

助成金の贈呈を受けて 目次

網膜研究による中枢神経系の理解	・味岡 逸樹	43	高活性不斉触媒の開発を目指して	・滝澤 忍	72
非天然の化合物を自在に作る	・荒井 孝義	44	ストレス応答研究の新展開	・武田 弘資	73
染色体と共に	・石井浩二郎	45	核内レセプター研究の新展開	・武山 健一	74
脂質と受容体	・石井 聡	46	癌抑制遺伝子産物の多様な機能	・千葉奈津子	75
GPCRと酵母との出会い	・石井 純	47	チーム基礎病理の船出	・千葉 英樹	76
創薬研究への抱負	・石川 稔	48	科学はQuestionありき	・直江 吉則	77
マラリアに魅せられて	・石野 智子	49	神経幹細胞とエピジェネティクス	・中島 欽一	78
臍ランゲルハンス島の生物学を追い求めて	・石原 寿光	50	無駄はムダか?	・中島 利博	79
TGF- β シグナル研究に携わって	・伊東 進	51	背骨が曲がる病気—先天性側弯症— の原因遺伝子同定に向けて	・中村 幸男	81
DNA研究に魅せられて	・岩崎 博史	52	米国での研究中的エピソード	・西田 元彦	82
下手な仮説をたてて偶然の出会いを求める	・榎本 篤	53	カメムシに魅せられて	・野下 浩二	83
私を魅了し続ける、記憶	・遠藤 昌吾	54	骨代謝研究とがん研究の接点	・波多 賢二	84
輝け!無駄な研究	・樗木 俊聡	55	環状ペプチドの簡便合成法の開発	・瀧嶋 祥就	85
遅咲きの細胞内オルガネラ: 繊毛	・大森 義裕	56	触媒反応と生合成類似の分子合成	・濱島 義隆	86
生命科学と技術革新	・小川 誠司	57	研究者の生き方と魅力度	・平井 宏和	87
基礎研究から糖鎖の機能に 関わる独自の領域に向けて	・小川 温子	58	“白血病細胞の体内での動き”	・福田 誠司	88
マイトファジーを研究する理由	・神吉 智丈	59	抗ウイルス応答とインターフェロン	・藤田 尚志	89
これまでの17年間、これからの 17年以上の期間	・菊地 和也	60	糖鎖と脂質の機能解明を目指して	・藤田 盛久	90
神経機能の分子基盤に関する研究	・岸 将史	61	新たなアイデアとの邂逅	・藤田 恭之	91
臨床と研究の狭間をみつめながら	・北川 浩史	62	遷移金属触媒反応に魅せられて	・藤原 哲晶	92
内耳って重要で面白い!	・北尻真一郎	63	人生を決める大事な出会い	・古川 良明	93
シナプス動態から記憶の仕組みを探る	・来栖 光彦	64	ミュータントから脳構築機構を探る	・星野 幹雄	94
研究室を主宰して	・匂坂 敏朗	65	脊椎動物陸上進出の謎と、 重層扁平上皮皮膚表皮の役割	・松井 毅	95
人間が四肢を再生できるようになる日まで	・佐藤 伸	66	物性物理とメカノセンシング	・水野 大介	96
一つの総説との出会い	・佐藤 毅	67	近未来創薬を夢見て	・南川 典昭	97
脱水縮合の極みを目指して	・椎名 勇	68	血管の老化研究	・南野 徹	98
教室における最近の研究内容と研究環境	・鈴木 聡	69	「脳の柔らかさ」を追い求めて	・宮田麻理子	99
どこから来てどこに行くのか	・清野研一郎	70	内藤記念科学奨励金を頂いて	・山田 泰広	100
がん研究と出会った頃	・高橋 智聡	71	困った時は飛躍のチャンス	・渡邊 利雄	101

網膜研究による中枢神経系の理解

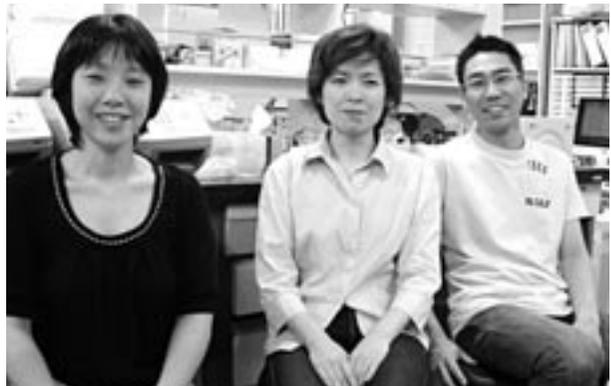
東京医科歯科大学脳統合機能研究センター
准教授 味岡 逸樹

はじめに、「神経細胞が増殖能を獲得するための遺伝子発現ネットワーク」という研究課題に、2010年度内藤記念科学奨励金を助成していただき、感謝申し上げます。この研究課題にある「神経細胞の増殖能」という言葉に違和感を覚える方々も多いと思います。その理由は、今から約100年前に、神経解剖学の創始者とも言われる Ramón y Cajal (1906年ノーベル賞受賞者) によって「分化した神経細胞は再生しない」と記述され、神経細胞は増殖能を失っていると考えるのが長く一般的だったからだだと思います。

私たちは、中枢神経系のモデルとして膨大な知見と実験方法が確立しているマウス網膜をモデルに、癌抑制遺伝子 *Rb* とそのファミリー遺伝子の役割解明をめざしてきました。転写調節因子である *Rb* は、最初の癌抑制遺伝子として網膜芽細胞腫の患者からクローニングされ、細胞周期進行に必要な遺伝子群を負に制御することで、増殖抑制機能を持つことが明らかにされてきました。このような背景から、多くの研究者が *Rb* 欠損マウスは網膜芽細胞腫を発症すると予想しましたが、実際には発症しませんでした。その理由は、*Rb* ファミリー (*Rb*, *p107*, *p130*) の1つ、*p107* が代償的に発現誘導され、網膜細胞の細胞周期を正常に制御するためでした。なお、ヒトの網膜では、*p107* を発現しないため、*Rb* 単独の欠損で網膜芽細胞腫を発症することが後の研究で明らかにされました。このように、*Rb* ファミリーは複雑な代償的発現誘導や機能重複機構があるため、個々の *Rb* ファミリーの役割解明には、慎重な逆遺伝学的アプローチが必要とされます。そこで私たちは、*Rb* ファミリーを1アレルだけ持つマウスを作製して個々の *Rb* ファミリーの役割解明に挑みました。その中で、*p107* を1ア

レルだけ持つマウス（「*p107*-single」マウスと呼んでいます）は、私たちが全く予期しなかった表現型を示しました。その表現型とは、網膜の抑制性神経細胞の1つである水平細胞の数が特異的に増加し、神経細胞に特徴的なシナプスや神経突起を維持したまま増殖を繰り返す、最終的には転移性の網膜芽細胞腫を形成するというものです。私たちの研究結果は、少なくとも一部の神経細胞は増殖能を持っていることを示しました。さらに本研究成果は、未分化細胞ほど悪性度の高い腫瘍であるという従来の考え方とは正反対の、分化した神経細胞が悪性度の高い腫瘍として振る舞うという事実を示しました。

網膜研究は視覚研究だと考える方も多いと思いますが、網膜は中枢神経系のモデルとして、その基本原理解明に重要な役割を担ってきました。例えば、1つの網膜前駆細胞が多様な神経細胞を産み出すことの発見は、大脳や小脳の研究にも展開され、これらの脳組織でも同じようなメカニズムで多種多様な神経細胞が産み出されていることが明らかになってきました。癌研究においても、網膜芽細胞腫は外から観察できるという利点もあり、*Rb* ファミリーを筆頭に逆遺伝学研究が盛んに進められています。私たちの研究が、網膜研究者にとどまらず、様々な研究領域で興味をもっていただけるように、幅広い視野を持って研究を進めていきたいと思っています。 (2010年度科学奨励金)



右が筆者

助成金の贈呈を受けて

非天然の化合物を自在に作る

千葉大学大学院理学研究科
教授

荒井 孝義

医薬などに広く見いださせる光学活性化合物を供給するために、触媒的不斉合成の重要性は広く認められています。しかも、非天然の新規化合物を立体選択的に合成できることは、有機化学ならではの魅力です。北海道大学薬学部、東京大学大学院薬学系研究科の学生時代から一貫して、触媒的不斉合成の研究を行い、いくつかの新規不斉触媒の開発を行ってきました。その中で、2001年に日本学術振興会の海外特別研究員として米国 Harvard 大学 Schreiber 研究室に留学した際には、生理活性物質の探索を目指したコンビナトリアルケミストリーの研究に携わりました。現在の千葉大学大学院理学研究科に赴任し、それらを融合することで「コンビナトリアルケミストリーを基盤とする不斉触媒の探索」を行うことは、必然であったと言ってよいでしょう。

しかしながら、コンビナトリアルケミストリーの手法を取り入れた不斉触媒の探索研究を効率的に推進するためには、膨大な数の反応に対し、各反応生成物の化学収率・不斉収率を迅速に解析し、評価できる方法が必要となります。この問題を解決するために、千葉大で開発したのが「固相不斉触媒による反応」と「円偏光二色性 (CD) 検出」を組み合わせた迅速解析システムです。このシステムでは、固相上に担持された不斉触媒のライブラリーを用いて溶液中のアキラルな基質に対して所望の反応を行い、反応溶液の CD を直接解析します。不斉触媒を構成する不斉配位子が固相担体上に局在しているため、反応が進行して生成物に不斉が誘起されない限り、反応液を直接解析しても有意な CD スペクトルは検出されません。即ち、生成物の単離・精製を行う

ことなく反応溶液の CD のピーク強度を比較することで不斉触媒の有効性を相対的に評価できますので、触媒探索の時間を大幅に短縮でき、迅速に最良の触媒を見出すことができます。

このシステムを用いることで、今回助成を頂いた研究内容に直結する新規不斉触媒の開発に成功しました。解析手法の構築から立ち上げた研究は時間がかかりましたが、本研究に携わった学生の献身的な努力により、特徴ある研究として評価されるようになりました。これら独自の不斉触媒によりタンデム反応や多成分連結反応が可能となり、多連続不斉中心を有する「非天然」な光学活性アミノ酸類の触媒的不斉合成が可能になっています。

気がつくと薬学に在籍していたときよりも、生物活性の期待できる化合物をより直接的に供給する反応開発と合成的な展開を行っています。研究室で創出した新規な反応で得られる非天然型の化合物が創造する未知の生物活性に夢を馳せています。

最後に、このような基礎的な研究内容にご理解とご支援を頂きました内藤記念科学振興財団の研究助成に深く感謝申し上げます。

(2010年度科学奨励金)



理学研究科前にて研究室のメンバーと共に 後列右端が筆者

染色体と共に

大阪大学大学院生命機能研究科
特任独立准教授

石井浩二郎

このたびは、第42回(2010年度)内藤記念科学奨励金を頂戴することとなり、誠にありがとうございます。まずは財団理事、監事、評議員と選考委員の諸先生方に心より感謝申し上げます。

振り返ってみると、私と染色体との最初の出会いは学生時代になると思います。当時、京都大学理学部の不真面目な学生であった私は、三回生になって特に深い考えもなく生物学専攻を選択したのですが、そこで初めて触れ合った分子生物学とその実験研究に瞬時に心を奪われ、その年の冬には生物物理学教室の柳田充弘教授の研究室の門戸を叩いていました。柳田研究室では、当時から分裂酵母の優れた変異株が多数単離されており、それらをもとに細胞周期M期の進行制御やM期の染色体分配の機構に関する秀逸な研究が進められていました。その中でどんなプロジェクトに参画するか、いくつかの選択肢について教授室で個別に説明を受けた上で、その選択自体は贅沢にも未熟な一学生である私に委ねられました。そしてその選択肢には、今は自身を捧げていると考える染色体構築の研究が見事に含まれていたのです。しかしながら、当時の私がその選択肢を選ぶことはありませんでした。私の染色体との初めての出会いは、自らの拒絶で終わったのです。

その後の私の大学院在学中、染色体研究は研究室ですぐ私のすぐそばにありました。その華々しい成果を横目で見ながら、私は自らを選んだ細胞周期進行制御の研究にいそしみました。私自身に華々しさは得られませんでした。それはそれでたいへん多くのことを学ぶことができ、選択には満足しています。今さら当時の自分の見識を問い糾すつもりなどありません。

しかし、ポストドク留学先で、私は染色体と再び対面することになります。柳田先生の勧めもあり、私はジュネーブ大学分子生物学教室の

Ulrich K. Laemmli教授のもとに留学しました。Laemmli教授はSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動の考案で有名ですが、染色体高次構造の研究においても分野を牽引する存在でした。私はそこで染色体の高次機能と制御の研究を本格的にスタートさせ、本当に多くのことを学び知ることになりました。さらには、ジュネーブ大学分子生物学教室はそもそも優れた染色体研究グループが数多く集う場所であり、その期間に得た稀有な経験と刺激によって、私は自分のそばに在り続けた染色体の深遠さと面白さについてやっと覚醒するに至った次第です。

そうして現在、私は大阪大学大学院生命機能研究科の自分の研究室において、再び分裂酵母をモデルにした染色体の構造と機能性の研究を繰り広げています。それは大きな意味では私が若かりし頃に拒絶した研究とも言えます。しかし、染色体と共に歩んだ20年の月日は、私を明らかに変貌させました。今後はその真っ直ぐではない歩みを少しでも上方に向けた昇りの歩みにかえ、染色体の新しいパラダイムを生み出すような研究を目指して精進したいと考えています。

(2010年度科学奨励金)



右から2人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

脂質と受容体

秋田大学大学院医学系研究科
教授

石井 聡

脂質とは、長鎖脂肪酸もしくはそれに類似する炭化水素鎖を構成成分とした生体内に存在する物質を指します。脂質には10,000種類以上の分子種が存在するといわれており、その役割としてエネルギー貯蔵や脂質二重膜の構成などには有名です。しかし、一部の脂質には別の機能が備わっていることが明らかになっています。例えば、イノシトールリン酸やジアシルグリセロールにはある種のタンパク質を細胞質から膜へ移行させる機能がありますし、ロイコトリエンや血小板活性化因子（PAF）、リゾホスファチジン酸（LPA）と呼ばれる脂質はGタンパク質共役型受容体（GPCR）を介して様々な生理活性を示します。

私は日本たばこ産業社員時代（1992年）に、清水孝雄教授が主宰する東京大学医学部第二生化学講座（現・大学院医学系研究科 生化学分子生物学講座 細胞情報部門）に於いて研究をする機会を与えられたことを契機として、現在まで一貫して生理活性脂質のGPCRの研究に携わってきました。当初は、PAF受容体欠損マウスとPAF受容体過剰発現マウスの作製・解析を

行い、それまで知られていなかったPAFの病態生理学的役割（種々のアレルギーや炎症、骨粗鬆症、痛覚の亢進、細菌や寄生虫に対する感染防御など）を共同研究者と共に解明してきました。

この私たちの一連のPAF受容体の研究をしていた時期はヒトゲノムプロジェクトが進展した時期でもあり、リガンドが未同定のGPCR（オーファンGPCR）が数多く存在することが明らかとなってい

ました。そこで私は、オーファンGPCRの中には脂質をリガンドとするものがあるのではないかとこの作業仮説を立て、オーファンGPCRの脂質リガンド探索と病態生理学的役割の解明に研究の主眼を転換していきました。その結果、PAF受容体と相同性が高いオーファンGPCRの中から、①LPAをリガンドとする受容体（LPA4と命名）、②LPAをリガンドとするさらに別の受容体（LPA6と命名）、③さらに（結果的には脂質がリガンドではありませんでしたが）プロトン感知する受容体（TDAG8）を同定し、オーファンGPCRの「脱オーファン化」に携わることができました。

2010年2月より、私は秋田大学大学院医学系研究科 生体防御学講座を担当することとなりました。講座の立ち上げの最中、内藤記念科学振興財団より研究助成をしていただいたことに大変感謝しております。この期待に少しでも応えられるよう、GPCRの脱オーファン化を試み続ける一方、PAF受容体欠損マウス・過剰発現マウスの解析で培ってきたノウハウを生かし、そしてそれをさらに発展させながら、*in vitro*及び*in vivo*の実験系を駆使して自らが脱オーファン化したGPCRの病態生理学的意義を解明することに精進していく所存です。どうかよろしくお願い申し上げます。

（2010年度科学奨励金）



前列左から2人目が筆者

GPCRと酵母との出会い

神戸大学自然科学系先端融合研究環重点研究部
特命助教 石井 純

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は、外部からの刺激を認識するタンパク質で、生体内において様々な生理活性の制御に関わっています。GPCRは膜を7回貫通する特徴的な構造を保持しており、細胞内にシグナルを伝達する際にGタンパク質を経由するという共通の活性化機構を有しています。こうした共通機構の存在は創薬研究の足がかりとして利用され、ヒトにおいて700以上の遺伝子の存在が確認されているGPCRは、医薬品開発の主要なターゲットとして研究され続けています。

私は、神戸大学工学研究科(当時の自然科学研究科)生物化学工学研究室の福田秀樹教授および近藤昭彦教授のもとで博士課程修了までの学生時代を過ごし、酵母という真核単細胞の微生物に出会いました。同研究室では当時から微生物の発酵機能などをうまく利用しながら、バイオマスを原料として糖に変換しモノ作りをしようという研究が盛んでした。特に、バイオエタノール生産に関する研究を主力テーマとして多くの研究室メンバーが酵母を扱っており、私も学部の4年生時には免疫アッセイを目的としておりましたが酵母を使用していました。修士課程に進学する折に、研究の方向性を軌道修正しようということになり新たなテーマを模索していたところ、当時の大阪大学産業科学研究所の黒田俊一助教授(現名古屋大学大学院生命農学研究科教授)から酵母を用いたGPCRに関する共同研究を持ちかけられました。高校時代から癌などの難治性疾患に関わる研究に憧れを抱いており、まだ学部生を卒業したばかりなのにわか知識で漠然と受容体やシグナル伝達に関わる研究がしたいなあ、と思っていた私にとっては願ってもないテーマで、これが後に博士課程へ進学するきっかけとなりました。

その後、酵母の発達した遺伝学的手

法を応用することで、創薬支援を目的としたヒトGPCRリガンドの探索技術を開発するというテーマに没頭して、あっという間に博士課程が修了してしまいましたが、その間に学んだことはGPCR研究に新たなパラダイムシフトが求められていることと酵母の遺伝学的手法の奥の深さでした。特に、GPCR研究は長年の先人達の努力により多くの成果が報告され、新薬開発に利用しやすいターゲットは徐々に減少しつつあるため、次の展開が求められています。

今回の申請はこれらを背景に新たに立ち上げたテーマで、タンパク質間相互作用のスクリーニングに抜群の威力を発揮する酵母two-hybridシステムを応用することでGPCRの新たな機能を見出していこうとしていますが、現在バイオマス関連プロジェクトの特命助教として、研究予算の申請に制限があり同研究テーマに必要な経費を捻出するのに苦労していた私にとって、今回の奨励金助成を賜ったことは幸運であり、非常にありがたく感じております。今回の助成を励みに、酵母の遺伝学的手法をうまく利用しながらGPCRのより緻密な制御メカニズムを明らかにしていくことで、新たな治療法や医薬品の開発につながる成果を得られるよう頑張っていく所存です。末筆ではございますが、ご支援くださいました内藤記念科学振興財団およびご寄附者の方々に深く感謝申し上げますとともに、今後益々のご発展を心より祈念いたしまして本稿の結びとさせていただきます。

(2010年度科学奨励金)



研究室メンバー合同写真 前から4列目、一番左が筆者

助成金の贈呈を受けて

創薬研究への抱負

東京大学分子細胞生物学研究所
助教

石川 稔

この度、内藤記念科学奨励金を頂戴する機会を頂き、内藤記念科学振興財団および関係者各位に感謝申し上げます。私は大学院修了後、企業にて12年間創薬研究に携わってきました。新薬創出を通じて、社会に直接貢献できる日を夢見てきましたが、2008年7月から心機一転、現職場でチャレンジする機会を頂戴しております。企業での充実した研究生活に後ろ髪引かれましたが、現職場の生体有機化学研究に魅力を感じ、また将来の創薬化学者を輩出する実践的教育を夢見ての決断でした。しかし最初は、周囲に迷惑を様々かけてしまいました。前職場では、薬物設計や有機合成を担当し、活性評価等は共同研究者に任せる分業制でした。細胞の継代さえも未経験で、生物実験の操作をイメージできるレベルでは到底ありませんでした。加えて分業に慣れていて、質量分析の測定、機器の保守等々頼り無かったことと思います。現職場の合成実験に慣れるのにも時間が要りました。このように多くの不安を抱えている状況で、本研究助成に採択して頂きました。金銭的なサポートに感謝すると同時に、自信の無い私にとって精神的にも大きな励みとなり、とても感謝しています。

さて、現職場での研究の柱を3つ簡単に紹介させていただきます。一つめの柱は、タンパク質ノックダウン法の開発です。タンパク質ノックダウン法とは、ユビキチンリガーゼの低分子リガンドと標的タンパク質リガンドを連結させた低分子が、ユビキチンリガーゼと標的タンパク質の複合体を生細胞内で人工的に形成させることを鍵としています。この人工複合体は、ユビキチン化を介して標的タンパク質を特異的に分解へ導きます。標的タンパク質を特異的に減少させることにより、阻害剤の存在しない疾患関連タンパク質に対する新しい治療戦略になると



期待しています。二つめの柱は核内受容体です。所属研究室には、核内受容体リガンドの創製の実績がありました。核内受容体に対する各種リガンドの創製に加えて、核内受容体とコファクターの結合阻害、即ちコファクターミミックの創製なども展開しています。三つめの柱として、医薬品リード化合物の水溶性を向上させる分子設計法にも取り組んでいます。医薬品原体の水溶性は、薬効・安全性・体内動態などに多大な影響を及ぼす重要な要素です。化合物の水溶性を向上させる為には、「親水性基」を導入する方法が一般的に用いられていますが、万能とは言えません。そこで我々は、分子の非平面化・非対称化による低分子の水溶性向上策を提案しています。今後は、今回ご採択頂いた「標的分子の同定法」について研究を展開したいと考えています。生理活性物質の標的分子を同定する新しい方法が確立できれば、効率的な創薬研究の展開だけでなく、医薬候補化合物の安全性の推測にも有用であると期待しています。

このように研究内容が幅広く、個々の研究に関連の無い様にも見えますが、一貫して「創薬に対する新しい戦略」を提案すべく研究している所存です。最後に、テーマやアイデアを適宜採用して下さりながら、終始ご指導下さる橋本祐一教授に感謝申し上げます。また、本研究に多大なご援助を賜り、改めて貴財団に感謝申し上げます。貴財団の今後の発展をお祈りしております。

(2010年度科学奨励金)

マラリアに魅せられて

愛媛大学大学院医学系研究科
准教授

石野 智子

酵母からスタートした私の研究人生は、ほ乳類培養細胞、アフリカツメガエルと目まぐるしく対象を替え、博士を取った後にマラリア原虫に落ち着き10年が経過しました。博士課程の終了を目前に控え、研究したいという熱意はあれど迷いがつきなかつた頃、憧れていたもう一つの道が頭を離れませんでした。それは、第三国の子供たちの笑顔を増やしたいという、ほんやりとした、けれども熱い想いでした。2つの「好き」を結びつけるべく、私は熱帯病を研究するという可能性を探り始め、幸運と人々の好意に恵まれ、マラリア研究者として新たな一步を踏み出すことができました。若さと、目に焼き付いている子供たちの笑顔が、新しい世界に飛び込む勇気を与えてくれたのかと、今振り返ると思います。

こうして飛び込んだマラリアの世界ですが、マラリア原虫の持つ複雑さ狡猾さに、私はすぐに魅了されてしまいました。単細胞のちいさな生き物が、蚊とほ乳類という2つの宿主を渡り歩き、その都度形を変えて宿主細胞に適応していく様には、ただ感嘆するのみです。マラリア原虫が見つかって200年も経とうとしているのに、未だに封じ込められていないのも道理です。私はあまり多くの手が付けられていない、肝臓への感染ステージを標的として研究を行ってきました。鉄壁な守りを誇るマラリア原虫ですが、弱点を挙げるとすれば「遺伝子組み換え原虫の作出」を許してしまうことでしょうか。そこにつけ込んで、肝臓感染に関わる原虫分子を複数同定することに成功しました。その後、感染症研究のメッカであるフランスのパスツール研究所に留学する機会を得、おいしいワインに蚊の解剖の手も滑らかに、研究の楽しさを再確認する日々

