

SENRI

千里ライフサイエンス振興財団
ニュース

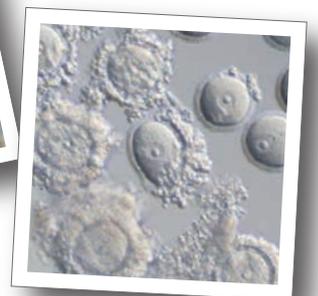
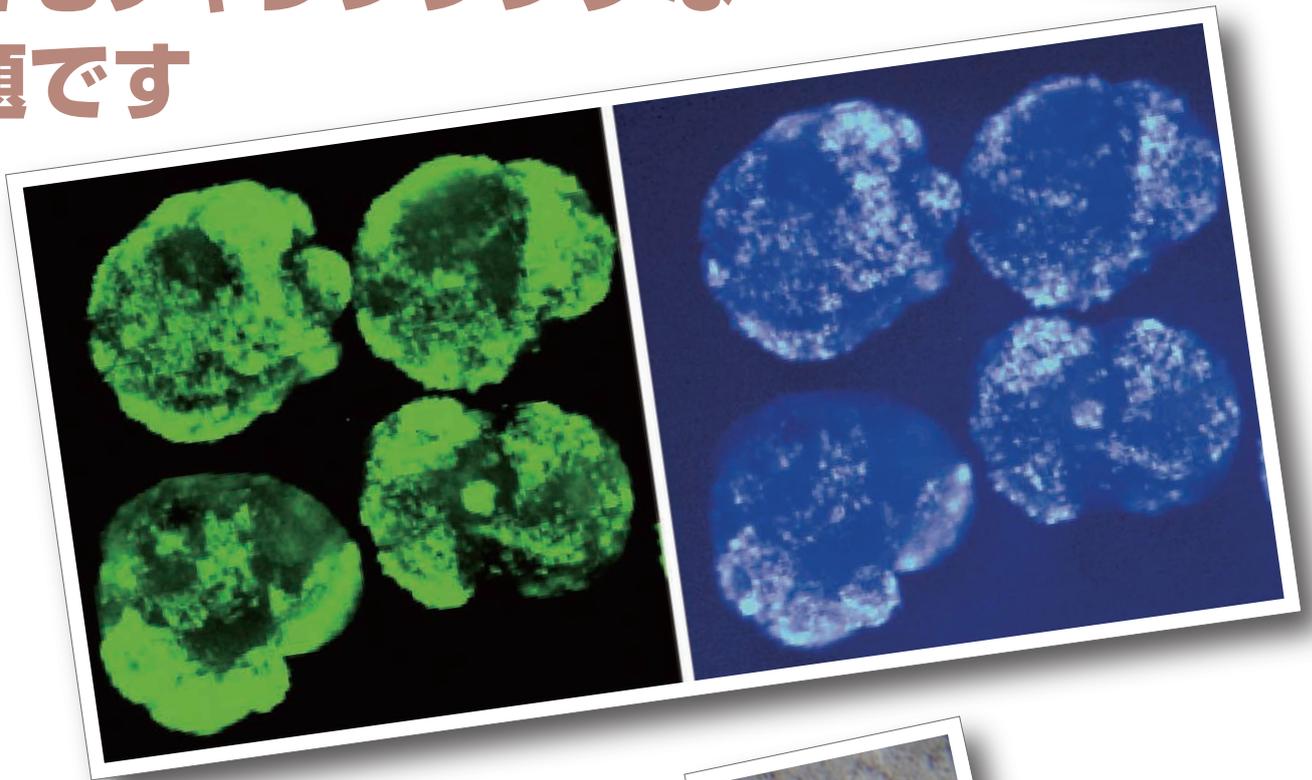
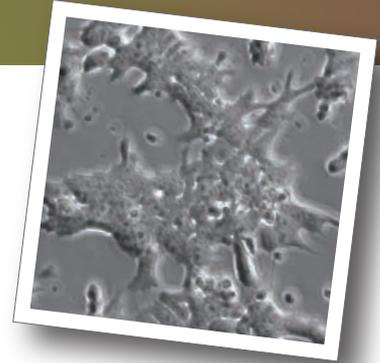
LF News

No. 74

2015.2

対談

生殖細胞の研究を ヒトに応用するのは、 とてもチャレンジングな 課題です



京都大学大学院医学研究科 教授

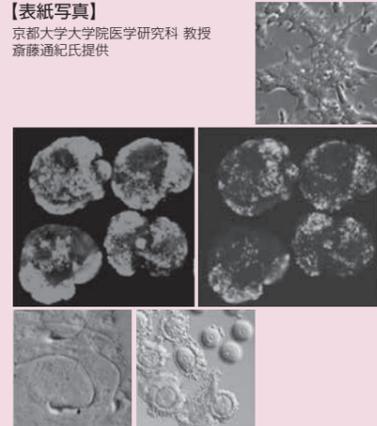
齋藤通紀 氏

(公財)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】

京都大学大学院医学研究科 教授
斎藤通紀氏提供



胚体外胚葉様細胞(右上図)／ES細胞もしくはiPS細胞をActivinAとbFGF、KSRで処理して誘導
始原生殖細胞様細胞(中央カラー図)／胚体外胚葉様細胞をBMP4、BMP8b、SCF、LIF、EGFで処理して誘導
写真左：Blimp1発現細胞を可視化(緑)
写真右：Stella発現細胞を可視化(青)
精子(下左図)／始原生殖細胞様細胞を生殖細胞欠損マウスの新生仔精巣に移植して作製
卵母細胞(下右図)／始原生殖細胞様細胞を胎児卵巣由来の体細胞と凝集培養し、マウス卵巣被膜下に移植して作製

CONTENTS

- 1 **EYES**
生命を次世代に引き継ぐ生殖細胞の形成メカニズムを解明し、試験管内で再現する
- 3 **LF対談**
京都大学大学院医学研究科 教授
斎藤通紀氏／岸本忠三 理事長
生殖細胞の研究をヒトに応用するのは、とてもチャレンジングな課題です
- 7 **“解体新書” Report**
生命科学のフロンティアその⑥
ネムリユスリカの極限乾燥耐性の解明進む
—驚くべき蘇生能力の応用の可能性も—
- 10 **LF市民公開講座**
「肺炎の予防と診療
—日本人の死亡原因第3位となった肺炎の備え—」
- 13 **LFセミナー**
—免疫・感染症シリーズ第5回—
「話題のウイルス感染症の正体とその対策」
- 14 **LFセミナー**
「血栓形成の分子メカニズムとその制御」
- 15 **研究実用化支援**
専門実務セミナー
「～マイクロドース(MD)臨床試験の現状と展望～」
「～医薬品医療機器等実用化に向けた家事労働相談の有効活用～」
- 16 **高校生事業**
高校生出前授業レポート
- 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
群馬大学生体調節研究所細胞調節分野 教授 小島 至 氏

生命を次世代に引き継ぐ 生殖細胞の形成メカニズムを解明し、試験管内で再現する

生命の根源に迫るとともに、 不妊などの治療法開発の知見を得る 基礎と応用、両面の発展に期待

私たちヒトを含む多細胞生物は、親から子へ、子から孫へと、次の世代に連綿と生命のバトンを引き継いでいます。この営みを可能にしているのが、「生殖細胞」という細胞です。細胞は、主に体細胞と生殖細胞に分けることができます。神経、血液、骨、臓器などをつくる体細胞のほうはその世代限りで使命を果たしますが、それに対して精子や卵子などからなる生殖細胞は、果てしなく新しい生命を生み出していく能力をもっています。

ヒトやマウスなどの多細胞生物の個体において、細胞がどのように成長して精子や卵子が作られていくか、その過程の解明が急速に進んでいます。まず、受精卵が細胞分裂をしていくと、胚盤胞とよばれる構造ができます。さらに、この胚盤胞の中の内部細胞塊という細胞層では、「胚体外胚葉(エピプラスト)」という一層からなる細胞の構造が作られます。

胚体外胚葉は、体細胞と生殖細胞のすべての大元となる細胞です。胚体外胚葉から最終的に精子や卵子が作られるまでには、まず「始原生殖細胞」という細胞が作られます。始原生殖細胞が作られるタイミングは、精巣や卵巣が形成され

るより前の段階であり、つくられる場所も後に精巣や卵巣となる場所とは離れた胚の後方です。また、発生初期段階でつくられる始原生殖細胞の数もマウスで20～30個ほどと、ごく限られたものです。

この始原生殖細胞が、後につくられた精巣や卵巣へと移動していきます。精巣では、始原生殖細胞から精原細胞が作られ、その一部が幹細胞の役割を果たします。精母細胞の段階を経て、大量の精子が作られつづけます。一方、卵巣では、始原生殖細胞から卵原細胞が作られます。卵原細胞のうち、一次卵母細胞、さらに二次卵母細胞へと成長していった細胞が卵子になります。

生命を次世代へ引き継ぐという、体細胞にはもたないユニークな能力のしくみを解明するためには、生殖細胞の発生のしくみを解明することが大切になります。

今回の対談に登場する斎藤通紀氏は、「どうして、生殖細胞だけが新しい個体を生み出せるのか」というテーマをもち、生殖細胞が形成されるメカニズムを、主に分子生物学的な観点で研究してきました。

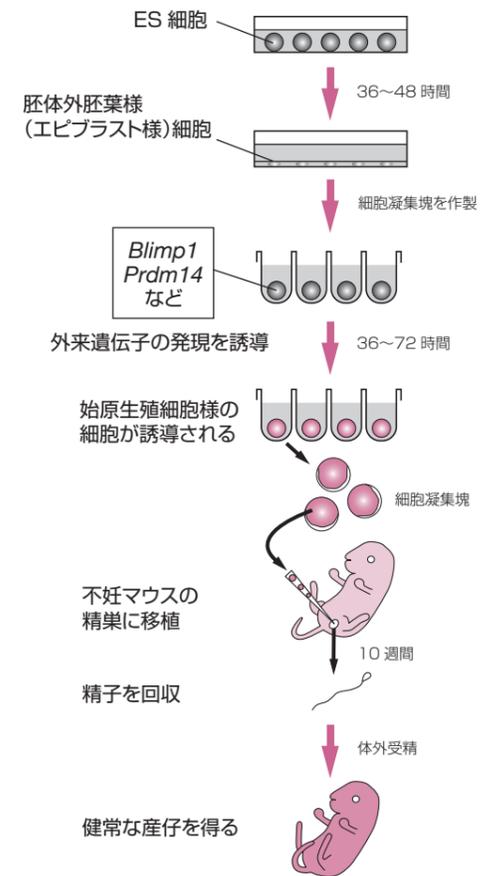
まず、胚体外胚葉の一部が、体細胞でなく生殖細胞になっていく道をたどるのに

は、*Blimp1*と*Prdm14*という2つの遺伝子が重要な鍵を握っていることを突き止めました。*Blimp1*と*Prdm14*が発現誘導された胚体外胚葉では、体細胞となるプログラムが抑えられ、始原生殖細胞への分化が始まります。始原生殖細胞が作られる過程では、潜在的な多能性を維持する遺伝子発現が回復するとともに、すべての遺伝子の使われ方を制御する後天的ゲノム修飾であるエピゲノム情報がリプログラミング(初期化)されることが斎藤氏の研究でわかってきました。

