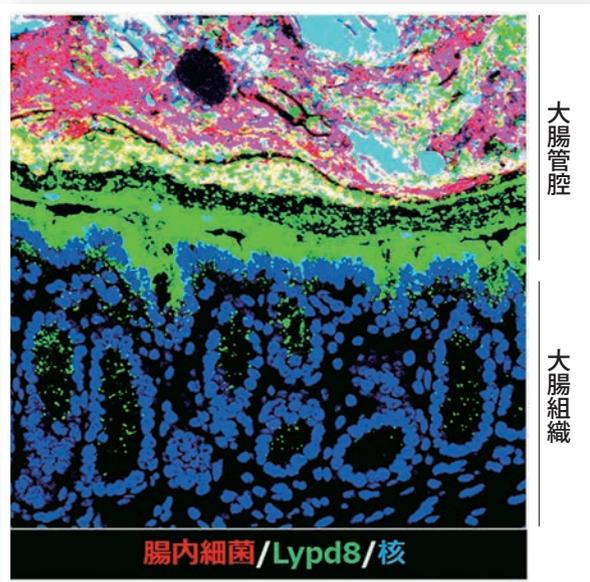
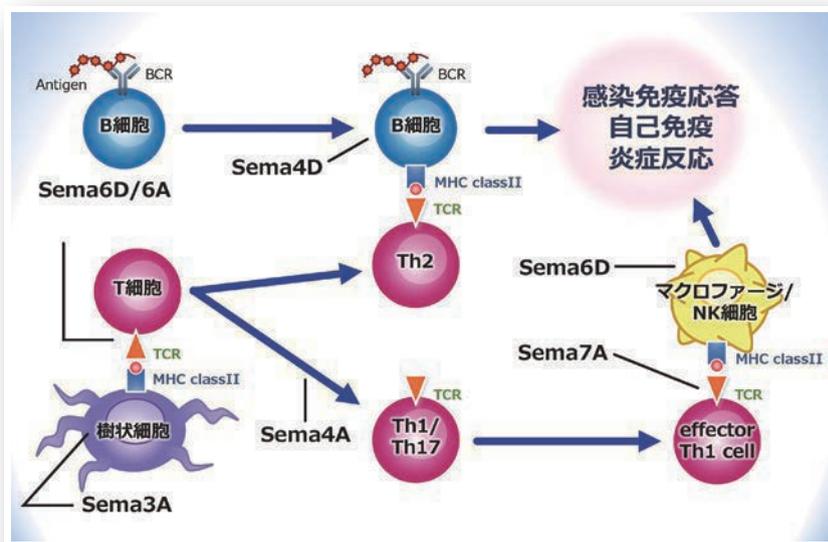


鼎談

師を目指すなかれ、
師の目指しているものを目指せ。
真髓をついた研究こそが重要。



熊ノ郷 淳 氏

大阪大学大学院医学系研究科
呼吸器・免疫内科学教授
大阪大学医学系研究科長、
医学部長、総長参与



岸本 忠三 理事長

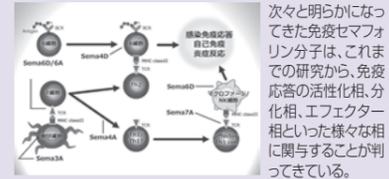
公益財団法人
千里ライフサイエンス振興財団

竹田 潔 氏

大阪大学大学院医学系研究科
免疫制御学教授
大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長

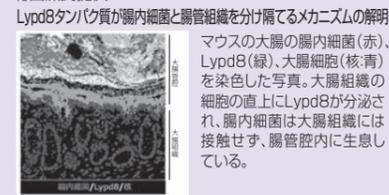


【表紙図版】
大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学教授
大阪大学医学系研究科長、医学部長、総長参与
熊ノ郷淳氏提供



次々と明らかになってきた免疫セマフォリン分子は、これまでの研究から、免疫応答の活性化相、分化相、エフェクター相といった様々な相に異なることが判ってきている。

大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学教授
大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長
竹田潔氏提供



マウスの大腸の腸内細菌(赤)、Lypd8(緑)、大腸細胞(核:青)を染色した写真。大腸組織の細胞の直上にLypd8が分泌され、腸内細菌は大腸組織には接触せず、腸管腔内に生息している。

CONTENTS

- 1 **EYES**
「黄金時代」を確実に継承する
21世紀の免疫学
- 4 **LF 鼎談**
大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学教授
大阪大学医学系研究科長、医学部長、総長参与
熊ノ郷淳氏
大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学教授
大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長
竹田 潔氏
／**岸本忠三** 理事長
師を目指すなかれ、
師の目指しているものを目指せ。
真髓をついた研究こそが重要。
- 11 **“解体新書” Report**
生命科学のフロンティア ⑫
認知症の病因「タウタンパク質」が
脳から取り除かれるしくみを発見
- 14 **LF セミナー**
「疾患の病態解明と制御に向けた
臓器間ネットワーク研究」
- 15 **「RNA創薬の最新線」**
- 17 **LF 市民公開講座**
「認知症の予防と地域での見守り」
- 19 **LF 新適塾**
Wntシグナル、アイドリング脳、1分子計測……
テーマは多様。参加者に日本の研究の課題意識も、
関心の秘訣も伝える。
- 21 **Information Box**
・フォーラムレポート ・予定行事
・ご寄付のお願い
- Relay Talk**
東北大学名誉教授・立命館大学客員教授
野家啓一 氏

「黄金時代」を確実に継承する 21世紀の免疫学

神経系や代謝系との連関に光を当てる 腸管恒常性を維持する 分子の発見・同定と機構解明も

欧州を源流とする免疫学 日本でも発展

感染症などに一度かかると、二度目は軽く済んだり、かからなくなったりします。「疫病を免れる」の意味から「免疫」とよばれています。

免疫のさまざまな現象・機構を解明するための学問が「免疫学」です。世界を俯瞰すると、その先駆とされるのが英国の医師エドワード・ジェンナーです。ジェンナーは、牛痘にかかった人は天然痘にかからないという話を聞き、長年そのしくみを研究し天然痘を予防することに成功しました。そして、1798年にこの成果を論文発表しました。

さらに、フランスの化学者・微生物学者ルイ・パスツールは1879年、ニワトリコレラ菌の弱毒変異株をニワトリに接種することにより、ニワトリコレラの感染を予防することに成功しました。ジェンナーが天然痘の予防のヒントを得た牝牛(vacca:ラテン語)にちなみ、パスツールは免疫のしくみを用いた予防製剤を“vaccin”、その接種法を“vaccination”とよぶことを提案しました。一方、日本では、北里柴三郎氏が1880

年代後半、ドイツの留学先のロバート・コッホの研究室で、破傷風の免疫研究を進めました。1890年、北里氏はおなじくコッホに師事していたドイツのエミール・ベeringと論文「動物におけるジフテリア免疫と破傷風免疫の成立について」を発表します。日本の免疫学の歩みが始まりました。

20世紀後半になると、1960年代に免疫のしくみを担うT細胞やB細胞といったリンパ球が発見され、細胞を研究対象とした免疫学がさかんになっていきます。こうした中で、日本の免疫研究者たちが数々の研究成果を出し、世界の免疫学の進歩に大きく寄与してきました。

1966年には、米国デンバー小児喘息研究所に所属していた石坂公成・照子夫妻が、免疫グロブリンE(IgE:Immunoglobulin E)の発見を報告します。免疫グロブリンは、抗体の本体に該当するもので、現在ではIgG、IgM、IgA、IgD、IgEの5種類に分類されています。

また1970年代中盤、スイス・バーゼル免疫学研究所に所属していた利根川進氏が、抗体をつくり出す免疫グロブリンのDNAが、みずから構成を再配列するしくみを

明らかにしました。利根川氏は1987年、「抗体の多様性生成の遺伝的原理」で日本人初となるノーベル生理学・医学賞を単独受賞しています。

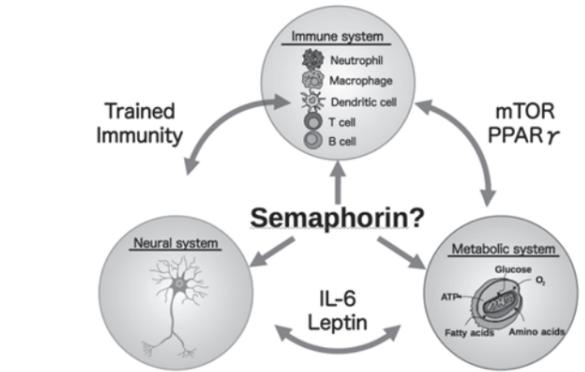
大阪大学の免疫学 継承される研究の系譜

日本国内からも、免疫学の歩みにおいて特筆すべき研究成果が次々と起こりました。とくにその牽引役となってきたのが大阪大学です。そこには「師から弟子へ」と表現するにふさわしい、研究の継承があります。

大阪大学名誉教授・元総長で、千里ライフサイエンス振興財団設立準備委員会の会長もつとめた山村雄一氏は、1970年代、免疫療法の研究を進め、結核予防用ワクチンBCG(Bacille de Calmette-Guérin)から免疫活性剤である細胞壁骨格成分(CWS:Cell Wall Skeleton)を開発しました。

山村氏に師事したのが、千里ライフサイエンス振興財団理事長の岸本忠三氏です。岸本氏は、1986年、B細胞が抗体をつくるために、T細胞から得る因子の一つ、インターロイキン-6(IL6:Interleukin 6)の遺伝子を発見。この成果は、IL-6の異常放出で生じる関節リウマチなどに対する治療薬「トシリズマブ」(商品名「アクテムラ」)の開発につながっています。岸本氏は、山村氏の助言により、米国ジョンズホプキ

セマフォリンの観点からの神経系・免疫系・代謝系の連関



「病は氣から」「笑う門には福来る」「栄養をつけないと風邪をひく」など、昔から言われてきたが、現在は神経系、免疫系、代謝系はお互い相互作用しているということが明らかになりつつある。セマフォリン分子群は当初は神経系の発生に関わるとされていたが、現在では免疫・炎症応答、さらには代謝も調節し、神経系・免疫系・代謝系の連関を司っていることが明らかになりつつある。

図／熊ノ郷淳氏提供

ンズ大学に所属していた石坂公成氏の研究室に留学してもいます。

さらに、岸本氏に師事した審良静男氏が、自然免疫に関する解明を進めました。自然免疫の細胞である樹状細胞の受容体が、特定の病原体の侵入を感知し、生体防御につなげるしくみに深く関わっていることを明らかにしました。その受容体は「トル様受容体」(TLR:Toll-like Receptors)とよばれています。

1970年代から90年代ごろの、免疫学が目覚ましく発展した時期は「免疫学の黄金時代」とも評されています。紹介した研究者たちが、この黄金時代の構築に貢献したのは言うまでもありません。

免疫セマフォリンから 免疫と神経・代謝との連関を解明

さらに、21世紀に入っても、岸本氏や審良氏が築いた「大阪大学の免疫学」を継承する研究者たちが活躍し、免疫学を前進させる成果を出しています。その代表的な存在が、4ページから、岸本氏とともに鼎談に登場する、熊ノ郷淳氏ならびに竹田潔氏です。両氏とも、「岸本門下生」として免疫学研究の歩みをスタートさせ、以降この分野を牽引してきました。

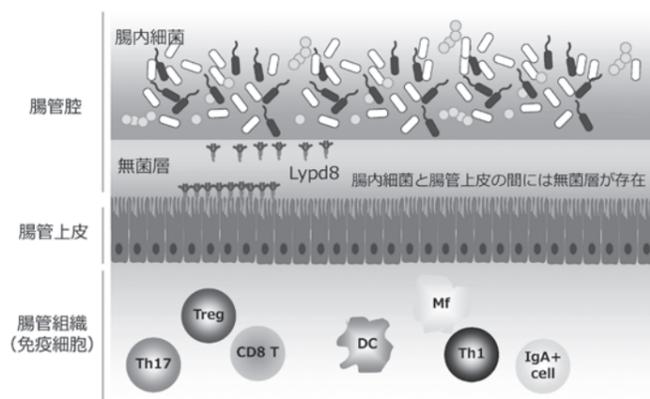
熊ノ郷氏は、免疫系における「セマフォリン」とよばれる分子群の応答制御機構の解明をすすめてきました。セマフォリンファミリーは

1990年代初頭、生命の発生過程で神経の進むべき方向性を決定する「ガイダンス分子」として同定された分子群です。そして、菊谷仁氏(大阪大学名誉教授)の下で免疫不全症に関する研究をしていた2000年、免疫応答に必要な副刺激分子として知られるCD40シグナル関連遺伝子として、「セマフォリンCD100/Sema4D」を同定し、セマフォリンの免疫系における役割を見出しました。

