

PJA News Letter

No.9

<http://www.japan-acad.go.jp/pjab> 日本学士院

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



目次

挨拶	1
インタビュー 大村 智 氏	1
トピックス 重力波とその検出	7
Vol. 92 掲載論文紹介	8
Proceedings of the Japan Academy, Ser. B について	12

挨拶

Editor-in-Chief
大塚 正徳

2016年にPJA-Bに掲載された論文数は33編、その中、総説は21編、原著論文は12編でした。総説が多いのはPJA-Bの方針「日本の優れた研究者のライフワークを総説として世界に発信する」を反映していますが、他方、原著論文の数も多かったことは、本誌が速報誌としての長い伝統を持つことを考えると喜ばしいことと思われまふ。PJA-Bが日本発の新発見のプライオリティー確保に役立つことを願っている所ですが、最近、Watson, Crickの有名な1953年Nature論文の、投稿から出版までの期間が23日であったことを知りました。本誌においても、編集期間を最短にする努力をしたいと思っています。また、海外からの投稿論文も3編出版されていることは、本誌が国際誌としての任務を果たしていることを示し、歓迎したいと思います。

2015年ノーベル生理学・医学賞を受賞した大村智・北里大学特別栄誉教授。大村博士が発見した微生物由来の物質「エバメクチン」は、動物の抗寄生虫薬「イベルメクチン」として実用化され、人の寄生虫病「オンコセルカ症（河川盲目症）」や「リンパ系フィラリア症」などにも画期的な効果を示し、世界中で年間2億人余の人々を救っています。また、産学連携や人材育成においても「大村方式」と呼ばれる独

インタビュー

大村 智

×

(聞き手)

別府輝彦
長田重一

特の手法で成果を上げてこられた博士に、同じ日本学士院会員である微生物領域が専門の別府輝彦・東京大学名誉教授、免疫・生化学が専門の長田重一・大阪大学特任教授がインタビューしました。

Proc. Japan Acad., Ser.Bには「Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective」(Vol. 87 (2011) No. 2)の他、大村博士の論文計4報を掲載しています。

左より長田重一氏、大村 智氏、別府輝彦氏



定時制高校で教えながら、 大学院で土日も実験を重ねた

別府：ノーベル賞受賞から1年以上が過ぎましたが、お忙しい日々だったでしょう。

大村：昨年だけで48回講演しました。高校生や社会人、美術の関係者など、対象は様々。スライドも毎回入れ替えるので、準備が大変なんです。私は昔から全く同じ話はしたことがない。そうでないと、私自身が楽しくないから…（笑）。

別府：私は既に先生の受賞記念講演を3回拝聴したので、今のコメントはその通りだと保証できます（笑）。

長田：先生のもともとの研究分野は、有機化学や構造解析ですよ。60メガヘルツ NMR（核磁気共鳴装置）が1962～63年当時から存在したと知って、びっくりしたんです。私が72年に大学院に入った時、東大にはまだありませんでした。

別府：機械は東京工業試験場（東工試）のものを使っていたんですよ。

大村：天然物有機化学で60メガヘルツのNMRを使ったのはおそらく私が最初ではないかと思います。それが、東京理科大学の苦学生時代。定時制高校の教員をしながら、勉強していました。平日の昼間は理科大で先生方の講義を聴き、夕方、定時制高校で教えて戻ってくると、東工試から「NMRが空いているから使っていいよ」と電話が入る。昼間は東工試の研究者が使っているから、夜中ならいいというわけです（笑）。あの頃、都立の教員は週5日制で1日が研修日として休めたので、私は土日月で実験をやっていました。「土日も出てきて実験をやっているから」という理由で、理科大80周年記念式典では学生総代として祝辞を述べる役が回ってきた（笑）。

長田：今の学生は先生のように勉強しないでしょう？

大村：北里の学生はわりによく勉強しますよ。私も論文発表会に出席して厳しい質問をする。半分は英語です。大学院で doktor を取得した学生を、卒業後に海外へ送っています。

長田：留学の費用は大学が出すのですか？

大村：私のファンドがあるのでね。毎年1人ないし2人サポートし、2年目からは実力を認めてもらって向こうの大学で出してもらいます。

別府：そういうことをやり始めたところは増えてきましたが、大村先生は早かった。

大村：サントリーの生物有機化学研究所で中西香爾先生^{*1}がポストドク制度を始めた時より「自分の方が早かったな」と思ったことを覚えています。中西先生とは深いご縁があって、私が理科大のマスターへ入るまでの1年間、先生の有機化学の授業を聴講していました。当時は茗荷谷の東京教育大（現・筑波大）で、確かまだ30代の若い教授でした。「大学院を受けたい」と相談したら、「公立の教員をしながら国公立は難しいが、私立なら構わないだろう」と、理科大の都築洋次郎先生を紹介してくださったんです。中西先生は都築先生が研究しておられた ORD（旋光計）を持っていなかったもので、都築先生と共同研究できるように「あんた、あっちへ行け」と…（笑）。東工試には都築先生のお弟子さんがいて、私はそこへ夜中に通うわけですよ（笑）。

スクリーニングは 日本人に向いている

別府：この「イエローブック」（『Splendid gifts from

microorganisms』、1ページ目の写真の机の上に置かれている）は既に5版出ているそうですが、新しい構造で決められた化合物はいくつあるのですか。最新版には483とありますね。

大村：今はもう500を超えています。

長田：ものすごい勢いで増えているんですね。微生物については、どこで調べたのですか。

大村：理科大のマスター修了後、山梨大学工学部にある発酵生産学科に助手として入れたんです。坂口謹一郎先生^{*2}の肝煎りでできた施設ですよ。坂口先生が集中講義に来られた時、私は化学だからあまりよくわからんと思いながら聴きに行くと、面白かったんです。それで実際、実験で酵母を使ってアルコール発酵させたりしていたわけです。ところが発酵はどうも自分に向かないと思い、夜になるとまた化学の実験装置を作って合成していた（笑）。アルコールを作っている横で、私は別の化合物を作っていたんです（笑）。このままじゃいけないと思って、両方できる所を探したら、北里研究所があった。

