

変異 KRAS が制御する癌特異的増殖シグナルを標的とする
低毒性抗腫瘍化合物の開発

医学部 細胞生物学教室¹⁾ 角 田 俊 之^{1、2)}
先端分子医学研究所²⁾ 白 澤 専 二^{1、2)}

癌における変異 KRAS シグナルの重要性

KRAS 遺伝子の変異は全癌の 30% 近くに認められるが、KRAS の変異がなくとも、その下流の BRAF や PTEN などの変異 KRAS 関連分子の変異を合わせると半分以上の癌が変異 KRAS に関与していると考えられる。したがって、変異 KRAS 関連シグナルをいかに制御するかという事が問題となる。EGFR や BRAF の変異を阻害する分子標的薬は最近登場しているものの、EGFR に関しては KRAS に変異があれば効果はなく、BRAF に関しては、薬剤抵抗性の獲得が問題となる。ごく最近では変異 KRAS (G12C) の直接の阻害剤 (AMG510: sotorasib) が登場し⁽¹⁾、FDA に承認された。しかし、AMG510 は G12C 変異の C に共有結合することで阻害効果を有しているため、KRAS 変異中の約 10% である G12C に対してのみ有効である。その他の G13D のような多くの KRAS 変異は効果がなく、変異 KRAS シグナルの制御法は癌領域における最大のアンメットメディカルニーズであると考えられる。

我々の研究の背景

これまでに我々のグループでは、ゲノム編集による大腸癌細胞株の樹立と変異 KRAS に対する分子標的療法の可能性を初めて証明し⁽²⁾、その後多くの癌細胞の理解を押しすすめるマイルストーンとなる論文の発表と国際共同研究を進めてきた。近年、変異 KRAS 以外の遺伝子バックグラウンドが均一な二つの細胞ペア HKe3-wtKRAS と HKe3-mtKRAS を樹立し⁽³⁾、3次元浮遊培養をすることで、それぞれ正常モデル、癌モデルとして利用できることが分かった。我々は理化学研究所が所有する天然物由来の化合物ライブラリーの提供を受け、この中から癌モデルに

のみ効果を示す化合物のひとつとして Pyra-Metho-Carnil (PMC) を同定した。そこで本稿では、我々の薬効評価、標的探索などの更なる臨床応用へ向けた創薬開発に対する取り組みを紹介する。

PMC の標的分子の探索

当初は変異 KRAS を抑制するための薬剤の開発を目指していたが、変異 KRAS には多くの変異があり、アミノ酸の構造上の性質から、直接の阻害剤の開発は不可能に近いと考えられる。また、直接的に制御できたとしても新たなバイパス経路ができ、短期間で薬剤耐性になることも単一分子の標的薬の欠点である。そこで、変異 KRAS シグナルの下流でハブとなるようなタンパク質を抑制することができる化合物があれば、耐性の出現を抑える抗腫瘍化合物になりうると考えられた。微少環境における変異 KRAS シグナルに関しては不明な点が多く、ハブタンパク質の存在も不確かであったが、理化学研究所が保有する天然物由来のライブラリーの提供を受け、新たに開発した 3 次元浮遊培養システムにてスクリーニングしたところ、PMC の同定に至り、この標的タンパクを決定することで、新たな変異 KRAS のシグナリングパスウェイの解明にもつながると考えられた。PMC を磁性ナノビーズ (FG ビーズ) とリンカーを介して結合させ、プルダウンアッセイを行いフリーの PMC と競合阻害がかかる 2 つのタンパク質であるミトコンドリア外膜のチャンネルタンパク質 Voltage dependent anion channel (VDAC) と C 末端に {Lysin (K)-Aspartic acid (D)-Glutamic acid (E)-Leucine (L): KDEL} 配列を有するシャペロンタンパク質のゴルジ小胞体間の逆行性輸送小胞の膜に存在する KDEL Receptor (KDELRL) の同定に成功した。

PMC の抗腫瘍作用のメカニズム

近年、癌においては小胞体からのミトコンドリアの流入による Ca^{2+} のシグナルは ATP 産生のための鍵となるエフェクターとして働き、その結果ミトコンドリアでは腫瘍増殖にプラスに働くマイルドな活性酸素種（癌性ミトコンドリア（m）ROS）を生み出すことが分かっている。このようにミトコンドリアの Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_m$) と mROS は癌の指標となる以外に癌において特異的なシグナルであるので、両者を制御することで癌特異的な増殖抑制作用を示す。一方、正常細胞には働かないので副作用を最小限に抑えることが可能となる。PMC が標的とする VDAC や KDELR は KRAS が直接的に発現量を制御しているわけではないが、それぞれのタンパク質には多くの結合分子があり、なかでも、ミトコンドリア及び小胞体の 2 か所に局在するタンパク群としては BCL2-family があり、pro-survival 群の BCL2, BCL-xL および MCL-1 はその局在が Ca^{2+} シグナルに大きく関与している。特に VDAC と KDELR に共通に結合することが報告されている分子は BCL-xL である⁽⁴⁾ (Vervliet et al., Oncogene, 2016, Vento et al. PloS one, 2010)。KDELR と BCL-xL の結合は小胞体からミトコンドリアへの Ca^{2+} の流入を促し、その結果 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ が上昇すると考えられる。VDAC と BCL-xL の結合はさらに mROS を上昇させる。以上よりこの両者を制御することで、癌特異的なシグナルが効率よく制御される。

PMC の最適化

既に、PMC が結合する部位に関してはこれまでに九州大学理学研究院化学部門複合領域化学の末永正

彦講師との共同研究により FMO 法にて同定している。VDAC に関しては N 末端の変位部位であり、ダイマー形成や BCL-xL や TUBB3 などのタンパク質との結合に関与する場所である（図 1）。癌においてはこの部分に結合するタンパク質によってミトコンドリア機能抑制、 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ の上昇、癌性 mROS シグナルの活性化、およびアポトーシスの抑制が認められており、この部分に PMC が結合するので、抗腫瘍効果を示す。KDELR に関しては、PMC は KDELR の K-D-E-L 認識ポケットに結合し（図 2）、ここに PMC が結合すれば、ゴルジ小胞体ホメオスタシスが破綻し、KDEL1/2/3 はゴルジ体に局在できなくなると同時に、初期アポトーシスの指標であるゴルジ体構造の崩壊も認められた。また KDELR1 は実際に免疫染色上 BCL-xL とも結合し、PMC 投与により、共局在できなくなった。PMC の基本骨格内の炭素を窒素に変えた新規化合物 PMCD を作製し、この物質が PMC よりも高い親和性をもって VDAC および KDEL に結合することが FMO 法および 3 次元浮遊培養モデルにて判明し 2020 年 2 月に物質特許を出願した（特願 2020-017307）。

今後の展望

今後、臨床研究に進めるためには、薬効試験、毒性試験等が必要となる。3 次元浮遊培養における 50% 増殖阻害濃度 (GI50) は PMC も BCL-xL 阻害剤である Navitoclax も 20uM 程度であるが、SCID マウスにおける PMC の抗腫瘍効果 (HCT116 細胞) は GI50 が 8.8mg/kg であり、Navitoclax は 100mg/kg である⁽⁵⁾。このことは、Navitoclax が単独の標的である BCL-xL を標的としているので、MCL-1 のような

図 1

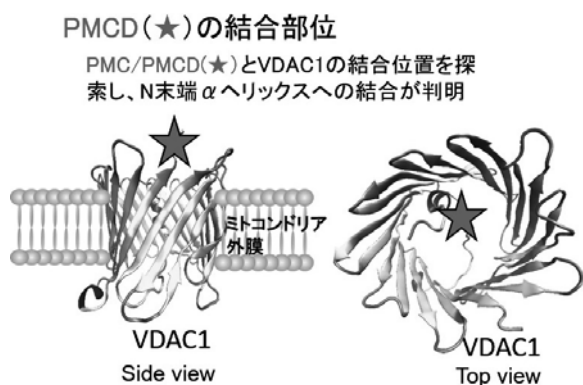
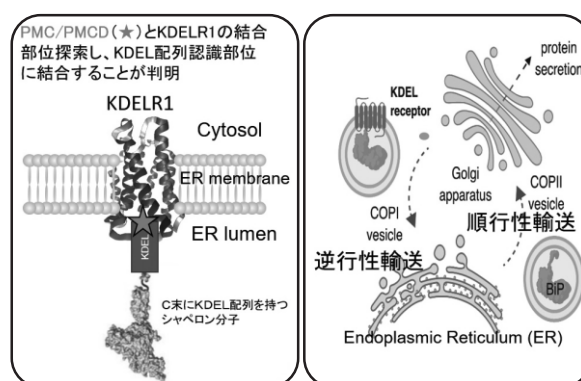


図 2



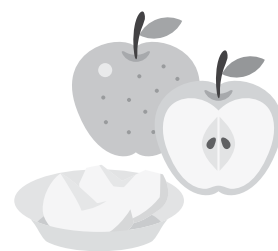
他の BCL family によるバイパス経路が活性化することが原因であることも考えられるが、PMC の SCID マウスにおける強い効果に関しては、SCID マウスでは獲得免疫が抑制されていることより、PMC の自然免疫系の賦活効果が考えられる。現在 PMC の長期毒性試験を進めているが（3 か月以上）、10mg/kg では B6 マウスに体重変化等認められず、白血球数の上昇のみが認められたことにより（データ未発表）、今後 PMC の自然免疫系の賦活効果についての研究も進めて行く予定である。

総括

化合物に関しては生物学的製剤に比べて安価である事も大事であるが、このような2つのハブタンパク質を制御することで、毒性も薬剤耐性も抑制できると考えられ、このようなアプローチで癌を制御する化合物は他に類を見ない。PMC および PMCD に関しては、腫瘍塊において HIF（Hypoxia Inducible Factor; 低酸素誘導因子）の抑制効果が認められる。この作用は KDELR および VDAC に PMC/PMCD が作用することにより $[Ca^{2+}]_m$ が低下し、癌性 mROS シグナルが不活性化することによるものと考えられる。この経路は癌以外にも、加齢や肥満、冠動脈疾患、痴呆や骨粗しょう症においても見られ、この経路の阻害により癌以外にも多くの疾患を制御できる可能性がある。

文献

1. Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, Gaida K, Holt T, Knutson CG, Koppada N, Lanman BA, *et al.*: The clinical kras (g12c) inhibitor amg 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 575 (7781):217-223, 2019. 10.1038/s41586-019-1694-1.
2. Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N and Sasazuki T: Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated ki-ras. *Science* 260(5104): 85-88, 1993. 10.1126/science.8465203.
3. Tsunoda T, Ishikura S, Doi K, Iwaihara Y, Hidesima H, Luo H, Hirose Y and Shirasawa S: Establishment of a three-dimensional floating cell culture system for screening drugs targeting kras-mediated signaling molecules. *Anticancer Res* 35(8):4453-4459, 2015.
4. Vervliet T, Parys JB and Bultynck G: Bcl-2 proteins and calcium signaling: Complexity beneath the surface. *Oncogene* 35(39):5079-5092, 2016. 10.1038/onc.2016.31.
5. Shao H, Jing K, Mahmoud E, Huang H, Fang X and Yu C: Apigenin sensitizes colon cancer cells to anti-tumor activity of abt-263. *Mol Cancer Ther* 12(12): 2640-2650, 2013. PMC3871201, 10.1158/1535-7163.Mct-13-0066.



