研究成果

戦略的創造研究推進事業さきがけ
研究領域「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」
研究課題「蘇る太古の光合成タンパク質：量子効果の誕生」

約2.5億年前の大量絶滅 火山活動の痕跡捉える

地層記録の超高解像度分析で原因解明へ

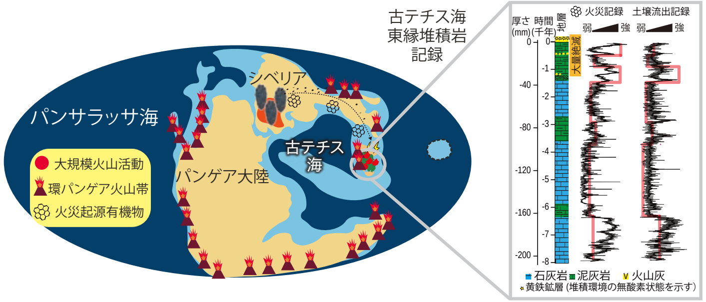
5大大量絶滅の3回目にあたるペルム紀末大量絶滅は約2億5千万年前に起き、地球上の90パーセント以上の生物種が消滅した地球生命史史上最大の絶滅事件でした。この原因の1つに、現在のシベリアで発生した大規模火山活動が挙げられます。90万年以上続いた活動期間中のわずか6万年ほどの間に発生した大量絶滅の時間的なギャップを探るには、地層記録から壊滅的かつ瞬間的に発生した火山活動の痕跡を超高解像度で捉える必要がありました。

山口大学大学院創成科学研究科の齊藤諒介助教らの研究グループは、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計(FT-ICR-MS)を用いて、従来の100倍以上の超高解像度による地層記録の分析に成功しました。FT-ICR-MSは2014年にドイツのブレーメン大学で初めて採用された地層記録分析技術で、0.1ミリメートル間隔という超高解像度での分析が可能です。

ペルム系最上部の堆積岩から検出された多環式芳香族炭化水素(PAHs)の分布を調べたところ、当時の火山活動に起因する火災が数百年規模で頻発していることがわかりました。さらに、火災により植生が消滅した結果、陸上土壌が海洋へと流出し、土壌中の栄養塩が海洋一次生産性の増大を招き、海洋無酸素化が発生していることも判明しました。

この研究の成果は、一連の環境悪化が数百年規模という地質学的に非常に短い時間で発生したことを初めて明らかにしたものです。これにより、地層記録の超高解像度分析が地球生命史事件を解明する強力なツールになり得ることが望まれます。

本研究で分析した約2億5千万年前の火災記録と当時の古地理図



火災・土壌流出記録の黒線は0.1ミリメートル間隔で分析した今回の結果、赤線は従来の分析手法による結果を示す。従来の100倍以上解像度が上昇していることに注意。ペルム紀末の大量絶滅の際、数百年規模で火災と土壌の海洋流出が繰り返し発生し、同時期に海洋が無酸素化したことがわかった。

研究成果

研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)産学共同(育成型)
研究課題「動物用がん診断・治療を可能にする機能性光細菌」

細菌が「阿吽の呼吸」でがん細胞を倒す

腫瘍内から免疫を活性化させる細菌の単離に成功

低酸素状態の腫瘍内部で選択的に集積・生育・増殖が可能な細菌を利用したがん治療が注目されています。従来のがん細菌療法は、薬を体内の特定の部位に送り届ける技術であるドラッグデリバリーシステムの概念を出ず、効果も十分とは言えないものでした。また、腫瘍組織内では腫瘍の種類ごとに独自の細菌叢が保有され、これらが抗がん剤の補助や阻害の要因となることが明らかになっていますが、腫瘍内から取り出した細菌そのものをがん治療へ用いる研究は行われていませんでした。

この課題に対し、北陸先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科の都英次郎准教授らの研究グループは、マウス体内の大腸がん由来腫瘍組織から主に3種類の細菌を単離・同定し、これらを寺社に置かれた仏像や狛犬になぞらえ、2つをA-gyo(阿形)、UN-gyo(吽形)、そしてA-gyoとUN-gyoから成る複合細菌をAUN(阿吽)と命名しました。

これらの細菌を、大腸がんを皮下移植したマウスに投与した結果、低酸素状態の腫瘍環境内で高い抗腫瘍効果が確認されました。特にAUNは、A-gyoとUN-gyoの協奏作用によって、1回の投与でも細胞障害性の免疫細胞を効果的に活性化させ、大腸がん以外のさまざまながんに対しても強力な抗腫瘍活性を示しました。また、マウスを用いた生体適合性試験では、AUNそのものが生体に与える影響は極めて少ないことも確認されています。

この成果によって、腫瘍内から発見した細菌を用いたがんの診断・治療法の構築、加えて細菌学や腫瘍微生物学などにおける新しい概念の創出への貢献が期待されます。

A-gyoとUN-gyoから成る複合細菌のAUNが、まさに「阿吽の呼吸」によってがん細胞を倒すイメージ図。

（TEXT：横井まなみ）

研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST
研究領域「光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用」
研究課題「ホログラム光刺激による神経回路再編の人為的創出」

