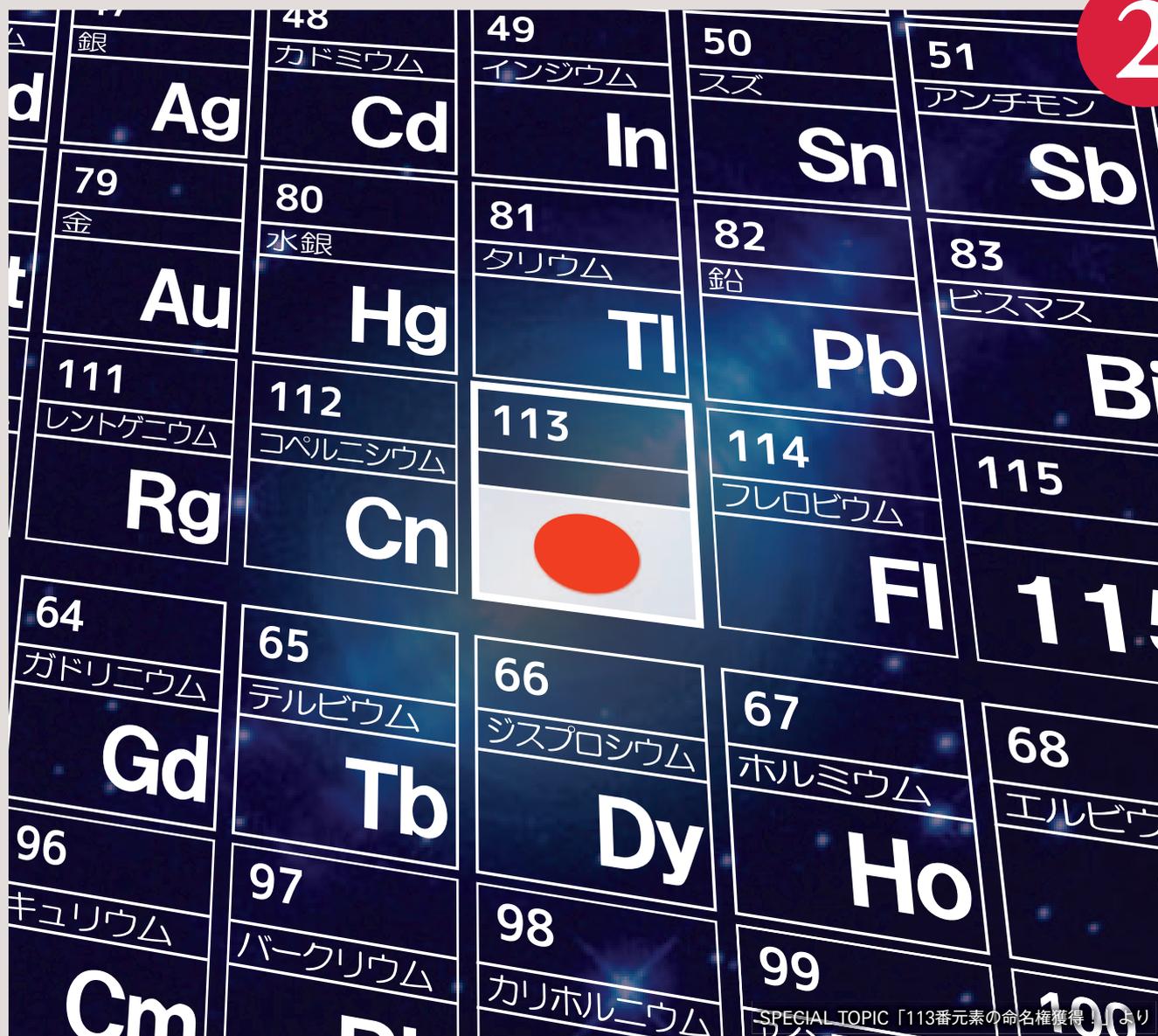


RIKEN NEWS

No.416 February 2016

2



SPECIAL TOPIC ②

113番元素の命名権獲得！

元素周期表にアジア初、日本発の元素が加わる

研究最前線 ④

がんに立ち向かう強い免疫を創り上げる

研究最前線 ⑧

うつ状態を繰り返すモデルマウスで 双極性障害の原因が見えてきた

特集 ⑫

腸内細菌叢を知り、生活習慣の改善・健康に役立てる

理研ベンチャー ㈱サイキンソーによる郵送腸内細菌叢検査サービス「Mykinso」

FACE ⑮

光格子時計の振り子を最初に振った研究者

原酒 ⑯

ひとり酒の愉しみ

113番元素の命名権獲得！

元素周期表にアジア初、日本発の元素が加わる

理化学研究所 仁科加速器研究センター 超重元素研究グループの森田浩介グループディレクター（九州大学大学院理学研究院教授）を中心とする研究グループ（森田グループ）が発見した新元素を、国際機関「国際純正・応用化学連合（IUPAC）」が「113番元素」として認定し、2015年12月31日、森田グループディレクター宛てに通知がありました。これに伴い、森田グループには発見者として新元素の命名権が与えられます。欧米諸国以外の研究グループに命名権が与えられるのは史上初です。元素周期表に、アジアの国としては初めて、日本発の元素が加えられることとなります。

森田グループは、理研の重イオン加速器施設「RIビームファクトリー（RIBF）」の重イオン線形加速器「RILAC」を用いて、2003年9月から、亜鉛（Zn：原子番号30）のビームをビスマス（Bi：原子番号83）に照射し、新元素の合成に挑戦してきました。2004年7月に初めて原子番号113の元素合成に成功し、その後、2005年4月、2012年8月にも合成に成功しています。この3回の113番元素合成報告が認定されるためには、その元素が崩壊

連鎖を起こして既知の原子核に到達することを示す必要があります。森田グループは、113番元素がアルファ崩壊を3回起こして生成される原子核が、既知のポーリウム（Bh：原子番号107）の原子核であることを証明するために、2008年から2009年にかけて、別途ポーリウムを直接合成してその性質を詳しく調べる実験も実施しました。これらにより、合成した113番元素が疑う余地なく既知の原子核に崩壊していることが確認されました。

今後、森田グループは113番元素の名前および元素記号を提案します。それをIUPACおよび「国際純粋・応用物理学連合（IUPAP）」が審査し、妥当と認められれば、約1年後に新元素名がIUPAC/IUPAPから発表されます。

超重元素の研究の先には、未発見の119番以上の元素探索や、「安定の島」と呼ばれる未知の領域にある原子核の探索、周期表上第7・8周期元素の化学的性質の解明など、未踏分野が残っています。理研はロシアのフレロフ核反応研究所の研究グループと並んで、世界の超重元素研究をけん引する立場にあり、今後も加速器の改良を進め、これらの研究に挑戦していきます。

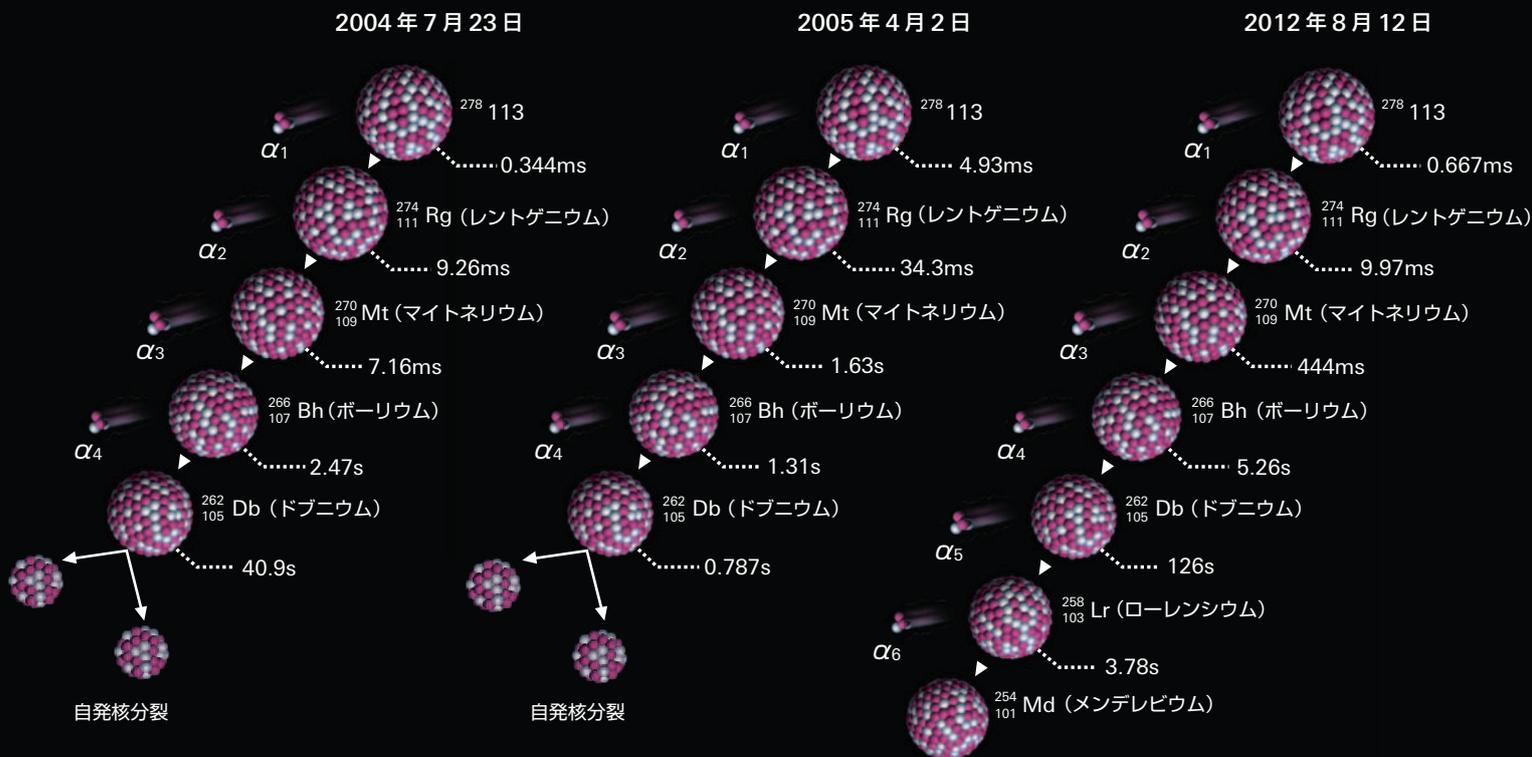
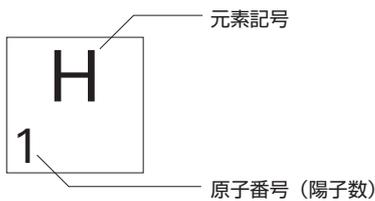


