



Tokyo
University of
Pharmacy
and Life
Sciences
Research
Report

CERT

THE CUTTING-EDGE RESEARCH AT TOYAKU | 東京薬科大学 研究活動広報誌



東京薬科大学

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

東京薬科大学 イノベーション推進センター

〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1 TEL : 042-676-5349
<https://www.toyaku.ac.jp/research/>

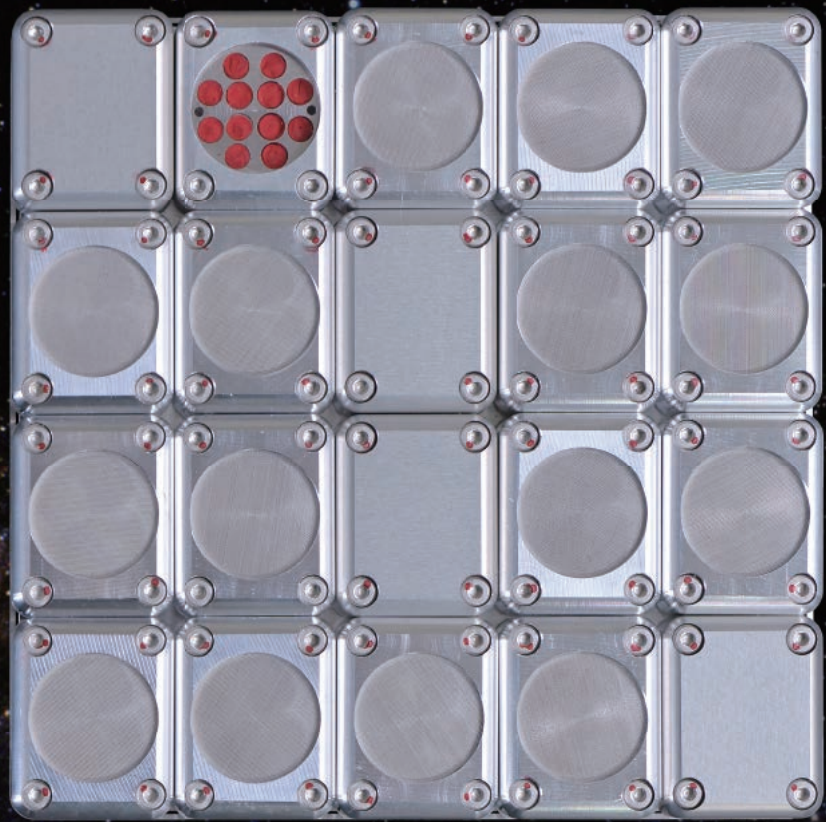
特集

微生物

ISSUE
04

FALL
2021

特集：微生物



地球の生命の起源は、他の天体から到達した微生物なのか？
検証のため、微生物を載せた装置が国際宇宙ステーションに設置された

PAGE 08

微生物たちの、多様でサステイナブルなライフスタイル

多くの人は、ヒトが最も進化した生物と考えているのではないのでしょうか。確かに、ヒトは知能という生物機能を発展させ、本来の生物学的機能ではできない様々なことができるようになっていきます。例えば、極寒の地で生活する、酸素がない環境で長期にわたり活動する、空を飛ぶ、遠方の人とコミュニケーションするなど、知能が可能にした活動は多岐に亘ります。

ところが一方で代謝能力に目を向けると、ヒトは今でも限られたことしかできないことに気づかされます。例えば

ヒトは、限られた有機化合物（主に他の生物が合成した有機物）を酸化分解し、それにより得た還元力を利用して酸素呼吸することでしか生存に必要なエネルギーを獲得できないのです。

一方、もしかしたら人々が下等と思っているバクテリアの中には、光エネルギーや電気エネルギーを利用して二酸化炭素から有機物を合成できるもの、水素や硫黄をエネルギー源にできるもの、硫酸イオンや鉄イオンを利用して呼吸できるものなど、多様な代謝能力をもつものが存在しま

光合成微生物は、美しく、力強い。
地球環境や食品からエネルギーまで、
応用の可能性は限りなく広がっている。

PAGE 12



す。これら生物は、ヒトとは異なる進化の道筋をたどったとはいえ、それぞれの生存環境の中で最も進化した生物と言えるのではないのでしょうか。

近年、“サステイナブル（持続的）”という言葉が、地球環境や人間社会を考える際に頻繁に用いられるようになっていきます。生態学においては、より多様な生物種が調和を保ちながら共生する系が形成されることで外来の攪乱等に強くなり、持続的になるといわれています。つまり、多様な生物種がそれぞれが進化で獲得した能力をうまく発揮す

ることで、サステイナブルな生態系が形成されると考えられます。これは人間社会においても言えることで、様々な人々がそれぞれが持つ良さを生かし、認め合うことで、サステイナブルになるのではないのでしょうか。残念ながら、“偏差値”に代表されるような画一的指標が人々の評価に頻繁に用いられる日本の社会は、サステイナブルから遠ざかっているのかもしれない。

渡邊 一哉（生命科学部 教授）

Table of Contents

02 STORY #1

大学キャンパスで採取・単離した
天然酵母でクラフトビールを醸造

池田 周平

高尾ビール株式会社 代表者

志賀 靖弘

生命科学部 応用生命科学科 食品科学研究室 助教

04 STORY #2

抗菌薬の効かない感染症を
食い止める

中南 秀将

薬学部 医療薬学科 臨床微生物学教室 教授

06 STORY #3

肺炎を引き起こす病原菌
レジオネラの発症メカニズムを
解明する

新崎 恒平

生命科学部 生命医科学科 分子細胞生物学研究室 准教授

08 STORY #4

生命の進化の歴史をさかのぼり、
その起源に迫る

横堀 伸一

生命科学部 応用生命科学科 生物工学研究室 准教授

10 STORY #5

電気で微生物を制御し、新しい
エネルギーシステムを創り出す

高妻 篤史

生命科学部 応用生命科学科 生命エネルギー工学研究室 助教

12 STORY #6

環境・食品・エネルギー、
応用可能性が広がる光合成微生物

藤原 祥子

生命科学部 応用生命科学科 環境応用植物学研究室 教授

14 NEWS/COLUMN

大学キャンパスで 採取・単離した天然酵母で クラフトビールを醸造



2021年6月1日、志賀靖弘助教らが東京薬科大学のキャンパスから採取・単離した酵母を使い、高尾ビール株式会社と共同で開発したクラフトビール「やまもも」が発売された。天然の酵母菌をどのように採取し、ビール醸造につなげたのか、開発秘話を聞いた。

東薬キャンパスに生息する植物から「東薬花の酵母」を単離

志賀 微生物酵素や発酵を利用した新たな食品の可能性を探る中で、以前からアルコール製品への応用に関心を持っていました。ビールを造るきっかけは、2016年から学生の卒業研究の一環として、本学のキャンパス内に生育する植物や果実から天然酵母菌を採取・単離しはじめたことでした。その特性評価を行う中で、本格的にビール造りを考えるようになりました。

池田 共同開発のパートナーとして紹介を受けた時は驚きました。

志賀 本学のある八王子市にあって、地域に根差したクラフトビールを醸造している高尾ビールさんには、大きなポテンシャルを感じました。

池田 食の嗜好が多様化している現代、ビールもその例外ではありません。日本にはいまや400を超える醸造所があるといわれ、多種多様なクラフトビールが造られています。その中で、新しいビールを生み出すことは、私たちにとても楽しい挑戦でした。とはいえビール製造には通常、それに適した市販の酵母を用います。どうやって天然の酵母菌からビールに適した酵母を見つけ出したのですか。

志賀 糖分の多い「花」には天然の酵母が付着している確率が高いことから、単離源として有望なものです。「花酵母」といえば、東京農業大学の中田久保教授が先駆者ですが、我々は彼らの方法とは異なり、集積培養法で出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 菌株の分離を試みました。集積培養法は、培地の成分を工夫することで、目的とする性質の菌株を効率良く増殖させる方法です。今回は酵母が好むやや酸性で、出芽酵母など一部の種が資化できる三糖類（ラフィノース）や8%のエタノールを含

んだRE培地を使用することで、酒やパン作りに利用可能な出芽酵母の採取を試みました。本学キャンパス内に生えている植物（花、果実など）をRE培地に浸漬し、酵母の増殖により濁りの生じたサンプルを次のスクリーニングに回しました。新しい発酵食品を開発する際に、何よりも重視しなくてはならないのは、その安全性です。出芽酵母 *S. cerevisiae* は、過去数千年というレベルで発酵食品の製造に使われてきましたが、調べた限り健康被害などの報告がない安全な菌株です。そこで我々が分離した全ての酵母菌株の遺伝子の一部をPCRで増幅し、その塩基配列を調べることで、出芽酵母 *S. cerevisiae* であることが確実な菌株を選び出しました。約3年半の間に延べ747種の植物をスクリーニングし、最終的に40種類の出芽酵母菌株の分離に成功。これらを「東薬・花の酵母」と名付けました。さらにゲノム上のレトロポゾン配列を利用した系統分類により、これら40菌株が少なくとも16の異なった系統に分類できることを確認しました。

池田 その中から、ビール造りに使用する酵母を選んだわけですね。

志賀 そうです。パブリックイメージの良さそうな菌株としてまず選んだのが、八王子市の「市の花」でもあるヤマユリの酵母でした。

試行錯誤の末、天然酵母を使った新しいビールを醸造

池田 ビールは大麦とホップ、水、そして酵母から造られます。大麦を煮出した麦汁を発酵によってアルコールに変えるのが酵母の役割です。特性試験を経たとはいえ、ヤマユリの酵母でビールを醸した例は聞いたことがありません。ビール造りはすべてが手探りででした。まずは試しに市販のビール酵母と同じ条件で醸造

