

2022年2月10日（木）
易しい科学の話

2021年の ノーベル賞

医学・生理学賞
物理学賞
科学賞

吉岡 芳夫

2021年の ノーベル医学・生理学賞

[痛みを感じる仕組み解明 米研究者2人に決定 ノーベル医学
生理学賞 - YouTube](#)

[【2021年ノーベル医学・生理学賞/速報解説】 温度や圧力
を感じるしくみを解明 | コカネット
\(kodomonokagaku.com\)](#)

2021年のノーベル生理学・医学賞

- 2021年のノーベル生理学・医学賞は、温度と触感の受容体の発見に授与された。ひらたくいうと、皮膚が熱さを感じる時に働くタンパク質と、力を受けて変形したことを感じるタンパク質を見つけたのです。
- 今回は、私たちが熱さや触感をどう感じているか、最新の研究手法が駆使された先端的な研究です。そんな方法で解明するのか！と驚くような研究です。

2021年医学・生理学賞の受賞者

- デヴィッド・ジュリアス博士
(アメリカ・カルフォルニア大学サンフランシスコ校)、
- アーデム・パタプティアン博士
(アメリカ・スクリップス研究所)
- 生物が生きていくためには、周囲の状況を確実に把握することが求められる。そのため光を感じる視覚、音を感じる聴覚、化学物質を味や匂いとして感じる味覚、嗅覚といった感覚器を発達させてきた。
- 温度や圧力を感じることもできるが、そのしくみは長らくわかっていなかった。

【2021年ノーベル医学・生理学賞/速報解説】 温度や圧力
を感じるしくみを解明 | コカネット
(kodomonokagaku.com)

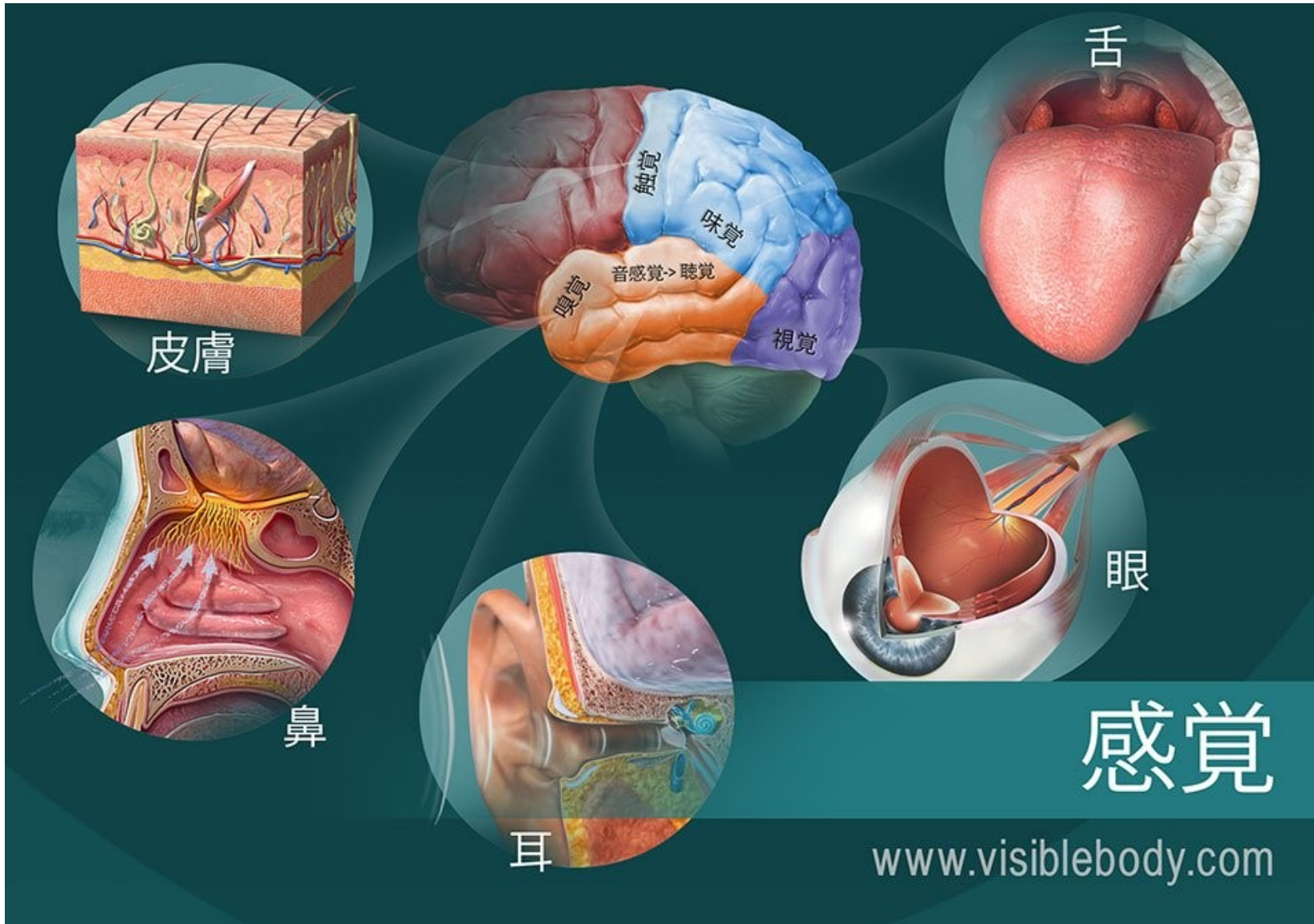


ジュリアス博士と、パタプティアン博士

五感の仕組み

- 私たちヒトをはじめとする多くの生物種は、視覚、聴覚、味覚、嗅覚、触覚のいわゆる五感を備えています。これらが日々の生存にどれほど役立っているか、また生活を豊かにすることにどれだけ貢献しているか、今さというまでもありません。
- そうした五感とは、目や耳や舌や鼻や皮膚にある、光や音や化学物質や圧力などを感じる細胞によってもたらされます。例えば目の中の「視細胞」は、光を受けると電気化学的な信号を発し、それが神経を伝わって脳に届きます。

五感 (visiblebody.com)

