



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

衛生化学・環境

ISSUE
07

SPRING
2023

特集： 衛生化学・環境

Table of Contents

02 STORY #1

酸素ストレスと
自然免疫の関わりを究明する

早川 磨紀男

薬学部 医療衛生薬学科 衛生化学教室 教授

04 STORY #2

環境に優しい有機分子触媒で
医薬品開発に役立つ
鏡像異性体を合成する

三浦 剛

薬学部 医療薬物薬学科 薬化学教室 教授

06 STORY #3

胎児の健やかな発育に
悪影響を与える化学物質を探る

山折 大

薬学部 医療薬学科 薬物代謝分子毒性学教室 教授

08 STORY #4

薬をいかに体に吸収させるか。
新規創薬の難題に挑む。

井上 勝央

薬学部 医療薬学科 薬物動態制御学教室 教授

10 STORY #5

生命科学の進化を支える
新しい分析技術を開発する

梅村 知也

生命科学部 分子生命科学科 生命分析化学研究室 教授

12 STORY #6

原因探索と予防法・治療法の
確立を見すえ

自閉スペクトラム障害に挑む

篠田 陽

薬学部 医療衛生薬学科 公衆衛生学教室 准教授

14 NEWS/COLUMN

人々の“いのち(生)をまも(衛)る” 衛生化学・環境研究

1893年(明治26年)、帝国大学医科大学薬学科(東京大学薬学部の前身)に教育・研究の組織単位として最初に3つの講座が設置された。その一つが衛生裁判化学講座(現衛生化学講座)であり、衛生化学はわが国の薬学の創成期より重要な学問分野の一つであると強く認識されていた。なお、“衛生”の言葉には、“いのち(生)をまも(衛)る”という意味が込められている。また、衛生裁判化学講座の初代教授である丹波敬三(1854～1927)は、1917年(大正6年)に東京薬学専門学校(東京薬科大学の前身)の初代校長に就任し、本学の発展にも大きく貢献した人物である。

衛生化学とは、人の疾病を予防し、健康の増進をはかり、健全な生活環境を維持するため、食品や医薬品、環境中の様々な物質と人との関わりを探求する学問・サイエンスである。ヒトの健康の維持と増進のためには、まずは病気になるようにする“予防”がとても重要である。疾病の発症には、遺伝的要因をはじめ、様々な環境要因や生活習慣要因などが関与しており、衛生化学研究は、発症の原因究明や化学物質を含む環境要因曝露による健康影響とそのメカニズム解明などを通して人の疾病予防に貢献している。

さて、私たち人類は数多くの環境問題や社会の課題に直面しており、このままでは安定してこの世界で暮らし続けることは難しくなっていくであろうと危惧されている。そのような危機感から、2030年までに達成すべき具体的な目標として、「持続可能な開発目標(Sustainable Development Goals: SDGs)」が2015年に国連総会で採択された。持続可能な世界を築くために、世界中の人々が何をすべきかを考え、そして行動することが今、求められている。

薬学部と生命科学部からなる本学では、「薬学と生命科学を通じて、人々の健康と地球環境保全・改善への貢献を志向し、ヒューマンイズムの精神に裏付けられた視野の広い研究者・技術者を育成する」などの大学独自の5つの環境方針を掲げ、人々の健康を含めた持続可能な社会構築に寄与するよう努めている。

近年の進歩した科学・技術は日常生活の質の向上を実現したが、その一方で、地球環境や人類社会の持続可能性(サステナビリティ)の確保が懸念されている。本特集では、人々の疾病予防や健康増進並びに地球の環境保全につながる最新の衛生化学・環境研究に触れ、科学的な根拠に基づいた持続可能な世界の構築が達成される未来に思いを馳せていただきたい。

藤原泰之(薬学部 教授)



活性酸素が 自然免疫を活性化する？

身体の老化や生活習慣病につながる「悪者」として、しばしば「活性酸素」がやり玉に挙げられる。酸素は、人が生きる上で不可欠だが、ひとたび有害な活性酸素になると、DNAやタンパク質を障がいし、組織の老化を進行させたり、がんなどの慢性疾患の発症・増悪の要因になるといわれている。「それを防ぐために活性酸素を消去する作用（アンチオキシダント）を謳った健康食品が数多く市販されていますが、中には科学的根拠が不十分であるものも少なくありません」と懸念するのは早川磨紀男教授だ。早川教授は、身体にさまざまな影響を及ぼす「酸素ストレス」に着目した研究を行っている。

中でも焦点を当てるのが、NF- κ Bというタンパク質だ。「NF- κ Bは、免疫反応において『司令塔』の役割を果たす転写因子です。病原体や炎症性サイトカイン、種々のストレスによって活性化されると、標的遺伝子の発現を誘導して免疫系細胞を活性化することで生体防御の動きを司ります。長い間、このNF- κ Bの活性化には『活性酸素が必要である』という説が広く信じられてきました」と語る。その仮説を覆す成果を発表し、大きなインパクトを与えたのが早川教授だ。

NF- κ Bの活性化に アンチオキシダントは関係ない

早川教授は、かつてアメリカでNF- κ Bの活性化に関わるI κ Bキナーゼを同定するプロジェクトに参加し、巨大な分子複合体IKKの同定に成功した経験がある。「NF- κ Bは通常阻害タンパク質のI κ Bと結合して存在しています。TNFやIL-1などの刺激を受けると、IKKによってI κ Bがリン酸化されます。ここでユビキチンリガーゼが働いてI κ Bにユビキチンが修飾されると、タンパク質分解酵素のプロテアソームに認識されてI κ Bが分解され、NF- κ Bが活性化すると

いう経路を辿ります。この間、わずか数分です。このシグナル伝達経路のどこに活性酸素の関与する余地があるのか、疑問に思いました」と言う。「活性酸素必要説」の根拠とされたのが、「N-アセチルシステイン（NAC）とピロリジンジチオカルバメート（PDTC）という2つの化合物がアンチオキシダントとしてNF- κ Bの活性化を抑制する」という先行研究だった。そこで早川教授らは、この検証を試みた。

「まずNACを暴露した細胞を使った実験で、TNFで刺激すると、確かにI κ Bの分解が阻止されました。ところがIL-1で刺激した場合は分解を止めることはできませんでした。調べてみると、NACはTNF受容体との親和性を低下させることで、TNF受容体からの情報伝達を選択的に阻害していることがわかりました」

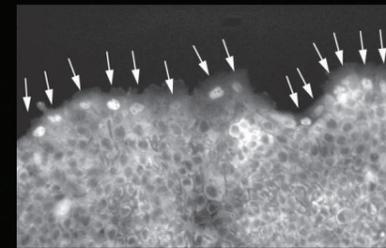
また試験管を使った実験で、PDTCはユビキチンリガーゼを直接阻害していることも突き止めた。つまりNAC、PDTCは、いずれも活性酸素が関与するアンチオキシダント作用とはまった

く無関係のメカニズムでNF- κ Bの活性化を阻害していたわけだ。早川教授はこの解明により、「NF- κ B活性化に活性酸素は必要ない」ことを証明した。

新たに見えてきた 細胞膜の組成とTLR活性の関与

活性酸素がNF- κ B活性化に不可欠ではないものの、「酸素ストレスによってNF- κ Bの活性化が観察される場合もあります」と続けた早川教授。活性酸素の一種である過酸化水素（H₂O₂）を細胞に暴露すると、NF- κ Bが活性化することがある。しかし、「H₂O₂を暴露した時にNF- κ Bが活性化されやすい細胞と、活性化されにくい細胞があることに疑問を抱きました」と早川教授は言う。

密集培養した細胞の一部分をかき取った後、H₂O₂を与えると、細胞遊走によって細胞膜の流



過酸化水素刺激したA431細胞

動性が高まる。実験の結果、この部分でだけNF- κ Bの活性化が観察されることを明らかにした。

さらなる研究で最近わかってきたのが、抗体やT細胞などによって担われる獲得免疫より、進化の途上では古くから存在すると考えられる自然免疫と呼ばれる仕組みで中心的役割を果たす受容体「Toll-like receptor (TLR) family」との関わりだ。TLRファミリーは細胞膜上にあって、細菌やウイルスなどの病原体に固有の成分

を認識し、防御する働きを持っている。早川教授らは、その中でも重要な役割を担っている受容体としてTLR2とTLR4を見出した。「酸化ストレスに曝された時、TLRファミリー分子が会合しやすい状態になった細胞だけがTLR2とTLR4を活性化し、NF- κ Bの活性化を誘発しているのではないかと考えています」

なぜ、細胞遊走が亢進した細胞だけがH₂O₂に応答し、TLR2とTLR4が活性化するのか。その理由はまだ解明されていない。しかし早川教授は、興味深い現象を見出している。細胞培養時に飽和脂肪酸のパルミチン酸を添加しておく、TLR2/TLR4を介したNF- κ B活性化経路が抑制され、反対に不飽和脂肪酸の一種であるオレイン酸を添加すると、活性化が増強されるというのだ。パルミチン酸などの飽和脂肪酸は肉などに、また一価不飽和脂肪酸のオレイン酸はオリーブ油などに多く含まれている。「細胞膜のリン脂質に取り込まれた時、飽和脂肪酸は細胞膜を固くし、不飽和脂肪酸は細胞膜を柔ら

