋭く、絶えず根気よく、そして心の準備のあるところに時折舞い降りる幸運を味方にして」と。そして「幸運を捕まえられるかどうかはあなた次第です」とも言っています。私は幸運の女神との二人三脚でした。

**審良** ●今日は、多岐にわたるお話をありがとうございました。

（対談日 / 2024年7月3日）

### あきらみずお 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ラ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、高松宮妃癌研究基金学術賞、ロベルト・コッホ賞、紫綬褒章、朝日賞、恩賜賞・学士院賞、米国科学アカデミー会員、文化功労者、慶應医学賞、ガードナー国際賞、日本学士院会員。



科学ジャーナリスト 瀧澤美奈子 が科学研究の第一線を訪ねてレポート

# 生命科学のフロンティアその89

## 見たものを短期記憶する脳のしくみを霊長類で探求 神経細胞の活動を自在に一時停止させる独自技術で脳のしくみを明らかに

脳を探る技術が洗練度を増している。狙った神経細胞を化学物質ですみやかに一時停止させる化学遺伝学などにより、見たものの短期記憶に前頭葉の一部が必要不可欠な役割を果たしていることが突き止められた。量子科学技術研究開発機構の主幹研究員、平林敏行さんに話を聞いた。

### 脳はネットワークを組んで機能を果たす

買い物で欲しい商品を比較したり、運転中に道路標識に注意を向けたり、日常の中で見たものの色や形を短時間覚える場面は無数にある。これは「視覚の短期記憶」と呼ばれる脳の機能であり、障害されると著しい不便を生じる。じつはこのタスクに重要とされる脳の領域は30年以上前から知られてきた。こめかみあたりにある「側頭皮質前部」という場所だ。大脳皮質の4つの葉のひとつである側頭葉のなかの最前部に位置している。

側頭葉は、ものや顔の認識、記憶、言

語理解、音の処理などに深く関わっている。特に前方に行けば行くほど、より複雑な処理をする領域となっていて、側頭皮質前部は「ものの認識のついでにそれを覚えておく」という機能を持っていることが、30年前から理解されてきた。

しかし一般に、脳はひとつの機能を一箇所だけで担うことはほとんどなく、脳の別の場所とネットワークを組んで機能を果たしている。そう考えると、この側頭皮質前部が、一体、どことネットワークを組んで、どのような情報を、いつやり取りすることで、見たものを覚えているのだろうか？という疑問が沸く。

これに対し、世界でも他に類を見ない

先進的なツールを使うことで答えを出したのが量子科学技術研究機構 量子医科学研究所、脳機能イメージング研究センターの平林敏行主幹研究員らの研究チームである。

### 前頭葉でイメージを保つことで短期記憶していた

どのような実験で、何を明らかにしたのかを以下に紹介しよう。実験は、ヒトの脳機能に迫るため、げっ歯類ではなく、よりヒトに近い脳の機能と構造を持つ霊長類であるマカクというサルを使って進められた。

サルに次のような課題をさせる。サルの手が届く距離にコンピュータの画面を置き、複雑な図形を一瞬出した後に消す。そしてその約5秒後に、先ほどと同じ図形と違う図形を同時に出す。サルが先ほどの図形の方を選んで画面をタッチすると、正解としてジュースがもらえる。これを何度も繰り返す。出てくる図形は11種類。毎回ランダムに変わるしくみになっている(図1)。

まず、脳の活動領域を大雑把に把握するため、サルがこの課題に取り組んでいる時に<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>OPETと呼ばれるイメージング手法を使って、見た図形を覚えている時の全脳の活動を捉えた。<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>OPETとは、水の中の酸素原子を放射性酸素の

<sup>15</sup>Oで目印にして、その信号をPET(陽電子放出断層撮影)検査で検出する手法。血流量が測れる。血流量が多いところほど脳が活発に活動しているため、見た図形を覚えている時のサルの脳の活動箇所がわかる。

すると結果は、定説どおり側頭皮質前方部の活動が見えたのに加えて、今回初めて「眼窩前頭皮質」が活動していることが分かった。眼窩前頭皮質は前頭葉のなかにあり、目の上あたりに位置する。側頭皮質前方部よりもさらに高次の領域に当たる。

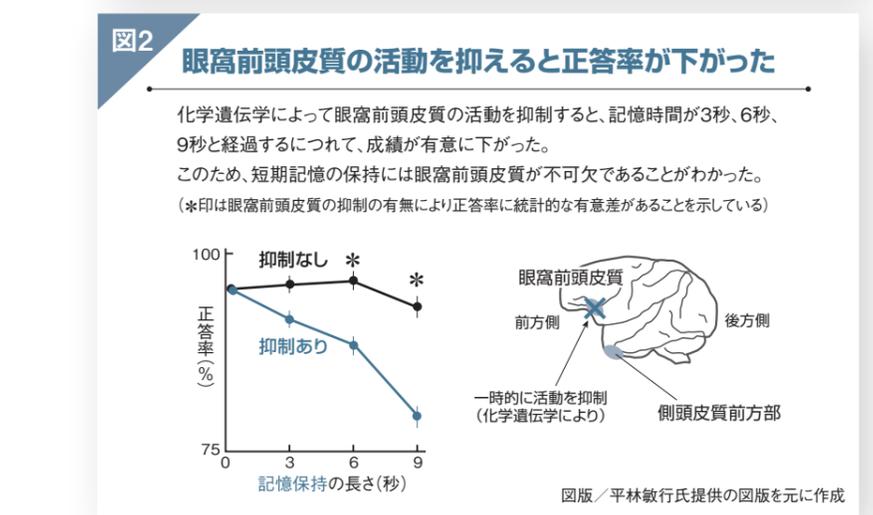
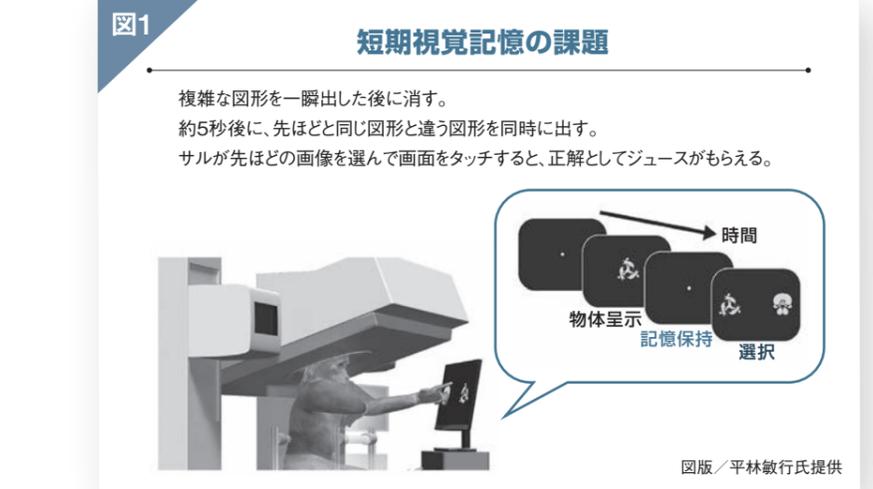
この結果は少し意外だったという。「眼窩前頭皮質はもともと情動、価値、あるいはそれに基づく意思決定をする時に活動する領域だとされていて、あまり記憶に関わるとは言われていなかったのです。眼窩前頭皮質と側頭皮質というのが、短時間覚えておく時のネットワークだということを初めて同定したのです」と平林さんは話す。

次に平林さんたちは、「化学遺伝学」という手法を使って、機能を探ることにした。原理は後ほど述べるが、この技術はピンポイントで狙った場所の脳活動を一時的に止めることのできる技術だ。

眼窩前頭皮質の活動を止めると、最初の画像を消してから選択画像を出すまでの時間、つまり記憶時間に相当する時間が3秒、6秒、9秒と長くなるにつれて記憶の成績がどんどん下がった。ただし、0.3秒と短い記憶時間では正答率が保たれることから、サルは図形を知覚できなくなったのではなく、眼窩前頭皮質の活動を止めたことで、記憶ができなくなったことが分かった(図2)。

「眼窩前頭皮質は見たものを覚えておくのに必要不可欠だとわかったわけです。これを因果性と呼ぶのですが、とても大事な概念です」

では、眼窩前頭皮質と側頭皮質はどのような役割分担をしているのだろうか。そこで次に、眼窩前頭皮質の活動を止めた



状態で、全脳の活動を<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>OPETで調べた。

すると、人為的に止めた眼窩前頭皮質だけでなく、なんと入力側であるはずの側頭皮質前部もつられて活動が下がっていた。つまり、ネットワーク全体がダウンして、記憶できなくなっているらしいことが見えてきた。では一体このとき、一つ一つの神経細胞(ニューロン)には何が起きているのだろうか？

