

研究最前線 ⑫

“分子リノベーション”で PETによる医療革命を加速させる

研究最前線 ⑯

糖鎖研究から革新的な医療を生み出す

特集 ⑩

層別化医療・予防医療で健康長寿を実現する

統合生命医科学研究センター 山本 雅 センター長に聞く

SPOT NEWS ⑬

- ・ 気球を使って超高エネルギー宇宙線を観測
間もなくEUSO-SPBミッション開始

TOPICS ⑭

- ・ *NGLY1*欠損症の解明に向け
グレース科学財団と連携
- ・ 「理化学研究所 科学講演会 in 秋田」を開催
- ・ 「理研—ダイキン工業健康空間連携
プログラム」が発足
- ・ 新研究室主宰者の紹介

原酒 ⑰

蜘蛛の糸

がんがもっと早期に見つかったら……。難病の治療薬を早く開発してくれないか……。
 そのような切実な思いを持つ患者やその家族は多いだろう。診断や創薬に革命をもたらすと期待されているのが、PET（陽電子放射断層撮影法）を用いた分子イメージングだ。PETにより、特定の分子がヒトの体内のどこに、どれだけあるのかを見ることができる。ただし、それには見たい分子の一部を放射性同位体に変換したPETプローブをつくる必要がある。それが容易ではない。
 ライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）分子標的化学研究チームの細谷孝充チームリーダー（TL）や丹羽 節 副TLたちは、“分子リノベーション”という独自の手法でさまざまな分子を簡単にPETプローブ化する技術確立して、診断や創薬にブレークスルーをもたらそうとしている。

“分子リノベーション”でPETによる医療革命を加速させる

■ 診断・創薬に革命をもたらすPET

現在、PETによるがん検診で広く使われているPETプローブは、グルコース（ブドウ糖）の一部をフッ素の放射性同位体である ^{18}F に変換した“FDG（フルオロデオキシグルコース）”だ。 ^{18}F は、普通のフッ素（ ^{19}F ）と化学的な性質はほぼ同じだが、約110分で半数が崩壊していく。そのときに陽電子を1個放出する。陽電子は周囲の電子と衝突してガンマ線を放出する。それをPETの検出器で捉えることで、FDGが体内のどこに、どれだけあるのかを見ることが

できる（図2）。

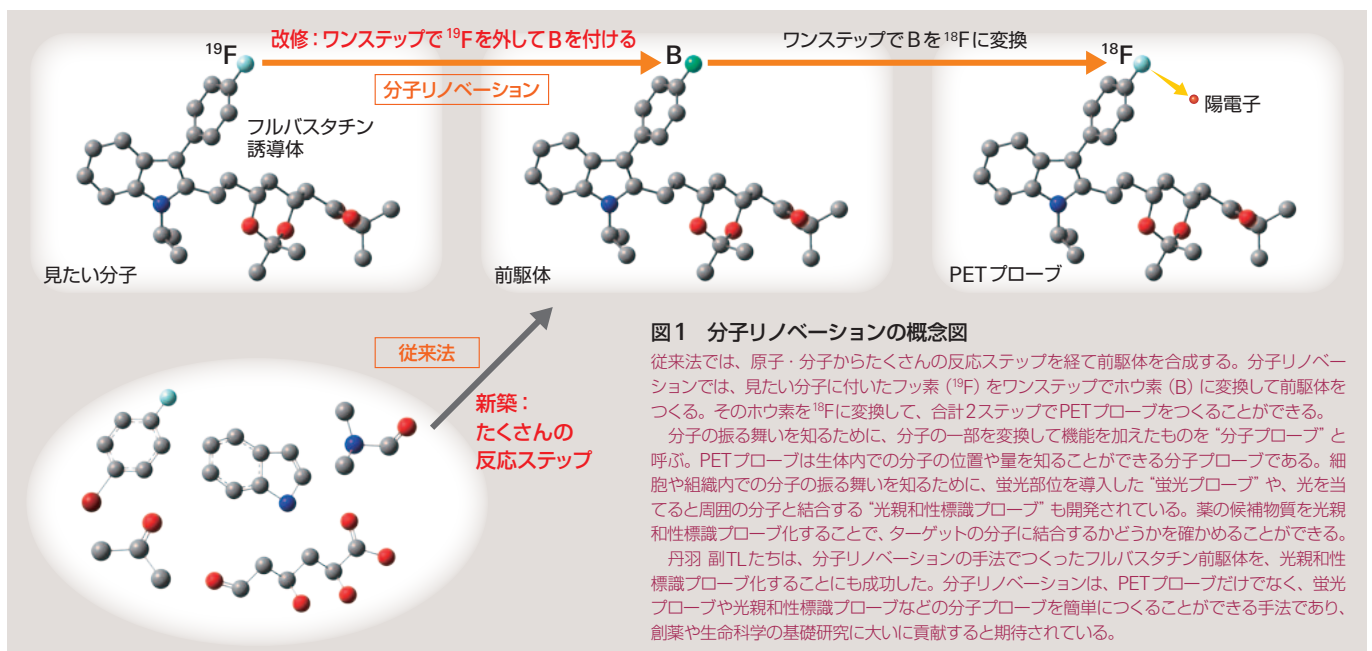
増殖を続けるがん細胞は、エネルギーとしてたくさんのグルコースを取り込む。体内でFDGがたくさん集まる場所を可視化することで、従来のX線CTよりも高い精度で、がん細胞を見つけ出すことができる。

ただし、がん以外の炎症が起きている細胞などにもFDGが集まるケースがあることや、がんの種類や悪性の度合いが分からないことなど、改善の余地がある。そこで、特定の種類のがん細胞だけに現れるタンパク質に結合するPET

プローブなどの開発が進められている。

「がん以外にも、アルツハイマー型認知症を早期に発見するためのPETプローブがいくつか開発され、実用化に向けた研究が進められています。どれが優れているのかが見極められた後、特定のPETプローブが普及していくことでしょう」と細谷TLは予測する。

さらに、うつ病や統合失調症などを診断するためのPETプローブの開発も進められている。何の病気なのか確定することが難しい精神疾患をPETプローブで確定診断ができるようになれば、いち早



細谷孝充 (ほそや・たかみつ)
 ライフサイエンス技術基盤研究センター
 イメージング基盤・応用グループ
 分子標的化学研究チーム
 チームリーダー

1966年、千葉県生まれ。博士（理学）。慶應義塾大学大学院理工学研究科化学専攻後期博士課程修了。岐阜大学工学部生命工学科 助手、東京工業大学大学院生命理工学研究科 准教授などを経て、2009年、東京医科歯科大学生体材料工学研究所生命有機化学分野 教授。2013年、理研 客員主管研究員。2014年より現職（兼任）。



く適切な治療を開始することができる。

PETは、患者さんごとに、ある薬が効くかどうかを判断する手段としても有効だ。乳がんの症例の20~30%は、乳がん細胞の表面にHER2というタンパク質があり、がん細胞の増殖や転移に関わっていると考えられている。そのHER2に結合して働きを阻害する抗体医薬“トラスツズマブ（ハーセプチン）”が大きな治療効果を発揮している。ただし、トラスツズマブは、HER2が発現していないと効果が出ない。

CLSTの渡辺恭良センター長たちは、トラスツズマブをPETプローブ化することに成功した。ごく微量のトラスツズマブPETプローブを投与して、患者さんの乳がん細胞にHER2が発現しているかどうかを確かめて、その患者さんにトラスツズマブの投与が有効かどうかを判断することができる（図3）。さらに、トラスツズマブ投与により乳がん細胞の領域が縮小しているかどうかを可視化して、治療効果を判断することもできる。

PETの技術は創薬でも有用だ。「長い年月と巨額の費用をかけて開発した薬の候補化合物が、ヒトを対象にした治験にやっと入った段階で、薬効が十分でないことが分かったり副作用が現れたりして、製品化に至らないケースが多いのです。治験に入る前にマウスやサルで試験が行われますが、動物とヒトでは体内における化合物の代謝のされ方などが異なるからです。そこで、薬の候補化合物をPETプローブ化して薬効や副作用を予測する“マイクロドーズ臨床試験”が行われるようになりました。人体に影

響のないごく微量の投与で済む試験です」と細谷TL。

創薬において、治験はコストと時間が最もかかるといわれている。マイクロドーズ臨床試験によって本格的な治験を始めるかどうかを早期に判断することで、創薬の効率は大きく向上するはずだ。「マイクロドーズ臨床試験を実施した新薬がこれから登場すると思われる。既存の薬についても、さまざまな体質の人でマイクロドーズ臨床試験を行い、個人ごとの薬の効き目の違いなどを調べることで、個人ごとに効果の高い薬を選んだり、薬を改良したりすることができるようになります」

■ PETプローブ化の難しさ

医療に革命をもたらす力を秘めたPETだが、大きな課題がある。PETプローブ化が難しいのだ。「現在、見たい分子のうち、すぐにPETプローブ化す

ることができるのは1割弱でしょう」と細谷TLは推定する。

PETプローブ化は、なぜ難しいのか。PETプローブに付ける放射性同位体は人体に悪影響がないように、半減期の短い¹¹Cや¹⁸Fなどが用いられる。PETでよく使われる炭素の放射性同位体¹¹Cの半減期はわずか20分ほど、¹⁸Fは約110分だ。「しかも利用できる放射性同位体は微量で、それを見たい分子に短時間で付けなければいけないことが、PETプローブ化が難しい最大の理由です」

そう説明する細谷TLは、かつて岐阜大学の鈴木正昭 教授の研究室で助手を務めていた。「鈴木先生は、¹¹Cを組み込んだメチル基を、分子中の炭素原子に素早く付ける“高速C-メチル化反応”の開発を進め、私もその研究に携わりました」

