JCAW

Japan Commerce Association of Washington, D.C., Inc.

会報別冊

ワシントンDC日本商工会会報
号外 ～ Vol. 5 ～

～シリーズ～日本人研究者によるリレー連載

「世界の医療最先端現場（NIH）からのメッセージ」

- その１：NIH Vaccine Research Center　赤畑 渉（P. 2）
- その２：NIHアルコール依存症研究室　小野 富三人（P. 5）
- その３：NIH National Cancer Institute, Molecular Imaging Program　小林久隆（P. 7）
- その４：NIH National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program　武部 直子（P.10）
- その５：University of Maryland, College Park, Postdoctoral Research Associate　吉澤 匡人（P. 14）
- その６（最終回）：Laboratory of Stem Cell and Neuro-Vascular Biology, Genetics and Developmental Biology Center, National Heart, Lung, and Blood Institute,　向山 洋介（P. 19）

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

出典：http://en.wikipedia.org/wiki/National_Institutes_of_Health

1819 L Street N.W., Level 1B, Washington, D.C. 20036 TEL: 202-463-3947 FAX: 202-463-3948 www.jcaw.org

「世界の医療最先端現場（NIH）からのメッセージ（その1）」

NIH Vaccine Research Center　赤畑 渉

司馬遼太郎の「21世紀に生きる子供たちへ」を読んだことがあるでしょうか？1988年に、当時65歳の彼が小学生に向けて書いた文章です。『小学国語』（6年生）の教科書に収録されました。その中の一節はこのようになっています。『さて、君たち自身のことである。君たちは、いつの時代でもそうであったように、自己を確立せねばならない。―自分に厳しく、相手にはやさしく。という自己を。そして、すなおでかしこい自己を。21世紀においては、特にそのことが重要である。21世紀にあっては、科学と技術がもっと発達するだろう。科学・技術がこう水のように人間をのみこんでしまってはならない。川の水を正しく流すように、君たちのしっかりした自己が科学と技術を支配し、よい方向に持っていってほしいのである』

今回の東日本大震災と、それに続く福島の原発事故があってから、私にはまずこの文章が思い出されました。そして、私たちはこれまでに科学や技術を少し他人に任せすぎていたのではないかとも思いました。私は、実は今まで地震津波予知や原子力発電所の仕組みや安全性または意義には関心も知識もまったくありませんでした。また、これからますます科学が進んでいっても、よい方向に進んで行くためには、みんなが科学技術の話を少しでも理解するということが大切かとも考えました。そこで、編集長の為村さんから、何か書いてみませんか？と誘われたときに、このような場で自分が研究しているウイルスの話を書かせてもらえて、少しでも他の方に理解してもらえるのはとても大切なことではないかと思い、思い切って書かせてもらうことにしました。勿論、いろんな人に分かってもらえるように書くことはまったく上手ではないとは分かっているのですが。また、私の知り合いの研究者の方も喜んで自分たちの研究の話を引き続き書いてくださるということですので、研究の話と聞くと退屈だなと思われる方がいるかもしれませんが、今行われている様々な分野の研究に興味を持って読んでもらえればとてもうれしく思います。

National Institutes of Health

私は、National Institutes of Health (NIH、国立衛生研究所)というところで、研究をしています。NIHは1887年にできた全米の中で最も古い医学研究所で、本部はBethesdaにあります。NIHは、生命医学の研究を行うことと、NIH以外の大学や研究所に生命医学に関わる研究費の配分をするという大きく2つの役割を持っています。生物の仕組みに関する基本的な知識を探索し、それを人々の健康に役立てるということを目標にしています。現在、本部には300エーカーの広い敷地に75以上の建物があり、27のInstituteとCenterで構成されています。実際に世界中の有名な研究者が多数存在し、歴史的にも100人程度のノーベル賞受賞者が研究に携わったり、NIHでの研究で受賞したりしています。

私はNIHの中にあるVaccine　Research　Centerというところに所属しています。名前の通りワクチン開発の研究をするところで、ここではウイルス、例えばエイズを引き起こすHIVやインフルエンザ、エボラウイルスに対するワクチン開発を行っています。ここで少しワクチンについて簡単な説明を書いておきます。ワクチンとは、体がもともと持っている防御の仕組みを利用して、病原体（ウイルスや細菌）から体を守ろうとするものです。この防御の仕組みがいわゆる免疫といわれているものです。私たちの体は病原体が一度感染すると、免疫はそれを記憶できるのです。そして、その病原体がもう一度やってきたときにそれを素早く排除できるような仕組みを持っています。そういった免疫の記憶という仕組み

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

を利用したものがワクチンです。病原体の毒性（病原性）を弱めたものや無くしたものを作り、健康時にワクチンとして接種します。病原性がないため、ワクチンを接種したときには病気にはならないのですが、一方で体の免疫にその病原体に対する記憶をさせることにより、本来の病原体が来たときには素早く免疫が対応できるようにしておくものです。もちろん、記憶と言っても私たちの脳とは別の所での記憶です。面白いことに、どのワクチンをいつ受けたかなど頭の記憶がなくなっていても、体の記憶は覚えていてくれて、私たちを守ってくれる、それが免疫の記憶です。免疫の仕組みに気がついて初めて実証したのはイギリスの医師エドワード・ジェンナーです。彼はその頃とても恐れられていた天然痘の病気に、牛の乳搾りの女性がかからないことを聞きました。また、牛が天然痘によく似た病気にかかり、そのときに乳搾りの女性にも、指に水ぶくれ程度のずっと軽い症状を起こすことを知りました。そこで、その水ぶくれの液体が天然痘を防ぐのではないかと考え、その液体をワクチンとして接種することを行いました。つまり、牛で増えているウイルスは人では病原性がないが、天然痘を引き起こすウイルスととてもよく似ているため、その水ぶくれの液体のなかにあった牛のウイルスを接種した人は天然痘に対する免疫ができ、天然痘にかからなくなると言うわけです。ちなみに、ワクチンの言葉の由来は、ラテン語のVacca（雌牛）からとられたそうです。1798年に初めて報告されたこの天然痘ワクチンは、天然痘の撲滅に貢献し、あれほど恐れられていた天然痘は、1980年に世界から姿を消しました。現在までにアメリカにおいては15種類のウイルスに対するワクチンが開発され、人への接種が承認されています。ワクチンの強力なところは、それらが開発され、人々に接種されるとその病気にかかっている人の数をほとんどいなくしてしまうことです。例えば、アメリカではMeasles（はしか）、Rubella（風疹）のワクチンは20世紀に平均毎年50万人（はしか）や4万人（風疹）以上の感染者がいたのですが、現在では年間それぞれ平均71人（はしか）と3人（風疹）の感染者数になっています。実に99.9%以上の感染者数が減っている訳です。現在、ワクチンには毒性を弱めたウイルスを使う弱毒生ワクチンや、ウイルスを化学処理して殺した不活化ワクチン、ウイルスの一部のタンパク質を使うサブユニット（部分）ワクチンが存在しますが、それぞれ長所もあれば短所もあります。例えば、弱毒生ワクチンはワクチンの効果が高いものの、体の中でウイルスが増殖するため、ウイルスが変異を起こし強毒化する可能性があり、また不活化ワクチンではウイルスを殺す処理が不十分な場合などにおいて危険性の問題が指摘されています。またサブユニット（部分）ワクチンは、安全性は高いのですが、ワクチンとしての効果が低いということが知られています。当然ですが、求められているワクチンは、安全性が高いこと、そしてワクチンとしての効果が高いことです。　特に現在、安全性に関しては、健康な人にワクチンの接種を行うため、非常に高いものが求められています。そのためワクチン開発は、研究開発費用もかかることから、非常に難しいものでもあります。

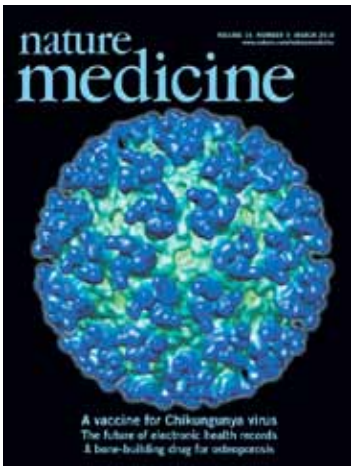
Vaccine Research Center

さて、私自身の研究の話です。先ほど書いたように、NIHの中にはこのように多くの優秀で著名の方が、多くの素晴らしい研究を成し遂げてきているので、当然ですが、私の研究がNIHを代表するわけではないということを始めに（そして強く？）断っておきます。私の研究しているウイルスは、蚊を媒介として人に病気を引き起こすウイルスです。近年、人や物の頻繁な移動いわゆる地球のグローバル化、気候の変動や温暖化、または病原体の変異や耐性などが問題で、今まで知られていなかった病原体や今まで限定された地域にとどまっていたウイルスが世界中に瞬く間に広まるということが起こっています。そういったものを新興／再興感染症と呼んでいます。例えば1999年のウエストナイル、2002年のSARS、2009-2010年の新型インフルエンザなどをご存知かと思います。私の研究しているチクングンヤウイルス(Chikungunya　virus)というのもその一つです。このウイルスの名前を初めて目にする方も多いのではないかと思います。このウイルスはアフリカや東南アジアの一部の地域で病気を引き起こしていたのですが、2004年前後にケニアでウイルスに変異がおこったようで、それによって、今までウイ

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

ルスを運んでいたネッタイシマカという蚊の他に、ヒトスジシマカという種類の蚊もこのウイルスを運ぶことができるようになったのです。これがどうして問題なのかというと、ネッタイシマカは世界的に局所でしか存在しないのですが、ヒトスジシマカは世界中広く分布しています。そのため、これまではチクングンヤウイルスが運び込まれることのなかった地域でこのウイルスが増え、ウイルスに感染する人が出始めたのです。2005-2006年にIndian Ocean Islandsでこのウイルスの感染例が報告されました。この地域のなかには、フランスの海外県で、観光地としても有名な、レユニオン島が含まれており、この島だけで20万人以上の人が感染しました。その後このウイルスは、インドに移り100-600万人の人が感染し、2007年にイタリアで、現在はタイ、マレーシア、シンガポールと東南アジアの国々に広まっています。また、このヒトスジシマカはもともとアジアに生息する蚊でしたが、1970年代に日本などのアジアから中古タイヤの輸出をアメリカやヨーロッパに向けてしたさいにそのタイヤにたまった水と一緒にこの蚊も運ばれて、現在ではアメリカ、ヨーロッパにも生息しています。

