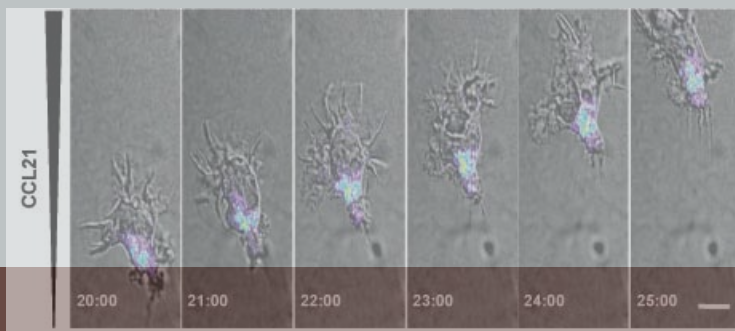


大阪の科学力

平成22年度大阪科学賞受賞

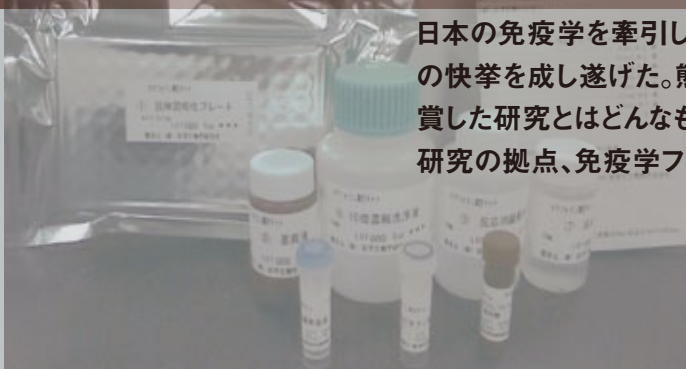
熊ノ郷 淳氏に聞く



免疫学がリードする 医療革新

熊ノ郷 淳氏
 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター
 微生物病研究所 感染症態分野 教授、医学博士)

日本の免疫学を牽引してきた大阪大学で、またひとり、優れた医学者が世界初の快挙を成し遂げた。熊ノ郷淳氏、44歳。今年10月、権威ある大阪科学賞を受賞した研究とはどんなものか、医学界における大阪や大阪大学の強みは何か。研究の拠点、免疫学フロンティア研究センターで聞いた。



聞き手
 堀井良殷
 (大阪 21 世紀協会理事長)

※大阪科学賞…1983年に大阪府・大阪市・財団法人大阪科学技術センターの三者で創設。理学、医学、薬学、工学、情報科学など、科学や新技術の発展に貢献した研究者を毎年2名顕彰している。

熊ノ郷 淳氏 に聞く

世界初の発見

堀井 この度は大阪科学賞を受賞され、誠におめでとうございます。

熊ノ郷 ありがとうございます。

堀井 今年はノーベル賞に日本人が二人も選ばれ、あらためて日本の科学技術力の高さが注目されています。大阪科学賞も同様に、これまで世界に名だたる研究者の方々が受賞されていますね。

熊ノ郷 私の師匠で第1回大阪科学賞(1983年)を受賞した岸本忠三教授(現・千里ライフサイエンス振興財団理事長)は、IL-6(インターロイキン)という免疫

ました。また、抗体のクラススイッチで高名な本庶佑(ほんじょたすく)教授(1984年受賞)も、私が入学する以前ですが、阪大の教授をされていました。このように世界に誇る日本の免疫学研究は、大阪大学が牽引してきたものです。私が免疫学研究の道に進んだのも、そうした世界トップの方々の刺激を受けたからです。

堀井 2007年には山中伸弥教授(京都大学iPS細胞研究所長)も大阪科学賞を受賞されています。そうしたお歴々に続いて受賞された熊ノ郷先生は、どのような思いでこの賞をお受けになりましたか。

熊ノ郷 日本の科学の発展に貢献され、



実験室にて

細胞の情報伝達分子を解明した功績で、2009年にスウェーデン王立アカデミーからクラフォード賞を授与されました。また審良静男(あきらしずお)教授(2002年受賞)も自然免疫の研究で毎年ノーベル賞候補に上げられています。さらに、肝炎治療などで用いられるインターフェロンの研究で高名な谷口維昭教授は現在東京大学におられますが、大阪科学賞を受賞された当時(1989年)は大阪大学におられ

