

# SENRI

千里ライフサイエンス振興財団  
ニュース

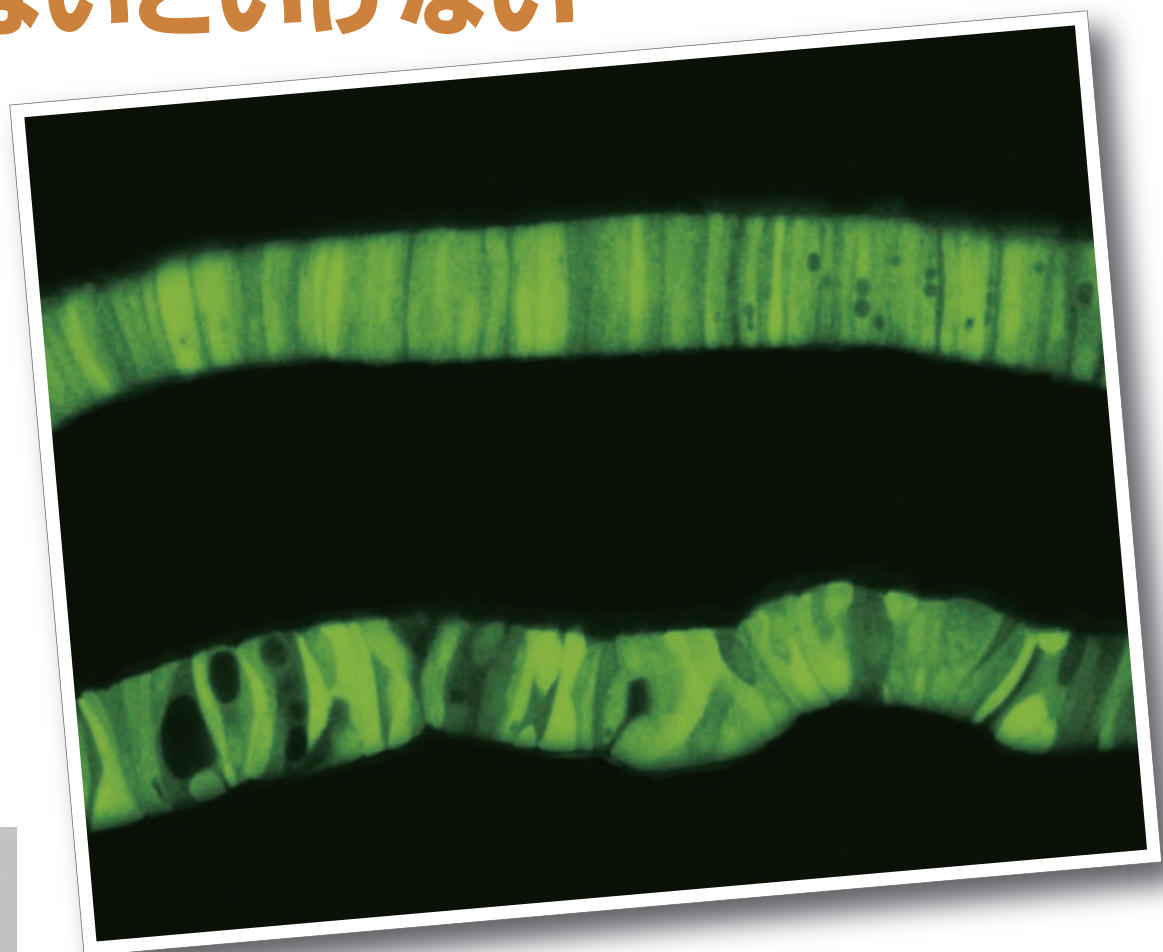
# LF News

# No. 71

2014.2

対談

## シャペロンは小胞体に タンパク質がたくさん来るときには 増えないといけない

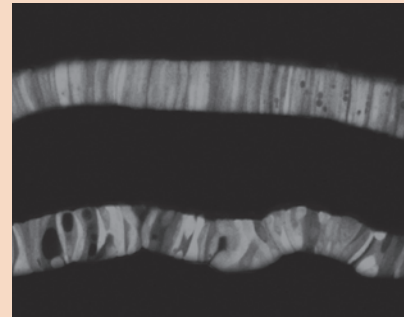


京都大学大学院  
理学研究科 教授

森 和俊 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】野生型およびATF6α-βダブルノックアウトメダカの初期発生過程の脊索形状比較 (BIPプロモーター支配下発現EGFPを観察)  
上(野生型の脊索) 円盤状の脊索細胞が直線的にきれいに並んでいる。  
下(ATF6α-βダブルノックアウトの脊索) 小胞体シャペロンを転写誘導することができないために細胞外マトリックスタンパク質を十分に分泌できず、脊索細胞のならびが、ガタガタになっている。  
[MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL] 2013年5月1日号 (Volume24, Number9) 表紙より転載 / 京都大学大学院理学研究科教授 森 和俊氏提供

# タンパク質の品質を管理する 小胞体ストレス応答という新分野を開拓

## 小胞体ストレス応答を支える センサー分子、転写因子を発見。 その精妙な仕組みの解明に挑む

### CONTENTS

- 1 EYES  
タンパク質の品質を管理する  
小胞体ストレス応答という新分野を開拓
- 3 LF対談  
京都大学大学院理学研究科教授  
森 和俊氏 / 岸本忠三 理事長  
シャペロンは小胞体に  
タンパク質がたかさん来るときには  
増えないといけない
- 7 “解体新書” Report  
生命科学のフロンティアその58  
細胞内部の温度分布を精密に計れる  
分子プローブの開発
- 10 LF市民公開講座  
「脳を守る」  
—認知症早期発見・予防・治療の最前線—
- 13 LF国際シンポジウム  
“Innate Immunity, Cytokines, and Immune Regulation”
- 15 LFセミナー  
●「創薬関連分子の構造生物学の最前線」  
●がんシリーズ第4回  
「がんゲノミクス研究と臨床応用」
- 16 高校生事業・研究実用化支援  
高校生出前授業レポート  
「専門実務セミナー」開催
- 17 Information Box  
助成金授与者一覧、おしらせ、予定行事、編集後記  
Relay Talk  
京都大学大学院医学研究科医学部・教授  
野田 亮 氏

酵素や膜受容体など、タンパク質はそれぞれ異なった正しい形(立体構造)を持つことによって生体内で特定の働きをしています。その形は、タンパク質を構成する各種アミノ酸の配列によって決まり、細胞で作られた当初はヒモ状だったタンパク質は自然に折り畳まれ、正しい形になると考えられていました。それは、アンフィンゼンの定説と呼ばれていました。

しかし、ヒートショックプロテインと呼ばれた熱によって増えるタンパク質の研究などから、1980年代後半にはタンパク質が正しい形になるのを助ける介添えタンパク質の存在が明らかになりました(ヒートショックプロテインは熱によって崩れたタンパク質の形を元に戻すために増えたのです)。1988年にはそうしたタンパク質は「シャペロン」と統一して呼ばれるようになります。シャペロンとは、若い女性が社交界デビューをするときに付き添う婦人という意味です。

一方、細胞にはミトコンドリアなどさまざまな細胞小器官(オルガネラ)が存在しますが、ホルモンなどの分泌タンパク質や膜受容体は、小胞体という細胞小器官でシャペロンによって正しい形に整えられ、細胞膜

に運ばれることがわかったのも1980年代後半でした。そして88年には、小胞体の中に正しい形になれないタンパク質がたまると、シャペロンの量を増やすように核にシグナルを伝える「小胞体ストレス応答」という仕組みを細胞は備えていることが報告されました。その報告を行ったテキサス大学のゲシング教授のもとに89年に留学されたことをきっかけとして、小胞体ストレス応答を支えるセンサー分子や転写因子を発見するなど、その分野の開拓に多大な貢献をされたのが、今回、LF対談にご登場いただいた森和俊氏(京都大学大学院理学研究科教授)です。

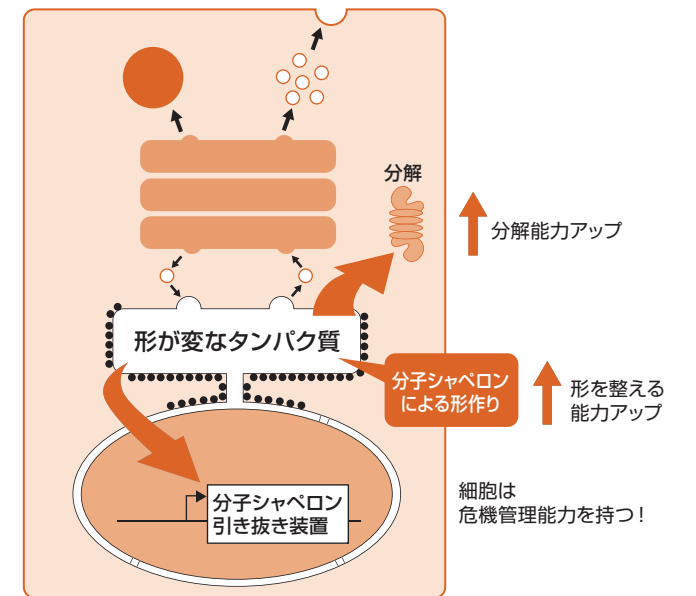
森氏は、テキサス大学で酵母の小胞体ストレス応答の研究を進め、まずIRE1というセンサー分子を発見されます。IRE1は小胞体の膜を貫通する膜タンパク質でした。このセンサー分子が小胞体に正しい形になれないタンパク質がたまったことを感知するのです。その発見は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校のピーター・ウォルター教授に先を越されましたが、93年、2カ月遅れて同じ科学誌『Cell』に発表されました。異例ですが、森氏の論文のほうが内容が詳細

だったからです。この2人の論文によって小胞体ストレス応答の分野が実質的にスタートしたと考えられており、2009年、2人はガードナー賞を共に受賞されました。

森氏は帰国後も酵母で研究を進め、核のDNAにシャペロンを作ることを働きかける転写因子HAC1を発見されます。HAC1は活性化されたIRE1によって、そのmRNAがスプライシングされ、タンパク質として作られます。ここでも、ウォルター教授との激しい競争が繰り返されました。続いて、森氏は酵母からもっと複雑な哺乳類を対象を移され、HAC1の哺乳類バージョンである転写因子XBP1、センサー兼転写因子であるATF6を発見されました。ATF6は小胞体の膜タンパク質ですが、活性化されると細胞質側が切れて転写因子として働くという、酵母にはなかった仕組みを哺乳類は持っていることがわかりました。さらに、哺乳類ではPERKという膜タンパク質がセンサー分子として働き、これ以上小胞体に正しい形になれないタンパク質が増えないようにタンパク質全般の合成を抑制していることを海外のグループが突き止めています。

