財団ニュース

令和3年度 第2号 (通巻 第87号)

巻頭言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
短信
ご寄附の報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2021年度研究交歓会実施の報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2022年度海外研究援助採択課題の報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
援助研究の軌跡・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
≠ ₹₩ □ 1. 10 \ ₹ □

事務局より通信



YAMADA SCIENCE FOUNDATION NEWS

公益財団法人
山田科学振興財団

成熟社会の到来と基礎科学



評議員 沢田 康次*

コロナ禍の中を通り抜けようとしている私たちは、社会に対する見方が変化しつつあるように感じられる。これまでの自分たちの思っていた社会が実感と少しずつずれ始めていくように見える。磁場の中を通り抜ける電子と同じく、位相が変化して行くという感じである。大学や企業もこれまでの形態をそのままではなんとなくぴったりしているようには見えない。約10年前の東日本大震災の直後被災地に入り1ヶ月近く支援活動をした後、被災の少なかった都市部に戻った野球部の学生が、「この街の暮らしはどこか変に見える。」と言ったことを思い出す。パンデミック災害は世界中の人々の見方の位相を変えるだろう。観測者の位相の変化は、多かれ少なかれ社会に変化をもたらし、場合によっては相転移を引き起こす。

ワクチン接種率やマスク使用率は、日本が欧米に比して高いことを、ドイツマックス-プランク研究所の友人は、「日本人はdisciplined peopleだ」と言うがなぜそのように見えるのか?この2年の間に起きた短期的な社会変化を考える前に、もう少し長期的に日本の社会が個人の性格に与えてきた影響を考えてみよう。現在までの近代日本を大きく見ると3期に分けることができる。第I期は、開国(1854年)からの外国との関係構築と太平洋戦争の敗戦までの約90年間、第II期はその後のわが国の経済成長と1978年からの中国の開放路線による台頭を経てバブルの崩壊(1990年代初頭)までの約45年間、第III期はその後現在に至る30年間の期間である。第I期と第II期の政府主導型路線の下で生きた多くの親たちは、子供に対する教育も平均的には、その路線で活躍できる人材育成になっていた。長い鎖国中に変化した周辺国と短期間に対応するためにやむを得なかったとの見方もあるが、この二つの明確な目標は、画一的なものの見方を助長し、未来への持続的発展には繋がらなかった。1977年の山田科学振興財団の設立はこの第II期であり、設立発起の人たちは、「設立趣意書」の中で、画一的風潮が基礎科学研究の発展に与える影響を憂慮されている。

勿論、政治経済的な政府の目標の影響が強かった国は日本だけではない。しかし、わが国は それよりももっと長期間において世界的にも類を見ない程、自然災害が頻繁に起きている。 大地をしっかり踏みしめて生きていくことができる人たちと違って、大地がいつ逃げていくかも しれないことを心配して生きてきた日本人の違いが、その生き様に関係しているに違いない。 地球表面を移動し続けるプレートが4枚も日本の地下でぶつかりきしみ合って、自然災害が日常茶飯事の日本と、一枚岩のプレートに乗っていて、地震はほとんどなく、最近になって初めて温暖化のせいで大水害をもたらしたヨーロッパとでは、災害に対する考え方がずいぶん違うのは無理からぬことである。災害が頻繁に起きる社会では協力関係が必要で、無意識のうちに画一性がやむを得ず発生する。過去の「隣組」や、今でも存在する「町内会」や「回覧板」はわが国固有の必要制度であった。勿論、このような社会の平均的な傾向にもかかわらず、例外的人材がこの時期でも育っていたことは、その後の基礎科学分野のノーベル賞受賞者の多さからも知れることである。

しかし、第III期に育った子供たちの親の気持ちは、平均的に言っても、ひとつの明確な未来を向いていた訳ではなかった。大災害は依然として頻発するが、政治的にはわが国は、はっきりした目標を掲げることができず、教育も、ゆとり教育や、従来型の教育の間を揺れ動き、不登校児童も増大した。それまで築いた中間層が減少し社会の分断が始まったとも言われた。しかし、これは政治家から見た表現であって、そもそも統一的な方針が社会に強く存在することが問題であると言う見方も存在する。

こんなときこそ古い世代には想像もできなかったことが、新しい世代から、生まれるのではないだろうか。アメリカ大リーグ野球の大谷選手やチョンマゲスタイルでショパンコンクールを勝ち抜いた反田さんなどわが国の文化を反映し、外国から見ても異次元と言われる活躍ぶりを見て、これまでと違う爽快さを感じる。彼らは、間違いなくわが国固有の文化を背負っていて、しかも世界中で群を抜いている。この二人の若者の活躍の例は、この人たちが育った家庭や学校の指導者たちが、画一的な社会の風潮に穴が開き、自由のそよ風を感じていたからに違いない。だとすると今こそ、他国の文化が色濃い影を持つやり方でなく、自分たちが感じるやり方で生きる人たちが多くなっていくのかもしれない。新しいタイプの成熟社会が災害国日本にも到来したのかも知れない。自然科学の基礎研究においても異次元の人材が生まれる可能性を実感させる。本財団設立者たちの懸念事項であった日本社会の特徴は長期的な歴史的変化を経て、やっと克服し始めたのかもしれない。

では、長期的にみて新しい未来を感じさせる昨今に発生したパンデミックは、基礎科学研究にどのような影響を与えるだろうか?基礎科学の研究教育において冒頭に述べた位相の変化とは、主として人同士の直接のコミュニケーションからOnlineへの重心の移動である。既成事実の整理と報告には便利に見えるデジタル化は、自然科学研究に必要な自然を見る個性を育てることには役立たない。当たり障りのない情報のやり取りは、基礎科学を進めるには役立たない。ネット化したデジタル情報を読み取るだけでは基礎科学研究に必要な「不思議がる心」は生まれない。画一性から脱出し、成熟社会に向かいつつあるかに見えたこの社会をデジタル化の安易な運用によって破壊してしまうことがないことを祈るばかりである。

女子中高生の理系進路選択支援



選考委員 加藤 昌子*

最近では、SDGs (Sustainable Development Goals) について学校で取り上げられるだけでなく、TVでおぼえ歌が流されたりしているので、小さな子供まで「SDGs」をよく知るようになった。持続可能な開発目標17のうち、日本において取り組みが大きく遅れている項目 (Major Challenge) の一つに、5番目の「ジェンダー平等」が挙げられているのはご存じのことと思う。世界経済フォーラムが発表した2021年のジェンダー・ギャップ指数 (GGI) の総合順位は156か国中120位であり、データを見る限り、この15年間の相対順位は低迷したままである。この結果は、政治と経済における女性参画割合の低さに基づくもので、理系分野の女性比率の低さが直接反映されているわけではないかもしれない。

しかし、理工系分野の女性研究者比率が低い (17%) ことは¹⁾、当然ながら、社会の様々な場面における女性の活躍とも関係してくるので、男女比のアンバランスの解消は重要である。長年、内閣府男女共同参画局をはじめ、産官学において様々な取り組みがなされてきたにも関わらず、理工学分野における女性研究者の割合の増加は海外に比べて緩慢である。これは日本の社会通念に要因があると思われる²⁾。その意味で、一種の外圧であるSDGsは、国民の意識を一気に変えるのに効果が期待できるし、確かに若い世代は、ジェンダー平等をより自然に受け入れているようだ。令和時代はジェンダー平等が大きく進化する時代になると期待している。今、我々年寄世代は「無意識の偏見」に気づいて、若者の進路を妨げないように自身を見直すべきである。その上で、個々の人間の本来の能力を引き出し、自由な進路選択を応援すれば、理工系も文系もアンバランスは緩和されるであろう。