別府：化学と微生物をいっしょにできるのが、抗生物質を探すいわゆる「スクリーニング」の領域ですね。ペニシリンをみつけたのはフレミングでイギリスだし、ストレプトマイシンはワクスマンでアメリカ。みんな外国人なんだけど、既にその当時、「新しい抗生物質を微生物から探してくるのは日本だ」と言われていましたよね。

大村：1950年代が、抗生物質発見の黄金時代です。その頃、最も活躍されたのが梅澤濱夫先生^{*3}や、私の師でマイトマイシンという抗がん剤をみつけた秦藤樹先生（当時の北里研究所所長）。抗生物質を勉強できる最高の環境でした。北里にもいろんな学部がりましたが、NMRを使える先生は誰

*1 大村博士が秦藤樹博士との共同研究で日本学士院賞を受賞した1990年、中西博士は「機能性天然有機化合物の構造および生体内機能発現に関する研究」で恩賜賞・日本学士院賞を受賞。

*2 坂口謹一郎（1897-1994）：麹かび、火落菌、ペニシリン生産菌などの発酵菌類について基礎から応用に及ぶ広範な研究を行い、わが国の応用微生物学の近代化に貢献した。東京大学名誉教授、日本学士院会員。

*3 梅澤濱夫（1914-1986）：ストレプトマイシン耐性になった結核菌に有効なカナマイシンや抗がん剤として有効なブレオマイシンなど多くの抗生物質を発見した。東京大学名誉教授、日本学士院会員。



もいなかったの、私が「これは非常に重要な機械だから、あれば私は何でもやります」と啖呵切って買ってもらい、一手に引き受けた。秦先生は「これはお前のおもちゃだな」と言って買ってくれたんです（笑）。

別府：マクロライドは、先生がチームを作られた時からですね。

大村：最初からです。そこは勤が働いたのかな。マクロライドには、抗菌活性だけでなく、いろんな活性があるから。

別府：後に腸管の収縮運動に対する作用まで見つけられ、びっくりしました。

大村：私が全力を投入してアッセイ系（化合物の活性を評価・測定する実験系）をつくり、できあがった系を実践に移すのは若い人たちに任せました。その中で、長田先生の研究にも関係するスタウロスポリンの発見は面白いんですよ。それまでは活性のある物を見つけていったのですが、先に新しい物を見つけちゃえ、後で調べれば何か活性があるだろう、というやり方。逆転の発想です。

長田：とすると、アッセイが先にあるわけじゃなくて、新しい化合物を見つけるのが先だった。

大村：そうです。一連のものは20数個発見していて、スタウロスポリンはそのうちの一つなんです。私はまず培養液の中に新しい物を見つけようとした。ところが、今のようにHPLC（高速液体クロマトグラフィー）なんて全くない。分析機械が発達していないわけでしょ。そこで考えたのが、植物のアルカロイド試薬です。

別府：有機化合物で塩基性の化合物がアルカロイド。だから、特異的な発色反応があるわけですね。生理活性じゃ

なくて…。それが逆転の発想。

大村：今はHPLCがあるから、培養液をバーっとかけて新しい物をピックアップしていく。

別府：いずれにしても、スクリーニングが勝負というわけですね。今、世界でスクリーニングをやっている研究所はほぼ絶滅状態。手当たり次第に土から微生物を拾い上げ、活性、発色反応、あるいはNMRを頼りにいい物を見つけないという研究手法は、通常のライフサイエンスとは違う。外国人は「日本人はスクリーニングが向いている」と言うかもしれませんね。

大村：日本には昔から「^{うん}・^{どん}・^{こん}根」があって、アメリカ人なら「こんなこと、やれるか」と言うところを、日本人は頑張っているうちに何かみつかる。その違いですよ。

長田：我々のジーンハンター、クローニングですね。アッセイを作って、酵素を精製して、あるいは遺伝子を取って、というのとなんとなく根本は似てるかな。

大村：そうそう、先生の方がレベルが高いけど…（笑）。ハイスループットという機械で一気にやっていくのが流行った時も、私は一切機械を買わなかったんです。みんなは欲しがったけど、ダメだと言った。「人間と機械じゃ、人間の方がはるかに上だ。目で見ても、手で触っても、これが違うんだよ」と。今ではあの機械、ほとんど使われていないでしょ。

別府：海外の研究所長らと論議すると、「なぜ機械を使わないんだ」とまづ言いますよね。

大村：そうそう。もう一つはね、女性の特色を生かす。女性に向いているん

ですよ、この仕事は。繰り返し、繰り返しやる。男性だったらイヤになってやらないことを、女性は一生懸命やる。うちで成功したものの陰には必ず、女性がいますよ。

別府：例えば、高橋洋子先生*⁴ですね。

大村：そうです。彼女は山形の高校を卒業して上京し、私の研究室に配属されたのは22、23歳かな。私が研究室を持った時、高卒2人、学卒1人、修士が2人いたんです。このスタッフと一緒に何ができるか考えた時、「まず教育だ」と思った。グループ分けし、それぞれに力をつけさせ、学位を取らせた。微生物のグループの代表が高橋さんです。セタマイシンの生産菌は、私が土を採ってきて「分離してくれ」と渡したところ、普通の菌と違うことを彼女が見つけたわけですよ。胞子がバラバラになる菌とつながってくる菌があるんだけど、培養条件によってバラバラになったりつながったりする物があることを見つけた。普通なら「これはコンタミ（contamination）だ」と言って終わるんだけど、彼女はそういう性質を持つ菌だということを発見し、「キタサトスポーラ・セタエ」と名付けた。「セタ」は私が住んでいた世田谷の瀬田という町の名前（笑）。それで、セタマイシン。ドイツのグループが見つけたバヒロマイシンと同じ化合物ですが、うちの方が3年も先に見つけているんです。キタサトスポーラ・セタエは今や放線菌の分類でベスト3に入る重要な属です。

別府：コロニーの出方が違うのですか。

大村：液体培養と固体培養で全く違う。それは経験でやっていなきゃわか

*4 高橋洋子：大村研究室の最初のスタッフの1人。高卒で入り、のちに学士の資格、学位を取ってアメリカ留学。帰国後、北里大学教授、名誉教授。定年退職後も寄付講座を持つ。

