

## 地域イノベーションやJSTプラザ育成プロジェクトに取り組む

そういう訳で、私たちの研究室では、基礎研究を進めると同時に経済産業省の地域コンソーシアムやJSTのプラザ育成など、いろいろな応用課題のプロジェクトを民間企業と共同で進めています。その中で、最初に手がけたのは米糠から抽出される糖セラミドです。この糖セラミドが、どういよう機構でがんを抑えるかはまだわからないのですが、予防的な観点からも、がんを抑えているのではないかとということがわかってきています。また、皮膚の方でも米糠のセラミドを動物に食べさせることによって皮膚の機能が改善するというところをある国際雑誌で2006年に報告しました。いくつかそういう仕事はあるのですが、これは食べた糖セラミドによって本当に皮膚の機能が改善されることを示した最初のペーパーの一つです。現在は、それをさらに広げて、JSTプラザ育成プロジェクトでは北海道で主に生産されているタモギタケ由来の糖セラミドの研究も進めています。

## 「セラミド研究会」の設立とその課題

その頃からいろいろな企業や研究者が植物あるいはキノコ、酵母など微生物も含めたセラミドを開発し、それを健康に有効に活用できないかという動きが活発になってきました。そして、研究者と食品会社などが一体となって情報交換できる場が必要だという働きかけが、民間からも研究者からも起こり「セラミド研究会」を組織しようということになりました。それまで私がセラミドや糖脂質の研究の日本の中核にいたこともあり、会長を務めることになったのです。昨年4月に海外からの演者も含めて東京で設立記念講演会を開き、11月には5題の招待講演と19題の一般講演を合わせた第1回学術集會を北大で開催しました。設立記念講演会には120名が参加し、学術集會にも約100名の方が参加するという非常に盛大な会となり、その間、参加企業や研究者なども少しずつ増えつつあるということで、セラミドの関心が高まっていると感じています。

スフィンゴ栄養学とも関連しますが、セラミド研究会で説明していこうとする課題の一つに吸収代謝の問題があります。セラミドの材料としては動物性のもの、植物性のもの、微生物のものがあり、それぞれ分子構造が違っているのですが、それらのセラミドを人が外から食事として摂取したり、細胞や動物に与えたりして効果を見るという研究が進んできています。しかし、問題は、その効果を発現させる機構のメカニズムがわかっていないという現状にあるのです。これは単にセラミドだけではなくて、コラーゲンなど機能性食品全体の問題でもありますが、高分子のタンパクが体内に入っていく機構や、脂質、コレステロールではどのようなトランスポーターが働いているのか、どういうレセプターがそれに介在しているのかという研究は、栄養学と医学との谷間のような部分にあるため誰も踏み込まず、サイエンス的にはよくわかっていない分野なのです。

## サイエンスとしての機能性食品研究

なぜ機能性食品が効果があるかを証明するには、かなり高度なサイエンスが必要になってきています。今回の学術集會でも、例えば花王の発表では、アトピーでは皮膚のどういうセラミドが増えているか、減っているかという非常に重要なセラミドプロファイルに関するデータが示されました。これまでも皮膚ではフィトタイプのセラミドが多く、脂肪酸に水酸基がついたセラミドが多くなる、脂肪酸鎖も長くなってくるとはわかっていたのですが、今回のようなセラミドプロファイルの発表で初めてそれが実証され、実際にそれがアトピーでは減っているということがわかったのです。これは非常に大きいと思います。

セラミドはスフィンゴ脂質の一つですが、スフィンゴ脂質の最初の出発点になっている合成酵素のノックアウトマウスでは皮膚がしわしわになるという理化学研究所のデータがあります。あるいはアトピー性皮膚炎患者

ヒトゲノム配列情報が解読された現在、その設計図に基づいて作られたタンパク質の構造や機能を解析することが、ポストゲノムの中心課題となっている。そして、北海道大学の「次世代ポストゲノム研究センター」では、さらにその先を見つめ、糖鎖や脂質研究を基盤にした創薬、機能性食品・素材の開発、疾患マーカーの探索などの研究が着々と進められている。センター全体を統括する五十嵐靖之教授は、大学の知と地域産業を結びつけ、省庁や民間企業と協力してさまざまなプロジェクトを推進する重要な役割を担う。五十嵐教授は国際的に活躍するスフィンゴ脂質(セラミド)研究の権威であり、昨年設立された、研究者と企業が組織する「セラミド研究会」の会長として、吸収代謝の解明など重要課題にも取り組んでいる。今回、ナナカマドの赤い笑が美しい北大キャンパスに五十嵐教授を訪ね、ご自身の研究内容や、産学官共同プロジェクトの活動、機能性食品研究と産業振興の関連などについて、お話をお聞きした。