図 3例の崩壊連鎖

1秒間に2.4兆個の亜鉛ビームをビスマスに衝突させることにより、照射開始から71日目に当たる2004年7月23日、最初の113番元素の合成に至った。2個目の合成は2005年4月2日、3個目の合成は2012年8月12日に成功した。合計照射期間は575日間を数える。1個目と2個目の合成では、113番元素の同位体（113、質量数278）から4回の連続したアルファ崩壊と、その後ドブニウム（Db：原子番号105、質量数262）が二つに分裂する自発核分裂を観測した。3個目の合成では、4回のアルファ崩壊に続き2回のアルファ崩壊を観測、最後はメンデレビウム（Md：原子番号101、質量数254）になったことを確認した。

族	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
周期																		
1	H 1																	He 2
2	Li 3	Be 4											B 5	C 6	N 7	O 8	F 9	Ne 10
3	Na 11	Mg 12											Al 13	Si 14	P 15	S 16	Cl 17	Ar 18
4	K 19	Ca 20	Sc 21	Ti 22	V 23	Cr 24	Mn 25	Fe 26	Co 27	Ni 28	Cu 29	Zn 30	Ga 31	Ge 32	As 33	Se 34	Br 35	Kr 36
5	Rb 37	Sr 38	Y 39	Zr 40	Nb 41	Mo 42	Tc 43	Ru 44	Rh 45	Pd 46	Ag 47	Cd 48	In 49	Sn 50	Sb 51	Te 52	I 53	Xe 54
6	Cs 55	Ba 56	* 57	Hf 72	Ta 73	W 74	Re 75	Os 76	Ir 77	Pt 78	Au 79	Hg 80	Tl 81	Pb 82	Bi 83	Po 84	At 85	Rn 86
7	Fr 87	Ra 88	† 89	Rf 104	Db 105	Sg 106	Bh 107	Hs 108	Mt 109	Ds 110	Rg 111	Cn 112	113 113	Fl 114	115 115	Lv 116	117 117	118 118



→ 超重元素 → 理研が合成した元素!

* ランタノイド

La 57	Ce 58	Pr 59	Nd 60	Pm 61	Sm 62	Eu 63	Gd 64	Tb 65	Dy 66	Ho 67	Er 68	Tm 69	Yb 70	Lu 71
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

† アクチノイド

Ac 89	Th 90	Pa 91	U 92	Np 93	Pu 94	Am 95	Cm 96	Bk 97	Cf 98	Es 99	Fm 100	Md 101	No 102	Lr 103
----------	----------	----------	---------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------

□ 自然界で発見された元素
 □ 人工合成により発見された元素

※2016年1月時点で発見が報告されているもの。
 ※113、115、117、118番は命名に至っていない。

森田浩介グループディレクターのコメント

このたび新元素の発見が認定されましたことは、研究グループを代表する者として大変うれしく思っております。長期間にわたり倦むことなく真摯に実験を遂行してきた共同研究者に感謝しています。また、この種の研究は基礎研究の重要性を真に理解した経営方針があって初めて可能なことであると考えています。研究環境を提供していただき支え続けてくださった理研の歴代理事長をはじめ、サイクロトロン研究室時代（1984年～）からの上司、諸先輩に感謝しています。この実験は加速器の性能に頼るところが大きく、イオン源から標的までを含め、加速器グループのご努力とご協力、私たち実験グループとの信頼関係が不可欠でした。理研という組織がなければ日本で超重元素研究はなし得なかったと思います。

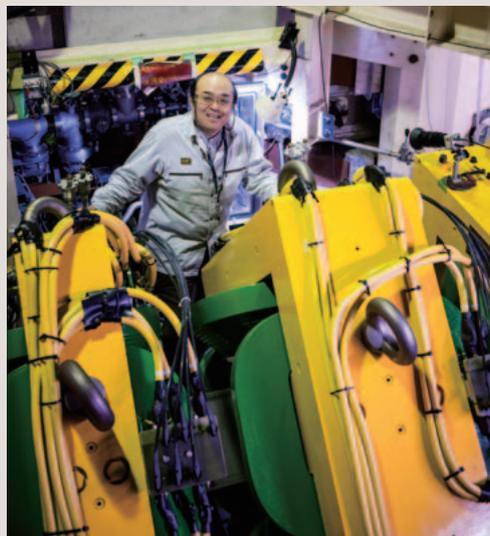
超重元素合成研究はこれから新たな局面に入り、第8周期元素の発見を目指します。我が国が新たな発見に大きな役割を果たせるよう、加速器の高度化や標的の開発など技術的課題の解決に取り組むと考えています。

今回の成果が理科好きの老若男女を増やすきっかけとなれば、それが基礎研究の社会貢献であると思っています。



関連サイト

- 113番元素特設サイト <http://www.nishina.riken.jp/113/>
- お楽しみコンテンツ「113番元素」（マンガや動画で研究成果を紹介）
<http://www.riken.jp/pr/fun/113/>



森田浩介

理研仁科加速器研究センター 超重元素研究グループ
 グループディレクター
 九州大学大学院理学研究院 教授（本務）

もりた・こうすけ

1957年、福岡県生まれ。博士（理学）。九州大学大学院理学研究科物理学専攻博士後期課程満了退学。1984年、理研サイクロトロン研究室研究員補。同研究室研究員、先任研究員を経て、2006年より仁科加速器研究センター森田超重元素研究室准主任研究員。2013年より現職。

がんの治療は、外科療法、放射線療法、化学療法が知られている。

しかし、治療が難しいがんがあることや、副作用、再発、転移など、解決しなければならない課題も多い。

今、第四の治療法として、患者さん自身の免疫を活性化することでがん細胞を死滅させる免疫療法が注目されている。

統合生命医科学研究センター（IMS）免疫細胞治療研究チームの藤井眞一郎チームリーダー（TL）は、

免疫療法のための人工アジュバントベクター細胞を開発。生まれながら備わっている自然免疫と、

後天的に形成される獲得免疫の両方を活性化し、さらに記憶免疫も誘導できる画期的な治療法である。

副作用が少なく、転移や再発の予防にも効果があることが、動物実験で確かめられている。

現在、臨床への応用を目指して橋渡し研究が進められているところだ。がん免疫療法の最前線を紹介しよう。

がんに立ち向かう強い免疫を創り上げる

■ 白血病治療の難しさ

藤井TLは大学卒業後、血液内科の臨床医として白血病の患者さんの治療に当

っていた。白血病は、がん化した血液細胞が骨髄内で増殖し占拠してしまう疾患で、正常な血液細胞が減少し、貧血

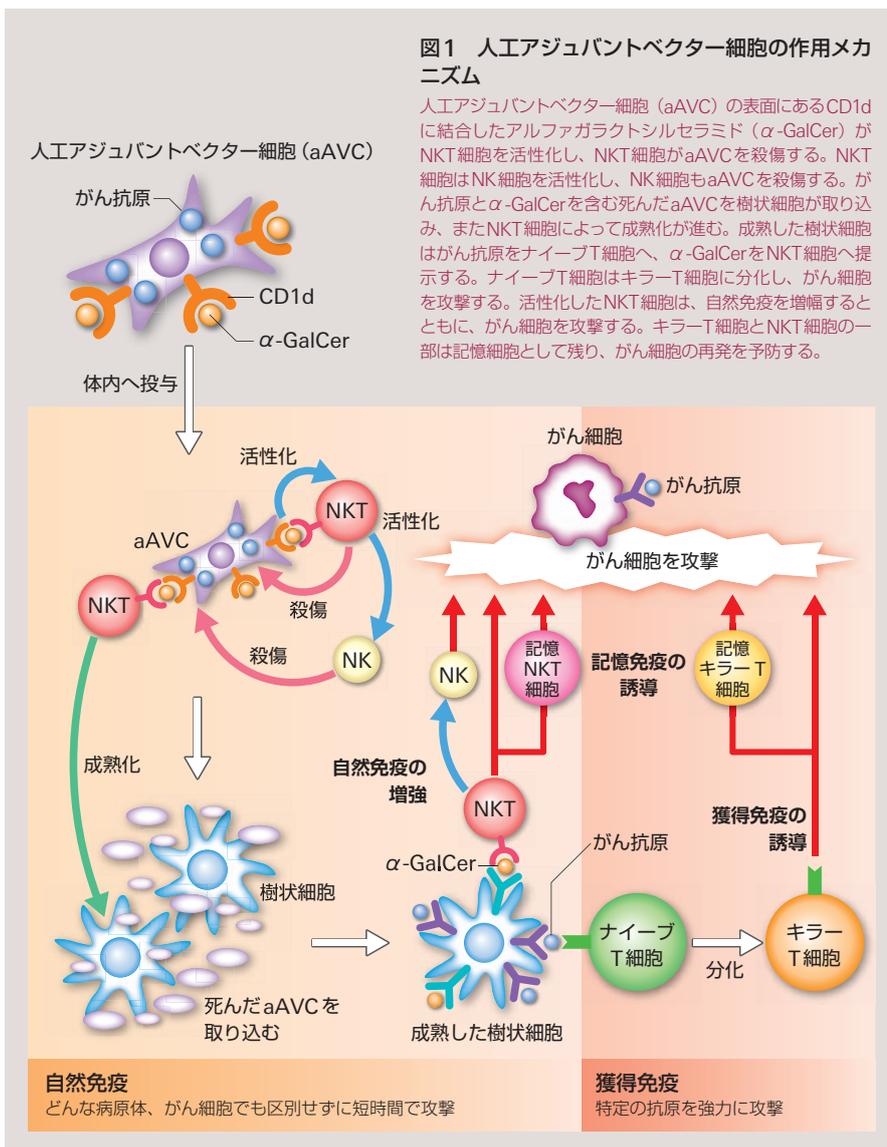
や免疫機能の低下、出血などの症状が出る。「健康な骨髄提供者（ドナー）の造血幹細胞を患者さんに移植することで正常な血液細胞をつくり出せるようにする骨髄移植は、白血病の治療を目指す唯一の治療法です。しかし、骨髄移植によって移植片対宿主病という別の疾患を発症してしまうことがあります」と藤井TL。

移植したドナーの造血幹細胞は、患者さんの体の中で赤血球、血小板、白血球に分化する。赤血球は酸素と二酸化炭素の運搬、血小板は止血、白血球は外界から侵入した病原体などの異物を攻撃して体を守る免疫システムを担っている。その白血球の一種であるT細胞が、病原体だけでなく患者さんの体を異物と判断して攻撃してしまうことがある。それが移植片対宿主病だ。