理系研究者の女性割合を増やすには、その基盤となる理系選択者を増やす必要がある。理系選択に最も大きく影響しているのは初等中等教育環境である。この頃の中高生世代にとっては、SNSでの情報が大いに影響すると思われるが、やはり教師や家族、周囲の人間の影響は無視できないであろう。従って生徒自身とその周りの意識を変えていく必要がある。理系分野の女性比率を上げるためには、これまで以上に広い層の生徒に理系分野に目を向けてもらい、進学してもらわないと話にならない。ということで、これから進路を決めていく世代、中高生の理系進路選択を支援することが重要となる。ここでは、科学技術振興機構(JST)の次世代人材

育成事業の一環で行われている「女子中高生の理系進路選択支援」プログラムについて紹介したい。というのも、筆者はこの数年、本プログラムの推進委員会委員長を務めているが、「スーパーサイエンスサイエンスハイスクール(SSH)」や「ジュニアドクター育成塾」などの関連プログラムに比べて、大学関係者や企業の方々の本プログラムに対する認知度は、まだ低い気がするからである。

本事業は、文字通り女子中高生の理系への進路選択を支援すること目的として、全国各地の 大学や高等専門学校が実施機関となって、各地域で女子中高生向けの様々なイベントを実施し ている。本プログラムは、文字通り、理系女子を増やす観点からの取り組みを特徴として10年 以上続いており、今年度は17機関が実施中である。想定されるプログラム、すなわち、女子中 高校生を集めて、セミナーや講演会、体験実験等のイベントを実施し、理系の面白さを知って もらおうという企画では、もともと理系に興味のある生徒が集まるし、もともと高い意識を 持つ教育熱心な親御さんが興味を持つイベントにとどまってしまう。それでは本来の目的の 一つである女性の理系女子の割合増大には顕著な効果が期待できない。そこで、何らかの理由 (保護者:教員の指導があまり積極的でない、世間や社会の風評、知る機会が少ない、ロール モデルがないなど) で理系進学に対して関心の薄い層を引き付けなくてはならないということ になる。本プログラムでは、理系に関心薄い層への積極的なアプローチ方法、保護者・教員への 働きかけが重要視されるようになっている。実施機関の現場の先生方には、本務の教育・研究に 加えて、本プログラムのための様々な企画の立案と実行を行うことになり大変な負担であると 思う。しかもそれほど潤沢な予算がない中での取り組みとならざるを得ない。それでもいろいろ 知恵を絞り、時間を割いて熱心な取り組みをしていただいており、推進委員会からはいろいろ 注文を出しながらも、実施者の先生方には本当に頭が下がる思いである。特に、この2年間は コロナ禍の状況の中、本プログラムもかなり実施困難な状況に陥った。その中で現場の先生 方は、オンラインや少人数に制限したイベントに修正しながら頑張っておられる。人材育成は、 地道に息長く活動を続けていくことが肝要であるが、近い将来、理系分野への女子進学者の 割合が目に見えて増加することを大いに期待している。

¹⁾ 内閣府 令和 3 年度男女共同参画白書 (https://www.gender.go.jp/about_danjo/whitepaper/r03/zentai/index.html)

^{2) 「}報告:理工学分野におけるジェンダーバランスの現状と課題」2020, 学術会議第三部理工学ジェンダー・ダイバーシティ分科会 (https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-24-h200605.pdf)

ご寄附の報告

本財団の基本理念に深いご理解をいただき、多額のご寄附をいただきました寄附者様を ご紹介させていただきます。寄附者様の格別なるご厚情に対し財団関係者一同深く感謝し、 お礼申し上げます。

頂きました寄附金は、本財団「寄附金取り扱い規程」に基づき、本財団の事業活動費と して有効に活用させていただきました。

受 領 日	寄附者名	寄附金額
2021年10月15日	ロート製薬株式会社 様	20,000,000円

本財団は今後とも、自然科学の基礎的・学際的研究に対する援助、招聘・派遣・その他 国際学術交流に対する援助、学術集会の開催及び援助を通じて、自然科学研究の向上発展 に寄与いたします。

2021年度研究交歓会

2021年度研究交歓会が、2021年10月16日(土)に、オンライン(Zoom会議システム利用)で 開催されました。新型コロナウイルス感染回避の観点から、当初計画しておりました対面での 開催は取り止め、昨年度の長期間派遣者研究交歓会に続き、オンライン開催となりました。

今回は、本財団関係者の先生方総勢55名にご参加いただき、第一部として、2019年に研究援助を受けられた14名の採択者の先生方の成果発表があり、それぞれの発表について、活発な質疑応答が行われました。その後、第二部として、石川冬木理事長の座長のもと、稲葉カヨ先生(日本医療研究開発機構監事・本財団評議員)によるご講演が行われました。

また、今回は、新たな試みとして、オンラインでの懇親会が行われ、画面上でグループに 分かれ、成果発表会や講演会の意見交換の場が設けられ、盛会のうちに終えることができま した。

ご参加頂きました先生方におかれましては、お忙しいところ、誠にありがとうございました。

当日のプログラムは以下の通りです。

プログラム

第一部 成果発表会

開演:10:00

挨拶:理事長 石川 冬木

講演:(質疑応答を含めて1名25分) (敬称略)

	演題	演者	座 長
1	イネ「双極葉」 突然変異体を用いた植物地上部の分枝様式の進化機構の解明	秋田県立大学生物資源科学部 佐藤(永澤)奈美子 (日本植物生理学会推薦)	河内孝之
2	エピジェネティック制御機構とDNA 損傷修復機構のクロストークが守護 する染色体の安定性:稀な遺伝病 研究がもたらした知見	九州大学生体防御医学研究所 鵜木 元香 (日本分子生物学会推薦)	正井久雄
3	素粒子・原子核実験および関連分野へ の深層学習の適用と発展	大阪市立大学大学院理学研究科 岩崎 昌子 (日本物理学会推薦)	常深博
4	炭素 - 水素結合変換反応における 位置選択性制御法の確立	九州大学先導物質化学研究所 國信 洋一郎 (日本化学会推薦)	山口茂弘
5	昆虫の概「倍」日リズムの形成要因: 概日時計の観点から	大阪大学大学院理学研究科 志賀 向子 (日本動物学会推薦)	森 郁恵
6	真核生物の起源に関わる新奇光受容 型膜タンパク質ロドプシンの機能 メカニズム研究	東京大学物性研究所 井上 圭一 (分子科学会推薦)	松本吉泰

	演題	演者	座 長
7	単光子計数による時間領域可視光天 文学の開拓	山形大学理学部 中森 健之 (日本天文学会推薦)	常深博
8	DNA二重鎖切断の修復過程においてR-loop構造を保護する機構の解明	東京大学大学院医学系研究科 安原 崇哲 (日本分子生物学会推薦)	石川冬木
9	超活性抗腫瘍性海洋天然物の全合成 研究	中央大学理工学部 不破 春彦 (日本化学会推薦)	村田道雄
10	発達期シナプス刈り込みのグリア活 動依存性とメカニズム	東京医科歯科大学歯学部 上阪 直史 (日本神経科学学会推薦)	鍋倉淳一
11	細胞集団移動を介した新奇PCP制御 機構の解明	秋田大学大学院医学系研究科 山崎 正和 (日本発生生物学会推薦)	飯野正光
12	時間分解コヒーレント軟X線散乱の 開発とレーザー励起磁化反転への応用	兵庫県立大学大学院物質理学研究科 和達 大樹 (日本放射光学会推薦)	北岡良雄
13	哺乳類由来の神経毒の生物有機化学 的研究	名古屋大学大学院生命農学研究科 北 将樹 (日本農芸化学会推薦)	村田道雄
14	加水分解酵素型受容体HTL経路で働く新規植物ホルモンに関する研究	明治大学農学部 瀬戸 義哉 (日本農芸化学会推薦)	西村いくこ