さらに斎藤氏は、では、*Blimp1*や*Prdm14*などの遺伝子が、生体内でどのように発現誘導されるのかを解明しようとしてきました。ここでは、細胞から放出されて様々な働きをする因子であるサイトカインの一種、BMP4とWNT3が、遺伝子*Blimp1*や*Prdm14*の発現を誘導することで、胚体外胚葉のすべての細胞を始原生殖細胞にすることが出来ることを突き止めました。こうして遺伝子やサイトカインが特定されたことにより、始原生殖細胞が作られるための条件が出揃ったことになりました。

始原生殖細胞の数がとても少ないのは、研究を進める上での制約になります。そこで斎藤氏は、ES細胞やiPS細胞のような増殖能を持つ細胞から始原生殖細胞の形成を導き出す手法も開発しました。胚体外胚葉と同様の細胞(胚体外胚葉様細胞)をつくり、さらにその細胞から、始原生殖細胞と同様の細胞(始原生殖細胞様細胞)をつくり出したのです。マウスの始原

ES細胞を始原生殖細胞様細胞に誘導し、産仔を得る



ES細胞を始原生殖細胞に誘導して、精子をつくり、産仔を得るまでの過程。これと同様に、始原生殖細胞様細胞を、胎児卵巣の体細胞と凝集培養し、メスのマウスに移植することで卵子をつくりだし、体外受精で健康な産仔を得ることも成功している。

生殖細胞様細胞からつくられた精子や卵子からは、健康な産仔がおこなわれることが確かめられています。

生殖細胞の機能や形成のしくみを解明していくことは、生命の根源に関する知見を得ることにつながります。それとともに、

不妊、遺伝病、生殖細胞の老化、生殖細胞がんといった、生殖に関わる病気の予防法や治療法を開発するための知見を得ることにもつながります。今後、基礎と応用の両面で研究が発展していくことが期待されます。

生殖細胞の研究を ヒトに応用するのは、 とてもチャレンジングな課題です

ほぼ手付かずだった 生殖細胞の分野の研究に着手

岸本 ●『LFニュース』歴代の対談者の中で、断とつにお若い斎藤通紀先生におしいただきました。2013年に大阪科学賞を受賞されたときのご講演を聴いて、非常におもしろい研究をされていると思っていました。

斎藤 ●ありがとうございます。

岸本 ●先生は灘高校を卒業し、京都大学医学部に入学されたと聞きます。エリートコースですね(笑)。

斎藤 ●いえ。幼いころは、「研究者というのはアインシュタインとかニュートンとか、天才がやるものだ」と考えていました。ただ、生物は好きでした。理学部や農学部へ進むことも考えていたのですが、両親を含め周囲から「それで食べていけるのか」と言われまして(笑)。

岸本 ●医者になれと。どこもみな同じですね(笑)。医学部では、どうして生殖細胞の分野を目指すようになったんですか？

斎藤 ●はじめは神経系の研究をしたいと考えていたのです。医学部5年生のとき、後に恩師となった月田承一郎先生の講演を聴いて、「細胞の美しい構造には美しい機能がある」といった哲学をもっておられることに衝撃と感銘を受けまして。形態学的な分子生物学を研究すると、発想が広がるのではと思いました。

でも、細胞の構造生物学の分野には、月田先生や細胞間接着分子カドヘリンの発見者である竹市雅俊先生など、すでに著名な先生方がおられるわけで、「自分この

分野で活躍できるのだろうか」と思い始めました。

大学院生になり月田研究室所属となり、「解明の進んでいない、細胞内の面白い構造はないかな」などと思いつつ、発生生物学の教科書を読んでいたところ、「生殖質」の説明を見つけました。生殖質は特徴的な形態をしていて、生殖質をもった細胞だけが生殖細胞として、次の世代をつくるとあります。「こんなものがあるんや」と驚きながら、生殖質に存在するような分子を解析していけば、生命を継承することの本質がわかるのではないかと思ったのがきっかけです。

岸本 ●それで生殖細胞のご研究を。生命にとって最も大切といってよい“血のつながり”をつくる細胞だからおもしろいですね。ただ、当時は、基礎研究があまりされていなかったとか……。

斎藤 ●ええ。なにを原点として、生殖細胞という全能性をもった細胞ができるのか。そうした視点の研究はほとんどなかったですね。

始原生殖細胞に必須の 転写制御因子を同定

岸本 ●生殖細胞の大元となる細胞が、始原生殖細胞だと聞きます。斎藤先生は、始原生殖細胞がどのように精子や卵子といった生殖細胞になっていくのかに関心をもったわけですね。

斎藤 ●ええ。胚の後方でつくられた始原生殖細胞が1個ずつ移動して精巣や卵巣に入っていくといったことは報告されていたのですが、分子生物学的にどういうメカニズムで生殖細胞としての特性を獲得して、その後さらに精子や卵子に分化

していくのかについては、あまりわかっていなかったのです。

岸本 ●その研究をしようと、イギリスへ。

斎藤 ●はい、そうです。始原生殖細胞では発現するけれど、隣の細胞では発現しない遺伝子を同定しようと思いました。そこで、大学院生時代に文献紹介ゼミで感銘を受けた論文の中で、ノーベル賞受賞者のリチャード・アクセル先生が、特定の細胞のみで特異的に出現する遺伝子をスクリーニングする独自の方法論を提唱されていたのを思い出しまして、「これを生殖細胞に応用すればうまくいくのでは」と考えたのです。幸運にも始原生殖細胞に特異的なマーカーをまず見つけることができました。

見つけたマーカーのうち、Stellaと名づけた核と細胞質を行ったり来たりする分子をマーカーにして、さらにスクリーニングをすると、Blimp1という転写制御因子が見つかりました。岸本先生もご存知のとおり、Blimp1はリンパ球の一種であるB細胞が形質細胞に分化する際に必須となる遺伝子です。これが始原生殖細胞の形成に関わる因子として現れるとはと驚きました。

Blimp1には、B細胞のプログラムの多くをシャットダウンして、主に免疫グロブリンを産出させる働きがあるとわかっていました。同様に、Blimp1は、生殖細胞においても体細胞に分化するプログラムをシャットダウンしているのではないかと考えて実験を進めたのです。その通りだということがわかり、これ

が一つのブレークスルーとなりました。

2003年に日本へ帰国してから、Blimp1と似た因子を探そうとスクリーニングしたところ、Prdm14という遺伝子も見つかりました。こちら生殖細胞の形成に重要な役割をもつ転写制御因子であるとわかりました。

ES細胞を元に 始原生殖細胞様細胞をつくる

岸本 ●その後はどう研究を進められたか？

斎藤 ●転写制御因子がわかってくると、今度はそれらの因子がどうやって胚の特定の場所で誘導されるのかが疑問になりました。丹念に調べていくと、胚体外胚葉(エピブラスト)という細胞層が鍵を握っているのわかってきました。

マウスでは、発生6日目前後の段階で、胚体外胚葉は、周囲の内胚葉や胚体外胚葉から送られるパターン形成に関するシグナルのため、生殖細胞の他に、神経や腸などの様々な細胞へと分化していくのです。そこでパターン形成に関わるシグナルを除いた上で、BMP4などの限られたサイトカインで培養すると、胚体外胚葉のほとんどすべてが始原生殖細胞に分化していくことがわかりました。「よし、胚体外胚葉をつくれれば、始原生殖細胞をつくることができる」と強く思いまして。これが帰国後、理化学研究所で行った研究の主な成果でした。

岸本 ●その後、母校の京都大学へ戻られました。始原生殖細胞の数はわずかしかないで、多くの始原生殖細胞をつくるため、ES細胞を使うようにしたと聞きます。

斎藤 ●ええ、京大でいままで主にしてきた研究は、始原生殖細胞様細胞をES細胞からつくる手法の確立です。2008年に、オースティン・ミスという著名なES細胞の研究者が、ES細胞が「グランドステート」とよばれるとても均一な状態で培養する方法を報告していました。これまで、ES細胞から目的の細胞をつくるには、血清入りの培地とフィーダー細胞を加える必要があり、一定方向に細胞分化を誘導するのが難しかったのですが、この新手法を使えば目的の細胞をホモジニアスにつくることができます。

そこでこの方法で培養したES細胞を出発点に用いて、まず胚体外胚葉様細胞を誘導し、それから理研時代と同様の方法で、始原生殖細胞様細胞をつくりました。それを生体の精巣に移植すると精子になりました。卵巣に対しては少しだけ細工をしてから始原生殖細胞様細胞を移植すると、やはり卵子になりました。

生殖の過程は 環を描くように進む

岸本 ●始原生殖細胞は、どんな細胞にもなっていくのですから、いわばゲノムがすべて“裸”になっている状態なんですか？

斎藤 ●そうです。じつはそこがとても大事なところなのです。学生の頃、私は転写因子について研究をしていました。転写因子が発現することで細胞の運命が決まるわけですが、発現するまでのコンテキストが重要になります。たとえば、細胞と転写因子の組み合わせがむちゃくちゃであれば、うまくB細胞ができたり神経細胞ができたりはしませんよね。当時、まだ「エピジェネティクス」という言葉は使われていませんでしたが、生殖細胞の中でゲノム上の修飾ががらりと変わるということが、すこしずつ言われだしていた時代でした。