かくする。それによって、TLR2/TLR4を取り巻く環境が大きく変化するのはないか?、「細胞遊走が亢進した細胞では細胞膜の流動性が高くなっているのではないか」といった可能性が考えられる。「一般にオレイン酸＝体に良い油、飽和脂肪酸＝体に悪い油というイメージがあります。一方で、一般に、『酸素ストレスは体に悪い』と受け止められています。酸素ストレスによるNF- κ B活性化をオレイン酸が増強、パルミチン酸が抑制するということが、生理的にどういう意味を持つのか、既成の考え方を捨てて考え直すことが必要です」

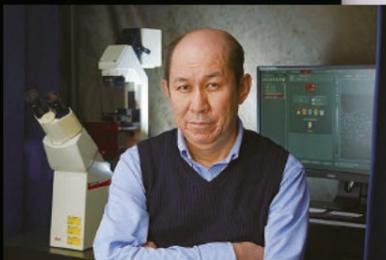
「薬によって疾病を治療するだけが薬学ではありません。衛生薬学は、『生（いのち）』を『衛（まもる）』と表すように、健康を損なう環境要因や生活習慣要因を遠ざけることで、疾病の予防や健康増進を図る学問です。『くすりを使わずに生命を守る』。極めて意義のある仕事だと思っています」と、研究に懸ける理由を語った。



早川 磨紀男

HAYAKAWA Makio

薬学部 医療衛生薬学科
衛生化学教室
教授 / 博士(薬学)



セレンディピティ (Serendipity) とは、イギリスの小説家ホレス・ウォルポールが産み出した造語で「期せずして価値のあるものを見つけること」を意味します。長年、「酸素ストレスとNF- κ B」の研究に携わり、「どう説明したらよいのだろう?」という疑問に幾度もぶつかりました。その度に仮説を修正し、大勢の卒論生の力を借りて証明を重ね、今、自分はセレンディピティに巡り合ったのかもしれないと感じています。

環境に優しい有機分子触媒で

医薬品合成に必要な鏡像異性体を作り分ける

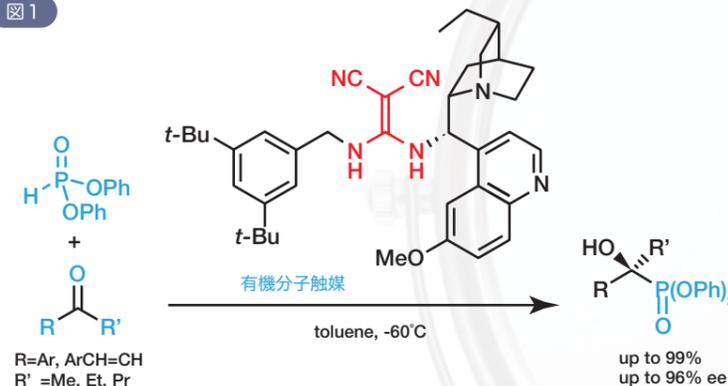
1950年代後半から60年代前半にかけて、催眠鎮静薬のサリドマイドを服用した妊婦から奇形をもった子どもが生まれるケースが多数報告され、重大な薬害事件に発展した。この原因としてクローズアップされたのが、鏡像異性体の存在だった。

「鏡像異性体とは、立体構造が鏡に映る右手と左手のような関係にあって、互いに重ね合わせることでできない2つの異性体を指します。炭素原子を中心に4つの異なる置換基が結合する不斉炭素原子をもつ化合物には、鏡像異性体が存在します。後に分かったことですが、サリドマイドにも鏡像異性体が存在し、右手(R体)に催眠鎮静作用がある反面、左手(S体)には催奇形性がありました」と、三浦 剛教授は説明した。医薬品の多くがその構造中に不斉炭素原子を持っており、鏡像異性体が存在する。サリドマイド事件以降、医薬品開発において鏡像異性体を作り分け、それぞれに薬効と安全性を確認することが必須になった。

三浦教授は、鏡像異性体の片方を選択的に合成する反応開発に取り組み、医薬品開発に貢献することを目指している。中でも力点を置



図1



R. Arai, S. Hirashima, J. Kondo, K. Nakashima, Y. Koseki, T. Miura, *Org. Lett.* 2018, 20, 5569-5572.

くのが、環境に優しい有機分子触媒を用いることだ。「金属触媒を使って鏡像異性体を選択的に構築できる優れた合成方法が開発されていますが、金属には毒性を含むものが多く、医薬品合成には適していません。それに加えて、近年は地球環境を汚さない化学合成法が求められていることも背景にあります」と言う。触媒だけでなく、反応に用いる溶媒も、環境汚染の原因となる有機溶媒を避け、水を反応溶媒に用いたり、そもそも溶媒を使わない反応を開発しようとしている。また一度使用された触媒はほとんどの場合廃棄されるが、三浦教授は何度もリサイクル使用できる強固な有機分子触媒を作ることも重視している。

環境に優しいDMM型有機分子触媒で新規の不斉反応を開発

有機分子触媒は、金属触媒に比べると触媒活性が弱いという難点がある。三浦教授は、過去に例のない新規骨格の有機分子触媒を開発し、そうした弱点を克服するのみならず、金属ですら実現できない反応を可能にしようとしている。その一つとして開発したのが、水素結合供与ユニットをもつオリジナルのジアミノメチレンマロノニトリル(DMM)型有機分子触媒だ。「この触媒は、既存の有機分子触媒とは異なる非常に興味深い構造特性を有しています」と三浦教授。これを用いて、従来の方法では達成できなかったさまざまな不斉反応の開発を試みている。これまでに、DMM型

触媒を用いて、ケトンの炭素原子にリン原子を結合させ、98:2という極めて高い立体選択性で片方の鏡像異性体だけを合成することに成功している[図1]。この鏡像異性体の合成は、金属触媒を用いた反応で過去に一つだけ成功例があるが、有機分子触媒でそれに匹敵する高い立体選択性を実現したのは、三浦教授らが初めてだった。

過去に例のない反応を開発し新規の鏡像異性体を合成

最近の研究で、キニーネから誘導したDMM型有機分子触媒を使い、フラノン誘導体とβ-シアノエノンとを反応させるという新しい合成法で、それまでにないキララ(鏡像)なγ-ブテノリド誘導体を99:1という高い立体選択性で合成することに成功した[図2]。さらにこのγ-ブテノリドを合成中間体として、新規骨格の二環性γ-ラクタム誘導体の合成も可能にしている。

「特徴的なのが、合成したγ-ブテノリドは、構造内に2つの不斉炭素をもっていることです。つまり不斉炭素それぞれにR体・S体の2つずつ、計4つの鏡像異性体が存在していることになります」と言う。医薬品開発においては、すべての鏡像異性体を合成することが重要になる。そこで三浦教授は、二重結合の反対側に置換基を持つトランス体と、同じ側に2つの置換基があるシス体の2つのβ-シアノエノンを使い分け、残る3つの鏡像異性体の選択的合成を試みた。

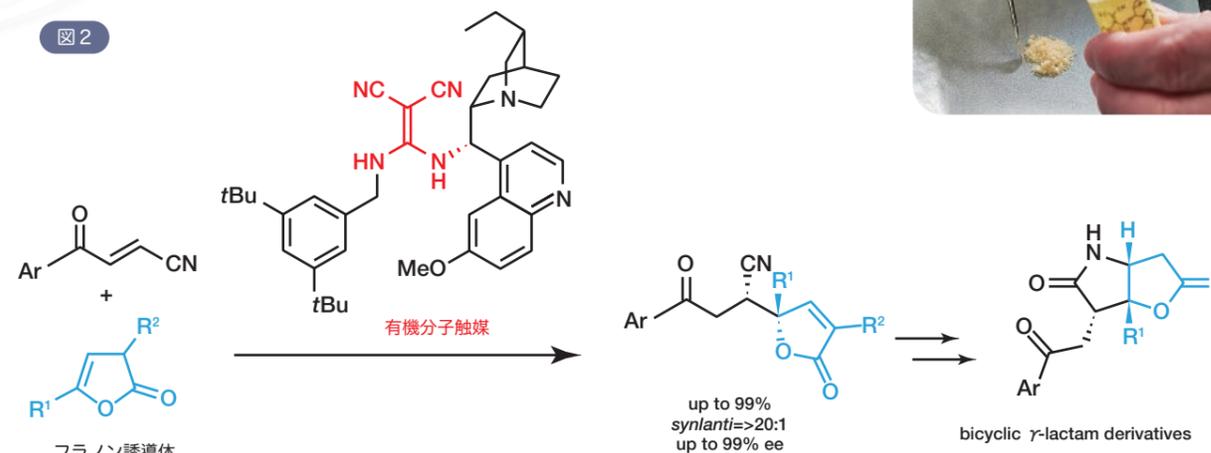
「最初に用いたトランス体とは逆に、シアノ基とケトンが同じ側にあるシス体のβ-シアノエノンを出発物質として反応させると、先とは異なる立体構造を持つ鏡像異性体を99:1の高い選択性で合成できました」。次に三浦教授らは、DMM骨格にキニジンを結合させた新たなDMM型有機分子触媒を合成した。キニーネには疑似鏡像異性体のキニジンがあることが知られている。「このDMM型有機分子触媒を使うことで、残り2つの鏡像異性体も合成することができました」