理研は2005年、分子イメージング研究プログラムを立ち上げ、研究を推進してきた。鈴木教授はそこに参加し、高速

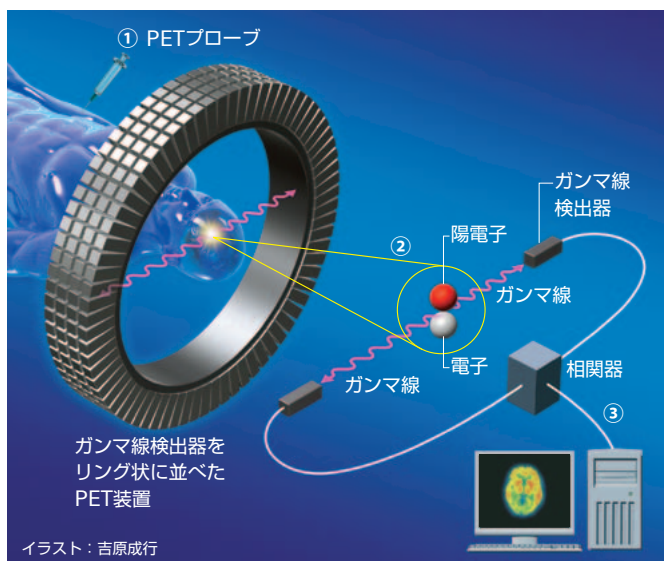


図2 PETの原理

- ①PETプローブを投与する。
- ②PETプローブに付けた放射性同位体が陽電子を放出して崩壊する。その陽電子が周囲の電子と衝突してガンマ線を出す。
- ③そのガンマ線を計測することで、体内のどこにどれだけPETプローブが集まっているのかを可視化することができる。

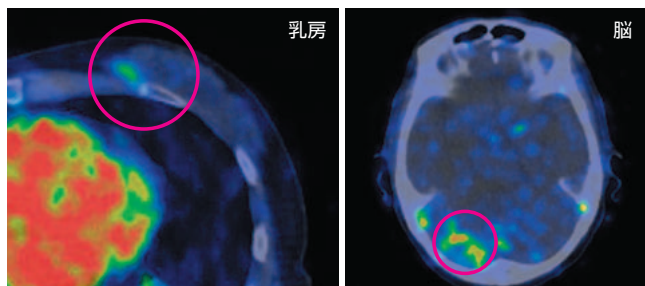


図3 乳がん細胞のHER2発現を調べるトラスツマブPETプローブ
CLSTの渡辺恭良センター長たちは、乳房および転移した脳において、HER2を持つ乳がん細胞(赤丸)の可視化に成功した(国立がん研究センターとの共同研究)。

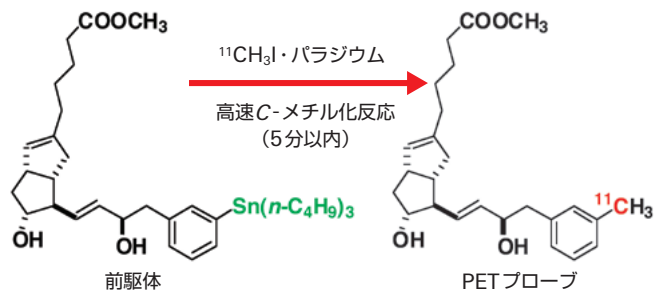


図4 高速C-メチル化反応

前駆体を用意することで、5分以内で、¹¹Cが入ったメチル基(-CH₃)を分子に付けてPETプローブ化することができる。

C-メチル化反応の技術を発展させた。現在では高速C-メチル化反応により、¹¹Cを組み込んだメチル基を5分以内に分子に付けることができる。ただしそのためには、見たい分子にある元のメチル基を変換し、¹¹Cを組み込んだメチル基を入れやすくした「前駆体」を用意する必要がある(図4)。

「見たい分子を構成する原子のうち、どれか1個を放射性同位体に変換すればよいのですが、短時間のうちに元の原子を外して、放射性同位体に変換することは難しいのです。そのため、あらかじめ変換しやすい状態にした前駆体を用意しておく必要があります。でも、それが大変なんです」と細谷TL。「薬の候補物質ならば、その合成法は創薬の過程で開発済みです。しかし同じ合成法では前駆体をつくることのできない場合がほとんどです。いろいろな原子・分子から何ステップもかけて前駆体をつくる必要があります」

■ 普通では起きない反応に挑む

薬などの見たい分子には、メチル基を含んでいないものもたくさんある。そのような分子のPETプローブ化には、高速C-メチル化反応は適用できない。

「このフッ素を外してワンステップで前駆体をつくることのできたら、どんなに楽だろう。そんな思いから実験を始めました」と丹羽副TLは語る。

現在、市販されている薬の3割ほどにフッ素が組み込まれている。「炭素の代わりにフッ素を組み込むことで油に溶けるようになり、細胞膜を通り抜けて標的

タンパク質と結合しやすくなるなど、薬としてメリットがあるからです」と丹羽副TL。

丹羽副TLは、炭素6個から成るベンゼン環(亀の甲)に付いたフッ素(芳香族フッ素化合物)をターゲットに選んだ。「最近、ほかの研究グループがホウ素を外してフッ素に変換する反応を開発しています。その反応でホウ素を¹⁸Fに変換することができます。そこで私は、見たい分子のフッ素を外してホウ素を付けた前駆体をつくることを目指しました」

炭素とフッ素の結合を切る反応を促進するものとしてニッケルを含む触媒がいくつか知られている。また最近、ホウ素を付けるものとして銅を含む触媒がいくつか開発されている。「ニッケルと銅の触媒の中からそれぞれ1種類ずつを選び、さまざまな比率で混ぜて反応させます。まず、最も単純な構造の芳香族フッ素化合物から実験を始めました。しかし、フッ素がホウ素に置き換わる反応はなかなか起きませんでした」と丹羽副

TLは振り返る。

鈴木博士から研究チームを引き継いだ細谷TLは、どのような思いで実験を見守っていたのか。「そもそも、この実験は化学の常識に反しています。炭素とフッ素の結合はとても強く安定しています。一方、ホウ素が付いた状態は外れやすく、より不安定といえます。安定な状態から不安定な状態に変わる反応は、普通では起きません。できるかどうか分からない実験がなかなかうまくいかないのは当然です。ただし、挑戦する価値があります。理研の使命は、そのような研究を行うことです」

■ 前駆体を簡単につくる

「実験開始から3カ月後、ようやく投入した分子のうち数%で、フッ素がホウ素に置き換わりました! 忘れもしません、2013年8月のことです」と丹羽副TL。

丹羽副TLは効率を上げる条件を探るとともに、複雑な分子でも変換が起きるかどうか実験を進めた。「脂質異常(高

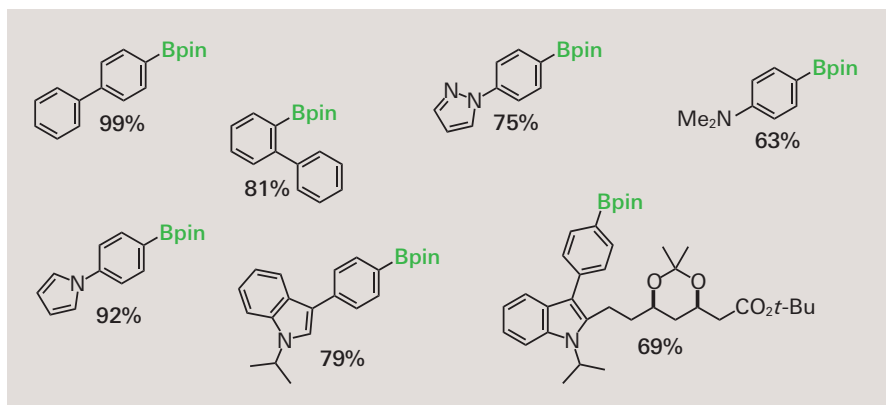


図5 ニッケルと銅の触媒を同時に用いてフッ素をホウ素に変換した成功例

Bpinがホウ素を含む構造。分子の下の数値は変換効率。最高99%の効率で、芳香族フッ素化合物のフッ素をホウ素を含む構造に変換できる。

細谷孝充チームリーダー（左）と丹羽 節副チームリーダー

撮影：STUDIO CAC



関連情報

- 2016年2月1日プレスリリース
薬剤分子の新たな化学変換法
- 2012年6月6日プレスリリース
体を傷つけず、PETで難治性乳がんを診断

脂血) 症の治療薬として使われているフルバスタチンにもフッ素が付いています。従来の方でその前駆体をつくるには10ステップほどの反応が必要です(図1 従来法)。それを69%の効率でワンステップの反応でつくることができるようになりました」

2015年にスペインで行われた有機化学の国際学会で、丹羽 副TLは研究成果をポスター発表することにした。「学会の予稿集を見ると、私たちと似た研究テーマの発表があることが分かり、気が気ではありませんでした。それはスペインの研究グループが、ニッケルを含む触媒だけでフッ素を切ってホウ素を付ける反応を開発したというものでした」

「反応の結果は同じですが、私たちの手法とは反応が起こる仕組みが異なります。また、スペインの研究者たちの目的はPETプローブの前駆体をつくることではありません。有機化学の世界では今、炭素とフッ素のような安定な結合を切ったり付けたりする新しい反応の開発がとてもホットなのです。私たちとスペインの研究グループの成果は、同じ雑誌にほぼ同時に掲載されました」と細谷TL。

「研究成果を発表後、PETプローブの開発を行っている世界中の研究者からメールをもらい、私たちが開発した手法が使われ始めています。前駆体をもっと簡単につくりたいと、みんな思っていたのです」。丹羽 副TLは反響の大きさをそう語る。

丹羽 副TLたちの手法で、フッ素からホウ素への変換がうまくいく芳香族フッ素化合物(図5)と、うまくいかないもの

がある。「フッ素の近くに反応性の高い部分(官能基)があると、変換が邪魔されてうまくいかないようです」

丹羽 副TLは最近、銅を含む触媒だけでフッ素からホウ素へ変換する反応を開発することにも成功した。「ニッケルと銅の2種類の触媒を使う手法では、反応に使う分子の総量を増やすとうまく変換が起きなくなります。それがなぜかはまだ分かりません。一方、銅だけを使う手法では総量を増やしても変換が起きるといったメリットがあります。また、それぞれの手法で、変換できる分子の種類が少し異なります」

