

“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

Eyes

センダイウイルス(HVJ)の感染プロセスの解明に貢献する

LF対談

日本で見つけ、研究が進められたセンダイウイルス

神戸大学名誉教授

本間 守男 氏

(財)千里ライフサイエンス振興財団

岡田 善雄 理事長

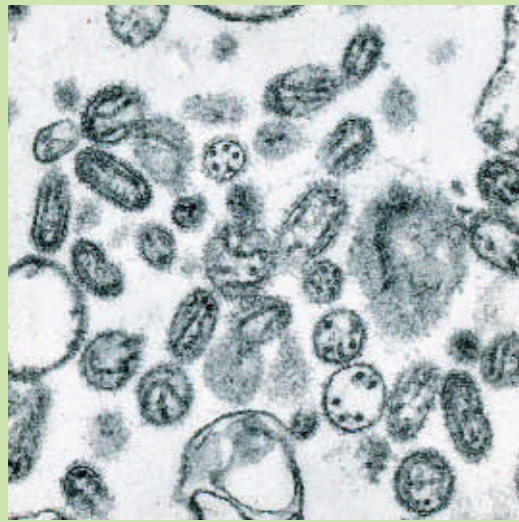
No.48  
2006.5

## CONTENTS

特集	センダイウイルス(HVJ)の感染プロセスの解明に貢献する	
Eyes	.....	1
LF対談	.....	3
LF市民公開講座より	.....	7
アライアンスシンポジウム	.....	10
知的クラスター通信	.....	11
“解体新書” Report	.....	13
シンポジウム & セミナー	.....	15
研究費助成	.....	16
Information Box	.....	17
Relay Talk	.....	裏

だんだん見えてくる、大切なこと





センダイウイルスの電子顕微鏡写真(ウイルス試料を超薄切片にして観察)  
輪切りにしたウイルスや縦形に切断したウイルスが見える。袋(エンベロープ)の内部に見えるヒモ状のものが核タンパク質。

# センダイウイルス(HVJ)の感染プロセスの解明に貢献する

**Fタンパク質が活性化すると細胞膜との膜融合が起る**

インフルエンザやエイズなど、さまざまな感染症の原因にもなるウイルスは、遺伝物質としてDNAかRNA、どちらかの核酸と、それを包みこむタンパク質の殻などからなる単純な構造をしています。同じ微生物でも、細菌のように分裂して増えることはせず、感染した細胞の機能を利用して核酸やタンパク質などの部品が別々に作られ、それらが大量に組み立てられることによって増えます。ウイルスの種類によっては、エンベロープと呼ばれる外被膜をもったものもあります。インフルエンザウイルスなどがそうです。

1952年に日本で発見されたセンダイウイルスもエンベロープをもったウイルスです。HVJ(Hemagglutinating Virus of Japan)とも呼ばれ、当財団の岡田善雄理事長によって発見された細胞融合活性で世界的に注目されました。このウイルスを使うと、通常では起こらない細胞同士の融合が人為的に可能になり、ハイブリドーマ(雑種細胞)の作製などに利用されてい

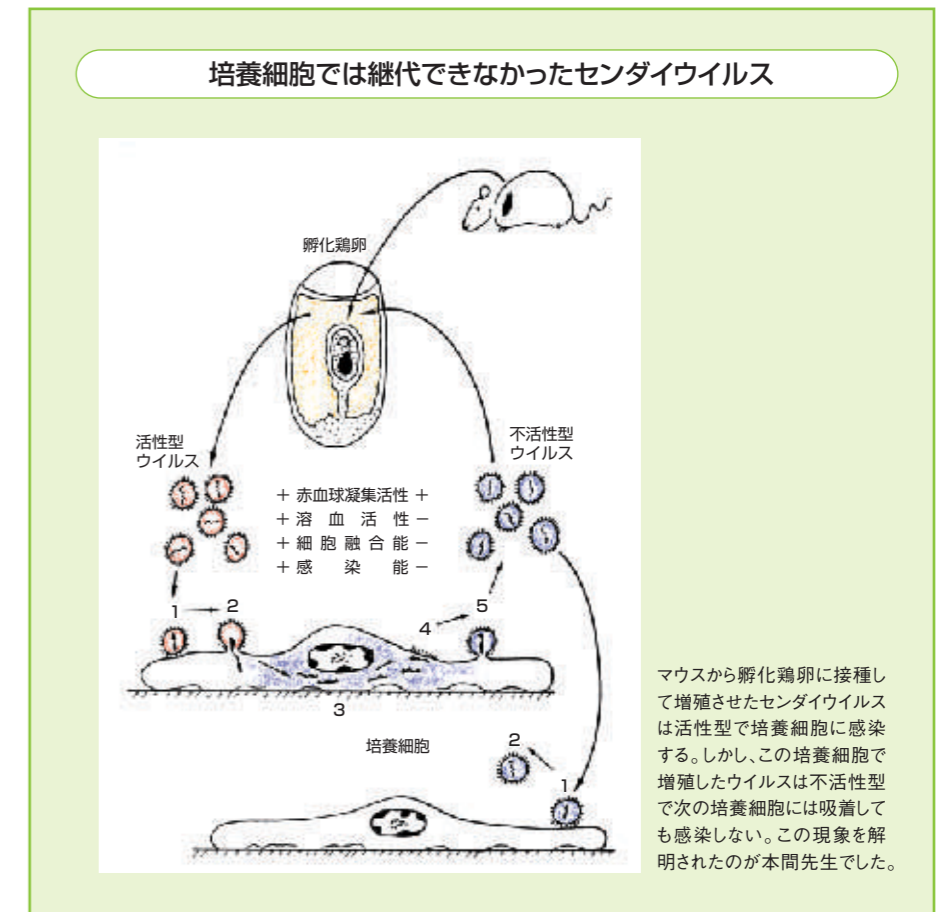
ます。センダイウイルスは新生児に肺炎を起こす病原性ウイルスとして発見されましたが、本来は人には感染せず、当時はマウスで増殖させてウイルスを分離していたことなどから、マウスに持続感染していたウイルスを見つけたのではないかと考えられています。

このセンダイウイルスの感染プロセスの解明に貢献されたのが、今回LF対談にご登場いただいた本間守男氏(神戸大学名誉教授)です。本間氏は、東北大学医学部で研究をされていた際、孵化鶏卵で増えたセンダイウイルスが、一度は培養細胞に感染するのに、そこで増えたウイルスは二度と培養細胞に感染しないことに着目。その原因がエンベロープ表面の糖タンパク質にあることを突き止められました。培養細胞で増えたウイルスは、その糖タンパク質がプロテアーゼ(タンパク質分解酵素)によって2つに限定分解、クリベージ(開裂)されないと活性化されず、感染する能力をもたないこと

を明らかにされたのです。

本間氏は、この糖タンパク質をF(フュージョン)タンパク質と名づけられました。センダイウイルスのエンベロープには、2種類の糖タンパク質があります。感染する際には、そのうちのFタンパク質が重要で、クリベージによって活性化されると細胞膜とエンベロープを融合させ、細胞内へのウイルスの侵入を可能にしていたわけです。孵化鶏卵にはFタンパク質の活性化に必要なある種のセリンプロテアーゼが存在するために、そこで増えたウイルスには感染する能力があったこともわかりました。

その後、エンベロープをもった他のウイルスにも、膜融合に関わる糖タンパク質にセンダイウイルスと同じようにクリベージで活性化される仕組みがあり、ウイルスの毒性にも関係すると考えられるようになりました。ウイルスの種類によってクリベージされる箇所のアミノ酸配列には違いがあり、それによってプロテアーゼでクリベ



ジされやすいか、されにくいかが決まります。クリベージされやすいと、感染する能力、毒性も高くなるというわけです。センダイウイルスはクリベージされにくい配列でした。現在、センダイウイルスのエンベロープは、その膜融合活性を生かして、遺伝子を細胞内に導入するベクター(運び屋)としても利用されています。HVJベクターと呼ばれますが、遺伝子の働きを調べたりするのに使われ、将来的には遺伝子治療への利用も考えられています。





# 日本で見つけ、研究が進められた センダイウイルス

## 一度しか感染しないウイルス？

**岡田** ● 日本ウイルス学会ができてから今年で53年になります。考えてみれば、ウイルス学会の初期の高揚期を担ったのがセンダイウイルスでね。とにかく日本で見つけられて、若い研究者たちがその研究に取り組み、近代ウイルス学とか、体細胞遺伝学とかの舞台の幕開けに非常にウエイトの高い結果をもたらしたウイルスでした。そういう意味では日本が世界に向かって胸を張っていい、一時期を画したウイルスであるというのが、僕の総括でしてね。

**本間** ● 幕開けは、センダイウイルスを使った岡田先生の細胞融合の発見でしたね。

**岡田** ● いや、今日は僕の話は横において(笑)。センダイウイルスについての本間先生の研究が出发点になって川が流れて現在にきているところがあるのでね。今日はそのあたりの流れをたどりながら、お話が聞ければと思っています。ところで、教えてもらいたいのはセンダイウイルスという名前は誰がつけたの？

**本間** ● 僕が東北大学の医学部に入ったのは1951年で、その翌年に産婦人科病棟で新生児肺炎が流行し、17人中11人が死亡するという大事件が起こり、その原因としてこのウイルスが発見されました。それから九州大とか北海道大でも同じウイルスが見つけれられて、そのあとで阪大でも…。

**岡田** ● いや、阪大でも同じくらいでしょ。僕がインターンの頃で、52年。それで、第1回のウイルス学会が53年の暮れにあって、東北大と阪大が発表した。そのあとでいろんなところから出だして、名前を統一し

ようということになって、ウイルス学会がHVJと決めたんですね。僕が細胞融合の最初のレポートを発表したのは57年だけれど、そのときもHVJで、センダイウイルスという名前は意識してなかった。

