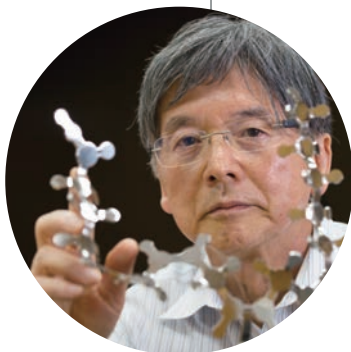


対談

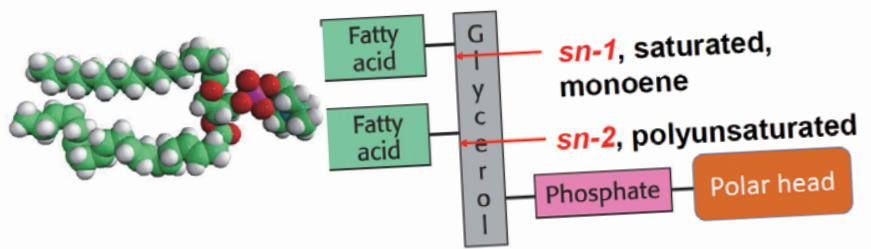
生命に不可欠な
膜をつくっているのは脂質。
生命の誕生と、その質を決める
存在だと思っています。



東京大学 名誉教授
国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長
微生物化学研究会 常務理事 微生物化学研究所長
清水孝雄 氏

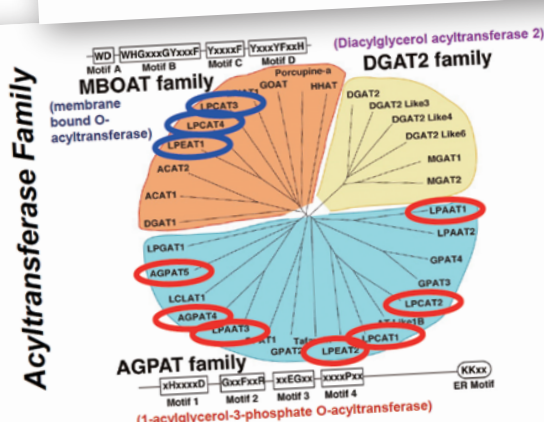
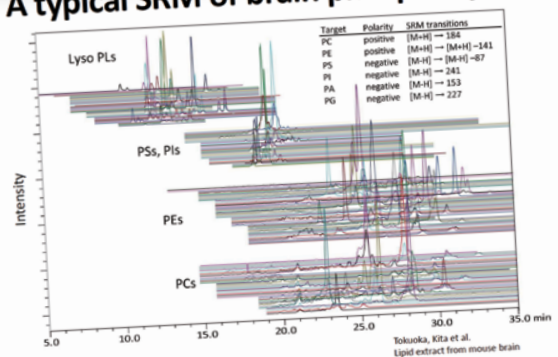
公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
審良静男 理事長

Fatty acyl diversity and asymmetry of glycerophospholipids



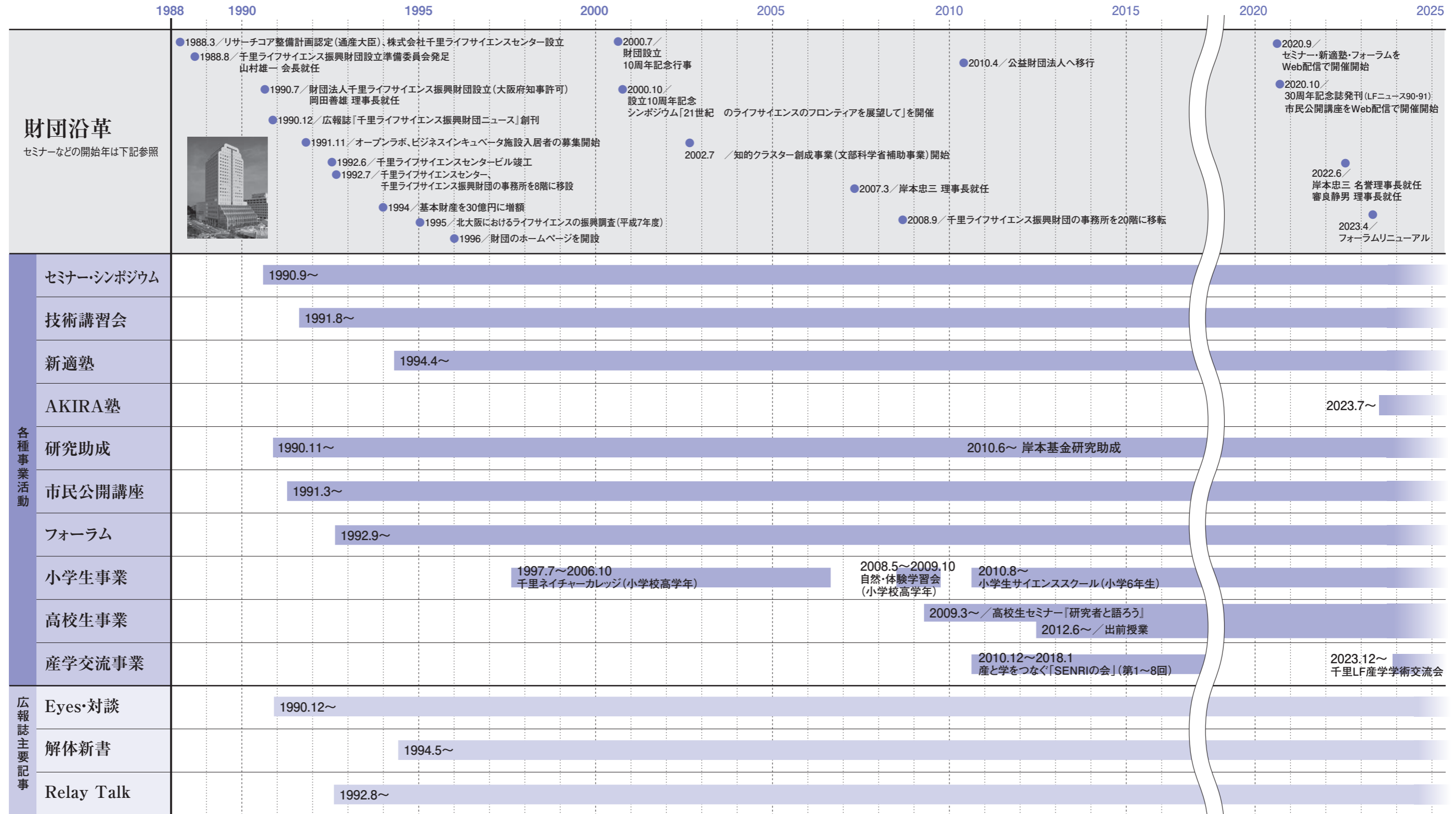
- How? Biochemical mechanisms
- So what? Biological consequence

A typical SRM of brain phospholipids



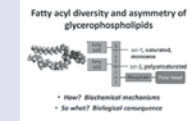
(公財)千里ライフサイエンス振興財団の歩み—事業 活動&広報誌主要記事

当財団は、故山村雄一氏(元大阪大学総長)の「大阪北部地域を生命科学のメッカにしたい」という構想に基づき設立され、以来、各種事業を展開してきました。今後ともあたたかいご支援をよろしくお願いいたします。

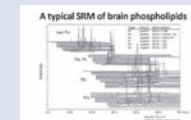


【表紙図版】

東京大学 名誉教授
国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長
微生物化学研究会 常務理事 微生物化学研究所長
清水孝雄氏提供



【上図】
リン脂質膜の非対称性と多様性
L. Stryerを改変



【中図】
開発したリビドミクス手法による
主要リン脂質の測定データ
(LC-MSIによる)



【下図】
膜リン脂質多様性を形成する
遺伝子群
○で囲んだのが清水のグループで
単離した酵素

【表紙写真】大西成明氏撮影

CONTENTS

1 (公財)千里ライフサイエンス振興財団の歩み—
事業活動&広報誌主要記事

3 EYES
脂質は生命活動や生理機能にかかわる「生命の源」
生理活性脂質のはたらきとつくられ方を解明

5 LF対談
東京大学 名誉教授
国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長
微生物化学研究会 常務理事 微生物化学研究所長
清水孝雄氏 / 審良静男 理事長
生命に不可欠な膜をつくっているのは脂質。
生命の誕生と、その質を決める存在だと思っています。

9 “解体新書” Report
生命科学のフロンティア 86
DNAで作った世界最小のバネで生命の謎にせまる

12 LFAKIRA塾
「成功の裏の苦労」聞く新企画スタート
アポトーシス研究の長田重一氏を迎えて

13 LFセミナー
「相分離がもたらす医療・創薬の新展開」

15 発達障害の病態解明へ：
基礎と臨床をつなぐ研究最前線

17 LF新選塾
老化細胞とがん、睡眠と覚醒、温度感受性、転写後調節…
研究者と参加者がホッと話題を語りあう

19 LF高校生セミナー
「研究者と語る」

20 LF小学生サイエンススクール
全く知らないことが知れて嬉しかったし楽しかった

21 ・技術講習会 ・フォーラムレポート

22 Information Box
・千里ライフサイエンスクラブ 会員募集 ・予定行事

Relay Talk
京都大学大学院理学研究科
生物科学専攻 動物学教室 教授 高橋淑子氏

脂質は生命活動や生理機能にかかわる「生命の源」 生理活性脂質のはたらきとつくられ方を解明

数多くの酵素や受容体を同定 根源的な非対称性や多様性の謎に迫る

脂質は、タンパク質や糖質とともに生体をつくる大切な物質群です。水に溶けず、エーテルやベンゼンなどの非極性溶媒に溶ける細胞内有機物が脂質であるとされます。化学構造的には、長い炭化水素鎖からなる疎水性の非極性基と、エステル基・ヒドロキシ基・糖・リン酸基などからなる親水性の極性基という、二つの部分から成り立っています。この性質を両親媒性と呼びます。

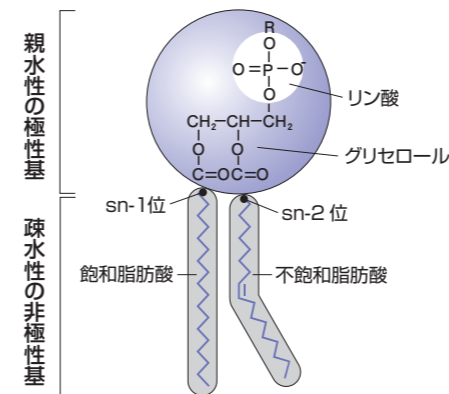
脂質には、エネルギーをつくる栄養素ながら、摂りすぎると肥満や脂質異常症を引き起こすといったイメージがよくもたれます。しかしながら、脂質がもたらすものはそれだけではありません。生体膜を構成したり、タンパク修飾をしたりするほか、免疫、炎症、生体防御、血圧調節、出血凝固、消化管活動、細胞増殖といったじつに多様な作用をもっていることがわかっています。このような生理作用をもつ脂質を「生理活性脂質」あるいは「脂質メディエーター」といいます。たとえば、血管を拡張させる、血圧を低下させる、平滑筋を収縮させるなどののはたらきをするプロスタグランジンや、炎症やアレルギーを媒介するロイコトリエンは、いずれも生理活性脂質です。

脂質を「生命の源」と捉え、さまざまな生理活性脂質のはたらきやつくられ方を長年にわたり研究してきたのが、5ページからの対談に登場する清水孝雄氏です。

生理活性脂質は、細胞の脂質膜から原料となる脂肪酸が切り出されることでつづられます。その切り出す役割をもつのが各種の酵素です。清水氏は、細胞膜をつくるおもな成分であるリン脂質のsn-2位とよばれる部分から多価不飽和脂肪酸のアラキドン酸を切り出す酵素「ホスホリパーゼA2」を解析しました。さらに、遊離したアラキドン酸を代謝して、5-ヒドロペルオキシコサテラエン酸を経て、生理活性脂質のロイコトリエンをもたらす酵素「5-リボキシゲナーゼ」と「ロイコトリエンA4水解酵素」も単離同定しました。これらにより、生理活性脂質の生合成や分解の経路を明らかにしてきました。