を送らせて頂くことができました。一方で、原虫の遺伝子をひとつずつ欠損させて解析するやり方では、包括的なマラリア原虫の寄生戦略の理解へと近づけないのではないかという逡巡を抱き始めていました。2009年に縁あって、愛媛大学大学院医学系研究科に准教授として赴任することになり、その機会に、サイエンスの基本に立ち戻りマラリア原虫の動きを直接見てみたいと考えました。野生型の原虫と、これまで作出してきた様々なノックアウト原虫を詳細に比較して観察することで、個々のタンパク機能に留まらず、感染成立機構の全貌を少しでも立体的に掴むことができるのではないかと考え、その実現のために応募したのがこちらの研究課題でした。新たな挑戦を認められ支えていただけると分かった時の喜びは、言葉には尽くせません。本当にありがとうございます。幸い昨年、知人が育て上げた若く熱意にあふれた研究者がドイツから、ライブイメージングの基礎をセットアップするために半年滞在してくれました。後は、見たいものを順番に見て行くだけです。

3月の大震災の大きな爪痕の例を挙げるまでもなく、私たち人類は常に自然に脅かされ、かつ育まれて存在していると思います。今、こうして研究をさせて頂ける有り難さに感謝しつつ、自分にできることを着実に行っていきたいと改めて感じております。新たなことに挑戦する勇気と、サポートを頂けたこと心から感謝致します。
(2010年度科学奨励金)



留学生を見送りに空港にて 右から3目が筆者

助成金の贈呈を受けて

臍ランゲルハンス島の生物学を追い求めて

日本大学医学部糖尿病代謝内科
教授

石原 寿光

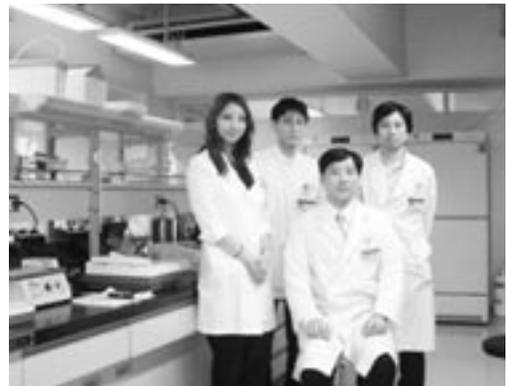
20年前の1991年の3月のある日、国内留学先の熊本大学遺伝医学研究施設細胞遺伝学分野(山村研一教授)で、臍 β 細胞を腫瘍化したcell lineであるMIN6細胞を、当時助教授であった作製者の宮崎純一先生(現大阪大学教授)から初めて見せて頂いた。熊本へは、今でいう初期研修後に入局した東京大学医学部第三内科の糖尿病研究室で、無給医局員をしながら生化学実験の簡単などころをやり始めていたころ、突然当時のチームリーダーであった岡芳知先生(現東北大学教授)から告げられたものだった。臨床医としての道を選びつつも、学生の時から研究をしたいと思っていたので、期待に胸を膨らませて出発し、非常に楽しい8カ月を過ごさせていただいた。

MIN6細胞との出会いにより、糖尿病学の間でも私の研究のメインテーマは臍 β 細胞の生物学となった。留学中に臍ランゲルハンス島内の β 細胞の相棒である α 細胞からのグルカゴン分泌の研究にも手を出し、現在では、メインテーマはと言われれば、臍ランゲルハンス島の生物学と答えている。私が β 細胞のインスリン分泌機構を研究し始めた1990年ごろ、糖尿病の基礎研究の主流、特に私の研究室の周りでの主流は、インスリンシグナル伝達機構の研究であった。インスリン受容体基質がクローニングされる前後の時期であり、インスリン分泌機構などの β 細胞をあつかったテーマは、やや地味な研究と思われていたと思う。また α 細胞の研究はほとんど見られなかった。臨床的には、2型糖尿病の病態の主因は、インスリン抵抗性であり、インスリン分泌の障害は、2次的に起こってくるように考えられていた。2型糖尿病のPrimaryな異常が、インスリン抵抗性の亢進なのか、インスリン分泌障害なのか、完全には解明されていないが、 β 細胞の障害無しには、

2型糖尿病は発症しないと考えるのが現在のコンセンサスであると言ってよいと思われる。

岡芳知先生ならびに宮崎純一先生にのせられて β 細胞の研究を始め、グルカゴン分泌も含めた臍島のホルモン分泌機構やそれら細胞のストレス応答を研究し、少し調子が出始めたところで、日本大学医学部糖尿病代謝内科を束ねる立ち場となった。臨床医学の教室であるから、教育・研究とともに、診療にもかなりの力を注ぐ必要がある。それでもメインの研究は自分で考えたやりたいテーマをやることができる。研究資金を調達する責任も生じるが、幸い実験に興味を持ってくれる若い人もチームに加わって来ている。数年前から、老眼が始まり、時に眼鏡をかけたり、外したりしなければならぬこともあるが、診療や教室運営の仕事を終えたのち、ベンチに座ってピペットを握るのは何より楽しく、落ち着く時である。頭脳の方は、いまさら良くならないので嘆いても仕方ないので、臍ランゲルハンス島の生物学を解明する情熱だけは、誰にも負けないように頑張りたい。

(2010年度科学奨励金)



座っているのが筆者

TGF- β シグナル研究に携わって

昭和薬科大学薬学部
教授

伊東 進

「TGF- β シグナル研究」を始めたのは、1996年秋にスウェーデンウプサラ大学Ludwig癌研究所（所長 Carl-Henrik Heldin教授）にポスドクとして留学したのがきっかけでした。1995年までには、数多くのシグナルが細胞膜から核内へと伝達されるシステム（特にチロシンリン酸化に関係した経路）が解明されていましたが、TGF- β シグナル系では、受容体が同定されたばかりで、細胞内シグナル伝達系は未知の領域でした。留学前は、TGF- β シグナル研究には携わっていませんでしたが、この未知のTGF- β の細胞内シグナル伝達系を解明したいという強い志を持って留学しました。

Ludwig研究所は、宮園浩平先生（現東大医学系研究科 教授）がTGF- β グループの前グループリーダーとしてご活躍されていたこともあり、50人近い研究員中10余名が日本人研究者でした。片言の英語しかしゃべれなかった私でも、日本の先生方のおかげで順調に研究生活をスタートすることができました。留学当時のTGF- β グループのリーダーは、Peter ten Dijke博士（現ライデン医科大学教授）で、オランダ人にもかかわらず、休日を問わず日夜研究に没頭する日本人気質を持った研究者で、連日夜中まで付き合ってくれました。この努力が実り、1997 - 1999年の間に目標としていたTGF- β シグナル細胞内シグナル伝達機構の解明でいくつか先駆的な発見をしました。特に細胞内シグナル伝達分子であるSmadがDNAに結合する転写因子であるという発見は、Smad関連の原著論文の中でも、現在まで最も引用回数のある論文です。プライベートでは1998年に、北欧最古のドムシルカンと呼ばれる教会で結婚できたのもTGF- β シグナル研究の賜物だと思っています。

その後ten Dijke博士が故郷のオランダに戻る際、妻（研究者です）とともにオランダに移動

し、1999-2003年までオランダ癌研究所で「TGF- β シグナル」の研究を続けました。当時、「TGF- β 細胞内シグナル」研究は収束に向かっており、TGF- β の生理機能の分子メカニズム解明が盛んとなっていました。私は「血管形成におけるTGF- β シグナル」を解明すべく、研究に励みました。オランダのラボは、その国の気質なのか午後5 - 6時過ぎになるとほとんど研究室内に誰もいなくなり、私は寂しい研究室で、妻と夜遅くまで毎日働いていたことが懐かしく思います。

留学中の経験が生かされ、筑波大学人間総合科学研究科において「TGF- β と血管形成」研究をさらに続けることができました。筑波大学時では加藤光保教授のご専門である「消化器系がんの発症メカニズム研究」とTGF- β シグナル研究を融合し、TGF- β シグナル系分子を欠損したノックアウトマウスを用いた研究も始めることができました。加藤教授には病理専門医として、「消化器系のがん」を中心に診断基準を教えて頂いき、薬学部出身で病理切片の観察法も知らなかった私には、貴重な経験でした。

昨年4月より現職に就き、研究室を主宰するに至りましたが、スウェーデン留学から筑波大学までの「TGF- β シグナル研究」を通して多くの先生方から叱咤激励を受け、今日の研究人生に感謝しております。今後は、これまでの経験を生かし、研究に興味をもつ若い学生達が「生命科学的研究」に進んでいくように研究を通じて語りかけていきたいと思っています。

（2010年度科学奨励金）



右から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

DNA 研究に魅せられて

東京工業大学大学院生命理工学研究科
教授

岩崎 博史

私がDNAの研究をやりたいと思い、それが叶ったのは、大阪大学医学研究科修士課程に進学してからでした。1985年の春のことでした。Jacob & Monodのオペロン説やKhoranaやNirenbergの遺伝暗号解読実験、Meselson & Stahlの半保存的DNA複製など、今となっては古典的というべき分子遺伝学に憧れていました。ですから、当然、実験材料は大腸菌と決めています。しかし、お目当ての研究ができそうな研究室は、医学研究科では、唯一、微生物病研究所化学療法部門しかありませんでした。当時中田篤男助教授（現・阪大名誉教授）がラボヘッドにおられ、私は、助手だった品川日出夫先生（現・阪大名誉教授）に直接指導を受けました。今も昔も、「教授のいない研究室に行くなんて全然理解できない」といわれますが、当時の私は、そのようなことを微塵にも思いませんでした。なぜなら、私がやりたい研究は、そこしかなかったからです。

最初にもらったテーマは紫外線で誘発される大腸菌の突然変異の分子メカニズムの解明でした。最初の1年間は、全くポジティブなデータが出ませんでした。そのときは、自分自身を見失うほど酷く焦ったこともありましたが、一転したのは、修士2年の8月、盛夏まったただ中、追い求めていた突然変異誘発蛋白質UmuDが検出できたことによります。これまで誰も同定していなかった細胞内のUmuD蛋白質を検出できた訳で、それこそ世界で初めての発見だと思うと、イムノプロットのバンドが現れた瞬間は、今思えば恥ずかしくなる程舞い上がってしまいました。

その後、このテーマと平行して、DNAポリメラーゼIIのクローニングやRuvABCの解析を進め、いろいろ大変なこともありましたが、最終的には、うまくやれたとおもいます。RuvABCは、

相同組換えの反応中間体であるHolliday構造をプロセスする蛋白質複合体で、後にBERIの森川耿右博士との共同研究によって構造解析が進み、その成果は多くの分子生物学の教科書に取り上げられています。

結局、RuvABCの仕事に触発されて、DNA相同組換えの研究に没頭するようになりました。そもそも相同組換えは有性生殖を営む生物に必須の生命現象ですから、真核生物をやるしかないと思い、自らのラボを持った時から、分裂酵母を主な材料に、最近ではヒトのシステムも視野に入れつつ、解析を始めています。

こう書くと、私の研究は順風満帆、すべて順調にきているように思われるかもしれませんが、もちろん、そうではありません。しかし、辛いときの話は書きますまい。それより、近頃特に心に深く言葉を記しましょう。子曰く、これを知る者はこれを好む者に如かず。これを好む者はこれを楽しむ者に如かず。

DNA研究に魅せられて研究してきたつもりですが、楽しめていたのだろうか？確かに、精一杯やってきたという自負はあります。しかし、あの我武者羅だった学生のころ、実験がうまくいかなかったとしても、楽しくて楽しくて仕方がなかったという手応えは、今の私に残っているのだろうか？今後は、もう少し楽しもう、少なくとも、そういう気持ちになろう、そうすることが、若い学生を鼓舞することに繋がるのだと、自戒しています。

(2010年度科学奨励金)



右から4人目が筆者

下手な仮説をたてて偶然の出会いを求める

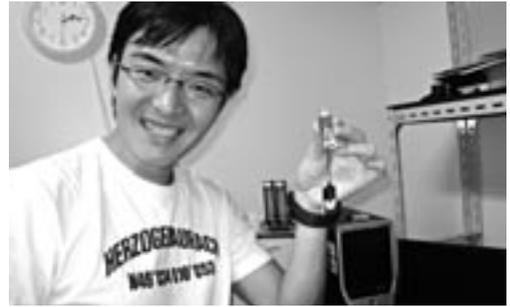
名古屋大学大学院医学系研究科
特任准教授

榎本 篤

この度は内藤記念科学振興財団の研究助成にご採択いただき、理事長様をはじめ関係者の方々に厚く御礼申し上げます。私は今まで腎不全の病態学、腎臓生理学、がん細胞のシグナル伝達、血管新生、神経新生、診断病理学と、まさに転々（ふらふら）と研究分野を渡り歩いてきました。臨床研修を終えて大学院入学時から研究をはじめて丁度10年過ぎた所になります。転々としてはきましたが、多くの先生にご指導を頂いたおかげで、自分の中にいろいろな引き出しが増えてきて、これからが本当に面白く（苦しく）なる所なのではないか、と期待しています。そのような折、このような非常に貴重な研究助成を頂くことができ、とても感謝いたしております。

私は今、「Girdin」と呼ばれる細胞骨格制御分子とそのファミリー分子の機能解析を基点にして、細胞の運動、特に細胞が集団を形成して運動・移動する現象のメカニズムをみてみたいと考えています。今回の研究助成で申請させていただいたテーマは神経芽細胞の移動に関するものです。私達の脳では子供の時期だけでなく大人になっても神経細胞が新しく生まれ続けているところが主に二カ所（海馬と脳室下帯）あります。新しく生まれた神経細胞は、その場所にとどまることなく脳の中を移動して良いポジションを見つけて定着し、最終的にネットワークに組み込まれていきます。このような脳の中の神経細胞の移動現象で興味深いのは、脳室下帯で生まれた神経細胞は仲間同士で集団を形成して、それぞれお互いを足場にして移動していくことです。「Chain migration」と呼ばれていますが、そのメカニズムに興味をもって研究をすすめています。

細胞の集団的移動に興味をもっている理由は他にもあります。今、臨床の現場で病理診断業



初めて画像解析ソフトMetaMorphを手にして喜ぶ筆者

務にも少し携わっておりますが、がん細胞は単独で周囲の組織に浸潤することはまれで、むしろ集団を形成して浸潤していくことの方が圧倒的に多いということを感じています。集団を形成して増殖・浸潤していくことが、がん細胞にとってどのようなメリットになるのか、あるいは集団を維持するメカニズムは何か等、まだわかっていないことばかりです。よくあることですが、私のような凡人が興味を持つくらいの研究テーマですから、世界中にはもっと前から同じことを考える人が数多くいて、このような細胞の集団移動のメカニズムに言及する論文が最近増えてきてしまいました。

今まで研究を行ってきた中で、仮説をたてること数知れずですが、ほとんど当たったことがなく、興味深い現象やアイデアはすべて偶然見つかってきました。今まで、結果や関連する論文を見て飛び上がるように感動したことが2回あります（1回目はバス停でバスを待ちながらシンチレーションカウンターの結果を見ていた時、2回目は深夜、眠りながら論文検索をしていた時）。3回目の感動を目指して、相変わらず下手な仮説をたてつつ偶然の出会いを待ちたいと思います。

(2010年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

私を魅了し続ける、記憶

東京都健康長寿医療センター研究所(東京都老人総合研究所)
研究部長 遠藤 昌吾

“ヒト”は、生まれてから数十年の間様々な経験を記憶として蓄え続けて一つの人格を持った“人”となります。普段は気づきもしませんが、記憶が人を作っているという事実は私を魅了し続けています。

記憶は、それ自体が我々の生活に必要な脳機能ですが、他の高次脳機能を支える重要な基盤になっています。たとえば、思考では連続性が重要です。毎朝眠りから覚めても“私”であり続け、昨日の記憶を引き出しそれに基づいた行動ができます。私たちは記憶を基礎として連続性の中に生きています。また、我々の身体を構成する様々な物質は毎日少しずつ置きかわり、脳を含め全身が2-3か月で新しい物質に置きかわります。しかし、記憶が連続性を与えてくれるおかげで2か月前の“私”と今の“私”は同じ様に物事を考える事ができます。デカルトは、「我思う故に我あり」と言いました。実は、思っただけでは“私”は存在しません、その内容を“記憶”しなければ“私”は存在し続けることはできません。

様々な記憶の中でも、運動の記憶は実感しにくいものです。ボールを投げるという動作は指先からつま先まで多数の筋肉を協調して使う高度な技術です。離すのが遅れるとボールは地面にたたきつけられますし、腕を振り下ろす前に離すとボールは前に飛びません。時速150キロのボールを投げるためには、体中の筋肉が正確なタイミングで正確な動きをする必要があります。そのためにはプロ野球選手のように長期にわたる訓練が必須です。また、能、歌舞伎、バレエ等の芸術、絵画や彫刻等の美術、楽器演奏や歌等の音楽は我々を感動へと誘います。これらの芸術作品は、手、足、指、口、声帯等様々な筋肉の微妙な制御から生みだされる、熟練した動きの集大成です。そして、これらは不

断の鍛錬に基づく“身体で覚える”記憶が支えています。

さて、内藤記念科学振興財団から受領した科学奨励金は異動に伴う研究室の整備に使わせていただきました。とても使い勝手のいい奨励金に、心から感謝いたします。私の研究室のテーマの一つは、小脳が司る記憶のメカニズムについてです。小脳の可塑性(柔軟性)は東京大学の伊藤正男先生(現、理研・脳科学総合研究センター、特別顧問)により発見され、日本では小脳に関する研究が盛んに行われています。小脳は様々な脳機能に関与しますが、上で述べた“身体で覚える”記憶に重要な役割を果たします。記憶が脳に存在することは疑問の余地はないでしょう、そして、記憶は、脳内では神経ネットワークとそれを構成する神経細胞群により支えています。さらに、これらの神経細胞群の機能は、細胞内の様々な生化学反応が支えています。ですから、神経細胞内の各種の生化学的反応が記憶にどのように反映されるのかを見いだすことは、記憶の基本的な機構を明らかにするだけではなく、将来、これらの生化学反応をターゲットとした、記憶障害治療や治療薬物の発見へとつながります。超高齢化社会を迎えた日本にとって認知症等の記憶障害は大きな問題です。記憶の基礎過程は様々な種類の記憶において、また、種を越えて良く保存されています。記憶についての我々の基礎研究の結果が役立つ日が来ることを切に望みたいと思います。

(2010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

輝け！無駄な研究

東京医科歯科大学難治疾患研究所
教授

おおてき としあき
標木 俊聡



内藤財団時報第80号（2007年9月発行）でエッセイを書かせて頂いてから4年が過ぎ、再度研究助成を頂く機会に恵まれた。大震災の影響で贈呈式が中止になったこともあり、この場を借りて内藤記念科学振興財団に心からお礼申し上げたい。1991年、日本学術振興会特別研究員として研究職に身を置いて以来、現在の東京医科歯科大学を含めると国内外6カ所を異動してきた。その間20年余り、長くても一カ所に6年半、その度に新しい人間関係を構築し生活を立ち上げていく労力は相当なものだが、一方刺激的で楽しくもある。私は怠惰者ゆえ、半ば強制的に自らを新しい環境におくことが自分をimproveするためのよい機会と捉えている。

免疫学には夢がある！とは恩師熊谷勝男先生（本年3月30日逝去）のことばである。私もそう思う。当時歯学部学生だった私はこのことばに魅了され（＝騙され）研究の道を志した。しかしながら、閉塞感が充満している今の時代、当時の様にのんびり研究を行うことは難しくなった。日々研究成果を問われ、成果が出ないと研究費がとれない＝研究継続不能という悪循環を逃れるため、多くの研究者は、その先には先細りの研究しかないことに薄々気づきながらも、あたかも自ら踏襲してきた研究路線以外興味がないフリをして、成果の出やすい目先の研究に走りがちになる。しかしながら、苦しい時こそ必要なのは「無駄な研究」ではないだろうか。教授にオーダーされた研究でもなく、採択された科研費の研究課題に即した研究でもなく、個人のmotivationと自由かつ大胆な発想に基づく遊びの研究。この手の研究はdutyの合間に行わざるをえないため時間の捻出が難しく、かつ無駄な結果に終わることがほとんどだが、確率の少ない「当り」こそ将来への布石だ。そしてその「当り」は、ギリギリの精神

状態に追いつめられた息の根が止まる寸前の研究者の眼前に突如として現れることがある。

研究は大きな成果を求めるほど不断の努力を要求される。電車に乗っている時も風呂で頭を洗っている時も夢の中でも「あの実験はどうすればよいか？この結果にはどういう意味があるのか？」等々常に研究のことを考えている。答えを得られぬまま過ぎることがほとんどだが、私の拙い経験では、この一見「無駄な瞑想」に割く時間が多ければ多いほど、突然答えが見つかる（ひらめく）可能性が高まるような気がする（脳科学的な真偽は不明）。忙しい雑務の合間の休憩時間に瞑想する程度では、ひらめきが生まれる可能性はない。私の最大のストレスは、この「無駄な瞑想」に割ける時間が著しく減ったことである。若い研究者は「無駄な研究」と「無駄な瞑想」漬けの日々を送るべきである。

すべての研究成果は先人たちの多くの成果の上に積み重ねられていくが、それでも、自らとった獲物を多くの人に分け与えることができるような研究成果に出会えれば、この世に生まれ研究に人生を賭して良かったと思えるような気がする。まだまだそのレベルには達していないが、もがきながら日々研究を続けることでそんな成果に出会えれば最高である。ともあれ、次代を担う若き研究者の「無駄な研究」に幸あれ！

（2010年度科学奨励金）

助成金の贈呈を受けて

遅咲きの細胞内オルガネラ：繊毛

大阪バイオサイエンス研究所発生生物学部門
副部長 大森 義裕

私が、細胞に生えている「毛」である「繊毛」を、初めて見たのは、ハーバード大学で、ゼブラフィッシュを使った研究をしている時でした。卵から孵ったばかりの稚魚の内耳有毛細胞に生えた繊毛が整然と並んでいる様子を、実際に顕微鏡で観察した時は、「魚の耳の中にこんなものがあるなんて。美しいものだな。」と感心したものです。

その後、Elipsaというゼブラフィッシュの繊毛変異体の解析を行い、その原因遺伝子産物が、繊毛に局在することを見出しました。ゼブラフィッシュ変異体を用いた研究は、手軽にin vivoで表現型が見られるという点では、素晴らしいのですが、その後、繊毛研究を進めるにあたって、分子のメカニズム解析を突き詰めていくには、培養細胞や、マウスの実験が不可欠であるとの思いが強くなりました。

アメリカから帰国後は、現在の所属である、大阪バイオサイエンス研究所・発生生物学部門に移ったのですが、ここでは、ゼブラフィッシュの研究に加えて、ノックアウトマウスを使った繊毛研究をスタートさせる幸運に恵まれました。視細胞特異的な発現を示す機能未知キナーゼMakのノックアウトマウスの解析を進めました。Makノックアウトマウスでは、ヒトの網膜色素変性症に類似した視細胞の経時的な脱落が見られることが明らかとなりました。

繊毛は、ミトコンドリアや小胞体などと同じ細胞内オルガネラのひとつと考えることができます。細胞内オルガネラ自体の生成・発達や、そこにおけるタンパク質・小分子の輸送機構などは、1990年代から2000年頃にピークを迎えた感じがありました。私が大学院生の頃、ペロオキシソームのタンパク質輸送機構を研究していたのですが、当時は、自分の研究能力も、研究の設備にも不足があり、大きな研究を成し遂げ



ることができず、「将来は、タンパク輸送で大きな研究がしてみたい。」という思いが、募っていました。

幸か不幸か、繊毛は、長い間、あまり注目されない細胞内オルガネラでした。2003年前後に、腎臓上皮細胞や神経前駆細胞などで、センサーとして重要であることが発見され、さらに、バルデービードル症候群や多嚢胞性腎症の原因遺伝子が繊毛機能と関連することが次々と明らかとなり、近年、急速に注目を集めるようになりました。私が繊毛研究に加わったのは、2004年頃ですが、大学院生の時に描いた夢が、予想外の形で、現実のものとなりつつあります。内藤記念科学振興財団から研究助成を頂いたことで、存分に研究することが可能となり、非常に有難く、心から感謝しております。