そこで、次に平林さんは、つられて活動が下がった側頭皮質前部に電極を刺して、一つ一つの神経細胞の活動を記録する電気生理学の計測を行った。

側頭皮質前部のニューロンは特定の図形を提示したときに大きく反応した。

これは外から入ってきた視覚情報を「見ている」状況だ。これらのニューロンは、その図形が消えてそれを「覚えている」時も活動を維持した。次に、眼窩前頭皮質を止めて、同じ図形を提示して同じニューロンの活動を記録すると、「見ている」時の活動は変わらず、その後の「覚えている」時期の活動だけが弱まるのがわかった。そして、眼窩前頭皮質を人為的に止めなくても、サルがたまたま間違えたときは、やはりこれと似た活動の変化が見られた。「眼窩前頭皮質を止めたときに頭のなかの図形の『イメージ』がぼやっとしてしまうということじゃないかというのを、ニューロンレベルで見ることができた」と平林さんは話す。まとめると次のようになる。



平林敏行(ひらばやし としゆき)氏

2003年東京大学大学院医学系研究科医学博士課程単位修得済退学。04年同大学大学院医学系研究科助手。06年学位(医学博士)取得(東京大学大学院医学系研究科)。13年同講師。15年(国研)放射線医学総合研究所分子イメージングセンター主任研究員。16年(国研)量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部主幹研究員。24年より同機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究センター コネクティブ&トランスレーショナル研究センター 主幹研究員・センター長

たとえばネコの絵を見た時、視覚情報はまず側頭皮質の後ろの方に入り、後ろから前への情報の流れによって処理され、側頭皮質前頭部で「ネコだ!」と認識する。これは脳科学で低次から高次の領域へと上がる「ボトムアップ」と呼ぶ情報の流れで、30年来分かっていたことだ。

一方、ネコの絵が消えた後に、眼窩前頭皮質は、側頭皮質前方部に「画像情報はネコだよ、ネコだよ」とそのイメージを教え続ける。つまり、視覚情報を眼窩前頭皮質で維持し続け、それを高次から低次へと伝える「トップダウン」の情報の流れがあるために、見たものの短期記憶ができるのではないかと考えている。

これが今回初めて見つかったことである。成果は2024年7月10日に『Nature Communications』に発表された ※1。

今後の臨床応用への期待は、たとえば認知症の患者さんに対して磁気刺激などによって、眼窩前頭皮質と側頭皮質前方部のネットワークの活動を上げる方法が確立されれば、短期記憶が回復できるようになるかもしれない。

### 化学遺伝学のしくみ

今回の研究のように、脳の特定の機能を調べるのに①イメージング、②化学遺伝学、③電気生理で神経活動を記録、という3つを組み合わせる研究手法はとても強力だ。まずどこが活動しているかを①イメージングで探し、次にイメージングで捉えた場所の活動を②化学遺伝学で止めてその影響を調べる。そしてさらに細かい情報を、やはりイメージングで捉えた場所の③神経細胞の活動で調べられる。

3つの組み合わせは短期記憶だけではなく、ありとあらゆる機能に関して使えるため、基本的な脳の原理や疾患の理解に幅広く役立つ。今後同じ手法を使って、さらに多くの成果が期待される。

※1 Hirabayashi, T. et al. Nat Commun. 2024 Jul 10

霊長類を使って、3番目のイメージングで捉えた場所の神経細胞の活動を記録して、精緻に探求できる研究チームは世界でも数グループしかない。そしてこれに2番目の化学遺伝学を組み合わせることができるのは、世界でも平林さんたちの研究チームだけである。

以下に化学遺伝学の原理を紹介しよう。

化学遺伝学は、神経細胞に存在している受容体の性質を利用する。受容体は鍵穴、薬は鍵をイメージするといふ。神経細胞の受容体の中には、この受容体に結合する薬(鍵)が来ると神経活動を止めるような受容体(鍵穴)がもともと存在する。

化学遺伝学では、この自然な受容体を改変して人工の鍵穴をつくる。それには、人工受容体の遺伝子をコードしたウイルスベクターを、目的の脳の領域に注射しておく。こうして人工の鍵にだけ結合するように改造した人工受容体を、特定の脳の領域にだけ発現させる。次に、この人工受容体に合致する人工の鍵(アゴニストと呼ぶ)を静脈投与すると、人工受容体を設置した脳領域の活動だけを選択的に止めることができる。停止時間はアゴニストが脳から自然に排出されるまでの約2時間だ。

ちなみに化学遺伝学と似た手法として、光遺伝学という技術も脳の狙った領域の活動を一時的に止められる。こちらやはり人工受容体を導入しておくが、アゴニストではなく光を当てたときにだけ神経細胞の活動を止めたり上げたりできる。化学遺伝学と違い、オン/オフをすばやく切り



### 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』(ベレ出版)、『深海の不思議』(日本実業出版)、『植物は感じて生きている』(化学同人)、『150年前の科学誌「NATURE」には何が書かれていたのか』(ベレ出版)など多数。

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

替えられる点が長所だが、光の届く範囲しか制御できないため、霊長類のような大きな脳の制御には向かない。つまり、霊長類の場合には、化学遺伝学を使わないと、行動に変化を与えるような大きな神経活動の制御が難しく、化学遺伝学の方がより適している。

### 原理を追及する基礎研究と認知症に役立つ臨床研究を二足の草鞋で

平林さんには今後やりたい研究が大きく二つあるという。

一つは今回の方法を応用して、より難しい長期記憶のネットワーク解明に挑むこと。

もうひとつは、今回の研究とは全く別だが、認知症の患者さんの症状の原因になっている回路を解析で捉え、サルで化学遺伝学を使ってその回路を操作したときに同じ症状が出るかを確かめた上で、もう一度実際の患者さんに戻り、外からの磁気刺激で認知症の症状を改善することを目指している。これは新しく始まった国家プロジェクト ※2 として採択された。

「脳の基本原理を追及する基礎研究も非常に重要で面白いですが、本当に認知症で困っているという切実なニーズにも応えたいので、ぜひ二足の草鞋で駆けて行きたいと思います」と熱く語った。

※2 AMED脳神経科学統合プログラム (個別重点研究課題)

## 第3回 千里ライフサイエンス「AKIRA塾」

# 何をやっても時間は過ぎる

2024年7月22日(月)、第3回「AKIRA塾」を千里ライフサイエンスセンタービル 千里ルームAで開催しました。お迎えしたのは京都大学の成宮周氏。「何をやっても時間は過ぎる」という題の講演で、Rhoの作用発現と標的タンパク質などの研究を振り返るとともに、審良静男理事長との一問一答にに応じていただきました。懇親会では参加者たちとの語り合いが繰り広げられました。



### 成宮周氏

京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター長、京都大学大学院医学研究科創薬医学講座特任教授、京都大学名誉教授、(公財)神戸医療産業都市推進機構 理事長

1979年京都大学大学院医学研究科博士課程修了、英国ウェルカム研究所研究員、京都大学医学研究科長・医学部長などを経て、現職。研究分野は薬理学、生化学など。

### 「大事なことをしなさい」と告げられ Rhoによるシグナル伝達のしくみを解明

成宮氏は京都大学医学部卒業後、内科での研修を経て、大学院で医化学の研究をします。「モノに親しむ」よさを覚え、「生理的意義のあるモノをどうしたらつかめるか」と考えたといいます。答を探しながら、英国留学を経て、師事してきた早石修氏の研究室の助手となりますが、早石先生退官後、一人となり、30歳中頃の「すきま時代」を「自分はなにをすべきかを考え、もがいて過ごしました」。その中で、トロンボキサンA2の血小板作用の解析と受容体の同定で結果を出します。これは、トロンボキサン受容体を含む8種のプロスタグランジン受容体の発見に繋がりました。

上記のトロンボキサン研究だけではなく物足りなさを感じていたところ、おなじく京都大学医学部の研究者で、分子神経科学の創始者の一人である沼正作氏から電話での会話で「何をやっても時間は過ぎますよ。できるだけ大事なことをしなさい」と言われます。「本質的なことはなにか」と考える成宮氏。そして決意したのは、沼氏らが実現していない「細胞内に伝えられたシグナルが、増殖、移動、分泌などの細胞反応を起こすメカニズムの解明」でした。シグナル伝達に数々の毒素が関与することが報告されるなか、成宮氏はボツリヌス毒素に着目。研究を進めた結果、ボツリヌス菌体外毒素C3が、GTP結合タンパク質Rhoと結びつくと、翻訳後修飾のひとつADPリボシル化を引き起こすこと、これによりRhoは不活性化されアクチン細胞骨格が消失することを見出しました。逆にRhoは活性化型では、アクチオシンの収縮に関与するROCKや、アクチン重合を促進するmDiaといった標的タンパク質を使ってアクチン骨格を誘導することをつきとめます。国内外の研究者とともにRhoを中心とするシグナル