疾患特異的 iPS 細胞技術と in silico スクリーニングを活用した
ドラベ症候群に対する創薬シーズの同定

てんかん分子病態研究所	ポストドクター	田中泰圭
てんかん分子病態研究所	ポストドクター	柴田磨己
てんかん分子病態研究所長		廣瀬伸一

【序論】

ドラベ症候群 (DS) は乳児期に発症する最も薬物不応性のてんかんで、難治のてんかん・けいれん発作により重篤な精神運動発達遅滞を伴う発達性てんかん性脳症である¹⁾。頻度は約15,000人に1人とされ、日本では6,000人程度の患者がいると推定される。原因となる遺伝子異常が明確となった数少ない乳児期発症難治性てんかんの一つであり、主に電位依存性 Na⁺ チャネル Nav1.1 の α サブユニットをコードする *SCN1A* 遺伝子の異常が同定される²⁾。*SCN1A* 遺伝子の変異同定による遺伝子診断は可能だが、発作重積等により約 3 割の患者が若年死亡し、詳細な分子病態は未だ不明な点が多く、効果的な治療法が未確立である。このため、病態に基づく根治薬の開発は悲願である。

DS モデルマウスを用いた研究より、発達期の前脳 GABA 性介在性神経細胞における Nav1.1 のハプロ不全が報告された^{3,4)}。これにより中枢神経における GABA 作動性神経細胞を含む神経ネットワークに異常が生じ、脳の抑制性の機能不全により神経細胞の過剰興奮が誘起され、重篤なてんかん発作を発病すると考えられている。

近年、我々は、世界に先駆け患者人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いてドラベ症候群の病態は抑制性神経の $\text{Na}_v1.1$ の機能喪失であることを証明した^{5, 6)}。同時に、遺伝子改変動物のドラベ症候群のモデル動物の作出も行い、激しいてんかん発作や早期の死亡などの症状を再現した。その後、高い選択性で iPS 細胞を抑制神経、興奮神経に分化させる方法の開発にも成功した⁷⁾。以上を利用して、創薬シーズ探索に適したドラベ症候群の病態に基づく化合物ハイス

ループット・スクリーニング法を確立した。さらに、この方法に *in silico* スクリーニングを組み合わせ、効率を飛躍的に改善させる事に成功した。こうして、すでに約1,300万種の化合物の中から、ドラベ症候群の分子病態を矯正しうる二種の化合物の同定に成功した（特許申請中）。

【方法】

1. 神經分化誘導

フィーダーフリー系で培養済みの iPS 細胞に対して、*PiggyBac Vector* を用いた TetO-NEUROG2 あるいは TetO-ASCL1/DLX2 遺伝子を導入した。

Doxycycline の添加により、NEUROG2 はグルタミン酸作動性神経細胞へ、ASCL1/DLX2 は GABA 作動性神経細胞へ選択的に分化誘導可能である。

2. シード化合物の *in silico* スクリーニング

統合計算化学システム MOE (Molecular Operating Environment) を用いて Close 状態にあるヒトナトリウムチャンネル三次元構造を作製し、Na_v1.1 の電位センサー領域結合因子の探索を行った。化合物情報は MOE で使用可能な最新の 3 つの化合物データベース: ChEMBL、ナミキ商事株式会社、キシダ化学株式会社から包括的に取得した。MOE の定量的構造活性相関 (QSAR) 機能を用いることで BBB 通過化合物の予測モデルを作製し、上記の約 1,300 万件の化合物の中から BBB 通過化合物予測モデルに合致する化合物を抽出した。抽出された化合物と他の Na_v チャンネル三次元構造 (Na_v1.2~Na_v1.9) の細胞外領域とドッキングシミュレーションを行った。

3. MEA システムを用いた神経細胞の活動電位測定

MEA システム (Axion Biosystems) の Maestro plate に iPS 細胞を播種し、神経分化誘導を行った。4 ~ 8 週間培養した神経細胞の自発発火測定により機能評価を行った。データの取得には 12.5 kHz の sampling rate を使用し、200 Hz から 3,000 Hz の Butterworth bandpass filter を用いた。検出閾値設定は、baseline electrode noise の $+6.0 \times SD$ を使用した。

GABA 作動性抑制性神経細胞の培養培地中に、被験化合物を各濃度で添加した。37°C で 5 分間培養しながら神経細胞の活動電位を記録して、自発的な Burst 発火中の spike 数として、被験化合物の各濃度における発火頻度の変化を計測した。Burst 発火は >5 spikes/100 ms の発火頻度を検出閾値として用いた。

【結果】

1. DS 患者由来 iPS 細胞の神経分化誘導および病態解析

正常コントロール iPS 細胞として、健常者由来 201B7 とアイソジェニックな人工健常コントロール iPS 細胞である D1 T を用いた。DS の疾患モデルとして D1 iPSCs を用いた。

NEUROG2 の発現誘導により選択的に神経分化された細胞において、神経細胞マーカー遺伝子である β III-tubulin の良好な発現が確認された。加えて、興奮性神経細胞マーカー遺伝子である VGULT2 の発現が確認された。一方で、ASCL1/DLX2 発現誘導により選択的に神経分化された細胞においては、 β III-tubulin の良好な発現に加え、抑制性神経細胞マーカー遺伝子である GAD67 の発現が陽性を示した。これらの結果より、iPS 細胞より分化したほぼ全ての神経細胞が、選択的に興奮性あるいは抑制性神経細胞へ分化誘導されたことが確認できた。

上記の iPS 細胞群を次世代微小電極アレイシステム (Maestro) の 48 穴プレート内で選択的に神経細胞に分化させ、自発的な活動電位測定を行った。Maestro を用いた神経細胞の機能解析より、興奮性グルタミン酸系ニューロンにおいては、健常コントロールと DS 病態モデル間で自発的なバースト発火中のスパイク数に顕著な違いは認められなかった。一方で抑制性 GABA 作動性神経細胞については、DS 病態モデルの神経機能の低下が確認できた。

2. *in silico* スクリーニングによるシード化合物の大規模検索

MOE (Molecular Operating Environment) のホモロジーモデリング機能を用いて、Close 状態の $Na_v1.1$ ~ $Na_v1.9$ の三次元構造を作製した。約 1,300 万件の化合物ライブラリー (ChEMBL: 約 182 万件、キシダ化学株式会社: 約 490 万件、ナミキ商事株式会社: 約 643 万件) より、薬効性が期待でき BBB 通過性を有する化合物を選別した。さらに、 Na_v サブファミリーとのドッキングシミュレーションを経て、 $Na_v1.1$ に選択的に結合する創薬シーズ化合物として約 50 件を同定した。

3. MEA system を用いた候補化合物の薬効評価

上記の結果 1 において、DS 患者由来抑制性 GABA 作動性神経細胞の機能減衰を明らかにしており (研究開発項目③の図 2、3)、この機能回復を指標に抗てんかん薬の創薬シーズ候補化合物を選別した。

$Na_v1.1$ 選択的 activator として知られるクモ毒の Hm1a を添加することで、DS 患者由来抑制性 GABA 作動性神経細胞の機能回復を確認することができた。Hm1a と同様に抑制神経細胞の機能回復を示す化合物を探索したところ、2 件の候補化合物 (Compound A, B) で抑制性神経細胞の機能回復効果が認められた。

【文献】

- 1) Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O: Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th edition. Edited by Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005:89-113.
- 2) Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. J Med Genet 2009;46:183-274.
- 3) Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, Atapour N, Mazaki E, Inoue I, et al. $Na_v1.1$ localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a

circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *J Neurosci* 2007;**27**:5903-5917.

- 4) Han S, Tai C, Westenbroek RE, Yu FH, Cheah CS, Potter GB, et al. Autistic-like behaviour in *Scn1a*+/- mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 2012;**489**:385-390.
- 5) Higurashi N, Uchida T, Lossin C, Misumi, Y, Okada Y, Akamatsu W, et al. A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. *Mol Brain* 2013;**6**:19.
- 6) Tanaka Y, Sone T, Higurashi N, Sakuma T, Suzuki S, Ishikawa M, et al. Generation of D1-1 TALEN isogenic control cell line from Dravet syndrome patient iPSCs using TALEN-mediated editing of the *SCN1A* gene. *Stem Cell Research* 2018;**28**:100-104.
- 7) T. Ishii, M. Ishikawa, K. Fujimori, T. Maeda, I. Kushima, Y. Arioka, D. Mori, Y. Nakatake, B. Yamagata, S. Nio, TA. Kato, N. Yang, M.Wernig, S. Kanba, M. Mimura, N. Ozaki, H. Okano., In vitro modeling of the bipolar disorder and schizophrenia using patient-derived induced pluripotent stem cells with copy number variations of *PCDH15* and *RELN*., *eNeuro*, 2019, 6(5):0403-18.



高齢者の身体機能に関する研究

～福岡那珂川研究および福岡市アイランドシティ研究成果より～

身体活動研究所長 檜 垣 靖 樹
古 瀬 裕次郎
高 江 理 恵

身体活動研究所は、身体活動の健康科学に関する研究を遂行し、科学的根拠に基づく予防から治療までの処方構築すること、および健康科学の研究を推進するための中核として内外の研究者の共同利用に供することを目的としている。

令和3年4月には、「那珂川市との連携事業に関する協定書」を継続し、福岡市との協働事業である、「アイランドシティ健康のまちづくり事業」においては、コロナ禍でも少しずつ健康運動教室の再開および介入調査の計画が進んでいる。ここでは、「運転不安を有する高齢運転者の身体機能の特徴—福岡那珂川研究—」および「高齢者の身体活動量と下肢筋機能に関する研究—福岡市アイランドシティ研究—」を紹介する。

1) 運転不安を有する高齢運転者の身体機能の特徴
—福岡那珂川研究—

近年、高齢運転者が加害者となる車両事故が報道で取り上げられ、高齢運転者やその家族においては、運転を継続すべきか、または中止すべきか、その判断に迷う人が増えていると推察される。そこで、本研究では、高齢運転者のうち「運転に何らかの不安を有する者（以下、運転不安者）」に着目し、①運転不安者の身体機能は、運転不安を有しない者と比べて差異があるのか、②運転不安者のみに認められる特徴的な身体機能は存在するか、という2つの課題を明らかにするために、前向きコホート研究のベースラインデータの一部を用いて解析した。

那珂川市（2011年当時は筑紫郡那珂川町）の高齢
運転者523名（男性：353名、女性：170名）を対象
に、握力、膝伸展力、機能的移動能力（timed up and

go: TUG)、5回椅子立ち座り、開眼片足立ち、垂直跳び、ファンクショナルリーチ、通常歩行速度、最大歩行速度の9つの体力要素を測定した。さらに、運転不安、視力、聴力の不良、既往歴に関するアンケート調査を実施した。運転不安に関しては「慣れた道の運転に不安があるか」を問い、「不安有り」「不安なし」で評価した。視力及び聴力の設問は、日常生活の支障の有無とした。

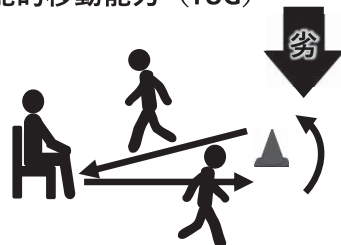
結果として、運転不安者と運転不安を有しない者の体力比較において、運転不安者は、不安のない者に比して機能的移動能力(TUG)及び最大歩行速度が有意に劣っていた($P<0.05$)。また、運転不安者のみに認められる特徴的な身体機能として、関連が強い因子は、視力の不良(OR: 5.56, $p<0.01$)、続いて聴力の不良(OR: 3.03, $p<0.01$)を有すること、機能的移動能力(OR: 1.46, $p<0.01$)が劣ること、心疾患の既往(OR: 3.12, $p<0.05$)の順であった。

以上のことから、高齢運転者のうち運転不安者は、不安を有しない者に比して低体力（歩行機能低下）であることが示唆された。また、歩行機能低下のみならず、視力の不良、聴力の不良、ならびに心疾患の既往が、運転不安者の身体的特徴であることが明らかとなった。本研究が、運転不安を有する高齢運転者やその家族において、今後運転を継続するか否か、判断の一助になれば幸いである。尚、本内容は、日本老年医学会雑誌に掲載された論文の一部をまとめたものである¹⁾。

車の運転に不安を有する高齢者の身体的特徴

1) 運転不安のない高齢運転者に比べて歩行機能が劣る

▶ 機能的移動能力 (TUG)



▶ 最大歩行速度



2) 体力低下のみならず視力や聴力の不良がある

※ 視力、聴力は矯正の有無に関わらず

▶ 視力の不良がある

5.6倍

【運転不安なし者を“1”にした場合のオッズ】



▶ 聴力の不良がある

3.0倍

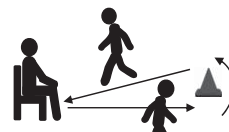
【運転不安なし者を“1”にした場合のオッズ】



▶ 歩行機能が劣る

1.5倍

【運転不安なし者を“1”にした場合のオッズ】



▶ 心疾患の既往がある

3.1倍

【運転不安なし者を“1”にした場合のオッズ】



関連した順序

古瀬, 檜垣ら, 日本老年医学会雑誌 57,475-483, 2020

身体活動研究所

図1. 車の運転に不安を有する高齢者の身体的特徴

2) 高齢者の身体活動量と下肢筋機能に関する研究—福岡市アイランドシティ研究—

すべての活動を含む身体活動量の指標として、身体活動レベル (Physical activity level: PAL) が用いられており、身体活動量を高いレベルで維持することは、疾病予防のみならず加齢に伴う心身の機能低下を遅らせることが報告されている。また、下肢筋の機能は、自立した生活、レクリエーションや社会活動参加、また身体障害や入院の予測因子とされている。従って、PAL および下肢筋の機能を高く維持することは、高齢者の健康寿命の延伸に繋がり、さらには経済活動および地域活動への参加を促すことが期待される。そこで、本研究では PAL と下肢筋の機能との関係を明らかにすることを目的とした。

