

RIKEN NEWS

No. 273 March 2004

3

2 研究最前線

新たなタンパク質を見つけ、
創薬につなぐ

パーキンソン病とALSの
病因解明・治療法の開発を目指す

8 特集

バイオリソースセンター
今後の展望

森脇和郎センター長・
小幡裕一リソース基盤開発部長に聞く

11 TOPICS

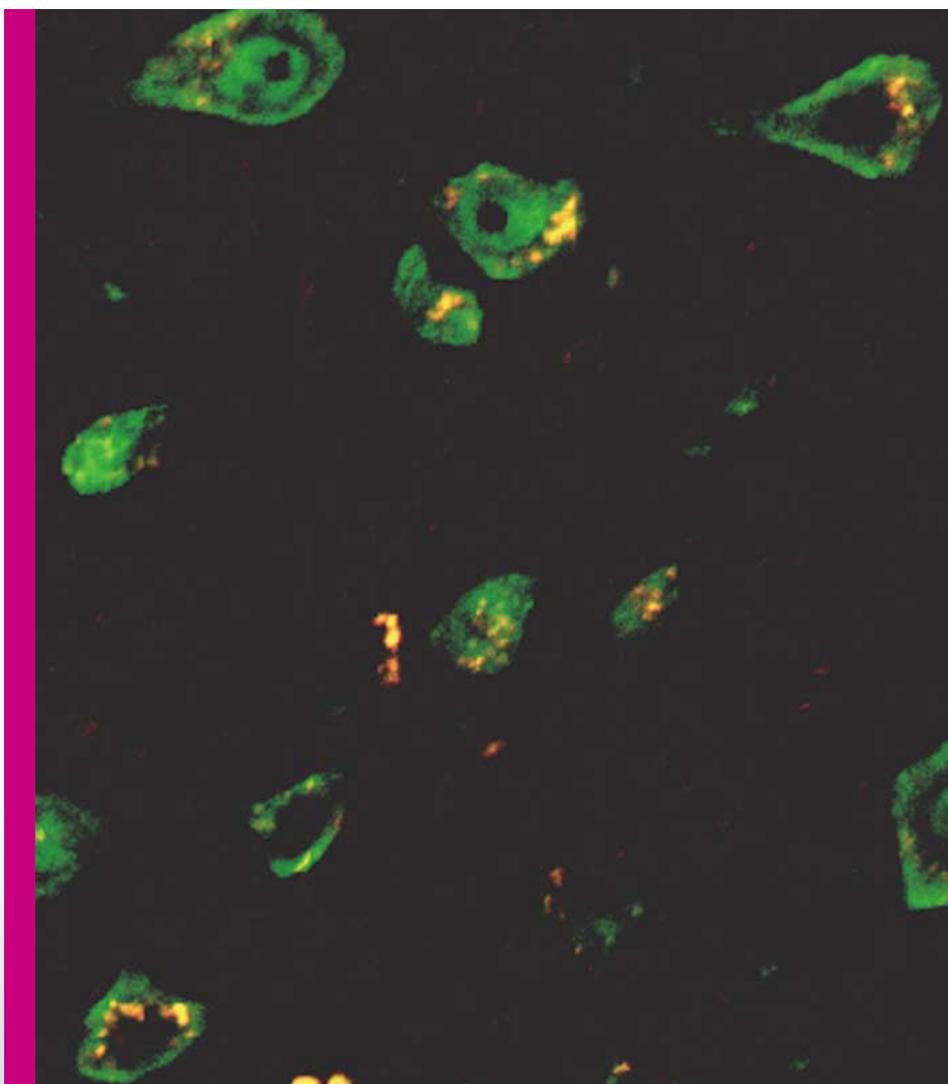
新理事に大熊健司氏が就任

新チームリーダーの紹介

「科学論説懇談会」を実施

12 原酒

マイクロサージェリー



脊髄運動神経細胞におけるカスパーゼ9の活性
ALSモデルマウスでは、発症直前の脊髄運動神経細胞（緑色）の中でカスパーゼ9（赤色）が活性化している。重なる部位は黄色に見える。「パーキンソン病とALSの病因解明・治療法の開発を目指す」より

新たなタンパク質を見つけ、 創薬につなぐ

辻本雅文

中央研究所
細胞生化学研究室 主任研究員

「私たちの研究室には“生化学”という大きな名前が付いているのですから、特定のテーマでやらなければならないとは思っていません」と辻本雅文主任研究員が語るように、細胞生化学研究室の研究対象は、アミノペプチダーゼ、スカベンジャー受容体、mRNA結合タンパク質と多様である。ただし、一つだけ共通している点がある。いずれも、研究室で発見した新規のタンパク質であることだ。細胞生化学研究室では、新規のタンパク質を見つけ、構造や機能など、そのタンパク質についてすべてを明らかにし、さらには薬にまで結び付けることを目指している。そのような研究スタンスから生まれた胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼは、糖尿病や血管の収縮・拡張、さらには記憶・学習にもかかわっているとして今、世界中の研究者から注目されるホットなタンパク質である。

新規のタンパク質を狙え

「私たちのような研究室の存在意義は何か。やはりオリジナリティーでしょう」と、辻本主任研究員は語る。「だから、世の中で誰もやっていないタンパク質をやれ。新しいタンパク質をつかまえろ。私が研究員に言うことはそれだけです」

辻本主任研究員は「これは、私たちの研究スタンスを描いたものです。とても気に入っているんですよ」と笑いながら、1枚の絵を示した(図1)。「研究対象は、自分で見つけたタンパク質であることが必須です。そして新しく見つけたタンパク質について、機能解析も立体構造解析も、やれることは全部自分たちでやろう。そういうスタンスで研究を進めています」

現在、細胞生化学研究室では、辻本主任研究員と5人の研究員が、それぞれ自ら発見した新規のタンパク質を使って研究をしている。「オンリーワンといえはかっこい

いですが、私たちの仕事は非常に地味です。何しろ新規のタンパク質ですから、同じことをやっている人はいない。学会でも、隣に誰もいないということがありますよ」と辻本主任研究員は笑う。「でも、そういう地味な仕事を積み重ねてきたおかげで、面白い成果が出始めています」

胎盤性ロイシン アミノペプチダーゼを発見

ここ数年、辻本主任研究員あての電子メールには、サンプルの送付依頼が増えてきている。「私たちが見つけた“胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼ”というタンパク質を送ってくれという依頼です。私たちのタンパク質は、どうも多くの研究者が追い掛けているタンパク質だったようです」

世界の研究者が注目する胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼとは、どういうタンパク質なのだろうか。

「企業で創薬に携わっていたとき、ある大学の医学部の先生から“世界中の女性を救える仕事だ”と言われたのが、このタンパク質にかかわるようになったきっかけですね」と、辻本主任研究員は振り返る。

妊娠すると、血清中でオキシトシンというホルモンを分解する酵素(オキシトシナーゼ)の活性が高くなる。オキシトシンは子宮の収縮にかかわるホルモンで、異常に増加すると早産や流産を起こす。オキシトシナーゼは、オキシトシンを分解することで妊娠の維持に重要な役割を果たしているのだ。このことは1930年代初めから知られていたが、オキシトシナーゼの実態は分からないままだった。「オキシトシナーゼの実態が明らかになれば、早産や流産を防ぐ薬の開発にもつながります。理研に移ってきてからも、この研究を続けてきました」

そして1996年、ついに辻本主任研究員はオキシトシナーゼを精製し、クローニング(遺伝子DNAを取り出すこと)に成功した。このとき、このオキシトシナーゼを「胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼ(P-LAP)」と名付けたのである。