## スフィンゴ脂質の基礎研究者として

私は17年間、アメリカ、フランスなど外国で研究生活を送り、10年前に北大に赴任し現在に至っています。その間、アメリカでも日本でもスフィンゴ脂質の生理的な役割を中心とした基礎研究を主に進めてきました。スフィンゴ脂質というのはコレステロールと並ぶ細胞膜の構成成分ですが、特にその中でもさまざまな機能性を持っているセラミドと、スフィンゴシン1-リン酸というセラミドからできる生理活性脂質を中心に研究してきました。

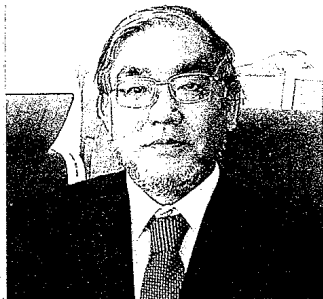
スフィンゴシン1-リン酸に関しては、血管系の病気や免疫系、がんなど創薬という形でいろいろ試みられていて、現在、ノバルティスのFTY720というスフィンゴシン1-リン酸の受容体のアゴニストが、新規の免疫抑制剤として世界的に開発されている途中です。また、セラミドは、がんに対するアポトーシスの誘導ということで非常に有名になった物質ですが、それだけではなくセラミドは特に皮膚などに多く存在し、皮膚の保湿機能やバリア機能と密接な関わりがあることがわかってきました。もちろん、脳にも多く、脳の場合はセラミドに糖がついてガングリオシドや糖脂質という形で存在しています。そういったことから、研究者の間でセラミドと健康の関係は非常に関心が高く、国際的にもセラミド研究は盛んに行われています。私たちの研究室では、セラミドに関して言えば、セラミドをセラミド1-リン酸に変えるセラミドキナーゼの研究やセラミドを合成する酵素の研究を行っていて、セラミド合成酵素では世界で6つ知られているうちの2つは、この研究室で初めてクローニングされたものです。

## 「スフィンゴ栄養学」の提唱

ちょうどアメリカから日本に帰ってきたときに、一つ気になったことがありました。当時、非常に大きな健康上の問題になっていたコレステロールは、生体膜の重要な構成成分として重要な役割を持っていますが、摂り過ぎたり、作り過ぎたりすることによって動脈硬化などが生じてきます。そこでコレステロールの体内での生成と食事からの摂取のバランスが大きな問題になっていました。一方、スフィンゴ脂質はどうかというと、コレステロールに比べると何十年か遅れた形で(コレステロールの合成酵素は今から30年も前にわかっていた)、私がアメリカから帰ってきた頃にちょうどいろいろ始まって、セラミド合成酵素などいろんな酵素がようやく同定され、わかってきた段階にありました。そこで私は、スフィンゴ脂質というのはコレステロールと同じように我々の身体の中で非常に重要な生理機能を持っている、と同時に食べ物の中にたくさん入っていて、それも摂取している。摂取するということが身体の中で合成することは一体どういう関係にあるのだろうか?ということの問題にして、ある雑誌に「スフィンゴ栄養学の構築」という形で論文を書き、その中でこれまでにも取り組まれていないスフィンゴ脂質の栄養学をもっと問題にしないとイケないのではないか、と問題提起させていただきました。もちろんこれは自分自身の研究に対する問題提起でもあったのです。

この人に聞く

研究最前線



いがらし・やすゆき/Yasuyuki Igarashi

や年を取った人ではセラミド量が減ってくるという疫学的な調査結果があります。また、北大の皮膚科の先生が明らかにした遺伝病は皮膚が厚くなって死に至る重篤な病気ですが、その原因遺伝子にセラミドの運搬に関わるABCトランスポーターA12が関わっていることもわかってきています。このように、サイエンス的にはセラミドは皮膚の機能や保水性やバリア機能を含め、アトピーなどに関わっていることが科学的に実証されつつありますが、どうしてセラミドが皮膚の保水性を高めていくかを解明するためにも、吸収代謝の問題が重要なのです。その端緒的なデータは出始めていて、これは非常に大きく将来期待されますし、この成果はスフィンゴ脂質やセラミドだけではなく、ほかの機能性食品にも普遍していくのではないかと考えています。セラミド研究会の意図するところで、これが発展していくことを願っています。私自身もこの発展のために力を尽くしたいと思います。