現在は、眼の繊毛だけでなく、脳の繊毛に軸足を移そうとしています。バルデービードル症候群では、視覚や腎臓の障害に加えて、過食による肥満・糖尿病の症状が高頻度で見られることが知られています。また、バルデービードル症候群モデルマウスでは、脳の視床下部における神経細胞の繊毛異常が、過食を引き起こし、肥満や糖尿病の原因となることが、明らかになりつつあります。今後は、この脳内における繊毛の役割の解明も精力的に進めていきたいと考えています。
(2010年度科学奨励金)

生命科学と技術革新

東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト
特任准教授 小川 誠司

最近私の研究室では、がんゲノムの塩基配列の決定を盛んにやっている。というのは、エピゲノムも含めてがんは細胞のプログラムであるゲノムに変更が生じた結果生ずる疾患であるということになっていて、実際、多くの観察結果はこの仮説を支持しているし、確たる反証はない。だから、どうしてがんになるかということを理解するためには、どこがどのように変更されているかを知る必要がある。ここでがんゲノムの塩基配列の決定とっているのは、がんゲノムの全部、約30億塩基対がその対象である。こんなことは一昔まえにはかなり非現実的な作業であった。私が、研究を始めた25年くらい前は、大きなガラスをわずかな隙間を隔てて二枚重ね合わせて、その間にアクリルアミドゲルを作製して、電気泳動とオートラジオグラフィを使って塩基配列を読んでいた。一週間にせいぜいのところ2000個の配列をよむというのが平均的なスピードであった。ところが、いまや、数センチ角のスライド上に顕微鏡じゃないとわからないような数千万個のDNAの分子クラスターを生成して、そのクラスターの上でDNAの複製反応を行い、取り込まれる塩基を順番に測定することによって、10日間で、 6×10^{11} 個の塩基配列を決定することができるようになった。ざっと3億倍。ヒトひとりのゲノムを全部解読することが現実的になった。

およそ科学の進歩というものは技術の革新と不可分の関係にあるものだが、このような高速リシーケンス技術は近年のゲノム科学の分野における最大の革新の一つであろう。実際、たとえば、私たちのがんの遺伝学のコミュニティーは高速リシーケンスをフルに活用したがんゲノムのリシーケンスを推進していて、今後数年以内に主要ながんのゲノムの解読が完了するだろう。そうすると、がんをがんたらしめている細胞の



プログラムの異常に対する理解はずいぶんと深まるであろうと期待される。もっとも、それががんの病態が全部わかるわけではもちろんない。わかるのは、コンピュータプログラムでいえばバイナリーコードに相当する部分の変化。脚本でいえば、ト書きにあたるエピゲノムはまだまだ。プログラムの変化がいったいどのような細胞の振る舞いの変化を生ずるかについては、ゲノムの変化を知るだけではわからない。私たちは、暗号解読者のように進まなくてはいけない。遺伝学だけじゃだめ。生物学を理解する必要がある。生物学にはちょっと3億倍の技術革新は期待できそうもないし、人間の理解能力はそういうことには向いていない。にもかかわらず、人類ががんという病態を理解し、これを克服するという目標については悲観的になる必要はないと思うし、私が研究を続けることのできる今後数年間でさえ、エキサイティングな発見を体験することができるだろうとつゆも疑わないで日々の研究を楽しんでいる今日この頃です。
(2010年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

基礎研究から糖鎖の機能に関わる独自の領域に向けて

お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科
教授 小川 温子

この度は2010年度内藤記念科学奨励金をいただきまして、誠にありがとうございました。

私が内藤記念科学振興財団から研究奨励金をいただきましたのは今回が2度目になり、身に余る有難いことと感じております。前回から約15年の年月が経ちましたが、この間に日本では長い経済危機が続き、大学でも法人化に続く組織や教育の改革、人員削減など厳しい状況が引き継ぎました。私の身边でも、落ち着いて基礎研究の芽を発展させられるような状況とは必ずしもいえませんでした。一方、私どもが大学院生時代から指導教員を始め周りの方々からずっと言われ続けてきたことは、大学の研究者は学生の教育に力を注ぐと同時に、学問的意義のある基礎研究を続けていくことが大事ということでした。この事はこれまで立場や研究テーマが変わっても、つねに持ち続けてきた目標でもありました。近年は、ともすれば基礎研究よりも技術開発とその応用が重要視されるようになり、すぐには人の利用に供されないような研究をしていると何かさびしい思いにとらわれるような時代背景があります。その中で、約50年も前にGFPを発見された下村先生が2007年にノーベル賞を受賞されたことは、基礎研究をしている研究者として爽やかな風が吹くような喜びを感じました。

私は生体内の糖鎖の研究をしてきましたが、ただ一つの糖鎖に注目してその構造や機能を追究するというよりは、動植物の多様な複合糖質に含まれるさまざまな糖鎖とその機能、生命における役割を探り、その中から普遍的な物を見つけようとして参りました。前回、助成対象にさせていただいた研究テーマは、組織の創傷治癒に関わる細胞接着分子のグリコバイオロジー

でした。お蔭さまでこの研究テーマはその後、肝再生過程における糖タンパク質分子の糖鎖の変化が再生の鍵となる肝星細胞の接着伸展活性に重要な影響を与えることがわかり、現在も次の発展をめざして続けております。

今回、助成していただいた研究テーマは、私達がレクチンの反栄養効果を調べていたときの観察をきっかけに、 α -アミラーゼをはじめとする消化酵素が糖タンパク質の糖鎖に結合性を持つことを発見できたことから始まりました。その後、膵臓で合成、分泌される多くの消化酵素に糖結合性が共通に見出されました。膵臓消化酵素の多くは1800年代の前半に発見され、酵素としてもタンパク質の構造的にも深く研究された分子ですが、“糖鎖認識”という未知の側面が残っていたことが私達にとって予想外の驚きでした。

最近では、学内外の様々な専門をもつ共同研究者の方々にご協力頂き、優秀で好奇心の高い学生達とともに、生化学だけでなくX線結晶解析、組織化学、構造改変も行って膵臓酵素の糖鎖認識が果たす機能について研究をおこなっています。今回の助成を契機に、『糖鎖の機能に関わる独自の領域』に向けて、さらに新しい展開へと歩を進めていきたいと考えております。

(2010年度科学奨励金)



前列中央が筆者

マイトファジーを研究する理由

九州大学病院検査部

助教

神吉 智丈

平成12年に大学院に入学し最初の2年間は膜タンパク質Band3の構造に関する研究を行っていましたが、平成14年頃からミトコンドリアの研究を開始してそのまま現在に至ります。最初はミトコンドリアDNAの転写因子TFAMの転写以外の機能に注目した研究を行っていましたが、そのうち興味の対象はTFAMからミトコンドリア異常が原因で発症するミトコンドリア病へと移っていきました。興味が病気へと移っていったとしても、神経内科医ではない私がミトコンドリア病の患者さんの治療を直接行えるわけではなく、基礎研究でミトコンドリアDNAの複製や転写を詳細に調べ病気の治療や予防に結びつけば良いと考えていました。当時、そして今でも、ミトコンドリアは不思議でいっぱいです。最も興味を持ったのはミトコンドリアDNAの分解でした。ミトコンドリアDNAは核ゲノムと独立して複製されています。その複製頻度は、諸家の報告毎に様々ですが、非常に頻りに複製していることだけは異論がありません。一方で細胞内のミトコンドリアDNA量は一定であり、何かが、普通に考えれば核酸分解酵素が、絶えずミトコンドリアDNAを分解している事になります。結局、何がミトコンドリアDNAを分解しているのか、いろいろ調べてみたものの明らかになりませんでした。

大学院を卒業して数年後にそろそろ海外留学に行こうと思うようになり、ミトコンドリア病の研究で多くの成果を上げているコロンビア大学の神経内科の研究室に留学しました。この留学期間中に大した成果も上げていなかった自分は、研究を辞めるか、新しいことに挑戦するかの岐路に立たされました。最終的には、自分の興味があったミトコンドリアDNAの分解が、オートファジーによるミトコンドリア分解の結果かもしれない考えるようになり、僅かな可

能性にかけてオートファジーの研究に挑戦するためにミシガン大学のDaniel J. Klionsky教授の研究室に移動しました。わずか4ヶ月の娘を連れて、極寒の地、ミシガンに行くことに同意してくれた妻には今でも感謝しています。当時は、オートファジーによるミトコンドリア分解を研究している人などほとんどいない状態でしたが、その後多くの研究者の参入もあり、現在ではオートファジーによるミトコンドリア分解(マイトファジー)の研究は大きく進展したと思います。私の狙ったとおりマイトファジーがミトコンドリアと一緒にミトコンドリアDNAを分解していることは間違いのないのですが、マイトファジーがミトコンドリアDNAの分解にどの程度寄与しているのかについてはまだまだ調べる必要がありそうです。

ミシガン大学での研究テーマをそのまま持ち帰り、平成21年から現在の研究室でもマイトファジーの研究を継続しています。内藤記念科学振興財団からもマイトファジーに関する研究テーマで助成を頂き、またマイトファジーの研究に興味を持ってくれる5名の仲間にも恵まれ、おかげ様でマイトファジーの分子機構解明から始まりミトコンドリア病への応用までより幅広いテーマで研究を進められるようになってきました。当初の目的であるミトコンドリア病の治療や予防に少しでも近づく成果を上げられるように頑張っていきたいと思っています。

(2010年度科学奨励金)



平成23年4月 新しいメンバーが加わったときの研究室の集合写真
後列右から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

これまでの17年間、これからの17年以上の期間

大阪大学大学院工学研究科
大阪大学免疫学フロンティア研究センター
教授 菊地 和也

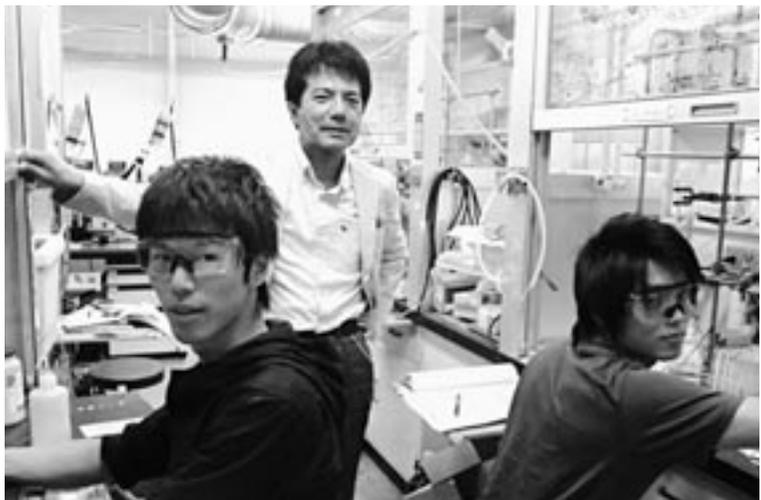
内藤記念科学振興財団の助成金のお世話になるのは2度目である。17年前（1994年）の学位を受ける直前の3月、博士課程3年次に海外留学助成をいただくことが決まり、贈呈式に緊張して向かったのは昨日のこのようである。留学先はRoger Y. Tsien教授（カリフォルニア大学サンディエゴ校）であり、当時から無名ではなかったが、その後ノーベル賞を受賞すると予想した人は少ないと思う。特にCa²⁺の生理学が専門の先生からは贈呈式の懇親会で声をかけていただいたが、他の先生はご存じない方がほとんどであったと思う。また、GFP（グリーン蛍光蛋白質）が汎用手法になり、イメージング技術が生物を扱う研究室であれば幅広く応用されるようになる、と私自身が考えていた訳でもない。GFPの大腸菌や酵母への発現研究がおこなわれていることを初めて知ったのは、1993年秋にTsien教授の元にポスドク候補としてインタビューに行った時であるが、GFP研究についてはまだ目立った成果が上がる前であり、変異体の発現には成功していなかった。ただ、成功すれば革命的に面白い、と予感させられる説明を受けたことをよく覚えている。

この17年のサイエンスの進歩をふりかえると、感慨深い思いになる。自分が良く見知っている分野が発展するのを目の当たりにするのは、貴重な経験になった。この意味で、私の米国留学は非常に有意義であり、このチャンスを与えていただいた貴財団には深

く感謝している。言い換えれば、自分の原点を作る機会を作ってくれたのである。今回、2度目の助成を研究奨励金としていただくに当たり、気分を新たに次の挑戦に挑みたい。

言うまでもなく、これから一番大切なことは、これから17年以上は続く自分の研究における方向性である。サイエンスの流れを予測することは容易ではない。過去17年間の自分の経験からの教訓としては、大切に考えるべきことは、はやりに乗ることをもくろむのではなく、自分で面白いと思う切り口を熟考し、新しい試みに挑戦することであろう。この挑戦には、きっと先行投資とも言うべき早めの試行が大切であろう。面白いアイデアが思いついたら、早くトライしたい。つまり、普段から面白くなりそうなネタをいつも考えている必要がある。

これからの私の研究生活は過去の17年を超えて20年は続くであろう。この時間の中で4つの大きな展開ができれば、大成功だと考えている。3つでも成功かもしれない。しかし、最初から3つを狙っていったのでは、それ以下の成果しか出ないだろう。今回は助成金をいただく機会に恵まれ、昔を思い出し気分を一新することが出来た。初心に戻って、新しい研究分野を切り拓いていきたい。（2010年度科学奨励金）



中央が筆者

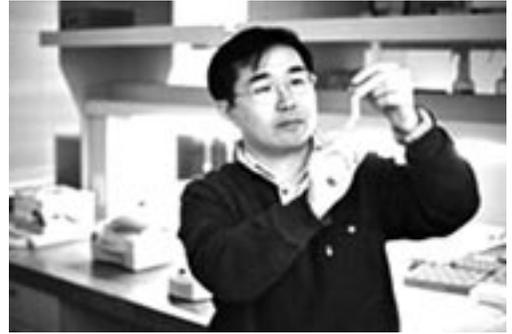
神経機能の分子基盤に関する研究

新潟大学大学院医歯学総合研究科
特任准教授 岸 将史

私は京都大学大学院医学研究科で神経発生生物学、細胞生物学に関する研究を開始し、米国ワシントン大学に於いて博士研究員として勤務したのち、新潟大学大学院医歯学総合研究科にてお世話になっております。SADキナーゼという神経系にほぼ特異的に発現するセリンスレオニンキナーゼやその関連分子について解析することによって、神経突起やシナプスといった神経細胞に特徴的な構造が如何に形成されているのかを明らかにしようと試みております。

成熟した神経細胞が有する神経突起のうち、樹状突起は神経電気シグナルを受容し細胞体にまで伝える役割を、逆に、軸索突起はその電気シグナルを細胞体から遠く離れた標的にまで伝播する役割を、それぞれ担っています。発生過程の若い神経細胞は、未分化かつほぼ均質な神経突起を複数伸展させた後、その中から一つだけを長い軸索突起として、また、残りを短い樹状突起として分化させますが、この神経突起の分化に伴う非対称性の形成を、神経細胞の極性化と呼びます。従って、この極性化の過程は、幼若な神経細胞が神経回路網の一単位としての機能性を獲得していく上で、特に重要な分化ステップの一つであると考えられます。

我々は、哺乳類のシナプス形成機構を解析する目的で、線虫に於いてシナプス形成異常を呈する一変異体の責任遺伝子SADキナーゼについて、そのマウスホモログの同定と遺伝子破壊を行いました。哺乳類ゲノム中には二つの相同遺伝子が存在しましたので (SAD-A, SAD-B)、両遺伝子について遺伝子欠損マウスを作製、ダブルノックアウトマウスを解析した結果、SADキナーゼを完全に欠損したマウスは出生後早い段階で死に至り、その神経組織を解剖学的に解析した結果、神経細胞の高度な形態異常、特に軸索突起の形成不全が観察されました。その細



胞生物学的機序を明らかにするため低密度神経初代培養を行い解析した結果、SADキナーゼダブルノックアウトマウス由来の海馬神経細胞はどれも同程度の長さの神経突起を有し、両突起分子マーカの分布パターンも含めて、軸索突起と樹状突起とを区別することができていない、ということが判明致しました。また、分子レベルでは、SADキナーゼを欠損した神経細胞に於いて微小管結合蛋白tauのリン酸化が減少しているということが見出され、SADキナーゼが微小管のダイナミクスを制御することによって神経細胞の極性化を司っているという可能性が示唆されました。

SADキナーゼはC. elegansやDrosophila卵細胞極性の制御因子であるPARIキナーゼと高い相同性を有し、神経細胞極性化のメカニズムを考える上で極めて興味深いことです。SADキナーゼやその関連分子が如何なるシグナルカスケードを通じて神経細胞の形態形成を制御しているのか、今後の展開をご期待頂けると幸いです。内藤記念科学振興財団からのご支援に深く感謝致します。

(2010年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

臨床と研究の狭間をみつめながら

群馬大学生体調節研究所核内情報制御分野
教授 北川 浩史

2010年4月に群馬大学生体調節研究所に開設された新しい分野に赴任し、何もない研究室の立ち上げを始めてから、ちょうど一年あまりが経ちました。昨年冬にこの内藤記念科学振興財団の研究助成をいただき、ちょうど物入りであった折、大変助かったことを記憶しております。研究室の立ち上げ、および維持にはたくさんの経費が必要ですが、昨今の研究者にとっての冬の時代に本助成は、新しいことを始めようとする研究者を積極的に支援してくれる非常にありがたい存在であり、若い研究者、そしてその研究者が指導するさらに若い世代の研究者に明るい希望を与えるものだと感じております。

私が赴任している研究所は、古くは「内分泌研」と呼ばれていた由緒正しい研究所ですが、現在は、「生活習慣病」研究を中心として、疾患メカニズムの解析を進めている研究所であります。医学部と隣接していることもあり、臨床の情報も入りやすく、非常に仕事をしやすい環境を与えていただいていたと思っております。しかし、ともすれば「医学部」を「実用のための職業訓練所」ととらえる風潮があるようで、なかなか本気で研究をしようとする気概にあふれた人が集まらない点が問題となっております。「魅力ある研究」を提示することによって、この問題を解決していくことが今後の我々の使命であると痛感しております。

私は、もともと内科医であり、研修医時代から「臨床で感じた問題点を解決するために研究は存在する」という教えをいただいた世代であります。しかし、2000年を過ぎたころから状況は大きく変わってきたと感じております。一方で、臨床を3年も続けると、日常業務の一通りのことはこなせるよ

うになりますが、正直なところ、毎回同じ問題にぶち当たり、その問題は「科学は進歩しているが未解決な部分」という結論に集約されることが多いものです。結局その問題を解決するためには研究を進める必要があるわけですが、実際問題としては生半かな研究では問題はなかなか解決できません。

そのような状況の中で、私の臨床の師匠であった現徳島大学の松本俊夫教授は、Ph.D.ラボに行って一から修行することを勧めました。その結果、私は東京大学の加藤茂明教授に、「核内エピゲノム」の解析手法を基礎研究的な立場からみっちり教育していただくことができましたと思います。

私の新しいラボでは、生活習慣病など多くの疾患の基礎病態として位置づけられる「慢性炎症」という病態に「核内エピゲノム解析」の立場から取り組んでおります。「慢性炎症」は、まさしく、現在の私からみた「臨床上の大問題」であり、それを「基礎的なメカニズム解析を駆使して解決する」ことがこれからの我々の目的であります。臨床と研究の両方を行う「Physician-Scientist」という言葉は、死語になりつつあります。これからは、「臨床家」と「基礎研究者」が、新しい形で有機的に共同作業を行うことにより未解決の問題に取り組む時代ではないか、と感じる今日この頃です。

(2010年度科学奨励金)



生体調節研究所の自身のラボにて 前列中央が筆者

内耳って重要で面白い！

京都大学大学院医学研究科
助教

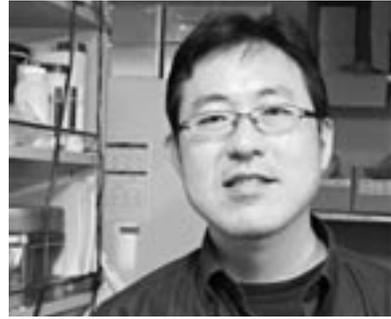
北尻真一郎

私は内耳を研究しています。内耳なんて小さいマイナーな臓器ですし、難聴になっても死にません。「なぜ内耳研究？」としばしば聞かれます。内耳にあまり興味をお持ちでない大多数の方々にお読み頂きたくて、筆をとります。

内耳は骨に覆われた小さい器官で扱いにくく、研究対象としては敬遠されがちです。しかしその形態は美しいものです。きれいな渦巻きの中には、音の振動を電気信号に変換する有毛細胞が4列に並んでいます。各々の有毛細胞には、音で揺れる不動毛がV字型を形成します。これは哺乳類では最も顕著にPCP（平面内細胞極性）を示すものだと思います。不動毛の中はアクチン束であり、その意味で不動毛は微絨毛を巨大にしたモデルとも言えます。有毛細胞で生じた活動電位は神経へ伝えられますが、音の質を正確に識別し、さらに言語として認知するため神経学的機構が駆使されます。耳に入ってきた音はそのまま伝えられるのではなく、内耳によって能動的に増幅したり抑制したりされるのです。

音という物理的振動を、周波数（音の高さ）や振幅（音の強さ）情報を含めて、しかもミリ秒単位での時間的変化に対応して感知するためには、内耳組織そのものの物理的形態が厳密に制御される必要があります。有毛細胞、神経、音で振動する基板、エネルギーを供給する細胞などを、全て正しい位置に存在せしめる発生制御は非常に興味深いものです。

このように内耳機能や形態の高度な発達をお話すると、内耳は特殊で一般化されない器官と感じられるかも知れません。しかし生物学一般に通じる解析のツールとして優れた面もあります。内耳で機能する分子の多くは内耳以外にも発現しており、一般的な機能を持ちます。例えば、私が大学院生の頃に解析したラディキシン（Rdx）もそのひとつです。これはアクチン



を細胞膜に結合させる機能を持つのですが、Rdx KOマウスは不動毛が変性し難聴になりました。微絨毛に比べて不動毛は大きい上に電気生理学的な機能評価が可能で、かつ内耳疾患は致死でなくマウスでの解析に向くのです。成体での解析に加えて、器官培養や単離細胞での実験も可能です。なおRdxを含むERMファミリー間での代償機構も内耳で初めて示せました。

学位取得後は米国NIH（アメリカ国立衛生研究所）の遺伝学研究室でポスドクとなりました。ヒト遺伝性難聴から責任遺伝子を同定し、マウス等を用いてその機能を解析したのです。小児難聴は500人～1000人に1人と高頻度の疾患で、その約半分が遺伝子異常によるものとされており、遺伝性難聴の患者さんは非常に多くおられるのです。難聴以外の症状を伴うものもあります。その血液サンプルから新規遺伝子を同定し、解析を進めています。内耳のみの世界にとどまらない、新しい分野を開きたいと思っています。

皆様が取り組んでおられる研究にも、内耳がツールとしてお役に立てるものがきっとあると思います。成人を含めると難聴の有病率は20%を越えており、かつ根本的な治療法がありません。内耳の分子レベルでの研究は社会にも大きく貢献できると考えています。ご興味があれば、お気軽にご連絡下さい。

最後になりましたが、今回ご採択頂いた内藤記念科学奨励金はプロジェクトを継続し推進する上での大きな力です。深謝いたします。

（2010年度科学奨励金）

助成金の贈呈を受けて

シナプス動態から記憶の仕組みを探る

国立遺伝学研究所遺伝子回路研究室

助教

来栖 光彦

この度は、内藤記念科学奨励金を賜りましたこと深謝いたします。大変ありがたいことに内藤記念科学振興財団からサポートを頂くのは、今回で2度目になります。前回頂いたのは2006年に遡り、そのときの研究テーマは、神経回路において標的認識やシナプス形成を制御する細胞表面タンパク質を探索することでした。私達はこの研究によって、複数の細胞表面タンパク質がシナプス終末部形態に作用するという成果を得、論文として発表することができました (Kurusu et al., 2008, Neuron)。今回サポートして頂いたテーマは、その発展的なものになります。

