

第5期 第9回創発セミナー

「感謝の集い」報告

大隅基礎科学創成財団 理事
大谷清

大隅基礎科学創成財団は2022年7月29日午後5時から、支援者の方々への「感謝の集い」を会場（学会会館）とオンライン参加のハイブリッド形式で開きました。会場には約40人、オンラインでは130人の方々に参加、財団理事の池内昌彦の司会のもと、大隅良典理事長による財団の活動報告や、筑波大学の柳沢正史教授による「睡眠の謎に挑む」と題した講演があり、日本電子代表取締役会長の栗原権右衛門氏や研究助成を受けた研究者らによるメッセージなども披露されました。

閉会後は交流会が開かれ、財団アドバイザーのコンカミノルタ技術フェロー 北弘志氏、大隅理事長の小中学校時代の友人古川洋氏、財団評議員の東京大学教授 三浦正幸氏らの挨拶などを交えながら賑やかに懇談、午後8時に全てのプログラムを終了しました。以下にその要旨を報告します。

1. 財団活動報告

大隅基礎科学創成財団 理事長 大隅良典

7月末で終了する第5期（2021年8月～2022年7月）は法人、個人からの会費や寄付収入が1億円を超え、予算を上回る支援を得た。うち約半分が個人からの寄付であった。

財団活動の第1の柱である基礎科学研究への助成については、一般基礎科学分野10件4800万円、酵母分野3件1200万円の合わせて13件、総額6000万円の研究助成を実施した。第2の柱の創発セミナーはオンライン中心に9回開催し、小中高生と最先端研究者とのふれあいの集いを埼玉県川口市で、誰でも参加できる市民講座をオンラインで、各1回開いた。昨年度から始めた微生物の新機能を探求する企業とアカデミアの研究者から成る「微生物コンソーシアム」も活動が本格化している。

日本の基礎科学の現状を見渡すとまだまだルネサンスと呼べる状況には程遠く、当財団も若い人への一層のアプローチに地道の努力を払いながら基礎科学の振興に努めていきたい。



2. 講演

「睡眠の謎に挑む」

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長/教授
柳沢正史

陸生哺乳類では系統樹の近い動物は睡眠時間も近い傾向にある。系統のDNAに刻まれているからだろう。そしてすべての哺乳類が眠る。ところが2000年ごろに昆虫や線虫なども眠ることがわかり、2017年には脳と呼べる中枢神経系を持たないクラゲやヒドラも眠るという論文が発表された。進化の過程で睡眠は起源としては脳より先に発明された根源的なものと考えられる。



睡眠は現代の神経科学の最大のブラックボックスの一つだ。「睡眠の機能、なぜ眠るのか」、「睡眠の調節機構、眠気とは何か」。眠るという行為は全ての動物にとって大変リスクな行為にもかかわらず、なぜ眠らなければならないのか。そして、起きている間に溜まってゆく睡眠要求なるものの脳内での実体は何か。この二つの問いに答えなければならない。

その前に誤解を二つ解いておこう。睡眠とは脳を休ませることだと思われるかもしれないが、これは誤りだ。眠っている間も脳は働き続け、中枢神経系は片時も休んでいない。コンピュータに例えればオフライン・メンテナンスをやっているようなものだ。

またレム睡眠は浅い眠りとして軽んじられがちだが、これも間違い。睡眠は最初にノンレム睡眠が来てレム睡眠が続く、そのサイクルが90分で繰り返される。夜の後半に出やすいレム睡眠も実は深い睡眠で、心身の健康にとっても大切な睡眠だ。レム睡眠が5%減ると死亡率が13%上昇し、レム睡眠の少ない人の生存率はそうでない人の3分の2に下がるとの報告もある。

ついでに社会的な問題にも触れてみよう。日本人は昼間に眠いと感じるのが当たり前と考える、世界でも数少ない国民だ。昼間の眠気は欧米では病気として捉えられている。国際的な統計によると国の経済的な豊かさと睡眠時間はほぼ右肩上がりの相関関係にあり、一人当たりGDPが高い国の人々ほど睡眠時間も長い。ところが日本と韓国だけは例外で、特に日本は欧米の平均に比べて睡眠が1時間以上も短く、世界の先進国で最も「睡眠不足」な国になっている。睡眠不足によるGDP損失も先進国中で最大だ。

徹夜明けのパフォーマンスは酩酊状態と同じレベル、1日4時間しか寝ない状態を1週間続けるとこれもパフォーマンスは完全徹夜と同程度まで下がる。また、大人を2週間にわたって睡眠時間制限の状態に置くとカロリー摂取量・体重・内臓脂肪が上がり、逆に寝不足気味な人に普段より多く眠ってもらうだけでカロリー摂取量が大幅に減る。

