

助成金の贈呈を受けて 目次

フッ素系医薬品の自在合成戦略	・網井 秀樹	・37	「かつて」の若手にも優しく	・瀧 伸介	・62
神経幹細胞に憧れて	・荒井 緑	・38	臨床的視点からの基礎研究	・武川 睦寛	・63
オステオサイトの謎に挑戦	・池田 恭治	・39	立体構造から知る蛋白質のはたらき	・武田 壮一	・64
膵臓β細胞の幹細胞と再生プロジェクト	・稲田 明理	・40	医師であり研究者であること	・伊達 紫	・65
誰も見ていない現象を発見する喜び	・今泉 和則	・41	細胞の中のウォーターボーイズ	・田中 耕三	・66
細胞表面糖鎖分子と脳内細胞浸潤	・内村 健治	・42	癌の播種形成の基礎研究	・田中 正光	・67
炎症による微小環境とがん	・大島 正伸	・43	熊本における研究生活1年	・塚本佐知子	・68
不安定志向の勤め	・小川 佳宏	・44	医学研究に没頭できる幸せ	・寺内 康夫	・69
医学研究の冬の時代にあって	・小野寺 理	・45	動物と“見えない光”との関わり	・寺北 明久	・70
昨今の基礎研究をとりまく環境	・垣内 力	・46	エビジェネティクス研究の歩みと新展開	・中尾 光善	・71
受けた指導と行う指導	・片平 正人	・47	日本の海洋天然物化学のゆくすえ	・中尾 洋一	・72
良い薬を作るための薬物動態研究	・加藤 将夫	・48	FRETセンサーによる情報伝達研究	・中村 岳史	・73
内胚葉発生とその可視化	・金井 正美	・49	TRPチャネル創薬を目指して	・西田 基宏	・74
細胞内の意外なつながり	・加納 純子	・50	多剤耐性菌感染症克服を目指して	・西野 邦彦	・75
取るに足りないはずの好塩基球が	・烏山 一	・51	細胞外マトリックスが面白い	・西脇 清二	・76
生体に学び、生体に活かすナノテクノロジー	・岸村 顕広	・52	ショウジョウバエを用いた疾患研究	・濱田 文彦	・77
細胞分裂装置・スピンドルの研究	・五島 剛太	・53	概日リズムと糖代謝の相互関連	・平山 順	・78
新たなサイエンスに向けて	・小林 聡	・54	凍ったバナナと有機合成化学と私	・淵辺 耕平	・79
脂質研究の先にある何かを求めて	・坂根 郁夫	・55	「網膜研究に恋をして」	・古川 貴久	・80
性ステロイドに魅せられて	・坂本 浩隆	・56	～インパクトのある研究～		
神経内分泌のキーとなるCAPS	・定方 哲史	・57	生遺伝子の森でのお宝探し	・増田 知之	・81
精密な半導体イオン注入技術を 細胞生物学に応用する	・品田 賢宏	・58	有機合成化学に役立つ 新しい触媒の開発研究	・眞鍋 敬	・82
脂質メディエーターの作用と部位特異性	・杉本 幸彦	・59	日本とアメリカの研究環境	・水岸貴代美	・83
落下傘部隊の奮闘	・高宮 考悟	・60	損傷した中枢神経回路の修復	・山下 俊英	・84
脳ネットワークの形成メカニズム	・田川 義晃	・61			



フッ素系医薬品の自在合成戦略

群馬大学大学院工学研究科
教授

網井 秀樹

フッ素原子を含んだ有機化合物は、非常に多くの分野で利用されています。特に、有機フッ素化合物の医薬品や農薬などフッ素系生理活性物質への応用は顕著であります。ここ数年間の世界規模での医薬品売上高を見ると、フッ素含有医薬品はその上位30位品目の約3割を占めています。医薬品開発において、母体有機化合物にフッ素原子を導入することによって、薬理活性の向上、脂溶性の増大、安定性の改善などが可能となります。フッ素は他の元素にはない様々な特徴を持っていますが、有機フッ素化合物は天然にはほとんど存在しておらず（約10種のみ）、合成しなければなりません。加えて、有機フッ素化合物の選択的合成には、現在、多くの問題点が残されています。

私の大学院生時代の研究対象はフッ素化学ではなく、遷移金属触媒反応の開発でありました。恥ずかしながら、私は有機フッ素化合物の重要性、その合成および反応制御の困難さを全く知らないまま、1996年に岡山大学工学部・宇根山健治教授のもとで助手としてフッ素化学の研究をスタートしました。岡山大学の研究室では、宇根山先生の方針によって、「フッ素化学以外の研究バックグラウンド」を持つ教員を研究室スタッフとして迎え入れていました。これは、様々な観点から眺めながら有機フッ素化学の研究を進めていくユニークな研究スタイルであります。宇根山先生ご自身も教授に昇任されてから研究内容を一新し、フッ素化学の研究をスタートされました。宇根山先生の「研究に対する懐の深さ」、すなわち、異なる専門分野の知識・経験を活かすことが、有機フッ素化合物合成のブレイクスルーに繋がりました。私は岡山大学・宇根山研究室の助手時代に研究の進め方、学生指導などの多くのことを学びました。その後、私は神戸大学理学部に准教授として異

動し、新たな研究を始めました。

さて、この度、内藤記念科学振興財団から賜りました助成金は、含フッ素官能基の導入法開発を対象としています。フッ素系生理活性物質の大半は、分子内にフッ素基あるいはトリフルオロメチル(CF₃)基を1個か2個有する「部分的フッ素化体」です。有効な薬理活性発現のためには、分子の特定の位置への含フッ素官能基導入がポイントとなります。神戸大学において、私は芳香族トリフルオロメチル化反応の触媒化に成功しました。微力ではありますが、私の昔の専門研究分野（遷移金属触媒反応）の知識・経験が、当該反応の触媒設計に活かされたと思います。貴財団から頂戴した助成金を有効に活用し、トリフルオロメチル基のみならず様々な含フッ素官能基を有機分子の狙った位置に自在導入する手法を開発し、フッ素系医薬品化合物の効率的合成に貢献したいと考えております。私は今年4月に群馬大学工学部・教授として研究室を主宰することになりました。今後はさらにパワーアップした状態で研究に打ち込めるものと思います。

最後に、このような基礎的な研究にご理解、ご援助賜りました貴財団に厚く感謝いたします。

(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、左端が筆者

助成金の贈呈を受けて

神経幹細胞に憧れて

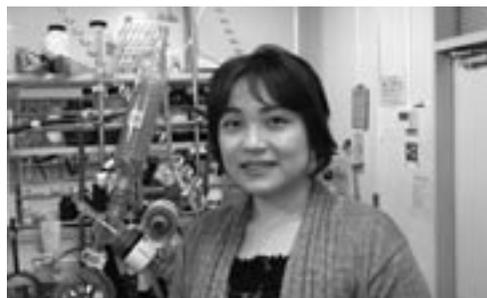
千葉大学大学院薬学研究院
准教授

荒井 緑

触媒的不斉合成で博士の学位を頂いた私は、現在、再生医療と幹細胞に魅せられた有機化学者になっています。成人脳内の神経幹細胞を活性化して、失われた神経細胞に分化させる再生医療が実現できる世の中になったら、どれだけ多くの人の人生が変わることでしょう。

決して得意では無かった有機化学の研究室に所属させて頂いたのは、不思議な廻り合わせと学部三年時を思い起こしますが、なんと良いスタートだっただろうと感謝します。化学と生物の境界領域（今ではケミカルバイオロジーの言葉が定着しておりますが）を将来やりたいと漠然と思っていた私でしたが、化合物を合成する力は今とても重要で大切です。4年間の博士研究員時代を、大阪大学産業科学研究所、ハーバード大学、理化学研究所で過ごし、帝京大学薬学部の助手を経て、千葉大学薬学研究院に准教授として着任し5年目になります。何がやりたいのかははっきり見えてくるまでの間、不思議な事に、神経幹細胞研究に必要な、細胞やタンパク質、DNAを扱う知識、それから多様な化合物を合成するコンビナトリアル合成の手法、アメリカのケミカルバイオロジーの最先端技術を学ぶように導かれていたなあと振り返ります。

神経幹細胞の存在を知ったのは今から7年前、それは大学院の時にくも膜下出血で母が倒れてから7年後でした。今でも覚えています、神経幹細胞が成人脳内にあると知ったときは（理研の自分のデスクでしたが）、脳も含め身体の芯を何かの衝撃が突き抜けたような感覚でした。これだ、これだ、何かしたい、でも、何を？という感じです。それから実際に神経幹細胞を自分で培養し、アッセイ法を修得し、化合物によってニューロンが伸びていく様子に一人興奮していたのが、千葉大に赴任して2年目でありました。



現在、天然物化学の研究室の准教授であることで、天然物が世の中にある意味、そして医薬への貢献を日々感じるようになり、その骨格を活かすことが再生医薬に近い気がしています。天然物そのものや、骨格を活かした多様な合成化合物群を中心に、細胞でのアッセイ、タンパク質アッセイになるべく独自の要素を入れ込みながら、化合物、細胞、タンパク質の三軸をもって、神経幹細胞にアプローチをしています。固相合成で合成した天然物骨格を基盤としたヘテロ環を有するフラボン、クロモン化合物や、当研究室で単離構造決定された天然物誘導体に、神経幹細胞の分化を促進するものをいくつか見出しています。それらの中には、神経幹細胞の増殖か、分化かの運命を制御している転写因子であるbHLH因子の発現に影響することもわかってきました。このような研究を評価して頂き、「天然物基盤神経幹細胞モジュレーターの探索と創製」という研究テーマで助成金を頂きましたこと、背中を押していただいたようで本当に嬉しく、ますます研究に邁進しようと誓っております。これも内藤記念科学振興財団と寄附者の方々のご理解のお陰です。今後是非我々研究者に勇気をくださいますようお願い申し上げます。

最後になりましたが、ご寄附者と貴財団の方々のさらなるご発展とお幸せをお祈り申し上げます。

(2009年度科学奨励金)

オステオサイトの謎に挑戦

国立長寿医療研究センター運動器疾患研究部
部長 池田 恭治

2010年5月7日発行の科学誌サイエンスに、“ネアンデルタール人のゲノム配列”というタイトルの研究成果が発表されました。3万年前に絶滅した後、洞窟に残された骨の化石からDNAが回収され遺伝情報が解読されたのです。詳細は不明ですが、このDNAは、骨のなかに埋まった骨細胞（オステオサイト）なのではないかとふと思いました。

骨の表面には、骨を壊す破骨細胞と、骨を造る骨芽細胞があります。骨芽細胞は、自分の周りに骨を造るので、そのうち骨のなかに埋没してしまう運命のものがいます。これがオステオサイトです。オステオサイトは、1個ずつ骨のなかの小さな洞穴に閉じ込めてひっそり生きています。完全に封鎖されてしまうと酸素も栄養もなくなり死んでしまいます。オステオサイトは、細い管のなかで長い手を無数に伸ばして、となりのオステオサイトと連絡して縦横無尽のネットワークを形成し、骨髄にも顔を出して酸素や栄養を取り込めるようになっています。

ネアンデルタール人の骨のかげらですが、骨髄はもうなくなり、細胞としては硬い骨のなかに閉じ込められたオステオサイトしか考えられません。たとえ細胞は死んでもそのDNAの残骸は、骨のなかの小さな洞穴に数万年の歳月を経て残るわけで、ネアンデルタール人のゲノム解読にオステオサイトが貢献したのではないかと考えたわけです。

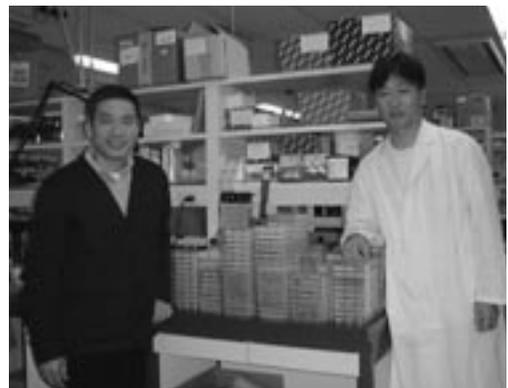
さて、私の研究対象はこのオステオサイトです。オステオサイトは、1個ずつ硬い骨のなかに埋まっているので、取り出すのは大変ですし、取り出したとしても増殖しないので研究がとても困難です。私は、オステオサイトの機能、とくに我々の生きた体のなかで何をしているのかに興味がありましたので、なんとか生きているネズミのなかでその機能の一端を調べられない

かと10年前に考えました。いろいろな共同研究者の協力を得て、骨細胞だけに毒素の受容体を発現するようなネズミを作り、毒素を注射すると、オステオサイトだけ殺すような仕掛けを数年がかりで作ることができました。

このネズミを用いているいろいろなことがわかりましたが、とくに印象的なのは、骨に荷重がかからないようにすると、ふつうは骨が壊れてスカスカになってしまうのですが、オステオサイトがないネズミでは、これがほとんど起こりませんでした。オステオサイトが、骨にかかる荷重状態を察知して、骨を壊したり作ったりする司令を出しているのではないかと考えられます。おそらくオステオサイトの表面に荷重感知装置があるはずですが、たとえば、細胞外の基質と細胞との橋渡しをするインテグリンという分子をオステオサイトからなくしたとすると、非荷重や運動などに対する骨の応答がどのようになるのか調べていくのが私の研究のテーマです。

細胞の表面の感知機構がわかれば、そこから発した信号が細胞のなかをどのように伝わっていき、さらにとりのオステオサイトへと波及していくのかを解き明かしていく大きな糸口が得られるのではないかと期待しています。こうしたメカノシグナルの解析は、宇宙ステーションの無重力での骨粗鬆症の問題解決にもヒントを与えてくれるはずですが。

(2009年度科学奨励金)



研究室で、左が筆者

助成金の贈呈を受けて

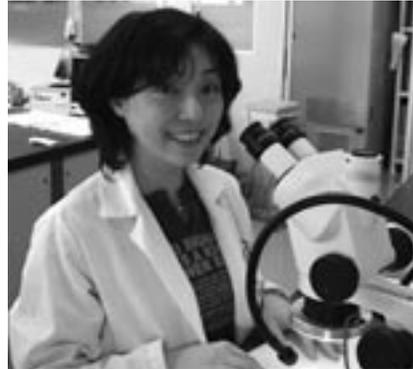
膵臓β細胞の幹細胞と再生プロジェクト

九州大学大学院医学研究院
特別准教授

稲田 明理

生活習慣病の一つである2型糖尿病患者の人口が急速に増え、それに伴って合併症の進行とともに医療費高騰やQOL（生活の質）の低下を招くなど深刻な問題となっています。元来、日本人はβ細胞を増やす能力やその機能を高めるような予備能力が欧米人に比べ、少ないとされており、糖尿病になりやすいと言われていました。一旦糖尿病を発症すると、膵臓β細胞（インスリン産生細胞）数は減少し続けるため、β細胞を増やす研究が必要です。

そこで、私は糖尿病の原因であるβ細胞の減少（インスリン不足）を補うために、「体内で増やし補う」という新しい発想のもと研究を進めています。従来の考え方や方法（β細胞を「外で増やし補う」）ではβ細胞の増殖効率が悪く、内因性のβ細胞のように血糖に反応して十分な量のインスリンを分泌することができる細胞は得られないからです。



本研究では、幹細胞に刺激を与えて体内で幹細胞からβ細胞へ分化を誘導し、再生・増殖させ、インスリン不足を解消するという糖尿病の根本的かつ画期的な治療を念頭に、幹細胞からβ細胞へ分化するために必要な遺伝子とそのメカニズムの解明に挑戦しています。

ハーバード大学より帰国後、九州大学スーパースタープログラムにより、独立した研究室を立ち上げさせていただき、ラボのメンバーと共に挑戦的なプロジェクトに取り組むことができたことに感謝しています。

このプロジェクトは、私が大学院の学生の頃から15年に渡り不思議だと思い続けてきた現象に対して仮説を立て、様々な角度から実験を行っているものです。

多くの方々に大変お世話になり、共同研究をさせていただいています。（以下敬称略）ハーバード大学（スーザン・ボナー・ウィアー、ゴードン・シー・ウィアー）。九州大学（永淵正法、柴田洋三郎、居石克夫、藤井 浩、稲井哲一朗、勝田 仁）。首都大学東京（藤井宣晴）。順天堂大学（藤谷与士夫）。福岡大学（田中宏暁、桧垣靖樹、高見 昇）。京都大学（稲垣暢也、深津敦司、荒井秀典、川口義弥、松原 雄）。以上の各氏に対し、厚く御礼申し上げます。

最後に、内藤記念科学振興財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。

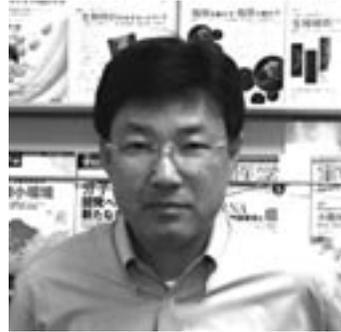
（2009年度科学奨励金）

誰も見ていない現象を発見する喜び

宮崎大学医学部
教授

今泉 和則

私は今から15年ほど前、大阪大学医学部解剖学講座で遠山正彌教授のご指導のもと神経細胞の死のメカニズムについて研究を行ってまいりました。神経発生の過程で起こるアポトーシス、あるいはアルツハイマー病やパーキンソン病等の病気の際に起こる神経細胞死を対象としてまいりました。その中で、私の研究の方向性を変えるひとつの現象に遭遇致しました。それは、アルツハイマー病原因遺伝子プレセニリン1が引き起こす奇妙なアポトーシスでした。当時、世界中でプレセニリンによる神経細胞死が何故起こるのか、その分子機構に注目が集まっておりました。プレセニリンを発現する細胞にどんな刺激をしても、普通の細胞と同じ感受性を示すのですが、細胞内の小胞体という構造に傷害を与える刺激、いわゆる小胞体ストレスを負荷したときのみ、普通の細胞と異なってプレセニリン発現細胞では劇的に細胞死を起こしたのです。当時、ミトコンドリアを起源とする細胞死がアポトーシスの主要経路として認知されていましたが、小胞体を発信源とするアポトーシスについてはその存在すら知られていませんでした。誰も見ていない現象を私がいち早く発見したことに興奮し、小胞体の異常から生じる病気が



がアルツハイマー病以外にも必ず存在すると確信して小胞体研究を開始したのです。その後、プレセニリン1による細胞死は、小胞体ストレスを感知するセンサータンパク質の活性化障害が原因であることを解明致しました。この研究成果をきっかけとしてパーキンソン病、ポリグルタミン病、あるいは脳虚血、さらには糖尿病や骨代謝疾患に至るまで小胞体ストレスが病気の発症に深く関わるものが続々と明らかになり、「小胞体ストレス研究」の大きな潮流が押し寄せるようになったのです。