最新の研究で三浦教授は、世界にまだ報告例のない新規な反応を開発したことを発表した。「2つのベンジル基を結合させた新規なDMM型触媒が優秀な有機分子触媒として活用できることがわかってきました」と言うのだ。

このDMM型有機分子触媒を用いて、トリフルオロメチルエノンとニトロメタンなどと反応させ、最大95:5の高い立体選択性で鏡像異性体を合成することに成功した。「金属ですらできなかった反応を、有機分子触媒で実現したことになります」と三浦教授。トリフルオロメチル基を骨格にもった鏡像異性体は医薬品にも多く、今後の医薬品創製に役立つ大きな可能性を秘めている。

三浦教授らが合成した数々の鏡像異性体が、将来、革新的な医薬品や医薬品中間体となって、医療に役立つかもしれない。

図2



D. Ishii, S. Hirashima, K. Nakashima, H. Akutsu, T. Sakai, Y. Matsushima, M. Kawada, T. Miura, *Org. Lett.* 2021, 23, 480-485.

医薬品開発に役立つ鏡像異性体を合成する



三浦 剛

MIURA Tsuyoshi

薬学部 医療薬物薬学科 薬化学教室
教授 / 博士(薬学)

近年、環境に優しく経済的な有機合成反応の開発が求められています。有機分子触媒は金属触媒と比べて低毒性で、取扱いも容易であり、創薬プロセスにおける環境負荷低減型の方法論として注目を集めています。15年ほど前から、環境に優しい有機分子触媒を用いた鏡像異性体の選択的合成法の開発研究に取り組み、より高性能な有機分子触媒の開発を目指しています。さらに得られた鏡像異性体を医薬品開発へ役立てたいと考えています。



先天異常発生の原因は いまだわかっていない

医療技術が進んだ現代にあっても、妊娠・出産が母子にとって大きなリスクを伴うものである事実は変わっていない。先天異常の自然発生率は2～3%、自然流産率は15%にのぼるといわれている。

先天異常が発生する原因は、一部の遺伝子異常や環境要因を除いて、大部分はいまだ明らかになっていない。その中で環境要因として指摘されているものには、母体の感染症や疾病の他、栄養状態、生活習慣、薬物や化学物質、放射線の曝露などがあると考えられている。山折大教授は、とりわけ妊娠中に曝露する可能性のある化学物質に着目し、その安全性評価と適正使用に向けた研究に取り組んでいる。

NSAIDs 貼付剤の添付文書から 胎児毒性に関する記載を調査

「妊娠（受精）後、重要な器官が形成されていく4週目以降は、催奇形性に対する感受性が非常に高くなります。この時期に化学物質に曝されると、先天異常（奇形）のリスクが高ま



るため、注意が必要です」と説明した山折教授。医薬品の中にも、母親が服用した場合に胎盤を通じて胎児に有害な作用を及ぼすものがあるという。中でも山折教授が注目したのは、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）だ。「これは広く使われている解熱・鎮痛薬ですが、胎児毒性があり、妊娠後期に用いると、胎児の動脈管の収縮を引き起こすことが知られています」と語る。

出生前に動脈管が収縮・閉鎖すると、肺動脈や心臓に大きな負荷がかかり、胎児水腫や胎児死亡などの原因になる。そのため2014年には、厚生労働省が妊娠後期の女性に対し、NSAIDsの一つであるケトプロフェン貼付剤の使用を「禁忌」とした。

「もちろんケトプロフェン以外のNSAIDsにも、胎児動脈管収縮の危険はあります。しかしそれらがどのように扱われているのか、専門家の間にも共通認識がありませんでした」。そこに問題意識を持った山折教授は、薬剤師を含めた研究グループで、医療用および一般用NSAIDs貼付剤の添付文書にどのような情報が記載されているのか、調査を行った。

ジクロフェナクやフェルビナク、インドメタシン、ロキソプロフェンなど、NSAIDs貼付剤を網羅的に調査した結果、妊娠後期の女性の使用を禁じる「禁忌」として明確に記載されてい

RESEARCH STORY 03

胎児の健やかな発育に 悪影響を与える 化学物質を探る

るものの他、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用」と注意事項が記載されたもの、さらにはまったく記載のないものもあり、記載内容は必ずしも統一されていないことが明らかになった。「特に懸念されるのが、『禁忌』と明示がない貼付剤の中に、薬剤師のいないドラッグストアなどで購入できる第2類医薬品が含まれていることです。一般消費者が知らずに購入し、妊婦が使って胎児毒性が発生してしまうかもしれません」と指摘した山折教授。薬剤師や医療関係者をはじめ専門家にこうした事実を周知し、注意を喚起する意味でも、山折教授らの研究は重要なインパクトがあった。

ヒト胎児肝細胞を用いて 化学物質の影響を評価

また山折教授は、化学物質の曝露が胎児に及ぼす影響評価も行っている。力点を置くのは、ヒト胎児由来の組織や細胞を用いることだ。「既存の研究では、実験動物を使った評価が多数を占めています。しかし化学物質に対する胎児の感受性は動物種によって差があり、実験動物による評価が必ずしもヒトに当てはまるとは限りません。また、胎児の肝臓には、成人とは異なる種類の薬物代謝酵素が発現していることもわかっています」と、ヒト胎児由来の細胞を用いる重要性を語る。

最近の成果の一つに、ヒト胎児肝細胞を用いて薬物代謝酵素の発現に対する化学物質



の影響を検討した研究がある。調べた化学物質は、抗がん薬や抗てんかん薬から、たばこや紫煙、妊婦への投与が禁忌とされている薬物まで、胎児毒性が疑われている成分を中心に58種類に及ぶ。

「ヒト胎児肝細胞に各試験化合物を曝露し、シトクロムP450（CYP）、エポキシドヒドロラーゼ、グルタチオンS-転移酵素、硫酸転移酵素（SULT）といった胎児肝臓に発現する薬物代謝酵素の発現変動を調べました。全58種類の中でひと際目を引いたのが、デキサメタゾンという副腎皮質ステロイド薬です。これでは、胎児にしか存在しないCYP3A7、およびSULT1E1が極めて高い割合で発現誘導されることがわかりました」と言う。

さらなる実験で、デキサメタゾンによるSULT1E1の発現のメカニズムの一端も明らかになった。つまりデキサメタゾンはグルココルチコイド受容体を介してSULT1E1の発現を誘導していることがわかったのだ。「SULT1E1は妊娠中の女性ホルモンの不活性化に関与しています。つまりデキサメタゾンが、胎児の性ホルモンバランスを変化させ、胎児の成長に影響を及ぼす可能性が示唆されたといえます」

今後残りの化学物質に関しても、応答性や薬物代謝酵素の生理機能、生体防御機能のメカニズムを明らかにしていくという。山折教授の研究が、安全で健やかな妊娠・出産の一端を支える知見となる。

山折 大

YAMAORI Satoshi

薬学部 医療薬学科
薬物代謝分子毒性学教室
教授 / 博士（薬学）



妊娠中に投与または曝露される可能性のある医薬品や化学物質のヒト胎児への影響を明らかにすることは毒性的にとっても重要です。現在、ヒト胎児肝細胞を用いて医薬品を含む化学物質の胎児毒性を評価するためのin vitro試験系の構築に取り組んでいます。本研究により胎児毒性評価系を構築できれば、化学物質のヒト胎児への影響を予測する有用な解析基盤の一つを提供できるものと考えます。

薬をいかに 体に吸収させるか。

新規創薬の 難題に 挑む。

新たな創薬モダリティの課題は 消化管での吸収性

医薬品開発において、薬効のみならず、その薬が体内でどのように吸収・分布・代謝されて、最終的に排泄されるのか、薬物動態を知ることも極めて重要である。中でも予測が難しいといわれているのが、消化管での「吸収性」だ。近年、従来の低分子医薬品に取って代わって、分子サイズの大きいバイオ医薬品や中分子医薬品が創薬モダリティの新たな潮流となる中で、「薬をいかに吸収させるか」が課題となっており、吸収性のメカニズムを解明する重要性はますます大きくなっている。井上勝央教授は、腸管での生体膜透過に着目して薬物吸収メカニズムを分子レベルで解き明かし、

