

SENRI

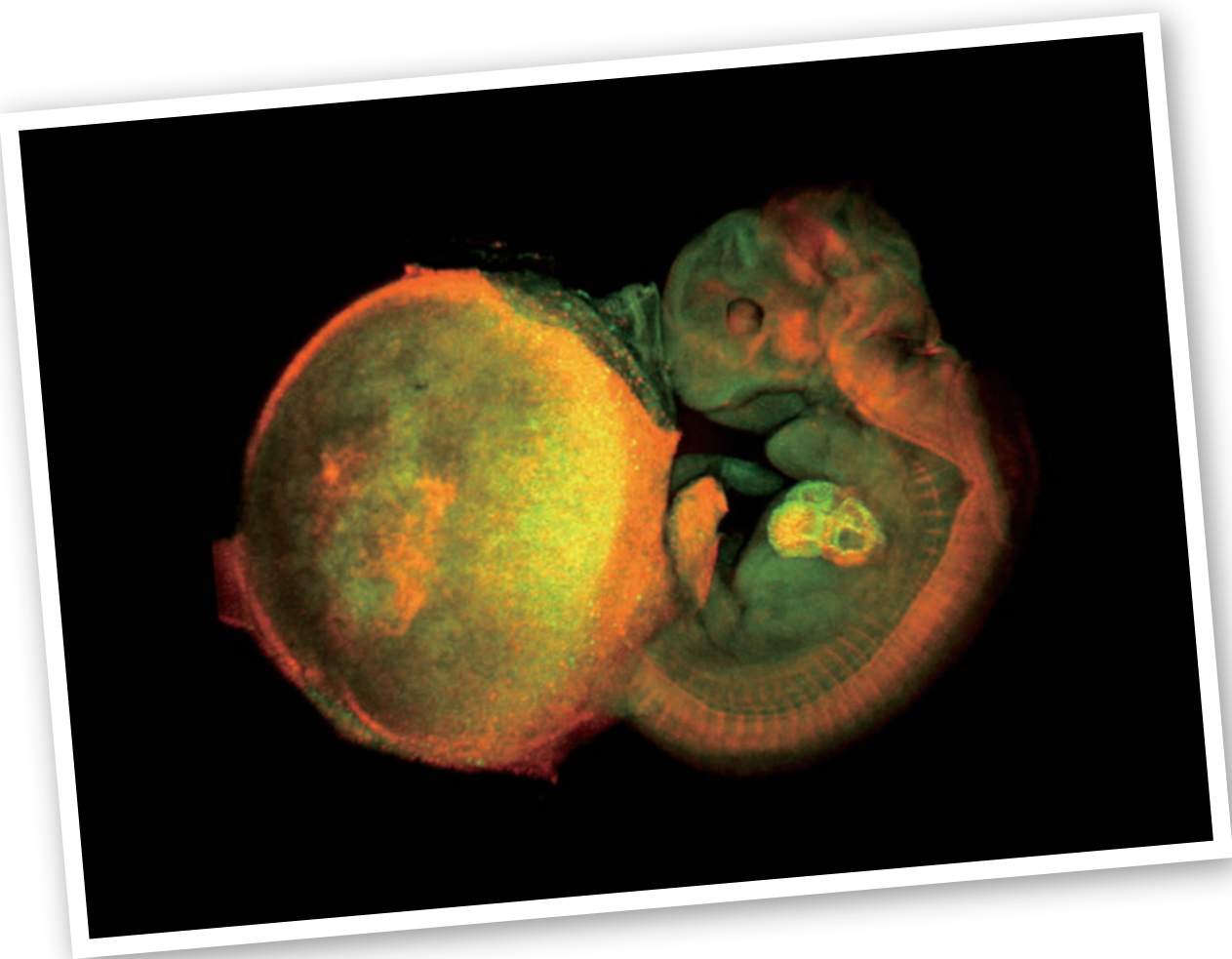
千里ライフサイエンス振興財団
ニュース

LF News

No. 102

2024.6

ISSN 2189-7999



対談



「使える」「きれい」「おもしろい」の トライアングル

国立研究開発法人 理化学研究所
脳神経科学研究センター 細胞機能探索技術研究チーム
／光量子工学研究センター 生命光学技術研究チーム チームリーダー

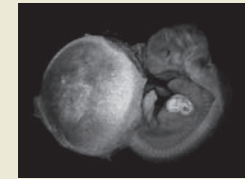
宮脇敦史 氏

公益財団法人
千里ライフサイエンス振興財団

審良静男 理事長

【表紙図版】

国立研究開発法人 理化学研究所
脳神経科学研究センター 細胞機能探索技術研究チーム
阪上一 沢野朝子氏・宮脇敦史氏提供



マウスの胎仔と胎盤(胎生10.5日目)。細胞の増殖と分化をそれぞれ緑色蛍光と赤色蛍光で標識し両者の協調を可視化。細胞周期プロンプター(Fluorescence ubiquitination cell cycle indicator)を発現するトランスジェニックマウスを使用。ScaleU2試薬による透明化の後、レーザー走査共焦点顕微鏡で3次元再構築を行った。この画像は、胎仔における心臓の形態形成や脳神経系および筋内系の分化、胎盤における栄養膜巨細胞の核内倍化などをハイライトしている。
Application of Fucci technology to analysis of endoreplicating cells - the Node (biologists.com)

CONTENTS

1 EYES
生命の未踏の領域を「光」で照らす
バイオイメージング技術を開発

3 LF対談
国立研究開発法人 理化学研究所
脳神経科学研究センター 細胞機能探索技術研究チーム
/ 量子工学研究センター 生命光技術研究チーム
チームリーダー
宮脇敦史氏 / 審良静男 理事長
「使える」「きれい」「おもしろい」の
トライアングル

7 “解体新書” Report
生命科学のフロンティア 88
早期すい臓がん由来の酵素を
血液から1分子レベルで検出

10 LFAKIRA塾
第2回「新世代ADC技術の創製とトラス
ツズマブ デルクステカンの研究開発」
我妻利紀氏

11 LF国際シンポジウム
[Science of Behaving and Sleeping Brains]

14 LF市民公開講座
「高齢者の運動障害」

17 LFセミナー
「色々な器官を創る・培う・繋ぐ
～ Organ Multiverse ～」

19 LF新適塾
腸内免疫、核酸医薬、アルツハイマー病、記憶固定…
各回とも講演・質疑応答懇話会で盛りあがる

21 Information Box
・フォーラムレポート ・予定行事
・出前授業レポート ・ご寄付のお願い

Relay Talk
東海大学工学部航空宇宙科学
航空宇宙専攻 教授 稲田喜信氏

生命の未踏の領域を「光」で照らす バイオイメージング技術を開発

蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)などの 物理現象を応用

「蛍光」と聞いて、多くの人は、蛍光ペンを使ったなどの経験から、どんなものか想像つくことでしょう。物質に光を当てたとき、その物質から発せられる別色の光が蛍光です。ちなみに、光を当ててのをやめてからしばらく発しつづける場合に「燐光」とよぶことがあります。

光を吸収した物質は、エネルギーの低い基底状態からエネルギーの高い励起状態へと跳び上がります。励起状態から基底状態へ戻る際、励起エネルギーを使って物質は蛍光を放出することがあります。

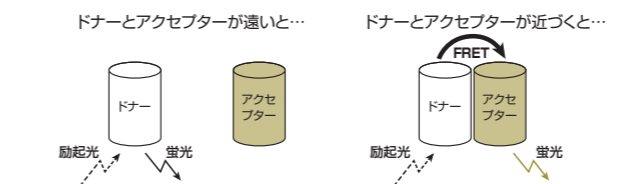
蛍光現象では、吸収する光をさす励起光の波長は短く、いい換えればエネルギーは強く、他方、発する光をさす蛍光の波長は長い、いい換えればエネルギーは弱いという法則があります。蛍光物質は短い波長の光を吸収し、長い波長の光を放出するわけです。励起光と蛍光それぞれの波長は、蛍光物質の種類によって異なります。

生体内に蛍光物質である蛍光タンパク質をもち、蛍光を発する生物がいます。よく知られているのがオワンクラゲ。ノーベル化学賞受賞者の下村脩氏(1928-2018)により、青色の光を出すイクオリンという化学発光タンパク質と、緑色の光を出す緑色蛍光タンパク質(GFP:

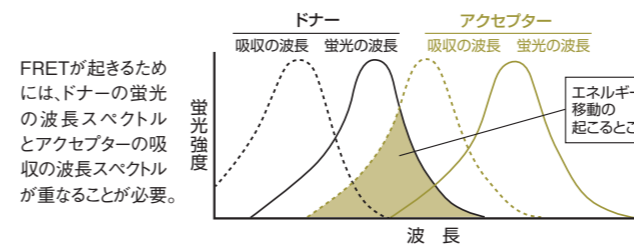
Green Fluorescent Protein)から成るシステムの全容が解明されました。現在、数百種類の蛍光生物が報告されており、今後もその数は増えていきそうです。ちなみに「蛍光」という字からホタルがお尻から出す光も蛍光と思われがちですが、あの光は、蛍光タンパク質によるものでなく、発光酵素と発光基質の反応の所産です。

二つの蛍光分子が適当な向きでごく近くに存在するとき、一方の蛍光分子からもう一方の蛍光分子に励起エネルギーが移ることがあります。ドナーとよばれるエネルギー供与側の蛍光分子の蛍光の波長スペクトルと、アクセプターとよばれるエネルギー受容側の蛍光分子の吸収の波長スペクトルが重なっていけば、ドナーが光を発するために使うべき励起エネルギーがアクセプターの励起に使われる確率が生じます。この現象を「蛍光共鳴エネルギー移動」(FRET:Fluorescence Resonance Energy Transfer)と呼びます。たとえばオワンクラゲでも共鳴エネルギー移動が起きています。イクオリンの発光の波長スペクトルと、GFPの吸収の波長スペクトルが重なることから、「イクオリンの励起エネルギーをGFPが受けとってGFPが緑の光を出すのに使う」と説明されます。

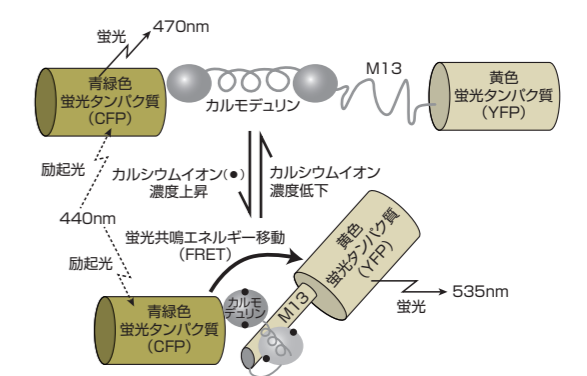
蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)



二つの蛍光物質「ドナー」「アクセプター」がある。二つの距離が10~1nmに近づくと、ドナーの励起エネルギーをアクセプターが受けとって蛍光を発する場合がある。エネルギーがドナーからアクセプターに移動するこの現象を蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)という。



カルシウムイオン指示薬の蛍光タンパク質Cameleon



「緑色蛍光タンパク質(CFP)+カルモデュリンタンパク質+黄色蛍光タンパク質(YFP)+M13ペプチド」からなるキメラ分子がCameleonである。カルシウムイオン濃度が上昇し、カルシウムイオンがカルモデュリンに付着すると複合体の構造が変化し、CFPとYFPの距離が近づいてFRETが起きる。このときCFPの蛍光強度は弱まり、YFPの蛍光強度が高まる。この原理により、蛍光の色の変化によってカルシウムイオン濃度を定量的に測定できる。

図/宮脇氏原稿を元に作成

FRETなど様々な蛍光関連の物理現象に惹かれ、それらを応用して、斬新なツールをつぎつぎと開発し、バイオイメージングの分野に多大な貢献をしてきたのが、3ページからの対談記事に登場する宮脇敦史氏です。もともと、バイオイメージングの分野では生体内の注目する部位を蛍光物質で標識して、その動きや変化を画像化する観察スタイルがあります。

宮脇氏は1995~1997年、後年に下村氏らと「GFPの発見と応用」の業績でノーベル化学賞を受賞するロジャー・ツェーン氏(1952-2016)の研究室に留学。世界に先駆けて、FRETの原理を応用し、カル

シウムイオン濃度の変化を蛍光色の変化として捉える技術、すなわちカルシウムイオンの濃度測定を可能にするカルシウム指示薬「Cameleon」を開発しました。

Cameleonにおいては、カルシウムイオンの濃度が高くなるにつれ、ドナーの青緑色蛍光タンパク質(CFP:Cyan Fluorescent Protein)からアクセプターの黄色蛍光タンパク質(YFP:Yellow fluorescent protein)へのFRETの量が増大するしくみをもたせています。見た目では、青緑色から黄色へと蛍光色が変わっていきます。青緑色であるほどカルシウムイオン濃度は低く、黄色であるほど高いというわけです。

宮脇氏は以降、生物の蛍光や発光現象を材料に、極めてユニークなバイオイメージング技術を開発してきました。それらの一端を、次ページからの対談記事でお読みいただけます。

近年も、宮脇研究室からは、Cameleonを使って、小脳感覚入力の分散型情報処理の全容解明や、細胞の微細構造の持続的高速観察を可能にする“色褪せない”蛍光タンパク質「Stay Gold」の開発など、多彩な成果が上がっています。

