

"いのちの科学"を語りたい。

SEIRI news

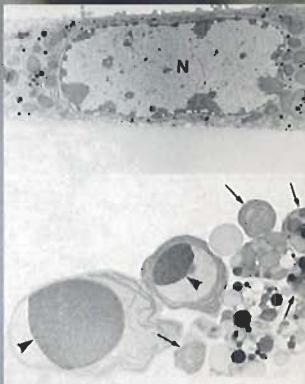
千里ライフサイエンス振興財団ニュース

L

No.30

2000.1

だんだん見えてくる、大切なこと。



特集

アポトーシスで広がる生物の見方

細胞はどのように死んでいくか?



CONTENTS

- 特集 アポトーシスで広がる生物の見方
Eyes ①
LF対談 ③
LF市民公開講座より ⑦
"解体新書" Report ⑨
千里LFだより ⑫
Information Box ⑯
Relay Talk ⑰

上段は正常細胞、下段はアポトーシスを起こしている細胞を示す。

われわれ人間の身体は約60兆個もの細胞から構成されています。1個の受精卵から増殖や分化を繰り返し、その過程や成熟個体では不用の細胞や害のある細胞は取り除かれます。たとえば手足の指は、指と指の間の細胞が死ぬことからできますし、ガン化した細胞やウイルスに感染した細胞は免疫細胞によって殺されます。また、老化した細胞は新しい細胞と置き変わります。これらの生体が能動的に行う細胞死をアポトーシスと呼んでいます。

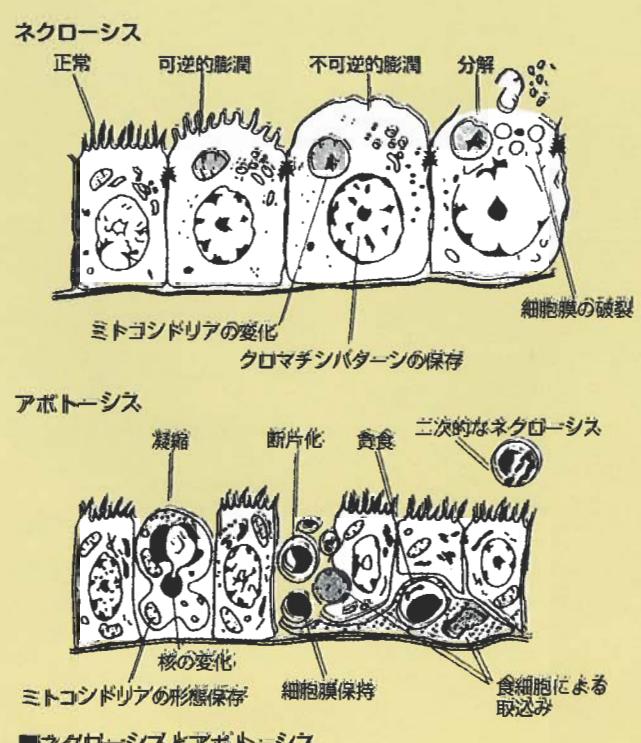
1972年、オーストラリアの病理学者カラはそれまでの受動的な細胞死(ネクローシス)とは形態的にもまったく異なる、生体の恒常性維持にかかわる細胞死として、このアポトーシスを定義づけました。アポトーシスとは「離れて、落ちる」という意味です。その特徴としては、核やDNAの断片化や細胞縮小があげられ、われわれの体内で起こる生理的な細胞死はほとんどがアポトーシスといわれています。

しかし、アポトーシスの研究は長い間、それほど関心をもたれませんでした。それが世界的に注目されるようになったのは、アポトーシスが遺伝子にプログラムされた細胞死であり、さらにアポトーシスの異常が自己免疫疾患やガンなどと密接な関係にあることなど

がわかつたからです。今回、LF対談に登場していただいた大阪大学の長田重一氏はアポトーシスを誘導するタンパク質、FasやFasリガンドの解析によって、アポトーシスの研究発展に大きな貢献をされました。

細胞の増殖や分化がサイトカインと呼ばれるタンパク性因子によって制御されているのと同じく、アポトーシスにおいてもFasリガンドがその受容体Fasと結合することによって誘導していることが長田氏らの研究で明らかになりました。さらにこのときプロテアーゼが活性化されて細胞内のタンパク質を分解するとともに、DNaseを活性化して染色体DNAが切断されることが分子の言葉で説明されました。

個体の発生過程でのアポトーシスについてはまだ研究は緒についたばかりですが、免疫系ではどのように免疫細胞が害のある細胞を死に至らしめるのか、また自己反応性の免疫細胞や役目を終えた免疫細胞の除去等について多くのことがわかつてきました。生体のホメオスタシス(恒常性)維持のためにどのような役割を果たしているか、また自己免疫疾患やガンなどの病気の解明においても今後のアポトーシス研究の成果が待たれます。



細胞はどのように死んでいくか?

生体の恒常性維持のために細胞を死に至らしめるアポトーシス

生物の見方 アポトーシスで広がる

《LF対談》
 (財)千里ライフサイエンス振興財団
 大阪大学大学院医学系研究科教授
長田 重一氏 VS 岡田 善雄理事長

抗体だけで細胞が死んでしまった

岡田●長田先生は現在、世界でもたいへん有名な研究者の一人でいらっしゃる。引用文献として取り上げられた回数が98年の世界一というのもすごいですね。

長田●いまアポトーシスの分野は研究者がすごい勢いで増えています。10年前は論文の数が100に満たなかったのが、去年は8000にも増えていて、そのせいもあるんです。

岡田●だけど、それよくわかるような気がします。僕が現役の頃は、細胞死とか死ぬほうのことはエントロピーが増大して、まあいろんな死に方があるだろうと、どうも自然科学的なテーマとしては成立しないのと違うかと思っていたようなところがありました。

長田●培養していた細胞を死なせてしまったら「おまえ下手くそ」(笑)だったのが、い

まは死んだら「やった、やった」となる。不思議な時代になりました。

岡田●われわれの身体の恒常性を保つ仕組みの一方側しかこれまで知らなかった。アポトーシスという新しい生き物の見方が先生のお仕事ではっきり出てきたなあと。それで、いま研究者の意欲をどんどんかきたてているアポトーシスについて、先生の研究のきっかけのあたりからお話をお願いできませんか。

長田●現在京大ウイルス研の米原さんがインターフェロン（ウイルス抑制因子）の受容体の研究をしていたとき、ヒトの細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体を作らせたんです。インターフェロンの受容体の抗体であれば、インターフェロンはつかなくなつてウイルスはヒトの細胞を殺すだろう。本来ならインターフェロンがあれば細胞は死なないはずだけれど。

岡田●そういう狙いですか。

長田●ところがインターフェロンやウイルス

がなくても細胞を殺すものが出てきた。インターフェロンもなし。ウイルスもなし。抗体だけで死んでしまった。

岡田●びっくりしたでしょう。

長田●抗体が細胞を殺していることになる。TNF（腫瘍壞死因子）に似たものかもしれないけど、よくわからない。それで、その抗体が認識しているタンパク質（Fas）が何かを調べようということになって、伊藤直人君がFasの遺伝子をとりあげるまでに結局3年かかりました。

岡田●ヒトの細胞ですか。

長田●そうです。最初の細胞ではなかなかとれなくて、もっとたくさん発現している細胞がないかと変えてみたり。

岡田●いろんな細胞にあるぞというのが、そのときわかったわけです。

長田●そうです。発現レベルは違うけれどもどの細胞ももっている。

岡田●無駄じゃなかったわけだ。

長田●それでも、遺伝子がとれてもまだ何かわからない。ただ、その構造から何かの受容体であることは間違いない。その遺伝子をマウスの細胞に入れてヒトのタンパク質を作らせ、ヒトのFas抗体で刺激すると細胞は死んでしまう。それも死んだ細胞の形態を見るとアポトーシス。結局、これはアポトーシスを媒介するような受容体で、細胞内にシグナルを伝えているのではないかと結論し、その論文を『Cell』に送ったんです。