チクングンヤという名前は、アフリカの言葉で、「痛くて痛くて前かがみで歩く」という意味から来ています。蚊によって運ばれたウイルスは感染すると、初期に高熱、発疹、皮膚などに水腫ができます。その後、手や足首の関節が腫れ上がり非常に痛くなります。人によっては何年もその関節炎が続くことが知られています。このウイルスに対するワクチンは開発されておらず、また治療薬も存在しません。そこで私たちはこのウイルスに対するワクチンを研究しました。



http://www.nature.com/nm/journal/v16/n3/index.html

2011年に私たちが開発したこのチクングンヤウイルスのワクチンの写真がある医学誌の表紙になったものをここにのせています。これは、私たちが開発したワクチンを特殊な電子顕微鏡でとった写真です。実はこのワクチンは本当のウイルスとまったく同じ形をしたものを使用します。ただし、このウイルスの中に包まれている遺伝子をそっくり抜いているので、ウイルスとしては増殖できないが、体の免疫は本当のウイルスが来たと思い、非常に高い免疫反応が起こします。つまり、安全で効果の高いワクチンということです。このように見かけは本当のウイルスと同じなのに、ウイルスの遺伝子を抜けた物を『ウイルス様粒子（VLP）』と呼んでいます。動物モデルを使いこのワクチンの安全性と効果が確認されたため、現在NIHと製薬会社との共同でこのチクングンヤVLPを使って、ワクチンの臨床試験をすすめています。実はこのVLPワクチンは現在の新しい技術のワクチンなのですが、すでに実用化されているものもあります。子宮頸ガンを予防するワクチンはこのVLPでできており、2006年にアメリカで、2009年に日本でワクチンとして承認されました。私たちの研究開発したチクングンヤVLPワクチンも早く承認されて現在このウイルスで苦しんでいる地域の人々の予防に役立てればと思っています。

さて、チクングンヤVLPの写真を見ていると非常に対称性が高いシンメトリックな形になっているのに驚くかもしれません。「Sense of Wonder」と言う言葉がありますが、科学 はこのような不思議だなと思う気持ちが大切とも聞きました。子供の頃はこの「Sense of Wonder」が満ちあふれているのですが、だんだんと大人になってくるにつれてこの気持ちが減ってくるものです。ずっと昔にはじめてウイルスの形をみた研究者もそうだったと思うのですが、今回初めてこのようなウイルスの形を見た方も不思議だなとか面白い物が世の中にあるのだなと思っていただければうれしく思います。

また、子供の頃に読んだ鉄腕アトムやドラえもんは原子力を使って大活躍し、未来の科学技術の話にどれほど夢を与えてもらったのかと思い起こすと、今の福島の話には心が痛みます。司馬遼太郎は子供たちに「自分に厳しく他人やさしくして自己を確立しなさい」と繰り返し説いています。そしてそのしっかりした自己が科学と技術を支配し、よい方向に持っていってほしいのであると述べ、最後に「君たちの未来が、真夏の太陽のようにかがやいているように感じた」と結んでいます。せめて少しでも自分が彼の期待に応えられるような人になれるといいなと思ったり、面白い科学の世界をこれからの子供たちも含めて少しでも人に伝えられるといいなと思ったりしています。

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

「世界の医療最先端現場（NIH）からのメッセージ（その2）」

NIHアルコール依存症研究室　小野　富三人

ワシントン商工会のみなさま、こんにちは。NIHで働いております小野と申します。ワクチンセンターの赤畑先生の初回に続きまして、自分の関係している分野の話をさせていただきます。NIHの全体については前回赤畑先生に紹介していただきましたが、世界最大の医学研究機関であり、その内部では臓器、疾患別に部門がわかれています。私の研究室が所属しているのは、アルコール依存症の研究部門です。数年後をめどにいくつかの部門を集約して、アルコール、たばこ、麻薬など中毒にかかわる総合的な機関ができる予定です。私は日本では内科医で、アメリカに来てからも神経系の研究にずっと携わってきましたが、アルコールに関わり始めたのは4年前にNIHにラボを移してからです。

まずアルコールに関して一般的なお話をしたいと思います。忘年会や仕事の打ち上げなどで、皆様お酒をのまれる機会は多いと思いますが、飲み過ぎると体によくないというのは知っていても、ついつい飲み過ぎて、というかたも多いと思います。とはいっても皆さんの身の周りでアルコール依存症になるまで飲んでいる人は見た事はないかもしれませんが、実はその数は日本でも、世界的に見ても非常に多く、人的、経済的な影響はたいへん大きなものがあります。それ以外でも、公衆衛生上の問題として、青少年の急性アルコール中毒、妊婦の飲酒による先天性の神経障害、飲酒運転など、アルコールというのは実は社会的な影響の非常に大きな化学物質です。日本でもアルコール依存症専門の病院が久里浜にあり、また患者の会なども各地にありますが、研究に特化した施設というものはなく、その意味ではNIHのこの部門は日本にはないものと言えるかもしれません。

日常の経験からお酒を飲むとすぐ赤くなる人、いくら飲んでも赤くならない人がいるというのはご存知かと思いますが、これは遺伝子の型で先天的に決まっていることがわかっています。アルコールを分解する酵素の遺伝子があるタイプの人は、アルコールが分解できないため、飲むとすぐ赤くなります。じつは分解がうまくいかないとアセトアルデヒドという人体に有害な物質が体内にできてしまうのですが、これを長い期間続けると、食道がんになり易いことがわかっています。ですからお付き合いで、ということもあるでしょうが、赤くなりやすい人はとくに気をつけたほうがいいでしょう。

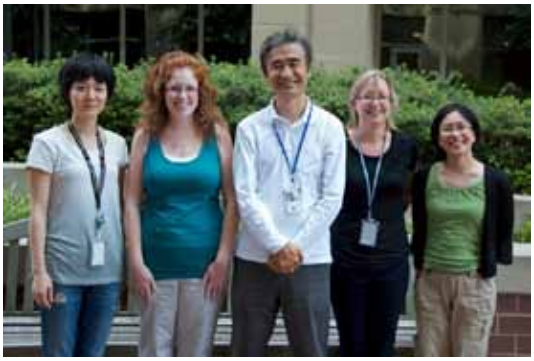
では分解がじゃんじゃんできて、どんどん飲める人のほうがいいか、というと、そうでもありません。日本では酒豪などという言葉もあるくらいで、酒量の多い人に寛容、もしくは好意的に見る文化があり、それは終電近くの駅でぐでんぐでんに酔っている人たちを見てもわかりますが、お酒に対して強い人ほど実は結果的にアルコール依存症になりやすいことがわかっています。

ではいくらくらいがお酒の適量か、というのがいつも問題になるのですが、ここにお酒特有の面白い問題があります。お酒をまったく飲まない人、少量飲む人、大量に飲む人、と3つのグループに分けて、それぞれの寿命を調べるとどのグループが一番長生きだと思いますか？実は少量飲む人がいちばん長生きなのです。これは酒飲みにとっては大変うれしいデータで、だから酒は飲んだほうがいいんだ、と酒飲みとしては主張したい訳ですが、話はそれほど単純ではありません。つまり、お酒を飲まない人に、健康のために少しは飲んだ方がいいですよ、と医者として言えるのか、という話ですが、そうは言えない、と多くの専門家は考えています。この辺は少量の放射線の話と同じで、科学的に何が人体に有益、有害かを証明するのが難しくなってくる領域で、本当のところは似たような体格、年齢、健康状態の人たちをたくさん集めてきて赤白にわけ、赤組の人は今後30年禁酒、白組の人は30年間1日ビール1本を毎日飲んでもらい、30年後に健康状態を調べる、みたいなことをしないと、はっきりしたことは言えませ

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

ん。ただそうはいっても、じゃあそれまで今の生活で何を目安にすればいいの、ということですが、確実にいえることはある酒量をこえて飲んでいる人は寿命が短くなっている、ということです。その意味で一日に日本酒なら1合、ビールなら中瓶1本、ワインならグラス2杯、焼酎なら1/2合、ウイスキーならダブル1杯、このあたりを越えないようにするのが目安だと考えられます。

次に私の研究室で行っている研究について、少し具体的にお話しょうと思います。私が10年前くらいから研究を行ってきたのはニコチン受容体といって、脳の中で神経細胞と神経細胞の間の情報の受け渡しをする分子についてです。ニコチン受容体はその名前の通り、タバコに含まれるニコチンで活性化され、タバコがやめられなくなるのはこの分子が関係しているのですが、それ以外にも実は体の中でいろんな働きをしています。たとえば神経から筋肉を動かすようにという指令がきたときに、この情報を筋肉に伝えるのもニコチン受容体です。外科手術のときに使う薬は、この受容体を阻害することで患者さんの体の動きを止めて、手術を行いやすくします。また数少ないアルツハイマー痴呆の治療薬の一つは、脳のなかのニコチン受容体を強めることで痴呆の進行を遅らせます。このように人間の役に立つ薬物もありますが、これとは反対に、サリンを始めとする各種の毒ガスもやはりニコチン受容体に働くことで毒性を現します。毒ガスを吸うと、自律神経系でニコチン受容体が働きすぎるようになり、そのせいでさまざまな症状があらわれるのです。たばこ、お酒、ギャンブルなど、なにかをやめられなくなる人の場合、以前は純粋に個人の意思の問題で、意思の弱い人がそういうトラブルに陥るんだと考えられていました。しかし今では、依存症はもっと病気に近いもので、脳の中の化学物質、特にドーパミンなどの異常によるものと考えられるようになってきました。ニコチン受容体はドーパミンの制御に大きな役割を果たすことが近年わかってきています。