京都大学大学院医学研究科 教授 齋藤通紀氏 / 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





さいとうみちのり
齋藤通紀氏
●京都大学大学院医学研究科 教授

1970年、兵庫県生まれ。95年京都大学医学部卒業。99年京都大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)、英国Gurdon Institute留学。2003年理化学研究所多細胞システム形成研究センター(理研CDB)チームリーダー。09年京都大学大学院医学研究科教授。11年科学技術振興機構(JST)創造科学技術推進事業(ERATO)研究総括を兼任。12年京都大学iPS細胞研究所特任教授を兼任。13年京都大学物質・細胞統合システム拠点連携主任研究者を兼任。13年iPS細胞研究所研究員を兼任。専門分野は細胞生物学、発生生物学。生殖細胞の発生機構を研究し、始原生殖細胞に必須転写因子Blimp1とPrdm14を同定。ES細胞やiPS細胞から、胚体外胚葉様細胞さらに、始原生殖細胞様細胞を誘導することに成功するなど、生殖細胞の研究をリードしている。13年に「生殖細胞の発生機構の解明とその試験管内再構成」の業績により大阪科学賞を受賞するなど、受賞歴も多数。タガメ探しを趣味としている。

つまり、生殖細胞には、ゲノムをいったん“裸”にして、それからつくり直すような、ユニークな能力があるのではないかと問われていたのです。

岸本●ということは、始原生殖細胞の段階では、やはりゲノムはすべて“裸”なんですか？

齋藤●最近わかってきたのは、その度合がとても強いということです。始原生殖細胞が形成されるときには、エピゲノムのリプログラミングが起きていることがわかりました。たとえば、卵子や精子に分化するより前の段階では、ゲノムのメチル化がゼロに近くなります。

岸本●そうすると、始原生殖細胞は、ES細胞やiPS細胞と同じようなものなんですか？

齋藤●それがまた、ちがうのです。ES細胞では、受精卵からお父さんとお母さんのゲノムが来るわけですが、それぞれの遺伝子が両親のどちらから受け継いだものであるかを覚えているゲノムインプリンティングのマークは保たれています。始原生殖細胞のほうは、ゲノムインプリンティングさえも一旦消去されます。“裸”の度合いが高いといえますか。ここが、大きな違いですね。

岸本●けれども、ES細胞を元にして、始原生殖細胞をつくったわけでしょう。ES細胞よりも“原始的”な始原生殖細胞を、ES細胞からつくり出すとは、どういうことなんですか？

齋藤●生殖の過程は環を描くようになっていっています。ES細胞も胚盤胞の一部

の細胞から作製されていて、その胚盤胞が発達して、始原生殖細胞になっているわけです。どこが起点かというのは難しいのです。

ES細胞やiPS細胞と始原生殖細胞がどちらが原始的かというのは、なかなか難しい議論だと思えますね。それでも、ES細胞やiPS細胞は、生殖細胞を含めてすべての細胞に分化しますし、再生医学の発展にも寄与しているので素晴らしい細胞だと思います。

ヒトへの応用も視野 科学の利用のされ方を考える

岸本●始原生殖細胞が精巣に行ったら、そののちに精子になり、卵巣に行ったら、卵子になるわけですね。それぞれ、異なる環境下で、どのようなシグナルが働いているんですか？

齋藤●そこは、現在盛んに研究されつつある大事なテーマになってきます。

精子と卵子それぞれがつくられる際、そ

れらに体細胞が寄り添っていることがわかっています。精子については、精原幹細胞とセルトリ細胞という細胞です。卵子については卵細胞とそれを包み込んでいる顆粒膜細胞という細胞です。これらの常に一緒にいる細胞同士が、複雑なシグナルのやりとりをしていることがわかっています。

岸本●すると、そのシグナルを解明して、始原生殖細胞を作用させたら、精子や卵子を人工的につくり出すことができるようになるのでしょうか？

齋藤●理論的にはそうなると思います。しかし、現状ではまだそれには遠く及ばない状態です。どちらかというと卵子のほうに近いとは思いますが。精子のほうは、いわば雄のゲノムを運ぶためのメッセンジャーのように特異的に分化していますが、卵子のほうは始原生殖細胞のまま大きくなっていくといった感が強いからです。

岸本●もう一つ、お聞きしたいのは、精子と卵子のつくりかたの違いです。始原生殖細胞が精巣に入って精子に、卵巣に入って卵子になるということですが、精子のほうは長らくつくり続けられるのに対して、卵子のほうはある程度つくられる数が決まっていると聞きます。

齋藤●その通りです。精子については、始原生殖細胞が成熟して、精原幹細胞になり、この幹細胞になった段階で増えていきます。一方、卵子については始原生殖細胞が直接、卵細胞形成のために減数分裂を始めますので、その後は決して



数は増えないのです。

われわれが考えているのは、始原生殖細胞を、ES細胞のように自由に増やすことができれば、“卵子幹細胞”の役割を担わせられるのではないかとということです。

岸本●すると、例えば、始原生殖細胞をES細胞などでたくさんつくり、精子にして、また卵子にして、両方を受精させれば個体ができるわけですか？

齋藤●ええ。マウスではもうすぐ実現できると思います。つくった卵子とつくった精子同士での個体づくりは、卵子が脆弱であるといった課題があるためにまだ成功していませんが、つくった卵子と通常の精子の組み合わせ、またつくった精子と通常の卵子の組み合わせですでに個体づくりをしています。近いうちには、つくった卵子と精子同士でも実現できると考えています。

岸本●マウスで成功すれば、その次の段階ではサルですよね？

齋藤●そうですね。

岸本●サルの次には、いよいよヒトという対象も視野に入ってきますよね。

齋藤●ええ、産婦人科の先生方からの、強い期待を感じています。

岸本●もし、それが実現したら、人工的に精子と卵子をつくらせて人工授精させて、ヒトをたくさんつくり出すといった可能性も出てくるわけですか？

齋藤●まあ、すぐには実現しないと思います。マウスとヒトでは、やはり細胞の質や、発生の速度などが大きく異なりますので、マウスで培った技術をヒトに応用するのは、とてもチャレンジングな課題の一つになると思います。

岸本●もし仮に、それが実現したとすると、それは良いことなのか、悪いことなのか……。

齋藤●これに限ったことではありませんが、科学というものは使い次第ではないかと思っています。例えば、ノーベル賞を創設したアルフレッド・ノーベルは、液体の爆薬を固形化したダイナマイトを発明したわけですが、ダイナマイトは、戦争兵器としても使われていますし、山を掘削するのにも使われています。

体外で精子と卵子をつくる技術についても、倫理的な課題がある一方で、精子や卵子の形成異常に伴う、不妊の病気をもっておられる方もいます。それに対して

モデルとなるような実験系もないのが現状です。ですので、ヒトの生殖細胞の形成機構を再現するということは、私はとても重要ではないかと思っています。

岸本●1930年代に、オルダス・ハクスリーという小説家が『すばらしい新世界』という小説を書きました。人工子宮で胎児を育てる、培養環境を変えることで人としての特性を決めてしまうといった話もされていて、当時は相当話題になったと聞きます。そうしたことが可能な世界が、良い世界かという点は、難しい問題だと思えます。

齋藤●難しいですね。そういう方向を目指して研究をしてきたわけではなく、研究に付随してそういう可能性はつきまといまいますから。研究成果を発表した者として、責任のようなものがあることも感じます。この問題にはこれからも対峙していきたいと思っています。

基礎医学の研究成果も 確実に積み重ねていきたい

岸本●研究分野の裾野は広がってきていますか。

齋藤●そうですね、それは感じます。海外に行って発表をしたり、研究所に招かれて研究者たちとお話をしますが、マウスの系では多くのグループが始原生殖細胞を使い始めています。研究のクオリティは別にしても、ヒトを対象とした研究の競争も激しくなっています。

岸本●世界の研究者が追隨してくるようになったわけですね。

齋藤●それは感じますね。

今後、基礎医学的な研究についても、詰めていかなければならないことが数多くあります。そこも確実にやっていきたいですね。築いてきたものは明確になってきている気はしますので、一つひとつの目標に向かって、さらに一個ずつまじめに成果を積み上げていきたいと思っています。

岸本●今日はどうもありがとうございました。

きしもとだみつ
岸本忠三 理事長
●公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

1939年、大阪府生まれ。64年大阪大学医学部卒業後、同大学院医学研究科修了。70～74年米国ジョンズ・ホプキンス大学研究員及び客員助教授。79年大阪大学医学部教授(病理病態学)、83年同大学細胞工学センター教授(免疫細胞研究部門)、91年医学部教授(内科学第三講座)、95年医学部長、97年総長、2003年総長退任、04年名誉教授。現在も同大学免疫学フロンティア研究センターで研究を続ける。内閣府総合科学技術会議常務議員(04～06年)などを歴任。07年4月より(財)千里ライフサイエンス振興財団理事長。専門分野は免疫学。免疫に関わる多機能分子、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。



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61

ネムリユスリカの極限乾燥耐性の解明進む —驚くべき蘇生能力の応用の可能性も—

アフリカに棲むネムリユスリカは、驚くほど乾燥に強い。過酷な環境に適応して進化した結果だが、その秘密が明らかになり、その成果を応用しようと研究も進んでいる。現地ではユスリカを魚の養殖に利用する事業計画もはじまっている。

研究室のパソコンの画面に、ゴミのような赤黒い物体が映っていた。ネムリユスリカの乾燥幼虫。2年前に乾燥し、真空パックの中で保存されていた。当然、その間呼吸はしていない。

「水をかけると1時間ほど生き返りますよ」

ここは、つくば研究学園都市にある独立行政法人農業生物資源研究所。奥田隆さんは、いたずらっぽい仕草でシャーレの中の乾燥幼虫に水を注いだ。10分ほどたったのだろうか、頭の部分が少し動いた。まず、のどの筋肉が生き返り、水を飲みだす。時間とともに動きは全身に広がり、幼虫の



奥田 隆(おくだ たかし)氏

1981年岐阜大学大学院農学研究科修了。84年チェコスロバキア科学アカデミーでPhDを取得。89年農林省蚕糸・昆虫農業技術研究所に入所。2001年独立行政法人農業生物資源研究所研究員。06年同乾燥耐性研究ユニット長。現在は同昆虫機能開発研究ユニット上級研究員。