岡田●それはいつのことですか。

長田●91年の春です。

岡田●僕が長田さんのお仕事で最初に注目したのは刷症肝炎のことでした。それはいつごろですか。

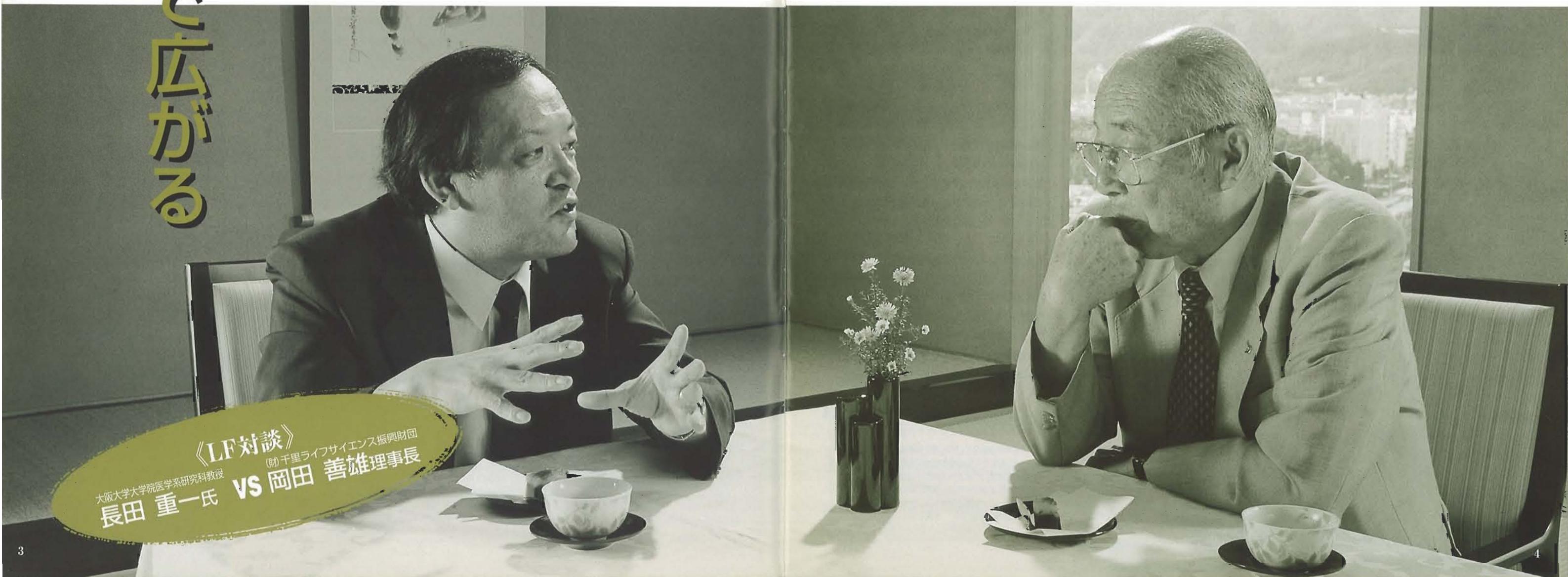
長田●92年の春です。マウスの系を使って、実際にFasが何をやっているのか調べようとした。そのために小笠原準君がマウスのFasに対するモノクローナル抗体を作って、それを産生するハイブリドーマをマウスの腹腔の中に入れて増やそうとしました。すると、「マウスが全部死んでしまいました。もう1回やりなおします」と言ってきました。さらに1週間後に「先生、また殺しました」「ちょっと待てよ。それは抗体が何かやっているかもしない」となって、ハイブリドーマを培養し、その培養液から精製した抗体をマウスに注射すると4時間も経たないうちにバタバタと死んでしまう。

岡田●それはびっくりしましたなあ。

長田●それで解剖してみたら、東大・医科研から派遣されて研究室にいた白藤君が「先生、肝臓が真っ赤です。調べたほうがいいですよ」と言ってくれて、調べてみたら肝炎でした。

岡田●お話を聞いたときは驚きました。

長田●ほとんどの人は信じてくれませんでした(笑)。だけど、Fasの変異マウスが見つかったんです。Tリンパ球の遺伝病をもつ^{lpr}と呼ばれるマウスで、それはリンパ節や脾臓が腫れあがる病気でした。その頃までにFas



はTリンパ球でたくさん発現しているのがわかつっていたので、Fasは細胞を殺すのだから、それがダメになつたらTリンパ球が増えてもいいだらうと単純に考えたんです。

岡田●よくそこに気づかれましたね。Tリンパ球が増えすぎて死ななかつたらえらいことになる。たしかにある時期には壊れないといけないんですね。

自己免疫疾患の病気解明につながる

長田●一方、Fasが受容体ならばそれにシグナルを送るリガンドがなければならぬといふことで、ずいぶん調べてみたけれどなかなか見つからない。ウーンとうなっているときに、ある日、突然フランスのGolsteinからFAXが届きました。「Fasを発見している細胞は殺すけれども、発見していない細胞は殺さないTリンパ球株を見つけた。もしかしたらFasに対するリガンドが発見しているかもしない。興味があるなら送るよ」ということでした。92年の12月10日です。はっきり覚えてますよ。それで、送ってもらって約8カ月かかって須田貴司君がリガンドをとった。『Cell』に論文を送ると、すごい仕事だという返事でした。Iprマウスの存在によってFasリガンドの同定は世界的にたいへんな競争になつていたんです。だけど、ほんとにフランスからの申し出がありがたかったです。会つたこともない人なんですよ。

岡田●素晴らしい話ですね。

長田●結局、Tリンパ球がリガンドを発見しすぎるから劇症肝炎が起るのではないか。そう考えると抗体で劇症肝炎が起こるの

を見ていたのとまさにつながりました。一方、Fasの変異に関してはその後、フランスやアメリカのグループが同じような病気を人の遺伝病で見つけました。感動しましたね。マウスでやっていたことは無駄じゃなかつたんだと。

岡田●ほんとに幅が広がつてきたわけですね。アポトーシスはありとあらゆるところに引っかかってくる。

長田●少なくともTリンパ球を介した病気といふのは劇症肝炎だけじゃなく糖尿病もそうでしょうし、甲状腺炎やリウマチなど自己免疫疾患の病気はかなりFasのリガンドで説明できる。ただ、アポトーシスというのは本来、手足の指ができるときに指と指の間の細胞が死ぬとか、オタマジャクシがカエルになると尻尾がなくなるとかで働いていて、そこで何が起こっているかまだまったくわかっていない。それは完全な謎です。いくつかわかつてきただのが、Tリンパ球がターゲットの細胞を殺す役割をどう担っているか。それからウイルスや細菌に感染すると白血球が増えますが、それがおさまるとすみやかに元のレベルに戻る。そこにFasとFasのリガンドがからんでいます。そのあたりはかなりすっきりしてきているけれども、本来の身体が発生する際にどのように細胞が死んでいくのかはまだ説明されていない。

岡田●そうですか。均整をどこでとっているかというのがなかなか難しいですね。

長田●何か刺激になって尻尾だけ切れてなくなるのか。指の間にしてもどうしてそこまでいって先にいかないのか。ただアポトーシスの根本的な分子機構そのものは、発生の時とFasによるものとは同じです。たとえば、線虫は1000個の細胞の成体になるまで、必ず

131個の細胞が決まった場所で決まった時間に死んでしまう。それがどのようにコントロールされているか、MITのグループがいろんなミュータントを作つて調べると、ced3と名付けた遺伝子の変異が起ると細胞は死なない。それが発現するものは何かと調べてみるとプロテアーゼ（タンパク質分解酵素）。哺乳類もやはり同じで、江成政人君がFasの系にプロテアーゼのインヒビター（阻害分子）を入れるとアポトーシスがバタッと止まる。