現在、丹羽 副TLたちが開発した反応で、芳香族フッ素化合物の薬の約3割の変換が可能だ。「さらに変換できる種類を増やすには、新しい触媒をつくる必要があるでしょう。スーパーコンピュータ『京』で化学反応のシミュレーションを進めている理研 計算科学研究機構(AICS)の研究者と共同研究を行い、現在の触媒でフッ素からホウ素への変換が進む仕組みを理解したいと考えています。その仕組みを参考に新しい触媒を設計して、シミュレーションや実験を繰り返すことで、多くの種類の分子を変換できる新しい触媒を開発したいと思います」と、丹羽 副TLは今後の展望を語る。

「特定の化学反応が起きる仕組みを理解するには、スパコンによるシミュレーションは大変役立ちます。ただし、銅とニッケルを含むどの触媒をどういう比率で混ぜればフッ素からホウ素に変換できるのか、あるいは触媒をどう改変すれば変換できる分子の種類が増えるのかと

いった問題については、スパコンだけで答えを導き出すことはまだ難しいのが現状です。そこは、私たち化学者の腕の見せどころです」と細谷TL。

■ 汎用性の高い手法を築く

建物を改修して、新しい用途や機能を加えることをリノベーションという。「私たちは、前駆体を原子や分子から“新築”するのではなく、元の分子を“改修”してつくる手法を“分子リノベーション”と名付けました。フッ素をホウ素に変換する反応は、分子リノベーションの最初の研究例です」(図1)と細谷TL。

これまでさまざまな分子のPETプローブが開発されてきた。ただしそれらの合成手法の多くは、ほかの分子のプローブ化には応用できない。細谷TLたちは、分子リノベーションという独自の考え方により、さまざまな分子を簡単にプローブ化することができる汎用性の高い手法を確立しようとしているのだ。

薬などの見たい分子には、フッ素を含まないものもたくさんある。それらをプローブ化するために、フッ素以外の原子をターゲットにした変換法の開発も進める必要がある。「私たちは最近、炭素と硫黄の結合を切って、硫黄をホウ素に変換する手法の開発に成功して発表しました。さらに、炭素と炭素の結合をターゲットにした変換法の開発も進めています」と細谷TL。

分子リノベーションの確立により、PET技術による医療革命は大きく加速するはずだ。

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

糖鎖とは、グルコースなどの単糖が複雑に分岐しながら連なったものである。

細胞膜に埋め込まれたタンパク質や脂質に結合し、細胞の表面にひげのように出ている。

谷口直之グループディレクター（GD）率いるグローバル研究クラスター 理研-マックスプランク連携研究センターのシステム糖鎖生物学研究グループは、糖鎖研究の世界的メッカの一つである。本グループには、谷口GDがチームリーダー（TL）を兼務する疾患糖鎖研究チームのほか、*NGLY1*欠損症という糖鎖が関わる遺伝病などの研究をしている糖鎖代謝学研究チーム（鈴木 匡TL）、NMRを駆使してC型レクチンや福山型筋ジストロフィー関連酵素の糖鎖構造解析を行っている糖鎖構造生物学研究チーム（山口芳樹TL）がある。

疾患糖鎖研究チームは、糖鎖と疾患の関連に注目した研究を行い、アルツハイマー病の画期的な治療薬や早期診断につながる研究を進めている。また、糖鎖を高感度に検出する手法の開発に成功。

糖鎖研究の進展に大きく貢献すると期待されている。革新的な医療の実現が期待される糖鎖研究の最前線を紹介しよう。

糖鎖研究から革新的な医療を生み出す

■ 糖鎖とは

疾患糖鎖研究チームが目指すのは、その名前のとおり、糖鎖と疾患の関係を明らかにし、その成果を医療につなげることである。糖鎖とは、単糖が数個から数十個、時には数万個も複雑に枝分かれしながら連なったものだ。単糖は、ヒトではグルコース（ブドウ糖）やガラクトースなど10種類ほどある。

「糖鎖は細胞の顔です」と谷口GD。私たちの身体を構成するほぼ全ての細胞の表面には、糖鎖がひげのように出ている（図2）。細胞膜に埋め込まれたタン

パク質や脂質に糖鎖が結合しているのだ。糖鎖の構造や数は、細胞の種類によって、また同じ種類の細胞でも状態によって変わる。細胞やタンパク質は、相手の細胞の顔、つまり表面に出ている糖鎖を見て種類や状態を認識し、情報をやりとりする。「細胞ががん化すると、糖鎖の構造も変わります。また糖鎖の構造や量の変化が疾患の原因になることも分かってきました。糖鎖と疾患との関係を明らかにすることで、糖鎖をターゲットにした創薬や疾患の早期診断も可能になると期待されています」

■ 多様さ故の難しさ

糖鎖は“第三の生命の鎖”と呼ばれている。第一の鎖はDNA、第二の鎖はタンパク質だ。「21世紀は糖鎖の時代ともいわれていますが、糖鎖研究は非常に難しく苦戦しています」と谷口GDは打ち明ける。「糖鎖の多様性が原因です」

DNAは4種類の塩基が、タンパク質は20種類のアミノ酸が、直線状に並んでいる。一方、糖鎖の場合、単糖は10種類ほどだが、複雑に枝分かれして連なっているため取り得る構造は膨大な数になる。そのため解析が非常に難しいの

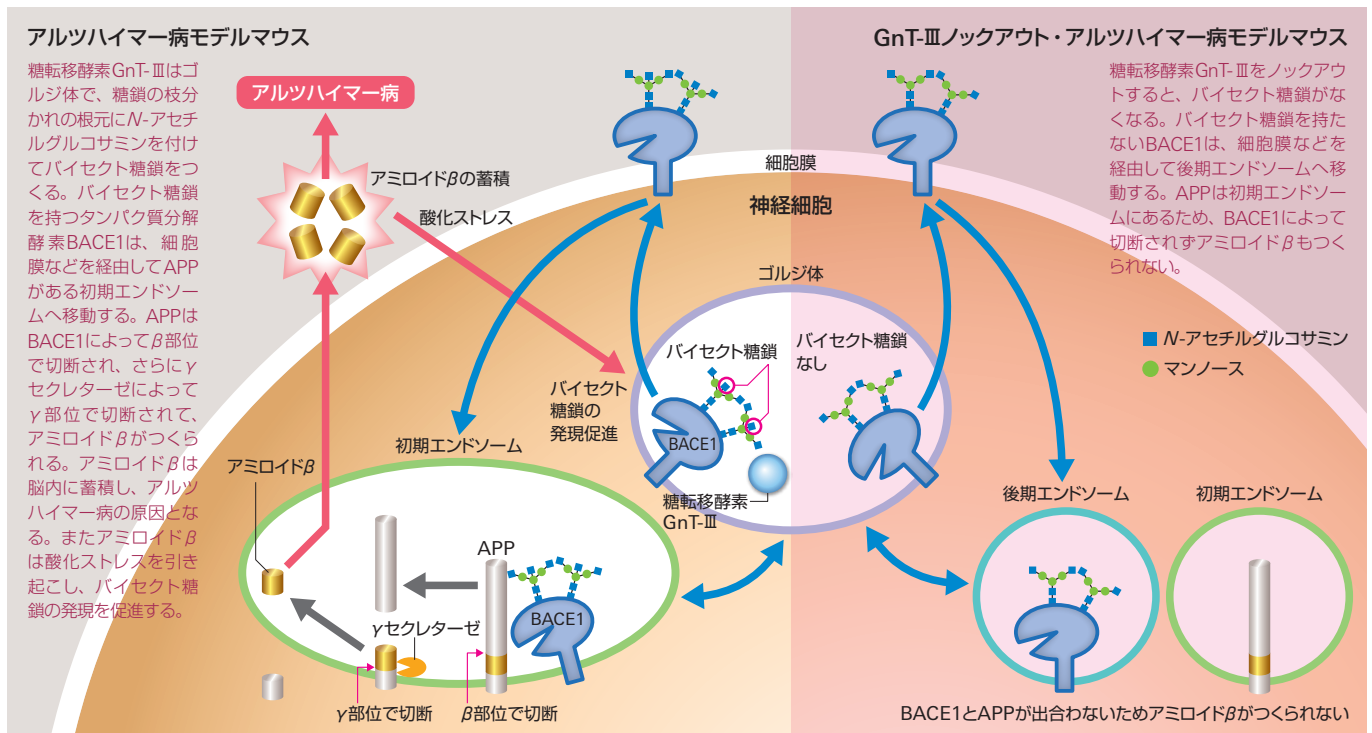


図1 アルツハイマー病とパイセクト糖鎖との関連

谷口直之 (たにくち・なおゆき)

グローバル研究クラスタ
理研-マックスプランク連携研究センター
システム糖鎖生物学研究グループ
グループディレクター
疾患糖鎖研究チーム
チームリーダー

1942年生まれ、札幌市出身。医学博士。
北海道大学大学院医学研究科博士課程修了。
米国コーネル大学客員助教授、北海道大学助教授、大阪大学教授などを経て、
2007年より現職。



だ。また、DNAやタンパク質は、塩基やアミノ酸をつなげて人工的に合成できる。糖鎖の場合、単糖の合成はできるが、それをつなげることは非常に限られた糖鎖でしか実現できていない。「糖鎖にはたくさんの分岐があり、それぞれの分岐鎖が独自の機能を持っています。あまりにも難解なため、米国の学生の間には「glycophobia (糖鎖恐怖症)」という言葉があるほどです。糖鎖を研究したいという学生は世界的にも少ないですね」。そう語る谷口GDも、実は最初から糖鎖の研究をしていたわけではない。

「大学院では、グルタチオンという活性酸素から細胞を保護する低分子化合物を研究していました。糖鎖とはまったく関係ありません」と谷口GD。がんを発症させたマウスではグルタチオンが減少していることに気付き、グルタチオンの分解酵素である γ -GTPを詳しく調べた。「正常細胞とがん細胞では γ -GTPに何らかの違いがあると考えられますが、いろいろ調べても分かりませんでした。さまざまな解析の末、ようやく糖鎖の構造がわずかに違うことが分かったのです」

正常細胞の γ -GTPの糖鎖は2本に枝分かれしている。一方、がん細胞の γ -GTPの糖鎖は、枝分かれの根元にN-アセチルグルコサミンという糖が1個付いてバイセクトという構造になっていた。糖鎖は、ゴルジ体という細胞内小器官の中で糖転移酵素によって単糖が1個ずつ付加されてつくられる。谷口GDはバイセクト糖鎖をつくる糖転移酵素GnT-IIIも発見。「気が付いたら糖鎖の世界に

