



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

アンメット・メディカル・ニーズ

ISSUE

05

SPRING
2022

特集：アンメット・メディカル・ニーズ

Table of Contents

02 STORY #1

緑内障治療を革新する
新しい薬を創製する

林 秀樹

薬学部 医療薬物薬学科 応用生化学教室 准教授

04 STORY #2

婦人科系疾患の治療に
パラダイムシフトをもたらす
標的を探る

田村和広

薬学部 医療衛生薬学科 内分泌薬理学教室 教授

06 STORY #3

グリアから神経難病の
解明に挑む

山口宜秀

薬学部 医療薬学科 機能形態学教室 准教授

08 STORY #4

ミトコンドリア異常から
難治性血液がんの
発症機序解明に迫る

林 嘉宏

生命科学部 生命医科学科 腫瘍医科学研究室 准教授

10 STORY #5

がんの薬剤耐性問題を克服する
新しい治療標的を発見

佐藤礼子

生命科学部 生命医科学科 ゲノム病態医科学研究室 講師

12 STORY #6

破壊と再生、マクロファージの
相反する機能が
難病治療のカギを握る

浅野 謙一

生命科学部 生命医科学科 免疫制御学研究室 准教授

14 NEWS/COLUMN

病態解明から創薬まで、高い壁に挑む果敢な挑戦

「アンメット・メディカル・ニーズ（UMN）を充たす画期的な新薬をつくる」—— 長く製薬企業で医薬品の研究開発に携わってきた筆者にとって、この言葉はさまざまな壁にぶつかった時、支えてくれる心の拠り所であった。そして、このゴールに貢献する成果や人材を産み出したいという思いは、今でも研究・教育へのモチベーションの源泉であり続けている。

創薬研究はUMNの特定から始まる。ある疾患領域におけるブロックバスターの登場や、私たちの生活を脅かすCOVID-19パンデミック、さらには診断法や医薬品以外の治療法の進歩など、UMNは外部環境によって大きく変化

するため、医薬品が患者さんに届く10～15年後を予測したうえで適切なUMNを特定することは容易でない。そしてUMNを充足する治療薬コンセプトの核となる要素は、『標的分子』とそれを制御する手段『モダリティ』である。

約50年前に登場した遺伝子組換え技術とそれを基盤とする分子細胞生物学の急速な進歩により、蛋白質製剤、抗体医薬、細胞医薬、核酸医薬、遺伝子治療など多彩なモダリティが利用可能となった。従来、唯一のモダリティであった低分子化合物で制御できる標的分子種は限られていたが、今やその範囲は格段に拡がり、標的分子や対象疾患に適したモダリティを選択できる時代が訪れたといえる。さ

らに、ヒトゲノムプロジェクト完了とその後の研究進展によって、分子レベル、遺伝子レベルでヒト疾患の病態、発症メカニズムが解明され、創薬の成功確率が上がり、ひいては多くのUMNが充たされるに違いないと、この20年間、数多の創薬研究者が期待と興奮の中を駆け抜けてきた。筆者はまさにその一人であったが、あらためて現状を俯瞰すれば、1品目あたりの研究開発費上昇、ドラッグブルな標的の枯渇と少数の有望な標的への集中など、当初の期待はいささか過大であったと認めざるを得ない。

一方視点を変えれば、完治に繋がる真に価値ある標的分子の探索は、依然として研究の余地が大きいと考えられ、

ここにアカデミア創薬の貢献機会があると前向きに捉えた。丹念な病態の追究を通じた標的分子の選定、そして適切なモダリティとの組み合わせがなされることが成功のカギと言えるだろう。本冊子で紹介されているのは、UMNの大きい、すなわち未だ有効な治療薬がない疾患の、病態解明から創薬を目指す果敢な研究である。探索研究で見出された候補物質が臨床で価値を発揮するに至るまでの成功確率と長い道のり、激しさを増す国際的な競争を考えると、その壁は極めて高いものの、挑戦し甲斐のある目標であり、これらの取り組みが成就することを願ってやまない。

冨塚一磨（生命科学部 教授）

正常眼圧緑内障に最適な治療薬が望まれている

緑内障は、日本において失明の原因となる疾患の第1位を占める。視神経を構成する網膜神経節細胞（RGC）が何らかの原因で変性する疾患で、進行とともに視野が欠けていき、最悪の場合失明に至る。唯一の治療法は、眼圧を下げることだが、日本の場合、患者の約70％は正常眼圧の緑内障で、あまり効果が得られないことも多い現実がある。いまや40歳以上の実に20人に1人が発症するといわれており、正常眼圧緑内障に効く新しい治療薬が望まれている。そんな中、林 秀樹准教授は、まったく新しいメカニズムで緑内障治療薬になり得る抗体の作製に成功した。

「視神経を含めた中枢神経系では、神経細胞が障害を受けると、神経細胞周辺に存在するグリア細胞からアポリポタンパク質E（アポE）が大量に発現、放出されることが知られています。しかしなぜこの現象が起きるのか、理由はわかっていませんでした」と林准教授は研究の発端を語り始めた。林准教授によると、アポEには本来、細胞に脂質を供給する働きがある。そのため従来の研究では、神経細胞が障害を受けた時に脂質を輸送して細胞膜の修復を促進していると考えられてきた。それに対して林准教授らが打ち出したのは、「グリア細胞由来のアポEが直接神経細胞を保護しているのではないか」という大胆な仮説だった。

アポリポタンパク質による視神経細胞の保護機構を発見

これまでの研究で林准教授は、グリア細胞由来のアポEを含むリポタンパク質（E-LP）が、RGCの栄養因子欠乏によって誘導される神経変性に対し、強力な保護効果を発揮することを明らかにした。「培養液中（in vitro）で、RGCの栄養因子を欠乏させると、細胞の約90％はアポトーシス（細胞死）によって変性して

しまいます。これに対し、この神経節細胞にE-LPを添加すると、アポトーシスはほとんど誘導されないことを確かめました」と言う。

ただしE-LPだけではこうした保護作用は得られない。林准教授は、E-LPと結合して神経細胞の保護に寄与するリポタンパク質受容体

こり、正常眼圧緑内障（RGC変性）になる。「このマウスの硝子体内にE-LPを投与。網膜を回収してRGCマーカーを調べると、RGC変性（視神経障害）の明らかな減少が見られました」と林准教授。さらにNMDAを硝子体に投与した緑内障モデルラットを使ってグルタミン酸によ

RESEARCH
STORY 01

緑内障治療を革新する

LRP1を特定し、LRP1を介した視神経細胞の保護機構を解明した。「E-LPはLRP1と結合すると、細胞内でPLC γ 1、PKC δ を介したシグナル伝達を誘導し、アポトーシスを誘導するリン酸化酵素GSK3 β の活性を抑制します。これが、栄養因子欠乏によるアポトーシスから神経細胞を保護するメカニズムです」。

加えて林准教授は、グルタミン酸などの興奮性神経毒による神経変性についてもE-LPとLRP1を介した細胞保護のメカニズムを解き明かした。RGCでグルタミン酸とグルタミン酸受容体の一種であるNMDA受容体が結合すると、カルシウムが細胞内に過剰に流入し、この経路を介してアポトーシスが誘導される。「これに対するE-LPとLRP1の働きを解析した結果、E-LPとLRP1が結合するとNMDA受容体とLRP1の複合体の形成が促進され、それによって細胞外からの過剰なカルシウムの流入が抑制されることを確かめました」。

培養細胞（in vitro）での実験に続いて、林准教授は緑内障モデルマウスでもE-LPの視神経保護効果を検証した。正常眼圧緑内障モデルにはGLAST欠損マウスを使用した。GLAST欠損マウスは3週齢から6週齢で網膜神経のアポトーシスが起

る視神経変性についても検証。同様の方法でE-LPを投与した後、網膜を調べ、RGC変性の減少を確認した。

新しい緑内障治療薬になり得る抗体の作製に成功

研究過程で林准教授は、もう一つ気になることがあった。それは正常眼圧緑内障患者の

眼の房水中で、 α 2-マクログロブリン（ α 2M）レベルが上昇していることだった。 α 2Mは一体何をしているのか。培養細胞で実験し、 α 2MがE-LPの細胞保護効果を妨害していることを突き止めた。

「そこで緑内障モデルラットの硝子体にE-LPを注入してみると、房水中の α 2Mの増加量が抑制されることがわかりました。同じく網膜のグリア細胞である初代培養ミューラーグリア細胞の培養液中にE-LPを添加した場合も、 α 2Mの発現・放出量が減少しました。しかし

林 秀樹

HAYASHI Hideki

薬学部 医療薬物薬学科
応用生化学教室 准教授 / 博士（薬学）



視覚はヒトが外界から受けとる知覚情報の約8割を占めるとも言われます。超高齢社会にある日本で視覚障害によるQOV（Quality of Vision：視覚の質）の低下は個人だけでなく、社会的にも大きな問題となっています。私が興味を持っている視神経保護機構は、生体が本来持っている防御機構の一つだと考えていますが、この本来の力を応用して、治療薬が充分でない疾患の創薬にこれからも取り組み続けます。

