

JST NEWS

科学技術で未来をつくる

2012
June

6



独立行政法人
科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency



特集

1

骨を中心とした全身の制御メカニズムを解明する

骨と免疫の新しい夜明け

特集

2

“出口”を見据えた研究開発によりベンチャー企業を設立

研究成果を社会に還元するための戦略



JST NEWS

CONTENTS

2012 June 6

表紙写真

ERATO「高柳オステオネットワークプロジェクト」で骨の研究、観察のために使われる骨格標本。骨だけを立体的に観察できるように軟骨を青、硬骨を紫に染色し、筋肉は特殊な薬品で溶かしている。写真は生後1日目のマウスの全骨格標本。



特集
1

骨を中心とした全身の制御メカニズムを解明する

骨と免疫の新しい夜明け

3



特集
2

“出口”を見据えた研究開発によりベンチャー企業を設立

研究成果を社会に還元するための戦略

8



社会にひろがる新技術 ～JSTの研究開発成果から～Vol.2

森林が持つ力で環境汚染物質を無害化

12

トドマツの精油を利用し、環境衛生事業として「クリアフォレスト」技術ブランドを展開



News Clip

14



先駆ける科学人 Vol.2

「数学」を武器に脳の秘密に迫る

16

寺前順之介 独立行政法人 理化学研究所 脳科学総合研究センター 脳回路機能理論研究チーム 副チームリーダー

復興を加速し、日本全体を勢いづける

JST理事長 中村道治

昨年3月の東日本大震災から、1年以上が経過しました。今なお不自由な生活を送ってられます被災地の皆様に、心からお見舞い申し上げます。また、かけがえのないご家族や友人を亡くされた方々に、改めてお悔やみを申し上げます。

JSTは震災直後から早急な復旧に向けて緊急支援を行ってまいりましたが、地元のニーズを踏まえた本格的な復興再生に取り組むために、この4月に「JST復興促進センター」を発足させました。本センターは

盛岡、仙台、郡山に事務所を構えて、地元の要望に柔軟に対応しながら支援事業を推進していきます。

各事務所には「マッチングプランナー」という企業等で製品開発、事業化の経験と、特定分野の専門知識を持つ「目利き」の役割を担うことができる人材を配置しました。マッチングプランナーは、さまざまな関連機関と連携しながら現地のニーズを掘り起こし、それを解決するための技術シーズを大学などから探し出します。更に、被災地

企業との産学共同研究に結びつけ、研究推進をサポートします。

このほか、福島第一原子力発電所の事故を受けて、農産物や食品の放射線計測や除染作業に必要とされる先端的な放射線計測機器の開発にも、産学が連携して取り組んでいます。JSTはこれらの活動により、被災地の復興を加速し、地元経済の発展や雇用の促進に寄与すると共に、日本全体を勢いづけることにも貢献したいと考えています。



高柳 広

たかなぎ・ひろし
 東京大学大学院医学系研究科
 免疫学講座 教授

1965年生まれ。東京大学医学部卒業、同大学付属病院整形外科等での臨床医の後、同大学大学院医学系研究科博士課程修了。医学博士。同大学医学部助手、東京医科歯科大学教授などを経て、2012年から現職。免疫系による骨代謝制御の研究に従事し、「骨免疫学」分野を開拓。09年からJST ERATO高柳オステオネットワークプロジェクト研究総括。

特集

1

骨を中心とした全身の制御メカニズムを解明する

骨と免疫の 新しい夜明け

「骨」と「免疫」、別々の機構で制御されているような印象を受ける体の大切な機能が、実は密接な関係を持っている——この10年で切り開かれた「骨免疫学」分野の研究により、骨と全身のかかわりが明かされ始めた。

骨は破壊と形成を繰り返す、代謝が活発な組織

「骨」は体を支える、柱の役割をしている。体の成長と共に骨も大きく、強くなり、骨折しても再生する。普段あまり意識することはないかもしれないが、骨は活発な新陳代謝を繰り返して、約10年から20年で新しく生まれ変わる組織なのだ。そして、このバランスが崩れることで、骨粗鬆症や関節リウマチなどの骨の疾患が起こる。

骨の代謝で起こる破壊と形成のプロセスは

「骨リモデリング」と呼ばれる。まず骨の表面にある破骨細胞が古くなった骨を溶かし（骨吸収）、その後に骨の表面の骨芽細胞が溶かした部位に新しい骨をつくる（骨形成）。つまり、健康な状態で骨が新陳代謝をするには、破骨細胞と骨芽細胞がバランスよく働くことが必要だ。

「これまでも破骨細胞を抑制する因子、骨芽細胞を促進する因子はいくつか発見されています。ただ、一つの因子で両方を制御しているものは、これまで見つかっていませんでした」と話すのは、「骨免疫学」という新しい研

究分野の世界的なトップランナー、東京大学大学院医学系研究科教授の高柳広さん。骨芽細胞を活性化し、かつ破骨細胞の働きを抑制するという二つの働きを兼ね備えるタンパク質の存在を突き止めた。

一つで二通りの働きをする因子を発見

もともと人体は、骨吸収に応じた量の骨を形成する「骨吸収と骨形成の共役（カップリング）機構」という制御メカニズムを持つ

ている。そのため、骨粗鬆症の治療で使われる“骨の吸収を抑える”薬は、同時に“骨の形成まで抑制”してしまうケースがあった。しかし、高柳さんが見出したタンパク質は、一つで骨吸収をする破骨細胞を減らし、骨形成をする骨芽細胞を増やす。結果として「骨を増やすことができる」因子なのだ。

一つで二通りの働きをする、「骨を作らせる、骨を壊させない」タンパク質は「セマフォリン3A」と呼ばれるものだ。これは、神経細胞が神経回路をつくる過程や、T細胞という免疫細胞の抑制作用にかかわることも知られているものだった。

体の中で何が起ころか 培養細胞だけでは分らない

高柳さんはこのタンパク質を、骨芽細胞が分泌する因子の中から見出した。この因子を見つける実験は、骨芽細胞がつくる多くのタンパク質を丁寧に分離することから始まった。

「分離したタンパク質試料を培養細胞に添加してその作用を調べるのですが、細胞レベルの実験では、体内で果たしている機能の全貌は、なかなかわかりません」

高柳さんたちの研究では、重要な因子を発見しても、生体レベルでの機能の証明が求められる。そのためには、マウスを使った実験が不可欠だ。

「以前は、遺伝子が突然変異を起こした患者さんの症状から、遺伝子の役割を推測するしかありませんでした。それが、人為的に特定の遺伝子を壊した『ノックアウトマウス（遺伝子欠損マウス）』を作成することが可能になったことで、特定の遺伝子の働きを



研究室および中央動物実験施設をあわせて、マウス用のケージが約1,000個確保されている（高柳さんの後ろの部屋が飼育室）。研究室で作成した系統や、共同研究で他施設から譲り受けたものを含め、100系統以上のマウスを飼育している。

証明できるようになったのです」

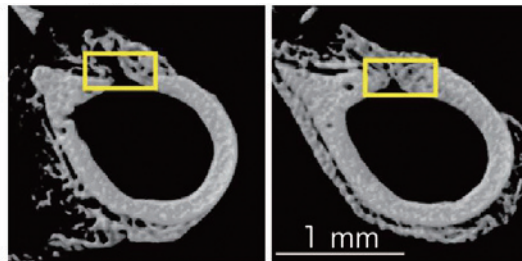
さまざまな種類の遺伝子を破壊したノックアウトマウスと正常なマウスを比較する必要があるため、実験に使うマウスも1000匹単位になるという。

「研究室では約1000個の飼育ケージを確保しています。1ケージ5匹としても5000匹ほど飼育している計算になりますね。その施設の維持管理、遺伝子の探索とノックアウトマウスの作成と飼育、解析など、やることはたくさんあります」

