

水源

# SUIGEN

群馬大学研究活動報 Vol.5

巻頭 インタビュー

糖尿病の根本治療法開発を目指す

— 注目されるヒト膵島を用いた研究 — 白川 純

Close-Up

高橋 昭久 国際宇宙ステーション「きぼう」利用実験

# 水源

## 【知】の水源でありたい

日本一の流域面積を有する利根川の源は、群馬県北部にある三国山脈の1つ、大水上山です。この山岳地帯から県のほぼ中央を通って関東平野に流れています。生活、産業用の水供給に限りません。上流にある森林には多様な小さな生き物がいます。洪水を防いだり、水を蓄えたりするダムのような役割も果たしています。そして何よりも豊かな森林が作り出す水が、海の魚介を育てます。

群馬大学は知の水源でありたいと思っています。森林—河川—海が循環しているように、研究・教育—地域・産業連携—社会貢献（社会的課題の解決、イノベーションの創出）を循環させていきます。

## CONTENTS

### 巻頭インタビュー

#### 糖尿病の根本治療法開発を目指す

— 注目されるヒト豚島を用いた研究 —

生体調節研究所 代謝疾患医科学分野 教授 白川 純…………… 01

### ■ がん患者と紡ぐがん研究のデジタルトランスフォーメーション

情報学部准教授 片山 佳代子…………… 05

### [萌え立つ]

#### 自閉症の子どもと家族をサポートしたい

— テーマは記憶・学習におけるシナプスの形態形成 —

未来先端研究機構 海外ラボラトリー(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院) 助教

六本木 麗子…………… 08

#### 複雑な人工細胞モデルを構築し、生命現象の理解に迫る

大学院理工学府 分子科学部門 助教 神谷 厚輝…………… 10

#### 廃棄の少ない新規有機フッ素化合物合成法の開発

大学院理工学府 分子科学部門 助教 杉石 露佳…………… 12

### Close-Up

#### 宇宙でがんの進行は早まる？

— ISS「きぼう」利用実験とその先へ —

重粒子線医学研究センター 生物学部門 教授 高橋 昭久…………… 14

### Prism

#### 医学部附属病院 重粒子線医学センター

やわらかい空気 人を潤す…………… 裏表紙

表紙写真：タイトル「春日和」。雪を残す赤城山山頂と、華やく籬の光景(2019年4月、前橋市大室公園)。撮影／大澤郁弥(桐生写真部)

白川純

しらかわ じゅん

生体調節研究所  
代謝疾患医科学分野 教授



2006年筑波大学医学専門学群卒業、2011年横浜市立大学大学院医学研究科博士課程修了(日本学術振興会特別研究員DC1、寺内康夫教授)、同年横浜市立大学医学部分子薬理学教室助教、2013年横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科学助教、2014年米国ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センターリサーチフェロー(日本学術振興会海外特別研究員、Rohit N. Kulkarni教授)、2017年横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科学助教、2018年同講師、2020年群馬大学生体調節研究所代謝疾患医科学分野教授

## 糖尿病の根本治療法開発を目指す — 注目されるヒト膵島を用いた研究 —



わが国では糖尿病は成人の6人に1人が発症する国民病。その根本的な治療法を見つめたいと日々、研究に打ち込む生体調節研究所の白川純教授はいま最も注目されている研究者である。その特徴はヒトの膵島すいとうを輸入して研究の対象にしていること。

膵島とは膵臓すいぞうのなかの一つの組織。糖尿病はインスリンというホルモンが十分に働かないために血糖値が上昇してしまう病気で、膵島の「膵β細胞」の容量の減少が糖尿病の発症や憎悪を引き起こす。膵島の研究、特に膵β細胞をいかに増やすかは主要なテーマだ。そのためには、これまで研究の対象としてきた動物モデルの膵島ではなく、ヒトの膵島を用いた研究が重要だ。

しかし、欧米にはヒト膵島を研究用に分配する組織が確立しているが、日本やアジアにはそのような組織はない。さらにわが国は、膵島移植用に分離された膵島を、移植に利用しなかった場合に研究に転用できるルールがない。

そこで、白川教授はヒトを対象とした医学研究として倫理審査の承認を得て、カナダおよびアメリカの3つの拠点から膵島を輸入して研究に使用し、研究業績を積み重ねている。

インスリン発見100周年の2021年に、白川教授は日本糖尿病学会の学会賞であるリリー賞を受賞している。白川教授の突破力に期待がかかる。

## インスリン療法は対症療法

### ——研究を始めるようになった背景は？

スタートは糖尿病および内分泌疾患を中心とした内科医です。わが国において糖尿病は成人の6人に1人が発症し、国民病と言われます。糖尿病とは、インスリンが十分に働かないために、血液中を流れるブドウ糖という糖(血糖)が増えてしまう病気です。インスリンは、<sup>すいぞう</sup>膵臓にある膵β細胞で産生されるホルモンで、血糖値を一定の範囲におさめる働きを担っています。血糖値が何年も高いままで放置されると腎障害による透析が必要になったり、網膜症による失明、心筋梗塞等の動脈硬化性疾患など、様々な合併症を発症します。

現在行われている糖尿病患者さんに対するインスリン療法をはじめとする“治療”は、血糖値を下げた合併症を予防する対症療法で、糖尿病そのものに対する治療ではありません。治療を中断すると血糖値は増悪してしまいます。糖尿病治療の目標は血糖値を下げるのではなく、一般の方と変わらない人生を送ってもらうことです。糖尿病は贅沢病ではなく、加齢とともに誰もがかかる可能性がある病気であり、患者さんに非がある訳ではありません。根本治療法を見つけたい——多くの糖尿病患者に接するなかで、そういう思いが強くなり研究に転じました。

## いかに膵β細胞の数を増やし機能を回復させるか

### ——なぜヒトの膵島でなければならないのですか。

自己免疫により発症する1型糖尿病および日本人の90%を占める2型糖尿病のいずれにおいても、膵臓のなかの膵島という組織の膵β細胞の容量が減少していることが発症や増悪に重要な役割を果たしていることがわかっています。膵臓は、アミラーゼなどの消化酵素を分泌して消化吸収を助ける外分泌細胞と、インスリンなどのホルモンを分泌して血糖調整を行う内分泌細胞との2種類の細胞群(組織)からできています。このうち血糖調整を行う内分泌組織が膵島で、一つの膵島の組織は直径約0.1~0.3ミリメートルの球状の塊です。これが、外分泌組織のなかに散らばっています。

弥生時代から食物繊維を多く含む穀物を中心に摂取してきた日本人は、脂質を多く含む肉類を摂取してきた欧米人と比較すると、肥満度が低く必要なインスリンの量も少なくよいため、膵島のβ細胞(膵β細胞)は少なくかつ増えにくい、言い換えると、膵β細胞機能が低下しやすいことが知られています。膵β細胞の数を増やしてその機能を回復させることは根治を目指した糖尿病研究のなかでは主要なテーマの一つです。

以前は、マウスやラットなどの動物モデルの膵島を用いた糖尿病治療研究が世界中で主流でした。しかし、最近になり

ヒトと動物モデルの膵島では様々な点で異なっているということがわかってきており、糖尿病治療に向けてはヒトの膵島を用いた研究を行うことが重要と認識されるようになりました。

そのためにヒトの膵島の研究を深める必要があります。欧米においてはヒト膵島を研究用に分配する組織が確立していましたが、しかし、日本やアジアには、そのような組織は存在しません。日本においては膵島移植用に分離された膵島を、移植に使用しなかった場合に研究に転用できるルールが存在せず、廃棄や凍結されており研究に転用することは困難でした。

## 欧米では動物モデル研究結果をヒト膵島で検証

### ——群大で研究を始める前はアメリカに留学していましたね。

2014年、私は、ヒト膵島を研究するため、そしてその研究手法に関する知見を得るため、世界最大の糖尿病研究所である、アメリカのハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センターへ留学しました。欧米では、マウスなどの動物モデルでの研究結果を、ヒト膵島を用いて検証することが当たり前となっており、ヒト膵島の質に関するデータベース作成といった課題などにも取り組んでいます。日本は完全に取り残されていることを実感しました。

同研究所には3年間いて、2017年秋に帰国し、2020年9月に群馬大学生体調節研究所に着任しました。帰国後、私はヒトを対象とした医学研究として倫理審査の承認を得て、カナダおよびアメリカの3つの拠点から、膵島を輸入して研究に使用しています(図1)。本学(私の研究室)はアルバータ大学の膵島分配機関である膵島コアにおいて、アジア初めての承認された機関となっています。