また、医師や基礎研究者の集まりである「スフィンゴセラピー研究会」とも密接な連携を取りながら、このセラミド研究会をやっていききたいと思っています。

## 知的クラスター「サッポロBio-S」の展開、「語る会」との連携

地域の知と大学の知と地域産業とを結び付けようという文部科学省の知的クラスターという大きな事業があり、すでに5年が経過し、一昨年から2期に入っています。北海道では第1期から第2期はバイオに転換して「サッポロBio-S」という産学官共同のプロジェクトとして進めています。北海道の一次産物を健康に役立つ産業として育てていくという事業です。そのために機能性素材の評価系を確立させて有効性を明らかにし、バイオマーカーの探索も進めています。北海道の特徴を生かし、イメージを生かした北海道ブランドの機能性食品を作っていくという動きです。私は昨年からその事業の研究統括を仰せつかっていて、現在のプロジェクトに深く関わっています。それから、機能性食品は薬事法との関係、表示の問題など法律的な問題がたくさんありますので、食品の機能性表示を訴えていく全国組織の「新食品・機能性食品と農林畜産物を語る会」(語る会)とも連携を取っていきたくと考えています。機能性食品は産業としては約8,000億円といわれていますが、サプリメントを入れたら2兆円くらいの産業基盤があります。医薬品は12兆円ですが、将来のことを考えると決して小さくない、もっと伸びていく可能性がある産業だと思います。そのためにも、機能性食品を一生懸命やっている皆さんの地方の小さな食品会社の努力を活かしていくような制度作りが重要なのです。

## 予防医学に貢献する機能性食品 そのために必要なもの

機能性食品は予防医学に関係しています。一般的に医薬品というのは病態機能にかかわる厳密な分子を見つけ出し、それはほとんど合成で作られるものであり、病気を治すという観点からは大事なことです。ところが、機能性食品は一つの分子がどうということよりも、食品全体の成分でもって効いているということがあり、治すというよりは予防することが中心になっています。そして人々の関心も、寿命がだんだん長くなっていますから、病気になる前に元気で過ごしたいという欲求がたいへん強くなっています。それに従っていろいろな商品が開発されてくるのですが、予防医学の観点からいうと、その根幹にあるのはサイエンスとして少しでもエビデンスドベースなものにしていくことによって、初めて人々の信頼と期待をひらき、大きくなっていくのではと思います。

そのために必要なのは、農学栄養学系と医学薬学系との連携の取り組みだと考えています。個人的な意見ですが、アメリカでは栄養学(ニュートリション)は非常に重きを置かれていて、医学的にも、医師も非常に重要視しています。医師も『J. of Nutrition』などにどんどん書いていますし、例え

ば、葉酸など栄養素の試験で4万人規模の臨床試験が行われますが、日本にはそういう体制はないのではないのでしょうか。一つの問題は医学という薬と医療の分野と、食べ物の分野がまったく違った考えの下に、デパートメントされた中で栄養学や農学が研究するところと、医学や薬学が研究するところがあまりコミュニケーションがないまま来ているのではないかと。これが非常に大きな問題になっていると思います。両者の接点が非常に少ないという点が、アメリカなどとの状況と少し違っているのではないのでしょうか。言うは易し、行うは難しですが、もう少しその領域を固定しないで融合していくということが、今後の機能性食品などの発展につながっていくのではないかと考えています。例えば、北海道の知的クラスターでは、医薬系の研究者が農学系の研究者と並んで多数参加し、またヒト介入試験に医師にどんどん入ってもらうなど、医師の協力も得ながら進めようとしており、少しずつ垣根を超えつつあるというのが今の現状です。

それから補足的なことですが、日本では今、女性の研究者や大学教授をどんどん増やそうといわれていますが、どこでも一律にというのは実際には難しいと思えます。やはり健康を考える栄養、食品、機能性食品という分野では女性の研究者が圧倒的に多いですから、ここを学問的にもっと高度にしていきながら、女性の研究者や大学教員などを増やしていくことによって、そうした国の政策や国民の期待にも応えていけるのではないのでしょうか。