閉会挨拶:選考委員長 飯野 正光

第二部 講 演 会

演題:「免疫応答のコンダクター:樹状細胞」

講演:国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 監事

稲葉 カヨ先生

座長:理事長 石川 冬木

講演及び質疑応答: 17:30~18:30 懇 親 会: 18:45~20:00

2022年度海外研究援助採択課題の報告

2022年2月19日に選考委員会及び理事会が開催され、2022年度の海外研究援助の採択課題が次のとおり決定いたしましたので、お知らせいたします。

所 属 代 表 研 究 者 (敬称略)	研究主題	派遣先	区 分*
名古屋大学大学院 理学研究科 立原 研悟	超広域電波観測による銀河系分子 ガス分布の解明	NANTEN2電波望遠鏡 (チリ)	グループA
千葉大学大学院 医学研究院 倉島 洋介	バクテリアルトランスロケーション の抑制に関わる腸内細菌の探索	カリフォルニア大学 サンディエゴ校 (アメリカ)	個人B
大阪大学大学院 工学研究科 片桐 健登	ダイヤモンド-BC8相転移のその場 観察:新たな炭素多形の探索	スタンフォード大学 (アメリカ)	個人B
東北大学大学院 生命科学研究科 向井 康治朗	ウイルスの細胞集団感染を実現 する分子機構の解析	国立衛生研究所 (NIH) (アメリカ)	個人B
カロリンスカ研究所 神経科学研究科 大畑 龍	身体的自己を中心とした情動経験 の神経メカニズム	カロリンスカ研究所 (スウェーデン)	個人B
金沢大学 理工研究域 大橋 政司	新規遍歴電子物性を創成するf電子 系化合物の開拓	ポーランド科学 アカデミー低温構造 研究所 (ポーランド)	個人B
物質・材料研究機構 齊藤 拓馬	Ni基単結晶超合金の引張りおよび 圧縮クリープ特性の異方性と 対称性	ケンブリッジ大学 (イギリス)	個人B
東京海洋大学 海洋環境科学部門 大橋 良彦	スバールバルフィヨルドの海洋 環境に氷河由来の淡水流出が 与える影響	スバールバル大学 (ノルウェー)	個人B
ゲッティンゲン大学 医学センター/ 公益財団法人東京都 医学総合研究所 樽谷愛理	クライオ電子線トモグラフィー法 を用いたシヌクレイノパチー病態 機構の解明	ゲッティンゲン大学 医学センター (ドイツ)	個人B

*区分A(各100万円)・区分B(各200万円)

9件 総額1,700万円

援助研究の軌跡

過去の研究援助ならびに長期間派遣援助の受領者から、その後の研究状況に 関連したエッセイをご寄稿いただいたものです。

疑惑の渦中の研究助成

太田 訓正

九州大学基幹教育院 教授 (2016年度研究援助事業 代表研究者)



私が山田科学振興財団の研究助成を頂いた 2016年は、日本の生命科学研究の中でも特に 幹細胞領域には、逆風が吹き荒れる物凄まじい 年でした。その理由は、完全に分化を終えた細 胞を酸性溶液に30分浸けるだけで、全ての細 胞に分化できる万能細胞の発見が、幻に終わっ たからです。

2012年12月に、我々はヒト皮膚細胞に生 きた乳酸菌を取り込ませると、それらは細胞塊 を形成し、多能性を獲得するという論文発表を 行いました。当然、我々の結果を信じる研究者 は殆どおらず、もし本当だったら面白いねと多 くの研究者から言われました。学生時代、世界 中では1つの研究プロジェクトを3グループが 同時に行っていると聞き、本当かなと思ってい ましたが、現実のものとなりました。2013年 1月に、英国のグループがグリア細胞の1種で あるシュワン細胞に、ハンセン病の原因となる らい菌を感染させると、それらは多能性幹細胞 に変化するという結果が、生命科学分野におけ る最も影響力のある Cell 誌に掲載されました。 即ち、細菌が宿主細胞に感染するとその細胞特 性を転換できることが明らかになり、元を辿れ ば2つの異なる生物種が共生を経て、真核細 胞が誕生したとする細胞内共生説を実験的に証 明したわけです。この Cell 誌の論文のお陰で、 我々の研究結果が信頼されるようになりました。

ようやく研究に専念できると思いきや、2014年にはSTAP細胞の作成が発表され、一般市民まで巻き込んだフィーバーが日本中を駆け巡りました。発表当時、私は凄い細胞が作成され、数年後にはノーベル賞の受賞が確実だと思っていました。ある新聞社の特集では、外部からの刺激を細胞に与えることによる多能性細胞作成方法の一つとして、我々の乳酸菌を取り

込ませた細胞も注目を浴びることになり、悪い 気はしなかったどころか、とても誇らしかった ことを覚えています。残念ながら、STAP 細胞 の顛末はご存知のとおりです。

このような黒歴史を持ちながら、私は日本発 生生物学会の推薦を受け、山田科学振興財団 の研究助成に応募しました。応募タイトルは、 「リボソームによる細胞のリプログラミング機 構しです。リボソームは中高生でも知っている ように、タンパク質を合成する細胞内小器官で す。興味深いことに、リボソームタンパク質の 1つを発現しないマウスを作製すると、肋骨が 1本多くなることから、個々のリボソームタン パク質は初期のかたち作りにも重要な働きをす ることが示されていました。我々の提案は、リ ボソームが細胞に多能性を供与すると考え、そ の分子メカニズムを明らかにすることでした。 2018年1月に論文発表を行いましたが、前回 同様、なかなか信じてもらえなかったのですが、 2018年3月にダイアモンドブラックファン貧 血症患者では、細胞内のリボソーム量が減少し ており、血球系細胞の分化が乱れ、貧血になる という論文が Cell 誌に発表されました。即ち、 細胞内のリボソーム量によって細胞分化能が変 化することが示されました。現在、リボソーム が細胞に多能性を付与する現象を分子レベルで 解明しているところですが、少しずつではあり ますが、その分子メカニズムが明らかになりつ つあります。 -----

上記しましたように、萌芽的・独創的ではあるが、海の物とも山の物ともつかない我々の研究に対し、援助して頂いた山田科学振興財団に感謝すると共に、今後も更なる日本の基礎研究への援助を切に願います。

これまでの樹状細胞分化研究と今後の展開

小内 伸幸

金沢医科大学医学部免疫学講座 教授 (2016年度研究援助事業 代表研究者)



私は 2016 年に山田科学振興財団の研究助成 を頂き、2017 年に金沢医科大学に教授として 着任しました。研究室を立ち上げる時期に財団 からご支援を受けたこと、心から感謝申し上げ ます。

私の専門は免疫学です。免疫とは私たちの体に侵入してきた、ウイルスや細菌などの病原性微生物を異物として認識して排除し、我々の体を守る生体防御システムです。

免疫は現在世界中を圧巻している新型コロナウイルスに対する防御においても重要な役割を担い、ワクチンは免疫記憶という免疫の特徴を利用したものです。

私の研究対象である樹状細胞は病原性微生物 が感染した際に自然免疫を活性化し、抗原をT 細胞に提示し、獲得免疫を始動させる役割を 担っています。同細胞は自然免疫と獲得免疫と いう免疫の2大システムを活性化するため、免 疫システムの司令塔というべき重要な細胞で す。私はこの樹状細胞の分化起源と分化制御機 構を解明するために、樹状細胞の源である前駆 細胞を同定する研究に取り組みました。この結 果、マウス骨髄中に樹状細胞のみに分化する 共通樹状細胞前駆細胞 (common dendritic cell progenitor: CDP) を世界に先駆けて発見しまし た。この CDP の発見によって、樹状細胞が単 球やマクロファージといった貪食細胞とは分化 起源が異なることが明らかになり、同細胞の分 化研究の礎を築いたと考えております。

本研究課題では、この発見を基に樹状細胞分化を決定する骨髄微小環境におけるサイトカイン及び転写因子ネットワーク機構の解明という課題で採択されました。先ずは樹状細胞分化を制御する骨髄微小環境を明らかにしようと研究をスタートしました。そこで樹状細胞分化に必