「免疫抑制剤を投与して、ドナー由来のT細胞が患者さんの体を攻撃するのを抑えます。しかし免疫を抑え過ぎしまうと、がん細胞が増殖してしまう。患者さんの状態を診ながら投与量を調整する必要があります、それが非常に難しいのです。そうした経験から、移植片対宿主病の危険がある骨髄移植ではなく、患者さんの免疫システムを強化することで、がん細胞を排除できないかと思うようになりました。その実現には、免疫システムについて詳しく知る必要があると考え、基礎研究の世界に入りました」

図1 人工アジュバントベクター細胞の作用メカニズム

人工アジュバントベクター細胞（aAVC）の表面にあるCD1dに結合したアルファガラクトシルセラミド（ α -GalCer）がNKT細胞を活性化し、NKT細胞がaAVCを殺傷する。NKT細胞はNK細胞を活性化し、NK細胞もaAVCを殺傷する。がん抗原と α -GalCerを含む死んだaAVCを樹状細胞が取り込み、またNKT細胞によって成熟化が進む。成熟した樹状細胞はがん抗原をナイーブT細胞へ、 α -GalCerをNKT細胞へ提示する。ナイーブT細胞はキラーT細胞に分化し、がん細胞を攻撃する。活性化したNKT細胞は、自然免疫を増幅するとともに、がん細胞を攻撃する。キラーT細胞とNKT細胞の一部は記憶細胞として残り、がん細胞の再発を予防する。



藤井眞一郎 (ふじい・しんいちろう)

統合生命医学研究センター
免疫細胞治療研究チーム
チームリーダー

1964年、宮崎県生まれ。博士（医学）。熊本大学医学部卒業。同大学医学部附属病院血液内科臨床医を経て、同大学大学院医学研究科博士課程修了。米国ロックフェラー大学細胞生理学・免疫学研究員などを経て、2004年より理研免疫・アレルギー科学総合研究センター ユニットリーダー。2013年より現職。2006年より千葉大学大学院医学研究院客員准教授（兼任）。

**■ 免疫とがん細胞の闘い**

免疫の仕組みを簡単に説明しておこう。免疫システムを担う白血球にはいろいろな種類の細胞があり、大きく自然免疫と獲得免疫に分かれている。

自然免疫は、病原体の侵入や、がん化など異常を来した自らの細胞に対して最初に反応する。異常な細胞を殺傷するナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）とナチュラルキラー細胞（NK細胞）、病原体や死んだ細胞を貪食するマクロファージと好中球、樹状細胞、寄生虫感染やアレルギーの際に反応するナチュラルヘルパー細胞（NH細胞）などから成る。

獲得免疫は、特定の抗原を認識して攻撃する。T細胞と、抗体を産生するB細胞から成る。T細胞には、細胞傷害活性の高いキラーT細胞と、B細胞やキラーT細胞の分化・増殖・機能を補助するヘルパーT細胞がある。獲得免疫の一部の細胞は記憶免疫という機能を持ち、再び同じ異物が侵入したら素早く攻撃を開始できるようになっている。

「免疫システムは、がん細胞も攻撃します。しかし、がん細胞は、免疫細胞の攻撃を巧妙に擦り抜けてしまうことがあるのです」と藤井TL。

細胞の遺伝子に突然変異が起きると、がん細胞となり、無制限に自律性増殖するようになる。がん細胞を殺傷するのは、主に自然免疫のNK細胞、獲得免疫のキラーT細胞だ。がん細胞の数が少ないうちは、これら免疫細胞によって完全に排除されることもある。しかし、しばらくすると増殖したがん細胞の数と免疫細胞によって死滅する数が拮抗し、がん細胞

胞が減りも増えもしない平衡状態になる。やがて、がん細胞は次々と遺伝子変異を起こし、免疫を擦り抜けるものが出てくる。NK細胞やキラーT細胞の働きを抑制する制御性T細胞や骨髄性抑制細胞も集まってくる。その結果、がん細胞の数が急速に増え、周囲に浸潤したり、転移したりしてしまうのだ。「免疫をうまく活性化できれば、がん細胞を排除することができるのではないかな。そうした考えに基づき、1980年代からがん免疫療法が試みられています」

■ がん免疫療法の変遷

がん免疫療法は1980年代、「サイトカイン療法」から始まった（図2）。サイトカインというタンパク質を投与して体内の白血球を活性化させようとしたのだが、副作用が強く、一部のがんに限定した効果しか認められなかった。

1990年代になると、キラーT細胞は、がん細胞の表面にあるヒト白血球抗原（HLA）という分子に結合した、がん細胞特有のペプチド（タンパク質の断片）を抗原として認識し、攻撃していることが明らかになった。そこで、がん抗原ペプチドを投与する「ペプチド療法」が行われるようになった。投与したがん抗原ペプチドを認識したキラーT細胞が活性化し、同じペプチドを持つがん細胞を攻撃するのだ。ペプチド療法は、一定の効果が認められた。しかし、HLAは一人ひとり型が違い、また型ごとに結合できるペプチドが異なるため、同じ種類のがんでもすべての患者さんに適用できるものではない。また、変異が進んだがん細胞

胞はHLAを消失することがあり、そのようながん細胞には効果がない。

2000年前後から注目されたのが「樹状細胞療法」である。樹状細胞は、死んだ細胞や病原体などの異物を食べる。しかし、樹状細胞の役割はそれで終わりではない。異物を取り込んだ樹状細胞はリンパ組織に移動する。リンパ組織には、これまで抗原と出会ったことがないナイーブT細胞が多数存在している。樹状細胞は、異物を消化した断片を抗原として細胞表面に掲げる。ナイーブT細胞は、抗原の情報を受け取るとキラーT細胞となり、異物がある場所へ移動・集積して攻撃する。このシステムを利用したのが、樹状細胞療法だ。

患者さんの造血幹細胞を取り出して体外で培養、樹状細胞に分化誘導し、樹状細胞内のがん抗原を発現させて戻す。すると患者さんの体内にキラーT細胞が誘導され、がん細胞を攻撃するという治療法である。

樹状細胞療法には、自然免疫を活性化させるものもある。患者さんの血液中の単核球を取り出して培養、樹状細胞を分化誘導し、アルファガラクトシルセラミド（ α -GalCer）という糖脂質を表面に付着させて患者さんに戻すというものだ。 α -GalCerがNKT細胞を活性化し、がん細胞を攻撃することから、「NKT細胞免疫療法」とも呼ばれる。活性化したNKT細胞は、NK細胞も活性化する。理研免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）の谷口 克センター長（当時、現 IMS 特別顧問、免疫制御戦略研究グループ グループディレクター）を中

	発見など	がん免疫療法の種類	方法・目的
1980年代	サイトカイン発見 ・インターフェロン (1957年) ・インターロイキン2 (1965~1970年代)	サイトカイン療法 LAK療法 (リンフォカイン活性化キラー細胞療法)	非特異的に炎症
1990年代	がん抗原同定	ペプチド療法	1種類のキラーT細胞を誘導
2000年代	樹状細胞 (自己細胞を培養)	樹状細胞療法 ・ペプチド ・ α -GalCer (NKT細胞療法)	1種類のキラーT細胞あるいはNKT細胞を誘導
	腫瘍キラーT細胞単離同定	キラーT細胞療法 ・TIL療法 (腫瘍浸潤Tリンパ球療法) ・T細胞受容体遺伝子改変T細胞療法	1種類のキラーT細胞を体外で増幅
	抗体療法	免疫チェックポイント阻害剤 ・抗CTLA-4抗体 ・抗PD-1、PD-L1抗体	複数の免疫細胞を活性化
2010年代	樹状細胞 (体内の細胞を利用)	ボザック療法 ・人工アジュバントベクター細胞	複合的免疫監視療法 (自然免疫・獲得免疫)

図2 がん免疫療法の変遷

1891年、米国の医師ウィリアム・コーリーは、不活化した細菌を腫瘍内に接種すると、腫瘍がなくなる場合があることを報告している。この治療法は「コーリーの毒」と呼ばれ、がん免疫療法の先駆的なものである。1980年代のサイトカイン療法以降、さまざまながん免疫療法が行われ、現在では複合的免疫監視機構を機能させる治療法に注目が集まってきている。

心に藤井TLも参加して、千葉大学と共同で肺がんの患者さんを対象に臨床研究を行った。細胞投与を4回実施したところ、NKT細胞とNK細胞が増殖・活性化して、生存期間が大幅に伸びている。

■ 自然免疫と獲得免疫の両方を活性化

樹状細胞療法は一定の成果を挙げているが、課題もある。「樹状細胞療法のうち、がん抗原を用いるものは獲得免疫のキラーT細胞を誘導し、 α -GalCerを用いるものは自然免疫のNKT細胞とNK細胞を活性化します。がんを完全に排除するには、作用機序の異なる自然免疫と獲得免疫、両方の誘導が必要です。さらに、記憶免疫も誘導できれば再発まで防げ、理想的です。私はそのすべてを目指そうと考えました。しかし、それには複合的な免疫システムを機能させる

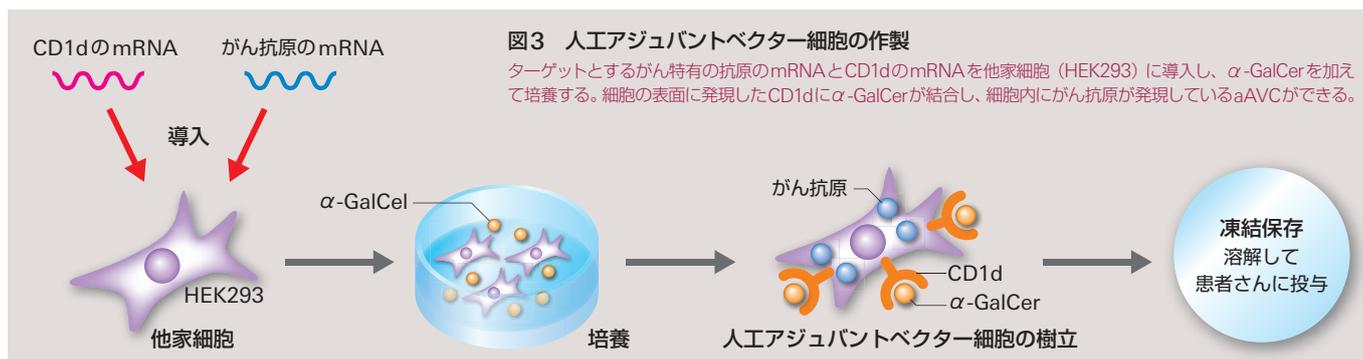
まったく新しいストラテジーの開発が必要になります」

そこで藤井TLが目にしたのは、自然免疫と獲得免疫を連結している樹状細胞の成熟化である。自然免疫の樹状細胞は、取り込んだ異物の一部を抗原として獲得免疫のT細胞に提示する。未熟な樹状細胞は、異物を貪食する能力は高いが、抗原を提示し獲得免疫を誘導する能力は低い。樹状細胞は成熟することで、抗原を効率的に提示できるようになるのだ。では、どのように成熟化させるのか？