らんと思います。

別府：ウイスキーの日本一のブレンダーの方の話を聞いたら、ブレンダーに求められる性質は4つか5つあって、そのうち最初の2つが「イメージする力」と「コンセプトをつくる力」だそうです。それは研究者に必要なことと全く同じだと思いました。

大村：そのとおりですね。メルクと共同研究する際に組んだボイド・ウッドラフというワックスマンの高弟も驚いていました。うちのグループのピックアップしてくる微生物が「メルクの研究者の持ってくる株と全く違う。バラエティーに富んでいて、やり方も工夫されている」と言ってね。私もメルクを見学して思いました。チューインガムを噛みながら、喋りながらやっている。これじゃダメだなと。私が貴重なサンプルを送っても、返事も来ない。うちのスタッフとは、やはりイメージネーションが違うんでしょうね。私共のスタッフは私も考えないようなことを思いつく。ちょこちょこつまごみたいにやっていることでも、結構おもしろかったりするんです。培地に入れる物をどうするかとか、サンプルを採ってきて、植物の根っこをきれいに洗ってすり潰して培養したり、そこから新しい物を見つけたり…。微生物がバラエティーに富んでいるから、培養液をそのままマウスのエサに混ぜるという発想も生まれたんですよ。

長田：そういう発想がどうして出てくるんだろう、というのが不思議です。

大村：同じような物ばかりピックアップしていたら、そういう発想は生まれなかったでしょうね。みんな違うから、みんな違う物を出してくるだろう、だったらマウスに一個一個やっちゃえと、培養液をそのままマウスに使った。

長田：微生物がそれぞれ違う…？それは色も違ったり…。

大村：形も違ったりする。微生物をやっている者にはわかるんですよ。

別府：微生物を信頼し、根気よく見つける力。そして、人を見つける力も必

要なんですね。

大村：研究者を育てるには、身近な目標を与えてやること。そこに到達する頃、また次の目標…とやっているうち、あっという間に一人前になっていったね、高橋さんは。高卒だと通常は学位を取れませんが、北里には論文と筆記試験で大卒資格を取るシステムがある。

別府：今、文部科学省もそこに気づいて「学位授与機構」を作っていますね。

大村：そういうシステムがあると励みになりますね。彼女は留学から帰国して教授になり、名誉教授にもなりました。しかも、子供を2人育てながらね。

長田：すごいなあ…。

大村：もう1人、高卒で入った男性も学位を取って助教授になった。そして、探索対象を放線菌だけでなく真菌の生産するものに広げることにしたその年に真菌を担当した彼は、明治神宮外苑で採ってきた土から菌を分離します。それがアブラムシに効く特効薬になる化合物を作っていて、それが近々農薬として販売される。そんなふう

に人を育てながらやってきたんです。

メルクとの共同研究で 学んだこと

別府：ターゲットを動物薬にした経緯をお聞かせください。

大村：大企業があまりやっていなかったからです。そして、私はメルクと組む時が勝負だったと思っています。マックス・ティシュラー先生のところは研究費も潤沢で、施設も整い、優秀な研究者が大勢いる。このギャップをどう埋めたらいいか。いろいろ考えた結果、研究資金だと思った。北里は私立ですから、自分たちで用意しなきゃならないでしょ。そこで、企業から研究費をもらい、研究が成功すればライセンスを渡す、儲けたら少しフィードバックしてもらう「大村方式」を始めたわけです。

別府：企業からお金を引き出してスクリーニングする方式は、当時、日本のアカデミアではほとんどゼロ。大村先

生がメルクと始めた共同研究は先進的であり、独創的でしたね。

大村：ほかに数社回って、いずれもOKをもらっていたんです。ただ、ティシュラー先生はペニシリンやストレプトマイシンを実用化し、メルクの中興の祖と言われる方。

別府：ストレプトマイシンで日本の協和発酵や明治製菓の実力もよく知っていた。

大村：そうです。日本の特性も知っていました。「他社はいくら出すんだ？」と聞かれ、私が200～300万円と言ったら、「よし、年間2000万円出そう」と。1973年から始めたので、当時としては大変な額ですよ。始めは3年の契約だったのですが、なんと20年間ずっと、イベルメクチンの特許料が入るようになって、その2000万円は継続してくれたんです。

長田：すごいなあ…。

別府：イベルメクチンを見つけたのは、メルクとの共同研究を始めて何年後くらいですか。

大村：確実に間違いないとわかったのは、1976～77年。だから、3年後ですね。

別府：最初の3年間でそれだけ大きな物を見つけたら、長く支援を続けるのも当然ですね。

大村：ラッキーだったのは、ノーベル賞と一緒に受賞したウィリアム・キャンベルが動物の寄生虫学者だったこと。それで私は動物薬をやろうと考え、浮かび上がったのが寄生虫、特に消化管寄生虫だった。ちょうど彼がその簡単なアッセイ系を確立したんですよ。共同研究で情報はすぐ入ってくるから、それに賭けてみようと思った。始めは「化合物を」と言われていたのをはしょって、いきなり菌の培養液でやる方法をとりました。

別府：それで、何株目くらいで見つかったんですか。

大村：最初に送った50株です。キャンベルは、彼の論文によるとその後も10～20万株について調べたらしい。だけど、結果はうちのみつけた物だけだった。

長田：最初の 50 と、次の 10 万 20 万とは何が違うのですか。

大村：いや、たまたまうちでセレクションした最初の 50 の中にあったということです。

長田：その根拠は何ですか。

大村：顔つき。

別府：だから、イマジネーションとコンセプトですよ（笑）。

長田：鼻が利くとか、フィーリングといったもの？（笑）。

大村：こまめに一所懸命やっていると、勘が働くんですよ。これは今までとちょっと違うとか、発育が少し遅いけど色がついているとか、顕微鏡で覗くと形がちょっと違うとか。その繰り返して、機械より遥かに多くの情報が頭の中に入っている。経験が貴重なんです。

別府：そういう意味では、今回、ノーベル賞で微生物の研究が認められたことは、この分野の研究者にとって非常にありがたいことだし、勇気づけられましたね。でも、あの頃微生物から動物薬を探すというアイデアは他にありましたか？