創薬へ応用することを目指している。

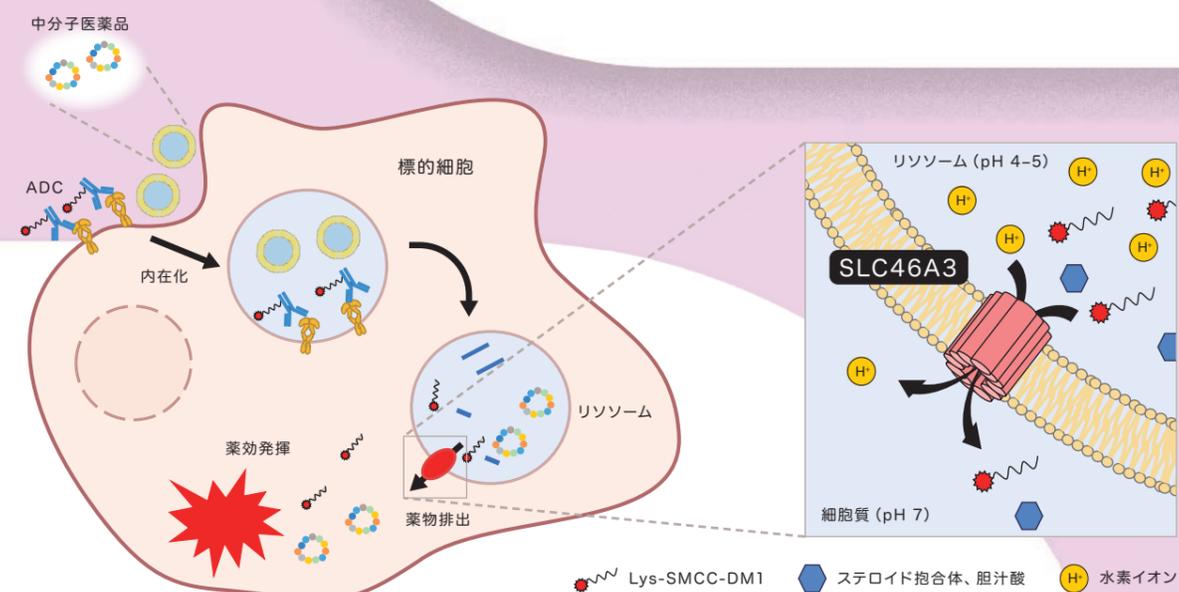
なぜ腸管吸収を予測することがそれほど難しいのか。井上教授はこう説明する。「理由の一つは、腸管の吸収経路が複雑なことです。腸管に入ってきた薬物は、腸管の上皮細胞を通過した後、血管を通過して肝臓に届き、そこでの代謝を潜り抜けて初めて体循環に移行、効果を発揮します。吸収経路が何段階にも及び、個々のプロセスが薬物の吸収へどのような影響を及ぼすのかを生体レベルで観測・予測することは困難です。もう一つには、研究の難しさも挙げられます。ヒトと種々の動物では、薬物が体循環にまで到達する指標であるバイオアベイラビリティが異なるため、実験動物を用いた試験でヒトの腸管吸収を予測することは困難です」。井上教授は、最先端の分子生物学的手法を駆使し、この難問の攻略に挑んでいる。

粘膜層を構成するムチンを解析し 薬物吸収制御の仕組みを追求

腸管での生体膜透過過程には、単純拡散だけでなく、トランスポーターや代謝酵素、腸内細菌、脂質二重膜、粘膜層などさまざまな要素が関わっていると考えられている。全体像の解明に向け、井上教授は粘膜層の重要性にも注目している。「体外から取り込まれる物質と直に接する消化管は、外敵から生体を守るため、腸管上皮表面に粘膜層のバリアを形成しています。最近の創薬トレンドとして、中分子医薬品の経口投与剤の開発が盛んになっていますが、その際の薬剤の腸管吸収を阻む要因としても粘膜層が課題になっています」

井上教授によると、粘液の主成分である糖

タンパク質のムチンが網目状の分子ネットワークを形成し、水分を保持することで粘膜層がつくられている。これまでに約20種類のヒトのムチン分子が同定されており、消化管では約13種類の発現が認められているという。井上教授らは、ラットの腸管を使って十二指腸部、空腸部、回腸部、結腸部それぞれの粘膜層について、薬物透過性に対する影響評価を行い、ムチン分子が薬物の腸管膜透過性を制御する重要な因子の一つである可能性を突き止めた。さらにヒトの消化管で発現が確認されている13種類のムチン各々の分子の特性を精査し、粘膜層の薬物吸収制御メカニズムを解明しようと試みている。



リソソームから薬物を取り出す 輸送体を世界で初めて発見

また井上教授は、腸管上皮細胞膜に局在し、薬物輸送に関わるトランスポーターの究明にも取り組んでいる。「腸管の管腔側から上皮細胞内へ薬物が入るところに関わるトランスポーターは、世界的な研究ではほぼすべて同定されています。しかし上皮細胞内から血液側へ薬物を移行する、いわば『出口』に関わる分子機構についてはほとんどわかっていません」と言う。井上教授らは、この上皮細胞の出口側にあたる側底膜に局在するトランスポーターを探索。いくつかの分子の同定に成功している。

こうした生体膜透過に関わる研究知見を生かした最新の研究では、細胞内のリソソーム

から化合物を取り出すトランスポーターを世界で初めて発見し、反響を呼んだ。

「近年開発が進む抗体-薬物複合体 (ADC) は、分子サイズの大きさから生体膜透過性が低いため、抗体や特殊なキャリアを利用して標的細胞に送達し、エンドサイトーシスという機構によって細胞内に取り込まれます。細胞内に取り込まれたADCはリソソーム内で分解され、ADCから遊離された薬物が細胞質へ移行することで、ようやく薬効を発揮できます。しかしここでも生体膜 (リソソーム膜) が薬物の透過を阻む壁になります」と研究背景を語る。井上教授らの研究グループは、リソソーム内のステロイド抱合体や胆汁酸などの有機アニオン化合物を細胞質内に輸送するトランスポーターとして、世界で初めてリソソーム膜タンパク質 SLC46A3 を同定した。それと同時に

に SLC46A3 が、有機アニオン化合物だけでなく、乳がん治療に用いられる ADC の一つトラスツマブエムタンシン (T-DM1) の活性代謝物も細胞質へ移送することも見出した。

リソソーム内にある分子の「出口」に関する知見はほとんどない中において、井上教授の研究成果は、リソソームから多様な化合物を「取り出す」分子機構の存在を明らかにするとともに、そこに SLC46A3 が関与する可能性を示したことになる。さまざまな化合物をリソソームから容易に取り出せるようになれば、生体膜透過が難しい ADC や中分子医薬品など、より有効な新規創薬モダリティの開発に役立つに違いない。井上教授のさらなる研究に期待がかかる。

井上 勝央

INOUE Katsuhisa

薬学部 医療薬学科
薬物動態制御学教室
教授 / 博士 (薬学)



体内での薬物の動きを自在に制御することができれば、薬が持つ治療効果を副作用の発現なく、最大限に引き出すことができます。しかし、そのためには生体外異物に対して備える生体バリアを解除し、時には、恒常性維持のための巧みな分子機構を逆手に取るような方法論の確立が必要です。そこで、生体・組織・細胞への薬物移行に関わる生体膜に着目し、その分子基盤の解明とその制御機構に関する研究を行っています。

RESEARCH
STORY 05

生命科学の進化を支える 新しい分析技術を 開発する

梅村 知也

UMEMURA Tomonari

生命科学部 分子生命科学科 生命分析化学研究室
教授 / 博士 (工学)

私が専門とする分析化学は、昔から縁の下の力持ち的なポジションで、花形にはなれない地味なイメージが強い学問分野です。しかし、宇宙から生命まであらゆる自然を対象に、それらを徹底的に調べ上げることで、私たちの常識や生活を変えるような発見につながる可能性を秘めた分野であることも事実です。東薬の生命分析化学研究室は、人々の健康と安全な暮らしに貢献する分析技術を発信していく研究室でありたいと思っています。

生命現象を捉える 新たな分析技術を研究

化学的に見ると、人間の身体は元素の集合体である。生命の営みは化学反応の連鎖によって成り立っており、この連携が妨げられると、病気などの問題が発生する。「身体を構成する物質をすべて突き止め、その関係を解明できれば、病気の治療に生かせるだけでなく、生命の本質に迫ることも可能になります」。そう語る梅村知也教授は、生体内に存在する物質を網羅的に捉え、その全容を明らかにしようとする「オミックス (omics)」、中でも金属元素やアミノ酸、脂質といった低分子量成分に焦点を当てた「メタロミックス」、「メタボロミックス」の研究に力を注いでいる。

いまだその存在さえつかめていない物質やその関係を探るためには、それを捉え・分析する新たな装置や手法が必要になる。その一つとして梅村教授が取り組むのが、病気などの診断技術の開発だ。低侵襲・非侵襲、また心理的にも負担の少ない検査法を目指し、わずか一滴の血液や尿で病気を早期に見つけられる分析技術の開発や、健康状態を反映する新たな生体試料の探索を行っている。