さらに、免疫系で機能するSema3AやSema4Aなどをはじめとするセマフォリン分子(Sema3A、Sema4A、Sema4B、Sema4G、Sema4F、Sema6A、Sema6B、Sema6D、Sema7A)を次々と見出します。これらは現在「免疫セマフォリン分子」とよばれています。

免疫セマフォリン分子にはそれぞれ特徴があります。たとえば、Sema3Aは、樹状細胞の所属リンパ節への遊走をガイドする役割が見出されています。また、Sema4Aは多発性硬化症の患者において血液中の量が増えるため、自己免疫疾患である多発性硬化症のマーカーとして応用されています。さらに、熊ノ郷氏は、Sema6Dが代謝調節の鍵分子の発現を調節しているなど、セマフォリンの代謝系への関与も明らかにし、「神経・免疫・代謝連関」の概念を提唱。免疫系と、神経系や代謝系といったほかの生命維持システムとのつながりに光を当て、免疫学をより高いステージに発展させています。

Lypd8による腸内細菌と腸管組織を分割するメカニズムを解明



大腸上皮に発現するLypd8が、運動性の高い腸内細菌の鞭毛に会合し、その運動性を弱め、宿主への侵入を抑制する。

図/竹田潔氏提供

タンパク質Lypd8に着目 腸管恒常性維持の メカニズムを解明

一方、竹田氏は、岸本氏からの推薦で審良氏に師事し、免疫細胞が腸内細胞を攻撃してしまうことで腸に炎症を起こす「炎症性腸疾患」について研究するなかで、「なぜ健康なヒトでは腸内細菌が免疫細胞により異物と認識されないのだろうか」といった素朴な疑問をもとに、そのメカニズムの解明を進めます。そして、腸内細菌と腸管組織を隔てる腸管上皮細胞がバリア機能をもっているという仮説に立ち、遺伝子欠損マウスなどを用いて、「Lypd8」というタンパク質が細菌の鞭毛に結合してその運動性を抑制することを見出し、腸管恒常性の維持に関与することを明らかにしました。

竹田氏はさらに、腸内細菌依存的に腸管内で増加するアデノシン3リン酸(ATP:Adenosine tri-phosphate)が、腸管特有の自然免疫細胞を活性化し、炎症性T細胞(Th17細胞)を誘導することや、腸内細菌がつくり出す乳酸とピルビン酸が、マウス小腸のマクロファージの樹状突起の伸長を誘導し、腸管内の抗原の取り込みを促進し、獲得免疫応答を増強することを見出しました。これらの腸管恒常性を維持するメカニズムの解明により、炎症性腸疾患の治療法開発への応用も期待されています。

次ページからの岸本氏と熊ノ郷氏ならびに竹田氏の鼎談記事では、「大阪大学の免疫学」が世代を超えて脈々と継承されて発展していく様子を追うことができます。ぜひご覧ください。

師を目指すなかれ、 師の目指しているものを目指せ。 真髓をついた研究こそが重要。

LF 鼎談



Atsushi Kumanojō



Kiyoshi Takeda



Tadamitsu Kishimoto

するのではなく、どなたも対談後に映える賞を受賞なさっています。対談を企画するに当たり誇らしいことです。

今後に向けての期待も込めて、今回は僕が大阪大学の医学部第三内科(現・呼吸器・免疫アレルギー内科)に所属していた1990年代前半に、教室の門を叩いてこられた熊ノ郷淳先生と竹田潔先生のお二人をお呼びした次第です。

そもそもどうして阪大の医学部に入って、僕の教室に入ろうとしたのかからお話してもらえればと思います。

熊ノ郷●私が中学3年の時、父親が脳腫瘍となり大阪大学医学部附属病院に入院しました。そうしたこともあり阪大の医学部に関心と憧れを抱き、入学を志しました。けれども、入学後すべきことが見つからず、モチベーションが上がらないまま過ごしていました。

2年生になったある日、家で新聞の朝刊を見ると、岸本先生がインターロイキン6(IL-6:InterLeukin 6)を発見したというお顔写真付きの記事が目飛び込んできたのです。「自分がいる阪大では免疫学研究がさかんなんだ」と初めて知りました。受験では物理と化学を選択していたので、免疫はもとより生物学の知識をほとんどもっていませんでしたが、「こんな発見をした人が大学にいるのだから免疫学の勉強をしよう」と思い立ちました。その後の岸本先生の講義も受け、さらに「免疫学を研究したい」という思いが強くなりました。

そうした中、医学部卒業年の6年生となり、大学院でどの科に進もうか迷っていたところ、岸本先生が阪大内で細胞工学センターから第三内科に移られるとお聞きし、岸本先生の教室の門を叩いた次第です。

竹田●私は、両親がともに微生物研究者

で、大阪大学微生物病研究所(微研)に勤務していました。親の影響もあり、医学の基礎研究には小さいときから興味をもっていて、両親の勤める阪大を受験してみようと思志し、医学部に入学できました。

ただし、私は1年の浪人を経ているので、同じ年の熊ノ郷先生は1年先輩で「研究をやらないかん」といつもアドバイスをいただいていた。

岸本●二人とも、医学部生であるとともに、ボート部に入っていたんですね。

二人●そうです。

竹田●それで、学部生時代、岸本先生から臨床の講義を受けました。一般的な臨床の講義は、「この病気の症状はこうで、診断法と治療法はこうで」と、暗記を要するものでしたが、岸本先生の講義はまったくちがいました。たとえば関節リウマチについての講義では、「関節が腫れるのはどうしてかわかるか。免疫が暴走するからや」「じゃあ、どうして免疫が暴走するかわかるか」と、私たち学生に考えさせるものでした。岸本先生の講義はさらに「細胞」そして「分子」と深まり、最終的にIL-6まで辿りついたのです。病気の根本的な原因を突き止めていく形の講義をされていました。「考えるとはこういうことなんだ」と学びました。先輩の熊ノ郷先生からも強い勧めをいただいて、「岸本先生の第三内科に行くしかない」と決心しました。

岸本●そうでしたか。熊ノ郷先生も竹田先生も、僕が細胞工学センターから第三内科に移ったことに縁があるわけですね。じつは僕も当時、移籍するかどうか相当に迷ったんです。けれども、「優秀な人を育てられるところは、やっぱり人の多く集まってくる内科や」と思って、移籍することにしました。

「どうして」と病因を突き詰める 探究型の講義の鮮烈な印象

岸本●「LF対談」では、これまでノーベル生理学・医学賞受賞者レベルの研究者の方々と数多くお会いさせていただいてきました。大村智先生(北里大学特別栄誉教授)から始まり、山中伸弥先生(京都大学iPS細胞研究財団理事長)、本庶佑先生(京都大学特別教授)、大隈良典先生(東京工業大学栄誉教授)などのみなさんです。

ただし、受賞をされたから対談をお願い

僕にも医学部5年生のとき、九州大学から山村雄一先生が阪大に移ってこられて、「この先生のところに行こう」と第三内科に入る決心をした経験がありましたね。

お二人とも講義のことを覚えていると話してくれましたが、僕も優秀な人を育てたいという一心でした。前のほうの席で僕の講義を聴いていた人たちが第三内科に入ってきました。熊ノ郷先生と竹田先生もそうでしたね。

熊ノ郷●岸本先生の講義を聴いた経験から、いま教員として「講義をしっかりやらないと」と強く思っています。最近ではコロナ禍で、対面講義をしづらい状況にありますが、Zoomミーティングを利用して、夜に学生たちとつないで「免疫夜話」という講話会を開いています。できるだけ学生たちに研究のおもしろさを伝えられればと思っています。

岸本●熊ノ郷先生は、前々から希望する学生たちと「面談」をしてきたと聞きます。

熊ノ郷●はい。2011年に大阪大学免疫学フロンティア研究センター(IFReC)から医学系研究科の呼吸器・免疫アレルギー内科へ移って以来、「100人面談」をしています。1年間で100人ほどの学生に教授室にきてもらい、一対一で話をするというものです。ここ2、3年はコロナ禍で直接面談はむずかしくなりましたが、それでもこれまで800人以上の学生たちと話してきました。

岸本●優秀な学生は入ってきていますか。

熊ノ郷●たくさん入ってきています。学生たちが育っていくような環境をつくるのが自分の大事な使命だと思っています。

免疫不全症からセマフォリンを得る 「神経・免疫・代謝連関」の研究へ

岸本●お二人の研究のことに戻りますが、僕が第三内科の教授になった初年度に熊ノ郷先生が入ってきて、翌年度に竹田先生が入ってきました。専門分野への道を歩きはじめる時期です。僕の師だった山村先生は、「上の言うことなんか気にせず、自分の

好きなことをやれ」と言っておられましたが、実際はなかなかそういきません(笑)。

熊ノ郷先生は大学院時代までは僕の下にしながら、主に細胞生体工学センターに出向いて研究し、大学院修了後は菊谷仁先生(現・大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授)の下に行かれましたね。それで、いま熊ノ郷先生の代名詞となっているセマフォリンの研究に取り組まれました。熊ノ郷●はい。1997年、菊谷先生が大阪大学微生物研究所の教授になられたとき、大学院生として菊谷先生に付いていきました。当時、免疫不全症に関連する現象を探そうと思って実験をしていたところ、セマフォリンを得られたのです。

岸本●あらためて、セマフォリンとはどういったものですか。

熊ノ郷●もともと神経に関わる分子として知られていました。神経の発生過程で、神経の進むべき方向をナビゲートするような、神経ガイダンス因子として同定されていました。

ところが免疫不全症の研究をしていると、セマフォリンを得ることができました。「どうして神経の分子であるセマフォリンが免疫不全症の疾患関連分子として現れるのか」と疑問がわき、神経系と免疫系の相互作用に興味をもつようになりました。さらに、代謝系も神経で調節されていることがわかってきたので、現在は「神経・免疫・代謝連関」を研究テーマにしているところです。

岸本●「免疫」が付いた「免疫セマフォリ

ン」という言葉を聞けれど、これは熊ノ郷先生が付けたものと聞きます。

それで、もともと菊谷先生は、免疫細胞の一つであるB細胞の活性化に必要なCD40分子の研究をされていましたよね。これと熊ノ郷先生のセマフォリンの研究との関係はどういったものでしたか。

熊ノ郷●研究対象にしていたと言っていた免疫不全症は、抗体のうち免疫グロブリンM(IgM:Immunoglobulin M)の量が相対的に多くなる「高IgM症候群」とよばれるものであり、CD40の信号が行き届かないことで生じるものだったのです。そこで、CD40の刺激で発現量が変化する遺伝子を探そうとして、サブトラクション法という手法で実験に取り組んでいました。そのとき、セマフォリンを得られたのです。セマフォリンには何種類もありますが、そのときは、Sema4D/CD100とよばれるものです。B細胞の活性化に関わる分子であることがわかり、2000年に一連の研究で初めて論文発表することができました。

ところが、さらに調べていくと、B細胞以外にも、T細胞、樹状細胞、マクロファージ、好中球といった免疫系の細胞それぞれに、対応するセマフォリンが芽づる式に見つかっていったのです。

岸本●構造は似ているからセマフォリンで括れるけれど、それぞれにちがうところがあるわけですか。

熊ノ郷●はい。関わっている免疫反応が、

それぞれ異なるのです。

岸本●それらのセマフォリンがないと、生体はどうなりますか。高IgM症候群のほかにも、やっぱりいろいろな病気になるんですか。

熊ノ郷●セマフォリンの種類にもよりますが、免疫反応が落ちたり、炎症やストレスに対応できなくなることがわかってきています。たとえば、抗好中球細胞質抗体(ANCA:Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody)関連血管炎という免疫疾患がありますが、これは好中球にあるSema4Dというセマフォリンがなくなることで、好中球が「暴走」する結果、生じるものとわかっています。

岸本●そうすると、そのSema4Dがなくなるといふようにすれば、ANCA関連血管炎を治療することができるわけですか。

熊ノ郷●ええ。Sema4Dは好中球の「暴走」を止めるブレーキ役なので、Sema4Dのブレーキ作用を強めるような抗体が実現すれば治療につながっていきます。

岸本●セマフォリンの研究が病気の診療につながるという事例で、最も有望なのはどんなものですか。

熊ノ郷●これも免疫系の病気ですが、多発性硬化症では、Sema4Aが診断マーカーとして使われていて、すでに「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」にも記載されています。

岸本●治療法についてはどうですか。セマフォリン研究から薬が生まれたといったようなことは……。

熊ノ郷●具体的な臨床試験まではまだ進んでいませんが、経路の全容を解明し、そこから病気を制御する可能性を見出そうとしているところです。たとえば、製薬企業と共同で、セマフォリンの濃度を中和する抗体の開発をしています。そうした成果を一つの「窓」にして、パスウェイ解析などで全容を解明していけば、各種の病気に対して制御すべき経路が見えてくると思います。これにより、汎用的な医療応用につなげられるのではないかと考えながら研究しています。

