

SENRI

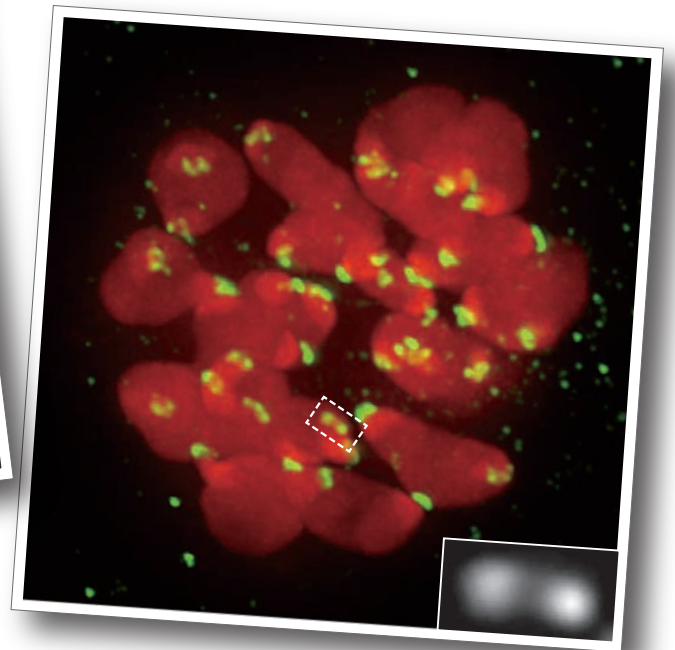
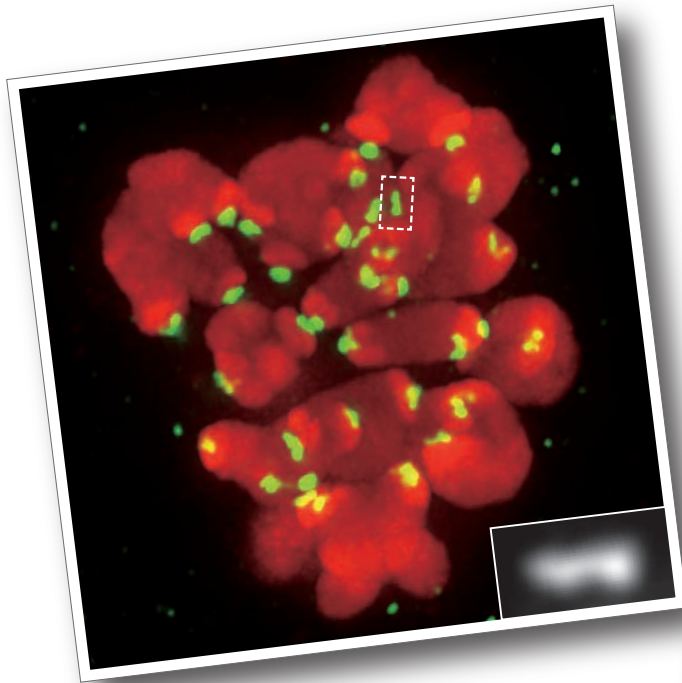
千里ライフサイエンス振興財団
ニュース

LF News

No. 78

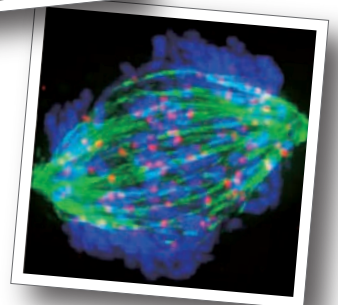
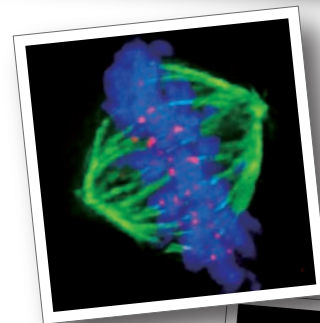
2016.6

ISSN 2189-7999



対談

「シュゴシン」と
命名したことが、
発見の明確な印象づけに
つながったかもしれません



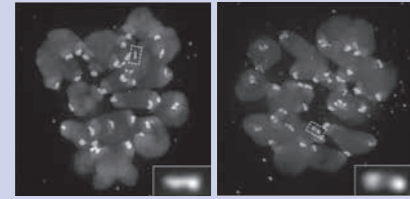
東京大学分子生物学研究所
染色体動態研究室 教授

渡邊嘉典 氏

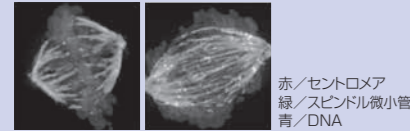
公益財団法人
千里ライフサイエンス振興財団

岸本忠三 理事長

【表紙写真】
東京大学分子生物学研究所
染色体動態研究室教授 渡邊嘉典氏 提供



野生型マウス(左)と
マイキン欠損マウス(右)の卵細胞
赤/DNA
緑/動原体
減数分裂の染色体分配の様式。マイキンは減数分裂のときに発現して、動原体に局在することにより、動原体の「方向性」と「接着」の制御を行う。写真は、マイキン欠損マウスの卵細胞で姉妹動原体が未成熟分離していることを示す。



HeLa細胞(左)とそのシュゴシン欠損細胞(右)
シュゴシンは体細胞分裂においても動原体に局在し、均等分裂を保證する上で大事な働きを合わせ持つ。シュゴシンが欠損した細胞(右)では、染色体は整列できず、細胞分裂が停止する。正常な細胞(左)では、染色体が整列し、スピンドル微細管に導かれて両極へ移動する。

CONTENTS

- 1 **EYES**
細胞分裂における染色体の分配を正しく導く「シュゴシン」
- 3 **LF 対談**
東京大学分子生物学研究所
染色体動態研究室 教授
渡邊嘉典氏 / 岸本忠三 理事長
「シュゴシン」と命名したことが、発見の明確な印象づけにつながったかもしれません
- 7 **“解体新書” Report**
生命科学のフロンティアその 65
「金の卵」を産ませたい!
ーゲノム編集技術でニワトリの遺伝子を改変ー
- 10 **LF 市民公開講座**
「高齢者に多い脳・心血管病
ー患者にやさしい治療法の出現ー」
- 13 **LF セミナー**
「光遺伝学による脳・生物学研究最前線」
「神経と免疫・炎症のクロストーク」
- 15 **LF 高校生事業**
高校生出前授業
- 16 **LF 新進塾・支援事業**
第12回「脳はおもしろい! 睡眠・覚醒の謎に挑む
「専門実務セミナー」開催
- 17 **Information Box**
予定行事、その他
Relay Talk
(国研)国立循環器病研究センター 研究所長
寒川賢治 氏

細胞分裂における染色体の分配を正しく導く「シュゴシン」

細胞分裂における染色体の接着・分離 鍵になるコヒーシン、シュゴシン、マイキン

体細胞分裂は、生体のさまざまな細胞で起きる、一般的な細胞分裂といえます。母細胞(細胞分裂をするもとの細胞)のなかにあるそれぞれの染色体(複製された染色体がペアになったもの)が縦に分離して、新しく生じる娘細胞に均等に配分されます。したがって、体細胞分裂では、母細胞と娘細胞では遺伝子の構成は同じになります。

一方、減数分裂は、精子や卵などの生殖細胞を形成するときに見られる特殊な細胞分裂といえます。減数分裂の一連の過程では、2回の分裂が起きます。まず第一分裂では、父由来の染色体と母由来の染色体それぞれの数が2倍(計4つ)になってから交叉(DNAの組換え)が起き、その後、細胞が分裂して染色体数が半減します(細胞数は2個に)。つづく第二分裂では、体細胞分裂と同様の分裂が起きます(細胞数は4個に)。ヒトを含む減数分裂をする生物は、DNAの組換えを通じて、遺伝子の多様性を獲得することができます。減数分裂や体細胞分裂では染色体が分離するわけですが、これは、とりもなおさず分離する前は染色体が接着していたこ

とを意味します。その接着の働きの担い手が1997年に発見された「コヒーシン」というタンパク質複合体です。コヒーシンが分解され接着機能がなくなるため、染色体は分裂するわけです。

しかし、減数分裂についていえば、第一分裂ではコヒーシンの一部が解かれずに働くため染色体は接着したままで、つぎの第二分裂のときにコヒーシンが解かれて染色体が分裂します。

どうして、このようにコヒーシンは働いたり解かれたりするのでしょうか。この疑問を解明したのが今回の対談で登場していただく東京大学分子生物学研究所教授の渡邊嘉典氏です。2000年、研究室の大学4年生だった北島智也氏(現・理化学研究所多細胞システム形成研究センター チームリーダー)とともに、渡邊氏は「減数第一分裂のときコヒーシンを分解から守っている分子」の探索に着手しました。

そして、2002年に同定したのが、後に渡邊氏が「シュゴシン」と命名するタンパク質です。

さらに、減数分裂する細胞だけでなく、もう一つのシュゴシンが体細胞分裂する

細胞の中にも存在することが渡邊氏の研究により明らかになりました。体細胞の分離する前の染色体は「X」のような形をしています。その中央の交差部分(セントロメア)をつなぎとめているコヒーシンを、シュゴシンが守っていることがわかったのです。渡邊氏は、はじめ酵母の細胞内でシュゴシンを同定しましたが、後に、私たちヒトを含む哺乳類にも共通して保存されていることも解明しました。体細胞分裂する

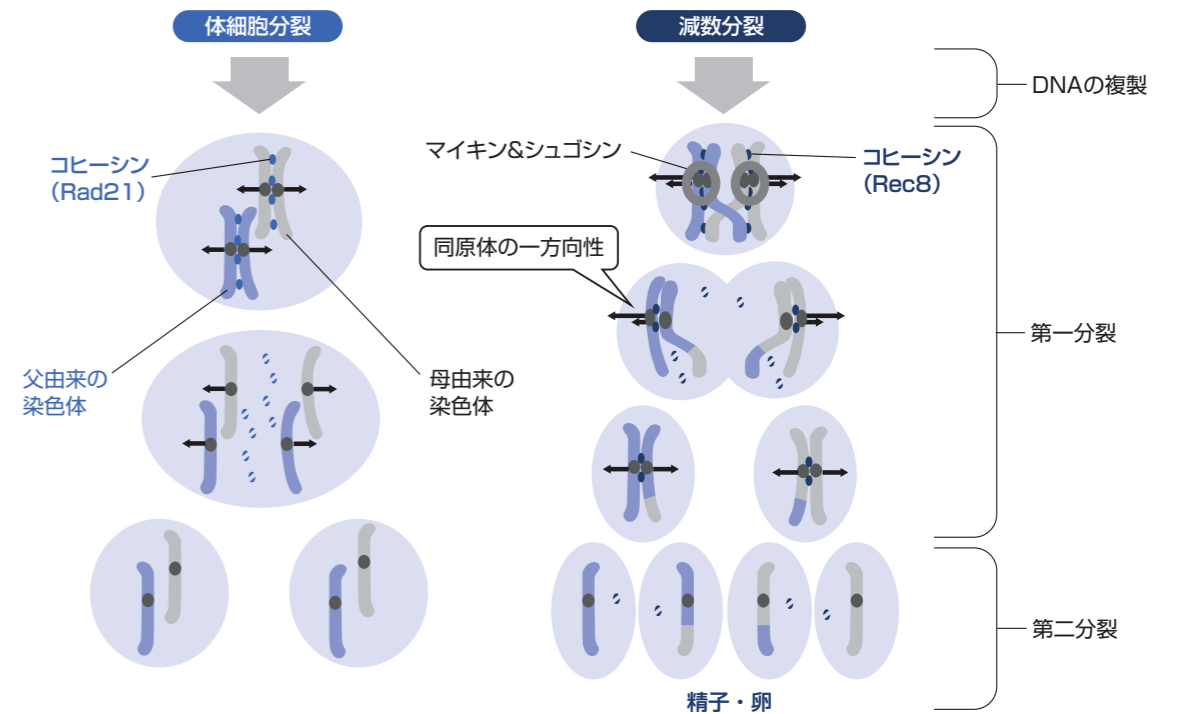
細胞では、染色体が分離するときにスピンドル微細管により反対方向から引っ張られていきますが、染色体がその張力を感じするしくみにおいてもシュゴシンは重要な役割を果たします。