岡田●いろんなところから情報が入つてきいろいろことをしないといけませんね。

長田●そうなんです。しかも、もっと複雑です。線虫ではced3という一つの遺伝子しかないけれど、哺乳類ではそれに似たものが今までで14個見つかっています。そして、どうやら一つのプロテアーゼが活性化すると次から次へとプロテアーゼが活性化するらしい。それが言い出されたのが95年です。では、どうしてプロテアーゼが活性化されるか。探し出されたのが細胞の内側でFasに結合するアダプターで、その次にいきなりプロテアーゼ。するともう簡単。おそらく一番最初のプロテアーゼが受容体のところで活性化されると次から次へとアクティブになる。

綱渡りのバランスで働く死の機構

岡田●臨界点を越えると止めるわけにはいかないわけですね。

長田●細胞の増殖や分化はある意味で可逆的ですが、この細胞の死の機構だけはいったんプロテアーゼが活性化すると最後までいってしまうんです。

岡田●それで今はどのあたりに中心が置かれているんですか。

長田●アポトーシスのとき細胞がものすごい勢いで縮み、それと同時に染色体DNAが断片化します。そこで、Fasで死につつある細胞の抽出液を核にまぜてみました。するとたしかに核のDNAが壊れてしまう。これは絶

対にこの抽出液の中に何があるに違ひない。そして、増殖している細胞にはDNaseとそのインヒビターが複合体になっていて、アポトーシスの刺激によりプロテアーゼがインヒビターのほうだけを特異的に壊してしまうことがわかりました。そうするとDNaseが活性化されて核にいってDNAを壊してしまう。

岡田●それは特別なDNaseだったんですか。

長田●特別なDNaseでした。それを97年の暮れに『Nature』に送つたんです。1週間でレフリーのコメントとともにどつてきて、少し書き直せば98年の1月1日号に載せるということでした。それで、1月1日に出たので引用される回数も多くなつたんです。

岡田●世界一やもんな。日本人で初めてや。

長田●結局、Fasに関してはリガンドが受容体に結合するとプロテアーゼが活性化され、DNaseが活性化する。

岡田●ストーリーがつながつたわけですね。

長田●そうです。だから今はどうしてDNAの断片化が起るのか調べています。プロテアーゼが活性化されれば、細胞内のいろんなタンパク質を壊すんですね。それだけで細胞は死ぬ。DNAを壊す必要なんてない。

岡田●今はそのへんが気になるわけですね。

長田●DNAを壊すのにものすごく凝ったシステムを使つていています。たしかにそれが活性化されると死ぬことは間違ひない。だけど、それがなくとも他のことで細胞は死んでしまう。なぜ、そんなに凝つたことをしてDNAを壊す必要があるのだろう。

岡田●先生の思考方法は面白いなあ。そのあたりの問題が引っかかって先へ進んでいくわけですね。ほんとに今まで恒常性、恒常性と言つたけど、アポトーシスの視点がないとまったく生体の恒常性は成立しないわけですね。

長田●結局、今まで片面だけしか見ていかなかった。死ぬという方向からも見なくなっちゃならない。死ぬことがブロックされてもガン化は起るだろうし、異常な細胞は出てくる。

岡田●そんなのを見つめると、ほんとに生きるといふのはえらい細いところを綱渡りして歩いているなと思いますね。

長田●そうですね。細胞が死なないとガン化するし、それが働きすぎても肝炎を起こしたりしてやっぱりヒトを殺してしまう。ギリギリのバランスのところでその仕組みが動いてくれないと困るわけです。

岡田●それでも身体というのはちゃんと安定するようにできているんですね。だけど、そ



岡田 善雄理事長プロフィール

1929年、広島県生まれ。52年大阪太医学部卒業後、同大学微生物研究所助手、助教授を経て72年教授に就任。1982年～87年同大学細胞工学センター長。90年7月より千葉ライオックスシス振興財團理事長、91年4月より大阪太医学部教授。同時に岡崎国立共同研究機器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（セシダイウイルス）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、99年には日本学士院会員となる。



長田 重一氏プロフィール

1949年、石川県生まれ。77年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。同大学医学研究所助手、スイス・チューリッヒ大学分子生物学研究所研究員を経て、87年大阪バイオサイエンス研究所第一研究部部長。95年より大阪太医学部教授。現在は同大学大学院理学系研究科・生物制御医学遺伝学教授。専門分野は生化学、分子生物学。受賞はベーリング賞（ドイツ）、コッホ賞（ドイツ）、ティッカザーニエ賞（フランス）、朝日賞、島松雷鳴研究基金金賞を受賞。所属学会は日本生化学会、日本免疫学会など。

成人病シリーズ第25回 「超音波診断はどこまで進歩したか」

潜水艦探知器や魚群探知器、いわゆるレーダー（レーダーは超音波ではなく、電波を用いますが、画像を作る原理はほぼ同じです）などと基本的には同じ原理を応用した『超音波診断』はすでに昭和20年代から始められていきましたが、わが国の医療に広く一般的に使われるようになったのは、およそ昭和50年頃からのことです。現在では、例えば心臓で病院に受診された方ならお分かりでしょうが、心電図と同じくらいの頻度で、超音波診断も珍しくなく行われるまでになっています。

1秒30コマの画像で リアル・タイムに見る

「超音波とは音波の中でも特に周波数の高いものを言います。こうなるともう耳には聞こえません。しかし振動の波としては物体の中をよく伝わるのです。通常の音（音波）は四方に広がる性質がありますが、超音波にはまっすぐ進む性質があり、この超音波の性質を医学に利用したのがいわゆる超音波診断といわれるものです」と、国立循環器病センター研究所名誉所長である仁村泰治先生は講演の口火を切られました。

例えば同じ原理を応用した金属探傷器の場合、外からは分からず金属の中の傷も、表面から超音波を当てると傷の部分からのエコー（反射波、こだま）の返りで探り当てることができます。医学への応用もこれと同じで、体内に変わったところ（病変）があれば、その部位からのエコーの返り具合で見つけられるわけです。

テレビなどでもご承知のように、例えば気象レーダーでは電波のビーム（束）を天空の中で動かして行くと、台風の雲の姿がブラウン管面に画かれるのと大体同じ原理で、超音波のビームを身体を切るように動かすと、切られた断面の様子がブラウン管面に光点の集まりや濃淡による图形として画かれます。そこで臓器やその内部に形の異常があれば見分けることができます。これが超音波診断の中の断層エコー法と言われる方法です。例えば

胆石症であれば、胆嚢や胆管の断面像の中に胆石がやはり光点の集まりとして現れます。

現在では超音波ビームを動かすのは電気的に非常に速く、しかも繰り返し行うことができます。画像は一秒30コマくらいの速さで連続的に見ることができます。このくらいの速さですと、例えば心臓やその中の弁膜などが休みなく動いている様子をリアル・タイムに観察することができます。

こうした超音波エコー法と並んで重要な技

術に、同じく超音波を利用したドプラ法があります。これは「ドプラ効果」といって、音源（電車や飛行機など）が近づく時と遠ざかる時とではその音が多少変わって聞こえると

いう原理を応用したもので、血流の検査や妊娠の早期診断などに多く用いられています。

また、さらに進んだ技術では、血流の速度を測り、これをコンピュータ処理によって断層エコー図の中に色彩の違いで分かりやすく表示する、カラー・ドプラ法もあり、現在ではエコーとドプラ両方の機能を同時に併せ持った装置が、超音波診断装置の基本になってい

る、というのが普通です。

超音波診断技術は、現在多くの方面で用いられていますが、特に挙げれば心臓血管系、消化器系、産科・婦人科系、泌尿器系、乳腺、甲状腺などがあり、X線などと違って被検者に与える害はなく、また苦痛も与えないという大きなメリットを持っています。体表から途中の組織を傷つけずに体内の様子を書き出すことができるので、「超音波診断」はいわゆる「非侵襲的画像診断」に属します。また、