岸本●現在の呼吸器・免疫内科学教室(旧・第三内科)全体では、なにか興味深いトピックはありますか。

熊ノ郷●臨床の教室です。外来と入院の患者さんから血清を提供していただき、研究に活用させていただいています。これはすごい症例数となりました。

岸本●そんなに多く集めているのですか。

熊ノ郷●はい、集めています。

岸本●僕も阪大病院で血を採ってもらったことがあるけれど、それもですか。

熊ノ郷●はい、岸本先生のもあります(笑)。それで、血清を用いて、血清に含まれるエクソソームとよばれる小胞の「中身」

に着目した研究をしています。エクソソームは、細胞外膜小胞という血清中を流れる「郵便袋」みたいなものであり、このなかに核酸、マイクロRNA、あるいはさまざまなタンパク質などを含みます。その含まれる内容物がなにであるかによって、どんな病気にかかっているかを診断することができます。たとえば、呼吸器系であれば喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD:Chronic Obstructive Pulmonary Disease)、また免疫系であれば全身性エリテマトーデス(SLE:Systemic Lupus Erythematosus)やパーチェット病などのマーカーとなります。

岸本●病気によってエクソソームの中身がちがってくるわけですか。

熊ノ郷●その通りです。パーチェット病の場合、ミトコンドリアDNAが入っていますが、SLEの場合は2本鎖DNAが入っています。また、喘息だと、好中球に含まれる化学物質がマーカーになります。従来は血清中ではすぐ分解されてしまいましたが、エクソソームの袋に包まれているために分解されず保存されているので、マーカーとして使えるわけです。このマーカーを使った診断法の開発を、装置メーカーと進めているところです。臨床の教室という、患者のみなさんに血清を提供していただける場でなければ、実現できなかったことです。

LF 鼎談

大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学教授
大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長
竹田 潔氏

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学教授
大阪大学医学系研究科長、医学部長、総長参与
熊ノ郷 淳氏

公益財団法人
千里ライフサイエンス振興財団
岸本 忠三 理事長



くまの ごうあつし
熊ノ郷淳氏

●大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学教授
大阪大学医学系研究科長、医学部長、総長参与

1966年大阪府生まれ。91年大阪大学医学部医学科卒業。同大学医学部付属病院、NTT西日本病院で内科臨床研修。93年大阪大学大学院医学研究科(内科学第三講座)入学。97年同大学微生物病研究所助手。2003年同助教授。06年同教授。07年世界トップレベル研究拠点免疫学フロンティア研究センター(WPI-IFReC)教授。11年大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科教授。15年大阪大学大学院医学系研究科・副研究科長。15年大阪大学副理事(～17年)。18年大阪大学大学院医学系研究科・副研究科長(～21年)。21年より医学系研究科長、医学部長、総長参与。専門は免疫学。日本免疫学会理事、日本内科学会評議員、日本臨床免疫学会理事、日本炎症再生学会理事、日本骨髄免疫学会理事などをつとめる。専門分野は免疫学。セマフォリンが免疫で重要な役割を果たしていることを解明。受賞は、日本学術振興会賞、日本免疫学会賞、大阪科学賞、文部科学大臣表彰・科学技術賞、大阪大学総長顕彰、持田記念学術賞、米国臨床医学会特別会員選出(Elected membership for American Society of Clinical Investigation)。

「大腸の上皮」に着目、腸内細菌と免疫系を分けるしくみ解明

岸本●竹田先生は腸管免疫の研究を幅広くしていますね。腸管に60兆個もの細菌がいるにもかかわらず、ヒトは病気にならない。むしろ腸内細菌のおかげで健康でいられるともいいます。

第三内科の僕の教室に所属した後、竹田先生は審良静男先生(現・大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授)の下で研究されました。最初どのようなことから着手したのですか。

竹田●岸本先生に「審良先生のところで勉強してこい」と言っていたら、細胞工学センターにおられた審良先生の下で研究を始めたわけですが、ちょうど審良先生は岸本先生の発見されたIL-6のシグナルに関する研究をされていた時期でした。私は、そのシグナル候補だったSTAT3遺伝子を欠損させたマウスをつくって、マウスにおいてIL-6のシグナルがどうなるかを調べました。予想通り、STAT3遺伝子の欠損によりIL-6のシグナルはなくなりましたが、さらにいろいろ調べていると興味深いことが見えてきたのです。その中でも予想外だったことに、マウスの自然免疫系の細胞でSTAT3遺伝子を欠損させると、炎症性腸疾患が生じました。

炎症性腸疾患については、それまでの臨床研修で、3人の患者の方を診てきま

したが、治療法がなく、絶食点滴を施すことしかできませんでした。そうした苦い経験もあり、炎症性腸疾患に大きな関心をもつようになりました。審良先生の下で自然免疫の研究をしながら、炎症性腸疾患の研究にも着手しはじめたのです。

岸本●審良先生は大阪大学細胞生体工学センターから1996年に兵庫医科大学に移りましたね。竹田先生も迷わず審良先生に付いていったわけですか。

竹田●はい。審良先生の下で研究を進めたいと強く思っていたので、審良先生が兵庫医科大学に移ると聞いたとき、「私も連れて行ってください」とお願いしました。阪大の大学院生に籍はありましたが、兵庫医科大学で研究させてもらいました。

岸本●長く兵庫医科大学にいたのですか。

竹田●3年で審良先生が阪大の微研に戻られたので、私も付いていきました。

岸本●その後、竹田先生は九州大学に移りましたね。

竹田●はい。九州大学から声をかけていただきました。当時、岸本先生は阪大で総長をされており、私はまだ助手の身でありながら総長室に行き、「九州大学からよばれたのですが、行ってもいいですか」と伺うと、岸本先生から「行きなさい! 行きなさい!」と言われ、喜び勇んで九州大学に向かいました。

岸本●それで竹田先生は、炎症性腸疾患を基点として腸管免疫の研究を進め、

いまは腸内細菌のこと、腸管免疫細胞のこと、そして腸内細菌と免疫細胞を分け隔てるしくみのことまでを研究していますね。

どのように研究を展開していったのですか。

竹田●研究者として独立してからは炎症性腸疾患についての研究を本格的に始めましたが、どうしてこの疾患が起きるのかはあまりよくわかりませんでした。現在もそうです。けれども、「消化管に存在する免疫細胞が腸内細菌を攻撃することで炎症が起きている」という事実はわかりました。そもそも、免疫の側からすれば異物である細菌を攻撃するのは当然のことです。その一方で、「ではどうして健康なヒトでは、腸管の免疫細胞が異物の腸内細菌を認識せず、攻撃もしないのだろうか」と、疑問を抱くようになりました。

この疑問に対する答えとして言われていたのは、「粘液層の存在によって、異物である腸内細菌が腸管組織と直接に接することが避けられているから」というものでした。けれども、炎症性疾患の原因にこの粘液があるわけではありません。それ以外の原因があるにちがいないと考えました。

そこで着目したのが「大腸の上皮」でした。大腸の上皮だけに発現しているタンパク質があれば、それこそが腸内細菌を抑え込む役割を担っているのだろうと考えたのです。そうしたものを検索してみると、Lypd8というタンパク質の分子を見つけました。詳しく機能を解析すると、Lypd8が腸内細菌の鞭毛にくっつくことで細菌の運動性を止めていることがわかってきたのです。逆に、Lypd8遺伝子をなくすと、腸内細菌が鞭毛を使って運動し、どんどん大腸上皮の内側に侵入してきて、炎症性腸疾患が起きることがわかりました。さらに、大腸性腸疾患の患者の方ではLypd8の分子の発現量が激減していることもわかりました。これらから、「Lypd8が腸内細菌と免疫細胞をきれいに分け隔てることで、炎症を抑制しているのだ」ということがわかってきた次第です。

岸本●そうでしたか。従来、腸内細菌を

抑える役割と考えられていた粘液は、ムチンというネバネバしたものだと思いましたが、竹田先生が見つけたLypd8もネバネバしているわけですか。

竹田●Lypd8分子自体には粘性はありません。けれども、ムチンとちょうど同じような具合に、Lypd8は糖鎖の修飾を高度に受けているのです。ですので、現段階ではまだ仮説ですが、腸内細菌と免疫細胞を分け隔てるのに本当に必要なのはLypd8というよりも糖鎖なのではないかと考え始めているところです。この仮説を証明すべく、実験を進めています。

岸本●マウスだけでなく、ヒトでもLypd8と炎症性腸疾患の関係性はわかってきているわけですか。

竹田●ヒトでは、Lypd8の遺伝子の変異は見つかってはいません。それはおそらく、生まれた時点でLypd8がない場合、幼少期にひどい炎症を起こして死亡してしまうからではないかと考えています。

岸本●けれども、成人でも炎症性腸疾患の患者はおられますよね。遺伝子変異はないけれど、Lypd8が減ってきているということですか。

竹田●すくなくとも、Lypd8が減っていくことによって症状が悪化するということはわかっています。

岸本●治療法は見つかりそうでしょうか。

竹田●製薬会社の方と議論を重ねているところです。これまでの研究でわかっているのは、「腸内細菌と免疫系をきれいに分け隔てることができさえすれば、炎症性腸疾患を免れられる」ということです。ですので、先ほど仮説として申し上げた糖鎖を用いて運動性の高い腸内細菌を抑え込むことで、その分け隔てができないだろうかと考え、企業とともに創薬に向けた話し合いをしているところです。

岸本●腸管免疫の研究については、竹田先生の研究のほか、竹田先生の下で研究していた慶應義塾大学の本田賢也先生(医学部微生物学・免疫学教室教授)も、T細胞が分化したTH17細胞によ

たけだ きよし
竹田 潔氏

●大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学教授/
大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長

1966年、米国生まれ。92年大阪大学医学部卒業、同大学医学部附属病院内科学第三講座にて研修開始。94年同大学大学院医学研究科(内科学第三講座)入学。98年同研究科修了。97年日本学術振興会奨励研究員。98年兵庫医科大学学生化学講座助手、99年大阪大学微生物病研究所助手。2003年九州大学生体防御医学研究所教授。07年から大阪大学大学院医学系研究科教授、同大学免疫学フロンティア研究センター(IFReC)教授。19年から大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長。日本免疫学会理事、日本生化学会評議員、Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania理事・財務担当理事などをつとめる。専門分野は免疫学。タンパク質Lypd8が細菌の鞭毛に結合してその運動性を抑制することを見出すなど、腸管恒常性を維持する分子の発見・同定とその分子機構の解明をおこなう。受賞は、日本免疫学会賞、日本学術振興会賞、大阪科学賞、ヘルツ賞、持田記念学術賞。

る自己免疫性反応の増加が自己免疫性疾患を起こすといったことを研究しておられますね。それに理化学研究所の大野博司先生(生命医科学研究センター粘膜炎システム研究チーム・チームリーダー)も、腸内細菌と中枢神経系の炎症の関係などを研究しておられます。日本の腸管免疫研究のレベルはどのくらいの位置にあるのでしょうか。

竹田●腸内細菌や腸管免疫の研究では、日本全体としては世界をリードしていると思っています。日本としてさらに研究を進展させようということで、みんなで一緒になって研究を進めたりもしています。もちろん、世界的に関心をもたれている分野ですので、競争が極めて激しいことも身をもって実感しています。

岸本●竹田先生のLypd8についての研究も世界的に注目されていることを感じますか。

竹田●反響の大きさは感じています。

きしもとだみつ 岸本忠三 理事長

●公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

1939年、大阪府生まれ。64年大阪大学医学部卒業後、同大学院医学研究科修了。70～74年米国ジョンズ・ホプキンス大学研究員及び客員助教授。79年大阪大学医学部教授(病理病態学)。83年同大学細胞工学センター教授(免疫細胞研究部門)、91年医学部教授(内科学第三講座)、95年医学部長、97年総長。2003年総長退任、04年名誉教授。現在も同大学免疫学フロンティア研究センターで研究を続ける。内閣府総合科学技術会議常務議員(04～06年)などを歴任。07年4月より(財)千里ライフサイエンス振興財団理事長。専門分野は免疫学。免疫に関わる多機能な分子、インターロイキン6(IL6)の発見とその研究で世界的に知られる。IL6の受容体を抗体によってブロックする抗体医薬の研究も進め、関節リウマチ治療薬の開発にも貢献する。受賞は朝日賞、日本学士院賞・恩賜賞、ロベルト・コッホゴールドメダル、クラフォード賞、日本国際賞、キング・ファイサル国際賞、慶應医学賞ほか。文化功労者、文化勲章受章。日本学士院会員、米国科学アカデミー外国人会員。