「アミノペプチダーゼ」とは、タンパク質の一方の端(N末端)からアミノ酸を1個ずつ切り離していくタンパク質分解酵素のことだ。アミノペプチダーゼはいくつものファミリーに分かれており、P-LAPは亜鉛結合型(M1)アミノペプチダーゼ・ファミリーに分類されている(図2)。このファミリーには9種類のアミノペプチダーゼがあり、脂肪細胞由来ロイシンアミノペプチダーゼ(A-LAP)と白血球由来アルギニンアミノペプチダーゼ(L-RAP)も辻本主任研究員が発見したタンパク質だ。

「私が発見した3つは、構造がとても似ています。この3つを“オキシトシナーゼ・サブファミリー”と呼ぶことを提案しているところです。しかも、これらが非常に面白い機能を持っていることが分かってきました」

誰もやっていない
タンパク質を研究している。
オンリーワンだと思っています

辻本雅文主任研究員
TSUJIMOTO Masafumi



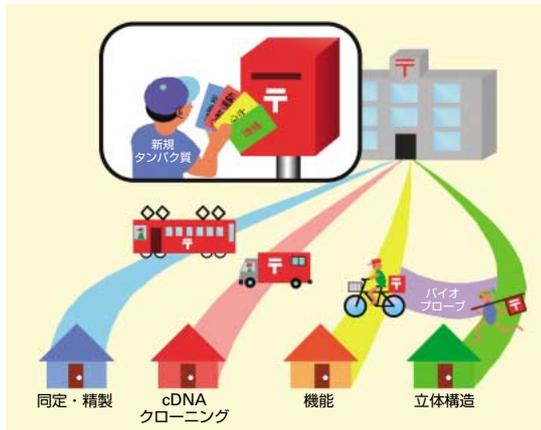


図1 細胞生化学研究室の研究スタンス
新規タンパク質の発見から始め、そのタンパク質に関するすべてを明らかにすることを目指す。



図2 亜鉛結合型 (M1) アミノペプチダーゼ・ファミリーの分子系統
白抜き部分は辻本主任研究員が発見したタンパク質

記憶・学習にも関与

オキシチナーゼ・サブファミリーの各タンパク質について、順を追って紹介しよう。

「胎盤性ロイシニアミノペプチダーゼ (P-LAP) は、妊娠している女性の胎盤で作られ、血清中に分泌される特有な酵素だと思っていました。ところが、胎盤以外にもいろいろな組織で作られていることが、次第に分かってきたのです」

最初の報告は、糖尿病の研究をしているグループからもたらされた。糖尿病は、糖の代謝の異常によって血液中の糖分(血糖)が慢性的に過剰な状態になってしまう病気である。「彼らは、糖の代謝に関連して非常に重要な働きをしている酵素を見つけました。すると、その酵素は私たちのP-LAPだったのです」。妊娠している女性に特有だと考えられていた酵素が、糖尿病の発症機構にもかかわっていたのだ。

辻本主任研究員自身も、P-LAPの新しい機能を見つけている。P-LAPの発現を調べると、腎臓で一番多く発現していた。「多く発現しているということは、何か重要なことをしているはずですよ。さっそく調べてみると、P-LAPは、バソプレシンというホルモンの刺激によって、細胞内の小胞から細胞膜に出てくることが分かりました」

腎臓は、尿を作る器官だ。腎臓の糸球体で血液がろ過されて原尿が作られ、尿細管を流れる間に水分が再吸収されて、尿として排出される。水分の再吸収にかかわっているホルモンが、バソプレシンである。「細胞膜に出てきたP-LAPは、バソプレシンを分解するらしい。P-LAPは、水

分の再吸収を抑制し、尿の濃縮を調整する働きを担っているのではないかとという仮説を立て、研究を進めています」

辻本主任研究員がサンプルを提供した他の研究チームからも、非常に興味深い報告が舞い込んできた。その研究室では、アンジオテンシンというホルモンの研究をしていた。アンジオテンシンは、血圧に関係するホルモンだ。最近では学習や長期記憶の促進にもかかわっていることが分かり、とても注目されている。

「彼らが、アンジオテンシンの受容体を見つけてみると、それが私たちのP-LAPだったのです。P-LAPは脳でも発現していて、学習や長期記憶にもかかわっているらしいことが分かってきました」

自己免疫疾患の治療薬への期待

オキシチナーゼ・サブファミリーの2つ目が、脂肪細胞由来ロイシニアミノペプチダーゼ (A-LAP) である。A-LAPは細胞の中にある小胞体に貯蔵されていて、抗原ペプチドの生成にかかわっていることが分かってきた。「抗原ペプチド」とは、細胞に侵入してきたウイルスなどの抗原に由来するタンパク質の断片だ。

「抗原に由来するタンパク質は、まずプロテアソームによって切断され、前駆体抗原ペプチドができます。それが小胞体の中に運ばれ、A-LAPによって端を切断されることで抗原ペプチドが完成するのです(図3)」

そして、抗原ペプチドが細胞の表面に運ばれ、ヘルパーT細胞がそれを認識す

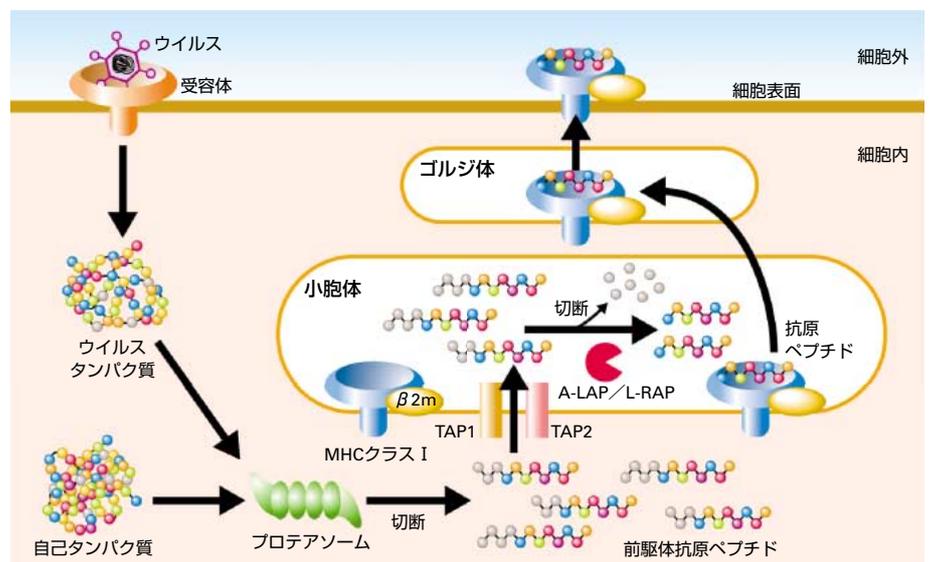


図3 脂肪細胞由来ロイシニアミノペプチダーゼ (A-LAP) の機能
ウイルスが作り出したタンパク質、あるいは自分自身が作り出すタンパク質は、プロテアソームによって切断され、前駆体抗原ペプチドが作られる。TAPによって小胞体へと運ばれた前駆体抗原ペプチドは、A-LAPによってN末端を切断され、MHCクラス I という受容体と結合し、ゴルジ体を通じて細胞表面へと輸送される。

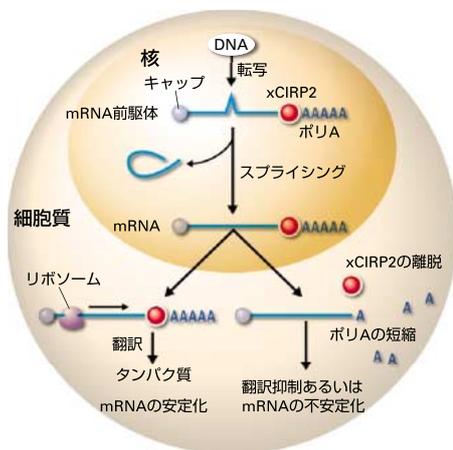


図4 xCIRP2によるmRNAの安定化と翻訳の調節

ると、抗原を攻撃する免疫システムが動きだす。「抗原ペプチド生成の最終段階で重要な働きを担っているA-LAPがきちんと働かないと、免疫システムが動きません」

A-LAPの研究は、自己免疫系の病気の治療薬につながるのではないかと、辻本主任研究員は考えている。「自己免疫疾患は、免疫システムが働き過ぎることで起きます。自己に由来するタンパク質まで抗原として認識し、自己を攻撃してしまうのです。A-LAPの働きを抑える低分子を見つかることができれば、免疫システムの働きを調整できる可能性があります」

