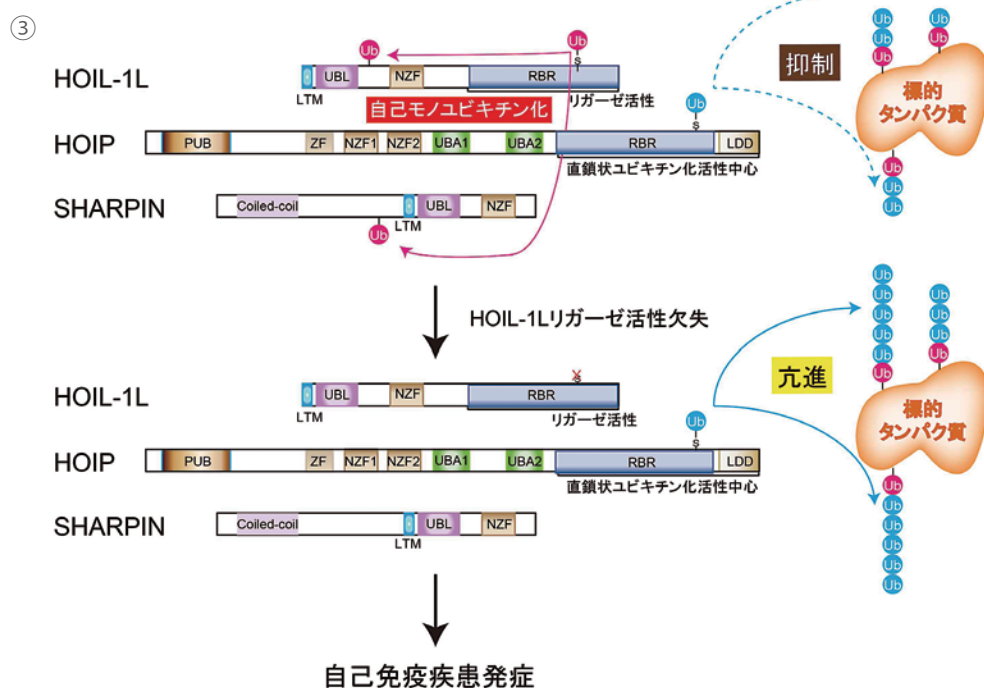
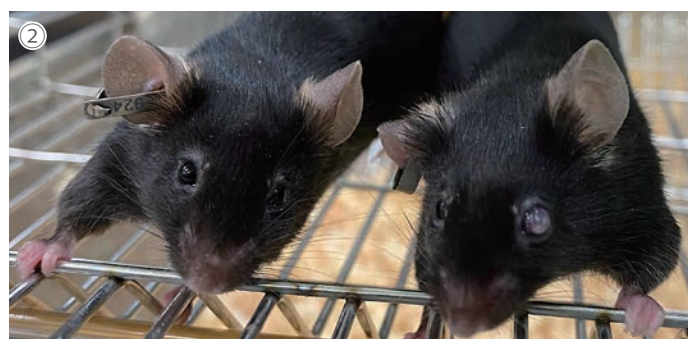
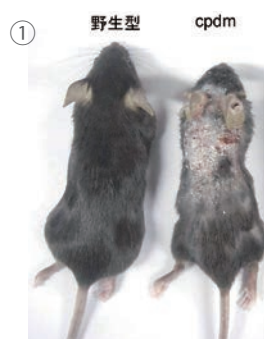


流行には乗らずに。基本に忠実に。

対談



京都大学
プロボスト理事・副学長

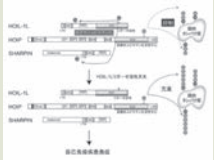
岩井一宏 氏

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



①SHARPINが欠失したcpdtmマウスの皮膚症状
②LUBAC機能亢進マウスのシェーグレン症候群様の角結膜炎
③HOIL-1Lリガーゼ欠失による直鎖状ユビキチン鎖の生成亢進。HOIL-1LリガーゼはLUBACリガーゼ自身をユビキチン化することでその機能を抑制しており、その欠失でLUBACによる直鎖状ユビキチン鎖の生成が亢進して自己免疫疾患が発症する。



CONTENTS

1 EYES

21世紀のユビキチン研究を大きく前進させた「新たな鎖」の発見

3 LF対談

京都大学プロボスト理事・副学長

岩井一宏氏／審良静男理事長
流行には乗らずに。基本的に忠実に。

7 “解体新書” Report

生命科学のフロンティアその92

がんと免疫がおりなす熾烈な攻防

10 LFAKIRA塾

第5回「睡眠の謎に挑む

～基礎研究から睡眠ウェルネスへ～」

柳沢正史氏

11 LFセミナー

「新興感染症のウイルス学」

13 LFセミナー

「脳免疫機能の生理から病理まで」

15 LF新適塾

ALS、自殺、アルツハイマー病、小児肝臓病……

各テーマへの取り組みを講演、「脳はおもしろい」は第50回

17 LF高校生向けセミナー

「研究者と語ろう」

18 LF小学生向けセミナー

学校では使えないものを使い、

わくわくして楽しかった

19 LF技術講習会

「新たな医学・薬学研究を切り拓く小型魚類解析

～動物実験の限界を魚で突破!～」

20 LFフォーラムレポート

2025年4～7月のフォーラムレポート

21 Information Box

・千里ライフサイエンスクラブ会員募集のお知らせ

・予定行事

Relay Talk

大阪大学大学院 生命機能研究科
ナノ生体科学講座 1分子生物学研究室 教授 上田 昌宏氏

21世紀のユビキチン 研究を大きく前進させた「新たな鎖」の発見

直鎖状ポリユビキチン鎖の 生成酵素複合体LUBACの機能解明も

アミノ酸76個でできた翻訳後修飾タンパク質に「ユビキチン」があります。1975年に発見され、真核生物に普遍的(ubiquitous)に存在することにちなんでユビキチンと命名されましたが、役割は不明でした。1978年以降、標的のタンパク質を修飾して分解に導くというユビキチンのはたらきがよく知られてきました。

1990年代、ユビキチンのタンパク質分解系の研究が進み、2004年には「ユビキチンが仲介するタンパク質分解の発見」により、アーロン・チカノーバー、アブラム・ハーシュコ、アーウィン・ローズの3氏にノーベル化学賞が贈られました。

しかし、その後もユビキチンの研究は大きく発展を遂げます。ユビキチンの分解以外の役割や、ユビキチン鎖の多様性などが次々と明らかになっていったのです。

2000年代以降のユビキチン研究の発展に大きく貢献した一人が、3ページからの対談で登場する岩井一宏氏です。岩井氏のユビキチンをめぐる研究の歩みは、研究者たちのユビキチンに対する通念をうち破るようなインパクトあるもので始まりました。

2000年代初頭、ユビキチン鎖はユビキチンに存在するリジン残基とよばれる部分

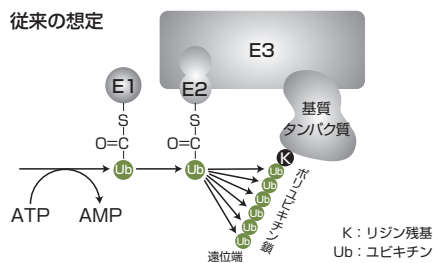
のいずれかを介して形成され、鎖の遠位端に一つずつユビキチンを結合させることで伸長すると考えられてきました。しかし、岩井氏は、この形成のされ方に「生化学的におかしい」と本質的な疑問を抱き、解析を進めます。その結果、岩井氏は2006年、リジン残基でなく、N末端のメチオニンという場所を介して伸長するユビキチン鎖があることを発見し、これを「直鎖状ポリユビキチン鎖」と命名しました(2ページ左図)。直鎖状ポリユビキチン鎖は、真核生物のなかで動物界にのみ存在することから、進化の過程で出現したユビキチン鎖とみられます。

直鎖状ポリユビキチン鎖はどのように生成されるのか。岩井氏は、米国留学時代にとりくんでいた鉄代謝の研究で扱っていたHOIL-1という遺伝子・タンパク質への着目をきっかけに、その類似タンパク質であるHOIL-1L(Heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase 1L)、そしてHOIP(HOIL-1L-interacting protein)、さらにSHARPIN(Shank-associated RH domain-interacting protein)という3種のサブユニットから構成される酵素複合体こそが直鎖状ポリユビキチン鎖を生成するこ

ポリユビキチン鎖形成に対する疑問と新たなモデルの提示

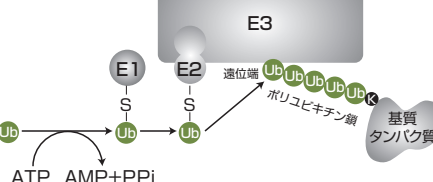
ユビキチン修飾系では、活性化酵素のE1、結合酵素のE2、ユビキチンリガーゼのE3(ここでは大多数を占めるRING型)の酵素群のはたらきにより、E3が選択的に識別する標的タンパク質にユビキチンを結合させる。

従来の想定



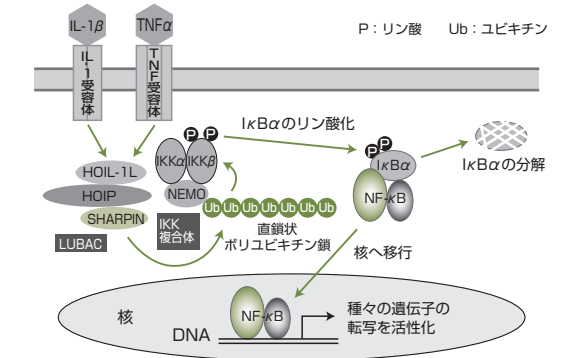
従来の想定(上)では、ポリユビキチン鎖が伸長するにつれて、活性中心が空間的に移動してしまうことになり疑問を抱いた。

新たなモデル



新たなモデル(下)のもと、N末端のメチオニンを介してポリユビキチン鎖が形成されることを明らかにし、これで生成されたポリユビキチンを「直鎖状ポリユビキチン鎖」と名付けた。

NF-κBの活性化機構(標準的経路)



NF-κBは通常、κB阻害因子α(IκBα:inhibitor of kappa B α)に結合されるかたちで細胞質に存在している。炎症性サイトカインなどの刺激があると、直鎖状ポリユビキチン鎖の生成酵素複合体であるLUBAC(linear ubiquitin chain assembly complex)が、IKK(I kappa B kinase)複合体のサブユニットの一つであるNEMOと結合し、NEMOに直鎖状ポリユビキチン鎖を付加する。これによりIKK複合体が活性化され、IκBαをリン酸化して分解へと導く。IκBαが分解したためIκBαから遊離したNF-κBは核内へと移行し、DNAと結合することで諸々の遺伝子転写を亢進させる。

図／岩井氏の前稿を元に作図

とを明らかにしました。この複合体を、LUBAC(linear ubiquitin chain assembly complex)と命名します。

直鎖状ポリユビキチン鎖・LUBACの機能の解析にも岩井氏は乗りだします。そして、直鎖状ポリユビキチン鎖が、転写因子の一つである核内因子κB(NF-κB:nuclear factor-kappa B)の活性化に関与していることを解明します。NF-κBは、炎症性サイトカインなどのさまざまな刺激を受けると活性化し、諸々の遺伝子の発現を亢進させることで、免疫応答、炎症、細胞生存などの生理作用を発揮します。その活性

化経路は、標準的経路と代替経路という二つに大きく分けられますが、直鎖状ポリユビキチン鎖は前者の経路に関与することを岩井氏は明らかにしました(右図)。

岩井氏は、直鎖状ポリユビキチン鎖・LUBACと疾患の関係も明らかにしています。遺伝子異常によりLUBACが著減したマウスでは、NF-κBの活性化が弱まることで免疫不全が、また細胞死の亢進によって自己炎症性疾患様症状が引き起こされることを発見しました。この発見を契機として、ヒトにおいてLUBACのサブユニットの変異から自己炎症性症候群様と免疫

不全を示す先天性疾患が引き起こされることも明らかになっています。また、直鎖状ポリユビキチン鎖のシグナルの抑制不全が、膠原病の一つである全身性エリテマトーデスなどの発症につながることも明らかにしています。

