

論壇

何を知りたい? どこまで知りたい?

東京工業大学名誉教授

永井和夫

筆者が自分から興味を持って微生物と取り組んだのは、大学 4 年生になりたての学祭、五月祭の催しの一つとして行った模擬実験であった。そのころ、正常な細胞とがん細胞はどこが違うのか、正常な細胞がどのような経過をたどってがん細胞になるのか、が明らかにされず、ただがんになると細胞が無限に増殖を続けるという現象面が指摘されていた。

たまたま同級生の姻戚が“国立がんセンター”でその頃既に若手のがん研究者のホープのひとりとして知られていた杉村隆先生の研究室で関連の研究をしておられたのを頼って、同級生とともにその研究がどのようなものなのかお聴きする機会を持つことができた。その内容は、発がん物質として知られていた 4-ニトロキノリン N オキシドという化合物を酵母に作用させると、酵母の呼吸が抑えられて、解糖系で生存を続ける、がん細胞も呼吸系が抑えられ解糖系で増殖を続けることが知られていたことから、“この酵母の実験系ががん化の機構と関連するのではないか?”と考へて実験している、とのことだった。

がんについてほとんど無知に近かった筆者は、このような現象を発見し酵母を使って発がんの機構がわかるかも知れない、という話とその晩にご馳走になったすき焼きとアルコールにすっかり興奮してがんセンター研究所をお暇した。

このモデル実験を大学に戻ってから再現し、その年の学祭（五月祭）当日に展示と解説をしたものである。この話には付録があって、次の学年の有志は他の発がん物質の中にも同様な作用を持つものがある、という結果を発表した。その結果について卒業研究をご指導いただいた田村學造先生にご報告したところ、大変喜ばれたことを記憶している。

もうひとつ、卒業研究で所属した醗酵学研究室は有馬啓先生が主任教授、田村先生が助教授をしておられたが、毎週大学院生、研究生等による論文紹介と研究経過報告が行われ、機会があると海外の研究者や留学から帰国された先輩方の講演を聴くことができた。その中で松橋通生先生が留学中に明らかにされたペニシリンの作用標的の話があった。それは大変衝撃的で、なぜペニシリンが細菌を殺すのに宿主であるヒトや動物に毒でないのか?という疑問を明確に解明したものであった。現在では周知のことだが、細菌の表層を形成する細胞壁を合成する酵素タンパクの一つにペニシリンが結合しその活性を阻害するが、動物細胞には細胞壁がないから障害が出ない、というものであった。

その後抗生物質を対象とする研究室である応用微生物研究所第 6 研究室（当時医学系の梅澤濱夫教授と田中信男助教授、農学系の米原弘教授と大岳望助教授が在職）に進学し、研究テーマとして、“抗腫瘍抗生物質の作用機構”というテーマで研究を開始した。それは、当時、正常細胞とがん細胞とはどこに違いがあるのか?という疑問が全く解明されていなかった。

制がん抗生物質が機能するのはその標的ががんと正常細胞の違いを攻めているからではないのか、と考えたからである。

最初に与えられた研究テーマは、プルマイシンという放線菌が生産する化合物がマウスのがんを抑制することが示されたので、その作用機構を明らかにせよ、というものであった。詳細は省くが、結論は、この物質が複製の鋳型となる DNA に結合し、複製過程を選択的に阻害する結果、細胞増殖が阻害される。増殖の盛んながん細胞の方が増殖の遅い正常細胞より影響を受け易いので、がんに効くように見えた、と考えられた。