私の研究室ではこのニコチン受容体を、ゼブラフィッシュという熱帯魚をつかって研究しています。ゼブラフィッシュというのは街のペット屋さんでも買える魚ですが、医学研究用にも広く使われています。遺伝子のレベルで見てやると、人間と魚でも実はそんなに違いはなく、たとえばニコチン受容体を調べようとすると、魚でわかったことはほぼそのまま人間でも当てはまるのです。個体の発生の途中で体が透明であるところから、体のなかに光る物質を入れて外から観察するなどの用途に特に適しています。また、さまざまな突然変異体が存在することから、人間の病気のモデルとして最近盛んに用いられるようになっています。私の研究室では、ゼブラフィッシュの特性を活かして、ニコチン受容体のさまざまな働きを明らかにし、この分子が中毒を始めとするさまざまな病態にいかに関わっているか、またその働きをどうすれば思ったように制御できるか、を解明するために研究をすすめています。

私の実家は実は九州で作り酒屋をやっていて、私自身がアルコールの研究にたずさわるというのも、振り返ってみるとなんだか不思議な運命の巡り合わせなのですが、皆様にはぜひ上手に楽しくアルコールとお付き合いいただきたいと思います。最後に、この文章は私個人の見解、意見であり、NIHの見解を代表するものではないことをお断りしておきたいと思います。

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

「世界の医療最先端現場（NIH）からのメッセージ（その3）」

NIH National Cancer Institute(NCI), Molecular Imaging Program 小林久隆

この連載「NIHからのメッセージ」の第一回目をお書きになられた赤畑先生、編集長の為村様から、「一般の方にもわかりやすいように、NIHという研究所と、そこで行われている研究を紹介してほしい」とのお話を頂いた時に、学生時代の恩師の事を思い出し、よろこんでお引き受けしました。もう30年近く前になるでしょうか。某医学部の学生時代に研究室で学んでいたころ、当時まだバリバリの若き教授でおられたとある先生が、いつ寝ておられるのだろうと思うほど仕事をされておられたのに、「税金でしている仕事を、税金を払っている人に説明できないでどうする」とおっしゃって、休日に市民公開講座や学園祭などにも積極的に参加されて、一般の方にかなり分かりやすく仕事のお話をされておられました。私もそういう意識をいつも持って研究を続けていたいと思いながら仕事をしてきましたが、そこまでの発見も開発も出来ないうちに、いつの間にか当時の恩師よりも年が上になってしまいました。今回このような機会を頂き、少しでも一般の方にNIHという研究所、そこでどのような研究がおこなわれておるのか、また私のような日本人がどのような仕事をして頑張っているのか、少しでも興味を持って頂く機会になれば幸いです。

私はこのNIHという研究所に来てはや17年目になりました。こちらに留学が決まっていた1995年1月に西宮の実家が阪神大震災で被災し半壊。出発を遅らせて頂き、2か月遅れで初夏にこちらに参りました。東日本大震災は、私が日本を離れた頃の西宮や神戸を昨日の事の様に思い起こさせました。私は元来、放射線科の診断医で、日米通じてずっと、癌の画像診断とそれを応用した治療を研究のテーマにしています。そこで、NIH（NIHは、その中に属する27の研究所の総称ですので、National Institutes of Healthと複数形が正式名称です）にあるInstituteの中で最大のものであるNCI（National Cancer Institute）に所属しています。

NIHに関しては、第一回の連載で赤畑先生が詳しく紹介されておられますので割愛し、ここではNCIについて少し紹介させて頂きたいと思います。NIHが現在のような病気割の組織になったのは、1950年頃で60年ほど前の事です。アメリカは1937年のRoosevelt大統領、1971年のNixon大統領と一貫して「対がん政策“Cancer Act”」をとってきた国ですので、癌研究は世界でも最も進んでおりNCIはその中心となってきました。NCIは、1937年のRoosevelt大統領のCancer Actによって、現在のBethesdaキャンパスの地に創設されたので、1948-49年に現在のNIHの組織になる前からあった唯一のInstituteです。この経過から、NCIはNIHに属する一つのInstituteではなかったわけで、その名残りが今でも、「NIHとNCIそれぞれの長官は時の政権の人事として行われ、ともにCongressに出向いてBudgetを審議する」という二重構造として残っています。

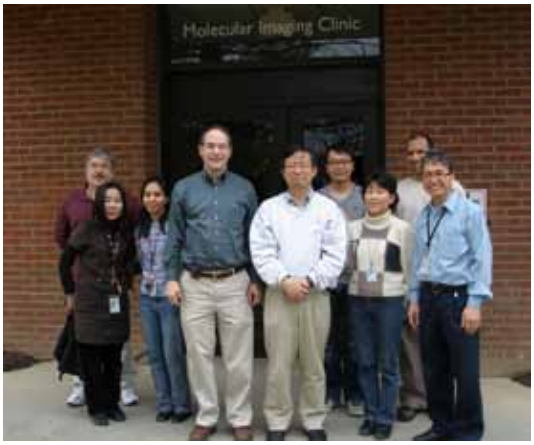
このようにNCIは、NIHでも最大かつ最古のInstituteです。ところが、私の研究テーマである「癌の画像診断」を研究する部署は、私が来た1995年当時にはまだ存在しませんでした。1999年に当時のClinton政権下のNCI長官であったKlausner先生が発案して、現在所属する分子イメージングプログラム（Molecular Imaging Program）ができたのは、さらに遅れてBush政権下の2004年の事でした。こういう経過で現在の私の研究室に設立から携わり、そのラボ・チーフとして研究を進めてきております。

私の研究の対象は「癌」です。癌は言うまでもなく、ほとんどの先進国において現在最大の死因

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

になっている病気です。2-30年前に比べれば、診断、治療法とも飛躍的に進歩して、多くの助からなかった患者さんが助かる時代になってきました。白血病が致死の病であったものが、ある種の白血病では半数以上の患者さんが助かる病気になったことなどが、その顕著な例です。ですが、それでもまだ、多くの患者さんが、癌で亡くなっています。また、抗がん剤などの治療の苦しさも、患者さんを悩ましています。では、どうすればよりよい癌治療ができるのでしょうか？そこに、卒業後10年あまり臨床で働いてきた後に、私が目指すことにした研究のゴールがあります。このゴールを達成するためには、重要な点が2つあると思っています。一つは正確に癌を見つける事。診断です。これは、癌かどうかという事のみならず、どこまでの広がりを持っているか、治療した後にわずかでも残っている癌細胞があるかどうか、という事を含みます。もう一つは、正確に癌だけを取り除く事。治療です。これは、取ればいいというだけではなく、どれだけ正常の組織を傷つけることなく、癌細胞を殺す、あるいは取り除く事ができるかという事を含みます。いかに、患者さんの体にやさしくかつ完璧な治療ができるか、という挑戦でもあります。この二つの目標は、一見全く違う方向のようではありますが、近年、後述するようにある側面では表裏一体のもので一元的に達成可能なものではないかと思うようになってきました。

まず、一つ目の「正確な診断」を達成するために、あらゆる診断手法を学び、そこに使われる機器や薬剤を駆使する事によって新たな世代の診断技術を開発する事を試みてきました。臨床の場では放射線診断医として、X線CT、MRI、核医学診断には実際に携わり、機器の原理、造影剤の役割を学んできました。そしてその経験と基礎科学の知識と技術を融合する事で実験室での研究開発を進めてきました。そしてその延長線上で、5年前に「癌細胞に取り込まれた時にのみ光る」造影薬剤を開発し、2007年に発表しました。現在もさらに多くの種類の癌に応用範囲を広げられるように、また、臨床に用いやすい薬剤になるように改良を進めて、臨床応用への準備を推進しています。この研究は、2008年には当時のNIH長官であったZerhouni先生が、アメリカ議会の公聴会でNIHでの新技術の開発例として紹介されて、その年のNIH予算の獲得にも役に立ったのではないかと思っております。2009年には、日本のTBSが制作した「夢の扉」という番組でもこの開発の経緯を特集して頂き放送されましたので、ご覧になられた方もあるかもしれません。この方法の開発で、体内にある「癌細胞のみを見つけられる」という、私自身の一つ目の課題に一応の答えを出す事ができたと思っています。もちろん、患者さんのお役に立つにはまだ少し時間がかかる事とは思いますが。

