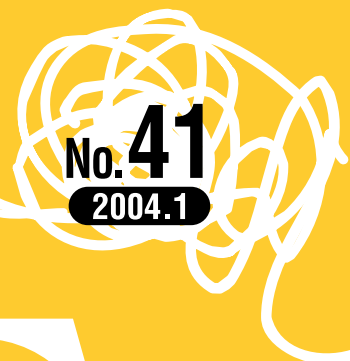


“いのちの科学”を語りたい

SENRI NEWS

千里ライフサイエンス振興財団ニュース



No. 41
2004.1

Eyes

病原体を認識する受容体が見つかった!

LF対談

自然免疫を司る不思議な受容体TLR

大阪大学微生物病研究所 (財)千里ライフサイエンス振興財団
番良 静男 教授 VS 岡田 善雄 理事長

CONTENTS

特集 病原体を認識する受容体が見つかった!	
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



共焦点蛍光顕微鏡でみた樹状細胞(京都大学 稲葉カヨ教授提供)
成熟した骨髄由来樹状細胞を組織適合抗原 classII (green) とリンソーム糖蛋白 (CD107b : red) で染色。

病原体を認識する 受容体が見つかった!

免疫療法の開発も進む TLRを利用したワクチンや

細菌やウイルスなどの病原体から身体を守るために発達したのが免疫のシステムです。人間など哺乳動物では、自然免疫と獲得免疫とに大きく分けることができます。獲得免疫とは、リンパ球のT細胞やB細胞によって担われ、その名前のおり後天的に獲得した認識、記憶によって病原体由来の抗原に対処しています。遺伝子再構成という方法によって、あらゆる病原体由来の抗原に特異的に対応するような受容体や抗体をランダムに作って(認識)、それを身体の中に維持(記憶)しているのです。一度かかった感染症にかかりにくくなるのは、そのためです。

一方、基本免疫とも呼ばれる自然免疫は、主にマクロファージや樹状細胞などによって担われ、病原体は死んだ細胞などと同じように食べられること(貪食)によって処理されます。病原体由来の抗原を認識する受容体をもったT細胞を活性化させること(抗原提示)などによって、獲得免疫の活性化も促しています。これまで病原体や異物に無差別に対応していると考えられていた自然

免疫の細胞が、実は獲得免疫とは異なる方法によって病原体認識に特異的に関与していることがわかってきました。Toll-like receptor (TLR) という受容体が、特定の微生物成分を認識していたのです。

そのTLRの自然免疫における役割とシグナル伝達機構の解明に大きく貢献されたのが、今回、LF対談にご登場いただいた審良静男氏(大阪大学微生物病研究所教授)です。

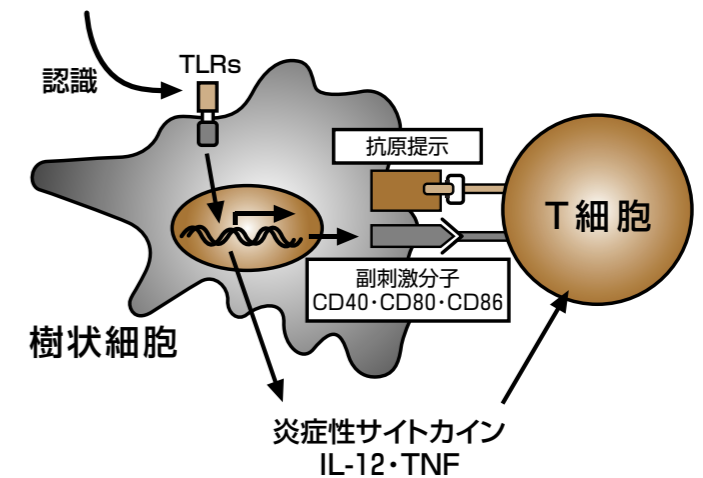
審良氏は、免疫活性を上げる物質に反応しない、あるノックアウト(遺伝子欠損)マウスから、自然免疫に関わる未知の受容体が存在する可能性に着目。97年にTLRが報告されると、このTLRがその受容体であることを突き止められ、その後は各TLR(9種類)がどんな物質を認識しているかの解明に傾注されました。その結果、各TLRはそれぞれ異なる微生物成分を認識していること、さらにそれを認識すると細胞を活性化させるシグナルを出していることがわかり、自然免疫でTLRが重要な役割を果たしていることが明らかとなってきたのです。

自然免疫によって獲得免疫が活性化されるメカニズムもわかってきました。TLRによって樹状細胞が活性化され、T細胞に抗原を提示するとともに、サイトカイン(生理活性物質)や副刺激分子によって、T細胞を活性化させるプロセスが解明されつつあります。また、TLRの研究は、新しいワクチンや免疫療法の開発にも貢献しています。TLRを活性化させるようなアレルギー治療薬の研究も進んでいますし、患者さんの樹状細胞を取り出して活性化させ、ガン抗原とともに体内に戻すという細胞免疫療法も行われています。

TLRは、各TLRの組み合わせによって、病原体(微生物)そのものを認識しているとも考えられます。細菌やウイルスではその組み合わせが異なり、活性化のシグナルも変わってくるからです。進化の過程で蓄えられてきた生物の知恵ともいえるでしょう。生物の身体を守る免疫のシステムについては、複雑で多様な営みであるため、まだわからないことが数多くあります。今後の一層の研究の進展が期待されます。

自然免疫による 獲得免疫の活性化

病原体関連分子パターン
(LPS・CpGDNA・リボタンパクなど)



