

用語解説

アシドーシス: 動脈血が生体機能を維持するのに必要な限界 pH (7.35) 以下に酸性化される状態。これに対してアルカリ化される状態はアルカローシスと呼ぶ。また、細胞生理学的用語として一般的に細胞内の酸性化をそう呼ぶこともある。

システインスキャン変異解析: タンパク質のシステイン残基を修飾する試薬には多くの種類があり使いやすいことから、タンパク質に系統的にシステイン変異を導入し構造や機能の解析をする手法。

alternating access model: トランスポーターによる物質輸送を説明するモデルの一つで、タンパク質が膜を隔てて外側あるいは内側からのみ基質結合を許す2つのコンフォメーションをとりうるとするモデル。

調節性容積増加: 細胞が高浸透圧にさらされて縮小しても自然にもとの容積に回復する現象で、regulatory volume increase (RVI) とも呼ぶ。これに対して細胞膨張からの回復を調節性容積減少, regulatory volume decrease (RVD) と呼ぶ。前者は NHE や NKCC などのトランスポーターが、後者は Cl^- チャンネルや K^+ チャンネルなどが関与する。

は個体が生存するための根底をつくり出している。しかし、輸送の詳細なメカニズムは、まだ想像の域を出ていないのが現状である。ここでは、トランスポーターによる輸送機構を理解するために、他の膜タンパク質であるチャンネル、ポンプで最も研究の進んでいるものを例に、その違いを比較してみることにする。

チャンネルは、主としてイオンの膜を隔てた電気化学勾配に従った輸送を担い、ポアの開口確率を変えることで通すイオンの量を規定し、さまざまな細胞応答に寄与する。

K^+ チャンネルの基質特異性、透過機構の分子メカニズムが解明されたことに対し MacKinnon にノーベル化学賞が与えられたことは記憶に新しい。膜貫通領域 (TM) の 5 と 6 の間のポアループにある、すべての K^+ チャンネルで保存されたイオン選択フィルターは、四量体のそれぞれの部位が中心軸に向き合うことで構成されている^(1,2)。ここで水和水をはぎ取ることがイオン選択性の原理になるが、エネルギー障壁が大きく容易ではない。これを解決するため、 K^+ チャンネルはフィルター前後の水分子までも構造化し、フィルター内部ではそれと同様の環境を主鎖の酸素原子がつくり出し、脱水和した K^+ の移行を容易にさせた。 K^+ と比ベイオン半径の小さい Na^+ が透過できないのは、フィルター径が Na^+ に対して大きすぎるので、フィルターが水と Na^+ から水をはぎ取るだけのポテンシャルをつくり出せないからである。

ポンプは、ATP の水解エネルギーを利用して基質の電気化学勾配に逆らった輸送を担う（一次性能動輸送ともいう）。したがって、チャンネルとは異なり基質の輸送サイクル中に基質の逆流を防ぐために、必ず入口を閉めなくてはならない。輸送機構が複雑な分、単位時間あたりの輸送量はチャンネルに比べて低い。チャンネルと異なり、そのイオン輸送にはより複雑な構造変化が予想されたが、一連の Ca^{2+} ポンプの結晶構造解析は、ポンプの輸

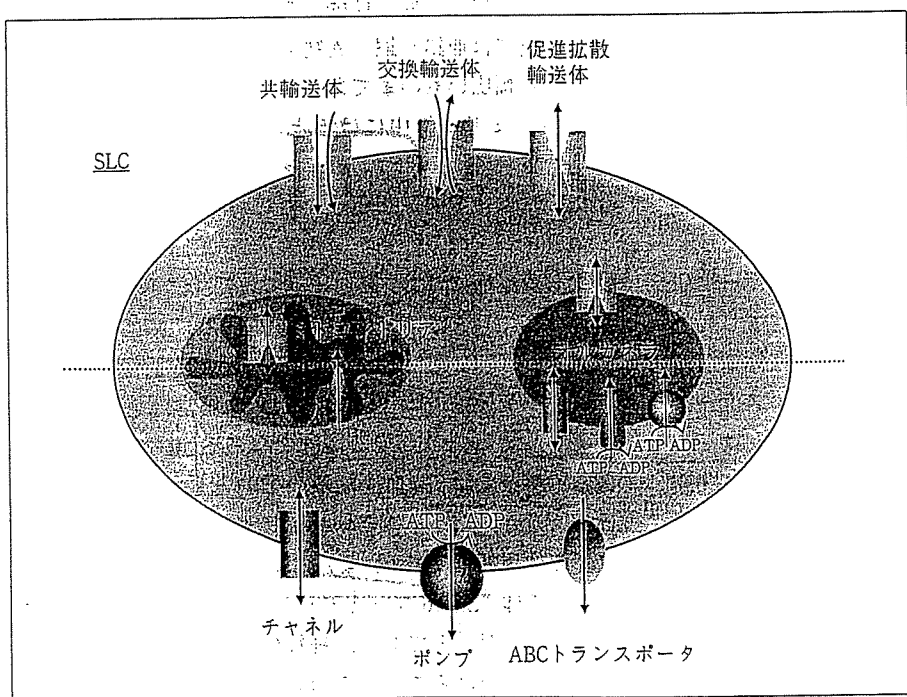


図1 ■ 細胞の膜輸送タンパク質
輸送タンパク質は、すべての膜構造体にあると考えられる。SLCファミリーは様々な輸送形式をもつ輸送体タンパク質の集まりである。

送機構の理解を大きく前進させた^(3,4)。輸送サイクル中に形成される中間体がそれぞれ結晶化され、それに伴うコンフォメーション変化が示された。それらワンショットの絵をつなぎ合わせると、Ca²⁺ポンプの輸送機構を視覚的に想像できる。確かに予想通り、輸送サイクルに合わせてATP水解に伴う親水性触媒ドメインの大きな首振り運動に連動してCa²⁺ゲートが開閉することが明らかにされたのである。

さて、トランスポータはチャネル、ポンプと機能的に別のグループであるが、輸送過程で基質が膜の片方からのみアクセスできるコンフォメーションをとる必要がある点ではポンプに似ている部分もある。トランスポータは構造上の特徴から大きく2つのグループに分けることができる。細胞内ATPにより駆動または制御されるABC(ATP-Binding Cassette)ファミリーとこれ以外のSLC(Solute Carrier)ファミリーである。ヒト遺伝子では、ABCトランスポータは7グループで49種類に、SLCトランスポータは43グループで319種類に分類されている。しかし、これらの中には生理機能や基質が不明なものも含まれる。ABCはその細胞質ループに保存性の高いATP結合モチーフをもち、トランスポータに分類されるものの、チャネルとしての機能をもつものやチャネルの制御因子としての機能をもつものなども含まれる。ABCファミリーの例としては、癌細胞の多剤耐性を付与するトランスポータMDR1(ABCBサブファミリー)、嚢胞性線維症の原因遺伝子産物でCl⁻チャネルのCFTR(ABCCサブファミリー)、ATP感受性K⁺チャネルの制御因子であり糖尿病治療に用いるスルホニルウレア系薬剤の受容体であるSUR(ABCCサブファミリー)などがある。ABCを除くほぼすべてのトランスポータが属するSLCは、基質の電気化学勾配に従う促進拡散、およびポンプにより形成されたイオン濃度勾配を駆動力に基質の電気化学勾配に逆らう輸送(二次性能動輸送)を担うトランスポータファミリーである。

さて、チャネルとポンプに比べるとトランスポータ研究は遅れ気味であったが、この2~3年で目覚ましい進歩を遂げた。最近、トランスポータの三次元立体構造が相次いで報告された。大腸菌の異物排出トランスポータのAcrB⁽⁶⁾、ラクトース輸送体のLacY⁽⁶⁾、グリセロール三リン酸トランスポータのGlpT⁽⁷⁾、Na⁺/Cl⁻依存性神経伝達物質輸送体の細菌ホモログLeuTAa⁽⁸⁾、大腸菌Na⁺/H⁺アンチポータのNhaA⁽⁹⁾などである。なかでもLacYは、ラクトースとH⁺の共輸送体で、膨大な生化学データに基づいて最も理解の進んでいるトランスポータの一つで、結晶構造とあわせてその輸送機構の詳

細なモデルが提唱された。構造は、ペリプラズム側を完全に閉じ、細胞質側に親水性の内腔をもち、その中心部に基質が結合していることを示した。このことは、構造変化により基質結合部位が膜の異なった側からアクセスできるようになるという“alternating access model”の考え方と合致していた。さらに、この構造と架橋実験による結果をあわせ、開いた側の内腔からH⁺とラクトースが結合すると、反対側に開く構造変化を起こし、結合していたこれら基質が反対側に放出されるという輸送機構が提案された。この際、H⁺はチャージリレーによって運ばれるようである。結晶化されたLacYは不活性変異体であり、輸送に伴う構造変化を起こさないために構造が安定化し、結晶化できたと考えられる。NhaAの結晶化も活性をもたない酸性側pHで成功を収めている。これらの例から、おそらくすべてのトランスポータは膜を隔てて基質結合部位を内外に露出させるような大きな構造変化を起こすことが容易に想像される。

SLCファミリーの遺伝子群

SLCは、Human Genome Organization (HUGO)により分類されたトランスポータ遺伝子群である(図2)。SLCは、促進拡散輸送、イオン共役型共輸送あるいは交換輸送体より構成され、形質膜またはオルガネラ膜に発現する。個々のファミリーは、少なくとも20%以上のアミノ酸相同性をもつが、輸送する基質が異なっても同一ファミリーに分類される例もある。基質は多様であり、ペプチド、アミノ酸、核酸、脂肪酸、糖、イオン、また微量金属では亜鉛や銅、異物も輸送し、選択性も厳密なものから幅広いものまでである。このような多様性に富むSLCファミリーの中にはほとんど役割がわからないものも含まれる。いくつかのファミリーではそれらの遺伝子の異常による病気が明らかになっている。たとえば、システイン・塩基性アミノ酸輸送体(SLC7A9)異常は、シスチン尿症になる。高血圧症では、Na⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送体(SLC12A1)はBartter症候群の、NaCl共輸送体(SLC12A3)はGitelman症候群に関わる遺伝子である。アニオン交換輸送体(SLC26A4)の異常は難聴になる。

一方、治療薬の直接の標的となるSLCファミリーもある。たとえば、高血圧治療の標的として先のSLC12A1、SLC12A3は、それぞれサイアザイド系、ループ系利尿薬の作用部位である。また、Na⁺/Cl⁻依存性神経伝達物質輸送体(SLC6ファミリー)は、抗うつ薬、抗けいれん薬のターゲットであり、神経伝達物質のシナプス間隙での濃度を上げることでその効果を示すと考えられてい