酵母ではIRE1-HAC1経路しかなかっ

### 小胞体ストレス応答=細胞内小器官間のシグナル伝達



小胞体ストレス下、小胞体内に変な形のタンパク質が貯まると細胞は核へ情報を伝達。小胞体の品質管理能力をアップさせるための遺伝子群の転写を活性化して量を増やす。

た小胞体ストレス応答が、現在、哺乳類ではIRE1-XBP1経路、ATF6経路、PERK経路と3種類あることがわかってきました。これらの経路はどのような役割分担をしているのか。また、小胞体ストレス応答と病気との関連はどうか。森氏もATF6の遺伝子を壊したマウスやメダカを解析することなどによって、それらの解明を試みられています。

小胞体ストレス応答では、タンパク質が正

しい形になるようにシャペロンを増やしますが、どうしても正しい形になれないタンパク質は小胞体から引き抜き、分解されるようにすることも考えられています。ただ、その仕組みはまだよくわかっていません。また、センサー分子がどのように正しい形になれないタンパク質がたまったことを感知するのか、そのスタートのところもわかっていません。小胞体ストレス応答はまだまだ新しい分野です。今後の研究の発展が期待されます。

# シャペロンは小胞体に タンパク質がたくさん来るときには 増えないといけない

## 分子生物学を学びたくて テキサス大学へ

岸本 ● 僕が初めて森先生にお目にかかったのは、大阪科学賞の授賞式でした。その翌年にはガードナー賞を受賞される。僕自身は、ヒートショックプロテインという名前を知っているぐらいで、小胞体ストレス応答ってほとんど知らなかったんですけど、大阪科学賞のときに講演をされ、それがものすごい迫力でね(笑)。

森 ● そうですか。ありがとうございます。

岸本 ● アグレッシブな感じを受けました。そのときに印象に残っているのが、最初に京大の工学部に入って、それから薬学部へ。だけど、やっぱり理学部が世間からも注目されるとかで、「私は理学部の教授になりました」と言われていましたね。

森 ● そう言ったかどうか定かではありませんけど(笑)、もともと理学部に行きたかったです。それこそ私が中学生の頃にクォークがたくさん見つかって、素粒子物理学がすごく華やかになりました。宇宙とか物質の根源に迫るような気がして、大学受験も京大理学部を目指していたんです。だけど、現役で合格する自信がなくて工学部へ。大学に入ってから、利根川進先生の分子生物学にすごく感銘を受けまして、生物学をやりたいと思うようになりました。

岸本 ● 京大から岐阜薬科大の助手になられて、それからアメリカへ留学される。小胞体ストレス応答の研究は、アメリカに行ってから始まるわけですか。

森 ● そうです。

岸本 ● それまではまったく…。

森 ● タンパク質の高次構造形成っていうのが面白い問題だというのもまったく知らずに、「まあ、とにかくアメリカに行こう」ということでした。

岸本 ● じゃあ、なんでテキサス大学の小胞体ストレス応答をやっているところを選ばれたんですか。

森 ● 私の先輩がテキサス大学に留学されていて、そこを紹介していただきました。テキサスならたぶん採ってくれるし、分子生物学を学ぶこともできると。とにかく分子生物学を学びたいという気持ちが強くて、テキサスへ。で、やってみたら非常に面白かったんで、そのまま4年半も居着いてしまったという

感じですか。

岸本 ● そのラボが小胞体ストレス応答の仕事…。

森 ● ちょうど始めたところでした。

岸本 ● ヒートショックプロテインというのは？

森 ● 歴史的にいうと、熱で誘導されるヒートショックプロテインがまずわかって、その研究から、細胞にはタンパク質の高次構造形成を助ける「シャペロン」というタンパク質が用意されていることがわかりました。

岸本 ● それはヒートショックプロテインだけではないわけですか。

森 ● 小胞体の中のもの、よく似たファミリーですけど、熱で誘導されるわけではないです。それから、ホルモンとか受容体というタンパク質は細胞の表面に行く前に小胞体

で形を整えるというのがわかってきたのも、1980年代の終わり頃でした。

岸本 ● 小胞体で高次構造形成をする。

森 ● はい。で、私がアメリカに行ったのは1989年ですけど、その前年にテキサス大学の私のボスが、小胞体に形のおかしいタンパク質がたまと、核に情報が伝わってシャペロンが増えてくるのを見つけたところだったんです。

岸本 ● そういう概念はもう見つかったわけですか。

森 ● そうですね。

岸本 ● そこで、先生は形のおかしいタンパク質がたまったという情報を感知するセンサーを見つけれられたわけですね、酵母を使って。

森 ● まず酵母のDNAにランダムに傷をつけて、異常なタンパク質がたまったシャペロンを増やせないミュータント(変異体)を半年ぐらいかけて探して3種類見つけ、もう半年かけてそのミュータントを元に戻すような遺伝子を探すと、1つ見つかりました。それがセンサーでした。

岸本 ● それはどういう機構で、「変なものたまっている」というのを見分けるんですか。

森 ● それはまだよくわかっていません。論文発表から20年以上経ちますけど。

岸本 ● その論文発表のときに、一緒にガードナー賞をもらった人との競争がありましたね。

森 ● ピーター・ウォルターですね。我々のその前に出した論文に目をつけて、突然入ってきたんです。

岸本 ● そっちのほうが後から。

森 ● 後からですけど、先に93年6月号の『Cell』に論文を出されました。同じ酵母で、ほとんど同じやり方で。ただ、彼らはクロニング(単離)しただけで、リン酸化酵素や膜貫通型構造の証明もなかったのも、異例だったんですけど、その2カ月後に我々の論文も『Cell』に載りました。で、その2つの論文でこの分野が始まったと言われていて、ワイリー賞とガードナー賞は彼と一緒にもらうことになりました。

## ヒトでも小胞体ストレス応答は 重要な役割を果たしている

岸本 ● 我々の免疫の分野でいうと、抗体をたくさん作るBリンパ球のプラズマ細胞、哺乳類だったら、そういう細胞がいい研究のターゲットになるんですかね。

森 ● まさしくそうで、酵母で見つけた小胞体ストレス応答が、ヒトとか哺乳類でもちゃんと機能しているのであれば、きっとプラズマ細胞なんかで重要な役割をしているだろうと思っていました。

岸本 ● たくさん抗体のタンパク質を作るからと。

森 ● はい。センサーを見つけた後、シャペロンの発現を誘導する転写因子を酵母で明らかにして、その哺乳類バージョンも我々は見つけることができました。2001年に『Cell』に小胞体ストレス応答で活性化する転写因子だと報告したんですけど、それはハーバード大学のグリムヒヤーが見つけたXBP1というものでした。

岸本 ● 彼女のこと、よく知っていますよ、同じ免疫学で。

森 ● 免疫系だけでそれをノックアウトしたマウスでは、プラズマ細胞に分化できないと彼女が半年前に報告していました。それは、我々からいうと小胞体ストレス応答がプラズマ細胞の分化に効いているということでした。

岸本 ● その転写因子がないと、プラズマ細胞にはなれないわけですね。哺乳類で実際にそういうふう働いているのがわかったのは、プラズマ細胞だけですか。

森 ● 酵母ではセンサーも1つ、転写因子も1つなんですけど、哺乳類になるとセンサーが3つになるんです。我々が酵母で見つけたIRE1というのは、酵母からヒトまで共通で、よく似ているものがあります。2つ目がアメリカのグループが見つけたPERKというもので、小胞体の中のタンパク質の状態がよくないときに、タンパク質を作りつづけるとますます状況は悪化するんで、一時的に作るのを止めています。PERKをノックアウトすると糖尿病になります。

岸本 ● というと、インスリンを作る細胞で働いているわけですか。

森 ● はい、膵臓のβ細胞です。β細胞では、品質が悪くなるとPERKがブレーキをかけてタンパク質の翻訳を止めて調節しています。だけど、そのブレーキがなくなると悪いまま作りつづけるのでアポトーシス(細胞死)を起こしてしまうんです。それでインスリンが作れなくなります。

岸本 ● もう1つは何ですか。

森 ● ATF6です。これは我々が見つけたもので、センサー兼転写因子なんです。ストレスを感知すると、転写因子ドメインが切り離されて核に行くという非常に面白いもので、

京都大学大学院理学研究科 教授 森 和俊氏 / 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





もり かずとし  
**森 和俊氏**  
●京都大学大学院理学研究科 教授

1958年、岡山県生まれ。81年京都大学薬学部卒業後、同大学院薬学研究科を経て、85年岐阜薬科大学助手。89年～93年米国テキサス大学に留学。93年(株)エイチ・エス・ピー研究所副主任研究員、96年主任研究員。99年京都大学大学院生命科学研究所助教授、2003年同大学院理学研究科教授。専門分野は生化学、分子生物学。細胞の分泌系タンパク質の品質管理を担う小胞体ストレス応答において、センサー分子や転写因子を発見、その分子機構や機能の解明を進める。受賞は、ワイリー賞、大阪科学賞、ガードナー国際賞、紫綬褒章、上原賞、朝日賞ほか。

そのノックアウトマウスを作ろうとやってみたところ、 $\alpha$ 、 $\beta$ と2つのフォームがあるんですけど、それをダブルノックアウトすると、非常に早く死んでしまいました。

**岸本**●いろんなところで働くということですね。

**森**●いろんなところで働きますし、3つのセンサーの中で発生の一番早い段階から重要です。なおかつ面白いのは、酵母ではIRE1の経路がシャペロンを誘導していますが、哺乳類になるとシャペロンを誘導するのはATF6のほうになります。IRE1-XBP1の経路は異常なタンパク質を分解処理するほうに働くようです。ただ、あまりにも早く死ぬので、もうちょっと見やすいメダカで解析して、昨年6年がかりで論文を出しました。背骨ができる前、体を軸として支える脊索が伸びるときにシャペロンが必要なんです。非常に早い段階で影響が出るという論文を出したところなんです。

**岸本**●それはもうヒトにまで共通であるわけですね。

**森**●そう思っています。

**岸本**●形を整えるというのはどういうふうにとタンパク質というのは、自然に立体構造をとるわけですね。

**森**●それ、アンフィンゼンのドグマ(定説)と違って自然にそうなるんですけど、たとえばタンパク質を構成する疎水性のアミノ酸間で不適切な相互作用が起きないように、そこをシャペロンがつかんだり、離したりしています。

**岸本**●おかしなところが引っつかないように…。

**森**●しているうちに…。

**岸本**●正常な形になる。

**森**●はい。つかんで離して、まだ疎水性の部分が露出しているとつかみ直して、疎水性の部分がきれいに構造の中に入ってしまうまで、これを繰り返すという感じです。また、あるシャペロンではカゴのようなものに入れたりします。だから、時間がかかるんです。