私は、経験が脳神経回路の中でどのように記録されるのか、その制御機構に強い興味があります。経験記録の一つである連合記憶形成は、神経ネットワークの結びつきを変化させることによって固有の伝達経路を作り出すことに関係していると考えられています。伝達経路を変化させるためには、シナプス効率の変更、シナプスの数の増減、異なるシナプス経路の確立等、シナプスレベルの制御が重要であることがわかってきました。私は、この問題にショウジョウバエを用いて取り組んでいます。ショウジョウバエの大きさはご存知の通り僅か数ミリしかありません。しかし、その神経系は多種多様な細胞から成り立っています。それらの中でも、特に、神経筋接合部とキノコ体と呼ばれる神経回路に着目してきました。ショウジョウバエの神経筋接合部はグルタミン酸作動性なので、その制御機構は人の脳の興奮性シナプス

のモデルになると考えられています。また、比較的大きな細胞形態がゆえに、終末部は5 μ mにも及び、顕微鏡で細胞内の分子挙動を解析することが可能です。私はこの系を利用し、スクリーニングで得られた細胞表面タンパク質のシナプスへの作用を細胞生物学的に解析しています。一方、キノコ体は、脳の記憶中枢として機能していることが知られています。キノコ体の神経細胞の突起は小さく、神経筋接合部のような細胞内の解析を行うことが難しいのですが、遺伝学的手法を用いた単一神経細胞の可視化により、神経突起全体の挙動を観察することが可能です。また、電気ショックと匂いを用いた罰記憶の行動テストによって、短期記憶から長期記憶までの各記憶成分がキノコ体の神経活動に大きく依存していることが報告されています。この系を用いることによって、着目する分子が制御するシナプス動態が記憶形成に実際に必要なか検証しようと試みています。このように、これら二つの神経回路のそれぞれの利点を活用することで、シナプスの動態制御と記憶形成までの一連のプロセスを解き明かそうと挑戦しています。

最後になりますが、東日本大震災で被災された方々にお見舞いを申し上げます。このような中であってこそ、歩みをとめることなく研究に取り組みで行きたいと思えます。

(2010年度科学奨励金)



右から2人目が筆者

研究室を主宰して

神戸大学大学院医学研究科
教授

匂坂 敏朗

この度は内藤記念科学奨励金を頂きまして身に余る光栄であるとともに大変身の引き締まる思いです。内藤記念科学振興財団の関係各位に厚く御礼申し上げます。研究室を主宰してからのこれまで約4年間について振り返りたいと思います。研究室とは、本来、研究が好きな、また同じような方向性の研究を好む博士研究員や大学院生が集まり、その中で同士の結合ができ、研究室としてうまくやっていくというように樂觀的に考えておりました。実際は、そういうことは全くなく、私を含めて、互いの個性や自意識のぶつかりあいでした。研究テーマが決まれば、それぞれ個人が独善的に研究を進めるという状況でした。研究室で動いているプロトコルは改変され続けられました。私が、プロトコルや手技ではなく、次に行く実験などを考えるように話しましたが、聞いてもらえませんでした。プロトコルをちょっとずつ毎回の実験で変えますから、データは一定せず、全く結果が出ませんでした。

そこで、何かを変えないと、研究出来ないので、教室のスローガンを“変化から進化へ”に決め、研究室の壁に貼りました。各自の考えを変えて欲しいという願いと私自身も変化したという気持ちから、決めました。まず、毎朝、その日に行く実験のプロトコルを提出させ、チェックし、プロトコルの重要性を話すようにしました。プロトコルを変える理由は、面倒くさいなど個人的な理由が主で、科学的な根拠がないものでした。見ていないと勝手なことをするので、助教の先生にお願いして、つきっきりでウエスタンなどの基本手技を徹底指導して頂きました。また、毎朝、何度も同じことを話すうちに、個人的理由について話すことがなくなってきました。その結果、データが一定し、結果が出るようになりました。生化学の研究は、

細かい分子の細かな変化を捉えるので、手技を徹底しないとデータをなかなかとれません。ここまで、2年かかりました。3年目にして、基本的なことから実験の内容について話し合うようになりました。実験の内容でも、各個人の独善的な考えがあり、この順番での実験じゃなければ気乗りしない、細胞の表現型から入らないといけないなど、いろいろと言われました。ここにも科学的根拠はなく、それぞれ個人の気分的なものが主でした。そこで、毎朝、どうやって論文を作るかではなく、論文を作るために何をするかについて、徹底的に話し合うようにしました。そして、実験を絞り込み、やっと研究室から論文を世に送り出すことが出来ました。また、研究室から初めての卒業生、博士を送り出すことが出来ました。

博士研究員や大学院生は、自分には研究に能力がある、また良く出来ると信じて、研究室に入室して来ます。彼らに変化を求めるのは、なかなか厳しいです。「私の言うことを最初から批判するのを止めて欲しい。まず、実際に試してみたら、批判するように。」と毎朝、最初に話しました。互いが肯定的に議論をするようにし、決して、批判的にはしないようにしました。否定からは何も生まれません。時間はかかりましたが、漸く皆でひとつの方向へ向かって、頑張っているという実感を得られるようになりました。教室員全員に、感謝、感謝です。これからも、教室員一同、一丸となって、頑張ります。

(2010年度科学奨励金)



右から2人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

人間が四肢を再生できるようになる日まで

岡山大学異分野融合先端研究コア
准教授

佐藤 伸

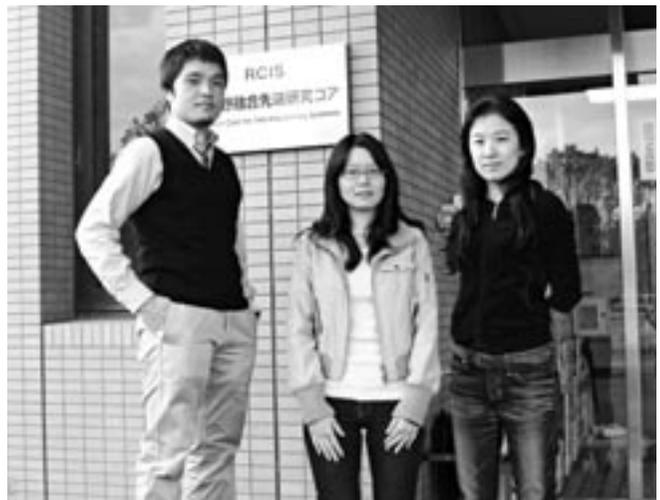
「再生」というキーワードは今もっとも検索される生物用語の一つではないでしょうか？ただ、その「再生」に両生類などの進化上下位に位置される動物たちが行っているような「再生」は含まれているのでしょうか？多くの場合、その答えは「否」でしょう。昨今iPS研究などの爆発的な進展によって「再生」は大きく注目を集めるようになりました。その陰で日本が古くから中心的な研究をしてきたといえる「両生類の再生」は現在の「再生」の亜流としてしか認知されなくなってしまっていると言えると思います。しかし、再生できる対象物は両生類型の再生のほうがより大きく複雑な再生が可能だと考えられます。例えば四肢ですが、四肢は非常に複雑な組織構成をしています。多種さまざまな細胞・組織が複雑に入り混じり、私達の四肢を構成しています。iPS/ES細胞を使用した再生では現時点ではこのような複雑な器官を再生することは視野に入れられていないといえるでしょう。ところが、両生類は四肢だけではなく脳や尻尾、内臓、心臓など様々な「複雑系」を再生できます。このような「複雑系」を再生する能力の秘密を解き明かすことができれば私たち人間のより豊かな生活・医療に貢献できると考えています。亜流とも言える両生類の再生能の研究は「次世代の再生研究」だと信じ、現在の「再生」ブームの中で地道な努力を続けています。

私たちは「両生類は特別な生き物ではない」ということを信じて研究しています。多くの方は「ヒトは両生類のように再生できる訳がない。両生類は例外だ。」と盲目的に思っているかもしれません。しかし、進化的に魚類から哺乳類に至る線上にいる両

生類がそんなに特殊な能力を備えているのでしょうか？切断後に起こるいくつかのイベントは確かに両生類に特徴的な事象が観察できています。しかし、私たちの研究では、そのあとに起こるほとんどの事象は高等脊椎動物でも引き起こすことが可能であると考えられる遺伝子発現の変遷が観察されています。つまり、両生類の四肢再生を制御するシステムの大部分は、高等脊椎動物でも持っている遺伝子制御メカニズムと同じシステムであることを示唆していると考えています。現在の科学技術水準は両生類と高等脊椎動物との間にある「ギャップ」を埋めるに十分なテクノロジーを提供できると思います。それをもって、切断ごく初期の反応を制御し、高等脊椎動物の中に眠っている「両生類と同じ再生反応のカスケード」を動かしてやることを計画しています。

研究室を立ち上げてまだ、2年ほどしかたっていない状況下で、なかなかすべての資材・機材をそろえることが難しい状況で内藤記念科学振興財団からの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。現在まだまだ物質・人の両側面からも十分な研究体制を築くに至ってはおりませんが、皆で協力して少しずつ前に進んでゆこうと思います。

(2010年度科学奨励金)



左端が筆者

一つの総説との出会い

大阪大学蛋白質研究所
助教

佐藤 毅

教科書等に掲載している細胞の絵を眺めてみると、細胞はもとより、内部の小器官も膜によって仕切られている。この膜構造は生体膜と呼ばれるが、そこには個々の膜機能に応じたタンパク質が分布している。それらタンパク質の役割は、膜の外側と内側での情報の伝達や物質の輸送、代謝など、細胞が生きていく上で重要なものである。私は、この生体膜に存在するタンパク質、膜タンパク質がどのように形を変え、機能するのかを明らかにすべく研究を行っている。

私は、学部時代、恥ずかしながら真面目とは全く言えない学生だったが、研究室に配属され先輩から渡された総説、「Magic angle spinning NMR of membrane protein (Q.Rev.Biophys. 1996)」を読んだ時、私の中で何かが変わるのを感じた。固体NMRを用いた膜タンパク質の構造解析に関する総説であるが、内容は全く理解できなかった。しかし、固体NMRという方法を用いることによって、解析が困難であると考えられていた膜タンパク質の構造解析が可能であるという思い込みが芽生えたということだと思う。これが、私が膜タンパク質に関する研究を始める原点である。大学院はペプチド合成の方法論を開発する研究室でお世話になった。博士論文のテーマは膜タンパク質化学合成法の開発だった。当時から、膜タンパク質の調製は困難を極めていたため、その解決策の一つとして合成化学的手法を基盤として新たな膜タンパク質研究法の確立を目指すものであった。特に、膜タンパク質の解析に効果的であると考えられながら、分解能の低さが弱点である固体NMRを用いた研究では、合成化学的に部位特異的標識を導入することによって、注目している部位の構造や物性の解析が効

果的に行うことができる。大学院時代の研究では、世界で初めて複数の膜貫通部位を有する膜タンパク質の化学合成に成功した。後に共同研究によって、その試料を用いた固体NMRによる構造解析を行うに至っている。上記総説の著者の研究室での留学を機に、自ら固体NMRを用いた実験を行うようになった。現在は、合成膜貫通型ペプチドを用いて、アルツハイマー病の発症機構の解明や細胞膜上に存在する受容体の機能発現機構の解明を目指した研究を行っている。

内藤記念科学振興財団からの助成は、受容体型チロシンキナーゼを研究対象とした細胞膜上に存在する受容体の機能発現機構の解明に向けた研究に使わせていただいております。良好な結果が出始めている。受容体型チロシンキナーゼの機能発現機構の解明を目指す研究においては、膜貫通—膜近傍部位のどのような構造変化を伴い、機能発現に至るのか知ることが、最重要課題となっている。受容体の膜貫通—膜近傍部位を化学合成し、その脂質二重膜中における構造解析を固体NMRを中心とした分光学的手法によって行うことによって、その構造変化に関するモデルの提唱を可能とする実験結果を得ることができている。さらなる発展を期待しつつ、学部生時代に初めて読んだ総説のようなものが書けるようになることを目標に研究に取り組んでいきたいと思う。

(2010年度科学奨励金)



右端が筆者

助成金の贈呈を受けて

脱水縮合の極みを目指して

東京理科大学理学部応用化学科
教授

椎名 勇

私は、大学学部から大学院修士課程まで東京理科大学理学部(理学研究科)で学び、向山光昭先生のご指導の下で様々な反応開発に従事しました。卒業研究(1990)では不斉向山アルドール反応を用いた光学活性ポリオール合成法の開発を担当し、一般性の高い糖類供給法の開発に成功しました。その後、この研究は助手時代(1992-1997)の代表的なテーマであるタキソールの全合成につながって行きます。一方、修士課程の途中(1991)から始めた脱水縮合反応の研究はコツコツと成果を積み重ね、1994年の段階で遊離のカルボン酸とアルコールから迅速かつ効率良く対応するエステルを与える手段へと発展させることが出来ました。この時点では、酸触媒と対称酸無水物を組み合わせる方法が最良でした。しかしその後、同僚から“酸触媒反応では全合成に使えない!”と指摘を受けたことが発奮材料となって、再度最初から反応を設計し直すことにしました。

折しも1999年に東京理科大学理学部応用化学科で独立した研究室を発足することになりましたので、再出発のつもりで徹底的に化合物や反応条件の探索を実施しました。その後3年を費やし、ついに新しい脱水縮合剤である2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(MNBA)を開発するに至りました。この試薬の性能は群を抜いており、それまでに知られていたどの縮合剤よりも速く反応を促進します。本手法(MNBA法)では酸触媒を用いないため、不安定な構造をもつ天然物の合成研究でも物質が損壊する心配はほとんどありません。実際に、2004年に抗腫瘍活性化合物オクタラクチンA、2006年に抗菌活性化合物ボトシニン類の全合成でMNBA法を活用し、目的とする中員環化合物が収率良く得られることを報告

しました。自分達で育てて来た反応剤が全合成の鍵工程で優れた結果を与えた時は、10年以上の歳月を掛けた努力が報われた思いがしました。有り難いことに現在では世界中でMNBA法が使われるようになり、エステルやラク톤の合成時にとっても役立つ反応として知られています。

以上のように、当初の目標であった“最速の脱水縮合反応の開発”を達成することができたので、2007年からは趣向を変え、脱水縮合反応に不斉合成の概念を導入しようと発案し今に至っています。この5年間の成果として、ラセミアルコールならびにラセミカルボン酸の速度論的光学分割法の開発に成功しました。これらの反応には現在も改善の余地が残されており、研究室の大学院生諸君は最高効率を求めて日々検討を続けてくれています。ごく最近ではカルボン酸のラセミ化をこの反応に組み込むことで動的速度論的光学分割、すなわち、ラセミ体から100%に近い収率で一方の鏡像異性体を得ることも出来るようになり、いよいよ全合成にこの方法を適用し得る段階に到達しました。

今回ご支援いただきました内藤記念科学振興財団奨励金を活用し、優れた機能を有する様々な薬剤の合成研究を積極的に展開していきたいと考えております。以前からの夢であった“立体選択的脱水縮合反応の確立”とそれを用いた“光学活性医薬品原体の高効率合成”を実現するため、これからも反応開発と化合物合成の双方にバランス良く力を注いで研究を進める所存です。

(2010年度科学奨励金)



化学棟ゼミ室にて研究室のメンバーとともに 前列左から2人目が筆者

教室における最近の研究内容と研究環境

九州大学生体防御医学研究所

教授

鈴木 聡

<最近の研究内容>

細胞間接触により増殖が抑制される接触抑制（コンタクトインヒビション）は古くから知られており、この現象は形態形成、創傷治癒、幹細胞維持等に重要である。しかしながら、接触抑制に関わる分子は、いくつか報告されているのみで、依然多くが不明である。

近年ハエにおいて接触抑制に関与するHippo経路が同定された。Hippo経路の変異したハエは器官サイズの著増をきたす。現在は哺乳類相同分子も同定され、接触抑制の他、ストレス刺激による増殖抑制にも関わるのがわかってきた。またいくつかHippo経路欠損マウスが報告され、これらマウスには腫瘍の発症をみたことから、この経路は癌抑制遺伝子としても注目されつつある。しかしながらHippo経路の哺乳類相同分子は極めて多く存在するため、Hippo経路の生理作用の全貌解明やその破綻による病態の解明が大きな課題である。そこで今回採択いただいた研究課題で、このHippo経路の機能を明らかにする。

一方、癌抑制遺伝子p53の活性化は、DNA損傷や発癌ストレス時におこり、細胞周期停止・細胞死・細胞老化を導く機構が詳細に研究されてきた。近年これらに加え、接触抑制時や、ActD等の薬剤による増殖抑制時に、リボソーム蛋白質L11等が核小体から放出されてp53を蓄積させる、核小体ストレス経路の存在が報告された。しかしながら、細胞接触や薬剤刺激後に核小体ストレス経路を活性化させる機構や、この経路の疾患との関わりは未だ不明である。さらに19q13にLOHをもつ脳腫瘍では予後が圧倒的に良い事から、その責任遺伝子が精力的に探索されたが未だ不明である。最近我々は19q13にあり、細胞接触やストレス刺激後に発現低下し、核小体ストレス経路依存性にp53量

を制御するPICT1を見出した。またPICT1発現の低下した癌では、予後が圧倒的に良好なことを報告した（Nat Med 印刷中）。

<最近の研究環境>

近年研究成果が著名な雑誌に掲載されるには、様々な角度からの検証が必要なため、莫大な研究費と時間がかかるようになった。また医学科出身者が基礎講座に来ることは期待できず、臨床講座からの人員派遣も今や非常に少なくなっている。さらに1教室あたりの教員数も全国的に少なくなり、その分ポスト雇用で…としても、人件費が多額となり、通常の研究費にも事欠くことから、研究費獲得に向けた書類書きに追われる自転車操業状態である。ポストに聞くと、教員採用のハードルもかなり高いようで、このような厳しい現状で、研究の夢を学生に語る事が困難になってきている。

日本国内が沈滞し、若者に夢がない現状を開くため最も重要なものは、研究経費や研究環境への投資による優れた技術革新とそれによる明日への希望であると思う。しかしながら、若手研究者が優遇されて研究費を獲得しやすくなった反面、50歳を過ぎた研究者が申請可能な民間助成金は極端に少なくなり、大学院生の育成にさえ苦勞されておられる先生方も多くおられると思う。このような環境の中、年齢制限なく応募ができ、50歳を過ぎても採択していただけたことは非常にうれしい。ぜひ今後若手優先であっても、応募年齢の制限なく事業を続けていただけることを希望したい。

（2010年度科学奨励金）



後列右から3人目が筆者（時計の真下）

助成金の贈呈を受けて

どこから来てどこに行くのか

北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野
教授 清野研一郎

昨年春、北海道大学遺伝子病制御研究所に赴任し新しく研究室を担当することとなった。私の専門は免疫学であり、これまでNKT細胞の機能解析とその分子メカニズム解析を行ってきた。様々なモデル系を用い、NKT細胞が免疫活性化と抑制の両方を制御するという興味深い現象とその違いをもたらす分子メカニズムについて明らかにしてきた。現在さらに詳細な分子メカニズムの解析を継続している。

一方、数年前からiPS細胞作製技術の免疫学研究への応用というテーマにも取り組んでいる。20世紀後半、免疫学はモノクローナル抗体作製技術、分子生物学、発生工学等、新しいテクノロジーや学問領域を果敢に取り入れ急速に進化してきた。一方、21世紀に入り、細胞プログラミングやiPS細胞作製技術等の進歩が著しい。異分野技術をいち早く取り入れる事が得意であった免疫学は、これらの潮流をどのように捉えていくべきであろうか。以上のような背景・考え方のもと、iPSテクノロジーを取り入れた新しい免疫学研究の展開が可能であるかどうか検証すべく、我々は新しい研究を始めた訳である。

私の研究室の研究テーマは大雑把に言って上記のごとくであるが、私自身が外科出身であるからか、これまでの研究展開は常に外科的な諸問題解決と無関係ではいられなかった。即ち、NKT細胞の機能解析の大半はマウス心臓移植を用いた実験で移植免疫寛容に関するものであったし、iPS細胞に関する研究は抗腫瘍免疫を飛躍的に改善させる事に应用できないか？という問題設定のもと行っている。要

するに色々な事に首を突っ込んでいるように見えて、其の実おおもとは、“外科”というキーワードで全て説明できるのである。

これらの研究を行うにあたっては紆余曲折があった。実際、研究（及び臨床）を行ってきた場所だけでも、筑波大学、順天堂大学、千葉大学、理化学研究所横浜研究所免疫アレルギー科学総合研究センター、聖マリアンナ医科大学、そして北海道大学と、転々としてきた。その間、多くの師、先輩、友人に恵まれ、それらの方に支えられてここまで来たのだと実感している。さらに研究費の面でも様々な機関からご支援いただき感謝している。特に内藤記念科学振興財団からは若手の時の奨励金、内藤カンファレンス、さらには今回の助成金と何度かご支援いただき、金銭面だけでなく心情的にも大変大きなサポートをいただいていると感謝の念に堪えない。

これからは上記のような研究テーマをさらに大きく膨らませ、臨床的な仕事にも発展させたい。それとともに、若い大学生、大学院生、そして医師の教育に力を注いでいきたい。そのためにも、内藤記念科学振興財団からは、引き続き、末永く、いつまでもご支援いただければ何よりと思っている次第である。

(2010年度科学奨励金)



前列中央が筆者

がん研究と出会った頃

金沢大学がん進展制御研究所
教授

高橋 智聡

山口の田舎から一浪して京都大学に入学して、爆発した。ドイツ語会話、ドイツリート、裏千家茶道、森田流能管、義太夫三味線、ピアノと、親が送ってくれる仕送りの大半をお稽古事に注ぎ込んだ。能管の先生は、日本で五指に入るという名人、三味線は、人間国宝五代目鶴沢燕三の弟子であった祇園の芸子さんに師事した。ピアノは、桐朋学園出の現役ピアニストに教えを請い、平日は3時間、休日は7時間練習した。いったいつ勉学をしたか。この話は、子供たちに滅多にはできぬ。私は、ただひたすら、自分の中の未知なる部分を捜していたのかも知れぬ。しかし、どれも所詮のものにはならず、自分のちっぽけさを思い知る。

そんなとき、先輩から岩波新書の「ウイルスと癌」という本を紹介された。ごく限られた数の遺伝子の変異で細胞をがん化させることができるという。では、そういう遺伝子を徹底的に解析すれば、癌は征圧できるのではないか。学生だった私は、単純にそう思い込み（この単純さは、今も健在である）、サインでももらうつもりで、今の家内と一緒に、その本の著者畑中研一先生（当時京都大学ウイルス研教授）に会いに行った。その日のうちに技能補佐員として採用された。講義の終わった後（講義はちっとも出なかった）、目が覚めたらというのが正しい）、他でアルバイトをしなくても研究に集中出来るよう給金を出してくれたのだ。私の研究人生は、のっけからsalariedだった。実験を教わり、研究をして、それがそのままお金になる。これに嵌らないわけがない。お稽古事は、放り出した。

畑中研では、それぞれ生化学、細胞生物学を得意とする二人の大学院生からみっちり仕込まれ、論文3報に名前を連ねていただいた。しかし、これに飽きたらず、6年生の夏は、近くにおられた秋山徹先生（当時ウイルス研助手、

現在東京大学分生研教授）と一緒に仕事をしてきた同級生藤田恭之君（現北海道大学遺伝研教授）の仕事にちょっかいを出し、米国から来たRb遺伝子cDNAの遺伝子配列確認を引き受けたりした。一夏かけて、由来のわからない配列を読んで終わった。責任の無い学生であった。

秋風が吹く頃になって、顔が青ざめてきた。医師国家試験をどうするか。イーブンパーが合格点なら、ワンアンダーくらいで通過した。畑中研でのATL研究の経験から、血液医者を志した。初めて看取った患者はAMLであった。遺族は剖検を許してくれた。病理医が子宮にメスを入れた刹那、剖面は緑色に光った。Chloromaという現象である。不謹慎ではあるが、この美しさに引き込まれた。研究の女神様から手招きされた気がした。その後、癌研究会癌研究所・京都大学の野田亮先生のもとでRasがん遺伝子を、ハーバード大のMark Ewen先生の手で、Rbがん抑制遺伝子を研究した。

今は、ここ金沢大学において新たな生き場所を与えられ、無責任で放縦な大学生時代がここまで連綿と繋がっていることを不思議にさえ思う。況んや、この度は、伝統ある内藤記念科学振興財団の御助成を得ることになった。畑中先生の思いやり、国民の期待の込められた研究費、篤実なるご寄付、家族の支え、そして、多分、研究の女神様のおかげで、学生時代の未知なる自分探しは、未知なる真理探しへと方向を変え、今も続いている。なんとか世の中にお返しをしないとイケない。感謝。