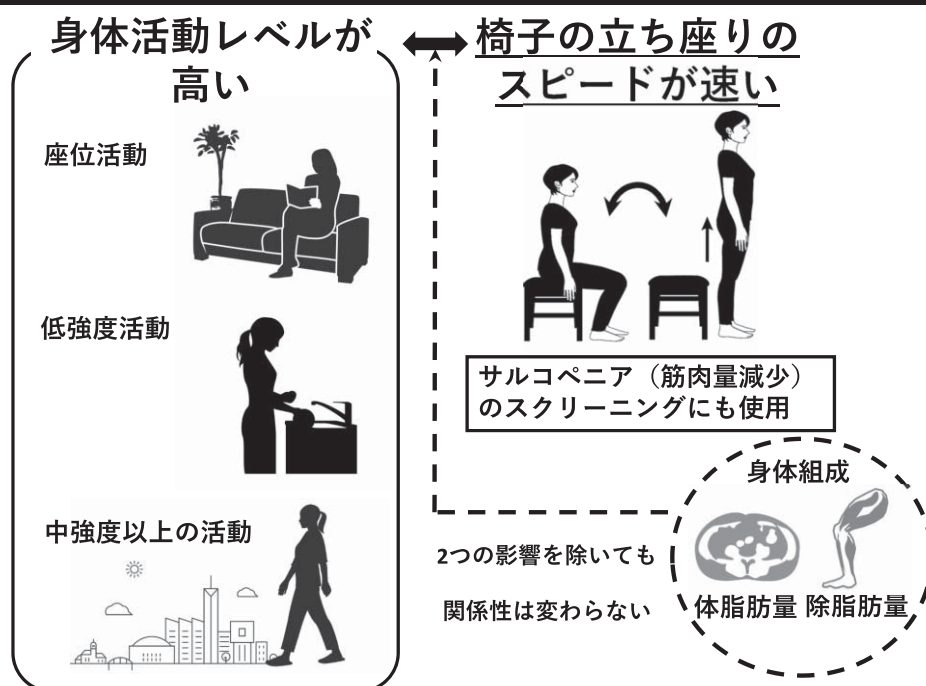
福岡市東区在住の中・高齢者のうち、調査協力を得た303名の中から下記基準に該当する者58名を抽出した。抽出条件は、①認知機能低下疑い者、②低筋力者、③歩行機能低下者、④肥満または痩せ、⑤Ⅱ型糖尿病または脂質異常症の有病者、⑥高血圧、以上6項目のうちいずれか1つ以上を有する高齢者とした。解析には、下肢筋の機能検査および身体活

動調査を実施し、データ欠損のない56名を対象者とした。身体活動量は、総エネルギー消費量を推定基礎代謝量で除して求められる PAL_{DLW} として評価した。総エネルギー消費量は、ゴールドスタンダードである二重標識水法で算出した。下肢筋の機能は、サルコペニアのスクリーニング方法のひとつである5回椅子立ち座り (the five-repetition sit-to-stand: STS-5) の所要秒数で評価した。

男性の STS-5 は、中強度以上の活動と有意な負の相関を示した ($r = -0.61, p < 0.05$)。すなわち、椅子の立ち上がりが速い者は中強度以上の活動レベルが高いことが示唆された。PAL_{DLW} と STS-5 の関係は、負の相関傾向を示した (男性: $r = -0.46, p = 0.07$, 女性: $r = -0.29, p = 0.06$)。

以上のことから、身体活動量を高く保つことは、身体組成とは独立して5回椅子立ち座りの速さに関係していることが明らかとなった。従って、日常生活における身体活動量の確保は、身体機能の低下を予防する因子の一つであることが示唆された。尚、本内容は、国際学術雑誌に掲載された論文の一部をまとめたものである²⁾。

身体活動量と下肢筋機能の関係



高江, 檜垣, 田中ら, J Nutr Health Aging, 2020;24(9):1023-1030.

身体活動研究所

図2. 身体活動量と下肢筋機能の関係

3) 今後の展望

急速な高齢社会の進展の中、健康寿命延伸の実現に向けて、運動・身体活動の重要性と健康に係るリテラシー育成への期待がさらに高まると予想される。健康寿命延伸には、禁煙や高血圧予防とともに、身体不活動からの脱却が急務である。今後、個々人の状態をリアルタイムに評価し、体調や体力レベルに合わせた至適運動プログラムを提供するとともに、これら一連のプロセスをIoTやAIの技術を活用して自動化し、多人数を対象とすることに加え遠隔においても安全かつ効果的に実施可能なシステムの開発が望まれる。本研究所は、引き続き未来健康社会の創造に向けて、身体活動の健康科学に関する研究を遂行し、科学的根拠に基づく予防から治療までの処方の構築を進めていきたい。

参考文献

- 1) 古瀬裕次郎, 池永昌弘, 山田陽介, 武田典子, 森村和浩, 木村みさか, 清永 明, 檜垣靖樹, the Nakagawa Study Group. 運転不安を有する高齢運転者の身体機能の特徴—福岡那珂川研究—,

日老医誌, 57, 475-483, 2020.

- 2) Takae R, Hatamoto Y, Yasukata J, Kose Y, Komiyama T, Ikenaga M, Yoshimura E, Yamada Y, Ebine N, Higaki Y, Tanaka H. Association of Lower-Extremity Muscle Performance and Physical Activity Level and Intensity in Middle-Aged and Older Adults: A Doubly Labeled Water and Accelerometer Study. J Nutr Health Aging. 24(9), 1023-1030, 2020.



膵島移植における NLRP3 inflammasome の関わりと
 その阻害剤がおよぼす効果について

再生医学研究所長 **小玉 正太**
吉松 軍平、松岡 泰祐
山田 哲平、坂田 直昭

【背景】

当研究所では膵島移植を大きなテーマの一つとして取り組んできた。膵島移植は、インスリン依存性糖尿病に対する治療方法で、主には1型糖尿病を対象として行われる。1型糖尿病では体内唯一のインスリン産生細胞である膵 β 細胞の障害により絶対的なインスリン枯渇に陥るため、その補充が必要となる。現在インスリン治療そのものは格段に進歩を遂げており、これまでよりも血糖値のコントロールが著明に改善したが、それでもなお高血糖と低血糖を繰り返す症例が存在し、こういった劇症型の糖尿病では膵島移植による生理的なインスリン分泌を体内で行うことが非常に重要となる。

現在、実臨床において、臍島移植はいわゆる再生医療新法で規定される第一種再生医療として、非常に厳格なルールのもと実施されている。2020年4月に保険収載となり、2021年5月には保険収載後全国1例目の臨床臍島移植が福岡大学病院において実施された。一方、臍島移植では移植後の自然免疫反応が強く起こることが知られており、自然免疫反応による拒絶反応をいかに抑えるかが移植成功のカギと考えられている。今後、移植成績を向上するためには新規の自然免疫抑制療法を開発する必要がある。

膵島移植において膵β細胞に関係して重要視されている炎症性サイトカインの一つとして IL-1β がある。この活性化メカニズムには細胞質内タンパク複合体である inflammasome が関わっていることがすでに炎症性細胞において示されており、その制御により自然免疫反応そのものがコントロールできる可能性がある。inflammasome には、いくつかのタイプがあるが、特に NLRP3 inflammasome と呼ばれるタ

ンパク複合体は IL-1 β の活性化と、pyroptosis と呼ばれる細胞の自然死に関わることが知られている。この NLRP3 inflammasome を形成するのが、NLRP3, ASC, pro-caspase-1 の 3 つのタンパクドメインである。脾島移植では移植細胞が引き起こす Damaged Associated Molecular Patterns (DAMPs) が移植後自然免疫反応のトリガーの重要な一つとして考えられており、NLRP3 inflammasome が関わる可能性が予測されるが、これまで脾島移植における inflammasome の関わりについては明らかにされておらず、その制御による移植成績への影響は示されていない。

【目的】

本研究ではマウスモデルを用いて膵β細胞内で生じる炎症性サイトカインの活性化メカニズムとして NLRP3 inflammasome の関わりについて検証し、門脈内膵島移植における NLRP3 inflammasome の制御の重要性について評価することを目的とした。

【方法】

膵β細胞の遺伝子発現検討として、インスリノーマ細胞株である MIN6、および単離した膵島細胞を使用した。

移植実験のドナー、レシピエントには、雄性 C57BL/6 マウスを用いた。糖尿病マウスはストレプトゾトシンを尾静注することで作成し、その後血糖値が 400mg/dL 以上となったマウスをレシピエントとして用いた。膵島単離は全身麻酔下にドナー膵臓にコラゲナーゼを注入し、摘出した膵臓を 37°C 培養器に入れて消化することで行った。消化した組織から膵島を回収した後、これらを一晚培養し、門脈

内膵島移植を行った。

実験 1. MIN6 を用いてサイトカイン刺激を行うことで IL-1 β , NLRP3 の発現上昇がどのように変化するか検討した。

実験 2. 培養膵島における生存率を Hoechst/PI 染色により検証した。

実験 3. 膵島移植実験により NLRP3 inflammasome 阻害剤 (MCC950) 投与の効果について評価を行った。

【結果】

実験 1.

MIN6 細胞の培養を行い、これに LPS を添加することで膵 β 細胞における IL-1 β , および NLRP3 の発現について検証した。培養した MIN6 細胞に LPS を添加し、0, 2, 6 時間後に RNA の抽出を行い、cDNA 合成の後、real-time PCR を行った。NLRP3 inflammasome の構成タンパクである NLRP3 の mRNA は 2 時間後、6 時間後と経時的に発現が増加しているこ

とが分かった (Figure 1a)。また、同様に、IL-1 β についても 2 時間後、6 時間後と発現上昇していた。次に、TNF α , IL-1 β , IFN γ の 3 種類の炎症性サイトカインによるサイトカインカクテルを添加した際に生じる mRNA の発現変動を検証した。すると、IL-1 β , NLRP3 とともに、サイトカインカクテルの添加によって発現が増加し、NLRP3 inflammasome の主成分である NLRP3 遺伝子の発現上昇が認められた (Figure 1b)。また、NLRP3 inflammasome 阻害剤である MCC950 の投与を行うことで、これらの発現上昇は抑えられることが明らかとなった。

実験 2.

単離した膵島を 3 cm dish 上で培養を行った。4 日間の培養を行い、4 日目に Hoechst/PI にて染色を行い、生細胞及び死細胞をカウントした。全細胞における生細胞の数を生存率として算出したところ、サイトカインカクテルで刺激すると生存率は有意に減少し、MCC950 の投与により生存率が有意に改善することが明らかとなった (Figure 1c)。

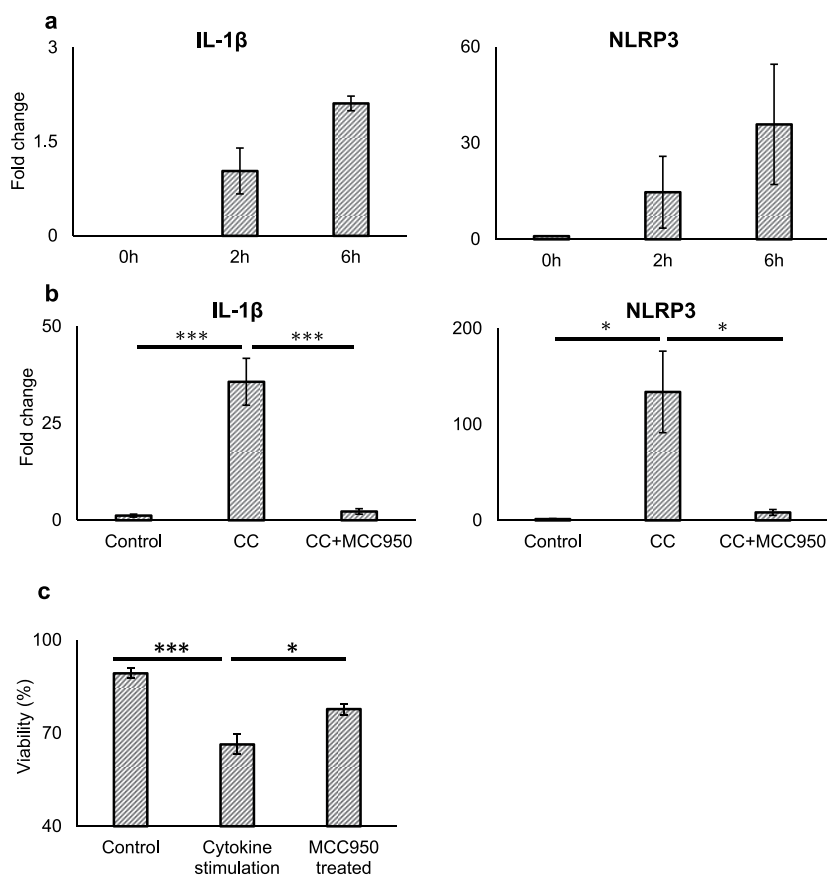


Figure 1

実験 3.