**岸本**●そうすると、さっきのプラズマ細胞ががん化したミエローマ(骨髄腫)では、シャペロンを増やせないようにするとか、分解にも回せないようにしたら、その治療に結びつくかもしれませんね。

**森**●抗がん剤ができないか。もうそういう取り組みはされています。海外でIRE1の活性を抑える薬の報告があって、実際、試験管内では効くんですけど、マウスにすると途端にダメになるらしいです。我々のところも同じ結果で、国内の中堅の製薬メーカーと協力して一生懸命スクリーニング(選別)してやったんですけど、細胞のレベルでは効いても、マウスにすると効かない。今、メダカの系ができましたので、最初から個体レベルでやってそこで効けば、マウスでも効くんじゃないかと考えているところです。

**岸本**●これから先は、どういう方向が目標になるわけですか。

**森**●やっぱり病気との因果関係をはっきりさせようと思っています。今世紀になって、いろんな病気に関与していると言われていましたので。今のところ、マーカー(指標)を測って、小胞体ストレスがかかっているかどうか、わかるまでなんですけど。

**岸本**●マーカーというのは?

**森**●小胞体のシャペロンのレベルを測るかですね。3つのセンサーはどの組織にもあるんですけど、組織によって重要度が違います。膵臓の $\beta$ 細胞にはATF6もIRE1もありますが、PERKがないとアポトーシスを起こします。肝臓だとIRE1のシステムが一番重要みたいです。

**岸本**●それぞれのセンサーが、どのタンパク質の異常を感知するのか…。

**森**●わかっていないです。それがわからないと、病気との関係はわかりません。

**岸本**●それをわかるには、どうしたらいい



ですか。

**森**●地道に仕上げていくしかないですね。今までは、小胞体ストレス応答の研究って薬を使ってやるのが多くて、そうするとどのセンサーも活性化してしまいます。やっぱり生理的な状況というのは、どれか一番有効なセンサーが使われていると思われまので、それをきちんと調べていきます。

**岸本**●それが、これからの方向性ですか。

**森**●それと、その先に病気との関係を明らかにしていくということですね。

れて正常な形になるんですけど、10%以下のものはならなくて、それは小胞体から引っぱり出されて分解されます。そこもよくわかっていません。最初はなるべくシャペロンを使って直そうとするけれど、どうしても直せない、時間が経ったものはもう壊していくようにしているのかもしれない。

**岸本**●センサーっていうのは受容体ですよ。それはどんな構造をしているんですか。

**森**●そのへんになると、パワーポイントでお見せしないと(笑)。

**岸本**●膜貫通型の内側の部分で認識しているわけですね。何かのファミリーに属するとか、そういうことはないんですか。

**森**●小胞体タンパク質は、とにかくX線の結晶構造解析が非常に困難で、センサーに関しては解析できた例が2つしかないんです。1つは、ピーター・ウォルターが酵母のIRE1で解析したもので、二量体になっているところに溝があって。

**岸本**●そこに引っつく。

**森**●はい。そこに異常なタンパク質がはまり

込むことによって活性化していると言っています。だけど、別の研究者はヒトのIRE1を解析して、そんなに溝は大きくないと。ここにははまらないと言っています。まだ、これからなんです。

**岸本**●そうですね。ところで、先生はこの分野では先頭を切っておられるわけだけど、研究費をとるのが大変やと言われてますね。そんなに難しいですか。

**森**●新学術領域というのに対応できなくて。我々はその前の特定領域研究というので3期サポートしていただきましたけど、今度のは「新」というぐらいだから、新しい学問領域じゃないとダメだと。

**岸本**●まだまだ新しい学問領域ですよ。

**森**●なんかもう一段落ついたように思われてしまっているんですよ。

**岸本**●ここからが始まりみたいなものですよ。

**森**●そうです。

**岸本**●続けてというのがね。外国だったらいい仕事をしといたら、ずっと続いていく。続けないといかんわけでね。次々と新しいこととか言わないで。

**森**●本当に特定領域から新学術領域への変化というのは、日本にとって決定的で、みんな言っています。人を育てるシステムになっていないと。若い人をインキュベートできない。今の新学術領域では5年間はやれても、次の5年間は同じ延長上ではダメと言われるんですよ、たぶん。

**岸本**●続けていくことが大事やと思うんですけどね。そこから、どんどん発展させていく。僕の時代でも、1回だけだと言われて、「そこから続けることが大事なんや」と言って、続けてもらうことができた。

**森**●小胞体ストレス応答の研究を日本でやっていこうと思ったら、どうしてもグループの研究は通さないといけない。今度、私しか継続している者はいないグループを作って出し直してみたいんですけど、それがどう評価されるか。それがダメなら、もう小胞体ストレスの灯が消えるかもしれないと思っています。

**岸本**●今日は、どうもありがとうございました。

## ヒトの病気との関係を明らかにしたい

**岸本**●それほど生命にとってシャペロンというのは大事な仕組みなんですね。

**森**●そうです。面白いのは、シャペロンは1つひとつのタンパク質の形を整えるのに割と時間をかけてやっていますので、小胞体にタンパク質がたくさん来たときにはシャペロンの量も増えないといけないことです。

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。03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。



## 続けることを支援する研究費のシステムを

**岸本**●センサーが小胞体に異常なタンパク質がたまっているのをどうやって感知しているか、まだわかっていないということでしたけど、それはどうですか。

**森**●本当に何をもって異常としているかっていうのも、よくわからないんですよ。また、90%以上のタンパク質はシャペロンに助けら

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58

## 細胞内部の温度分布を精密に計れる分子プローブの開発

細胞の内部の温度分布を精密に計る技術が開発され、医学などへの応用が進んでいる。蛍光分子プローブの蛍光の寿命が温度によって変わることを利用するもので、化学者から医学者、生物学者へのマイクロ計測技術のプレゼントである。開発者の内山聖一さんを東京大学薬学部を訪ねた。

インタビューの冒頭、本論に入る前に、内山さんはひとしきり科学ジャーナリズムへの強い関心を語られて話はずんだ。院生の中には、進路に悩んでいる人もいて、あれこれ考えさせられるのだという。私は、科学者とジャーナリストとの交流を心がける若い研究者に出会えて心強かった。比較的珍しい、新しいタイプの研究者とお見受けした。

さて、内山さんは化学系の研究者だ。生物にはあまり縁がなかった研究者が細胞内部の温度計測に目をつけたきっかけは何だったのだろう。



内山 聖一 (うちやま せいいち) 氏

1997年東京大学薬学部卒。2002年同大学院薬学系研究科博士課程修了。2002～05年日本学術振興会特別研究員(奈良女子大学理学部化学科、英ウィーンズ大学化学科)。2005年4月から東京大学大学院薬学系研究科助教。

「学生の時に、蛍光に興味をひかれ、蛍光物質を扱う研究室に入りました。院生だった2000年頃は、ノーベル賞をとったロジャー・チェンらをはじめ、蛍光物質で生体現象を観察しようという研究が世界的に盛んでした。日本国内にも研究グループはいくつかあって、分子やイオンを視ようとしていましたが、温度を視ようとはしていませんでした。2001年にアメリカ化学会誌に蛍光分子によって温度を視る研究論文が一つ出たのを見つけ、温度を対象とする研究でも論文になるのか、とやる気になりました。そこで蛍光物質の研究でイギリス留学を考え、その準備も兼ねて奈良女子大学で1年間研究をしました。そこで所属した研究室が温度で形が変わる高分子の研究をやっていたのです。それで温度とのかかわりができたのです」

内山さんによると、温度の概念は、物理、化学、生物でそれぞれ違い、一致していない。指標としても、温度にはあいまいな部分がある。化学では、1℃と1.1℃の差と、100℃と100.1℃の差は同じではない。生物ではもっと意味が違う可能性がある。温度の持つ効果に、より注目するのが化学の世界かもしれない。生物では、がんや炎症の部分は温度が高いとか、壊死した組織は温度が低いなど病態との関連で考えられている。

その一方で、温度は一般の人にはわかりやすい概念だ。高校での出前授業で、

内山さんは「温度を計る分子をつくっています」と自己紹介するとすんなり理解してもらえと言う。

「生物と温度の関係については、分かっているようで、じつはよくわかっていないのです。精密に計る手段がなかったのですね。面白い研究テーマだと思いました。2002～2003年頃のことで」

「奈良女子大学の所属した研究室では、ニッパム(N-イソプロピルアクリルアミド)という分子の高分子を研究していました。これは不思議な高分子で、低温では水に溶けていますが高温ではコロイド状に析出します。ということは、親水性、疎水性が温度によって変わるということなので、それを検知する蛍光物質を組み合わせれば温度センサーになるかもしれない、と思いつきました。それで、実際につくってみたら、うまくいったのです」

やってみると、従来の報告よりも、温度に対する感度は10倍以上もよかったのである。

内山さんが最初につくった蛍光分子プローブは2つの部分から構成されている。感温性、蛍光性の各ユニットだ。この蛍光性ユニットを感温性のニッパムユニットに1000分の1ほど混ぜた高分子がプローブになる。温度によってニッパム高分子の形状が変わり、それに従って蛍光の強さが変化、それから温度がわかる仕組みだ。

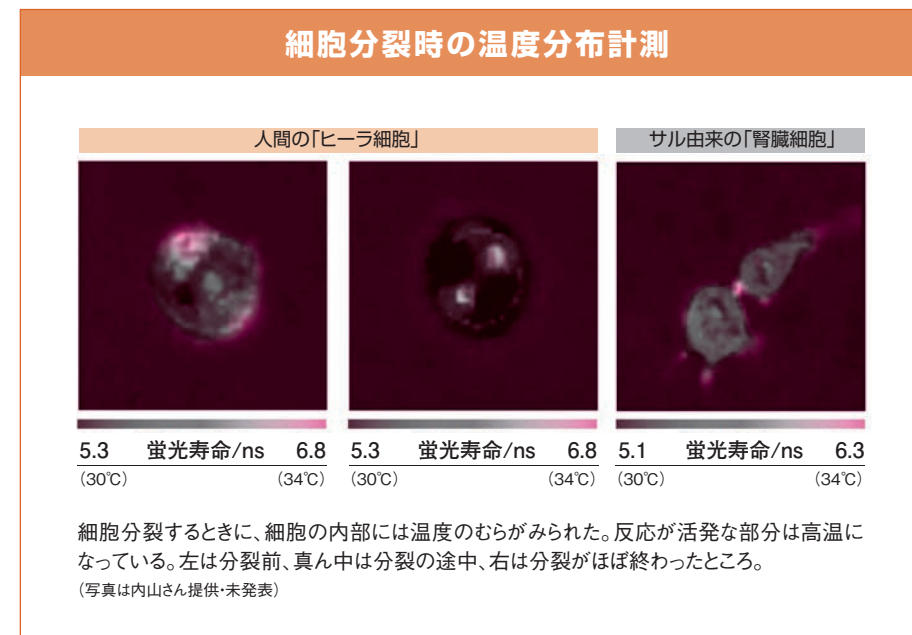
この蛍光は水分子によって妨げられて

光は消える。低温ではプローブの高分子は水に溶けていて、蛍光は消えているが、温度が上がると高分子は凝縮して水は高分子から離れ、その結果、蛍光が見えるようになり、温度が高いほど蛍光は強まる。その強さから温度が計れるのだ。