近年では、さらに渡邊氏の研究により、減数分裂する細胞において、シュゴシンの「司令塔役」である「マイキン」というタンパク質の存在も明らかになっています。染色体のセントロメア上に存在する動原体の一方

向性を決める働きがあることがわかってきました。また、マイキンが欠損したマウスでは、シュゴシンが機能せず、減数分裂が通常どおりに行われません。このような染色体分配の異常がダウン症や不妊とも関係しているものと考えられます。このようにして、細胞分裂する生物のもつ精緻なしくみが解明されつつあり、医療への応用の期待も高まっています。

体細胞分裂と減数分裂

染色体の接着因子としてコヒーシンがある。そのコヒーシンの接着機能を守っているのがシュゴシン。さらにシュゴシンの司令塔役であるマイキンは、動原体の方向性を規定する。



「シュゴシン」と命名したことが、発見の明確な印象づけにつながったかもしれません

酵母を研究対象に分子生物学に取り組む

岸本 ● 渡邊先生は、生物学に幼少のころから興味があったんですか。

渡邊 ● ええ。育ったのが、岐阜市の太郎丸という田舎で、小さいころは山で虫取りとか川で魚捕りとか、生きものとよく接していましたね。高校の生物の授業がおもしろかったのもあり、生物系の分野で研究者になりたいという気持ちがありました。

岸本 ● それで、東大に入られて、理学部の岡田吉美先生のところで、まずタバコモザイクウイルスの研究をされたんですね。

渡邊 ● そうです。卒業論文の研究がそれでした。生物を分子レベルで勉強したいと思っていて、岡田先生の研究室では分子生物学をちょうど始められたところだったんです。

岸本 ● それで、ウイルスから今度は……。

渡邊 ● 酵母です。東大の医科学研究所の山本正幸先生の研究室に移りました。

岸本 ● どうして山本先生の研究室で酵母を使った研究をしようと思われたんですか。

渡邊 ● 自分から考えて選んだようなものではなかったですね。ただ、理学部には秀才が多くいてなんとなく窮屈でした。岡田先生から「山本先生という非常に優秀な先生がいるから、そこに進んだらどうだ」と言われ、山本先生の研究室に入らせてもらったんです。研究室には、僕の2学年上に飯野雄一先生(現・東京大学大学院理学系研究科 教授)がいて、体細胞分裂から減数分

裂に切り替えるスイッチに係わる因子を見つけていたんで、僕はその遺伝子解析を手伝う形で始めたんです。

岸本 ● 酵母が研究対象としてよいのは、どんなところですか。

渡邊 ● 酵母は単細胞生物ですが、生物の進化的には酵母のあたりから染色体や核をもつようになって、細胞の基本的な機構が今日のヒトにまでつながっている、その原点のような存在なんです。

だから、多くの研究者が生命科学の研究のいちばんベースであろう酵母を研究対象にしたんだと思います。遺伝子解析もシンプルにできますし。そのころはみなさん「とにかくやりやすそう」ということで酵母を扱っていたんだと思います。

岸本 ● 酵母は、体細胞にも生殖細胞にも

なるんですよ。ヒトの細胞であれば、体細胞になるとか、生殖細胞になるとか運命づけられていると思うけれど、酵母はどうやって体細胞になるか、生殖細胞になるかが決まるんですか。

渡邊 ● 栄養が枯渇すると、生殖細胞をつくるための引き金になるような遺伝子が出てくるんです。栄養のシグナルが、細胞のなかのシグナル伝達の領域に入って、さまざまな遺伝子の発現のしかたが変わるんです。

岸本 ● 酵母は飢餓状態になると、減数分裂に切り替えて子孫を残そうとするわけですか。栄養がないときには一生懸命に工夫をする。私たち人もお金が少なければ、一生懸命に考えたり工夫したりする。それと似ていますね(笑)。

渡邊 ● たしかにそうですね(笑)。僕らも、学

生たちによく「一石二鳥のことをやったほうがいい」と言っています。「考えて工夫すれば、一度で二つのことがわかるような実験を組むことができるから」と。なるべく少ないお金で研究する方法を考えるのは重要ですね。お金がありすぎると、かえってよくないこともある気がします。

コヒーシスが「糊」として染色体の中央をつなぎとめる

岸本 ● その後、渡邊先生は酵母などを扱うなかで「コヒーシ」というタンパク質複合体に着目されたんですね。コヒーシとは、どんなものですか。

渡邊 ● ごく簡単にいうと、染色体をくっつけておく「糊」みたいなものですね。

岸本 ● 体細胞分裂のとき、ヒトで言ったら23対46本の染色体があって、DNA複製のときにそれぞれコピーを作ります。そのとき、複製した染色体がばらばらにならないよう、ひとまとめにくっつけておくのがコヒーシンとか。

渡邊 ● そうです。ヒトの細胞でいうと、細胞分裂のとき染色体が一時「X」のような形になりますが、その中央にコヒーシンが残っていてつなぎとめているのです。もともと染色体のいたるところにコヒーシンはくっついていますが、染色体が凝縮してくるとつぎつぎコヒーシンが外れていき、中央の部分だけコヒーシンが残ることになります。

岸本 ● コヒーシン自体はどんな形をしているんですか。

渡邊 ● リング状と考えられています。染色体が2本あったら、その2本を抱え込んでくっつけておくのです。

コヒーシンを守る因子「シュゴシン」を発見

岸本 ● その、セントロメアに最後まで残っているコヒーシンが外れないのは、渡邊先生が発見された「シュゴシン」というタンパク質が働くからということですね。

渡邊 ● はい、そうです。

岸本 ● どういう経緯でシュゴシンを見つけたんですか。

渡邊 ● 東大の理学部の助教をしていたとき、留学する機会を得て、イギリスのポール・ナースの研究室に行ったんです。ナースの研究室は細胞周期の研究をしていました。一方、僕はというと山本先生の研究室で減数分裂の研究をしていました。そこで、実験で酵母にちょっといたずらをして、減数分裂のスイッチが入るタイミングを変えてみたんです。すると、染色体の分配がおかしくなったんです。それがまず、シュゴシン発見の前段となる、染色体の分配のしかたを研究するきっかけでした。それで、コヒーシンのなかでも、コヒーシンRec8と呼ばれるものが減数分裂の染色体の接着に必要で、さらにその機構はヒトを含むすべての哺乳類で

保存されていることを突き止めました。

岸本 ● コヒーシンには種類があるんですか。

渡邊 ● ええ。コヒーシンでも、体細胞分裂期に染色体をくっつけている「糊」と、減数分裂期に細胞で染色体をくっつけている「糊」では、分子が少しちがっていたんです。それを見つけたこと自体もかなり大きな発見でした。コヒーシンRec8は、減数分裂する細胞の染色体をくっつけるのに働くような因子だったのです。

けれども、コヒーシンのちがいで染色体の分配のしかたを説明できるかと思っていたらそうではありませんでした。コヒーシンRec8を試して体細胞分裂期に入れても、ふつうに体細胞が増えるだけだったんです。つまり、コヒーシンのちがいで、染色体の分配は異ならないとわかりました。そこで、今度は逆に、減数分裂のとき染色体をくっつけておくコヒーシンRec8を壊して、そこに体細胞分裂期に染色体をくっつけておくコヒーシンを入れて発現させたんです。すると今度は減数分裂が起きず、体細胞分裂が起こりました。

これらの結果から、減数分裂のときコヒーシンRec8のほか、なにかべつの因子が発現して初めて、減数分裂する細胞の染色体がばらばらにならないように保護しているのではないかと考えました。そこで、スクリーニングするために生殖細胞からcDNAライブラリーをつくって、次々と未知の因子の候補とコヒーシンRec8とを体細胞分裂する酵母に強制的に発現させて、細胞増殖が阻害されるものを探しました。それでコヒーシンを守る因子が見つかりました。それが、シュゴシンです。

岸本 ● シュゴシンがコヒーシンを守っているから、染色体が離れないわけですか。

渡邊 ● はい。染色体の「X」の中央の部分をつなぎとめているのはコヒーシンですが、そのコヒーシンを守っているのがシュゴシンです。コヒーシンのリングは、リン酸化を受けると開いてしまうんですが、シュゴシンがホスファターゼという酵素を連れてきて、リン酸化を起こさないようにしているんです。

東京大学分子生物学研究所
染色体動態研究室 教授
渡邊嘉典氏

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





わたなべよしのり
渡邊嘉典 氏
●東京大学分子生物学研究所染色体動態研究室 教授

1961年、岐阜県生まれ。1984年、東京大学理学部卒業。1986年、東京大学大学院理学系研究科修士課程修了。1989年に東京大学博士課程修了後、日本学術振興会特別研究員(東京大学医科学研究所)、東京大学大学院理学系研究科助手などを経て、1996年、英国王立がん研究所客員研究員。1999年、東京大学大学院理学系研究科助教授。2004年より現職。専門分野は染色体動態。接着因子タンパク質コヒーシンRec8を分解から守る因子「シュゴシン」を同定するなど、細胞分裂に関わる分子機構を研究してきた。2015年、朝日賞受賞。内藤記念科学振興賞受賞。武田医学賞受賞。

それで、酵母でシュゴシンを見つけたので、哺乳類でもシュゴシンが働いていることを確かめようと思いました。マウスで実験してみると、やはり減数分裂をする細胞の染色体がばらばらにならないためには、シュゴシンの働きが必要だとわかりました。ヒトでも、この働きが保存されているだろうということを示しました。

日本語的な命名で日本人による発見を印象づけ

岸本●シュゴシンの発見をめぐるのは、渡邊先生とキム・ナスミス博士とでかなりの競争になったそうですね。

渡邊●そうですね。でも、はじめは競争になっていることを把握していませんでした。国際学会に出席するためオーストラリアに行ったとき、ナスミス博士の研究室を訪れたんです。その場で彼もコヒーシンを守るタンパク質を探しているんだと知りました。