辻本主任研究員は、研究員が研究対象とするタンパク質を決めるとき、「ただ自分が面白いだけではなく、役に立つもの、できれば薬のタネになるようなタンパク質をやれ」とアドバイスしている。「私自身は薬学部の出身ですし、企業で創業にも携わっていましたから、基礎研究の先の目標として薬を創りたいという思いは強いですね」

3つ目のオキシチナーゼ・サブファミリーは、白血球由来アルギニンアミノペプチダーゼ(L-RAP)である。「L-RAPは、A-LAPと同じく小胞体に貯蔵されている酵素らしい(図3)」ということ今、研究を進めているところです。抗原生成や血管新生などにも関係しているらしいことが分かってきている。

辻本主任研究員は、「世界中の女性を救える」という言葉に後押しされて始めた研究が、これほどの展開を見せるという確信があったのだろうか。

「正直言って、想像もしていませんでしたね。そもそも、アミノペプチダーゼの定義は“タンパク質のN末端を切る”という

だけなんです。それが、今では糖尿病、記憶・学習、抗原生成、血管新生などに関係する、いろいろな機能が見つかりました。アミノペプチダーゼが、こんなに多機能だとは思っていませんでした。アミノペプチダーゼのバイオロジーは、これからいっそう面白くなっていくでしょう」

スカベンジャー受容体の機能

オキシチナーゼ・サブファミリー以外の研究についても、主なものを紹介しよう。その一つが、スカベンジャー受容体である。スカベンジャー受容体とは、酸化LDL、いわゆる悪玉コレステロールを細胞内に取り込むタンパク質だ。細胞生化学研究室では、血管内皮細胞に存在するスカベンジャー受容体の遺伝子を見つけ出し、FEEL-1と名付けた。

「スカベンジャー受容体は悪玉コレステロールを取り込むのですから、何か病気に関係していそうですね。その期待通り、FEEL-1の抗体には血管新生にかかわる活性があり、動脈硬化にも関連があるというデータが出てきています」

自治医科大学との共同研究からは、FEEL-1が糖化後期生成物(AGE)を取り込むことが明らかになっている。AGEは、生体内のタンパク質が糖と反応して作られた物質で、糖尿病合併症の成因の一つとも考えられている。

「FEEL-1の研究を糖尿病や動脈硬化の治療薬につなげるために、臨床的な共同研究も視野に入れて一生懸命やっています。一方、SREC-1という私たちが見つけたもう一つのスカベンジャー受容体は、神経細胞にも発現し、神経細胞同士の結合や突起の伸展にもかかわっているのではないかと考えられています。これからどんな展開があるのか、期待しながら研究を進めているところです」

mRNA結合タンパク質による翻訳調整

mRNA結合タンパク質の研究も細胞生化学研究室の軸の一つだ。「薬のタネになるようなタンパク質をやれ」と言っているのですが、この研究が薬とどう関係するのかと

聞かれると、いつも説明に困ってしまつて」と、辻本主任研究員は笑う。「mRNA結合タンパク質の研究は直接、薬とは結び付かないでしょう。ですが、これから伸びていく領域だと考え、取り組んでいるのです」

タンパク質の設計図である遺伝暗号は、4種類の塩基によってDNAに記されている。DNAの塩基配列はメッセンジャーRNA(mRNA)に転写され、遺伝暗号以外の部分はスプライシングによって除かれる。このとき、mRNAの末端の一方にキャップ、もう一方にA(アデニン)が連なったポリAという構造が付く。ポリAが付いていることでmRNAは安定して存在し、遺伝暗号がアミノ酸に翻訳され、タンパク質が作られるのだ。ポリAが離れて短くなるとmRNAは分解される。

「私たちが発見したxCIRP2というタンパク質は、mRNAに結合することで、mRNAからポリAが離れるのを防ぎ、mRNAを安定化する働きを持っています。つまり、mRNAの翻訳を調整しているのです(図4)」

また、卵母細胞や発生初期の胚では、mRNAの多くは翻訳されずにそのままの状態状態で蓄えられ、一部のmRNAだけが翻訳される。細胞生化学研究室では、このような翻訳調節メカニズムに関係しているYボックスタンパク質について、現在その機能を詳しく調べているところである。

「mRNAの代謝は実に基本的なことですが、まだまだ分かっていないことが多いのです。うちの研究室が、この領域のバイオニアになりたいですね」

細胞生化学研究室の強みは、新規のタンパク質を自ら見つけ、そのタンパク質に関する研究をすべて自分たちで行っていることだ。

「もちろん、一つの研究室では無理なことも多いですから、積極的に共同研究をしています。製薬企業とも共同研究を行い、最終的に薬の開発までつなげれば、私たちの研究は完成ですね」

監修 中央研究所
細胞生化学研究室
主任研究員 辻本雅文

パーキンソン病とALSの 病因解明・治療法の開発を目指す

高橋良輔

脳科学総合研究センター
運動系神経変性研究チーム チームリーダー

神経細胞が死んでしまう病気、それが神経変性疾患である。神経変性疾患は高齢者に多いため、高齢化社会を迎える日本にとっては、その克服が大きな課題となっている。高橋良輔チームリーダー率いる運動系神経変性研究チームでは、運動にかかわる神経細胞が変性するパーキンソン病と筋萎縮性側索硬化症(ALS)を中心に研究を進めている。「運動系神経変性疾患の病因を解明して、治療法の開発につなげたい。苦しんでいる患者さんを救いたいのです」と高橋チームリーダーは力強く語る。かつて「原因不明の難病」といわれた神経変性疾患だが、発症メカニズムの解明が進み、治療に結び付く研究成果も出始めている。

神経細胞が死んでいく

高橋チームリーダーは大学卒業後、神経内科の専門医として6年間、臨床の現場にいた。「医者にとって、自分の治療によって患者さんの病気が良くなるのが、やりがいになります。ですが、神経内科で扱う神経変性疾患の場合は、それがほとんどないんです。医者にできることは診断まで。その後は看護師によるケアが中心になります。私が臨床にいた20年ほど前、神経変性疾患は原因が分からず、従って原因に基づいた治療法もまったくない難病でした」と、当時を振り返る。

神経変性疾患とは、神経細胞が死んでいく病気だ。その代表的な疾患であるアルツハイマー病では、大脳皮質の神経細胞が死滅し、思考や記憶といった高次の機能が失われていく。80歳以上では5人に1人が発症するといわれ、日本には60万人の患者さんがいる。「アルツハイマー病の次に患者数の多い神経変性疾患がパーキンソン病です。私たちは、パーキンソン病と筋

萎縮性側索硬化症(ALS: amyotrophic lateral sclerosis)という運動系神経変性疾患に焦点を絞って研究をしています」

パーキンソン病とは、中脳の黒質にある、神経伝達物質ドーパミンを作り出す神経細胞が死んでしまう病気である。ドーパミン神経細胞は運動の制御を行っているため、この神経細胞が死ぬとスムーズな運動ができなくなり、病気が進行すると寝たきりになってしまう。65歳以上の100人に1人が発症し、日本には約10万人の患者さんがいる。

ALSの患者は10万人に2~5人、日本では5000~6000人ほどだが、「ALSはヒトの病気の中でも最も過酷な病気といってもいいと思います」と高橋チームリーダーは言う。ALSでは全身の筋肉を支配している運動神経細胞が死んでいくため、手足が動かせなくなるだけでなく、話をしたり、食べ物を飲み込んだりもできなくなる。発症後2~5年で呼吸もできなくなり、人工呼吸器が必要になることが多い。しかし、変