**本間** ● まだそのときはセンダイウイルスという名前はなかったと思う。最初に東北大がつけたのも新生児肺炎ウイルス(タイプ仙台)でしたから。あれをつけたのは、ミシガン大学のフランシスで。

**岡田** ● 結局、そういうことですか。

**本間** ● 彼が東北大の発表の追試みたいなことをしたんですね。そのときセンダイウイルスというニックネームをつけた。それが世界中に広まって、そのうちセンダイウイルスのほうを通りがよくなってしまった。

でも、国内の学会発表のときにはいわれてましたよ。なんでセンダイ(仙台)なんだと。  
**岡田** ● そうですか(笑)。ところで、イーグ

ルが液体培地を発表したのは55年だけれど、本間先生が培養細胞でセンダイウイルスをやりはじめたのはいつ頃からですか。

**本間** ● 57年ですか。あの頃、東北大では抗生物質の仕事をしていましたね。ようやく細胞培養ができるようになりましたらその技術を使って、ポリオ、インフルエンザ、センダイウイルスなどに効く抗生物質を探す仕事を命ぜられ1年ほどやりました。結局よい結果は得られませんでした。朝から晩まで顕微鏡を覗いていましたから、あれでいつの間にか細胞を見る目が鍛えられたんでしょうね。

**岡田** ● そのときにポリオだったらブランク(細胞層の中で細胞が死滅して穴の開いた状態になること)ができるけれど、センダイウイルスではあかんなど気づかれたわけ？

**本間** ● いや、そのときはまだ。先ほどの抗

生物質の仕事がはかばかしくなかったので、結局ウイルスの仕事に専念することになりました。そこで手当たり次第培養細胞にいろんなウイルスをかけていったんですね。その中の1つにセンダイウイルスがあったんです。そのセンダイウイルスをかけたときの細胞の変化に魅せられてというよりは、それに幻惑されてというのが正直なところ、このウイルスにのめりこんでいった動機です。

**岡田** ● それで、どんな実験をされたの？

**本間** ● ウイルスが感染するとききれいな細胞変化が起きますから、これでウイルスの継代がいけると思って、増えたウイルスを新しい細胞にかけたら今度は全然変わらない。感染しない。そこで、これは何だということから始まったわけです。しかし一見感染性のないウイルスも鶏卵に戻してやると、また細胞に感染できるようになる。要するに培養細胞で増えたウイルスは二度と鶏卵以外の細胞には感染しない。

**岡田** ● それはすぐに意識されたの？

**本間** ● はい。その頃、インフルエンザで同じような現象がアメリカから報告されていて、この場合には不完全ウイルスができるためだと説明されておりました。そこで僕の

学会発表を聞いていた某教授が、お前のセンダイウイルスもインフルエンザと同じく不完全ウイルスだと決めつけるようにいわれました。

**岡田** ● それ、ぼやっと覚えている。

**本間** ● けれど、僕のは違う。僕の場合は、培養細胞には感染しなくても鶏卵には感染するんだから、不完全ウイルスなんかじゃない。それで、細胞にかけたウイルスがどうなっているかを詳しく調べたら、吸着まではいつているんです。あの頃はウイルスは細胞に吸着さえすれば、みんな感染する、増殖するもんだという概念だったですよ。

**岡田** ● なにせ感染のステップは何もわかっていなかったですからね。とにかくセンダイウイルスは鶏卵ではよく増え、継代もできるのに培養細胞では継代できないという研究者泣かせのウイルスでした。

**本間** ● 3年くらいいつこくやっただけれど、間違いなく吸着はする。ところが、それから細胞の中に入っていく。そのときはそれ以上攻めようがなかったの半ばギブアップしたような感じで、61年にアメリカのウイスター研究所に留学したんです。

## センダイウイルスの感染ステップ

**岡田** ● アメリカではどんなことを研究していたんですか。

**本間** ● あの頃は1本鎖のRNAウイルスがどうやって細胞内で複製されるのかが世界中で問題になっていて、その仕事を始めました。それはそれなりに一応の成果をあげることができました。しかし、日本での仕事をアメリカ人に話をするとみんな面白がってくれましたが、その度になぜ吸着までしかいかないのかという疑問が頭から離れなくなりました。それで仙台に帰ったら絶対にセンダイウイルスをやるぞと。夢にまで見ました。

**岡田** ● 帰ってからは、それに集中された。

**本間** ● はい。それと不完全ウイルスだといわれていたのが癪にさわって(笑)。

**岡田** ● そのへんの話が今日のメインになると思うので聞かせてよ。

**本間** ● 細胞で増えたウイルスが完全であるか、直接的な証明はできないので、感染した細胞を丸ごと新しい細胞にばらまいてみたんです。それというのも1000個に1回くらいの割合で自然に細胞融合が起こるといって報告を読んでおまして、これで何かわかるかもしれないと…。それで顕微鏡を覗いてびっくりしたのは感染細胞を中心にしてその周りの細胞に感染が広がっていたんですね。そこで、また悩むんですけど。

**岡田** ● ブランクができていたの？

**本間** ● そんなところまではいついていない。1個の細胞の周りにだいたい40個くらいの細胞が感染している(マイクロブランク)。ということは、接触した細胞にしか感染が広がっていない。ここでも1回しか感染しない。それで、もう少し定量的に調べようと思って、サスペンションカルチャー(浮遊培養)を使った。細胞を数えるのが楽ですからね。それにウイルスを感染させてばらまいたら今度は何も起きないわけですよ。

**岡田** ● そういう比較があったわけ？



LF 対談

神戸大学名誉教授  
本間 守男氏

(財)千里ライフサイエンス振興財団  
岡田 善雄理事長





**本間 守男氏**  
神戸大学名誉教授

1930年、福島県生まれ。55年東北大学医学部卒業後、56年助手に就任。61年医学博士。61～64年米国ペンシルベニア大学ウイスター研究所に留学。68年東北大学医学部助教授、73年山形大学医学部教授、83年神戸大学医学部教授、94年神戸女子大学教授に就任。2004年定年退職。専門はウイルス学。センダイウイルスの構造と機能を研究。センダイウイルスはエンベロープ表面の糖蛋白質がプロテアーゼ（蛋白質分解酵素）の作用でクリベージ（開裂）されることで活性化する現象を発見した。これをもとにセンダイウイルスのマウス肺病原性の解析を進める。受賞歴は、朝日学術奨励賞、小島三郎記念文化賞、兵庫県科学賞、神戸市市民福祉功労賞。

**本間** ●何が違うかというと、モノレイヤー（単層）か、サスペンションかの培養形態の違いだけ。ただモノレイヤーでは細胞をバラバラにするのにトリプシン（タンパク質分解酵素）を使っていた。そこで、トリプシンが効いているのかもしれないと考えて、サスペンションの感染細胞をトリプシン処理したら、モノレイヤーと同じく感染が広がるわけです。それを65年のウイルス学会で発表しました。そうすると、忘れもしない、発表が終わったあと跳んできたのが岡田先生で、いや面白かったと。この学会はこれだけで十分だといわれて、これは大事にしなくちゃいかんぞと思いましたが。

**岡田** ●そうでしたかな（笑）。

**本間** ●そのあとトリプシンの標的は感染細胞表面のウイルスだろうと、今度は細胞で増えたウイルスを集めてトリプシン処理しました。ところが何度やってもウイルスは死んでしまう。ここまでは教科書通り。センダイウイルスはトリプシン感受性なんです。ただ、どう考えても標的はウイルス

以外ない。それでトリプシンの濃度を少しずつ落としていった。ラッキーだったのは、テクニシャンが僕のオーダーしたものの1000分の1くらいにトリプシンを薄めてしまって、それで見たらパーッと感染が広がっている…。

**岡田** ●うれしかったやろうね。

**本間** ●その結果にはいずれ到達したんでしょうが、テクニシャンが間違ってくれたおかげで、いっぺんにそこまでいきました。

**岡田** ●本間先生の論文で、センダイウイルスのエンベロープ（外被膜）にある糖タンパク質のFとHANA。F（フュージョン）が融合に関係するわけだけれど、それが限定分解されたらどうなると、電気泳動できれいに出されたでしょ。あれ非常に感心した記憶があるんですよ。

**本間** ●72年に札幌であった日米医学会で、電子顕微鏡をやっていたコロンビア大学のモルガンがエンベロープをもったウイルス

の細胞内侵入のメカニズムを発表したんです。ウイルスの膜と細胞膜が融合（エンベロープ融合）して、細胞内にウイルスを送り込む、僕が見ていたのもこれだなど。細胞内で増えたウイルスが吸着に続いて細胞内に侵入する、このエンベロープ融合の過程がブロックされていて、それがトリプシン処理によって復活するのだろうと。ちょうどその頃、これと平行してウイルス糖タンパク質の仕事を始めておりました。

**岡田** ●電気泳動の実験を始められていた。

**本間** ●トリプシン処理しないセンダイウイルスは活性がない、それをトリプシン処理すると活性が出てくる。非常に単純ですから、それぞれを電気泳動（SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動）にかければ、どのウイルス蛋白がエンベロープ融合に関係するか、わかるだろうと思った。そうしたら、きれいに差が出てきた。

**岡田** ●きれいでしたね。

**本間** ●鶏卵で増えたウイルスのうち分子量が一番大きい糖タンパク質は6万7000

（HANA）。その次が5万1000で、あと1万5000。ところが、培養細胞で増えたウイルスは6万7000の次に6万5000（F）という余計なものがある。それをトリプシン処理すると、6万5000が消えて、5万1000と1万5000。これだなど。5万1000プラス1万5000で、だいたい6万5000になる。6万5000がクリベージ（開裂）して、2つに限定分解されエンベロープ融合に関係するのだろうと思ったわけです。

**岡田** ●その頃、シヨパンの仕事がオーバーラップしてくるでしょ。

**本間** ●それは僕のほうが先なんです。73年にケンブリッジでミーティングがあって、そこでクリベージの仕事を発表したんですが、彼らも同じような現象を見つけていた。けれど、僕のほうがきれいな結果が出ていたし、ケンブリッジに行く前に論文も投稿していました。あのときの1つの大きな話題になったんですよ。クリベージというのは。