大村：当時、動物用と人用はごっちゃに使われていたのですが、耐性菌の問題もあり、論文などでは「分けなければならぬのではないか」と言われ始めていました。

長田：動物で使ってしまうと、人に効かなくなってしまうということですね。

別府：抗生物質を人と動物で分けなきゃいけない、動物で効くものをちゃんと探そうという考えは私も思っていたかもしれませんが、寄生虫という発想には飛躍があった。

大村：いやいや、寄生虫はワン・オブ・ゼムなんです。ほかに私がやっていたのは「発育促進」。おなかの中の嫌気性菌の中には病原性のあるものもあり、それによって絶えず感染が起き、発育が阻害されて動物は肥れない。動物の発育を促進するものを探していく中で、寄生虫をやっつけば発育を促進するんじゃないかと考えました。キャンベルのグループも、うちの

グループも、めざすものは同じだったんですよ。ほかにも促進するものは見つけています。さて、これからは耐性菌に有効な化合物が重要になってくると思われる。例えばグラム陰性菌である腸管病原性大腸菌。これがタイプIIIと言われる分泌装置を持っていて、表皮細胞にエフェクターを注入して感染が確立する、その阻害剤なども見つけています。

別府：なるほど。それは赤痢菌に効きそうだな。

大村：そうです。何となく効きそうでしょう。今、そういう開発をしています。分泌装置にはいくつもファクターがあって、それを一つ阻害するものをうちは見つけたんです。そうすると、もう感染しなくなる。

別府：それは、ここで喋っちゃっていいんですか（笑）。

大村：大丈夫だよ、まだその裏があるから…（笑）。過去に見つけられていた物にそういう作用があると今になってわかった。だから、この領域は今後ますます面白いと思いますね。

別府：メルクが寄生虫学者を張り付けていたというのは、やはりメルクの実力ですかね。

大村：メルクはどこへ行ってもすぐ教授になれるような研究者をずらりと揃えています。うちの持っているものだけでは太刀打ちできなかったと思う。本当に実り多い共同研究でした。メルクは、情報力もすごい。今、世の中がどんな薬を求めているか、営業マンが情報を集めてきて、研究者がそれに応えるような薬を見つけたり、コンビネーションをやったりする。スケールが違いますね。

別府：企業研究のタイムスパンが長いんじゃないでしょうか。

大村：特許戦略でも勉強になりました。我々は見つけるとすぐ特許申請を出して、特許が切れる頃、ようやく発売となるでしょう。ところが、メルクはできるだけ発表を遅くし、完璧にしてから特許を取る。だから特許期間が丸々 20 年近くになるとか、長いわけ

です。それでイベルメクチンは助かった。メルクが早々と特許を取っていたら、うちにはロイヤリティーは半分も入ってこなかったと思いますよ（笑）。

別府：そうした企業の特許戦略は今、日本企業もかなり意識しています。ただ、発表しないということは、研究者に業績がない。論文なしで若い人を働かせることは、大学では考えられない。企業だからできること。大村チームはそれをどのようにやりくりしたのですか。

大村：我々の研究範囲は広いので学位論文が書けないようなことはありません。例えばラクタシスチンのようなプロテアソーム阻害剤も発見していて、学問的には十分指導はできました。

今後の展望

別府：そうした確たる業績を踏まえて、今後の研究の展望をお聞かせください。

大村：現在、国を挙げて取り組んでいるのが、耐性菌問題です。先程もふれましたが、今までは菌を殺すことでしたが、今後は菌を殺さず、菌がいても感染しない薬を見つける方向で進めています。

別府：アフラトキシンという発がん物質の中でも世界最強の物質を生産するカビが、アメリカのとうもろこし畑を汚染し、アフリカでは大量に人が死んでいます。子供の成長不良の原因にもなっています。アフラトキシンを作らない仲間のカビを畑に撒くと、作るカビがいなくなるので、アメリカではそれが農薬になり、ビル・ゲイツ財団などが支援してアフリカへ技術輸出もしている。そうした人道支援においても、大村先生のイベルメクチンは代表例になっています。

大村：イベルメクチンは確かにすごい薬でしたが、WHO（世界保健機関）や TDR（熱帯医学特別研究訓練プログラム）など熱帯病関係の研究機関の絆が素晴らしい。互いに長所を出し合い開発を進めているんです。また、た

だ薬があっただけでは、貧しい所に届かないわけですよ。村人も関わり、ビル・ゲイツさんのような金持ちも協力し、政府もWHOもみんなが工夫する。WHOがメルクのCEOロイ・バジェロスと話し合って無償供与することになった立役者が、当時WHOの事務局長を務めていた故・中嶋宏さんです。

別府：人道的な役割を果たす薬は、他にもまだまだたくさんありますね。

大村：マラリアの薬でも有望な物が出てきましたから、予算をいただくことになるんじゃないかと思います。利益にはならなくても、やらなくてはいい研究はまだやっていますよ。

長田：培養が難しいものもたくさんあるのではないですか。

大村：ありますね。実際に人が分離できているのはほんの数%でしょうか。

別府：数%は少し高すぎる。1%以下です。他は培養できない。だから、0.1%かもしれない。海洋の微生物だと、顕微鏡で見るバクテリアの中で培養できるのは1000分の1。

大村：だから、バクテリアを分離できなくてもいいから、DNAだけでも見て…。

長田：合成するための遺伝子があるはずですよ。

大村：生合成遺伝子のクラスターをつかまえることができれば、他の菌でも使える。おもしろいことに、イベルメクチンの生産菌のゲノムは9メガ塩基対あるんですけども、そのうち2割の染色体をカットして、本当に生育に必要な遺伝子だけを残し、ほかの生合成の遺伝子を持ってきて入れると、実に効率よく作れるんです。

別府：ゲノムからアプローチするのは今の流行ではありますが、大事な方向性ですよ。微生物の生態からはいかがですか。抗生物質をつくるのは、自分のために周りの微生物をやっつけているとも言われるけれども、そういう証拠はどこにもない。イベルメクチンという線虫を殺す放線菌は何のためにそれを作っていたのか。そういう方面から次のものが見つかるという展望はありませんか。