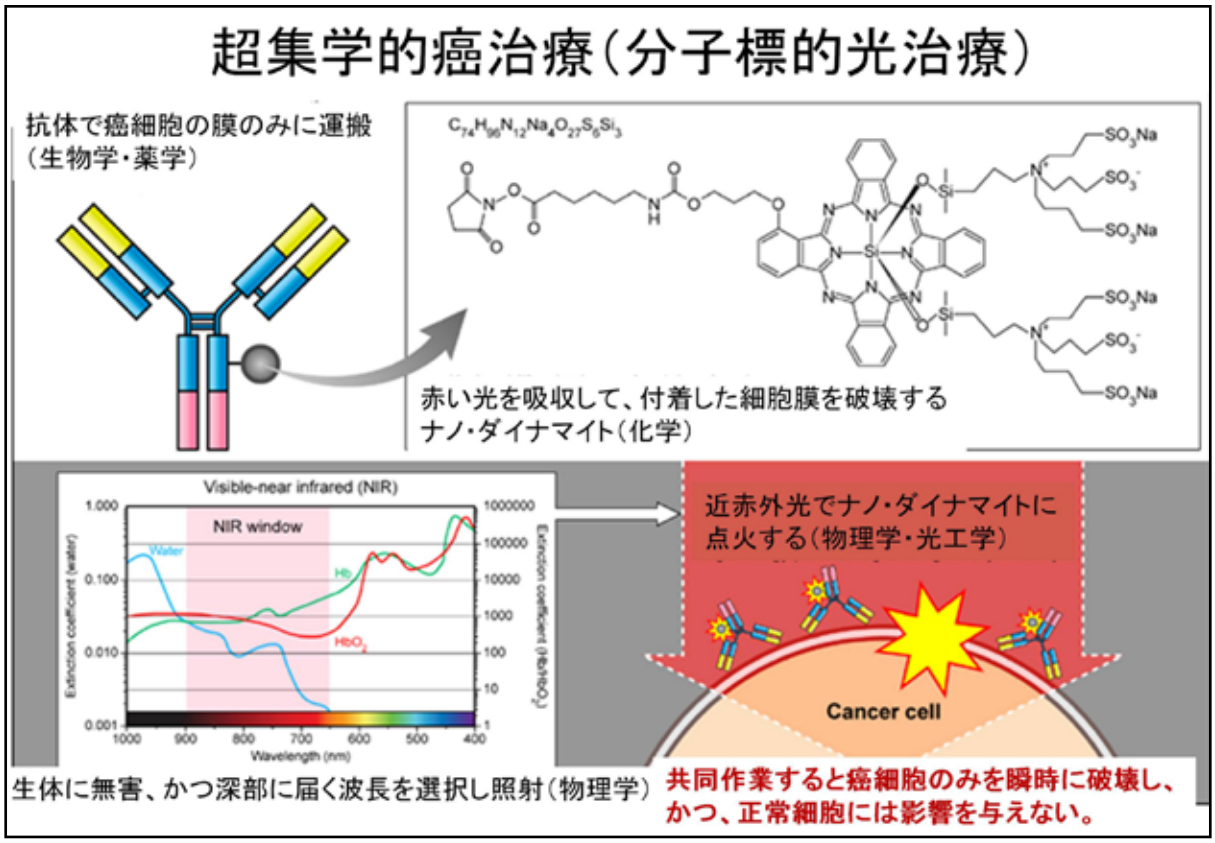


分子イメージングクリニック（NIH・ビル10）の前でプログラムのメンバーと。

次に、私の二つ目の課題である副作用を出さない「より正確な癌治療」に関してなのですが、現在の癌治療法の問題点は、「外科手術で切り取る」にしても、「放射線で焼く」にしても、「抗がん剤で殺す」にしても、癌細胞のみではなく正常の臓器や細胞にも「切る」、「焼く」、「殺す」といったダメージを与えて、「正常の組織ごと取りだす」あるいは「癌細胞の方が少し弱いから効く」といった事を目指していたわけです。ですから、言って見れば「毒を以て毒を制する」というような方法であったために患者さんの体に大きな負担があったわけです。私が一つ目の課題を克服するため、いろいろな開発を行っている間に、二つ目の目標であった「正常の細胞を傷つけずに、癌細胞のみを殺す」正確な治療方法にも、一つの道筋が見えてきました。もちろん、上記の方法で光らせた癌細胞を、軍事技術にも使われているレーザー光線などを用いて細胞レベルで個々に狙い撃ちにするのも一つの手段ではあり、そのような手術ロボットの製作もNIH内でも開発を進めていることも事実です。

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

ですが、もっと直接的かつ簡単に、上記の「癌細胞のみを光らせる」方法で癌細胞から出す事ができる光を、うまく転用する事によって「癌細胞のみを殺す」技術を開発できるのではないかと考えました。そして、「細胞を傷つけない光（紫外線や放射線のような体に悪さをするものでない光）」と「この特殊な光を当てなければ、また、細胞に付着する事がなければ、いかなる細胞も傷つける事がない薬」を同時に用いる事によって、体にとって「毒」になるものを何も用いないで、体の中の癌細胞のみを選んで消滅させる方法を完成しました。この原稿が出版される頃には、一般に発表している事と思います。（2011年11月にNature　Medicineという雑誌に発表されます。）この方法が、私の二つ目の目標「正常の細胞を傷つけずに、癌細胞のみを殺す」ことができる正確な癌の治療方法の究極に近い答えであります。今後は、この方法で一人でも多くの患者さんを救う事ができるように、少しでも早く臨床で利用できるよう努力していこうと思っています。



新しい癌治療の説明図。正常の細胞を傷つけずに体の中の癌細胞のみを殺す事ができる。

私はこの16年間日本を離れてこのような研究をNIHで続けてきました。私が教育を受けた日本は医師不足が問題になっているにもかかわらず、私はこの16年間、日本の医療には全く貢献できておりません。ですから、教育して貰った日本の国民、また16年間研究させてもらったアメリカの国民の役に、少しでも立てるような研究・開発の成果を出して、医療として世界の癌に苦しむ人々に還元できる事を目指して頑張っています。以上、簡単ではありますが、私の所属しているNCI、そこで私が行っている研究について紹介させて頂きました。少しでも皆様のNIHという研究所やそこで行われている研究に対するご理解にお役にたてれば幸いと思いながら、私の章を終わろうと思います。

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

「世界の医療最先端現場（NIH）からのメッセージ（その4）」

NIH National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Treatment and Diagnosis,
Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), Investigational Drug Branch,
Senior Investigator 武部直子

今回のNIH特集連載の号は、NCIより二人目の執筆者となります。前回はIntramural Programでご活躍中の小林久隆先生の研究室でのお仕事にフォーカスがあてられておりました。今回は日本ではあまりよく知られていないNCIのExtramural Programにある重要な一部門の話をしたいと思います。予算的にはNCIの総予算のうちIntramuralが10－15%に比べExtramuralが85－90%を占めているにもかかわらず、日本ではあまりその存在が知られておりません。その主な理由としては、このセクションに相当する機関、もしくはこれに類似した機能をもつ部門が日本の国立がんセンターなどに存在しないからだと考えられます。Extramural Programにはいわゆる「グラント」と言われる大学研究者が応募する研究申請書を審査するプログラムのほかNCIの研究者が統括する様々ながん研究プログラムも含まれております。

私の所属する「Cancer Therapy Evaluation Program（通称CTEP）がん治療評価プログラム」はこのExtramural Programの一つであり、NCIにおける「Division of Cancer Treatment and Diagnosis がん治療及び診断部門」の中にある最大のプログラムです。現在アクティブな臨床プロトコールは1,000あまり、そのうち臨床早期のプロトコールは174あります。CTEPには私を含め米国医師ライセンス及び腫瘍学(オンコロジスト)や血液学（ヘマトロジスト）の専門医資格を持つ内科、外科、小児科医などの医師でありかつ研究者であるSenior Investigatorといわれる役職に就く者が20人弱おり、その他の専門性を持つ薬学博士やPhDを含め総勢200人以上のスタッフで機能しているプログラムです。Extramural Programの特殊性は各大学、研究施設、あるいは企業の研究者と共同しながらプロジェクトを進めるという機能を持ち合わせているため、抗がん剤開発など製薬会社やバイオテクカンパニー、そして多施設と共同臨床試験などを行う必要性のある研究を実行するには最適のプログラムです。逆に抗がん剤開発プロジェクトは産官学連携がなくては実施不可能なプロジェクトでもあります。CTEPを例にとりますと、私を含めた医師・研究者の立場にあるSenior Investigatorの統括下に産官学コラボレーションのプログラムが組まれ、研究者達は各プロジェクト開発の司令塔を担いがん治療薬の実用化にむけた研究を行います。連携をスムーズに行うべく各パートナーが契約書を取り交わし、その合意の下で産官学共同体が一丸となってがん治療の研究、臨床をリードしています。この合意書は法律用語が使用された「共同研究開発契約書」といわれるもので、研究内容はもちろんのこと共同研究の結果生じた知的財産権に関して各パーティーはどのような権利を持つのかが明確に記されており、十分内容を検討議論の末、契約を取り交わすことになります。日本では産官の連携がエレクトロニクスや産業の部門では盛んに行われておりますが、不思議なことに医療関係、とくに製薬会社と官の連携は希薄です。日本は米国と異なり明治から国が最高学府を設立支援してきましたから、官学連携は伝統的に受け入れられているようですが、日本の医療医学関係ではここに「産」が入ることになぜか大きなレジスタンスが存在するようです。物理的というよりもメンタル的な壁、それは日本には従来から医療医学を行うものは利益追求をしては憚られるというような風潮によるものかもしれません。産官学連携を日本の医療医学界でも導入することは今後の重要な課題だとおもいます。米国が依然としてがん治療部門において世界をリードし続けている要因にCTEPの存在がその一つとして数えられるかもしれません。国から全面的な予算支援を受け、NCIおよびCTEPが支える臨床

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

試験の全国ネットワークを駆使し、産学のコラボレーションをリードすることよってがん治療の実用化にむけてのプロジェクトを実現化させる指南役をCTEPが請け負っていることに相違ありません。