細胞を一つずつ操作し分析する ツールの開発

「生命現象を理解するには、一細胞ずつ個別に分析できる技術の開発が不可欠です」と言う梅村教授は、細胞、さらにはその中身の分子をトラップするナノ・マイクロサイズのハンドリング・サンプリング技術・ツールの開発に取り組んでいる。「例えば、がん組織も正常な細胞を含めた多様な細胞から成っています。組織を構成する細胞を一つずつ分析できれば、得られる情報は飛躍的に向上するはずだ」。しかしヒトの細胞は直径10 μ mほど。しかも、そこに含まれている目的の成分はほんのわずかしかない。「DNAのようにコピーを作って増やせればいいのですが、残念ながら、我々が分

析対象とする成分では、それができないのです」と語る。

そこで梅村教授が考えたのは、細胞を一つずつトラップし、観察しながら誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) に送り届ける方法だ。ICP-MSは、最も高感度な元素分析法の一つで、6000 $^{\circ}$ Cもの高温のアルゴンプラズマで試料成分を原子化・イオン化して検出するものだ。装置開発を目指し、現在二つの方法を検討している。

「一つ目は、基盤の目状に並べた微小な部屋に細胞をばらまき、その上から強力なレーザー光を当てて粉碎し、微粒子片をICP-MSへ輸送するというものです」。まず半導体微細加工で用いられるエッチング技術を用い、シリコンウエハ上に深さ20 μ m、直径30~50 μ mのくぼみを多数設けたウェルプレートを作製。次に細胞をそのウェルに落とし込み、すぎ洗いも可能な細胞導入用のアプリケーションャーを自作した。一方で、レーザー光を逐次照射する専用のアブレーション装置を試作。装置には、観察可能なカメラが据え付けられている。ウェルプレートに捕捉された細胞に、上からレーザー光を照射して一細胞ずつ粉碎し、ガス流でアルゴンプラズマに送達することで、一細胞ずつの分析を可能にした。単細胞性緑藻を用いて細胞導入を試みたところ、直径30 μ mのウェルのトラッピングプレートを用いた場合、80%以上の割合で細胞を導入できることを確かめた。

二つ目に、「細胞を懸濁液と見なし、そのままICP-MSに送液できないか」という発想で開発したのが、細胞を等間隔・一列に並べ、送液するデバイスだ。ガラス基板上に内径27 μ m、深さ52 μ mという細胞一つが通れる程度の微細流路を作製。シリンジポンプで少し押しやると、その流路内を細胞がアルゴンプラズマに向かって進んでいく。「しかし直線の流路だけでは細胞の間隔がバラバラになり、導入が安定しません。そこで流路構成を検討し、ICP-MS注入口付近に、シース液を流す別フローを設けることで、細胞を等間隔に整列させることに成功しました」。こちらも単細胞性緑藻を用いた評価により、高確率で細胞をアルゴンプラ

ズマに導入できることを確かめている。現在は、ヒトの培養細胞でも可能なハンドリング条件を探っているという。

分子の分離・検出を可能にする 酸化亜鉛ナノワイヤ

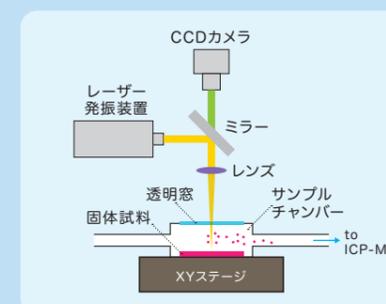
最新の研究で梅村教授が着目するのが、酸化亜鉛ナノワイヤだ。これを使って細胞内の成分を分離・検出するシステムの開発に挑戦している。

「硝酸亜鉛やヘキサメチレンテトラミンなど数種類の化学物質を混ぜただけの溶液に、約100 $^{\circ}$ Cの条件下でガラス基板を浸けると、その基板上に剣山のようなナノワイヤが成長してることがわかっています。そこで溶液や温度などの条件を検討し、直径100nm、高さ5 μ mのナノワイヤが100nmの間隔で成長するように設計しました」。このサイズは、ウイルスや分子を分けるのにちょうどよく、酸化亜鉛ナノワイヤの生えたプレートに細胞の内液を滴下すれば、細胞内の分子を分離する新しいデバイスとなり得るといふ。

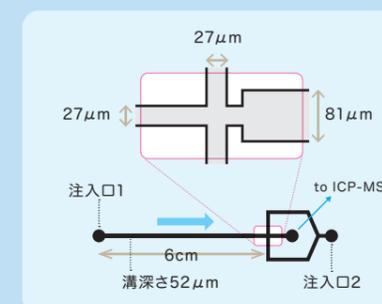
また「この酸化亜鉛ナノワイヤは、細胞内の成分を分離するだけでなく、検出の場としても活用できます」と梅村教授。「レーザー光を照射し、光を吸収した酸化亜鉛から発生した熱で、分離した成分を気化させ、あと少し秘密の成分を加えるとイオン化します。つまり分離と検出の場を一体化した夢の分離分析システムを作れるわけです」

さらにこうしたナノワイヤ、あるいはナノ粒子を低侵襲の検査・診断ツールとして活用する可能性も探っている。スライドガラス表面に金属や金属酸化物のナノ粒子を特殊加工したプレートを作製。そこに指を押し付け、指から染み出た成分を分析し、薬物の簡易検査や健康状態の診断を行おうというのだ。指の先サイズのスペースで、脂質や薬剤の分離・検出に成功している。

「10年先、20年先のスタンダードになる分析技術の開発を目指しています」。梅村教授はそう力を込めた。



1細胞分析用レーザーアブレーションシステム



1細胞配列用マイクロ流体デバイスの概念図



酸化亜鉛ナノワイヤプレート (上は血中薬物分析用のマルチウェルプレート、下は指先での健康診断用のプレート)

RESEARCH
STORY 06

原因探索と 予防法・治療法の確立を見すえ 自閉スペクトラム障害に挑む

自閉スペクトラム障害の 原因となる環境因子とは

自閉スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) は、対人関係・社会的コミュニケーションの困難、興味の限局や常同行動といった強いこだわり、感覚過敏・鈍麻などの症状によって特徴づけられる神経発達症である。近年の研究では68人に1人がASDと診断されたという報告もあり、社会的な認知は高まっているものの、その発症メカニズムはまだまだほとんど解明されていない。

「ASDが遺伝子疾患であることは確かですが、ほぼ同一の遺伝子を持つ一卵性双生児でもその発症一致率は、7割弱に留まっています(完全に遺伝病である場合、発症一致率は10割となる)。すなわち『遺伝子だけが発症を決めているのではなく、遺伝子はある環境因子

に対する脆弱性を決定している』という可能性に我々は注目しています」。そう語る篠田 陽准教授は、ASDの発症に関与する環境因子に着目し、その探索に取り組んでいる。

ASD発症の原因となる環境因子といわれているものは、重金属や農薬、殺虫剤、抗生物質などの化学物質、抗てんかん薬などの薬剤、母体のストレス、さらには気圧や天候まで多岐にわたる。あまりに多いため、その特定はほとんど進んでいない。候補因子の多さに加え、探索を難しくしている理由は、ASD傾向のない実験動物を使った検証では効果が見えにくいことも挙げられる。「そこで我々は、『ASDを発症しやすいマウス』を用いることで、環境因子の効果を『見える化』しようと試みています」と篠田准教授は言う。

篠田准教授の研究グループでは、ASDを発症しやすい遺伝子変異マウスである*Caps2*欠損(KO)マウスと*Shank3* KOマウスというASDモ

デルマウスを用いている。*Caps2*遺伝子がコードするCAPS2は、プレシナプスに存在し、有芯小胞の分泌を司るタンパク質で、*Shank3*遺伝子がコードするSHANK3はポストシナプスに存在し、様々な受容体と細胞骨格をつなぎとめるタンパク質だ。共にヒトにおいてASD関連遺伝子として同定されており、この遺伝子を欠損すると、マウスもASDのような症状を示すことが知られている。篠田准教授らは、この*Caps2* KOマウス、*Shank3* KOマウスを用いてASD発症に関与する環境因子を同定しようとしている。「*Caps2* (または*Shank3*) のヘテロマウス同士を交配させると、その子どもとしてASDを発症しやすい遺伝子欠損(ホモKO)マウスを作製できます。妊娠中のヘテロマウスにさまざまな環境因子を曝露し、その子どものKOマウスまたはヘテロマウスのASD傾向の強弱を測定することで、環境因子の効果を検討します」

ASD様行動の評価は、行動テストバッテリーと呼ばれる、社会性行動や社会性認知行動、不安行動、好奇心、反復行動などを含むさまざまな行動評価法を取り入れる。篠田准教授らは、様々な環境因子に曝露したASDモデルマウスの多様な行動様式からそのASD様症状を総合的に判断し、ASD発症の原因となりうる環境因子の解明に取り組む。