現在も世界をリードされている方々が受賞された大阪科学賞をいただけたことは、本当に光栄に思います。同時に「これからも頑張れよ」と言われているようで、とても励みになっています。

堀井 そうですか。このたびの受賞対象となったセマフォリンによる免疫制御のご研究とはどのようなものか、ご説明いただけますでしょうか。

熊ノ郷 まず、母親の胎内で生命が発

生する過程では、いろいろな細胞が増殖・分化して、神経、血管、脳、心臓や肝臓といった臓器などが作られていきます。セマフォリンというのは“旗振り役”という意味の言葉で、増殖・分化のとき、神経の方向を決めたりネットワークづくりに関わる分子(蛋白質)であることがすでに知られていました。例えば脳のなかで、視覚領はここ、記憶領はあっちというように、神経の領域が整然と住み分けられているのは、ある特定の神経を誘導する因子と、その神経が入ってこないよう反発する因子のふたつが作用しているからで、それをガイドダンスしている一つがセマフォリンというわけです。1997年から阪大の微生物病研究所で免疫の病気に関わる研究をしようとしていた私は、あるとき免疫不全症関連遺伝子の中に、このセマフォリンがあるのを見つけました。本来は発生段階で神経系を作るためのセマフォリンが、どうして体を作り終えた後になって免疫系のなかに存在しているのか。疑問に思った私は、このセマフォリンについて詳しく調べました。こうして2000年に世界で初めて、免疫系で非常に重要な働きをするSema4Dというセマフォリンの存在を明らかにしました。

さまざまな病気治療に貢献

熊ノ郷 私たちの研究がきっかけになり、セマフォリンは免疫疾患だけではなくさまざまな病気の鍵分子であることが世界中で注目されてきました。日本では慶応義塾大学循環器内科の福田恵一教授のグループが、心臓の不整脈による突然死の原因にセマフォリンが関係していると発表して大きな話題になりましたし、横浜市立大学の五嶋良郎教授らのグループがアトピー性皮膚炎に対する治療効果を指摘してテレビ番組にも取り上げられました。さらには癌や骨粗鬆症の治療に貢献するセマフォリン、アルツハイマーや統合失調症といった神経の病気と関わるセマフォリンなど、さまざまな領域でセマフォリンが研究されてきています。

堀井 そのセマフォリンが、どのようにして病気治療に役立つのでしょうか。

熊ノ郷 専門的な話になりますので、画像を使ってご説明いたします。免疫システ

ムには、Bリンパ球や樹状細胞などのさまざまな種類の免疫細胞があり、そのひとつに免疫体質を決めるヘルパーT細胞というのがあります。このヘルパーT細胞は、インフルエンザウイルスやO-157細菌などに感染したときに働くタイプと、寄生虫などに感染したときに働くタイプの2つがあります。大事なことは、この2タイプのバランスを保つことで、これが崩れることでさまざまな病気が引き起こされます。そこで、Sema4Aというセマフォリンが、ヘルパーT細胞のバランスを制御する重要な役割を果たしているというわけです。とはいえ、Sema4Aが少なすぎても、多すぎてもこのバランスは保てません。少なすぎるとアトピー性皮膚炎などのアレルギーを発症します。私たちは実験で、Sema4Aの遺伝子を持たないマウスが、アトピー性皮膚炎を発症することを確認しました(画像A)。また、Sema4Aが多すぎると、例えば中枢神経が炎症を起して視力障害や運動マヒを起す多発性硬化症のような、自己免疫疾患を発症します。私たちは、神経内科の先生方と共同で、多発性硬化症の患者さんの血清中のSema4Aを測定するシステムを開発し、脳炎や脊髄小脳変性といった神経疾患に比べて、多発

(画像A)



Sema4Aの遺伝子を持たないためにアトピー性皮膚炎を発症したマウス(上)と通常のマウス(下)

性硬化症の患者さんのSema4Aが過剰であることを突き止めました。さらに、臨床の現場でSema4Aを簡単に測定できるキット(画像B)を開発することで、診断を非常に簡便にし、多発性硬化症の患者さんの早期診断に役立てたいと考えています。こうした研究から、今後、Sema4AをコントロールしてヘルパーT細胞のバランスを保つことで、病気の治療に繋がっていきたいと考えています。