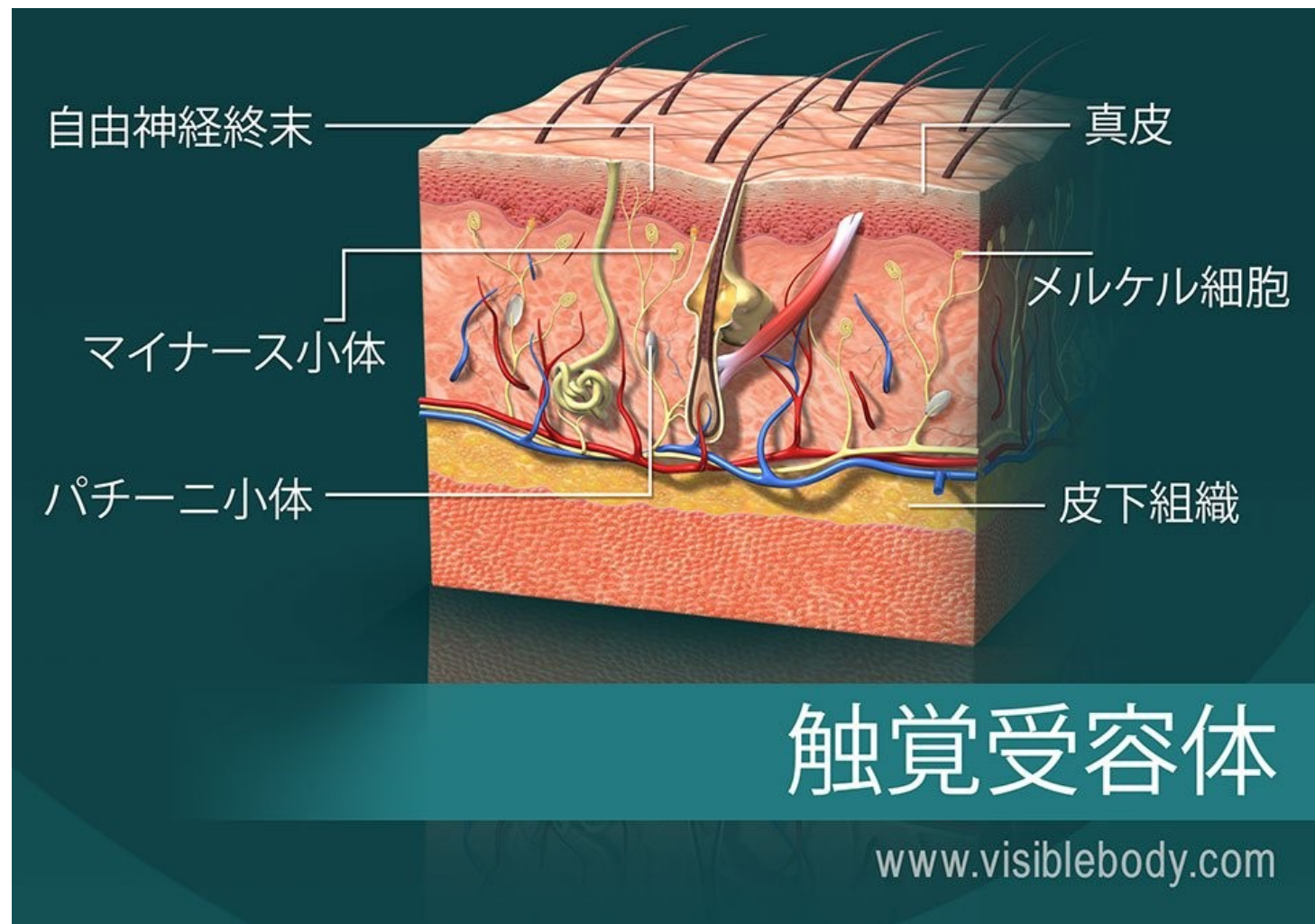
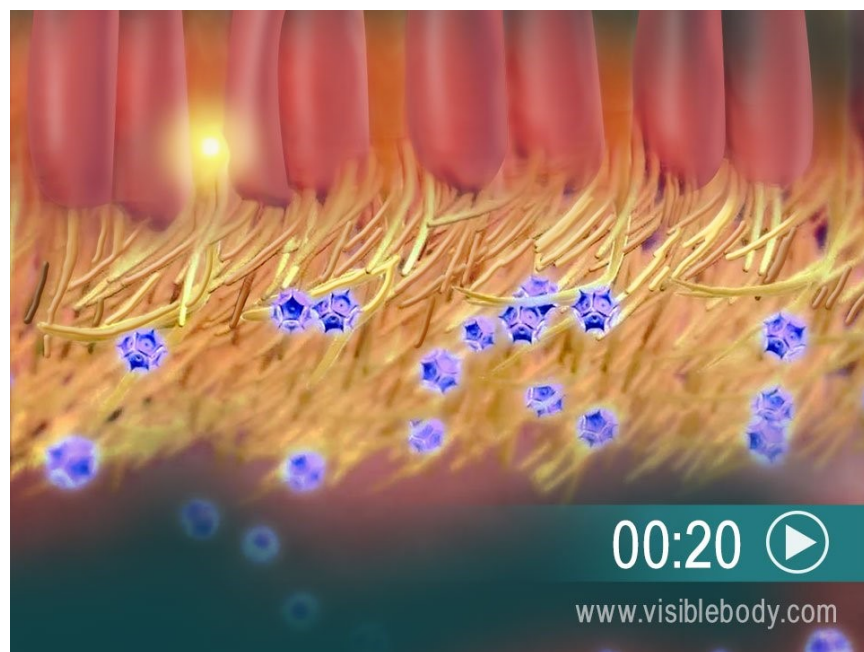
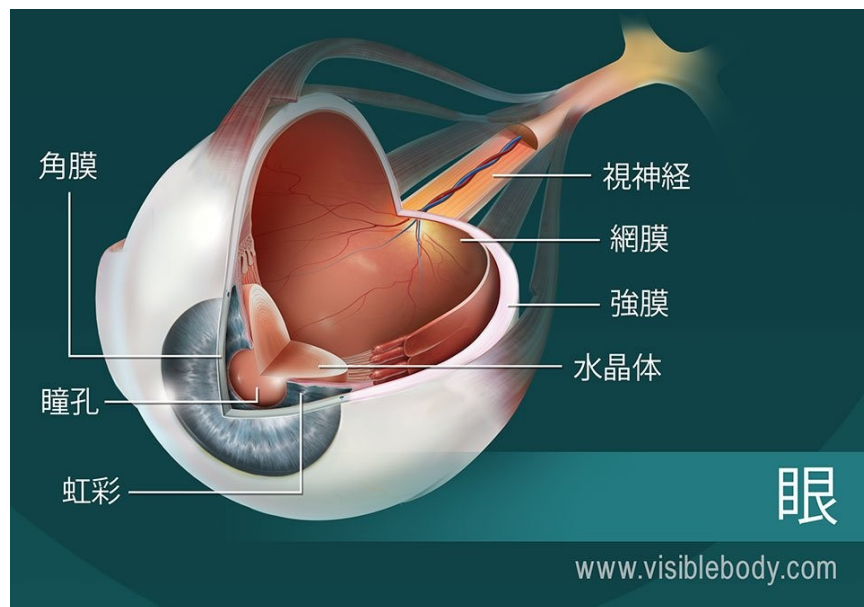


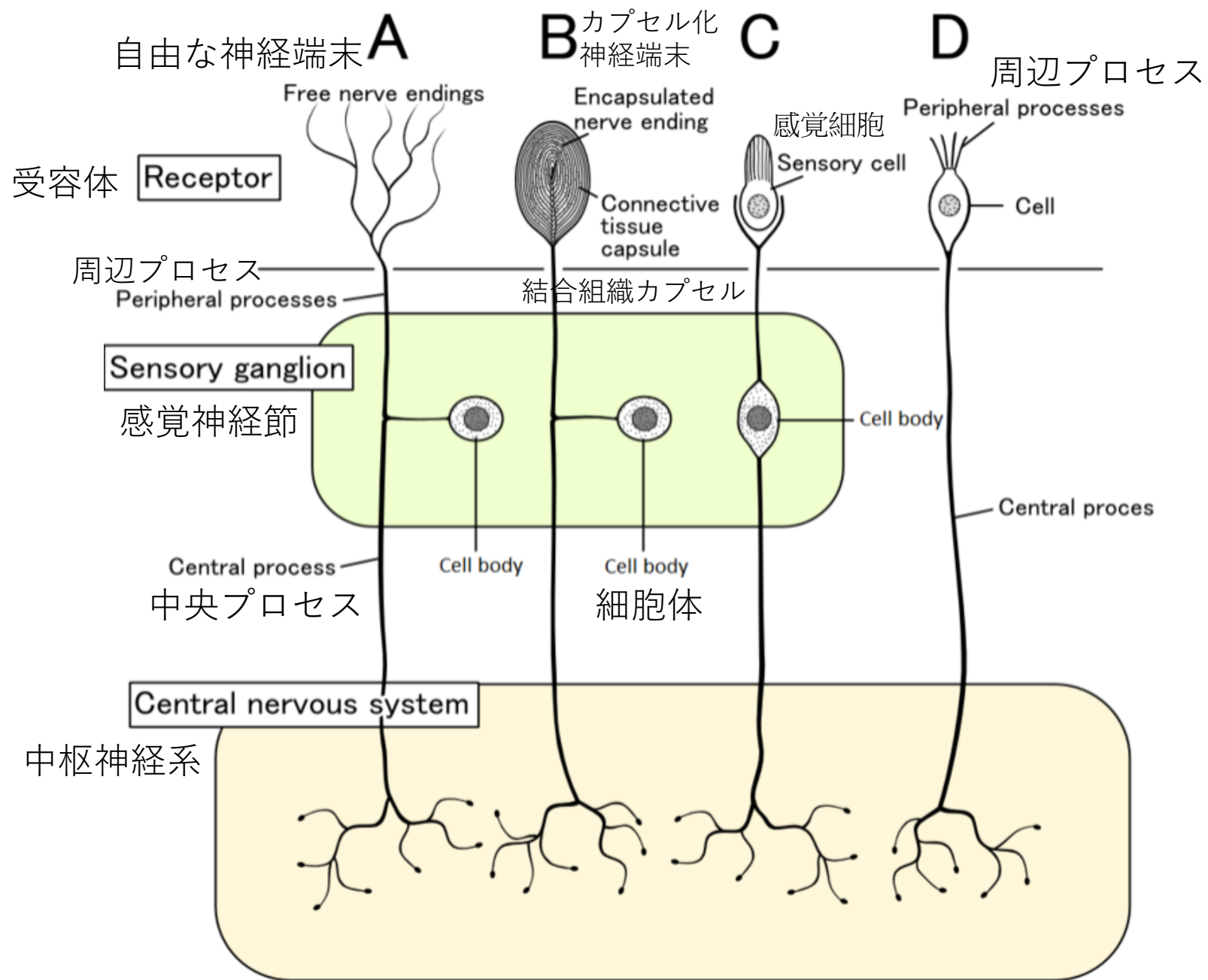
神経系は、反応かつ連係し、体を健常かつ安全に保つために、外界に関する情報を受けて処理しなければなりません。