2016年にこの研究成果を論文で発表してから、国際学会に招待されるようなことも増えてきました。

臨床経験と海外経験 それぞれの意義を論じ合う

岸本●熊ノ郷先生と竹田先生の研究の歩みを僕のものとは比べてみると、共通するところもあれば、そうでないところもあります。共通するところとして感じるのは、臨床での経験を踏まえて、研究に取り組んでいるということだと思います。

熊ノ郷●臨床で患者さんの病気に向き合っていると、岸本先生がいつも問いかけてきた「なぜ」が無限とっていいくらいに満ち溢れていることを実感します。それに、まだなにも解決されていないという実感もあります。これらのことは、研究を継続していくための原動力にはなっていると思います。

竹田●私は岸本先生のおられた第三内科で臨床での研修を2年間ただけにすぎませんが、その2年間だけでも治すことのできない病気にいくつも出合いました。それ以来、「病気をなんとかしたい」という気持ちを持ち続けています。病気を治すための根本的な原因を明らかにしようというモチベーションが常にあります。

岸本●他方で、僕と異なっている点は、僕は6年ほど外国で暮らして研究をしたことがあるけれど、お二人は基本的には国内で研究をしてきたところだと思います。外国に行きたくて研究しようと思わなかったのか。行っておいたらよかったと思っているか、それとも別に構わないと思っているか。この記事の読者にも、留学について迷ったり考えたりしている人はいると思うのであえて聞きますが、どうでしょう。

熊ノ郷●大学院で研究を本格的に始める以前は、「大学院で学位論文をまとめて、それをもとに留学をするのかな」と自分ではイメージはしていました。けれども、大学院の時代にあまり大きな成果を出すことができなかったのと、先ほど申したとおり微生物病研究所に戻ってきたこともあり、留学の機会を逃したという実感は正直あります。セマフォリンのファミリーを次々と見つけだすことができ、自分に付いてきてくれる人も多くなってきたこともあり、留学には至りませんでした。

そんな私でも国際学会に出たり、岸本先生や竹田先生が率いてこられた免疫フロンティア研究センターに籍を置かせてもらったりして、海外研究者とやりとりする機会を多くもっているとは思いますが、ただし、海外の研究者たちと文化に根ざした会話までできているかといえば、そこまで至っていないのは残念なところではありますね。

竹田●私は親の留学先だった米国で生まれましたが、半年で帰国となったので、なにも記憶にありません。ただ、留学への強烈な憧れはありました。実際、兵庫医科大学で博士号の学位を取得したころ、留学しようとして何件かコンタクトもしていました。そう

したとき、微生物病研究所にお戻りになることになった審良先生から、研究を手伝ってほしいと言われたのです。

岸本●審良先生は、普段そういうことをあまり言わない方ですね。

竹田●その通りです。そんな審良先生に手伝ってほしいと言われたので、なんの後悔もなく審良先生と自然免疫の研究をしていこうと決めました。後悔はまったくありませんでした。

その後、自然免疫の研究が開花し、審良先生が海外の学会や講演会に多く招待され、私もそうした機会できざまな国に行かせてもらいました。留学はしなかったのですが、そうした機会に交流しようと意識的に海外の研究者に話しかけたりはしました。

免疫学の継承・発展に向けて 牽引者としての決意

岸本●熊ノ郷先生は2021年より大阪大学の大学院医学系研究科長・医学部長をつとめておられます。また、竹田先生は2019年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター(IFReC)の拠点長に就任され、僕はセンターの特任教授なのでいまや竹田先生の部下です(笑)。

それぞれリーダーとして、率いている組織をどう発展させていきたいと考えているか聞きたいと思えます。

熊ノ郷●割と短期的なことでは、「一緒に仕事をしたい」と憧れるような素晴らしい研究者を大阪大学の仲間として迎えつづけたらいいのかなと思います。

岸本●僕は感心していますよ。熊ノ郷先生は実際、優秀な人を次々と医学部の教授に呼んでおられる……。

熊ノ郷●岸本先生がおられた細胞工学センターは一つの理想的なモデルとなっています。岸本先生の研究室があって、そこに菊谷先生や審良先生、ほかに田賀哲也先生(現・東京医科歯科大学難治疾患研究所教授)や長澤丘司先生(現・大阪大学大学院生命機能研究科教授)もおられて、

その隣には、谷口維紹先生(現・東京大学先端科学技術研究センターフェロー)の研究室があって、よいサイエンスとはどういうところかを叩き込まれるような場になっていた印象があります。いわば、ウィーンからよい音楽や音楽家が生まれつづけるのと同様のことが言えるのではないかと。

岸本●組織のリーダーには、自分よりも偉業のある人を迎えず「お山の大将」になっちゃう人も結構いて、日本の悪いところだと思います。熊ノ郷先生はそうならず、常に優秀な人を迎え入れようとしているように見えます。実際どうされているんですか。

熊ノ郷●広く研究分野を把握しているわけではないので、できるだけ論文を読むなどして、どんな方がどんな研究をしているかの情報収集はしています。それに、医学系研究科・医学部として、各専門分野の選考委員が外部の研究者の業績などをリストアップしてあるので、そうしたことを踏まえてプレゼンテーションを見るようにはしています。

竹田●横から見ていると思うのは、熊ノ郷先生には人を見抜くセンスがあるということです。周囲の人があまり評価していないような人でも、熊ノ郷先生がその人の講演を聴いたりして「あの方は素晴らしい」と目をつけた方はやっぱり素晴らしい研究をしますし、逆もまた真なりです。

岸本●呼吸器・免疫アレルギー内科学教室からは、人が育ってきていますか。

熊ノ郷●日本リウマチ学会や日本呼吸器学会などで、新進気鋭の若手研究者としていつも名が挙がるような人物が育ってきていますし、基礎研究の道を志して大阪公立大学で早くも准教授として活躍している人物もいたりします。確実に人は育ちつつあると感じています。

岸本●長期的なことについても、発展させたいことはありますか。

熊ノ郷●長期的には、特定分野の研究に憧れをもっているような学生のみならずが自由に選んで出入りできるようなキャリアをつくると、医学部卒業後、大学院で2年間は

初期研修を受け、さらにもう3年間の専門研修が国の制度として義務づけられています。これだとしても職業専門学校的になってしまいがちです。そこで、学部生の時期に自分で基礎医学の研究室を選び自主的に研究をおこなう「基礎医学講座配属」や、初期臨床研修と大学院博士課程を同時進行する「MD研究者育成研修コース」といった制度をより充実させ、学生が自分の興味あることに打ち込める環境をさらに整えていければと思っています。

岸本●竹田先生は、免疫学フロンティア研究センター拠点長として4年目を迎えますね。免疫学でもとくに「ヒト」の付いた「ヒト免疫学」に重視していると発信していますが、どんな意味を込めているのでしょうか。

竹田●これまで生命科学では、どの分野でもマウスなどの動物を用いて哺乳類の生体メカニズムを解明するという基本的な考え方がありました。けれども、とくに免疫学の場合、マウスの免疫機構とヒトの免疫機構には異なる点が多くあって、いくらマウスのモデルで免疫疾患の病態を明らかにしても、ヒトでは病態がちがってくるということが頻繁に起きています。私が研究している炎症性腸疾患でもそれがいえます。けれども、実際ヒトの免疫システムを解明するような研究を進めないことには、人びとの病気を治療し、社会に貢献する免疫学にはなりません。そうした意味で、「ヒト」の免疫システムを理解していくことが必要であるという思いから、「ヒト免疫学」と表現しています。

「ヒト免疫学」を強調できるのは、さきほどお話のあった熊ノ郷先生たち医学系研究科・医学部がおこなっている病院で診療を受ける患者の方々の血清などのサンプルの提供があるからです。基礎研究の発展のために貴重なサンプルを使わせていただける環境があり、「ヒト免疫学」を実行できていると実感しています。

岸本●免疫学フロンティア研究センターは当初、国の総合科学技術会議で「世界トップクラスの研究拠点を国内に5つ程度つくる」といった目標が掲げられて企画さ



れた「世界トップレベル研究拠点プログラム」(WPI)の予算で創設されました。けれども予算期限は原則10年で、すでに国からの資金は出ていません。そうした中でどう発展させていきますか。

竹田●厳しい課題だと思っています。山村雄一先生、岸本先生、審良先生と継承されて花開いている「阪大の免疫学」をしぼませるわけにはいきません。その中心を担うのが免疫学フロンティア研究センターであり、免疫学を後世に向けて発展させていかなければならないと強く思っています。実際、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)関連でも、免疫システムの重要性がクローズアップされ、感染症克服のための免疫学の必要性が改めて高まりました。免疫学の重要性は、大学としても認識してくれていると感じています。免疫フロンティア研究センターを「存続させる」のではなく「発展させる」という気概で運営に取り組んでいかなければなりません。

残念ながら、免疫フロンティア研究センターにはまだ定年まで退職を保障できるポストがありません。その点、阪大の医学研究科・医学部と連携して、研究科・学部に所属した研究者がセンターでの研究を一緒にやっていただくといった方法もよいの

かもしれないと思っています。

岸本●わかりました。最後に、「研究の進め方」ということで熊ノ郷先生と竹田先生が大切にしていることをお聞きします。

熊ノ郷●私は「師を目指すな。師の目指しているものを目指せ」という先人の言葉を大切にしているつもりです。岸本先生は「こういうことをやらなアカン」「これがええ仕事や」と、目指しているものをおられました。菊谷先生も、審良先生も、それにいま隣にいる竹田先生も、「岸本先生のミニチュア」でなく、それぞれに独自の「研究の城」を築いてこられました。「師を目指すこと」と、「師の目指しているものを目指すこと」はちがうということをお聞きします。

竹田●「真髓をついた研究こそが重要だ」と岸本先生が言っておられたことがありました。樹木でたとえると、枝葉に目をつけたような研究が多くなりがちで、根幹になるような研究をしなければ分野の発展性はないということと捉えています。幹になるような研究を志すということだけは、常に考えています。

岸本●今日はさまざまなお話をお二人からお聞きすることができました。ありがとうございました。

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82

認知症の病因「タウタンパク質」が脳から取り除かれるしくみを発見

グリアリンパ系がタウタンパク質を押し流し、神経細胞死から脳を守る

アルツハイマー病をはじめとする認知症では、タウタンパク質(タウ)の異常な蓄積が神経細胞死に深く関係すると考えられ、認知症の治療や発症予防には、タウの脳内からの除去が有効であると期待される。そんななか、タウの除去メカニズムを初めて解明した、東京大学大学院の山田薫助教に研究成果を伺った。

認知症を知ることは 社会の優しさにつながる

日常生活を送ることが難しくなるほどの深刻な物忘れや、自分のいる場所や時間が分からなくなる、言語機能に障害をきたすなどの症状をひきおこす認知症。厚生労働省は、2025年には我が国の65歳以上の高齢者の約5人に1人が認知症になると予測する。すでに身近な病気と感じる読者も多いことだろう。

国は認知症の発症を遅らせ、進行を穏やかにすることや、発症しても希望を持って暮らせる「患者にやさしい地域づくり」を目指した施策を進めている。

同時に、認知症のメカニズム解明や、

発症予防や治療に向けた医学研究も、さかんに行われている。

人は分からないことや知らないものに対して恐れや偏見を抱きがちである。誰しもがなりうる認知症について知ることは、病と共存できる社会を作るための第一歩といえる。

本稿では認知症のなかで最も多いアルツハイマー病のおおまかなメカニズムの説明と、その病因のひとつである「タウタンパク質」に注目した最新研究の一例を紹介する。

アルツハイマー病のメカニズム

アルツハイマー病のメカニズムの概略はわかっており、2種類のタンパク質が脳内に異常に蓄積する病気であると考えられている。一つは「アミロイドβペプチド」(以下Aβ)、もう一つがタウタンパク質(以下タウ)

である。これらは認知症が発症するよりもかなり前から脳内に蓄積する。

はじめに蓄積するのはAβ(アミロイドペプチド)である。Aβは「凝集体」という、タンパク質が折り畳まれて機能を果たせなくなった状態で集積し、病理所見で脳の神経細胞と神経細胞の間に「老人斑」という沈着物として確認できる。Aβは認知症発症の15年から20年ぐらい前から溜まり始める。

Aβが溜まってしばらくすると、今度はタウの蓄積が見られるようになる。そして、タウの蓄積がある程度進むと、神経細胞が死に始め、それによって認知症が発症する。

このように、Aβの蓄積からタウの蓄積、そして神経細胞死というドミノ倒しのようなくみがある、アルツハイマー病のメカニズムとして現在もっとも多く専門家に支持されている説である。

ちなみに、昨年12月までに日米欧で承認申請されたアルツハイマー病治療薬の「アデュカヌマブ」は、前段のAβの蓄積を抑える薬だ。Aβを蓄積させないことでアルツハイマー病に至るドミノ倒し全体を阻止するという戦略である。

