

助成金の贈呈を受けて 目次

分子認識に基づく糖の自在分子変換	尾野村 治	46	再出発の時に	山形 要人	68
研究室の立ち上げ	目野 主税	47	末梢神経変性疾患の治療を目指して	山内 淳司	69
不透明な研究の先にあるもの	森 誠之	48	1冊の本との出会い	原 英二	70
新たな研究環境での 小胞体ストレス応答研究	親泊 政一	49	独立の年に	佐野 浩子	71
近況報告	門田 功	50	幸運に恵まれた研究の船出	三島 正規	72
フラーレンを取り込む	川瀬 毅	51	細胞たちが織りなす 脳の形づくりのドラマを観る	仲嶋 一範	73
NK細胞レセプターから ペア型レセプターの研究へ	荒瀬 尚	52	細胞イメージング研究に魅せられて	岡 浩太郎	74
Physician Scientist の多様性	北村 忠弘	53	出芽酵母研究の魅力	十島 二郎	75
スズとインジウムと有機合成化学	芝田 育也	54	植物のホルモン受容蛋白質を探して	中嶋 正敏	76
たんぱく質-たんぱく質間相互作用を 制御する有機分子	大神田淳子	55	細胞の自殺とミトコンドリア	清水 重臣	77
基礎医学に転身した理由 - 臨床に役立つ研究を目指して -	朝日 通雄	56	スプライシング暗号の解読	萩原 正敏	78
猫を恐がらないマウスが教える 感情のメカニズム	小早川 高	57	プロテインキナーゼC研究の 立ち上げに際して	野村 渉	79
ヒト化マウス20年	小柳 義夫	58	Oncogene への回帰	間野 博行	80
回り道の積み重ね	池ノ内順一	59	思いがけない研究の展開	嶋 直樹	81
天然物化学合成と天然物化学の課題	西川 俊夫	60	博識と執念が生んだ発見	橋本 康弘	82
研究テーマの巡り合わせ	中西 真	61	“Discovery Science”としての 天然物化学を目指して	上田 実	83
虫の「しっぽ」と神経ガイダンス因子	高木 新	62	生理活性天然物環状 デブシペプチドがおもしろい	土井 隆行	84
目の不思議に魅せられて - 網膜研究の新たな展開とメラノブリン -	小泉 周	63	臨床医が研究をするということ	張替 秀郎	85
幹細胞とがんの研究	平尾 敦	64	北の大地より 新たな脂質機能の解明を目指して	木原 章雄	86
ヒト疾患責任遺伝子単離を夢見て	松本 直通	65	海洋生物と「神経活性物質」	酒井 隆一	87
ゲノム研究を基盤とした 革新的医療をめざして	尾崎 浩一	66	大学研究室で育つ次世代の人材	鈴木 利治	88
誰もやらないことに挑戦したい	内山 真伸	67	トゲネズミに魅せられて	黒岩 麻里	89
			触媒の協働作用による新反応開発研究	中尾 佳亮	90

助成金の贈呈を受けて

分子認識に基づく糖の自在分子変換

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
教授

尾野村 治

「人生は退屈すれば長く 充実すれば短い」というシラーの名言が、研究室掲示板に書かれているのが目に留まりました。今年に入り何を思ったか、博士前期課程の学生S.H君が毎朝、その日調べた言葉を書いているようです。

1998年、学生時代の恩師から「私の研究室に助教教授として来ませんか?」と誘われ、私はそれまで勤めていた会社を辞め長崎大学薬学部へ赴任しました。会社の状況への配慮に欠けた希望にも拘わらず、気持ち良く送り出してくれた会社とは今も良い関係が続いています。

会社では10年間、主に新薬の創製やその製造方法の研究に携わってきましたが、その間の経験を踏まえ、大学では医薬品の合成にも利用できる“簡単な合成法”の開発に取り組んでいます。

重要な研究テーマの一つが、分子認識に基づいて特定の水酸基を活性化し有用な化合物へ分子変換する反応の開発であります。水酸基は水やアルコールなど身近な分子の構造的特徴をなしている水素と酸素が連結した官能基のことですが、自然界には水酸基を同一分子内に複数個持つ化合物も数多く存在します。例えば糖類、イノシトールなどであり、これらは脂質やタンパク質などと並び生命科学において重要な役割を果たしています。これら水酸基を有する複数種類の化合物から、隣り合った炭素上に2つの水酸基を持つ“1,2-ジオール”と称される化合物のみを選び出し、後続の分子変換を行おうとする研究です。

これまでに比較的構造の単純な1,2-ジオールを分子認識し、触媒的不斉に分子変換できる反応を開発し、有用な

医薬品中間体の合成にも成功いたしました。今回の研究課題では、この方法を用いて多種類の糖から特定の糖を認識し自在に分子変換することを目指しました。期待した通り、この方法は糖にも適用可能であり単独で存在する糖の複数水酸基を自在に変換することに成功しました。現在、多種類の糖から特定の糖を認識する方法、将来の臨床応用も視野に入れ、水に溶けた糖の自在分子変換法を開発すべく、アイデアを練っています。

さて、2007年4月に恩師であり前任教授であった松村功啓先生が急逝され、いくつかの研究予算が打ち切れ、研究室の財政は大変苦しい状況となりました。そのような折り、内藤記念科学振興財団の科学奨励金に採択して頂き、在籍する学生や院生も不自由なく実験に取り組み十分に成果を挙げることができました。この場をお借りして、貴財団に深く感謝申し上げますと共に、今後益々のご発展をお祈り申し上げます。

長崎での生活も12年目になりましたが、こうして振り返ってみますと、会社での10年と同様にあっという間に過ぎ去ったように感じています。掲示板に1週間前に書かれてあった湯川秀樹先生の「一日、生きることは、一歩、進むことでありたい」という言葉の重みを感じつつ、これからも研究を楽しんで行きたいと思っています。

(2008年度科学奨励金)



前列中央が筆者

研究室の立ち上げ

九州大学大学院医学研究院
教授

目野 主税

この度は、内藤記念科学奨励金の課題に採択して頂きまして、誠に有り難うございました。私は、哺乳類の胚発生、特に体軸形成に興味を持って研究を進めて来ました。私の現在の研究は、学部学生の時の卒業研究にまで遡ります。当時、ES細胞の多分化能に興味を持ち、濱田博司先生（現、大阪大学教授）の門を叩きました。解析を担当した新規遺伝子が、予想外にもマウス胚の左側で一過的に発現することに気がつき、臓器の左右非対称性を生み出す左右軸がどのように形成されるのか研究を開始しました。濱田先生の異動に伴い、大阪大学の大学院に進学しましたが、先遣隊として先に移りましたので、何も無いガランとした研究室で実験を開始しました。その後、みるみるうちに研究室が整備されていき、恵まれた環境の中で、左右軸に関する研究を進めることができました。

3年半前には、九州大学医学部で独立する機会に恵まれました。新設の研究室に移ることになりましたが、入居予定の建物が改築中であったので、プレハブ校舎からのスタートでした。まっさらな状態だったので、ガス栓工事や実験ベンチを調達するところから始め、以前とは比べるまでもありませんが、漸く一通りのことが出来る環境を整えることができました。着任時は私1人でしたが、今では研究室員が8名に増え、九州大学で開始した研究も軌道に乗りつつあります。

医学部に着任しましたので、これまで経験したことが無かった学部教育も担うことになりました。2年生には人体発生学の講義を行っておりますが、理解を深めてもらうためにはどのように講義を進めたら良いかと毎年頭を抱えつつ取り組んで



います。去年は意外にも、最後の講義の終了時、何人かの学生が春休みに研究室に出入りしたいと話しかけてくれました。発生学と私の研究が面白く、研究への憧れを抱いたとのことでした。私にとって大変嬉しい出来事でした。講義を受けた学生が研究者を目指し、大学院で私たちと共に研究をしてくれる日が来ることを期待しています。

貴財団の科学奨励金の受領者の方々は、様々な研究環境で活動されていると思います。私の場合は、研究室の立ち上げという不安定な時期に、貴財団によるご支援を賜りました。申請書には、「新しいラボを立ち上げた」というような項目もあり、ご配慮頂いたものと感謝しております。貴財団は日本の研究活動を支えており、多くの研究者がその恩恵に預かっています。益々のご発展を祈念申し上げます。

(2008年度科学奨励金)



右から4人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

不透明な研究の先にあるもの

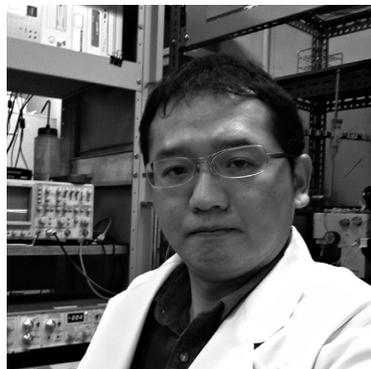
福岡大学医学部

講師

森 誠之

はじめまして、この度、助成金を賜わりました森です。福岡に移ってから暫く、大学の教育などのことに時間を取られて、研究がおろそかになっていたのですが、最近ようやく軌道にのりはじめたところです。因みに私の主な研究歴は、総合研究大学院大学にて学位を取得し（旧岡崎国立共同研究機構、生理学研究所）、同研究所の助手を経て、米国のジョーンズホプキンス大学に6年ほど留学してきました。岡崎からここ福岡の現在に至るまで、細胞興奮のメカニズム、特にイオンチャンネルと細胞内カルシウムシグナルの相関に関して、カルシウムを動員する分子（イオンチャンネル）と、その受け手であるカルシウム結合蛋白質カルモジュリンの共役的機能と構造に関する研究を10年ほど続けています。実はこの研究テーマは、岡崎にいたころは、電位依存性Naチャンネルにカルモジュリンが相互作用して、機能制御に関係するかもという、その当時、全く注目されることもないもので、細々とやっていました。本当に、不透明なテーマで、もしかしたら面白いかもなあというだけで続けていたような、別な言い方をすれば学位のためだけにやっていたような、今となつては無茶苦茶な話なのです。

しかし、それが、急に面白いことをやっているということがわかったのは卒業を控えたころでした。当時、別の研究室でお世話になっていた生理学研究所の井本敬二先生が私のところにやってきて「君のと同じようなFigureが出ている」と言いながら論文を見せてくれたのを覚えています。それはカルシウムチャンネルの大御所であるスイスのReuter博士と米国のTsien博士のグループ、米国Catterall博士らのグループからそれぞれNatureに報告されたもので、Caチャンネルのネガティブ、ポジティブフィードバック制御におけるカルモジュリンの



決定的な役割を示したものでした。更にその年（1999年）同じような論文が合計4つのグループから、次の年からは更に多数のグループから、更に様々なイオンチャンネルにおけるカルモジュリンの重要性が報告されました。その様子を見たとき、初めて研究における、不確定要素について実感することができました。

その後、米国に留学しましたが、論文発表したグループの中で最も早く報告していた（先のグループより2ヶ月ほど先行）David Yue博士のところに行ったのは何かの縁だったと思います。その後、Yue博士と話しているうち、私のほうが岡崎で一年半ほど前にYue博士より早く、似たような研究を始めていたことを知り、米国における研究推進力の強さを感じました。留学先では幸いその時流に乗ったまま、面白い研究を続けることができました。一時期、日本に帰るかどうかが悩みましたが、ここにいる今は、日本に帰って良かったと思えるよう、しっかり研究をしたいと思っています。そういう意味でも、今回の助成金には心から感謝してします。ちなみに私は学会での見聞き（特にポスター）が好きです。参加した学会ではほとんどのポスター発表を見て回っていますので、もし学会で見かけたら気軽に声をかけてください。

（2008年度科学奨励金）

新たな研究環境での小胞体ストレス応答研究

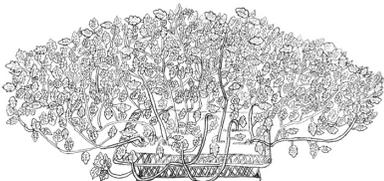
徳島大学疾患ゲノム研究センター
教授

親泊 政一

平成20年2月に現職に着任してはや1年が過ぎました。内藤記念科学振興財団をはじめとする多くの方々の援助のおかげで、ようやく新たな環境で研究を再開することができました。徳島とはあまり縁がないと思っていたのですが、着任して初めて私の知らないところで多くの方々に支えられていることに気づかされました。この機会をお借りして、御礼申し上げます。

新しい研究室では、前任の塩見春彦先生が研究室ごと慶應義塾大学に転出されましたので、基本試薬やピペットの類いからセットアップする必要がありました。それでも所属の研究センターも設立10年と新しく、実験台などは整備されており共通機器も充実しているので、比較的恵まれた環境だと思っています。とはいうものの研究室の立ち上げにはいろいろとお金がかかり、19年度まで海外にいた私は科研費の応募資格すらなく、20年度は研究費の見込みがない不安なスタートでした。そのような状況でしたので助成金の申請にはかなり力も入ったこともあり、採択された時には本当に感謝しました。経済的な点以外にも、多数の応募の中から採択されたことは今後の研究の励みにもなります。この感謝の気持ちを忘れずに、無駄なく上手に助成金を活用しなければと思います。

研究環境が変わると、引っ越しなどのためどうしてもその前後で研究も中断あるいはスロウダウンしなくてはなりません。もとのペースにまで回復するにはかなりの時間を要してしまい



ます。5年以上も前にニューヨークでの研究を開始した時も、いろいろなことに順応することに最初は時間を取られました。実はその際にも貴財団にお世話になっており、重ねて感謝いたします。ただ研究環境の変化はマイナスな点だけではありません。これまでの仕事をまとめるチャンスであり、新しいことにチャレンジするきっかけにもなります。ストレスもありますが、それに適応することで、より強く大きくなれると思うようにしています。

これまでの成果をさらに発展させ、小胞体ストレス応答による生体機能調節についての研究を進めていく予定です。様々な要因でタンパク質工場である小胞体の機能が乱される（このような状況を小胞体ストレスと呼んでいます）のですが、生体はこれに適応する小胞体ストレス応答を持ちます。環境の変化によりストレスが生じるとより強い細胞へと適応していくわけですが、しかしながら、この適応機構が破綻すると様々な病気が引き起こされることがわかってきました。このような小胞体ストレス応答の生理的あるいは病理的な意義を明らかにして、将来には臨床に役立つ研究へと発展させたいと考えています。そのためにもまず新しい研究環境というストレスを糧にして、研究者としてより成長していきたいと思っておりますので、今後とも宜しくご支援のほどお願いします。

最後になりましたが、貴財団の益々の御発展を祈念いたします。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

近況報告

岡山大学大学院自然科学研究科
教授

門田 功

2006年の夏、岡山大学で新たな研究生活をスタートしてから3年になりました。実験室の整備や、講義の準備などであわただしく、あっという間に時間が過ぎてしまいました。この研究室立ち上げという重要な時期に、内藤記念科学振興財団から研究助成を受けられたことは大変幸運なことでありました。心より感謝しております。着任したのが8月だったこともあり、こちらでの配属学生はいませんでした。前任地である東北大学の山本嘉則先生の研究室から3名の大学院生が一緒に来てくれました。彼らの存在は、研究室を立ち上げるにあたって大変大きな支えとなりました。彼らの協力と山本先生の御厚意に感謝しております。翌2007年には、名古屋大学（当時）の上村大輔先生の研究室から高村浩由博士が助教として加わり、研究室の体制も一層整いました。このようなご縁もあり、上村先生が内藤記念科学振興賞を受賞された年に科学奨励金をいただいたことは大変うれしく、また光栄に思っております。

研究課題は、海洋産生理活性天然物の全合成です。特に、渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテルと呼ばれる化合物を中心に合成研究を進めています。赤潮の原因毒プレベトキシンBに代表されるポリ環状エーテルは、イオンチャンネルに作用することで強力な神経毒性を発現しますが、詳細な活性発現機構は未だ明らかになっておりません。その理由の一つとして、天然からの試料入手が極

めて困難であるという点があげられます。化学合成によって試料供給を果たすとともに、各種の誘導体の合成法も確立し、活性発現機構の解明につなげていこうと考えています。また、その特異な構造は合成化学者にとって大変魅力的かつチャレンジングなターゲットでもあります。そのため、国内外で競合する研究も多いのですが、その中で何とかオリジナリティーのある研究を進めていきたいと考えています。

研究室の学生数も年々増えていき、現在では総勢19名になりました。最初に配属された学生が修士2年になったところです。中には博士課程への進学を予定している人もおり、頼もしい限りです。着任してからの研究も少しずつまとまりはじめ、いくつかの論文として発表することができました。ここまでは何とか順調に進んでいくことができましたが、まだまだ先は長いので、現状維持で満足することなく、さらに良い教育と研究を進めていこうと思います。

最後になりましたが、順調に研究室を立ち上げることができたのも、内藤記念科学奨励金によるご支援のおかげであります。重ねてお礼を申し上げますとともに、貴財団の益々のご発展をお祈り申し上げます。

(2008年度科学奨励金)



