

「研究活動」ハイライト

＜重症筋無力症発症メカニズムの解明＞

MuSK抗体により重症筋無力症が発症すること、およびその分子メカニズムについて世界で初めて明らかにした。
(大学院医学系研究科・重本和宏)

生命科学の研究で新しい生命現象とそのメカニズムを明らかにし、さらに難病の疾患原因解明に結びつけるにはどうすればよいか、10年前に現在の研究を全くゼロの状態から開始した時に自問しました。答えはもちろん見つかるはずありませんが、研究課題の選択が正しいかどうか次のように考えました。それは、たとえひとつの重要な発見があっても全てが解けない難問が多くあること、それからブームになっていない研究領域であること。特に、既に誰かが音頭をとって大きな研究費を動かしているようなプロジェクト領域もだめだと考えました。もちろん神経筋シナプス接合部の研究そのものが大変面白い領域と考えたことが重要なポイントであることは言うまでもありません。一方で以下のような困難も抱えることとなりました。生命科学の領域では、研究を実行するためにはさまざまな研究マテリアルが必要です。抗体、遺伝子、実験動物（疾患モデル動物）などが代表的な例です。しかし既に市販されているものを使っているようでは重要な貢献をすることは難しいのです。一方で独自のマテリアルを自分で用意して、しかも使えるかどうか確かめるだけでも年単位の仕事です。苦勞して時間をかけて行った実験の結果がようやく出たときは、すでに海外との競争に負けているリスクもあります。このように新しい発見を海外で認めてもらうためには、多くの労力と忍耐が必要です。それから国内に同じ分野の研究者がいないと、研究費の獲得が大変難しくなります。実際に、すべての困難を経験してそれらをひとつひとつクリアしていくことで、ようやくひとつの社会貢献を達成することができました。

神経筋シナプス接合部重症筋無力症は自己免疫疾患の一つで全身の筋力低下、易疲労性を特徴として、特に眼瞼下垂、複視などの眼の症状もあらわれます。難病のため厚生労働省が特定疾患の一つとして指定しています。現在、全国で患者数は1万人以上存在すると推定されています。重症筋無力症患者の約80%は、末梢神経と筋肉の接目（神経筋接合部）の筋肉側に存在するアセチルコリン受容体が自己抗体により障害を受け、神経から筋肉への命令が十分に伝わらないために発症します。残りの約20%の半数の患者で神経筋接合部の筋肉側に存在する MuSK (muscle-specific kinase) に対する自己抗体で発症することを明らかにすることができました。Lindstrom らによりアセチルコリンリセプター (AChR) 抗体によって重症筋無力症が発症することがはじめて証明されてから (Science 1973, by Patrick and Lindstrom)、30年ぶりに重症筋無力症の疾患の概念を新しく書き換え、診断、治療、さらに予防に向けて新たな道筋をつけることができました。米国科学雑誌の Science の Editor's choice (Vol. 311, p. 1837, 2006) の欄に注目される論文として今回の成果を紹介して頂くことができました。

MuSK 抗体陽性の重症筋無力症患者は、治療（免疫抑制剤や抗コリンエステラーゼ剤など）に抵抗性を示し、球麻痺症状、呼吸筋麻痺、筋萎縮などを示す重症例が多く、AChR 抗体陽性の重症筋無力症とはかなり異なる病態であることが明らかになりつつあります。今後医学教科書には、抗 MuSK 抗体によりこのような重症筋無力症が発症することが記されることになるでしょう。加えて愛媛大学、東京都老人総合研究所と

神戸薬科大学との共同研究で抗 MuSK 自己抗体の定量測定システムを開発して、国立療養所宇多野病院で全国の大学病院や一般病院からの依頼を無償で受けており確定診断や治療に用いられています。(愛媛大学ホームページの What's new を参照：<http://www.ehime-u.ac.jp/whatsnew/1006/1006.html>)

<ベンチャー企業の起業>

これまでに蓄積してきた癌基礎研究成果・知的財産を元に愛媛大学発ベンチャー企業を起業した。
(大学院医学系研究科・浜川裕之)

口腔顎顔面外科学分野では口腔癌の制御を主たる研究テーマとして、口腔癌の浸潤、転移機構の解明、新規診断、治療方法の開発を行ってきた。平成 17 年度から科学研究費補助金 基盤A：「バイオインフォマティクスに基づいた口腔癌の個別診断・治療法の開発」の採択を受けたことにより、口腔癌の個別診断、個別治療の基礎・臨床研究を開始した。これは、ヒト全遺伝子解析装置 ABI 1700 を使用して、口腔癌腫瘍サンプル、血液サンプルから網羅的遺伝子解析を行い、その個体、その細胞特性から最も効果的な治療方法を個別に見出す方法である。また、個々の症例での転移予測も可能となり、テーラーメイド医療への道を開くものである。この解析方法は癌の発生部位を問わず利用可能である。われわれが起業した株式会社 GENECOM では

