PJA (No.7) Vews etter

.	ACADEMY SERIES B
(A)	6

http://www.japan-acad.go.jp/pjab

Proceedings of the Japan Academy, Ser. B ニュースレター

	00.1.2 — 2	•
目次		
挨拶		1
著者インタビュー 田中制	#一氏、柳澤勝彦氏	1
Vol. 90 掲載論文紹介		7
Proceedings of the Japan Academy, Ser. B について		11
トピックス 医療診断に欠かせる	いテクネチウム -99m の自給への挑戦 1	12

挨拶

Editor-in-Chief 大塚 正徳

この度、10年余りに亘ってPJA-BのEditor-in-Chiefを務められた山川民夫先生が、 多大の足跡を遺して勇退されました。その後任として私が指名され、重い責任を痛感し ています。山川先生には引き続き Editor としてご活躍頂くことになっています。

この機会に、PJA-Bの現状と将来について私の考えを述べたいと思います。従来、PJA-B は原著、速報を中心に編集を行って来ましたが、山川 Editor-in-Chief の下、編集方針をや や改め、日本の優れた研究者のライフワークを英文総説として世界に発信することに力を 注ぐことにしました。既に 300 編を超える総説が掲載されました。これに加えて PJA-B は 従来通り、最新の発見や、タイムリーな話題などを速報として発表することも重要な任務 と考えています。最近、本誌のインパクト・ファクターは 2.7 を超え、この種の国際誌とし ては世界のトップ・テンに入る所まで来ました。また本誌の内容は無料でオンライン公開 され、ダウンロード数も急激に増加しています。本誌は今後も、日本の優れた業績を世界 に向けて発信し、それによって国際誌としての地位を一層高めて行きたいと考えています。

超高齢社会を生きる私たちに最も関心のある アルツハイマー病。その発症前には、脳内にア ミロイドベータ(本文では $A\beta$)と呼ばれるタ ンパク質が異常に重合しアミロイドとなって蓄 積することがわかっています。現在でも、アミ ロイドの蓄積を調べることは可能ですが、腰椎 穿刺による脳脊髄液検査やPETによるアミロ イド・イメージングといった、患者に肉体的負 担をかけたり、大掛かりな施設を必要とする方 法しかありません。アミロイドの脳内蓄積を血 液数滴で推測する方法の開発に、このたび、田

インタビュー

田中耕一 柳澤勝彦

X

(聞き手) 鈴木邦彦 市)と、国立長寿医療研究センター(愛知県大 府市)の柳澤勝彦・認知症先進医療開発セン ター長のチームが成功し、Proc. Japan Acad., Ser. B, Vol. 90, No.9, pp. 353-364 に報告しま した。2002年にノーベル化学賞を受賞した田 中所長が「質量分析システムをもっと医療に役 立てたい」と語っていた夢の実現へ向けての大 きな一歩です。共同研究が行われた経緯と成 果、今後の展望について、神経科学が専門の 鈴木邦彦・日本学士院会員が聞きました。

中耕一シニアフェロー率いる島津製作所(京都

左より鈴木邦彦氏、田中耕一氏、柳澤勝彦氏



幸福な誤解

鈴木:どういったきっかけで、お二人 のコラボレーションが成立したのです か。

田中:私が国の最先端研究開発支援プ ログラム (FIRST) に参加したのが 2010年で、選ばれた30テーマの中 に山中伸弥先生の iPS 細胞の研究があ り、私たちのテーマ「次世代質量分析 システム開発と創薬・診断への貢献 | も入っていました。当初は、エーザイ のアルツハイマー型認知症治療薬「ア リセプト」を開発された杉本八郎先生 に加わっていただきました。この薬 は、アルツハイマー病とわかった人に 対して、その進行を遅らせることので きる対症療法薬です。杉本先生ご自身 が「根本治療薬を開発したい」という 高邁な目標を持っておられたので、私 たちの質量分析装置が役立てられるの ではないかと期待したんです。どう いうものが病気発症のメカニズムに関 わっているのか。この時は「タウ」と いうタンパク質にリン酸が付加して蓄 積し、病気の最終段階になるようなの で、それを解明すれば、創薬につなが るのではないかと考えて2年余り頑張 りましたが、思ったような成果は出 ず、残念ながら、杉本先生も共同研 究から離れられました。次にどうする か。せっかく FIRST で開発した高性 能の質量分析システムを活かしたいの で、どなたかいらっしゃらないかと探 していたら、社内のメンバーから柳澤 先生のお名前が挙がり、コミュニケー ションが始まりました。ですから、道 具はすでに揃っていたわけです。

鈴木:田中先生の方から、申し出が あったのですね。

柳澤:はい。共同研究は1年半余で、 実際に血液試料の測定とデータの解析 を行ったのは1年程です。田中所長か らのご提案は、「血液1滴で認知症を 診断したい」ということでした。正直 に申し上げて、血液でアルツハイマー

病を診断するのは非常に難しい。血液 内でのAB検出は既に何年も前から論 文で報告されていますが、臨床的有用 性はきわめて低いとするのが私共アル ツハイマー病研究者の共通の認識でし た。ですから、田中所長からのお申し 出には、最初は「血液で、Aβを測定 して何か分かるでしょうか?」と、成 果の見込みには否定的でした。ただ、 田中所長から共同研究先としてご指定 をいただいたのは大変名誉なことでし たので、総長以下「センター挙げてや らないかん」と(笑)。