すっかり入り込んでいました」と笑う。

その後、谷口GDは、糖鎖の枝の先端にN-アセチルグルコサミンを付けるGnT-IV、GnT-V、GnT-VI、GnT-IX、糖鎖の根元にフコースを付けてコアフコース構造をつくるFut-8などの糖転移酵素の単離に成功した。GnT-IIIはがん転移の抑制やアルツハイマー病、GnT-IVは2型糖尿病、GnT-Vはがんの増殖・転移や血管新生、GnT-IXは脱髄疾患、Fut-8はCOPD(慢性閉塞性肺疾患)や統合失調症、老化、抗体医薬が標的細胞を攻撃する力であるADCC活性などとの関連が分かってきている。

■ GnT-IIIが欠損すると アミロイド β が蓄積しない

今、疾患糖鎖研究チームでは、アルツハイマー病の画期的な治療薬につながる研究が進行中だ。「東京都老人総合研究所(現 東京都健康長寿医療センター)

の研究者から、アルツハイマー病の患者さんの脳でバイセクト糖鎖をつくるGnT-IIIの量がとても増えているという話を聞いたのが、始まりです」。そう語るのは北爪しのお 副TLである。2009年ごろのことだ。「最初は、GnT-IIIがアルツハイマー病を進行させるのか抑えるのかさえ、分かっていませんでした」

アルツハイマー病におけるGnT-IIIの働きを調べるため、アルツハイマー病に似た症状を示すモデルマウスでGnT-IIIをノックアウトしたものを作製。この作業は、主に木塚康彦 研究員が担当した。「GnT-IIIノックアウトマウスは1997年くらいに米国の研究者によって作製されていました。何の異常もないという論文が1本あるだけで、その後の報告はほとんどありません。そのため、アルツハイマー病モデルマウスでGnT-IIIをノックアウトしても何も起きないかもしれないと思っていました」と木塚研究員。

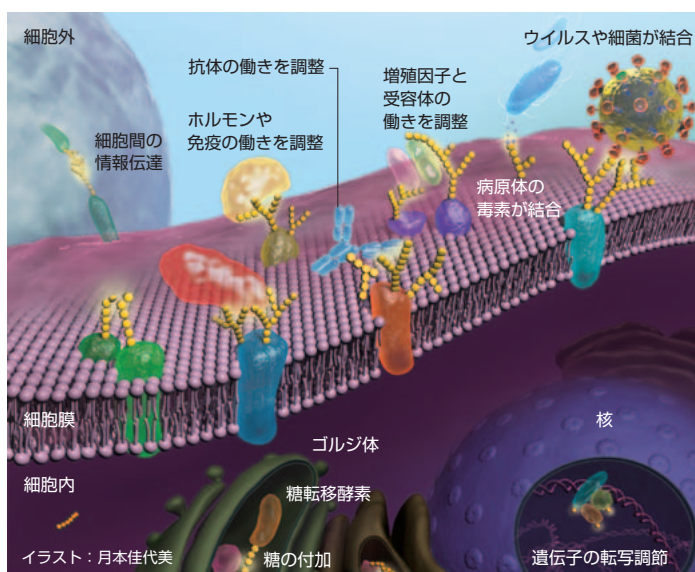


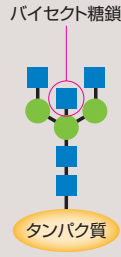
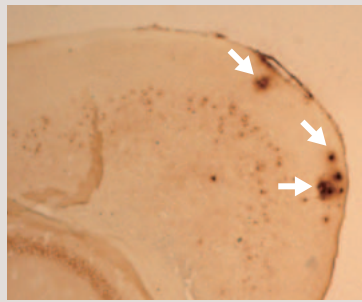
図2 糖鎖のさまざまな機能

細胞膜に埋め込まれたタンパク質や脂質の多くには糖鎖が付いており、細胞表面から糖鎖がひげのように出ている。糖鎖は、細胞同士やタンパク質と細胞の情報伝達を行ったり、タンパク質などの生体分子の働きを調整したりする。ウイルスや細菌が細胞に侵入するときも、糖鎖が使われる。

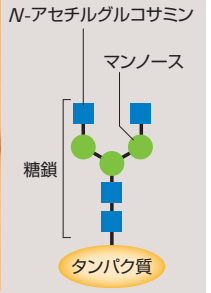
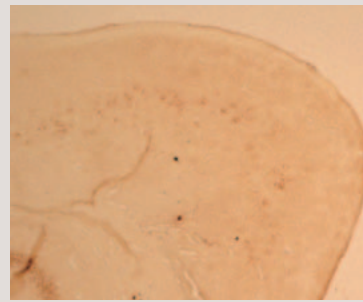
図3 アルツハイマー病モデルマウスにおけるアミロイドβの蓄積

アルツハイマー病モデルマウスでは、脳にアミロイドβの蓄積（矢印）が見られる。バイセクト糖鎖をつくる糖転移酵素GnT-Ⅲをノックアウトしたアルツハイマー病モデルマウスでは、アミロイドβの蓄積が見られない。迷路を使った試験を行ったところ、アルツハイマー病モデルマウスで起きている記憶能力の低下がほとんど見られなかった。

アルツハイマー病モデルマウス



GnT-Ⅲノックアウト・アルツハイマー病モデルマウス



アルツハイマー病は、アミロイドβというペプチド（タンパク質の断片）が脳に蓄積することが原因で起きる（図1）。アミロイドβは若くて健康なヒトの脳では速やかに分解されるが、加齢に伴って脳に蓄積するようになり、やがて神経細胞が死に、脳が萎縮してしまう。アミロイドβの蓄積がどのように増えていくかが分かっておらず、有効な予防薬や治療薬がない。認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病は今後、患者数の増加が懸念されることから、予防薬や治療薬の開発が急務となっている。

GnT-Ⅲをノックアウトしたアルツハイマー病モデルマウスの脳で変化は見られたのだろうか。「見た瞬間、とても驚きました」と北爪 副TL。「アミロイドβの蓄積が激減していたのです。そこから謎解きが始まりました」（図3）

■ GnT-Ⅲを標的とした

アルツハイマー病治療薬を目指して

アミロイドβは、APPというタンパク質がβという部位で切断され、さらにγという部位で切断されることでつくられる（図1）。「APPをβ部位で切断する

BACE1はバイセクト糖鎖を持っていません。GnT-Ⅲノックアウトマウスでは、BACE1のバイセクト糖鎖がなくなったことでAPPを切断する機能が失われ、アミロイドβがつくられなくなったのだらうと考えました。ところが、BACE1がタンパク質を切断する機能はまったく変わっていませんでした。ではなぜAPPの切断が起きなくなったのか。謎は深まるばかりでした」と北爪 副TL。

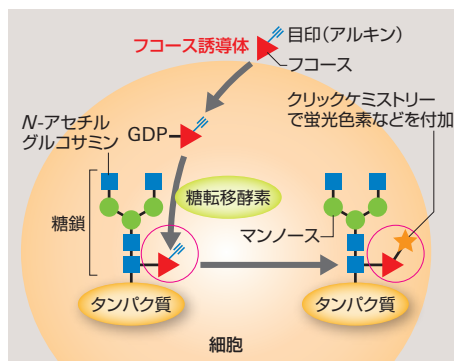
APPとBACE1の細胞内での分布を調べてみた。すると、バイセクト糖鎖を持つBACE1の分布はAPPの分布と重なる。一方バイセクト糖鎖を持たないBACE1の分布は、APPの分布とはほとんど重ならなかった。「バイセクト糖鎖を持たないBACE1は分布が変わり、APPと出合わなくなったのです。出合わなければAPPを切断できません。その結果、アミロイドβがつくられなくなったのだと考えられます」と木塚研究員は解説する。GnT-Ⅲはアルツハイマー病を進行させる悪者だったのだ。

北爪 副TLは「GnT-Ⅲを標的としたアルツハイマー病の治療薬ができるのではないかと考えています。製薬会社から

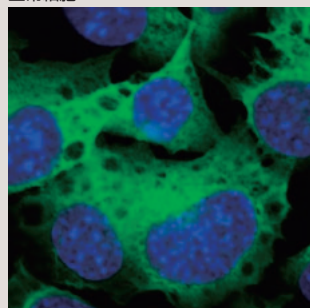
の問い合わせもあります」と言う。開発中のアルツハイマー病治療薬の多くがBACE1を標的としている。しかしBACE1はAPP以外にもさまざまなタンパク質の切断に関わっているため、BACE1の機能を全て阻害してしまうと、重篤な副作用が出てしまうのだ。木塚研究員は、「GnT-Ⅲの機能を阻害する方法ならば、BACE1によるAPPの切断だけを止めることができ、副作用を軽減できるはずだ。現在、理研の創薬・医療技術基盤プログラム（DMP）の支援のもと、GnT-Ⅲの機能を阻害する化合物を理研と東京大学の化合物ライブラリーから探索しているところだ」と言う。副作用の少ない画期的なアルツハイマー病の治療薬の誕生が期待されている。

■ アルツハイマー病の早期診断を

研究チームでは、もう一つアルツハイマー病に関連した研究を進めている。「アルツハイマー病の多くでは、脳そのものにアミロイドβが蓄積する前に、脳の血管壁にアミロイドβが蓄積し始めます。血管壁に蓄積するアミロイドβがどのようにつくられるのか不明だったので



正常細胞



糖転移酵素Fut-8ノックアウト細胞

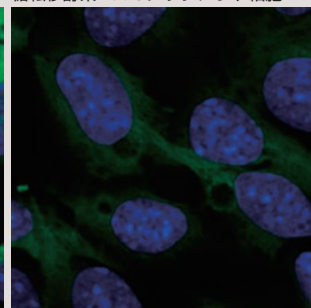


図4 糖鎖の検出

フコース誘導体（7-アルキルエチルフコース）は天然のフコースに似ているため、糖転移酵素Fut-8などによって糖鎖に取り込まれる。あらかじめ付けておいたフコース誘導体の目印に、クリックケミストリーという特殊な化学反応を用いて緑色の蛍光色素を付け、フコースを持つ糖鎖を検出した。青は核。右は、Fut-8をノックアウトした細胞を使って同じ実験をした結果。フコース誘導体が糖鎖に取り込まれないため、蛍光がほとんど見られない。