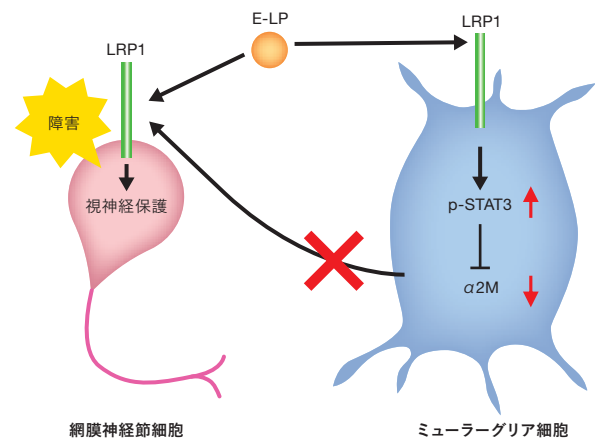
新しい薬を創製する

LRP1を発現抑制したミューラーグリア細胞では、E-LPによる α 2Mの発現・放出量の抑制効果が減弱することが確認できました。以上から、E-LPがLRP1を介し、網膜のグリア細胞の α 2M発現を抑制することが確かめられました」。つまりE-LPとLRP1は、視神経だけでなく、その周囲にあるグリア細胞にも作用して、強力な神経保護効果を発揮しているということだ。

この研究成果をもとに、林准教授らは現在、

LRP1を標的とした新たな緑内障治療薬の創製に着手している。冒頭に述べたように、すでにLRP1を刺激するアゴニスト（作用）抗体の作製に成功している。「この抗体は、LRP1とNMDA受容体の複合体の形成を促進します。

これによりRGC内へのカルシウムの過剰流入とアポトーシスを抑制し、視神経を保護できると考えています」と林准教授。目下、創薬に向け、さらなる研究を進めている。緑内障の治療を根本から変える新薬の誕生に、期待が高まる。



婦人科系疾患の治療に パラダイムシフトを もたらす標的を探る

ホルモン療法以外に有効な 治療法がない子宮内膜症

女性の体内では、思春期から性成熟期、妊娠・出産を経て更年期、老年期まで、生涯を通じてホルモンの分泌が目まぐるしく変動し、健康に大きな影響を与える。「ライフスタイルが多様化する現代、初経の低年齢化や出産数の減少、高齢初産の増加などによって、子宮内膜症や多嚢胞性卵巣、子宮筋腫、卵巣がんなど、特にホルモン異常と関連が深い女性特有の疾患が増加しています」と語るのは田村和広教授だ。

注目している難治性疾患である子宮内膜症の患者数は、推定260万人。この数は、性成熟期の女性の実に10人に1人にのぼる。それだけ身近な病気であるが、激しい痛みや不妊、さらにはがんに進行することもある予後の悪い疾患だ。進行に伴って痛みとも関わる病巣の線維化や腹腔内臓器との癒着が起き、手術が困難になることから、早期に発見し、治療を開

始する必要があるとされている。「現在はホルモン療法が一般的で、性腺刺激ホルモンの分泌を抑えるGnRHアゴニストや、病巣の増殖抑制作用をもつ黄体ホルモン誘導体などの治療薬が主に用いられています。しかしこれらの薬は根治を期待できるほど十分な効果があるとはいえず、子宮内膜症は現代においてもなお有効な治療法のないアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患です」と田村教授は言う。

有効な治療薬の開発を困難にしている最大の理由は、子宮内膜症の発症・進行のしくみがよくわかっていないことにある。教授らは、この機序を解明し、婦人科系疾患の薬物治療に革新をもたらす治療標的を発見しようと研究している。

炎症、線維化を引き起こす メカニズムに迫る

「これまでの病態解析でさまざまな原因が指摘されてきましたが、なかでも有力とみられて

いるのが、逆行性月経血が原因であるという説です」と田村教授。卵巣と卵管の間には隙間があり、排卵時にこの隙間から少量の月経血が漏出することが知られている。漏出量が多いと月経血に含まれる「遺伝子変異により形質転換した内膜細胞や幹細胞」が死なずに異常な細胞となり、腹腔内に生着することで内膜症が起きると考えられる。しかし、いまだ詳細なメカニズムは解明されていない。これまでに姉妹校・東京医科大学との共同研究で、月経血や病巣の出血成分に含まれる局所ホルモンが内膜間質細胞の炎症や線維化を引き起こすことを明らかにするとともに、そのメカニズムに化学走化性因子CXCL12-CXCR4系が関与していることも、最近報告している。

まず、田村教授は、ヒトの子宮内膜細胞を使って子宮内膜症様病変を形成したマウスモデルを作製。このマウスを用いて、病変様組織で起こる生化学的異常を探索した。「逆行性月経血に多く含まれ、炎症を引き起こす因子としてトロンピンやプロスタグランジン(PGE2)があります。これらを内膜症マウスモデルに処

置すると、マウスの血中や腹腔内で炎症性サイトカインのIL-6や、PGE2の合成酵素であるCOX-2の発現量の上昇が認められました」とのこと。この結果は、炎症因子が内膜症病変で確かに炎症を引き起こしていることを示している。

次に三次元培養系で、これら因子が上皮間葉細胞の遊走(EMT)を誘起し、内膜細胞の線維化を起こすことを確かめた。「炎症を引き起こす局所ホルモンによって内膜間質細胞からCXCL12が分泌され、これが受容体CXCR4を介してEMTを誘起し、線維化に寄与していると考えられます」と教授はそのメカニズムを解説する。

最近の研究では、大規模遺伝子解析で、トロンピンとPGE2が内膜間質細胞にある線維化因子アクチビンAを介して組織成長因子であるCTGFを産生し、病変の線維化を誘導する

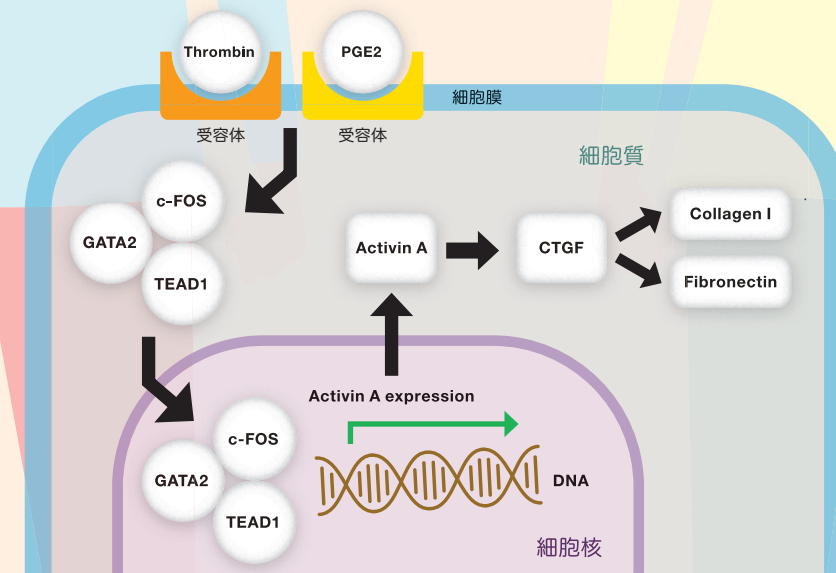
ことも明らかにしている(下図)。現在は、ヒト病変組織やマウス病態モデルを使った解析を進めているという。

子宮内膜症の進展に 細胞老化が関わる可能性

さらに田村教授が注目するのが、「老化細胞」だ。組織内に生じた老化細胞が、老化ホルモンを分泌するSASP(細胞老化随伴分泌形質)に変化し、慢性炎症やがんを含む加齢性疾患を誘発することがわかってきている。「おもしろいことに、老化細胞を除去する薬(ケルセチン・ダサチニブ)を内膜細胞の分化誘導系に処置すると、老化細胞が消失し、内膜間質細胞の分化が促進されることがわかったのです」と田村教授。それらの知見から、細胞老化

が子宮内膜症の病態に関与しているかもしれないという大胆な仮説を打ち出した。「子宮の外、腹腔などの異環境で月経血に暴露された内膜細胞は、ストレスや成長因子・ケモカインなどの外的因子にさらされ、細胞老化を伴うSASPを引き起こす。それが、血管新生や細胞増殖、組織の線維化をもたらすのではないか」というのだ。これが実証されれば、老化細胞の除去を標的とした子宮内膜症の治療薬の開発につながるはずだ。

炎症や線維化、細胞老化のメカニズムを解き明かすことで、病変の特異的な異常分子に標的を絞った薬剤の創製が可能になる。田村教授の研究によって、ホルモン療法に頼る従来の治療にパラダイムシフトを起こし、薬だけで根治や予防までできる未来が訪れるかもしれない。