## 機能性食品分野は日本が世界をリードする基盤がある

もう一つは、機能性食品や予防医学の考えは西洋医学とは少し違って、東洋医学や漢方の考え方に近い気がします。それは人間を丸ごとでみるとか、逆にいうと食物も丸ごと見るといふことにも通じるのですが、日本は食事や食べ物を非常に大切に、昔から民間伝承的な食べ物に対する知識は豊富に蓄積されてきています。そういったことを含めて日本はこの分野では世界をリードできる生活的な基盤があるのではないのでしょうか。私はアメリカで15年過ごしましたが、アメリカの人々の食事とは美味しいものを食べて幸せになるというよりは、動くためのエネルギーを得るという考え方が一般的ではないかと感じていました。その点、本当の意味での食事を大切にした上で食品の機能性を追及していくということでは、日本やヨーロッパ、アジアのいくつかの国の人々は毎日の生活の中でそういうことを考えながら生活しているという点が大きく違うと思います。実際に日本でも高品質の付加価値の高い食品を作って外国に輸出して、大きな産業になりつつある一面もありますから、機能性の部分でも日本が世界的にリードできる基盤があるのではないかと思います。これをどうやって現実にしていくかがこれからの課題ですが、産業的な大きさからいうと将来は決して医薬に劣らないものに、やがてはなっていくのではないのでしょうか。

## 国際学会の北海道開催を推進する

私自身一方で、未来創薬、未来医療イノベーションという大きな創薬医療のナショナルプロジェクトに関わっており、創薬の立場と食品の立場の両方の立場から機能性食品をみつめていきたい。それが自分に課せられた任務のかなと思っています。また、基礎研究としては2年後に「膜脂質ダイナミクス」という内藤財団国際会議の組織委員長としての活動がありますし、4年後には「ゴードンカンファレンス」を日本で開催し、会長としてスフィンゴリン脂質、糖脂質について世界中の人を集めて議論したいと思っています。その中でスフィンゴ栄養学についての関心を基礎研究者に持っていただくために、例えば4日間の会議の中で3時間はスフィンゴ栄養学について議論するといったことができないかと考えています。これはまだ案の段階ですが、世界のトップのサイエンティストに、基礎研究の中に含まれる健康の問題を真剣に考えてもらうことを提起しようという構想です。基礎研究から応用研究への、自分ができる橋渡しがそこにあるのかなと考えています。

いがらし・やすゆき/Yasuyuki Igarashi

昭和44年に東京大学理学部を卒業、同大学院理学系研究科にて修士、博士課程を修了、50年群馬大学医学部助手、57年から米、仏などに留学、63年バイオメンブラン研究所情報伝達研究部部長、平成元年ワシントン大学病態生物学助教授、同准教授を経て、平成10年に北海道大学大学院薬学研究所生体機能化学分野の教授に就任、平成18年に新設された先端生命科学研究所および生命科学院の初代院長を務めてきた。20年4月退任、引き続き北大名誉教授、特任教授、次世代ポストゲノム研究センター長に就任している

この間、主としてスフィンゴ脂質生理機能やそれに基づく応用研究を展開、Nature、MBC、MCB、PNAS、JCB、Blood、FASEB、J、JBCなどを含む一流国際誌に200報以上の原著論文を発表、50回以上におよぶ国際会議での招待講演など世界の第一線で活躍してきた。文科省特定領域研究「スフィンゴ脂質」(平成12~16年度)の領域代表を務め、日本におけるスフィンゴ脂質研究のリーダーとして活躍、また、平成16年には札幌での国際スフィンゴ脂質シンポジウム、19年には日本脂質生化学会を成功させ、国際脂質生化学会(ICBL)の日本代表理事、日本生化学会理事、BBAなどの編集委員として脂質研究の発展に尽力してきた。これらの成果と北海道における生命科学研究所発展の貢献により、平成19年に北海道科学技術賞を受賞。平成20年4月から、文科省未来創薬未来医療イノベーション事業、知的クラスターサッポロBio-S事業の研究統括、JSTプラザ育成事業の研究代表者などの任務を継続。また22年の内藤財団国際シンポ「膜脂質ダイナミクス」の組織委員長、24年のゴードン会議「Glycolipid and Sphingolipid Biology」の会長に選出されている



北大・次世代ポストゲノム研究センター