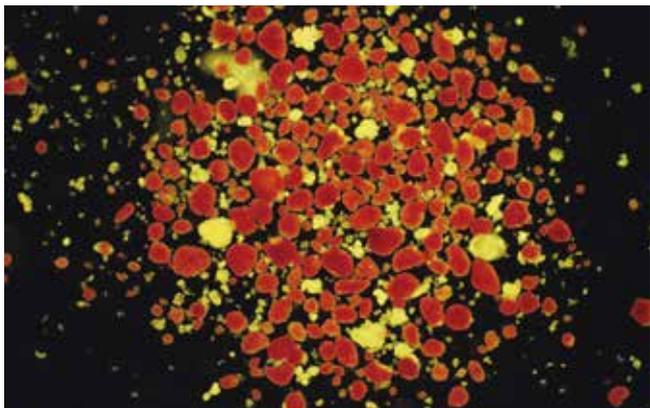


図1 ドナーから単離されたヒト膵島、赤い細胞塊がインスリンを産生している膵島

## 患者の膵島で何が起きているのか

### ——現在進めている研究について

現在進めている研究の柱は、糖尿病患者さんの膵島で実際に何が起きているのかを分子レベルで解明することと、ヒト膵島と同様な機能をもつ再生医療の確立の二つです。

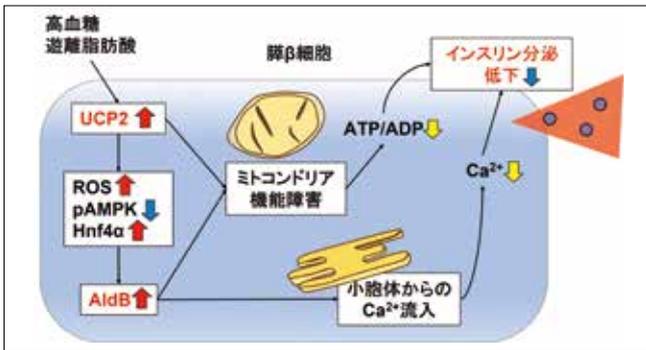


図2 2型糖尿病におけるUCP2とアルドラーゼB(AldB)を介した想定されるインスリン分泌低下機構

以下それぞれについて説明します。

**(1)【患者さんの膵島で起きていることを分子レベルで解明】**

糖尿病状態では、膵島の膵β細胞において、インスリン分泌低下や細胞死の増加、炎症細胞の浸潤、他の膵島細胞への分化転換などが起こると考えられています。しかし、実際の糖尿病患者さんの膵島でいったい何が起きているのかということは明らかではありません。そこで、健常者ドナー由来のヒト膵島と糖尿病ドナー由来のヒト膵島を比較することにより鍵となる分子を見つけることを試みています。

現在、さまざまな側面から解析をすすめています。そのうちの1つが、インスリンの分泌が低下するメカニズムです。これまで糖尿病状態では慢性的な高血糖による“糖毒性”や血液中の遊離脂肪酸が増加することによる“脂肪毒性”が原因でインスリン分泌が低下すると考えられていましたが、分子機序はわかっていませんでした。私たちは、実際の2型糖尿病ドナー由来の膵島で増えている「UCP2」というミトコンドリア蛋白に注目しました。UCP2は、糖尿病における高血糖状態で酸化ストレスを介して誘導されることがわかり、膵β細胞でUCPが増えると何が起こるか調べるために、ヒトの2型糖尿病と同様に膵β細胞でUCP2の量が増える遺伝子改変マウスを作成しました。するとヒトの2型糖尿病と同様にインスリン分泌低下による血糖値の上昇を認めました。

そこで、UCP2が増えるとなぜインスリン分泌の低下が起これるのかを、先程のUCP2が増えた糖尿病モデルマウスを用いて、網羅的な遺伝子発現の解析を行ったところ「アルドラーゼB」という糖の代謝に関わる酵素が誘導されインスリン分泌が低下することを見つめました。非常に興味深いことに、このアルドラーゼBの発現も2型糖尿病ドナー由来のヒト膵島で発現が上昇していました。すなわち、UCP2もアルドラーゼBも実際の2型糖尿病患者さんの膵島で増えている、病態を反映した分子と言えます。このように従来の動物モデルとヒト組織の両者のメリットを生かした研究を行っています。現在、この2つ分子が糖尿病におけるインスリン分泌回復に向けた糸口になるのではないかと考え、解析を進めています(図2)。

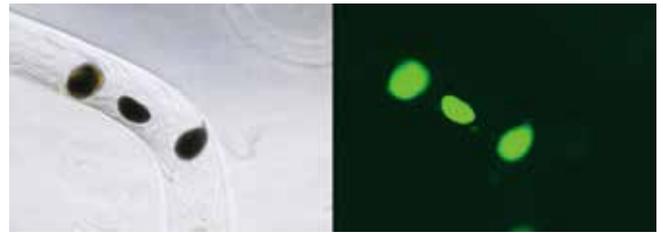


図3 ヒト多能性幹細胞由来の膵島をアルギン酸ファイバー内で培養した様子、下の緑色の蛍光はインスリンの産生を示している

**ヒト多能性幹細胞で再生させた膵島の課題解決へ**

**(2)【ヒト膵島と同様な機能をもつ再生医療の確立】**

現在進めているもう1つの研究の柱は、再生医療、具体的にはiPS細胞などのヒト多能性幹細胞で再生させた膵島の課題を解決することです。健常者の膵β細胞は、血糖値が高いとインスリンを出して血糖値を下げます。しかし幹細胞由来の膵島では膵β細胞の血糖すなわちグルコースに対する反応が鈍いことが課題とされています。そこで実際のドナーから提供されたヒト膵島と幹細胞由来の膵島におけるグルコース応答の差をリン酸化などのタンパク質の翻訳修飾を網羅的に比較して、より「ヒト膵島」に近い幹細胞由来の膵島を創出し、再生医療の実現を加速することを目指しています(図3)。

**アジアにおける共通の課題解決に向けて**

—大きな研究費を紹介してください。

現在獲得している主な研究費で行っている研究は次の通りです。

- ・日本医療研究開発機構 (AMED) の医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業「戦略的国際共同研究プログラム(SICORP)」という競争的資金プログラムにおいて、シンガポールの研究者と「糖尿病治療へ向けたヒト幹細胞由来膵β細胞の品質管理と応用的研究」という課題の共同研究を行っています。このプログラムでは、アジアにおける糖尿病の共通の課題解決に向けて、幹細胞研究と膵β細胞研究との国際的な共同研究により、お互いの国のメリットを生かした研究を展開しています。COVID-19の影響で直接的な往来が困難な中でも、オンラインで密な連絡を取りながら進めています。
- ・前述のSICORPにおける文部科学省調整費配分では、糖尿病治療へ向けたヒト幹細胞由来膵β細胞の品質管理と応用的研究を推進しています。この研究は膵β細胞だけでなく、グルカゴンを産生する膵α細胞に対しても品質管理を行い、膵島の構成細胞に対して、よりヒト膵島に近い統合的なアプローチを実施しています。
- ・日本IDDMネットワークは、1型糖尿病の患者さんとご家族で構成される全国協議会です。1型糖尿病において内因

性の膵β細胞を増やし「移植ではない治療法」を確立する治療法開発に向けて、日本IDDMネットワークの1型糖尿病研究基金から提供されている研究費でも研究をすすめています。

#### ——最近の論文について。

以下のようなものがあります。

#### ○液性因子によるヒト膵β細胞の増殖促進

カナダのアルバータ大学との共同研究で、インスリン抵抗性下で血液中に分泌される液性因子がヒト膵島で膵β細胞増殖を促進することを明らかにし、ヨーロッパ糖尿病学会誌であるdiabetologia誌に報告しました。さらに、液性因子がE2F1という転写因子を介して増殖を促進することを解明し、現在投稿中です。

#### ○多能性幹細胞におけるレプチンシグナルの役割

ハーバード大学医学部との共同研究で、脂肪組織由来の食欲抑制や膵β細胞機能に重要なレプチンシグナルが、多能性幹細胞においてタンパクの翻訳調整に関与することを明らかにし、国際幹細胞学会誌であるStem Cell Reportsに報告しました。

#### ○新規糖尿病治療薬の膵β細胞保護作用

イメグリミンという新しい糖尿病治療薬が小胞体ストレス(細胞の生存に重要なストレス応答)を変化させることにより、タンパク質の合成(翻訳)を回復させ、膵β細胞をアポトーシス(細胞死)から防ぐことを、ヒト膵島や幹細胞由来の膵島を用いて示し、アメリカ糖尿病学会誌のDiabetesに報告しました(図4)。