これまで樹状細胞の成熟化を促すシステムとしては、樹状細胞のToll様受容体を介した経路が注目されていた。一方で藤井TLは2003年、世界に先駆けてNKT細胞が直接、樹状細胞の成熟化を誘導できることを発見。「NKT細胞を活性化できれば、樹状細胞を成熟させ

ることができるのです。となると、いかにタイミングよく、効率的にNKT細胞を活性化するかが鍵になります。そこで、これまで免疫療法では患者さんの細胞を使っていましたが、私は製剤化も見据えて他家細胞、つまり患者さん以外の細胞を使うことにしました」

患者さんにとって異物である他家細胞が体内に入れば自然免疫が動き始め、またその細胞表面に α -GalCerを付着させておけばNKT細胞を直接活性化できる。藤井TLはそれを狙ったのだ。「この手法は、臨床で培ってきた骨髄を生着させる骨髄移植の逆転の発想から生まれた、ほかに類を見ない独創的なものです」。患者さんの細胞を体外で培養して樹状細胞に分化誘導する手法は、患者さんの健康状態や培養工程によって得られる細胞数や品質に違いが出るなどの



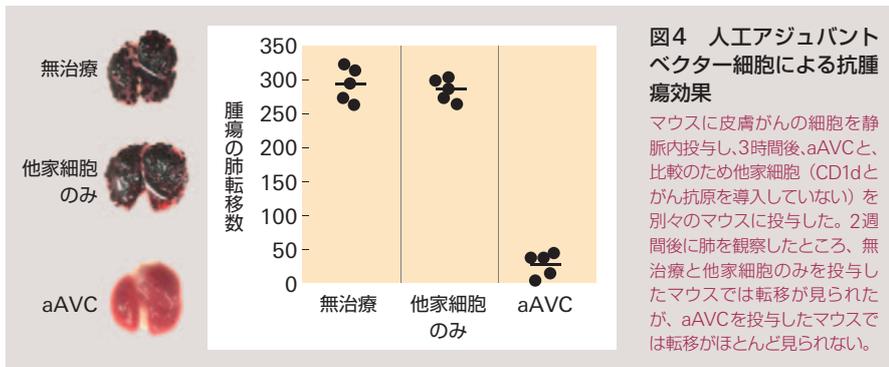


図4 人工アジュバントベクター細胞による抗腫瘍効果

マウスに皮膚がんの細胞を静脈内投与し、3時間後、aAVCと、比較のため他家細胞 (CD1dとがん抗原を導入していない) を別々のマウスに投与した。2週間後に肺を観察したところ、無治療と他家細胞のみを投与したマウスでは転移が見られたが、aAVCを投与したマウスでは転移がほとんど見られない。

関連情報

- 2014年8月19日プレスリリース
記憶免疫機能を持つナチュラルキラーT (NKT) 細胞を発見
- 2012年12月26日プレスリリース
自然免疫と獲得免疫の両方を活性化させるがん免疫療法を開発

問題点があった。他家細胞ならば、品質の安定した製剤を大量に生産しておくことが可能という利点もある。

治療に用いる細胞は、次のように作製する (図3)。まずHEK293というヒト由来の細胞に、CD1dという分子のmRNAと、標的とするがん細胞の抗原タンパク質のmRNAを導入する。CD1dは、NKT細胞に α -GalCerを提示するのに必要な分子である。mRNAからタンパク質がつくられ、細胞表面にCD1dが、細胞内にがん抗原タンパク質が発現する。最後に α -GalCerを添加して培養し、CD1dに α -GalCerを結合させる。

藤井TLは、この細胞を人工アジュバントベクター細胞 (aAVC: artificial adjuvant vector cells) と名付けた。アジュバントとは免疫反応を増強させること、ベクターとは運び屋という意味である。 α -GalCerをNKT細胞に、がん抗原を樹状細胞に届け、NKT細胞と樹状細胞を活性化・成熟させるからだ。また、樹状細胞を体外で培養する必要がなく、生体内の樹状細胞に働き掛けて自然免疫と獲得免疫を誘導できることから、aAVCを用いるこの治療法を「ボザック療法」(POSAC: Platform of vaccine system delivering antigen and adjuvant to in vivo DCs) と呼んでいる。

■ 転移や再発も予防

aAVCの効果をマウスで検証。皮膚がんの細胞をマウスに静脈内投与した後、何も処置をしない場合や他家細胞だけを投与した場合、2週間後に肺に多数の転移が見られた。一方、aAVCを投与し

た場合は、肺転移が顕著に抑えられた (図4)。

aAVCの作用メカニズムは、こうだ (図1)。aAVCを投与すると24時間以内に α -GalCerによってNKT細胞が活性化される。NKT細胞は速やかにNK細胞を活性化し、NKT細胞とNK細胞がaAVCを攻撃する。殺傷されたaAVCを樹状細胞が取り込み、その際NKT細胞によって樹状細胞が成熟する。樹状細胞はリンパ組織に移動してナイーブT細胞にがん抗原を提示。ナイーブT細胞からキラーT細胞が効率よく誘導され、がん局所へ集まり攻撃する。aAVCの投与からがんを特異的に殺傷できるキラーT細胞が誘導されるまでは1週間以内だ。また樹状細胞が提示する α -GalCerによってNKT細胞が活性化され、自然免疫が増強し、がん細胞を攻撃する。

またaAVCを投与すると、1年後に同じ皮膚がんの細胞を投与しても、その増殖が抑えられることも分かった。キラーT細胞は役目を終えるとほとんどが死滅するが、効率よく免疫が誘導された場合、ごく一部のキラーT細胞は記憶細胞として残ることが知られている。また藤井TLは、NKT細胞の一部も記憶細胞として残ることを世界に先駆けて発見している。「aAVCによって自然免疫と獲得免疫両方の免疫記憶を誘導することに成功したのです」と藤井TLは声を弾ませる。「ボザック療法としてのaAVCは、自然免疫と獲得免疫を誘導できることから、これまでにない治療効果が期待できます。さらに、記憶免疫を誘導して再発を予防できるワクチン作用もある画期的

な治療法なのです。発現させるがん抗原を変えることで、さまざまながんの治療に対応できるプラットフォームです」

■ 臨床応用に向けて

藤井TLは、まず多発性骨髄腫の治療薬を目指し、がん抗原としてWT1というタンパク質を発現させたaAVCを開発。現在、細胞やマウスなどを用いた基礎研究を臨床応用へつなげるための研究を進めている。「イヌやヒトの免疫細胞を移植したマウスでもaAVCの有効性が確認されています。治療薬開発のトランスレーショナルリサーチ (橋渡し研究) では、最初の免疫学的な基礎研究の検証から始まり、臨床利用の基準を満たす品質のaAVCを作製する技術の確立、ヒトの細胞に対する効果の確認、安全性の確認など、やらなければいけないことは山ほどあります」と藤井TL。理研創薬・医療技術基盤プログラム (DMP) の支援を受け、また文部科学省の橋渡し研究加速ネットワークプログラムのもとで東京大学拠点と連携し、次のステップであるヒトを対象とした臨床試験を目指して準備を進めている。

藤井TLは力強く語る。「臨床試験に入ってようやく折り返し点ですから、ゴールはまだまだ遠いですね。がん患者が増えている現代社会で、患者さんたちからの大きな期待をひしひしと感じています。そして、患者さんの治療に役立ちたいと強く思っています。aAVCを患者さんに届け、普及させるというゴールを目指して頑張ります」

(取材・執筆: 鈴木志乃/フotonクリエイト)

病気の発症メカニズムを解明して、
 確実な診断法や画期的な新薬を開発するには、
 その病気に似た症状を示すモデルマウスの作製が突破口となる。
 脳科学総合研究センター（BSI）精神疾患動態研究チームの
 加藤忠史チームリーダー（TL）たちは2006年、
 脳だけでミトコンドリア機能障害が起きるようにしたマウスが、
 性周期に伴う行動量の変化を示すことを明らかにした。
 さらに2015年、そのマウスが自発的にうつ状態を繰り返すことを明らかにし、
 ミトコンドリア機能障害が集中している脳部位を突き止めることにも成功した。

うつ状態を繰り返すモデルマウスで 双極性障害の原因が見えてきた

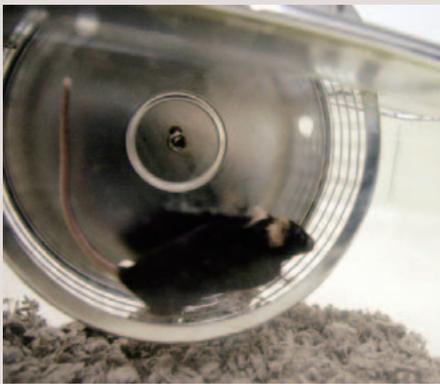
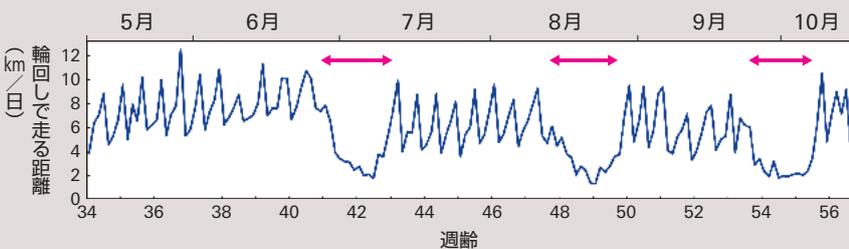


図1 自発的にうつ状態を繰り返す変異Polg1マウス

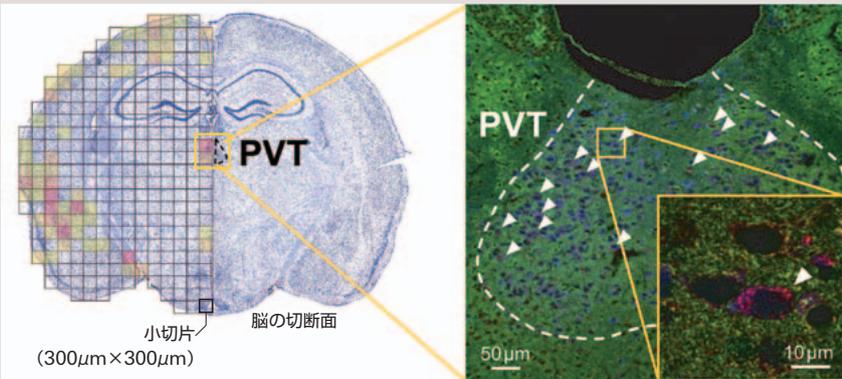
Polg1は、ミトコンドリア病である慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）の原因遺伝子の一つでもある。ミトコンドリア病は、32～71%という高頻度でうつ病あるいは双極性障害を併発する。