からだつきも変化し、1時間ほどで、赤く細長い幼虫らしい姿になった。赤い色は幼虫体内のヘモグロビン色素のせいだ。

ネムリユスリカの幼虫は、乾燥→注水→蘇生→乾燥を何回でも繰り返せる。観察実験にはもってこいなので、小・中学向けの教材キットもできている。

「ネムリユスリカは、ハエやカの仲間、脳も心臓もある動物です。乾燥幼虫は生き返るのだから死んだわけではなく、かといって生きていたのも違うので、その状態をクリプトビオシスと呼んでいます。潜んだ生命といった意味で、代謝が非常に低い休眠とは違い、代謝は完全に止まっている休眠です」と奥田さん。

このような現象は、じつは300年ほど前にみつかった。レーウェンフックが顕微鏡で細胞を発見したとき、ほこりの中からワムシなどの微生物がわいてくるのを見た。生命の自然発生説に通じる発見が、じつはクリプトビオシスだったのだ。

ネムリユスリカのクリプトビオシスの状態は、常温で10年、100年の単位で継続すると考えられている。水分は3%しか含まれていない。普通は、どんなに乾燥に強い生物でも、水分が50%失われれば死んでしまう。まさに、「命の水」だ。

「クリプトビオシスをする生物でネムリユスリカが最も高等で大型です。大型という

も成虫で体長1センチ足らず。ネムリユスリカの場合、卵→幼虫→蛹→成虫の幼虫のステージだけが乾燥に強いのが特徴です」

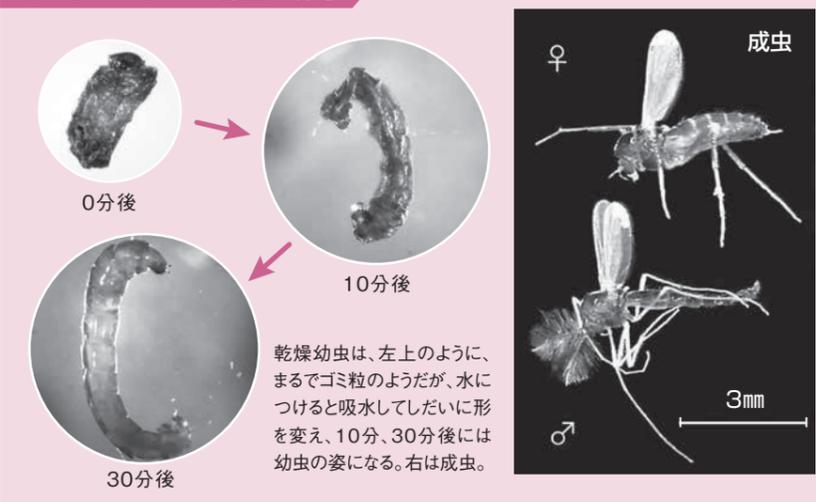
ネムリユスリカが棲んでいるのは、アフリカのナイジェリア、ブルキナファソ、モザンビーク、マラウイの4カ国。半乾燥地帯だ。ユスリカは世界に1万種、日本に2000種がいるが、カラカラに乾いても水で生き返るのはネムリユスリカ1種だけ。100万種以上といわれる昆虫の中でもネムリユスリカ以外にはみつからない。

「興味深いことに、半乾燥地帯の花崗岩の岩盤の上でできる小さな水たまりだけに棲んでいます。そこでは4カ月の雨季と8カ月の乾季があり、炎天下では、岩盤の表面は50度にもなります。1週間も雨が降らなければ水たまりは干上がる過酷な環境です。卵から成虫まで1カ月くらいのサイクルですが、幼虫期に水たまりが干上がると、クリプトビオシス状態に変身します。17年後に生き返らせたという記録があります」

いったんクリプトビオシスになると、過酷な環境条件に耐える能力が高まり、100度の高温、零下270度の極低温、1万2000気圧、7000グレイの放射線などにさらされても生き返るという。

ネムリユスリカのクリプトビオシスが海外で発見されたのは1951年。その論文が『Nature』に載っているのを、奥田さんは

ネムリユスリカの蘇生の様子



大学院生のときに読み、「面白い虫がいるな」と関心をもった。

「当時、ナナホシテントウというテントウムシを岐阜大学で研究していました。これは夏に休眠します。高温の時期に代謝を下げていることに興味を引かれたのです。そして、チェコスロバキアのテントウムシの大家のもとに留学、学位をとりました。ネムリユスリカには引き続き興味をもっていて、30歳のときにケニアに2年ほどいましたが、そこにはネムリユスリカはいませんでした」

つくばの研究所に就職したのは1989年だった。

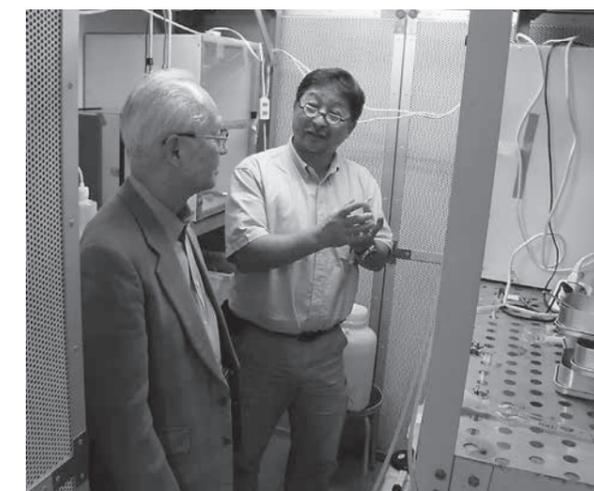
「あるとき、国際会議での講演を聞いて、研究にはチャンピオン動物を使うことの大切さを教えられ、昆虫の休眠研究にはネムリユスリカが一番いいと考えたのです。ナイジェリア産を使って研究を始めたのですが、逃げないように3枚扉の密閉された室内で大量に飼う方法を確立するのに10年かかりました。当時は世界でも誰も研究しておらず、飼育条件が非常に難しいので、いまでも個体群によっては飼育できません。世界的にも40年ぐらいの研究空白期間があったのです。現在も、ネムリユスリカ専門の研究室は、世界でもここだけです。共同研究している研究者は他にもいますが、ここが拠点です。ネムリユスリカという名前も私たちがつけました」

いわゆるユスリカは、日本でも沼や湖、水田などのほとりで見かける「蚊柱」の正体。成虫は2〜3日で死ぬ、はかない命だ。

この取材をスタートする際の蘇生実験の開始から30分ほどたったのだろうか、パソコンの画面に映っているネムリユスリカは大きく、太く、赤みがさらに増して、立派な幼虫の姿に変身し、うごめいていた。

「乾燥幼虫は死んでいたのではないのです。死の定義は生物の種によって違うということですね」

「はじめは一人でやり始めましたが、若い研究者を2人仲間に迎えました。その一人が黄川田隆洋君(現在、同研究所の主任研究員)で、最近のゲノム解析による分子生物学的な研究成果は彼らによるものです。乾燥に強い仕組みの解明が進みました。現象の面白さから注目されて研究費にも、幸い恵まれました」



ネムリユスリカの飼育室で奥田氏(右)の説明を聞く筆者

「48時間かけて、ゆっくり乾燥させると、水をかければ100%生き返ります。しかし、6時間という短時間に乾燥させると全く生き返りません。調べてみると、短時間ではグリコーゲンがトレハロースに変化しきれないので。乾燥幼虫では、大量のトレハロースが全身に均一に分布し、ガラス状態になっていることがわかってきました。ガラス状態のトレハロースに生命力保護の機能があるようです」

乾燥幼虫を湿度の高い状態に置いて、含水率を中途半端に高めると生き返らなくなる。湿気でガラス状態が壊れて、その生命力保護機能が損なわれてしまうのだ。だから、ネムリユスリカの乾燥幼虫の蘇生能力は乾いたアフリカの大地でしか発揮されず、日本の気候では1週間も露天に放置すればガラス状態がふやけてしまい、水をかけても蘇生しなくなる。そのために、教材用のキットのガラス容器にはシリカゲルの乾燥材が入れている。

ガラス状態が壊れるとなぜいけないのか。酸素の分子が入り込みやすくなり、保護されていた生体物質を酸化して損なうからと考えられている。

「トレハロースにくわえて重要なのはLEAタンパク質です。30年ほど前に植物の種子から発見されました。種子は乾燥休眠します。古代のハスの花が咲いたとい



岩盤の水たまりで研究をする奥田氏

う話は有名ですね。種子は休眠に入る前に積極的に水を排出します。その時に作られるのがLEAタンパク質です。長い間、植物にしかないと思われてきましたが、2002年にセンチュウにもあることが報告されました。少し遅れて、私たちがネムリユスリカにもあることを見つけました。このタンパク質は非常に変わっていて、通常は特定の立体構造をもたず、乾燥状態になるとヘリックスというらせん形の立体構造になり、鉄筋コンクリートの鉄筋のように細胞の構造を守るのです。また、熱にも強く、100度でも凝集変性しません。結局、ネムリユスリカが乾燥していくとき、トレハロース(糖)とLEA(タンパク質)が、重要な生体物質をあたかも水であるかのように取り囲み、生命が損なわれることから保護しているのです」

LEAは11個のアミノ酸の繰り返し配列からなり、いろいろな種類がある。クリプトビオシスする動物はトレハロースとLEAを持っているが、ヒトはどちらも持っていない。

しかし、生体物質がトレハロースとLEAで乾燥ストレスから完全に守られているかというところではないことが最近わかった。乾燥および再水和の過程で活性酸素が発生し、DNAが傷つけられてしまう。とくに、水で戻した直後の衝撃は大きく、活性酸素が大量に発生して大きなストレスを生体

物質にもたらすという。

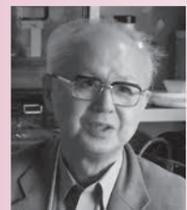
「正直なところちょっとがっかりしました。トレハロースとLEAで動物の細胞をクリプトビオシスにして保存できるようになると思っていましたが、それは相当に難しい。動物細胞は、DNAにちょっとでも傷がつくとアポトーシス(自死)してしまうからです。自然の仕組みは単純ではなく、それを乗り越えるには、さらなる知恵が必要です」

奥田さんが最近注目しているのはマラウイ産の新種のネムリユスリカだ。ところが開発が進んで生息場所が破壊されている。絶滅を防ぐために、現地の大学のキャンパス内の花崗岩の岩盤に人工の水たまりをつくって研究している。昨年には、人工の水たまりでの定着も確認できた。ネムリユスリカの理科教材キットの利益をマラウイでの研究に使っている。またネムリユスリカを養殖魚の仔魚のエサとして利用する事業も計画されている。マラウイではナマズの養殖が盛んなのだ。多くの魚の仔魚は消化酵素を持たないので生き餌でないと育たないからだ。ナイジェリアでも事業化を進めているが、エボラ出血熱の流行などでストップしている。クロマグロなどの海水魚の仔魚にも応用が期待される。