後列左端が筆者

フラーレンを取り込む

兵庫県立大学大学院工学研究科
教授

川瀬 毅

「こんなものが本当に存在するんだ！」

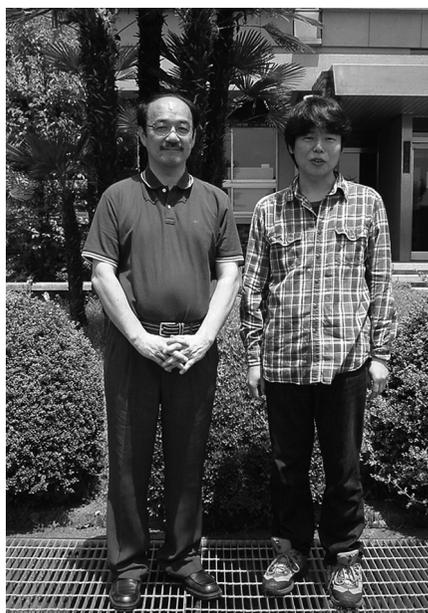
1990年、バックミンスターフラーレン (C₆₀) と呼ばれる分子性物質が単離され、学術雑誌にその特異な構造と物性が報告されはじめたときの正直な感想だった。それ以前にKroto教授(1996年ノーベル賞受賞者)の講演を聴いていたものの、フラーレンが化学者の手に取れるような“もの”だとは思っていなかったのである。それと同時に何とかフラーレンに関わる研究をしたいと思ったのだが、その当時フラーレンは簡単に手に入る物質ではなく、その急速な研究の進展をただ眺めていた。そこで考えたのがフラーレンを取り込む宿主分子を構築することだった。それならば、宿主としてのフラーレンは少量あればよい。いろいろと考えた挙句にカーボンナノチューブを輪切りにしたような宿主分子を構築すればフラーレンを取り込むのではないかと着想した。紆余曲折はあったものの、比較的安定な円筒状の共役化合物、環状[6]パラフェニレンアセチレンを合成することができ、フラーレンと安定な錯体を形成することを見出した。その後、多様な円筒状の共役化合物(カーボンナノリングと名づけた)を設計・合成し、宿主としての性質を調べることで、曲面状の共役系間に特異な超分子化学的相互作用が働くことを明らかにすることができた。

その後、兵庫県立大学に赴任して、フラーレン錯体を用いた新たな研究をスタートさせようと思案しているとき、同じ専攻の遊佐准教授が両親媒性ジブロック共重合体によるフラーレンの水溶化を研究していることを知った。そこで、フラーレンに対する非常に高い選択性と有機溶媒への溶解度を高める効果をもつ上記宿主分子と、遊佐氏の開発した生体適合性の高い両親媒性ポリマーの特性を組み合わせることで、フラーレンの水溶化と生体内での集積を制御し、

生物機能発現を目的とした課題研究を立ち上げる運びとなった。幸いにも内藤記念科学振興財団の助成金をいただくことができ、共同研究がスムーズにスタートした。現在、奈良先端大学院大学池田 准教授のグループとの共同研究で上記フラーレンを含む水溶性ポリマーの細胞内へ取り込み、光照射による細胞毒性の発現を検討している。異なる発想をもつ化学者間の議論は思わぬ発想を生んでくれることが多く、新規なホストの分子構造やポリマー構造が着想され、今後の展開が興味深い。フラーレンとホスト分子、ホスト分子とポリマー、さらにはポリマーと細胞表面などさまざまな相互作用の違いをコントロールすることで生物機能発現を目指してゆきたい。

まだ、具体的な成果には達していない我々の研究に助成していただき、共同研究の契機を与えていただいた貴財団の助成に非常に感謝するとともに、今後も貴財団とご寄附者の方々のご発展をお祈り申し上げます。

(2008年度科学奨励金)



左が筆者

助成金の贈呈を受けて

NK細胞レセプターからペア型レセプターの研究へ

大阪大学微生物病研究所
教授

荒瀬 尚

私は、大学院博士課程（北海道大学免疫科学研究所 小野江和則教授）に在籍中、成熟胸腺細胞サブセット内にNK細胞のマーカーを持ち、通常のT細胞と異なる種々の特徴を持った今までに知られていないユニークなT細胞が存在することを発見し、それ以来NKT細胞およびNK細胞に興味を持って研究して参りました。このNKT細胞は、今でこそほとんどの免疫学者が知っているT細胞サブセットですが、当時は、機能がよくわからない細胞としてあまり注目されませんでした。それでもNKT細胞が活性化によりIL-4やIFN- γ といった強力なサイトカイン産生を示すことや、NK細胞のように非特異的に腫瘍細胞に細胞障害性を示すようになることを明らかにしてきました。一方、当時は、NK細胞は自己のMHCを認識する抑制化レセプターを発現し、NK細胞の自己応答性を抑えているというMissing Self Recognitionが明らかになってきた頃でしたが、NK細胞の活性化機構は依然としてほとんどわかっておらず、NK細胞の認識機構を明らかにすればNKT細胞の活性化機構も明らかになるのではないかと思いました。

そこで、千葉大学医学部 斉藤 隆教授のもとで研究をさせて頂く機会を得てからは、マウスのNK細胞のマーカーとして広く使われてきたNK1.1 (NKR-P1C) の研究を行いました。NKR-P1分子は、ラットでは抗体による刺激でNK細胞を活性化できることが知られていた分子です。そのNKR-P1Cの解析の結果、NK1.1分子にはFcレセプターのシグナル伝達分子であるFcR γ 鎖が会合し、NKR-P1Cのシグナル伝達に必須であることを初めて明らかにしました。興味深いことに、NKR-P1Cは活性化レセプターでありましたが、その他のNKP-1BやNKR-P1Dは抑制化シグナルを伝達するITIMもチーフを持った抑制化レセプターであることが報告され、NKR-P1ファ



ミリーは活性化レセプターと抑制化レセプターから成るペア型レセプターの一つと考えられました。

その後、様々な活性化ペア型レセプターにはDAP12やFcR γ 鎖が会合するものが知られるようになってきましたが、我々の発見したNKR-P1CとFcR γ 鎖の会合は、活性化ペア型レセプターのシグナル伝達機構を初めて解明した成果として重要であると思われます。一方、NK細胞の機能として、ウイルス感染に対する感染防御機構が知られております。私は、留学先のカリフォルニア大学サンフランシスコ校Lanier教授のもとでサイトメガロウイルスに対する認識機構を解析することにより、感染感受性マウスではウイルスのMHC様分子が抑制化NK細胞レセプターによって認識されるのに対して感染抵抗性マウスでは、逆に活性化NK細胞レセプターによって認識され、マウスのウイルス感染抵抗性に重要な役割を担っていることを明らかにしました。つまり、ウイルスはNK細胞から逃れるために抑制化レセプターを獲得したのに対し、感染抵抗性マウスでは活性化レセプターによって感染防御を担っていると考えられました。このように、NK細胞レセプターはNK細胞の自己応答性の制御ばかりでなく、感染防御に重要な役割を担っております。つまり、NK細胞の発現している抑制化レセプターと活性化レセプターから成るペア型レセプターは病原体と共に進化してきたレセプターであり、感染抵抗性に重要な機能を担うと考えられました。遺伝子解析の進歩により、このようなペア型レセプターはNK細胞

助成金の贈呈を受けて

胞ばかりでなく、マクロファージや樹状細胞を含めて様々な細胞に発現していることが明らかになってきました。さらに、我々の解析によりペア型レセプターの一つがウイルスの細胞内侵入にも利用されていることが明らかになってきました。このように、NKT細胞の研究からペア型レセプターの研究へと発展してきましたが、依然として多くのペア型レセプターの機能は明らか

になっておりません。ペア型レセプターがなぜ存在するか、病原体とどのような関わりがあるかを解明すれば、新たな生体防御機構が明らかになると思われ、今後さらに本研究助成金を用いてペア型レセプターの機能について明らかにしていきたいと考えております。

(2008年度科学奨励金)

Physician Scientistの多様性

群馬大学生体調節研究所

教授

北村 忠弘

この度2008年度科学奨励金を賜りまして、誠に有り難うございました。研究室を立ち上げたばかりの私にとりまして、大変有り難く、有意義に使用させて頂きました。

私は平成元年に神戸大学医学部を卒業し、3年間の内科臨床研修の後、神戸大学医学部第2内科(春日雅人教授)にて、糖尿病の基礎研究を開始しました。当時は臨床と基礎研究の両方に従事していた為、時間的にも、気持ちの上でも、臨床業務と研究業務の時間配分には苦勞しました。そんな折、1999年に米国コロンビア大学糖尿病センターに留学する機会を得、その後7年間にわたり米国にて研究生活を送りました。その間、最も印象的であったのが、非常に多様性に富んだPhysician Scientist達の存在でした。例えば、私が師事しました先生は糖尿病センターの教授でありながら、年間10ヶ月間は研究だけに集中しており、残りの2ヶ月間を、土曜日も含めて週に6日間、臨床業務だけに費やしておりました。それとは反対に、殆ど毎日臨床業務だけに集中し、たまに研究室に顔を出すという先生もいれば、臨床と研究を丁度半々にしている先生もいました。つまり、Physician Scientist達は自分の理想とする割合で、臨床業務と研究業務の比率を決めていたのです。勿論、こうした多様性の背景には、大学における人件費や研



究費、教育機関としての制度が日本とは異なる点がありますが、私にはこの様な柔軟な体制がPhysician Scientistが個々の特性を生かして、実力を発揮するのに大変効果的である様に感じました。日本では、研究所や医学部の基礎講座に属するPhysician Scientistが臨床業務に参加することが難しかったり、逆に臨床講座に属するPhysician Scientistが基礎研究に十分な時間を割けないという問題があります。いっそのこと、臨床は臨床だけ、基礎は基礎だけとはっきり分けた方が良いという意見もあります。しかしながら、あくまでもヒトの疾患を対象にした基礎研究である以上、医師であり、研究者でもあるPhysician Scientistの参入は不可欠であり、今後、日本の医学研究の発展の為にも、多くのPhysician Scientistが十分に力を発揮できる柔軟な体制の整備が望まれます。

最後になりましたが、助成をして頂きました内藤記念科学振興財団の益々のご発展を祈念致します。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

スズとインジウムと有機合成化学

大阪大学環境安全研究管理センター

教授

芝田 育也

私は有機合成化学の研究を行っています。よく有機合成化学とは何ですか、といった質問を受けます。単純には「おもに炭素からなる化合物を取扱う化学」だと言えますが実は奥が深く、出発と到達が炭素主役であって途中の過程には多様な金属元素を使います。その金属元素とは、反応剤や触媒で、表舞台には登場しないけれど不可欠ものです。家を建てる時の大工道具みたいなものです。

私は学生時代から、数ある金属種の中で有機スズ (Sn) の研究を行ってきました。有機スズは農・漁業、塗料事業で大量に利用されてきたものです。今までに新タイプの有機スズ化合物を作り出し、医薬品の合成法や医薬品中間体を提供してきました。研究を開始した当初、有機スズの化学は全盛で著名な先生方の論文を頻繁に読むことができました。ところが1990年後半から雲行きが怪しくなってきました。すなわち一部の有機スズ化合物が内分泌攪乱物質（環境ホルモン）に指定されたためです。事実、数年前には日本化学会で有機スズの分野で研究発表を行ったのは私一人でした。しかし無機化合物の中には、透明導電膜であるインジウム (In) - スズ (Sn) 酸化物 (ITO) が知られており、Sn元素はIT社会には不可欠なものです。有害性疑惑の対象は限定された化合物であるにもかかわらず、有機スズ全体が悪者にされたことは遺憾ですが、窮地に追い込まれた私にとって有機スズに代わる新たな有機金属触媒を開発する必要が生じました。そこで上述のITOに注目しました。すなわちスズとインジウムが混在して機能を発現するこの素材は互いの元素の相性が良いのではといった単純な発想です。実際にスズとインジウム化合物を混ぜたところ、新たなインジウム化合物が発生することを見出しました。最近10年間は主にイ



ンジウム反応剤の研究を行っています。現在、無毒であるケイ素を組み合わせたインジウムの化学を展開中です。その一つが、今回採択いただきましたインジウムヒドリド還元剤の研究です。還元反応は有機化学において、酸化、炭素-炭素結合反応に並び御三家ともいえる重要反応です。具体的テーマの還元的アルドール反応は、有機分子の還元を行いつつ炭素-炭素結合反応も一挙に達成します。従来法と比べて、手間、エネルギーも削減でき、環境調和型の方法として認知されることを願っています。

最後に有機スズの話に戻りますが、その後紆余曲折し、悪者のレッテルが解かれつつあります。最近、石油資源に変わる植物由来原料が注目されており、バイオプラスチックであるポリ乳酸の製造触媒は、何と有機スズ化合物です。細々とスズの研究を続けて来た私もインジウムに加えて今後、スズの化学の発展にも貢献していく所存です。今後ともご寄附者の方々と内藤記念科学振興財団のご理解とご尽力をお願いすると共に、貴財団のさらなる発展を祈念してやみません。

(2008年度科学奨励金)

たんぱく質-たんぱく質間相互作用を制御する有機分子

大阪大学産業科学研究所
准教授

大神田淳子

数年前にアメリカから日本に戻り、独自の研究を始める機会を得ました。研究費の獲得に苦戦が続いていた中、今回2008年度内藤記念科学奨励金を頂くことができました。大変有難いことと感謝しております。

現在取り組んでいる研究プロジェクトは、たんぱく質-たんぱく質間相互作用の制御を目的とした低分子量阻害剤の設計手法に関するものです。ヒトゲノムが解析され、人体を構成するたんぱく質の種類が2万5千程度と明らかになった現在、生体の情報伝達を担うたんぱく質-たんぱく質間相互作用の重要性が医学・薬学的視点から注目され始めたことは、至極当然の成り行きだと思われます。もしこうした相互作用を選択的に阻害もしくは安定化する低分子の創出が可能になれば、情報伝達系の解析ツールとしてだけでなく、新しい医薬品の開発にも繋がるのが期待されます。ところが一般にたんぱく質-たんぱく質相互作用に関わる作用面は広大で浅いために、医薬品に繋がるようなサイズの小さな分子が結合できる足掛かりに乏しいのです。

私たちの作戦は、たんぱく質表面の電荷の分布等の部分的な特徴を認識する比較的小分子で作った部品を組み合わせることで、表面の複数部位を同時に認識する化合物を作り出そうというものです。小さい部品から抗体様の大きな分子を細胞内で組み上げることが可能になれば、細胞内の重要な信号伝達経路に関わるたんぱく質の機能を調節できるようになるかもしれません。このような概念に基づいて、4年前にがん性たんぱく質の翻訳後修飾を担うファルネシル転移酵素の阻害剤に関す

る研究を本格的に立ち上げ、酵素の活性ポケットとその周辺の負電荷に富んだ表面を認識する部品を連結した化合物が、試験管レベルではありますが、たんぱく質-たんぱく質相互作用の阻害に有効であることを明らかにしました。現在、細胞内のたんぱく質に標準を合わせて研究を進めています。

縁あって4年前に大阪に赴任し、国内外、民間と大学を合わせて、職場としては6箇所目、研究室としては9箇所目を経験することになりました。それぞれの場所での研究領域は異なりましたが、多くの個性的な研究者とともに仕事をやる経験を積んだことは幸運であったと思います。研究グループごとの文化も多様でした。特に、リーダーの科学に対する哲学が、研究スタイルと成果報告の特色に如実に反映されるということに興味深く見てきました。若い頃にケンブリッジ大学で学んだ私の恩師は、「著者の名前を隠して読んだときにも、読者に自分の仕事と分かってもらえるような論文を書けるようになりなさい、と指導教授に言われたことがある」とおっしゃっていました。この先生はまさにそのことを実践された研究者ですが、私にも常に心に留め置く重い教訓となっています。内藤記念科学振興財団の援助をもとに、小さくとも自分なりのオリジナルな研究成果を世の中に発信していけるよう、努力していきたいと思えます。

(2008年度科学奨励金)



2列目右から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

基礎医学に転身した理由—臨床に役立つ研究を目指して—

大阪医科大学薬理学教室

教授

朝日 通雄

医学部を卒業した時には、循環器内科という臨床の道を選択しました。心臓の臨床がやりたかったのでその時の選択肢は循環器内科か循環器外科のいずれかということで、卒業当時は基礎医学に進むというのは全く選択肢に入れていませんでした。臨床に明け暮れる毎日の中で、当初は担当した患者に対する診療ができることに対して充実感がありました。しかし、治療の確立されていない患者と遭遇したりするうちに少しずつ考え方も変化しました。たとえば、内科的に治療効果がなく社会復帰の難しいような重症心不全患者を担当した場合、おそらく内科医であれば誰でも感じるのですが、内科的には何もできないという状態を回避できるような研究がしたいと漠然と考える、という具合です。しかし、臨床をしている当時には基礎医学の研究室の教員という今の状況を想像することはできませんでした。

臨床を5年間経験した後、基礎系の大学院で研究する機会を得ました。その大学院時代に医学研究の基礎を学び、留学時代にホスホランバン (PLN)、サルコリピン (SLN) による筋小胞体カルシウムポンプ (SERCA) の制御機構について研究しましたが、心筋の収縮、弛緩に直接働くタンパク質でしたので、心不全研究に一步近づいたように感じました。とはいえ、臨床応用には程遠い研究内容でしたので、この時点でもまだ基礎研究の道に入ることを決めかねていました。