**岡田** ●そうですね。その頃というのは血液凝固系でも、不活性型の酵素ができて、それがクリベージされて活性型になるという話が出てきた。そういう生体の制御系を証明する具体例の1つに先生の仕事はなったと思いますね。

**本間** ●ケンブリッジに行ったのは、僕が山形大学に移った頃で、次に気になったのは、なぜ鶏卵でウイルスは増えるのかの問題です。要するに卵の中（漿尿液）にトリプシンが入っていればいいわけですが、精製が難しく僕のところではその物質が何かまでは突き止められなかったけれど、トリプシンによく似た分解酵素（セリンプロテアーゼ）があることまではわかりました。

## ウイルス毒性の1つの基準になる

**岡田** ●とにかく本間先生の論文で、インフルエンザも含めてエンベロープ型ウイルスの感染ステップね。どうなったら感染できるか、分子レベルで非常にはっきり出

てきて。そのあと永井美之さん（当時名古屋大、東大名誉教授）がドイツのゲーセン大学のクレンクのところで、鳥のニューキャッスル病ウイルスの強毒株と弱毒株を区別するときにも先生の方法を使いましたね。分解酵素に感受性が高いか、低いかで毒性が決まる。それも先生の仕事があつてのことでしょう。感染するか、しないかを毒性の1つの基準にすると、エンベロープ型ウイルスでは分解酵素への感受性というのが大きなウエイトを占めているということになったわけですね。もちろん感染しても細胞の種類によってはウイルスが増殖しない場合もあるわけで、それは別に考える必要があるけれど…。

**本間** ●大変だったのが、クリベージが起こることがわかって、今度はクリベージされる個所はどこかという問題…。あの当時はタンパク質のアミノ酸配列を調べるのは大変だったですからね。ちょうど神戸大に移ったばかりの頃でしたが、やっと結果が出て発表した頃には今度は機械でパッパッとやれるようになって（笑）。

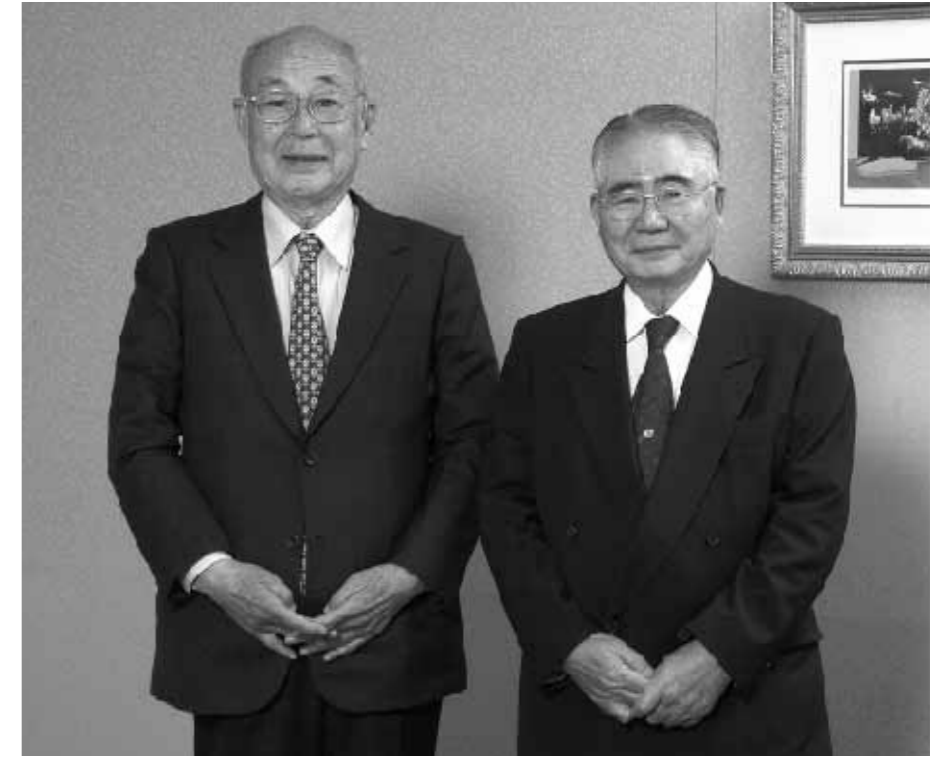
**岡田** ●たしかに最初はタンパク質から配列を調べるのは大変で、遺伝子のほうから整理できるようになると楽になりましたね。

**本間** ●それができるようになって、次はウイルスの遺伝子解析からクリベージ部位の塩基配列を発表しましたが、その後エイズの場合も、これと同じようなクリベージを起こす塩基配列のあることがアメリカから報告されました。あと僕のほうではクリベージをブロックするような阻害因子の仕事をだいぶやったんですけどね。

**岡田** ●僕のほうは途中から細胞のほうに重心を移しちゃったからね。あとのはあんまり読んでなくて（笑）。けれど、97年の香港から始まった今の高病原性鳥インフルエンザも、クリベージのときの塩基配列、強毒性じゃないかと思っていたら、実際どうもそうらしい。

**本間** ●そうですね。かなり切れやすいようですね。

**岡田** ●1918年に大流行したスペイン風



邪のウイルスをアメリカの陸軍病理学研究所が復元したでしょ。97年からレポートが出ているんだけど、あれも強毒型じゃないかと思っていたら、完璧に弱毒型でね、クリベージのところが。昔、微研（大阪大学微生物病研究所）に入った頃に使っていたのがPR8というインフルエンザウイルスで、PR8はマウスに接種しても全然感染してくれない。その配列とまったく一緒なんですよ。これだけはどうも予想が違ったなと思って。それにしても、感染ステップのところで先鞭をつけられたのは先生で、そのベースがあったから、それとの対応の中で感染増殖ステップにももっと幅の広い何かがあるぞというのもわかってきたわけですね。今、非常に興味があるんですよ、スペイン風邪のウイルス。

**本間** ●あと、センダイウイルスで最後に残るのは、あのとき東北大で流行した新生児肺炎は何だったのか。今では、センダイウイルスは人に対する病原性はなくて、あのときはマウスを使って分離したから、マウスに感染していたウイルスを拾ってきたのだろうといわれています。しかし、あれに相当するような感染症はそれ以降ないですからね。あの頃はやっぱり特別だったんですかね。人とネズミはものすごく濃厚に接触していたでしょ。実験室の机の引出しもネズミの糞だらけでしたから。

あれはみんなセンダイウイルスをもってたんじゃないですかね。

**岡田** ●とにかくセンダイウイルスを使っている研究室は忌み嫌われていて。マウスに潜伏感染を起こしやすいから、センダイウイルスで汚染されない動物室をちゃんと作るというのが大切でしたね。今日はどうもありがとうございました。



**岡田 善雄理事長**  
（財）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（財）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し、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。



# 成人病シリーズ第45回 「肺がんの予防と治療 -なぜ最近肺がんが増えているのか?-」

日本人の主要死因第1位はがんで、がんによる死亡者の中で最も多いのが肺がんによるものです。肺がん患者の5年生存率は他部位のがんと比べて低く、年間約6万人が亡くなっています。肺がんの原因の大部分は喫煙です。肺がん予防の決め手としてたばこ規制の強化が求められています。一方、肺がんの治療方法は進歩し、新しい治療法が効果をあげつつあります。今回は、肺がんの予防と治療について、3人の先生方にお話をいただきました。



大阪府立成人病センター  
調査部長  
大島 明氏



独立行政法人国立病院機構  
呼吸器外科部長  
前田 元氏



独立行政法人国立病院機構  
呼吸器内科部長  
横田 総一郎氏

## 肺がん対策の決め手： たばこ規制

大島 明氏

肺がんによる死亡率は、欧米先進国では減少しているのに対し、わが国では増加傾向にあります。その最大の要因は喫煙です。

厚生労働省の多目的コホート研究では、たばこを吸う人は、吸わない人と比べて、男性は4.5倍、女性は4.2倍肺がんになりやすく、また、男性の肺がんの68%、女性の肺がんの18%は喫煙が原因と報告しています。

喫煙の影響が疾患として出てくるまでには約30年かかります。近年、喫煙率は減少してきていますが、成人男性では欧米先進国の約2倍、49%（2002年）となお高く、最近、若い世代の喫煙率が上昇しつつあるなど、今後、予断を許さない状況にあります。

肺がん予防のために1987年度から肺がん検診が実施されていますが、肺がん死亡減少の効果は上がっていません。また、他の部位のがんと比べて、肺がん患者の5年生存率はきわめて低いのが現状です。肺がんにおいては、早期発見・早期治療の技術が確立したとはいえ、現状にあり、たばこ規制による発生予防が決め手になります。すでに欧米先進国では、肺がん予防はたばこ規制であり、国民のたばこ離れとともに肺がん

罹患率・死亡率の減少という成果を挙げています。

たばこの健康被害に対して、国際的な取り組みが進んでいます。WHO（世界保健機関）は、2003年5月の世界保健総会において「たばこの消費及びたばこの煙にさらされることが健康、社会、環境及び経済に及ぼす破壊的な影響から現在及び将来の世代を保護する」ため、「たばこ規制枠組条約」を全会一致で採択し、05年2月に発効、国際的な協調の下でたばこ産業（日本のJTは世界第3位の多国籍たばこ会社）に対抗して、たばこ規制に取り組むこととしました。日本は04年6月に批准しました（06年2月現在124ヶ国が批准）。

枠組条約における主な社会環境整備、法的規制の内容には、たばこ規制のための調整機構、中核機関の設立、たばこ価格（たばこ税）の引上げ、受動喫煙の防止、たばこの警告表示の強化、たばこ広告の包括的な禁止、禁煙治療の普及、たばこ自動販売機の制限など、さまざまな項目が挙げられています。条約の批准により、国レベルでは、たばこ規制関係省庁連絡会議の設置などの体制づくり、たばこ広告の新指針の施行、たばこ税の引上げ（06年7月より1本約1円アップ）、診療報酬におけるニコチン依存症管理料の新設（06年度より）など諸施策が進められています。しかし、欧米先進国と