講演全景

伝達の全体像を解明したことを省み、「考え続けることは大事です」と成宮氏。わかるまで問い、どんなことも身近な問いとして考えることを指すことば「切問而近思」を紹介し、講演を締めくくりました。

### 自分は何をしたいか考えそして自分を信じる

講演後、審良理事長からの問いに成宮氏は応えます。

審良 ● 「研究で辛かったことは？」

成宮 ● 「Rhoの研究で海馬長期増強現象(LTP)について発見し、神経のことを詳しく聞こうと(米国の) 大家に尋ねたものの相手にしてくれませんでした。いま(樹状突起の)スパインのモルフォロジーは大事になっており、なんでちゃんとやらなかったのかと」

審良 ● 「逆に楽しかったことは？」

成宮 ● 「ずっと考えているなかで、ひらめくことですね」

審良 ● 「よい研究者になるための秘訣はなんですか？」

成宮 ● 「自分は何をしたいのか考えること。そして自分を信じることです」

### 逃したら一生後悔する機を逃さない

参加者と成宮氏の語らいが意見交換会で繰り広げられました。講演で成宮氏が披露した、トロンボキサン研究に使う期限切れ血小板の大量供与を、初対面の日本赤十字社社長に直訴した逸話をめぐり、参加者が「研究の転機になったのでは」と聞くと、成宮氏は「この機を逃したら一生後悔すると思って。あれがなかったら今日はありませんよ」と笑顔で応じていました。



懇親会会場

千里ライフサイエンスセミナー W1

# 「医療と生命科学におけるAI活用」

人工知能(AI)の技術開発が進み、医療や生命科学でのその活用が広がり、医療・生命科学でもデジタル・トランスフォーメーション(DX)が注目されている状況です。2024年5月10日(金)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た本セミナーでは、医療・生命科学分野のAI活用の牽引者6名に、研究・病院運営・診療などの多様な観点から講演をしていただきました。会場とオンライン合わせて600名を超える参加応募があり、本テーマの関心の高さを感ぜられるセミナーとなりました。



登壇する川崎良氏

## 創薬変革へプラットフォーム構築「タンパク質言語モデル」の活用

開会に際し、千里ライフサイエンス振興財団の理事長の審良静男が挨拶。「本セミナーはAIが医療・生命科学にもたらす革新に焦点を当てるもの。各講演者にAIの可能性と課題について講演いただけたと思います」と期待しました。

はじめにコーディネーターより、産業技術総合研究所の坂無英徳氏が、体調不良で欠席した辻井潤一氏に代わってAI研究の状況を概説。高品質医療や高度分析にAIが必要で、発見の加速や真理への接近の可能性があるという見解を示しました。

講演ではまず、京都大学/理化学研究所の奥野恭史氏が「AIは創薬を変革できるのか」という題で登壇しました。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)で露見した日本の創薬の遅れを指摘。理化学研究所では創薬DXプラットフォームを構築し、創薬ターゲット探索ではAIを用いたネットワーク解析で疾患特異的な遺

伝子ネットワークを抽出していると紹介。肺がん患者の予後の差異から、要因遺伝子ELK3を見出した成果などを例示しました。化合物創出では分子生成AIで標的タンパク質に対する化合物の自動生成も例示しました。AIの精度向上が今後の課題とし、データ集積の重要性を述べました。総合的な創薬DXプラットフォーム構築の提案もしました。

産業技術総合研究所/北里大学の齋藤裕氏は、AIを用いたタンパク質・核酸デザインを主題としました。タンパク質は文字列や画像で扱えるデータとしたうえで、指向性進化の従来法に機械学習を導入して緑色蛍光タンパク質の黄色への機能改変の事例を紹介しました。応用展開先としてバイオモノづくり、バイオ医薬品開発、ロボティクス融合も列挙しました。また独自の「タンパク質言語モデル」で少量データから高効率に機械学習をおこなうための表現学習を進めていることを紹介。モデルの有用性と有望性を強調しました。RNA設計では、AIによる翻訳速度向上を通じたタンパク質異種発現の効率化を紹介。精密制御にも取り組んでいることを伝えました。

## 実験をプログラミングするロボティクス「AIホスピタル」の多様な取り組み

理化学研究所の高橋恒一氏は、「ロボティクスバイオロジー」を主題としました。開発に参画した「LabDroidまほろ」を用いた産学6拠点間の遠隔作業の実証を紹介。実験プロトコル記述言語「LabCode」も開発し、一つのプログラムで多数のロボット・機器・計算機を連動できる「共通言語」の構築を報告しました。理化学研究所での次世代型実験ロボットシステムの開発も紹介。これら技術の成果として完全自律継代培養や、iPS細胞分化誘導条件の自動発見の実用化を挙げます。AI関連では、大規模言語モデル(LLM)で実験ロボットの駆動プログラム自動生成ができたこ

日時/2024年5月10日(金)10:30~16:20  
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/  
辻井潤一氏 産業技術総合研究所 情報・人間工学領域 フェロー  
坂無英徳氏 産業技術総合研究所 人工知能研究センター 総括研究主幹

### Program

- AIは創薬を変革できるのか  
京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻  
ビッグデータ医学分野 教授/  
理化学研究所計算科学研究センター 部門長 奥野恭史氏
- AIが導くタンパク質・核酸デザイン  
産業技術総合研究所 人工知能研究センター 特定フェロー/  
北里大学 未来工学部 教授 齋藤 裕氏
- ロボティクス・バイオロジーによる生命科学の加速  
理化学研究所 生命機能科学研究センター  
バイオコンピューティング研究チーム チームリーダー 高橋恒一氏
- 阪大病院が取り組むAIホスピタル—課題と展望—  
大阪大学大学院医学系研究科 公衆衛生学 教授/  
大阪大学医学部附属病院 AI医療センター 副センター長 川崎 良氏
- AI活用における医療画像と医療機器の課題  
産業技術総合研究所 人工知能研究センター  
機械学習機構研究チーム チーム長 野里博和氏
- 病理診断におけるAI  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 情報病理学 教授  
亀田総合病院 臨床病理科 特任包括部長 福岡順也氏

### ●交流会



コーディネーターの坂無英徳氏



奥野恭史氏



齋藤裕氏



「おわりに」で総括された村川正宏氏



高橋恒一氏



川崎良氏



質疑応答



野里博和氏



福岡順也氏

とを披露しました。今後の技術的課題として、基盤モデルへの身体性の付与を挙げました。

大阪大学の川崎良氏は、医学部附属病院での「AIホスピタル」の取り組みを紹介しました。AI活用の三つの柱を提示。一つ目は業務支援で、事例としてAI問診を活用した患者プロフィールの作成・管理や、自律型自動運転モビリティサービスの実証などを紹介しました。二つ目は診断支援で、患者の視線を使った認知症検査でのAIスクリーニングの活用や、未熟児網膜症リスクのAI推定などの事例を挙げました。三つ目は医療情報の利用で、大阪臨床研究ネットワーク連携病院の複数機関と連携し、画像・臨床データ・分析データのデータベース化や連携を紹介しました。2025年完成予定の統合診療棟でのAI活用の拡充も予告しました。

## データ数の少ない科に「転移学習」を適用 AI病理診断に影響する「正解データ」問題

産業技術総合研究所の野里博和氏は、医療画像と医療機器でのAI活用を主題としました。日本でも実臨床でAI活用はされているものの、対象は放射線科と消化器内科に偏っており、背景に質・量的にデータ収集が容易かどうかがあると指摘。検査・症例数が少ない、また医師の負担が多い診療科でこそAI診断支援技術を必要としました。課題解決のため、学習知識を別領域の学習に適用する「転移学習」の技術を利用した画像基盤モデルの研究

開発をおこなっていることを紹介。深層学習モデルの構築を容易化していることを伝えました。成果例として、泌尿器科での膀胱内視鏡診断支援を、動画を踏まえて挙げました。最後に医師にAI研究への参画を呼びかけました。

長崎大学/亀田総合病院の福岡順也氏は、病理診断におけるAIの活用を主題にしました。病理診断は顕微鏡とスライドガラスを用いた観察が中心であり、特に細胞診断という分野では三次元的な情報が必要とされるため、完全なデジタル化には至っておらず、特に日本がこの分野で世界に比べて遅れを取っていることを指摘しました。その上で、AIの応用例として、前立腺がんの診断に使用される医療機器モデルや、結核菌の検出モデル、癌細胞の割合を算出するモデル、診断の難しい間質性肺炎におけるセグメンテーションモデルの開発と実用化が紹介されました。また、病理診断や画像診断における判断のばらつきについても言及し、AIの診断精度に影響を与える「正解データの設定」の重要性を問題提起しました。福岡氏は、多数決で得られた結果が必ずしも正解とならないことに触れ、今後のAI開発における新たな視点として強調しました。また、ADSP (Asian Society of Digital Pathology) の発足についても報告され、アジアにおける病理AIの発展について述べました。