SLC1 The high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family	7
SLC2 The facilitative GLUT transporter family	14
SLC3 The heavy subunits of the heteromeric amino acid transporters	2
SLC4 The bicarbonate transporter family	10
SLC5 The sodium glucose cotransporter family	11
SLC6 The sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family	16
SLC7 The cationic amino acid transporter/glycoprotein-associated amino-acid transporter family	13
SLC8 The Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger family	3
SLC9 The Na ⁺ /H ⁺ exchanger family	9
SLC10 The sodium bile salt cotransport family	5
SLC11 The proton coupled metal ion transporter family	2
SLC12 The electroneutral cation-Cl cotransporter family	9
SLC13 The human Na ⁺ -sulfate/carboxylate cotransporter family	5
SLC14 The urea transporter family	2
SLC15 The proton oligopeptide cotransporter family	4
SLC16 The monocarboxylate transporter family	14
SLC17 The vesicular glutamate transporter family	8
SLC18 The vesicular amine transporter family	3
SLC19 The folate/thiamine transporter family	3
SLC20 The type-III Na ⁺ -phosphate cotransporter family	2
SLC21/SLCO The organic anion transporting family	20
SLC22 The organic cation/anion/zwitterion transporter family	18
SLC23 The Na ⁺ -dependent ascorbic acid transporter family	4
SLC24 The Na ⁺ /(Ca ²⁺ -K ⁺) exchanger family	5
SLC25 The mitochondrial carrier family	29
SLC26 The multifunctional anion exchanger family	11
SLC27 The fatty acid transport protein family	6
SLC28 The Na ⁺ -coupled nucleoside transport family	3
SLC29 The facilitative nucleoside transporter family	4
SLC30 The zinc efflux family	9
SLC31 The copper transporter family	2
SLC32 The vesicular inhibitory amino acid transporter family	1
SLC33 The acetyl-CoA transporter family	1
SLC34 The type-II Na ⁺ -phosphate cotransporter family	3
SLC35 The nucleoside-sugar transporter family	23
SLC36 The proton-coupled amino acid transporter family	4
SLC37 The sugar-phosphate/phosphate exchanger family	4
SLC38 The System A and N ⁺ -sodium-coupled neutral amino acid transporter family	6
SLC39 The metal ion transporter family	14
SLC40 The basolateral iron transporter family	1
SLC41 The MgtE-like magnesium transporter family	3
SLC42 The Rh ammonium transporter family (pending)	3
SLC43 The Na ⁺ -independent, system-L-like amino acid transporter family	3
Total	319

図2 ■ HUGO (Human Genome Organization) が策定した SLC ファミリーの分類表

右側にはそれぞれのファミリーを構成する輸送体の遺伝子数を示した。現在、43 ファミリー、319 遺伝子が登録されている。この数は現在も増え続けている。詳しい情報は <http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/> にある。

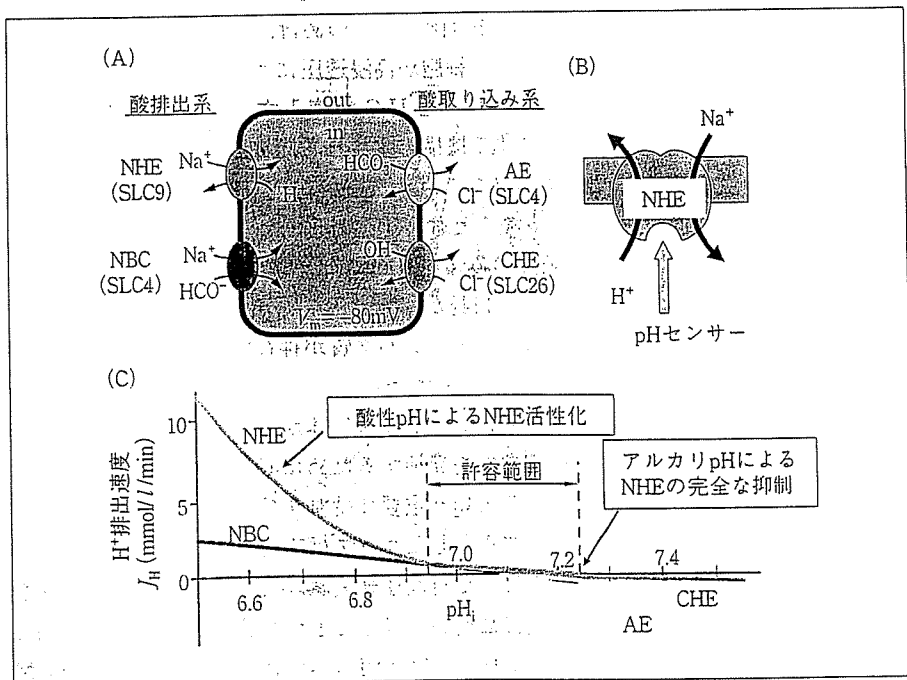


図3 ■ 細胞内 pH を制御する SLC メンバー

(A) 酸排出系 (NHE: Na⁺/H⁺ exchanger, NBC: Na⁺/bicarbonate cotransporter) および酸取り込み系トランスポーター (AE: anion exchanger, CHE: Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger) を模式的に示した。(B) NHE は Na⁺ と H⁺ を 1:1 の化学量論で交換する系ではあるが、細胞質側に pH センサーと呼ばれる付加的な H⁺ 制御部位が存在する。(C) NHE と NBC は細胞内の酸性化で活性化され、中性付近で活性を失う。逆に AE と CHE はアルカリ側で活性化される。これら複数のトランスポーターによって細胞内 pH は厳密に中性付近に維持される。

る。ヒトゲノム上には少なくとも5% (1,500以上) の膜輸送タンパク質関連遺伝子があると見積もられている。そのなかで SLC は、300 程度であるが、現在もその数は増えている。医薬品の多くが膜受容体阻害剤であることから、膜タンパク質はそのターゲットになりやすいと考えられ、その中でも最も理解の遅れている SLC ファミリーの今後の解析とともに多くの有用な医薬品が出てくることが期待される。

さて、生体イオン代謝、とりわけ本稿の主題の一つである細胞内 pH の制御は、細胞内代謝回転、筋収縮、分泌などさまざまな細胞機能の維持に必須な事柄である。そのため、生体は複数の pH 制御系、すなわち酸排出系としての Na^+ /重炭酸イオン共輸送体 (SLC4) および Na^+ / H^+ 交換輸送体 (SLC9, NHE)、酸取り込み系としてのモノカルボン酸輸送体 (SLC16)、アニオン交換輸送体 (SLC26) を備え、細胞内 pH を厳密に 7.2 付近に維持している (図 3)。とりわけ形質膜 NHE は、細胞内のわずかな酸性化によって著しく活性化されるという性質をもち、アシドーシスによる細胞死を防御している。

NHE ファミリー

Na^+ と H^+ を交換輸送するトランスポータは原核細胞から真核細胞まで、形質膜ならびに細胞内オルガネラ膜に広く存在する。たとえば植物では、そうしたトランスポータが細胞膜および液胞に存在し、 H^+ 濃度勾配を利用し Na^+ を細胞外または液胞内へ輸送することにより主に耐塩性に寄与していると考えられている。特にシロイヌナズナ (*Arabidopsis*) では、細胞膜タイプを SOS、液胞タイプを AtNHX と呼ぶ。動物細胞の NHE では TM が 12 個で、カルボキシル (C) 末端は細胞質側にある (後述) が、最近 AtNHX1 では TM が 9 個で、C 末端側が液胞内腔にあり、その C 末端にカルモジュリン様タンパク質が結合し、イオン選択制を担うことが報告された⁽¹⁰⁾。NHE1 にも C 末端にカルモジュリンが結合するが (後述) 機能は異なり大変興味深い。

哺乳類の NHE を分類した SLC9 ファミリーは、現在 9 つのアイソフォーム (NHE1~9, SLC9A1~9) が知られている^(11,12)。1989 年に NHE1 が最初にクローニングされ⁽¹³⁾、その配列情報とゲノム情報に基づき他のアイソフォームが発見されてきた。現在、NHE1~5 が形質膜、NHE6~9 がオルガネラ膜に存在すると考えられており、それぞれの膜系で特有の機能をもつと予想されている。NHE1 と NHE6~8 は普遍的にあらゆる組織に発現するが、NHE6~8 の機能はよくわかっていない。NHE2

は、胃、小腸上皮細胞の管腔側、NHE3 は小腸、腎臓上皮細胞の管腔側に、NHE4 は胃上皮細胞の基底膜側に、NHE5 は中枢神経細胞に主として発現する。NHE3 と NHE5 に関しては、形質膜とエンドソーム間でリサイクリングされると考えられている。

これらアイソフォームの中で NHE1~4 のノックアウト (KO) マウスが作製され、それらの生理機能が明らかとなってきた。NHE2 の KO マウスでは、胃酸分泌細胞が加齢とともに極端に減少しており、結果として胃壁における酸分泌が著しく阻害されている⁽¹⁴⁾。NHE4 は胃酸分泌細胞の NHE2 とは異なる基底膜面にあるが、この KO マウスでは、酸分泌細胞の成熟が妨げられ結果的に酸分泌を抑制する。NHE4 は AE2 (SLC4A2) と共役して NaCl を取り込むことで細胞容積を維持し、酸分泌を支える役割があることが明らかとなった⁽¹⁵⁾。NHE3 の KO マウスでは、血圧の低下、腎臓や腸管での Na^+ 、 HCO_3^- の吸収低下が起こっている⁽¹⁶⁾。このマウスは、先天性の分泌性下痢の症状とよく似た表現型を示す。他方、自発的高血圧ラットでは NHE3 の発現および活性が上昇しており、おそらく Na^+ 吸収および再吸収を促進することで高血圧を呈する可能性がある。

NHE1 の生理的・病態的役割

普遍型 NHE1 (SLC9A1) には、基本的な 2 つの生理的役割がある。一つは、 H^+ 排出経路として代謝産物などによる細胞内の酸性化からの保護であり、SLC4 (アニオン交換輸送体) などとともに細胞内の酸-塩基平衡を維持している (図 3)。二つめは、 Na^+ 流入経路としての役割をもち、細胞が高浸透圧にさらされ縮小した際にそれに伴って Cl^- と H_2O が流入することで細胞容積を一定に維持する機構、すなわち調節性容積増加 (RVI) に関与する。このような機能は NHE1 にかなり特化しており、少なくとも NHE2, NHE3 では顕著ではない。細胞縮小刺激のみで NHE1 を活性化できるようであるが、NHE1 分子自身が体積変化を感知するメカニズム、さらに他のセンサータンパク質が存在するかなどは不明である。

このように、NHE1 は生体がさまざまな細胞機能あるいは生理機能を発揮するために必要な細胞内イオン環境を整備するという重要な役割を担うが、意外にも NHE1 をノックアウトしたマウスは正常に生まれる⁽¹⁷⁾。しかし生後徐々に、歩行性運動失調、てんかん様発作の症状を呈し、生後数週間ですべて死亡してしまう。原因となる分子機構の詳細は明らかではないが、少なくとも産

鬱などの症状は海馬 CA1 神経の過興奮性が原因の一つと考えられる⁽¹⁸⁾。

NHE1 の活性亢進は、虚血-再還流障害の増悪要因であることがよく知られている。この NHE1 の活性化は、虚血による低酸素状態がアシドーシスをひき起こし、NHE1 を活性化する。その酸排出に伴って流入した Na⁺ が Ca²⁺ 過負荷をひき起こし、心臓、中枢神経系などで細胞・組織障害に至る。動物を用いた心筋虚血-再還流病態モデルでは、NHE1 阻害剤は Na⁺ および Ca²⁺ 過負荷を抑制し、これら障害に有効であることが示されている⁽¹⁹⁾。NHE1 の持続的な活性亢進は、本態性高血圧にも関与している。しかし、ヒトや自発性高血圧ラットを用いた連鎖解析では、NHE1 遺伝子の異常は見いだされていない⁽²⁰⁾。このことは、本態性高血圧病態下では、NHE1 は翻訳後調節により活性が制御される可能性を示す。さらに、NHE1 活性の阻害は、メカニズムは不明であるが、心肥大を抑制することが報告されている。

他方、NHE1 は、“アンカー”タンパク質としてアクチン繊維をつなぎ止め、細胞の形態維持、接着、遊走に寄与することが示唆されている。これは、NHE1 の C 末端側細胞質ドメインと細胞骨格系タンパク質が ERM ファミリー (ezrin, radixin, moesin) を介して相互作用するという結果に基づいており、この機能にはイオン輸送活性は必要ないことが示されている⁽²¹⁾。興味深いことに、NHE1 は繊維芽細胞ではそれが遊走しようとする進行方向側のラメリポディアに局在し、アクチン繊維の再構成に寄与することが報告されている⁽²²⁾。アクチン繊維の