その国際学会では、シュゴシンのことを発表する予定はなかったのですが、「ここで言うとおかないと、ナスミス博士に追いつかれてしまう」と直感して、発表に踏み切ったんです。

岸本●その発表のときは、渡邊先生は、すでに「シュゴシン」と呼んでいたんですか。

渡邊●いえ、まだ「プロテクター」の意味をとって、「PRT」などと呼んでいました。けれども、その呼び名はほかの遺伝子と重複するので、よくありませんでした。

岸本●呼び名をいかに上手につけるかは、やっぱり大事ですね。

渡邊●そう思います。

岸本●シュゴシンは、守り神の「守護神」を意識されて名付けたんだらうけれど、どうして、この呼び名にされたんですか。

渡邊●ちょうどそのころ私の研究室に、外国人のポスドクが来るようになって、彼女が「日本語由来の呼び名にしたほうがいい」って言うてくれたんです。なぜかと聞くと、「日本語由来の呼び名にしておけば、日本人が見つけたとわかりやすく、印象づけられるから」ということでした。

岸本●なるほど。

渡邊●僕たちが「シュゴシン」と命名するとき、ナスミス博士たちは「それはよくない」などと言ってきたのですが、僕たちの研究材料を提供するから呼称は「シュゴシン」にするということで合意を得ました。

呼び名にこだわっていたからこそ、誰の発見かがぼやけずはっきりしたのかもしれないですね。

染色体がバランスよく並ぶための張力を働かせるシュゴシンも

岸本●シュゴシンは、減数分裂のときに現れるわけですか。

渡邊●最初、僕らが見つけたのは、減数分裂のときだけ発現するシュゴシンだったんです。ところが、酵母でよく調べてみると、減数分裂だけでなく、体細胞分裂をしている細胞でも発現するシュゴシンが見つかりました。「シュゴシン2」と呼んでいます。

岸本●シュゴシン2の働きは、どんなものなんですか。

渡邊●シュゴシン2にもすごく大事な働きがあることがわかりました。細胞分裂のとき、「X」のような形で中央がくっついている染色体に対して、両側からスピンドル微小管が伸びてきて、染色体を引っ張りますよね。そのとき、染色体がバランスよく並ぶために、その張力を感じる機構があるんですが、それを担っているのがシュゴシン2です。別の因子を染色体の中央に連れてくる役割をしています。

シュゴシンの機能異常からがん細胞が発生

岸本●コヒーシンやシュゴシンの働きが異常になると、細胞分裂がうまくいかなくなりそうですね。

渡邊●ええ。そもそも、がんというのは、染色体の分配が不安定になっていることが特徴的な要因なんです。

岸本●がんの細胞では、染色体がまちがって分配されてしまいがちなわけですか。

渡邊●はい。がん細胞の多くに共通してそうした染色体の分配のまちがいが見られます。実際、がんの組織を見てみると、染色体の数そのものがかかなりおかしくなっているのですが、その過程が、ゲノムを不安定化して、がんの悪性化などに寄与しているのではないかと考えられています。

岸本●染色体の分配のまちがいでは、シュゴシンはどうなってしまうんですか。

渡邊●最初の染色体のまちがいを起こすメカニズムのところにシュゴシンが関わっているということはわかりました。2015年に論文にしました。

シュゴシンの機能がまったくなくなると、染色体はばらばらになり、がん細胞でも死んでしまいます。実際には、シュゴシンの機能が半分ぐらいに落ちる経路がいくつかあります。具体的には、先ほど言ったシュゴシン2の機能のうち、オーロラキナーゼという因子を連れてくる機能が低下すると、染色体のまちがった結合が修正されずに分配されてしまいます。

岸本●ということは、減数分裂だけでなく、すべての細胞の分裂にシュゴシンが大事なことなんですか。

渡邊●はい。まとめますと、シュゴシンはすべての細胞において、染色体が分裂するとき接着の働きをするコヒーシンを守ります。これが一つ目の役割です。その後、微小管が染色体にくっつくとき、オーロラキナーゼを連れてくることで染色体と微小管の正しい結合をさせます。これが二つ目の役割です。

岸本●染色体の分配の異常では、ほかの病気ももたらしますか。

渡邊●はい。たとえば、ダウン症があります。それに、高齢不妊にも関連しています。高齢になると、生殖細胞に特異的なコヒーシンがなくなってしまふんです。すると染色体がばらばらに離れてしまいます。「覆水盆に返らず」の言葉どおり、一度、離れたものをくっつけることはできません。

ただし、コヒーシンの量を増やすとかといった、進行を遅らせるための方法はなにかあるかもしれません。

シュゴシンの司令塔となる因子「マイキン」の研究に着手

岸本●いまはどんなことを研究しておられますか。

渡邊●コヒーシンやシュゴシンのほかに、もう一つ、重要な因子があることを見つけたのでその研究もしています。「マイキン」という因子で、酵母では10年ほど前に見つけていましたが、2014年に哺乳動物で



も見つけたことを発表しました。

岸本●マイキンはどういう因子なんですか。

渡邊●シュゴシンよりもさらに上位に位置する因子で、マイキンがないとシュゴシンがおかしくなります。ですのでマイキンは「司令塔因子」とも呼ばれます。

体細胞分裂のときは、動原体が反対方向に分かれていきます。でも、減数分裂のときは同じ方向に進みます。方向が反対か同じかの制御をしているのがマイキンです。酵母では見つけていたのですが、哺乳類では相同性もなく長いことわかっていませんでした。それを最近マウスで見つけたわけです。

マイキンもまた、リン酸化酵素を連れてきます。そのリン酸化酵素は「ポロキナーゼ」といいます。では、そのポロキナーゼによってどのようにリン酸化が入り動原体の引

張られる向きが決まるかといったことは、酵母も含めてまだ解明されていないので、研究しているところです。

岸本●渡邊先生は、研究するとき「運鈍根」をモットーにしていると聞きます。2015年に武田医学賞を授賞なさったときも、研究での成功の秘訣は「運鈍根」だと述べられていましたね。

渡邊●はい。「運」というのは、まさに、運がよかったということです。酵母を使った研究をすることができたのも運がよかったと思います。山本先生の研究室に行くとき、思考が単純だったので、「基礎的な研究なら単細胞の酵母でもできるかな」といった程度で酵母に取り組むことにしました。僕を受け入れてくれた山本先生も素晴らしい先生でした。

岸本●「鈍」はどういう意味ですか。

渡邊●鈍感なんですよ。のんびりと、あまり競争とか制約のない環境で研究するのが自分には合っている気がします。「いまはこれを研究しなければいけない」といったことでなく、自分が「これはおもしろい」と思うことをやってきました。

岸本●最後の「根」はいかがですか。

渡邊●根気であり、根性でもありますね。研究はうまくいくまでやる。諦めないことが大切だと思います。

岸本●今日は、どうもありがとうございました。

きしもとただみつ 岸本忠三 理事長

●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、日本国際賞ほか。文化功労者、文化勲章受章。日本学士院会員、米科学アカデミー外国人会員。



科学ジャーナリスト牧野賢治が科学研究の第一線を訪ねてレポート

生命科学のフロンティアその65

「金の卵」を産ませたい！ —ゲノム編集技術でニワトリの遺伝子を改変—

生物の遺伝子DNAを正確に、簡単に操作できる新しい技術「ゲノム編集」が注目されている。国立研究開発法人・産業技術総合研究所(産総研)の大石勲さんたちは、農業・食品産業技術総合研究機構と協力、この技術でアレルギーを起こしにくい卵を産むニワトリづくりに世界で初めて成功した。アレルギーを心配しなくてもワクチンなどバイオメディカル医薬品の製造への応用が期待される。

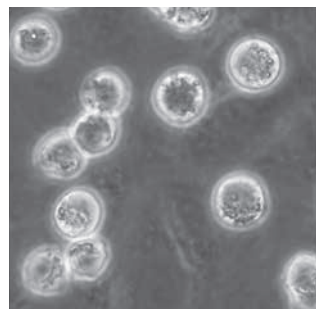
大石さんへのインタビューは、つくば市にある産総研のイノベーション推進本部で行った。大石さんは現在、同本部の総括主幹。研究は、大阪府池田市に実験施設があるバイオメディカル研究部門で行っている。差し出された名刺には「緑色のヒヨコと金色の卵」(その意味は後述)が描かれていた。

大石さんは9年前に産総研に着任し、ニワトリの遺伝子操作の研究をはじめた。ニワトリは大きな卵をたくさん産み、肉が食べられる重要な産業動物。遺伝子操作

によってさらに役立つニワトリが作れるのでは、と考えたのである。しかし、遺伝子操作は簡単ではなく、うまくいかなかった。「その理由は、ニワトリの発生過程が、マウスなどほかの動物と違うからです。放卵されたニワトリの卵は受精からおよそ24時間たっているため細胞分裂が進んでしまっており、約6万個に増えています。6万個の細胞の遺伝子操作は不可能です。では受精直後の1個の受精卵の段階ならどうかというと、まだ殻も白身もついていない状態なので発生を継続させてヒヨコにするのは難しい。結局、ニワトリの遺伝子操作は困難で、研究者は困っていたのです。遺伝子はほとんどいじれない、というのが共通認識だったのです」と大石さんは振り返る。

ところが近年、その状況が変わってきた。始原生殖細胞という、いずれ精子や卵子になる細胞の利用がニワトリでも注目されるようになったのだ。そのことを指摘する最初の論文が海外で発表されたのは10年前だった。

「その後、実際に始原生殖細胞を使ったニワトリ遺伝子操作の論文を発表できた研究機関は、世界でもまだ4か所しかありません。アメリカ、イギリス、韓国、そして日本の私たちです。ニワトリの始原生殖細胞の実験は難しいのです。私とその研究をはじめて9年になりますが、最初の6年は失敗の



ニワトリ始原生殖細胞(球形の浮遊細胞)

連続で、成果は得られませんでした。始原生殖細胞の遺伝子操作はできるのですが、それがちゃんと精子になってくれなかったのです。精子が得られないと遺伝子操作したニワトリ個体も得られないのです。ところが、あきらめずに実験を続けているうちに不思議にできるようになりました。理由ははっきりしないのですが、おそらく実験のやり方の改良の積み重ねの結果でしょう。大きなブレークスルーがあったのなら分かりやすいのですがそうではなかったのです」

ニワトリの受精卵は、温めはじめてから3週間ほどでヒヨコになる。受精して2日目の卵の中にできてくる初期胚の血管の血液から始原生殖細胞を採取。それを培養すると、まるまるとした始原生殖細胞が増えてくる。それに遺伝子操作して、緑色の蛍光を出すような遺伝子を組み入れ、別のニワトリの血管に注入する。すると、生まれてくるヒヨコは、精子の遺伝子が蛍光に関してキ