また、生理活性脂質が生理活性のはたらきをするときは受容体との結合が必要となります。清水氏は、生理活性脂質のひとつで、血小板の凝集や、白血球の活性化、炎症やアレルギー反応に関与する血小板活性化因子(PAF)の受容体の遺伝子をクローニングしました。これは

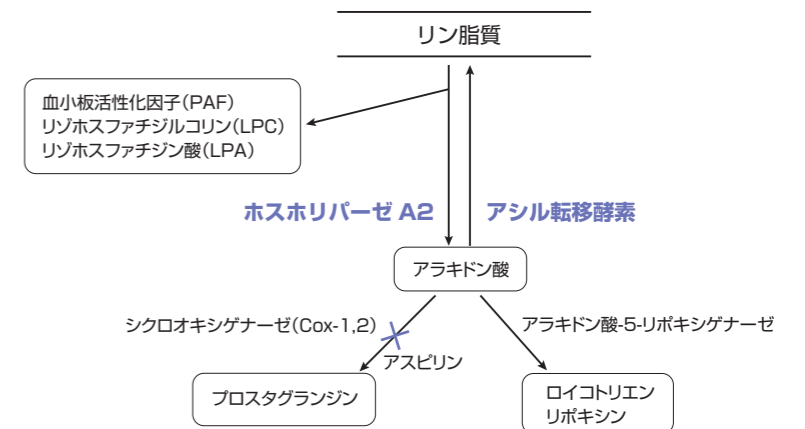
リン脂質構造の多様性



リン脂質の構造。グリセロールを基本骨格とする。sn-1位、sn-2位ともアシル基が結合しているが、1位には飽和脂肪酸のアシル基、2位には不飽和脂肪酸のアシル基が位置する。

生理活性脂質が細胞膜受容体を持つという世界初の報告となりました。さらに、おなじくロイコトリエンや、リゾホスファチジン酸(LPA)の受容体の遺伝子もクローニングし、これらの遺伝子改変マウスを作りました。生理活性脂質のはたらきを明らかにしたことは、気管支喘息などの生理活性脂質が関与する病気の治療薬開発を進めることにもつながっています。

生理活性脂質をつくる鍵の酵素ホスホリパーゼA2



ホスホリパーゼA2(PLA2)は、細胞の脂質膜から、プロスタグランジン、ロイコトリエン、リボキシニンといった生理活性脂質の原料となる脂肪酸のアラキドン酸を切り出す酵素。アシル転移酵素は、アラキドン酸をリン脂質に取り込む酵素。

さらに清水氏は、生体膜の主要成分であるリン脂質に着目。その構造の非対称性や、種類の多様性がどうして起きるのかという根源的な疑問の解明をめざし、研究を進めています。この研究において、活性型脂肪酸(アシルCoA)をリプリン脂質のOH基に結合させる一連の酵素群「アシル転位酵素」ファミリーの10の遺伝子を単離しました。近年の脂質研究のBreakthrough的

研究(B. Antony)と評価されています。これらの清水氏の業績はいずれも、脂質から生命現象を解読するための重要な知見をもたらすものです。また、病気のメカニズム解明や治療法開発にも貢献するものでもあります。次ページからの対談記事で「生命の源」を研究する清水氏の、飽くなき挑戦の歩みをぜひ追いかけてみてください。

生命に不可欠な膜をつくっているのは 脂質。 生命の誕生と、その質を決める存在だと 思っています。

「生化学を勉強しないと」 臨床医から基礎研究者へ

審良 ● 記念すべき『LFニュース』第100号に、清水孝雄先生をお迎えできたことをうれしく思っています。先生とは2003年、武田医学賞をともに受賞したとき初めてお目にかかりました。

清水 ● そうでしたね、光栄です。

審良 ● 先生が大学で医学部に進まれた理由はこういったものでしたか。

清水 ● 中学生の頃から小説をよく読み、文を書くのも好きだったので文系に行こうかと思っていたのですが、高校2年のとき職業体験で東京の下町の病院を訪れました。医師や看護師が地域の衛生のため、消毒薬に使われていたクレゾールを背負って家々をめぐる姿を目にしました。それが診察室で大きな椅子に座って患者を待っている医師の古いイメージと違い、印象深く、憧れをもち、医学を志すようになりました。人間と科学を結ぶ学問だと思って。

審良 ● 東京大学医学部に1966年に入学され、その後「東大紛争」に遭われたと聞きます。その期間、先生はどうされていたのですか。

清水 ● 週に一度、クラスで討論会をしたり、自主ゼミで生化学の教科書を読んだり、宇井純さんの公害原論など勉強しました。アテネフランセにも通いました。

審良 ● 授業が再開して、先生は「フリークォーター制」というしくみを大学に提案されたと聞きます。

清水 ● はい。1年のうち3か月は学生が希望の実習や研修を受けられるようにするというものです。自分たちで時間を使うこ

とに慣れていたこともあり提案しました。

審良 ● 僕が大阪大学医学部に入学したころ、阪大でもいまも続いている似た制度がありました。「基礎医学講座配属」と言い、3年生になると好きな基礎医学講座で自主的な研究をして過ごすのです。偶然か、東大の制度とおなじころ始まりました。

清水 ● 教員も学生も、それまでの決まりきった授業のやり方に、まずいのではと思うようになった時期だったのかもしれないね。

審良 ● その後、清水先生は内科医になられたあと、基礎研究の道に進まれました。どういう経緯でしたか。

清水 ● 医師になりたいという思いは当時もあり、呼吸器に興味を持ち、内科に進みました。医学部第三内科です。その後、患者さんを診ているなかで、「いい内科医になるには生化学を勉強しないと」思うようになりました。ちょうど、アンジオテンシン変換酵素が発見され、肺で作用することがわかった時期で、「いいタイミングだ。生化学を勉強するなら京大か阪大に行こう」となりました。

審良 ● 清水先生も第三内科。僕も阪大の第三内科。「3」のつくところでは臨床医にならず基礎研究者になる人が多いみたいですね(笑)。「1」や「2」でないからか。

清水 ● ほんとですね(笑)。「3」は垂流内科なんです。それで、京大の早石修先生と、阪大の佐藤了先生の研究室に「生化学を勉強したいので採っていただけないか」と手紙を出しました。早くお返事をいただいたのが早石先生で、早石研究室にお邪魔することになったのです。しばらく臨床と基礎と両方していましたが、結局、基礎の研究に進みました。

生理活性脂質をめぐる 酵素・受容体を解明

審良 ● 先生の代名詞である「脂質」の分野に、どのように入っていかれたのでしょうか。

清水 ● 早石研究室ではじめ2年間は脂質でなく、アミノ酸の一つ、トリプトファンの代謝を研究しIDO1を初めて単離しました。でも、研究室では2年間ひとつのテーマに取り組んだら、異なるテーマに変えるという方針があり、そこで生理活性脂質のプロスタグランジンに対象を変えたのです。

審良 ● それから今日までずっと脂質の研究が続くわけですね。先生はスウェーデンのカロリンスカ研究所に留学されました。

清水 ● はい。1982年、ベンクト・サムエルソン先生の研究室に入りました。ちょうど彼が同年、プロスタグランジンの発見と研究でノーベル生理学・医学賞を受賞されて。私はなにも貢献しませんでした。

審良 ● パーティーには参加できた。

清水 ● はい(笑)。

審良 ● サムエルソン先生の研究室で、清水先生はなにを研究されたのですか。

清水 ● 生理活性脂質のロイコトリエンB4が、多価不飽和脂肪酸のアラキドン酸からどのようにつくられるかが私のテーマでした。

まず、アラキドン酸が、5-リポキシゲナーゼという酵素により、5-ヒドロペルオキシコサテトラエン酸となつてから、ロイコトリエンA4という脂質がつくられることを、1984年にジャガイモの持つ酵素で示しました。つまり二段階の反応です。ところが翌年、製薬企業のアボット研究所から「シミズの論文は哺乳類では追試ができない」との旨の論文が出されたのです。曰く、二段

階の反応が起きず、生成されるのは5-ヒドロペルオキシコサテトラエン酸のみだと。これには落ち込みましたが、帰国後、当時徳島大学におられた山本尚三先生、カリンスカ研究所にいたキャロル・ロウザー、それに東大でポストを得られた私がそれぞれ、独立してアラキドン酸-5-リポキシゲナーゼが二段階の反応を触媒することを証明し、アボット研究所の見解はまちがいであったことを実証しました。どうやら彼らは、活性の弱さから二段階目の反応を見られなかったようです。

さらに研究を進めると、ロイコトリエンA4に対し、ロイコトリエンA4水解酵素という酵素が作用して水酸基がつき、ロイコトリエンB4になることを解明できました。サムエルソン研究室時代からの宿題を果たせたわけです。その後、ロイコトリエンB4で知られていた白血球を遊走させる機能をめぐって、鍵となる二つの受容体を見つけ、1997年と2000年に発表しました。

審良 ● もうひとつ、清水先生の研究成果

でとても話題になったのが、別の生理活性脂質である血小板活性化因子(PAF)の受容体を発見されたことです。1991年でしたか。

清水 ● はい。もともとロイコトリエンの受容体をクローニングしようとしていたのですが、最初に見つけたのはPAFの受容体でした。話題になったのは、脂質の受容体もペプチドなどの水溶性分子が結合する受容体とおなじように、7回膜貫通型であることを示せたからだと思います。この研究では、早石研究室時代に先輩だった中西重忠先生が当時おられた京都大学の研究室に1週間ほど滞在し、アフリカツメガエルの卵母細胞で候補遺伝子をはたらかせ、細胞膜上に受容体を発現させる方法を教わるなどしました。

その後、ロイコトリエン受容体や、別の生理活性脂質であるリゾホスファチジン酸の受容体も同定することができました。

審良 ● 受容体の研究と並行して清水先生は、脂質膜から生理活性脂質の原料となる脂肪酸を切り出す酵素にも興味をもたれたのですよね。ホスホリパーゼA2という。

清水 ● ええ。プロスタグランジン、ロイコトリエン、PAFなどを研究していると、興味がだんだん上流に移っていきまして……。これらの生理活性脂質は、細胞の脂質

膜のリン脂質に対し、酵素のホスホリパーゼA2が加水分解のはたらきをすることでつくられます。研究で、ホスホリパーゼA2の一種である細胞質型ホスホリパーゼA2(cPLA2)をマウスで欠損させると、気管支喘息や急性呼吸窮迫症候群の軽減、プレオマイシン肺線維症の緩和、血栓塞栓症による死亡率の削減などなど、たくさんの表現型が現れました。この酵素を阻害するしくみを活かせば優れた薬ができるのではと考え、製薬企業と協力したのですが、第三相臨床試験まで行って中止になるなど、残念ながらまだ成果は出ていません。当時、吸入ステロイドや抗体医薬の進展など、タイミングのむずかしさもありますね。

リン脂質をめぐる 非対称性と多様性の謎を探究

審良 ● 東大におられた時期の後半、清水先生はどのようなご研究を……。

清水 ● じつは2003年が、私にとって大きなターニングポイントでした。この年、「ヒトゲノム計画」で遺伝情報の解読完了が宣言されましたが、私は55歳で東大にいられるのはあと10年。やるべきことを考えました。そして「どうして細胞膜の主成分

LF 対談

東京大学 名誉教授
国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長
微生物化学研究会 常務理事 微生物化学研究所長
清水孝雄氏

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





しみず たかお
清水孝雄氏

●東京大学 名誉教授 / 国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長
微生物化学研究会 常務理事 微生物化学研究所長