また、肝細胞癌の場合は腫瘍への血流が豊富になる特徴があるので、ドプラ法を用いて血流の分布の違いを見ることも、癌診断の大いなポイントになるようです。

ただ、ドプラ法の装置にも限界があって、早い血流や太い血流は良く見ることができても、遅い血流、細い血流は見にくく、診断のつきにくい場合もあります。そうした時には「造影超音波検査法」といって、マイクロバブルという赤血球より小さい気泡を腕の静脈などから注入して造影すると、その気泡からの反射によって非常に細かい血流までも鮮明にとらえることが可能となるので、3次元の立体画像でとらえる方法と並んで、これは将来もっと発展していく検査法であろうと田中先生はおっしゃいます。

次に、最近増加の傾向にある肺臓癌の診断については、肺臓癌が予後の成績の良くない難治癌であることを踏まえた上で「肺臓癌が見つかって、手術できるのはそのうちの約3分の1。手術できても5年生存率は10数%というのが現状です。肺臓は胃の裏側にある臓器で、普通、超音波では観察しにくい臓器なのですが、手術可能な肺臓癌を最初に見つける検査法の中では、超音波検査は約43%で一番高率」なのだとあります。通常はお茶などを飲んでもらって胃の中に液体を満たして背後の肺臓に超音波がとどきやすくして見るわけですが、「内視鏡下超音波検査」といって、胃の中から肺臓を見る方法も最近ではあり、こうした観点からも超音波検査を肺臓癌発見にもっと多く使いたいものと、田中先生は強調されました。

超音波はいま、血管の中にまで入って診断する

「超音波が心臓病の診断に使われ始めたのは昭和29年頃からで、わが国ではすでに45年の歴史を数えるわけですが、今日のように超音波が飛躍的に心臓病診断の場に用いられるようになったのは、血液の動きをカラー画像として表示する「カラードプラ法」が登場してからのことです」こうおっしゃるのは、国立循環器病センター内科心臓部門医長の山岸正和先生です。

「カラードプラ法」より以前の心臓病診断の主流は「カテーテル法」といって、股の付け根、あるいは腕から血管にチューブを入れ造影剤を注入し、レントゲン撮影するというものでした。ところが、超音波カラードプラ法の登場によって、一目瞭然に観察することができるようになりました。しかも超音波では身体の外側からの検査ですから、患者さんに苦痛も与えないですむという、被検者に負担をかけないメリットもあります。

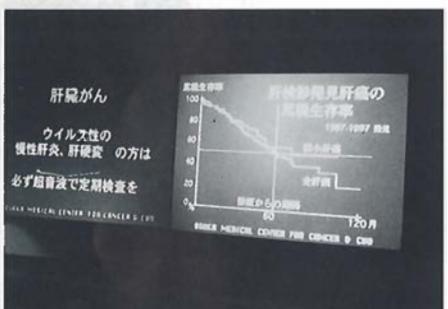
ただ、そのように胸の外側から心臓を観察するのには肺がかなり邪魔になるので、限界がありました。そこで新たに開発されたのが「経食道心エコー法」という技術です。

「この方法では心臓を後ろから、つまり心臓の真後ろにある食道に、超音波の探触子を入れて見るわけで、こうすると心臓の後ろ側の出来事がよく分かるのです」と山岸先生。

現在でも、冠状動脈の病気の診断の場合に



千里ライフサイエンス市民公開講座



は「冠状動脈造影」という、股の付け根などの血管に入れたカテーテルを大動脈まで進め、そこで造影剤を注入して診断する方法が主流です。しかし、まだ観察できる血管の部位は限られてはいるものの、部位によっては多少狭い血管だろうと超音波の画像で描出することが可能になってきているのです。

「いずれ将来的には、超音波法がカテーテルに代わって心臓血管系の観察、診断の主流になるのではないか」と、山岸先生は展望を述べられたあと「心臓全般を見た時、心臓にかかる病気という病気は、超音波によってほぼ診断可能になったと言っても過言ではないと思います」と講演を結ばれました。



国立循環器病センター研究所名誉所長
仁村 泰治氏



大阪府立成人病センター集団検診第二部部長
田中 幸子氏



国立循環器病センター内科心臓部門医長
山岸 正和氏

講 師	講 師
仁村 泰治氏	國立循環器病センター研究所名誉所長 仁村 泰治氏
田中 幸子氏	大阪府立成人病センター集団検診第二部部長 田中 幸子氏
山岸 正和氏	國立循環器病センター内科心臓部門医長 山岸 正和氏

とき：平成11年7月25日(日) 13:30～16:30
ところ：千里ライフサイエンスセンタービル5階 ライフホール
コーディネーター：國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17

21世紀は脳の時代になるといわれる。国の脳科学プロジェクトも動き出している。その脳の研究でも、記憶や意識、言語は最後の謎といわれるほど解明が難しい。心の秘密にもつながっている。東京大学大学院総合文化研究科の酒井邦嘉助教授は、言語が脳でつくり出される仕組みの解明に認知脳科学から迫ろうとしている。日本ではまだ珍しい最先端の研究だ。

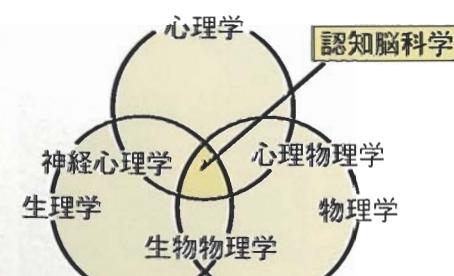


酒井 邦嘉氏

1964年生まれ。東京大学理学部卒。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。1992年東京大学医学部第一生理学教室助手、マサチューセッツ工科大学訪問研究員を経て、1997年から現職。専門は認知脳科学。著書に「心にいどむ認知脳科学—記憶と意識の統一論」がある。

11月中旬、東大の駒場キャンパスには、やや遅い秋が訪れていた。正門付近には、お馴染みの立看板がにぎやか。酒井氏が所属するのは大学院総合文化研究科の広域科学専攻生命環境科学系。紹介パンフによると、「従来の理系、文系という分類をこえ、生命に関して分子からヒトまでを包括するきわめて学際的で先端的な大学院」とある。

酒井氏はいま「機能イメージングによる言語の認知脳科学」に取り組んでいる。しかし、元はといえば出身は物理学科。基本的な学問としての物理学に興味を覚えたが、実際に研究するとなると何がいいのか。そして選んだのが生物物理学。堀田凱樹先生（現・国立遺伝学研究所長）の研究室に学部学生時代から入りびたり、ショウジョウバエの不思議な現



現在の学問体系と認知脳科学

象を顕微鏡で見せてもらった。

「学科は物理でも、研究対象は生物。実験手法も生物学そのものでした。対象が重要なのであって、学問分野は物理学でも生物学でもかまわないことがわかりました。そして、

ショウジョウバエの行動は遺伝し、それが脳の構造で決まる事、そして遺伝子によって変えられるのを知って、脳がおもしろいんだなと感じたのです」

大学院はショウジョウバエの神経系を研究してすごしたが、その間に生物学の手法をあ

らかた経験できた。個体の繁殖からはじまって、試料切片の作り方、顕微鏡による観察の仕方、DNAや蛋白質の抽出法、遺伝子操作やマッピング……。昆虫でも脳の構造はまだよくわかつていなかったが、人間に興味があった。そこでサルの大脳皮質でニューロンの研究をすることにした。博士課程で医学部第一生理学教室に移動。宮下保司先生の研究室で、サル（ニホンザル）の飼い方、トレーニングからはじめたという。

「研究テーマは、だれもやったことがない、難しい実験に挑戦しました。サルに二つの图形を見せて、その連想関係を覚えているかどうかを調べる実験です。サルにしてみれば、出したとこ勝負ではできず、連想関係を記憶しなければなりません。そのことを確実に調べる実験は結構難しいです。チンパンジーのほうが人間に近いので脳を知るにはいいのですが、行動実験に限られています」

実験では、脳のニューロン（神経細胞）の一つ一つに、電極を順番に刺し、图形を見せたときに活動する場所を探す。探索領域のニューロンの数は何万とあるから大変な作業だ。1日に10個ぐらいしか測定できないから、数千個のニューロンを調べようとしたら、1年

牧野 賢治氏

1934年愛知県生まれ。1957年大阪大学理学部卒業。1959年同大学修士課程修了。毎日新聞編集委員（科学・医学担当）を経て、現在、東京理科大学理学部教授（科学社会学）。92年11月東京で開かれたユネスコなどの主催による第1回科学ジャーナリスト世界会議で実行委員長をつとめた。著書に「理系のレトリック入門—科学する人の文章作法」（化学同人）、最新の共訳書にJ. ウィンガーツン「遺伝子マッピングノム研究の現場」（化学同人）がある。



牧野 賢治現地取材!