月経血(因子)による子宮内膜細胞の線維化メカニズム

内容はEndocrinology 2021;162:bqs207に発表

田村 和広

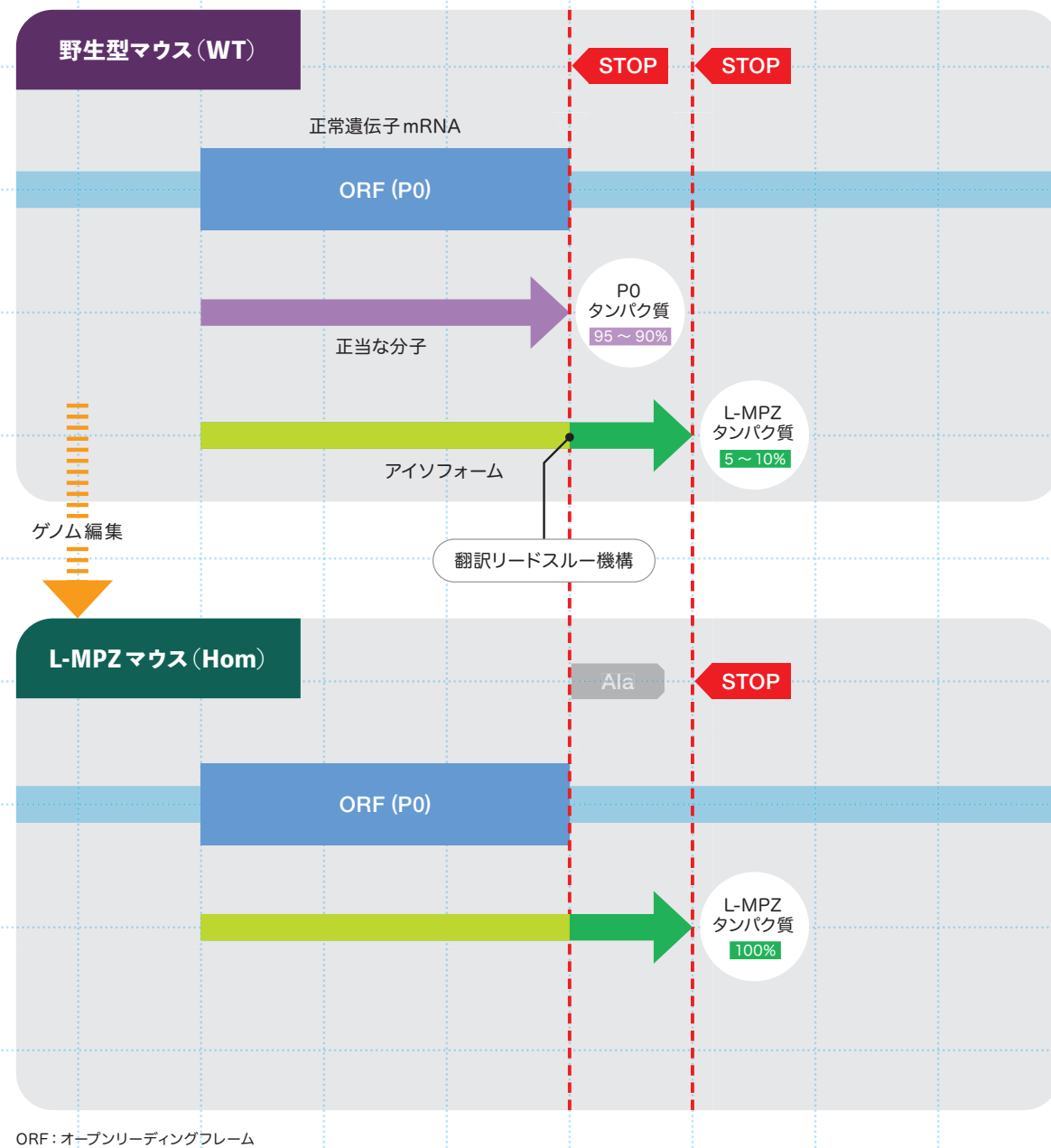
TAMURA Kazuhiro

薬学部 医療衛生薬学科 内分泌薬理学教室
教授 / 博士(医学)

不妊の原因解明や治療法の開発につながる画期的成果が、近年次々と発表されています。着床や妊娠維持に不可欠な子宮内膜の受容能獲得のメカニズムや内膜と関わる病気のしくみを明らかにすることで、創薬に寄与できればいいと思います。また、月経困難症、更年期障害など女性特有のQOLを低下させる多くの事象に対して専門的な対応、健康支援ができる薬剤師の養成も重要であり、そのための教育内容の充実を目指します。



グリアから 神経難病の 解明に挑む



グリア細胞から脳機能 神経難病の病態に迫る

脳や脊髄・神経が侵される神経疾患は、その多くが原因不明で、根本的な治療法が確立していない難治性疾患だ。症状が長期にわたったり、重度の後遺症が残るなど長く苦しめられることも少なくない。「アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経細胞が変性する疾患がよく知られていますが、グリア細胞、とりわけミエリン（髄鞘）の異常に関わる脱髄性疾患もかなりの割合を占めます。多発性硬化症やギラン・バレー症候群の他、近年では統合失調症や双極性障害（躁うつ病）などの精神疾患などにもミエリンの異常が関与しているのではないかと考えられています」。そう語る山口宜秀准教授は、神経系を構成するグリアに焦点を当てて脳機能や神経難病の病態に迫ろうとしている。

中でも関心を持っているのが、グリア細胞から形成されるミエリンだ。「ミエリンは、細胞膜が何重にも巻き付いた多重膜構造をしており、有髄神経の軸索を覆って絶縁体の役割を果たしています。一定間隔で軸索を覆い、跳躍伝導に働くことで、スピーディな神経伝導を可能にしています」と言う。山口准教授は、ミエリンが生体内でどのように形成されるのか、あるいは病気になるとどのように壊れるのかを詳らかにし、神経疾患の新たな治療法の確立につなげることを目指している。

世界初・哺乳類にも普遍的に存在する 翻訳リッドスルータンパク質を発見

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT 病）も末梢神経系の脱髄性神経疾患の一つである。ミエリンが障害されることで神経伝導速度が極端に遅くなり、それによって四肢、特に下肢先端部の筋力低下や筋萎縮、感覚障害などを引き起こす遺伝性疾患だ。これまでに 80 以上の原因遺伝子が突き止められているが、いまだ有効な治療法は見つかっていない。

山口准教授は、2020 年、CMT 病の発症メカニズムや病態の解明につながるかもしれないマウスモデルの作製に成功した。その立役者ともいべき物質が、ラージ・ミエリンタンパク質ゼロ（L-MPZ）である。「L-MPZ は、末梢神経ミエリンを構成するミエリンタンパク質ゼロ（P0）の翻訳リッドスルータンパク質です」として山口准教授は、次のように解説した。遺伝子の塩基配列からタンパク質が合成される際、ごくまれに塩基配列の終了を示す終止コドンを読み飛ばし（リッドスルー）、次の終止コドンまで翻訳を伸ばして新しいタンパク質が産生されることがある。翻訳リッドスルーはウイルスからショウジョウバエまで遺伝子数の少な

い生物で普遍的に行われていることが知られていたが、山口准教授らは、翻訳リッドスルータンパク質 L-MPZ が、カエルからヒトを含む哺乳類にまで存在することを世界で初めて発見。高等生物でも翻訳リッドスルーが行われることを示した。

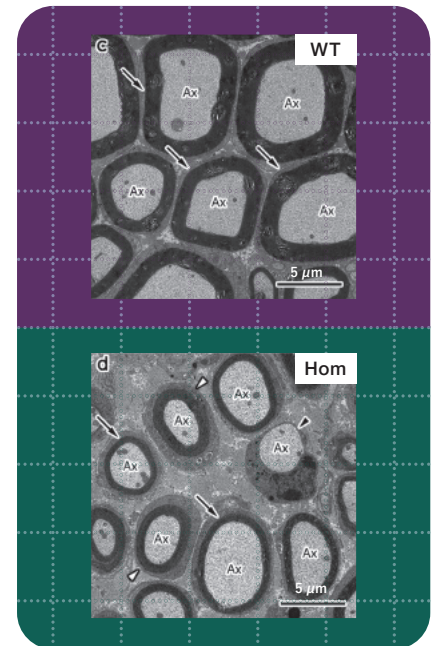
神経難病の病態解明に つながるモデルマウスを作製

「続く研究で L-MPZ の生理的機能の解明を試みる中で、L-MPZ の発現を過剰に増加させたマウスが CMT 病と同じような末梢神経障害を引き起こすことを発見しました」。山口准教授によると、P0 はミエリン膜同士の接着に関与するタンパク質で、ミエリンの形成や維持に重要な役割を果たしている。また P0 遺伝子は、CMT 病をはじめ重篤な遺伝性脱髄疾患の原因遺伝子としても知られているという。この P0 を、リッドスルータンパク質である L-MPZ に置き換えたらどのような変化が生じるか。山口准教授はマウスを使って検証を試みた。

まずゲノム編集によって P0 遺伝子の正統な終止コドンで別のコドンに変え、二つ目の終止コドンまで翻訳を伸ばし、P0 の代わりに L-MPZ のみを産生する L-MPZ マウスを作製する。樹立した L-MPZ マウスのホモ接合体（Hom）とヘテロ接合体（Het）を 8 ～ 10 週齢の成体にして解析を行った。