していましたが、初めは酵母の発酵が芳しくありませんでしたね。

志賀 発酵が途中で止まる原因の一つと考えられたのが、麦汁に含まれるグルコースの存在でした。グルコースなどの代謝されやすい炭素源があると、それを消費するまで他の糖類、ビールの麦汁の場合は主成分であるマルトース（麦芽糖）を代謝する酵素が誘導されにくいカタボライト抑制という現象が起こります。これに対処するために、ビールを試作する中で、マルトースの資化性や発酵性が上昇した自然突然変異株を探索しました。

池田 その後もさまざまな条件で試作を繰り返し、2020年に誕生したのが、ヤマユリの酵母を使った初の試作品「YMY #2」でした。続いてノハラアザミの酵母を使った試作品「AZM #1」を完成させ、試験販売を行いました。これに手ごたえを得て2020年9月、ヤマユリの酵母を使った第一弾のクラフトビール「やまゆり」を発売しました。

100%「東薬・花の酵母」を使ったビール「やまもも」が完成

志賀 市販した「AZM #1」、「やまゆり」は成功したものの、いずれも花酵母と市販のビール酵母を順次使用する「ハイブリッド方式」で醸造したことが心残りでした。「次は100%『東薬・花の酵母』を使ってビールを造りたい」と思い、選んだのがヤマモモの酵母です。予備実験の段階で、酵母の中であらかじめ麦芽糖分解酵素を誘導してから麦汁へ添加すれば、カタボライト抑制の問題を乗り越えられるのではないかという結果が得られていましたので、この方法を採用しました。

池田 100%花酵母を使うとなると、これまで



以上に発酵性能を高める必要があります。当社もクラフトビール醸造で培ってきたノウハウを駆使し、試行錯誤を重ねました。特に心を砕いたのは、発酵の温度帯です。通常のビール酵母は20℃前後で発酵が進みますが、今回は、発酵温度帯をベルギービールと同じ35℃前後に設定してみたところ、発酵度が向上しました。

志賀 そうした数々の工夫を経て、ついにヤマモモの酵母100%で醸造したクラフトビール「やまもも」が完成しました。

池田 「やまもも」は、華やかな香りと、アブリコットのようなフルーティな味わいが特長です。当社にとっても、これまでにないクラフトビールとなりました。現在は「東薬・花の酵母」だけでなく、大麦、ホップ、副材料のすべてを八王子産にした、100%八王子産原料のビールの醸造を計画しています。

志賀 16系統の「東薬・花の酵母」には、それぞれに特徴的な香りや味わいがあり、今後も酵母によってバリエーション豊かなビールを造っていけると期待しています。それを可能にするために、各菌株のゲノム解析や遺伝子の発現量の解析など基礎研究を進めていきます。



志賀 靖弘

SHIGA Yasuhiro

生命科学部 応用生命科学科 食品科学研究室
助教 / 博士（農学）

池田 周平

IKEDA Shuhei

高尾ビール株式会社
代表者

抗菌薬の効かない

多剤耐性菌『MRSA』に焦点を当て原因菌と薬について研究

細菌やウイルス、寄生虫などの病原体が体内に侵入することで引き起こされる感染症は、

全世界の死亡原因の第一位を占めており、人類を脅かす疾患の一つである。日本をはじめ高齢化の進む先進諸国では、免疫力の低下によって通常では症状が出ないような細菌でも感染症を起こす易感性宿主が増加し、病院や施設などでの院内感染が問題になっている。

中南秀将教授はそうした感染症の予防と治療に寄与するため、原因微生物と薬について研究している。特に着目するのが、黄色ブドウ球菌だ。「この細菌は健康な人の3割が保持している常在菌でありながら、『毒素のデパート』といわれるほど多様な毒素を産生し、極めて病原性が高いことで知られています」と中南教授は解説する。中でも問題視するのは、抗菌薬の効かない薬剤耐性菌だ。その一つとしてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に焦点を当て研究している。

MRSAは、通常の黄色ブドウ球菌が、メチシリン耐性遺伝子（*mecA*）を獲得することで誕生した。「やっかいなのは、複数の抗菌薬に対する耐性を獲得した多剤耐性菌で、感染すると難治化しやすいことです」と中南教授。教授によると、*mecA*が位置する染色体上の

査するのが難しく、日本ではほとんど実態がわかっていませんでした。私たちの研究によって日本でもUSA300の流行が拡大していることが明らかになりました」と中南教授。教授らは、USA300以外にも海外で流行している多様なPVL陽性MRSAクロンを検出。日本各地に海外から様々なPVL陽性MRSAクロンが入ってきていることを明らかにした。

「さらには検出した各種PVL陽性MRSAについて抗菌薬の有効性を調べた結果、既存の抗MRSA薬以外に、市中のクリニックでも使いやすいminocycline（ミノサイクリン）が有効であることがわかりました」。こうした最新情報を、検体を提供した病院・クリニックにフィードバックし、適切な治療や感染拡大防止に役立てることも欠かさない。2021年6月より、「MRSA感染症の治療ガイドライン」の作成委

中南 秀将

NAKAMINAMI Hidemasa

薬学部 医療薬学科 臨床微生物学教室
教授 / 博士（薬学）

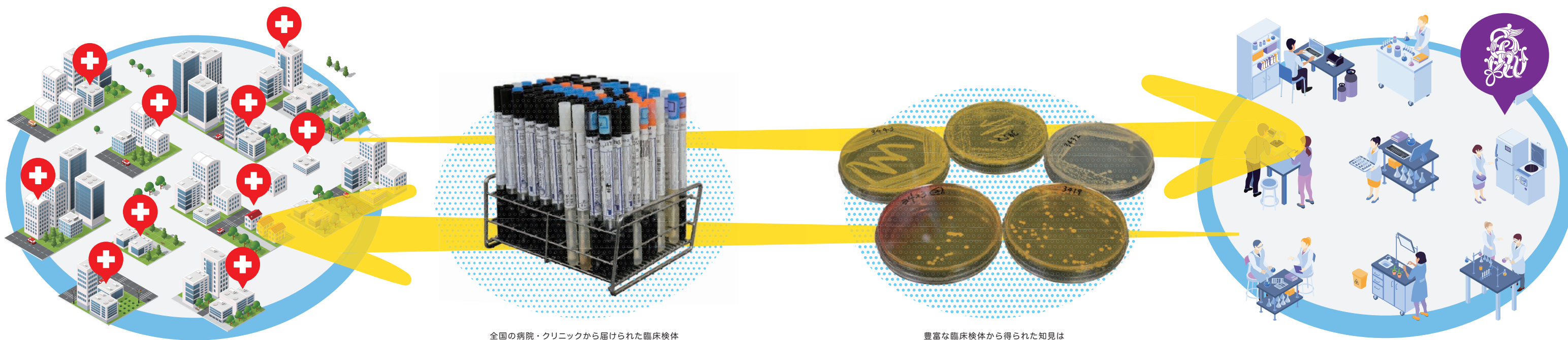
薬剤耐性菌は、莫大な時間と資金を費やして開発された薬の出番を奪ってしまいます。そうすると、「新しい抗菌薬の開発数が減る→感染症に使える薬の選択肢が減る→薬剤耐性菌が蔓延する」という負の連鎖に陥ります。私は薬学部の研究者として、『薬を守る』ことを常に意識しています。薬を守ることは、『人の命を守る』ことに繋がります。今後も薬剤耐性菌の研究を通して抗菌薬の適正使用を推進し、薬を守っていききたいですね。



員に任命された。今後はガイドラインを常に最新の情報にアップデートするという。

2021年、国立感染症研究所の薬剤耐性研究センターが主導するAMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の事業に参画し、

新たなMRSA研究をスタートさせた。今後47都道府県すべてを網羅した大規模な皮膚感染症の流行調査を行っていく。



全国の病院・クリニックから届けられた臨床検体

豊富な臨床検体から得られた知見は
病院・クリニックにフィードバックされる

SCC*mec*という領域には、他系統の抗菌薬耐性遺伝子が存在するⅠ～Ⅲ型と、存在しないⅣ、Ⅴ型がある。Ⅰ～Ⅲ型のMRSAは多剤耐性で、主に入院患者から分離されるため「院内型MRSA」、Ⅳ、Ⅴ型のMRSAは有効な抗菌薬が多く、主に健康者や外来患者から分離されるため「市中型MRSA」と呼ばれる。

ガイドラインに掲載されない最新のMRSAの流行状況を調査

日本感染症学会および日本化学療法学会が発表している「MRSA感染症の治療ガイドライン」には、現在日本で分離されているMRSA

についてSCC*mec*のタイプや抗菌薬耐性、病原性因子、遺伝子型、クローンなどの特徴が示されている。「しかし細菌は変異しやすく、その動向は刻々と変化していきます。ガイドラインに掲載されている情報もすぐに過去のものになってしまいます」と語った中南教授は、リアルな動向を知るために、継続的かつ長期にわたってMRSAの遺伝子解析を行っている。驚くのは、多摩地域にある総合病院や大学病院に加え、全国各地の皮膚科クリニックからも協力を得て臨床検体を収集していることだ。これによって院内型と市中型の両方のデータを獲得。「日本の大学でこれだけ網羅的かつ豊富なMRSAの臨床分離株を保有しているのは、私たちの研究室だけだと自負しています」

