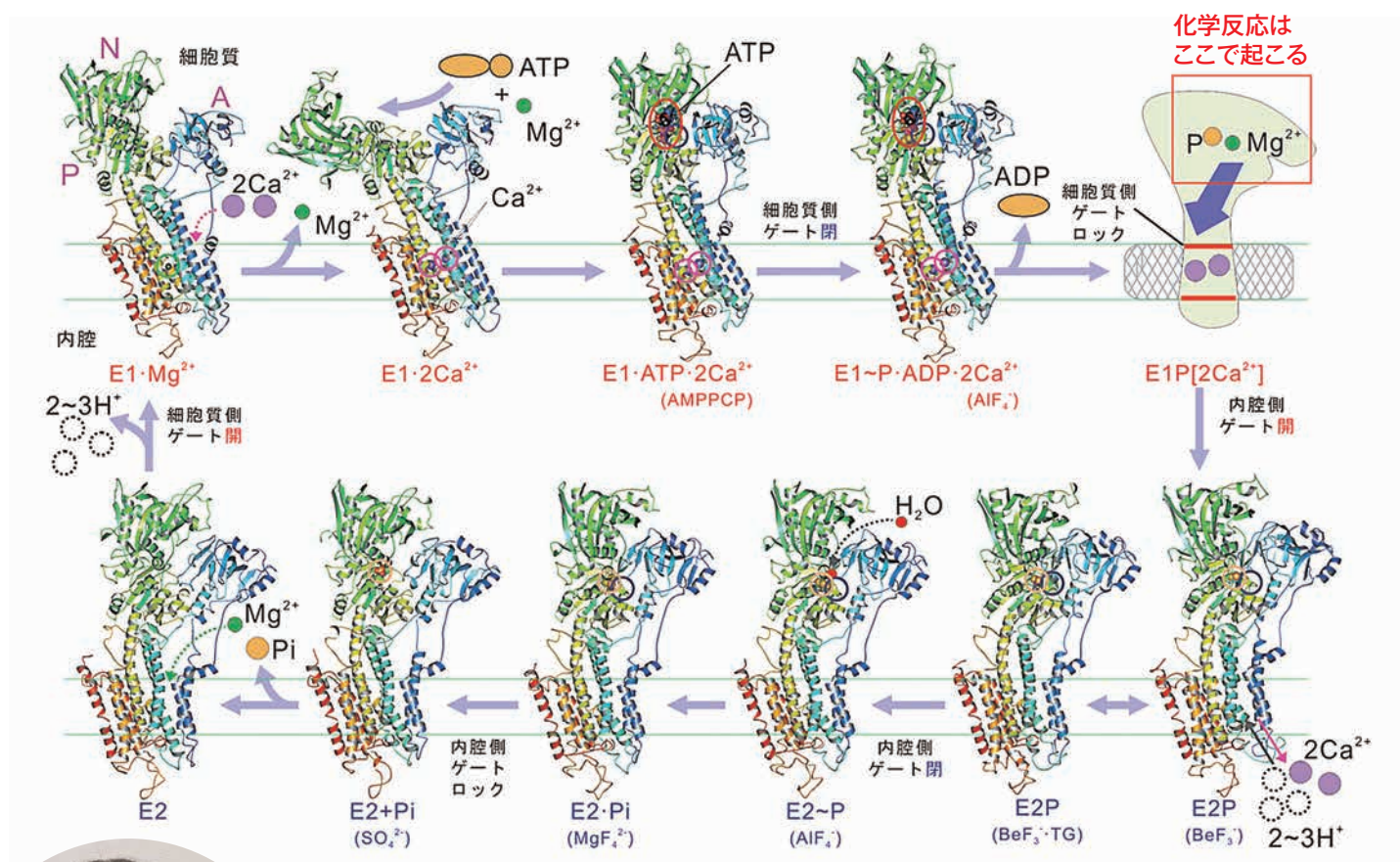


対談 「どうして構造はそうなっているんだ」を  
究めるのが自分の科学者としての  
使命なのだと思います。



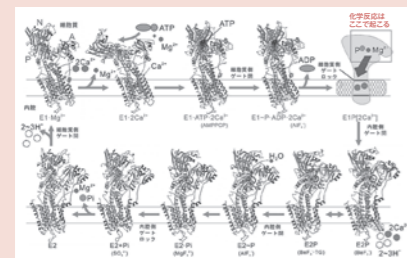
東京大学  
分子細胞生物学研究所 教授

豊島 近 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

【表紙図版】  
東京大学分子細胞生物学研究所 教授 豊島近氏 提供



結晶構造解析でCa<sup>2+</sup>ポンプの原子モデルは得られた…  
だがそれだけでは、メカニズムは理解できない!

**CONTENTS**

**1 EYES**  
濃度勾配に逆らうようにして運ばれていくイオン  
その担い手「イオンポンプ」のしくみを詳細に説明

**3 LF対談**  
東京大学  
分子細胞生物学研究所 教授  
**豊島近氏** / **岸本忠三** 理事長  
「どうして構造はそうなっているんだ」を  
究めるのが自分の科学者としての  
使命なのだと思っています。

**7 “解体新書” Report**  
生命科学のフロンティアその⑥  
クマムシはなぜ放射線にも強いのか

**10 LF高校生事業**  
出前授業レポート

**11 LF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～」

**13 LFセミナー**  
「ワクチン、アジュバント開発研究の最前線」

**15 LF新適塾**  
創薬、難病治療、脳……  
若い参加者たちが先端研究の話に熱中

**16 LFフォーラム**  
毎月1回、知的好奇心向上と  
相互の交流の場になっています

**17 Information Box**  
2016年度 岸本基金研究助成 授与者一覧  
「専門実務セミナー」開催  
セミナー／フォーラム／新適塾

**Relay Talk**  
国立研究開発法人  
医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長  
**米田悦啓** 氏

# 濃度勾配に逆らうようにして運ばれていくイオン その担い手「イオンポンプ」のしくみを詳細に説明

## 結晶構造解析技術を確立し、 原子レベルの反応を3次元的に捉える

細胞の内側にも外側にも各種のイオンがあります。では、その濃度はというと、細胞の内外で大きくちがっています。たとえば、カルシウムイオン(Ca<sup>2+</sup>)では、細胞外の濃度は細胞内の1万倍ほど、またナトリウムイオン(Na<sup>+</sup>)ではおなじく30倍ほど高く、逆にカリウムイオン(K<sup>+</sup>)では細胞内が細胞外より20倍ほど高くなっています。こうしたイオンの濃度のちがいは、生体のエネルギー源として利用されたり、またイオンの流入が神経伝達に利用されるなどしています。つまり、細胞内外でイオン濃度にちがいはあることは、生物が生きる上でのとても大切な基盤といえるのです。

通常、イオンは濃度の高いほうから低いほうに流入します。この一方のみでは濃度のちがいはなくなってしまうはず。そうならず、細胞の内外で各種イオンの濃度差がおおむね一定に保たれるのはどうしてでしょう。そこには、イオンが濃度の低いほうから高いほうへと濃度勾配に逆らうように運ばれるしくみがあるのです。

このしくみの担い手が、生体膜にある「イオンポンプ」とよばれるタンパク質群です。一般的に「ポンプ」とは水などを汲み上げて運ぶ機械を指しますが、イオンポン

プはイオンを汲み上げて運ぶタンパク質でできた微小な機械といえます。

たとえば、Ca<sup>2+</sup>を濃度の低い細胞内(細胞質側)から濃度の高い細胞外(小胞体内腔側)へと汲み出すタンパク質群は「カルシウムポンプ(Ca<sup>2+</sup>ポンプ)」あるいは「Ca<sup>2+</sup>-ATPase(ATP水分解酵素)」とよばれます。また、Na<sup>+</sup>やK<sup>+</sup>を汲み出すタンパク質群は「ナトリウム-カリウムポンプ(Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプ)」あるいは「Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase」とよばれます。