「テイルサスペンションテストやロータロッドテストなどの運動機能試験、および電気生理学的神経伝導試験を実施した結果、P0 が完全に L-MPZ に置き換わった Hom マウスでは下肢を中心とした運動機能の低下、運動神経伝導速度や複合筋活動電位振幅の低下が認められました。これらは生体内でミエリンが壊れていること、またそれによって神経細胞そのものも異常をきたしていることを示唆しています。加えて神経線維連続性の異常による筋萎縮も見られました」と言う。

続いて坐骨神経組織を免疫染色したり、電子顕微鏡を用いたりしてミエリンの様子を観察し



L-MPZ マウス末梢神経の組織学的異常
(Otani et al., Commun Biol. 2020 より)

た。するとミエリンの厚みが減って軸索が小径化したり、細胞膜の巻きつきが緩くなるなど、ミエリンの形態異常や破壊が顕著に表れた他、物質輸送用の経路の構造異常、ランビエ絞輪周辺の構造異常、マクロファージの浸潤や小胞体ストレスの増加など、多くの異常が見て取れた。「これらはいずれもヒトの CMT 病の症状と一致するものです。この結果から L-MPZ マウスは、CMT 病のモデルとして有用だといえます」とした。

「L-MPZ マウスの発達過程や成体以降の病態の進行を調べれば、末梢神経障害の発症メカニズムや病態を解明できるかもしれない。さらには L-MPZ の異常や、翻訳リッドスルー調節の破綻による L-MPZ の異常産生が、CMT 病発症に関与している可能性も考えられます」と語る。今後は L-MPZ 以外のものも含め、翻訳リッドスルーの制御メカニズムやその破綻や病気との関連、ミエリン形成・維持に関わる他のタンパク質などを調べていくという。CMT 病の新たな治療法開発にひと筋の光が見えてきた。

山口 宜秀

YAMAGUCHI Yoshihide

薬学部 医療薬学科
機能形態学教室
准教授 / 博士 (理学)



神経系に限らず難病には、治療法が確立しておらず、症状が長期間に亘り、重度の後遺症などがある場合もあり、未だに原因不明なものも多く存在します。そのような難病でも、発症や病態悪化のメカニズムが明らかとなれば、治療や予防への道も開けます。根気よく研究に取り組むことが大事だと考えています。患者さんの思いに寄り添えるよう、治療や予防につながる手がかりを見つけるための研究を続けていきたいと思っています。

高齢者で急増する難治性血液がん 骨髄異形成症候群を研究

血液がんは、骨髄にある造血幹細胞の遺伝子異常によって発症する疾患である。近年、遺伝子レベルで病態解明が進んでいるが、病気の種類は多様で、いまだ有効な治療法が見出されていないものも少なくない。林 嘉宏准教授は、そうした難治性の血液がんの一つである骨髄異形成症候群 (MDS) に焦点を当て、病態発症メカニズムを解明しようとしている。

林准教授の所属する腫瘍医科学研究室は、病院との連携により、疾病モデルマウスだけでなく、患者検体や最新の臨床データに基づく研究を重視する。臨床医でもある林准教授の「患者起点」の基礎研究が、創薬や臨床応用の可能性を広げている。

「MDSでは、造血幹細胞のがん化によって正常な血液が作られなくなり、血球の減少や細胞の異形成が起こります。半数近くが急性白血病に移行する深刻な病気であり、そうでなくて

も骨髄不全症を起こし、予後は極めて不良です」と林准教授は説明する。加えて特徴的なのが、高齢になると発症率が急激に増えることだ。根治が望める唯一の治療は造血幹細胞移植だが、高齢者には実施が難しく、現実には有効な治療法はないといっている。

MDSに共通する現象 ミトコンドリアの断片化を発見

「これまで大規模な遺伝子解析によって、MDSの発症に関わる遺伝子変異が100種類近く同定されていますが、遺伝子異常のパターンと病態が一致せず、病態発症のメカニズムは不明のままです」と林准教授。そんな中、最新の研究で林准教授らは、MDS病態発症の引き金と考えられる衝撃的な現象を世界で初めて発見した。それは、MDSのあらゆる造血幹細胞・前駆細胞に共通してミトコンドリアの過剰な断片化が生じていることだった。

「まず数多くのMDS患者検体や新規に樹立したMDSモデルマウスから造血幹細胞を回収し、RNAシーケンスという手法を用いて遺伝子発現変化を網羅的に調べました。その後バイオインフォマティクス解析を行い、MDSに特異的に発現する遺伝子を数多く同定。それらを詳細に解析した結果、共通してミトコンドリアに関わる遺伝子群の発現に異常が見られることがわかりました」と言う。

そこでMDSマウスと正常マウスの骨髄から造血幹細胞・前駆細胞を回収して免疫蛍光染色を行い、共焦点蛍光顕微鏡や透過電子顕微鏡を使って細胞内のミトコンドリアの状態を観察した。「いずれにおいてもMDSマウスの細胞でミトコンドリアの過剰な断片化が見られました。同じく、MDS患者検体でも遺伝子変異のパターンにかかわらず、同様の断片化が観察されました。一方、急性白血病やその他の血液がんではミトコンドリアの断片化が起こる頻度は、極めて低いことも確かめ、これがMDSに特徴的な現象であることを明らかにしました。

続いて林准教授は、MDSモデルマウスにミトコンドリア分裂に中心的な役割を担うDrp1を阻害する薬剤を投与。詳細に解析した結果、マウスの生存期間が大幅に伸びるとともに、血球減少や異形成、過剰な炎症をもたらす遺伝子発現といったMDSを特徴づける異常所見が著しく改善されることを確かめた。「以上から、ミトコンドリアの断片化こそがMDS病態形成の根幹をなす現象であると考えられます」と林准教授。「将来はミトコンドリアの異常を標的として、MDSを治す新しい薬の創製の道が拓かれるかもしれない」と期待を寄せる。

血液がんに見られる骨髄の線維化に 単球が関わる可能性

また林准教授らは、血液がんの多くに疾患

横断的に見られる骨髄の異常な線維化についても、その発症メカニズムの解明につながる成果を上げている。

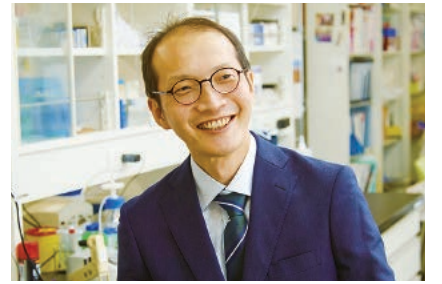
線維化は、組織が傷害を受けた後、修復や治療の過程に欠かせない生命現象だ。しかし慢性疾患やがんでは、異常な線維化の亢進が見られ、それが病態進行や予後不良の原因になるとして問題視されている。MDSでも約20%の患者に骨髄の線維化が見られるが、原因となる遺伝子変異は見つかっておらず、その病態発症機序はわかっていないという。

林准教授らは、MDS患者検体の臨床データを詳細に解析し、興味深い事実を発見した。初診時に単球増加が見られたMDS患者の77.8%が、その後の経過中に骨髄線維化を発症したというのだ。単球増加を伴わなかったMDS患者の線維化発症率(12.4%)と比べると著しく高い割合と言える。単球は白血球の一つで、マクロファージや樹状細胞に分化する。林准教授らは、骨髄線維化を起こしているMDS患者の細胞で特異的に発現している遺伝子の中から単球やマクロファージに関係する遺伝

林 嘉宏

HAYASHI Yoshihiro

生命科学部 生命医科学科
腫瘍医科学研究室 准教授 / 博士(医学)



私自身が血液内科の臨床医をしていたということもあり、常に「臨床目線での研究スタート」を心がけています。患者さんで起きている遺伝子変異や現象をモデルマウスで再現し、病態発症に重要な責任細胞や遺伝子発現異常を、バイオインフォマティクスの技術も併せて調べています。ひとつでも多くの難治性疾患の病態を明らかにし、よりよい治療につながる研究をしていけたらいいなと思っています。

子を絞り込み、骨髄線維化の発症や進展に中心的な役割を担う遺伝子候補を見つけ出した。「現在遺伝子改変マウスを用いて解析を進めているところです。骨髄線維化の発症に共通する責任細胞を突き止められたら、まったく新しい治療戦略の創出が可能になるかもしれません」と語る。