●病原体の構成成分がTLRによって認識されると樹状細胞が活性化され、T細胞に抗原の提示がなされるとともにT細胞の活性化(獲得免疫)が誘導される。

自然免疫を司る不思議な受容体TLR

免疫に関わる未知の受容体発見

岡田 ● 武田医学賞の受賞、おめでとうございます。山村雄一先生、岸本忠三先生と続いてきた阪大のグループは、日本でいちばん大きな免疫学のグループだと思うんですが、武田医学賞の受賞も山村、岸本、そして審良先生ということで、本当に末広がりに大きくなったなと感じております。去年は財団のシンポジウムのコーディネイトもしていただき、さらに今年のシンポジウムでも先生の話をお聞かせいただき、僕なんか素人なだけに、ようやく生体防御のネットワークの全体像というものがイメージできるようになったという感じがしました。それで、自然免疫で病原体を認識するというToll-like受容体なんです、あれを手がけられたのはどんないきさつからですか。

審良 ● これはもう偶然といえますか。Tollというもの自体が見つかったのは古いんです。もう20年前くらい。背中とお腹がないショウジョウバエのミュータント(変異体)の研究から、発生に関わる重要な分子として見つかりました。その後、1996年にフランスのグループが成体のハエでTollをなくしてみると真菌(カビ)感染にも弱く、生体防御にも関わることが分かった。だけど、そのときはそんな論文のことはまだ知りませんでした。96年に僕が兵庫医大に行ったとき、それまでは岸本先生のところで免疫のサイトカイン(生理活性物質)の研究をしていたんですが、独立するということで新しいテーマに取り組もうと思いました。サイトカインの1つであるインターロイキン(IL)6で骨髄系の細胞を刺激すると免疫細胞のマクロファ-



LF対談
大阪大学微生物病研究所 審良 静男教授 VS (財)千里ライフサイエンス振興財団 岡田 善雄理事長

ジに分化する。この分化というものをやろうと思ったんです。マクロファージなどへの分化に関わるMyDといわれる遺伝子のシリーズがあるんですが、それを片っぴしからノックアウト(遺伝子欠損)してみても、マクロファージができないマウスが作れたら、それは分化に重要な役割を果たす遺伝子なんじゃないかと。
岡田 ● それが変わっていったわけですね。
審良 ● はい。そのうち、アメリカのグループからMyD-88というのはIL-1の受容体に関わる遺伝子だと発表されました。それをノックアウトしてみたら、本当にIL-1に反応しない。たまたま兵庫医大ではIL-18を扱っていて、それにも反応しなかった。

そのとき同時に、僕たちはそのマウスが細菌成分のLPS(リポ多糖体)にもまったく反応しないことに気づいていました。LPSをいくら与えてもショック死するようなことはない。
岡田 ● 免疫活性がなかったわけですか。
審良 ● 理由はわからなかった。それで、IL-1とIL-18の受容体のダブルノックアウトマウスを作ってみたら、それはLPSに反応する。ということは、それ以外の何らかの受容体がLPSの反応に関わっているんじゃないか。ちょうどそのとき、97年にアメリカのグループによってToll-like受容体(TLR)というのが哺乳類にもあると発表された。IL-1の受容体と相同性がある

ものでした。これがLPSの受容体じゃないか、そう考えたんです。その後の論文でTLRは1つではなく5つあると発表され、僕たちもあと7つを見つけました。マウスでトータル12種類。それを全部ノックアウトしていけば、その中にたぶんLPSの受容体もあるだろうと。論文ではぎりぎり負けたんです。98年12月の「サイエンス」でLPSの受容体はTLR-4であると発表された。僕たちも「ネイチャー」に出そうとしていたところだったんですが、先を越されてしまった。だけど、それはノックアウトマウスじゃなくて、もともと存在したLPSに対して低応答性のマウスを使ったものでした。
岡田 ● すると、そのあとは他のTLRが何

と対応するかということですね。
審良 ● それに関して僕たちは有利だったんです。すべてのTLRのノックアウトマウスをもっていたんで。それによかったのは、MyD-88を使ってすべてのTLRがシグナルを伝えていることもわかってきました。このMyD-88ノックアウトマウスを使えば篩い分けができると。それで、データベース上にある免疫活性に関わるとされた物質を片っぴしからチェックしていったんです。
岡田 ● それは大変でしたね(笑)。
審良 ● 激しい競争になったんですけど、すべてのノックアウトマウスをもっていたんで、どのTLRがどれに反応するかしな

いかいっぺんに比べられて、それでいちばん先を行けたという…。
岡田 ● 僕は培養細胞を使ってチェックしたのかと思っていましたが、すべてノックアウトマウスからですか。
審良 ● ノックアウトマウスです。その腹腔からマクロファージをとってきて反応させました。
岡田 ● ちょっと想像するだけで大変な作業だと思うんだけど。
審良 ● 作業自体よりも、何と対応しているか、それを同定するのが本当に大変でしたね。

病原体の構成成分に反応する

岡田 ● ところで、Tollという名前、これは日本語に訳したらどういう意味ですか。
審良 ● Tollというのはドイツ語なんです。もともとドイツの人が見つけたショウジョウバエのミュータントから来ていますから。学生が背中とお腹がないミュータントがとれたと先生に見せにいったら、先生が「Toll(トル!)」と叫んだという。感嘆詞なんです。英語なら「Great!」ですか。英語でTollという犠牲とか。
岡田 ● 僕も料金所という意味なのかと思っていました(笑)。聞いてよかった。それにしても、TLRというのは生体防御にとって大切なものなんじゃないですか。
審良 ● これまで身体の中に細菌やウイルスが入ってくると、マクロファージなどの自然免疫の細胞によって貪食されて、サイトカインが出て免疫反応が起こることはわかっていた。だけど、どうして病原体だとサイトカインが出たりするのか、その最初のトリガー(引き金)がわからなかった。それが見つかったというのがTLRの一番の重要性といえますか。身体の中にはもともと病原体を認識する受容体が存在していた。それが一番の驚きだったと思います。