高柳さんらが、セマフォリン3Aタンパク質をつくる遺伝子を破壊したマウスを調べ

生理食塩水

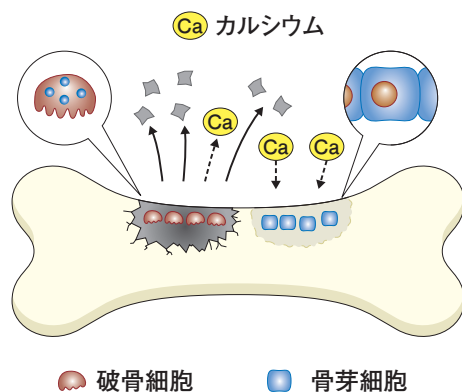
セマフォリン3A



ドリルでマウスの骨に穴を開け（写真上部の黄色い四角で囲まれた領域）、セマフォリン3Aを投与すると、骨の再生が著しく促進された（写真右）。

たところ、正常マウスに比べて破骨細胞の数と骨の吸収が増えていた。だが、一方で骨芽細胞の数と骨形成率も異常に低下して

■破骨細胞と骨芽細胞の働き



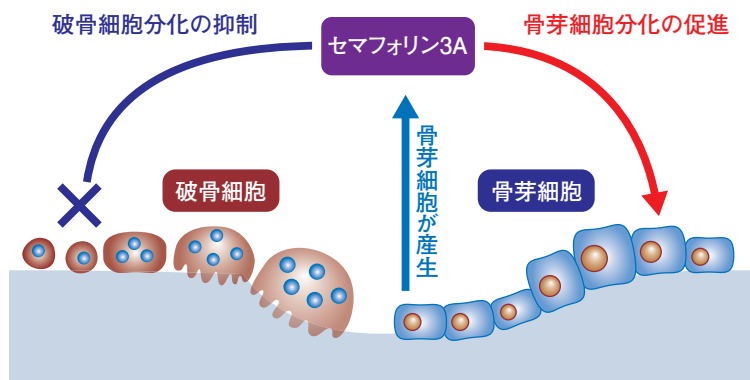
破骨細胞

骨芽細胞

古くなった骨を溶かして破壊する。この時、骨内のカルシウムが溶け出す。

破壊された部位にカルシウムなどを取り入れて新しい骨をつくる。

■セマフォリン3Aの働き



骨芽細胞が産生するタンパク質、セマフォリン3Aが骨芽細胞・破骨細胞の両者に作用して、骨吸収を抑制し、骨形成を促進することで骨が増える。



おり、骨量も著しく減少していた。更に、正常マウスにセマフォリン3Aを静脈注射すると、骨芽細胞が活性化し、骨量が増加することもわかった。

「培養細胞の実験からセマフォリン3Aが破骨細胞を抑制する作用は、予想していました。しかし、骨芽細胞への作用はマウスを解析することで初めてわかったのです」と骨代謝の専門家である高柳さんも、この結果には驚きの表情だ。

リウマチを治したくて 免疫と骨の関係に行き着いた

大学卒業後の臨床医の時代には整形外科を専攻した高柳さんが、免疫学との学際領域に取り組むようになったのは、なぜだろうか。

「整形外科を専攻したのは、当時お世話になった教授の影響が大きいのです。整形外科は扱う組織が神経や骨、筋肉と非常に広いので、臨床も研究も面白いと話してくれて、魅力を感じました。だんだん自分の興味のある分野に絞っていけるだろうとも思ったのです。それに、整形外科はシリアスな患者さんは少なく、多くが元気になって帰って行く診療科ですから、明るい雰囲気もいいなと思いました」

高柳さんは大学卒業後に7年間、整形外科医として関節リウマチの手術を数多く手がけた。

「関節リウマチでは右膝にメスを入れても次は左膝というように、進行すると、何回も手術を繰り返さなければならないこともあります。手術は対処療法にしかならないので、何とか患者さんに根治してほしいと思うようになりました」

関節リウマチは滑膜（関節を包む関節包の内側の組織）が免疫系に攻撃されて炎症を起こして発症する。外科手術では痛みの原因となる滑膜の切除を行ったり、人工の関節に置換したりする。関節リウマチ患者の関節では、骨が壊れる原因はよくわかっていなかった。そのため、東京都老人医療センター（現・東京都健康長寿医療センター）で医師として勤務していた高柳さんは、関節リウマチにおける破骨細胞の研究に取り組み始めた。

「センターでは、医師が研究員を兼任するシステムがありました。そこで私は、手術で取り出した組織をセンターの隣の研究所で分析し、研究を進めました。良い結果を出すことができたので、大学院で、本格的に基礎研究をしようと考えました」

東京大学大学院医学系研究科に進学した高柳さんは、精力的に関節リウマチの骨破壊と破骨細胞の研究に取り組んだ。

「大学院で、まずは整形外科教室に入りましたが、関節リウマチの原因をさかのぼっていくうちに、免疫学にたどり着きました。そして免疫系と骨を結びつけた研究をしないと、リウマチの根治ができないと考え、後半

の2年間は免疫系の調整機能物質、インターフェロンの権威である谷口維紹先生の免疫学教室に移りました。そこで、免疫系の因子と骨代謝制御因子の相互作用について研究しました」

骨代謝は免疫系の因子に 絶妙に調整されている

高柳さんが大学院に進んだ翌1998年、日本と米国でそれぞれ、破骨細胞を増やす「破骨細胞分化因子（RANKL）」が発見された。免疫系の異常が、過剰に破骨細胞を分化させることも明らかにされてきた。それはまさに高柳さんが、研究を進めていた核心でもあった。博士課程在学中の2000年、高柳さんの論文が科学誌『Nature』に掲載された。リンパ球の一つであるT細胞が分泌する免疫調整物質、インターフェロン（IFN- γ ）には破骨細胞を抑える働きがあるが、関節リウマチにかかると、T細胞がIFN- γ を分泌しなくなるため、骨の破壊が進むことを見つけた。更に一方では、T細胞が破骨細胞を分化させる因子RANKLの発現を増やすことも明らかにした。つまり、免疫系に関与する因子が骨の代謝を絶妙に調整していることが示されたのだ。

この高柳さんの研究成果は高く評価され、『Nature』同号の解説記事では「『骨免疫学（Osteoimmunology=オステオイムノロジー）』の幕開け」と紹介された。骨の代



【写真左】研究用の培養細胞をつくるための培養室（クリーンベンチ）での作業風景。培養室内は外部からの埃や微生物などの混入を避け、無菌状態が保たれるようになっている。

【写真下】樹脂で固めたマウスの骨（写真右）を3 μ m（マイクロは100万分の1）の薄さになるよう、手作業でスライスする。その後、染色した標本を作り、顕微鏡で破骨細胞、骨芽細胞を数えていく地道な作業が続く。



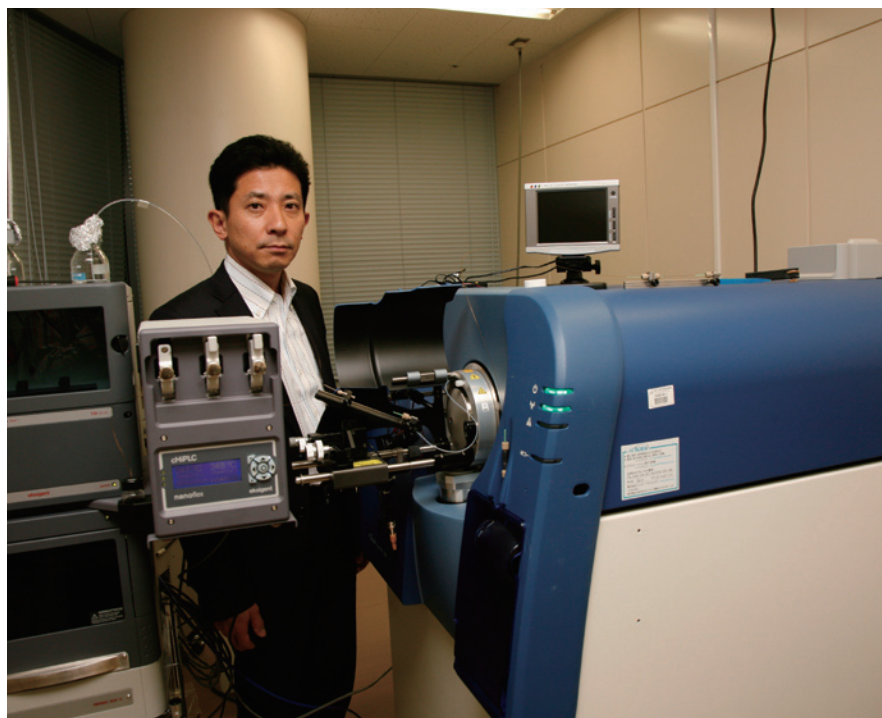
謝にかかわる細胞と免疫系を制御する細胞は骨髓でつくられ、多くを共有しているが、それまで互いに別の分野の学問として研究されてきた。それが、この10年ほどで有機的に結びつき、新たな研究領域として確立したのだ。

骨が他臓器の働きを制御しているのではないか

「骨免疫学」という研究領域を開いてきた高柳さんは2009年、JST ERATO「高柳オステオネットワークプロジェクト」の研究総括に就任し、パイオニアにしてトップランナーとしてこの分野をリードし続けている。

「通常は人体には、対称・非対称含めて約200個の骨が存在しますが、脊椎動物といわれるように、“骨あつての脊椎動物”なのです。骨は体を支えているだけだと考えがちですが、骨の働きにはもっと深い意味があると考えています」と、高柳さんは骨の役割についてさらなる追求をする覚悟だ。

