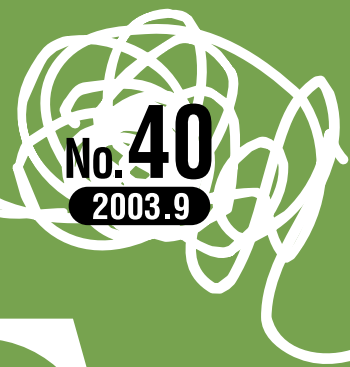


“いのちの科学”を語りたい。

SENRI NEWS

千里ライフサイエンス振興財団ニュース



No. 40
2003.9

Eyes

再生医学の未来を切り拓く幹細胞研究

LF対談

幹細胞研究にとって大切なこと

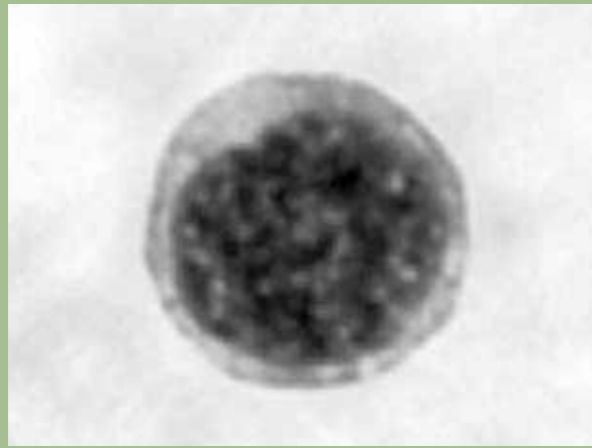
理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター (財)千里ライフサイエンス振興財団
西川 伸一 副センター長 VS 岡田 善雄 理事長

CONTENTS

特集 再生医学の未来を切り拓く幹細胞研究	
Eyes	1
LF対談	3
LF市民公開講座より	7
“解体新書” Report	9
知的クラスター通信	11
Information Box	13
Relay Talk	裏



だんだん見えてくる、大切なこと。



写真は血液幹細胞

再生医学の未来を切り拓く 幹細胞研究

失われた機能を回復させる
幹細胞を利用した細胞治療で

再生医学とは、病気や外傷などで失われた身体の部分とその機能を移植組織や人工物で補って、本来の機能を取り戻すことを目的とします。臓器移植や骨髄移植、あるいは義足なども再生医学に含まれます。特に骨髄移植などは細胞治療とも呼ばれます。細胞レベルで失われた機能を回復させるからです。近年、再生医学の分野で注目を集めているのが「幹細胞」を利用した細胞治療です。

幹細胞とは自己複製能力をもつとともに、1種類以上の細胞に分化する能力をもつ細胞のことです。たとえば、骨髄にある血液幹細胞は赤血球や白血球、血小板などに分化します。他に神経幹細胞、骨幹細胞、肝幹細胞などがありますが、これらはそれぞれ特定の細胞に分化し、体性幹細胞と呼ばれます。一方、あらゆる細胞に分化する全能性をもつとされるのが、受精卵の初期胚から取り出された胚性幹細胞(ES細胞)です。

幹細胞を利用した細胞治療の対象例としては、1型糖尿病、パーキンソン病、

脊髄損傷などが考えられます。たとえば、1型糖尿病は糖分を調節する、すい臓のインスリン産生細胞(ベータ細胞)の欠損によって起こります。その治療法として、アメリカなどでは脳死体のすい臓からベータ細胞を取り出し、患者さんの肝臓に移植する細胞治療が行われています。しかし、移植できる細胞は不足しています。そのため、幹細胞からベータ細胞に分化させ、大量に増やせるような研究が進められているのです。

今回、LF対談にご登場いただいた西川伸一氏(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター副センター長)も、細胞治療への応用をめざして幹細胞の基礎研究を続けられています。京都大学大学院の教授をされていたとき、西川氏らのグループは世界で初めてマウスのES細胞を培養して血管系すべての細胞に分化させる実験にも成功されています。また、毛髪を黒くする色素幹細胞が白髪になっても毛根部に存在することも発表されました。現在は、ミレニアムプロジェクトに基づいて設置された発生・再生科学総合研究センター

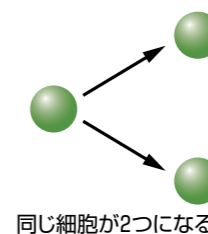
副センター長として、再生医学の一般への啓蒙活動にも活躍されています。

幹細胞については、特定の細胞にしか分化しないとされていた体性幹細胞が他の幹細胞に分化する「可塑性」も報告されています。また、ES細胞と同じようにあらゆる細胞に分化する能力をもつ骨髄性幹細胞株が樹立されたという発表もありました。試験管の中でいくらかでも未分化のまま増やせるということです。倫理的問題が残るES細胞に代わる幹細胞として注目されています。

実は、ES細胞とちがって体性幹細胞は、神経幹細胞を除き、未分化のまま増やすことができませんでした。いちばん最初に研究が進んだ血液幹細胞にしても未分化のまま増やすことはできていません。それでは細胞治療に使うには絶対量が足りません。血液幹細胞の培養が可能になれば、骨髄移植などの細胞治療にも応用できます。分化誘導の研究も含め、今後の幹細胞研究の進展が期待されます。