小胞体ストレスはもともと細胞傷害性のストレスとしてとらえられてきましたが、最近では新たな役割として細胞の分化・成熟や生体の生理機能を調節するための重要なシグナル発信源としても位置付けられようとしています。小胞体研究が膨張しながら方向性も変化しようとしています。このような流れの中で、原点に戻って顕微鏡を覗きながら誰も見たことのない新たな小胞体の姿を発見し、その分子機構に迫りたいと夢を抱いております。

最後になりましたが、内藤記念科学振興財団より第41回科学奨励金をいただきましたこと、改めて感謝申し上げます。私どもが在籍する地方大学では研究費の財源も乏しいこともあり、研究を継続的に遂行する上で本奨励金は力強いご支援になりました。今後も科学の発展のため生命科学研究へのご理解を賜り、幅広く研究者へのご支援をお願いするとともに、貴財団のさらなる発展を心よりお祈り申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

細胞表面糖鎖分子と脳内細胞浸潤

国立長寿医療研究センター アルツハイマー病研究部
室長 内村 健治

本研究は頭の中での細胞の動きを「観察したい！」という好奇心から成り立っています。我々の身体の中では普段の生活では脳に侵入する細胞はほとんど観られないと考えられています。しかしながら、アルツハイマー病態下ではある種の細胞が骨髄組織から脳内に血液を介して移り住むことが近年報告されました。血液中の細胞は約4000 μm / 秒という速さで流れています。しかし、移り先の組織の血管内では10-50 μm / 秒という速度まで減速します。細胞は血管壁に停止した後、最終的に組織の中に浸潤します。この最初のステップである流速の減少は「ローリング」と呼ばれています。この減速を引き出すため細胞間におけるタンパク質—糖鎖の分子相互作用が我々の身体で利用されています。すなわち、セレクトインと呼ばれる分子とそのリガンド糖鎖分子です。

私は以前、リンパ球のリンパ節内への血行性浸潤に細胞表面のL-セレクトインと硫酸化シアリルルイスX糖鎖の相互作用が重要であることを明らかにしました。すなわち、糖鎖の硫酸化という現象が血管内における細胞のローリングの速度を規定しているということを明らかにしました。これはリンパ節組織の中の細胞の動きを生体内ビデオ蛍光顕微鏡で観察出来た成果です。その後、私たちはアルツハイマー病脳で観

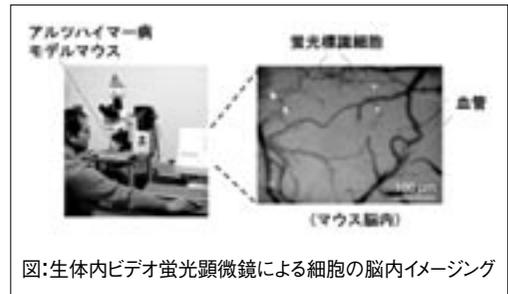


図:生体内ビデオ蛍光顕微鏡による細胞の脳内イメージング

られる細胞浸潤でも似たようなことが起こっているのではないかと、という仮説のもとでこれらの分子に着目して本研究課題を行っています。具体的には遺伝子工学的に変異を加えこれら細胞表面分子を欠損したノックアウトマウスやアルツハイマー病モデルマウスを使い、骨髄由来細胞の脳血管内イメージングを行っています(図)。当初、リンパ節での観察方法をそのまま脳内の観察へ応用する事に非常に苦労しました。今では頭蓋骨を薄く削って行うThin Skull法という方法を用いて非常に感度よくきれいに脳内標識細胞を観察できるようになりました。これらの研究結果はアルツハイマー病だけでなく、がん細胞の他臓器への転移や幹細胞の組織特異的な血行性動員など他の分野に広く応用されることが期待されます。

研究室を立ち上げ間もないときに本研究をご支援くださいました内藤記念科学振興財団に心より感謝いたします。

(2009年度科学奨励金)



筆者(左から3人目)とラボメンバーとともに。
トニーワイスコレイ博士(左から4人目)来訪時

炎症による微小環境とがん

金沢大学がん研究所
教授

大島 正伸

近年の分子生物学の発展により、発がん分子機序が次第に明らかにされてきました。とくに大腸がんにおいて、“がん遺伝子”や“がん抑制遺伝子”の変異が段階的に蓄積することで正常細胞が良性腫瘍となり、さらに悪性のがんになるという、「多段階発がん」が知られています。しかし、研究が進むにつれて、がんの発生には遺伝子変異だけではなく、がん細胞周囲の微小環境が重要であることがわかってきました。この微小環境は炎症反応に深く関わって形成されると考えられ、それは抗炎症薬を長期間服用している人たちが発がんリスクが低いことも相関します。

ES細胞を用いた発生工学技術により、遺伝子ノックアウトマウスを作製することができるようになったのは今から20年ほど前ですが、その頃私はこの技術を習得する機会を得て、大腸がんの“がん抑制遺伝子”として単離されたばかりのAPC遺伝子欠損マウスを作製しました。これが、私が発がん研究を始めたきっかけです。このマウスには腸管に多数の腫瘍を自然発生し、その後このマウスを使って腫瘍細胞と微小環境の相互作用について研究を進めました。

カゼ薬や鎮痛薬に含まれる非ステロイド抗炎症薬成分は、プロスタグランジン合成酵素のCOX-1およびCOX-2の活性を阻害します。実際にはCOX-2が炎症反応で発現誘導され、その下流で合成されるプロスタグランジンE₂ (PGE₂) が炎症反応に重要であることが知られています。COX-2やPGE₂は、炎症だけではなくがん組織でも誘導されており、さらにAPC遺伝子欠損マウスの腸管腫瘍でも観察されます。そこで、APC遺伝子欠損マウスのCOX-2遺伝子をさらにノックアウトすると、腸

管腫瘍の発生が顕著に抑制されました。このマウスの腸管上皮細胞ではAPC遺伝子に変異が入っているため細胞は腫瘍化していると考えられますが、COX-2の欠損によりPGE₂が産生されず、炎症性微小環境が形成されないことが腫瘍抑制の理由と考えられます。

COX-2活性阻害が発がんを阻止する可能性が示されてからすでに15年の歳月が流れていますが、詳細な分子メカニズムは未だにほとんどわかっていません。微小環境の役割を研究するためには、細胞実験だけでは不十分であり、どうしても生体内でヒトと同じ分子機序で発がんするモデルマウスが必要になります。私たちは最近、COX-2やPGE₂に依存した炎症反応と発がんの関係を研究するため、炎症反応をとまなう胃がんを自然発生するモデルマウスの作製に成功しました。

このたび、内藤記念科学振興財団から「新規モデルマウスによる胃がん分子機序研究」という研究テーマで助成金を頂くことができました。この研究では、COX-2/PGE₂に依存した炎症反応がどのような微小環境を形成して発がんを促進しているのかを明らかにしたいと考えています。今回の助成金を有効に活用して研究を遂行し、新しい発がん予防の標的となる分子経路を発見することを期待しています。

最後に、貴財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、後列左端が筆者

助成金の贈呈を受けて

不安定志向の勧め

東京医科歯科大学難治疾患研究所
教授

小川 佳宏

平成15年4月に新しい研究室をスタートして以来、メタボリックシンドロームの基盤病態の一つとして「慢性炎症」に関する研究に取り組んでいます。従来、ナトリウム利尿ペプチドファミリーやレプチンに関する分子医学的研究を通して、基礎研究の成果を臨床の現場に橋渡しするトランスレーショナルリサーチの醍醐味を実感してきました。新しい研究テーマとしては、特定の分子にこだわらずに広く普遍性のある生命現象に触れたいという思いもあり、「炎症」をキーワードに選びました。

研究対象は慣れ親しんだ脂肪組織です。肥満の脂肪組織では、脂肪組織に浸潤したマクロファージと肥大化した脂肪細胞の複雑な相互作用や血管新生などに特徴付けられる組織構築の改変「脂肪組織リモデリング」がもたらされます。これは動脈硬化の血管壁における「血管壁リモデリング」と酷似しており、いずれも慢性炎症として捉えられます。私たちは、脂肪細胞とマクロファージを混合する共培養実験により、脂肪組織リモデリングでは、マクロファージに由来するTNF α により肥大化脂肪細胞において脂肪分解が誘導されること、これにより放出される遊離脂肪酸、特に飽和脂肪酸がマクロファージに発現するTLR4を刺激して慢性炎症を増悪することを明らかにしました。単なる栄養素である脂肪酸が栄養シグナルとして炎症反応を誘導すること自体が驚きでしたが、これが主要な病原体センサーであるTLR4を介する点が興味深く感じられました。従来、ショウジョウバエからヒトまで保存されている病原体センサーは、宿主には存在しない外来性の微生物由来成分を特異的に認識するとされてきましたが、近年、自己に由来する内因性リガンドにも応答し、恒常的な炎症反応を誘導すると考え

られています。最近では、微生物由来成分と病原体センサーの相互作用により誘導される自然免疫と対比して、内因性リガンドと病原体センサーの相互作用により誘導される慢性炎症として「自然炎症」の概念も提唱されています。脂肪組織リモデリングはメタボリックシンドロームを特徴づける脂肪組織の慢性炎症の主要な病態であるとともに、自然炎症のプロトタイプと言えます。以上の研究成果により幸運にも、「メタボリックシンドロームにおける慢性炎症の病態生理的意義の解明と医学応用」として第41回（2009年度）の内藤記念科学奨励金（研究助成）をいただくことができ、新しい展開を目指しています。

最近は変化を好まない「安定志向」の若手が多くなったという話をしばしば耳にします。しかしながら、先の見えない時代だからこそ、真の「安定・安心」を手に入れるためには目先の現状維持にこだわらずに、押し寄せる変化の波を乗り切る必要があります。内分泌・代謝学を専攻する臨床医としてキャリアをスタートした私には、驚異的なスピードで進歩する免疫学・炎症学は極めて難解であり、正直なところ一生縁がないものと思っていました。何の手掛かりも勝算もないままスタートした慢性炎症研究でしたが、ほとんど接点のなかった免疫学・炎症学の研究者とやり取りするようになり、より広い視点でサイエンスをエンジョイしています。真の安定を得るための不安定志向は悪くないように思っています。

（2009年度科学奨励金）



乳母車の左側が筆者

医学研究の冬の時代にあって

新潟大学脳研究所
准教授

小野寺 理

2005年にカルフォルニア大学サンフランシスコ校（以下UCSFと略）のSteven Finkbeiner教授に今後の医学基礎研究の方向性について伺う機会がありました。UCSFではオープンラボを導入し、面積・備品・人員を、予算・研究内容によって流動的に運用していた。アカデミアの存在意義は、何よりもその場と資産の運用であると実感した。アカデミアが有する資産の中で、最も重要なことは人である。Finkbeiner教授は、米国で医療の商品化の元、医学基礎研究を志す医師が減少していることに危惧を抱かれており、基礎研究に従事する医師の育成を問題としていた。それから5年、私の周辺は、まさに人材冬の時代である。

日本では、2004年から米国式の新臨床研修制度が開始された。これにより医学部は、教育の名の下に、病院と同列にランキング化された。これによりアカデミアでの人材育成は壊滅的な打撃を受けた。特に地方大学での人材の空洞化は顕著である。今は過去の遺産で何とかしのいでいるが、近い将来、確実にアカデミアでの人材の空洞化が懸念される。

新臨床研修制度は、アメリカでの人材育成制度を模倣した物である。元々、アメリカは、経済格差による医療資源へのアクセスの差を医療を商品として捉え、自己責任の問題に還元し正当化してきた。アメリカ的自由主義の中では、医療は商品であり、その一環として、よい商品を提供するという面が追求された人材育成制度であり、その後のキャリアアップでの選別と合わせたシステムである。日本では、その制度の一部のみを、アカデミアの従事者が悪であるという、魔女狩りのような風潮の中、形だけ導入した。しかし、元々、日本では、保険制度の下、医療を給付ととらえ、そのアクセス差をなくしたヨーロッパ型の医療制度の国である。これは



同一の医療を提供するという原則の元に行われた。そこでの人資源の供給は、地方国立大学による形のない鎖により維持されてきた。新臨床研修制度は、この制度改革による医療理念のパラダイムシフトを明確に語ることなく、無防備なままその鎖を解き放ち、商品化、自由化を進めた（たとえば保険医療体制の中でのランキング本の発刊など）。これにより、日本では医療の概念は、奉仕から商品に変わった。それに伴い、医療現場も目先の利益（経済的、職能的に）を追い求めるようになり、医療アクセスの平等化の崩壊、アカデミアの崩壊を引き起こした。

現状において、地方大学では、基本的な医療従事者の獲得にすら窮しており、医学基礎研究の人材の育成は極めて困難である。また、それにも拘わらず、組織のリコンストラクションも進んでいない。この状況は、日本では医学研究にとって好ましい事になるのであろうか？無論、本当に体力がある所が研究を推進できるように、日本全体でリコンストラクションが進んでいると評価することも出来よう。しかし、本来は患者さんが見えるところで、その患者さんの気持ちを思いながら解決のために研究する、その奉仕の心が医学研究の本道である。患者さんに身近なところでの、医学研究の灯を消してはいけなく考え、その思いを胸に今回の助成を大切にに使わせていただきたい。

(2009年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

昨今の基礎研究をとりまく環境

東京大学大学院薬学系研究科
講師

垣内 力

私は見渡す限り田園風景が広がる田舎に育ち、幼少より様々な生き物たち（イモリ、カブトムシ、カマキリ、カメなど）に接し、遊んでもらいました。生き物相手の研究稼業をしたいと思い、大学に進学し、理学部動物学専攻に配属を選びました。古色蒼然たる建物での初回の授業において、塩川光一郎先生は「ニワトリの卵とニワトリはどっちが最初か?」「池の中を進んでいるゾウリムシと道を守る自動車は何が違うのか?」について、次々に学生に答えさせました。そのとき、私は「これは大変な所に来たぞ。」と思うと同時に、学問とは何かについて少し自分で考えるようになりました。塩川先生の研究室において、自らのアイデアで、ある種の薬剤をアフリカツメガエルの卵に打ち込んだ所、予想通りに細胞死（アポトーシス）が誘導されたときの感動を今も覚えています。その後、大学院薬学系研究科の関水久先生に師事し、幸運に恵まれ、研究者として現在に至ります。両先生から、学んだ事は多岐にわたりますが、つまるところ、生命の原理原則の探求です。自分が面白いと思う生命現象に何らかの問いかけをして、自然からの答えをもらう、その過程を楽しむこと、それが研究だということです。このような研究は、基礎研究と位置づけられます。現在、基礎研究を取り囲む状況は大変厳しくなっています。

現在、政府を主体とした研究費支給側は、大学における研究から得られる利潤を求めています。多くの研究費支給制度は、研究成果がいかなる社会還元と利潤をもたらすのかについて、申請書への記載を義務づけるとともに、採択基準としています。さらに、特許取得件数、すなわち、お金が儲かる可能性があるか、も採択基準に含まれています。このような基準は、応用研究を伸ばすためには良いのですが、基礎研究の進展には、害悪そのものです。基礎研究では、



応用や利潤を考えないからこそ、オリジナルなアイデアとそれに伴う発見があるからです。歴史的に、科学上の大発見の多くは、利潤を想定しなかった研究者独自の発想のもとに生まれています。基礎研究において、研究目的の設定は、各研究者に委ねられなければならないし、研究から得られた発見、もしかしたら生じる利潤などは、公にされるべきです。国家はお金を出し、あとは暖かく見守ることこそ、大発見が生まれる基礎研究の土壌を育む上で肝要だと私は思います。利潤を目標とする応用研究は、利潤を追求している企業にまかせるのが得策です。昨今の事業仕分けでは、「国民への利益があるのですか?」という価値判断で、科学研究費に対してもメスが入られ、それに対し国民は拍手喝采しています。この状況下では、「私の研究は全く人類社会の役に立つものではございません、何か問題がありますか?」と、研究者は言えなくなっています。基礎研究の成果があがれば、その成果を利用して成立する応用研究は何もしなくても発展するはずですが、現在の応用研究至上主義は、その土台となる基礎研究の進展の阻害を導き、長期的には、研究全体の不振と先細りを導くことは容易に想像できます。「役に立たない研究こそ重要である。」と胸を張って言える環境が大学及び研究機関に残って行く事を心から願っています。

最後に、内藤記念科学振興財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。

(2009年度科学奨励金)

受けた指導と行う指導

京都大学エネルギー理工学研究所
教授

片平 正人

私は学生として、早稲田大学、東京大学、大阪大学に在籍しました。私がこの3大学で指導を受けた先生方は、どなたも学生の自主性に任せるタイプの方々と、あまり事細かく指示を出される事はありませんでした。例えば研究室に朝何時に行くのかは学生に任せられていました。私は昼食前に行けば十分だろうと考え、実際殆どの日についてその位の時刻に研究室に行っていました。大学と大学院の間ずっとこの様な自由な環境の中で過ごしていました。

その後オランダでのポストドクを経て、自らも大学に職を得るようになりました。自分が学生を指導する立場になった際、規範としたのは自らが受けてきた指導でした。私は、学生の自主性に任せる指導を基本としました。研究室に朝何時に来いと指示する事はありませんでした。昼頃にならないと研究室に来ない学生には、もっと早く来いとやりたい気持ちはありました。しかし自分が昼頃にならないと来なかったのに、学生に早く来いとは言えませんでした。私と同世代で今大学で教員をしている人を見てみても、その人が学生時代に受けた指導と同様な指導を学生に対して行っている人が多いように思います。指導方法の“刷り込み”がなされているかのようです。自らが受けてきた指導を肯定したい気持ちが、無意識の内に働いているのかもしれませんが。ただ中には、自分は自主性に任せるタイプの指導を受けながら、学生に対しては規律を重んじる指導を行っている人もいます。もしかしたら自分を反面教師と捉えているのかもしれませんが。

大学において学生を指導する立場になって18年経ちました。この間職場は、横浜国立大学、横浜市立大学、京都大学と変わりました。そして私の指導方

法も次第に変わってきました。私は今年初めて、コアタイムというものを研究室に導入する事としました。最低10時から18時の間は、基本的にはラボに居て研究を行ってもらうというのがその内容です。意外に多くのラボでこのコアタイムが導入されている事は知っていましたが、私は導入に乗り気ではありませんでした。たとえラボに来るのが遅くても、その分遅くまで研究を行えば、それで全く問題はないと考えていました。学生時代の私はまさにこう考えてラボ生活を送っていました。しかし今は、夜遅くまでラボに居ても居る事自体に満足してしまいがちで、研究の能率は著しく低い場合が多いと考えています。こうならない為に、コアタイムは有効ではないかと考えるに至りました。お天道様が昇ったら活動を始め、沈んでも引き続き少しは活動を行う、というのは一番だと考えています。私は依然として基本的には自主性に任せるタイプの指導を行っていますが、学生の気質等にも鑑み、規律を重んじる指導も少し取り入れているところです。なお、自分が学生時代にどうだったのかは、触れないようにしています。