オステオネットワークの研究には、既存の学問分野を横断した幅広いアプローチが必要となるため、プロジェクトを構成するメンバーの出身も医学部、歯学部はもとより、薬学部、農学部、理学部など実に多彩で、メンバーのほとんどが30代、20代の若手主



破骨細胞から分泌されるオステオカインの同定など、オステオネットワークの研究に使用される質量分析装置。ピコグラム単位（1グラムの1兆分の1）の分析が可能。

体の編成だ。プロジェクトは3つのグループから成るが、高柳さんは、とりまとめを各グループリーダーに委ね、若い研究者たちの自主性やアイデアを引き出すようにしているという。また、週に2回はグループ間の情

報交換会を行うなど、全体の意思統一を図りながら、メンバーがのびのびと研究に打ち込めるような環境づくりを進めている。

骨免疫学の今後の展望について聞くと、想像以上に大きな展開がありそうな答えが返ってきた。

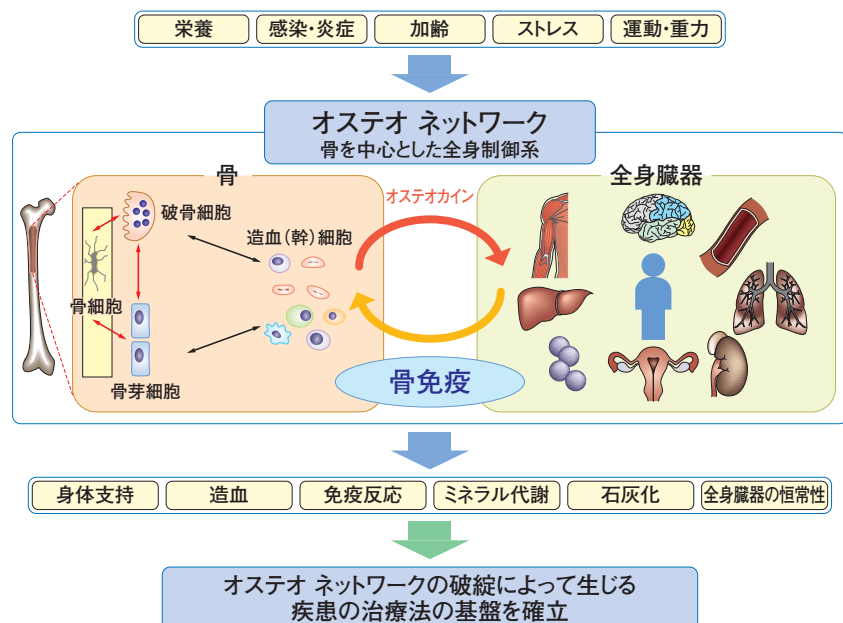
「骨が免疫系のような制御系統と密接に結びつくことが、だんだんと明らかになっています。この4～5年の間に、骨が生産する物質が他臓器を制御している証拠も発見されてきています。例えば骨細胞が分泌するFGF23というタンパク質は、腎臓の制御に重要な役割を持つことがわかってきました。

骨が“体の柱”という役割だけではなく、いろいろな“内分泌組織”として機能していて、骨がつくりだす因子によって、ほかの臓器の働きが制御されている——そういう視点で見直してみると、いろいろな病気の原因がわかるのではないかと思います。免疫系だけでなく、さまざまな組織と骨とのネットワークを解明したい、それが、『高柳オステオネットワークプロジェクト』の目的です」

「オステオ」とはギリシア語で「骨」を意味する言葉だ。「オステオネットワークプロジェクト」は、骨による全身の制御メカニズムを解明しようという壮大な計画なのだ。

「かつて、脂肪組織や筋肉の細胞は、内分泌系の組織だと考えられていませんでした。しかし、脂肪組織は『アディポカイン』、筋肉は『マイオカイン』と呼ばれる生理活性物質を分泌しています。このケースにならない、

■オステオネットワーク



骨は単なる運動器の一部ではなく、外界の環境変動やストレスを感じ、骨が分泌する生理活性物質「オステオカイン」と骨免疫の作用により、全身臓器を能動的に制御している。この骨による全身の制御メカニズムを「オステオネットワーク」と呼び、その解明を通じて、骨と他臓器に共通する種々の疾患に対する治療法の基盤を確立することを目指している。



骨が分泌する生理活性物質は『オステオカイン』と名付けて、その仕組みを明らかにしていこうと考えています。

今後、このプロジェクトでは骨の細胞で発現している全ての遺伝子を網羅的に解析して、骨の代謝だけでなく、ほかの臓器の制御にかかわる因子を探していく予定です」

高柳さんは、まずはいくつかオステオカインを見つけて、その機能や作用機構を証明していくという。オステオカインが明らかにできれば、それを臨床応用していくことが、次のステップとして視野に入ってくるだろう。

オステオカインが 次々に明らかになっていく

骨には大きく分けると、「骨芽細胞」、「破骨細胞」と「骨細胞」があるが、その3つの細胞を結びつけている分子はこれまでまったくわかっていなかった。高柳さんらは今回見つけたセマフォリン3Aを含めて、昨年から今年にかけて、細胞の相互作用にかかわる3つの因子を特定することに成功した。

一つは、骨細胞が破骨細胞分化因子RANKLをつくり、骨代謝の指令を出しているということだ。そして、二つ目に、セマフォリン4Dというタンパク質の働きを明らかにした。セマフォリン4Dは破骨細胞がつくりだし、骨芽細胞による骨形成を抑制する因子だった。セマフォリン4Dの働きを抑えることで、骨形成を促進させることにも成功している。この2つの研究成果をどちらも科学誌『Nature Medicine』に発表し、高い評価を受けた。そして三つ目が今回明らかにしたセマフォリン3Aの驚くべき二通り



ERATO「高柳オステオネットワークプロジェクト」メンバー。前列左から4番目が高柳さん。その右側から順に「オステオネットワーク解析グループ」リーダー・古賀貴子さん、「オステオサイト・マウスジェネティクスグループ」のリーダー・中島友紀さん、「オステオイムノロジーグループ」リーダー・岡本一男さん。

の働きだ。セマフォリン3Aは一つの因子だけで骨吸収の抑制と骨形成の促進を同時に行う機能を持つため、骨量を増やす薬の開発に期待される。また、骨リモデリングのバランスを崩しているマウスではセマフォリン3Aが減少していることがわかったため、疾患診断の指標（バイオマーカー）としても使える可能性がある。

「セマフォリン3A、セマフォリン4Dも骨がつくる因子で、細胞間の相互作用を担っていますので、広い意味で『オステオカイン』の一つといえると思います」

基礎研究で新しい分野をつくってきた高柳さんだが「臨床の現場では、患者さんの

求めるものや問題点がはっきり分かります。臨床の経験は、マウスでの研究とは全く違う、重みがあります」と、臨床医時代を振り返る。そして医師らしく「骨を強くし、体を整えるのに一番よいのは、運動ですよ」と笑った。高柳さん自身は学生時代からテニス、スキー、ヨットを楽しみ、忙しい今もスカッシュなどで汗を流すという。

高柳さんは今年5月から、東京大学大学院医学系研究科の教授に就任し、熱意あふれる若手研究者たちを率いて、力強く研究を進めている。骨と免疫の関係から発展を遂げたオステオネットワークの世界は、新たな夜明けを迎えている。

JST 担当が見た「ERATO 高柳オステオネットワークプロジェクト」 「健康」に対する意識が変わるかもしれない、社会への反響も大きいプロジェクトです。



JST 古屋美和

2009年10月にスタートした「高柳オステオネットワークプロジェクト」は研究期間が中盤に差し掛かった現在、科学誌『Nature』やその姉妹誌などに次々に成果を発表し、国内外から高い評価を受けています。高柳先生とメンバーの皆さんが、医療や創業の現場で求められる事柄を強く認識し、ぶれない視点で基礎研究にあたっておられることが、一つひとつのデータの出し方にも現れた結果なのではないかと考えています。

こうした順調な成果は、メンバーの皆さんがこのプロジェクトを起点に飛躍する地盤を築かれていることも意味していると思います。ERATO事業は、「人中心」「新たな科学技術の源流を生む」ことを目

指していますが、本プロジェクトでそれが実現されることを一担当として願っています。

今後、骨がほかの臓器の代謝調節の一軸として機能していることが明らかになれば、「オステオネットワーク」概念の確立という学術的なインパクトはもとより、社会への反響も大きいと思います。私たちは今まで以上に骨の健康に気遣うようになるでしょうし、健康に関する新しい産業を創出するきっかけになるかもしれません。これからの研究によって、今回の成果のように骨の健康維持にかかわる因子が、更に明らかになることも想定されますので、それらが画期的な創業ターゲットになることも期待できます。