では、もうすこし詳しく私の仕事についてご説明いたします。小林先生が投稿された“NIHからのメッセージ第3回”には、米国政府がNCI創立に至る歴史的経過が詳しく説明されています。1971年ニクソン大統領による一般教書演説で「がんの治療法を発見するための集中キャンペーン」の提唱による米国の国家がん法が制定されたことに伴い、私の所属するCTEPが誕生しました。当時はがんに使う薬の数も少なく、いわゆる一般的に化学療法といわれるものが中心で、この種の薬はがん細胞だけでなく正常細胞、特に骨髄にある血液を造る機能や免疫機能を担う細胞も同時に殺してしまうというタイプの薬です。また当時は薬の種類も限られており、現在頻繁に使用されている分子標的薬（イレッサをはじめラパチニブやグリーベックなど）や抗体薬（ハーセプチンやリトキサンなど）はまったく存在しませんでした。その頃NCIでは新しい抗がん剤の開発が活発に行われていました。当時から、抗がん剤は抗生物質などの他の薬に比べ、開発は非常に困難といわれ製薬業からも避けられていました。その理由の一つに、がんと一言でいっても各臓器特有のがんによって薬の効き方が異なり、時には毒性まで異なるという厄介な面があって、薬効を試験する際にそれぞれのがん種に対して独立した試験を行わなければなりません。例えば乳がん、大腸がん、肺がんなど頻度の高いものからアメリカ国内で年間何百例という稀ながんまで多種多様であること、その結果、ある抗がん剤の有効性を調べるためには、各がん種に対して、がん細胞レベルの試験にはじまり、動物実験モデルを使用することにより薬の安全性及び有効性を判断し、その結果ヒトに対して使用できるか否かを判断します。そしていよいよヒトでの臨床試験がはじまり、まずは安全性を第一に、続いて臨床的効果を判断しなければならないのです。この様に一筋縄ではいかない薬剤開発は、一つの薬を生み出すのに何千億単位の莫大なコストがかかり、やっと臨床試験までこぎつけたとしてもそこから最後まで生き残り、国の承認を得ることができる確率は10%以下といわれています。すなわち抗がん剤製薬のビジネスは民間の企業にとって魅力的ではなかった歴史があります。製薬会社が開発を行わなければ、がん患者さんの治療に有効な薬が開発されず、つまりは国民の健康が危ぶまれるということで、国家的政策としてNCIが創薬を引き続き行う道、加えて製薬会社、また大学の研究者とのコラボレーションができるようなシステムを開発し、開発困難な開発途上にある薬の開発を国の税金を使って請け負うことにしたのです。企業と政府機関共同で抗がん剤を開発しFDA(Food and Drug Administration)による新薬の承認を獲得すると、その後は製薬会社が薬を市場に出すことができ、ようやく国民に還元できるようになります。NCIは大手製薬会社だけではなく、バイオテックカンパニーや大学の研究者によってはじめられた抗がん剤開発に関しても将来性があるとNCIが判断したものに対して、実際にNCIに化合物を持ってきて臨床試験に使える薬の開発を行ったり、あるいは化合物の生成及び開発に必要なプロセスをすべてNCIで担当したりいたします。ここで強調したいのはNCIが単なる研究資金を投資するのではなく、自身の施設設備と人材を投じることにより共同開発を行うということです。この様に民間と共同で開発しFDA承認に至り現在も抗がん剤として使用されている薬は過去10年間に10種以上存在します。

このような高額、長期にわたる抗がん剤開発の全過程の中で最も開発費が高い過程は、ヒトを対象とした臨床試験です。臨床試験とは現在受けることの可能なスタンダードな治療はすべて受けたのにもかかわらず、がんの再発、状態が改善されないといった患者さんに対して、試験の同意をいただいてはじめて適応される実験的医学のことを意味します。臨床で使うことの許された新規化合物や新しい治療法を国際的に認められた基準を満たす医療施設において、臨床試験のルールにのっとり、一

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

人ひとり丹念に薬の効果、副作用をフォローし治療を行い、そのデータを解析して薬の有効性、安全性を判断します。新規化合物をどのように投与するかなどの詳しい記載は臨床試験プロトコールにすべて明確に記されていなければならず、またプロトコールはIRBといわれる専門家ならびに患者さんの代表なども加わった会議にかけられ、倫理的、科学的、統計的にいろいろな角度から審査されたのち、初めて使用可能になる治療指針を示した文書です。第1相試験とよばれる少人数の患者さんから安全性を確かめる試験をまず行い、次に安全性はもちろんのこと薬の効果を調べるための第2相試験、さらには生存期間が改善するかどうかを確認するための第3相試験を行うのが一般的です。最終段階に行う第3相臨床試験は、同じような臨床経過を有する同種の悪性腫瘍の患者さんを何千人分集め、スタンダードな治療と新しい治療の比較を行い、生存期間の差を統計学的解析により比較分析する試験です。製薬会社は、薬開発にかかった費用を回収し利益を上げるために、頻度の高い悪性腫瘍にフォーカスを絞ります。そのため、ほとんどの場合、頻度の低い稀ながん種、小児がん、脳腫瘍などに対する開発は企業戦略の範疇外です。この企業開発のギャップを埋めるためにNCI・CTEPがハイリスクを覚悟で稀ながん種に対する抗がん剤開発にも着手することになります。

その他、製薬会社が手をつけない抗がん剤の適応拡大を行うこと以外に、CTEPに課せられた重要な仕事があります。バイオマーカーに関する一連の開発です。バイオマーカーの開発は臨床領域の研究者と臨床前の段階の開発を行う研究者との共同作業で初めて行えるものであり、CTEPとDTP(Development Therapeutics Program創薬プログラム)との密接なコラボレーションにより行われます。DTPはCTEPと同様にがん治療診断部門下にあるプログラムで、新規化合物の生合成、化合物を薬にするための技術、候補となりそうな化合物のスクリーニング、動物実験、そして薬が分子生物学的なターゲットをブロックしたときに変化するマーカーの同定(バイオマーカー)とその測定法の開発などをおこなっています。CTEPとDTPの関係は表裏一体の関係にあります。

もう少し詳しくバイオマーカーについてご説明いたします。バイオマーカーとは大まかにわけて4種類ありますが、そのうちがん治療薬開発で注目されているのは二つ、一つは、ある抗がん剤に対して効果のありそうな患者さんを選別することのできる予測マーカーといわれるもの、もう一つはある抗がん剤が分子生物学的レベルで細胞内の伝達経路をブロックしていることを確認するためのものがあります。過去10年、分子標的薬といわれる種類の抗がん剤が開発の主流となっており、この薬は従来の化学療法と異なり、投与量をかなり上げても際立った副作用がでてこないものが多いため、薬の最高許容量を従来のように副作用の出現で決定しにくくなりました。また、分子標的薬は単剤ではがん細胞を殺すことができなかったり、殺しても短期間のうちに薬に対して「耐性」を獲得することが多いので、2種類以上の分子標的薬を使って治療することが主流となってきています。多剤併用の的確な薬の量はバイオマーカーを補助的に使うことにより効率よく決定されるため、バイオマーカーの開発は早期の抗がん剤開発にとって有効手段です。もう一つの予測バイオマーカーについては、その用途が確立された場合、あらかじめ薬の効果が予想される患者さんを選別して治療することができるようになります。現在この分野の研究が抗がん剤開発の重要な位置を占めています。私たちもこの分野の研究を現在盛んに行っておりますが、この種のバイオマーカーの確立、つまり一般に患者さんの選別の手段として使えるようになるためには、マーカー候補を臨床試験に組み込んで抗腫瘍効果との相関性を確かめるテストを行わなければならず、役に立つマーカーが世の中に出るまでには、思いのほか大変な労力が費やされています。細胞内の伝達路を薬がブロックしているかどうかを確認するマーカーの開発を具体的にご紹介しますと、まず実験ネズミにヒトの腫瘍を植え込み、薬の投与前後に実際臨床で使用する生検針というもので腫瘍の組織の一部をとり、あらかじめ確立しておいた測定法を使い、微量な検体からでも信頼性の高い測定値を得られるかどうか、シミュレーションをします。これがうまくいけば、次に臨床試験に参加された患者さんに同様に腫瘍の生検を行い、針の先に相当するサイズのわずかな検体量からでもマーカーの測定が誤差なく定量できるかどうかを確認し、その結果オペレーションプロシージャー基準（SOP）を確立、さらにその手法を使い的確な臨床試験を行い、バイオマーカーを使用することで薬が実際に患者さんのがん細胞の中のある伝達路を予想通り

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

にターゲットしていることが科学的に証明されることになり、以後行われる大規模な臨床試験に対してより確証性を与えることになります。

最近ではがんの分子生物学情報を集めることにより、同じ臓器にできるがんでも個人によって異なるということが分かってきました。さらに厄介なのは、同じ個人からとってきたがん細胞でも生検部位によって異なる遺伝子情報をもっていることも解明されてきました。このような事実から、従来通り同じ腫瘍を持つ患者さんに同じ治療を提供するということに矛盾がでてきました。現在ではがん細胞の遺伝子情報を解析することによりがんの原因を突き止め、その原因にあった治療法を提供するという個別治療の研究が盛んに行われていますが、そのほとんどは臨床試験という枠組みのなかで実施されています。しかしすべてのがんの原因が遺伝子情報のみで解明されているわけではないのです。重要なことは臨床試験を行わなければデータの解析ができず、より改善された医療を提供することができないという事実です。

最後になりましたが、日本ではCTEPの役割を担う部門が公共機関に存在しないため、抗がん剤の臨床開発は主に製薬会社任せのままで現在に至っています。その結果、稀ながん、企業の開発計画にない腫瘍に対して、海外で使用されているがん治療薬が日本では承認されていない、つまり国民皆保険制度のため承認がなければ治療費はカバーされないという問題が生じます。国、研究者、そして企業の努力の結果、近年そのような状況も少しずつ改善されつつあります。しかし残念なことに日本では大学の研究者発の有望な化合物の多くは、結局は薬として開発されずにおわってしまうことがあります。薬として世の中に出すまでには先にご説明したような数々のステップを踏まなければならず、このギャップを埋めるための資金援助をはじめ政府による支援の仕組みがシステムとして存在しないことが大きな要因となっております。そのような日本の現状をみるにつけて、海外で行われている各国の異なるシステムを研究し、日本にとって一番の得策を見出すことが必要なのではないかと思われます。外資系の製薬会社の多くの研究所が日本から消え去り、他のアジア諸国へ移動しているなかで、日本はがん治療薬開発の後進国となる可能性も否定できないという危機感を持っていただきたいと思います。日本を離れて21年経ちましたがやはり祖国の将来は気になります。私のできる範囲で日本にいる同胞達の力になりたい、役に立ちたいという思いから、過去3－4年間に日本の産官学の研究者、医療関係者を対象に度々東京及びワシントンDCでがんの臨床試験に関するワークショップやシンポジウムを開催してきました。米国を含めた海外の例を紹介することにより、日本におけるがん治療薬の開発にまつわる数々の問題点を再認識していただき、その解決策を日本自ら講じていただけるよう、CTEPの同僚、及び英国、韓国や日本のコラボレーターらと共に啓蒙活動をおこなってきました。2012年の抱負の一つとして、抗腫瘍効果の高い新薬の前臨床及び臨床研究開発を行うとともに、日本のがん治療の発展のお役にすこしでも立てるよう一層の努力を重ねてまいりたいと思っております。商工会の皆様からのご理解とご支援をいただけますならば幸いと存じます。