単離した膵島を糖尿病マウスに対して門脈内膵島移植を行った。MCC950 群では移植直前から 3 日間 MCC950 を腹腔内投与した。28 日間、1 週間に 2 回血糖値を測定したところ、コントロール群に対して有意に血糖値の減少を認めた (Figure 2a)。移植後 28 日目に行ったグルコース刺激試験に関しても、有意差は見られないものの血糖値の推移は低下しており、移植膵島がよりよく生着していることが示唆された (Figure 2b)。TUNEL 染色では、移植後 6 時間後、12 時間後にコントロール群と比較して有意に TUNEL 陽性細胞の占める割合は減少しており MCC950 投与による細胞死の抑制作用が認められた (Figure 2c)。また、IL-1 β に関して免疫染色を行うと、3 時間後、6 時間後、12 時間後と一貫して MCC950 群で IL-1 β 陽性細胞が減少しており、特に移植後 3 時間で有意差がみられていた (Figure 2d)。

【考察】

膵島移植における NLRP3 inflammasome はサイトカイン刺激に反応して発現が増加することが明らかとなった。この反応は炎症性細胞におけるそれと比

べると強くはないものの、膵島そのものの障害に関与している可能性がある。膵 β 細胞における IL-1 β の作用はこれまでに数多く報告されており、少量の IL-1 β ではインスリン分泌能を増加させることが知られている。しかしながら、本研究では NLRP3 inflammasome の阻害剤の投与により移植後の成績が改善していることから、移植膵島においては IL-1 β を抑制することで移植膵島の生着率が向上することが示された。さらに、NLRP3 inflammasome のもう一つの作用である pyroptosis が移植後の膵島の細胞死に影響している可能性もあり、MCC950 投与によりこれが抑えられたと考えられる。

【結語】

本研究により、膵 β 細胞においても NLRP3 inflammasome 関連遺伝子が発現し、移植後早期の細胞死、および自然免疫反応に関わっていることが明らかとなった。また、その制御により移植成績が向上することが示された。本研究内容は、Scientific Reports に 2020 年 10 月に掲載された。Figure に関しては、同論文より抜粋したものである。

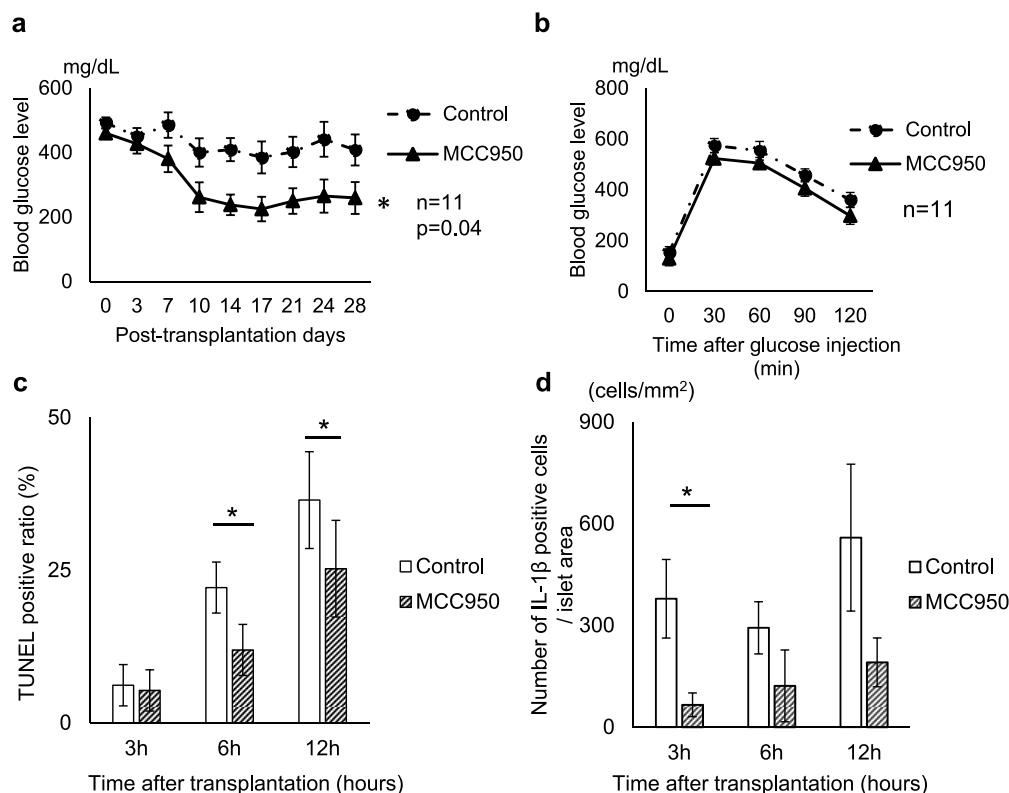


Figure 2

次世代のがん治療に向けて

次世代がん治療研究所長 長谷川 傑
吉 田 陽一郎

2018年4月に Precision Medicine を目的とした「次世代がん治療研究所」を設立していただき、3年が経過しました。最初に取り組んだことは、研究所内に「がんバイオバンク」を設置することです。Precision Medicine には遺伝子解析が必須ですが、解析対象となるサンプルがなければ、何もできません。例えば、直腸がんで手術をした後に再発した人の術前のサンプルを解析しようと思えば、手術する時点では将来再発するかどうか分かりませんので、とにかくできるだけ多くの人のサンプルをストックする必要があります。そこで、様々な解析条件を満たせるように、がん治療（手術・化学療法・放射線療法・免疫療法）を施行した患者さんの経時的なリキッドバイオプシーサンプルを「がんバイオバンク」内で網羅的に保管するように取り組み、現在では約30,000サンプルを保管するまでに至りました。また、大量のサンプルを正確に管理するために、二次元バーコードシステムを導入しました。底面に QR コードが印刷されたチューブを使用することによって、一度に100本のチューブをバーコードリーダーで管理できます。これによって、サンプルの所在や使用済みについて正確に管理できるようになりました。また、多忙な外科医が手術日でも実験できるように、自動で DNA を精製する機器も導入できました。バイオバンクの充実には時間がかかってしまいましたが、基礎作りは完了いたしました。

研究所設立後に取り組みを開始した最初の研究テーマとして、リキッドバイオプシーのサンプル中に含まれるセルフフリー DNA の解析をはじめました。大腸がんでは、KRAS・NRAS・BRAF 遺伝子に変異を起こすことが知られており、それら遺伝子変異により治療方針も変わるため大変意義のある変異として知られています。まずは大腸癌で手術を施行した

362名を対象に、デジタル PCR を用いて KRAS・NRAS・BRAF 遺伝子変異型が周術期にどのように変化するかを解析いたしました。その第 1 報目として、大腸癌では頻度の低い BRAF 遺伝子変異型のわずか11例を対象とした「Oncological evaluation in perioperative period using cfDNA of BRAF V600E mutation in patients with Colorectal cancer」が Scientific Reports にアクセプトされました。現在、2 本目・3 本目を執筆中でありますが、対象や視点を変えることによって様々な解析が可能になると考えています。

次の取り組みとして、次世代シーケンサーを用いたバイオベンチャーとの共同研究です。手術や化学療法により遺伝子変異がどのように変化していくのか「がんの進化」をテーマにした壮大なものです。これは、解析が複雑なことで費用がかかるため経済的かつ時間的に難渋しています。テーマが大きすぎると御批判を受けることもあります。少しずつ面白い結果が出始めています。突然変異とは何か？を考えさせる結果ではないかと思っていますし、これを解決せずには真のがん治療には辿り着かないと考えています。がん細胞が常に進化し続けているからこそ、がん細胞に多様性を与え、そのことが癌治療を困難にしている最大の要因だと思います。我々は、ほんの少しだけでも前に進めるような結果に結びつけたいです。

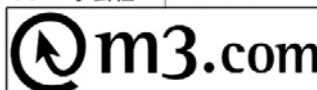
2021年から開始した新たな取り組みとして、最新のモバイルセンサーとAI（人工知能）を用いた「がん患者のダイナミックアセスメント法の開発」があります。これは、SONY とエムスリー（SONY の子会社）の全面的サポートによる SONY-Startup-Acceleration-Program の一環で、本年度中に臨床試験を開始予定にしております。医療と日常を融合させることを目標としたもので、医療界にも押し寄せる



モバイルセンサーとAIを
用いた臨床試験の実施体制



SONY子会社



医療ポータルサイト

m3子会社



医薬品開発業務受託機関

m3子会社



株式会社ヌーベルプラス | リサーチマネジメントオフィス

医師主導臨床研究サポート企業

m3子会社



治験施設支援機関

IoT（モノのインターネット）とAIを取り込んだ内容です。SONY から発売されている最新のモバイルセンサーがありますが、そのままの利用では難しいと判断し、医療用に改良したモバイルセンサーを用いて患者さんの日常を評価することによって、がん治療の指標になるかを検討する予定です。SONY のAI チームが開発したツールを用いて解析を行います。うまくいくようであれば、化学療法や放射線療法にも適応拡大を目指し、さらに介護認定制度での利用も視野に入れています。（<https://sony-startup-acceleration-program.com/article513.html>）

がん治療には様々な問題が山積されておりますが、我々は次世代に繋がるようながん治療の研究を進めていきたいと考えています。がんバイオバンクの充実に時間を要したため、結果が出始めるのに時間が

かかってしまいましたが、研究所の今後の存続・発展にご支援いただけますと幸いです。



爆発天体研究所の活動概要

爆発天体研究所長 固 武 慶

1. はじめに

本研究所は、超新星を始めとする爆発天体の物理的機構の解明を目的として、2019年に設置された（英語名：REISEP, **RE**search **I**nstitute of **S**tellar **E**xplosive **P**henomena）。本年度（2020年度）は、査読付き国際学術誌において論文発表10編を発表し、コロナ禍の中、対面での研究会の実施が自粛される中で、学会講演（招待講演2回、一般講演5回、すべてオンライン）を行った。また、初年度雇用のポスドク研究員は、この4月から他大学にて助教のポストを得て栄転した。後任として新たな研究員が本研究所に着任し、すでに初期的な成果をあげつつある。また、アリゾナ州立大、アインシュタイン研究所、ダルムシュタット工科大に属する所員、共同研究者と国際共同研究を進められたことも付記しておきたい。また、本学所員が代表者である科研費が4件新規採択され、研究所の活動は、よりアクティブに加速している。

本稿では、2020年度における本研究所の活動ハイライトを紹介する。

2. 研究概要

1) 一般相対論的大質量星の自転磁場重力崩壊に伴う爆発のダイナミクス

20太陽質量をもつ大質量星の空間3次元(3D)の一般相対論的磁気流体シミュレーションを行い、ニュートリノ加熱とともにコアの高速自転によって増幅された磁場が爆発を後押しする、磁気駆動爆発が起こることを示した^[1]。3D ジェット内においては、従来、キンク不安定性が成長し、ジェットの構造が破壊されてしまうことが危惧されていたが、本研究により、キンク不安定性の成長条件を定量的に求めることにより、超新星 MHD ジェットにおいては、

一般にキンク不安定性が起きることが極めて稀であるとの示唆を得ることが出来た。特に、長い継続時間をもつガンマ線バーストの親星のコアが普遍的に有すると考えられている「高速自転、磁場」星において、本研究により、ジェット状の爆発が一般

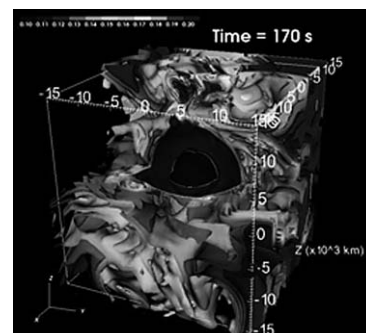
的に起こることを数値シミュレーションで世界に先駆けて示すことが大きな成果と言える。



世界に先駆けた自転、磁場を伴う大質量星 (20太陽質量) の3次元シミュレーション：濃淡は温度で、星の南北方向に伸びたジェット状の爆発を起こしていることがわかる。Kuroda, Arcones, Takiwaki, Kotake, ApJ. (2020) より^[1]

2) 空間3次元の大質量進化シミュレーション

重力崩壊する直前の4つの星について約60-200秒間にわたる進化の3次元シミュレーションを行い、酸素殻燃焼により駆動される酸素/ケイ素対流層の乱流の特徴を明らかにした^[2] (右図: 27太陽質量の酸素/ケイ素層での乱流による物質混合, Yoshida et al.