私は抗HIV活性を有するヒトのタンパク質APOBEC3Gに関し、HIVのゲノム情報を変換・破壊する酵素反応を、NMRシグナルを用いてリアルタイムでモニタリングする手法を開発致しました。本研究助成によって、この手法をさらに発展させていく所存です。

(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、前列左から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

良い薬を作るための薬物動態研究

金沢大学医薬保健研究域

教授

加藤 将夫

はじめに今回の受賞にあたり、内藤記念科学振興財団ならびに関係する皆様に心から感謝申し上げます。

私はこれまで薬物動態学の分野で研究をさせて頂いています。薬物動態学は、患者に投与された薬が生体内でたどる運命を理解する学問です。薬が患者にとって有効かどうかを決める要因の多くが薬物動態です。どんなに優れた薬であっても体内に吸収されなければ全身作用は望めませんし、がんの薬なら多くの場合がん細胞へ到達させなければ効きません。明快な意義を持つこの学問に魅せられてきました。

薬物動態学に携わる多くの研究者の努力によって、これまでに薬の体内での運命を決める重要なタンパク質が解明されてきました。特に、薬の細胞への出入り（細胞膜透過）に関するトランスポーターと呼ばれるタンパク質の研究に私も携わり、これまで脂質二重膜を介した拡散だと思われてきた薬の生体膜透過がトランスポーターを介していることが解明されています。

一方で、これらタンパク質の働きだけでは十分に説明できないのが薬物の消化管吸収です。消化管は、食物や経口投与される薬が直接暴露される臓器ですので、生体にとって必要な成分のみを吸収する一方、不要なものや毒となるものを吸収せずに排除する必要があります。従ってこの排除の機構にさらされた薬は、たとえ一部が吸収されたとしても、患者ごとの個体差や他の薬物、食物の影響を受けやすくなり、使いづらい医薬品となる危険性があります。

私は消化管での一部の薬の吸収にトランスポーターが働くことを示してきました。しかし、遺伝子欠損や阻害物質等を使ってトランスポーターの働きをつぶしても、その寄与は多くて半分程度である場合が多く、薬の吸収の全容解明には、生体の持つ巧みな機能をもっと深く知る必要

があると痛感しました。そのための突破口の一つが、今回の助成金のテーマ「薬物の消化管吸収排除の振り分けを決めるトランスポーター・タンパク質間相互作用」にある、タンパク質どうしの相互作用だと思っています。

私は以前米国National Institutes of Health (NIH)に留学した際、当時、薬物動態学とは無縁だったタンパク質間相互作用の研究を学びました。生体には似たような構造や機能を示すタンパク質群が多数存在します。それらが正しく機能を果たすには、それぞれが他のタンパク質と相互作用することにより、適切な場と環境にさらされる必要があります。トランスポーターの場合も同様に、他の薬物動態関連タンパク質、すなわち機能の異なる他のトランスポーターや、生体に取り込まれた薬を分解する酵素と相互作用することで、それぞれを単独で研究しても捉えることのできなかった機能を果たしているかもしれません。

私は幸い2008年9月より新しい研究室を立ち上げることが許され、文字通りゼロからのスタートとなりました。研究室名には、薬物動態学が目指すべき方向の一つである薬物治療学という言葉を入れました。現在は、これまで私達が解明してきたトランスポーターや細胞膜裏打ちタンパク質が、他のどのようなタンパク質と相互作用するかを解析しており、全く想像していなかった新たな生体機能が見えてくるのではないかと期待に胸を膨らませております。これらの研究は、生体に適切な速さで吸収される良い薬の開発に重要な情報を与えると考えています。

(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、前列左から3目が著者

内胚葉発生とその可視化

東京医科歯科大学実験動物センター
教授

(前 杏林大学医学部 講師) 金井 正美

内藤記念科学奨励金を授与して頂き誠にありがとうございました。私は本年4月より東京医科歯科大学実験動物センター 疾患モデル動物解析学分野の教授を拝命致しました。新たにラボを立ち上げるに際し、本研究助成を頂戴出来て本当に感謝しております。

私たちの研究室名に解析学とございますが、目標の一つに疾患モデル動物の形態解析を掲げており、特に今後は先天性異常胎児のモデル動物開発に力を入れて参りたいと考えております。私たちは、1996年に性決定遺伝子 (Sry) 関連HMG Box (Sox) 17 遺伝子を単離しその機能解析を行って参りました。Sox17 因子は内胚葉由来組織の分化の方向性を決定するキーの遺伝子です。内胚葉からどのような組織が発生するかと言いますと、膵臓、肝臓、腸や肺上皮など再生医療上、非常に必要な組織が発生致します。発生工学的に Sox17 遺伝子を全く欠損したマウスを作成し解析を行いました結果、腸管原器 (腸の元になる組織原器) に重篤な変異が認められ、その変異動物が胎生致死であること



を見出しました。その際にあるマウスの亜種 (B6) に掛け合わせることで遺伝子背景を置換し、片方の遺伝子にのみ変異のあるマウス (ヘテロ変異体; コピー不全) を作出いたしましたところ、新生児肝炎の症状を呈することを発見しました。今後このヘテロ不全のマウスは疾患モデル動物として有用ではないかと考えております。片方の遺伝子のみの変異がおこるヘテロ変異体はヒトの疾患として多く認められる例です。本研究奨励金では新生児肝炎などの疾患マウスモデル動物の解析を通じて、胎生期診断を早期に行い、早期診断・早期治療を行う基礎データを収集することを目的に研究を行っております。具体的には、現在は胎生致死のマウス個体 (Sox17 ハプロ形成不全個体) の解析にキメラマウス解析を応用しています。例えば、細胞の自律的分化能を調べるためには、Sox17 遺伝子を2本の染色体ともに欠損させた Sox17 ノックアウト ES細胞 (胚性幹細胞) を作出し、全身が緑色蛍光を発する CAG-EGFP マウスの受精卵に ES細胞を挿入し両細胞の混合卵を作成し、キメラ率を調べたり、または胎児のある内胚葉の一定の部位のみを赤色蛍光 (DiI) でマーキングした後に体外培養を行い、細胞移動を可視化するなどの方法の実施、開発を行っております。

まだまだ出来立ての新しい研究室ではありますが、スタッフ一同、今回の助成を励みに更に頑張参りたいと思っております。

(2009年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

細胞内の意外なつながり

大阪大学蛋白質研究所
特任准教授

加納 純子

「DNA異常感知シグナル伝達と栄養感知シグナル伝達のクロストークに関する研究」という研究テーマで2009年度の内藤記念科学奨励金をいただきました。私は2009年1月に念願の独立研究グループを立ち上げました。いただいた科学奨励金は、研究室のセットアップや実験のために大事に使わせていただいています。そして何よりも、奨励金をいただいたことは大きな励みとなり、益々頑張っ

て、私の研究の内容を少し紹介させていただきます。我々人間を含むすべての生き物は、様々な環境変化にうまく対応して生き延びる力を備えています。「環境変化」には、温度変化、栄養状態変化、様々な（化学）物質濃度変化、紫外線などによるDNAの損傷など、ありとあらゆるものが含まれます。我々の体を形作っている細胞一つ一つが、そういった環境変化にすみやかに対処することによって、個体としての生命が守られています。近年、環境変化に応答する様々な細胞内シグナル伝達経路の研究が盛んに行われてきました。

例えば、細胞が紫外線や放射線を浴びると、細胞内のDNAは損傷を受けます。そのままでは異常な遺伝子を産生したり、細胞が死んでしまったりします。そうならないために、DNAの損傷を発見し、それを完全に修復するまで細胞の増殖を一旦停止させておくメカニズムが細胞には備わっています。このシグナル伝達経路では、ATMあるいはATRタンパク質が司令塔として重要な役割を果たしています。一方、細胞を取り巻く栄養環境が変化すると、TORタンパク質が司令塔として様々なタンパク質にシグナルを伝搬し、細胞応答反応が起こります。

ATM/ATRやTORタンパク質は、いずれもPIKKファミリーに属するタンパク質です。PIKKファミリータンパク質は、リン酸化触媒ドメインやFAT、FATCというPIKKファミリー独特のドメインを持っています。また、ATM/ATRやTORの他に、TRRAP、DNA-PKcs、SMG1とよばれるタンパク質もこのファミリーのメンバーです。これらのタンパク質は、それぞれ異なる細胞内シグナル伝達経路において重要な機能を果たしていることがこれまでに明らかにされてきました。最近我々は、これらすべてのPIKKファミリータンパク質とTel2とよばれるタンパク質が相互作用することを発見しました。このことは、これまで独立に機能すると思われていたPIKKファミリータンパク質が、Tel2によって何らかの形でつながっていることを意味しています。これは非常に意外なことであり、今後そのしくみを分子レベルで明らかにしていきたいと思っています。

例えば、DNA障害によって癌が発生したり、栄養シグナル異常によってメタボリックシンドロームになったりしますが、一見異なる疾患が実はTel2によってつながっているのかもしれませんが、将来的には人の疾患の治療に役立つ情報を提供できれば幸いです。

最後に、ご寄附者の方々と内藤記念科学振興財団の科学振興へのご理解とご尽力に深く感謝するとともに、貴財団の今後のさらなるご発展をお祈り申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



中央が筆者

取るに足らないはずの好塩基球が…

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
教授 烏山 一

好塩基球は血球細胞のひとつで、好中球や好酸球とともに顆粒球として分類されますが、数の上では、末梢血白血球のわずか0.5%を占めるに過ぎないマイナーな集団です。1879年にドイツ人科学者Paul Ehrlichによって初めてその存在が記載されましたが、その後長い間、生体内での役割・存在意義に関してほとんど解明が進まず、いまだに多くの教科書において一言「好塩基球の機能は不明である」と記載されているだけです。正直、私自身もほんの数年前までは、まさか自分が好塩基球の研究に携わることになるとは夢にも思っていませんでした。記憶をたどると、15年ほど前に前職場の東京都臨床医学総合研究所で、当時の青島都知事の肝いりで始まったアトピープロジェクトのリーダーを仰せつかったことが発端となりました。当時、私の主たる研究テーマは抗体産生をつかさどるB細胞の分化制御に関するもので、アトピー研究に直結するものではありませんでした。そこで何人かのアレルギー専門家にアドバイザーになっていただき、生まれながらにしてアレルギー特異的IgEを産生するトランスジェニックマウスを樹立しました。このマウスにアレルギーを1回投与するだけで、蕁麻疹や全身性アナフィラキシーを誘導することができ、当初のもくろみ通り、アレルギー研究に有用なモデル動物となりました。しかし免疫学的に見ると、これまで知られていたアレルギー反応がきれいに再現されたというだけで新規性はあまりありませんでした。ところがこのマウスをさらに詳細に解析したところ、即時型アレルギー反応だけではなく慢性アレルギー炎症をも誘導できることがわかりました。予想外なことに、この慢性アレルギー炎症反応にはアレルギーの主役とされる肥満細胞やT細胞が関与しないことが判明し、10年前に現大学に異動してから責

任細胞捜しを開始しました。3年以上の歳月を費やしてついに真犯人を見つけ出したのですが、それが何と好塩基球でした。新種の細胞の発見を期待していたものですから、実のところ当初は、「誰も見向きもせず、取るに足らない好塩基球が犯人だったとは」とえらく落胆しました。ところが好塩基球に関していろいろ文献を調べていくうちに、好塩基球研究はまだ未開拓分野であり未解決の問題が山積みされていることを知り、一気にチャレンジ精神に火が付きました。さらに研究を進めた結果、好塩基球がマスト細胞とはまったく異なるメカニズムによって、さまざまなアレルギー反応において重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。時を同じくして、他の研究者によって好塩基球が免疫系の調節にも寄与していることが明らかになりました。「山椒は小粒でもぴりりと辛い」と言われるように、好塩基球も数こそ少ないものの大きな存在意義があることがわかりました。

取るに足らないと思っていた好塩基球が、今回、内藤記念科学振興財団から強力な研究支援を得るという幸運を導いてくれました。このチャンスを存分に生かして、アレルギー反応だけではなく、寄生虫感染防御など好塩基球の本来の存在意義も明らかにしていきたいと考えています。
(2009年度科学奨励金)



最前列中央が筆者

助成金の贈呈を受けて

生体に学び、生体に活かすナノテクノロジー

東京大学大学院工学系研究科
助教

岸村 顕広

私は、ナノテクノロジーとバイオテクノロジーの融合領域を研究しています。元々は化学を中心に学び、化学合成を中心に有機材料の研究を行ってきました。特にナノサイズとしても小さい方の部類に入る、分子量1万程度（サイズにして数nm）の化合物をデザインし、それらの分子間に働く相互作用をコントロールすることで、より大きなスケールでの分子の集合挙動を制御し、様々な材料を創出してきました。このような学問分野は、専門的には超分子化学と呼ばれますが、いわゆるボトムアップテクノロジー（パーツを組み上げていく技術）による“ものづくり”を意味しています。世の中には、このようなボトムアップ造形の絶好のお手本があります。そう、生体です。生体は、脂質などの低分子をはじめ、高分子量のタンパク質、核酸、多糖などを巧みに用いて、精緻な構造とダイナミックな機能を発揮できる巨大な分子集合体です。筆者にとってはとても魅力的な材料であり、その一部を自分の手で再現し、材料作りに応用できないかと考えてきました。また、生体と類似の条件で作製した材料であれば、生体内でもそのまま利用でき、環境負荷も小さくできるのではないかと。昨今取りざたされる、ナノ材料の安全性の観点からも、この視点は有利に思えます。このような思いから、私は、タンパク質の人工物アナログとなる合成ポリマー、ポリアミノ酸を用い、タンパク質の分子量に近い分子を合成し、生体を手本としながらも完全な人工物としてウイルス様の中空ナノカプセル“PICsome”を作製する研究を進めています。最終的には、このカプセルに治療薬、あるいは診断薬などを搭載し、安全性は高く、けれども副作

用が低く、投与量も抑えられるような薬物送達システムの開発を目指しています。現在のところ、マウスにおける血中滞留性としては十分な結果を得ており、体内の異物認識機構を回避できるナノ材料として、本格的な応用に向けての評価を行っていく段階に入りました。特に、細胞内のオルガネラと同程度のサイズのナノカプセルが作れる点を活かし、その物性を制御しつつ、細胞との相互作用を分析し、細胞からのレスポンスや細胞内動態を観察することにより、合目的なナノデバイス“人工オルガネラ”の設計法を開発することで、ナノテクノロジーのバイオ応用を加速していきたいと考えています。特に、既に体内動態が明らかになっている材料を用いて細胞内で活躍する人工オルガネラを開発することは、医療応用への道のりを短縮する上でも非常に有利です。いただいた助成金を活用して、このような医療応用の展開、あるいは、生体機能の解明を行うためのナノデバイスの研究を進め、生体に学び生体に活かす技術を開発していきたい、と決意を新たにしております。

最後になりましたが、内藤記念科学振興財団より2009年度科学奨励金を授与していただき、誠に有り難うございました。また、工学系技術を用いて医学分野の貢献を目指す研究へのご支援の継続をお願いすると共に、貴財団の益々のご発展を心よりお祈り申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



右端が筆者

細胞分裂装置・スピンドルの研究

名古屋大学大学院理学研究科
教授

五島 剛太

細胞の分裂する様子が初めて描写されたのは130年も前のことです。フレミングによるその有名なスケッチでは、染色体のみならず、染色体を動かす微小管フィラメントやその形成中心（中心体）といった分裂装置までもが実に正確に描写されていることに驚かされます。私の現在の主要な研究対象は、「紡錘体」あるいは「スピンドル」と呼ばれるこの分裂装置です。どうやって精巧なスピンドル構造が作り出されるのかに関心を持っています。

数年前、ポスドク4年目だった私が、当面はスピンドル研究で飯を食って行こう（ジョブを取ろう）と決心したとき、100年以上にわたるスピンドル研究における主題は何だったのか、自分なりに考えてみることにしました。そして、独断的ですが、以下の4つではないかと結論しました。①構成因子は何か？ ②長さ、形を決定する仕組みは？ ③どうやって染色体を動かす「力」を生み出すのか？ ④細胞のがん化との関連は？

基礎研究者としては本来、⑤を自ら開拓することをテーマとするのが理想的だったのですが、何が⑤になりうるのか、いいアイデアが浮かびませんでした。また、実際に長年の課題として①から④があったわけですから、私がこの中から課題を選ぶのは自然だろうとも考えました。ヒトを始めとする高等動物を対象とした場合、この中で①が最重要課題ではないかと思いました。①がないと、②、③は解決できないはずだからです。一方、①はすでに解決済みではないかとの「恐れ」もありました。たとえば酵母や線虫でスピンドル関連因子は同定され尽くされた感がありましたので、高等動物でも未発見のものはほとんど存在しない可能性もありました。しかし結局、腹をくくって①に取りかかることに決めました。戦略は単

純で、動物培養細胞を用いて全ゲノムRNAiスクリーニングを行い、スピンドルの形が異常になるものを片っ端から同定しようというものでした。ひとつでも新規遺伝子を見つけられればいいなと思って始めたのですが、共同研究者に恵まれたおかげもあり、期待以上に、新規のものを10以上見つけることができました。

その中で今最も注目しているのが「オーグミン」というスピンドル微小管増幅に関わるタンパク質複合体です。ラテン語の「増やす augmentare」という言葉から命名しました。大半のスピンドル微小管は中心体から生み出されるというのがこれまでの常識だったのですが、オーグミンの細胞生物学的解析を通じて、どうやらそうでなく、多くのスピンドル微小管はスピンドル内部で中心体ではなくオーグミンに依存して生み出されていることが明らかになりました。

この発見により、スピンドル研究の歴史の中で確かな貢献ができたと感じました。では、オーグミンはスピンドル内部でどうやって微小管を増幅しているのでしょうか？この問いに答えるためには、オーグミン複合体の生化学的な解析が欠かせません。大変うれしいことに、内藤記念科学振興財団の助成を得られましたので、これからこの挑戦的な課題に取り組んでみたいと思います。うまくいくといいのですが、さあどうなるでしょうか。

(2009年度科学奨励金)