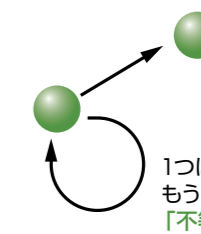
幹細胞の分裂

普通の細胞の分裂



同じ細胞が2つになる。

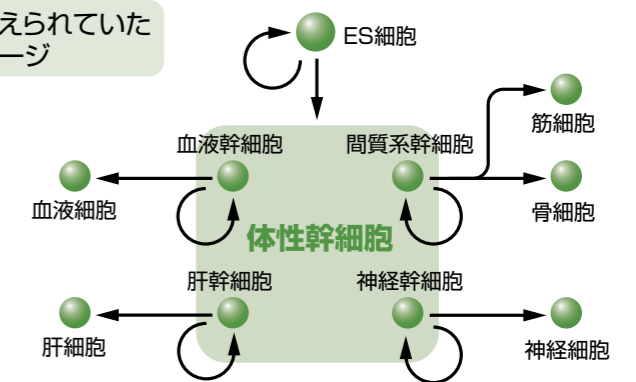
幹細胞の分裂



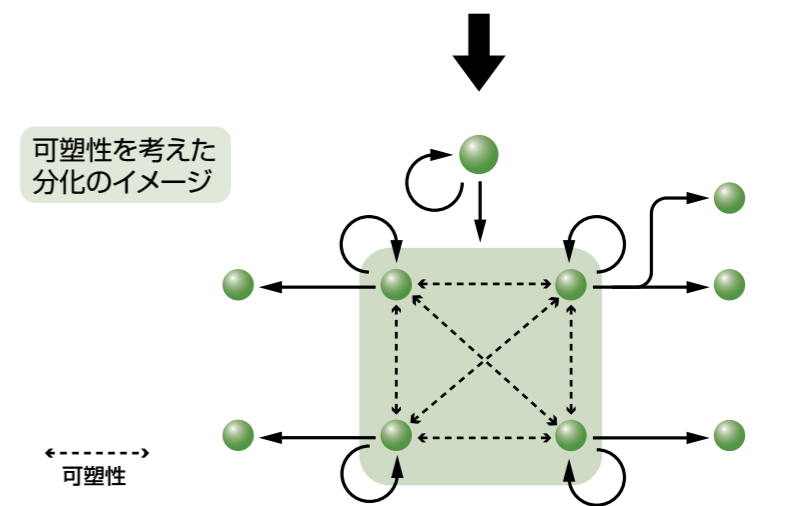
1つは分化した細胞になるが、もう1つは幹細胞のままで「不等分裂」と呼ばれる。

体性幹細胞の可塑性

これまで考えられていた分化のイメージ



可塑性を考えた分化のイメージ



幹細胞研究にとって大切なこと

思ったように細胞が動けば…

岡田●西川先生には数年前、ヒトのES細胞(胚性幹細胞)の倫理小委員会ですいぶんお世話になりました。今は日本の幹細胞研究の第一線を担われているとともに、理研の発生・再生科学総合研究センターの副センター長としても活躍されているわけですが、実はES細胞について僕が印象に残っている話というのは2つありましてね。1つは現役のときだけ、1981年に培養系でマウスのES細胞が樹立され、いくらでも増やせるようになったと聞いたとき。あれは非常にびっくりしました。

西川●僕もあれが原点ですね。

岡田●もう1つはリタイアしてからですが、西川先生らのグループによるマウスのES細胞から血液系すべての細胞に分化できるという話。これは新しい時代になったなと強く感じました。西川先生は、たぶん80年代から骨髄系の研究をされていたと思うんだけど、それがES細胞のほうにもこられた。そのあたり、ちょっとお話しただけませんか。

西川●僕は、最初は臨床の医者をやっていたんです。

岡田●へーっ、そうなんですか。

西川●職業病の内科医をやっていたんですが、精神的にもきわめてしんどい時期がありまして。それで、31歳からドイツで初めて基礎研究をやりはじめた。1980年でした。そのうちに今、先生のおっしゃったES細胞の話や、骨髄の細胞が試験管の中でいくらでも増えるという話を読んで、その頃から幹細胞みたいなことをやってみたいと思っていたんです。生き

ていることの基本というのは新陳代謝ですよね。新陳代謝で幹細胞から新しい細胞が生まれる。これは面白いなと。それで、幹細胞だったら何でも良いということで、最初は血液のことをコツコツやってきました。ES細胞は自分の研究室をもてるようになってからです。いろんな遺伝子のことがわかってくると、血液に分化するまでにはこういう分子が必要ですよとたぶん図は描けるだろう。しかし、それでほんとに自分はわかった気持ちになるか。思ったように細胞が動けば、実際に分化すれば、そのとき自分は初めてわかったと思えるんじゃないか、それがES細胞の

分化誘導に進んだいちばん大きな動機でしたね。

岡田●門外漢としてES細胞の話を知っていると、いつも感じることもありましてね。今は培養系で何でもできるという話になっているけれど、それは個体形成までの流れを人為的にものすごくスキップしているわけですよ。再生医学として利用することを頭の中に描いたときに、それでも大丈夫なのかというのが気になりましたね。

西川●そういう心配はありますね。しかも培養するにしても、ほんとに真ん中のことを考えずにやっています。たとえば

マウスのES細胞から血液になるためには何段階も中間段階がありましてですね。その中間段階は表面に出ている分子で一定の定義ができる。僕らのところではそれをデータベースとして利用できるようにしています。ES細胞から血液までとか、すい臓までとか、28種類くらい。それはもうすぐみなさんにも使ってもらえるようになると思うんですね。

岡田●地道な仕事だけれど、大切なところですね。

西川●ES細胞の分化がほんとにきちんとコントロールされているか、そういうこともわかると思います。理研や神戸の先端医療財団の仕事として大切なことの1つは、みなさんに使ってもらえるデータベースなどのパブリックな資料を地道に作るということなんで、今はこれまでにできてきたものをどうやってオープンにするかだけの問題になっています。

岡田●具体的な話をすると、ES細胞ですい臓のインシュリン産生細胞(ベータ細胞)に分化させた研究を聞いたとき、この細胞群の遺伝子発現パターンを見ると、本来のベータ細胞とはずいぶんちがっていた、という話がありましてね。ちょっと気になったことでした。人為的にできた細胞というのは、体の中にある細胞と同じように扱っていいのかということなんです。

西川●僕も先生と同じ危惧を感じてですね。実際にそのベータ細胞のことはチェックしてみたいですよ。カエルからニワトリまで、発生のプロセスにおいてよくわかっている遺伝子をマーカー(目印)にして、すい臓ができるとみなさんがおっしゃっている条件で、その遺伝子が出るかを調べてみたんです。けれど、その条件ではほとんど出ない。実際に発生で通っている道筋というのがあっても、それとは関係な

い道筋がいくらでもあるらしい。そのちがった道筋であってもいいのかどうかはわからないですね。

岡田●そうか。可能性がだいぶあるぞと。西川●あると思います。ですから、今のところ重要なのはやっぱり中間段階をきっちり決めることだと思いますね。患者さんがおられて、何が出来るか早く見つけてあげたいという気持ちはわかるけれど、真ん中が飛んでしまっただけの競争になったら、僕らははっきり言って立つ瀬がない(笑)。

岡田●砂上の楼閣だね。いつ崩れてしまうかもわからない。

西川●しかも、短期間の培養、無血清の培地でやらないとほんとに必要なものはわからないと思います。というのは、じっと待っていたら何かにはなるぞというもあって(笑)。それに、無血清の培地だとその増殖因子なり、分化因子なりがきくと、ほんとによく分化するんです。ただ、血清がないと細胞が弱りますからね。それはどこかで決意しないとダメですね。無血清培地の開発も重要なテーマとして僕らのところでやっているところです。

ES細胞に代わる幹細胞?