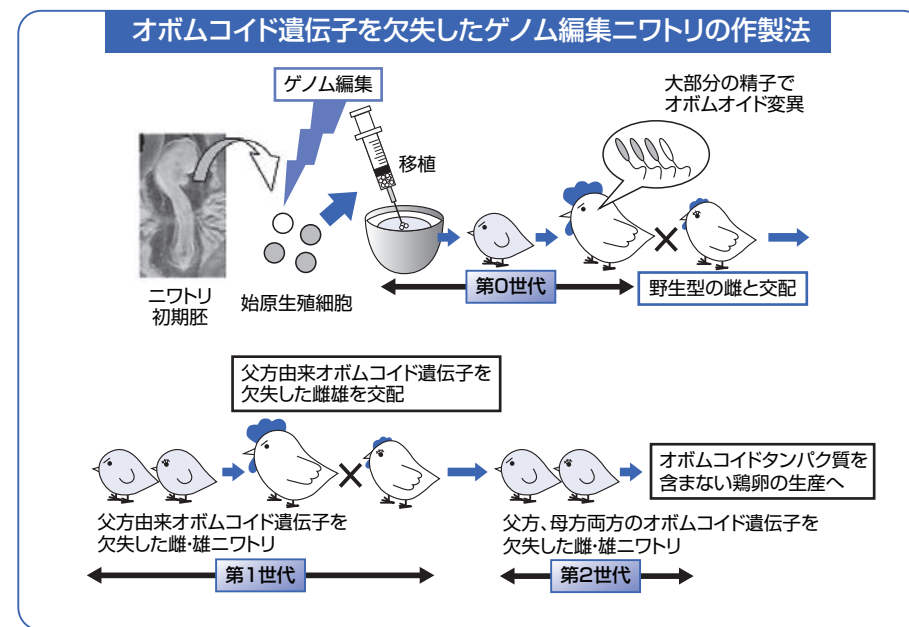


オボムコイドノックアウト(第2世代)ニワトリ雄(左)と雌(右)(写真提供:農研機構)

メラの状態になる。このヒヨコが育ったニワトリ(雄)を元のニワトリ(雌)と交配させると、蛍光の遺伝子由来のヒヨコ(緑色)が得られた。ニワトリの遺伝子操作がうまくいった証拠である。そこに到達するまでに7年を要した。そしてちょうどその頃にゲノム編集の技術が登場してきたのだ。

「『ゲノム編集』というのは、遺伝子DNAの特定の配列(ねらった場所)に特製のヌクレアーゼという酵素で正確にキズをつける手法のことです。いろいろな方法がありますが、最近ではクリスパー/キャス9と呼ばれる方法がよく使われています。ゲノム編集の手法は改良が進み、使いがってはよくなっています。いまや試薬などもキット化されており、多くの研究者が普通に用いています。この手法を使うとねらった遺伝子DNAの二本鎖を同時にスッと切ることができ、遺伝子の機能を効率よく失わせることができます。ある遺伝子の機能を失わせたマウスをノックアウトマウスといいます。それをつくるのに以前は1年以上かかったのですが、ゲノム編集では3週間ほどで可能になりました。マウスだけではなく、ショウジョウバエや植物など、様々な生物で使えるので研究者は助かっているのです」

大石さんもその恩恵を受けている。「これまでの遺伝子操作では、ねらった遺伝子の機能を失わせるには、特殊な細胞(マウスではES細胞)を使って、ねらった遺



伝子と似たような、しかし機能しないDNAを人工的につくってこれと置き換えなければなりません。そのあとも、マウスを育て、交配させ、選抜して望みのものを手に入れるという相当に手間暇のかかる作業です。ゲノム編集では、特別な細胞を用いず、マウスの受精卵に特製の酵素(ヌクレアーゼ)を作用させるだけで、効率よくねらった遺伝子にキズが入り、しかもその受精卵をマウスの腹(子宮)に戻せば、キズのついた遺伝子をもつマウスが産まれてきます」

大石さんが、ゲノム編集を使えば、ニワトリでも遺伝子操作が容易にできそうだと考えたのは当然の成り行きである。

「卵アレルギーの原因になるオボムコイド(卵白の10%を占める)というタンパク質の遺伝子にキズをつけて壊すことを考えたのです」と大石さんは語る。

オボムコイドは、卵の白身に含まれているアレルギーの原因物質のなかで一番強力で、熱をかけても壊れず、酵素でも分解されない厄介なもの。食品会社も、なんとかしてオボムコイドをなくしたいと願っていた。卵白の他のアレルギー物質、たとえばオボアルブミン(卵白の半分を占める)は、熱で壊れてアレルギーを起こしにくくなる。卵アレルギーは子どもに多いが、幸いなことに小学

校に入るところには、たいていは慣れてへいきになるようだ。

「ただ、アレルギーの原因は単純ではなく、人それぞれだし、そのメカニズムも複雑です。オボムコイドをなくした卵だからといって、アレルギーを起こさないわけではありません。ですから商品化をねらうのではなく、むしろ技術的な可能性を示すことができたことが一番の成果でしょう」

というのは、今回の成果が今後の有用な動植物の品種改良につながると期待されるからだ。従来の品種改良は、放射線や薬品などで遺伝子にキズをつけたり、自然発生で出てくる変わりものの中から、有用なものを選抜する育種という方法で行われてきた。これに対して、ゲノム編集は生物のねらった遺伝子に、自然界で生じるキズと全く区別がつかないキズを正確に、比較的簡単につけることができる。つまり、ゲノム編集でオボムコイドの遺伝子を働かなくさせても、それが自然界で生じた突然変異によるものか人工的かどうかは区別がつかない。従来の遺伝子操作では、余分な遺伝子を使ったりするので、その痕跡が残る。人工的な遺伝子操作がされたことは分かる。しかしゲノム編集では、そうした痕跡が残らないのである。



産総研イノベーション推進本部のエントランス前で

「ただ、遺伝子操作されてできる食品に対しては社会的な抵抗が根強いこともあり、日本の大学や国の研究機関では、遺伝子操作(遺伝子組換え)に関する従来の実験ルールを当面はゲノム編集でも準用しています。いずれ、何らかのルールができると思います」と大石さん。

遺伝子操作に概して寛容なアメリカでは最近、ゲノム編集によるマッシュルームの品種改良で日持ちをよくする実験に成功したというニュースもある。

「私たちは、研究者として新しい技術を開発することが重要だと考えていますが、それを実用のためにどのように使うかは社会が決めることです。ゲノム編集で品種改良された食べ物は気持ち悪いから嫌だという考え方は当然あると思いますし、そのような考え方は尊重されるべきだと思います。一方で、今回の技術を元に将来はオボムコイドが原因の卵アレルギーの患者さんが食べられる卵や卵を使った加工食品も作れるはずですから、ゲノム編集された食べ物を食べたいという人も出てくるでしょう。現在の遺伝子組換え食品の表示のように消費者が見分けられるようなルールづくりが重要なのではないかと思います」

4月にイギリスの科学誌に論文が発表され、メディアでも話題になった大石さんたちの研究の現状だが、現在は父方由来のオボムコイド遺伝子、母方由来のオボムコイド遺伝子の両方が働かなくなったヒヨコを育てている最中だ。雄鳥と雌鳥を合わせて20羽ほど飼っている。今後、雌鳥がどんな卵を産むか、つまりオボムコイドを含まない卵が得られるかどうかが目玉の種だ。

「ヒヨコは半年ほどかかってニワトリに成熟、卵を産むようになります。オボムコイド遺伝子をもたないヒヨコができるまでに

第0世代から第2世代まで合計3世代、2年近くかかりましたが、ゴールは目前です」

この技術を使えば、ニワトリの肉質を変えたり、早く太らせたり、あるいは病気のウイルスに感染しにくくするなど広い応用が考えられる。ゲノム編集でニワトリの品種改良の効率的な道筋が開けたと言えるだろう。

「私はニワトリの遺伝子操作をしたかった、と話しましたが、イギリスの昔話『ジャックと豆の木』に出てくるニワトリを作りたいのです。ジャックがまた豆の木が巨木に育ち、登って行って天上の巨人の城から金(ゴールド)の卵を産むニワトリをとってくる、というお話。その『金の卵』を産むニワトリをつくらうとしているのです。もちろん金の卵は無理ですが、卵の中にクスリを含ませられたら、『金の卵』のようなものですね。いま世界で売られている新しいクスリの大半はバイオ医薬品と呼ばれているもので、ほとんどがタンパク質なのです。それは、遺伝子組換えした細胞につくらせています。細胞を大きなタンクで培養してつくらせますが非常に高価です。だったら、卵の自身はタンパク質なので、その中にクスリのタンパク質ができてくるようにしたらいい。オボムコイドをなくす研究もその一環です」と大石さんは抱負を語る。

昨年、遺伝子組換えしたニワトリの卵からクスリができた例が、アメリカのFDAに認可された。カヌマという商品で、一般名はリゾゾーム酸性リパーゼという酵素。この酵素を生まれつきもたない人が稀にいて早死するが、これを投与する治療が認められたのである。

「クスリを卵に沢山作らせる場合は遺伝子操作のノックイン技術で可能になると思います。ゲノム編集でも、先に述べた遺伝子を壊すノックアウトとともに、ねらった場所に正確に望みの遺伝子を入れるノックインが可能です。卵の自身のタンパク質の半分はオボアルブミン。だったらその遺伝子の位置につくりたいクスリの遺伝子を入れれば、たくさんできるかもしれない。卵のシステムを借りるわけです」

「私たちがまず取り組み始めているのは、ヒトのサイトカイン(細胞の情報伝達に関わる生理活性物質、インターロイキンなどいろいろある)の一種で、免疫系に作用するものです。ほかに、がんに対する抗体医薬品も卵で安く大量に作れないか研究をはじめています。目標は1gの生産コストを10円~100円以下にすること。これができれば製薬企業も興味を持つでしょう」

大石さんは今後の問題点について「技術的にはうまくいっていると思います。社会的には、食品の場合は遺伝子操作に抵抗感はあるかもしれませんが。しかしクスリをつくる場合は、利用する生物が大腸菌であろうとニワトリであろうと、できたものはきちんと管理され、医者が処方するわけで問題にはならないでしょう」と見通しを語った。

牧野 賢治氏 科学ジャーナリスト。1957年大阪大学理学部卒。59年同大学院修士課程修了。毎日新聞記者となる。毎日新聞編集委員、東京理科大学元教授(科学社会学、科学ジャーナリズム論)、日本科学技術ジャーナリスト会議理事(元会長)、日本医学ジャーナリスト協会幹事(名誉会長)。著書は『科学ジャーナリストの半世紀—自分史から見えてきたこと』、『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)、『日本の発明・くふう図鑑』(共著)、訳書は『背信の科学者たち』など多数。

第73回 「高齢者に多い脳・心臓血管病 ~患者にやさしい治療法の出現~」

高齢化社会の中で、高齢者の脳卒中や心臓弁膜症・大動脈瘤などの心臓血管病が増えてきています。致死率が高く、多くの場合、外科手術が必要になりますが、近年は、身体に負担の少ない低侵襲治療法が広がってきています。今回は、国立循環器病研究センターや大学病院で最前線に立って活躍されている3名の先生をお招きして、大動脈弁狭窄症に対するカテーテルによる人工弁植込み術や、動脈瘤に対するステントグラフト手術、カテーテルによる脳卒中の予防・治療について、講演していただきました。その概要をご紹介します。