生命の謎めく切り口を「光」で照らす多彩な研究開発が進んでいるのです。

「使える」「きれい」「おもしろい」の トライアングル

大学図書館で FRETとの邂逅

審良 ● 宮脇敦史先生は以前より、オリジナリティのある素晴らしい仕事をされてこられました。対談を楽しみにしていました。

宮脇 ● どうぞよろしくお願ひします。

審良 ● 宮脇先生は慶應義塾大学医学部に入学されました。医学の道へのきっかけはいかがでしたか。

宮脇 ● 工学的なことに興味があったのですが、自然科学の要素と文学的な要素とを折衷する医学に惹かれたのだと思います。

審良 ● 医者になるというより、医学研究者になるという思いで進まれたわけですね。宮脇先生の書かれたエッセイを見ると、学生時代、おなじく医学部におられた岡野栄之先生や、当時その研究室を率いていた御子柴克彦先生はじめ、じつにさまざまな方にアプローチされていたのですね。

宮脇 ● 自分自身の興味に従うまま。いまとちがって大らかな時代で、授業の出欠もとられず、自分のやりたいことに時間をたっぷり使えました。

審良 ● そのころはどんなことに興味を……。

宮脇 ● 遺伝子の転写です。真核生物でなく、原核生物の転写です。試験管での再現が簡単なので。大腸菌の転写の開始因子と制御因子が複合体をつくっているのを証明しようとし、その手法を探していました。たまたま蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) のことを知り、衝撃を受けたのです。

審良 ● 図書館で文献に出会ったと聞きます。

宮脇 ● そうです。大学図書館で、製本されて本棚に並べられている論文をすべてひっくり返して読んでいたなか、ルーベルト・ストライヤー著の「分光学的定規としてのFRET」という総説のタイトルが目飛び込んできて、「これはすごい!」と。転写の開始因子と制御因子が空間的に近ことを証明しようとしていたので、「FRETを使えば距離を測れる」と考えたのです。

後で気づいたのですが、授業の副読本として『ストライヤー生化学』を使っていたのです。縁を感じます。

審良 ● その後、宮脇先生は大学院生として、大阪大学蛋白質研究所に進み、阪大に移られていた御子柴先生の研究室に参入されましたね。当時の研究テーマはどういうものでしたか。

宮脇 ● 当時の御子柴先生が主に取り組んでおられたイノシトール三リン酸 (IP3) 受容体の構造・機能相関でした。IP3受容体はリガンドと結合するとカルシウムイオンチャンネルとしてはたらくので、細胞内でどうカルシウムが動くかを研究しました。御子柴先生には、様々な実験を経験し、その上で心に温めたFRET技術の適用を考えるよう指南していただきました。

バスで熱意を伝えて叶えた留学 Cameleonを開発

審良 ● その後、宮脇先生は、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校のロジャー・ツェーン研究室に留学されます。

留学時代以降、さまざまな蛍光タンパク質やプローブを開発されました。なんでも宮脇先生がツェーン先生に近寄っていかれ、熱烈なアピールで研究室入りをかなえたとか……。

宮脇 ● はい。博士課程が終わり、「そろそろ留学をしよう。留学するならFRETを使った研究をしよう」と思っていました。その点、ツェーン研究室は1991年に「単一細胞におけるサイクリックAMPの蛍光レシオイメージング」という論文を『ネイチャー』に発表し、FRETを生きた細胞に適用するイメージングを報告していましたし、オワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質を、さまざまな色に変える変異体を開発していました。「ぜひロジャー・ツェーンにアプローチを」と思っていた1994年の夏、ツェーン博士も私も参加する学会が米国ニューハンブシャーでありました。その帰路、参加者はボストンのローガン国際空港までバスで移動したのですが、彼がバスに乗りこむとき、私は背後にひゅっとなって付いていき、彼の座席のとなりを陣取ったのです。空港まで3時間半、思いの丈を伝え、懇談することができました。こうして自分を売りこむことで、翌年1995年の10月から、ツェーン研究室で研究できるようになったのです。

審良 ● それはやりましたね。ツェーン研究室では、宮脇先生の代表的な成果の一つとなっている「Cameleon」を開発なさいました。

宮脇 ● はい。カルモデュリンとM13というタンパク質の複合体に青緑色の蛍光タンパク質と黄色の蛍光タンパク質を付けておきます。カルシウムイオンがカルモデュリン

部分に結合すると、複合体の構造変化が起こって青緑色の蛍光タンパク質から黄色の蛍光タンパク質へのFRETの量が増えるように仕組みたのです。つまり、カルシウムイオンの濃度を、蛍光の色で測れるようにしました。

審良 ● 濃度に応じて色が変わる……。だから「カメレオン」なんですね。

世界初の蛍光色素・プローブを 次々と開発

審良 ● 留学から帰国されて、宮脇先生は新たな蛍光タンパク質やプローブの開発を重ねてこられました。どんな必要性が生じてといった経緯にも興味あるのですが、Cameleonの後はなにに着手されましたか。

宮脇 ● まずオワンクラゲ蛍光タンパク質の高輝度改変体「Venus」の開発。それから「Kaede」。これは紫光や紫外光の照射によって、蛍光が緑色から赤色に不可逆的に変化する蛍光タンパク質です。さきほどのCameleonは、下村脩先生発見のオワンクラゲの緑色蛍光タンパク質の色変異体を組み合わせて開発したのですが、オワンクラゲ以外の動物に由来する蛍光タンパク質をハントしたいという思いがありました。とくに日本の亜熱帯地域の生物多様性に興味をもっており、サン

ゴなどの刺胞動物に着目していたのです。2000年に、都内のペットショップで買ったヒュサンゴを材料に、Kaedeをつくることができました。

審良 ● そうでしたか。もう一つ、「Dronpa」というのも、光を照射すると色が変わるのでしたね。ただ、この場合は可逆的に変わる。

宮脇 ● そうです。Dronpaは、青色光の照射によって蛍光を消すことができ、紫光の照射によって蛍光を取り戻すことができます。つまり蛍光のオンとオフを何度も繰り返すことができます。KaedeにしてもDronpaにしても、バイオイメージングの新しい様式を提案したいという思いがありました。

審良 ● それと、僕がいちばん驚いたのが「Fucci」です。細胞が細胞周期のどの期にあるかが色でわかるという……。世界中の研究で、ものすごく使われています。

宮脇 ● Fucciは世界標準になってますね。道路の信号機は「進め」が緑で「止まれ」が赤です。分裂後の細胞が、S期に進み増殖期に突入する様子が緑色の蛍光で、一方、G1期にとどまる様子が赤の蛍光で観ることができます。そもそも私の研究室の開発はシーズ先行型が

多いのですが、Fucciについては逆で、細胞周期の進行を可視化したいというニーズが先にありました。

審良 ● つぎに、「Keima」というのは……。将棋の「桂馬」ですか。

宮脇 ● ええ。Keimaは、励起光の波長と蛍光の波長との差が大きいことを特徴とする蛍光タンパク質です。440nmという短波長で励起すると、620nmという長波長で蛍光が起こります。将棋の駒の桂馬みたいに「跳ぶ」のでKeimaと名づけました。Keimaは、細胞が細胞内のタンパク質を分解して再利用するオートファジーや、ミトコンドリアを分解するマイトファジーのイメージングに使われています。

審良 ● ニホンウナギから取った蛍光タンパク質で、「UnaG」というのも、ネーミングを含め、おもしろいですね。

宮脇 ● 一般的な蛍光タンパク質が自身で発色団を作るのとちがって、UnaGは生体内のビリルビン「借りて」発色団として使う蛍光タンパク質です。蛍光をベースに生体試料中のビリルビン濃度を測定することができます。ビリルビンが血中に増え、血管外組織にたまるといわゆる黄疸の症状が現れます。とくに未熟児を対象に、

LF 対談

国立研究開発法人 理化学研究所
脳神経科学研究センター 細胞機能探索技術研究チーム/
量子工学研究センター 生命光学技術研究チーム チームリーダー

宮脇敦史 氏

公益財団法人
千里ライフサイエンス振興財団

審良 静男 理事長





みやわきあつし
宮脇敦史 氏
● 国立研究開発法人 理化学研究所
脳神経科学研究センター 細胞機能探索技術研究チーム/
量子工学研究センター 生命光学技術研究チーム チームリーダー

1961年、岐阜県生まれ。87年慶應義塾大学医学部を卒業。91年大阪大学医学部大学院医学研究科博士課程を修了。以後、日本学術振興会特別研究員、東京大学医学研究所助手、カリフォルニア大学サンディエゴ校博士研究員。99年独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター先端技術開発グループ細胞機能探索技術開発チーム チームリーダー。2013年独立行政法人理化学研究所 量子工学研究領域生命光学技術研究チーム チームリーダーを兼任。15年、理化学研究所の国立研究開発法人化を経て、現職。国立研究開発法人科学技術振興機構CREST「細胞を遊ぶ」細胞操作」研究統括もつとめる。専門分野は生物物理、バイオイメージング。生物が生きたままでの観察を可能にするバイオイメージング技術の開発研究の牽引者。開発した技術が世界中の多くの研究者に利用されている。おもな受賞歴は、島津賞、紫綬褒章、上原賞、武田医学賞、慶應医学賞、日本学士院賞。

新生児黄疸の診断用にUnaGが利用されています。

ずい分前に近くの鰻屋で立派なウナギをいただいて、ぶつ切りの断面を蛍光実体顕微鏡で観察したことがありました。燦然と緑色に光るのを見てびっくりしました。ウナギがピルビンを大量に蓄えて蛍光を発する理由は謎です。

いずれにしてもUnaG研究のおかげで、バイオイメージングツールの材料は身近にも在ることを学びました。

**個体深部イメージングの
先駆的開発**

審良 ● さらに宮脇先生は研究を進められて、動物個体のより深いところを解き明かすためのイメージング技術を構築されていきましたね。僕がすごいと思ったのは「Scale」です。組織を透明化させて、深いところを見るという……。蛍光タンパク質とはまたべつの研究の筋ですか。

宮脇 ● べつのように見えますが、Scaleは蛍光タンパク質のシグナルを保持したまま組織固定組織を透明にするので関係はあります。古典的な透明化試薬はたいていが蛍光タンパク質を消光してしまう。Scale試薬の主成分は尿素です。ほとんどの蛍光タンパク質は高濃度の尿素に耐性です。

マウスの脳の神経回路を遺伝学的に蛍光タンパク質で標識し、その3次元再構

築を行うとして、透明にした脳標本の表面から深部に光学的切片を取るやり方の威力を証明することができました。機械的に切片を作製するやり方は膨大な時間がかかって出来上がりも完璧ではありません。

審良 ● その後も、深部の細胞からの信号を検出を実現させた。「Akaluc」というものもありますね。

宮脇 ● はい。Akalucは、ホタルの発光酵素を改変して開発したものです。2013年に開発された人工発光基質「AkaLumine」と合せて「AkaBLI」システムと銘打っています。動物のとくに脳の深部における発光現象を、通常システムに比べて千倍ほどの感度で、検出することができます。脳以外でもたとえば肺の毛細血管にトラップされるわずか一個のがん細胞を検出することが可能です。蛍光と異なり、生物発光は励起光を必要としない分、深部の観察が有利となります。

あきらしずお
審良静男 理事長
● 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

1953年、大阪府生まれ。77年大阪大学医学部を卒業。78～80年堺市立病院内科医師。84年大阪大学大学院医学系研究科博士課程を修了。以後、日本学術振興会博士研究員、カリフォルニア大学バークレー校博士研究員、大阪大学細胞工学センター免疫研究部門助手、同大学細胞生体工学センター助教授、兵庫医科大学教授を歴任。99年～2018年大阪大学微生物病研究所教授。2007年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長・教授。2018年より大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授。2022年6月(公財)千里ライフサイエンス振興財団3代目理事長に就任。2022年10月より大阪大学先端モダリティドッグデリバリーシステム研究センター拠点長。自然免疫による病原体認識とシグナル伝達の研究を行う。Toll様受容体やRegnase-1の研究は世界的に有名。長らく高被引用論文著者に選出される。おもな受賞歴は、大阪科学賞、高松宮妃癌研究基金学術賞、ロベルト・コッホ賞、紫綬褒章、朝日賞、恩賜賞・学士院賞、米国学アカデミー会員、文化功労者、慶應医学賞、ガードナー国際賞、日本学士院会員。



**医学・医療分野での
貢献をめざして**

審良 ● 今後、宮脇先生はどのような方向に進んでいくおつもりですか。

宮脇 ● 「ウィッシュリスト」にはたくさん項目がありますが、それらの実現に至るのはまだ遠い先といったところでしょうか。イメージとしては「使える」「きれい」「おもしろい」の3つを頂点に据えた三角形をどう広げていくかを意識しています。

審良 ● 視野に入れている分野というのは……。

宮脇 ● 「回避」という表現が似合うぐらい、いろいろな分野に手を出してきたので、今後の展望もふわふわと揺らいでいます。でも、医学・医療の進歩に貢献する技術の開発をめざそうとしています。たとえば、体外診断で蛍光や発光の技術を使えないかという思いはあります。