この情報の多くは、感覚器官、眼、耳、鼻、舌および皮膚から発せられます。

こうした器官内の特殊細胞および組織は、未処理の刺激を受け、神経系が利用できるシグナルに変換します。

神経はシグナルを脳に伝達し、脳はこうしたシグナルを視力（視覚）、音（聴覚）、嗅い（嗅覚）、味（味覚）および感触（触覚）として解釈します。





五感の仕組みの研究の歴史

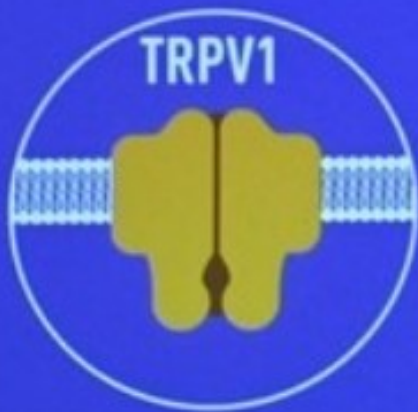
- 五感を感じる細胞の仕組みは、何十年もかけて徐々に解明されてきた。
- 1967年のノーベル生理学・医学賞は視覚の解明に、2004年は嗅覚の解明に授与されている。
- 今回のノーベル生理学・医学賞は、熱を感じる細胞の仕組みを解明した米国カリフォルニア大学のデヴィッド・ジュリアス教授と、圧力を感じる仕組みを解明した米国スクリプス研究所のアーデム・パタプティアン教授に授与された。
- ジュリアス教授が熱に反応するタンパク質について発表したのは1997年、
- パタプティアン教授が圧力に反応するタンパク質について発表したのは2010年。



David Julius

温度、熱
の痛み

Temperature
Heat pain



Core body temperature
Inflammatory pain
Neuropathic pain
Visceral pain
Protective reflexes

体温
炎症通
神経痛
内臓痛
保護反射



接触に関する
自己受容性感覚

Touch
Proprioception



Ardem Patapoutian

Mechanical pain
Urination
Respiration
Blood pressure
Skeletal remodeling

機械的な痛み
排尿
呼吸
血圧
骨格



デヴィッド・ジュリアス博士

熱を感じる受容体を発見

受容体 (receptor) とは、

- 生物の体にあって、外界や体内からの何らかの刺激を受け取り、情報（感覚）として利用できるように変換する仕組みを持った細胞（受容細胞）のこと。
- 受容細胞は、例えば、
 - 目の網膜にあって光を受け取る細胞【視細胞（桿状体、杆状体）】であり、
 - 鼻の中にあって、におい分子を受け取る【嗅細胞】である。

生化学では受容体とは、

- 細胞膜、細胞質または核内にあるタンパク質で、それに特異的な物質（リガンド）、すなわち神経伝達物質、ホルモン、細胞増殖因子その他の物質を結合し、細胞の反応を開始させるものをいう。
- つまり細胞外のシグナルを細胞内シグナルに変換する装置である。

香辛料・高温、刺激感じる仕組みは同じ:
日本経済新聞 (nikkei.com)

- 人間は様々な感覚を通じて自分の周囲にある環境を把握しており、体には目や耳などのセンサーが備わっている。
- しかし、物体の温度や肌触り、自分の体の姿勢、さらには痛みといった感覚は一体どんなセンサーでとらえているのか。
- 視覚や聴覚の仕組みが20世紀の前半から精力的に研究されてきたのに比べ、その仕組みは長らく謎に包まれていた。

