



下から、アカミミガメ、ニシキマゲクビガメ、スッポンの幼若個体。
研究最前線「生物のかたちを発生と進化から読み解く」より

研究最前線 ⑩

生物のかたちを発生と進化から読み解く

特集 ⑥

アカデミア発の創薬イノベーションを起こす

創薬・医療技術基盤プログラムの成果と展望

FACE ⑩

外核の謎をSPRING-8で解き、地球誕生と進化に迫る研究者

TOPICS ⑪

- ・「科学技術ハブ推進本部」に新たなプログラムが発足
- ・科学技術ハブ推進本部健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム新研究室主宰者の紹介

原酒 ⑫

DIY考

動物は長い進化の道りを経て、さまざまな形態を獲得してきた。
 カメの甲羅に見るようにユニークな形態パターンを獲得したものもいる。
 動物の形態の多様性は、どのように実現してきたのだろうか。
 「進化に奇跡も魔法もない」と、倉谷形態進化研究室の倉谷 滋^{しげ} 主任研究員は言う。
 「あるとすれば手品です。どんなに高度な手品でも、必ずトリックはあります。
 私たちは、胚発生の過程や遺伝子の発現を比較することで、手品のトリック、
 つまり形態進化の背景にある発生プログラムの変更が
 どのように進化したのかを明らかにしようとしています」
 脊椎動物とは何か。われわれは何者か——それが倉谷主任研究員の究極の問いである。

生物のかたちを発生と進化から読み解く

■ 古生物図鑑との出会いから

倉谷主任研究員は、小学1年生のころ、当時人気のテレビ番組『ウルトラQ』を特集しているマンガ雑誌を母親にねだった。しかし売り切れ。代わりに買った

てきてくれたのが、恐竜や古生物の図鑑だった。「それが面白くてね。ずっと見ていました」と倉谷主任研究員。「ボトリオレピスという板皮類を見ると、顔つきが自分たちとは何か違うんですよ。これ

は顎を持たない脊椎動物ではないか？ そんなことを考えたりしていました」。倉谷形態進化研究室が研究テーマの一つに顎の発生・進化のメカニズムの理解を掲げているのも、自身の子どものころの体験や関心と無関係ではないだろう。

脊椎動物は、顎を持つ顎口類と顎を持たない円口類に分けられる。現在生息している円口類はスタウナギとヤツメウナギだけだ（図2、図3）。倉谷主任研究員は2002年、ヤツメウナギとニワトリの胚発生の過程を比較することで顎が発生・進化するメカニズムを遺伝子レベルで明らかにして注目を集めた。それは、新しい遺伝子を獲得したからではなかった。胚発生において、ある遺伝子がそれまで働いていた場所とは異なる場所で働くことによって、顎という新しい形態が形成されたのだ。

「新しい形態は、発生プログラムの変化によって生じます。動物のさまざまな形態は、いつ、どのような発生プログラムの変化によって獲得されたのか。私たちは、胚発生の過程や遺伝子の発現・機能を比較することで、それを理解しようとしています」

■ スタウナギには背骨がある？

ヤツメウナギは軟骨性の背骨を持っているので、脊椎動物であることに異を唱える人はいない。一方スタウナギは、DNAの解析から脊椎動物に分類されて



図1 カメの胚発生

カメは、肋骨が横方向に伸びて融合した甲羅という特殊な形態を持つ。そのカメも、咽頭胚期と呼ばれる時期（カメでは受精後10日ごろ）には、脊椎動物の基本的な設計どおりの一般的な形態をつくる。その後、カメ独自の構造をつくっていく。

倉谷 滋 (くらたに・しげる)

倉谷形態進化研究室
主任研究員

1958年、大阪府生まれ。理学博士。京都大学大学院博士課程修了。米国ジョージア医科大学、ペイラー医科大学への留学の後、熊本大学医学部助教授、岡山大学理学部教授を経て、理研発生・再生科学総合研究センターグループディレクター。2014年より現職。



いるものの、背骨や眼のレンズがないなど形態があまりにも原始的なため、脊椎動物の祖先型であると主張する研究者もいる。「ヌタウナギの進化的な位置付けを明確にするには、胚発生の過程を観察し、さらに遺伝子発現を調べる必要があります。しかし、それが難しいのです」と倉谷主任研究員は指摘する。

ヌタウナギの胚発生を観察した報告は1899年にあるだけで、それから100年以上、新たな報告はなかった。ヌタウナギは深海性のものが多く生態や繁殖行動についてほとんど知られていないため、捕獲や飼育がとても難しく、受精卵を入手できないのだ。

そうした中で2007年、倉谷主任研究員らは、捕獲したヌタウナギを人工飼育し、産卵、受精、そして発生させることに世界で初めて成功。胚発生を観察し、発生初期に出現して胚の中を移動する神経堤細胞という脊椎動物に特有の細胞があることを発見した。さらに、脊椎動物の神経堤細胞で発現している遺伝子がヌタウナギの神経堤細胞でも発現していることを明らかにした。これらはヌタウナギが脊椎動物であることを示す大きな証拠である。

「ヌタウナギは背骨がないといわれていますが、私は進化の過程でいったんできた後に退化したのではないかと考えていました。背骨は、脊索の周りに形成された軟骨性の椎骨を起源とします。ヌタウナギには軟骨性の頭蓋があり、それが椎骨と同じメカニズムでできるため、頭蓋と同時に椎骨も獲得されたと考えの方が自然です。そこで、背骨があるのか

ないのか、徹底的に調べてみることにしました」

まず成体の透明骨格標本を作製し、詳細に観察した。その結果、尾に微小な軟骨が並んでいることを発見。その軟骨が、椎骨と同じ形態学的特徴を持つことを突き止めた。さらに胚の観察から、背骨をもたらず硬節と呼ばれる細胞集団があること、それらが顎口類の硬節と同じ二つの遺伝子を発現していることも分かった。この成果は2011年に発表された。「ヌタウナギは背骨をつくるができない原始的な生物ではなく、私が予想していたように、背骨をつくる仕組みを持っているものの、背骨が退化してなくなったことが明らかになりました」

■ 脊椎動物の共通祖先の顔つきは？

「顎口類であるヒトやサメと、円口類であるヌタウナギやヤツメウナギでは、

顔つきが大きく違います。私は、頭部の構造がどのように発生、進化してきたかに、とても興味があります」。そこで倉谷主任研究員らは、頭部の主な構造である鼻、口、下垂体の発生過程の解明に取り組んだ。

胚は、外胚葉、中胚葉、内胚葉に分かれる。下垂体はホルモンの分泌器官で、脊椎動物では外胚葉由来である。しかしヌタウナギでは内胚葉由来だという報告があり、ヌタウナギがほかの脊椎動物より原始的であることの根拠の一つにもなっていた。ところが、倉谷主任研究員らが胚発生を詳細に観察した結果、ヌタウナギの下垂体も顎口類と同じく外胚葉由来であることが明らかになった。

