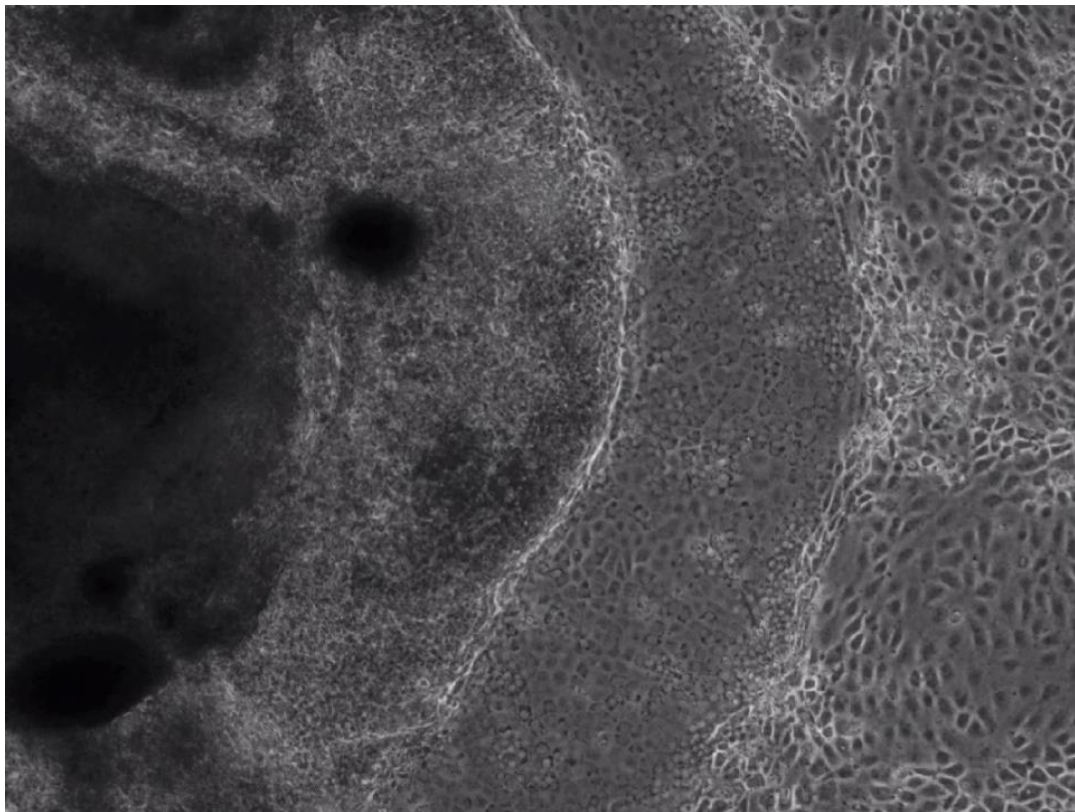


『感覚器研究・マルチセンシングシステム研究の最前線』



コーディネーター:

西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科

脳神経感覚器外科学(眼科学) 教授

日比野 浩 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 統合薬理学 教授

日 時: 2022年7月28日(木) 10:30~16:20

場 所: 千里ライフサイエンスセンタービル 5F 山村雄一記念ライフホール(WEB 配信併用)

主 催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

表紙：SEAM 西田先生提供

self-formed ectodermal autonomous multi-zone

プログラム

10:35～10:50

「はじめに」

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学） 教授 西田 幸二 …… 1

10:50～11:30

演題 1. 「温度感受性 TRP チャネルの構造と機能 -2021 年ノーベル生理学医学賞によせて-」

生理学研究所 細胞生理研究部門 教授 富永 真琴 …………… 3

11:30～12:10

演題 2. 「チャネルシナプス：生体内外の化学感覚を担う上皮性シナプス」

京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 教授 樽野 陽幸…………… 7

12:10～13:20

……昼食休憩……

13:20～14:00

演題 3. 「個体間コミュニケーションに関わる匂い・フェロモン」

東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻

生物化学研究室 教授 東原 和成…………… 11

14:00～14:40

演題 4. 「微小な音を受容する内耳蝸牛の仕組みと病態生理」

大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 統合薬理学 教授 日比野 浩 …… 15

14:40～14:50

…… 休憩 ……

14:50～15:30

演題 5. 「多種感覚統合による「世界観」の形成」

理化学研究所 生命機能科学センター 象徴概念発達研究チーム

チームリーダー 入来 篤史 …………… 19

15:30～16:10

演題 6. 「眼オルガノイドを用いた発生・再生研究」

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学） 教授 西田 幸二 …… 23

16:10～16:20

「おわりに」

大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 統合薬理学 教授 日比野 浩……………27

※記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

はじめに

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学）

教授 西田 幸二

生体内外の情報を受容する各種感覚器と全身の臓器に備わっている生体感覚システム、および、末梢神経ネットワーク、中枢神経（脳）は、解剖学および機能的に連関しており、システムとして協調的に作用することで、生体の機能維持に重要な役割を果たしています。一方、加齢をはじめとする内的・外的ストレス等によるこの「マルチセンシングシステム」の機能低下や障害は、各々の機能障害（例えば視覚障害や聴覚障害など）に加えて、「システム」の障害として、生活習慣病や認知症などの発症・進展に関係していることが明らかになってきました。本セミナーでは、感覚器ならびにマルチセンシングシステムについての研究の最前線について、最新の知見を紹介する。