さらに近年、がん悪液質の病態形成にも単

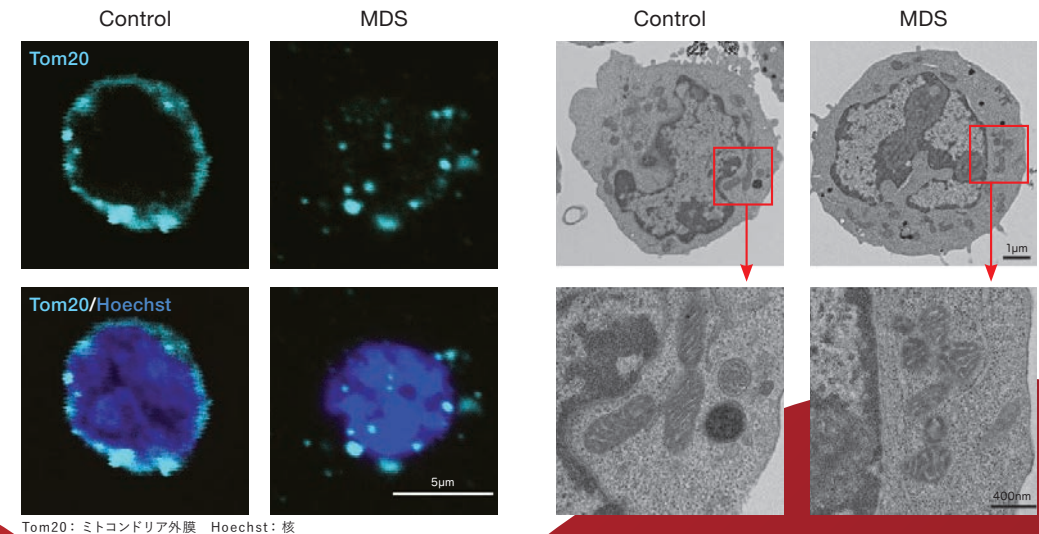
球・マクロファージの関与が指摘されている。林准教授らは、新規に樹立した慢性骨髄単球性白血病モデルマウスを使って、悪液質誘導に関与する新しい炎症性単球とそれから分泌される液性因子の同定にも成功している。

これらの研究から将来、MDSをはじめ血液がんやその病態に対する革新的な治療法や治療薬が生まれるかもしれない。

MDSの造血幹細胞・前駆細胞でみられるミトコンドリアの断片化

MDSマウス (MDS) および正常マウス (Control) の骨髄から造血幹細胞・前駆細胞を回収し、異なる方法 (免疫蛍光染色 / 共焦点蛍光顕微鏡、透過電子顕微鏡) を用いて、細胞内のミトコンドリアの状態を観察。

【文献 1) より引用、一部改変】 1) Aoyagi Y, Hayashi Y, et al. Mitochondrial Fragmentation Triggers Ineffective Hematopoiesis in Myelodysplastic Syndromes. Cancer Discovery 2022. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0032



Tom20: ミトコンドリア外膜 Hoechst: 核

免疫蛍光染色 / 共焦点蛍光顕微鏡

透過電子顕微鏡

ミトコンドリア異常から 難治性血液がんの 発症機序解明に迫る

RESEARCH
STORY 04

がんの薬剤耐性

新しい治療標的

問題を克服する

一度効いた薬が効かなくなる 薬剤耐性が分子標的薬の課題

分子標的薬の登場によって、がん治療は大きな進歩を遂げている。従来の抗がん剤は、がん細胞だけでなく正常な細胞も攻撃してしまうのに対し、分子標的薬は病気の原因となる特定の分子だけを狙い撃ちし、高い治療効果を示す。「画期的な薬ですが、問題点もあります。それは、治療を続けていくうちに薬剤耐性が生じ、がんが再び増殖してしまうことです」と佐藤礼子講師は話す。

治療薬を投与すると、最初は薬が効いてがん細胞が死んでいくが、中には抗アポトーシスシグナルなどの内的因子によって細胞死を回避する細胞集団もいる（一次耐性）。それら生き残ったがん細胞が変化して治療薬があっても増殖できるようになり（獲得耐性）、がんが再増殖するという。佐藤講師は、がん細胞における薬剤耐性のメカニズムを解明し、新しい治療薬や診断薬の開発を目指している。とりわけメラノーマ（悪性黒色腫）や大腸がんなど上皮系組織に異常をもたらす疾患に着目し、研究している。最近の研究で佐藤講師らは、メラノーマの薬剤耐性に関与する新しい遺伝子を発見するという画期的な成果を上げた。

転移性メラノーマは極めて予後の悪い難治性の悪性腫瘍だ。佐藤講師によると、メラノーマ症例の約半数でBRAF遺伝子の変異が見られ、この異常により活性化したBRAFが、がん化の要因であることがわかっている。「メラノーマの分子標的薬として、BRAF阻害剤が開発されていますが、投与して半年ほど経つと、薬剤耐性を示すメラノーマが再び増殖を始めてしまいます。私たちはこの薬剤耐性に対し、これまでになく治療標的を見出し、新しい分子機構を明らかにしました」と言う。

メラノーマの悪性化に関与する 新しい遺伝子ZIC5を発見

メラノーマの増悪に関わる因子を探し出すため、まず佐藤講師らが着目したのが、上皮間葉

佐藤 礼子

SATOW Reiko

生命科学部 生命医科学科 ゲノム病態医科学研究室
講師 / 博士（理学）

数万個以上ある遺伝子や化合物の中から、重要なものを見つけ出し、その重要性を実験により証明し世界に発信することは病みつきになるほど楽しいです。いつまでも楽しみながら研究していきたいと思っています。



転換（Epithelial-Mesenchymal Transition：EMT）という現象だった。佐藤講師によると、動物の発生段階で、上皮細胞が周囲の細胞との接着機能を失って遊走し、間葉系細胞へと変化するEMTが起こる。このEMTプログラムは正常組織の発生だけでなく、メラノーマを含めたがん組織でも誘導され、両者には共通の分子が関与していることが知られている。

佐藤講師らは、メラノーマと類似性がある神経冠前駆細胞に注目。神経冠細胞の形成に重要な働きをする遺伝子の中にメラノーマ増悪に関与する遺伝子が多く存在しているのではないかと推測し、そこに絞って探索を試みた。候補遺伝子群のsiRNAライブラリーを作製。遺伝子一つひとつをがん細胞において抑制し、細胞接着因子のEカドヘリンの発現抑制に機能する遺伝子をスクリーニングし、6つの遺伝子を同定した。その中から見つけたのが、ZIC5という遺伝子だった。

ZIC5の発現抑制により メラノーマの細胞死を誘導

「ZIC5は、ヒトの正常組織では大脳皮質と精巣以外にはほとんど発現していない極めて珍しい遺伝子です。そこに着目し、ZIC5がメラノーマに与える影響を調べました」と佐藤講師。ZIC5を免疫染色し、ヒトのメラノーマ組織検体でZIC5の発現を調べたところ、約70%の症例でZIC5が高発現していることが観察された。加えて、ZIC5が過剰に発現するほど細胞移動の亢進が見られ、がん細胞の増殖や運動、浸潤が進むことが明らかになった。反対に、ZIC5の発現を抑制すると、腫瘍の増殖率が著しく抑えられることも判明した。「ヌードマウスの皮下にメラノーマ細胞を移植し、細胞の増殖を調べたところ、ZIC5の発現を抑

制したメラノーマ細胞では、30日以上、ほとんど増殖が見られませんでした」。

次いで佐藤講師らは、ZIC5の薬剤耐性に対する影響を調べた。「ZIC5の発現を抑制したメラノーマ細胞にBRAF阻害剤を添加したところ、わずか48時間で約70%のメラノーマ細胞が、アポトーシス（細胞死）を起こすことがわかりました」と言う。

しかし問題は、一度はメラノーマ細胞が減少しても、時間と共に薬剤耐性細胞が出現し、再び増殖を始めることだ。「ところが驚いたことに、ZIC5を発現抑制したメラノーマ細胞では、BRAF阻害剤でほとんどすべての細胞が死滅したため、薬剤耐性細胞は観察されませんでした。加えて、ZIC5を阻害すると、BRAF阻害剤に対して耐性を獲得した耐性株でも細胞死が誘導されることがわかったのです」。

佐藤講師らは、ZIC5の作用機序を解析。ZIC5が、一次耐性においては抗アポトーシスシグナルの活性に関与すること、さらにその活性経路がBRAF阻害剤によって遮断されても、別のバイパス経路を活性化することで再び抗アポトーシス因子の発現を誘導し、獲得耐性細胞を出現させることを突き止めた。

以上から、ZIC5はがん細胞の薬剤耐性を減弱させる上で、非常に有望な治療標的になり得ることが明らかになった。「ZIC5は、ヒトの正常な組織ではほとんど発現しないため、阻害しても人体に悪影響を及ぼす可能性は低い。その点でも極めて有望といえます」。

すでに佐藤講師らは、ZIC5を標的として、がん細胞の薬剤耐性を阻害する化合物のスクリーニングをスタートさせ、いくつかの有望な候補化合物を見出している。ZIC5は多様ながん組織で発現することがわかっており、もし有効なZIC5阻害剤を作ることができれば、多くのがんで薬剤耐性の問題を解決できるかもしれない。大きな期待を背負い、佐藤講師らは研究を進めている。

を発見

免疫細胞による破壊と再生で健康は保たれている

ヒトは、病原体などから身体を守る「免疫」という防御機構を備えている。免疫細胞は、細菌やウイルス、がん細胞といった身体にとって危険なものを排除する一方で、自分の身体を構成する細胞や栄養になる食べ物には応答しない。自己と非自己を識別し、非自己を排除する。その絶妙なバランスによって寛容を保つことで、健康を守っているのだ。

浅野謙一准教授は、こうした免疫バランスを制御し、病気の予防や治療に役立てる研究に取り組んでいる。特に関心を持っているのが、単球・マクロファージの持つ相反する二つの機能だ。

