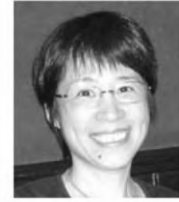


講演 2

生命誕生の設計図 ～再生の仕組みを解く鍵

再生医科学研究所教授 瀬原 淳子



皆さんこんにちは。今ご紹介にあずかりました再生医科学研究所の瀬原と申します。よろしく願いいたします。

きょうの講演会は「明るい社会の未来像」ということで、私は何をしゃべろうかなと思ったのですが、私たちがやっていることは「再生医科学」で、再生ということ自体、やはり明るい社会のためには大変大事な研究なのではないかと思ひまして、そのままのタイトルでしゃべらせていただきます。

まず、ちょっと自己紹介をいたします。私は、実は京都大学の出身でありまして、学位はウイルス研究所で取りました。そこから、いろいろ流浪の旅でしたが、まず留学いたしまして、それがチューリッヒ大学の分子生物学研究所、そして次は東京の癌研究所、ここでは学振（日本学術振興会）の研究員、それから国立精神・神経センター、これは厚生労働省の研究所なんですけども、その神経研究所で室長をいたしまして、その後、東京都の臨床医学総合研究所、そして現在、再生医科学研究所ということで、文字どおり私は研究所育ちなのです。さまざまなタイプの研究所がありましたけれども、それらを最低2年、最高10年ぐらいで回ってまいりました。

その、研究所の特色ですけれども、研究所というのは、「既成概念にとらわれることなく未知の問題に挑戦、探索、創造する場である」というふうに私は考えています。これを平たく言いますと、目上の人に逆らってでも、とにかく何か新しいことにチャレンジしようという、そういう場なのです。この「目上の人に逆らってでも」というのが、すごい実は研究者にとっては大事でして、教授が何やねん、それから、所長が何やねんという、そういう意識で取り組まないと時代の流れに勝てないということでした、そういう意味では、私は非常に幸せな研究者人生を送って来たんじゃないかな、というふうに考えています。

では、まず初めに、人の体づくりには設計図があるのか？というところから始めたいと思います。

これはバチカンのシスティーナ礼拝堂、行かれた方もあると思いますけども、そのアダムとイブの絵です。ここにアダムがいて、ここにイブがいる。こっちにいるのは何かといいますと、木に巻きついてるのは蛇でして、蛇がリングをイブに渡しているところ

なんです。見ていただきたいのは、このふたりの立派な体です。この人間の体づくりが、どういうふうにできるのかということに、私は興味を持って取り組んでまいりました。

まず、ちょっと皮をこうむきますと、私たちの体は筋肉モリモリです。モリモリじゃない人もいて、脂肪がいろいろ見え隠れしている人もいますけれども、私たちの体には200種類もの筋肉があります。それを、もうちょっとむきますと、こんな感じで内臓とか、骨とか、それから頭のほうには脳が、こうやって見えてきます。それだけではなく、ちょっとこの絵では見えないんですけども、体全体には神経が走っています。そして、このように血管が心臓を中心として走っていて、私たちの体の中を血液が駆けめぐっているわけです。

生命誕生の設計図といわれても、設計図を書くにはちょっと複雑過ぎるな、ということなんですね。じゃあ、建物をつくるときのことをちょっと考えてみましょう。建物をつくるときというのは、設計図はもちろん大事です。だけど、もっと大事なのは材料、材料がないとつくれません。それから、もう一つ大事なのが、道具を使わないといけないことです。道具を使う大工さんも必要になってきます。じゃ、私たちの体、臓器をつくるときには何が必要なのでしょう、「材料は何?」「大工はだれ?」「設計図はどんなもの?」ということになります。

まず、材料は細胞です。こういう複雑な形をしているのが神経です。ちょっと長細い形をしているのが筋肉細胞です。そして、このややこしい形をしているのが骨の細胞。それから、こういうサイコロみたいな形をしているのが、上皮細胞といって、小腸であるとか私たちの表皮ですね、それらが生命の材料となる細胞です。

ここで大事なのは、細胞はさまざまな形態と働きを持っているということ。そして、もう一つ、真ん中にいつも丸いものがあります。筋肉の場合は、たくさん丸いものが並んでいるのですが、これが核です。細胞にはそれぞれ核があるということなのです。

材料は細胞ということですが、具体的に言いますと、例えば、私たちの皮膚の上のこの表皮、水をはじくような表皮、これは、びっしりとかいうサイコロ状の細胞が詰まっていて、それが上にどんどん上がっていくのです。一番上に上がると垢になって落ちていく、そういう構造をしています。一方ちょっと奥をみると、こういうふうに、何かアメーバ状の細胞が緑の網状のものに寄りすがっているんですが、この緑のものはコラーゲンです。よく化粧品なんかで、「お肌に張り」とツヤを」とか言って、コラーゲン入りというふうに売ってますけども、コラーゲンというのは、こういうところにあって、私たちがどこかにぶつかっても痛くないように、そういう弾性を持たせるよう、ここに詰まっているわけです。