（2010年度科学奨励金）



本年度の新人歓迎会。金沢市の蕎麦屋さん「宮川」にて 前列中央が筆者

助成金の贈呈を受けて

高活性不斉触媒の開発を目指して

大阪大学産業科学研究所
准教授

滝澤 忍

光学的に純粋な有機化合物は、医薬品、農薬、香料等、我々の身近な製品に用いられている。微量の使用で光学活性化合物を大量に合成できる高活性不斉触媒の開発は、限りある資源の有効利用、環境調和型反応プロセスの構築という観点からも重要な研究テーマの一つとなっている。現在、実用化されている触媒的不斉反応は、光学活性な遷移金属触媒を用いる方法が主流である。しかしながら、パラジウム等の金属を含む触媒では、触媒中の金属が解離することによる触媒の失活や反応生成物の金属汚染が問題となる。医薬品の製造においては、10 ppbオーダーの金属の混入ですら実用化の障害になることがある。高価、あるいは、毒性の高い重金属の場合には、特に重要な問題となる。これまでに、触媒の回収・再利用を志向した固定化触媒が活発に研究されているものの、金属の解離を避けることは一般に困難である。この半面、金属触媒ならではの特異な活性を示す例も多く、非常にわずかな触媒を用いて目的の反応を達成している。一方、金属を含まない有機分子触媒においては、本質的に金属の解離の心配がなく、省資源・省エネルギー化も期待できることから、近年、有機分子触媒に関する非常に多くの研究成果が発表されるようになってきている。

我々の研究室では、酵素のような二重活性化機構で反応を促進する不斉触媒の開発に取り組んでいる。酵素は、その活性中心にある金属やアミノ酸由来の官能基による協調的な基質の活性化と配向の制御により反応を促進する天然の触媒である。この酵素にみられる二重活性化の概念を取り入れた触媒を人工的にデザインできれば、触媒活性の向上、あるいは、新規反応の開発も可能と期待できる。実際、この二重活性化の概念を有機分子触媒に取り入れ

ることで、エノンとイミンとの炭素-炭素結合形成反応であるaza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応に活性な不斉触媒の開発に成功している。aza-MBH反応の生成物は、高度に官能基化された β -アミノ酸誘導体である。本反応を鍵工程とする触媒的不斉ドミノ反応を展開できれば、二重活性化型有機分子触媒の有用性はさらに高まると考えられる。ドミノ反応では、一度の操作で複数の連続する反応が、一つの反応容器内で進行して、生成物が得られる。不安定な反応中間体を単離する必要が無く、使用する試薬や溶媒の量を削減できる等の利点を有する。検討した結果、プレンステッド酸部位とルイス塩基部位を同一分子内に有する有機分子触媒を用いた場合に、aza-MBH型ドミノ反応が進行して、薬理活性物質合成のビルディングブロックとして汎用な光学活性テトラヒドロピリジンやイソインドリン誘導体が見出された。本ドミノ反応では、触媒の酸性官能基、および塩基性官能基による基質中間体の多点制御が重要であることが明らかとなりつつある。

グローバルにグリーン・サステナブル・ケミストリーが推進されていく中で、有機分子不斉触媒の重要性は、今後ますます増していくことが予想される。我々の不斉触媒研究が社会のニーズに応え、医薬品合成化学の発展に貢献できるよう今後も精進していきたい。

(2010年度科学奨励金)



2列目右から3人目が筆者

ストレス応答研究の新展開

東京大学大学院薬学系研究科
准教授

武田 弘資

このたびは内藤記念科学振興財団から科学奨励金(研究助成)をいただき、心より感謝申し上げます。私は、東京大学大学院薬学系研究科細胞情報学教室におきまして、一條秀憲教授の指導の下、ストレス応答を制御する細胞内シグナル伝達機構の研究に従事してまいりました。生体は、紫外線、放射線、活性酸素、高温・低温、浸透圧変化などの物理化学的ストレスや、細菌やウイルス感染などのいわゆる生物学的ストレスなど、多様なストレスに常にさらされています。それに対してある時は抵抗し、またある時は順応することで生体の恒常性を維持しています。このような応答は、一つ一つの細胞内に存在する数多くのシグナル伝達系を介したストレス応答機構に支えられています。

一條研究室では、代表的な細胞内ストレス応答シグナル伝達系であるMAPキナーゼ経路と、その機能を調節するASK1という分子に着目して研究を進めています。ASK1はさまざまなストレスに応答して活性化され、MAPキナーゼ経路を介して細胞の応答を調節しますが、私たちは、ASK1がどのような機構でストレスを感知するかにとくに興味を持っています。その機構を明らかにするための一つのアプローチとして、様々な方法でのASK1結合分子の探索と解析を長年にわたって進めています。

私の研究グループでは、ASK1結合分子の一つとして、産業技術総合研究所の夏目徹、家村俊一郎両博士にご協力いただいて同定したPGAM5という分子に着目した研究を進めてまいりました。その結果、PGAM5は、解糖系において機能するホスホグリセリン酸ムターゼと高い相同性を持つもののムターゼ活性は示さず、リン酸化セリンおよびスレオニン残基を特異的に脱リン酸化するプロテインホスファターゼとして機能することを見いだしました。さらにPGAM5は、お

そらくはASK1活性に対して抑制的に働くリン酸化部位を脱リン酸化することで、ASK1の活性化に働くことが分かりました。

さらに解析を続けたところ、PGAM5はおもにミトコンドリアに存在し、興味深いことに、様々な細胞傷害性ストレスによって引き起こされるミトコンドリアの機能低下にもなって、分子内で切断を受けることが明らかとなりました。細胞傷害性ストレスにさらされた細胞のミトコンドリアでは、活性酸素種の過剰産生、ミトコンドリアDNAの損傷、マトリックスへの不良タンパク質の蓄積などさまざまな障害が起こります。このような障害は、ネクローシスやアポトーシスの誘導などにより細胞の運命に大きな影響をもたらす。糖尿病などの代謝疾患、パーキンソン病などの神経変性疾患、がん、老化などの原因となります。よって、ミトコンドリアの機能低下や傷害程度を正確に細胞が把握するシステムが必要です。現在私たちは、そのシステムにおいてPGAM5が重要な役割を担っているのではないかと考えています。

今回採択していただいた研究課題「ストレス応答におけるミトコンドリア膜電位低下感知機構の解明」を足がかりに、ミトコンドリアに着目した新たな研究を展開することで、疾患の克服を目指したストレス応答研究をさらに進めてまいりたいと思っております。末筆ながら、貴財団の益々のご発展を祈念しております。

(2010年度科学奨励金)



研究グループのメンバーとともに 前列左から2人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

核内レセプター研究の新展開

東京大学分子細胞生物学研究所
准教授

武山 健一

核内レセプター研究の皮切りは、1987年の暮れから88年初頭にかけて米・ソーク研究所のRonald M. Evans氏らと仏・ルイパスツール分子生物学研究所のPierre Chambon氏らによる遺伝子同定でした。これを契機に、リガンドとなるステロイドホルモンやビタミンA、Dならびに生理活性脂質等の作用機序の研究が大きく展開してきました。また創薬の対象となりうる核内レセプターを標的とした疾患治療や予防薬は、既に上市されたものが複数あります。一方、核内レセプターがもつ転写機能は、リガンド処理でON/OFFが明確となる利点から、一般的な転写機構を理解する上でも重宝され、核内レセプターを介した基本転写装置への情報伝達機構や、最近ではエピゲノム調節機構の解明を対象とする研究材料となりました。研究とは恒に連続点がなければ、新たな発見に繋がりませんし、その連続面が厚いことが、その研究領域の基盤に繋がるといえます。現在、核内レセプター研究はこの二人を含む複数の先駆者達の弟子から孫弟子へと受け継がれ、堅牢な基盤の上で展開されています。

私が研究を始めたのは、1991年の4月であり、まさに核内レセプター研究が繰り広げられようとしていた時代でした。当時Chambon研から帰国したばかりの加藤茂明先生に師事したことからはじまりました。日本でもまだ核内レセプター研究は芽生えただけで、それを学ぶ教科書はありませんでしたが、むしろ判然でないことに新たな学問としての潮流を感じ、それも魅力的でした。それから現在に至る21年間、一貫して核内レセプター研究を行っております。その間、多くのプレイクスルーに直面しましたが、核内レセプターには未だに新たな機能が存在すると推測されています。それは核内レセプターが、細胞内で大きな複合体を形成して存在すること

が判明したことに起因します。その複合体は複数存在し、リガンドの種類やタンパク修飾が引き金となり複合体構成因子も入れ替わります。従って、複合体構成因子を一つずつ分子解剖することで、多彩な核内レセプター機能を解読できると予想されます。実際それら因子群の中には、クロマチン構造を変えるエピゲノム制御因子が数多く存在し、時期や組織特異的な核内レセプターの転写活性を理解する上で極めて重要となっています。現在ではエピゲノム情報の網羅的解析も始まり、リガンド-核内レセプター-エピゲノム制御因子-標的遺伝子の接点明らかになりつつあります。核内レセプター発見当初はこのような展開は予想もされなかったと思いますが、時代の流れを汲みながら、着実に進展しています。

この度の研究助成金は、「精巣腫瘍増悪におけるアンドロゲン作用機序の解明」というテーマでご支援賜りましたが、男性ホルモン-アンドロゲンレセプター-エピゲノム制御因子-標的遺伝子の組み合わせを明確にし、この研究を通じて、精巣腫瘍増悪の端緒を解明したいと考えております。末筆となりますが、本助成金は独立して間もないラボ運営には大変貴重でありました。厚く感謝申し上げますとともに、貴財団の益々のご発展を祈念いたします。

(2010年度科学奨励金)



左端からEvans氏、Chambon氏、筆者
2006年3月、核内レセプターの米・キーストンシンポジウムにて

癌抑制遺伝子産物の多様な機能

東北大学加齢医学研究所
准教授

千葉奈津子

この度は、内藤記念科学振興財団、科学奨励金（研究助成）に採択して頂き、誠にありがとうございました。

私は、現在は主に基礎医学研究に専念させて頂いていますが、4年前までは大学卒業後より入局した、東北大学加齢医学研究所、癌化学療法研究分野（現・臨床腫瘍学分野）に所属し、腫瘍内科医として、東北大学病院で主に固形癌の化学療法に従事してきました。同時に研究活動としては、大学院時代は、現在の研究室にて佐竹正延教授に師事して白血病関連分子の機能解析を行いました。その後、1999年に、米国のハーバード大学ブリガムウィメンズ病院に留学し、Jeffrey D. Parvin教授に師事して以来、家族性乳癌原因遺伝子BRCA1という癌抑制遺伝子産物の機能解析を開始し、2002年に帰国後より現在まで継続してこの分子に関連した研究を行い、2007年より現在の研究室に異動しております。

BRCA1はその生殖細胞系列変異により、乳癌や卵巣癌を引き起こす癌抑制遺伝子ですが、最近、散発性乳癌のbasal-like乳癌というサブタイプとも関わりがあることで注目されています。BRCA1は、DNA修復、細胞分裂制御、転写制御、クロマチンリモデリングなど細胞内の多様な機構に関与することが知られていますが、私は特にDNA修復、細胞分裂制御におけるBRCA1の働きに興味をもって研究を行っています。

これまで、加齢医学研究所、加齢ゲノム制御プロテオーム寄附研究部門の安井明教授との共同研究により、DNA損傷に対する分子の応答をリアルタイムで解析できる実験系を用いて、BRCA1のDNA二本鎖切断修復損傷部位への集積のメカニズムを明らかにしました。また、BRCA1の紫外線損傷への応答に関する研究も

行っており、BRCA1がコケイン症候群の原因遺伝子をユビキチン化することを明らかにし、紫外線損傷後のBRCA1の発現量の調節のメカニズムについても解析を行っています。

最近私達はプロテオミクス解析にて、BRCA1と相互作用する新規分子の同定に成功しました。その機能を解析したところ、その新規分子がBRCA1とともに細胞分裂制御、特に中心体制御や細胞質分裂において重要な働きをすることを発見しました。これまで、BRCA1の癌抑制機構としては、DNA修復機構に関する機能が注目されてきましたが、BRCA1が中心体の制御を行い、BRCA1結合分子であるBARD1が細胞質分裂で機能しているという報告もあり、この新規分子がBRCA1とともにこれらの機能を果たして、癌抑制機構に関与している可能性があります。また、興味深いことに、データベースで既に乳癌細胞株で変異も同定されており、その癌抑制機能が示唆されます。

今回この研究に関して、貴財団より、助成を頂きましたので、今後はこの研究をさらに発展させて、発癌のメカニズムの解明や治療や予防のための新たな標的分子の探索、放射線や抗癌剤の感受性予測因子の探索など、今後の癌治療において最も重要な個別化医療に貢献できるような研究を展開したいと考えています。

最後になりましたが、科学奨励金を賜りました貴財団に深く感謝致しますとともに、今後のますますのご発展を祈念致します。

（2010年度科学奨励金）



研究グループのメンバーとともに 前列右から2人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

チーム基礎病理の船出

福島県立医科大学大学院医学研究科
教授

千葉 英樹

はじめに、3月11日に起った東北関東大震災でお亡くなりになられた方々のご冥福をお祈り申し上げます。また、被災された皆様、長期の避難所生活を余儀なくされている皆様に心からお見舞い申し上げますとともに、一日も早い復旧復興を祈っております。

私は昭和63年に札幌医科大学を卒業し、母校の整形外科講座に入局しました。学生時代に所属した空手道部の顧問をされていた石井清一名誉教授に惹かれたため、整形外科医として3年間勤務した経験があります。その後臨床医を続けながら、森道夫名誉教授が主宰されていた同病理学第二講座の門を叩き、研究を開始しました。当時は学位取得後すみやかに、整形外科に戻ろうと考えていました。ところが、エストロゲン受容体やビタミンD受容体など骨とも深い関連のあるリガンド依存性転写因子（核内受容体スーパーファミリー）に非常に興味を持ち、研究を継続させていただきました。

留学先として選んだのが、ピエール・シャンボン先生率いる仏国遺伝分子生物細胞学研究所でした。研究所はアルザス地方のストラスブルにあり、平成6年から約3年間をこの街で過ごしました。シャンボン研では、コンディショナルノックアウトマウスのスタンダードとなったシステムの開発に参画する機会にも恵まれました。この間、研究の厳しさと楽しさを存分に味わって、「自分もやっていけるかな」という漠然とした気持ちが生まれた次第です。平成9年には古巣病理学第二講座の助手として帰国し、その後は「核内受容体」に加えて「細胞の接着・極性」を主要な研究テーマとしています。

平成21年10月には、札幌医科大学から福島県立医科大学に赴任し、基礎病理学講座を預かることになりました。研究に加えて、沢山の講義・実習、病理診断、教室運営、大学業務に日々汗を流しているところです。内藤記念科学奨励金を助成して頂いたことは、研究の立ち上げや推進にあたって本

当に助かり、心から感謝申し上げます。

本研究室の研究テーマは、①幹細胞の上皮分化誘導機構、②血液脳関門の制御機構とその異常、③難治がんに対する分子標的療法の開発、④C型肝炎に対する新規治療法の開発、⑤末梢神経バリアの制御機構、⑥細胞外マトリックス分子 laminin の機能解析、⑦がんの転移メカニズムの解明です。研究室では、杉野隆准教授と富岡直樹助教をグループリーダーとして、大学院生がそれぞれの研究テーマを担っています。また、3名のテクニシャンおよび秘書が、これら研究や様々な教育・病理診断・大学業務を強力にサポートしてくれています。このように、研究体制そのものが整い、面白い研究結果も出始めているところです。さらに今年度、大学院生5名およびMD-PhDプログラム学部生7名の新メンバーを研究室に迎えることができ、嬉しい悲鳴を上げています。

私が研究室を運営に当たって腐心していることは、各人が能力を十分に発揮できる環境をつくること、それぞれの個性・特徴を伸ばすことです。そして私自身が、一人の弱い人間という自覚、揺るぎない強い自分という覚悟、目指すべき将来像、挑戦し続ける気持ちを持って、研究室を主宰したいと考えているところです。若いメンバーたちが将来、研究者としてあるいは基礎の素養を持つ臨床医として巣立ってくれば、望外の喜びです。

(2010年度科学奨励金)



前列左から3目が筆者

科学はQuestionありき

国立長寿医療研究センター研究所老化機構研究部
室長 直江 吉則

この度、「T細胞分化過程における選択的スプライシング制御機序の解明」という研究課題で科学奨学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。2009年に国立長寿医療研究センター研究所に着任し、何もないところからの研究室の立ち上げに際し、多くの試薬ならびに機器をそろえることが出来、助成して頂いたことを大変有難く思っております。

さて、私は大学院修士課程を修了し製薬企業に就職し薬の開発研究を11年間行ってまいりました。就職した時は会社を定年前に辞めるとは全く考えられませんでした。なぜか突然辞めて、アカデミアの世界に飛び込んでしまいました。2つの世界を経験して感じた大きな違いは、企業では「化合物（薬の種）ありき」の世界だったのに対し、アカデミアでは「Questionありき」でした。アカデミアの世界で「Questionありき」の大切さを教えて下さったのは私の二人のメンターです。一人は米国留学時の恩師で、彼からは「人がしていない研究をしてみようよ。

人との競争は大変だし、君が不思議だ」というテーマの研究をしてみようよ。きっと楽しいと思うよ」と言って下さいました。もう一人は日本で研究員をしていた時の恩師です。彼からはストレートに「科学はQuestionありきで、そのQuestionにどのようにAddressするかが研究でもっとも重要なこと」と教えて下さいました。

研究にもファッション等と同じように流行があります。流行りの研究は多くの研究者が注目、殺到し、競争が激化している領域で、その先頭を走り続けるのは困難ですし、ファッションと同様に流行り廃りもあります。私の二

人のメンターはそのような流行に左右されず自分のスタンスを保って研究を続けています。それは彼らが「Questionありき」で研究を行っているからです。私も独立して自分の研究室を持った際にどのような研究をするか考えました。今まで行っていた研究を続けていても二人のメンターには当然敵いません。そこで、自分オリジナルの「Question」を探してみました。

大学生の時にゼミの輪読会があり、転写・翻訳の部分を担当しました。その際に先輩に「どうしてスプライシングが起きるのですか？」と聞いたことを思い出しました。スプライシングとは転写されたRNAからイントロンが取り除かれエクソンが再結合する課程です。確かその時先輩は「そんなことを知っていたらこんなところで大学院生をしていない」と答えたと思います。約20年前の「どうして？」を突然思い出しました。今まで行っていたT細胞分化過程における転写制御研究の経験を生かして、自分オリジナルの「Question」の答え探しを開始しました。どこまでその「Question」を明らかに出来るかは分かりませんが、流行に左右されず自分のスタンスを保って研究を続けて行きたいと思います。

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致します。

(2010年度科学奨励金)



右から2人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

神経幹細胞とエピジェネティクス

奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
教授 中島 欽一

私は神経幹細胞の研究をしています。神経幹細胞は自己複製能と脳・神経系を構成する主要な3つの細胞腫、すなわちニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへの多分化能を合わせもつ細胞です。この神経幹細胞は長らく大人の脳では既に枯渇し存在しないと考えられていました。しかしその後、成人脳においてもその存在が示されたこともあり、神経幹細胞の分化制御機構の解明は、損傷神経機能修復などを目指す再生医療の分野でも大変注目されています。私は、サイトカインという細胞外因子がどのようにして神経幹細胞の分化に影響を与えるのかを解析することから、この分野の研究を始めました。その過程で白血病阻止因子(LIF)というサイトカインが転写因子STAT3を活性化することで神経幹細胞からアストロサイトへの分化を誘導することを見つけました。しかしこのLIFによるアストロサイトへの分化誘導作用は、マウス胎生後期の神経幹細胞にだけ見られ、それよりも早い段階の発生中期神経幹細胞ではそれを観察できませんでした。その理由として始めは、胎生中期神経幹細胞では何らかの理由でSTAT3の活性化が起らないためではないかと考えたのですが、調べてみたところそれはちゃんと起こっていました。そのため、しばらくこの謎を説明することが出来ずにいたのですが、あるときふと、今でもかわいがって頂いている当時留学帰り直後の別の研究室の先生が、「DNAメチル化という面白い現象があるぞ」と私が大学院生の時に言われていたのを思い出しました。その時はあまり訳も分からず何気なく聞いていたのですが、それから5、6年を経て実際胎生中期神経幹細胞のアストロサイト特異的遺伝子のメ

チル化を調べてみたところ、何と高度にメチル化されていることが分かりました。STAT3はメチル化された遺伝子には結合できず、そのため胎生中期神経幹細胞はアストロサイトへと分化出来ないという訳です。人の言葉に耳を傾けることの重要性を感じた瞬間でもありました。

エピジェネティクス機構とは、「遺伝子の配列は変化させずその遺伝子の発現を調節する仕組みのこと」を指しますが、私たちが取り扱ったDNAメチル化はまさにこの機構に含まれます。この成果を論文として発表した2001年の文献について、エピジェネティックをキーワードに検索すると400件くらいしか見られず、また、神経科学の分野ではまだほとんど研究されていませんでした。しかし2010年に発表された文献を同様に検索すると3000件以上もヒットする、現在では極めて注目される研究分野になっています。私は前述の発見が発端になり、エピジェネティクスの研究を始めましたが、やればやるほど奥が深く興味深いものであることが分かり、今もそれに関連する研究を続けています。これからも、いろいろな人の言葉に耳を傾けつつもオリジナリティーのある研究を展開できればと考えています。

最後になりましたが、助成頂きました内藤記念科学振興財団と寄付者の方々に、活力ある若い人材育成へのご理解ご尽力をお願いするとともに、貴財団のさらなるご発展を祈念致します。

(2010年度科学奨励金)



最後列左端が筆者

無駄はムダか？

東京医科大学医学総合研究所
教授

中島 利博

早いものでリウマチ滑膜細胞の研究に従事し20年が経過いたしました。私自身が名付けた分子“シノビオリン” Synoviolin”が私たちの追い求めてきた“リウマチ滑膜細胞って？”という疑問の一端に答えてくれたと考えています。ここにその意義を概説します。

1. シノビオリンの発見とその意義

関節リウマチ (rheumatoid arthritis 以下、RA) は種々の関節に痛みや変形を伴う疾患で Quality of life を侵す代表的な疾患です。現在、人種を問わず人口の約1%がこの疾患に罹患しているともされ、その経済的損失は、先進国の平均でGDPの約1.25%にも達すると算出されています。

2. “リウマチ滑膜細胞”とは？

RAの病態の主座はまさに“滑らかな膜”である通常は一層の紙のように薄い関節の内張りをしている関節滑膜です。これまでの研究から、RAとは関節での炎症によりマクロファージが活性化され、そこで産生されたサイトカインが滑膜細胞の増殖の引き金となり病態を引き起こすと考えられてきました。

自己免疫現象に関与するリンパ球もマクロファージもNK細胞もNKT細胞もみなが知っている細胞。NatureやCellを賑わせ、数多くのノーベル賞にも関った華やかな世界です。しかし、滑膜細胞に関しては、“かつまく”といったって、いまだどのような漢字を当てたらいかがすら認知されていない分野でした。

私は抗リウマチ滑膜細胞抗体を作製し、滑膜細胞の異常増殖に関わる新規遺伝子の単離に成功しました。この遺伝子を滑膜細胞にちなんでシノビオリンと名づけました。

3. シノビオリンからみたリウマチ滑膜細胞の本態

シノビオリンの遺伝子改変動物の解析により同遺伝子がリウマチの発症に深く関することがわかりました。また、RAの現在の特効薬である抗TNF α の中和抗体の効き目を分けるバイオマーカーとしてシノビオリンが見出されたという報告がフランスからなされました。一方、最近、スイスとの共同研究により、シノビオリンが膜結合型ではなく、分泌型の基質を選択的にユビキチン化する。すなわちサイトカインと受容体ならばサイトカインを標的とするというモデルを提唱しました。さらに、炎症性疾患の最終像である線維化に同分子が関与することを発見しました。

4. 無駄はムダか？

ここで、ユビキチン化システムに立ち返ってみます。

- ①30 - 80%のERにソートされるタンパク質は不良品である。
- ②それを代謝・分解するポリユビキチン化システムには1ユビキチンの付加当たり1ATP分子を必要とする。
- ③プロテアゾームでの分解には更なるATPが必要である。
- ④これらのシステムは真核細胞に進化上きわめて高度に保存されている。