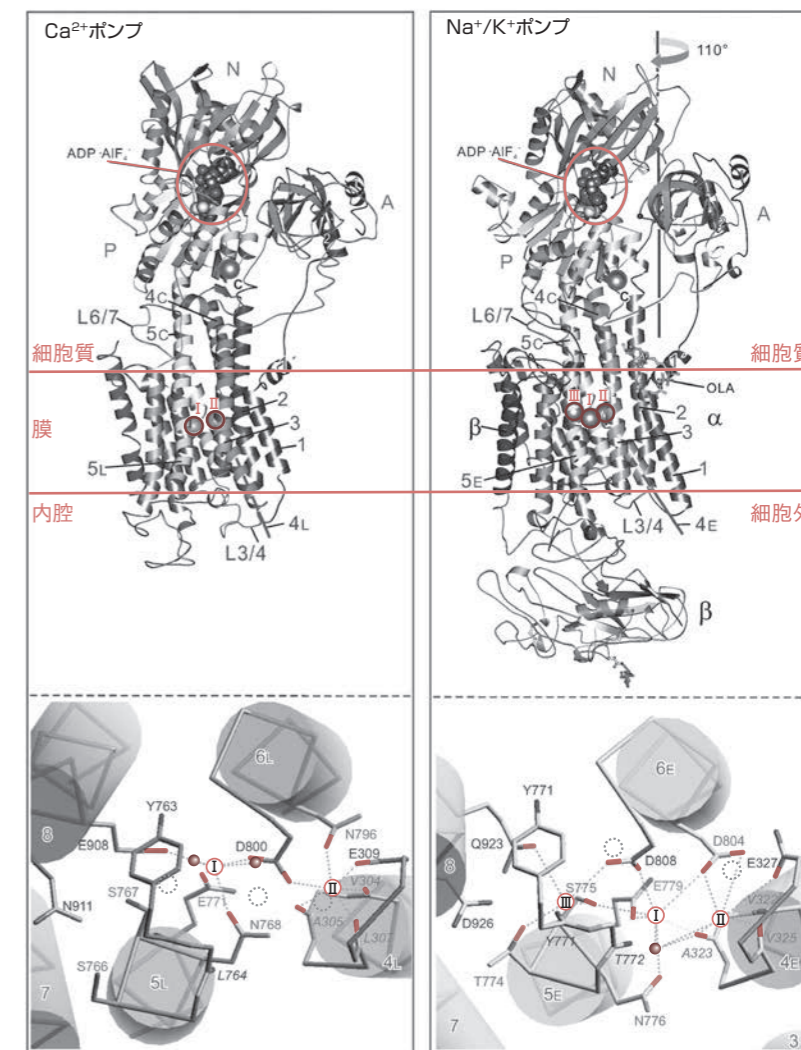
Ca<sup>2+</sup>ポンプとNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプには共通して、イオンが結合したあとに、アデノシン三リン酸(ATP)によりポンプタンパク質がリン酸化され、それがさらに分解されるというプロセスがあります。この一連のプロセスを通じて、イオンは濃度勾配に関係なくいつも一定の方向に運ばれます。

このような複雑なイオンポンプのしくみを詳細に解明しようと挑んできたのが、今回の対談に登場していただく豊島近氏です。豊島氏は1980年代後半の留学時代、電子顕微鏡を用いてアセチルコリン受容体タンパク質のチューブ状結晶構造を3次元的に解析する技術を確立しました。

さらに、開発したチューブ状結晶構造解析技術の確認のため、新たな対象としたのがCa<sup>2+</sup>ポンプでした。電子顕微鏡での解析技術などを高める一方で、圧倒的に情報量の多いX線結晶解析に適した結晶化法の開発にも取り組みました。そして2000年、兵庫県にある大型放射光施設「SPring-8」にて、Ca<sup>2+</sup>ポンプの構造を原子レベルで明らかにしたのです。豊島氏はその後もCa<sup>2+</sup>ポンプ、さらにNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプの反応サイクルの中間段階の各構造を相次いで決定し(表紙や右図の構造モデルはその一例)、これらイオンポンプの反応サイクルの全体像を示しました。

30年以上にわたり一貫してこれら2つのタンパク質の構造解析に取り組んだ豊島氏の貢献により、濃度勾配に逆らうようにしてイオンを運ぶ生体内ポンプのしくみが、原子構造に基づいて詳細に理解されるようになりました。また、イオンポンプは生命機能の維持に重要な役割をもっていることから、しくみの詳細な解明が医療応用につながるものと期待されており、豊島氏自身、医療応用を視野に入れた研究にも取り組んでいます。

Ca<sup>2+</sup>ポンプとNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプの結晶構造



上段は、Ca<sup>2+</sup>ポンプとNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプの結晶構造。中心部はともに、3つの細胞質ドメイン(A、N、P)と10本の膜貫通ヘリックスから成る。Ca<sup>2+</sup>ポンプではCa<sup>2+</sup>2個(IとII)が結合する。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプではNa<sup>+</sup>3個(I～III)(またはK<sup>+</sup>2個)が結合する。下段は、イオン結合部位の詳細。点線円は、Na<sup>+</sup>とCa<sup>2+</sup>の結合位置のちがいを示したものの。赤は、イオンの配位に関係する酸素原子を示す。●は水分子を示す。

# 「どうして構造はそうなっているんだ」を 究めるのが自分の科学者としての 使命なのだと思います。

## タンパク質の結晶構造解析を 確立するため米国そして英国へ

**岸本** ● 豊島先生は30年近く、カルシウムポンプ(Ca<sup>2+</sup>ポンプ)のご研究を続けてこられました。ご研究につながる第一歩はどんなものでしたか。

**豊島** ● 大学の物理学科3年生の時に夏休み学生実験というのがあって、江橋節郎先生の研究室に行き、英国留学から帰ってきた若林健之先生(現・帝京大学理工学部教授)にお会いしました。そこで、電子顕微鏡で筋肉フィラメントの構造やそのカルシウムによる制御などが目で見えると。「これはすごいな」と思って、大学院に進みました。

**岸本** ● その後、電子顕微鏡で膜タンパク質を見るため留学されたんですよね。

**豊島** ● はい。スタンフォード大学のナイジェル・アンウインの研究室に行きました。そのころ「氷包埋法」がまっとうに出来るのは、世界で1、2か所でした。試料を氷に埋めて染色せずに観察する技術です。

**岸本** ● 京都大学の藤吉好則先生(現・名古屋大学細胞生理学センター長)なども研究で使っていますよね。

**豊島** ● そうです。まさにその技術の走りでした。そこでアセチルコリン受容体のチューブ状の結晶構造を解析する手法の開発を始めました。

**岸本** ● その後、アメリカからイギリスのケンブリッジに移られたんですよね。

**豊島** ● はい。ジェームズ・ワトソンやフラン

シス・クリックもいたMRC分子生物学研究所に行きました。せっかく開発できたチューブ状結晶構造の解析技術を他のタンパク質でも確かめたいといった思いがありました。そんなとき、隣の研究室にいた米国人ポスドクのデビッド・ストークス(現・ニューヨーク大学教授)がCa<sup>2+</sup>ポンプのチューブ状結晶をもっていて、「よし、これを解析してみよう」となりました。それがCa<sup>2+</sup>ポンプの研究を始めたきっかけです。

## 脂質を含んだCa<sup>2+</sup>ポンプ 世界初の3次元結晶化

**岸本** ● 留学時期は1980年代後半あたりですね。研究の状況はどうでしたか。

**豊島** ● 当時は膜タンパク質を結晶化するときは脂質は不均一だから除かなければならないというのが常識だったんです。高名なノーベル賞受賞者がそう主張していた。ところが、脂質を除いてしまうとCa<sup>2+</sup>ポンプの活性はなくなってしまいますから、そんなことできないのは明らかでした。

**岸本** ● イオンポンプは脂質のなかに浮いているようなものなんでしょう。

**豊島** ● そうなんです。結局、2000年に、脂質があってもX線結晶解析は可能であることを示せたのですが、脂質が存在する状態で膜タンパク質を3次元結晶化できたのは世界初でした。電子顕微鏡レベルの目茶目茶薄い3次元結晶を巨大化し、SPRING-8の強力なX線で解析に成功したのです。成果は「ネイチャー」の

表紙にもなり、「SPRING-8から大きな成果」という見出しもついて、ちょっと驚きました。

**岸本** ● 豊島先生は2016年にスウェーデン王立科学アカデミーから「アミノフ賞」が贈られたのですよね。

**豊島** ● まさにその受賞理由の1つが「リン脂質を利用した膜タンパク質の結晶化技術の開発」だったんです。

**岸本** ● その話、どうして脂質が付いているタンパク質を結晶化できるんですか。

**豊島** ● 水の実効濃度を下げて、タンパク質が並ばないとられないという状況をつくってやるという基本は同じです。ですが、脂質は二重膜を作るわけですから、タンパク質の並び方には大きな制限がきます。タンパク質の並び方の自由度を下げるという意味ではプラスに働くはずなんですけど。

## イオンポンプのしくみは 「ポンプ」そのもの

**岸本** ● Ca<sup>2+</sup>ポンプは実際どのような構造をしていて、どう働くのですか。イオンチャネルとのちがいは。

**豊島** ● イオンチャネルは膜を貫通する“穴”なのですが、イオンポンプはまさにマイクロの“ポンプ”なんです。イオンポンプには細胞質側と小胞体内腔側にそれぞれゲートがあって、細胞質側のゲートが閉まってから内腔側のゲートが開くことで、Ca<sup>2+</sup>を濃度勾配に関係なく細胞質側か



東京大学  
分子細胞生物学研究所 教授  
LF 対談 豊島 近 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