武部直子 Naoko Takebe M.D., Ph.D.
Senior Investigator, Investigational Drug Branch
Cancer Therapy Evaluation Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis
National Cancer Institute
CTEP web site: http://ctep.cancer.gov
Cancernet website: http://cancernet.nci.nih.gov/cancertopics

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

「世界の医療最先端現場（NIH）からのメッセージ（その5）番外編　洞窟魚のスーパー能力」

Laboratory for Evolutionary Developmental Biology, Department of Biology,
University of Maryland, College Park
Postdoctoral Research Associate 吉澤　匡人

日本商工会の皆様、こんにちは。

私はNIHではなく、メリーランド大学カレッジパーク校で進化学の研究を行っています。本シリーズNIHからのメッセージ（その1）を執筆された赤畑さんに「是非」と誘って頂き、寄稿の栄を頂きました。

私は洞窟の暗闇に生息する洞窟魚を通して「進化学」にこの7年間従事してまいりました。皆さんに直接役立つことはないのですが、「面白そう、へぇ～」と楽しんで頂いたり、好奇心に触れさせてもらえれば幸いです。

1.　「進化学は科学なの？」

進化学は生き物の変化を扱う学問です。恐竜の子孫から鳥類が生じたとか、ヒトはサルと祖先を同じくするなどです。でも、ところで皆さんは「進化学って科学なの？」という疑問を持たれたことはありますか？実は、私自身がそう思って進化学を敬遠していました。私の場合、その主な根拠は「再現不可能だから」でした。ヒトの手で恐竜の進化を再現することは不可能でしょう（19年前(!)の映画ジュラシックパークでは恐竜を再現していますが、実際には現在でも不可能です）。

しかし、同じことは地質学や天文学にも当てはまります。海底に堆積した土の層が地殻変動で地上に持ち上げられることを再現することは不可能でしょう。また、宇宙に漂うガスの塊からこの太陽系が産まれてくることを再現することも不可能に思えます。では、再現不可能な現象を扱う進化学、地質学や天文学が、科学として成り立つ理由は何でしょうか。そもそも科学とは何だということで、いろいろ調べてみますと、パラダイム論なるものが科学を説明できるらしい。でも、パラダイム論はなんだか難しくて、例えば「観察とは、データをパラダイム（特定の見方・考え方）に基づいて能動的に意味付ける行為云々・・・」──結局よく分かりません。

よく分からないから私なりに定義し直しました。つまるところ、科学とは「自然を観察・解釈して、結果、未来予測まで応用できる（かも知れない）学問」と言うことではないでしょうか。未来予想という点で、地質学では、ハワイ諸島はいずれ日本列島にぶつかって日本の国土になることがきちんと予想されていますし（国土に認定されるかどうかは政治の分野）、天文学からは、「彗星が地球にぶつかりそう」とか予想したりします。そして進化学は、今後ヒトがどう進化するのかについても予想を与えられます（＊注：興味のある方は本稿末）。

どうでしょうか。進化学は科学であると説得できたでしょうか？私自身はこれで納得しましたが、むしろ怪しくなりましたか？いずれにせよ、話を進めてしまいます。

2.　美容整形や品種改良は進化なの？

さて、進化学は生き物の変化を扱う学問と述べました。ここで重要なのは、その変化は世代を超

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

えて伝えられるものでなくてはならないという点です。

まつげを抜いてまつげを濃くしたり、美容整形で体型を変えても、それらは子供には伝えられないから、進化とは言えません。

では、何が子供の世代に伝えられるのかと言うと、引っこ抜いて濃くする前のまつげの本数だったり、美容整形に通う前の体型だったり、身長だったり、視力だったり、神経質さ加減など生まれながらに持っている特徴が次世代に伝えられます。ポケモンの“進化”は世代を重ねていないので進化ではありません。

ところで、もう一つ進化と似た現象に「人為選択」という生物の変化があります。人為選択と言うと優生学を思い浮かべ、怖いイメージを持たれる方もいるかもしれませんが、品種改良と同じです。品種改良は、例えば乳をいっぱい出す乳牛を作ったり、よりおいしい米をつくったりする手法で、こうした特徴は世代を超えて受け継がれます。

このいっぱい乳を出せたり、糖度が高くなったりすることは、野生種には無い性質で進化と何ら変わらなそうですが、これらの生物には進化学で扱う生物とは決定的に違う点があります。

そうです、彼らは人間の保護を受けなければ生きていけないのです。その最たる例は、先日友人から聞いた話です。ブルドッグ（犬はもともとオオカミを人為選択）は、戦わせたらオオカミより強いそうですが、お産のとき頭が大きすぎるから帝王切開しなければならないそうです。自然環境では一代でお家断絶です。だからブルドックは他の犬よりお値段が張るそうな・・（＋帝王切開費）。そのほかの品種改良されて来た生物はみな、人間が手間ひまかけてやらねば現在の性質を保つことはできないのです。

一方、進化した動物はどうでしょうか。彼らは「向上的な性質」を維持しながら、たくましく自力で次世代に子孫を残せる生物なのです。

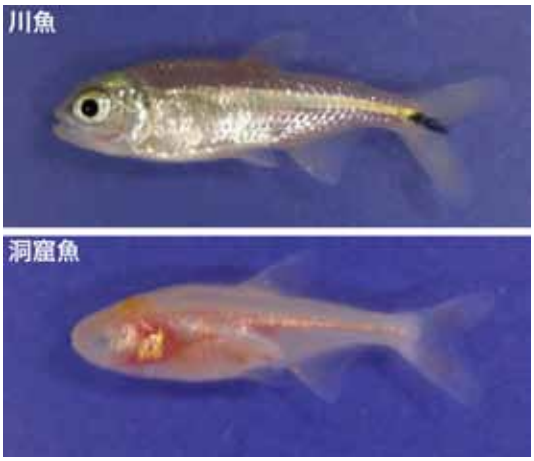
イルカやクジラは水辺に住むカバのような祖先から進化しました。前足は前ビレに、しっぽには後ろビレが進化し、前頭には脂でできた音波集中装置（メロン器官）を進化させています（全て水中での生活に適した向上的な器官）。

その一方で生きた化石と言われているカブトガニや、シーラカンス、ゴキブリは数億年も同じような形を保っています。彼らは進化できない時代遅れの生物かというと、そうではなく、早々と最強／完璧な形態に進化してしまったから、同じ形態でいられるのです。そうでなければ生き物の体はあっという間に（数十世代の間に）変化してしまいます。ゴキブリは皆さんもご存知の通り、圧倒的な繁殖力とタフネスで他を凌駕しています。元来森の落ち葉の分解者だった所が、あの形を変えること無く人家を含むいろんな環境に適応してしまっています。

どうです？進化を通して見ると、日常が違って見えませんか？

3.　洞窟魚の進化

（1）メキシコ洞窟魚の由来



さて、そろそろ洞窟魚の話をしないと怒られそうなので話したいと思います。私が使っている洞窟魚はメキシコ産の石灰岩質の山洞窟に住んでいる淡水魚です。親戚はネオンテトラやピラニアといった中南米原産の魚です。この洞窟魚、目も体色も退化してしまっているのですが、今も同種に川魚がいて、こちらは目も体の色もある普通の魚です（写真右）。この普通の魚と同じ形の祖先が、およそ100万年前、パナマ海峡が塞がると同時に南米から中米、北米へと進出してきました（メキシコは北

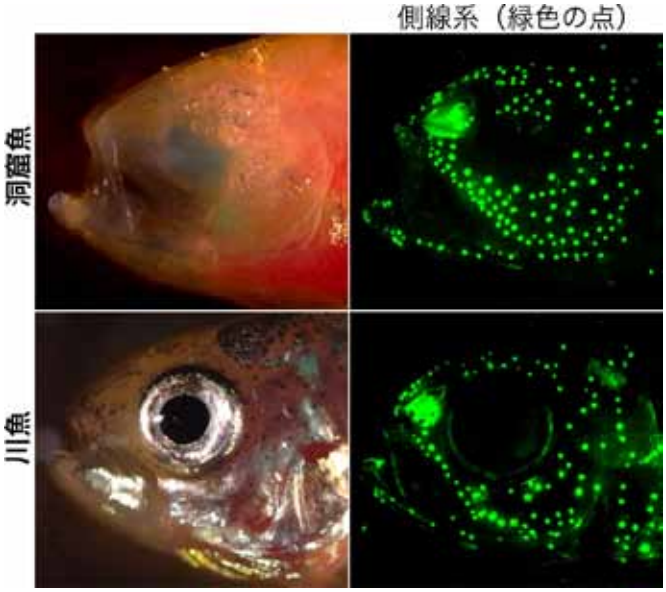
JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

米です）。この頃、同時にメキシコ東側海岸にあった巨大な珊瑚礁が徐々にせり上がって陸になり、石灰岩質の山となりました。石灰岩でできた岩は酸にとても弱いので、 大気中の二酸化炭素が水に溶けた弱い炭酸でも徐々に溶けていきます。石灰岩が溶けて洞窟になった所に、たまたま落っこちて出られなくなった川魚が、やがて時を経て洞窟魚へと進化していったのです。この洞窟環境、ルーレイ洞窟等に行かれた方もおられるかもしれませんが、電気を消されてしまうと本当に絶望的です。真っ暗闇は本能的な恐怖を与えます。更に、光が無いということは植物が生えず、食料も極端に少ない。あってもコウモリの糞か、雨期に　流れ込んでくる有機物くらいしかありません（写真右）。こんな過酷な環境で生き延びられる生物はとても少なく、洞窟魚がいる池には、微生物を除いて洞窟魚しかいません。つまり、洞窟魚はメキシコ洞窟環境で最大最強なのです（体長12−15cmですが最大最強です!）。