はかかる。苦心の試行錯誤の結果、酒井氏らは、用意した人工图形の中の特定の二つの图形の組み合わせを見せたときにだけ反応するニューロンが、側頭葉の視覚を記憶する場所にあることを発見した。論文は実験を始めて2年半後に『Nature』に掲載された。

ニューロンの活動の記録をとっているときは、音で活動状況がわかる仕組みになっている。電気活動があるとパリパリと音が出る。そうしたなかで、「思い出しのニューロン」の存在もみつけた。例えば、リンゴとバナナの图形を記憶させ、次にリンゴだけの图形を見せるが、見ているうちに、しだいにパリパリが強まり、バナナを思い出しているのだなど推測できたという。

「一つのニューロンで連想できる神経回路が脳にはあるということで、驚きました。しかし、この実験をやっているうちに限界を感じたのです。この電気生理学の手法は70年代に確立され、確かに多くの成果をあげてきましたが、脳を傷つけるのです。だから人間にはできません。それに、脳の活動ではなく、心の働きを知ろうとしたらサルでは不可能です。サルに聞くわけにもいきませんからね。知覚や記憶、意識の研究を人間でなんとかで

きないか、と考えました。そんなとき、学生時代にシンポジウムで聞いたPET（陽電子放射断層撮影法）を思い出したのです。ワシントン大学のレイクル教授の話でした。人間の脳を切らずに外から調べられるというものです。言語とか判断の際の脳の活動が画像化して見えるというのでショックでしたね」

PETをやろうとしたが、ベビーサイクロトロンや放射性同位元素を使うので、個人の研究室では無理とわかった。丁度そのころ、1992年にfMRI（機能的磁気共鳴画像法）が登場した。

「これだ、と思いましたね。同じ被験者で繰り返し実験できます。磁場をかけるだけなので安全ですね。サルでやったことを、脳を切らずに人間ができるのです。ちょうど日本立の中央研究所でfMRIの基礎研究をはじめており、脳科学への応用をテストしたいというので、93年から共同研究がスタートしました。はじめは、どうしたら信号が安定して取り出せるのか苦労しました」

92年にはアメリカで、指を動かすと運動野が活動することを検出したり、視覚野の活動も計測できるようになっていた。

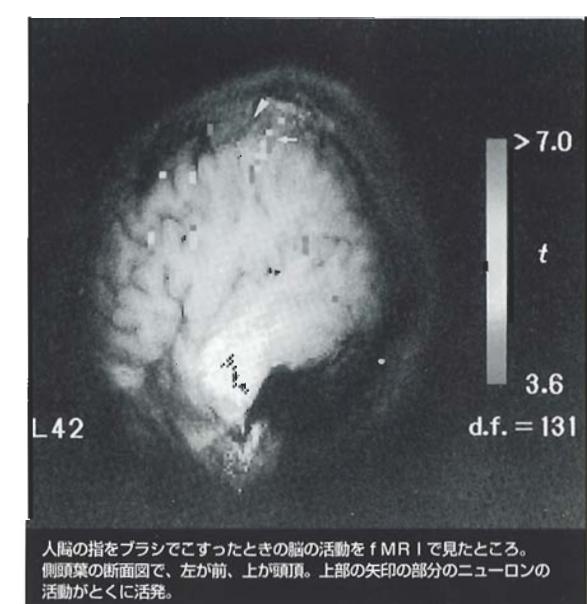
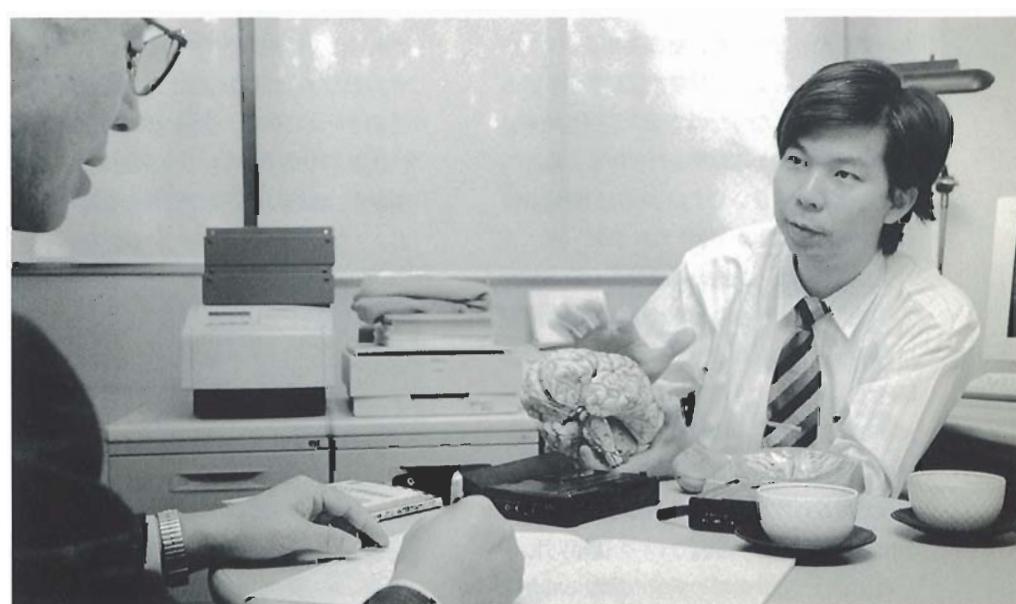
「そこで、皮膚感覺をやってみたのです。

体性感覺はだれもやってなかったのです。歯ブラシで指をこすると頭頂葉の体性感覺野が活動しました。足をたわしでこすると、少し違う場所の体性感覺野が活動します。脳の中に皮膚のマップがあるのです。これなら使える、というので視覚に挑戦しました」

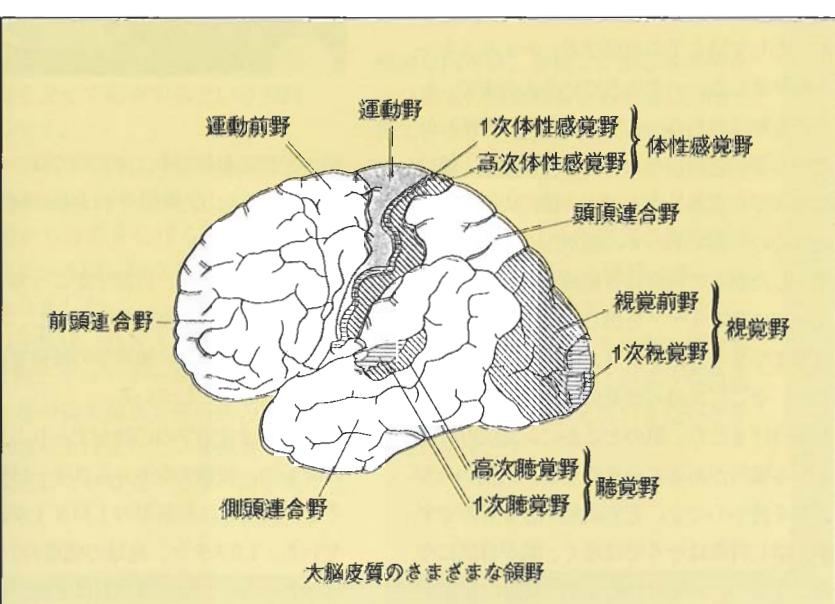
光に対する反応だけなら、すでに研究もあったので、色を見ることにした。色のないパターンを見せると、脳底の側頭葉後部が活動することがわかった。100年以上も前に、色に関係がある場所としてわかっていたところだ。そこが病気で壊されると色がわからなくなる。