ら内腔側へと輸送できるんです。その後、内腔側のゲートが閉まってから細胞質側のゲートが開いて、元の状態に戻ります。

**岸本** ● ほお。細胞質側のゲートと内腔側のゲートが順に開いて、Ca<sup>2+</sup>が輸送されるという過程を、もうすこし詳しく説明していただくとうなりますか。

**豊島** ● ちょっと難しくなりますが、まず、細胞質の方から2個のCa<sup>2+</sup>がやって来てポンプタンパク質に結合します。これにより「細胞質側のゲートを閉める」というシグナルが送られます。それで、ATPの3つ目のリン酸がタンパク質に渡されます。その結果、ADメイン(領域)という部分が傾きM1というヘリックス(らせん構造)が引っぱり上げられて、丸太でつかえ棒されるみたいにゲートが閉められるのです。

**岸本** ● 内腔側のゲートのほうは……。

**豊島** ● ポンプとして機能するための最小限の動きというのは、M4という2個目のCa<sup>2+</sup>を結合したヘリックスが内腔側に押し下げられ、Ca<sup>2+</sup>を押し出すことです。それが「マイクロのポンプ」と言ったことの意味なんです。この機構は複雑です。先ほど、ATPの結合でADメインが傾いていいましたが、傾く結果、このドメインを回転させようという力が

働くんですね。それでADメインは実に110°も水平に回転します。その回転で、M4ヘリックスが組みこまれているPDメインが押し下げられ、M4ヘリックスも押し下げられ、というふうになります。信じられないくらい大きな構造変化です。内腔側には、細胞質側にあったつかえ棒のようなものはありません。

**岸本** ● とても複雑ですね。それと、そのように構造が変わっていくということは当然エネルギーが必要になりますね。エネルギーはどこからあたえられるのですか。

**豊島** ● 基本的に、ポンプを動かしているのは熱エネルギーです。

**岸本** ● ATPがポンプを動かすエネルギーをあたえているのではないのですか。

**豊島** ● そのように思われるのは当然だと思います。でもATPのエネルギーは単に“辻褃合わせ”をしているだけのようなんです。

**岸本** ● 辻褃合わせっていうのは……。

**豊島** ● たとえば、細胞外のCa<sup>2+</sup>濃度は細胞内の1万倍にもなりますが、その差はATPの加水分解によって放出されるエネルギーがないと生じえないということです。イオンポンプという機械を動かすのは熱エネルギーだけれど、イオンの濃度差を保つためにはATPのエネルギーが必要なのです。

## Ca<sup>2+</sup>ポンプとNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプは 似て非なるもの

**岸本** ● 豊島先生はCa<sup>2+</sup>ポンプのほか、ナトリウム-カリウムポンプ(Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプ)の構造解析もしてられました。この2つはかなりちがうのですか。

**豊島** ● 一見そっくりですよ(YES 2頁の図版を参照)。でも、Ca<sup>2+</sup>ポンプでは2個のCa<sup>2+</sup>が結合するのに対して、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプでは3個のNa<sup>+</sup>がイオンタンパク質に結合するわけです。

構造が解けるまではCa<sup>2+</sup>ポンプとNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプのアミノ酸配列は似ているので、Ca<sup>2+</sup>もNa<sup>+</sup>も2個目まではほぼ同じように結合するのだろうとみんなが思っていました。きっとNa<sup>+</sup>の3個目のサイトだけが特別なだろう、と。

ところが、Ca<sup>2+</sup>ポンプとNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプでは、まるでちがっていました。

**岸本** ● どういうことですか。

**豊島** ● Ca<sup>2+</sup>ポンプとNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプとは、それぞれのイオン、つまりCa<sup>2+</sup>またNa<sup>+</sup>の結合位置が大きくちがっていたんです。

Ca<sup>2+</sup>ポンプについては、結合する2個のCa<sup>2+</sup>の位置は、M4、M5、M6と呼ぶ3つの



とよしま ちかし  
**豊島 近氏**  
●東京大学分子細胞生物学研究所 教授

1954年秋田県生まれ。78年東京大学理学部卒、83年同大学院理学系研究科物理学専攻博士課程終了。84年同大学理学部物理学教室助手、86年米国スタンフォード大学細胞生物学教室博士研究員、88年英国MRC分子生物学研究所研究員、89年理化学研究所・国際フロンティア研究員、90年東京工業大学理学部助教授を経て、94年より東京大学分子細胞生物学研究所教授。同研究所附属高難度蛋白質立体構造解析センター長。専門分野は構造生物学。2000年にイオンポンプタンパク質のX線結晶構造解析に世界で初めて成功。その後、カルシウムポンプとナトリウムポンプの反応中間体を次々と結晶化し、能動輸送機構の原子構造に基づく理解を可能にした。受賞は朝日賞、山崎貞一賞、紫綬褒章、上原賞、Gregori Aminoff賞、武田医学賞ほか。米国科学アカデミー外国人会員。

ヘリックスの真ん中あたりになります。ところが、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプでは、3個のNa<sup>+</sup>は、M5ヘリックス側に大きく寄っていて、しかも非常に近接して置かれていました。それには当然意味があるわけです。

### 大きさ、並び方、傾き イオン選択性の要素は多様

**岸本** ● Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプというのは、Na<sup>+</sup>もK<sup>+</sup>もどちらも扱うわけですか。

**豊島** ● はい、そうです。

**岸本** ● だとすると、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプでは、なにをもってして、Na<sup>+</sup>を扱うときとK<sup>+</sup>を扱うときに分けられるのですか。つまり選択性はどうやって生まれるのかと。

**豊島** ● Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプは本質的にNa<sup>+</sup>のポンプで、Na<sup>+</sup>を運ぶ方向には厳密にNa<sup>+</sup>だけを運びますが、逆方向にはK<sup>+</sup>だけでなくNa<sup>+</sup>や他の1価の陽イオンも運びます。Na<sup>+</sup>とK<sup>+</sup>の半径はほんの少し(0.3Å)しかちがわないのですが。

**岸本** ● すると、イオンポンプによるイオンの選択性は、イオンの大きさのちがいでよって生じるわけですか。

**豊島** ● 大きさは当然、選択性の要素になります。ですが、熱エネルギーでタンパク質は大きく揺らいでいるのでその差を見分けるのは難しいはずなんです。まずは揺らぎを減らす工夫が必要で、Na<sup>+</sup>の結合サイトがM5側に大きく寄っていたのはそのためです。

でも、もっと大事そうなのは電気的な力

のです。何重もの仕掛けがあることがわかって感動しました。

**岸本** ● 選択性の要素はさまざまなのですね。

### 心筋Ca<sup>2+</sup>ポンプの制御機構 医療分野にも貢献したい

**岸本** ● 医療との関連では、どんな研究が進んでいるのですか。

**豊島** ● 重要な研究のひとつは、心筋のCa<sup>2+</sup>ポンプにおけるフォスフォランバンの機能解明です。フォスフォランバンはCa<sup>2+</sup>ポンプの作用を制御するタンパク質で、普段はポンプの作用をある程度だけ抑えるといった働きをしています。けれども、フォスフォランバンはリン酸化するとCa<sup>2+</sup>ポンプから外れ、その結果、心筋のCa<sup>2+</sup>ポンプはフル回転するようになります。つまり、フォスフォランバンのやっていることは、Ca<sup>2+</sup>ポンプがフル活動しなければならぬときのために“ため”をつくっているようなものです。

フォスフォランバンが発現しすぎて、Ca<sup>2+</sup>ポンプによるCa<sup>2+</sup>の出し入れがうまくいなくなるのが心不全になると起きると言われています。ですのでフォスフォランバンを結合できなくさせれば心筋でのCa<sup>2+</sup>の出し入れは正常になるわけです。

「じゃあ、どうやってフォスフォランバンはCa<sup>2+</sup>ポンプに結合しているんだ」というのが次に取り組むべき課題です。

### 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、米国科学アカデミー外国人会員。



**岸本** ● 豊島先生は基本的な原理を解明しつづけてきたから、応用的な研究についてはどう考えているのかなと思っていました。

**豊島** ● 基礎的な研究だけでいいとは思わないですね。もちろん、基礎は基礎で「自分がやらなかったらだれがやるんだ」と感じます。でも、やっぱり役に立つこともやりたいと思いますね。

### 構造の意味を考える研究

**岸本** ● Ca<sup>2+</sup>ポンプやNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプについての研究は豊島先生が独走状態ですか。  
**豊島** ● たしかに2004年ごろまでは独走していました。でも、いまはデンマークの研究グループと熾烈な競争を続けています。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプの研究のほうも同じような状況です。

**岸本** ● 先生のお話を聞いていると、しくみがみんなわかったような気になりますが、まだわからないことがあって競争が続いているわけですか。

**豊島** ● ええ、そうです。ただし、デンマークの研究グループと私たちのグループでは、

研究への心構えのようなものがかかりちがいます。たとえば論文の書き方でも、彼らは「こういう構造を解析できました」と書いて終わりです。

私は本当のサイエンスはそこから先だと思うんですよね。「得られた構造にどういう意味があるのか」を考えないといけません。

**岸本** ● それは、よく先生が、構造が見えても「わかった」とは言えないとおっしゃることですかね。

**豊島** ● そのとおりです。彼らは「進化の過程によって、こういう構造になった」で済ませようとします。私は「どういう進化の圧力があつたから、その構造になったのか」まで考えて解明していきたいと思うんです。

**岸本** ● 頭を使うということですか。

**豊島** ● ええ、「どうして構造はこうなっているんだらう」と考え続けることです。

たとえば、Ca<sup>2+</sup>ポンプでは、2個目のCa<sup>2+</sup>の結合なしにはリン酸化は起こらないのですが、ではそのシグナルとは、つまりリン酸化反応の活性化シグナルとはなんだろうと何年も考えてきました。その答えがようやく見えてきたように思うんです。