おわりに、辻井氏に代わって産業技術総合研究所の村川正宏氏が総括し、データの補完、人間の関与、データの統合・最適化といった今後の方向性を掲げ、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 W2

# 「体細胞モザイク研究を通じた疾患・老化の理解」

変異を獲得したクローンにより形成される体細胞モザイクが、加齢や炎症、飲酒や喫煙にともなう現象であることが明らかにされ、発がんのみならず、さまざまな疾患の発症などに関わっていることがわかってきました。7月9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を会場にウェブ配信もおこなわれた本セミナーでは、クローン性造血やクローン進化などを主要テーマに、先端研究を担う6人の演者が登壇し、最新の研究成果や知見を発表しました。会場とウェブ合わせて464名の参加申し込みがありました。



登壇する南谷泰仁氏

## 多様な因子により生じるクローン性造血に着目

冒頭、審良静男理事長が挨拶。乳腺、造血系、口腔・咽頭、食道、呼吸器、子宮に及ぶさまざまな組織での体細胞モザイクに関する最新研究を拝聴できるとの期待を寄せました。

「はじめに」で、コーディネーターをつとめた京都大学の小川誠司氏が体細胞モザイクについて概説。遺伝子変異をもつクローンが加齢に伴い生じ、さまざまな臓器でモザイクが形成され、がんだけでなく各種疾患に影響することを伝えました。

講演ではまず、おなじくコーディネーターの東京大学の南谷泰仁氏が、クローン性造血の話題で登壇しました。クローン性造血の発生寄与因子に関し、健常者では加齢にともない拡大クローンが増加する一方、クローン多様性は低下することを紹介。変異により発生の年齢依存性やクローン増大の速度が異なることも伝えました。



会場全景

遺伝的素因としては *TET2* などのほか、*JAK2* イントロンや *TCL1A* に存在する変異体の関与を述べました。治療後の知見も提供し、骨髄異形成症候群に対するアザシチジン治療後の腫瘍と異なるクローン性造血などを例示。クローン性造血の拡大刺激や自律的拡大が継続した場合、ドライバー変異であれば腫瘍化するとの見方も示しました。

筑波大学の坂田(柳元)麻実子氏は、クローン性造血を母地とするがん治療開発を主題としました。クローン性造血から発症するモデル疾患として、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)を挙げ、*TET2* 欠損胚中心B細胞がAITL腫瘍細胞の支持に重要であることや、一細胞解析では同細胞は暗帯・明帯にある胚中心B細胞の性質を兼ね備えることを紹介。さらに、一細胞解析データを用いた細胞間相互作用解析により、CD40-CD40LGシグナルを治療標的に定めたことなどを伝えました。また、肺がんについて、*TET2* 変異ミクロイド細胞がん細胞を刺激すると、がん細胞から血管内皮増殖因子A(VEGFA)が出て腫瘍血管の増生が促されるというモデルを紹介。着目する治療標的薬候補としてエンブレリン抗体を挙げました。

## 食道がん、乳がん……各部位のがんとクローンの関連性が明らかに

京都大学の横山頭礼氏は、食道・咽頭・頬粘膜にスポットを当てます。食道について、思春期以前よりドライバー変異が生じており、加齢とともに規模・数が増加し、飲酒・喫煙が大きく起因して、*TP53* 変異を有するクローンががん化することを説明。咽頭については、個々のヨード不染がドライバー変異の変異クローンを可視化しており、*TP53* の2ヒット変異と、3番・9番染色体のコピー数



コーディネーターの南谷泰仁氏(左)と小川誠司氏(右)



坂田(柳元)麻実子氏 横山頭礼氏 西村友美氏 吉田健一氏 中岡博史氏

異常の獲得ががんの起源になっているとの見解を示しました。正常頬粘膜におけるクローン拡大を用いて食道がん予測モデルを確立しようとしていることも伝えました。最後に共通がん誘発因子の長期的暴露によるフィールドがん化の概念を紹介しました。



質疑応答

福井赤十字病院の西村友美氏は、乳がんに関連クローン進化の歴史を主題としました。正常乳管上皮における閉経後の変異蓄積速度低下や出産経験者での変異数減少を紹介。乳がん進化の歴史解明の話題では、4症例で祖先クローンが最初のドライバー変異として *der(1;16)* 転座を獲得していたことを紹介。転座獲得時期は閉経前後の症例とも思春期前後と推定されるも、後者では乳がん発症時に非がんクローンの拡大を認めないことから、閉経で非がんクローンが消退することを示唆しました。*der(1;16)* は思春期以降に生じた非がんクローンが広範囲に拡大する重要因子との考えも述べました。研究解明が進めば、発症予防や早期発見・治療への寄与が期待されると結びました。

## 正常とがんの細胞で遺伝子変異を比較 時空間的にクローン性増殖を捉える

国立がん研究センターの吉田健一氏は、正常気管支上皮におけるクローン進化を主題としました。非喫煙者ではほぼ均一な数の遺伝子変異がSBS1、SBS5などの内因性変異獲得プロセスで蓄積し、喫煙者ではSBS4などの変異が増え、細胞ごとの遺伝子変異数の違いも生じていることを紹介。正常細胞からのがんクローン進化の話題では、*NOTCH1* や *PPM1D* の変異が正常気管支炎上皮細胞でより高頻度に見られる一方、*TP53* や *CDKN2A* の変異ががんで高頻度に見られたと比較しました。

日時/2024年7月9日(火)10:30~16:20  
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/  
南谷泰仁氏 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授  
小川誠司氏 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授

### Program

- クローン性造血の話題  
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授 南谷泰仁氏
- クローン性造血を母地とするがんの治療開発を目指して  
筑波大学 医学医療系 血液内科 教授 坂田(柳元)麻実子氏
- 食道・咽頭・頬粘膜にみられるクローンの拡大  
京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 講師 横山頭礼氏
- 乳癌とその関連クローンの進化の歴史  
日本赤十字社 福井赤十字病院 外科副部長 西村友美氏
- 正常気管支上皮におけるクローン進化  
国立がんセンター研究所 がん進展研究分野 分野長 吉田健一氏
- 正常子宮内膜における体細胞変異の時空間的クローン性増殖  
佐々木研究所附属佐々木研究所 腫瘍ゲノム研究部 部長 中岡博史氏

●交流会

肺腺がんの前がん病変では、前がん病変と、がんそれぞれの病変は独立に生じていたことや、病変進行とともに遺伝子変異やドライバー変異などが増加していたことを紹介しました。

佐々木研究所の中岡博史氏は、正常子宮内膜における体細胞変異に焦点を絞りました。単一腺管シーケンシングで、子宮体がんや卵巣がんで高頻度に見られる関連遺伝子が多く見られたことを報告。個々の腺管はモノクローナルに増殖することから、幹細胞または前駆細胞が異なる体細胞変異をもち、子宮内膜組織全体として高度なモザイク状態になるとの考えを示しました。また、体細胞変異を獲得した細胞の空間的クローン性増殖について調べ、子宮体がんで好発するゲノム変化が増殖していることがわかったと伝えました。ゲノム変化が起きた年齢を推定し、大規模ゲノム変化が青年期に起き、40歳代後半に急速な空間的増殖が始まった女性の事例も挙げました。地下茎構造とよぶ網目状構造の子宮内膜上皮の存在も主題の一つに挙げて強調。これが空間的増殖メカニズムに関与することを伝えました。

「おわりに」で、南谷氏が研究を医療に応用することの重要性を述べ、セミナーを締めくくりました。



講演会後の交流会

千里ライフサイエンス新適塾

# 加齢の解明、脳修復、神経操作、肝細胞の理解…… ホットな研究について聴き、問い、語りあう

「新適塾」は、「難病への挑戦」「脳はおもしろい」「未来創薬への誘い」の3シリーズを立て、毎月一回ほどのペースで講師を迎え、ホットな研究内容を聴き、問い、語りあう場です。本号では、2024年5月から8月にかけて計4回の内容をお伝えします。いずれの回も千里ライフサイエンスセンター内で開催し、オンラインでも配信。講演後の懇親会も実施しました。



質疑応答

## 毛包幹細胞の「運命」を追跡 成果を生かして治療も視野に



西村栄美氏

「難病への挑戦」シリーズでは2024年5月20日(月)東京大学の西村栄美氏を講演者に迎えました。西村氏が掲げた演題は「癌と老化への新たな挑戦：皮膚から見えてきたもの」です。