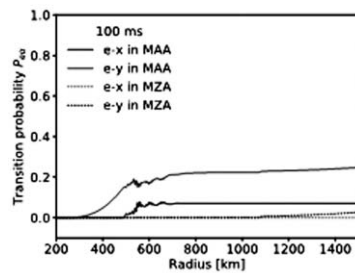


酸素/ケイ素対流層におけるケイ素質量比分布。酸素殻燃焼により駆動された乱流がケイ素過剰な物質を大規模に巻き上げる。

れた。この大規模な非球対称の性質は超新星爆発に有利に働くと考えられており、超新星の爆発機構にも関連する大きな成果である。また、この研究で明らかにされた対流層における乱流混合の特徴はまだ不定性の大きい大質量星の後期進化における物質混合の研究にとって重要である。

3) ニュートリノ集団振動の効果の理論的研究

従来課せられていたニュートリノの軌跡への軸対称性を外したニュートリノ集団振動のフレーバー進化計算を電子捕獲型超新星爆発(8.8 太陽質量)に対して行うことが出来た^[3,4]



電子ニュートリノの遷移確率の動径進化の図で、軸対称性を外すことでフレーバー変換が生じる様子を示す。点線：軸対称性あり。実線：軸対称性なし。

(図, Zaizen et al, (2021), Phys. Rev. D). 軸対称性を仮定した場合(右図点線 MZA)では電子ニュートリノの遷移確率が0のままニュートリノのフレーバー変換が起きなかった一方で、軸対称性を外す(右図実線 MAA)と非軸対称性が成長することで新たにフレーバー変換が起きることが分かった。こうした対称性を破る効果の検証は将来銀河系内で超新星爆発が起きたときのニュートリノ観測結果を理解する上で必要不可欠なものであり、大きな成果と言える。

4) 超新星重力波検出に向けたデータ解析法構築

本年度は、まず、データ解析に関する研究において、重力波観測データ解析用計算機上に構築した超新星爆発からの重力波などの突発性重力波検出用の重力波探査用解析ソフトウェアを用いて、2020年2月から2020年4月にわたって行われた LIGO と Virgo、KAGRA による共同観測で得られたデータの解析を行った。その中で特に、突発性重力波の探査について国際共同観測チームをリードして、論文発表を行った^[5]。観測結果を論文にする上でも中心となって進めている。また、超新星重力波の円偏光についての検出可能性に関して、世界の独立したグループが行った 3D シミュレーションで得られた様々な重力波形に対して調べた論文を投稿し、現在査読中である。

5) 超新星爆発における磁場の役割に関する研究

通常より爆発エネルギーが10倍程大きく 10^{52} erg に達する極超新星の爆発メカニズムには、大質量星の爆発メカニズムの主流になりつつあるニュートリノ加熱に加えて磁場が何らかの役割を果たすと期待されている。そこで、回転していない大質量星に磁場が存在する場合の重力崩壊現象を明らかにするため、新規に多次元磁気流体コードの開発を済ませた。その結果、大質量星の種類、磁場強度に寄らず、ニュートリノ加熱駆動による爆発現象が起きることがわかった。また、磁場強度が強い場合には、スケールが小さい領域での乱流生成が抑えられ、ニュートリノ加熱による停滞衝撃波の復活がわずかに遅れることが判明した^[6]。

6) 超新星マルチメッセンジャーシグナルの精査

8.8 太陽質量の O-Ne-Mg コアを持つモデルから75 太陽質量までの大質量星を含む多数の親星モデルについて、超新星シミュレーションを系統的に実行し、ニュートリノ背景放射の評価を行った。本研究では、特にブラックホール形成を含む親星や、連星進化の効果まで含め系統的に評価したことが特徴である。結果、ハイパーカミオカンデを含む次世代検出器をもってすれば、今後10年のタイムスケールで背景ニュートリノシグナルから、中性子星形成・ブラックホール形成の分岐を支配的に決めるコアの“コンパクトネス”に関する制限が得られることを指摘することができた^[7]。更に、SASI と呼ばれる超新星コアにおける流体不安定性が生み出すニュートリノシグナルの振動周期を高い検出効率で観測するデータ解析法についても国際共同研究を行い、新たに構築することが出来た^[8]。

7) 重力波による超新星爆発機構の解明

大質量星の重力崩壊のなかでもブラックホール形成を伴うものは、重力波検出で発見されている様々な質量をもつブラックホールの起源を明らかにするという観点から興味深い天体現象である。本研究では、ブラックホールを形成するような非常に重たい星の重力崩壊で生成される重力波を計算するため、スーパーコンピュータを使って一般相対論やニュートリノなどを考慮した現実的な重力崩壊シミュレー

ションを行った。結果、高速自転している大質量星が作る中性子星は高速自転に由来する流体運動によって歪み、その周りに渦状の構造を作ること、強力な重力波を放出することを発見した^[9]。

3. 主な研究業績（査読付き英文論文のみ記載、抜粋）

- [1] Kuroda, T., Arcones, A., Takiwaki, T., Kotake, K., Magnetorotational Explosion of a Massive Star Supported by Neutrino Heating in General Relativistic Three-dimensional Simulations. The Astrophysical Journal, Volume 896, Issue 2, id.102, 18 pp. (2020)
- [2] Yoshida, T., Takiwaki, T., Kotake, K., Takahashi, K., Nakamura, K., Umeda, H. Three-dimensional Hydrodynamics Simulations of Precollapse Shell Burning in the Si- and O-rich Layers, The Astrophysical Journal, Volume 908, Issue 1, id.44, 18 pp. (2021)
- [3] Zaizen, M., Cherry, J.-F., Takiwaki, T. Kotake, K et al. Neutrino halo effect on collective neutrino oscillation in iron core-collapse supernova model of a 9.6 M_{Solar} star, Journal of Cosmology and Astroparticle Physics, Issue 06, article id.011 (2020).
- [4] Zaizen, M., S, Horiuchi., Takiwaki, T. Kotake, K et al. Three-flavor collective neutrino conversions with multi-azimuthal-angle instability in an electron-capture supernova model, Physical Review D, Volume 103, Issue 6, article id.063008, (2021)
- [5] KAGRA collaboration (K. Hayama, K.Kotake 含む), Overview of KAGRA, Progress of Theoretical and Experimental Physics, Issue 5, (2021)
- [6] Matsumoto, J., Takiwaki, T., Kotake, K., et al. 2D numerical study for magnetic field dependence of neutrino-driven core-collapse supernova models, Monthly Notices of the Royal Astronomical Society, (MNRAS) Volume 499, Issue 3, pp.4174-4194, (2020)
- [7] Horiuchi, S., Kinugawa, T., Takiwaki, T., Kotake, K. et al. Impact of binary interactions on the diffuse supernova neutrino background, Physical Review D, Volume 103, Issue 4, article id.043003, (2021)

- [8] Lin, Z., Lunardini, C., Zanolin, M., Kotake, K. et al. Detectability of standing accretion shock instabilities activity in supernova neutrino signals, Physical Review D, Volume 101, Issue 12, article id. 123028, (2020)
- [9] Shibagaki, S., Kuroda, T., Takiwaki, T., Kotake, K., Characteristic time variability of gravitational-wave and neutrino signals from three-dimensional simulations of non-rotating and rapidly rotating stellar core collapse, MNRAS Letters (in press)

獲得競争的資金（新規）

- 科学研究費助成事業・若手研究、研究代表者：松本仁、三次元一般相対論的電磁流体シミュレーションで迫る活動銀河核ジェットの力学進化 (20K14473)
- 科学研究費助成事業・新学術領域研究（研究領域提案型）、研究代表者：中村 航、超新星重力波検出に向けた現実的な超新星重力波テンプレートの作成 (20H04748)
- 科学研究費助成事業・新学術領域研究（研究領域提案型）、研究代表者：中村 航、現実的な3次元超新星モデルに基づく超新星背景ニュートリノ解析 (20H05255)
- 科学研究費助成事業・基盤研究（C）、研究代表者：中村 航、超新星起源マルチメッセンジャー信号の解析に向けた数値モデルの構築 (20K03939)



第23回成果発表会と令和3年度研究

資源循環・環境制御システム研究所長 柳 橋 泰 生

1. はじめに

資源循環・環境制御システム研究所（略称：資環研）は、平成10年4月に開所し、今年度で24年目を迎えた。廃棄物埋立工法の標準となっている福岡方式を創った初代の花嶋正孝所長、第2代の中野勝之所長の後、約12年間にわたり第3代の樋口壯太郎所長が「環境修復と未利用資源の資源化」の研究を進め、産学官連携による環境ビジネスの創出、アジアとの国際産学連携による国際貢献、地域との連携による地域貢献に努めてきたが、昨年度より柳橋が所長を務めている。約40年前から衛生工学を専攻し、埋立地からのメタンガスの発生や悪臭問題の研究を行い、厚生省・環境庁在職時代には、3R（リデュース・リユース・リサイクル）施策の立案、PCB廃棄物の処理事業の立ち上げ、産業界のリサイクル事業の推進に関与した経験を活かし、資環研の発展に尽力したいと考えている。

2. 令和2年度の研究活動と成果発表会

(1) 研究活動

令和2年度の主な研究は、自主研究として「飛灰不溶化剤研究」、「重金属不溶化剤や副生塩による硫化水素抑制研究」、「脱窒剤の種類と脱窒性能に関する研究」、自治体および企業からの受託研究として「廃石膏ボードのリサイクルや硫化水素発生メカニズムに関する研究」、「最終処分場適正管理研究」、「海面処分場安定化研究」、「微生物製剤の有効期限決定に資する硫化水素抑制効果の比較試験」等を行った。また、共同研究として「焼却主灰の資源化研究」、「覆土代替薬剤の開発研究」、「低BOD/N排水の硝化・脱窒におけるグリセリン脱窒剤の優位性の評価・検討」、「硫化水素の発生を低減した再生石膏混合製品の開発」、「臭気の嗅覚測定法の統一に向けた検討」等を行った。これまで13人が資環研をベ-

スとした研究で博士号を取得しており、現在、社会人を含めた3人が学位の取得を目指し研究を進めている。

(2) 第23回成果発表会

例年6月に前年度の成果発表会を開催しており、令和3年6月24日(木)に新型コロナウイルスの感染予防のためWebで開催した。最初に特別企画として準好気性埋立の開発の歩みに関する花嶋正孝名誉教授へのインタビューの動画を放映し、その後、次表の研究成果の発表を行った。

	発表テーマ
1	廃石膏ボード模擬埋立によるH ₂ Sガス発生特性に関する研究 福岡大学大学院 為田一雄
2	バイポーラ膜電気透析装置による副生塩のリサイクルに関する研究 福岡大学大学院 劉佳星
3	覆土代替材による浸出水量制御に関する研究 (株)吉浦工務店 巖厚亮
4	産業廃棄物管理型最終処分場維持管理での各種検証 (株)イー・アール・シー高城 豊久志朗
5	バイオアッセイを用いた新たな浸出水と埋立地の安定化評価 (株)神鋼環境ソリューション 藤原尚美
6	「水環境の事典」における「公害の歴史」の編集 資環研所長 柳橋泰生
7	貯水槽水道の受検率および災害時の活用に関する考察 福岡大学大学院 周張弛
8	環境試料の臭気指数測定におけるベルヌーイ試行明白率および臭気指数の変動の試算 福岡大学大学院 白亦
9	グリセリン廃液から回収されたグリセリン水溶液の脱窒剤利用と脱窒性能 資環研研究開発室長 武下俊宏

3. 令和3年度の展望

(1) 研究活動

メインの研究テーマは引き続き「環境修復と未利用資源の資源化」とし、併せて研究成果の事業化、ベンチャー企業の支援、国際産学官連携活動を行う。

「資源循環分野」

① 廃棄物処理プロセスより排出される副生塩のリサイクルに関する研究（自主研究）

バイポーラ膜によるエコアルカリ、エコ酸の研究を行い、データの蓄積を行う。

② 焼却主灰リサイクル研究（企業共同研究）

企業との共同研究により、焼却主灰の洗浄分級等によるリサイクルの研究を行う。

③ グリセリン水溶液の用途拡大に関する研究（企業共同研究）

グリセリン水溶液について、脱窒剤としての利用拡大を進めるとともに、メタン発酵基質としての新たな用途開発を行う。亜酸化窒素（温室効果ガス）の発生に関する研究等に着手する。

「環境制御分野」

① 焼却プロセスで使用される薬剤が埋立処分に与える影響と対策（自主研究）

継続研究として水中の残存キレート分解技術の開発を行う。

② 公共関与型最終処分場早期安定化研究（令和2年度から令和6年度・公益法人受託研究）

鹿児島県環境事業公社が運営する公共関与型最終処分場は日本最大の被覆型最終処分場である。令和2年度からの5年間は大型実験模型槽による廃石膏ボード早期安定化実験等の研究を行う。

③ 最終処分場早期安定化研究（平成23年度からの継続研究・自治体受託研究）

旧法時代の最終処分場により、汚染された下流のため池を再生させるため、埋立地の安定化手法として霧状酸化剤の注入を行っている。その効果をモニタリングするため、ガス、浸出水、地下水調査を行う。

④ 海面処分場安定化研究（令和元年度から令和3年度）

大阪湾広域臨海処分場の廃止に向けた研究を行う。令和2年度に模擬埋立槽を資環研に8本設置したが、令和3年度はさらに4本追加し、焼却施設で使用される脱塩剤や飛灰安定化薬剤の影響確認と、早期安定化のための研究を行う。

⑤ 覆土代替薬剤の開発研究（企業からの受託研究）

一般廃棄物最終処分場埋立容量の約30%を占める

覆土材の代替材の屋外長期曝露による生分解速度および浸出水水質への影響確認実験、経済性評価を行い、実際の最終処分場での実証実験を行う。

⑥ 硫黄化合物の発生制御に関する研究

埋立処分により、廃石膏ボードからは硫化水素（ H_2S ）が、重金属不溶化処理された焼却残渣からは二硫化炭素（ CS_2 ）がそれぞれ発生する。これら硫黄化合物とその分解過程で生じる物質の消長、発生制御や有害性低減に関する研究に着手する。

⑦ 重金属不溶化剤が微生物におよぼす作用に関する研究

重金属不溶化剤の有する微生物の増殖阻害作用を利用した廃石膏ボードの硫化水素抑制試験を行う。

上記研究の成果については1年に1回の成果発表会の他、1～2か月に1回開催している「廃棄物・土壌リニューアル研究会」で企業、大学の研究中間報告会を実施してきた。これまでに開催は120回を超えている。令和2年度からNPO、韓国安養大学、中国都市建設研究院等との国際連携による研究会「SOS」（Study group on solid waste management）としてリニューアルし、月1回開催している。

(2) 広報活動等

コロナ対策を施しつつ広報活動を積極的に行う。

① 第13回エコスクールのWeb開催

② 資環研通信の発行およびホームページによる広報

③ エコテクノ2021等展示会への出展

④ 研究成果発表会

(3) 事業化支援

研究成果の事業化支援を行う。令和3年度は引き続き、霧状酸化剤による環境修復装置の事業化支援を実施すると共に覆土代替薬剤の実用化に向け、実処分場での試験施工指導を行う。また北九州産学連携推進室には多数の企業、自治体等の相談があるためこれらの支援についても従来通り実施する。

