

## 第2回創発セミナー（第4期研究助成贈呈式）報告

公益財団法人 大隅基礎科学創成財団 理事  
大谷 清

大隅基礎科学創成財団は2020年12月18日、東京工業大学すずかけ台キャンパスで第3回創発セミナー（第4期研究助成贈呈式）を、会場参加とオンライン参加のハイブリッド形式で開きました。（助成対象者と研究テーマは財団HP参照）

研究助成贈呈式は当財団理事の飯田秀利の司会で、まず大隅良典理事長が

「財団の研究助成も4年目を迎え、今回の12人を含め39人の研究者を助成できた。多くの支援者のおかげと感謝している。今期から財団は新たに微生物コンソーシアムを旗揚げして一步踏み込んだ活動を開始する。研究助成やこれらの活動が、基礎科学の大切さを再認識する機会になることを期待している」と挨拶しました。



続いて選考委員長から挨拶があり、まず基礎科学一般部門の吉田賢右委員長（京都産業大学たんぱく質動態研究所シニアリサーチフェロー）が

「今回は124人も多数の応募申請があり、これを12人の審査委員で2回にわたって審査、最終的に9人に絞った。選択の基準は熱意とアイデアと準備。どうしてもやり抜きたいという熱意がほとぼしっているか、自分なりの方策と事実と裏打ちされたアイデアか、そして研究を進める準備はできているのか、を問うた。助成をきっかけと励みにして、本当に自分の知りたいことを楽しみながら追求して、予期した、あるいは予期しない発見をものにしてほしい」と助成対象者を激励しました。

次に基礎科学酵母部門の阪井康能委員長（京都大学農学研究科応用生命科学専攻教授、当財団理事）が

「28名の応募者の中から3名を選出した。酵母を用いた新しい生理現象の発見につながる可能性のあるものを選んだので、企業の方で関心を持たれた方は共同研究などのサポートもできると思う。ぜひ財団に連絡いただきたい」

と述べ、オンライン参加の企業の方々にも呼びかけました。

贈呈式ではこれらの挨拶に先立って、個別に賞状が大隅理事長から助成対象者に手渡され、記念撮影や大隅理事長とのツーショット撮影などが和気あいあいの雰囲気の中で行われた。その後、北潔氏（長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科研究科長）による「ミトコンドリアの多様性 ー基礎研究から創薬ターゲットまで」と題する創発セミナー講演を挟んで、助成対象者に選ばれた研究者がそれぞれ喜びの声や研究テーマの概要を説明するフラッシュトークに移りました。

その中で佐藤政充氏（早稲田大学先進理工学部生命医科学科教授（酵母部門））が「駒場（東大教養学部）で生物科目をとった時の先生が大隅先生だったが、単位を落としてしまった。（助成対象者に選ばれたことで）やっと単位を頂けたかなと思っている」と会場を笑わせたり、河野憲二氏（兵庫県立大学生命理学研究科特任教授（一般部門））から「私のような定年退職した研究者を助成の対象に迎えてくれる財団は大隅財団だけ。とても感謝している」とコメントがあったり、西村芳樹氏（京都大学大学院理学研究科生物科学専攻助教（一般部門））が「吉田選考委員長の言われた言葉に身が引き締まる思いがしている。本当に知りたいと思う事を追求していきたい」と決意が披露されるなど、12人の助成対象者からそれぞれ多様で独創的な研究テーマの簡潔な説明がありました。今回、ご夫婦が相次いで当財団の助成対象者に選ばれるというトピックスもありました。基礎科学一般部門の堀沙耶香氏（東京女子医科大学医学部生理学講座講師）がその人で、ご主人が第2期の助成対象者でした。堀さんは「助成を励みに将来はPI (principal investigator)を目指したい」と決意を述べていました。

以上

2020年度第3回創発セミナー講演

### ミトコンドリアの多様性 —基礎研究から創薬ターゲットまで

長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科研究科長（東京大学名誉教授）

北 潔

私が生化学に興味を持ったのは予備校時代に読んだ江上不二夫先生の「生命を探る」という岩波新書だった。東大に入って薬学部の安楽泰弘先生のもとで大腸菌の研究テーマをいただき、その後理学部でちょうど米国から帰国して助手をされていた大隅先生ともご一緒し、基礎研究の濃密な年を過ごしたのを記憶している。



寄生虫、感染症との出会いは順天堂大学に異動して寄生虫のエネルギー代謝の基礎研究を始めた時。その後 JICA（国際協力機構）の厚生省中央研究所プロジェクトにチームリーダーとして参加し、パラグアイに赴任してさらに大きく展開した。かの地にはシャーガス病（アメリカトリパノソーマ）はじめ寄生虫由来の様々な感染症があり、しかもそのほとんどに薬がなく、多くの患者が苦しんでいるのを目の当たりにした。

パラグアイの経験に衝撃を受け、帰国して東大医科学研究所（医科研）の寄生虫研究部に入り、これが私にとって大きな転機になった。医科研は北里研究所と地理的に極めて近く、当時、北里研究所におられた大村智先生（2015年ノーベル生理学・医学賞）から創薬ターゲットを目指して一緒に研究しようと誘われたのである。