岡田●昨年の春頃にES細胞のように何にでもなる骨髄性の幹細胞を培養することに成功したという話がありましたね、あれは本物ですか。

西川●この間、第1回の幹細胞会議というのがワシントンでありまして。それを発表したアメリカのキャサリン・ベルファイユもそれについて発表を求められたわけです。みんな「ほんまか?」(笑)と聞く。彼女は、私もまだやっている、しかもいろんな人に追試してもらえるよう協力は惜しまないと言っていました。最初は特許がとられたりして、外に培養細胞を出さないという問題が起こっていたんです。



LF対談
理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
西川 伸一 副センター長 VS (財)千里ライフサイエンス振興財団
岡田 善雄 理事長



西川 伸一氏
理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター副センター長
1948年、滋賀県生まれ。73年京都大学医学部卒業後、京都大学結核胸部疾患研究所に勤務。80年ドイツ連邦共和国ケルン大学遺伝学研究所に留学。83年京都大学結核胸部疾患研究所助教授。87年熊本大学医学部教授。93年京都大学医学部教授。95年京都大学大学院医学研究科教授を歴任し、2000年より理化学研究所発生・再生科学総合研究センター副センター長、幹細胞研究グループ・ディレクター。研究テーマは、血液細胞、色素細胞、ES細胞などの増殖、分化を調節する機構など。99年ドイツ連邦共和国・フランクフルターボルト賞、2002年持田記念学術賞等を受賞。現在、西川氏の幹細胞研究グループでは、色素細胞をモデルとして幹細胞を支える微小細胞環境（ニッチ）の解明をめざすとともに、ES細胞分化実験系を用いて中胚葉系の細胞分化調節の分子機構を研究。

岡田 ●あれがそのとおりだとすると、再生医学にはあんな細胞を使ったほうが気が楽ですね。それも分化までもっていくなくてもいいとなると、よっぽど気が楽やと。

西川 ●まったくそう思います。それが使えるということがわかったら、それでやるべきだと思いますね。まだみんなに配りはじめたところですから追試はないですけど、これから先、進んだ話が出てくると思います。

岡田 ●ところで幹細胞ですが、不等分裂というのがありますがね。幹細胞が分裂して、自分自身を複製するとともに一方で分化の方向へもっていく細胞も作る。1つの幹細胞が分裂してまったく別のものができるといわけですか。

西川 ●そうですね。実際に僕らのところ

でもドイツ人の研究者が先生のおっしゃったその疑問をやるためだけに延々ビデオを撮っています。残念ながら、まだ見つかってないんですが、ものすごくナイーブな疑問ですね。ただ、ショウジョウバエではそういうのが写真で撮られていますから、哺乳類をやっている人もこれはやらなあかんと思うんですね。ところが、そういう不等分裂が哺乳類にもあると思っている人もいれば、やっぱり同じものが作られてですね。ある条件ではちがうものに分化する。そういう2段階を考えている人もいます。僕もそう考えることが多いですね。

岡田 ●幹細胞といっても、一括りにはできない。

西川 ●いかんのはですね。幹細胞となると教科書ですら不等分裂が書いてあるんですよ。そういう物事を決めつけてしまうやり方のほうがよくない。たとえば、理研にいて僕がよくわかったのは、幹細胞といってもプラナリアやショウジョウバエをやっている人と僕らとではずいぶんとらえ方がちがうことです。プラナリアとかショウジョウバエの幹細胞は常に増えるんですね。ところが、僕らののはじっとしているものがないといかんものですから。そういうことが実感としてよくわかりますね。なんでもあると思っていただほうがいいかもしれない。

岡田 ●生物の面白いところですね。

西川 ●僕が幹細胞でいちばん興味があるのは、そのじっとしている幹細胞なんです。増殖因子が何もなくなったときに死なないでいる。

岡田 ●ニッチといっておられるものですね。

西川 ●幹細胞でもES細胞でも体の中から離して細胞の力そのものを見ていくとともに、やっぱり体の中とはどんなものかというのやらあかんといので、僕も髪の毛の色素幹細胞とかをやったりしていますが、毛根部に巣穴みたいなのがあるって、そこで幹細胞が冬眠しているように思える。そこに増殖因子やらがく

ると、また活性化されるんです。

岡田 ●幹細胞にしても、発生にしても、今はもう少し整理しなおしてみようというところですか。

西川 ●しかし先生、どうやって整理したらよいかわからないというのがつらいところですね。僕はやらないけれど、特にバクテリアとか単純な生物をやっている人には、無生物から生物を作るという方向で一度まとめてみたら(笑)と言ってるんですが…。

岡田 ●給料くれへんのちがいますか、そんな研究したら。

西川 ●もう一回、倫理委員会が必要かもしれないよ。無生物から生物を作っていいかという。僕はどうも工学的にものを考えるのが好きでして、何かが作れないとわからないというかですね。そういう感覚があります。

岡田 ●知らないことが現象的にもいっば



岡田 善雄理事長
千里ライフサイエンス振興財団

1928年、広島県生まれ。52年大阪大学医学部卒業後、同大学微生物病研究所助手、助教授を経て72年に教授に就任。1982～87年同大学細胞工学センター長。90年7月より千里ライフサイエンス振興財団理事長。91年4月より大阪大学名誉教授。同時に岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所評議員等を務める。専門は分子生物学で、特殊なウイルス(センダイウイルス)を使うと細胞融合が人為的に行われることを発見、57年に世界初の細胞融合に関する論文を発表し、世界的な反響を呼ぶ。これらの先駆的業績により、朝日賞、武田医学賞、日本人類遺伝学会賞をはじめ数々の賞に輝き、87年に文化勲章を受章し、93年には日本学士院会員となる。2000年に勲一等瑞宝章を受章する。



いあることだけは確かで、それをすべて網羅すればよいというわけでもない。

西川 ●この話は僕のオリジナルじゃなくてですね。1999年12月の「サイエンス」にアメリカのカンターという人が論文を書いていたんです。マイコプラズマはいくつ遺伝子があったら生きていられるか。そのときは僕もマイコプラズマって知らなかったんですが、培地の中で増えるには300個の遺伝子があればいいらしい。たいへん感心したのは、イントロダクションが「What is Life?」なんです。

岡田 ●ほほー(笑)。

西川 ●それで最後にこれは倫理問題になるかもしれないと書いている。この人はえらいと思いましたね。生命の最小単位をもう一回考えなおしてみるのも重要なところがかと。

患者さんが見えているか?