[Memo]

演題1.「温度感受性 TRP チャネルの構造と機能 -2021 年ノーベル生理学医学賞によせて-

生理学研究所 細胞生理研究部門 教授 富永 真琴

学歴・職歴

- 1984 年 愛媛大学医学部医学科卒業
1984 年 京都大学医学部附属病院勤務 (内科研修医)
1985 年 浜松労災病院循環器内科勤務
1992 年 京都大学大学院医学研究科博士課程 修了
1993 年 岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 助手
1996 年 University of California, San Francisco 博士研究員
1999 年 筑波大学 講師 (基礎医学系)
2000 年 三重大学医学部 教授 (生理学第一講座)
2004 年 自然科学研究機構 生理学研究所 教授 (現在まで)
自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授
(2018 年 3 月まで)
2018 年 自然科学研究機構 生命創成探究センター 教授 (現在まで)

学 位 : 博士 (医学) 京都大学 1992 年

所 属 学 会 : 日本生理学会、日本疼痛学会、日本神経科学学会、日本生化学会、日本運動器疼痛学会、北米神経科学学会

専 門 分 野 : 分子細胞生理学

受 賞 歴 :

- 2012 年 安藤スポーツ・食文化振興財団 2011 年度「第 16 回安藤百福賞優秀賞」
2019 年 The 3rd Kunio Yamazaki Distinguished Lectureship Award, Monell Chemical Senses Center, U.S.A.

要 旨

環境温度の感知は地球上の生物の生存にとって重要な機能の一つであり、ヒトを含む哺乳類や鳥類などの内温（恒温）動物をはじめ、両生類、爬虫類、魚類といった外温（変温）動物、さらには無脊椎動物や単細胞生物に至るまで必須の機能です。これは全ての生理応答が温度に依存して変動するため、それぞれに適した生育環境を得るために生物は多様な温度感知機構と温度適応性を発達させてきました。体温調節は、体表面や深部組織に存在する温度受容器からの入力を受けた視床下部の神経が最上位の体温調節中枢として情報を統合し効果器へ出力することで実現されます。

温度受容に関わる研究は責任因子である温度センサーの分子実体が不明のまま長らく続いてきましたが、25年前に哺乳類で初めて温度感受性分子としてカプサイシン受容体 TRPV1 チャンネルがクローニングされて以降、研究が大きく進展しました。この TRPV1 の発見に対して、2021 年のノーベル生理学医学賞が Dr. David Julius に授与され、私はその遺伝子クローニングと機能解析に携わって以来、25 年間、温度感受性 TRP チャンネルの研究を続けてきました。現在、11 の温度感受性 TRP チャンネル (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPC5, TRPA1) が知られていますが、私は高温センサーの TRPV1, TRPV2 に加えて、TRPV4, TRPM2 が体温近傍の温かい温度を感知することを報告してきました。

感覚神経では、イオンチャンネル型温度受容体分子が温度で活性化して陽イオン流入から脱分極が起こり、電位作動性ナトリウムチャンネルの活性化から活動電位が惹起されると考えられています。その陽イオン流入をもたらすイオンチャンネルの中心的な分子が温度感受性 TRP チャンネルです。TRP チャンネルはカルシウム透過性が高いことから、流入したカルシウムが TRP チャンネルと複合体を形成しているカルシウム活性化クロライドチャンネルのアノクタミン 1 (ANO1) を活性化して、クロライド流出からさらなる脱分極を引き起こされるモデルが提唱されています。ANO1 は TRPV1 のみならず、TRPA1, TRPV4 とも複合体を形成しており、TRPV4/ANO1 複合体は、脳脈絡叢上皮細胞では脳脊髄液の分泌に、唾液腺や涙腺では唾液や涙の分泌に関わっています。

11 の温度感受性 TRP チャンネルのうち 5 つ (TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM4, TRPM5) は体温近傍の温かい温度で活性化します。温かい温度を感知する温度感受性 TRP チャンネルが感覚神経以外の組織に広く発現することから、私たちは身体中の細胞が温度を感知しながら生存するという概念を提唱してきました。例えば、TRPV3, TRPV4 は表皮ケラチノサイトで温かい温度を感知していますし、TRPM2 は膵臓 β 細胞やマクロファージに発現して、それぞれインスリン分泌や免疫機能に関わっています。