岩井氏の直鎖状ポリユビキチン鎖・LUBACをめぐる一連の研究成果は、ユビキチン鎖の構造的ならびに機能的な多様性を研究者たちに強く認知させるものと世界的に評価されています。次ページの対談記事では、その研究の歩みが詳細に語られていますので、ぜひお読みください。

流行には乗らずに。 基本に忠実に。

鉄代謝における分解機構の研究から ユビキチン・プロテアソーム系に関心

審良 ●今回は、直鎖状ポリユビキチン鎖の発見者である岩井一宏先生を迎えました。

岩井 ●お招き、ありがとうございます。

審良 ●まず京都大学医学部に入学された経緯からうかがいます。

岩井 ●正直に言うと、工学部に行きたかったんです。でも私は、京大医学部の敷地の目と鼻の先にある家で育ち、祖父も父も京大医学部出身。そんな環境なので、家では「お前、医学部やな」と言われていまして。

もう一つ、高校1年のときその父が糖尿病で透析治療を受けだして、母から「あんた、医者になってくれへんかったら私、困る」と言われましてね。

審良 ●医学部卒業後は、内科医としてリウマチ膠原病の診療に当たられたそうですね。

岩井 ●ええ。京大の医学部北門まで家から3分、京大病院まで7分ですから、遠くへ行きたいと思って、1985年に神戸市立中央市民病院の内科研修医になりました。医者のおもしろかったのですが、対症療法的な治療が多く、やっぱり病因に迫れる仕事がしたいなと。それで医学部時代の先輩から「膠原病はおもしろそうや」と言われ、1987年より京大の大学院に行きました。井村裕夫先生の「第二内科」です。実験を京大の胸部疾患研究所の桂義元さんのところでやっていたのですが、そこに自治医科大学助教教授だった湊長博さん（現・京都大学総

長）がよくお見えになられて、京大の教授になれることになり「半年だけ助手しなさいよ」と言われ、博士課程修了後そうになりました。

審良 ●その半年を経て、1993年に米国国立衛生研究所（NIH）に留学されたのですよね。

岩井 ●はい。当時NIHにいたリチャード・クラウスナーさんのラボに所属しました。

審良 ●なぜ、そのラボを選んだのですか。

岩井 ●T細胞抗原受容体のシグナリングの研究をしたかったんです。ところがクラウスナーさんから、その研究はもうやめていて、小胞・ゴルジ体の研究と鉄代謝の研究をしていると。意に反して「鉄をやれ」と言われたのですが、私と同学年で薬学部出身だった妻の就職事情もあり、二人とも雇ってもらえるこのラボに入りました。周囲から「膠原病でリンパ球を見てたのに、つぎは鉄代謝で赤血球か」と言われました（笑）。

審良 ●鉄代謝の研究はいかがでしたか。

岩井 ●やったことがなかったからおもしろかったですね。鉄のことを当時だれも理解していなかったのもある意味よかったです。

審良 ●どんな研究をされたのですか。

岩井 ●鉄調節タンパク質2（IRP2）という、鉄応答性エレメント（IRE）と結合して鉄の濃度を調整するタンパク質の制御機構です。鉄がないときIRP2はIREと結合することが知られていましたが、私は鉄があるときIRP2は分解されるを見つけました。

では、そのIRP2の分解はなんで起きるかという、ユビキチン化されたタンパク質を選択的に分解する巨大な酵素複合体

のプロテアソームのはたらきによってです。

審良 ●ここで先生の代表的な研究テーマ「ユビキチン」が出てくるのですね。当時のプロテアソーム研究の状況は……。

岩井 ●1991年には、サイクリンがユビキチン系で分解されることがわかり、私が留学していた1990年代の中頃には機能が次々と明らかになっていました。ユビキチン・プロテアソーム系がタンパク質の分解に重要だと知られるようになり、私も「これ研究したら飯を食えるかも」と思うようになりました。

「なんでずれてんねん」 という疑問から 直鎖状ポリユビキチン鎖を発見

審良 ●みんなユビキチン鎖はユビキチンのリジン残基を介して形成されるとばかり思っていたなか、岩井先生はそれを疑い、ついに直鎖状ポリユビキチン鎖の発見に至りましたね。どんな経緯だったのでしょうか。

岩井 ●留学先でのIRP2が分解されるときに関わるHOIL-1という遺伝子を見つけていました。調べると、多くの細胞ではHOIL-1のオルタナティブスプライシング産物であるHOIL-1Lが存在しており、「なにをしているのやろ」と、ゲル濾過を試みたのです。すると、HOIL-1Lのタンパク質が大きな複合体をつくっているのがわかりました。「この複合体の正体はなんなんや」とさらに調べると、HOIL-1Lのほか、HOIPというタンパク質が見えてきて、ユビキチンをつなぐユビキチンリガーゼの活性中心をもっているとわかりました。ユビキチン結合モチーフもいっぱいあって「なんでや」と。

ユビキチン鎖がどうやってできるかに立ちかえると、活性化酵素のE1、結合酵素のE2、そしてユビキチン鎖を付加するユビキチンリガーゼのE3という三つの酵素のはたらきがあります。でも、当時のユビキチン鎖の生成機構の図は「どうもおかしい」。ユビキチン鎖が伸長するにつれ、活性中心の

空間的位置がずれていってしまう。「生化学的にこんな不気味なことないやろ」と。

審良 ●私もそう思っていました、「ずれてもいいんだ」としか考えていませんでした。教科書にそう書いてあったから。

岩井 ●私は気になって。それで思ったのが、HOIL-1LやHOIPからなる複合体が、そのユビキチン結合モチーフで、ポリユビキチン鎖の遠位端のユビキチン基質を識別して、E2からのユビキチンの転移を触媒すれば、ポリユビキチン鎖が伸長しても活性中心の空間的位置は変わらないだろう、ということです。この複合体がユビキチンを認識する部位をもっているのだから、ユビキチンを伸ばしていくのではないかと。それで、実験をしました。N末端にユビキチンを付加した緑色蛍光タンパク質（GFP）と、単なるGFPを基質として試験管内で反応を見たところ、この複合体は前者にのみユビキチンを付加し、伸ばしていったのです。

ユビキチンのリジン残基をぜんぶなくした場合どうなるかも見てみました。やはりユビキチンを伸ばしました。

審良 ●リジンは関係ないとなったのですね。

岩井 ●そうです。さらに、ユビキチンのN末端をメチル化によりブロックしたところ、ユビキチンは伸びていきませんでした。N末端の位置をずらしても、ユビキチンはユビキチンと結合しません。こうして、この複合体はユビキチンのN末端にのみユビキ

チンを付加するということがわかってきたのです。こうしてできるユビキチン鎖を「直鎖状ポリユビキチン鎖」、これを生成する複合体を「LUBAC」と名づけました。

審良 ●発表は2006年ですか。ユビキチン伸長はリジン残基を介してなされるというのが常識だったから叩かれたりしたのでは……。

岩井 ●叩かれるのには慣れてます（笑）。ユビキチン研究者コミュニティは発展途上にあったので、「まあ、そんなこともあるのかもな」と受け流してもらえましたね。

NF-κB活性化するしくみを解明 研究者との論争を乗り越えて

審良 ●ユビキチンというと、それまでタンパク質を分解する機能がよく知られていました。一方、発見なさった直鎖状ポリユビキチン鎖には、ほかの機能があることを岩井先生は解明されていきましたね。

岩井 ●はい。LUBACによって生成される直鎖状ポリユビキチン鎖は、NF-κBの活性化に関与することを解明しました。

審良 ●NF-κBは、免疫反応などで中心的役割を果たす転写因子ですね。

岩井 ●はい。直鎖状ポリユビキチン鎖を発見できたので、次どうしたら思ってい

たとき、私たちが最初にとったHOIL-1Lに結合するタンパク質がNF-κBに関与するという論文が出たのです。当時は大阪市立大学（現・大阪公立大学）にいたことで、隣の研究室にいた免疫研究者の中嶋弘一さんにレポーター遺伝子をもって実験してみました。すると、LUBACがNF-κBを特異的に活性化するデータを出せました。NF-κBは細胞質に存在しますが、LUBAC発現細胞でのみ核に移行したのです。

でも大変でした。当時すでに、ユビキチンの63番目のリジンを介して形成されるK63鎖が、NF-κBの活性化に寄与しているという話になっていたので……。

審良 ●陳志堅（ジェームズ・チェン）氏による報告ですね。強力ですもんね、彼は。

岩井 ●会うといつも論争になって。「お前はまちがっている」とまで言われました。けれども、NEMOがユビキチン結合モチーフになるということがわかりだして、NEMOはK63鎖と親和性が極めて低く、直鎖との親和性のほうが100倍ほど高いというデータも出てきて、構造生物学者たちが、NF-κBの活性化に関与するのは直鎖状ポリユビキチン鎖のほうではと言いだしたのです。ジェームズも静かになっていきました。

LF

対談

京都大学
プロボスト理事・副学長

岩井一宏 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

審良●その後はどう研究を進めたのですか。

岩井●LUBACのサブユニットとして、HOIL-1LやHOIPのほか、もう一つSHARPINというサブユニットを同定しました。SHARPINは、慢性皮膚炎などを起こすcpdmマウスの責任遺伝子産物だとわかっていました。この三つの複合体がLUBACであるとなりました。

審良●HOIL-1L、HOIP、SHARPINはそれぞれどのような役割をもっているのですか。

岩井●HOIPが活性中枢なのですが、HOIL-1LとSHARPINと三つあってはじめて安定化します。SHARPINは、安定化のためだけに機能します。それと、HOIL-1Lのユビキチンリガーゼ(RBR)のドメインに機能があることが後にわかってきました。

審良●HOIPにもRBRドメインがあるみたいだから、二重に酵素活性をもっている……。

岩井●そこが謎でした。HOIL-1LのRBRをなくしてやると、直鎖状ポリユビキチン鎖の量が非常に増えたのです。要は、活性を調整しているわけです。LUBACでは、活性中心のサブユニットのHOIPでなく、アクセサリーサブユニットのHOIL-1Lにより機能制御されているという機構がわかりました。

LUBAC、直鎖状ポリユビキチン鎖と各種疾患の関係性を明らかに

審良●その後はどうされましたか。

岩井●病気関連の話がいっぱいきましてね。まず、子どもの免疫不全などの研究をしているパオラ・マルコ・カサノヴァ博士のグループから突然メールをいただき、LUBACの構成成分の変異がヒトの免疫不全や自己炎症性疾患の患者たちに集積しているとのことでした。調べてみると、LUBACのサブユニットのHOIL-1L、HOIP、SHARPINいずれの異常も免疫不全につながるということがわかりました。

審良●三つとも正常に機能しないと、ユビキチンが形成されず、NF- κ Bの活性化が正常に起きないということでしょうね。

先生が医者をされていたとき診療された膠原病関連でも研究は進みましたか。

岩井●最近、膠原病の一種の全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群の関連でわかってきたことがあります。さきほど、LUBACの機能はHOIL-1Lに制御されていると話しましたが、HOIL-1Lの酵素欠損が、直鎖状ポリユビキチン鎖の生成を亢進し、これらの疾患を発症することがわかったのです。審良先生は免疫の研究者だから、抗体価が高まってリンパ球の機能が上がるのは膠原病っぽいうて感じられると思います。

審良●そうですね。

岩井●ヒトでもHOIL-1Lの酵素欠損が

SLEなどにつながるかが気になりました。一つのアミノ酸を換えるだけでHOIL-1Lの酵素活性がなくなるので、一塩基変異があるだろうかと思っていますと、理化学研究所ゲノム解析応用研究チームの寺尾知可史さんにデータをいただきました。調べてみるとHOIL-1LにR464Hというアミノ酸置換を生じる一塩基の変異で直鎖状ポリユビキチン鎖の生成が亢進することを見いだせたのです。この一塩基変異は、HOIL-1LのRBCK1遺伝子におけるものであり、この遺伝子がSLEの疾患感受性遺伝子であることを示せました。

審良●なにかを制御しているようなくみが見失われると、病気になりやすいですね。

鉄の研究への回帰「どうやって鉄で死ぬんやろ」を胸に

審良●今後はどのような研究を……。

岩井●直鎖状ポリユビキチン鎖やLUBACの基本的な概念の探究は終わりかなと思っています。臨床応用については膠原病内科の先生たちにお任せしようという感じです。

ではどうするか。2004年のノーベル化学賞を受賞された一人のアブラム・ハーシュコさんが、「これからは、小さいけれど新しい貢献ができれば」といったようなことを話されていて、それがかつよくて。私もと(笑)。で、なにをしているかという、私のもう一つのテーマだった鉄の研究です。