堀井 少なすぎたり多すぎたりするSema4Aを、どのようにコントロールするのですか。

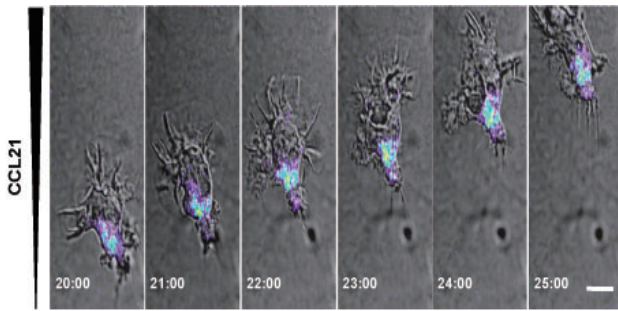
熊ノ郷 Sema4Aが少ない場合は投与します。アトピー性皮膚炎を発症したマウスにSema4Aを投与したら、皮膚の状態がかなり改善されました。一方、過剰なSema4Aを抑えるために、私たちは現在、民間の製薬会社と共同で、過剰なSema4Aをブロックする抗体医薬の

(画像B)



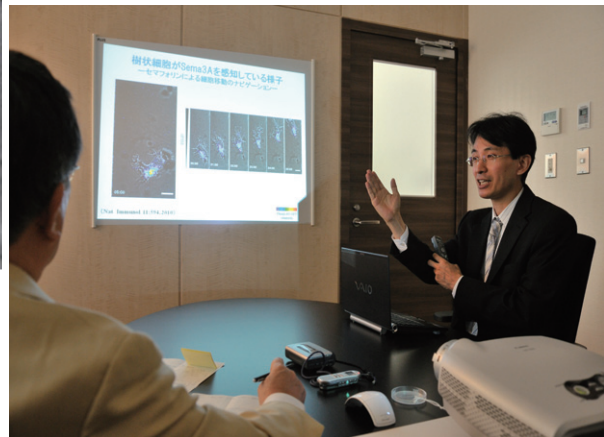
熊ノ郷教授らが開発したセマフォリン測定キット

(画像C)



樹状細胞がSema3Aを感知して移動していくようす(実際は動画)

教授室にて



開発を進めています。動物モデルをつかった実験では、自己免疫的脳脊髄炎でマヒを起したモデルにこの抗体を投与すると、脊髄への炎症細胞(免疫の神経を攻撃する細胞)の浸潤が抑制され、症状がかなり改善しました。抗体医薬は日本が世界に誇れる技術ですので、是非ともセマフォリンを標的にした抗体医薬品開発を進めていきたいと考えています。

研究を支える先進技術

熊ノ郷 ここで動画をご覧に入れます。樹状細胞と呼ばれる免疫細胞が、Sema3Aというタイプのセマフォリンを感知して動いていくようすを、最新のイメージング(可視化)技術によって確認できる映像です。この度の大阪科学賞では、こうした解析手法も高く評価されました。ちなみに青く光らせているのは、樹状細胞の中でセマフォリンを感知している場所を示しています。こうした可視化技術には、オワンクラゲの発光物質を解明してノーベル賞を受賞された下村脩教授の研究も生かされています(画像C)。

堀井 細胞の動いているようすが、はっきりとわかりますね。

熊ノ郷 人間の体というのは、例えば皮膚から病原体が入ってくると、まずはそこで見張り番をしている免疫細胞(リンパ球)が攻撃をしかけます。しかしそれだけでは足りないので、免疫細胞はセマフォリンのナビゲートによって、リンパ管に潜り込んで免疫細胞の基地であるリンパ節へと