TRP チャンネルの構造は、主に 2017 年にノーベル化学賞が授与された低温電子顕微鏡を用いて原子レベルで明らかにされており、11 のうち 10 の構造が解明されています。TRPV1 の構造は 2013 年に、TRPA1 の構造は 2015 年に報告されています。イオ

ンチャネルは脂質二重膜に埋まった形で存在することから、最近では脂質 (nanodisc) に埋まった形で構造が解かれ、膜脂質とイオンチャネルの関係が議論されています。

2021年のノーベル賞受賞を機に、温度受容研究がより一層進展することを願っています。

参考文献

1. Caterina, M.J.; Schumacher, M.A.; Tominaga, M.; Rosen, T.A.; Levine, J.D.; Julius, D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **1997**, *389*, 816-824.
2. Kashio, M.; Tominaga, M. TRP channels in thermosensation. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2022**, *75*, 102591.
3. 富永真琴. 温度感受性 TRP チャネル *生化学* **2022**, *94* (2), 236-257.

[Memo]

演題2. 「チャネルシナプス: 生体内外の化学感覚を担う上皮性シナプス」

京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生理学 教授 樽野 陽幸

学歴・職歴

- 2007年 京都府立医科大学医学部医学科 卒業
- 2008年 日本学術振興会 特別研究員
- 2010年 京都府立医科大学大学院医学研究科 博士課程修了 医学博士
- 2010年 アメリカ合衆国ペンシルバニア大学医学部生理学部門 博士研究員
(日本学術振興会 優秀若手研究者海外派遣事業)
- 2013年 京都府立医科大学院医学研究科 細胞生理学 助教
- 2014年 京都府立医科大学院医学研究科 細胞生理学 講師
- 2018年 京都府立医科大学院医学研究科 細胞生理学 教授
- 2018年 科学技術振興機構さきがけ 研究員
- 2021年 科学技術振興機構 CREST 研究代表者

学 位 博士 (医学) 京都府立医科大学 2010年

所 属 学 会 日本生理学会、日本神経科学会、日本味と匂学会、Association for Chemoreception Sciences (USA)

専 門 分 野 生理学

受 賞 歴

- 2022年 Association for Chemoreception Sciences, Mid-career Investigator Award (USA)
- 2021年 バイオインダストリー 奨励賞
- 2021年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
- 2019年 三島海雲学術賞

2018年 日本味と匂学会 研究奨励賞
2017年 日本生理学会 奨励賞
2017年 食創会安藤百福賞 発明発見奨励賞
2015年 日本膜学会膜学 研究奨励賞
2014年 日本生理学会 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞

公職・その他 日本学術会議基礎医学委員会 IUPS 分科会 第25期特別連携会員

要 旨

感覚系を含む神経機能を司る重要な生命機能である神経細胞間の情報連絡については、シナプス小胞の開口分泌による化学シナプスとギャップ結合による電気シナプスの2つの機構が知られる。一方、舌で味覚受容を担う味蕾感覚細胞（以下、味細胞）は、シナプス小胞やギャップ結合を持たないにもかかわらずアデノシン3リン酸（ATP）を伝達物質として活動電位に依存した化学神経伝達を行うが、そのシナプス機構は長らく謎だった。近年、Calcium Homeostasis Modulator 1（CALHM1）とCALHM3のヘテロ多量体で構成される速い電位依存性ゲート機構と大きなイオン透過ポアを有する電位依存性ATPチャネルCALHM1/3が発見された^{1,2}。さらに、味細胞は求心性神経とのシナプス部位にCALHM1/3チャネルを発現しており、CALHM1やCALHM3を欠損したマウスでは味覚受容が消失することなどから、味細胞では味刺激で惹起される活動電位によって開くCALHM1/3のイオン透過ポアを通して神経伝達物質が求心性神経へ向けて放出されることが明らかとなった^{1,3}。我々は味覚受容を担うこの特殊な神経伝達機構を従来の小胞性シナプスに対して「チャネルシナプス」と命名し、第2の化学シナプス様式として提唱し研究を進めている⁴。最近になり、チャネルシナプスにおけるCALHM1/3、ミトコンドリア、神経の厳密な近接配置による固有のシナプス構造が明らかとなるとともに⁵、CALHMチャネルの3次元構造からATP透過機構の構造基盤が解明されるなど⁶、チャネルシナプスの構造や機能、さらには味覚以外の感覚における生理機能が明らかとなりつつある。本セミナーでは、チャネルシナプスの発見の経緯から最新知見までを紹介したい。

参考文献

- 1 Ma, Z. *et al.* CALHM3 is essential for rapid ion channel-mediated purinergic neurotransmission of GPCR-mediated tastes. *Neuron* **98**, 547-561 (2018).
- 2 Taruno, A. *et al.* CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature* **495**, 223-226, (2013).
- 3 Nomura, K., Nakanishi, M., Ishidate, F., Iwata, K. & Taruno, A. All-electrical Ca²⁺-independent signal transduction mediates attractive sodium taste in taste buds. *Neuron* **106**, 816-829, (2020).
- 4 Taruno, A. *et al.* Taste transduction and channel synapses in taste buds. *Pflugers Arch* **473**, 3-13, (2021).
- 5 Kashio, M., Wei-Qi, G., Ohsaki, Y., Kido, M. A. & Taruno, A. CALHM1/CALHM3 channel is intrinsically sorted to the basolateral membrane of epithelial cells including taste cells. *Sci Rep* **9**, 2681, (2019).
- 6 Demura, K. *et al.* Cryo-EM structures of calcium homeostasis modulator channels in diverse oligomeric assemblies. *Sci Adv* **6**, eaba8105, (2020).