審良●過去のテーマに戻ったんですか! 鉄への興味が残っておられたのですか。

岩井●医師でない優秀な教え子たちがいて、彼らの将来を考えてというのはあります。鉄の研究には未解明な部分がまだ多い。

審良●新しい成果がこれからも出やすい鉄の研究をすることにしたわけですね。どのような研究をされているのですか。

岩井●取り組んでいるのは、鉄依存性細胞死ともよばれる「フェロトシス」についての研究です。流行っているからでなく、単純な疑問からです。「鉄で死ぬと



いっているけれど、どうやって鉄で死ぬんやろ。そんなことあるか」って。

それで、セレン代謝の制御にかかわるPRDX6という遺伝子を同定できました。セレンは特異的にタンパク質に取り込まれて、細胞死を制御する機能を発揮します。PRDX6のタンパク質は、これまで過酸化脂質を還元するといわれていたのですが、そうでなく、セレンを運搬しているというのがわかってきました。フェロトシスの抑制因子GPX4などにセレンを運搬し、セレンタンパク質の合成を促進することで、フェロトシスを抑制するのです。

審良●素朴な疑問から着手されたんですね。

岩井●「どうやって鉄で死ぬんやろ」という疑問からもう一つ、老化細胞を選択的に除去する「セノシス」の研究もしています。老化細胞は、リソソーム膜の破綻が亢進して細胞死に至るというから、フェロトシスのようなものと思っていました。ところが、私たちが調べてみると、老化細胞はフェロトシス耐性であり、リソソームが破綻するようなことはありませんでした。

審良●そうなんですか。

岩井●ええ。じつは、老化細胞はリソソームのなかに鉄を蓄積しまくるのです。鉄をリソソーム内に蓄積して、使える鉄を減らしている。それで、培地の鉄の量をぎりぎりまで減らしてリソソームに鉄が蓄積され

こともわかりました。

若い人たちは、偶然や予想とちがう結果を見逃さず、やってくれています。

人とおなじ視線は嫌 流行に乗らない

審良●岩井先生が研究で心がけていることを聞かせていただけますか。

岩井●ほかの人とおなじ視線はイヤ。だから流行に乗るのはイヤで、基本的に忠実な話をしようということを心がけてきました。

審良●今日のお話から、それがわかります。

岩井●ユビキチン発見の経緯自体そうだったんですよ。タンパク質の分解は、そもそも適切な酵素があれば進むはずでしょう。ところが、細胞内でわざわざエネルギーを使ってタンパク質を分解する系があるということが1953年に発表され、そんなことあるかと解析したら、ユビキチンの発見に至ったんです。基本的な問題をきちんと捉える姿勢は重要ではないでしょうか。

審良●疑問を見逃さないということですね。日本のライフサイエンスの現状には、どんなことを思っておられますか。

岩井●いまの日本では研究者が安くこき使われている気がします。若い人たちに、研究者になることに夢を感じてもらいたい。おもしろそうだと思える研究に投資をする状況が増えてほしいと思います。

審良●今日はありがとうございました。

(対談日／2025年6月23日)



いわ い かずひろ
岩井一宏 氏
●京都大学 プロボスト理事・副学長

1959年、京都府生まれ。85年京都大学医学部を卒業。85～87年神戸市立中央市民病院内科研修医。92年京都大学大学院医学研究科医学専攻博士課程を修了。京都大学医学部助手。93年米国国立衛生研究所(NIH)研究員。96年京都大学大学院医学研究科助手。97年京都大学大学院医学研究科助教授。99年京都大学大学院生命科学研究所助教授。2001年大阪市立大学大学院医学研究科教授。08年大阪大学大学院生命機能研究科／医学系研究科教授。12年京都大学大学院医学研究科教授。18年京都大学大学院医学研究科長・医学部長。22年より現職。専門分野は生化学、細胞生物学、分子生理学。直鎖状ポリユビキチン鎖と同鎖を生成する酵素複合体LUBACの発見・解明などで世界的に知られる。ユビキチン研究のほか、米国NIH研究員時代よりおこなっている鉄代謝関連の研究にも従事する。おもな受賞歴は、日本医師会医学賞、持田記念学術賞、武田医学賞、上原賞、日本学士院賞。趣味は温泉めぐり。

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、高松宮妃病研究基金学術賞、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。



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92

がんと免疫がおりなす熾烈な攻防 免疫システムを悪用するがんに対し、ひとりひとりの免疫治療で完治を目指す

患者自身の免疫システムを利用してがん細胞を攻撃する「がん免疫治療」が登場して約10年。「免疫とがん」の理解を深め、免疫チェックポイント阻害薬の効果を高める腸内細菌を発見するなど画期的な研究を進める、国立がん研究センター分野長で京都大学および名古屋大学教授の西川博嘉さん。がん免疫療法の現在と今後の展望を聞いた。

一編の古い論文から、 人生をかける研究テーマに

「がんを小さくすることは、患者さんからすると本来の目的ではないですよね。治療で余命を長くしたい。本当はがんを治したいのです」

今から30年前のことだ。三重大学医学部を卒業し血液腫瘍内科医になった西川さんが直面したのは、進行がんのほとんどの患者さんを救えない現実だった。ならばがんの研究をして、いい薬を作りたいと思った。

何を研究するべきか。当時、ハーセプチンやグリベックのような分子標的薬が出始めていた。しかし、それで本当に治るのか？と疑問がわいた。がんが耐性を獲得して、そうした薬も早晚効かなくなるからだ。

勉強していくなかで、一編の古い論文が

目に留まった。第二次世界大戦の頃のアメリカでのマウスモデル研究だ。論文は「マウスがAという腫瘍を拒絶すると、そのマウスではもうAという腫瘍は植えても大きくならない。しかし、Bという別の腫瘍を植えると大きくなってしまふ」という趣旨だった。

「これを見て、『免疫だ!』と直感したんですよ。だって、一度はしかにかかったら、もうはしかにはかからないけど、水ぼうそうにはなる。単純にそういうのと一緒に、と思ったんです」と西川さんは当時をふり返る。「がん免疫療法」といえば、駅前で怪しいクリニックでも開くのかと思われるような時代だった。しかし、運よく三重大学でがんの免疫研究をしていた珠玖洋先生に師事して学位を取得。先生の勧めで、この分野の最先端の研究が進むアメリカのス

ローン・ケッタリング記念がんセンターに留学して「近代がん免疫学の父」と呼ばれるLloyd J. Old先生に師事し、研究者としての本格的な歩みが始まった。

免疫システムを手なづける がん細胞

それから約20年、西川さんはがんと免疫の関わりについて研究を深め、さまざまなことを明らかにした。

たとえば、がん細胞が自分の生存に有利なように、免疫にブレーキをかける制御性T細胞を引き寄せていることを解明した研究※1もその一つだ。

もともと免疫システムには、活性化し過ぎないしくみが備わっている。その一つが自己免疫疾患を防ぐブレーキの役目を果たす「制御性T細胞」という免疫細胞の働きだ。その制御性T細胞を引き寄せ活性化させる信号(ケモカイン)を発するのは、樹状細胞という司令塔役の免疫細胞である。

ところが、がんのなかには、まるで樹状細胞になり代わったようにケモカインを自ら産生し、制御性T細胞を引き寄せる例があることがわかった。EGFRという遺伝子変異をもつ肺がんで、オプジーボなどの免疫チェックポイント阻害薬(以下、PD-1阻害薬)が効きにくい特徴がある。

なぜなのか。西川さんはこのメカニズムを解明した。EGFR遺伝子変異によって

細胞増殖が際限なく起きるが、西川さんは、そのシグナルの下流で制御性T細胞を呼ぶケモカインも産生していることを見つけた。つまり、制御性T細胞をがん細胞のまわりに集めて免疫にブレーキをかけ、免疫系からの攻撃を免れていたのである。

免疫にブレーキを強くかけてしまうため、それを外す役目であるPD-1阻害薬を打っても効果が出ない。

「今まで、がん細胞の遺伝子変異は細胞増殖に関わるだけと理解され、免疫とは別に考えられていました。しかしそうではなくて、がん細胞が持つ遺伝子変異が、周囲の免疫環境の制御にも関与していることがわかったのです」

がん細胞のうち免疫系に見つかりやすいものは早々に異物として排除される。しかし、まるで生物進化のように遺伝子変異を重ねるうちに、免疫系をすり抜け、それどころか免疫系を制御しながら有利に生き残るものが現れる。そのようながん細胞のしたたかな姿が見えてきたのである。

西川さんは、このあり様を「免疫ゲノムが進展説」という新しい概念で提唱している。

がん免疫薬の効果を高める 腸内細菌を発見

ところが、である。同じような遺伝子変異をもったがん細胞なのに、ある人では免疫応答が強く起きるが、別の人では起きないということがある。「遺伝子変異だけでなく、環境因子も免疫応答を左右しているということが示され、われわれも注目してきました」

具体例は、PD-1阻害薬によるがん免疫療法である。じつは他の薬と併用した場合でも過半数の患者さんでは効果と十分ではなく、長期間の治療効果となると約2割にとどまる。近年の研究では、腸内細菌の構成が薬の効果に影響を与えるのでは、と示唆されていた。

※1 Sugiyama E., Nishikawa H. et al. *Sci. Immunol.* 5(43): pii: eaav3937 2020

※2 Lin NY., Nishikawa H. et al. *Nature.* 644(8078):1058-1068 2025

図1

研究チームが特定した腸内細菌YB328株の 電子顕微鏡写真



免疫チェックポイント阻害薬の治療効果があつた患者さんの便から、もっとも治療効果に寄与している新種の腸内細菌を単離し、培養することに成功した。マウスを使った実験でがんの縮小を確認した。近い将来、この腸内細菌を活用し、免疫チェックポイント阻害薬の効果を高める治療が行われるようになるかもしれない。

写真／西川博嘉氏提供

これに対し、西川さんたちは、なかでももっとも治療効果に寄与している新種の腸内細菌を単離、培養することに成功した。「YB328」と名づけられたルミノコッカス科に属するこの細菌は、PD-1阻害薬が効いた患者さんの腸に豊富に見られた(図1)。そして、マウスにYB328株とPD-1阻害薬を併せて投与したところ、がんの縮小を確認できた。しかもYB328株は日本人の約2割が保菌しており、全ゲノムを読むと毒性配列もなかった。

西川さんたちは2025年7月、この成果を学術誌ネイチャーに発表した※2。漠然と「多様な腸内細菌」というのではない。これまで知られていなかった特定の腸内細菌が、がん免疫療法の効果を上げる明確なターゲットになりうるため、大きな話題になっている。国立がん研究センターは現在この成果をもとに、同センター発のスタートアップ企業と臨床応用の準備を進めている。

YB328株ががん免疫薬の 効果を高めるしくみ

YB328株発見は大きなニュースだが、免疫学の専門家である西川さんたちは、この細菌がPD-1阻害薬の効果を高めるしくみも同時に発表した。驚くべきことに、

腸内のYB328株に刺激された免疫細胞(樹状細胞)が、腸から離れたがん組織に移動して免疫反応を高めていた。腸内細菌が全身の免疫にどのように影響しているかを世界で初めて詳細に明らかにした画期的な内容である。

メカニズムをごく簡単に説明しよう。免疫にはさまざまな種類があるが、①免疫の司令塔である樹状細胞が活性化すると②T細胞の活性化を引き起こし、③T細胞ががん細胞を攻撃するという3段階の連鎖反応が起こる流れがある。

