



# ようこそ 私の研究室へ46

戦略的創造研究推進事業ERATO

「袖岡生細胞分子化学プロジェクト」  
研究総括

## 袖岡幹子

### ネクローシス(細胞壊死)の仕組みを分子の言葉で解明 化学+生物学=“ケミカルバイオロジー”で脳梗塞や心筋梗塞治療の扉を開きます。

#### PROFILE

#### 袖岡幹子 (そでおか・みきこ)

独立行政法人理化学研究所  
基幹研究所・袖岡有機合成化学研究室  
主任研究員

1983年千葉大学大学院薬学研究所博士前期課程修了(89年薬学博士号取得)。相模中央化学研究所研究員、北海道大学薬学部助手の後、90~92年米国ハーバード大学化学科博士研究員。帰国後は東京大学薬学部助手、相模中央化学研究所主任研究員、東京大学分子細胞学研究所助教授、東北大学多元物質科学研究所(旧反応化学研究所)

教授を経て、2004年から理化学研究所主任研究員。有機合成化学などの経験をもとに、化学と生物学が融合したケミカルバイオロジーの立場から、必要な分子を効率よく作る技術の開発や、新しく作った分子を利用した生命現象メカニズムの解明などに取り組んでいる。2008年よりJST ERATO「袖岡生細胞分子化学プロジェクト」研究総括。



#### 学生時代に生物学ではなく 化学の道を選んだ理由

「細胞の死には2種類あります。不要になった細胞が自然死するアポトーシスと、強い傷害などによって不慮の死を遂げるネクローシスです」

アポトーシスは周りに迷惑をかけずに死んでいくが、ネクローシスは違う。脳梗塞や心筋梗塞によって障害が引き起こされ、命を奪うのもネクローシスが原因なのだ。袖岡幹子さんは、このネクローシスのメカニズムの解明に、“ケミカルバイオロジー”の立場から取り組んでいる。ケミカルバイオロジーとは、その名の通り化学(chemistry)と生物学(biology)を融合させ、たんぱく質などの機能や反応を、分子レベルで解明する、新しい研究分野だ。

じつは、袖岡さんは学生時代、薬学部でその生物学と化学の両方を学んでいた。そして、研究者としてどちらの道に進むかの岐路に立たされたとき、化学を選んだ。

「化学なら、どの原子がどうくっついたり離れたりするのかが分子レベルで説明できる。その論理性に惹かれました。生物学への興味もあったのですが、当時はまだブラックボックスが多かったんです」

化学は比較的分子の化合物を扱うが、生物学で生命現象の主役となるたんぱく質は高分子であり、構造はかなり複雑だ。そのため、なぜそういう現象が起こるのか、分子レベルでの説明ができなかったのだ。

こうして、袖岡さんは有機化学の研究に没頭する。原子の種類や数が同じでも立体的なつながり方や配置が違う異性体を作り分ける手法などで、大きな成果をあげた。しかし、そんな毎日のなかで、生物学への興味を呼び起こされる、ある強烈な出来事を経験した。

#### 化合物を作る



試薬を混ぜたり熱を加えたりして、目的の分子を作り出す。ケミカルバイオロジーの化学にあたる部分。「学生時代の分子を作るトレーニングが、私の研究者としての基礎になりました。根気が必要で、なかなかうまくいかないことも多いのですが、学生たちにもしっかり取り組ませています」



#### 偶然の誘いをきっかけに 細胞死制御分子の合成に成功

「大学院を出てすぐの頃、実験を終えた後、皮膚の一部が真っ赤に充血していることに気づき、ビックリしました。実験で合成した分子が手についたのが原因でした」

しっかり手袋をはめていたから、ついたとしてもごく微量だったとしか思えない。それなのに体がこれほどまでに反応したことに驚かされた。「いったい、自分の体の中で何が起きているのか、解き明かしたい」——真っ赤に染まった皮膚を見ながら抱いたそんな思いは、化学の研究に打ち込みながらも、心の片隅に残っていた。

そして、今から15年ほど前、大きな転機となる出来事が訪れた。

「生物学のある先生が、偶然、ネクローシスを抑制する化合物を発見して、私に、これをもとに新しいより優れた化合物を合成してほしいと持ちかけたのです」

ネクローシスはアポトーシスに比べて研究の進展が遅く、当時は制御が可能かすらわかっていなかった。この化合物をもとに研究を進めれば、画期的な成果が出るかもしれない。ちょうど、分子生物学が急速な進展をとげ、分子レベルで生命現象を解明する道筋が見え始めていた頃だ。心の片隅にしまっていた生物学への思いがふくらんできた袖岡さんは、この話を引き受けた。