博士課程に進学したころ、梅澤先生が所長を務められる微生物化学研究所（微化研）で、臨床にも使えそうな抗腫瘍活性を示す物質としてブレオマイシン（BLM）が開発され、その作用機構を解析することになった。これも詳細は省くが、細胞内で DNA と結合し鎖を切断することが示唆される結果が得られ、これまでの抗腫瘍活性物質とは異なる特徴を持つことが明らかになった。この研究で筆者は学位をいただいたが、このような作用機構を持つ物質がなぜ臨床にまで使われるようになったか、がいつまでも気になっていた。そのなぞは後に微化研での放射能標識した BLM を用いた体内分布の解析で解決した。放射能は皮膚、肺、食道などに生じた扁平上皮癌細胞の増殖領域に比較的高濃度に分布し（体表から排泄されると考えられる）、骨髄などへの移行が少ないため全身への重篤な影響が少なく、臨床対応が可能となった、というわけである。ただしなぜそのような排泄機構をたどるかはいまだ明らかにされていない。がん化学療法の奥深さと生命の複雑さを感じた出来事だった。

学位取得後しばらく微化研に籍を置いて研究を続けていたが、ちょうど卒業研究のご指導をいただいた田村學造先生が新たに微生物学研究室を構えられ、よかったら来ないか、とお声を掛けてくださった。微生物研では、しばらく大腸菌、枯草菌の通常培養温度より低温あるいは高温で細胞分裂ができずに伸長する温度感受性変異株を分離して細胞分裂の調節機構の解析を行った。さらに、米国ボストン・タフツ大学医学部の Moselio Shachter 教授の許への留学をお許しいただいて、染色体複製開始の調節機構についての研究を進めた。

二年間実験三昧の日々を過ごして再び田村研究室に戻り、先生のご提案もあって、新しい生理活性物質として免疫系に作用する微生物生産物を探索しようということになった。

新しい優秀な学生、院生と取り組んだマウス免疫系細胞の調製と、放線菌を中心とした培養抽出物の活性解析、活性物質の分離等は、多くの共同研究者の協力もあって何とか軌道に乗り、いくつかの活性物質を得ることができた。中でも、最初の活性発見から二年ほど苦労してやっと解析が可能な量を調製した化合物が示した物理化学的性質は、なんとその直前に内輪の会合で藤沢薬品から報告され、後に特異的な免疫抑制剤として知られるようになるタクロリムスと同一物であった、という偶然にも出会った。

この頃、田村學造先生が定年でご退官され、助教授だった山崎眞狩先生が教授に昇進され、翌年筆者を助教授に推薦して下さり、引き続き免疫調節物質機関連の研究を続けることができた。

ちょうどそのころ、東京工業大学に生命理工学部が新設されることになり、生物工学科で人材を公募しているという話が耳に入ってきた。筆者は、これまで理工系のみで東工大に新たに生命関連の学部がつくられることに大変興味をそそられ是非応募したいと考えた。幸いなことに採用され、新たに作られた細胞工学研究室を担当することになった。スタッフとして助教授または講師 1、助手 2、技術員 1 を新たに採用することが可能、と現在では考えられない好条件でもあった。

これも幸いなことに、実力があり気心も知れた若いスタッフ 3 人が選考委員の先生方の厳しいチェックを経て就任してくれた。どのような人間が指導者として赴任するかわからないままに既に卒業研究配属を希望していた 4 人の 4 年生もそれぞれ個性的な好青年だった。問題は、新設研究室であるのに研究室立ち上げの予算がほとんどない、しかも 2 年後には現在の“大岡山”キャンパスから約 20 km 離れた“すずかけ”キャンパスへの移転が決まっていることだった。この 2 年間は東大の仲間をお願いして数か所に居候をさせていただき、筆者自身は勿論、学生さんと若いスタッフ達にとっても厳しくも実りある期間を過ごすことができた。何とか無事に 2 年が経過し、すずかけキャンパスにできた立派な建物と施設に移る頃にはスタッフや大学院に進学する学生も増えて次第に研究室らしくなり、その後研究を通じて知り合った若い研究者が加わってより充実した構成となった。

この約 10 年の間、細菌、カビ、動物細胞を用いて細胞増殖機構、免疫調節物質、骨形成調節物質等の探索と作用機構解析などを対象とする研究と教育を進めてきた。

東工大退官後は名古屋郊外にある中部大学の応用生物学部設立に関与し、さらに教員として東工大時代から研究・教育を共にしてきた禹済泰博士（現教授）とともに骨形成、アンチエイジング活性、抗肥満活性等を対象とする主として植物由来の化合物の探索・分離と作用機構の解析を続けているところである。