大村：色々な酵素の働きを組み合わせるとかなりの反応ができます。基質があったら何段階の生成物ができることも可能だと思います。それと、私が元気なうちにこれだけは解明しておきたいと思っていることがあります。イベルメクチンを投与すると成虫を殺さないけど、ミクロフィラリアが急激に減り、その状態がほぼ1年間続くんですが、薬の活性が体内に残っている期間、つまり実際に薬が線虫を殺すレベルに体内にある期間は1週間もあるかないか。では、なぜ効果が1年ももつのか。このメカニズムを免疫の研究者と組めば解明できるのではないかと…。

別府：イベルメクチン自体に耐性虫は出ないのでしょうか？

大村：今のところ出ない。それが、このメカニズムに関係すると考えています。本来の親の虫は1日に千匹ものミクロフィラリアを生んでいて、効かなくなった後に生まれてきた虫がなぜ死んでしまうのか…。私は、イベルメクチンによって一気に成虫が死んでしまった後、それが抗原になって、体の中で宿主の方で抗体ができていて、虫が新たにミクロフィラリアを生んでも、ホストの方が抗体を出してやっつけているのではないかと考えました。非常に短い間だけれども、そういう免疫を作り出しているのではないかと。1年も有効なんていう抗生物質はないから、おもしろいんですよ。1回の投与でいいことが、2つの病気を撲滅する上で一番いい性質だった。ところが、肝心のそこが解明されていないんです。

別府：今日のインタビューが次の研究プロジェクト立ち上げにつながれば幸いです。

大村：スタートしたいですね。こういう現象を応用したら、新しい抗感染薬のアイデアが生まれるかもしれない。イベルメクチンは今、マラリアなど、全く考えられないような熱帯病にも効いているんですよ。なんと、結核にも有効だという発表まで出てきています。

別府：ターゲットがまだわからない。

不思議だけど、アフリカ中で使われている。

長田：副作用もないのでしょうか？

大村：ほとんどありません。

別府：だから、「基礎研究がなければ応用は進まない」というのは少し一方的？（笑）。基礎はもちろん大事ですけど、個人として面白いと思う研究をやるのがもっと大事。

大村：私もそうと思いますが、基礎は応用と関係ないことをやれば良いと思われるのもいけない。基礎研究をやっても、ふっとアイデアが生まれたら、応用研究をどこかでやってもらいたい。そういう意味では基礎も大事。おもしろければ、なんでもやればいいんです。

長田：それが若い人へのメッセージですね。

別府：本日は楽しく貴重なお話をありがとうございました。

大村 智（おおむら さとし）

1935年、山梨県生まれ。山梨大学学芸学部自然科学科卒、東京理科大学大学院理学研究科修了。北里大学薬学部教授、北里研究所所長、北里生命科学研究所教授、同大学院感染制御科学府教授などを経て、現在、北里研究所顧問、北里大学特別荣誉教授。芸術にも造詣が深く、学校法人女子美術大学名誉理事長も務める。1986年日本薬学会賞、1990年日本学士院賞、1997年ロベルト・コッホ ゴールドメダルなど数々の賞に続いて、2015年ノーベル生理学・医学賞を受賞。日本学士院会員、米国科学アカデミー会員。

別府 輝彦（べっぷ てるひこ）

1934年、東京都生まれ。東京大学大学院化学系研究科博士課程修了。東京大学農学部助手、助教、教授。東京大学生物生産工学研究センター初代センター長、日本大学生物資源科学部生命科学研究所長、バイオインダストリー協会、日本農芸化学会、日本放線菌学会等の会長も歴任。国内外の発酵学、応用微生物学の発展に貢献。日本農芸化学会賞、国際微生物学連合有馬賞、日本学士院賞、瑞宝重光章等を受賞・受章。文化功労者、日本学士院会員。

長田 重一（ながた しげかず）

1949年、石川県生まれ。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。チューリッヒ大学分子生物学研究所研究員、東京大学医科学研究所助手、大阪バイオサイエンス研究所所長、大阪大学大学院医学系研究科・生命機能研究科教授、京都大学大学院医学研究科教授を経て、現在は大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授。アポトーシスの分子機構の研究によりベルツ賞、コッホ賞、ベーリング北里賞、恩賜賞・日本学士院賞等受賞。文化功労者、日本学士院会員、米国科学アカデミー会員。

重力波とその検出

日本学士院会員 古在由秀

重力波はアインシュタインの一般相対論で導入された重力場に関連があり、そのなかの質点の動きは重力場で決まる。その質量分布が変化すると重力場も変わる。それを変化させるのが重力波である。重力波は四重極の波で、進行の直角方向では波の位相に180度の差があり、重力波が進む際には、進行の直角方向で空間の距離に差が出てくる。この差を測定して、重力波を捉えるのである。

太陽などの中心部では、水素をヘリウムに換える核反応があり輝くが、恒星には寿命があり、質量が太陽の8倍から10倍ほどの質量までの星は超新星爆発で中性子星（質量が太陽の2倍、半径が10 km程度）となる。その自転周期は千分の1秒ほどのものまであり短く、この周期の電波や光を出すのでパルサーと呼ばれる。

アメリカのJ. Taylorはパルサー連星を発見し、長年観測したところ、この連星の公転周期が時間とともに短縮しており、軌道の長軸の方向も変化していることを知った。これは連星が重力波を放出している結果であることを確かめ、重力波の存在を間接的に示したとして、1993年にノーベル物理学賞を授与された。

パルサー連星の軌道は縮少してきているので、遂には二つのパルサーは衝突し、合体するものと考え、京都大学

基礎物理学研究所のグループがその時に発生する重力波の波形を計算し、その時の周波数はkHz程度とした。

1980年代から、マイケルソン干渉計を改良した、ファブリペロー型干渉計が最適な装置として提唱され、1990年代になると、アメリカはLIGO、フランスとイタリアが共同してVIRGOという装置を開発しだした。LIGOはアメリカの東南部のルイジアナ州と、西北部のワシントン州に基線長4 km、VIRGOはイタリアのピサに基線長3 kmのものとして完成された。