再重合はアルカリ化で促進することが知られているが、NHE1 がラメリポディアや focal adhesion 部位に局在することでアクチンファイバー形成を促進しているかもしれない。また、NHE1 は、心筋細胞では細胞と細胞の継ぎ目に当たる介在板や電氣的興奮が最終的に細胞内に伝わる T 管に局在することが観察されている⁽²³⁾。これらの膜系に存在するギャップ結合に関わるチャネルや Ca²⁺ 遊離チャネルは pH 感受性であり、これらのことから NHE1 が心筋細胞の興奮-収縮連関に関与する可能性がある。

NHE1 の構造と機能

NHE ファミリータンパク質は、比較的保存されたアミノ (N) 末端側の 12 個の膜貫通領域 (TM) を含むドメイン (~500 アミノ酸残基) と、相同性の低いカルボキシ (C) 末端側の細胞質ドメイン (~300 アミノ酸残基) の構造的・機能的に異なる大きな 2 つのドメインに分けることができる (図 4)。N 末端領域はアミロライド誘導体などの阻害剤結合部位をもち、イオン輸送を担う輸送体のいわば心臓部であるのに対して、C 末端領域は輸送を制御する調節ドメインとして機能すると考えられている⁽²⁴⁾。C 末端領域は、その相同性の低さからも推察されるように、アイソフォーム間で異なった制御系を有することが明らかとなってきている。このように C 末端は、アイソフォームの個性を生み出す領域として大変興味深い。最近筆者らは、システインスキャン変異解析を

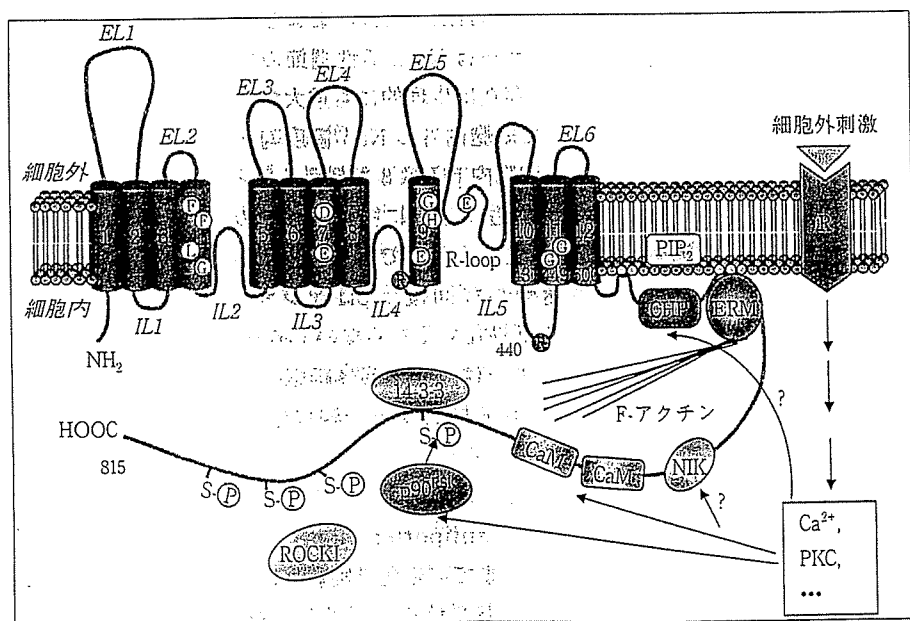


図 4 ■ NHE1 の二次構造モデルとその相互作用タンパク質の模式図

システインスキャン変異解析により明らかとなった最新のトポロジーモデルを示した。モデル中のアミノ酸残基 (一文字表記) はおよそその位置を示し、他のアミノ酸への置換が活性の低下または阻害剤感受性の低下を示したもの (白地)、細胞内 pH 感受性が酸性側シフトを示したもの (赤地)、アルカリ側シフトを示したものを (黄地) を表わす。また、C 末端側細胞質ドメインと相互作用するさまざまな制御因子を示した。CHP: カルシニユリン B 様タンパク質、NIK: Nck 結合キナーゼ、ROCK1: Rho キナーゼ I、PIP₂: イノシトールリン酸、PKC: プロテインキナーゼ C、14-3-3: アダプタータンパク質 14-3-3、CaM: カルモジュリン、IL: Intracellular Loop, EL: Extracellular Loop

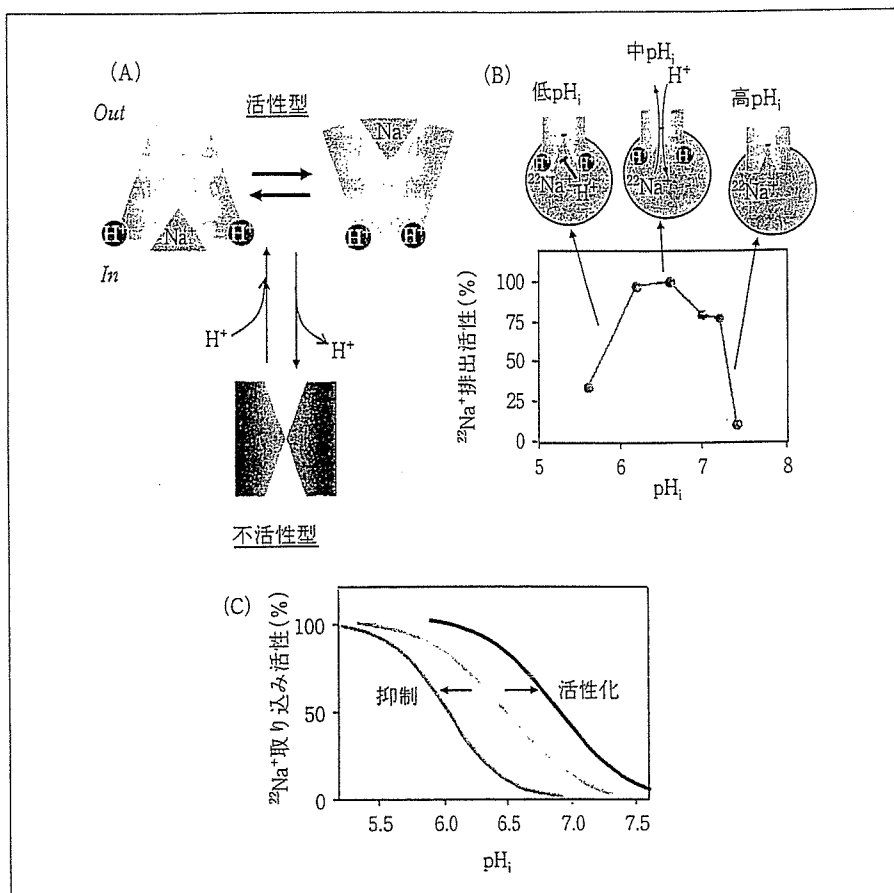


図5 ■ pH センサーの存在とその効果

(A) pH センサーへの H⁺ の結合により NHE の活性化が起こることを示した概念図。(B) pH センサーの存在を示唆する細胞内からの ²²Na⁺ 排出 (NHE の逆回転) のベル型の細胞内 pH 依存性。細胞内 pH が低いときには、NHE は活性化状態にあるが、基質結合部位で ²²Na⁺ との競合が起こるため活性は低い (低 pH_i)。中 pH_i では、競合 H⁺ が減少したため高い活性を示す。高 pH_i では pH センサーから H⁺ が遊離するために活性がなくなる。(C) pH センサーの H⁺ 感受性を負に制御した場合 (コバルト色)、正に制御した場合 (黒) の NHE の細胞内 pH 依存性を示した。中間調の線は通常 pH 依存性を示す。

行ない、導入したシステイン残基が SH 標識試薬によって細胞内外のどちらから標識されるかを詳細に検討し、新しいトポロジーモデルを提唱した (図 4)⁽²⁵⁾。このモデルでは、TM4-TM5 および TM8-TM9 をつなぐ細胞内ループの一部が、細胞内外の両方からアクセスできることが明らかとなり、イオン輸送路の一部である可能性が考えられた。事実、TM4 および TM9 には、イオン輸送活性、阻害剤結合に関わるいくつかの重要なアミノ酸残基が局在する。TM9 と TM10 の間には、疎水性の強いドメインが存在し、おそらくはチャンネルタンパク質によく見られるような膜陥入型のポアループ様構造をとることによって、イオン輸送路を形成するのではないかと予想される。

NHE1 は Na⁺ と H⁺ を 1:1 のステイキオメトリーで反対方向に輸送する系である。NHE1 活性は単一の細胞外 Na⁺ 結合部位が関与すると考えられる速度論的性質を示すが、一方細胞内 H⁺ に対してはアロステリックな濃度依存性を示すので、2 個以上の H⁺ 結合が関与すると考えられる。このことは、NHE1 の細胞質側に H⁺ 輸送部位とは別の H⁺ 制御部位あるいは“pH センサー”と呼ばれる H⁺ 結合部位が存在することを示唆するが、NHE の各アイソフォームにそのような部位が存在する

かどうか判定するのは通常容易ではない。最近筆者らは、NHE の逆反応、すなわち細胞に負荷した ²²Na⁺ の流出を測定することによって、NHE1~3 アイソフォームにおける H⁺ 制御部位の存在を明らかにした⁽²⁶⁾ (図 5)。また、pH センサーの制御に関わる保存されたアミノ酸残基 (NHE1 の R440 および G455) を同定した⁽²⁷⁾。pH センサーは NHE 活性調節のまさに中心的概念であり、その存在は生理的にも重大な効果を生む。NHE 活性が純粋に細胞内外の Na⁺ 濃度勾配に従うと仮定するならば、細胞内 pH は 8 を超えるほど高くなるはずであるが、7.2 付近に厳密に維持されるのは pH センサーから H⁺ が遊離するからであり、また細胞内アシドーシスからの速やかな回復は pH センサーに H⁺ が結合して NHE を活性化するからなのである。NHE に内蔵される pH センサーは、それ自体細胞のアシドーシス、アルカローシスから防御する巧妙な分子的仕掛けとなっている。

ごく最近、NHE のスーパーファミリーである大腸菌の Na⁺/H⁺ antiporter, NhaA の三次元結晶構造が解析され、これまでに生化学実験により予想された pH センサーによる基質輸送の活性化機構のモデルが提唱された⁽⁹⁾。これによれば、細胞質側にある H⁺ 輸送部位とは

異なる pH センサー (TM9) からの H^+ の解離に伴う TM9 の構造変化が, NhaA を不活性型から活性化型に変換し, Na^+ 結合部位を形成すると考えられる両膜貫通ヘリックス TM4 と TM11 への基質結合を可能にするというものである. 一次構造は NhaA と NHE とでほとんど保存されていないが, 基本的には同様な活性化機構が関与すると考えられる. 興味深いことに, Na^+ 結合部位を形成すると考えられる両膜貫通ヘリックス (TM4 と TM11) は膜中で分断された構造をとっている. 同様の構造は, 筋小胞体の Ca^{2+} ポンプの Ca^{2+} 結合部位⁽³⁾ および細菌の Na^+/Cl^- 依存性神経伝達物質トランスポータホモログの Na^+ 結合部位⁽⁸⁾ でも観察されており, 膜トランスポータのイオン結合部位で共通に見られる構造である可能性がある.

NHE1 は, 細胞膜上でホモ多量体として存在することが示唆されているが, その詳細な意義は明らかとなっていない. 多くのトランスポータで多量体であることが示されているが, 膜タンパク質という実験的な制約から, その生理的意義はタンパク質を大量に調製できる細菌のトランスポータなどを除いて, 必ずしも明らかでない. 先の NhaA のより自然な状態に近いとされる二次元結晶構造は, それが二対称軸をもつ二量体であることを示している. 最近筆者らは, NHE1 のシステイン変異体を用いたクロスリンク実験によって NHE1 が三, 四量体などの多量体構造ではなく, 二量体で存在することを示した⁽²⁸⁾. またいくつかの実験的証拠から NHE1 の二量体化が生理的な細胞内 pH における活性に必須であることを示した (投稿中).