腸内細菌のYB328株は、3段階プロセスのうち第1段階、「樹状細胞の活性化」に重要な役割を果たしていた。

西川さんたちの研究結果を総合すると次のようになる(図2次頁)。

①腸の粘膜のなかでYB328株が樹状前駆細胞の中に取り込まれ、その前駆細胞を刺激し、「樹状細胞」にする。

②樹状細胞は戦闘モードにセットされ、血流によって、腸から離れたがん組織まで移動。そこで樹状細胞はがん細胞を食べてがん抗原の情報を得るとともにさらに成熟する。

③その樹状細胞がリンパ管を通して所属リンパ節に移動し、T細胞の一種である



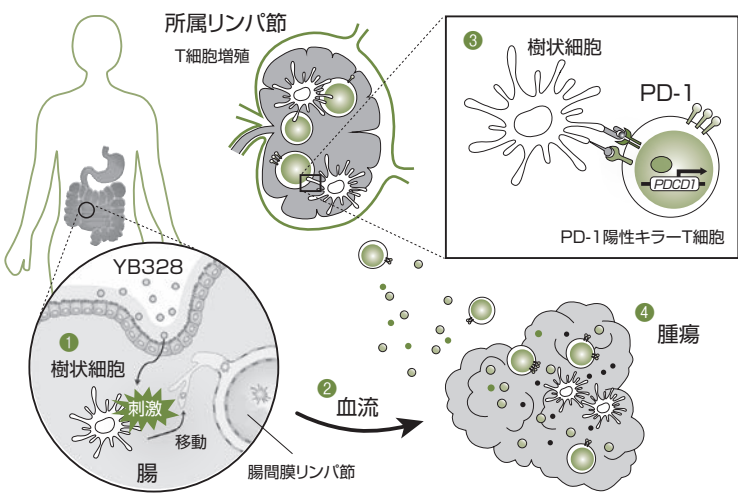
西川博嘉(にしかわ ひろよし)氏

1995年三重大学医学部医学科卒業。同年松阪中央総合病院研修医。97年鈴鹿中央総合病院内科医員。98年同大学大学院医学研究科内科学専攻(珠玖洋先生に師事)。02年三重大学医学部附属病院内科医員。03年Memorial Sloan Kettering Cancer Centerリサーチフェロー(Lloyd J. Old先生に師事)。06年三重大学大学院医学系研究科講師。10～15年大阪大学免疫学フ

ロントピアセンター特任准教授。12～15年Department of Oncology, Roswell Park Cancer Institute客員准教授(兼任)。15年より国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野・分野長、同研究センター先端医療開発センター免疫TR分野・分野長。2016年より名古屋大学大学院医学系研究科教授(クロスアポイントメント)。2024年より京都大学大学院医学研究科教授(クロスアポイントメント)。

図2

腸内細菌YB328株が免疫を活性化するしくみ



西川博嘉氏提供の図を元に作成

「キラーT細胞」を優しく包み込むようにして、がん細胞を識別する情報（がん抗原の情報）を伝える。するとキラーT細胞が強く活性化され、表面にPD-1分子が発現し「PD-1陽性キラーT細胞」になる。

④PD-1陽性キラーT細胞は「がん細胞を攻撃してやるぞ」という気迫満々の良い免疫なのだが、がん組織では免疫反応が過剰にならないようにブレーキがかかっている。そこで、PD-1阻害薬を外から投与してこのブレーキを外すと、強い攻撃力を発揮してがん細胞を破壊する。逆に、PD-1阻害薬を打たない限りはブレーキが外れないので、免疫の過剰な活性化で起こる免疫疾患の恐れがない。

しかも面白いことに、YB328株は、多様ながん抗原にも免疫反応できるように樹状細胞を活性化させており、次々と遺伝子変異するがんに対しても効果が期待される（がんが耐性を獲得しにくい）。また、YB328株が腸内細菌に加わることで腸内細菌叢の多様性を上げ、樹状細胞の活性をさらに増強していることもわかった。

で検体を手にできない。また一人の患者さんの治療前と治療後も比較したいが、がん治療では1クールが数ヶ月かかることもある。ホルマリン固定や凍結保存では細胞が死んでしまうので免疫細胞の機能を追うことができない。

これに対し、西川さんたちは組織を生きたまま保存できる保存液を独自に開発することに成功した。組織をこの液体に入れ凍結保存すれば、いつでも解凍して生きた状態に戻ることができる。この技術を使えるようになってから、研究範囲がぐっと広がり、世界の研究をリードすることができた。

ちなみにこの保存液はその後、オミックスガードという商品名でアメリカの医療機器会社が販売し、世界標準の技術になった（まず日本の医療機器会社に相談したが興味を示してもらえなかったという）。

もう一つの言葉、「医者じゃなきゃできない研究をやらない」は、ずっと反芻しながら研究している。

「医者でなければならないことがあるはずです。医者は患者さんの多様性を知っています。その多様性にチャレンジできるから、いろんなことがわかってくるんです」

オミックスガードも次世代シーケンサーも、ヒトの多様性を明らかにするため自由に使える幸運な時代だ。

「いまは病院で『あなたには何パーセントの確率で反応する薬をやってみましょう』といわれますが、そんなの嬉しくないですよ。自分は1分の1なんですから。多様性のメカニズムを解き明かし、最終的にはがん免疫の個別化医療を実現したいです」と力を込めた。



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)、よろしくお申し上げます。

第5回 千里ライフサイエンス「AKIRA塾」

睡眠の謎に挑む～基礎研究から睡眠ウェルネスへ～

審良静男理事長が「塾長」をつとめる「AKIRA塾」の第5回を2025年7月23日(水)、千里ライフサイエンスセンタービル内で開催しました。今回の講師は、2024年の「国際シンポジウム」でコーディネーターをつとめられた筑波大学の柳沢正史氏です。睡眠研究の着手に至った経緯や、「謎」に迫る睡眠研究の成果などを示していただきました。会場はほぼ満席で、塾長との質疑応答、参加者との質疑応答も盛り上がりしました。

テキサス大学から筑波大学へ睡眠の「謎」めぐる研究を深化

柳沢氏は講演で、筑波大学の大学院生時代、血管収縮因子エンドセリンの発見で、テキサス大学のジョセフ・ゴールドスタイン氏らに注目・招聘され、「やるしかない」と渡米したことをふり返ります。その後、研究対象を神経伝達物質のオレキシンに移行。2010年より筑波大学で研究室を設置。2012年には文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)に採択され、同大学で国際統合睡眠医科学研究機構(IIIS)を設置するに至った経緯をたどりました。

睡眠・覚醒パターンの制御物質であるオレキシンは当初、食欲に関与する物質として注目されていました。柳沢氏は「マウスは夜行性だから夜間の食行動を見ないと」と夜間に観察してみたところ、脱力状態に陥るマウスを確認。オレキシン欠乏で覚醒状態を維持できなくなるナルコレプシーが起きていることを見出しました。

こうして踏みこんでいった睡眠研究の分野には、いまも「なぜ眠らなければならないのか」「眠気の正体とはなにか」といった未解決の謎が残っていると言います。柳沢氏は眠くなるしくみを「ししおどし」に喩えて、覚醒時をさす上向きの竹筒に眠気のもの「水」が溜まっていくと、神経回路のスイッチにより竹筒が下向きとなって睡眠に陥り、その後また覚醒に戻ることを説明。「けれども水の正体はわからないままでした」と加えます。そこで、作業仮説を置かず、ランダムな突然変異を入れた多数のマウスをスクリーニングするフォワード・ジェネティクス手法により、覚醒時間が大幅に減少するSleepy変異家系で新規睡眠遺伝子Sik3の変異を見出すなどし、現在に至るまで眠気の正体に迫っていることを伝えました。

人びとの睡眠をめぐる課題も話題にし、「眠れない」と訴える人を計測するとじつは健康やかに眠れていたという「睡眠誤認」があることを紹介。また、睡眠時無呼吸症候群を放置した場合の長期的リスクに対する課題意識を伝えました。



講演全景



柳沢正史氏

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIS) 機構長・教授

1988年筑波大学大学院医学研究科博士課程修了。米国テキサス大学サウスウェスタン医学センター准教授兼ハワードヒューズ医学研究所准研究員。2010年内閣府最先端研究開発支援プログラム(FIRST)中心研究者。筑波大学教授兼任。2012年よりWPI-IIIS機構長。

研究では引き際も大事

臨床的研究は臨床医と組めばいい

講演後、塾長の審良理事長からの問いに柳沢氏が応えます。

審良●「研究で重視してきたことは？」

柳沢●「自分で実験するのを米国の研究室開設から5年目でやめたのですが、研究では引き際も大事と思っています」

審良●「医者の道に進まなかった理由は？」

柳沢●「臨床医でありながら研究者をやるのは自分にはできないと思いました。筑波大学では実習が多く、そこで臨床医と話す『言語』を得られました。臨床的な研究をするなら臨床医と組めばいいという考えになりました」

審良●「テキサス大学で、すぐ研究主宰者(PI)になられた？」

柳沢●「はい。夢のようなオファーでした。当時、各大学がハワード・ヒューズ研究所のPIに空きが生じると人を送り込めるようになっていました」

「医薬開発は自分の仕事でない」研究テーマをシフト

参加者からの問いにも柳沢氏が応じます。研究テーマをどう移行させたかという質問に、柳沢氏は「はじめ対象としていたエンドセリンの先端研究が臨床に移っていき、医薬開発は私の仕事ではないと思ったのです。新しいことを始めたいなか、隣の研究室のデビッド・マングエルズドルフが、核内オーファン受容体の相手のリガンドを見つける研究をしており、『エキサイティングだぞ』と言われ、『俺がやっているGPCRのオーファン受容体は400あるぞ』と言い返したことで本気になり、その後のオレキシンの研究につながったのです」と応じました。



質疑応答

千里ライフサイエンスセミナー X1

「新興感染症のウイルス学」

人類がかつて経験したことのないほどの勢いで新興感染症が出現しています。2020年より世界的に流行した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による感染症(COVID-19)は記憶に新しいところです。2025年5月21日(水)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た本セミナーでは、6名の研究者が多様な切り口で、新興感染症の発生機序や病原体と環境や野生動物の関係性などをめぐる研究成果を講演しました。コーディネーターを国立感染症研究所所属の前田健氏と海老原秀喜氏がつとめ、講演1・2・4の座長を前田氏が、3・5・6の座長を海老原氏が担いました。



登壇する前田健氏



コーディネーターの前田健氏(左)と海老原秀喜氏(右)



五箇公一氏

岡部貴美子氏

野田岳志氏

川崎純菜氏



登壇する海老原秀喜氏



講演後の交流会

新興感染症の発生機序を考える

冒頭、審良静男理事長が挨拶。各演者に新興感染症の発生機序やバイオインフォマティクスのお話をいただくと述べました。

はじめに、前田氏がセミナーのねらいを説明。SARS-CoV-1に対する知見の蓄積があったから後のSARS-CoV-2に早く対応できた述べ、基礎ウイルス学的重要性を訴えました。

講演の最初の登壇者は、国立環境研究所の五箇公一氏です。カエルツボカビ研究からみた感染症の生態学的研究の意義を演題としました。生態系サービスを提供するという生物多様性の意義を強調したうえで、外来種問題に光を当て、外来種がもたらす人獣共通感染症などへのリスク対策の重要性を伝えました。主題のカエルツボカビの研究について、日本全国の両生類に対する

カエルツボカビのPCR検査や系統樹解析から、世界的に流行したカエルツボカビが日本起源だったとする説を提唱するに至ったと紹介。病原体・寄生物にも本来の生息地があり、病原体・寄生物と宿主の間には共進化の歴史があることから、感染症対策のための「感染症の生態学」の理解が重要との考えを示しました。近年の各種ウイルスの来襲は、人間が生物多様性を攪乱した結果の必然的なものと指摘しました。

森林総合研究所の岡部貴美子氏は、野生動物に由来する感染症と環境を主題としました。生態系管理が各種リスク対策のコスト抑制につながるという見方を伝え、感染症の高リスク生物には「高密度」「人との接触」というキーワードが当てはまることを示しました。宿主の多様性が増加すると感染が抑制される「希釈効果」も説明します。自身らの取り組みでは、マダニが媒介するウイルス性感染症「重症熱性血小板減少症候群」(SFTS)の感染拡大に着目し、リスク抑制を目的とする研究を紹介。シカやイノシシなどの大型哺乳動物が増えるとマダニも増加するといった調査結果を伝えました。SFTS感染と気温・林縁長との相関性も示しました。今後の必要な取り組みに、国際連携、分野横断、ステークホルダー連携をあげました。