**岸本** ● 何年も、ですか。どんなことを考えて、どんな答えが見えてきたんですか。

**豊島** ● Ca<sup>2+</sup>ポンプは どうしてNa<sup>+</sup>を結合できないのだから、と。2個目のCa<sup>2+</sup>をNa<sup>+</sup>に置き換えたら何が起るのだからと考えました。実験的に置き換えるのは無理ですが、量子化学計算で理論的に予想することはできます。それで実際に計算してみたら、予想に反して大きく壊れるわけではなくて、M4ヘリックスの傾きが変わったのです。驚いたことに、それはNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプでまさに起こっていたことなんです。

では、どうしてそうなるのか。Ca<sup>2+</sup>を結合するために、Ca<sup>2+</sup>ポンプでは実に7個の酸素原子がCa<sup>2+</sup>を取り巻いています。この酸素原子は負の電荷を持っていますから、その間の反発があるわけで、Ca<sup>2+</sup>が結合してそれを中和するから構造が保てるわけです。Na<sup>+</sup>だと大きさはCa<sup>2+</sup>と一緒にですが、1価ですから反発の方が大きいんですね。D800のカルボキシル基の酸素とA305のカルボニル基の酸素の間の反発でM4が傾くんですね。

それでは、Na<sup>+</sup>もなかったらどうなるか。反発が大きすぎて、M4はCa<sup>2+</sup>を結合したときの位置には来れないはずなんです。そうすると、M4ヘリックスは細胞質ドメインの1つPDメインに組み込まれていますから、先ほどのNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプの時と同じで、3つの細胞質ドメインは正しい配置をとれない。だからリン酸化反応は進まない、というわけです。なんだそんなこと当たり前じゃないか、という気になります。

**岸本** ● 先生がされているような、本質を究めていく研究が継続的に続けられるということが大事だと思います。

**豊島** ● 私も本当にそう思います。たった2つのタンパク質ですが、そこで見えてくるのは結局、タンパク質はこうやって動いているんだという共通原理です。それは構造に書いてあるはずなんです。自分の関心は、やはり「どうして構造はそうなっているんだ」にあります。それを究めるのが科学者としての自分の使命だと思っています。

**岸本** ● 今日はありがとうございました。

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67

## クマムシはなぜ放射線にも強いのか

勇ましい名前にも関わらず、ユーモラスな歩き方で人気があるクマムシ。どこにでもいるが、とても小さくて肉眼では見つけるのが難しいから実物を見たことのある人は少ないだろう。高低温、高压、真空、乾燥、放射線など過酷な環境にも耐えることができるので「最強の生物」とも言われる。そのクマムシの放射線にも強い秘密がわかったという。東京大学に國枝武和さんを訪ねた。



國枝さんの研究現場は、東京都文京区本郷にある東大理学部古い建物の地下にある。廊下に所せましと置かれた器物をすり抜けた奥の狭い部屋に顕微鏡が並んでいる。飼っているクマムシを顕微鏡でのぞかせてもらった。

國枝さんが取り出したシャーレの中に、何やら細かい点々が見える。「これが茶色いヨコヅナクマムシ。数百匹はいるでしょうか。私の主な研究対象です」

クマムシは4対8本の肢を持つ動物で、世界には1200種もいる。ムシという名前がついているが昆虫でもエビ、カニの類でもない。

歩き方が極めてゆっくりなところから緩歩動物と呼ばれる仲間だ。基本的に水の中で生活しており、川や海などのほか、陸の上でもコケや土にたまった水滴の中にいる。

「コケにいるようなクマムシは、乾燥すると「乾眠」という干乾びた状態になります。この状態では生命活動も止まっていますが、死んだわけではなく水を与えられると生き返ります。潜在生命(クリプトビオシス)という言い方もされます。ネムリユスリカ(注)の幼虫とかホウネンエビの卵なども同じような状態になります。ただ、それらは卵や幼虫などライフサイクルの一時期だけで可能ですが、クマムシの場合はい

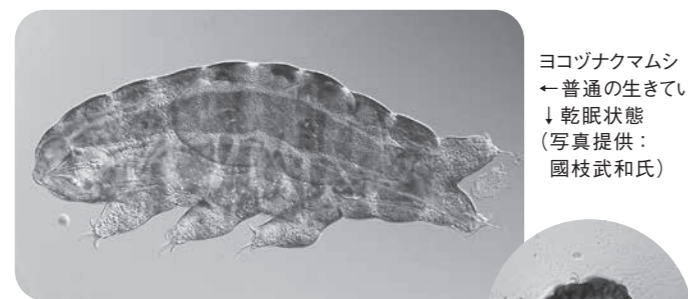
つでも乾眠できます」

クマムシの強さは乾燥状態でとくに発揮される。普通の生きた状態では40℃程度で死んでしまう。

「クマムシは乾燥状態から水で生き返る時間が短いのも特徴です。10分もたてば動き出すので、小学校とかでのデモンストレーションにもうってつけです。子供たちは大喜びしますよ」

10年ほど前までは知る人ぞ知るマニアックな生き物だったクマムシは、テレビやネットでの紹介から学校の先生たちにも評判になり、教材としての人気も高まっているのである。

乾燥状態のクマムシの強さは19世紀からわかってはいたが、國枝さんがクマム



ヨコヅナクマムシ  
←普通の生きている状態と  
↓乾眠状態  
(写真提供：國枝武和氏)

●クマムシ  
ケシ粒ほどの小さなムシ(0.1~1.2mm)だが、昆虫ではない。4対8本の肢を持ち、のっそり歩くので緩歩動物(分類学上の門)と呼ばれる。歩きざまがクマ(熊)のように見える。昔、ドイツで発表されたクマムシに関する最初の論文で「小さい水クマ」と名付けられた。いろいろな種類のクマムシが、地球のいたるところ(深海から南極)にいる。身近では堀にこった干乾びたコケにもいる。乾燥すると「樽」状に身を締めて潜在生命(乾眠状態)となる。



(注)ネムリユスリカについては、LF74(2015年2月発行)の「生命科学のフロンティア61」で紹介されています。



クマムシの研究者たち  
左から、堀川大樹氏、  
國枝武和氏、橋本拓磨氏

シの研究をすることになったのはなぜか。

「生命はモノからできていますが、ではどうやったらモノから生命を再構成できるかという全くわかっていません。この謎に迫りたいと思ったのは20年近くも前、博士号をとった頃です。とはいうものの、具体的な研究手順は思いつきませんでした。それから数年後、本屋で変な生き物の本を見つけたのですが、その時一緒にいた女性(現在の妻)がクマムシのことを教えてくれたのです。乾燥したクマムシはモノみたいなものですが、水で生き返るといいます。そこに生命合成のヒントがあるのでは、と単純に考えたのです。そこでいろいろ調べてみましたが、クマムシに関しては新種の発見など分類学的な研究が多く、分子生物学的な研究はほとんどやられていませんでしたね」

そこからスタートしたクマムシ研究で、「クマムシは他の生き物とはどうも違っていい」と國枝さんは考えるようになった。幼虫が乾燥に強いネムリユスリカの場合、トレハロースという糖の一種がたくさん含まれており、水の代役を務めていることがわかっている。クマムシも同じ仕組みではないかと思われてきたがトレハロースはあまり溜まらないことがわかってきた。植物の種子が乾燥に耐える時に特殊なタンパク質(LEA)が関わることがわかっており、クマムシもそのせいかと思われたが、それでもなさそうだったのだ。

「LEAは普通のタンパク質と違って加熱しても固まりません。そこでクマムシをす

りつぶして熱をかけ、固まらずに残ったタンパク質を分析してみました。そうしたら驚いたことにLEAの代わりにCAHS(カーズ)とSAHS(サーズ)と名付けた2種類の全く新しいタンパク質が発見されたのです。CAHSは細胞の中、SAHSは細胞の外に存在しているので、乾燥時にそれぞれ場所で生体分子を守っているのでは、と考えています。3年ほど解析を追加して論文発表は2012年になりました」

この発見から、クマムシは独自の生命保護メカニズムを持っている、と國枝さんは確信を強めた。クマムシの体内にはいろいろなタンパク質が含まれているが、この2つのタンパク質は量的にも多く、トップテンに入る。他の生き物では見つからない。國枝さんはヨコヅナクマムシを調べているが、ほかの種類のクマムシでも持っているものもある。