そういうふうに、材料は細胞ということになりますが、じゃ人には、どれぐらい細胞があるのでしょうか。人には、約60兆個の細胞があるとされていますが、これは、大体60キロの人でこれぐらいということですし、これだけではなくて、先ほど言ったように、いつも、はがれ落ちていくものもあるし、それから血液のように自然となくなって、また新

しいものがつくられる細胞もあります。ですから、ものすごい数の細胞を私たちは持ち、作っていることになります。

そして、人の体づくりの特徴として、今までにわかってきたことは、「設計図はゲノム」ということです。ゲノムというのは、ちょっと難しいですけども、ここに書きましたように、30億ぐらいのA・T・G・Cという、これABC文字にちょっと略してますけど、ABC・・・があるわけじゃなくて、ATGC、4種類しかないんです。これが対をなして、こういうふうに螺旋状に並んでいるものです。これが二重鎖DNAと呼ばれるものでして、ちょっとこれは螺旋階段とは違うものなんです。この二重鎖DNAを持つのが遺伝物質でして、ヒトゲノムの解明で、この31億塩基対の中に約2万個の遺伝子が含まれているということがわかってきています。

その「設計図はゲノム」というのは、ゲノム情報に基づいて個体がつくられる、ということです。「設計図はゲノム」と言われると、ちょっとわかりにくいですけども、ゲノムの中にある遺伝子に基づいて個体がつくられる。このゲノムが、私たちの中でそれぞれちょっとずつ違う。十人十色と言いますけれども、一人ずつ違う。お父さんとお母さんのゲノムが違うから子どもの顔も違って来る、一人一人違って来る。その違いを示しているのが、ゲノムの多様性ということなんです。

体づくりの不思議についてお話ししましょう。材料は細胞ということで、神経細胞、骨格筋の細胞、肝臓の細胞といったようなものから、脳や、筋肉や、肝臓など、こういったさまざまな臓器ができてきます。これらの臓器は、役割が全然違います。ときどき「体で考えている人」というのもいて、私も「頭あんまり使ってへんな」と言われることがあるんですけども、基本的には脳で考えているし、筋肉を使って歩いたり走ったりしていますし、肝臓を使って、いろいろな栄養を蓄えたりしているわけです。

しかし、よくよく考えてみますと、これらの神経細胞とか骨格筋細胞とかは、全部一つの受精卵、お父さんとお母さんからもらった遺伝物質、ゲノムを持っている、そういう一個の受精卵から来ているわけです。そしたら、個体の中のすべての細胞は、ほとんど同じゲノムを持っている。「ほとんど」と言うのは、ちょっと例外もあるからなんですけども、ほとんど同じゲノムを持っていることになる。それなのに、どうして異なる細胞、異なる臓器ができてくるのでしょうか。それが、今日の最初のクエスチョンです。(図1)

ここで、ちょっと遺伝子の話をしなくてはなりません。「遺伝子の発現というのは、主に転写レベルで制御されている」、ちょっとこれ難しい言葉ですね。遺伝子というのは、先ほど言いましたように、ATGCが

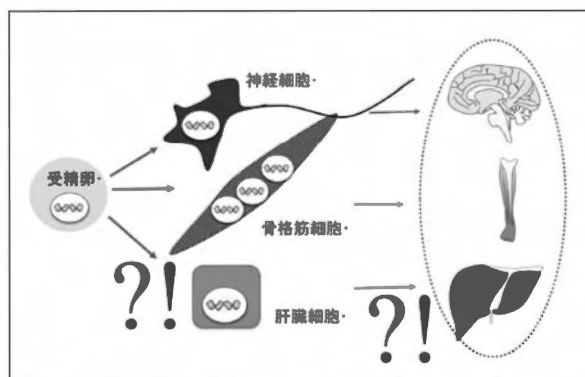


図1 個体の殆どの細胞は同じゲノムを持つ。それなのにどうして異なる細胞・異なる臓器ができるのだろうか？

こうずうっと延々と連なったもので、そこに島のように遺伝子が浮いています。これらの遺伝子は、コピー機でコピーするように、それぞれコピーすることができるのです。

さらに説明しないといけないことがあります。ほとんど遺伝子はゲノムの中に島のように浮いているんですが、そのほかの領域は何をしているのでしょうか。それは実は、遺伝子を制御する、操る領域です。これは「転写制御領域」と呼ばれるものです。特に、この赤いスポットは、この遺伝子が働くのにとても重要な領域を示しているのですが、そこに「転写因子」というものがくっつきます。転写因子がくっつくとうなるか、先ほど言いましたコピー機のようなもので遺伝子が転写される、コピーされることになります。そして、そのコピーが「メッセンジャーRNA」と呼ばれるものです。