（2）洞窟魚の進化──極限環境とスーパー能力と私

さて、この最大最強動物が、目や体色を失う代わりに手に入れたスーパー能力（＝向上した能力）とはどういうものでしょうか。

それらは飢餓に耐えたり、暗闇で餌を捉えたり、交尾相手を見つけたりする能力と考えられます。これまでに優れた研究者達がこの能力の発現に関わりそうないろいろな形態を報告しています。下顎の拡大、数の増えた歯、味蕾（魚は口の外にも味蕾があり、餌の探知に役立ちます）、拡大した嗅上皮（鼻の匂いセンサーです）、数もサイズも大きくなった側線系（水の流れを感覚/lateral line system：図4）、脂肪を多く蓄えた体腔、水底の餌を捉えやすい姿勢等です。



特に数やサイズが増えているセンサー系（味蕾、嗅上皮、側線系）は、餌を捉えるスーパー能力に関係しそうですね。大切なことにこれらセンサーは人の保護を受けた乳牛やブルドックの場合と違って自然選択で増えて来たものだという事です。だからきちんと経代できるよう他の器官とバランスされています。

こんな凄そうな器官ですが、どこをどう調べてみても、「どうして数が増えることが有利なのか」、「増えたセンサーからの情報にどう対応しているのか（脳が大きくなるとか？）」、「どんな遺伝子がスーパー能力に関わっているのか」等について、全く分かっていません。面白いのに。そこで私がやるしかなかろうということで不肖私吉澤が　　日本の博士課程で鍛えた腕とともに渡米して来ました。

まず先の優れた研究者達の論文を調べ、どういうことが洞窟魚で分かっているかをつかんだ後、「スーパー能力を捉えるなら行動をみろ！」と言う考えに至りました。理由はまったく単純で、優れたセンサーを持つ→餌の在処を捉えやすい→洞窟魚は川魚よりも餌をいっぱい取れる（行動）、というロジックです。

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

そこで、いくつか報告のあった洞窟魚の行動を追試してみました。試行錯誤で人生初の行動実験装置をセットアップし、行動を解析してみたものの論文の様にきれいなデータはでません。「この論文、間違っているのでは？」と自身の実験技術の未熟さを棚に上げ、また試行錯誤を繰り返す。私のボスは発生生物学者／進化学者で、行動実験には興味は無いが「なんか意味ありそうだから頑張れよ」と太っ腹な構え。自由に実験できる環境は幸運でしたが、なかなかうまく行かず、行き詰まる毎日・・・。

しかし、ちょっとしたことから洞窟魚が振動しているホースに集まってくる行動を発見！私は、即座にこの新しい行動に研究をシフトしました(ビデオあります：http://www.physorg.com/news203702762.html)。

川魚は明るい所でも暗闇でも、振動している物体には寄って来ません。

しかしいろんな周波数の振動刺激を与えると洞窟魚は特定周波数（30-40 Hz）に特に近寄ってきました。魚は水中振動を側線系と耳（内耳）で捉えることができます。この30-40 Hzは、耳より側線系器官が得意とする周波数であることが分かっています。薬剤や削除実験で確かめてみると、やはり側線系がこの行動(vibration attraction behavior: VAB)のセンサーであることが判明しました。

さて、ここで大きな問題が残っています。このVABっていったい洞窟魚のスーパー能力なのでしょうか？カギは30-40Hzの振動が「どこからくるか」です。振動源の候補としては、（1）洞窟天井からの水滴が水面にあたる時の振動（水滴には土中有機物が含まれ、餌になります）、（2）土中のプランクトン（これも餌になります）が水中でもがく時に出す振動、（3）洞窟魚が餌を見つけてそれに噛付いている時の振動、（4）交尾行動を開始した時の振動が、考えられました。

実はこれらもよく分かっていなかったので、論文を探したり、洞窟魚の出す音を録音したりした所、（1）～（3）の餌に関連した振動スペクトラム（太陽光をプリズムでいろんな色（＝周波数）に分解でき、スペクトラムが得られると同様に、音・振動もフーリエ変換等言う手法を使っていろんな周波数に分解できます）は、全て30−40 Hzに強い成分を持つことが分かりました(4の交尾行動についてはまだ計測できていません)。つまり、30-40 Hzの振動は少なくとも餌の在処を示すシグナルであることが分かりました。VABは餌を探し出すのに有利っぽい。

更に決定的にするため、VABを示す洞窟魚とVABを示さない川魚を洞窟のような暗闇におき、プランクトン餌を滴下して洞窟魚と川魚どちらが多くえさを食べられるか試験した所、洞窟魚が圧倒的に多く餌を食べてしまいました（嗅覚系と味蕾系が関係ないことは別実験から示しました）。

以上の実険からVABが洞窟内でスーパー能力であることが分かり、側線センサーの増加がスーパー能力の進化に直接関わっていることを突き止めました。これまでの進化の研究では、いっぱいセンサーがあることだけ見て「何かに」役立つだろうから「適応的なセンサー」と言われてきましたが、今回初めて「どう有利か」がわかり、更なる進化の理解に大切な一歩を踏み出せました。

(3)未来への更なる理解のために

今は（1）増えたセンサーからの情報にはどうやって対応しているのか、（2）どんな遺伝子がスーパー能力に関わっているのか、について鋭意研究しています。

（1）については、側線系に神経トレーサーを入れて脳への投射先を調べた所、どうやら洞窟魚の脳内の投射先は川魚のものより二倍に膨らんでいました！

同種でこれだけ違うことは驚くべきことです。例えば、2コアCPUから4コアCPUに進化したようなものです。今後は増えた側線系器官らの情報がどういう風にプロセスされているのか、増加した脳内領域が行っている情報処理を、神経の電気的活動特性を調べることで解明していきます。（2）の遺伝子については、現在までの遺伝解析からVABの進化には2つ、側線系の進化には3つの遺伝子が関わっていることが分かってきました。最先端のDNA解読（次世代シーケンシング）技術を組

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

み合わせることで、これらの遺伝子がいったいどんな遺伝子なのか、同定していきます。

以上、まだまだ途上ですが、分からなかったことがだんだん明らになってきました。極限環境で生き延びる為、その進化ポテンシャルを限界まで引き出して適応して来た（であろう）洞窟魚は、生き物がどのようにスーパー能力を進化させるのか教えてくれる、とても優れたモデル動物です。この研究を発展させていくことで、ヒトが脳を巨大化させて来たメカニズムの理解にも貢献できると考えます。

わたしは、洞窟魚を扱う前はマウスの神経系を扱っていました。解剖のたび、「なんでこんなに脳が大きいのだろう」と不思議に思い、特に大きな脳の領域、大脳皮質の形成（発生）メカニズムを調べていました。しかし、進化的な視点で見なくては、結局巨大化した理由は分かりません。学位を取った後、一大決心をしてアメリカの現研究室に所属させて頂きました。なかなか困難で孤独（実験を相談できる相手がいない）な環境でしたが、常に応援してくれる家族と、ボスと、ラボメンバーに支えられてここまでやってきました。
恩返しする為にも、エキサイティングな仕事をしていきたいと思います。

＊注：ヒトの進化について。
生物が新たな種を形成する必要条件として、「母集団からの生殖隔離」と「小集団化」が知られています。つまり、小さな辺境の村で、他の集落と交流がほとんど無ければ、新たな種（進化した遺伝子を持つ集団）が現れる可能性があるのです。でも、現在「グローバル化」で、そうした可能性は減る一方です。しかし、今後ヒトが宇宙コロニーや火星に住み始め、ヒトの行き来の少ない小集団が形成されれば、新たな種が産まれる可能性があります。5千～1万年くらいかかると思いますが、まさにニュータイプ（ガンダムより）

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

「世界の医療最先端現場（NIH）からのメッセージ（最終回）」

Laboratory of Stem Cell and Neuro-Vascular Biology, Genetics and Developmental Biology Center, National Heart, Lung, and Blood Institute,
Yoh-suke Mukouyama（向山洋介）

私の所属するNational Heart, Lung Blood Institute(NHLBI)の内部研究部門(Intramural Research)は、Translational Researchとともに、多様な基礎研究をサポートしています。私の研究室は、Genetics and Developmental Biology Centerに属し、マウスやニワトリなどのモデル生物を用いて、主に心臓血管発生ダイナミクスの研究を行っています。私は、東京大学分子細胞生物学研究所の宮島篤研究室でマウス造血幹細胞発生の分子メカニズムの研究で学位を取得した後、カリフォルニア工科大学のDavid Anderson研究室で博士研究員として血管分岐パターン形成および神経幹細胞の維持の分子メカニズムの研究を行いました。研究テーマは、異動に伴って変化していきましたが、研究の基本線である「個体発生の過程において、もとは不定形だった細胞集団からどのようにしてからだの器官がつくられるのか？」という問題につねに取り組んでいると思います。

本稿では、私のこれまでの研究をお話しすることで、発生生物学や生命科学の醍醐味を伝えられればと考えています。まだ研究途上にある者として、自分の研究を振り返る暇はないのですが、これまでの研究の経緯が現在当面している研究につながっていることや、再生医療への道筋となる研究でもあるので、あえて説明しました。もちろん、本稿は私の理解したかぎりでの発生生物学研究であり、幹細胞研究であることをお断りしておきたいと思います。