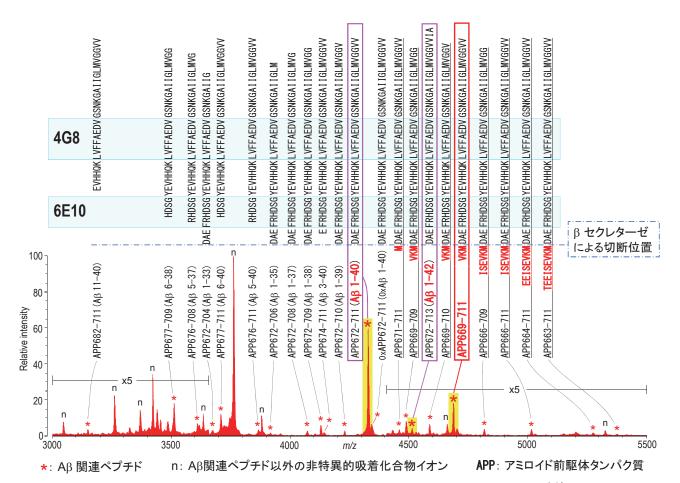
田中:私が最初にお会いした時は、 もっと自信満々だったような……(笑)。 柳澤: 虚勢を張ってみたということか と (笑)。ところで、大手の製薬企業 が多額の費用をかけ、時間と人を投じ ても、アルツハイマー病の根治的な 薬の開発はことごとく失敗していま す。失敗の大きな理由の一つは、臨床 試験を始めるのが遅すぎたことでしょ う。アミロイドが蓄積し始めた早い段 階で薬の投与を開始していたら、ある いは違った結果が出ていたかも知れま せん。しかしながら、アミロイドの蓄 積を客観的に検出するのは容易ではあ りません。これが血液検査で可能とな れば、薬の開発にとっても、大変素晴 らしいことです。最初は半信半疑でし たが、京都へお邪魔したり、大府へ来 ていただいたりしてお話するうちに、 田中所長が開発された技術は、これま で誰も成功していない、血液での脳内 アミロイド蓄積の検出を可能にするか も知れないと、少しずつ期待が膨らみ ました。アミロイドが脳に蓄積してか らアルツハイマー病が成立するまでに 通常15~20年かかります。このよう な時間軸を踏まえて、今回の臨床研究 の構成を、長寿医療研究センター内の チームで慎重に検討しました。今回、 世界で初めて血液で、1滴ではなく数 滴は必要ですが、脳内のアミロイドの 蓄積を極めて高い精度で検出できる可 能性が見出されたということです。

鈴木:取りかかる時には、血中に $A\beta$ が存在し、検出して定量できるとわ かっていたのですか。

田中:はい。実はここにも幸福な誤解 がありました。私たちも共同研究を始 める前に、アルツハイマー病を発症し ているかどうかわからない方の血液か ら、実際にA β がごく微量な状態で測 る方法は確立していました。ただし、 血液の中で今までわかっている $A\beta$ の 量を測っても診断に結びつかないだろ うということは後からわかった。も し、それが先にわかっていたら、私た ちは果たしてこのチャレンジができた かどうかわかりません。

柳澤:良かった。わかっていなかった から、プロポーズされたわけだ(笑)。 田中:健常人と患者の方(いくつか ランク分けした)の検体を測ったら、 さらに1桁以上も微量の物が見えて きた。質量分析という方法は、個々 の分子が真空中で浮いていて、電荷 (チャージ)を持っていれば、どんな ものでも測れます。ただ、問題が2つ ありました。1つは、血液中にはさま ざまな物質一タンパク質でも数万種類 入っているだけでなく、それらが代謝 してできた物が数百万種類あるかもし れない。その中で見たいのは、これま で見つかっていない、ごく微量の物。 すでに見つかっていたとしても、病気 の初期は微量しかない。多量ある見た くない物はわんさかある。野原で言え ば、雑草が1m以上も生い茂る中で、 数 cm の花が咲いているのは見えない わけです。私たちが「前処理」と呼ぶ のは、いわば雑草を刈り取る、ふるい にかけて残った物を見る方法。血液の 中から微量の物だけを釣り上げ、信号 としてノイズよりも強く、S/N比*¹が 十分ある状態で測れる感度の高い方法 が開発できました。もう1つは、何が バイオマーカーになるかということに 対して、私たちには知恵がなかった。 やはり大学や公的な機関の方と共同研 究しなければできなかったわけです。

*1 S/N比:情報工学一特に通信工学において、信号量 = signal と雑音量 = noise の比。



Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Vol. 90 No.3 pp. 104-116 Fig.1 より

そして実際に測ったら、今まで血液中で存在を確認できない、仮説さえも存在しなかったような物もみつかり、そのうちの2つに的を絞って数値の割り算をすれば、病気の進行の目印になるんじゃないかということが、この共同研究でわかりました。

鈴木:最初にその2つを拾い上げた時に、両方ともアミロイド関連のペプチドだということは、どうやってわかったんですか。

田中:私が多少手伝いましたが、論文のファーストオーサーである金子直樹君一今回の功績でポスドクから社員になりました一彼がほとんどやりました。 $A\beta$ 1-40、1-42は、4G8や6E10という抗体のepitope* 2 を持っており、 $A\beta$ のみが釣り上げられるだろう、と思って測ったら、この質量

分析データの図にあるように、質量の 大きい右側にも未知のピークが見え ている。Aβ は、アミロイド前駆体タ ンパク質 APP という、約20倍長いタ ンパク質の断片であり、しかもその epitope を持つとすると、未知のもの は A β 1-40、1-42 から右か左に伸び たものと考えた。β セクレターゼが 切る場所より手前(N末端)側はない と思ったのですが、アミノ酸配列を見 る質量分析装置で測ってみたら、確か に部分配列は合っているけれど、何か ズレている。可能性の範囲を常識にと らわれずに解析したら、β セクレター ゼで切れたものではない、従来の仮説 では予想もできない「発見」がありま した。これまで誰もバイオマーカーと して使っていない、候補になると思わ れる化合物がみつかったのは、金子が 地道に測って解析した成果です。

柳澤:Aβ に対する抗体ができたのは 20 年以上も前のことで、ELISA * 3 と いう方法を使った研究結果が幾つも論 文に出ていました。今回初めて見出さ れたペプチド 8 種類は、 $A\beta$ と同じく APP に由来しますが、これまでには 報告されていない位置で APP から切 断されています。ひょっとすると、過 去に、このペプチドを捕まえていた研 究者はいたかもしれませんが、ELISA だけでは切断部位を特定できません。 質量分析をやらなければわからなかっ たということです。正確にペプチドの 構造が決められるのは、田中所長が開 発された質量分析の凄さです。免疫沈 降と質量分析を組み合わせた今回の方 法でなければ、この発見には至らな かったと思います。

^{*2} epitope: 抗体が認識する抗原の1部分。

^{*3} ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) : 試料中に含まれる抗体あるいは抗原の濃度を検出・定量する際に用いられる方法。