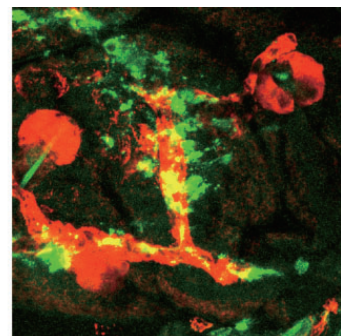
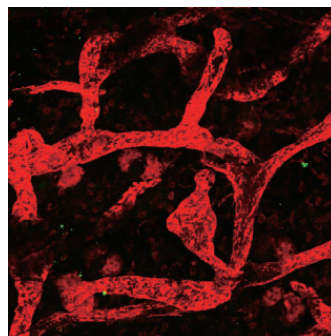
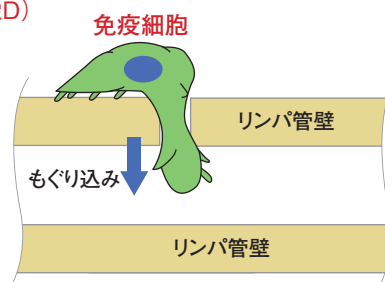
SOSを伝えに向かいます。こうしてSOSを受けた多くのリンパ球が加勢をしに出動するんです。ところがセマフォリンがないと、免疫細胞がリンパ管に潜ろうとしても潜り込めず、SOSを伝えることができません。私たちはそのような最新のイメージング技術を用いてライブ映像で確認しました。さらに、最新の3次元画像技術によって、セマフォリンが欠如していると免疫細胞がリンパ管に潜り込めず、やはりセマフォリンが重要な役割を果たしていることも確認しました。これらの画像は、共焦点顕微鏡や体の深いところまで鮮明に見える二光子顕微鏡という最新技術を使って得られたものです(画像D)。こうし

た可視化技術の進歩によって、今後は、細胞の動きをコントロールすることを目的とした創薬にも拍車がかかるでしょう。例えば癌は、血液やリンパの流れに乗って癌細胞が他の臓器にばらまかれてしまうことが怖いのですが、その動きをブロックして癌細胞がとどまってさえいてくれれば、あとは外科手術で患部を切除するだけですみます。現在、癌細胞の転移を抑える新しい治療法や薬剤の研究が世界中で進んでいます。

堀井 なるほど。可視化技術は、そのように活用されるのですね。

熊ノ郷 野口秀世は黄熱病の原因となる細菌を発見したといいましたが、じつは

(画像D)



免疫細胞(緑色)がリンパ管の管壁(赤色部分)を通り抜けて見えなくなった状況(左)とリンパ管周囲にとどまったままの状況(右・緑色部分)

熊ノ郷

経済

間違いで、黄熱病の原因はウイルスでした。当時は電子顕微鏡などありませんでしたから、ウイルスが見えないのはしかたなかったんですね。野口英世のような天才が研究にすごいエネルギーを注いでも、それを支える技術が発達していないと得られる成果には限界があるということです。これまでセマフォリンが免疫の細胞をナビゲートしているなんてことは想像の域でしかなかったのに、こうした最新のイメージング技術を使うことで、それを見て確かめることができるようになりました。

=1番になる意味

堀井 人体の細部のしくみが明らかになっていくのは、本当に興味深いですね。こうした世界のトップの研究や技術開発が、日本とりわけ大阪から発信されていくのはじつに素晴らしく夢のあることだと思います。

熊ノ郷 ところが最近、政府の事業仕分けで「2番じゃだめなんですか」なんて言われてしまう時代ですからね。

堀井 学術研究や知的創造の世界では、1番と2番が得る権利や利益には雲泥の差があります。これが国家レベルの競争となると、国民の将来にかかわる大問題ですよ。

熊ノ郷 二番煎じが特許として認められるなんてあり得ません。医療も同じで、2番の日本が1番の国の医療技術を使おうとすると、そこに対して特許使用料を支払わなければなりません。2番手に甘んじてい

ては、いずれ大きな国民負担となって跳ね返ってくるでしょう。だから誰も知らない、できないことを、最初にするのはとても大事なことです。

堀井 日本の研究者たちが先進諸国に伍して科学研究や技術開発にしのぎを削っているのは、一番でなければならないからでしょう。「2番じゃだめなんですか」などというのは、愚問というしかありません。

熊ノ郷 資源の乏しい日本では、世界に誇る特許を多く持つことはとても重要です。ところが国が本気で科学技術研究を積極的に支援する姿勢を見せないから、研究者たちは夢をもって仕事に打ち込めない。若い研究者の研究環境は非常に悪いです。

堀井 どのように悪いのですか。

熊ノ郷 いま企業の派遣切りが問題になっていますが、研究者の世界も同じです。研究職のポストに就いても3年や5年単位で更新されるし、一回きりの更新も多い。そうなるとローンも組めない生活を強いられてしまいます。研究者がそんな己の身の安住を考えて仕事をしてはいけなないのですが、就労条件としては非常に悪いですね。また、2年や3年で成果を出そうとすると、最初から結果の見えている研究に手をつけてしまいがちです。そうすると夢のある研究ができないですし、世界を驚かせるような成果も期待できません。