1947年、東京都生まれ。73年東京大学医学部を卒業。79年京都大学医学部助手。82年カロリンスカ研究所客員研究員。84年東京大学医学部助教授。91年同教授。2007年同医学部長・医学系研究科長。11年東京大学理事・副学長。12年国立国際医療研究センタープロジェクト長、東京大学名誉教授。13年国立国際医療研究センター研究科長。17年微生物化学研究会常務理事、22年微生物化学研究所長。専門分野は、生理活性脂質、膜脂質代謝。生理活性脂質の代謝と機能に関する研究の第一人者。細胞機能に必須であるグリセリン脂質膜の多様性や非対称性に注目し、その解明のためアシル転位酵素ファミリーを多数単離。おもな受賞歴は、日本生化学会奨励賞、ドイツ・エルンスト・シェリング賞、日本医学会医学賞(基礎医学)、持田記念学術賞、武田医学賞、上原賞、日本学士院賞、瑞宝中級章、Lifetime achievement award from the Eicosanoid Research Foundation。

であるリン脂質のsn-2位の位置に、多価不飽和脂肪酸のアラキドン酸があるのだらう」との疑問を解明しようと決めたのです。

審良 ●なぜその研究しようとしたのですか。

清水 ●「生物学的な意味があるのではないか」と考えたからです。さきほどお話ししたホスホリパーゼA2の「2」は、「2位の結合を切ること」に由来します。1位にあるのは飽和脂肪酸で、2位にあるのはアラキドン酸などの不飽和脂肪酸。この非対称性は どうしてできるのか。さらに、わざわざ脂肪酸の種類を変えて、千種類以上の膜のリン脂質をつくっている。この多様性には、両親媒性を利用した膜というバリア機能以上の意味があるのでは、と考え、研究に取り組んでいます。

審良 ●膜の構成成分からさまざまな生理活性脂質ができる。たしかに不思議ですね。

清水 ●私が抱いた疑問を解くには、脂質を網羅的に定量できるリピドミクスとよべるようなシステムをつくらなければならないと考えました。幸い、長年お付きあいのあった小野薬品工業と島津製作所に出資していただき、2003年、「リピドミクス寄付講座」を設置することができました。

審良 ●どんな成果を得られましたか。

清水 ●リン脂質や、それからできる生理活性脂質の網羅的解析が可能となりました。また、リン脂質がつくられるときの酵素のはたらきなどの実態を解明することができました。リン脂質がどうできるかは、米国のユージン・ケネディが1956年に報告した「ケネ

ディ経路」と、1958年におなじく米国のウィリアム・ランズが報告した「ランズ回路」という二つの経路で説明されています。ケネディ経路で原始型のリン脂質がつくられ、ランズ回路でリン脂質が成熟し、非対称性を作るといった関係にあります。ところが、これらのしくみにおいて、ランズ回路の酵素の実態はわかっていませんでした。それで、私たちはぜんぶで15個ぐらいある関連酵素のうち、10個ほどの酵素の遺伝子を調べました。初めに同定できたのは「リゾホスファチルコリンアシル転移酵素」(LPCAT)。これは、リプリン脂質のリゾホスファチルコリン(LPC)に対して2位に脂肪酸(アシルCoA)を入れ、リン脂質のホスファチルコリン(PC)をつくる酵素です。

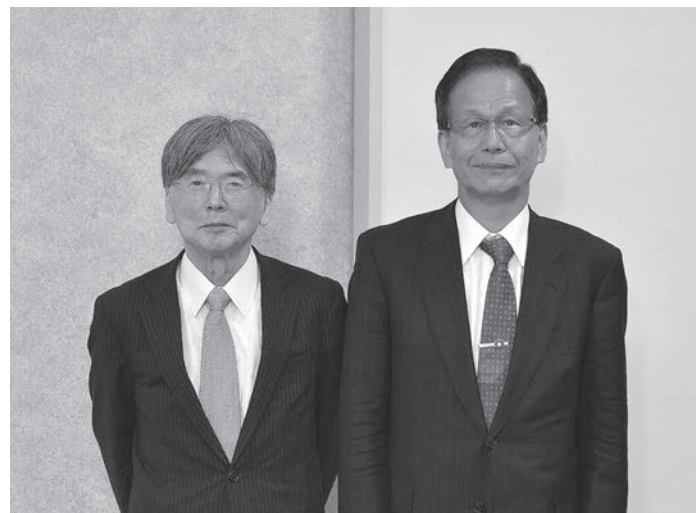
2位に入れる脂肪酸を決める酵素がどのようにLPCATだという場合は、ランズ回路で「1位に飽和脂肪酸が、2位に多価不飽和脂肪酸ができる」と説明されているので、説明どおりといえます。ところが、2位に入れる脂肪酸を決めるのはLPCATだけではありませんでした。研究室の大学院生が取り組んだことですが、LPCATとは別に「リゾホスファチン酸アシル転移酵素」(LPAAT)も2位に入れる脂肪酸を決めていて、こちらのほうは先ほどお話ししたケネディ経路ではたらく酵素です。最初は不思議に思ったのですが、実際、実験をしてみると、たとえば、アラキドン酸が2位に入るのはランズ回路で決まり、別の不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)が2位に入るのはケネディ経路で決まるといった、役割分担が見えてきました。

LPCATについてはその後、類縁体が4個得られたので、最初に同定したものをLPCAT1とよんでいます。新たに同定したLPCAT2については、LPCAT1と48%ホモロジーですが、アセチルCoAを2位に入れて、血小板活性化因子(PAF)をつくるのです。私たちは、先ほどお話ししたようにPAFの受容体を発見できていたので、酵素のほうもねらっていました。偶然、LPCAT1のホモロジーでとれたLPCAT2がそれでした。

この研究は、審良先生との共同研究の成果でもあるのです。

審良 ●ノックアウトマウスを清水先生に提供したのでしたね。

清水 ●はい。審良先生にいただいたノックアウトマウスを使うことで、酵素がToll様受容



体4を介して誘導されると共に、30分ほどでリン酸化され、活性化されるといった経路があることもわかりました。LPCAT2については、これを発現しないようにしたマウスは神経因性疼痛モデルで痛みを感じないことがわかり、鎮痛剤の開発が進むなどしています。

また、LPCAT3については、そのノックアウトマウスが、腸細胞の脂肪変性による栄養失調と低血糖で新生児段階で死ぬことがわかりました。アラキドン酸を含むリン脂質が中性脂肪(トリグリセリド)の輸送とリポタンパクの産生に重要であることがわかったのです。小胞体の膜に中性脂肪が貯まることはわかっていました。その運び込みや引き抜きにマイクロソームトリグリセリド輸送タンパク質(MTP)がはたらくものの、アラキドン酸を含まない膜の場合、中性脂肪が輸送されにくいといったことが、in vitroでわかってきました。

審良 ●ドコサヘキサエン酸(DHA)を対象とした研究もされているのですか。

清水 ●はい。先ほど、LPAATがケネディ経路において、DHAが2位に入るのを決めているという話をしましたが、この経路で本当にDHAが入るのかを確かめようとしたものです。LPAAT1、LPAAT2、LPAAT3など、5種類の酵素を単離したところ、LPAAT3を欠損した雌マウスが不妊になりました。精子が成熟していくとき小管小胞複合体(TBC)という小器官をつくり、精子の不要となった細胞質体を、50nmほど

の径の穴の通過を経て取り除くはたらきをしているのです。おそらく、この小孔の通過にDHAのもつ膜のやわらかさが重要であり、DHAがないと精子の細胞質体が過剰に残り、受精能がなくなるのだらうというのが、私たちの仮説です。おなじようなしくみが網膜や神経細胞でも考えられ、ともにしくみを解明していきたいと考えています。

複雑かつ膨大な研究対象 異分野融合への課題意識も

審良 ●いま清水先生は研究室をもっておられるわけですね。

清水 ●はい。東大を退職したあと、同級生の春日雅人先生にお招きいただき、国立国際医療研究センターに研究室をもつことになりました。実験動物とヒト検体を扱える充実した環境です。それと2022年から、微生物化学研究所で研究所長をつとめさせてもらっています。天然物から新たな生理活性物質や酵素阻害剤を見つけたいと思っています。

審良 ●先生の目から、日本の脂質研究は世界のなかでどんな状況に映りますか。

清水 ●とくに化学関連の分野は伝統的に強みがあります。また、産業競争力強化委員会の報告でも、世界をリードできる分野に脂質が入っています。そういう伝統を受け継ぎつつ、今後やはり生物学としての脂質研究を伸ばしていかなければなりません。

審良 ●僕もいま、免疫の研究に必要なため脂質の勉強をしているのですが、むずかしさは感じますね。構造式を見ても、それがなにを意味しているのかと……。

清水 ●でもやはり、生命に不可欠な膜をつくっているのは脂質ですし、エネルギー源としてこれほど効率のよいものはないし、さまざまな生理活性分子を含む。とても重要な存在と思っています。

審良 ●この財団でも、免疫の研究者と脂質の研究者の融合をはかる試みをしてきましたが、まだおたがい理解しきれていないという感はあるのです。

清水 ●ほかの分野の方にとって、脂質の構造が複雑なものだし、種類も1万以上あるし、むずかしいところはあるでしょう。私自身も専門のリン脂質や脂肪酸でない部分にむずかしさを感じますから。

審良 ●どうしていけばよいと思われませんか。

清水 ●まず、生化学教科書レベルで脂質の分類や大まかな構造を知る。ついで、たとえば、ホスファチジルセリンは1種類でなく30種類ほどあって、それぞれ性質が異なるといったぐらいの概略は知っておいていただくことです。自分の研究で必要となればさらに細かいところを勉強し、脂質学者と共同することです。ということになるでしょうか。幸い、脂質の分子については、さまざまな代謝経路や遺伝子がわかってきて、膜脂質操作がだいぶ簡単にできるようになってきています。また、操作で脂質が変化したかどうかを解析する技術(リピドミクス)も発展しています。

審良 ●最後に、若い人たちに向けてのメッセージをお願いできますか。

清水 ●よい研究は、共同研究によってなされるものです。よい共同研究をするには、やはり人間性が重要ではないかいつも思っています。私はよく「高い志と低い姿勢」と言っていますが、新しい仕事をしたいという気持ちと人に感謝する気持ちを忘れないということが大切ではないでしょうか。

審良 ●今日はありがとうございました。

(対談日/2023年6月27日)

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・ドラ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。



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86

DNAで作った世界最小のバネで生命の謎にせまる 力学で生物ゆらぎの情報処理を理解し、次世代コンピュータ設計にも活かす

DNAを材料にして世界最小のコイル状のバネを作り、細胞にかかる微小な力を超高感度で計測することに成功した情報通信研究機構の岩城光宏さん。生物の力学的な情報処理を解明するメカノバイオロジー研究を大きく前進させるとともに、生物の超省エネの情報処理メカニズムを解明することで、新しい原理のコンピュータ開発に活かそうとしている。

世界最小のコイルバネで 世界最小のバネばかり

ノック式ボールペン、自動車のサスペンションなど、コイル状のバネは身近なところにある。荷重に比例してバネが伸びるバネばかりを理科の実験で使ったことを覚えている人もいるかもしれない。このように、ふつうわたしたちが想像するバネは、当たり前ながら目にみえるサイズである。

ところが7年ほど前、とんでもないバネが誕生した。なんと髪の毛1本の太さの約10万分の1、わずか4ナノメートル(ナノは10億分の1)のDNAでできた、直径35ナノメ

ルの世界最小のコイルバネである(図1)。

そして、この極小のバネを細胞内の超微小な力を検出するバネばかりとして機能させることに、情報通信研究機構の岩城光宏主任研究員らの研究グループが成功した。

このバネばかりを使い、これまで数値化することのできなかった細胞内の力学プロセスの理解が進んでいる。岩城さんは力が関わる未知の生命現象を知ると同時に、生物特有のノイズ(ゆらぎ)を利用した超省エネのコンピュータの設計に役立てたいと考えている。