大動脈弁の狭窄(詰まり): カテーテルによる人工弁植込み術 小林順二郎氏



国立循環器病研究センター 副院長 小林順二郎氏

心臓手術の成績は向上し、手術死亡率は2%をきるようになってきました。高齢化に伴って、高齢者の弁膜症(僧帽弁、大動脈弁)は急激に増えていますが、最近では、身体に負担の少ない低侵襲心臓外科手術として小切開僧帽弁形成術が一般化し、カテーテルを使った大動脈弁植込み術や僧帽弁形成術などの新しい弁膜症手術が行われています。

大動脈弁狭窄症が増えています。血液は、心臓の左心室から大動脈へと送り出されますが、この出口にあるのが大動脈弁です。左心室が収縮する時には大きく開いて血液を送り出し、左心室が拡張する時はしっかり閉まって血液の逆流を防いでいます。この大動脈弁が、加齢や動脈硬化などで弁尖が硬化し、ときには石灰化して動きが悪くなり、弁の隙間が狭くなるのが大動脈弁狭窄症です。75歳以上では約4%の人がこの病気をもっています。

弁の弁口面積は3~4cm程度あるといわれますが、症状の出る高度大動脈弁狭窄症では有効弁口面積は1cm以下になっています。出口の弁が狭いため、拍出される血液量は減少し、左心室の中の圧は非常に高くなります。そのため、心不全、失神、胸痛、不整脈などの症状が起こります。閉鎖不全症と異なり、突然死のリスク

も高く、症状の出現した患者さんは、2~5年でほとんどが亡くなるというデータがあり、迅速に対応する必要があります。

手術としては、弁置換術が必要です。しかし、弁置換術は、心臓を止めて人工心肺装置を使って行う必要があり、手術時間も3時間半ほどかかってしまうため、身体的な負担が大きく、手術が必要でも高齢者(80歳以上)やハイリスクの患者さんには積極的に勧められませんでした。また、この人工心肺を使った弁置換術は、80歳以上の高齢者では術後の回復が遅く、合併症を併発して亡くなる危険性も高くなります。このような患者さんに適した新しい治療法として、「切らずに治す」経カテーテル大動脈弁植込み術(TAVI)が2013年10月から保険適用になりました。

TAVIは、カテーテルを使って大動脈弁の位置に人工弁を挿入する治療法です。2002年にヨーロッパで始めて施行され、ドイツでは大動脈弁置換術の5割がこの方法で行われています。国立循環器病研究センターでは2011年から導入しており、80歳以上の単独大動脈弁手術件数が増えています。

TAVIで使われる生体弁(保険適用はサビエン、コアバルブの2種類)は小さく折りたたむことができ、これを折りたたんだ状態でカテーテルの先端に装着し、心臓まで送り込みます。多くの場合、脚の付け根の大腿動脈から大動脈を伝って挿入します。



大阪大学大学院医学系研究科 低侵襲循環器医療学・教授 倉谷徹氏



国立循環器病研究センター 脳神経内科・医長 山上宏氏

■プログラム

演 題	講 師
大動脈弁の狭窄(詰まり):カテーテルによる人工弁植込術	国立循環器病研究センター副院長 小林順二郎氏
胸やお腹を開けずに手術ができます! —ステントグラフト手術を紹介します—	大阪大学大学院医学系研究科 低侵襲循環器医学教授 倉谷 徹氏
脳卒中をカテーテルで防ぐ・治す	国立循環器病研究センター 脳神経内科医長 山上 宏氏

と き/2016年2月20日(土)13:30~16:20

と ころ/千里ライフサイエンスセンタービル 5F

山村雄一記念ライブホール

コーディネーター/国立研究開発法人 国立循環器病研究センター・名誉総長 北村惣一郎氏(左)
地方独立行政法人 堺市立病院機構・理事長 松澤 佑次氏(右)
一般財団法人 住友病院・院長



大動脈弁の内側に届いたところで、風船により元の生体弁の大きさに膨らませて、外周を取り巻く金網状の金属により固定します。大腿動脈が細いなどでカテーテルを入れられないことがあり、その場合には、小さく開胸して、左心室心尖部や上行大動脈からカテーテルを直接入れる方法が行われます。治療時間は1時間程度です。

この治療を行うには、心臓血管手術とカテーテル治療を同時に行うことができ、さらにX線検査もできる「ハイブリット手術室」と、心臓外科医やカテーテル治療を専門とする循環器内科医をはじめ、さまざまな専門職種とコーディネータで構成する医療チーム「ハートチーム」が必要です。2月現在、全国の93施設でTAVIを導入しており、今後増えていくとみられます。しかし、TAVI特有のリスクもあります。大動脈弁輪の破裂、脳梗塞の発生、冠動脈孔閉塞、人工弁周囲逆流や、心臓の拍動に必要な刺激の伝達路が損傷を受けると脈が遅くなってしまうことがあり、このような場合にはペースメーカーが必要になります。これらのリスクは、弁置換術でも起こりますが、発生頻度はTAVIの方が高くなっています。また、TAVIは新しい治療法であるため長期の耐用性がわかっていません。従って、比較的若い人やリスクの低い人には勧められません。

胸やお腹を開けずに手術ができます!
—ステントグラフト手術を紹介します—

倉谷 徹氏

大動脈は、ふつう120~150mmHgの血圧があり、穴が開くと1m以上も吹き出る圧がかかっています。この圧に耐えている大動脈は、加齢とともに老朽化していきます。血管の壁が硬くなると同時に内壁が汚くなっていくのです。そして圧を受けていられなくなり、コブ(瘤)のように膨れてきます。これが大動脈瘤です。正常血管径の1.5倍以上の拡大を動脈瘤と定義しています(胸部大動脈は正常血管径30mm以下、動脈瘤は45mm以上。腹部大動脈は正常血管径20mm以下、動脈瘤30mm以上)。

大動脈瘤は、胸部・腹部大動脈のさまざまなところで発生しますが、何の症状も来さないのが普通です。一度できてしまうとだんだん大きくなり、絶対に元に戻りません。薬による治療で瘤の拡張は止められません。どんどん大きくなると破裂します。大出血するので、そのままで生存することは不可能であり(破裂時の死亡率90%以上)、早急に外科的手術をしなければなり



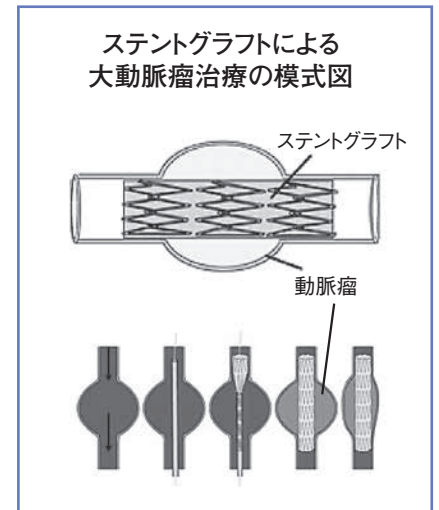
講演風景

ませんが、手術をしても元気になる確立は低いのです。大動脈瘤は「沈黙の殺人者」破裂する前に手術することが非常に大切です。

大動脈瘤に対する手術は、その瘤を切除してその部分を人工血管に換える人工血管置換術がこの四半世紀されてきました。この手術は、大きく腹部もしくは胸部を切開して、瘤の中核と末梢の大血管を遮断して行います。さらに胸部では血流を下半身に流すために体外循環が必要となるなど大変な手術です。身体への負担が大きく、高齢または重篤な持病をもつ人には辛い手術。手術成績も良好とはいえないものでした。そこで登場したのが、身体に優しい低侵襲のステントグラフト治療です。

ステントグラフトは、薄い人工血管の周りにステントという自分で広がる金属がついていて、それにより細い筒の中から押し出されると大動脈の壁に広がって圧着されるものです。大動脈の中に、別の筒ができたようになって、瘤には血が流れ込まなくなります。瘤に血圧はかからず、瘤は破裂しなくなります。(下図参照)

手術は、足の付け根の大腿動脈から長い筒を血管の中に挿入して、大動脈瘤のところまで進めて、その瘤を覆うようにステントグラフトを挿入します。足の付け根に傷がつくだけで、手術時間は短く、入院も1週間程度。退院後すぐに社会復帰ができます。腹部大動脈瘤に対しては、人工血管



置換術では、手術リスクは同程度ですが、創痛が激しい、腸閉塞などの合併症、入院期間2週間~20日、退院後すぐには社会復帰できないということがありましたが、この治療法では大きく改善しています。

胸部大動脈瘤に対しては、日本で1993年に始まったものです。私どもの施設では、2008年から2015年までの8年間に3000例以上の症例を経験して、入院死亡1.1%、脳梗塞1.0%などと非常に良好な成績をおさめています。

ステントグラフトはどんどん進歩しています。腹部大動脈瘤、胸部大動脈瘤のみでなく、いろいろな臓器に血流を流している細い血管が大動脈から分岐している胸部・腹部大動脈、弓部大動脈に対しても枝のついたものが開発されており、あらゆる身体の部位でこの治療方法が可能になってきました。ただ、このような大きなものを血管の中でうまく位置を決めて固定する必要があり、可動式透視装置など、いろいろな装置と特別な技術が必要になります。

脳卒中をカテーテルで防ぐ・治す
山上 宏氏

脳卒中は、大きく分けて血管が詰まって起こる脳梗塞、血管が破れて起こる脳出血、くも膜下出血の3つがあります。また、一時的に血管が詰まって症状が起こるものの、すぐに元通りに良くなる一過性脳虚血発作は、脳梗塞の前触れであることが少なくありません。脳卒中は、日本人の死因の第4位。命が助かって、後遺症が残ることが多く、寝たきりの原因として最も多い病気です。約300万人が脳卒中を患っており、そのうち185万人は介護の必要な状態です。脳卒中は予防と早期治療が重要です。

脳梗塞は、動脈硬化によって首や脳の血管が狭くなって起こる場合と、心臓など他臓器から血の固まり(血栓)が流れてきて脳の血管が詰まる場合があり、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、心房細動など

が主な原因です。また、脳出血のほとんどは高血圧、くも膜下出血のほとんどは脳動脈瘤の破裂です。従って、脳卒中の予防には、これらの原因を見つけて、生活習慣の改善や薬でコントロールすることが最も重要です。また、首の血管が細い場合(頸動脈狭窄症)や脳動脈瘤がある場合は手術によって予防ができ、近年ではカテーテルを使って、身体を切らずに血管の中から直す治療法が広がっています。

頸動脈ステント留置術:首を切って行う頸動脈内膜剥離術という手術が一般的でしたが、頸動脈ステント留置術による治療が行えるようになってきました。カテーテルを使って、狭くなった血管の部位にステントを入れ、血管の中から狭くなったところを拓げます。