現在、私は寄生虫ミトコンドリアの特殊な呼吸鎖酵素を標的とする感染症治療薬の開発に取り組んでいる。感染症は大きく分けて三つに分類される。AIDS、マラリア、結核の3大感染症、新型コロナウイルスのような新興感染症、マラリアのように撲滅 (eradication) までに至らず再び感染の広がりが心配されている再興感染症の三つだ。

しかし実は世界には、人々の関心の薄い「顧みられない熱帯病 (NTD, Neglected Tropical Diseases)」が数多く存在する。WHO (世界保健機構) の定義ではその数は 20、その半分以上が寄生虫由来で、かつ特効薬がない。

その中で私が取り組んでいるのは回虫、エキノコックス、トリパノソーマ、マラリア、そしてがん、ウイルスなどに対する薬剤開発だ。回虫の成虫は小腸の中において酸素がなくてもエネルギー通貨とも呼ばれる ATP (アデノシン 3 リン酸) を作ることができる。標的の結晶が作れるようになって創薬に道が開け、日本農薬と共同で抗線虫薬を開発している。

エキノコックス症は日本の北海道でも毎年 50-60 人が新規に罹患する病気で、肝臓に穴が開いて死に至ることもある。キタキツネが感染源とされ、これも治療薬がない。

### 抗アフリカ眠り病薬にアスコフラノン

トリパノソーマ症はアフリカ眠り病という病気で、家畜も感染する。ロベルト・コッホがウガンダに病院まで作って対策を試みた。この病気はツェツェバエという吸血性のハエが媒介するトリパノソーマという寄生虫が体内に入り込み、感染する。中枢神経系が侵されて眠るような状態になり、最後は昏睡、死に至る。

我々はアスコフラノンという化合物が、このトリパノソーマが生き続けるためのエネルギーを作る酵素の働きを妨げることを発見した。アスコフラノンは 1972 年に田村學造東大教授が発見した化合物で、抗がん作用や免疫増強作用のあることが知られていた。

トリパノソーマはミトコンドリアにある TAO (シアン耐性酸化酵素) という特殊な酵素を使ってエネルギーを作るが、アスコフラノンはこの酵素の働きを抑える。

そこで TAO の構造解析を行い、これにアスコフラノンと結合させて構造活性相関を行って薬効を予測した。実際にトリパノソーマに感染したマウスにアスコフラノンを投与すると血液中のトリパノソーマは見る見るうちに姿を変え死滅していった。3 分後には 1 匹もいなくなる即効性も確認された。ヤギで実験すると 3 カ月以上、再燃しなかった。

我々はアスコフラノンの生合成遺伝子群を明らかにし、これで実用化に向けた誘導体の合成が低コストで可能になったと考えている。アスコフラノンが有力な抗ウイルス・がん薬候補とされるのはその高い抗寄生虫活性と高い安定性、それに抗ウイルス・抗がん活性が発見、確認されたためだ。

### 抗マラリア、新型コロナウイルスに 5-ALA

マラリアは死者の数がピーク時の 2 分の 1、年間約 40 万人に減り、WHO は 2030 年までに 90% 減らす計画を立てていたが、新型コロナの影響で再び 100 万人に増える恐れがある。治療と予防の進歩でこの病気の control (制圧)、elimination (排除) までは可能になったが、eradication (撲滅) までには至っていない。

最近、このマラリアに 5-ALA (アミノレブリン酸) が有効であることが分かってきた。5-ALA は天然に存在するアミノ酸でヒトや動物、植物の細胞内で作られ、すべての生物の生存に必須のアミノ酸。食品中にも含まれていて我々の生活の中で摂取されているし、10 年以上前からサプリメントなどの各種のヘルスケア製品にも活用されている。

生物は細胞内のミトコンドリアという小器官で生存に必要なエネルギーを作り出す。5-ALA

はこのミトコンドリアが機能するうえで重要な役割を果たしている。5-ALA はミトコンドリア内で最終的に「ヘム」という物質に変化するが、このヘムがエネルギーを作り出すために必要不可欠なタンパク質の成分になるからだ。

われわれは5-ALA がミトコンドリアの機能を高め、感染症に対する防御に大きな働きをしていると考えている。マラリア治療薬として開発を進めていて、インドやタイではヒトでの治験が始まっている。

実はこの5-ALA はがん、ウイルス症にも効く。すなわち我々の研究では新型コロナウイルス（COVID-19）の増殖を完全に抑えることを発見した。COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 ウイルスを用いて試験管内で細胞の感染試験を行った結果、5-ALA に強い感染抑制効果のあることを見出した。現在、論文投稿中だ（bioRxiv 誌に公開）。

このように天然物は自然からの贈り物であり、多様なミトコンドリアはその薬剤標的として重要である。ノーベル生理学・医学賞の対象になった大村智先生の駆虫薬イベルメクチン、中国の女性研究者トゥ・ヨウヨウ先生の抗マラリア薬の発見を例に挙げるまでもなく、薬剤としての天然物は大変重要な存在だ。生まれた国によって子供に差別が生まれるような世界をなんとかしてなくしたい、そんな思いでこれからも基礎研究から創薬にいたる努力を続けていきたい。

以上