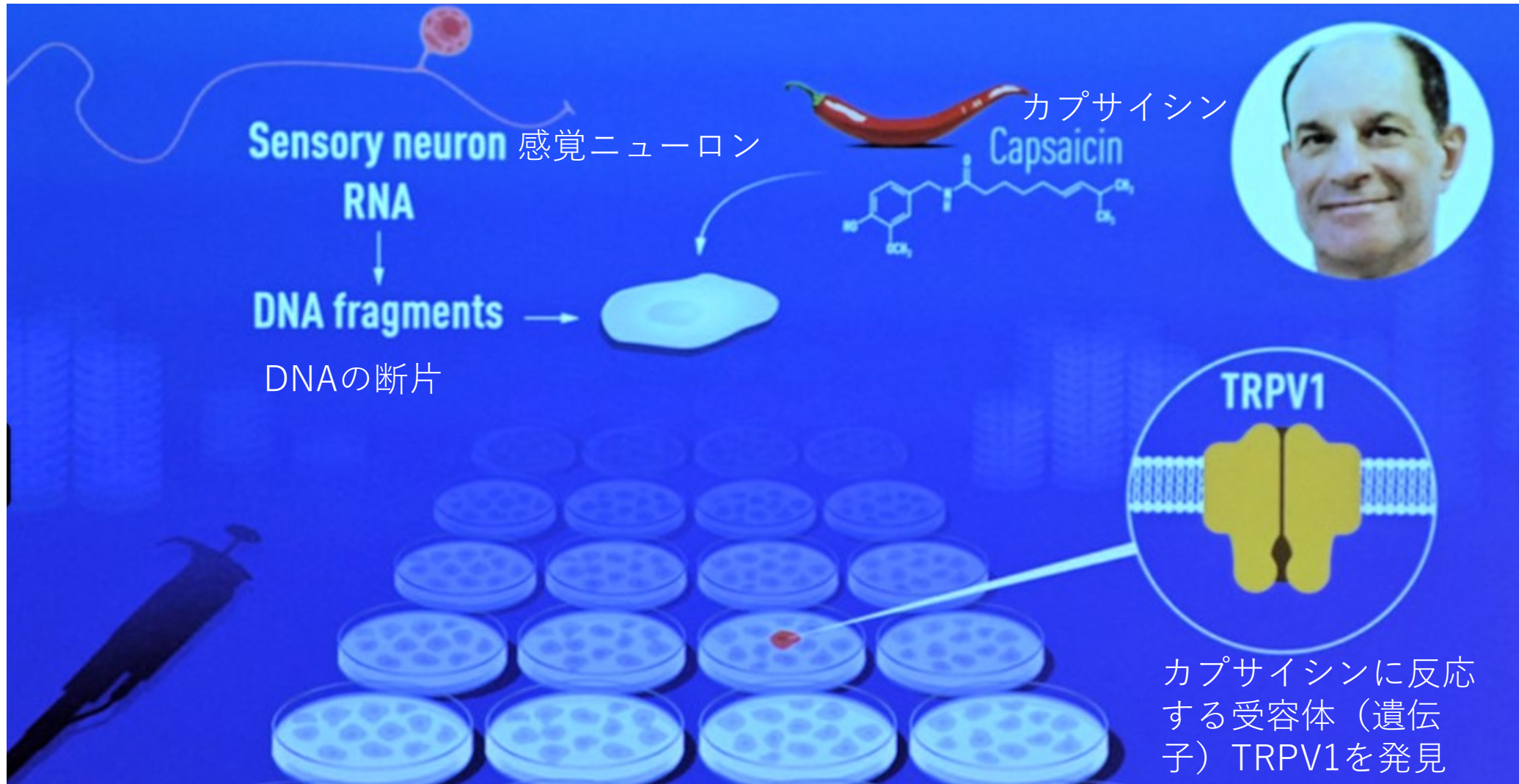


ジュリアスと、富永真琴教授

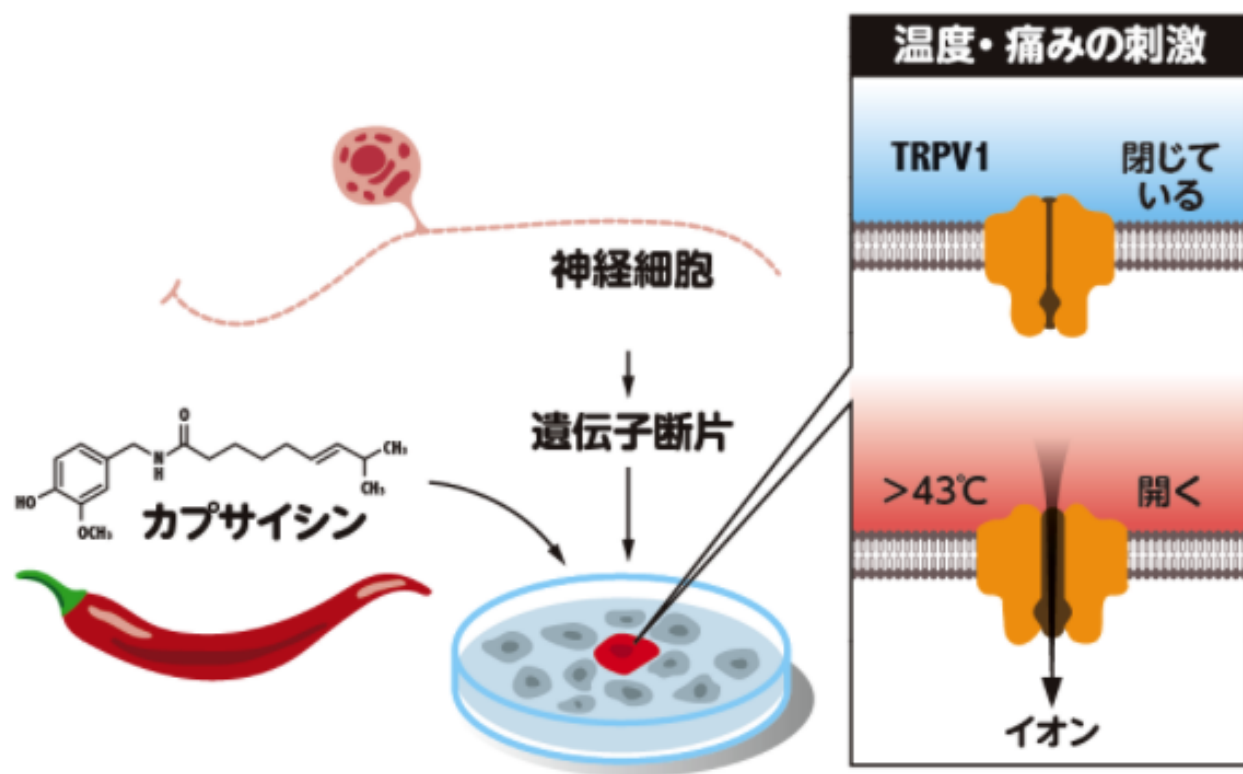
ジュリアスは1997年に温度受容体TRPV1を発見した。
この発見に大きく貢献したのが、神経と生理機能の関連を研究する電気生理学が専門でジュリアスの研究室に4年間在籍した生理学研究所教授の富永真琴だ。ジュリアスは神経細胞で働くセロトニン受容体やATP受容体などの発見者で、長大なゲノムの中から目的の遺伝子の配列を分離する「クローニング」を得意としていた。

トウガラシの辛み成分であるカプサイシンの受容体を探す研究

- トウガラシの辛み成分はカプサイシンであり、ジュリアス研では当時その刺激に反応する痛みの受容体を探していた。
- ジュリアスの研究室には、ヒトの神経細胞で働いている遺伝子をクローニングした1万6000個のDNAのセットがあった。
- カプサイシン受容体の遺伝子もその中にあると考え、これらの遺伝子をそれぞれ培養細胞で発現させ、培地にカプサイシンを加えた時に細胞内のカルシウムイオン濃度が変化するかどうかを調べた。



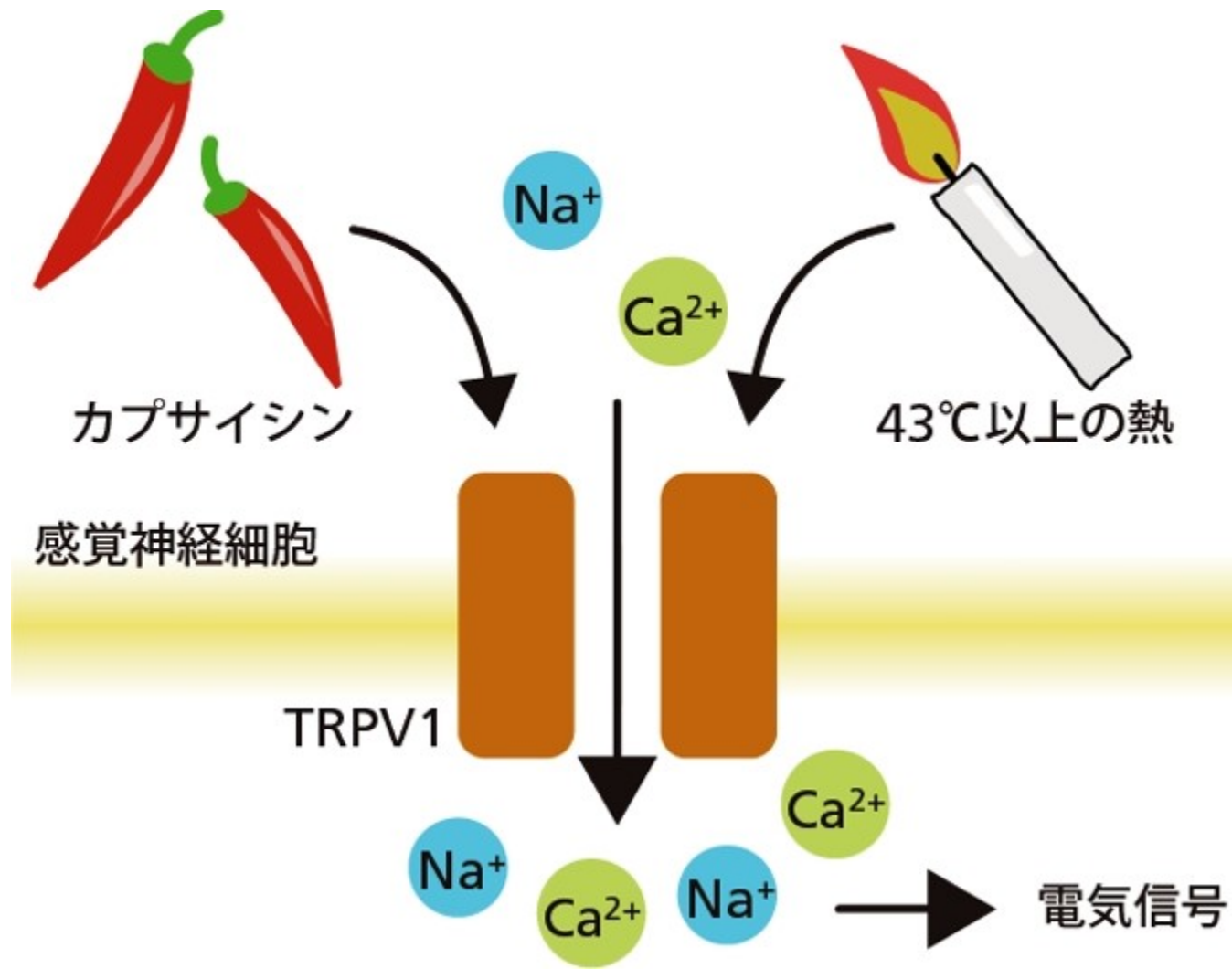
[【2021年ノーベル医学・生理学賞/速報解説】温度や圧力を感じるしくみを解明 | コカネット \(kodomonokagaku.com\)](https://kodomonokagaku.com)



今年、ノーベル医学・生理学賞を受賞することになった、カルフォルニア大学サンフランシスコ校のデヴィッド・ジュリアス博士は、トウガラシに含まれる辛味成分のカプサイシンに触れたときに熱を感じることに注目して、カプサイシンを用いて温度を感じるしくみの解明に取り組んだ。