あきら
審良 静男氏
大阪大学微生物病研究所教授

1953年、大阪府生まれ。77年大阪大学医学部卒業後、大阪大学附属病院内科にて研修開始。78年市立堺病院内科に勤務。84年大阪大学大学院医学研究科(第三内科)修了後、日本学術振興会奨励研究員として大阪大学細胞工学センター免疫研究部門にて研究。85年米国カリフォルニア大学バークレー校免疫学部に留学。87年大阪大学細胞工学センター免疫研究部門助手。95年大阪大学細胞生体工学センター多細胞生体系研究部門助教、96年兵庫医科大学学生化学教授を歴任し、99年大阪大学微生物病研究所免疫抑制遺伝子研究分野教授。井上学術賞、野口英世記念医学賞、大阪科学賞を受賞。2003年、自然免疫におけるToll-like受容体の役割とそれを介するシグナル伝達機構の先駆的研究によって武田医学賞を受賞。

岡田 ● 獲得免疫のほうの、いわゆる遺伝子組み換えでいろんな病原体の抗原に対応する受容体と違って、初めから入ってくるものを予想しているみたいなどころがあるわけですね。

審良 ● それは進化の過程でどんどん淘汰されていった結果でしょうね。それぞれの受容体ごとにきれいに病原体の構成成分、DNAとか膜の表面の物質とか反応するものが違ってきます。結局、TLRには9種類あって、それぞれが認識する分子が同定されました。そして、その各TLRの組み合わせで病原体全般を認識しているんです。たとえば、TLRの3、7、9の組み合わせはウイルスです。1、2、4、5、6、9の組み合わせは細菌です。そして、ウイルスが入ったときにはその増殖を抑えるインターフェロンを出すんです。他のサイトカインよりも多量に出すようにしてくれる。そういう受容体をもっていたと

いうこと自体が不思議なんです。獲得免疫のほうは、もっとファインなチューニングで個々の病原体を認識して記憶するわけです。

岡田 ● 本当に不思議なものです。

審良 ● それに1つのTLRがまったく構造の違うものに反応するのも不思議です。特にTLR-4の場合、LPSの他にもいろんな物質に反応する。特異性がありながら、そういう柔軟性もある。そのメカニズムがわからない。

岡田 ● そんなのどうやって解析するの。

審良 ● やっぱ立体構造をやるようになっているグループが多いですね。

岡田 ● 生き物の複雑さの典型みたいなものですね。それで、マクロファージ、樹状細胞などの自然免疫の細胞はすべてそのTLRをもっているということですが、獲得免疫とのつながりで重要だという樹状細胞は身体のどのあたりにあるんですか。

審良 ● 全組織にあります。皮膚にも粘膜にも臓器にもあります。

岡田 ● それはある意味では生体防御の原始的なものと思っていいいの。それとも原始的なものから進化した細胞ですか。

審良 ● マクロファージとかのレベルは下等だと思えますけれど、樹状細胞は獲得免疫とカップリングしていますから、やっぱり進化した細胞だと思います。

岡田 ● たとえば、獲得免疫の抗体ができるのは脊椎動物からですか。

審良 ● ある意味では、そうですね。

岡田 ● それ以外の動物でも、とにかく生体防御というのは、免疫細胞が貪食してというのはあるわけでしょう。

審良 ● ヒトデとか下等な動物でも貪食しますね。

岡田 ● だから、僕は非常に早く動物でできあがった生体防御の細胞がだんだん進化していったと思うけれど。

審良 ● そうです。樹状細胞は抗原提示細胞としてT細胞を活性化することで、自然免疫から獲得免疫へと橋渡しをし

ていますから。

岡田 ● ちょっと樹状細胞から獲得免疫にいく過程をわかりやすく説明してもらえませんか。

審良 ● 病原体が外から体内に入ってきますよね。樹状細胞は食細胞ですので、まず食べます。それが中でバラバラになりまして、病原体の構成成分であればTLRが活性化されて、サイトカインを局所に放出して炎症反応を起こさせます。さらに病原体のペプチド(タンパク質の断片)を表面に出して(抗原提示)、そのあと病巣から近くのリンパ節に動いて、そこにいるT細胞に抗原を提示して活性化させるわけです。

新しいワクチンの開発も進む

岡田 ● 僕が昔、微生物病研究所にいたときにウサギで抗体をたくさん作るのと、抗



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。

原とは別にアジュバントというのを使っていたんですが、あれもTLRが反応しているわけですか。

審良 ● そうです。結局、TLRはある意味ではアジュバント受容体だというのがわかりました。アジュバントとして微生物の構成成分が使われていましたが、あれはTLRを刺激することによって免疫活性を上げていたわけです。

岡田 ● インフルエンザのワクチンで抗体があまりできないから、アジュバントを入れて人間に投与したらどうかとか言っているのだけれど。

審良 ● TLRの研究が進んだことによって、ワクチンに対する考え方も変わってきました。今は抗原プラスTLRのリガンドの合成物とか、そういうものによって新しいワクチンを開発する。

岡田 ● そういう流れになっていますか。

審良 ● アメリカのベンチャーとか製薬会社はそちらの方向に向かっています。特に細菌DNAであるCpGとか。CpGの受容体はTLR-9なんですけど、TLRの7、8、9は獲得免疫にもすごく影響がありますから。CpGは合成できるし、副作用もあまりない。だから、アメリカでは兵士に前もってCpGを投与してバイオテロに対しての基礎免疫力を上げておきたいんじゃないかという話もあるくらいです。

岡田 ● そういうベンチャーは日本にもあるの。

審良 ● 日本にもけっこうあります。特にCpGは80年代の初めに日本で発見されたんです。結核菌を弱めたBCGのもつ抗ガン作用はそのDNAによるものだと。CpGという名前は、細菌DNAに特徴的なCG配列から来ています。90年代になるとCpGにはそうしたアジュバント効果がものすごくあるというのがわかってきたんですが、そのメカニズムがわからなかったのがあまり注目されなかった。それが、僕たちがTLR-9が受容体であると発表したことから、アジュバントとしていちばん効果的じゃない