高柳先生は今年5月から東京大学に移籍されました。プロジェクト事務所と共に、研究環境のセットアップなど、この時期をスムーズに乗り越えられるようサポートしていきたいと思っています。

特集

2

“出口”を見据えた研究開発によりベンチャー企業を設立

研究成果を社会に還元

京都大学で開発された画期的なアンチエイジング化粧品原料「ナールスゲンTM (GGsTopTM)」は、大学発ベンチャーの(株)ナールスコーポレーションによって製造・販売への道筋がつけられつつある。ナールスコーポレーションが戦略的に研究開発成果を世に出すために大切にすることは、安全性の追求と、人との出会いであった。



平竹 潤

ひらたけ・じゅん
京都大学化学研究所 教授

1985年、京都大学大学院農学研究科修士課程修了。農学博士。米国イリノイ大学シカゴ校博士研究員を経て、96年、京都大学化学研究所助教授、2008年から現職。主な専門分野は、生物有機化学、酵素化学、有機合成化学。

松本 和男

まつもと・かずお
株式会社ナールスコーポレーション
代表取締役

1965年、京都大学大学院（農芸化学専攻）修了後、田辺製薬(株)入社。農学博士。取締役・研究開発企画センター所長兼特許センター所長、医薬育成研究所所長兼医療開発研究所所長等、取締役・常務執行役員、東京総括・東京本部長を経て退社。2009年から起業家として活動。2012年から現職。



するための戦略

「ナールスゲン™」を役立てたい… 設計者にはある「読み」があった

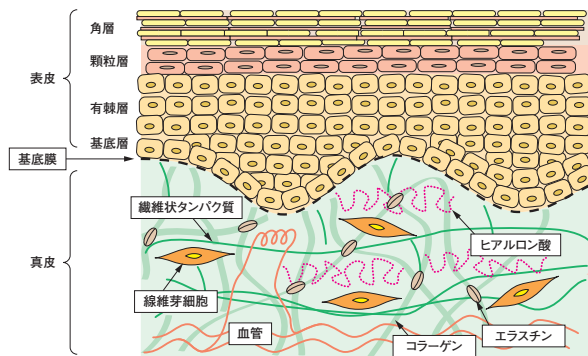
「花の色は うつりにけりな いたづらに わが身世にふる なめせしに」——小野小町は自らの容姿が衰えていく様を百人一首にこう詠んだ。中国の楊貴妃は若返りの特効薬として冬虫夏草を服用したと伝えられる。古今東西、どれほど多くの女性たちが肌の老化に嘆き、涙してきたことか。21世紀の科学は、この願いに応えることができるのだろうか？

京都大学化学研究所教授の平竹潤さんは、ヒトの酵素の働きを解明する研究に取り組む過程で、生物が持つペプチドであるグルタチオンの代謝にかかわる重要な酵素「GGT ※1」の働きだけを阻害する物質「GGsTop™ (ナールスゲン™)」の合成に成功した。

GGTと肝機能の関係は知られていたが、ほかの部分の細胞でのGGTの振る舞いはよくわかっていなかった。これまで、良いGGT阻害剤が見つかっておらず、従来は「アシピシン」と呼ばれる微生物由来の代謝物がGGT阻害剤として使われていた。しかし、アシピシンはGGTのみを特異的に阻害する化合物ではない上、強い細胞毒性も有している。GGTの機能を解明するには、毒性がなく、GGTに特化した阻害剤が必要だと考え、設計したのがナールスゲン™だった。

「これまでのGGT阻害剤とは異なり、リ

■皮膚の構造とコラーゲンの産生



真皮にある「線維芽細胞」にはコラーゲンやエラスチンをつくり出す機能があり、皮膚を内側から支え、皮膚の張りやつやを維持している。この線維芽細胞の機能が加齢や紫外線などによって低下すると、肌弾力が衰え、結果として肌のたるみやシワの増加につながる。

ンを含んだアミノ酸の誘導体を新たに設計しました。そのようなもので、安定性が高く、酵素にフィットする構造をつくればGGTの阻害だけに効くのではないかとデザインしました」(平竹さん)

開発したGGT阻害剤「ナールスゲン™」を何かに役立てられないかと考えた平竹さんには、一つの「読み」があった。

GGTは、細胞内に比較的高濃度に存在する抗酸化物質グルタチオンを分解する作用がある。グルタチオンが分解されると、アミノ酸の一種、システインができる。このシステインは新たなグルタチオンをつくり出す原料となる。ということは、GGTの働きを阻害すれば、グルタチオンが分解されなくなり、システインが足りなくなるので、細胞の中で新しいグルタチオンをつくれなく

なる。兵糧攻めのようなものだ。これが何か面白い生理作用を引き起こすのではないか……。そんな時、GGTとコラーゲンの産生に注目したのが、かつて大学院生として平竹さんと共にGGT阻害剤の開発に携わった共同研究者の韓立友さんだ。韓さんは大阪市立大学准教授の小島明子さんらのグループが発表した、肝臓の細胞でグルタチオン濃度が下がるとコラーゲン産生が促進されるという論文と、特許を見つけた。早

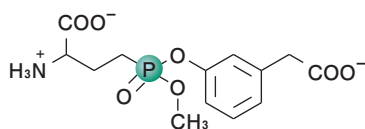
【用語解説】

※1 GGT (γ-グルタミルトランスペプチダーゼ)

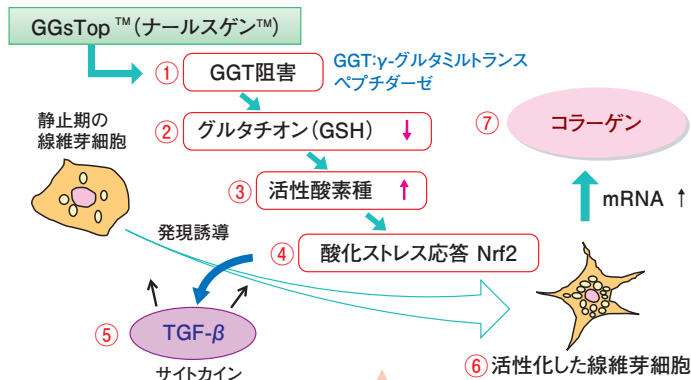
別名「γGTP」とも呼ばれる酵素。肝機能が低下すると肝細胞のGGTが血中に漏れ出すため、肝機能検査のマーカーとして使われる。

■ナールスゲン™の作用のしくみ

GGsTop™ (ナールスゲン™)

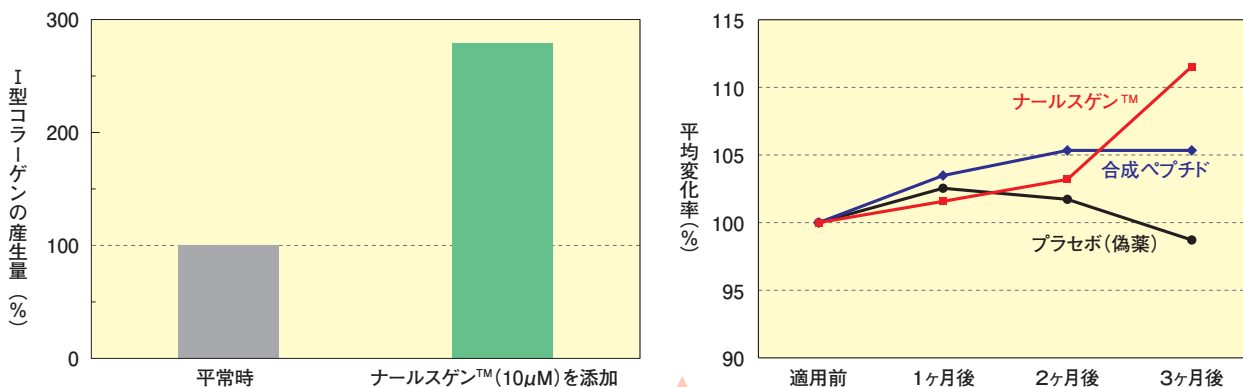


これまでのGGT阻害剤とは異なり、リン(P)を含んだアミノ酸誘導体を新たに設計し、この構造をベースに、さまざまなデザインを試し、検証を行いながら、最終的にGGTに特異的に働く化合物としてこの構造(ナールスゲン™)に行き着いた。



ナールスゲン™によりGGTの働きが阻害されると、抗酸化物質グルタチオンの量が減少するため、細胞内の活性酵素種が増加し、酸化ストレスが生じる。すると、細胞内の防御システムが作動(酸化ストレス反応)し、線維芽細胞が活性化、コラーゲンの産生が促進される。

■コラーゲンの産生促進効果 (左)と、ヒトモニター試験による肌弾力改善の経時変化 (右)