須なサイトカインである Flt3 リガンドの産生 細胞を可視化可能な Flt3 リガンド -mCherry と いうレポーターマウスを作製しました。骨髄中 には造血幹細胞や前駆細胞の細胞休止状態や分 化能を維持するニッチ細胞が存在します。ニッ チ細胞は血管内皮細胞、細網細胞や骨芽細胞か ら形成されています。レポーターマウスを用い て Flt3 リガンド産生細胞を検討した結果、驚 くべきことにT細胞、特にメモリーT細胞が 最も Flt3 リガンドを高発現していることが明 らかになりました。この結果から、骨髄内で前 駆細胞から分化した樹状細胞が末梢のリンパ組 織においてナイーブ T 細胞へ抗原提示を行い、 エフェクターT細胞を誘導する。その後、エフェ クターT細胞がメモリーT細胞となり、一部 のメモリー T細胞が骨髄へと移行して Flt3 リ ガンドを産生し、CDP に作用して再び樹状細 胞分化を誘導、維持しているモデルを提案し、 本研究の目的は達成できたと考えています。

近年、造血細胞分化研究は次世代シークエンサーとシングルセルレベルでのRNA発現、エピゲノム解析、さらに細胞バーコーディン技術を用いた細胞系譜追跡実験など革新的な技術進化によって造血細胞の分化研究は格段に進歩しています。このような中で、知恵を絞り、真摯に実験に取り組み新しい発見を世界に発信したいと、ラボのメンバー全員で総力を上げて日々研究を行なっています。幸いに貪食細胞の分化起源を決定しうる新しい細胞表面マーカーを発見することが出来、論文をまとめています。

最後に改めて山田科学振興財団から研究助成金を頂いたことに感謝致します。また、今後も財団が日本の基礎研究を支援して頂くことをお願い申し上げます。

天然物は研究者により発見されるのを待っている

塚本 佐知子

熊本大学大学院生命科学研究部 教授 (2016 年度研究援助事業 代表研究者)



私は、海洋生物や真菌などの天然資源から新 規医薬シーズとなる化合物を探索しています。 そして天然資源から目的とする化合物を単離し て構造決定した後は、作用機構や生合成機構な どを解析します。得られた化合物しだいで当初 は予期しない展開になる例もありますので、新 たな研究シーズの発見は基礎研究の醍醐味とい えます。

私は、2016年に「エナンチオマー及びジアステレオマーを生産する3種のAspergillus属真菌の生合成機構に関する研究」という研究課題で、ご援助いただきました。改めてお礼申し上げます。ここで、その研究の背景と経緯についてご紹介させていただきますが、この研究も意外な展開を示した研究の一つです。

私が金沢大学に勤務していた 2001 年に、能 登半島で採集した貝から単離した真菌のエキス が細胞周期を阻害しました。そこで、目的化合 物を得るため同じ条件で大量に培養したのです が、エキスは作用を示しませんでした。それで も諦めずに条件を変えて培養を試みたところ、 2005年にその真菌が細胞周期阻害作用を示す ようになりました。しかし、単離した目的化合 物は、真菌が産生する有毒成分として有名な化 合物であることがわかり、この4年間の苦労 は何だったのだろうかと落胆しました。しかし、 その化合物とともに4種類の新規アルカロイ ドを単離しましたので、能登半島に因んでノト アミド A-D と命名しました。そして、2006 年 に京都で開催された国際学会で発表したとこ ろ、米国の研究者がノトアミド C と D に相当 する化合物を全合成したばかりであることを知 りました。彼らは、以前からノトアミドの関連 化合物の生合成に興味を持ち全合成を行ってい たのです。そして当時まだ天然物として報告さ れていなかったノトアミドCとDに相当する 化合物を真菌が生合成していると推定し有機合 成したのです。互いの研究成果に驚いたもの の、すぐに意気投合して翌年には化学系のトッ プ10%に入る国際誌に3報連続で論文を発表 するとともに、この運命的な出会いを契機とし てこれら化合物の生合成機構に関する共同研究 を開始しました。そして 2008 年には、その研 究者らにより、ハワイのキノコから単離した同 属の真菌からノトアミドBのエナンチオマー (右手と左手の関係にある化合物) が単離され たのです。微生物に限らず近縁の種がエナンチ オマーを生合成している例はほとんど知られて いないのでとても珍しい例といえます。ノトア ミドBのエナンチオマーは、共通の前駆体か ら生成すると推定していますが、種の進化にと もない生合成を司る酵素にも違いが生じたと考 えています。

本研究を振り返ると、ノトアミドを産生する 真菌が細胞周期阻害物質を産生していなけれ ば、私たちはノトアミドを発見できませんでし たし、米国の研究者との出会いがなければ、こ のように研究が大きく進展することはなかった といえますので、その巡り合わせを思うと感慨 深いところがあります。早くコロナ禍が終わり、 研究者どうしが自由に交流できる日常が戻るこ とを願っています。また、本研究を通して、天 然物は既に自然界に存在しているのですが、研 究者により発掘されるのを待っている、と感じ ました。そして、私たち研究者は、天然物が有 する価値や面白さを見出す力を養うことも重要 との思いも強くしました。今後も精進していき たいと思います。

研究室立ち上げ時の研究援助のありがたさ

松村 浩由

立命館大学生命科学部 教授 (2016 年度研究援助事業 代表研究者)



私は2015年4月に立命館大学に赴任し、 その年に山田科学振興財団の研究援助に応募し 採択していただきました。赴任当初は、実験台 のみが設置してある研究室を与えられ、私と学 生さん4人で研究室運営を始めました。機器、 試薬、研究費といった全てが足りない状況で、 学生さんの卒業研究を始めましたが、機器、試 薬不足のためすぐに研究が止まってしまいまし た。研究費も限られていたため、機器の中古品 などをインターネットで探したり、試薬を隣 の研究室にお借りしたり、仕事帰りに100円 ショップに寄って使えるものを探したりという ような毎日で何とか研究を進めたのを覚えてい ます。そのような状況で、この研究援助をいた だけたのは本当にありがたく、今でも感謝の気 持ちで一杯です。

その初代の学生さんと一緒に進めていたテーマが、採択いただいた「有用ポリマー合成酵素の構造機能解析」です。有り難いことに、その研究が実を結び、最近論文として発表することができました(Commun. Biol., 4, 215, 2021)。ここに寄稿する機会をいただきましたので、その研究について触れさせていただきます。

亜熱帯植物トチュウは、果実や樹皮などにトランスポリイソプレン(TPI)という炭素数2万以上の超高分子ポリマーを蓄積します。このTPIは工業的にも利用可能なポリマーとして注目されています。しかし、なぜトチュウだけがTPIを合成できるのかは謎で、その生合成機構も不明でした。そこで、私達は共同研究者らとともに、TPI合成酵素の候補遺伝子の同定、候補遺伝子産物の発現と精製、酵素学的性質の同定、さらにX線回折法を使って酵素の立体構造解析に取り組みました。その結果、初めて

TPI 合成酵素の遺伝子を同定でき、さらに立体構造を決定することができました。とても興味深かったのは、トチュウには5つの候補遺伝子があったのですが、そのうちの3つがTPIを合成し、残りの2つの候補はファルネシルニリン酸(FPP)という炭素数15の短い生成物を合成したことでした。TPI 合成酵素とFPP合成酵素の両方で構造解析ができましたので、その両者の立体構造を比べてみたところ、両者とも二量体を形成していたのですが、サブユニット間の傾きが異なり、TPI 合成酵素では分子の捻じれが解消され、そのことでTPI 合成酵素のみに分子内にトンネル孔が形成され、そこをポリマーが抜けていくことでTPI が合成されるからくりであることが分かりました。