さらに、ヌタウナギとヤツメウナギの胚発生を比較。同じ円口類であっても両者の形態は大きく違うが、胚の発生過程で、互いにそっくりになる時期があるこ

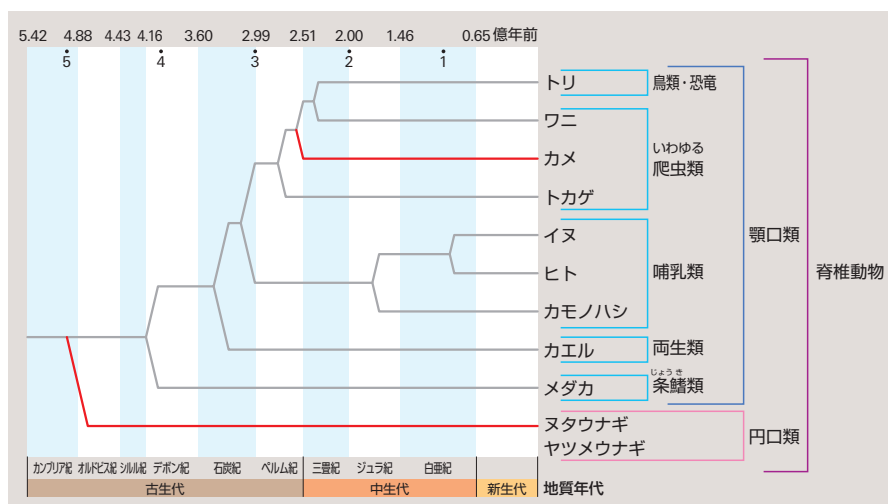


図2 脊椎動物の系統図

脊椎動物は、顎を持つ顎口類と、顎を持たない円口類に分けられる。現在生息している円口類はヤツメウナギとヌタウナギだけである。カメは、爬虫類進化の初期に分岐したという説とトカゲやヘビに近縁であるという説があったが、ゲノム解析によってワニと鳥類と恐竜を含む主竜類に近縁であることが明らかになった。2億5100万年前ごろに主竜類から分岐した。



図3 ヤツメウナギとヌタウナギ

現在生息している円口類はヤツメウナギ(左)とヌタウナギ(右)だけである。

とを発見した。その時期の胚は、どちらも鼻孔は一つで、鼻と下垂体が近接している。それが、円口類に共通で独特な頭部の発生パターンなのだ。

さらに古生代の魚類の化石を調べた結果、興味深いことが分かった。顎口類の祖先も、頭部の発生パターンは円口類と同じだったらしいのだ。つまり、脊椎動物の共通祖先に当たる動物は、円口類的な頭部の発生パターンを持ち、円口類的な顔つきをしていたのかもしれない。現在の顎口類には、鼻孔が二つあり、下垂体が鼻から後ろに離れている。今後は、その新しいパターンがいつどのようにに成立し、私たちが持つ“顎口類らしい顔つき”になったかを明らかにしていく計画だ。

■ 脊椎動物の脳の基本パターンは5億年前にできていた

脳の進化についても発見があった。

顎口類と円口類の脳を比較することによって脳の起源や進化を理解しようと、これまでヤツメウナギを用いた研究が行われていた。脊椎動物の脳はいくつもの領域に分かれているが、ヤツメウナギには大脳基底核という領域にある内側基底核隆起がなく、また小脳は未発達であるといわれていた。そのため、内側基底核隆起や小脳は、円口類と分かれて顎口類になってから段階的に獲得されたと考えられていた。しかし、内側基底核隆起や小脳がヤツメウナギで独自に退化してしまった可能性もある。「顎口類とヤツメウナギだけを比較していたのでは、いつまでたっても結論は出ません。

そこで、もう1種の円口類であるヌタウナギの胚における脳の発生過程を調べてみることにしました」

すると、ヌタウナギには、内側基底核隆起、さらに菱脳唇と呼ばれる小脳が発生する場に、それぞれ特徴的な遺伝子が発現していることが明らかになった。小脳を構成する神経細胞の分化に不可欠な遺伝子も発現していた。そこで、ヤツメウナギについて詳細に調べ直してみた。その結果、ヌタウナギで見られたすべての遺伝子が、ヤツメウナギにもあることが分かったのだ。

「複数の円口類と複数の顎口類が共通した脳の基本パターンを持っているということは、その共通祖先がそれをすでに獲得していたと考えるのが妥当です。脊椎動物の進化の初期、5億年以上前のカンブリア紀には私たちと同じ脳の基本パターンの発生プログラムができていたというのですから驚きます」

「ライバルの研究者に、『ヌタウナギの一番おいしいところを倉谷たちに全部持っていかれてしまった。もう食べ残ししかない』と言われたことがあります」と倉谷主任研究員は笑う。「人工飼育下でのヌタウナギの発生ができるのは今でも私たちだけ。その強みを活かして、神経堤細胞、背骨、頭部、そして脳もやってしまいました。でも、実はあと2~3個面白いネタがあって、取り組んでいるところですよ」

■ カメはどのようにして甲羅を持った？

倉谷形態進化研究室のもう一つの大きな研究テーマが、カメである。なぜカメなのだろうか。「カメは、甲羅というとてもユニークな形態をつくり出しているからですよ」と倉谷主任研究員。カメの背中側の甲羅(背甲)は、横方向に伸びた肋骨同士が融合したものである。そしてカメの肩甲骨は、肋骨の内側にある(図

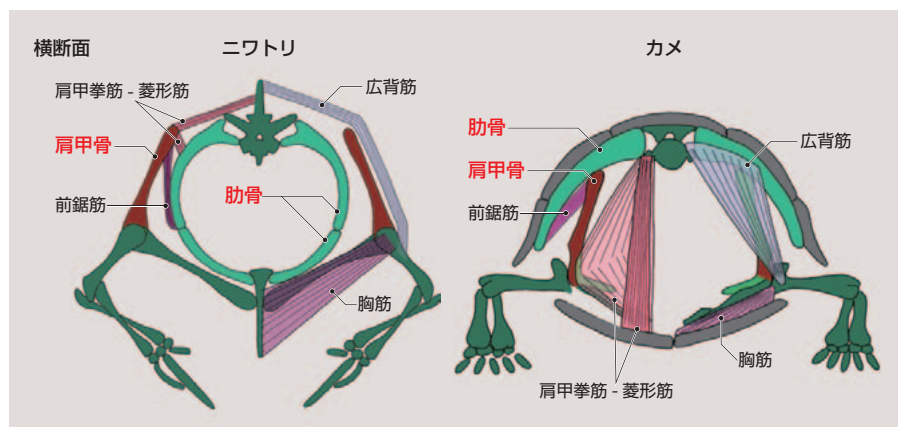


図4 ニフトリとカメの肩甲骨と肋骨、筋肉の比較

ニフトリをはじめ一般的な羊膜類の肩甲骨は肋骨の外側にあるが、カメの肩甲骨は横方向に伸びた肋骨の内側にある。ニフトリの肩と二の腕の筋肉はすべて肋骨の外側にある。カメでは、それらすべての筋肉が肋骨の内側にある。位置関係は逆転しているが、骨や筋肉のつながり方は保存されている。