変異Polg1マウスの輪回し活動量を調べたところ、普通のマウスでは見られない、性周期（4～5日）に伴う顕著な変化が見られた。また、半年に1回の頻度で、2週間の活動低下状態になり、その期間はうつ状態の判断基準を満たす症状を示した。下図は半年に3回の活動低下が見られた例。

A 変異Polg1マウスに見られるうつ状態



B 変異Polg1マウスのうつ状態の原因脳部位



ミトコンドリアDNA欠失体が視床室傍核（PVT）に著しく蓄積している（左図の黄色枠内の赤い部分）。ここでは、ミトコンドリア機能障害を持つ細胞（右図の黄色枠内の赤く見える細胞）が多く見られる。

■ ミトコンドリア仮説を提唱

躁状態とうつ状態を繰り返す双極性障害（躁うつ病）は、100人に1人くらいという高い割合で発症する、原因が未解明の脳の病気である。20～30代で発症することが多く、再発を繰り返しやすいため長期の治療を必要とし、患者さんやその家族の人生に長く大きな負担を強いる。

「例えば糖尿病では血糖値を検査して診断しますが、双極性障害ではそのような検査法はなく、患者さんの話や行動、病歴から診断します。双極性障害の半数以上はうつ状態から発症しますが、躁状態が現れない段階では、うつ病と診断するしかありません。うつ病は、うつ状態のみを特徴とする別の病気です」と、現役の精神科医でもある加藤TLは説明する。

うつ病で処方される抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）は、双極性障害の病状を悪化させてしまうケースがある。現在、双極性障害と正しく診断されるまでに平均で8～10年かかると報告されている。「その間に適切な治療を受けられず、躁状態やうつ状態のときの行動が原因で職を失うケースがあります。双極性障害を確実に早期診断できる検査法の開発が、患者さんの社会的立場を守る上でも急務です」

加藤忠史 (かとう・ただふみ)

脳科学総合研究センター
副センター長
精神疾患動態研究チーム
チームリーダー

1963年、東京都生まれ。博士（医学）、医師。東京大学医学部卒業。滋賀医科大学精神医学講座助手、東京大学医学部精神神経科講師などを経て、2001年より理研 脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム チームリーダー、2015年よりBSI副センター長（兼務）。



現在、双極性障害で使われている薬は効果が不十分で、副作用が強いという大きな課題もある。「双極性障害の代表的な薬であるリチウムは、100年以上前に偶然、双極性障害に効果があることが分かりました。ほかの薬も、てんかんや統合失調症のために開発された薬が双極性障害にもある程度は効くことが分かり、使われるようになったものです。双極性障害の克服を目指した創薬は、一度も成功したことがないのです」

このような状況を打開するため、加藤TLは、1990年ごろから双極性障害の原因を解明する研究に取り組み始めた。「双極性障害の患者さんの脳を調べると、クレアチンリン酸というエネルギー物質が減っていることが分かりました。それは、ミトコンドリア病の一種で、まぶたが垂れる慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）の患者さんに見られる所見と似ていました」

ミトコンドリアは、細胞内でエネルギー物質を生産する小器官であるとともに、細胞内の情報伝達に関わるカルシウムイオンの濃度調整をつかさどる。そのミトコンドリアは、細胞核のDNAとは別に、独自のDNAを持つ。ミトコンドリア病は、ミトコンドリアDNAの変異による機能障害が原因で発症し、脳や筋肉に症状が強く現れる。CPEOでは、ミトコンドリアDNAの約1万6000塩基対のうち約5000塩基対がごっそり失われる欠失が見られる。

「CPEOの患者さんにうつ状態を伴う人が多いという報告もあり、私は、双極性障害はミトコンドリアの機能障害と関

係しているかもしれないと考え始めました。その後、米国において、双極性障害の患者さんの死後脳を調べる機会を得て、一部の人でミトコンドリアDNAの欠失が増えていることを発見しました」

こうして加藤TLは2000年、脳内でミトコンドリア機能障害が起き、カルシウムイオンによる情報伝達に影響を及ぼして双極性障害が発症するという「ミトコンドリア仮説」を提唱した。「ただし当時、大学の講師だった私には、その仮説を検証するための時間も研究費もありませんでした。そんなとき、理研BSIでチームリーダーを募集していることを知りました。採用されれば仮説を検証する実験ができますが、5年の任期中に成果を出さなければポストを失うリスクがあります。最初は応募するつもりはありませんでしたが、知人の先生から『こんなチャンスはないぞ』と勧められ、思い切って応募してみることにしました」

■ ヒトの診断基準をマウスに適用

2001年、加藤TLはBSIに研究チームを立ち上げ、笠原和起 副TL（現）たちと共にミトコンドリア仮説を検証するためのモデルマウスの作製を始めた。

ミトコンドリアDNAの合成では、核DNAに遺伝子があるPOLG1という酵素が働く。加藤TLたちは、その酵素の変異体が脳内の神経細胞だけで発現するようにした変異*Polg1*マウスを作製して行動解析を進めた。「私たちが、そのマウスの作製を終えた直後に、*Polg1*遺伝子がCPEOの原因遺伝子の一つであることが報告されました」

そして2006年、変異*Polg1*マウスの活動量に性周期に伴う顕著な変化が見られること、これがリチウムを投与すると改善することを論文で発表した。「その論文で、数ヶ月間の観察によって、輪回し運動をしなくなる時期を示した1匹のマウスの報告をしました」

その後、変異*Polg1*マウスを長期観察すると、平均して半年に1回という頻度で、2週間ほど活動が低下することが分かった（図1A）。「その活動低下は、このマウスがうつ状態になったことが原因ではないかと思いました。神経科学の世界では、マウスのうつ状態の評価といえば『強制水泳試験』（後述）や『尾懸垂試験』ということになっているのですが、私は臨床の医師でもあるので、これには納得していませんでした。そこで、ヒトの診

A. 以下の症状のうち五つ以上が毎日・2週間続く。ただし、症状(1)または(2)は必須

(1) 抑うつ気分

- ✓(2) 何事にも興味や喜びを感じない
- ✓(3) 食欲・体重の減少または増加
- ✓(4) 不眠、または過眠
- ✓(5) 精神運動性の焦燥または制止
- ✓(6) 疲れやすい、または気力が減退

(7) 強い自責感、または無価値感

✗(8) 思考力や集中力の低下、または決断困難

(9) 死について考える、または希死念慮、自殺企図

✓B. 社会的機能の障害

米国「精神疾患の診断・統計マニュアル」(DSM-5)

図2 うつ状態のヒトの診断基準

診断基準のうち、マウスでは評価できないAの(1)(7)(9)以外の項目について、うつ状態になった変異*Polg1*マウスの行動解析を行った。その結果、(8)以外の項目が診断基準に当てはまった。

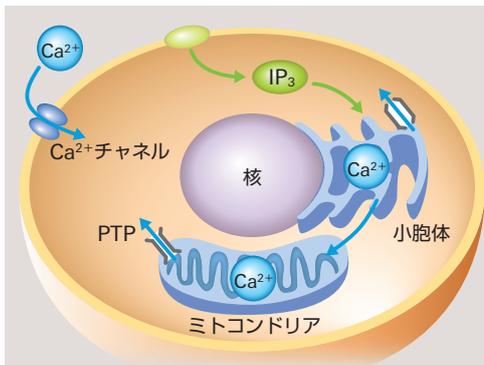


図3 双極性障害とカルシウムイオンによる情報伝達

細胞内外にはカルシウムイオン (Ca²⁺) 濃度に1万倍の差があり、細胞内はCa²⁺濃度が低い状態に保たれている。ただし、小胞体はCa²⁺濃度が高く、そこからCa²⁺を受け取るミトコンドリアもCa²⁺濃度が高い。

小胞体あるいはミトコンドリアから放出されたCa²⁺は、神経伝達物質の分泌や、情報伝達効率の変化(シナプス可塑性)、細胞死を促す信号となる。

双極性障害に関連する遺伝子として、細胞内にCa²⁺を取り入れるチャンネルや小胞体、ミトコンドリアなどに関係したものが見つかった。また、双極性障害の薬であるリチウムは、小胞体にCa²⁺を放出させる指令となるIP₃(イノシトール三リン酸)に関係する経路やミトコンドリアに働き掛け、細胞死を防ぐ効果があると考えられている。

加藤TLたちは変異*Polg1*マウスの大脳皮質や海馬の神経細胞を調べ、ミトコンドリアがCa²⁺などを放出する孔であるPTPIに関係するシクロフィリンDという遺伝子の発現が低下していることを突き止め、同様の变化を双極性障害の患者さんの死後の脳でも確認した。

断基準で変異*Polg1*マウスがうつ状態かどうかを調べることにしました」

ヒトのうつ状態は、図2の基準で診断する。A項目の「(1) 抑うつ気分」、 「(7) 自責感、または無価値感」、そして理由もなく死にたいと思う「(9) 希死念慮」については、マウスで調べることが困難だ。それら三つ以外について、笠原副TLが中心となり行動解析を進めた。「B項目の社会的機能の障害については、子育て行動を解析することにしました」と加藤TL。

遺伝子改変マウスの行動解析は、統計的に意味のあるデータを集めるために、例えば調べたい改変マウス15匹くらいと、比較のための同数の普通のマウスを集め、一気に実験することが多い。「しかし、変異*Polg1*マウスたちは、同時に活動が低下するわけではありません。ある1匹の活動が低下したと分かると、そのマウスと、活動が低下していない別の変異*Polg1*マウス、非改変マウスの合計3匹を集めて行動解析を行いました。それを15回繰り返すのです。自発的に活動が低下するマウスも、ヒトの診断基準をマウスに適用した実験も、聞いたことがありません。その実験がどれだけ大変なことか、ほかの研究者にはピンとこないだろうと思います」

行動解析の結果、活動が低下した変異*Polg1*マウスは、「(8) 思考力や集中力の低下、または決断困難」以外の項目は、すべて診断基準に当てはまった。「(8)の項目が当てはまらなかったことは、変異*Polg1*マウスが単なる意識障害になったわけではないことの証しでもあります」

また、うつ状態になった変異*Polg1*マウスに抗うつ薬を投与すると症状が改善した。さらに、双極性障害の薬であるリチウムの投与を中断すると、うつ状態の頻度が増加するなど、反復性のうつ病や双極性障害と似た反応を示した。

抗うつ薬の開発では、マウスを泳がせるとやがて動かなくなるのに対して、抗うつ薬を投与した後は泳ぐ時間が長くなることを利用して、薬効を評価する「強制水泳試験」が行われてきた。「この、うつ状態そのものではない試験が、あたかもうつ状態のモデルであるかのように考えられ、何十年も用いられてきたことが、画期的な新薬の開発を阻害していた要因の一つだと思います」

変異*Polg1*マウスは、自発的にうつ状態を繰り返す世界初のモデルマウスであり、うつ病や双極性障害の克服に大きく貢献すると期待される。では、変異*Polg1*マウスはうつ病のモデルなのか、あるいは双極性障害のモデルなのか。「それを判断するにはさらに研究を進める必要がありますが、薬への反応や行動解析の結果から、双極性障害のうつ状態により近いと私たちは考えています」

■ 視床室傍核が気分安定神経系か!?

