

# SENRI

千里ライフサイエンス振興財団  
ニュース

# LF News

# No. 82

2017.10

ISSN 2189-7999



対談

脳内における  
眠気の実体は、  
驚くべきことに、まだなにも  
わかっていないんです



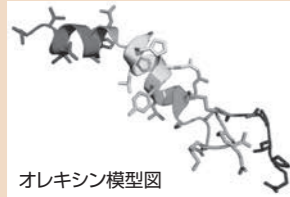
文部科学省 世界トップレベル研究拠点プログラム  
国際統合睡眠医科学研究機構 機構長

柳沢正史 氏

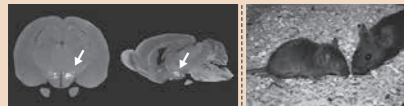
公益財団法人  
千里ライフサイエンス振興財団

岸本忠三 理事長

【表紙図版】  
文部科学省 世界トップレベル研究拠点プログラム  
国際統合睡眠医学研究機構 機構長・教授 柳沢正史氏提供



オレキシン模型図



ラット脳切片のISH写真  
白い斑点の部分がオレキシン産生神経細胞

オレキシン欠損マウス  
左のマウスはナルコレプシー症状を起こしているが、右のマウスは普通に活動している状態。

**CONTENTS**

- 1 **EYES**  
眠気のしくみという“暗闇”に光が差す  
覚醒・睡眠スイッチ、  
そしてスイッチを押すしくみの解明へ
- 3 **LF対談**  
文部科学省 世界トップレベル研究拠点プログラム  
国際統合睡眠医学研究機構 機構長・教授  
**柳沢正史氏／岸本忠三 理事長**  
脳内における眠気の実体は、  
驚くべきことに、  
まだなにもわかっていないんです
- 7 **“解体新書” Report**  
生命科学のフロンティアその⑥⑨  
カタツムリの研究から進化の不思議に迫る
- 10 **LF高校生事業**  
出前授業レポート
- 11 **LFセミナー**  
「エピゲノム情報に基づくがんの制御」
- 13 **LFセミナー**  
「生命を司り、操る  
～ノンコーディングRNAの底知れぬちから～」
- 15 **高校生向けセミナー**  
「研究者と語る」
- 16 **小学生向けセミナー**  
見て触れて考える 小学生サイエンススクール
- 17 **LF技術講習会・支援事業**  
「クライオ電子顕微鏡を使った生体分子構造解析技術」  
第8回  
ライフサイエンス企業ネットワーク東西交流会
- 18 **Information Box**  
予定行事  
**Relay Talk**  
京都大学総長 山極壽一 氏

# 眠気のしくみという“暗闇”に光が差す 覚醒・睡眠スイッチ、 そしてスイッチを押すしくみの解明へ

## フォワード・ジェネティクスの手法で 睡眠異常の遺伝子変異を複数発見

私たちヒトを含む、脳を持つあらゆる動物が眠ります。睡眠中は無防備になるため敵に襲われるリスクが高い状態になります。それにもかかわらず、なぜ動物は眠るのでしょうか。その理由はわかっていません。

睡眠は人の生活に直結するものですから、現象としての解明は進んできました。睡眠を誘発する眠気については、眠らない時間が蓄積すると眠気が増していくという恒常性による制御と、夜が訪れると眠気が増すという体内時計による制御のふたつがおもに関与していることがわかっています。

しかしながら、眠気が生じている動物の脳では、どのような変化が起きているのかといった機構の解明は進んでいませんでした。睡眠が脳の一部でなく個体レベルでしか観察できない現象である点や、計測が困難である点などが理由にあります。

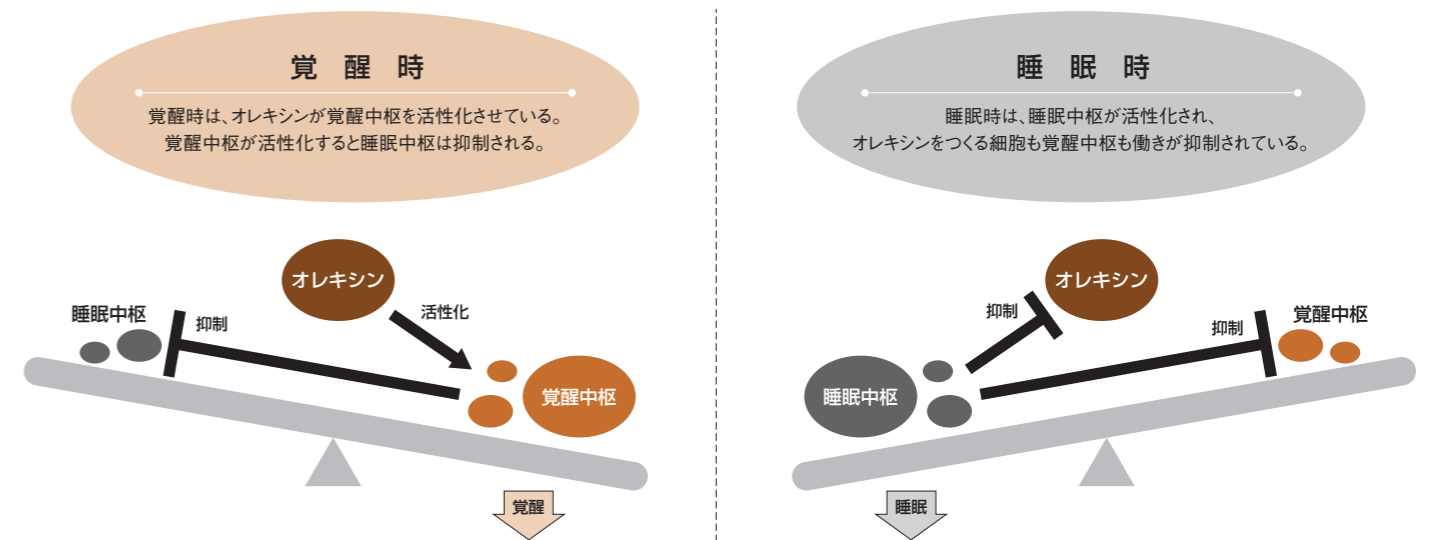
いま、“暗闇”ともいえる眠気のしくみに、光が当たり始めました。今回の対談で登場する柳沢正史氏、それに氏が拠点長をつとめる筑波大学国際統合睡眠医学研究機構 (IIS: International Institute for Integrative Sleep Medicine) が、眠

気の謎の解明に向けて研究を前進させています。

柳沢氏は、睡眠学の研究を開始する前、筑波大学大学院在学中だった1987年に、血管収縮作用をもつペプチド「エンドセリン」を発見するなど、早くも優れた研究成果を出していました。そして、米国で研究していた1996年、共同研究者の櫻井武氏 (現・筑波大学 国際統合睡眠医学研究機構 教授) と「オレキシン」というペプチドを発見しました。当初、食欲を制御するペプチドと捉えてオレキシンを研究していたところ、オレキシンをつくれなくさせたマウスが動きを突然やめて倒れ込む姿をビデオ撮影することができました。これを機に、柳沢氏らはオレキシンが睡眠にも関わる物質であると考え、研究を進めました。結果、オレキシンは覚醒を維持する働きがあるだけでなく、覚醒か睡眠かを決めるスイッチ役を果たすこと (図参照)、また、オレキシンが欠乏すると激しい眠気を催して眠ってしまう「ナルコレプシー」という睡眠障害の原因であることなどを発見しました。

2010年に、内閣府・最先端研究開発支援プログラム (FIRST) に採択されたことを

### 覚醒と睡眠のスイッチングとオレキシンの働きのイメージ



受け、柳沢氏は筑波大学に研究室を開設。2012年には文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) にも採択され、国際統合睡眠医学研究機構 (IIS) を設立し、睡眠の制御の中心を担うような遺伝子の同定に取り組んでいます。

その手法が「フォワード・ジェネティクス」(順遺伝学) です。生物の形質に着目し、個体の表現型から、原因となる元の遺伝子や遺伝子変異を特定しようとする手法であり、特定の遺伝子を変異させて生体

への影響を解析するリバーシブル・ジェネティクス (逆遺伝学) に対してこう呼ばれます。具体的な手順は、エチルニトロソウレア (ENU) という遺伝子変異原性物質を用いてマウスにランダムな突然変異を誘発し、得られたマウスの脳波や筋電図を解析して睡眠異常を検出し、その睡眠異常マウスの家系から睡眠異常に関わる遺伝子変異を同定するというものです。IISは2016年11月、覚醒時間が大幅に減少する *Sleepy* 変異家系からは *Sik3* という遺伝

子を、また、レム睡眠が著しく減少する *Dreamless* 変異家系から *Nalcn* という遺伝子を同定したことを発表。研究成果は『*Nature*』に掲載されました。これらを含め、睡眠異常に関わる複数の遺伝子変異の同定に成功しています。

今後も、未知なる遺伝子変異が解明されていけば、睡眠・覚醒のスイッチを傾かせる要因など、睡眠をめぐる重要なメカニズムが明らかになっていくと期待されます。

# 脳内における眠気の実体は、 驚くべきことに、 まだなにもわかっていないんです

## 血管収縮作用をもつペプチド 「エンドセリン」を発見

岸本 ● 柳沢先生は、睡眠の研究を始めずと前の1987年に、血管収縮作用をもつエンドセリンというペプチドを発見されましたね。これは、どんな方法によってですか。松尾壽之先生（現・国立循環器病研究センター名誉所長）や寒川賢治先生（同研究所長）がいろいろなペプチドホルモンを発見されたときは、抽出物を熱処理などして、タンパク質分解酵素を壊してからペプチドを得ていました。