千里ライフサイエンスセンタービル・エントランスホール山村先生の記念碑の前にて

かとなった。アメリカではアレルギー治療薬として臨床試験をやっています。面白いのは、アメリカではブタクサ花粉のアレルギーが多いですけど、花粉の抗原の上にCpGを4つつけるんです。そういう形で投与する。けっこう効果的みたいです。

岡田 ● 抗アレルギー作用もつわけですか。

審良 ● 活性化されたT細胞が1型ヘルパーT細胞になるか、2型ヘルパーT細胞になるか、Th1(細胞性免疫を司る1型ヘルパーT細胞)、Th2(液性免疫を司る2型ヘルパーT細胞)反応というのがありまして、アレルギーはTh2のほうで起こります。CpGによってTh1に向かわせればTh2は抑制されるから、アレルギーは起こらない。同時に免疫力も高める。今は環境がずいぶんクリーンになってきて自分たちの身体と病原体がふれあうことがなくなっているためにアレルギーが増えていますから。

岡田 ● 以前、戦後の日本はカイチュウとか寄生虫がいなくなったから花粉症が増えたといわれていましたが、それはやっぱり正しいんですか。

審良 ● 正しいみたいですね。ある程度、身体の中に病原体が来ているほうが、身体の状態としてはよい。

岡田 ● やっぱり刺激がないとだめということですね(笑)。

審良 ● 適度な刺激があってこそ免疫系も発達する。

岡田 ● それが生きているってことですからね。

審良 ● 赤ちゃんの場合免疫力が弱いというのは、TLRの活性化が弱いみたいですね。最近、論文が出てきました。また、お年寄りになると免疫力が弱くなるのも同じみたいで、その発現が落ちてきていることがわかってきました。

岡田 ● 今日はたいへん勉強になりました。お忙しいところ、どうもありがとうございます。

成人病シリーズ第38回 「血圧の管理」

世界一長命の日本人。身体をどうやったらいきいき長持ちさせることができるか、その決め手になるのが「血圧の管理」です。高血圧は、日常のさまざまな生活習慣が引き金になって起こる代表的な生活習慣病です。今回は、高血圧の成因と治療、降圧薬の効果と副作用、さらに沖縄の長寿の危機について、臨床研究の最前線に立つ先生方にお話しいただきました。



荻原 俊男 氏
大阪大学大学院医学系研究科
加齢医学講座教授



河野 雄平 氏
国立循環器病センター
高血圧腎臓内科部長



大屋 祐輔 氏
琉球大学医学部循環器系総合内科学
助教授

高血圧の成因と治療

荻原 俊男氏

高血圧は代表的な生活習慣病で、その90%以上が「本態性高血圧」です。高血圧は脳や心臓、腎臓などいろいろな臓器を変化させ、脳梗塞や心筋梗塞、腎硬化症、足の壊疽（閉塞性動脈硬化症）など寝たきりや痴呆、死に至る病気を引き起こします。日本人全体の血圧を3mmHg下げると死亡数は10%、3万人減らせるという試算もあります。

高血圧の原因は遺伝的体質と環境因子です。特に環境因子は重要で、その代表が食事の食塩量ですが、最近では同じ量の食塩をとっても高血圧になりやすい体質の人と、なりにくい体質の人がいることがわかっています。この体質の違いを決めているのは遺伝子多型と呼ばれる遺伝子のタイプの違いです。日本人は、体内に塩分を溜め込みやすいタイプの遺伝子を持つ人が多いことが知られています。塩分の摂取は1日7g以下にすることが大切です。

このほか、環境因子として重要なのは、肥満、運動不足、喫煙、ストレスなどです。

高血圧、肥満、高脂血症、糖尿病は互いに合併しやすく、これらが重なった状態を「代謝症候群」といい、心筋梗

塞や脳梗塞の発症リスクが高くなります。これらに共通の病態はインスリン抵抗性と呼ばれる糖代謝がうまくいかない状態です。インスリン抵抗性があると、食塩を溜めたり、交感神経系の緊張状態をきたし、高血圧や動脈硬化、糖尿病を進展させます。

高血圧の治療には、減塩、運動、減量など生活習慣の改善（非薬物療法）と降圧薬を用いた薬物療法があります。糖尿病や高脂血症など他のリスクがあれば、その治療も行います。降圧の通常目標レベルは収縮期（最高、上）130—拡張期（最低、下）85mmHg未満です。

遺伝子治療の研究が進められており、将来は遺伝子レベルでの治療、血圧の生涯コントロールができるよう研究が続けています。

血圧の薬

—種類と効果、副作用—

河野 雄平氏

降圧薬には多くの種類があり、効き方や副作用も異なります。よく用いられるのは、以下の6つのグループの薬です。

①カルシウム（Ca）拮抗薬：血管の細胞へのCaイオンの流入を減らすこと

で血圧を下げます。血管への作用が強いものと、心臓への作用が比較的強いものがあり、前者には頭痛や顔のほてり、足のむくみなど、後者には脈が遅くなることや便秘などの副作用があります。前者はグレープフルーツによって効果が強くなります。

②アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬：血圧や心臓、腎臓に関係するホルモン（アンジオテンシン）を減らすことで血圧を下げます。副作用は咳で、まれに呼吸困難があります。腎不全の人は副作用も出やすいので注意が必要です。

③アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗薬：アンジオテンシンの作用を抑えることで血圧を下げます。副作用が少ないのが特徴の1つです。

④利尿薬：腎臓から食塩と水を出す

ことで血圧を下げます。サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬などがあり、それぞれ効能や副作用が異なります。