脳動脈瘤コイル塞栓術:カテーテルを脳動脈瘤の中へ誘導し、そこからプラチナ製のコイルを瘤内に巻いて切り離し、瘤の中をコイルで埋める方法が現在一般的です。開頭して動脈瘤をクリップで挟む手術と比べて、開頭しない、手術中に脳を圧迫しない、静脈損傷がない、くも膜を切開しないなど低侵襲ですが、根治性で劣る(頸動脈瘤の再発26~30%)とされています。動脈瘤の場所、形、大きさ、患者さんの年齢や合併症などを総合的に考えて

治療法を選択します。専門医とよく相談して決める必要があります。

再開通療法:脳卒中が起きてしまった場合は、少しでも早く治療を受けることで後遺症を少なくすることができます。特に脳梗塞は、症状が出てから4時間半以内にtPAという血栓を溶かす薬を投与すれば、症状の改善に効果があります。しかし、太い血管が詰まっている場合には、tPAだけでは血栓は溶けにくいことが分かっています。そこでカテーテルを使って血栓を取り除く治療法(ステント型血栓回収機器による再開通療法)が開発されてきました。日本でも2014年から最新の治療機器が使えるようになってきました。

脳卒中では、次のような症状が突然起こります。●片方の手足・顔半分が痺れが起る、●ロゼツが回らない、言葉が出ない、他人の言うことが理解できない、●力はあるのに、立てない、歩けない、フラフラする、●片方の目が見えない、物が二つに見える、視野の半分がかけ、●経験したことのない激しい頭痛がする。

1分でも早く治療を開始するために、普段から脳卒中の症状を知っておき、ご自身や周りの人に症状が出た時には、すぐに救急車を呼んで脳卒中の専門施設に運んでもらうように心がけてください。



会場全景

千里ライフサイエンスセミナー

「光遺伝学による脳・生物学研究最前線」

光学と遺伝学を融合させた「光遺伝学」が最近、注目を集めています。遺伝学的手法を用いながら、特定の細胞の機能を光によって操作する各種の研究により、神経活動の様子から個体行動の変化まで、さまざまな知見が得られるようになりました。これまで脳科学や生物学などの分野で検証不可能だった課題の解決もなされています。2016年2月26日、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開催された本セミナーでは、7人の研究者をお招きし、光遺伝学の最先端の研究成果を紹介していただきました。今後の光遺伝学の分野の発展性や可能性を期待させる、充実したセミナーとなりました。

冒頭コーディネーターの名古屋大学の山中章弘氏が、光による細胞の機能制御すべてが対象のセミナーを企画したと挨拶しました。

講演では、まず山中氏が睡眠関連の研究を報告。メラニン凝集ホルモン産生神経細胞を光で活性化すると睡眠が増加したことなどを発表しました。理化学研究所の村山正宜氏は、睡眠時の脳内トップダウン入力を感じ覚情報の記憶を固定化するとする仮説の検証を報告。光遺伝学的手法により皮膚感覚の知覚に関わる新皮質内回路で仮説に合う結果を得たと説明しました。名古屋大学の中村和弘氏は、ストレス性体温上昇の研究を紹介。モデルラットを用いて、視床下部から延髄へストレス信号を伝える特定のニューロンを光で活性化すると褐色脂肪熱産生と体温上昇反応が起こると報告しました。

慶應義塾大学の田中謙二氏は、意欲・アパシー研究での光遺伝学の活用のしかたを提言しました。領域を絞る、細胞種を限定するなど十分な活動観察の後に光遺伝学技術を用いるべきと述べました。東北大学の松井広氏は、脳にあるグリア細胞の活動を光で操作した一連の実験の成果を報告。グリア細胞膜上に発現するチャンネルが開いて、グルタミン酸が放出されるしくみなどを紹介しました。

京都大学の今吉格氏は、光作動性の転写因子を神経幹細胞に適応し、その増殖やニューロン分化を光照射パターンを変えることでコントロールできることを報告しました。東京大学の林朗子氏は、生きたままのマウスの脳内で、学習・記憶に関連するスパインを標識・操作する新技術を確認し、スパインが真に記憶素子として使われている神経回路を可視化し、操作した研究成果を報告しました。

最後に山中氏と共にコーディネーターを務めた田中氏が、光遺伝学にはそれに見合う観察技術が問われると課題提起し閉会しました。



日時/2016年2月26日(水) 10:00~16:40
場所/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/
山中章弘氏(写真左)
名古屋大学環境医学研究所・教授
田中謙二氏(写真右)
慶應義塾大学医学部・准教授



Program

- 睡眠覚醒調節と睡眠関連脳機能の制御メカニズムについて
名古屋大学環境医学研究所・教授 山中章弘氏
- 皮質トップダウン情報は記憶の固定化に必須である
理化学研究所脳科学総合研究センター・チームリーダー 村山正宜氏
- 光遺伝学を用いたストレス性体温上昇メカニズムの解明
名古屋大学大学院医学系研究科・教授 中村和弘氏
- 意欲・アパシー研究への応用
慶應義塾大学医学部・准教授 田中謙二氏
- 神経信号のグリア増幅回路の光制御
東北大学大学院医学系研究科・准教授 松井 広氏
- 神経幹細胞の増殖と運命決定の光操作
京都大学ウイルス研究所・特定准教授 今吉 格氏
- 大脳皮質シナプスと個体レベル行動との関連解析：
新規光感受性シナプスプローブを用いたSynaptic optogenetics法の開発
東京大学大学院医学系研究科・特任講師 林(高木)朗子氏



会場全景



関連な質疑応答

千里ライフサイエンスセミナー

「神経と免疫・炎症のクロストーク」

神経は生体の運動や知覚を司る経路として昔から知られてきました。近年、神経に対する研究が進み、神経系が全身の各部位において免疫・炎症反応を制御し、また逆に免疫系や炎症系の制御を受けていることが解明されてきました。さらに、神経回路が特異的に活性化することで固有の血管を制御していることも明らかになっています。5月31日に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開催された本セミナーでは、「神経と免疫・炎症のクロストーク」をキーワードに、7人の研究者が基礎と臨床の両側面から神経系の最新の知見を紹介しました。

冒頭、コーディネーターの一人の北海道大学の村上正晃氏が、神経系による疾患制御の研究や免疫炎症機構の解明、また関連技術の開発といった本セミナーの概要と趣旨を紹介しました。

講演では、まず国立精神・神経医療研究センターの山村隆氏が、二次進行型多発性硬化症の病態に転写因子Eomesを発現するCD4陽性ヘルパーT細胞が関与することなどを紹介しました。

次に大阪大学の山下俊英氏が、中枢神経回路の修復に関する研究を紹介。軸索誘導に関わるRGMなどの特定のタンパク質を抑制することで中枢神経の修復が促進されることを説明しました。

慶應義塾大学の吉村昭彦氏は、脳梗塞後の炎症に対する免疫細胞の関与を紹介。炎症を促進するマクロファージの他、炎症の収束に関わるマクロファージの存在も指摘しました。

東京大学の山田泰己氏は、脳を透明化し1細胞解像度での観察を可能にしたCUBIC法の開発について報告。マウスの脳におけるがん細胞の分布を示した画像などの実例も披露しました。

大阪大学の鈴木一博氏は、交感神経系による免疫制御をテーマに登壇。リンパ球がリンパ節から脱出するのを交感神経から分泌されるノルアドレナリンが概リズムに同期して抑制するという機構を紹介しました。

コーディネーターも務めた東北大学の片桐秀樹氏は、肝臓や他の臓器との間での代謝情報の様々なやりとり、神経系が重要な役割を果たしていることを紹介しました。

最後の講演者の村上氏は、特定の末梢神経の活性化が血管ゲートをつくる「ゲートウェイ反射」の発見を紹介。重力、電気、痛みの各刺激が、血管の状態を変化させ、免疫細胞をよびよせることを述べました。

最後の挨拶では、片桐氏が神経、免疫、炎症、代謝などのつながりを認識することの重要性を指摘し、閉会となりました。



質疑応答(上)と演者(下)

日時/2016年5月31日(火) 10:00~16:40
場所/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/
村上正晃氏(写真左)
北海道大学遺伝子病制御研究所・教授
片桐秀樹氏(写真右)
東北大学大学院医学系研究科・教授

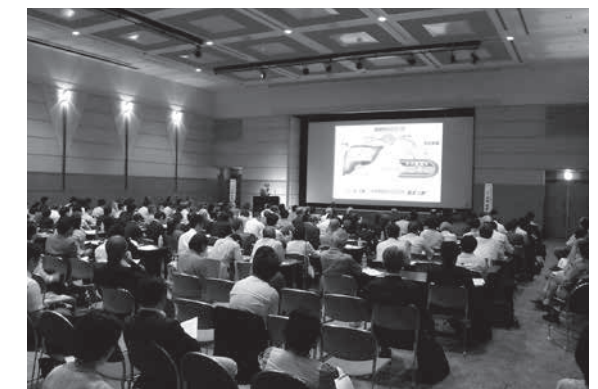


Program

- 神経系自己免疫疾患のprecision medicineの構築にむけて
国立精神・神経医療研究センター部長 山村 隆氏
- 中枢神経回路の障害と修復を制御する生体システムのメカニズム
大阪大学大学院医学系研究科・教授 山下俊英氏
- マクロファージによる脳梗塞後炎症の制御
慶應義塾大学大学院医学研究科・教授 吉村昭彦氏
- 全身透明化技術による1細胞解像度での全身解析の実現
東京大学大学院医学系研究科・教授 山田泰己氏
- 交感神経によるリンパ球の動態制御とその免疫応答における意義
大阪大学免疫学フロンティア研究センター・准教授 鈴木一博氏
- 臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝制御機構
東北大学大学院医学系研究科・教授 片桐秀樹氏
- 新しい神経による炎症制御機構、ゲートウェイ反射
北海道大学遺伝子病制御研究所・教授 村上正晃氏



山村 隆氏 山下俊英氏 吉村昭彦氏 山田泰己氏 鈴木一博氏



会場全景

高校生事業の一環として、大阪府立春日丘高等学校、学校法人大阪医科大学 高槻中学校・高等学校、学校法人金蘭千里学園 金蘭千里中学校・高等学校の3校で出前授業を実施しました。

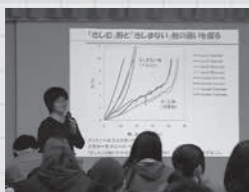
コーディネーター／竹田 潔氏(大阪大学大学院医学系研究科・教授)

春日丘高等学校

第1回／先生は最初に研究者とは何をする人か？ 実験する人で仮説と演繹による科学であると話され、「どうゆう癌があるか？」と問いかげられました。●職業で起こる癌(石綿の中皮腫等)●人種で起こりやすい癌(白人の皮膚癌・日本人の胃癌等)●家族内で認められる遺伝性の癌●動物に見られるウイルスによる癌があることを詳しく、癌とはDNAダメージの蓄積などによって起こる病気であると話されました。さらに、DNAの見張り番のp53の働きについて言及されました。(注)p53という遺伝子は重要ながん抑制遺伝子の1つ。