柳沢 ● エンドセリンについては、血管内皮細胞の培養上清から取ったんです。無血清培地なので、非常にクリーンなところから始められて、精製するのは比較的簡単だったんです。

岸本 ● エンドセリンを研究されていた時代は、筑波大学の医学部で眞崎知生先生（現・京都大学名誉教授）の研究室に所属していましたね。博士号もエンドセリンの研究でお取りになって。その後、アメリカに渡ってからも、しばらくはこの研究を続けられたんですね。

柳沢 ● はい、そうです。

岸本 ● でも「博士号を取った研究室の仕事そのまま続けているようでは」とよく言いますよね。先生も、エンドセリンの後はオレキシンの研究に移られたわけですね。

柳沢 ● そうですね。エンドセリンについては、1995年ごろから多くの企業が拮抗薬を発表しはじめて、もうすぐ薬になるだろうという雰囲気がありました。「基礎研究で

は、最もおもしろい部分は終わったのかな」と感じました。それに研究者の数も増えましたが、私は“混んでいる”のも嫌いなもので、新しいことを始めようと思えるようになったんです。

## 最初に探し当てたリガンドが オレキシンだった

岸本 ● それで、柳沢先生はオレキシンを発見されました。どのような経緯でしたか。

柳沢 ● 1995年から96年ごろ、EST（Expressed Sequence Tag：発現遺伝子配列断片）解析プロジェクトなどが盛んに行われているなかで、相手となるリガンドが不明なGタンパク質共役受容体が、次々と同定されつつあったんですね。そこに目を付けました。テキサス大学の私の研究室の隣に、デイビッド・マンゲルドルフという男がいて、いつも「核内オーファン受容体がね」と口にしていたんです。

岸本 ● つまり、リガンドが同定されていない受容体のことですね。

柳沢 ● はい。「マサシもやらないか。おもしろいよ」と言うので、Gタンパク質共役受容体のことをすこし調べてみると、彼の研究している核内受容体とは異なり、嗅覚などの感覚関連の受容体を除いても400種類ほどあると知ったんです。

岸本 ● そんなにあるんですね。

柳沢 ● ええ。その半分ぐらいで、まだリガンドが見つかっていませんでした。「まずはリガンドを見つけることを目指そう。リガンドの機能解析は後でやればいい」と考えて、

リガンドの探索を始めました。

それで、最初に見つかったのが、オレキシンだったんです。

岸本 ● そうだったんですか。オレキシンのように得られたんですか。

柳沢 ● ウシの視床下部とラットの全脳から抽出液をとり、液体クロマトグラフィーにかけて、という従来からの方法でした。

岸本 ● それで、見つけたオレキシンが、特定のGタンパク質共役受容体に結合することを突き止めたんですね。

柳沢 ● ええ、そうです。

## 夜間のマウスの行動変化から オレキシンと睡眠の関連性を解明

岸本 ● さっき「とりあえずは見つけることを目指して、機能解析は後で」と言っておられましたね。すると、その次はオレキシンの機能解析をされたんですね。

柳沢 ● そうです。

岸本 ● まずは、分泌される場所から機能を推測するといったアプローチでしょうかね。オレキシンを、ウシの視床下部などから抽出したと言っておられましたね。

柳沢 ● ええ。基本的にはオレキシンは脳にしかないとわかりました。脳の中でも、産生ニューロンは外側視床下部という場所にしかないとわかったんです。

教科書を見ると「外側視床下部は食欲に関する部位」とあります。実際、マウスにオレキシンを脳室内投与してみたところ、摂食量が増えました。同時に、そのマウスを絶食させて空腹状態にすると、オレ



LF 対談

文部科学省 世界トップレベル研究拠点プログラム  
国際統合脳神経科学研究機構 機構長 教授  
柳沢正史氏

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

キシムmRNAの量も増えました。これらの結果から「オレキシンは食欲の因子かもしれない」と考えました。

岸本 ● そうしたことがあって、オレキシンは食欲にかかわるペプチドだと考えて、研究を進められたんですね、最初は。

柳沢 ● はい。それで、次の段階として当然ながらオレキシンのノックアウトマウスをつくりました。「普通に過ごさせていれば痩せてくるだろうし、高脂肪食をあたえても太らないだろう」と期待していました。

岸本 ● 結果はどうになりましたか。

柳沢 ● オレキシンノックアウトマウスはむしろ太っていったんです。期待を裏切られました。「これは困った」と思いました。

それで、当時はというと、マウスが夜行性動物であるにもかかわらず、夜の行動を観察することはほとんどされていなかったんです。昼にマウスの実験をして、昼に観察をするだけ。でも、マウスの食事量を昼と夜で分けると、夜が9割と圧倒的なんです。だから、夜におけるマウスの摂食行動を見なければなりません。

そこで、赤外線カメラを入手しました。私は「赤外線カメラは高価だろう」と思っていたところが、ソニーが赤外線を使って

暗闇でも撮れる民生用ビデオカメラを1台5万円くらいで売っていたんです。「こんなに安いのか」と購入して、夜間撮影を始めました。担当してくれたポスドクはアメリカ人の小児科医でしたが、「もの言わぬ赤ちゃん」ならぬ「もの言わぬマウス」の観察にも長けていました。

岸本 ● 小児科医だから（笑）。

柳沢 ● そんな中である日、彼が学生とともに「なんか変なことが起きている。ちょっと見てくれ」と言ってきたんです。

岸本 ● マウスがバタッといくやつですか。

柳沢 ● そうです。はじめ私が見たときは、そんな明瞭にはマウスは倒れ込みませんでした。よく見ると、動きがやはり変でした。

そこから先は、もう鑑別診断でしたね。てんかんの可能性も除外できず、とにかく脳波は調べなければなりません。当時、マウスの脳波を測定できる研究室は、世界でも数か所しかなかったんです。でもラッキーなことに、テキサス大学にはマウスで睡眠を研究しているクリス・シントンという英国人の生理学者がいて、彼にマウスの脳波測定法を教わることができました。

岸本 ● オレキシンノックアウトマウスの脳波を調べて、どんなことがわかりましたか。

柳沢 ● 覚醒中にレム睡眠が入り込むという、通常ではありえないことが起きているとわかりました。これは、とりもなおさずナルコレプシーとおなじ症状です。

もし、マウスが倒れ込む原因がてんかんだら、てんかんは研究され尽くしているから論文を1報ぐらい書いてさっさと手を引こうと思っていました。ところが、蓋を開けてみると睡眠に関わることだったんです。オレキシンが欠乏することで、ナルコレプシーが起きるとわかってきました。

岸本 ● すると、次は論文づくりですかね。

柳沢 ● ええ。その論文については、じつは裏話があって。スタンフォード大学のエマニュエル・ミニョーという睡眠学者も昔から遺伝型ナルコレプシーのイヌの家系を研究していたんです。ミニョーは研究をどこまで進めているのだろうか、と。1999年のアメリカ睡眠学会に、マウスの脳波測定法を教えたクリス・シントンが参加するということで、彼にミニョーの研究の進捗具合について探りを入れて来てくれと頼みました。学会で彼はミニョーを見つけると、私どものオレキシンノックアウトマウスの脳波データを見せて、さらに「僕のコレボレーターがこんなマウスをもっているんだが、どう思う」と聞いちゃったんです。



やなぎさわまさし  
**柳沢正史 氏**  
● 文部科学省 世界トップレベル研究拠点プログラム  
国際統合睡眠医科学研究機構 機構長・教授

1960年東京生まれ。筑波大学大学院博士課程修了。大学院在学中だった87年に血管制御因子「エンドセリン」を発見。また、98年に睡眠・覚醒を制御する「オレキシン」を発見。91年テキサス大学サウスウェスタン医学センター准教授兼ハワード・ヒューズ医学研究所准研究員、96年同教授兼研究員。2001年科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業「ERATO」・柳沢オーファン受容体プロジェクト統括責任者。10年に最先端研究開発支援プログラム（FIRST）に採択されたことを受け、筑波大学に研究室を開設。12年には世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）に採択され、国際統合睡眠医科学研究機構（IIS）を設立、機構長に就任。米国科学アカデミー正会員。16年紫綬褒章

ミニョーは「これはナルコレプシーだ」とわかっただけでなく、「そのコラボレーターとは、オレキシンを発見したヤナギサワだ」と気づいたみたいです。すぐに彼の研究室のポストドクだった角谷寛さん（現・滋賀医科大学特任教授）に電話をして「いまますぐオレキシンの受容体をシーケンシングしてくれ」と言ったらいいんです。やろうと思えば3日で答えが出ます。それで、彼らに、オレキシン受容体の遺伝子こそが、ナルコレプシーの遺伝をもたらすものだと知られてしまったんです。

**岸本** ● そんなことがあったんですか。

**柳沢** ● そういったことが起きているとはつゆ知らず、私たちは証拠をきちんと整えて論文にしようと、じっくり取り組んでいる最中でした。すると突然、『セル』の編集長だったベンジャミン・ルインから電話がかかってきました。

**岸本** ● ルインですか。私も彼が編集長のころ、よく論文を投稿していましたよ。

**柳沢** ● 私も前年にオレキシン発見の論文を『セル』で発表していたので、ルインは私のことを知っていて「おまえが発見したペプチドが、ナルコレプシーと関係しているって論文が送られてきたんだが、おまえのところはこの研究をやっていないのか。やっていないならフェリーになってくれ」と言うんです。私は「うちもやってる!」と言って電話を切り、スクランブル体制で論文をつくって投稿したんです。