研究室メンバーとともに、後列左が筆者

助成金の贈呈を受けて

新たなサイエンスに向けて

同志社大学大学院生命医科学研究科
准教授

小林 聡

私は、大学時代に多環芳香族炭化水素の合成と物理化学的な物性を調べるような有機化学の研究に従事しておりました。これらの化学物質は、ベンツピレンなどの例を挙げるまでもなく、生体に様々な影響をもたらします。この化学物質の生体への作用について興味を持ち、大学院から分子生物学に転向致しました。生体の薬物代謝機構は、およそ2段階の代謝反応から構成されています。1段階目が薬物代謝酵素CYP1A1による一酸素添加反応であり、2段階目はグルタチオンSトランスフェラーゼなどによる抱合反応で体外への排泄を促します。私は、CYP1A1の遺伝子発現機構の研究で、研究者としてのトレーニングを受けました。学位取得後、研究対象を2段階目の薬物代謝機構に展開し、酸化ストレスや親電子性物質に対するセンサーであるKeap1タンパク質の研究に参画させていただきました。Keap1は、非常にシステイン残基にとんだ特徴的なタンパク質であり、このシステイン残基を介して酸化ストレスを感知し、転写因子Nrf2の活性を制御します。ここでKeap1は、非酸化ストレス下ではNrf2を細胞質に留めてユビキチン化することで速やかにタンパク質分解させますが、酸化ストレスを感知すると、このユビキチン化反応を抑制しNrf2の安定化をもたらすことで酸化ストレス応答遺伝子の発現を活性化します。すなわち、酸化ストレス応答機構の実態はNrf2のタンパク質分解機構の制御にあるわけですが、生体はこのようなエネルギー的に無駄な制御機構を採用することで、恒常性維持に努めていることがわかります。

さて私は、2年前に同志社大学に新設された生命医科学部において研究室を主宰する機会をいただきました。すでに研究室のセットアップも完了しておりますが、本研究助成によるご支



援はまだまだ発展途上にある研究室にとっては力強い後押しであり大変感謝しております。本学部は、同志社大学が少子化社会において私学としての生き残りを賭けた学部でもあり、その期待は動物飼育室や共通機器など私学としては恵まれた研究環境を整備していただけたことから窺うことができます。キャンパスは京都府の南に位置する京田辺市にあり、ここは「竹取物語」のかぐや姫の里とも言われ、また東大寺のお水取りの松明に使われる竹の産地の1つでもあります。したがって、大変風光明媚なキャンパスでありますので、落ち着いて研究プロジェクトについて思索を巡らせることができ大変気に入っております。このように、内藤記念科学振興財団をはじめとする様々な先生方のご支援を得ておりますので、ぜひともご期待に応えられるよう、山のような講義と公務に揉まれながらも日々若いメンバーとともに頑張っております。今後は、酸化ストレス応答を含めた広範な生体の恒常性維持機構ならびに分化転換などの新たなテーマに挑み、独創性の高い成果を発信できたらと期待しております。

最後になりましたが、貴財団の益々のご発展を祈念しております。

(2009年度科学奨励金)

脂質研究の先にある何かを求めて

千葉大学大学院理学研究科
教授

坂根 郁夫

私と脂質との本格的な出会いは、北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了後、日本学術振興会特別研究員を経て、札幌医科大学医学部生化学第二講座の加納英雄教授に助手として採用していただいた時に遡ります。加納研ではジアシルグリセロールキナーゼ(以下 DGK と略)の研究をしており、脂質研究に足を踏み入れる事になりました。きっと「何か」面白い事があるだろうと期待して研究に参加しました。その当時、加納先生は DGK の精製に成功しており、その分子実体(一次構造)を知りたがっていました。そこで、赴任後すぐに大阪の国立循環器病センター研究所薬理部の田辺 忠部長の所へ半年間お邪魔し、遺伝子クローニングの手法を習い、そして、初めて DGK の一次構造を明らかにしました。DGK 遺伝子のクローニングが一段落した時、DGK が研究テーマとして面白くなければ他のテーマに移ろうかと思っていたのですが、これがどうして最初の期待通り非常に魅力的な研究対象である事が分かってきました。言い換えれば殆ど何も分かっていなかったわけですが、「何か」いい意味で期待を裏切るような生理機能を持っているに違いないという確信じみたものはありました。幸い、札幌医大では二十余年 DGK 研究を続ける事ができましたし、また、米国ユタ大学の SM. プレスコット教授のところへ留学した際も DGK を研究テーマに持ち込んで、ノックアウトマウスを作成する事もできました。そして、ようやく最近、DGK には多数のアイソザイム ($\alpha \sim \kappa$, 10 種) が存在し、それぞれが様々な(そして人間から見て意外な)生理現象や病態形成を決定的に制御する事が分かってきて、どんどん注目度が上がってきている印象があります。しかし、DGK に関してはまだまだ謎が多く、これから暫くは想像を超える「何か」を求めて DGK 研究が続けられそうです。この様な魅力

的な研究対象に出会えた事は大変幸運であったと感じています。

脂質生化学研究を長年行ってきた印象は、この分野は奥が深いなという事です。脂質二重膜という水溶性空間とは異なるある意味特殊な空間が営む生命現象はまだまだ分からない事だらけです。しかし、研究を続けて行けば、その先に蛋白質や核酸、糖の研究では得られない、極めて重要で意外な「何か」が現れ、生命科学のパラダイムシフトが起こるのではないかと期待し、且つ、信じています。

この度、平成 21 年 4 月に札幌医科大学から千葉大学大学院理学研究科基盤理学専攻化学コースに赴任し、研究室を主催する事になりました。何かと入り用な時であり、内藤記念科学振興財団から奨励金を助成して頂いたことで大変助かり、とても感謝しています。新天地で殆ど何もない所から研究室を立ち上げるのは中々大変な事ですが、学生と一緒に一步一步研究室の形(有形無形共に)を作り上げていく事はとても楽しい作業です。前任校の医学部では大学院生が直接生化学講座に入って来る事はなく、たまに医局に所属している大学院生が 2 年間だけ研究しに来るだけで、一所懸命指導しても彼らはまた医局に戻ってしまい研究者にはなりません。しかし、ここでは志願して直接研究室に入って来てくれた学生・大学院生を指導して、将来研究者となる門下生として育てられる事が何よりの喜びです。

(2009 年度科学奨励金)



理学研究科前にて研究室のメンバーとともに、前列中央が筆者

助成金の贈呈を受けて

性ステロイドに魅せられて

岡山大学大学院自然科学研究科
准教授

坂本 浩隆

現在、私は脳神経回路系における性ステロイドホルモン (sex steroid hormones) の作用メカニズムに興味を持って研究を進めています。まず、ステロイドホルモンとは、ステロイド骨格を持った脂溶性低分子生理活性物質の総称です。さらに脊椎動物では、ステロイドホルモンは卵巣・精巣などの生殖腺が分泌する性ステロイド系と、副腎皮質が分泌するコルチコイド系の2つに大分できます。一般的に、性ステロイドは女性ホルモン、男性ホルモンがあります。女性ホルモンは、女性の思春期以降に卵巣から多く分泌され、からだを女性らしくさせ (第二性徴)、月経周期の発現とその維持に重要な働きをします。また、男性ホルモンも同様に思春期以降に精巣から多く分泌され、からだを男性らしくさせるとともに、精子形成などの男性の生殖機能に大きな役割を果たしています。

さらに、性ステロイドホルモンは、発達期の脳の性分化についても大きな影響を持っていることが最近の研究によって明らかになってきました。我々人間を含む哺乳類は出生前後に存在する「臨界期 (りんかいき)」とよばれるごく限られた期間に、精巣から一過的に大量分泌される男性ホルモンの作用 (アンドロゲンシャワー) によって、不可逆的に脳が雄性化されることが示唆されています。しかしながら、精巣を持たない雌はこのアンドロゲンシャワーの影響を受けないため、脳は雌型の脳となると考えられています。この不可逆的な脳の性分化は成体では、その可塑性 (やわらかさ) が極めて低くなってしまい、成熟後、性転換することはあり得ません。では、この臨界期という限られた時期にのみ観られる脳の可塑性 (やわら

かき) とはいったい何なのでしょう？

一方、魚類は成熟期においても完全な性転換を起こすことができる唯一の脊椎動物です。そればかりか、環境状態により性ステロイドの体内濃度を変動させ、生殖腺の機能・構造的な性転換をも起すことが可能なのです。今後は、この魚類をモデル動物として脳の性分化にみられる「やわらかさ」について研究を進めていこうと考えています。私は、この神秘的な中枢神経系における性ステロイドホルモンの作用に魅せられました。私のような駆け出しの研究者が提案する萌芽的な研究ではありますが、性ステロイドホルモンの大きな作用のように、プロジェクト自体も大きく発展していけることを信じて止みません。

幸い私は、2009年に岡山大学に独立准教授として赴任する機会を得ました。しかしながら、私は研究者として独立できるという喜びよりも、人もお金も物も何も足りない状況に対する不安でいっぱいでした。そのような中、幸運なことに内藤記念科学振興財団第41回科学奨励金を賜ることができました。ここに改めて深く感謝申し上げます。このような大きな栄誉を心の励みとして、益々生命科学研究に邁進していく所存です。末筆ながら、今後ともご寄附者の方々と貴財団の益々のご発展を心より祈念致します。

(2009年度科学奨励金)



John F. Morris教授 (オックスフォード大学) の来日に際し、筆者 (中央) の家族とともに

神経内分泌のキーとなる CAPS

理化学研究所脳科学総合研究センター
研究員

定方 哲史

私はドクターコース一年時にCAPS2を新規遺伝子としてクローニングし、以来CAPSファミリータンパク質の働きについて調べてまいりました。私の研究室では古市貞一チームリーダーの采配のもと、新規遺伝子を大量にクローニングし、小脳の発達に関わる遺伝子のデータベースを構築してまいりました。今ではそのプロジェクトは国際的に誇れるデータベースとして結実しました（www.cdtb.brain.riken.jp）。当初学生であった私はその頃、小脳のコンパートメントで発現量に差がある遺伝子を見つけようと意気込み、片隅で独自のディファレンシャル・ディスプレイを行い、CAPS2 遺伝子他、多数の新規遺伝子をクローニングしました。残念なことに、私がクローニングした遺伝子群は、小脳のコンパートメント間にある developmental stage の微妙な差を反映したものに過ぎないことが分かりました。そこで転んでもただでは起きまいと、取れてきた遺伝子群の精査を続けた結果、CAPS2というクローンに関して、脳では可塑性と関係ある場所で非常に発現が高いことが分かってきました。また、CAPSファミリーはCAPS1とCAPS2からのみ構成されますが、CAPS1は有芯小胞の分泌に関与している重要な分子であることが分かっているが詳細は不明であることもチャレンジ精神をかきたてました。

クローニング後、様々な解析を続けた結果、どうやらCAPS2はBDNFを内包する有芯小胞に外側から会合し、BDNFの分泌に関与しているということが分かってきました。そこでボスのゴーサインが出たため、KOマウスの作製を行いました。このKOマウスの解析を続けるうち、「このマウスがもし人間だったら精神疾患なのではないか？」と思えるデータが次々

と出てきました。そこで精神疾患を扱った文献に色々あたった結果、「このマウスは自閉症様の形質を示している」ということに気がきました。そこでさらに自閉症様の様々な形質を解析した結果、ダメを押すようなデータが得られ、確信するに至りました。

次に実際の自閉症患者さんのサンプルを解析することを計画しました。上手い具合に、CAPS2は特定の血球で発現していました。これは血液サンプルで幾つかの発現解析が行えることを意味します。そこで、日本で最も多くの自閉症患者が通院している梅ヶ丘病院の医師の方々に依頼し、血液サンプルを集め始めました。そして運良く（自閉症患者特異的な）CAPS2の exon3 スキップという異常が見つかり、CAPS2と自閉症の関係をとらえることができました。

さらに最近ではCAPSファミリータンパク質が支配している有芯小胞分泌が、神経ネットワーク形成にいかに関わっているかという壮大なテーマに挑もうと考えております。preliminaryではありますが、非常にexcitingな結果が得られております。

内藤記念科学振興財団からの研究助成により、上記の研究のさらなる展開が望めそうです。今回の助成金の贈呈に関して、深く感謝申し上げます。（2009年度科学奨励金）



前列左から2人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

精密な半導体イオン注入技術を細胞生物学に応用する

早稲田大学高等研究所
准教授

品田 賢宏

この度、研究テーマ「集束イオン／単一イオン注入法による細胞機能修飾と細胞応答機構解明」に対する研究助成の名誉と機会を頂き、心より御礼申し上げます。実は、3年ほど前に着想し、試行錯誤の上、およそ2年かけて実験装置を完成させ、ようやく結果が出始めたばかりの異分野融合を志向した研究テーマです。研究業績は十分とは言えず、とりわけ公的な競争的研究資金を得にくい状況でしたので、助成の機会に喜びを抑えきれなかったことをお伝えせずにはいられません。

専門は半導体工学です。エレクトロニクス製品の頭脳役割を担う半導体集積回路の性能向上に資する「単一イオン注入技術（ドーパントを1個ずつ打ち込むことが可能）」の開発を世界に先駆けて進めて参りました。2005年には、世界で初めてドーパント規則配列を有する半導体の試作に成功しております（T. Shinada, et al., Nature 2005）。

半導体研究の節目に、本学で「先端科学と健康医療の融合研究拠点の形成」プロジェクト（通称、ASMeWプロジェクト <http://www.waseda.jp/scoe/>）に参画する機会があり、初めて生命科学分野に触れることになりました。イオン注入技術の生命科学への応用を模索する過程で、先験的なAu粒子の治療効果にヒントを得て半導体のみならず細胞へのドーピングを着想しました。生命現象を解明するために、マイクロインジェクションに代表される細胞膜を透過しない物質を生きた細胞に導入する手法は、細胞生物学研究上において常套手段となっているのはご存じの通りです。しかしながら、原子1個単位での個数制御性、数10nmの照準精度と合わせて、10数種類に及ぶイオン種の多様性という技術的特長が、細胞機能の解析と制御に新たな手段を提供するものと考えます。



これまでに慢性関節リウマチなどの治療実績のあるAuを手掛かりに、細胞へのAuイオン注入を実施、細胞機能評価を通じて生きた細胞に対するドーピング効果を検証しました。凍結状態の細胞がイオンビームの電気的操作のため保たれる高真空環境に耐性を有することを確認し、Au量を制御して筋芽細胞に導入したところ、未注入のコントロールと比較して細胞活性が増加することが明らかとなりました。通常、重金属の過剰摂取は細胞死（アポトーシス）をもたらすのが常識ですが、ドースの精密制御によって、細胞機能が改質された可能性が高いと考えています。今後も細胞機能修飾を通じて生体機能を解明し、予防、診断、治療に貢献するために、半導体物性制御用に開発された精密なイオン注入法の細胞生物学研究への新展開を図って参ります。

今回の助成に対する今の感謝の気持ち、そして内藤記念科学振興財団の「人類の疾病の予防と治療に関する自然科学の研究を奨励し、もって学術の振興および人類の福祉に寄与する」設立理念に学び、引き続き研究に精進する所存です。

(2009年度科学奨励金)

脂質メディエーターの作用と部位特異性

熊本大学大学院生命科学研究部
教授

杉本 幸彦

私は、高校の化学で、アスピリン（アセチルサリチル酸）が解熱鎮痛作用を示すことを学んだときに、こんなシンプルな構造の化合物が、なぜヒトに都合の良い作用ばかりを示すのだろうか？と不思議に思いました。思えば、これが現在のプロスタグランジン（PG）による生体調節研究に携わる動機となっています。アスピリンは、生体内でのPG産生を阻害することで、解熱や鎮痛、抗炎症といった作用を引き起こすからです。京大薬学部で恩師・市川教授の研究室を選んだのも、PG受容体の研究に興味をもったためです。博士課程の際には、成宮教授との共同研究に参画し、PG受容体のクローン化を行いました。以来、一貫してPGとその受容体による生体調節の研究に惹かれ、現在に至っています。

PGという物質は、炭素数20のカルボン酸であり、脂質の一種です。脂質は、体内でエネルギー源として利用・貯蔵されるだけでなく、細胞膜の構成成分として機能し、さらに、PGに代表される一部の脂質は、刺激に応じてごく微量が産生され、細胞間メディエーターとして働きます。これら脂質メディエーターは、全身で血中濃度が上がることはなく、産生から作用発現までが局所の部位で完結します。その主な理由として、脂質は細胞外で酸化されやすく、すぐに不活性化されてしまうということが考えられます。脂質メディエーターは、隣接した細胞にのみ到達可能な伝達物質として、局所の恒常性を維持していると思われます。そのため、脂質メディエーターの作用は、臓器や組織ごとに、独特の進化を遂げてきたと考えられるのです。また、PGの

作用は標的細胞上の受容体を介して発揮されますが、最近の研究成果から、PGは同じ受容体を介していても、発現細胞の種類や、その細胞が曝される刺激の種類によって、全く異なる作用を発揮することがわかってきました。例えば、EP4という受容体は、T細胞と樹状細胞で、全く異なるシグナル伝達を介して免疫を賦活化するのです。

私は、平成21年より熊本大学医学薬学研究部で研究室を主催することになりました。今回、これまでのPG受容体研究をさらに展開させるため、「プロスタグランジンによる免疫シグナルの制御機構」という研究テーマで助成金をいただくことができました。本テーマでは、受容体が働く場所（細胞）に特異的な結合蛋白質が存在し、これが受容体のシグナル経路を左右するのではないかとの仮説をたて、その結合蛋白質を単離することで、脂質メディエーターの作用発現にみられる部位特異性の分子機構を明らかにしたいと考えています。また、PG以外にも、生体内にはまだまだ超微量で働く脂質メディエーターが存在し、部位特異的な作用を発揮していると考えられます。新しい研究室でもこういった新規脂質メディエーターの発掘、新たな生理作用の探索に挑戦し、新たな創薬標的の発見をめざしたいと思っています。

最後になりましたが、内藤記念科学振興財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



前列中央が筆者

助成金の贈呈を受けて

落下傘部隊の奮闘

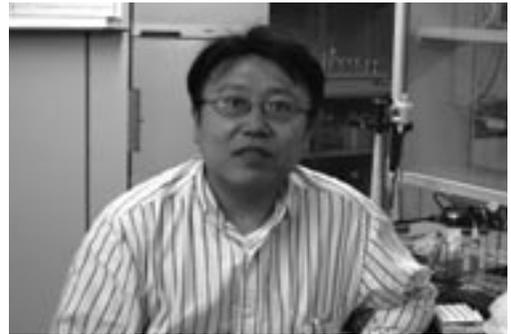
宮崎大学医学部
教授

高宮 考悟

私は、昨年3月にここ宮崎大学医学部に赴任するまでアメリカのメリーランド州ボルチモアにあるジョンズホプキンス大学に11年在籍していました。

大学を卒業し、脳外科医を志した頃（関連病院を点々とし、医師として毎日慌ただしく生活していた頃）は、自分の将来は、おそらく現在の脳神経外科の医師として働き、どこか近隣の病院で定年まで働くのだらうと思っていました。ところがあるころより、これは私自身がやったんだという痕跡が残るような仕事をしたいと漠然と思うようになり、それが基礎に進んだ大きな理由だと思えます。その後私は、大学院に進学し、基礎研究の面白さに興奮し、自分で謎を切り開いていく達成感に魅せられ、大学院卒業後も基礎に残る事を決めました。その後、基礎研究で得た知識と技術を基に、留学というものをぜひ経験したいと強く思っていました。ポストドクとして雇ってもらう様、いくつかのアメリカの大学に手紙を出したところ、雇ってくれたのが、その後11年もの長い間過ごすことになったジョンズホプキンス大学でした。