ジュリアス博士は神経細胞で働く遺伝子の中にカプサイシンに反応する受容体を合成する遺伝子があると考えた。次にカプサイシンに反応することのない研究用の細胞に、神経細胞で働く遺伝子を一つずつ組み込んでいく根気のいる実験を行った。

その結果、細胞をカプサイシンに反応するように変えられたTRPV1という受容体が温度を感じるのに重要な働きをしていることを突き止めた。神経細胞の膜上にあるTRPV1は普段は閉じているが、温度を感じると開いてイオンを取り入れ、神経細胞を活性化していたのだ。



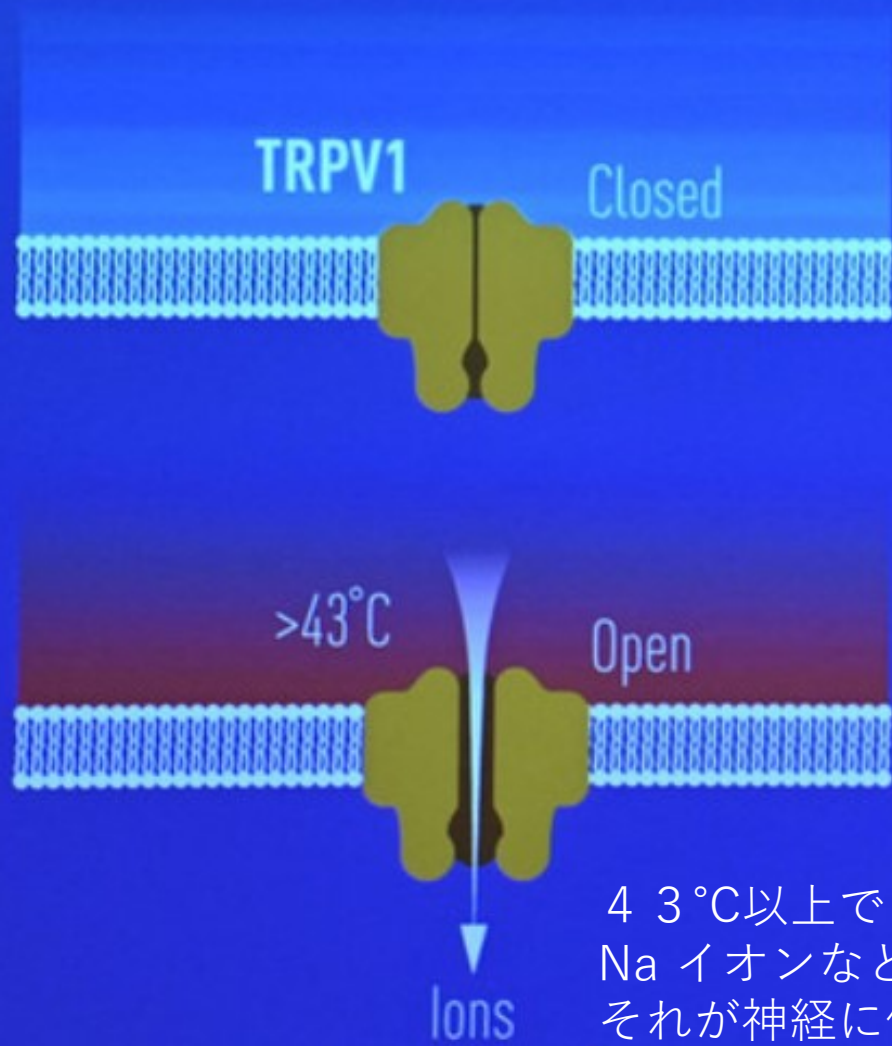
実験で、TRPV1はカプサイシンがなくても43°C以上の熱で反応した。

「体温を上回る温度で痛みを起こすTRPV1の機能は、ヒトが危険を回避する」。

すなわち、TRPV1は、カプサイシンの化学的な刺激と熱刺激の双方を受容する。

辛さと熱さは英語だとどちらも同じ"hot"だが、感じ方の仕組みも同じだったことになる。

温度を感知する受容体 TRPV1



43°C以上で
Na イオンなどを通す
それが神経に伝わり、熱を感知

TRPM3
TRPA1
TRPV1

TRPM2

TRPM8



ジュリアス博士



Heat 熱

Touch 接触

?

Nerve
impulse

神経
インパルス

Nerve ending 神経末端



TRPV1のような温度受容体は11種類も見ついている

- その中には28度未満で反応するTRPM8という温度受容体は、清涼感を感じるミントの成分、メントールにも反応する。
- このほか、ニンニクやワサビ、シナモンの成分に反応するTRPA1も見ついている。
- 病原体の侵入を受けて炎症が起きた部位ではTRPV1の温度の閾（しきい）値が大きく低下し、体温付近でも反応するようになって常に痛く感じるようになる。
- 風邪を引いて炎症を起こした喉が痛く感じるのはそのためだと考えられる。
- こうした温度に関わる生理現象を扱うのが温度生物学