留学から帰国したときには40歳に手が届く年齢になっていましたし、そろそろどちらかに方向を決めようと考えようになりました。そして、迷った末に基礎研究でやっていこうと決めたのは、40歳を過ぎてからのことです。その時に考えたことが、目の前にいる患者を治していく臨床にも魅力があるが、それ以上に地球



の裏側の患者も治せる基礎研究に魅力を感じたということです。ですから、私の研究における最終目標ははっきりしていて、臨床に応用のできる研究をすることです。今現在の私の研究は臨床から程遠いですが、それを徐々に臨床に近づけていって最終的に臨床応用に結びつけるということをやっていきたくて考えています。とは言いましてもそれは容易なことではなく達成できない可能性もありますが、自分にそれが達成できなくても、そういう志を持った医師を一人でも多く育成して、育成した医学研究者達が同じ夢実現に向けて努力するという、夢リレーのできる研究室ができれば、と考えています。

昨年度、私は大阪医科大学に異動しましたが、そこで研究室を立ち上げる時に、内藤記念科学振興財団より助成金を頂きました。何かと備品や試薬の必要な立ち上げ時期に援助いただきましたことは私にとって忘れることのできないことであり、新天地での研究をスムーズに始動させるという意味で心強い後押しであると実感しているところです。ここに改めまして深謝いたしますとともに、貴財団のさらなる発展をお祈り申し上げます。

(2008年度科学奨励金)

猫を恐らないマウスが教える感情のメカニズム

大阪バイオサイエンス研究所
研究員

小早川 高

おいしい食べ物の匂いを嗅いだ時に食欲を刺激されたことや、強烈な悪臭に思わず顔をそむけたという経験がある人も多いのではないでしょうか。動物であれば天敵の匂いを嗅ぐと恐くてすくんでしまうこともあります。私は匂いに着目することで、脳が感情や行動を制御する未知の原理を発見できるのではないかと考えて研究を進めています。

匂い分子は鼻腔内の嗅上皮に存在する匂いセンサーである嗅覚受容体によって感知され、その情報は嗅神経細胞によって脳の嗅球へと伝達されます。嗅覚系には背側と腹側の2つの神経経路が存在することが以前から知られていましたが、その生物学的な意味は解明されていませんでした。背側と腹側の嗅神経細胞の間の遺伝子発現を比較すると、どちらか一方だけで発現している遺伝子が多数存在することが判明しました。しかし、遺伝子の機能解析から神経回路の機能を解明することは困難です。そこで私は、背側の神経回路に特異的に発現する遺伝子の制御配列を用いて、背側の嗅神経細胞特異的にジフテリア毒素遺伝子を発現させるように遺伝子操作を行ったミュータントマウス（背側除去マウス）を作製しました。背側除去マウスを作製する際には、特異性の非常に高い制御配列を厳選して用いたために、脳や体の組織に直接的な影響を及ぼすことなく、背側の嗅神経細胞のみを正確に除去することができました。

まず初めに、背側除去マウスはおよそ半分の嗅神経細胞を失っているのだから、類似した匂い分子を区別する能力に異常があるのではないかと考えました。ところが、匂いの識別テストを行うと、背側除去マウスは互いに光学異性体の関係にある匂い分子ですら正確に区別できることが判明しました。何ら異常を見出すことができず落胆していたある日のことです。強い悪



臭を放つ匂い分子であるプロピオン酸の入ったシャーレをマウスのケージに入れて匂いを嗅がせる実験をしていました。野生型マウスはプロピオン酸のシャーレには近づくこともないのですが、背側除去マウスはプロピオン酸のシャーレの中に繰り返し入り込んでしまっていることに気がきました。注意すべきは、背側除去マウスはプロピオン酸を感知することができるということです。詳しく調べると、背側除去マウスは、様々な種類の腐敗物や天敵の匂いを感知できるのに、それらの匂いに対して嫌悪や恐怖を感じないことが分かりました。匂いに対する恐怖や嫌悪の感情は、背側の嗅覚神経回路によって先天的に制御されることが初めて明らかになりました。ミュータントマウスは注意深い観察者に思いもよらない脳のメカニズムを教えてくれることがあります。

内藤記念科学奨励金を受けることでこれまでに解明した匂いに対する嫌悪や恐怖に加え、様々な種類の誘引反応を制御するメカニズムの解明も大きく進展しました。近々に、成果を発表できるように日々研究を進めております。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

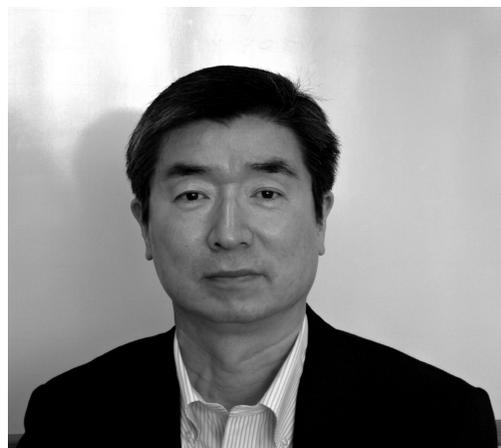
ヒト化マウス20年

京都大学ウイルス研究所
教授

小柳 義夫

マウスをヒト化させる。SFのような話を聞いたのは、カリフォルニア大にポストドクとして留学していた1988年でした。スタンフォード大のワイズマン研究室が、免疫不全（SCID）マウスの腎被膜下に移植したヒト胸腺の中でヒトT細胞造血に成功したと報告したのです。B細胞とともにそれぞれの抗原を認識する受容体を有するT細胞の分化はきわめて精密にプログラムされており、この細胞はCD4CD8 double positive（DP）細胞から末梢血へ分配されるCD4とCD8それぞれのsingle positive（SP）細胞に分化増殖します。もちろん、マウス胸腺はよく使われていましたが、ヒト胸腺はヒト試料の入手の困難さから、その機能を再現する実験系は画期的でした。SCIDマウスがそのレシピエントに使われたのは、このマウスがTB細胞を先天的に欠損しているため、異種移植への拒絶反応に無縁だったからです。そして、種々のヒト細胞の移植がSCIDマウスへ試みられて、現在は、マウスへ末梢血、骨組織、血液幹細胞、皮膚、肝臓などの種々のヒト細胞の移植定着に成功しています。現在のヒト化マウスとは、ヒト臓器の再構築系といえます。

では、ヒト化マウスには、何が期待されるのでしょうか。それはまず、ヒトにのみ感染する病原体の増殖動物モデルとして有望視されました。エイズの原因ウイルスであるHIV-1は、ヒトとチンパンジーにしか感染しません。しかし、ヒトT細胞が定着する胸腺、末梢血、血液幹細胞それぞれの移植マウスに、HIV-1を接種するとウイルスはきわめて効率よく感染増殖します。すなわち、これらはHIV-1の感染モデルマウスとして利用できることがわかりました。感染マウスに抗HIV剤を投与するとウイルスの複製は抑えられ、感染によるCD4陽性T細胞の破壊は見られません。すなわち、HIV-1に対する薬剤評価



系となります。我々は、現在ヒト血液幹細胞移植マウスを用いています。このマウスの中では、ヒトのT細胞、B細胞、マクロファージ、樹状細胞が半年以上維持され、HIV-1を感染させるとエイズ患者と同レベルのウイルス血症が再現されます。

ところが、このマウスの中ではウイルスに対する免疫反応が本当に有効に働いているようには思えません。それは、ヒトでは感染後きわめて高い一過性のウイルス血症ののち、セットポイントといわれる数年に及ぶ低ウイルス血症が見られますが、感染マウスではこのセットポイントはみられません。生体内でのウイルス抑制にもっとも有効に働くのは、CD8陽性傷害性T細胞といわれていますが、感染マウスではこの細胞の誘導ならびにウイルス抗体の誘導はほとんどみられません。すなわち、ヒト化マウスでは、ウイルス感染は起きるが、ヒトの免疫反応は起きづらいと考えられます。それは、マウスの胸腺で造られたヒトT細胞がほんとうにヒトの抗原提示細胞と反応するのか大きな問題点があります。今後、ヒト化マウスをウイルス感染モデルから免疫反応モデルへと進化させるのが大きな課題です。

(2008年度科学奨励金)

回り道の積み重ね

京都大学化学研究所
准教授

池ノ内順一

私が大学院生のときの指導教官について書かせていただきます。私の指導教官は、月田承一郎先生でした。2005年、私が大学院の3年のときに、月田先生は52歳の若さで亡くなりました。学部生のころから月田先生にお世話になりましたが、月田先生から、あまり具体的な実験の指示を受けた記憶はありません。研究室の多くの院生は、タイトジャンクションの主要構成因子であるクローディンの研究に従事していたが、なんとなく外れたテーマがやりたくて、大学院の間、ついぞクローディンそのものを解析する機会に恵まれませんでした。アレコレ無い頭を絞っては、論文を読んだり、細胞に試薬を振り掛けたりして、素人考えの怪しげなテーマを設定し、少しは面白そうかなと思えるデータが出たときは、喜び勇んで教授室のドアをノックしたたものだが、大体、「既にこういう観察が知られている」「データの解釈が甘い」など、急所を突いた批判とともに、にべも無く教授室から追いつ返されるのが常だった。当時、こんな



事を繰り返していて、果たして仕事になるのかな、と何時も不安でした。タイトジャンクション構成タンパク質の転写制御の研究から、トリセルリンという不思議なタンパク質が見つかって、何とか卒業できました。

月田先生は、電子顕微鏡を主体とした組織学に対する造詣が大変深く、特に代表的な初期の仕事としては、神経細胞の軸索輸送や筋肉の収縮に関する電子顕微鏡を用いた形態学的観察の論文が良く知られています。しかしながら、月田先生が本当に凄いところは、ご本人の主たる研究対象として扱ってこなかった筈の体中のいろんな細胞や組織の形態学的な特徴を熟知していらしたことだ。月田先生に、どんな突飛なデータを持参しても、膨大な電子顕微鏡の観察により培われた独自の視点で、解釈してみせてくれました。そして、月田先生のコメントはいつも暫く落ち込むほど厳しかったけれど、視点のユニークさ、懐の深さに感銘を受け、何時聞いても胸がワクワクしました。

昨今の研究環境の厳しさを理由にするわけではないが、自分のフォーカスした生命現象をいかに効率良く、既に確立された方法論で処理するか、を画策している自分に気づき、恥ずかしく思うことがある。論文に結果としてならなかった、沢山の観察事実を積み上げて、独自の視点を養うこと。それが研究者の道というものなのかもしれない。修練の日々はまだまだ続く。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

天然物化学合成と天然物化学の課題

名古屋大学大学院生命農学研究科
教授

西川 俊夫

天然物化学は、生物が生産する有機化合物（天然物）を研究対象とした総合的な化学で、日本のお家芸とも言われてきました。特に、天然から生物活性を示す有機化合物を取り出して構造を決めるという分野で、日本は長い間世界をリードしてきており、医薬品の開発やバイオサイエンスの研究に多大な貢献をしています。2008年のノーベル化学賞の受賞対象となったGFPは、下村脩先生が米国で発見されたものですが、日本の天然物化学研究の伝統の中から生まれ落ちたボーナスと言うべきものだと思います。

私はこれまで、天然物化学の中で天然物を化学反応によって人工的に合成（有機合成）するという天然物合成と呼ばれる研究に身を置きました。これはきわめて複雑な構造を持った天然有機分子を作る究極の「もの作り」とも言える研究ですが、有機化学反応を操って天然物を合成することそのものが、あまりに難しく、しかし、あまりに魅力的だったために、天然物合成の虜になって気がついたら20年以上の歳月が流れていました。

しかし、もともとこの分野に身を置くことになったきっかけは、生物に顕著な作用を示す分子量が僅か数百という小さな分子（天然物）が沢山あるということに興味を持ったためです。生理活性天然物がどのようなメカニズムで生物に対して作用を発現するかという天然物化学の古くからの課題は、近年になって周辺のサイエンスの進歩に助けられて急速に理解が進んできており、ケミカルバイオロジーという一大研究分野の一端を担っています。一方で、なぜある生物が特別な天然物を生産しているのかという生物にとっての天然物の存在意義

は、内因性の生理活性物質を除くとほとんど明らかにされていないでしょう。私は、天然物は生物がその進化の過程で生存を賭けて獲得してきた特別な分子であると考えており、従って天然物は生物にとって何らかの重要な意義があるに違いないと考えています。古くからの謎である天然物の存在意義の解明には、天然物化学研究のあらたな方向性を示す重要な課題が埋もれていると感じています。

私は、昨年度から幸いにも研究室を主宰することになり、それに合わせ内藤記念科学振興財団から「インドールアルカロイドの新合成戦略」という研究テーマで助成金を頂くことができました。これは、生理活性物質の宝庫と言われ多様な化学構造と生理活性を示すインドールアルカロイドの新合成法の開発と新たなユニークな生物活性の発見を狙った研究です。当面は、これら分子の有機合成の研究に没頭する事になる事は間違いありません。しかし、インドールアルカロイドは、生産生物（例えば植物）における存在意義が非常にわかりにくい天然物の典型のように思います。そもそも解答が存在するか全く分かりませんが、今回の助成金を有効に活用して、長期的にはインドールアルカロイドの存在意義に迫る研究展開に繋げることができないだろうかと考えています。

最後に、貴財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。

(2008年度科学奨励金)



研究室のメンバーと共に（前列中央が筆者）

研究テーマの巡り合わせ

名古屋市立大学大学院医学研究科
教授

中西 真

私は、細胞が染色体DNAを安定に維持しながら自己複製する機構とその破綻による病態の解析を行っています。この研究をスタートするきっかけとなりましたのは、自治医科大学在籍中に香川靖雄教授から老化の研究をしてみないか？と誘われたことです。とは言っても当時の老化研究は、分子生物学的な解析はもとより、老化の定義すらはっきりせず、どのようなアプローチがいいのか悩んでいましたところ、ヘイフリック限界による細胞老化仮説の論文を見つけ、当時細胞老化研究の第一人者であったJim Smith博士のもとに留学したことが転機となりました。Smith研究室では野田朝男先生（現、放射線影響研究所）が発見された老化誘導因子（SDI-1）の機能解析を始めましたが、直後にこの因子が細胞周期制御に重要な役割を持っているp21Cdk阻害タンパク質であることが分かり、その後の研究の中心は細胞周期制御機構の解明に移ってしまいました。その後、自治医科大学、国立長寿医療センター研究所、名古屋市立大学とCdk阻害タンパク質の機能解析を進めながら、p21が関与するDNA損傷応答の研究を開始しました。当時のDNA損傷応答研究は酵母を用いた解析から大きな成果が出ておりましたが、哺乳動物細胞ではほとんど解明されておらず、手探り状態での研究でした。偶然、酵母で重要と考えられていたチェックポイントキナーゼ（Chk1およびChk2）の相同分子が哺乳動物細胞にも存在することを見つけ、それらが哺乳動物においてもDNA損傷に反応した細胞周期停止に必須の役割を果たしていることを示すことができました。これらの研究を進める過程で、

Chk1の基質探索をしておりまして、ヒストンH3分子のトレオニン11を特異的にリン酸化することを見いだしました。しかし当時（1999年頃）はこのリン酸化にどのような意味があるのか全く分からず、いつしかこの結果もどこかに紛れてしまいました。その後、隣のH3分子のセリン10のリン酸化が転写の活性化に重要であること、Chk1がDNA損傷非存在下ではクロマチンに結合して存在しているが、DNA損傷が起こると直ちにクロマチンから遊離することなどが分かり、Chk1がH3分子のT11のリン酸化を介して、DNA損傷に応答した増殖関連遺伝子の転写の抑制に重要な役割を果たしていることが示すことができました。さらに驚いたことには、これらの転写抑制が細胞老化誘導に必須の役割を果たしていることが明らかとなり、今後の研究センターがまた細胞老化に戻ってしまい、自分の研究の巡り合わせにびっくりしているところです。

2008年度内藤記念科学奨励金（研究助成）をいただき、私の研究者としてのきっかけとなった細胞老化誘導機構の研究をさらに発展させていなくてはと考えています。最後になりましたが、内藤記念科学振興財団のますますのご発展を祈念しております。

（2008年度科学奨励金）



後列左端が筆者

助成金の贈呈を受けて

虫の「しっぽ」と神経ガイダンス因子

名古屋大学大学院理学研究科
准教授

高木 新

私はセマフォリンとよばれる分子について線虫を実験材料に研究しています。25年前に神経系の発生、特に神経回路の形成機構に興味を持って研究を始めた私ですが、当時は将来虫の「しっぽ」を毎日眺めて暮らすことになろうとは夢にも思いませんでした。

神経細胞は軸索と呼ばれる突起を伸ばして脳に代表される神経回路を形成します。19世紀の解剖学者ラモニ・カハールは、神経軸索を誘導する物質（ガイダンス因子）の存在を予想しましたが、その実体は長らく不明でした。1990年代になってnetrin, Eph, slitといったガイダンス因子の存在が明らかになってきました。中でもセマフォリンは最初に同定された神経軸索伸長の反発因子と言う意味で歴史的にも重要です。今日では、セマフォリンは神経再生や血管形成、ガン転移などにも関与することが報告され、医学的な面からも注目されています。