私は大学院生の時に、造血幹細胞の起源と考えられるマウス胎仔のAorta-Gonad-Mesonephros（AGM）領域の初代培養系を確立し、造血発生におけるサイトカインや転写因子の役割を明らかにしました。培養皿の中で、血管内皮細胞様のクラスターの中から血球がポコポコ湧き出るという興味深い生命現象を捉えたのです。この「血球がポコポコ湧き出る」現象は、まさに胎生期の造血発生そのものと考えられますが、実際に体内で造血幹細胞がポコポコ湧き出ているのか、見ることは大変困難な実験です。最近になって、造血幹細胞や前駆細胞に主に発現する遺伝子プロモーター制御下に緑色蛍光タンパク質（GFP）などを発現するトランスジェニックマウスやゼブラフィッシュが開発され、造血発生をライブイメージングできるようになりました。しかし、造血幹細胞特異的なプロモーターや単一のマーカーはいまだ見つかっていないので、純粋な造血幹細胞だけを選択的に見分けることは、現段階では技術的に困難です。したがって、造血幹細胞がどこで発生し維持されているのか？という問題は、いまだ多くの議論がなされています。ただ、こうした「生体内での造血幹細胞のふるまい」を研究することはとても重要で、造血幹細胞を効率よく増幅するメカニズムの解明にもつながると期待されます。

造血幹細胞のふるまいを直接観察するのが困難である以上、培養皿の中での造血幹細胞のふるまいが、必ずしも生体内における造血幹細胞のふるまいを反映するかわからないという問題があります。一方、培養皿の特殊な条件が細胞の秘めた能力を引き出すことができることは、多分化能をもつ骨髄幹細胞、さらに胚性幹細胞（ES細胞）や人工多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立からも明らかです。培養皿の中で観察できる細胞の可能性（potential）と、生体内での細胞のふるまい（actual）が必ずしも同じでないこと理解していることは、幹細胞研究を進める上でとても重要です。

David Anderson研究室で博士研究員として、マウス胎仔脊髄における神経幹細胞のふるまいに

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

ついて研究を行いました。しかし、生体内での神経幹細胞のふるまいを観察することが困難であるという状況は、造血幹細胞の研究と同じです。そこで、このモヤモヤした（？）幹細胞研究からちょっと離れて、発生生物学の基盤である、美しくかつダイナミックに形成されるからだの器官や組織を観察し、その分子メカニズムを論理的に解き明かすことを目指しました。

様々なモデル生物を用いた器官形成の3Dイメージングは、美しさに溢れています。こうしたイメージングから明らかになってきたことは、細いチューブ状の管組織が複雑に絡み合ってからだの器官を構築していることです。しかも、こうした管組織は、各々の器官の働きに応じて特徴的なネットワークを構築します。肺の気管支や腎臓の尿細管は、まさに機能的な管組織ネットワークの代表例ですが、その発生メカニズムにはまだまだ多くの疑問が残されています。

私は、管組織のネットワーク形成の分子メカニズムを探るという大きなテーマを掲げ、そのモデルシステムとして、血管ネットワーク形成の研究をはじめました。血管ネットワークは、からだの隅々に張り巡らされ、酸素や栄養分を供給し、老廃物を処理することで、各々の器官のホメオスタシスを支えています。この血管ネットワークの概観は、大動静脈から毛細血管にいたる階層的なネットワークで構成されています。そして、各々の組織や器官の血管ネットワークに着目すると、その構造的および機能的特徴に応じた血管分岐パターンが形成されます。胎生期における血管ネットワーク形成を経時的に観察すると、心血流の出現とともに、蜂巣状の原始血管叢がダイナミックな構造的変化（血管網リモデリング）を経て、階層的な血管ネットワークができます。こうした血管ネットワーク形成過程の形態学的知見、そして心血流が誘導する成熟血管ネットワーク形成の原理は、およそ100年前にEvansらによりネットワークモデルとして提唱されました。ただ恒常的かつ組織特異的な血管分岐パターンの構築を説明するためには、この100年前のネットワークモデルを補うかたちで、血管を構成する血管内皮細胞を正しい場所にガイダンスするメカニズムが必要となります。

David Anderson研究室において、血管の分岐パターンを空間的に捉えるために、古典的な連続組織切片の免疫染色法ではなく、組織や器官を丸ごと処理して組織や器官全体における血管の分布を調べるホールマウント免疫多重蛍光染色法を確立し、共焦点レーザー顕微鏡による血管ネットワーク全体像の解析を行いました。この方法を用いて、マウス胎仔上腕皮膚の血管ネットワーク形成を丹念に観察することによって、末梢感覚神経束と動脈系血管が見事に伴走している姿を撮ることができました（添付したFigure1を参照：マウス胎仔皮膚の末梢神経束（緑）と動脈系血管（赤））。蜂巣状の原始血管叢で覆われた皮膚組織に末梢感覚神経束が侵入した後、血管網リモデリングとともに、末梢感覚神経束に伴走する動脈系血管分岐パターンが形成されます。つまり末梢感覚神経束の分岐パターンが鋳型として働き、動脈系血管分岐パターンの形成を制御しているのです。さらに末梢神経束を構成するシュワン細胞がVEGF（血管内皮増殖因子）を発現し動脈系血管内皮細胞の分化を誘導すること、シュワン細胞由来のケモカインSDF-1が動脈血管網分岐パターンを制御することを明らかにし、まさに末梢神経束由来のシグナルによって動脈系血管分岐パターンが形成される分子メカニズムを論理的に説明することができたのです（次項「Model」を参照）。

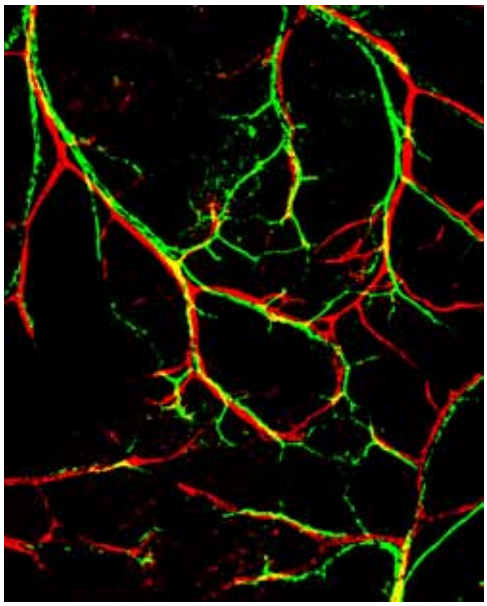
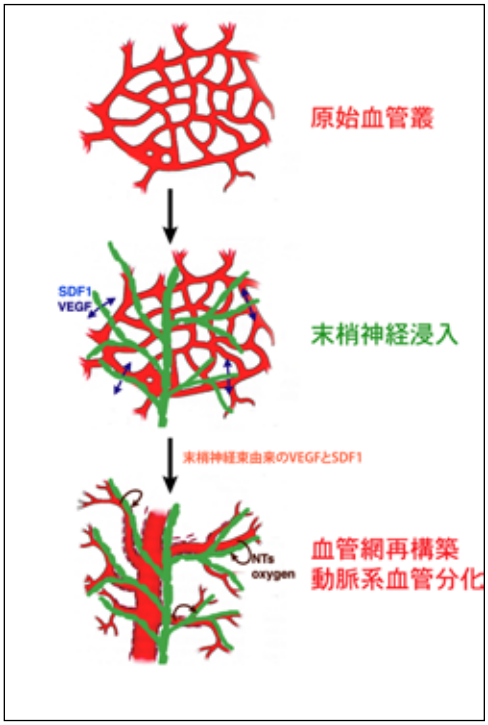


Figure1

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。

末梢組織にみられる神経と血管の伴走性は、すでに16世紀のマクロ解剖学書に記載されています。しかし、末梢感覚神経束の分岐パターンが鋳型として、動脈系血管分岐パターンを制御するというメカニズムを明らかにしたことは、結果的に独創性のある研究となりました。末梢神経束は、動脈系血管を側に作ることで、酸素と神経栄養因子を得る。後から感覚神経束にそって発生する交感神経束は、側にある動脈系血管へと分岐し、血管の収縮といった末梢血管の調節を担う。神経系と血管系という、生体内の生理機能の基盤を支える2大ネットワークが密接に関わりあう（神経―血管ワイアリング）仕組みは、発生生物学のフロンティアが詰まっているのです。こうした研究は、私がNIHに研究室を主宰するきっかけともなりました。



Model

病気などで皮膚の神経―血管ワイアリングが崩れたときにはなにがおこるのか？いつも学会やセミナーで聞かれる質問です。この問いに答える実験のひとつとして、太ったマウス（obese）の皮膚における神経―血管ワイアリングの観察をすすめています。すると、神経と血管の伴走性は崩れ、とくに末梢神経束がバラバラになっていることがわかりました。その原因については、まだまだ不明な点が多いのですが、今後の解析によって糖尿病性神経変性の理解にもつながると期待しています。

私の研究室では、ホールマウント免疫多重蛍光染色法と共焦点レーザー顕微鏡により、組織特異的血管および神経分岐パターンの美しさを空間的に捉えること、を研究のはじまりとしています。現在では、マウス胎仔皮膚のリンパ管血管ネットワークやマウス胎仔心臓表層の冠血管ネットワーク形成についての研究も展開しています。何だかモヤモヤするなんてぼやいていた幹細胞研究も、血管が幹細胞を維持するニッチとよばれる微小環境を形成して、特にどのようにして神経幹細胞を調節するのか、に興味をもって研究をすすめています。脳の特定の領域では、生涯にわたって脳神経細胞が産生されることがわかっていますが、これはその領域に神経幹細胞が維持されているからです。ホールマウント免疫多重蛍光染色法と共焦点レーザー顕微鏡による脳の神経新生領域の解析により、神経新生が血管近傍でおこることがわかりました。血管ニッチがどのようにして神経幹細胞の自己複製や未分化性の維持にはたらき、神経新生を支えているのか、その分子メカニズムを明らかにしたいと考えています。

従来の血管生物学、神経科学、幹細胞学、そして発生生物学が対象としてきたそれぞれの研究分野を横断する研究テーマであるので、より幅広い知識と論理的思考が必要となります。決して楽なサイエンスではありませんが、萌芽性を秘め、将来性ある研究としてサポートしてくれるNIHの懐の深さには、あらためて感服いたします。

JCAW Copyright © 2012 All Rights Reserved.
会報内すべてのコンテンツの無断転用を禁じます。