内山さんが、このアイデアに基づく最初の論文を発表したのは2003年だが、評価は非常に高かった。10年たった2013年には、原理的に同じ仕組みのさまざまな温度計測用の蛍光プローブが世界各国の27グループから50例以上も報告されている。2003年のアメリカ化学会の機関誌、ケミカル・エンジニアリング・ニュースでハイライトの一つに選ばれたときはとてもうれしかったと語る。

ここまでの研究が、内山さんの研究の第1期。親水性・疎水性を利用して、蛍光強度の変化で温度を検知する分子をつくった研究だ。このあと、内山さんは2年ほどイギリスに留学、別の研究に従事、帰国して東大薬学部で助教になった。そして、学生の卒業研究のテーマとして研究を再開した。

「このプローブには当初、ヒステレシス(温度の上昇時と下降時で応答が異なる)が認められたので、温度センサーとしては都合が悪かったのです。それを改良して論文を投稿したのですが掲載できませんでした。テーマとして時代遅れだったので。応用を考えないとダメ、と思い、細胞に目をつけたのです。ところが、化学者である



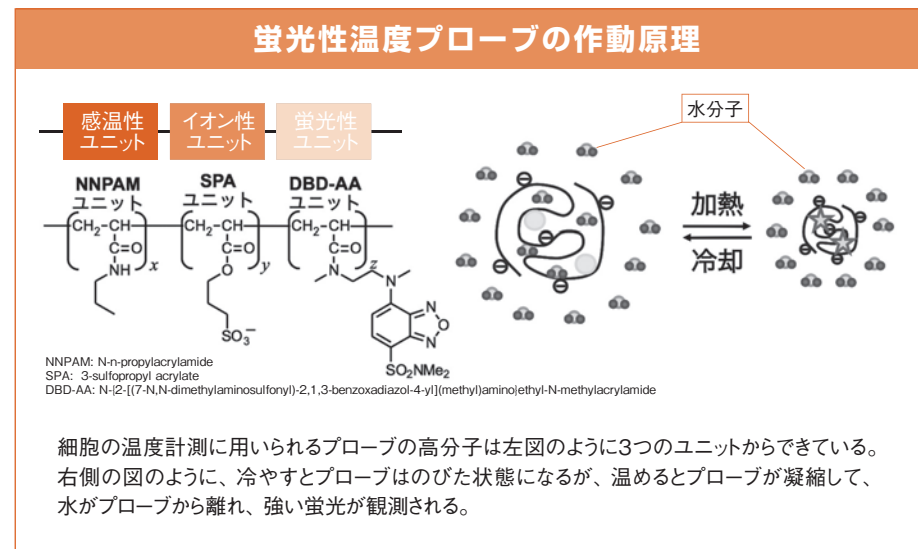
私には生物はわからないことだらけ。多くの実験結果がはっきりしている化学とはかなり違います。でも、やるんなら一番難しい細胞の中の温度を計ってみようとしたのです。研究はチャレンジングだし、結果が出ればインパクトもありますからね。だれもやっていなかったのです。それまでは、細胞内の1℃の温度差を検知するのは無理だったのです。このプローブでは感度が10倍は良くなり、最高で0.1℃の温度差も計れるようになったのです」

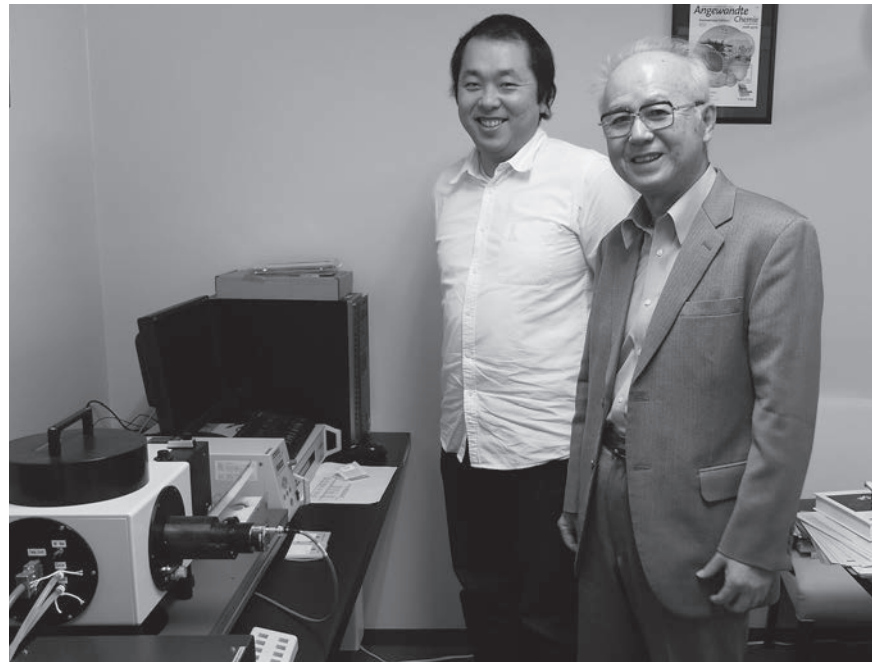
生物学の門外漢だった内山さんには先入観がなかったのが幸いだったかもしれない

い。その後、研究費の審査などの際に生物の先生たちと細胞の中の温度について話すと、時間的あるいは空間的に不変という人と可変という人がいて、細胞の中の温度に関する科学的な情報はこれまで何も得られていないと感じたそう。研究の余地が十分にあったのである。

「化学者としての私自身の思いは、じつは自分がつくったプローブの機能を極限まで発揮させたい、という願いでした。多くのユーザーに使ってもらいたい、ということです。細胞機能の解明ではありません」

細胞のサイズは小さい。通常、温度を計るために使われる熱電対の場合、大きさが細胞程度であるため細胞内部の場所毎の温度は計れない。その点、蛍光分子プローブは分子サイズだから細胞の中まで計れる。蛍光分子プローブのもう一つのメリットは、測定技術が進んだ結果、蛍光検出の感度がよくなったことだ。いまでは、1分子の発する蛍光を検知できるくらい装置の感度が高まっている。この2点で、細胞内の温度計測にはうってつけなのだ。この5、6年で応用研究の対象は広がっている。『微小空間の温度計測』という本が、ロイヤルソサイエティーオブケミストリーから近く出版されるが、その「細胞の温度計測」の章を内山さんが担当している。





研究室の蛍光寿命測定装置の前で

蛍光プローブを細胞の中に入れる方法は、最初はマイクロインジェクション(ごく細のガラス管による注入)だった。サル... 2009年に、細胞全体の平均の温度が計れることを示し、次いで分子にイオン性の部分を追加するなどプローブに改良を加え、細胞内部の異なる場所の温度計測ができるようになった。

蛍光の強さは蛍光分子の濃度によって変わる。細胞の部分の温度を計る場合は強さでは都合が悪い。そこで内山さんは、強度の代わりに蛍光の寿命に着目した。蛍光の寿命には、濃度などの環境条件に左右されずに温度だけに依存する性質があるからだ。

蛍光寿命を可視化できる蛍光寿命顕微鏡も販売されるようになり、その装置を備えていた奈良先端科学技術大学との共同研究もはじめた。この顕微鏡は、蛍光の寿命で細胞の中を色分けし、映像として表示できる優れた物だ。内山さんの蛍光分子の場合、温度が高いほど蛍光寿命は長い。その関係はわかっているの、寿命

から温度がわかる仕掛けである。

「細胞の中の温度にはむらがあることが実証的にわかりました。さらに核は周辺よりも1℃ほど高く、細胞周期によっても変動することや、中心体(細胞分裂に先立って活動する小器官)やミトコンドリアも部分的に温度が高いところがあることがわかってきました。おそらく、細胞内の化学反応の活発な部分を表しているのでしょう。0.2℃の温度差がわかるようになったのです」

ある種の植物の種子の研究から、ミトコンドリアが熱を出していることは言われていたが、核が熱を出していることなどははじめ

てわかった。

「この研究論文はNatureには拒否されましたが、Nature Communications (Web)に、2012年に掲載されました。実験データと考察を思う存分書くことができました」

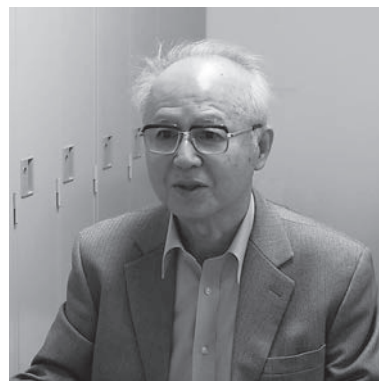
内山さんが見つけた細胞温度を計測できる蛍光分子プローブはいま、研究用試薬を扱うフナコシが市販化し、世界中で手に入るようになっている。

また、そうこうするうちに、ビール会社の麒麟から共同研究を申し込まれ、酵母の研究もはじまった。酵母細胞には硬い細胞壁があり、マイクロインジェクションの手法は使えない。そこで見つけたのが、プローブ分子のイオン性の部分を陰性から陽性に変えると、自動的に細胞内に入るという性質である。それが、温度を測る蛍光プローブがおいしいビールをつくる酵母の選別にも使えるかもしれない、という記者発表につながったのである。

がん細胞の研究などへの応用は、国内の医学部などで始まっているが、成果が出るのはこれからだ。そうした医学などへの応用研究は内山さんの手を離れて進んでいる。

「医学などへの応用については他の研究グループにお任せしますが、プローブそのものに何か不具合が出てきたら、プローブをつくった化学者として改良に取り組みます」

内山さんは、さらにその先の研究課題に着手し始めている。



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「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)、訳書は「背信の科学者たち」など多数。