研究の歩みにおいて、西村氏は色素幹細胞に着目したといえます。毛包幹細胞が色素幹細胞のニッチ細胞だったとも回顧。そして、DNA二本鎖切断を受けた色素幹細胞は老化分化を経て排除されることで幹細胞プールが枯渇し、色素合成に関わる分化細胞を供給できなくなり白髪となることや、p21の継続的発現はこれらのサインであることを説明しました。

次に毛包幹細胞の運命追跡の研究について紹介し、高齢マウスで幹細胞の枯渇化やミニチュア化が見られ、幹細胞の分裂が縦方向で多くなり、皮膚表面から排除されていくことを紹介。XVII(17)型コラーゲンの発現低下がその要因になることも伝えました。毛包幹細胞を維持するための低分子化合物を探索するなか、17型コラーゲンの発現を維持する剤が女性型脱毛症モデルに有効であることを見出し、がん治療に伴う脱毛症治療などでの実用化を視野に入れていることを紹介しました。

上皮の品質管理機構について、急性ストレスで細胞老化を起こして表皮幹細胞を直接排除するしくみとともに、残る細胞を周辺の細胞と競合させて排除するしくみを示しました。

質疑応答では、参加者より加齢による毛包のミニチュア化では部位の差異があるか問われ、西村氏は「髭と体毛がちがうなど、場所によるちがいは結構あります」と応じました。

## 脳機能回復持続のしくみを解明 脳梗塞の後遺症低減などに期待



七田崇氏

同シリーズではまた8月19日(月)、東京医科歯科大学の七田崇氏を迎え、「脳修復は持続させられるか?」という題で講演していただきました。

脳卒中に対する脳保護薬をめぐる、七田氏は基礎研究と臨床応用の間の「死の谷」を実感しているといいます。「画期的な視点で患者さんの予後を改善できる薬を」と決意し、脳が治るしくみを持続させるための研究に着手したと伝えます。

研究成果として、まず、脳内脂質代謝による神経修復の開始をめぐるしくみの解明を紹介します。脳梗塞周囲で細胞がつくりだす酵素ホスホリパーゼA2グループ2E(PLA2G2E)によって脂肪酸がつくられ、これにより神経細胞で酵素ペプチジルアルギニンデイミナーゼ4(Padi4)がヒストンをシトルリン化させることにより脳修復が起きるという一連のしくみを説明。修復を誘導する脂肪酸として、ジホモγリノレン酸(DGLA)やその代謝物である15-ヒドロキシエイコサトリエン酸(15-HETE)を見出し、これらが脳機能回復を開始させる脳内因子であることも伝えました。

脳梗塞における神経回路再構築の解析の成果も披露します。グリア細胞の脳修復機能を失わせる転写因子を解明したと紹介。アンチセンス核酸の開発によって脳機能回復を持続させられることに期待を示しました。

参加者からは、末梢臓器でも同様の修復機能があるかと質問があり、七田氏は「とくに腎臓に興味をもっており、同様の修復機能があるものと考えています」と応じました。

## 脳の観察技術を革新 化学遺伝学による 神経操作技術



南本敬史氏

「脳はおもしろい」シリーズでは6月26日(水)、量子科学技術研究開発機構の南本敬史氏を迎え、「最新技術で探る霊長類の高次な認知機構」という題で講演していただきました。

南本氏は、人工受容体と人工作動薬の組み合わせで神経活動を操作する化学遺伝学の研究手法DREADDs(Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs)を紹介。「人工の受容体を薬で活性化させるツール」と説明します。従来の光遺伝学では難しかった霊長類の大きな脳に適した神経操作技術といえます。

話題は南本氏らが開発した新規DREADDs作動薬デスクロクロザピン(DCZ)に。従来の作動薬である酸化クロザピン(CNO)の諸課題を解消するもので、南本氏がとくに強調したのが、経口投与でも作用が早い点です。注射による痛みの心配なく、同じ脳回路を連日にわたり操作できます。

DREADDsと陽電子放出撮影法(PET)を応用して霊長類の脳ネットワークの経路を描出し、それらを選択的に操作することで、記憶や行動を担う特定の回路を発見した例も紹介。背外側前頭前野から視床背内側核の回路の抑制により作業記憶能力を低下させ、背外側前頭前野から尾状核の回路を抑制すると意思決定(行動バイアス)に影響をあたえるといった実験結果を伝え、「特定の経路が特定の機能を担っていることを霊長類で初めて明らかにできました」。DREADDsと磁気共鳴機能画像法(fMRI)で脳ネットワークの活動変化を捉える応用例も示しました。最後にヒトの脳疾患治療への応用可能性も示唆しました。

質疑応答では、DREADDs受容体の発現の期間について質問があり、南本氏は「使っている最適なベクターで2年は保つが、3年となるとレベルが落ちます。さらに長期的に使うと改良の必要はあります」と答えました。

## 肝細胞から胆管細胞へのリプログラミング 鍵握る転写因子の存在を突きとめる

「未来創薬への誘い」シリーズでは8月7日(水)、東京大学の勝田毅氏に「肝細胞可塑性のエピジェネティクス機構」という題で講演していただきました。

留学前、再生能をもつ肝細胞の増殖に成功し、CLiP

### 2024年5~8月のプログラム

- 難病への挑戦  
第58回(2024.5.20)Hybrid開催  
「癌と老化への新たな挑戦：皮膚から見えてきたもの」  
▶ 東京大学医科学研究所 老化再生生物学分野 教授 西村栄美氏
- 脳はおもしろい  
第59回(2024.8.19)Hybrid開催  
「脳修復は持続させられるか?」  
▶ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経炎症修復学分野 教授 七田 崇氏
- 脳はおもしろい  
第45回(2024.6.26)Hybrid開催  
「最新技術で探る霊長類の高次な認知機構」  
▶ (国研)量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究センター 副センター長/システム神経回路研究グループリーダー 南本敬史氏
- 未来創薬への誘い  
第66回(2024.8.7)Hybrid開催  
「肝細胞可塑性のエピジェネティクス機構」  
▶ 東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 助教 勝田 毅氏

(Chemically induced Liver Progenitor)の樹立を発表した勝田氏。「『作る』から『理解する』へ」、そして「エピジェネティクスの研究を」と考え、肝細胞の追跡ラベルなどの研究成果を挙げている米国ペンシルベニア大学に留学。



勝田毅氏

所属先のベン・スタンガー氏の研究室で、肝細胞が肝障害に伴い胆管細胞へとリプログラミングされることが明らかになり、シグナル経路の研究がさかんになるなか、勝田氏は遺伝子発現の制御そのものに注目したと振り返ります。

クロマチンに結合して弛緩させ、ほかの転写因子などをリクルートすることで転写を活性化させるパイオニア因子が「閉じたクロマチン」に直接的に結合して「開く」ことが解明されると、勝田氏は「胆管リプログラミング初期に、胆管遺伝子領域を『開く』パイオニア因子が存在する」との仮説を立てたといえます。ATACシーケンスというプロファイリング法により、リプログラミング細胞で新たに「開いた」領域にSOX4転写因子が多く存在していることを発見。さらにSox4遺伝子の発現で肝細胞胆管リプログラミングが誘導されることを見出し、この遺伝子がパイオニア活性をもつことを見出したことを紹介しました。加えて最近の研究で、SOX4は肝発生に重要なHNF4αの結合サイトを「乗っ取り」、肝細胞エンハンサーを不活性化することを明らかにしたことから、結論として「パイオニア因子SOX4は正と負の両方の制御に寄与する」と示し、講演を締めくくりました。

質疑応答では、参加者からSOX4の機能の仕方について質問があり、勝田氏は「SOX4とほかの因子との組み合わせが必要」と回答。クロマチンを開く際はSOX4がAP1因子と組んでおり、閉じる機構は研究中であることを伝えました。

第73回 千里ライフサイエンス技術講習会

# 「空間オミクス解析に関する技術講習」

RNAやタンパク質の空間的分布の網羅的解析を可能にする「空間オミクス解析」が普及しています。2024年6月27日(木)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で実施した本講習会では、二つの空間オミクス解析について技術講習と実技講習をおこないました。



沖真弥氏

前半の技術講習では、コーディネーターをつとめた熊本大学の沖真弥氏が、自身の研究グループで開発した「光単離化学」(PIC)という技術について概説。光照射した局所領域だけでトランスクリプトーム解析することができます。続いて、もう一人のコーディネーターである九州大学の富松航佑氏がおなじく開発した「連続免疫染色」(SeqIS)という技術について概説。標的タンパク質に対し、特異的な抗体で染色・消光を繰り返すことで空間情報を維持したタンパク質の発現情報を網羅的に取得することができます。