きょうは、とてもそれらを全部お話しすることはできませんけれども、このメッセンジャーRNAからさらに翻訳産物としてたんぱく質ができます。これが、遺伝子からたんぱく質ができる基本的な仕組みなのですが、重要なのは、転写因子がここにくっついたときだけメッセンジャーRNAが読まれて、さらにたんぱく質ができるということなんです。

これに対して、「不活性な状態な遺伝子」というのは、どういう状態にあるかといいますと、実はこの転写制御領域にちょっとミソがあります。ここで、この塩基のならば、A TGCと呼ばれる一つ一つの塩基の中で、ときどきメチル化されているものが見られます。メチル基CH₃というものがピョコ、とついている。そうすると、たったこれだけのことで何が起こるかといいますと、転写因子がくっつけなくなるという現象が起きるんです。そうすると、当然メッセンジャーRNAはできないから、たんぱく質ができないということになります。

このように、同じゲノムを持っていても、実はゲノムの状態は変化する、ここが大事です。このごろ「エピゲノム」という言葉を聞かれた方もあると思いますけども、これがまさにエピゲノムと呼ばれることで、ゲノムがさらにモディファイされて、それによって遺伝子が制御されるということなんです。

例えば、神経細胞では神経特異的な転写因子がここにペチャッとくっつきますと、神経特異的なたんぱく質、例えば神経パルスにかかわるようなそういうたんぱく質ができるわけです。それに対して神経細胞は収縮する必要はあんまりないですね。筋肉みたいに動く必要はないから、筋特異的な転写因子はまずないし、転写制御領域にひつつきもしない、そして、収縮のためのたんぱく質もできない、これが神経特異的な遺伝子の発現ということの基本となっています。

このように、細胞にはいろんな細胞がありますけれども、これは一つの受精卵から細胞分裂を経て、さまざまな細胞ができてくるというプロセスによるのです。そして、例えば筋肉細胞ができるちょっと前の状態、これは筋肉細胞とは違うんですけども、筋肉の細胞だけを生み出すような状態にある、こういう細胞を「前駆細胞」と言いまして、こういう細胞ができることを、「細胞の運命決定、cell fate determination」と言います。そして、

さらに、こういった形や機能の定まらない細胞が最終的に筋肉になったり神経細胞になったりすることを、狭い意味での「細胞分化、differentiation」といいます。そして、このような過程全体のことを大きな意味での細胞分化と呼んでいます。

さらに面白いのは、細胞分化、あるいは細胞の運命決定をする、そのための転写因子があるという事実です。例えば、ここに、何の細胞かわからないような細胞があります。この細胞に骨格筋特異的な転写因子であるMyoD（マイオディー）という転写因子を食べさせてあげる。これを入れますと、この細胞が、あら不思議、骨格筋になるんです。

これは細胞の運命を操る転写因子でして、未分化な筋肉の前駆細胞にMyoDが発現すると筋芽細胞になる。これは非常にナチュラルな、発生過程で起こっていることなのですが、筋肉じゃなくて神経を生み出すような細胞にでもMyoDを入れてやると、筋肉のほうに運命が変わってしまうんです。こういうのを、運命を操る転写因子と呼ぶわけですが、それは骨格筋に限ったことではなくて、神経でも、例えば、neurogenin(ニューロジェニン)と呼ばれる転写因子を発現させてやると神経のような細胞ができたりする、とても不思議なことが起こるのです。

さらに、同じようにOct3/4（オクトスリーフォー）、Sox2（ソックスツー）、Klf4（ケーエルエフフォー）と、そういう転写因子を3つまぜて細胞に入れてやると何ができたか？それが実は、山中先生が発見されたiPS細胞なのです。

従って、細胞の運命を操る転写因子は、私たちの体づくりに非常に大事な役割を果たしているということになります。

ここまでのところで大事なことは、多分化能を持つ細胞から、徐々に固有の機能・形態を持つ細胞へと私たちの体の中で細胞たちは分化していくということです。骨格筋の場合ですと、多分化能を持つ細胞が、筋芽細胞という筋肉のもとになる細胞になりますが、そのときにはMyoDという転写因子が働き、そしてさらに筋芽細胞から骨格筋ができるときには、別の転写因子であるmyogenin（マイオジェニン）という転写因子が働きます。

ここまでのところで、どういうふうに細胞が分化するかというお話をしましたけども、実は、これは再生機構研究の序章なのです。皆さんにとっては意外かもしれませんが、これは前奏曲、プレリュードなのです。臓器が形成される、あるいは再生する仕組みというのは、まだほとんどわかっていない謎がいっぱい。そういうステージにあります。例えば、神経細胞から脳がどうやってできるのかというのはまだまだわかっていませんし、より単純な骨格筋細胞か