前田氏は講演で、新興感染症に対するワンヘルス・アプローチに光をあてました。国内での狂犬病や日本脳炎を例に、それぞれイヌへのワクチン接種や、ブタでの調査によりヒト感染を抑えられた事例を示し、環境保全の重要性も強調します。SFTSでは、アライグマやシカでの陽性件数の増加後にヒトの患者が発生・増加するという関係性を紹介。2013年のイヌでの発症例も取り上げ、同居犬が感染し、飼い主も発症した経過を伝え、動物からマダニを介さないヒトへの直接感染の存在を示しました。2020年に北海道で初検出となったYezoウイルスでは、マダニ媒介感染症の渡り鳥により拡散するという説を提示するとともに、Ozウイルスのヒトへの感

染の研究を進めていることを紹介。エムボックスにおけるヒト-ヒト感染や、高病原性鳥インフルエンザの乳牛からヒトへの感染も話題にしました。

古典的なウイルス学から
構造、そしてバイオインフォ

海老原氏は講演で、エボラウイルスの病原性発現における炎症性応答誘導の分子機序を主題としました。高い致死率、ヒト-ヒト伝播の存在、有効な治療法・市販化ワクチンの未確立などの同ウイルス疾患の特徴を概説。発生機序について、ウイルスとマクロファージの相互作用および過剰な炎症性応答の誘導が主要な要因であるとしたうえで、膜タンパク質VP40は転写因子として働くタンパク質複合体NF- κ Bの持続的活性化と炎症性サイトカイン／ケモカインの産生誘導に重要な役割を果たしていることを研究結果をまじえて紹介。炎症反応を誘導する能力は、病原性の異なるエボラウイルスによって異なるとし、VP40がその違いを規定する因子である可能性を示唆しました。

京都大学の野田岳志氏は、エボラウイルスの細胞内増殖機構にフォーカスしました。同ウイルスのヌクレオカプシド形成機構について、核タンパク質(NP)-RNA複合体が螺旋構造の骨格構造を形成し、ウイルス構成タンパク質のVP24・VP35とともに成熟型ヌ

日時／2025年5月21日(水)10:30～16:20
開催形式／Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター／

前田 健 氏 国立健康危機管理研究機構(JIHS) 国立感染症研究所 獣医科学部 部長
海老原秀喜氏 国立健康危機管理研究機構(JIHS) 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長

Program

第1部 新興感染症の発生機序を考える

- カエルツボカビ研究からみた感染症の生態学的研究の意義
国立環境研究所 生態リスク評価・対策研究室 室長 五箇公一氏
- 野生動物に由来する感染症と環境
(国研)森林研究・整備機構森林総合研究所 生物多様性・気候変動研究拠点 研究専門員 岡部貴美子氏
- 新興感染症に対するOne Healthアプローチ
国立感染症研究所 獣医科学部 部長 前田 健氏

第2部 古典的なウイルス学から、構造、そしてバイオインフォ

- エボラウイルスの病原性発現における炎症性応答誘導の分子機序
国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長 海老原秀喜氏
- エボラウイルスの細胞内増殖機構
京都大学医学部ウイルス学分野 教授 野田岳志氏
- 動物由来ウイルスのリスク評価に向けたバイオインフォマティクス技術の開発
千葉大学大学院医学研究院 感染病態学 特任助教 川崎純菜氏

●交流会(名刺交換会)

クレオカプシドを形成すること、また、NP-NPおよびNP-RNAの相互作用がフィロウイルスで保存されていることを解明したことを紹介し、ウイルスの構造にある疎水性ポケットが抗フィロウイルス薬の標的になることを示唆しました。また、ヌクレオカプシドの構造決定の研究では、2分子のVP24が異なる向き・位置で各NPと結合している構造に着目し、これらVP24は異なる機能をもち、ヌクレオカプシドを転写複製モードから粒子形成モードへとスイッチさせる役割をもっていることを解明したことを伝えました。

千葉大学の川崎純菜氏は、バイオインフォマティクス技術の進捗を伝えます。動物由来ウイルス感染症の発生リスクの事前評価を主目的に、公共の次世代シーケンズデータを活用する着想で46,360件のデータを解析し、新種を含む22のRNAウイルス科の配列を検出できたことを紹介。それら新種ウイルスが高頻度にさまざまな臓器に感染していたことから、いまだ多様な未発見ウイルスが潜んでいる可能性を示唆しました。さらに、宿主生物の遺伝子発現パターンからウイルス性質を推定する目的の取り組みでは、遺伝子セット変動解析(GSVA)でウイルス感染に特徴的な発現パターンを特定できたことなどを示します。今後の動物由来ウイルス感染症のリスク把握・評価に向け、公共データの解析結果を横断比較できるプラットフォームの構築を課題にあげました。

おわりに、海老原氏が、将来に向けてヒントを得られるセミナーとなったと述べ、本セミナーを締めくくりました。

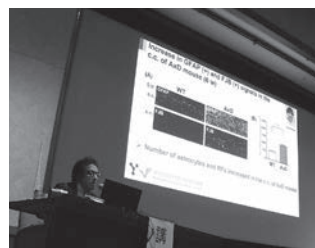


会場全景

千里ライフサイエンスセミナー X2

「脳免疫機能の生理から病理まで」

神経細胞の間を埋める存在のグリア細胞の機能・役割が次々と解明され、脳の生理・病態生理は神経・グリア両細胞のコミュニケーションで実現していることも明らかにされつつあります。研究の発展の背景には観察や操作などの技術の多大な進歩があります。2025年7月29日(火)千里ライフサイエンスセンタービルのサイエンスホールで開催した本セミナーでは、同分野を牽引する研究者6人が、グリアを介した脳免疫連関などについての最近の知見を、最新技術の進歩を踏まえて披露しました。会場約80名とオンライン約620名の参加登録をいただきました。



登壇する小泉修一氏

変容するグリア、脳梗塞後の免疫反応 エクソソーム解析の研究も

冒頭、審良静男理事長が挨拶。進展するグリア細胞研究をめぐり脳連関などの講演が展開されることに期待を寄せました。

はじめにで、コーディネーターの一人である山梨大学の小泉修一氏が、グリア細胞の神経細胞との相互作用性や変容性といった特徴を示し、近年、正確に見る・操る・網羅的に知ることが可能になり研究が進んでいるという現況を伝えました。

講演では、前半3題の座長を小泉氏がつとめました。

まず、もう一人のコーディネーターでもある名古屋大学の和氣弘明氏が登壇し、病態におけるグリア細胞の変容を主題としました。脳血管壁にアミロイドβが蓄積するアミロイドアンジオパチーに関連して、マクロファージの免疫応答により血流が阻害されて脳の低灌流が生じる可能性を提示。マクロファージを治療標的とし、アミロ

イドβが沈着しても血流低下を抑えることで脳萎縮の軽減をはかる新たな治療戦略を構築しようとしていると述べました。また、アルツハイマー型認知症におけるシナプス減少に関連して、マウスでの研究では、ミクログリアが主に視床から投射される安定したシナプスに接触する一方、不要除去シナプスにおける接触が減少すること、またミクログリアは樹状突起のはたらきに影響をあたえ、局所スパイン活動の信号雑音比を調節することを紹介しました。

九州大学の伊藤美菜子氏は、末梢免疫細胞による脳の疾患制御を主題としました。脳梗塞後の免疫応答の話題では、感染症後と同様、自然応答から獲得応答へとという免疫反応が起きていることをマウス研究より紹介。脳梗塞再発時に制御性T細胞(Treg)が再発巣に行き、梗塞体積減少や虚血耐性に関与していることがわかったと報告します。オキシトシンの増加による炎症抑制でも梗塞体積が小さくなることも示唆。自己抗原や誘導因子による脳指向性Tregの誘導や、オキシトシンの増加が治療応用につながりうることを伝えました。また、自閉スペクトラム症(ASD)と免疫細胞の話題では、マウスの発達期にガンマデルタT細胞が脳に入ってセロトニンやドパミンなどを認識し、インターロイキン17Aを産生し、これを興奮性ニューロンが受けとることで自閉症様行動につながるとの見方を示しました。

東京大学の星野歩子氏は、細胞外小胞エクソソームの解析によるASDの病態解明を主題としました。細胞から産生される細胞外小胞のエクソソームが疾患バイオマーカーになることを説明。その上で、ヒト血漿由来エクソソームを解析した結果、定型発達児とASD児とで異なるタンパク質シグネチャーが見出されたことを紹介しました。また、ASDモデルマウスの社会性行動が、野生型マウス骨髄由来エクソソームの投与により変化することを紹介。



質疑応答

日時／2025年7月29日(火)10:30～16:20
開催形式／Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター／
小泉修一氏 山梨大学・医学部長、同大学院・医学域長、
同大学院総合研究部医学域 薬理学講座 教授
和氣弘明氏 名古屋大学大学院医学研究科
機能形態学講座 分子細胞学 教授

Program

- 病態におけるグリア細胞の変容
名古屋大学大学院医学研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授 和氣弘明氏
- 末梢免疫細胞による脳の疾患制御
九州大学 生体防御医学研究所 アレルギー・防御学分野 准教授 伊藤美菜子氏
- エクソソーム解析から目指す、自閉スペクトラム症の新たな病態解明
東京大学 先端科学技術研究センター 細胞連関医学分野 教授 星野歩子氏
- 認知症病態を司るミクログリアの可視化と制御
(国研)量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究センター
センター長、大阪公立大学大学院医学研究科 病因診断科学 教授 樋口真人氏
- 脳神経回路の構造改変とグリア機能
東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学分野 教授、
理化学研究所 脳神経科学研究センター センター長 岡部繁男氏
- グリア細胞置換による脳機能制御
山梨大学・医学部長、同大学院・医学域長、
同大学院総合研究部医学域 薬理学講座 教授 小泉修一氏

●交流会

この投与で父性由来重複(patDp/+)マウスの遺伝子発現が変化することを示しました。ストレスに対する研究では、産生されたエクソソームの質変化が顕著だったのは腸であると伝え、エクソソームを介した脳-腸連関の解明などを今後の課題に挙げました。

ミクログリアの可視化と制御 アストロサイトの貪食性にも注目

後半3題の座長を和氣氏がつとめました。

量子科学技術研究開発機構の樋口真人氏はミクログリアの可視化と制御に光を当てます。中高年以降の認知症危険因子の共通背景として、炎症と細胞老化の連環であるセノインフラメーションが各臓器で生じ、臓器間で波及することを指摘。脳内セノインフラメーションの把握に、病的タンパクの沈着、神経炎症、脳内老化物質の「三つ巴」をイメージングで捉える必要性を強調し、ミクログリアの貪食性と活性酸素産生の制御で、三つ巴を抑止できる見込みを伝えました。そのために病的タンパク質が細胞老化随伴分泌現象(SASP)の機構で放出されるかの検証が必要としました。また、陽電子放射断層撮影(PET)を、ミクログリアの変容を制御するための各種の阻害・刺激におけるコンパニオンバイオマーカーとして活用することで、ヒトにおける認知症治療が加速できると述べました。

東京大学／理化学研究所の岡部繁男氏は、脳神経回路の構造改変とグリア機能という演題で登壇し、とくにグリア細胞の一つで、シナプス形成にどう関与するかが焦点となっているアス



コーディネーターの小泉修一氏(左)と和氣弘明氏(右)



伊藤美菜子氏

星野歩子氏

樋口真人氏

岡部繁男氏



講演会後の交流会

トロサイトについて掘りさげました。大脳皮質内での局所的なアストロサイトによる神経回路機能制御を同細胞の脳移植技術により解析する研究手法を提示。その上で、貪食に関与するMEGF10とMERTKという二つの重要な受容体を欠くアストロサイト領域で樹状突起スパイン密度が上昇した研究結果を紹介し、アストロサイトがシナプスを貪食していることを示唆しました。アストロサイトによる局所的なシナプス密度の調整は、神経回路の機能調節に関与しているのだらうとまとめました。

小泉氏は講演ではグリア細胞置換による脳機能制御を主題としました。グリア線維性酸性蛋白(GFAP)の変異が病因のアレキサンダー病を例に挙げ、GFAP変異がアストロサイトを貪食性に変化させ、ミエリンを貪食することで白質障害を引き起こすことを紹介。これに対し、ミクログリアのリセット(改変)つまり自己再生による置換で病態改善が認められたことから、脳疾患の新しい治療戦略になりうると述べました。さらに、ミクログリアリセットと経鼻移植法を組み合わせることで、ミクログリアを簡便、安全、非侵襲的に移植することができ、ヒト細胞で移植が可能であることや、各種改変ミクログリアの移植に応用できることから、波及効果が高いとの見解を示しました。