「CAHSについて細かく調べると、ミトコンドリアの中には入っていないようです。ミトコンドリアには、似た性質の別のタンパク質が存在しましたので、MAHS(マーズ)と名付けました。クマムシだけの特異な仕組みになっているようです」

こうした特異なタンパク質の研究と並行してヨコヅナクマムシのゲノム解析が国立遺伝研究所などと協力して進められた。その結果、クマムシ固有の遺伝子がたくさん含まれていることがわかってきた。

そこで國枝さんが考えたのは「クマムシに固有のタンパク質群が、それぞれにい

ろいろな生体分子を守るのではないか」という発想だ。クマムシは乾燥だけでなく放射線に非常に強いことはすでにわかっていて、しかも、乾燥していても強いことを10年ほど前に堀川大樹さん(当時北海道大学、現在慶応大学)らが見つけていた。放射線はDNAを切断する。直接切断することもあるし、いったん水の分子に作用して出てきた活性酸素によって間接的にDNAを壊すこともある。乾燥すれば水がなくなるから放射線に強くなって当然だが、クマムシの場合は水があっても乾燥状態とほぼ同じくらい強い。これはなぜか。何か特別な仕組みがあるのではないかと、言われてきた。

國枝さんたちは、DNAにも固有の保護タンパク質があって放射線から守っているのではないかと、と考えて調べた。すると、クマムシにしかないタンパク質が見つかったのである。國枝さんたちは、これにDsupという名前を付けた。Dは損傷(Damage)、supは抑制(suppressor)という英語に由来する。DNAの周りにDsupがくっついていて、放射線からDNAを守っているようなのだ。

論文はゲノム情報とともに2016年秋に発表されて注目を集めた。



國枝 武和(くにえだ たけかず)氏  
1971年東京生まれ。東京大学薬学部卒。同大学院薬学系修士、博士課程を経て薬学博士。スイスのパーゼル大学の博士研究員、東京大学博士研究員を経て、2007年から東京大学大学院理学系研究科助教。2004年からクマムシの研究を開始。専門は極限生物学。クマムシゲノム解読の研究代表者。



研究室でクマムシの3Dモデルを持つための記念撮影

「DsupにDNAを守る能力があるのか調べようと思ったのですが、クマムシの遺伝子を操作する技術がまだなく、機能の解析は困難でした。そこで遺伝子操作の容易なヒトの培養細胞を使うことにしました」

Dsupというクマムシに特有のタンパク質をつくるDNAをヒトの培養細胞に組み込み、Dsupを合成するようにさせたのである。そしてDsupをつくる培養細胞とつくりたい培養細胞に放射線(エックス線)を照射し、比較してみた。

「その結果、Dsupをつくらぬ細胞は放射線でDNAがズタズタに切れますが、Dsupをつくる細胞ではDNAの切断量がほぼ半分に減りました。普通の細胞なら全部死んでしまうような放射線量(4グレイ=ヒトの半数致死量)でも、Dsupがあると生き残って増える細胞があるのです。照射後10日ぐらい経つと差がはっきり出ます」

Dsupがあると、なぜ放射線への耐性ができるのだろうか。

「Dsupは活性酸素からDNAを守っていると考えられます。放射線の代わりに過酸化水素という一種の活性酸素で実験したところ、やはりDsupによるDNAの保護効果が認められました。DsupはDNAにべたべたくっついているので、活性酸素がDNAにあたって切断するのを防いでいるのではないかと推察しています」

國枝さんはいま、分子間力顕微鏡という装置で、DsupがDNAにくっついている現場を直接見ようと研究を続けている。

Dsupに関する論文はネイチャー・コミュニケーションズに発表され、ネイチャー本誌やサイエンス誌でもニュースとして取り上げられたことで反響は非常に多かったそうだ。とくに海外のメディアの関心が高く、BBCやウォールストリート・ジャーナル紙など多くの取材があった。研究者からの反応も高く、実験材料(Dsupをもつ乾燥クマムシやDNA)の提供依頼も多数あったそうだ。

クマムシは乾燥などのストレスには強いが、飼って増やすのはなかなか大変な生き物。國枝さんが実験材料に用いているのはヨコヅナクマムシで、乾燥にとてつもなく強く、放射線にも強い。

クマムシの多くの種類は急速に乾燥させると死んでしまうが、ヨコヅナクマムシは平気である。ヨコヅナクマムシは札幌の道端のコケから採集され、飼育・増殖されるようになった。ヨコヅナというのは学名ではなく和名で、飼育系を構築した堀川さんが相撲好きだったためとか。

他にクマムシがよく見つかると思われるのが実は下水処理場。和名でゲスイクマムシと名付けられている種がいるそうだ。ゲスイクマムシは飼育すると爆発的に増えるがストレス耐性は全くないというから面白い。

「ゲスイクマムシは乾燥することのない環境にいるのでエネルギーを子孫を増やすために投入、一方のヨコヅナクマムシは頻りに乾燥する環境にいるので、エネルギーをストレスに耐えるために使うように進化したのだろう、と思っています。耐性が強いクマムシを飼うのが難しい(増えにくい)のは

仕方ないことかもしれません」

ところで、ヨコヅナクマムシの放射線耐性は人間に応用できるのか。もちろん、すぐできる話ではない。

「遺伝子操作でDsupをヒトに導入することは技術的にも倫理的にもできません。それとDsupを組み込んだ培養細胞の場合も、一部の細胞は生き残りますが残りのほとんどの細胞は死んでしまっていると考えています」

放射線に強いヒトの創造はまだ夢の話。國枝さんもすぐにヒトに応用できるとは考えていない。

「クマムシには遺伝子が2万個ほどあり、そのうちの約8000個がクマムシ特有のもので、Dsup以外にも放射線耐性に関係のある遺伝子も沢山あるでしょう。クマムシの遺伝子を改変することはまだできませんが、特定の遺伝子の働きを抑える(ノックダウン)ことはできるようになったので、未知の遺伝子の新しい機能を解明する途は拓かれたと言えます。Dsupは放射線からDNAを守りますが、乾燥に耐えるためには、DNAだけでなく細胞内のタンパク質、脂質膜などいろいろな成分を守る仕組みが必要で、全体として強くなっているはず。その仕組みの全容をつかみたいですね」



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。毎日新聞元編集委員、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。

出前授業レポート

高校生事業の一環として、大阪府立豊中高等学校、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)

「地震 ～建造物の耐震性について～ 日本の建築物の耐震設計」

日時/2016年9月5日(月)14:10~16:00 講師/阿波野昌幸氏(近畿大学建築学部 建築学科・教授) 参加者/高校生11名、教師1名



阿波野昌幸氏

阪神淡路大震災(1995年1月17日)で、1981年の新耐震設計法の導入以前の建物の多くが大被害を受け、倒壊したのも多くありました。直近では2016年4月14日の熊本地震で熊本県と大分県に甚大な被害が出ています。震度7の地震が4月14日夜(前震)と16日の未明(本震)に発生しています。震度7以上の地震が連続して発生するのは異例のことでした。

日本における建築物に対する耐震規定は地震被害に対する調査・研究とともに整備されて現在に至っています。現状の耐震規定は世界の中でも高いレベルにあります。

先生は一般の建築物、超高層建物、免震建物など長年にわたる数多くの大規模建築物の構造設計の経験を踏まえ、実務設計を見据えた構造計画・構造設計に関わる研究をされています。

「重力波の発見から見えてくる新しい物理」

日時/2016年9月6日(火)15:20~16:50 講師/田中真浩氏(京都大学大学院理学研究科物理学 宇宙物理学専攻・教授) 参加者/高校生176名、教師8名



田中真浩氏

重力波100年目の証明:100年前アインシュタインがその存在を予言しましたが、長年見つけることができず、「最後の宿題」といわれていました。それをアメリカの研究チームが2016年2月11日、アメリカのLIGO計画で建設された重力波検出器で直接観測に成功しました。1916年アインシュタインが一般相対性理論に基づいて予言してからちょうど100年目にその存在が検証されました。

先生の説明では「重力波なんて、聞いたことも無いものが突如とし見つけたという印象を持つ人が多いと思いますが、研究者はようやくここまで到達したという感慨を抱いています。重力波の直接検出は単純に予測されたものがようやく見つかったということではなく、専門の研究者にとっても新しい驚きをもたらしました」ということで、今回の出前授業は、LIGOによる重力波検出から、重力波の



個別相談(↑)と授業風景(→)



今回、建造物の耐震性を課題研究としているグループからの個別相談を受けた後、様々な実例を踏まえて地震国日本の建築物の構造と耐震設計の変遷について講義して頂きました。

まず建築の「構造種別」、鉄筋コンクリート造(RC造)、鉄骨造(S造)、鉄骨鉄筋コンクリート造(SRC造)の特徴について、続いて地震被害と耐震規定の変遷、これから予想される南海トラフの巨大地震(東海地震、東南海地震、南海地震の3連動)／上町断層／生駒断層／有馬高槻断層／中央構造線断層の地震発生確率から、耐震構造・制振構造・免振構造について詳しく解説して頂き、先生が最近携わった2012年秋に竣工した中之島フェスティバルタワーについてのエピソード、構造計画の特徴などを伺い今回の出前授業を終えました。