[Memo]

演題3. 「個体間コミュニケーションに関わる匂い・フェロモン」

東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 生物化学研究室
教授 東原 和成

学歴・職歴：

1989年 東京大学農学部農芸化学科卒業（農学士）
1993年 ニューヨーク州立大学ストーニー・ブルック校化学科博士課程修了
1993年 デューク大学医学部博士研究員
1995年 東京大学医学部脳研究施設生化学部門助手
1998年 神戸大学バイオシグナル研究センター助手
1999年 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻助教授
2009年 東京大学大学院農学生命科学研究科 教授
2012-2018年 ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト研究総括
2013- 2016年 浙江大学客座教授

学位：Ph. D. (Biological Chemistry) ニューヨーク州立大学、1993年

所属学会：日本生化学会、日本分子生物学会、日本神経科学会、日本神経化学会、
日本農芸化学会、日本味と匂学会、日本生理学会、Association for
Chemoreception Sciences (U. S. A.)、Society for Neuroscience (U. S. A.)

専門分野：生物化学

受賞歴：

2004年 日本味と匂学会高砂研究奨励賞
2004年 日本神経化学会奨励賞
2004年 日本生化学会奨励賞
2005年 R. H. Wright Award in Olfactory Research (Canada)
2006年 文部科学大臣表彰若手科学者賞
2007年 読売新聞社東京テクノフォーラム 21 ゴールドメダル受賞
2008年 塚原仲晃記念賞

2009 年 日本学術振興会賞

2009 年 日本学士院学術奨励賞

2015 年 井上学術賞

2017 年 Kunio Yamazaki Distinguished Lectureship Award (Monell Center,
U. S. A.)

2020 年 日本味と匂学会賞

要 旨

多くの生物は、嗅覚を使って獲物、天敵、仲間、異性などの情報を得ている。我々の研究室では、それぞれの生物にとって重要な嗅覚シグナル分子（匂いやフェロモン）を同定して、それらがどの受容体によって感知され、どのような脳神経回路を経てシグナルの意味が解読されて、行動などのアウトプットが表出するのかを研究している。この「嗅覚シグナル→受容体→行動」の信号処理経路は、生物にとって生きるか死ぬかを決めてしまう重要な脳回線である。本セミナーでは、特にマウスにおいて、個体間コミュニケーションに使われている匂いやフェロモンの同定とその脳内処理機構に関する研究を紹介する。ところで、ヒトを含めた霊長類では、個体間コミュニケーションに匂いは使われているのだろうか？霊長類に関してはワオキツネザルの研究、ヒトに関しては体臭を対象とした最近の我々の研究を紹介する。

参考文献：

1. Itakura, T., Murata, K., Miyamichi, K., Ishii, K.K., Yoshihara, Y., and Touhara, K.* "A single vomeronasal receptor promotes intermale aggression through dedicated hypothalamic neurons" **Neuron in press** (2022)
2. Osakada, T., Abe, T., Itakura, T., Mori, H., Ishii, K.K., Eguchi, R., Murata, K., Saito, K., Haga-Yamanaka, S., Kimoto, H., Yoshihara, Y., Miyamichi, K., and Touhara K.* "Hemoglobin in the blood acts as a chemosensory signal via the mouse vomeronasal system" **Nat. Commun.** 13, 556 (2022)
3. Shirasu, M., Ito, S., Itoigawa, A., Hayakawa, T., Kinoshita, K., Munechika, I., Imai, H.*, and Touhara, K.* "Key Male Glandular Odorants Attracting Female Ring-Tailed Lemurs" **Curr. Biol.** 30(11), 2131-2138 (2020)
4. Osakada, T., Ishii, K.K., Mori, H., Eguchi, R., Ferrero, D.M., Yoshihara, Y., Liberles, S.D., Miyamichi, K.*, and Touhara, K.* "Sexual rejection via a vomeronasal receptor-triggered limbic circuit" **Nat. Commun.** 9, 4463, (2018)
5. Tsunoda, M., Miyamichi, K., Eguchi, R., Sakuma, Y., Yoshihara, Y., Kikusui, T., Kuwahara, M., and Touhara, K.* "Identification of an intra- and inter-specific tear protein signal in rodents" **Curr. Biol.** 28(8), 1213-1223 (2018)
6. Ishii, K., Osakada, T., Mori, H., Miyasaka, N., Yoshihara, Y., Miyamichi, K.*, and Touhara, K.* "A Labeled-Line Neural Circuit for Pheromone-Mediated Sexual Behaviors in Mice" **Neuron** 95(1), 123-137 (2017)
7. Hattori, T., Osakada, T., Matsumoto, A., Matsuo, N., Haga-Yamanaka, S., Nishida, T., Mori, Y., Mogi, K., Touhara, K.* and Kikusui, T.* "Self-exposure to the male pheromone ESP1 enhances male aggressiveness in mice" **Curr. Biol.** 26(9), 1229-1234 (2016)
8. Ferrero, D.M., Moeller, L.M., Osakada, T., Horio, N., Li, Q., Roy, D.S., Cichy, A., Spehr, M., Touhara, K., and Liberles, S.D.* "A juvenile mouse pheromone inhibits sexual behavior through the vomeronasal system" **Nature** 502, 368-371 (2013)
9. Haga, S., Hattori, T., Sato, T., Sato, K., Matsuda, S., Kobayakawa, R., Sakano, H., Yoshihara, Y., Kikusui, T., and Touhara, K.* "The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behavior through a specific vomeronasal receptor" **Nature** 466, 118-122 (2010)