「そこでやったのが、色の残像を利用する実験です。残像という現象は、色の物理的な刺激がなくなても色が見えますね。そのとき脳の中でニューロンは活動を続けているわけです。それがfMRIで、はっきりつかめます。これはおもしろいのです。脳の中の外に出てこない言語、思考、感情などの働きが外から見られることになるので、画期的です。脳は大きく変わってきた。なにしろ脳をまったく傷つけないのがいい」

しかし問題点はある。fMRIは時間的な解像度がよくない。分解能は数秒ぐらいだ。



人脳の指をブラシでこすったときの脳の活動をfMRIで見たところ。
側頭葉の断面図で、左が前、上が頭頂。上部の矢印の部分のニューロンの活動がとくに活発。



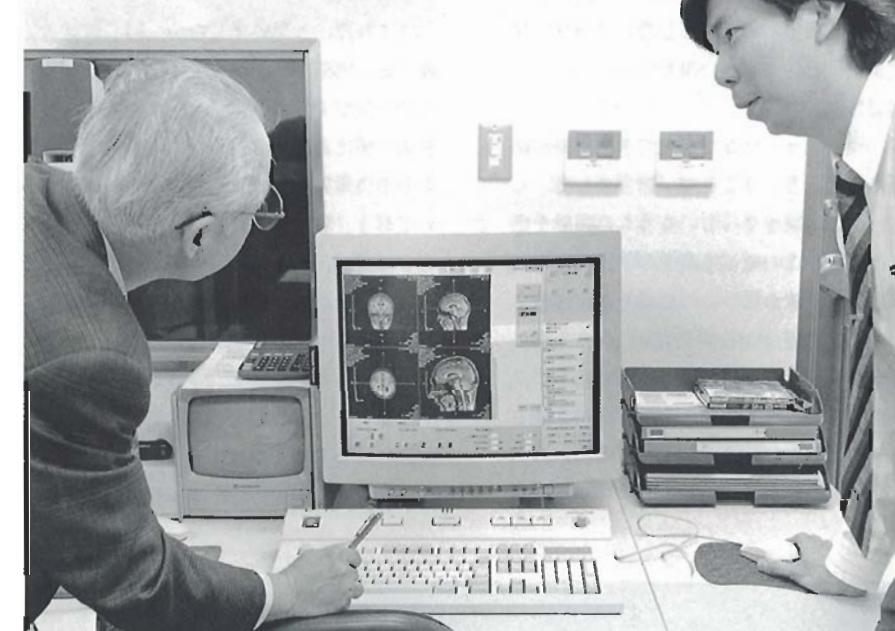
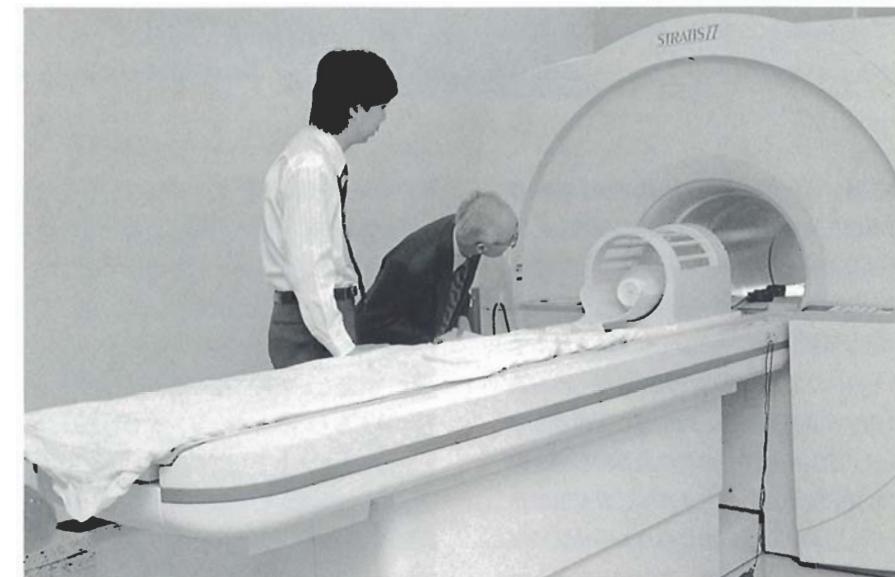
大脳皮質のさまざまな領野

神経活動の差は血管の血流量に現れ、それを測定するので時間差が生じるのだ。一方、空間的な解像度はよく、1ミリ以下も可能。したがって、脳科学の究極的な技術とまではいえないものの、従来見えなかつたものが沢山見えるようになっている。

「こうなってくると、心理学者はおもしろくてたまらない。なにしろ、ブラックボックスだったものが見えるようになってきたのですからね。アメリカでます盛んになり、世界にひろがりました。すぐにやることはほとんどやられてしまった感じです。人間の脳のマッピングが進んでいるのです。ただし、何かをやると脳の特定の場所のニューロンが活動することはわかつても、その逆が成り立つかどうかはわかりません。その間をつなぐ論理のネットワークは不明です。これからですね。最初の突破口が開けたところでしょうね」

96~97年にボストンのマサチューセッツ総合病院へ行った。fMRIのメッカの一つで、世界中から研究者がきていたという。そこで考えたのが、人間でできてサルでできないこと、つまり言語の研究だった。

「思考や意識を最終目標にするにしても、言語は避けて通れない、古くて新しい問題です。視覚から言語へテーマをスイッチしました。そしてMITの言語学者、チャーチスキーを知りました。いま生きている人の中で、もっとも知性のある一人でしょうね。研究のかたわら平和運動にも力を入れています。彼は認知科学を変革した人です。彼によると、言語は心の一部であって、脳が生み出すものでした。したがって言葉は普遍的なもので、普遍文法というアイデアを出しました。世界中にはさまざまな言語があり、みなちがって見えるが、そこに共通の普遍的な構造があることをみつけました。脳のどこかに、文法の計算をする場所があるというのです。人間のみが言葉を持つのです。文字は人工的なものですが、話し言葉はそうではなく、脳が自然にやることです。一種の行動です。言語の秘密が



脳のどこにあるのか、ゆくゆくは、そのアルゴリズムを知りたい。それが私の研究テーマです！

脳科学、心理学、言語学がごっちゃになっている。徹底的に言語学を勉強し、心理学の手法を使い、新しい物理学の技術を応用して対象に迫ろうとしている。

書架には言語学の書物がずらりと並ぶ。そのなかで、傾倒するチャーチスキーは別格だ。そして隣室には最新型のfMRIが設置されている。1.5ステラ、地球の磁場の5万倍という強力なもの。超伝導磁石は常時、液体ヘリ

ウムで冷却されている。従来はなかった研究室風景である。

いまとりかかっているのは、文法的なエラーや言葉の綴りのエラーの際に脳のどこが活動するかの解明。言語中枢の特定の場所が係わっていることがわかつてきた。

「数年のうちにには、言語の計算をやっていく場所がつきとめられるでしょう」

千里ライフサイエンス技術講習会

～ライフサイエンス分野の最新技術に関する講習会～

今日、ライフサイエンスの対象となる研究範囲・内容の拡大、深化に伴い、そこで用いられる実験手法はますます多様化、複雑化して来ています。実験による仮説の検証は自然科学に共通なプロセスですが、ライフサイエンスが生命現象を取り扱う科学であることを考えると、このプロセスはなおさら重要となります。すなわち、研究において優れた方法論のもとで最適な実験技術を採用することが研究の正否、効率を大きく支配する要因となります。新しい技術のめざましい進展は、ライフサイエンスの学際的研究を促進し、複雑多様な生命現象の解明に大きく寄与しつつあります。