これらの装置では、直角に交わるレーザー光を真空中に通し、それぞれの光線の両端に反射鏡を置き反射させ、そこを通過するレーザー光の往復の位相を調整し、二方向の光の交点では光が通っていないように見せる。二つの方向の光で鏡の間の距離が少しでもずれば、この関係はなくなる。すなわち、そこに重力波が通れば、直角方向の距離に差が出てくるので、それを検出出来ることになる。

この装置は振動を避けなくてはならない。しかし、観測中でも真空装置を働かせなければならないが、これからの振動も抑えてある。すべての振動数での雑音を抑えられればいいのだが、地上の装置としては、比較的容易な1 kHzの雑音を特に抑える努力をしている。

日本では、国立天文台、高エネルギー

ギー研究所、東大宇宙線研究所を主として、電気通信大学、京都大学、東大理学部と工学部、大阪市立大学、大阪大学などが協力して、基線長300 mのTAMA300を国立天文台三鷹構内に地下道を掘り、1995年から文部省の科学研究費で建設を開始した。

1999年には組み立てを終え、装置を動かし出した。初めは外部からの雑音の少ない期間しか動かせなかったが、それを改良し、2000年には100時間の観測を、2001年には24時間の連続運転を他装置に先駆けて成功した。そして2003年までに3000時間稼働し、得られたデータの解析を行ったが、重力波は受かっていなかった。解析の結果は、50万光年より近い場所でパルサー連星の合体が起きれば、十分なS/N比で、TAMA300でも重力波は受けられるという結論を得た。また、雑音で最も大きなものは、熱雑音であるという結論も得た。

TAMA300の稼働が終わった段階で、東大宇宙線研究所（所長梶田隆章教授）が責任機関となり、岐阜県の神岡鉱山（SUPERKAMIOKANDEのある）に基線3 kmで、特に熱雑音の低減を試みてKAGRA（大型低温重力波望遠鏡）の計画が練られてきた。ここは、三鷹に比べて地上の雑音も少なくなるので、TAMA300の300倍の感度があると期待されている。この計画

の予算は2012年になって認められた。

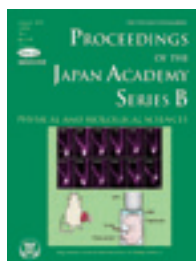
一方アメリカの LIGO も感度を向上させる計画が進み、それが既に完了して、稼働が開始されたばかりであった。こうして、2015 年 9 月 14 日、二つの LIGO の装置が 0.007 秒の時間差で、0.05 秒ほどの間に、35 から 250 Hz の振動数で、重力波と思われる同じような振動を観測した。これはパルサー連星の合体とは周波数が違い、それよ

り質量の大きなブラックホール連星の合体と考えられるようになった。またこれには赤方偏移が認められるので、それから計算すると、その距離は 13 億光年と結論され、初めは太陽質量の 36 倍と 29 倍のブラックホールが、太陽質量の 3 倍のエネルギーの重力波を放出し、合体して太陽質量の 62 倍のブラックホールとなったとの結論も得られた (B.P.Abbott 他)。

新聞などによれば、これから宇宙誕生時の重力波も受かるとあるが、その時の振動数はとても長く、現存の装置ではこのような雑音を除去できないので、その検出は難しいと考えられている。その為に人工衛星を、という計画が欧米や日本 (DECIGO) にもあるが、三つの衛星を正三角形の頂点において、実現しようとしているが、その計画にはまだ時間が掛かりそうである。

Vol. 92 (2016) 掲載論文紹介

No. 1



Reviews

- Yumiko HATANAKA, Yan ZHU, Makio TORIGOE, Yoshiaki KITA and Fujio MURAKAMI: From migration to settlement: the pathways, migration modes and dynamics of neurons in the developing brain. 1

Cover Illustration

脳の基本的な機能単位である層構造や神経核は神経細胞移動が適切に制御されることによりその構造が作られる。また脳の複雑な細胞構築は起源が異なる異種の神経細胞が移動によって混じり合うことによって形成される。

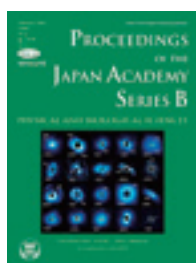
- Tetsuya HONDA and Kenji KABASHIMA: Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis. 20

生体イメージング法により、接触皮膚炎などの抗原特異的な免疫応答を誘導する場 (iSALTと命名) を皮膚内で特定した。生体は、マクロファージや樹状細胞を一時的に同部位に集積させ、効率よく免疫応答を誘導させる。

- Shigeki TAKEUCHI: Photonic quantum information: science and technology 29

光子一つずつの生成・操作技術による、新しい研究分野「量子情報科学」につき、光子で別の光子を制御するスイッチ、複数の光子を操る光子回路、さらに従来の限界を超えた光計測への応用などについて概説した。

No. 2



Review

- Motohide TAMURA: SEEDS — Strategic explorations of exoplanets and disks with the Subaru Telescope — 45

Cover Illustration

系外惑星の直接観測は技術的には挑戦的であるが、観測天文学の重要な一里塚と考えられている。すばる望遠鏡による系外惑星および惑星誕生現場の直接観測プロジェクト (SEEDS) とその成果について概説した。

Original Articles

- Hitoshi KAJIGAYA, Tomoko ISHIBASHI, Akiko HAYASHI, Yoshihide YAMAGUCHI and Hiroko BABA: Concentration of neddylation-related molecules in paranodal myelin of the peripheral nervous system 56

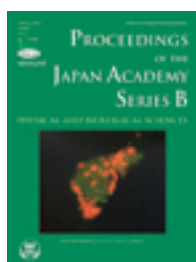
neddylationはタンパク質翻訳後修飾の一種で様々な細胞機能に関わる。末梢神経では、この修飾関連

分子が主に太い神経線維を覆う髄鞘の両端に集積し、この特徴的局在に軸索—髄鞘間結合が関係することを示した。

Nao KATAYAMA, Takumi OTI, Keiko TAKANAMI, Tatsuya SAKAMOTO and Hiroataka SAKAMOTO: Postnatal development of the gastrin-releasing peptide system in the lumbosacral spinal cord controlling male reproductive function in rats 69