田中: この図でもわかるとおり、A β 関連ペプチド群が同定されました。 大部分が、4G8 や 6E10 の epitope を持っています。ELISA では 1-40、1-42 を見分けるくらいしかできないのですが、質量分析で見たら新規発見 8 種類を含め 22 種類も見え、その中の2 種類の比がアルツハイマー病の進行と関連があるようだということが発見できました。

鈴木:その比率が、なぜ病気の進行と 関連があるとわかったのですか。

柳澤: それをお話したくて、したくて (笑)。比率に注目されたのは田中所長 のグループですが、その比率の意味を 読み解くことは可能かも知れません。 今後検証が必要ですが、次のように考 えられます。まず、アミロイドの主要 成分は A β のうちでも A β 1-42 とい うペプチドで、疎水性に富んだアミノ 酸が並んでいて、 β シート構造を取 りやすく、きわめて重合しやすい傾向 があります。脳の中で産生された $A\beta$ 1-42 の一部は健常者でも脳脊髄液や、 それよりもさらに微量ですが血液に漏 出しています。量が少ない上に、雑多 なタンパク質の混在状態である血液の なかで、Aβ1-42を測定することは 非常に困難でもあります。ところで、 脳脊髄液検査では、この A B 1-42 を 測定しますが、アミロイドの蓄積が始 まっている方で、この値はどうなって いると思いますか。

鈴木:脳脊髄液の中では減っているんじゃないですか。

柳澤: おっしゃる通り、減っているんです。脳内で $A\beta$ 1-42 の重合、アミロイドの蓄積が始まると、新たに産生された $A\beta$ 1-42 は次から次へとアミロイドに結合するため、脳脊髄液への漏出は減ることになりませしたなりませした。次の病気に罹っているのか、病気に罹っているのか、病気に罹っているのかであるに罹っているのかである。まず、ペプチドの脳から血液へです。まず、ペプチドの脳から血液への漏出には個人差があるであろうと、次に、脳内、あるいは、血液内

でのペプチドの安定性や血液から尿へ の排出には、個々人の全身状態(炎症 性疾患に罹っているか、腎機能はどう なのか) が影響する可能性があるとい うことです。つまり、AB1-42は重 要な情報を脳から血液に運んでいると 期待されますが、その血液中濃度は 様々な要因によって変動しうるという ことです。田中所長のグループによっ て発見されたペプチド APP669-711 は A β 1-42 と比べて断端が僅かにズ レているだけで、アミノ酸配列も大き さもほぼ一致しています。従って、ペ プチドの血液内濃度に影響するであろ う個々人の要因は、これら2つのペプ チドに同じように作用すると推測され ます。結論を急げば、両ペプチドの比 率が、アルツハイマー病変(アミロイ ド蓄積) のある方とない方を、感度 0.925 特異度 0.955 という高い精度で 分離できました。

鈴木:分解酵素の活性の比率が違うということですか。

柳澤: それはわかりません。私の考えでは、A β 1-42 と APP669-711 というのはN末端側において3個、C末端側において2個ズレているだけ、つまりアミノ酸1個の違いでの、分解酵素に対する感受性は同じと考えていいと思います。

田中: 疎水性度もほぼ同じです。

柳澤:繰り返しになりますが、脳から血液へ漏出する割合や、脳内やいったん血液に漏出した後に酵素(ペプチターゼ)によって分解されるスピード、さらには腎臓から排出されるスピードも、これらの2つのペプチドではおそらく同じと考えられます。波の上にドか、ブイは、いくらでも上下しますが、ごく近くにあるブイ同士は同じようか。鈴木:それでいくと比率は変わらないように思われますが、なぜ比率が変わるのですか。

柳澤:それぞれのペプチドの血液内濃度は、外から加えた内部標準物質(インターナル・スタンダード)を用いて測定していますが、2つのペプチドの

比率を見ることによって、脳内のアミ ロイド蓄積以外の要因の影響をキャン セルできる可能性があったわけです。 $A\beta$ はきわめて自己凝集性が高いペプ チドですが、それを決めている要因は 両端のアミノ酸の配列。一方、ここが 重要なポイントですが、APP669-711 は断端のズレのために、A β 1-42に 比べて、自己凝集性(重合のしやすさ) は大幅に低いと考えられます。脳の中 でアミロイドの蓄積が一旦始まれば、 新たに産生された A β 1-42 は次から 次へとアミロイドに結合し、結果的に 血液への漏出は減ります。それに対し て、APP669-711 はアミロイドに結 合しにくいために、脳内のアミロイド 蓄積の如何にかかわらず、一定の割合 で血液に漏出すると考えられます。

田中:割り算の分母に減る要因を置いているので、病状が進むに従って数値は上がる仕組みです。

鈴木:結局は2つのペプチドの凝集性の違いということですね。

田中:質量分析は、絶対定量が不得意ですが、同じような化合物ならほぼ同じ効率でイオン化できます。さらに割り算を使うと、たとえ血液一滴の液量が変化しても、そこに含まれる物質 A と B の間の比率は変わらない。その点で、少し楽になりますね。

柳澤:少しどころか、すごく楽でした。 技術的な意味では、この新規ペプチド が内部標準物質で生物学的なリファレ ンスであったということです。これは、 あくまで免疫学的な抽出をし、一気に 質量分析で読まないとわからなかった ことです。新しいペプチドのことも、 それと Αβ1-42 との比率を見るとい う戦略のことも、最初はお聞きしてい なかったので、どうしても否定的な見 通しをもってしまったわけです (笑)。 田中: 私たちも、そんな微量なものが 役立つとは思わなかったんです。よく わからないものがピークとしてたくさ ん見えていて、「これ、何だろう」と 思った時、大学などの理論に明るい 先生に実際のデータを見てもらって、 「これは、こうじゃないの」と言って

いただける共同研究が必要です。

診断にどう役立てるか

鈴木:これが診断に役立つかどうかと いう、有用性の問題ですが。

柳澤:アルツハイマー病の本質的な 治療薬や予防薬の開発がことごとく失 敗している要因の1つは、これらの治 験に適正な対象者のリクルートの失敗 でしょう。腰椎穿刺をすれば、アミロ イド蓄積の早い段階を検出することが ある程度は可能ですが、この検査を高 齢者に行うのはなかなか大変ですよ。 鈴木先生はお上手でしょうが。