と言う。

中南教授は、PFGE、MLST、ゲノム解析などの手法を用いて収集した菌株の遺伝子解析を行い、MRSAの流行型が現在のガイドラインから大きく変化していることを突き止めた。「顕著だったのは、院内型MRSAの変化です。院内型MRSAは従来Ⅰ～Ⅲ型が主流でしたが、私たちの研究によってⅣ型の市中型が主流になっていることがわかりました」。

もう一つ目を引いたのが、USA300クロンの流行だった。アメリカで発生したこのMRSAは、PVLという非常に強力な毒素を産生して白血球を破壊し、重度の皮膚感染症を起こすことが報告されている。「USA300の世界的流行は指摘されていたものの、市中型のため調

新型コロナウイルスの予防・治療を目指しウイルス研究に着手

「新型コロナウイルス感染症が拡大する中、感染症研究者として予防・治療に貢献しなければならない」。その使命感から中南教授は新たにウイルスの研究にも着手している。細菌を専門とする教授にとって、ウイルスはチャレンジングなテーマとなる。

すでに武漢株の培養・実験を始めており、イギリス型、ブラジル型、南アフリカ型の変異株も入手。今後、各ウイルスについて薬剤の有効性評価を行っていく。既存の薬剤に加え、学内外の研究室で合成される新たな化合物に

ついても評価し、いち早い新薬開発に貢献していくという。薬学に関わる多くの研究者が結集していることに加え、高度なバイオセーフティ

の施設を有する東京薬科大学の強みを最大限に生かし、世界が直面する感染症への対抗策の究明に挑む。

感染症を食い止める

肺炎を引き起こす 病原菌レジオネラの 発症メカニズムを解明する

小胞輸送機構を乗っ取り 感染するレジオネラ

私たちの身の回りには多くの微生物が存在している。その中にはヒトの体内に入り、感染症を引き起こす病原体もある。レジオネラもそうした病原細菌の一種である。

レジオネラは、淡水や土壌など自然界のさまざまな環境に生息しており、温泉、公衆浴

場、加湿器など水を利用する環境で繁殖する。ヒトの体内に入ると細胞内で増殖し、免疫力の低い高齢者や乳幼児、病気の人の場合、重篤な肺炎を引き起こすことがある。その治療や予防に役立てるため、新崎恒平准教授は、レジオネラの細胞内での発症メカニズムを分子レベルで解明しようとしている。

「通常、体内に侵入した病原体はマクロファージとよばれる食細胞にファゴサイトーシス（食作用）といわれる経路を通じて取り込ま

れ、リソソームに運ばれ分解されます。ところがレジオネラは細胞内に侵入後、リソソームへの輸送を阻むばかりか、宿主細胞の小胞輸送システムを乗っ取る能力を備えています」と新崎准教授は解説する。准教授によると、ヒトを含めた真核生物の細胞は「小胞輸送」というシステムを持っており、細胞内で作られた酵素などのタンパク質を小胞に包み、ゴルジ体といった細胞小器官（オルガネラ）に運搬する。「レジオネラは細胞内に入ると、

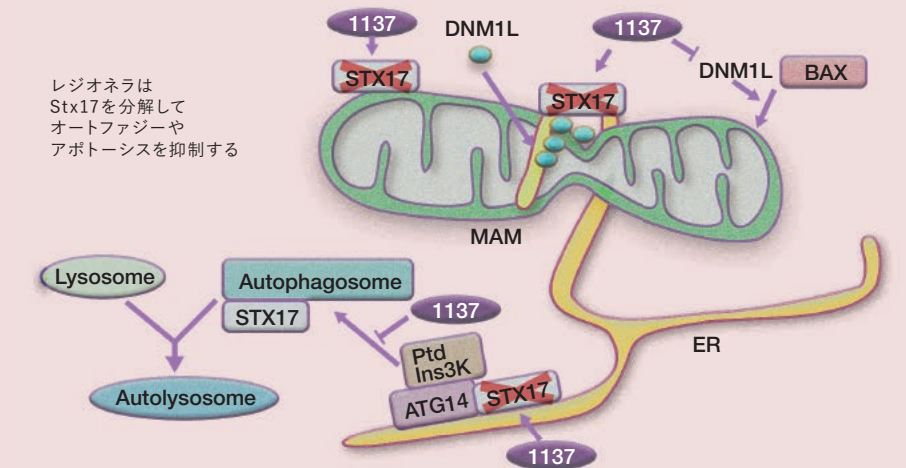
(*Legionella*-containing vacuole : LCV) とよばれる特殊な膜構造を形成し、リソソームへの輸送を遮断します。さらにLCVは、宿主細胞の小胞体から出芽した輸送小胞（ER小胞）を取り込み、膜組成をゴルジ体などと似た構造に変換することによって小胞体と融合します。そして、最終的にレジオネラは小胞体内で増殖することができます」。

これまでの研究で、レジオネラは原始的な原核生物でありながら、宿主細胞内で生存するための驚くべき機構を備えていることが明らかになっている。感染過程で重要な役割を果たしているのが、「レジオネラエフェクター」といわれるレジオネラが合成するタンパク質だ。「レジオネラは分泌装置を持っており、300を超えるレジオネラエフェクタータンパク質を感染細胞に放出し、宿主小胞輸送経路を操作しています」と新崎准教授。通常細胞では、ER小胞はゴルジ体へと輸送されるが、この過程で重要な役割を担っている分子がRab1である。Rab1はER小胞を目的地へと誘導する機能をもっているが、レジオネラはRab1をLCVへと供給することでLCVへのER小胞の取り込みを制御している。また、レジオネラは様々なレジオネラエフェクターを用いてRab1の機能を制御する。つまり、レジオネラは自らのエフェクタータンパク質を自在に使い分けることによって巧妙に小胞輸送機構を制御し、感染を成立させているのだ。

小胞輸送過程を操作する 新しい仕組みを解明

レジオネラの感染経路には、いまだ不明な点が多く残されている。ER小胞を取り込んだLCVがどのように小胞体に向かうかも、わからないことのひとつだった。それを解明したのが、新崎准教授だ。

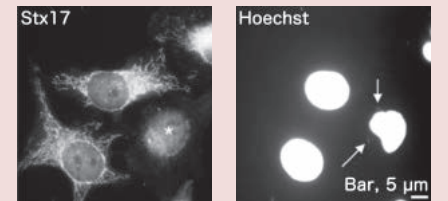
「細胞内の小胞輸送にはRabとよばれる宿主細胞のタンパク質が重要な役割を担っていますが、中でも小胞体に向かう輸送に寄与するのがRab6とRab33です」。新崎准教授は、Rab6とRab33の機能を阻害した細胞では、LCVの小胞体への輸送が遅延し、細胞内での増殖が抑制されたことを確かめ、LCVが小胞体に輸送される過程にRab6とRab33が利用されていることを明らかにした。またレジオネラが細胞内に入った初期段階でLCVのリソソームへの輸送が遮断される機構も、いまだわかっていない。新崎准教授は、この遮断に関与する決定的な因子も突き止めようとしている。



レジオネラの研究から発見 シンタキシン17の新たな機能

さらに新崎准教授は、「レジオネラの研究をする中で、極めて興味深い発見をした」として、SNAREタンパク質の一つであるシンタキシン17 (Syntaxin17 : Stx17) がレジオネラ感染によって分解されることを見出した。そして、レジオネラがStx17を分解する理由としてオートファジー（細胞内寄生菌の排除）やアポトーシス（細胞死）といった宿主防御機構からの回避を行っていることを明らかにした。

「レジオネラが感染している細胞で、Stx17が分解されていることに気づいたのが最初です。一方、レジオネラエフェクタータンパク質が放出できない変異株はStx17が分解できないことから、Stx17の分解を担う何らかのエフェクタータンパク質があると推定しました」と新崎准教授。そこで、レジオネラの変異株を用いた感染実験やStx17の分解に寄与すると考えられるレジオネラエフェクターを



細胞に導入する解析を通じて、Stx17分解の責任因子としてLpg1137というレジオネラエフェクターの存在を突き止めた。「Lpg1137はStx17を分解することで、オートファジーの初期段階から阻害していることがわかりました」。新崎准教授らはさらに、Lpg1137の発現がアポトーシスに与える影響も解析することで、Stx17にはオートファジーやミトコンドリア分裂制御に加え、アポトーシスの促進活性があることも発見した。今後はLpg1137がStx17を認識できる分子機構の解明も目指すという。

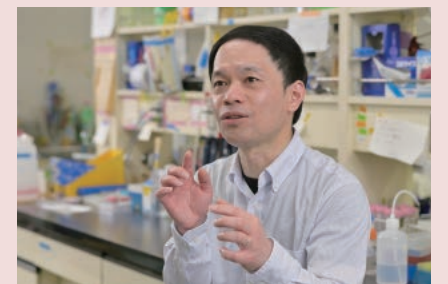
こうしてレジオネラの発症機構を詳しくすることが、予防法や治療法の開発につながっていく。

新崎 恒平

ARASAKI Kohei

生命科学部 生命医科学科
分子細胞生物学研究室
准教授 / 博士（生命科学）

感染症の発症機構を理解するためには、細胞の生理機能を理解する必要があります。それゆえ、感染症に関連する情報はもちろんのこと、細胞の生理機能に関連する情報の収集も意識的に行っています。また、個人的には病原体の方が私たちよりも細胞のことを知っていると考えており、感染症の発症機構の解明を通じて、細胞内に備わっている未知の生理機能の発見に繋がれるような研究に発展させたいと考えています。