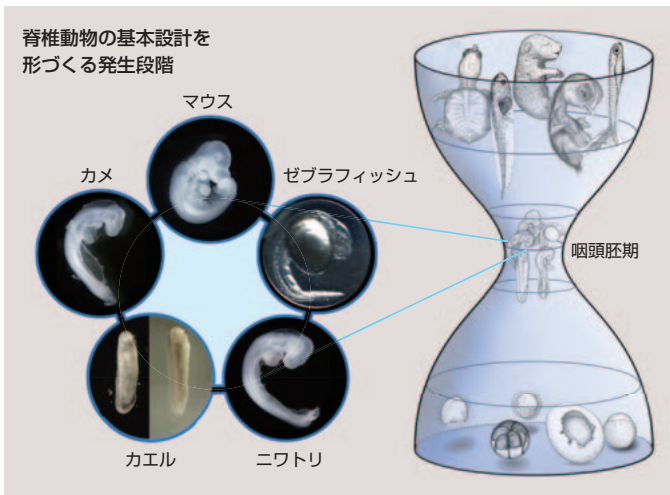


図5 発生砂時計モデル

脊椎動物は進化するうちに発生過程も多様化するが、咽頭胚期と呼ばれる発生中期には多様化せず、基本設計に収束するという理論。特異な進化を遂げたカメもこの理論に従い、いったん脊椎動物の基本構造をつくってから、独自の特殊な構造をつくる。

関連情報

- 2016年2月16日プレスリリース
脳の進化的起源を解明
- 2013年4月29日プレスリリース
ゲノム解読から明らかになったカメの進化
- 2012年12月20日プレスリリース
ヌタウナギの発生から脊椎動物の進化の一端が明らかに
- 2011年6月29日プレスリリース
背骨を持たない脊椎動物「ヌタウナギ」に背骨の痕跡を発見
- 2009年7月10日プレスリリース
カメが甲羅を作った独特の進化過程を解明

4)。「肩甲骨が肋骨の内側にあるのは脊椎動物の中でカメだけです。なぜこのような逆転が起きたのか、カメにおける発生プログラムの変化の解明を目指してきました」

倉谷主任研究員は2009年、カメの甲羅の進化について“折れ込み説”と“軸部閉じ込め説”を提唱。前者は、肋骨が横方向に広がるのに伴って内臓を取り囲んでいる腹側の体壁が内側に折れ込まれ、その結果、肩甲骨も内側に移動するというもの。後者は、肋骨が腹側に曲がって伸びていかに抑制をかけ、肋骨を背中の中軸部に閉じ込めるというもの。「過激なやり方ですが、この二つがそろえば、骨や筋肉のつながりを保存したまま甲羅をつくるのが可能です。例えば、脊椎動物では肋骨の外側を通して肩甲骨とつながっている前鋸筋は、体壁の折れ込みによって肋骨の内側に来はずです(図4)。調べてみると、本当にカメの肋骨の裏側に前鋸筋が見つかりました。私たちの考え方が正しい証拠です」

軸部閉じ込めについては、カメの肋骨の先端にある甲稜こうりょうと呼ばれる膨らみに注目している。甲稜に特異的に発現している遺伝子を四つ発見。それらが、肋骨が腹側に曲がって伸びていくのを抑制しているのではないかと予測し、研究を進めているところだ。

「ヒトもニワトリもマウスも、肋骨は腹側に向かって丸く曲がっています。それが当たり前だから、そうなるメカニズムを調べようとは思いません。でもカメの

ような例外を目の前にすると、なぜ肋骨がこんな形をつくるのだろうとあらためて疑問が湧いてくる。カメは、当たり前だと思っている形態にもしっかりとした形成メカニズムがあることを気付かせてくれる、非常に重要な動物なのです」

■ カメも脊椎動物の設計に従っている

倉谷主任研究員らは、カメの起源や甲羅の進化についてより詳しく理解するため、当時在籍していた入江直樹研究員(現 東京大学大学院理学系研究科 准教授)を中心に2011年、国際カメゲノムコンソーシアムを設立、スッポンとアオウミガメのゲノムを解読した。

ゲノムを解析した結果、カメはワニやトリ、恐竜を含む主竜類に近縁であることが明らかになった。また、古生代最後のペルム紀と中生代最初の三畳紀の境界である2億5100万年前に起きた生物の大量絶滅の前後に、カメは主竜類から分岐し、独自の進化を始めたことも分かった(図2)。

さらに倉谷主任研究員らは、カメとニワトリについて胚発生における遺伝子発現を網羅的に解析して比較した。すると両者の遺伝子発現は、発生の初期では違いが見られるが、発生の中期に当たる咽頭胚期にはとても似た状態となり、その後、大きな違いが出てくるのが分かった。脊椎動物は進化によって発生過程も多様化するが、脊椎動物として発生するには絶対に避けて通れない関門のような段階があるという“発生砂時

計モデル”を支持するものだ(図5)。「常識的なパターンを逸脱したとしても過激な形態をしているカメでも、脊椎動物の基本設計どおりの段階を経ずには発生できないのです」(図1)

■ 進化に奇跡はない

「どのような過激な形態進化であっても、奇跡や魔法などはない。あるとすれば、手品程度のもの。手品であれば、見るべき者が見ればトリックは解明できる——私は、ある雑誌の取材にそう答えたことがあります。格好いいでしょう」と倉谷主任研究員は笑う。「どんなに過激な形態でもそれをつくる方法は絶対にあつて、説明がつきます。胚発生の中に隠された真相を見つければいいのです」

倉谷形態進化研究室ではマウス、ニワトリ、サメ、ヌタウナギなどさまざまな脊椎動物を扱い、顎、脳、鼓膜などさまざまな器官の進化を探っている。「無節操に思えるかもしれませんが、そうではない。さまざまな生物種、さまざまな器官を比較することで初めて、脊椎動物が歩んできた長い歴史を掘り起こし、多様な形態進化の背景にどのような発生プログラムの変更があるのかを解き明かすことができるのです」

研究が一番楽しいときは? 「カメの肋骨の裏側に前鋸筋が見つかったときのようで、謎解きのピースがはまったときですね。手品のトリックを明かしたぞ!と楽しくなります」。カメのほかにも、過激な形態をした動物は、まだまだいる。倉谷主任研究員の謎解きは終わらない。

(取材・執筆: 鈴木志乃/フotonクリエイト)

製薬企業において免疫抑制剤“FK506（タクロリムス）”の発見・開発を主導した後藤俊男博士をプログラムディレクター（PD）に迎え、創薬・医療技術基盤プログラム（DMP）が2010年4月に期限付きで設立された。DMPでは、理研の研究基盤を組織横断的に活用して理研内外の基礎研究の成果を創薬・医療技術のイノベーションにつなげる取り組みを進めている。後藤PD、吉田茂美 事業開発室長、上村尚人 臨床開発支援室長に、これまでの成果と今後の展望を聞いた。