関連情報

- 2016年7月22日プレスリリース
糖鎖の高感度検出に成功
- 2015年1月15日プレスリリース
アルツハイマー病を進行させる糖鎖を発見
- 2010年10月21日プレスリリース
脳血管内皮細胞特異的なアミロイドβ前駆体タンパク質を発見

が、私たちは、その前駆体タンパク質がAPP770であることを明らかにしました。APP770は神経細胞にあるAPPとはアミノ酸の数が違ってきます」と北爪 副TL。

APP770には、O型糖鎖を持つものと持たないものがある。調べてみると、O型糖鎖を持つAPP770だけがβ部位で切断され、さらにγ部位で切断され、アミロイドβが産生されていることが分かった。「APP770にO型糖鎖が付くのを阻害できれば切断されず、脳血管内でのアミロイドβの産生を抑えることができるはず。これまでのアルツハイマー病治療薬は全て脳に蓄積するアミロイドβを抑えようというものでした。脳血管内のアミロイドβを狙った新しいタイプの治療薬になる可能性があります」

また、APP770がβ部位で切断されたsAPP770が血液中に分泌されることに注目。「血液中に分泌されたsAPP770を検出することで、脳にアミロイドβが蓄積し始める前の早い段階で診断が可能になると考えています」と北爪 副TL。すでにsAPP770の検出方法について特許を出願。現在はsAPP770を検出するための抗体の改良に取り組んでいる。

■ 高感度で糖鎖を検出する

「糖鎖の研究は本当に難しいのです。糖鎖を検出するよいツールがないかと、いつも思っていました」と木塚研究員。糖鎖の検出には、糖鎖に結合するレクチンというタンパク質に蛍光色素などを付けたものを使う。しかし、レクチンは結合特異性が低いので、標的の糖鎖を高感度で検出するのが難しい。抗体を使

う方法もあるが、糖鎖と結合するよい抗体を作製するのはとても難しい。そこで木塚研究員は、感度が高く簡便な糖鎖の新しい検出法の開発に取り組んだ。

木塚研究員は、研究チームに眠っていたフコースの誘導体に注目。誘導体とは、構造や性質が似ているものをいう。以前在籍していた有機化学の研究者が見つけたものだ。「フコース誘導体はフコースと似ているため、糖転移酵素が間違えて糖鎖に取り込みます。その後で、あらかじめフコース誘導体に付けておいた目印に蛍光色素などを付加すれば検出できます。蛍光色素の付加にはクリックケミストリーという特殊な化学反応を採用しました」と木塚研究員は解説する(図4)。誘導体の構造が天然のフコースと違い過ぎると糖鎖に取り込まれない。眠っていた10種類ほどのフコース誘導体の中から最適なものを選び出すことで、糖鎖の新しい検出法が誕生した。感度が従来の5倍以上と高いだけでなく、毒性が低いという特徴がある。ほかに数種類の単糖の誘導体がすでにあり、同様の方法で検出できる。今後、適用できる単糖を増やしていく計画だ。

「この検出法を使って新しいがんマーカーや治療薬の標的を探索したい」と木塚研究員。がん細胞と正常細胞での検出結果を比較し、がん細胞で変化する糖鎖を見つけるのだ。高感度で検出できるので、今まで知られていないがん化に伴う変化が見つかるかと期待される。

■ スナップショットから動画へ

「今後は糖鎖サイクルを明らかにして

いきたい」と谷口GD。糖鎖は細胞内のゴルジ体でつくられ、細胞の表面に運ばれ、再び細胞内に取り込まれるというサイクルがあり(図1)、その過程で機能や構造がダイナミックに変化する。「これまではスナップショットしか見ることができませんでした。ぜひ動画で見て糖鎖サイクルを理解したい。今回開発した糖鎖検出法は、それに大いに役立つでしょう」と谷口GDは言う。木塚研究員も「まだ誰も見ていない、ゴルジ体の中で糖鎖がつくられるところを見たい」と意気込む。

谷口GDは「そのためには、バイオインフォマティクスやケミカルバイオロジー、ナノテクノロジーなどさまざまな領域を取り入れた“システム糖鎖生物学”という視点が必要です」と指摘する。特に興味を持っているのが、糖鎖研究とレドックス(酸化還元反応)研究の融合だ。「老化に伴って糖鎖構造が変化することが知られていますが、それは糖転移酵素によるものではなく、酸化的なストレスが引き金になっているようです。糖鎖研究とレドックス研究を融合させたglycoredoxという言葉をつくり、新しい研究として提案しています」

谷口GDは最後にこう語る。「今回紹介した研究は、理研内外の多くの方々との共同で行ったものです。また実験を手伝っていただいた研究室の皆さんにも、この場を借りてお礼を申し上げます。もともと日本は糖鎖研究が盛んで、大きな成果を上げてきました。これからも糖鎖研究を先導していきたいですね」

(取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト)

統合生命医科学研究センター（IMS）は2013年4月、免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）とゲノム医科学研究センター（CGM）を統合して設立された。IMSが目指すのは、科学の枠や生物の階層を超えてヒトを理解し、革新的な医療を実現することである。これまでの成果や今後の課題を、2015年10月に就任した山本 雅^{ただし}センター長に聞いた。

層別化医療・予防医療で健康長寿を実現する 統合生命医科学研究センター 山本 雅 センター長に聞く

■ 層別化医療の実現を目指す

— 山本センター長のこれまでの研究について教えてください。

山本：がんがどのように発症するかを遺伝子レベルで研究してきました。一つ例を挙げると、*erbB1*と*erbB2*という遺伝子が過剰発現したり変異を起こしたりすると、細胞分裂が無秩序に起こるようになり、がんが発症したり転移したりすることを明らかにしました。この発見をきっかけに多くの研究者が*erbB*ファミリーがん遺伝子の研究に取り組むようになり、米国の研究グループによる乳がん治療薬ハーセプチンの誕生にもつながりました。

長くいた東京大学医科学研究所を退官後は、沖縄科学技術大学院大学で*erbB*ファミリーがん遺伝子の研究を続けるとともに、生物が外界からの刺激を感知して適切に応答する仕組みの解明にも取り組んでいます。環境応答の仕組みが破綻すると、感染症などさまざまな疾患を発症します。疾患の原因の理解や創薬にもつながるので、IMSの研究とも接点があります。

— センター長就任に当たってどのようなことを考えましたか。

山本：私は、若いころは自身の興味に基づく基礎研究に取り組んでいました。プロジェクトに参加するより個人での研究が中心でした。基礎研究を医療につなげることの重要性はもちろん認識していましたが、私自身は新しいものを発見することに注力し、応用研究はほかの人がやってくれればよいと考えていたのです。ところが、2003年から2007年まで東京大学医科学研究所の所長を務めたことで、その考えが大きく変わりました。

所長になったとき、SARS（重症急性呼吸器症候群）が問題になっていました。医科学研究所はその対策を国から要請され、中国との共同研究プロジェクトを立ち上げて指揮を執りました。その中で、基礎研究の成果を国民の健康や社会に役立てることの重要性を再認識し、またプロジェクトの統括には個人研究とは違う面白さがあることに気付いたのです。IMSは革新的な医療を実現して未来の医療に貢献するという大きな任務を背負っています。大変だと思う一方で、やりがいがあると感じました。

— IMSが目指す革新的な医療とは。

山本：“層別化医療”です。なじみがない言葉かもしれませんが。従来の医療では、同じ疾患であると診断された患者さんには同じ治療が行われていました。しかし、同じ治療を受けても症状が良くなる人と良くならない人がいます。それは一人一人が持っている遺伝情報の違いによることが分かってきました。そこで、遺伝情報をもとに一人一人に合った治療を行おうという“個別化医療”が2000年くらいから注目され始めました。しかし、文字どおりの一人一人に合わせた治療を行うことは現実的ではありません。

そこで、一人一人ではなく、遺伝情報のタイプやバイオマーカーの診断などから患者さんをグループに分け、グループごとに合った治療を行おうというのが、層別化治療です。個別化医療から層別化医療への移行は世界的な傾向です。グループに分けることを層別化というのですが、今後もっと分かりやすい言葉に置き換えられる可能性があります。

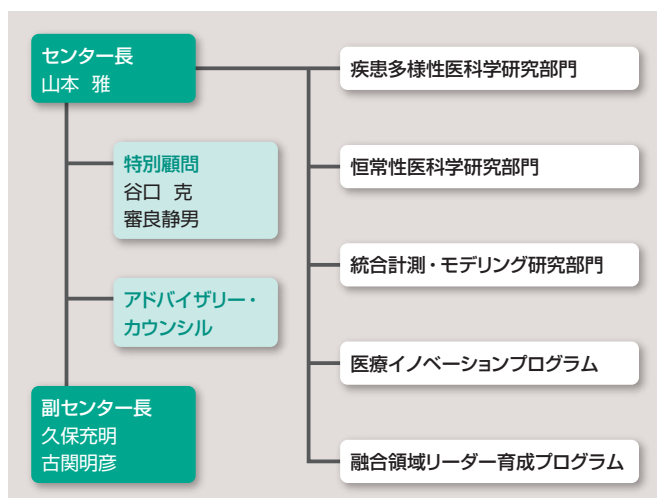


図1 統合生命医科学研究センターの組織

山本 雅 (やまもと・ただし)

統合生命医科学研究センター
センター長

1947年、福井県生まれ。理学博士。大阪大学大学院理学研究科生理学専攻博士課程修了。米国立衛生研究所がん研究所研究員、東京大学医科学研究所教授、同研究所所長などを経て、沖縄科学技術大学院大学教授。2015年より現職。



■ 三つの研究部門：

疾患多様性、恒常性、統合計測・モデリング

—IMSの組織と、それぞれの取り組みを教えてください。

山本：IMSは、三つの研究部門と二つのプログラムで構成されています(図1)。研究部門には、疾患多様性医科学研究部門、恒常性医科学研究部門、統合計測・モデリング研究部門があります。