第2回／まず、先生の自己紹介からはじまり、講義は、①五感とは？ ②五感の不思議とメカニズム ③触感のメカニズムの研究 ④触感を機械で測定できるか？ ⑤触感を機械が測定すると何がわかるか？ ⑥最新の触感技術について、ものづくりへの応用を解説していただきました。特に、人の皮膚センサーに言及され、物質に触れることで圧力、振動、冷たさ、熱さなど電気信号を脳に送り、感じることをお話いただきました。

触感の不思議は熱の移動、水の移動、表面の凹凸、物質の硬さなどが影響していると考えられるが、研究段階と語られました。先生は最後に、「ものづくりがしたいなら工学部へ」と締めくくられました。



授業風景

第1回	「癌ってどうゆうもの？」 日時／2015年10月23日(金) 15:30～17:00 講師／垣塚 彰氏(京都大学大学院生命科学系研究科・教授) 参加者／高校生80名、教師1名	
第2回	「五感で楽しむ物理学 ～感覚のメカニズムとものづくりへの応用～」 日時／2015年11月20日(金) 15:30～17:00 講師／秋山庸子氏(大阪大学大学院工学研究科・准教授) 参加者／高校生28名、教師1名	
第3回	「神経細胞が織りなす小宇宙／ 脳の不思議とその実際」 日時／2016年2月5日(金) 15:30～17:00 講師／佐藤 真氏(大阪大学大学院医学系研究科・教授) 参加者／高校生26名、教師2名	

第3回／皆さんが喜んだり悲しんだり、深く考え込むのも全て脳が決めていることなのです。不思議だと思いませんか？ との問いかけで、脳の中の神経細胞が作るネットワークの仕組みの基礎を学んでいきました。神経細胞ネットワークは勉強や身体を動かしたりすることで変化していくことも知り、まだ分からないことの多い脳の謎にどうやって挑み、解きほぐすかについて先生とともに考える機会を得ました。



授業風景

高槻中学校

「生体内ライブカメラで見る、生きた細胞の動きの世界」

日時／2015年12月15日(火) 13:30～15:00
 講師／石井 優氏(大阪大学大学院医学系研究科・教授)
 参加者／高校生5名、中学生19名、教師1名



先生は、「医学部に行きたい人は？」と問いかけ、講義を始められました。生体内をカメラで見るとはどういうことか？ どうやって見るのか？ 先生は免疫学を専門にしています。「生きた細胞の状態を見たい」という気持ちから特殊な顕微鏡を開発し、骨の内部を生きたまま観察することに世界で初めて成功されました。先生が開発された特殊な顕微鏡を利用することにより、骨の内部・骨髄腔を生きたままの状態を観察することができるようになりました。生体内をライブカメラで見ることで、今まで謎めいていた骨髄の中の生きた細胞の動きがリアルに分かってきました。講義は、イメージングの研究を中心に、様々な病気の病態や診断方法、創薬のツールとしての将来の展望などお話いただきました。



質問する高校生

「癌ってどうゆうもの？」

日時／2016年2月19日(金) 15:20～16:50
 講師／垣塚 彰氏(京都大学大学院生命科学系研究科・教授)
 参加者／高校生181名、教師7名

※本題の講義は同先生が春日丘高等学校(第1回)で行った内容と符合します。

癌とは、DNAダメージの蓄積などによって起こる病気です。DNA上の遺伝子情報はメッセンジャーRNAを介してタンパク質の合成として表現されます。

ゲノムと遺伝子：染色体に記録されている情報全体をゲノムと言います。このうち、タンパク質を作る情報を持つ部分を遺伝子と言います。遺伝子は殆どの場合、DNAを担体とし、DNAは4種類の塩基などからできています。この話から、癌とはどうゆうものかの本題の講義に入りました。



授業風景

金蘭千里中学校

千里ライフサイエンス新適塾

「脳はおもしろい」第12回会合 睡眠・覚醒の謎に挑む

「千里ライフサイエンス新適塾」は、緒方洪庵の適塾に因んで名付けられた交流の場です。「未来創薬への誘い」「脳はおもしろい」「難病への挑戦」の3シリーズのうち、2016年3月25日の会合では「脳はおもしろい」の第12回として、筑波大学の柳沢正史氏に睡眠・覚醒の謎について講演していただきました。

日時／2016年3月25日(金) 講演会 17:30～・懇親会 19:00～20:00
 場所／千里ライフサイエンスセンタービル5F(サイエンスホール)・6F(千里ルーム)
 講師／柳沢正史氏(筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構[WPI-IHIS] 機構長・教授)
 コーディネーター／大阪大学大学院生命機能研究科・教授 山本巨彦氏・大阪大学蛋白質研究所・教授 古川貴久氏

講演に先立ち、コーディネーターの一人、大阪大学の古川貴久氏が、柳沢氏の大学院生時代からの活躍ぶりを、血管収縮因子エンドセリン発見の話など交えて紹介しました。



柳沢正史氏

講演では、柳沢氏はまず「なぜ眠らなければいけないか」という問いにも満足いく答えがないのが現状です」と、睡眠の研究には未解明な点が多いことを強調しました。そのうえで1998年に発見した神経ペプチド「オレキシン」の睡眠障害治療への応用可能性について解説。オレキシン受容体アゴニストの開発が、突然の強い眠気に襲われるナルコレプシーの治療につながる可能性などを示しました。さらに、進行中のプロジェクトとして、ランダムな変異を誘発したマウスを7000匹以上つくり、脳波測定で少数のマウスを選別して睡眠覚醒異常を同定する研究の

と、睡眠の研究には未解明な点が多いことを強調しました。そのうえで1998年に発見した神経ペプチド「オレキシン」の睡眠障害治療への応用可能性について解説。オレキシン受容体アゴニストの開発が、突然の強い眠気に襲われるナルコレプシーの治療につながる可能性などを示しました。さらに、進行中のプロジェクトとして、ランダムな変異を誘発したマウスを7000匹以上つくり、脳波測定で少数のマウスを選別して睡眠覚醒異常を同定する研究の



会場風景

紹介もありました。質疑応答も活発に行われました。「多相性睡眠の動物が多い中、人だけどうして単相性睡眠なのか」との質問に、柳沢氏は「わかっていません。原始時代、ヒトがねぐらで火を炊いて夜の危険を回避できたからという説まであります」と答えました。



古川貴久氏

おおさか地域創造ファンド
 広域支援事業
 (高度専門サポート)

「専門実務セミナー」開催

個別化医療の現状とこれからの展望・課題 Part2

2月16日、ライフサイエンス企業ネットワーク事業の実用化支援として、「専門実務セミナー～個別化医療の現状とこれからの展望・課題Part2～」が行われました。

前回(平成27年11月24日)の専門実務セミナーにおいて、主に癌領域をターゲットにコンパニオン診断薬と分子標的薬による個別化医療の現状・課題・展望とコンパニオン診断薬に関する規制動向についてご紹介しました。今回はその第2弾として、前回ご紹介できなかったコホート研究、バイオバンクとそのネットワーク、ビッグデータの活用等を主題として開催しました。これらの研究成果は、いろいろな疾患の成因を解明し、新たなターゲットの発見と新たな創薬の芽生

え、更には疾病発症の予測やそれに基づく先制(予防)医療の可能性が期待されています。参加者は79名であり、各演者からそれぞれの立場に基づいたこれからの個別化医療、所謂、プレジジョン・メディシン(個人や病気の遺伝子情報に基づく適切な治療)に関する発表がなされ、講演終了後に参加者を含め活発なパネルディスカッションが行われました。

参加者のアンケート結果からは、「とても刺激的な内容であった」、「大変勉強になる議論だった」、「臨床現場との連携が重要であると思うので、もっとより多くの人がこの現状を共有することも早急の課題だと思った」、「今後も関西でこのような個別化医療の会を開いてほしい」などのポジティブな意見が寄せられました。



パネルディスカッション



会場全景

PROGRAM	
■ 基調講演	「政府の医療ICT政策とプレジジョン・メディシンの我が国へのインパクト」 日本医療政策機構 エグゼクティブディレクター 大阪大学産学連携本部 特任教授 宮田俊男氏
■ 講演	①「コホート研究～東北メディカル・メガバンク計画の取り組み ～大規模ゲノムコホートの統合データベース～」 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 医療情報ICT部門 准教授 萩島創一氏 ②「コホート研究～SCRUM～JAPANによる産学連携～」 国立がん研究センター東病院 消化内科 科長 吉野孝之氏 ③「ゲノム医療の展開に向けた現状と課題」 大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学 教授 加藤和人氏 ④「製薬企業のプレジジョン・メディシンの取り組み」 エーザイ(株) グローバルビジネスディベロップメントユニットECL プレジデント 上席執行役員 鈴木蘭美氏
■ パネルディスカッション(意見交換会)	座長/日本医療政策機構/大阪大学 宮田俊男氏 武田薬品工業(株) 岡本光弘氏 パネラー/萩島創一氏、吉野孝之氏、加藤和人氏、鈴木蘭美氏、 小野薬品工業(株) 劉 世玉氏、 アレクシオンファーマ合同会社 和田道彦氏、 日本医療研究開発機構(AMED) 有馬賢治氏

セミナー / 高校生対象セミナー / 技術講習会 / 小学6年生対象サイエンススクール

千里ライフサイエンスセミナー

「トランスポーターと創薬 ～構造と病態からのアプローチ～」

日時 / 2016年7月6日(水) 10:00～16:40 **無料**

トランスポーター(輸送体)は、その分子実体が明らかにされる以前より、利尿薬、抗うつ薬等臨床的に汎用される薬物の標的として重要な位置を占めてきた。同時に、薬物動態の支配要因として、薬物の吸収、分布、代謝、排泄における役割について膨大なデータが蓄積されてきている。今や、ゲノムワイドにトランスポーターファミリーの全体像が把握され、個々の分子について、構造、機能、病態関連性の解析が進行し、新たな観点からの創薬が試みられている。特に近年のトランスポーターを分子標的とした糖尿病治療薬の完成により、トランスポーターの創薬標的としての意義が再認識された。本セミナーでは、今後の分子標的創薬の要となるトランスポーターの構造的な理解と標的探索に焦点を当て、最近の構造科学の目覚ましい進展について紹介するとともに、新たな技術を駆使して病態解析から分子標的を探索する研究とあわせて、トランスポーター創薬の方向性と今後克服すべき課題について議論したい。

- コーディネーター / 大阪大学大学院医学系研究科 教授 金井好克氏
東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授 村上 聡氏
- 多剤排出トランスポーターによる薬剤の認識および排出機構
東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授 村上 聡氏
 - 胃プロトンポンプの構造生理学
名古屋大学細胞生理学センター 准教授 阿部一啓氏
 - 薬剤などの輸送に働くトランスポーターの分子機構
東京大学大学院理学系研究科 教授 瀧木 理氏
 - 小胞型スクレオチドトランスポーターの同定から創薬展開へ
岡山大学自然生命科学研究支援センター 准教授 宮地孝明氏
 - メタボロミクスからとらえる OCTN1/SLC22A4 の機能と病態治療への応用
金沢大学医薬保健研究域(薬学系) 教授 加藤将夫氏
 - トランスポーター研究から分かってきた尿酸関連疾患の病態と新規病型分類
防衛医科大学校 講師 松尾洋孝氏
 - トランスポーターを標的とした創薬
大阪大学大学院医学系研究科 教授 金井好克氏