審良 ● そうですか。

僕はいつもライフサイエンスの研究者には、生命現象を解明しようとするタイプと、そのための技術を開発しようとするタイプがあると思っています。技術があればこそ研究は進むというもの。宮脇先生については、最先端の技術を開発しながら、それを使ってなにかやりたいことがあるのではないかといつも見えています。とくに、さっきも話のあった神経の研究あたりじゃないかと……。

宮脇 ● もちろん脳神経はこれからも集中

して研究していきたい分野です。今春まで「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」という10年の国家プロジェクトのリーダーをつとめてきました。今後も、認知症のメカニズムなどを解明していくという目標があります。

ほかにも、代謝やオートファジーなどにも興味をもっています。脳神経から始まりライフサイエンス全般に広く使えるバイオイメージングのツールをつくっていききたいと思います。

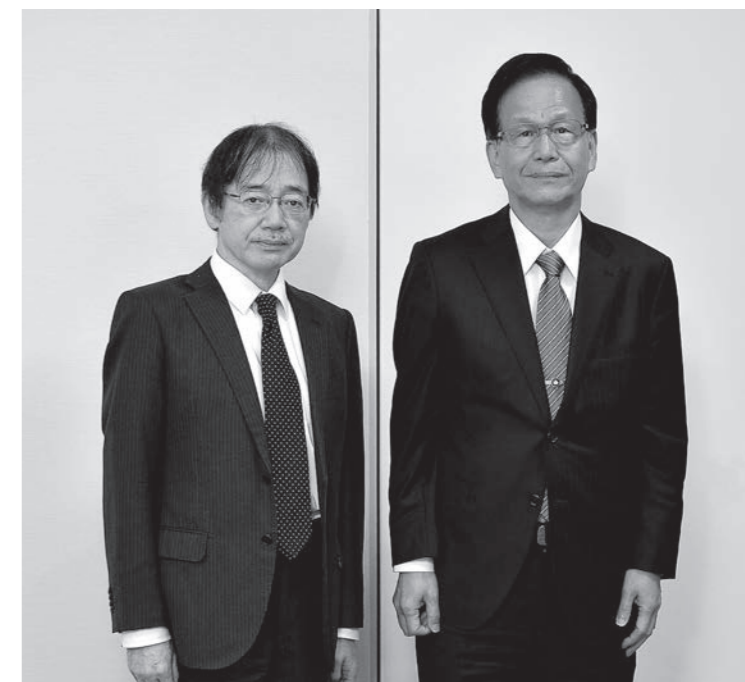
審良 ● 僕たちも2007年に大阪大学免疫学フロンティア研究センター (iFReC) を設立したとき、免疫学 (immunology) とイメージング技術 (imaging) とインフォマティクス (informatics) といった異なる「i」を融合させることを念頭に置きました。

ただ、イメージング技術については、非観血的に体の外から免疫細胞の動的ダイナミズムをよりよく見るできないかと挑んできたものの、そう多くの成果を上げられたわけではない。これからのバイオイメージング技術に期待してもよいでしょうか。

宮脇 ● ノビシロは大きいと思います。今日お話ししたのは、クジラに発信器をつけて泳ぎを追うバイオリギングとおなじように、細胞にプローブを導入して動態を見る技術の一端です。そうではなくて、生体がもともと持っている内因性のシグナルを可視化するアプローチもあります。審良先生が研究されているToll様受容体も含めて、すべての生体分子が固有の周波数で振動しているはずで、それをうまく抽出して画像化する技術ができれば、と思いますね。

審良 ● なるほど。何も導入しないで外から動態を見られるのがいちばんありがたい気がします。

宮脇 ● いわゆる無染色のバイオイメージングですね。もちろん、染色の安全性を極めるアプローチもあります。いずれにせよ、ヒトへの適用が大いに期待されます。



**「失敗」に科学のおもしろさがある
「無駄」に科学の発展がある**

審良 ● 宮脇先生はどのような研究のモットーをおもちでしょうか。

宮脇 ● 「失敗を愛でる」というモットーがあります。予想と異なることを大事にします。常識に沿わない部分に科学のおもしろみはありますからね。

「あえて無駄なことをする」もモットーの一つですね。博士課程の時代に発生学の岡田節人先生から受けた教訓です。一見無駄と思えるもののなかに発展はある。無駄と思われることを積極的にやりなさいとよく言われました。

審良 ● いまの若い研究者たちの姿を見て、宮脇先生はどう思われますか。

宮脇 ● 効率を最優先にしてスマートなやり方を尊ぶ風潮はあると思います。でも、泥臭いことも賢くどんどんやってほしい。

蛍光や発光の生き物が、「どういう気持ち」で光るのか。これはまったくわかっていません。総じて、人類は目前の自然もほとんど解っていない。決して奢らず自然と向きあっていくべきです。

審良 ● 僕らの学生時代にくらべて、いまの学生たちは、論文をつくるにしてもいくつもの図版の完成度を高めなければならず、修了までフルで取り組んでやっと論文を完成できるかどうかです。そうしたなか彼ら・彼女らがモチベーションを保ちながら研究していくにはどうしたらいいでしょうか。

宮脇 ●モチベーションを育むのは、たしかに難しいと思います。極めて純粋に「自分はこれだ」と思える興味の対象を、若いうちに見つけられたらいいですね。

審良 ● いろいろなテーマに取り組むなかで、本当に興味をもてることに合えるということはあるでしょうね。

宮脇 ● 私自身を振り返ると、「考える」より「感じる」ことが意味深い場面がありました。学生時代、図書館で例のFRET論文を読み終って全身がくたくたになったのを覚えています。理屈抜きで「おもしろい」と感じる経験はたとえ小さくても大切にしてほしいです。

審良 ● 今日ありがとうございます。

(対談日/2024年3月19日)

科学ジャーナリスト 瀧澤美奈子 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88

早期すい臓がん由来の酵素を血液から1分子レベルで検出 酵素活性異常をいち早く見つけ、新たな診断技術につなげたい

血液からがんを調べるリキッドバイオプシーの開発が進んでいる。がん細胞やその周辺臓器から血中に漏れ出した酵素を1分子レベルで検出する新たな手法の確立により、これまで知られていなかった酵素のサブタイプを発見し、すい臓がんの早期発見を社会実装しつつある東京大学大学院薬学系研究科助教の小松徹さんに話を聞いた。

難治がんを 早期に血液で見つけたい

がんは紀元前から現代まで4000年にわたって人類を苦しめてきた。今もがんは主要な死因であり続けているが、早期発見とがん医療の発展により、必ずしも不治の病ではなくなりつつあるのは朗報である。

しかし、依然として生存率が低いま取り残されているのが、すい臓がんだ。自覚症状が乏しい上、臓器が体の奥にあるため画

像検査などでも見つかりにくく、気づいたときにはすでに転移していることが多い。

重要な対策のひとつが早期発見である。すい臓がんでも腫瘍が1cm未満の段階で見つかれば5年生存率は80%だというから、これをいかに実現するかがポイントになる。

とりわけ針を刺したり組織を切り取ったりせずに、血液、尿、唾液といった体液から早期がんを検出することができれば、そのメリットは計り知れない。このニーズに最も近いのが「リキッドバイオプシー」という技術だ。リキッドは「液体」、バイオプシーは組織の一部を採取して病気を診断する「生検」の意味である。

ただ、実用化されているリキッドバイオプシーは早期がんの発見技術にはやや距離がある。というのも、先行して開発が進んできたのは、循環腫瘍細胞 (CTC) や循環腫瘍DNA (ctDNA) を血液から検出する方法。前者のCTCは腫瘍が大きくなり、血管内にこぼれ落ちたもの。がんが転移するような段階になって初めて血液の中に入る。後者のctDNAはがん細胞や血管内の腫瘍から遊離して血流やリンパ系に入ったDNAの断片だが、早期のがんでは量が少なく検出が難しい。こうした理由から現在のリキッドバイオプシーは、

すでにかんと診断された患者さんの治療法を決めるために主に使われている。

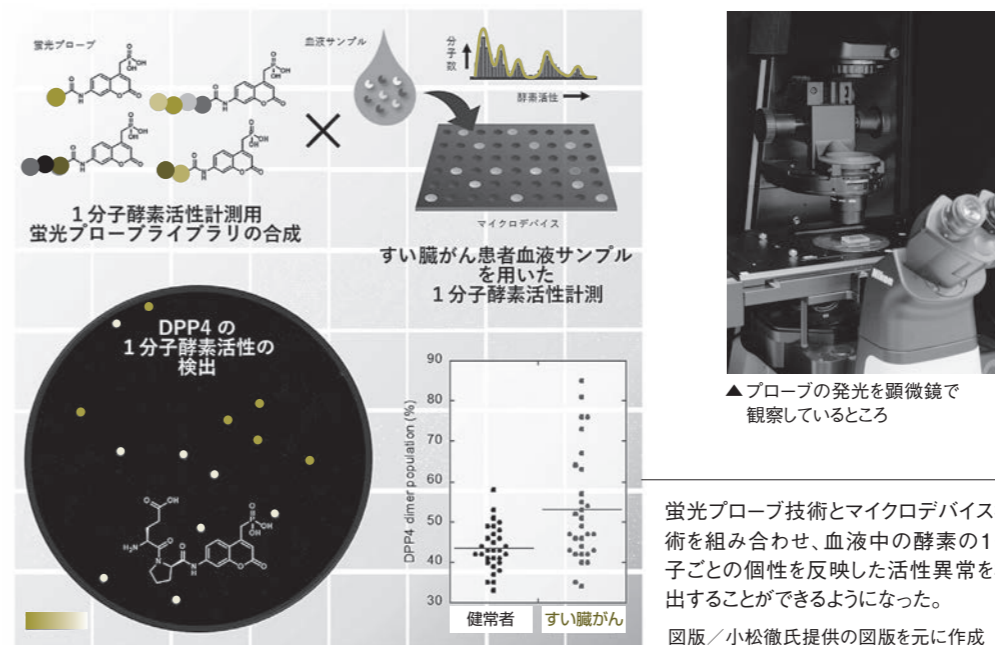
「5億分子」から「1分子」への 圧倒的な感度向上

直径1cmの早期の腫瘍であっても、血液でこれを検出するには、がんの初期のうちから血中で測れるものをターゲットにする必要がある。

東京大学大学院薬学系研究科助教の小松徹さんたちの研究グループが目指するのは酵素だ。そもそも体内で、代謝反応の触媒として体の機能を一定に保つ役目を果たしているのが数千種類の酵素である。がん細胞というのはじつに巧妙で、宿主の体内で自らの生存が有利なようにさまざまに代謝を変える「代謝異常」を起こしている。そして、その代謝異常は、がん細胞やその周辺に存在する酵素の活性変化によってもたらされる。そのような異常なサインをもった酵素は早期のがんであっても血中に漏れ出てくる。それを検出できれば、がんの早期発見につながる——という戦略である。

「一番大事なのは感度だと考えています。1cmのがん細胞のなかには異常な活性の酵素がたくさんあったとしても、全身で5ℓもある血液に入れば薄まってしまいます

蛍光プローブ技術とマイクロデバイス技術を組み合わせる模式図



ので」と小松さんは話す。

そして2020年、血液中に含まれるさまざまな酵素を「1分子」ごとに検出できる技術を世界で初めて発表した。**※1**

これがどれくらいすごいかは、以前の小松さんたちの技術が「1mlの血液試料のなかには5億分子の酵素があればやっと見える」感度だったということから推測してほしい。つまり検出感度を、日本の人口の何倍かにあたる5億分子から一気に1分子へと向上させることに成功したのである。

そしてその後、この1分子計測技術に応用し、ステージ1から2のすい臓がん患者さんの血液で、さまざまな酵素活性を調べた。するとDPP4、エラスターゼ、CD13などの酵素で活性異常が起きていることを突き止めた。

なかでもDPP4という酵素が早期すい臓がんのバイオマーカーとして有望であることがわかった。**※2**

バイオマーカーの性能の指標にAUCがある。1に近づくほど性能が高いが、新

※1 Sakamoto, S., Komatsu, T. et al. *Sci Adv.* 2020, 6(11)

※2 Sakamoto, S., Komatsu, T. et al. *Cell Rep Methods.* 2024, 4(1)

しく見出されたCD13とDPP4の組み合わせで0.81。早期すい臓がんのバイオマーカーとしては推奨されていないが血液検査でおなじみのCA19-9のAUCは0.86だから、決して悪くない数字だ。さらに、CD13、DPP4とCA19-9の3者を使った場合のAUCは0.93となり、実用化が現実味を帯びる。

小松さんは、2022年にこの技術をもとにしたベンチャー企業、コウソミル株式会社の起業に携わり、バイオマーカーの探索プラットフォームとマーカーの知財が東京大学からライセンスされた。社名はもちろん「酵素を見る」からきている。小松さんは技術顧問として化学分野のアドバイザーを務めている。

血液から1分子の酵素を 検出する方法

では、どうやって酵素を1分子で検出することができるようになったのか。簡単に紹介したい。

これは「酵素活性を高感度に光らせる蛍光プローブ技術」(有機小分子蛍光プローブ技術)と、タンパク質を1分子ずつマ

イクロデバイスに閉じ込める「マイクロチップ技術」という2つの技術を組み合わせたものである。前者は、小松さんたちの研究室が長年培ってきた技術であり、後者は当時、東京大学の工学系研究科助教だった渡邊力也さん(現在は理化学研究所主任研究員)たちの技術。両者の幸運なマリアージュにより初めて実現した。