鈴木:やるのは何ともないけれど、や られるのは避けたいですね(笑)。

柳澤: そういうことです (笑)。アミロ イド・イメージングでアミロイドの蓄積 を可視化できますが、これは保険が効 かない。1回いくらかかると思います? 鈴木: PET でやるんですよね。

柳澤:はい。十数万円かかるんです。 仮に「少しでも早く飲めば、発症を抑 えられますよ」という薬ができた場 合、1回十数万円かけてでも検査をや らなければいけない人は、日本では 少なく見積もっても300万人います。 腰椎穿刺を頑張ってやるにしても、精 度はアミロイド・イメージングや今回 の我々の検査方法と比べると、かなり 落ちる。そういう意味で今回の成果 は、臨床試験を精度よく進める上で重 要な貢献をし得ると期待されます。さ らに、すべての先制治療薬とは申しま せんが、脳内における A β 1-42 の重 合の抑止を狙った薬であれば、その薬 効が今回のバイオマーカーに反映する 可能性が期待されます。産官学で協力 し、世界的なネットワークを作って薬 の開発を強力に進めようという動きが あります。世界の多くの研究者にこの 情報が伝わり、「一緒にやろう」とな れば、治療薬開発に非常に大きな貢献 ができるのでは、と期待しています。 鈴木:300万人をテストする必要があ る、質量分析装置は至るところにある

器械ではないし、かなり専門的技術が

ないと信頼のおける結果が出せない。 とすると、ある程度、限られたセン ターの中でしか出来ない状態が起こり 得るわけですよね。

田中: 私たちは、この化合物が何かを 知るために、分子の大きさだけでなく アミノ酸配列を見ることのできる冷蔵 庫より大きな装置を作り、大いに役立 ちました。ただし、既に物質が確定し たので、もはや大型の装置は要りませ ん。今後、私たちがめざすのは卓上型、 スーツケースで持ち運びできるような 質量分析装置です。ただ、それをシス テムに組み上げるには、あと5~10 年かかると思います。今は特に前処理 に時間がかかり、1台の装置で1カ月 に千人くらいしか測れませんが、1日 に数百検体できるようにしたい。

鈴木:対応する人数が多い病気だか ら、そのために特化した装置を作るこ とに意味があるわけですよね。ほかの 病気に使うことはできないのですか。

田中:前処理の段階で微量な物を選び 出せるので、がんやほかの病気の指標 となる物が見つかれば、そのための前 処理とデータ解析を組み合わせ、ハー ドウェア自体は同じものでできます。 それこそ、私自身が勝手に口走ってし まった「血液1滴で」の診断を、さま ざまな病気で行うことが実現できれば いいな、と考えております。

柳澤:現時点では、あくまで第1段の 臨床試験が終了したところです。数こ そ62検体ですけれども、数が多けれ ば有意差が出るか、あるいは数が多い 臨床試験は数が少ない臨床試験より確 度の高いものになるかというと、必ず しもそうではありません。今回、我々 は専門家に依頼して生物学的な統計解 析を行ったので、この検体数でも充分 に確かな結論を出せたと思います。し かし、このバイオマーカーを広く国内 外で活用してもらうためには、この研 究結果だけでは不十分。今回は長寿医 療研究センター1施設で集めた検体な ので、ほかの施設の試料でもきちんと 同じ結果が出ることを確かめるのが第 2、第3段の研究。第3段目くらいで、

たとえばアメリカ等の海外のアルツハ イマー病の専門チームと組んで500や 1,000 の数で確認して一気に世界標準 へもっていきたいと考えます。それま でにポータブルの装置ができていると いいですね。あるいは、島津製作所に 頑張って頂いて、アメリカにいくつか 拠点を作る。アメリカ、カナダ、オー ストラリアに60箇所、アルツハイマー 病センターがあり、ものすごい数の患 者が集まってくるんですよ。日本でも、 全部の検体を京都(島津製作所)に送 ることを考えたら難しいですからね。

鈴木: それは無理だ(笑)。

倫理的問題

鈴木:最後にうかがいたいのは、倫理 的な問題です。このシステムは、臨床 的には全く引っかからない段階だけ ど、いずれ患者になるという人を診断 し、実際に有効な治療をするにはその 段階で決まらなきゃいけない。とする と、有効な治療ができるところまで行 けたらいいけれども、それまでは「あ なたは20年後にアルツハイマー病を 発症しますよ」と言われた状態が続く ということですよね。倫理的な問題は 避けられない。

柳澤:おっしゃる通り、とても大事な ことです。しかしアルツハイマー病変 の発症前検出は現時点でも脳脊髄液 検査やアミロイド・イメージングで可 能であり、これらの検査に関しても同 じことが問題なんですね。アミロイド の蓄積に起因する様々な病理学的変化 や、ひいては認知症の発症を抑える確 かな方法が開発されていない現時点で は、例えば、「あなたはアルツハイマー 病の発症前かもしれません。アミロイ ドのイメージングをやってみましょう」 ということは許されないでしょう。今 回は臨床研究として、明確な目的の上 に、全例でアミロイド・イメージング をやってから解析に入りました。すべ て臨床研究としてインフォームド・コ ンセントをとってから進めたわけです。 アメリカでも臨床研究以外の目的でイ

メージングを認められているのは、ア ルツハイマー病以外の認知症であるか どうかを調べることが検査を受ける人 に利すると判断された場合です。特に 今回は「超早期診断(正確には超早期 病変検出)|ですから、一般の臨床の 現場で、元気な高齢の方で問題なく海 外旅行を楽しんでいるような方に、こ の種の検査を行うことは正しいことで はないでしょう。早期診断は、早期治 療と一体となって初めて意味がある。 残念ながら、まだ早期治療や早期予防 の方法は現時点ではないんです。