アカデミア発の創薬イノベーションを起こす

創薬・医療技術基盤プログラムの成果と展望

■ 企業ではやらない、やれない創薬が使命

—DMPはどのような目的で設立されたのですか。

後藤：1980年代、日本の製薬企業は次々と新薬を生み出し、欧米に追い付き、追い越せという機運が高まっていました。ところが2000年ごろになると、欧米、特に米国と、新薬を生み出す力に圧倒的な差がついてしまいました。米国では、大学や公的研究機関などのアカデミアの基礎研究の成果を、ベンチャー企業が創薬へつなげています。日本では、その橋渡しがうまく機能していません。その課題を克服し、アカデミア発の創薬を促進するため、DMPが設立されました。

—なぜ理研にDMPが設立されたのですか。

後藤：国策として投資を受けたライフサイエンス分野の先端研究基盤など、理研には創薬に必要な基盤が整備されていたからです。タンパク質の構造を解析する大型放射光施設SPring-8やX線自由電子レーザー施設SACLA、その構造解析に基づき計算によって薬の候補化合物を探す“インシリコ・スクリーニング”を行う分子動力学専用計算機MDGRAPE-4やスーパーコンピュータ「京」、創薬に必要な微生物や細胞を開発・保存しているバイオリソースセンターなどです。創薬は、一つの研究組織や先端研究基盤だけで実現できるものではありません。そこで理研内に分野・組織を横断した組織であるDMPを設立して、創薬イノベーションを目指すことになりました。

私たちが取り組むべき創薬の方向性は二つです。一つは、企業ではやらないもの——経済的に取り組むことが難しい希少疾患などの治療薬。もう一つは、企業がやれないもの——技術的に取り組むことが難しいタンパク質-タンパク質相互作用剤や細胞治療・再生医療などです。

イノベーションとは、社会的あるいは経済的な価値の創造です。患者さんのもとに薬や医療技術を届けるためには、企業などへ技術を移転する必要があります。それを担っているのが、吉田室長が率いる事業開発室です。

吉田：私は製薬企業で事業開発の業務に携わっていましたが、日本全体の創薬に貢献したいと2010年7月にDMPに参加しました。事業開発室では、理研のさまざまな研究内容を企業に紹介するとともに、DMPで取り組んでいる創薬テーマ・プロジェクトなどの連携先を探す営業活動を行っています。

私たちは、臨床試験の直前段階であるL3以降を創薬プロジェクト、薬となる候補化合物などの知的財産権を確保するL2段階以前のもを創薬テーマと呼んでいます（図1）。DMP設立から5年間で、創薬テーマとして企業と併走するように進めるバトンゾーン共同研究を11件進めており、L2段階でDMPを卒業（EXIT）して企業と連携したものが1件、L3以降までDMPで進めて卒業したものが3件あります。さらに、病気の原因タンパク質を同定するS0段階などで、理研の各センターが企業と包括的共同研究を始めたケースも3件あります。

■ 白血病の根治や希少疾患FOPの克服に挑む

—具体的な取り組みをいくつかご紹介ください。

後藤：前回、本誌（2012年3月号）でDMPの活動を紹介した設立2年の時点では、低分子化合物や抗体の創薬でL段階に到達したテーマは一つもありませんでした。設立から6年たった現在は七つのテーマがL段階以上にあり、最も進んでいるのがP0段階にある“幹細胞を標的とした白血病治療薬”です。理研 統合生命医学研究センター（IMS）の石川文彦グループディレクター（GD）は、急性骨髄性白血病（AML）では、抗がん剤によって白血病細胞が死滅しても白血病の幹細胞が生き残り、それが再び白血病細胞をつくり出して再発することを発見しました（本誌2010年8月号参照）。さらに、その幹細胞だけに発現していて、生存や増殖に必要なリン酸化酵素HCKを同定しました。そして石川GDをDMPプロジェクトリーダーとしたチームにより、HCKを阻害する低分子化合物RK-20449をインシリコ・スクリーニングと創薬合成で探し出すことに成功しました。

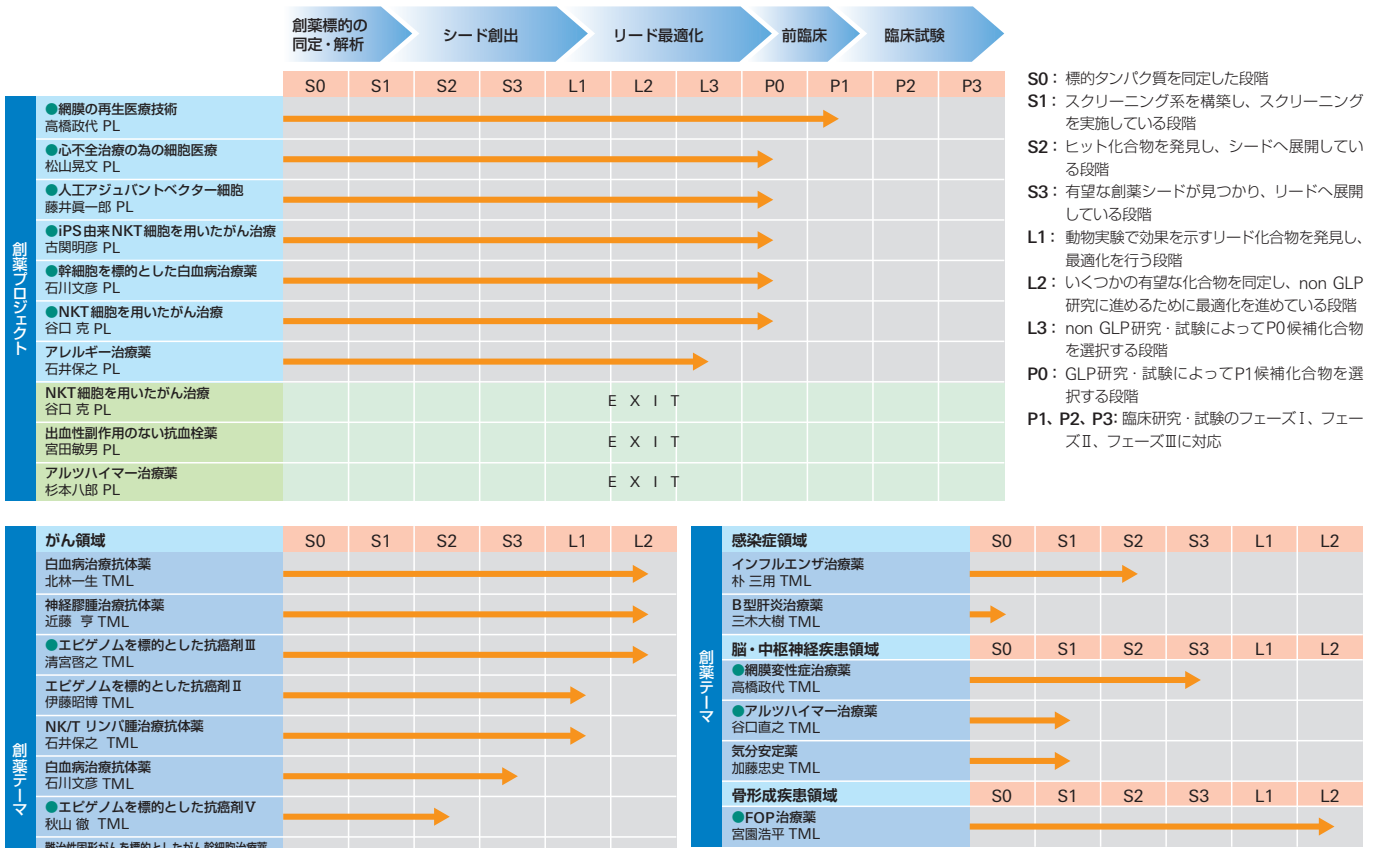


図1 推進中の創薬テーマ・プロジェクト (2016年4月末現在)