さて本題に戻る。睡眠の研究は個体レベルで研究せざるを得ないこと、かつ脳波で測るしかない点でつねに困難さが伴うが、まず「眠気の謎」に迫ってみよう。

起きている間に睡眠欲求が溜まっていき、寝ると解消される。だとすればヒトの場合、朝から時間が経つにつれどんどん眠くなっていくはずだが、実は概日時計、つまり体内時計がそれに拮抗するシグナルを出して覚醒を維持している。

ヒトの脳のボトムにある視交叉の上（視交叉上核）にマスタークロックとして機能する神経細胞集団があり、眼の網膜に視細胞とは別に存在する、いわば「露出計」を担う神経細胞が朝日や青空など波長の短い青い光を感知すると、その情報が視交叉上核に直接入力されて「もう朝です」と体内時計の位相を進める。この体内時計による恒常性でヒトは夜10-11時を過ぎると急速に眠くなるが、逆に夜にブルーライトを浴びると「まだ昼です」と体内時計は目覚めたままの状態に置かれてしまう。

しかし実はこの体内時計が眠気をどう制御しているのか、眠気と体内時計のつながりはまだよくわかっていない。ホルモンを介した眠気の制御も可能性として存在する。メラトニンというホルモンは夜、寝ている間だけ分泌されるが、メラトニンが分泌されている間はよく眠れ、睡眠の質が良い。

我々の研究所の別のグループの研究者によって最近、いわゆる「眠気が吹っ飛ぶ」仕組みがわかってきた。ヒトの脳内で報酬、快感などに重要な役割を果たす側坐核といわれる神経細胞集団が「やる気」と「眠気」に関係していて、そこにあるアデノシンという物質が強い催眠作用を持つこともわかっている。この催眠作用に拮抗する作用を持つのがコーヒーなどに含まれるカフェインだ。たとえば突然に非常ベルが鳴ったり強く興奮したりすると、この細胞群に対してドパミ

ンが分泌されてアデノシンの作用を抑え、カフェインを大量に摂取したときに似た状態になり、覚醒が誘導される。

我々が1998-99年に発見したオレキシンは逆に覚醒を促進し維持する物質だ。当初、この物質が脳内でどんな役割を果たしているのかわからなかったが、オレキシンを作れないノックアウトマウスを作って実験してみた。マウスは夜行性なので夜、暗い時に赤外線カメラで観察していると、覚醒状態から（ノンレム睡眠を経ずに）直接、レム睡眠に飛んだ。これはヒトのナルコレプシー（居眠病、中枢性過眠症のひとつ）と同じ症状で、睡眠/覚醒のスイッチが不安定で覚醒が維持できず、突然のレム脱力が来たり発作的にノンレム睡眠に入ってしまう。ヒトのナルコレプシーはオレキシン産生細胞が自己免疫機序により消失したために起きる。

脳内では覚醒系神経細胞群と別の部位にある睡眠系神経細胞群が、互いを抑制し合い、中間状態がなく必ずどちらかに傾くシーソー回路をなしている。不眠症は夜間のオレキシン作用が相対的に強すぎる状態にあると考えられ、治療にはオレキシン拮抗薬を作ればいい。実際、MSDとエーザイからオレキシン拮抗薬が処方睡眠薬として市販された。逆にナルコレプシーにはオレキシン作動薬を作ればよく、現在、臨床開発が進められている。

「眠気」の実体は、いわば「鹿おどし」に似ている。上向きの竹筒（覚醒状態）にちょろちょろ流れ込む水がある量にまで溜まると突然、カタンと傾いて一気に流れ出す（睡眠）。ヒトの脳内でも睡眠要求が15時間前後まで蓄積されると、1-2秒で神経回路が切り替わって眠りに落ちる。では脳において水（睡眠要求）に相当するものは何か、竹筒（カウンター）は一体何で脳のどこにあるのか、水が一杯になったという情報はどんな仕組みで蝶番（神経回路）に伝わるのか、などは全くわかっていない。

我々はこうした問いに対して、データドリブンで仮説を作らないフォワード・ジェネティクスと呼ばれる手法を用いて、睡眠に関わる未知の遺伝子を探索して来た。現在、大きな睡眠設備で数万匹のマウスを使って異常なマウスを見つけ出す作業を進めている。その中に覚醒系そのものは正常なのに睡眠量が異常に増えている「過眠症」マウス、我々がsleepy mouseと名付けた変異マウスがいる。