神経細胞死の原因 「タウ」の蓄積

次にタウに注目してみよう。先ほどのAβは基本的にアルツハイマー病に特有のものだが、タウはアルツハイマー病だけでなく、複数の認知症性疾患において蓄積が見られるタンパク質である。

タウは神経細胞の骨格を作る重要なタンパク質である。しかし、そのタウは神経細胞内で「リン酸化」というプロセスを経て、正常なタンパク質の性質を失う「神経原繊維変化」と呼ばれる凝集体をつくり、神経細胞死に深く関与していることがわかっている。

これは山田さんたちのグループが過去に明らかにしたことだが、正常なタウは、健康な人でも神経細胞の中と外の両方に存在する。さらに、神経細胞のなかで作られたタウ凝集体が細胞の外に出ると、外に出たものが次の細胞に取り込まれ、凝集状態が神経細胞から神経細胞へと広がっていくことがわかってきているので、凝集が広がっていくプロセスが、病気の進行に重要な役割を果たしていると考えられる。

タウを脳外に押し流す グリアリンパ系

以上のことから、タウの過剰な蓄積が神経細胞死を招くと考えられるので、タウの脳内からの除去に注目して研究に取り組んでいるのが、山田さんたちの研究チームである。

山田さんたちはまず、蛍光分子で標識したタウをマウスの脳の細胞の外を満たしている細胞外液に注入し、それを追跡する実験をした。

時間を追って見ていくと、タウがどんどん脳から減っていくのが確認できたため、脳の細胞外液からタウを除去する機構がありそうだとわかった。

この現象を見たときに、山田さんたちが思い出したのは、2012年に米国ロチェスター大学の女性研究者マイケン・ネダーガード氏らが発見した脳の老廃物排出シ

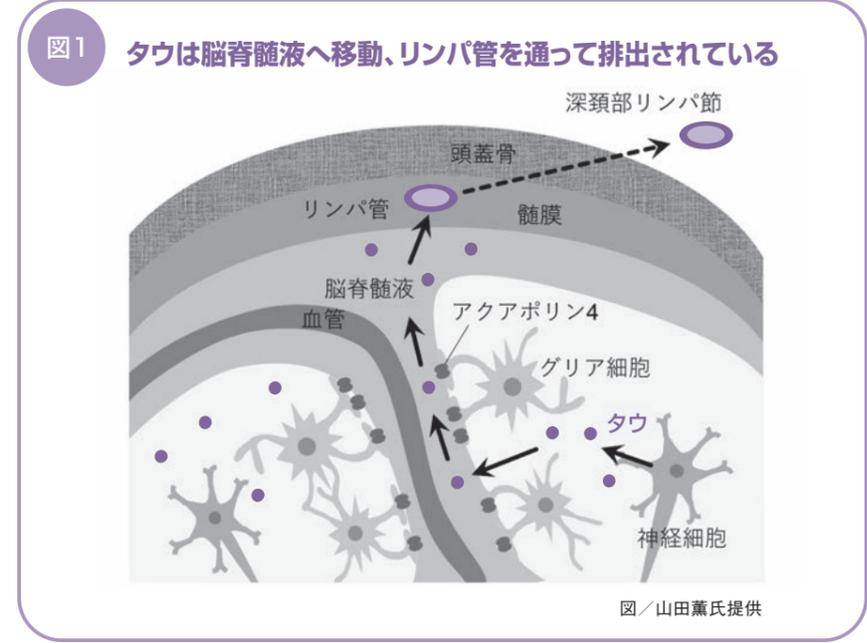


図1 タウは脳脊髄液へ移動、リンパ管を通して排出されている

図/山田薫氏提供

ステム、「グリアリンパ系」(グリンパティックシステム)だ。

グリアリンパ系とは、脳内のリンパ系に相当する、老廃物排出システムである。脳のグリア細胞とよばれる神経細胞の働きを助ける細胞によって、細胞外液が方向性をもって動き、脳が老廃物を排出する。ポンプの役目を果たすのは脳血管の動脈の拍動で、その拍動に合わせて脳内でリンパ系のような水の流れが生まれているという。

そこで、山田さんたちは細胞外液から除去されたタウがどこに行くのかを見てみると、脳の脊髄液であることがわかった。脳の脊髄液は脳の周囲を覆っていて外の衝撃から脳を守っている細胞外液である。タウはまず神経細胞の外に出ていき、血管周囲の隙間を通して脳脊髄液に移動した後、脳内から除去されていた。さらに、その行き着く先を追うと、タウが深頸部リンパ節まで運ばれていることを初めて突き止めた(図1)。

さらに、ネダーガード氏らの研究では、脳血管を包むグリア細胞の表面に「アキアポリン4」という水を通すタンパク質(水チャンネル)が存在し、それがグリアリンパ

系のスムーズな体液の流れに重要な役割を果たす、とされていた。

そこで、このアキアポリン4がタウの除去にも関わっているのではないかと考えた山田さんたちは、アキアポリン4の欠損マウスで、脳の中に注入したタウの挙動がどうなるかを見る実験をした。すると、タウが脳から脳脊髄液、そして髄膜のリンパ管を通して深頸部リンパ節に出ていくという一連の流れの全体が悪くなっていることを発見した。

タウが脳内から 除去されるしくみを解明

では、このようなタウの除去メカニズムは実際のアルツハイマー病とどう関わるのだろうか。

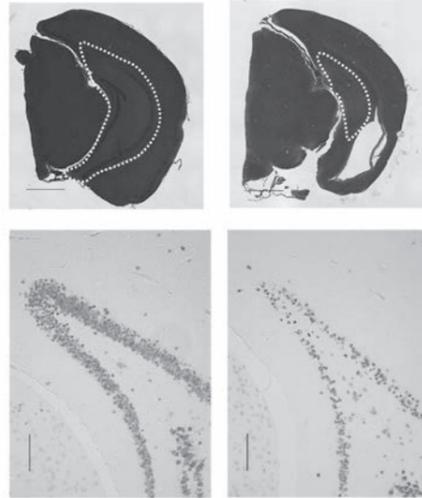
そう思った山田さんたちは、年をとると必然的にタウの蓄積が起きてアルツハイマー病に似た脳萎縮を呈するモデルマウス(PS19)でアキアポリン4の欠損マウスを作り、そのマウスが9ヶ月齢になった時、タウの蓄積量が有意に増えていることを確認した。とくに海馬が著しく小さくなっており、神経細胞が死んで萎縮していることを強く示唆していた。



山田薫(やまだ かおる)氏

2003年東京大学薬学部卒業。2008年東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程修了、博士(薬学)取得。2009年ワシントン大学医学部David M. Holtzman研究室博士研究員。2014年より東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野助教。

図2



アクアポリン4があるマウス(左)とないマウス(右)

アクアポリン4を欠損したPS19マウスでは脳が萎縮し、特に海馬(上段、点線囲み)が小さくなっていることがわかる。また神経細胞の染色(下段、濃色部分)でも、アクアポリン4を欠損したマウスでは海馬の神経細胞がまばらになっていることがわかる。

写真/山田薫氏提供

また、実際に神経細胞を染色してみると、脳全体が小さくなり、神経細胞の数も少なく、かなりまばらになっていることもわかった(図2)。

これらの実験結果を総合すると、グリアリンパ系の流れが悪くなると神経細胞外のタウが排出されにくくなるだけでなく、神経細胞の中にタウが溜まりやすくなり、神経細胞死が起きやすくなっていると考えられる。

「細胞の中のタウの除去システムが悪くなると、細胞の中にタウが溜まりやすくなって神経細胞死が起きるといのは、ある意味当たり前だと思うんですけども、細胞の外にある排出システムが変わっただけで、細胞膜を隔てた細胞の中のタウの蓄積が変わってしまうというのは、やっている私達自身もすごく驚いた点です」と山田さんは話す。

ちなみにこの結果は、認知症と睡眠が関係するという、これまでの経験則とも整合的だ。

グリアリンパ系は、寝ているときの方が起きているときより能力が高いことがわかっている。そのため、睡眠の質が悪かったり、睡眠不足だったりすることは認知症のリスクを高めると言われている。

今回の発見により、睡眠が十分でないグリアリンパ系の流れが悪くなり、タウの

排出が十分にできないため、認知症のリスクが上がる、という因果関係が鮮やかに浮かび上がってきた。

アルツハイマーの治療と予防に向けて

山田さんたちは今後、タウの排出を促す物質を探索するとともに、アルツハイマー病のメカニズム解明を目指す。アルツハイマー病はAβが蓄積してからタウが蓄積すると考えられるが、ならばどうしてAβが蓄積するとタウが蓄積するのか。意外にも、このことは分かっていない。

「今回の研究で、グリアリンパ系の働きが悪くなるとタウの蓄積が進んで神経細胞死に至ることがわかりました。ではなぜグリアリンパ系の働きが悪くなるのでしょうか。そのきっかけを作っている犯人こそが、Aβなんじゃないかと私は考えています」

メカニズムはまだわからないところも多いが、「Aβの蓄積が起きることによってグリア細胞の機能が変化して、グリアリンパ系の



滝澤 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』(ハレ出版)など多数。

▶ 読者のみなさまの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。

流れをスムーズにする能力を失わせてしまい、タウの蓄積が起きるのではないか」という仮説を立てて、Aβの蓄積とグリアリンパ系の働きの関係を調べようとしている。

母の背中を見て育ち、自然に研究者の道へ

山田さんは、なぜ研究者への道を選んだのだろうか。それはごく自然な選択だったようだ。「はっきりとは覚えていないんですけど、私の母が数学の研究者だったので、博士課程への進学やアカデミックへの進路選択には比較的抵抗感がなかったと思います。母には、快く海外留学に送り出してくれたことについても非常に感謝しています」と話す。

薬学部で研究室配属が決まる4年生の時には、脳神経の研究にとっても興味があったため、今の研究室を希望した。ちょうど、アデュカヌマブの発想の原点である「Aβワクチンをマウスに投与すると脳のAβが減った」という論文が発表されたところで、衝撃的な気持ちでその論文を読んだという。

「20年たって、やっと人に使える薬になったんです。もとの動物実験の結果を、驚きをもって読んだ経験からすると、よく進んだなあと思います」と話した。

その20年は山田さんにとっても、留学を経て研鑽を重ねた日々であった。とくに、留学先のワシントン大学のホルツマン教授のところで新しく始めた研究で、神経細胞外にもタウが分泌されることを発見し、その排出に注目する現在の研究アイデアが生まれたことは重要な道筋だった。認知症の克服に向けて、これからも山田さんの挑戦は続く。

千里ライフサイエンスセミナー S5

「疾患の病態解明と制御に向けた臓器間ネットワーク研究」

複数の臓器が情報を共有し、緊密に連携する「臓器間ネットワーク」の研究が進展しています。このシステムを活用し、疾患の予防・治療を目指した取り組みも活発に始まっています。1月28日(金)オンラインで実施した本セミナーでは、糖代謝・エネルギー代謝における神経ネットワークの役割、求心性迷走神経シグナルによる中枢制御、末梢シグナルとミクログリアによる慢性疼痛、腸内細菌叢や腸管免疫に由来する免疫調節やその人為的制御などをテーマに、世界をリードする研究者による最先端の研究成果を紹介していただきました。



肝臓・膵臓の細胞、腸内細菌、グリア細胞 多様な要素が臓器間ネットワークに関与

冒頭、岸本忠三理事長が挨拶。神経系や腸内細菌など、臓器間ネットワークをめぐる研究が進んでいるという認識を述べ、各講演への期待を寄せました。

講演に先立ち「はじめに」で、コーディネーターの一人、東北大学の片桐秀樹氏が開催趣旨を述べました。20世紀の研究では細分化が重要だったが、現在は個体全身を対象とした研究が可能になってきたと研究の進展を強調しました。

講演ではまず片桐氏が、臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝恒常性維持機構を主題としました。最近の研究成果として、肝臓でレプチン受容体が発現し、血中に放出され、脳のレプ

チン作用を抑えるという臓器間ネットワークの事例を紹介。組織再生修復機構として、迷走神経のシグナルが、膵臓のランゲルハンス島や肝臓に届き、必要により細胞を増殖させる役割を担っているといった認識を示しました。

理化学研究所の大野博司氏は、自己免疫疾患と腸内細菌叢を主題に講演しました。1型糖尿病の研究では、研究員がマウス腸管寄生虫 Heligomosomoides polygyrusの感染が発症を抑制することを見出したと報告。さらにCD8陽性制御性T細胞の増加で自己免疫性の膵臓ランゲルハンス島の破壊が抑制されることが、1型糖尿病発症抑制のメカニズムであると紹介しました。多発性硬化症関連では、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)に対する小腸の菌の作用を紹介しました。