性するのは筋肉を支配している運動神経細胞だけなので、感じることも考えることもできる。「意識は正常ですから、患者さんは本当につらい。何とか治療法を見つけ、患者さんを苦しみから救いたいというのが、私たちの願いなのです」

異常タンパク質が神経細胞に蓄積

高橋チームリーダーが臨床から研究へと転向したのは1989年だ。当時はまだ、神経変性疾患の分子生物学的研究に本気で取り組もうという人は少なかったという。神経変性疾患研究の大きな転機は、1990年代にやってきた。「遺伝学の進歩によって、病気の原因となっている遺伝子が染色体上のどこにあるのかを特定できるようになったのです。まずハンチントン病の原因遺伝子の染色体上の位置が80年代に見つかり、90年代になって遺伝子そのもののクローニングに成功し、神経変性疾患の研究に大きなインパクトをもたらしました」

ハンチントン病は、意志と無関係に手足が動いてしまう病気、舞踏病ともいわれ、100%遺伝的要因で起きる。ハンチントン病の原因遺伝子では、アミノ酸の「グルタミン」を指定する“C(シトシン)・A(アデニン)・G(グアニン)”という塩基配列が40~100回も繰り返されていることが分かった。正常な遺伝子での繰り返しは20回

運動系神経変性疾患の
原因が分かってきた。
有効な治療が
できるはず

高橋良輔チームリーダー
TAKAHASHI Ryosuke

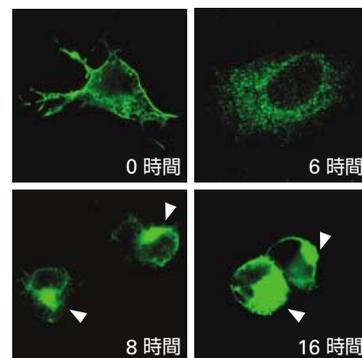


図1 パエル受容体の蓄積による細胞死
小胞体にパエル受容体が蓄積し(6時間)、やがて細胞内凝集物体を形成する(矢印)。小胞体ストレスによって、やがて細胞は丸くなって死んでしまう。

ほどだ。「CAGの繰り返しによって、グルタミンが長く連なったポリグルタミンという異常なタンパク質ができることが、ハンチントン病の原因だったのです。しかも詳しく調べてみると、ポリグルタミンが神経細胞の中に蓄積している。その結果、神経細胞が死んでしまうことが分かりました」

その後、主要な神経変性疾患の原因遺伝子が次々と発見されてきた。「ハンチントン病で明らかになったことは、ほかの神経変性疾患にも共通していました。現在では、神経変性疾患は、異常なタンパク質が神経細胞に蓄積することによって神経細胞が死んでしまう病気だということが分かっています」

パーキンはパエル受容体を分解

パーキンソン病やALSのうち、遺伝性のもは5%で、残りの95%は遺伝的要因がない「孤発性」である。「私たちの最終的な目標は、孤発性のパーキンソン病やALSの病因を解明し、治療法を開発することです。しかし孤発性は、今のところ原因解明の手掛かりがまったくありません。まずは、遺伝性の原因を明らかにする方が早道だと考えています」

遺伝性のパーキンソン病は、現在まで

に約10種類が知られている。研究チームでは常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソン病 (AR-JP) を中心に研究している。AR-JPの病因遺伝子は1998年、順天堂大学の水野美邦教授、慶應義塾大学の清水信義教授らによって発見され、「パーキン」と名付けられている。「パーキンソン病の患者さんは、パーキン遺伝子が欠損しているのです。パーキンの本来の働きが分かれば、病気の原因が明らかになります。私たちは、すぐにパーキンの機能解明に取り組みました」

そして2000年、高橋チームリーダーのグループをはじめ3つのグループが相前後して、パーキンがタンパク質を分解する酵素であることを明らかにした。「パーキンが欠損すると、あるタンパク質が分解されなくなる。すると、そのタンパク質が神経細胞に蓄積し、神経細胞死を引き起こす。パーキンソン病の発症メカニズムが見えてきました」

では、パーキンが分解にかかわっているタンパク質は何か。それを明らかにしたのも、高橋チームリーダーらであった。「私たちは、パーキンがパエル受容体の分解にかかわっていることを突き止めた。パエル受容体は神経細胞ではあまり

発現していませんが、ドーパミン神経細胞では例外的に多く発現している膜タンパク質です。また、作られる過程で不良品がたくさんできるという特徴もあります」

タンパク質が正常に機能するには、数珠つなぎになったアミノ酸が正しく折り畳まれなければならない。この折り畳み(フォールディング)が難しい。折り畳みに失敗したタンパク質は正常に機能しただけでなく、互にくっついて塊になりやすい。パエル受容体など膜タンパク質の“品質管理”を行っているのが、小胞体だ。出来上がったタンパク質は小胞体に入り、正しく折り畳まれているかどうかをチェックされ、不良品は分解される。

「パエル受容体の場合、50%以上は不良品で、パーキンによってすぐに分解されています。しかし、パーキンに異常があると、不良品のパエル受容体が分解されずに小胞体に蓄積します。すると細胞にストレスがかかり、死んでしまう(図1)。これがパーキンソン病の発症メカニズムではないかと考えています(図2)」。実際、AR-JPの患者さんの脳には、通常の数倍ものパエル受容体が蓄積していることも明らかになっている。

モデル動物から治療へ

高橋チームリーダーは最近、共同研究者である米国スタンフォード大学のBingwei Lu教授らとともに、ショウジョウバエの脳にパエル受容体を過剰に発現させるとパーキンソン病と似た症状を示すことを発見した。「このショウジョウバエがパーキンソン病のモデル動物になるだけでなく、過剰発現させたのが正常なパエル受容体の遺伝子である点に、多くの研究者が注目しています」と高橋チームリーダーは解説する。このショウジョウバエは、遺伝子に変異がなくても、折り畳みが難しいタンパク質の場合や分解システムに異常がある場合、神経変性疾患の原因になることをはっきり示しているのだ。

パーキン遺伝子が正常な人でも、加齢によってパエル受容体を分解する能力が下がってくる。その結果、パエル受容体が分解されずに蓄積し、パーキンソン病

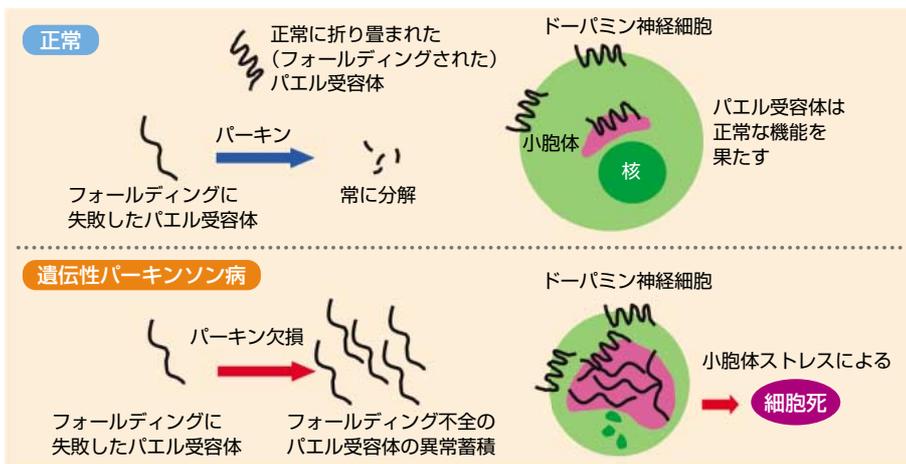
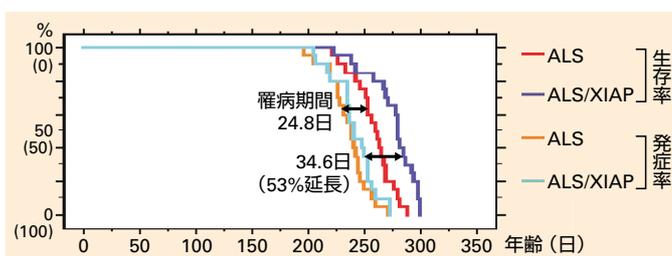