疾患多様性医科学研究部門では、ゲノムと疾患の関わりを明らかにして医療や予防に役立てるための研究を行っています。具体的には、ある疾患の患者さんと患者さん以外のDNAをゲノムワイド関連解析(GWAS)という手法を用いて解析し、疾患と関連している遺伝子を突き止めています。GWASによって疾患関連遺伝子を発見できることを世界に先駆けて実証したのはIMSの前々身である遺伝子多型研究センター(SRC)です。

—恒常性医科学研究部門の“恒常性”とは。

山本：生物は外界から常にさまざまな刺激を受けていますが、生体の機能を一定の状態に維持することができます。それを恒常性といいます。刺激に対して細胞が適切に応答することで、恒常性が維持されているのです。恒常性が破綻すると、さまざまな疾患を発症します。恒常性医科学研究部門では、恒常性が維持されるメカニズムを理解し、恒常性が破綻するとどのように疾患が発症するのかを明らかにすることを目指しています。

—では、統合計測・モデリング研究部門は。

山本：疾患や恒常性の維持などに関連した遺伝子が見つかったら、マウスや細胞を用いた実験でその遺伝子の機能を明らかにします。遺伝子を欠損させたり過剰に発現させたりして、どのような変化が起きるかを調べるのです。ヒトで実験できないためマウスを用いるわけですが、同じ遺伝子でもヒトとマウスで働きなどが違うことがあります。マウスの実験で得られた結果をヒトに当てはめて考えられるようにするのが、統合計測・モデリング研究部門の役割です。

マウスを用いた実験で、健康な状態から疾患を発症するまで、DNAやRNA、タンパク質、細胞、器官、個体という生物の各階層の状態を詳細に計測します。得られた膨大なデータにヒトの臨床データも統合して統計学的な数理解析を行い、疾患が発症するまでを数式で記述したモデルをつくります。そ

の疾患発症モデルを用いてシミュレーションを行い、結果を実験データや臨床データと突き合わせてモデルを補正していくことで、疾患が発症する過程を全ての階層で理解することを目指しています。それによって症状の進行や薬の効果を予測でき、最適な治療、さらには予防も可能になると期待されています。

■ 腸内細菌研究とGWASの進化に期待

—山本センター長が注目している研究を教えてください。

山本：たくさんあるのですが、一つ挙げるとすれば腸内細菌です。腸内細菌は、免疫系と相互作用し、さまざまな疾患と関わっていることが明らかになってきました(図2)。さらに、腸内細菌は脳機能にも影響を与えているらしいのです。恒常性維持や疾患発症のメカニズムを理解するには、遺伝子だけでなく、腸内細菌についても考慮する必要がありそうです。

—今後の課題はありますか。

山本：GWASの強化です。それには二つの意味があり、一つはGWASの解析精度の向上です。ゲノムの解析と得られたデータの統計解析の技術開発を進めることで、疾患に関連する遺伝子をより正確に絞り込めるようにすることが必要です。

もう一つは、GWASのデータからより多くの情報を取り出す新しい手法の開発です。2016年8月、疾患多様性医科学研究部門 自己免疫疾患研究チームの山本一彦チームリーダー(TL)と統計解析研究チームの岡田随象 客員研究員(大阪大学大学院医学系研究科教授)たちが、*HLA-DRB1* 遺伝子のアミノ酸配列の変化と *HLA-DOA* 遺伝子の発現量の変化が自己免疫疾

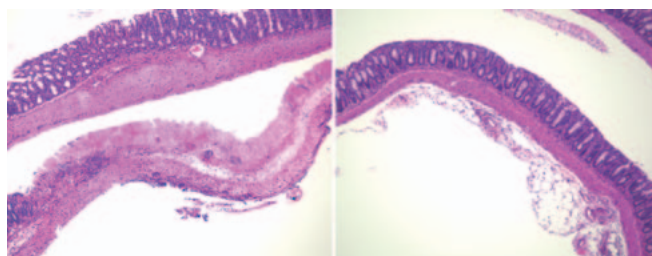


図2 潰瘍性大腸炎と腸内細菌

恒常性医科学研究部門の消化管恒常性研究チーム(本田賢也TL)は、潰瘍性大腸炎の発症には腸内細菌の構成が関わっていることを明らかにした。左は、潰瘍性大腸炎のモデルマウスの腸の様子。右は17種類の腸内細菌を導入した結果。炎症が治まっている。

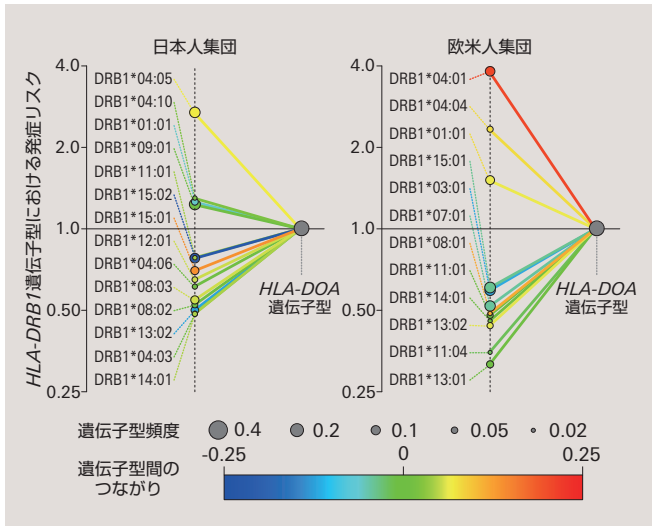


図3 関節リウマチの発症に関わるHLA-DOA遺伝子の発見

HLA遺伝子が関節リウマチの発症に関わることは、これまでのGWASでも明らかになっていた。しかし発症リスクが高いHLA-DRB1遺伝子型とHLA-DOA遺伝子型の間のつながりが強いいため、どちらがどのように関連しているのか判別がつかなかった。スーパーコンピュータを用いたビッグデータ解析によって、HLA-DRB1遺伝子からつくられるタンパク質のアミノ酸配列の変化に加えて、HLA-DOA遺伝子の発現量が増えることで、関節リウマチが発症することが明らかになった。

患者である関節リウマチの発症に関連していることを明らかにしました(図3)。GWASによってHLA遺伝子が関連していることは分かっていたが、複数あるHLA遺伝子のどれがどのように関わっているのか不明でした。今回、HLA遺伝子の塩基配列の個人差についてスーパーコンピュータを用いて高精度で網羅的に解析する手法を使うことで、突き止めたのです。

このようにGWASによって得られたデータを新しい方法で解析することで、まだまだ新しい発見があると考えています。それには情報科学や数学の知識を持った人が必要です。特に、この分野にまだ少ない数学の視点が入ると、GWASのさらなる発展が見込めると期待しています。生物は複雑怪奇でとても面白いですよ、やってみませんか、と数学の人たちに働き掛けているところです。

■ 二つのプログラム：臨床への応用と若手育成

——医療イノベーションプログラムとは。

山本：臨床研究への橋渡しを目指した研究を進めています。その一つが、免疫細胞治療研究チームの藤井眞一郎TLが取り組んでいる人工アジュバントベクター細胞によるがん治療です。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し、さらに免疫記憶によって再発を予防する画期的なものです。連携企業との契約も締結され、臨床研究の準備を進めています。

また、免疫制御戦略研究グループの谷口 克グループディレクター (GD) が進めているNKT (ナチュラルキラーT) 細胞を用いたがん治療は、臨床研究に進んでいます。

医療イノベーションプログラムではありませんが、免疫器官形成研究グループの古関明彦GDによるiPS細胞 (人工多能性幹細胞) 由来のNKT細胞を用いたがん治療も注目されています。NKT細胞からつくったiPS細胞を再びNKT細胞に分化させて使います。NKT細胞をたくさん得られる上に、抗がん作用が強くなることが確かめられています。

——若手研究者の育成に力を入れているそうですね。

山本：融合領域リーダー育成プログラムを設けて、優秀な若手

に自由に研究できる場を提供し、研究室の主宰者として転出してもらおうことを目指して育成しています。このプログラムに在籍していた城口克之上級研究員 (当時) は、2016年5月に生命システム研究センター (QBiC) でオミックス動態研究ユニットを立ち上げ転出しました。こうした例を増やしていきたいですね。斬新な発想を持ち、新しい領域をつくってしまおうという意欲を持っている人に、ぜひ来てほしいと思います。

■ 健康長寿を目指して

——IMSで今後どのようなことが必要だとお考えですか。

山本：ライフサイエンス技術基盤研究センター (CLST) やQBiCなど理研の研究センター間の連携が重要です。どの研究センターも生命を理解し医療に役立てることを目指しています。同じ目標に向かって異なる視点で取り組んでいる研究者が連携することで見えてくること、できることがあるはずです。中国の清華大学との連携も計画しています。

——今後、IMSで取り組むべき研究テーマはありますか。

山本：RNA研究から環境応答の仕組みや疾患の発症メカニズムを探るというテーマに取り組みたいです。細胞が外界から刺激を受け取ると、特定の遺伝子のDNAがmRNAに転写され、タンパク質がつくられ、それが働くことで恒常性が維持されます。この転写されたmRNAが分解されないと疾患を発症すること、またゲノム情報の半分を占める、タンパク質をつくらぬノンコーディングRNA (ncRNA) が疾患と関わっていることも分かってきました。mRNAの転写と疾患との関わりについては詳細に研究されていますから、今後はmRNAの分解やncRNAに注目した研究が重要です。

——IMSの取り組みによって医療はどう変わるのでしょうか。

山本：患者さんに最適な医療を提供できるだけでなく、疾患を発症するリスクが高い人を予測して積極的な予防対策を講じることができるようになるでしょう。そして、健康的に年を重ねていく、健康長寿を可能にしたいと考えています。ただしIMSは、応用研究だけでなく基礎研究をしっかりできる研究センターでありたい。基礎研究で新しい知識を掘り起こし続けることができなければ、革新的な医療は展開できません。