パタプティアン博士の業績 触覚のセンサーを発見

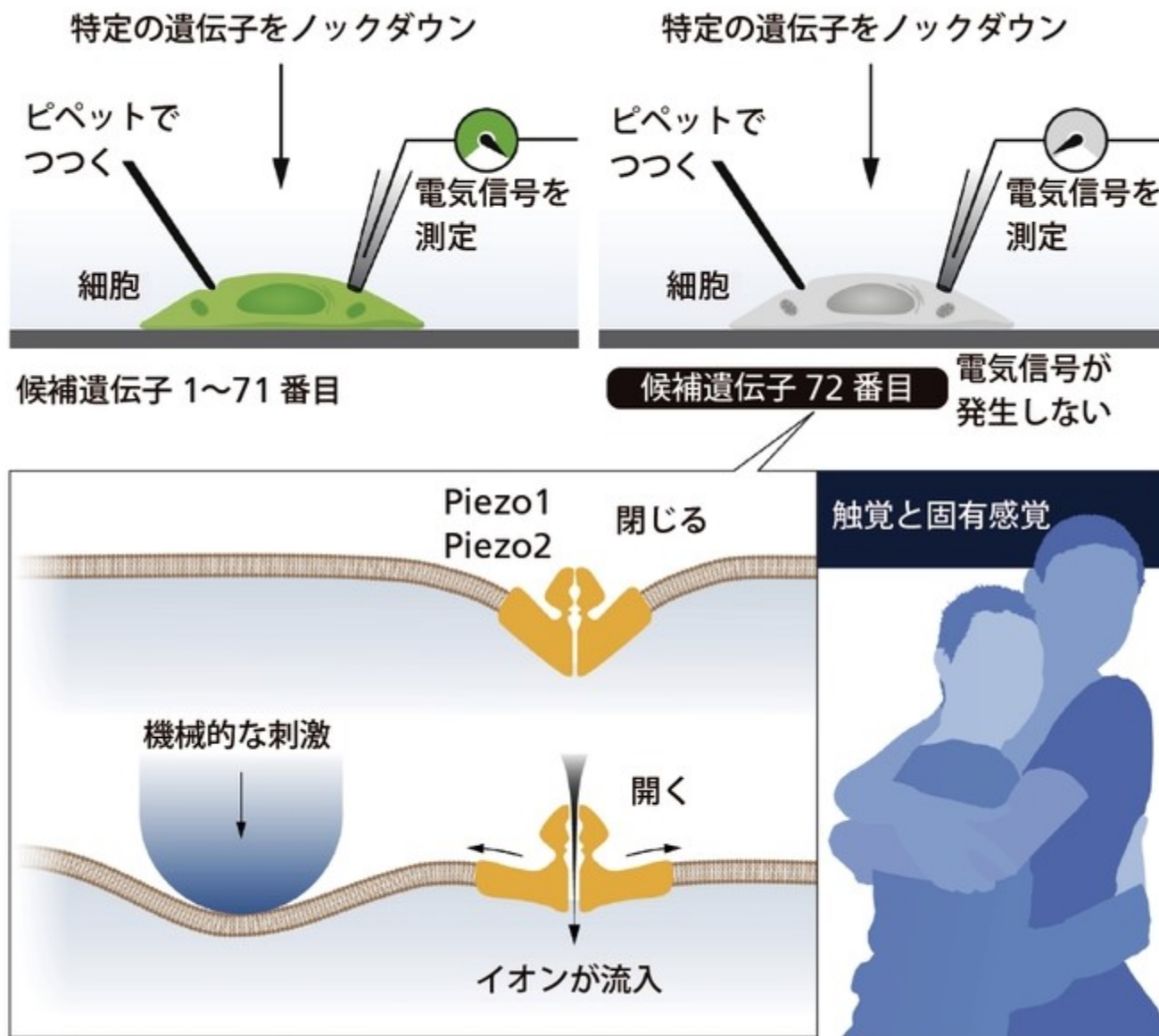
触覚も環境の把握や生理現象と深く関わる。

私たちは日々、常に体の各部にかかる機械的な刺激を感じながら生活している。

細胞をピペットなどでつつくと活動電位が生じる

- このことは細胞膜に、機械的刺激を受けたときに開くイオンチャネルがあることを示している。
- パタプティアンらはこの細胞で発現している膜タンパク質の遺伝子のうち膜貫通領域が2カ所以上あり、機能がわかっていないものをしらみつぶしにノックダウンし、発現を大幅に抑えた。
- 71個目までは細胞は問題なく活動電位を示したが、72個目の遺伝子の発現を抑えたとき、この反応が消えた。
- 同様の遺伝子がもう1つ見つかり、この2つの遺伝子が機械的刺激の検出を担っていると考えられた。
- パタプティアンらはこの2遺伝子を、ギリシャ語で「押す」という意味を持つPiezo1、Piezo2と名付けた。

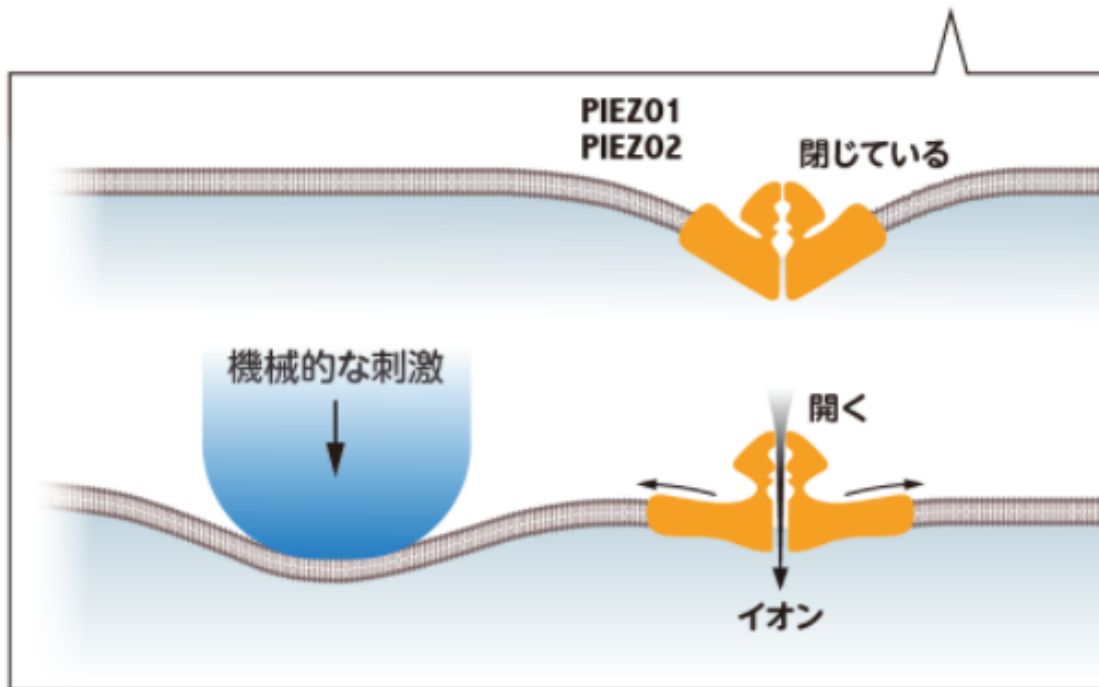
パタプティアン博士の業績



物体の硬さや手触りを確認し、空気を吸ったときの肺の膨らみを感じ、膀胱に尿がたまったことを検知する。

パタプティアンは2010年、皮膚や臓器に与えられる機械的な刺激を検知する受容体を発見した。

パタプティアン博士の実験



パタプティアン博士は、機械的な刺激によって活性化される受容体があるはずと考えた。

受容体の候補遺伝子を一つずつ働かないようにして、細胞を押さえたときの反応を計測するという地道な実験を繰り返した結果、72番目の遺伝子を働かせなくしたときに反応しなくなることを確認。

この遺伝子によってつくられるタンパク質こそ、機械的な刺激に反応する受容体であることを突き止めた。

ギリシャ語で「圧力」を意味する言葉にちなんでPIEZO 1と名づけられ、よく似た遺伝子を探すことでPIEZO 2も発見されました。いずれも細胞内にイオンを取り込むことで、機械的な刺激を感じられることが明らかになりました。

Piezo2

基礎生物学研究所助教の野々村恵子氏も共同研究

- その後、感覚神経のPiezo2を働かなくしたマウスを作ったところ、マウスの動作に異常が表れた。
- 感覚神経にPiezo2がないマウスは、皮膚の触覚を失っていた。
- これらの遺伝子から作られるPiezoタンパク質群は、皮膚や臓器に張り巡らされた感覚神経細胞の末端にある巨大なタンパク質で、皮膚や臓器が変形すると一緒に変形して中央にあるチャネルが開く。
- 陽イオンが流れ込んで細胞の活動電位が上がり、その信号が脊髄から脳へと伝わって、機械刺激を検知する。
- 「ピエゾ」は工学においては圧力を検知して電圧を発生する素子の名だが、機械的刺激を検知して電気シグナルを発生させるPiezoタンパク質も、これと同じような働きがある。

Piezoタンパク質の働き

- パタプティアンらは、マウスを用いた実験により、Piezo2タンパク質が肺の体積変化を検知して呼吸で肺が膨らみすぎるのを防いでいるほか、子どものマウスが呼吸のパターンを獲得するのにも不可欠であることを見いだした。
- またPiezo1タンパク質がリンパ管の中に、リンパ液を一方方向に流すために必要な弁を形成するのに必要なことも明らかにした。
- Piezo2タンパク質は筋肉や腱（けん）の伸びを検知することで、空間における自分の手足の位置をとらえる固有感覚を担っている。私たちが、目を閉じていても自分の鼻を迷わず触ることができるのは、この固有感覚のおかげだ。