●印のテーマ・プロジェクトは、企業との共同研究を実施。
そのほかにも、一部の創薬テーマ・プロジェクトは大学やバイオベンチャー、外部研究機関との共同研究で進めている。
PL: プロジェクトリーダー/TML: テーマリーダー

このRK-20449プロジェクトは白血病の根本的な治療薬になると期待され、現在、理研ベンチャーを設立し臨床試験の直前まで進んでいます。

次に低分子化合物で進んでいるのは、東京大学の宮園浩平教授をDMPテーマリーダーとして進めている“進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 治療薬”です。FOPは筋肉が骨に変わる難病で、患者数は日本で60~80人、世界でも2,500人と推定されている希少疾患です。変異ALK2タンパク質がFOPを引き起こすことが知られています。こちらもインシリコ・スクリーニングと創薬合成により変異ALK2タンパク質を阻害する化合物を見つけ出し、もうすぐ将来の医薬品を包含できる物質特許申請を行う段階です (図2)。

■ 免疫細胞によるがん治療や再生医療の実現を目指す

——創薬プロジェクトの多くが、免疫細胞を用いたがん治療や再生医療ですね。

後藤: 前回の本誌の記事では、細胞治療や再生医療プロジェクトは三つでしたが、現在は五つになりました。その理研におけるトップランナーは、DMPの副PDも務めるIMSの谷口克GDが進めてきた“NKT細胞を用いたがん治療”です。患者さん由来の樹状細胞に α -GalCer (アルファガラクトシルセラミド) という糖脂質を取り込ませ、患者さんの体内へ戻します。する

と体内のナチュラルキラーT (NKT) 細胞を活性化し、ほかの免疫細胞も活性化されてがん細胞を攻撃します。この治療法はすでにDMPを卒業して、千葉大学と国立病院機構が共同で臨床研究を実施しています。DMPでは α -GalCerより40倍ほどNKT細胞を活性化できる新物質を用いる治療法と、IMSの古関明彦 副センター長をプロジェクトリーダーとする“iPS由来NKT細胞を用いたがん治療” (図3) を、新しい“NKT細胞を用いたがん治療”と位置付けてP0段階のプロジェクトとして進めています。

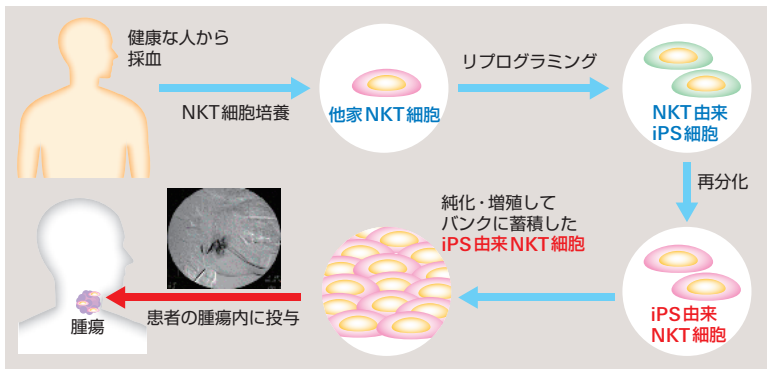
——“網膜の再生医療技術”は、iPS細胞を用いた再生医療の世界初の臨床研究として大きな注目を集めています。

後藤: 本プロジェクトでは、多細胞システム形成研究センター (CDB) の高橋政代プロジェクトリーダーのもと、患者さんの皮膚細胞からiPS細胞をつくり、それを網膜色素上皮細胞に分化させたシートを滲出型加齢黄斑変性の患者さんに移植する臨床研究を進めています (本誌2014年4月号参照)。ただし、そのシートをつくるまでに6ヶ月ほどの時間と大きな費用が掛かるという課題があります。それを解決するために、患者さん以外のヒトの細胞 (他家細胞) からつくったiPS細胞のストックから免疫拒絶が起きにくいものを選び、それを網膜色素上皮細胞シートに分化させて移植に使う臨床研究を計画しています。



図2 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 治療薬の開発
変異ALK2タンパク質と阻害剤

図3 iPS由来NKT細胞を用いた頭頸部がん治療法の開発
バンクに蓄積したiPS由来NKT細胞を患者の頭頸部の腫瘍内に投与して治療を行う。



■ 世界トップを走る細胞治療・再生医療の基準を築く

——2014年11月、DMPに臨床開発支援室が設立されました。2015年6月に就任された上村室長は、大分大学医学部臨床薬理学教授で、附属病院の総合臨床研究センター長、また大阪大学の未来医療開発部も兼務されています。

上村: 私は臨床薬理学を専門とする医師で、16年ほど米国の大学や企業で主に早期臨床開発に携わり、2014年に母校の大分大学に戻ってきました。米国では、まったく新しい低分子化合物を最初にヒトに投与して治療効果や安全性を探索的に評価し、次の段階である本格的な臨床試験へ進めるかどうかを見極めることに取り組みました。DMPに参加して予想外だったのは、細胞治療や再生医療を目指した取り組みが多いことです。細胞という新しいカテゴリーの“薬”の治療効果や安全性をどのように評価していくのか、前例がないところから始めています。理研は、そのノウハウを蓄積しているフロントランナーです。厚生労働省と共に、細胞治療や再生医療の基準をつくっていく役目が理研にはあります。

後藤: 細胞治療や再生医療では、最先端臨床の場が珍しく日本となっています。それは、iPS細胞などの先端的な研究と、法制度の整備によります。少人数の臨床試験でいわば仮免許を与えて市販を許可し、その後、臨床試験を続けさせて本免許を与える法制度になりました。欧米の製薬企業も、細胞治療・再生医療では日本での開発や臨床研究を念頭に置き、その動きに注目しています。

■ AMEDにおけるDMPの役割

——2015年4月、日本における医療研究開発の司令塔として日本医療研究開発機構 (AMED) が発足しました。AMEDの創薬事業においてDMPはどのような役割を担っていますか。

後藤: AMED創薬支援戦略部がアカデミア発の研究テーマについて創薬を進めるかどうか審査を行い、選定されたテーマは創薬支援ネットワークを構成する三つの機関のいずれかで創薬研究が実施されています。その一つである理研では、主にSPRing-8やSACLAなどによる構造解析や、MDGRAPE-4や「京」などを用いたインシリコ・スクリーニングによって低分子薬の候補化合物を探し出すことを、DMPが実施しています。