九州大学の津田誠氏は、グリア細胞と末梢シグナルの観点から、痛みの慢性化メカニズムを主題に講演しました。グリア細胞のなかでもミクログリア細胞に光を当て、神経障害性疼痛の発症に関わっていることを示唆しました。さらに研究成果から、ミクログリア細胞のサブセットCD11c細胞について、痛みの抑制制御に関与しているとする見解を述べました。最後に、新たなバイオマーカーや治療法の確立への抱負も述べました。

日時/2022年1月28日(金)10:30~16:40
開催形式/Web配信

■コーディネーター/
片桐秀樹氏 東北大学大学院医学系研究科 教授
金井隆典氏 慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 教授

Program

- 臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝恒常性維持機構
東北大学大学院医学系研究科 教授 片桐秀樹氏
- 自己免疫疾患と腸内細菌叢
理化学研究所生命医学研究センター
粘膜システム研究チーム チームリーダー 大野博司氏
- 痛みの慢性化メカニズム:グリア細胞と末梢シグナルから考える
九州大学大学院薬学研究院薬理学分野 教授 津田 誠氏
- 迷走神経による精神機能調節メカニズムの解明
東北大学大学院薬学研究科 教授 佐々木拓哉氏
- 腸内細菌情報を統合する自律神経ネットワーク機構
慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 教授 金井隆典氏
- 腸内微生物叢による腸管局所と全身への影響
慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学 教授 本田賢也氏



迷走神経をめぐる解明が進む 腸内細菌叢を細分・要素化する技術の確立も

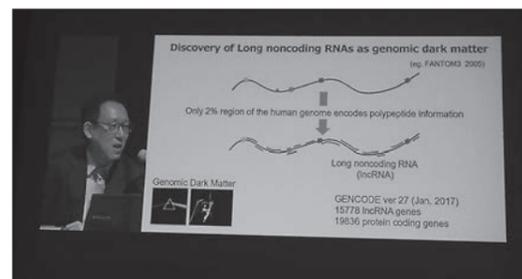
東北大学の佐々木拓哉氏は、迷走神経による精神機能調節メカニズムの解明を主題に講演しました。マウスの各脳領域の神経活動の電気生理計測と末梢臓器の活動計測の融合技術や、バイオジェニックマウスを用いて遠心性迷走神経を選択的に光操作する技術などを紹介。不安様行動に関与する迷走神経-脳の関連として、末梢側から迷走神経の活動が脳波レベルで連動し、島皮質を媒介し、不安の程度が調節されるものの、迷走神経の活動が減ると全体的なネットワークが破綻するといった見方を述べました。

片桐氏と共にコーディネーターもつとめた慶應義塾大学の金井隆典氏は、講演で腸内細菌情報を統合する自律神経ネットワーク機構を主題としました。迷走神経の求心路について、右の経路と

左の経路があると知られていますが、腸管制御性T細胞の制御は左迷走神経支配だったことを披露しました。古来いわれている「病は気から」「医食同源」が解明されてきているといった現状認識も示しました。

おなじく慶應義塾大学の本田賢也氏は、腸内微生物叢による腸管局所と全身への影響についての知見や研究成果を紹介しました。特定の腸内細菌だけをもつ動物を作成するノバイオト技術などで腸内細菌叢を細分・要素化し、宿主細胞の機能と明確に関係つける手法を紹介。また白色細胞ながら褐色細胞様の作用をもつベージュ細胞について、腸内細菌が関与する可能性を示しました。

全講演後「おわりに」で、金井氏が、臓器間ネットワーク研究における学際領域統合の重要性をあらためて強調し、本セミナーを締めくくりました。



(↑)Web配信画面
(←)質疑応答風景

Stress Bodies)は、RNA結合タンパク質のリン酸化の反応場となる「るつぼ機能」と「スポンジ機能」の双方を果たしていることを紹介しました。

京都大学の齊藤博英氏は、RNAの配列と構造により規定されるRNAモチーフを発見する技術と、mRNAからのタンパク質の発現量をオン・オフ制御できるRNAスイッチ技術の開発について紹介しました。前者は「FOREST法」とよぶもので、齊藤氏は、RNA構造が担う標的分子との結合のビッグデータを生み出す手法と表現します。後者は、細胞内miRNAの活性に応じて遺伝子発現を制御する技術を基盤とするもので、この技術をもとに創薬への適用を考えていることを披露しました。

情報分野との融合による研究開発が進む プラットフォーム技術の確立が必須との指摘も

中谷氏は、RNA標的分子の創成について成果を紹介しました。筋強直性ジストロフィー1型のスプライシング異常を緩和するCUGリピート結合分子JM642や、脊椎小脳変性31型ショウジョウバエモデルの複眼変性を緩和するUGGAAリピート結合分子NCDといったRNA標的分子です。また、標的や結合分子の情報をさらに得るべく、現在、RNA標的創薬のための統合データベースと人工知能システムの構築を進めていることも伝えました。

早稲田大学の浜田道昭氏は、情報科学に基づいたRNA創薬をテーマに講演しました。RNA標的創薬の研究について、さまざまな機能エレメントに基づき長鎖非コードRNAの機能解明を目指していることを述べ、高感度の反復配列検出手法の開発に向け、REPrise(Repeat Recognition using Inexcat Seed-and-Extend)とよぶ手法を提案していることを紹介。また、RNAアプタマー創薬の研究については、「AIアプタマー創薬」を実現したことを報告しました。

千里ライフサイエンスセミナー T1

「RNA創薬の最前線」

RNAを標的に医薬品開発を目指す「RNA創薬」をめぐるのは、非コードRNA(ncRNA)の生命維持に関与する役割が研究で解明されるなど、注目と期待が高まっています。一方で、RNA創薬に向けた基盤技術の確立も課題となっています。5月24日(火)に開催した本セミナーでは、国内外のRNA標的創薬研究のトップランナーを迎え、最新の情報を提供していただきました。オンライン視聴に加え、2年3か月ぶりに会場に聴衆をお招きし、ハイブリッド開催といたしました。



会場風景

海外でも進展するRNA標的創薬 構造に基づいた機能解析も

冒頭、岸本忠三理事長が挨拶。RNAは多彩で重要な分野が多くあり、RNA創薬の分野も広がっていくだろうと期待を寄せました。

次に、コーディネーターの一人で大阪大学の中谷和彦氏が「はじめに」でセミナーの背景を概説しました。ヒトゲノムの約76%は非コードRNAで占めていることがわかり、RNA創薬への期待が高まっているといった現況を示しました。

講演ではまず、米国アラキス・セラピューティクス社のジェニファー・C・ペター氏が、RNA低分子創薬の構造に基づいたアプ

ローチについてオンラインで話題提供しました。同社は生物情報科学の手法を重視していることを紹介。プログラム実施例として、APOC3のmRNAを標的とした家族性カイロミクロン血症の治療薬開発のほか、Aptamer21を用いた低分子創薬のモデルシステムの構築など、複数の取り組みを進めていることを伝えました。

大阪大学の廣瀬哲郎氏は、非コードRNAを対象に講演しました。細胞核の構造体形成に関与する長鎖非コードRNA「arc (architectural) RNA」を発見したことを紹介。例としてNEAT1を取り上げ、配列中に存在する非膜性構造体パラスペクルが、その標的遺伝子発現の制御因子を係留する「スポンジ機能」を果たすことを紹介。また非膜性構造体nSBs (nuclear

日時/2022年5月24日(火)10:30~16:00
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/
中谷和彦氏 大阪大学 理事・副学長、産業科学研究所 教授
山脇健二氏 塩野義製薬(株)医薬研究本部創薬化学研究所 所長

Program

- A Structure-based Approach to RNA-targeted Small Molecules.
Arrakis Therapeutics Founder & Chief Innovation Officer Jennifer C. Petter氏
- 非コードRNAによる細胞内構造と遺伝子発現の制御メカニズム
大阪大学生命機能研究科 教授 廣瀬哲郎氏
- 合成RNAテクノロジーを活用した機能性RNAモチーフの発見と細胞運命の制御
京都大学IPS細胞研究所 教授 齊藤博英氏
- RNAを標的とした低分子化合物の創製
大阪大学 理事・副学長、産業科学研究所 教授 中谷和彦氏
- RNA情報科学を基盤とした創薬基盤研究
早稲田大学 教授 浜田道昭氏
- RNA標的低分子創薬の理論と実際
株式会社Veritas In Silico 社長 中村慎吾氏



コーディネーターの中谷和彦氏(左)と山脇健二氏(右)



Jennifer C. Petter氏 廣瀬哲郎氏 齊藤博英氏



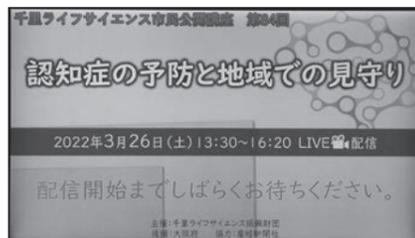
浜田道昭氏 中村慎吾氏

ウェリタス・イン・シリコの中村慎吾氏は、統計熱力学を基本としてmRNA上に「存在確率の高い安定部分構造」を見出す計算手法をはじめ、mRNA標的創薬に必要な情報工学と生物学の技術を融合した創薬プラットフォーム「ibVIS」を確立し、すでに複数の製薬会社と共同で創薬を開始していることを伝えました。また、これまでの事業実績を踏まえると、標的探索から化合物最適化までのプラットフォーム技術が揃い、各技術の関連性と妥当性が検証できて初めて、mRNA標的創薬を実用化できるとの見解を示しました。

全講演後、「おわりに」で、中谷氏とともにコーディネーターをつとめた塩野義製薬の山脇健二氏が、RNA創薬では、産官学の協力体制が今後ますます重要になるといった認識を示し、セミナーを締めくくりました。

第84回 「認知症の予防と地域での見守り」

認知症は人びとの関心の高い病気の一つであり、社会的問題も引き起こします。予防とともに、患者の方に対する見守りが大切とされています。今回は、4名の先生に、これらの観点から講演をしていただきました。オンラインの参加者からの質問も多く、関心の高さがうかがえました。



認知症の予防について

森 悦朗氏



認知症は、医学的には、進行性の脳疾患により、記憶を中心に高次脳機能が障害され、生活・社会活動が障害された状態をいいます。アルツハイマーをはじめ、レビー小体型、血管性認知症など多種あります。後期高齢者の人口が増えているため有病者率は増えています。

予防には、病気にかからないようにする一次予防、進行を抑え重篤にならないようにする二次予防、合併症や事故などを予防する三次予防があります。

近年は、エビデンス・ベースド・メディシン(根拠に基づいた医療)という考えが重視されるようになりました。認知機能低下のリスクを減少させる因子としては、教育年数の長さや身体活動があります。また、地中海食や認知訓練などは根拠が中程度のものとされています。一方、発症リスクを大きく増大するものとして脳外傷が挙げられます。全危険因子のうち40%は予防可能とされます。とくに軽度認知障害の人にとって有酸素運動はやりやすい予防法です。

アルツハイマー病の治療薬として米国で「アデュカヌマブ」が認可されましたが、

日本では承認見送りとなっています。見かけは医学のようでじつは医学でない「えせ医学」には、どうか飛びつかないでください。

認知症医療の過去・現在・未来

橋本 衛氏



1972年の小説『恍惚の人』(有吉佐和子著)には、認知症が病気と認識されていない、徘徊などの症状が理解されていない、公的な認知症介護サービスがないといった当時の状況が描かれています。

その後の50年間で、認知症を取り巻く環境は大きく変化しました。社会の高齢化の進展とともに認知症患者数は急速に増加し、認知症に対する社会的関心が高まり、認知症が疑われれば早期に病院を受診するという人々の行動変容につながっています。

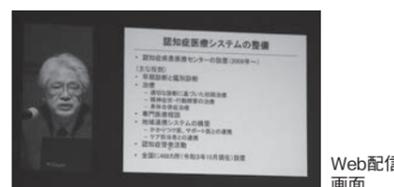
患者を受け入れるための、認知症医療システムも整備され、誰でも気軽に病院を受診できるようになりました。認知症の診断手技も進歩し、かかりつけ医でも認知症のスクリーニング検査が可能となるとともに、脳の状態を知るためのコンピュータ断層撮影装置(CT)や核磁気共鳴映像法(MRI)、脳血流SPECTと

いった脳画像検査法も進歩しました。

治療の分野においても、正常圧水頭症のような治療可能な認知症に対して、適切な治療を行えるようになりました。一方で、アルツハイマー病のように治癒が望みづらい認知症があるのも確かです。現在発売されているアルツハイマー病治療薬も、一時的に症状を改善させることはできますが、進行を止めることはできません。アルツハイマー病は、βアミロイドが脳内に異常沈着することによって引き起こされる病気ですが、現在βアミロイドを標的とした治療薬が開発中です。