グリセリン水溶液の脱窒剤利用については利用拡大を進める。民間施設の生物学的脱窒素処理への導入促進を目指し、脱窒素試験を行ってグリセリン脱窒剤の適応性を評価する。試験結果は、協同研究企業へフィードバックし、ビジネス展開する。

神経変性モデル細胞を用いた漢方薬の 神経突起障害に対する改善効果

薬学部講師 窪田香織
薬学部教授 岩崎克典

はじめに

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの脳神経変性疾患では、神経伝達物質受容体の変化や神経伝達効率の低下など神経機能低下、神経突起の退縮やシナプスの減少などの神経変性が神経細胞死に先立ち生じ、高次脳機能低下につながっていると考えられている。したがって、神経突起変性を抑制することで症状の発現、及び進行を止め得ると考えられる。一方で、これらの疾患に対する根治的治療法は確立しておらず、患者のADL（日常生活動作）を低下させない新しい治療薬が求められている。その中で、ADLを低下させずに神経精神疾患の諸症状を改善する漢方薬が注目されている。しかし、漢方薬は多くの生薬から構成されているため、薬理作用機序が複雑で治療エビデンスが少なく処方につながっていない現状もある。

そこでアミロイド β タンパク質(A β)を処置した脳神経変性細胞モデルを構築し、それを改善する候補漢方薬の解析を行った。本研究では、高齢者の不眠症やフレイル予防・改善に臨床で用いられ、神経細胞保護効果を有する漢方薬『人參養榮湯』と『加味帰脾湯』のA β による神経突起障害に対する改善効果を検討した。

実験方法

生後0～1日齢ICRマウス大脳皮質より単離したアストロサイトをドット状（島状）に培養し、1週間後、ICRマウス海馬由来ニューロンを単離・播種して共培養し、単一ニューロン培養標本とした（図1）。ニューロン播種1日後にA β や漢方薬（人參養榮湯、加味婦脾湯）を添加し、3日間処置後に細胞を固定し、免疫染色を行った。Sholl analysis法（図

1) により、樹状突起 (MAP2 陽性神経突起)、軸索 (Tau 陽性神経突起) の形態変化を検討した。

実験結果および考察

A β 処置によるアルツハイマー病神経障害モデル標本の作製

本研究で用いる単一ニューロン培養標本（図1）は、細胞接着面をコーティングによって区画化することでアストロサイトを小さなドット状に培養し、さらにドット上にニューロンを共培養する。そのため細胞種や細胞数、配置など精密な培養パターンを制御できる。従来の脳スライス標本や分散培養標本と異なり、本標本は他ニューロンからのシナプス入力が全く無いので複雑な神経ネットワークを簡素化できる。この単一ニューロン培養標本を用いて $A\beta$ 処置によるアルツハイマー病神経障害モデルの構築を試みた。ニューロン播種1日後に $A\beta$ ($0\sim 10\ \mu\text{M}$) を添加し、3日間処置後、細胞を固定して免疫染色法により神経突起の形態変化を観察した（図2）。未処置細胞（コントロール：Ctrl）は、樹状突起（MAP2 陽性神経突起）、軸索（Tau 陽性神経突起）ともに細胞体より放射状に伸長することを確認した。一方で $A\beta$ 処置群では濃度依存的に形態変化が見られ、 $10\ \mu\text{M}$ 以上では、神経細胞死が生じた。さらに軸索・樹状突起の詳細な形態を解析するため sholl 解析によって伸長・分岐を検討した（図2）。樹状突起、軸索ともに $A\beta$ 処置群では濃度依存的に突起数の減少が確認できた。この $A\beta$ 処置によって樹状突起と軸索が障害を受けた単一ニューロン培養標本をアルツハイマー病神経障害モデルとし、漢方薬の効果検討に用いた。

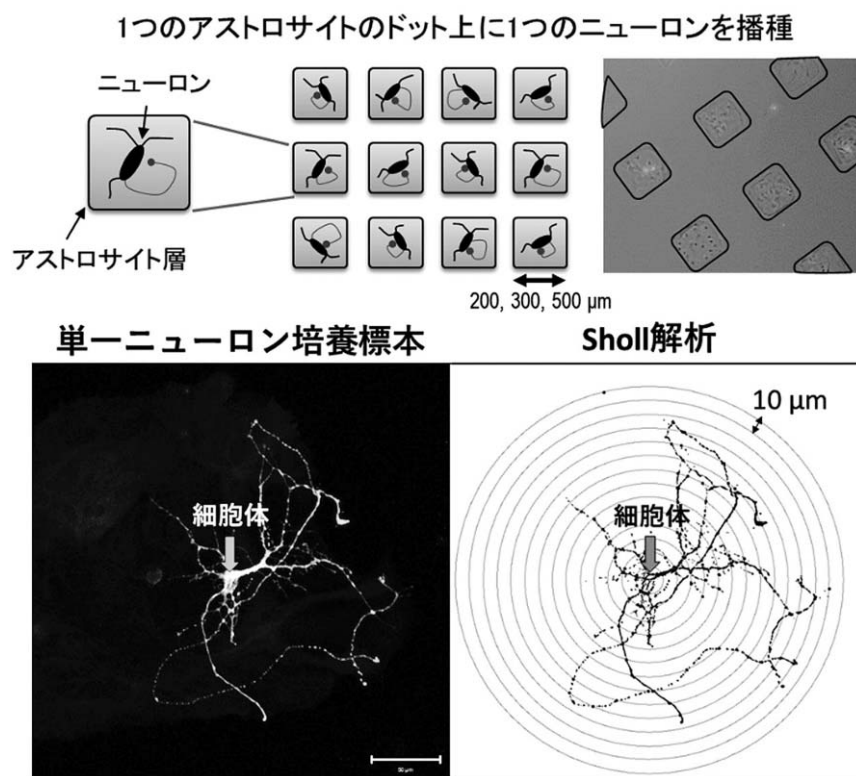


図1 単一ニューロン培養標本と Sholl 解析

神経細胞の細胞体を中心として $10\ \mu\text{m}$ 毎に同心円を描き、各円周と細胞が交差する回数をカウントし、神経突起（軸索・樹状突起）の伸長や分岐の評価

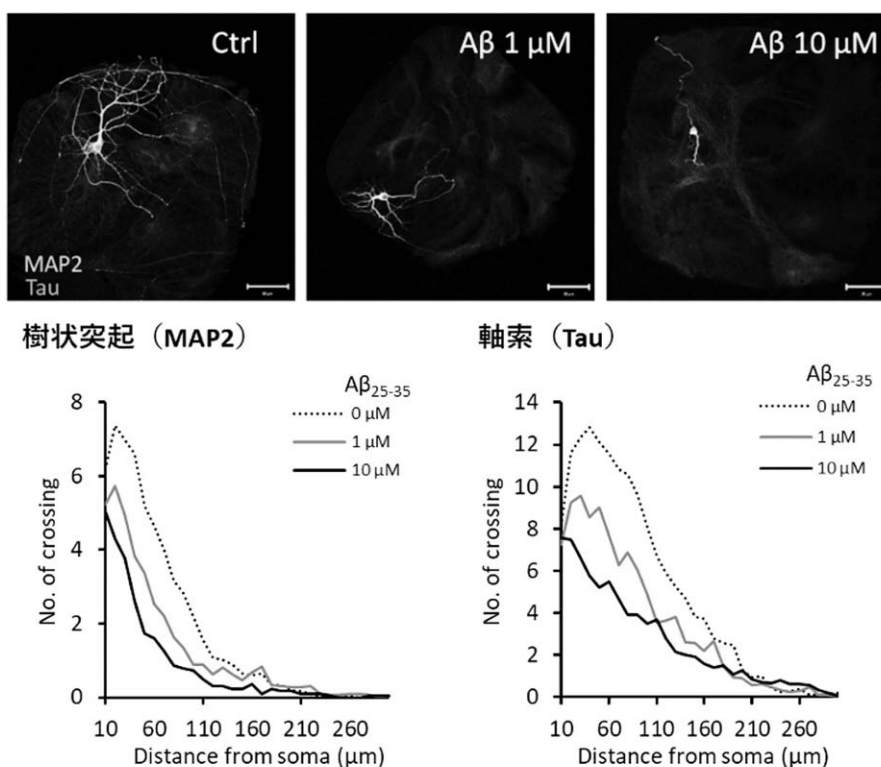


図2 $\text{A}\beta$ 処置によるアルツハイマー病神経障害モデル標本の作製

$\text{A}\beta$ 処置（3日間）後の単一ニューロン培養標本の形態ならびに樹状突起（MAP2 陽性神経突起）と軸索（Tau 陽性神経突起）の伸長分岐の評価（Sholl 解析）

漢方薬『人參養榮湯』と『加味帰脾湯』の神経障害改善効果の検討

人參養榮湯は、人參を主薬として12種の構成生薬からなる漢方薬で、病後や手術後、出産後の体力低下、寝汗、手足の冷え、貧血などの症状に対して処方されている。一方、加味帰脾湯は、不眠症や不安、抑うつ気分、貧血の治療などに用いられる帰脾湯に柴胡と山梔子を加えた14種の生薬を含む処方で、虚弱体質で心身が疲れ、血色が悪い人の、貧血、不眠症、精神不安などの改善に用いられてきた（図3）。最近では、いずれの漢方薬にもアルツハイマー型な

どの認知症の諸症状の改善が認められ、処方が広がっており、薬理作用の解明が求められている。そこで、A β 処置によって樹状突起と軸索が障害を受けた単一ニューロン培養標本（アルツハイマー病神経障害モデル）を用いて、これら漢方薬が改善効果を示すか検討を行った。

人參養榮湯ならびに加味帰脾湯は、いずれも A β による神経突起障害のうち軸索（Tau 陽性神経突起）障害を改善した（図4）。この軸索障害改善効果が、両漢方薬の神経機能改善に寄与すると考えられた。両漢方薬の構成生薬を比較したところ、7つの生薬

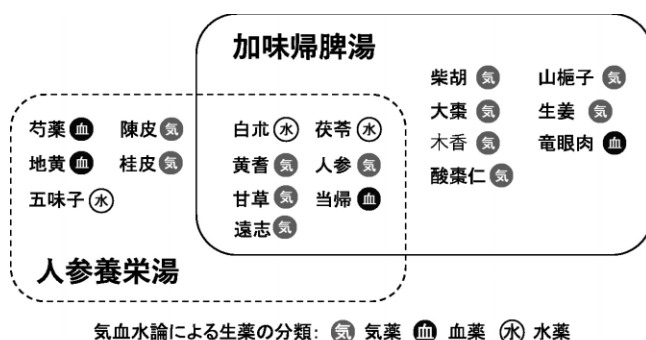


図3 人參養榮湯と加味帰脾湯の構成生薬

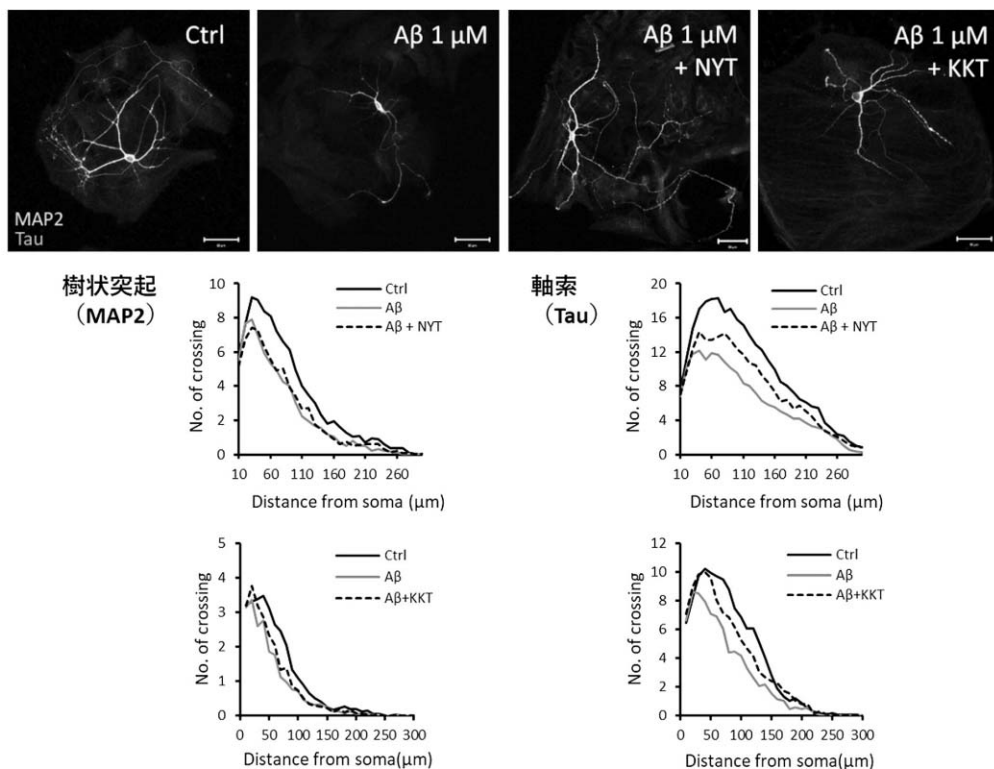


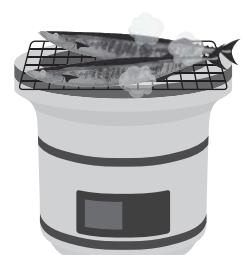
図4 A β 処置による神経障害に対する人參養榮湯と加味帰脾湯の効果

A β とともに人參養榮湯 (NYT) と加味帰脾湯 (KKT) を共処置 (3日間) 後の単一ニューロン培養標本の形態ならびに樹状突起 (MAP2 陽性神経突起 Tau 陽性神経突起) の伸長分岐の評価 (Sholl 解析)