生命の祖先はどんな環境で 生息していたのか

生命の起源は約40億年以上前にさかのぼるといわれている。その頃の生命は、果たしてどのような環境で生きていたのだろうか。

横堀伸一准教授は地球に誕生した初期の生命の生育環境を突きとめ、生命の起源と進化を巡る謎に迫ろうとしている。「生命の起源に関する議論は複数ありますが、その中でも遺伝子の配列情報から最初に全生物の系統樹を示したのは、カール・ウーズ (Carl Woese) です。ウーズは、すべての生物が持っているタンパク質合成系の一つのリボゾームRNA遺伝子の解析から生物を真正細菌、古細菌、真核生物の3つに分類し、地球上のすべての生物は共通祖先を持つとしました」と横堀准教授。その説によると古細菌と真核生物は姉妹群で、全生物の最後の共通祖先は、真正細菌と古細菌・真核生物の間にあるとされる。

全生物の共通祖先がいるとしたら、それはどのような生物で、どんな環境に生息していたのだろうか。横堀准教授らはとりわけ温度環

境に注目する。「全生物の共通祖先が超好熱菌だったという仮説はありますが、反論も少なくありません。私たちの研究グループは、この仮説を実験的に検証しようと試みました」。

祖先生物のタンパク質を復元し 全生物の共通祖先の生育環境を調査

検証のカギとなったのは、ヌクレオシドリリン酸キナーゼ (NDK) というタンパク質だ。「NDKは、真正細菌、古細菌、真核生物のほとんどが持つタンパク質で、全生物の共通祖先も持っていたと考えられます。加えてNDKがタンパク質の構造を保てなくなる変性温度は、そのNDKを持つ生物の至適生育温度と高い相関があることから、NDKは生物が生存できる温度環境を調べる『温度計』として使うことができます」と横堀准教授は説明する。

山岸明彦東京薬科大学名誉教授らと共に横

堀准教授は、分子系統解析という手法を用いて古細菌共通祖先生物と真正細菌共通祖先生物のNDKのアミノ酸配列を推定し、その配列をコードする祖先NDK遺伝子を復元。それを大腸菌内で実際に発現させて古代のタンパク質を復元し、その熱変性を調べた。

「円偏光二色性法によってタンパク質の構造を解析した結果、復元した古細菌祖先型、真正細菌祖先型のいずれのタンパク質も、熱変性を起こすのは100℃を超えてからでした。この結果から、古細菌共通祖先生物の生息環境温度は81～97℃、真正細菌共通祖先生物は80℃～93℃と推定されました。すなわちいずれも超好熱細菌であると考えられます」。

さらに横堀准教授らは、古細菌型と真正細菌型の塩基配列から全生物の最後の共通祖先

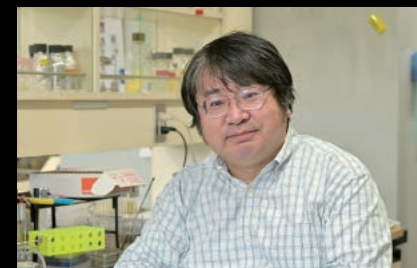
のNDKの塩基配列も作製し、同様にタンパク質の変性温度を調べた。「結果は90℃以上を示しました。これらから全生物の最後の共通祖先は75℃以上で生息する好熱菌であったと推定しました」。生物の祖先が高熱環境に生息していたことを実験的に裏付けたのは、世界で初めての成果だった。

さらに条件を変えて実験を積み重ねることによって、古代の生物が好熱菌だったという説をより強固なものにしている。現在は時間をさかのぼり、全生物の共通祖先が生まれるより前の生物がどのような環境に生息していたのかを調べようとしている。

横堀 伸一

YOKOBORI Shin-ichi

生命科学部 応用生命科学科 生物工学研究室
准教授 / 博士 (理学)



「好きこそものの上手なれ」は研究にもよくあてはまると思います。興味を持ったことについてだからこそ、よく考え、調べることができる。言い換えれば、どんな些細なことであっても、興味を持つことができる対象こそ、研究するべきことではないか、と思います。興味を持つことも、最初からではなくとも良いと思います。知ることによって初めて興味を持つこともあると思います。だからこそ、広い視野を持って学ぶことが重要なのだと思います。

生命の進化の歴史



宇宙空間で生命はどのくらい 生き続けられるかを検証

また横堀准教授は、宇宙空間における生命の生存可能性についても研究している。「地球上の生命は宇宙からもたらされたという説があります。生命が惑星間を移動すると考える panspermia 仮説によると、他の天体で発生した微生物が地球に到達したのが、地球の生命の起源だとされています」。これは本当にあり得るのか。その疑問を解明するため、横堀准教授は微生物の宇宙暴露実験・通称「たんぼぼミッション」に参加した。



たんぼぼ装置

2015年5月、国際宇宙ステーション (ISS) の日本実験棟「きぼう」の船外実験プラットフォームに、放射線耐性細菌デノコッカス・ラディオデュランス (*Deinococcus radiodurans* R1) を格納した「たんぼぼ装置」が設置され、日本時間5月26日から暴露実験が開始され

た。「*D. radiodurans* は放射線に強い微生物として知られています。かつ乾燥や紫外線にも強く、極限環境での生存実験に適した微生物です」と横堀准教授は、この微生物を実験に用いた理由を語る。

研究グループは、真空状態で放射線や短波長の紫外線にさらされた微生物試料を地球に持ち帰って培養し、生き残ったコロニーを計測して生存率を求めた。「その結果から導き出した *D. radiodurans* の予想生存期間は、紫外線が当たる条件で2年から最長8年、紫外線の当たらない環境では48年にも及ぶことがわかりました」と横堀准教授。この推定は、生命の起源となる微生物が他の惑星から地球に到達できる可能性を示したことになる。

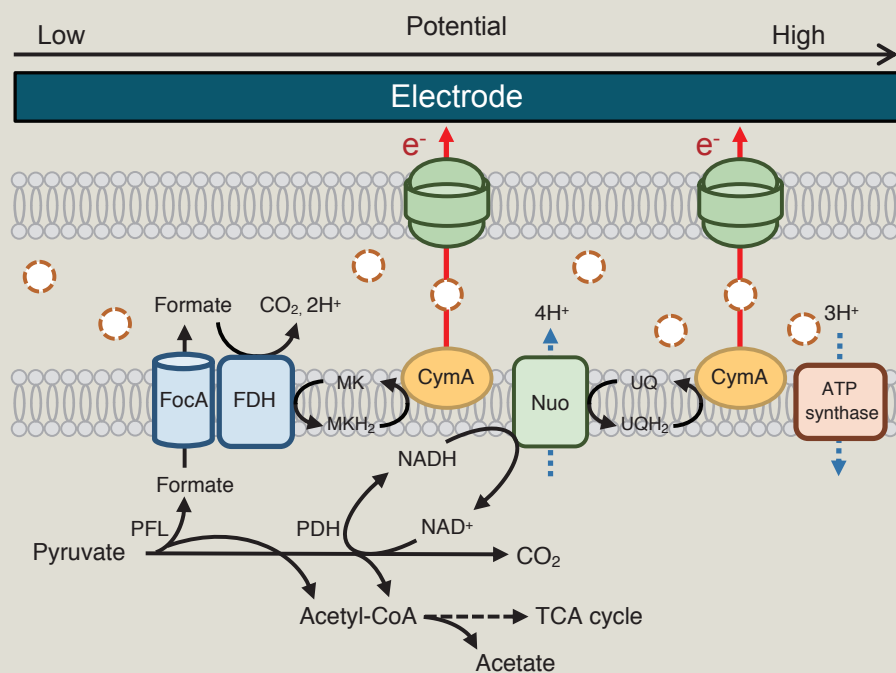
横堀准教授らの成果は、今後の宇宙開発にも貢献するという。「月探査や宇宙基地『ゲートウェイ』の建設、さらには火星探査を目指した宇宙探査プロジェクトが進められています。私たちの研究成果は、そうした未知の惑星探査において宇宙環境汚染の防止にも役立つ知見を提供できます」と語る。今後も、宇宙環境での微生物の生存可能性の研究のさらなる発展を目指していく。

RESEARCH
STORY 05

電気で微生物を制御し、 新しいエネルギー システムを創り出す

電極電位に応じた代謝経路の変化

低電位時はギ酸とメナキノン、高電位時はNADHとユビキノンを用いる。



細胞外の電極と 電子を受け渡す微生物

生物は、呼吸や発酵、光合成などの代謝によってエネルギーを得て、生命を維持している。エネルギー代謝が行われる時、細胞内では物質間で電子の移動が生じるが、細胞内の代謝系はほとんどの場合、細胞壁や細胞外膜といった「絶縁体」で隔てられており、細胞の外から電子の移動に関与することは難しいと考えられてきた。「ところが最近の研究で、ある種の細菌は細胞外の導電性固体（電極）と電子の授受を行う能力を持つことがわかってきました」。そう明かしたのは、高妻篤史助教だ。これらの細菌は「電気化学活性細菌（electrochemically active bacteria; EAB）」と呼ばれている。

