

第8期（2024年度）第1回創発セミナー報告 －感謝の集い－

大隅基礎科学創成財団は2024年9月18日午後5時から東京神田一橋の学士会館で財団の支援者の皆様への「感謝の集い」と、三浦正幸東京大学大学院教授による「細胞死と老化の仕組みを考える」と題した第8期第1回創発セミナーを開きました。

会場に約50人、オンラインで160人を超える方々が参加、大隅良典理事長からの謝辞と活動報告のあと三浦教授の講演、これまでに研究助成を受けた74人の研究者の中から戸谷美夏氏（早稲田大学理工学術院准教授）、4年目に入った微生物機能探求コンソーシアム（微生物コンソーシアム）のアカデミア会員である新谷正己氏（静岡大学教授）の挨拶、支援者のお一人で故小松左京氏のマネジャーを務められた乙部順子氏からの応援メッセージなどがあり、午後6時40分ごろ会は終了、場所を交流会に移しました。

交流会ではヒト型汎用ロボット「まほろ」を開発した産業技術総合研究所の夏目徹主席研究員、「なぜヒトだけが老いるのか」などのベストセラーの著者でもある東京大学定量生命研究所の小林武彦教授からユーモアを交えた挨拶があり、財団の微生物コンソーシアムの分科会リーダーでもある東京大学大学院の野尻秀昭教授からはプラスミドの国際データベース構築という活動成果も報告され、和気藹々のうちに午後8時過ぎに会はお開きとなりました。

以下に大隅理事長の挨拶、応援メッセージと三浦氏の講演要旨を報告し、改めて寄付その他で財団を支援して下さる個人、企業、団体の皆様にお礼申し上げます。

公益財団法人大隅基礎科学創成財団
理事 大谷 清

大隅理事長の挨拶

「寄付の額はおかげさまでここ数年、右肩上がり、特に個人からの件数が増えている。現在まで7期にわたって計74人の研究者に総額3億5000万円の研究助成をしてきた。助成の対象研究者は一部の大学、研究機関に偏らず全国各地に広がっているのが特徴だ。4年前から財団の新しい展開として微生物学の研究をアカデミア、企業の交流のもとに広げようとコンソーシアムを作って活動してきたが、その成果としてプラスミドのデータベースの基礎が固まったことを報告したい。9月初めの国際学会で発表されたが、これほど短期間で国際的な貢献ができたことを喜んでいる」



第7期研究助成者 戸谷美夏氏（早稲田大学理工学術院国際工学センター准教授）

「マウスのメスの不妊の研究をしているが財団の支援を得て画像解析装置を導入でき、研究が進展した。物の面だけでなく、助成審査にあられた先生方に背中を押されたように思い、物心両面で支えになっている。これまでの20年余りの研究生活は数年ごとの期間雇用の終了という“失

業の危機“の連続だったが、それでも基礎研究を続けてこられたのは生き物を知れば知るほど良くできていると感心することだ」

微生物コンソーシアム 新谷政己氏（静岡大学学術院工学領域科学バイオ光学系列教授）

「財団の支援でプラスミドのカタログ（データ）を作って世界に発信している。プラスミドは薬剤耐性遺伝子を運搬することで世界に深刻な影響を与えている。1970年代から80年代にかけては日本が世界の研究をリードしてきたが、今はかつてほどではない。先人の蓄積を重ね合わせながら研究を続けてきた成果として9月に国際学会を初めて日本で開くこともできた。しっかりした基礎研究があって応用の花が開く」

乙部順子氏（故小松左京氏の秘書、マネージャー）

「小松は1964年に『日本アパッチ属』を出し、人が鉄を食べるという奇想天外な話だが、京都大学にいた冶金工学の専門家から知識を得て書いた。『復活の日』はウイルスの蔓延で人類文明が破滅の危機に陥るストーリー、そして73年の「日本沈没」は地球物理学の知識を駆使した。小松は多くの科学者と付き合い、その魂を大切に思った作家だった。財団の趣意と通じるところがあり、私も発足当初から支援させていただいている」

以上

講演『細胞死と老化の仕組みを考える』

東京大学大学院薬学系研究科教授
三浦 正幸 氏

■講演要旨■

発生は受精卵から体を作る創造的な生命現象だ。発生過程では一見、無駄に見えるプログラム細胞死（アポトーシス）がたくさん起きている。発生が終わり成体になると今度は生きられる時間の中で老化が進む。細胞死や老化の研究から、生物にとって創造的ではなさそうな仕組みがどうして備わっているのか、前半は“Why Cells Die”、後半は“Why We Age”と題した講演だった。

まず細胞死の話から。ヒトの細胞数は37兆、毎日2千億の赤血球が失われ、体を作る細胞の1%が入れ替わるが、過不足なくヒトは生きていく。ただ生物には発生の過程でプログラムされた細胞死がある。

ニワトリは産卵から21日でヒヨコとして孵化し、マウスはハツカネズミというように受精して19日で誕生する。発生では増える細胞が注目されるが、例えばニワトリではアヒルの足にあるような水かきに当たる部分が発生の過程では削られていき（細胞死）、足の指となる。極めて合目的なプロセスだ。広隆寺の有名な弥勒菩薩半跏思惟像は仏師が一本の赤松を削りながら作