鈴木:その時間のギャップが埋められ ないでしょう。

柳澤:やはり、薬が開発されて確固た る予防的介入が確立するまでは、今回 の検査は一般に使うべき方法ではない と考えています。

鈴木:ある意味、がんの告知よりももっ と微妙なところがありますね。何十年 先の話ですから、論理的な、誰もが理 屈で納得できる結論はないと思います。 柳澤:新しい医療技術の開発は、本当 に慎重にやっていかなければいけない と思いますね。確かに解決しなければ ならない課題は少なくありませんが、 そのハードルを皆さんで協力して超え ていかなければ、いつまでたっても診 断法も治療法も確立しない。

田中:ある医療機器メーカーの調査で は、脳の病気で治療法がない状況で も、「告知してほしいと思いますか」 という問いに、74%が「はい」と答 えています。そういう方には知ってい ただいてもいいのかなとは思います。

鈴木:このシステムでは、レビー小体型 とか、アミロイドとは関係のない他の認 知症については何も言えないのですか。

柳澤:レビー小体型認知症は、シヌレ インというタンパク質が溜まる病気 で、しばしばアミロイドも溜まり、そ の場合はアルツハイマー病の病態も オーバーラップして症状が現れます。 このようなアルツハイマー病合併例の 診療には、将来、この方法は生きてく ると思います。

田中: 質量分析は、ごく微量な物質で

も信号として捕えられれば、同定がで きます。それぞれの病気に関係する物 質が血液や尿から採取できれば、病気 の診断に役立つでしょう。私たちは「水 平展開」と言っていますが、認知症だ けでなく、がん、心臓疾患などを診断 するために、質量分析以外にも遺伝子 解析などがありますが、どれが一番役 立つか、競争であり、私たちも頑張ら なければならない。質量分析で主に見 られるのは、いろいろな現象が起きた 後の結果です。遺伝子などとは違う物 が見えてくる可能性もあると思います。 柳澤:これから医学の研究に関わろう とする若い人たちに、アルツハイマー 病以外の神経性疾患でタンパク質が蓄 積する病気についても質量分析の精度 の高い方法で解決していこうという チャレンジが生まれてくると非常にあ りがたいですね。私も今回のお申し出 を受ける前までは、「血液なんて冗談 じゃない」という気がしていたんです (笑)。でも実際は、そこまで技術は進 んでいる。専門領域の異なる研究者、 異文化の世界にいる人たちとの新しい 関係の構築で研究が大きく展開するこ とは素晴らしいことだと思います。

鈴木:過去にも、誰かが一所懸命に なって特定の物が怖ろしいほどの感 度で測れる器械を作ったけど、「それ で何をするの? | という開発はしばし ばありましたよね。それでおしまいに なったら、生物学的な意味を持たない。 **田中:**うちの会社も多少そういうとこ

柳澤:田中プロジェクトが5年前に始 まった段階で、「なんとか応用を考え たかった」という田中所長のお考えは 素晴らしいことだったと思いますよ。

ろがありましたが…… (笑)。

鈴木:応用科学だったら、やっぱり応 用しないとね(笑)。

田中:金子が発見したのは30歳に なったばかりの時です。私は課題を提 示しただけ。彼は、若い柔らかい頭で いろいろ勉強し、本来の専門分野を超 えて、たとえば機械工学の技術者との 雑談で、「抗体の動きをバネにおきか えて考えると、伸び縮みや回転ができ

るので、見たい物をつかみやすい」と いった具合に。生物とは違う考えを採 り入れると、新たな発想も生まれてく る。そういうことができるのは、若い 人ですね。「1万倍の感度向上」がで きたのは、ある女性研究者の功績で した。彼女は当時まだ20代でしたし、 もともと化学出身ではない。化学出身 だったら、失敗して混ぜてしまったも のが不必要な化学反応を起こすと「こ れはダメだ」と捨ててしまうかもしれ ないところを、間違った反応を起こし ているけど、感度が劇的に、最大1万 倍になるのだから、「これを使わない 手はない」と考えたんですね。分野を 超えて何かに応用する頭を持つ彼ら彼 女らが、活きる場を用意する。約30 年前に、そういった場を与えていただ いて発見ができた私が、今度はリー ダーとしての役割が果たせてよかった なと思っています。質量分析はさまざ まな分野に使われているので、好むと 好まざるとにかかわらず、いろんな 分野の人が集まってきます。ごちゃ ごちゃしてイヤだな、「ナニ話してる の、この人」と思う時もあるんですが (笑)、それを理解できるようになった 途端、アイデアをもらえることもあり ますので、これからも頑張ります。

田中耕一(たなかこういち)

1959年、富山県富山市生まれ。東北大学工学部 電気工学科卒業。(株)島津製作所入社。ソフトレー ザーによる質量分析技術の開発で文化功労者、文 化勲章、2002年ノーベル化学賞を受賞。同年、 島津製作所フェロー就任。2012年6月より島津製 作所シニアフェロー就任。田中耕一記念質量分析 研究所所長。日本学士院会員。

柳澤 勝彦 (やなぎさわ かつひこ)

1954年、東京都生まれ。新潟大学医学部卒業。 米国国立衛生研究所留学、新潟大学脳研究所神 経内科、東京医科歯科大学医学部神経内科、東 京大学医学部脳研究施設病理学部門助手、国 立中部病院長寿医療研究センター部長を経て、 2010年より国立長寿医療研究センター認知症先 進医療開発センター長。2011年ベルツ賞受賞。

鈴木 邦彦 (すずきくにひこ)

1932年、東京都生まれ。米国ノースカロライナ 大学医学部神経内科・精神科名誉教授、同神経 科学センター、名誉センター長。神経化学・神 経内科・遺伝性神経疾患が専門。2002年日本学 士院賞受賞。日本学士院会員。

No. 1



Reviews

パラジウムやイリジウム触媒による芳香族化合物のホウ素化反応をポルフィリンなどの π 電子化合物に適用することにより、ユニークな構造と物性をもつ多彩な機能性分子が合成可能になってきた。

Toshitaka TSUDA: Characteristics of atmospheric gravity waves observed using the MU (Middle and Upper atmosphere) radar and GPS (Global Positioning System) radio occultation 12

中層大気(高度 $10-100\,\mathrm{k}\,\mathrm{m}$)における大循環は、大気波動による力学的効果により駆動されるが、特に重要な大気重力波の特性を大型大気レーダー(MU レーダー)と GPS 電波掩蔽の観測結果をもとに概説した。