第67回

「脳を守ろう」

—認知症早期発見・予防・治療の最前線—

高齢化に伴って認知症の人が急増しています。最新の疫学調査によると、全国の認知症高齢者は462万人、65歳以上の15%にあたり、85歳以上では4割を超えます。このほかに「予備軍」という軽度認知障害の人が400万人と推計されています。認知症は、いまや誰でもかかりうる病気の一つで、早期発見・予防・治療が重要になっています。今回は、日本を代表する認知症の3名の先生をお招きし、認知症の初期症状と物忘れ、認知症の危険因子とその予防対策、アルツハイマー病先制医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。

認知症の初期症状と物忘れ

宇高 不可思氏



副院長(神経内科) 宇高 不可思氏



筑波大学医学医療系 神経内科学 教授 玉岡 晃氏



大阪市立大学大学院医学研究科 老年内科・神経内科 准教授 嶋田 裕之氏

認知症は、後天的な原因による記憶・知識・言語・理解・思考・判断などの認知機能低下のために日常生活動作(ADL)に支障を生じている状態です。脳の器質性変化があり、少なくとも6か月以上ADLに支障があると認知症と診断されます。原因となる脳の病気はたくさんありますが、第1位はアルツハイマー病(AD)で全体の6~7割を占め、第2位は脳梗塞などによる血管性認知症、第3位がレビー小体型認知症です(3大認知症)。

ADLは、手段的ADL(家事や料理、買い物、薬や金銭管理、交通機関を使った外出などの生活自立の能力)と、基本的ADL(食事、トイレ、歩行、着脱衣、入浴などの移動・セルフケアの能力)に分けられますが、軽度の認知症では、手段的ADLのみに障害が認められます。中等度認知症では、さらに基本的ADLにも障害があり、日常生活にある程度介護が必要な状態になります。軽度認知障害(MCI)と呼ばれる認知症の前段階、あるいは認知症のごく早期では、生活に支障はなく、物忘れの自覚があり、周囲の人から違和感を指摘されることがしばしばあります。適正なケアがないと、5年後には約半数が認知症を発症します。認知症の初期にみられる主症状の第一

は、記憶障害(物忘れ)です。記憶には記銘(覚えこむ)、保持(維持する)、想起(思い出す)の3段階があり、初期の認知症は、記憶の中核である海馬の機能低下により、記銘、近時記憶、出来事・体験などの記憶が障害されます。昔のことが思い出せないのではなく、「新しいことが覚えられない」のが特徴で、初期のADに特に目立ちます。「直近の出来事を忘れて」「つい先ほど言ったことを忘れる」「同じ質問を数分毎に何度も繰り返す」「同じ物を何度も買って来る」「朝食を食べたことを忘れてまた食べようとする」などです。また、新しい記憶の障害により、時間(今の年月日や季節など)・場所(ここはどこか)・人(この人は誰か)の認識ができなくなります。時間、場所、人の順番で障害され、初期には場所や人に関しては平常に答えられます。

物忘れには、加齢による物忘れ(正常)、うつ状態からくる物忘れ(うつ病性仮性認知症)など似て異なるものがあります。加齢による物忘れは70代では100%みられます。加齢の場合は、体験内容の一部を忘れる(認知症では体験そのものを忘れる)、時間や場所の誤りがない(時間や場所がわからない)、自覚している(自覚が乏しい)、ヒントで思い出す(思い出せない)などの違いがあります。病的な物忘れと思われるMCIはこの中間にあります。また、仮性認知症は、自覚がある(認知症は少ない)、深刻感が

ある(少ない)、誇張的・慨嘆・過小評価(取り繕い・隠す)、気分が落ち込む(落ち込みは少ない)、自分は病気にかかっているなどの心気妄想・罪業妄想・貧困妄想(物盗られ妄想・嫉妬妄想・被害妄想)、発症は急で週・月単位で持続(年単位)、抗うつ薬が有効(無効)などです。

記憶障害のほかに中核症状として、初期には多くないが、大脳皮質機能の障害による失語症(言葉が出てこない・理解できない)、失行症(服の着方など麻痺がないのに行為ができない)、失認(見えているのに認識できない、迷子になる)などや、前頭葉の機能障害による遂行(実行)機能障害(仕事ができない、段取りが立てられないなど)、意欲・自発性の低下(やる気がない)、人格の変化(人柄が変わる)、易怒性(短気、怒りっぽい)、脱抑制(万引き・交通信号無視など社会的逸脱行為)などがみられます。また、周辺症状として、幻視・幻覚(レビー小体型認知症では初期からよくみられる)、妄想・誤認(物盗られ妄想、嫉妬妄想、被害妄想)、抑うつ、不安・焦燥(落ち着かない・イライラしやすい)、介護抵抗、暴言・暴力・攻撃性、徘徊、食行動異常、睡眠覚醒リズム障害などです。

周囲が早く症状に気づき、早期診断が大切です。まれに治療で治るものがあり、ADでは治療薬で症状の進行が遅くなり、本人にも家族にも余裕ができて今後の対応がしやすくなります。

### 認知症の危険因子とその予防対策 ～生活習慣病を中心に～

玉岡 晃氏

アルツハイマー病(以下「AD」)の特徴は、脳内に老人斑と神経原線維変化という特徴的な変化が出現することです。老人斑は、アミロイドβ蛋白(Aβ)を主成分とするアミロイド線維が蓄積してつくり、神経原線維変化は、タウ蛋白からできることがわかっています。まずアミロイド線維が蓄積して老人斑が形成され、その後タウ蛋白が

#### ■プログラム

演 題	講 師
認知症の初期症状と物忘れ	(一財)住友病院・副院長(神経内科) 宇高不可思氏
認知症の危険因子とその予防対策 一生活習慣病を中心に	筑波大学医学医療系神経内科学・教授 玉岡 晃氏
アルツハイマー病先制医療の最前線	大阪市立大学大学院医学研究科老年内科神経内科・准教授 嶋田裕之氏

と き/2013年9月28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 ライフホール  
 コーディネーター/国立循環器病研究センター名誉総長 北村惣一郎氏(左)  
 (一財)住友病院・院長 松澤 佑次氏(中)  
 (一財)住友病院・副院長 宇高不可思氏(右)



質疑応答



講演風景

神経原線維変化として蓄積し、やがて神経細胞の機能低下、細胞死が生じて認知機能が低下する(認知症)と考えられています。この考え方はアミロイドカスケード仮説と呼ばれ、現在、この仮説に基づいて治療戦略が進められています。現時点では認知症を抑制するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が最も有用な治療薬ですが、この戦略には、Aβ産生を抑制するセクレターゼ阻害薬やAβ免疫療法など根本的治療薬の開発も含まれています。

高血圧・糖尿病・肥満症・脂質異常症などの生活習慣病は、血管性認知症の危険因子ですが、ADの発症や進行にも影響を与えています。すなわち、動脈硬化や糖尿病、脂質異常症があると脳血管障害から血管性認知症を起こしますが、もう一つのルートとして代謝異常を介してAβやタウ蛋白の沈着を促進すると考えられるのです。従って、生活習慣病を予防・治療することは、単に動脈硬化や心血管疾患、血管性認知症を予防するだけでなく、ADの予防にも重要です。

血圧と認知症の関係では、中年期の高血圧と老年期の重症高血圧・低血圧は

ADを含む老年期認知症と、夜間高血圧は認知機能障害と関連があると指摘されています。Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBなど、降圧薬の中には認知症の発症や認知機能障害の進行を抑制するものがあります。

糖尿病があると、AD発症の危険性は2倍以上に増えます。Aβの分解も担っている脳内インスリン分解酵素(IDE)の発現や活性の低下、インスリン作用の低下によるタウ蛋白のリン酸化の促進、抗アポトーシス(細胞死)シグナルの低下、炎症性サイトカインの上昇、酸化ストレス(活性酸素が過剰に蓄積された状態)の増加などによって、糖尿病状態がADの病態を助長すると考えられています。従って、血糖値の管理やインスリン抵抗性の改善が血管性認知症やADの予防・改善につながります。特にインスリン抵抗性や炎症性サイトカインの抑制に効果のあるチアゾリジン薬は、Aβの沈着減少や認知機能低下抑制効果が認められています。

脂質異常症については一致した臨床的知見はありませんが、スタチンの服用が軽度から中程度のADを抑制できるという報告があり、培養細胞においてスタチンがAβを減

少させるという知見もみられています。

生活習慣では、食生活や身体活動が認知症の予防・改善に重要です。ビタミン(C、E、β-カロテン、B1、B12、葉酸)やミネラル(亜鉛、鉄など)の不足、総脂質や飽和脂肪酸の摂り過ぎは認知機能の低下に関与します。一方、野菜・果物・魚の摂取は予防因子。ワインに含まれるフラボノイドも注目されています。魚油にはDHA(ドコサヘキサエン酸)やEPA(エイコサペンタエン酸)が多く含まれ、これらn-3系多価不飽和脂肪酸は脳保護作用(膜流動性の亢進、脳内抗酸化作用、抗Aβ作用)があり、ADの予防・改善に効果があります。こうした栄養素は、サプリメントではなく、食事で摂るのが有効とされています。

身体活動や有酸素運動は、心疾患・脳卒中・糖尿病の発症抑制や脳血流の増加を介して認知症の予防・改善に有効です。身体活動、活発な余暇や交流、役割(利他行為)、知的刺激など認知機能を刺激する活動などを通じて、脳予備能と認知予備能を高めていくことが大切です。

### アルツハイマー病先制医療の最前線 嶋田 裕之氏

特定の施設でしかできないのですが、認知症の症状が出る前に診断・治療しようというADの先制医療についてお話しします。現在、ADの診断には、神経心理検査(たとえば長谷川式簡易知能評価スケールなど)、髄液検査(髄液中のタウやAβ蛋白などを検査)、頭部MRI検査、脳血流SPECT検査、PET検査などが用いられます。MRIやSPECTはADの脳内で起こる萎縮や血流の変化を捉えるものですが、異常がはっきりせず判断に迷うことが少なくありません。そうした中、近年、脳内に溜まっているアミロイドを画像化するアミロイドPETの技術(アミロイドイメージング。PiBなどの化合物を生体内に投与し、脳内のアミロイドに結合させてPETで映像化し分布をみる)が開発され、日本でも多くの施設で行うこと

ができるようになりました。この技術で、さまざまな状態のAD患者が調べられ、アミロイドPETが陽性であれば、ADの一手手前のMCIでも将来ADに進行すると予測できるようになりました。