(取材・構成：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

気球を使って超高エネルギー 宇宙線を観測

間もなくEUSO-SPBミッション開始

宇宙空間を飛び交っている高エネルギーの微粒子のことを宇宙線といい、地球に絶えず降り注いでいる。1990年代に入り、その中に 10^{20}eV^{*1} を超える超高エネルギー宇宙線(UHECR: Ultra High Energy Cosmic Ray)があることが分かった。しかし、その到来数は山手線内エリアに1年に1個程度と極めて少なく、その起源は分かっていない。また、特殊相対性理論によるとGZK限界($4 \times 10^{19}\text{eV}^{*2}$)を超えるUHECRが地球に到来する可能性は非常に低いため、同理論の超高エネルギー領域での妥当性について論議を呼んでいる。

UHECRの起源を明らかにするためには観測範囲を広げて観測数を増やす必要があるが、地上からの観測では限界がある。そこで、宇宙から広い範囲を監視し、UHECRが大気突入時につくる空気シャワー^{*3}が発する蛍光紫外線を観測し、そのエネルギーと到来方向を決める国際プロジェクトが進行している。

理研 グローバル研究クラスタ EUSO^{*4}チームのMarco Casolino チームリーダー(TL)らは、高度400kmの軌道にある国際宇宙ステーションの日本実験棟(JEM)に、広視野望

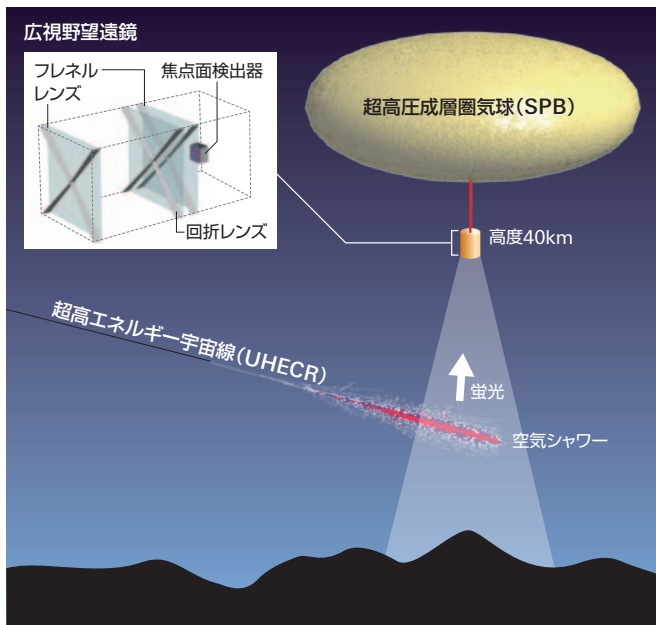
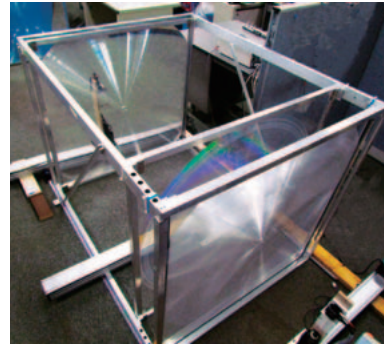


図1 EUSO-SPBミッションのイメージ

広視野望遠鏡を超高圧成層圏気球(SPB)につるし、高度40kmの成層圏から超高エネルギー宇宙線(UHECR)がつくる空気シャワーを観測し、そのエネルギーと到来方向を決定する。

図2 製作した広視野望遠鏡のレンズ



広視野望遠鏡は、1m角のレンズ3枚で構成されており、視野角は±6度。そのうち2枚は紫外線を透過するアクリル製のフレネルレンズで、残り1枚は色収差を補正するための回折レンズである。フレネルレンズは超高精密加工技術で製作し、その表面粗さ10~20nmの平滑さを実現している。回折レンズは高さ700nmの溝構造を最小で1.36μmピッチで刻んでいる。このような微細構造レンズは高級カメラのレンズ(最大径12.8cm)で用いられるが、それを1mサイズで実現した。

望遠鏡を地上に向けて設置し、 10^{20}eV を超えるUHECRの観測を目指す国際プロジェクト“JEM-EUSO”を推進している。

このプロジェクトに参加する米国チームとNASA(アメリカ航空宇宙局)は、超高圧成層圏気球(SPB: Super Pressure Balloon)を使って高度40kmの成層圏から $10^{18} \sim 10^{19}\text{eV}$ のUHECRの観測を目指す“EUSO-SPB”を進めている(図1)。SPBに広視野望遠鏡など約1トンの観測機器をつるし、ニュージーランドより飛揚させ成層圏で1~2カ月間連続観測する。1カ月で10個程度のUHECRの観測が見込まれている。

そのEUSO-SPBでCasolino TLらは、広視野望遠鏡のレンズの設計・製作を担当している(図2)。NASAがこのような主要部品の製造を米国以外に依頼することは極めて異例である。レンズの設計は、EUSOチームと理研 戎崎計算宇宙物理研究室が担当した。その製作は、理研 大森素形材工学研究室と日本特殊光学樹脂株式会社、池上金型工業株式会社が行い、半年という短期間で1m角のレンズ3枚の製作を完了した。この8月、米国に搬送した。

EUSO-SPBはリモート観測技術の実証も目的としており、本ミッションの成果はJEM-EUSOに活かされる。EUSO-SPBの観測開始は2017年春の予定である。

- *1 eV: 電子ボルト。1eVは、1Vの電位差で電子を加速するとき電子が得る運動エネルギーで、約 1.6×10^{-19} ジュールに相当する。 10^{20}eV は、加速器でつくり出せる最高エネルギーのおよそ1000万倍。
- *2 GZK限界: 宇宙は、宇宙マイクロ波背景放射と呼ばれるビッグバンの残光で満たされている。特殊相対性理論によれば、宇宙のどこかで超高エネルギーの宇宙線が発生したとしても、1.5億光年ほど飛ばせばそのマイクロ波と相互作用してそのエネルギーを失い、 $4 \times 10^{19}\text{eV}$ 以下に減衰する。同エネルギーを超えるUHECRが観測され、その方向の1.5億光年以内に天体が存在しなければ、超高エネルギー領域では特殊相対性理論が成立しないことになる。
- *3 空気シャワー: UHECRが地球大気に入ると、大気中の窒素や酸素の原子核と衝突し電子や陽子などの粒子を発生させる。それらが再び大気中の原子核と衝突し、さらに多くの粒子を発生させる。これを空気シャワーと呼ぶ。空気シャワーは蛍光紫外線を発生させるので、これを連続撮影すればUHECRのエネルギーと到来方向が分かる。
- *4 EUSO (Extreme Universe Space Observatory): 宇宙から地球大気を観測し、UHECR空気シャワーが発生させる蛍光紫外線を捉える観測装置のこと。日米欧など16カ国が協力して製作準備が進められており、EUSOチームは主にフレネルレンズと焦点面検出器を担当している。

NGLY1欠損症の解明に向けグレース科学財団と連携

2016年7月14日トピックス

“^{エヌグリワン}NGLY1欠損症”という遺伝病をご存知でしょうか？ 発育不全、四肢の筋力低下、てんかん、涙が出ないなど、症状が多岐にわたる希少疾患の一つです。2012年に米国人医師が、糖タンパク質の分解酵素Ngly1の遺伝子変異が原因であることを突き止めましたが、治療法は見つかっていません。これまでにNGLY1欠損症と診断された患者は世界で50人弱（日本人は0人）ですが、徐々に増え続けています。

その一人に、ウィルジー夫妻（**図1**）の娘グレースさんがいます。同夫妻は、治療法どころかNGLY1欠損症に関する知識・研究活動がほとんどないことを知り、2014年「グレース科学財団」を設立して、各国の研究者に治療法開発に協力してほしいと呼び掛けました。理研-マックスプランク連携研究センター 糖鎖代謝学研究チームの鈴木 匡^{たかし}チームリーダー（TL）は、1993年

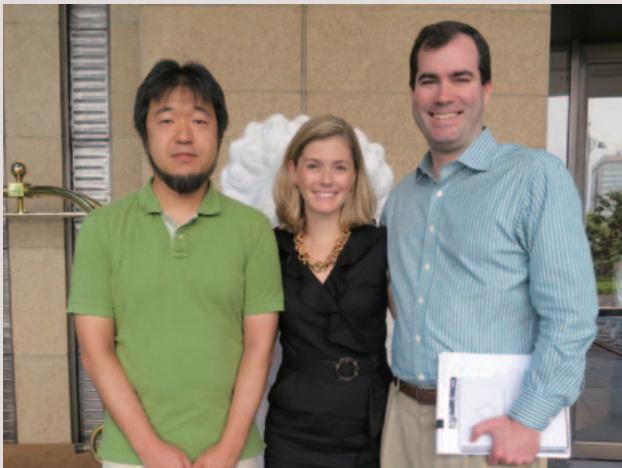


図1 左から鈴木TL、グレース科学財団のクリステン・ウィルジー氏とマット・ウィルジー氏

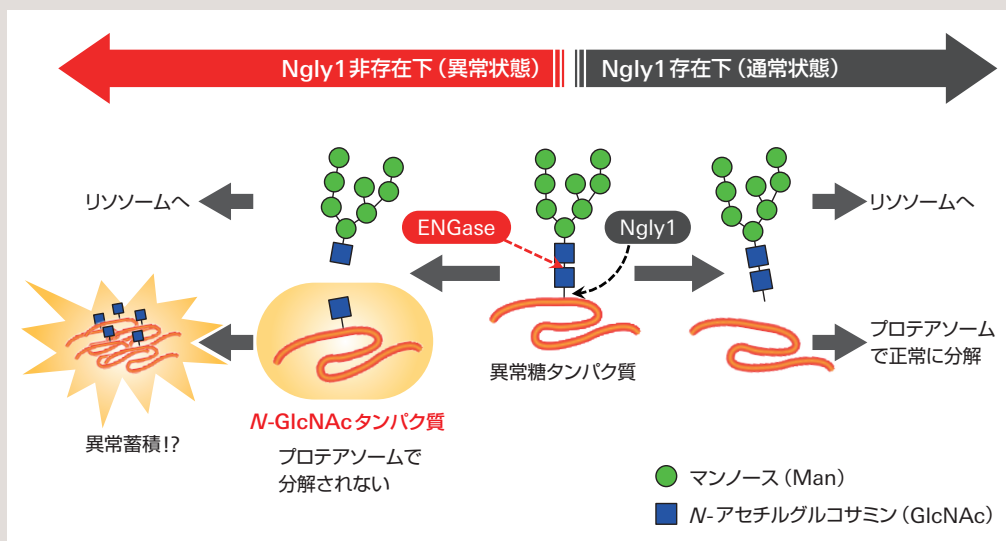
に哺乳動物細胞の細胞質でNgly1の活性を発見し、2000年にその遺伝子を発見した研究者です。ウィルジー夫妻から協力要請が来るのもうなずけます。