## インスリン発見100周年に学会賞受賞

——2021年度の日本糖尿病学会学会賞であるリリー賞を受賞されました。

この賞は糖尿病に関する研究業績に対して、満46歳未満の学会員に対して与えられます。私は「ヒトの膵β細胞量増大による糖尿病治療を目指した基礎的研究」というタイトルで、日本におけるヒト膵島を用いた研究に対して頂きました。2021年はインスリン発見100周年の年でもあり、大変うれしく思います。

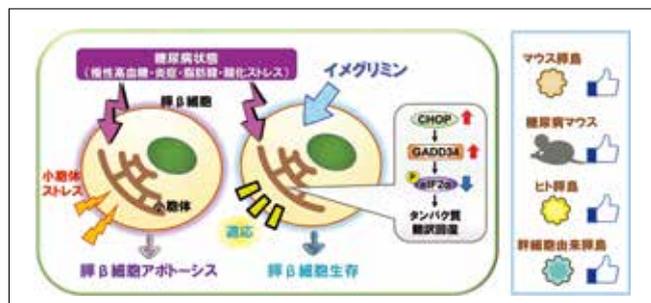


図4 新規糖尿病治療薬であるイメグリミンはタンパクの翻訳回復により膵β細胞保護作用を示すことを、マウス膵島、動物モデル、ヒト膵島、ヒト幹細胞由来膵島で確認した

——研究に使用する最先端の大型装置を相次いで導入していますね。

1つは、解糖系やミトコンドリアによる呼吸状態を計測する「細胞外フラックスアナライザー」です。多くの研究機関でも導入されていますが群馬大学では未導入でした。これにより細胞の代謝状態を効率的に行えます。また、タンパク質の翻訳状態を解析するポリソームプロファイリングも導入しました。これよりタンパク合成の定量的な評価が可能となります。また、膵島の活動電気を計測する多点電極アレイシステムも導入予定です。これらの機器により膵島の代謝生理学を多面的に解析するとともに、いずれの機器も神経、循環器、癌、幹細胞の研究においても有用であり、群馬大学内で多くの分野にも活用していけると考えています(図5)。

## 本学の「重点支援プロジェクト」に

——ヒト膵島を用いた糖尿病治療研究は、群馬大学の「重点支援プロジェクト」に選ばれています。

本学の戦略的重点研究領域の一つは「内分泌代謝・シグナル学」。ヒト膵島を用いた糖尿病治療研究はその中心となるものです。

膵島は生体内で脳、肝臓、心臓、免疫系などあらゆる代謝臓器と相互作用しているので、研究領域は多岐に渡ります。幸い群馬大学には大学院医学系研究科、生体調節研究所などを中心に生命科学の様々な分野の研究者がいるうえ、医学部附属病院もあるので、他分野との共同研究を進めやすい。特にがん、幹細胞、神経研究との密接な連携を期待しています。

本学の重点研究分野における国内外の大学・研究機関と連携した先端的研究の推進、国際的な研究・人材育成の拠点形成に寄与したいと思います。

#### ——抱負を

糖尿病、とくに膵β細胞研究はまだまだ発展途上で、新たな研究の進展により10年後には治療法も大きく変わってきている可能性もあります。そこに少しでも寄与できるように、群馬大学から独創性のある研究を発信し、世界を牽引する研究者の育成にも努めていきたいです。

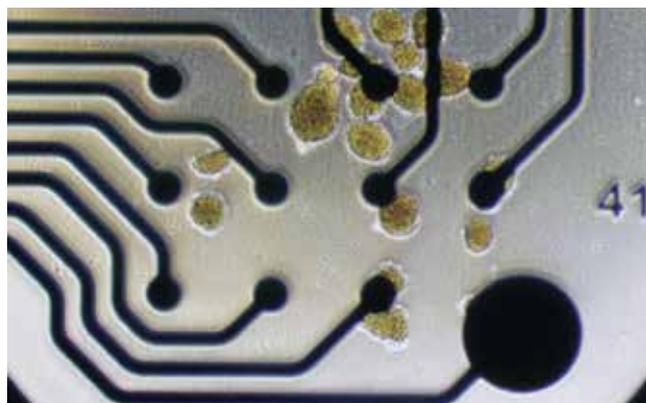


図5 多点電極アレイシステムにて膵島の活動電位を測定している様子

# がん患者と紡ぐがん研究の デジタルトランスフォーメーション



情報学部准教授 …… 片山佳代子 かたやま かよこ

情報学部の片山佳代子准教授は長年、がんの疫学を中心に国のがん対策に関わる研究に従事してきた。現在のテーマは「がんサバイバーシップ」で、疫学者としてこの分野に挑むわが国の先駆者だ。

がんサバイバーシップとは、がんを経験した人が診断や治療を受けたその後を生きていくプロセスのことで、欧米で確立した考え方である。

環境は大きく変化している。2016年1月から法律に基づいて「全国がん登録」が開始され、全都道府県で全てのがん罹患の統計が集計されるようになった。国は国民全体を対象としたがん教育・普及啓発に乗り出している。研究の方法も「患者・市民とともに進める」がキーワードだ。

片山准教授は医師ら医療関係者、そして患者と共にがんに関する様々な教育プログラム開発や情報発信を進めている。

## 1 研究の面白さを知ったがん疫学

私の研究分野は疫学です。早稲田大学大学院修了後に在籍した順天堂大学大学院の疫学・環境医学（衛生学講座）教室長・教授（当時）の稲葉裕先生は、厚生労働省科学研究費補助金による難病の疫学研究班を永らく率いてこられた疫学の重鎮でした。稲葉先生が代表を務める文部科学省科学研究費補助金による研究班に協力研究者として加えていただき、健康の格差をテーマに生態学的研究としてデータ収集や解析を行いました。

この格差班は、がんの死亡率に都道府県格差があり、それが社会経済的要因と関連があるという結果でした。米国で、コミュニティの衰退と健康をテーマにした「孤独なボウリング」(Putnam, Robert D, 2006) がベストセラーとなりました。住むところが違うだけで死亡率が2倍も異なるということで、私は社会資本が健康に及ぼす影響に興味を持つようになりました。

その後、同大学で疫学の講義を担当されていた岡本直之先生（当時、神奈川県立がんセンター臨床研究所がん予防・情報学部・部長）にお声をかけていただいて、2010年に同

センターに着任し10年間、がんという疾患に向き合ってきました。そして文理融合の新学部「情報学部」誕生に期待するところがあり2021年4月に群馬大学に参りました。

## 2 知らなかった「がん登録」

がんセンターに入った当時、日本にはがんの罹患データを集計する仕組みが確立していませんでした。

がん登録の仕組みは1929年にドイツで始まりました。1940年に開始したアメリカもがん登録先進国の一つです。日本では1951年に東北大学の瀬木三雄先生が宮城県の実態調査として行ったものが「地域がん登録」の始まりです。次いで1957年広島市と58年長崎市が着手した理由は言わずもがなでしょう。

住民ベースの「地域がん登録」は表1にあるように、各自自治体の努力で広がっていきました。しかし、地域がん登録が一定程度普及しても①首都圏など大都市圏では、住んでいる都道府県以外の医療機関で診断・治療を受ける人や、がんにかかってから他県に転出する人などが多く、データが重複する可能性がある②法的義務がないので医療機関からの届け出も8割程度——といった課題があり、悉皆性に欠けるものでした。

## 3 がん対策と「全国がん登録」 ～がん患者と国民へがん情報の還元～

地域がん登録に関わる者の悲願であった法制化が実現して2016年1月から悉皆性のある「全国がん登録」が始まりました。次は利活用です。私が役員を務める日本がん登録協議会(JACR:猿木信裕理事長)は2017年6月に全国がん患者団体連合会(天野慎介理事長)と協定を結び、「J-CIP(Japan Cancer Information Partnership)プロジェクト」を立ち上げました。全国がん登録の利活用を通じて、がん患者をはじめ国民のよりよい生活を実現するために、主にごん情報を患者目線で発信する取り組みです(図1)。

全国がん登録開始に伴い、注目される研究の1つに「がん検診精度管理」があります。これまでがん検診の偽陰性(がんになっているのに検査が陰性):見逃し例は、悉皆性のあるがん登録データがなかったため算出できず、大きな課題となっていました。今後、各自自治体はがん検診のマネジメントを行うためにも精度管理に乗り出す必要があります。すでに群馬県からもがん検診プロセス評価、精度管理にがん疫学の力を貸して欲しいと依頼を受けています。

さらに、全国がん登録初の成果として期待される都道府県別の5年相対生存率公表があります。2024年公表予定ですが、同じステージⅠの胃がん患者でも住んでいる地域で生存率に差があれば拠点病院の機能や標準治療の実施状況に違いがある可能性や、冒頭で述べた社会経済的な要因と