岡田 ●再生医学の将来についてはどうですか、10年ぐらいたったらなんとかなりそうですか。

西川 ●いや先生、これはいつも申し上げているんですけど、細胞がなくなった場所に新しい細胞を置き換えたらいろんなことができるというのはそれこそ輸血のときからわかっていることだし、やるかやらないかは別としていろんな可能性はあるでしょう。ただ、さっきニッチのことを言いましたけれど、白髪になることを考えたときに色素幹細胞がなくなって白髪になるのか、それとも巣穴がなくなって白髪になるのか、僕らわからんわけですからね。そうすると、幹細胞をいくら入れても巣穴が

ないと、そういう環境がないとダメなんですよ。

岡田 ●まだまだ研究することがいっぱいあるということですね。

西川 ●そういうことですから、何もかもうまくいくとは思わないですけど、いちばん重要なのは患者さんが見えるかということですね。そして、ニーズに合わせるためにはまず何が可能かを考える。たとえば、角膜移植がありますね。今、パイオ角膜を使った移植が始められているんですね。そういう歴史のある、安心できるところから、まずちゃんと仕組みを作ってもらって、それがいいかどうかを見ていってもらうのが大事だと思いますね。もう1つ大事なことは、患者さんを診ているお医者さんが細胞も増やせるかというそんなことはできませんから、そこでいろんな企業が入ってくる仕組みも必要でしょうね。

岡田 ●僕なんかが現役時代に思っていたのは、研究者にとって目の前に病気があるというのは非常にはっきりと目標が定められるんですね。先端的な研究というのはほんとにやってもいいと思えるのは、そういう病気があるというときなんやと。今までになかったことというのは、必ず裏側に出てくる問題もあって、それもちゃんと示すような流れが出てもらうとありがたいですね。

西川 ●どのような形で全体をオープンにしていけるか。たとえば、その病気に関しては非常にモチベーションの高い患者団体の方とかに自由に情報を出せるような仕組みとかですね。神戸市の人にこんな質問がよくあるんですよと言うと、きまってじゃあサイトを作りましょうとなる。けれど、そんな医療を提供する側のサイトなんて誰も見ませんよ。知りたい人の気持ちになった情報の出し方を考えたいですね。

岡田 ●今日はお忙しいところ、どうもありがとうございました。

成人病シリーズ第37回 「がん治療の進歩」

がんは男女ともに死因の第一位。年間約30万人が亡くなっています。がんは「死の宣告」と受けとめられてきましたが、医学の進歩で、今や昔語りになりつつあります。

今回は、近年増え続けている肺がんと乳がん、C型肝炎からの移行で話題の肝がんについて、治療の最先端情報をお伝えします。



飯野 四郎氏
静山会清川病院
院長



小山 博記氏
大阪府立成人病センター
総長



児玉 憲氏
大阪府立成人病センター呼吸器外科
部長

肝がん撲滅を目指した C型肝炎の検査と治療

飯野 四郎氏

肝がんの95%はC型あるいはB型肝炎ウイルス(HCV、HBV)に起因するもので、長い年月肝炎が続いたために起こってきます。ですから、他のがんと異なり、肝がんは予防できます。

肝がんの80%を占めているC型の場合、HCVに感染すると60~70%の人はC型慢性肝炎となります(C型肝炎ウイルスキャリア)。しかし、症状はほとんどなく、40~50歳を過ぎた頃から病状が進みやすく、放置すると、20~30%が肝硬変へ、さらにその60~70%が肝がんへと進んでいきます。

ウイルスの感染力は弱く、その半数は輸血や血液製剤が感染源です。C型肝炎は主に40歳以上で約200万人。しかし、新規発生はほとんどなく、また今年から住民検診にHCV抗体を調べる検査システムも導入されています。

C型肝炎ウイルスキャリア(HCV RNA)への対応は、①ALT(GPT)値(症候性か無症候性か)、②肝生検、血液検査による肝病変進行度の評価、③①②の定期検査の3つです。①と②で約9割は病気の状態がわかります。

C型肝炎の治療方法は、①ウイルスを排除する原因療法、②GPT値を下げる対症療法の2つ。①にはインターフェロン(IFN)の大量投与、IFN(少量)＋リバビリン、ペグIFN(IFNを徐放化したもの)＋リバビリンの3つがあります。インターフェロンの長期投与ができるようになって治療効果が格段に上がりました。いずれはIFN＋リバビリンで、全体の約70%はウイルスの排除ができます。しかし、IFNもリバビリンも副作用があり、投与には医者の腕が問われます。GPTを下げるとがんになりにくいといわれます。肝炎の日常生活の指導法は以下のように、この10年で大きく変わりました。

- ①安静、運動制限は特に必要がない。
- ②食事はバランスよく。
- ③他人への注意(血液への注意)。
- ④アルコールは原則禁止。

乳がん診療の進歩 —早期発見で生命と乳房を護ろう—

小山 博記氏

がんの発症は高齢者になると増え“長生きの税金”ともいえますが、乳がんはホルモンの代謝の関係などから男女とも40、50代で増え、特に閉経期前後の女性で



■プログラム

演 題	講 師
肝がん撲滅を目指したC型肝炎の検査と治療	静山会清川病院 院長 飯野 四郎氏
乳がん診療の進歩—早期発見で生命と乳房を護ろう—	大阪府立成人病センター 総長 小山 博記氏
肺がん治療の最先端	大阪府立成人病センター呼吸器外科 部長 児玉 憲氏

と き / 平成15年7月5日(土) 13:00~16:30
と こ ろ / 千里ライフサイエンスセンタービル5F ライフホール
コーディネータ / 国立循環器病センター名誉総長 尾前 照雄氏