高妻助教によると、EABは細胞外にある電極と細胞内をつなぐ「細胞外電子伝達経路（EET経路）」を備えており、この経路を介して電子を受け渡しできる。「EABでは、呼吸などの代謝と連動して電極と細胞間に電流が発生します。電極の電位が高いと細胞内から外へ電子が流れやすくなり、電位が低いと電子の流れは逆になることがわかっています。つまり電極電位を変えることで、電極とEAB間に生じる電流の量と方向を調整し、EABの代謝反応に影響を与えることができるわけです」と言う。これは「微生物電気化学システム（BES）」といわれ、かねてより微生物燃料電池や微生物電気合成、電気制御発酵などへの応用が研究されてきた。中でも高妻助教が関心を持っているのは、発酵を制御することだ。

発酵とは、「微生物が嫌氣的に有機物を分解することでエネルギーを得る過程」を指す。呼吸や光合成とは異なり、発酵は取り込んだ有機物だけで酸化還元反応が進み、エネルギーを得られるのが強みだ。といっても、酸化還元反応によって生じる生成物は元の基質よりもエネルギーの低いものに限られ、原料より高還元・高エネルギーな物質を作り出すことはできない。「しかしEET経路を持つ微生物を使って電子の流れを制御できれば、こうした発酵の限界を打ち破ることができるかもしれません」。そう考える高妻助教は、EABを用いて生成物やエネルギーの収率を高める新しい電気制御発酵の開発を目指している。

電気化学活性細菌の 応答メカニズムを解明

「代表的なモデルEABとして知られる *Shewanella oneidensis* MR-1株のEET経路では、電極の電位を高く設定するとギ酸やNADHといった電子供給体が酸化されて電子が生じ、それが内膜キノンを経由して内膜にあるタンパク質CymAから外膜に局在するシトクロム複

高妻 篤史

KOUZUMA Atsushi

生命科学部 応用生命科学科
生命エネルギー工学研究室 助教 / 博士（農学）

12年ほど前（博士研究員時代）に電気化学活性細菌（EAB）に出会い、電極で微生物を制御できたら面白いと考えるようになりました。東京薬科大学に着任後、教授の渡邊一哉先生や学生のみなさんとのディスカッションのなかで少しずつ研究の着想を得て、最近ようやくアイデアを具現化できるようになってきました。いつの日か成果が実を結び、EABが世の中の役に立つよう、研究に励んでいこうと思います。

合体まで輸送され、細胞外へと放出されます」と高妻助教は、EET経路を介して電子が受け渡されるメカニズムを説明する。

しかし電極電位の変化によって、EABがどのように応答するかは、これまで明確にはわかっていなかった。まず高妻助教らは電極上に形成したMR-1株の集合体（バイオフィーム）を使った実験で、電極電位の変化によってバイオフィームの構造が変化し、MR-1株が確かに電極の電位に応答していること、また電位が高いほど菌体の増殖は多く、反面、代謝産物の生成収率は下がったことを確かめた。「さらに電極電位を変えた時のMR-1株の代謝経路の変化を調べたところ、電極電位が低い時は、ギ酸を用いる経路を使って代謝が進んだのに対し、電極電位を高く（0.5V）すると、NADHを介した経路で代謝されることがわかりました。これにより、MR-1株は、高電位条件でより多くのエネルギーを保存し、効率よく増殖できることが明らかになりました」。

電気化学活性細菌の 電極電位の認識機構を解明

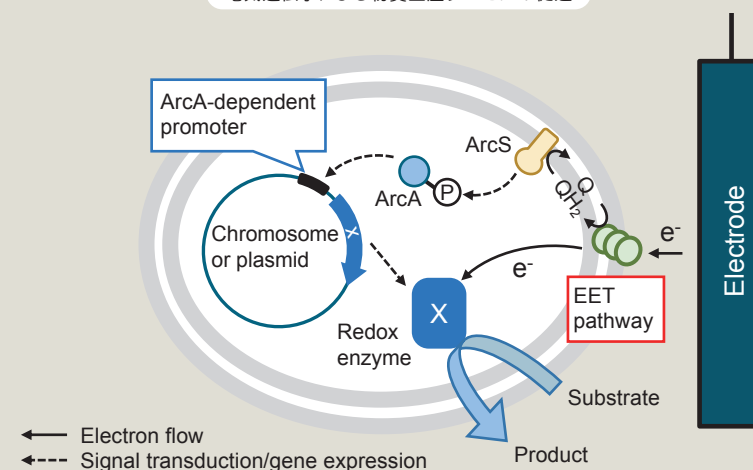
次の疑問は、EABは何を感知して電極電位に応答しているのかだ。「感知しているのは、内膜キノンの酸化還元状態の変化ではないか」と予想した高妻助教らは、この検証も試みて

いる。先行研究で、大腸菌で内膜キノンの酸化還元状態を感知する機構として「Arc制御系」というシステムが知られている。これに目をつけ、MR-1株を用いてArcSの欠損株を作製し、電極電位に応じた遺伝子発現の変化を野生株と比較した。すると、野生株では遺伝子の発現量が大きく変化したのに対し、ArcS欠損株では、ほとんど遺伝子発現の変動が見られなかった。「この結果から、MR-1株においてもArc制御系が主要な電極電位感知システムとして働き、電位に応じて遺伝子発現を制御しているといえます」と言う。

この電極電位を認識する機構を応用すれば、電極を用いてEABの遺伝子発現や代謝活性を制御することが可能になる。「電気」を使った遺伝子制御機構は他に例がなく、高妻助教らはそれを「電気遺伝学（エレクトロジェネティクス）」と命名。その基礎確立に向けた研究が続けている。目下の課題は、電極からEABへの電子伝達の効率を高め、電流の量を増やすことだ。それが実現すれば、今後、実用化の道も開けていく。最近、バイオフィームの形成因子を同定し、電極上でのバイオフィームの増殖に成功したという高妻助教。微生物の増殖を促すことで、電子伝達の促進へとつながろうとしている。

電気で微生物を制御し、これまでにないエネルギーシステムが生まれるか、今後の研究成果に期待がかかる。

電気遺伝学による物質生産プロセスの促進



RESEARCH
STORY 06

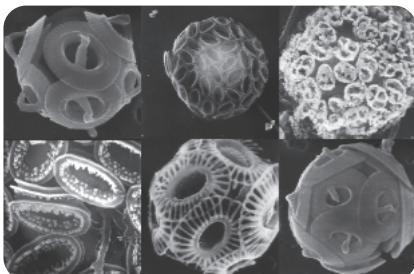
環境・食品・エネルギー、 光合成微生物の応用可能性が広がる

円石藻のCO₂固定による石灰化 そのメカニズムを究明する

地球上の二酸化炭素(CO₂)濃度は急速に上昇しており、それを食い止めることが喫緊の課題となっている。この問題解決の一助とすべく藤原祥子教授は、光合成微生物の一種である微細藻類のCO₂固定に着目し、研究を行っている。

光合成微生物のCO₂固定機構の一つに石灰化がある。中でも藤原教授が注目するのは、円石藻だ。「円石藻はハプト藻の一種で10 μmほどの海洋性単細胞藻類です。炭酸カルシウムを主成分とする精巧な鱗片(円石)を形成し、細胞周囲に付着させるのが特徴。現在も海洋で大量のCO₂を固定しています」と説明する。驚くべきは、そのスピードだ。「円石藻は、同じく石灰化して骨格を作るサンゴの千倍以上もの速さでCO₂を固定して大量繁殖し、人工衛星にもはっきり捉えられるほど巨大なブルームを形成します。しかしその形成のメカニズムはいまだによくわかっていません」と語る。藤原教授らの研究グループは、円石の形成プロセスを視覚化するとともに、検出系を確立。

円石成分を解析し、cDNAアレイや転写産物のデータベースの作成、遺伝子解析ツールの開発を進めてきた。これらのツールを用いて円石藻の石灰化のメカニズムを分子レベルで解明しようとしている。



貯蔵多糖の分子構造を制御し ユニークな食品を創生する

一方、光合成によるCO₂固定についても多様な微細藻類に関心を向ける。例えばクロレラは直径10 μmほどの細胞内に核と葉緑体が一つずつという単純な構造ながら、増殖力は極めて高い。「1回に2～8個の細胞に分裂し、わずか6時間ほどで2倍に増殖します。それだ

け猛烈なスピードでCO₂を固定しているということです」と言う。

現在力を注いでいるのが、光合成産物である貯蔵多糖や脂質の合成機構を究明することだ。貯蔵多糖としてよく知られているのは、バクテリアや動物が産生するグリコーゲン、植物が産生するデンプンなどのαグルカンだが、藻類はそれに加えてβグルカンも産生するという。「地球上に初めて原核藻類のシアノバクテリアが登場した時、その貯蔵多糖はグリコーゲンだけでしたが、二次共生による進化の過程でデンプン、βグルカンなどを貯蔵できるようになっていったと考えられています。こうした進化がいかにして起こったのか。私たちは出現機構を突きとめようとしています」と藤原教授。着目するのは、原始紅藻とハプト藻だ。「ハプト藻などの二次共生藻にはβグルカンを貯蔵できるものが多く、二次共生の際、遺伝子がせめぎ合った結果、その機能を獲得したと推定されます。そうした合成機構の進化のシステムを遺伝子から解明しようとしています」。

これらの基礎研究の成果は、新たな食品の創出にも役立てられる。藤原教授らは、遺伝子改変によってデンプンの分子構造を変化させ顆粒の形態や糊化温度を変化させるなど、新たな機能の創出も試みている。「デンプンは、グルコースが直鎖状に結合したアミロースと、グルコース残基が枝分かれしてクラスター構造を形成したアミロペクチンの混合体で、可溶性