が共通して配合されている。これらの生薬がこの改善効果の本態であると考えられるため、今後は重複して含有する生薬ならびにその含有有効成分に着目して軸索障害改善効果の解明を進めていきたい。

終わりに

今回作成した $A\beta$ 処置による神経突起障害モデル細胞を用いて、他の漢方薬や構成生薬を用いた比較評価も行いたい。さらに多くの漢方薬の精神神経作用の機序解明を進めることで、漢方薬を用いた相補・代替療法の確立、新規治療薬の臨床での適応拡大に繋げたい。また疾患の治療のみならず、健康と病気の間にある状態とされ、病気になりつつある過程（未病：みびょう）に対しても、漢方薬の臨床応用を進め、健康年齢の延長による医療システム崩壊の歯止めに向けた取り組みにも貢献できると考えられる。



福岡市中央区T緑地に自生するゲンジボタルの 生息環境保全に関する研究

水循環・生態系再生研究所長 渡 辺 亮 一
浜 田 晃 規

1. はじめに

ゲンジボタルは、日本の初夏の風物詩として、古くから人々に親しまれおり、日本を代表するホタル種の一つである。昭和30年頃までは、福岡市内の至るところの河川や水路で確認することが出来ていたと言われている。しかしながら、全国的にゲンジボタルの生息場所は都市域に残されておらず、その生息域は水温がある程度の低さを維持できる平地から離れた山里となっている。その原因としては、宅地造成や農地転用などが挙げられ、結果としてホタルの棲める環境は少なくなっている。

ホタルは幼虫期に水中、蛹期に土中、成虫期に陸上を生息域としているためそれぞれの空間で生息条件が満たされていなければ生息することができない。よって、ホタルは水辺環境の総合的な指標となる生き物であると言われている。ホタルの生息環境を復元し維持する活動は、その地域全体の環境復元のバロメーターとなると考えられる。このような中、全国各地でホタルを都市部に呼び戻そうとする動きは進められているが、改修済みの都市河川でホタルの生息環境を復元させるのは難しく、成功した例は少

ない。その中で最も大きな問題となるのが、夜間の照度の問題である。我々が生活する上で人工照明は必要不可欠なものであるが、ホテルは光を特に嫌う性質があるため、この問題を解決しなければホテルの生息環境の再生は成功しない。

そこで、本研究では、ホタルが棲める環境を都市部に保全し、今後もこれまでと同じようにゲンジボタルが飛び交う環境を維持できるように、福岡市中央区で現在でもホタルが観察できるT緑地に照度計や水位計、土中の水分量を計測する機器を設置し、緑地内の明るさや湧水量を計測する事で、都市部でホタルが生活するための必要条件を明らかにすることを目的としている。今後の研究成果から、ホタルに影響のない光の色（波長）や照度が分かれば、街灯のランプを照射範囲が狭いLED照明に交換するだけで影響が回避できる可能性があると考えられる。

2. 調査概要

(1) 照度観測

福岡市中央区T地区（図-1）には、住宅街の中に未開発の緑地が取り残されている。この緑地には、

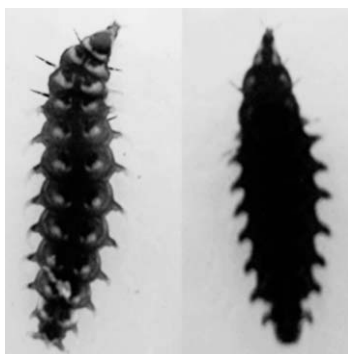


写真-1

左：ゲンジボタル 右：ヘイケボタル



図-1 研究対象地および観測値設置状況図

現在でもゲンジボタルの成虫が飛翔する姿が確認されている。しかしながら、2021年には、この緑地周辺にマンションが建設予定である。ホタルは光を嫌う特性があるため、人間とホタルの共存空間を開発するには都市内の照度の問題を解決する必要がある。そこで、この緑地内の照度と、緑地外の照度を調査すると共に、マンションの建設が、どの程度照度に影響を及ぼすか確認することを目的に観測を実施している。観測地点は緑地内にある湿地を囲うように北、東、南、西の4地点と、緑地外の道路沿い北、西の2地点を対象とした。照度の観測には、小型軽量・防水構造で、温度と照度を同時に記録できる照度計測データロガー（図-2）を用いた。

(2) 水質調査

実際にホタルの生息が確認されている緑地内の湿地において、二週間から一か月の間隔で水温、水位、電気伝導度、土中水分量の測定を行っている。ホタルは光を最も嫌うが、その幼虫期には水中で生活するため、ある程度の水質が保たれていなければならない。そこで、ホタルが棲むことができる水辺の水質条件を調査した。測定には土中水分計、水位計（onset 製 HOBO U20L：図-3.1）、電気伝導率ロガー（onset 製 HOBO U24：図-3.2）を使用する。

3. 調査結果及び考察

(1) 照度観測

図-4.1 は照度を 0.1 lux から 700 lux の間で変化させ、光を遮断した状態に比べ、幼虫が石の下に移動した割合を示す選好値を実験的に求めた結果を示している。

この実験結果より、ゲンジとヘイケボタルの幼虫の光の嫌い方には差があり、ゲンジボタルの方が圧倒的に光を嫌う性質が強いことが分かる。選好値が 0.7 を示す照度までを生息に適した照度の条件とするとゲンジボタルが 0.5 lux 以下、ヘイケボタルが 10 lux 以下の照度となる。今回の対象地である T 緑地には、ゲンジボタルの生息が確認されているため、この 0.5 lux を境界値とし、緑地内の照度が生息に適しているかどうか緑地外の照度と共に比較検討した。その結果を図-4.2 に示す。

これを見ると、ホタルが飛翔する夜間の照度は、



図-2 HOBO ペンダントロガー（onset 製 UA-002-64）



図-3.1 土中水分計



図-3.2 水位計

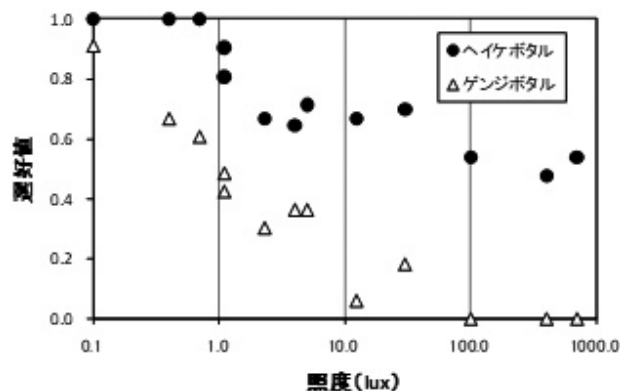


図-4.1 ホタル幼虫の照度に関する選好性

緑地の内側のみ境界値を下回っているため、ホタルの生息に適した環境であることが分かった。

(2) 水質調査

図-5 に水質調査の結果を示す。緑地内の湿地は湧き水であるため、水温は夏場でも低く安定しており、水位の差は最大でも 0.19m しかなく、水質の指標

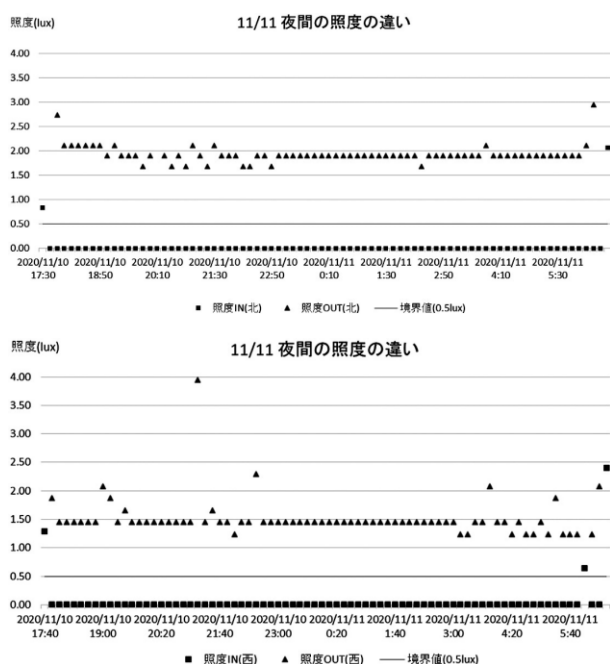


図-4.2 夜間の照度（緑地の内と外の違い）

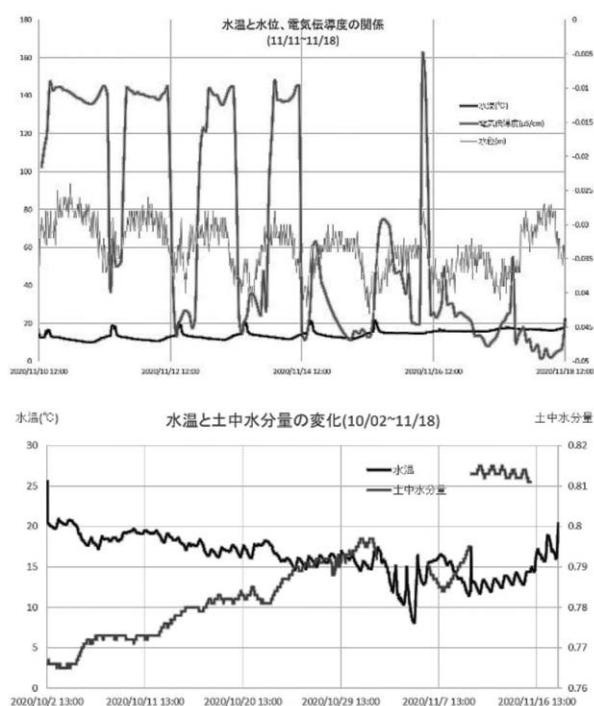


図-5 水質調査の結果

となる電気伝導度は変動があるものの、平均 $67 \mu\text{S}/\text{cm}$ で一般的な河川水や地下水の値と等しいことが明らかとなった。

これらの観測結果より、ゲンジボタルが生息するための条件として、水質及び水温に関しては現状の環境は必要な環境を満たしていることが確認された。

4. まとめ

研究を開始したのが2020年夏で、現状で得られているデータは約1年分であるため、今後もこの環境を維持していくための環境条件などは、未知の部分が多いのが現状である。これまで得られている照度観測、水質調査の結果より、実験対象地である福岡市T緑地がホタルの生息条件を照度と水質については満たしていることが明らかとなった。今後は、これまでの調査を継続しつつ、都市域におけるホタルの生息環境保全の問題に対する解決策を検討していく。

5. 参考文献

- 1) 篠原功太, et al. ゲンジボタル・ヘイケボタル幼虫の生息行動に照度が与える影響. 土木学会西部支部研究発表会, VII-043, 2010.
- 2) 渡辺亮一; 浜田晃規. 都市域でのホタル再生に向けた実験的検討: ゲンジボタル・ヘイケボタル幼虫へのLEDおよび一般照明光の影響把握. 環境システム研究論文発表会講演集, 2017, 45: 75-80.
- 3) 上田哲行, et al. 都市化が住民のホタルの見え方に及ぼす影響. 石川県立大学研究紀要, 2020, 3:23-33.
- 4) 近藤博道; 八木 剛. 大規模な出水が郡家川(兵庫県淡路市)に生息するゲンジボタルおよびカワニナ属の個体数に及ぼす影響



研究テーマを妄想する

機能・構造マテリアル研究所長 八 尾 滋

【はじめに】

前回、「Research Vol.25 No.2」に NEDO 国プロ採択に至るまでの顛末を述べさせていただいた。このシリーズは2018年から始まったわけであるが、関係各所から多大なご協力を頂き無事採択され、現在2年目に入ったところである。また本件に関しては図1に示すように、今年6月30日に「超先端材料・リサイクル研究棟（SR 棟）」を建てて頂いた。工学部図書館前の一等地であり、心から感謝するととも



図1：「超先端材料・リサイクル研究棟（SR 棟）」外観

に、責任の重さもひしひしと感じている。

前々回、前回とプロジェクトの立ち上げに関する顛末を述べたが、このプロジェクトが立脚しているプラスチックの自己再生能力に関して解説を全く行っていないことに気が付いた。ここであらためて説明を行いたいと思う。