増加しています。

しかし、早期発見や治療法の向上で、生存率は5年で約90%、10年で約80%に上り、治りやすいがんといえます。

乳腺の病気には、乳腺症、線維腺腫、乳がんなどがあり、乳がんの場合、しこりは通常1個、固く、痛みがないという特徴があります。乳房の外側上部にできやすく乳腺にそって広がります。

診断は、エコー(超音波)、マンモグラフィ(乳腺撮影)などのほか、マンモトームにより組織切片をとって病理診断する方法は超早期発見ができ、治療もできます。

治療法には、①手術、②化学療法(タモキシフェン、アリミデック)、③ホルモン療法、④放射線療法、⑤免疫療法(代替療法)、⑥分子標的療法があります。手術は、乳房のしこりとその周辺の組織を切除し(乳房温存療法)、脇の下のリンパ節も一部のみ切除ですます方式(セン

肺がん治療の最先端

児玉 憲氏

肺がんは、増え続けており、男女ともがん死亡のトップです。早期に転移が起こりやすく、肺がんと診察された時点で肺だけの人は約30%というのが現状、5年生存率は全体で15%です。禁煙など予防と早期発見が大切です。

肺がんには①腺がん、②扁平上皮がん、③大細胞がん、④小細胞がんの4つの型があり、前3つは非小細胞がんともいい、全体の85%を占めています。また、②と④は太い気管支から発生する「肺門型」が多く、①や③は肺の奥の方に発生する「肺野型」(抹消型)が多くなっています。

がんの進行は4期に分けられ、原則としてI期(がん1箇所、3cm以下)、II期(肺門部への転移)、III期(周囲=縦隔に転移)の一部が手術の対象、IV期(遠隔転移)は化学療法や放射線治療になります。

肺門型早期がんは、X線やCTでは通常写らないので喀痰細胞診断をします。気管支鏡検査で直接病巣を観察でき、最近手術よりレーザー光線を用いた光線力学療法が多くなっています。

肺野型早期肺がんは、1回の息止めでくまなく検索できる低被曝線量ラセンCTで検診されるようになり、小さい陰影や薄い影(すりガラス状陰影)も見つけられるようになりました。

肺がんの手術は、肺葉を切除し、肺門縦隔リンパ節を隔清する方法が標準術式ですが、こうした微小な病変には、当科では、小さく切り、局所再発を防ぎかつ肺機能を温存する縮小手術法を開発し、よい成績を上げています。

CT検診などでI期がんの割合が増えたこと、手術・麻酔技術が進歩したこと、術前病期診断精度が高まり手術適応が厳密に行われるようになったことなどから、肺がんの手術成績は確実に向上しています。

チネルリンパ節生検法)が普及してきました。3cm以下なら乳房温存手術、3cm以上でも術前に化学療法を行うことで温存手術ができることもあります。

乳がん治療薬、特に優れたホルモン療法剤が次々に開発されており、また、乳がん特有の遺伝子に働きかける薬剤(ハーセプチン)を利用した分子標的療法も3年前から始まっています。

近い将来は、どこにがんがあるかを調べて治療する「ナビゲーション手術」の実用化も期待されます。

乳がん治療は「人に優しいがん医療」を目標に、大きな技術的進歩を遂げています。しかし、予防と早期発見は最も重要です。●40歳以上(4倍)、●母親、姉妹が乳がん(3倍)、●肥満(2倍)、●35歳以上で初産(3倍)、●独身(1.5倍)の人は、乳がんにかかりやすいので注意しましょう。

生命科学のフロンティアその27

クモの生態に魅せられて—クモ学の新しい展開へ

幾何学模様の見事な網。きれいなジョロウグモでもいれば、その場に立ち尽くしてしまう。

クモは、日常の中で、意外に存在感のある生き物といえるだろう。

東京大学大学院の農学生命科学研究科の宮下直氏は、クモの習性を長年研究してきた。最近になって、クモが介在する腐食性の食物連鎖の重要性を見出し、研究は新しい展開を見せている。〈牧野賢



宮下直氏

1961年生まれ。東京大学農学部卒。同大学院修士課程修了。98年同大学院農学生命科学研究科助教授。編著に「クモの生物学」（東京大学出版会）がある。

宮下氏は、長野県飯田市で育ち、小学校の先生だった父親はチョウの採集を趣味にしていた。4歳のころから、バイクの後ろに乗せてもらって一緒に出かけたという。クモとの関わりは大学院生になったときから。クモはネットで餌を捕るから、定量的な研究に向いていると考えたからである。

「クモはみてくれがよくないので嫌われます。しかし、それは偏見のせいでしょうね。家の中に入ってくるのは家屋性のクモ。乾燥には強いが、自然の中では棲みません。人にいたずらしないし、餌は、

小さな虫やゴキブリの子どもなので益虫ですよ」

見せていただいた「沖縄のクモ図鑑」には、自然界に棲む見事なまでに美しいクモの姿があった。てんとう虫そっくりなものもある。日本のクモ学会は会員300人ほど。そのほとんどはアマチュア、それもなぜか女性が多いそうだ。海外でクモの行動や進化を研究している研究者も半分は女性という。クモは、オスに比べてメスが大きくて目立つ。昔から多産の象徴ともいわれてきた。女性が多いのはそのせいもあるかもしれない。

宮下氏が最近、興味をもっているのはイソウロウグモ。ほかのクモが張った網に寄生して（つまりイソウロウ）、網にかかった餌を盗み、場合によっては宿主（網の主）や網の糸そのもの（たんぱく質）を食べってしまうクモである。日本には10種類ほどいる。

「7・8年前から、沖縄をフィールドに野外での観察を行っています。季節、宿主、餌などの状況に応じて、餌盗みの戦術（盗み寄生）が変わるところに注目しています。これまでは、宿主の食べ残しをいただくのだと考えられていたが、そうとも限らないことがわかってきました。糸を食べることは、ジョロウグモの野外観察から、私が見つけた。餌の少ない時期は頻繁に行われるのです」