存在を予言する相対性理論とはどういう理論? 一般相対論の基本から始めて、重力波の特徴とその検出原理、重力波の検出から何がいえるか、を解説するというものでした。

重力波は「波動現象」ですが、人類が今まで発見し、道具としてきた「電磁波」と異なる特徴を持っています。それは、重力波が時間や空間がわずかに伸び縮みする「時空のひずみ」が光速で伝わる時空のさざ波だという点です。この重力波の観測から、ブラックホール連星の存在証明、未発見の中性子連星からの重力波検出を含めた今後の重力物理学の展開への期待について講義して頂きました。



授業風景(↑)と質疑応答(↓)



豊中高等学校

金蘭千里中学校・高等学校

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～」

脂質二重膜をもつ細胞外小胞のうち、直径100nm前後のものは「エクソソーム」と呼ばれています。エクソソームはあらゆる細胞から分泌されていると考えられ、近年では細胞間コミュニケーションの役割も解明されるなど大きな関心を集めています。2016年9月16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、エクソソームの基礎から臨床応用までの各分野で活躍する最前線の研究者たちを招き、エクソソームの多様なメカニズムと応用可能性をご紹介します。300人近い聴衆にお越しいただき、盛会となりました。

## 疾患治療にもつながる研究 一課題は生理機能の解明など

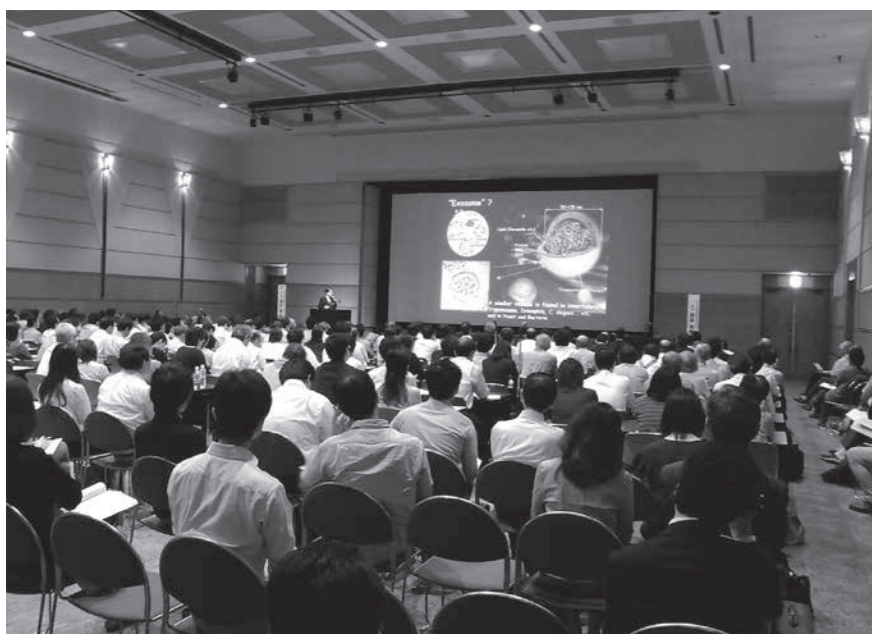
講演に先立ち、コーディネーターを務めた国立がん研究センターの落谷孝広氏が、エクソソーム研究の歴史や隆盛ぶりを紹介し、「新進気鋭の、あるいは熟練した研究者をお招きできた。素晴らしいセミナーになると確信している」と述べました。

午前の講演では、まず落谷氏がエクソソーム研究の現状を概説するとともに、創薬に向けての可能性を提示しました。国内で抗エクソソーム特異抗体が作製された事例や、卵巣がん手術後の腹膜播種にエクソソームが内包する(miRNAでなく

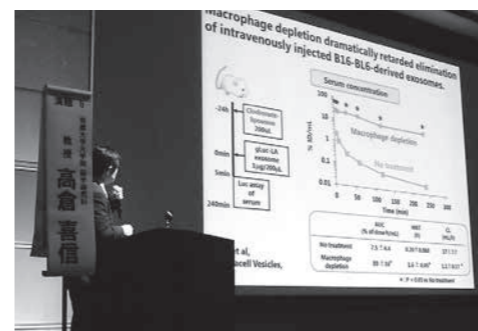
mRNAが関与していることが解明された事例など、近年の研究成果を紹介しました。エクソソームのさらなる理解には生理機能の解明を含め、さまざまな課題があることも示しました。

次に、落谷氏とともにコーディネーターをつとめた広島大学の田原栄俊氏は、老化細胞由来エクソソームのがん細胞抑制機能などについて報告しました。老化した細胞のエクソソームで、がん細胞を抑制するmiRNAの量が増えることを解明したと述べました。in vivoの実験でも、老化細胞由来エクソソームを与えたマウスに顕著ながん抑制効果が見られたとのこと。エクソソームを用いた治療の確立に向けては、老化誘導型miRNAであるmiRNA-Xのがん抑制作用や、miRNAのバリエーションであるisomiRの多様性などに注目していることを示しました。

北海道大学の樋田京子氏は、腫瘍血管の特異性とエクソソームというテーマで講演。がん細胞だけでなく、腫瘍血管内皮細胞にも血管新生阻害剤の耐性があることを解明した成果を紹介しました。また、miRNAの一つであるmiR-HMが細胞外小胞により血管内皮に運搬され、IL-6との作用で血管新生阻害剤の耐性をもたらすことも示しました。一方、高転移性腫瘍の影響を受けた血管内皮細胞は、プロテオグリカン的一种であるパイグリカンを分泌して、がん転移などの悪性化をもたらすことも示唆しました。



会場全景



講演風景

## 診断、DDS、創薬…… 多様な応用可能性

午後の講演では、まず国立がん研究センターの吉岡祐亮氏は、体液を用いて病態の情報を得ようとするリキッドバイオプシーの手法として、ExoScreen法を開発したことを報告しました。がん細胞が分泌するエクソソームに含まれる特異的な分子をマーカーとして検出する方法です。従来の免疫プロット法などと比べて、超遠心が原理的には不要なことなどから簡易である点や、早期がんの診断も可能である点などのメリットを示しました。早期診断のむずかしい膵臓がんのバイオマーカー開発などにも取り組んでいます。がん死亡率の低減のほか、医療費高騰問題の改善などの期待がもたれます。

京都大学の高倉喜信氏は、エクソソームのドラッグデリバリーへの応用について講演。薬物動態試験ではガウシアルシフェラーゼ(gLuc)と融合したタンパク質による発光イメージングを行い、血液循環からは急速に消失して肝臓などに分布していることを観察したと報告しました。また、腫瘍ワクチンの用途では、エクソソームにCpG DNAを搭載すれば抗原とアジュバントを同時にデリバリーすることが可能となるため、システム改良に向け研究していることを述べました。

三重大大学の珠玖洋氏は、CD8陽性T細胞エクソソームによるがんの浸潤・転移の抑制というテーマで講演。がん局所では腫瘍随伴マクロファージ(TAM)は活性化しておらず、抗原特異的なT細胞が不在となっていることをまず示しました。その上で、CD8陽性キラーT細胞の産出するエクソソームががんの周囲にある間葉系幹細胞(MSC)に多く取り込まれ、それがアポトーシスを起こすこと。そのようにして腫瘍間質を



関連な質疑応答風景



講演風景

日時/2016年9月16日(金)10:00~15:40  
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/  
落谷孝広氏(写真左)  
(国研)国立がん研究センター研究所  
主任分野長  
田原栄俊氏(写真右)  
広島大学大学院  
広島薬保健学研究院・教授



## Program

- 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院・教授 田原栄俊氏
- 腫瘍血管の特異性とエクソソーム  
北海道大学遺伝子病制御研究所・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<sup>+</sup>T細胞エクソソームによるがんの浸潤・転移の抑制  
三重大学大学院医学系研究科・教授 珠玖 洋氏



傷害することで、がん細胞の浸潤や転移を抑制するというしくみを紹介しました。さらに、エクソソームの創薬化に関して、マスターセルバンクを利用する構想を示すと同時に、エクソソーム精製に適した細胞の確立や任意のmiRNAの搭載法の開発、品質試験などの技術的課題があることも示しました。

講演後、国際細胞外小胞学会(ISEV)役員でもある田原氏が「日本もリーダー的役割を積極的に担っていくことが必要」と喚起して、セミナーを締めくくりました。

千里ライフサイエンスセミナー

# 「ワクチン、アジュバント開発研究の最前線」

ワクチンによる免疫応答を増強する目的で使われる物質を「アジュバント」といいます。2011年のノーベル生理学・医学賞はアジュバントの作用機序に関わる研究に授与され、それ以降、基礎、臨床応用ともに研究が加速しています。対象の疾患も感染症のほか、がんやアレルギーなど多岐にわたり開発競争が熱を帯びています。2016年11月15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、ワクチンやアジュバントの開発に直結する研究を行う8人の講演者をお招きし、多様な観点から最新の研究成果や知見などを披露していただきました。