失明すると触覚が鋭敏になる仕組みを解明

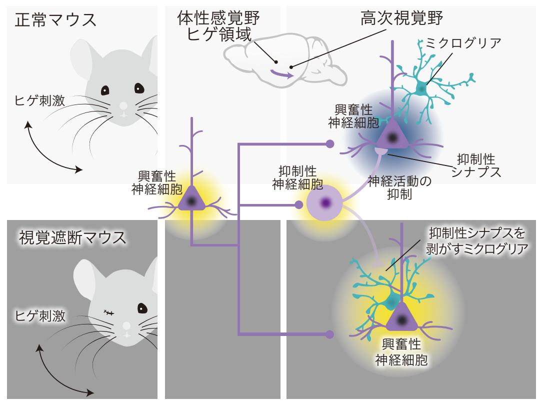
感覚喪失時に起こる脳の代償メカニズムを追究

私たちは目や手、耳といった感覚情報を用いて状況を感知します。視覚情報は視覚野、触覚情報は体性感覚野、聴覚情報は聴覚野など、それぞれの脳の「専門部位」で主に処理されます。ところが、視覚機能を失った視覚野は、代わりに聴覚や体性感覚情報を処理するようになり、まるで視覚の喪失を代償するように聴覚や触覚が鋭敏になる「異種感覚間可塑性」という現象を生じることが知られています。しかし、その詳細なメカニズムはわかっていませんでした。

名古屋大学大学院医学系研究科の和氣弘明教授らの研究グループは、脳内のグリア細胞の1つであるミクログリアに着目。マウスを対象に、2光子生体イメージングや電子顕微鏡、電気生理学的手法、分子生物・遺伝学的手法などのさまざまなアプローチ方法を用いて、このメカニズムの一端を解明しました。

マウスは、生まれて間もない時期に視覚機能を失うと、高次視覚野の神経細胞がヒゲの触覚刺激に応答するようになり、それに伴いヒゲの触覚機能も向上することがわかりました。この現象は、高次視覚野のミクログリアが細胞外基質を溶かす酵素を産生し、抑制性シナプスを剥がしとり、体性感覚野から高次視覚野への伝達経路の抑制システムを解除することによって引き起こされることが明らかになりました。

今回の研究で高次視覚野における視覚喪失時の脳の代償システムとミクログリアによる制御が解明されました。これにより脳の多種感覚情報統合・分別に関わる新たなメカニズムの提唱にもつながる可能性が見いだされました。



正常マウスと開眼して間もない生後2週間に片目を遮断したマウスを使用。視覚遮断後、ミクログリアによる抑制性シナプスの除去の結果、高次視覚野の神経細胞がヒゲ刺激に対する応答性を獲得することがわかった。

研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST
研究課題「細胞外微粒子への生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析」
戦略的創造研究推進事業さきがけ
研究課題「マクロファージによる粒子状物質パターン認識機構の解明」

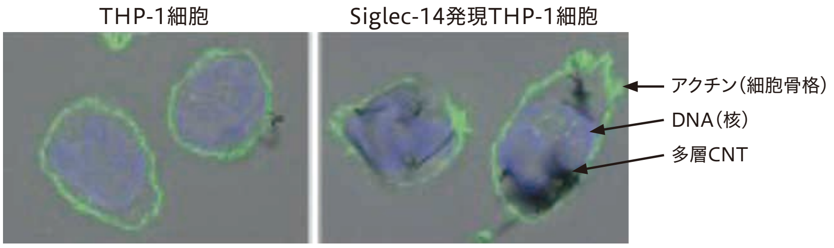
CNTを認識する免疫受容体を発見

世界初、ヒトの安全性確保の一助に

カーボンナノチューブ(CNT)は、幅広い分野での利用が期待されている日本発次世代ナノ材料ですが、一部の多層CNTは動物実験でアスベストに似た炎症毒性が報告されています。これは免疫細胞のマクロファージが多層CNTを貪食(どんしょく)した際に、強いストレス応答によって慢性炎症を引き起こすことが原因だと考えられています。しかし、毒性の発現機構やヒトでも同様の毒性を示すかは不明でした。

立命館大学薬学部の中山勝文教授、名古屋大学大学院医学系研究科の豊國伸哉教授らの研究グループは、マウス実験で多層CNTによる炎症に免疫受容体「Tim4」が関与していることを明らかにしました。次に、ヒト細胞を用いた実験において、Tim4以外の受容体が多層CNTの炎症に関与していることを見いだしました。Tim4以外のヒト免疫受容体を見つけるために、コンピューター上の仮想実験であるインシリコ探索を行ったところ、約15万種のたんぱく質3次元構造の中から「Siglec-14」を発見しました。また、ヒトのマクロファージにおいてSiglec-14が多層CNTを認識すると「脾臓(ひぞう)チロシンキナーゼ」というリン酸化酵素の活性化を介して炎症性サイトカインが分泌され、多層CNTの貪食作用を誘導することを突き止めました。

この研究はヒトがCNTに曝露(ばくろ)された場合の炎症毒性発現メカニズムを明らかにしたものであり、治療・予防法の開発に貢献します。CNTがヒトに有害かは不明であり、今後CNTを扱う労働環境などで曝露量を予想し、リスクを判断する際に今回の成果が役立つことが見込まれます。



THP-1細胞(ヒト単球系白血病細胞株)、Siglec-14を導入したTHP-1細胞それぞれに多層CNTを加えた顕微鏡観察の図。多層CNTを細胞内に取り込んでいる様子が顕著に確認できる(右)。