

## 事例 4

# 関節炎の根治に光明

『アポトーシスと免疫疾患』 京都大学・大阪大学



マウスのレントゲン写真  
(左)正常 (右)関節炎を起こしたマウス

### 細胞死に関する重要な因子、MFG-E8 を発見

私達の身体は約 60 兆の細胞から構成されている。身体にとって不要な細胞(古くなった細胞など)や有害な細胞(癌化した細胞など)は、アポトーシスと呼ばれる現象を起こし、細胞や細胞内部の核が凝縮、断片化することによって自動的に死滅する。その後、死滅した細胞(アポトーシス細胞)はマクロファージという細胞に貪食(飲み込まれること)された後、リソソームに存在する DNase II により速やかに分解される。ヒトの身体では毎日 10 億近くの細胞がアポトーシスを起こしている。研究チームは、活性型マクロファージから分泌される MFG-E8 という因子が、マクロファージがアポトーシス細胞を認識する際に重要な役割を果たすことを見出した。MFG-E8 はアポトーシス細胞が有するリン脂質を認識して、アポトーシス細胞をマクロファージに橋渡しする役を担っている。

### 細胞死が自己免疫疾患の一因であることを発見

アポトーシス細胞の貪食において重要な役割を果たす MFG-E8 を欠損したマウスに樹立したところ、このマウスの脾臓には、マクロファージに貪食されなかったアポトーシス細胞が数多く認められた。このマウス

は年をとるに従い脾臓が肥大化し、また、本来存在しない自己抗体が血清中に増加していた。このため、マウスは腎炎を引き起こし、尿に高濃度のタンパク質が認められた。これより、MFG-E8 の不在により上手く分解されなかったアポトーシス細胞の一部(核等)が体内で異物として認識され、過剰な免疫反応が起こったと考えられた。これより、貪食機構の欠陥によりアポトーシス細胞が貪食されないことが自己免疫疾患の発症の一因であることが示された。自己免疫疾患とは、自分自身の細胞を誤って異物として認識することにより起こる免疫疾患で、腎炎や膠原病(関節リウマチを含む)などがある。自己免疫疾患が起こる一因が発見されたことにより、今後の治療技術の進歩に貢献することが期待される。

### 細胞死が関節炎の一因であることを発見

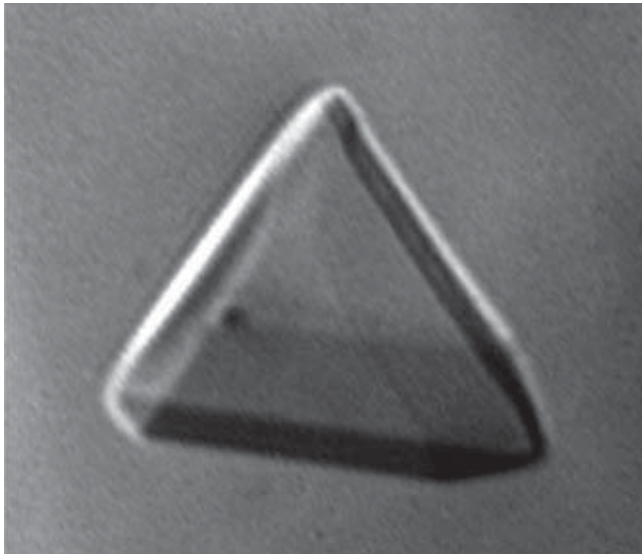
アポトーシス細胞の分解において重要な役割を果たす DNase II 遺伝子を欠失させたマウスでは、アポトーシス細胞や赤血球由来の DNA が未分解のまま大量に残った。この時マクロファージは活性化されており、TNF (腫瘍壊死因子)を産生していた。このマウスは歳をとるにしたがって関節炎の症状を起こし、症状はヒトの関節リウマチ患者に見られる関節炎とよく似ていた。これより、アポトーシス細胞等の分解が効率よく起こらないとマクロファージが活性化され、分泌された TNF が関節リウマチの発症の一因であることが示された。ヒトの関節リウマチでは 3 割を超える患者が抗 TNF 抗体によって症状を緩和されているが、この治療法は関節炎の原因を取り除くものではない。細胞死の機能不全による関節炎発症の作用機構が明らかになることで関節炎の根本的な治療技術の進展が期待される。

#### 【問い合わせ先】

京都大学大学院 医学研究科 分子生体統御学講座  
分子生物学分野

## 事例5 氷が語る過去の地球

『グリーンランド氷床コアから解読した過去地球環境情報』 北見工業大学



凍った大気（空気ハイドレート）

### 地球環境変動を写し出す極地氷床深層コア

地球環境変動に関する一連の研究の最終目的は、地球環境の将来予測を行うことである。そのためには過去の変動史の理解がベースとなる。

過去の大気の長期気候変動に関しては、極地氷床深層コアがほぼ唯一の情報源である。雪は大気中で生成されるため、過去の雪が堆積した極地にある氷床の深層コアを解析することによって、大気の変動に関する詳細な情報を得ることが可能である。