堀井 短期的、数量的な成果が重視され、それが政府の事業仕分けにみられるように、国民の人気取りのパフォーマンスになっていることに危惧を覚えます。こと学

術研究や文化振興を数字で測るのは間違っています。

熊ノ郷 たとえ1、2年の誤りであっても、研究の世界では、それが10年先に影響してきます。学問や技術開発というのは、ある程度継続して師匠から弟子へと代々伝えていくもので、それが途切れてしまうと取り返しのつかないことになってしまうでしょう。日本の航空機開発のように、非常に優れた技術をもっていながら、戦後の政治的な理由で開発力が途絶えてしまった例もあります。

堀井 今年ノーベル化学賞を受賞した根岸英一氏(米国バドュー大学特別教授)と鈴木章氏(北海道大学名誉教授)のお二人は、30年以上前の研究が評価されました。当時の日本は科学技術立国を掲げて邁進していた時代ですが、その成果が世界に認められるようになるまで長い時間が必要だったんですね。

熊ノ郷 科学技術の20年後、30年後を見据えた舵取りをしてもらいたいものです。

堀井 根岸教授は、「研究とは、人がやっ



たことをそのまま習っているだけではだめで、ニューコンチネント(新しい大陸)を発見することが大事だ。そのために夢をもって営々と間断なく、システマチックに、あきらめないでやっていくと、やがてそこに幸運の女神がチラッと通り過ぎることがある。それをつかまえることだ」とおっしゃいました。熊ノ郷先生は、今まさに、それをなさっているんだと思います。

大阪・関西を強くする

堀井 先ほど、研究とは師匠から弟子へ代々伝えていくことが大事だといわれましたが、大阪大学には山村雄一元総長をはじめとする方々が作られた研究拠点、今やクラスターを形成して切磋琢磨されていますね。阪大微生物病研究所の近くには国立循環器病センターやバイオの研究施設があり、神戸大学や京都大学、山中伸弥教授がおられた奈良先端科学技術大学院大にも近い。研究者にとって、こうした環境は大きな強みになりますね。

熊ノ郷 おっしゃる通りです。共同研究がしやすいですし、勉強会や研究会で一堂に集まるにも便利。携帯電話やメールがあるとはいえ、実際に会って話すことはとても大事だと思います。

堀井 ところで、大阪人は経済優先で儲けることばかり考えていると他都市から擲

揄されることがありますが、これは大きな偏見です。大大阪時代と呼ばれた昭和初期には、山口玄洞や竹尾治右衛門ら財界人が支援して、微生物病研究所の前身となる施設を作りました。江戸時代に遡れば大坂商人が懐徳堂という学問所を設立し、その出身者が弟子を育て、さらにその弟子が弟子を育て、幕末には大阪大学医学部の前身となる適塾が開かれました。熊ノ郷 岸本忠三先生は、「ノーベル賞級の発見をしても教科書の1行にしかならないかもしれないが、人を育てることで、優れた研究者や研究成果が拡大生産されていく」とおっしゃっています。歴史的に財界の暖かい支援を受けてきた大阪大学医

学部は、その懐の深さに支えられ、中央から発信される情報に振り回されることなく自分たちの信じた研究を続ける気概があったからこそ、今日の免疫学やバイオ研究のメッカとしての伝統が培われてきたんだと思います。

堀井 それがクラスターの形成につながり、大阪・関西の学術研究が発展して文化力が高まるのだと思います。熊ノ郷先生には、今後もその先頭に立って力強く医学界を牽引していただければと思います。本日はありがとうございました。

(2010年10月15日 / 大阪大学免疫学フロンティアセンターにて)

熊ノ郷 淳(くまのごう あつし)氏

1991年大阪大学医学部卒業、同大付属病院、大阪通信病院(現NTT西日本病院)での内科臨床研修を経て、93年大阪大学医学系研究科大学院(岸本忠三教授)で研究。97年大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野(菊谷仁教授)に移った後、セマフォリンの免疫系における役割を初めて解明。2003年同分野助教授、06年微生物病研究所感染病態分野教授に就任。07年10月より現職。05年第1回日本学術振興会賞、第8回日本免疫学会賞他、受賞多数。2010年10月『免疫セマフォリン分子群の同定による新規免疫制御機構の研究』で第28回大阪科学賞を受賞。