⑤ベータ（β）遮断薬：主に心臓への交感神経の作用を抑えることで血圧を下げます。副作用は脈が遅くなる、気管支喘息などです。

⑥アルファ（α）遮断薬：血管への交感神経の作用を抑えることで血圧を下げます。副作用では立ちくらみに注意が必要です。

降圧薬による治療の効果は明らかで、服薬せずにいた場合に比べて、脳卒中は30～40%、死亡率は10%以上減少します。高血圧で薬物治療が必要といわれた人は、薬をきちんとのみ続けることが大切です。

沖縄の長寿を考える

大屋 祐輔氏

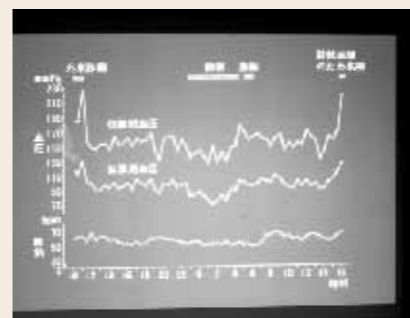
沖縄の誇れるものの1つが長寿です。沖縄県は1995年に世界長寿地域宣言を行いました。しかし、今、沖縄の長寿は脅かされています。昨年暮れに発表された2000年の県別平均寿命では女性は依然1位でしたが、男性は1995年の4位から26位へ急落しました。

この順位低下の要因を死亡率から検討すると、さまざまな要因の中で最も大きな要因として考えられるのが、長寿維持の原動力となっていた「他県と比べて心臓病や脳卒中が少ない」という傾向が失われてきていることです。

なぜ、こうなったか、まだ十分な疫学データは集まっていませんが、食生活の欧米化と運動不足による肥満の増加がその背景にあると指摘されます。肥満は、高血圧、糖尿病、高脂血症を伴うことが多く、これらが揃うと「代謝症候群」「インスリン抵抗性症候群」として、循環器疾患が起こりやすくなります。沖縄県では、全国平均より肥満が多く、さらに増加していること、運動量が少なく、脂肪の摂取量が多いなど食生活の欧米化が全国より10～20年早く起こったこと、血圧については、住民健診受診率や高血圧外来受診率が低く、高血圧をそのままにしている人が多いことなどが問題になっています。若い世代で沖縄伝統長寿食が忘れられていることもわかってきました。

このことから、5～10年後には沖縄の女性にも、そして全国にも、長寿の危機が迫っているといえます。

現在、沖縄では、高血圧と肥満対策を強化する、自分の健康状態を把握する、食生活を見直すなど、長寿復活のための取り組みが始まっています。



■プログラム

演 題	講 師	
高血圧の成因と治療	大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座・教授	荻原 俊男 氏
血圧の薬—種類と効果、副作用	国立循環器病センター高血圧腎臓内科・部長	河野 雄平 氏
沖縄の長寿を考える	琉球大学医学部循環器系総合内科学・助教授	大屋 祐輔 氏

と き／平成15年10月18日（土）13:30～16:30
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

生命科学のフロンティアその28

ミトコンドリアのミステリーを追う

生物の基本単位、細胞の中は複雑で、ゴルジ体やリボゾームなどの聞きなれないさまざまな小器官が存在する。それらの巧妙な働きが、生命活動を根っこで支えているのだが、私たちは普段、小器官を意識することはない。ところが、ミトコンドリアは別格かもしれない。小説や映画に登場、なんとなく身近になった気がする。一般向けの啓蒙書が何冊も書かれている。ミトコンドリアの謎を追う筑波大学生物科学系の林純一教授を訪ねた。〈牧野賢治〉



林 純一氏

1949年生まれ。東京学芸大卒。東京教育大大学院博士課程修了。埼玉県立がんセンター研究所、テキサス大健康科学センターを経て、93年筑波大助教授。98年より教授。2002年より同大生物学類長を務める。著書に「ミトコンドリア・ミステリー」（ブルーバックス）がある。

10月中旬のつくばは、秋が早い。イチョウ並木は黄色を深め、広いキャンパスを学生たちの自転車が走る。うらやましい自然環境だ。ホラー映画『パラサイト・イヴ』のロケの舞台にもなった。

林氏の啓蒙書『ミトコンドリア・ミステリー』は、2003年の講談社出版文化賞（科学出版賞19回目）に輝いた。選考委員の丸山工作氏は「科学者がどのようにして自分の研究を進めていくか、実験によって検証していく様子をいきいきと述べた」と絶賛した。林氏は「知識の網羅的な解

説書はすでにあるので、それとは違うものを書きました。院生の研究に役立つように、自分の研究史を軸にしたが、サイエンスの醍醐味をわかってもらいたいです」と言う。編集者の協力のもと、草稿を1年かけて書き直し、読みやすいミステリー仕立てにしたのだそうだ。

ミトコンドリアは細胞のエネルギー工場、都市の発電所に相当する。食べ物が分解されて、最終的にミトコンドリアでATPというエネルギー化合物がつくられる。高度な生命活動はミトコンドリアのエネルギー産生系なしでは不可能。だから、ミトコンドリアに異変が生じたら大変だ。エネルギー不足で都市なら麻痺してしまう。

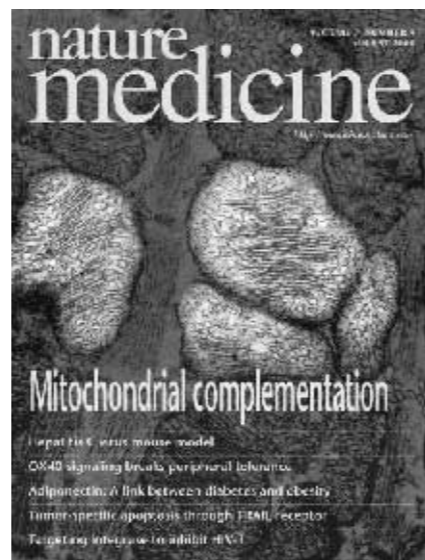
「ミトコンドリアには少ないながらもDNAがあることが63年に発見されていました。それに異常が生じたらどうなるか。埼玉県立がんセンターに就職した70年代末には、まだよくわかっていませんでした。ミトコンドリアとがんとは関係があるのか、というのが基本的な問題意識でした」