氷期・間氷期サイクルは両極でほぼ同期しているが、気候変動の「きっかけ」（トリガー）となるイベントや変動メカニズムを解明するためには、両極のコア情報を詳細に比較解析することが重要である。

### 全地球的環境変動の全貌を初めて明らかに

北見工業大学の研究チームは、グリーンランド内陸部で新たに採取された氷床深層コアの解析から、最終間氷期から現在に至るまでの過去 12.3 万年間につい

て、北半球の詳細な気候変動を明らかにした。特に、氷期中のダンスガード・オシュガー・イベント(急速な気候振動)が地球規模の広域事象であることを明瞭に示している。例えば、最終間氷期(サンガモン間氷期)中は、温暖気候(現在より5℃上昇)であったことが示されており、それは南グリーンランド周辺部の氷が融出して氷床規模が縮小していたことを示唆している。

本研究において解析されたコアは、北半球の環境変動史としては最も長期で信頼性の高い情報を与えるものであり、南極コア情報との相関解析を行うことによって、全地球的環境変動の全貌を世界で初めて明らかにすることができた。

### 今後期待される研究成果

気候変動要因のうち大気過程に関する変動については、氷床の盛衰に要する時間(数百年以上)などよりもかなり短時間(数十年程度)のうちに起こることが知られている他、先に述べたように、地球の環境変動、特に気候変動は、南北両半球でほぼ同期して起こっていることが判っている。しかし、実際に「変動のトリガーとなる事象は何か」、「変動をリードするのは、南北両半球のうちどちらであるか」といった基本的な気候変動要因の問題については、まだ不明な点が多い。

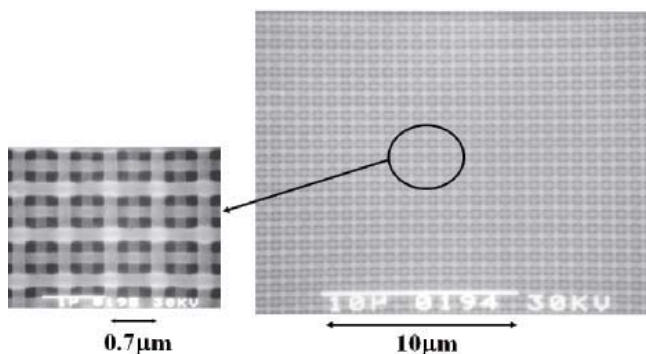
本研究の成果によって、南北両半球のそれぞれを代表する長期的大気変動の情報源が揃ったことになる。今後は、より時間分解能の高い高精度コア解析がさらに開発・推進され、南北両半球の多様な変動要素に関する相関解析によって、地球上の気候システムが或る状態から別の状態へと変化してゆく過程の詳細なシナリオの背景が解明される、と期待される。

【問い合わせ先】  
北見工業大学 研究協力課

## 事例6

# 光を自由自在に

『新しい光ナノ構造「フォトニック結晶」の開発とそれによる自在な光制御の実現』 京都大学



3次元フォトニック結晶写真

### 光を自在に制御するフォトニック結晶が新たな世界を開く

モルフォ蝶やタマムシなど、昆虫の中には見る角度によってきれいな金属光沢を示すものがある。これは二つの光の波が重なり方によって強め合ったり、打ち消し合ったりする干渉現象によるもので、構造発色と呼ばれている。このような構造をナノレベルで人工的に作り込んだ「フォトニック結晶」によって光を自由自在に制御しようという研究が注目されている。フォトニック結晶とは、周期的な屈折率分布をもつ光ナノ構造であり、光の発生から、伝播、蓄積、増幅、発振に至るまで、全ての面に渡って、従来にない新しい光制御を可能にする。

このようなフォトニック結晶の応用により、光通信、光記録、照明、センシングなど様々な光技術の分野で革新的な発展をもたらすものとして期待されている。

### フォトニック結晶の第一人者による研究の飛躍的進展

京都大学大学院工学研究科(電子工学専攻)の野田進教授は、光を自在に制御可能なフォトニック結晶の研究において、これまで一貫して、世界を先導する独創

的な成果を挙げてきた。フォトニック結晶の研究は当初、マイクロ波領域の研究に留まり、光領域での完全結晶や、自然放出制御などフォトニック結晶のもつべき最も重要な光制御の可能性については全く手が付けられなかったが、野田教授が大幅な飛躍をもたらした。光波長域で、世界初の3次元結晶の実現、自然放出制御の実証、さらには1つ次元の低い、2次元結晶により3次元結晶に勝るとも劣らない光制御を可能にする概念の提唱、さらに全く新しいフォトニック結晶レーザーの概念の提唱・実現に成功したことなどがその内容である。