メカノバイオロジーの世界へ ようこそ

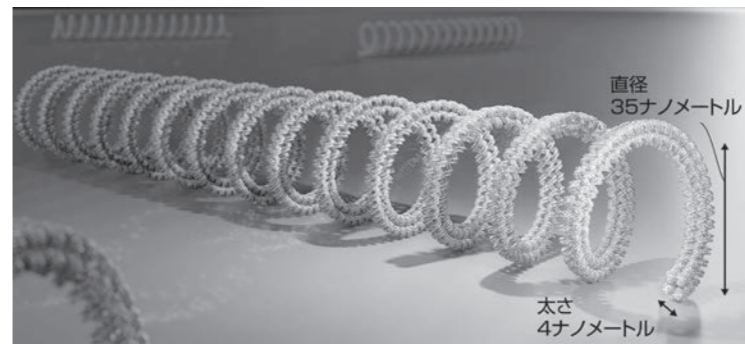
岩城さんたちの研究を理解するキーワードが「メカノバイオロジー」だ。メカノバイオロジーとは、生物における「力」の役割と仕組みを解明する学問領域で、生物学、工学、医学、物理学の境界領域にまたがっている。

そもそも生物は地球の重力刺激にさらされて進化してきており、「物理的な力の刺激が生命活動に影響を与える」という概念は古くからあった。しかし、それが最も注目されるようになったのは、15年あまり前からだという。

山中伸弥教授らによってiPS細胞が開発され、再生医学の研究が一気に加速すると、実用化のために、目的にかなった細胞への分化誘導が鍵となった。その研究の中で、細胞や生物分子への力学的な刺激が、発生や細胞の分化・増殖とかかわっていることがわかってきた。

とりわけペンシルバニア大学のDischer教授らが2006年に発表した、「間葉系幹細胞(骨や軟骨、血管、心筋細胞に分化できる能力をもつ細胞)の分化が培養基質の硬さに依存して決定される」という発見は衝撃的だった。細胞は柔らかい培地で培養すると神経細胞に、硬い培地で培

図1 DNAを材料にして作った世界最小のバネ(ナノスプリング)の模式図



DNAを材料に編み物のように2次元、3次元構造をつくることのできる「DNAオリガミ」の技術を用いた。様々な生体分子に接続可能なことが強み。

図版/岩城光宏氏提供

養すると骨のもとになる細胞に分化したのだ。つまり、細胞の分化は化学物質でのみ調節されるのではなく、接触する微小環境(細胞間物質や隣接細胞)の硬さにも依っていることがわかった。また、力学的な刺激はがんの病態や免疫なども密接に関わっていることもわかってきた。

このように、細胞に働く力が重要な生命現象の鍵を握ることが徐々に明らかになるにつれ、メカノバイオロジーとしてクローズアップされるようになった。

しかし「観察すること」を中心に発達してきたのが生物学である。顕微鏡で観察しても、細胞内で働く力の大きさや向きを精度良く感知することはできず、研究の深化が難しかった。

そこで岩城さんは、細胞内にかかる力を高い解像度で測ることのできるツールを作って、力が関係する重要な生命現象を精密に理解したいと思い、力を測るセンサーである「フォースセンサー」の開発にとりかかった。

DNAオリガミで ナノスプリング

それが2016年に分子サイズの世界最小のバネへと結実する。岩城さんはそれを「DNAナノスプリング」と名づけた。

作成には「DNA Origami」という技術を用いた。origami(オリガミ)はtsunamiと同じように日本語起源の概念が世界に広がったもので、二次元の素材を折り畳んで三次元構造を作るという意味合いである。

DNAオリガミは、DNAを材料にして編み物のように束ねることで、思い通りの2次元、3次元構造物を作り上げることができたナノテクノロジーだ。2006年にカリフォルニア工科大学のRothemund博士によって開発され、星型やスマイルマーク、さまざまな形の極小の彫刻を実現した。

岩城さんは2011年から2014年まで、DNAオリガミの研究を世界的に先導するハーバード大学医学部のWilliam Shih博士のラボに留学し、その手法を学んだ。「当時、DNAオリガミの業界は、できるだけ堅いナノ構造物を作る方向に向いていて、私が作りたかったバネのような柔らかい構造を作る方向性とは違い、試行錯誤しました」という。

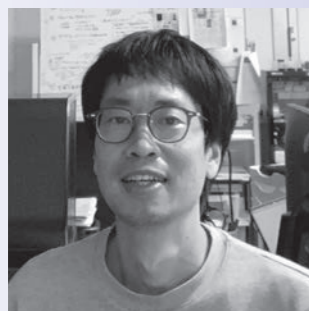
岩城さんは留学前、大阪大学の柳田敏雄教授のもとで、筋肉を収縮させて力を出すミオシンというモータータンパク質を1分子レベルで高感度に計測する技術開発を経験していた。その経験があったため、出来上がったDNAナノスプリングをミオシンにくっつけて、ミオシンが細胞骨格上を

動くにつれて、DNAナノスプリングが伸びたり縮んだりする様子を捉えることができ、その時に働いている力の大きさも精度良く計測できた。これが2016年に英国科学雑誌Nature Communicationsに掲載された。※1

このようにナノスプリングがフォースセンサーとしてきちんと機能することが確認できたため、次に岩城さんは細胞膜にナノスプリングをくっつけて、細胞にかかる力を1分子レベルで計測することにした。

ナノスプリングをつないだ先は、インテグリンという細胞膜上のタンパク質分子である。インテグリンは細胞膜を貫通しているタンパク質で、細胞接着の主役を担う。インテグリンの細胞の内側の端はいくつかのタンパク質の集合体とつながり、その集合体は細胞骨格とつながっている。タンパク質の集合体は外からの力学的な情報を細胞内の化学シグナルに変換し、その情報が核の中に伝われば遺伝子発現が制御されたり、細胞運動が制御されたりする。一方、インテグリンの細胞の外側の端は、コラーゲンなどにつながっていて、外からの力学情報を受感する役割を担っている。

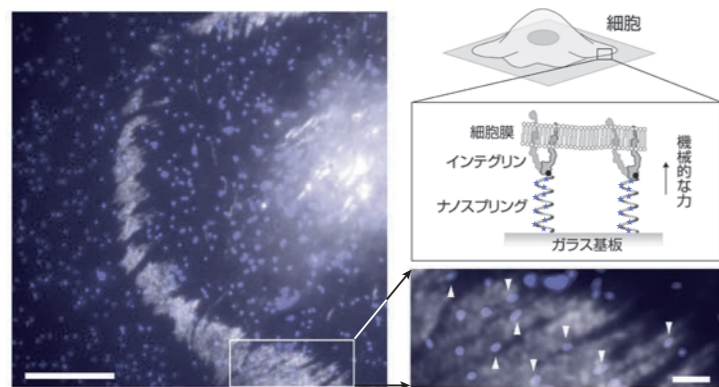
※1 Iwaki, M., Wickham, S., Ikezaki, K. et al. Nat Commun 7, 13715 (2016)



岩城光宏(いわき みつひろ)氏

2000年3月大阪大学理学部物理学卒業。02年3月同大学院医学系研究科修士課程修了。06年3月同大学院基礎工学研究科博士課程修了、博士(理学)取得。06年4月~07年11月同大学院生命機能研究科特任研究員。同年12月~12年3月同大学院医学系研究科助教(柳田敏雄研究室)。11年5月~14年12月ハーバード大学医学部客員研究員(William Shih研究室)。12年4月~18年9月理化学研究所生命システム研究センター上級研究員。12年5月~21年3月大阪大学大学院生命機能研究科招聘准教授。18年10月~21年3月理化学研究所生命機能科学センター副チームリーダー。21年4月~22年3月大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任准教授(理化学研究所客員研究員併任)。22年4月~11月理化学研究所生命機能科学センター上級研究員。22年4月より情報通信研究機構未来ICT研究所主任研究員(大阪大学招聘准教授、理化学研究所客員研究員併任)。

図2 ナノスプリングを用いて細胞膜にかかる力を計測する



青：ナノスプリングの蛍光像
白：接着斑マーカー（バキシリン GFP）
白矢印：機械的な力がかかって伸展しているナノスプリング

図版／岩城光宏氏提供

実験ではインテグリンの外側にナノスプリングを挿入した。つまりインテグリンの細胞外側をコラーゲンではなく、長さ200～700ナノメートルのナノスプリングに連結し、ナノスプリングの另一端を、培養細胞を載せているガラス基板と連結した。こうすることで、細胞外からの力を感じ始める最初の分子であるインテグリンにかかる力の大きさと向きが計測できることになる(図2の模式図)。

ひとつひとつのDNAナノスプリングに蛍光ラベルをつけて蛍光顕微鏡で時間を追って見てみると、つぶつぶの光が「ワサワサ」と動いて見え、細胞にかかる力をナノスプリングがひとつひとつ検知して伸び縮みしている様子が世界で初めてわかった(図2の写真部分)。

面白いのは、一つ一つのバネにかかっている力の時間変化も計測できたことだ。隣り合うインテグリン一つ一つにかかる力が時間的に非常にゆらいているという描像を世界で初めて可視化した。この成果は2023年7月3日(日本時間)に米国科学雑誌 ACS Nano に掲載された。*2

*2 H. Matsubara et al. ACS Nano, 17, 14, 13185-13194 (2023)

生物ゆらぎの理解から 超省エネのコンピュータ設計へ

岩城さんは学生時代、大阪大学理学部で素粒子物理学を学んだが、生物物理学の先駆者である大澤文夫さんの本を読み、物質の根源よりも「生き物らしさの根源」を解明したいと強く思うようになった。そこで、進路を変えて医学系研究科に進んだという異色の経歴をもつ。大澤さんの弟子にあたる柳田敏雄教授のラボに入り、蛍光顕微鏡などの物理的なツールを開発しながら生物をミクロの視点で研究した。

見てきたのは、筋肉のミオシンが、「最終的にはきっちり動けるのに、分子一つ一つが非常にゆらいで動いている」という不思議な光景だ。柳田研究室からは、「系の省エネを果たすために、ランダムな方向に熱運動しているミオシンが一方方向の運動を



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。

→ 読者のみなさまの便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。

選択する際にATPが使われる」というバイアスブラウン説が提唱された。

ゆらぎのなかから確たる動きが生まれる生物。大きなエネルギーを使ってゆらぎを抑え込み機能させている人工的な機械。これが省エネルギーの生物と、エネルギー消費の大きい機械の根本的な違いなのかもしれない。

それなら、生物の分子のゆらぎから機能を生み出す過程をきちんと理解すれば、省エネルギーのコンピュータ設計へのヒントになるはずだと岩城さんは考える。

生命現象における情報を論じる「情報物理学」という理論の枠組みもできてきた。生物を情報処理という視点で見直してみると、生物は3種類の情報処理をしている。①脳の中で神経細胞が行う電気的なシグナル伝達、②生体分子を介した化学的な情報伝達(分子通信)、③機械的な力の情報伝達(力学通信)である。

これらの情報処理に「ゆらぎ」がどう関与しているのか。これまでは「ゆらぎ」を定量化する方法がなかったが、機械的な力については、DNAナノスプリングという新しいツールで、分子ひとつひとつにかかる力の大きさやその変化を精密に計測できるようになった。これで生物らしい魅力的な「ゆらぎ」を思う存分追いかける。

岩城さんは、「研究にのめり込んで、いろんな分野と融合しながら新しいことに挑戦してきましたが、はじめに素粒子をやっていた頃には想像もつかないところまで来ました。自分自身がゆらいできたのかな」と笑った。

第1回 千里ライフサイエンス「AKIRA塾」

「成功の裏の苦勞」聞く新企画スタート アポトーシス研究の長田重一氏を迎えて

当財団の審良静男理事長がコーディネーターとなり、ゲストの研究者から「成功の裏に苦勞あり」を聞く新企画「AKIRA塾」を2023年7月18日(火)、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。第1回のゲストは大阪大学免疫学フロンティア研究センターの長田重一氏。「ブタの肝臓から50年」という氏のエネルギーギッシュな講演のほか、理事長との対話、参加者との質疑応答で、おおいに盛り上がりました。

ブタの肝臓から50年 歩みにおける数々の逸話を披露

長田氏は細胞にアポトーシスを誘導する因子Fasの受容体やリガンド、またアポトーシス細胞におけるDNA分解酵素(DNase)の解明など数々の先駆的な研究成果で世界的に知られています。ブタの肝臓からペプチド鎖伸長因子EF-1を精製することから本格的な研究の歩みが始まった長田氏。講演で「新天地」となったチューリッヒ大学で研究室を率いていたチャールズ・ワイスマン氏との逸話を語ります。「毎朝「What's New?」と聞かれ、非常にタフだったのが多くのことを学びました」と長田氏。インターフェロンの解明を目指していた1979年12月、ワイスマン氏から突如「大腸菌のS100にインターフェロンの活性化があるか調べてみる」と言われて調べると活性化が見られ、4か月後の1980年3月には『ネイチャー』に論文を発表できたことを伝えました。帰国後、研究費不足などから研究が進まず、学会で会った中西重忠氏に愚痴をこぼすと「甘えているな!日本ではみなにもないところで苦労しながらやっているんだ」と烈火の如く言われたできごとを披露しました。

大阪バイオサイエンス研究所に誘った早石修氏とのやりとりも語ります。「ヒットを打つ必要はない。ホームランを打つことだけを考えなさい」と言われ、その後のFas遺伝子の同定などの道のりを歩んだことを紹介しました。



質疑応答

アポトーシス細胞がマクロファージに貪食されるというしくみや、その際アポトーシス細胞で提示される「eat me」シグナルがリン脂質のホスファチジルセリンであるということを知り、それを解明してもなお、「それはどうやって、つぎつぎ疑問が出てきます」。「Many things for you to do!」というメッセージで講演を締めくくりました。

「こんな楽しい仕事はない」 一問一答形式の対話に会場が沸く

審良●成功への転換期は?