NHE1 の活性制御

NHE1 は, ホルモン, 細胞増殖因子, 発癌因子, サイトカイン, 神経伝達物質, Li^+ などのイオン, あるいは高浸透圧, ストレッチ, ずり応力といった機械的刺激など, ほとんどすべての細胞外刺激によって活性化を受け, 結果的に細胞内アルカリ化が生じることがよく知られている. この活性調節には, NHE1 の C 末端側に存在する長大な細胞質ドメインと多様なシグナル分子との相互作用が関与すると考えられている. 筆者らは以前に, 細胞質ドメインのほぼ中央に Ca^{2+} /カルモデュリン (CaM) が Ca^{2+} 依存的に結合することを発見した⁽²⁹⁾ (図 4). CaM 結合部位は普通 NHE1 活性を阻害する自己阻害ドメインとして働き, Ca^{2+} 動員による CaM 結合によってこの阻害が解除され NHE1 が活性化されるといふ説を発表した⁽³⁰⁾. これを契機にして, カルシニユリ

ン B 様タンパク質 (CHP), アダプタータンパク質 14-3-3, ERM ファミリー, Nck 結合キナーゼ (NIK), Rho キナーゼ I (ROCKI), イノシトールリン脂質 (PIP_2) など, さまざまな結合因子が同定されてきた (図 4). 増殖因子による NHE1 の活性化には, Ca^{2+} 動員のほかに, リン酸化を介する経路が存在する. 一つ明らかなことは, MEK-ERK シグナル経路を介してリボソーム S6 キナーゼ (p90rsk) が活性化され, NHE1 のセリン 703 をリン酸化し, 14-3-3 の結合が促進される, ということである. しかし, 上記のさまざまな制御因子のリン酸化を含めて, リン酸化による NHE1 の活性化の分子機構はまだ多くが不明のままである. NHE 活性制御の分子機構を解明することが困難な理由の一つは, 現在のところ細胞を用いる以外活性を測定することができないことによるであろう. 最近, パッチピペットを用いて細胞を灌流し, NHE 活性におけるさまざまな制御因子の効果が直接検討された. それによれば, NHE1 は ATP (ATP アナログも可) や PIP_2 によって直接活性化を受けることが示唆された⁽³¹⁾.

さまざまな刺激による NHE1 活性化は細胞内 pH 依存性をアルカリ側にシフトさせることによって起こる (図 5). この制御機構に中心的な役割を果たすと考えられるのが pH センサーであり, 筆者らは最近, この pH センサーを正常に機能させることに NHE1 の二量体形成が必要であることを示唆した. さらに, これまでの膨大な追跡から pH センサーを制御するいくつかのドメインを同定した. その結果, 細胞膜直下の約 100 アミノ酸残基はほぼ全域にわたって pH センサーを生理的に機能させるために必須であることを明らかにした⁽³²⁾. この領域には, CHP, PIP_2 , ERM ファミリータンパク質が結合することが知られている (図 4).

筆者らはこれまで, この CHP の役割を詳細に検討してきた. 現在 CHP には 3 種類のアイソフォームが存在することが知られている. CHP1 はあらゆる組織に普遍的に発現するのに対して, CHP2 は癌細胞および小腸に特異的に発現し, CHP3 は主として心臓に発現する. CHP1~3 は N 末端側 (Gly2) がミリスチル化された, 4 つの EF ハンドモチーフをもつ Ca^{2+} 結合タンパク質で, カルシニユリンの B サブユニットと相同性がある (図 6). CHP は NHE アイソフォームの膜直下の C 末細胞質ドメイン (NHE1 ではアミノ酸 516~540) に強固に結合する. そのことは, GFP タグを結合した CHP1 あるいは CHP2 を細胞に発現させると NHE を共発現させた場合のみ形質膜に局在し, 変異 NHE を共発現させた場合には形質膜ではなく細胞質全体に分布するようになる

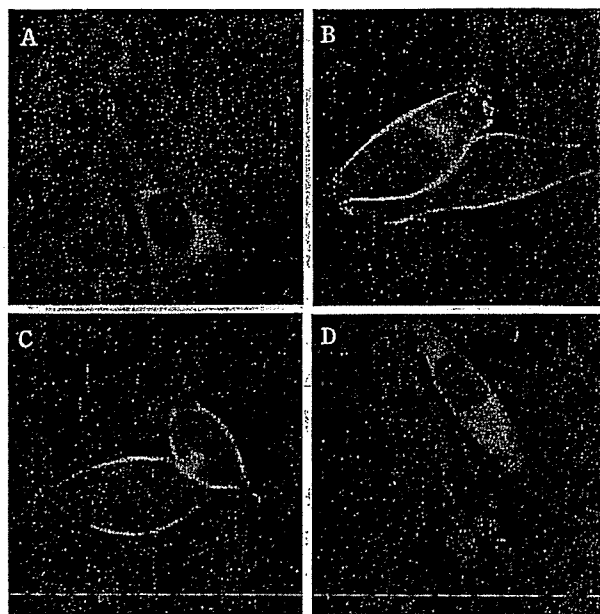
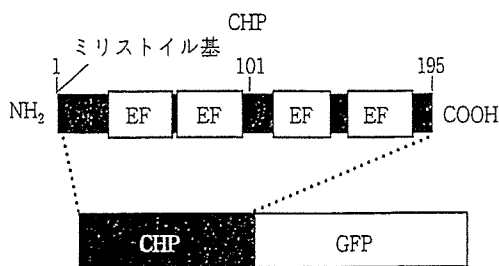


図6 ■ CHPの構造と緑色蛍光タンパク質 (GFP) 標識 CHPの細胞内局在

NHE1を欠損した細胞へのCHP1-GFPの発現 (A)。GFP蛍光は細胞質全体に広がっている。NHE1を強制発現させた細胞へのCHP1-GFP (B) あるいはCHP2-GFP (C) の共発現で、細胞膜に局在するようになる。(D) NHE1のCHP結合部位に変異を入れた場合には、(A)と同様に形質膜への局在は失われる。

ことからわかる (図6)。

筆者らは以前、詳細な発現実験に基づいて、CHPが形質膜タイプのNHE1~3 (おそらくはNHE4およびNHE5も) の活性発現に必要な不可欠な存在であることを明らかにした⁽³³⁾。CHPを結合できない変異NHEは形質膜に発現するものの、その活性はNHE/CHP複合体に比べて著しく低い (5~10%)。また、アフリカツメガエル卵母細胞を用いた競合実験では、NHEからCHPを遊離させると卵母細胞NHE活性は著しく減少した。これらの結果から、NHEが生理的活性を発揮するためにはCHPの結合が必須であることが明らかになった⁽³³⁾。したがって、さまざまな組織におけるNHE活性はほぼNHE/CHP複合体によって発揮されるものと考えられる。

4つのEFハンドのうち、Ca²⁺が結合するのは実際にはC末端側の2つだけである ($K_d \sim 90$ nM)。CHPが

NHE1に結合するとCa²⁺親和性が増加し、CHP/NHE1複合体は生理的な細胞内Ca²⁺濃度 (0.1~10 μM) よりもはるかに低いCa²⁺に対する解離定数 $K_d \sim 2$ nMを示すようになる。したがって、CHPのEFハンドはCa²⁺センサーとしては機能せず、内在するCa²⁺はCHPの機能を保持する構造的な役割をもつと考えられる⁽³⁴⁾。他方、CHP2も生理的活性を発揮させる点ではCHP1と共通しているが、CHP2は癌細胞の高い細胞内pHの維持に関与することを示唆する結果を得ている⁽³⁵⁾。筆者らはごく最近、CHP2とそのNHE1結合領域との複合体の結晶構造を決定した。この複合体の三次元構造モデルから、CHPには中央に大きな疎水性の高い溝があり、そこにNHE1のCHP結合領域を形成するαヘリックスが疎水性残基の面を向けてみごとにすっぽりと収まっていることが見いだされた。この“ホットドッグ様構造”はこのファミリーの多くのCa²⁺結合タンパク質で見られるが、それらの溝の形と大きさが厳密にターゲット分子を選択するうえで重要であることが推察された。

*

本稿では、トランスポータ研究の最近の動向とSLC9ファミリーについて、筆者らによって得られた知見を中心に述べてきた。ポストゲノム時代に始まったタンパク質結晶化競争でいくつかの細菌のトランスポータの結晶構造が解かれた。しかし、筆者らが本稿で力説したように、動物細胞のトランスポータは単一ポリペプチドで機能する例はむしろ少なく、多くの場合活性調節因子、scaffoldingタンパク質、他の膜タンパク質などと複合体を形成することによってようやく完全な生理機能を発揮できるのが普通である。これからのトランスポータ研究は疑いなく、複合体の構造と機能を理解すべき時代に入る。その一つの研究のゴールとして、トランスポータ複合体結晶構造解明があるが、道のりは険しいだろう。

謝辞：NHEに関する成果は国立循環器病センター研究所循環分子生理部で長きにわたって得られたものであり、携わったすべての方々に感謝いたします。

文献

- 1) J. H. Morais-Cabral, Y. Zhou & R. MacKinnon: *Nature*, 414, 37 (2001).
- 2) Y. Zhou, J. H. Morais-Cabral, A. Kaufman & R. MacKinnon: *Nature*, 414, 43 (2001).
- 3) C. Toyoshima, M. Nakasako, H. Nomura & H. Ogawa: *Nature*, 405, 647 (2000).
- 4) C. Toyoshima, H. Nomura & T. Tsuda: *Nature*, 432, 361 (2004).
- 5) S. Murakami, R. Nakashima, E. Yamashita & A. Yamaguchi: *Nature*, 419, 587 (2002).