このような観点から、当財団では平成3年以來、人材育成事業の一環として、ライフサイエンス分野の最新の実験技術を保有する企業の協賛を得て、その技術に関する講習会を開催してきました。

講習会の対象者は、大学・国公立研究機関・企業などの研究者とし、受講者を約30人に限定して、全国各地からご参加いただいています。

その内容としては、ライフサイエンス分野の最新の実験技術・機器・装置等を、協賛企業のエキスパートによる実習・デモンストレーションを含む解説やそれらの技術を活用して優れた研



究成果を上げている大学や企業の研究者の講演を交えて紹介するという実践的なものです。

なお、当初3年間は神経科学分野の技術に絞り、年1回の開催でしたが、平成6年度から分野を広げるとともに、回数を年2~4回に増やしてほぼ今日の形となりました。

平成11年度は、DNAチップの最新技術で2回、プロテオーム解析、環境ホルモン等の蛍光偏光分析技術の計3テーマを取り上げました。受講者を少人数に限定している点や密度の濃い実

践的な内容は、参加した皆さんからテーマ選定の適切性も含めて高い評価を得ています。なお、平成11年度においては、既に終了したものの申込みはいずれも定員を大幅に上回りました。

わが国でこのような形式の技術講習会を継続開催している団体（所）は、あまり見当たりません。財団として、今後もライフサイエンス分野の研究者の研究に資するよう、このような技術講習会を継続発展させていきたいと思っています。

セミナー/市民公開講座/技術講習会/フォーラム

千里ライフサイエンスセミナー

「アポトーシスの細胞シグナルと感染」

日 時：平成12年1月14日(金) 午前10時から午後5時まで
コーディネータ：大阪大学大学院医学系研究科教授 長田 重一氏
大阪大学大学院医学系研究科教授 辻本 賀英氏

- アポトーシスにおけるミトコンドリアから
核への情報伝達機構
大阪大学大学院医学系研究科教授 辻本 賀英氏
- 発生と病態におけるカスパーゼ活性化機構
大阪大学大学院医学系研究科助教授 三浦 正幸氏
- 神経細胞の生存シグナル伝達
東京大学分子細胞生物学研究所助教授 後藤 由季子氏
- アポトーシスにおける染色体DNAの分解
大阪大学大学院医学系研究科教授 長田 重一氏
- アルツハイマー病と神経細胞死シグナル
田辺製薬(株)創薬研究所グループリーダー 今泉 和則氏
- エンドトキシン受容体からのシグナル伝達
大阪大学微生物病研究所教授 番良 静男氏

千里ライフサイエンス市民公開講座

成人病シリーズ第27回 「眼の病気の予防と治療」

日 時：平成12年3月18日(土) 午後1時30分から午後5時まで
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



千里ライフサイエンス技術講習会

第22回「DNAチップの最新技術(Ⅱ) —スポットティングによる DNAチップ作製技術と遺伝子発現解析—」

日 時：平成12年2月17日(木) 午後1時から午後5時まで
協 賛：宝酒造株式会社
内 容・スפוטティングによるDNAチップ作製方法の概要説明
・DNAチップを用いた実験方法の概要説明
・DNAチップを用いた実験例の紹介
・GMS 417 Arrayer を用いたDNAチップ作製
・GMS 418 Array Scanner を用いたDNAチップ読み取り
・ImaGene を用いたデータ解析

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」
但し、技術講習会は千里ライフサイエンスセンタービル9F
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
E-mail : senrlsf@commercecity.or.jp
(交流事業部 セミナー、市民公開講座、技術講習会係)

千里ライフサイエンスフォーラム

定例1月フォーラム

「日本酒造りの匠の技を科学する」

日 時：平成12年1月27日(木) 午後6時から午後8時まで
講 師：菊正宗酒造株式会社常務取締役総合研究所長 原 昌道氏

定例2月フォーラム

「楽器が示す文化の流れ」

日 時：平成12年2月25日(金) 午後6時から午後8時まで
講 師：大阪音楽大学教授兼附属楽器博物館館長 高橋 浩子氏

定例3月フォーラム

「遊牧民から見た世界史 ～世界史を西洋から東洋に 取り返す試み～」

日 時：平成12年3月16日(木) 午後6時から午後8時まで
講 師：大阪大学大学院文学研究科教授 森安 孝夫氏

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」
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
(交流事業部 フォーラム係)

LF Diary

DATE	MAIN EVENTS
1999.9.9	●新道塾「千里神経懇親会」第36回会合 コーディネータ 大阪大学医学部教授 遠山 正彌氏
9.17	●千里ライフサイエンス技術講習会 第21回 「蛍光偏光分析技術」 協賛 宝酒造株式会社
9.22	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例9月フォーラム 「NPO(非営利組織)と21世紀」 ～(財)関西エネルギー・リサイクル科学研究振興財団との共催～ 講師 大阪大学副学長・大学院経済研究科教授 本間 正明氏
9.28	●新道塾「21世紀の薬箱」第30回会合 世話人 大阪大学大学院薬学研究科教授 那須 正夫氏
10.15	●千里ライフサイエンスセミナー ブレインサイエンスシリーズ第12回 「神経難病の最前線－治療と創薬にむけて－」 コーディネータ 大阪大学医学部教授 遠山 正彌氏
10.20	●新道塾「21世紀の薬箱」第31回会合 世話人 大阪大学大学院薬学研究科教授 馬場 明道氏
10.23	●千里ネイチャー・カレッジ 第3回 「サルの観察(2)」と「修了式」 コーディネータ 大阪大学人間科学部教授 南 徹弘氏
10.27	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例10月フォーラム 「エルニーニョと異常気象」 講師 (財)日本気象協会・気象予報士 大藤 明亮氏
11.16	●千里ライフサイエンスシンポジウム 「脳の幹細胞－脳の再生医学への道－」 コーディネータ 大阪大学大学院医学系研究科 神経機能解剖学研究部教授 岡野 栄之氏
11.19	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例11月フォーラム 「体細胞クローリン動物作出研究の現状」 講師 近畿大学農学部教授 角田 幸雄氏
11.20	●千里ライフサイエンス市民公開講座 成人病シリーズ第26回 「心臓病治療の進歩」 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
12.10	●千里ライフサイエンスフォーラム 定例12月フォーラム 「文化財保存と「水」」 講師 奈良国立文化財研究所埋蔵文化財センター長 沢田 正昭氏
12.14	●新道塾「千里神経懇親会」第37回会合 コーディネータ 大阪大学医学部教授 遠山 正彌氏
12.17	●新道塾「21世紀の薬箱」第32回会合 世話人 大阪大学大学院薬学研究科教授 真弓 忠範氏

(財)千里ライフサイエンス振興財団基本財産・出捐元一覧
当財団の設立趣旨に賛同いただき、下記の方々から平成11年12月末日現在、31億余円の
ご出捐・ご出捐の申込みを頂いております。

- (株)池田銀行
 - エーザイ(株)
 - 江崎グリコ(株)
 - 大阪ガス(株)
 - 大塚製薬(株)
 - (株)大林組
 - 小野薬品工業(株)
 - 関西電力(株)
 - キリンビバレッジ(株)
 - 近畿コカ・コーラボトリシング(株)
 - (株)きんでん
 - 三井(株)
 - サンリオ(株)
 - 三洋電機(株)
 - 三井銀行
 - 塩野義製薬(株)
 - 住友海上火災海上保険(株)
 - 藤沢薬品工業(株)
 - 住友銀行
 - 住友生命保険(相)
 - 住友製薬(株)
 - 住友電気工業(株)
 - 横水化学工業(株)
 - 第一製薬(株)
 - 大日本製薬(株)
 - 大和銀行
 - 高砂熱学工業(株)
 - タキロン(株)
 - 武田薬品工業(株)
 - 田辺製薬(株)
 - 中外製薬(株)
 - (株)ツムラ
 - 東京海上火災保険(株)
 - 東芝
 - 東洋紡績(株)
 - 同和火災海上保険(株)
 - (株)西原衛生工業所
 - 日本アイ・ビー・エム(株)
 - 日本火災海上保険(株)
 - (株)日本興業銀行
 - 日本新薬(株)
 - 日本生命保険(相)
 - 日本たばこ産業(株)
 - 日本ベーリンガー・インゲルハイム(株)
 - (株)林原
 - 阪急電鉄(株)
 - 富士火災海上保険(株)
 - 扶桑薬品工業(株)
 - 松下電器産業(株)
 - 三井海上火災保険(株)
 - 安田火災海上保険(株)
 - 山之内製薬(株)
 - 山武ハネウエル(株)
 - 吉富製薬(株)
 - ワカマツ
 - 満永製薬(株)
 - 和光純薬工業(株)
- /大阪府/個人1名
(以上59者/企業名55音順)