図2 パーキンソン病の発症メカニズム



カスパーゼ9の活性を抑制するXIAP遺伝子を発現させることにより、発症してから死亡するまでの罹患期間が24.8日から34.6日に53%も延長した。発症時期には変化がないことから、カスパーゼ9はALSの病態の進行にかかわっていることが分かる。

図3 カスパーゼ9抑制によるALSモデルマウスの発症率および生存率の変化

を発症することがあり得ると高橋チームリーダーは考えている。「遺伝性のパーキンソン病で明らかになった成果を、残りの95%を占める遺伝的な要因がない孤発性の解明に何とか結び付けたいですね」

そして、次のステップが治療だ。その実現に絶対必要なのが、パーキンソン病のモデルマウスだと高橋チームリーダーは言う。ショウジョウバエは、遺伝子導入が簡単に世代交代が早い、有用なモデル動物である。しかし、治療薬の開発を目指す場合には、ヒトと遺伝子が似ているマウスでなければできない実験も多い。「今、私たちを含め世界中で、遺伝性パーキンソン病のモデルマウス作りが熱心に進められています、まだマウスでは症状が出ていません。モデルマウスができれば、治療への大きなブレークスルーとなるでしょう」

カスパーゼ9を阻害し ALSの進行を遅らす

「現在、ALSの治療法はありません。しかも患者さんの苦しみは並大抵のものではない。私自身、神経内科医として何人もの患者さんを診ましたから、何とかしたいという思いが強いですね」

高橋チームリーダーが取り組むのは、家族性優性遺伝性ALSである。家族性ALSの原因遺伝子はスーパーオキシド・ジスムターゼ1 (SOD1) で、1993年に発見された。SOD1が作るタンパク質は、細胞に有害な活性酸素を解毒する酵素である。しかし、酵素の活性が低下して病気の原因となるのではない。変異を起こしたSOD1が作る酵素は塊を作りやすく、運動神経細胞に蓄積することが病気の原因だと考えられている。「原因不明の難病といわれていたALSについても、今ここまで分かってきました。幸いにも、変異SOD1を過剰発現させてALSと似た症状を起こすモデルマウスがすでに作られています。このマウスを使って、ALSの治療法の開発を目指して研究を進めています」

そして2003年、高橋チームリーダーらは、画期的な成果を挙げた。「カスパーゼ9という酵素の働きを阻害すると、病気の進行が緩やかになり、生存期間も延び

ることを発見しました(図3)。これは、カスパーゼ9を標的にしてALSの治療薬が開発できる可能性を示しています」

カスパーゼは、細胞の中の重要なタンパク質を切断してしまう酵素で、“細胞の自殺”であるアポトーシスにおいて非常に重要な役割を担っている。カスパーゼは14種類ある。今回、カスパーゼ9以外に発症時期を早める役割を持つカスパーゼがあることも明らかになった。

実は、高橋チームリーダーが研究生生活をスタートさせた米国の留学先は、アポトーシスの研究室であった。「私は、神経変性疾患の原因にアポトーシスが関係しているのではないかと考えていたのです」と当時を振り返る。高橋チームリーダーは、その研究室でアポトーシスを阻害するタンパク質IAPの研究を行い、IAPがカスパーゼの働きを阻害することを発見した。

「IAPを使ってアポトーシスを制御することで、神経変性疾患の治療ができないかと、ずっと考えてきました。IAPはまさに、カスパーゼ9の働きを阻害します。今回の発見は、IAPで神経変性疾患の治療ができる可能性を示したことにもなります」

グルタミン酸受容体阻害剤への期待

研究チームではごく最近、治療に結びつく成果をもう一つ挙げている。

「家族性ALSについては、もともと一つの大きな謎があったのです」と高橋チームリーダーは言う。SOD1遺伝子はすべての神経細胞に発現しているため、遺伝子に異常があると、すべての神経細胞で変異SOD1が増加する。しかし、変異SOD1の塊ができて死ぬのは運動神経細胞だけなのだ。「運動神経細胞だけに、変異SOD1を塊にする何かの要因があるのでしょうか。運動神経細胞にあって、ほかにはないもの。私たちが目を付けたのが、グルタミン酸の受容体です」

普通の神経細胞のグルタミン酸受容体は、細胞にとって毒になるカルシウムイオン(Ca²⁺)を通さないが、運動神経細胞のグルタミン酸受容体はCa²⁺を通す(図4)。変異SOD1が運動神経細胞だけで塊を作った細胞死を起こすのは、グルタミン酸受容

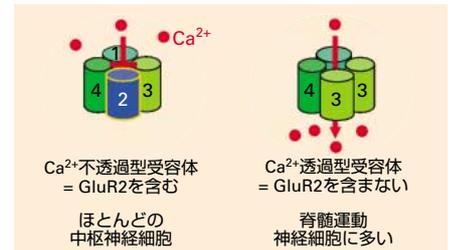


図4 2種類のAMPA型グルタミン酸受容体
AMPA型グルタミン酸受容体は、GluR1-4という4種類のサブユニットから構成される。

体の性質の違いによるのではないかと、高橋チームリーダーは考えたのだ。

「遺伝子操作によって、運動神経細胞のグルタミン酸受容体を、Ca²⁺を通しにくい性質に変えました。すると予想通り、変異SOD1が塊を作りにくくなったのです。これは、ALSの治療薬に結びつく大きな成果です」

グルタミン酸受容体の代謝阻害剤は、すでにいくつか臨床で使われている。ALSの治療薬が実現する可能性も高いと、高橋チームリーダーは期待している。

神経変性疾患研究の転機

高橋チームリーダーは、「現在、神経変性疾患の研究は転機にきています」と指摘する。「今までは、起きていることの原因を解明することに一生懸命だった。これからは、治療をしなければならない。病因の研究は、きしんたんかい虚心坦懐に見ていくことが大事です。一方、治療は一種のエンジニアリングですから、まったく違った発想、そして大胆さが必要になってくる。これからは頭を切り替えて、治療の実現に向かっていかなければなりません」

そして、高橋チームリーダーは自信に満ちた表情でこう結んだ。「神経変性疾患の研究は、この20年で大きく進歩しました。その進歩を考えれば、今は具体的な治療法を提示できませんが、おそらく20年後には有効な治療法ができていくことでしょう。もちろん、知識や技術の革命が必要です。その革命を起こしていくのが私たちです」

監修 脳科学総合研究センター
運動系神経変性研究チーム
チームリーダー 高橋良輔

バイオリソースセンター 今後の展望

森脇和郎センター長・
小幡裕一リソース基盤開発部長に聞く

バイオリソース(生物遺伝資源)とは、生命科学研究の実験に不可欠な動植物や細胞、遺伝子などのことである。2001年1月に設立されたバイオリソースセンター(BRC)は、バイオリソースの収集・開発・保存・提供を行う日本における中核機関として、さまざまな研究を支援し、相互に結び付ける生命科学研究のハブ(中継拠点)を目指している。BRCの今後の展望を森脇和郎センター長、小幡裕一リソース基盤開発部長に聞いた。

生命科学研究の鍵を握るバイオリソース

—今、なぜバイオリソースが注目されているのですか。

森脇: ヒトやマウスなど、さまざまな生物のゲノム解読が進み、その情報をもとに、遺伝子やタンパク質の機能を効率的に解明することが可能となってきました。その遺伝子やタンパク質の機能解明に、さまざまな遺伝的性質を持ったバイオリソースが不可欠なのです。例えば、特定の病気のモデルマウスを使って、その病気に関連する遺伝子やタンパク質の機能が解明できれば、それをターゲットとした薬を作ることも可能になります。