2021年のノーベル物理学賞

地球の気候に関するモデルの開発をリード
CO₂ガスによる地球の温暖化を予測した業績

真鍋淑郎博士と
クラウス・ハッセルマン博士が受賞

物理システムにおける不規則性と揺らぎの相互作用
を研究、複雑な現象の解析に確率共鳴法導入

ジョルジョ・パリージ博士が受賞



NOBELPRISET I FYSIK 2021 THE NOBEL PRIZE IN PHYSICS 2021



KUNGL.
VETENSKAPS
AKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

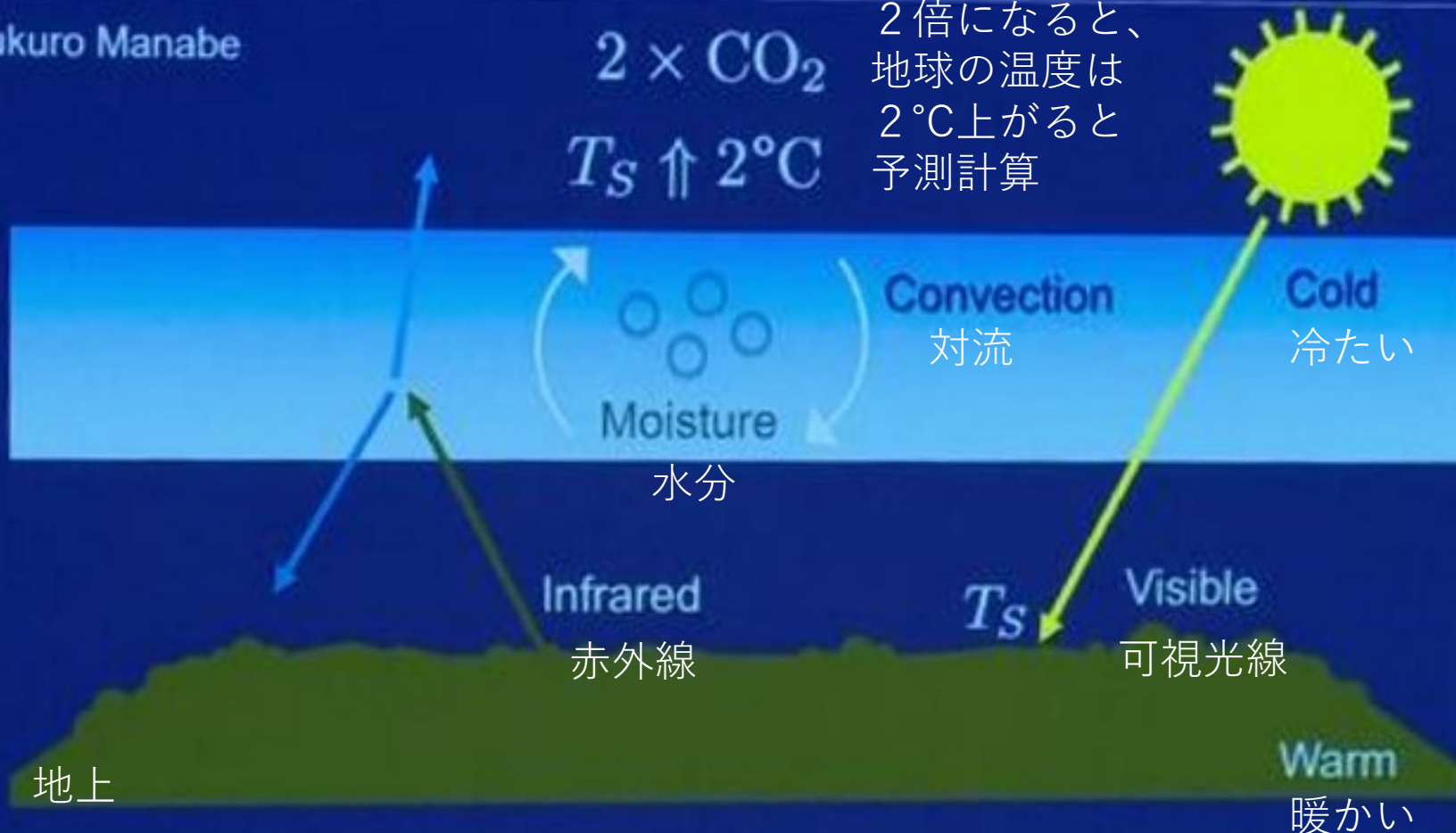


Syukuro Manabe

炭酸ガスが
2倍になると、
地球の温度は
2°C上がると
予測計算

$2 \times \text{CO}_2$
 $T_s \uparrow 2^\circ\text{C}$

Atmosphere
大気



現代の気候の研究の基礎となった 真鍋さんの受賞理由

- 地球の気候は人類にとって極めて重要な複雑系のシステムで、真鍋さんは大気中の二酸化炭素の濃度が上がると地表の温度上昇につながることを明らかにした。
- そして、1960年代には地球の気候に関するモデルの開発をリードし、地表面が太陽から受け取るエネルギーから宇宙に逃げていくエネルギーを差し引いた「放射収支」と、空気の縦の動きが、お互いにどう影響し合うか世界で初めて解明したとしていて、真鍋さんの研究は現在の気候モデル開発の基礎となったと評価しています。
- そして、物理学には基本的なルールを使って複雑なプロセスや現象を説明する役割があるとし、真鍋さんの功績として「力学を通じて地球の気候を研究し、初めて信頼性のある予測を出した。二酸化炭素が2倍になれば表面温度が2度上がると予測した」と説明しました。

2021年のノーベル化学賞

受賞者

ベンジャミン・リスト氏

デビッド・マクミラン氏

有機触媒の研究

ノーベル化学賞の受賞者



NOBELPRISET I KEMI 2021
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2021



KUNGLIGA
VETENSKAPS-
AKADEMIEN

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

Photo: Mats Persson, Institut für Polymerforschung



Benjamin List, Germany

Photo: Princeton University



David MacMillan, USA

"för utveckling av asymmetrisk organokatalys"

"for the development of asymmetric organocatalysis"

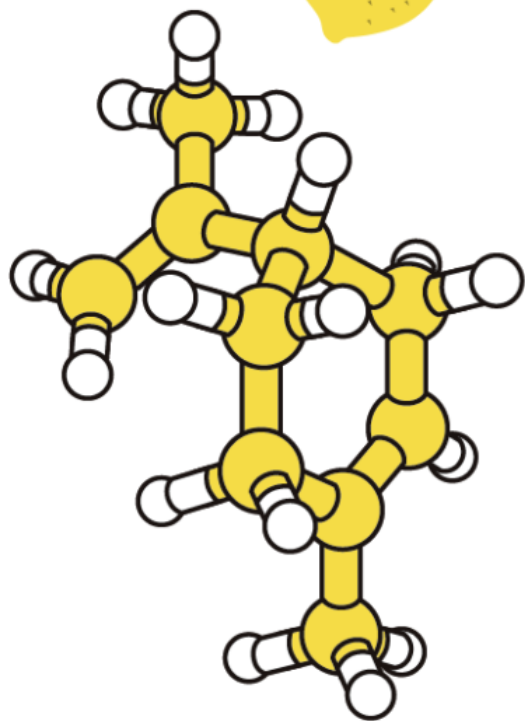
ノーベル化学賞の業績とは

- 受賞者の発見以前、触媒には原理的に金属と酵素の2種類しかないと考えられていたが、ベンジャミン・リスト氏とデビッド・マクミラン氏は、2000年にそれぞれに第3の触媒である有機分子の触媒を発見。
- 両氏の発見以降、有機分子触媒研究は発展し、この反応を利用して、新薬から太陽電池で光を捕らえる分子まで、あらゆるものをより効率的に構築できるようになり、医薬品研究に大きな影響を与え、化学をより環境に優しいものにした

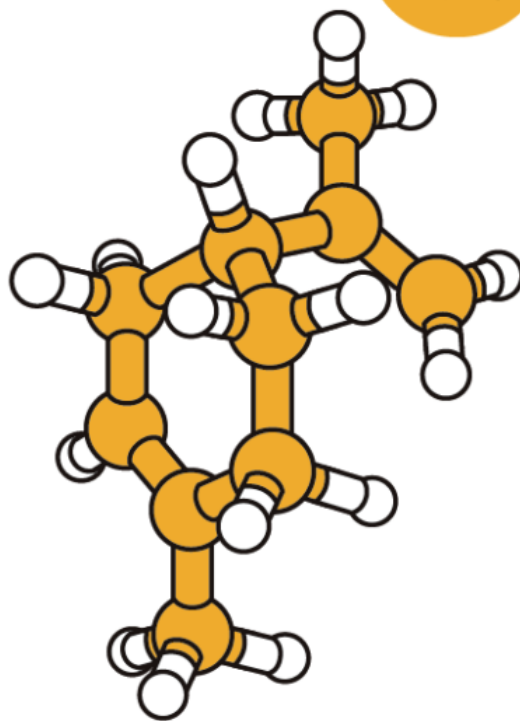
従来の触媒との違い

- 有機触媒は、炭素原子からなる安定した骨格に、より活性の高い化学基を結合させることができる。この骨格には、酸素、窒素、硫黄、リンなどの共通元素が含まれていることが多い。
- そのため、環境にやさしく、安価に製造することができるという。

左型-リモネン
(レモン)



右型-リモネン
(オレンジ)