## 炎症やインフルエンザなどの治療につながる研究成果を発表

冒頭、コーディネーターで医薬基盤・健康・栄養研究所の石井健氏が「みなさんに自然免疫・獲得免疫の研究の最先端のお話をいただき、それがワクチンやアジュバントの安全性のヒントにもなることを望んでいます」と期待を寄せました。

講演では、まず石井氏とともにコーディネーターをつとめる九州大学の山崎晶氏が登壇し、多様なC型レクチン受容体群が結核菌由来糖脂質の受容体として自然免疫や獲得免疫の応答を惹起することを見出したと報告。例に、trehalose-6,6'-dimycolateを認識するMincleや、Mincleと会合しヘテロダイマーを形成するMCL、またDectin-2やDCARなどを挙げ、多様な受容体が各種免疫療法に応用されうること示唆しました。

筑波大学の渋谷彰氏は、死細胞によるアレルギーや炎症応答の制御に関して、抑制性免疫グロブリン様受容体CD300aを題材に講演。医原性細胞死の観点では、アルミニウム塩アジュバント(ALUM)により誘導された死細胞にCD300aが結合してTh2応答を亢進させること、病理学的細胞死の観点では、CD300aが死細胞と結合することで好中球遊走因子の分泌を抑制すること、また生理学的細胞死の観点では、CD300aが上皮の細胞死を受けて制御性T細胞(Treg)の増殖を抑制することを示し、いずれも炎症を増強するという共通点を示しました。

秋田大学の今井由美子氏は、重症型インフルエンザの治療薬やアジュバントの開発の可能性について述べました。同定したドコサヘキサエン酸由来の新規生理活性化合物がウイルスRNAの核外輸送を抑制し、インフルエンザウイルスの増殖を抑えることを見出したと報告。またインフルエンザウイルス感染で宿主細胞のヒストン修飾状態や染色体構造が変化し、これが転写環境の変化を通してインフルエンザの病態の形成に関わっていることを見出したことも報告しました。

## 多くの講演で語られた細胞死と免疫反応の関係性

午後の講演では、まず奈良先端科学技術大学院大学の河合太郎氏が、死細胞から漏出する内在性因子(DAMPs)が自然免疫を誘導する役割について講演。ウイルス感染による樹状細胞のネクロプトーシス(細胞死の一種)が免疫賦活化に重要な役割を果たしていることや、がんにおいて死細胞から出てくるDNAが樹状細胞を活性化することで、抗腫瘍免疫の誘導が起きていることが示唆されると述べました。

東京大学の堀昌平氏は、ヒトの自己免疫疾患であるIPEX症候群に関わる変異体について報告しました。IPEX症候群で

同定されているFoxp3変異体のうち、A384Tの変異が転写因子BATFの発現を抑制し、これにより制御性T細胞の生体内での機能が障害されることで炎症が生じるといった過程を説明。制御性T細胞のBATF依存的な非リンパ組織への適応性が自己免疫寛容に重要であると締めくくりました。

また東京大学の山口良文氏は、炎症誘導性の細胞死であるパイロトーシスのリアルタイム・イメージング技術の成果を紹介しました。タンパク質分解酵素の「カスパーゼ1」の活性化によってマクロファージなどの細胞が死ぬことと、炎症性サイトカインIL-1βの分泌はその死細胞からのみ生じていることを報告。また、このパイロトーシスの過程はアポトーシスの過程にくらべて非常に速いことも報告しました。

東京薬科大学の田中正人氏は、マクロファージによる死細胞貪食と免疫制御をテーマに知見を紹介しました。大量のがん細胞死を誘導すると、死細胞の一部が所属リンパ節に到達してCD169陽性マクロファージに貪食され、これによりCD8T細胞が活性化し、がん免疫を惹起する機構を紹介しました。また、腸管CD169マクロファージについては、転写因子c-Mafが特異的に発現しており、腸炎誘導時に強発現するサイトカインであるCCL8の遺伝子の制御に関わっていることを紹介しました。

最後の講演では石井氏が、アジュバントの機序などについて具体例をもとに発表しました。新規アジュバント「K3-SPG」の静脈注射により腫瘍抑制効果が見られたことを報告し、アジュバントが単一薬剤として効果をもたらさうという考えを示しました。また、長年アジュバントと認知されてきたALUMについて、肺に入るとIL-1αが現れ、リンパ組織のiBALTが誘導されてIgE依存性アレルギーが生じるといった別側面を紹介しました。

講演終了後、山崎氏が「新しい概念、薬剤ターゲット、そして薬を出していけるよう、民間企業も研究者も、また基礎研究者も応用研究者もいっしょにがんばっていきましょう」と呼びかけてセミナーを締めくくりました。

日時/2016年11月15日(火)10:00~16:20  
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/  
石井 健氏(写真左)  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
上席研究員  
山崎 晶氏(写真右)  
九州大学生体防御医学研究所・教授



### Program

- レクチン受容体群による結核菌アジュバントの認識と免疫応答  
九州大学生体防御医学研究所・教授 山崎 晶氏
- 死細胞によるアレルギー、炎症応答の制御  
筑波大学生命領域学際研究センター・教授 渋谷 彰氏
- ウィルス-宿主核内相互作用を標的としたウィルス感染症治療薬の可能性  
秋田大学大学院医学系研究科・教授 今井由美子氏
- 癌細胞のDAMPsと自然免疫  
奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・教授 河合太郎氏
- 制御性T細胞による自己免疫寛容のメカニズムとその破綻  
東京大学大学院薬学系研究科・教授 堀 昌平氏
- 死細胞からのシグナル放出のイメージング  
東京大学大学院薬学系研究科・准教授 山口良文氏
- マクロファージによる死細胞貪食と免疫制御  
東京薬科大学生命科学部・教授 田中正人氏
- 細胞ダメージによる核酸の認識機構とアジュバント開発  
医薬基盤・健康・栄養研究所・上席研究員 石井 健氏



講演風景



講演風景



関連な質疑応答風景



会場全景



# 創薬、難病治療、脳…… 若い参加者たちが先端研究の話に熱中

「新適塾」は、若い人たちが主役を演じられる場を目指し開催している会合です。緒方洪庵の「適塾」にちなみ、権威にとらわれることなく自由闊達に議論できる場を提供しています。2016年10月から2017年1月にかけて、創薬、難病治療、脳の3シリーズで「新適塾」を開催しました。各回とも熱心な参加者が多く来場し、各講演者の紹介する先端研究の話真剣に聞き入っていました。

## 機能改変タンパク質で 疾患の治療を



角田慎一氏

2016年10月31日の新適塾は「未来創薬への誘い」シリーズ。神戸学院大学薬学部准教授の角田慎一氏が「機能改変タンパク質によるサイトカインシグナル制御と疾患治療への応用」という演題で免疫制御薬創製の可能性を述べました。炎症性サイトカインTNF-αには1型と2型の受容体があり、サイトカインシグナル伝達で1型は疾患亢進に、また近年の研究で2型は疾患抑制に関与するとわかってきました。角田氏は、機能改変タンパク質創製技術を開発し、TNF-α改変体を1型・2型の各受容体に結合させて機能解析を実施。1型の機能のみを阻害したり、2型の機能を高めたりする各種TNF機能改変体を見出し、サイトカインシグナルを標的とした医薬品の開発につなげようとしています。研究の進展ぶりが伝わってきました。



質疑応答

## 網羅的遺伝子診断の 導入を目指して



河野隆志氏

「難病への挑戦」シリーズでは、肺がん治療への可能性や道筋が語られました。12月12日、国立がん研究センター研究所の河野隆志氏が「肺がんの予防・診療を推進するための基礎研究、TR研究」というテーマで講演。同定したRET融合遺伝子について、全国遺伝子スクリーニングにより、融合が陽性の患者にはRETキナーゼ阻害薬バンデタニブが有効であることなどを示しました。また、網羅的遺伝子診断を治療選択に導入するため同センターが設置した、国内初の院内シーケンスラボも紹介。こうした手法のPMDAによる承認を得て、全国どの施設でも実施できる状況を目指したいと述べました。

## 機械学習と強化学習で 脳と心を研究



川人光男氏

ブームと言われている人工知能は脳との関連性が深く、研究も進んでいます。2017年1月16日の「脳はおもしろい」シリーズでは、ATR脳情報通信総合研究所所長の川人光男氏が「人工知能で脳を操作する?」というテーマで講演しました。機械学習と強化学習を組み合わせた「デコーディッドニューロフィードバック法」により、「脳活動パターンから心へ」という因果関係を証明できることなどを述べました。また、精神・神経疾患のバイオマーカーや治療といった人工知能の応用可能性などの話もあり、研究動向を多岐にお話していただきました。

# 毎月1回、知的好奇心向上と 相互の交流の場になっています

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、各分野の第一線で活躍している方を講師として招き、フォーラムを月例で行っています。

当フォーラムは、皆さんの知りたいことや、関心の高い話題をライフサイエンスをはじめ、幅広く各分野で活躍している第一線のスペシャリストの先生を招いて、1時間の講演とそれに続く懇親会で構成、知的好奇心の交流の場として好評をいただいています。

“最近の講演内容”(下記“財団からのお知らせ”の枠内)を参照していただきますように、内容は多岐に渡り、講演の場では、最先端の技術や調査研究から歴史文化、日常の疑問に至るまで参加者の関心に合わせ、パワーポイントなど、音と映像で難解な問題も分かりやすく解説していただき、



講演全景

懇親会の場では講師を囲んで個別にそれぞれの質問に応じていただいています。参加者の皆さんにとって、まさに「目から鱗」と言った知的好奇心を満足していただける場になっています。



熱心に聴講する参加者の皆さん

好評に推移してきました当フォーラムは、今では参加者の皆さんの知的好奇心を満たすだけでなく、情報交換や直近の話題、近況報告など新たなコミュニケーション交流の場として機能しています。

2017年1月で292回を数えました!!