今までの日本では、バイオリソースは欧米の先進国から入手すればいいという依存体質がありました。しかしバイオリソースに基づく研究が創薬などのバイオ産業に直結するようになった近年、欧米の先進国はバイオリソースを特許化するなど“囲い込み”を始めました。一方、発展途上国もバイオリソースによる研究成果が生み出す利益の分配を強く要求するようになってきました。

そもそも、独創的な研究や日本固有の問題の解決には、日本独自のバイオリソースが不可欠です。例えば、日本人がかかりやすい病気の原因解明や、日本人に適した薬を作るには、日本人の遺伝的性質を反映した病気のモデルマウスなどで研究する必要があります。日本人は欧米人とはかなり遺伝的性質が違

っているからです。日本人に適した薬の特許を外国の医薬業界などに抑えられてしまったら、医療費高騰を招くなど大変なことになりかねません。

—小幡部長は、長らく米国のスローンケタリングがん研究所で研究をされていました。バイオリソースへの取り組みは日米でどのように違うのですか。

小幡: 米国のすごいところは、国費による研究で生まれたバイオリソースは、その研究者自身が公開・提供するか、あるいはマウスならジャクソン研究所へ、細胞ならATCC(American Type Culture Collection)へと、特定の研究機関を指定して寄託を義務付け、バイオリソースの基盤整備をずっと続けてきたことです。また、各大学・研究所レベルでも、研究を支援するための基盤がきちんと整備されています。例えば1つの大学や研究所に、実験動物の飼育技術者が何十人と働いていて、研究者はそこから実験動物の提供を受けて研究をします。米国では、しっかりとした支援体制に基づき研究成果を上げているのです。残念ながら日本では、研究者自らが実験動物を飼育しながら研究している。これでは絶対になかないですね。

森脇: このあたりが米国の科学の奥深い実力の源であり、日本の科学の後進性ですね。ジャクソン研究所やATCCは1920年代に設立されています。そのころから米国は知的基盤としてバイオリソースが重要だと認識して、整備を続けてきたのです。

日本の科学の後進性を克服する

—日本での基盤整備はどのように進められてきたのですか。

森脇: 私は長らく国立遺伝学研究所で研究をしてきました。また、研究と同時に世界各地を駆け回り、約20年間かかって集めた野生マウスの系統を飼い続け、希望に応じて全国の研究者に配るバイオリソース事業も行ってきました。しかし事業予算は少なく、小規模でした。バイオリソース事業の基盤整備の重要性は、日本でも私の先輩たちの時代から、何度も訴えられてきました。しかしそのための予算はわずかししか伸びず、個々の研究者が分散的に事業を行う状況がずっと続いてきたのです。しかし1999年のミレニアム・プロジェクトのころから、政府もやっとバイオリソースに力を入れ始めました。

一方、理研では1984年にライフサイエンス筑波研究センター(現・筑波研究所)を設立し、組み換えDNAなどの研究開発とともに、遺伝子や細胞を収集・保存し、提供するバイオリソース事業を続けてきました。1999年には、バイオリソース事業を拡大したBRCを理研に設立することが決まり、設立準備委員会が発足しました。そのころから私はBRCに関与しています。設立準備委員会が示した運営の基本方針は、BRCは理研のためだけでなく、「オールジャパンを対象にバイオリソースの収集・保

森脇和郎センター長

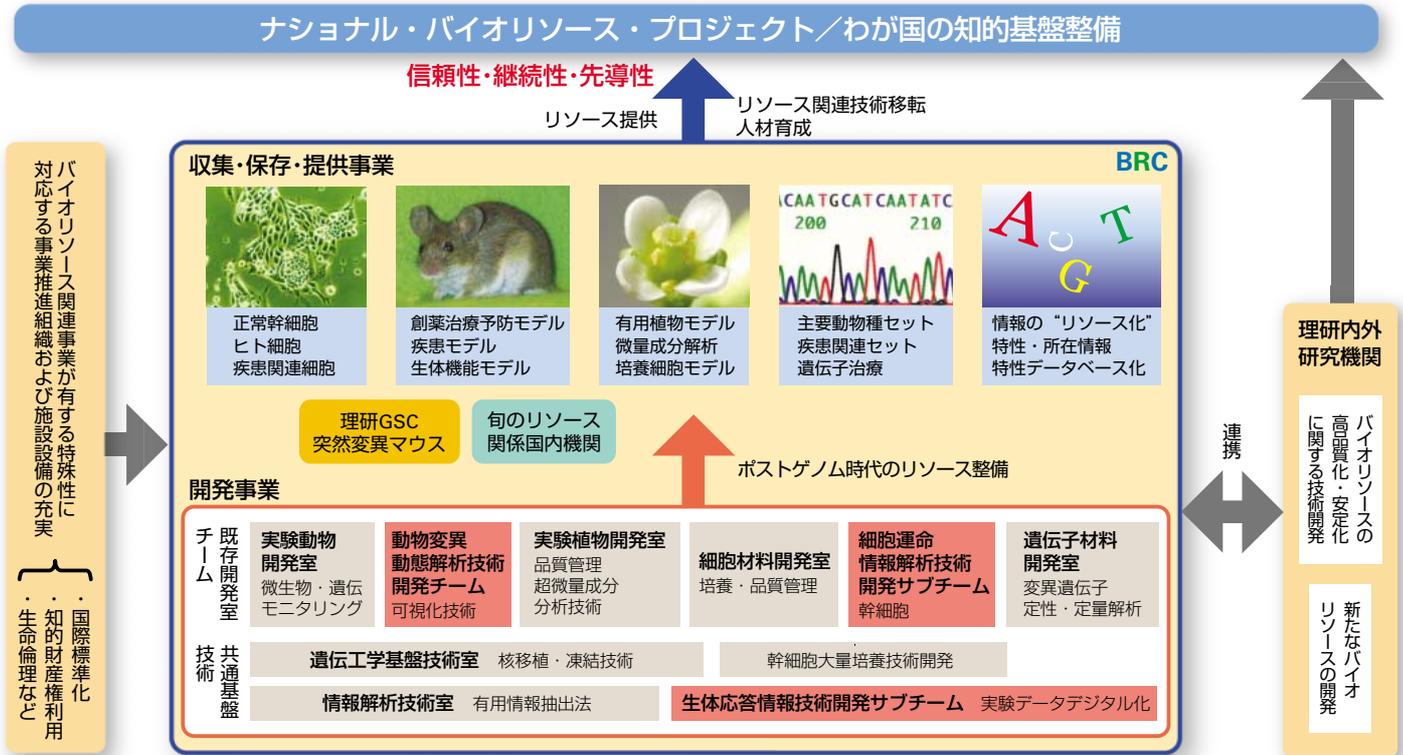
MORIWAKI Kazuo



小幡裕一リソース基盤開発部長

OBATA Yuichi





存・提供ならびにそれらに関する研究開発を行うこと」です。こうして2001年1月、筑波研究所にBRCが設立されました。

—2002年度からは文部科学省による「ナショナル・バイオリソース・プロジェクト(NBRP)」も始まりましたね。

森脇：NBRPは、現在、各研究者・研究機関に分散的に保存されている、あるいは全面的に海外に依存しているバイオリソースを、リソースの種類ごとに中核的拠点を指定して、国家戦略に基づき開発・収集・保存し、ゲノム情報とともに提供しようという計画です。2010年までに世界最高水準のバイオリソース基盤を整備することを目標としています。