長田●大阪バイオサイエンス研究所に行ったときです。喜んで行きました。



長田重一氏

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫・生化学特任教授、大阪大学 名誉教授/名誉教授、京都大学名誉教授

1977年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。チューリッヒ大学分子生物学研究所博士研究員、大阪バイオサイエンス研究所部長、大阪大学教授、京都大学教授などを経て、2015年大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授。19年より現職。

審良●好きな言葉は?

長田●運と鈍と根!

審良●先生にとって研究の醍醐味とは?

長田●わからなかったことがスッとわかったときです。たとえばDNase。5年間苦労しましたが、ハサミみたいな構造であることが解けて明るくなりました。

審良●生まれ変わるとしたら研究者ですか?

長田●研究をしたいと思います。こんな楽しい仕事はありません!

「絶対に留学を勧めます」 若い参加者の質問に親身に応じる

若手研究者などの「塾」参加者からも実直な質問があがりました。「いまの時代における海外留学の意義を先生はどう感じていますか」との質問に対し、長田氏は「日本の研究室の状況は昔とちがいで、情報もすぐ入ってきます。けれども、世界中から人が集まって、いろんな人たちとわいわいやりながら研究ができる。ポストク時代に出会った人たちはいますごくよい友だちです。人脈をつくるという意味でも、絶対に留学を勧めます」と親身に応じました。

終了後の意見交換会でも話 は尽きない様子でした。



講演後の懇親会

千里ライフサイエンスセミナー V1

「相分離がもたらす医療・創薬の新展開」

「相分離の解明」が生命科学の大きな話題となっています。細胞質や核において異なる液体の相分離でつくられた個々の液滴にタンパク質などが凝縮され、細胞の活動を多様に支えていることがわかってきたからです。かねてから知られていたタンパク質の立体構造特異性と異なる原理で細胞活動を支えるもので、生命科学のパラダイムシフトとも称されます。2023年5月26日(金)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にて開催した本セミナーでは第一線の研究者7名が、創薬などの医療応用を見据えながら相分離についての最新の知見を披露しました。対面とオンラインのハイブリッド形式で開催しました。



登壇する吉村成弘氏

技術開発による創薬への期待 分子集合の制御に着目

冒頭、審良静男理事長が、液-液相分離はここ10年ほどで注目されている生命現象で、創薬への発展も期待されていると述べ、本セミナーへの期待を寄せました。

講演の前に、コーディネーターの一人である京都大学の吉村成弘氏がセミナーの主旨・目的について述べ、医療・創薬への将来的展望を主眼の一つとしていることを伝えました。

講演ではまず、もう一人のコーディネーターである奈良県立医科大学の森英一朗氏が、生物学における相分離の研究動向と創薬への取り組みを題材に登壇しました。低複雑性(LC)ドメインがcross-βポリマーを形成することで相分離を駆動しているという知見を紹介。その上で、ジックフィンガードメインをもつ分子が従来の核酸認識以外の機能として、cross-βポリマーを認識するタンパク質・タンパク質相互作用(PPI)の機能をもつことがわかってきたと

伝えました。「相分離創薬」の話題に踏み込み、化学的な舌(chemical-tongue)と核磁気共鳴(NMR)を用いた「モルミルの技術」に解析技術としての優位性があると強調しました。

徳島大学の齋尾智英氏は、タンパク質の折りたたみの制御因子とされてきたシャペロンの多くが、液-液相分離における分子集合の制御にも関与していることに着目。シャペロンは、対象となる分子との結合について低い選択性をもつ一方、速度論(キネティクス)の観点では特異性があり、結合速度の多様性によって機能的な特性が出ているといった研究での知見を紹介しました。そして、タンパク質の折りたたみのしくみで解明されてきたシャペロンの機能が、液-液相分離の理解でも重要になってくるとの見解を述べました。

空間・サイズ、光、RNA 多様な観点・題材で相分離を見る

広島大学の渡邊千穂氏は、「細胞サイズ空間効果」とよぶ、細胞サイズと同程度の空間中における高分子の現象に光を当てました。相分離を細胞サイズ空間に閉じ込めると臨界点が低濃度へシフトして二相共存領域が増えることや、分子拡散をおなじく細胞サイズ空間に閉じ込めると、表面積/体積比の関与が考えられる分子拡散低下が起きることを紹介。これらから、細胞サイズ空間による溶液物性の制御の可能性を示唆し、脂質膜がつくる空間・サイズを通じて分子挙動を制御できれば、新規の疾患制御法にもつながりうると期待を述べました。

国立遺伝学研究所の浅川和秀氏は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態解明を前進させる研究成果を披露しました。RNA/DNA結合タンパク質のTDP-43がALSでは細胞核から消失することが知られています。浅川氏は、光遺伝学技術を活用して

日時/2023年5月26日(金)10:00~18:30
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/
吉村成弘氏 京都大学大学院生命科学研究所 分子情報解析学分野 准教授
森英一朗氏 奈良県立医科大学医学部 准教授

Program

- 生物学的相分離:最近の研究動向と創薬に向けた取り組み
奈良県立医科大学医学部 准教授 森英一朗氏
- シャペロンによるタンパク質集合とフォールディングの制御機構
徳島大学先端酵素学研究所 分子生命科学分野 教授 齋尾智英氏
- 細胞内相分離への物質科学からのアプローチ
広島大学大学院統合生命科学研究所 総合科学部 助教 渡邊千穂氏
- 光遺伝学を用いたTDP-43の相転移操作で探るALS病態
国立遺伝学研究所 発生遺伝学研究室 特命准教授 浅川和秀氏
- piRISC機構における相分離依存的非膜オルガネラ形成とその機能
東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授 塩見美喜子氏
- 相分離によるオートファジー制御
北海道大学遺伝子制御研究所 生命分子機構分野 教授 野田展生氏
- ユビキチン創薬の最新動向とLLPS創薬の可能性
東京大学医科学研究所 タンパク質代謝制御分野 教授 佐伯 泰氏

●交流会

TDP-43を光操作で自己会合させると、TDP-43が凝集するというALSで想定されているような現象を再現できたことを紹介。この現象で起きる光遺伝学型opTDP43hの細胞質への移行では、RNA結合が必要となるといった研究成果を述べました。TDP-43の凝集を引き起こす細胞内環境についての考察も話題にあげました。

東京大学の塩見美喜子氏は、小分子RNAの一つであるpiRNAを主題に講演しました。トランスポゾン抑制の主機構であるpiRNA機構について、カイコ卵巣由来生殖細胞株BmN4ではnuageという細胞質オルガネラが必須であり、その形成はpiRNA生合成因子Vasaの液-液層分離を引き起こす性質に依存することなどを伝えました。生殖細胞特異的に発現するRNAヘリカーゼのBmVasa(カイコVasa)が液-液相分離することでトランスポゾンmRNAを集積することを報告。いまもある重要な問いとして、VasaがどのようにトランスポゾンmRNAとタンパク質コーディングRNAを見極めているのかを挙げました。

オートファジーに関与 ユビキチンも相分離

北海道大学の野田展生氏は、オートファジー制御に対する相分離のはたらきを主題にしました。栄養飢餓になるとオートファジー関連(Atg)タンパク質が集積してPASという構造体を形成し、オートファゴソーム新生にはたらきかけ現象について、シグナル伝達因子TORC1の活性が阻害され、かつフォスファターゼのはたらきで脱リン酸化

コーディネーターの
吉村成弘氏(左)と
森英一朗氏(右)

齋尾智英氏

渡邊千穂氏

浅川和秀氏

塩見美喜子氏



野田展生氏

佐伯泰氏



講演後の交流会



会場全景

して相分離することで進むことを解明したと伝えました。相分離の分解基質の制御については、オートファジーによる分解の前に、基質タンパク質を集積させるはたらきや、ミトコンドリアを分断化させるはたらきがわかってきたことを述べました。

東京大学の佐伯泰氏は、翻訳後修飾分子の一つであるユビキチンに依存的な液-液相分離とその創薬の可能性を主題としました。生体に必須のタンパク質分解経路であるユビキチン・プロテアソーム系(UPS)を対象に研究するなか、さまざまなストレス条件下でUPSが液-液相分離を利用していることを発見したと伝えました。また、プロテアソームによる分解促進、オートファジーによるタンパク質凝集体の分解誘導、NF-κBシグナル伝達経路の制御などのように、物理化学的な現象である液-液相分離をケミカルツールで制御できるといった展望を示しました。

全講演の終了後、森氏が、基礎研究のレベルの高さを実感できたので、今後、民間企業からの支援をいただきながら、日本のアカデミアのシーズを世に発信していただきたいと述べ、セミナーを締めくくりました。

なお、今回からの催しとして、セミナー終了後、「交流会」を実施しました。会場前のロビーにて、会場の参加者たちと講演者たちが、コーヒーや茶菓子をとりながら、1時間弱にわたり交流を深めました。所属先や分野を越えて、さまざまな意見交換がおこなわれている様子でした。

千里ライフサイエンスセミナー V2

「発達障害の病態解明へ：基礎と臨床をつなぐ研究最前線」

自閉スペクトラム症(ASD)を代表とする発達障害は、社会的コミュニケーションの困難などを特徴とし、約100人に1人を超える頻度で認められると考えられています。病態を理解し支援につなげることが重要な課題となっています。2023年7月20日(木)千里ライフサイエンス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、基礎研究と臨床研究それぞれで活躍する最先端の研究者たちが知見を紹介しあい、基礎と臨床をつなぐ場となりました。会場とオンラインでの開催でしたが、合わせて560名を超える参加の申込みをいただき、テーマに対する関心の高さをうかがわせました。

マウスを用いた基礎研究 関連遺伝子やホルモンへの着目

冒頭、審良理事長が、発達障害では治療薬の点でまだ満たされない領域という見解を述べ、研究の最前線を拝聴できることを楽しみにしていると期待を寄せました。

講演に入る前、コーディネーターの一人、国際電気通信基礎技術研究所(ATR)の川人光男氏が、うつ病診断を題材に、機械学習などの技術で最適療法を見出せるようになってきた現状を紹介。発達障害などの疾患にも応用可能になっていくという展望を示しました。

講演の前半3題は、理論・基礎の研究を中心とした話題です。まず、神戸大学の内匠透氏が、マウス・細胞モデルからの発達障害の病態解明を主題に登壇しました。マウスES細胞で、疾患に関与するゲノム領域変異を人工的に作り、自閉スペクトラム症(ASD)のモデルを確立したことを紹介。ゲノム編集技術でコピー数多型(CNV)のES細胞モデルをつくり細胞解析をしたところ