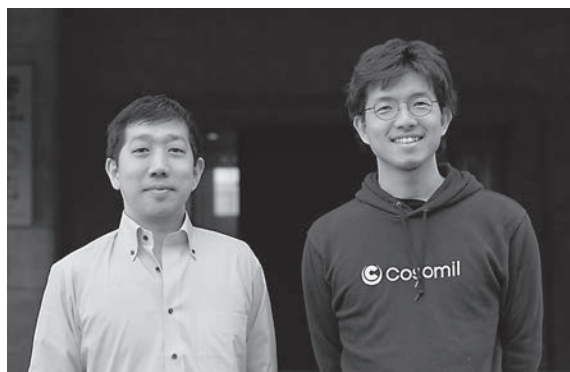
まず前者の蛍光プローブについてである。これは有機化学の知識によって作られたもので、「一部が特定の酵素によって切断されると光る」という性質を持たせた小さな分子である。小松さんの研究室では代々、薬の標的になる酵素や病気の診断に使われる酵素の活性を見るため、さまざまな蛍光プローブを開発してきた。しかし、上述したように感度が不十分で、血液にごく微量に存在する酵素を検出するには難しかった。

そこに、ある出会いがきっかけで大きなブレイクスルーがもたらされた。当時東京大学の同じキャンパス内にいたが全く異分野であるため、存在すら知らなかった渡邊さんのマイクロデバイス技術と運命的に出会う。



小松徹(こまつ とおる)氏

2004年東京大学薬学部卒業。06年同大学大学院薬学系研究科博士課程修了。09年米国ジョンズ・ホプキンス大学博士研究員。10年4月米国スクリプス研究所博士研究員。同年10月より東京大学大学院薬学系研究科助教。13年独立行政法人科学技術研究機構(JST)さきがけ個人研究者兼務。22年4月よりコウソミル株式会社取締役/技術顧問兼務。



小松徹さん(左)と
コウミル株式会社CEOの
鏡味優さん(右)

同社が入る東京大学構内のイン
キューベーション施設前で。歴史ある
外観の旧医学部附属病院の建物
に、真新しいスタートアップが複数
入居している(東京都文京区、
2024年3月 瀧澤美奈子撮影)

このマイクロデバイスは目に見えないほど
小さな凹み(ウェル)が高密度に並んだ板
だと思えばいい。ウェルは髪の毛の太さほ
ど(0.1mm四方)に150個もの密度で配置さ
れ、マイクロデバイス全体では20万個も整
然と並ぶ。

マイクロデバイスに血液と蛍光プローブ
をまぜたものを薄めて流すと、各々のウェ
ルには、目的の酵素分子が確率的にゼロ
または1個、蛍光プローブが数億分子ずつ
入った状態を作り出すことができる。それ
をしばらく放置する。

すると、ひとつひとつのウェルのなかに
プローブ分子に対応した酵素があれば、そ
の酵素がプローブ分子を繰り返し切断す
るたびに光を発する。プローブ分子は無数
にあるため、酵素活性が強いほど強い光を
放つ。こうしてウェルごとに1分子ずつ、酵
素活性を測ることができるしくみだ。

その後、さまざまな酵素の蛍光プローブ
をほぼ自動で作成できるプラットフォームを
開発した。これを使い、網羅的に酵素活性
を測定してみると、酵素と疾患との関わり
が見えてきた。

一種類と思われていた酵素に 亜型(サブタイプ)が見つかった

また、未知の現象も見つかった。複数の
酵素において、活性が半分しかない酵素
の亜型(サブタイプ)が存在することがわ
かったのだ。横軸に蛍光の強さ、縦軸に酵
素の分子数をとってグラフを描くと、2つ
ピークが現れる形だ。従来の技術では酵

素活性を集団で検出していたので知り得
なかったが、1分子ずつ検出できるよう
になったことで、初めて明らかになった。

上述の血中DPP4も例外ではなく、通
常の活性をもつ酵素種のほかに半分の
活性を持つサブタイプが見つかった。

まだ仮説段階だが、小松さんはこれを次
のように考える。DPP4の分子は翼を左右
に広げたように2つつながった構造をして
いて(ダイマー)、通常は左右に一つずつ
活性部位が存在するが、何らかの理由で、
片方の活性部位がうまく形成できなかった
酵素が一定数存在するのではないかと。
「しかも理由はよく分かりませんが、グラフ
の2つの山のパターンが、広がりも含めて、
がん患者さんと健常者とは異なっています。
これが臓器のどのような状態を反映してい
るのかを理解したいと思っています」

「ハンマー投げ」のように 求心力と遠心力を生み出せ

小松さんは今後の歩み方を、かつて恩
師からもらった言葉に重ねる。

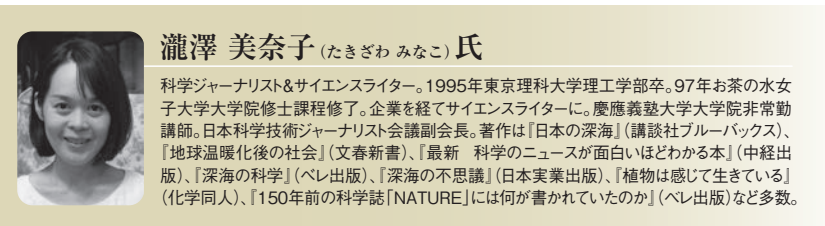
ハンマー投げでは強い求心力(基礎研

究)とそれと均衡する遠心力(応用研究)
が一本のワイヤーでつながっており頃合
を見て出来るだけ遠くに飛ばし、その距離
で優劣が決まる。そのためには求心力を
可及的に高めることで大きな遠心力を産
み出し、大きな成果につながる。但し飛ば
さなければ結果はゼロ。つまり画期的な
応用成果があつてこそ、その土台になった
基礎研究も脚光を浴びることになる。

小松さんが民間企業の研究助成に応
募した際、所属する研究室の創始者であ
る廣部雅昭先生に推薦文を依頼した。そ
のときに、推薦書と共に廣部先生からの
メールに添えられていた言葉だという。「こ
れからもしっかりと基礎研究を続けて、より
遠くにハンマーを飛ばせるような成果を生
み出したい」と小松さんは語る。

振り返ってみると、多くの人に出会い、
育ててもらった。マイクロデバイス技術の渡
邊さんとは、10年ほど前、小松さんが科学
技術研究機構(JST)から「さきがけ」とい
う研究助成を受けていたときに会った。
JSTでの会議の後、技術参事の女性が
突然小松さんのところにやって来て、「君
の話、面白そうだし、この人と一緒にやっ
たらなかできるかもしれないから一度会っ
てきなさいよ」と言い、翌日にメールでつな
いでくれた。

「いろいろな方のご縁で今がありますから、
ちゃんとその先につなげていくのが大事な
ことだと思っています。酵素を使った診断
精度を上げる技術を発展させるには、その
基礎になるメカニズムをしっかりと研究す
ることですが、これからも視野を広くもっ
て進めていきたいです」と抱負を語ってく
れた。



瀧澤 美奈子 (たきざわ みなこ) 氏

科学ジャーナリスト&サイエンスライター。1995年東京理科大学理工学部卒。97年お茶の水女子大学大学院修士課程修了。企業を経てサイエンスライターに。慶應義塾大学大学院非常勤講師。日本科学技術ジャーナリスト会議副会長。著作は『日本の深海』(講談社ブルーバックス)、『地球温暖化後の社会』(文春新書)、『最新 科学のニュースが面白いほどわかる本』(中経出版)、『深海の科学』(ベレ出版)、『深海の不思議』(日本実業出版)、『植物は感じて生きている』(化学同人)、『150年前の科学誌「NATURE」には何が書かれていたのか』(ベレ出版)など多数。

→ 読者のみなさまのお便りをお待ちしています(takimina@t-linden.co.jp)、よろしくお願ひ申し上げます。

第2回 千里ライフサイエンス「AKIRA塾」 新世代ADC技術の創製と トラスツズマブ デルクステカンの研究開発

2024年2月19日(月)、第2回となる「AKIRA塾」を千里ライフサイエンスセンタービル 千里ルームAで開催しました。今回は、企業研究者として第一三共株式会社の我妻利紀氏をお招きしました。今後のがん治療の新たな手法として大いに期待される「抗体薬物複合体」(ADC)の新世代技術創製の道のりと、日本では2020年に承認された同社のADC「トラスツズマブ デルクステカン」の開発ポイントなどを語っていただきました。

抗原が低発現でも抗腫瘍効果を発揮 優れたペイロードの発見などがポイントに

抗体薬物複合体(ADC:Antibody Drug Conjugate)は、抗体に薬物を結合させた医薬品。抗原に結合して、標的がん細胞に内在化した上で、ペイロードとよばれる薬物が遊離して薬効をもたらします。

我妻氏は第一三共株式会社で新世代ADCの開発を牽引。同社は2019年に米国、また2020年日本で新たなADC薬剤の承認を得ました。

「こうなったらおもしろいのでは、それを実現するにはと、がむしゃらに考えてきました」と我妻氏。2010年代前半、既存ADCにおいてペイロードの種類がごく限られていたなか、異なる機序のペイロードを実現しようとADC開発に着手したといいます。挑戦が実り、新規ペイロードや抗体薬物比を工夫した新しいADC技術を確立。新たに創生したADC薬剤は、標的とするがん抗原タンパク質の発現量に関わらず抗腫瘍効果を発揮しました。また切り出されたペイロードが周囲のがん細胞にまで浸透する作用も効果的に作用し、新世代のADC技術となりました。

歩みを振り返ってのポイントとして我妻氏は、「自社化合物ライブラリーからの優れたペイロードの発見」「独自性の高い薬物-リンカーのデザイン」「多彩な動物評価モデルによる薬剤のポテンシャルの確認」を挙げます。そしてADC研究開発の将来を見据え、製品増加や適応症拡大などの抱負を述べました。

最後に「塾」の参加者たちに向けて、他人と異なる行動をとる大切さを謳った「人の行く裏に道あり花の山」などの言葉をメッセージとして贈り、講演を締めくくりました。



↑ 質疑応答

← 講演全景

我妻利紀氏
第一三共株式会社 執行役員
研究開発本部 研究統括部長 グローバル研究ヘッド

1991年三共株式会社(当時、2005年より第一三共株式会社)入社。同社バイオ創薬研究所長、バイオ・癌免疫ラボラトリー長、執行役員オンコロジー第一研究所長などを経て現職。研究分野は、がん、免疫、ゲノム創薬、抗体医薬、ADC。

ADCのもつ技術革新性を話し合う

その後、コーディネーター審良静男理事長の質問を受けます。

審良●「抗原がさほど発現していなくとも、がん細胞を攻撃できるとしたら、理想的ですね」

我妻●「新たなADC技術ではそのような事例も見られますが、どの抗原に対しても同様かといえば、そうでないと認識しています。抗体に付けられるペイロードの数はたくさんとはいかないので、作用の非常に強力なペイロードを使うことになります」

審良●「がん種によって、ADCの細胞への取り込みのちがいは?」

我妻●「内在化の機序は均一でなく、それは想定できます」

より多くの患者に使われるため 基礎と臨床の研究をこれからも

「塾」の参加者からも質問の手が上がりました。

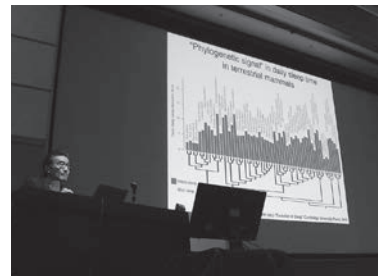
標的のがん細胞に対し、どのような分子構造でADCの内在化が起きているのか解明されているかを尋ねる質問があり、我妻氏は「ブラックボックス」という表現を用いつつ、「そうしたなかでも、確実に取り込まれる(ADCを開発する)ことを優先してきました。試験管内の研究と臨床の研究を複数おこない、将来的に(機序や構造の)デザインや患者選択をよりできるようにしていきたい」と応じました。そして、講演終了後の意見交換会でも交流が深まりました。

懇親会会場

千里ライフサイエンス国際シンポジウム

2024 Senri Life Science International Symposium “Science of Behaving and Sleeping Brains”

「2024 Senri Life Science International Symposium」を2024年3月1日(金)に筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)との共催で、千里ライフサイエンスセンタービル山村雄一記念ホールで開催し、ウェブ配信もおこないました。約4年ぶりとなる今回の国際シンポジウムの主題は、「Science of Behaving and Sleeping Brains」で、本分野で最先端の研究をおこなっている世界の研究者6名に登壇いただきました。睡眠や行動をめぐる深淵な未知の領域に迫り、光を照らす研究成果の数々が紹介され、実りの多い国際シンポジウムとなりました。



登壇する柳沢正史氏

海外から4名の研究者も招き開催 新たな連携関係を築く機会に

国際シンポジウムは約2年に1回の頻度で開催しているもの。今回は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の影響で2020年1月以来、約4年ぶりとなりました。筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)との共催で実施し、コーディネーターに同機構機構長の柳沢正史氏と副機構長の櫻井武氏を迎えました。講演・質疑応答などでの使用言語は英語です。