産業技術総合研究所では、世界最大級の天然化合物ライブラリーを活用した創薬を、医薬基盤・健康・栄養研究所では、抗体や核酸を用いた創薬を担当しています。

AMEDの創薬事業とは別に、理研内部から出てきた創薬テーマについては一元的にDMPで実施しています。

■ 臨床試験を行う病院ネットワーク化の重要性

——今後に向けた課題は何でしょうか。

後藤: 創薬システムの形成とテーマ・プロジェクトを5年間でどの段階まで進めるか、設立当初に定めた中期目標は達成できました。今後、創薬をさらに加速するには、将来、創薬や医療技術につながる可能性のある理研内外の疾患基礎研究を行っている研究者を巻き込んで、理研の創薬基盤を活用してもらう必要があると思います。

病院を持たない理研にとって、臨床研究や臨床試験を進める病院のネットワーク化も重要課題です。それは日本全体の課題でもあります。上村先生にはDMPだけでなく日本の臨床開発を進める役割を担っていただくことを期待しています。

上村: 厚生労働省が主導して臨床試験を進める病院の整備を進めてきましたが、臨床試験の専門知識を持つ人材は各地に点在しています。ある薬の臨床試験を進めようとしたとき、この病院は手いっぱいなので、こちらの病院で進めようといった調整は、ほとんど行われていません。疾患の種類や薬のタイプによって病院ごとに得意分野が異なります。臨床試験を行う病院をネットワーク化して日本全体で仕事量を調整し、最適な病院で臨床試験を進められるようにする必要があります。

——企業への橋渡しを行う上での課題は何ですか。

吉田: アカデミア発の創薬を進める組織はDMPが日本で唯一だったので、どのような組織かを企業に説明するところから始める必要がありました。現在はAMEDの創薬支援事業を進めていることもあり、DMPの存在が企業に浸透し、いろいろな形での連携関係ができてきました。企業ではやらない、やれない創薬テーマを志向しているため、導出のハードルが高い面はありますが、企業の創薬の方向性が変わってビジネス環境が大きく変わることもあります。

後藤: DMPを設立したころは、iPS細胞を用いた再生医療につ

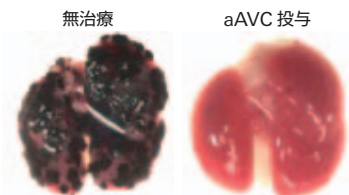


図4 人工アジュバントベクター細胞 (aAVC) のがん治療効果

皮膚がん細胞をマウスに静脈内投与した後、3時間後にaAVCを投与。2週間後に肺を観察したところ、無治療のマウスでは転移が見られたが、aAVCを投与したマウスではほとんど転移が見られなかった。

左から、創業・医療技術基盤プログラムの上村尚人 臨床開発支援室長、後藤俊男プログラムディレクター、吉田茂美 事業開発室長。



いても、本当にビジネスになるのかどうか製薬企業は様子見の状況でした。他家細胞由来のiPS細胞から移植用の細胞をつくれれば、コストや汎用性の面から事業化がしやすくなります。最近では細胞治療・再生医療が事業の柱になると考える企業が増え、橋渡しが進めやすくなりました。

吉田：つい最近も、IMSの藤井眞一郎チームリーダーが進める“人工アジュバントベクター細胞”プロジェクト(図4)について、産業界と連携する契約が締結されました。これも他家細胞を用いた新しいタイプの細胞治療で、自然免疫と獲得免疫の両方を活性化して特定のがんを攻撃するとともに、記憶免疫によりがんの再発を予防する画期的な治療法です(本誌2016年2月号参照)。近年、その臨床効果が話題となっている免疫チェックポイント阻害剤ががん免疫のブレーキを解除するのに対し、本プロジェクトはがん免疫のアクセル役として将来大きな社会的価値および経済的価値を生み出すことができると期待しています。このような細胞治療や再生医療が一般的になれば、次の難しい創業・医療技術に挑戦し、それを企業に橋渡しをしていくことがDMPの役目です。

■ 計算創薬は検証から創造の時代へ

——次の難しい創業・医療技術として、どのようなものが考えられますか。

後藤：現在は2次元の細胞シートを移植する再生医療が進んでいますが、次は、立体的な組織や臓器の移植が目指されています。理研CDBでも臓器再生に向けた研究が進められており、期待しています。

上村：これまで、病気そのものを治す薬はありませんでした。例えば、血圧を下げる薬はありますが、高血圧症自体を治す薬はありません。今後は、病気の進行を食い止め、さらには正常な状態に戻して病気を治す時代が来るでしょう。

——病気を治すには、創業の手法をどのように革新していく必要がありますか。

後藤：私は二つの手法に期待しています。一つは、コンピュータで創薬を行う“計算創薬”です。従来のシミュレーションは実験結果を再現して検証する段階でした。最近では、インシリコ・スクリーニングで薬の候補化合物を探し出すことが実現で

きるようになってきましたが、まだ助走段階です。計算創薬はもっと実力があるはずですよ。

——創業の主要なターゲットである膜タンパク質が機能する過程の構造変化をSACLAで測定したり、「京」やMDGRAPE-4で再現したりすることができるようになってきたそうですね。

後藤：測定と計算を組み合わせることで、細胞の中で起きている膜タンパク質などの構造変化を理解することができます。さらにその構造変化をターゲットにしてタンパク質の機能を制御する化合物を設計できるようになるでしょう。人工知能などの情報技術も組み合わせることで、まったく新しい設計法での計算創薬が本格的に始まると期待しています。その源流をつくる使命が理研にはあります。

■ 疾患iPS細胞を利用して天然物創薬の進展を目指す

——創薬を革新するもう一つの手法とは何ですか。

後藤：私の経験上の興味でもあり温故知新になりますが、天然物創薬の進展に期待しています。私は微生物などが生み出す天然物をもとに“FK506”など3種類の薬の開発に携わりました。2015年にノーベル生理学・医学賞を受賞された大村 智先生たちも、天然物をもとに寄生虫による感染症の治療薬“イベルメクチン”を開発しました。しかし現在では、多くの製薬企業が天然物創薬から撤退してしまいました。

天然物創薬では、病原生物やがん細胞などにさまざまな天然物を作用させて細胞表現型の変化として薬効を調べます。そのような実験に使える病気の表現型を示すヒト細胞は今までほとんど存在しませんでした。しかしiPS細胞の登場により、患者さんの細胞からiPS細胞をつくり、それを分化させてさまざまな病気の表現型を示す細胞をつくるできるようになりました。合成化合物ライブラリーは表現型探索が不得意ですが、天然物は構造多様性に富んでいるので、病気の進行を食い止め、正常な状態に戻す新薬が見つかる可能性があります。日本の強みであった天然物創薬と日本発のiPS細胞を組み合わせることで、新しい天然物創薬を展開できるはずですよ。DMPではそのための取り組みも始めています。

(取材・構成：立山 晃/フォトンクリエイト)