認知症ケアの分野では、2000年に介護保険制度が始まり、在宅ケアや入所ケアなどの「認知症ケア」サービスが充実し、介護者の負担が軽減しました。また認知症ケアでは、「その人らしさ」の維持を大切にするケア(パーソンセンタードケア)が定着しました。

認知症医療は急速に進歩していますが、認知症が治る時代の到来はまだまだ先のことでしょう。認知症を発症し、将来への希望を失った人たちが、「認知症とともによき人生を送る」ことができるように、認知症の知識の普及、包括的な支援・治療サービスの提供、ニーズに基づいた



Web配信画面

サービス内容などがこれからの認知症医療やケアにおいて重要になります。

Q アデュカヌマブが日本で承認されていない、国によって判断が異なった理由は?
A 臨床試験で一部、効果が見られない結果があり、効果や副作用の点で判断が国により異なりました。

参加者との質疑応答(抜粋)

睡眠を中心とした地域での見守り

山川 みやえ氏



認知症や老衰には徐々に機能が低下していくという特徴があります。認知症予防因子と重なりますが、フレイルや生活習慣病に対して睡眠が大切となります。

産官学で「睡眠センサーを活用した健康リテラシー向上や高齢者の緩やかな生活/睡眠による見守りによる介護予防」について研究しています。睡眠を「見える化」するため、アクティブスリープアナライザーという機器を使っています。

研究からいくつか事例を紹介します。80歳代の一人暮らしの女性の方の睡眠レポートを見ると、ワクチン3回目接種後、睡眠の乱れが見られました。情報共有で予防的に介入することができます。

睡眠中の起床回数が3回という人に聞くと、緑茶を多く摂取していたことがわかり、白湯に変更することなどを勧めました。結果、平均2回に減ったとのことでした。

起床時刻が日によって異なる傾向のある人には、起床時刻を揃えることなどをアドバイスし、改善が見られました。

早く寝過ぎている人に、寝床で寝ること以外を抑えることや就床時刻を遅くすることなどをアドバイスし、寝つき時間が減少するなど改善が見られました。

昼寝が多い人に対して、日中はベッドで過ごさないこと、朝日を浴びること、昼寝は30分以内とすることなどをアドバイス

Program

認知症の予防について
大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座 教授 森 悦朗氏

認知症医療の過去・現在・未来
近畿大学医学部精神神経科学教室 主任教授 橋本 衛氏

睡眠を中心とした地域での見守り
大阪大学大学院医学系研究科 老年看護学研究室 准教授 山川みやえ氏

認知症の疾患別地域での見守り
大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 特任研究員 永田優馬氏

日時/2022年3月26日(土)13:30~16:20、Web配信
コーディネーター/(国研)国立循環器病研究センター名誉総長 北村惣一郎氏(左)
(一財)住友病院 名誉院長・最高顧問 松澤佑次氏(右)
大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座 教授 森 悦朗氏
企画協力/大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 教授 池田 学氏

し、本人から「日中の体調がよくなった」と聞けました。

アラート機能と健康増進、また疾病の早期発見の点から、睡眠の「見える化」は重要です。いつどんな場合にだれが関わっていくかを、地域資源とともに検討していく必要があります。



Web配信画面

Q 軽度の認知症患者が質のよい睡眠を得るため、家族にできることは?
A 食事面のほか、日中の活動の量・質を上げるコミュニケーションは重要です。

参加者との質疑応答(抜粋)

認知症の疾患別地域での見守り

永田 優馬氏



認知症の人の意思が尊重され、自分らしく暮らし続けることができる社会の実現を目指す「新オレンジプラン」の中に「地域包括ケアシステム」があります。

医療・介護・地域が連携して、患者さんを支えることが重要です。

生活環境の工夫で、認知症の人の生

活のしやすさが変わるといわれています。その工夫として、「工程の細やかな分析」があります。この方法を用いながら、日常生活に潜む危険・生活のしづらさを予測・把握し、必要な支援につなげる見守りの体制を、地域一丸で構築することが期待されています。

疾患別の見守りも重要となります。アルツハイマー型認知症では、記憶障害を背景に火の元の管理が疎かになることがあるので、自動消火装置つきのコンロへの変更が環境調整の案となります。

レビー小体型認知症では、転倒の危険があるかがポイントです。床のコードをなくすなどが具体的な対応策です。

前頭側頭型認知症では、食事の嗜好の偏りもポイントであり、減塩の調味料を用いるなどして対応します。

技術を活用した見守りも注目され、「庭のものを盗まれた」と言うアルツハイマー病の患者の家族に、庭の撮影をしてもらい、撮影内容を元に検討した我々の指導案を自宅で実践して頂いた結果、症状軽減につながった事例があります。

他にも、服薬管理について、エーザイ製の服薬管理システム「eお薬さん」の導入を提案し、家族の負担を減らした事例などもあります。

Q アルツハイマー型認知症の服薬管理について、家庭ができるよい方法は?
A 服薬カレンダーを用いて、朝夕などで分けて服用していただくことがあります。

参加者との質疑応答(抜粋)

千里ライフサイエンス新適塾

Wntシグナル、アイドリング脳、1分子計測……テーマは多様 参加者に日本の研究の課題意識も、閃きの秘訣も伝える

新適塾は、「何でも聞いて本音で話す」「何を尋ねても恥ずかしくない」雰囲気自由闊達に議論できる場です。今号では2022年2月から5月に開催した「難病への挑戦」「脳はおもしろい」「未来創薬への誘い」の各シリーズ3回分の様子をお伝えします。オンライン開催ながらも、新適塾の志のとおり、講師からのメッセージや質疑応答も多数あり、いずれの回も盛り上がりました。

新規抗がん剤開発への挑戦 研究者としての美学・こだわりをもって



菊池 章氏

「難病への挑戦」シリーズでは2022年2月21日(月)、日ごろコーディネーターをつとめ、3月に大阪大学教授退任を迎えた菊池章氏に、「Wntシグナル研究を基盤とした新規抗がん剤開発への挑戦」という題で講演していただきました。

冒頭、菊池氏は約40年の自身の研究の歩みを振り返り、「技術革新により研究スタイルも変わってきました。どの時代にどのような研究に参画するかでアプローチも変わってくるものです」と述べました。

そしてWntシグナルの過剰活性により発現誘導される新たな標的遺伝子の探索の研究成果として、まずエストロゲン受容体の捕因子として知られるGREB1 (Growth Regulation by Estrogen in Breast cancer 1)を取り上げました。GREB1が、βカテニン/TCF4と協調してFOX2/HNF4a依存性の遺伝子発現を促進し、肝細胞がんの増殖を促進することを紹介しました。

また、Wntシグナルのフィードバック阻害分泌タンパク質であるDKK1 (Dkkop1)についての研究成果も紹介しました。DKK1がⅡ型膜タンパク質CKAP4 (CytoSkeleton-Associated Protein 4)と結合する点に着目し、がん細胞においてこの結合からPI3K、さらにAKTを活性化して細胞増殖を起すのに対し、抗腫瘍CKAP4抗体を用いることで難治がんの診断・治療への応用が考えられたと紹介しました。

後半は、日本の科学研究の現状と課題について、日本の近年の研究が多様性に欠けている点を指摘しました。そして、新適塾の若い参加者などに向け、「研究者としての美学やこだわりをもつこと」や「好きなこと、面白いことに挑戦する絶対的

価値観をもつこと」などの重要性をメッセージとして伝えました。

参加者からは、Wntシグナル抑制では、DKK1のCKAP4への結合のほか、DKK1のLRP6への結合による機序があることについて質問があり、菊池氏は「DKK1は可溶性に富んでいる一方、Wntのタンパク質はなかなか血中を流れない。これによりWntシグナルと、DKK1シグナルがどう関係するかは変わってくる」とした上で、「LRP6はWntリガンドがない状態では、DKK1/CKAP4のシグナルを上げ、がんの増殖に向かわせていると考えている」と述べました。

アイドリング脳をめぐる仮説を披露 「エウレカ!」のしゅみを明らかにしたい

「脳はおもしろい」シリーズでは、3月18日(金) 富山大学の井ノ口馨氏を千里ライフサイエンス振興財団に迎え、潜在意識下の脳活動・機能を指す「アイドリング脳」をテーマに、最新の研究成果を含め講演していただきました。社会的にも話題にのぼることのあるテーマに関心を集めたのでしょうか、オンライン視聴数は150人を超えました。

井ノ口氏は冒頭、「脳研究のわくわく感が伝わればと思います」と新適塾への想いを寄せるとともに、「アイドリング脳がどう活動し、どう重要なことをしているのかを示します」と講演の目当てを伝えました。

そして二つの仮説をもとに研究成果を紹介していききました。一つは、「忘却したと思っている記憶の痕跡が脳に残っていて、後にそれが利用される」という仮説です。この仮説について井ノ口氏は、短期記憶が形成するサイレントエンGRAMが2回目の学習時のテンプレートとして使用されること、また、学習後のノンレム睡眠中のリプレイで保持されることを示しました。その



井ノ口 馨氏

上で、サイレントエンGRAMの包括的な役割解明で、人格形成メカニズムの理解につなげるといった展望を示しました。

もう一つの仮説は、「睡眠中に脳内に過去のさまざまな経験をリプレイし照合し、新しい質をもつ情報をもたらしている」というものです。井ノ口氏は、記憶エンGRAMは学習後の睡眠時にリプレイし、想起時に再使用されることを示しました。また、記憶エンGRAMを人工的に同期活動させることで無関係な二つの記憶を関連付けて、新しい質を持つ情報をつくり出せることや、学習直後の睡眠中の神経細胞同期活動が記憶の同化に重要であることなどを述べました。

また、レム睡眠時の神経活動を上げると三段論法のような推論の成績が向上することも紹介しました。

最後に、「エウレカ! (閃き) のしゅみを明らかにしたい」と今後の抱負を述べ、参加者にはアドバイスとして「就寝前、その日に解決できなかったことをインプットすると、脳は睡眠中に解決法を探し、その後のリラックス時にその答が閃きやすい」と自身の経験を伝えました。

参加者からは、「睡眠時の記憶痕跡細胞はどう選ばれるのか」と質問が上がり、井ノ口氏は「ぼぼわかっていないが、過去の体験をランダムにリプレイし、無関係な記憶エンGRAMを組み合わせ、意義のありそうなものを脳に定着させているのでは。それが閃きのもとになるのではと考えている」と答えました。

血中の酵素活性を 「1分子ごとに」「網羅的に」解析 将来の疾患マーカーの構築も視野に

「未来創薬への誘い」シリーズでは、5月13日(金) 東京大学の小松徹氏に、血液における酵素活性の変化を解析する新技術について、オンラインで講演していただきました。



小松 徹氏

血中における酵素活性の変化の検出は、病態理解にもつながり有用であるものの、疾患と関わる変化を効率的に探索するような網羅的かつ高感度な手法は十分確立されていません。

これに対し、小松氏が講演で示したのは、酵素の機能を「1分子ごとに」「網羅的に」解析する手法です。小松氏はまず、手法のベースとなる「リキッドバイオプシー (液体生検)」の歴史を示します。血中からタンパク質を検出する技術は1940年代に構築されたものをいまなお基本としているとして課題意識を提示。「表現型に直結するタンパク質の機能を1分子

2022年2月～2022年5月のプログラム(全てWeb開催)

- 難病への挑戦
第49回(2022.2.21)
「Wntシグナル研究を基盤とした新規抗がん剤開発への挑戦」
▶大阪大学大学院医学系研究科分子病態生化学 教授 菊池 章氏
- 脳はおもしろい
第36回(2022.3.18)
「アイドリング脳研究：潜在意識下の脳機能を探る」
▶富山大学 卓越教授/アイドリング脳科学研究センター センター長 井ノ口馨氏
医学部生化学講座 教授
- 未来創薬への誘い
第57回(2022.5.13)
「1分子レベルの酵素活性網羅的解析に基づく疾患診断技術の開発」
▶東京大学大学院薬学系研究科薬品代謝学教室 助教 小松 徹氏

レベルで網羅的に解析することを目指したことを述べます。血液のなかで薄い状態のタンパク質を検査する上では高感度も重要であることを強調しました。

こうした背景のなか、小松氏は共同研究者たちとの「1分子計測リキッドバイオプシー」技術の共同開発について紹介します。確率的に1分子レベルの酵素が閉じ込められるマイクロデバイスを用いて、1分子ずつ分画した状態で酵素の活性解析をおこなうものです。蛍光シグナルの変化によって特定の酵素活性を検出する蛍光プローブ分子を複数用いることで、活性の違いから1分子ごとの酵素種の違いを見分け、これらを網羅的に数える「1分子機能カウンティング」を特徴としています。1分子で検査することの意義について小松氏は、プロテオフォームレベルでの解析に向いていることを挙げます。