- 6) J. Abramson, I. Smirnova, V. Kasho, G. Verner, H. R. Kaback & S. Iwata: *Science*, 301, 610 (2003).
- 7) Y. Huang, M. J. Lemieux, J. Song, M. Auer & D. N. Wang: *Science*, 301, 616 (2003).
- 8) A. Yamashita, S. K. Singh, T. Kawate, Y. Jin & E. Gouaux: *Nature*, 437, 215 (2005).
- 9) C. Hunte, E. Screpanti, M. Venturi, A. Rimoni, E. Padan & H. Michel: *Nature*, 435, 1197 (2005).
- 10) T. Yamaguchi, G. S. Aharon, J. B. Sottosanto & E. Blumwald: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 16107 (2005).
- 11) S. Wakabayashi, M. Shigekawa & J. Pouyssegur: *Physiol. Rev.*, 77, 51 (1997).
- 12) J. Orlowski & S. Grinstein: *Pflugers Arch.*, 447, 549 (2004).
- 13) C. Sardet, A. Franchi & J. Pouyssegur: *Cell*, 56, 271 (1989).
- 14) P. J. Schultheis, L. L. Clarke, P. Meneton, M. Harline, G. P. Boivin, G. Stenmmermann, J. J. Duffy, T. Doetschman, M. L. Miller & G. E. Shull: *J. Clin. Invest.*, 101, 1243 (1998).
- 15) L. R. Gawenis, J. M. Greeb, V. Prasad, C. Grisham, L. P. Sanford, T. Doetschman, A. Andringa, M. L. Miller & G. E. Shull: *J. Biol. Chem.*, 280, 12781 (2005).
- 16) P. J. Schultheis, L. L. Clarke, P. Meneton, M. L. Miller, M. Soleimani, L. R. Gawenis, T. M. Riddle, J. J. Duffy, T. Doetschman, T. Wang, G. Giebisch, P. S. Aronson, J. N. Lorenz & G. E. Shull: *Nature Genet.*, 19, 282 (1998).
- 17) S. M. Bell, C. M. Schreiner, P. J. Schultheis, M. L. Miller, R. L. Evans, C. V. Vorhees, G. E. Shull & W. J. Scott: *Am. J. Physiol.*, 276, C788 (1999).
- 18) X. Q. Gu, H. Yao & G. G. Haddad: *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 281, C496 (2001).
- 19) M. Karmazyn, X. T. Gan, R. A. Humphreys, H. Yoshida & K. Kusumoto: *Circ. Res.*, 85, 777 (1999).
- 20) S. N. Orlov, N. C. Adragna, V. A. Adarichev & P. Hamet: *Am. J. Physiol.*, 276, C511 (1999).
- 21) S. P. Denker, D. C. Huang, J. Orlowski, H. Furthmayr & D. L. Barber: *Mol. Cell*, 6, 1425 (2000).
- 22) S. P. Denker & D. L. Barber: *J. Cell Biol.*, 159, 1087 (2002).
- 23) K. Petrecca, R. Atanasiu, S. Grinstein, J. Orlowski & A. Shrier: *Am. J. Physiol.*, 276, H709 (1999).
- 24) S. Wakabayashi, P. Fournoux, C. Sardet & J. Pouyssegur: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 2424 (1992).
- 25) S. Wakabayashi, T. Pang, X. Su & M. Shigekawa: *J. Biol. Chem.*, 275, 7942 (2000).
- 26) S. Wakabayashi, T. Hisamitsu, T. Pang & M. Shigekawa: *J. Biol. Chem.*, 278, 43580 (2003).
- 27) S. Wakabayashi, T. Hisamitsu, T. Pang & M. Shigekawa: *J. Biol. Chem.*, 278, 11828 (2003).
- 28) T. Hisamitsu, T. Pang, M. Shigekawa & S. Wakabayashi: *Biochemistry*, 43, 11135 (2004).
- 29) B. Bertrand, S. Wakabayashi, T. Ikeda, J. Pouyssegur & M. Shigekawa: *J. Biol. Chem.*, 269, 13703 (1994).
- 30) S. Wakabayashi, B. Bertrand, T. Ikeda, J. Pouyssegur & M. Shigekawa: *J. Biol. Chem.*, 269, 13710 (1994).
- 31) D. Fuster, O. W. Moe & D. W. Hilgemann: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 10482 (2004).
- 32) T. Ikeda, B. Schmitt, J. Pouyssegur, S. Wakabayashi & M. Shigekawa: *J. Biochem. (Tokyo)*, 121, 295 (1997).
- 33) T. Pang, X. Su, S. Wakabayashi & M. Shigekawa: *J. Biol. Chem.*, 276, 17367 (2001).
- 34) T. Pang, T. Hisamitsu, H. Mori, M. Shigekawa & S. Wakabayashi: *Biochemistry*, 43, 3628 (2004).
- 35) T. Pang, S. Wakabayashi & M. Shigekawa: *J. Biol. Chem.*, 277, 43771 (2002).

プロフィール

白川 太郎 (Taro Shirakawa) <略歴>昭和58年京都大学医学部医学科卒業後、大阪大学医学部助手、米国オックスフォード大学医学部呼吸器講師、英国ウェールズ大学医学部助教授を経て、現在、京都大学大学院医学研究科教授<研究テーマと抱負>アレルギー遺伝子、代替医療、健康科学<趣味>温泉巡り

新藤 一敏 (Kazutoshi Shindo) <略歴>1987年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程修了/同年キンビール(株)医薬探索研究所/2002年日本女子大学家政学部食物学講師/2005年同助教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>生変換技術による新規有用物質の創製、食品関連新規生理活性物質の探索<趣味>ジョギング、ガーデニング

杉山 達夫 (Tatsuo Sugiyama) Vol. 32, No. 5, p. 345 参照、現在、中部大学生命健康科学研究所教授

外内 尚人 (Naoto Tonouchi) <略歴>昭和59年東京大学農学部農芸化学科卒業/61年同大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程修了/同年味の素(株)研究員/平成5年(株)バイオポリマー・リサーチ(出向)/14年(社)農林水産先端技術産業振興センター(出向)、現在にいたる。農博<研究テーマと抱負>遺伝子組換え作物・食品とその安全性について、国民理解の促進<趣味>全国各地への旅行

西村 いくこ (Ikuko Hara-Nishimura) <略歴>1979年大阪大学大学院理学研究科生理学専攻博士課程修了(理博)/1991年基礎生物学研究所助手/1997年同助教授/1999年京都大学大学院理学研究所教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>植物細胞のオルガネラの機能的な分化メカニズムの解明。植物のオルガネラは環境や生長段階に応じて分化する。この能力が、移動できない植物の優れた環境適応力を支えていると言っても過言ではない。この様な、涼やかな植物の生き方に学びたいと

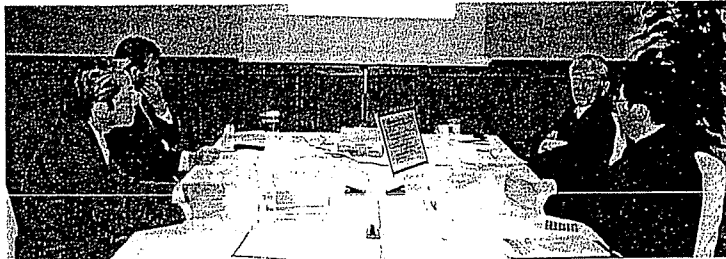
考えている。

久光 隆 (Takashi Hisamitsu) <略歴>2000年昭和大学大学院薬学系研究科薬理学専攻博士課程修了後、上記研究室に1年間在籍を経て、国立循環器病センター研究所循環分子生理学、現在にいたる<研究テーマと抱負>NHE 活性制御機構、特にpHセンサーの解明、トランスポーターの基質輸送機構<趣味>魚釣り、サイクリング、映画鑑賞、洗車

広瀬 直也 (Naoya Hirose) <略歴>平成7年東北大学農学部農芸化学科卒業/11年日本学術振興会特別研究員/12年東北大学大学院農学系研究科博士課程修了/13年理化学研究所植物科学研究センター研究員、現在にいたる。この間、平成12年フランス国立農業研究所博士研究員<研究テーマと抱負>サイトカイニンの輸送と作用の制御機構の解明<趣味>建築遺跡巡りを兼ねた鉄道旅行

座 談 会

ナノメディシン・プロジェクト —厚生労働省指定型ナノメディシン・ プロジェクトを中心にして—



【写真左より馬場嘉信先生，盛 英三先生，菅 弘之先生，杉町 勝先生】

出席者（発言順）

菅 弘之	国立循環器病センター研究所/司会
盛 英三	国立循環器病センター研究所心臓生理部
馬場 嘉信	名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻応用化学分野
杉町 勝	国立循環器病センター研究所先進医工学センター循環動態機能部

■ はじめに；厚生労働省指定型ナノメ ディシン・プロジェクトの概要説明

菅 ■ 本日は「ナノメディシン (nanomedicine)・プロジェクト」というテーマで厚生労働省指定型ナノメディシン・プロジェクトを中心に、このプロジェクトに深くかかわっていらっしゃる先生方にお集まりいただき、お話を伺いたいと思います。

まずはじめに、「ナノメディシン・プロジェクト」の概要について説明いたします。ナノメディシン・プロジェクトは、2002年（平成14）年から5年間の予定で、厚生労働科学研究萌芽の先端医療技術推進研究として開始されました。指定型研究と公募型研究からなり、指定型研

究では、国立高度専門医療センター（循環器病，がん，精神神経，成育医療，国際医療），国立医薬品食品衛生研究所，財団法人医療機器センターなどの厚生労働省関係機関や大学，民間企業などの研究者が積極的に産学官連携をし，研究をおこなっています。そして，そのプロジェクトリーダーを私が務めさせていただいております。

プロジェクトは，本日まで参加いただいている盛英三先生が中心となっておこなっている超微細画像（ナノイメージング），杉町勝先生が中心となっておこなっている微小医療機器・操作技術開発（ナノデバイス），そして国立国際医療センターの山本健二先生が中心となっておこなっている薬物搬送システム（drug delivery system：DDS），馬場嘉信先生が研究協力者としてご参加されて



信 弘 三 先生

国立循環器病センター研究所長/
厚生労働省指定型ナノメディ
ン・プロジェクトリーダー

すが・ひろゆき
1941年、岡山県生まれ。
1960年、岡山朝日高等学校卒業。
1966年、岡山大学医学部医学科
卒業、医学士。
1970年、東京大学大学院医学系
研究科博士課程修了、医学博士。
東京医科歯科大学医用
機材研究所生体計測講座助手。
1971～1973年、米国留学 Johns
Hopkins 大学医学部生体工学教
室 Postdoctoral Fellow。
1975～1978年、米国留学 Johns
Hopkins 大学医学部生体工学教
室 Assistant Professor。

1978～1982年、国立循環器病センター研究所心臓生理部長。
1982～1991年、同研究所循環動態機能部長。
1991～2000年、岡山大学医学部生理学第二講座教授。
2000年より現職。
専門：循環生理学、とくに心臓生理学および医用工学。なお、ナノメディ
ン関連では、拍動心臓内のクロスブリッジ動態のX線回折研究。
研究テーマ：心臓力学および心臓エネルギー学の統合的分析。
趣味：旅行、ドライブ、電気電子工作。
好きな言葉：初志貫徹、余人をもって代え難し、など。
E-mail : hsuga@ri.ncvc.go.jp
Emax & PVA Club HP : <http://www.eonet.net.jp/~emaxpva/>

おり、医療機器センターの長谷川慧重先生が中心となっ
ておこなっている基盤データベース研究・技術評価の4
本の柱からなっています。スタート時より府省連携、省
庁横断、医工連携、産学官連携などの方針に沿って進め
ております。

プロジェクトは現在5年目です。2006年度いっばい
で、この指定型研究はひとまず終わりを告げますが、2006
年度から第3期科学技術基本計画にも沿ってプロジェク

トを進めております。

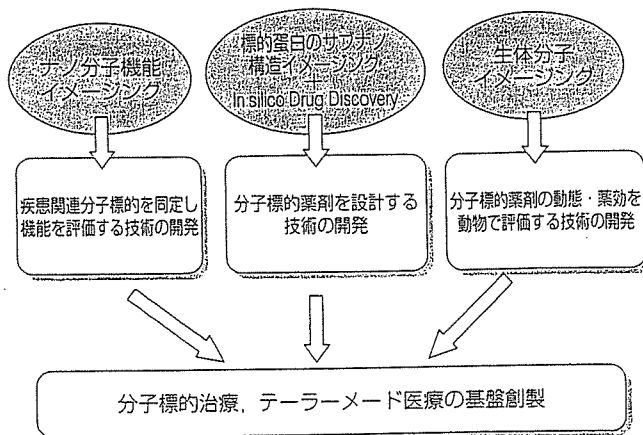
■ ナノイメージングの目的、進捗状況、 具体的成果

1) 分子標的治療の基盤としてのナノレベルイメージ ング

菅 ■ それでは、まず、盛先生から「ナノレベルイメー
ジングによる分子の機能および構造解析」についてご説
明ください。

盛 ■ われわれの研究テーマは「ナノレベルイメージ
ング」というものです。ナノレベルイメージングをいい
かえますと「蛋白分子の超微細画像技術」となります。
この蛋白分子の超微細画像技術、これは機能と構造の両
面をもってありますが、これを中核として、将来求めら
れている分子標的医療の基盤技術を創製しようというも
のです。このなかに含まれるものは、蛋白分子の構造イ
メージング、蛋白分子の機能イメージング、そして、大
動物を用いた分子イメージングが包含されています。

図①に示すように、個別にみていきますと、1番左のナ
ノ分子機能イメージングでは、分子の機能を可視化する
ことによって疾患関連分子を治療の標的として同定する
ことを目的とします。そして、標的蛋白のサブナノ構造
イメージングと、*in silico* のドラッグディスカバリーを
組み合わせますと、分子標的薬剤を設計する基盤技術が
できます。このようにしてつくられてきた分子標的薬剤