17種の細胞型に分類でき、各細胞型におけるASDの遺伝的リスク要因の関連度を明らかにしたことを伝えました。仮想現実(VR)を使ったシステムの開発についても紹介。マウスの活動時の大脳皮質ネットワークをリアルタイムで調べられ、感覚系入力も解析できるといったこのシステムの特徴を紹介し、新しいバイオマーカーの確立につながる可能性を示唆しました。

もう一人のコーディネーターでもある理化学研究所の石田綾氏は、分子と行動をつなぐアプローチを主題としました。自閉症関連遺伝子は、シナプス構成遺伝子とクロマチン構成遺伝子に分かれることを示した上で、後者に関連するレット症候群を題材に講演を展開しました。原因遺伝子となるメチル-CpG結合タンパク質2(MeCP2)遺伝子をパルプアルブミン陽性細胞で欠損させると筋緊張亢進、運動障害、記憶障害が見られ、ソマトスタチン細胞で欠損させると繰返し行動と痙攣が見られたと報告し、重複しない神経症状が再現されるとまとめました。また、MeCP2の欠損ではヘテロクロマチンが高度に凝縮し、逆に過剰だと歪に広がっており、遺伝子の発現が変化して神経細胞の機能の変化につながることを考えられると述べました。また、病態の解明に向け、全自動オペラント行動解析装置を開発したことも紹介しました。

理化学研究所の宮道和成氏は、マウスにおける養育・社会行動のオキシトシンによる制御を主題としました。父性養育行動のスイッチをめぐる話題のあと、マウス胎児期の環境と社会性発達を異常をめぐる話題へ。パルプ酸曝露群で異常の生じていたパルボセルラオキシトシン神経細胞のオキシトシン発現については、新生期、幼若期、また思春期に薬理遺伝学により活性化させると回復することを解明したと紹介しました。今後の展望として、この異常が一般性をもっているかの確認、単回の薬理遺伝学的な活性化で細胞になにが起きているかの解析、オキシトシン受容体がどのような役割を果たしているかの理解、薬理遺伝学にかかわるオキシトシン神経細胞を活性化させる小分子化合物の発見を課題にあげました。



会場全景



コーディネーターの川人光男氏(左)と石田綾氏(右)



内匠 透氏 宮道和成氏 橋本龍一郎氏 山末英典氏 加藤進昌氏



登壇する川人光男氏

臨床研究の「実際」を伝える 新概念の提唱や新病院の紹介も

後半3題は、臨床応用を中心とした演題です。東京都立大学/昭和大学の橋本龍一郎氏は、脳回路マーカーからみる発達障害を主題に登壇しました。まず脳回路マーカーの開発について、国内外多施設のデータを活用し、汎化性能ある判別器を開発したことを報告。成人期と児童期・思春期の連続・不連続性や、統合失調症などほかの疾患との関係性の評価が進んだことを伝えました。つぎに、ASDと注意欠陥多動性障害(ADHD)の異同を話題とし、多くの点で共通するものの、感覚探究でASDに特異的な問題があるなど少数の差異があることを述べました。また、介入・支援法について、社会脳関連領域を含む機能的結合の操作で、一部の表情認知の成績を向上させることができたことを報告。診断ラベルにもとづくバイオマーカーに具現化する際は、個人の差異を埋める工夫が必要との考えも示しました。

浜松医科大学の山末英典氏の主題は、ASDの分子病態解明と治療薬開発です。山末氏はASDの治療薬候補としてオキシトシンに着目。脳や行動のレベルでのASDの特徴に対してオキシトシン投与による治療効果があると考え、既存および新規の経鼻製剤で有効性の実証を試み、脳機能あるいは行動パターンが改善していくことを示せたと成果を示しました。一方で、高用量投与や反復投与で効果が減衰する点や、評価方法に客観性・

日時/2023年7月20日(木)10:30~16:20
開催形式/Hybrid開催(会場+Web配信)

■コーディネーター/
川人光男氏 国際電気通信基礎技術研究所(ATR)脳情報通信総合研究所 所長
石田 綾氏 理化学研究所脳神経科学研究センター
脳発達病態研究チーム チームリーダー

Program

- マウス・細胞モデルからの発達障害の病態解明
神戸大学大学院医学研究科生理学分野 教授 内匠 透氏
- 発達障害の理解に向けて:分子と行動を繋ぐアプローチ
理化学研究所脳神経科学研究センター
脳発達病態研究チーム チームリーダー 石田 綾氏
- マウスにおける養育・社会行動のオキシトシンによる制御
理化学研究所生命機能科学研究センター
比較コネクティクス研究チーム チームリーダー 宮道和成氏
- 脳回路マーカーからみる発達障害:疾患横断性と異種性の理解に向けて
東京都立大学人文社会学部人文科学研究科 教授 橋本龍一郎氏
昭和大学発達障害医療研究所 客員教授
- 社会的コミュニケーションの障害の分子病態解明と治療薬開発
浜松医科大学精神医学講座 教授 山末英典氏
- 発達障害の病態解明を目指して
~自閉スペクトラム症(ASD)の臨床からみえてくるもの~
(公財)神経研究所 理事長、東京大学・昭和大学 名誉教授 加藤進昌氏

●交流会

定量的な課題がある点、また有効性に個人差がある点などの課題も挙げました。また、新規治療用分子が関連する遺伝子型の標的表現型に及ぼす効果を調べるため、中間表現型の状態依存的側面を代替エンドポイントとして使用するという「EASE(Endophenotype-Associated Surrogate Endpoint)」の概念を提唱しました。

神経研究所/東京都発達障害支援センター/東京大学・昭和大学名誉教授の加藤進昌氏は、「発達障害の病態解明を目指して」という主題で登壇しました。ASD関連の過去の映像資料を示したうえで、人物の映像に対してASD患者の視線は文字情報などに向けられやすいといった特徴を伝えました。長年にわたる「大人の発達障害」外来での診療などの経験から、大人のASD患者が周囲に過敏な社交不安障害の人と混同される傾向にある点などの課題を示しました。出生児低甲状腺ホルモン状態にあるPTUラットでは、多動で社会的関心がヒトのASD患者に似た傾向にあることを紹介。発達障害専門外来で診療をつとめる晴和病院の2025年4月からの新病院稼働の予定についても伝えました。

全講演後、石田氏から、「基礎から臨床まで密度の高い講演だった。基礎と臨床をつなぐこのような機会に、第一線の研究者がディスカッションをすることで、ASDの研究をとりまく全体像を俯瞰し、今後よい研究につながる道を見出せたのではないかと述べ、セミナーを締めました。

千里ライフサイエンス新適塾

老化細胞とがん、睡眠と覚醒、温度感受性、転写後調節… 研究者と参加者がホットな話題を語りあう

参加者が講演研究者と自由闊達に議論できる場が「新適塾」です。2023年5月から9月にかけて、会場とオンラインで同時開催した「難病への挑戦」「脳はおもしろい」「未来創薬への誘い」シリーズの計4回をレポートします。本掲載分より、長らく新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の影響で開催できなかった講演会後の懇親会を久々に再開。いずれの回も、講演会・質疑応答・懇親会ともに盛り上がりました。



再開された懇親会の様子

老化細胞の増加を 発端とする がん発症・悪性化の 解明と治療戦略



高橋暁子氏

「難病への挑戦」シリーズでは2023年5月19日(金)、がん研究会の高橋暁子氏を迎えました。

高橋氏の講演テーマは「老化細胞を標的としたがん克服への挑戦」です。冒頭、高橋氏は「老化した細胞とがんについて、興味をもって研究してきたことを紹介したい」と述べました。講演でとりわけ光を当てたのが、老化細胞において炎症性タンパク質の遺伝子発現が亢進して細胞外へ分泌し、がんの発症や転移・浸潤、免疫抑制などに作用する「細胞老化随伴分泌現象」(SASP: Senescence-Associated Secretory Phenotype)です。高橋氏はSASP誘導の分子機構について、RNA分解酵素RNaseH2Aの発現低下がゲノムDNAの断片を促し、SASPを誘導するという、研究部メンバーの成果を伝えました。また、細胞外小胞の分泌が亢進される点や、エピゲノムの変化が起きる点からも、老化細胞におけるSASP遺伝子の発現の誘導を説明しました。まとめとして、加齢にともなう老化細胞の蓄積自体はがん抑制に重要である一方、多くの老化細胞が蓄積するとSASP因子の働きによりがんの発症・悪性化につながることから、「老化細胞もしくはSASPを標的とする創薬・治療戦略が、今後の新たながんの予防・治療の可能性につながる」との考えを示し、講演を締めくくりました。

質疑応答で、がん家系のがん対処について問いがあり、高橋氏は、「遺伝子変異はがん発症の引き金になります。早期の検査・治療のほか、ストレスを抑えたり免疫を高めたりすることも大事です」と応じました。講演会終了後、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の影響で中断していた懇親会

を久々におこない、高橋氏と参加者たちがさらに語り、意見交換や親睦を深めました。

睡眠・覚醒に影響を及ぼす 神経ペプチドの研究の歩み

「脳はおもしろい」シリーズでは、2023年6月27日(火)、筑波大学の櫻井武氏を迎えました。講演テーマは「神経ペプチド探索からはじまる新規生理機能の探求」です。冒頭、櫻井氏は「究極の目的は新しい物質を探すこと。新しい生理機能を見つけること」と述べ、対象物質を得たうえで生理機能にアプローチする手法で研究を進めてきたことを伝えました。



櫻井武氏

櫻井氏が解明した代表的な物質の一つが「オレキシン」というペプチドです。櫻井氏は、覚醒の安定性の維持に重要な物質であると説明。覚醒が不安定になると睡眠発作のナルコレプシーを引き起こすことを実際の症例の映像をまじえて紹介し、ナルコレプシーはオレキシン欠損症であると説明しました。さらに「睡眠と覚醒のスイッチ」の存在の重要性を強調。覚醒を制御するしくみについて、オレキシンはモノアミン神経系の制御に関与していることを説明します。また、オレキシンの本来の役割はすでに存在している覚醒の状態を引き延ばすことと述べました。

近年のホットな研究成果として櫻井氏は、冬眠に関与するペプチドについて話題提供しました。哺乳類の全上目で冬眠する種がいることを指摘し、睡眠以上に古くから分岐してきた機能ではという考えを述べました。そして、休眠誘導神経細胞「Qニューロン」を発見し、発現させたマウスで冬眠様の状態となったことを紹介しました。将来的に、人体で冬眠様状態を実現できた場合、緊急治療、さらに宇宙旅行などに活用できることを示唆しました。

2023年5月～9月上旬のプログラム

難病への挑戦

第54回(2023.5.19)Hybrid開催
「老化細胞を標的としたがん克服への挑戦」

▶(公財)がん研究会 がん研究所細胞老化研究部 部長 高橋暁子氏

脳はおもしろい

第41回(2023.6.27)Hybrid開催
「神経ペプチド探索からはじまる新規生理機能の探求」

▶筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 副機構長/教授 櫻井 武氏

第42回(2023.9.7)Hybrid開催
「温度を感じるメカニズム」

▶大学共同利用機関法人 自然科学研究機構生理学研究所 細胞生理研究部門 教授 富永真琴氏

未来創薬への誘い

第62回(2023.8.21)Hybrid開催
「薬物動態を左右する転写後調節の解明と創薬への展開」

▶金沢大学 ナノ生命科学研究所/医薬保健研究域薬学系 薬物代謝安全性学研究室 教授 中島美紀氏

質疑応答で参加者から、睡眠では通常ノンレムから入るが、ナルコレプシー患者がレムに入ってしまうことについて質問がありました。櫻井氏は、「オレキシンの作用レベルが大きくなる」と述べました。