1. 全遺伝子解析に基づき、血液サンプルから癌の超早期発見を行う。
2. 治療法に困っている患者様に効果が期待される抗癌剤を pathway 解析によって選択する。
3. 日本人の死亡原因一位である癌の発生を抑制するための一次予防として食品、化粧品の安全性を受託解析する。

などの業務を行っている。

詳細は GENECOM <http://www.gene-com.co.jp/> をご覧ください。

<超高硬度ナノダイヤモンドの合成>

超高压発生技術を利用した超高硬度ナノダイヤモンドの合成

(地球深部ダイナミクス研究センター・入船徹男)

ダイヤモンドは炭(グラファイト)の高圧相であり、両者はカーボン原子の配列が大きく異なる。宝石にみられるような単結晶ダイヤモンドは、圧力 5 万気圧・温度 1600 度 C 程度で触媒を用いて合成可能であり、合成単結晶ダイヤモンドはその高い硬度などの性質により工業的に利用されている。しかし、単結晶ダイヤモンドは硬いけれども割れやすいという性質があり、その利用は限られていた。

我々は GRC の超高压高温発生技術をダイヤモンド合成に応用し、世界で初めて高温高圧下における直接変換法により純粋なダイヤモンドの合成に成功し、2003 年に Nature 誌に発表した。このダイヤモンドは、数 10 ナノメートル程度の微粒なダイヤモンドからなる多結晶体である。その特異なナノ組織により、単結晶以上に高い硬度を有し、また割れにくいという特徴をあわせ持っている。また単結晶に比べ、高温下でも高い硬度を維持するとことも明らかになった。

我々はこのナノ多結晶体ダイヤモンド(NPD)の大型化と良質化に取り組み、最近 Nature 誌発表当時に比べて体積で数十倍に達する、直径約 4mm 程度の NPD の合成技術

を確立した（写真）。この NPD は高い透光性を有するとともに、様々な形状に加工可能であることも明らかになった。現在、この大型 NPD の工業的な応用に向けた様々な試験を、住友電工エレクトロニクス材料研究所の研究者とすすめつつある。一方でこの NPD を超高压発生に応用し、地球深部科学の新たなブレークスルーを計る基礎的研究もすすめている。なお、我々はこの NPD を愛媛にちなみ、HIME-DIA (Highly Incompressible and Mechanically Endurable Diamond) と称している。

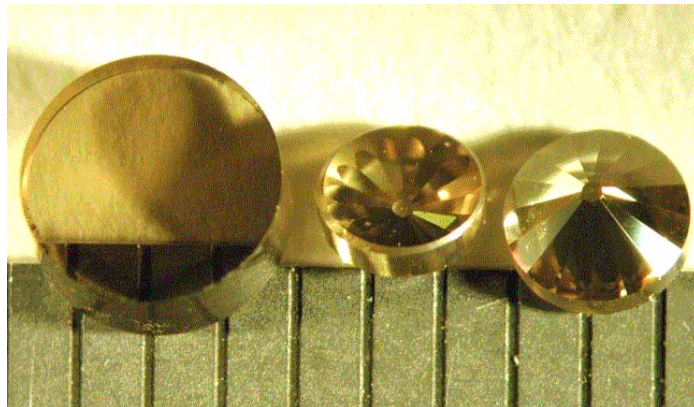


図 様々な形状に加工したHIME-DIA

<国際大賞を受賞>

SETAC（北米環境毒性化学会）Founders Award国際賞を受賞した。

（沿岸環境科学研究センター・田辺信介）

Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC)（北米環境毒性化学学会）から「The 2005 SETAC Founders Award」国際賞を授与され、2005年11月13日に米国メリーランド州ボルチモアで開催された同学会の授賞式において表彰された。この賞は、環境化学、環境毒性学分野で最も優れた研究業績をあげた研究者に授与される SETAC 最高の賞で、1980年以來毎年世界で1人だけに贈られている。今回の受賞は、長年の学術的リーダーシップに加え、ダイオキシンやPCBなど環境ホルモンによる汚染と影響の研究をアジアの途上国を中心に体系的・包括的に明らかにした研究業績が高く評価された。アジアに拠点を置く研究者がこの国際賞を受賞したのは初めてである。

<国内外へ多数の特許出願>

ポストゲノム時代に必要とされているタンパク質合成、および医薬開発に必須な阻害剤スクリーニングに関する技術革新を伴った価値ある特許を、国内で計6つ、海外で3つ出願することができた。これにより、簡便かつ広範囲に、そして高精度・高感度に分子標的薬の探索が可能になると期待される。また、6つの国際特許が成立した。

（無細胞生命科学工学研究センター・澤崎達也）