リサイクルプラスチックの力学的な特性が低下する物性劣化が発現し、また回復させることのできるメカニズムは、高分子の固体および溶融時の高分子鎖の状態とそのエネルギー準位を表した図2を用いることで理論的に説明することができる。まず結晶状態においては、図2(A)で示す高分子鎖からなる結晶ラメラ構造が不完全で多くのタイ分子がある状態よりも、図2(B)で示す完全結晶化が進んだ状態の方がエネルギー準位は低い。従って高分子鎖は、この状態に向けて常に再配列すべく運動していると考えることができる。結晶性高分子において最も結晶化速度の速い温度は、分子運動が完全に停止するガラス転移温度と結晶融点のほぼ中央付近の温度とされている。従って、ポリプロピレンの場合は約70℃、

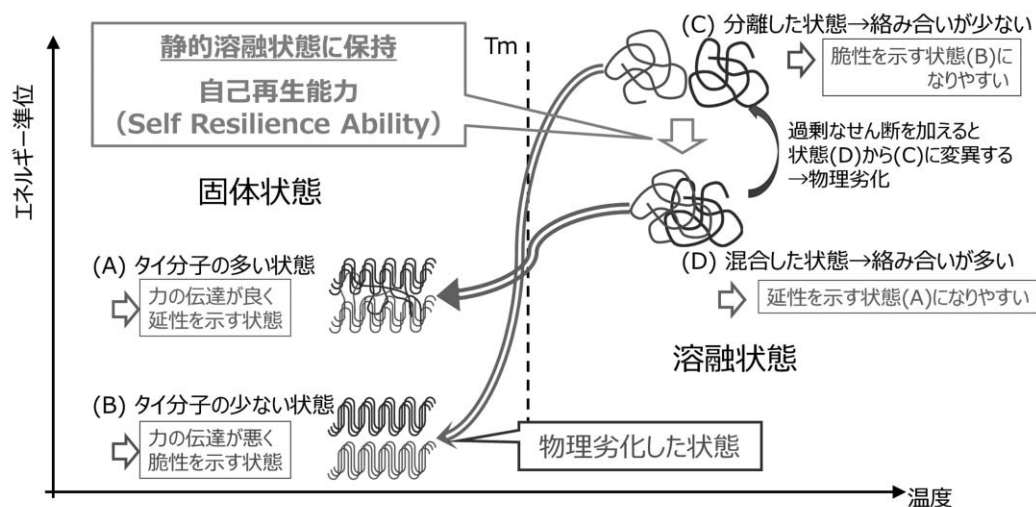


図2：高分子鎖の状態とそのエネルギー準位の関係図とそれによる自己再生能力発現メカニズムのスキーム

ポリエチレンに関してはほぼ 0℃ が最も結晶化速度の速い温度となる。即ち、使用状態では固体状態であると認識されている多くのプラスチック製品において、その内部の高分子鎖は常にエネルギーの安定状態に向かって運動している、準安定状態・非平衡状態にあるとみなすことができる。仮に十分に結晶化が進展する熱履歴が与えられた場合、図 2 (B) の状態に限りなく近づくと考えられる。そしてこの状態はタイ分子数が少なくなっているために系中の力の伝達が断絶し、伸び特性が大きく低下すると考えられる。我々は実際にバージン PP を非常にゆっくりと冷却・固化することで結晶化を促進した試料が、著しい脆性を示すようになることを明らかにしている。

一方溶融状態においては、図 2 (C) で示す相分離した状態よりも図 2 (D) で示す高分子鎖が互いに絡み合った相溶状態の方がエネルギー準位は低い。そのため高分子は溶融状態に保持することで絡み合いが増加する「自己再生能力」が備わっていると考えられる。しかし図 2 (D) の状態に至ろうとしている系に、ペレタイズに伴う強いせん断変形や熱が加えられると、エネルギーが与えられることから高分子鎖間の絡み合いが減少した図 2 (C) の状態をとるようになる。この図 2 (C) の状態から冷却・固化されると、すでに高分子鎖間の絡み合いは減少しているために、力学特性に優れた図 2 (A) の状態よりも図 2 (B) の状態の構造に移行するようになると考えられる。これが、成形履歴のあるリサイクルプラスチックの物性が低下している原因であり、この図 2 (B) の状態を物理劣化した状態、ということができる。また結晶性高分子には一度安定状態をとった場合、高分子鎖はその構造を長く記憶しているというメモリー効果という現象が存在しているため、形成された絡み合いを維持するためにはより長時間にわたる溶融状態の保持が必要と考えられる。これらの条件を満たす、高分子の自己再生能力を利用した工程を経る成形加工法を工夫できれば、プラスチックの物性は「物理再生」と考えられる。

この発想がこれまでの常識と異なり非常にユニークであったこと、また実際に多種多様のリサイクルプラスチックの物性が向上できることを実証したこと、そして時流が追い付いたことが今回の成果につ

ながったものと考えている。

【新研究棟での研究体制】

新研究棟には、これまでの研究で主力であった樹脂溜まりという新規の装置要素を設置した福岡大学オリジナルの二軸押出機（図 3 参照）の他、新たに導入した射出成形機（図 4 参照）ならびに粉碎機（図 5 参照）を設置する。プラスチックのマテリアルリサイクルのループは図 6 のように描くことができるため、SR 棟においてこの循環を何回も繰り返すことが可能であり、より高度なプラスチックのマテリアルリサイクル研究を行える体制が整うことになる。また 3 号館別館には、この過程でプラスチックの分子量低下に伴う化学劣化が生じていないか、あるいは組成変化や内部構造変化が起こっていないかを分析できる高温 GPC と顕微 IR など揃えている。寡聞にして真実はわからないが、これだけの本格的な成形設備と分析の陣容を揃えている大学は、他にはないと考えている。福岡大学が今後地域に立脚した産官学の共同研究を実施するうえで、有力な武器になると考えており、ゆくゆくは日本全国の産

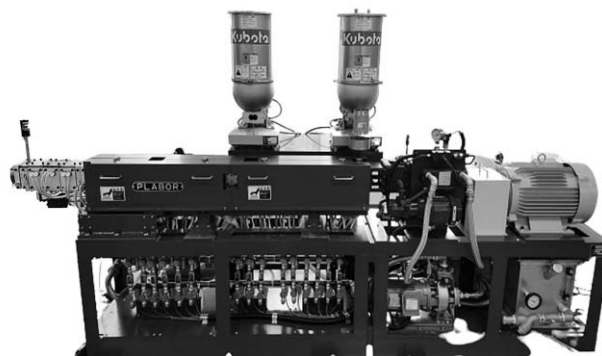


図 3：福岡大学オリジナルの樹脂溜まりのある二軸押出機
（プラスチック工学研究所作成）



図 4：Sodic 社製射出成形機

官学の基盤研究所に発展させることも可能であると信じている。またそれから派生したさらに先端を目指した材料開発研究を行う拠点ともなれると考えている。



図5：ホロン精工社製粉砕機

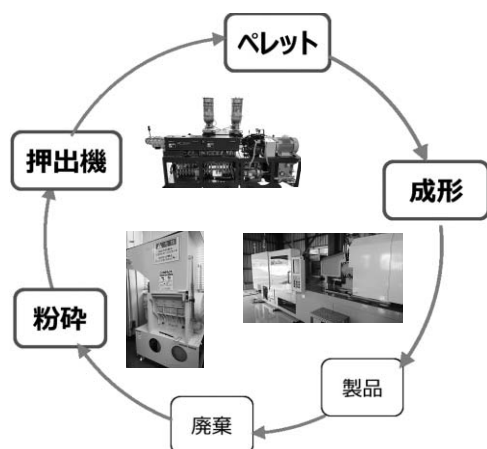


図6：福岡大学内のプラスチックリサイクル研究ループ

【研究テーマ策定の要項】

このように福岡大学のプラスチックリサイクル研究が注目されるようになったのは、時流という背景があることは間違いない。しかし強調しておきたいことは、研究を始めるときからこのようなニーズが高まることをあらかじめ想定し、注目されない時代から取り組んでいた、ということである。

研究テーマを策定するとき、個人的ではあるが以下4項目に留意している。

① 流行り物はやらない

まず原則として、流行り物はやらない、ということである。これは多分に天邪鬼的なところからきているが、一方で、流行っているものに手を出しても当たり前に既に出遅れた後追い研究にしかならないからである。しかも競争相手が非常に多い。有名大学の人力・設備に敵うはずもなく、後塵を拝することは火を見るよりも明かである。新たに参入しても既得権益のガードは固く、得られる外部資金もお手伝い駄賃程度になりかねない。マスコミなどが取り上げている流行り物に、あえて飛びつく勇気は私にはない。

② マクロなトレンドで避けがたい事項から考える

前項でも述べているが、マスコミは研究内容を深く吟味していることはほとんどなく、近視眼的あるいはミクロなトレンドだけで華々しく取り上げる。しかしブームが去るころには、持ち上げた責任を反省することはなく、数年後にはフェードアウトして消えてしまっているものが多い。このようなものに流されると、テーマを頻繁に変えることになり、研究に一貫性がなくなり、技術の安売りをしているだけになる。そうではなく、日本で将来避けられないこと、あるいは世界的に避けられなくなるであろうマクロなトレンドを深く考えることが必要である。プラスチックのリサイクル研究を始める際にも、埋め立て処分や焼却処分は早晚行き詰まると見越して取り上げたのであり、時流が遅れてやって来た、というのが個人的な印象である。これは多分に人文科学的な側面もあり、日頃からの社会情勢、特に欧州の動向に着目しておくことが肝要である。近々で言えばカーボンニュートラルであるが、これも戦略的な視点で捉え、自分が何ができるかを帰納的に考察することが大切である。

③ 常識の枠に縛られて困っている人を助ける

今この時点でも、多くの企業がいろいろな課題で悩んでいる。そしてその多くがいわゆる「常識」というもので呪縛された結果である。特に優秀な研究者は教科書に書いていることは正しいことであり、それを疑うことはきちんと勉強をしていないからだ、とほぼ頭から信じている。しかしよくよく教科書を

読むと、前後で矛盾することがいくらかでも見つかる。例えば、現在企業との共同研究数が非常に多い「側鎖結晶性ブロック共重合体 (SCCBC) による難改質性高分子の表面機能化」の研究であるが、これは接着性がないと教科書に書いてあるポリエチレン (PE) が、実は非常に接着性に富んでいるということを喝破した研究である。相互作用に関する教科書には、接着性には極性力が必要であり、PE にはファンデルワールス力しかないために接着性がない、と書いてある。恐らくこの常識を疑っている人は、本報を読んでいる奇特な人の中にも、いないと思う。しかしページをめくれば、PE は非常に高結晶性の高分子であり、その結晶を変形するには大きな力が必要である、と書いてある。これは即ち、極性力のない PE 分子同士が非常に強い相互作用力を持っている、ということである。このメカニズムに注目することで、PE に対して強い接着性を示す分子構造を設計し、常識の壁をブレイクスルーすることは、比較的容易であった。ただ、なかなか信じてもらえないことがネックではあり、まだしばらくは孤軍奮闘せねばならないかと覚悟している。

④ 物理的に妥当な仮定を作り、基礎から解明する

学会の研究発表や論文であっても、結果は出ているがその発現メカニズムが不明なままのものがある。そして他への展開がないまま、終了してしまうケースが多い。これはもったいない話である。実験をしていると時々思いもかけない結果が出ることがある。私見では特に卒業研究で出ることが多い。そのような時、大胆なしかし物理的に妥当な仮定を作ることが、次への展開を導いてくれる。上述した SCCBC においても、PE から始まり、ポリプロピレン、テフロン、PET と、その領域を広げることができている。リサイクルにおいても、成形プロセス最適化には、図 2 で示した理論的な考察が欠かせない。仮定や理論は教科書に載るような先人でなければ立てられないものではなく、遠慮する必要はないと考えている。

その他にも、成果が出れば早々に知財化すること、そしてその後で広く世の中に問いかけることが大切であると考えている。特に自分の研究テーマが本当に価値あることであるかは、世間の目に晒さない限り分からない。専門分野の学会の中で縮こまって閉

じていることは居心地は良いが、多方面に波及する可能性は低く、いつの間にか井の中の蛙状態になってしまう。馴染みのない複数の学会や展示会にも参加し、多種多様な人にその内容が理解され、関心を持たれるかを試す行為が、本当の価値を見定めるには必要である。工学部であれば、積極的に新技術説明会などでプレゼンすることが、最初の第一歩になる。もちろんサンドバック状態になることも完全に無視されることもある。その場合は、設定したテーマを素直に反省し、切り替えるフットワークの軽さも求められる。世間が分かっているのか、世間を分かっているのか、あるいは自己満足の研究でしかないのか、ということである。

【次のテーマ】

福岡大学に赴任して手掛けたプラスチックのマテリアルリサイクルと SCCBC の二つの大きなテーマはそれなりに成果を出し、大学にも貢献出来てきたのではないかと考えている。この時期、次のテーマを考えておくのも悪くないかと思い、前述したカーボンニュートラルをたたき台として、思いを巡らしてみた。途中の思考過程は省略するが、福岡大学で取り組むターゲットは水素ではなく「水」にあると考えている。このターゲットに対して、自分の知見・技術をどのように活かすことができるか、水に対して常識であきらめていることはないか、現在帰納的な妄想を行っている。