「セマフォリンが細胞内でどんなシグナルを伝えているのか」という問題はセマフォリン研究分野の大きな課題です。2000年ごろからショウジョウバエなどを利用してセマフォリン受容体であるプレキシンの下流で働く因子が次々に発表されました。ただ、これらの研究は、プレキシンの相互作用する因子を生化学的な手法で同定した後にその機能を遺伝学的に阻害して確認するというスタイルをとっており、遺伝学の威力を十分生かしていないように思われました。

私は脊椎動物を使ってセマフォリン受容体の研究をしていましたが、15年ほど前に遺伝学的解析に適した線虫 *C. elegans* に実験系を変更しました。*C. elegans* におけるセマフォリンシグナル伝達機構を調べるために、プレキシンの遺伝子を欠損した変異体を作成しました。しかし予想に反して線虫プレキシンの変異体では神経系



に異常が見られず、その代わり尾の形が異常であることから線虫セマフォリンは表皮細胞の形を調節する機能を担っていることがわかりました。そして、この「しっぽ」の表現型を利用してセマフォリンシグナルに関係する遺伝子を遺伝学的に探索した結果、セマフォリンシグナルがmRNA翻訳制御に関わるということがわかってきました。細胞形態調節とmRNA翻訳制御というこれまで無関係と思われていた現象につながりがあるということで、私達も大変驚きました。面白いことに、最近、脊椎動物でもセマフォリンなどのガイダンス因子がmRNA翻訳制御を介して神経軸索の伸長に影響を及ぼすことが報告されています。

神経系の研究を目指したはずが表皮の研究になったり、細胞骨格調節因子を期待したスクリーニングで翻訳因子が見つかったりと、これまでの私のセマフォリン研究は想定外の出来事の連続でした。この度は内藤記念科学奨励金によってセマフォリンシグナルの研究をサポートしていただき大変感謝しております。研究の意外な方面へのさらなる展開を期待しつつ有効に使わせていただきます。

(2008年度科学奨励金)

目の不思議に魅せられて—網膜研究の新たな展開とメラノプシン—

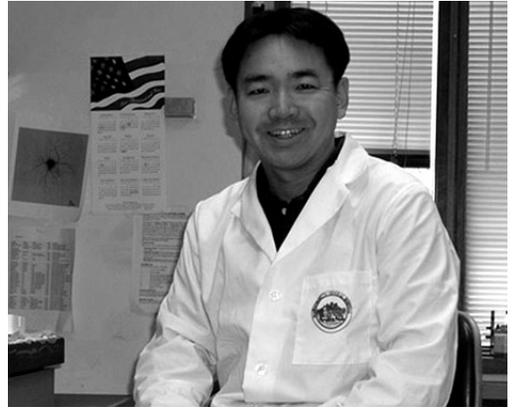
自然科学研究機構生理学研究所
准教授

小泉 周

ヒトや動物が、モノを見るときに、眼はどうやって働いているのでしょうか？たぶん多くの人は、眼はデジタルカメラのようなもので、外界の情報を細かくピクセルごとに読み取って、脳に伝えているだけのカメラであると思っていることと思います。実際には、まったく違います。いわば、眼の中にも脳と同じようなコンピューターがたくさん詰まっていて、見ているものの形や色や動きなど、様々な情報処理を眼の中で行っているのです。眼の中の「網膜」という神経の“網の膜”はいわばコンピューターの集合体です。私は、この網膜の情報処理メカニズムの不思議に魅せられて、研究を続けています。

たとえば、よく研究されている網膜機能の一つに、眼が「動き」を検出するメカニズムがあります。1980年代に、私のボストン時代のボスであるリチャード・マスランド教授が、網膜の特殊な介在神経であるスターバースト細胞が動きを検知するのに役立っているという説をうちたて、それ以来、日本を含め世界中の研究者が研究を続けています。最近では、二光子レーザー顕微鏡を用いた研究などでスターバースト細胞の機能の解明がすすめられています。まだ明確な結論には至っていません。このように、まだまだ網膜にはわからない機能が沢山あります。

そして、もう一つ、網膜研究のホットな話題として、今回助成をいただいた「メラノプシン」の研究があります。教科書的には、網膜には視細胞と呼ばれる光を感知する細胞があるということになっていますが、2002年にその常識が覆りました。ヒトに限らず様々な種の網膜の視神経細胞（神経節細胞。視細胞とは別の細胞）は通常光を直接感じることはできないのですが、極一部の視神経細胞には「メラノプシン」という視細胞のロドプシンとは異なる光感受性色素があって、光を



感じて視神経細胞を興奮させることができるということが分かったのです。最近の研究では、このメラノプシン視神経細胞は、睡眠やサーカディアンリズムの制御に役立っているということが明らかになっています。

とくに、私は、このメラノプシンを、遺伝子導入によって他の網膜の細胞にも発現させ、網膜色素変性症で目の見えなくなったマウスの視覚回復を目指し研究を行っています。まず、メラノプシンを異所性に発現させた場合、どのようなメカニズムで細胞を興奮させることができるのか明らかにし、最終的には、視細胞の異常で視覚を失った患者の「視覚回復」につながれば、と思っております。さらに、この技術を採用すれば、最近話題のチャネロドプシン（ChR2）と同じように様々な部位の神経活動を光で操作できるようにできるのではと思っています。光を用いて非侵襲的に外部から神経を刺激する方法が開発できるとも期待されます。

こうした研究を通じて、社会に貢献していきたいと思っております。助成をいただき感謝しております。ありがとうございました。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

幹細胞とがんの研究

金沢大学がん研究所
教授

平尾 敦

私は、医学部を卒業した後、大学病院の小児科で臨床研修を始めました。小児科の診療は、神経、循環器、消化器、腎臓、アレルギーなど病気の種類別にグループに分かれ、小児科医としても専門性を持つようになります。その中で、私は、白血病やリンパ腫などの悪性腫瘍を対象とする血液グループを選びました。

学生時代から基礎研究に興味があったこと、血液疾患は臨床と研究が密接に結びついているという印象を持ったことがその理由でした。血液細胞は容易に分離・培養ができ、臨床検体を用いた研究が盛んに行われていました。悪性腫瘍の主な治療法は、抗がん剤による化学療法ですが、抗がん剤の血液細胞への影響は非常に重要な問題であること、また、大量の化学療法によって障害を受けた正常血液細胞の補完としての造血幹細胞移植が臨床の現場で日常的に行われていたことなども基礎と臨床の近さを感じさせる要因でした。特に興味を持ったのは、研修医時代携わった末梢血幹細胞移植でした。通常、我々の体の中では、造血幹細胞は骨髄に存在しており、古くから、移植の際の造血幹細胞ソースとして骨髄細胞が使用されていました。ところが、抗がん剤やG-CSFなどのサイトカインを投与した際に、造血幹細胞を取り巻く骨髄内の環境が変化し、造血幹細胞が骨髄から末梢血に流出してくる現象が発見され、この現象を利用して、末梢血中に流出している造血幹細胞を回収し移植するという方法が開発されました。どのようなメカニズムで骨髄から造血幹細胞は流出してくるのか、末梢血に存在する造血幹細胞は、定常状態の骨髄に存在する幹細胞と同じなのか違うのか、臨床に携わりながら、また臨床検体を用いた研究を進めるうちに幹細胞のことをもっと詳しく知りたと思うようになりました。

その後、私は臨床医を辞め、基礎研究の道に進



み、留学を含めいくつかの大学で多くの先生方のお世話になり今日に至っております。研究の主な対象はヒトからマウスへと変わり、造血だけでなく、他の組織幹細胞やがんもその対象になっていきますが、臨床研究を行っていた当時の基本的な疑問や考え方はあまり変わっていないような気がします。現在の私の興味のひとつに、幹細胞とがんとの関係があります。幹細胞は、組織における階層構造の頂点に立つ細胞であり、その未分化性維持や分化の制御メカニズムの解明が研究の題材となるわけですが、このような階層構造のどの部分のイベントががんの発生やその抑制と関係するのか、がん組織の中にも分化や階層構造に似た状態が存在しているのかなど、多くの興味深い研究対象を含んでいます。また、最近、腫瘍の発生に関わるシグナルは、幹細胞の制御に非常に重要な役割を果たしていることも知られるようになり、幹細胞研究とがん研究の密接な関係が示唆されています。

この度、内藤記念科学振興財団からの助成によって、私たちの研究を支援していただいたことに深く感謝しております。私たちの研究の成果が少しでも科学の進歩に寄与できること、また、がんの診断や治療に貢献できることを願い、研究を進めております。

(2008年度科学奨励金)

ヒト疾患責任遺伝子単離を夢見て

横浜市立大学大学院医学研究科
教授

松本 直通

産科医を7年間やりました。その間、遺伝性疾患や染色体異常の出生前診断に携わり、ヒト疾患の遺伝学の不勉強を痛感し、所属していた九州大学を離れ長崎大学医学部変異遺伝子解析研究分野（原研遺伝）の新川詔夫先生に大学院生として師事した。当時（1993年）は、ヒトゲノムプロジェクトが始まってまだ数年たったばかりで、ヒトゲノムを完全に解読すると言うことは月面に着陸するようなやや現実的世界とかけ離れた目標のように感じていた。

大学院1年生の最初の仕事は、染色体の特定の場所からDNAや遺伝子を釣り上げる染色体微細切断とDNAクローニングであった。当時はまだDNAクローンなどの基盤整備が貧弱で、染色体の特異的な場所からゲノム情報を得ることは、このようなやや乱暴な手技も十分意味のあることと考えられていた。半年がかりでようやく習得したこの技術も、その翌年にはYACによるゲノム物理地図の整備がなされ、全く過去の遺物となってしまった。その後BACの登場、蛍光自動シーケンサーなどヒトゲノム解析の技術の進歩は驚異的であった。ヒト疾患遺伝子の単離においては、私が大学院生時代にハンチントン舞踏病の遺伝子単離など、歴史的な仕事が次々なされ、ゲノムプロジェクトと技術の進歩に後れをとらずにいつかは自分も、遺伝子ハンターの仲間入りをしてやろうと思っていた。大学院を卒業すると直ぐにシ



カゴ大学の人類遺伝学教室にポストで留学した。テーマは滑脳症の新規遺伝子単離であったが、残念ながら留学して半年で国際競争に負けてしまい、その後はその周辺の落ち穂拾いのような仕事に終始した。

3年間の留学生活の後、再び長崎大学医学部原研遺伝で助教授のポストを得て、研究継続がなかったが大学院生時代に夢見ていた疾患責任遺伝子単離は果たせずにいた。しかし走り続ければいつかは運が向いてくるはずという全く根拠のない楽観主義に支えられ（?）、研究意欲と熱意は失わなかった。そして31才で研究を開始して以来、ようやく9年越しに発達遅滞と巨人症を呈するSotos症候群の遺伝子単離に成功した（2002年）。さらに、Marfan症候群2型（2004年）、そして今回、内藤記念科学振興財団から助成金を頂くきっかけとなった大田原症候群の遺伝子単離を行うことが出来た（2008年）。

振り返ると、貴重な症例に出会うことの出来た幸運と、教えを受けた先輩や後輩、あるいは優秀な臨床医の方々に支えられてたどり着くことの出来た成果であったとつくづく感じる。また、根拠はなくても自分や自分の幸運を信じるのできる楽観性は研究者にとって不可欠な素質であると感じるこの頃である。最後に、貴財団の支援で私を含め多くの研究者の研究発展がかなうことに改めて感謝の意を表すと共に貴財団の今後のますますのご発展を祈念したい。

（2008年度科学奨励金）

助成金の贈呈を受けて

ゲノム研究を基盤とした革新的医療をめざして

理化学研究所横浜研究所
上級研究員

尾崎 浩一

我々が人それぞれ異なる顔、声、背の高さや性格など、個人の特徴を持っているのは少なからず各個人のゲノムの多様性（遺伝的素因）によります。これは人体の設計図と呼ばれるゲノム配列中には少しの違い（ある塩基の置換、繰り返し、欠失、挿入）があり、誰一人として全く同じゲノム配列を持たないためです。最近では、誰もが罹患するかもしれない、“生活習慣病”として知られる高血圧、高脂血症、心疾患、糖尿病、脳梗塞や癌、さらには感染症への易罹患性や治療薬の効き方の違いについても生活習慣だけでなく個人ゲノムの多様性が関係することが明らかになってきています。このような多様性をもつ遺伝子と病気の間関係を突き止めれば、病気の早期予知、予防に役立つだけでなく、最終的には根本的な病因を理解でき、エビデンスに基づく革新的な治療法につながると考えられます。

私の所属する研究センターは2000年よりゲノム中にもっとも多く存在する多様性である一塩基多型（一塩基の置換；SNP；ゲノム中に数百から一千万個存在する）を利用した生活習慣病の遺伝的素因（疾患感受性遺伝子）を同定する全ゲノム疾患関連解析（Genome Wide Association Study；GWAS）を世界に先駆けて行ってきました。現在では迅速なSNPタイピング（一塩基の違いを見わける）法の普及やゲノム情報の整備によってGWASが全世界の多くの研究施設で行われるようになってきました。しかし、2000年当時はGWASといっても方法論などもそれほど確立されておらず、日々、高速、大量のSNPタイピング方法の確立を目指したことを覚えています。その成果もあって、2002年後半には我々の開発したタイピング法を用いることにより炎症の初期に分泌されるタンパク質分子をコードするリンフォトキシン-



α 遺伝子（LTA）が心筋梗塞の感受性遺伝子であることを同定できましたが、これがGWASを用いた世界初で日本発の疾患感受性遺伝子探索の成功例でもあります。

その後、このLTAに関連する遺伝子を中心に心筋梗塞との関連を検索して、いくつかの感受性遺伝子を同定し、現在はこれらの分子の詳細な機能解析から心筋梗塞の根本的な病因を突き止めるべく研究しております。今回、「心筋梗塞感受性分子の機能精査による心筋梗塞発症、進展メカニズムの解明」という課題で内藤記念科学振興財団による奨励金を頂くことができ、心筋梗塞感受性分子群の機能を詳細に研究するということでサポートいただけたことはとても助かります。ほんとうにありがとうございました。この課題を基にして将来的には疾患の根本的な全容を明らかとして革新的な医療に貢献できればと考えております。最後になりましたが、寄附者の方々と貴財団のご援助に深謝いたしますとともに、益々のご発展を心より祈念いたします。

（2008年度科学奨励金）

誰もやらないことに挑戦したい

理化学研究所基幹研究所
准主任研究員

内山 真伸

発光ダイオードや燃料電池などの新材料から薬に至るまで、「化学」は私たちの現代社会を陰に日なたに支えています。ただし、これらの最新技術の多くにはレアメタル（希少金属）や貴金属が使われており、高価な上、資源に乏しい日本では大きな問題となります。約15年前から、どこにでもある金属（ベースメタル）、特に亜鉛の研究を始めました。亜鉛のようなありふれた金属と有機分子を組み合わせることで、レアメタルと同じような機能を持つ分子や、全く新しい化学を生み出そうという研究です。今ではホットな課題の一つとなりつつありますが、研究を始めた当時はいつも閑古鳥が鳴く状態でした。

「誰もやらないことに挑戦したい」高3の冬、それまで元気だった祖母が突然の病に倒れて間もなくあと1週間の命と告げられました。「これはとても症例の少ない病気です。この病気に治療薬はないんです。会社は患者さんの少ない病気の治療薬は採算がとれないので作りませんから」と主治医に言われました。すごく悔しかったのを覚えています。「それならせめて自分くらい少数を助ける研究者になりたい。誰もやらないことに挑戦して社会に貢献する研究者になりたい。」

こうして薬学部に進学し、化学系の研究室に進みました。最初は生命現象に直結する生物系の研究室に行こうと思っていました。しかし考えが変わりました。生命現象解明にも化学が絶対に必要になると思ったからです。ここでも“少数”派な感覚で化学に進みました。そして“合成化学（ものづくり）”とともに、分子や電子の状態を光で探る“分光学”や計算機を使った“計算（理論）化学”を学び始めました。当時、薬学部ではほとんど用いられていなかった手法です。しかし生命現象を化学構造、



電子といった化学で見て、化学を使って薬にする時代がきつくと考えたのです。

亜鉛の欠乏はさまざまな病気の原因となることが知られています。しかし生体内の患部に亜鉛のような金属を直接取り込ませる研究は今まで誰も行ってきませんでした。亜鉛は、無機物であり、イオン性を持っていますから、脂溶性の私たちの体にはとっっても入りにくいからです。私たちは、亜鉛を有機物で囲むことで、亜鉛を患部に効率的に取り込める薬を開発したいと考えています。ここでも、これまで行ってきた研究「亜鉛金属と有機物を組み合わせる」方法が役に立つと信じています。まだほとんど手がつけられていない領域です。

ホットな課題は、自分がやらなくともきっと誰かが解決してくれるでしょう。自分は敢えて、“日の当たりにくい”“すぐには成果が見えない”“少数派の”、研究に積極的に挑戦していきたいと考えています。このような「すぐには役に立たないかも知れない」研究にチャレンジできるのも内藤記念科学振興財団の支援のお陰です。この基礎研究から、新しい科学を見いだし、必ずや少数派を助ける研究成果につなげたいと考えています。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