より具体的には、2次元結晶によるQ値250万という驚異的なナノ共振器の実現、大面積で単一縦横モード面発光動作可能なフォトニック結晶レーザー、さらには、その青紫色領域の展開など、産業化に向けた着実な進展も実現している。

### さまざまな産業応用が期待される研究成果

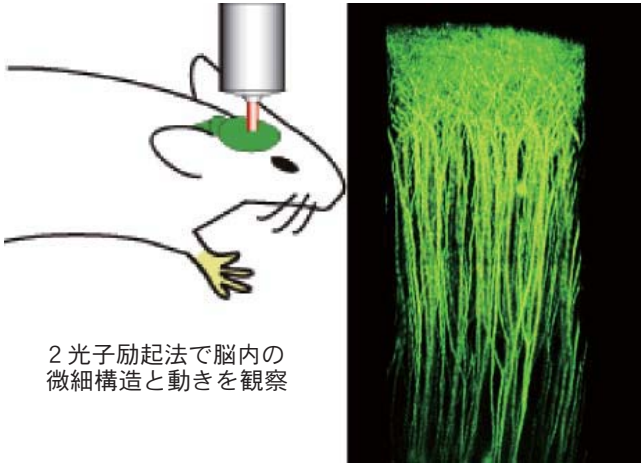
フォトニック結晶の研究は、従来と比べて2～3桁も小さな光ナノデバイスや様々な光の制御を一括して行うことの出来る光チップ、自然放出制御デバイス、単一光子光源、光メモリ等、大面積コヒーレント面発光レーザー等、様々な新規デバイスの実現など、光科学分野における様々な革新的成果へとつながるものと予想される。また、量子通信・演算のような新技術の実現にも資するものと期待され、その学術的価値は極めて高いと評価される。また、研究成果は、産業界にも大きな影響を与え、現在、10社を超える企業との実用化に向けた共同研究が進められている。

### 【問い合わせ先】

京都大学大学院 工学研究科 学術協力課 研究協力掛

## 事例 7 光で脳回路を見てみよう

『レーザー技術による生きた脳の活動観察』 生理学研究所



2光子励起法で脳内の微細構造と動きを観察

大脳皮質の神経細胞群

### 世界最高の到達深度を持つ生体微細構造観察技術

生きた動物(マウスなど)の脳内神経ネットワークの可視化技術として、新しいレーザー光学系である多光子励起法の光学系の改良を行い、世界でトップクラスの深部到達性を有する2光子顕微鏡を構築した。多光子励起とは、1つの蛍光分子に2つの光子を同時にあてる革新的イメージング法である。

この方法により、今まで観察できなかった生きた個体の脳の中の細かな構造や活動を観察できるようになった。具体的には、遺伝子操作などにより特定の細胞・組織に蛍光分子を発現させた動物において、高解像度を保ったまま脳表面から約1mmというこれまでの水準の約2倍の深部の微細構造を観察することが可能となった。

### 脳の発達や回復に伴う神経回路の再編成が明らかに

生体深部微細構造技術の飛躍的向上によって、マウスでは大脳皮質全層にわたって、神経回路ネットワークをはじめ神経細胞やグリア細胞、さらには神経細胞間の情報伝達部であるシナプス構造をサブミクロンレベルで観察することができるようになった。さらに、

生体観察用装着アタッチメントを開発し、ミクロンレベルの微細構造を長時間にわたり安定して連続観察できる技術を構築することに成功した。

これらの技術をモデル動物に応用し、脳障害後の脳機能変化の基盤であるネットワークのダイナミックな変化を観察した。脳虚血などの脳障害回復期には、正常脳では非常に安定であるシナプスの盛んな消失・形成が観察された。また、脳内免疫細胞であるミクログリアの働きの脳障害時における変化を観察することができた。

即ち、これまで見ることが出来なかった、発達期および障害後におこる代表的な神経ネットワーク再編である余剰回路の除去とグリアの働きなどをリアルタイムで可視化することができた。この成果を用いて、脳障害に際する機能回復期におけるリハビリの有効性も明らかになりつつある。

### 癌細胞など生体内局所観察やピンポイント薬剤投入へ

生体内の微細構造観察技術は脳以外の様々な臓器・組織のリアルタイム観察も可能であり、免疫細胞や癌細胞の観察や微細血流動態など様々な応用が可能である。今後、光ファイバーなどを用いたレーザー導入系による新たな内視鏡技術開発への展開が見込まれる。また、薬剤をはじめ活性分子の生体内極局所での活性制御・導入など、高精度の操作技術としての応用が期待できる。

一方、この技術を用いて新たに観察できたミクログリアの脳回路監視メカニズムを利用して、脳障害治療において、障害回路への選択的薬剤導入などへの応用も期待できる。

### 【問い合わせ先】

大学共同利用機関法人自然科学研究機構  
岡崎統合事務センター 総務課 総務係