**岸本** ● ミニョーとおなじタイミングで掲載されたんですか。

**柳沢** ● 2週間あとでした。いま考えると、最初からミニョーとはコラボレーションすべきだったのかもしれない。

### オレキシン受容体拮抗剤が不眠症の治療薬に

**岸本** ● オレキシンをノックアウトしたマウスは、バタッと倒れ込んだ後に、どうしてまた起きて動き出すんですか。オレキシンは全く無いままなのに……。

**柳沢** ● そのスイッチがどう入っているのかは、いまだに明確には解明されていないんです。でも解釈は可能です。脳のなかには、覚醒と睡眠を切り替えるスイッチ役の神経細胞群が何ヶ所かにあり、それらが抑制しあうように神経回路を形成していて、シーソーのように睡眠か覚醒かのどちらかに傾くようになっていくということだと思います。そのなかで、オレキシンは覚醒側に傾かせる機能をもちますが、それだ

けでなく、より大切なことに、シーソーの動きを安定化させる機能も持っているのだと解釈しています。

だから、オレキシンがなくなると、既存の覚醒と睡眠の切り替えスイッチが不安定になり、突然に眠ってしまうということになるのだと思います。ナルコレプシーの本態とは、睡眠と覚醒のスイッチングの不安定化なんです。

**岸本** ● オレキシンは、ただ単に起こすだけのものではないということですね。

**柳沢** ● はい。そういうことです。

**岸本** ● オレキシンは覚醒と睡眠の切り替えを安定化させるとなると、そのしきみを利用した薬はどのようなものになりますか。

**柳沢** ● オレキシン受容体の拮抗剤が不眠症の治療薬となっています。2014年から2015年にかけて日本とアメリカで相次いで承認されました。

**岸本** ● そうなんですか。

**柳沢** ● ええ。だけど、私はずっと「オレキシンからは、よい薬は生まれまいだろう」と思っていたんです。

**岸本** ● それは、どうして……。

**柳沢** ● ナルコレプシーになってしまうと思ったからです。ナルコレプシーは単に眠くなるだけでなく、レム睡眠に特有な脱力発作などの困った症状も現れるので、「オレキシン受容体拮抗剤は、よい薬にはならないと思いますよ」と言ってきたんです。

ところが、アメリカのメルクやスイスのアクテリオン（現・ジョンソン&ジョンソン）が実

験動物に拮抗剤を投与したところ、ナルコレプシーの症状が出ないらしいとわかってきたんです。メルクが大規模な治験を行い、承認に至りました。

**岸本** ● だとすると、オレキシンが無い場合はナルコレプシーが起きるけれど、オレキシン受容体拮抗剤でオレキシンの働きを止めた場合は、かならずしもナルコレプシーは起きないということでしょうか。

**柳沢** ● ええ。私の弟子にあたる名古屋大学の山中章弘さんがマウスで実験したところ、オレキシンを分泌する細胞の数が減っていくと眠気は出てくるけれど、通常の約5%まで減らないとナルコレプシーの症状が起きないとわかりました。いま出ている拮抗剤は、眠気は誘発しても、ナルコレプシーの症状は出ない程度に効いているということなんだと思います。

### スイッチが押されるしきみの謎にフォワード・ジェネティクスで挑む

**岸本** ● 柳沢先生は何年、アメリカにおられたんですか。

**柳沢** ● 1991年から、24年いました。2010年からはアメリカと日本を行き来していましたが。

**岸本** ● 日本に戻られてきたのは、どういったきっかけで……。

**柳沢** ● 2009年のある日、ダラスにいたら、当時の筑波大学学長の山田信博先生から夜中に電話がかかってきました。「政府のFIRST（最先端研究開発支援）というプログラムが発表されたので、ぜひ筑波大学を研究拠点にして応募してくれないか」とおっしゃったのです。当時の私はアメリカにいてハッピーだったので、日本で腰を据えて研究する理由などなく「すみません、無理です」と返事しました。でも、ご熱心なことに、その後も夜な夜な電話がかかってきて、申請書類まで送られてきて、「研究内容の部分だけ埋めてください。事務手続きの部分は埋めておいたので」と。まあ、倍率は高いようだし、受かるまい



とあって、「応募だけはします」と伝えました。すると、本当に採択されてしまいました。

2009年の12月にFIRSTの研究室を開設し、実質的には2010年から始動しました。

**岸本** ● FIRSTでどんな研究をされましたか。

**柳沢** ● 睡眠量が増えたり減ったりするような睡眠異常のあるマウスの家系を見つけてきて、そこから原因にあたる遺伝子変異を見つけることにしました。家系さえ見つければ、原因遺伝子は短い期間で突き止められるだろうと。

**岸本** ● 「フォワード・ジェネティクス」という手法ですね。

**柳沢** ● そうです。でも、突然変異の入ったマウスを数十や数百匹の規模で見ても、睡眠異常の家系は出てこないのので、数千匹のマウスをスクリーニングしました。毎週60から70匹の脳波を測定して、睡眠や覚醒の状態を調べて。それが大変でしたね。

**岸本** ● その後、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）にも採択されましたね。

**柳沢** ● はい。結局FIRSTから足かけ

6年、2016年の末にようやく1本目の論文を、WPIを受けて設立した国際統合睡眠医科学研究機構から出すことができました。

**岸本** ● 睡眠や覚醒に関わる新たな遺伝子が見つかってきたわけですね。

**柳沢** ● ええ。オレキシンを発見して20年が経って、覚醒と睡眠を切り替えるスイッチの役割も理解できてきました。けれども、そのスイッチが「どんな指でどう押されるのか」については、白紙といってよいくらい未解明のままです。もちろん、眠気が起きればスイッチが睡眠側に押されるわけですが、では、脳内における眠気の実体はというと、驚くべきことに、まだなにもわかっていないんです。それが物質なのか、活動電位のパターンなのか、シナプス可塑性に関わるものなのかさえも……。

この部分を解明しないかぎり、睡眠学の課題は解決されません。まともな仮説を立てるとっかかりがない。だから、フォワード・ジェネティクスで探索研究をしたんです。

**岸本** ● 今後ともご研究が進むことを祈っています。ありがとうございます。

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、キング・ファイサル国際賞ほか。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。



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69

## カタツムリの研究から進化の不思議に迫る

生物の進化の不思議は、いまなお私たちの関心を引きつけている。その謎解きの研究対象として、カタツムリが長年にわたり重要な位置を占めてきた。小笠原諸島のカタツムリの進化を研究している千葉聡さんを東北大学に訪ねた。

杜の都仙台、東北大学青葉山キャンパスの理学部生物棟。千葉さんの研究室は大部屋で、スタッフや院生、学生たちと同居している。千葉さんの専用スペースは机一つだ。

「フィールドワーク(野外での調査研究)が多いせいもありますが、個室を持たない主義なのです」

大学での所属は大学院生命科学研究所(兼任)と東北アジア研究センター。東北アジア研究は、かつてロシアのバイカル湖や中国東北部を主な研究地域にしたいと思っていた時期があった名残りだとか。今は小笠原に集中している。



千葉 聡(ちばさとし)氏

1960年東京都生まれ。東京大学大学院理学研究科博士課程修了。静岡大学助手、東北大学准教授などを経て、東北大学東北アジア研究センター教授、東北大学大学院生命科学研究所教授(兼任)。専門は進化生物学と生態学。世界中のカタツムリを研究。著書に『生物多様性と生態学』(共著・2012年)、『歌うカタツムリ—進化とらせんの物語』

千葉さんがカタツムリを研究対象にしたきっかけは偶然だった。大学院での研究室選びで、間違っ飛込んだ部屋の主が速水格教授(古生物学者、故人)。速水さんから研究の説明を聞いているうちに興味がわき、教授の勧めに従ったから。

「小笠原のカタマイマイ(カタツムリの一種)」という研究テーマを与えられました。教授は化石の研究を期待したのかもしれませんが、何を知らなかったのか、真意はついに聞きそびれました。研究の進め方には一切口をだされず、好きなようにやりました。私は化石よりも進化を選びました。もちろん、研究室のスタッフのアドバイスを得て研究しました」

「なぜカタツムリなのかですが、昔からカタツムリは進化の研究をする際のよいモデル生物となってきました。いまでは分子遺伝学の発展とともに、ショウジョウバエや線虫、酵母、植物ではシロイヌナズナなどが、モデル生物としてよく使われています。小笠原のカタツムリは絶海の小島に住んでいるので進化の研究にはうってつけです。海洋で隔離された島は進化の絶好の実験場なのです」

進化の仕組みについては、いまなおいろいろな仮説が提唱されている。どの仮説が仕組みを説明するのにもっともふさわし

いのか。千葉さんは島で独自の進化をしているカタツムリ(小笠原には22種のカタマイマイが生存)の調査から、それを見極めようとしている。

有名な例として、ガラパゴス諸島の鳥(ダーウィンフィンチ類)の研究が知られている。それによって進化(種分化)の理解が進んだ。

「しかし、島の鳥や湖の魚の研究だけでは進化生物学の研究では不十分です。普遍的な進化のメカニズムを知るには、これらの脊椎動物と対極にある軟体動物、例えばカタツムリの研究が不可欠です。19世紀半ば、ダーウィンが進化論(自然選択の考え方)を提唱して以来、カタツムリは進化論争に関わってきました」

カタツムリは世界の各地にいて、小さくて飼いやすいなど研究上の長所がある。その一方で、一世代が長い(普通は1年程度)という短所もある。何世代にもわたる長期間の研究が必要な進化の研究では不利な点だ。それにカタツムリはゲノム(個体もつ全遺伝情報)のサイズが大きく、繰り返し配列が多くて複雑。分子遺伝学的な研究に必要な、標準となるゲノムの構造が、まだ確立されていない。カタツムリの研究者は減っているが、まだ貴重な存在である。

「進化の研究上で見逃せないカタツムリのもう一つの長所は貝殻をもっていることです。貝殻は化石としても残ります。貝殻やその化石を調べると何を食べていたかなどの生活環境の情報が得られるのです」