のグリコーゲンとは異なり、半結晶性を持っています。そして、炊くと、アミロペクチンの割合が多いほどみずみずしさと粘りを示します。例えばジャポニカ米は、アミロースを合成する遺伝子の異常によりアミロースを持っていません。みずみずしくモチモチとした食感になるのはそのためです。貯蔵多糖の分子構造が分かれば、酵素を用いてグルコースの直鎖を伸ばしたり、あるいは残基の枝を切ったりして構造を変え、親水性や糊化の温度などをコントロールすることが可能になる。

食品だけではない。今、光合成微生物による鉱物生成の可能性にも注目が集まりつつある。藤原教授らはこの「バイオミネラリゼーション」への応用を目指す他、バイオ燃料となり得る脂質の研究にも取り組んでいる。

CO₂固定のプロセスを 資源回収や水質浄化に生かす

さらに光合成によるCO₂固定のプロセスでは、リン酸化合物などの中間代謝産物が生成される。藤原教授らは、これを環境修復(バイオレメディエーション)に生かすことにも関心を持っている。「私たちは藻類の中からヒ素耐性の非常に高い変異体の分離に成功しました。調べると、この変異体は細胞内にリン酸を取り込む役割を果たすトランスポーターの一つに異

常があることがわかりました。リンとヒ素は分子構造が非常に似ており、通常はリン酸トランスポーターによってヒ素も取り込まれます。私たちが分離した変異体は、リン酸トランスポーターの異常によってヒ素の取り込みが減少したのだと考えられます。この性質を生かし、ヒ素を除去することができないか、検討しているところです」と藤原教授。リンは希少資源として枯渇が懸念されている一方、世界の広い地域でヒ素による水質汚染が問題になっている。「リン酸・ヒ素トランスポーターの機構を分子レベルで明らかにし、リン酸やヒ素の回収・除去システムの開発につなげたいと考えています」。

「微細藻類はその形も機能も実に多様性に富



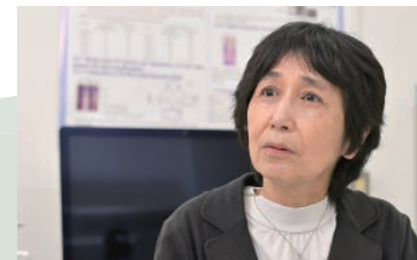
んでいます。初めて見た時、その美しさと力強さの虜になりました」と語る藤原教授。地球環境や食品、エネルギーなど限りなく応用可能性の広がる研究に「今もワクワクしている」と目を輝かせる。

藤原祥子

FUJIWARA Shoko

生命科学部 応用生命科学科
環境応用植物学研究室 教授 / 博士(理学)

光合成微生物は、その形の美しさや、環境に生きるパワーを実感できる極めて魅力ある生命体です。この生命の魅惑の謎を解こうと、研究室の皆で、ワクワクしながら研究を行っています。この基礎研究は、CO₂固定(光合成、石灰化)や環境浄化研究に繋がってきており、さらには、地球環境問題や食糧問題に対する応用に繋がる可能性があります。夢のある未来への研究を進めたいと思っています。

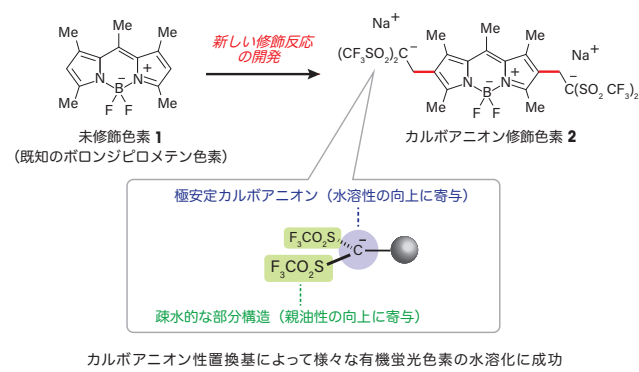


NEWS

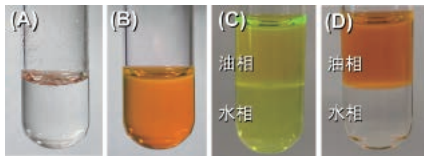
プレスリリース 薬学部 薬品製造学教室 矢内 光 准教授、松本隆司 教授、生体分析化学教室 柳田顕郎 教授

有機蛍光色素の物性を変える新しい置換基を発見 ～生命現象の可視化を実現する蛍光色素の開発へ～

有機蛍光色素は、細胞小器官やタンパク質の局在といった生命現象にまつわる組織や分子を可視化するツールであり、現代の薬学・生命科学研究では不可欠の存在です。しかしながら、有機蛍光色素の多くは、水にはまったく溶けません。優れた光物性が知られていながらも、（水に溶けないがゆえに）細胞実験系などは利用できないものが数多くあります。そのため、有機蛍光色素の「水溶性」に関する研究が内外で盛んに行われてきました。



今回、東京薬科大学薬学部薬品製造学教室の矢内 光准教授、松本隆司教授、同生体分析化学教室の柳田顕郎教授らの共同研究グループは、既存の有機蛍光色素**1**の水溶化に取り組み、多数のフッ素原子によって安定化されたカルボアニオン性置換基で化学修飾する方法の開発に成功しました。未修飾色素**1**の水に対する溶解度は1mg/L未満で、少量のリン酸緩衝液を加えても色素の結晶が水面に浮かぶのみでした（右上図A）。一方、カルボアニオン修飾色素**2**の水に対する溶解度は1万倍以上も高く、水溶液を容易に調製できることを見いだしました（右上図B）。同時に、この水溶性色素**2**は親油性も大きく高まっていることを明らかにしました（右上図D）。こうしたカルボアニオン性置換基による水溶性の改善と親油性の向上は、他の有機蛍光色素におい



ても認められました。なお、本置換基の導入に伴う蛍光物性の変化はきわめて軽微でした。一般に、水に溶ける化合物は有機溶媒などの油には溶けにくく、化合物の水溶性の向上に伴って親油性が低下する傾向も膨大な有機化合物の物性データから示されています。本成果は、有機蛍光色素の光物性を損なうことなしに、水溶性と親油性という、一見、相反する二つの巨視的な物性を制御する新しい方法論であり、その応用によって生命現象の解明に資する新たな色素の開発に繋がることが期待されます。



この成果は、国際的な専門雑誌『Angewandte Chemie International Edition』オンライン版に2021年1月21日付けで掲載されました。
<https://doi.org/10.1002/anie.202012764>

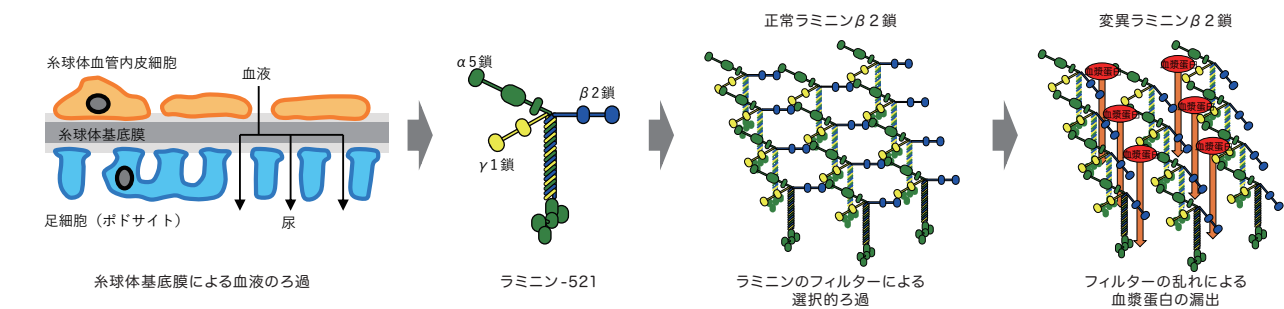
プレスリリース 薬学部 吉川大和 准教授

ラミニンβ2鎖の変異による腎障害メカニズムの解明 ～遺伝的要因による蛋白尿の治療法開発に期待～

東京薬科大学・薬学部・病態生化学教室の吉川大和 准教授らのグループは、東京大学・大学院医学系研究科・小児医学講座 張田豊 准教授および山形大学・医学部・小児科 橋本多恵子 助教との共同研究により、糸球体基底膜の構成分子であるラミニンβ2鎖の異常による腎障害のメカニズムを明らかにしました。糸球体の基底膜は、血液をろ過して尿を生成するフィルターとして機能する膜状の構造体です（図）。ラミニンβ2鎖は、ラミニン-521のサブユニットであり、糸球体基底膜のろ過機能に関わっています。

ラミニンβ2鎖の欠損は、神経や目の異常と尿中に蛋白を多量に漏出する重症のネフローゼ症候群を合併するピアソン症候群を引き起こすことが知られています。しかしながら、日本人で同定されたLAMB2遺伝子の特定の变異では腎臓の異常（蛋白尿）だけを呈します。LAMB2の様々な変異により重症度の異なる病態が発症するメカニズムの解明が求められていました。本研究では、腎臓にのみ異常をきたす変異がラミニンβ2鎖の一部に多いことに着目しました。まずこれらの変異（p.R469Q, p.G699R, p.R1078C）が、古典的なピアソン症候群を起こす変異と異なり、ラミニンβ2鎖を欠損させるものではないことを見出しました。さらに生化学的な解析により、その変異がヘパリン結合性およびラミニン結合性などを上昇させ、ラミニン-521によるフィルター形成を妨げることで選択的なろ過機能が失われ、血漿蛋白を漏出させる可能性を明らかにしました。ラミニンβ2鎖の新たな機能を明らかにし、特定の变異がなぜ腎臓病を起こすのかというメカニズムの解明は、変異の種類に応じた症状の予測や、メカニズムに基づいた治療法の開発に繋がるものと期待されます。