今でこそ、ジョンズホプキンス大学は、医学・生物学分野において全米で5本の指に入る非常にすばらしい大学であることを知っていますが、当時は、全く知識も無く、毎日が手探りの状態で生活や仕事を進めてきました。実際研究を始めてみると、研究環境の素晴らしさ、研究資金の潤沢度、周囲の人々のおおらかさなど日本と比べ物にならない程で、大変居心地も良く、あっという間に11年が過ぎてしまいました。アメリカに渡った当時は、6歳と4歳だった子供も大きくなり、ある日中学と高校になった両方の子供が、“自分は日本の大学に進学したい”と言った一言で、慌てて現実に引き戻されたように、一転日本に帰らなくてとは決心しました。それからが、大



変でした。翌年高校に入学する下の子供に合わせてるように職探しを始めました。年齢的にも、業績的にも、教授の職に応募していいかなという厚かましい考えにも、いろいろ考える余裕も無く、いくつかの募集に応募し、ありがたいことに、ここ宮崎大学医学部の統合生理学教室に採用していただきました。

今から考えると、なんのつても無くよく日本に帰って来れたなと思います。また他の先生から、ある日突然日本に舞い降りてきたので、“落下傘部隊”と行ってからかわれたりもしました。確かに、日本での研究経験も浅く、日本における研究費も持たずに、裸一貫で、ここ宮崎に舞い降りて、研究室の立ち上げやら、学生講義など、毎日が駆け抜けるように過ぎ去っていきました。特に、研究費が無いために、建物中走り回っては、機械を借りたり、不要なものが無いか尋ねてまわって、あらゆる物を譲り受けたりして、少しずつ実験機器をそろえていく中で、この内藤記念科学振興財団の研究助成金をいただけたことは、なによりも幸せなことでした。必要な消耗品や、機械を購入し、何もなかった部屋が、一日一日と実験室らしく変貌していき、やっと最近になりなんとか実験らしいことができるようになってきました。日本に帰国後、研究する時間もほとんどなかったため、長らく忘れかけていた“毎日研究ができることの喜び”を、また新鮮に感じている今日この頃です。

(2009年度科学奨励金)

脳ネットワークの形成メカニズム

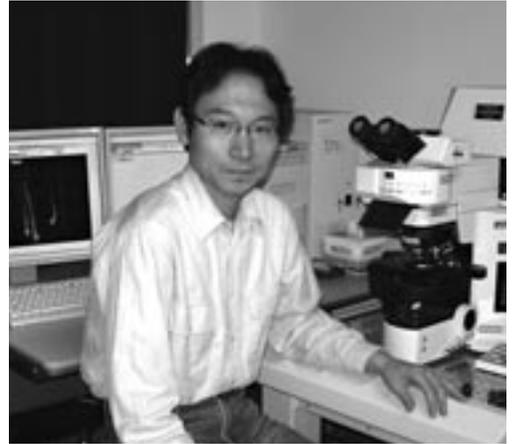
京都大学大学院理学研究科
助教

田川 義晃

この度、2009年度の内藤記念科学奨励金を受領させていただきました。受領者に選んでいただき、大変光栄に思っています。また、研究を継続し、新しい芽を試すために、今回いただいた援助はとても貴重なものであり、大変感謝しています。選考いただいた諸先生方や内藤記念科学振興財団に心より御礼申し上げます。

私の研究対象は、哺乳類大脳皮質の神経ネットワークです。哺乳類の大脳皮質は数百億の神経細胞からなる高次の神経ネットワークであり、細胞が局所で作るlocal networkと、それが集まり特異的につながった、より高次のネットワーク構造から、知覚・認知・記憶などの高次脳機能が生み出されます。このような複雑・精緻な神経回路は、どうやって作られるのでしょうか。教科書的には、ゲノム情報に基づく遺伝的プログラム、ネットワーク自身が発する神経活動、環境からの神経入力との3者が重要な役割を担うと考えられています。つまり、回路形成の初期段階に遺伝的プログラムに基づいて大まかな配線がなされ、その後、自発的な神経活動や環境入力によって回路が強化・選択・再編され、環境に合った神経回路ができるという考え方です。このうち、遺伝的プログラムに基づく配線メカニズムと、環境入力による回路の再編メカニズムの研究は、近年大きく進みました。これは、遺伝学、生化学、分子生物学、形態学、生理学などの技術の進歩に寄るところが大きく、それぞれの過程に関わる分子を欠損させたり、環境からの入力を遮断したりして、回路構築がどう変化するかを調べる実験から多くの知見が得られてきました。

自発的活動に基づく回路形成メカニズムの研究も、遅れながら近年少しずつ進んできました。生後初期の大脳皮質神経回路は、回路としてはまだ未熟ながら、すでに特徴的なパターンの神



経活動を自発的に発しています（ラット・マウスの研究）。似たようなネットワーク活動は、ヒトの赤ちゃんの脳でも記録されています。マウスでこの時期の神経活動を実験的に抑制すると、回路形成に障害が見られます。従って、自発的な神経活動が回路形成に一定の役割を担うと考えられます。ここ数年、新しい神経活動操作技術が開発されており、今後より詳細な役割が明らかになってくると期待されます。

回路形成期の神経活動パターンは、遺伝・環境の影響を受けると考えられます。例えば、神経細胞の成熟に伴って様々なイオンチャンネルが発現しますが、イオンチャンネルの遺伝子変異は回路発達期の神経活動パターンを変化させ、脳の回路構築に障害をもたらす可能性があります。また、胎生期・生後初期に神経活動パターンに影響を与える薬剤や化学物質を摂取すると、活動依存的な回路形成過程に障害が生じ、脳機能に影響が残るかもしれません。これまでに確立してきた神経活動操作技術を用いて、大脳皮質の活動依存的なネットワーク形成メカニズムを追求するとともに、その異常による脳発達障害のメカニズム解明にも貢献していきたいと思っています。

最後になりましたが、貴財団のさらなる発展を祈念いたしますとともに、今回の助成に改めて御礼申し上げます。

(2009年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

「かつて」の若手にも優しく

信州大学大学院医学系研究科
教授

瀧 伸介

2000年に初めて科学奨励金をいただき、以来10年、昨年秋に「先輩受領者からのメッセージ」を依頼されていたのだが、「先輩」かあ、何かしゃれたことを書かなきゃな、と自分にプレッシャーをかけて（言い訳）後回しにしていたら、あっという間に締め切りが過ぎてしまって、結果的に恩を仇で返したことになってしまった。年が明けて今回の贈呈式の案内をいただき、重ねて失礼するわけにはいかん、というわけで出席させていただいた。都合が合わなくて欠席されている受領者もいるのを式場で発見して、何だ自分の方がちゃんと恩義をわきまえているじゃないか、と、単にその頃ヒマがあっただけなのに、少しだけ残っていた心の痛みを払拭できたように感じていた。ところが、その時に配布された時報を見ると、先の「先輩……」にちゃんと寄稿している方々がいて、何とか追い出しに成功したかに見えた後悔の念がまた再びよみがえってきた。そうだ、「助成金の贈呈を受けて」の方の依頼が近々来るはずだから、そっちをちゃんと出そう、やっぱり義理を欠いてはこの世は……というわけで今これを書いている。

実は、内藤記念科学振興財団のお世話になるのは、ありがたいことに2005年度に続き三度目である（ということは、また5年しないうちに「先輩……」の依頼が来るのか……次は書きます……できるだけ）。こんなに何度も助成してもらったのは文科省とここだけである。あっちは何だけど、こちらの助成の額は次第に大きくなっていて、今回は10年前の倍以上である。財団の研究サポートへの情熱の賜であることは勿論として、一方でそれだけ研究にお金がかかるようになったのかな、と思う。私は免疫学の分野で細々と研究をやらせてもらっているのだけど、自分が学生だった頃に比べると、ラボにはその頃には存在しなかった分子生物学のキット類が氾濫している

し、2、3系統の純系マウスがあれば通常の実験はできたのに、今ではその他に各種の遺伝子改変マウスを揃えなければ良い仕事をまとめるのが難しくなっている。民間財団の助成金というのは、皆さん感じているように使い勝手の良い資金で、研究に必須だけどなかなか公的なお金では買うことが難しいものを揃えるのに重宝なのだが、うちでは動物関連にも大きく貢献してくれている。たっぷりと間接経費の付いた大型研究費をお持ちのラボならいざ知らず、地方大学の小さな研究室には本当にありがたいのである（2005年にも同じようなこと書いたな）。なので各種の助成金にはできるだけ応募したいのだけれど、最近は「若手」というのがまるで黄門さんの印籠のようで、応募に年齢制限があるのも多く、つい、我々の世代は割を食ってるんじゃないかと僻んでしまう。若いときには「若手枠」なんてそんなになかったよな、で、若手ではなくなったら今度は、あんたはもう歳食ってるからダメだよ、というのはいかがなものなのだろう。この科学奨励金には年齢制限はない。財団の矜持（なのかどうか本当のところは分からないけれど）に拍手を送りたいところである。とはいえ、実は「このたびは〇〇助成金にご応募いただきありがとうございます。誠に残念ながら……」というお知らせをもらうことが真の問題なのだ。良い仕事しなきゃ、ということである。

（2009年度科学奨励金）



後列左から2人目が筆者

臨床的視点からの基礎研究

名古屋大学環境医学研究所
教授

武川 睦寛

この度は科学奨励金(研究助成)に採択して頂きまして誠にありがとうございました。私は、2009年4月に、東京大学医科学研究所より名古屋大学環境医学研究所に異動し、独立した研究者として新たなスタートを切りました。研究室の立ち上げに際し、内藤記念科学振興財団より大変心強いご支援を頂きましたことを深く感謝申し上げます。

私は、現在では基礎医学研究に専念していますが、以前は内科医として癌や自己免疫疾患の臨床に従事していました。医学部を卒業して1年間の臨床研修を行った後、内科の大学院生として臨床業務を継続しつつ、研究生活をスタートさせました。幸運な事に私の所属していた医局では、当時から分子生物学的手法を取り入れた疾患研究が活発に行われており、私もその様な研究に参加することで、実験手法のみならず、科学的なものの考え方を勉強させて頂くことが出来ました。この時学んだことが、現在でも私の研究スタイルの礎になっています。当時与えられた研究テーマは「チロシン脱リン酸化酵素の遺伝子クローニングと癌における発現解析」というものでしたが、多くの先輩方に夜遅くまでご指導を受け、何とか新しいヒト遺伝子を同定することに成功して論文発表に辿り着くことが出来ました。この新規ヒト遺伝子の全塩基配列が明らかになった日に、指導して頂いた先生と堅く握手して喜んだのを今でも鮮明に憶えています。あの時の小さな成功体験が、私の将来の方向性を決定づける大きな要因になったと思っています。

その後私は、基礎研究者として大阪大学微生物病研究所、米国ハーバード大学ダナ・ファーバー癌研究所、東京大学医科学研究所と渡り歩き、研究対象も、より基礎的なものへと変遷して行きました。このような中で、国内外を問わず多くの友人が得られると共に、様々な研究環境に身を置くことが出来、研究者としてまたとない経験をさせて頂きました。

私の現在の研究テーマは細胞内シグナル伝達シ

ステムの解明であり、それ自体は非常に基礎的なものですが、臨床に携わった経験を生かし、必ず疾患や治療との関連を念頭に置いて仕事を進めています。昨今の臨床研修医制度の改正に伴い、大学の医局で研究をする医師の数が激減しているとの話を最近よく耳にしますが、医学系大学院の教員として、そのような状況でも研究に興味を持つ大学院生や医師が増えるように人材育成にも力を入れて行きたいと考えています。

今回ご支援頂いた研究では、MAPキナーゼ経路と呼ばれる細胞内情報伝達システムの新たな活性制御メカニズムを明らかにしたいと考えています。この経路は、増殖因子など、外界からの様々な刺激によって活性化され、細胞増殖の制御に中心的な役割を果たすと共に、その制御異常が発癌に密接に関与する事が知られています。実際に、MAPキナーゼ経路の活性化因子であるRasは、ヒト全癌の約30%に遺伝子変異が認められる重要な癌遺伝子であり、MAPキナーゼ経路の異常な活性化を誘導して発癌を招くことが知られています。本研究を通して、細胞増殖の制御機構を分子レベルで解明すると共に、癌との関連を詳細に明らかにして、その克服に役立てたいと思います。

本研究に多大なご援助を賜り、改めて貴財団に心より御礼申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



左から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

立体構造から知る蛋白質のはたらき

国立循環器病研究センター研究所
室長

武田 壮一

私は17年前の大学院博士課程在籍時よりX線結晶解析による蛋白質の立体構造決定に関わってきました。当時は構造生物学という言葉がまだ一般的でなく、プロテインデータバンク(PDB)に登録された蛋白質分子の立体構造の総数もたかだか2千程度でしたが、現在ではその数も6万5千を超え、ほとんどの生命科学研究者は間接的であるにせよ蛋白質の立体構造データに関わって研究しているといっても過言では無いほどに状況は変化しています。

この間、多くの技術革新に支えられて伸展した構造生物学ですが、私自身は「形と機能は表裏一体のものであり、立体構造からは必ずや分子機能の本質的な理解に繋がる情報が得られるに違いない」という信念や期待に加え、難解なパズルを解くのに喩えられるX線結晶構造解析自体の面白さと世界で初めて自身の目で構造を見る興奮にのめり込み、この分野に身を置いてきました。特に苦勞して調製した蛋白質の最初の結晶を顕微鏡下に見つけた瞬間や計算で得られたばかりのモヤモヤとした電子密度の中にこれ以上考えられない合理的で美しい分子構造を見出した瞬間の感動は他ではなかなか得られないものと思っております。これまで対象とした蛋白質は、筋収縮の調節に関わるもの、細胞膜の曲率制御に関わるもの、様々な蛋白質分解酵素やそれらの阻害蛋白質など、直接相互には関連の無い対象が含まれますが、いずれも三次元立体構造の解明無しには研究の進展が難しいものを対象としてきました。

このたび内藤記念科学振興財団から「プロトロンビナーゼXa因子/Va因子複合体の構造解析」という研究テーマで助成金を頂くことが出来ました。生体の止血機構においてトロンビンが非常に重要な働きをしますが、その産生をプロトロンビナーゼ複合体が担っています。過剰

なトロンビン産生は心筋梗塞や脳梗塞の引き金となる血栓を生じる危険があり、このため生体内ではプロトロンビナーゼ複合体は損傷血管周辺に空間的、時間的に厳密に調節され一過的にしか形成されません。プロトロンビナーゼ複合体の立体構造を知ることは厳密な調節機構の理解や、より特異性の高い抗血栓薬の開発などに非常に有効と考えられますが、不安定なためにこれまでX線結晶構造解析されてきませんでした。オーストラリアに生息するコブラ科の蛇毒にはヒトXa因子/Va因子複合体と相同性が50%以上ある安定なホモログ分子が含まれ、この分子は毒牙から注入されると体内で多量のフィブリン血栓を生じ、循環障害を起こすことで獲物を死に至らしめる毒素として働くことが知られています。私たちはこのユニークな特徴を持つ蛇毒Xa因子/Va因子複合体ホモログ分子に着目して現在構造解析を進めています。今回の助成金を有効に活用してプロトロンビナーゼ複合体の立体構造を解明し、トロンビン産生の詳細な分子メカニズムを明らかにしたいと考えています。

最後に、貴財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、前列右が筆者

医師であり研究者であること

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター
教授 伊達 紫

年に数回ですが、医学部の学生に講義をする機会があります。講義の後、「医者なのになぜ研究するのですか？」という質問を幾度となく受けます。また、講義の感想では、「医学部を卒業後、研究者になることもできると初めて知りました」これもよくある話です。4年間、内科医としていろいろな病院で診療を行い、その後、もう一度、きちんと基礎医学を学びたくて大学院に進みました。大学院時代は、「研究者」と言うよりも「研究者見習い」と言う方が正しかったと思います。何せ、水100mlを測ることすらままならなかったのですから。しかし、それをちっとも格好悪いとは思いませんでした。むしろ、100ml誰よりも正確に測れるようになる達成感の方が大きかったと思います。そんなことを日々繰り返しながら、気がつけば週に半日診療をしながら15年間研究生活を続けています。

2006年10月に新規の研究室を主宰することになり、2009年に採用した助教2名、研究補助員3名、ポスドク1名で何とか研究が軌道に乗りつつあるところではあります。そのような折、内藤記念科学振興財団から「肥満制御分子の探索と機能解析」という研究テーマで助成金を頂くことができました。この場をお借りして感謝申し上げます。本研究は、高脂肪食に対し抵抗性を示す動物を特徴付ける分子を同定し、肥満の予防や治療法の開発につなげていくことを目指したものです。メタボリック症候群の基盤である肥満への新たな対策を打ち出すことは、超高齢化時代の到来を控え、医療費削減や生活の質(QOL)向上に貢献する重要な課

題だと考えています。

話は戻りますが、医学研究はもはや医者の行う研究というわけではなく、異分野が効率的に融合することで急速な発展を遂げているといっても過言ではありません。現に私どもの研究室も、歯学部出身、獣医学博士、バイオテクノロジー専攻と、まさに異分野融合型の研究室です。しかし、一方で、地方では、臨床を経験した医者が医学研究に携わることはさきわめて稀になってきていることも事実です。私の場合、研究の原点は何かと問われると、やはり、患者さんを診ること、そして、それぞれの症状の要因を考え、その仕組みを解明し、どうすれば克服することが出来るのかを追求することです。臨床医学を経験し、なおかつ基礎研究を行い、さらに臨床に還元していく研究者がひとりでも増えてくれるよう、研究のおもしろみを体現できればと考えています。疑問を抱くこと、仮説を考へること、証拠を集めること、確認すること……。てんでバラバラだったパズルがひとつ、またひとつと組み合わせたり、一つの仕組みができあがる、これこそが、生命科学研究者にとってのひとつの醍醐味ではないでしょうか。

(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、前列中央が筆者

助成金の贈呈を受けて

細胞の中のウォーターボーイズ

東北大学加齢医学研究所
准教授

田中 耕三

遺伝情報が脈々と受け継がれていくために、遺伝子の乗り物である染色体は、細胞分裂のたびに分裂してできた2つの細胞に均等に分配されます。これは染色体が微小管によって引っ張られるという、きわめてメカニカルな過程です。Theodor Boveriが百年以上前にウニの細胞分裂を観察して以来、染色体が分配される様子は科学者を魅了してきました。複製された染色体のペア（ヒトでは46対）が瞬く間に整列して、一斉に両側に分かれていく様子は、さながらシンクロナイズドスイミングを見るようです（ウォーターボーイズは男子高校生によるシンクロナイズドスイミングのことです。念のため）。染色体が均等に分配されるしくみについては、近年の蛍光顕微鏡を用いた画像解析技術の発展などにより、多くのことが明らかになってきておりますが、まだまだ不明な点が多いのが現状です。一方がんの9割では、染色体数の異常（異数性）が認められます。これは細胞分裂において、染色体が均等に分配されなかった結果であると考えられます。Boveriはすでに、染色体異常ががん化の原因であることを予想していましたが、染色体異常ががん化の原因か結果かという議論には未だに決着がついておりません。