最近、トレハロースの運び役の遺伝子がネムリユスリカからみついている。黄川田さんらの成果だが、この運び役を使って細胞の中にトレハロースを自在に出し入れできるようにすれば、細胞を乾燥に強くすることができるようになるかもしれない。赤血球や白血球の乾燥保存など、世界中で研究が進められているという。分子生物学的な研究も進んでおり、乾燥による酸化ストレスに強い仕組みなどがわかってきており、応用が期待されている。

「応用面では、50年100年の長い目で見れば、ネムリユスリカの研究成果はきっと役に立つでしょう。それぐらいの息の長い姿勢で研究をやっています」

奥田さんは昨年12月に、またマラウイに出かけた。



牧野 賢治 氏

科学ジャーナリスト。1957年大阪大学理学部卒。59年同大学院修士課程修了。毎日新聞記者となる。毎日新聞元編集委員、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。

第70回 「肺炎の予防と診療 —日本人の死亡原因 第3位となった肺炎への備え—

肺炎は、平成23年から日本人の主要死因の第3位になりました。肺炎で亡くなる人の95%は65歳以上の高齢者です。近年、主に高齢者介護施設等で発症する「医療・介護関連肺炎」や、耐性菌による肺炎が増えており、予防と迅速・的確な対応が重要になっています。今回は、感染症の第一線に立って大学附属病院等で活躍されている3名の先生をお招きして、肺炎はどのようにして起こるのか、高齢者肺炎の特徴と予防、高齢者肺炎の治療について、講演していただきました。その概要をご紹介します。

肺炎はどのようにして起こるのか

関 雅文氏



大阪大学医学部附属病院 感染制御部 副部長 講師 関 雅文氏

肺炎は、肺における炎症性疾患の総称で、一般には、肺炎球菌など細菌や、マイコプラズマ、ウイルスなどの微生物によって引き起こされることが多く、感染症の代表的な病気の一つです。主に白血球の一つである好中球が、細菌を除去するために肺胞に集まってきて、胸部X線写真で白く見える肺炎像をつくります。

肺炎は、大きく「市中肺炎」(日常生活を送っている人が発症)と「院内肺炎」(入院している人が発症)に分けられます。発症場所(患者が何処で生活していたか)によって、患者像や原因菌が大きく異なり、抗菌薬による治療法も大きく異なるからです。原因菌は、市中肺炎は肺炎球菌やインフルエンザ菌などが多く、院内肺炎は黄色ブドウ球菌(MRSA)や緑膿菌などです。まずは、入院していたかどうか、どんな菌(微生物)が原因となっているかを考えることが重要です。

また、年齢が若いかどうか、痰が少ない空咳が多いかどうかなどで、原因菌を簡便に推定できます。肺炎球菌のような高齢者に多い肺炎では痰が多く、子どもや若い人に多いマイコプラズマなどでは痰が出ない代わりに空咳が長く続きます。年齢や症状の違いにも注意が必要です。



地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 臨床研究部 主任部長 橋本 章司氏



大阪大学医学部附属病院 感染制御部 部長 教授 朝野 和典氏

インフルエンザは、小学生など子どもにも多いのですが、「老人のとしびを消す病氣」とも呼ばれ、高齢者にはきわめて重要な呼吸器感染症です。「風邪をこじらせて肺炎になった」と言いますが、インフルエンザウイルスそのものの感染では肺炎にまでなることは稀です。インフルエンザに肺炎球菌など細菌感染が重複して、重篤な肺炎を合併することが多くなるのが特徴です。そのため、インフルエンザ大流行の年には、主に肺炎の合併で死亡率が非流行時より上昇します。

インフルエンザで肺炎を合併するのは、インフルエンザウイルス感染によって、まず気道の細胞が大きく障害され、その後、細菌が感染しやすくなり、また、肺組織の破壊も進むためと考えられています。

日本は超高齢社会に入り、市中肺炎でも院内肺炎でもない、主に高齢者介護施設等の入所者に多く発症する第3の肺炎「医療・介護関連肺炎」が提唱されています。その中で注目されているのが、誤嚥性肺炎とともに、こういったインフルエンザ後の2次性細菌性肺炎です。通常1%にも満たないインフルエンザにおける肺炎の合併症は、80歳以上になると10%を超え、その死亡率も10%程度になることが報告されています。インフルエンザは、子どもでも脳炎や脳症に進展する危険もあり、「たかが風邪」と侮ることは禁物です。

インフルエンザと関連する2次性細菌性肺炎の合併は、誤嚥性肺炎や耐性菌性肺炎と同様、重要な病態です。場合によって、結核との鑑別も重要です。どのようにして肺炎になるかを理解し、常日頃から身体を鍛えておくこと、手洗いやうがいを励行し、ワクチン接種もぜひ受けておきましょう。

高齢者肺炎の特徴と予防

橋本章司氏

続いて、2名の典型的な高齢者肺炎の患者さんの例を挙げて、その特徴と予防、さらにインフルエンザの予防法についてお話しします。

高齢者で現在増加中の医療・介護関連肺炎は、療養型施設入所者の肺炎の過半数を占め、その予防が特に重要です。肺炎の原因菌は多様ですが、高齢者の医療・介護関連肺炎では肺炎球菌が約30%と最も多く(MRSAや緑膿菌などの耐性菌も10~20%を占めます)、その肺炎球菌の病原性が強い(菌を覆う厚い莢膜がバリアとなり、莢膜型も94種と多様に变化して白血球の攻撃を逃れる)ため、肺炎が重症化します。このため、高齢者肺炎の治療では、尿の肺炎球菌抗原の迅速検出検査で早期に診断し、肺炎球菌を必ず標的に含め、さらに誤嚥(嫌気性菌)の関与も考えて、適切な抗菌薬を選ぶことが重要です。

高齢者の感染症には4つの特徴があります。①高齢者に特有な元からの病気(基礎疾患)のため、高齢者に特有の感染症にかかりやすい、②ある臓器の感染症にかかっても、その臓器に特有の症状



演者とスライド

■プログラム

演 題	講 師
肺炎はどのようにして起こるのか	大阪大学医学部附属病院 感染制御部 副部長・講師 関 雅文氏
高齢者肺炎の特徴と予防	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部 主任部長 橋本 章司氏
高齢者肺炎の治療	大阪大学医学部附属病院 感染制御部 部長・教授 朝野 和典氏

と き/2014年9月27日(土)13:30~16:20

と ころ/千里ライフサイエンスセンタービル5F 山村雄一記念ライフホール
 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(右)
 大阪大学医学部附属病院 感染制御部 部長・教授 朝野 和典氏



が出にくく、「微熱と、元気で食欲がなくなる」だけのことが多い(症状のマスクング)、③以前の長期反復投与などのため、抗菌薬の効きにくくなった薬剤耐性菌による感染症が多い、④高齢のため肝臓の解毒、腎臓の排泄機能が低下し、通常量の抗菌薬投与でも副作用が出やすく、長期間の治療が必要ということです。

まず、インフルエンザ回復期の4日目に再発熱と倦怠感(肺炎球菌の肺炎)を合併した72歳男性Aさんの場合。Aさんは、長期間の喫煙による慢性閉塞性肺疾患(COPD)を基礎疾患にもち、呼吸機能の低下による労作時の息切れと、気管支の線毛・免疫機能の低下による冬季の咳・痰に悩んでいました。Aさんの肺炎は、元々気管支壁に定着(保菌)していた肺炎球菌が、ウイルスで傷んだ気管支・肺胞に感染したものです。また市中の肺炎球菌では、子どもの感冒や高齢者の発熱に多用される抗菌薬のために薬剤耐性菌が増加し、これまでよく効いた抗菌薬の効かない例が増えています。薬剤耐性肺炎球菌に有効な抗菌薬もできていますが、腸の善玉菌まで破壊するため、長期の服用では下痢の予防(整腸剤の併用)が必要です。

肺炎球菌の肺炎には、ワクチンによる予防が特に重要です。5年ごとの肺炎球菌ワクチン接種で気管支壁の肺炎球菌を除去し、毎年のインフルエンザワクチン接種でインフルエンザの感染と重症化を予防できます。この2種類のワクチンの併用接種で、高齢者肺炎での入院が約30%、死亡が約

20%に減少します。今年(2014年)10月から65歳以上の高齢者への公費負担による肺炎球菌ワクチンの定期接種が始まります。23種の莢膜型の抗体をつくる従来のワクチンに加え、13種の莢膜型に免疫誘導蛋白を結合させてより大量の抗体を菌感染時につくって白血球による菌の貪食を促進する結合型ワクチンも登場しています。

次に、2年前に脳梗塞で入院し、寝たきりで過ごすことの多い78歳男性Bさん。1週間前から夜間の微熱が反復し、2日前から38℃台の高熱が続く、食事がとれなくなり、受診されました。これが典型的な誤嚥性肺炎です。多くの人は「食後のむせ」をイメージされますが、「睡眠中や無意識状態に起こる口腔内の雑菌を含む唾液の気管支への垂れ込み(不顕性誤嚥)による嚥下性の気管支炎・肺炎」であり、脳梗塞後遺症、寝たきりや食道・胃の手術後などによる咳・むせ反射の欠如が原因です。少量誤嚥では微熱を反復し、大量誤嚥で高熱、さらに反復すれば肺の火傷(肺線維症)で呼吸機能が低下します。不顕性誤嚥は、70歳以上の肺炎の約8割に、在宅寝たきりの約9割に関与しており、ご家族による気づきと、就眠前の歯磨き(口腔内の雑菌を減らす)・口腔ケア(良い誤嚥化)による予防が特に重要です。また、ご家族による観察と基礎疾患に関する適切な情報提供も迅速な診断と治療開始に不可欠です。

高齢者の感染症予防では、①糖尿病・高血圧などの生活習慣病のコントロール(基礎疾患への対応)、②普段からの歩行

訓練や体操などによる自身の健康状態の把握と、微熱+元気がないなど家族による小さな異常の早期発見(症状マスクングへの対応)、③就眠前の歯磨き・歯石除去の徹底と肺炎球菌ワクチンの接種(薬剤耐性菌への対応)などが大切です。