ラミニンβ2鎖の欠損は、神経や目の異常と尿中に蛋白を多量に漏出する重症のネフローゼ症候群を合併するピアソン症候群を引き起こすことが知られています。しかしながら、日本人で同定されたLAMB2遺伝子の特定の变異では腎臓の異常（蛋白尿）だけを呈します。LAMB2の様々な変異により重症度の異なる病態が発症するメカニズムの解明が求められていました。本研究では、腎臓にのみ異常をきたす変異がラミニンβ2鎖の一部に多いことに着目しました。まずこれらの変異（p.R469Q, p.G699R, p.R1078C）が、古典的なピアソン症候群を起こす変異と異なり、ラミニンβ2鎖を欠損させるものではないことを見出しました。さらに生化学的な解析により、その変異がヘパリン結合性およびラミニン結合性などを上昇させ、ラミニン-521によるフィルター形成を妨げることで選択的なろ過機能が失われ、血漿蛋白を漏出させる可能性を明らかにしました。ラミニンβ2鎖の新たな機能を明らかにし、特定の变異がなぜ腎臓病を起こすのかというメカニズムの解明は、変異の種類に応じた症状の予測や、メカニズムに基づいた治療法の開発に繋がるものと期待されます。



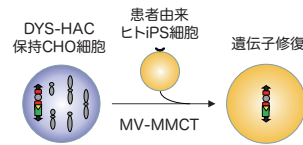
プレスリリース 生命科学部 富塚一磨 教授、宇野愛海 助教

染色体レベルでのヒト iPS 細胞のエンジニアリングに成功 ～遺伝子細胞治療、疾病モデル細胞の作製、創薬研究等への応用へ期待～

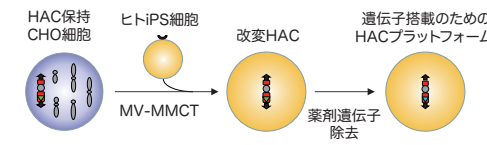
鳥取大学医学部生命科学科／染色体工学研究センター 香月康宏准教授、東京薬科大学富塚一磨教授／宇野愛海助教、京都大学iPS細胞研究所 金子新教授、キリンホールディングスは鳥取大学発の独自の染色体導入技術を用いてヒトiPS細胞に遺伝子を導入することでヒトiPS細胞の染色体レベルでのエンジニアリングに成功しました。ヒト人工多能性幹細胞（ヒトiPS細胞）に外来遺伝子を発現させるためのベクターの開発

は産業や医療への応用面において重要な役割を果たしてきました。従来のトランスジェニック技術や従来のベクター系（ウイルス、YAC、BAC、PAC、plasmid など）では導入できる遺伝子サイズに制限があり、導入された遺伝子は宿主の染色体に組み込まれることから、安全性・遺伝子発現制御に課題がありました。これらを解決できる一つの方法は自立複製・分配が可能なヒト人工染色体（HAC）、あるいはヒト染色体をベクターとして利用して遺伝子（群）を導入すること

1. 遺伝子治療用iPS細胞



2. 遺伝子導入のための汎用化iPS細胞



3. 疾患モデルiPS細胞

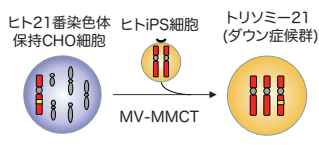


図1 ヒト iPS 細胞への染色体導入による応用例

です。これにより、遺伝子機能解析や遺伝子・細胞治療に応用可能な新規遺伝子導入ベクターであると期待されています。一方、従来のポリエチレングリコール（PEG）法を用いた染色体導入法（PEG-MMCT: PEGによる微小核細胞融合法）ではヒトiPS細胞への染色体ベクターの導入は困難でした。従って、ヒトiPS細胞に直接的に染色体を導入するための技術開発と遺伝子・細胞治療研究や創薬研究への応用についての研究が求められてきました。この課題を解決するために、本研究では、我々は独自に開発してきた麻疹ウイルスエンベロプタンパク質を用いた染色体導入法（MV-MMCT: MVによる微小核細胞融合法）を適応し、以下の図1にあるように、ヒトiPS細胞への直接的染色体導入法の3つの応用例を実証し、染色体レベルでの遺伝子群を導入することの有用性を示すこ

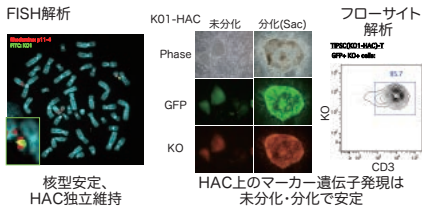


図2 汎用化ヒト iPS 細胞におけるHAC搭載遺伝子の機能評価

とに成功しました。具体的には、1）ジストロフィン遺伝子全長2.4Mbを搭載したHACベクター（DYS-HACと呼ぶ）を筋ジストロフィー患者由来iPS細胞に導入し、遺伝子修復を行いました。2）改変HACベクターをT細胞由来ヒトiPS細胞に導入後、改変HACベクター上に目的遺伝子を搭載する系を確立し、T細胞系譜に分化誘導後も目的遺伝子が安定的に発現できることを実証しました（図2）。3）ヒト21番染色体を正常ヒトiPS細胞に導入することで、ダウン症候群モデルiPS細胞を作製しました。また、染色体導入法（MMCT法）は技術的困難性が高く、通常の研究室では実施することが困難でしたが、図1の2で示すように、HACが導入されたヒトiPS細胞が樹立されたことで、誰でも簡単に目的遺伝子を安定にヒトiPS細胞中で発現させることが可能となりました。従って、本研究で開発したヒトiPS細胞への染色体導入法はヒトiPS細胞の染色体レベルでの効率的なエンジニアリングに繋がるとともに遺伝子・細胞治療、創薬研究などへの応用が期待されます。

TOPIC Science Communication

東京薬科大学 学生サイエンスコミュニケーター 第1期生 活動開始

東京薬科大学 イノベーション推進センターでは、本学における教育・研究成果のアウトリーチ活動の一環として、日本科学未来館や地域の中学校及び高等学校におけるサイエンスコミュニケーション活動を推進しています。この活動において大きな役割を担うのが、教員・大学職員と共に活動する学生サイエンスコミュニケーターです。学生サイエンスコミュニケーター制度は、本学



で今年度から始まった新しい取り組みで、科学と社会をつなぐ役割を担う人材育成を目指しています。第1期生は、生命科学部・薬学部の3年生4名がコアメンバーとなり、スポットメンバー8名と共に活動を開始しました。学生サイエンスコミュニケーターの主な活動は、中学校や高等学校への出前授業のプログラム作成及び運営、研究活動広報誌CERTのコラム執筆など、多岐にわたっています。また今年度から、日本科学未来館 研究エリアに採択された渡邊一哉教授の「サステナブルバイオテクノロジー」の活動の一環で行うサイエンスコミュニケーション活動にも参加し、少しずつ活動の幅を広げていく予定です。「科学について何となく難しいと感じている人にも興味を持ってもらい、楽しんでもらう企画を考えたい」「大学と地域の人の懸け橋になって、



科学の楽しさや奥深さを伝えたい」「色々な人との対話を通して自らの考えを広げたり、技術がもたらす影響について考えていきたい」「広い視野を持って積極的に活動していきたい」新しく始まった試みに、目を輝かせながら抱負を語る学生サイエンスコミュニケーターたちの今後の活動は、次号以降も本誌で紹介していきます。

COLUMN 東薬植物記 #04

ヨモギとその仲間

三宅 克典



道端の雑草としてなじみ深いヨモギ、その葉は艾葉（ガイヨウ）と称し止血やおなかを温める作用があるとされ、芍帰膠艾湯（キュウキョウガイトウ）に配剤されたり浴湯料として用いられたりします。葉の裏の白い毛を集めると、ご存じのもぐさが出来上がります。

このように多方面で活躍するヨモギですが、同じヨモギ属の植物の中には歴史に名を刻むものがいくつかあります。ここではその中から三つを紹介しましょう。

一つ目はニガヨモギです。アブサンという蒸留酒の風味付けに用いられます。このアブサンは多くの中毒者を出したことで有名で、画家ゴッホもその一人だったと言われています。一時は多くの国で製造・販売等が禁止されましたが、現在は幻覚や習慣性が疑われる成分の量を調整することで販売が許可されています。

二つ目はクソニンジンです。とてもひどい名前とは裏腹に、実際の香りはさほど悪くありません。当然ながら、本植物が歴史に名を刻んだのはそのひどい名前によってではありません。以前、大村智博士がノーベル賞を受賞された際、同時に受賞した中国の屠呦呦博士の研究内容はこのクソニンジンからのマラリア治療薬アルテミシニンの開発だったのです。

三つ目はミブヨモギです。かつて輸入に依存していた回虫駆除薬サントニンの国産化に成功するきっかけになった植物です。サントニンの国産化は、日本から回虫を駆逐することに大きく貢献しました。

ところで、本家ヨモギの最も身近な利用法と言えば、やはり草餅でしょう。草餅のあの深い緑色と独特の香りはまさしくヨモギによるものなのですが、牧野富太郎博士は、本来草餅に用いたのはヨモギではなくハハコグサだと記しています。ハハコグサは別名オギョウといい、春の七草の一つでもあります。色が薄く、香りも強くないハハコグサで作った草餅はどのような味がするのでしょうか。一度作ってみたいと思いながらも、なかなか行動に移せずにいます。試したことがある方は、是非話を聞かせください。