以上のような教育・研究歴で、先ず農学分野で基礎専門教育を受け、大学院では医学・薬学部門で研究の基礎を学び、農芸化学に戻って学部・大学院で農学分野の教育・研究職を経験し、さらに東工大では工学系の学部・院生・教職員とともに密な時間を過ごしてきた。対象物が同じでも、学部が変わると取り組み方に違いがあることを体感することもできた。50 年近くの間大変貴重な経験をさせていただいたことにまずは感謝である。

2018 年 4 月 1 日、東京大学に“東京大学微生物科学イノベーション連携研究機構”という組織が発足した、ということで、先日、発足記念シンポジウムに参加させていただいた。上に述べたような筆者の少ない経験でも、対象を同じくする研究に対するアプローチや結果の評価に出身部門による特徴が感じられ、互いに新鮮な刺激を受けあうことが多かったように思う。情報の共有化と密な議論が日常的に行われる環境が醸されることによって、今回の試み“イノベーション連携研究機構”が実り多い成果に結びつくことを期待する所以でもあ

る。

本稿を終えるにあたり、最近筆者が興味を抱いている微生物分野の研究を二つご紹介したいと思います。

ひとつは、東京大学大学院農学生命科学研究科微生物潜在機能探索寄付講座を担当された尾仲宏康教授の研究室で進められている研究です。尾仲教授の研究室では、放線菌をはじめとする微生物の潜在能力をいかに顕在化し応用に結び付けるか、ということを目標として研究を進めておられます。

Streptomyces 属放線菌のある株では、ゲノム解析の結果から 1 株当たり約 40 個の 2 次代謝産物（生育には直接関与しないがある種の生理活性をもつような代謝産物。抗生物質、誘引物質、忌避物質など）生合成遺伝子を持っていると推定されますが、単独の培養系で実際に発現するものは限られています。尾仲教授の研究室では、この潜在遺伝子が、当該生産菌とは異なる菌と共存培養をすることにより発現誘導されることを見出しました。この 2 次代謝産物合成を活性化する微生物を探索し、細胞表層にミコール酸を含む微生物が有効であることを示すとともに、この菌と放線菌とがともに生存しつつ相互作用を行うことにより接触応答機構が働き 2 次代謝産物合成が誘導される、と結論しました。

上の過程はさらに他の菌株同士の相互作用により新たな機能発現が誘導される現象の発見につながる可能性を示唆するものと考えられ、さらなる解析が必要であると思われま

す。これまでの微生物学は、病原菌で代表されるように現象の原因となる菌株の純粋分離を基盤として発展してきた歴史がありますが、いくつかの菌種が相互に作用することによる複合系の存在を解析することの重要性を示唆するものと思われま

す。もう一つの例として、先日開催された Bio Japan で発表された水素細菌（水素ガスと炭酸ガスで生育する）の話題を挙げたいと思います。昭和 53 年の新聞記事に、東大の蓑田泰治教授の研究室で行われた水素細菌の分離と、その菌体を飼料の一部とするニワトリの飼育が取り上げられています。しかし、当時石油由来化合物を利用して培養した微生物を飼料として育成した家畜と混同されたこともあって、水素細菌もしばらく日の目を見ませんでした。最近その見直しが行われ、培養法の検討から成分分析までなされた結果、細胞増殖が極めて速く、タンパク質含量、アミノ酸構成も理想に近いなどの特性が明らかになった、との報告がなされました。まさに、温故知新の感がありますが、菌株発見当時と比べ水素ガスの著しい価格低下と高騰が著しい魚粉に替る養殖魚用配合飼料の一部代替としての利用、さらには遺伝子組み換えを適用した化学物質合成株としての利用が提案されていました。この分野の新たな発展も期待されます。