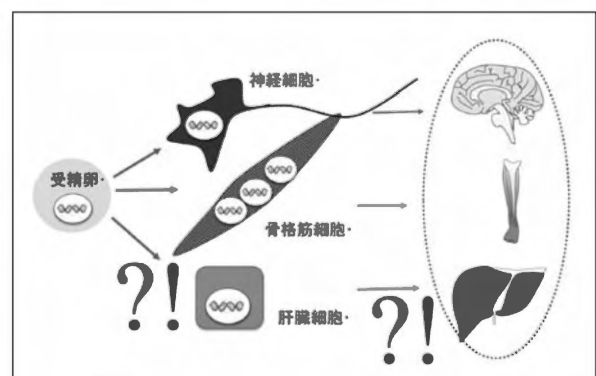


図1 個体の殆どの細胞は同じゲノムを持つ。それなのにどうして異なる細胞・異なる臓器ができるのだろう？

ら筋肉がどうやってできるのかということも実はよくわかっていないんです。(図1)

私はこの問題を、細胞間の相互作用あるいは細胞外環境という立場から解明しようとしています。それはどういうことかと言いますと、例えば、細胞と細胞がくっつく、楽しそうにくっつく場合もあるし、無理やりくっつかされる場合もあるでしょうが、そういう細胞の接着であるとか、このイラストのように「助けてー」と言っている細胞を支える細胞がいる、そういう場合もあります。そしてまた、ある細胞は、ある環境に置かれたときに初めて分化することができ、そして臓器をつくることのできる。そういった細胞同士のやりとりを「細胞間相互作用」、そう

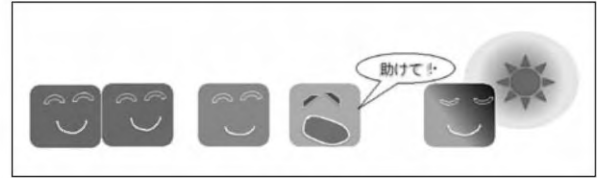


図2 細胞間接着・細胞間シグナリング・細胞外環境

いう環境を「細胞外環境」というふうに総称しているわけです。(図2)

骨格筋の場合についてお話ししましょう。私は何年か前に筋芽細胞から骨格筋をつくる転写因子マイオジェニン遺伝子の転写制御領域にLacZ(ラックZ)という酵素をつないで、これを発現できるマウスをつくりました。すると、どういうことが起こるかということ、マウスで骨格筋細胞がつくられるところは体のどこなのかということが、このLacZ酵素活性による染色で細胞が青色になって染まることで、わかってきます。

それはどこか、と言いますと、「体節」と呼ばれるところです。私たちの背骨はちょっとゴリゴリしてますね。肋骨も触ってみるとごつごつしていますが、その一つ一つの節目が発生過程でできる、これが体節です。この体節の一部で、私たちの体の中のすべての筋肉のもととなる細胞ができてくるんです。人の場合は、3週齢や4週齢、こんな小さい5ミリもないような段階ですけども、ここで筋肉のもとが生まれているわけです。

マウスの場合は、ハツカネズミと言われるように20日ちょっと前で生まれてくるんですが、9.5日の胚ですでにこのような細胞が生まれている。そこからしばらくしますと、その細胞が移動していきます。例えば、横隔膜の筋肉になったりする細胞は腹側に移動してきますし、顔の部分には、眼筋であるとか、舌筋、舌の筋肉などになる細胞が移動してくる。

そして、非常に驚いたことに、それから4日もたつと、こういうふうに筋肉がちゃんとできていることがわかります。いつの間にか体内に骨格筋ができる。これを見たとき私は、これらの骨格筋がどうやってできるんだろうか、と非常に興味を持ちました。

実は、そのメカニズムというのは、まだまだわかっていないことが多いんです。これは、筋肉細胞がディッシュの上で分化して骨格筋をつくる様子のムービーですが、ちょっと見てください。核が赤色で細胞が緑色に見えていますね。細胞は、すごく目まぐるしく動くことがわかります。動いていって、その変化にお気づきでしょうか、最終的には赤い核がいっぱいたまった細胞になっている。これは、実は核が多核の細胞になっているんです。骨格筋細胞はまず増殖して凝集します、そして分化、接着して並びます。そして筋管

を形成するんですが、そのときに細胞同士が融合して多核の筋管をつくるということが知られているのです。

もう一回お見せしますが、ちょっとこの細胞に注意してください。この細胞は動いて、やがて核がすうっと多核の筋管の中に入っていく様子が、ラッキーなら見えると思います。この細胞ですね。この細胞が、ピューッと動く、しばらくしたら動きをとめて戻ってくる瞬間がある。そして核が入っていくというわけです。