図① 分子標的治療、テーラーメイド医療の基盤創製
(盛英三先生よりご供与)

を大動物レベルで検証する技術が生体分子イメージングです。これらの3つの基盤技術を融合させることで、分子標的治療、あるいはテーラーメイド医療の基盤をつくらうと考えています。

本日は、分子構造イメージングを中心に説明させていただきます。分子標的薬剤の例として挙げますのは、ノバルティスファーマ株式会社が開発した、慢性白血病の治療薬グリベック[®]です。慢性白血病では、白血球において、ATPのリン酸基が特定のチロシン残基をリン酸化することによって基質の活性化がおこなわれます。このシグナルが下流に伝達されていくことによって、白血球の白血病化が起こります。

グリベック[®]は、チロシンキナーゼのATP結合部位に構造特異的に設計されておりますので、選択的に白血病発症にかかわるチロシンキナーゼに結合します。これによってATPが結合による基質のリン酸化が起こらなくなり、白血球の白血病化が阻止されることとなります。このような構造特異的にデザインされた薬剤は標的蛋白に特異的に結合しますので、副作用が少なく、効率のよい治療効果をもつことが知られています。

2) 薬剤設計の基盤となる分子構造イメージング

盛 岡 われわれは、基本疾患関連の標的となる蛋白の構造をまず解析し、その活性中心の構造に適合する薬剤を設計するという事を通じて、分子標的治療薬の開発に資するようにしたいと考えています。その1例として、心筋の収縮の調節をしているトロポニンの構造と、その構造から導かれる創薬の可能性について説明します。

本誌特集の私の稿にある図 (p.18 図⑥) は、われわれの分担研究者である武田壮一研究員が3年ほど前に“Nature”誌に発表したトロポニンのコアダメインの構造です。トロポニンは3つのドメインからなっています。図の赤い部分が収縮全体を調節しているトロポニンCと呼ばれる部分、黄色い部分がトロポミオシンに結合するトロポニンT、そして青い部分がトロポミオシンをアクチンフィラメントに結び付けているトロポニンIというドメインです。

この図は、カルシウム (Ca^{2+}) が結合していわゆる興奮状態にあるトロポニンのコアダメインの構造です。ト



国立循環器病センター研究所心臓生理部長/厚生労働省指定型ナノメディシン・プロジェクトナノイメージング主任研究者

もり・ひでぞう
慶應義塾大学医学部卒業。
慶應義塾大学大学院医学研究科修了。
慶應義塾大学医学部・助手、国立埼玉病院循環器科医長、東海大学医学部講師・助教授を経て、国立循環器病センター研究所心臓生理部長 (2000年10月)、大阪大学大学院医学系研究科招聘教授、東海大学医学部非常勤教授を兼務 (2004年4月)。
研究テーマ：微小循環、再生医療、ナノメディシン。

ロポニンIの一部がトロポニンCに結合しています。この状態では、このトロポニンIのアクチンフィラメントに対する抑制作用がとれていますので、アクチンフィラメントとミオシンの滑り運動が始まっている状態の構造を示しています。 Ca^{2+} センシタイザー (calcium sensitizer) と呼ばれているいくつかの薬剤が知られています。これらの薬剤がトロポニンに結合すると、心筋ファイバーの Ca^{2+} 一張力関係が左側にシフトします。すなわち、 Ca^{2+} 感受性の亢進が起こることが知られています。

この複合体の構造を詳細にみてみます。トロポニンCに Ca^{2+} センシタイザーが結合するとトロポニンCが開いた構造をとり、トロポニンIが結合しやすくなります。すなわち、トロポニンIによるアクチンフィラメントの滑り運動の抑制機構が外れやすくなるということになります。

このようなメカニズムで Ca^{2+} 感受性の亢進が起こるわけです。このように原子レベルでの複合体の構造がわかってくると、 Ca^{2+} センシタイザーがトロポニンCのどのアミノ酸残基と相互作用を起こしているのかを調べることができます。従来の Ca^{2+} センシタイザーの問題点は、トロポニンCに選択的に結合するだけではないということです。フォスフォジエステラーゼやカルモジュリンなど、ほかの蛋白ともこれらの薬剤が結合してしまうということでした。これは、見方を変えれば、作用が特異化されていない、すなわち副作用を起こしやすいう原因になっているわけです。蛋白構造に基づいて薬剤設計をすれば、トロポニンCだけに選択的に結合する薬剤の設計ができる可能性があります。すなわち、低 Ca^{2+}



肥田素 信之介

名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻応用化学分野/厚生労働省指定型ナノメディシン・プロジェクト 基礎データベース作成研究協力者

ばば・よしのぶ

1958年、熊本県生まれ。
1977年、熊本県立人吉高等学校卒業。
1981年、九州大学理学部化学科卒業。
1986年、九州大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了。
日本学術振興会特別研究員。
大分大学教育学部助手。
1988年、大分大学教育学部講師。
1990年、神戸女子薬科大学薬学部講師。

1996年、神戸薬科大学薬学部助教授。
1997年、徳島大学薬学部教授。
2002年、産業技術総合研究所単一分子生体ナノ計測研究ラボ長併任。
2004年、名古屋大学大学院工学研究科教授。
2005年、産業技術総合研究所健康工学研究センター副センター長(バイオナノ研究統括) 併任。
現在に至る。
専門：応用計測化学、マイクロ・ナノ科学。
研究テーマ：次世代バイオナノデバイスの創成、テーラーメイド医療、1分子・1細胞操作。
ナノバイオテクノロジーが医学に貢献できるような研究分野に育っていくことを夢見ています。
研究室 HP : <http://www.apchem.nagoya-u.ac.jp/III-2/baba-ken/index.html>

で収縮を高めることができる理想的な Ca^{2+} センシタイザーの設計に道を開く可能性があると考えています。

トロポニンの構造解析は肥大型心筋症 (HCM)、拡張型心筋症 (DCM) といわれる難治性の心筋の治療法開発につながる可能性があります。これらの疾患は患者さんをしばしば心臓移植に追い込むことで知られています。HCM では、トロポニンに遺伝子異常が高頻度に認められるということも知られています。HCM の変異トロポニン蛋白をつくり、それを導入したスキンドファイバーで Ca^{2+} —張力関係を調べてみますと、 Ca^{2+} 感受性の亢進、すなわち、 Ca^{2+} —張力関係の左方へのシフトが生じます。一方、収縮力の低下で知られる DCM のミュータントを導入しますと、右方シフト、すなわち Ca^{2+} 感受性の低下を起こす方向に、この Ca^{2+} —張力関係が移動します。

これらの Ca^{2+} 感受性の異常が心筋症の発症と密接にかかわっているものだとすると、これらの変異蛋白の構造を補正するような薬剤、変異蛋白に特異的な薬剤を設計すれば、HCM における異常な心筋肥大を正常の心筋の状態に戻すという夢のような治療の開発も夢ではない

のではないかと考えています。

次の例として、細胞膜にあり、ナトリウムイオンと水素イオンを交換しているイオン交換輸送体の制御因子の構造解析の結果について説明します。ソディウム・プロトン・エクスチェンジャー (sodium-proton exchanger/sodium-hydrogen exchanger : NHE) は細胞膜にあり、細胞中の水素イオンをくみ出すことにより、細胞内のイオン環境をアルカリ性に傾いた方向に保つ役割があります。NHE がはたらくためには、その細胞内ドメインにカルシニューリン B ホモログス・プロテイン (calcineurin B homologous protein : CHP) が結合する必要があります。この物質が結合して初めて、このナトリウムとプロトンの交換機序がはたらきはじめるのです。

この CHP にはさまざまなアイソフォームが知られています。CHP1 はさまざまな組織に存在しています。一方、CHP2 は癌細胞に特異的に発現します。細胞内のイオン環境がアルカリ性に保たれると細胞増殖が誘導されます。ですから、この CHP2 に特異的に結合するような薬剤を開発し、この NHE のはたらきを制御することで、癌の増殖を抑制できる可能性があると考えています。

本誌特集の私の稿にある図 (p. 16 図 3 BC) は、われわれが構造解析した CHP2 と NHE の細胞内ドメインの複合体の細胞と X 線回折像です。NHE の細胞質ドメインの一部が CHP2 にはまり込む構造を確認しました。この構造に特異的に結合する薬剤を開発することができれば、CHP2 が NHE と結合できなくなることを通じて、NHE のイオン交換作用を癌細胞で特異的に制御することができます。すなわち、その癌細胞の増殖を抑える可能性がみえてくるわけです。

次に、ADAM ファミリー蛋白と非常に相同性をもった蛇毒の構造解析の結果を紹介します。これらの構造解析から、血管内皮のアポトーシスのメカニズム、あるいは血栓形成のメカニズムについて大きな進展が得られる可能性があります。また、このほかにも 6 本の α ヘリックスから構成される BAR (Bin-Amphiphysin-Rvsp) ドメインという構造をもった蛋白質群を 3 つの構造を解析しています。

3) 分子機能イメージング

盛 分子機能イメージングの紹介に移ります。サイクリック AMP を介して血管内皮細胞の細胞間接着が増強されるメカニズムとして、従来はプロテインキナーゼ A を介した機構が知られているだけでした。国立循環器病センター研究所循環器形態部の望月直樹先生のグループは、FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) と呼ばれる、細胞内の分子を可視化する方法を用いてサイクリック AMP を介した新たな細胞間接着の増強メカニズムを示しました。

FRET 現象が陽性の部分、Rap1 と分子の活性化を可視化することに成功しました。細胞の接着部位で選択的に Rap1 が活性化されていることが、この FRET イメージングでわかりました。つまり、従来のプロテインキナーゼ A を介した経路のほかに、Rap1 を介して細胞間接着が増強されるというメカニズムを示すことができました。

これらの機能イメージングの総括から、Rap1 を標的とした細胞間接着の増強作用をめざした治療、たとえば、肺水腫に対する血管透過性の治療などを制御するような治療法が生まれてくる可能性があります。

生体分子イメージングにつきましては、PET (positron emission tomography) を用いて、開発された薬剤の動態を大動物で調べる、あるいは大動物レベルでその分子メカニズムを可視化するということによって、いわゆる前臨床研究の面で創薬に役立つイメージング研究ができるのではないかと考えています。

このように、分子機能イメージング、構造イメージング、生体分子イメージングの3つをあわせて推進することによって、分子標的治療、テーラーメイド医療の基盤創製に資するものと考えます。

菅 ありがとうございます。何か、ご質問などありますでしょうか。

馬場 最初の構造イメージングのところですが、あれはやはりシンクロトロン放射光のような光でなければできないのでしょうか。

盛 蛋白の結晶をつくり、シンクロトロン放射光を用いた X 線回折法によって構造解析をするというのが主流だと思います。

最近では、核磁気共鳴法を用いた構造解析法も可能になってきました。この方法の場合には、分子量が2万ですとか2万5千ぐらいのものが上限になります。大きな蛋白の構造解析や、あるいは複合体の構造解析などでは、核磁気共鳴法は放射光を使った結晶構造解析法にまだ一歩劣るところがあるのではないかと考えています。

杉町 やはり複合体の結晶をみるというのが、かなり大事なのですね。

盛 創薬をするうえでは、複合体の結晶をみることが大事です。一部の蛋白は非常に硬い構造をしていますので、複合体をつくってもつくらなくてもあまり形が変わらないというものがあります。ところが、先ほど紹介したような、Ca²⁺センシタイザーが結合するカルモジュリンなどの蛋白は非常に柔らかい構造をしています。リガンドに対して自分自身の形を変えるという特性をもっています。このようなことを考えますと、やはり複合体の構造解析はどうしても必要になると思います。