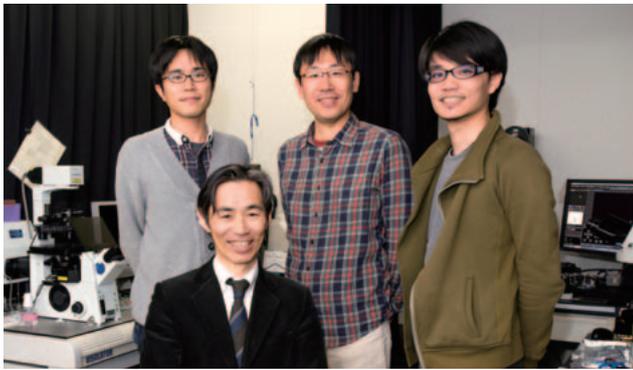
「2000年代中ごろから、ミトコンドリア機能障害が双極性障害と関係しているという仮説が、ほかの研究者にも認められるようになってきました。ただし、ミトコンドリア機能障害がインスリンをつくる細胞で起きると糖尿病に、黒質という脳部位にある神経伝達物質ドーパミンをつくる神経細胞で起きるとパーキンソン

病に関係することが報告されているので、どの脳部位のミトコンドリア障害が双極性障害と関係しているのかが重要だと考えるようになりました。では、変異*Polg1*マウスは、脳内のどの部位にミトコンドリア機能障害が蓄積しているのか。それを調べることにしました」

いくつかの方法でミトコンドリアDNAの欠失体を染色する技術の開発を進めたが、うまくいかなかった。「そこで、変異*Polg1*マウスの脳切片を何百枚もの小切片に切り分け、それぞれからミトコンドリアDNAを抽出して調べることにしました。その大変な実験を担当した高田篤 研究員から、欠失体が蓄積している場所について報告を聞くまで、私は「視床室傍核」という脳部位を聞いたことがありませんでした」(図1B)

嗅覚以外の感覚情報は視床で中継されて大脳皮質に送られるが、視床上部にある視床室傍核は大脳皮質とのつながりは少ない。視床室傍核は、気分に関わる神経伝達物質であるセロトニンを放出する神経細胞や、ストレス反応の起点となる神経細胞(視床下部CRHニューロン)、1日周期の生理的な変動である日内リズムの中核(視交叉上核)などから、情報を受け取る。そして、恐怖に関わる扁桃核や報酬に関わる側坐核に情報を送っている。

「双極性障害は、躁状態とうつ状態という正反対の気分の変動を繰り返す不思議な病気です。脳には気分が上がり過ぎたときには抑え、下がり過ぎたときに支える、気分を安定させる仕組みがあり、その機能に不全が起きると双極性障害



加藤忠史チームリーダー（前列）と、後列左から、高田 篤 研究員、笠原和起 副チームリーダー、加藤智朗 研究員。

撮影：STUDIO CAC

関連情報

- 2015年10月20日プレスリリース
自発的なうつ状態を繰り返す初めてのモデルマウス
- 2006年4月18日プレスリリース
躁うつ病（双極性障害）にミトコンドリア機能障害が関連
- 双極性障害研究ネットワーク（BDRNJ）
<http://bipolar.umin.jp>
- 『理研ニュース』2006年10月号（研究最前線）

が発症するという仮説を私は立てていません。視床室傍核は、うつ病や双極性障害との関連が指摘されてきたさまざまな脳部位と連絡しており、“気分安定神経系”であってもおかしくないと思います」

では、視床室傍核の機能不全とうつ状態は関係しているのか。BSIの利根川進センター長たちが開発した脳の特定の部位でだけ破傷風毒素を発現できる技術を利用して、加藤智朗 研究員が視床室傍核だけで機能不全を起こしたマウスを作製し、半年間、行動を観察した。すると、変異 *Polg1* マウスと同様のうつ状態が現れた。「これで視床室傍核の機能不全とうつ状態に因果関係があることが証明できました」

■ ミトコンドリア仮説を超えて、最終共通経路を突き止める

「実は、ヒトの視床室傍核が視床上部の中のどの位置にあるのか、はっきり分かっていません。ミトコンドリア病でうつ状態の症状があった日本人の患者さんの死後の脳を調べたところ、視床室傍核があると考えられる領域においてミトコンドリア機能障害を持つ細胞が蓄積していました。今後は、ヒトの視床室傍核を同定し、多くのうつ病や双極性障害の患者さんの脳で視床室傍核に機能不全が起きているかどうかを調べる予定です」

視床室傍核の機能不全は、ミトコンドリア機能障害以外のさまざまな原因によっても起き得る。また、気分を安定させる仕組みを担う脳部位が視床室傍核だけとは限らず、そこを含む複数の脳部

位から成る神経回路網がその機能を担っている可能性もある。

例えば加藤TLたちは、遺伝情報が同一である一卵性双生児で双極性障害を発症した人と発症していない人に協力を仰ぎ、遺伝子の発現しやすさなどに関係するDNAの修飾状態（DNAメチル化）を比較した。その結果、双極性障害がセロトニンに関わるタンパク質（セロトニントランスポーター）の遺伝子と関係しているらしいことを明らかにした。

「双極性障害の発症の発端は患者さんによってさまざまでも、最終的には特定の神経回路の不全により、躁状態とうつ状態を繰り返すという症状が現れると考えられます。そのような双極性障害の最終共通経路を突き止めたいと思います」

加藤TLたちを含め、世界のさまざまな研究グループによって、双極性障害の原因遺伝子を網羅的に探す研究が進められてきた。それにより、カルシウムイオンによる情報伝達に関わる遺伝子などが見つけてきた（図3）。「しかし、いずれの遺伝子も、その変異により双極性障害の発症リスクをごくわずかに高めるだけです」

例えばアルツハイマー病では、発症者が多い家系の人たちを調べることで、高い確率で発症する原因遺伝子が見つかった。「そのような家族性アルツハイマー病の患者さんの割合はわずかですが、その原因遺伝子を糸口にして、アルツハイマー病の発症メカニズムの研究が大きく進みました」

双極性障害でも、ほとんどの患者さんで家族に双極性障害の人はいないが、

まれに発症が多い家系がある。「その家系を調べる研究が長年行われてきましたが、明確な原因遺伝子は見つかっていません」

自閉症や統合失調症も原因が未解明の脳の病気だが、この5年ほどで発症に強く関連する遺伝子変異が、ついに見つかり始めた。「その遺伝子変異はデノボ (de novo) 変異と呼ばれ、両親に変異はなく、子だけに現れる突然変異です。遺伝情報を高速で読み取る次世代シーケンサーの登場により、発症していない両親と患者さん本人の遺伝子を比較することにより、デノボ変異を見つけることが初めて可能になったのです」

加藤TLたちは、双極性障害の患者さんのデノボ変異を探る研究を始めている。「現在までに、100組近くの人たちにご協力を頂きました。しかしまだ数が足りません。双極性障害研究ネットワーク (BDRNJ) をつくり、ニュースレターを配信して、さらに参加者を募集しています（関連情報）。世界中で2,000組ほどのデータが集まれば、双極性障害の発症に強く関連するデノボ変異は必ず見つかりと期待しています」

明確な原因遺伝子分かれば、その変異をマウスに導入して、双極性障害の新しいモデルマウスを作製することができる。そして、変異 *Polg1* マウスと比較することで、双極性障害の最終共通経路が見えてくるだろう。「最終共通経路が分かれば、そこをターゲットにすることで、確実な診断法や画期的な新薬を開発することが可能になるはずですよ」

（取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト）

私たちの大腸の中には、およそ1,000種類、数にして1000兆個もの細菌がすんでいる。その腸内細菌叢が、健康状態だけでなく、大腸がん、肝臓がん、肥満、糖尿病、食物アレルギーなどさまざまな疾患にも深く関係していることが明らかになってきた。腸内環境への注目が高まる中、(株)サイキンソーは、郵送によって腸内細菌叢を調べることができる日本初の検査サービス「Mykinso」の販売を2015年11月から開始した。理研産業連携本部 イノベーション推進センターの辨野特別研究室と連携し、理研が60年以上にわたって培ってきた腸内細菌叢に関する研究成果を社会に還元することを目指しており、サイキンソーは理研ベンチャーの認定を受けている。サイキンソーの沢井 悠 代表取締役と辨野義己 特別招聘研究員に、Mykinso誕生の経緯や腸内細菌叢検査の意義などについて聞いた。

腸内細菌叢を知り、生活習慣の改善・健康に役立てる

理研ベンチャー (株)サイキンソーによる郵送腸内細菌叢検査サービス「Mykinso」

■ 腸内細菌叢に注目した新しい事業を

—サイキンソーは、どのような事業を行っているのでしょうか。また、会社設立の経緯を教えてください。

沢井：個人向けの腸内細菌叢の検査サービスを行っています。私は以前、次世代シーケンサーを用いて遺伝子検査を行う会社に在籍していました。シーケンサーはDNAの塩基配列を読み取る装置です。10年ほど前に「次世代」と呼ばれるタイプが登場して、DNAの塩基配列を大量・高速・安価に読み取ることが可能になりました。そこで、次世代シーケンサーを用いた、個人向けの新しい事業を立ち上げようと考えたのです。まず思い浮かぶのは、疾患のわかりやすさや体質などの遺伝的な傾向を調べる遺伝子検査ですが、先行サービスがいくつもあります。新しいことはないかと調べていく中で、腸内細菌叢に行き着いたのです。そして事業化には、その研究の第一人者である辨野先生のご協力が不可欠だと思い、長いメールを書いて送りました。すると、辨野先生からは一言、「会いましょう」と返ってきました。それが、すべての始まりです。2013年でした。