TPI 合成酵素と FPP 合成酵素は、7割以上のアミノ酸が共通で、活性部位のアミノ酸も保存されています。上述の比較から、活性部位から離れた二量体界面のアミノ酸の違いが、サブユニットの傾きの違いを生んでいることが分かりました。ちなみに FPP 合成酵素はほぼ全ての生物種に存在する酵素で、耐熱性の高い酵素や触媒速度の高い酵素が存在します。一方で TPI 合成酵素はトチュウのみに存在する酵素です。そこで現在、FPP 合成酵素の工業的に有利な特性を TPI 合成酵素に付与する応用研究を行っています。

このように今、基礎研究から応用研究にシフトしている最中なのですが、元をたどれば、研究室の立ち上げ時に研究援助を頂くことができなければ、上述の基礎研究とその後の応用研究も進めることができませんでした。ここに感謝申し上げるとともに、今後も感謝の気持ちを忘れず、研究に邁進したいと思います。

減数分裂の開始機構の解明

石黒 啓一郎

熊本大学発生医学研究所 教授 (2016 年度研究援助事業 代表研究者)



私は 2016 年に、熊本大学発生医学研究所に独立准教授として着任し、研究室を持つことになった。折しも熊本震災があって半年もたたない時期の着任で、まだ震災の傷跡も残る研究所内で復旧工事が進んでいる最中、学生もスタッフもいない中たった一人で研究室の立ち上げを始めることになった。振り返ると、当時ほとんど実験機器を持たずに着任し限られた予算でラボ運営をしていかなければならないという必死な状況でのスタートであった。幸いにもそのタイミングで山田科学振興財団から研究支援を頂くことになり、研究室の立ち上げを軌道に乗せることができたことに心からの感謝を申し上げたい。

私は研究室を立ち上げるに当たって、新しい研究プロジェクトを始めることとした。通常我々の体を構成する組織では体細胞分裂によって、細胞のコピーが作られて増殖する。これに対して精巣や卵巣では減数分裂と呼ばれる精子・卵子を作り出すための特殊な細胞分裂が行われる。精巣や卵巣の生殖細胞が、はじめ体細胞分裂によって数が増えて、ある一時期を境に減数分裂に切り替わる。生殖細胞の分裂様式が体細胞分裂から減数分裂に切り替わるメカニズムは、生物学の長年の謎とされていたが、国際的にも減数分裂開始の分子機構の解明は攻め倦んでいた。

ヒトやマウスではレチノイン酸に応答した生殖細胞において、STRA8と呼ばれるタンパク質が一過的に発現誘導されることが1990年代の先行研究で知られていた。減数分裂開始の分子機構の解明に取り組むために、我々はレチノイン酸に応答して体細胞分裂から減数分裂のスイッチを入れる因子が生殖細胞内に存在し、おそらく減数分裂に進行する前に一過的に発現す

るであろうと仮説を立てた。マウス精巣内の減 数分裂にコミットした精母細胞集団を効率良く 分離精製できる遺伝子改変マウスを開発して、 クロマチン結合タンパク質の精製と質量分析に よる解析を行った。その結果、新規の生殖細胞 特異的タンパク質を同定することに成功した。 我々が MEIOSIS initiator (MEIOSIN) と名付け たタンパク質は精巣および卵巣内で生殖細胞が 体細胞分裂から減数分裂へと移行する時期に一 過的に核内に発現して、減数分裂関連遺伝子の 転写活性化因子として働くことがわかり、まさ に仮説として推定していた性質を満していた。 またゲノム編集法により Meiosin 遺伝子を欠損 させると体細胞分裂から減数分裂への切り替え が起きず、雄雌ともに不妊となることが判明し た。

減数分裂の開始因子の親玉とも言える MEIOSINの発見はさらに発展を見せている。 これに直接制御される標的にはデータベースに 眠る未解析の遺伝子が多く含まれる。実際、それらの中から減数分裂の染色体制御や生殖発生 の制御に必須の機能を果たす新規の遺伝子を複 数同定した。これにより、哺乳類に固有の減数 分裂の制御様式や、減数分裂の完了と連動して 精子形成に向けてエピゲノム関連遺伝子群の発 現を一斉に負に制御するシステムがあることを 見いだした。現在、我々は MEIOSIN の標的遺 伝子の研究を通して減数分裂と生殖発生における 新たな制御機構の仕組みの解明を目指している。

末筆ながら、ここまで研究を推進できたのも 山田財団から頂いた援助によるところが大き く、ここに改めて感謝申し上げます。財団が今 後も益々国内の基礎研究の発展に貢献し続ける ことを祈念致します。

共同研究の醍醐味

久間 晋

理化学研究所·専任研究員 (2016 年度研究援助事業 代表研究者)



私が山田科学振興財団から頂いた研究援助が終了して4年が経とうとしている。応募したテーマは、当時、研究室へ参加されたばかりの岡田信二さん(現・中部大学)と開始したものである。私の専門は物理化学寄りの原子分子物理、岡田さんは原子物理学寄りの原子核ハドロン物理であった。振り返ると援助への申請書作成が多少なりとも分野を異にする二人の共同研究の第一歩であった。「低温分子衝突過程の解明に向けた超伝導検出器による中性分子質量測定」と題したこの研究は幸いにも採択頂き、その2年間での地道な研究もあって、現在、共同研究者も増え発展中である。

一般に気相における化学反応での中性生成物 を分析する手法として、最も強力なものは質量 分析であるが、その前段階としてイオン化は欠 かすことができない。一方、このイオン化によ る生成物への影響は無視できない場合が多い。 イオン化せずとも質量分析することはできない か?もし生成物が一定の速度を持っている場合 には、それが可能となる。つまり質量に比例す る運動エネルギーを検出すればよい。我々がそ のために用意したのは、天文観測などに用いら れる X 線検出器である。超伝導遷移端検出器 TES は高いエネルギー分解能を持つ単一 X 線 光子検出器であり、将来の観測衛星への搭載計 画も進められている。この TES の受光面に X 線の代わりに中性分子を照射することで、その エネルギーの精密測定から分子の質量を決定す る。昨年、まだ技術的な課題はあるものの、い よいよ中性分子の検出に成功した。この研究の 最終目的である星間空間を再現する極低温イオ ン蓄積リングでのイオン - 分子衝突反応の解明 に向けた大きな前進である。

私に取っては、本援助は共同研究の面白さを体感する機会ともなった。分野が異なる研究仲間の想いもよらない視点や考え方を知ることは、決して一人では味わえない醍醐味である。この共同研究を皮切りに、私は他にも複数のテーマを種として共同研究の醍醐味を存分に味わっている。

ところで私が山田財団の存在を知ったのは、 応募よりかなり以前、財団の評議員そして理事 を長く務められた故志田忠正先生によってで あった。学会などでお会いする機会がある折に 触れ、その時々の山田財団の研究会のお話など をなさっていたことが印象に残っている。この ような際にも志田先生らしく(?)「君には分 からないだろうけど」と言外にありながら、(今 となっては感じることのできる) 本質的なこと を一若造相手に仰るのである。たまたま私にも 通じる話題だった場合「君にもわかるのか」と、 これも言外に含ませて、今度は嬉しそうにお話 しなさった。いつも本質を見通され単刀直入に 口に出された志田先生から見たら、私の現況も 「共同研究者に恵まれたね。ところで、君自身 は?」とズバリ指摘されそうである。今なら「共 同研究の醍醐味を楽しんでいます」と答えるこ となら自信を持ってできるかもしれない。

この小文を書くにあたり財団のウェブサイトを散策し第1号の財団ニュース(1977年)を見つけた。偶然私の生年であるこの年に財団が設立されたことを厚顔ながらこの機会に知ったのであるが、この長い期間に渡り基礎科学という「文化」への変わらぬ支援を続けておられる財団へ最大限の敬意を表するとともに、今後も変わらぬ基礎研究の拠り所たることをお願いしたい。