ヒト皮膚由来線維芽細胞にナールスゲン™を添加すると、細胞内でのコラーゲンの産生量が2~3倍に増加した (左グラフ)。また、ヒトによるモニタリングテストでは、ナールスゲン™を含む化粧水を使用した場合、プラセボ (偽薬) を使用した場合と比べて肌弾力が使用3ヶ月後、大幅に向上した (右グラフ)。その効果は、既存の抗しわ剤合成ペプチドに勝るとも劣らないものだった。

速小島さんにコンタクトを取り、皮膚の細胞にナールスゲン™を添加する実験を行ってもらった。すると、ナールスゲン™は予想を大きく超えて、皮膚の細胞でコラーゲン産生を促進した。皮膚に存在するコラーゲンといえば、肌に弾力性と張りを与え、つやを増す効果、つまり美容効果・若返り効果をもつ繊維状のタンパク質で、皮膚真皮にある線維芽細胞によって産生されることが知られている。また、コラーゲン同様、肌の張りに効果のあるエラスチンの産生量も1.5倍以上に増加することが確認された。ヒトによるモニタリングテストでは、ナールスゲン™を含む化粧水を使用した場合 (1~3ヶ月) は、偽薬 (プラセボ) に比べ肌弾力が大幅に向上し、角質水分量も増大した。

しかし、毒性はないか? 人に使用して大丈夫だろうか? もし化粧品としての製品化を考えるならば、安全性の確保は最も大切な要素だ。そこで、平竹さんらは安全性、毒性試験を徹底的に行った。その結果、細胞、動物、

ヒトで行った試験のいずれにおいても、毒性や副作用はまったく見い出されず、極めて安全性の高い化合物であることがわかった。また、肝臓でコラーゲンが増えると肝硬変などの疾病につながる恐れがある。そのため、小島さんに皮膚以外の細胞に対する作用も入念に調べてもらった。その結果、肝臓の細胞ではコラーゲンの産生は全く見られず、投与されたナールスゲン™が肝臓に回っても「肝臓ではコラーゲンを産生せず、皮膚にのみ特異的に働く」ことが判明したのだ。これはGGT阻害剤としてナールスゲン™を開発していた平竹さんにとって僥倖^{きやうこう}とも言えるうれしい発見であった。

ベンチャーにはよい出会いと戦略的な研究が必須

京都は歴史的にも、ベンチャー企業が数多く生まれてきた地だ。しかし一般に研究者の場合、実用に近い化合物を開発すると、基礎研究に戻る場合が多い。ところが、平竹さんはあえて自ら「起業」というリスクに挑戦した。それはなぜだろうか。

「コラーゲンを皮膚の線維芽細胞でのみ、選択的に発現させることができるなら、美容科学的に大変な意義があると感じたのです。大学の研究者といえども、成果の社会還元挑戦すべきだと思いました。

特許を取って企業に使ってもらおうという選択肢もあると思いますが、それを進めるにも、研究者が自らPRしていく熱意がないと難しいのです。それに、企業に提案するにはまだ私たちのデータも足りませんでした。ちょうどその頃、JSTから

A-STEPという非常によいベンチャー支援システムが用意されていることを知りました。これも大きなきっかけになりました」

ベンチャーで大事なのは資金だけではない。誰と組むかがベンチャーの成否を決定づける。平竹さんは、戦略的に成果を社会に出すために必要なパートナーとして、研究室の先輩、松本和男さんに声をかけた。

「ベンチャーをやるには、お互いの信頼関係がいちばん大事です。松本さんは研究室の大先輩ですし、製薬企業でのご経験も長く、専門知識はもちろん、仕事のやり方、進め方も知っています。協力を求めるには、打って付けの人物だったのです」 (平竹さん)

平竹さんからベンチャーの話を持ちかけられたとき、松本さんは何を考え、どう決断したのだろうか。

「私はね、自分の年齢をいちばん気にしていたのですよ。2009年当時、私は既に70に手が届いていました。ただ、JSTのA-STEPの中で、今回のように起業にいちばん近いケースでは、申請段階で共同研究パートナー企業や販売業者などの顔ぶれが決まり、今後の見通しがある程度必要になるので、その道筋をつけるところに私の経験が生きておりました」と、松本さんは当時のことを振り返る。そしてベンチャーを起業するにあたり二つの課題をクリアする必要があると考え、戦略的に研究を進めた。「まずは安全性です。副作用が出ないことが最も大事です。平竹先生には、毒性が出たらそこでプロジェクトをストップするよ、と言いつけました」

幸いなことに、実験を重ねても毒性はまったく検出されなかった。細胞レベルでの毒性検査では、効能が出る濃度 (1μM) の1000倍 (1mM) でも大丈夫だと証明した。更に、化粧品工業連合会が指定するガ

製品化を進めるために、安全性の確認に何よりも注意を払いました。



イドラインに沿った9項目の安全性試験（急性毒性、光毒性など）も実施したが、ここでも問題はなかった。

「二つ目の課題は、製品の安定性です。これは専門知識・ノウハウをもとに、何ヶ月という期間のチェックをしなければわかりません。困っていたとき、さる有力な企業から『品質保証のベテラン』の助っ人、多胡彰郎さんがきてくれました。本当にいい出会いに恵まれたと感謝しています」と松本さん。

確かに、同じ品質の化合物を安定的に供給できることは、事業化の必須要件だ。品質がばらついたり、保存している間に色が変わったりするようでは製品として使えない。多胡さんは水溶液にただけでは保存が難しい場合でも、アルコール性の成分とうまく混ぜ、「この条件なら、〇ヶ月間、安定して保存できる」という条件を見つけた。そのおかげで、先行して取引を予定していた企業との交渉も、スムーズに進展させることができたという。

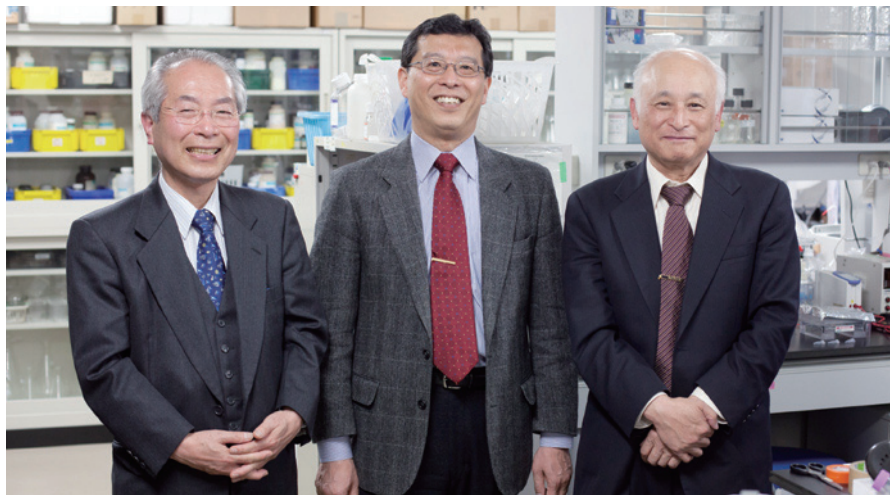
「私は製薬会社で基礎研究から開発まで全部歩いてきた経験から、チェックポイントがわかっています。その目で見ても、『これならば大丈夫』と私自身が納得できるデータが次々に出てきました。そうすると現金なもので、年齢なんか関係なくなっていました。データが私を元気にし、若返らせてくれたのです」と松本さんは笑った。皮膚のコラーゲンは若さのもとになるが、松本さんには「いいデータ」が若返りの特効薬となったようだ。

大学発ベンチャーだからこそ信頼を得て社会の役に立ちたい

こうして、信頼できる人々や「いいデータ」との出会いに恵まれ、ナールスコポーレーションを設立したのが2012年3月2日。「ナールスゲンTM」の大きな可能性の開拓に向けてスタートを切った。ちなみに、社名の「ナールス」はNippon Amenity Health based on Life Scienceの頭文字（NAHLS）をとったものだ。「生命科学の研究にもとづき快適と健康を提供する」という企業理念が込められている。

大学発ベンチャーで難しいのは出口戦略だ。モノをつくるだけではなく、世に広めていくためのしきみを整えなければならない。そこで重要なパートナーとなったのが、A-STEPの申請段階からメンバーに加わり、ヒトモニター試験などで全面的に協力してきたコラーゲンビジネスのリーディングカンパニー、株式会社ドクターシーラボである。

「ドクターシーラボ社は、ある一定期間の



京都大学の研究室にて。写真右は、平竹さん、松本さんの強力な助っ人となった品質保証のスペシャリスト、多胡彰郎さん。

独占的先行実施を予定しています。まずそこで着実に実績を築きたいと思っています。そして次第にほかの企業とも組んで、販路を拡大していきたいです。更に海外へも販路を広げるべく、複数の企業と折衝中です」（松本さん）