なぜ、これほどまでにLuxuryな系が淘汰されることなく残ったのでしょうか？

私自身は真核細胞の遺伝子発現システムの基盤的研究に携わって参りました。非常に巧緻に制御されエラーの少ないシステムとしての遺伝子発現系とその最終産物たる蛋白質の不良化の大きなギャップ。その疑問にリウマチ滑膜細胞とシノビオリンがヒントを与えてくれました。すなわち、贅沢な浪費型の分解系を細胞に取り込むことにより、恰も徳川幕府が参勤交代を義務付け、全国の大名、特に薩摩藩のような外様大名の力を削いだのと同じことが体内で生じ、生体にとってのクーデターであるRA、ガンなどを防御しているのではないかと考えたのです。

助成金の贈呈を受けて

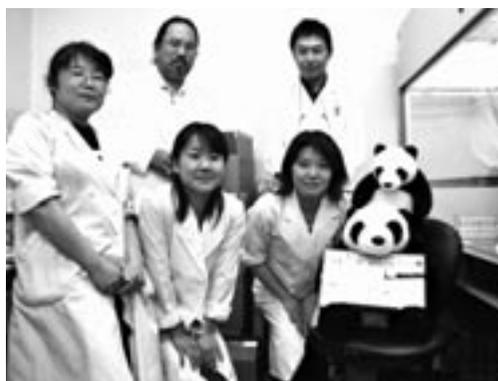
5. 流れの先には？ 結語にかえて

リウマチとはギリシャ語の「rheuma：流れと言う意味」という言葉から発生しています。シノビオリンは「シノヴァイオリン」とも発音することができます。解きほぐしようのない絡んだ糸のように、手のつけ難い病態であるというイメージの関節リウマチですが、「シノヴァイオリン」の発見により、難病である関節リウマチを解放してくれるものと信じています。また、シノビオリンとの出会いが、紡ぎだす五線譜の音符のように貴財団をはじめ、才能に溢れた素晴らしい方々との巡り合いを演出してくれました。この場を借りて御礼申し上げます。

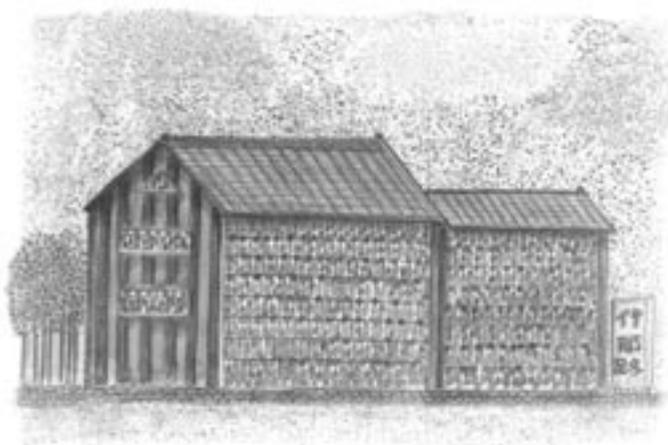
(2010年度科学奨励金)



全体で左から2人目が筆者



後列左が筆者



助成金の贈呈を受けて

背骨が曲がる病気—先天性側弯症—の原因遺伝子同定に向けて

昭和伊南総合病院整形外科 主任医長
信州大学特任 研究員 中村 幸男

私と遺伝学 (genetics) との本格的な出会いは、2004年米国オハイオ州クリーブランドにあるケースウェスタンリザーブ大学で当時 associate professorであったMatt Warman先生に博士研究員として採用していただいた時に遡ります。Warman研究室では、主に先天性骨関節疾患の原因遺伝子の同定とその機能解明を行っており、その道に足を踏み入れる事になりました。当時私が行っておりました研究は、Dr.Warmanが世界に先駆けて同定した、進行性偽性リウマチ様異形成の原因遺伝子であるWISP3のin vivo機能解明でした。WISP3のin vivo機能はほとんど不明でしたが、脊椎動物であるゼブラフィッシュを用いた結果、WISP3が骨軟骨発育・形成に必須なBMPおよびWntシグナルを制御する事を発見しました。

2008年、Dr.Warmanが米国マサチューセッツ州ボストンにあるハーバード大学遺伝学講座および整形外科学講座の教授に就任されるのに伴い研究室も移動することになり、私も彼について講師 (インストラクター) としてハーバード大学に赴任いたしました。赴任後、私に課されたのが “自分の研究テーマを見つけ、自分で研究費を稼ぎ、新規な知見を得て着実なデータを積み上げるサイエンスを行う事” でした。私は整形外科医ですので、骨関節疾患から発信する基礎研究を行いたいと長年思っておりました。そこで注目したのが原因不明の先天性側弯症という疾患でした。ボストン小児病院整形外科部門のJohn Emans教授は、先天性側弯症に対して彎曲した脊椎を矯正し肺機能を矯正するVEPTRという手術を毎週3 - 4例行っておりました。先天性側弯症は出生1000人に対し0.5 - 1人という非常に高い罹患

率を示す疾患です。早速Dr.Emansとコンタクトを取り、対象となる白人22家系に対しインフォームド Consentと臨床情報の収集、遺伝子検査のための血液採取、ゲノムDNAを用いた網羅的遺伝子解析を行いました。現在、得られた結果の再現性を日本人対象患者家系で検討中です。将来的には、ダウン症候群のように先天性側弯症の出生前診断が可能になり、治療に繋がる期待を込めて研究に邁進しております。

Dr.Warmanはハーワードヒューズ医学研究所のinvestigatorでもあり、サイエンスには全く妥協を許さない厳しい先生です。サイエンスに対する純粋で真摯な姿勢、考え方を一から徹底的にご指導いただいたDr.Warmanにこの場を借りて御礼を申し上げたいと思います。DNAアレイを施行するには多額の費用が必要になりますので、この度、内藤記念科学振興財団から助成金をいただきました事に大変感謝しております。また、先天性側弯症のみならず先天性骨関節疾患の原因遺伝子同定とその機能解明にご興味のある研究者の方々、ぜひご一報下されば誠に幸いです。

(2010年度科学奨励金)

Warman Lab



Matt Warman Yukio Nakamura Linda Fucci Patrick Smits

ハーバード大学附属ボストン小児病院整形外科Warman研究室にて
左から2人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

米国での研究中のエピソード

理化学研究所横浜研究所
研究員

西田 元彦

私は2001年より2009年まで米国のRockefeller大学で、イオンチャンネルの研究に従事した経験があります。イオンチャンネルの機能解析にはvoltage clamp法を用いるのが一般的です。イオンチャンネルが入っている細胞膜に電圧をかけると、イオンがチャンネルを通じて流れます。このイオンの流れが電気信号としてモニター上に捉えられるわけです。近年は1分子観察のために様々な手法が発展しておりますが、比較的簡単でありながら1分子の機能を詳細に解析できるという点で、最も成功した手法であると思います。実際に自分でチャンネルの解析を行ってみると、全く同種類のチャンネルであってもそれぞれ個性があって、1日中モニターの前に座っていても見飽きません。

その折りに一つ思い出に残ったエピソードがあります。2002年の秋頃、その当時私はイオンチャンネルの一種である内向き整流性カリウムチャンネルのX線結晶構造解析を行っておりました。その際、私の所属する研究室(Roderick MacKinnon教授)に、Brandeis大学よりChris Miller教授が半年ほど滞在した事があります。彼は私が内向き整流性カリウムチャンネルの研究を行っているという事を聞くと、このチャンネルはこれまでにvoltage clamp法によってこういった解析が行われており、これ等に基づくと通常のイオンチャンネルに比し長さが2倍であるはずだと、ごく手短かに説明してくれました。その後、チャンネルの構造が明らかになった時点で調べてみると確かにその通りでした。

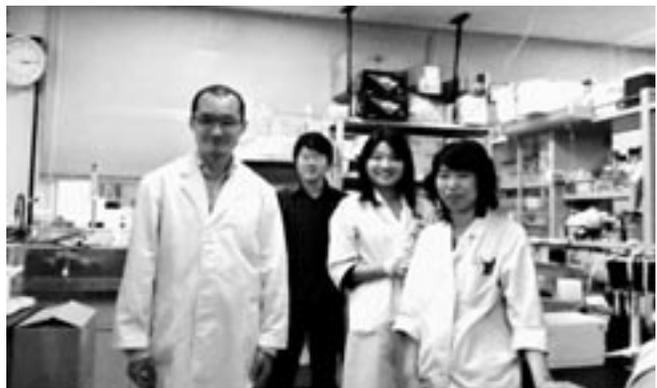
これから私の得た感想が2つあります。1つ目ですが、構造解析が導入される以前に行われていた電気生理学分野での作業は大雑把にいうと、

voltage clamp法により得られたデータをもとに、大学教養レベルまでの数学を用いて、チャンネルがどのような構造でどのように機能するのかを説明するモデルを構築していたわけです。これにはパズルを解くような面白みがありますが、同時に暗闇のなか手さぐりで象の形状を推測するような危険が伴います。しかしながらこうした作業を通じて形成されたモデルが、少なくとも蛋白質構造と矛盾しないという事実を実際に目の当たりにすると、やはり人間の洞察力とはたいしたものだと感動しました。

2つ目ですが、Chris Miller教授はその当時おそらく50代後半、もしかしたら既に60代に入っていたかもしれません。この人は電気生理学の分野で業績を上げてきた学者で、Roderick MacKinnon教授がかつて指導を受けた先生です。近年はchlorideチャンネルの研究に焦点を置いているようですが、先ほど紹介しました、ちょっとした会話からもチャンネル全般に非常に経験と造詣が深いとの印象を受けました。更に、新しい手法を取り入れる事に貪欲で、X線結晶構造解析法を学ぶために自らRockefeller大学にvisitorとして滞在しているという事でした。こういった時間の使い方に融通のきく点は米国の大学の制度の優れたところでした。

以上、なんともとりとめのない話となりましたが、これまでの経験を踏まえて今後も研究を進めていきたいと思っております。

(2010年度科学奨励金)



左端が筆者

助成金の贈呈を受けて

カメムシに魅せられて

秋田県立大学生物資源科学部生物生産科学科
助教 野下 浩二

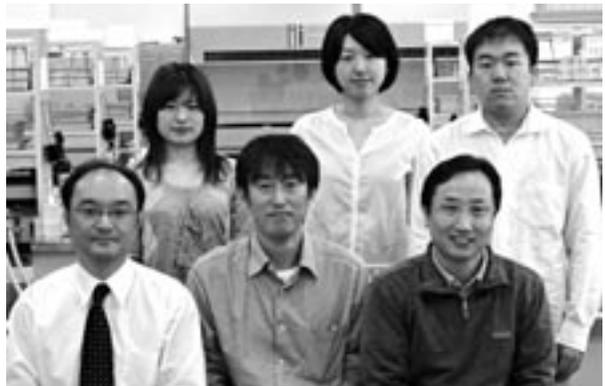
現在所属する秋田県立大学に赴任する前、アリゾナ大学で2年少々ポスドクをしていました。当時のボス Dr. Judith Becerra からは3つの仕事を任されました。一つ目は、Judith のプロジェクトに関わる植物二次代謝産物の分析で、化学分析は私の専門とするところでした。二つ目は、ラボの立ち上げをすることでした。ほとんど何もないラボからのスタートは、日本にはもう帰らないかもしれないとの決意でアメリカに渡った私にはぴったりだったのかもしれませんが。英語に四苦八苦しながらも、いい人たちに出会い、刺激的な毎日でした。三つ目の仕事は、新しいプロジェクトを独自に立ち上げることで、カメムシ研究を始めるきっかけになりました。アリゾナでの生活も半年くらい経った頃、Judith がアリゾナに Giant Mesquite Bug という面白いカメムシがいると教えてくれました。ムシというよりブリキのおもちゃのような巨大なカメムシでした。このカメムシは、若い時は真っ赤な警戒色をしていますが、成虫になると真っ黒の隠蔽色に変わります。警戒色を持つ昆虫の多くは防御物質を持つことが知られ、このカメムシの成長段階での視覚的な防御戦略の変化と化学物質による防御戦略がどう関わるのかという生態学的な興味から、まずはカメムシ臭気成分の分析から始めました。研究を進めるうちに、カメムシ臭気成分のひとつに、学生時代に携わったダニのフェロモン成分と構造の似たものを見つけ、このダニ成分がアレルギーの原因のひとつと言われていたことから、カメムシ成分も何か体に悪そうな物質であると考えました。予想は的中しました。ある日、研究室で飼っていたコオロギの飼育容器に、カメムシ成分を付けたる紙片を入れたところ、見る見るコオロギが麻痺していくことを発見しました。当時、た

またまコオロギをたくさん飼育していたから試したことなのですが、これまでの少ないながらの経験とささやかなセレンディピティーに恵まれたのかもしれませんが。これを端緒に、カメムシ臭気成分が昆虫体内でどのような悪影響を及ぼすのか調べることになりました。

さて、秋田県立大学に赴任して2年が経ちました。この間、新しい研究プロジェクトの立ち上げに取り組んできました。そのひとつが、アリゾナ時代のカメムシ研究をさらに発展的に進めることでした。カメムシ研究が面白くなってきていたところで、どうしてもこれを続けたいという時に、幸いなことに内藤記念科学奨励金をいただくことができ、大変感謝しております。研究代表として研究費を持つことは今回が初めてなので、責任を感じるとともに、少し自信にもなりました。これで成果が出てくれば、もっと自分に自信が持てるだろうし、今、密かに少しその手ごたえをつかんでいます。ここが私にとって頑張りどころなのだろう。

最後に、私の研究は、多くの人に支えられています。研究室の先生方や学生さんもそうですが、学科事務の目黒さん、松渕さん、実験補助の石井さん、そして事務局のスタッフたちがいなければ、今の私は成り立ちません。周りに感謝するとともに、今はまだまだかもしれないけれど、皆を引っ張っていけるよう今できることをひとつずつやっていきたいと思っています。

(2010年度科学奨励金)



前列左端が筆者

助成金の贈呈を受けて

骨代謝研究とがん研究の接点

大阪大学大学院歯学研究科
講師

波多 賢二

この度は2010年度内藤記念科学奨励金を授与していただきありがとうございました。私は「骨転移を制御する癌と骨微小環境の分子基盤の解明」という研究テーマで助成金を頂くことになりました。本研究テーマは、今後患者数の増加が予測されている乳癌、前立腺癌の骨選択的転移メカニズムを分子レベルで解明することを目的としています。骨転移は直接生命を脅かすことは少ないが、激しい痛みと運動制限を伴うため、患者のQOLは著しく低下させます。本稿では、無関係に見える骨代謝研究とがん研究の接点について紹介させていただきたいと思

います。骨組織は、無機質なイメージが強いため生物学的な研究とはかけ離れている印象を受けるかと思

います。実際、「骨」という言葉を用いた日本語は「骨折り損」や「肉を切らせて骨を断つ」など、骨を扱い難い組織として捉えています。しかし、近年の研究から、実はダイナミックに代謝される組織あり、カルシウムやリンを調節するホルモン産生・分泌臓器としても機能することが明らかになりつつあります。この骨組織が作り出す環境、すなわち骨微小環境は、実はがん細胞にとって非常に住みやすく定着しやすい環境になっています。

まず、特筆すべき点として、骨組織は生理的条件下において生体の中でもっとも多様、かつ



豊富に増殖因子を含む組織であり、特に破骨細胞が骨を吸収することにより骨に放出されるIGFやTGF- β の量は他の組織と比べて抜きん出て多いことがあげられます。さらに、骨微小環境には骨を造る骨芽細胞や骨を壊す破骨細胞に加えて、血液細胞、骨髄ストローマ細胞、脂肪細胞など多種多様な細胞が存在しており、細胞接着因子を介した直接的相互作用、または分泌タンパクを介した間接的相互作用の存在が推察されます。骨微小環境下に存在する転移がん細胞は、このような骨特異的な環境との生物学的クロストークにより、骨転移能を獲得していると予測されています。本研究では、転移がん細胞と骨微小環境が、生体内において分子が時間的・空間的にどのような機能動態を取っているかを分子レベルで解明していきます。転移好発臓器の一つである骨とはどのような環境であり、その環境を転移癌細胞がどのように利用し、変化、適応するのか、一方変化した転移癌細胞は骨環境をどのようにコントロールするのかを明らかにする予定です。本研究は新たな治療法の開発においても臨床に近い有用な基礎的知見となると考えています。

最後になりましたが、御寄附者の方々と内藤記念科学振興財団の科学振興への御尽力に深く感謝するとともに、貴財団の益々のご発展をお祈り申し上げます。また、本研究に多大なご援助を賜り、心よりお礼申し上げます。

(2010年度科学奨励金)



環状ペプチドの簡便合成法の開発

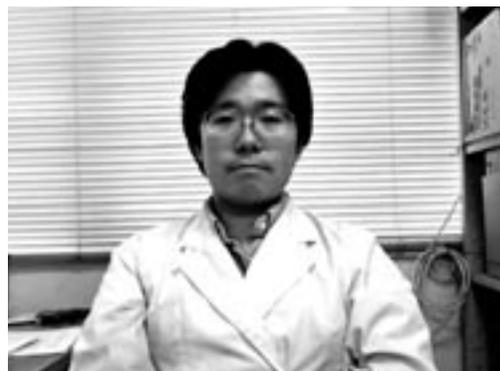
千葉大学大学院薬学研究院

助教

濱嶋 祥就

海洋生物が含有する成分はさまざまな興味ある生物活性を示し、医薬のシーズとして期待されるものが多数存在します。しかし、それらの興味ある成分は原料である海洋生物にはごくわずかしが含まれていないのが通例で、正確な構造、生物活性の詳細は化学合成による供給が不可欠になります。筆者は、学部時代から巨大な海産ポリエーテル化合物の合成研究を行い、強力かつ特異な作用の生物活性天然有機化合物の化学合成による供給の重要性を学んできました。しかし、1 kg以上の原料から出発して合成品はわずか0.1mg程度で、物質供給という意味では不満足な結果でした。そこで、本当の意味で物質供給を可能とする方法論を開拓したいと思うようになりました。

現在私は、千葉大学大学院薬学研究院で、海産環状デブシペプチド天然物の合成研究を行っています。海洋生物が産生する環状ペプチド・環状デブシペプチドは特異な構造、生物活性を有し、合成上重要なターゲットであり、有用な生理活性を有する医薬のシーズとして期待される化合物群です。医薬のシーズとして活用するには化学合成による供給が不可欠ですが、従来型の液相による合成法ではその合成に長期間、多大な労力を必要としていて、これらを活用す



るには障害となっている。そこでその解決法として固相合成を活用することを考えました。固相合成法ではアミノ酸残基、ペプチドが固相に担持されているために反応後の目的物質の単離・精製はろ過によって行われる。従来の液相合成法では目的物質の精製がもっとも時間を要するところから、これに比べ迅速な合成が可能となります。固相担体とペプチド鎖とを繋ぐリンカー部分に求められる性能は、ペプチド鎖伸長時はその反応条件に耐える強固な結合であり、最終的に固相から取り出すときには選択的に目的物質だけを壊さずに切り出せることです。合成した鎖状ペプチドを切り出す際に、リンカーに結合しているC-末端を活性エステルへと変換することが出来れば、N-末端の脱保護と同時に閉環反応が進行し、この反応は固相からの切り出しも兼ねているために、ろ過すると目的の環状ペプチドだけを得ることができると予想できます。加えて、固相上での閉環反応は分子間のオリゴマー化の恐れがなく、高純度の環状ペプチドの有効な合成法になりうると考えました。一般的な固相法による環状ペプチド、環状デブシペプチド合成法の確立を目指し研究をしています。現在はまだ、リンカー部分の設計をしている段階ですが、最終的には異常アミノ酸を多く含む天然由来環状デブシペプチドの効率的な合成法の開発を目的としています。

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。

(2010年度科学奨励金)



助成金の贈呈を受けて

触媒反応と生合成類似の分子合成

静岡県立大学薬学部
准教授

濱島 義隆

私は、学生時代から分子触媒の開発研究に従事してきました。分子触媒とは、化学反応を促進する“しかけ”を持った分子のことです。これまでの研究の一貫する研究方針を端的に答えるならば、「生物のしかけを参考にして効率的な反応を開発する」ことが挙げられます。これまでは、酸/塩基触媒反応を加速する為のしかけに興味を持ってきましたが、どのようにして生物が複雑な分子骨格を効率よく構築し、分子の多様性を築き上げているのかという点にも関心を高めており、それが今回の研究テーマに繋がっていると思います。

ここでいう分子の多様性とは、繰り返し反応を利用する核酸やタンパク質合成のことではありません。天然低分子有機化合物の生合成では、化合物の多様性を確保する為の一つの出発原料から数種類の分子を効率よく合成するシステムが構築されています。そこでポイントが、出発原料の特定部位を位置選択的かつ化学反応選択的に修飾し分子を高活性な反応種に変換することです。活性化の方法はいくつかありますが、私は炭素-水素結合を酸化的に切断する酵素反応に強く惹かれています。このような研究には当然素晴らしい先行例があるわけですが、それでも挑戦してみたいと思うのは、学生時代に「古細菌はメタンをメタノールに変換するという“すごい”反応をできる」という事実を知った時の強い衝撃が今でも残っているからだと思います。

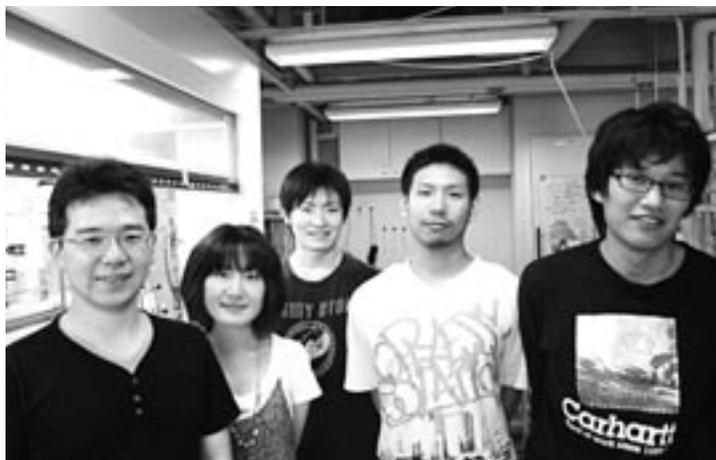
昨年の5月に静岡県立大学薬学部へ異動し、触媒反応の研究に加えて天然物化学に関連する研究を新たに開始する

ことになりました。天然有機化合物を如何に効率よく合成するかという課題に取り組んでいますが、長年私の頭の中を離れる事がなかった酸化反応を切り口にしようと考えています。酸化というとアルコールの酸化やオレフィンのエポキシ化がすぐに思いつきますが、本研究では触媒による炭素-水素結合の酸化的切断や芳香環の酸化反応を鍵とすることで生合成類似の効率的な天然物合成を実現することを目標にしています。生体内酸化酵素の選択性を損なうことなく高い活性と選択性を示す触媒を創製することは至難の業と覚悟はしていますが、この基礎技術が実現できれば単純な分子から複雑分子を短時間で生産する分子工場とでもいべき分子変換法が実現できると想像しています。

我々の研究は、先に述べた古細菌が行う高度な酸化反応には到底及ばないよちよち歩きのレベルですが、生合成との類比思考の階段を一步步昇り自然の合成能力に追いつき追い越したいと思っています。この一年、酸化反応に不案内のせいもあって悪戦苦闘の日々が続いています。そんな状況でも地道に研究を続けてくれる学生さんには感謝の念が絶えません。

最後に、不確かな研究提案にも拘らず、深いご理解と温かいご支援を頂いた内藤記念科学振興財団に厚く御礼申し上げます。

(2010年度科学奨励金)



左端が筆者

研究者の生き方と魅力度

群馬大学大学院医学系研究科
教授

平井 宏和

大阪生まれの私にとって、近いけれど行ったことがない神戸にあこがれて神戸大学に進みました。研修医、大学院の間もずっと神戸に住んでいました。神戸は、海あり、山あり、街あり、と本当に魅力的で、ずっと神戸に住みたいと思っていましたし、一生、神戸または近隣の街に住むことになると思っていました。ただ一度は留学したかったので学位取得後はドイツのマックスプランク脳研究所に留学しましたが、2年後には当然、神戸に帰るものと思っていました。しかし次第に研究がおもしろくなってきて、神戸に帰るよりレベルの高い研究をすることの方がずっと重要になって来ました。帰国に際して神戸大に助手で戻ることもできたのですが、埼玉県和光市の理化学研究所で研究員となることを選びました。ここで神戸に対する執着がふっきました。理研は埼玉県にあります。前の道を渡ると東京都板橋区で、池袋まで電車で12分しかかからず、いろいろなところに簡単に行けて大変刺激的でした。