再出発の時に

東京都医学研究機構
東京都神経科学総合研究所
副参事研究員

山形 要人

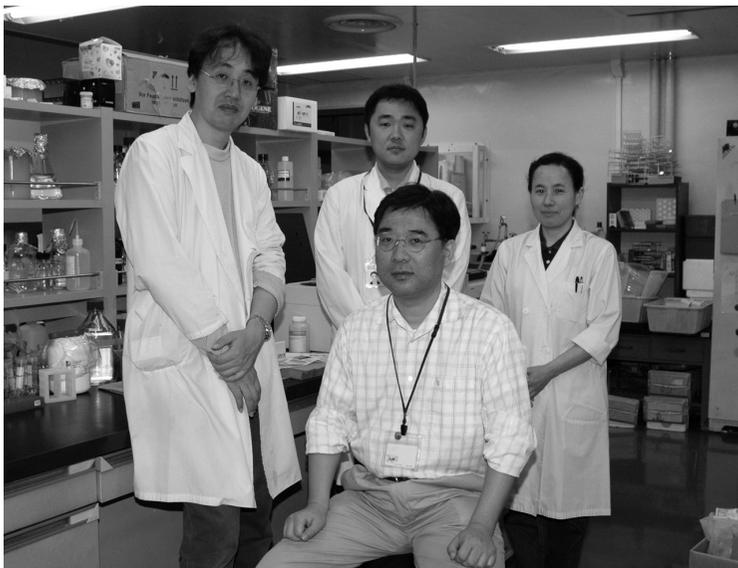
私は、神経活動によって発現制御される脳内遺伝子群についてこれまで研究してきました。脳内の神経活動によって様々な遺伝子産物（蛋白質）が作られますが、その多くはシナプス（神経細胞同士の接合部）の形や機能を調節する役割を担っています。正常の脳においては、学習の過程でこれらの遺伝子産物が作られ、シナプス（神経回路）を強化することによって物事を記憶することが出来ます。また、脳の病態時、例えばてんかん発作のような強い電気活動が生じた後にシナプスが減少したり、神経細胞自体が脱落したりしますが、この過程においてもこれらの遺伝子産物が中心的な役割を担っています。さらに最近、脳の発達期、特にシナプス形成期にこれらの遺伝子産物が誘導され、シナプス形成をコントロールすることによって脳が正常に発達すること、その異常が自閉症のような発達障害を引き起こすことも分かってきました。このように、「脳内の神経活動－遺伝子発現－シナプス可塑性」を研究することによって、脳の高次機能や病態メカニズムの一端を解明出来ると考え、今回「神経活動依存的に発現する分子群によるシナプス機能の制御機構」というテーマで申請し、採択して頂きました。

この研究を20年近く続けていますが、順調に進んだ時の方が珍しく、ひたすら試行錯誤を続ける時期の方が圧倒的に長かったです。特に2－3年前は内藤記念

科学振興財団への応募を考える余裕もないくらい、研究室全体が不調に苦しんでいました。しかも、私の研究室には大学院生がいないため、私を含め中堅以上が自ら手を動かして実験しないと研究が進みません。しかし、そのような逆境下だからこそ、全員がよく考え、集中して実験に取り組んだおかげで、かつて研究費が潤沢だった頃以上の仕事をすることが出来ました。他の受領者の方々とは違い、私の場合は研究室を立ち上げて間もない訳でもなく、大学のように沢山の学生がいる訳でもありません。しかし、苦しい時期を乗り越えたことによって、少人数かつ少ない研究費でも何とかやっていけるという自信ができました。そういう意味で、今が私達にとって再出発の時であり、このような時期に助成して頂いたことに深く感謝するとともに、その責任を果たすべく精一杯努力していきたいと思えます。

最後になりましたが、私達のような小さな研究室を助成することで新しい研究を育成されているご寄附者の方々および貴財団に深謝するとともに、貴財団のさらなるご発展をお祈り申し上げます。

(2008年度科学奨励金)



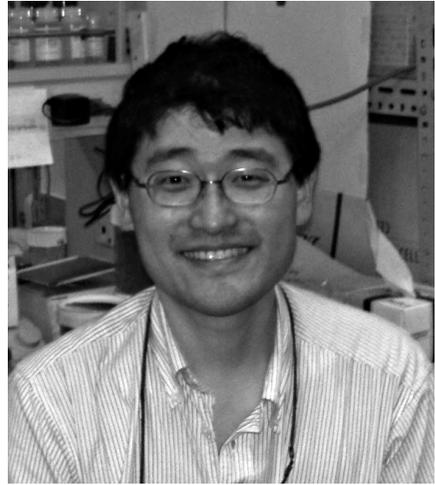
前列中央が筆者

末梢神経変性疾患の治療を目指して

国立成育医療センター研究所薬剤治療研究部
室長 山内 淳司

私は大学院で、生化学・分子生物学を専攻し、それをベースにして博士研究員のときに分子薬理学的な研究をしてきました。したがって、具体性のない表現ですが、神経の研究をしたい、さらには神経疾患に携わるなど、当時は思ってもみなかったことでした。

「新しいシグナル経路が発見された!」、「新しいシグナル伝達因子が見つかった!」というような細胞内シグナル伝達経路に関する研究論文が日々掲載されるような、そのような時期に、私は大学院に進学し学位を取得しました。卒業後、恩師である上代淑人先生の研究室でポストドクとして、シグナル伝達経路の研究に本格的に取り組む機会を与えられ、その後数年間に渡ってシグナル伝達の研究に没頭しました。しかし、時流に流されやすい私は、次第に「シグナル伝達研究と形態研究」が最も結びつきやすい「神経発生」に興味を持ち初め、スタンフォード大学への留学を機に、思い切って研究分野を変える決意をしました。スタンフォード大学で指導していただいたEric M. Shooter先生は、神経研究分野で、ずぶの素人の私に毎日話かけて下さり、私の神経研究に対する壁を取り除いて下さいました。また、先生は、Ph.D.であるにもかかわらず、基礎研究は必ず神経疾患の医学研究、臨床研究に応用できると考えられており、それらの事象を切り離さずに、



それぞれの関連性をもっと研究すべきだということをお教え下さいました。帰国後はそれまでとは異なり、研究を続けるためには研究費を稼がなければならないという現実と直面し、また毎年、学部生や大学院生が研究室所属となります。そのような折り返し早い時期に、内藤記念科学振興財団から助成金を頂き、代表的な末梢神経変性症であるCharcot-Marie-Tooth (CMT)病がどのようにして起こるのかということに関する分子生物学的研究、また、CMT病の治療に関する基礎研究を行う機会を与えられました。

CMT病は欧米人と比較して日本人では重症化することが少なく、また病変が末梢神経に限定されるため致死性ではないということもあり、研究費がおりにくいのが現状です。さらに、特異的治療薬はまったく存在していません。しかし、このCMT病は未だ特定疾患に認定されない疾患で、このような研究こそ、私のような研究者が行うべき研究であると信じています。今後も微力ながらCMT病の基礎研究に邁進して参りたいと思っております。

国内でもきわめて希な基礎医学研究に関して多額の助成金を交付する貴財団を運営されている関係者の方の日々の御努力と、本助成金を受領できたことに重ね重ね御礼を申し上げます。

(2008年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

1冊の本との出会い

癌研究会癌研究所
部長

原 英二

高校2年生の時だったろうか、生物の参考書を買に行った時にたまたま近くに置いてあった「生命の設計図」という本に目が留まった。読書はあまり好きな方ではなかったが、何故かその本に興味を魅かれ、その夜、熱心に読んだことを記憶している。その中で、「生命現象は遺伝子によりプログラムされたマシナリーにより制御されており、老化でさえ例外ではない」という記述に衝撃を覚えた。それまで老化は単に古くなると機械が壊れるように、ランダムに起こることで、まさか老化がプログラムされているなんて、ましてや老化を制御する遺伝子が存在するなんて夢にも思っていなかったからだ。それ以来、生命科学に興味を持つようになり、本屋で生命科学に関係した本を良く立ち読みするようになった。そんな中、Hayflickにより発見された「細胞老化」に関する記述と出遭った。

正常な体細胞には細胞分裂の回数をカウントする機構があり、ある決められた回数分裂すると、細胞老化を起し、もうそれ以上分裂できなくなるというのだ。老人から採取した細胞は若い人から採取した細胞に比べ早く細胞老化を起すことから、細胞老化が固体老化の基礎機構として働いている可能性を強く示唆していた。更に興味深いことに癌化した細胞の多くは細胞老化を起さず、無限に分裂増殖できることから、細胞老化は正常な細胞が必要以上に分裂を繰り返す異常増殖、即ち癌化を防ぐ癌抑制機構として働いているのではないかも考察してあった。老化と癌化の謎を解く鍵が細胞老化にありそうだということが当時高校生だった私

にも分かり、将来この謎を解明したいと思った。

あれから27年、まだあの時の夢を追い続けている。大学院生の頃、細胞老化の誘導に関わる遺伝子(老化遺伝子)の同定を目指し寝食を忘れて研究に打ち込んだが、なかなか目的の遺伝子を同定することが出来なかった。しかし、ロンドンでポストクをしていた時に、遂にその中の一つが癌抑制遺伝子p16であることを突き止めた。老化遺伝子を探し始めて既に7年が経過していた。その後、マンチェスターでラボヘッドとなりp16遺伝子の発現制御や機能解析に関する研究を続けた。その後、徳島大学、癌研究所と場所は変わっても相変わらず細胞老化の研究を続けている。

研究とは本当に時間がかかるものだ。また、基礎研究の場合、時間がかかるにもかかわらず、人の役に立つような成果に結びつく保証も少なく、研究助成金を獲得するのが困難になってきている。そのような中、内藤記念科学振興財団は惜しみなく基礎研究にも助成金を配分して頂き大変感謝致しております。貴財団の活動は日本の基礎科学の発展に重要な役割を果たしてきたことは明らかであり、貴財団の益々の発展を祈念してやみません。

(2008年度科学奨励金)



前列中央が筆者

独立の年に

お茶の水女子大学アカデミック・プロダクション

特任助教

佐野 浩子

私はアメリカでの6年間のポストドクを終え、2008年3月にお茶の水女子大学において、新しい研究室をスタートさせました。これまでは、ポストドク終了後は、助手として経験の深い先生の下で更に研鑽を積むというのが普通でした。しかし、研究者を早い段階で独立させた方が良いのではないかという考えに基づき、2006年度より若手研究者の自立的な研究環境促進プログラム（文部科学省）が進められています。お茶の水女子大学もこのプログラムに採択され、私はこのプログラムの第2期生として、独立する機会に恵まれました。

では、何故、若手研究者は早く独立した方が良いのでしょうか？このシステムの元祖であるアメリカでは、ポストドク終了後すぐにPrincipal Investigator (PI) として研究室を構えます。PIは、実験室のセットアップ、大学院生やポストドクの雇用、研究計画の立案、研究費獲得などにおいて、全責任を負うことになります。このように、いきなり最前線に立たされた若手PIを何人も見ましたが、最初はポストドクと見分けがつかない彼らが、「少し違って見える」ようになるのに時間はかかりませんでした。また、このようなシステムでは、ポストドクは「数年後に自分の研究室を持つのだ」と強く意識して修業時代を過ごします。このようなことも研究者を成長させる一因になるのかもしれない。

私自身の方はというと、研究室のセットアップは文字通りゼロからの出発でした。最も苦勞したのは、ポストドクや実験補助員の採用です。無名の若手PIであることが主な原因ではありますが、近年の就職難のために、大学院生が研究

の道を選ばない傾向があるようです。このような現実と直面し、研究者が魅力的な職業であり、そのために優秀な若い人々が集まってくるといったポジティブなループを作ることができないか、と強く思うようになりました。

研究の内容についてお話しすると、ポストドク時代はショウジョウバエの生殖細胞をモデルとして、細胞がどのように目的地に辿り着くのかを、遺伝学やライブイメージングを使って解析していました。しかし、自分の研究室では新しいことに挑戦したいと考え、生殖細胞のパートナーである体細胞性生殖巣原基の研究を始めました。体細胞性生殖巣原基は生殖細胞とともに、卵巣や精巣を作る細胞であり、その一部は生殖幹細胞を制御するニッチを形成します。これらの現象が、どのような遺伝子によって制御されているのかは、基礎科学的に面白いだけでなく、医療分野への応用の可能性を秘めています。今回、この新しいテーマで研究助成を頂けることになり、資金面で助けられたことはもちろんですが、精神的にとっても勇気づけられました。記念すべき独立の年に、このような励ましを頂いたことに感謝し、十分な成果が挙げられるよう努力したいと考えています。

(2008年度科学奨励金)



左端が筆者

助成金の贈呈を受けて

幸運に恵まれた研究の船出

首都大学東京大学院理工学研究所
准教授

三島 正規

2006年4月に首都大学東京に着任し、自身の研究グループでの研究を開始することになりました。途中7ヶ月間、欧州分子生物学研究所に留学しましたので、帰国した2007年の10月から、実質的な研究グループの立ち上げとなりました。幸運にも2008年度に内藤記念科学奨励金を頂けたことは、まさに研究グループの立ち上げの最中のことで、とてもありがたいものでした。

現在私たちは主に細胞骨格の制御機構を構造生物学的手法を用い研究しています。なかでも微小管プラス端集積因子(+TIPs)の研究は主要なテーマのひとつです。+TIPsが微小管の伸長を促進し、さらに微小管を細胞表層などに繋ぎとめることで、微小管の極性や局在、ネットワークの形成を制御することが分かりつつあり、これは今まで不明であった微小管の細胞内での動的な振舞いを制御する分子機構として大変興味深いものです。CLIP-170やEB1は+TIPsの中でも特に重要な蛋白質で、私達は多次元NMR法を用いて微小管結合に関わるとされていたCLIP-170のCAP-Glyドメインと、微小管を形成する α -tubulinの酸性テールペプチドとの複合体の構造解析を行いました。その結果、 α -tubulinのC末端に特徴的に保存されるチロシン(もしくはフェニルアラニン)の側鎖の芳香環がCAP-Glyドメインの疎水性クレフトにはまり、酸性側鎖はCAP-Glyドメインのプラス電荷に富んだ表面上で静電的相互作用をしていることが分かりました。また酸性テールの主鎖はCAP-Glyドメインの β -ストランドと短い逆平行 β -シート様の構造を形成してしまし

た。この詳細な相互作用機構の解明は、微小管伸長促進メカニズムの理解にとって基礎研究として意義深いのみならず、将来は微小管動態を阻害するような新規薬剤の開発にも繋がるものと期待しています。さらに現在EB1の構造解析や相互作用の検証も進めています。

また一方で、NMRの研究者として留学時からずっと開発と適用に取り組んでいるのが、「スピラベルによる常時性緩和効果を多次元NMR法によって観測する手法」です。分子量の比較的大きな系や過渡的な複合体形成をする系の構造解析に威力を発揮します。現在これを用いて、 $\alpha\beta$ -tubulinとCLIP-170との相互作用をさらに突き詰める研究や、細胞骨格系を制御するキナーゼなどの研究も進めています。

この様になんとか研究を軌道に乗せることができたのは、内藤記念科学振興財団関係各位の皆様のご温かい御支援と、何も無いところから一緒に頑張ってくれた学生諸氏の努力によるものです。すぐに成果が出なくとも黙々と研究に打ち込む姿に、私の方が教えられる事が多かったように思います。資金援助と優れた学生諸氏という幸運に恵まれた研究の船出です。この場を借りて深く感謝し、研究の結実を目指して決意を新たにします次第です。

(2008年度科学奨励金)



前列中央が筆者

細胞たちが織りなす脳の形づくりのドラマを観る

慶應義塾大学医学部

教授

仲嶋 一範

私たちの大脳皮質は「進化の最高傑作」とも言われ、まさに「ヒトをヒトたらしめている」組織と言っても過言ではないでしょう。私たちは、この大脳皮質を主な対象として、個々の細胞たちが細胞分裂によって誕生した後に目的地に向かって遊走し、機能的な回路網を形作っていくプロセスをつぶさに観察するとともに、その背後に動いているメカニズムを分子・細胞レベルで明らかにすることを目指して研究しています。

発生過程においては、各細胞はあたかも「生きている個体」のように振る舞います。すなわち、各細胞は能動的に移動・集散し、自らの目的地へ到達すると、そこで担うべき役割に機能特化した状態に分化・成熟していきます。その際、細胞の振る舞いは、細胞同士の直接の接触による相互作用や、各細胞が作り出す外部環境に応じて変化します。「生きた」細胞が見せる多様な振る舞いと集団内での相互作用が、多細胞生物における細胞社会発生過程では本質的に重要な意義を有するようになると思います。近年のイメージング技術の進歩によって、生きた細胞たちの動態を実際にリアルタイムで観ることができるようになりました。私たちは、生きた細胞たちが織りなす形作りのドラマをじっくりと観察し、個々の細胞の振る舞いと外部環境との相互作用に特に着目してその制御機構を明らかにしたいと考えています。