No. 2



Reviews

現代社会は電磁ノイズに満ち溢れている。そのノイズを削減出来る3本線対称回路が粒子加速器電源として考案された。その良さが動機となって、マクスウェル方程式に基づいて3種類のノイズが生じる新回路理論を導出した。ノイズ削減には3本線対称回路が唯一の解であることを証明した。

Tsutomu KIMURA: Studies on stress distribution in pavements subjected to surface shear forces

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.47

本研究は、車両の加速時並びに制動時に、表面に水平な荷重を受ける舗装内の応力、変位を三次元弾性 論によって定量的に把握することによって、何故、道路交差点や曲線部で、破壊が頻繁に発生するのか を説明することに成功したものである。

Masayuki INOUE: Chemical construction and structural permutation of neurotoxic natural product, antillatoxin: importance of the three-dimensional structure of the bulky side chain............56

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.56

自然界から得られた神経毒であるアンチラトキシンの全合成を達成し、側鎖部位の活性に与える影響を解明した。さらに、アンチラトキシンを構造基盤とする光応答性人工分子を創製し、光による毒性制御を可能にした。

Kazuo YAMAMOTO: Intracellular lectins are involved in quality control of glycoproteins 67 http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.67

新生タンパク質は小胞体内でN型糖鎖の修飾を受ける。細胞内レクチンの解析を通して、この糖鎖の3本の側鎖にフォールディング、輸送・選別、分解という3つのシグナルが割り振られていることを明らかにした。

No. 3



Review

胚性幹細胞で重要な役割を果たしている遺伝子の解析を通して、体細胞からiPS細胞を作製する方法を開発した。iPS細胞を取り巻く技術は急速に発展しており、再生医療、疾患研究、創薬への応用が期待されている。

Original Articles

Shun-ichiro KARATO: Asymmetric shock heating and the terrestrial magma ocean origin of the

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.97

いままでの月の形成モデルでは、月の組成が地球と似ていることの説明が困難であった。この論文では、 表面にマグマオーシャンのある地球へ他の惑星が衝突して月ができたと考えると、この問題が解決でき ることを示した。

Naoki KANEKO, Rie YAMAMOTO, Taka-Aki SATO and Koichi TANAKA: Identification and quantification of amyloid beta-related peptides in human plasma using matrix-assisted laser

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.104

血漿は多種多様な物質が混在するため微量ペプチドの計測が困難な試料である。著者らは質量分析によ り、ヒト血漿から新規ペプチド8種類を含む微量なアミロイド β 関連ペプチド群の検出に成功し、定量 方法を開発した。

No. 4



Reviews

Takehiko KOBAYASHI: Ribosomal RNA gene repeats, their stability and cellular senescence . 119

リボソームRNA遺伝子(rDNA)は、最多遺伝子で高度に反復した構造を持ちゲノム中で最も不安定な 領域となっている。rDNAは独自の安定性維持機構を有し、その破綻は細胞老化など重大な影響を細胞 に及ぼす。

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.130

糖脂質であるグリコシルホスファチジルイノシトールは、多くのタンパク質に付加し、細胞表面への結 合に用いられる。本総説は、その生合成に働く26遺伝子とそれらの変異で起こる疾患に関する知見を まとめている。

No. 5



Reviews

Yoshiyuki SUZUKI: Emerging novel concept of chaperone therapies for protein misfolding

http://jlc.ist.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.145

著者らは脳の遺伝病を飲み薬で治すためにシャペロン療法という新しい戦略を提唱し、創薬の試みを進 めてきた。このアプローチは蛋白質分子のミスフォールディングを伴う疾患全体を対象とする概念に拡 大しつつある。

Fumiko MITANI: Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance163

副腎皮質は三層に分かれ各々生命活動に不可欠なステロイドホルモンを分泌する。著者らはこの三層以 外に機能未知層を見出した。本総説はその発見に至った経緯と、この層が皮質三層の形成と維持に関与 する可能性について最新の知見を交えて概説した。

Masakuni SUZUKI: In vitro fertilization in Japan — Early days of in vitro fertilization and embryo

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.184

1983年に国内初の体外受精による児の出産例が報告された。体外受精は今日の不妊治療の中心である が、紆余曲折を経て現在に至っている。この論文は、体外受精の黎明期から現在までの経緯と将来展望 について述べている。





Review

Yozo SAITO: Japanese cedar pollinosis: Discovery, nomenclature, and epidemiological trends

今や全国民の20~30%が罹患しているとされるスギ花粉症に関し、著者らが1963年に発見・命名、 1964年にはアレルギー誌で報告した経緯について紹介した。疫学的動向では、東京都民の推定有病率 が2006年には28.2%に達したことが明らかにされている。

Original Article

Ryugo S. HAYANO, Masaharu TSUBOKURA, Makoto MIYAZAKI, Hideo SATOU, Katsumi SATO, Shin MASAKI and Yu SAKUMA: Comprehensive whole-body counter surveys of Miharu-town

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.211

福島県三春町の小中学生全員の内部被曝検査を、福島原発事故後3年にわたって行った。約60%の家庭 で地元産米を摂取しているにもかかわらず、2012年と2013年は全員が放射性セシウム不検出であった。

No. 7



Reviews

Kenichi KASAI: Frontal affinity chromatography: A unique research tool for biospecific interaction that promotes glycobiology215

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.215

フロンタルアフィニティークロマトグラフィー(FAC)は、生体分子間の弱い相互作用を解析する手段 として、他の方法にない多くの利点を備えている。これを活用して開発された高性能FACシステムによ り、レクチンの糖鎖結合特異性のハイスループット解明が可能になり、糖鎖生物学の発展が大いに促進 された。

Masanobu KANO: Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling

......235

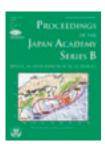
内因性カンナビノイド(脳内マリファナ類似物質)はシナプス後部から前部に"逆行性"に働き、シナ プス前部からの神経伝達物質の放出を調節する。本総説はその作用機序に関する最新の知見を纏めたも のである。

Masahiro ASAKA and Katsuhiro MABE: Strategies for eliminating death from gastric cancer in