[Memo]

演題4. 「微小な音を受容する内耳蝸牛の仕組みと病態生理」

大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 統合薬理学
教授 日比野 浩

学歴・職歴

1994年 3月 大阪大学医学部医学科 卒業
1994年 4月 大阪大学医学部附属病院 研修医（耳鼻咽喉科学）
1995年 4月 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程入学（耳鼻咽喉科学）
1999年 3月 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程修了（耳鼻咽喉科学）
1999年 4月 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 助手
1999年 10月 米国ロックフェラー大学 研究員
2007年 2月 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 准教授
2010年 4月 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授
2021年 1月 大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 教授

学 位 博士（医学）大阪大学 1999年

所 属 学 会 日本生理学会、日本薬理学会、日本神経科学学会、日本めまい平衡医学
学会、日本聴覚医学会、日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科学会、
日本生体医工学会、日本生物物理学会、
Society for Neuroscience、American Physiological Society

専 門 分 野 耳科学、薬理学、生理学

受賞歴

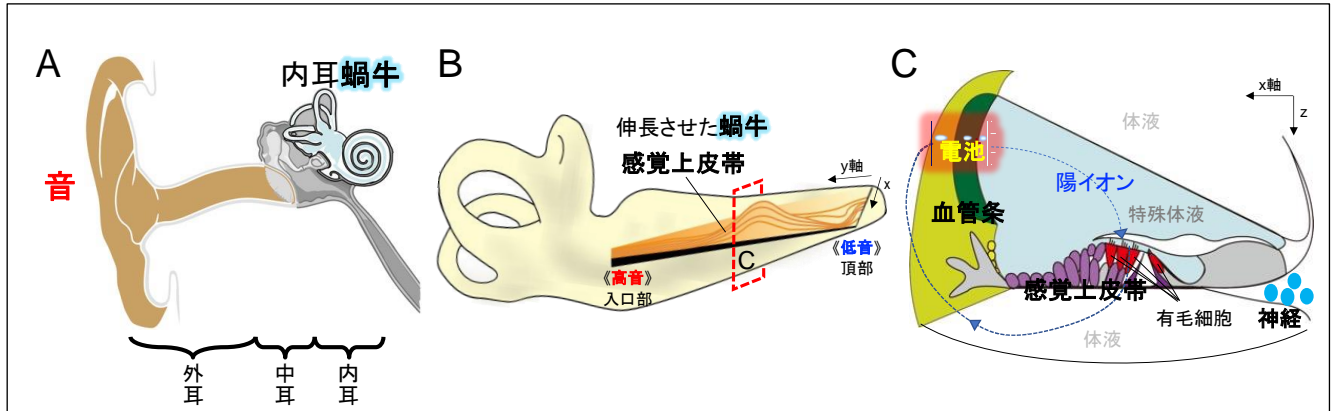
2009年 第24回日本薬理学会学術奨励賞
2010年 第13回花王研究奨励賞
2016年 第六十九回新潟日報文化賞 学術部門

公職・その他 特になし

要 旨

超高齢化社会を迎えた我が国において、難聴は、生活の質に大きく影響する深刻な疾患である。近年、認知症の発症に強く関連することが判明し、一気に脚光を浴びるようになった。音は外界から、外耳、中耳を経て内耳蝸牛に達する（図 A）。難治性難聴の多くは、内耳蝸牛の障害によるが、その有効な治療法は未だ確立されていない。従って、複雑で繊細な蝸牛の仕組みと働きを理解し、その知見に基づき病態生理を解明する基礎研究は、難聴の克服にとって不可欠である。我々は、この課題に、多彩なアプローチを駆使して取り組んでいる。