「体内に病原体などが侵入し、感染したり組織が傷害を受けたりすると、マクロファージが急性炎症を惹起し、異物を排除します」と浅野准教授は免疫応答の仕組みを説明する。マクロファージの破壊力は大きく、次第に病原体だけでなくその周りにも炎症を引き起こし、二次的な組織傷害を起こしていく。「ところが

興味深いことに、マクロファージは病原体への攻撃が終わると炎症を収束させるばかりか、炎症で傷ついた組織の修復も助けることがわかっています」と続けた浅野准教授。免疫細胞が異物を攻撃・排除し、また反対に傷ついた組織を再生させる。こうして破壊と再生が繰り返されることで身体の恒常性は保たれているという。

だがマクロファージはいったいどうやって炎症の促進と収束、破壊と再生というまったく反対の作用を引き起こしているのか。この疑問に対し、浅野准教授は「骨髄では破壊を司るマ

クを産生し、それが腸炎の進展に関与するメカニズムを明らかにした。

炎症で壊れた組織を回復させる 制御性単球を突き止める

浅野准教授の仮説に従うと、CD169マクロファージが炎症を引き起こす攻撃的な免疫細胞だとすれば、炎症を収束し、組織を修復するマクロファージも存在するはずだ。その予測に基づいて探索した浅野准教授は、炎症の後

浅野 謙一

ASANO Kenichi

生命科学部 生命医科学科
免疫制御学研究室
准教授 / 博士(医学)



食べ物や花粉に対するアレルギー、さらにその極端な例としてのアナフィラキシーは、免疫システムの暴走による望まれざる副反応と白眼視されています。ただ、アナフィラキシーに苦しむのは地球上で哺乳類だけ。初めての生命が誕生してから35億年、私たちはようやくアナフィラキシーを起こ「せる」よう進化したとも言えます。破壊と再生をつかさどる免疫の負の側面を理解し、操ることで、人類のよりよい健康に貢献します。

RESEARCH
STORY 06

破壊と再生、 マクロファージの 相反する機能が 難病治療のカギを握る

クロファージと、再生を助けるマクロファージの2種類が作られているのではないかと推測した。破壊を司るマクロファージが仕事を終えると、後から再生を助けるマクロファージが供給される。そうした巧みなバックアップシステムを持っているのではないかというのだ。浅野准教授は腸炎の病態モデルを使ってこの仮説の実証を試みた。

マクロファージによって腸炎が進展するメカニズムを解明

炎症性腸疾患は、何らかの原因で腸管免疫

系のバランスが崩れ、慢性的に炎症が起こる腸炎の一つだ。増悪と寛解を繰り返しながら徐々に悪化していくやっかいな疾患で、難病に指定されている。日本には約25万人もの患者がいるといわれており、治療法の開発が待たれている。

これまでの研究で浅野准教授は、腸管の上皮付近に常在する通常のマクロファージとは別に、腸上皮から離れた粘膜の深い領域に少量だけ分布しているCD169マクロファージの存在を突き止めている。今回改めてこの珍しいマクロファージに着目し、炎症性腸疾患を起こしたマウスを使ってCD169マクロファージの振る舞いを解析した。「マウスに炎症性腸疾

患を誘導すると、激しい血便と体重減少を引き起こします。しかしCD169陽性マクロファージを消去したマウスに腸炎を誘導した場合は、ほとんど体重は減らず、炎症症状もほぼ抑制されました。このことからCD169陽性マクロファージが腸炎を悪化させる責任細胞の一つであることがわかりました」。

この結果は、CD169マクロファージの働きを抑えることで腸炎を治療できる可能性を示している。そこで浅野准教授は、研究室の大学院生と共にCD169マクロファージの作用をさらに詳しく調べた。CD169マクロファージで特に多く産生されるCCL8というタンパク質を発見。CD169マクロファージがCCL8タンパ

期に骨髄で大量に産生される制御性単球を発見した。単球とはマクロファージの元になる血球細胞である。

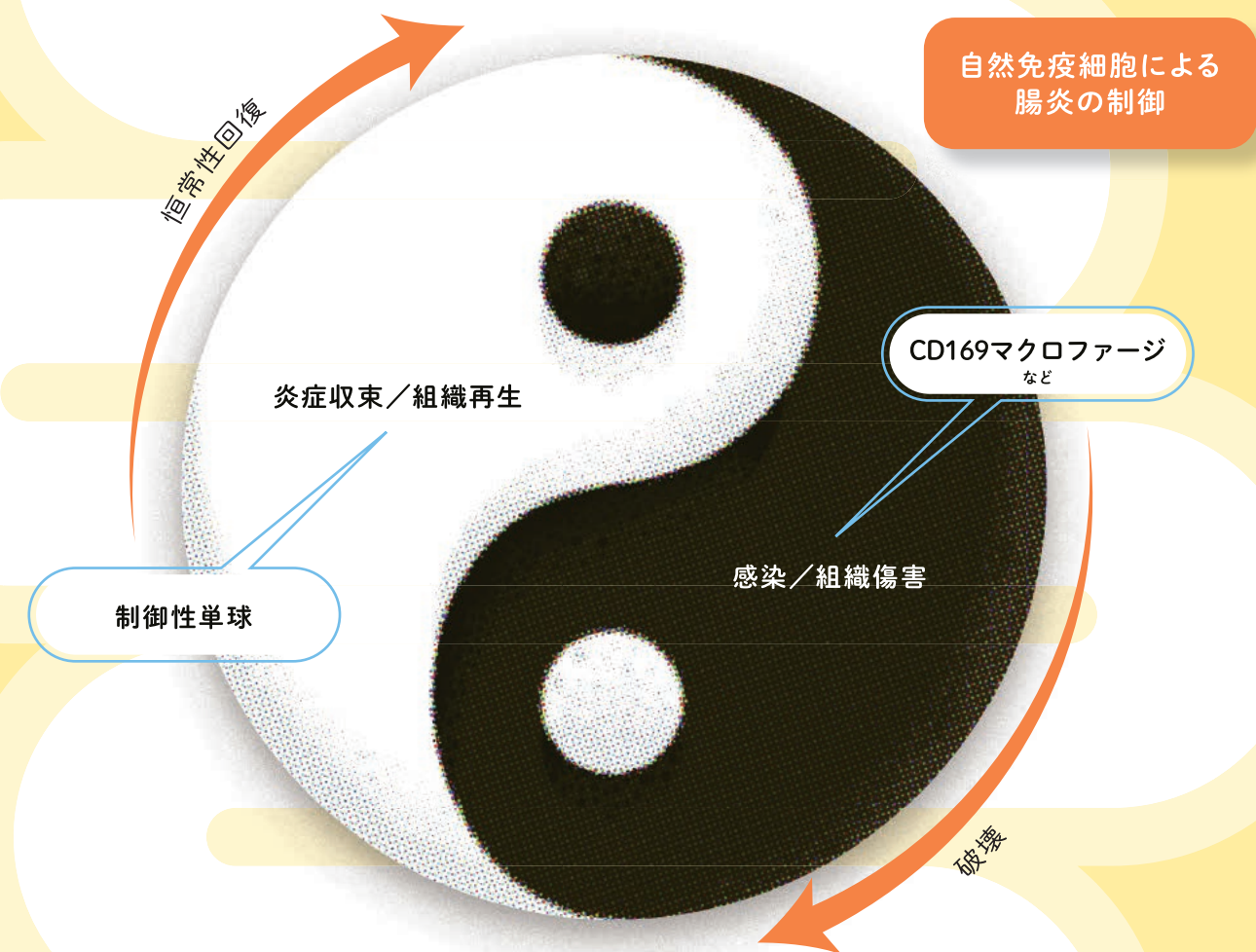
「制御性細胞を消去したマウスでは、腸炎で減少した体重や組織傷害の回復が遅くなることがわかりました。これは、制御性単球が炎症を収束させ、傷ついた組織の修復を助けることを意味します」と浅野准教授。これにより炎症時の大腸には少なくとも2種類の単球・マクロファージが存在することが明らかになった。炎症性腸疾患で組織が傷害されると、CD169マクロファージが活性化し、異物を排除する。それが終わると再生ドライブが発動。Ym1陽性単球が骨髄から大量に供給されて炎

症を収束し、組織修復を助ける。まるで陰陽のように組織の破壊と再生が繰り返される自然免疫細胞の制御機構を、浅野准教授は実証してみた。

「制御性単球の働きをうまく利用すれば、炎症性腸疾患だけでなく、免疫異常によるさまざまな疾患の治療が可能になります」と浅野准教授。例えば制御性単球を増やす増殖剤を投与して炎症を抑えたり、あるいは体外で制御性単球を増やして体内に戻し、自己の制御性単球で炎症疾患を治療したりすることも可能になるかもしれないという。そのためにはまずヒトの制御性単球を見つけ出す必要がある。最近の研究で浅野准教授は、ヒトに存在する

制御性単球を同定。現在、それを増やす仕組みも構築しつつある。

「免疫系の疾患には、まだ発症機序も治療法も見つかっていない難病が数多くあります。そうした疾患に新しい治療法を提供したい。それが生命科学研究者としての使命だと考えています」と浅野准教授は力を込めた。