当面は、化粧品メーカーへの原料提供を先行して行い、そこで成功を重ねながら、医薬部外品や薬用化粧品、そして医薬品へと展開を拡大していきたいという。

最後に、ベンチャー設立の秘訣と今後の目標を聞いた。

「何よりも、リーダーの信頼性が不可欠です。今回の起業についても、平竹先生の誠実さにみなさんが心打たれて、信頼してくださったからこそ、ここまで順調に進めてこられたのだと思います。まずは研究者、起業家、協力会社との間で信頼関係を築くことが大切です。

また、大学発のベンチャーですから、最終目的は社会の役に立つことです。利益の追求だけではなく、産業界の活性化や技術力の向上につながるような事業の推進を考えたいと思います。そのためには、私や多胡さんのように、企業で長いキャリアを積んできた人が、豊富な経験や知識を生かして活躍できる場がもっと増えれば……と願っています」（松本さん）

「研究者としては、自分でつくった化合物が世界中で使われ、皆に喜ばれるのがうれしいですね。これまでの研究で、ナールスゲンTMには、抗酸化物質のグルタチオン濃度を一時的に減少させ、細胞内の酸化ストレスをわずかに増やす効果があることがわかりました。それを細胞がキャッチし、普段は

眠っている『酸化ストレスに対抗するためのスイッチ』が入るのです。その結果、コラーゲンやエラスチンの産生が促進されることがわかってきました。つまりナールスゲンTMは、細胞がもともと持っている抵抗力をうまく引き出してコラーゲン産生に結びつけるという、画期的なメカニズムをもった物質で、非常におもしろいところを突っついていっているように思います。まだまだわからない部分はありますが、メカニズムの全容を解明して、新しいコンセプトを打ち立てたいです。そのヒントは必ず、ナールスゲンTMの構造の中にあるはずです」（平竹さん）

京都には「京都市ベンチャー企業目利き委員会」というベンチャー支援機関があり、3月末、ナールスコポーレーションはAランクのお墨付きを受けた。このことも自信につながったという。

今、ベンチャーの地・京都から世界に向けて、女性の願いをかなえるべく、大学発の画期的なビジネスが追い風を受けて船出をしようとしている。



起業を成功させるには、パートナーとの信頼関係を築くことが大切です。



社会にひろがる新技術

～JSTの研究開発成果から～

VOL.2

森林が持つ力で環境汚染物質を無害化

トドマツの精油を利用し、環境衛生事業として「クリアフォレスト」技術ブランドを展開

エステー株式会社のグループ会社である「日本かおり研究所株式会社」は、独立行政法人森林総合研究所との共同研究により、環境汚染物質の濃度低減効果がある「機能性樹木抽出液」を開発し、技術ブランド「クリアフォレスト」を立ち上げた。日本の森と都市の空気が抱える問題に着目し、事業展開を図る金子俊彦代表取締役を訪ねた。



クリアフォレスト事業の商品。空気清浄器や加湿器、芳香剤など、さまざまなタイプが商品化されている。

日本かおり研究所の代表取締役、金子俊彦さん(右)と同社研究部長の田中雄一さん(左)。金子さんは3月に「樹木精油を利用した環境汚染物質除去剤の開発」により、日本木材学会技術賞を受賞した。

トドマツの間伐材から抽出した精油を有効利用

金子さんらはまず、日本の森に多く植えられている樹木の精油が持つ空気浄化能力を調べ始めた。すると、トドマツの葉から抽出した精油が、二酸化窒素(NO_2)を除去する効果を持つことがわかったのだ。

「中でもトドマツが多く含むβフェランドレンやミルセンなどの成分が有効でした。これらの成分はそれぞれ、単独でも NO_2 の除去能力を持っていますが、数ある樹木の中で、これらを多く含むトドマツの精油を使うことが最も効果的でした」

大気汚染物質の大きな要因の一つである NO_2 は、健康へ悪影響を及ぼすと考えられている。気管支炎や肺気腫、ぜんそくなどのリスクを高くする上、花粉症も NO_2 と花粉のタンパク質が結び付くことによって強い反応が出やすくなるといわれている。精油がなぜ NO_2 を無害化できるのか……調べてみると、精油に含まれる成分が空気中の NO_2 と引き合って凝集することがわかった。



北海道・釧路の拠点であるトドマツの森。右下はトドマツから抽出された精油。

「森の空気」で「都市の空気」を浄化する

かつて林業は日本の基幹産業だった。しかし国産木材は安い輸入材に押され需要が減少し、現在、木材の国産自給率の増加施策が重要テーマとなっている。

金子さんはこう話し始めた。「日本の森は泣いています。森の木を伐採して家にするという仕事が50年前とは比べものにならないくらい減ってしまいました。森林は間伐や枝打ちなど常に手を入れなければ、あっという間に荒れ放題になってしまいます。しかし木材の需要が少ないから、手を入れれば入るほど赤字になってしまうのです」

日本の森がこうした問題を抱える中、「森の空気」に着目したのが日本かおり研究所と森林総合研究所だった。「空気とかおりの研究をする私たちにとっ

て、森の空気は特殊なものです。これを利用して日本の空気環境の改善ができないかと考えました。そこで出てきたアイデアが、樹木の葉から抽出した精油の利用です」

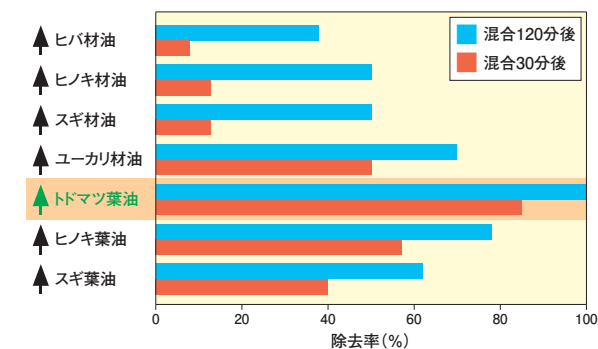
森林総合研究所の研究チームは、材(幹の部分)よりも葉の方が、精油の含有量が多いこと、杉の葉から採った精油は有機化合物の一種であるホルムアルデヒド(HCHO)を無害化することを突き止め、既に特許も取っていた。

「これ以外にも、樹木の精油には人間に有益な活性を持つものがあるのではないかと考えました。当時から森林の空気に含まれる成分のうち、テルペン類には大気汚染浄化機能があるのではないかとされていました。そこで、これをもっと科学的に深く研究しようということになったのです」

森の間伐材を活用して、汚染された都市の空気を改善するプロジェクトが始まった。

*独創的シーズ展開事業 革新的ベンチャー活用開発は、平成21年度から、研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)実用化挑戦タイプとして再編されています。

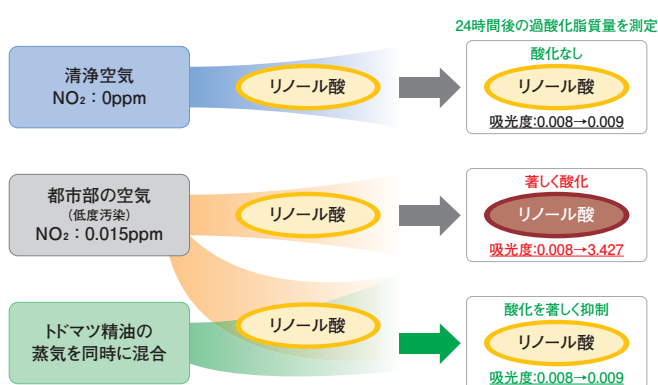
■樹木精油ガス（香り）による二酸化窒素（NO₂）の除去能力比較



$$\text{除去率 (\%)} = \frac{(\text{混合前のNO}_2\text{濃度}) - (\text{混合後所定時間経過後のNO}_2\text{濃度})}{(\text{混合前のNO}_2\text{濃度})} \times 100$$

トドマツの葉から抽出した精油は、ほかの樹木に比べて高いNO₂除去能力を示した。

■トドマツ葉精油の抗酸化能力試験



二酸化窒素（NO₂）などによる過酸化脂質生成を抑制する能力試験。「トドマツの香り」を混合しただけで、リノール酸の酸化が抑制できた。
※二酸化窒素（NO₂）の環境基準は、現在「0.04ppmから0.06ppm以下」

化学変化を起こして別の物質ができた訳ではないが、この状態だとNO₂は無害化されるのだ。しかも、紫外線や夏の高気温下であつても、この状態が保たれる。

また金子さんらは、人間の細胞膜に含まれるリノール酸を使って、トドマツ精油の抗酸化力を調べる実験も行った。リノール酸は低濃度のNO₂が含まれる空気中に置いておくと、酸化してしまう。しかし、空気にトドマツ精油の香り（ガス）を混ぜておくと、リノール酸はまったく酸化されなかった。つまりトドマツの精油の抗酸化能力が認められたということだ。