脳に限らず多細胞生物の多くの組織では、構成要素の細胞が揃っているだけでは組織としての正常な機能を果たすことができず、それらが相互に的確な関係を構築することによって、初めて本来の機能を営むことができます。福笑いの顔で喻えるなら、顔を構成する要素、例えば眼とか鼻とか口とかが、顔の輪郭の中にランダムに並んでいても、「顔」としての意味はありません。それらが一定のルールできちんと並ぶ



と、初めて特定の人の顔になるし、それらが別のルールで並ぶと、別の人の顔になるわけです。同じように多細胞生物の細胞社会は、 $1 + 1 + 1 + \dots$ が100とか1000とかになるだけでなく、AとかBというように、質的に全く異なるものが生まれてくるのが特徴です。私たちが理解したいと思っているのは、このための「ルール」です。ちょうど人間社会が、個々人の単なる集合ではなく、相互依存しながら社会というものを構成し、個人レベルでは成しえないような大きな動きをみせるように、脳という組織は、それぞれに特徴を持った種々雑多な細胞たちから成る“細胞社会”を構成して、全体として大きな振る舞いをしているように思えます。この振る舞いとは、まさに「ヒトをヒトたらしめている」営みであり、「こころ」の働きに他なりません。生きた細胞たちが見せてくれるドラマを先入観なくしっかりと観ること、視野に入っているはずの小さなヒントに気づくことのできる心の余裕が、新たなセレンディピティーを引き寄せるのだと考えています。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

細胞イメージング研究に魅せられて

慶應義塾大学理工学部

教授

岡 浩太郎

私が細胞イメージングに興味を持ちだしたのはいつ頃だったのだろうか？振り返ってみるとそれは博士課程の研究をスタートした時からだったように思う。工学部出身の私がそもそも生物の研究に手を出した理由は、固体物性の研究をしようと思った研究室の指導教授からいきなり、「生体膜の輸送現象を調べてみないか？」と言われたことによる。その提案に多少は驚いたものの、あまり抵抗なく生物分野へ足を踏み込むことになった。工学出身ということもあり、計測方法から生物研究に入り、蛍光測定から生命現象に迫る研究に方向は定まった。博士学位論文の仕事の一部は、植物細胞プロトプラストの表面電荷を計測するという研究であった。この研究ではプロトプラスト懸濁液にプラス電荷を持った蛍光色素を加えると、マイナス電荷を持つ細胞膜表面で濃縮され蛍光が消えることを利用している。学位の最終審査会で、「まあ平均的な表面電荷密度はわかっても細胞表面分布は蛍光分光光度計ではわからないよねえ。」と副査の先生から言われたことがきっかけとなり分光器からイメージングへと進むことになった。

学位取得後、富士通研究所、米国国立衛生研究所の研究員を転々としながら「神経系の情報処理をイメージングで調べる」を合言葉に研究を進めてきた。扱った生物はウミウシ、ミミズ、イカ、線虫などの無脊椎動物から血管内皮細胞、初代培養神経細胞まで多岐にわたり、計測対象も種々の細胞内メッセンジャーからカルシウム・マグネシウムイオン、pH、細胞骨格タンパク質までと変遷している。この間、計測方法は高感度アナログカメラからデジタルカメラに、そして共焦点レーザ顕微鏡へ移行した（いまは再びカメラに戻っている）。またセンサープローブも有機蛍光物質から蛍光タンパク質へと変わってきている。



さて内藤記念科学振興財団から助成頂いた研究は、神経投射をガイドする成長円錐部位で、種々の細胞内セカンドメッセンジャーを可視化する方法の開発についてである。2種類のサイクリックヌクレオチドの濃度比が成長円錐の伸展と退縮を制御しているという仮説は広く支持されてきているものの、これを直接計測した例はない。また神経線維の伸長・退縮は細胞内カルシウム上昇の差異が決められているらしい。それらを蛍光タンパク質型センサーにより同時計測しようという試みである。装置開発としては、大きく形態を変化させる成長円錐から安定してシグナルを計測するための光学系と取得画像の後処理、センサー開発という点では4種類の蛍光を可視光域の狭い範囲でできるだけ重ならないように利用する新奇プローブの開発が重要である。細胞内セカンドメッセンジャークロストークには未知な点が多く、面白い画像がいろいろと取れ始め、学生以上に興奮している。自分で顕微鏡を覗く機会は少なくなり残念ではあるものの「百聞は一見に如かず」という細胞イメージングの世界は未だ私を魅了する。

(2008年度科学奨励金)

出芽酵母研究の魅力

東京理科大学基礎工学部
講師

十島 二郎

出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisia*、サッカロミケス セルビシエと読みます) を用いて研究するようになり8年が経ちます。きっかけは、カリフォルニア大学パークレー校への留学でした。以前、私は哺乳類の培養細胞を使った研究をしていました。培養細胞といっても、人間由来のものもあれば、サル、マウス、ラット由来のもの、また種類も神経、肝臓、もしくは子宮由来など、多種多様です。困ったことに、これらの細胞はそれぞれ異なる性質を持っているので、ある細胞と別の細胞では全く逆の現象が見られる、ということもあります。このため、データーの再現性がとれないときは、「細胞の違い」ということで片付けられてしまうこともあります。

私が出芽酵母を使うようになった理由の一つは、培養細胞ではこのように、用いる細胞によっては得られる結果が異なることに、少し抵抗があったからだと思います。出芽酵母は何種類かの亜種はありますが、ほとんど違いはなく、ある研究室で得られた結果は、まず他の研究室でやっても同じ結果が得られます。再現しないことも時々ありますが、この場合、発表している

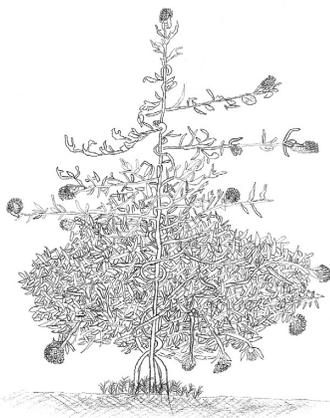


論文が間違っていることがほとんどです。このため、よほど注意してデーターを取らないと、うかつなデーターを発表しようものなら、足もとをすくわれかねません。得られる結果が白黒はっきりしている点は出芽酵母の魅力の一つです。

このような訳で、今ではどっぷりと酵母の研究にはまっていますが、実は出芽酵母を使う本当の理由は別にあります。それは、文字通り出芽酵母の魅力にまいてしまったのです。最初はただの微生物としか思っていなかったのですが、近頃は、この出芽酵母の姿や振る舞いがすごく愛らしく見えるようになりました。不思議なことに、DNA実験のために毎日のように使う大腸菌には全く愛着が湧きませんし、同じ酵母でも分裂酵母にもあまり興味はありません。出芽酵母が増えようとして、出芽している様子の可愛いことといったら、当分は出芽酵母の研究をやめられそうにはありません。顕微鏡を覗きながら、彼らに「今日は少し元気がないな。」などと話しかけている自分に気付くと、私もいよいよ(俗にいう変わり者の)研究者の仲間入りになってきたように実感します。

末筆になりましたが、留学から日本へ戻り、運良く自分の研究室を立ち上げる機会を得ました。この最も大変な時期に内藤記念科学振興財団のご支援を頂き、研究室もようやく軌道に乗り始めることができました。深く御礼を申し上げますと共に、貴財団の今後さらなるご発展を祈念いたします。

(2008年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

植物のホルモン受容蛋白質を探して

東京大学大学院農学生命科学研究科

助教

中嶋 正敏

十年ひと昔という表現どおり、今から10年前は植物ホルモンのシグナル伝達に関する知見、殊に受容体ではエチレンに対するものが知られる程度でしたが、新世紀を迎える頃から受容体同定の報告が相次ぎ、未知の領域に俄に光が照らされ始めた感があります。草丈の制御などで知られる植物ホルモン・ジベレリンに関しても、受容体の探索開始は60年代に遡り、さしたる候補も出ない状況が長く続きました。ここではその発見前後を思い返してみたいと思います。

ジベレリンのシグナル伝達機構を研究する上で穀類種子は格好の材料です。それら種子で、ジベレリンは一連の酵素群を誘導しますが、単細胞化しても応答が維持されるため研究モデルとして注目されました。そして、この系を用いた海外の研究者らは、受容体が細胞膜外側に存在することを強く示唆する結果を提示しました。そのため、以後の研究者は膜結合型のジベレリン受容体の存在を大前提として研究の構想を組みました。

自分たちもジベレリンの受容体探索をやろうと決めた時、元来脂溶性に富む分子ゆえ動物の脂溶性ビタミン受容体と同様、細胞内で機能するものもあるかもと期待して可溶性画分に的を絞りました。また、種子ではなく草丈の制御に関わる受容体を探そうと考え、数百キログラムを裕に越す植物材料を日夜破碎しては、候補タンパク質を絞り込み精製するという泥臭くて根気を要するアプローチを続けたのです。

2005年、国内の複数の研究機関と共同してジベレリンの受容体同定に関する論文を出すに至りました。イネの変異体プールのうち、草丈が非常に低くジベレリン応答能が弱まった変異体の幾つかが受容体の機能低下に起因していたのです。いわゆる大前提は覆り、受容体は膜結合型ではありませんでした。私はこの受容体タ



ンパク質が確かにジベレリンと結合すること、そして、機能低下を起こしたものはそのジベレリン結合能も低下していることを試験管レベルで確認しました。

同じ頃、単離を目指していた受容体候補タンパク質については20万倍を超える精製度まで到達していましたが、複数の活性成分混在により難航していました。イネで同定した受容体では、「シグナルを伝える相手が共存する場合、受容体のジベレリン結合能は一層強まり、より確実にシグナルが伝わるよう変化する」性質を明らかにしていたことから、やはりと言うべきか期待どおり、先述の20万倍超の精製画分もこの性質を示したのです。これを元に画分には受容体が含まれると確信したのを覚えています。

現在は、シロイヌナズナを用いてジベレリンのシグナル伝達様式を研究しており、内藤記念科学振興財団から助成していただいた研究費を活用して、複数存在する受容体からシグナルの多様性がうまれる機構について解明したいと考えています。貴財団の活動に深謝するとともに、今後も多くの研究の発展に貢献され続けることを願ってやみません。

(2008年度科学奨励金)

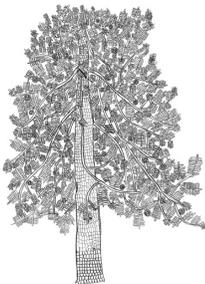
細胞の自殺とミトコンドリア

東京医科歯科大学難治疾患研究所
教授

清水 重臣

私が生命科学の研究を始めたのは、外科医として10年ほど臨床に従事した後でした。当時私は大阪大学の第一外科学教室に所属しており、臓器移植の研究に興味を持っておりました。因みに、第一外科学教室は再開脳死心臓移植の第一例目を成功させた教室です。私の興味はドナーから摘出した臓器を如何に健康な状態でレシピエントに移植するかと言う点にありました。摘出された臓器は血液循環が無い場合、移植までに時間がかかりますとエネルギーが枯渇し、移植しても機能しなくなります。このような臓器虚血に伴う機能傷害に関して、私の恩師である生化学教室の田川邦夫先生と外科学教室の上池渉先生は、ミトコンドリアの傷害が主因であるという証拠を提示されておられました。ミトコンドリアは酸素を利用してATPと呼ばれるエネルギーを産生しますから、酸素代謝の異常はミトコンドリア傷害を惹起することになる訳です。私はミトコンドリア傷害の詳細な機構を解析し学位を頂きました。

丁度その頃、細胞の自殺機構（アポトーシス）の存在が広く知られるようになり、分子機構の探索が熱心に行なわれるようになりました。私たちの体の細胞が死ぬ時には、どのような種類の細胞であっても、如何なるストレスが加わっても、大抵の細胞はアポトーシスと呼ばれる機構で死んで行きます。私は、臓器移植時の傷害



にもアポトーシスが関与しているのではないかと考えて、大阪大学遺伝子学教室の辻本賀英教授のもとで、アポトーシスの研究を開始しました。当時、アポトーシスの機構に関する情報は限定的で、*C. elegans*で制御遺伝子が同定されたこと、Bcl-2がアポトーシスを抑制できること、などが断片的に発見されていたのみでした。私は、自分がミトコンドリアの研究を行っていたこと、Bcl-2がミトコンドリアに局在すること、からアポトーシスにおけるミトコンドリアの関与に興味を抱きました。単離ミトコンドリアを用いた研究をはじめミトコンドリア研究は技術的に難しい点が多々あるのですが、幸いにも、それまでの経験を生かしてアポトーシスにおけるミトコンドリアの関与を発見することができました（フランスのG. Kroemer博士も同じ頃に同様な発見をされています）。ミトコンドリア研究をアポトーシス研究に結びつけることができ、非常に幸運であったと感じています。細胞死とミトコンドリアの関係に関しましては、どうして生存に必要なミトコンドリアが細胞死をも調節しているか、外来の寄生生物の名残と考えられているミトコンドリアが何故、細胞全体の生死を決定するようになったか、など興味深い点は多々あり、現在も細胞死とミトコンドリアをキーワードとして研究を進めております。

最後になりましたが、この度は内藤記念科学振興財団より研究助成を頂き、ご寄附者の方々と貴財団に心より御礼を申し上げますとともに、貴財団の更なる発展をご祈念致します。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

スプライシング暗号の解読

東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所
教授

萩原 正敏

多細胞生物の多彩な機能はプロテオームの多様性によって支えられています。ところがゲノムで蛋白をコードする遺伝子の総数はヒトでも23000程度で、プロテオームの多様性に比較すると余りにも少ない。これは選択的スプライシングによって、多細胞生物が一つの遺伝子から複数のmRNAを生成し、蛋白の構造や機能の多様性を生み出しているためです。選択的スプライシングは1977年にP Sharp博士らによってアデノウイルスのmRNAで発見されました。当初は一部の遺伝子だけに見られる特殊なRNAプロセッシングであろうと想定されていましたが、近年のハイスループットシーケンサーによるトランスクリプトーム解析とエクソン境界プローブによるマイクロ・アレイ解析から、複数のエクソンを有するほとんど全てのヒト遺伝子(92-97%)のpre-mRNAは、選択的にスプライシングされていることが判明しました。

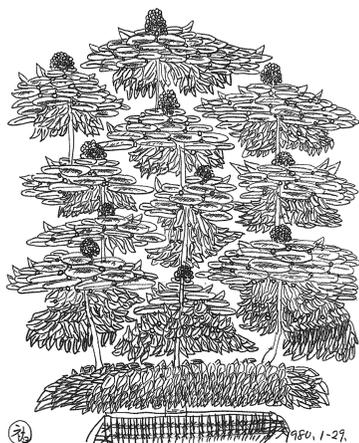
選択的スプライシングは、イントロンやエクソンにあるpre-mRNA上のスプライシング制御配列(cis因子)と、そこに特異的に結合するRNA結合蛋白(trans因子)によって制御さ



れていると想定されています。また、SR蛋白などRNA結合蛋白の多くはリン酸化修飾を受け、選択的スプライシングもリン酸化シグナルで制御されていると予想されます。我々は線虫に2色のGFP蛍光蛋白を発現させるレポーターを導入することで、生体内での選択的スプライシングを可視化することに成功しました。我々の開発した選択的スプライシングの生体内可視化技術により、組織特異的あるいは発生時期特異的選択性のプロファイリングや選択性を制御するcis因子trans因子を同定することができました。しかも、選択的スプライシング制御機構は線虫からヒトまで保存されていることが判明し、哺乳類のスプライシング暗号の解読へと道を拓くこととなりました。

イントロンやエクソンにあるスプライシング制御配列の変異は、しばしば遺伝性疾患や癌の原因となっており、遺伝性疾患の15%以上に選択的スプライシング異常を認めると試算されています。それゆえ、生体内で選択的スプライシングのパターンを決定する制御機構、すなわち“スプライシング暗号”を解読できれば、スプライシング異常に起因する難治疾患の新しい治療法を見出せるものと思われます。内藤記念科学奨励金のご支援をうけ、疾患に関与する遺伝子のスプライシングレポーターを構築し、スプライシングに影響を与える生体因子や低分子化合物を探索しています。

(2008年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

プロテインキナーゼC研究の立ち上げに際して

東京医科歯科大学生体材料工学研究所
助教 野村 渉

この度2008年度内藤記念科学奨励金(研究助成)をいただきました。私のような駆け出しの研究者にとってこのような研究助成でご支援いただけることは今後の研究展開にとって大きな弾みとなるものです。私は2005年に京都大学にて学位を授与され、その後アメリカ・カリフォルニア州の最南端の街、サンディエゴに位置するスクリプス研究所分子生物学科のCarlos F. Barbas, III教授の研究室に博士研究員として所属しました。学生時代の恩師である杉浦幸雄教授(現京都大学名誉教授、同志社女子大学特任教授)のもとでDNA結合タンパク質である亜鉛フィンガータンパク質の研究を始め、留学先においても亜鉛フィンガータンパク質に関連する研究を行ってまいりました。2007年の8月より現在の所属である東京医科歯科大学生体材料工学研究所メデイナルケミストリー分野玉村啓和教授の研究室でお世話になっております。現所属への着任時にこれまでとは少し違った研究を行って幅を広げたいと考えておりましたので、玉村教授がNIH留学時代に開始されたプロテインキナーゼC(PKC)に関するプロジェクトを与えていただきました。玉村教授はPKCアイソザイムであるPKC δ に対するリガンドの創製研究を行っておられました。PKCは細胞のがん化や神経変性に関連することが知られており、創薬研究においても魅力的な標的になっています。そこで私はこれまでのタンパク質に関する研究の知識を生かした方向で研究を展開したいと考え、主にプロテインキナーゼ