NEWS

サイエンスコミュニケーションサイト
「CERT」がスタートしました

RESEARCH: 特集毎に研究者個人にスポットライトを当て、個々の研究活動についてその成果をご紹介します。分かりやすい文章とイメージ図を用い、研究者のビジョンをお伝えしていきます。



REPORT: サイエンスにまつわる社会の課題や興味・関心について、研究者目線で捉えた記事をお届けします。



SERIES: サイエンスの面白さや豆知識を、東京薬科大学の研究者・学生サイエンスコミュニケーターによる各種連載記事（「東葉植物記」「若手研究者コラム」「知る・学ぶ」「ブックガイド」等）を通してお伝えしています。また、国立研究開発法人科学技術振興機構が推進する女子中高生の理系進路選択支援事業「TAMAリケジョ育成プログラム」について、本学の取り組みをご紹介します。

LAB VISIT 生命科学ゼミナールII「サイエンスコミュニケーション入門」受講生による研究室レポート

サイエンスコミュニケーションの現場で活躍する講師による指導のもと、それぞれ一推しの研究室を取材し、紹介記事を執筆しました。講師の半数は生命科学部の卒業生でもあります。

REPORT #01

サステナブルな社会実現への微生物の可能性
生命エネルギー工学研究室(応用生命科学科)

電気を発する微生物の研究を行い、サステナブルな社会の実現を目指す渡邊一哉教授。渡邊教授が研究を通して実現したい社会とは？

最近よく耳にする「サステナブルな社会」。人類が地球環境と調和を保ちつつ営みを続けられる社会の形のことです。環境問題に興味がある私は、皆さんに具体的に紹介したいと考え、渡邊一哉教授に取材をしました。

今の研究を始めたきっかけは？

以前は海洋バイオテクノロジー研究所という企業でメタン発酵を研究していました。メタン発酵菌に関する論文を出版したのは20年前で、ちょうどそのころ、発電が期待される微生物がアメリカで見つかりました。その微生物と、論文にしたメタン発酵菌の性質が類似していたことから、共同研究のお誘いがきました。それが、電気を流す菌に興味をもったきっかけです。

最近直面している課題は？

これらの菌で、廃棄物処理にかかるエネルギーを削減できる可能性があります。そこで現在は、企業に技術移転して研究中です。しかし、コスト面などの問題で、まだ実用化には至っていません。この研究はすでに大学の外側にありますが、私たちは企業からの受託研究の形で、可能な限り協力しています。

ライバルのように感じる研究は？

研究のライバル、という考え方はしないですね。サステナブルな社会実現のために重要なことは、多様性だと考えています。例えば、温暖化対策で化石資源は完全に利用停止となれば、今の生活は維持できません。ここでは「サステナブルな社会」とは言えないと思います。化学物質の合成などの化石資源の強みを生かした利用は残し、発電菌などの新たなエネルギー源で燃料としての利用を補えたら良いと考えています。つまり、重要なのは「うまく利用していくこと」で、どれかを排除するのではなく、どれも1つのオプションとなるという考え方の下で研究していくことが大切だと考えています。

サステナブルな社会の実現に必要なことは？

1つの問題をみんなで一緒に考える、サイエンスコミュニケーション活動が重要だと考えています。例えば食品廃棄物は、発電菌に与えれば電気を得ることができます。しかし分別ができれば、家畜の飼料など別の利用もできます。なので、ゴミに関するルール作りやゴミの分別など、みんなでうまく連携を図っていくことが必要です。現在、日本科学未来館と連携したサイエンスコミュニケーション活動を企画しています。中高生にも参加してもらい、全国で効率の良い発電菌を探すイベントを開催する予定です。

ご自身の研究を通して実現したい夢は？

この研究の社会実装が夢です。社会に実装されるということは、環境問題の改善につながるとともに、企業などには(利益などの)メリットももたらされるプロセスができた、ということを示せるからです。

ありがとうございました。

執筆者：山田亘騎(応用生命科学科2年)

環境問題に興味があり、環境について勉強をしています。取材を通して、サステナブルな社会実現のための新しい考え方に触れる事ができました。

REPORT #02

自由な挑戦でマルチ遺伝子に迫る
環境応用動物学研究室(応用生命科学科)

「1つの遺伝子が環境応答から免疫、脳の発達にまでも関わっている」。研究室で解明を進めている遺伝子*ATF5*のことです。環境変化などのストレスに対する動物の応答を調べる中で*ATF5*と出会い、その多機能ぶりを明かしてきた同研究室に、この研究の魅力と可能性を聞きます！

巻貝イボニシから環境応答を考える

巻貝の一種であるイボニシのメスにペニスが形成される「インボセックス」。高橋勇二教授はその発症メカニズムに関心を寄せてきました。研究から、動物の発生や組織形成において重要な働きをするレチノイン酸シグナルが、有機スズ化合物によって不適切に働くことが原因だと分かりました。有機スズ化合物は、漁業・船舶航行効率の向上を目的として、船底などに塗布されたものです。

イボニシから広がる遺伝子の世界

「ヒトを含む哺乳動物の環境応答も調べたい」と、ラットの細胞を1%の低濃度酸素にさらし、遺伝子の発現(ある遺伝子から機能をもったタンパク質などが作られること)変化を観察しました。この実験で発現量が増加した遺伝子が*ATF5*だったのです。高橋滋准教授(写真左)に詳しく伺いました。

脳・行動形成、免疫にも？ 凄いや*ATF5*!

*ATF5*のノックアウトマウス(*ATF5*遺伝子を欠損させたマウス)を作製すると、脳神経細胞の移動に関わる中心体の構造の乱れやその数の減少からくる脳形成の遅れや、嗅覚を制御する嗅球(脳の一部)の縮小が観察されました。他個体への関心が低下するなど、行動様式上の変化もみられます。「免疫細胞を刺激した時、*ATF5*の発現量はどうなるのか」という疑問に答えようと、*ATF5*ノックアウトマウスと野生型マウスのそれぞれの免疫細胞を刺激し、応答の指標となる肝臓のSAA遺伝子(血清アミロイドA)の発現量を比較しました。するとノックアウトマウスでは、野生型の約4倍(相対量)もSAAが発現していたのです。*ATF5*は免疫細胞の分化促進への関与が示唆されていたため、これは予想に反する結果でした。一方、この結果は*ATF5*に免疫応答の暴走を抑える働きがある可能性を示しています。

「多様な研究に役立てたい。」—自由な挑戦で未来をつくる

*ATF5*タンパク質が脳の発達や免疫応答と関わっている可能性が出てきました。それでも、その詳細や他の役割、環境変化により*ATF5*の発現量上がるメカニズムなどは研究途上です。いずれは、再現性のある方法で得られたデータを研究機関に提供するなどして、ガンや精神疾患などの治療や研究に役立てたいと話す高橋滋准教授。「環境応答の研究から思いもよらぬ方向に。少し手を広げすぎかもしれない。」と笑います。

それでも、「最先端の研究に熱中して成長を支えあおう」という研究室のモットーが、こうした自由な研究を支えているのかもしれませんが。高橋勇二教授は、「熱中できることを通して興味を広げたり自分の能力を高めたりするのは、人間にとって最も幸せなこと。さらに、色々な人と関わって成長を支え合えたら、周りの人も幸せにできるのではないかな。そんな研究室であってほしい」と、モットーに込めた想いを語ります。

執筆者：村山加奈(応用生命科学科2年)

チャレンジできる研究室だからこそ、興味を持ったことを多角的に突き詰めていけるのだと感じました。環境応答から免疫応答、脳の発達や行動形成にまで関与しているかもしれない*ATF5*遺伝子の奥深さや、研究の醍醐味に触れる取材となりました。

COLUMN 東薬植物記 #05

和の香辛料、サンショウ

三宅 克典



胡椒や唐辛子などに代表される食卓に欠かせない香辛料は、その多くが日本にもともとあるものではなく、海外原産の植物を国内で栽培しているか輸入されているものです。では、数少ない純和風の香辛料は何かというと、やはり山椒を外すことはできません。

日本の山野に自生するサンショウには近縁種が多くあります。山で普通にみられるイヌザンショウは、青臭くて少し不快な香りがするため食用にされることはほとんどありません。このイヌザンショウ、枝のトゲが互生といって一方ずつ交互にでるのに対し、サンショウのトゲは対生、すなわち枝の一箇所ごとに二方向ずつ出るので、簡単に見分けることができます。

近年、スーパーマーケットなどで見かける花椒は、中国原産のサンショウに近縁な植物の果皮です。口の中が痺れるような風味が特徴的で、この粉末を用いた麻婆豆腐を知るとただ辛いだけの麻婆豆腐には戻れなくなります。真っ赤な見た目と唐辛子の辛さばかりが強調されることの多い麻辣火鍋でも同様です。四川省調査で食べた際にまず感じたのは花椒による口内の強烈な痺れでした。その後、口、食道、胃、腸と辛いものが通過していくのが感じられ、翌日まで堪能できます。サンショウの成熟果実から種子を除いた果皮は、山椒という生薬です。味が辛く胃腸を温める効果があります。一方で、種子は椒目という生薬で、体を冷やす作用があります。この相反する作用のため、山椒から種子をできるだけ除いた方がよいでしょう。