冒頭、当財団の審良静男理事長が「海外の研究者4名を含め、著明な6名の研究者に睡眠、覚醒、記憶、行動などの話題で、神経回路の機能や分子機構の洞察につながる講演をしていただきます」と挨拶。次に、東北大学副学長の大隈典子氏が祝辞を述べ、本シンポジウムが知見の交流にとどまらず、新たな連携関係が形づくられていく会になるようにと期待を寄せました。



会場全景

睡眠とはなにか… 空腹はどう起きる… 根源的な問題に研究でアプローチ

いよいよ講演です。前半3題の座長を櫻井氏が務めました。最初の演者は柳沢氏。「Deciphering the mysteries of sleep: toward the neuronal substrate for “sleepiness”」という題で講演しました。

柳沢氏は「睡眠はなにをしているか」「睡眠と覚醒はどう規定されるか」「睡眠圧とはなにか」という疑問を提示。睡眠時、睡眠中枢が覚醒中枢より優位となり、覚醒時は覚醒促進ニューロンがオレキシンの加担により睡眠促進ニューロンより優位になるといった基本メカニズムを説明しました。そして、睡眠を阻害させて眠気が強まったマウスと、*Sik3*遺伝子に変異をもつ *Sleepy* 変異マウスの二つのモデルを提示した上で、リン酸化で強い眠気を引き起こす「睡眠要求指標リン酸化タンパク質」(SNIPPs)のリン酸化/脱リン酸化サイクルが、シナプス恒常性と睡眠恒常性の両方の根底をなすという見方を提示しました。さらに、眠気をもつ *Sleepy* 変異マウスの分子経路解明を主眼とする研究について、*SIK3*の基質にヒストン脱アセチル化酵素HDAC4/5があり、その欠損が過眠という結果につながることや、リパーキナーゼB1(LKB1)-*SIK3*-HDAC4/5という神経分子経路が、それぞれ異なる脳領域で作用することで、睡眠の量・深さ・タイミングを調節している可能性があることを示しました。

「研究は続く」と述べ、現在、*Sik3^{Sleepy}*変異マウスにランダムに突然変異を起こし、表現型を抑制する変異のスクリーニングを行っていることを伝えました。

米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校のYing-Hui Fu氏は、「The human SLEEP puzzle: genes, molecules, and circuits」という題で講演しました。Fu氏は、一日4~6時間の睡眠でも健康で

日時/2024年3月1日(金)10:30~16:30
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/
柳沢正史氏 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)
櫻井 武氏 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)

Program

- Deciphering the mysteries of sleep: toward the neuronal substrate for “sleepiness”
筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS) 柳沢正史氏
- The human SLEEP puzzle: genes, molecules, and circuits
University of California San Francisco, USA Ying-Hui Fu氏
- Neural mechanisms that control hunger
Howard Hughes Medical Institute, University of California San Francisco, USA Zachary Knight氏
- Sleeping Brain: Unveiling the Art of Artificial Induction
筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS) 櫻井 武氏
- Mitochondrial Origins of the Pressure to Sleep
University of Oxford, UK Gero Miesenböck氏
- Making memories in mice
The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada Sheena Josselyn氏

●懇親会

いられる「家族性短時間睡眠」(FNSS)の研究者で、その原因遺伝子を初めて同定したことで知られます。FNSS関連遺伝子が多種あるなか、Fu氏は新規の遺伝子変異として、 $\beta 1$ アドレナリン受容体(ADRB1)遺伝子変異に着目します。橋背側のADRB1発現ニューロンは、覚醒とレム(REM)に活性化することなどを紹介した上で、特に重要な脳部位として被蓋網様核周辺(pTRN)に分布するADRB1発現ニューロンを話題に取り上げました。pTRN^{ADRB1}ニューロンは覚醒時に活動的であり、このニューロンの急性な活性化は、起床・ノンレム(Non-REM)・レムからの覚醒移行をいずれも促進しうることを説明。これら神経回路の研究から得られた知見として、異なる領域でのADRB1発現ニューロンは異なる機能をもつこと、また、同一領域でのADRB1発現ニューロンは、異なる線維投射と異なる機能をもつサブグループを形成することを挙げました。

Fu氏はFNSSに関与する要素としてもう一つ、神経ペプチドS1型受容体(NPSR1)遺伝子変異を話題にし、この変異は睡眠不足に耐性的であると紹介。神経ペプチドS(NPS)発現ニューロンは腕傍核で覚醒を促し、脳橋の中心灰白質では睡眠を促し、青斑核周辺では作用しないなど、部位ごとに多様な役割があることを示しました。

昼休憩後、おなじくカリフォルニア大学サンフランシスコ校のZachary Knight氏が、「Neural mechanisms that control hunger」という演題で登壇しました。講演の前半、Knight氏は、脳基底部の視床下部弓状核に存在し、食物欠乏によって活性化され、空腹感を促進するとされるアグーチ関連タンパク質(AgRP)ニューロンを取り上げました。光遺伝学手法を用いて食餌前にレーザー光照



コーディネーターの柳沢正史氏(左)と櫻井武氏(右)



Ying-Hui Fu氏 Zachary Knight氏 Gero Miesenböck氏 Sheena Josselyn氏

射でAgRPニューロンに刺激をあたえ、その後、非照射で餌を得られる装置を使ったマウスの実験を動画で紹介。この研究の結果、AgRPニューロンの阻害が食餌の「栄養素」でなく「味」によって引き起こされることを解明したと伝えました。「では、この味の信号はどこからくるのか」とKnight氏。この問題に対し、経路下流の視床下部背内側核(DMH)におけるガンマアミノ酪酸(GABA)性レプチン受容体(LepR)発現ニューロンが、AgRPニューロンの阻害を引き起こしている可能性を検討したとし、講演後半でこのDHM^{LepR}ニューロンを話題としました。

DHM^{LepR}ニューロンの集合体は、栄養素に関連する味の組み合わせに反応するように調整されていることなどを説明。全体の結論として、光景・におい・味といった手がかりが個々別々に用いられており、AgRPニューロンのような内受容性ニューロンでさえ、そのときの行動に関連づけられた感覚運動の信号に支配されていると述べました。

人工冬眠、ミトコンドリア起源、エンGRAM 多様な研究対象についての報告がなされる

後半3題を、柳沢氏が座長となり進行しました。櫻井氏が「Sleeping Brain: Unveiling the Art of Artificial Induction」という演題で講演しました。櫻井氏はレム睡眠・ノンレム睡眠に対するドーパミンの役割について得られた知見を取り上げました。扁桃体外側基底核(BLA)におけるドーパミンレベルの上昇が、ドーパミン2型受容体(DRD2)陽性ニューロンを阻害してノンレム睡眠を終了させ、レム睡眠を開始させるというしくみを説明。また、以前より研究対象としてきたオレキシンが、BLAにおけるドーパミンレベルの制御に関与し、覚醒時に脱力症状を呈するカタプレキシーを防いでいる可能性を示唆し、これらのメカニズム解明が医療応用にもつながりうることを強調しました。



質問に対応する櫻井武氏



会場参加のみなさんと記念撮影

後半は「人工冬眠」の研究について披露。体温と代謝を制御する神経細胞集団「Qニューロン」を発見し、冬眠しない哺乳動物であるマウスのQニューロンを刺激することで、QIHとよぶ冬眠に似た状態を誘導できたことを伝えました。光刺激によりQIHを誘導する手法として、メラノプシン(hOPN4)の改変型を研究していることも紹介。医療応用として、人の救急搬送や麻酔の代替などの実現を視野に入れていることを伝えました。

英国オックスフォード大学のGero Miesenböck氏は、「Mitochondrial Origins of the Pressure to Sleep」という演題で登壇しました。ショウジョウバエの背側扇形体(dFBN)に見られる睡眠制御ニューロンについて、睡眠時に膜電位の変化が大きくなるとともに、Shaker型電位依存性チャンネルにおけるカリウム電流が強まる一方、覚醒時は膜電位変化が小さくなり、今度はSandman型リークチャンネルにおけるカリウム電流が強まることを示すデータを紹介。「なにが睡眠の原因か」「なにがShaker型カリウムチャンネルやSandman型カリウムチャンネルを制御しているのか」と疑問を提示します。その上で、電位依存性カリウムチャンネルのKvβサブユニットによる酸化還元センシングが睡眠制御ニューロンの活性を規定することや、睡眠不足時の脂質フィンガープリントが確認できることを紹介。さらに、dFBNの睡眠制御ニューロンにおけるミトコンドリアの分裂-融合のサイクルが、睡眠・覚醒を駆動しているとの見解を示しました。カルボニル還元酵素の減少が睡眠圧を高めるものの、ミトコンドリア電子のオーバーフローがその上昇を防いでいることを示すデータを示し、これが意味するのは睡眠圧の変化の根本にミトコンドリアの電子伝達系が存在することだと強調しました。睡眠が有酸素代謝の帰結である可能性を示唆する講演となりました。

シンポジウムを締めくくる演者は、カナダ・トロント大学のSheena Josselyn氏です。「Making memories in mice」という題で講演しました。Josselyn氏は、記憶痕跡ともよばれるエンGRAMを「経験中に活動し、その経験の記憶のなかでなんらかの強い連携をもつようになるニューロンの集合体」、また、記憶再生過程などもよばれるエクフォーリーを「外部または内部の検索の手がかりがエンGRAMを再活性化して記憶の検索を生成する過程」と説明して、歴代の研究者によるエンGRAM研究の歩みを紹介しました。そして、「エンGRAM集合体の一部となるニューロンは、どう選ばれ、割りあてられるのか」と問題を提示。研究者たちの成果から、トレーニング時の相対的な興奮性に

基づき、まばらにエンコードされたエンGRAMにニューロンが割りあてられると説明。さらに、自身の研究グループで行なった光遺伝学手法による最新の研究成果を披露しました。マウスが訓練段階で導かれた空間内領域に、訓練後も行けたら「正解」とすることを前提に、空間の形状を四角型と丸型に変えての実験、さらにこの二空間での訓練のインターバルを3時間と27時間に変えての実験、また、八角形の空間を加え、記憶の手がかりとなるエンGRAM形成ニューロンへの光照射の有無のみを変えての実験などを実施したと報告。訓練のインターバルが3時間の場合、同一のニューロンがエンGRAMに割りあてられた一方、27時間の場合そうならなかったことや、光照射を2回つづけて受けたら1回目だけの記憶が残されるが、2回目を受けないと記憶が残されないことなど、得られた結果を紹介しました。

各講演で、会場の参加者や座長と演者のあいだでの質疑応答も活発におこなわれました。座長の一人の柳沢氏が、「参加者みなさん自身の研究に役立つシンポジウムとなったことを願っています」と締めくくりました。

密度の濃いプログラムが実現 テーマの広さにおもしろみ

懇親会では、登壇者やWPI-IHSの研究者を含むシンポジウム参加者が多く参加。もう一つの交流の場となりました。

コーディネーターの柳沢氏と櫻井氏にシンポジウムを終えての感想をお聞きしました。

✦柳沢氏「多くの研究者に集まってくれたことに大きな意義があります。海外からの4名の講演も素晴らしいものでした。オンライン併催方式でしたが、会場での交流が深まることにコーディネーターとしてこだわりました。密度の濃いプログラムが実現し、よかったです」

✦櫻井氏「COVID-19の影響でオンサイトの催しものが長らくできなかったなか、今回、海外から著名な研究者を迎え、このように開催できてよかったと思います。内容的にもハイレベルで、また登壇者のバランスもとれていました。記憶や睡眠から行動までというテーマの広さに、この国際シンポジウムのおもしろみがあったと思います」



講演後の懇親会風景

第88回 「高齢者の運動障害」

2024年3月23日(土)に開催した市民公開講座「高齢者の運動障害」の様をお届けします。脳・筋肉・リハビリテーションの各分野の専門家3名に、高齢者の運動やその障害との向きあい方をわかりやすく講演していただきました。千里ライフサイエンスセンタービル山村雄一記念ライフホールで開催し、ウェブ配信もしました。

高齢者の運動障害と病気 永井 義隆氏



近畿大学医学部 脳神経内科 主任教授
近畿大学ライフサイエンス研究所 副所長
永井 義隆氏



大阪大学大学院医学系 研究科保健学専攻
生体病態情報科学講座 臨床神経生理学 教授
高橋 正紀氏



社会医療法人 大道会 副理事長
森之宮病院 院長代理
宮井 一郎氏

運動とは、脳からの指令が脊髄から末梢神経を通って筋肉に伝わり、筋肉が収縮・弛緩することにより関節・骨などの骨格が動くプロセスです。このプロセスのどこに問題があっても運動障害となります。

脳が徐々に衰える神経変性疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症などがあります。根本的な治療法がなく原因不明とされる時代が続いてきました。しかし、亡くなった患者の方の脳には、異常なタンパク質が溜まっていることが知られていました。遺伝子研究が進み、異常な原因タンパク質が神経細胞内で凝集した結果、神経が変性を起こすとわかってきました。これらの神経変性疾患には、タンパク質の凝集という共通のメカニズムがあるのです。