私は、東京大学で血液内科医として、白血病で認められる染色体異常について研究して以来、がんと染色体異常ということをテーマに今日まで研究を行ってきました。イギリス留学中には、出芽酵母を用いて染色体分配の研究を行い、3年前に帰国して東北大学加齢医学研究所に小さいラボを立ち上げました。現在は酵母で得られた知見を生かしながら、ヒト細胞での細胞分裂の制御機構を



解明しようとしております。慣れないラボの運営に四苦八苦する毎日ですが、多くの方に支えられて少しずつラボが形になっていくのを見るのは、何にも代えがたい喜びです。最近ヒト細胞で染色体分配に関係する新しい遺伝子を発見し、その機能の研究について内藤記念科学振興財団より研究助成をいただきました。できて間もないラボにとって大変貴重なご支援として、心より感謝いたしております。微力ながら染色体分配の異常とがん化との関係の解明に貢献できるよう努力したいと思います。

染色体分配の研究は、一にも二にも細胞の詳細な観察が大切です。美しい細胞の画像がもつ説得力には、有無を言わせないものがあります。先入観にとらわれず、“Seeing is believing”をモットーに、顕微鏡をのぞいてはウォーターボーイズと向き合う毎日です。

(2009年度科学奨励金)



前列中央が筆者

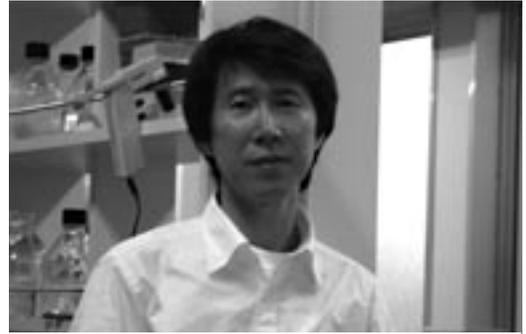
癌の播種形成の基礎研究

秋田大学大学院医学系研究科
教授

田中 正光

癌研究の分野で、現在おもにチロシンリン酸化を介したシグナル伝達の領域に携わっています。私は医師としては病理医なのですが、実に多様な形をみせる癌のなかでスキルス型癌を主な研究対象としてきました。スキルス型癌というのは胃癌や膵臓癌などによく見られますが、癌細胞が個別になって正常組織の中に散らばってゆく組織型で、組織としての塊になりにくいため腫瘍の境界が不明瞭で、早期診断も難しいタイプのものです。発見が遅れがちなのと、癌細胞の浸潤が激しい性格のために、原発臓器を食い破って腹腔内に散らばり、おなか全体に広がってしまう腹膜播種をひきおこす特徴があります。比較的若年者に多いことも許せません。癌は複合的な要素をもつ疾患で、そのなかで癌のどの特性に焦点をあてて解析するかは研究者によって様々ですが、私は病理診断でスキルス胃癌を初めて顕微鏡で見た時、単独に散らばった癌細胞が硬い繊維化した間質のなかで孤独をものともせずにくいにくい浸潤してゆく姿に逆にストイックなものを感じてしまいました。

チロシンのリン酸化を指標にしたシグナル伝達のラボに留学してきたのをきっかけに、難治性のスキルス癌の特徴を担うシグナル伝達分子を



同定しようと研究を始めました。蛋白質のチロシンリン酸化は蛋白質の機能を 変化させる修飾ですが、スキルス胃癌がマウスなどの腹腔内で播種をおこなっている組織では、Src などをはじめとして実際に多くの蛋白質のチロシンリン酸化が強まっている事がわかりました。それらを質量分析で調べてみると、いくつかの興味深い分子が同定されてきました。その中でOssaと命名した分子は、細胞が酸化ストレスを受けた際に誘導されるSrcファミリーキナーゼの新規活性化因子で、活性酸素の産生に応じてSrc/PI3-キナーゼ経路を活性化し、癌細胞が血流の変化や放射線、化学療法などによる酸化ストレスに曝された際に、それに抵抗して生存する機構に関する事を解明したものです。また、Eph受容体型チロシンキナーゼとそのリガンドであるephrinファミリーの解析からは、ephrin-B1がスキルス癌をはじめとした高浸潤性の癌で発現が高く、癌細胞の細胞間接着、基質分解酵素の分泌促進、細胞移動の促進につながるシグナル伝達経路がわかり、その経路の遮断によりスキルス胃癌の動物個体での腹膜播種が抑制されることなどの成果が得られています。

2009年からは秋田大学に部屋を持つことができるようになり、セットアップに苦心している折、研究助成金の支援をいただいた内藤記念科学振興財団に深く感謝するとともに、貴財団の今後の発展をお祈り致します。この支援を活かして、新規研究室で癌の治療に結びつく基礎研究を推し進めてゆきたいと思っています。

(2009年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

熊本における研究生活 1年

熊本大学大学院生命科学研究部
教授

塚本佐知子

昨年(2009年)の5月に熊本大学に着任してちょうど1年が経ちました。新しい研究室の立ち上げの時に、内藤記念科学振興財団の科学奨励金の助成をいただきました。このことは大変励みになったとともに、研究を遂行する上で大変助かりました。お陰様でこれまでの研究を滞りなく継続することができました。

私は、海洋生物や微生物からの生物活性物質の探索を行ってきました。現在、自分たちでいくつかのアッセイを行っていますが、その中でも特に注目している生物活性は「ユビキチン-プロテアソームシステム」です。このシステムは生体内でタンパク質を選択的に分解する働きをしています。そして、このシステムを特異的に阻害する化合物の中から、これまでに開発されていた抗がん剤とは異なるメカニズムで作用する新しいタイプの抗がん剤が発見されています。2004年には、このシステムの発見とメカニズムの解明の研究を行った3人の研究者にノーベル化学賞が授与されました。私がこのシステムに注目するようになったのは、ユビキチン研究者にノーベル賞が授与される以前のことで、私が以前研究を行っていた金沢大学において、海綿から単離したgirolineという化合物が細胞周期を阻害することがわかったのですが、そのメカニズムについて研究を進めていくうちに、girolineが作用する標的はユビキチン-プロテアソームシステムに関係しているのではないかという結論に至りました。そしてそれ以降、ユビキチン-プロテアソームシステムは多くのステップから構成される複雑なシステムですが、このシステムを構成する各ステップを阻害する化合物を探索するためのアッセイ系を一つ一つ確立し、阻害物質の探索を行ってきま

した。アッセイ系を確立するにあたって、ユビキチン-プロテアソームシステムの生化学・細胞生物学の専門家である横沢英良教授(現・北海道大学名誉教授)とそのスタッフの方々にご指導いただきました。私の専門は天然物化学ですので、教わることで全てが自分にとって新しいことばかりでとてもワクワクしたことを覚えています。当初はユビキチン-プロテアソームシステムが非常に複雑であるために頭を悩ますことが多かったのですが、一つずつ研究を進めていくうちに、今ではこのシステムを構成するステップのうちの5ステップについて阻害物質を発見することに成功しました。この研究成果は当初全く予想していなかったことですが、これからも目の前の課題一つ一つに挑戦することによって、また新しい世界が開けてくると期待しています。

研究室の学生・大学院生と接していると、自分がその世代だった頃のことを時々思い出します。現在私はスキューバダイビングでインドネシアの海に潜り研究に用いる材料を採集していますが、私は北海道の出身で「津軽海峡波高し」の環境下でそのまま北大に入学しましたので、将来、まさか自分が2つの海を渡って熊本大学で研究することになるとか、サンゴ礁の海に潜ることになるとは全く思いもしていませんでした。過去を振り返るとともに、10年後には今思いもつかないような研究を展開している姿を想像しながら、日々、目の前の仕事を一つ一つ片付けつつ研究生活を楽しく送っています。

(2009年度科学奨励金)



前列左から4人目が筆者

医学研究に没頭できる幸せ

横浜市立大学大学院医学研究科
教授

寺内 康夫

私が横浜市立大学内分泌・糖尿病内科学教室の教授に就いたのは2005年1月のことでした。当時、スタッフは極めて少なく、診療と医師・医学生の教育以外には手が回らない状況でした。こうした状況が続くと、スタッフに疲労が蓄積し、一人抜け、二人抜け、やがて崩壊状態となります。もちろん、研究に没頭できる時間はありません。これが日本の医療崩壊の現場でおこっているシナリオです。幸いにも私たちは立て直すことができ、着任時の3倍以上の人が集う教室となりました。今回、若手医師を集めることができた一因は、「屋根瓦」の再構築にありました。トップはすべての医師を指導しますが、中堅医師がシニアレジデントを、シニアレジデントが1年目医師を、1年目医師が医学生を教える層の厚い診療・教育体制が「屋根瓦方式」で、次の世代への価値観・知識・技術の伝承に重要な意義を持ちます。トップが忙しくて十分に下のものの面倒を見られない状況でも、すぐ上のものがきちんとケアしてあげれば、組織はワークします。また、すぐ下のものの面倒を見ることは、自分自身の能力を高めることにもなります。

長年、医療界を支えてきた大学中心の医師教育の仕組みが、新臨床研修制度導入によって大きく変わりました。研修医が大学病院から地域の中規模病院に移動することとなり、大学の体力低下の一因となったと言われますが、この問題の本質的な解決には、診療・教育・研究すべての面で、若手医師にとって大学が魅力ある場になるように、大学人がもっと努力しないといけないという認識をもつことと、大学と地域中核病院との役割分担・協力体制の確立が不可欠だと思います。地域の病院は決して大学の敵ではなく、共存共栄を図ることで、両者ともに生き残る道が開けてきます。私が人集めの旗頭と

なり、集まった人材を地域と共有することで、皆が幸せになれるのです。地域中核病院で働く人が増えれば、大学で研究に没頭できる自由と余裕も生まれます。あとは研究の推進に必要なお金集めと人脈構築が、ボスの責務です。

当教室の大学院生、若手医師には、それぞれの夢があります。第一線の病院・クリニックで働き、地域医療の担い手になりたい者もいれば、インスリン注射をしなくても糖尿病を治せる画期的な薬剤を開発したい、大規模臨床研究を実行したいなど、夢は多岐に亘ります。自分が達成できなかったことを若い先生に実現してもらえよう、全力でサポートしていくのが私の喜びです。

今回、内藤記念科学振興財団から助成をいただいたおかげで、膵β細胞量の調節機構の解明を進めることができました。糖尿病患者が世界的に急増している現状を鑑みると、糖尿病の基盤病態の解明と根本的な治療法の開発は急務です。私の教室で膵β細胞研究の推進役である助教の中村明伸は、今年、日本内分泌学会若手研究奨励賞（YIA）と日本臨床分子医学会学術奨励賞を立て続けに受賞することができました。心より御礼申し上げます。

最後に貴財団の益々のご発展を祈願し、近況報告に代えさせていただきます。

(2009年度科学奨励金)



前列左から4人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

動物と“見えない光”との関わり

大阪市立大学大学院理学研究科
教授

寺北 明久

筆者らは、動物と光の関わりに興味を持って研究を行っています。光との関わりでは、まず視覚を上げることができます。視覚情報は人が外界から得る感覚情報のうちの90%以上を占めるという報告もあり、感覚の中でも視覚は重要です。これまでに、日本発の先駆的な研究は数多くあります。それらを含めて、視細胞で起こる視覚の初期過程については良く研究され、詳細に分かってきました。一方で、ゲノム解読が進み、多くの動物は何種類もの光受容タンパク質の候補遺伝子を持つことが分かってきました。例えば、ヒトは9種類の光受容タンパク質の候補遺伝子を持っています。“候補”と付けるのは、未だに光受容タンパク質として機能するのが明らかになっていない遺伝子を含むからです。筆者らは、多様な光受容タンパク質について、タンパク質としての性質・特性や機能を比較して、なぜヒトを含む多くの動物は多様な光受容タンパク質を持っているのかを明らかにしたいと考え研究を展開しています。

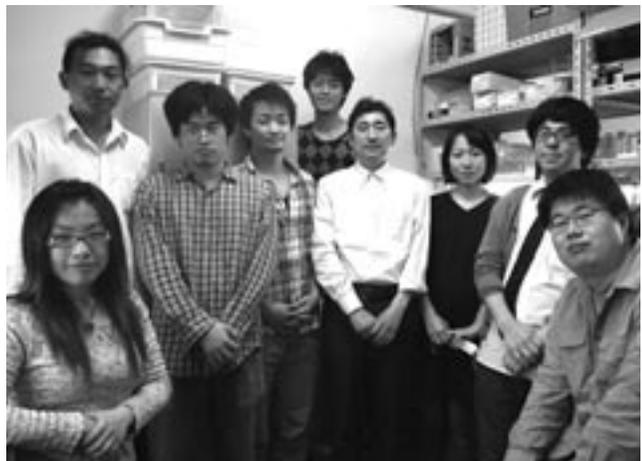
これまでの解析により、多くの“候補”が実際に光受容タンパク質として働いていて、それは“見えない光”をキャッチするのに使われていることが分かってきました。“見えない光”というのは、ヒトには見えないが他の動物には見えている光という意味ではありません。“見える光”をキャッチする視覚系とは関係ないところで捉えられ、見えたという感覚の生じない光という意味で使っています。動物は視覚以外でも、いろいろな目的で光を受容して、利用しています。例えば、魚類や鳥類では脳の松果体という場所で光を受容して、生体リズムの調節などに利用しています。少し矛盾する

言い方になりますが、ヒトを含めた哺乳類では、眼の中に“見えない光”をキャッチする細胞が存在し、そこには視覚で働くものとは異なる光受容タンパク質が機能していることも分かかって来ました。筆者らは、機能が未知である光受容タンパク質（候補）が、どのような光情報を、どのような細胞や器官で捉え、どのようなメカニズムで処理して、どのようにそれが行動や生理現象に結びつくのかを、注意深く明らかにして行きたいと思っています。

そのような研究には、遺伝子改変動物の利用が欠かせません。数年前に研究室を主宰し、遺伝子改変動物を用いた解析を展開しつつある時に、内藤記念科学振興財団から「脊椎動物の脳内光受容タンパク質の機能解析」という研究テーマで助成金を頂くことができました。ヒトを含めて、脊椎動物はまだ機能が知られていない光受容タンパク質（候補）遺伝子を脳内に持っていますので、脳が未知の光受容能を持つ可能性があります。今後とも、脊椎動物と“見えない光”との未知の関わりを探る解析を行っていく予定です。

最後に、今回、貴財団から頂きました研究助成に深く感謝申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、右から4人目が筆者

エピジェネティクス研究の歩みと新展開

熊本大学発生医学研究所
教授

中尾 光善

エピジェネティクス (epigenetics) は、「DNAの塩基配列の変化を伴わずに、遺伝的または可變的に遺伝子の発現を調節する仕組みに基づいた遺伝学」と定義することができます。メンデル型遺伝がDNAの塩基配列に基づくのに対して、エピジェネティクスは非メンデル型遺伝に相当すると考えられます。1940年代に、発生生物学のConrad Waddington博士が“the interactions of genes with their environment which bring the phenotype into being”という表現でエピジェネティクスの概念を記述しています。その後、エピジェネティクス研究は、X染色体の不活性化やゲノムインプリンティング、癌におけるDNAメチル化異常など、遺伝子発現の抑制機構に主体を置いて展開しました。一方、転写研究は、転写因子による遺伝子活性化に、またクロマチン研究は、ヒストンとヌクレオソームについて重点的に展開しました。現在、これらが融合して、ゲノムとRNAの研究、イメージングを用いた細胞核研究の関連分野とともに、遺伝情報制御機構として理解されるに至っています。

エピジェネティクスの機構は、DNAのメチル化、ヒストンの翻訳後修飾、DNAとタンパク質の複合体であるクロマチンで成り立っており、このように修飾されたゲノムをエピゲノム (epigenome) と呼びます。さらに、染色体をひとつの単位として、間期においても各々の染色体の核内配置 (染色体テリトリー) が定められています。転写活性の高い遺伝子はテリトリーの外辺部、あるいは染色体間にループアウトしており、一方、不活性化遺伝子はテリトリーの内側に収納されています。これらが総合して、選択的な遺伝子発現を可能にし、エピジェネティックな細胞制御を実現していると考えられます。

ひとつの受精卵が増殖分化して、さまざまな細胞群や組織・器官を形成することは、同じゲノムをもつ細胞が質的に異なる細胞に変

化できることを示しています。発生・再生現象の細胞リプログラミング、生殖細胞による遺伝情報の伝達など、細胞のもつ基本的な特性はエピジェネティックに制御されています。他方、エピジェネティクスが生命現象の根幹に関わるにもかかわらず、ヒト疾患との関連性については、インプリンティングに関わる発生異常、癌におけるDNAメチル化異常に概ね限られてきました。なぜならば、大半のヒトの病気は、遺伝要因と環境要因が複雑に絡まる多因子疾患であり、多くの候補遺伝子および年齢・性別・成育環境・生活習慣など極めて多様な成り立ちによるからと思われる。

近年、遺伝子発現プロファイルやエピゲノムの網羅的解析が急速に進歩しており、そして一卵性双生児等の解析から、環境要因はエピゲノムに重要な影響を与え得ることが相まって、エピジェネティクス研究が新展開する時機を迎えています。エピゲノムは細胞内外の刺激に予想以上に動的に応答しており、エピゲノムの変化が一般的な病気の発症や病態に関わることが示唆されてきました。また、ある疾患に罹りやすいなどの個体差 (古くは体質とよぶ) のメカニズムについても、その解明の糸口を与えると思われます。肥満、高脂血症、高血圧、心疾患、糖尿病、癌、アレルギー、精神神経病などの多因子性疾患に、解明のための新しいメスが入られつつあります。今後、エピジェネティクス研究が、生命現象およびヒト疾患・病態の統合理解を深めるとともに、未来型の医学・創薬を目指した礎となることを期待しています。

最後に、内藤記念科学振興財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、前列右から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

日本の海洋天然物化学のゆくすえ

早稲田大学先進理工学部
准教授

中尾 洋一

このたびは、科学奨励金の助成をいただき誠にありがとうございます。

四周を海に囲まれた我が国にとって、海洋生物資源は我々の生活に密着したかけがえのない財産です。そのかけがえのない海洋生物を古くから食料として利用してきたわれわれ日本人は、海洋生物が時には恐ろしい毒をもつことを経験的に知っていました。しかしながら“毒にも薬にも”という言葉が示すように、毒も場合によっては薬として利用可能です。

海の生物から薬を探そうという機運は、スキューバダイビングの開発によって研究者が自由に海の生物を手に入れることができるようになった1970年代に入ってから急速に高まり、海洋天然物化学という一つの学問分野を生み出すに至りました。そして、古くから海の生物に親しみ、かつ手先が器用な日本人にとって、有機化学の職人的技術を駆使して海洋生物の微量な成分を分析する海洋天然物化学は、まことに“日本人向き”の学問分野でありました。