Cの細胞内挙動に関する研究、新規なりガンドを探索するためのスクリーニングツールの開発に関する研究を始めました。この研究において鍵となるのが“光”を使った技術です。一つは特定の波長の光を照射することで相互作用に関与する官能基から解離するケージド化合物を用いたもの、またもう一つは周囲の環境によって蛍光の応答が変化する環境応答性の蛍光基を用いたものです。これらを駆使してシグナル伝達の最上流に位置するプロテインキナーゼCとリガンドの相互作用から生じる細胞機能への影響について、特に時間的・空間的な特異性に焦点を当てて明かにしようという試みを行っています。こうした研究の立ち上げ時期において内藤記念科学振興財団の助成をいただけたことを非常に心強く感じました。プロテインキナーゼCのリガンド結合ドメインは亜鉛を配位した亜鉛フィンガー様のフォールディングをとっています。亜鉛に関する研究に縁を感じつつ、さらに研究を進展させていきたいと意気込んでおります。

最後になりますが、貴財団のご支援に深く感謝申し上げます。財団関係者の皆様のご健勝、貴財団の益々のご発展をお祈り致しております。

(2008年度科学奨励金)



前列左から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

Oncogene への回帰

自治医科大学ゲノム機能研究部
教授

間野 博行

私が医者となって初めて受け持った患者さんは急性骨髄性白血病の方でした。その白血病は予後不良なサブタイプであり、実際壮絶な治療となりました。白血病の治療というのは「人間が耐えられる最大量の抗がん剤を投与する」というのが方針です。抗がん剤というのは基本的に細胞毒であり、正常細胞もがん細胞も同様に（しかしがん細胞を少しだけより強く）殺します。その結果正常細胞もたくさん死んでしまい多くの副作用が生じます。私の患者さんが結局は副作用で（白血球が減ったため生じた真菌感染症で）亡くなったとき、こんな大雑把な治療ではなくもっと洗練された治療法はないのだろうか、と強く思いました。こうして私はがん研究に没頭することになり、最初の患者さんと出会ったことが私の医学研究者としての方針を決めたように思います。

当時は初めての「がん遺伝子（Oncogene）」であるSRCが発見されたときでした。その後「がん抑制遺伝子」、「転移抑制遺伝子」、さらにDNAチップ技術などがん研究は急速に進歩していきました。私もそのような研究に参加しましたが、がん研究の世界的な進歩はなかなか実際の臨床効果に結びつきませんでした。しかし大きな転機は慢性骨髄性白血病でもたらされます。この病気はBCR-ABLと言う異常酵素によって発症しますが、その酵素活性を抑える阻害剤（商品名：グリベック）が劇的に効くことが判ったのです。グリベックの商品化は慢性骨髄性白血病の治療を根本から変えてしまいました。がん研究は様々な方向に広がりましたが、有効な治療法開発のためには結局ふりだしに戻って「それぞれのがん腫で最も本質的ながん遺伝子を見つける（そしてそれを抑える）」ことが重要ではないかと思われま

私達の研究室も、新しいがん遺伝子検出技術



を開発し、それを用いて肺がんの原因遺伝子EML4-ALKを発見することに成功しました。これは上述のBCR-ABLのように、肺がん細胞の中で本来別々の場所にある遺伝子が染色体転座の結果融合して異常酵素を作るのです。上記のグリベックが慢性骨髄性白血病の治療を変えてしまったように、EML4-ALKの活性を抑える薬が同遺伝子陽性の肺がん治療法を根本から変えてしまうと予想されます。実際現在多くの製薬会社がEML4-ALK阻害剤を開発しており、既に1社は阻害剤の臨床試験を開始しています。またその試験に参加した肺がん患者さんが劇的な治療効果をブログで報告されています。

最初の患者さんとの出会いから20年の歳月を経て、やっと実際の臨床に役立つ医学発見を得ることが出来ました。この肺がん研究において内藤記念科学振興財団のサポートをいただけたことに深く御礼申し上げます。また今後とも我が国の若手研究者が貴財団により広くご支援いただけますことを祈念申し上げます。

（2008年度科学奨励金）

思いがけない研究の展開

産業技術総合研究所
バイオメディシナル情報研究センター
研究員 鳴 直樹

タンパク質の翻訳後修飾の一つであるユビキチン化は、細胞周期の進行やシグナル伝達など生体にとって重要な現象と密接に関連しています。そのため、この系の異常は、癌や神経変性疾患などの重篤な病気を引き起こします。それゆえ、創薬のターゲットとして非常に研究が盛んな分野です。これまでユビキチン修飾システムは真核生物に特有の制御機構であり、原核生物にはないと考えられてきました。ところが意外なところから、私は原核生物にも同様の修飾システムがあるのではと考えられる結果を得ました。

これまで私はユビキチン化とは全然縁のない（と思われる）研究を進めてきました。修士・博士課程（東京大学大学院新領域創成科学研究科 旧渡辺公綱研究室）から産業技術総合研究所の研究員になり、現在まで約10年間転移RNA（tRNA）の研究を進めてきました。tRNAは生命活動の根幹であるタンパク質合成系において、コドンとアミノ酸を対応させる働きをする分子です。RNAには100種類以上の修飾がありますが、その機能や生成機構は大半が不明です。そこで私はこれらの修飾の機能・意義について研究してきました。一部の好熱菌（原核生物）ではtRNAを硫黄化修飾することにより耐熱化し、高温条件下でもタンパク質合成を効率よく行なっています。分子生物学・生化学的手法を用いて解析を進め、好熱性細菌のtRNAの硫黄化修飾には、ユビキチンと、ユビキチンの活性化を行う酵素に類似したタンパク質が関与することを見つけました。これらを試験管内で反応させてみるとユビキチン化の中間体も形成されることがわかりました。そこで現在は、原核生物の細胞内でタンパク質の翻訳後修飾が起こっているのか、またその役割は



何なのか、ということをはっきりと研究を進めています。この研究から、原核生物にも真核生物のような精緻な制御機構がある、ということを示せれば面白いと思います。原核生物のRNAの硫黄化の研究をしていて、真核生物のユビキチン化の話につながっていくとは驚きでした。実験する前には全く予想もしなかったような考えに至るということを体験し、研究というのは実に面白いなと思っています。

現在は東京お台場にある産業技術総合研究所の一角で、観光客を横目に実験をしています。研究所の中は至って普通ですが、一歩外に出ると別世界が展開していて不思議な感覚がします。目の前の公園では時々映画やドラマ撮影のロケをしていたり、天気の良い日には遠足に来た子供たちがお弁当を広げていたりします。それを目にする、ちょっと気が抜けてしましますが、良い気分転換になります。

最後になりましたが、私のような駆け出しの研究者にサポートしてくださる内藤記念科学振興財団の関係者の方々へ心より感謝するとともに、これを励みに一層研究に精進したいと思います。

（2008年度科学奨励金）

助成金の贈呈を受けて

博識と執念が生んだ発見

福島県立医科大学医学部
教授

橋本 康弘

私は1999年に理化学研究所に移り、フロンティア研究システム・糖鎖機能研究チームにおいて新たな研究を開始いたしました。その研究テーマの一つがアルツハイマー病の原因酵素と考えられているプロテアーゼ(β セクレターゼ)の研究です。 β セクレターゼの病的作用は示されておりましたが、その生理的な作用は不明なままでした。私たちは糖転移酵素の一つであるシアル酸転移酵素が生理的な基質として切断されることを世界に先駆けて見いだしました。この成果は β セクレターゼの生理機能の初めての発見として注目されました。

このように書くと私たちはあたかも以前から β セクレターゼの研究をしていたような誤解をあたえますが、事実は全く異なっております。私は血液型活性などを持つ糖鎖やその生合成酵素である糖転移酵素に興味を持って研究をしておりました。私の研究チームに所属していた北爪しのお博士は糖転移酵素の一つであるシアル酸転移酵素に注目して研究をしておりました。シアル酸転移酵素は膜結合性の酵素であり、膜にアンカーされた形でシアル酸転移反応(シアル酸化)を触媒すると考えられています。奇妙なことにシアル酸転移酵素はプロテアーゼによる切断を受け活発に細胞外に分泌されます。細胞外でもはや酵素反応を行うことができないので、何故このような無駄とも思えるプロセッシングが起こる理由は明らかになっておりません。

北爪しのお博士は私のチームに参加する数年前からこの切断に関わるプロテアーゼの同定を試みており、新チームでもこの仕事を続けたいと希望していました。しかし、私はプロテアーゼ研究は“泥沼”であると感じていたため、この研究は中止すべきであると思っていました。プロテアーゼはいわばタンパク質を切断するハサミです。ハサミの刃の上にタンパク質を置くと殆



ど全てのタンパク質が切れることがあります(試験管内の人工的な条件であるために起こる切断)。この切断と生体内での“真の切断反応”の区別は大変難しいと感じていたからです。突然研究を中断させるのはしのびなかったため、1年間の猶予期間を差し上げることに致しました。1年間に有効に使うため、プロテアーゼの専門家をチームに招き、講演をしていただくことといたしました。そのなかの一人が西道隆臣博士です。彼はアルツハイマー病の研究者であり、またプロテアーゼについても博識な方です。ディスカッションも終わりに近づいた頃、彼が「最近アルツハイマー病の原因酵素である β セクレターゼというプロテアーゼが同定されました。 β セクレターゼはシアル酸転移酵素と同じゴルジ体に存在するので切断反応が起こっているかもしれない。」とつぶやきました。彼は β セクレターゼのcDNAを持っていたので、早速実験することに致しました。それから数週間後には重要な結果が次々と出され、 β セクレターゼの世界で初めての基質としてシアル酸転移酵素が同定されることになりました。またこの切断は β セクレターゼ・ノックアウトマウスを使って生体内でも実証されることとなりました。西道博士の博識と北爪博士の執念が生んだ結果だと思えてなりません。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

“Discovery Science”としての天然物化学を目指して

東北大学大学院理学研究科
教授

上田 実

内藤記念科学振興財団より研究助成をご援助いただき、感謝申し上げます。下村脩教授のノーベル化学賞授賞はまだ記憶に新しいかと存じますが、同じ平田先生門下の尻尾に位置する者として、いろいろと思うことの多い受賞でした。もともと自然界の分子に関する研究分野として始まった天然物化学は、ブテナントの昆虫フェロモン研究に代表される生理活性天然物化学という大きな転換を迎えることで、自然の謎に化学でアプローチする重要な研究分野となりました。平田研究室の初期の研究には、純粋な自然への興味から生まれた研究例がたくさんあります。その後、天然物化学は複雑な構造を持つ分子の構造決定・合成という有機化学的に考えれば構造・合成有機化学に分類される領域として大きく発展し、最近ではケミカルバイオロジーとの連携もあり、活性発現機構に注目が集まっています。

しかし、天然物化学分野における大きな成果は、比較的初期の「自然の謎」を扱った研究例に多いように思います。下村先生のご受賞も、これらの中にそのルーツを見ることができま

す。しかし、なぜ下村先生の研究だけがノーベル賞に繋がったのでしょうか？これは結局のところ、「どこまで掘り進めるか？」という差ではないのでしょうか。多くの研究が単離・構造決定・合成でストップしています。例えるなら50cmの深さまで穴を掘ったところで、大きな岩

に突き当たって、掘るのをやめてしまったようなものです。ところが、下村先生のご研究は5mの深さまで徹底的に掘り進めた大穴です。そこまで掘らないと、他分野の人たちに理解され、利用してもらう水準には届かないのかも知れません。だとすれば、日本国内の至所に放置されている50cmの穴を5mまで掘り進めれば、その奥に眠るノーベル賞級のサイエンスの種を見つけることができるかも知れません。

私は、科学の本質は「見つけること」であると思っています。「見つける」サイエンスが、応用すること・つくることを可能にします。しかし、昨今の近視眼的評価は、「見つける科学」を極めて困難にしています。意図して新しいものを「見つける」ことは容易ではありません。ダーウィンや南方熊楠のように徹底的に調べること、下村先生のご研究のように深く掘り下げるのが、大きな発見につながります。ある時には、研究費を得にくい状況で「待つ」こと「耐える」ことも必要なのかも知れません。そのような時期に、貴財団からご援助を頂いたことを心より感謝申し上げます。徹底的に掘り下げる研究を続けることで、「見つける科学(Discovery Science)」としての天然物有機化学を目指そうと思っています。

(2008年度科学奨励金)



前列中央が筆者

助成金の贈呈を受けて

生理活性天然物環状デブシペプチドが面白い

東北大学大学院薬学研究所
教授

土井 隆行

エステル結合をもつ環状ペプチドを環状デブシペプチドと呼びます。ペプチド結合をもつ天然有機化合物には通常のアミノ酸だけでなく、非天然型のアミノ酸、N-メチルアミノ酸、複数の不斉中心をもつ官能基化されたヒドロキシカルボン酸などを構成成分とするものがあり、環状デブシペプチドについても数多く単離構造決定されています。これらは構成成分の違いにより異なる生理活性を示します。筆者は、この構造の多様性と生理活性の違いに興味をもち、環状デブシペプチドの全合成研究をもとにした生体制御分子の創成研究を行っています。

学生時代には、東京工業大学で辻 二郎先生、高橋孝志先生のもとで特殊な構造をもち合成が難解な天然物の骨格合成を研究しました。またアメリカコロンビア大学のStork先生のもとで博士研究員として合成の難解なタキソールの全合成研究を行いました。しかし、ようやく合成したモデル化合物では生理活性が全くないことを体験し、生理活性をもつ化合物をつくりたいという思いが強くなりました。助手になりオーリライドという天然物を名古屋大学名誉教授の山田静之先生からご紹介いただいたのが、環状デブシペプチドとの初めての出会いです。オーリライドは癌細胞に対して非常に強い細胞毒性を示しますが、構成成分のアミノ酸や脂肪酸の置換基の立体化学が一つ変わるだけで、あるいはN-メチル基が一つなくなるだけで生理活性が大きく低下することを経験し、洗練された天然有機化合物の構造に奥深さを感じました。これを機に天然物の構造を基盤とし、様々な誘導体が一挙にできる合成法を開発することで、なぜ特定の環状デブシペプチドが特異な生理活性を有するのかを明らかにしたいと考えるようになりました。特異な構造を有する化合物の構造多様化を念頭に研究を行っています。



現在その一つとしてアプラトキシニンAという海洋産の天然物の研究を行っています。がん細胞に対して強い細胞毒性を示すことはわかっていますが、その作用機構は解明されていません。アプラトキシニンAを海洋産物から再度単離するのは困難なため全合成による供給が不可欠となっています。天然物の全合成には多大な労力と時間が必要となりますが、合成ルートの探索過程でいろいろな発見があります。予定の反応が思ったとおり進行しないなど、多くの苦労はありますが、その場で出てきた課題を深く考え、自分で思いついたアイデアを繰り返し試し、その問題を突破するという発想力、合成力は、経験すればするほどに身につきます。研究者の努力はもとより、転んでも転んでも起きあがる不屈の精神があって全合成に到達することができます。一方、近年のめざましいコンピュータの進歩とともに計算化学も大きく発展しています。作用する分子どうしの相互作用を三次元的に視覚化することが可能であり、計算化学と合成化学、つまり理論と経験をしっかり融合することで、自分で分子を創るという分子設計が可能となります。これらをもとに創薬シーズを発見することができれば、大きな喜びとなると考え研究開発を進めています。

科学研究に対し長年助成を続けている内藤記念科学振興財団から研究助成を戴きましたことをとても光栄に思います。今後さらに発展され、科学研究にご貢献されることを祈念いたします。

(2008年度科学奨励金)

臨床医が研究をするということ

東北大学大学院医学系研究科
教授

張替 秀郎

赤血球、白血球などすべての血液細胞は骨髄で作られる。毎日、一定数の寿命を終えた血液細胞が処理されるが、同じ数の新しい血液細胞が骨髄から補充されるため、生涯にわたって常に血液細胞の値は正常範囲に保たれる。骨髄にはすべての血液細胞に分化することができ、かつ自分自身を複製することができる造血幹細胞が存在し、この細胞を源として形も機能も全く異なる成熟血液細胞が作られていく。この造血のどこかが破綻して起こる病気が、血液疾患である。例えば、白血病は遺伝子の変異により造血の未熟な段階で血液細胞の分化が停止し、未成熟のまま無制限に増殖することで起こる病気であり、再生不良性貧血は免疫異常により造血幹細胞が傷害され、すべての成熟血液細胞の数が減る病気である。