カタツムリは日本には約800種ほどいる。普通に見かけるのはオナジマイマイと呼ばれる仲間だ。江戸時代からマイマイという名前と呼ばれていた。カタツムリの和名を整理したのは、平瀬与一郎という貝類学者で明治初期のことである。

「ダーウィンの進化論を支持する一方、進化のメカニズムについては違う考えを提唱したギュリックという学者がいました。彼はカタツムリを研究して自説を出しました。ダーウィンは進化の仕組みとして自然選択が重要だと考えましたが、ギュリックは偶然の役割が大きいと主張しました。これが、その後の自然選択か偶然か、という進化論争の始まりになりました。以来、カタツムリの進化では偶然のほうが重要だという考えが有力になりました。鳥ではエサや住み場所に適した種が自然選択されて多く生き残り、進化するとされました。ところがカタツムリでは、エサ(落ち葉や菌類)が豊富にあるので種間競争はないと考えられました。結果として自然選択は働かないのでは、というわけです。鳥とは対照的です。私は、それが本当かどうか確かめようと研究しました。カタツムリを観察してみると、エサは豊富でも、環境が乾燥した場合には湿った場所取りで争いもあります。小笠原のカタツムリで、そうした点を実証したいと考えました」

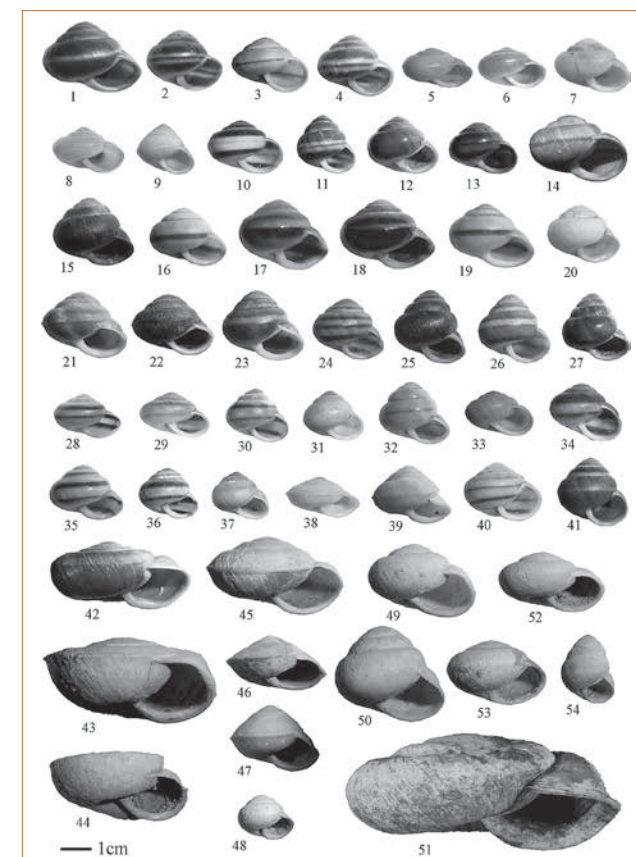
長年の研究の結果、小笠原のカタツム



小笠原諸島の北硫黄島でカタツムリの調査をする千葉さん



↑ 生きているカタツムリ(カタマイマイ属)の例 住んでいる場所によって色や形がさまざまに変化している



↑ カタツムリ(カタマイマイ属)の殻の例 大きさ、形、色、模様が多様化している

りでも「適応放散」という現象が起きていることが確認された。「適応放散」とは、一つの種が生態の異なる多くの種に分化することをいう。住み場所(環境)に適するように姿形や習性を変え、自然選択によって新しい種が生まれて進化していくと考えられる。島や湖の生物では起こりやすいという。

千葉さんは小笠原諸島での長年のフィールドワークの末に、カタマイマイでの進化の証拠を得ることができた。この間に、分子遺伝学による分子系統樹の研究も進められ、カタツムリ(カタマイマイ)の「適応放散」を裏付ける結果も得られている。

「フィールドワークには、たいてい一人で行きます。小笠原諸島は東京から南に約1000km。たくさんの小島がありますが、研究対象にしている島は15ほど。父島、母島のほかは無人数島です。どんなカタツムリが、どのような生き方をしているのか調査しています。遺伝子解析のために採集もし

ます。フィールドで、どれだけデータや試料を集められるかが勝負どころです」

研究を始めた1980年代と比較して、現在の小笠原のカタツムリに何らかの変化は見られるのだろうか。

「海外では、適応放散の研究が島のカタツムリについてほとんど行われなくなりました。その大きな理由として、島のカタツムリの絶滅という事情があります。私は現代遺伝学を学ぶためにイギリスに留学しましたが、その頃、留学先の先生が研究していたタヒチ(太平洋南東部の島)のカタツムリが絶滅したのです。島のカタツムリは簡単に絶滅します。外来生物に食べられてしまうのです。カタツムリは農業にとって害虫になるので、増えすぎないように、食べてくれる生物を導入(バイオコントロール)しますが、たいていは失敗し、島固有のカタツムリが絶滅します。同じことが小笠原の父島でも起きました。私が研究を始めた頃は20種ほどいたのが、今では島の南端

に5種が残っているだけで、絶滅も近いでしょう」

原因は導入された外来のコマネズミだ。もともと島には、カタツムリを食べる強い捕食者がいなかったため、カタツムリは身を守る方法を進化させておらず、簡単にやられてしまうのである。

「小笠原のカタツムリは科学にとってかけがえのないものです。その理由は二つあります。一つは再現性の担保のためです。進化の研究でも、同じ生き物について研究結果が再現される必要があります。カタツムリがいなくなればそれができなくなります。もう一つは、小笠原が世界自然遺産になった理由が、その多彩な植物と固有のカタツムリの存在だったからです。カタツムリがいなくなれば、世界遺産としての価値の半分が失われることになります」

小笠原の社会・経済は、かつては公共事業頼りだったが、世界遺産に登録されて観光事業へと移行している。そうしたなかでのカタツムリの絶滅のような自然破壊は許されない。

「小笠原のカタツムリで適応放散が起こっていますが、じつは逆の現象(非適応放散)も起きていることがわかり興味深いのです。適応放散では、環境に応じて姿形や習性を変えて違う種に分かれていくのですが、姿形で区別できない新しい種が進化しているのです。違う島での違う環境において、適応放散が起きているのではなく、何らかの制約に基づいた進化をしていることがわかったのです。多様化はするけれども、環境によらない共通の変化があるのです。変化は自由気ままではなく、進化は制約を受けています。それはなぜなのかというのが、現在の進化生物学の大問題です。逆に言えば、姿形が変わるような大きな変化(大進化)が起きるのはどういう時なのか、が最大の謎です」

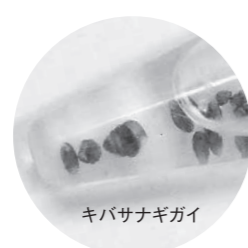
「1990年代までの進化生物学では、遺伝子に起きる突然変異と環境による自然選択だけで、あらゆる生物の進化は達成さ

れると考えられました。ところが、どうもそうではないことがわかってきたのです。そして、遺伝子の重複などのゲノムの大きな変化が進化にとって重要なことが認識されてきました」

小笠原のカタツムリでも、同じ時間の経過のなかで多様化して姿形や習性を変えた種もあれば、そうでない種もある。何がその違いをもたらしているのか。

「種の分化は進み、分子レベルでは変化しているのに、姿形は変化していないのはなぜか。遺伝子レベルでの研究が進めばわかってくるのではないかと。面白いことに、姿形の変わらないカタツムリの種の祖先を日本本土や大陸にたどって調べると、やはり姿形は変わっていないのです」

「制約から開放されて多様化が進む仕組みの研究としてやり始めていることがあります。小笠原諸島の南端にある南硫黄島での研究です。小笠原諸島はできて数百万年はたっていますが、南硫黄島だけはまだ数万年です。そこでは、いままでに多様化が始まっているので、それを知りたい。住んでいるカタツムリは一種類ですが、多

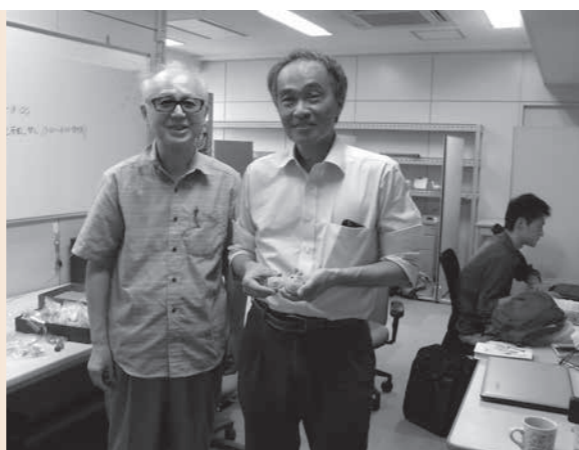


キバサナギガイ

様化が始まっています。キバサナギガイという種で大きさは2mmと小さくて茶色。10年前の調査

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。



研究室でカタツムリの標本を持つ千葉さんと筆者

で発見しました。調べてみると、北海道の東部の深い森林に住んでいたものが海鳥か風で運ばれてきたようです。祖先と全く変わっていないタイプと住み場所によって姿形や習性が変わったタイプが生まれかけています。北海道では木の幹だけにいますが、南硫黄島では草原にも、木にも地上にもいます。住み場所によって、すでに姿形が変わり始めています。10年前から調査を始め、この6月に2回目を行いました。島自体が天然記念物なので立ち入りに規制があり、基本的に10年に1回しか調査できません」