炎症性サイトカインの上昇を抑え ASD発症を予防する食品を探索

ASDの原因となる環境因子を探ると同時に、発症を防ぐための予防因子の探索にも取り組んでいる。「ASD発症への関与が有力と考えられている環境因子の一つに、妊娠期の感染があります」と篠田准教授。母体が感染すると、免疫機能として母体血中の炎症性サイトカインが上昇する。この炎症性サイトカインが子のASD発症リスクを高めることが、ヒトにおけるコホート研究および動物実験でわかっているという。そこで「母体感染の際の炎症性サイトカインの過度な上昇を抑制することができれば、子どものASD発症リスクを下げられるのではないか」という仮説を立て、妊娠中に摂取することが容易な身近な食品の中から、感染時の炎症性サイトカイン上昇を抑える食材を探索している。

先行研究から、母体免疫活性抑制効果を示す可能性があるとして報告されている食品として32種類を抽出。これらの抗炎症物質を摂取させたマウスとその胎児について免疫応答の抑制、自閉傾向の有無を調べ、ASD予防に寄与する食品の同定を進めている。

ASD者を苦しめる 感覚過敏・鈍麻の謎解明に挑む

さらに、ASDの中核症状の一つである感覚過敏・鈍麻に照準を絞り、これまでほとんど

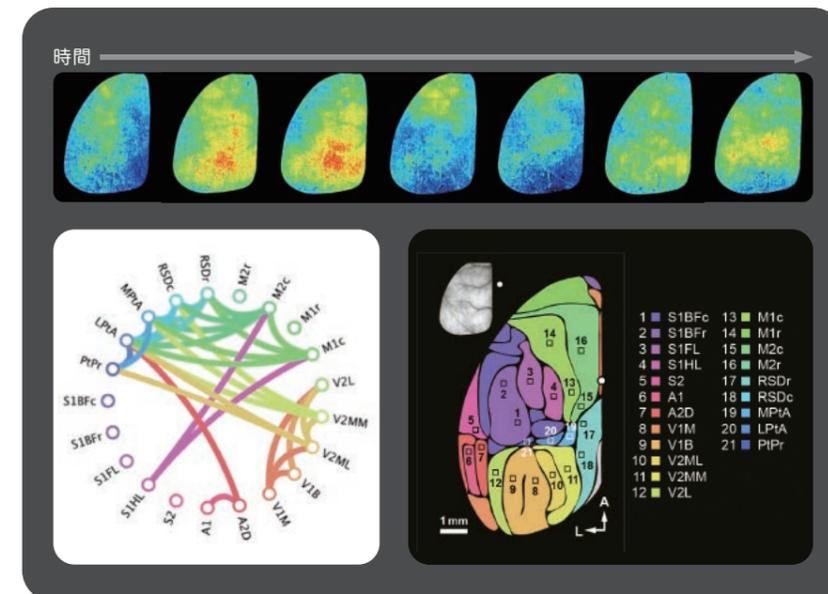
篠田 陽

SHNODA Yo

薬学部 医療衛生薬学科
公衆衛生学教室
准教授 / 博士(理学)

私は、脳がどのように機能し、我々の行動を制御しているのかに強い興味を持ち、博士課程から神経科学の研究を行ってきました。研究を進めるほどに、脳の複雑さとエレガントさから、これを形成してきた生物の悠久の時の偉大さを感じずにはられません。生命進化の時間に比べると一瞬とも言える期間ではありますが、神経機能を明らかにするという難問の解決に研究者として少しでも貢献できるよう、頑張っていければと思っています。

[図2] 大脳皮質における神経活動の時空間的マッピングと領域相関解析



研究されてこなかった神経基盤の解明にも挑んでいる。「ASD者のおよそ90%で、視覚、聴覚、臭覚、味覚、触覚などに対し、過敏または鈍麻の症状が現れます。定型発達の人がほとんど注意を向けられないような音や光、味、匂い、肌触りが耐えられないほど気になってしまい、それが日常生活を送ることさえも困難にしています」と言う。だがこれらの刺激がASD者の脳でどのように知覚されているのか、そのメカニズムは謎に包まれている。

篠田准教授らは、感覚過敏・鈍麻が脳神経活動としてどのように表現されているかを検証するための実験装置を作製した。マウスを覚醒した状態で顕微鏡下に置き、さまざまな感覚刺激を与えながら大脳皮質の神経活動をイメージングする仕組みだ。神経活動に伴って神経細胞内でカルシウム濃度が上昇することを利用し、カルシウムが結合するとその蛍光色を変化させるYellow Cameleonというタンパク質を大脳皮質の神経細胞に発現させ、そ

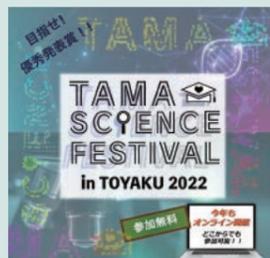
の蛍光変化を高速度カメラで撮影することで、神経活動の時空間的变化をマッピングする。また、マウスを載せる台には圧電素子を設置し、さらに四方に身体各部の動きを記録するためのカメラを設置することで、脳イメージングと同時に身体の動きも記録する。野生型マウスと自閉症モデルマウスにこれらの装置を適用して神経活動のパターンと体駆動態の同時解析を行うことで、大脳皮質の活動が感覚過敏・鈍麻をどのようにコードしているのかを突き止めるという[図2]。

「感覚過敏や鈍麻が大脳皮質の活動としてどのように表現されているかを明らかにできれば、感覚過敏・鈍麻をコントロールすることで、ASD者のQOLを上げることも可能になると考えています」と篠田准教授。ASDの原因究明に留まらず、ASDの予防や症状緩和など、まさに今苦しんでいる人の役に立つための研究に尽している。

[図1] マウスの行動解析によりASD様行動を評価する



NEWS



TAMA SCIENCE FESTIVAL in TOYAKU 2022

TAMAサイエンスフェスティバルin TOYAKU 2022が開催されました

生命科学部の研究発表会「TAMAサイエンスフェスティバル in TOYAKU2022」は、全国より25校48演題の応募をいただき、2022年10月30日(日)に開催されました。おかげさまで本年の本イベントも大盛況のうちに幕を閉じることができました。本発表会は、昨年に引き続きオンラインでの開催といたしました。中学生・高校生や研究指導の先生方など157名が参加した本会では、専用サイトを通じて発表者により事前に提出された発表要旨(A4一枚)と発表動画(5分間)を事前に閲覧し、発表会当日はオンライン会議ツール『oVice』上に設けられたそれぞれの発表ブースで対面のポスター発表のようにディスカッションを行う形式が取られました。

事前に投稿された研究紹介動画はどの発表も趣向を凝らしたもばかりであり、発表者ご自身の研究の面白さを伝えようとするその熱意が非常に伝わってくるもので、クオリティの高さに圧倒されました。

また当日は、オンライン上ながら、発表時間の際には、多くのブースで発表者が常にディスカッションしている姿が見られ、対面型の発表会に勝るとも劣らない熱気に包まれていたように思います。



今年度の発表のうち、生命科学に新たな夢を抱かせる最も優秀な研究発表として、岡山県立高松農業高等学校の小椋一夏さん(演題「ペレット化した植物残渣による雑草抑制資材の開発に関する研究

」)が大隅賞を受賞されました。そのほか、優秀賞および会場賞、研究奨励賞を受賞された研究奨励賞を受賞された皆様、おめでとうございます。開催後に実施した参加者アンケートでは、「他のオンライン発表会とは違って、多くの先生方や他校の生徒と交流できた」、「自分の現状を俯瞰する良い機会になった」など、満足度の高いオンラインイベントとなったことが伺えます。日々熱意を持って研究に取り組んでいる中学生・高校生の皆さんにとって、この発表会が今後の研究やご自身の進路を考える一助となれば、生命科学部教員にとって嬉しい限りでございます。最後に、本イベント開催にご理解ご支援下さいました本学関係者の皆様、ご後援下さいました八王子市、多摩市、日野市の関係者の皆様にこの場を借りて深く感謝申し上げます。

■登録演題数 スタンダードコース：36演題 ビギナーコース：12演題

■受賞者

大隅賞

「ペレット化した植物残渣による雑草抑制資材の開発に関する研究」

小椋 一夏さん(岡山県立高松農業高等学校)

優秀賞

「マルハナバチの威嚇行動時に発する羽音が警戒情報を共有する聴覚コミュニケーションとして機能しているのか?」

山下 慶乃さん/山岡 小己呂さん(安田学園高等学校)

「スマレ属、ミヤマスマレ節の関係に迫る!」

西角 心香さん/植田 彩花さん(兵庫県立小野高等学校)

会場賞(スタンダード/ビギナー部門)

「ドクダミに菌の発生防止効果、虫よけ効果はあるのか。〜ドクダミの可能性を世界へ〜」

高橋 奏実さん(昭和女子大学附属昭和中学校)

「イシクラゲによるトリチウム水の処理を目指して」

遠藤 千裕さん(福島県立東高等学校)

研究奨励賞(ビギナー部門)