音は、蝸牛に達すると、ナノスケールの波を「感覚上皮帯」に誘引する（図 B）¹⁾。このシート状組織は、感覚細胞である有毛細胞を含む（図 C）。有毛細胞は、感覚毛を有する頂上膜を、高 K^+ 濃度を示す特殊体液に浸す。感覚上皮帯に発生した波は、この体液から有毛細胞へ K^+ を流入させ、細胞を電気興奮させる。その結果生じた信号は、神経・脳へと伝わる。また、有毛細胞は、細胞の電気興奮に呼応して自らの細胞体を短縮させる。この伸縮運動は、感覚上皮帯の振動を修飾することで、聴覚の高い感受性や鋭い周波数分析能の成立に寄与する。従って、有毛細胞は、機械-電気変換器に加え、増幅装置の役割も担う。聴覚の高感受性を支える別の要素が、特殊体液で観測される +80 mV の電位である。この高電位によって、有毛細胞へのイオン流入は加速する。電位が低下すると難聴になる。高電位は、蝸牛の側壁に位置する「血管条」に備わった生体電池に由来することが指摘されてきた（図 C）²⁾。我々は、これらの“感覚上皮帯の波”と“血管条の生体電池”に着目し、生きた動物を題材にした実験にこだわり、研究を積み重ねてきた。本講演では、工学系研究者と協働して改良・構築したレーザ干渉計や光断層干渉計 optical coherence tomography (OCT) を介して同定した、有毛細胞および感覚上皮帯のユニークな動作と蝸牛の非線形的な音感受機構との関係や、その破綻による病態メカニズムを紹介する^{3) 4)}。また、特殊電極とコンピュータシミュレーションにより解明した生体電池の成立機構や電池の障害により遺伝性難聴が発生する機序、そして、電池と感覚上皮帯とが回路を作り共役しているエビデンスを示す^{5) 6) 7)}。さらには、現在の診療の課題を踏まえ、基礎研究の立場から次世代の難聴治療の方向性を考える。



参考文献

- 1) Von Békésy G : The variation of phase along the basilar membrane with sinusoidal vibrations. *J Acoust Soc Am* 19:452-460,1947.
- 2) Tasaki I, Spyropoulos CS : Stria vascularis as source of endocochlear potential. *J Neurophysiol* 22:149-155, 1959.
- 3) Ota T, Nin F, Choi S et al : Characterisation of the static offset in the travelling wave in the cochlear basal turn. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 472:625-635, 2020.
- 4) Nin F, Choi S, Ota T, et al : Optimization of spectral-domain optical coherence tomography with a supercontinuum source for in vivo motion detection of low reflective outer hair cells in guinea pig cochleae. *Opt Rev* 28:239-254, 2021.
- 5) Nin F, Hibino H, Doi K, et al : The endocochlear potential depends on two K^+ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:1751-1756, 2008.
- 6) Nin F, Hibino H, Murakami S, et al : Computational model of a circulation current that controls electrochemical properties in the mammalian cochlea. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:9191-9196, 2012.
- 7) Zhang Q, Ota T, Yoshida T, et al : Electrochemical properties of the non-excitabile tissue stria vascularis of the mammalian cochlea are sensitive to sounds. *J Physiol* 599:4497-4516, 2011.

[Memo]

演題5. 「多種感覚統合による「世界観」の形成」

理化学研究所 生命機能科学センター象徴概念発達研究チーム

チームリーダー 入来 篤史

学歴・職歴

- 1982年 東京医科歯科大学歯学部 卒業
1986年 東京医科歯科大学大学院歯学研究科 修了
1986年 東京医科歯科大学歯学部 助手（口腔生理学講座）
1987年 ロックフェラー大学（アメリカ） 助手
1990年 東邦大学医学部 助手（生理学第一講座）
1991年 東邦大学医学部 講師（生理学第一講座）
1997年 東邦大学医学部 助教授（生理学第一講座）
1999年 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 教授（認知神経生物学）
2005年 理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー
2018年 理化学研究所生命機能科学センター チームリーダー
2019年 理化学研究所 中核研究管理職

学 位

- 博士（歯学） 東京医科歯科大学 1986年
博士（医学） 東邦大学 1991年

所属学会

- | | |
|-------------------|---------------------------|
| 英国王立協会（ロンドン） | 編集委員 |
| 米国神経科学協会（ワシントン） | 国際外務委員、プログラム委員、選考委員長、運営委員 |
| 国際脳科学連合（パリ） | 国際広報連携委員 |
| 国際実験動物学会議（ブリュッセル） | 理事、副理事長 |
| 日本生理学会 | 評議員、編集委員、理事、利益相反委員長 |
| 日本神経科学学会 | 理事、編集主幹、大会長 |
| 日本実験動物学会 | 国際連携委員 |