比べて日本のたばこ規制は極めて不十分です。禁煙をしたい喫煙者が治療に容易にアクセスできるような制度とたばこ価格・税の大幅引き上げを早急に実現するよう、今後、一層努力しなければなりません。

## 肺がんの診断と外科治療

前田 元氏

一般に肺がんは、細胞組織（病理学的形態）の違いから、「腺がん」、「扁平上皮がん」、「大細胞がん」、「小細胞がん」の4つに分けられ、それぞれに特徴があります。

日本人に最も多くみられるのは「腺がん」で約半数を占めます。肺の奥（末梢）のほうから発生することが多く、非喫煙者にも発生します。次に多いのが「扁平上皮がん」で約30～40%。気管支の太いところから発生することが多く、ほとんどが喫煙者です。「大細胞がん」と「小細胞がん」はそれぞれ約10%。「大細胞がん」は肺の末梢から発生することが多く、「小細胞がん」の多くは気管支から発生します。

進行が早い、早期に転移しやすいなど、がんのたち（悪性度）が最も悪いのは「小細胞がん」で、他の3つは悪性度が似かよっていることから、総称して「非小細胞がん」と呼ばれます。

一般に、腺がんや大細胞がんなど末梢にできるがんは、進行するまでほとんど症状がでません。進行すると、胸痛、呼吸困難、肺の外側に胸水がたまるなどの症状がでます。扁平上皮がんや小細胞がんなど気管支の太い部分にできた場合は、咳や痰、血痰、発熱、かすれ声などの症状が出やすいといえます。

肺がんを早期に見つけるためには、喫煙者の場合は定期的に胸部エックス線と喀痰の検査を受けること、痰や咳など自覚症状が出現した場合は早期に受診することが大切です。非喫煙者の場合も、

## ■プログラム

演 題	講 師
肺がん対策の決め手：たばこ規制	大阪府立成人病センター・調査部長 大島 明氏
肺がんの診断と外科治療	独立行政法人国立病院機構刀根山病院・呼吸器外科部長 前田 元氏
肺がんの内科治療と緩和医療	独立行政法人国立病院機構刀根山病院・呼吸器内科部長 横田総一郎氏

と き／平成18年2月25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

コーディネーター／国立循環器病センター・名誉総長 尾前照雄氏

独立行政法人国立病院機構刀根山病院・呼吸器外科部長 前田 元氏



国立循環器病センター・名誉総長 尾前照雄氏



(財)千里ライフサイエンス振興財団・岡田善雄理事長

定期的な検診を受けることが大切ですが、痰がでることは少ないため、通常喀痰検査は行いません。

肺がんの確定診断方法には、気管支鏡検査（ファイバースコープ。直径6mmの管を肺の途中まで入れる）、経皮針生検（局所麻酔下で体の外から針を刺して細胞をとる）、喀痰細胞診（痰の細胞をみる）、胸腔鏡検査・開胸生検（胸腔鏡を用いて全身麻酔下で胸に3ヶ所小さな穴をあけて細胞をとる）などがあり、リンパ節を調べる縦隔鏡検査（全身麻酔下で気管支の前に縦隔鏡を挿入する）があります。

肺がんと診断がついたら、転移を調べる検査をします。転移しやすい臓器は脳、骨、肝臓、腎臓などです。骨シンチグラム（骨に特異的に取り込まれる物質に放射性同位元素をつけて注射し、ガンマ線カメラで撮影する）、CT（コンピューター断層撮影）、MRI（核磁気共鳴断層法）などが普及してきました。またCTとPETの画像を合成することで見やすい画像ができます。これは、全身を一度に映すことができる、悪性か良性かをある程度判断できるという長所がありますが、結核などの炎症があると陽性になる、1cm以下の小さな病変は写りにくい、脳、胃、腸、腎臓などは診断が難しいという短所があります。

肺がんの治療方針は進行度（病気の広がり具合）によって決まります。進行度は、I期からIV期までの病期に分類されます。I期は肺の中にがんができたが肺

の外に広がっていない状態、II期は肺の入り口のリンパ節に転移が起こった状態、III期は気管の周りのリンパ節、肋骨など肺の外側に転移した状態、IV期は脳、肝臓、その他の臓器に転移が起こった状態（遠隔転移）です。III期は、リンパ節への広がり、浸潤臓器によってIII期とIII期B期の2つに分けられます。治療方針は、この病期に従って最も有効と考えられる治療法を選択します。

非小細胞がんでは、I期・II期はまず手術を先行し、再発予防のために抗がん剤・放射線などの術後治療を行います。III期は、再発が多いので術前治療を行ってがんを押さえ込んでから手術を行います。III期B期とIV期は原則的に手術の対象になりません。

手術をするためには3つの条件があります。①手術によってがんが完全に切除される、②手術をするにあたって問題となるような体の不具合がない（心臓病、合併症などがあると難しい）、③術後に、普通に日常生活ができるだけの肺活量が残る、ことです。



手術は、現在、腋の下を切開して患部およびリンパ節を切除するのが標準的な方法です。特殊な手術として、残った気管支をつなぐという気管支形成術があります。また、開胸せずに胸腔鏡を用いた手術も行われていますが、現状では開胸手術より優れているとはいえません。

手術死亡率は1%以下であり、手術は十分な治療法ですので、恐れずに受けてほしいと思います。

## 肺がんの内科治療と緩和医療

横田 総一郎氏

肺がんの約60%は発見された時点で手術のできない進行がんです。前田先生が話されたように、肺がん治療の選択基準は、がんの種類（小細胞がんか非小細胞がんか）、がんの大きさと広がり（進行度）、全身状態（治療に耐えられる体力・気力）、合併症の有無です。

抗がん剤を使用する内科治療は、手術のできないⅢ期、Ⅳ期が適応となります。ただし、Ⅰ期・Ⅱ期でも小細胞がんの場合などは抗がん剤と放射線治療を併用し、Ⅲ期は抗がん剤と状況により放射線治療の併用、Ⅳ期にも症状の強い部位へ放射線治療を併用することがあるなど、がんの治療は手術療法、化学療法（内科治療法）、放射線療法の3つを上手に組み合わせる副作用を軽減し、効果を増強させる「集学的治療」を行います。したがって、患者さんはこの3つを有する病院を選ぶことが大切です。

ところで、Ⅳ期のがんと聞くと「末期がん」、「治療できないがん」と思いがちですが、進行度と末期がんは違います。進行がんは治療できないがんではないことを理解してほしいと思います。

抗がん剤は、がんに対して有効であることが証明され、厚生労働省の認可を受けています。しかし、がんの場合、

■会場風景 熱心に聴講する参加者



薬剤が有効であることは病気が治ること（完治）を意味しません。荒っぽい言い方ですが、有効とは、がんの大きさが半分以下になり、その状態が4週間以上続くことです。つまり、抗がん剤による治療（内科的治療）は病気の治癒率ではなく、延命効果であるということです。延命効果の評価は生存曲線から統計学的に導き出されます。その中でも50%の人が元気でいられる期間（MST）という指標がよく用いられています。

こう述べてくると、肺がんの内科治療には暗澹たる結果しかないように見えますが決してそうではなく、少しずつですが進歩してきています。

肺がんの最新治療には、新しい放射線治療（重粒子線治療、三次元照射、ガンマナイフなど）、新しく開発された抗がん剤による治療、免疫療法、ワクチン療法、遺伝子治療などがあります。内科的治療では、分子標的薬も革新的な治療法になる可能性があります。肺がんに対して日本で使用可能な分子標的薬にはレツサがありますが、現在、アメリカで標準療法になっているタルセバやアバスタチンの臨床試験が行われており、一般に使用可能となるはずですが、抗がん効果をもつものはそれなりの副作用も

ありうると認識して、上手に用いることが大切です。

現在の緩和医療は、がんの初期から行われる、がんに伴う身体的症状だけでなく、精神的症状をも緩和する治療法とされており、最近では手術や抗がん剤などによる積極的な治療と一緒に初期から行っていくようになりました（WHO方式がん疼痛治療法が採られる）。がんに伴う痛みの治療薬も種類が増え、個々の患者さんの痛みの持続時間や程度に応じて製剤選択が可能になり、投与方法も内服薬、座薬、注射剤、貼付剤など多様になりました。また、肺がんに伴う息苦しさの緩和には、在宅酸素療法（HOT）を積極的に導入することで普通の生活が送れるようになったほか、抗がん剤治療法（投与方法）にも工夫がなされて通院治療も可能になっています。

がん治療で重要なことは、担当医と話し合い、理解しあった上で最適な治療法を選んでがんに立ち向かうことです。さらに残された時間を有効に使って当たり前の社会生活を送り、豊かに過ごせるようにすることです。疑問があれば、セカンド・オピニオンの制度を利用することもお勧めします。

大阪北部（彩都）地域／知的クラスター、バイオメディカルクラスター形成ネットワーク事業連携

# 「知的クラスターと創薬関連企業ベンチャー」

## アライアンスシンポジウム ～創薬関連企業への橋渡し～

平成18年2月24日、大阪北部（彩都）地域における「知的クラスター創成事業」と「バイオメディカルクラスター形成ネットワーク事業」の合同シンポジウムが千里ライフサイエンスセンター・サイエンスホールにて開催されました。知的クラスター・実用化研究の成果発表、ネットワーク事業参画ベンチャー企業による技術紹介やパネル展示などが行われ、シンポジウムに参加した多数の企業関係者に向けて、各自の研究・技術をアピールする場ともなりました。（株）SeedSeekの竹本佳弘氏による特別講演では、ベンチャー企業の経営にとって不可欠の大手企業とのアライアンス（提携）における問題点も挙げられました。彩都地域における新たなバイオメディカル関連事業の創出、大手企業、ベンチャー企業間のさらなるネットワーク強化が期待されます。