菅 これは国際的な競争力という観点では、わが国は今のどのくらいの位置にいるのでしょうか。

盛 米国では「蛋白 5000」、わが国では「蛋白 3000」という、網羅的に蛋白の構造を解析しようというプロジェクトが動いています。これらは医療応用に特化していません。ヒト以外の蛋白や疾患に関連していない蛋白も対象となります。われわれのプロジェクトは、医療機関のなかで疾患に関連した蛋白を標的にして構造解析を試みています。このような研究活動は国内にはほとんどないでしょうし、海外でもそれほど数があるとは思えません。医療に特化した構造解析、構造に基づく創薬という意味では、まだ十分闘う条件が残っているのではないかと思います。

菅 ありがとうございます。

■ ナノデバイス (バイオニック) の目的、進捗状況、具体的成果

菅 では、次は「ナノデバイス (バイオニック) の目的、目標、進捗状況、具体的成果の説明」を杉町先生、ご解説いただけますでしょうか。



杉町 勝彦

国立循環器病センター研究所先進
医工学センター循環動態機能部
長/厚生労働省指定型ナノメディ
シン・プロジェクト ナノデバイス
主任研究者

すぎまち・まさる
1959年、佐賀市生まれ。
1984年、九州大学医学部卒業。
1992年～、国立循環器病センター
研究所・血行動態研究室長。
2004年～、同循環動態機能部長。
現在に至る。
専門：循環器内科、生体医工学。
研究テーマ：循環バイオニック医学。

1) ナノデバイス治療の必要性

杉町 図実は治療に使うようなデバイスというのは、形としてはナノにはなりようがありません。ですから、そのなかに使われている技術としてナノテクノロジーを使っていこうということがナノデバイスの1つの方向性です。

ナノを推し進めるにあたって、厚生労働省として何を目標に進めていくかは、やはり医療に結び付いていくものだろうと思います。そういった意味で、われわれは、最終的には疾患の治療に使える、できる限り小さなデバイスをつくることだと思います。そして、そのなかにナノテクノロジーで開発した技術を入れていくことをめざしています。

なぜデバイス治療が必要かといいますと、重症慢性疾患の治療には、薬に加えて、治療機器を植え込んで長期間持続的な治療をおこなうことが必要になるであろうということが、1つのポイントです。

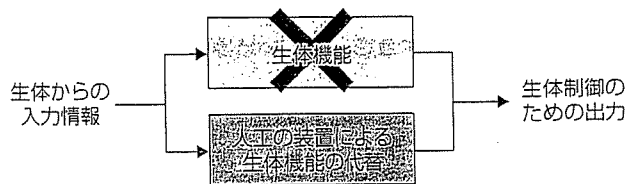
2番目は、このような植え込み機器はできるだけナノデバイス化したほうが侵襲が少なくなるわけですが、その実現に必要な技術として、できる限り小さい回路で通信を効率的におこなうということ、また生体燃料電池などを用いた電源の小型化の問題があります。そして、わが国が得意とする半導体技術の応用として、回路のできる限りの微小化、省電力化もポイントとなってきます。さらにそれらに加えてどんな治療をおこなうかということもポイントになってきます。これは、植え込み治療機器を植え込んでしまうと勝手に作動するわけだから、ある程度、自動的あるいは自律的な治療の論理が必要であるということです。

2) バイオニック治療論理

杉町 図実は、この自律治療ということの論理をわれわれは以前から開発しており、「バイオニック治療論理」と名づけています。たとえば、起立性低血圧がひどい方で、起きるだけで血圧が下がってしまうという方の血圧安定化、あるいは慢性心不全の調節異常というものを是正する、などの治療ができるようになります。

現在は、ペースメーカーのようなかたちで心臓から

喪失した生体機能の代替



異常化した生体機能の是正



図② バイオニック医学
(杉町勝先生よりご供与)

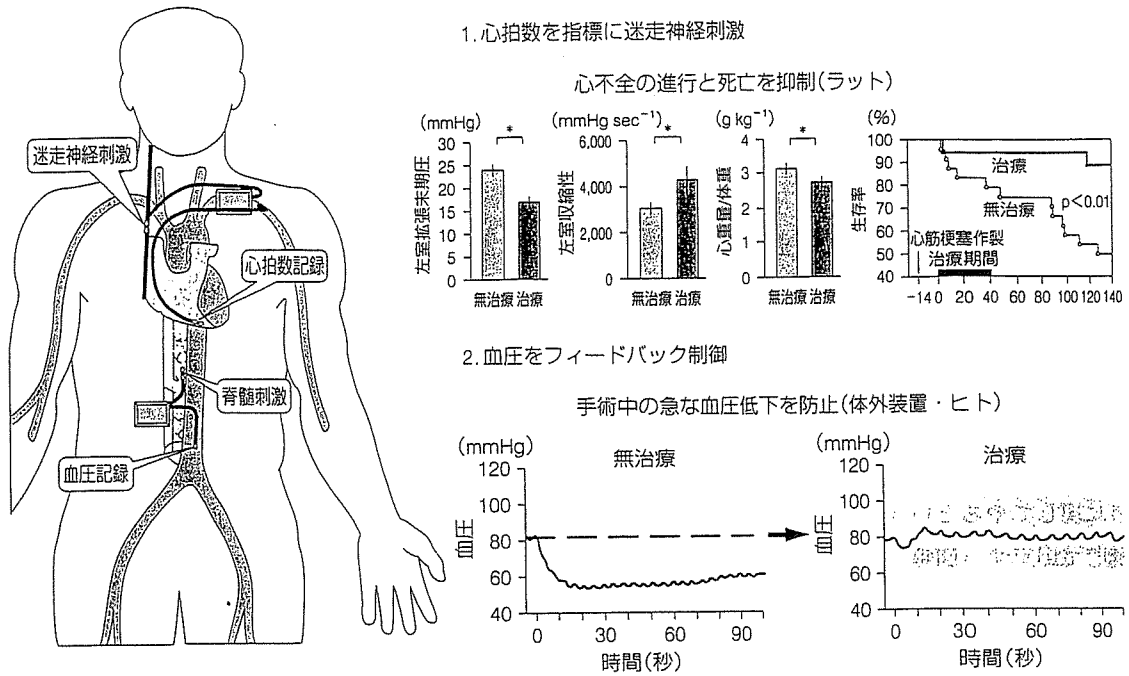


図4 ナノ化するべきデバイス；循環治療バイオニックデバイス (杉町勝先生よりご供与)

データを取り神経を刺激する、あるいは血圧を測定して脊髄を刺激するといったものをつくっている段階です。まず、迷走神経を刺激することによって慢性心不全の調節異常を改善するという方法では生存率の飛躍的な改善がみられておりますし、また、血圧を感知して脊髄を刺激するという方法では、たとえばヒトでも、手術中に血圧をピタリと安定させるということができています(図2)。

3) ナノデバイスの開発状況

杉町 図 これらに必要な技術として、われわれは東北大学大学院工学研究科の西澤松彦先生と共同で生体燃料電池を開発しておりますが、燃料電池でも、生体の材料だけを使うということをめざしています。そうしますと、基本的には酵素ですので、体温で動きます。これは容易に想像できることですが、グルコースを酸化して電力を得るということなのです。

ある程度の電力の確保の見通しが立ってきたので、現在、さらに改良を進めているのですが、問題は起電力がやや低いということ、また、やはり電極が小さいので、

非常に内部抵抗が大きく、電流が取れないということです。当然、酵素の安定性などということも問題になってきます。ところが、こういったものは通常の電池の溶液を入れる部分がなくて良いので、実際のところ、非常に小型化はできるはずだと考えています。

次に、通信に関しましては、最近、携帯電話などで使われている周波数拡散通信というものをもっと高度にしたUWB(Ultra Wide Band)通信を今後使う予定にしています。これを使いますと、電力が少なくてすみ、隣りに同じような通信があっても干渉せず、そして情報がたくさん伝えられる、という3つの特徴があります。

生体内では電波を容易に吸収するという問題、あるいは、生体内のいろいろな境界領域で反射が起こるという問題がありましたが、検討した結果、5cm程の距離であれば通信できますので、たとえば心臓と神経の間といったように、ある程度の距離の通信は可能であろうという見通しが立っています。

また、回路自体をどのようにして小さくしていくかですが、先ほどの電池の技術と通信の技術ができれば、ペースメーカーなども回路自体はある程度小さくできるとい

う見通しが立っています。カスタムメイドでなく既存のものでも約7mm角ぐらいにはできると考えています。最近はやりの心臓再同期療法もこれで可能となり、好きなところにペースメーカーを置き、ペーシングができるということが、できるようになるだろうと思います。

治療論理に関しては、先ほどいいましたが、生体自体も自分自身から情報を得て、それに応じて調節をしているわけですが、たとえば、起立性低血圧の場合には、生体機能がはたらかないという点を人工の装置で代わりにおこなう装置、逆に、慢性心不全のような場合には、生体機能はありますが異常になっているので、ある程度正常のほうに戻してやるということを自動的におこなう装置を開発しています(図③)。

植え込み治療機器はできる限りナノデバイス化し、治療につなげていくことが求められています。現在、さまざまな必要な基盤技術を開発中です。そして、肝心の治療の論理も同時に開発中であり、これらを合体させていこうと考えています。

菅 ありがとうございます。ご質問はございますか。

盛 植え込み型のナノデバイスを使った場合に、患者さん自身が制御装置をオンにする、オフにする、といったような操作をしなければいけない事態が生じるのではないのでしょうか。血管外の組織のどこかにあるデバイスを制御する方法として、次のような方法が思い浮かびます。舌下錠のようなものを飲む、粘膜から吸収されて血管の中に入って組織へたどり着き、血管外のデバイスに何らかの作用をするという方法です。このような制御手段として、ナノ材料が必要となってくるのではないのでしょうか。

そのような「制御」という局面でのナノ材料が、杉町先生のこのナノデバイスの治療システムにおいては今後、大事な役割をしていくと考えますが、いかがでしょうか。

杉町 そうですね。ある意味、DDSとの融合という形になるのだろうと思います。指令をおこなうのに、現在、想定しているのは、確かに電波という物理的な方法だけですが、いろいろな方法がありうると思います。たとえば、化学的な指令を与えるという方法もあるでしょうし、

あるいは、極端にいうと、遺伝子治療との組み合わせということになってくるのかもしれない。

盛 電波は遠くから飛ばせるという利点がありますが、反対に、悪意の人からの電波が飛んできたり、誤った電波が飛んできると誤作動するという危険性があるため、やはり最後のところで、患者さん自身が自分の体調をみながら、システムを操作する安全弁がいるのではないかと思います。そのため、やはりナノ材料やナノDDSと先生のこのプロジェクトの融合という側面を促進する必要が出てくるのではないかと思います。

杉町 そうですね。大変貴重なご意見だと思います。

馬場 この研究を進めるにあたって、1番のネックとなっているのはどんなことでしょうか。

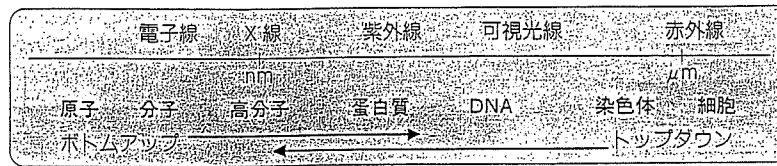
杉町 1番ネックとなっていることの1つは、企業との連携だと思います。ナノメディスン・プロジェクトでも、課題の1つとして挙げていますが、今後、世界を舞台に開発をおこなっていくなかで、企業との連携は不可欠になると思います。企業の側にも、どのような利益があるのかということ積極的に啓蒙していくことが必要だと思います。

馬場 3つ目のバイオニック治療論理は、私は部外者ですが、非常にわかりやすい論理だと思います。いかにナノテクノロジーをナノメディスン領域に使っていくかという意味では、非常にシンボリックな論理になるのではないかと思います。これは、血圧安定化以外のところでも、同様な論理がはたらくのではないかと思います。