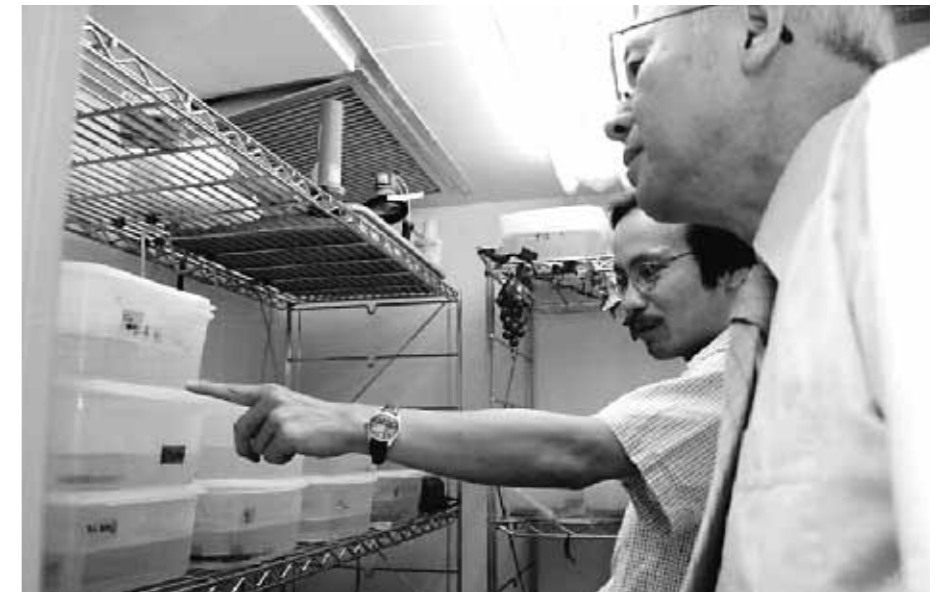
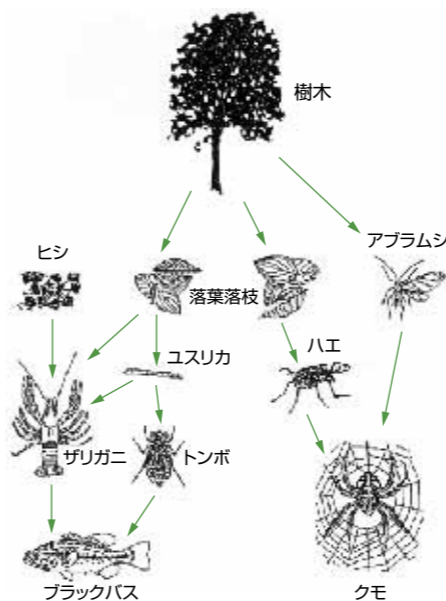
①ジョロウグモの糸を食べるミナミアカイソウロウグモ
②ジョロウグモの網にかかった餌を盗むミナミアカイソウロウグモ
③ヤマシロオニグモ

クモは毎日、夕方から夜にかけて網を張り替える。網の糸（とくに横糸）の粘着力は時間とともに低下する。新品に取り替えないと餌を捕まえにくくなるのだ。その際に、網のホストは古い網を食べて原料にしてしまう。つまり、クモはネットをリサイクルして、無駄をはぶいている。ネットは食料にもなるのだから、クモは「お菓子の家に住んでいるようなもの」なのだ。

5・6年前からは、生態学的な研究をはじめ、食物連鎖のなかでのクモの位置について、これまでのテキストには書かれていない新しい発見をした。

「生き物の食物連鎖には生食連鎖と腐食連鎖があります。生食は生きた葉っぱを食べることであり、腐食は腐った生き物の遺体や落葉を食べることで、これは主に土の中で虫や菌類によって行われています。クモの餌を調べているうちに餌の半分は、腐食連鎖に関する昆虫（カやハエの仲間）であることがわかったのです。小さいけど数は多い。かれらは幼虫のときは土の中にいて、菌類などを食べ、羽化して親になり、地面から外に出てきます。飛ぶ昆虫の中で、かなりの割合を占めます。クモはそれを食べているのです。

ため池(左)と森林(右)の食物網



研究室ではクモだけでなく、ザリガニやミズムシなどへ食物連鎖の研究対象を広げていることの説明を受ける筆者（牧野）

このことは、これまで見逃されてきました」
宮下氏は、千葉県の房総にある大学の演習林で野外実験を試み、これを実証した。林地の一定の面積に、あらかじめある数のクモを地上部に放った上で、地面をシートで覆い、地中から出てくる昆虫を遮断した場合としなかった場合でのクモの個体数の変化などを観察したのである。明らかに差があった。結果は近く、ヨーロッパの生態学雑誌「OIKOS」に掲載される予定だ。

「この発見は、ただ目新しいだけでなく、応用的な意味も持っています。ひとつは、腐食連鎖がクモを支えることによって、生食連鎖の害虫の発生をある程度抑制している可能性があります。これまで、理論からいわれていたことですが、それを実験的に裏付けたものです。もうひとつは、都市の公園緑地の問題です。地上の木や花は手入れが必要ですが、落ち葉は集められて、地面ははだか状態にされています。シートで遮断されているようなもので、クモなどの地上捕食者には棲みにくい環境と考えられるのです。生態学的に望ましくありません」

最近、関東のM市で雑草シートというものが雑草防除のために使われているという。これでは土中の虫が羽化できな

くなってしまう、と宮下氏は心配し影響を調べてみようと考えている。基礎的な研究が応用へとつながるかもしれない。クモという特殊な生き物の研究から、一般的な食物連鎖の見直しへと研究は進展している。研究室の学生たちは、クモだけでなく、ため池のザリガニやミズムシなどへ食物連鎖の研究対象を広げている。



牧野賢治氏

1934年愛知県生まれ。57年大阪大学理学部卒。59年同大学院修士課程修了。毎日新聞記者となる。同編集委員（科学担当）を経て、91年東京理科大学教授（科学社会学、科学ジャーナリズム論）。科学技術ジャーナリスト会議会長。医学ジャーナリスト協会名誉会長。著書は「理系のレトリック入門—科学する人の文章作法」、訳書は「ゲノムの波紋」など多数。

治療効果のある遺伝子を 効率よく見つけ、送り届ける ベクターシステムを開発

「創薬」の分野において革新的な研究開発やベンチャー企業の創出をめざす大阪北部（彩都）地域知的クラスター創成事業。その研究テーマの1つである「未来医療のための分子医薬創成技術～3大疾患制圧のための細胞制御技術の開発～」の研究代表者・金田安史先生に研究の概要についてわかりやすく説明していただきました。