このようなことは再生の中でも起こっています。実は、私たちの筋肉は再生します。例えば、テニスをやり過ぎちゃったりすると筋肉痛になりますね。そのとき筋肉は壊れています。そして、壊れた筋肉をマクロファージが食べにやってきます。食べにやってくると、その信号を境に、細胞がワァーッと増殖を始めるんです。

この上の図で見ていただくと、筋肉には筋衛星細胞という細胞がぺちゅっと張りついています。これが筋肉の幹細胞です。この細胞が活性化される。そうすると増殖して、分化して、そしてやがて筋管をつくります。そして増殖した細胞の一部は、再び静止期、静止

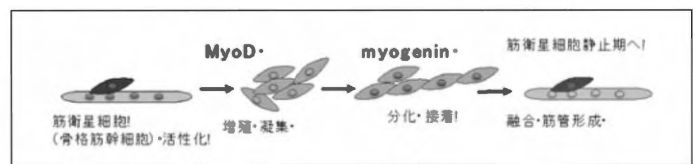


図3 骨格筋は再生する

状態、それ以上増殖しない状態に戻る。これが筋肉の再生なのです。(図3)

ネズミの場合は、そういうことが7日間ぐらいで起こります。途中こうやってお互いに接着して、お互い凝集していることがわかります。発生過程と似たことが繰り返されているということが見てとれるし、転写因子も、ちゃんとここでMyoDやマイオジェニンが活性化されているんです。

それで、骨格筋の筋形成の仕組みを知りたいということで、私が考えたことは、筋芽細胞というのは融合する、だったら融合する細胞って、ほかにないかなーと。いろいろ考えていくと、ひょっとしたら融合する筋芽細胞って全部同じじゃないかもしれない、と思いました。同じじゃなくて融合する、一番代表的なのは受精です。卵子と精子が融合して受精卵になるところ。

この仕組みが何かわかってないかな、というふうに考えました。当時は、ほとんどわかってなかったのですが、やがて、蛇毒の分子に似た、ジャドクってヘビ毒のことですが、蛇毒に似たたんぱく質が受精に関与しているという報告が出ました。

この毒蛇には神経毒と出血毒というのがあるんです。例えば、コブラにかまれたときは、人はもうほとんど一瞬にして死んでしまいます。それは神経毒というものが蛇毒に含まれるからなんです。もう一つ、出血毒というのがあります。これは、ハブとかマムシにかまれたとき。これは実はじわじわ死んでいく、とても危ないんですね。血が止まらなくなっ

お話しします。

私は、実は京都大学では、最初は薬学部におりました。その薬学部で何の研究をしていたかということなのですが、林恭三先生という有名な先生と蛇毒の精製をしていました。この蛇毒は神経毒でした。後根神経節と呼ばれる神経ができる元となっている固まりを鶏胚から取ってきて、この神経毒をかけてやるということをやりますと、ワーンと神経が、そこから伸びてくるといような現象があるのです。それを私たちは追っかけていました。これ面白いなあというふうに思いましたが、一方で、「何で私は蛇毒を研究せなあかんのやろう、もうちょっと哺乳類の研究がしたいわ」というふうにも思っていました。

そういうふうにして時が過ぎていったのですが、実はこの現象を発見したのは、レーヴィ・モンタルチーニというイタリア出身の女性研究者でした。それとスタンレー・コーエンという、その先生の2人が、「蛇毒にこういう活性があるんだったら私たちの体にもあるだろう、それは毒腺に似た哺乳類の唾液腺なんかにあるんじゃないか」ということを考えそれを示した。そして肉腫などにも高濃度に、これが発現しているということを見出しまして、それをクローニングしました。これが神経成長因子の発見でして、1986年に、私が薬学部を出たあとに、この研究がノーベル生理学・医学賞を受賞することになりました。そのとき私は、後悔したり敗北感にさいなまれたりしましたけれども、同時に、蛇毒ってやっぱり面白いんだなあ、というふうに思ったわけです。

そんなことから私は、「これだ!」というふうに考えまして、ここからちょっと頑張らして、骨格筋細胞にも蛇毒出血因子と似たたんぱく質があるんだ、ということを見つけました。そしてそのたんぱく質は、骨格筋形成にかかわる。本当は筋肉というのは、こうやって長い筋線維なんですけども、メルトリン α というそのタンパク質がないと、こんなふうに筋肉がボール状の塊になってしまうということを見出しました。

それからメルトリン β と呼ばれるタンパク質は心臓の形成にかかわっていて、これがないと心臓に穴が開いてしまう、いわゆる心臓弁膜症になってしまうことを見つけたり、さらにこのメルトリン β は神経の再生にもかかわるということがわかりました。