これまでの研究ではこのsleepy mouseはヒトの特発性過眠症と症状が良く似ており、脳の記憶・演算素子として10の14乗もの数で存在するシナプスに局在する幾つかのタンパク質群のリン酸化が亢進していることがわかった。シナプスに局在するタンパク質のリン酸化が眠気の本体の一部ではないかと考えている。しかし現時点では、「なぜ眠るのか」「眠気とは何か」とい問いの一端に光を当てたに過ぎず、睡眠の謎の全容解明はまだまだだ。

最後に「眠りたいのに思うように眠れない」不眠症について。不眠症は患者の主観的な訴えに基づいて診断され、一部の患者では、その本質は睡眠時間の誤認にある。「3時間しか眠れません」という患者の脳波をとると実は8時間近く寝ていることがある。一方、実際に3時間程度しか眠っていない患者もいる。本来は、これらの患者に同じ治療法は用いるべきではないのだが、現実には同じ疾患として扱われる。我々は、そこでボトルネックとなる睡眠検査にパラダイムシフトを起こす必要があると考えている。

現状では、睡眠脳波を測定するには入院が必要で、患者は多数の電極とセンサーをスパゲッティのように装着されてベッドに横たわる。これではおよそその人の本来の睡眠は計り難い。また脳波の判定も目視で行われ、時間がかかるうえ、正確性も期し難い。検査能力も全国で施設数は300、ベッドは合わせても1000床程度しかない。

そこで我々は、過去において家庭用血圧計の登場と普及で、高血圧学にパラダイムシフトが起こり、血圧を測るだけで血圧が下がるという「行動変容」が生ずるというエビデンスにヒントを得て、睡眠も脳波レベルで在宅で手軽に測定できるようにならないかと考えた。

2017年に大学発ベンチャー「S'UIMIN」を起し、額と耳の後ろに紙のようなシート電極を貼るだけで、在宅で睡眠脳波が取れる「インソムノグラフ (InSomnograf)」を開発した。脳波はクラウド経由で読み取り、**deep learning**、人工知能 AI によって判断する。この簡便な装置の効果は臨床でも確認できるようになった。例えば、不眠症治療に用いられる「認知行動療法」の、睡眠に対する客観的な効果を見える化できるようになった。

私は 1988 年大学院生の時に血管収縮物質のエンドセリンを発見して、製薬会社が 2001 年に肺高血圧症、当時は死に至る病と言われた病気の治療薬として上市し、1998-9 年にオレキシンを発見し 2014 年に不眠症治療薬としてこれも上市された。新薬の標的となる分子の発見とそれに基づいて、基礎研究が二つの薬の開発・上市につながったことは私のささやかな自慢である。

注：(編集者)

アデノシン：疲労に伴い体内で産生される物質で、脳内の側座核という部位にあるアデノシン受容体に結合すると眠くなる。カフェインはこの結合を阻害するため眠気を感じにくくなる。

エンドセリン：柳沢教授が 1988 年に筑波大学の大学院生時代に発見した。これが、コレステロールの代謝とそれが関与する疾患の研究で 1985 年にノーベル生理学・医学賞を受賞したテキサス大学のジョゼフ・ゴールドSTEIN (Joseph L. Goldstein), マイケル・ブラウン (Michael S. Brown) 両教授の目にとまり、柳沢氏が 1991 年に 31 歳で同大学に PI (Principal Investigator) として招かれ、以後 24 年間にわたって米国を足場に研究を続け、後に世界の眠りの研究リードするきっかけになった。

ナルコレプシー：夜に十分眠っても昼間に突然、我慢できないほどの眠気に襲われ、眠ってしまう病気。オレキシンを作り出す神経細胞が働かなくなる過眠症。

認知行動療法：cognitive behavior therapy 認知に働きかけて行動変容を促す精神・心理療法。不眠症に対する認知行動療法では、例えば、夜ベッドの上に居る時間を減らすなどの一見逆説的な方法を用いる。

フォワード・ジェネティクス：forward genetics (順遺伝学) 観察された形質から出発して、原因となる遺伝子変異の同定に至る遺伝学的解析手法。逆の方法がリバース・ジェネティクス (reverse genetics 逆遺伝学) で、特定の遺伝子やその配列情報を破壊、欠損させ、それによって生じる現象から関与する機能や働きを特定する。