辛さや痛みとの関わりも 解明進む、温度を感じる メカニズム



富永真琴氏

同シリーズではまた9月7日(木)、自然科学研究機構生理学研究所の富永真琴氏を招きました。

富永氏の講演テーマは「温度を感じるメカニズム」です。富永氏は、カプサイシン受容体がイオンチャネルであろうとする論文が発表された1996年以降の世界の研究の歩みを紹介。自身が1997年、カプサイシン受容体遺伝子VR1(後のTRPV1)を取り、さらに「トウガラシを食べると口の中がカッカするので、熱刺激もTRPV1を活性するのではと考え実験したら、そのとおりでした」と研究進展のストーリーを述べました。研究で駆使する「パッチクランプ法」も説明しました。カプサイシン受容体などの温度感受性TRPチャネルが温度刺激を受けて電流活性化するのを観察する技術で、この方法でカプサイシン受容体は単なる熱刺激受容体でなく、痛みをもたらす刺激の受容体でもあることがわかったと振り返りました。

講演は薬剤開発の方向性の話題へ。蚊の無痛性穿刺の知見を起点に、動物の唾液の成分の研究が新たな鎮痛薬開発につながるという期待や、TRPV1と機能連関するタンパク質を制御する観点で、TRPV1と別チャンネルのアノクミン1(ANO1)の結合阻害剤や、ANO1阻害剤が、新たな鎮

痛薬の候補になる可能性を披露しました。さらに、温度を感覚神経で感じる場合のほか表皮細胞で感じる場合の二つがあるとの考えを提示した上で、マウスは表皮のTRPV3で温かい温度を感知していることを解明したことから「長い論争に終止符を打てたかもしれません」と述べました。

質疑応答では、参加者から口腔など皮膚の場所における温度の感じ方のちがいの有無について質問がありました。富永氏は「すべての情報が脳に行き統合されて感覚が出てくるためちがいが出てくるのだろう」と応じました。

転写後調節を解明し、 創薬につなげる

「未来創薬への誘い」シリーズでは8月21日(月)、金沢大学の中島美紀氏を迎えました。



中島美紀氏

中島氏の講演テーマは「薬物動態を左右する転写後調節の解明と創薬への展開」です。DNAの配列をRNAに写しとる「転写」後のタンパク質合成関連の調節が転写後調節です。中島氏はその一つ、アデニンがイノシンに転換されるA-to-I RNA編集について、アミノ酸の変化、スプライシング異常、miRNA認識性の変化、miRNAプロセッシング変化といった作用をもたらすと紹介。これらの異常が、筋萎縮性側索硬化症や2型糖尿病、がんなどの疾患に関与するとして、ヒト肝臓中の転写因子AhRがADAR1によって編集されることで発現量が低下し、薬物代謝酵素の誘導能をも変動させることがわかったと述べました。また、ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)がADAR1に編集され発現量が増加する点について、非編集型RNA配列にmiRNAが特異的に結合し、DHFRの発現を抑制しているとの知見も示しました。一方、アデニン6位メチル化(m6A修飾)では、修飾されたCYP2C8のmRNAがYTHDC2タンパク質に認識され分解されると説明。修飾を担う酵素の発現量の差が、薬効の差をもたらす得ることを伝えました。

講演の後半、世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の「金沢大学ナノ生命科学研究所」での研究を紹介。高速原子間力顕微鏡を駆使し、ADAR1ホモダイマーに対するアプタマーApt-162の影響などを観察しているといった状況を紹介。「抗がんアプタマー創薬」への期待を述べました。

質疑応答で参加者から、研究進展による既存薬の評価見直しの可能性について問いがあり、中島氏は「ADARの発現や活性が既存薬によってどれほど影響を受けるか調べている」と答えました。

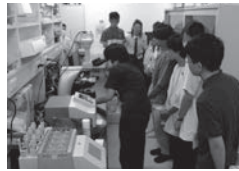
第15回 高校生ライフサイエンスセミナー

「研究者と語ろう」

8月7日(月)高校生サイエンスセミナー「研究者と語ろう」を大阪大学吹田キャンパスの谷口記念講堂で、大阪大学免疫学フロンティア研究センター(IFReC)との共催のもと実施しました。生命科学と宇宙物理学の分野で活躍する研究者によるセミナーを、参加した高校生たちが聴き入りました。高校生たちは、抱いている疑問を研究者たちに積極的に投げかけ、研究への理解や興味を深めているようでした。当日のセミナーの内容や質疑応答の様子などをお伝えします。

先端研究の現場を見てまわる 「IFReC・微研見学ツアー」を実施

午前の部は、参加者のうち先着30名を対象とした「IFReC・微研見学ツアー」です。参加者たちは、ヒト免疫学の推進や若手研究者の育成などを使命とするIFReCと、病原体や感染症、免疫、がんを中心に研究を展開する微生物病研究所(微研)の施設を見てまわりました。



研究室の中を見学し、説明を熱心に聞く高校生

「失明ゼロ」への挑戦と 「広い宇宙」解明の歩みを実感

午後の部は、研究セミナーと意見交換会です。冒頭、参加者たちはコーディネーターでIFReC拠点長の竹田潔氏から「みなさんの質問によって研究者お二人の本音を引き出すつもりでがんばってください」との激励を受けました。

セミナーでは、まず大阪大学の福嶋葉子氏から、「失明ゼロを目指す眼の最新研究」というテーマで講演がありました。福嶋氏は、「見えない」を「見える」にする戦略として、再生医療、予防医療が進んでいることを紹介。自身の研究では未熟児網膜症に出会い、原因となる網膜血管の発達異常にタンパク質Rhoが関与していることを見出し、創薬を目指していることや、未熟児の体の各種モニタリングから網膜症を予測する方法を開発していることを伝えました。「治療で患者がよくなること、知らないことを見つけることの異なるよるこびが自分の両輪になっています」と研究者としての実感も話しました。

おなじく大阪大学の長峯健太郎氏から、「宇宙は広い!」というテーマの講演がありました。アインシュタインの相対論が起点となった膨張宇宙論の歩み、宇宙背景放射の観測の進歩ぶりなどをまじえて紹介。天文学研究の視野が、ガリレオ時



講演風景

Program

- 日時/2023年8月7日(月)11:00~16:00
- 場所/大阪大学吹田キャンパス 融合型生命科学総合研究棟1階 谷口記念講堂 IFReC・微生物病研究所(見学)
- 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
- 失明ゼロを目指す眼の最新研究 大阪大学大学院医学系研究科 眼免疫再生医学 共同研究講座 特任准教授 福嶋葉子氏
- 宇宙は広い! 大阪大学大学院理学研究科 宇宙地球科学専攻 宇宙進化グループ 教授 長峯健太郎氏
- ◎高校生と研究者の意見交換会



代の太陽系から、現在の観測可能なかぎりの宇宙にまで広がっていることを述べました。なぜこの形をした宇宙が存在し、なぜわれわれがここにいるのかを解き明かすのが天文学研究だと伝え、「おもしろいと思う人は天文学者に」と誘いました。そして、「自分自身の好奇心や野心を大事にしてほしい。若いうちに外に出て世界を見てほしい」とメッセージを伝えました。

キャリアのこと、研究のこと 質問を積極的に研究者に投げかける

参加者/どうして眼科を選んだのですか。福嶋氏/外科にも興味ありましたが、当時ずっと仕事を続けていることから眼科を選びました。いまは楽しいのでよかったです。参加者/もし膨張している宇宙の外側まで行ったら、どのような観測ができそうですか。長峯氏/複数の宇宙がつながっている可能性があり、いま私たちは観測の手段をもってはいませんが、空っぽな宇宙や密度の高い宇宙など多様な宇宙を見られるかもしれません。



高校生と講師の先生方との「語り合い」



全く知らないことが知れて 嬉しかったし楽しかった

夏休み中の8月18日(金)に、見て・触れて・考える体験型サイエンススクールを昨年と同様、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。子どもたちの楽しく学ぶ姿とその様子を見守る保護者の方の有意義な学習会となりました。

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 手作り分光器で光を分けよう!

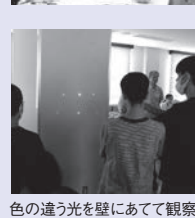
講師/上田貴洋先生 [大阪大学大学院理学研究科]



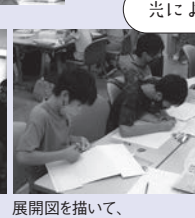
上田貴洋先生

まず最初に光について「光は音や波紋と同じ波のなかまです」と授業がはじまりました。光は直進・反射・屈折する性質があり、物の色は光が反射する性質で見えているとお話されました。光の3原色「赤・青・緑」の光が重なると白になることを実際に体験しました。そのあと、それぞれの工作用紙に展開図を描き、簡単な分光器をつくる作業をしました。仕上げた分光器でいろいろな光を見て観察したあ

光の3原色の赤・青・緑が重なりと白になります。



色の違う光を壁にあてて観察



展開図を描いて、分光器を組み立てよう



自作の分光器で、いろいろな光をみてみよう

光によって、見え方が変わるよ!



色の違う光を壁にあてて観察

午後の学習 13:00-15:00 「高分子」を水に溶かすと

講師/寺尾憲先生 [大阪大学大学院理学研究科]



寺尾憲先生

目にみえないほど細くて長い糸である「高分子」を水に溶かしてみます。この糸の形は、塩を加えたり、他の薬品を加えることで、様々に変化させたり、さらには糸同士をくっつけることができます。

実験は、①とろとろの液体に塩水を入れる、②ゼリーの粉に水を足していく、③ゼラチン糊に試薬を足していく、の3種類で混ぜたあとの変化を観察し記録しました。

料理をおいしくする「とろみ」には始まり、紙おむつやスライムの秘密を実験しながら学びました。

授業終了後、コーディネーターの山口浩靖先生から、修了証がスクール参加者全員に手渡されました。子どもたちのちょっと恥ずかしそうで嬉しそうなお顔が印象に残るサイエンススクールとなりました。

混ぜていくとどうなるのかな?



液体を少しずつ混ぜて観察

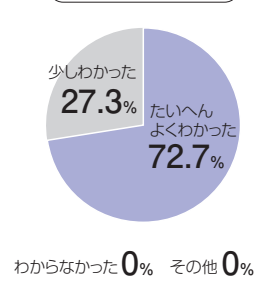


山口浩靖先生の修了証授与

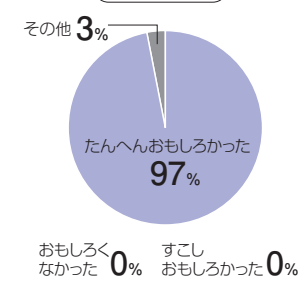
アンケート結果

参加者34名(欠席7名) 応募総数332名
参加保護者27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)

- 学校ではできないことや専門用語がたくさん出ていたところ。
- 学校の理科は学校の実験道具を使って実験するけど、自分で実験道具を作って実験するのがおもしろかった。
- 水溶液の面白さがめっちゃ伝わってきて、とても楽しかったです。また来たいです。
- 実験がたくさんできて、難しいこともわかりやすく説明してくれたところ。
- 分光器を作っているところを観察できたところ。光の性質などを実験してよくわかったところ。

おもしろくなかったところを書いてください(抜粋)

- 余談 ●家から遠かった ●大学の中が広すぎて移動が大変だった

その他、要望や意見があれば書いてください(保護者抜粋)

- もう少し時間が短くてもいいと思います。ありがとうございました。
- 年に数回でも企画いただくと嬉しい(有料でも参加したい)
- 充実した内容でもっとも良いスクールでした。1年に何回あっても良いなと思います。ありがとうございました。



第72回 千里ライフサイエンス技術講習会 「シングルセル解析に関する技術講習」

2022年に受講者も多くの方から好評をいただいたシングルセル解析に関する技術講習会を2023年も5月31日(水)と6月7日(水)に実施しました。細胞1個ずつを解析するこの技術も日進月歩です。最新トレンドを交えた講義と、各種先端ツールを用いての実習をおこないました。

5月31日の講義はオンラインで実施しました。コーディネーターをつとめた大阪大学の奥崎大介氏がクラウド・コンピューティングを用いるなどして遠隔地間の共同研究も実施できることを述べました。BD Biosciencesの安田剛氏は同社の解析システム「BD AbSeq」のタンパク質・mRNA同時解析などの利点を伝えました。10x Genomicsの寺倉伸治氏は同社各製品を紹介した上で、解析プラットフォーム「Xenium In Situ」を用いたイノベーションのロードマップを示しました。大阪大学の劉祐誠氏は今後の解析技術の発展について、各種関連技術が融合されていく状況などを