しかし、ADの診断は、症状(物忘れなどの認知機能の低下)が出ていることが条件ですが、いまは健常で、もの忘れはない人が将来ADを発症する可能性はないのか、健常高齢者にアミロイドPETを行う研究が欧米を中心に広く行われました。その結果、健常と思われる人の2・3割が陽性になることがわかりました。その後の研究から、現在は、認知機能が正常な健常者でもアミロイドPETが陽性の人は将来ADを発症する可能性が高いと考えられるようになってきました。

一方、アメリカのワシントン大学のモリス教授たちは、遺伝性AD家系における研究(遺伝子異常の有無と発症までの期間=親の発症年齢と子どもの現在年齢の差で比較する研究)を行い、その結果、遺伝性AD患者における発症30年前からの病気の進行が明らかになりました。最初に起こる変化はアミロイドPETが陽性になることであり、脳内にアミロイドが溜まり始めることが最初の変化であることが確かめられたのです。

腎臓や肝臓の病気は症状が出る前から血液検査でわかります。ADは、アミロイドPETによって発症前から診断できる可能性が生まれたのです。

これらの研究結果を踏まえてアメリカでは、2012年にADの診断基準が改定され、新しい研究用の分類が提唱されました。すなわち、健常だけでもすでにアミロイドPETが陽性で脳内にアミロイドが溜まっている人をプレクリニカルAD(Preclinical AD)とし、ADが始まっている患者として捉えるのです。2013年から3カ年計画で、こうした状態にある人を発見し、抗アミロイド薬(治験中。抗体療法など)の効果を試そうという研究が始まっています。日本でも、2013年から、Preclinical ADの方を登録して経過を観察するJ-ADNI2という研究が始まっており、14年から家族性のADの親をもつ健常な子ども(成人)を対象にしたJ-DIANがスタートの予定です。昨年(2013年)9月、日本の放射線医学総合研究所がタウ結合能を有する化合物(PBB3)を探し出し、タウイメージング(脳内タウの分布をPETで画像化する)に成功しました。さまざまな取り組みで、ADは克服できる病気になる可能性が出てきています。



講演風景

千里ライフサイエンス国際シンポジウム

# 2014 Senri Life Science International Symposium on “Innate Immunity, Cytokines, and Immune Regulation”

免疫をテーマにした「2014千里ライフサイエンス国際シンポジウム」が、1月31日に千里ライフサイエンスセンターで開催されました。免疫は、感染症やアレルギー、がんなどのさまざまな病気との関係が深く、生命の本質にも関わる重要な仕組みです。海外からの招待者を含めて、約200人の研究者が集まり、最新の研究トピックスの発表に耳を傾け、議論が行われました。

## 自然免疫から獲得免疫まで、免疫のさまざまなテーマを議論

国際シンポジウムは、2010年と2012年に続く3回目の催しで、千里ライフサイエンス振興財団が主催しました。今回のシンポジウムのタイトルは、“Innate Immunity, Cytokines and Immune Regulation”で、日本語にすれば「自然免疫、サイトカイン、そして獲得免疫」と考えられます。自然免疫は、生まれながらにもっている免疫をさし、サイトカインは免疫に関わる細胞に作用するたんぱく質性の生理活性物質のことです。また獲得免疫は、後天的な免疫で、生まれた後に病原体に接することでできる免疫です。この3つの研究分野で、免疫に関する現在のトピックスがほぼ網羅されるそうです。

シンポジウムのコーディネーターは、大阪大学の免疫学フロンティア研究センターの審良(あきら) 静男教授と坂口志文(しもん) 教授が務め、発表者には免疫学の最前線で活躍している研究者が選ばれました。シンポジウムはすべて英語で行われ、高度に専門的なものであったので、一般の参加者はほとんどいませんでしたが、大学や企業の免疫研究に携わっている研究者や院生、学生が、午前10時から午後5時まで熱心に聴講し、質疑応答に参加しました。

シンポジウムはまず、岸本忠三・千里ライフサイエンス振興財団理事長があいさつ。続いて、別表のプログラムのように、海外5人(米4人、英1人)、日本3人の計8人が40分ずつ発表しました。発表に続く質疑では、発表者間のやり取りのほかに、フロアの日本人研究者からも鋭い質問がいくつも出されました。

## 免疫学の研究分野は多岐にわたっており、研究者間の国際交流が大切

コーディネーターの審良氏によると、免疫学は、免疫にかかわる細胞に関する研究をすべて含む、研究分野が非常に多岐にわたる学問です。免疫は、病原体を認識する初期の自然免疫から、その後の獲得免疫の活性化にいたる経路につながっており、免疫の研究者は多岐な分野のある専門領域を詳しく研究しています。ですから、研究者によって自然免疫の初期、獲得免疫のT細胞あるいはB細胞、さらにはワクチンの開発など、その関心はさまざまです。今回のシンポジウムでは、こうした多様な研究分野の最先端の研究が発表され、全体として免疫学の最近の進歩がわかるようになっていました。研究分野が広くて多岐にわたるので、研究者間の交流も大切になります。

自然免疫は、病原体が体に侵入したときに、まず食細胞(好中球、マクロファージ、樹状細胞など)が迎え撃って無害化する仕組みです。その際に炎症がおき、サイトカインなどがつづられます。それに対して獲得免疫は、自然免疫の際に記憶された病原体についての情報が、



講演風景

免疫に関係するリンパ球(B細胞やT細胞)に伝えられ、それに基づいて病原体をやっつける抗体がつくられ、病原体が直接に攻撃されます。情報を伝えるサイトカインは、これまでに何十種類もみついています。シンポジウムでは、こうした免疫に関する最近の研究成果が内外の研究者から発表されました。

## 免疫学は成熟した学問、望まれる予想外の新発見

審良氏によると、10年ほど前までは、自然免疫は原始的な仕組みで、獲得免疫は脊椎動物がもつ高等な仕組みと考えられていました。しかし、自然免疫でも病原体の認識が行われていることがみつき、その認識情報によって初めて獲得免疫が働くことがわかりました。「以前は、T細胞が免疫の主役と考えられていましたが、じつは自然免疫が主役であることがはっきりしました。2011年のノーベル生理学医学賞は、その研究に対して与えられました」と審良氏は説明します。審良氏も自然免疫における認識の仕組みの解明で成果をあげました。岸本氏によれば、長い歴史をもつ免疫学は成熟した学問になってきており、免疫の仕組みの大筋はわかってきました。しかし、免疫の異常が何故がんや自己免疫疾患等の病気の発症につながっていくのかは、まだ殆ど分かっていません。岸本氏の指摘とよく似た指摘がシンポジウムでの発表でありました。映されたスライドの一部に日本語を使った米国ワシントン大学医学部のケネス・マーフィー氏です。「予想外の結果を免疫に」と日本語で訴えたのです。おそらく、免疫学における新しい展開を期待してのことでしょう。若い研究者にとってよい刺激となったに違いありません。

「物理学者はヒッグス粒子の発見を目指し、発見しました。免疫学者も、それに相当するターゲットを見つける必要があります。生物学では偶然の発見が大きな進歩をもたらすことが多いようです。最近のSTAP細胞の創出もそうです」と審良氏は話しています。

日時/2014年1月31日(金)10:00~17:00  
場所/千里ライフサイエンスセンタービル5F ライフホール

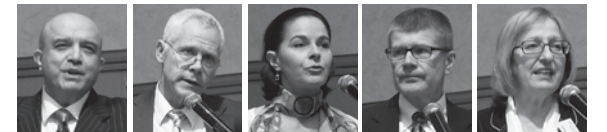
コーディネーター/  
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長・教授 審良静男氏  
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授 坂口志文氏

## Program

- “The non-canonical Inflammasome Pathway”  
Vishva M. Dixit (Genentech Inc., USA)
- “Regnase-1, a ribonuclease essential for the regulation of immune responses”  
Shizuo Akira (Osaka University)
- “Dendritic cell diversification in immune regulation”  
Kenneth Murphy (Washington University School of Medicine, USA)
- “Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals”  
Yasmine Belkaid (NIAID, NIH, USA)
- “Memory T cells”  
Marc K. Jenkins (University of Minnesota Medical School, USA)
- “Control of immune responses by regulatory T cells”  
Shimon Sakaguchi (Osaka University)
- “The immune response in tuberculosis: from mouse models to human disease”  
Anne O' Garra (MRC National Institute for Medical Research, UK)
- “A new era for the therapy of autoimmune inflammatory diseases”  
Tadamitsu Kishimoto (Osaka University)



審良静男氏 坂口志文氏 岸本忠三氏



Dr. Vishva M. Dixit Dr. Kenneth Murphy Dr. Yasmine Belkaid Dr. Marc K. Jenkins Dr. Anne O' Garra



会場全景



質疑応答



## 晩・餐・会



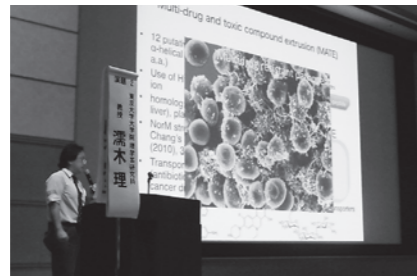
シンポジウムの後には講師の方々を招いて、千里阪急ホテルで晩餐会も開かれました。



千里ライフサイエンスセミナー

# 「創薬関連分子の構造生物学の最前線」

生体分子の構造解析を通して生命の仕組みに迫る構造生物学。その手法や成果は、創薬にも直結するもので、製薬企業における構造生物学を生かした取り組みとしては、標的タンパク質の立体構造



講演風景

に関する情報をもとに薬剤を設計するSBDD (Structure-Based Drug Design) が挙げられます。セミナーでは、大学や製薬企業において第一線で活躍されている研究者の方々にお集まりいただき、ご自身の最新の研究成果や製薬企業の取り組みについて報告していただきました。会場には、多数の企業関係者の方々にも参加していただき、活気を帯びた一日となりました。



質疑応答

日時/2013年10月16日(水) 10:00~16:10  
場所/千里ライフサイエンスセンタービル5F ライフホール

■コーディネーター/

高木淳一氏(写真左)  
大阪大学蛋白質研究所・教授  
前仲勝美氏(写真右)  
北海道大学大学院薬学研究院・教授



■Program

- アミロイドクリアランス受容体sorLaの構造  
大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター・教授 高木淳一氏
- 多剤排出トランスポーターの構造解析とペプチド性インヒビターの創出  
東京大学大学院理学系研究科生物化学・教授 瀧木 理氏
- 製薬企業における創薬研究と構造生物学  
協和発酵キリン(株) 探索研究所・主任研究員 齋藤純一氏
- 機能性抗体を利用したGPCRのX線結晶構造解析への試み  
京都大学医学研究科分子細胞情報学・准教授 小林拓也氏
- 免疫系受容体LILRファミリーの構造と創薬への試み  
北海道大学大学院薬学研究院生体分子機能学・教授 前仲勝美氏
- 標的タンパク質の立体構造に基づくドラッグデザイン -製薬企業における実例-  
中外製薬(株)研究本部創薬化学研究部・主幹研究員 大田雅照氏