1951-53年	宮城県(東北六)、岡山県
1957-58年	広島市(広島県2002年～)、長崎市(長崎県1984年～)、宮城県
1962年	愛知県、大阪府、千葉県、兵庫県
1965年以降	鳥取県、香川県、神奈川県、北海道、三重県、高知県、佐賀県、山形県
1975年以降	京都府、滋賀県、福井県、福岡県
1985年以降	奈良県、山口県、富山県、沖縄県
1989年以降	青森県、岩手県、茨城県、栃木県、群馬県、徳島県、愛媛県、新潟県、石川県、熊本県、岐阜県
2006年 がん対策基本法	
2007年以降	兵庫県、福岡県(再開)、山梨県、埼玉県、静岡県、大分県、長野県、秋田県、島根県、長野県、和歌山県、福島県
2012年	東京都、宮崎県→47都道府県で開始
2013年	全国がん登録法制化 (2016年1月～)

資料: 日本がん登録協議会サイトより作成

表1 都道府県別地域がん登録開始年

の関連が示唆されることになります。

## 4 玉石混交のがん情報

～がん相談支援事業とがん電話相談～

2005年に神奈川県立がんセンター臨床研究所は、国内外からがんの電話相談を受ける事業を開始しました。その相談事業は、同じ県立がんセンターの看護局が管轄する相談支援センターに統合される2014年までの9年間に13,962件の相談に対応しました。

語られた相談者の生の声の中にこそ一番重要なアンメットメディカルニーズが隠れているため、私たちは性差に注目してMixed methodという新たな手法でテキストマイニングを行いました。その成果はPatient Education and Counselingという国際雑誌に掲載されています。がんの死亡、罹患者とも圧倒的に男性の方が多いのにも関わらず、7割が女性からの相談です(これは先行研究と同じ)。女性は治療をはじめ日常生活、家族問題、精神的な悩み等あらゆる事柄について相談してきているのに対して、男性は的確な情報収集、医療機関の問い合わせが多く、その反面、見切りが早く転院相談が多いなど自己解決型である点が特徴でした。ピアサポート(がん経験者らががんにかかった方々の悩みや不安をともに考える役割)の原則は「傾聴」と言われますが、男性は他者に自己開示しにくく、傾聴スタイルで待っていても支援に結び付きにくいことが示され、がん相談支援センターやピアサポートの現場に還元できる成果となりました。

## 5 がんサバイバーシップ

(ニューイングランド ジャーナル オブ メディシン)

2018年12月The New England Journal of Medicine (NEJM)の総説として、Charles L. Shapiro, M.D.の「Cancer Survivorship」という論文が掲載されました。同誌は200年以上の歴史を有し、世界でもっとも権威ある週刊総合医学雑誌の一つです。看護や福祉系の雑誌ではなく医学界のトップジャーナルに掲載されたことで、がんサバイバーシップは

医学領域での研究対象であり、最新の研究分野であることが示されたこととなります。Dr. Shapiroによると、がんサバイバーシップとは診断された時から生涯に渡り続くと定義していて、サバイバーの定義も、患者本人のみならず家族、友人、介護者をも含み、介護者の健康への影響は大きいとしています。日本は世界一のがん大国ですから、こうした定義でがんサバイバーシップを捉えると研究対象は大きく広がります。

この論文は示唆に富み、私のがんサバイバーシップに主軸を置いた研究にシフトしていく後押しとなりました。

## 6 がんサバイバーシップ・教育ユニット

2019年12月、神奈川県立がんセンター臨床研究所のがん予防・情報学部から独立し、所長直轄の「がんサバイバーシップ・教育ユニット」を作っていたいただき、ユニット長として新分野に取り組むことになりました。第2期がん対策推進基本計画(2012～2016年度)で初めてがん患者だけでなく国民全体をターゲットとしたがん教育・普及啓発の施策が盛り込まれました。

私がかん教育に力点を置くのは、それががんサバイバーシップにつながり、患者と協働できるからです。がんの予防研究に従事してきた経験上、これ以上強力な介入研究はないと考えるためでもあります。

私は2013年からがん教育協議会委員、がん教育外部講師、教員、患者対象の指導者として年間で数十の研修会等に招かれますが、医療者のなかには「知っていることと、教えることは違う」という点を理解しないまま、がん教育を「講演」と勘違いしている方が多い事に危惧を感じています。一方で、多忙な診療現場から学校に足を運び、教育者と連携のとれる医師がいるのは事実で、現在私は、がん教育講師の経験豊富な医師と共に「医療者向けのがん教育」の外部講師ガイドラインを制作中です。がん教育に携わりたいと考えている臨床医の助けになればと考えています。

## 7 Public and Patient involvement :PPI(患者、市民参画)へ

近年、医療分野の研究成果を一刻も早く実用化して患者や家族の元に届けるため、医師主導治験、介入研究、観察研究における患者・市民参画 (Public and Patient involvement (PPI)) が求められています。PPIは「患者・市民のために」とか「患者・市民について」ではなく、「患者・市民と共に」、または「患者・市民によって」研究が行われること、と定義されています。

患者・市民の関わり方は、「参加」→「エンゲージメント」→「参画」の順に強固になります。「参加」は患者・市民が研究の対象になることですが、「参画」になると、患者・市民が研究



図1 日本がん登録協議会と全国がん患者団体連合会との共同プロジェクト「Japan Cancer Information Partnership(J-CIP)」の概要

パートナーとして研究計画の段階からデザイン、管理、評価、結果の普及まで関与します。

第3期がん対策推進基本計画(2017～2022年度)では、海外の研究体制と同様、わが国でもPPIの構築をめざしています。がんの患者数は国内最大なので、がんに特化したPPI推進は他の疾患のモデルとしても有用でしょう。

PPIの促進というと、「患者教育」を思い浮かべる方も多いかと思いますが。実はがん患者教育は様々な名称で様々な団体がすでに取り組んでいます。そのため統一したプログラムが必要となっています。

一方、医療者や研究者向けの教育プログラムも必要です。そこで国内初の、がんに特化した臨床研究のPPIを促進するための医療者向け教育プログラムの開発研究に乗り出すこととなりました。この研究は、がん患者をAdvocateしてきた日本癌治療学会とファイザーが共同で実施する「医学教育プロジェクト」助成の対象に選ばれたもので、私か研究代表を務めさせていただき、2022年1月から開始となりました。本研究の医療者向けの教育プログラムは、群馬大学数理データ科学教育研究センターの浅尾高行センター長と共同で開発を進めていく予定です。

## 8 抱負…データサイエンスの力で貢献

昨年、あるがん患者さんから研究の相談を持ち掛けられました。SNS上でがんピアサポート活動を行う団体の運営者で、すでに90万件を超えるツイートや日記などのテキストが累積していると伺います。この大変貴重なテキストデータをAIなどの新しい情報科学の力でがんサバイバーシップに役立ててほしいと託されました。データサイエンスの力で患者支援、がん対策に貢献できるのが私の強みであると改めて感じました。がんという疾患に立ち向かうためにも情報という武器を使ってこれからも患者さんと共に歩んでいきたいと思っています。

# 自閉症の子どもと家族をサポートしたい

—テーマは記憶・学習におけるシナプスの形態形成—



未来先端研究機構 海外ラボラトリー(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院) 助教

## 六本木 麗子 ろっほんぎ れいこ

未来先端研究機構の六本木麗子助教の研究テーマは記憶・学習におけるシナプスの形態形成である。シナプスとは、脳のなかで情報が神経細胞から次の神経細胞に伝達されるとき、両者の間にできる接触構造のことである。

工学部情報工学科の学生だった時、自閉症スペクトラム障害の子どもたちと接するボランティア活動が楽しかった。将来そうした子どもたちとその家族をサポートする仕事に就きたいと思うようになった。臨床心理士になるか、脳の研究を通じて貢献するか——2つの選択肢があった。

卒業論文は、プログラミングで神経ネットワークをつくり神経伝達の効率をシミュレーションで検討した。次第に“細胞”の面白さに惹かれて研究の道を選び、進んだ大学院は医学系研究科の高次細胞機能学(現在の神経薬理学)。神経科学、分子生物学への挑戦だった。以来、夢を追いかけ続け、成果を積み上げている。

### —シナプスとは？

人間の脳は約100億個以上の神経細胞(ニューロン)が構築したネットワークで、情報は神経細胞から次の神経細胞へ伝達されます。シナプスは神経情報を出力する側と入力される側の間に発達した、情報伝達のための接触構造です。基本的な構造は出力する側(「シナプス前」という)の細胞の「軸索末端」というところが、入力(受け皿)側(「シナプス後」という)細胞の「樹状突起」というところに接触しているものです。