—腸内細菌叢とは？

辨野：私たちの大腸内には非常に多くの細菌が生息し、食物の

分解や栄養の吸収に重要な役割を果たしています。それらの細菌群をまとめて「腸内細菌叢」と呼びます。腸内細菌叢を構成している細菌のバランスが崩れると、大腸がんや乳がん、肥満、糖尿病、ぜんそくなど、さまざまな疾患の引き金になることが明らかになってきました。腸内細菌叢のバランスは、食事など生活習慣によって変えることが可能です。大腸を疾患の発生源ではなく、健康の発信源にもできるのです。

沢井：腸内環境を改善するという商品は多くあります。しかし、その変化を簡単に知る方法はありません。そこで、自分の腸内細菌叢が分かる検査サービスを提供しようと考えたのです。

—沢井さんから相談を受けたとき、どのように感じましたか。

辨野：うれしかったですね。理研では1950年代から腸内細菌叢の研究を行い、私も40年以上取り組んでまいりました。その知見を応用して腸内細菌叢を用いた新しい健康診断法・管理法をつくりたいというのが、私の長年の夢だったのです。しかし自分で実現するのは難しく、半ば諦めていました。そんなとき、沢井さんが訪ねてきたのです。話を聞くと、まさに私がやりたかったことでした。若い世代にバトンタッチして、腸内細菌叢に関する研究成果を社会で展開してもらいたいと思い、一



図1 Mykinsoのセット内容

ウェブサイトで購入すると、採取キットや説明書、返信用封筒などのセットが自宅に届く。

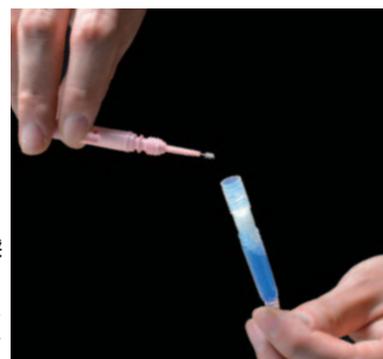


図2 Mykinsoの採取キット

先端のブラシで便を採取し、サンプルチューブに戻すとDNAの抽出が始まる。

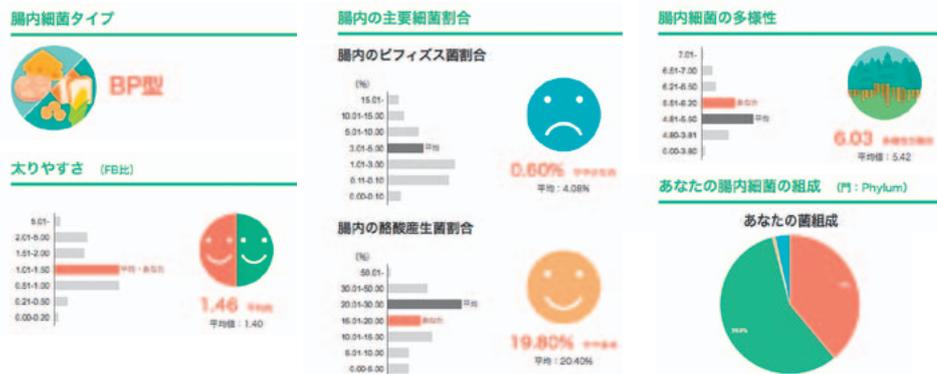


図3 Mykinsoの検査結果の例(抜粋)

サンプルチューブを返送すると、約6週間で解析が終了し、検査結果をウェブサイトのマイページで閲覧できる。

緒にやりましょうと即答しました。

沢井: 断られても仕方がないと覚悟していたので、ほっとしました。そして、2014年11月に会社を設立。社名は、何をやっている会社かすぐ分かるものがないと考え、サイキンソーとしました。細菌叢は、まだ一般には浸透していないものの、間違いなくこれから健康の重要なキーワードになるでしょう。

——2015年8月には理研ベンチャーに認定されました。

沢井: 理研ベンチャーというブランドを使えることは、ビジネス展開にとっても有利です。

辨野: 理研ベンチャーの多くが、理研の研究者が自らの研究成果を社会に展開するために、いわば内側から起業したものです。サイキンソーのように外部から理研の戸をたたいて認定された例はほとんどなく、新しい形ではないでしょうか。

■ 腸内細菌叢の検査サービス「Mykinso」販売開始

——腸内細菌叢の検査サービスとは、どういうものですか。

沢井: 商品名はMykinsoです。自分の腸内細菌叢が分かるという意味を込めました。

辨野: いい名前ですね。私たち一人一人に個性があるように、一人一人の腸内細菌叢にも個性がありますから。

沢井: これまでにない検査サービスなので、価格や販売の仕方には悩みました。そこで、2015年8月から1ヶ月間、クラウドファンディングを使った先行販売を行いました。ウェブサイトでアイデアを公開して賛同者や資金を集める仕組みですが、単品、2個セット、法人向けの50個セット、専門家相談付きなど、さまざまなコースや割引率を設定して消費者の反応を見ることができます。目標販売額は100万円でしたが、最終的には460万円に達し、大きな手応えを感じました。11月からはAmazonで購入いただけます。1個税込み1万9440円です。

——検査の流れを教えてください。

沢井: Mykinsoを購入していただくと、サンプル採取キットをご自宅にお届けします(図1)。弊社ウェブサイトのお客さま専用のマイページで生活習慣に関するアンケートに答えていただき、便をキットで採取し、返送していただきます(図2)。到着次第、便に含まれているDNAの塩基配列を次世代シーケンサーで読み取り、その結果を細菌のDNA情報が登録されてい

るデータベースと照合して、どの細菌がどれだけ存在しているかを解析します。6週間ほどで検査が終了するとメールでお知らせし、マイページで検査結果を閲覧できます(図3)。

便からは150から200種類の細菌が検出されます。検出データをそのままで解釈することは難しいため、お客さまには8項目に整理した結果をお知らせしています。8項目とは、①腸内細菌タイプ、②太りやすさ、③ビフィズス菌・④乳酸菌・⑤酪酸産生菌・⑥エクオール産生菌それぞれの割合、⑦多様性、⑧腸内細菌の主要な7グループ(門)の比率です。

——各項目は、どのような意味を持つのでしょうか。

沢井: 腸内細菌タイプは、どの細菌が優位かによって3種類に分類したもので、生活習慣の把握ができます。太りやすさの項目では、ファーミキューテス門とバクテロイデーテス門の比率を表示します。比率が高いほど太りやすいといわれています。

辨野: 割合が示される4種類の細菌は、いずれも健康に良いといわれているものです。ビフィズス菌と乳酸菌は、腸の消化・吸収を助け、下痢や便秘を防ぎます。酪酸は、がん細胞の増殖を抑制したり、腸管の粘膜を整えて免疫機能を正常化したりします。エクオールは、乳がんや前立腺がんの予防効果が知られています。どの細菌が多く、どの細菌が少ないかが気になるかと思いますが、一番重要なのは多様性です。細菌の種類が多様なほど、病気にかかりにくい傾向があります。

——定期的に検査を受けた方がいいのでしょうか。

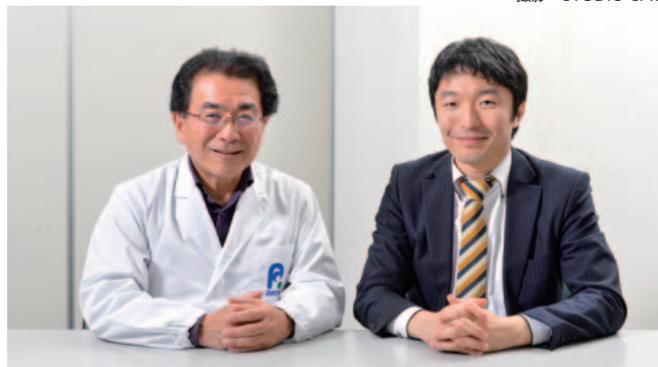
沢井: 決まりはありませんが、健康診断と同じように年1回受けていただくといいかもしれません。腸内細菌叢の構成は人によって違い、乳酸菌やビフィズス菌が少ないのに健康な人もいます。まずは、自分の腸内細菌叢の構成を知ることが大切です。生活習慣を見直した後で再び検査を受けると、変化を実感できるでしょう。また、多様性が急に低くなったら、健康上の問題があるのではないかと、いち早く気付くきっかけにもなります。

■ 健康度を上げ、病気を予防する

——海外で同様の検査サービスはありますか。

沢井: 米国のuBiome社が2013年からサービスを開始しています。私も試してみましたが、検査結果として出るのは、どの細菌が存在していたかという一覧だけでした。エストニアの

理研辨野特別研究室の辨野義己 特別招聘研究員(左)と(株)サイキンソーの沢井 悠代表取締役。



WellBiome社も同様のサービスを行っています。日本人の食生活は、欧米人とはまったく違います。食生活が違っていると、腸内細菌叢も異なったものとなります。日本独自に腸内細菌叢の検査サービスを展開し、しかも分かりやすく情報を整理した検査結果を示すのは、とても意味のあることだと思っています。検査やアンケートの結果は、企業や研究機関での研究にも使われ、日本人に合った機能性食品の開発も期待されています。

——Mykinsoの特徴や優位な点は、ほかにもありますか。

沢井：150～200種類の細菌を検出可能で、これは一般的な解析システムの約20倍です。大阪大学微生物病研究所との共同研究で開発した解析システムによって、コストを抑えながら効率的に、多くの種類の細菌を検出することを可能にしました。そして最大の特徴は、健康な人を対象としていることです。

辨野：病院で患者さんの腸内細菌叢の検査は行われていますが、健康な人を対象に健康診断的な発想で検査するのは、Mykinsoが日本では初めてです。2025年には団塊の世代の人々が75歳になり、超高齢化社会が到来します。病気になってから治療するのではなく、病気にならないように日ごろから健康度を上げておくことが、ますます重要になります。それを可能にする有力な手段が腸内細菌叢の検査なのです。生活習慣を見直すきっかけとなり、健康度を上げることができます。

私は2009年から、企業の資金によって理研に開設された特別研究室で、腸内細菌叢と生活習慣の関連を明らかにする研究を進めています。「おなかケアプロジェクト」として、ボランティア4,000人以上を対象に腸内細菌叢のDNA解析と生活習慣に関する143項目のアンケートを実施し、データベースを構築してきました。このデータベースをもとに、腸内細菌叢の解析結果から健康をチェックし、生活習慣病などの疾患にかかりやすいかどうかを判定するソフトウェアの開発を進めています。このデータベースの一部はサイキンソーにも提供しています。

沢井：データベースを活用し、将来的には検査結果に応じて生活習慣のアドバイスを提供していきたいと考えています。

■ 理研の成果を国民の健康に役立てる

——Mykinsoのライバルは？

沢井：まだいませんが、遺伝子検査を行っている企業はみんな、腸内細菌叢には注目しています。

辨野：いくつかの企業が参入を考えているでしょうね。私は、競争からは何も生まれないと思っています。複数の企業が参入したら、それぞれが集めるサンプルは違います。それを持ち寄って解析することで、発見があるはずで。腸内細菌叢コンソーシアムをつくって全体として成長できるようにすべきでしょう。本当は、国が中心になって取り組んでほしいのです。