った。壊すこと、削ることは創ることでもある。

神経細胞のプログラムされた細胞死を発見したのはリタ・L・モンタルチーニ氏（1986年ノーベル生理学・医学賞）だ。DNAの生合成に関する研究で有名なA・コーンバーグ氏（1959年ノーベル生理学・医学賞）の示唆を得ながら実験を重ねた結果、細胞死を防ぐ神経成長因子を初めて発見した。その後、ユージン・M・ジョンソン氏が神経細胞死には遺伝子の発現が必要なことを明らかにした。それまで体を作っていく過程で積極的な細胞死があるとは信じられていなかった学説の常識を覆した。

そこからプログラム細胞死の遺伝学的な研究が線虫で始まった。線虫は体が透けて見え、すべての細胞の系譜が記載されていて、かつ寿命（世代交代期間）が短く遺伝学的な研究に適している。その線虫を徹底的に観察することによってプログラム細胞死のメカニズムを発見し、その功績で2002年のノーベル賞に輝いたのが英国ケンブリッジMRC分子生物学研究所（LMB）で研究をしたハワード・ロバート・ホロビッツ氏（現MIT教授）らだ。

線虫の細胞死は全て発生においてプログラムされ、1090個の細胞が生まれて131個は必ず死んでいく。死ぬためだけに生まれてくる細胞があり、死ぬと周りに貪食される。その細胞死に必須の遺伝子をホロビッツ研究室で単離したのがJ.ユアン教授で、私はユアン研究室（ハーバード大学）に留学して実験に参加、線虫と哺乳類が同じ仕組みで細胞死を実行、細胞死の実行役として鍵となるのがタンパク質分解酵素のカスパーゼであることを突き止めた。

一般に生物が行っている破壊には①タンパク質分解酵素としてのプロテアソーム、これはハーバード大学のA.L.ゴールドバーグ教授と残念ながら今年亡くなられた田中啓二先生が発見した②細胞内器官を破壊するオートファジー、これは大隅良典先生（2016年ノーベル生理学・医学賞）がその仕組みの解析と遺伝子を同定された③細胞を破壊するアポトーシス、の三つがある。

私は細胞死の生理機能を調べるには細胞死を検出し、その細胞死を阻害した個体の表現型を解析し、細胞死の働きを見つけるのが大切だと思っている。いわば細胞死現象を体から「間引く」ことでその生理作用を探る方法で、発生生物学では特にこれが大事だと考える。

我々の研究室ではマウスを使ってその発生過程におけるアポトーシスを観察した。ライブイメージング技術を開発して細胞死を観察すると、アポトーシスがないと脳室の拡張がうまくできないことがわかった。ショウジョウバエのサナギを使った観察ではプログラム細胞死で表皮が入れ替わり、4日間かけてサナギの殻の中で成虫の体に作り変わっていくことも見る事ができた。

厄介なのは腫瘍組織形成における細胞増殖とアポトーシスの関係だ。放射線などでがん細胞を叩いても、少しでもがん細胞が残っているとアポトーシスするがん細胞が周りのがん細胞に増殖因子を供給してしまい、癌細胞の増殖を助けてしまうことがあることだ。

いずれにせよ限られた発生の時間の中で生物はまず細胞を作り、それから削り、間違いを取り除き、周りの細胞に働きかけ、作っては壊して、また創る、という過程をくり返している。発生で分化に失敗した細胞が出現するとアポトーシスで取り除き、健全な細胞で細胞社会を構築する。名取俊二東大名誉教授は「発生過程で死んだ細胞は異物として認識され、周りの貪食や増殖を活性化させる。発生の細胞死は細胞社会の問題である」と述べている。

次は老化の問題。成体には生きられる時間の制約がある。平均的な寿命は、ショウジョウバエ

が80日、ヒトはおよそ80年。長短あるが、どうして生物は老化するのだろうか。

生物の遺伝子は生殖期（若い時期）に活力を持つことに働くため、そのトレードオフとしてその後の活力の低下に関わってしまうこととしての老化がある、という遺伝的トレードオフ仮説がある。では若い時期に活力を温存すれば老化の抑制につながるのだろうか。

寿命を決めるメカニズムを探っていくと例えばラットをカロリー制限すると寿命は延長するとの報告があり、線虫でも寿命を決める遺伝子は栄養に関わることが報告されている。栄養の中でも必須アミノ酸のメチオニンを制限するとラットの寿命は延長する。ヒトについても様々な食事摂取と健康との関係が研究されている。

我々はショウジョウバエを用いてメチオニン制限と寿命延長効果の関係を解析した。メチオニン制限によって寿命延長効果が認められ、その際に生殖能力は落ちるが飢餓耐性、酸化ストレス耐性は増える。中年期以降にメチオニン制限をしても寿命は延長せず、逆に若年から中年期にかけてメチオニン制限を行えば寿命は延長し、メチオニン制限は中年期までで十分であることがわかった。体は若い時の栄養状態を記憶していて、将来への備えとしてこのような寿命延長の仕組みを創造してきたのではないだろうか。

細胞死とは発生過程で細胞を作っては壊す創造の営みであり、老化は避けられないがその進み方には自由度があるようだ。発生における細胞死と成体における老化は共に生きられる時間の制約の中で起きる。2009年のノーベル化学賞受賞者であるV.ラマクリシュナン氏は寿命をのばすには次の3つが大事、と助言している。

- ・ヘルシーでモデレートな食事
- ・適度な運動
- ・快眠

以上