修士課程ではうつ病モデルのマウスをつくり、脳内タンパ

ク質の発現量の変化をみました。シナプスは化学シナプスと電気シナプスに大別され、化学シナプスは伝えられる情報により興奮性シナプスと抑制性シナプスに分けられます。うつ病モデルのマウスの行動異常を解析して分かったことの一つは、興奮性シナプスの樹状突起スパイン(スパインは樹状突起にある棘状の構造)にあるドレブリンというタンパク質が扁桃体と前頭前野で減少していたこと。これらの部位でシナプス機能の障害が起きている可能性が示唆されました。

それ以来、シナプスの形態を研究しています。



写真1 留学したカナダ・マニトバ大学の研究室

博士課程の研究では、精神疾患の発症の仕組みと深く関連している5-HT<sub>2A</sub>受容体が活性化するとスパイン内のアクチン細胞骨格制御に関連して、スパインの形態を変化させることを見出しました。

### ■ シナプス前部と後部の新たな結合パートナーを発見

—その後、研究員を経て神経薬理学の助教になり、2015年5月から19年9月にカナダ・マニトバ大学へ留学。

「シナプス前」と「シナプス後」の間には膜貫通型タンパク質が存在し、それが両者を結合させ情報を伝達させます。従来、シナプス前部にあるNeurexin(ニューレキシン)というタンパク質とシナプス後部にあるNeurologin(ニューロリギン)というタンパク質との結合が神経精神疾患の発症に関連していることが知られていました。我々のチームは、シナプス後部に局在しNeurexinと結合する、もう一つのタンパク質であるLeucine rich repeat transmembrane (LRRTMs)が、Neurologinと違うメカニズムでシナプス機構を制御していることを報告しました(Siddiqui et al., 2013など)。

留学先(写真1)で、新たな結合パートナーを発見しました。NeurexinとLRRTM 4の結合で、これがシナプス形成において重要な役割を果たしていることを解明しました。以下が概要です。

LRRTMsは4つのサブタイプがあり、それぞれLRRTM1, 2, 3, 4と名付けられています。構造はほとんど同じで、アミノ酸配列が少し違います。Neurexinもサブタイプ1, 2, 3とあり、構造の違いで $\alpha$ ,  $\beta$ および $\gamma$ に分かれます。NeurexinとLRRTM4のそれぞれにおいて、構造上異なる部位特異的の変異体を作製し、お互い結合するのに必要不可欠な場所を特定しました。同じファミリーでも、LRRTM1/2とLRRTM3/4とでNeurexinと結合部位に違いがあることが分かりました。また、そのLRRTM4とNeurexinとで結合しない遺伝子組み換えマウスを作製し、生化学や電気生理学、免疫組織

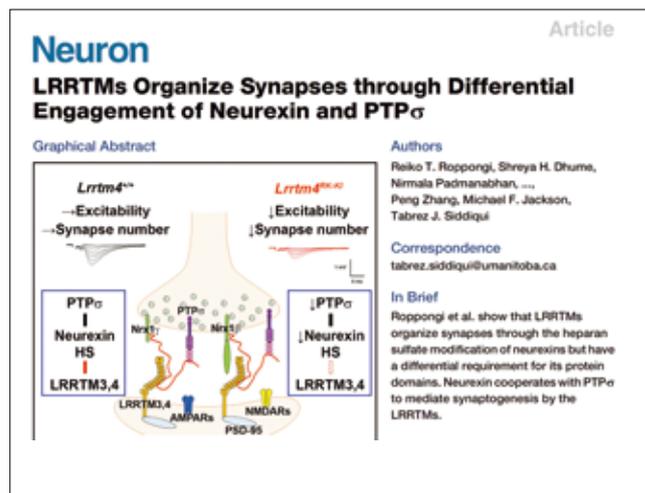


図1 シナプス前と後の新たな結合パートナー発見を報告した論文が論文誌「Neuron」に掲載された

化学解析を行いました。その結果、このマウスでは興奮性シナプスにおいてシナプス数の減少が見られました。つまり、NeurexinとLRRTM4の結合がないマウスにおいてシナプスの脆弱性が示唆されました。以上のことから、NeurexinとLRRTM4の結合がシナプス形成において重要な役割を果たしていることが分かりました。

研究成果は2021年4月、論文誌「Neuron」に掲載されました(図1)。

### ■ 放射線照射による神経細胞への影響を解析

— 未来先端研究機構の海外ラボラトリーにおける研究は？

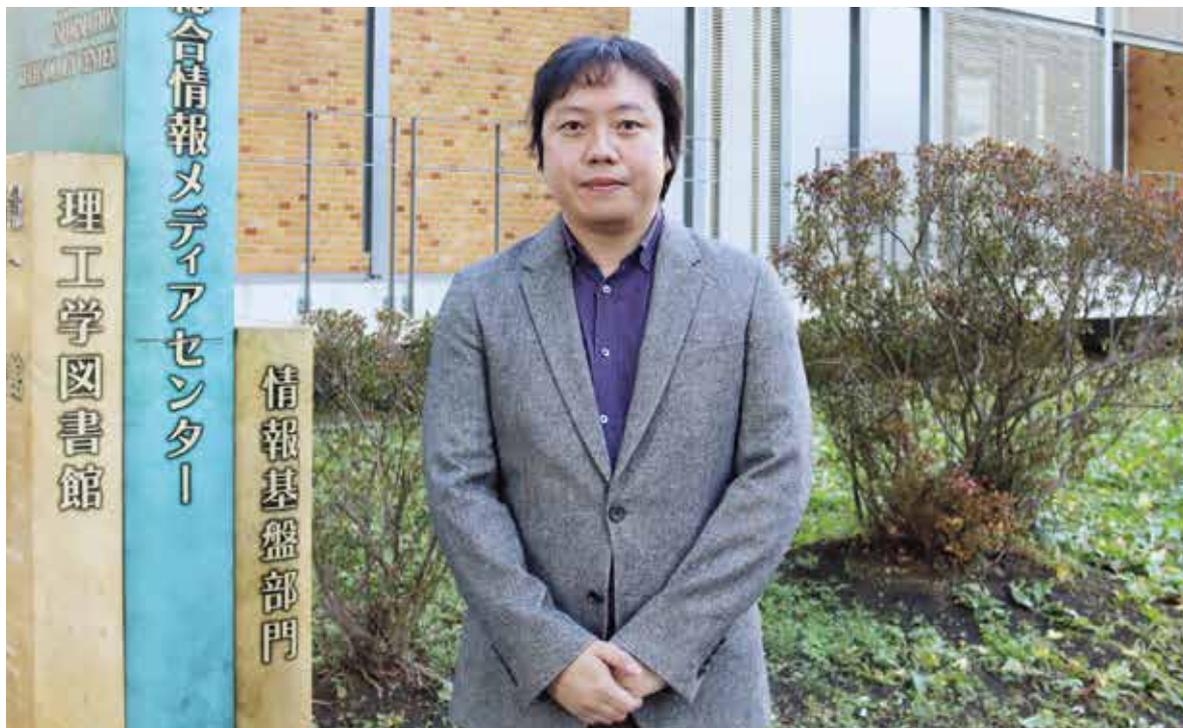
研究課題は放射線照射による神経細胞への影響について解析することです。主にげっ歯類(マウス)の海馬培養神経細胞を用いて、非照射群と照射群とでシナプスレベルでのタンパク質の局在や発現量、形態形成の比較を検討しています。

これまで神経細胞は他の臓器・組織細胞に比べて放射線感受性が低いとされてきましたが、現在までの研究結果では、低線量の放射線を照射した神経細胞でもダメージを受けています。

— 自閉症の子どもと家族が社会で過ごしやすくすることに貢献したいとのことですが…。

集団行動を重んじる日本の社会では、目立つ言動の子どもは学校や地域活動でいろいろな制限がかかってしまいます。親も周りから子育ての仕方について言及され、窮屈に感じていると思います。空気を読むといった社会的コミュニケーション能力や情動行動、限定的な興味などについて脳のなかでどのような神経ネットワークを構築し、その指令先として言動にどのようにつながるのかを研究によって解き明かしたいと思っています。

# 複雑な人工細胞モデルを構築し、 生命現象の理解に迫る



大学院理工学府 分子科学部門 助教

## 神谷 厚輝 かみや こうき

大学院理工学府分子科学部門の神谷厚輝助教は、化学、生物学、機械工学の知識を融合してリポソーム(人工細胞膜)研究の新時代の扉を開こうとしている気鋭の研究者である。

リポソームはヒトの細胞膜の構造を模した人工細胞膜の小胞。細胞膜は細胞の内と外を隔てる膜で、タンパク質が埋め込まれたリン脂質が二重の層になっている。その役割は細胞への物質の出入りの制御、情報伝達等さまざまなプロセスへの関与——など生命現象に重要な役割を担っている。