パーキンソン病は、動作の緩慢さや歩行障害、手足のふるえなどの症状がゆっくり進行する神経変性疾患です。高齢者に発症が多く、日本には20万人の患者がいます。症状には振戦、強剛、無動、姿勢反射障害などがあります。認知症や便秘、排尿障害などの非運動症状も見られます。原因は中脳黒質のドーパミン神経細胞の変性です。

タンパク質のαシヌクレインが神経細胞内に凝集し、レビー小体を形成します。このことが神経細胞変性を引き起こすと考えられています。病気のステージが進むに

つれて、凝集体が大脳皮質まで広がると、レビー小体型認知症とよばれる認知症になります。

パーキンソン病の診断では、問診と診察が大事です。また、ドーパミン補充薬に対する反応性を見ます。ドーパミントランスポーターSPECTという薬剤注射による画像診断法もあります。治療では、ドーパミンの前駆体を補充したり、ドーパミンの分解を抑制したりするなど複数の薬物治療法があります。深部脳刺激治療やリハビリテーションも重要です。

つぎに、脊髄小脳変性症についてお話しします。これは、歩行時のふらつきや手指がうまく使えない、ろれつが回らないなどの症状がゆっくり進行する神経変性疾患です。40~50歳以降の発症が多いものの、若年発症もあります。日本には3万人の患者がおり、うち3分の2が孤発性で、3分の1が家族性です。有効な治療法に乏しく、リハビリテーションが重要となります。

脊髄小脳変性症の診断では、問診と診察のほか、家族歴や遺伝子の診断をします。また、小脳や脳幹の大きさに異常がないかなどを調べる脳画像検査があります。

私は遺伝性脊髄小脳変性症の研究をしてきました。原因遺伝子の塩基CAGのくりかえしが異常に長くなると、脊髄小脳変性症になることがわかりました。このため異常に長いポリグルタミンタンパク質が、凝集・蓄積して神経変性を起こすのです。そこで、ポリグルタミンの凝集を阻害する化合物を

Program

- 高齢者の運動障害と病気
近畿大学医学部 脳神経内科 主任教授/近畿大学ライフサイエンス研究所 副所長 永井 義隆氏
- 高齢者の筋力の低下や筋肉の病気など
大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 生体病態情報科学講座 臨床神経生理学 教授 高橋 正紀氏
- 脳卒中後の運動障害とリハビリテーション
(社医)大道会 副理事長/森之宮病院 院長代理 宮井 一郎氏

日時/2024年3月23日(土) 13:30~16:20
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
コーディネーター/ (国研)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 名誉院長・最高顧問 松澤 佑次氏(右)
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授 望月 秀樹氏



探していたところ、アルギニンというアミノ酸が効果的であることを見つけ、この病気をもつマウスの運動障害を抑制できることを見いだしました。人の患者の方にもご参加いただき、医師主導治験でよい結果が得られています。今後、大規模な治験を経て、新しい治療薬の開発につながってほしいと思います。

大きな製薬会社が大規模に神経変性疾患の治療薬の研究開発をしており、一部が承認されています。今後、ますます神経難病に対する治療法が開発されていくと考えています。

Q アルギニンがグルタミンの凝集を抑制するといいますが、どういったことでしょうか。
A タンパク質が凝集してしまう原因は、タンパク質の構造が乱れることにあります。アルギニンにはタンパク質の構造を安定化する化学シャペロン作用があると知られています。

参加者との質疑応答(抜粋)

高齢者の筋力の低下や筋肉の病気など

高橋 正紀氏

筋肉は、筋繊維が束ねられた筋束からつくられています。神経と筋肉はシナプスを形成しています。そこでは神経側から神経伝達物質のアセチルコリンを筋肉側が受け取り、電気的に興奮します。電気的な刺激によりカルシウムイオンが上昇し、アクチンとミオシンという筋原繊維がスライド運動します。

人体の最大の臓器が骨格筋です。体重の30%ほどを占めます。関節運動などの機能をもつほか、生理活性物質やホルモンの分泌などの機能ももちます。

高齢者の筋量・筋力の低下をサルコペニアといいます。ギリシャ語の「筋肉」と「減少」を合わせた造語です。筋量が10%減るだけで免疫力が低下し、感染リスクが上昇します。65歳以上の日本人の男性の9.6%、女性の7.7%がサルコペニアです。サルコペニアでは「白い筋」の量が減って、瞬発力が落ちることが知られています。

筋力低下には、個人差があります。加齢のほか、運動、免疫・炎症、インスリン抵抗性、精神衛生、慢性疾患、遺伝因子、内分泌系、栄養因子など、さまざまな因子がサルコペニアに関与します。サルコペニアはフレイルサイクルとよばれる悪循環をし、要介護・寝たきりなどにつながります。

自身がサルコペニアかどうか見る方法として、「4、5kgくらいのものを持ち上げたり、運んだりするのはどのくらいむずかしいか」などの質問に答えるものがあります。両手の人差し指と親指で輪っかをつくり、ふくらはぎに隙間がつくられるかを調べる「指輪っかテスト」もあります。正式な診断法では、スクリーニングや、筋力・身体機能のテストをし、さらに筋量の低下度合などを調べて診断します。

予防については、ある程度の負荷をかけた運動と、1日に体重1kgあたり1.0g以



質疑応答

上の高タンパクの食事をとることが重要といわれ、すでにサルコペニアになっている方ではさらに多くのタンパク質が必要となります。また週2、3回の頻度で運動を継続することが大事となります。食事では、タンパク質の豊富な食材を両手に持てるぐらいの量で摂る「手ばかり栄養法」が推奨されています。

ここからは、高齢者にも時々見られる筋疾患の話をしていきます。筋疾患には、先天性で若いうちに出てくる筋ジストロフィーなどのほか、後天性でさまざまな年代で出てくる重症筋無力症や、高齢者に見られる封入体筋炎などがあります。

重症筋無力症は、自己抗体が原因となる自己免疫疾患です。神経と筋肉のつなぎ目のシナプスを攻撃してしまう疾患です。特徴的な症状として疲れやすさがあり、顔が勝手に下がる、ものが二重に見える、階段が昇りにくい、腕を上げにくいなどの症状もあります。うまくものを飲み込めないなどの症状に進むと重篤となります。近年、高齢者において重症筋無力症が増加しています。

診断では、血液検査で抗アセチルコリン受容体抗体を見つけます。誘発筋電図検査という方法もあります。歴史的に見ると、とくにネオスチグミン(コリンエステラーゼ阻害薬)が使われるようになったことが治療の進歩でした。現在の治療法として、新規分子標的療法を含む薬物療法、血液浄化療法、胸腺摘除術があります。

封入体筋炎は、おもに50歳以上で発症し、慢性の経過をたどる筋疾患です。大腿部や手指の筋肉が萎縮し、太ももの筋肉が障害されやすい、指を曲げられな

いなどの症状が出ます。日本では推定3,700人の患者がいます。この病気には自己免疫的な要素と変性的な要素の両方があります。有効な薬物治療は確立されていません。運動療法・作業療法などのリハビリテーションが推奨されています。下肢にロボット装着をして歩行リハビリテーションが行われることもあります。

サルコペニアなどでは障害筋は比較的一様ですが、重症筋無力症や封入体筋炎では部分的な筋の障害があります。気づいたことがあれば脳神経内科を受診してください。

Q もうすぐ80歳。10年ほど前、白内障の手術をしてから顔が下がって困っています。
A 重症筋無力症ではないことがはっきりして、高齢で顔が下がるという方では、解決しやすいのは手術となります。

参加者との質疑応答(抜粋)

脳卒中後の運動障害とリハビリテーション 宮井 一郎氏

脳卒中は、日本における死因の第3位です。突然に起きる脳神経障害であり、脳の循環障害が生じます。発症しないことがいちばんですが、手を動かしづらくなったなどの前兆が見られたら早急に処置をし、発症したら速やかに治療することが重要です。

米国で1996年、日本では2005年にtPAが認可されました。発症から4.5時間以内に治療します。また、機械的な血栓回収療法である経動脈的血管再建療法が2015年以降、推奨されています。発症後から最大24時間以内であれば治療することができます。

リハビリテーションでなにをするのでしょうか。たとえば「ベッドから立ち上がって椅子に移る」ことがうまくできない場合、麻痺の改善、気づきを高める練習、筋力増強、拘縮改善などをします。短下肢装具の装着や、手すり・柵の設置、また介護者側では介助法の修得、患者への報酬の提示などもリハビリテーションの内容となります。

リハビリテーションには段階があります。急性期リハビリテーションは発症後24時間~平均1か月のもので、心身機能改善や廃用予防を目的とします。早期離床、関節を動かす、座位の練習、セルフケア、立位、歩行と進めていきます。

回復期リハビリテーションでは転院し、要介護状態を改善して自宅復帰をめざします。早期からのリハビリテーションを含むチーム医療が能力障害を改善すると考えられています。回復期リハビリテーションの病棟では、病棟生活すべてがリハビリテーションと考え、家族参加での自助力強化などをおこないます。自宅復帰できる方は2023年で約65%、居宅系施設をふくめた在宅復帰率は約80%です。

生活期のリハビリテーションでは、回復期でできたことの定着や、麻痺した手足の不使用方法からの脱却などはかります。

運動学習とリハビリテーションについて紹介します。自転車に乗ったり、泳ぎ方を覚えたりするのとおなじく、リハビリテーションは運動の学習です。段階を踏んでできることを増やしていき、体で運動を覚えていきます。学習促進のコツは、復習する、ハードルを上げていく、具体的にほめてもらうといったこと。麻痺した上肢を使わざるをえない状況をつくる療法もあります。

報酬の効果について研究がされており、回復期から生活期の脳卒中患者に対して、おなじ練習量・内容で褒めたら歩行が改善するかを調べた研究があります。すると、褒められた患者では、3か月後に歩行速度が30%多く改善しました。

脳卒中後の機能回復はなぜ起こるのでしょうか。以前は脳は死んだら機能が戻らないと考えられていましたが、画像診断の技術が進み、脳の損傷を受けていない部分が補完的な役割を果たしていることがわかってきました。また健常な人は、手指を動かすとき脳の一定部位を使っていますが、脳梗塞から回復した人は脳のさまざまな部位を「総動員」していることもわかっています。逆に、歩行が独歩可能となると脳の限定的な部位を駆使するようになります。

私たちは、脳の活動を変えることで機能を回復させるニューロフィードバックを研究しています。脳卒中患者で手の動きが脳活動の量と比例してよくなっていったというデータを得ました。その後、行動強化につながっていくとさらに動きが改善します。

Q 脳卒中に付随して、しびれが起きます。筋肉の改善と並行してよくなりませんか。
A しびれるということは、感覚神経が残っているということですが、病変が小さかったり、動きがよくなるとしびれが減ることがあります。

参加者との質疑応答(抜粋)

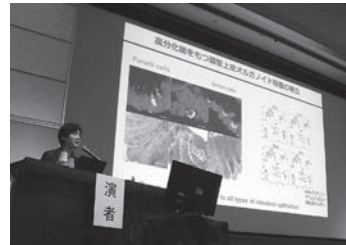


会場全景

千里ライフサイエンスセミナー V5

「色々な器官を創る・培う・繋ぐ ～Organ Multiverse～」

ばらばらの細胞から、臓器・器官を模して再構成された組織やその技術を指す「オルガノイド」の研究がさかんになっています。多様な対象動物種や組織・器官でオルガノイドの作成がなされ、基礎から臨床応用まで幅広い目的で、まさに多面的に研究が進められているのです。2024年1月19日(金)千里ライフサイエンスセンター山村雄一記念ライフホールにて開催した本セミナーでは、同分野で活躍する研究者6名が知見や成果を紹介しました。会場とオンラインでの開催で計580名超の申し込みをいただき、関心の高さをうかがわせました。



登壇する佐藤俊朗氏

研究は形態模倣から機能模倣の段階へ 幹細胞への「時間と場所」入力が重要

冒頭、理事長の審良静男が挨拶。オルガノイド研究から再生医療で応用される例も出てきており、本セミナーで講演者から最前線の取り組みを拝聴できると期待を寄せました。

「はじめに」でコーディネーターを務めた慶應義塾大学の佐藤俊朗氏が、オルガノイドを起源となる細胞を特定の微小環境下で培養し、任意の組織に自己組織化させる技術と定義しました。

講演では、まず佐藤氏が消化器領域のオルガノイド研究を主題としました。ヒトでの培地を開発し、ヒト消化器器官オルガノイドの形態的多様性などが実現している現状を提示。その上で再生医療に向けた研究を紹介。短腸症候群に対し、大腸を小腸に置換する治療法を研究するなかで、便の「流れ」が絨毛形成に重要との

知見を得られたことなどを伝えました。肝臓ではヒトアダルト幹細胞オルガノイドを再現できたことを紹介。肝細胞のもつ代謝機能などを再構築できたことを伝えました。今後の課題に、形態模倣から機能模倣の段階への移行を挙げました。