雄の性機能を司る脊髄神経回路:ガストリン放出ペプチド系の性差構築をラットで解析した。その結果、思春期に上昇するアンドロゲンの作用により、雄優位な脊髄神経回路が不可逆的に形成されることを明らかにした。

No. 3



Reviews

Katsutoshi YOSHIZATO, Le Thi Thanh THUY, Goshi SHIOTA and Norifumi KAWADA: Discovery of cytoglobin and its roles in physiology and pathology of hepatic stellate cells 77

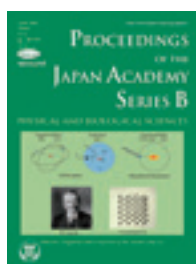
グロビン、ヘモグロビンなど酸素結合能を有するヘムタンパク質ファミリーの総称である。従来、筋細胞の例外を除いて、細胞の酸素分圧の調節に関わる細胞内グロビンの存在は知られていなかった。著者らは多くの細胞内に存在するグロビンであるサイトグロビンを2001年に発見した。本論文では、肝臓星細胞におけるその生理的機能と作用機構を紹介する。

Hiroo FUKUDA: Signaling, transcriptional regulation, and asynchronous pattern formation governing plant xylem development 98

Cover Illustration

植物には多数のシグナル分子が存在し、動かない植物の精緻な環境応答を可能にしている。本総説では、維管束分化を制御するペプチドに焦点を当て、そのシグナル伝達、転写制御、形態形成に到る仕組みを概説した。

No. 4



Review

Roland SCHAUER: Sialic acids as link to Japanese scientists. 109

シアル酸研究の一方の旗頭であり、大の親日家でもある著者の過去40年に亘る自身の研究成果を特に日本の研究者との共同研究に重点を置いて回顧録風に鳥瞰する総説であって、山川民夫会員に献呈されている。

Original Article

Takashi T. INAMURA: Nagaoka's atomic model and hyperfine interactions 121

Cover Illustration

現代原子模型のもとになる模型を世界で最初に発表したのは長岡半太郎である。ニールス・ボーアがその長岡模型を量子化した。長岡はまた、原子核構造解明のための超微細相互作用による分光学の先駆者であった。

No. 5



Reviews

Kazuo MAKISHIMA: X-ray studies of neutron stars and their magnetic fields 135

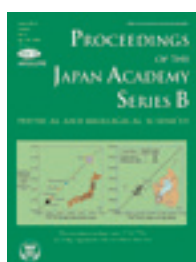
Cover Illustration

中性子星は、あらゆる天体の中で最も高密度で、最も速く自転し、最も強い磁場をもつ。この不思議な天体が、どのように観測されてきたか、特にその強い磁場がいかに測定されてきたかを解説する。

Kazuya NAGANO and Yasuo TSUTSUMI: Development of novel drug delivery systems using phase display technology for clinical application of protein drugs 156

蛋白質医薬の開発により、難治性疾患の治療成績が向上している。しかし、治療標的の枯渇や重篤な副作用発現といった課題も残されている。本総説では、これら課題を克服するために開発した技術基盤について紹介する。

No. 6

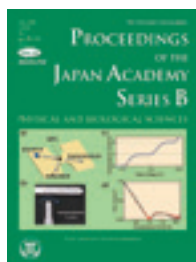


Review

Takanori NAKANO: Potential uses of stable isotope ratios of Sr, Nd, and Pb in geological materials for environmental studies 167

Cover Illustration

岩石に含まれるストロンチウムやネオジミウム、鉛の安定同位体比は地理的変化が大きく、その特徴は水や生物、農産物に反映されるので、自然環境や人間社会を構成する物質の発生源や産地の指標として利用されている。



Reviews

- Kazuhide ITO: Toward the development of an *in silico* human model for indoor environmental design185

コンピュータ上に室内物理環境とヒト生理現象を再現する*in silico* humanモデル開発に関して、特に計算流体力学による解析と連成した*in silico* humanモデル開発の現状、室内環境設計への応用に関して著者らの研究成果を総括したものである。

- Kensuke KOBAYASHI: What can we learn from noise? — Mesoscopic nonequilibrium statistical physics —204

Cover Illustration

微細加工技術によって作られる極小の電子回路（メゾスコピック系）では、量子効果を自在に制御できる。回路における電流ゆらぎに注目することで、非平衡統計物理学の原理に関わる研究が可能であることを議論する。

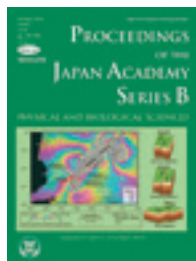
- Yoshiyuki KANAI: Overview on poly (ADP-ribose) immuno-biomedicine and future prospects222

ポリADP-リボースは1966年に日・仏三研究室で独立に発見されたユニークな“核酸類似”物質である。その核クロマチン修飾、抗原性そして免疫調節など著者らの医学・生化学的知見を紹介し、更なる本物質の可能性を展望した。

Original Article

- Terumasa CHIBA, Yoshinori OTANI, Yoshihide YAMAGUCHI, Tomoko ISHIBASHI, Akiko HAYASHI, Kenji F. TANAKA, Maya YAMAZAKI, Kenji SAKIMURA and Hiroko BABA: Microglial phospholipase D4 deficiency influences myelination during brain development237

活性化ミクログリアに発現するPhospholipase D4 (PLD4) の欠損マウスを作製し発達期小脳を解析した。欠損マウスでは活性化ミクログリアの変化と髄鞘形成の遅れが認められ、PLD4の髄鞘形成への関与が示された。



Reviews

- Atsushi MOCHIZUKI: Theoretical approaches for the dynamics of complex biological systems from information of networks255

多数の生体分子が相互作用するネットワークシステムの振る舞いが、生命機能を作り出すことが分かってきた。本論文では、著者らが開発した、ネットワーク構造だけから力学的性質を決定する、新しい数理理論を紹介する。

- Kanetada NAGAMINE: Radiography with cosmic-ray and compact accelerator muons; Exploring inner-structure of large-scale objects and landforms.265

透過性が良く、飛程がエネルギーと共に単調にkmまで変化する素粒子ミュオンのビームを用いて、巨大物質や地形の内部探索が可能になる。宇宙線ミュオンを用いた実験例や簡易型加速器を用いた観測の可能性を示した。