神谷助教はリポソームを用いて膜タンパク質などの生体分子の機能を理解することにより

- ・細胞機能の一部を搭載し、効率的に反応する人工細胞の創成
  - ・作製した人工細胞による生命の起源の理解
- を目指している。

### ——リポソーム研究とは

細胞サイズのリポソームは細胞膜と物性が酷似しているため、リポソームを用いて膜物性や膜タンパク質の機能研究が行われてきました。現在、細胞サイズのリポソームに細胞の最小構成要素を再構成した人工細胞モデル構築に向けた研究が、特に欧米で莫大な予算が付いて進んでいます。

——膜タンパク質は生命現象にとって重要な役割を果たしています。

細胞膜は物質輸送や情報伝達等の生命維持に重要な場を

提供しています。その膜に埋め込まれたタンパク質(膜タンパク質)は生命現象に不可欠であり、膜タンパク質の素機能を解析するためにプロテオリポソーム(膜タンパク質が埋め込まれたリポソーム)の作製が古くから行われてきました。界面活性剤を用いて細胞から膜タンパク質を抽出し、それをリポソームに再構成するのが従来の方法。しかし、これには問題がありました。界面活性剤によって膜タンパク質が失活(活性が失われ反応を起こさなくなる)したり、リポソームへの再構成時に膜タンパク質の向き(配向性)が定まらない

といったことです。

そこで、バキュロウイルスというウイルスの膜に目的の膜タンパク質を乗せ、ウイルスの“感染力”(ウイルスが本来持っている膜融合タンパク質)を利用してリポソームと融合させると、ヒトの細胞と同じ向きの膜タンパク質がリポソームに埋め込まれる——という作製方法を考案しました。

### ■ 界面活性剤を用いない作製法

——この方法を援用して、界面活性剤を用いないプロテオリポソーム作製法を開発したのですね。

そうです。その作製法は、まず、グリア芽腫(脳腫瘍の一種)細胞の膜上に現れるカドヘリン(細胞膜を貫通する膜タンパク質で、ジッパーのように細胞同士を接着する)をリポソームに再構成します。次に、グリア芽腫細胞の周りにカドヘリンリポソームを加えます。

そうすると、細胞膜上でカドヘリンを介してリポソームが細胞膜に近接し、さらに、細胞が細胞外の物質を取り込む機能によって、効率よくリポソームが細胞の中へ輸送されました(図1)(神谷ら Biomaterials 2011)。このプロテオリポソーム作製法から、膜タンパク質を利用したドラッグデリバリーシステムの構築に成功しました。これは博士課程の研究成果です。

### ■ JST「さきがけ」に採択され研究加速

——その後、リン脂質非対称膜リポソームに取り組みました。

真核細胞の細胞膜は、内膜と外膜が異なったリン脂質で構成されています(リン脂質非対称膜)。しかし、従来のリポソーム作製法では非対称になりませんでした。作製時にリン脂質を混和するからです。そこで博士号取得後、マイクロ流体デバイスが専門の神奈川県立産業技術総合研究所の竹内昌治研究室にてマイクロデバイスを用いたリン脂質非対称膜リポソーム作製法について研究。その時に、科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業さきがけに採択され、この研究を加速させることができました。

考案したリン脂質非対象膜リポソーム作製法は①マイク

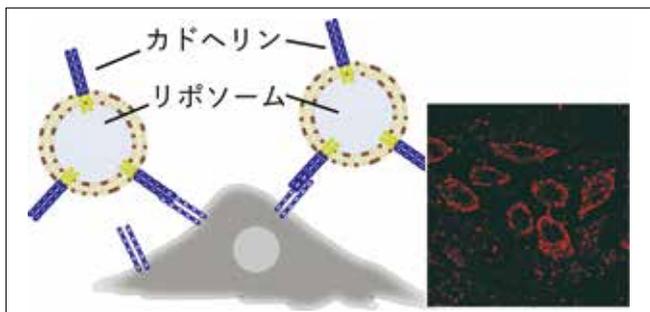


図1 カドヘリン再構成リポソームをグリア芽腫細胞へ播種。赤い輝点は、細胞内に取り込まれたリポソームである。

ロデバイス内で、平面リン脂質非対称膜をつくる、②この平面リン脂質非対称膜にジェット水流を当てる——そうすると、シャボン玉のようにリポソームが形成されます(図2(A))。

このように世界に先駆けてリン脂質非対称膜リポソームを形成し、リン脂質の分子運動やペプチドの相互作用観察に成功しました(図2(B))。リン脂質だけで構成されているので、膜と相互作用する生体分子の素反応を観察できます。従来の非対称でない膜と比較して、リン脂質非対称膜では膜タンパク質の取込み挙動が変化することが分かりました(神谷ら Nature Chemistry 2016)。これは、なぜ生体膜はリン脂質非対称膜であるかという答えの一つであると考えられます。また、ナノサイズのリン脂質非対称膜リポソームの形成や糖脂質非対称膜リポソーム形成等に成功し、多数の原著論文を発表しています。

### ■ 細胞とコミュニケーションするモデル

——現在取り組んでいる研究は？

タンパク質の配列や構造の情報は簡単に入手できるようになりました。将来、タンパク質を電子部品に、リポソームを電子基板に見立て、リポソーム内で電子回路のようにタンパク質間の反応を繋ぐことが可能になる。生物種を超えたタンパク質間で反応を生じさせることも可能で、自分がデザインした人工細胞モデルの創出が期待される。最終的には、細胞内で起こる生命現象の詳細な理解、有用産物の大量生産や、原始細胞はどのようなものであったかが解明される。

こうした中で、私は3年前に日本学術振興会の卓越研究員事業により群馬大学に着任し、細胞からの情報を受取りリポソーム内で反応させ、細胞へ反応物を作用させる“細胞とコミュニケーションする人工細胞モデル”の構築を目指しています。この人工細胞モデル実現には、外部環境応答センサ、効率的な酵素反応の構築、リポソームの分裂・サイズ回復等の要素が必要になります。現在、化学・生物学・機械工学等の知見を活かし、

これらの要素を個々に構築しています。その過程で、該当分野の技術革新や新しい発見を期待しています。近い未来にこれらを統合して、オーダーメイド医療等に役立てたい。

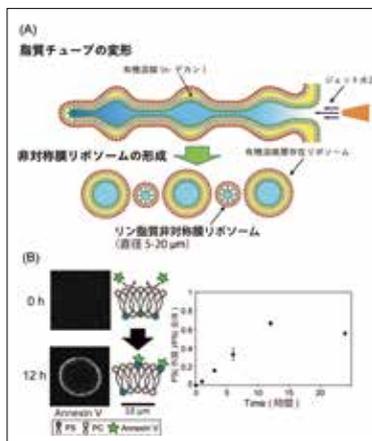


図2 (A) リン脂質非対称膜リポソーム作製の概略図 (B) リン脂質非対称膜上でのリン脂質の分子運動

# 廃棄の少ない新規有機フッ素化合物 合成法の開発

大学院理工学府 分子科学部門 助教

**杉石 露佳** すぎいし つゆか

大学院理工学府分子科学部門の杉石露佳助教が取り組んでいるのは廃棄の少ない新規有機フッ素化合物合成法の開発だ。フッ素原子は、たくさんある元素のうち水素原子に次いで小さく、電気陰性度（原子が電子を引き寄せる強さ）が最も大きい。このため、フッ素原子を有する有機化合物は、優れた耐熱性、耐水性、耐酸化性、代謝安定性など特異的性質があり、樹脂、塗料、撥水撥油剤などの化学材料や医薬、農薬に使われている。多様な合成法が求められているが、フッ素化合物合成において環境に調和する廃棄の少ない方法を見出せば、工業的合成の発展につながると期待されている。

## —今の研究に至った背景は？

私の研究は有機合成化学という分野です。有機化合物は、反応条件により様々な化学反応をし、分子変換を起こします。私は各反応後に生成物の構造を調べ、その反応で起きたことを考察します。そして、その反応条件下における「分子構造上の結合開裂と結合形成」や「反応の駆動力」に着眼して研究を進めています。前者はこの反応によってどのような分子変換が起きるのか、後者はこの反応が起きる理由は何であるかということの解明に繋がります。さらに、これらの考察を通して、新しい合成法の考案や合成する分子の設計をしています。

研究を進めていくうちに、環境に調和する合成が必要



とされていることを意識し、廃棄の少ない合成法に興味を持ちました。

## ■ 新しい物性を見出せる可能性

### —なぜフッ素か

フッ素原子を含有している有機化合物の合成を研究課題としたのは、分子構造内にフッ素原子を持った有機化合物を設計すると、その有機フッ素化合物を合成した際に——分子内のフッ素原子が変化をもたらしたり相乗効果を示したりして——新しい物性を見出せる可能性があるからです。