小幡：NBRPで指定された20数種類のリソースのうちBRCは5種類、つまりマウス、シロイヌナズナ、動物細胞、ヒト細胞、遺伝子・DNAの中核的拠点です。さらにラットのサブ機関でもあります。和光本所にある微生物系統保存施設(JCM)も病原微生物のサブ機関で、2004年度からBRCの組織に入ります。そのほかに理研では、脳科学総合研究センターがゼブラフィッシュ、ゲノム科学総合研究センター(GSC)がヒトの疾患モデルとなる突然変異マウスの中核的拠点です。BRCを中心に、理研はNBRPの重要な役割を担っています。

キーワードは信頼性・継続性・先導性

—BRCはどのような組織体制で事業を行っているのですか。

小幡：BRCでは細胞、動物、植物、遺伝子、そして情報を5番目のリソースと位置付けて、収集・開発・保存し、研究者に提供しています。そのために必要な技術、リソースの開発を行う体制を築いています(図1)。私たちは、信頼性・継続性・先導性という3つのキーワードの下に、事業を進めています。

森脇：BRCで働く人の知識に対する外からの信頼性が高くなけ

れば、リソース自体の信頼性もなくなってしまいます。これまで研究者同士でリソースをやりとりする場合、希望したものと違う系統のマウスだったり、病原体を持ったマウスをもらってしまい、他のマウスに感染してしまう例がありました。BRCでは遺伝子や病原体の検査をすべてのリソースで行っています。

小幡：継続性では、研究者の退職のときが大問題です。実際に最近、そういう問題を私たちは経験しました。ある大学の先生が退職するとき、ラット保存の引き受け手がなくて、米国に渡そうかとまで話が進みました。BRCではラットの個体は扱えませんが、受精卵を凍結保存することにしました。個々の研究者が連綿と築いてきた日本独自のリソースを守っていくことも私たちの役割です。

現役の研究者もBRCにリソースを寄託することにより、リソースを維持するコストや場所の負担が軽減され、新しい研究に集中できます。あるリソースを用いた研究データを発表すると、そのリソースを維持し、要望に応じて提供しなければいけません。そうしないと研究データの信頼性がなくなってしまうからです。サイエンスで最も重要なことは再現性です。再現性を確保する意味でも、寄託を受けたリソースをきちんと保存することが重要です。—先導性とはどのようなことですか。

森脇：私はいろいろなバイオリソース事業を見てきましたが、リソースに先導性がないと事業は滅びてしまいます。リソースがどのような研究に役立つのか、どのような利用者がいるのかを常に探り、有用なリソース、開発されたばかりの“旬”のリソースを収集・開発・保存していく必要があります。

—それぞれのリソースでどのような取り組みを行っていますか。

森脇：BRCは、日本で開発されたものを中心に、現在約1000系統のマウスを収集しています(図2)。米国ジャクソン研究所は約2500系統のマウスを持っています。数年後にはジャクソン研究

図2 マウスの検査・飼育

寄託を受けたマウスは、隔離された棟で遺伝子組成や病原体への感染が詳しく調べられる。

従来のノウハウでは保存が難しい新たな特徴を持ったマウスが次々と持ち込まれるため、技術革新が常に求められる。

飼育技術者がマウスの新奇な特徴を発見し、新たな遺伝子の発見につながる例も数多い。



所に勝るとも劣らないセンターにしようと考えています。

小幡：この約1000系統の中には、BRCで開発した特定の細胞を蛍光物質で可視化したマウスや、森脇先生が集められた野生マウスの系統など、BRCでしか保存していないマウスが多数含まれています。NBRPでは、理研GSCなど、マウスに関して先導的なリソースを開発する10機関を指定しています。そこで作られたマウスがBRCに寄託されます。突然変異を起こしてヒトの疾患モデルマウスを作っているGSC動物ゲノム機能情報研究グループ(城石俊彦プロジェクトディレクター)が筑波研究所に移転してきましたので、さらに緊密な連携をとっていくつもりです。

森脇：城石プロジェクトディレクターたちが作る突然変異マウスには、精子が動かないなど普通では子孫を残せないものもあります。BRC遺伝工学基盤技術室の小倉敦郎室長は顕微鏡下での受精など高度な生殖技術を持っています。その技術で生まれる新たなリソースにも期待しています。

小幡：シロイヌナズナは実験室で栽培が可能な代表的な実験植物であり、ゲノム解読も2000年に完了しています。塩分や乾燥に強い植物を生み出し、食糧問題や砂漠化などの環境問題の克服に貢献することが期待されています。GSCの篠崎一雄プロジェクトディレクター率いる植物ゲノム機能情報研究グループは、遺伝子の情報そのものであるcDNAの独創的な技術を生かして、シロイヌナズナの全遺伝子の解析を進めています。その研究で生み出されるリソースを中心にBRCで保存し、解析しています。

知的財産権・倫理のデファクト・スタンダード

——遺伝子や細胞に関しては、ライフサイエンス筑波研究センター時代からバイオリソース事業を行ってきましたね。

小幡：遺伝子材料では、いかに利用者が使いやすい遺伝子セットとして提供するかに苦心しています。個人ごとの遺伝的性質や、がんや遺伝病の検査などに使われるDNAチップに利用できる遺伝子セットを提供していきたいと考えています。

細胞については、NBRPのサブ機関である放射線医学総合研究所や大学と連携して日本人数百人分の細胞を収集し、BRCから提供していきます。また研究用幹細胞の提供も始めます。今まで医療では使用できない基準外の臍帯血(へその緒と胎盤に含まれている血液)は捨てられていました。しかし臍帯血には造血幹細胞などが含まれています。幹細胞はさまざまな

細胞に分化できる細胞です。再生医療の研究で重要な研究材料であり、多くの研究者が欲しがっています。臍帯血に含まれる造血幹細胞などを研究用幹細胞として利用する体制作りが進められていましたが、BRCの品質管理、倫理や知的財産権の取り扱いが評価され、NBRPの一環としてBRCが保存・提供を担当することになりました。将来は、医療用の幹細胞への応用も見据えて、BRCの体制を整備していきたいと考えています。

森脇：バイオリソース事業における知的財産権や倫理の問題について、BRCのやり方が日本のデファクト・スタンダード(事実上の標準)になりつつあります。リソースの寄託を受けるとき、あるいは提供するときにMTA (Material Transfer Agreement) という同意書を交わして寄託者の知的財産権を守りつつ、利用者が使いやすいような取り決めをします。倫理の問題でも外部の委員を含む倫理委員会を設けています。BRCを通せば、寄託する場合も提供を受ける場合も、品質だけでなく倫理の問題や知的財産権でも安心だという信頼感を得ることが、日本全体の生命科学の飛躍にとって重要です。

生命科学の中継拠点を目指して

——今後、BRCをどのように発展させていきますか。

小幡：理研のバイオ関係のいろいろなセンター・研究室との連携が鍵になると思います。例えば脳科学総合研究センターで開発されたマウスが、免疫・アレルギー科学総合研究センターや発生・再生科学総合研究センターで役立つ可能性が大いにあります。BRCがハブ(中継拠点)になって、バイオリソースを通して各センターや研究室同士の連携が進めば、理研全体にとって大きなメリットになります。また、理研だけでなく日本全体の生命科学のハブとなるように、BRCを発展させていきたいですね。産業界との連携の在り方も探っています。

例えば日本人の遺伝的性質を調べたり、疾患メカニズムの解明に役立つリソースを、実験動物や遺伝子、細胞にまたがる横断的なセットとして提供していくことも目指します。

BRCで培われたリソースの管理・解析技術を普及させる研修事業も進めていきます。提供先でリソースをうまく管理・解析し研究成果を上げてくれることでリソースの付加価値が高まり、リソースの普及が促進されます。しかし日本ではリソースを扱う技術者など研究を支援する人を教育し、支える仕組みが不十分です。