- Masahiro HIRAMA: Total synthesis and related studies of large, strained, and bioactive natural products290

微生物のような下等とされる生物でも、思いもよらない複雑な構造の生理活性分子を創り出す。人類がそれらを人工的に化学合成することができるか？その挑戦は合成法を始めとする化学を進歩させ、社会的な問題まで解決する。

Original Articles

- Hongjing LI, Jianhao WANG, Changshun WANG, Pengfei ZENG, Yujia PAN and Yifei YANG: Enhanced diffraction properties of photoinduced gratings in nematic liquid crystals doped with Disperse Red 1330

ドーピングしたDR1の光異性化によって、液晶の非線形光学効果が著しく増強されることが分かった。この光誘起化学効果は特定の温度で生じるので、温度センサーや光スイッチなどに応用できるだろう。

- Soichiro MORISAKI, Jun'ichi YOKOYAMA, Kazunari EDA and Yousuke ITOH: Toward the detection of gravitational waves under non-Gaussian noises II. Independent component analysis 336

微弱な重力波信号を検出する上で、検出器に含まれる統計的性質の分からない非ガウス雑音は大きな障壁となる。本論文では、独立成分分析を用いて非ガウス雑音を取り除く手法を提案し、その有用性を示した。

- Toshiharu ICHINOSE and Hiromu TANIMOTO: Dynamics of memory-guided choice behavior in *Drosophila* 346

正確さとスピードは意思決定の際に重要である。著者のグループはショウジョウバエの記憶に基づく匂いの選択行動を詳細に測定できる実験系を構築し、セロトニンが選択の正確性とスピードを制御していることを明らかにした。

- Aitaro KATO, Kouji NAKAMURA and Yohei HIYAMA: The 2016 Kumamoto earthquake sequence 358

Cover Illustration

2016年4月に熊本地方においてとても活発な地震活動が生じた。地震・地殻変動データの解析から明らかになった連鎖的な地震活動の特徴、強震動、規模の大きな地震の震源断層モデル、余効変動等について概説する。

- Hiroto OKAYAMA: General strategy for understanding intracellular molecular interaction cascades that elicit stimulus-invoked biological processes 372

現代科学の方法論の根底をなす分析という概念の延長では解明が困難な細胞内シグナル伝達経路を明らかにする新しい戦略を提唱する。この戦略は、タンパク質の操作とそれに基づく動的な効果の観察及びナレッジベースの構築からなる。

Reviews

- Masamitsu WADA: Chloroplast and nuclear photorelocation movements 387

葉緑体は効率的な光合成を行うため弱光には集合し、光の吸収しすぎによる破壊を避けるため強光からは逃避する。この葉緑体光定位運動の機構にかかわる光受容体や移動に必須のアクチン繊維構造が明らかになった。

- Peter KARAGIANNIS, Yoshihiko FUJITA and Hirohide SAITO: RNA-based gene circuits for cell regulation 412

合成生物学の分野で人工RNAを活用し、細胞機能を制御する研究が注目を集めている。本論文では細胞内環境に応じて遺伝子発現を調節できる「RNAスイッチ」に焦点をあて、細胞運命制御や医療応用の可能性を紹介する。

- Ryu OKUMURA and Kiyoshi TAKEDA: Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system 423

夥しい数の腸内微生物が存在する腸管の恒常性は、巧みに制御された腸管免疫系により維持されている。それ故、遺伝的素因や環境要因により腸管免疫系の異常が起こると、炎症性腸疾患でみられる腸管炎症が誘導される。

Original Articles

- Svetlana DINIĆ, Nevena GRDOVIĆ, Aleksandra USKOKOVIĆ, Miloš ĐORĐEVIĆ, Mirjana MIHAILOVIĆ, Jelena Arambašić JOVANOVIĆ, Goran POZNANOVIĆ, Melita VIDA KOVIĆ: CXCL12 protects pancreatic β -cells from oxidative stress by a Nrf2-induced increase in catalase expression and activity 436

本報告はCXCL12ケモカインが酸化ストレスによる膵臓インスリン産生細胞の機能障害と細胞死を抑え、この効果はp38,Akt,ERKを介したNrf2転写因子の活性化とカタラーゼの発現と活性の上昇によるものであることを明らかにした。





Syozo OSAWA, Zhi-Hui SU, Masaki NISHIKAWA and Osamu TOMINAGA: Silent evolution. . . 455

Cover Illustration

生物の形態進化は、長期間、徐々に進む変化と、短期間におきる急激な変化からなるとされていた。著者らは、数種の昆虫の分子系統樹の解析から、形態進化が長期にわたって停滞している時期の存在を確かめ、静の進化silent evolutionと名付けた。

Reviews

Yukio FUJIKI: Peroxisome biogenesis and human peroxisome-deficiency disorders. 463

Cover Illustration

脂質代謝をはじめ生命機能に必須な細胞小器官、ペルオキシソームに関し、形成機構、ペルオキシソーム欠損症の病因遺伝子群、このオルガネラの恒常性維持機構と細胞機能調節等について、最近の成果を含め解説する。

Kazuhiro KOHAMA: Calcium inhibition as an intracellular signal for actin-myosin interaction. . . 478

粘菌フィザルム（モジホコリカビ）は、原型質流動が盛んで、原動力は動物の筋肉と同様のアクトミオシン系である。ところが、 Ca^{2+} による制御では、筋肉とは異なり、抑制作用を及ぼすことがわかった。この機序と意義について述べる。

Original Article

Yoshiko TAKAHASHI, Katsuaki TAKECHI, Susumu TAKIO and Hiroyoshi TAKANO: Both the transglycosylase and transpeptidase functions in plastid penicillin-binding protein are essential for plastid division in *Physcomitrella patens* 499

1アミノ酸置換実験・藍藻ペニシリン結合タンパク質（PBP）とのドメイン置換実験により、コケ植物で葉緑体の分裂に関わるPBPのトランスグリコシラーゼおよびトランスぺプチダーゼが機能的であることを示した。

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。2016年公開のImpact Factorは2.077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>をご覧ください。事務室まで御連絡ください。



PJA Newsletter
[PJA ニュースレター]
No.9

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29年3月31日