財団からのお知らせ

2017年度

## 千里ライフサイエンスクラブ 会員募集中!!

どなたでも  
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対象として、会員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)、外部の講師を招きフォーラムを開催しています。ライフサイエンスをはじめとする幅広い分野での多彩な研究者をお招きしての約1時間の講演と、それに続く先生を囲んでの立食パーティー形式の懇親会です。現在、2017年度の会員を募集しています。

年会費 **2,000円**  
会費有効期間/2017年4月1日~2018年3月31日

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/3,000円
●ビジター/1,000円	●ビジター/4,000円

申込先

入会を希望される方は、氏名・〒住所・TEL・勤務先を明記の上、Eメール、ハガキまたは、Faxにて下記までご連絡ください。

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2  
千里ライフサイエンスセンタービル20F  
公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 フォーラム係

Tel 06-6873-2001 Fax 06-6873-2002  
E-mail srlf-forum@senri-life.or.jp  
http://www.senri-life.or.jp

最近の講演内容

- 2016.10 「奈良県橿原市・藤原京右京九条二・三坊、瀬田遺跡の調査」  
(独)国立文化財機構奈良文化財研究所 主任研究員 森川 実氏
- 2016.11 「人工知能とスパコンで推進するがんの個別化ゲノム医療」  
東京大学医学研究所ヒトゲノム解析センター 教授 宮野 悟氏
- 2016.12 「脳と機械をつなぐ~ブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)~」  
大阪大学国際医工情報センター 特任教授 吉峰俊樹氏
- 2017.1 「口の健康と栄養・運動機能・認知機能」  
大阪大学大学院歯学研究所 准教授 池邊一典氏
- 2017.2 「食と健康 ~人類文明の矛盾~」  
中部大学応用生物学部 特任教授 横山信治氏

会員特典

- 千里ライフサイエンスフォーラム(講演会)のご案内(年12回参加無料)
- 財団発行の「千里LFニュース」の送付(年3回)
- 会員カードの発行



## 新適塾は3シリーズで展開しています

### 未来創薬への誘い

コーディネーター/  
中川晋作氏(大阪大学大学院薬学研究所・教授)  
小比賀聡氏(大阪大学大学院薬学研究所・教授)

21世紀に入り、薬物に対する考え方が大きく変わってきました。かつて薬とは低分子有機化合物のこととされてきましたが、いまは遺伝子、タンパク質、さらに生きた細胞も薬と捉えられています。この薬物の考え方のパラダイムシフトをしっかりと捉え、新しい創薬分野を切り開いていかなければなりません。薬学の未来を担う若い創薬研究者にヒントをあたえることを目指しています。多くの若い方々の参加をお待ちしています。

### 難病への挑戦

コーディネーター/  
山下俊英氏(大阪大学大学院医学系研究科・教授)  
菊池 章氏(大阪大学大学院医学系研究科・教授)

原因不明、あるいは治療困難な疾患は現代も数多く存在します。この「難病」の原因を明らかにし、治療法の開発に結びつけようとする試みは、分子生物学や遺伝学などの技術革新に支えられ、大きな成果を上げようとしています。本シリーズでは独自のブレークスルーを切り開いた研究者を招き、最先端研究のお話を聞きます。多くの参加者に、困難を乗り越えて新たな地平を切り開こうとする研究の魅力を感じてもらうことを願っています。

### 脳はおもしろい

コーディネーター/  
山本亘彦氏(大阪大学大学院生命機能研究科・教授)  
古川貴久氏(大阪大学蛋白質研究所・教授)

脳研究のアプローチは、生命科学や医学からのもの、工学からのもの、また社会や教育などの接点からのものと、じつに多様です。それぞれの分野が多岐にわたり、また専門化も進んできました。そうしたなか、あえて脳研究者の初心ともいえる「脳研究のおもしろさ」に立ち返ることを重視しました。第一線で活躍している研究者に脳のおもしろさを紹介していただいています。キャッチフレーズは“The brain, the final frontier”です。



# 「おもしろい本」と「ためになる本」

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長 よね たよしひろ 米田悦啓 氏

私の恩師であり、千里ライフサイエンス振興財団の初代理事長を務められた岡田善雄先生は、ご存知のように、細胞融合現象の発見者であり、そのご業績により、文化勲章など、数多くの賞を受賞されています。細胞融合現象の発見は、約20年の歳月を経て、ケーラー博士とミルシュタイン博士によるモノクローナル抗体開発へとつながりました。これらの研究の流れを踏まえて、現理事長の岸本忠三先生のアクテムラや本庶佑先生のオプゾボなどの抗体医薬が創生され、社会に目に見える形で貢献できるものができてきました。今年、岡田先生による細胞融合現象発見からちょうど60年です。岡田先生は、ご自身の研究の中で偶然に出会われた、ウイルスを介して細胞と細胞が融合して多核細胞ができるという現象を「おもしろい」と感じて、その現象のおもしろさにのめり込んで研究を進められました。その成果が半世紀の歳月を経て、社会の「ためになる」成果を別の研究者が花開かせたこととなります。現代の研究の進歩は非常に早いので、最初の発見からその応用開発までの期間は短縮されていくでしょうが、科学の進展のこの順序が変わることはないと思います。

昨年、大隅良典先生がノーベル医学生理学賞を受賞されました。大隅先生もオートファジーという生命現象に魅せられ、そのおもしろさを究めたいという気持ちで研究を進められ、酵母の変異株を見つけられたことがすべての始まりだったと理解しています。今、オートファジーが様々な疾患などに深く関わっていることが明らかになってきていますが、これは、細胞融合現象の発見から抗体医薬が生まれていった過程にとってもよく似ているように思います。



岡田善雄先生の研究室を訪問されたミルシュタイン博士ご夫妻と出かけた箕面の山でのスナップ写真

私たちが本屋に行って楽しいのは、そこには、推理小説、恋愛小説、詩集など、一見、役に立たないかも知れないけれども、読んで「おもしろい本」と、受験参考書、資格取得の手ほどきを書いた本、財テクの本など、読んで「ためになる本」が両方並んでいるからです。本屋に推理小説だけ並んでいては飽きてしまいますし、財テクの本ばかりが並んでいては、息が詰まります。本屋には、多種多様な本が並んでいることが大切です。

科学研究の世界も多様性が重要です。社会の役に立つ研究はもちろん大切ですが、おもしろいからこそ始める研究がもっと重要です。次の社会に役立つ研究を生み出すからです。科学の世界が今のままでは、「おもしろい本」に当たる研究が無くなってしまいそうです。私は、規模は小さいですが、1つの研究機関の長を務めております。医学関係の研究機関の長で、私のようなコテコテの基礎科学者はそれほど多くはないと思いますので、「おもしろい」研究と「ためになる」研究の両方を理解する研究者として、もう少しがんばりたいと思います。



## 米田悦啓 氏

1981年 大阪大学医学部卒業  
 1985年 大阪大学大学院医学研究科修了(医学博士取得)  
 1986年 大阪大学細胞工学センター 助手  
 1991年 大阪大学細胞工学センター 助教授  
 1992年 大阪大学細胞生体工学センター 教授  
 1993年 大阪大学医学部解剖学第3講座 教授  
 1999年 大阪大学大学院医学系研究科機能形態学講座 教授  
 2002年 大阪大学大学院生命機能研究科細胞ネットワーク講座 教授  
 2011年 大阪大学大学院医学系研究科長・医学部長  
 2013年 独立行政法人 医薬基盤研究所 理事長  
 2015年 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長

受賞歴／日本医師会医学賞、武田医学賞、紫綬褒章 など  
 所属学会／日本細胞生物学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本解剖学会  
 専門分野／細胞生物学、分子生物学、生化学  
 (真核細胞における核-細胞質間分子輸送機構の解明)

次回は

京都大学高等研究院  
特別教授  
京都大学霊長類研究所  
兼任教授

松沢哲郎 氏へ  
ハトタッチします