申込: dsp@senri-life.or.jp

開催会場: 千里ライフサイエンスセンタービル5F「山村雄一記念ライフホール」
問合せ先: Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL http://www.senri-life.or.jp/

高校生対象 ライフサイエンスセミナー

「研究者と語ろう」

日時 / 2016年7月28日(木) 13:00～16:15 **無料** 定員200名(先着順)

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る。

- コーディネーター / 大阪大学大学院医学系研究科 教授 竹田 潔氏
- 精巧な神経回路配線をデザインするあまいなメカニズム
京都大学 物質・細胞統合システム拠点 教授 見学美根子氏
 - はやぶさ2 人工クレーターへの挑戦
神戸大学大学院理学研究科 教授 荒川政彦氏
 - ロボットのココロを創る試みを通じて人間の心の不思議に迫る
大阪大学大学院工学研究科 教授 浅田 穂氏
- ◇高校生と講師の討論会

申込: tnb@senri-life.or.jp

開催会場: 千里ライフサイエンスセンタービル5F「山村雄一記念ライフホール」
問合せ先: Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL http://www.senri-life.or.jp/

千里ライフサイエンスセミナー

「エクソソーム研究の最前線：
疾患のメカニズム解明から診断・治療まで」

日時 / 2016年9月16日(金) 10:00～15:40 **無料**

細胞外小胞(Extracellular Vesicle)の性状の解明に世界中が挑んでいる。この脂質二重膜を持つ直径100ナノメートル前後のナノベシクルは、通称エクソソームとも呼ばれ、あらゆる細胞が分泌するとされている。このエクソソームは細胞間のコミュニケーションツールとして話題を集め、がんの微小環境の制御因子としての解析対象としてはもちろん、様々な疾患や生理機能を理解する新しいプラットフォームとしての重要性が浮上している。そこで本セミナーでは、このエクソソームの基礎から臨床応用に至る我が国の最前線の研究者の方々に登壇していただき、エクソソーム研究が解き明かす新たな生命の概念について理解を深める機会としたい。

- コーディネーター / (国研)国立がん研究センター研究所 主任分野長 落谷孝広氏
広島大学大学院医歯薬保健学研究科 教授 田原栄俊氏
- エクソソームによる細胞間コミュニケーションの実態解明とがん治療への応用
(国研)国立がん研究センター研究所 主任分野長 落谷孝広氏
 - 細胞老化エクソソームとがん
広島大学大学院医歯薬保健学研究科 教授 田原栄俊氏
 - 腫瘍血管の特異性とエクソソーム
北海道大学遺伝子制御研究所 特任准教授 樋田京子氏
 - エクソソームによる新たながん診断法の開発を目指して
(国研)国立がん研究センター研究所 研究員 吉岡祐亮氏
 - エクソソームを利用したドラッグデリバリー戦略の構築
京都大学大学院薬学研究科 教授 高倉喜信氏
 - CD8+T細胞エクソソームによる癌の浸潤・転移の抑制
三重大学大学院医学系研究科 教授 珠玖 洋氏

申込: tkd@senri-life.or.jp

開催会場: 千里ライフサイエンスセンタービル5F「山村雄一記念ライフホール」
問合せ先: Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL http://www.senri-life.or.jp/

千里ライフサイエンス技術講習会

第64回「ラットにおけるゲノム編集技術」

日時 / 2016年9月1日(木) 10:00～17:00
9月2日(金) 9:00～12:00

コーディネーター / 大阪大学大学院医学系研究科 附属動物実験施設 准教授 真下知士氏

参加対象 遺伝子改変動物の作製に携わる研究者・技術者
技術解説・実習 10名(5,000円)
技術解説のみ 40名(1,000円)

- 9月1日(木) ●午前 / 技術解説
①はじめに
②適正な動物実験について
③ラットにおける生殖工学技術
④ゲノム編集技術
CRISPR/Cas9の利用法
- 午後 / 技術実習
①ラットにおける受精卵採取
②マイクロインジェクションおよびエレクトロポレーション法
- 9月2日(金) ●技術実習
③ラット2細胞期胚の移植
④ゲノム編集ラットの遺伝子解析法

大阪大学大学院医学系研究科 附属動物実験施設 助手 田島 優氏
京都大学大学院医学研究科 附属動物実験施設 特定講師 金子武人氏
国立遺伝学研究所 総合研究大学院大学生命科学研究科 助教 吉見一人氏

受付は終了しました

開催会場: 大阪大学大学院医学系研究科附属 最先端医療イノベーションセンター
問合せ先: Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL http://www.senri-life.or.jp/

小学6年生対象 サイエンススクール

日時 / 2016年8月22日(月) 10:00～15:00 **無料** 定員40名(抽選)

- あつという間に作って触れる大きな分子「高分子」
大阪大学大学院理学研究科 山口浩靖氏
- ITO電話からIT電話へ～ミライの電話を作ってみよう
大阪大学クリエイティブユニット 伊藤雄一氏

参加募集対象者 茨木市・吹田市・豊中市・箕面市・池田市の
公立・私立小学校の6年生(6年生のみ募集対象です)

申込: 「小学生サイエンススクール」係宛往復ハガキのみ

開催会場: 大阪大学豊中キャンパス 理学部本館D303講義室(予定)
阪急石橋駅より徒歩25分、モノレール柴原駅より徒歩10分
問合せ先: Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002
URL http://www.senri-life.or.jp/

千里ライフサイエンスフォーラム Report

ES/iPS細胞の実用化にむけて
～その現状と展望～

日時 / 2016年3月24日(木) 18:00～
場所 / 千里阪急ホテル2階 仙寿の間(講演会・懇親会)
講師 / 中辻憲夫氏
京都大学名誉教授・物質・細胞統合システム拠点(WPI-CeMS)特任教授・設立拠点長
再生医学研究所 幹細胞研究部門 連携教授



3月の千里ライフサイエンスフォーラムは、千里阪急ホテルの会場にて、京都大学名誉教授・中辻憲夫先生から、ご講演をいただきました。ES細胞やiPS細胞などのヒト多能性幹細胞は、医学や創薬への広範な応用が期待されていますが、これまでの研究段階の技術では対応が不可能で、実用化に向けた技術開発が必要になってきます。実用化のためには開発技術の十分な信頼性と効率性に加え、低コスト化を実現するために、産官学の協働研究が必要であるということを中心に倫理的な面や世界の現状などのお話もスライドを交えて、ご講演いただきました。講演後の懇親会では、歓談の和が広がり、盛況のうちに散会することとなりました。



ご寄付のお願い

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。2010年4月1日から公益財団法人として新しく出発をいたしました当財団の目的・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、よろしくお願い申し上げます。

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) → 公益財団法人 寄付</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) → 公益財団法人 寄付</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> <p>※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。</p>

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 2015年6月～2016年5月末まで ※敬称略 伊藤壽朗、他1名

財団事業の趣旨にご賛同賜り厚く御礼申し上げます

「何故…?」から20年後の感動

(国研) 国立循環器病研究センター 研究所長 かながわけんじ 寒川賢治 氏

私は約40年にわたり未知の生理活性ペプチドの探索研究を続けていますが、新たなペプチドの発見や構造決定に至った時でも、達成感はあるにも感動したようなことは殆どなかった。ところが最近、自身の研究の中で感動した一瞬があった。それは3年ほど前のある日、私のもとでがんの転移研究を行っている野尻崇君から「先生、心臓へも転移していました。」という報告を受け、がん細胞が転移したマウスの心臓の写真を見た時であった。私はがんについては専門外であるが、「何故がんは心臓に転移しないのか?」という、20年以上持ち続けていた素朴な疑問に対する答えを得たと確信した時でもあった。

野尻君は肺がんの外科医であるが、6年前にがんの転移とhANP(ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド、ハンブ:心不全治療薬)の研究をしたいと私の所を訪れた。肺がん手術の周術期に心血管系の合併症予防として、hANPを短期間(3日間)、低用量(心不全での用量の1/2~1/4)投与した症例では、合併症の軽減のみならず転移による術後の再発率も低下したという予想外の結果を臨床研究で得たので、動物実験でメカニズムの解明を私のもとで行いたいとのことであった。「何故がんは心臓に…?」について、私自身も心臓から分泌されるANPが関与する可能性を考えていたので、彼の申し出をすぐさま受け入れた。

その後の研究についての詳細は略するが、動物実験でもANPは移植がん細胞の肺への転移を抑制することが検証でき、ANPの受容体であるGC-A(膜1回貫通型のグアニル酸シクラーゼA)は多くのがん細胞でも発現していることから、当初はANPが直接がん細胞に作用して転移抑制に働くものと考えた。しかしその後、ANPはGC-Aを発現していないマウスメラノーマ細胞



(B16/F10)に対しても肺転移を抑制することが判明したことから、がん細胞以外に作用して転移抑制に働くものと考えられた。そこで次に、ANPは血管に作用しているのではないかと考え、ANPが作用しない全身GC-A欠損マウス、及び血管内皮特異的GC-A欠損マウスを用いて転移実験を行ったところ、肺転移は何れに於いても野生型マウスに比べて数倍に増加し、驚くべきことに、野生型マウスでは全く観察されなかった心臓への転移が、GC-A欠損マウスでは1/4程度に観察された。その後の研究で、ANPは内皮細胞のGC-A受容体に作用して、がん細胞の接着に重要であり、炎症性刺激で増加する内皮細胞上のE-selectinという接着タンパク質の発現を抑制することにより、がん細胞の転移抑制に働くというメカニズムも明らかになった。心臓ホルモンであるANPが、血管を保護することによりがんの転移を抑制しているのである。

今回の研究は、野尻君という優秀な外科医の臨床研究から端を発し、私が持ち続けた「何故…?」の答えが、発見後30年以上が経過したANPの新たな生理作用として明らかになったものである。研究は「何故…?」から始まるものであるが、それを持ち続けることの大切さを再認識すると共に、今後の研究でもう一度今回のような感動を味わいたいと思っている。



寒川賢治 氏

1976年 大阪大学大学院理学研究科 博士課程修了(理学博士)
1977~1990年 宮崎医科大学医学部 助手(第二生化学)
1990~1993年 宮崎医科大学医学部 助教授(第二生化学)
1993~2005年 国立循環器病センター研究所生化学部 部長
1995年~ 京都大学大学院医学研究科 教授(併任)
2005~2007年 国立循環器病センター研究所 副所長
2007~2010年 国立循環器病センター 研究所長
2010~2015年 独立行政法人 国立循環器病研究センター 理事・研究所長
2015年~ 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 理事・研究所長

受賞歴／英国内分泌学会 Asia and Oceania Medal、武田医学賞、国際肥満学会 Wertheimer Award、日本学士院賞、慶應医学賞 など
所属学会／日本内分泌学会、日本生化学会、日本肥満学会、日本循環器学会、米国内分泌学会 など
専門分野／生化学・内分泌学

次回は

京都大学大学院医学研究科
メタボリックイノベーションセンター
特任教授

中尾一和 氏へ
ハトタッチします