専門分野 認知神経生物学

受賞歴

- 2004 年 The Golden Brain Award (アメリカ ミネルヴァ財団)
2008 年 創造性研究褒賞 (ニューロクリアティブ研究会)
2009 年 The Otto-Creutzfeldt-Lecture (ドイツ神経科学会)
2013 年 The Lee Wee Nam Lecture (シンガポール南洋理工大学)

公職・その他

- | | |
|----------------------|------------|
| OECD (パリ) 生涯学習ネットワーク | 主幹科学アドバイザー |
| 中央教育審議会 大学分科会 | 専門委員 |
| 科学技術・学術審議会 学術情報基盤 | 専門委員 |
| 科学技術・学術審議会 脳科学委員会 | 専門委員 |
| 科学技術振興機構 CREST | 研究総括 |
| 日本学術振興会 先端科学シンポジウム | 事業委員長 |
| 山田科学振興財団 | 選考委員長、理事 |
| 野上記念法政大学 能楽研究所 | 拠点運営委員 |

要旨

考古学的な行動痕跡や化石から推定される脳容量の変化から、ヒトの認知機能の進化にはいくつかの転換期があったらしい。ヒト脳は約 200 万年前に急激に拡大を始めるが (第一の転換)、これは、ホモ・ハビリスが原初的な石器を作り始めた時期と一致する。霊長類脳では一般に道具使用技術がより高度になるにつれて多種感覚統合による情報処理の複雑化の結果として脳膨大が引き起こされる [1,2,3] が、約 40 万年前に出現するネアンデルタール人以降は脳の拡大は起こっていない。ホモ・サピエンスは約 25 万年前に登場するが、絵画や彫像などの象徴的な人工物や目的に応じた多様な道具を作ったり、原棲地の熱帯アフリカ・サバンナを出て寒冷な地域や島嶼部に急速進出したりするのは約 5 万年前以降である (第二の転換)。生物種としてのホモ・サピエンス登場から、その認知能力が存分に発揮されるまで、何故これほど時間がかかったのは謎だった。

第一の転換は、生物進化の一般原理としての受動的な自然選択から、脳-認知-環境の能動的相互作用による『三元ニッチ構築 (Triadic Niche Construction; TNC)』メカニズムの獲得 [4] による。第二の転換は、原始ホモ属によるサピエンスの前適

応としての TNC 第 1 相（高い生物学的コストを伴った緩徐な脳膨大の進行）から、多種感覚統合の結果として創出された「世界観」[5] によって駆動されるサピエンスの高い適応力の発露となった TNC 第 2 相（脳内再配線のための低コストで急激な発達進行）への転移による [6]。これらの人類進化史上の相転移を実現する脳神経生物学メカニズム仮説と、これを理論的基軸として現在展開中の考古学・人類学・歴史学的な文理融合実証研究 [7] について紹介する。

参考文献

1. Maravita A, Iriki A. (2004) Tools for the body (schema). *Tr Cogn Sci*, **8**, 79-86.
2. Quallo MM, Price CJ, Ueno K, Asamizuya T, Cheng K, Lemon RN, Iriki A. (2009) Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*, **106**, 18379-18384.
3. Bruner E, Iriki A. (2016) Extending mind, visuospatial integration, and the evolution of the parietal lobes in the human genus, *Quaternary International*, **405**, 98-110.
4. Iriki A, Taoka M. (2012) Triadic (ecological, neural, cognitive) niche construction: a scenario of human brain evolution extrapolating tool-use and language from control of the reaching actions. *Phil Trans Royal Soc B*, **367**, 10-23.
5. Bretas RV, Taoka M, Suzuki H, Iriki A. (2020) Secondary somatosensory cortex of primates: Beyond body maps, towards conscious “self-in-the-world” map. *Exp Brain Res*, **238**, 259-272.
6. Iriki A, Suzuki H, Tanaka S, Vieira Bretas R, Yamazaki Y. (2021) The sapient paradox and the great journey: Insights from cognitive psychology, neurobiology and phenomenology. *Psychologia*, **63**, 151-173.
7. 新学術領域研究（2019 年度～2023 年度）『出ユーラシアの統合的人類史学 ～文明創出メカニズムの解明～』 <<http://out-of-eurasia.jp/index.html>>

[Memo]

演題6. 「眼オルガノイドを用いた発生・再生研究」

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学）

教授 西田 幸二

学歴・職歴

1988年 大阪大学医学部卒業
1988年 大阪大学医学部附属病院 医員
1989年 大阪厚生年金病院 医員
1992年 京都府立医科大学助手
1998年 ソーク研究所（米国、サンディエゴ）研究員
2000年 大阪大学大学院医学系研究科 助手
2001年 大阪大学大学院医学系研究科 講師
2004年 大阪大学大学院医学系研究科 助教授
2006年 東北大学大学院医学系研究科 主任教授
2010年 大阪大学大学院医学系研究科 主任教授 現在に至る