そのDNAの大きさは約16,000塩基対（細胞呼吸をコントロールする遺伝子などがある）。それが1細胞に数千コピーあって、母親の卵子からだけ伝えられる。

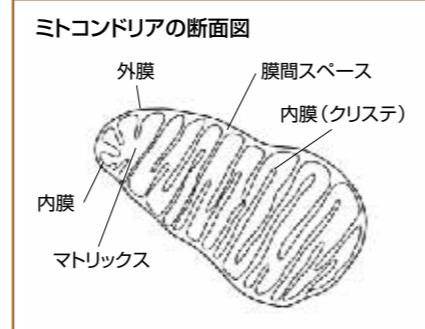
林氏は10年研究を続けたが、がんとの関係はなさそうだった。ところが、80年代後半になって、ある種の病気（ミトコンドリア病や心筋症、糖尿病など）や老化と

の関係が目され、とくに老化との関係は科学者の関心を引いた。

「老化に伴う運動と思考の能力低下はミトコンドリアのDNAの損傷によるエネルギー産生系の機能低下が原因ではないか、とする老化ミトコンドリア原因説の

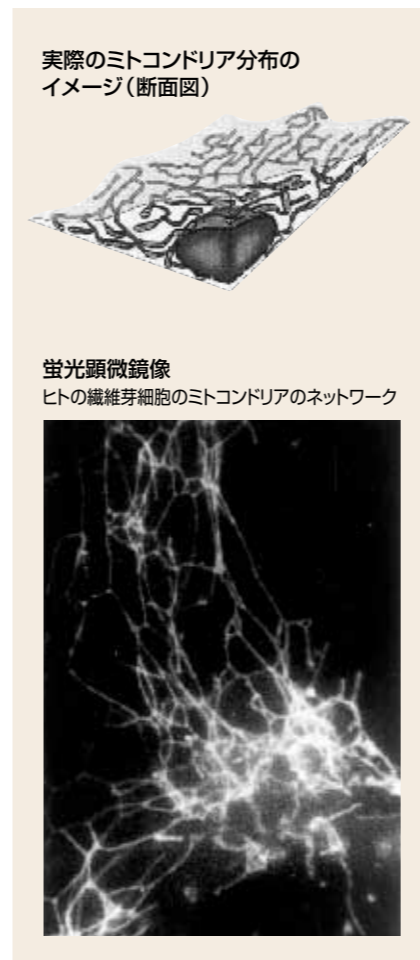


論文掲載誌



流行です。ミトコンドリアのなかでは有害な活性酸素がたくさん作られているので、老化と結び付けられやすいのです。こうした見方は、今日でも学界では有力です。それに対して、私たちは、ミトコンドリアはネットワークを形成しているから、突然変異などでDNAが傷ついても互いに補い合えるのではないかと主張しています（ミトコンドリア連携説）。これは、心筋が弱いミトコンドリア病の患者の細胞を使って、細胞融合という手法で実験的に証明しました。老化にとってミトコンドリアのDNAの損傷は大きな問題ではない、と考えています」

林氏らは、ミトコンドリアのDNAをゼロにした培養細胞系をつくり、そのなかにいろいろな人のミトコンドリアのDNAを移植して呼吸活性（ATP産生能力）への影響を調べた。その結果、呼吸活性には個人差がかなりあることがわかった。



実際のミトコンドリア分布のイメージ（断面図）

蛍光顕微鏡像
ヒトの繊維芽細胞のミトコンドリアのネットワーク



研究室で説明をうける筆者（牧野）

「母親から伝わり、筋肉の収縮などに異常のあるミトコンドリア病の患者について、医者から依頼されて研究を始めました。患者のミトコンドリアを約50人の健常者のものと比較したのですが、その呼吸活性は標準を100とすると患者は60以下、健常者では70～140と幅があります。ただ、ミトコンドリアは核と協調して働くので、ミトコンドリアを移植した細胞の呼吸活性だけでは断定できません」

ミトコンドリアのDNAは、太古、細胞に共生したバクテリアのDNAの名残と考えられている。その結果、ミトコンドリアのDNAは、当時、核に入り込んだ分身のDNAと関係が深く、いまでもそのコントロールを受けている。

「ミトコンドリアは非常にダイナミックな存在です。糸状につながり、融合したり、分裂したりしています。融合によってミトコンドリアが呼吸活性の機能を回復することは、90年代の中ごろから実験に基づいて主張してきました。国際的な論争になり、一時は総攻撃にさらされましたが、この1～2年で認められてきたと思っています。決め手は、私たちが開発した細胞融合によるミトコンドリア移植の手法です」

林氏は、ミトコンドリアのDNAに突然変異を導入した病態モデルマウス（ミマウス）

を世界で初めてつくることに成功した。それを使って、ミトコンドリアのDNAに突然変異が起こったときのことがかなりわかってきた。治療の研究にもそれを使いたいと考えている。