おわりに、和氣氏が研究領域が活性化している認識を示し、産業界・学術界に協力をよびかけセミナーを締めくくりました。



質疑応答



会場全景

千里ライフサイエンス新適塾

ALS、自殺、アルツハイマー病、小児肝臓病……
各テーマへの取り組みを講演、「脳はおもしろい」は第50回

「難病への挑戦」「脳はおもしろい」「未来創薬への誘い」の3シリーズで講師を迎え、研究の歩みや成果を聴き、問い、語りあう「新適塾」。第50回を迎えた「脳はおもしろい」を含め、2025年5～8月にかけての計4回の内容をお伝えします。いずれの回も千里ライフサイエンスセンタービル内で開催し、オンラインでも配信。講演後の懇親会も実施しました。



講演風景

ALSの分子病態解明に向けて
TDP-43タンパク質の単量体化に着目

山中宏二氏

「難病への挑戦」シリーズでは2025年5月12日(月)名古屋大学の山中宏二氏を千里ライフサイエンスセンタービル内サイエンスホールに迎え、「筋萎縮性側索硬化症(ALS)の分子病態解明に向けて-TDP-43病理の観点から」という題の講演を聞きました。

ALSは、大脳皮質および脊髄運動ニューロンの選択的細胞死をきたす神経変性疾患です。山中氏は、通常は二量体や多量体として存在するTDP-43がALSでは単量体化して細胞質でリン酸化を伴って凝集していること、またN末端変異体でTDP-43の二量体形成能が低下していることを自身の研究成果として紹介。単量体TDP-43を認識する抗体E2G6Gを同定したことも伝えました。これらの機構から単量体TDP-43がスプライシング機能を喪失していることを解明したことも紹介。さらに、RNA代謝異常などの各種ストレスのなか、内在性TDP-43の二量体化が低下し、TDP-43病理形成を促進すると説明し、逆に、TDP-43二量体の維持が治療につながることを示しました。

ALSの分子病態に関連し、小胞体・ミトコンドリア膜間領域(MAM)に着目した研究も紹介。MAMの破綻が、TANK結合キナーゼ(TBK1)の機能喪失を介し、ストレスに対する神経細胞の脆弱性を亢進することを紹介しました。

質疑応答では参加者から、治療応用の期待の程について尋ねる質問があり、山中氏は、進行の抑制が「ベストアウトカム」ではないかとの見解を示しつつ、「歩けない患者を歩けるようにする」可能性にも言及しました。

ゲノムワイド関連解析で
自殺をめぐる原因や傾向を明らかに

菱本明豊氏

「脳はおもしろい」シリーズでは、6月4日(水)神戸大学の菱本明豊氏を迎えました。演題は「なぜ人は自殺するのか？ 自殺の生物学的研究の最前線」です。

菱本氏は、自殺者と健常者のゲノムワイド関連解析(GWAS)により、若年自殺者に関連する遺伝子座の同定や、ポリジェニック解析により世界初となる自殺既遂負因の証明をおこなえたことを紹介。より大規模なGWASで自殺感受性領域を特定したことも報告しました。

ポリジェニックリスクスコアを算出することで、自殺予防につながる個別化医療を実現することを視野に入れていることも説明。精神疾患表現型GWASとの関連性を見たところ、うつ病、双極性障害、統合失調症が遺伝学的に自殺リスクが高く、なかでも自殺既遂者では双極性障害や統合失調症と遺伝的に相関性が高いという傾向を得られたことも伝えました。

最新の研究成果として、自殺者GWASから明らかとなる体細胞モザイク変化についても話題にしました。GWASデータによる体細胞モザイク同定により、自殺者の常染色体・X染色体の体細胞モザイク異常増加を同定できたとのこと。

近年の、エピゲノムに着目した自殺研究の成果も話題にしました。エピジェネティック・クロックを尺度とした研究では、若年自殺者の末梢血の生物学的年齢は、暦上の年齢に比べて異常に老齢化していたことも伝えました。

ムーンショット型研究開発事業「子どもの虐待・抑うつ・自殺ゼロ化社会」プロジェクトにプロジェクトマネージャーとして取り組んでいることにも言及しました。

参加者から、精神疾患のあった自殺者と、問題ないように

2025年5～8月のプログラム

難病への挑戦

第62回(2025.5.12)Hybrid開催

「筋萎縮性側索硬化症(ALS)の分子病態解明に向けて-TDP-43病理の観点から」

▶名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野 教授 山中宏二氏

脳はおもしろい

第49回(2025.6.4)Hybrid開催

「なぜ人は自殺するのか？ 自殺の生物学的研究の最前線」

▶神戸大学大学院 医学研究科 精神医学分野 教授 菱本明豊氏

未来創薬への誘い

第50回(2025.8.22)Hybrid開催

「アルツハイマー病：分子病態から治療薬へ」

▶国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所長 岩坪 威氏

未来創薬への誘い

第70回(2025.6.26)Hybrid開催

「こどもの肝臓病を基点とした創薬研究」

▶東京大学大学院薬学研究科 分子薬物動態学教室 准教授 林 久允氏

暮らしていた自殺者を分けて考えるべきか見解を問われ、菱本氏は、世界の地域ごとに自殺既遂者の精神疾患罹患率や、自殺の要因が異なりうる点を指摘し、「ていねいに分けて研究していかなければなりません」と応じました。

アルツハイマー病治療薬
次なる開発の標的は「無症状期」

岩坪威氏

同シリーズ第50回では、国立精神・神経医療研究センターの岩坪威氏に、アルツハイマー病治療のお話を聞きました。

アルツハイマー病の発症のしくみや、認知症の進行段階の区分、実用化に向けた治療薬や療法の研究の多様ぶりなどを示す岩坪氏。そのうえで、レカネマブやドナネマブなどの抗アミロイドβ抗体薬で知られる免疫療法を話題にします。抗体が、脳でアミロイドに結合して目印をつけると、免疫細胞がアミロイドを除去するといった原理を説明。一方、副作用として、脳血管に溜まったアミロイドに抗体が作用すると血液成分の浸出が生じ、脳浮腫や微小出血を発症するアミロイド関連画像異常(ARIA)が起きうることを指摘。この副作用のバイオマーカーにアポリポ蛋白E(ApoE)があることから米国では投薬前APOE検査が推奨される一方、同検査保険未収載の日本では製販後全例調査やAMEDレジストリ研究で対応している状況を紹介しました。

岩坪氏はレカネマブなどの新規抗体薬を「成功」と表現しつつ、その臨床効果は30%程度にとどまることを指摘。今後、軽度認知障害よりも前段階の「無症状期」を標的とした治療薬が開発の対象になると強調します。コホート試験

「J-TRC」で、脳アミロイドPETの高精度予測により、無症状期や軽度認知障害期の高精度診断が可能になっている状況を提示。将来的な認知症の「超早期治療」実現にも期待を寄せました。

質疑応答では、ドナネマブ臨床試験で対象除外となっていたタウ陰性患者に対する同薬の効果について見解を聞く質問があり、岩坪氏は、当該患者の臨床的進行が遅く、薬効判定に寄与しないことから除外対象となったと経緯を紹介。米国食品医薬品局(FDA)はさまざまな傍証から効果があると認め、日本も使用を認めるに至ったという見方を示しました。

小児肝疾患PFIC2の治療薬創出
研究基盤となるレジストリ研究も

林久允氏

「未来創薬への誘い」シリーズは6月26日(木)、東京大学の林久允氏を迎え、「こどもの肝臓病を基点とした創薬研究」という題で講演していただきました。

林氏は、致死性の小児肝疾患「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型」(PFIC2)の治療薬を創出したことを紹介。既存の尿素サイクル異常症治療薬フェニル酪酸ナトリウムに着目し、臨床試験でPFIC2治療の可能性を世界に先駆けて見出したと振り返ります。しかし、声掛けをした海外製薬企業からは協力を得られず、自身で肝組織評価方法を構築するなど検討を重ね、オールジャパン体制での治験実施にこぎつけたと経緯を紹介します。「薬事承認申請が完了し、保険収載が見込まれる段階にある」と進展状況を述べました。

PFIC2治療薬開発の経験を踏まえ、小児肝疾患の研究基盤として「小児期発症肝疾患レジストリ研究」(CIRCLE)を実施していることも紹介します。シームレスな診断支援システムの提供や、多様な検査のワンストップでの実施などの特長をアピール。デジタル・トランスフォーメーションやデータ品質管理強化で参加登録者数を増やしたことも伝えました。

研究や創薬支援の社会応用に向け、データ収集・管理・運用の強化で、企業側の医薬品開発の負担を軽減できることを強調。創薬投資への環境づくりの重要性を伝えました。希少疾患PFIC1の治療法構築に向けた取り組みも話題にしました。

参加者から、日本の創薬力低下について見解を求められ、林氏は「創薬シーズが乏しいと言われるが、疾患研究を進めれば、新たなシーズ発掘の可能性は広がる」と応じました。

第17回 高校生ライフサイエンスセミナー

「研究者と語ろう」

研究者と触れあう高校生セミナー「研究者と語ろう」を夏休みの時期に開催しています。2025年度は8月8日(金)、大阪大学吹田キャンパスの感染症総合教育研究拠点(CiDER)内で、CiDERと大阪大学免疫学フロンティア研究センター(IFReC)の共催で実施しました。中学生も含む参加者50人が、講師の研究者らと語らい、充実した時を過ごしました。

「CiDER見学会」で
研究施設の雰囲気を感じる

午前中、参加者のうち希望者がキャンパス内のCiDER見学会に臨みました。普段あまり訪れることのない研究所という施設の雰囲気を体感していました。



「CiDER」内を見学し説明を受ける高校生

「難しいがん」と「月の科学」
二人の研究者の話を聴く

午後の研究セミナーでは冒頭、コーディネーター・司会を務めた大阪大学の竹田潔氏より「研究することのおもしろさ、研究者の魅力を知ってもらいたいと思います」と目的説明がありました。

セミナーではまず、大阪大学の小玉美智子氏による「難しいがんに立ち向かう」というテーマの講演がありました。医学、なかでも産婦人科の進路を志望し、国内外で臨床と研究の両方に取り組んできた小玉氏。出身校の理事長だった渡辺和子シスターの著書名「置かれた場所で咲きなさい」を引用し、このことばに自身のキャリアを重ねあわせます。仕事で向き合っている「難しいがん」について、「診断されたとき転移がある」「治療が効きにくい」「再発した」と具体例を挙げ、「患者さんとプロセスを踏みながら治療法を決定していくというのに興味とやりがい」があると伝えます。臨床医かつ研究者として、子宮頸部胃腸腺がんの発症・進行にともなう遺伝子変化を調べるなどして、難しいがんの克服をめざしていることを紹介し、参加者たちに「本当にそうなのかなと疑問をもつ人はこの仕事に向いていると思います。今日の日がみなさんが自身のやりたいことを見つげられるヒントになったらいいなと思います」とメッセージを送りました。

つぎに、おなじく大阪大学の寺田健太郎氏による「月の科学の最前線」というテーマでの講演がありました。高校時代、理科の授業で太陽系の各惑星の軌道周期を縦軸に、太陽からの距離を横軸にとると惑星が一直線に並ぶと知って「美しい」と感動し、研

Program

- 日時／2025年8月8日(金) 11:00～16:30
- 場所／大阪大学吹田キャンパス 感染症総合教育研究拠点(CiDER) 一階大ホール
- 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
- 難しいがんに立ち向かう
大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学教室 教授 小玉美智子氏
- 月の科学の最前線 ～たかが月、されど月～
大阪大学大学院理学研究科 宇宙地球科学専攻 教授 寺田健太郎氏
- ◎高校生と研究者の意見交換会