外核の謎をSPring-8で解き、地球誕生と進化に迫る研究者

地球の中心部には鉄を主成分とする“コア”がある。コア（核）は液体の外核と固体の内核に分かれている。1952年、外核は鉄だけの場合よりも軽く、地震波の縦波が少し速く伝わるのが分かった。外核には水素や炭素、酸素、ケイ素、硫黄などの軽い元素がわずかに含まれているためだと考えられるが、その軽い元素の正体はいまだに謎だ。理研 放射光科学総合研究センター バロン物質ダイナミクス研究室の中島陽一 特別研究員（以下、研究員）たちは2015年、超高压・高温状態にした液体の鉄-炭素合金に縦波が伝わる速度を大型放射光施設SPring-8で測定することに成功、外核には炭素が極めて乏しいことを突き止めた。漫画「スラムダンク」世代でバスケットボールに熱中し、群馬県立太田高校では関東大会に出場、東京工業大学（東工大）でも選手やコーチとして活躍した中島研究員の素顔に迫る。



中島陽一

放射光科学総合研究センター
バロン物質ダイナミクス研究室
特別研究員

なかじま・よういち

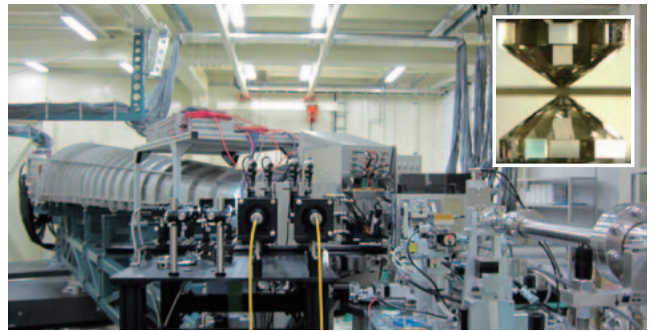
1978年、群馬県生まれ。理学博士。東京工業大学大学院理工学研究科地球惑星科学専攻博士課程修了。ドイツ・バイロイト大学 客員研究員などを経て、2013年より現職。

「小学生のときハレー^{すいせい}彗星の地球接近などで宇宙に興味を持ち、ホーキング博士のような科学者に憧れました」

1997年に東工大理学部に入学し、地球惑星科学科へ。「とても自由な雰囲気ですぐにあふれた学科でした。私はそこで初めて、地球深部はよく分かっていないことを知りました。地球は深部ほど高压・高温になります。その状態を実験で再現して物質に波が伝わる速度を測定し、実際に地震波が伝わる速度と比較することが、地球深部を知る最良の方法です」

21世紀に入り、東工大などの研究グループがSPring-8を使った実験で、マントル最下層の岩石や、内核にある鉄の結晶構造を明らかにした。「しかし固体に比べて液体の実験は難しいため、外核の組成は謎のままです」

中島研究員は博士号取得後、研究員としてドイツに渡り、2013年、理研のバロン物質ダイナミクス研究室に。「バロン研究室ではSPring-8で世界最高性能の非弾性X線散乱分光器を開発し、超伝導の仕組みを解明する実験などを進めています。その分光器を使って、高压・高温状態にした液体の鉄-炭素合金の縦波速度を測定した結果、地震波の縦波が実際に外核を伝搬する速度よりはるかに速いことを見つけました。



SPring-8のビームラインBL43LXUに設置された非弾性X線散乱分光器ダイヤモンド・アンビル・セル装置（右上の枠内）で圧縮し、レーザーを当てて加熱することで、液体の鉄合金を超高压・高温状態にする。そこにSPring-8のX線を当てると、X線のエネルギーがわずかに吸収あるいは加算されると、X線のエネルギーがわずかに吸収あるいは加算される。その微小なエネルギーを測定することで、液体の鉄合金に波が伝わる速度が分かる。

このことにより、外核に含まれる炭素量が極めて少ないことを突き止めました。地震波と比較できる外核の再現実験は世界で初めてです。従来、液体の鉄合金の物性測定では約10万気圧が上限でした。私たちはサファイア容器に鉄-炭素合金を入れ、それを二つのダイヤモンドで挟んで圧縮しレーザーで加熱して、70万気圧、2,800K（0K = -273.15℃）を実現しました。しかし外核は最上部で135万気圧、4,000K以上です。それを実現してさらに精度よく地震波と比べるとともに、炭素以外の軽い元素と鉄の合金の実験も進めています」

外核にわずかに含まれる軽い元素を解明することに、どのような意義があるのか。「外核の組成は、46億年前に地球が誕生し、やがてコアができたところからほとんど変化していないと考えられ、地球誕生を探る重要な手掛かりになります」

岩石の記録により30億～25億年前に強い地磁気や酸素が発生したことが知られている。「そのころ、液体だけだったコアが冷えて固体の内核ができた。それにより外核の対流が安定して強い地磁気が発生、宇宙からの有害な放射線を遮ることで生命は光の届く浅い海に進出し、光合成生物により海や大気に酸素が供給され始めた」と考えられてきた。

ところが最近、東工大の研究者たちが、内核形成は10億年前以降だという新説を発表した。「液体コアにわずかに含まれる軽い元素の種類や量の比率によりコアが冷えて固まる際の固体の種類と温度が異なるため、その解明は内核の物質や形成時期を探る上でも重要です。内核がなくてもコアの対流が安定して地磁気が発生する仕組みも議論されています。ただし、組成が分からなければコアの正確な温度を特定できず、対流を詳しくシミュレーションすることはできません。SPring-8を使った実験により5年後には外核に含まれる軽い元素を解明できるかもしれません。それを手掛かりに、地球誕生や進化におけるさまざまな謎に迫っていきたいと思います」

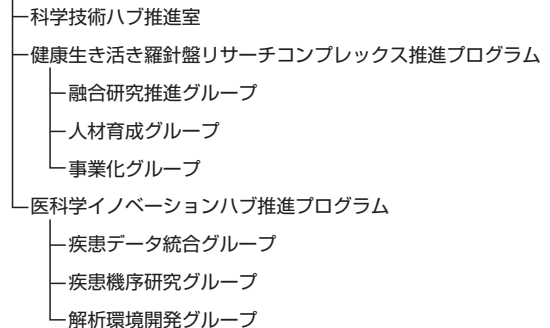
（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

「科学技術ハブ推進本部」に新たなプログラムが発足

理研科学技術ハブ推進本部に、「健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム」(2016年3月1日付。小寺秀俊プログラムディレクター)に加えて、「医科学イノベーションハブ推進プログラム」(2016年4月14日付。小安重夫プログラムディレクター)が発足しました。

医科学イノベーションハブ推進プログラムでは、高精度の予測に基づく、一人一人に合った予防医療の実現を目指して、病院との連携によりヒト疾患に関連する多数のデータを取得し、機械学習などの人工知能技術を利用して解析を行い、疾患の発症過程を精緻に理解していきます。

科学技術ハブ推進本部



健康生き活き羅針盤リサーチ
コンプレックス推進プログラム
プログラムディレクター
小寺秀俊 (こてら・ひでとし)