生薬山椒の特筆すべき点として、すべて国産で賄われていることがあげられます。生薬全体の自給率が約10％程度であることを考慮すると驚異的なことです。一方で、山椒の収穫は基本的に手作業であり、農家の高齢化もあって、将来にわたる安定供給が約束されているわけではありません。収穫を楽にするためトゲのほとんどないアサクラザンショウなどの栽培品種が用いられていますが、根本的な解決法が今後必要になってくるでしょう。

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ライブラリ化 / 生薬麻黄の原料のマオウ属植物の栽培 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 #05

自らの意思で、自分のやりたいことを見つける

森尾 花恵

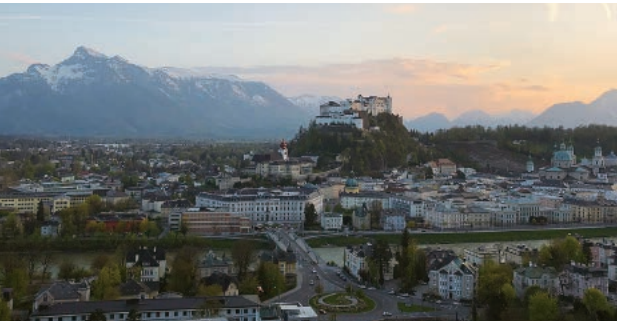
私は小さい頃からいやいやながら塾に通わされており、見ないで解けと言われた解答集をいい感じにコピーして宿題を提出していた時もあった。教育熱心な親は怒ると怖かったので、怒られないために学校では高い順位をとれるように勉強していた。しかし、塾での受験勉強には大学受験の時まで腰が入らず、大学受験では失敗して浪人することになった。

親からまた叱られると身構えていたものの、予想に反して親は私の浪人が決定したことにあまりショックを受けていなかった。また次があるさ、自分のなりたい道を進めばいいと言われ、今まで勉強!勉強!と言われていたのは何だったのだろうと拍子抜けした。親の顔色を窺う必要はない、全ては自分の意志・やる気次第だと知った瞬間、これまでになく勉強に対するやる気が沸き、浪人生活を経て第一志望の大学の薬学部に入学することができた。

それまでは言われた通りに、既に敷かれたレールの上を進むことしかできなかったが、その反動からか他人と同じレールに乗らずに違うことがしたいと思うようになった。それはまず見た目に表れ、中学・高校ではおとなしく黒髪で指定の制服を着ていたのが一転、大学ではトゲトゲがいっぱい付いた靴や服を身に着け、髪も奇抜な色に染めるようになった。大学の数ある学部の中でも薬学部は特に大人しいイメージを持たれていたため、大学内の知り合いからは薬学部生じゃないでしょとよく突っ込まれていた。

研究室配属を決める大学3年頃からは薬学・医学の研究の世界に興味を持つようになり、自らが希望する研究室に入るために勉強に励み、入ってから毎日夜遅くまで勉強・実験に打ち込んでいた。その後は大学院へ進学することを決めたが、これまで在籍していた薬学部ではなく、医学部の大学院に進学することにした。医学についての知識も深めたいという理由はあったが、ほんの少し女性で大学院に進学して学部も変えてっていう人なかなかいないのでは、という気持ちもあったかもしれない。博士課程では世界に通じる研究者になるという夢に近づくため、研究室のボスからは完全な同意を受けられないまま、約1年間オーストリアへ留学に行った。ボスには申し訳なかったが、自分の意志で実現できた留学生活はとても充実したものであり、行ったことに今でも全く後悔はしていない。

若い頃から自立し、自分の意志をもって行動することは難しいことかもしれない。しかし、その努力をすれば自分だからこそ築くことができる理想の未来に一步步近づけることができると信じている。自分だからできることを追求し、将来は世に新しい風を吹かすことができる研究者を目指したいと思っている。



森尾 花恵 薬学部 個別化薬物治療学教室 助教 研究課題：難治性がんに対する個別化薬物治療のための診断・治療法の開発 キーワード：がん、グリオーマ、血液脳腫瘍関門、ヒト不死化脳細胞モデル、遺伝子治療、トランスポーター

Science Communication Essay #03

深く考える HSP

生命科学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター
猪瀬 美咲

皆さんはHSPという言葉に耳にしたことがありますか？ HSP (Highly sensitive person) は米国の心理学者であるエレイン・N・アーロン博士が提唱した心理学的概念です。アーロン博士の発表によれば、「DOES」と名付けた4つの特性をすべて満たすことがHSPの定義となっており、他人より敏感な神経システムを持ち、自分の周りの微妙なことにも気がつくことで、刺激の強い環境に置かれるとすぐ圧倒されてしまうという特性を持つ人を表しています。HSPは障害でも病気でもない一つの特性であり、4～5人に1人がHSP気質の傾向であると考えられているようです。

「DOES」の具体例

1. Depth of processing

- 一を聞いて、十のことを想像し、考えられる
- 調べ物をはじめると深く掘り下げることができる

2. Overstimulation

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 #04

三人集まれば…

薬学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター
重久 真穂

私は後期選択講義である「地域保健薬学概論」において、国際保健における問題として、顧みられない病気 (Drugs for Neglected Diseases : NTDs) に関する話を聞く機会がありました。NTDsとはWHO (世界保健機関) が「人類の中で制圧しなければならない熱帯病」と定義している18の疾患のことを指します。NTDsは世界149の国と地域で蔓延し、感染者数は約10億人にもおよび、その半数が子供であるといった深刻な社会問題です。NTDsの治療が困難な理由として、患者の多くが存在する国では、貧困や紛争による劣悪な衛生環境ならびに医薬品開発や供給に手が回らないことが挙げられます。私はこの講義を受けるまで、人類にとって必要とされる医薬品は、誰かが必ず開発・供給していると漠然と考えていました。しかし、それは誤りであり、本講義を通じて「誰かが解決してくれる」のを待つのではなく、「私に

- ・人混みや大きな音が苦手
- ・人の些細な言葉に傷つき、いつまでも忘れられない

3. Empathy and emotional responsiveness

- ・人が怒られていると自分も怒られているように感じ、落ち込んだり、傷ついたりする
- ・ニュースや映画などに感情移入しすぎて、自分の事のように喜んだり悲しんだりする

4. Sensitivity to subtleties

- ・冷蔵庫の機械音や時計の音など、些細な生活音が気になってしまう
- ・肌着のタグなどチクチクする素材が我慢できないほど気になる

私自身、これまで周りの人からこのような言葉をかけられた経験があります。良い意味としては周りのことを見て行動できる「よく気がつく人」、悪い意味としては相手の言葉や周りの音を気にしすぎてすぐ疲れてしまう「気にしすぎる人」などです。私自身はそう思っていないくても、他人からみると「そこまで考えこまなくても」と思われてしまうことが過去にありました。そして、このようなズレに少し疑問を抱いていました。私のように人と話していて疲れてしまったり、音に辛くなったりするという悩みを周囲の人からあまり聞かない気がしたのです。そこでこのような悩みを持つ人は他にいるのだろうかと考え、調べていく過程でHSPという概念に辿り着きました。この概念を知った時、今まで

感じていたズレが心にストンと落ちました。

私は電車の音や話し声などの音に非常に敏感なため、常にノイズキャンセリングイヤホンをして過ごしています。一方で、私は中学生の頃から楽器を始め仲間とともに楽器を演奏することを楽しんでいますし、音楽を聴くことを一つの趣味としています。音に敏感ではありますが、心が楽になる音であれば、共感性が高いため音楽をとっても楽しむことが出来るのだと思います。このように、HSPは決して欠点ばかりではありません。

本執筆にあたり、私のような悩みを抱えている人やこのような性質を持つ人に自分だけが違うのだと思い込まないで欲しい、周りの人や環境に適度な距離と休憩を入れることで、疲れすぎない、無理しない日常を過ごして欲しいと伝えたいと思いました。また、より多くの人にHSPについて知って欲しいと考えました。ストレス社会と言われている現代社会において、誰もが心や体に影響を受けてしまうこともあると思います。HSPの特性を持っている人もそうでない人もストレスを受けやすい状況にある今だからこそ、様々な性格を持つ人がいることをお互いが認め合い謙虚な気持ちで思いやりをもって日常を過ごすことが出来る、より良い社会を築いていきたいと思います。この記事を読んで少しでもHSPについて興味を持てただけなら幸いです。

ないかと考えます。

これらのことは主に学生サイエンスコミュニケーターの活動を通して、強く思うようになりました。実験の準備をする段階で、先生方や他の学生サイエンスコミュニケーターと意見を交わし、意見の多様性の重要性を感じました。また、泥電池の実験を通してSDGsをより身近に感じました。このことにより、みんなで作り上げる持続可能な社会は地球上にいる限り、全人類の課題であると思うようになりました。また、薬の分解の実験やその他の実験で、中学生・高校生と関わるうちに、何でもできると思って思考・仮説を立て様々な場合を考慮して物事に取り組んだ方がエネルギーは大きく、可能性も広がるのではないかと考えるようになりました。これらの思いと経験を大切にして、サイエンティストとして世の中に貢献できるようなことをしていけたらいいなと思っています。