学位 医学博士 大阪大学 1997年

所属学会

日本眼科学会・常務理事、日本角膜学会・理事、日本角膜移植学会・理事長
日本コンタクトレンズ学会・理事、日本再生医療学会・副理事長
日本アイバンク協会・常務理事、大阪アイバンク協会・理事長
Asia Cornea Society・Council member など

専門分野 眼科学、再生医学

受賞歴

1997年 第2回ロート賞 受賞
1998年 日本眼科学会 学術奨励賞 受賞
2005年 Alcon Award 受賞
2006年 第2回Pfizer Ophthalmic Award Japan 受賞
2009年 平成21年度文部科学大臣表彰科学技術賞研究部門 受賞

2017年 日本再生医療学会賞 受賞

公職 その他

医師免許証（医籍登録番号第 315147 号）、日本眼科学会専門医（第 9169 号）、臨床修練指導医認定（第 2530 号）、日本眼科学会専門医制度眼科研修プログラム施行施設認定責任者、日本眼科学会指導医認定

要 旨

外界からの情報の 80%以上を視覚から得ている我々人間にとって、視覚の維持に資する眼研究は極めて重要である。眼の最も前方に位置している透明組織である角膜は、外傷や炎症性疾患、遺伝性疾患など様々な要因により、混濁すると機能不全となり、失明に至る。

このような難治性の眼疾患の克服を目指し、本質的な基礎研究を進めるとともに、その成果を応用研究、臨床研究へと一貫的に発展させてきた。細胞シート工学による世界初の角膜再生医療技術（自家培養角膜上皮細胞シート移植及び自家培養口腔粘膜上皮シート移植）を開発し、ヒト臨床試験、治験を経て、それぞれ「ネピック」「オキュラル」という再生医療等製品として、2019年、2021年に承認され、標準医療にまで発展している。さらに基礎研究として、ヒト iPS 細胞から眼全体の発生を時空間的に再現させる眼オルガノイド系の開発に世界で初めて成功した

（self-formed ectodermal autonomous multi-zone : SEAM と命名）ことに加え、SEAM 形成の分子メカニズムを解明し、細胞密度依存的な YAP の細胞内局在により細胞分化が制御されていることを明らかにした。SEAM は眼を構成する様々な組織の再生医療に応用可能であるとともに、ヒト眼の形態形成や先天的な眼異常の分子機構の解明に応用可能な革新的な発見である。この成果をもとに、iPS 細胞由来角膜移植の世界初のヒト臨床試験を 2019 年に開始し、2022 年に完了させた。iPS 細胞由来角膜移植は角膜疾患で失明している世界中の患者の視力回復に寄与する技術となることが大いに期待される。

また、iPS 細胞からヒト結膜 及び ヒト涙腺を作製し、ヒト眼の形態形成機構の解明へと研究を広げ、今回、それらの成果について報告したい。

参考文献

1. Hayashi R, Okubo T, Kudo Y, Ishikawa Y, maizumi T, Suzuki K, Shibata S, Katayama T, Park SJ, Young RD, Quantock AJ, **Nishida K**. Generation of 3D lacrimal gland organoids from human pluripotent stem cells. *Nature*. 605(7908):126-131, 2022.
2. Nomi K, Hayashi R, Ishikawa Y, Kobayashi Y, Katayama T, Quantock AJ, **Nishida K**. Generation of functional conjunctival epithelium, including goblet cells, from human iPSCs. *Cell Rep*. 34(5):108715. 2021.
3. Shibata S, Hayashi R, Okubo T, Kudo Y, Katayama T, Ishikawa Y, Toga J, Yagi E, Honma Y, Quantock AJ, Sekiguchi K, **Nishida K**. Selective Laminin-Directed Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells into Distinct Ocular Lineages. *Cell Rep*. 25(6):1668-79.e5. 2018.
4. Hayashi R, Ishikawa Y, Katori R, Sasamoto Y, Taniwaki Y, Takayanagi H, Tsujikawa M, Sekiguchi K, Quantock AJ, **Nishida K**. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells. *Nat Protoc*. 12(4):683-96. 2017.
5. Hayashi R, Ishikawa Y, Sasamoto Y, Katori R, Nomura N, Ichikawa T, Araki S, Soma T, Kawasaki S, Sekiguchi K, Quantock AJ, Tsujikawa M, **Nishida K**. Coordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. *Nature*. 531(7594):376-80. 2016.
6. **Nishida K**, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E, Nagai S, Kikuchi A, Maeda N, Watanabe H, Okano T, Tano Y. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med*. 351(12):1187-96. 2004.

[Memo]

おわりに

大阪大学大学院医学系研究科 薬理学講座 統合薬理学
教授 日比野 浩

[Memo]



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 20階

TEL(06)6873-2006 FAX(06)6873-2002

URL <https://www.senri-life.or.jp/>