これらは、現在は「ADAM」と名づけられたたんぱく質群に属しています。なぜADAMというふうと呼ぶのかということなのですが、名前を A Disintegrin and Metalloprotease といいます。その頭文字をとってADAMと呼んでいるんです。それは実はこじつけです。ADAMというのは蛇毒に似ている。システイーナ礼拝堂の アダムとイブの絵を見てください。蛇がいて、私達人間がいて、それは受精にもかかわる、そして骨格筋形成にもかかわる。これらのことから、蛇に対してADAMと呼ぼうということに決めて命名したものです。

ここで面白いのは、ADAMは膜たんぱく質で、細胞にこんなふうに突き刺さった状態になっているたんぱく質、それに対して蛇毒は分泌されるたんぱく質、そこに大きな違いがあることです(図4)。蛇毒の場合は、ADAMと似ているメタロプロテアーゼと呼ば

れている領域が出血因子として働きます。血が止まらなくなるところです。赤で示したところ、これはディスインテグリンドメインといいまして、蛇毒では血液凝固阻止因子の役割を果たしています。

じゃあ、ADAMというのはいく何をしているのかということですが、実はこれは細胞間相互作用を制御するプロテアーゼ、ハサミたんぱく質だということがわかってきました。

細胞間相互作用を担う細胞間のシグナル、このシグナルは、ここでは赤で示していますが、必ずシグナルを送る細胞があって、シグナルを受け取る細胞があります。

シグナル分子というのは、往々にして膜たんぱく質であることが多くて、シグナルを送る細胞にブスッと棒つきキャンディーのように張りついているわけです。そして、シグナルが必要とされるときに、必要な場所で、ハサミによってプチッと切られます。それを、シグナルを受け取る細胞が、そのレセプターを介して受け取って応答すると、細胞の増殖であったり、分化であったり、生存であったりということが出来るわけです。(図5)

この現象のことを、ちょっと難しい言葉ですが、「エクストドメインシェディング」と呼んでいます。膜たんぱく質を脂質二重層近傍で切断して、その細胞外ドメインを可溶型に変換することという意味です。

さて、これが具体的にどういうことかということ、ここでは「再生する神経細胞とそれを囲む細胞たちの助け合い」という形で説明しようと思います。

脳というのは神経だけで成り立っているわけではありません。そこにはグリア細胞と呼ばれる、それを支える細胞たちがいっぱい住んでいるんです。神経細胞の10倍ぐらいの数のグリア細胞が住んでいて、神経を支える。それは例えば、ミエリン鞘というものを形成しています。ミエリン鞘というのは、神経パルスが外に漏れないように絶縁体を形成している、そういう細胞なんですけれども、これが例えば再生時(末梢神経は再生するんですが)、そのときには、パッと、こういうふうに神経から離れます。いったんミエリン鞘を形成していた細胞が離れるんです。その細胞が、今度は神経が伸びてくるときにどうなるかということ、神経からシグナル分子が出てきます。この黄色のプチプチで示したものがそれなんですけれども、シグナルたんぱく質がこんな風に出てきます。これがグリア細胞の移動シグナル、「自分と一緒に移動してください」というシグナルです。

そして、しばらく経ちますと、このグリア細胞は分化して神経細胞に接触します。接触

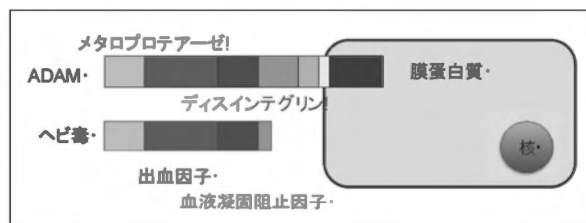


図4 ヘビ毒出血因子と似た膜蛋白質が受精や形態形成に関わる

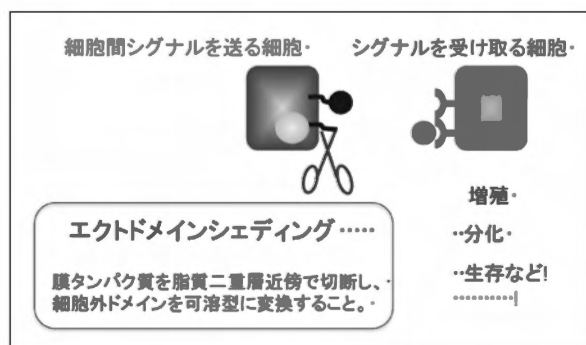


図5 ハサミ分子が細胞間相互作用を調節する

すると、今度は神経細胞は接触したところにだけ分化シグナルを送ります。さらに、育て育てという、そういうシグナルを送るわけです。そうしますと、今度はグリア細胞は神経細胞を取り囲む、そしてぐるぐる巻きにしちゃう、そういう現象が起きます。

神経は、そのグリア細胞に対して「常にともに生きていてくれ」というふうに指示を出す。さもないと、その絶縁体がなくなってしまうからです。それに対してグリア細胞は、巻きつきながら、神経に対して栄養シグナルを送る。それが、神経とグリア細胞の持ちつ持たれつの関係です。