### プログラム

- 知的クラスター・実用化研究.....
  - 「インシリコでの創薬手法の確立とその実証研究」  
大阪大学大学院工学研究科 助教授 井上 豪氏
  - 「新規リボン型デオキシ核酸医薬のヒト疾患治療への臨床応用」  
大阪大学大学院医学系研究科 助手 青木元邦氏
  - 「フェムト秒レーザーを用いたタンパク質結晶化と結晶加工に関する技術開発」  
大阪大学大学院工学研究科 教授 佐々木孝友氏 増原 宏氏  
助教授 森 勇介氏
  - 「金磁性ナノ粒子を用いた超高度な臨床検査・遺伝子解析の開発」  
大阪大学大学院薬学研究科 教授 土井健史氏  
大阪大学大学院工学研究科 教授 山本孝夫氏
- 特別講演.....
  - 「経験を通してのアライアンスにおける問題点－失敗例より学ぶ－」  
(株)SeedSeek 代表取締役社長 竹本佳弘氏
- 創薬関連ベンチャー企業紹介.....
  - 技術コア紹介
  - アンジェスMG(株) 創薬研究本部長 玄番岳氏氏  
(株)ジーンデザイン 代表取締役 湯山和彦氏
  - (株)創晶 代表取締役社長 安達宏昭氏
  - サイボックス(株) バイオニクス事業部 林 克明氏
  - アンテイクンサー・ジャパン ジェネラルマネージャー 杉田憲治氏
  - メド・ソリューション(株) 管理部部长 鎌江春憲氏
  - (株)プロトセラ 代表取締役社長 田中憲次氏
  - クリングルファーマ(株) 取締役副社長 事業開発部長 安達喜一氏



質疑応答



会場風景



特別講演 竹本佳弘氏



井上 豪氏



青木元邦氏



森 勇介氏



土井健史氏



山本孝夫氏



大阪北部（彩都）地域バイオメディカルクラスター形成ネットワーク事業

平成18年1月末現在、製薬企業、バイオインフォマティクス企業、ベンチャー企業など33社が参加して、ネットワークによる情報共有を通して、新薬創出のための先進的な研究の推進、研究成果の技術移転やバイオベンチャー企業の育成支援を行い、相互の能力向上を目指しています。



# 骨髄から血流を介して、 骨になる細胞が患部に 集まるメカニズムを生かす

「創薬」「免疫・抗感染症戦略」「医工連携」の3テーマのもと、「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。神戸地域との共同研究である「骨、軟骨の分化制御技術の開発」の研究代表者・大阪大学玉井克人先生に研究の概要についてお聞きしました。



玉井克人氏 大阪大学大学院医学系研究科助教授

## 骨になる細胞はどこから来る？

骨折、特に老人性の骨折や、治りづらい骨の病気に対して、再生医療と遺伝子治療を合体させて、今までにないような治療方法や創薬の可能性を模索できないか。それがわれわれの研究の大きなテーマです。そのためには、たとえば骨折した際などに、骨の再生はどのようにしてなされるか、その生体内のメカニズムをよく知る必要があります。

骨の再生は骨の内外に存在する骨の前駆細胞によってなされます。そして従来は、折れた骨の周辺にいるそれらの前駆細胞が骨折部位にじわじわと集まってきて修復するものと考えられてい

ました。それに対して、われわれは骨折部位から出されたシグナルが血流を介して正常な骨の骨髄に伝わり、そこから出てきた骨の前駆細胞がさらに血流を介して骨折部位に集まるのではないかと考えています。

以上の考えをもとに、大学院生・大鶴聰君と一緒に、こんな実験を行いました。まずGFPという緑の蛍光を発するタンパク質の遺伝子を導入した、マウスの骨髄を通常のマウスに移植します。さらに、このマウスと通常のマウスの皮膚をくっつけます。これは共生モデルといいます。両者を血流が行き来するようになります。そして、通常のマウスの脚を骨折させるとします。その骨折が治った際に

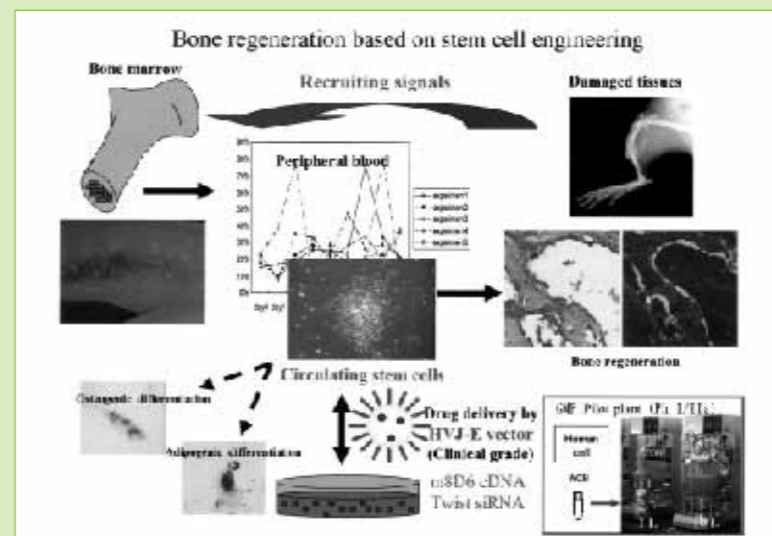
光る骨ができていれば、それは骨髄を移植したマウスのほうから骨折させたマウスのほうに血流を介して骨の前駆細胞が来ていることになります。実際に約20～40%の骨が光っていました。この実験からも、骨になる細胞が正常な骨の中の骨髄から血流を介して骨折部位に集まり、骨の再生を促進することが証明できたと思っています。

## きっかけは皮膚再生の研究から

阪大の遺伝子治療学、金田安史教授の研究室に来る前、私は皮膚科医として先天性の皮膚の難病を研究していました。その頃、ちょうど2000年くらいから骨髄の中には血液系の細胞になる造血幹細胞だけでなく、骨になる細胞、場合によっては筋肉や神経になる幹細胞があるのではないかという説が出てきました。体性幹細胞です。神経になるといふのなら、同じ外胚葉由来である皮膚になる可能性もあるかもしれない。そして、骨髄の中に皮膚になる細胞があるとしたら、それは血流を介して皮膚となる場所にたどりつくのだろう。この考え方を骨折の治るメカニズムにも応用したわけです。

皮膚の再生については5年ほど前から研究をスタートしていて、骨の場合と同じようにGFPによって光る骨髄を移植したマウスの皮膚に傷をつくったりすると、実際に光る皮膚ができることがわかりました。それまでの報告では骨髄由

## 骨、軟骨の分化制御技術の開発



来の皮膚細胞は数%しかないといわれていました。それも骨髄由来の血液系の細胞と皮膚の細胞が融合したのではないかとわれていたんですが、われわれの実験では、ある条件下の皮膚再生過程では、少なくともその一時期に5割に近い細胞がGFP陽性に置き換わっている。この結果は細胞融合ではとても説明できません。

火傷にしろ、皮膚が危機的な状況になると、本来、その基底膜上にあった皮膚の前駆細胞も大量に失われます。急いでそれを補わないとならない。そこで皮膚になる能力を持った細胞を骨髄から血流を介して引っばってくる。これはとても効率的な方法です。そのように緊急事態の発生に応じて最初に皮膚の修復を行うのが骨髄由来の細胞で、それから徐々に周囲の基底膜上にある前駆細胞がそれに置き換わっていくのではないかと。そして、おそらくそれは皮膚だけでなく、骨折でも同じようなメカニズムが働いている。じわじわとじゃなくできるだけ短時間で修復が行えるように、骨髄から血流を介して骨になる細胞を骨折部位に引っばってくるのではないかと考えています。

## SOSシグナルを使った薬の開発

そして、われわれは緊急事態のSOSシグナルとなる物質、骨折部位などからたくさん産生されて必要な細胞を引っばってくる因子についても、骨の場合、皮膚の場合と複数の因子を同定しつつあります。骨折部位のほうに骨になる細胞を引き寄せる因子も明らかにしています。

たとえば、造血幹細胞については今、G-CSFという因子が一番重要だと考えられています。抗がん剤によってがん細胞をたたくと、同時に白血球もどんどん減っていく。その際に、G-CSFという白血球を増やすシグナルを注射する。そうすると、骨髄から白血球になる細胞が補充され、そのおかげで感染症にもかからずにすむ。もちろん何もなくても、そういうシグナルは出ているんでしょうけれど、その場面では決定的に足りない。それを人為的に加えてやることで、生体内における再生のメカニズムを加速させる。そのような効果が骨折や火傷でも期待できるかもしれません。

風邪をひいたときにはおいしいものを食べて寝ていれば、だいたい1週間もすれば風邪の症状はおさまります。しかし、1週間も休んでいるわけにはいかないか

ら、薬を飲んだりすることによって早く治して仕事に復帰しようとする。それと同じような意味で、骨折をしたときに骨になる細胞を引っばってくる薬を注射するだけで、骨の治る期間が短縮できれば、それは骨折治療のスタンダードになるでしょう。骨髄から細胞を引っばってくるシグナルを使った薬の開発だけでも、それは骨折治療の現場をかなり変えるだろうと思っています。

## 遺伝子導入で骨形成を促進する

こうした再生医療の考え方に遺伝子治療をドッキングさせることも考えています。骨への分化にとって重要と思われる遺伝子も同定しました。たとえば、骨髄から骨になる細胞を引っばってくるシグナルの投与だけじゃなくて、その細胞をいったん採血によって取り出して培養して増やし、遺伝子を導入して骨に分化する方向づけをしてから、骨折部位に戻すほうが早く治るかもしれない。また、老人性の骨折の場合など骨になりにくい環境になっているのであれば、骨への分化を遺伝子導入によって後押しする必要があるかもしれません。骨形成不全症などといった遺伝的に骨ができにくい病気の場合もあります。

再生医療において骨髄にある体性幹細胞が注目され、骨髄細胞を移植さえすればいろんな組織の再生ができるかもしれないと期待されていますが、やはりそうは簡単にいかないことが徐々にわかってきたように思えます。必要なタイミングに必要な量、必要な環境があってこそ再生は成り立つ。しかし、そのタイミングや量、その環境が整わないのであれば、何らかの工夫が必要になる。その意味からも、再生医療と遺伝子治療の合体は、今後、大きな可能性を広げてくれると考えています。