ただし、フッ素原子を有する有機化合物は分子量が同

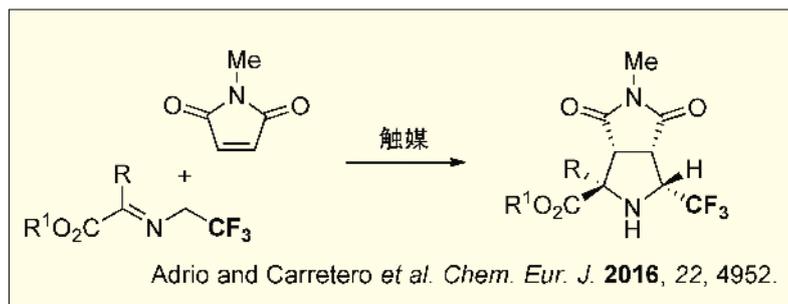


図1 原子効率の良い報告例：原子効率の良いフッ素化合物合成の例。反応する化合物(左辺)から脱離する部位がなく、フッ素原子を3つ含む化合物(右辺)が生成するため、廃棄がない。

程度の一般有機化合物に比較して、低沸点および低融点なので取り扱いが難しい上、フッ素化試薬には腐食性や爆発性のものが多くあります。私が携わる研究では、安全で入手可能なフッ素化試薬によりフッ素原子を持つ合成ブロックを構築し、これを他の有機化合物と反応させることにより目的の化合物を得る戦略を立てています。

## ■ 原子効率の良い合成法

### ——「廃棄の少ない」とは？

通常の合成でよく用いられる置換反応においては、出発物質の有する置換基の脱離を伴います。言い換えると、分子内の大部分を失うことにより、新しい部分を化合させる合成法(置換反応)は、反応機構が簡素であり提案するのは容易ですが、廃棄が多いという問題を解決することができません。しかし、脱離する部分を小さくする、もしくは無くす、という工夫をすれば、廃棄を減らすこともできます。そう考え、分子内の原子を反応中に大きく損なわない、すなわち、原子効率の良いフッ素有機化合物の合成を目指すことにしました。有機フッ素化合物の廃棄の少ない合成法は、環境に調和する方法でもあります。

(図1)は、反応中に分子内から損なう原子を抑える、すなわち、原子効率の良いフッ素化合物合成の例です。化合する2つの化合物どちらからも脱離する部位がなく、フッ素原子を3つ含む、より大きな構造の化合物が生成します。

## ■ 体内に取り入れられやすく代謝されにくい

### ——現在進めている研究は？

キーワードは複素環骨格と創薬の2つです。

生物活性を有する化合物の多くは、その分子構造の中

に複素環骨格を持ちます。複素環とは環を構成する元素として、酸素、窒素、硫黄などの炭素以外の原子を含む環状部位のことです。医薬品の分子設計では複素環骨格を基盤とすることが多く、複素環骨格を形成する反応の開発が創薬にとって有意義です。

一方、近年、創薬において分子内にフッ素原子を有する化合物の方が、同じ骨格でもフッ素原子を持たない化合物に比べて効能を発揮することが多くあると知られるようになりました。その代表例としてブロック効果(フッ素原子を有する化合物の方が代謝されずに残存するので効能が持続する)が挙げられます。

ひと言でいうと、有機フッ素化合物は体内に取り入れられやすく代謝されにくいいため、医薬への展開が期待されるのです。

そこで、複素環骨格上にフッ素置換基を有する化合物の合成は創薬にも応用され得ると考え、そのような合成のうち、廃棄の少ない方法を産み出す研究を進めています。

最近、私達が開発した反応は、分子内の原子同士の結合を切断し、三角形をした骨格を壊すことで五角形の複素環へと変換する仕組みです。この合成法の提唱により、フッ素を含有する複素環化合物のより多様な合成が可能になりました。さらに、この合成における脱離はなく、目標としていた原子効率の良いフッ素化合物の合成が達成されました。本反応について報告した論文は、英国王立化学会出版の雑誌に掲載され、そのインサイドカバー(図2)に採択されました。

### ——抱負は？

様々な種類の複素環骨格に挑戦し、フッ素化合物の廃棄の少ない合成法を追究しながら新規反応の開発を行っていきたいです。

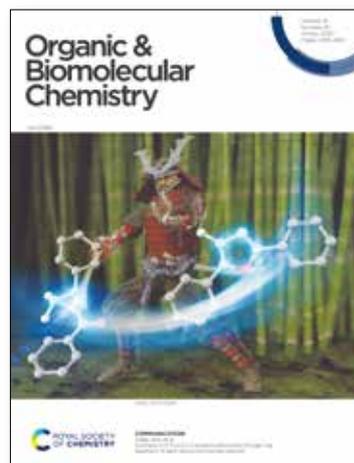


図2 フッ素を含有する複素環化合物合成に関する論文が英国王立化学会出版の雑誌のインサイドカバーに採択された(2020年)。原子効率の良いフッ素化合物合成法の一つ。



重粒子線医学研究センター 生物学部門 教授

## 高橋昭久

いよいよ民間の宇宙旅行も始まった。人類は再び月へ、火星へ。より遠く、より長く「宇宙に生きる」時代の到来が現実味を増してきた。宇宙空間は、重粒子線を含む宇宙放射線が飛び交う。重力は微小だ。よく「無重力」と言われるが、厳密には限りなく「無」に近い「微小重力」なのだという。群馬大学に、宇宙生活者の健康を考える研究者がいる。重粒子線医学研究センターの高橋昭久だ。専門は放射線生物学。「宇宙でがんの進行は早まる？」が目下の研究テーマ。今まさに、宇宙航空研究開発機構(JAXA)と協力して、国際宇宙ステーション(ISS)日本実験棟「きぼう」利用実験の実行可能性を探っている。

# 宇宙でがんの進行は早まる？ — ISS「きぼう」利用実験とその先へ

JAXAはISSでマウス長期飼育ミッションを2016年から開始し、新たに発光イメージング装置の設置を計画していた。2018年夏、JAXAはISS「きぼう」利用実験の特定課題として「発光を利用したマウス遺伝子機能解析装置を利用する提案」のフィジビリティ研究(FS、実行可能性研究)テーマを募集した。国の科学技術イノベーション政策への貢献や、独創的、先導的で国際的に高い水準の研究を推進するのが狙いだ。2019年3月、この特定課題に、高橋のテーマ「宇宙でがんの進行は早まる？」が採択された。現在、発光するがん細胞移植マウスを用いた宇宙実験の詳細な計画内容や技術の検討を進めている。〈図1〉

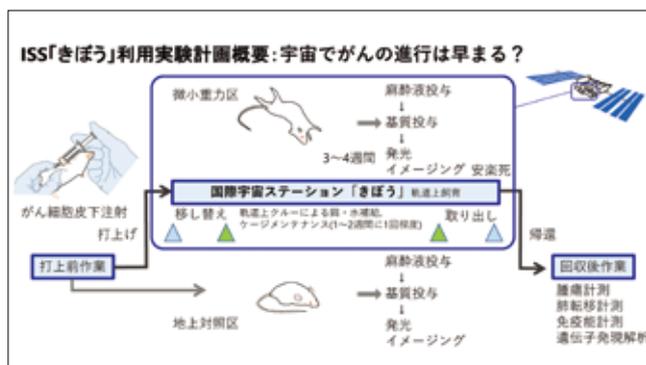


図1



宇宙での実験は、微小重力による自重・浮力・沈降・対流がないため、普通の装置や容器が使えない。低電力、小型、軽量が求められる。宇宙飛行の期間も、機会も限られている。いわば一発勝負。宇宙飛行士に実験してもらうため、単純で短時間の作業、二重、三重の安全性が最重要視される。宇宙実験は、国を超えて人類の知恵比べ。まさしく「科学のオリンピック」だ。高橋らは、予想外の要求にも様々なアイデアで乗り越え、参加するだけでなく、成果をあげてきた。

総括すると、宇宙滞在が長くなるほど、発がんの初期過程に関わるゲノム不安定性(遺伝子損傷、突然変異、染色体異常等)が増すことを報告してきた。しかし、これまでの宇宙実験では多くの制約のため、宇宙放射線と微小重力の複合影響を明らかにできなかった。