3. メッセージ

助成を受けた研究者から

第 5 期研究助成者、東京医科歯科大学難治疾患研究所医化学分野 教授
瀬川勝盛

大型のグラント(研究助成)を一つも取れていない状況で 2021 年 4 月に東京医科歯科大学に着任した。人も実験器具もゼロからの研究室の立ち上げで、一人何もない教室で立ち尽くしていた。幸運にもその年の 9 月に大隅基礎科学創成財団から助成の連絡をいただき、研究を開始する事ができた。

細胞は無数の生体物質の集合体でリン脂質の膜で覆われている。無数の物質が集合体となり「生命」として機能するが、その膜に穴が開いたり正常でな



くなるのとただの物質になる。私の関心はその大事な膜の状態を細胞はどうやって感知・制御しているのかです。この問いの重要性を大隅先生や吉田先生に認めて頂いたことは大きな自信になった。多様な基礎研究の「？」を尊重し、好奇心を応援する大隅財団と、財団をサポートしていただいた企業、団体、個人の皆様に感謝したい。

第5期研究助成者、北海道大学大学院理学研究科 准教授
千葉由佳子（オンラインにて参加）

多様な科学、多様な人材の特性が活かされた状態をサイエンスの世界の理想とすれば、現状はバランスの崩れた状態に進んでいるように思えます。その中で真理に対する感動、あくなき好奇心を尊重し、支援する大隅基礎科学創成財団の基本方針は私にとっては希望の光といえます。

私は植物の転写後制御に興味があり、「植物時計遺伝子の uORF (upstream open reading frame) を介した時間依存的な翻訳制御機構」という研究テーマに取り組んでいます。光合成をする植物にとって、様々な現象を 24 時間周期に整える概日時計は重要なしくみです。私たちは時計遺伝子のひとつが、uORF による時間依存的翻訳抑制制御を行っている可能性を見出しています。その制御の分子機構と生理学的意味に加えて、普遍性も明らかにしたいと思い研究を進めています。

最後に、この大隅財団の助成を得たことが励みとなり、一人の女性の大学院生が博士課程への進学を決めました。若手が研究者の道を選び、研究を楽しめる環境を作っていただいた大隅財団に深く感謝しています。



財団アドバイザーから

日本電子株式会社代表取締役会長
栗原権右衛門

息の長い基礎研究に邁進努力する研究者を支援しようという大隅財団の理念に 100% 賛同する。私どもの会社は戦後の 1949 年に創業者の風戸健二が、これからの日本の復興には科学や技術に関心を持ち、大切に育てる青少年をたくさん増やすことだとして電子顕微鏡の開発に乗り出したのが始まりだ。

今では液体窒素 (-196° C) 冷却下でタンパク質などの生体分子に電子線を照射して試料を観察できるクライオ電子顕微鏡 (Cryogenic Electron Microscope) や、測定試料を非破壊で分析、物質の分子構造を原子レベルで解析するための NMR (Nuclear Magnetic Resonance 核磁気共鳴) など世界最先端の分析装置を持つ世界でもトップレベルの企業に育った。クライオ電子顕微鏡と NMR の両方を持つ企業は世界でも我々だけと自負している。

分析装置は mother of science と言われ、これなしでは研究者は最先端の研究ができない。逆に最先端の研究者からの要求、要請があって初めて分析装置も発展する。その意味で分析装置無くして研究者は育たず、研究者なしで分析装置は育たない。

大隅財団が 2021 年 3 月に広島で開催した「小中高生と最先端研究者のふれあいの集い」に私どもは最新鋭の卓上走査電子顕微鏡を提供して子供達に電子顕微鏡ワールドを体験してもらった。今後も私どもは会社の創業の精神に則って財団の支援を続けていくつもりだ。



最後に、財団理事の大谷が、講演者の柳沢教授や応援メッセージを寄せた助成者と財団アドバイザー、会場やオンラインで参加した支援者の方々に謝辞を述べ、8月から始まる来期（第6期）の当面の財団活動について報告しました。

第6期の研究助成には150件以上の申請が寄せられ、目下、選考委員による選考が続き9月までには採択者が決まること、8月21日には誰でも参加可能なオンライン市民講座、9月25日には兵庫県姫路市で「小中高生と最先端研究者とのふれあいの集い」をそれぞれ開くことなどが決まっています。

個人寄付について今期は400件近い寄付が寄せられましたが、財団の活動を盛り上げていくためにはさらに支援者の幅を広げていく努力が必要で、参加者にも新しい支援者の紹介などの協力をお願いして閉会しました。

なお柳沢教授の講演は、YouTubeチャンネルで公開しています。以下よりご覧ください。

https://youtu.be/XaUyXJ_BUUQ