1980年、京都大学工学部卒業。京都大学大学院工学研究科修士課程機械工学専攻。松下電器産業株式会社、京都大学工学部機械工学科助教授、京都大学大学院工学研究科機械工学専攻教授、同研究科マイクロエンジニアリング専攻教授などを経て、2012～14年、京都大学理事・副学長。2015年4月より、理研理事長特別補佐、文部科学省参与。2016年3月より現職を兼務。



医科学イノベーションハブ推進プログラム
プログラムディレクター
小安重夫 (こやす・しげお)

1978年、東京大学理学部卒業。東京大学大学院理学系研究科博士課程生物化学専攻、理学博士。(財)東京都臨床医学総合研究所研究員、米国ハーバード大学医学部助手、同助教授、同准教授、慶應義塾大学医学部教授を経て、2011年12月理研免疫・アレルギー科学総合研究センター副センター長兼務。2013年4月、理研統合生命医科学研究センターセンター長代行、2014年10月より同センター長。2015年4月より理研理事。2016年4月より現職を兼務。

科学技術ハブ推進本部 健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム 新研究室主宰者の紹介

新しく就任した研究室主宰者を紹介します。

①生まれ年、②出生地、③最終学歴、④主な職歴、⑤活動内容・研究テーマ、⑥信条、⑦趣味



人材育成グループ
グループディレクター
岩田博夫 いわた・ひろお

①1949年 ②和歌山県 ③京都大学大学院工学研究科高分子化学専攻 ④米国フロリダ大学、国立循環器病センター、京都大学生体医療工学研究センター、京都大学再生医科学研究所 ⑥難しく考えない(難しく考えられない) ⑦年寄りを書いた新書判の本を読むこと



融合研究推進グループ
健康制御チーム
チームリーダー
鷲津正夫 わしづ・まさお

①1953年 ②東京都 ③京都大学大学院工学系研究科電気工学専攻博士課程 ④(株)東芝重電技術研究所、成蹊大学工学部電気工学科、京都大学機械工学専攻、東京大学機械工学専攻、東京大学バイオエンジニアリング専攻教授(現職) ⑤バイオナノテクノロジー



事業化グループ
グループディレクター
松本 毅 まつもと・たけし

①1957年 ②大阪府 ③大阪府立大学工学部機械工学科 ④大阪ガス(株)、(株)アイさぼーとに出向、大阪ガス(株)オープンイノベーション室長を経て、現在、(株)サインシグマ・ジャパン副社長 ⑤オープン・イノベーションにおけるエージェント機能の役割と新事業創造プロセス、MOT(技術経営) ⑥情熱なき者は善事も悪事もなすあたわず ⑦テニス、海外旅行



融合研究推進グループ
健康予測チーム・健康羅針盤チーム
チームリーダー
奥野恭史 おくの・やすし

①1970年 ②大阪府 ③京都大学 博士(薬学) ④京都大学大学院医学研究科、理研生命システム研究センターおよび計算科学研究機構 ⑤創薬計算科学、ビッグデータ医科学 ⑥胆大心小 ⑦車(特にF1)

DIY考

佐々木久子 ささき・ひさこ

計算科学研究推進室 主査

かねてからちょっとした手づくり・手作業は好きな方でした。それが高じて昨夏から本気DIY始めました。

わが家は、昭和40年代築の中古物件で10年ほど前に購入、当時取りあえずのリノベーションをして入居、故にメンテナンスは欠かせません。諸事情から建て替えは先延ばし……、今に至ってしまいました。いずれ建て替えるにしても「心地よく住みたい、かつできるだけリーズナブルに」ということで、わが家リフォームDIYスタートです。

■昨年新調したツール

電気ドリル、スクレーパー、のみ、左官・塗装用具、コーキングガン ほか

■購入検討中のツール

高圧洗浄機、電動グラインダー、保護眼鏡

■この1年間の成果

- ・娘の部屋の砂壁を漆喰に塗り替え、襖戸とドアのリフォーム（張り替え、取っ手付け替え）
- ・室内階段の手すり取り付け、トイレの壁リフォーム、門扉・外塀の塗り替え
- ・インターホン・表札・郵便受けの付け替え、キッチンカウンター天板タイル張りなど

自力で無理な水回りなどは工務店に発注しリフォームしたのですが、大工さんをDIY絡みで質問攻めにした結果、たいていのことは自分でできそうだと分かりました。

工務店主に「奥さんなら自分でできませ」と言われたので、やれちゃえる気がむくむく湧き上がってきます。

■視点の変化～広がり

WEB上でもDIYに関わる道具や材料の知識、技術を得ることができ心強いところですが、ツールを購入するに当たってWEBショップや路面店も複数回利用するうちに、自分の価値観や用途によって使い分ける目も多少培われてきたように思います。

プロ仕様の店舗（＝作業着の人だらけで客とスタッフの区別がつかない）やホームセンター、100円ショップでは、DIY視点導入でチェックエリアが少し変わりました。



写真1・筆者近影。
計算科学研究機構
6Fラウンジにて。

写真2・DIYの成果
砂壁（左：多分40年くらい
前に施工）を白い漆喰（右）
に塗り替えて娘の部屋に。



黒かった鉄の門扉とコンクリート壁をベージュに、剥げ落ちてきたブロック塀と門をオフホワイトに塗り替え。表札・インターホンはめ込み型の郵便受けを付け替え。



リフォームDIYってハードなモノだけでなく、ヒトやデキゴトの変革も促すようです。

振り返ってみると、本気DIYを始めてから、日常生活のあらゆる場面、家でも外出先でも「何をすべきか、何ができるのか」を夢想。そして目に入るさまざまな造作物や建物の意匠や仕上げに、その作業過程や工具・技術力に思いをはせつつ劣化具合を観察する、ということが無意識にやっている気がします。

さらにDIYへの気付き（効用）——それは実質的な成果に加えて、視覚・聴覚・触覚をフル稼働させながらも無心と集中を誘引する作業工程自体が療法であること。アーティストか職人になったような気持ちで作業を通じて覚える自己陶醉、完成を迎えて得る達成感、そして成果への愛着、周りの人からの評価による優越感……、とヒーリング効果抜群です（副産物としては、子どもたちの夏休み課題への活用）。

■広がり先

そんなこんなで、今年やりたいこと／長期的課題リストも続々と増えており、子どもたちが成長したら一緒に大掛かりなこともできるかも！作業工程やHow toをYouTubeにアップしたりして！と妄想は尽きません。

なお、DIY作業において、長めのネイルは危険（＝ジェルがめくれてヒイッとなる）、モルタルや漆喰は強アルカリ性で手が荒れるのでゴム手袋は最後まで外すべきでない。これはいずれも想定内ですが、身をもって学習しました。

創立百周年記念事業寄附金へのご支援のお願い

創立百周年（2017年）の記念事業寄附金へのご支援をお願いします。

問合せ先 ● 理研 外部資金室 寄附金担当

Tel : 048-462-4955 Email : kifu-info@riken.jp

理研 寄附金
Support RIKEN

理化学研究所 創立百周年
RIKEN 100th Anniversary



http://www.riken.jp/