瀧木 理氏 齋藤純一氏 小林拓也氏 大田雅照氏

千里ライフサイエンスセミナー

# がんシリーズ第4回 「がんゲノミクス研究と臨床応用」

各種のがんにおいては、がん細胞のゲノム(DNAの全塩基配列)やエピゲノム(メチル化などの修飾)などにどのような変異が見られるのか。それぞれのがん種における発がん原因分子の特定やそれを標的とした治療薬の開発を目指して、そうしたゲノムレベルの解析が急ピッチで進められています。セミナーでは、ゲノミクス技術を利用してがんの基礎研究や臨床応用に取り組まれている第一線の研究者の方々最新の研究成果を報告していただきました。その成果は、治療薬の選択などが患者一人ひとりに最適な個別化治療を行うことを可能とします。今後の進展が期待されます。



会場全景

日時/2013年11月8日(金) 10:00~17:00  
場所/千里ライフサイエンスセンタービル5F ライフホール

■コーディネーター/

稲澤譲治氏(写真左)  
東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授  
間野博行氏(写真右)  
東京大学大学院医学系研究科・教授



■Program

- 腎がんの統合的ゲノム解析  
京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学・教授 小川誠司氏
- 治療ターゲット探索の為にがん-間質相互作用のシーケンシング  
東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム病理学分野・教授 石川俊平氏
- ゲノム解析による本質的な発がん原因の同定  
東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野・教授 間野博行氏
- がん関連マイクロRNAの探索  
東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム応用医学研究部門・教授 稲澤譲治氏
- 次世代シーケンサーによる非侵襲性遺伝子診断  
大阪府立成人病センター・研究部長 加藤菊也氏
- 分子診断がもたらすがん個別化医療  
国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター・分野長 土原一哉氏



小川誠司氏 石川俊平氏 加藤菊也氏 土原一哉氏

出前授業レポート

## 高校生事業の一環として、大阪府立富田林高等学校と大阪府立園芸高等学校で出前授業を実施しました。

●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

富田林高等学校

「能動的学びのススメ ~感動こそ学びの第一歩~」

日時/2013年11月15日(金) 14:30~16:00  
講師/下田正氏(大阪大学大学院理学研究 原子核物理学・教授)  
参加者/高校生38名、教師3名、保護者1名

今は「課題解決能力」よりも「課題設定・発見能力」が求められている。高校時代は基本原理を理解しようとする態度を養って欲しい。それには不思議だと思うこと、感動することからはじめようと、冒頭で生徒に呼び掛け、いろいろな実験器材を使って感動授業を進めていただきました。まず放物線の二次曲線の説明から



実験風景

「DNAが語る生物の進化」

日時/2013年12月13日(金) 15:30~16:45  
講師/羽生田岳昭氏  
(神戸大学自然科学系先端融合研究環・内海環境教育研究センター助教)  
参加者/高校生82名、教師3名、保護者1名



質疑応答

遺伝情報など生命の設計図は動物でも植物でもすべてDNAにおける塩基配列(A.C.G.Tの4種類)から形作られている。この遺伝情報が保存されていると共に、突然変異による塩基配列の変化という形で生物の進化の歴史が蓄積されており、それらを比較することにより生物の進化の道筋を現代に教えてくれます。それを踏まえて、クジラやマリモをはじめ、先生の専門分野である植物分布とその過程を高山植物(ヨツパシオガマ)の分布の変遷を中心に説明され、変遷の過程で残された痕跡から進化の道筋を辿り現在の分布に至った過程を具体的に説明して頂きました。

園芸高等学校

「微生物の魅力と可能性 ~微生物バイオテクノロジーの最先端~」

日時/2013年12月17日(火)  
14:00~16:00  
【於：池田市民会館】

講師/高木博史氏  
(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)  
参加者/高校生142名、教師・保護者14名

大阪府立園芸高等学校では今年度のSSH事業の一環として出前授業を取り入れており、今回奈良先端科学技術大学院大学の高木先生に微生物についての講義をお願いしました。●微生物とは? ●人類は微生物をどのように利用してきたか? ●微生物バイオテクノロジーとは? ●遺伝子組換え技術とは? ●私たちの研究とは?

私たちの暮らしと微生物の共存共栄の関わりを分かりやすく話していただき、今後どのように進んでいくのか、産業への応用など限らない展望と期待を語っていただきました。



質疑応答



講演風景

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

~再生・細胞医療支援ビジネスの動向~

昨年10月31日に従来治療困難であった疾患に革新的な医療として普及が期待され、高度かつ洗練された幅広い技術力を有する企業の参入が見込まれる再生・細胞医療支援ビジネスにスポットを当てて開催しました。江崎氏より政府で検討中の再生・細胞医療に関する規制改革や産業化に向けた事業環境整備、いわゆる再生医療新法や改正薬事法についてホットな話題を、塩川氏より再生医療の周辺産業の現状や使用者ニーズの概要、市場規模推計等について、紹介頂きました。既に再生・細胞医療に取り組んでいるセルシード社とメディネット社より世界市場に届けるための課題や取組み、環境の変化を見据えた将来ビジネスモデル等について、更に大阪府より昨年7月に実施した「再生医療・周辺サポートビジネスに関する調査」結果の概要について、紹介頂きました。多くの参加者(88名)から「ビジネス動向に関する情報を幅広く得ることができた」、「再生医療関連の現状確認ができ今後の発

展への期待が高まった」、「再生医療新法、改正薬事法のメリットが良く理解できた」、「新法が施行されるときに又開催してほしい」等のコメントを頂きました。新法が本年秋頃に施行される事が決まり、世界をリードする日本の再生・細胞医療ビジネスへと発展が期待される有意義なセミナーになりました。

- ①再生医療の実用化・産業化に向けて  
江崎補英氏/経済産業省 製造産業局生物化学産業課長
- ②再生医療の周辺産業の現状と将来展望  
塩川園子氏/(株)シード・プランニング メディカルバイオチーム主任研究員
- ③再生・細胞医療事業を展開しているベンチャー企業の事業紹介  
(株)セルシード ▶日本発の再生医療を世界市場に届けるために：セルシードの「挑戦と創造」  
細野泰史氏/取締役最高財務責任者 管理部門長  
(株)メディネット ▶再生・細胞医療に関する環境の変化とメディネットのビジネスモデル  
鈴木邦彦氏/代表取締役社長
- ④「再生医療・周辺サポートビジネスに関する調査」の結果概要、及び関連施策  
大阪府商工労働部/商工労働総務課大阪産業経済リサーチセンター  
大阪府商工労働部/成長産業振興室バイオ振興課

セミナー風景



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団  
2013年度 岸本基金研究助成 授与者一覧

●研究助成 15件 (上段は氏名、所属・職位等、下段は研究テーマ) 敬称略、50音順	
いけのうち じゅんいち <b>池ノ内 順一</b> 九州大学大学院理学研究院 准教授(PI)	上皮細胞の細胞接着を制御する脂質分子の同定と機能解析
いちのへ たけし <b>一戸 猛志</b> 東京大学医科学研究所感染症国際研究センター 准教授	並体結合マウスを用いたインフルエンザウイルス特異的免疫応答の解析
いのうえ なおかず <b>井上 直和</b> 福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所 准教授	受精の膜融合メカニズムの解明
おきよただ つかさ <b>沖米田 司</b> 関西学院大学理工学部生命科学科 准教授	脱コピキチン化による形質膜タンパク質品質管理機構の解明
きくた じゅんいち <b>菊田 順一</b> 大阪大学大学院医学系研究科 助教	生体二光子励起イメージングによる経血管細胞輸送機構の動的解析
きんじょう ゆうき <b>金城 雄樹</b> 国立感染症研究所真菌部 室長	侵襲性肺炎球菌感染症制御機構の解析
くにさわ じゅん <b>國澤 純</b> 独)医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト プロジェクトリーダー	核酸を介した炎症制御メカニズムの解明
さいとう くにあき <b>齋藤 都暁</b> 慶應義塾大学医学部 准教授	生殖細胞とニッチ間の相互作用におけるmRNA由来piRNA群の機能解析
さいとう ひろひで <b>齊藤 博英</b> 京都大学iPS細胞研究所 特定准教授	人工RNAシステムを基盤とする細胞プログラミング技術の開発
さとう あきら <b>佐藤 伸</b> 岡山大学異分野融合先端研究コア 准教授	四肢再生惹起因子のリファインとその制御カスケードの探索
にしの くにこ <b>西野 邦彦</b> 大阪大学産業科学研究所 准教授	細菌のトランスポーター制御と生理的機能の解明
にしむら さとし <b>西村 智</b> 自治医科大学分子病態治療研究センター 教授	二光子分子イメージングによる生命現象の可視化と生活習慣病病態の解明
にん おみあき <b>任 書晃</b> 新潟大学大学院医学総合研究科 助教	異分野連携により創製する画期的光学測定系を駆使した内耳振動現象の解析
ふじはら よしたか <b>藤原 祥高</b> 大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター 助教	精子受精能形成過程におけるGPIアンカータンパク質の機能解析
ほんだ しんじ <b>本田 信治</b> 福井大学テニミュアトラック推進本部 助教	アカバカバク子嚢胞子の山火事によって休眠を解除する分子機構の解明



授与者記念撮影

財団からのお知らせ

2014年度  
千里ライフサイエンスクラブ  
会員募集中!!