しかしながらここ数年、日本の海洋天然物化学に以前のような勢いがなくなってきたように感じられます。以前のように新しい化合物が見つからなくなったから、といわれていた時期もありましたが、実際に報告された新規海洋天然化合物の数は増えこそすれ減ってはいません。むしろ、東アジア周辺からの報告数は増加しています。これは何を示しているかということ、海洋天然物化学の中心が日本から東アジア諸国に移りつつあるということです。

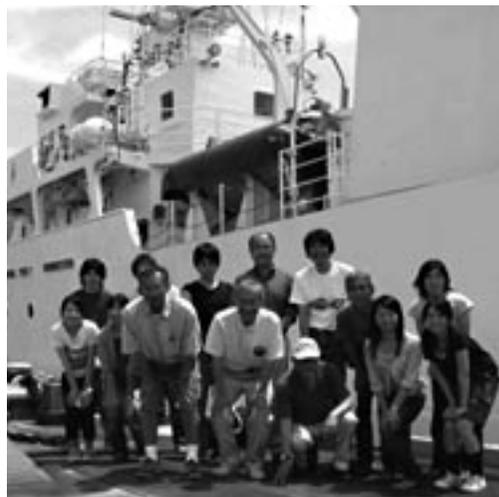
海洋天然物化学を行うためには、自ら海に潜って海洋生物を採集し、生物活性を調べ、化合物を単離して、その構造を明らかにしなければならず、研究としてカバーしなければならない部分が多く、熱血的な研究スタイルになりがちです。ケミカルバイオロジーのような化学と

生物系の融合領域の研究では、天然物化学よりもスマートに見える分子生物学や細胞生物学を学ぶことにより大きな比重をおきたいと考える学生が増えています。このように海洋天然物化学を志す若い研究者が日本からはどんどん減りつつあり、天然物化学者が“天然記念物”になってしまう日も遠くないのではないかと危惧しております。

海洋天然物化学に育ててもらった一研究者として、このまま海洋天然物化学の天然記念物化を黙って見ているわけにはゆかず、微力ながら日本の海洋天然物化学の伝統を引き継いでくれる若者を育てようと日々努力しています。当研究室のようなPI一人きりの弱小ラボでは、安全なダイビング技量を身につけさせ、アッセイ、物取り・構造決定、メカニズム解析までの研究をみっちり指導することは、時間的な面だけでなく費用の面でも非常に厳しいものがあります。このような時に内藤記念科学振興財団の助成をいただくことが出来たことは誠にありがたいことでした。

最後になりましたが、長年天然物化学を応援してきていただいた貴財団に対して、あらためまして感謝申し上げますとともに、今後のますますのご発展を祈念いたします。

(2009年度科学奨励金)



広島大学練習船豊潮丸による採集航海にて、最後列右端が筆者

FRET センサーによる情報伝達研究

東京理科大学生命科学研究所
教授

中村 岳史

十数年前の細胞内情報伝達研究を振り返ってみると、怒涛の勢いで進むゲノム解読を背景にしたジーンハンティングとそれに続く生化学的な解析が主たるアプローチでした。その風潮に懸命に同化しながらもある種の閉塞感を感じていた私にとって、生きた細胞内で、「いつ、どこで」情報が伝達されているかという本質的な問いに答えられるFRETセンサー開発のニュースは希望を感じさせる驚きでした。Klaus Hahn博士と松田道行博士のグループによって情報伝達の分野に導入されたFRETセンサーは、特定の機能分子の「活性変化に伴う構造変化」を、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を利用して二波長の蛍光強度比の変化に変換できるというものです。私は8年前に縁あって松田博士のグループに加わり、FRETセンサーを使って神経突起伸展の制御シグナルの解析を行ってきました。神経突起の先端には成長円錐という運動性に富む構造体があり、その顕微鏡下での動き自体も非常に美しいものです。しかし、FRETセンサーを使って成長円錐の中で「いつ、どこで」情報が伝達されているかを可視化することには、美しさに加えて未知の世界を目にする喜びがあります。

また、数年前に将来の神経機能解析への応用を視野に入れて、小胞輸送を制御するメカニ



ムをFRETイメージングで解析するテーマを立ち上げました。まず目指したのはエンドサイトーシスを制御するG蛋白質であるRab5のFRETセンサーの開発です。作製したRab5センサーで何を見るかを模索した結果、体を守る重要な生理機能である貪食に着目しました。アポトーシスした細胞が貪食される過程で、Rab5の活性は食胞を包むアクチン繊維の消失と共に上昇し、10分間持続します。食胞上でのRab5の活性化は微小管の先端に結合するGapex-5が担います。このような結果から、「アポトーシスした細胞が貪食される時にアクチンコートが一過性に形成される→アクチンコートの消失により食胞に微小管が接近する→微小管の先端に結合するGapex-5によって、食胞でRab5が活性化され、食胞の輸送と成熟に働く」という貪食過程でのRab5活性変化のモデルを提唱しました。現在、神経細胞の保護に働く神経栄養因子シグナルにおけるRab5活性の可視化を試みているところです。

今春、東京理科大学に赴任し、自分の研究室を立ち上げている最中です。脳の高次機能を実現する神経回路網の形成、特に軸索のターゲットへ向かう成長に研究の焦点を当てています。幸いにも2009年度内藤記念科学奨励金をいただけることになり、研究に不可欠なイメージング用機材を充実させることができました。ご寄附者の方々と内藤記念科学振興財団に深く感謝するとともに、皆様のさらなる発展を祈念いたします。

(2009年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

TRP チャネル創薬を目指して

九州大学大学院薬学研究院
准教授

西田 基宏

この度、「TRPチャネルによる心肥大制御機構の解析」という研究課題で科学奨励金を受領いたしました。内藤記念科学振興財団および選考委員の先生方に、心より御礼申し上げます。

振り返れば、東京大学薬学部4年時に毒性薬理学教室（長尾拓教授、現：内閣府食品安全委員会）に入門してから15年が経とうとしています。長尾先生といえばCa²⁺チャネルブロッカー（ジルチアゼム）開発の第一人者であり、与えられたテーマはやはりジルチアゼム（の光学異性体）の心機能解析でした。この研究が本当に世界的に重要な課題なのかどうか正直よくわかりませんでした。当時の自分には知識も技術もありませんでしたので、とにかくがむしゃらに実験し続けました。その過程で、電位依存性Ca²⁺チャネルとは異なるCa²⁺流入経路が心機能障害に関わることを発見し、新たなCa²⁺チャネル群の存在を明確に意識するようになりました。しかし、心筋細胞の主たるCa²⁺流入経路は何といても電位依存性L型Ca²⁺チャネルであり、実際に急性単離心筋細胞や初代培養心筋細胞を用いて細胞内Ca²⁺濃度測定を行っても、脱分極によって誘発される細胞外からのCa²⁺流入（とそれに続くリアノジン受容体を介したCa²⁺貯蔵ストアからのCa²⁺放出）しか観察されず、当時の技術では電位非依存性のCa²⁺応答を捉える事ができませんでした。そうした中、生理学研究所の森泰生先生（現・京都大学工学部教授）から助手のお誘いをうけ、受容体作動性

のCa²⁺透過型カチオンチャネル（transient receptor potential; TRP）の研究に触れるチャンスを得ることができました。岡崎のストイックな研究環境も味方し、TRPチャネルがイノシトール代謝回転と関連した受容体刺激だけでなく、熱、浸透圧、pH、酸化ストレスなど様々な環境ストレスによっても活性化される「センサー」として機能することや、シグナルタンパク分子を集積させる「足場タンパク」としても機能することを解明しました。やがて、長尾研時代の上司 黒瀬教授からお呼びがかかり、九州大学の講師として心臓のシグナル伝達研究に戻る機会を得ました。岡崎で培った技術と知識を武器に心臓でのTRPチャネルの役割解析に従事し、ジアシルグリセロールで活性化されるTRPCチャネル群が心不全に関与する可能性を初めて見出しました。心臓のTRPチャネル研究は、まさに3人の恩師の流れを継承することで実現できたテーマであり、私が生涯かけて解明すべきテーマにようやく巡り会えた気がしています。

最後に、TRPチャネル研究を推進するに当たり、勇気と希望を御与え下さいました貴財団に心から感謝の意を表します。

(2009年度科学奨励金)



前列右端が筆者

多剤耐性菌感染症克服を目指して

大阪大学産業科学研究所
准教授

西野 邦彦

近年、抗菌薬で治療することの出来ない細菌感染症が臨床現場や畜産現場で出現し、世界で共通の深刻な問題となっています。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や多剤耐性緑膿菌(MDRP)による院内感染が問題となっていることはしばしば新聞等報道でも取り上げられ、聞いたことのある方も多いのではと思います。私達はこれら抗菌薬が効かなくなった「多剤耐性菌」による感染症の振興を未然に防ぐことを目的として、研究に取り組んでいます。感染症は、ともに生物である病原菌とヒトとのいわば食うか食われるかの戦いの姿であるとも言えます。ヒト側は、菌の病原性に生体防御機構で対抗しますが、その戦いにヒトが用いる強力な武器が「抗菌薬」です。それに対して菌側は「薬剤耐性」で抵抗します。これまでに市場に現れたどのような新薬も、やがては効かなくなるという運命をもっています。薬が効かなくなるのは、菌側の必死の抵抗の結果であって、ヒト側がよりよい薬を開発すると、菌側もやがてそれへの耐性を獲得し、その戦いはいつまでも続きます。これまでの戦いの歴史をみると、感染症は人類が地球上に存在する限り無くなることのない問題と思えるほどです。

敵を識り己を識らば百戦危うからず、といわれますが、私達の研究目的は、抗菌薬を効かなくさせる敵である病原菌について、その適応能力を明らかにすること、そのうえで我々のもつ力をどのように活用させるかを考えようとするところにあります。細菌ゲノムに潜在する多剤耐性因子を明らかにするため、ポストゲノム手法を用いた多剤耐性因子の網羅的解析「レジストーム(resistome)」研究を進めてきました。薬剤排出ポンプは細胞内から抗菌薬等を排出し、多剤耐性を生

み出す原因となっています。解析の結果、細菌ゲノムには驚くほど多くの(数十個以上)薬剤排出ポンプ遺伝子が潜在していることが明らかになりました。また、細菌は、環境を感知して細胞内情報伝達を行うことにより、これら薬剤排出ポンプ遺伝子を発現させるという巧妙な耐性機構を保持していることを発見しました。研究を進めれば進めるほど、薬を効かなくさせてしまう病原菌のたくましい適応力と進化の仕組みに感嘆するばかりです。同時に手強い敵と戦う対策を考えなくてはなりません。薬剤排出ポンプを阻害することのできる薬を開発できれば、細菌の薬剤耐性と病原性を同時に軽減することのできる新規治療法開発につながるのではないかと考えて、現在、さらに研究を進めています。

「この世を生き延びられるのは、最も強い種でもなく最も賢い種でもない、変化に最もよく適応できる種である」というチャールズ・ダーウィンの言葉がありますが、まさしく細菌もこの種にあてはまるのではないかと思います。細菌には、長い間様々な環境下で生き延びてきた歴史が刻みこまれています。その歴史を学ぶことにより、我々の生活にも役立てることが大切です。将来的には細菌とヒトとの共存を目指した全く新しい薬を創りたいと考えております。

末筆ではありますが、このような素晴らしい研究奨励金を賜りましたことを名誉に今後の一層の励みとしたいと考えております。

(2009年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに、右から4人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

細胞外マトリックスが面白い

関西学院大学理工学部
教授

西脇 清二

私たちの体は、たくさんの細胞からできています。人の細胞数は、60兆個と言われています。確かにそうですが、実際には体の体積のかなりの部分は細胞以外の物質で満たされています。例えば軟骨や、器官と器官の間を埋める結合組織と言われるようなところには、細胞から分泌された糖タンパク質が多量に存在し、細胞はまばらにしかありません。このような糖タンパク質の主なものは、コラーゲンやプロテオグリカンなどの繊維状の分子で、これらが複雑に結合して巨大な分子の網目構造、細胞外マトリックスを作っています。この細胞外マトリックスは、2種類の重要な役目を担っています。一つは、器官と器官を隔てたり、物理的な力に対して細胞を守ったりする働きで、もう一つは、細胞に外部からの情報を伝える働きです。細胞は、細胞外マトリックス中に様々なシグナル分子を分泌し、他の細胞の増殖・分化や運動を調節したり、プロテアーゼを分泌して細胞外マトリックスを分解し、細胞の移動や器官の形作りを促したりします。細胞外マトリックス分子自体がシグナル分子としても働きます。しかしながら個々のマトリックス分子の機能についてはまだよく分かっていません。

私たちは、*C.elegans*と呼ばれる長さ1 mmほどの線虫を用いて、器官の形作りにおける細胞外マトリックスの働きを研究しています。*C.elegans*は1,000個足らずの細胞しかありませんが、筋肉、神経、生殖巣(生殖細胞を作る器官)、消化管などの器官を備えています。細胞外マトリックスタンパク質も、哺乳類が持つ基本的なものはほとんど線虫にもあります。線虫の生殖巣は上皮細胞でできたU字型のチューブですが、これは幼虫期に小さな生殖巣原基が作られ、成虫になるまでの間にU字型に伸びていくことによ

りできあがります。私たちは、筋肉細胞から分泌されるMIG-17と呼ばれるプロテアーゼが、生殖巣表面の細胞外マトリックスに局在して働くことが、U字型の生殖巣の形成に必須であることを突き止めました。MIG-17遺伝子が壊れた突然変異体では、生殖巣がグニャグニャと蛇行してしまいます。面白いことに、この突然変異体でさらにFBL-1という細胞外マトリックスタンパク質の遺伝子にも変異を起こして二重変異体になると、再び正常なU字型のチューブができました。この結果からMIG-17とFBL-1が、協調的に働くことで正常な形作りを行っていることが分かりました。

MIG-17とFBL-1は、ヒトではそれぞれADAMTSとフィブリリンと呼ばれる蛋白質の仲間です。ADAMTSは細胞外マトリックスを分解する働きがありますが、フィブリリンの機能はまだよく分かっていません。これらの遺伝子の突然変異は、ヒトでは細胞外マトリックスの変性を伴う遺伝病の原因遺伝子であることが分かっています。

現在、内藤記念科学振興財団からのご支援をいただき、線虫を用いてADAMTSの機能をさらに追求し、人でのADAMTSの働きと、それらの変異による遺伝病発症の機構を理解するヒントを得たいと考え、研究を進めています。

(2009年度科学奨励金)



前列左から3人目が筆者

ショウジョウバエを用いた疾患研究

大分大学医学部
教授

濱田 文彦

このたび、内藤記念科学振興財団より研究助成金をいただくことができました。2009年春に大分大学医学部に着任し、何もないところから研究環境を整えなければならない苦しい状況の下、本当に有難く思っています。研究テーマは、ショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングによって、Wntシグナル伝達経路の新しいコンポーネントを同定しようという試みです。大腸癌をはじめとする数々の癌において、Wntシグナル伝達経路の異常な活性化が報告されていることから、このシグナル伝達経路の解析を通じて、発癌のメカニズムを明らかにしたいと考えています。

さて、私はこれまで、疾患研究のモデル動物として、ショウジョウバエを用いてきました。ショウジョウバエは、たいへん有用なモデル動物であるにも拘わらず、我が国においては基礎生物学研究のツールであるという認識が根強く、これを疾患研究へ応用する試みは、特に医学部においては、ほとんど行われていないのが現状のようです。そこで、ショウジョウバエの持つ数々の特長について、この誌面をお借りして、少々紹介させていただきたいと思います。

ショウジョウバエは、ヒト疾患関連遺伝子の7割以上について、それらの相同遺伝子を持ち、遺伝子操作が容易であるばかりでなく、世代時



間が短く(約10日)、飼育コストも低いため、迅速かつ安価に個体レベルでの疾患メカニズムの解析が可能です。また、遺伝子間の相互作用の解析により、疾患に関わる多くの分子の間で形成されるネットワークの解明や治療の標的分子の網羅的スクリーニングにも活用できます。さらに、ショウジョウバエは、マウスなどのいわゆる実験動物の範疇には含まれておらず、実験に伴う倫理的制約が事実上存在しません。つまり、ショウジョウバエを疾患研究に利用することによって、①疾患研究および治療薬開発の大幅な効率化とスピードアップ、さらに、これに要する経費を大幅に削減できる、②哺乳類モデルを用いた動物実験の持つ倫理的問題を回避できる、などの効果が期待できるというわけです。

ゲノム科学の進歩により、疾患関連遺伝子が次々に明らかにされている昨今ですが、それらの遺伝子の生体内での機能、およびその変異が病態を引き起こす分子メカニズムを明らかにすることは容易ではありません。個体レベルでの遺伝子の機能解析や疾患メカニズムの解明には、これまで主に遺伝子改変マウスが汎用されてきましたが、今後はショウジョウバエを上手く活用することによって、疾患研究の効率化を図ることが必要であると思います。私も微力ながら、自らの研究を通じて、疾患研究モデルとしてのショウジョウバエの有用性を広くアピールしていきたいと考えています。

最後になりましたが、貴財団のますますのご発展をお祈りいたします。

(2009年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

概日リズムと糖代謝の相互関連

東京医科歯科大学難治疾患研究所
特任講師

平山 順

私は概日リズムと呼ばれる細胞機能について研究を行っています。概日リズムはヒトの睡眠／覚醒、血圧、ホルモン分泌等の基本的生理現象の周期を外環境に適応させ維持する機構です。この機構の異常は精神（時差症候群、不眠、うつ）、循環器（心筋梗塞、高血圧）、呼吸器（喘息）疾患を含む多くの疾患の病態に関与していることが知られています。最近では、近代化がもたらす飽食に伴うメタボリック症候群、高齢化と関連する骨粗鬆症や発癌といった現代生活を脅かす疾患が概日リズムと密接に関係していることが明らかになっています。

過去約10年の間に、概日リズムを制御する遺伝子が同定され、概日リズム制御の分子機構についての研究は急速に進展してきました。哺乳動物の概日リズムは全身の個々の細胞に存在する分子時計により制御されていることが明らかにされています。この分子時計はCLOCK, BMAL1, 及びCRYの3つの蛋白質により構成される転写／翻訳に依存したフィードバックループです。CLOCKとBMAL1は二量体を形成し、Cryの転写を活性化します。転写活性化されたCRYは翻訳後、CLOCK：BMAL1二量体に直接結合しその転写を抑制します。この分子時計自体の制御機構についての研究は急速に進展してきましたが、分子時計がどのように疾患に関与する様々な基本的生理機能を制御しているかについては現時点ではほとんど解明されていません。