小笠原のカタツムリが進化の研究で価値が高いことは海外では知られていたが、日本ではほとんど知られなかった。2007年にIUCN(国際自然保護連合)の調査員が来日し、カタツムリに注目、小笠原は世界遺産になった。

千葉さんは恩師から「英語の論文で勝負しろ。啓蒙書は書くな」と言われて守ってきたが、日本で小笠原のカタツムリがほとんど知られていないことに愕然とした。そして啓蒙の重要性に気付き、書いたのが『歌うカタツムリ』(2017年)という一般書だ。私は優れた解説書だと思う。

「研究結果を一般の人たちにも共有してもらおうことの大切さがわかった」という千葉さんの述懐は印象深い。科学コミュニケーションの重要性の理解者が一人増えたのである。

出前授業レポート

高校生事業の一環として、学校法人大阪医科薬科大学 高槻中学校・高等学校、大阪府立 茨木高等学校で 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)

『工場的に生産される(植物工場)野菜 ~植物生理と栽培技術~』

日時／2017年6月7日(水)16:00~17:30 講師／西浦芳史氏(大阪府立大学大学院生命環境学研究所・准教授) 参加者／中学生6名・高校生5名、教師2名

植物の環境に対する応答と栽培システムの研究では、植物を如何に生産するか、どう生育するか、それには何が必要か、総合的に考える必要があります。今回の授業では、具体例とともに発想の過程を中心に、●なぜ、いま植物工場か(地球環境の変動、地理的側面から) ●植物工場の位置づけ(経産省の産業振興、農水省の農家支援・農産物普及・施設園芸の延長) 植物工場とその歴史、多元環境を利用した栽培を映



西浦芳史氏



スライドを交えながらの授業

像を交えて解説していただきました。そして、科学には論拠・根拠があり、それも絶対的でなく、場が決まらなると法則も成り立たないこと、今後、社会の変化に合わせてどのような課題が研究されていくかについて話して頂きました。

『アリの社会と匂いコミュニケーション』

日時／2017年6月14日(水)16:00~17:30 講師／北條 賢氏(関西学院大学理工学部生命科学科・准教授) 参加者／中学生12名・高校生8名、教師2名



北條 賢氏

アリの暮らしは多様で、驚きに満ち、複雑な社会を作る「真社会性昆虫」で陸上生態系で最も繁栄した生物です。女王アリ・働きアリ・兵隊アリなど分業することで協力的な社会を作っています。不思議なことに、社会組織には統括して、仲間に指示を出すような中枢系統は存在しません。代わりに、固体同士の情報のやり取りが積み重なって、洗練された振舞いが決まります。生物のコミュニケーションは色・音・匂いを発することで受信者に伝わります。しかし、アリは聴覚・視覚より味覚・嗅覚といった化学感覚が発達していて「味」や「匂い」を使って情報を伝えます。講義は、アリの驚きのコミュニケーション手段や暮らしぶりを解説して頂きました。



熱心にアリの観察をする生徒

『命をつないでいく生殖細胞の物語』

日時／2017年7月15日(土)9:00~10:20 講師／甲斐歳恵氏(大阪大学大学院生命機能研究科・教授) 参加者／高校生30名、教師2名



甲斐歳恵氏

種の存続という観点では、次世代を生み出す生殖細胞が最も重要な細胞種です。生殖細胞から減数分裂によって卵および精子が生産され、それらの受精によって次世代が生み出されます。卵形成とは、生殖細胞が減数分裂を経て成熟卵へと発生する過程のことです。

先生はショウジョウバエを用いて卵を作るための複雑なプロセスの分子構造を研究されています。ショウジョウバエ遺伝学および発生学アプローチが生殖細胞の不思議を解き明かしてきました。今後の生殖細胞研究の発展によって、iPS細胞から生殖細胞を作成し、種の保存や絶滅種の再生の可能性もあるなど興味ある話で授業を終えました。



講義を聞きながら、ショウジョウバエの観察

『考えるだけで機械を動かす未来医療：ブレイン・マシン・インターフェイスによる運動機能再建』

日時／2017年7月15日(土)10:50~12:10 講師／平田雅之氏(大阪大学国際医工情報センター・教授) 参加者／高校生26名、教師2名



平田雅之氏

今回の講義では●ブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)とは? ●頭蓋内電極を用いたBMIによる解読と制御 ●ワイヤレス体内埋め込み装置の開発 ●臨床応用への戦略と課題について、お話し頂きました。先生の研究はBMIを用い脳機能を再建することで、身体障害者の運動やコミュニケーションをサポートする技術開発を進めています。最終目標は四肢麻痺や重症の運動障害の患者さんの意思疎通と運動を支援するBMIを臨床応用することです。頭蓋内電極から得られる脳信号を解読し、考えるだけで機械を動かせる、SF映画のような世界が実現できる日が近いと思われた授業でした。



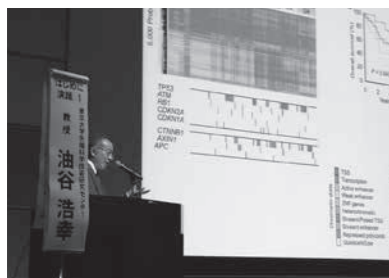
授業風景

中学 高等学校 槻

茨木 高等学校 木

千里ライフサイエンスセミナー

# 「エピゲノム情報に基づくがんの制御」



講演風景

DNAの塩基配列は変化せず、DNAやヒストンへの化学修飾が規定する遺伝情報を「エピゲノム」といいます。がん細胞の発生にエピゲノムの異常が大きく関与していることが、網羅的エピゲノム解析技術の進歩などにより明らかになってきました。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「がんシリーズ第6回」として開催された本セミナーでは、がんエピゲノム研究分野において最前線で活躍する研究者8人をお招きし、がん発生のしくみ解明から創薬まで幅広いテーマで最新の知見を披露していただきました。

日時／2017年5月31日(水)10:00~16:50

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／

油谷浩幸氏(写真左)  
東京大学先端科学技術研究センター教授  
山田泰広氏(写真右)  
京都大学iPS細胞研究所教授



Program

- 細胞悪性化とエピゲノム異常  
東京大学先端科学技術研究センター教授 油谷浩幸氏
- 急性骨髄性白血病の制御に必須なヒストン制御因子  
国立がん研究センター研究所・分野長 北林一生氏
- iPS細胞技術によるがんエピゲノムの理解  
京都大学iPS細胞研究所教授 山田泰広氏
- エピゲノム修飾を介したオートファジー制御とがん  
東京大学医科学研究所教授 中西 真氏
- ヒストン脱アセチル化酵素研究の新展開とエピゲノム創薬への展望  
理化学研究所主任研究員 吉田 稔氏
- 膵がん層別化治療を目指したエピゲノム標的探索  
東京大学大学院医学系研究科講師 立石敬介氏
- BRD4を標的とするケミカルバイオロジー  
田辺三菱製薬株式会社 副主任研究員 田中 実氏
- 胃癌で誘導されるエピゲノム異常と小分子を用いた領域特異的エピゲノム制御  
千葉大学大学院医学研究院教授 金田篤志氏



北林一生氏 中西 真氏 吉田 稔氏 立石敬介氏 田中 実氏 金田篤志氏

## ■ iPS細胞、オートファジー…… 多様な視点での エピゲノムとがん研究

冒頭、岸本忠三理事長が「エピゲノムはホットな話題。最先端を走る演者にご講演いただきます」と挨拶。また、コーディネーターの東京大学の油谷浩幸氏が「エピゲノムの理解が飛躍的に進んでいます」と現状を述べ、多様なトピックを取り入れたとセミナーのねらいを示しました。

ひきつづき講演では、油谷氏が肝細胞がんを題材に細胞の悪性化とエピゲノム異常の関連性についての知見を示しました。肝細胞がんは、通常のもの、CpGアイランドのメチル化／グローバルな低メチル化、TET1遺伝子の高発現、CpGアイランドのメチル化といったパターンに分けられることを説明。エピジェネティックな不安定性が、がんの悪性化を引き起こすのではないかと結論を述べました。

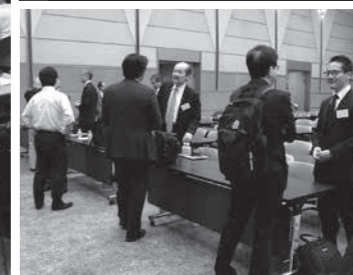
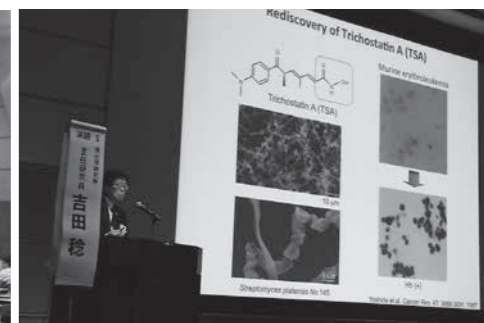
次に、国立がん研究センターの北林一生氏が登壇。ポリコム抑制複合体(PCR1、PCR2)の各サブユニットが、急性骨髄性白血病(AML)のがん幹細胞維持に関与することを示し、企業と共同開発中のPCR2サブユニットEZH1・2の二重阻害剤の有効性を示しました。また、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ(IDH)をコードする遺伝子の変異を欠損させると白血病の発



質疑応答風景



上／講演全景、右上／講演風景、右下／セミナー開催後の関連な質疑応答



症が抑制されることを示し、変異型IDH1阻害剤のグリオーマ(神経膠腫)に対する有効性を示しました。

次に、もう一人のコーディネーターである京都大学の山田泰広氏がiPS細胞の観点から講演。がん細胞由来iPS細胞を用いて、がん細胞への運命制御の対するエピゲノム制御の影響を解明しようとしており、マウスの肉腫細胞株からがん細胞のゲノム異常をもつ多能性幹細胞を樹立したことなどを報告。がん発生では遺伝子変異と同様にエピゲノム制御も重要であり、遺伝子異常があってもがん細胞の運命を制御できるのではないかと結論を述べました。