どなた様でも  
ご入会いただけます

千里ライフサイエンスクラブの会員を対象として、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  
エンスとその周辺分野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、2014年度の会員を募集しています。

年会費 **2,000円**  
会員有効期間/2014年4月1日~2015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

- 会員特典**
- 千里ライフサイエンスフォーラムのご案内(講演会参加無料)
  - 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

最近の講演内容	
2013.10 「年輪は歴史の語り部」 奈良文化財研究所客員研究員	光谷拓実氏
2013.11 「脳フームの迷信、真実、教訓」 大阪大学大学院生命機能研究科脳情報通信融合研究センター 教授	藤田一郎氏
2013.12 「食事と消化器病」 独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院 院長	林 紀夫氏
2014. 1 「健康長寿を目指して高血圧と上手につき合う」 大阪大学大学院医学系研究科内科学講座老年・腎臓内科学 教授	桑木宏実氏

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

**申込先**  
〒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 info@senri-life.or.jp  
http://www.senri-life.or.jp

新適塾 / 技術講習会 / セミナー

千里ライフサイエンス新適塾

未来創薬への誘い(第26回)

「ナノゲル工学による新規DDSの開発」**無料**

日時: 2014年4月10日(木)  
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: 京都大学大学院工学研究科・教授 秋吉一成氏

申込: [sng@senri-life.or.jp](mailto:sng@senri-life.or.jp)

新適塾特別版

「山村雄一記念ライフホール開設講演会」**無料**

日時: 2014年4月23日(水)  
講演会/13:10~17:00[5階 山村雄一記念ライフホール]  
懇親会/17:00~18:00[6階 千里ルームA]  
座長: 医薬基盤研究所・理事長 米田悦啓氏  
阪大微生物病研究会・理事長 山西弘一氏

【講演1】神経回路を編む一発達期の脳形成 大阪大学大学院生命機能研究科・教授	山本亘彦氏
【講演2】中枢神経回路の障害と修復のメカニズム 大阪大学大学院医学系研究科・教授	山下俊英氏
【講演3】核酸創薬の新展開 大阪大学大学院薬学研究科・教授	小比賀聡氏
【講演4】網膜視細胞発生の分子機構 大阪大学蛋白質研究所・教授	古川貴久氏
【講演5】上皮管腔組織形成とその異常によるがん 大阪大学大学院医学系研究科・教授	菊池 章氏
【講演6】「貼るワクチン」の開発を目指して 大阪大学大学院薬学研究科・教授	中川晋作氏

申込: [sng@senri-life.or.jp](mailto: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  
問合せ先: Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002

千里ライフサイエンス技術講習会

第60回  
「次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現解析の実際」

日時/2014年5月16日(金)10:00~16:30  
コーディネーター:  
大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学・助教 二村圭祐氏

技術解説(10:00~12:30)

- 遺伝子解析の歴史と現状  
大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学・助教 二村圭祐氏
- Ion Torrent™ 次世代シーケンサ ~原理、ワークフロー~
- Ion Torrent™ 次世代シーケンサーを用いた発現データ解析  
ライフテクノロジーズジャパン株式会社 徳永裕子氏・石倉 隆氏

技術実習(14:00~16:30)

- 次世代シーケンサーから得た遺伝子発現データの解析  
\*ライフテクノロジーズ社のクラウドサービスを含むインターネット環境を利用

定員/参加費	技術解説のみ	30名(3,000円)
	技術解説と実習参加	20名(5,000円)

申込: [dsp@senri-life.or.jp](mailto: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 501・502・503号会議室  
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

「マクロファージの多彩な機能と疾患」

日時/2014年5月28日(水)10:00~16:10 **無料**

慢性炎症が慢性疾患と密に共通した基盤病態であることが注目されている。マクロファージは、この慢性炎症のプロセスの中で極めて多彩な働きをすることが急速に明らかになってきている。実際、マクロファージに対するイメージは研究領域によって大きく異なる。例えば、動脈硬化ではマクロファージが線維を溶かすことによってプラークの不安定化をもたらすと考えられているが、慢性腎臓病では線維化を進める細胞と捉えられている。また、マクロファージには発がん促進作用があるが、一方で癌細胞を攻撃する腫瘍免疫の担い手でもある。本セミナーでは、生活習慣病、癌、神経疾患ならびに血管新生におけるマクロファージ機能に関する最新の知見を紹介いたいただくとともに、多様性の背後にある共通した機能と制御機構にまで理解を深めたい。また、細胞代謝による機能制御等、マクロファージを直接の標的とする治療戦略の可能性についても議論したい。

コーディネーター:  
東京大学大学院医学系研究科・講師 真鍋一郎氏  
金沢大学がん進展制御研究所・所長/教授 大島正伸氏

- マクロファージによる恒常性の維持と生活習慣病発症機序  
東京大学大学院医学系研究科・講師 真鍋一郎氏
- 神経変性疾患におけるミクログリア・単球系細胞の役割  
名古屋大学環境医学研究所・教授 山中宏二氏
- 血管新生におけるマクロファージの役割  
慶應義塾大学医学部・准教授 久保田義顕氏
- 消化管腫瘍発生・浸潤におけるマクロファージの役割  
金沢大学がん進展制御研究所・所長/教授 大島正伸氏
- 腫瘍関連マクロファージ・微小環境のRNA免疫応答  
北海道大学大学院医学研究科・教授 瀬谷 司氏
- 細胞内脂質合成の制御によるマクロファージの自律的炎症調節機構  
東京医科歯科大学難治疾患研究所・准教授 田中由美子氏

申込: [sng@senri-life.or.jp](mailto: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「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/>

編集後記

今回の理事長対談には、小胞体でたんぱく質の品質を管理する細胞の仕組みを発見した森和俊京都大学大学院理学研究科教授をお迎えしました。森先生は、2009年に基礎医学や臨床医学の研究に多大な業績を上げた研究者に贈られる世界的な医学賞「ガードナー国際賞」を受賞され、この月には、朝日賞も受賞されています。解体新書では、東京大学大学院薬学系研究科の内山聖一助教をお訪ねし、細胞の温度計測研究がオワンクラゲでノーベル賞を受賞された、下村修先生の研究にヒントを得たお話を興味深く聴きました。

2年に1回開催の財団主催の国際シンポジウム(本文P13・14参照)は、多くの方の参加を頂き盛況裡に開催させていただきました。本年度の岸本基金研究助成表彰(P17参照)受賞者15人の研究テーマも是非ご覧ください。

# 私が出会った予言者達

京都大学大学院医学研究科医学部・教授 <sup>の</sup> <sup>だ</sup> <sup>ま</sup> <sup>こ</sup> 野田 亮氏

学生のころ科学者の伝記をよく読んだ。特に印象に残っているのは「光合成の謎」「ルイ・パストゥール：驚異の世紀におけるその生涯と業績」「生命現象を探る—生化学の創始者たち」の3冊である。例えば「生命現象を探る」に出てくる「若い科学者にとってもっとも重要なのは、その時代の指導的な学者と直接にふれあうことだ」というワールブルクの言葉などは、引っ込み思案な私が国際学会などの場で自分を鼓舞するために幾度も思い返したものである。その甲斐もあってか、これまでに幾人かの「予言者」(驚異的な先見性を持つ科学者)に出会うことができた。

一人は、私が博士課程の頃(1979年)内地留学のホストとして組換え DNA 実験の師匠になって下さった松原謙一阪大教授(当時)である。松原先生はこの技術が医学・生物学分野に与える強烈なインパクトをいち早く予見され、日本のヒト・ゲノム研究を牽引されたことで知られるが、私が特に驚嘆したのは、当時ほとんど知られていなかった「DNA多型マーカー」と「ノックアウト・マウス」という新技術を開発しつつあった米国の研究室に優秀な弟子達を留学させ、その分野の発展に大きく貢献する人材を育てた事である。二人目の予言者は、1960年代の終わりに「がん抑制遺伝子」の存在を予言し、1980年代初頭には、抗体遺伝子を含む染色体転座が「がん遺伝子」の活性化を介してリンパ腫を発生させるという仮説を提唱したカロリンスカ研究所のGeorge Kleinである。その後Kleinは「リンパ腫では転座を起こした抗体遺伝子の対立遺伝子座が機能的な抗体(正確にはBCR)を発現している例が多い」という事実注目し「リンパ腫の発生にはBCRも何らかの役割を果たす」という仮説を提唱した。知人によれば、この仮説を支持するデータが最近になって出始めているという。三人目の予言者は、srcプロトオンコジーンやがん遺伝子Junの共同発見者として知られるスクリップス研究所のPeter Vogtである。1980年代の終わりに開かれたある学会でサマリーを担当したVogtは、

この分野が将来コンピューター・シミュレーションを必要とするようになるだろうと予測していた。

文献の中で出会った予言者も数人いる。1975年John Cairnsは「分裂の遅い組織幹細胞にゲノム安定性の破綻と細胞分布の異常が起こることが発がんにつながる」という仮説を提唱した。また、幹細胞がゲノムを安定に保つ機構の一つとして、非対称分裂して娘幹細胞とprogenitor細胞へと分かれる際に、鋳型鎖(変異を持つ可能性が低い)を必ず娘幹細胞に残すという機構が存在するとする「immortal strand」仮説を提唱した。最近になって、この仮説を支持するデータも発表されている。一方、冒頭にも登場したワールブルクは1956年「がんは好气的条件下でも解糖によってATPを産生する」という、いわゆるワールブルク効果を提唱した。彼の排他的な態度やミトコンドリアの障害に原因を求めたことなども災いし、この仮説は永く冬の時代を過ごしたが、最近になって、種々の代謝系酵素の変異が発がんの「ドライバー変異」となり得ることが示され、一躍リバイバルを果たした。

では、「情報氾濫の時代」と言われる今日にあって生命科学者が鋭い先見性を発揮するためには一体どんな能力や修練が必要なのだろうか。私は、いつの世にあって、優れた先達や仲間と積極的に交流した上で「重要なquestionは何か?」を自分の頭で主体的に深く考えるという態度が大切ではないかと思考する。「下手な考え休むに似たり」という諺もあるが、「下手」かどうかは時を経て他人が判断することであり、自分でそう決め込んでしまうのは早計であろう。ビッグデータやアルゴリズムも素材や道具であることに変わり無く、使い方によって大発見の契機にも凶器にもなり得る。大切なのは、自分の取組んでいる課題が重要で興味深いものであるという信念が持てる状況に身を置くこと。その上で、目の目的にあった道具を目敏く見つけ、うまく使いこなしてパズルを解くという「知的チャレンジ」を楽しみ、結果として周囲の人々を多少とも驚かせられるような新たな発見ができれば最高であろう。



## 野田 亮氏

1981年 慶應義塾大学医学研究科博士課程修了(医博)  
米国立がん研究所Visiting Fellow  
1983年 慶應義塾大学医学部助手  
1985年 理化学研究研ライフサイエンス筑波研究センター研究員  
1990年 同副主任研究員  
1991年 (財)癌研究会癌研究所部長  
1994年 京都大学医学研究科教授

受賞歴/高松宮妃癌研究基金学術賞(1992)、佐川特別研究助成賞(2007)  
所属学会/日本癌学会(評議員)、分子生物学会  
専門分野/分子腫瘍学、神経生物学  
趣味/西洋古楽、磁器鑑賞、ラグビー観戦

今回は

公益財団法人  
先端医療振興財団  
先端医療センター研究所  
先端医療センター長  
鍋島陽一氏へ  
ハトタッチします。