私は1986年に東北大学を卒業し、3年間の臨床研修の後、これらの血液疾患の治療を専門とする血液内科医を志し、母校の第二内科に入局した。入局後、血液疾患の臨床を学びながら、基礎研究をスタートしたが、私の研究生活を受け入れてくれた医化学教室はヘム研究で歴史のある教室であり、私に与えられた研究テーマも赤血球分化・ヘム合成系についてであった。実験中に病棟から呼ばれながらの研究生活であったが、なんとか学位をまとめることができ、その後、幸いにも留学の機会を得ることができた。帰国後、市中病院勤務を経て大学に戻り現在に至っているが、今もスタートと同じ



く臨床を行いながら、赤血球造血についての研究を続けている。血液領域は、研究対象である正常造血細胞や腫瘍細胞を容易に得ることが可能であるため、基礎研究が非常に進んでいる領域であり、その成果が迅速に臨床にもたらされる領域である。例えば、近年急速に開発が進んでいる分子標的薬の多くは血液疾患を対象にしたものであり、また、造血幹細胞移植は、腫瘍細胞を排除するために他者の免疫機構を患者の中に構築するという、本来極めて実験的な医療であるが、すでに標準的治療法として定着している。私自身、常に臨床医でありながら研究を続けることができた理由は、このように血液領域が臨床と研究の垣根が低い領域であるという点に負うところが大きかったためであると考えている。いかに基礎研究ですばらしい成果が上がろうとも、臨床医の視点がなければ、治療への応用はかなうことはなく、逆に、研究者としての視点がなければ、病態の本質を科学的に見極めることはできず、治療法のシーズを拾い上げることができない。

昨今の医療情勢の変化により、血液領域においても臨床医が研究を続けることが次第に難しくなりつつあるが、新たな治療法を開発していくためには、若手臨床医が違和感なく臨床と研究の間を行き来できるような環境を整備することが、極めて重要であると思われる。

(2008年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

北の大地より新たな脂質機能の解明を目指して

北海道大学大学院薬学研究院
教授

木原 章雄

私は約8年半前から北海道大学で研究を行っている。もともとは瀬戸内の温暖な気候で育ち、雪は殆ど見たことがなかった。小学生の頃、稀に少し雪が積もると授業が中止になって運動場で雪合戦をしたことを覚えている。そのようなこともあって、雪を見ると心が浮き立ったものだった。今でも子供の頃の刷り込みで雪は珍しくて楽しいものという感覚が抜けず、大雪が降るとなんだか楽しい気持ちになる(雪かきは大変だが)。以前、北海道には3回観光で来たことがあり、そのうちの1回は北大の見学に来た。北大は札幌の観光名所の1つであり、クラーク博士像やポプラ並木(そのうち半分は平成16年の台風で倒れてしまった)が有名である。私の中で北海道は観光地であり、住むということは考えたことも無かったので、北海道への赴任を打診された時は少し躊躇したことを覚えている。ただし、実際に赴任してみると特に札幌は素晴らしいところで大変気に入っている。つい昨日札幌の人口が190万人を突破したというニュースで報道されたが、人口の割には広いのであまり混雑を感じることはない一方、都会なので何もかも揃っていて暮らしやすい。

研究としては脂質に関するものを行っている。一般の方は、脂質=油・メタボリックシンドロームという悪いイメージしか無いかもしれない。生物を習った人は、生体膜を構成して外界との障壁を形成している分子ということをご存知かもしれない。しかし、脂質にはエネルギーや障壁以外にも多彩な機能がある。例えば、脂質の中には特別な生理作用を持つ生理活性脂質というものがあり、我々はそれらのうちスフィンゴシン1-リン酸という脂質

分子の研究を行っている。この分子は血漿中に多量に存在して血管系・免疫系において重要な働きをしており、後者の働きを利用した免疫抑制剤FTY720は現在臨床評価中である。また、我々は脂質非対称変化の維持機構の研究も行っている。生体膜中で脂質分子は脂質二重膜を形成しているが、その中で均一に存在しておらず、脂質二重層間での組成が異なっていることを脂質非対称と言う。この脂質非対称の維持・変化は様々な生理機能を有しており、例えば血液凝固反応に必要である。さらに、我々は極長鎖脂肪酸に関する研究も行っている。極長鎖脂肪酸とは炭素数20以上の脂肪酸のことであり、生体内の大部分を占める長鎖脂肪酸(炭素数16や18)とは異なる生理作用を持ち、様々な病態と関連している。最近青魚に多く含まれるEPA、DHAがテレビでも話題になることが多くなったがこれらも極長鎖脂肪酸の1種である。以上のように我々の研究室では、脂質の機能の中でも最近分かってきた新機能に着目して研究を行っている。私が自分の研究室を持ってからまだ1年と少ししか経っていないが、北の大地からオリジナリティーの高い研究を今後も行っていきたいと考えている。

(2008年度科学奨励金)



右端が筆者

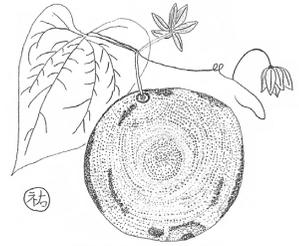
海洋生物と「神経活性物質」

北海道大学大学院水産科学研究院
教授

酒井 隆一

海洋生物と「神経」はなぜか縁が深い。ふぐ毒のテトロドトキシンが強力なNa⁺チャンネルのブロッカーであることが解明されて以来、海洋生物の成分、特に毒といわれるものが神経伝達の要となるメカニズムに極微量でかつ強力に作用することが次々と解明されてきた。また、イモガイのコノトキシンのように毒が転じて薬となった例もある。多様な生物が多様な生き方を繰り返す海でヒトの預かり知れない生物現象に何か魅力的な「神経活性物質」が絡んでいるのではないかと。そのような漠然とした思いで私が研究を始めたのは今から15年前になる。イモガイの手法をならいマウスの脳内に抽出物を投与すると、予想通りいろいろな行動変化を引き起こす様子が観察された。その中でもマイクロネシア産のある海綿の抽出物をマウスに投与すると、激しい痙攣を誘発した。活性成分として単離したダイシハーベインはこれまでにない構造を持った興奮性アミノ酸、すなわちグルタミン酸受容体の作動薬であった。海洋生物から見出された興奮性アミノ酸にはカイニン酸とドウモイ酸があるが、マウスの行動変化の様子や化学構造から「この化合物には特別な何があるのではないかと」思い込んでいた。自分の見つけた化合物はかわいいものである。

しかし、神経科学の素人である私にはその先どうしてよいか分からなかったので米国の神経学会につたないポスターを携えて「売り込み」に出かけた。そのときに出会った当時ソーク研究所・現ノースウエスタン大学のSwanson博士とは今でも共同研究を続けている。Swanson博士の研究で、私の当初の「思い込み」が晴れた。ダイシハーベインはグルタミン酸受容体の特定のサブタイプタンパク質に強力に作用し、これまでの作動薬にはない薬理的な特性をもっていたのである。この研究結果から海洋生



物と神経科学の縁の深さを改めて感じた。イモガイのように神経毒をもつことが必然である生物のみならず、海藻や海綿など神経毒の生理学的意義が分からないものまで、海洋生物にはまだまだいろいろな作用の神経活性物質が眠っていると「思い込んで」いる。これを掘り出し、「その化合物なくしては知りえなかった生命現象」を見つけていきたい。また、その化合物無しには出会えなかった人々に出会えるのも研究の醍醐味ではないだろうか。

最後に私事。前職の北里大学水産学部から北海道大学水産学部へ新天地を得、またゼロからの出発となった私にとって今回いただいた内藤記念科学奨励金の意義は大きい。このような事業を継続する内藤記念科学振興財団の哲学は我が国の誇りであると思う。新しい生命現象へと導く生理活性物質を見出す糧として貴重な研究費を役立てたい。

(2008年度科学奨励金)



右端が筆者

助成金の贈呈を受けて

大学研究室で育つ次世代の人材

北海道大学大学院薬学研究院

教授

鈴木 利治

私事ですが、昨年、海外からラボごと来い、と誘われたときは心が少し動きました。こういう誘いが来るのも国際学会での発表の最後にラボ全員の写真を見せるため、Big Lab.と勘違いされているからであると思います。確かに頭数はBig Lab. 風であるが、主体は修士課程の院生や学部学生であるので、私がかつて所属した米国の真のBig Lab. (ポスドク20人以上)とは比較になりません。勧誘は誘惑的であったが、未だに移動していない理由は、オファー先の地理的な問題に加え、院生・学生主体のラボではまず移動など不可能であるし、なにより大学の研究室で若い人を育てることは、結構楽しい・・・と気づいたからです。同じテーマの研究をポスドクが担当すれば、2ヶ月で終わるところを、大学の研究室の場合、考え方の訓練を含めてきちんとしたデータを生みだし、成長の証を示すようになるまでで修士課程の2年間はほぼ終わります。多くの院生はこのあと就職してしまうので、研究が完成をみない教授の嘆きが増えるわけですが、2～3年の間にぐんぐん成長する若手を見ているのは、ポスドクを雇うよりは遙かに楽しいものです。

学生・大学院生は、放って育つ人は稀で、当然「水」と「肥料」は必要で、結構、時間も金もかかります。「水」が論理的思考の訓練であるソフトとすると、「肥料」は、ずばり金や研究環境などハードです。実験系の学生は、「水」と「肥料」を吸収し、「失敗に失敗を繰り返し」、訓練を重ね、教訓を得て成長します。この過程があるので、ポスドクが2ヶ月で終わる研究に2年間かかるのです。これは、研究成果から考えると極めて非効率的であるが、その過程を経て成長した人材が、他の組織で効率的に働く事を考えると、全体の収支はとれています。従って、実験系研究室では、研究と教育は不可分と



なります。未知の新しい研究に従事してこそ、成長するわけです。大学研究室の主催者は、一流の研究を目指して研究に力を入れますが、それは結果として教育に力を入れることになります。実験系の場合、きちんとした研究室からきちんとした人材が育つ根拠は、ここにあります。すなわち、研究費は≠ではなくても≡で教育費となっており、少なくとも≠であることはないわけです。

我々、一人の研究者が研究費を申請して、例えば年間1件1000万円の研究費を得ることができれば、我が国では「まずまず」と言われます。しかしながら、この競争的資金には、研究を進展させる以外に、将来の日本を担う人材を育てる「肥料」が含まれることを、忘れないでいただきたいと思います。私は、純粋に研究を支援するのは民間財団の使命であると思います。しかし、将来の我が国を担う人材の教育≡研究をまかなうのは、国の使命であると思います。学生や院生が国家の支援で育てられていると実感出来る政策が望まれます。

(2008年度科学奨励金)

トゲネズミに魅せられて

北海道大学大学院理学研究院
准教授

黒岩 麻里

私たちヒトは、遺伝子により男女が決定されます。ヒトはX染色体とY染色体という性染色体をもち、その組み合わせがXXだと女性に、XYだと男性になります。遺伝子レベルで見ると、Y染色体に存在するSRY遺伝子をもつと、胎児期にこの遺伝子が機能することにより未分化生殖腺が精巣に分化し、男性となります。Y染色体をもたなければ、この遺伝子のはたらかないため、未分化生殖腺は卵巣となり、女性になります。この性決定のメカニズムは、ヒトだけでなく、哺乳類（厳密には有袋類と単孔類を除く、真獣類）全体に当てはまります。哺乳類は世界中に大変多くの種が存在し、これだけ大きな分類群であるにもかかわらず、性の決定方法は非常に保存的です。ほとんど全ての哺乳類種が、XY染色体のシステムと、SRY遺伝子による性の決定を行なっています。

ところが、私が研究対象としているトゲネズミ（*Tokudaia*属）は、哺乳類であるにもかかわらず、Y染色体をもちません。オスもメスもX染色体を一本しかもたず、XO/XO型です。ですので、染色体数は奇数になります（アマミトゲネズミ： $2n=25$ 本、トクノシマトゲネズミ： $2n=45$ 本）。また、哺乳類の性決定遺伝子である、SRY遺伝子ももちません。ヒトや、実験動物のマウスなどでは、SRY遺伝子がなくなったり、あってもうまく機能しなかった場合には、性染色体の構成がXY型であっても、精巣がつくられないため、表現型は女性（メス）になります。しかし、トゲネズミでは、SRY遺伝子がなくてもきちんと雌雄が産まれてきます。Y染色体やSRY遺伝子なしで、どうやって性を決定しているのか？私はこの答えをみつけるために、研究をすすめています。

トゲネズミは南西諸島にしか生息しない日本の固有種で、1972年以来、国の天然記念物に



指定されています。また、森林伐採による生息環境の破壊や、マングース、ノネコなどの捕食者の侵入、外来種のクマネズミとの生息地競争などにより、近年、その数が大幅に減少し、絶滅危惧種に指定されています。特にオキナワトゲネズミは危機的な状況にあり、すでに絶滅したと考えられていましたが、2007年から国の許可を得て、捕獲調査を実施したところ、2008年3月に生息個体が確認されました。オキナワトゲネズミの発見は、実に30年ぶりのことです。トゲネズミは日本の希少種というだけでなく、性決定メカニズムの不思議や、Y染色体消失の謎などを秘めた、生物学的に大変貴重な存在です。また、生きたトゲネズミを目にすることは大変難しいのですが、その名の通り体表にトゲをもち、その姿は大変愛らしく、心が和みます。トゲネズミを通じて得られた研究成果が、基礎科学、医学、進化学の研究に有用な知見を与えること、また、さらなる保全活動の契機となるのが、私の目標です。

(2008年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

触媒の協働作用による新反応開発研究

京都大学大学院工学研究科

助教

中尾 佳亮

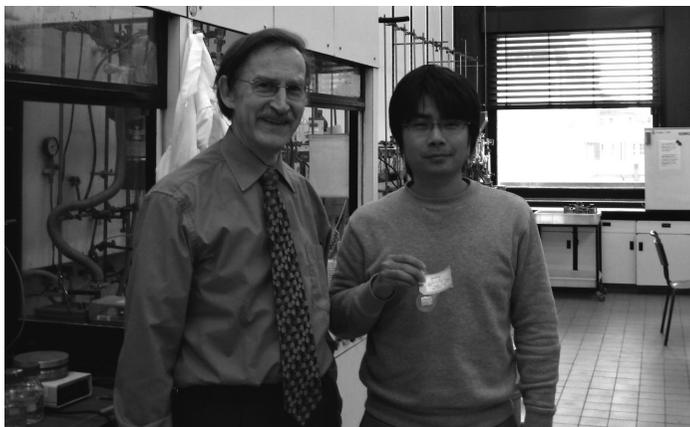
医薬品や電子材料など私たちの豊かな現代生活を支えている有用物質の多くは、化学合成によって供給されています。なかでも有機合成は、きわめて重要な役割を担っています。有機合成では、いろいろな有機合成反応を段階的に行なって有用化合物を合成していますが、現在利用されている多くの反応には、環境調和、省資源、安全性の観点から解決すべき課題が多く残されています。既存の反応の改良や高効率化も重要ですが、持続可能社会の本質的な実現に貢献できる革新的な有機合成反応の開発が望まれています。

その鍵になるのが触媒です。有機合成では遷移金属触媒（特に金属の可逆的な酸化還元を利用するもの）やルイス酸触媒、酵素触媒、有機分子触媒などが利用されています。いずれの場合も有機分子が触媒と何らかの形で結合することで活性化され、通常反応できない分子と反応させて新しい化学結合を形成されます。触媒の種類によっていろいろな活性化の形式がありますが、異なる複数の触媒を同時に用いると、それらが協働的に作用して単独の触媒では実現できないような活性化が可能になることがあります。私はそのような協働触媒作用を利用して、新しい有機合成反応を開発することを目指しています。例えば、有機分子中に多数含まれている炭素—水素結合や炭素—炭素結合のうち特定のものを、遷移金属触媒とルイス酸触媒の協働作用によって選択的に活性化して、新しい炭素—炭素結合を構築する反応を開発してきました。いずれの反応も各触媒の単独利用では全く起こらない新反応です。従来の有

機合成では、一度分子に修飾を施し、これを手がかりにして新しい炭素—炭素結合を形成させる手法が一般的ですが、多工程になったり副生成物を多量排出するなどの問題があります。分子にもともと存在する炭素—水素結合や炭素—炭素結合を直接変換する反応は、これらの問題を一挙に解決できる方法として大変注目されています。

一昨年前、ドイツ・マックスプランク石炭研究所のReetz教授の研究室に短期留学する機会をいただきました。近年Reetz先生は、酵素触媒反応の活性や立体選択性を進化工学的手法によって向上させる研究において顕著な成果を挙げています。Reetz研では、タンパク質内部に遷移金属を人工的に固定化した触媒の開発に携わりました。この研究を通じて遷移金属／タンパクハイブリッド触媒の可能性に大きな魅力を感じた私は、本助成金の援助を受けて、アミノ酸残基（あるいは酵素活性中心）と遷移金属の協働作用が期待できる新しいハイブリッド触媒とこれを利用して初めて可能になる新反応の開発に取り組む予定です。従来のハイブリッド触媒では、タンパク内部は反応の立体化学を制御するだけでした。私にとって全く新しい領域に踏み出す一歩を後押ししていただいた内藤記念科学振興財団に深く感謝申し上げます

(2008年度科学奨励金)



右が筆者