昼の休憩後、東京大学の中西真氏がオートファジーのがん防御機能について講演しました。F-boxタンパク質の一つFbxo22の遺伝子が、がん抑制遺伝子p53の経路での働きだけでなく、オートファジー関連遺伝子の発現にも役割を果たしていることを紹介。Fbxo22が細胞老化に伴って誘導され、オートファジー関連遺伝子の発現のマスター転写因子であるTFEBの発現を促進することでオートファジーが活性化し、がん防御に作用することを示しました。

## ■ がん細胞の制御、 そして治療に向けた戦略

理化学研究所の吉田稔氏は、ヒストン脱アセチル化の観点からエピゲノム創薬への展望を述べました。まず、氏による特異的ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤発見の経緯を含め、タンパク質アセチル化の歩みを概観。その上で最近の研究成果として、Sirtuin

タンパク質の一つで脱アセチル化酵素として知られるSIRT2が、長鎖脱アシル化の活性をもつことも研究成果として紹介しました。

東京大学の立石敬介氏は、膵がんの層別化治療に向けた現状と期待を述べました。膵がんにおけるエピゲノム制御の重要性を示唆。患者個人ごとのがん細胞の不均一性があるなかで、患者由来のがん組織を増幅・培養し、解析するPDX(Patient-derived Direct Xenograft)／Organoidシステムを開発したことを紹介しました。また、エピゲノム標的化合物スクリーニングで候補物質となったTHZ1とJQ1それぞれの膵がん細胞増殖抑制効果を紹介しました。

田辺三菱製薬の田中実氏は、遺伝子情報の読み取りタンパク質BRD4を標的とした阻害剤の研究開発状況などを紹介。BRD4を阻害することで、がんを引き起こしうるMYC遺伝子などの転写は抑制可能であることなどを示しました。また、実用化を見据え、BRD4阻害剤の効果を示しやすい患者の層別化や、抵抗性獲得メカニズムの解明とその克服といった課題も挙げました。

千葉大学の金田篤志氏は、胃癌とエピゲノム異常の関係について講演。胃癌に複数のDNAメチル化蓄積パターンがありますが、氏はその環境的要因の例としてヘルペスウイルスの一種、エプスタイン・バーウイルス(EBV)を取り上げ、胃癌発生におけるピロリ菌感染との相乗作用の可能性も指摘。また、胃癌発生につながるメチル化誘導を選択的に阻害するPIポリアミドなどの低分子有機化合物を紹介し、領域選択的なエピゲノム修飾阻害剤の開発は可能と締めくくりました。

最後に、山田氏が「がんにおけるエピゲノムの重要性を認識でき、治療標的としての可能性を期待させるものだったと感じました」と、セミナーを総括しました。

千里ライフサイエンスセミナー

# 「生命を司り、操る ～ノンコーディングRNAの底知れぬちから～」

細胞におけるRNAの大半は、タンパク質をコードしない「ノンコーディングRNA」であることが知られています。ノンコーディングRNAは小分子のものから長鎖のものまで多様で、未解明な部分も多くありましたが、近年、研究を支える環境は急速に充実してきています。2017年7月7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ブホールで開催された本セミナーでは、ノンコーディングRNAに携わる6人の研究者を講演者として迎え、多様性のあるノンコーディングRNAをめぐる研究の最新成果や課題を示していただきました。

## 遺伝子発現の抑制に関与 構造解析でゲノム編集のしくみ 詳らかに

冒頭、岸本忠三理事長が「ノンコーディングRNAには役割のわからないものが多くありますが、今日は専門の先生方にそれぞれお話いただきたい」と期待を寄せました。

次に、コーディネーターの1人である東京大学の塩見美喜子氏が、ノンコーディングRNAの研究の歴史を踏まえながら、ノンコーディングRNAの機能や重要性はどのようなものかと問題定義しました。

講演では、ひきつづき塩見氏が、piRNA (Piwi-interacting RNA) の機能などについて紹介しました。動くDNAであるトラン

スポンが卵子や精子の形成阻害につながるような負の変異を誘発する危険性をもつものに対して、piRNAは染色体を守るしくみの中核を担う因子であることを説明。ショウジョウバエの卵巣を由来とする細胞株OSCを樹立し、piRNAを機能させることで作用機序の解明を目指してきたことや、ゲノム編集技術によりpiRNAの増幅が可能な細胞株の樹立に成功したことなどを披露しました。

次に、国立がん研究センターの金子修三氏は、エピゲノムとノンコーディングRNAの関係性について講演。遺伝子の発現を抑制するポリコム複合体2 (PRC2) のサブユニットEzh2に結合しているRNAの解析を、開発したPAR-CLIPという方法で実施すると、合成途中であるpre-mRNAが結合していることを発見したといいます。さらに、このpre-mRNAをノックアウトするとPRC2の活性が顕著に上昇したことなどから、PRC2の活性はRNAにより抑制されることを示唆しました。

東京大学の西増弘志氏は、ゲノム編集のツールとなっているCRISPR-Cas系の結晶構造を決定したことを報告し、詳細な分子機構を説明。ゲノム編集で主に利用されるCas9タンパク質については、Cas9-sgRNA-標的DNA複合体の構造を示し、Cas9のRNA依存性のDNA切断機構について紹介しました。また、Cas9とは異なるゲノム編集ツールとして注目されるCpf1タンパク質についても、構造を示し、Cas9との機構の相違点などを紹介しました。



タイトル画面

## 疾患や治療との深い関連性 資源としての ノンコーディングRNA

午後は、まず東京大学の鈴木勉氏が「エピトランスクリプトーム」をテーマに登壇。ノンコーディングRNAなどから数種類の修飾ヌクレオシドが見つかり、RNA修飾がRNAの機能獲得に重要とする考えからエピトランスクリプトームの概念が提唱されています。鈴木氏は、N6-threonyl-carbamoyladenosine (t6A) というRNA修飾を取り上げ、ミトコンドリアtRNAにおいて、t6Aの修飾率は重炭酸イオン/CO<sub>2</sub>濃度の変化によって調節されるという知見を示しました。修飾の欠損と疾患との関連にも言及しました。

リボミックの中村義一氏は、RNAの立体構造形成能を利用して標的タンパク質に結合し、機能を阻害できるRNA分子「アプタマー」の薬理と治療法を紹介。線維芽細胞増殖因子2の作用で引き起こされる軟骨無形成症に対して、マウス実験で顕著な有効性を見出させたことから2018年に第1相試験を計画していること、また、加齢黄斑変性の原因の一つである脈絡膜血管新生を阻害する効果があり、抗血管内皮増殖因子薬と同等以上の効果を期待できることなども示しました。

もう一人のコーディネーターである北海道大学の中川真一氏は、200塩基以上からなる長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA) を



演壇に立つ中川氏

日時/2017年7月7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 山村雄一記念ライブホール

### コーディネーター/

塩見美喜子氏(写真左)  
東京大学大学院理学系研究科・教授  
中川真一氏(写真右)  
北海道大学大学院薬学研究院・教授



### Program

- piRNAはトランスポソンの侵略から生殖ゲノムをどのように守るのか  
東京大学大学院理学系研究科・教授 塩見美喜子氏
- 網羅的エピゲノム情報に基づいた  
PRC2結合型ノンコーディングRNAの機能解析  
国立がん研究センター研究所・ユニット長 金子修三氏
- CRISPR-Cas9の結晶構造と機能改変  
東京大学大学院理学系研究科・助教 西増弘志氏
- RNA修飾によるエピトランスクリプトーム制御と疾患  
東京大学大学院工学系研究科・教授 鈴木 勉氏
- RNAアプタマーが明らかにする  
Achondroplasia(軟骨無形成症)の薬理と治療  
株式会社リボミック代表取締役社長・東京大学名誉教授 中村義一氏
- 長鎖ノンコーディングRNAにできること～マウスからのメッセージ  
北海道大学大学院薬学研究院・教授 中川真一氏



金子修三氏 西増弘志氏 鈴木 勉氏 中村義一氏

テーマに講演。lncRNAにできることとして、広範なエピゲノム修飾制御や、構造体形成などを紹介しました。また、lncRNAの一例として、Neat1を紹介し、Neat1をノックアウトしたマウスのメスの一部が不妊となったことから妊孕性を制御していること、また、lncRNA遺伝子の解析はほぼ手付かずであるという現状も紹介しました。

最後に、中川氏が「ノンコーディングRNAには、まだ見つかっていない機能が多くあり、新たな技術が出てくると将来、有望な研究エリアとなる。ぜひ応援していただければと思います」と締めくくりました。



会場全景



質疑応答

セミナー終了後の関連な質疑応答



第10回 高校生ライフサイエンスセミナー

# 「研究者と語ろう」

7月27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、「高校生ライフサイエンスセミナー 研究者と語ろう」が開かれました。免疫、ロボット、物性物理の分野で活躍する研究者が研究のおもしろさを伝え、参加した高校生からは多数の質問が上がりました。講演の内容と質疑応答の一部をお伝えします。

## 免疫、ロボット、物性物理 3氏が研究対象の魅力語る

まず、京都大学の濱崎洋子氏は、NHKスペシャル「人体」を観たことが身体の仕組みに興味を持ち、研究をするきっかけになったと紹介。その後、免疫の司令塔であるT細胞が、胸腺という臓器で、自己（攻撃してはならないもの）と非自己（攻撃すべき対象）を見分ける能力を獲得する仕組みについて伝えました。また、iPS細胞から誘導した様々な臓器の細胞を移植する際に、拒絶反応を起りにくくするため、同じ型のヒトMHC遺伝子を2本もつ人からiPS細胞を集め保存する「iPS細胞ストックプロジェクト」の取り組みも紹介しました。