# 生命科学のフロンティアその35

## 脊椎動物の手足の発生を追う

子どものとき、トカゲの尻尾きりを見ておもしろがり、また生えてくると聞いてびっくりした。昨今、再生医学の研究ブームだが、手足を再生できる脊椎動物の秘密がわかれば、うまくすると人間でもの夢は、あながち空想と捨てきれない。動物の手足の発生・再生を研究する東北大学大学院生命科学研究所の田村宏治さんを訪ねた。〈牧野賢治〉



田村 宏治氏

東北大学大学院生命科学研究所助教。1965年生まれ。東北大学理学部生物学科卒。東北大学理学部大学院博士課程修了。東北大学理学部研究科助手、ソーク研究所研究員を経て、99年から同大学理学部研究科助教、2001年から現職。趣味は釣り。

杜の都、仙台の青葉山。キャンパスの航空写真を見ると、じつに緑豊かだ。理学部生物棟の5階に研究室はある。

「発生の研究を始めたきっかけは、学部4年のときに卒研で井出宏之教授の研究室を選択したことです。四肢(手足)の発生を研究していました。子どものときから、生き物のなぜ、なにに強く惹かれていましたが、研究してみるとおもしろくて、気がついたら20年たっていました」

ついたボスから「好きなことを考えてやれ」と言われたことも幸いだった。大学院1年のとき、ニワトリの前足(羽根)の発生の際にレチノイン酸を作用させるだけで、正常なら3本になる指が6本になることを

自分の目で確かめることができた。(写真①)レチノイン酸は1987年に、脊椎動物で最初のモルフォジェン(形原)であると提案されていた分子。

「生物学に一般法則はない」とまで言われていたころだから、すごいと思った。以来田村さんは、生き物の形がどうやってできてるのか、手足を対象として研究に夢中になった。

「ところが大学院5年間の研究で、レチノイン酸はモルフォジェンではない、という結論になりました。1991年のネイチャー誌に共同執筆の論文が載りました。世界で研究が進んだ現在では、別のいろいろな分子がモルフォジェンとしてみつけれられています」

発生学では、生き物にさまざまなインプットと与え、得られるアウトプットをみて発生のなぞを解こうとする。しかし、レチノイン酸投与の研究で、田村さんは実験結果の解釈の難しさ、正解を知ることの至難さを知ったという。自然の奥深さに直面したのである。



写真①  
レチノイン酸によって誘導された鏡像対称重複指(ニワトリ胚)

写真②  
Pitx2の強制発現によって誘導された内臓逆位(Nature 394号表紙)

1997～99年には米国サンディエゴのソーク研究所で研究、手足の形態形成を遺伝子的に解析し、前足と後ろ足を決める遺伝子を入れ替えると、それぞれが逆の足になることをニワトリの実験でみつけた。さらに、脊椎動物の左右の非対称性を決める遺伝子を発見する研究グループにも参加、その研究論文はネイチャー誌の表紙を飾った。(写真②)体のあちこちに形を決める遺伝子があって、移し替えると形そのものも移せることがわかってきた時代だった。

その後帰国、東北大学に戻ったころには、手足がどのようにできるのか、およその道筋が理解できる時代になっていた。マウス、カエル、トカゲの手足、サカナのヒレ(これも手足)などの発生に共通する分子メカニズムがわかってきた。

「しかし、動物種での違いは厳然としてありますね。コウモリとカエルとではなぜ違う手足になるのか、普遍性のなかで特殊性がどのようにつくられるのかを考

えはじめました。それで、いろいろな動物を使って、手足がどのように生えてくるかを調べたのです」

研究室で使っている動物材料は、マウス、ニワトリ、カエル、ゼブラフィッシュ、エイ、サメ、トカゲと多種類に及ぶ。比較研究する必要があるからだ。

形ができるメカニズムの全容は、まだ完全にはわかっていないにしても、正しいと思われる考え方はあるという。

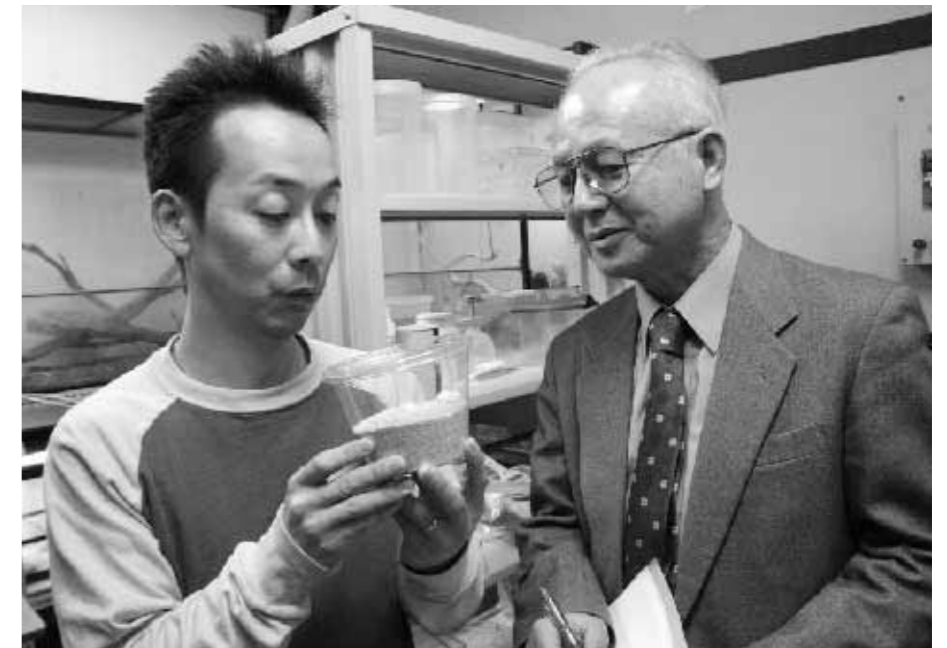
「たとえば、コウモリとクジラの手足は、それぞれ別のメカニズムによってつくられるのでは多分ないだろう、という認識です。そうではなくて、形の違いが生じる原因は、メカニズムは同じでも、“ずれ”と“量的な違い”によるのだと考えられます」

田村さんはパソコン画面の竜の絵を見せて説明した。

「竜は仮想の動物ですが、ご覧のように、西洋の竜と東洋の竜は形が違いますね。大きな違いは胴体の長さで、西洋は短く、東洋は長い。前足と後ろ足の間隔が違う。つまり、脊椎動物の形を決める重要な要因の一つは、四肢がどの位置に、どんな大きさで生えてくるか、なんです。エイを研究していますが、大きな翼と見えるものはじつは前足なのです。小さな後ろ足は胴体下部にちゃんとあります。前足の生える領域が広いと、エイのように大きな足になるようです」

もちろん、足が生える可能性のある場所は、自然ではあらかじめ決まっています。その領域内で“ずれ”が生じているようなのだ。しかし、人為的な刺激を与えれば、自然では足が生えない場所からでも足が生えてくる。田村さんは数年前、ニワトリの背中に足を生えさせる基礎実験に成功した。人為的に条件を整えてやれば可能なのである。

「どうやら脊椎動物は、サカナからヒトまで、背中と体側部ならどこにでもヒレや手足をつくれる可能性を秘めているように思えます。どこでもつくれる能力は持っているのです。そして、どこに、どんな大きさ



加温され28℃に保たれた動物飼育室で、飼っているソメワケササケモリの卵と子マオリを見せながら説明する田村さん

の手足を生やすかは、種ごとに決まっているのです。問題は何がそれを決めていくかですが、簡単にいうと、脊柱をつくる背骨に秘密があるらしい。背骨が手足形成の指令を発しているようです」

20世紀の発生学は、形をつくる共通メカニズムを求めたが、21世紀はそこから違いをつくる原理の発見へと向かっている。動物のプロポーションの違いを、このように実証的に議論できるようになったのは、ここ数年のことなのだという。

世界的には、EvoDevo(発生進化学)の研究が盛んになっている。生物の発生の過程から進化を理解しようという研究スタイルだ。日本では田村さんのグループのほかに倉谷滋氏(理研・発生再生研究所)らのグループが知られている。

「脊椎動物が最初に身につけたのは、体のどこにでも手足をつくれる潜在能力だったのでしょうか。あとはどこに刺激を与えて手足をつくるかの能力を追加していったのでしょうか。この仮説をどこまで実証できるか、やるべきことは、まだいっぱいあります」

田村さんは雑誌『子供の科学』を読んで育った。4年前に、動物の手足の再生の

記事を頼まれたときは、ネイチャー誌に論文が載ったとき以上にうれしかったという。お話大好き人間で、去年は徳島で小学生100人を前に発生と再生の話をしたそうだ。科学コミュニケーションを大切にすなわける科学者なのである。



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前会長。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」、『科学ジャーナリズムの世界』(共著)、訳書は「ゲノムの波紋」など多数。



千里ライフサイエンスシンポジウム

# 「ゲノム創薬」—その医療への応用—

日時：平成18年2月7日(火)

コーディネーター：豊島久真男氏(理化学研究所 研究顧問)  
杉田 憲治氏(アンティガン株式会社 ジェネラルマネージャー)

ヒトゲノム計画も完了した現在、集積されたゲノムデータ(DNA全塩基配列)を生かして、さまざまな疾病に関連する遺伝子の同定も盛んに進められています。さらに、そうした遺伝子(遺伝子産物)を標的にしてその働きを阻害する創薬の可能性も広がってきました。細菌性感染症などを除くと対症療法的な治療が多かった現状から、疾病の原因に基づいた根本的な治療への転換です。疾病の改善に効果のある遺伝子そのものを利用した遺伝子医薬も考えられます。ヒトの遺伝子多型の解析も進み、薬の