「抗酸化能力については、健康や美容分野で老化防止の役割が注目されていますが、実際にリノール酸との接触で、効果が確認されたのは非常に画期的だと思いました」

NO₂の除去能力が高い上に葉の精油含有量が多いトドマツは、その産地の95%あまりが北海道である。材料が集中して産業化しやすいという利点も重なった。

省エネルギー型 マイクロ波抽出機の開発

こうして立ち上げたのが「クリアフォレスト事業」だ。これまで廃棄されていた間伐材の枝葉を活用し、それを多くの人に役立てようという試みである。

まず、精油を抽出するための「材料」である大量の枝葉を山から搬出するためのシステムを構築し、北海道釧路市にプラントを設営した。更に、トドマツの精油を効率的に抽出するため、従来の水蒸気蒸留装置とはまったく発想の違う「マイクロ波加熱による抽出機」を新しく開発した。この装置は、抽

出時間を短縮するだけでなく、抽出温度や圧力を調整できる。また、水蒸気蒸留ではないため、排水はなく手間がかからない。省エネで低コストを実現させた。

精油を抽出した後の残った葉も、ムダにはしない。抽出によって乾燥した枝葉はそのままでも脱臭効果があり、更に特殊な焼き方をする事で非常に強い脱臭力を持つことがわかった。消臭活性炭材として今後の展開も期待できる。

森の力をすべて使う、一切捨てない。森林資源を有効活用し、日本の森を再生するシステムが誕生した。抽出機は研究機関にも提供し、広く森林の研究を進めてほしいと考えているという。

■マイクロ波減圧コントロール抽出装置



水を加えず、植物内の水分を使うため、抽出後の排水がない。また減圧コントロールを可能にしたため、成分を選択的に抽出することも可能だ。

家庭から公共空間まで “クリアにする”商品展開

「森をクリアにする、そして、森にクリアにしよう」という二つの意味を持つ「クリア

フォレスト」。現在、すでに空気清浄器や加湿器を作っている企業をパートナーとして、トドマツの精油を応用した製品を提供している。

「家庭やデスク回り、車内など私的空間の空気を改善する商品のほか、今後は病院、介護施設、スポーツ施設など、大勢が集まる場所に提供できる形を考えていきたいと思っています。もしも、トドマツの精油のかおりの部屋で、歩行のリハビリができれば、それは森林浴と同じような効果があるのではないかと思います」。

また『かおりの地産地消』という考え方があります。森のかおりはそこに暮らす人々が育んだものです。単にオイルを“みやげもの”、“嗜好品”として売るだけではなく、村おこしにうまく使ってほしい。例えば今回開発した抽出システムを導入し、ある地方の精油を何らかの商品として販売するということもできるかもしれません」

急速な経済発展により都市部の大気汚染が深刻化する中国をはじめ、森林破壊の進むアジア諸国や森林資源の乏しい中東諸国などでも、森の力に注目し、植林や森林資源の保護に乗り出す動きが活発化している。今後、海外での事業展開にも期待が寄せられるところだ。

「クリアフォレスト」は、廃棄物（間伐材）の有効活用により、森林を基点にした循環型社会を構築するゼロ・エミッションの考え方に即した事業だ。「環境の時代」といわれる今、その重要性はますます高まろうとしている。

日本かおり研究所株式会社（本社：東京・新宿区）

【設立】2004年1月9日

【事業内容】かおり・空気関連製品の研究および開発



多様な科学イベントや人々が集う「サイエンスアゴラ」出展企画を募集!



サイエンスアゴラ 2012

サイエンスアゴラは、サイエンスについてみんなで語り合い、考える「ひろば」です。シンポジウム、ブース展示、実験教室など多様な企画が出展され、これらを通して研究者や政策決定者、NPO法人、ボランティア、科学コミュニケーター、学生、その他広く一般の方々が交流しつつ、科学についての認識を深め、また新たにします。2006年から年1回、東京・お台場(日本科学未来館など)を会場として開催しており、今

年で7回目です。

今回のテーマは、「見つけよう あなたと『科学』のおつきあい」。11月9日(金)~11日(日)の3日間に開催します。出展企画の募集を間もなく開始します(期間:6月上旬~7月上旬を予定)。個人・団体を問わず、どなたでもご応募いただけます。なお、出展の可否は応募内容を審査した上で決定します。詳しくは公式サイト(<http://scienceagora.org/>)をご覧ください。



2011年も多くの人がサイエンスについて考え、体験した。



国内の学術電子ジャーナルを発信する「J-STAGE」がリニューアルアーカイブサイトと統合、国際標準に対応し、更に使いやすく

「J-STAGE」は、国内の学協会誌を世界に向けて発信する電子ジャーナルサイトです。1999年の運用開始以来、国内外の研究者に広く活用されてきましたが、利便性や国際発信力の強化を目指して、5月1日に全面リニューアルしました。

リニューアルの大きなポイントは、JSTが運営する国内の学術論文などのアーカイブサイト「Journal@rchive」と統合したことです。これにより、明治期からの貴重な論文170万件以上と最新の論文40万件以上、合わせて210



J-STAGE
<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/-char/ja/>

万件以上の論文を1つのサイトで検索・閲覧することができるようになりました。しかも、多くの論文は、全文を無料で閲覧することが可能です。また、掲載する論文情報の形式を国際標準のXML形式フォーマットに移行し、論文の管理機能を向上させました。このほか、世界的に広く用いられている論文剽窃検知ツール「CrossCheck」を導入し、学協会が学術誌などの編集を行う際に利用できるようになりました。更に使いやすくなった「J-STAGE」をぜひご利用ください。



「コミュニティがつなぐ安全・安心な都市・地域の創造」をテーマにフォーラムを開催しました

JST社会技術研究開発センター(RISTEX)は、「社会における、社会のための科学」という理念のもと、高齢化、地球温暖化、安全・安心などさまざまな社会の問題解決に取り組んでいます。

今年度研究開発を始める新たな領域として、昨年3月の東日本大震災を踏まえ、「コミュニティがつなぐ安全・安心な都市・地域の創造」をテーマに検討を進めており、4月28日、東京都内で各分野の専門家を招き、フォーラムを開催しました。

まず、石巻市長の亀山紘氏が、震災から一

年が経過した被災地の現状や課題、今なすべきことについての基調講演を行いました。また、RISTEXから新領域の構想を説明した後、今後予想される大規模災害に対し、私たちの社会をより強くしなやかにする災害対策や仕組みの実現のために何が必要かについて、活発な議論が繰り広げられました。会場との意見交換も含め、今後の指針となる貴重な提案が数多く出されました。

RISTEXでは、これらの意見も取り入れて新領域を立ち上げ、研究開発を推進していく予定です。



パネルディスカッションでは活発な議論が繰り広げられた。



研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST

研究課題「革新的環境改善材料としての導電性ダイヤモンドの機能開発」

レアメタルフリーの「ダイヤモンド電極」を活用した 環境調和型の有用物質合成法を開発

慶應義塾大学理工学部えいながの栄長泰明教授らの研究グループは、導電性ダイヤモンドを電極とした有機電解反応による物質合成法を開発し、白金などのレアメタルを使わずに有用物質を合成することに成功しました。

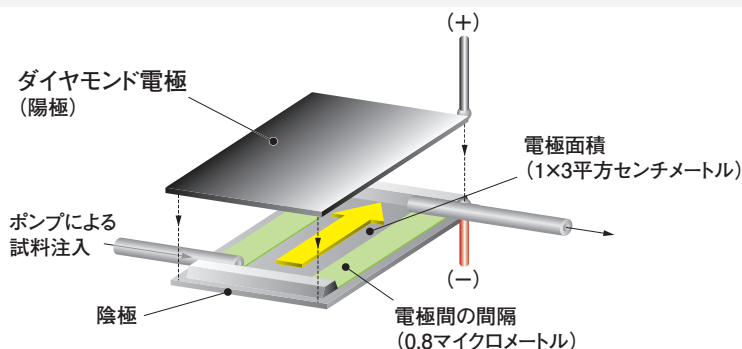
現在、パラジウムなどのレアメタルを用いた有機反応が医薬品や機能性材料の開発に盛んに活用されていますが、レアメタルを安定的

に確保することは難しいことが問題となっています。また、医薬品合成の分野では、金属が微量に残存することがあるため、品質保証の点からもメタルフリーな代替技術の開発が期待されています。