理化学研究所の森本充氏は、呼吸器オルガノイドを用いた研究について講演しました。オルガノイド形成では、幹細胞に「発生の時間と場所」を成長因子で入力することが重要と指摘。呼吸器オルガノイドの作成法を解説し、マウスおよびヒトiPSC由来気道上皮細胞の移植に成功した事例を紹介しました。また三次元形態実現のため、肺本体を包む間充織の存在を重視し、ES細胞から気管間充織組織を作出していることを紹介。研究室では特発性肺線維症 (IPF) オルガノイド培養をつくり、損傷した上皮から間充織に作用して筋線維芽細胞に分化する実験系を確立したと報告しました。II型肺上皮細胞 (AT2) における形質転換増殖因子 (TGF- β) のポジティブフィードバックループは、非炎症性肺線維化誘導に重要との見解を示しました。

卵母細胞の「貯金」もたらず圧力に注目 腎臓とともに膀胱のオルガノイドを作成

大阪大学の林克彦氏は、生殖系オルガノイドを主題としました。林氏は、幹細胞さえあれば生殖細胞をつくれると強調します。卵巣オルガノイドを作成すると卵母細胞から卵子が実現できたことを報告。ただし仔マウスの発生率は低く、その原因にミトコンドリアの未成熟を挙げました。卵母細胞の話題に移り、実際のマウスの卵母細胞とオルガノイドでは、小さな卵母細胞の「貯金」の有無の点でちがいがあると説明。体外でも皮質の部分を正確に再生すれ

日時/2024年1月19日(金)10:30~16:20
開催形式/ Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/
佐藤俊朗氏 慶應義塾大学医学部 医化学教室 教授
西田幸二氏 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

Program

- オルガノイドが切り拓く消化器領域研究
慶應義塾大学医学部 医化学教室 教授 佐藤俊朗氏
- 呼吸器オルガノイドを使った組織幹細胞研究と疾患モデル
理化学研究所 生命機能科学研究センター
呼吸器形成研究チーム チームリーダー 森本 充氏
- 生殖系オルガノイドの構築と利用
大阪大学大学院医学系研究科
ゲノム生物学講座(生殖遺伝学) 教授 林 克彦氏
- 泌尿器系臓器オルガノイドの作製
理化学研究所 生命機能科学研究センター
ヒト器官形成研究チーム チームリーダー 高里 実氏
- 造血幹細胞増幅技術から見てきた多様性と応用
東京大学医科学研究所 システム疾患モデル研究センター
細胞制御研究分野 教授 山崎 聡氏
- 眼オルガノイド研究の展開
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

●交流会



コーディネーターの佐藤俊朗氏(左)と西田幸二氏(右)



森本充氏 林克彦氏 高里実氏 山崎聡氏



質疑応答

ば再生医療への応用は可能との見解を示しました。「貯金」となる卵母細胞の休止状態を保つには細胞への「圧力」が重要で、オルガノイドでこれを実現するには硬い組織が必要になることを示唆しました。

理化学研究所の高里実氏は泌尿器系オルガノイドを主題としました。末期腎不全患者の多くが人工透析治療を受けている現状を取り上げ、腎臓は自然に再生しない臓器であり、腎臓の機能的単位ネフロンが老化や環境要因で減少することを説明。人工臓器による新治療法をめざして腎臓オルガノイドを作成したところ、ネフロンが自己組織化でつくられていたことを伝えました。一方で、尿の出口が伴わないと移植はできないと課題を提示。これに関連し、ヒトiPSC細胞から膀胱上皮オルガノイドを作成したことを報告しました。研究過程で、腸・膀胱ハイブリッドオルガノイドの作出、膀胱周辺細胞の上皮形成機能の発見、膀胱オルガノイドから膀胱上皮シートの作製ができたことと話題提供しました。

化学ポリマーで造血幹細胞増殖に成功 眼オルガノイド系で基礎・応用とも進歩

東京大学の山崎聡氏は、造血幹細胞の増幅に光をあて講演しました。造血幹細胞培養の際、アルブミンの代替としてポリビニルアルコール (PVA) を基とした化学ポリマーを培養液に加えることで、マウス造血幹細胞1個から100万個ほどに増殖できたことを

紹介。ヒトではマウスほどの増殖能を得られていないものの、免疫調整薬レナリドマイドなどの利用で従来の2~3倍増殖できたと直近の成果を披露。ゲノム編集した造血幹細胞における遺伝的不均一性に対処するシステムの開発に応用したことも紹介しました。さらに、肝白血病因子 (HLF) 高発現の造血幹細胞が幹細胞性の維持能を強くもつことを見出したことを報告。「よく働く」幹細胞を事前に分別しておくことで治療効率化を図れるといった応用面の展望を示しました。

もう一人のコーディネーターである大阪大学の西田幸二氏は、講演で眼オルガノイド研究を主題としました。ヒトiPSC細胞から眼全体の発生を時空間的に再現させる眼オルガノイド系「SEAM」の開発に世界で初めて成功したことを紹介。SEAMの4層構造のうち第3層に形成される眼表面上皮を、表皮細胞増殖因子 (KGF) により角膜上皮へと分化できたことを伝え、再生医療の角膜上皮細胞シートへの応用可能性を示しました。結膜上皮細胞への分化誘導では上皮成長因子 (EGF) のほか、最終分化にKGFが必要であることを見出し、ムチン分泌の機能を確認できたと伝えました。研究室メンバーによる涙腺様オルガノイド形成の成果も紹介。臨床応用に向け、世界初となったiPSC細胞由来角膜移植のヒト臨床試験の実施を動画で紹介。2024年に治験を開始する予定であることを伝えました。

「おわりに」で西田氏が、臓器連関の再現などを本研究分野の今後の課題として挙げ、セミナーを締めくくりました。



会場全景

千里ライフサイエンス新適塾

腸内免疫、核酸医薬、アルツハイマー病、記憶固定… 各回とも講演・質疑応答・懇親会で盛りあがる

「新適塾」は、若手研究人材が自由闊達に議論できる場。2024年に入ってからも、ますますその役割を果たすべく開催を重ねています。今回は1~4月、いずれも千里ライフサイエンスセンタービル内で開催し、オンライン配信もした「未来創薬への誘い」「難病への挑戦」「脳はおもしろい」各シリーズ、4回分の模様をお伝えします。講演後の懇親会も実施しました。



質疑応答

私たちと共生する腸内細菌 「功」と「罪」の両側面あり



長谷耕二氏

「未来創薬への誘い」シリーズでは2024年1月10日(水)、慶應義塾大学の長谷耕二氏に「病は腸から! 知られざる腸内細菌、腸内免疫の功罪」という題で講演していただきました。

まず「功」の側面について、長谷氏は腸内細菌叢を介した母子連関をめぐる研究成果を伝えます。母マウスが食物繊維やタンパク質を摂取すると、これらを母体の腸内細菌が分解して短鎖脂肪酸やアミノ酸にし、胎児に届けることで胎児の発達や代謝プログラムが促進され、生後の病気のリスクが下がると説明。大豆摂取によりラクトバシラス目のL.ロイテリとバクテロイデス目のS24-7の腸内細菌2種が増えることで、高親和性の免疫グロブリンA (IgA) 陽性B細胞が誘導され、これがつくるIgAが粘膜防御にはたらくことも紹介しました。

「罪」の側面にもフォーカスします。腎糸球体にIgAが沈着するIgA腎症への腸内細菌の関与はその一つ。アダプタータンパク質1B (AP-1B) 複合体欠損によるリーキーガットとよばれる腸管バリア機能異常と、それにより生じた腸内細菌の異常から「過剰なIgA応答」が起き、IgAが適切に管腔内に輸送されないことでIgAが血中にもれ出してくる結果、IgA腎症が起きることを紹介しました。多発性硬化症をめぐる話題も提供。抗生物質アンピシリンに敏感な腸内細菌が、T細胞の一種である $\gamma\delta$ T細胞に抗原提示された結果、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE。脳炎の動物実験モデル) が生じるという研究の知見を提示しました。

参加者から、研究成果が創薬につながる可能性や現時点での着目点について質問がありました。長谷氏は、腸管のパイエル板に存在するM細胞に抗原を取り込ませてIgAを

誘導するワクチンの研究開発がさかんにおこなわれている現状を紹介。そのワクチン効果を補助的に高めるアジュバントにS24-7を利用できるのではないかとの見方を示しました。

薬剤耐性研究から 核酸医療の新たな 可能性を見出す



小林祥久氏

同シリーズではまた4月16日(火)、国立がん研究センター研究所の小林祥久氏を迎え、「薬剤耐性研究から予想外に展開した核酸医薬による新規がん治療とその展望」を主題に講演していただきました。

研究の道へのきっかけは2011年、新薬を投与したものの急速ながん転移で死に至った非小細胞肺癌患者を担当したことと小林氏。このがんをめぐるのは、EGFRやKRASなどの各種ドライバー遺伝子を標的とする個別化医療が進んでいるものの、遺伝子変異による薬剤耐性の課題があるといえます。

留学先でゲノム編集技術を駆使して薬剤耐性の研究をするなか、小林氏は発がん遺伝子ファミリー-RASで主要なKRAS遺伝子変異のうち、なぜかKRAS Q61Kだけ薬剤耐性を起こさないことを見出します。この遺伝子変異の隣にG60Gサイレント変異が同時発生するとQ61Kに薬剤耐性が起き、発がん性をもつことも発見。Q61Kが生じると異常なスプライシングで自滅してしまうという弱点を、がんはサイレント変異で回避していることを突きとめます。また、KRAS/NRAS/HRAS Q61についてはスプライシング制御因子ESEで弱点回避していることも解明。これらの弱点回避機構を逆にとり、がん細胞にのみスプライシング異常を誘導して自滅させる核酸医薬の治療法の実現をめざしていることを伝えました。

現在、KRAS Q61K以外の遺伝子も治療標的になりうるか、どのスプライシング制御因子が鍵か、核酸医薬での治療後の

2024年1~4月のプログラム

未来創薬への誘い

第64回(2024.1.10)Hybrid開催

「病は腸から! 知られざる腸内細菌・腸管免疫の功罪」

▶慶應義塾大学薬学部 生化学講座 教授

長谷耕二氏

第65回(2024.4.16)Hybrid開催

「薬剤耐性研究から予想外に展開した核酸医薬による新規がん治療とその展望」

▶国立がん研究センター研究所 分子病理分野 研究員

小林祥久氏

難病への挑戦

第57回(2024.2.21)Hybrid開催

「アルツハイマー病の分子細胞病態解明から創薬研究」

▶東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授

富田泰輔氏

脳はおもしろい

第44回(2024.3.15)Hybrid開催

「Online and offline LTP during memory consolidation」

▶京都大学大学院医学研究科 システム神経薬理学分野 教授

林 康紀氏

耐性機序はどういったものか、を研究しているとのことでした。

質疑応答では、参加者からQ61Kとサイレント変異は同時的か段階的かとの質問があり、小林氏はわかっておらず解明したいと応答。またコーディネーターの小比賀聡氏から、発見に大事なことは聞かれ、自身の経験を例に、「閉じこもらずに、未発表段階から周りに研究内容を積極的に話すこと」と答えました。

アルツハイマー病の 新たな治療法へ 「光認知症療法」を研究



富田泰輔氏

「難病への挑戦」シリーズでは2月21日(水)、東京大学の富田泰輔氏を迎え、「アルツハイマー病の分子細胞病態解明から創薬研究」という題で講演していただきました。

東大医学部の故・井原康夫氏、森啓氏、そして岩坪威氏らとの出会いのなか、アルツハイマー病原因遺伝子のプレセニンを研究対象してきた富田氏。これまでの国内外の研究者の功績を総括し、アルツハイマー病は中枢性アミロイド β アミロイド-シス依存性二次的タウオパチーであると述べます。

2023年に承認されたアミロイド β 抗体医薬品「レカネマブ」、承認申請中の「ドナネマブ」について「完全に進行を止めるものではない」ものの「蓄積したアミロイド β を積極的に取り除く点で上手くいった」と評価。今後は、凝集した繊維性アミロイド β を減らし、新たな蓄積を抑える維持療法が有効になると展望しました。抗タウ核酸医薬の開発への期待も示します。

「光認知症療法」とよぶ新たなアルツハイマー病治療法を自身の研究室で研究開発していることも紹介しました。光照射の結果として生じる「弱い活性酸素」一重項酸素がアミロ

イドを削減していることを見出したと報告。その機序は、酸化化したアミロイド β をミクログリアが貪食処理するというもの。細胞内に溜まるタウや、パーキンソン病の原因物質シヌクレインにも、オートファジーの作用による凝集抑制効果を見いだせたとし、ミクログリアの関与性も示唆しました。

最後に、「薬によらない予防法や、社会的アクションも重要」と述べつつ、創薬では「抗A β ・タウ治療時代後」における治療・予防・診断を考えていく必要性を強調しました。

質疑応答で、ミクログリアの貪食能への加齢の影響について聞かれ、富田氏は「承認済治療薬の結果からすると、加齢したからといってミクログリアが貪食しないわけではない。残っているミクログリアは使えるのでは」などと応じました。

記憶固定化の過程で 誘導される長期増強に オンラインとオフラインあり



林康紀氏

「脳はおもしろい」シリーズでは3月15日(金)、京都大学の林康紀氏を迎えました。演題は「記憶の固定化におけるオンラインとオフラインの長期増強」。長期増強(LTP)は、学習・記憶の過程において見られる、神経細胞間の信号伝達が強化される現象です。林氏は、LTPには「オンライン」と「オフライン」の種類があると言います。