森脇：日本では残念ながら研究支援者を大事にしませんでした。バイオリソース事業を発展させる上での一番の問題点はそこにあります。BRCは研究の支援のためだけに作られた日本で初めての機関です。BRCのような機関は、私が生きているうちには、できないと思っていましたよ(笑)。BRCを設立するにあたり、バイオリソースの知的財産権や倫理問題にも詳しい小幡さんを引き入れようと、何度も説得に行きました。良い人たちに恵まれてBRCがうまく動き始めました。今後、BRCを発展させて日本全体の研究支援者を支え、その地位や評価を変えるような社会を築き、日本の生命科学に貢献していきたいと思います。



新理事に大熊健司氏が就任

1月15日、大熊健司氏が理事に就任しました。当研究所の発展に尽力してきた谷畑勇夫理事は、1月14日をもって退任しました。

大熊 健司 (おおくま けんじ)

1946年12月19日、神奈川県生まれ。1970年3月、東京大学法学部卒、同年4月、旧科学技術庁に入省。長官官房総務課長、官房審議官、官房長を経て、2001年1月、文部科学省 科学技術・学術政策局長、同年7月より内閣府 政策統括官（科学技術政策担当）、2004年1月、退職。57歳。

新チームリーダーの紹介

新しく就任したチームリーダーを紹介します。

1. 生年月日 2. 出生地 3. 最終学歴 4. 主な職歴 5. 研究テーマ 6. 信条 7. 趣味

免疫・アレルギー科学 総合研究センター チームリーダー 免疫系受容体研究チーム 久保 允人 (くぼ まさと)

1. 1958年7月29日 2. 東京都 3. 東京農業大学博士前期課程 4. 東京理科大学生命科学研究所 5. Tリンパ球の分化制御機構の解明 6. 不撓不屈 7. 阪神タイガース



樹状細胞機能研究チーム 佐藤 克明 (さとう かつあき)

1. 1968年7月23日 2. 北海道 3. 北海道大学大学院理学研究科化学専攻博士課程 4. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 5. 制御性樹状細胞による免疫応答制御の解明と、免疫疾患に対する制御性樹状細胞を用いた新規免疫療法の開発 6. 中庸 7. 温泉



免疫系発現研究チーム 谷内 一郎 (たにうち いちろう)

1. 1964年3月1日 2. 大阪府 3. 九州大学大学院医学系研究科博士課程 4. 九州大学生体防御医学研究所 5. リンパ球分化における遺伝子発現制御機構の解明 6. 楽しく働く 7. 食べ歩き



免疫寛容研究チーム

石戸 聡 (いしど さとし)

1. 1962年11月4日 2. 兵庫県 3. 神戸大学大学院医学系研究科博士課程 4. 神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座微生物ゲノム学分野 5. 新規E3ユビキチンリガーゼファミリーの解析 6. 家族第一 7. スキー



アレルギー遺伝子研究チーム

阪口 雅弘 (さかぐち まさひろ)

1. 1956年2月21日 2. 大阪府 3. 東京大学大学院農学系研究科博士課程 4. 東京大学医科学研究所、国立公衆衛生院、国立感染症研究所 5. アレルギー治療のための抗原特異的免疫療法の開発 6. 好きこそもの上手なり 7. 犬の飼育



(免疫・アレルギー科学総合研究センターは新年度にチーム名などの変更を予定しています)

「科学論説懇談会」を実施

新聞・テレビの論説委員・解説委員で構成される科学論説懇談会のメンバー9名と、野依良治 理事長、甘利俊一 脳科学総合研究センター (BSI) 長との懇談会が12月11日に実施されました。野依理事長が「独立行政法人化後の理研の戦略的経営」、甘利センター長が



「最新のBSIの活動状況」について説明し、科学論説懇談会のメンバーと理研の運営について意見交換を行いました。理研における基礎研究と応用研究のあり方、より自由度の高い科学技術の研究所運営のあり方などについて、活発な質疑応答が行われました。

マイクロサージェリー

上口裕之

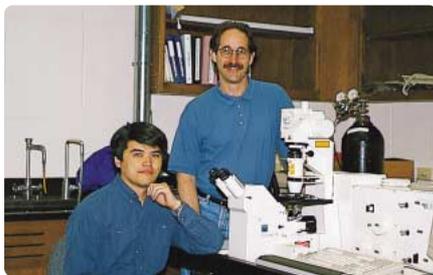
KAMIGUCHI Hiroyuki

脳科学総合研究センター

神経成長機構研究チーム チームリーダー

私がマイクロサージェリー（顕微鏡下手術）と出会ったのは、医学部を卒業して間もない、脳外科医として勤務していたころのことです。目に見えないものを実感することが苦手な私は、生体内に閉ざされた疾病と闘う内科系ではなく、病巣を直視することができる外科系を専攻しました。脳のマイクロサージェリーは、見ることも触ることも困難な脳深部に隠された病巣へのアプローチを可能にしてくれますが、正常な脳組織を損傷せずにその奥に隠れた病巣を操作するためには、いくつもの工夫と高度な技術が要求されます。人間の頭蓋内^{とうがい}で、病巣と手術到達経路の位置関係がわずか数ミリメートルずれただけで病巣の処理が困難になることもあれば、手術アプローチの工夫により、病巣の処理がいくとも簡単になることもあります。このように、正常組織のすき間を縫って、かつその機能を損なわず、到達困難なものを直視下に操作することが、マイクロサージェリーの真髄なのです。

脳神経外科の卒後研修も終わりに近づき基礎研究を始めようと思った私は、1996年よりCase Western Reserve大学Vance Lemmon教授の研究室で神経接着分子の研究を始めました。当時、ある種の先天性脳奇形の原因が神経接着分子の遺伝子変異であることが知られていたこともあり、神経細胞での接着分子の働きに興味を持ちました。接着分子には神経細胞の突起を伸長させる作用があり、この神経突起が複雑に接続して回路網を構成することにより、私たちの脳神経系が作られます。実験動物から摘出した神経細胞を培養すると、神経細胞から突起が伸びる様子を顕微鏡で観察す



1999年、Case Western Reserve大学にて
(右側はLemmon教授)。



2003年、理研脳科学総合研究センターの
中央棟前で研究室メンバーと（一番右が筆者）。

ることができます。「神経突起はどのような仕組みで伸びるのか?」といった疑問への答えは、突起に存在する見えない分子の働きにあるはずで、顕微鏡下での神経細胞の観察法に若干の工夫を施すことにより、一般的な生化学・組織化学実験では確認することができない接着分子の隠された働きを解明することができました。元来、接着分子は細胞の表面に存在して隣接する細胞との接着を媒介するものと考えられていましたが、接着分子は細胞の内部へ取り込まれ神経突起の伸長に重要な役割を担うことが明らかになったのです。

理研脳科学総合研究センターに研究室を立ち上げてからの5年間も、神経突起における接着分子の見えざる働きの解明に挑んできました。レ

ーザー光で分子の機能を操作できる顕微鏡装置のセットアップに始まり、神経細胞の培養条件の改良や顕微鏡下での生きた神経細胞の操作法の修得などを経て、「神経細胞のマイクロサージェリー」らしきことが可能になりました。神経突起の本来の状態を損なうことなく、突起伸長にかかわる分子の挙動と機能を観察・操作することができるよう、私たちの研究室ではさまざまな工夫と新たな技術開発を積み重ねています。このような神経細胞のマイクロサージェリーが発展すれば、神経機能をつかさどる分子の見えざる働きが次々と明らかになることでしょう。脳と神経細胞のマイクロサージェリーではそのスケールが約1000倍異なりますが、アプローチの重要性和繊細さにおいて、何となく共通点があるような気がします。 **R**

理研ニュース

3

No.273
March 2004

発行日

平成16年3月5日

編集発行

独立行政法人 理化学研究所 広報室
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号
phone: 048-467-8349 [ダイヤルイン]
fax: 048-462-4715
koho@riken.jp
http://www.riken.jp
『理研ニュース』はホームページにも掲載されています。



デザイン

株式会社デザインコンピビア

制作協力

有限会社フォトンクリエイト

再生紙（古紙100%）を使用しています。