そして、この技術をもとに疾患マーカーの構築も目指していることを示しました。10年後の疾患診断を見据え、「状態記述力」などに優れたマーカーを実現しようとしているとのこと。研究中の解析事例として、膵臓がんにおけるENPP3 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 3)やDPP4 (Dipeptidyl Peptidase 4)などの酵素活性の検査を紹介しました。

講演最後に「画像診断、精密審査で初めて発見される各種疾患を、血液中の生体分子の異常の理解により早期状態から発見するとともに、疾患の状態を詳細に記述することの実現に向けての抱負を伝えました。

参加者からは、マイクロデバイスについて「数十万個を扱う技術が凄いと感じる」といったコメントがありました。小松氏は、「半導体製造技術では、すでに微小な孔を多く開けることができているので、それを用いました。技術的にはアナログなものです」と応じました。その後も質問が多く上がり、オンライン開催ながら大いに盛り上がりました。

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)の方を対象に、幅広く教養の向上と交流を図るため、フォーラムを月例で行っています(8月は休会)。新型コロナウイルス感染防止対策のため、Web録画配信に変更して実施しています。

■人口冬眠でひろがる人類の未来

第341回・2022年1月配信
理化学研究所生命機能科学研究センター
老化分子生物学研究チーム/
網膜再生医療研究開発プロジェクト
上級研究員 砂川玄志郎氏



動物は生命維持のために一定のエネルギーが必要ですが、冬眠や飢餓などの過酷な環境を乗り越えるために、自ら代謝を低下させ、エネルギーを節約する動物も存在します。制御された低代謝状態を「休眠」、数ヶ月の休眠を「冬眠」と呼び、究極の省エネ状態である冬眠を人間に誘導できる「人工冬眠」を開発し、現在救命できない症例を減らしたいと考えています。人工冬眠は医療品質の向上だけでなく、未来へのタイムトラベル・星間宇宙旅行に応用できると考えられ、時間の概念が個々で大きく変わる可能性も秘めています。人工冬眠が人間社会にもたらす大きな影響について、議論を進める重要性を共有したいと思います。

■加速膨張宇宙と構造形成

第342回・2022年2月配信
大阪大学大学院理学研究科
宇宙地球科学専攻 宇宙進化グループ
教授 長峯健太郎氏



宇宙は非常に奇妙で、約70%がダークエネルギーと呼ばれる未知のエネルギーに占められており、これによって現在加速膨張していると考えられています。また、約25%が未知の物質であるダークマター、残った約5%が我々がよく知っている通常の物質(バリオン)です。講演では、人類がどのように現在の宇宙論モデルに辿り着いたのか、宇宙背景放射や銀河の観測を紐解きながら解説され、どのように大規模構造や銀河形成が進むのか、スーパーコンピュータを用いた宇宙論的流体シミュレーションの結果を示されました。最後に宇宙の未来についても触れられました。

■量子コンピュータの現状と応用の可能性

第343回・2022年3月配信
大阪大学大学院基礎工学研究科 教授
大阪大学量子情報・量子生命研究センター
副センター長 藤井啓祐氏



量子力学は、原子や電子といった肉眼では見えないレベルのミクロな世界を支配する最も基本的な物理法則で、半導体・レーザー・MRIなど身の回りのテクノロジーの基礎を支えている学問でもあります。今までの計算の原理の0や1の演算から、量子力学のルールに置き換え、コンピュータを根本的に作り直し、未解決の難問に取り組む研究が世界的に進められています。講演では、量子力学・量子技術・量子コンピュータの仕組みや現状、そしてこれらによってどのような未来が実現されるのか、その可能性についてお話いただきました。

■源平合戦の実像と源頼朝

第344回・2022年4月配信
大阪大学大学院人文科学研究科
教授 川合康氏



治承4(1180)年5月に始まった「治承・寿永の内乱(源平内乱)」は、文治5(1189)年の奥州合戦まで続く、未曾有の戦乱でした。東国を拠点に反乱軍を率いていた源頼朝を首長(鎌倉殿)とする鎌倉幕府が成立することになります。講演では、通常は騎馬武者による一騎打ちとされることの多い源平合戦の実態を、当時の資料や考古学の発掘成果をもとに再検討し、民衆や村落がいかに関わっていたのか、頼朝が長年にわたる戦乱で荒廃した社会をどのような政策によって復興させようとしたのかを、お話されました。

千里ライフサイエンスセミナー T2

「感覚器研究・マルチセンシングシステム研究の最前線」

日時/2022年7月28日(木)10:30~16:20
開催形式/会場開催+Web配信を予定

無料 定員 120名
Web 500名
※申込要

コーディネーター/
大阪大学大学院医学系研究科 教授 西田幸二氏
大阪大学大学院医学系研究科 教授 日比野浩氏

- 温度感受性TRPチャネルの構造と機能 -2021年ノーベル生理学医学賞によせて-
生理学研究所 細胞生理研究部門 教授 富永真琴氏
- チャンネルシナプス:生体内外の化学感覚を担う上皮性シナプス
京都府立医科大学大学院医学研究科 教授 榎野陽幸氏
- 個体間コミュニケーションに関わる匂い・フェロモン
東京大学大学院農学生命科学研究科 教授 東原和成氏
- 微小な音を受容する内耳蝸牛の仕組みと病態生理
大阪大学大学院医学系研究科 教授 日比野浩氏
- 多種感覚統合による「世界観」の形成
理化学研究所生命機能科学センター
象徴概念発達研究チーム・チームリーダー 入来篤史氏
- 眼オルガノイドを用いた発生・再生研究
大阪大学大学院医学系研究科 教授 西田幸二氏

詳細・申込先:
Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://www.senri-life.or.jp/seminar/seminar-1-20220728a.html



高校生対象 ライフサイエンスセミナー

「研究者と語ろう」

最先端の科学研究に触れることを通じて、医学、生命、自然科学の面白さを実感し、1人でも多くの高校生が科学の世界に進むことを期待しています。

日時/2022年8月8日(月)11:00~16:15
開催形式/会場開催
場所/大阪大学谷口記念講堂

無料 午前の部 30名
午後の部 100名
午前の部の参加者は
午後の部の参加必須
※申込要・先着順

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

午前の部 11:00~12:00
IFReC見学ツアー(3組に分かれて見学)

午後の部 13:00~16:15

- アトピー性皮膚炎の予防・治療の可能性を探る
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授 松岡悠美氏
- ブラックホールの探し方
大阪大学理学研究科宇宙地球科学専攻 准教授 井上芳幸氏
- 宇宙最強のコンピュータ、量子コンピュータを作ろう
大阪大学大学院基礎工学研究科 教授 藤井啓祐氏
- 講師と高校生の討論会

詳細・申込先:
Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://www.senri-life.or.jp/school/school-2.html



ご寄付のお願い

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

公益財団法人への寄付金に対する税の優遇措置について

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

個人の方からのご寄付の場合	法人からのご寄付の場合
<p>寄付者(個人) 寄付 公益財団法人</p> <p>確定申告の際に、年間所得の40%相当額を限度とし、(寄付金額-2,000円)を所得金額から控除</p>	<p>寄付者(法人) 寄付 公益財団法人</p> <p>①一般損金算入限度額 (資本金等の額×当期の月数/12×2.5/1000+所得の金額×2.5/100)×1/4 + ②特別損金算入限度額 (資本金等の額×当期の月数/12×3.75/1000+所得の金額×6.25/100)×1/2</p>
※確定申告書提出の際に、当財団が発行した領収書を添付してください。	
※公益財団法人へ寄付した場合、上記①と②両方の合計金額を限度に損金算入することができます。	

相続または遺贈により取得した財産をご寄付いただいた場合

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

ご寄付いただいた方 2021年6月~2022年5月末まで 伊藤壽朗様、他

財団事業の趣旨にご賛同賜り厚く御礼申し上げます

千里ライフサイエンスフォーラム

7月フォーラム

「IL-6物語;リウマチからコロナへ」
日時/2022年7月14日(木)18:00~19:00
講師/千里ライフサイエンス振興財団 名誉理事長 岸本忠三氏
開催形式/会場開催+録画配信
配信日/2022年7月20日に予定
配信準備が整い次第、ご案内いたします。

千里ライフサイエンス新適塾

未来創薬への誘い(第58回)

無料 ※申込要

「細胞老化を標的とした先進的な健康長寿延伸医療の開発を目指して」
日時/2022年7月26日(火)18:00~19:15
講師/金沢大学がん進展制御研究所
がん幹細胞研究プログラム がん・老化生物学分野 教授 城村由和氏
開催形式/Web配信



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

「ビオス」と「ゾーエー」のあいだ

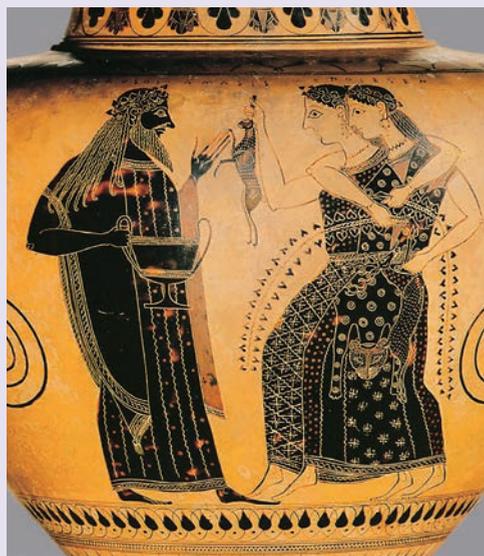
東北大学名誉教授・立命館大学客員教授

の えけいいち
野家啓一 氏

生命や生を表す英語が「ライフ(life)」であることは誰でも知っている。ところがギリシア語にはライフに相当する言葉が二種類ある。「ビオス(bios)」と「ゾーエー(zōē)」である。ビオスが「生物学(biology)」や「伝記(biography)」の語源であり、ゾーエーが「動物学(zoology)」や「動物園(zoo)」の語源だと言えば、おおよその見当がつくであろう。

神話学の泰斗カール・ケレーニイの『ディオニューソス』(岡田素之訳、白水社)によれば、ビオスは「有限の生」を、ゾーエーは「無限の生」を表す。すなわち「ゾーエーはビオスの一つひとつが真珠のように通して並べられる糸であり、この糸はビオスとはちがって、ひたすら無限に連続するものだと考えられる」のである。言い換えれば、ビオスが始まりと終わりをもつ個人や個体の特徴ある生だとすれば、ゾーエーは個人や個体がそこから誕生し、死後はそこへと還っていく生命の根源にでもたとえることができる。

ケレーニイによれば、ギリシアの神ディオニューソスこそは、この「ゾーエー」の化身にほかならない。ディオニューソスは、ローマ神話では乱痴気騒ぎの祝祭を司る酒の神バックスとなる。ニーチェが『悲劇の誕生』で、アポロンの神が体現する理性と秩序に対して、「存在の日常的制限や限界を破壊するディオニューソスの状態の恍惚境」を対置し、そこに芸術の起源を見たことはよく知られている。



ディオニューソスの壺絵

こうしたニーチェやケレーニイの議論を踏まえながら、精神病理学者の木村敏は、ビオスとゾーエーの緊張関係を「生命論的差異」と呼び、さらにビオスが還って行くゾーエーは大文字の「生」であると同時に大文字の「死」でもあることを示唆した。だとすれば、近代以降の医学や生理学がもっぱら「ビオス」を対象として科学的研究を進めてきたとすれば、これからのライフサイエンスは「ゾーエー」の次元にこそ探究の測鉛を降ろすべきではないかと思われるのである。



野家啓一 氏

1971年 東北大学理学部物理学科卒業
1976年 東京大学大学院理学系研究科博士課程中退、南山大学文学部助手
1979～80年 プリンストン大学哲学科客員研究員
1981年 東北大学文学部助教授(1991年 教授)
2003年 東北大学大学院文学研究科長・文学部長
2005年 東北大学副学長・附属図書館長
2013年 東北大学名誉教授・総長特命教授
2020年 立命館大学客員教授

受賞歴／『言語行為の現象学』『無根拠からの出発』(以上、勁草書房)、
『科学の解釈学』(新曜社)の三部作に対し1994年 第20回 山崎賞受賞。
『はざまの哲学』(青土社)に対し2019年 第4回 西川徹郎文学館賞受賞。
著書／『科学哲学への招待』(ちくま学芸文庫)、『パラダイムとは何か』(講談社学術文庫)、
『物語の哲学』『歴史を哲学する』(以上、岩波現代文庫)など多数。
専門分野／哲学・科学基礎論

次回は

東北大学大学院
生命科学研究科長・教授
杉本亜砂子氏へ
パトントンタッチします