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.251

わが国から胃がんで亡くなる人を激減させるための方策としてH. pyloriの除菌とその後の内視鏡による サーベイランスを提案した。昨年わが国で慢性胃炎にもH. pyloriの除菌が適用拡大されたためこの撲滅 計画が現実味を帯びてきた。

No. 8



Reviews

地震は弾性論と摩擦・破壊の物理法則によって記述される破壊すべり運動である。一方で近年発見され た「ゆっくり地震」は、異なる支配法則を持つ。地震とゆっくり地震の物理についての最近の知見をレ ビューする。

Hideaki MIYATA, Hideo ORIHARA and Yohei SATO: Nonlinear ship waves and computational

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.278

船舶設計技術に革新的な進歩をもたらしたのは、自由表面衝撃波の発見とこれらの非線形物理現象を解 くコンピューターシミュレーション技術の開発であった。30年にわたる研究をまとめた。

Kenji KOSAKA: Lewy body disease and dementia with Lewy bodies301
http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.301
著者(1980)が提唱したレビー小体病(LBD)は、①パーキンソン病(PD)、②認知症を伴うPD、③著者(1984)のdiffuse Lewy body diseaseを基に提唱されたレビー小体型認知症(DLB)を含む広い概念として国際的に使用されている。
Original Article
Eiji SATO: Twin Xenopus laevis embryos appearing from flattened eggs307
http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.307
アフリカツメガエル卵受精直後、金属酸化物を添加し脱ゼリー処理を行うと、双頭のオタマジャクシが 出現する。一連の金属酸化物中、酸化ジルコニウムが顕著である。19世紀以来研究されている扁平卵 の双頭胚の出現を再確認する。
Reviews
Yoshinori UMESAKI: Use of gnotobiotic mice to identify and characterize key microbes responsible for the development of the intestinal immune system
腸内細菌叢と健康や疾患との密接な関係が示唆されている。著者は無菌マウスと通常マウスの比較解析 よりノートバイオートマウスを作製し、腸粘膜免疫システムの発達に関わる腸内細菌種の同定とその特 徴を明らかにした。
Kunihiko SAITO: Reminiscence of phospholipase B in <i>Penicillium notatum</i> 333
http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.333
ホスホリパーゼB(PLB)はリン脂質の <i>sn-</i> 1、 <i>sn-</i> 2双方の脂肪酸を遊離する単一の酵素であり、その最初の例がペニシリーム由来のPLBである。その後、微生物より哺乳動物まで広く存在していることがわかった。
Original Articles
Yoshiyuki TATSUMI and Keiko SUZUKI-KAMATA: Cause and risk of catastrophic eruptions in the Japanese Archipelago
http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.347
日本列島の火山噴火規模と頻度を解析し、巨大カルデラ噴火が山体噴火と違うメカニズムに因ること、その今後100年の発生確率が約1%であること、この噴火が1億人以上の日常生活を奪う可能性があることを示した。
Naoki KANEKO, Akinori NAKAMURA, Yukihiko WASHIMI, Takashi KATO, Takashi SAKURAI, Yutaka ARAHATA, Masahiko BUNDO, Akinori TAKEDA, Shumpei NIIDA, Kengo ITO, Kenji TOBA, Koichi TANAKA and Katsuhiko YANAGISAWA: Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition
http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.353
毎早公长シフェノカ田L、血終中のマミロノドのカンパカ無(Aの)及びAのだかカンパカ無の般长も行っ

質量分析システムを用い、血漿中のアミロイド eta タンパク質(A eta) 及びA eta 近似タンパク質の解析を行っ た結果、これらの比率のなかに脳内のアミロイド蓄積を捕捉しうるバイオマーカーが存在することを明 らかにした。

Shoji IMAMICHI, Mukesh Kumar SHARMA, Radhika Pankaj KAMDAR, Mikoto FUKUCHI and Yoshihisa MATSUMOTO: Ionizing radiation-induced XRCC4 phosphorylation is mediated through ATM in addition to DNA-PK.......365

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.365

DNAリガーゼIVとともにDNA二本鎖切断の結合に関わるXRCC4は、放射線照射後にリン酸化を受け る。これまで、このリン酸化は専らDNA-PKが行うとされてきたが、一部はATMが行うことを示した。





Reviews

昆虫をはじめ生物は有機化合物をフェロモンとして用いて同種の他個体に情報を伝えている。フェロモ ンの立体構造が情報伝達に際しきわめて重要であることが、フェロモンの立体選択的合成法の開発に よってわかった。

Toshio Kitamura, Daichi Inoue, Naoko Okochi-Watanabe, Naoko Kato, Yukiko Komeno, Yang Lu, Yutaka Enomoto, Noriko Doki, Tomoyuki Uchida, Yuki Kagiyama, Katsuhiro Togami, Kimihito C. Kawabata, Reina Nagase, Sayuri Horikawa, Yasutaka Hayashi, Makoto Saika, Tomofusa Fukuyama, Kumi Izawa, Toshihiko Oki, Fumio Nakahara and Jiro Kitaura: The molecular basis

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.389

最近の高速シークエンスの進歩により、従来知られていなかった様々な遺伝子変異が造血器腫瘍におい て同定された。これらの遺伝子変異が造血器腫瘍を誘導する分子機構が徐々に明らかになりつつある。

Shiro IKEGAWA: Genomic study of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine405

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.405

後縦靭帯骨化症(OPLL)は脊髄・神経の圧迫による障害を引き起こす難病で、日本人の数%が罹患する。 本総説では、全ゲノム相関解析を中心に、OPLLの原因解明に関するゲノム研究の現状について概説した。

Original Articles

Kozi Nakai, Naruto Takahashi, Jun Hatazawa, Atsushi Shinohara, Yoshihiko Hayashi, Hayato Ikeda, Yasukazu Kanai, Tadashi Watabe, Mitsuhiro Fukuda and Kichiji Hatanaka: Feasibility studies towards future self-sufficient supply of the 99Mo-99mTc isotopes with Japanese

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.413

モリブデン99の β 崩壊で得られるテクネチウム99mは医療診断に必須の同位元素で、1.200を超える 病院等で使われているがその供給は全て輸入に依存している。この状態を改めるため、加速器によるモ リブデン99自給自足を目指し可能性を確かめた。