「ペーパーディスク法によるマクスプレーの口腔細菌におよぼす抗菌効果」

竹内 愛惺さん/伊勢 和葉さん/川口 秀翔さん(山村国際高等学校)

「泥電池の不思議」

佐々木 梨乃さん(福島市立大島中学校)

「「オオキンケイギク」の色素による草木染 特定外来生物「オオキンケイギク」の駆除と有効利用に向けて」

今井 幹太さん/高橋 絢子さん/小川 大輔さん/富田 木乃香さん/日比野 弘さん/立間 快さん(岐阜県立加茂高等学校)

授業
レポート



生命科学と社会VII「サイエンスコミュニケーション」

科学と社会をつなぐ分野、サイエンスコミュニケーション。受講生達は、サイエンスコミュニケーションとは何かを学び、考えながら、成果物を作成する過程を通じて学んでいきます。

何を教わるのではなく、何を学ぶのか

「科学、学んできますか?そしてその科学、誰に、どう伝えますか?」そんな問いかけから始まった本授業。講義型ではなくグループワークを中心とし、成果物を作成する過程も含めた受講生の主体的な学びを重視する、いわゆるプロジェクト型学習授業(PBL: Project Based Learning)です。

今回、受講生に課されたお題は「東京薬科大学および生命科学の魅力伝える動画を作成せよ!」。受講生は3つのチームに分かれ、チームごと設定したテーマに沿った動画を一人一人が作成します。

■各回のトピック(110分/全7回)

- ① サイエンスコミュニケーションとは何か?
- ② リサーチ・取材・インタビュー
- ③ ファシリテーション
- ④ サイエンスライティング・プレゼンテーション
- ⑤ 映像表現
- ⑥ ビジュアルデザイン
- ⑦ 最終発表

授業構成：インプットと実践

動画編集のスキルさえあれば良い動画が作れる、というものでもありません。東京薬科大学、および生命科学の魅力伝えるためには、その対象をよく知る必要があります。受講生は「リサーチ」を通して、自身にとつての当たり前を捉え直すことからスタートします。

その上で「取材・インタビュー」の手法や「ビジュアルデザイン」の手法など、成果物作成に直接関わる知識を習得していきます。「映像表現」の回では、サイエンスコミュニケーター育成機関の北海道大学CoSTEPより、メディアアーティストでもある朴炫貞先生をお招きし、サイエンスコミュニケーションにおける動画作成のポイントを伺いました。

また、「サイエンスライティング」や「プレゼンテーション」といった、サイエンスコミュニケーションに必須のスキルや、「ファシリテーション」などのプロジェクトをスムーズに進めるためのスキルも並行して学びます。

この際、インプットした知識をアウトプットする機会も重要です。ライティングであれば書く。動画編集であれば編集する。実践を行うことで、知識をスキルとして定着させていきます。

最終発表：チーム、そして個人でのプレゼンテーション

最終発表会では、制作した動画上映を含むチームプレゼンテーション、そして本授業を通して何を学んだのかを発表する個人プレゼンテーションが行われました。

各チームが設定したテーマは、特別演習制度や大学院進学率に着目した「生命科学部の教育環境」、学科を越えた教育プログラムである「ア

ントレプナー養成プログラム」、生命医科学科の研究室に焦点を当てた「腫瘍医科学研究室」の3つです。ほとんどが動画編集の初心者でしたが、担当教員や学生へのインタビュー、研究風景の取材を中心に、苦勞しつつも上手くまとめられていました。

振り返りから、メンバー間のコミュニケーションが思うように行かず、理想とする成果物のクオリティに至らなかったケースも窺えました。しかし、そこで終わらず「なぜ上手くいかなかったのか」を内省し、そこから何を学ぶのかというメタ認知スキルを磨くことが、本授業の目的の一つです。

また、個人プレゼンテーションにも、授業で学んだ手法を取り入れるなど工夫が見られました。その中でも印象的だったのは「伝える目的」に言及していた学生が複数いたことです。サイエンスコミュニケーションはともすれば「わかりやすく伝えること」と要約されてしましますが、「わかりやすく伝えること」は目的達成のための手段でしかありません。目的を明確化し、それに沿った適切な手段を用いること、それは伝え手の責任である。そのことに言及した学生がいたことは、サイエンスコミュニケーションの本質を「伝えた」だけでなく、「伝わった」と感じられた瞬間でした。

サイエンスコミュニケーションとは何か

では改めて本授業の軸である「サイエンスコミュニケーション」とは何なのでしょう。その定義は目的や主体によって多岐に渡りますが、広義としては「サイエンスにまつわる種々のコミュニケーション」であると言えます。

主に専門家と非専門家間の双方向のコミュニケーションとされ、科学技術政策や新たな科学技術の社会実装に市民が参画していくプロセスとも言えます。その一側面として「科学の専門性を一般にわかりやすく伝える」ことももちろん含まれます。

「科学をわかりやすく伝える」という行為自体は、古くから理科教授法の一環として行われてきましたが、「サイエンスコミュニケーション」という言葉が広く使用されるようになったのは、1990年代の英国でのBSE問題(牛海綿状脳症:狂牛病)に端を発します。専門家への信頼が揺らぎ、社会における科学の在り方を再構築する中で、サイエンスコミュニケーションという概念

が誕生しました。それまでの、市民は専門家の言うことを信頼するといったモデルから、市民を含んだ社会全体で科学と向き合うべきであるというモデルへの移行が叫ばれるようになったのです。

日本では、科学技術政策の指針である「科学技術基本計画」(第2期:2001-2005)にて、科学技術と社会の双方向コミュニケーションの重要性が指摘されて以来、広く用いられるようになりました。その後も福島第一原子力発電所事故や、COVID-19の流行など、科学だけでは語ることのできない問題が起きた際にも、その重要性が度々議論されます。

東薬におけるサイエンスコミュニケーションとこれから

しかし、その重要性が指摘されこそすれ、サイエンスコミュニケーション/コミュニケーターの社会的認知度はまだまだ高いとは言えません。また、理系学部を持つ大学の中でも「サイエンスコミュニケーション」と銘打って授業を開講している大学は多くはありません。その意味で、本授業が正に「生命科学と社会」の中に位置付けられていることは、非常に意義深いことと言えます。

もう随分前となってしまいましたが、私の東京薬科大学在籍時(1997-2001)に、サイエンスコミュニケーション業界の巨人であるJT生命誌研究館初代館長の岡田節人先生や、医学者の養老孟司先生の講演が開催されました。今考えると、サイエンスコミュニケーションに対する生命科学部の先見の明に驚かされます。そしてそのことが私が今の仕事を志すきっかけの一つとなったことは言うまでもありません。

今現在も、東京薬科大学ではサイエンスコミュニケーションに資する興味深い取り組みが行われています。本誌「CERT」また同ウェブサイトでは、学生サイエンスコミュニケーターの皆さんによる活動や、サイエンスコミュニケーション関連授業で執筆された学生による研究室紹介の記事を読むことができます。

東京薬科大学の卒業生にはサイエンスコミュニケーターとして活躍されている方が多くいます。地道な活動ではありますが、このように今の学生たちへとバトンを繋いでいくことで、サイエンスコミュニケーション業界の裾野を少しでも広げられたらと強く思います。(古澤 輝由)



COLUMN 東薬植物記 #07

漢方でも食品でも大活躍、カンゾウ

三宅 克典

かつて甘いものとびきりのご馳走でした。狂言「附子」では、猛毒の附子（トリカブトの塊根）を引き合いに水あめの貴重さが表現されています。現代では甘いものが簡単に手に入りますし、トマト・サツマイモなどの甘い品種には驚きすら覚えます。一方で、糖尿病患者数は増加しており、糖質との付き合い方を考え直すときが来ているといえるでしょう。そこで注目されるものとして、摂取しても熱量に変換されない甘味料があげられます。今回はそのような性質を有する天然甘味料の代表格、甘草のお話です。

甘草は、マメ科のウラルカンゾウ・スペインカンゾウの根・ストロン（地中を水平方向に延びる茎）が原料です。ひとたび根を咬むと甘味と独特の風味が口に広がります。甘草の代表的な甘味成分であるグリチルリチン酸は、トリテルペン骨格を有し、カロリーゼロにも関わらず砂糖の300倍もの甘味を示すとされています。その甘味は砂糖に比べ少し遅れてやってくるため、味噌・醤油やスナック菓子に用いて味に奥行きを持たせるようです。是非、色々な食品の成分表示を見てカンゾウ抽出物などの名を探してみてください。



甘草は、漢方薬に配合される機会が最も多い生薬でもあり、頻用処方のおよそ7割に用いられています。甘草含有成分には炎症を鎮める効果が知られていますが、加えて、作用の強い生薬同士を調和させるような役割があるとも言われています。

一方で、多用されるゆえの問題もあります。副作用が無いと思われがちな漢方薬・生薬ですが、大量の甘草の摂取により偽アルドステロン症という副作用が発症することがあります。そのため、複数の漢方薬の併用時は含有生薬の確認が欠かせません。市販の風邪薬の中にもグリチルリチン酸が含まれるものがあるため要注意です。