大阪大学の小川浩平氏は、人とヒューマノイドロボットの共存する社会を目指していると、まず研究のビジョンを語りました。その後、抱くことのできるロボットが人間とロボットの関係性をよくすることを表した研究事例や、発言の選択肢をタッチパネルに表示する「タッチパネル対話」の試みなどを紹介しました。

おなじく大阪大学の北岡良雄氏は、物質機能を生み出す電子の振舞いを扱う電子力学の特徴を紹介しました。また、超伝導で期待されている、ケーブル、リニアモーターカー、MRI（核磁気共鳴映像法）、さらには量子コンピュータなどへの応用の可能性や、室温超伝導への研究者たちの挑戦を高校生に伝えました。



全体風景

## ロボットに感情は？ 高校生と講師の討論会

大阪大学の竹田潔氏のコーディネートで行われた討論会では、高校生から多く手が上がりました。

高校生「動物に関わる仕事に就きたいのですが、アレルギーを克服するための研究は進んでいますか」

濱崎氏「アレルギーを根治させる可能性のある方法が研究・開発されており、就職する頃にはもっといい方法ができていられるかもしれません。（まずは夢に向かって頑張ってください）」

高校生「アンドロイドが感情をもつ可能性はありますか」

小川氏「愛や恋といった定義のないものに対して概念理解させるという難しい問題があります。でも、それがどれだけ大事かについても議論になっています」

高校生「研究者はお金を稼ぎづらいと聞きます」

北岡氏「学位を取りながら給与を得られる職位があり、研究の道を選択しました。情熱をもって取り組みました」



関連な質疑応答

討論会風景

Program

- 日時 / 2017年7月27日(木) 13:00~16:15
- 場所 / 千里ライフサイエンスセンタービル 5階「山村雄一記念ライフホール」
- 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)

- 免疫細胞の暴走と疾患 京都大学iPS細胞研究所・教授 濱崎洋子氏
- 人を知るためのロボット研究 大阪大学大学院基礎工学研究科・特任講師 小川浩平氏
- 未来を拓く「もの」の基礎科学が紡ぐ技術と医療 ~量子の世界と磁気共鳴画像イメージング(MRI)~ 大阪大学データビリティフロンティア機構 特任教授 大阪大学・名誉教授 北岡良雄氏
- ◎高校生と講師の討論会



# 正解がどれかさがしたけど、 正解はないと言われ おどろいた。

●共催 / 豊中市教育委員会  
●後援 / 大阪府教育委員会、茨木市・箕面市・池田市各教育委員会

8月17日(木)に直接物に触れたり、動かしたり、組み立てたりする体験型学習会を大阪大学豊中キャンパスで開催しました。子ども達のいきいきと楽しみながら学習する姿が、印象に残る学習会でした。

## 光をあてると色がつく 「不思議なインク」で絵を描こう

講師 / 伊都将司先生 [大阪大学大学院基礎工学研究科]



伊都将司先生

分子の中には、光のエネルギーを吸収する(光が当たる)と形が変わり、色が変わるものがあります。この現象は、フォトクロミズムと呼ばれています。そして、フォトクロミズムを示す分子を、フォトクロミック分子と呼びます。

午前中の学習では、この反応により一瞬で色が浮かび上がる、フォトクロミック分子を溶かした3種類の透明のインクを使って自身で描いたイラストに色づけしました。完成後、ラミネート加工し、一人ひとり、フラッシュライトをイラストにあてて、どのように色が変化するかを確かめました。

光を当てると色が  
変わったことにおどろいた



いろんな薬品が  
つかえるのがよかった



眼鏡と手袋をしてははじめよう イラストに自由に着色 ラミネート加工で完成!

## 歩く方向を変える 特殊なシートの上を歩いてみよう

講師 / 古川正紘先生 [大阪大学大学院情報科学研究科]



古川正紘先生

歩くということは、脳と身体が感覚を使って決めています。普段は気づくことはありません。「あそこへ行こう」と決めたら、脳が手足に動きを命令し、身体が手足を動かして、感覚がその動きを知ります。このとき視覚がとても重要です。

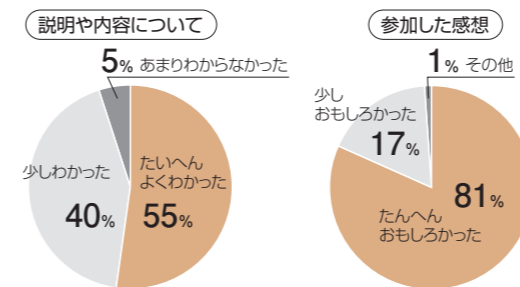
午後からの授業は、模様が横に流れて見える特殊なシートを置いて、その上を歩いてみました。この流れる模様を眺めて歩くだけで、目(視覚)の錯覚がおきて、床がまるで進行方向へ動いているような感覚を生み出し、模様が流れる方向に自然と歩いてしまいます。このような床が動いているような錯覚で、逆から来た歩行者は正反対の方向に誘導されるので、シートを敷くだけで、知らず知らずのうちに、歩く方向を変えることのできる技術を体験することができました。

脳と身体が感覚をつがって  
決めていることがわかりました



シートの上を歩こう シートはどうなっている? 目の錯覚についての説明

## アンケート結果 参加者43名(応募総数209名)



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

- やり方などを自分でさがすところがちがうからおもしろかった。
- 書いた絵に光を当てて、色がうかんだのがおもしろかった。最初は歩く方向が変わらないと思ったけど、先生や他の人たちの意見とか聞くとすぐおもしろいと思った。
- 自分たちだけで、研究みたいなことができてよかった。
- 学校では実験が少ないけど小学校6年生で光の勉強を教えてもらえてよかった。紫外線を当てると色が変わって、光を当てると元にもどるインクを知り、そのしくみも分かった。

### おもしろくなかったところを書いてください(抜粋)

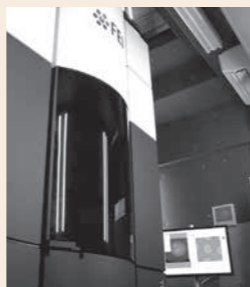
- 先生のお話が長い。
- 自分には、ちょっとむずかしくてわからないところがあった。
- 2つ目は実さきにやってみようと思った。
- ノートに書いてあるときに次々いってしまったこと。



第65回 千里ライフサイエンス技術講習会

「クライオ電子顕微鏡を使った生体分子構造解析技術」

構造生物学では、電子顕微鏡技術の進歩により原子構造解析の成果が続々と上っています。7月13・14日に大阪大学蛋白質研究所で行われた千里ライフサイエンス技術講習会では「クライオ電子顕微鏡を使った生体分子構造解析技術」をテーマに開催しました。受講者は実際に顕微鏡に触れ、生体分子観察などの技術を習得しました。



電子顕微鏡

クライオ電子顕微鏡法は、試料を冷却して電子顕微鏡観察する手法です。近年、結晶をつくらずに構造情報を得る「単粒子再構成法」が改良され、一般的な分子の原子モデルも得られるようになりました。

技術講習会の1日目は、コーディネーターをつとめた大阪大学の岩崎憲治氏がクライオ電子顕微鏡の概要とともに、精製したタンパク質の電子顕微鏡画像から3次元構造を再構成するための手法を講義。その後、電子顕微鏡室で、日本

FEIの青山一弘氏により、氷包埋試料の作製実演が行われ、参加者も自分で試料調製を行いました。

2日目は、用意された電顕のデータを用いて、2人1組で講師の指導下、単粒子を再構成する実技実習に取り組みました。

■日程／2017年7月13日(木)・14日(金)  
 ■場所／大阪大学蛋白質研究所 本館1F講堂および電顕室

【コーディネーター】岩崎憲治氏  
 (大阪大学蛋白質研究所・准教授)

技術解説／13日(木)  
 ①クライオ電子顕微鏡とは?  
 ②単粒子再構成法一画像から生体分子を構造解析する手法—の原理  
 ③クライオ電子顕微鏡による生体分子観察の実演

技術実習／14日(金)  
 単粒子再構成の実技

【講師】岩崎憲治氏(大阪大学蛋白質研究所・准教授)  
 青山一弘氏(日本FEI社・Research Scientist)



解説風景 生体分子観察の実演 単粒子再構成の実技

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)

第8回 ライフサイエンス企業ネットワーク東西交流会  
 ～核酸医薬の研究・開発および周辺事業に関する企業プレゼンテーション～

9月5日(火)ライフサイエンス企業ネットワーク事業の一環として、東西交流会を開催いたしました。第8回となる今回は「核酸医薬の研究・開発ならびにその周辺事業」に焦点を当てて、6社からプレゼンテーションを行っていただきました。

PROGRAM

■プレゼンテーション

- 1 「人工核酸BNAのライフサイエンス分野への応用」  
 ㈱BNA 代表取締役 岩壁賢治氏
- 2 「人工塩基を導入した核酸医薬Xenoligo™基盤技術と創薬候補」  
 タグシクス・バイオ株式会社 代表取締役社長 古岡千寿子氏
- 3 「アテロコラーゲンをを用いたドラッグデリバリー技術  
 ～核酸医薬への応用を目指して～」  
 ㈱高研 新事業戦略部 笹 千舟氏
- 4 「腫瘍癌幹細胞に効くmicroRNAナノ粒子製剤」  
 ㈱キャンサーシステムテック 主席研究員 呉 轟氏
- 5 「株式会社リボミックにおけるアプタマー創薬の取り組み」  
 ㈱リボミック 研究開発本部 本部長 藤原将寿氏
- 6 「新規作用機序による2本鎖DNAを配列特異的に認識する  
 ペプチドPIPA創薬」  
 ㈱ハイベップ研究所 代表取締役 兼 最高科学責任者 軒原清史氏