豊島久真男氏



杉田 憲治氏

効き方や副作用などそれぞれの個人差に対応したテーラーメイド医療も実用化の段階に入ってきました。シンポジウムでは、欧米で進められる新規医薬開発の現状と日本の課題、HGF遺伝子を用いた血管再生医薬、がん治療への効果が期待される抗体医薬、SNP(1塩基多型)に基づいた関節リウマチ治療、cDNAマイクロアレイを利用したがん治療の標的遺伝子の探索など、ゲノム研究と創薬に関わるさまざまな試みが紹介されました。



宮田 満氏



辻本豪三氏



森下竜一氏



今井浩三氏



鎌谷直之氏



中村祐輔氏



会場風景



PROGRAM

- ゲノム創薬の現状と課題  
日経BP社バイオセンター 宮田 満氏
- ゲノム機能科学に基づく創薬標的探索  
京都大学大学院薬学研究所ゲノム創薬科学分野 辻本豪三氏
- ゲノム創薬としての遺伝子治療  
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 森下竜一氏
- 新規抗がん抗体の作製と展望  
札幌医科大学内科学第一講座 今井浩三氏
- SNPデータの解析手法と臨床応用  
東京女子医科大学大学院先端生命医学部 鎌谷直之氏
- 癌ゲノム研究から創薬へ  
東京大学医学研究所ヒトゲノム解析センター 中村祐輔氏

千里ライフサイエンスセミナー

# 「クロマチン・ダイナミクスと高次生命現象」

日時：平成18年3月15日(水)

コーディネーター：石川 冬木氏  
(京都大学大学院生命科学  
研究科統合生命科学専攻 教授)



真核生物においては、遺伝情報の担い手であるDNAは細胞核の中に裸のまま存在するのではなく、ヒストンなどのタンパク質と結合してクロマチンと呼ばれる高次構造体を形成しています。さらに、その構成物であるDNAのメチル化や、ヒスト

ンのアセチル化、リン酸化などの修飾によって遺伝子発現の調節などが行われています。分化した細胞がそれぞれ固有の形質(遺伝子発現状態)をもち、それが細胞分裂のあとも継承されていくのも、その修飾のためであると考えられています。このような修飾による形質変化をエピジェネティクスと呼んでいます。セミナーでは、細胞内におけるヒストン分子の動態、ヒストンのリン酸化の細胞増殖に関わる役割、卵子や精子の形成過程で両者の遺伝子に発現差を与えるゲノムインプリンティング機構、遺伝子導入のベクター(運び手)として期待される人工染色体、エピジェネティクスによる細胞記憶の分子的基盤とその破綻の疾患との関わりなど、クロマチン研究の最新の成果が報告されました。



木村 宏氏



伊藤 敬氏



佐々木 裕之氏



池野 正史氏



眞貝 洋一氏



岡野 正樹氏



会場風景

PROGRAM

- ヒストン修飾とクロマチンダイナミクスを結ぶ点と線  
京都大学大学院医学研究科先端領域融合医学研究機構 科学技術振興教授 木村 宏氏
- Nucleosomal Histone Kinase-1によるヒストンH2AのThr119のリン酸化とその意義  
長崎大学大学院歯薬学総合研究科 生体分子解析学分野 教授 伊藤 敬氏
- ゲノムインプリンティングの機構と個体発生  
情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 人類遺伝学部門 教授 佐々木 裕之氏
- 人工染色体ベクターを用いた細胞機能の制御  
藤田保健衛生大学総合医学科学研究科 講師・プロジェクトリーダー 池野 正史氏
- 細胞記憶の維持と破綻  
京都大学ウイルス研究所感染症モデル研究センター 教授 眞貝 洋一氏
- DNAメチル化による胚発生エピジェネティクス制御  
理化学研究所発生・再生科学総合研究センター チームリーダー 岡野 正樹氏

千里ライフサイエンス振興財団  
平成17年度研究費助成 授与者一覧

●奨励研究助成 10件(80万円/件) (敬称略、50音順)

氏名	所属・職位等	研究テーマ
おおいしかずひと 大石一人	大阪大学大学院医学系研究科 病理学講座幹細胞病理学 助手	ネクローシス細胞死に関する シグナル伝達機構の解析
こんどうしんいち 近藤慎一	宮崎大学医学部解剖学講座 分子細胞生物学分野 助手	神経変性疾患の病態解明を目指したモデル開発— 神経細胞における小胞体ストレスin vivoイメージング
さわだしほんこ 沢田淳子	岐阜大学連合創薬学研究所 (医歯薬工学部) 東京工業大学創薬分子 病態治療学研究室) 博士課程4年	リンパ管-マスト細胞相互作用に基づく アレルギー性皮膚炎病態の分子解析
すぎやまみわたく 杉山峰崇	大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻 助手	ゲノム工学技術による出芽酵母ゲ ノムの最小化
せきもととしひろ 関元敏博	大阪大学大学院医学系研究科 細胞生物学分野 助手	細胞-細胞間接触時におけるPAI- 1 mRNA分解機構の解析
たての たかし 館野 高	大阪大学大学院 基礎工学研究科 助手	多電極アレイ記録システムを用いた感覚中枢系に おける神経伝達物質による活動修飾の可視化
とよおかかずひと 豊岡和人	大阪市立大学大学院医学研究科 細胞機能制御学 講師	神経細胞遊走におけるNude1リン 酸化・脱リン酸化の機能解析
なかがわ いちろ 中川一路	大阪大学大学院歯学研究所 口腔分子感染制御学講座 講師	細胞内Nodタンパクによる細胞侵入性 細菌のオートファジー認識機構の解析
にしかわたけひろ 西川雄大	国立循環器病センター 室長	マイクロパターンを有する細胞培養基 材を用いた心筋組織再生に関する研究
みうら たくみ 三浦 巧	大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 助手	ES細胞の未分化維持および分化誘導 を規定する遺伝子群の解析

●共同研究助成 1件(200万円/件) (敬称略)

研究代表者		共同研究先	
氏名	所属・職位等	機関名	代表者
こまむら かずお 駒村和雄	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 室長	横河電機株式会社	はらた やすひろ 春田康博
研究テーマ 超小型マウス用シングルチップ集積型多チャンネルSQUID心磁計の開発			



授与者記念撮影



平成17年度事業予定

平成18年4月現在

■セミナー

開催日	テーマ	コーディネーター
平成18年7月5日(水)	「蛋白質の修飾と機能制御」	大阪大学大学院生命機能研究科 花岡文雄氏 京都大学大学院生命科学部 西田栄介氏
平成18年9月29日(金)	「ケミカルバイオロジーが拓く21世紀の創薬研究」	東京医科歯科大学難治疾患研究所 萩原正敏氏
平成18年10月24日(火)	「社会行動を司る脳の分子とエピジェネティクス」-新しい脳科学をめざして	大阪大学大学院医学系研究科 遠山正彌氏 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 塩坂貞夫氏
平成18年11月13日(月)	「オートファジーとアポトーシス」	国立遺伝学研究所細胞遺伝学部門 吉森 保氏 東京都臨床医学総合研究所 水島 昇氏
平成19年2月	「免疫・感染症シリーズ第1回「自己免疫疾患とその制御」」	大阪大学微生物病研究所 木下タロウ氏 京都大学再生医学研究所 坂口志文氏

■技術講習会

開催日	テーマ	コーディネーター
平成18年6月15・16日(木・金)	「3色可視化細胞のライブイメージング-セットアップから動画解析まで-」	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 杉本憲治氏
平成18年8月1日(火)	「RNAiの哺乳動物個体への応用-RNAiトランスジェニックマウスの作製」	大阪大学微生物病研究所 岡部 勝氏
平成18年9月12日(火)	「新世代DNAチップが実現する新たな挑戦」	大阪大学微生物病研究所 野島 博氏

■市民公開講座

開催日	テーマ	コーディネーター
平成18年5月13日(土)	「血圧は自分でコントロールしよう」	国立循環器病センター名誉総長 尾前照雄氏
平成18年9月16日(土)	「老年病の克服(案)」	
平成19年3月10日(土)	未定	

■ネイチャーカレッジ

開催日	テーマ	コーディネーター
平成18年5月27日(土)	「野鳥・昆虫・植物の観察」	大阪大学大学院人間科学研究科 南 徹弘氏
平成18年7月8日(土)	「サルの観察(I)」	
平成18年10月22日(日)	「サルの観察(II)、シンクスタディ」	

技術講習会／市民公開講座／フォーラム／セミナー

千里ライフサイエンス技術講習会

第43回  
「3色可視化細胞のライブイメージング-セットアップから動画解析まで-」  
日時：平成18年6月15日(木) 午前10時から午後3時(基礎コース)  
場所：千里ライフサイエンスセンタービル6階千里ルーム(地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ)  
日時：平成18年6月16日(金) 午前10時から午後3時(応用コース)  
場所：大阪府立大学大学院生命環境科学研究科2階生物情報科学科学生実験室(南海電鉄高野線中百舌鳥駅または地下鉄御堂筋線なかもず駅下車)

コーディネーターは、既にシアン、緑、赤の蛍光タンパク質(CFP, GFP, DsRed)を用いて核クロマチン、紡錘体構造、核膜周縁を可視化した哺乳動物培養細胞株(MDA435)を作製し、生きたまま動態を観察することに成功している。講習会ではこの3色可視化細胞のG2から分裂期を経てG1初期までに至る過程をタイムラプス観察するための解析システムのセットアップから画像の取得、得られたデータを基にした立体動画制作までの技術を紹介します。

コーディネーター：大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 杉本憲治氏

**プログラム**  
1) 基礎コース  
解析システムのセットアップと画像の取得と解析方法の解説を中心とし、機器操作などの簡単な実習も交える。  
2) 応用コース  
生きた細胞を実際に用いたマルチカラーライブイメージングの実習を少人数で行う。

**講師** Improviation社 Dr. Ken Salisbury  
理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 研究員 戸村道夫氏  
大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 教授 杉本憲治氏  
大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 研究員 坂本真司氏

E-mail : sng-lsf@senri-lc.co.jp

第44回  
「RNAiの哺乳動物個体への応用-RNAiトランスジェニックマウスの作製」

日時：平成18年8月1日(火) 午前10時から午後4時まで  
場所：大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター

現在、RNAi(RNA interference)法は哺乳動物細胞においても応用されており、生命科学において一般的な手法になりつつある。簡易に遺伝子の発現を調節できることから、遺伝子治療や遺伝子改変動物作製への応用も試みられており、マウスを用いた実験から哺乳動物個体においてもその有用性が確認されている。本講習ではRNAi法を用いた応用として、RNAiトランスジェニックマウスの作製法について技術解説と講師による模範実技を中心に紹介する。

コーディネーター：大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター 教授 岡部 勝氏

**技術解説** RNAiトランスジェニックの構築からRNAiトランスジェニックマウスの作製に関して解説を行う。また、RNAiトランスジェニックマウスにおけるsiRNAの検出法などについても解説する。

**実習** 基本的には参加者の実習は行わない。実験に必要な設備等の見学と、講師によるマイクロインジェクション等の実演を行う。

**講師** 大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター 教授 岡部 勝氏  
大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター 助手 運輸英毅氏

E-mail : dnp-lsf@senri-lc.co.jp

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002  
URL http://www.senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンス市民公開講座

成人病シリーズ第46回  
「血圧は自分でコントロールしよう」

日時：平成18年5月13日(土) 午後1時30分から午後4時30分まで  
コーディネーター：国立循環器病センター 名誉総長 尾前照雄氏

- 高血圧の予防と治療のための生活習慣  
国立循環器病センター 高血圧腎臓内科 部長 河野雄平氏
- 高血圧の薬物治療：病態にあわせた治療選択  
大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科 病院教授 桑木宏美氏
- 家庭血圧による高血圧の自己管理  
東北大学大学院薬学・医学系(併)研究科臨床薬学 教授 今井 潤氏

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F「ライフホール」  
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ  
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002  
URL http://www.senri-lc.co.jp  
E-mail : tnb-lsf@senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンスフォーラム

5月フォーラム

「チンドン屋からみた日本の近代化」

日時：平成18年5月19日(金) 午後6時から午後8時まで  
講師：国際日本文化研究センター 助教授 細川周平氏

6月フォーラム

「外から見た日本、大阪-中国最新事情-」

日時：平成18年6月23日(金) 午後6時から午後8時まで  
講師：京都外国語大学外国語学部 教授 彭 飛氏

7月フォーラム

「漂流する日本の国家戦略」

日時：平成18年7月28日(金) 午後6時から午後8時まで  
講師：神戸大学大学院法学研究科 教授 五百旗頭真氏

8月フォーラム

「日本人の学術的国際リーダーシップの現実-89カ国の国際学会会長として」

日時：平成18年8月25日(金) 午後6時から午後8時まで  
講師：国立民族学博物館 教授 出口正之氏

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル 20F「千里クラブ」  
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ  
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

対象：千里クラブ会員とその同伴者

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002 フォーラム係  
URL http://www.senri-lc.co.jp  
E-mail : fujisawa-lsf@senri-lc.co.jp

千里ライフサイエンスセミナー

「蛋白質の修飾と機能制御」

日時：平成18年7月5日(水) 午前10時から午後5時まで

ポストゲノムの時代において、個々の蛋白質の機能と制御の解明が重要な研究課題となっている。古くから蛋白質のリン酸化がその機能制御に重要な役割を果たしていることが知られているが、近年、アセチル化、メチル化、ユビキチン化なども細胞内での蛋白質の機能制御に働いていることが分ってきた。研究の現状を紹介し、今後の展開について議論したい。

コーディネーター：大阪大学大学院生命機能研究科 花岡文雄氏  
京都大学大学院生命科学部 西田栄介氏

- ヒストンのメチル化修飾と高次クロマチン構造形成機構  
理化学研究所発生・再生科学総合研究センター 中山潤一氏
- MAPキナーゼシグナル伝達の制御機構と機能  
京都大学大学院生命科学部統合生命科学専攻 西田栄介氏
- リン酸化とアセチル化によるp53とRB蛋白質の生理機能の制御  
国立がんセンター研究所放射線研究部 田矢洋一氏
- DNA修飾におけるユビキチン化の役割  
大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座 花岡文雄氏
- オートファジーによる細胞内の大規模分解  
東京都臨床医学総合研究所タンパク質代謝プロジェクト 水島 昇氏
- 神経疾患に関わる蛋白質の種々の修飾  
京都大学大学院生命科学部高次生体統制学 垣塚 彰氏

開催会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F「ライフホール」  
地下鉄御堂筋線「千里中央駅」下車北改札口すぐ  
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

申込・問合せ先：Tel.06(6873)2001 Fax.06(6873)2002  
URL http://www.senri-lc.co.jp  
E-mail : tnb-lsf@senri-lc.co.jp

編集  
後記

変異型鳥インフルエンザなど新たな感染症の脅威が懸念されています。今回の対談では、センダイウイルスの構造・機能やC型インフルエンザに関する研究で大きな業績を残された

神戸大学名誉教授本間守男先生をお迎えしました。センダイウイルスは岡田理事長が細胞融合を発見された研究材料でもあります。今から見ると考えられないくらい貧弱な器具、装置を用いて組織培養等の実験を行った様子をお二人が語られる言葉の端々から、ある新しい現象に遭遇したとき、その重要性に気づく鋭敏さとそれをなぜだろうと疑問に思い続け探究する態度が科学者の基本であると感じました。また今号では、財団の平成17年度研究助成の授与者も掲載しています。若手の生命科学研究者を対象としたものですが、将来更に大きな成果をあげられるよう期待しています。





# 人生いたる処青山有り

東京工業大学・生命理工学研究科教授

岡田 典弘氏

昨年の11月25日、遺伝研で開催された研究会に出席した折りに、旧知の研究者仲間から石川統先生がその3日前に64歳の若さで逝去されたことを知らされた。2年以上前から闘病生活をされていたそうで、原発は胃がんである。私は先生のキャラクターが好きであった。自由人で、囚われるところのない立場からの物言いは、私を喜ばせたとし、頼りになる兄貴分という風に私の方では感じていた。ただ、石川先生は動物学出身であるが、私は分子生物学であるということで、それほど多くの研究上の接点があった訳ではなく、研究会、学位審査、セミナー等(カラオケを含む)で都合6~7回お会いして話をさせていただいた程度なのである。

石川先生が亡くなられたということを知ってから、考え込んでしまった。先生は私のことをどのように観ていて下さっていたのであろうか? という問いが私の頭から離れない。この「広報誌」(SENRI NEWS)のRelay Talk欄に文章を書いてほしいと、事務局の方から電話があったのは、先生が亡くなる一ヶ月半くらい前のことである。Relay Talkはその名の通り、タモリの「友達の友達は友達だ」よろしく、研究者仲間の紹介で毎回執筆者の替わるユニークな試みである。石川先生は亡くなられる直前に、このRelay Talkの次の執筆者に私を指名していたのであった。

私は青春のある時期に「死」に関する本を読みあさったことがある。青春特有の喪失感に打ちのめされて、そこから這い上がろうと必死であったのかもしれない。米国で死にゆく人の心理の研究に関する幾つか

の著書が出版されている。(例えば、キューブラー・ロス著「死ぬ瞬間」読売新聞社刊)それによれば、例えばがんの宣告を受けると、最初人には病気をあえて否定しようとする「否認」の時期が現れる。その後、なぜ自分がという「怒りや抑うつ」に囚われ、やがてその感情は、最後にそれを受け入れる「諦念と受容」と取って代わられるという。石川先生が私を次の執筆者に指名したのは彼の死の2~3ヶ月前で、既に「否認」の時期は過ぎていたに違いない。今年の1月にRelay Talkとして出版された『ブレイクスルー』は多分石川先生のほとんど最後の文章であるが、この研究者にidentityを与えることになった実験の記述から「怒りや抑うつ」「諦念と受容」を読み取ることはできない。しかし「研究テーマと抱負」というところに、「RNAサイレンシングの研究にも一石を投じたいが、残念ながらかなわぬ夢に終わりそうである」という記述が見える。

私は石川先生が末期の眼に私のことを思い浮かべたその「メッセージ」を理解したいと切に望んでいる。あるいはそれはそんなに大げさなことではなく、単なる知人の一人を挙げた、ということに過ぎないのかもしれない。しかし、本当にそうだろうか? 私には人が死に往く直前にそのような安易な選択をするものとは思えないのである。厚かましいのは承知の上で言うのだが、私には私が常々座右の銘としている「人生いたる処青山有り」という密かな覚悟が、死の直前の彼の心と共鳴したのだ、という手前勝手な思いを否定することが出来ないでいるのである。



アンと女房(東京、2004年8月)



愛犬アルトくん

## 岡田 典弘氏

1947年 東京生まれ  
1973年 東京大学農学部農芸化学科卒業  
1978年 東京大学薬学系研究科博士課程 製薬化学専攻  
1979年 筑波大学生物科学系講師  
1988年 筑波大学生物科学系助教授  
1992年 東京工業大学生命理工学部教授  
2000年 東京工業大学 生命理工学研究科教授  
2003年 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 細胞生物学研究系教授 併任

受賞歴/日本生化学会奨励賞、日本遺伝学会奨励賞、第4回木原記念財団学術賞、手島工業教育資金団記念研究賞(研究論文賞)、AAAS(American Association for the Advancement of Science)の"Fellow"に選出、日本進化学会木村賞

専門分野/分子進化学、分子生物学  
研究テーマ/レトロボソンの増幅機構の研究から現在、種形成の分子機構を明らかにしたいと考えている。アフリカのビクトリア湖には700に上るシクリッドという魚が生息するが、これは高々この1万年のうちに種分化を起こしたことが知られている。その分子機構を明らかにしたい。  
所属学会/日本生化学会、日本遺伝学会、日本分子生物学会、日本進化学会、日本RNA学会  
趣味/音楽、読書、愛犬アルトと寛ぐこと

次回は

お茶の水女子大学  
学長  
郷 通子氏へ  
バトンタッチします。