富松航佑氏

後半の実技講習では、これらの手法を実践するための方法論を開発者・使用者が教授しました。PICについて、沖氏がコンサルテーション、予備検討、本番実験、納品・ディスカッションという研究支援の流れを伝えました。名古屋市立大学／カリフォルニア大学の中村勇治氏はオンラインで参加し、脳オルガノイドを対象としたPICの実用経験を、打ち合わせ、切片製作・発送、データ受領などの時系列で伝えました。大阪大学の石谷太氏は、小型魚類モデルを用いた細胞老化・個体老化研究でのPICの実用例を紹介し、前がん細胞の細



講演風景

日時/6月27日(木) 13:00~14:30(技術講習)  
14:40~16:40(実技講習)  
会場(オンサイト開催)/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  
沖 真弥氏 熊本大学生命資源研究支援センター 機能ゲノミクス分野 教授  
富松航佑氏 九州大学生体防御医学研究所 トランスクリプトミクス分野 助教

■Program

【技術講習】  
■ PIC : 局所領域に対する高深度RNA-seq技術  
熊本大学生命資源研究支援センター 機能ゲノミクス分野 教授 沖 真弥氏  
■ seqIS : 細胞状態を高解像で捉える連続免疫染色技術  
九州大学生体防御医学研究所 トランスクリプトミクス分野 助教 富松航佑氏

【実技講習】  
■ PICのトリセツ : 共同研究として実施する  
熊本大学生命資源研究支援センター 機能ゲノミクス分野 教授 沖 真弥氏  
■ 脳オルガノイドのPIC RNA-seq  
名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 臨床研究医/  
University of California, San Diego Rady Children's  
Institute for Genomic Medicine 中村勇治氏  
■ 小型魚類モデルを用いた細胞老化・個体老化研究にPICを利用する  
大阪大学微生物病研究所 環境応答研究部門 教授 石谷 太氏  
■ seqISのトリセツ : DIYで実施する  
九州大学生体防御医学研究所 トランスクリプトミクス分野 助教 富松航佑氏

●パネルディスカッション  
◇交流会



中村勇治氏



石谷太氏

胞老化誘導機構の解明や、小胞体(ER)ストレス経路による老化抑制機構の解明を話題としました。SeqISについては富松氏が、免疫染色したシグナルを消光できる抗体PECAbを利用する想定の下、抗体の選定やラベリングなどを含む連続免疫染色の手法を伝えました。

講習終了後のパネルディスカッションでは、受講者から実際の利用シーンを想定しての質問が挙がり、講師が実体験を踏まえた回答で応じました。



パネルディスカッション

出前授業レポート

# 高校生事業の一環として、高槻中学校・高等学校で出前授業を行いました。

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

## 「嗅覚：匂いを感じる脳のしくみ ー魚が好きな匂いと嫌いな匂いー」

日時/2024年6月14日(金) 15:40~17:10  
講師/吉原良浩氏  
理化学研究所 脳神経科学研究センター 副センター長



人間の五感のうちで、嗅覚はどのような位置付けにあるでしょうか? 動物と比較すると、人間の嗅覚は明らかに退化していますが、私たちの周囲にはいつも多くの匂い分子が存在し、脳はそれらを無意識に楽しんでいます。

まず、自己紹介を兼ねて、吉原先生が所属されている理化学研究所の説明からはじめられました。日本各地に研究所があり、それぞれテーマをもって多方面の角度から研究を進めていること、さまざまな分野の研究



全景風景

者が大勢働いていることをお話しされました。次にゼブラフィッシュが好きな匂いと嫌いな匂い、それらの嗅覚受容体と嗅覚神経回路を概説するとともに、魚が嗅覚に依存して発現する行動の神経回路メカニズムについて最新の知見を交えて授業を進められました。

途中、ご自分の体験をもとに「脳科学者ができるまで」と題して、生い立ちから研究者となるまでのお話をされました。「研究室を持つようになると、研究者は仮説をたてて、問題を解いていだけでなく、会社の経営者の仕事や時には政治家のような事もしなければなりません、学会などで世界中に行けるのが楽しみになります」と生徒さんたちの将来に向けて参考になればとお話しされました。



質疑応答

講演後は質問が絶え間なく出て、生徒さんの興味深さがうかがえる出前授業となりました。

## 「健康にかかわる腸内細菌」

日時/2024年7月16日(火) 13:30~15:00  
講師/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



高槻中学校・高等学校では、6月に引き続き、2回目の出前授業です。熱さ厳しい夏休み前に行われました。

最近、「腸内細菌・腸内フローラ」という言葉をよく耳にします。私たちが毎日摂取する食物を消化して栄養素を作り出し、その栄養素を吸収する消化管という組織には膨大な数の腸内細菌が生息しています。細菌といえば、病原性大腸菌(O157)など、感染症を引き起こす細菌が広く知られていますが、不思議なことに私たちにとって異物であるはずの細菌が、数にして10~100兆個、種類にして1,000種以上、腸内に生息しています。そして、この腸内細菌が、健康維持に多大なる貢献をしていることが明らかになってきています。

腸内細菌のバランスが崩れる(1,000種類を超える腸内細菌の割合が変わる)ことが、様々な病気に関わっていることがだんだんとわかってきました。

授業では、スライドを用いわかりやすく腸内細菌と病気の関わりを解説されました。消化管の病気はもちろんのことそれ以外のアレルギー疾患や自閉症スペクトラムなどの神経発達症、がんや代謝疾患(肥満や糖尿病)などさまざまな病気に影響しているとお話しされました。

終了後は、質問に多数手が挙がり、生徒みなさんの熱心な様子が印象に残る授業となりました。



全景風景



質疑応答

第16回 高校生ライフサイエンスセミナー

# 「研究者と語ろう」

高校生サイエンスセミナー「研究者と語ろう」を2024年8月6日(火)、大阪大学吹田キャンパス融合型生命科学総合研究棟の谷口記念講堂で開催しました。大阪大学免疫学フロンティア研究センター(IFReC)との共催で、参加者は、近畿だけでなく広島、愛知、東京からも二人の研究者から研究の中身ややりがいなどを聞き、さらに質問をして理解を深めていました。



## 「IFReC・微研見学ツアー」で先端研究の現場を味わう

午前中、参加者のうち希望者が3班に分かれ、大阪大学吹田キャンパスにあるIFReCと大阪大学微生物病研究所(RIMD)の見学ツアーに参加しました。RIMD1階にある「微研ミュージアム」で説明を受け、さらに研究室を訪れて先端研究の雰囲気を感じていました。



「微研ミュージアム」で説明を受ける高校生

## 医学・医療とロボット・人工知能 先端研究の挑戦を聴く

昼食後いよいよ研究セミナーです。コーディネーターでIFReC拠点長の竹田潔氏による進行のもと、まずは講演を聴きました。幸谷愛氏の演題は「EpsteinBarウイルスが引き起こす白血病・リンパ腫を治したい」。京都大学医学研究科の大学院生だったとき、白血病治療で骨髄移植を受けるも治らない患者が多くいることへの無力感から研究の道をめざしたと幸谷氏。白血病のなかでも予後の悪いEpsteinBarウイルス陽性リンパ腫について研究し、本来は異物を排除するはたらきをもつマクロファージが、逆に腫瘍の発生や維持にはたらくことを解明しました。臨床医も続けていた縁で、EpsteinBarウイルスが関与する腫瘍であるアグレッシブNK細胞白血病(ANKL)の患者たちから協力を得られ、臨床試験をおこなった結果、治療効果の見られる患者が現れたといいます。「疾患を治療するというミッションをもって研究し、まだ1例ですが、それを実現できたよこびは代えがたいものです。みなさんもミッションをもって研究し、そこから得られるよこびを知ってもらえればと思います」。

つぎに、おなじく大阪大学の宮澤和貴氏から「言葉を理解するロボットと人工知能」の題で講演を聴きました。ロボットが言葉を学ぶことを実現しようと研究を進めてきた宮澤氏から、そのむずかしさと、概念形成により言葉を理解するというアプローチの実例を



講演風景

### Program

- 日時 / 2024年8月6日(火) 11:00~16:00
- 場所 / 大阪大学吹田キャンパス 融合型生命科学総合研究棟1階 谷口記念講堂 IFReC・微生物病研究所(見学)
- 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
- Epstein Barウイルスが引き起こす白血病・リンパ腫を治したい 大阪大学微生物病研究所 環境応答研究部門 感染腫瘍制御分野 教授 幸谷 愛氏
- 言葉を理解するロボットと人工知能 大阪大学大学院基礎工学研究科 システム創成専攻 助教 宮澤和貴氏
- ◎高校生と研究者の意見交換会