最後に、インフルエンザウイルスもノロウイルスと同様、乾燥表面で長生き(マスクやタオルで8~12時間、ドアノブ・スイッチ・机上で24~48時間)して伝染しますので、流行期の人混みの中でのマスク着用に加えて、手洗いと、職場や家庭で頻繁に触れる接触表面の清拭も重要です。

高齢者肺炎の治療

朝野 和典氏

肺炎死亡の95%は65歳以上の高齢者です。しかし、高齢者の肺炎による死亡率はここ20年間ほとんど変わりません。すなわち、肺炎の死亡率が高くなったのは、単に高齢化を反映して、肺炎で亡くなる高齢者人口の割合が増えたということに過ぎないのです。若い人はほとんど肺炎にかからないし、死亡することもあります。ところが、50歳を過ぎると肺炎で亡くなる人が増え、65歳以上になると圧倒的に多くなります。

では、なぜ高齢者は肺炎にかかりやすく、かつ死亡しやすくなるのか? それは、日本人の肺炎はほとんどが誤嚥性肺炎であり、高齢者はいったん肺炎を起こすと、元々ある基礎疾患、すなわち心臓や呼吸器などの病気が悪化して死亡することも多くなるのです。従って、高齢者の肺炎治療では全身管理が大切です。

ご飯を食べられず栄養を十分に摂ることができなくなったときに、お腹の表面から直接管を通して栄養を入れる「胃瘻(いろいろ)」という方法があります。ほかに鼻腔栄養や中心静脈栄養などがありますが、前者は鼻から管を入れるので不快に感じる人も多く、後者は注射で長い管を体内に入れるので、感染の危険があります。患者の負担も少なく、しかも栄養を十分に摂ることができ

るので、多くの患者さんが胃瘻をつけられています。

誤嚥を防ぐのに胃瘻をつけるのは有効でしょうか? 海外では胃瘻を造っても長生きできないといわれていますが、日本では管理が行き届いているので、胃瘻で半分以上の人が3か月間の余命を2年以上長生きできます。では、肺炎は起こらなくなるのか? やはり肺炎は起こり、胃瘻を造った人の60%は最終的に肺炎で亡くなります。

高齢者が食べられなくなったらどうしたらよいか? 重要な問題です。平成24年に日本老人医学会が人工栄養の適応についてガイドラインを出しています。そこには、患者が生活の質(QOL)を向上し「よい日々だった」と言えるような医療を行うべきだが、それが実現せず、単に延命だけのために人工栄養をやるのであれば、「それを控えるという選択肢もある」としています。これは日本の医療においてかなり画期的なことでした。一方、海外では、胃瘻はほとんど推奨されていません。むしろ、個人の意思を尊重して、「改善の見込みない病気になったら何もしないでほしい」といった本人の事前指示書に従って医療も行われます。

アメリカの高齢者施設で、高度の認知症の人たちの肺炎の治療効果をみた論文が

あります。入所者の半数が入院を拒否するという書類にサインしており、その人たちは肺炎になると治療を受けないので予後が悪い。それでは治療して長生きの方がよかったかということの研究したものです。高度の認知症の人たちなので、痛がったり、苦しんだり、嫌がったりというような場面を点数化して評価しています。その結果、治療をしなかった人のほうが早くなくなったが、いやな思いや不快な思いは少なかった。また、死ぬ間際の数日の苦しみは、治療した群もしなかった群も変らなかった。肺炎の治療をすれば治る、しかし苦しみが長引いたという結論は考えさせられます。

肺炎にかからず、健康な日々を過ごし、最後に肺炎になったとしても、よい日々だったと言えるように生きる。すなわち、健康寿命を延ばすことこそ大切です。肺炎は予防することができます。①禁煙、②栄養、③口腔衛生、④誤嚥の予防、⑤ワクチンの摂取(肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン)です。そして肺炎になった時には早く気づいて早く治す。でも最後に肺炎になった時には極力痛みや苦しみを取り除く治療をしてもらう。いわゆる肺炎のターミナルケアという考え方を医療者も家族も理解できるようになることが理想です。



講演風景

千里ライフサイエンスセミナー

「話題のウイルス感染症の正体とその対策」

地球環境の変化や人の移動の増加などにより、ウイルス感染症の様相が大きく変わってきています。21世紀以降も様々なウイルス感染症の発生が報告され、2014年もエボラ出血熱やデング熱などが人びとの高い関心を集めました。2014年10月24日の千里ライフサイエンスセミナー「話題のウイルス感染症の正体とその対策」では、ウイルス感染症の原因解明や治療法確立などに取り組まれている6人の研究者に、種々のウイルス感染症やウイルスの基本的知識とともに、先端研究の動向などを紹介していただきました。話題の感染症の名が多く出る各講演に、来場者は興味深そうに耳を傾けていました。

講演では、まず大阪大学の塩田達雄氏が、HIV治療研究の現状を紹介。長寿命の細胞内でHIVが潜伏しつづけるために完治は難しいものの、抗HIV薬を使わないでも健康で過ごせる状態の実現が期待されているといったことを講演しました。

神戸大学の勝二郁夫氏は、C型肝炎ウイルス(HCV)をテーマに、2011年からプロテアーゼ阻害剤が使われ始めたといった治療の潮流と、HCV感染による肝細胞表面でのグルコース輸送担体の発現低下や肝糖新生の亢進惹起などの知見を紹介しました。

午後の部では、はじめに藤田保健衛生大学の谷口孝喜氏が、乳幼児に重度の胃腸炎などを引き起こすロタウイルス感染症に関する治療や研究を紹介。リバーズジェネティクスを利用して、抗原モザイクをもつロタウイルスを先生の研究室で作製したことなどを報告しました。

国立感染症研究所の竹田誠氏は、麻疹ウイルスやその関連ウイルスの最新事情を披露。イヌズステンパーウイルスがヒトSLAMを利用する能力は低いですが、一つのアミノ酸置換でその能力を獲得するといった注目すべき研究成果を報告しました。



関連な質疑応答風景

同じく感染症研究所の西條政行氏は、近年国内で発症が報告されている重症熱性血小板減少症候群の他、急遽、エボラ出血熱とデング熱についてもとりあげ、これらの流行が起こりうることを前提に対策を立てることの重要性を訴えました。



講演風景

そして、北海道大学の喜田宏氏が、パンデミックインフルエンザについて講演。伝播性は高いものの、感染者への病原性は第二波である季節性インフルエンザより低いいため、第二波が来るまでにワクチンの準備をすればよいといった対策について述べました。

日時/2014年10月24日(金) 10:00~16:10
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/
木下タロウ氏(写真左) 大阪大学微生物病研究所・教授
松浦善治氏(写真右) 大阪大学微生物病研究所・教授




Program

- HIV/AIDS 大阪大学微生物病研究所・教授 塩田達雄氏
- C型肝炎ウイルス研究の新展開 神戸大学大学院医学研究科・准教授 勝二郁夫氏
- ロタウイルス感染症とその防御 藤田保健衛生大学医学部・教授 谷口孝喜氏
- 麻疹ウイルスならびにその関連ウイルスの最新事情 国立感染症研究所ウイルス第三部・部長 竹田 誠氏
- 新規ウイルス感染症、重症熱性血小板減少症候群、の発見とその後の対応 国立感染症研究所ウイルス第一部・部長 西條政幸氏
- 鳥インフルエンザとパンデミックインフルエンザ ~その正体と対策の要点~ 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター・統括 喜田 宏氏









会場全景

千里ライフサイエンスセミナー

「血栓形成の分子メカニズムとその制御」

血管で血液が凝固して生じる血栓は、心筋梗塞や脳卒中、さらに深部静脈血栓症などの重篤な疾患をもたらします。現在も世界や日本における死因の一定割合を、血栓症関連の疾患が占めています。近年、血栓形成について、分子メカニズムの詳細や制御のための標的分子の詳細などが明らかになり、その結果、新規抗血栓薬なども臨床現場で使われはじめました。2014年11月6日の千里ライフサイエンスセミナー「血栓形成の分子メカニズムとその制御」では、この分野の最前線で活躍する6人の研究者に基礎や臨床の観点から講演していただきました。血栓形成の知見を共有する機会となりました。



講演風景

前半3つの講演は基礎研究の観点から。宮崎大学の浅田祐士郎氏は、動脈硬化巣性プラークの破綻から発症するアテローム血栓症の機序を概説し、プラーク破綻には無症候性のもやイベント発症まで数日を要する場合があることなどを紹介しました。

国立循環器病研究センター研究所の宮田敏行氏は、静脈血栓症の分子機構を紹介。日本人では、静脈血栓症リスク因子の中でプロテインS欠損症の割合が欧米人より高いことなどを説明しました。

午後のはじめに講演した大阪大学の富山佳昭氏は、血小板血栓形成の分子機構を、血小板機能異常症の事例をまじえて説明。ADP(アデノシン二リン酸)濃度が一定以上のとき血小板膜に

おいて活性化するインテグリン α IIb β 3が、血栓の大きさを規定することなどを述べました。

後半は臨床研究の観点から。北海道大学の奥健志氏は、自己免疫疾患のAPS(抗リン脂質抗体症候群)が血栓症をもたらすことを示した上で、抗リン脂質代謝を従来の定性マーカーとしてのみならず、定量マーカーとして測定することを提唱しました。

熊本大学/国立循環器病研究センターの小川久雄氏は、冠動脈血栓の病態と治療について多角的な視点で講演。2型糖尿病患者のうち65歳以上に対してはアスピリン投与により動脈硬化性イベントのリスク低下が見られた「JPAD」などの臨床試験の結果を報告しました。

大阪医療センターの是恒之宏氏は、2011年より使用されている新規経口抗凝固薬(NOAC)の有効性や課題を紹介。従来使われてきたワルファリンに代わる役割への期待を寄せました。

日時/2014年11月6日(木) 10:00~16:10
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/
宮田敏行氏(写真左) 国立循環器病研究センター研究所・部長
富山佳昭氏(写真右) 大阪大学医学部附属病院・病院教授