Jun'ichi Yokoyama: Toward the detection of gravitational waves under non-Gaussian noises I.

http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.422

大型低温重力波望遠鏡KAGRAの完成を控え、重力波データ解析の基礎研究として、検出器に現れる非 ガウス性ノイズの存在下で、効率的に重力波信号を取り出すための局所最適統計量を定式化し、その有 効性を議論した。

Proceedings of the Japan Academy, Ser. B について

Proceedings of the Japan Academy, Ser. B は、文部科学省の機 関である日本学士院が刊行する英文 学術誌で、1912年に創刊されました。 本誌は、化学、物理学、天文学、地球・ 宇宙科学、生物学、工学、農学、医学等、 Ser. A に掲載する数学を除く自然科学 全分野を対象とします。年10回刊行 し、総説論文 (Review) と、原著論 文 (Original Paper、速報を含む)等

を掲載します。冊子の他、インターネッ トでもJ-STAGE (http://www.jstage. jst.go.jp/browse/pjab) において全 文が無料公開されます。2014年公開 の Impact Factor は 2.562 でした。ま た、PubMedにも採録されています。

本誌への投稿資格に制限はありませ ん。オンラインシステムによる投稿の 他、電子メールや郵便による投稿も可 能です。投稿された論文は、各分野の

第一人者2名を査読者として厳正な査 読を行っており、アクセプトされた論 文は、1カ月程度で出版されます。また、 投稿料・掲載料は不要で、別刷を無料 で 50 部進呈します。カラーページは 印刷1ページを無料としています。詳 しい投稿規程は、本院のウェブサイト http://www.japan-acad.go.jp/pjab をご覧いただくか事務室まで御連絡く ださい。

医療診断に欠かせないテクネチウム -99m の自給への挑戦

大阪大学医理連携グループ 中井浩二、髙橋成人、畑澤 順

テクネチウム - 同位元素(99mTc、半 減期=6時間)を用いた単光子放出コ ンピューター断層撮影 (SPECT) は 医療診断になくてはならない手法で ある。わが国ではその 99mTc をミルキ ング法で造る源になる 9Mo (半減期 = 66時間)の供給を全面的に輸入に依存 している。しかし数年前から、火山噴 火による空輸の困難、供給元の原子炉 (高濃縮ウラン使用型)の老朽化など に因って ⁹⁹Mo 供給の流通不安が世界 中で問題となり対応策が論じられてき た。特に、わが国ではその不安定な輸 入依存の態勢が医療危機を招く恐れが あることに注目が集り自給自足の道を 探る努力が始まった。最初に問題を提 起されたのは永井泰樹氏で中性子の複 合核反応を用いて 100 Mo (n,2n) 反応で ⁹⁹Mo を造るという考えを提案された。 次に江尻宏泰氏は γ線の巨大共鳴反応 を利用して ¹⁰⁰Mo(γ,n) 反応で ⁹⁹Mo を 造る可能性を提唱された。お二人とも 大阪大学核物理研究センター(RCNP) のセンター長を務められた方で、核物 理研究の社会貢献を意識されたことと 思われる。私達は、後発であったが、 その RCNP において医理連携のチーム を組みサイクロトロン施設を用いて可 能性を追究した。一連の研究のまとめ は PJA Ser. B Vol. 90 No.10 pp.413-

421に掲載されている。(http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/pjab/90.413)

わが国には世界のトップレベルに並 ぶ加速器技術があり、加速器環境に恵 まれている。私達は現存するわが国の 加速器による問題の解決を求め、二つ の対照的な方策を考えた。先ず注目 したのは、世界最大級の大強度加速 器 J-PARC である。その入射器から得 られる 400MeV・300 μA の陽子ビー ムを原子核ターゲットに照射した時に 得られる大強度の核破砕中性子を用い れば¹⁰⁰Mo(n,2n)反応によって大量の ⁹⁹Mo を生成でき国内の自給ばかりで なく輸出さえも可能な量の 99Mo が得 られる。I-PARC の主要な研究を妨害 すること無く寄生的なプロジェクトと して成り立つ方法を提案している。

次は 'PET サイクロトロン' からの 15 ~ 20 MeV・100 μ A の陽子ビームを用いて ¹⁰⁰Mo (p,2n) 反応により ^{99m}Tc を直接作る方法である。わが国にはおよそ50 基の 'PET サイクロトロン' が各地に設置されており半減期が 2 時間の ^{18F}を FDG-PET (Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography) に供給している。その技術を活かして半減期の長い ^{99m}Tc を作れば医療現場で自給自足できる。

詳細は本論文を参照願いたいが、

大阪大学核物理研究センターのサイクロトロンを用いた実験に基づく定量的・技術的結論により 99mTc の自給について私達は確信を得た。残された問題には、社会的・政治的要素が大きい。 J-PARC による 99Mo の製造は、J-PARC の社会的貢献という意義が大きいと考えるが、医学用薬剤の供給は常時保証されることが必要なので、J-PARC 全体の運転が停止される間にも入射器の LINAC だけは運転できる態勢が望まれる。その体制を国策的見地に立って作らねばならない。

一方、'PET サイクロトロン'によ る ^{99m}Tc の製造には高濃縮の ¹⁰⁰Mo を 必要とするので高価につく。私達の次 の課題は高濃縮 100Mo を繰り返し使え るターゲットシステムを製作すること である。そのためには Tc の昇華を巧 みに利用した乾式の Tc 分離技術を開 発する。乾式法は既に 1970 年頃に日 本原子力研究所アイソトープ製造部に よって開発されている。開発の要点は 要素の簡素化とコストの低下である。 高濃縮 Mo を繰り返し使えるターゲッ ト系を開発し、製造費を安価に抑え国 内のみならず海外に輸出する可能性も 追求したいと考えている。日本の医療 技術をアセアン諸国に普及させる道を も夢見ている。



発 行/日本学士院

〒110-0007 東京都台東区上野公園7-32 TEL: 03-3822-2101 FAX: 03-3822-2105 e-mail: proc-b@japan-acad.go.jp

発行日/平成27年1月30日