柑橘類に含まれる香り成分のリモネンは、左型だとレモン、右型だとオレンジの香りになることが知られている。

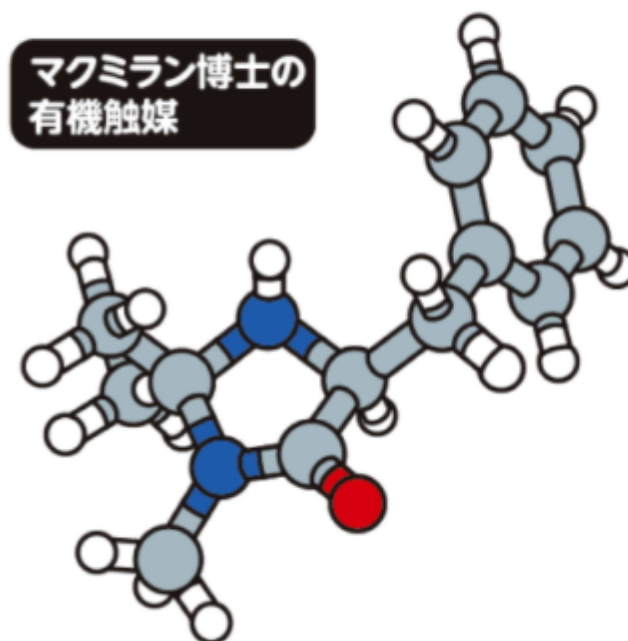
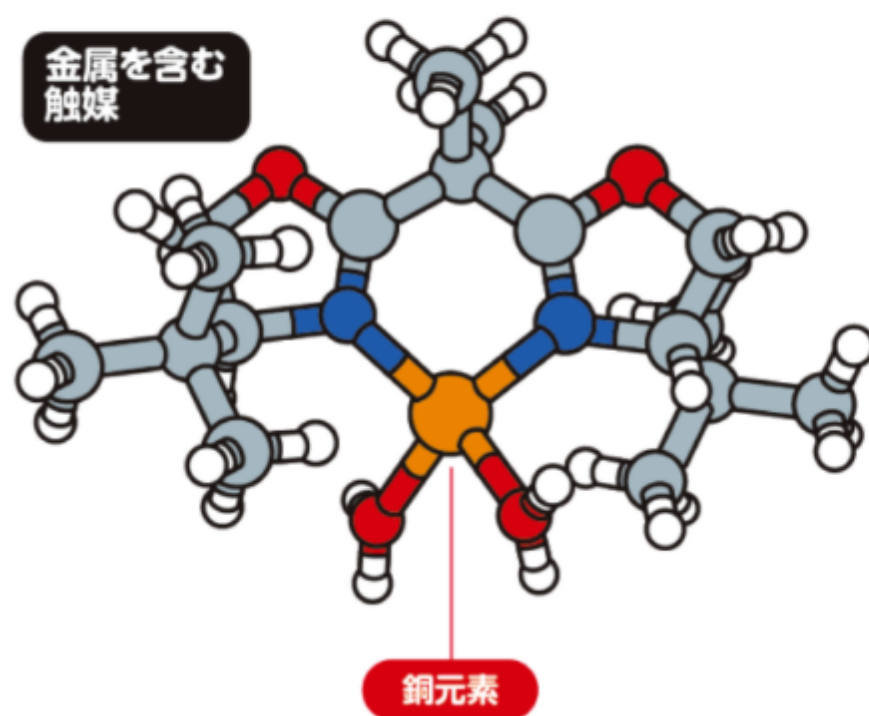
(図：ノーベル財団プレスリリースをもとに作成。一部改変)

人工的な化学合成を行ったときに、このような性質が異なる鏡像異性体が混じってしまえば、合成を行った後に、求める性質を持つ一方の鏡像異性体だけを選び分けなければなりません。そのため、求める鏡像異性体だけを合成する「不斉合成 ふうせいごうせい」と呼ばれる合成技術の開発が盛んに行われてきました。

そして今年のノーベル化学賞は不斉合成を可能にする有機触媒 ゆうきしょくばいを開発した、ドイツのマックス・プランク石炭研究所 所属で、日本の北海道大学で特任教授を兼任しているベンジャミン・リ

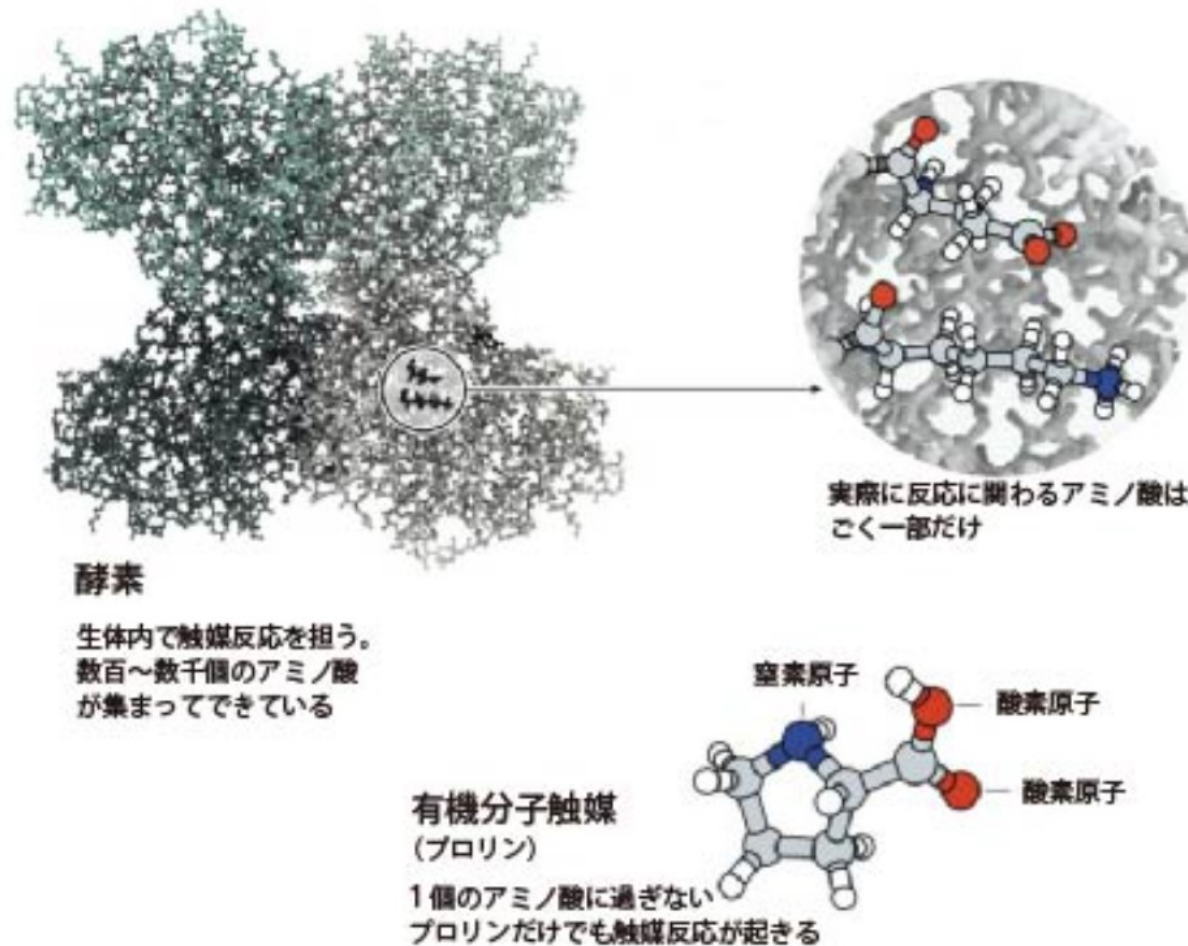
「不斉合成」と呼ばれる合成技術の開発

- 人工的な化学合成を行ったときに、このような性質が異なる鏡像異性体が混じってしまっても、合成を行った後に、求める性質を持つ一方の鏡像異性体だけを選び分けなければなりません。そのため、求める鏡像異性体だけを合成する「不斉合成」と呼ばれる合成技術の開発が盛んに行われてきました。
- そして今年のノーベル化学賞は不斉合成を可能にする有機触媒を開発した、ドイツのマックス・プランク石炭研究所所属で、日本の北海道大学で特任教授を兼任しているベンジャミン・リスト博士と、アメリカのプリンストン大学のデヴィッド・マクミラン博士に贈られると発表されました



マクミラン博士は研究で金属の銅を含む触媒を利用していたが、窒素や炭素などの元素を用いた単純な構造の有機触媒を開発した。（図：ノーベル財団プレスリリースをもとに作成。一部改変）

生体内の酵素は巨大なタンパク質だが，その1パーツに過ぎないアミノ酸のプロリンでも触媒反応が起こることをリスト氏らは示した。



リスト氏のプロリン触媒はその後抗HIV薬の製造に使われ，MacMillan触媒はインフルエンザ治療薬のタミフルの合成に用いられている。

2022年2月10日（木）

易しい科学の話

2021年のノーベル賞

終わり

吉岡 芳夫