有機電解反応は、毒性の高い重金属や爆発の危険のある酸化剤を使わずに電流・電位の調整だけで基質を酸化・還元できる環境調和

型有機反応です。しかし、従来使用されてきた電極は白金などのレアメタルであり、真にレアメタルフリーな有機反応ではありませんでした。これに対して、今回開発された物質合成法は、ホウ素を含んだダイヤモンドを化学電極（ダイヤモンド電極）として用いています。

本研究グループがこのダイヤモンド電極を用いて有機電解反応を行ったところ、有機反応の鍵となる化学種「メトキシラジカル」の発生量が白金を用いた電極を使用した場合をはるかに超えることを確認しました。また、メトキシラジカルとの反応を効率的に起こし、電極界面での物質拡散を抑制できる「ダイヤモンド電極を用いたマイクロフローシステム」（左図）を世界で初めて構築。この技術に応用することで、天然有機化合物や人工抗炎症物質を合成することに成功しました。この技術により合成される物質は、アルツハイマー症治療薬や生活習慣病改善につながる新薬の開発に役立つことが期待されます。



「ダイヤモンド電極」を使ったマイクロフローシステム



研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST

研究課題「細胞骨格制御シグナルを標的とした免疫難病治療の新戦略」

免疫難病に対する新しい治療薬の開発につながる 白血球の炎症反応をブロックできる化合物を発見

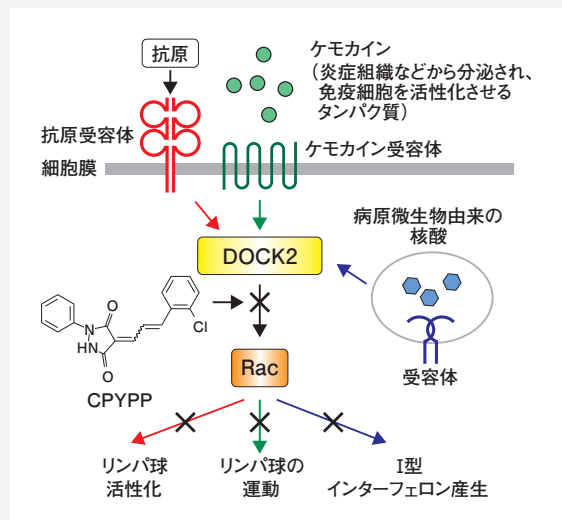
九州大学生体防御医学研究所の福井宣規教授らの研究グループは、免疫応答を制御する鍵となるタンパク質、DOCK2の機能を阻害する化合物を同定し、これを用いて白血球の炎症反応がブロックできることを実証しました。

免疫システムは、細菌やウイルスといった病原微生物から身を守るための防御機構として機能している反面、正常な細胞や組織に対して過剰に反応することで、自己免疫疾患や移植片拒絶を引き起こすことが知られており、こうした疾患や病態に対する有効な治療薬の開発が望まれています。

福井教授らはこれまでに、DOCK2が免疫細胞に特異的に発現するタンパク質であり、Racという別のタンパク質を活性化させることで、白血球の運動や活性化に重要な役割を演じていることを明らかにしてきました。自己免疫疾患や移植片拒絶は、リンパ球などの白血球が標的臓

器に浸潤し、活性化されることで引き起こされます。そのため、DOCK2はこれら免疫難病をコントロールするための分子標的となる可能性があります。

研究グループは、東京大学創薬オープンイノベーションセンターが保有する約10,000種類の化合物の中から、DOCK2に結合し、Rac活性化を効果的にブロックできる化合物を同定し、「CPYPP」と名付けました。CPYPPをマウスの白血球に作用させると、白血球の運動や活性化が顕著に抑制されました。この成果は、免疫難病に対する新しい治療薬の開発につながると期待されます。



免疫細胞でのCPYPPの働き
DOCK2とCPYPPの結合により、Racタンパク質の活性が阻害される。それによってリンパ球の活性化や運動、I型インターフェロンの産生がブロックされる。

戦略的創造研究推進事業さきがけ 数学と諸分野の協働によるブレークスルーの探索
研究課題「非線形情報理論：環境雑音を活用する次世代情報処理の実現」

「数学」を武器に 脳の秘密に迫る



**揺らぎ・非線形を併せて
考えることで
脳の情報処理の仕組みを探る**

脳はコンピュータよりも複雑で、なおかつあいまいさを持ち合わせています。脳が思考を巡らせる能力はこのあいまいさにあるのではないだろうか——私は「非線形」と「揺らぎ、ノイズ」をキーワードに脳の能力に迫りたいと考えています。

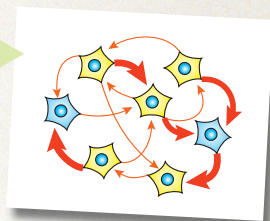
自然界には虫の鳴き声や心臓の鼓動など、たくさんのリズムが存在しています。自然界で生物が刻むリズムには、タイミングをずらした後、しばらくすると、ぴったりリズムがそろうという不思議な現象が起こります。これは、「同期する」という現象で、脳の神経細胞同士の信号のやりとりなどでも起こると考えられています。

これを可能にしているのが、生物が刻むリズムの「非線形」という性質です。これは「足したり引いたりといった数学的な法則が当てはまらず、2つのものを入力すると、それらが作用しあって全く別のものが出てくる」というものです。

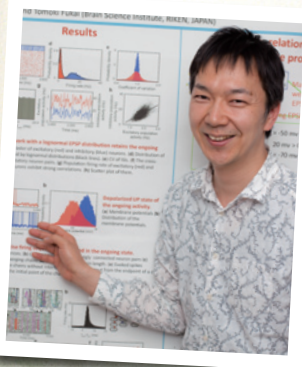
そして、もう一つのキーワードが「揺らぎ、ノイズ」です。これまで、脳にとって外界の「揺らぎ、ノイズ」は情報処理の邪魔者だと考えられてきました。しかし最近の研究によると、脳はどうやら自ら「揺らぎ・ノイズ」を作り出し、「非線形」と併せることで、あいまいさを上手く利用した複雑な情報処理をしているらしいのです。

私はこれまで別個に研究されてきた「非線形」と「揺らぎ、ノイズ」を併せて考えていくことで、脳の優れた情報処理方法の解明を目指しています。うまく進められれば、物理と数学、生命科学を融合した「非線形情報理論」という分野を開拓できるかもしれません。

神経ネットワークのイメージ。神経細胞同士はさまざまな強さで結合し、複雑な情報処理を実現している。



数学漬けの毎日を送る寺前さんのオフの楽しみは、演劇の舞台を見ること。「大学時代は演劇サークルに入っていて、役者として舞台に立ったこともあるのですよ」と、意外な一面も。



独立行政法人 理化学研究所 脳科学総合研究センター
脳回路機能理論研究チーム

寺前 順之介 副チームリーダー

**物理学を背景に脳の
情報処理の原理を解明したい**

高校生の頃、私は物理学者を志していました。ブラックホールを始めとする深遠な宇宙の謎、時間と空間の概念など、憧れていたアインシュタインのように、紙とペンで考えを突き詰めていくことで、誰も想像したことがない理論に到達できる——そんな魅力を物理学に感じていたのです。

そして、物理学で「ノイズ同期」について研究を進めるうち、「揺らぎ、ノイズ」や「非線形」が絡み、優れた機能を発揮する「脳」への興味が湧いたのです。

「非線形情報理論」という新しい分野を研究していくことで、脳が働く原理の手がかりがつかめるかもしれません。それは脳の病気の治療につながる可能性があります。更に今のコンピュータとは違う、まったく新しい情報処理方法を使った「脳型コンピュータ」や人工知能開発などの期待も高まります。



**研究、そして学びの場には
コミュニケーションが必須**

現在、JSTのさきがけ「数学と諸分野の協働によるブレークスルーの探索」領域で研究に取り組んでいます。領域会議で数学の研究者から助言をいただいたり、議論を重ねることで、数学のエッセンスが体得できます。これは研究書を読み込むだけでは決して得ることができません。物理学出身の私にとって、これは得がたい知見になっています。

また、このさきがけ領域では、大学生、大学院生を対象に「さきがけ数学塾」を開催しています。3月に行われた第4回「数学を使う～生命現象への挑戦～」では、私がリーダーを務め、数理学で生命現象に挑む研究者の講義、演習を行いました。数学から生命現象を解析するというアプローチが注目を集め、特に、「講義をただ聴くだけでなく、アクティブに質問してほしい」という姿勢を打ち出していたため、参加者からは積極的な質問が出され、学生や研究者らと白熱した時間を過ごすことができました。このように最先端の研究には可能な限り足を使って人と会い、ディスカッションを重ねていくことが必要です。多くの人とコミュニケーションをはかることは、研究の大きなブレークスルーにつながると感じています。

TEXT: 佐々木正孝 / PHOTO: 坂口トモキ