そこに働くのが、まず遠距離のシグナル。先ほど示した、「一緒に移動して」というサイン。そこに実はプロテアーゼが働いていて、これをサポートする。次に隣接シグナル、こちらの場合も別のプロテアーゼが働いていて、神経とグリア細胞の共存をサポートする。実はいつでもこういうシグナルは用意されているんだけど、そういうふうにしてハサミによってタイムリーに、そして空間的にも非常に大事なところにだけシグナルを送る仕組み、そういうものがあるんだということが最近分かってきたわけです。

私たちは、実はこのプロテアーゼの作用をゼブラフィッシュを用いて研究しています。なぜかという、ゼブラフィッシュの胚は体が透明で、個体のライブイメージングに適しているからなんです。このスライドでも体の外から神経を見ているわけですが、神経が赤、それを囲んでいるのが緑のグリア細胞です。それに対して、先ほど紹介したメルトリン β がないと、どうなるかという、こういうシグナルが送れないために、グリア細胞が死んでしまい、あげくの果てには神経も死んでしまうということをライブで見つけることができました。

さらに、この現象というのは、きょうは発生を中心にお話していますが、アルツハイマーなどでも非常に重要です。アルツハイマー、家族性のアルツハイマーは、アミロイド前駆体の異常で起こるようなのですが、このアミロイド前駆体は膜たんぱく質です。これがこんなふうに、膜部分の外と膜内部で2つのハサミで切れて生じるのが「アミロイド β ペプチド」と呼ばれるものでして、これが非常に凝集しやすいアミロイド斑というものを頭の中につくります。そうすると記憶できなくなってしまう。それがアルツハイマー病なんです。

ここで膜の外側では2つのハサミが働いています。アルツハイマーというのは、年をとってから発症することが多いんです。それはなぜかといいますと、実は別のカスケードがあるからなんです。若いときには別のハサミ（ここでは赤いハサミ）があって、アミロイド斑を作る場合とは違う場所、この赤いところでちょん切ります。このはさみでちょん切られたアミロイドの場合は、むしろ神経の保護作用を持つということが知られているのです。

若いときには、このように膜の外側で赤と青のハサミが働く、年をとってくると、この赤いハサミの活性が下がってきて青いハサミが働くようになるんです。大抵の人は人の名

前が覚えられないとか、顔が覚えられないとかその程度で済むんですけども、それ以上アミロイド β ペプチドがたまってしまう場合には重篤なアルツハイマー病になってしまうということです。

製薬会社などは、今、膜の中で前駆体を切断するハサミ、ガンマーセクレターズのインヒビターの開発にしのぎを削っているんですが、実はそれでは駄目かもしれないのです。なぜかという、それは神経の保護作用を持つペプチド産生もブロックしてしまうからです。ガンマーセクレターズがないと、実は幹細胞の増殖なんかに影響を与えてしまうので、非常に大きな副作用もありえます。ですから、赤いハサミを何とか活性化する。そして、青いハサミ活性を何とかブロックする。これがアルツハイマー病の発症を何とか阻害するその鍵だというふうに私たちは考えています。この赤いハサミのほうが、実はADAMプロテアーゼだということがわかってきています。

ここまでのところで、私たちの体づくりの設計図はゲノムの中にある。特異的な転写因子の発現によって細胞は運命決定され、分化するということをお話ししましたし、私たちのゲノムには、細胞間接着因子、シグナル分子、それらを変化させるプロテアーゼなどの遺伝子がたくさん含まれているということもお話ししました。

臓器というのは、細胞たちが、このように相互に作用し合って支え合うことによって構築され、再生されるわけです。こういう生命現象を擬人化するということは、あまりしっちゃいけなないと思うんですけども、こういうことは私たちの社会にも言えていて、やはり私たちがお互いに結びついて、そして助け合うということが、社会を活性化させ、再生させる鍵ではないかというふうに私は考えています。

さて、ここで話を最後の話題に転じます。ずうっと話してきましたけども、私は実は、このプロテアーゼに良く似たタンパク質を含む蛇毒に大変興味を持っています。「蛇毒のルーツって一体何なんだろう」、これはずうっと学生のときから抱いてきた疑問でありました。特に、ADAMプロテアーゼの場合、体の形成にとっても重要な役割を果たしている、受精にもかかわっている。蛇毒はそれに対して、構造はとても似ているんだけど、膜たんぱく質の形じゃなくて可溶型として発現しているということです。

疑問は、じゃあ蛇毒出血毒因子の先祖遺伝子というのはあるんだろうかということです。これまでに、先ほどお話ししたメルトリン β 、あるいはほかのADAMには、血管形成であるとか、心臓形成にかかわるものが幾つか見つかってきました。