Program

- 病理像からみたアテローム血栓症の発症機序 宮崎大学医学部病理学講座・教授 浅田祐士郎氏
- 基礎:静脈血栓症の分子機構 国立循環器病研究センター研究所・部長 宮田敏行氏
- 基礎:血小板血栓形成の分子機構、血小板機能異常症からの解析 大阪大学医学部附属病院・病院教授 富山佳昭氏
- 臨床:抗リン脂質抗体症候群の病態と治療 北海道大学大学院医学研究科・助教 奥 健志氏
- 臨床:冠動脈血栓の病態と治療 熊本大学大学院生命科学研究部・教授 国立循環器病研究センター・副院長 小川久雄氏
- 臨床:新規経口抗凝固薬の効果とその問題点 国立病院機構大阪医療センター・臨床研究センター長 是恒之宏氏







上/会場全景
下/講演風景と質疑応答

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

～マイクロドース(MD)臨床試験の現状と展望～

昨年11月18日、薬理作用の現れない用量の創薬候補物質をヒトに投与し、その体内動態をチェックする臨床試験、所謂マイクロドース(MD)臨床試験をテーマにセミナーを開催(参加者94名)し、早期探索的臨床試験に向けた取り組み状況や今後の活用・展望等を紹介して頂きました。

2008年6月に厚生労働省より「MD臨床試験の実施に関するガイダンス」が発出され、その後、NEDOの橋渡しプロジェクトで研究機関や製薬企業等が連携して、PET、LC-MS/MS、AMS、SPECTなどの測定技術を用いた具体的な実証試験が行われ、環境整備が進められてきました。MD試験は早期に成功確率の高い医薬品開発を

可能にする画期的な創薬技術として注目されており、本セミナー企画に際し、



質疑応答

先駆者の杉山先生にオーガナイズをお願いしました。先生より「モデル化合物のMD臨床試験から早期探索的臨床試験の合理性について」の基調講演を頂き、楠原先生より「PETイメージングを利用した組織への移行性評価による臨床開発の成功確率向上の期待」山下先生より「数種の化合物をカセットとして同時投与による薬物間相互作用の解析手法について」講演を頂きました。更に企業の方々より、具体的なMD臨床試験取組みの報告、今後日本におけるMD試験の活用、更にはMD試験の原薬製造から毒性、MD試験までの一括CRO体制構築等について、お話を頂きました。パネルディスカッ



会場風景

ションでは本音のトークが聞け、MD試験の進捗がよく理解出来、良い企画で大変参考になりました、との謝意を頂きました。

PROGRAM	
■基調講演	「マイクロドース臨床試験を含む早期探索的臨床試験(eIND)の合理性: 科学的観点から」 理化学研究所イノベーション推進センター-杉山特別研究室 特別招聘研究員 杉山雄一氏
■講演	1_創薬におけるPETイメージング研究の重要性と展望 東京大学大学院薬学研究所薬学部分子薬物動態学教室 教授 楠原洋之氏
	2_マイクロドース臨床試験におけるカセット投与法の有用性とその実例 摂南大学薬学部薬理学研究室 教授 山下伸二氏
	3_マイクロドース臨床試験事例を踏まえた創薬に対するインバウト 小野薬品工業株式会社 創薬研究部長 金 淳二氏
	4_マイクロドース試験、海外の状況と今後の日本での活用 大正製薬株式会社 医薬開発本部 副本部長 中井康博氏
	5_マイクロドース臨床試験の一括請負CROの現状 積水メディカル株式会社 医薬事業部 営業企画グループ長 鷺野 亨氏

～医薬品・医療機器等実用化に向けた薬事戦略相談の有効活用～

1月23日、大阪府商工労働部成長産業振興室と連携して、「関西イノベーション国際戦略総合特区」の要望を受けて開設された独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)関西支部の有効活用を期待して、薬事戦略相談に関するセミナーを開催(参加者82名)いたしました。

昨年度の専門実務セミナーで医薬品並びに再生医療・周辺関連製品等の創出を目指した事業推進の一環として、「再生・細胞医療支援ビジネスの動向」と題したセミナーを開催し、今後のビジネスモデルの方向性・展望を明らかにし、ビジネス参入・振興を図ってきました。今回、その関連セミナーとして、再生医療等安全性確保法並びに薬事法改正法(医薬品医療機器等法)が施行(平成26

年11月25日)されたのを機に、厚生労働省の専門官よりそれぞれの主な改正事項について概説を頂きました。

本施行を受け、再生医療・機器分野の新規ビジネス参入・発展が期待され、PMDA関西支部の役割がますます重要となる事より、平田課長に「PMDA関西支部における薬事戦略相談の活用ポイントについて」講演を頂き、有効活用のPRをお願いしました。更に

大阪大学の玉井先生並びに金井先生より創薬や診断薬開発に関する薬事戦略相談(個別・事前相談)における具体的な指示事項や、児玉氏よりキット開発における薬事戦略相談を活用した解決策等、実体験について紹介頂きました。また、本セミナー終了後、PMDA関西支部による個別面談薬事戦略相談会が開催(事前申込み6件)され、実りある効果的なセミナーとなりました。

PROGRAM	
1_再生医療法と改正薬事法(医薬品医療機器等法)の改正ポイントについて 厚生労働省医政局研究開発振興課 再生医療研究推進室 幹細胞臨床研究対策専門官 飛田護邦氏 厚生労働省医薬食品局総務課 企画調整専門官 丸茂友里子氏	
2_PMDA関西支部における薬事戦略相談の活用について 独立行政法人医薬品医療機器総合機構関西支部 相談課長	平田雅一氏
3_薬事戦略相談の活用事例について ●骨髄間葉系幹細胞を標的とした体内再生誘導薬の開発 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学講座 教授 玉井克人氏 ●アミノ酸トランスポーターを標的とした新規抗腫瘍薬の開発 大阪大学大学院医学系研究科生体システム薬理学教室 教授 金井好克氏 ●副腎静脈サンプリングキットの開発 トラストメディカル株式会社 代表取締役社長 児玉 崇氏	



会場風景



質疑応答

出前授業レポート

高校生事業の一環として、大阪府立春日丘高等学校と大阪府立富田林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

春日丘高等学校

「遺伝子(染色体)が語るヒトの姿」

日時/2014年10月27日(月)15:30~17:00
講師/篠原 彰氏(大阪大学蛋白質研究所・教授)
参加者/高校生37名、教師3名

遺伝子が生み出すヒトの姿と可能性について、遺伝子・染色体(細胞分裂)の話から、遺伝子はヒトを含め、生物の姿や性質を決めている物質であること、そして生物を作る設計図(レシピ)であること。



篠原 彰氏

「たった1つの遺伝子が生物の形を決めます。遺伝子の変化でからだのある領域が別の領域に変化します」と話され、先生の研究であるショウジョウバエからマウスや牛の事例を示し、遺伝子(生物の設計図・レシピ)は親から伝達される情報(物質:DNA)であり、染色体は生命の設計図である遺伝子の運び手であることを話されました。また、がん発生のメカニズムについてヒトのがんは遺伝子の変化(欠損)によって生じることについて詳しく説明されました。最後に自分のために学習することの大切さをメッセージとして出前授業を閉じました。



授業風景

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/2014年10月28日(火)15:30~17:00
講師/下田 正氏(大阪大学大学院理学研究科・教授)
参加者/高校生36名、教師3名、保護者3名



下田 正氏

先生は冒頭、現在は学びの質が問われています。と問題を提起され、それは「課題解決能力」(答えのわかっている課題をこなす力)よりも「課題設定・発見能力」(未知の課題に挑戦する力)が求められていることをおっしゃられました。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、不思議だと思ふこと、感動することからはじめよう

春日丘高等学校

「再生生物学者の挑戦 ~再生できない動物を、再生できるようにする~」

日時/2014年10月31日(金)15:30~17:00
講師/阿形 清和氏(京都大学大学院理学研究科・教授)
参加者/高校生32名、教師3名

人間は60兆個の細胞の集合体です。発生は1個の細胞から60兆個の細胞の固体にすることです。それでは再生とは何か? 定義は失った組織や器官を細胞を使って元に戻すことです。



阿形 清和氏

イモリのように失った手足を元通りに再生できたら、どんなにうれしいことか。人はなぜ進化の過程で手足の再生能力を失ってしまったのだろうか? 再生できるほうが有利なはずなのに……先生の研究は①プラナリヤやイモリから「再生の原理」を学び、②再生できる動物とできない動物を比較して、どこで再生のステップがとまっているのかを明らかにし、③再生できない動物を再生できるようにすることに挑戦しているということです。今回の出前授業では勉強するとはどういうことか? ご自分の研究と体験を踏まえて語っていただきました。

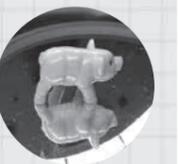


授業風景



と生徒に呼び掛けられ、いろいろな実験器材を使って感動授業を始められました。

まず放物線の二次曲線の説明から実際に空間に浮かぶマジックミラーの物体像(虚像)の実験、磁石の常識から電磁波の話へ。そして、慣性の法則など身のまわりにある様々なものへの応用など生徒自身が参加して体験する授業を展開、バラバラの知識が有機的に結びついて世界を俯瞰的に眺める事が出来るようになる高校時代に、正しい学び方を身につけて欲しいと授業を結ばれました。



実験風景

公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
2014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
ありま やすのぶ 有馬 康伸	北海道大学遺伝子病制御研究所 特任助教	局所的な神経活性化による炎症誘導機構の解析
いまよし いたる 今吉 格	京都大学ウイルス研究所 特定准教授	神経幹細胞の光操作技術の開発と神経疾患治療への応用
うえさか なおみ 上阪 直史	東京大学大学院医学系研究科 助教	生殖細胞のゲノム・エピゲノムの変化における脳の役割の解明
くぼた よしあき 久保田 義顕	慶應義塾大学医学部 主任研究員(准教授)	血管成熟過程におけるVEGF/VEGFR2シグナルの役割
しみず いっぺい 清水 逸平	新潟大学大学院医歯学総合研究科 特任准教授	心不全におけるp53シグナルを介した血管-骨髄老化の意義
ジャン・ミッシェル フスタ Jean-Michel Fustin	京都大学大学院薬学研究所 特定講師	時間エピトランスクリプトームの分子機構の解明
すずき のりお 鈴木 教郎	東北大学大学院医学系研究科 講師	動物個体の低酸素ストレス応答におけるエリスロポエチンの造血外機能
とやべ しよいち 鳥谷部 祥一	東北大学大学院工学研究科 准教授	生体分子モーターとDNAオリガミを利用した人工ナノロボットの実現
ふじた ゆき 藤田 幸	大阪大学大学院医学系研究科 特任助教	中枢神経損傷におけるミクログリアの神経保護作用の解析
ふるさわ ゆきひろ 古澤 之裕	慶應義塾大学薬学部 助教	酪酸による選択的 Treg 誘導機構の解明
ほりえ たかひろ 堀江 貴裕	京都大学大学院医学研究科 特定助教	ノンコーディングRNAによる肝臓の慢性炎症-線維化制御機構の解明 ~NASHに対する新規治療法の開発へ~
ほんだ ともゆき 本田 知之	京都大学ウイルス研究所 助教	ほ乳類ゲノムのpiRNAクラスターを用いたRNAウイルスに対する防御機構の解明
まるやま けんた 丸山 健太	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任助教	神経系による骨自然免疫系制御機構の解明
むらかみ ともひこ 村上 智彦	大阪大学大学院歯学研究所 講師	骨関節組織における炎症の慢性化機構の解明
よしみ あきひで 吉見 昭秀	東京大学大学院医学系研究科 特任助教	iPS細胞を用いた顆粒球輸血療法の臨床応用・産業化に向けた技術開発