■パネル展示・名刺交換会

今回の交流会には約60名が参加され、各企業から発表された開発候補品および技術に関する最新の成果についてプレゼンテーションを熱心に聴講されておられました。プレゼンテーション終了後は、各社の展示ブースの前で名刺交換会



展示・名刺交換会風景



会場全景

が活発に行われました。演者からは、「他社と意見を交わす貴重な機会となった」、「さらに掘り下げたセミナーを企画してほしい」等の声が寄せられました。

セミナー／フォーラム／国際シンポジウム／新適塾

千里ライフサイエンスセミナー L4

「疾患ゲノム解析によるデータ駆動型創薬」

日時／2017年11月28日(火)10:00～15:40 無料

ゲノム配列解析技術の著しい発達により、大容量のヒト疾患ゲノムデータが出力される時代が到来している。最新型の次世代シーケンサーでは、ヒトゲノム全配列の解読が1サンプルあたり1000ドルのコストで実施可能となり、ヒトゲノム解析が新たなステージへ進んだことを象徴している。ゲノム情報に基づく解析結果を治療方針へと反映する、個別化医療の試みも広く開始されている。これまでは研究者のコミュニティに閉ざされていたゲノム情報の、社会への還元が加速している。一方で、一次的な解析処理を施され蓄積された大容量のゲノム配列情報を適切に解釈し、社会還元するためのデータ解析学問へのニーズが高まっている。特に、疾患ゲノムデータに基づき創薬を促進する「ゲノム創薬」の方向性については、見解が定まっていない。本セミナーでは、最先端の疾患ゲノムデータを駆使した活動を進めている新進気鋭の研究者に集まって頂き、これからのゲノム創薬のありかたについて議論を深める場としたい。

コーディネーター／  
 大阪大学大学院医学系研究科 教授 岡田随象氏  
 国立がん研究センター 研究所・分野長 片岡圭亮氏

- 遺伝統計学に基づく疾患病態解明とゲノム創薬  
 大阪大学大学院医学系研究科 教授 岡田随象氏
- 骨髄異形成症候群におけるゲノム異常の獲得パターンとその臨床的意義  
 京都大学大学院医学研究科 講師 牧島秀樹氏
- 大規模メタボロミクスデータのゲノム解析による疾患バイオマーカー探索  
 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 准教授 鎌谷洋一郎氏
- 脳腫瘍のゲノム解析から端緒する創薬への道筋  
 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授 夏目敦至氏
- Quantifying structural and functional convergence in B cell receptor repertoires  
 大阪大学微生物病研究所 遺伝子情報実験センター 教授 Daron M Standley氏  
 ※英語講演、通訳はありません
- 様々な悪性腫瘍で認められるPD-L1ゲノム異常とその治療標的としての可能性  
 国立がん研究センター 研究所・分野長 片岡圭亮氏

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フォーラム

講演会 18:00～19:00	会員・無料 ビジター・1,000円	懇親会 19:00～20:00	会員・ビジター 3,000円
--------------------	----------------------	--------------------	-------------------

講演会のみ参加も可能!

11月フォーラム

「大阪のぶどう・ワイン産業の今昔と復活へ向けて」

日時／2017年11月16日(木)18:00～20:00  
 講師／大阪府立環境農林水産総合研究所 葡萄G・グループリーダー 谷本秀夫氏

12月フォーラム

「延命医療を終了するということ —よりよい人生の集大成のために—」

日時／2017年12月11日(月)18:00～20:00  
 講師／東京大学大学院人文社会系研究科 特任教授 会田薫子氏

申込：srif-forum@senri-life.or.jp

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル

問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002 フォーラム係  
 URL http://www.senri-life.or.jp/

千里ライフサイエンス国際シンポジウム L6

2018 Senri Life Science International Symposium on  
 “A New Horizon of Cancer Immunotherapy”

日時／2018年1月19日(金)10:00～17:00 無料

コーディネーター：  
 京都大学理事・副学長、大学院医学研究科・特命教授 湊 長博氏  
 東京大学医学研究所・附属病院長 小澤敬也氏  
 先端医療研究センター・教授

- Tumor and host factors regulating anti-tumor immunity and immunotherapy efficacy  
 Thomas F. Gajewski(University of Chicago, USA)
- Donor-derived immunity in cancer immunotherapy  
 Johanna Olweus(Oslo University Hospital Radiumhospitalet, Norway)
- Immune checkpoint blockade and beyond in cancer immunity  
 Nagahiro Minato(Graduate School of Medicine Kyoto University, Japan)
- Response and resistance to PD-1 blockade therapy  
 Antoni Ribas(Jonsson Comprehensive Cancer Center at UCLA, USA)
- Recent trends of clinical gene therapy, focusing on CAR-T cell therapy  
 Keiya Ozawa(The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan)
- CAR T cell therapy beyond the CD19 paradigm  
 Michel Sadelain(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA)
- Developing effective adoptive T cell therapy for solid tumors  
 Daniel J. Powell Jr.(University of Pennsylvania, USA)

申込：sng@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新適塾

講演会・懇親会 無料 ※申込要

未来創薬への誘い(第40回)

「海洋天然物の魅力と創薬研究への応用」

日時：2017年10月30日(月)  
 講演会／18:00～19:30[5階 サイエンスホール]  
 懇親会／19:30～20:30[6階 千里ルームA]  
 講師：大阪大学大学院薬学研究所附属創薬センター・特任教授 荒井雅吉氏

申込：sng@senri-life.or.jp

難病への挑戦(第32回)

「肺がん、消化器がんの新薬開発をめざした  
 がんゲノムスクリーニングプロジェクト SCRUM-Japan」

日時：2017年11月27日(月)  
 講演会／18:00～19:00[8階 801・802号室]  
 懇親会／19:00～20:00[6階 603・604号室]  
 講師：国立がん研究センター 先端医療開発センター  
 ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野 分野長 土原一哉氏

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

問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002  
 URL http://www.senri-life.or.jp/

# 不在のときを埋める能力

京都大学総長 やまぎわじゅいち  
山極壽一 氏



アフリカのカボンの  
国立公園でゴリラの  
調査を共にした仲間たち

桜の季節を迎えると、毎年のように切ない気持ちになる。去っていく人、入ってくる人が交錯して、職場やキャンパスが一新する。しかし、つい今しがたまでそこにいた人の姿が消えることで、大きな欠落感を覚えざるを得ないからである。だから私は、卒業式や名誉教授の称号授与式で、「学問に終わっても定年もないのだから、いつでも気軽な気持ちで戻ってきてください」と呼びかけている。

サルやゴリラを見ていると、不在ということが社会的な死を意味することがよくわかる。いったん群れを離れると、めったに元の群れには戻ってこないし、いくら優位な地位にあっても、新しく入った群れでは新参者として最下位の地位に甘んじることになる。群れという単位で社会が閉じているのだ。

しかし、人間は違う。何年も姿を消していようと、もどってくればまた前と同じように付き合える。短期間の出張を繰り返して、頻繁に出たり入ったりすることもできる。それは、人間が不在であっても仲間との関係を保ち続ける能力を持っているからだ。これは簡単なようだが、ゴリラやチンパンジーなど人間に近い類人猿でさえできないのだから、結構高い能力なのと思う。言うならば、ないもの

をあるものとして扱う能力だ。記憶力と想像力が必要だし、戻ってきた人を受け入れるには、不在の間その人の場所を空いたままにしておく合意がなければならない。

噂話と許容力がそれを可能にしてくれるのではないかと私は思う。ゴリラの調査で、私はよくアフリカと日本を行き来した。でも、私はどちらでもまるで昨日別れたかのように受け入れてもらえた。別離がお互いの関係に何の変化ももたらしていないのである。不思議に思っただけ聞いてみると、私が不在のとき、みんなが私のことを話すのである。食卓の席まで決められていて、私がいなくてもそこは私の席だとみんなが言う。私の物まねまでする人が現れて、みんなで笑い転げる。噂話が不在の私をそこに再現してくれていたのである。

つい最近まで、日本でも同じようなことが行われていたのではないと思う。人や物の動きが速くなり、スクラップ・アンド・ビルドが推奨されるなかで、私たちは欠落をすばやく解消しようとする傾向を強めた。フラットなネット社会がそれを助長している。人間の不在は決して欠落ではない。不在を許し、社会関係を持続させる許容力が、今再び必要になっていると感じられてならない。



## 山極壽一 氏

1975年 京都大学理学部卒業  
1980年 京都大学大学院理学研究科単位取得退学  
日本学術振興会奨励研究員、アフリカ研究センター駐在員  
1983年 財団法人日本モンキーセンターリサーチフェロー  
1987年 京都大学理学博士取得  
1988年 京都大学霊長類研究所助手  
1998年 京都大学大学院理学研究科助教授  
2002年 京都大学大学院理学研究科教授  
2010年 京都大学大学院理学研究科長・理学部長  
2014年 京都大学第26代総長

学会活動 / 国際霊長類学会会長、日本霊長類学会会長、日本アフリカ学会理事を歴任、日本学術会議会員、環境省中央環境審議会委員、国立大学協会副会長  
専門分野 / 人類学・霊長類学、屋久島のニホンザルやアフリカ各地のゴリラの野外研究を通して、人類の過去の社会性や家族の起源の解明を目指している。

### 次回は

国立科学博物館  
人類研究部  
研究調整役  
(兼)人類研究部長  
篠田謙一 氏へ  
ハトタッチします