理研には5年間いましたがアメリカでも研究してみたいと思い、再び海外留学しました。その後、金沢大学を経て現在、群馬県前橋市に住んでいます。神戸に比べると前橋のブランド力は相当落ちますが、大変住みやすく感じています。前橋は物価が安い、どこにでも車で行けて渋滞がない、伊香保、軽井沢など観光地にすぐ行ける、など魅力にあふれています。東京にも簡単に行けますので、東京で開催される会議や研究会には日帰りで参加しています。その土地その土地でいろんな良

さがあると思いますが、それは街のブランド力に比例しているわけではないことに住んでみて気付きました。ブランド総合研究所の地域ブランド調査2006で神戸市は日本のすべての市町村の中で2位、金沢市は7位とトップレベルにあるのに比べ、前橋市は390位で県庁所在地の中では断トツの最下位です。しかし、私にとっては3つの街の中で前橋が一番住みやすいと感じています。大学生、大学院生の時には考えられなかったことです。研究者は不安定な職業で、どこに住むのかもわかりません。しかし、研究者であったからこそ、いろんな土地に住むことができ、一度しかない人生を楽しむことができているのだと思っています。

最近、研究を志す若い人が減ってきています。博士課程定員数の大幅な増加によるポストクの急激な増加や少子化による大学教員数の削減などが原因と思われる。また医学部の学生は新臨床研修制度実施により、卒業後、大学に残らなくなり、大学にいて基礎研究に接するという土台自体が大きく崩れました。研究を第一に考え、よりよい研究環境を求めているような土地を渡り歩くという生き方にはブランド力がなくなったのかもしれない。しかし、ブランド力では測れない素晴らしい魅力があり、それはそのような生き方をしてはじめて実感できると思います。

最後になりましたが、私の前橋での研究を大きくサポートしていただいた内藤記念科学振興財団の皆さまには心より感謝申し上げます。

(2010年度科学奨励金)



2011年研究室の新歓旅行（群馬県榛名湖畔）にて 全体で右から6人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

“白血病細胞の体内での動き”

島根大学医学部医学科小児科学
准教授

福田 誠司

この度は内藤記念科学振興財団より研究助成をいただきまして、誠にありがとうございます。私の医学研究は、今をさかのぼること1989年、岐阜大学医学部小児科学で、小児の遺伝性疾患の原因遺伝子の単離と病因解析を大学院生として行ったことに始まります。数年はその関連の仕事を行いましたが、道のりは平坦ではなく、途中であきらめかけた時代もありました。しかし、自分でも不思議なのですが、その後、血液幹細胞と小児白血病の分子標的治療の研究に興味を抱き、1998年から2007年まで思い切って研究の足場を米国に移して以来、3度の食事を忘れるくらいにそれらに集中しています。学生時代は研究のことなど考えたことさえも無かった私が、今は研究に没頭しているということがとても不思議です。これは、現在セントルイス大学 戸松俊治教授、インディアナ大学のHE Broxmeyer教授とLM Pelus教授など、私を導いて下さったよき指導者との出会いと、研究を理解し応援してくれる同じ小児科医である妻、ゆう子のおかげです。このことは若い医師や学生にも伝えたい私の経験で、研究に思いが無さそうな若手医師や学生でも、興味を引っ張り出してあげることができるかもしれないというのが、指導者の立場となった私の感想です。そして、自分のライフワークとできる研究を手にすることができたことに、大変感謝しており幸せに思っています。私の研究の一端について簡単に述べさせていただきます。

一般に小児の白血病細胞は、脳や脊髄などの中枢神経へ浸潤再発すると治療困難です。私は、10年以上前に白血病細胞が脊髄に浸潤し、亡くなられた急性白血病の女の子を担当しました。中枢神経浸潤に対する抗腫瘍剤の脊髄腔注射や放射線照射は、白血病細胞の侵入を阻止する手



段ではなく、細胞殺傷療法ですから2次がんや造血抑制など重篤な副作用を伴います。それ以来、なぜ、わざわざ脳や脊髄へ浸潤するのだろうか？中枢神経浸潤に対するより良い対策はないだろうか？と考えるようになりました。以後、米国の9年以上の研究の一部は、白血病細胞や血液幹細胞の動きに関する研究でした。造血細胞の「動き」に関する私の数年来の研究の結果、私は白血病細胞の中枢神経への到達は偶然の成り行きではなく、能動的プロセスであるはずだと考えています。世界で開発競争にしのぎが削られている白血病に対する分子標的療法は、白血病細胞の異常増殖に照準を当てた方法で、白血病細胞の「動き」に照準を当てた戦略はありません。

今回、助成をいただいた研究では、白血病細胞の中枢神経への侵入を阻止するために、白血病の大元である幹細胞が中枢神経へ至る過程の分子機構を正常血液幹細胞と比較しながら明らかにしたいと考えています。序奏段階の研究ですが、小児難治性白血病治療へ貢献できると思っています。そして、これまで不可能であった「小児白血病の中枢神経浸潤」を阻害する方法の開発を是非実現したいと思います。私のライフワークであるこの研究により、病気の子供たちのために貢献することが「小児科医」、「研究者」、「親」としての私の夢です。

(2010年度科学奨励金)

抗ウイルス応答とインターフェロン

京都大学ウイルス研究所
教授

藤田 尚志

私が表題の研究を始めたのは大学の4年になった1976年でした。卒業研究で選んだのは当時、国立予防衛生研究所におられた河野晴也先生の研究室でした。その後、大学院も含めて6年間お世話になりました。マウスのインターフェロンの力価はマウスの細胞を用いてウイルスの増殖の抑制を指標に定量し、インターフェロンのmRNAを定量するには細胞からポリA RNAを抽出してそれをアフリカツメガエルの卵母細胞内に注射して翻訳されたインターフェロンの力価を測定するという複雑な方法でした。それは分子生物学がまだ一般的ではなく、インターフェロンのcDNAや遺伝子はまだクローニングされる前だったからです。その後、当時癌研におられた谷口紹維先生との運命的な出会いによってポスドクとして分子生物学を習得するという幸運に恵まれました。谷口先生がクローニングされたインターロイキン2のcDNAの全塩基配列をMaxam-Gilbert法によって決定した感動は忘れられません。谷口先生が大阪大学へ教授として移られた時に助手として研究室の立ち上げに加わりました。1990年までお世話になり、インターフェロン β 遺伝子のプロモーター解析、プロモーターに存在する6塩基のシスエレメントの発見、さらにそれに結合する因子IRFの同定、そしてIRF-1, 2のクローニングなど、正に分子生物学の底力を示す一連のイベントに参加できたのは幸運なことでした。1990-93の間は米国に留学の夢が叶い、David Baltimore先生の研究室で転写因子NF- κ Bの研究に従事しました。バキュロウイルスを用いて組換えNF- κ Bを調製し、試験管内転写反応を解析するというものでし

た。この約3年間はインターフェロンから離れ、蛋白質の生化学を中心とした研究をしました。1993年に東京都臨床医学総合研究所で独立した研究室を持つことになり、再びインターフェロンの研究に戻ることになりました。留学している間にヒトゲノムプロジェクトが大きく進み、ほとんどのヒトの蛋白質のアミノ酸配列がコンピュータで検索できるようになっていました。最初2種類しか無いと思っていたIRFは9つあることが明らかとなり、IRF-3がウイルス感染で直接活性化される転写因子であることを報告しました。また、世紀が新たになる頃にパターン認識受容体が発見され、外来分子の排除に関わる自然免疫の理解が深まりました。どのようにして細胞はウイルスの侵入を感知してインターフェロン応答を引き起こすのかという50年来の問題が解けたのはRIG-Iの発見が発端になっています。RIG-Iとそのファミリーを見つけることができたのは一緒に研究をした米山光俊君と幸運という共同研究者のおかげだと思っています。このように私は同じ題目で研究してきましたが、その内容は40年近い間に大きく変化しました。これは生命科学の展開そのものです。このような経験をする事ができたことに感謝しています。時々30年後の生命科学を夢想しています。あなたはもうなっていると思いますか？

(2010年度科学奨励金)



研究室のメンバーとともに 右から6目が筆者

助成金の贈呈を受けて

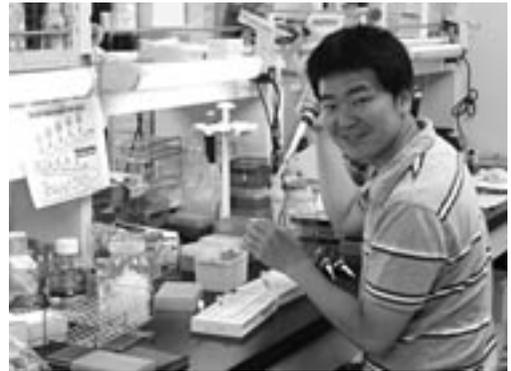
糖鎖と脂質の機能解明を目指して

大阪大学微生物病研究所
特任助教

藤田 盛久

「これからは糖鎖や脂質の研究が面白い（かもね）。」私が筑波大学の学部生の時、生化学の講義中に講師の先生が何気なく話された一言である。その言葉を真に受けた私は学部4年生の時に脂質や糖鎖の研究がしたいと考え、脂質代謝酵素の研究を行われていた産業技術総合研究所の神坂泰先生の研究室に飛び込んだ。大学院に進学後、遺伝学を使える出芽酵母で研究したいという思いと Kai Simons らによって提唱された生体膜のドメイン構造「脂質ラフト」に興味を湧き、産業技術総合研究所の地神芳文先生にお世話になることになった。当時、地神研究室では企業と共同で酵母を用いた抗真菌剤の研究が進行しており、その中からグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）と呼ばれる糖脂質の合成系をターゲットとする薬剤を見出されていた。GPIは生合成された後、タンパク質に結合し、GPIアンカー型タンパク質として機能する。私にとって、「GPIアンカー型タンパク質」は糖鎖・脂質・タンパク質を一度に全部扱える非常に魅力的な（後に非常に手強いと分かるのだが、）研究に思えた。その頃、GPIアンカーの研究は大阪大学の木下タロウ先生の研究室や海外の複数の研究グループによって、生合成に関わる遺伝子が次々に同定され、合成経路の大半が明らかになりつつある時期であった。そんな中、私はGPIアンカーの生理的意義について研究を行うこととなった。

「脂質ラフト」が提唱される以前より、GPIアンカー型タンパク質は非イオン性界面活性剤に不溶な画分（いわゆるラフト画分）に取り込まれることが知られていた。しかし、どのようにラフトに濃縮されるかについては不明であり、何とかこの分子機構を解き明かしたいと考えていた。幸運なことに、GPIアンカーの脂質構造を変化させる「脂質リモデリング」遺伝子を同定



することができ、この脂質リモデリングがGPIアンカー型タンパク質のラフトへの濃縮に必須であることを明らかにできた。その後、ジュネーブ大学のHoward Riezmanの研究室へ留学し、酵母におけるGPIアンカー型タンパク質とセラミド脂質の輸送について学ぶことができたことも大きな財産となっている。現在は大阪大学において、動物細胞を用いたGPIアンカー型タンパク質の輸送メカニズムについて研究を進めている。これまでに、GPIアンカーの糖鎖構造の変化「糖鎖リモデリング」が、小胞体からゴルジ体へのGPIアンカー型タンパク質の輸送を調節していることを明らかにしている。

GPIアンカー型タンパク質の研究にはまだいくつかの未解決課題が残されており、その一つが今回、研究助成で採択していただいた「GPIアンカー型タンパク質の選別輸送機構」である。GPIアンカー型タンパク質は上皮細胞のような極性をもった細胞では頂端（アピカル）側へ選択的に輸送されることが知られており、タンパク質の機能発現にも重要である。上述のように、GPIアンカーがタンパク質の輸送や局在を調節していることが示唆されているものの、その分子機構はいまのままである。今後、GPIアンカーの構造を認識する分子や選別輸送を担う分子の同定を行うことでこれらの分子機構に迫り、糖鎖や脂質が持つ機能的な役割を明らかにしていきたいと考えている。

(2010年度科学奨励金)

新たなアイデアとの邂逅

北海道大学遺伝子病制御研究所
教授

藤田 恭之

私の研究室の主な研究テーマは、「正常上皮細胞と癌細胞の相互作用」です。発癌の初期の過程で、正常上皮細胞層の細胞の一つに変異が起こった際に、変異細胞とそれを取り巻く正常細胞の境界でどのような現象が起こるのかについては現在全く分かっておらず、癌研究のブラックボックスになっています。私の研究室では、新たに確立した培養細胞系を用い、正常上皮細胞に囲まれた変異細胞が上皮細胞層からはじき出されるように除去される、あるいは細胞死を起こすことを明らかにしてきました。この研究をさらに発展させることにより、将来的には、「周りの正常上皮細胞に癌細胞を攻撃させる」という新規の癌治療法の開発につなげたいと考えています。

実を申しますと、このテーマのアイデアは私が大学院生の時に閃いたものでした。私が所属していた研究室にはその頃、大学院生で同期のA君という男がいました。彼は非常に頭脳明晰でしたが、協調性に欠ける嫌いがあり、ラボの他のメンバーとたびたび軋轢を起こしておりました。ある日、いつものように彼がラボの規律を乱すことをした(ラットを断頭したあと片付けなかった)ため、私は怒りに震えながらトイレに向かいました。そしてトイレの中で、彼をどうしたものかとあれこれ考え始めました。「あいつは本当に癌やなあ、どうしたら退治できるのだろうか」と呟いた瞬間閃いたのです。『本当の癌はどうなっているのだろうか?』私たちの社会では、我々の手に負えないような極悪人が出現した際には、警察が処理にあたります。でも、少し悪いA君のような人間に対しては周りの人間がなんとか排除あるいは矯正しようと試みます。同様に、悪性度の高い腫瘍細胞は免疫細胞という特殊な細胞が処理にあたるのですが、チョイ悪の変異細胞は周りの正常細胞がなんとか対応するのではない

だろうか?この考えは面白いぞ!!

文献を色々と調べても正常上皮細胞と変異細胞の相互作用に関する記載は見当たらなかったため、この仮説を研究してみたいとそれ以来ずっと考えるようになりました。大学院生やポストクの時代には残念ながら、このテーマを研究する機会は与えられませんでした。ロンドンでPIとして独立してようやくこのテーマに取りかかることができました。そして、2005年某日、ポストクのキャサリンと一緒に、正常細胞と発癌タンパク質Src変異細胞とを混ぜて両者の間で何が起こるかを調べたところ、Src変異細胞が正常細胞層から管腔側へはじき出されるのが観察されました。正常細胞が変異細胞を自分の社会から排除したのです!そのムービーを見た時の興奮は今でも忘れることができません。その後の私たちの研究でも、正常細胞が様々なタイプの変異細胞を駆逐する能力を有していることが分かってきました。

若い時には特に柔軟で新しい発想が湧いてきます。それらを温め続けることによって、将来大輪の花を咲かせることができるかもしれないのです。私はこの経験を胸に、自分の学生が何かアイデアを出してきたときには、決して一瞬で否定してしまうようなことはせずに、一緒にそれらを発展させる可能性を探っていきたいと思っています。また、私自身も若い人に負けないよう、色々と新しいアイデアを思いついてサイエンスを満喫していきたいと考えております。

(2010年度科学奨励金)



研究室セミナールームでラボのメンバーとともに 後列右端が筆者

助成金の贈呈を受けて

遷移金属触媒反応に魅せられて

京都大学大学院工学研究科
助教

藤原 哲晶

私は、現在、京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻（辻康之教授）で助教として教育・研究に携わっています。京都大学大学院工学研究科がある桂キャンパスは、京都市の南西部に位置します。広々とした敷地に最新鋭の研究機器を備え、自由闊達な研究が行われている素晴らしいキャンパスです。

私は、2001年に北海道大学大学院理学研究科化学専攻で博士の学位を取得した後、分子科学研究所で博士研究員として研究する機会に恵まれました。博士課程と分子研での研究は、遷移金属錯体の合成と諸物性を明らかにすることが主眼でした。そんな私にとって、遷移金属を触媒として新しい有機分子変換を開拓する研究は非常に魅力的でした。新たなポストク先を捜していたとき、北海道大学触媒化学研究センターにおられた辻康之先生（現京都大学大学院工学研究科 教授）の研究が目にとまり、幸いにも博士研究員として研究する機会を得ることができました。ここでは、ナノメートルサイズの大きな触媒環境をもつ分子触媒の開発と触媒反応に応用する研究に取り組みました。2006年に現在の所属である京都大学大学院工学研究科の助手（当時）に着任致しました。

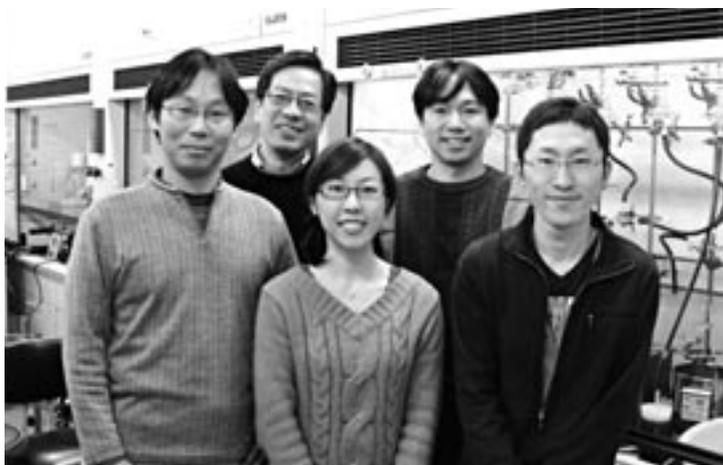
着任後は、遷移金属錯体触媒を用いる新しい分子変換反応の開拓を柱の1つに据えて、精力的に取り組んでいます。中でも、カルボニル基を含む化合物を炭素-炭素多重結合へ付加させ、より複雑な骨格構造を有する化合物を得る合成反応に注目しました。この手法では、炭素-炭素結合形成を伴いつつカルボニル基を

導入することができ、合成経路の大幅な短縮が実現できます。付加反応は出発物質の原子がすべて生成物に取り込まれるため、無駄となる原子が全く排出されない反応原子効率の高い反応です。一方、有機化学において多用される置換反応や脱離反応は等量または等量以上の添加剤が必要な場合も多く、余剰の添加剤や反応により生成する副生成物を含む廃棄物は地球環境の汚染にも繋がります。このような観点からも、有用な有機化合物を合成する手法としての付加反応の開発は重要であるといえます。最近、我々の研究グループではイリジウムやパラジウムといった遷移金属錯体触媒を用いて、酸塩化物やホルムアミドのアルキンへの付加反応を達成しました。優秀な学生に囲まれながら、高い原子効率を実現する画期的な分子変換反応の開発に挑戦する悪戦苦闘の日々を楽しんでいます（<http://twwww.ehcc.kyoto-u.ac.jp>）。

助教に着任して5年目、そして博士の学位を取得して10年となる節目の年に、内藤記念科学振興財団研究助成に採択して頂けたことは大きな自信になりました。今回の助成金贈呈に關しまして貴財団に深く感謝申し上げます。

最後になりましたが、東日本大震災で被災された方々に心よりお見舞いを申し上げますと共に、一日も早い復興を祈っております。

（2010年度科学奨励金）



左端が筆者

人生を決める大事な出会い

慶應義塾大学工学部
准教授

古川 良明

私が化学に興味を持ち始めたのは、確か小学5年生の時です。その時の担任だった後藤先生は、教室でホープを燻らせるかなり変わった初老の方でした。突然、課外授業だといって私たちを外に連れ出したり、必要があれば小学生相手に時間をかけて大学レベルの授業をしたりと、今から思うと本当の人間教育を実践されていたように思います。ある日の理科（というより化学）の授業で、世の中の全ての物質は様々な元素の組み合わせでできているという説明に、私はなぜか興味を持ちました。周期表から元素を選び出し、それらを色々に組み合わせて先生に見せると、「個々の元素には決まった手の数があるんだ。これじゃ、手が足りないよ。」と言われ、その規則に従って色々な元素をパズルのように組み合わせることに夢中になった私は、いつの間にか化学の虜となっていました。

時を経て、京都大学に入学した私は迷わず森島績教授の研究室の扉をたたきました。それはパイプを燻らせる森島先生に déjà vu を感じたからかもしれませんが、化学結合の規則を説明する量子化学でタンパク質の構造・機能を見つめる、そんな研究スタイルに惹かれたのだと思います。学位取得後は、米国ノースウェスタン大学の Thomas O'Halloran 教授、理化学研究所の貫名信行博士の下で武者修行のようにポストドク時代を過ごし、本助成の研究テーマであるタンパク質の線維化という現象に出会いました。タンパク質は、遺伝子変異や環境変化によってその立体構造を劇的に変化させて線維状に凝集することがあり、アルツハイマー病などの神経変性疾患の原因となることが

示唆されています。なかでも、私の興味を惹いたのが「シーディング」という現象で、既に形成したタンパク質線維は構造的な鋳型（シード）として働き、さらなる線維化を促進します。プリオン病の感染や、神経変性疾患特有に見られる病変部位の拡大は、こういったシーディングによるのではないかと考えられていますが、実のところ、シーディングの詳細なメカニズムや病理に果たす役割についてはよく分かっていません。シーディングメカニズムの解明は、神経変性疾患の治療・予防法を考える上で重要であることはもちろんですが、純粋なタンパク質化学の問題としても非常にチャレンジングであると感じています。

筆者は2010年度より慶應義塾大学から研究室を運営させて頂く機会を得ました。当初は、何もない中で新4年生3人と出会い、互いに不安な毎日を過ごしていましたが、そのような折に内藤記念科学振興財団から助成して頂けることが決まって、大きな励みと自信になりました。今では、あたかもシーディング現象のように研究室にも人が増え、学生・スタッフ合わせて10名が在籍しています。これからも、研究室メンバーとともに素晴らしい研究成果を世に出すことで、貴財団を含めこれまでにお世話になった方々に少しでも恩返しができればと考えています。

(2010年度科学奨励金)



前列右から3人目が筆者

助成金の贈呈を受けて

ミュータントから脳構築機構を探る

国立精神神経医療研究センター 神経研究所
部長 星野 幹雄

脳神経系は、(1)神経組織の領域化、(2)神経細胞の誕生と個性獲得、(3)神経細胞移動、(4)神経突起伸長と経路探索、(5)シナプス形成と可塑的变化、などの様々な発生過程を経て、極めて精巧に作り上げられることによって、その高次な機能を発揮するに至ります。逆に、この過程に異常が生じると、様々な精神・神経疾患が引き起こされると考えられます。私はこれまでに、「脳神経系形成」に関与する遺伝子プログラムについて、一貫して研究して参りました。

私は、大学卒業と同時に、大学院生として国立精神神経センター神経研究所（現在の所属と同じですが、現在の名称は平成22年度の独立行政法人化によって、若干変更されています）の鍋島陽一部長（現・京都大学名誉教授）の研究室に配属され、ショウジョウバエを用いた脳形成の研究を行いました。そこで、「普段は動きが極端に悪いけれども、光を当てると元気に動き出す」という風変わりな突然変異体 *hikaru genki*（ヒカルゲンキ）を発見し、その原因遺伝子を同定・解析することによって、シナプス形成の分子機構の一端を明らかにすることができました。ちなみに、ミュータント研究の一つの魅力は、自分で発見した場合には、自由に名付けることができることです。

その後、米国スタンフォード大学に留学し、神経筋接合部の形成機構について研究を行った後、京都大学医学研究科に移られた鍋島陽一教授の研究室の助教として赴任致しました。そこで、「小脳を失いながらも成体まで成長する突然変異マウス」を発見し、*cerebellless*（セレベレス）と名付けました。これは、小脳（cerebellum）が無い（-less）という意味の造語