甘草は世界各地で大量に消費されています。その供給は野生品の採取に依存していましたが、資源状況はあまり芳しくありません。持続可能な利用のためにも、栽培化や再生可能な採取法の開発などを進めて、資源問題に取り組んでいかねばなりません。



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

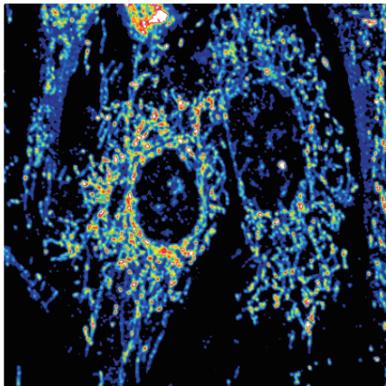
COLUMN 若手研究者コラム #07

研究室での出会い

長島 駿

子供の頃、抱いていた研究者のイメージは一人で黙々と実験をしていて、人とコミュニケーションできなくても自分の世界にどっぷり入っている人であった。研究室に配属されて研究を始めるとそのイメージは大きく間違っていたことに気付かされた。研究をひとりですべて完遂できることは少なく、大きな研究成果を得るためには様々な協力者の力を借りる必要があり、コミュニケーションをとらなければならない。研究成果を発表する学会では数百人以上の前でプレゼンテーションする能力も求められる。研究室内でも学生や後輩の指導や連携、ラボメイトとスペースや器具を譲り合いながらトラブルを起こさずに研究生活を行う必要がある。つまり研究者には人間力も求められる。私の周りにはすぐに誰とでも仲良くなっているように見えるコミュ力の高い研究者が活躍している。多くの仕事と同様に研究者として活躍するには、研究の実力を伸ばすだけでなく、人間的な成長も必要になってきている。

研究室の責任者として研究室運営を中心に行うのがPrincipal Investigator (PI) であり、大学では教授がPIとなることが多い。PIはともに研究を進めていく上で協力者であり、上司であり、研究結果が正しいことを証明しなければならぬ関門でもある。PIとは研究について何度も議論することがあり、PIとの出会いは研究者人生に多大な影響を与える。私は幸運にもPIの当たりくじを引き続けていると個人的には思っている。研究には幸運が必要である。研究成果を得るには、幸運とそれを引いた時に遂行できる研究能力があるかが分かれ目だと、だから努力して実力をつけなければならないとのPIの言葉を今現在も意識して研究生生活を送っている。私はイギリスのケンブリッジ大学でポスドクを経験しているが、その時のボスは年齢が私とほとんど変わらない若手PIで、私がラボで2人目のポスドクであったことから、とても熱心にディスカッションや研究指導をしてくれた。ある日、彼が素晴らしい研究成果を得る夢をみたから、すぐに実験してくれと言われたことがある。実験結果は夢でみた結果とは違っていたが、夢の中でも研究する人間が一流の研究者として成果を残すのかと感心したものだ。今後、東薬の研究室から夢の中でも研究するような素晴らしい研究者が育ち、一緒に研究できることを願っている。



細胞小器官のひとつであるミトコンドリアを免疫染色法を用いて検出した蛍光顕微鏡の画像

長島 駿 生命科学部 生命医科学科 再生医科学研究室 助教 研究課題: オルガノイドを用いた病態解明と治療法の開発 キーワード: ミトコンドリア、肝臓、IPS細胞、オルガノイド、細胞小器官、生活習慣病、再生医療

Science Communication Essay #09

未来を生かす思考法 知識をもとに 正しく思考する

生命科学部 3年 学生サイエンスコミュニケーター

村山 加奈

「君たちは1万年後の未来を想像できますか。」

ジャーナリストであり評論家の立花隆氏は、授業で小学校6年生にこう問うた。『立花隆の「宇宙教室」: 「正しく思考する技術」を磨く』(立花隆/岩田陽子, 日本実業出版社, 2007)にこの授業の様子が収録されている。太陽系外惑星や人工衛星などのような、小学校のカリキュラムをはるかに超えた内容を事前学習で学んだ子供たちとはいえ、1万年先という果てしない時間を前に思考が停止する。

見かねた立花氏と小学校の先生は、現在の科学技術や社会状況から考えて、10年後、50年後、100年後はどうなっていそうかと思考を積み重ねていき、最終的に1万年後の未来を想像する「積み上げ式」思考法を提案した。「火星に移住する」、「人工太陽を造る」などの答えが絞り出されたが、具体性に

欠けるため議論が深まらない。おそらく大人で試しても、同じような答えしか出てこないだろう。ヒントであるはずの現在の科学技術や社会状況が、アイデアに制限をかけてしまうのだ。

そこで試したのが、「ビジョン式」の思考法だ。出発点を現在に設定する「積み上げ式」とは異なり、「1万年後の未来はどうなっていてほしいのか」を最初に想像し、その未来を達成するためには1000年後、100年後、50年後、10年後までに何ができていないといけないうかを逆算して考える。

子供たちは、「ビジョン式」思考法によって徐々に現在の常識から解き放たれたことで、「ドラえもんがいたらいいな。」や「太陽系外惑星に簡単にに行けるようなワープ技術があればいいな。」などの夢を自由に語れるようになり、「人工太陽を造る」という目標は、「地球と太陽の近くに半径約8万km(木星くらい)の人工太陽を造る」という具体的なものに変化した。立花氏や授業に関わった大人をさらに驚かせたのは、子供たちが数字と科学的根拠を交えた以下のような計画を立案したことだった。これは、子供たちが積極的に分からない点を立花氏に質問したり自ら調べたりした成果である。

「1000年後までに実物の1/40ほどの実験用人工太陽を造ることを目標に、50年後ま

では「宇宙税」を各国で導入して、実験用人工太陽を造るための資金集めを開始する必要があると思います。宇宙税が導入されて50年経った100年後までには、資金集めを続行しつつ、必要な知識を集めなければならないと考えました。」

子供でも大人でも、1万年後という果てなく遠い未来をいきなり思い浮かべることが不可能に近い。しかし、現在の科学技術や社会状況という制限をなくして未来を思い浮かべた時、未来の理想像は格段に広がる。また、逆算によって理想像を実現する方法を導き出すと、不足している知識や今ある課題に気付くことができる。子供たちは、教育課程をはるかに超えた内容の授業を受け、自分たちでも積極的に情報収集して知識を得たことで、理想像とその実現方法を具体的にイメージできるまでに成長した。

1万年後を生きる私たちの子孫が幸せに暮らすためには何をすべきだろう。難しいと感じることの多い科学を、少しでも身近に感じられるように伝えていきたいという私の決意を紹介して筆をおく。



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

内容は薬学部3年生の授業で詳しく学ぶものですが、それを中高生に分かりやすく伝え、且つ興味を持ってもらうにはどうしたら良いか、日々悩んでいます。

では、中高生が興味を持つ実習とはどんなものでしょうか。その一つに、色の変化やシュワシュワとした気体の発生など、結果が目で見えやすいことが挙げられます。私たちは、「目でみて分かりやすい結果」を重視して実習で扱う薬剤を選んできました。具体例として腸溶錠についての実習を紹介します。現在は様々な腸溶錠が市販されていますが、今回は表面が赤色で内部が黄色の製剤を使用することにしました。まず、日本薬局方に記載されている通りに、胃液・腸液と同様のpHをもつ溶液をそれぞれ調製し、この製剤を一錠ずつ溶かしてみました。胃液と腸液とで溶解の様子に違いが見られたら成功ですが、両溶液とも薬剤表面の赤色の部分が溶け、腸液でのみ薬剤内部の黄色の部分まで溶けました。しかし、両溶液とも全体が赤色に染まってしまい、違いが分かりにくくなってしまいました。次に、薬剤表面の赤色部分が両溶液で溶けることが分かったので、初めに水で薬剤表面を溶かしてから胃液、腸液に入れました。すると、腸液でのみ薬剤内部が溶けだして黄色に染まり、胃液は白泥色、腸液は黄色になりました。以上より、この実



習では、薬剤の溶かし方に工夫をすれば「目で見て分かりやすい結果」が得られるこの製剤を採用することにしました。薬一つを選ぶにしても思い通りにならないことが多かったので、納得できる結果が得られたときはとても嬉しかったです。また同時に、私自身の薬に対する理解も深まった気がしました。

サイエンスコミュニケーションの目的として、中高生のみなさんが実習などを通して様々な疑問を抱き、科学に対する興味を深めてもらうことがあります。今回の実習では、なぜ胃ではなく腸で溶ける薬が必要なのか、どのようにして胃で溶けず腸で溶けるのか、胃液と腸液にはどのような違いがあるのか、薬は溶けた後はどのように身体に作用するのか、など様々な疑問がでてきたらいいな、と思っています。私たちは、どんな質問が来てても中高生の皆さんに納得してもらえようような回答ができるよう、日々勉強していきたいと思っています。