研究援助とその後の研究

村越 秀治

生理学研究所 准教授 (2016 年度研究援助事業 代表研究者)



私は2017年度に研究援助を頂いておりました。当時は、生理学研究所に着任して5年程度が経った頃で、小さな結果を論文として発表してはいたものの、まだ大きな成果が出ていない時でした。そのため、申請した各種研究費の不採択が続き研究の継続が徐々に苦しくなってきていました。そのような中、山田科学財団より研究援助を頂けることが決まり、安堵するとともに気が引き締まったことを思い出します。当時は私と研究員1名、技術支援員2名で神経細胞のシナプスの操作が可能な新規の光応答性タンパク質の開発を進めていました。

近年、植物などの光受容タンパク質を利用し てタンパク質活性を光操作することにより、細 胞活動を操作することが可能になってきていま す。この技術はオプトジェネティクス(光遺伝 学)と呼ばれ、基礎研究、特に神経科学の分野 で広く使用されていますがまだまだ発展の余地 があります。例えば、神経細胞上では個々のシ ナプスは独立して動作するため、単一シナプス レベルの光操作を可能にすることは神経細胞の 動作機構や記憶の研究にとって極めて重要な 課題でありました。しかしながら、2017年当 時、神経細胞レベルで光操作が可能なオプト ジェネティクスツールの開発は進んでいたもの の、シナプスのような微小領域(1 µm 以下) を操作するためのツール開発は、多くのトライ &エラーや経験が必要で難易度が高いため進ん でいませんでした。単一シナプスレベルの光 操作が可能なツールを開発するため私は Ca²⁺/ カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) と呼ばれる分子に着目しました。こ の分子の活性化はシナプスの情報伝達効率を上 げることが様々な研究から分かっていた為、こ

の分子を遺伝子工学的に改変し植物の光応答性 タンパク質ドメインの一つである LOV2 と融 合することでシナプス機能の光操作が可能な光 応答性分子ができるのではないかと考えまし た。しかしながら融合とはいっても挿入部位や 融合の組み合わせパターンはほぼ無限大にあり ます。そこで私は CaMKII と LOV2 の結晶構造 を見てうまい融合場所がないかどうかを調べ、 光応答性 CaMKII のプロトタイプを数十個程度 作製しました。運が良いことにこの中に光照射 によって活性化するものがありました。ただ、 光応答性 CaMKII のプロトタイプは暗所におい ても活性が高いことが問題でした。暗所での リーク活性を抑えるため様々な変異やリンカー を試し、数年をかけて技術支援員の方たちと共 に500以上の分子を作製しました。この結果、 リーク活性を抑えた光応答性 CaMKII の開発に 成功しました。加えて、当時研究員であった柴 田明裕君(現在は製薬会社研究員)に神経細胞 に応用する実験をたくさん行ってもらい、世界 で初めて個々のシナプスの光操作が可能な光応 答性分子として 2021 年に論文として発表する ことができました。私達が開発した光応答性 CaMKII は現在までに世界中の 100 以上の研究 室に配布され利用されています。シナプスは記 憶形成の基盤だと考えられているため、今後私 達は光応答性 CaMKII にさらなる改良を加えて シナプスと記憶の関係を調べていきたいと考え ています。

現在コロナ禍にあり、研究者同士で集まり研究発表をする機会も減りました。2018年5月に最終報告会で発表させて頂いたことを懐かしく思います。最後に、本研究をご支援頂きました山田科学財団に深く感謝申し上げます。

新たな研究への挑戦

佐藤 明子

広島大学大学院統合生命科学研究科 教授 (2016 年度研究援助事業 代表研究者)



私は"ショウジョウバエ視細胞の頂端面膜内 ドメイン分化におけるシンダピン遺伝子の役 割"という研究テーマで2016年に山田財団の 研究助成をいただきました。私は長くショウ ジョウバエ視細胞における膜タンパク質の選別 輸送を研究しており、その過程で輸送の欠損す るスクリーニングを行っていました。ショウ ジョウバエ視細胞の頂端面は中央部が光受容 膜、周辺部がストーク膜という異なる膜ドメイ ンからなります。スクリーニングでは、たまた ま光受容膜とストーク膜の分離が欠損した変異 体を単離し、その原因がシンダピンという遺伝 子の機能欠損であることを見出しました。シン ダピン遺伝子がどのようにして光受容膜とス トーク膜を分離するのかを解明することを目 的として、この研究助成を申請しました。当 時、この研究テーマについて研究費を持ってい ませんでしたので、山田財団から研究援助をい ただけたおかげで研究をすすめることができ ました。この研究では、はじめて超解像度顕 微鏡 STORM による解析を共同研究者の松田厚 志先生(未来ICT研究所神戸フロンティア研究 センター)と試み、2色のタンパク質の各々に ついて約30nmの解像度で局在を示すことに 成功しました。査読者からは、この STORM の 結果に対して厳しいコメントがつきましたが、 様々な解析結果を示すことで、2019年につい に論文として報告できました (Ogi et al., 2019 Development).

2016年は、新しい学生さんが多数研究室に入ってきてくれたこともあり、私にとっていろんな新しい研究が展開し始めるタイミングでした。そのうちの1つの研究では、リサイクリングエンドソーム (RE) という本来エンドサイ

トーシス経路で機能すると考えられているオ ルガネラが、ゴルジ体のトランス面に付着と 乖離を繰り返しており、この付着と乖離の過 程で特定の種類の膜タンパク質のみを取り込 んでいることを見出しました (Fujii et al, 2020 J. Cell Sci.)。植物の研究では、本来ゴルジ体の トランス側に付着しているはずのトランスゴル ジ網 (TGN) が乖離すること、さらに一旦乖離 した TGN がまたゴルジ体へと付着することが 報告されており、私は今、REと TGN が実は同 一のオルガネラではないか、そこまでは言いす ぎだとしても、極めて近い関係にあるオルガネ ラであろうと考えています。そこで今後は、こ の RE と TGN の関係性や、RE/TGN の動的性質 と膜タンパク質の選別輸送の関係を解明したい と考えています。そのために、ライブイメージ ング中心の研究に移行したいと考え、私の研究 は、ショウジョウバエ視細胞から哺乳類培養細 胞を用いた選別輸送研究へと大きく舵を切りま した。現在、私達は、シンダピン遺伝子の機能 解析でご一緒した松田厚志先生と一緒に新しい 顕微鏡を作成し、誰も行っていない観察を行い たいと思っています。山田財団から研究援助を いただけた研究テーマ自身は残念ながら継続し ていませんが、そのおりに形成できた人間関係 が生きており、新たな研究へと発展しようとし ています。

この新しい研究は、まだ始まったばかりで、 結果はこれからという状態ですから、研究援助 その後について述べる山田財団ニュースの執筆 は、時期早々だったかと思っています。ですが、 必ずやり遂げたいと思っており、この新しい研 究もみなさんに応援していただけたらと思って います。今後とも宜しくお願い申し上げます。

重力波天文学のこれまでとこれから

富永 望

国立天文台科学研究部 教授 (2016 年度研究援助事業 代表研究者)



重力波はアインシュタインによって予言された空間の歪みが光速で伝わる波です。アインシュタインの予言から約100年後の2015年、アメリカのAdvanced LIGOによってブラックホール連星合体からの重力波が初めて直接検出されました。私が山田科学振興財団の研究援助を頂いたのは、その翌年の2016年のことでした。とうとう重力波の直接観測が実現されたということで業界は大きな盛り上がりを見せていました。

一方、重力波望遠鏡の到来方向決定精度は悪く、その観測だけではどの銀河から重力波がやってきたのかを明らかにすることはできません。そこで、電磁波による追観測の重要性が強く認識され、特に日本の誇る8m望遠鏡であるすばる望遠鏡のもつ世界最高性能の超広視野撮像カメラ Hyper Suprime-Cam (HSC) の活躍が期待されていました。しかしながら、HSCを十分に活用するためには、HSC によって取得される膨大なデータを即時処理するシステムを構築する必要があります。この必要性を具体的に認識していたのは、当時准教授として甲南大学理工学部物理学科に所属していた私を代表とする本研究グループのみでした。