金田安史氏 大阪大学大学院医学系研究科教授

細胞融合を利用して遺伝子導入

ヒトの遺伝子は3万何千種類あるとされます。その中から、ガンや心臓病、脳梗塞などに治療効果のある遺伝子を見つけれないか。世界中で激しい競争が繰り返されていますが、そうした遺伝子を見つけるためには、培養細胞の中に効率よく遺伝子を入れて、その治療効果をいち早く調べられるベクター（運搬体）が必要となります。そこで、私たちが開発したのが「HVJ-E」ベクターシステムです。1957年、岡田善雄先生（現・千里ライフサイエンス振興財団理事長）が、世界で初めて細胞融合を起こすことを発見されたセンダイウイルス（HVJ）を利用したものです。

私たちはこのウイルスの遺伝子を壊して代わりにヒトの遺伝子（プラスミドDNA）を入れることを考えました。ウイルスが細胞融合を起こす力は外側の膜にあります。その力を利用して培養細胞に効率よく遺伝子を入れるわけです。具体的には、たとえばガンの培養細胞に遺伝子を入れたベクターをかけます。すると、ガンに効果のありそうな遺伝子が入ったガン細胞はその遺伝子の作り出すタンパク質

によって増えなくなったり、死んだりします。しかし、1つのベクターには多種類の導入遺伝子が入っていますから、その中からどの遺伝子が“当たり”なのかを調べなければなりません。

太陽菌の力で導入遺伝子を“純化”

そこで、私たちが考えたのは増えなくなったガン細胞から取り出した遺伝子（このときはガン細胞の遺伝子も含まれています）をそのまま大腸菌にかけることでした。すると大腸菌は、1つの大腸菌の集落に1種類の導入遺伝子だけを取り込んでくれます（クローン化といって導入遺伝子を1つ1つ種類分けしてそれぞれ増やす操作です）。いわゆる「純化」ができるわけです。そこから遺伝子を取り出し、その遺伝子を入れたベクターをもう一度ガン細胞にかけます。そのとき、増えなかったガン細胞に入れた遺伝子が“当たり”というわけです。

この方法だとわずか2回の選別（スクリーニング）で目的の遺伝子を取り出すことができます。これまでの方法では、なかなか純化ができなかったので、何十サイクルもかかっていました。すでに、私た

ちはこの方法で血管を新生させる遺伝子やガン細胞の増殖を抑える遺伝子などを取り出すことに成功しています。

アンテナをつけて標的導入する

次に、実際の治療に効率よく利用するためには、目的のところに遺伝子を送り届けられるようにこのベクターを変えていかなければなりません。たとえば、目的のガン組織だけに遺伝子を送り込み、他のところには作用しないものができればより安全で効果的だということです。いわゆる標的導入（ターゲティング）できる方法を今、開発しているところです。いろいろ計画がありますが、まずウイルスの膜のタンパクにアンテナをつける方法を考えています。ガン細胞にはくっつくけれど、他の細胞にはくっつきにくいにするわけです。

これまでの遺伝子導入法というのは、ウイルスか非ウイルスかのどちらかでした。しかし、ウイルスの遺伝子が入ったままだと副作用の心配があって安全性に劣り、化学合成した非ウイルス系のは生体親和性に難があって効率が悪かったのです。私たちの方法はその中間です。

ウイルスの細胞融合する力は利用しますが、遺伝子本体を取り除くことで非ウイルス化したわけです。

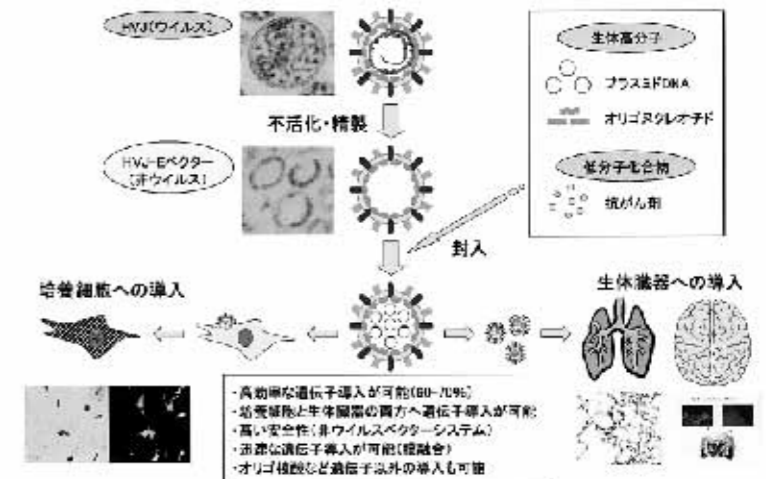
メッセージ(=遺伝子)を送り届ける

この方法を用いて遺伝子を取り出しているとき、私たちが非常に面白かったのは、これまでにわかったとされた遺伝子のその“断片”にも有用のものがあるということです。私たちが取り出した細胞増殖を促す遺伝子も、断片の遺伝子でした。全長の遺伝子にはそんな機能はまったくないといわれていたのです。そうすると、3万何千種類、全長の遺伝子があるといっても、そこからまたいくらでも治療効果のある断片の遺伝子を取り出せる可能性があるわけです（機能ドメインの解析と言っています）。これは日本にも大いにチャンスがあると思っています。私たちの方法はとてもシンプルで簡単なものです。おそらく技術や方法というものが産業化されたり、臨床に応用されたりする場合は、シンプル・イズ・ベストなのではないでしょうか。

今、考えられている遺伝子治療というのは、なにも遺伝子を治そうというわけではありません。なにか体の調子がおかしいというときは、結局、体の中でタンパク質が正常に働いていないことが多いのです。そのとき、それを助けて正常に戻すような遺伝子を体の中に入れて正常なタンパク質を作ってあげるわけです。「HVJ-E」のEはenvelope（エンベロープ）の略です。ある人は「エンベロープって封筒という意味でしょ。手紙と同じですね。封筒の中にメッセージを入れて、いろんなところに届けるようなものですから」と言われました。実はウイルスの脂質膜をエンベロープと呼ぶことからつけた名前でしたが、言われてみればそのとおりです。封筒によくなりますようにメッセージ（=遺伝子）を入れて、体の中に送り届けるわけですから。