三宅 克典 薬学部 医療薬物薬学科 薬用植物園 講師 / 博士(薬学) 研究課題：薬用植物園における植物の展示法 / 日本の植物のエキステイフリ化 / 生薬麻黄の原料のマウ属植物の栽培 キーワード：薬物資源、分類学、栽培、熱帯林植物産天然物、エフェドリン、塩基配列、Ephedra、抗がん剤候補、麻黄、多様性

COLUMN 若手研究者コラム #04

愉快的時間

松尾 侑希子

年齢的には若手と言えない私ですが、研究者としてはまだまだ未熟です。未熟な自分への内省文もこめつつ、本広報誌の読者である高校生に向けて大学での研究の様子を少しでも伝えられるよう、このコラムを書いてみようと思います。

大学での研究の醍醐味は、研究を通して学生の能力を伸ばし高められることだと思います。教員が自分の持っているものを惜しみなく学生に教えるつもりで、さらにそれを受ける学生が自分の青春を研究にかけるつもりなら、研究室はwin-winの素晴らしい場になります。薬学生が卒論研究に取り組める時間は限られていますが、目標とやりがいを見出した学生はその短い期間でも驚くほど成長します。自分の研究対象の植物や化合物について熱く語ってくれる時、嬉しそうに成果を報告してくれる時、悔しそうに結果を報告してくる時、学生がとても頼もしく見えます。同時に、学生の思い切りの良さや意外な行動は私の視野を広げ、たくさんの事を教えてくれます。良いデータが得られた時に一緒に喜ぶのはもちろん、思い通りの結果がなかなか得られず、ディスカッションして次の一手を話し合う時も、学生と共に成長できる貴重な時間だと感じています。

私は生活習慣病およびがんの治療薬のシーズ化合物の探索をテーマに高等植物の成分研究に取り組んでいます。また、抗がん剤の投与量を減らして副作用を軽減するため、天然物と抗がん剤の併用効果を細胞毒性の観点から評価しています。植物エキスを細胞毒性、がん関連タンパク、酵素活性などでスクリーニングし、活性を示したエキスについて同活性を指標に分離することで、シーズ化合物の探索を目指しています。その過程では新規骨格の構造をもつ天然有機化合物を発見することもあり、単純に嬉しいです。自分の構造解析の成果が全合成研究の対象となったり、植物研究が発展的に引き継がれたりするとモチベーションが上がります。漢方薬については、生活習慣病の予防薬としての新たな作用を見出すことを目的に、活性成分の同定と動物実験に挑戦しています。多くの先生方のご指導の下、学会の発表賞や奨励賞も受賞させて頂きました。研究対象は古いかもしれませんが、今、必要とされる医療上の課題にアンテナを張り、努力と勉強を怠らず、とりえずやってみる精神も忘れずに、今後も研究に励みたいと思います。

「行け、お前の道を行けるところまで。永久に誇り高き愉快的人よ!! (ヴェルディ『ファルスタッフ』より)」。私が学位を取得した時に、尊敬する友人から贈ってもらった言葉です。学生が最大限に能力を引き出せるように、“愉快的”研究をしなければと気合が入ります。



松尾 侑希子 薬学部 医療衛生薬学科 漢方資源応用学教室 講師 研究課題：生活習慣病およびがんの治療薬のシーズ化合物の探索 キーワード：天然物、生薬、漢方、がん、生活習慣病、成分探索、構造決定

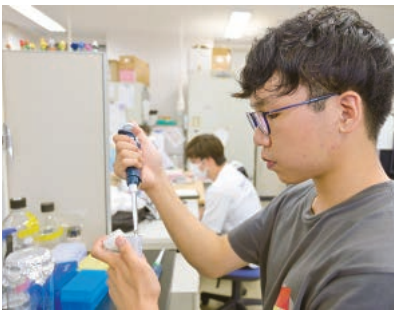
Science Communication Essay #01

エクスポソームと健康

生命科学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター

勝間 蒼衣

皆さんは「エクスポソーム」という言葉を聞いたことがありますか。今回、細胞情報科学研究室の伊藤昭博先生にエクスポソームと、それを新しい戦略で明らかにする研究について話を伺い、興味を持ったので紹介させていただきます。まず、エクスポソームとして定義されています。一卵性双生児の



SMALL TALK *about* SCIENCE

学生サイエンスコミュニケーターが今伝えたい科学にまつわるエピソード

Science Communication Essay #02

科学の世界を覗いてみよう

生命科学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター

中村 莉彩

この世にドラえもんがいるとしたら、皆さんはどんなひみつ道具を出して欲しいですか？どこでもドア、タケコプター、もしもボックス…。数え切れない程の種類があり、どれもこれも「たしかにあったらいいけど、ちょっと思いつかないよな」と思うものばかりです。

私が小学4年生の頃、ある理科の先生が毎回の授業で口癖のように仰っていた言葉がありました。それは、「理科は『ドラえもんの発想』で考えなさい」というものでした。おそらく、「理科(科学)には、ドラえもんのひみつ道具のように斬新な発想が必要だ」ということなのだと思います。不思議なことに、10年経った今でもこの言葉が私の頭の片隅にずっと残っています。そして現在、学生サイエンスコミュニケーターの活動や自身の研究活動などを始め、この言葉の大切さを体感することが多くなりました。「どのよう

研究調査から、がんなどの疾患の遺伝的寄与率は低く、環境因子による健康への影響への寄与が高いと考えられています。このような背景のもと、「エクスポソーム」という概念が2005年に提唱されました。この概念は大変魅力的ですが、環境因子の種類は無限にあるため、分析科学分野での検出法の開発や統計学を用いた解析技術の開発など、エクスポソーム研究は曝露学が中心であり、環境因子と健康の因果関係を明らかにするまでには至っていません。

細胞情報科学研究室では、エピジェネティクスというDNA塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現の差異を生み出す仕組みに注目し、エピジェネティクスを標的とした創薬研究などを行っています。このエピジェネティクスによる遺伝子発現はヒストンの化学修飾によって調節されています。伊藤先生らは、ヒストンの化学修飾は生体内に存在する内在性代謝物が結合することによって起こることに注目し、環境由来の外來性化学物質も同様にヒストンに結合するのではないかと考えました。実際、複数の環境化学物質がヒストンに結合し、遺伝子の発現変化をもたらすことを明らかにしています。伊藤先生らはヒストンに結合する環境化学物質に限定したエクスポソーム研究を展開し、健康への影響を明らかにしようとしています。

研究室の先輩にインタビュー
エクスポソーム研究のおもしろさ



学部3年生のときに立ち上げメンバーとしてこのテーマで研究を始めました。もともとはがんの研究がしかなかったのですが、エクスポソームの研究をしている人が日本にあまりいないことや新しい戦略で研究を推進することに惹かれたため、このテーマにしました。研究室の中で同じ研究をしている人がいなかったため、実験の条件検討等でたくさん苦労しましたが、同時に研究方針の定め方を学ぶことができました。

伊藤先生にインタビュー
エクスポソーム研究の社会的意義と今後の展望



これまでの研究から、ヒストンに結合する環境物質は多く存在しているのではないかと考えられます。それら環境物質によるヒストン修飾を介した遺伝子発現変化を明らかにできれば、健康への影響解明につながり、ひいては、健康の未来予測や疾患予防、食品添加物の再考、新しい機能性の発見につながると期待されます。

にして未知の現象を発見したのか?」、「自然現象の背後にある仕組みはどのようにして解明されたのか?」など、科学について考えると、そこには柔軟で斬新な発想が存在することに気づかれます。

そして、このような発想は科学的な知識や原理を活かした「モノづくり」の場面でも大切なものだと思います。『宇宙兄弟』という漫画をご存知でしょうか。科学好き、宇宙好きにはたまらない一冊です。兄弟で宇宙飛行士になりたいという幼い頃の夢を諦めかけた30代のサラリーマンの兄が、仕事を辞めてもう一度夢を追いかけるお話です。この主人公は無事に宇宙飛行士選抜試験を通過後、宇宙を目指して訓練を受けている中で月面探査用の新しい車を開発することになりました。彼は開発チームの中で斬新な設計アイデアを色々出しますが、チームのメンバーからは笑い飛ばされてしまいます。そこで彼はメンバーに「新しいモノ作ろうって話なんだ。最初は何だって『仮説』だろう」と言いました。これは、作中に出てくる数々の名言の中で私の好きなものの一つです。新しいモノを生み出すときは初めから何でも「無理だ、できない」と思ったら、可能性

を狭めてしまうことになります。思いついたアイデアを「どうすれば実現できるか」と計画を練った上で、「やってみる」と行動に移さなければ何も生まれません。このように、柔軟で斬新な発想を大切に実現しようと試行錯誤することで、今まで様々なモノが生み出されてきたのだと思います。

科学の世界に触れることは、柔軟で斬新な発想と広い可能性を持つきっかけとなるのではないのでしょうか。私は常に、科学の不思議を『ドラえもんの発想』で様々な視点から捉えようと心がけています。そして将来は、科学の仕組みを利用して何度も試行錯誤しながらモノづくりすることに携わりたいと思っています。皆さんも『ドラえもんの発想』という視点で科学の世界をちょっと覗いてみてください。科学の新たな魅力を発見できるかもしれません。