ただ、蛇毒には血液凝固阻止という活性がありますが、それらのADAMは、この活性とあまり関係がなさそうでした。そこで私たちは、ADAM遺伝子の中で造血、つまり血液細胞をつくる場所に働いているものがあるんじゃないかというふうに考えたわけです。もし、そういう機構が保存されているなら爬虫類、蛇は爬虫類ですから、それよりも進化的に以前の段階のメカニズムが働いているに違いない。だったら魚で研究しようじゃないかというふうに考えました。そこで、ゼブラフィッシュを使って研究するということ

になったわけです。

ゼブラフィッシュを、ここでは血管を緑、そして血球を赤の蛍光たんぱく質でラベルしまして生きたまま観察してみました。そうすると、血管が受精から1日くらいで、もう大動脈ができてきます。これが大動脈です。観察して驚いたことに、血球は血管の外でできるということがわかりました。そして、6時間もすると、いつの間にかその血球が中に入って流れているという現象が見えたのです。

じゃあ、この間に一体何事が起こっているのかということをもまず検討しました。それがこれです。24時間から26時間の間、胚の中で最初に生まれた赤芽球の循環開始を、これは世界で初めてとらえることに成功したムービーです。見ていただけたかどうかかわからないですが、血管の外にあった血球が、いつの間にかポコポコ入って行って、そして流れ出していたのです。そして、ここで血液循環開始には、実はADAM8と呼ばれるプロテアーゼがかかわるということを見つけました。

これは、どういうことかといいますと、先ほどのムービーでお見せしたように赤芽球、つまり赤血球のもとの細胞は、こうやって血管の中に入っていくのですが、心臓が拍動しているにもかかわらずしばらくは流れ出すことをしないのです。血管の内腔でとどまっている。私たちはアイドリングと呼んでいますが、血漿がもう流れているにもかかわらず流れていない。それが、あるとき、ADAM8と呼ばれるプロテアーゼによって、血球を血管につなぎ止めている接着因子が切られる、そうすると、こんなふう一気に循環が開始するということがわかったわけです。

ADAM8がなくても、血管は同じようにできてきます。そして赤芽球も同じようにポコポコ血管内腔に入ってくるんですね。しかし、驚いたことに流れようとしない、いつまでもいつまでも流れようとしない、もぞもぞしているうちに止まって蓄積してしまうということで、血液循環の開始にはADAM8が必要だということがわかったのです。

じゃあ、蛇毒出血因子の祖先たんぱく質がADAM8なのかということ、これには、まだもう少し実は検討が必要なのですが、蛇毒にかまれて出血するときというのは、こうやって、まず赤血球が停滞したところに血小板が活性化されてフィブリン網というのが形成される。これが止血です。それに対して、蛇毒にかまれた場合どうなるか、ハブにかまれるとどうなるかといいますと、蛇毒というのは恐らくADAM8と似たようなハサミで、このハサミが、このコラーゲンなどの網を全部切ってしまうと思われれます。網が切れてしまうとどうなるかということ、血球は、かまれてできた血管の損傷をすり抜けて、どんどん出血してしまうんじゃないか、これらのことから、恐らくADAM8は蛇毒出血因子の祖先たんぱく質のひとつだろうというふうに現在は考察しています。

さらに次のスライドでは、ADAM8の欠損胚では、節間血管が伸びないというふうに書いています。どういうことかといいますと、節というのは、さっきの体節です。大動脈は真っすぐ通っているわけですが、そこから枝分かれてくる血管が、ADAM8がない

と伸びてきません。背中の方まで伸びてくるべきものが伸びてこない。

これは電顕写真なんですが、ここですね、伸びようとする節間血管に赤芽球がしがみついている像というのが撮ることができました。この像は何を意味しているかといいますと、赤芽球が流れるということは、実は、血管が伸び始める、そのタイミングを決めるのにも、非常に重要なのではないかということを示唆しているというふうに考えられます。

ここまでのお話で、きょうは終わろうと思います。

私たち高等動物というのは、たくさんゲノムを持っています。動物種に限らず、たくさんの遺伝子が働いて私たちの体づくりはなされています。しかし、高等動物の進化の過程で、ゲノム内には非常に多くの接着因子とかシグナル分子が生み出される必要がありました。それは多細胞生物だから、細胞がお互いを認識したり移動したりするのに、そういう膜たんぱく質や可溶型のたんぱく質がたくさん必要になるからです。

蛇毒出血因子というのは何かということですが、それは我々のゲノムというものをうまく改編して、その生存競争の道具としても、これが巧みに開発されてきているということを示すものなのです。それは、ウイルスと私たちの戦いに関しても言えることだと思います。世界にはさまざまな動物や植物がいて、そういった共存でもあり、しのぎ合いでもある、そういった中で私たちのゲノムは次々に改編されている。自然とうまく調和することによって、私たちのゲノムも健全な形で、これからも進化していこうというふうに考えています。

以上です。どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)