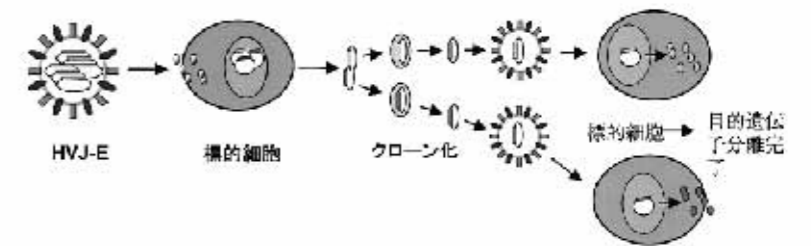
「未来医療のための分子医薬創成技術」

HVJ-Eベクターシステムの概要



HVJ-Eの説明。HVJ-Eは細胞融合をもつHVJを不活性化し、この中に遺伝子やタンパクなどを封入して多くの細胞、組織に導入できる新たな非ウイルスベクターです。

HVJ-Eによる治療用遺伝子分離法

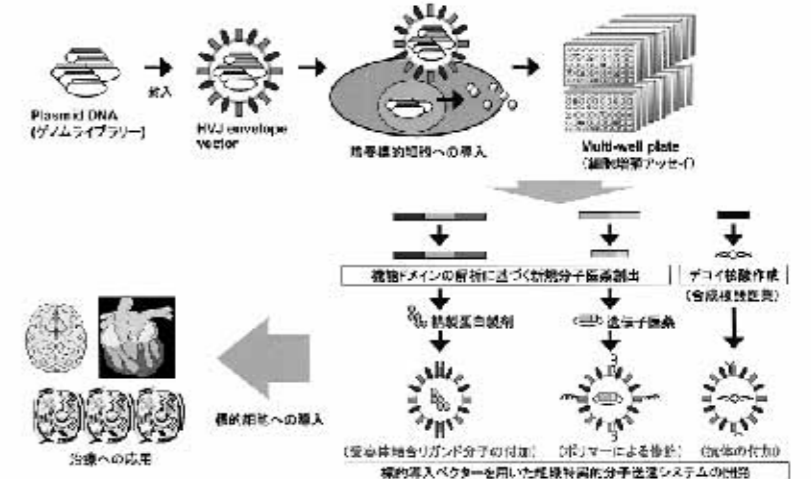


1. ほぼ全ての細胞、特に初代培養細胞への迅速、高効率、低長鎖遺伝子導入が可能
2. 導入遺伝子が染色体外に保持されるため、抽出DNAを大腸菌に導入し候補遺伝子のクローン化が可能
3. クローン化された多種類の遺伝子のHVJ-Eへの迅速封入が可能 (384 genes/15 min)
4. 2サイクルのスクリーニングで目的遺伝子の分離が可能

以上より従来法の10倍以上の迅速化が実現

HVJ-Eを用いるとゲノムライブラリーの大量、迅速なスクリーニングが可能で、従来法の数十倍以上の効率化が期待できます。

3大疾患制圧のための細胞制御技術の開発

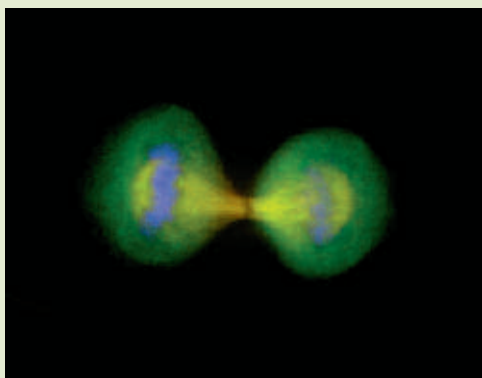


HVJ-Eを用いてライブラリーのスクリーニングを行い、癌、心疾患、脳疾患の治療用遺伝子を分離します。さらにハイブライド化マテリアルの技術を用いて遺伝子ドメインを固定して新たな遺伝子の作成も行います。これらの遺伝子を組織特異的な標的導入ができるように工夫されたHVJ-Eに封入して治療を行います。

細胞より学ぶ

ハーバード大学医学部 DANA FARBER がん研究所 教授

なかたに よしひろ
中谷 喜洋氏



最近、私が染色した細胞の写真
細胞との付き合いを大切に、細胞内での出来事をたんばく
精製を介して、明らかにしていきたい。

「職場では実験、家庭では料理が私の仕事である。」という働き者のようで聞こえがいいが、実は両方とも趣味を追求しているだけである。

実験と料理は共通点が多い。色々な方法を組み合わせたり、目的にあわせて修飾したり、試行錯誤を繰り返して自分のものにする必要がある。論文を読み尽くして案を練る研究者も多いが、私は全く異なるタイプである。料理と同じで、まずは自ら手を動かし、ものに触れなければ伝わってこない。私は培養細胞を使って、細胞周期、癌化、分化の機構を研究をしているが、常に「細胞からおそわる」というスタンスで挑んでいる。私がしていることは細胞内のごく一部の現象を限られた技術で解析しているに過ぎないが、それでも細胞の「もの凄さ」を垣間みることができる。細胞から得られる答の多くは想像を超越したものであり、鳥肌が立つほど興奮させられることもしばしばある。

細胞を顕微鏡で観察しているときに、ふと人間の

起源はどこにあるのだろうかという疑問が頭をよぎる。これは人類普遍の疑問であるが、「人間はもとから人間であろう」というのが私の結論である。研究をして細胞のことを知れば知るほど、そのように思えてくる。数十億年前の原始生命の誕生、原核細胞から真核細胞への進化、さらには単細胞から多細胞への進化を学生時代に学んだ記憶がある。われわれの次元で説を立てるとこのようになるのかもしれないが、生命体はそのような単純なものではないだろう。細胞培養の経験がある人ならば、培養細胞は何億年培養しようとも、その間にどのような変異がおきようとも、それが多細胞生物に進化することはありえないと思うだろう。細胞は突然変異により死ぬことがあっても、機能を得ることは皆無ではなからうか。現在の科学で説明できないことを非科学的というならば、多くの真実も非科学的と言ええる。生命科学の神髄はわれわれの手の届かない遥か彼方にあるのだから。



中谷 喜洋氏

1957年 和歌山県生まれ
1985年 大阪大学薬学研究科博士課程修了、薬学博士
1985年 米国国立医学研究所、研究員
1988年 同主任研究員
1999年 ハーバード大学医学部 DANA FARBER がん研究所教授
現在に至る

専門分野／分子生物学、生化学

研究テーマと抱負／細胞増殖の制御機構をたんばく質レベルで明らかにすること
趣味／料理と研究

次回は

岩手看護短期大学
小川英行 学長
小川智子副学長

ご夫妻へ
バトンタッチします。