示されます。「言葉、見た目、運動の関係を学習することで、ロボットは人の言ったことを理解し、人になにができるか説明できると考えています」と宮澤氏。つぎに、高校生たちも使っている生成型人工知能Chat-GPTを題材に、2010年代前半の「ニューラルネットワークを用いた教師あり学習」から、2020年以降の「事前学習とプロンプティング」へとモデルが段階的に向上しているといった技術進歩の説明を受けました。文・音声・画像・動画などの異なる情報源を統合させるマルチモーダル・トランスフォーマーの研究の紹介もあり、「子どもが頭のなかで概念をつくって似たものを結びつけるように、トランスフォーマーでもおなじような概念構造があるのではと仮説を立てています」。最後に「みなさんも新しいことに触れて、おもしろいと思えることに挑戦してください」というメッセージが贈られました。

## 素朴な疑問を 研究者たちに投げかける

参加者 / 同じテーマのことを長く続けられるのはどうしてですか。宮澤氏 / 研究をしていくなかで「おもしろい」という方向に進んでもいけますが、根底には「好きだから」があります。幸谷氏 / 経験しているうちに「向いているかも」となる場合もあると思います。研究をやりたくなくなる時期もありましたが、同世代の研究仲間たちと話すことで乗り越えてきました。



高校生と研究者の意見交換会



# 理科が好きだから とても楽しかったし、もっと理科が好きになった

コーディネーター / 山口浩靖先生 [大阪大学大学院理学研究科]

夏休み恒例の「見て・触れて・考える」体験型サイエンススクールを8月10日(土)に大阪大学豊中キャンパス、理学部本館D棟3階 D303講義室で行いました。 ●後援 / 大阪府教育委員会、豊中市・茨木市・箕面市・池田市各教育委員会

## 午前の学習 手作り分光器で光を分けよう!

講師 / 上田貴洋先生 [大阪大学大学院理学研究科]



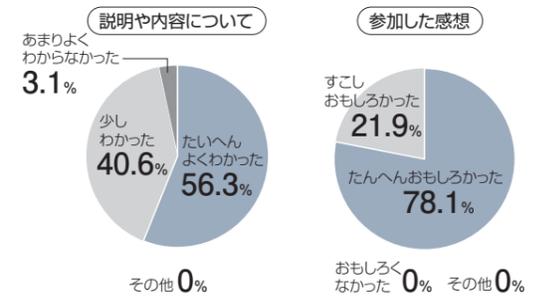
「虹」一雨上がりの空に美しくかかる七色の架け橋。誰もが一度は見たことがある「虹」は、光のいたずらが見せてくれるとても美しい自然現象です。そんな不思議な現象も、光を分ける道具(分光器)を使うと、「虹」を作ることができます。授業では、光の特性の説明のあと、光の3原色「赤・青・緑」の光が重なると白になることを実際に体験し、光を壁にあてて観察しました。後半は、それぞれ分光器を作る作業に入りました。分光器を使うと「虹」を作ることができ、小さな箱の中に自分だけの虹を作って、種類の違う光を見て観察しました。



光を壁にあてて観察 光の変化を体験 見本を参考に、分光器を組み立てよう

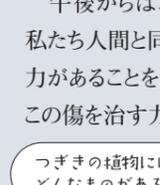
## アンケート結果

参加者34名(欠席7名) 応募総数280名 参加保護者33名

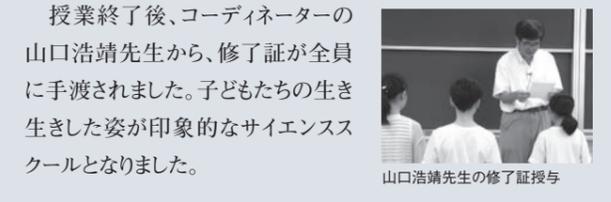


## 午後の学習 二つの植物をつなげてみよう!

講師 / 野田口理孝先生 [京都大学大学院理学研究科]



午後からは、生物の授業です。「植物も私たち人間と同じように、傷つくと、傷を治す力があることを知っていますか?」農業では、この傷を治す力を利用して二つの植物を一つにつなげる接木(つぎき)という方法が知られています。まず、接木の歴史、接木にする利点など農作物の収穫に欠かせない作業ということを学びました。実験では、二つの植物を実際につなげて、両方の植物らしさをを持った接木苗ができるか観察することにしました。つないだ苗木を持ち帰り、その後の観察が楽しみな授業となりました。



授業終了後、コーディネーターの山口浩靖先生から、修了証が全員に手渡されました。子どもたちの生き生きとした姿が印象的なサイエンススクールとなりました。

## 学校の理科の授業と比べて、どんなところがおもしろかったですか?(抜粋)

- 光のしくみや切れた茎を再生するしくみなどを知れてよかったです。
- 学校の理科の授業でまだならっていないことをならって楽しかった。
- にじ色の光の実験では、きれいににじ色の光がみえて、きれいで楽しかった。
- つぎ木は2つの植物しかくっつけられないと思っていたけれど、100種類の植物をくっつけたのがあったと知っておどろいた。

## 難しかったところは?(抜粋)

- 説明や話が長く、その時は退屈だった
- 説明の時に分からない言葉がたくさんありとどつた

## その他、要望や意見があれば書いてください(保護者-抜粋)

- 午前、午後とも2時間講義があり、途中5分ぐらいの休憩があれば良かったかなと思いました。
- 大学院生の方々の話も聞ければ、おもしろそうだと思います。
- SNSなどで情報をたくさん発信してもらえると、より有難いかもしれません。
- 子供たちで話し合いができる時間などが少しあれば有難かったと思います。



フォーラム / セミナー / 新適塾

千里ライフサイエンスフォーラム Report

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

千里ライフサイエンスフォーラムは普及啓発事業の一環として一般市民(産学官を含む)の方に向けて、幅広く教養の向上と交流を図るため、講演会を月例で行っています(8月は休会)。

## 紫式部の人生をたどるには

第367回・2024年5月  
大阪大学大学院人文学研究科  
教授 伴瀬明美氏



紫式部は『源氏物語』の筆者として世界的に著名な人物といえますが、実名や生没年が不詳であることはもとより、いつごろ結婚し出産したのか、いつごろから宮仕えをしたのかという基本情報についても確たる史料はなく、実は紫式部が源氏物語を書いたということも、それを明記した同時代史料があるわけでもありません。まさに謎だらけの人物ですが、だからこそ生涯を自由にイメージできるのもいえ、その点ではドラマ向きでしょう。

このような謎が多いため、紫式部のあらゆる足跡については、多くの研究者によって膨大な研究が積み重ねられ、その多くは論争中です。

ご講演では、それらの諸説の論拠となる紫式部作品や系図、日記などから紫式部の主要なライフイベントをひもといていかれました。

## 3Dプリントによる医療・食品分野の変革

第368回・2024年6月  
大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻  
教授 松崎典弥氏



3Dプリンターは、これまで困難であった複雑な形状を迅速に作製できるため製造業を中心に建築・教育・航空宇宙・医療・食品・先端研究など幅広いモノづくり分野で普及してきています。この3Dプリンターの出現により大きな技術変革を迎えようとしているのが医療と食品の分野です。

医療分野では、患者のCT画像を基に3Dプリンターで患部モデルを作製し、術前のシミュレーションに用いられ、患部に最適な形状の移植材をオーダーメイドで作製できるようになっています。

食品分野では、お年寄りや障害者の方が食べやすい柔らかさの食品をゲル3Dプリントで作製したり、培養肉を3Dプリントで構築することが報告されています。

ご講演では、医療・食品分野での取り組み、また、なぜ培養肉が必要なのか、将来の人口増加や環境汚染などによるタンパク質危機に対応できるのではないかとお話されました。

## 科学記者の仕事

第369回・2024年7月  
朝日新聞 科学みらい部 瀬川茂子氏



地球環境問題、感染症、先端医療など社会のさまざまな問題と科学技術は切り離せなくなり、科学報道の重みは増しました。東日本大震災や新型コロナウイルス感染症パンデミックのような有事の情報は、人の命や暮らしにかかわり、適切なタイミングで正しい情報を発信することが強く求められます。しかし、変化が激しく、専門家も答えをもっていない中での情報発信は困難で、悩みながら取り組むしかありません。進歩が激しい科学や技術について、分りやすく伝えるのも科学記者の仕事です。デジタル技術の進歩で情報源が多様化する中、新たな報道スタイルにも取り組んでいます。