です。運良く、このミュータントの原因遺伝子の同定に成功し、さらなる解析から、小脳形成の分子機構、特に小脳における抑制性神経細胞の発生機構を明らかにすることができました。小脳の研究の歴史は100年以上と古いにもかかわらず、その発生の分子機構は実はほとんどわかっていなかったのですが、この研究を嚆矢として、その後の小脳発生の研究が世界的にも大きく展開していったと自負しております。

そして、4年ほど前に、現職に赴任いたしました。これまでは、正常発生における分子機構の研究ばかり行ってきたのですが、これからはその発生機構に異常が生じることによって引き起こされる精神・神経疾患について研究していきたいと考えております。そのために最近では、「原因不明のてんかん発作を生じるミュータントラット」の研究を行っております。本研究では、この突然変異体の原因遺伝子を同定し、そのコードする分子が脳の発生や機能に果たす役割について解析し、さらに同じ遺伝子の異常によって引き起こされるヒトてんかんの探索に努めていきたいと考えております。10名余のラボメンバーと共に、楽しくも実りある研究活動にしていきたいと思っています。

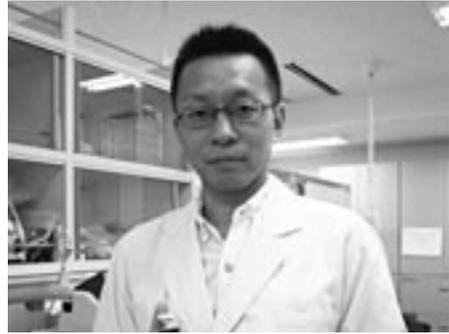
（2010年度科学奨励金）



後方中央が筆者

脊椎動物陸上進出の謎と、重層扁平上皮皮膚表皮の役割

京都大学 物質-細胞統合システム拠点
 特定拠点助教 松井 毅



私は、地球上の陸上脊椎動物がどのように、気相環境に適応しているのか?という謎に興味を持って研究しています。地球上の脊椎動物は、約3億6千万年前のデボン紀後期に両生類が水中から陸上に進出しました。その際、その体表面は、厳しい気相の環境に適応するために、単層上皮様組織を多層化させて、重層扁平上皮組織である皮膚表皮を獲得したと考えられます。この両性類の表皮は、更に爬虫類・鳥類・哺乳類が出現する中で、乾燥にも耐えられる角質層を持った皮膚表皮(乾燥型表皮)へと進化しました。

重層扁平上皮組織の表皮は、増殖ゾーンがある基底層、分化した有棘層、細胞死を起こす顆粒層、死んだ細胞が積み重なった角質層からなり、常に基底層から角質層に向かって細胞が入れ替わっています。顕微鏡で表皮の切片を観察しますと、とても美しい構造をとっており、この構造を陸上脊椎動物が持つ事で、陸上生活が可能になっている不思議さを感じます。

そして、この最上層の角質層を形成して、外界とのバリアーを形成する事こそが、気相への適応を可能にしていると考えられます。しかし、どのようにして気相に適応してきたのか?は進化生物学的観点からも、未解明の部分が多く残されています。

角質層を獲得した表皮の特徴は、皮膚特異的遺伝子群を発現している事です。この遺伝子群は、乾燥型の表皮の出現と共に獲得したと考えられます。そこで、私達は、進化の過程で獲得された「皮膚特異的遺伝子」の欠損マウスを作製し、太古の皮膚を再現する事を試んでいます。このようなアプローチによって、私達ヒトの皮膚表皮が、気相環境への適応不全で発症すると考えられる種々の皮膚疾患(魚鱗癬やアトピー性皮膚炎など)の診断・治療・創薬に重要な手がかりを与えると考えられます。

私達は、2002年から、陸上脊椎動物がどのように陸上に適応してきたのかを明らかにする為に、哺乳

類マウスにおける体表面の皮膚表皮に特異的に発現する分子を探索してきました。そして、高速 *in situ* hybridization スクリーニングを用いて、マウス皮膚表皮に発現する遺伝子群の中から、重層上皮特異的であり、且つ重層上皮の特定の細胞層に特異的に発現する未知の遺伝子群を探索しました。その結果、機能未知の重層上皮特異的分泌蛋白質 Dermokine- α / - β 、及び、重層上皮特異的プロテアーゼ SASPase のマウスホモログを同定しました。Dermokine の機能は依然未知ですが、大腸癌の早期多層化状態において発現する事が明らかとなり、単層上皮の早期癌段階において、上皮多層化によって皮膚表皮を形成した「太古の記憶」を一部蘇らせているのではないかと考えています。

一方、SASPase の欠損ヘアレスマウスは、鱗片と小皺が多く観察され、乾燥肌様皮膚表皮を示し、角質層の水分量が著しく減少している事が明らかとなりました。また、アトピー性皮膚炎の最も高い遺伝的疾患素因として知られている皮膚特異的蛋白質 Filaggrin が、分解異常と蓄積が起きている事も明らかとなっています。

私は、内藤記念科学振興財団より、「重層上皮特異的遺伝子欠損マウスにおける上皮由来疾患発生機構の解析」という研究テーマで助成金を頂きましたが、本研究では、SASPase 欠損マウスを用いて、なぜ角層水分量保持ができなくなっているのかを明らかにし、乾燥肌を伴うアトピー性皮膚炎や、角質層異常を伴う角化症の発症原因の理解に繋げて行き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致します。(2010年度科学奨励金)

助成金の贈呈を受けて

物性物理とメカノセンシング

九州大学大学院理学研究院
特別准教授

水野 大介

私が骨細胞なるものの存在を初めて知ったのは、そしてこの細胞が骨の中で力学荷重を検知して骨を作りかえるためのセンサー（メカノセンサー）としての役割を果たしていることを知ったのは、東京大学大学院工学系研究科（物理工学専攻）を卒業後に、オランダ アムステルダムの Vrije 大学物理学科の C.F.Schmidt 教授、および、同大学の医歯薬学科の J. Klein-Nulend 教授の共同プロジェクトに研究員として参画した時でした。博士課程では、生き物の様々な材料の力学的性質を実験物理学的な側面から研究しており、いずれは生き物を構成している“物”の挙動を決定する“ことわり”を、生命活動を支配する法則にまで高めるような研究に従事したい、と考えておりました。

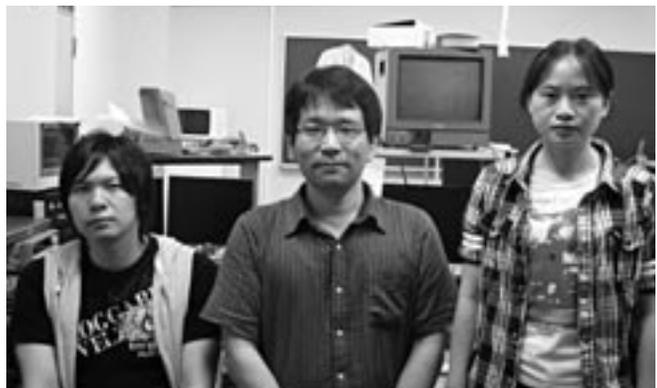
参画したプロジェクトでは、光トラップや AFM を利用して力学的な刺激を加えた際に単一の骨細胞から放出されるセカンドメッセンジャーである NO（一酸化窒素）をモニタリングすること。ことに、細胞内濃度分布を単一細胞以下の空間スケールでリアルタイムに可視化することで、骨細胞のどの部位がメカノセンサーとして敏感なのか明らかにしようという当時の技術レベルとしては極めて野心的なものでした。生細胞によるメカノセンシングは、細胞のミクロな力学的性質（マイクロレオロジー）が生化学的な代謝過程と同様（あるいはそれ以上）に重要な役割を果たす、極めて“物理的な”生命現象です。これはそもそも最初に細胞に加えられる力学的な刺激には、生化学的な情報が全く含まれていないことから推察できるでしょう。したがって、そのメカニズムを解明するためには生物学と物理学の共同作業が求められるわけですが、そのこと（つまり何故

私がそのプロジェクトに求められたのか）をようやく理解したのは、生物学に関する基礎的な素養も持ち合わせずに渡欧して、しばらく勉強してからのことでした。

生物学と物理学分野の文化の違いとして、生物学者がプロジェクトの計画に忠実に従って実験結果を積み重ねる傾向があるのに対して、物理学者は決められたプロトコルに従ってルーチンワーク的に実験結果を増やす作業に従事することは好まないことがあげられます。物理をバックグラウンドとする私は、留学中は生物学者の常識からすれば一見全く無駄に思え実験に日々取り組み、貴重な試料を“無駄”にし続けました。しかしながらその甲斐あって、帰国後の2009年には、骨細胞が外部環境の力学特性を検出するための物理メカニズムを実証して発表することができました（詳細は <http://sleipnir.sci.kyushu-u.ac.jp/mizuno/index.html> の pdf ファイル参照）。本成果は、当該プロジェクトでは当初全く予定されていなかったものであり、また、本流の生物学者が単独でメカノセンシングの研究に取り組んでも到達出来なかったものです。

本年度から九州大学の物理学科に赴任し、“物性物理の観点から生き物を扱う研究室を立ち上げています。生体試料を取り扱い、かつ、特殊な物理実験を行う設備整備のために、内藤記念科学振興財団から奨励金を頂いたことで大変助かり、とても感謝しています。

(2010年度科学奨励金)



中央が筆者

近未来型創薬を夢見て

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
教授 南川 典昭

私と核酸化学との出会いは、北海道大学薬学部時代に遡ります。薬学を学びたいと思い、当時の理Ⅱ系より薬学部に進学しましたが研究室配属は、さてどうしたものかと悩んでいました。そのような折、北海道大学薬学部は、日本の核酸化学の発祥の地との噂を聞き、故上田亨教授の研究室の門を叩きました。上田研では、当時助手だった松田彰先生（現、北海道大学薬学研究院教授）より核酸代謝拮抗剤の合成研究のテーマをいただき、核酸有機化学と創薬化学のイロハを教わりました。幸いにして初めて合成したヌクレオシド誘導体に強い制がん活性と抗ウイルス活性が見いだされ、創薬研究の面白さに惹かれていきました。また修士課程2年のときに教務職員として採用していただき研究者としての一歩を踏み出す機会をいただきました。しかし、柳の下に泥鰌は二匹はおらず、自分で考えて設計した化合物に思うような生理活性を見いだすことが出来ずに思い悩む日々が続いていました。そのような折、海外留学のチャンスをいただき、思い切って今までとは異なる研究テーマに挑戦することにしました。留学先は、米国ペンシルバニア大学のA.B.スミス教授の研究室です。A.B.スミス教授は、天然物の全合成研究で非常に著名な教授ですが、当時ペプチドミメティックスと呼ばれるペプチドを模倣した創薬研究も行っておられました。私はそちらのテーマを希望していることを伝えましたが、アカデミアからの留学であること、また留学期間が2年の予定であることを理由に全合成研究のテーマを行なうことになりました。これも運命と思い直し、全合成研究というチャレンジングなテーマに従事できたことは、今から思うと自身の研究の大きな糧になったと感謝しています。

しかし帰国後、核酸化学、創薬化学に対する思いは変わらずに松田彰教授のもとで研究を続けさせていただきまし

た。それから間もなくして、今回の奨励金の助成を頂く研究の基礎となる“RNA干渉”と出会いました。その当時からアンチセンス法など核酸分子を利用した遺伝子発現抑制の手法が知られていましたが、元来、核酸（特にRNA）による遺伝子発現調節の機構が生物には備わっていたわけです。ご存知のようにこの世紀の大発見は、最初の論文発表からわずか8年後の2006年度、ノーベル医学生理学賞を受賞しました。またその後もRNAが持つ機能の多様性が目覚ましい勢いで明らかにされています。即ち、「医薬品＝低分子有機化合物」、創薬研究におけるこの常識にパラダイムシフトが起こりつつあるわけです。私は、この核酸による遺伝子発現の制御が、必ず近未来型の医薬品になると信じて、日々研究を行っています。

平成21年4月に、北海道大学から徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部に異動となり、研究室を主催することになりました。これまで培った知識を活かし、そしてそれをさらに発展させることで「近未来型創薬を夢見て」を実現させたいと考えています。また私の研究に興味を持ち、研究室の門を叩いてくれた学生・大学院生をしっかりと教育することが私の役目であり、且つ、お世話になった先生がたへの恩返しと考えています。

最後になりましたが、研究室の立ち上げの入り用な時期に、多大な援助を頂きました内藤記念科学振興財団に深く感謝いたします。

(2010年度科学奨励金)



後列中央が筆者

助成金の贈呈を受けて

血管の老化研究

千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学
講師 南野 徹

私はある日見つけた総説の記事を契機にテロメア・テロメラーゼと血管老化について研究しようと決心しました。これが偶然や運命と呼ばれるものなのか、私にはわかりません。ただし私は、「何事にも偶然はなく、運命にじっと身を任せるよりは、運命を切り開いていきたい」といつも思っています。

卒業後5年間は循環器内科医として臨床研修を行いました。私も他のヒトたちがそうであるように、循環器内科の臨床のダイナミズムに惹かれてこの道を志しました。しかし、日常臨床の流れに徐々に慣れてくると、個々の疾患の病態生理に興味が移りました。そこでその頃、循環器領域の分子生物学研究のメッカであった矢崎義雄先生の研究室の門をたたいたところ、研究生として参加させていただくことになりました。そこでは、世界的にも研究が盛んとなっていたエンドセリンと動脈硬化についての研究をさせていただくことになりました。3年目にはなんとか学位論文を仕上げる目処がたっていたので、次は自分が一生取り組むことができるテーマを探そうと考えました。ある日、図書館に行くとテロメラーゼに関する面白い総説に目が止まりました。ヒトのがん細胞で簡単にテロメラーゼ活性が測定できる方法が開発されたという記事でした。この頃はまだテロメラーゼは、分子としては同定されていませんでしたが、酵素活性としては検出が可能となっていました。私はこの記事に大変興味を持ち、以来テロメアやテロメラーゼと血管老化について研究しようと決心したのです。

テロメアは染色体の両端に存在しその安定性に寄与しています。残念ながら私たちのDNA複製は完全ではなく、分裂するごとにテロメアは短縮します。ある

一定の長さまでテロメアが短くなると、細胞は短縮したテロメアをDNAダメージと認識してp53依存性の細胞の老化が誘導される訳です。これに対してテロメアを付加する酵素がテロメラーゼですが、がん細胞や幹細胞を除いてはその活性が低いために通常の細胞ではテロメアは分裂とともに短縮してしまいます。私はこのような細胞レベルの老化が血管の老化を引き起こしているのではないかと仮説を立てたのです。

その後、米国留学中や帰国後の研究によって、テロメア依存性の細胞老化が血管老化に重要であること、テロメア非依存性の細胞老化シグナルも血管老化に重要であることなどを発表することができました。さらに、最近ではこれらの老化シグナルが心不全や糖尿病に重要であることも明らかにすることができました。

今回の助成対象となったテーマは、これらをさらに発展させるものであり、サポートを頂いた内藤記念科学振興財団には深く御礼を申し上げます。またここまで、研究を継続できたのも多くの方々のおかげであると肝に銘じ、さらに意義のある研究を目指して頑張りたいと考えています。 (2010年度科学奨励金)



前列中央が筆者

「脳の柔らかさ」を追い求めて

東京女子医科大学医学部生理学(第一)教室
教授 宮田麻理子

「頭が柔らかい」：考え方の柔軟さを表現するとき用いる言葉ですが、実際の脳も柔軟性に富んでいます。

神経科学の分野において、ここ数年、神経細胞の遺伝子解析が進む一方で、非侵襲的脳機能解析法の技術により脳の高次機能が解明されてきました。しかし、「神経細胞がどうして脳の高次機能を発現できるか？」という問いの前には大きな壁がたちはだかります。その壁とは何百億個の神経細胞が複雑に結合しあう神経回路の解明です。近年、神経回路やシナプス結合は固定したものでなく、極めて柔軟性に富んでいることが明らかになってきました。すなわち、ダイナミックに分子や機能が可塑的な変化をしている事が分かりつつあります。

一般的に脳の神経回路は生後発達当初は過剰な神経結合を作り、遺伝的プログラムにより、あるいは内外環境による神経回路活動依存的プロセスによって、必要なものは維持され、不必要なものは除去されるというシナプス除去過程を経て、精錬した神経回路に再編成されます。一方で、成熟した脳神経系が損傷をうけると、上位中枢においても神経回路の再改編がおきることが提唱されていますが、その回路特性は十分に分かっておらず、これらの解明することは脳損傷後の機能回復・神経再生・老化や認知症の分野に大きな貢献を果たすと考えられます。

私はこの「神経回路の柔軟性」に着目して研究を進めています。末梢神経損傷のモデルを用いて上位中枢での神経回路の改編機構を明らかにすることを目指しています。皆様は幻肢痛、幻肢感覚という言葉聞いたことがあるでしょうか？手足を切断された患者さんが、失った手の感覚や痛みを感じる幻の感覚であり、発症率は極めて高い異常感覚を言います。ヒトおよびサルの研究から、このような異常感覚の基質的

成因の第一ステップとして、感覚情報の中継地点である視床という脳部位での神経回路の改編が疑われてきました。我々はマウスの系を用いて、成獣の末梢神経を切断するとわずか一週間後に、視床の神経細胞に入力する神経線維があたかも発達過程に戻ったかのように神経配線を増やし、受容体も発達過程で存在するものが新たに出現してくるのを見いだしました。これは、上位中枢で世界にさきがけて見つけた結果であり、成熟した脳であっても、その神経細胞自身は若返る能力を持っていることを意味します。

私は3年前に東京女子医科大学に移り、発達と神経損傷における神経回路改編機構をテーマに生理学的手法のみならず、多様な研究手法にもチャレンジして上記研究を行っています。立ち上げで入り用の時期に、内藤記念科学振興財団から奨励金をいただき大変感謝しています。学生や若き助教らと一緒に、苦楽をともにしながら研究を進めてゆくことはとても楽しい作業ですし、若い人達の研究者としての成長の過程から学ぶことが多くあります。奨励金を頂いたことを励みに、今後とも教育・研究に精進してまいります。

(2010年度科学奨励金)



前列左端が筆者

助成金の贈呈を受けて

内藤記念科学奨励金を頂いて

京都大学iPS細胞研究所
特定拠点教授

山田 泰広

大学卒業後、岐阜大学病理学第一講座（現腫瘍病理学講座）に大学院生として入局して私の研究生活が始まりました。森秀樹教授（現 岐阜大学学長）のもとで、ラット化学発がんモデルを用いてがん化のメカニズムに関する研究をスタートさせました。特に発がん物質で誘導されるラット大腸発がん過程についての病理学的な研究を行いました。地方大学で、しかも臨床を行いながらの研究でしたので、本格的な研究とはほど遠いものでしたが、目の前の結果に一喜一憂しながら充実した毎日を送っていました。その後、国立がんセンターの牛島俊和先生の研究班に入れて頂き、日本を代表するがん研究者の方々と接する機会を与えて頂いたのですが、先生方の素晴らしい研究内容を聞くにつれ、「自分も世界に通用するような研究がやりたい」と強く思うようになりました。牛島先生からの影響もあり、その頃から発がん過程におけるDNAメチル化の役割に興味を持つようになりました。学位習得後、留学の機会を与えて頂けることになり、留学先を探しはじめました。がんのエピジェネティクス研究が可能で、遺伝子改変動物の作製技術が学べるという理由で、ホワイトヘッド研究所のRudolf Jaenisch研究室にアプライしました。今から思えば無謀なアプライでしたが、奇跡的に受け入れの許可を得ることが出来ました。

ボストンでの生活は、本当にエキサイティングなものでした。週一回のフロアーミーティングでは、各ラボの研究者が最新の研究結果を示し、ポスドク同士のディスカッションから共同研究が始まるという自由な雰囲気に溢れていました。ノーベル賞受賞者をはじめとする著名な研究者たちが、自分の研究

に建設的なコメントをくれるという日常は、日本にいた時には想像もできないものでした。そこには若い研究者がのびのびと育つ環境がありました。渡米当初は英語もまともに話すことが出来ませんでした。病理医として組織標本を評価できたこともあり、様々なプロジェクトに参加することが出来ました。ディスカッションを通じて次の実験を決めて行くプロセスが本当に楽しく感じられました。

日本に帰国後、京都大学iPS細胞研究所で自分の研究室を主宰する機会を与えて頂きました。世界に誇れるiPS細胞研究を発展させるべく、研究室一丸となって努力する毎日です。細胞初期化技術を使って、がんのエピジェネティック制御機構を理解しようとする取り組みや、安全なiPS細胞の樹立に向けた研究をエピゲノムの観点からアプローチしようとしています。

今回頂いた内藤記念科学奨励金は、研究室を立ち上げたばかりの私にとっては本当に貴重な研究資金であります。「学術の振興と人類の福祉に寄与する」という内藤記念科学振興財団の設立趣旨を肝に銘じて、最大限に活用させて頂くつもりです。まだまだ短い研究者生活ですが、周りの多くの人々により支えられて今の自分があると実感しております。その感謝の気持ちを忘れることなく精進し、次の世代の研究者たちに夢と希望を与えることが出来るような研究を展開して行きたいと思います。

(2010年度科学奨励金)



後列看板「iPS細胞研究所」すぐ左隣が筆者

助成金の贈呈を受けて

困った時は飛躍のチャンス

奈良女子大学大学院人間文化研究科
教授

渡邊 利雄

このたびは研究助成に採択していただき、本当にありがとうございました。

平成18年4月1日に東北大学加齢医学研究所から奈良女子大学大学院・人間文化研究科に教授として赴任し研究室を主宰することになりました。前任のラボの主催者の方針で、自分で作成したDNAサンプル以外は一切移動できなかったため、学生も機器もなにもない所から研究室を立ち上げることになり、赴任が決まった後でこの方針を知らされ頭を抱えてしまいました。赴任後、知り合いに廃棄直前の機器があれば譲ってほしいとお願いし、廃棄後に譲ってもらった10年、20年選手の機器を使って、1人の卒研究生と二人三脚で空っぽの部屋からラボを立ち上げました。それから5年の月日が経ち、学生は卒研究生から博士学生まで10人の所帯となり、研究も何とか軌道に乗り始めました。

私の研究は、白血病細胞を用いた細胞分化の研究から始まり、造血幹細胞研究、免疫細胞研究、細胞内小胞輸送研究と研究内容が順次広がってきています。本学では出身の理学部に戻ったことと、スタッフが私一人という地方女子大学の状況も勘案して、テーマを絞って細胞内の物流システムを担う小胞輸送分子の個体レベルでの生理的機能研究を中心に新しい分野を切り開く基礎的研究を行うために、遺伝子破壊マウスの作成と細胞の樹立、そしてこれらを用いた解析を柱に研究を進めてきました。この研究の中で、以前行っていた白血病の原因遺伝子のキメラ遺伝子には小胞輸送関連遺伝子の一群と融合したものが多数あることに興味を持ちました。赴任後に最初に博士課程に進学した学生と話し合い、少し新しい研究を立ち上げようと考えた内容で今回内藤記念科学振興財団の研究助成金に応募させていただき、幸運にも採択していただきました。採択の知らせを受けた時は本当にうれしかった

です。しかし、好事魔多しとはよく言うもので、ようやく研究費が獲得できてほっとする間もなく、赴任時に譲っていただきラボの発展に大きく貢献してくれた歴戦の機器達が突然続々と使えなくなっていました。今回の研究助成金のおかげで何とか代わりの設備を購入できましたが、細胞内小胞輸送関連の研究費の採択がちょうど切れていましたので、もし貴財団の研究助成金が無かったら・・・考えたくありません。

申請した研究は研究室で得た予備的な結果をもとに、これまでの常識とは異なる白血病の発症機構があるのでないかという探索的な要素が多い提案だったのですが、評価をしていただき本当に感謝しています。何とか新しい機構の重要性を明らかにして、新しい白血病の治療標的として貢献できるように頑張りたいと思います。加えて、白血病解析の対象とする小胞輸送関連遺伝子の遺伝子破壊マウスをすでに作成していますので、このマウスから新たに遺伝子欠損細胞を作成して、白血病の発症機構とのかかわりで注目している機能が、本来の小胞輸送での生理機能にどのように関係するのかという点も同時に解明していきたいと考えています。

(2010年度科学奨励金)



後列中央が筆者

写真は今回のために初めて撮影したラボの集合写真です。教育実習等で2名残念ながら欠席です。後列中央が私です、って、男が1名なので書かなくても分かりますか。

家でも家族は妻と娘と雌猫と、研究も生活も女の中に男が一人の心境です。