看護師等の時間的に不規則な生活をする人に乳癌が発生しやすいといった疫学的な報告のように、発癌を含む多くの疾患の病態に時間因子が関与していることが知られています。近年、BMAL1やCLOCK等の分子時計制御因子の変異マウスがリンパ腫、早老症、代謝異常を発症することが報告され、一部その病態メカニズムに分子時計が関与していることが強く示唆されています。私は概日リズムの分子時計の制御機構に注目し研究を行い、分子時計の周期を約24時間に調節する制御機構として新規の細胞内シグナル伝達経路及び時計蛋白質の翻訳後修飾を見出してきました。蛋白質の翻訳後修飾とは同一の蛋白質に多様な機能を与えるプロセスです。

私は内藤記念科学振興財団より「蛋白質の翻訳後修飾に注目した概日リズムと糖代謝制御の相互関係の分子機構」という研究テーマで助成金を頂くことができました。本研究では自身が見出してきた概日リズムに関する知見を発展的に展開するために、分子時計と糖代謝の相互関連に注目し解析を行います。特に時計蛋白質の翻訳後修飾を介した分子時計と糖代謝の相互作用の分子機構の一端の解明を目指しています。

最後に貴財団からの研究助成に深く感謝申し上げます。
(2009年度科学奨励金)

凍ったバナナと有機合成化学と私

筑波大学大学院数理物質化学研究科

講師

刈辺 耕平

20年以上前、氷点下40度ではバナナで釘が打てるという内容のテレビCMがありました。当時私は小学生でしたが、大学で有機合成化学を専攻するようになって、実際に試したことがあります。大学の近所で購入したバナナを液体窒素（-196度）でしばらく凍らせてから釘を打ったところ、バナナはその瞬間に、割れて砕け散ってしまいました。

この実験は、有機合成化学のそれにとってもよく似ています。有機合成化学とは、簡単に言えば有機化合物を合成する方法（多くの場合、反応）を研究する学問分野です。どのような試薬をどれくらい、どのような条件で混合すると狙った反応が起こるかを前もって予測して実験しますが、おおかた予想は外れます。凍らせすぎることによってバナナがもろくなってしまったように、想定外の要素が加わるためです。

しかし、バナナで釘を打つ実験がそうであったように、有機合成化学の実験は気持ちをわくわくと掻き立ててくれます。コレとコレを反応させればアレがとれるのではないかと思いついて実際に反応を仕込む楽しさといったら、何にも代え難いものがあります。

残念ながら、実際の仕事をそう気楽に進めるわけにはいきません。学問的な意義と有機合成化学に科せられた社会的な要請を勘案し、そこに自分の志向（嗜好？）を折り込んで立案・実施することになります。とりわけ昨今では研究資金の調達や学生のメンタルケ

アといったことも仕事の一部となるため、わくわくする機会は過去に比べて相対的に減少していると思います。

しかしこのような状況だからこそ、初心の頃の素朴な感動を常日頃忘れずにいたいと思っています。初めてNMR（有機化合物の構造を同定するため、有機合成化学の分野では最も頻繁に測定する分光法）を1人で測定できた時の満足感や、自分のアイデアが当たった時の誇らしさは私の研究者のハシクレとしての出発点ですが、これらの感動をどうやったら忘れないでいられるか、そして学生たちにどのように伝えていくかは、私が今抱えている最も大きな課題の一つです。

バナナは砕け散ってしまいましたが、実際の実験もまた砕け散ることが多い毎日です。しかし、砕け散るということは予想が外れることではありますが、逆に言えば、予想もしなかった収穫が得られる可能性があることも意味します。学生を励ましながら、そしてその実自分自身を励ましながら、これからも合成屋として仕事に精を出していきたいと思っています。

今回助成金をいただけることになり、またしばらくこの楽しい仕事を続けていけることになりました。関係の先生方、皆様方に心より御礼を申し上げます。

（2009年度科学奨励金）



前列右端が筆者

助成金の贈呈を受けて

「網膜研究に恋をして」～インパクトのある研究～

大阪バイオサイエンス研究所
研究部長

古川 貴久

日本では、よく「なぜ網膜の研究をしているのですか?」と聞かれることがある。どうも網膜の研究をしているというだけで、かなり特殊な研究(人物?)ということになるらしい。以前ポスドクをしていた米国では、網膜あるいは視覚の研究は非常に盛んで、National Institutes of Health (NIH) の国立眼研究所は国立癌研究所と同様にアメリカの研究分野の中でも、予算が最も豊かな分野である。アメリカでは視覚は人間にとって極めて重要という考え方が浸透している。

網膜研究といえば、やはり偉大なる先人ラモン・イ・カハールの名前が思い浮かびます。カハールは「網膜」と「海馬」を研究対象として好んだと言われている。網膜は形態学的に特徴のある神経細胞が美しい層構造を形成して並んでおり、研究材料としても取り扱い易く、カハールが好んだのも頷けるわけである。19世紀末頃、神経細胞の樹状突起は栄養分の摂取に関わっているのではないかというぐらいの認識でしたが、カハールは網膜の観察から、樹状突起が神経細胞間の入力装置として機能していることを提唱した。現在の神経科学の根幹の一つをなす知見が網膜の観察から得られたのである。20世紀に入ってから、胚誘導、トリチウムチミジンを用いた細胞誕生解析、方向選択性ニューロンの同定など、いくつもの生命科学上の重要な知見や方法論が網膜から得られてきた。

私が昔、留学先を探している時に出会ったのが、ハーバード大学医学部遺伝学教室のコニー・セプロ教授の論文であった。1987年に発表されたNatureのArticleの論文で、セプロ教授はレトロウイルスを用いた細胞系譜解析という斬新な方法を開発し

て、網膜における細胞系譜を追跡した。そして1世紀に渡る論争が繰り広げられていた「ニューロンとグリアの起源」について、両細胞が多分化能を有する共通の前駆細胞から由来することを見事に証明した。世紀の論争に終止符を打ったのである。その論文を見て、網膜を用いたという点もユニークだし、何よりこんなビッグインパクトのある研究がしたいなと思い、ポスドクとしてセプロ教授の研究室に応募したのであった。光栄なことに、ポスドクとして研究室への参加を認められて、網膜の研究を始めることになった。以来、網膜は私の主要な研究材料となっている。

私は医学部出身ということもあり、網膜疾患の原因解明も大きな関心の一つである。幸い、これまでに複数の遺伝性網膜疾患の原因遺伝子を突き止め、発症原因なども明らかにすることができた。現在は主にマウス遺伝学を駆使して、遺伝情報プログラムにより「どのように網膜が発生し、神経細胞の運命を決定して、シナプス形成と回路形成を行い、生理機能を発揮するのか」を研究している。私の目標は網膜『発』で新しい原理的な知見を生み出したいところにある。今後どのように研究が展開していくのか、先の読めない部分も楽しみである。そしてインパクトのある研究をするという気概を胸に、日々努力を続けている。

末筆になりますが、共同研究の仲間達ならびに内藤記念科学振興財団からの研究助成に感謝します。(2009年度科学奨励金)



前列左から3人目が筆者

生遺伝子の森でのお宝探し

福島県立医科大学医学部
 学内講師

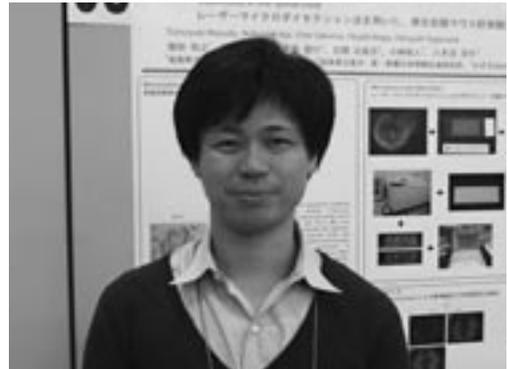
増田 知之

神経の発生過程と再生過程は、異なる時期に起こる、全く異なる生命プロセスです。ところが、両プロセスは神経軸索の伸長を促進する因子と抑制する因子によってコントロールされている点で、非常に似通っています。さらに驚くべきことに、神経発生時に重要な役割を果たす軸索伸長因子・抑制因子の多くが、神経再生時にも何らかの機能を持つことが次々に明らかになってきています。つまり、神経発生の研究成果の延長上には、脊髄損傷等の神経障害に対する新たな治療法開発への道が広がっているようです。

私はこれまで、末梢神経の1つである「脊髄神経」の発生メカニズムの研究を進めてきました。産まれる前のマウスとニワトリが私の実験材料です。ある遺伝子を無くしたマウス（ノックアウトマウス）の胎仔や、ある遺伝子を導入したニワトリ胚を調べることで、脊髄神経のネットワーク形成に関与する遺伝子を見つけることができます。その結果、いくつかの既知の軸索反発因子の関与を突き止めることができました。脊髄神経の軸索は、セマフォリン3Aやネトリン-1と呼ばれる反発因子のおかげで、誤った方向に進むことなく正しいネットワークを形成していました。

しかしながら、反発作用をコントロールするだけで神経の発生を促すことは不可能です。神経の完全な発生には、軸索の伸長・誘導にプラスの形で関与する因子、いわゆる「軸索伸長・誘引因子」の存在が必須です。ところが残念なことに、軸索反発因子と比べて軸索誘引因子に関する報告は極めて少なく、既知の分子のスクリーニングから、感覚性の脊髄神経軸索（脊髄神経節の軸索）を誘引する因子の正体を掴むことはできませんでした。

脊髄神経節の軸索を誘引する因子の正体を明らかにすれば、損傷を受けた神経軸索の再生を促す治療法にも繋がります。そこで私は今から3年



前に、膨大な数の遺伝子の眠る「遺伝子の森」に踏み込み、「お宝」、すなわち軸索誘引因子をコードする遺伝子の発掘に乗り出しました。もっとも、当時の私は分子生物学的手法に大変不慣れでした（今も半人前ですが）。入念な準備と洗練された技術無しに「遺伝子の森」に入り込むのは、サーファーが海パン姿でサーフボード片手に雪山に入るようなもので、やっている本人に自覚は無くとも、その実態はほとんど自殺行為です。そこで私は小林和人教授（福島県立医大）のお世話になり、基礎から分子生物学的手法を学びました。一方で、国立精神神経センター部門長（当時）の湯浅茂樹先生やかずさDNA研究所の諸先生方のお世話になり、「遺伝子の森」を探索するのに必要な多くの情報とツールを手に入れました。

その後私は、「軸索誘引作用」に関与する可能性のある遺伝子群を、無事「森」から持ち帰ることに成功しました。現在は持ち帰った遺伝子の機能解析を行うとともに、再び「森」の中へ向かう準備を進めています。

このように意義深く、充実した研究生活を送ることができるのも、内藤記念科学振興財団の大きなご支援あってのことで、大変感謝いたしております。貴財団からいただいた奨励金は実験のセットアップ資金として大切に使用させていただいております。貴財団のさらなる発展をお祈り申し上げます。（2009年度科学奨励金）

助成金の贈呈を受けて

有機合成化学に役立つ新しい触媒の開発研究

静岡県立大学薬学部
教授

眞鍋 敬

私は現在、静岡県立大学薬学部で医薬品化学研究室の教授として勤務しています。専門は有機化学で、主として新しい「触媒」の開発研究に従事しております。触媒とは、化学反応を促進する物質の総称であり、さまざまな種類のものでこれまで多くの研究者によって開発されてきています。私は、医薬品をはじめとする様々な有用物質の化学合成に役立つような触媒の開発を目指して研究をしています。中でも、「ピンポイント触媒」というものを創り出したいと思っています。「ピンポイント触媒」というのは私の造語で（自分の造語を使うというのはおこがましい限りですが）、ピンポイントの正確性で化学反応を起こす触媒のことです。このような触媒の開発研究を5年前に開始しました。現時点ではまだ、研究の第一歩を踏み出したにすぎませんが、このピンポイント触媒の開発を自分のライフワークとして今後も取り組んでいく所存です。（このような触媒の考え自体は、私のオリジナルとは言い難く、類似の考えに基づく触媒を開発しようとしている研究者がいることは申し上げておなくてはなりません。）

私自身がピンポイント触媒の発想を得たきっかけは、大学院生のころに読んだ一冊の本でした。それは、エリック・ドレクスラー博士という研究者が書いた『創造する機械』（相澤益男訳、パーソナルメディア）という本です。この本の中でドレクスラー博士は、分子の望む位置に自在に別の原子（あるいは原子団）を

取り付けられる機械「アsembler」のアイデアを示し、そのナノサイズの機械によるテクノロジーの革命的变化と、それに基づく未来を描いていました。博士のアsemblerの考え自体は、実現が困難と思われるものです。しかしその本を読んだ私はその時、自分が将来目指すべきものを、ほんやりとはありますが、見つけたような気がしました。もちろんその時は、具体的なアイデアは全くありませんでしたが、その後15年ほど経ってからようやく実際の研究ができる立場に至ったわけです。

私の研究は、まだ端緒についたばかりで、その目標とするピンポイント触媒の開発までは非常に長い道程があります。そのため、私の研究人生の間にどのくらい目標に近づくか楽しみでもあります。

最後に、これらの研究を私と共にしてくれる仲間がいることを心強く思っており、彼らに感謝の意を表したいと思います。また、このような研究をご支援して頂きました内藤記念科学振興財団に深く感謝申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



前列左から2人目が筆者

日本とアメリカの研究環境

武蔵野大学薬学研究所
講師

水岸貴代美

私は医学部を卒業後、専ら小児科臨床に携わってきました。その後、大学院に入学して初めて研究というものに触れ、その延長でアメリカのNational Institutes of Health（以下NIHと略）に留学しました。当初は臨床に戻るため、2年位で帰国しようと思っていたのですが、結果的には5年以上もアメリカに滞在してしまいました。NIHで、現在、私が行っているスフィンゴ脂質の研究に出会いました。スフィンゴ脂質は、最近、免疫の分野を中心に非常に注目されていますが、私は独自の視点で、“スフィンゴ脂質と妊娠”というテーマで研究を行っています。NIHでは、スフィンゴ脂質の研究では、世界のトップランナーの一人である、Dr. Richard Proiaの研究室に所属していました。アメリカの生活は、いろいろ大変な面もありますが、トータルとして私にとっては非常に楽しいものでした。そうでなければ、今まで研究を続けていないと思います。経済的に恵まれているNIHだからかもしれませんが、アメリカで働いている研究者は、休暇も1年間に2ヶ月くらいとり、週末や夜も家族との時間を優先して過ごします。しかし、日本人研究者一般の能力と比べて特段、優れているわけではないのに、業績という点から見ると、圧倒的にアメリカ優位です。考えられる原因として、科学の世界が、依然としてアメリカ中心で、論文の査読者もアメリカ人が多いため、情報がもれやすいこともあります。日本人は自分の能力、成果を十二分にアピールする能力が低いという点は否めません。また、Dr. Proiaは、ポスドクになりたての私にも、自分の力で自由に研究を行うチャン

スを与え、さらにその仕事を日本で続けることを許可していただき、私はアメリカおよびアメリカ人の懐の深さに感銘いたしました。しかし、帰国して、日本ではある程度以上のポストを獲得できなければ、自分の研究を続けるという単純なことが非常に困難であることに気が付き、大変、驚きました。アメリカは日本に比べて、はるかに裾野が広いので、ポスドクでも比較的、独創的な研究を行うことができます。この日本の科学研究の構造上の問題が日本とアメリカの差異の要因の一つだと思います。また、私は小児科医ですが、日本の小児科医は臨床業務が忙しくて、落ち着いて基礎研究を行うことはできません。しかし、小児科の分野には多くの興味深い研究テーマがあります。アメリカでは、他科の医師より、むしろ小児科医が積極的に基礎研究に携わっています。彼等は、臨床の教室を主催するとともに基礎の研究室のマネジメントも行っています。

今回、内藤記念科学振興財団からの研究助成金を頂き、私は自分の研究を続けることができるようになり、深く感謝しています。このチャンスを無駄にしないように研究成果をあげ、医療、特に小児科医療の発展に貢献したいと思います。

(2009年度科学奨励金)



Dr. ProiaとNIHの研究室にて

助成金の贈呈を受けて

損傷した中枢神経回路の修復

大阪大学大学院医学系研究科
教授

山下 俊英

私は平成2年に医学部を卒業した後、脳神経外科に所属し、臨床医としてのトレーニングを受けました。この間、脳出血やくも膜下出血、脳挫傷や脊髄損傷といった、救急の疾患を主に扱う病院に勤務して、多くの患者さんを診ましたが、これらの病気によって、言葉を喋れなくなったり、手足が動かなくなったりしてしまった場合、どのような治療を施しても回復が極めて困難であることを痛感しました。私にとっては、患者さんを治すことのできる治療が少なく、無力感を感じることに悩むことが多かったように思います。私が臨床医になって最初の年に母が交通事故によって脳挫傷となり、後遺症を抱えたまま暮らすことになったことも、その後の進路に大きな影響を与えることになりました。

私は六年間の臨床経験を経て大阪大学の大学院に進み、研究を始めました。それから十数年がたちましたが、現在に至るまで研究生生活を続けています。2003年から千葉大学医学部で、2007年からは母校の大阪大学で研究グループを率いる役割を担っています。この十数年間で医学研究は格段に進歩しました。十数年前ではまったく夢のような話でしたが、今では研究が直接病因解明や治療法の開発につながるという時代になってきています。

私は臨床医だった頃に感じていた疑問を研究テーマとして選びました。それはいったん傷ついた中枢神経（脳と脊髄）がなぜ再生しないのかということです。現時点ではこれらの患者さんを根本的に治療する方法はないのです。脳脊髄には数多くの神経細胞があります。この神経細胞が互いにネットワークを作って機能を発揮しているのです

が、さまざまな疾患によってネットワークが破壊されます。この失われたネットワークはなかなか元通りに回復しません。1980年代に、中枢神経にはネットワークの再生を阻止している物質が存在するのではないかと考えられるようになりました。もしもこの物質が発見されれば、それを無力化することで中枢神経障害の患者さんを治療することができるかもしれないと期待されたわけです。中枢神経にあるネットワークの再生を阻止する物質が発見されたのは、2000年のことでした。Nogoと名付けられたこの物質が見つかったからの数年間は、Nogoがどのように神経細胞に働いて、ネットワークの再生を抑制するのかという疑問に答えることに費やされました。世界中の多くの科学者がこの問題に取り組み、10年間の謎は21世紀にはいつか数年ほどの間にほぼ解き明かされるにいたりました。私は神経細胞に発現している再生阻害タンパク質に対する受容体と神経細胞の中で惹起されるシグナル伝達機構の一部を解明しました。そしてこれらのタンパク質の機能を抑制することで中枢神経回路を修復させようとする試みは、臨床応用に向けて着実に進んでいます。

今回内藤記念科学振興財団から助成いただきました研究テーマも、近い将来に患者さんの役に立つものになればという思いで、教室員一丸となって研究を行っております。尊いご寄附をくださった皆様方および貴財団に深く感謝申し上げます。

(2009年度科学奨励金)



最前列右から2人目が筆者