究者を志したという寺田氏。月の地球への影響を「たかが月、されど月」と表現し、衛星として大きな部類の月の存在によって地球の自転軸が安定しているなどと説明します。「月のうさぎは何歳」という話では、月で採取された白・黒の石を参加者たちに手渡ししながら、ウランと鉛の年代測定法により月の岩石は約30～40億年前に溶岩が固まったものであることなどを紹介。「月に吹く地球からの風」という話では、月探査衛星「かぐや」の観測技術を活用して、太陽風の影響で地球由来の酸素が月まで到達していることを発見した成果をふり返ります。「あすは満月。月を見上げて、あそこまで酸素が行っていると思ってもらったらうれしいです」と参加者たちに伝えました。

「海外に行く意味は……」
研究者たちと交流を深める

休憩後の意見交換会で、参加者たちは研究者に質問し、さらに交流を深めました。

参加者／研究で海外に行くのにはどういう意味がありますか。

寺田氏／「世界観」が変わりましたね。日本での研究とちがいが、ティータイムもあって夕方には帰るのですが、アイデアが豊富に出るというスタイルもあるのだなと思いました。

小玉氏／やりたい研究を充分やることができました。家族で過ごす時間も重視され、夕方に家族でご飯をとる生活が続き、健康的でした。そういうときのほうが思考がなされるかなと思います。



高校生と研究者の意見交換会

学校では使えないものを使い、
わくわくして楽しかった

“見て・触れて・考える”体験型サイエンススクールを夏休み中の8月9日(土)に大阪大学豊中キャンパス・理学部本館D棟3階 D303講義室で行いました。

コーディネーター／山口浩靖先生[大阪大学大学院理学研究科]

●後援／大阪府教育委員会、豊中市・茨木市・真面目市・池田市各教育委員会

午前の学習
10:00-12:00

-196℃に冷やして調べる分子の働き

講師／宮久保圭祐先生[大阪大学ミュージアム・リンクス]



宮久保圭祐先生

水は加熱すると沸騰して水蒸気になり、冷やすと水になります。このような見かけの変化は、「分子」と呼ばれる小さい粒の動き方が変わることによって起こります。

実験では、-196℃の液体窒素で、色々な気体や液体、バラの花やゴムボールなどを冷やしてみて、見ためや硬さがどのように変化するかを観察し、分子の動きの変化を調べてみました。

危険がともなうので、先生の注意をよく聞いてください



小学校の授業では危険で使用できない液体窒素を使った実験に子どもたちは興味津々で、いろいろな変化を体験できてみなさん楽しんでいました。



液体窒素をテーブルに配ります



気体を凍らせると……



バラの花の変化を観察

午後の学習
13:00-15:00

二つの植物をつなげてみよう!

講師／野田口理孝先生[京都大学大学院理学研究科]



野田口理孝先生

午後は、植物を題材にした授業です。植物も私たち人間と同じように、傷つくと、傷を治す力があります。農業では、この傷を治す力を利用して二つの植物を一つにつなげる接木(つぎき)という方法

で植物を育てており、接木の歴史、接木にする利点など農作物の収穫に欠かせないことを学びました。

実験では、二つの植物を実際につなげて、両方の植物らしさを持った接木苗ができるか観察することにしました。つないだ苗木を持ち帰り、その後の経過観察が楽しみな授業となりました。

身の回りには、つぎきの植物がたくさんあります



接木の手本をみせる野田口先生



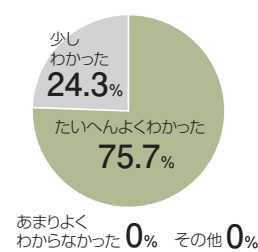
修了証を手渡す山口浩靖先生

終了後、コーディネーターの山口浩靖先生から、修了証が全員に授与されました。子どもたちの暑さに負けない元気な姿が印象的なサイエンススクールとなりました。

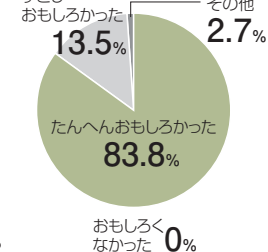
アンケート結果

参加者37名(欠席4名) 応募総数301名
参加保護者34名

説明や内容について



参加した感想



学校の理科の授業と比べて、どんなところがおもしろかったですか?(抜粋)

- 理科の実験といっても、午前と午後でやるのが全く違い、知らないことが多かった。
- こおしたりするの、どうこおかなどでもワクワクして勉強になった。
- 木以外の花でもつぎきできることを知っておどろいた。
- 普段あまり植物にふれることがなかったので、新鮮な経験だった。

おもしろくなかったところは?(抜粋)

- 説明の時間が長かった
- 班交流がなかった
- 自分でするのが難しく上手くいかなかった

その他、要望や意見があれば書いてください(保護者・抜粋)

- 液体窒素の実験では、遠慮する子も多かったため、順番をしきってもらった方がスムーズに実験できたと思います。
- 午後の接木の体験前の講義(30分程)は、昼食後すぐのため眠そうに聞いているお子様が何人もいたように思います。午後はじめの講義は少し短めか、参加型のものの方がよさそうに思った。
- ただただ、こういう機会(有料でも可)を増やしていただければありがたいです。
- 実験時、補助にお一人ずつついてくださったことも保護者として安心できました。

第74回 千里ライフサイエンス技術講習会

「新たな医学・薬学研究を切り拓く小型魚類解析
～動物実験の限界を魚で突破!～」

ゼブラフィッシュなどの魚類モデルを駆使することで、医学・薬学の研究は進展を遂げています。

2025年6月5日(木)と6日(金)に実施の本講習会では、魚の強みを最大限に活かした研究内容を講演。

また、受講者22名に小型魚類を対象とする実技に取り組んでいただきました。

初日は千里ライフサイエンスセンタービル5Fサイエンスホールでの技術講習です。コーディネーターもつとめた大阪大学の石谷太氏が登壇し、ゼブラフィッシュについて細胞イメージングがしやすいなどの特長を示しました。同氏はその後、超速老化魚キリフィッシュを利用した健康寿命制御研究の演題でも講演しました。青山学院大学の平田普三氏は、ゼブラフィッシュを化合物探索や発生毒性試験に利用できることを実験動物保護の現状をまじえて紹介しました。大阪大学の小林剛氏はウイルス研究者の立場から、ゼブラフィッシュをヒト病原ウイルスの増殖に活用できることを伝えました。国立循環器病研究センターの菊地和氏は、透明魚ダニオネラを対象に遺伝子改変などの各種解析ツールを駆使して、生体構造やカルシウム動態などを解析していることを紹介しました。講演者によるパネルディスカッションもおこないました。



石谷太氏



平田普三氏



小林剛氏



菊地和氏



技術講習会全景

日時・会場／6月5日(木) 13:00～16:20(技術講習)
千里ライフサイエンスセンタービル5F サイエンスホール
6月6日(金) 9:30～12:30(実技講習)
大阪大学微生物病研究所 本館4階 石谷研究室・セミナー室

■コーディネーター

石谷 太氏 大阪大学微生物病研究所 生体統御分野 教授

■Program

【6月5日 技術講習】

■ゼブラフィッシュを用いたがん・ヒト疾患研究
大阪大学微生物病研究所 生体統御分野 教授 石谷 太氏

■ゼブラフィッシュを用いた化合物探索と発生毒性試験
青山学院大学 理工学部 化学・生命科学科 教授 平田普三氏

■ゼブラフィッシュを活用したヒト病原ウイルスの増殖—新たな感染モデルの可能性
大阪大学微生物病研究所 ウイルス免疫分野 教授 小林 剛氏

■透明魚ダニオネラを用いた生命科学・基礎医学研究の新展開
国立循環器病研究センター研究所 心臓再生制御部 部長 菊地 和氏

■超速老化魚キリフィッシュを利用した健康寿命制御研究
大阪大学微生物病研究所 生体統御分野 教授 石谷 太氏

●パネルディスカッション(司会:石谷太氏)

◇交流会

【6月6日 実技講習】

■実技講習の説明・オリエンテーション

■遺伝子組換え実験講習

■魚類モデルを用いた実習・施設見学
(ゼブラフィッシュ/キリフィッシュ)

■実技講習の総括

技術指導: 大阪大学微生物病研究所 生体統御分野 助教 阿部耕太氏・橋枝佑紀氏

パネルディスカッションでの
関連な質疑応答

2日目は大阪大学微生物病研究所内での実技講習です。受講者が4グループに分かれ、水槽が多く置かれている石谷氏の研究室において、2種類の小型魚類を用いた実技に臨みました。ターコイズキリフィッシュを対象に、採卵、卵の休眠移行、鱗からのDNA抽出に取り組みました。また、ゼブラフィッシュを対象に、採卵と受精卵へのマイクロインジェクション、そして蛍光実体顕微鏡や共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いたイメージングに取り組みました。ピンセットでの卵の摘み方などをまさに体得している様子でした。



実技講習の様子

千里ライフサイエンスフォーラム Report

様々な分野で活躍する第一線の研究者をお招きし、
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)の方にむけて、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)。

免疫の不思議

第377回・2025年4月

(公財)千里ライフサイエンス振興財団
理事長 審良静男氏



あらゆる生物は、絶えず病原体の侵入の脅威に曝されています。この防御に哺乳動物は二つのタイプの免疫システムを持っています。一つが自然免疫で、体内に侵入してきた病原体を食し消化する役割を持ちます。もう一つは獲得免疫で、T細胞やB細胞が関与し無限の特異性を持った受容体であらゆる抗原を認識します。自然免疫は、従来まで非特異的と考えられ、哺乳動物においては獲得免疫の成立までの一時しのぎと考えられてきましたが、最近、自然免疫も病原体を特異的に認識すること、さらに自然免疫の活性化が獲得免疫の誘導に必須であることが明らかになりました。このため、従来の免疫理論の大幅な修正が迫られるようになり、感染症に対する考え方も大きく変化しています。ご講演では、最新の話題と動向を一般の方にもわかりやすくお話しいただきました。

錯覚の科学：脳のメカニズムから
アート・スポーツ・テクノロジーの応用まで

第378回・2025年5月

NTT株式会社 コミュニケーション科学基礎研究所
フェロー 柏野牧夫氏



錯覚というのは、目や耳といった感覚器に入力される情報(感覚情報)と、知覚される内容とがずれていることです。騙し絵などの視覚の錯覚がよく知られていますが、聴覚、触覚、味覚、嗅覚など、どの感覚にも錯覚があります。錯覚は、特殊な場合にのみ起こる例外的なものではなく、それと気づかなくても日常生活のいたるところにあります。むしろ、錯覚でない知覚はないと言っても過言ではなく、単なる間違いではなく、錯覚があるからこそうまく暮らせるという側面もあります。また、絵画や音楽、スポーツ、料理などでも、錯覚が重要な役割を果たしています。さらに、情報技術の中でもひろく利用されています。

ご講演では、Webサイトで体験できるものや現実世界の錯覚を紹介され、その背後にある知覚を生み出す脳のメカニズムを解説されました。錯覚の不思議な体験に聴講者は、熱心に聞き入っていました。

庶民の信仰 微笑みの円空仏

第379回・2025年6月

円空学会 理事長
全国木喰研究会 顧問 小島梯次氏



円空は、江戸時代に膨大な数の神仏像を彫り遺しました。庶民の中で布教し造像した円空の神仏像が、庶民生活の中へ溶け込んでいきました。円空仏は多くの場所で子どもたちの遊び相手であり、集落全員で味噌造りをする小祠堂のご本尊であったりしました。自然と共生し、子どもと遊び、味噌の匂いのする神仏像のぬくもりが必要だったのではないかと、そしてそれをもっとよく顕現しているのが円空仏といえます。



レプリカを手に講演する小島氏

ご講演では、円空仏のレプリカをお持ちいただき、スライドでは年表とともに全国各地の円空仏を紹介され、威厳に満ちた中にも笑みを浮かべている表情豊かな仏像の世界をお話されました。

「折紙」が導く
医学×工学イノベーション

第380回・2025年7月

北海道大学大学院教育推進機構
准教授 繁富(栗林)香織氏



日本人にとって幼少期から親しんできた折り紙は、多くの分野で顕著な発展を遂げ、「ORIGAMI」として世界共通の文化として広まっています。ご講演では自然界の折りたたみ技術を応用した宇宙展開可能なソーラーパネルの開発、折り紙の折りたたみパターンを活用した医療機器「折り紙ステントグラフト」の開発、さらに半導体加工技術を用いて細胞と再生医療・不妊治療への応用についてスライドをまじえながら、わかりやすく解説されました。また、英国と日本における大学発のベンチャー企業の設立と社会実装を目指す取り組みにもふれられました。