実習風景

示しました。KOTAIバイオテクノロジーの山下和男氏は、「論文出版に迫り着くシングルセル解析FAQ」をテーマに講義しました。6月7日の実習は大阪大学で実

施。受講者たちが、「BD Rhapsody」や「Chromium Controller」といったシングルセル解析システムを用いて実技に臨み、解析データを理解するための実習もおこないました。



奥崎大介氏

■日程/講義: 5月31日(水) 13:00~17:00
オンライン開催 (zoomミーティング形式)
実習: 6月7日(水) 13:00~17:00
オンサイト開催 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター2階会議室)

コーディネーター: 奥崎大介氏 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター ヒト免疫学 准教授)
講師: 安田 剛氏 (BD Biosciences アプリケーションスペシャリスト)
寺倉伸治氏 (10x Genomics サポート部 シニアフィールドアプリケーションサイエンティスト)
劉 祐誠氏 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター ヒト免疫学 助教)
山下和男氏 (KOTAI バイオテクノロジー株式会社 代表取締役社長)

【講義】「シングルセル解析を行う心得」 奥崎大介氏
「BD Rhapsodyを用いたシングルセル解析の概要とメリット」2023版 安田 剛氏
「シングルセルアプリケーションの紹介とサンプルの準備」2023版 寺倉伸治氏
「シングルセル解析データの課題と未来」 劉 祐誠氏
「論文出版に迫り着くシングルセル解析FAQ」2023版 山下和男氏

【実習】「誰でもできる! BD Rhapsodyを用いたシングルセル解析」2023版 安田 剛氏
「Chromium Controllerを用いたエマルジョン形成の実施」2023版 寺倉伸治氏
「解析データを「ざっと」理解するために」2023版 山下和男氏

千里ライフサイエンスフォーラム Report

各分野、第一線の先生の講演会を月例で開催しています。

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)の方を対象に、幅広く教養の向上と交流を図るため、月例で行っています(8月は休会)。約3年ぶりに講演後の懇親会も再開し、参加される方も徐々に増えてきています。

メタボ・フレイルとこれからの栄養学

第356回・2023年5月17日
阪大微生物病研究会 副理事
医薬基盤・健康・栄養研究所
客員研究員 阿部圭一氏



約100年前、世界に先駆けて国立の栄養研究所が設立され、食事摂取基準などの日本人の健康に資する栄養指針が提唱されました。こうしたポピュレーションアプローチによって、栄養失調や生活習慣病の予防に栄養学は貢献しましたが、とくに中高年以降、健康面での個人差が大きいため、メタボ・フレイルの混在という複雑な健康課題に直面しています。これらに対応するため、「プレジジョン栄養」(個人ごとに最適化された栄養指導)が必要となり、腸内細菌叢や健康診断データ、生活習慣、そして食事内容などのビッグデータ解析に基づくAI栄養などの栄養学の新たな挑戦について紹介されました。

人新世の意味をゴリラと考える

第357回・2023年6月14日
総合地球環境学研究所
所長 山極壽一氏



現代は、人間の影響が地層にはっきりと記録される「人新世」の時代であり、明らかに文明の行き過ぎだと、長年ゴリラを見つけてきた山極氏が、お話をはじめられました。私たちが直面しているのは進化と文化のミスマッチであり、これからは人間の本性に合った文明を築かねばならないということです。今のままでは人間が住むのに適さない環境になってしまいかねない危険に直面しており、その主たる原因は、私たちが進化の頂点に立つと自画自賛し、人間の都合のいいように環境を作り変えてきたことにある。と続けられ、人間の世界を外から眺め、進化の時間をさかのぼるゴリラの目が必要であるのでは、と締めくくられました。

宇宙開発よもやま話

第358回・2023年7月12日
学校法人 大阪滋慶学園
滋慶医療科学大学
教授 小鐘幸雄氏



現在では、通信・放送・「ひまわり」を含む地球観測衛星などは、私達の生活に欠かせないもので、微小無重力・高真空である宇宙空間に有人滞在型の実験室を設けるまでできています。これが国際宇宙ステーションプログラムです。今や、台頭が目覚ましい中国の宇宙開発、民間企業の参入など、宇宙開発に地殻変動をもたらしています。日本の将来の宇宙開発をどうしていくのか、宇宙部族だけではなく、国民全体で考えていく必要があります。小鐘氏のモットーである「誰もが行ける宇宙」を目指して頑張っているわけではありませんか、と興味深いお話を最新の情報をもとに講演されました。

フォーラム/新適塾/セミナー

※新型コロナウイルス感染状況により、急遽予定が変更になる場合があります。HPなどでご確認ください。

2023年4月リニューアル!! 財団からのお知らせ 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主な対象として、参加の皆様が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、ただし8月は休会)、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1時間の講演(Web配信も実施)と、それに続く講師を囲んでの立食パーティー形式の懇親会です。2023年4月よりリニューアルし、現在、会員も募集しています。

年会費 **2,000円**
会員有効期間/入会日より1年間

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 / 2,000円
● ビジター / 無料(要申込)	● ビジターは参加できません

会員特典

- 千里ライフサイエンスフォーラムのご案内
- 講演会後の懇親会の参加(有料)
- 講演会資料の送付
- 財団発行の「千里LFニュース」の送付(年3回)
- 最新フォーラムの録画配信の視聴(約1ヶ月)

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。



財団HP
<https://www.senri-life.or.jp/forum/forum-1.html>

千里ライフサイエンスフォーラム

11月フォーラム

「接木の研究で広がる植物科学」

日時/2023年11月6日(月) 18:00~19:00

講師/京都大学大学院理学研究科 生物科学専攻(植物生理学) 教授

野田口理孝氏

開催形式/会場開催+録画配信

配信日/2023年11月10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)

お申し込みいただいた会員以外の方(3日間限定)

財団への問い合わせ先:

Tel.06(6873)2006 Fax.06(6873)2002

<https://secure.senri-life.com/postmail>



お便り募集

当財団では、皆様からのお便りを募集しております。本誌に対するご感想やご要望をお寄せください。
mtp-2022@senri-life.or.jp
までお待ちしております。

千里ライフサイエンス新適塾

難病への挑戦(第56回)

「腫瘍血管の異常性とがんの悪性化」

日時/2023年11月16日(木) 18:00~19:15(終了後、懇親会)

講師/北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野
血管生物分子病理学教室 教授

樋田京子氏

開催形式/会場開催およびWeb配信

脳はおもしろい(第43回)

「言語の系統発生と個体発生のための 生物学および認知的基盤」

日時/2023年12月26日(火) 17:30~19:00(終了後、懇親会)

講師/慶應義塾大学環境情報学部 教授

今井むつみ氏

開催形式/会場開催およびWeb配信

千里ライフサイエンスセミナー V4

※新型コロナウイルス感染状況によっては、Web配信のみになる場合があります。

「組織再構築の制御と破綻~健康・未病・疾患~」

日時/2023年11月21日(火) 10:30~17:00

開催形式/会場開催およびWeb配信

無料 会場 100名
Web 500名
※申込要

コーディネーター/

九州大学大学院医学研究院
病態制御内科学分野(第三内科)主幹教授
名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授

小川佳宏氏
菅波孝祥氏

● 細胞死を起点とする組織再構築と代謝性疾患

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 教授

菅波孝祥氏

● イメージングで捉えた種々の病態誘導マクロファージ

~未病段階での制御に向けて

大阪大学大学院医学系研究科 免疫細胞生物学教室 教授

石井 優氏

● がんによる線維性間質の組織再構築とその人為的制御の試み

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学 教授

榎本 篤氏

● 正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合

~がんの未病の理解を目指して

京都大学大学院医学研究科 分子生体統御学講座分子腫瘍学 教授

藤田恭之氏

● 疾患関連エクソソームから解析する臓器連関制御と破綻

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

● 多病の基盤となる組織再構築の制御機構

千葉大学大学院医学研究院 教授

眞鍋一郎氏

● 内分泌代謝学からみた組織再構築

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野(第三内科)主幹教授

小川佳宏氏

■ 交流会

申込は財団HP

<https://www.senri-life.or.jp/seminar/seminar-1-20231121a.html>
からお願いします。



狙ってもできないサイエンスを狙おう

～京大理・MACSの試み～

京都大学大学院理学研究科 生物科学専攻 動物学教室 教授 高橋淑子 氏 たかはしよしこ

ふと気がつくと、すでに40年以上も発生生物学の研究に携わっている。私の研究人生を振り返ると、多くの場合「ヒョンなことを見つけた」時に大いに興奮し新しい方向性を見出すことができたように思う。基礎研究の現場においては、こういうヒョンな発見こそがブレークスルー、つまりぶっぎりの学問であり、次世代の学術研究へとつながる。ではぶっぎりを醸成するにはどうしたらいいのだろうか？

私が所属する京都大学大学院理学研究科では、約7年前に「狙ってもできないサイエンスを狙いたい」を合い言葉に、MACSという愛称でよばれる教育プログラムをスタートさせた(Mathematics-based Creation of Science:「数理を基盤として新分野の自発的創出を促す理学教育プログラム」)。その名のとおりに、若者が数理を中心として、「上から押し付けられるのではなく自らが新分野を切り開く能力」を育むためのプログラムである。私はそこに生物分野の教員として参画している(教員はボランティア、学生は単位なし)。とはいえ私の数学的脳みそは高校時代で完全ストップしているので、その反省も込めて「簡単に数学の脳みそを錆びさせてはもったいないぞ」というメッセージを送り込んでいる。授業の空き時間に、異なる分野の教員と院生・学部生がまざりあって、授業とは全く別の空間を創り上げる。私が担当するスタディグループでは、生物の形作りの謎を解くために物理や数学の視点を盛り込んだ論文などを読み、皆でワイワイと議論する。ここではどんなバカな(=naive)質問でも許される。数学者から「DNAと遺伝子の違いとは？」という質問がでたり、学



MACSの活動を熱き思いで語った内容、筆者は第一章を担当している。数学や物理の教員が生き物を顕微鏡で覗くときの珍道中(?)が楽しめる。自然科学を愛する心がぎゅっとつまった一冊。

生が偏微分方程式を使って説明をすると私だけ置いてきぼりを喰らったりする。しかしなにより、異なる分野の議論が知的に混ざり合うことで、当初狙っていたことを超える境地がみえてくるのだ。

昨今の研究費申請時に(理不尽に)求められるような、5年後のゴールを決めてそこに向かって誰が一番先に辿り着くかばかりをやっていると、その向こうに描ける未来はちっぽけなものになり、これでは若者の学術魂を骨抜きにしてしまう。無限のエネルギーをもつ若者に未来を託すのであれば、「狙ってもできないことを狙おうぜ」と背中をおすのが我々の使命であろう。そしてそれこそが真の意味での「社会貢献」であると確信する。



高橋淑子 氏

1988年 京都大学大学院理学研究科博士課程修了(理学博士)
 1988年 フランス国立発生生物学研究所
 続いてアメリカコロンビア大学などでポスドク
 1994年 帰国
 北里大学理学部や奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科助教
 2001年 理化学研究所の発生・再生科学総合研究センター(CDB)チームリーダー
 2005年 奈良先端科学技術大学院大学教授
 2012年 京都大学大学院理学研究科生物科学専攻教授(現在に至る)
 京都大学理事補(兼)などを歴任

受賞歴 / 第30回猿橋賞受賞(女性科学者に明るい未来をの会)(2010年)
 アン・マクラーレン記念講演賞受賞(国際細胞分化学会)(2016年)
 専門分野 / 発生生物学、細胞生物学、分子生物学
 所属学会 / 日本発生生物学会(理事)
 日本分子生物学会(理事)、日本細胞生物学会(評議員)

次回は

京都大学大学院理学研究科
 生物科学専攻 動物学教室
 動物行動学 教授

森 哲氏へ
 バトンタッチします