私たちの体には、タンパク質の“不良品”を分解する仕組みがあります。合成されたタンパク質は小胞体という器官で糖鎖が付けられ、タンパク質の折り畳み構造がチェックされます。「不良品は、細胞質に運ばれNgly1という切断酵素によって糖鎖が切り離された後、プロテアソームという器官で分解されます。これが通常の状態ですが、Ngly1がないと糖鎖が正常に切り離されず、^{イーエヌジーエイズ}ENGaseという別の切断酵素によって、プロテアソームで分解できない物質がつくられます。それが細胞内に蓄積してNGLY1欠損症を起こすと考えられます（**図2**）。さらに、Ngly1だけでなくENGaseもない状態にすると、不良品が正常に分解されることも発見しました。このように説明すると、ウィルジー夫妻は随分驚かれていました」と鈴木TL。メカニズムだけでなく、ENGaseの阻害剤が治療薬になり得るという知見まで得ていたのですから当然でしょう。

鈴木TLらは2015年度より、グレース科学財団から研究支援ならびに研究費助成を受けることになりました。マット・ウィルジー氏は「鈴木TLの20年以上に及ぶ研究に大変感銘を受けています。鈴木TLの研究室、そして理研との連携によって、NGLY1欠損症のみならず、ほかの代謝疾患の治療への道筋が見えてくると信じております」と述べました。

「日本でNGLY1欠損症という病を知る人はほとんどいません。しかし最近、アジア（香港）でもNGLY1欠損症の方が1人見つかかり、対岸の火事で済ます状況ではなくなりました。この難病を多くの人に知ってもらい、治療法を一日も早く見つけたい。発見者は私でなくても誰でもいいのです」。飄々とした口調で熱いメッセージを語る鈴木TLでした。

図2 NGLY1欠損症のメカニズム（仮説）



「理化学研究所 科学講演会 in 秋田」を開催

秋田市内で一般向け講演会を開催。辨野義己 特別招聘研究員（辨野特別研究室）による講演「腸内細菌が健康寿命

を決める！～大切な腸内環境コントロール～」と、田中拓男 准主任研究員（田中メタマテリアル研究室）による講演「メタ

マテリアルで何する？」をお届けします。お近くにお住まいの方はぜひご参加ください。

日時	2017年1月22日(日) 13:30~16:10 (13時開場)
場所	秋田県児童会館「みらいあ」子ども劇場けやきシアター (秋田県秋田市山王中島町1-2)
アクセス	JR秋田駅からバスで約15分 (県庁中央交通線、臨海営業所線など)「県立体育館前」下車徒歩2分
主催	理化学研究所
後援	秋田県、秋田県教育委員会、秋田市、秋田魁新報社、ABS秋田放送
参加申込方法	当日可・事前参加登録優先 (下記URLもしくはお電話)。未就学児のご参加はご遠慮ください。 URL http://www.riken.jp/pr/events/events/20170122/ 電話 048-467-9954



「理研—ダイキン工業健康空間連携プログラム」が発足

2016年10月1日、理研に「理研—ダイキン工業健康空間連携プログラム」が発足し、プログラムディレクターには藤田明博 産業連携本部長が就任しました。理研のライフサイエンス等における先端技術とダイキン工業(株)の空調制御技術を持ち寄り、「快適で健康な空間」を主題に社会貢献を目指した新たな価値の創出を進めます。



藤田明博 (ふじた・あきひろ)

東京都生まれ。1976年3月、東京大学工学部原子力工学科卒業。1976年4月、科学技術庁入庁。文部科学省大臣官房審議官（研究振興局担当）、同省研究開発局長などを歴任し、2008年8月より内閣府政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）。2010年7月～2013年3月、理研理事。2013年8月より社会知創成事業本部・現 産業連携本部 連携本部長。2016年10月より現職を兼務。

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

産業連携本部 イノベーション推進センター



理研—KFU応用ゲノム特別ユニット
ユニットリーダー

Oleg Gusev オレグ・グセフ

①1979年 ②カザン(ロシア) ③岡山大学にて博士号取得(分子生物学および生体防御) ④農業生物資源研究所、宇宙航空研究開発機構、カザン連邦大学(ロシア)、理研予防医療・診断技術開発プログラム ⑤比較ゲノミクス、臨床遺伝学 ⑥固有生物から独自の技術まで ⑦ギター、公の場での科学講演

創発物性科学研究センター



強相関物性部門
電子状態スペクトロスコピー研究チーム
チームリーダー

石坂香子 いしざか・きょうこ

①1976年 ②東京都 ③東京大学大学院工学系研究科博士課程 ④東京大学物性研究所、東京大学大学院工学系研究科 ⑤光電子分光による新物質の研究 ⑥明日は明日の風が吹く ⑦旅、散歩、犬

仁科加速器研究センター



核変換データ研究グループ 低速RIデータチーム
チームリーダー

炭電聡之 すみかま・としゆき

①1976年 ②京都府 ③大阪大学大学院理学研究科博士課程 ④理研仁科加速器研究センター、東京理科大学理工学部、東北大学大学院理学研究科、理研仁科加速器研究センター ⑤低速の長寿命核分裂生成核ビームの生成と核反応測定 ⑥できると信じることから ⑦旅行



強相関物性部門 強相関スピン研究チーム
チームリーダー

古川はづき ふるかわ・はづき

①1967年 ②鹿児島県 ③東京大学大学院理学系研究科博士課程 ④理研磁性研究室、オークリッジ国立研究所(米国)、お茶の水女子大学 ⑤中性子散乱法を駆使した強相関電子系の研究 ⑥心を尽くす ⑦料理、買い物、キャンプ

蜘蛛の糸

矢澤健二郎 やざわ・けんじろう

環境資源科学研究センター バイオマス工学研究部門
酵素研究チーム 特別研究員

芥川龍之介の『蜘蛛の糸』の作品中では、1本のクモの糸で地獄に落ちた泥棒のカンダタを支えていた。読んだ当初は分からなかったが、クモの糸を扱う研究を現在行っていると、あながちそれは不可能ではないと実感するようになった。実際に直径3mm程度のクモの糸ともなれば、体重60kgの人間を支えることができる。

クモの糸はタンパク質でできていて、ヒトの髪の毛の約10分の1の太さである。クモの糸は軽く、強度と柔軟性を併せ持ち、細胞毒性が低いので、夢の繊維として注目されている。クモの糸の分泌腺は一般的に7種類に分類できる。クモは分泌腺から糸を射出する速度、水素イオン濃度、ナトリウムやカリウムなどの塩濃度、水分含有率をととも精巧に調整していることが分かってきた。クモは古くなった自身の糸を食べてリサイクルする。常温で糸を射出するため、射出過程に高熱を必要とする化学繊維の製造過程と比較して、環境に優しい。

研究の関係で、ブラジルとアメリカでクモ採集をする機会を得た。ジャングルの中でのクモ採集は、毒ヘビや奇怪な生物との遭遇の連続で、冷や汗をかきながら行った。小さなころから虫が苦手だった私にとって、クモ採集の旅は、クモを愛する方向へ少しばかり私を歩ませた。クモ採集の旅で何よりも貴重であったのは、現地で自然と共に生きている方と触れ合うことができたことであった。

クモ採集の旅の一番の恐怖は、クモの糸を採取するときだ。見た目に恐ろしいクモを捕まえて、スポンジの中に固定する。私は恐怖感から手を厚い手袋で覆い、クモの胴体をつかむと、クモは暴れだす。そこで、クモの口元にスポンジを持っていくと、スポンジにかみ付きおとなしくなる。脚の長いクモは特に、素早く動くので苦戦する。脚で自分の糸を切断してしまうので、脚はスポンジの中に入れておくことが大切だ。スポンジから露出した尾部をピンセットで刺激していると糸を出すことがある。その糸をピ

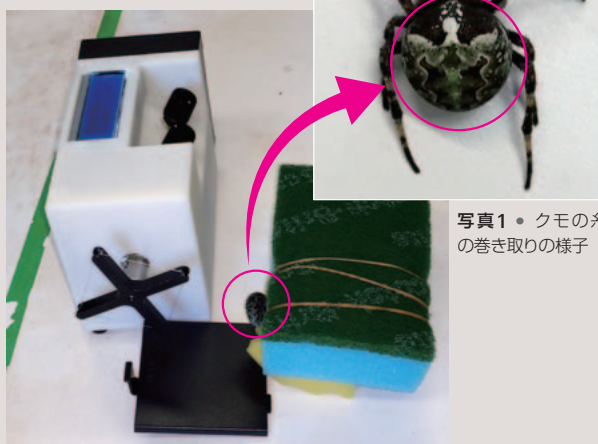


写真1・クモの糸の巻き取りの様子



写真2・ブラジルでのクモ採集のメンバーと共に（左から2番目が筆者）

ンセットで絡め取り、糸巻き取り装置で回収する。何層にも巻かれたクモの糸は美しい光沢があり、手で触ると丈夫であることが実感できる。

クモの糸を人工的に大量合成する研究も行われている。しかし、一匹のクモでは糸の生産量が少ない。また、共食する性質があるため、蚕と異なり大量飼育が難しい。さらに、クモは複数種の糸を分泌するため単一の糸が得られにくい。大腸菌やヤギにクモの糸を生産させようという試みもなされているが、タンパク質溶液の形では得られるものの、糸の形にするのが困難である。このような問題もあり、クモの糸の人工大量合成への道はまだまだ遠いと思われる。

芥川龍之介は地獄から極楽への橋渡しとしてクモの糸を描写した。私たちは、理研から地球全体さらには宇宙への希望の橋渡しとして、夢の繊維であるクモの糸を活用したい。

創立百周年記念事業への寄附金のお祝い

創立百周年（2017年）の記念事業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/