「ミウラ折り」の見本

最後に、参考として配布された「ミウラ折り」の見本を実際に折って体験してもらいました。折り紙の新たな展開を体験できる講演会となりました。

年会費が無料になりました！

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」は、より多くの方にご参加していただけますよう2025年度より年会費を無料にし、内容もパワーアップいたしました。



2025年10月懇親会の様子

知的好奇心を満たし相互の交流を深めて頂けるよう、毎月1回（18:00～19:00、ただし8月は休会）、ライフサイエンス分野に限らず、各方面から第一線の研究者をお招きして1時間の講演（録画配信も実施）に、年2回（4月と10月）は、講師を囲んだの立食パーティー形式の懇親会を開催しています。

会員特典

- 千里ライフサイエンスフォーラムのご案内の送付（年間11回、8月は休会）
- 会報誌「千里ライフサイエンス振興財団ニュース」（年間3回・最新号を送付）
- 4月と10月のフォーラム後に開催する懇親会の参加。（懇親会の参加費は1回あたり2,000円）
- フォーラムの録画配信を期間限定で視聴。（フォーラム開催後、準備ができれば約2週間程度）

申込先

入会を希望される方は、下記財団アドレス、またはQRコードから氏名、メールアドレス、〒住所、勤務先、電話番号をご連絡ください。



<https://www.senri-life.or.jp/scienceclub/>

千里ライフサイエンスフォーラム

配信対象／会員の方は、約2週間配信予定。会員以外の方は、3日間限定です。

11月フォーラム

「続 ことばの力ー人生後半にこそ読みたい秀歌ー」

日時／2025年11月17日(月) 18:00～19:00

講師／JT生命誌研究館 館長
京都大学 名誉教授
京都産業大学 名誉教授

永田和宏氏

開催形式／会場開催＋録画配信

配信日／2025年11月末頃に予定

配信準備が整い次第、ご案内いたします。

12月フォーラム

「地域の光を灯す、温故知新のリゾート戦略」

日時／2025年12月11日(木) 18:00～19:00

講師／株式会社温故知新 代表取締役

松山知樹氏

開催形式／会場開催＋録画配信

配信日／2025年12月末頃に予定

配信準備が整い次第、ご案内いたします。

1月フォーラム

「iPS細胞、オルガノイド、臓器チップを用いた感染症創薬研究」

日時／2026年1月8日(木) 18:00～19:00

講師／東京科学大学総合研究院 難治疾患研究所
人体模倣システム学分野 教授

高山和雄氏

開催形式／会場開催＋録画配信

配信日／2026年1月末頃に予定

配信準備が整い次第、ご案内いたします。

2月フォーラム

「生成AIの発展と社会変革」

日時／2026年2月19日(木) 18:00～19:00

講師／大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構
国立情報学研究所 所長
京都大学 特定教授

黒橋禎夫 氏

開催形式／会場開催＋録画配信

配信日／2026年2月末頃に予定

配信準備が整い次第、ご案内いたします。

3月フォーラム

「月の科学の最前線」(仮題)

日時／2026年3月11日(水) 18:00～19:15

講師／大阪大学大学院理学研究科
宇宙地球科学専攻 教授

寺田健太郎氏

開催形式／会場開催＋録画配信

配信日／2026年3月末頃に予定

配信準備が整い次第、ご案内いたします。

4月フォーラム

「サブカルから読み解く生物多様性」

日時／2026年4月22日(水) 18:00～19:00

※終了後、19:00～20:00に千里ライフサイエンスクラブ会員
限定の懇親会実施(会員のみ参加可)

講師／国立環境研究所 生態リスク評価・対策研究室
特命研究員

五箇公一氏

開催形式／会場開催＋録画配信

配信日／2026年5月中旬頃に予定

配信準備が整い次第、ご案内いたします。



詳細・問い合わせ先：Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002

千里ライフサイエンスセミナー X4

「躍動する中分子創薬：現状と今後の展望」

中分子医薬品は、分子量500程度以下の低分子医薬品と抗体医薬品に代表される分子量10万以上の高分子医薬品の間に位置付けられる医薬品である。その多くは細胞内の標的を狙える、標的特異性が高い、化学合成で比較的安価に製造可能といった特徴があり、低分子医薬品と高分子医薬品のメリットを併せ持つ次世代の医薬品として期待されている。本セミナーでは、国内で開発される中分子医薬モダリティとして、核酸医薬品、環状ペプチド医薬品、ペプチド医薬品、VHH抗体医薬品、ならびに、中分子医薬品の特徴を一部有するタンパク質分解医薬品を取り上げ、研究開発の現状と今後の展開について紹介する。

日時／2025年11月19日(水) 10:20～16:50

開催形式／Hybrid開催(会場開催＋Web配信)

無料 | 会場 160名
Web500名

コーディネーター／

大阪大学共創機構 特任教授
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

坂田恒昭氏
井上貴雄氏

●核酸医薬の臨床開発動向と安全性確保に向けた取り組み

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

井上貴雄氏

●人工核酸技術を基盤とした難治性神経疾患に対するアンチセンス医薬創薬

ルグサナバイオテック株式会社 代表取締役社長

佐藤秀昭氏

●タンパク質分解医薬品PROTACとMolecular Glue

東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座 特任教授

内藤幹彦氏

●標的タンパク質分解誘導を基盤にした薬剤開発

アステラス製薬株式会社 オンコロジーリサーチ

エンジニアードスモールモレキュールズ 主管研究員

吉成友博氏
小嶋哲郎氏

●Drug-likeライブラリーによる細胞内タフターゲットを狙う中分子創薬

中外製薬株式会社 研究本部 シニアフェロー

小嶋哲郎氏

●ペプチドエピーブワクチンの開発

大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学寄附講座 教授

中神啓徳氏

●組織移行性抗体AccumBody®を用いたDDSによる高機能性医薬品

鹿児島大学大学院理工学研究科 理学専攻化学プログラム 教授

伊東祐二氏

●ナノゾラの研究開発と構造的特徴

大正製薬株式会社 研究本部 医薬研究センター
構造生物学研究室 副室長

黒川智文氏

■交流会(現地会場で予定)

詳細・申込先：

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
<https://www.senri-life.or.jp/event/2490/>



千里ライフサイエンス新適塾

難病への挑戦〈第64回〉

「核酸高次構造の解析から見えてきた 新たな生命機能と神経難病への臨床応用」

日時／2025年11月26日(水) 18:00～19:15(終了後、懇親会)

講師／熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門
ゲノム神経学分野 教授

塩田倫史氏

開催形式／会場開催およびWeb配信

詳細・申込先：

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
<https://www.senri-life.or.jp/event/3962/>



千里ライフサイエンスセミナー X5

「生命科学の未来を拓く クライオ電子顕微鏡のフロンティア」

日時／2026年1月21日(水) 10:30～16:35

開催形式／Hybrid開催(会場開催＋Web配信)

無料 | 会場 160名
Web500名

コーディネーター／

大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授
大阪大学蛋白質研究所 教授

難波啓一氏
加藤貴之氏

●生命の基盤を可視化して医学・創薬に貢献するクライオ電子顕微鏡

大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授

難波啓一氏

●クライオ電子線トモグラフィーによる上皮構造

東京大学大学院医学系研究科 教授

吉川雅英氏

●クライオ電子顕微鏡で多様な組織を解剖する

山梨大学大学院総合研究部 医学域基礎医学系 教授

小田賢幸氏

●創薬・医学研究に資する膜タンパク質の構造研究

京都大学大学院生命科学研究所 教授

岩田 想氏

●第一三共の創薬におけるクライオ電子顕微鏡の活用

第一三共株式会社 研究開発本部 プリンシパルサイエンティスト

石井亮平氏

●大塚製薬におけるクライオ電子顕微鏡が加速する創薬研究

大塚製薬株式会社 大阪創薬研究センター 室長

宮崎直幸氏

●データから見るクライオ電子顕微鏡の現状

大阪大学蛋白質研究所 教授

加藤貴之氏

■交流会(現地会場で予定)

詳細・申込先：

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
<https://www.senri-life.or.jp/event/4111/>



千里ライフサイエンス国際シンポジウム X6

「International Symposium on Advanced Immunology 2026」

日時／2026年2月5日(木) 10:30～16:30

2月6日(金) 10:00～16:30

開催形式／会場開催のみ、英語(通訳はありません)

※1日目終了後、懇親会を予定しております。

コーディネーター／

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 拠点長・教授

審良静男氏
竹田 潔氏

Speakers

Christophe Benoist (Harvard University)
James Di Santo (Institut Pasteur, France)
Tadamitsu Kishimoto (The University of Osaka)
Diane Mathis (Harvard University)
Miriam Merad (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA)
Kenneth Murphy (Washington University in St. Louis)
Fiona Powrie (University of Oxford)
Shimon Sakaguchi (The University of Osaka)
Kiyoshi Takeda (The University of Osaka)
Hiutung Chu (University of California San Diego)
Ryuya Edahiro (The University of Osaka)
Caterina Faliti (Emory University School of Medicine)
Shunsuke Mori (The University of Osaka)
Kazuki Nagashima (Harvard University)
Akiko Oguchi (RIKEN/ Kyoto University)

詳細・申込先：

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002
https://www.senri-life.or.jp/event/3821



誰に向けて論文を書くのか？

大阪大学大学院 生命機能研究科 ナノ生体科学講座 1分子生物学研究室 教授 上田昌宏 氏

比較的少人数で開催される専門性の高い国際会議に出席すると、そこに最良の読者や査読者が集まっているのを感じる。発表では詳細に触れなかった点について、先行論文を深く読み込んだ若い研究者から鋭い質問を受け、会議の合間に一連の研究の根底にあるアイデアや方向性を議論する。生きものと直接的に向き合う感覚を共有したその研究者がご自身の研究や試行錯誤を語り始める瞬間は、論文を書く喜びを実感する場面のひとつである。また読者として、データや文章の一文一文が徹底的に吟味され、厳密な論理構造のもとに生きものへの洞察が込められた論文を読むと、内容に感銘を受けるだけでなく、著者への敬意が自然と湧く。細部まで丁寧に読み込むことで初めて気づく発見があり、要約では省略されるようなコメントに深く影響を受けた経験もある。そうした論文を書きたいという思いが、研究者の道を選んだ理由のひとつにもなった。論文には、国境や時代を超えて伝わる普遍的な価値があると実感する。

「誰に向けて論文を書くのか？」という問いに対し、これまでは学術コミュニティの研究者や専門家が主な読者だったが、今後はAIという新たな読者が加わるだろう。専門分野に限っても、次々と発表される論文の膨大な量に圧倒され、ひとりの研究者として把握できる範囲は限られる。実際、要約のみで済ませてしまうことも多い。論文は世界や自然を理解しようとする人類の営みの最良の情報源であ



xAIのGrokが描いた論文執筆のイメージ図

り、これまでその最良の読者は他の研究者だったが、今後はAIが新たな読者として次の科学を生み出す主役となるのかもしれない。AI時代において、どのような論文を書くべきか？論文がAIの学習データとして活用される未来では、機械可読性が重視され、計測のメタデータや定量データの完全な記載が求められるだろう。自然言語の曖昧さを減らし、文章はより形式化・標準化される。ヒト研究者による解釈はバイアスがかかったものとして、むしろ不要とされる可能性もある。論文に限らず、科学のあり方そのものが大きく変わる転換点に我々は立っているのかもしれない。



上田昌宏 氏

1989年 大阪大学理学部生物学科卒業
1995年 大阪大学大学院理学研究科生理学専攻博士課程修了 博士(理学)
1996年 日本学術振興会 海外特別研究員 ドイツ・ミュンヘン大学
2000年 JST さきがけ専任研究者(認識と形成領域)
2006年 大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授
2011年 理化学研究所生命システム研究センター(QBIC)グループディレクター、
のち、生命機能科学研究センター(BDR)チームリーダー(2025年まで)
2012年 大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 教授
2016年 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

専門分野／生物物理学、細胞生物学

今回は
大阪大学 副学長／
大学院理学研究科
物理学教室
教授
豊田岐聡氏へ
バトンタッチします