沢井：とはいえ、経営者としてはライバルに負けるわけにはいきません。現在はウェブサイト上に限られている購入や検査結果の閲覧を、ほかの手段にも広げていきます。サンプルの返送から結果が出るまでの時間短縮も課題です。

辨野：病院や調剤薬局の窓口を持っていくと迅速に結果が出るというのが理想ですね。さらに、呼気ガスと腸内細菌叢の関連性が明らかになれば、より手軽に自分の腸内細菌叢を知ることができるようになるでしょう。

——腸内細菌への注目は、ますます高まっています。

辨野：最近では、DNAの塩基配列だけを見ていて、生きた細菌自体のことを知らない研究者が増えているように思います。腸内細菌叢の研究では、細菌を培養してその機能を調べることが不可欠です。私の専門は微生物分類学で、細菌の培養に取り組んできましたが、いまだにヒトの腸内細菌叢の70～80%は培養が困難とされています。幸いなことに企業からの支援を頂き、特別研究室を2020年度まで続けられることになりました。すでに確立した新しい培養法を用いて、未発見の細菌を数多く発見して命名し、その機能を明らかにしたいと思っています。太る菌、やせる菌が見つかったら、大発見です(笑)。

沢井：私はDNA解析が専門なので、腸内細菌叢の顔も機能も熟知されている辨野先生と連携できるのは、とても心強いです。

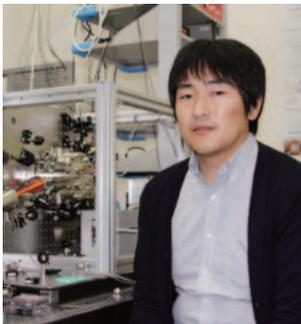
辨野：理研の研究成果を活かして、腸内細菌叢の検査を健康診断の一環として使い、国民の健康に役立てることが夢でした。それがサイキンソーによって実現しました。私の夢だったので、つぶさないでください。そして、科学的背景がしっかりしたサービスを提供してほしいです。理研ブランドに恥じない質を維持することが重要だと思います。

沢井：そういう期待、プレッシャーがあるからこそ、頑張ることができます。腸内細菌叢の検査サービスは公共性を帯びたものとして取り組まなければいけないと思っています。

(取材・構成：鈴木志乃/フotonクリエイト)

光格子時計の振り子を 最初に振った研究者

理研香取量子計測研究室の高本将男 研究員たちは2014年、宇宙の年齢である138億年で1秒も狂わない18桁 (10^{-18}) 位の精度で再現する「光格子時計」を実現した。香取秀俊 主任研究員が発明した光格子時計は、レーザーでつくった光格子の中にたくさんのストロンチウム原子を閉じ込め、その原子の振り子の振動数を数えて時を計る。原子の振り子を振るには、特定の周波数（遷移周波数）の光を原子に当てる必要がある。高本研究員は光格子時計の開発にスタート時から参加し、2003年にストロンチウムの遷移周波数を突き止め、光格子時計の原子の振り子を最初に振ることに成功した。「今後は、光格子時計が社会に役立つことも実証していきたい」と語る高本研究員の素顔に迫る。



高本将男

香取量子計測研究室 研究員

たかもと・まさお

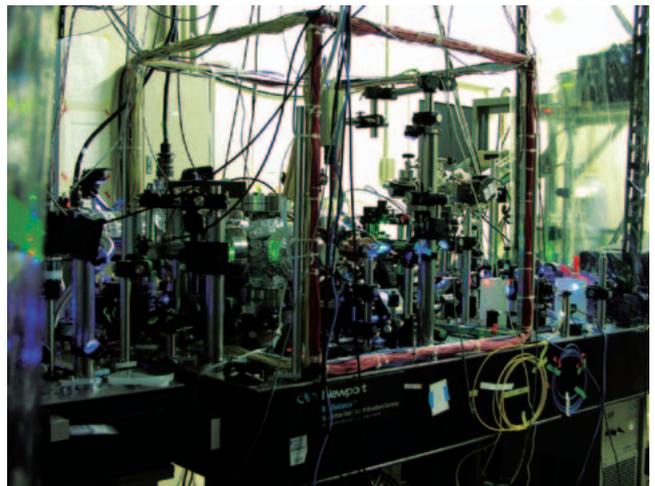
1978年、東京都生まれ。博士（工学）。東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻博士課程修了。東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻香取研究室 助教を経て、2011年より現職。

「子どものころから理科が好きで、人体や宇宙、相対論などを特集したNHKの科学番組をビデオにとって繰り返し見っていました。ピアノ演奏やスポーツも好きで、中学・高校では野球部に入り、野球に打ち込んでいました」

やがて東京大学大学院に進み香取研究室へ。香取主任研究員は2001年に光格子時計の原理を発表し、光格子時計の開発を本格的に始めようとしていた。「2002年に博士課程に進んだ私が、その担当に指名されました。香取研究室ではさまざまなテーマの研究を進めていて、光格子時計の担当は最初、私だけでした」

ストロンチウム原子を使った光格子時計は18桁の精度を実現できると香取主任研究員は発表していた。「その精度を実現できるのは遠い先のことだろうと、漠然とその当時は思っていました。まず、光格子の中にストロンチウム原子を閉じ込め、そこに少しずつ違う周波数の光を当てて、振り子が振れる遷移周波数を探しました。大海で1円玉を探すような実験でしたが、振り子が振れた瞬間は今でも鮮明に覚えています。その感動が忘れられず、光格子時計の開発を続けてきました」

現在、光格子時計の開発は、東大（東京都文京区）と理研



2003年に初めての実証実験で使用した光格子時計システム

高本研究員は、このシステムを用いてストロンチウムの遷移周波数を突き止めた。

（埼玉県和光市）において、総勢25名ほどで進められている。「両方の研究室で同一の光格子時計をつくり、それを光ファイバーでつないで時間の進み方の違いを比べています。文京区と和光市は標高差が15mほどあって重力ポテンシャルが異なるため、相対論の効果で、標高の低い文京区の時間は和光市よりもわずかにゆっくり進みます。その時間の遅れを光格子時計で計ることができます。最近、3日間連続で光格子時計を動かす実験を行いました。数十台のレーザーや制御系の装置のうち、室温のわずかな変化などで1ヶ所でも不具合が出ると光格子時計は止まってしまいます。すぐに調整して動かすために、誰か1人が光格子時計に張り付いている必要があります。理研では学生と私が交代で担当していましたが、東大側ではほぼ1人で担当しており、大変な実験でした」

今では世界の20を超える研究グループが光格子時計の開発を進めており、より高い精度を目指して激しい国際研究競争を繰り広げている。「欧米のライバルは、精度の高い時計の開発において長い歴史と高い技術力を誇る研究グループです。光格子時計の名家として、それらと伍していくのは大変です」

高本研究員たちは、光格子時計の小型化も進めている。「実験室から持ち出せる時計を開発して、いろいろな場所で時間の進み方を調べてみたいと思います。地下で地殻変動が起きれば、重力ポテンシャルが変化して時間の進み方が変わる可能性があります。地震発生予測のようなまったく新しい技術を、光格子時計は生み出せるはずですよ」

趣味のピアノ演奏や草野球は中断して、休日は子育てに専念している。「研究はやはり面白いです。子どもにも、同じように夢中になれることを見つけてほしいですね」

（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

ひとり酒の愉しみ

定 昌史 じょう・まさふみ

平山量子光素子研究室 研究員

特段お酒に強いわけではないが、飲むのは好きな方だと思う。もっぱら外で飲むのがメインで、特にひとりであらと飲みに出掛けるのが好きだ。メニューを眺めながら、その日の献立をあれこれ考える。今日は白身魚のいいのがあったというから焼いてもらおうか。合わせる酒は何にしよう……。ひとりだからこそ自由に悩み考えることができる、ぜいたくな時間だ。もちろん、ほかの楽しみ方をしてもいい。静かにグラスを傾けて孤独を味わったり、店の主人と会話を楽しんだり、時にはカウンターで初対面の人と意気投合することもあるだろう。それらすべてがひとり酒の醍醐味であり、その日の気分によってお店と飲み方を選んで楽しめる。ひとり酒にはそういう自由がある。

ひとり酒の楽しさを知ったのは博士課程に入ったころだった。本格的に研究に打ち込むにつれて、もともと夜型だった生活は終電ギリギリを繰り返すようになった。混雑極まる終電に乗り疲れた私は、大学まで自転車で通うことにした。これがいけなかった。自転車通学そのものは快適だったが、10km以上走って自宅近くに帰ってきたころには、喉は渇くしおなかもすいてくる。深夜の解放感も手伝い、気が付けば夜食と称して居酒屋に飛び込んでいた。ひとりで乗り込んだ居酒屋は、初めは緊張したが慣れてくると思いのほか快適だった。お酒も食事も自分のペースでゆっくりと楽しめるし、店の人も適度に会話ができる。向こうはプロだから、食材やお酒の知識も深くて面白い。それらを聞きながら飲むお酒は、それまでよりずっとおいしく感じた。こうして、私はひとり酒にはまっていった。

社会人になっても、機会があればひとりで飲みに行き出していた。特に、最初の赴任先である札幌は新鮮な魚介、野菜など食材の宝庫だったから、飲みに行かない方がおかしい。さっそく着任直後からいろんなお店にトライする日々が始まった。中にはハズレもあったが、場数を踏ん

写真1・筆者近影(右)



写真2・昨年末のひとり酒。しばし喧騒を忘れ、杯を傾ける至福の時間。

でいくうちに店構えや雰囲気でもなんとなく分かるようになってくる。そうして、いくつかの素晴らしいお店に出会うことができた。家庭的な雰囲気のお店も多く、いろんな面で支えてもらっていたと感謝している。それらの店ではたいがい、ほかにもひとり酒を楽しんでいる同好の士がいた。普段は思い思いに飲んでいるが、いったん会話のきっかけができれば、一瞬で打ち解けた仲間になる。そういう触れ合いも、ひとり酒の醍醐味のひとつだと思う。

最近ではひとり酒の機会はだいぶ減ったが、今でも出張の際にはひとりで飲みに行き出している。知らない土地で店を選ぶのはいつも新鮮な気持ちで楽しいものだ。そうして飛び込んだ店で、おいしいものをいただきながらご主人やお客さんとの会話を楽しむ。私にとってひとり酒は、その土地の歴史や文化を知ることのできる貴重な機会にもなっている。

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/