そして、そんな袖岡さんと歩みをともしながら、ケミカルバイオロジーという新たな学問領域も育っていく。試行錯誤の末に、ネクローシスを抑制する化合物「IM-54」の合成に成功。袖岡さんの前に、生命現象を分子の言葉で解き明かすという、学生時代から抱き続けた思いを実現する道が開かれた。

「私たちはすでに、IM-54と結合するたんぱく質がミトコンドリアにあることを突き止めています。そのたんぱく質を同定し、研究を進めて、細胞が壊死するシステムを、分子レベルで解明したいですね」



**失敗してもめげない楽観的な人が訪れた偶然をつかめる**

「私の研究者生活のなかでも特に印象に残っているのが、大学を出た直後に入った

相模中央化学研究所です。若いメンバーが多かったんですが、主任研究員の柴崎正勝先生（現微生物化学研究所化学系所長）の、『オレたちは世界と戦うんだ!』という熱い言葉に引っ張られて、とてもアクティブな日々を送りました」

ゆっくりでも着実な研究を進められた学生時代とは180度違い、驚いた袖岡さんだったが、やがて研究者としての負けん気が頭をもたげてくる。柴崎さんにテーマを与えられると、指示された方法での実験は手早くすませ、こっそり自分自身で考えた実験もやって、ボスをうならせる結果を出したい——袖岡さんに限らずメンバー皆がそんな気持ちを持ち、研究にあたったという。充実した日々だった。

もう1つ印象に残るのは、それから約10年後、JSTさきがけ「形とはたらき」の研究者としての活動だった。

「研究者として悩みを抱えていた時期だったのですが、総括の丸山工作先生（故人）の『自分のやりたいことを、のびのびとやってください』という言葉に救われました。異分野の研究者が集う領域会議は熱のこもった議論がいつまでも続き、参加するのが楽しくて仕方ありませんでした」

そうした経験から得たことを、今、自らの研究室でも伝えようとしている。

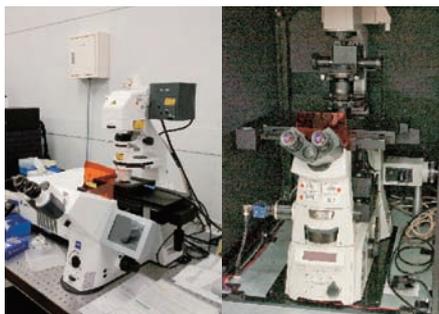
「研究者は100回のうち99回は失敗の繰り返しです。しかし、いつも100点を求め、悩む学生が少なくありません。そもそも、価値ある発見の多くは偶然見つかるものです。そして、失敗してもめげずに、研究自体におもしろさを感じ続けられる人が、その偶然をつかまえられるのです。そんな楽観的な姿勢を身につけてほしいですね」

### 化合物を細胞に作用させる



作った化合物を細胞に作用させる。化学と生物学が融合したケミカルバイオロジーを象徴する部分。

### 細胞内の様子を観察する



化合物が細胞のどこに集まっているか蛍光分子などを使って確かめる。新しい観察手法の開発も行っている。

### 標的たんぱく質を確かめる



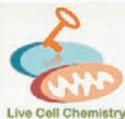
化合物が作用した標的たんぱく質は、細胞内の数あるたんぱく質のうちどれか、質量分析装置を用いて同

### 細胞を培養する



実験に使う細胞を培養する。ケミカルバイオロジーの生物学にあたる部分。細胞死制御分子の標的たんぱく質候補を欠損させた細胞を作成し、化合物との反応をみて、標的たんぱく質なのかを確かめる。

### 研究の概要



JSTのプロジェクトの目的は、ネクローシス（細胞壊死）の仕組みの分子レベルでの解明にある。脳梗塞の場合、脳の血管が詰まって血流がしばらく止まった後、血液が再び流れはじめて酸素が送り込まれると、酸化ストレスとよばれる状態が引き起こされ、細胞は壊死してしまう。袖岡主任研究員は、化学の視点で生命現象を解き明かす“ケミカルバイオロジー”の立場からこのテーマに取り組み、

ネクローシスを抑制する新しい化合物「IM-54」などを開発してきた。プロジェクトでは、そうした“細胞死制御分子”を手掛かりに、新しい分子の開発と分子の作用メカニズム解明に取り組む「細胞死制御グループ」、分子が細胞内のどこを標的としているか同定する方法論を開拓する「生細胞反応グループ」、新しい生細胞イメージング手法を開発する「生細胞解析グループ」の3つが力を合わせて、脳梗塞や心筋梗塞のまったく新しい治療への扉を開くべく、研究を進めている。