授与者記念撮影

財団からのお知らせ

2015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、2015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 / 2015年4月1日~2016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	
2014.10 『遺伝子組換え食品と私たちの生活』 大阪府立大学大学院生命環境科学研究所 教授	小泉 望氏
2014.11 『認知症とアルツハイマー病』 大阪府立大学大学院医学研究科脳神経科学 教授	森 啓 氏
2014.12 『生命誕生、地球史から読み解く新しい生命像』 独立行政法人物質・材料研究機構 名誉フェロー	中沢弘基氏
2015.1 『地震はなぜ起こる? 大阪の活断層とその問題点』 大阪大学大学院理学研究科宇宙地球科学専攻 准教授	廣野哲朗氏

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 srlf-forum@senri-life.or.jp
http://www.senri-life.or.jp

フォーラム / 市民公開講座 / セミナー

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

2月フォーラム

「発光生物はなぜ光るのか?」

日時: 2015年2月26日(木) 18:00~20:00
講師: 京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科・教授 柄谷 肇氏

3月フォーラム

「免疫調節分子(IL-6)の発見から抗体医薬へ
「一免疫学者の半生」

日時: 2015年3月11日(水) 18:00~20:00
講師: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団理事長
大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任教授 岸本忠三氏

4月フォーラム

「敵・味方感覚の実体:アリの社会のはなしですが」

日時: 2015年4月15日(水) 18:00~20:00
講師: 神戸大学大学院理学研究科生物学専攻・教授 尾崎まみこ氏

申込: srlf-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 ほか

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市民公開講座

第71回
「高齢者視力障害の診断と最新治療」

日時: 2015年2月28日(土) 13:30~16:20 **無料**

日常生活に密着しているが専門性が高いため理解されにくい、ライフサイエンス分野に関する正しい知識とその社会的価値をわかりやすく伝えることを目的として身近なテーマを取り上げ、一般市民を対象として定期的に市民公開講座を開催しています。

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
一般財団法人住友病院・院長 松澤佑次氏
大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)・教授 西田幸二氏

- あなたの黄斑は大丈夫?
~加齢黄斑変性とその他の黄斑疾患について~
一般財団法人住友病院・眼科診療部長 五味 文氏
- ドライアイの診断と最新の治療
大阪大学大学院医学系研究科眼科学 助教 高 静花氏
- 緑内障を見つけ出し、食い止める!
~最新の緑内障診断法と治療法~
大阪大学大学院医学系研究科眼科学・学部内講師 三木篤也氏

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セミナー

「粘膜免疫システムの解明と免疫疾患」

日時 / 2015年5月11日(月) 10:00~16:40 **無料**

消化器や呼吸器などの粘膜組織に存在する免疫システムが免疫学の重要領域の一つとして認識され、様々な観点から研究が進められています。また、粘膜免疫を応用した「吸う飲む」ワクチンである粘膜ワクチンが実用化されていることから、粘膜免疫の免疫学的ユニーク性は学術的な観点だけでなく応用面からも期待されています。さらに、粘膜免疫を介した恒常性維持機構の破綻と食物アレルギーや炎症性腸疾患、花粉症などの免疫疾患との関連が解明されるに伴い、粘膜免疫の破綻ポイントを標的とした新しい治療戦略も考案されています。特に最近では、生体内因子だけではなく、腸内細菌や食事成分などの腸内因子を介した免疫制御と各種疾患との関連が新しい潮流の研究として注目を集めています。本セミナーでは、粘膜免疫をキーワードに、腸内環境を介した免疫制御機構の解明や新しい免疫療法:ワクチンの開発について、基礎と臨床の両観点から最近の知見を紹介いただき、皆様と議論したいと思います。

コーディネーター:
医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー 國澤 純氏
大阪大学大学院医学系研究科・教授 竹田 潔氏

- 栄養・腸内フローラを介した免疫制御と創薬研究への展開
医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー 東京大学医科学研究所・客員教授 國澤 純氏
- 食物アレルギーの病態と管理
国立病院機構相模原病院臨床研究センター部長 海老澤元宏氏
- 粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発
医薬基盤研究所・豊長類医科学研究所・特任教授 保富康宏氏
- 腸内細菌による免疫エピゲノム修飾機構の解明
慶應義塾大学薬学部・教授 長谷耕二氏
- 免疫疾患に影響を与える腸内細菌種
慶應義塾大学医学部・教授 本田賢也氏
- 上皮幹細胞移植による大腸・小腸再生医療の可能性
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授 中村哲也氏
- 炎症性腸疾患の発生機構の解析
大阪大学大学院医学系研究科・教授 竹田 潔氏

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/

編集後記

今号の理事長対談は、京都大学の齋藤通紀氏にご登場いただき、卵子や精子の元になる始原生殖細胞についてのお話しをお伺いしました。クオリティは別にして、この分野はヒトに関しても世界中で急速に進んでいると話されていましたが、最近、ヒト多能性幹細胞を始原生殖細胞様細胞に変えたとのケンブリッジ大学のグループからのCell誌掲載論文が新聞で紹介されました。ヒトの場合は、「Sox17」という遺伝子が重要な役割を果たしており、また、「CD38」と呼ばれる表面抗原が始原生殖細胞の特異的マーカーとして利用できること。マウスで先生が開拓された分野がヒトでも急激に広がっていることを実感しました。若手のホープとして今後のご活躍が期待されます。

解体新書は前号と同じ、つくば市にある農業生物資源研究所を訪ね、奥田隆氏にネムリユスリカのクリプトピオンス(代謝が完全に止まっている休眠)の研究についてお聞きしました。オンリーワンで始められた研究の成果が各種細胞の乾燥保存などへの応用として注目を浴びています(本文の冒頭部分に乾燥幼虫の面白い現象の話があります)。

研究をしていると、時に予期せぬ現象に遭遇することがある。それが新しい世界への入口になることも多い。数年前、筆者の前にそんな入口が顔を覗かせた。筆者の研究室では、インスリンを分泌する膵β細胞におけるシグナル伝達を研究している。β細胞刺激因子として最も重要なグルコースの作用機構については古くから多くの研究がなされ、グルコースが細胞内で代謝されて作用するという考えが定説になっている。実際、グルコース投与後に細胞内 Ca^{2+} の増加が観察されるのは1~2分後であるが、これも代謝に一定の時間を要するからと解釈されてきた。筆者の研究室では、 Ca^{2+} 、サイクリック AMP、C キナーゼなどの高感度測定法を確立し、生きたβ細胞におけるグルコース作用を調べていた。高感度測定法を用いると、驚いたことにグルコース添加のわずか数秒後に細胞内シグナルが動いたのである。定説によれば代謝に1分近く要する筈なのに……である。しかし何度やっても素早い反応が見られる。しかもグルコース代謝を阻害しても、さらに代謝されないグルコースアナログを添加しても素早い反応が見られた。グルコースを感知する受容体があるに違いないと確信したのはその時だった。その後の研究により、β細胞にも舌の味蕾と同様に甘味受容体が発現していることが判明した。

今から遡ること約40年、当時も多くの研究者がグルコースの作用機構を研究していた。グルコースの作用機構について、当時は二つの説が有力とされていた。第一は、グルコースが細胞内で代謝されて作用を発揮するという「代謝説」で、今日ではこれが定説となっている。もう一つは「レセプター説」と呼ばれ、グルコースが細胞膜の「グルコレセプター」に結合して作用を発揮するという考え方であった。グルコレセプター説のトップランナーは我が国の仁木厚・初美先生御夫妻であった。仁木先生達は、β細胞がグルコースの異性体である

αアノマー、βアノマーを識別することを発見され、レセプター説の有力な根拠とされた。その後、1990年代に入ると、代謝説を支持する知見が集積し始め、次第にグルコレセプター説は省みられなくなった。仁木御夫妻の御引退もあり、やがて忘れ去られることになってしまった。

β細胞に甘味受容体が発現し、グルコース作用に関与していることが明らかになった時、筆者は仁木御夫妻のお宅にお邪魔し、グルコースを結合して作用を発揮する受容体が見つかったことをご報告申し上げた。大変に喜んでいただけた。



仁木厚先生が書かれたミクروسコピア誌の随筆(2009年秋号、Vol.26、No.3、P32)と仁木御夫妻の写真(小島至氏提供)

研究は新たな展開をみせている。甘味受容体がなんとグルコース代謝を制御していることが判明したのである。代謝説とレセプター説が二律背反的に対立するのではなく、両者が相互に作用するという自然弁証法の理にかなう美しい話だったのである。



小島 至氏

1976年 東京大学医学部卒業、東京大学付属病院医員
1980年 東京大学第4内科助手
1982年 エール大学内科客員研究員
1985年 東京大学第4内科助手
1989年 東京大学保健センター講師
1990年 群馬大学内分泌研究所教授
1994年 改組により同生体調節研究所教授
2004-2011年 生体調節研究所長

受賞歴／ノルディスク成長ホルモン研究奨励賞、日本内分泌学会研究奨励賞、日本内分泌学会賞など
所属学会／日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本細胞生物学会、日本血管内分泌学会、日本生理学会 など
専門分野／内分泌代謝学、細胞生物学
趣味／山登り、古代史

今回は

自然科学研究機構
岡崎総合バイオサイエンスセンター
細胞生理部門・教授
富永真琴氏へ
バトンタッチします