2016年11月から2017年8月まで行われたAdvanced LIGO、ヨーロッパのAdvanced Virgoによる第二期観測では、中性子星連星合体からの重力波GW170817が検出され、世界中の望遠鏡による追観測キャンペーンによって電磁波対応天体AT2017gfoが発見されました。GW170817は10年に一度という近い距離で起こったため、AT2017gfoは想定より明るく1m望遠鏡でも観測可能でした。この観測からAT2017gfoでは金やプラチナのような重い元素が合成されていたことが明らかとなり、宇宙における重い元素の合成現場をとらえた初めての例となりました。私たちのHSCを用いた観測は、AT2017gfo以外にはGW170817に対応する可能性のある天体が存在しないことを明

らかにしました。AT2017gfo が唯一の天体であることを示すことができた研究グループは、私たちを含め世界に2グループしかありませんでした。

助成期間終了後の 2019 年から 2020 年にか けては、Advanced LIGO、Advanced Virgo による 第三期観測が行われました。重力波望遠鏡の感 度が向上したことにより、80件の重力波が検 出されました。しかしながら、ほとんどがブラッ クホール連星合体からの重力波であり、中性子 星を含む可能性のある連星合体からの重力波は たったの7件でした。そのいずれに対しても 電磁波対応天体の同定は失敗し、重力波の電磁 波対応天体として観測されたのは AT2017gfo 一例のみという状況は 2022 年 1 月現在も変 わっていません。そのため、AT2017gfoが中 性子星連星合体の電磁波対応天体として一般的 かどうかは未だわからず、中性子星連星合体が 宇宙における重い元素の合成現場として唯一の 天体であるのかどうかなど活発な議論が続いて います。

2022年12月からは日本の重力波望遠鏡 KAGRA も参加する第四期観測が始まります。 私は、2021年4月より、すばる望遠鏡を運用 し、KAGRA にも参加する国立天文台科学研究 部に教授として異動し、国立天文台に所属する 共同研究者らと協力して、HSC 即時データ解 析体制のさらなる改善に努めています。第四期 観測では、さらに重力波望遠鏡の感度が上がり、 より沢山の重力波の検出が期待されます。この ことは裏を返すと、より遠方の中性子星連星合 体が検出されることを意味します。そうすると、 いよいよ HSC でなければ電磁波対応天体が検 出できない時代がやって来ます。山田科学振興 財団からいただいた研究援助が、その基盤を構 築したのは疑いようがありません。いただいた 研究援助に感謝するとともに、山田科学振興財 団の今後のさらなる発展を願って筆を擱きたい と思います。ありがとうございました。

ゲノム科学による個別化医療が進む米国への留学

吉川 茜

順天堂大学医学部附属順天堂医院精神医学講座 准教授 (2015 年度長期間派遣援助事業 代表研究者)



私は、統合失調症の研究がしたいという一心 で臨床家を目指し、その後、恩師の先生方のご 指導があって、東京大学大学院医学系研究科に 入学、当時統合失調症の遺伝学的研究に従事 し、臨床検体を収集しながら、新規治療の開発 を切に願う患者様やご家族との出逢いを経験し た。大学院での研究生活は、その後、研究を続 けたいという初心をより一層強いものとし、当 時の恩師の先生方に相談し、Northwestern大 学 Feinberg 医学部精神行動科学分野 Herbert Y Meltzer 先生をご紹介頂き、直ぐに渡米して 面接を受けに行った。「研究費が獲得出来たら、 研究しに来て良いですよ」というお話で、何件 も提出出来る限りの助成金を申請した。大学院 の間に出産した私は、当時未だ論文発表が出来 ておらず、申請に苦労したが、恩師であった指 導教官の先生は諦めずに最後まで指導をして下 さったことを今も忘れない。

何とかして山田科学振興財団の長期派遣援助を頂けることが決まり、留学の夢が叶うことになり、2015年3月の学位取得後まもなくNorthwestern大学のMBAに既に留学していた夫の元へ、3歳の長女を連れて渡米し育児と奮闘する2年間の留学生活が始まった。

Meltzer 先生のラボでは、「ゲノム科学の臨床応用」を目指し、治療薬への反応性を予測する遺伝子指標の開発が中心に行われ、個別化医療のための準備は日本に比し、格段に進んでいた。これまで、遺伝学的解析は、病態解明のためのもの、という認識だった私にとって、(精神医学においても)「臨床活用可能な遺伝子指標パネルの作成」という視点に、当時大きな衝撃を受けた。

統合失調症患者において、症状の改善に寄与 する遺伝子は何かをゲノムワイド関連解析を用 いて網羅的に同定し、それを次なる新規治療薬のターゲットとする、という手法で、まさにゲノム科学を創薬に直結させたアプローチであり、その奥深さに感動した。得られた標的遺伝子に作用する低分子化合物の有効性について、統合失調症の代表的な薬理学的動物モデルであるフェンサイクリジン投与マウス(PCPマウス)を用いた行動試験で検証する、という流れであった。行動試験での検証を終えたPCPマウスはマイクロダイアリシスにより脳部位特異的な神経伝達物質の定量が行われて、その図のパターンを見てはMeltzer 先生が「これは抗精神病作用を発揮するために重要なパターンだ」と言っていたことが目に焼き付いている。

2017年3月に帰国した後も Meltzer 先生と の交流は続き、セロトニン 1A 受容体の機能的 多型である rs6295 が抗精神病薬ルラシドンの 治療反応性を予測するという論文を発表するこ とが出来た。他にも現在論文のご指導を頂いて いる。この留学生活で個別化医療の重要性を初 めて学び、精神医学分野でも実現可能性がある という希望を抱くことが出来た。留学では、手 法や技術の取得のみならず、研究はチームで行 うもの、ということも改めて学び、皆で寄り集 まって discussion し、より一層議論が白熱す る創造の世界が、極めて貴重な経験であった。 現在は当時留学先をご紹介頂いた恩師の先生方 のもとで、臨床と研究を行わせて頂いている。 これは貴財団の派遣援助を頂くことが出来、留 学生活を送ることが出来たためであり、改めて 深く御礼を申し上げます。

誠にありがとうございました。今後とも変わらずご指導を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

水の中で金属原子が繋がったとき、 整列するのはいつか

岩村 宗高

富山大学大学院理工学研究部 講師 (2015 年度長期間派遣援助事業 代表研究者)



遷移金属錯体は重原子効果による強いスピン 軌道相互作用が影響して長い励起寿命を持ち、 かつ様々な電荷をとることができるため、多彩 な光誘起電子移動反応や光化学反応を示すな ど、非常に魅力的な光物理・光化学的特質を示 す物質群である。こうした遷移金属錯体の光励 起状態が広く研究されている。我々はこれらの 励起状態での構造変化過程に興味を持ち、超高 速時間分解分光法を駆使して明らかにすること を研究テーマとしている。光吸収・発光スペク トルは、高い時間分解能を実現できるが、構造 の変化とスペクトルの変化を直接関連付けるこ とが困難で、理論計算や振動分光と組み合わせ て解決するのが我々の手法であった。近年、時 間分解X線分光法を導入し、励起状態で変型 した構造を直接観測する技術が発展してきてい る。こうした手法を導入し、詳細な変形過程を 記述することが我々の夢である。

2013年以降、我々は、水溶液中のジシアノ金 (I) 錯体の会合体が構造変形する過程について着目している。ジシアノ金 (I) 錯体は励起状態でも弱い結合性相互作用により会合体を形成する。金属原子間に結合が生成するので、溶液中で分子間に化学結合が形成する瞬間を観測できる。3量体の吸収帯に着目すると、励起直後から千億分の1秒の間に光吸収強度が大きく増大する過程が観測された。我々は量子化学計算との比較から、この吸収変化は会合体のゆるく曲がった構造が、剛直な直線形の構造変化することに対応すると考えた。