ヨーロッパではミトコンドリアの研究が盛んだが、日本でも3年前にミトコンドリア研究会が発足した。医学者を中心にミトコンドリアへの関心が高まっている。



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。

大阪北部(彩都)地域知的クラスターシンポジウム

「バイオベンチャーと製薬企業とのアライアンス～共存の可能性を探る～」



「創薬」をテーマとして、「知」の産業化を加速させる

大阪北部(彩都)地域知的クラスター創成事業。

平成15年11月4日に開催された第2回目のシンポジウムでは、

200人を超える参加者を前に、日本のベンチャーと製薬企業との共存の可能性を探った。

「バイオベンチャーと製薬企業とのアライアンス(提携)」をテーマとしたシンポジウムは午後1時から始まった。まず日経BP社の宮田満氏が、バイオ分野のイノベーションの具体例、米国の成功したバイオベンチャー企業の推移を例として挙げながら、「新しいイノベーションをビジネスとして社会に還元する可能性をベンチャー企業はもっている。2004年も日本で数多くのバイオベンチャーが設立されるだろう。その中でいくつ生き残れるか? 生き残るためには製薬企業との提携も不可欠である」と問題提起を行った。

山之内製薬(株)の根本靖久氏は、企業の研究コーディネーターの視点から、製薬企業の現状、さらにベンチャー企業との提携はどのような形が望まれるかを講演。続いて(株)メディカル・プロテ

オスコープの藤田芳司氏とナノキャリア(株)の中富一郎氏は、ベンチャー企業の視点から、世界のベンチャー企業の動向などについてふれた。特に藤田氏は米国の製薬企業にいた経験によるグローバルな視点から生き残るベンチャー企業の条件を挙げた。(株)バイオフロンティアパートナーズの大滝義博氏は、投資家の視点から、ベンチャーと企業との提携の重要性を提言した。

日本のベンチャーは古い?

そして、パネルディスカッション「ベンチャーと企業との共存の可能性を探る」が、宮田氏を進行役、4人の講演者をパネラーとして始まった。その皮切りとしてまず宮田氏が、製薬企業にとってなぜベンチャー企業との提携が必要なのか、を

問いかけた。根本氏は「技術の発展のスピードが速く、すべてを自社内でまかないきすることは不可能となっている。さらにグローバル化にともなって欧米の大手製薬企業とも互角に渡り合う必要がある。そのために、重要なところは自社で対応するが、その他は外部との提携を考慮せざるをえない」と日本の製薬企業の現状を語った。

続いて、今、ベンチャー企業に求められている技術、研究の内容とは何か、について意見が述べられた。「一番必要なものはインフォマティクスの分野。たとえば開発を進める場合に、ジェネティクスな解析が必要になる。それに対応するような技術が望まれている」(根本氏)。「ある疾患に関連したシグナルパスウェイがある。そこには100個のタンパクがネットワークを組んでいたとする。その中に、

新しい医薬品のターゲット候補がある。今はターゲットの化合物の質が問われている。さらに狙うべき疾患の選択も重要」(藤田氏)。「プロテオミクスの時代に入って、パスウェイの問題がクローズアップされている。シグナルがどう動いて疾患につながるのか。今は遺伝子のデータ、タンパクのデータなどが整理統合されて、最終的に真のターゲットは何かという流れになっている」(大滝氏)…。それらの意見を受けて、宮田氏は日本のベンチャーの問題点として「少し古いような気がする」と次のように指摘した。「日本のベンチャーによくあるのは、1個の遺伝子を見つけて、これで起業するとがんばっている大学の先生が多いこと。時代はもうそういう時代じゃない。その遺伝子の前後のパスウェイ全体を含めて、さらには狙うべき疾患も定めて提案できる必要がある」

ベンチャーの成功例を作る

話題は、ベンチャー企業の成長におけるナショナルプロジェクトの役割、ベンチャー同士が連携するバーチャルカンパニーの可能性などにも及んだが、日本のベンチャーと製薬企業の提携について、大滝氏は「1社1社を見ると欧米のベンチャー企業に比べたら足元にも及ばない。それゆえ今は大企業に相手にされなくても仕方がないのかもしれない。日本国内で500社、1000社と増えていって、成功するベンチャー企業が生まれてきたときに、やっと目標や方法もわかってくる。やはりみんなで育てていく気持ちを忘れずにその成功例を作っていくことが必要」と語った。中富氏も自身の経験から「世界の市場の約半分は米国企業が占めている。そこの提携を狙っている企業のほうが企業価値も上がるだろう。それに失敗は成功の1つであるということ忘れてほしくない。それが日本人には欠けている」と指摘。根本氏は「今ど



この企業でも領域を絞りこみ、医薬品においても重点化するところと、ある程度外部にまかせるところに分けるような流れがある。その場合、きちんとしたベンチャーの連携があればもう丸投げしてもいいくらいになる。それが狙いどころだと思う」とバーチャルカンパニーへの期待を語った。宮田氏の「提携には実際に企業が何を望んでいるか、わかっている人材をベンチャー企業は確保しなければならないのではないか」との指摘には、藤田氏が「製薬企業には十分な経験を積んだ人材がいる。そうした人が第二の人生としてベンチャーにもっと関与していく必要がある」と、欧米にある整理再編された製薬企業における人材の流動化にふれながら語った。

共に勝てるモデルの形成へ

最後に宮田氏から次のような総括がなされた。「技術の流れがあまりに速いため、日本の製薬企業、あるいは海外の製薬大手ですら、すべての技術を今や社内でぞろぞろすることは不可能になっている。そのためにバイオベンチャーのように先端技術をもっていたり、新しいビジネスモデルを開発して製薬企業に提供する企業との提携は不可欠。このニーズはイノベーションが続くかぎり、新製品の開発への圧力が続くかぎりあるだろう。ただ、日本のベンチャーの場合はまだすべてよちよち歩きであって、そのためにはある程度はバーチャルカンパニーのような仕組みを使ったベンチャー同士の連携、あ

るいはナショナルプロジェクトのようなベンチャーと大学、製薬企業とのネットワークが必要かもしれない。そうすれば、バイオベンチャーと製薬企業が共に勝てるモデルが形成される可能性がある。最後にそういうことを実際にワークさせるためには、製薬企業が何で困っているか、それを認識して研究プランとして提案できるような、今までの製薬業界で経験を積んだ人材がもっとバイオベンチャーに参画していくことが、今後のバイオベンチャーの成長、日本の大手製薬企業の発展を決めるのではないか」