日頃、科学担当の新聞記者がどのように働いているか、実際の新聞記事などのスライドを用い分りやすくご説明いただきました。

## ジャパニーズウイスキーの魅力

第370回・2024年9月  
サントリー株式会社  
名誉チーフブレンダー 興水精一氏



日本で本格的なウイスキーづくりが始まって100年、今では世界5大ウイスキーのひとつとして高い評価を得ており、海外オークションで日本のウイスキーが高額で落札されたニュースは世界を驚かせました。日本で最初にウイスキーづくりに挑戦したのは現・サントリー(株)の創業者、鳥井信治郎氏でした。スコットランドでウイスキーづくりを学んできた竹鶴政孝氏を技術者として迎え、本格ウイスキーづくりに取り組みましたが、その道は決して平たんなものではありませんでした。本場のウイスキーづくりを学ぶところからスタートした日本のウイスキーですが、職人的とも言える仕事のスタイル、伝統的な製法の良さにこだわりながらも、常に新しい挑戦をし続けてきたことが今日の姿をつくり上げました。

ご講演ではジャパニーズウイスキーの魅力の一端を紹介され、懇親会では、3種の原酒をご提供いただき、樽の違いで香りが異なることを参加者が美味しく体験しました。



懇親会で原酒の説明をする興水氏

# 1ヶ月間講演Web公開! 千里ライフサイエンスクラブ 会員募集中!!

財団からのおしらせ

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。ライフサイエンス分野に限らず、多彩な研究者をお招きしての1時間の講演(録画配信も実施)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。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)
- 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  
<http://www.senri-life.or.jp/scienceclub/>

## 千里ライフサイエンスフォーラム

### 11月フォーラム

## 「人生100年時代を生きる」

日時/2024年11月19日(火)18:00~19:00

講師/大阪大学大学院人間科学研究科 臨床死生学・老年行動学講座 教授 権藤恭之氏

開催形式/会場開催+録画配信

配信日/2024年11月26日(火)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)

### 詳細・申込先:

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002  
<http://www.senri-life.or.jp/event/1729/>



### 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セミナー W4

### 「感覚から見た感情・感性のコントロール ~心と身体つながりに着目して~」

日時/2024年11月6日(水)13:00~16:45  
開催形式/会場開催およびWeb配信

無料 会場 100名  
Web 500名  
※申込要

### コーディネーター/

広島大学脳・こころ・感性科学研究センター 特任教授 山脇成人氏  
京都大学大学院教育学研究科 教授 明和政子氏

- トップアスリートの実戦における身体・脳のダイナミクス  
NTTコミュニケーション科学基礎研究所 フェロー 柏野牧夫氏
- 音楽による感情と身体性認知基盤の理解  
東京大学次世代知能科学研究センター 准教授 大黒達也氏
- 内受容・外受容感覚の相互作用に基づく感性のシステムの理解  
広島大学脳・こころ・感性科学研究センター 准教授 世岡貴史氏
- 身体性からみる実在感と幻覚体験  
北海道大学 人間知・脳・AI研究教育センター 准教授 鈴木啓介氏
- 社会脳はどのように生まれるのか? ~脳と身体の間から~  
京都大学大学院 教育学研究科 教授 明和政子氏

◎総合討論  
「心身のヘルスケアイノベーションに向けた感情・感性研究」

### 交流会

### 詳細・申込先:

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002  
<http://www.senri-life.or.jp/event/2313/>



## 千里ライフサイエンス新適塾

### 難病への挑戦(第60回)

## 「胃がん発症におけるピロリ菌感染の多面的役割」

日時/2024年12月17日(火)18:00~19:15(終了後、懇親会)

講師/(公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所 第3生物活性研究部 部長  
北海道大学遺伝子病制御研究所 特任教授(併任)、  
東京大学 名誉教授 畠山昌則氏

開催形式/会場開催およびWeb配信

### 詳細・申込先:

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002  
[http://www.senri-life.or.jp/event\\_upcoming/shintekijuku-nanbyou/](http://www.senri-life.or.jp/event_upcoming/shintekijuku-nanbyou/)



漁業を未来の世代にわたって持続させるためには、資源管理の適切な実施とともに、特定の種やサイズを選択的に漁獲できる技術開発が必要であり、魚を採捕する道具(漁具)を水中で的確に制御することが求められます。最適な漁業生産手段の実現には、漁具の水中動態を適切にコントロールする技術開発だけでなく、対象魚の行動特性や移動能力の理解も重要です。私は水産学を専門としていますが、魚類のバイオメカニクス研究(生体力学)に取り組んできた背景には、このような事情があります。

水生動物は、陸上動物とは異なり、空気の800倍にもなる密度である水の中で活動するため、極めて大きな慣性力や抵抗が作用します。このため、移動時には抵抗を極力抑える機能が備わっています。たとえば、マグロ類のキハダは水中で最高速度70km/h以上に達します。また、体長30cmほどのクロマグロの幼魚の抵抗を分析したところ、その抵抗は5gfと非常に小さく、細い鉛筆ほどの円柱を流れの中に沈めたときの抵抗とほぼ同じです。これにより、魚が水中で泳ぐことは私たちが普段呼吸をするほど自然な行為なのかもしれません。

魚類の機能性はその形態に留まるだけではありません。魚が群れで泳ぐことはよく知られており、捕食者から狙われても生存するための戦略や餌の探索を効率化するためといわれていますが、移動時のエネ

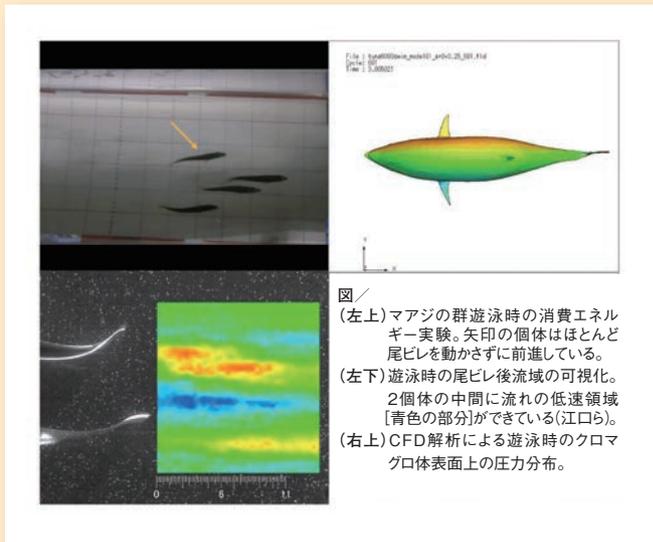


図 / (左上) マアジの群遊泳時の消費エネルギー実験。矢印の個体はほとんど尾ビレを動かさずに前進している。(左下) 遊泳時の尾ビレ後流域の可視化。2個体の間に流れの低速領域[青色の部分]ができています(江口ら)。(右上) CFD解析による遊泳時のクロマグロ体表面上の圧力分布。

ルギー低減効果が基礎にあることはそれほど知られていないと思います。これを調べるためにマサバを小規模な群れで泳がせて実験したところ、単独で泳がせた場合に比べて消費エネルギーは半分程度になるという結果が得られました。エネルギー低減の物理的理由を解明するため、研究者たちが様々な実験をとおしてアプローチしていますが、統一的な理論から理解されるまでには至っていません。

動物は進化の過程でその生態に合わせた様々な機能を身につけてきました。これらの理解が深まることで、生態保全や資源管理をより適切に行うことができ、漁業の持続可能性も高まると考えています。



## 高木 力氏

1989年 北海道大学水産学部卒業  
1996年 日本学術振興会特別研究員、北海道大学大学院水産学研究科博士課程修了  
1997年 科学技術振興事業団特別研究員、海洋科学技術センター(限海洋研究開発機構)研究員  
1999年 近畿大学農学部 講師  
2004年 同 助教授  
2005年 University of Rostock(ドイツ) 客員教授  
2010年 同 教授  
2014年 北海道大学大学院水産科学研究院 教授  
2021年 北海道大学大学院環境科学院担当 教授

受賞歴 / 日本水産工学会奨励賞(2000年)、PICES annual meeting Best poster award(2004年)、日本水産学会水産学技術賞(2012年)

専門分野 / 水産工学、バイオメカニクス、魚類行動学  
所属学会 / 日本水産学会、エアロ・アクアバイオメカニクス学会(会長)

著書 / 『漁具物理学』成山堂書店・共著(2001年)、『エアロアクアバイオメカニクス(生きものに学ぶ泳ぎと飛行のしくみ)』森北出版・共著(2010年)、『クロマグロ完全養殖』成山堂書店・共著(2010年)、『数理水産科学入門』恒星社厚生閣・共著(2011年)

特許取得 / 特許第6923152号「漁網具動態推定装置および操業支援プログラム」

今回は  
東北大学大学院  
工学研究科  
ファインメカニクス専攻  
准教授  
菊地謙次氏へ  
バトンタッチします