■ 創薬関係などのナノメディスン国際情勢、シーズとニーズのマッチング

菅 では、次は馬場先生に、外部からの研究協力者という立場として、また創薬関係など国際情勢にも非常に詳しいので、そのあたりを踏まえて、シーズ・ニーズ・マッチングを含めてお話しいただけますでしょうか。

馬場 ナノテクノロジーの研究はここ数年間でかなり進展しています。この図④はもう先生方には釈迦に説法で恐縮ですが、最近はこのナノサイズの領域のなかでも、図に挙げておりますように、いくつかのかなり特徴的な現象が発見され、かつ、それを理論的にも説明できるよう



- 100~800 nm 溶液物理化学で説明できない現象
- 200~500 nm 可視光の波長の2分の1~4分の1, フォトニック結晶
- 1~100 nm 分子集合体・生体分子, パリティの非保存
- 1~10 nm 電子波と同程度か小さい構造, 量子ドット

量子ビーム, 量子もつれ, 量子テレポーテーション

図4 ナノテクノロジーの今後の方向
(馬場嘉信先生よりご供与)

になってきております。さらには、ナノメディシンのような領域に展開可能だとする論文が、ここ1~2年の間に“Nature”誌, “Science”誌等のかなり重要なジャーナルに発表されています。このあたりのことについて、まず少し簡単にご説明いたします。

まず、ナノデバイスのような非常に小さい空間をつくる場合、これまでのナノテクノロジーでは、半導体で構造をつくり、その中を、半導体ですから電子を動かすわけです。しかし、これを医療、ナノメディシンの分野で使おうとしますと、当然、ヒトの生体の中は全部、溶液の反応で進んでいますので、溶液を入れることになるわけです。1 μm以上の構造中の溶液反応は、19~20世紀初頭に確立された物理化学でかなり説明できるのですが、800 nm以下になってまいりますと、通常、19世紀に確立された、われわれが大学で最初のうちに習うような物理化学で説明できない現象がかなり出てきます。

通常は、800 nmというのは、溶液の主要な成分である水に対してはきわめて大きい構造ですので、当初はこのサイズでそのような現象は起きないだろうと考えていたのですが、われわれも含めていくつかの実験データで、800 nmを切ってくると、今までの物理化学ではどうも説明できない現象が現れています。もしうまくこのことが説明できるようになりますと、細胞の中や、さらには核の中で起こっている現象をより正確に知るといような、そういう技術につながるのではないかと考えています。

つい最近も、ハーバード大学のグループが、単一細胞

の中の蛋白質の発現状況で、これまでの方法では調べられなかったこと調べることに成功したという論文を“Nature”誌¹⁾で発表しているなど、かなり大きな展開をみせています。

そして、もう少し小さな200~500 nmのサイズは、先ほどの盛先生のイメージングでも使われているような可視光程度、ヒトの目にみえる光の波長の大体2分の1から4分の1程度のサイズです。実は、このぐらいの構造では光そのものを自由に操ることができます。

図5はフォトニック結晶という材料ですが、たとえば、一番簡単なフォトニック結晶は、屈折率の違う材料を光の波長の半分ぐらいの厚みで積層し、その積層した先に、ある光が届かないギャップをつくります。ギャップによって光の強度は最大100倍ぐらいに上がります。これはまだナノメディシンの分野に使われていませんが、実は、この研究は日本は非常に盛んで、“Nature”誌²⁾、“Science”誌³⁾にてよく発表されている領域です。今後、非常に大事になってくると思います。

光ファイバーが一番わかりやすい例なのですが、もともとは光通信に光を自由に曲げたり反射させたりということは今まで難しかったのですが、光ファイバーでかなりできるようになりました。さらにこのフォトニック結晶で光の波長の2分の1程度の小さい構造をつくりますと、光子1個を操作したり、光を90°に曲げるなど、いろいろな角度で曲げたり、それから、光をうまく制御するということに使えるようになります。ここ数年で、この分野もかなり進歩してきており、近い将来ナノメ

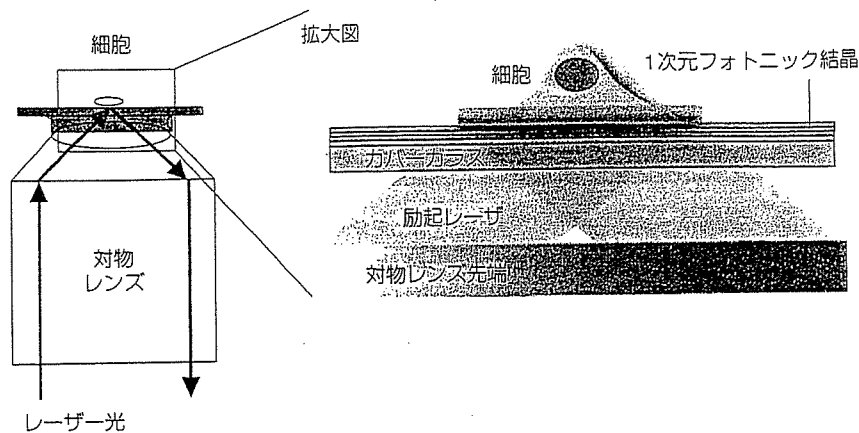


図5 1次元フォトニック結晶—エパネセント顕微鏡の原理
(馬場嘉信先生よりご供与)

ディシンの分野でも利用されることになると思います。

さらに小さいものでは、蛋白質やDNA、分子集合体、生体分子など1~100 nmのサイズになります。

これに関連して、図4にあるパリティの非保存を説明しますと、まず、パリティの保存とは、左右対称のことで、たとえば、蛋白質やDNAでアミノ酸を合成したときに、D体とL体が1対1でできることです。このことは、1950年頃までは「常識」でしたが、実は、1950年代の末に「パリティの非保存」が実証されました(1957年ノーベル物理学賞)。原子あるいは素粒子のレベルでは、現代ではその素粒子の「パリティの非保存」が物理学者の常識となっていますが、最近、分子のレベルでも同じらしいということがわかってきました。

パリティの非保存とは、要するに、アミノ酸を合成したときに、D体とL体が通常1対1でできるものが、その比が崩れるという状態です。どちらかが多くできるということになるのですが、そのエネルギー差はきわめて小さく、実際、現在のわれわれの技術ではほとんど検出できません。

パリティの非保存は、理論的にはこの数年間でかなり実証されてきているようですが、まだ実験が非常に困難です。ただ、分子集合体や生体分子といったものを使うと、実験ができそうだということが最近わかりつつあります。今後、薬の合成などに使える技術になるかもしれません⁹⁾。

さらに小さくなってきますと、1~10 nmサイズの量子

ドットになります。電子そのものが波の性質をもちますが、それと同程度か小さい構造です。当初は、量子ドットの材料は、半導体用に考えられていました。そういう意味では、ナノメディシンへの応用はあまり考えられておらず、カドミウムのようなかなり毒性の強いものが大半でした。近年、この量子ドットの理論的なことが少しわかってまいりまして、毒性のない材料でもちゃんと光るという結果が出てきました。それも、とくに1~10 nmの領域での理論的な研究が出てきており、かなり進展しつつあると思います。

先ほど、盛先生のところでもFRETの話が出てまいりましたが、最近、量子ドットの領域ではやはりBRETというもので、これは「バイオルミネッセンス・リゾナンス・エネルギー・トランスファー (bioluminescence resonance energy transfer)」の略なのですが、量子ドットにバイオ発光するような酵素をつけてやりますと、量子ドットは、普通、例えば紫外線を当てると光ることなのですが、そうではなくて、そのバイオルミネッセンスを起こす物質が細胞の中にあると、それが反応して発光して、その光で量子ドットが光ります。外から光を当てなくていいのです。

しかも、その光を赤外線領域、あるいは近赤外線領域にしてやりますと、皮膚のかなり下のほうの細胞でも一かなりといいましても、真ん中は見えないと思うのですが、表面ではなくても、ある程度、中のところでも光が透過して見えるというようなものも、これもつい最近、

2~3ヵ月前にアメリカのグループが発表したのですけれども、そういうことができるようになってまいりました⁵⁾。

それから、量子ビームというのは、これも先ほどの盛先生のところでも出てまいりましたが、シンクロトロン放射光を使ったような放射線とか、それから重粒子線とか、そういう放射光、あるいは非常に強力なレーザービーム、それから放射能を使ったようなものを総称して「量子ビーム」と最近では呼んでいるそうなのですけれども、これがまさに蛋白質の構造解析には非常に重要ですし、癌の治療なんかにも最近使われていますし、そういう意味では、ナノテクノロジーが、理論的にも実験技術としてもかなり洗練されてまいりました。

ナノテクノロジーを、このナノメディシンのプロジェクトの始まった当初に使用する際、まず半導体技術の方向を向いてつくられたものを、ある意味、無理やりといいますか、研究者の希望にあまり合わないものを使っていたという状況だったのが、最近では、ナノテクノロジーを研究している他の分野の研究者にも、ナノテクノロジーは医療の領域に使えるという認識がだいぶひろまっています。

また、最近、私は個人的に量子もつれや量子テレポーテーションに興味をもっています。量子力学は Bohr や Heisenberg という人たちが提唱したのですが、もともと Einstein は量子力学を認めておらず、その量子力学の理論の不完全性を突くために、1935年にある論文を発表しました。それは非常に有名な『EPR パラドックス』という論文です⁶⁾。この論文は、先日、物理学で最も長い期間引用されている「賞味期間の長い論文である」と発表され、出版後70年以上たった今でも年間80回程度引用されているそうです。

現実には、その Einstein が「不完全である」と指摘したことは、実際には、自然には存在したのです。それは今では Einstein が予想した現象として知られているのですが、ただ、その現象について、その理論を実証することが今まで不可能でした。

ところが、近年実証することができるようになり、量子もつれや量子テレポーテーションといった現象として知られるようになりました。これらはまだ、ナノメディ-

シンの領域に使えるのかはわかりませんが、日本の研究者が世界をリードしている分野で⁷⁾、もしかしたらそんなに遠くない将来にナノメディシンの領域に使える発見があるのではないかと考えております⁸⁾。

そのためには、先ほど杉町先生もいわれましたように、企業とのニーズとシーズのマッチングが非常に重要です。いろいろな企業の方にお話を聞くと、実用化の課題としてはいくつかあるのですが、やはり1番最初は、ナノメディシンを研究されている最先端の先生方から、どういうところに課題があるのかといったロードマップを企業側に提示できる範囲で提示するというのが一番大事なのではないかと思えます。

また、もちろん、ナノメディシンの目標は患者さんにとって1番良い医療を提供するということだと思いますが、もう1つの側面として、日本の企業の得意な分野をうまく活用できるということがあると思います。たとえば、電気・電子の分野や自動車の分野でもナノテクノロジーは非常に盛んに研究されています。そして、おそらくナノメディシンの先生方からみるとかなり異業種のところでも、実は、ナノテクノロジーの研究は盛んにおこなわれています。その理由の1つとして、将来、バイオや医療に展開しようと考えているという企業もたくさんいます。ただ、何をどうしたら医療の分野に応用できるのかがわからない。ですから、「どういうところにまだ課題があって、今後どういう方向に進みますよ」ということ公に示すようなロードマップがあればいいのではないかと思います。

菅 ■ ありがとうございました。医療の側からではみられない側面についても、お話しただけでした。また大いに実用化に向かっていけそうな分野のお話も聞け、将来が非常に楽しみだという気がいたします。

■ まとめ；今後の方針

菅 ■ やはり、研究者だけのグループではなくて、産学官が連携し、情報を共有することが今後ますます重要になってくるように思います。

盛 ■ 物理や化学など、いわゆる基礎科学は従来の流れですと、10年、20年という間をおいて医学の分野でも