編集後記

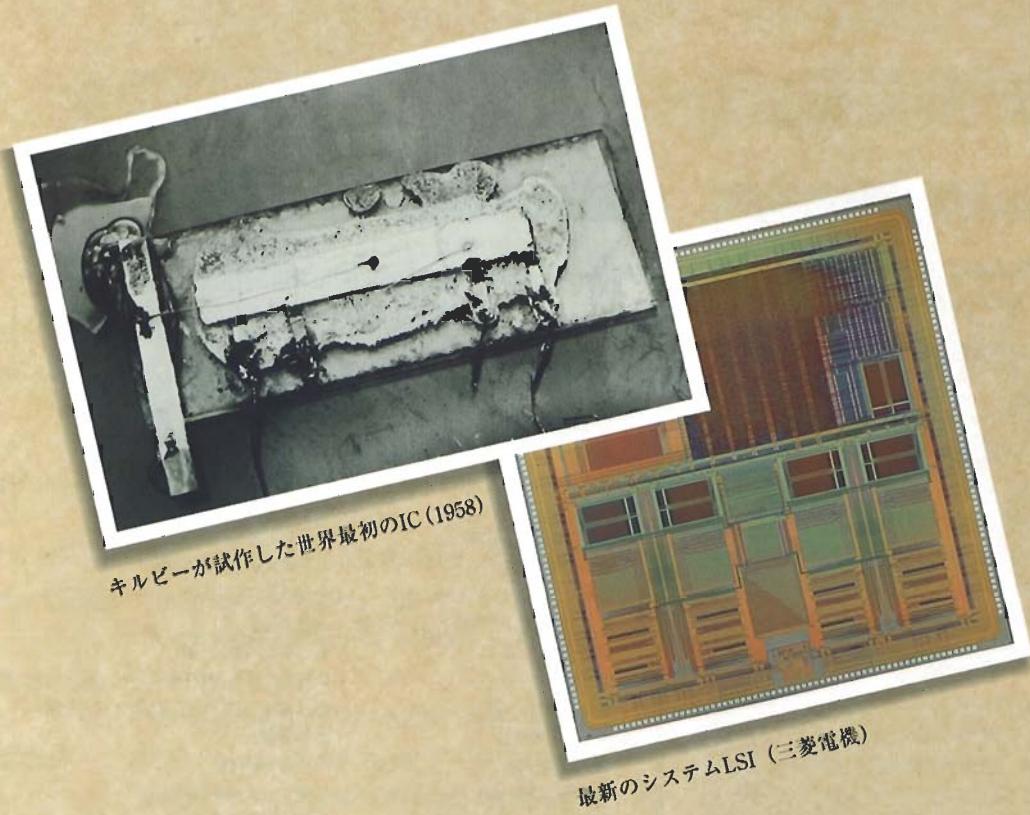
西暦2000年を迎えた。新しいミレニアムの始まりである。
今回の理事長との対談の相手は、クリーンな細胞の死－アポトーシス研究で世界をリードしておられる大阪大学教授の長田先生であった。アポトーシスによって生命は恒常に維持されているという最先端の話を直に聞くことができ、その迫力には感動した。今月は、案内しているように、先生にお世話を頂き、アポトーシスをテーマとするセミナーを開催することになっている。最新の研究成果の報告が楽しめた。

また、今回のLFだよりでは、人材育成事業の一環として実施している技術講習会を紹介した。協賛企業として研究者、技術者の皆さんから高い評価を得ている。このように、財團が推進している事業を、今後も紹介していきたい。

今年、財團は7月31日をもって設立10周年を迎える。広報誌LFニュースもNO.30となつた。ひもといいでいいみると、財團にご支援を頂戴した多くの先達の方々の想いが、有形無形に実感として伝わってくる。

企画に工夫を凝らし、充実させ、広報誌を通して、ライフサイエンスの普及、啓発に努めていきたいと改めて思つた。

URL http://www.commercecity.or.jp/senri_lsf



大阪大学名誉教授・長崎総合科学大学教授 難波 進氏

「物作り」のすすめ

一九五〇年阪大通信工学科を卒業した私は、岡山一中の大先輩である仁科芳雄先生に憧れ、専門に拘泥することなく、理化学研究所に入所した。先生は翌年一月に亡くなられたので、結局嘔咳に接することができず残念な思いをしたことであるが、理研での初仕事が放射線測定用エレクトロスレーターの試作と、それに使う一ミクロン（千分の一ミリ）から二ミクロンの太さの白金線を作る研究であったので、私の微細な「物作り」はこの時に始まる。以来理研と大阪大学での半世紀にわたる研究を通じ、電子ビーム、イオンビーム、レーザー、X線などの装置の試作やそれを駆使した半導体デバイスの微細加工とその応用に関する研究を展開してきた。この間研究を共にした二百数十名の学生諸君の多くは、現在、超LSIの研究、開発、製造の第一線で活躍していることは私の大きな喜びである。

技術史をひもとくと、或特定分野の重要な発明が数年間に集中していることがしばしばあり、エレクトロニクスに関しては一九六〇年前後の数年間がまさにそうで、半導体IC、レーザーなど半導体エレクトロニクスや光エレクトロニクスの源流となるような発明が集中している。

キルビー特許で有名なキルビー氏は、一九五八年五月にテキサスインスツルメント社に入社し、四ヵ月後には半導体ICを試作している。幅四ミリ、長さ九ミリのゲルマニウム基板に五個の素子を集積した位相発信器であるが、彼の趣味である日曜大工よろしく、あまりスマートなものとはいえないが、これが世界最初のICである。数ミリ角のシリコン上に数千万個の素子が整然と並ぶ現在のICと比較すると正に隔世の感がある。「物作り」の原点と技術の進歩のすさまじさ、またキルビー自身の予想をはるかに超えて、この発明が情報化社会のキー技術の一つとなつたという事実は、「物作り」の重要さを改めて認識させるものである。

最近若者の理工学ばなれが進み、また大学でも工学の原点である「物作り」の研究が学生達に敬遠されていると聞く。科学技術立国を標榜している日本にとって由々しき一大事である。小刀一本で竹とんぼを作り飛程を競いあつた子供たち、研究室で油にまみれて徹夜実験をしていた学生たちは、一体どこへいったのか心配でならない。

バブルのとき株取引に走った経営者に対し、「紙切れをいくら売買しても何も生まれてこない」と云い切つた井深大氏（ソニー創業者）のことばをもう一度かみしめてみたい。「物作り」の面白さを子供たちに実感させるような教育はどうあるべきか真剣に考え直すときである。

難波 進氏

1928年 岡山県生まれ
1950年 大阪大学工学部卒業、理化学研究所入所
1966年 理研半導体工学研究室主任研究員
1967年 大阪大学基礎工学部教授
1991年 大阪大学名誉教授、長崎総合科学大学教授
受賞歴：紫綬褒章、大河内記念技術賞、応用物理学会論文賞
専門分野：電子工学
所属学会：応用物理学会、電子情報通信学会、レーザー学会、
米国電気電子学会（IEEE）、米国光学会（OSA）

次回は

東京医科歯科大学教授（兼）
同大学疾患遺伝子実験センター長
井川洋二氏
ヘバトンタッチします。