### ◆ 地上での模擬宇宙実験 ◆

現職に就き、この問題解決と国際プレゼンス向上のため、地上での模擬実験に着手した。2015-2019年度新学術領域「宇宙に生きる」の計画班代表として、本学自慢の重粒子線加速器を利用して、世界初の模擬微小重力・重粒子線同時照射装置を開発した。この装置はNASAにも評価された。2018-2021年NASAグラントの分担者として、重粒子線単独照射との比較で、模擬微小重力・重粒子線同時照射の影響を検討した。同時照射すると、細胞周期が停止せず、DNA損傷が正しく修復されないまま誤ってDNA複製・細胞分裂して、ゲノム不安定性を引き起こすように遺伝子発現パターンが変化すること、染色体異常が増加することを突き止めた。

さりとて、あくまで模擬実験。宇宙放射線によるゲノム不安定性のその先のがん死までの過程は長時間かかるため、宇宙実験では未踏の領域だ。従来、がん死リスクは「宇宙放射線の質と量」で評価されてきた。その評価に、新たに「重力変化」を追加すべきか、追加するならどうやったら宇宙実験で実証できるか? 高橋は宇宙実験の制約を知り尽くしているからこそ、答えを出せずに悶々としていた。一方、心の片隅で「宇宙実験は、もう充分」とも思っていた。

### ◆ 再び宇宙実験に挑戦 ◆

再び宇宙実験挑戦の覚悟を決めた三つの出来事があった。一つ目は、2017年初夏に「教授になれたのだから、次は宇宙実験に挑戦したら?」と、恩師が病床で最後にかけてくれた言葉だ。宇宙実験は、準備から実施まで、5-10年と気の遠くなる長期戦である。テニユアトラックのように四半期毎に業績が求められるは、不確定要素の多すぎる宇宙実験を行えない。今すぐ取り掛からないと、自分の退官が先に来る。ISSの退役も迫っている。今だ!(・・・でも、どうやって?)

二つ目は、2018年1月にテレビで見たNHKスペシャル「人体“骨”だ。骨からのメッセージで免疫細胞数が保たれていること、自転車競技の選手はペダルをこぐだけだと骨への衝撃がないため骨量不足になること等の紹介で、「宇宙」には一切触れてなかった。それでも高橋は、「骨への衝撃がない≡宇宙の微小重力状態」、「骨量不足すると免疫力が弱まる」としたら、「宇宙でがんの進行が早まる」のではと閃いた。がん治療研究からの「逆転の発想」だ。直ちに、学生と地上模擬実験を行った。マウスのしっぽを吊るすことで後肢への衝撃をなくした模擬微小重力で免疫組織が萎縮し、移植したがん細胞の増殖と肺転移が亢進することを確かめた。仮説とおりだ!(けれど、この仮説に「宇宙放射線」は含まれていない・・・)

三つ目は、2018年春に「夢ナビライブ」(主催:(株)フロムページ、後援:文部科学省)でのミニ講義の依頼だ。大勢の高校生に、自身の研究の面白さをどう語りかけるか? 高橋は、客観的に類稀な経歴と自身の強みを見つめ直す機会を得た。何よりも、新たな宇宙実験に挑戦している生き様を見せたいと思った。一旦、放射線生物学者としての専門のこだわりを捨て、覚悟を決めた。やるぞ!

そんな時、JAXAのFS特定課題テーマの募集があった。FS期間は2022年3月まで。ただし、現状はオリンピックの強化選手に選ばれたようなもの。この後、「科学のオリンピック≡宇宙実験」に参加するための審査が待っている。順調にいけば数年後、ようやく自身発案の宇宙実験が実現する。

### ◆ 「きぼう」のその先へ ◆

高橋の夢は尽きない。宇宙でがんの発症は? 月や火星の低重力では? 複合影響は? その防御方法は? やりたいことが山積だ。2019-2021年度JAXA宇宙研のフロントローディング研究(FS採択等を出口とする研究)にも採択され、月を周回するGatewayでの実験をめざしている。そこは、地球の磁場に守られた低軌道のISSと異なり、宇宙放射線が直接降り注ぐ過酷な環境だ。Gatewayでの研究において、放射線生物学者の貢献が期待されている。高橋は、発がんモデルマウスを用いて、模擬微小重力と放射線の複合影響によるがんの発症を調べている。

今や、高橋は、宇宙惑星居住科学連合の代表、日本宇宙放射線研究会会長、日本宇宙生物科学会副理事長、月惑星に社会を作るための勉強会の世話人等、次世代育成を含めて本領域を牽引する立場を担っている。国内外の多くの協力者と共に夢を分かち合い、「宇宙に生きる」ため、「きぼう」のその先を見据えている。

### 【産学連携ワンストップサービスオフィスについて】

- ・群馬大学の研究や産学連携に関するご相談、ご意見、ご要望などの総合窓口です。「水源」の記事についてのご質問も受け付けております。
- ・群馬大学は複数の学部、大学院、研究所等を持つ総合大学であり、それぞれの学部、大学院等においてもさらに専門分野が分かれています。また、「産学官金連携」活動を担う多様な職種のスタッフが教育・研究・社会連携活動に携わっています。産学連携ワンストップサービスオフィスにいただいたお問い合わせは、関連部署間で情報を共有し、調整して対応させていただきます。
- ・ご相談自体は無料です。
- ・共同研究、受託研究、依頼分析はそれぞれの内容に応じた費用をご負担いただきます。

- ・群馬大学で対応できない場合は学外協力機関へ対応を依頼します。
- ・群馬大学が持つ研究成果（シーズ）を社会に役立て、地域の活性化に貢献できる大学として存在することを使命としていますので、遠慮なくご利用ください。

#### ■ お問い合わせ先

国立大学法人群馬大学 研究・産学連携推進機構  
産学連携ワンストップサービスオフィス

TEL : 0277-30-1105

FAX : 0277-30-1178

(電話受付時間：午前9時～午後4時)

E-mail : onestop@jimu.gunma-u.ac.jp

<http://www.gunma-u.ac.jp/information/43976>



## 水源 SUIGEN vol.5

発行	群馬大学研究・産学連携推進機構
制作	研究・産学連携推進機構、研究推進部
企画・構成	登坂和洋(研究・産学連携推進機構)
写真	大澤郁弥(桐生写真部) 渡邊莉子(理工学部事務部) 八木優子(研究推進部)
印刷	上武印刷株式会社
発行日	2022年2月7日

Copyright ©2022  
Organization to Promote Research and University-industry Collaboration, Gunma University  
Printed in Japan  
本書の収録内容の無断転載、複写、引用等を禁じます。



# 医学部附属病院 重粒子線医学センター

やわらかい空気 人を潤す



重粒子線医学センターは重粒子線によるがん治療を行う、群馬大学医学部附属病院の一部門である。照射施設は昭和キャンパス（病院と医学・生命科学の研究・教育機能が集積）の一角にある。

本学の重粒子線治療装置は2010年3月、わが国で3番目に治療を開始した（現在は全国に7施設）。大学病院に併設された施設の第一号で、「併存疾患があったり、多くの診療科が関わる総合的な診療が必要な患者さんに対応できるのが強み」（河村英将副センター長・教授）。多くの治療実績があり、知見、ノウハウを蓄積している。



午前8時から午後8時過ぎまで、国内外から訪れる50～60人の治療を行っている。治療は診察・検査から治療計画策定、重粒子線照射（部位等によって4～16回）と続く。治療後の経過観察も患者さんの状況に応じて行なっている。看護の特徴の一つは、初診から治療終了後まで同じ部門の看護師が担当すること。「何回も通うことになるので、患者さんとスタッフとの信頼醸成は欠かせません」と北田陽子重粒子線医学センター看護師長。

毎回、検査や治療が終わって待合コーナーに戻るまで看護師が案内し、相談相手になる。重粒子線照射では痛みや熱さを感じないが、不安を抱えて治療に臨む患者に寄り添い、特に緊張されている方にはそとからだに手を触れ、声をかける。がん看護のノウハウが生きる。「緊張が強いと腫瘍や臓器の体内での位置関係が変わってしまうので、リラックスすることには治療上の意味もある」と河村医師は言う。

CTシミュレーション室の内装はそうした配慮の一つだ。優しい色の漆喰の壁と、そこにコテで表現した檜の絵。CTシミュレーション室は照射範囲や照射線量などの治療計画を立てるためのCTを撮影する場所である。内装を設計した共同教育学部の田中麻里教授は「漆喰によるやわらかい空気を感じてみてください。コテ絵の檜、赤城山の土を用いた窓枠、縮緬布など群馬の伝統技術も随所にあります。日本漆喰協会作品賞を受賞した、医療関係者の思いが詰まった空間で安心して検査を受けていただければ」と語る。

硬質なイメージの大型医療機器が並ぶ施設内に漂うやわらかい“空気”、スタッフとの密なコミュニケーションが、がんに向き合う患者さんを潤してゆくのだろう。

コテ絵の檜に飛ぶ鳥が、きょうも患者さんとスタッフを見つめている。