日経BP社
先端技術情報センター長
宮田 満氏



山之内製薬(株)創薬研究本部
研究推進部主任研究員
根本靖久氏



(株)メディカル・プロテオスコープ
取締役会長
藤田芳司氏



ナノキャリア(株)
代表取締役社長
中富一郎氏



(株)バイオフロンティアパートナーズ
代表取締役社長
大滝義博氏

プログラム

基調講演

「ベンチャー企業との共存の可能性」
日経BP社先端技術情報センター長

宮田 満氏

講演

「企業の立場から見た期待されるベンチャー」
山之内製薬(株)創薬研究本部研究推進部主任研究員

根本靖久氏

「ベンチャーの立場から見た期待される企業」
(株)メディカル・プロテオスコープ取締役会長

藤田芳司氏

「ベンチャーの立場から見た期待される企業」
ナノキャリア(株)代表取締役社長

中富一郎氏

「投資家の立場から見たアライアンスのあり方」
(株)バイオフロンティアパートナーズ代表取締役社長

大滝義博氏

パネルディスカッション

「ベンチャーと企業との共存の可能性を探る」
パネリスト：上記5氏

心の友 Ira Herskowitz

岩手看護短期大学

小川 英行学長 ・ 小川 智子副学長



後列左から、松本邦弘(名古屋大学教授)、荒木弘之(国立遺伝学研究所教授)、小川英行
前列左から、大嶋泰治(大阪大学名誉教授)、Ira Herskowitz、小川智子、Flora Banuett (Iraの夫人、UCSF)

1970年に私たちは、米国、MITのE.Signerの研究室に留学した。Signerは、λファージの組換え研究の新進気鋭の研究者で、その研究室には優秀な大学院生が多数集まっていた。その中でもIra Herskowitzは、私たちの研究の進展に大きな影響を与えた。Iraは、著名な遺伝学者で教育者である、Irvin H. Herskowitzの子息で、院生の中でも一段と目立つ俊英であった。彼は、私たちが国立予防衛生研究所の富澤純一博士の研究室で、ファージと大腸菌を用いて行った研究成果を高く評価していて、事あるごとに周囲や研究者仲間への紹介に努めてくれた。また当時米国のファージ遺伝の研究者の間に広まりつつあった、酵母を材料に真核生物の遺伝の問題を解こうという動きを熱く語ってくれた。

帰国後、私たちは大腸菌の組換えに中心的な役割をする、RecA遺伝子のクローニングに成功しそのタンパク質の活性を初めて明らかにすることが出来た。組換えの仕組みのあらましが明らかになるにつれて、真核生物の組換えがどうなっているか、また大腸菌では解決の出来ない、組換えの開始の研究を手がけたい等の思いが強くなり、10年前のIraの酵母の話が現実味を帯びて思い出された。そして智子は1983年に、UCSFの教授になっていたIraの研究室に半年留学して、酵母を用いた

研究方法の基礎を学んで帰った。その甲斐あって研究室は順調な研究スタートを切り先端的な成果を挙げることに繋がった。

しかし大変に不幸なことにIraは、昨年4月28日、すい臓ガンのために56才という短すぎる生涯を閉じてしまった。それは大変な衝撃で失ったものの大きさを感じた。NatureやCellを始めとする多くの雑誌に、彼の死亡記事が載せられた。Iraは、親身になって人の世話を良くし、また自分を飾らずに周囲を楽しませてもらった人であった。あるとき研究会議で話す原稿を校閲してもらったことがある。一字一句丁寧に直しながら彼は「ここで一言、冗談を入れたほうが良い。何かないか。」と聞いてきた。馴れないことは出来るわけもなく、うんとうなっていると、「それならば、『Ira Herskowitzが、ここで冗談を言うべきだと言っていた』と入れたら良いよ」と秘策を教えてくれた。お陰で実際の講演で笑いを誘い、話すほうも緊張が解けて成功裏に話を終えた。ギターを弾きながら、「研究者の心」を歌う彼の歌にも大変な人気があった。UCSFで、Bruce Albertsの後継者に指名され学部長に就任した時の就任演説で、ギターの弾き語りをしたという。さすがに就任演説では異例のことであったと学内報が報じていた。心の友の思い出は尽きず、そして心が暖まる。



小川 英行氏

1934年 山形県生まれ
1959年 東京教育大学理学部卒業、科学技術庁放射線医学総合研究所、国立予防衛生研究所を経て
1968年 大阪大学理学部助手、助教授を経て
1980年 同教授
1998年 同名誉教授、岩手女子看護短期大学教授
1999年 岩手看護短期大学学長、現在に至る

受賞歴/日本遺伝学会木原賞受賞
専門分野/分子遺伝学、ゲノム再編成の仕組みとその制御の理解
所属学会/日本分子生物学会、日本遺伝学会、日本生物物理学会
趣味/美術館めぐり、読書



小川 智子氏

1937年 岩手県生まれ
1960年 共立薬科大学卒業、国立予防衛生研究所研究員
1968年 大阪大学理学部助手、講師、教授
1995年 国立遺伝学研究所教授、副所長
2001年 国立遺伝学研究所名誉教授、岩手看護短期大学教授、副学長、現在に至る

受賞歴/日本遺伝学会木原賞受賞
専門分野/分子遺伝学
個性の創出とゲノムの安定性維持に関わる遺伝的組換えの機構の全体像を明らかにしたい。
所属学会/日本分子生物学会(第12期2001年4月~2003年3月31日会長)、日本遺伝学会
趣味/音楽鑑賞

次回は
大阪大学
生命機能研究科教授
花岡文雄氏へ
バトンタッチします。