これまでの研究を振り返り、林氏はLTPの分子機構を探る上で多種あるタンパク質のうち、シナプスに濃縮されていたコフィリンに着目したと伝えます。さらに、光照射の手法でコフィリンを不活化でき、LTP発生から約20分以内に光照射すると、マウスの記憶を消去できたことを伝えました。

この技術を用いて、学習時に起きる「オンラインLTP」と、その当日に寝ているとき起きる「オフラインLTP」を海馬で見いだせたことを披露。前者は細胞の選択性に、後者は細胞発火の同期性に関与するとし、役割のちがいを説きます。

さらに、翌日の晩に寝ているとき、前帯状皮質 (ACC) にLTPが生じ、これが記憶の長期固定化に寄与していることを伝えました。最後に、研究アプローチが心的外傷後ストレス障害 (PTSD) や薬物依存の治療につながると示唆しました。

質疑応答では、記憶消去の際どのくらいの神経細胞が抑制されるかを聞かれ、林氏は「それを調べるため実験を進めている。どのくらいLTPが起きているか計測しようとしている」と応じました。議論は記憶力を高める方法にも及び「よく寝ること。もう一つは(学習を)繰り返すこと」と返答しました。

フォーラム／セミナー／出前授業

千里ライフサイエンスフォーラム Report

各分野の第一線の先生をお招きし、月例(8月は休会)で、講演会を開催しています。

千里ライフサイエンスフォーラムは普及啓発事業の一環として一般市民(産学官を含む)の方に向けて、幅広く教養の向上と交流を図るため、講演会を月例で行っています(8月は休会)。コロナ禍以降、非会員の方にも限定的ではありますが視聴できるよう内容を変更して開催しております。

蝶が見る色の世界

第363回・2024年1月
総合研究大学院大学 統合進化科学研究センター 教授 蛭川謙太郎氏



ヒトの3色性色覚の基礎には、青・緑・赤の色センサー(網膜視細胞)があります。昆虫で最初に色覚が証明されたのはミツバチで、複眼には紫外・青・緑の視細胞が見つかりました。紫外線は見えている反面、赤は見えていないので、ミツバチはめったに赤い花を訪れません。しかし、チョウ類は赤い花を訪れます。アゲハの複眼に細い電極を刺してみると、紫外・青・緑・赤・広帯域の計6種の視細胞が見つかりました。調べてみるとチョウの複眼は、種によって全く異なり、オスとメスでも違っていることがわかってきました。

講演では、「複眼とはどういう眼か?」「アゲハの色覚は何色性か?」「視力の限界と色覚?」の3つの項目を中心に、蝶の見る世界や不思議な能力をお話されました。

建物の地震対策

～過去の地震被害から学ぶ～
第364回・2024年2月
(国研)防災科学研究所 兵庫耐震工学研究センター長 中笠良昭氏



関東地震から100年が経過。この地震を契機に、日本初の耐震規定が建物の設計に導入され、耐震化対策が始まりました。その後も被害地震を経験し、日本の耐震対策は発展してきました。1995年の兵庫県南部地震(阪神淡路大震災)では、さらに様々な教訓を投げかけ、その後の耐震化対策や学術の進展に大きく影響を与えました。

講演では、この100年の地震被害とその特徴、兵庫県南部地震を契機に大きく進展した既存建物の耐震化対策・耐震設計の考え方、新たに設置・運用が開始された世界最大の震動破壊実験施設(兵庫耐震工学研究センター)での実験事例などを紹介。建物の耐震化対策の歴史をふりかえり、地震被害を通じてどのように建物の耐震化が進んできたかを被災地で撮影された写真を示しながら解説されました。近年では、「回復力(レジリエンス)の向上」「より良い復興」が何よりも求められていると締めくくられました。

台湾客家の動物文化と生命倫理

第365回・2024年3月
国立民族学博物館 学術資源研究開発センター 教授 野林厚志氏



台湾には先住民族や早くから台湾に移住した漢族、第二次世界大戦後に大陸中国からやってきた外省人と、多様な民族構成をもちます。日常生活は現代化、均質化していますが、信仰や儀礼には民族らしさが表れることが少なくありません。

講演では、客家の人々の祭礼(義民節)を動物文化をめぐる課題を通して紹介されました。客家は広東・福建・江西・四川に居住する漢族で、18世紀末に福建系漢族の反乱の鎮圧に客家が尽力したことを記念し、犠牲者を慰霊する祭礼(義民節)があります。義民節では数年かけて肥育したブタが奉納され、共食に供されます。近年、奉納される「神猪」に対し、生命倫理や動物愛護の観点からの批判が強まっています。民族の動物文化が倫理という外部からの価値観とどのように折り合いをつけていくのか、難しい課題を分りやすく解説されました。

食品と腸内細菌叢の相互作用

第366回・2024年4月
近畿大学 生物理工学部 食品安全工学科 准教授 栗原新氏



ヒトは腸内に自らの細胞数とほぼ同数の腸内細菌を保持しており、その重量は約1kgにも及びます。各個人の保持する腸内細菌の混合物を腸内細菌叢と呼びます。この腸内細菌叢の組成は非常に多様であり、ヒト腸内細菌叢から抽出したDNA配列の個体差は、ヒト本体のDNA配列の個体差を大きく上回ります。

近年、腸内細菌叢の個体差により、糖尿病・自閉症・うつ病・感染症といった疾病の状態や、肥満状態・運動能力・行動様式が決定されていることが報告されており、動物はDNAの乗り物であると同時に腸内細菌の乗り物であるといえます。

講演では、マウス実験での腸内細菌の運動能力への影響や最新研究をわかりやすく解説され、腸内細菌叢の組成およびその代謝産物の組成を食品により制御し、ヒト健康を増進することを目的とした研究を紹介されました。

高校生事業の一環として、兵庫県立川西緑台高校で出前授業を実施しました。

出前授業レポート

【コーディネーター】竹田潔氏(大阪大学免疫学フロンティア研究センター・拠点長/大阪大学大学院医学系研究科 教授)

「健康にかかわる腸内細菌」

日時/2024年1月24日(水)14:15~15:20
講師/竹田潔氏
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長
大阪大学大学院医学系研究科 教授



川西緑台高校での出前授業は今回が初めてです。当日は、霰の舞う厳しい天候のため体育館での授業を取り止め、各教室でリモートとしました。

最近、「腸内細菌・腸内フローラ」という言葉をよく耳にします。私たちが毎日摂取する食物を消化して栄養素を作り出し、その栄養素を吸収する消化管という組織には膨大な数の腸内細菌が生息しています。細菌といえば、病原性大腸菌(O157)など、感染症を引き起こす細菌が広く知られていますが、不思議なことに私たちにとって異物であるはずの細菌が、数にして10~

100兆個、種類にして1,000種以上、腸内に生息しています。そして、この腸内細菌が、健康維持に多大なる貢献をしていることが明らかになってきています。

授業では、モニターを通じてわかりやすく腸内細菌と病気の関わりを解説されました。消化管の病気はもちろんのことそれ以外のアレルギー疾患や自閉症スペクトラムなどの神経発達症、がんや代謝疾患(肥満や糖尿病)などさまざまな病気に影響しているとお話しされました。

終了後は、質問が多数あり、生徒みなさんの興味深さがうかがえる出前授業となりました。



質疑応答

ご寄付のお願い

公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団は、ライフサイエンス分野における大阪の優れた特性をさらに伸ばし、研究・開発と産業の活性化を通じて社会に貢献することを目的としています。当財団の目的・事業にご賛同いただける皆様のご寄付を募っておりますので、よろしく願い申し上げます。

公益財団法人への寄付金に対する税の優遇措置について

公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団への寄付金には、特定公益増進法人への寄付として、税制上の優遇措置があります。詳しくは国税局又は税務署にお問い合わせください。

個人の方からのご寄付の場合

寄付者(個人) → 公益財団法人 寄付
確定申告の際に、年間所得の40%相当額を限度とし、(寄付金額-2,000円)を所得金額から控除
※確定申告書提出の際に、当財団が発行した領収書を添付してください。

法人からのご寄付の場合

寄付者(法人) → 公益財団法人 寄付
①一般損金算入限度額
(資本金等の額×当期の月数/12×2.5/1000+所得の金額×2.5/100)×1/4
+
②特別損金算入限度額
(資本金等の額×当期の月数/12×3.75/1000+所得の金額×6.25/100)×1/2
※公益財団法人へ寄付した場合、上記①と②両方の合計金額を限度に損金算入することができます。

相続または遺贈により取得した財産をご寄付いただいた場合

相続税の算定において、公益財団法人に対して相続税の申告期限内に寄付した相続財産は、一定の場合を除いて、相続税の課税対象から除かれます。相続税の申告書に、当財団が発行した領収書を添付して、税務署に提出してください。

ご寄付いただいた方 2023年6月~2024年5月未だ 伊藤壽朗様、宇高節子様、他

財団事業の趣旨にご賛同賜り厚く御礼申し上げます

千里ライフサイエンスフォーラム

「科学記者の仕事」

日時/2024年7月18日(木)18:00~20:00
講師/朝日新聞 科学みらい部 記者 瀬川茂子氏
開催形式/会場開催+録画配信
配信日/2024年7月26日(金)頃に予定
配信準備が整い次第、ご案内いたします。
配信対象/会員(約1ヶ月配信)
お申込みいただいた会員以外の方(3日間限定配信)

詳細・申込先:
Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://www.senri-life.or.jp/event_upcoming/forum/



千里ライフサイエンスセミナー W2

「体細胞モザイク研究を通じた疾患・老化の理解」

日時/2024年7月9日(火)10:30~16:20
開催形式/Hybrid開催(会場開催+Web配信) 無料 会場 100名 Web 500名
コーディネーター/
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授 南谷泰仁氏
京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 小川誠司氏

詳細・申込先:
Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://www.senri-life.or.jp/event_upcoming/seminar/



バイオメティクス研究者の役得とは？

東海大学工学部航空宇宙学科 航空宇宙学専攻 教授

いなだ よしのぶ
稲田喜信 氏

私は生物学と工学の中間領域であるバイオメティクスという研究分野に関わっている。生き物が進化によって身に付けた優れたものを人工物に応用するという分野をバイオメティクスと呼んでいるが、生き物の優れた特徴を調べる時はカメラを持ってフィールドに出かけたり、標本を顕微鏡で覗いたりすることがあるが、人工物に応用する時は模型を作ったり、実験装置を動かしたりしているので生き物とは縁の無い世界で過ごしている。そのせいか自分が生物屋なのか工学屋なのかわからなくなることが多い。中間領域を研究している皆さんは同じようなものなのかもしれないが、アイデンティティが宙ぶらりんな状態が慢性的に続いている。私はもともと宇宙物理に興味があったので大学に進学したのだが、なぜか面白いと思った授業は生物の授業ばかりだった。生物学科は個性的な先生ばかりで、友人もまた個性的な人が多かった。そんな環境の中で生物学の薫陶を受けたことが今のアイデンティティのもとになっている。

バイオメティクスでは生物の形や動きを研究対象にすることが多いが、そこで感じることは生き物の形や動きには無駄なものほとんどないということだ。人工物を設計する時、あまり考えずに作ってしまうと気づかないうちに要らないものをあれこれと付けてしまい、後で気がついて削ったり外したりする面倒に悩まされることが良くあるが、それに比べると生物の形には無駄がない。美しいまでに洗練されている。私が活動している航空工学の分野では、飛行機の設計図面を学生が先生に見せにいくと、この線の形は美しくない



様々な空を飛ぶ種

- ①アルノミトラ・マクロカルバ ②ボダイジュ ③アオギリ
④オニモミジ

翼の形や表面の模様、重心の位置などに空を飛ぶための数々の工夫が詰まった機能美の例。

からといって描き直されてしまうことがあるそうだが、美しい形は抵抗が小さく性能が高いのが普通なので理にかなっていると言える。つまり、我々が生物の形を見て美しいと感じる時、機能的に洗練された形に対して美しいと感じているのだらう。なぜそれを美しいと感じるのかは不思議だが、栄養になるものを甘いと感じ、毒になるものを苦いと感じるのと同じように、機能的に優れたものを美しいと感じることが進化の過程で人間に備わったのかもしれない。美しさを追い求めることが仕事になるのなら、それはバイオメティクス研究者の役得と言えるだろう。



稲田喜信 氏

1987年 京都大学理学部卒業
1988年 東京大学工学部 研究生修了
1990年 東京大学大学院工学研究科修士課程修了、(株)富士通研究所 研究員
1994年 新技術事業団(現 JST)創造科学技術推進事業(ERATO)研究員
1998年 東京大学先端科学技術研究センター 助手
2003年 JST戦略的創造研究推進事業(PRESTO)研究員
2004年 東京大学 博士(工学)取得
2006年 JAXA総合技術研究本部 招聘研究員
2010年 東海大学工学部航空宇宙学科航空宇宙学専攻 教授

受賞歴 / 第20回日本航空宇宙学会論文賞(2011年)
専門分野 / バイオメティクス、航空工学
所属学会 / 日本航空宇宙学会、日本機械学会、エアロ・アクアバイオメカニクス学会(幹事)、Society of Experimental Biology

次回は

北海道大学大学院
水産科学研究院 /
大学院環境科学院 教授
高木 力氏へ
バトンタッチします