ジシアノ金錯体会合体の系は溶液中の結合形成過程を観測できるという、野心的な試みでもあったことから、多方面で注目され、日本と韓国のグループにより時間分解X線分光実験が行われることになった。X線分光のグループに注

目されたのは我々としては僥倖であった。彼らの結果でも3量体の曲がった構造からまっすぐになる過程が観測されたという事だった。しかしながら、我々の予想より速い1兆分の1秒以内には構造変形が完了するという結論であった。

この点、彼らは吸光度を稼ぐために短い励起 波長を使っているため、我々としては帰属に関 して議論の余地があると考えている。我々は、 4級アンモニウムを加えると会合体の濃度が非 常に高くなることを見出していた。これを利用 して高い SN 比で会合体由来の信号が得られる ことが期待できる。2015年にこのアイディア を米国のアルゴンヌ国立研究所に申請し、時間 分解 X 線で先駆的な成果を上げている Lin X. Chen 教授の研究室に半年間滞在して実験する ことになった。年に2,3回しかとれないビー ムタイムのうち1回を当てて頂き、アルゴン ヌの大型放射光施設での時間分解X線計測を 行った。条件は先行実験に比べて大分有利なは ずだったが、3量体を選択励起する励起光では 基底状態と励起状態の差がほとんど見られな かった。会合体の生成比の増大など、いくつか の課題を残しつつ、このテーマの研究は継続中 である。

米国滞在中、Lin X. Chen 教授の所属するアルゴンヌ研究所とノースウェスタン大でセミナーを開かせて頂き、有益な議論をすることができた。また、数々の在米研究者、とくにジシアノ金錯体の研究のパイオニアであるメイン大学のパターソン教授に会えたことも大きな収穫であった。多大なご支援を頂いた山田科学技術財団、受け入れて頂いた Lin X. Chen 教授、送りだして頂いた富山大学理学部に厚く感謝いたします。

山田科学振興財団長期派遣事業に感謝

宮部 勝之

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院

消化器・腫瘍内科副部長

(2015年度長期間派遣援助事業 代表研究者)



私は、消化器内科医として病院勤務を行い、 治療に当たっていましたが、なぜ他の癌に比べ、 胆膵腫瘍の治療法に進歩が得えられないのか、 とても疑問に感じました。胆道癌・膵癌となる と、早期がんの発見も難しいうえ、発見された 際はすでに手術ができないことが多く、手術で きたとしても再発し、また抗がん剤治療も効果 がみられない場合がほとんどだからです。しか しながら、膵腫瘍の抱えるこれらの多くの課題 は、逆にいうとそれが現在医学のフロンティア であることを意味します。そこで私は大学院で の研究の延長として、この分野で最先端を行く 病院における臨床および診断・治療法の研究を 決意しました。

具体的には、当時 FGFR 2融合遺伝子変異を 持つ胆管癌に対し、FGFR 阻害剤が有効である 可能性があるとの論文が Mayo Clinic から発表 された (2021年に FGFR 阻害剤は胆道癌治療 薬として保険適用)ため、関連した研究を行っ ていた Dr. Lewis R. Roberts ラボにて、FGFR2 融合遺伝子以外の FGFR 遺伝子異常において、 FGFR 阻害剤や他の JAK 阻害剤などが奏功しな いか、基礎的実験を行うというものです。ま ず、胆管癌患者より採取した凍結保存標本よ り作製した xenograft 11 例を用いて、RNA sequencing を行い、正常胆管標本の RNA シー クエンスデータとの比較を行うことで、FGFR ファミリー遺伝子の異常を調べました。その結 果、11 例中 5 例において、COSMIC データベー スにおいて甲状腺がんや結腸直腸がんに存在 する遺伝子変異として登録されている FGFR4 p.G388R 遺伝子変異を認めました。その遺伝 子変異を持つプラスミドを作成し、胆管癌細胞 株にトランスフェクションすることで胆管癌細 胞の野生株と表現型の違いや、野生株細胞と野生株細胞をヌードマウスに移植し xenograft を作成、増殖能の比較を行いました。当初の予想に反した結果であったものの、臨床データにほぼ一致した興味深い結果が得られたため、現在確認実験を行っている最中です。

また、米国への留学は日本では味わえない、 多様な民族・人種のなかで研究をはじめとした 仕事を行うため、色々な経験ができました。特 に、日本にいると何かと違う特徴を持った人が 目立つ傾向にありますが、あちらでは皆それぞ れが違った特徴を持つため、同じ共通点を探す ことで一致した方向性を示そうとするのはとて も面白いと思いました。

私の研究の最終目的は、「胆膵腫瘍の治療向 上に役立つ遺伝子変異の発見、および内視鏡的 に採取したごく小さな組織標本での早期胆膵癌 診断の確立」です。Mayo Clinic に存在する多 数の症例を用いて遺伝子異常を解析、in vitro から in vivo、臨床治験への実験に参加するこ とにより、新薬発見・実施を行うまでの過程を つぶさに経験することができました。現在、私 は大学から転勤し、名古屋市内の800床クラ スの病院に勤務し、消化器内科医として働いて おりますが、依然として Mayo Clinic のラボと Genome-Wide Association Study などの共同研 究を行うことで胆管癌をはじめとした治療や診 断の発展を目指した研究に携わっており、昨年 も別のプロジェクトで 1 本論文を仕上げまし た。山田科学振興財団からいただいた奨学金の おかげで、この貴重な留学経験をさせていただ いたことを深く感謝し、微力ながら今後の医学 発展に貢献していきたいと考えております。



「事務局より通信]

- ・2022年度の海外研究援助採択課題が決定しました。詳細は本誌8ページまたは、財団ホームページ (https://www.yamadazaidan.jp/) をご覧ください。
- ・2022年度研究援助ならびに2024年度国際学術集会開催援助の申請受付が終了しました。今回も 多くのご推薦・ご申請をいただきまして誠に有難うございました。今後、選考委員会による審査 が行われ、8月中旬に採択結果を公表する予定です。
- ・4月1日より国際学術集会援助の申請受付を開始します。2025年度に開催を予定する国際会議を援助の対象とし、申請締切りは2023年2月28日です。今回より電子申請システムにて受付いたします。詳細は財団ホームページをご覧ください。4月以降に、財団関係者、各大学・研究機関にポスターを送付する予定です。
- 2022年度長期間派遣者研究交歓会を6月18日(土)に、オンラインにて開催することが決定いた しました。詳細が決まりましたら、改めてご案内させていただきます。
- ・毎年5月末に東京にて開催しておりました、2022年度研究交歓会は、10月に東京都品川区(状況によりオンライン)での開催予定です。詳細が決まりましたら、改めてご案内させていただきます。
- ・財団創設時期に選考委員を務められました古谷雅樹先生(東京大学名誉教授)が2021年3月29日にご逝去されたことをご遺族様よりお知らせいただきました(享年94歳)。生前の長年にわたるご貢献に深く感謝いたしますとともに心よりご冥福をお祈り申し上げます。
- 1990年より13年間、本財団の選考委員·評議員を務められました池田重良先生(大阪大学名誉教授、立命館大学総合科学技術研究機構 SRセンター 顧問)が2022年1月22日にご逝去されました(享年97歳)。生前の長年にわたるご貢献に深く感謝いたしますとともに心よりご冥福をお祈り申し上げます。

公益 划出 田科学振興財団

〒544-8666 大阪市生野区巽西1丁目8番1号 電話 大阪 (06)6758 局 3745(代表) Fax 大阪 (06)6758 局 4811

Yamada Science Foundation

8-1 Tatsumi Nishi 1-chome, Ikuno-ku Osaka 544-8666, Japan

2022年3月31日発行