



Title	新しい細胞の生存シグナル
Author(s)	阪口, 薫雄
Citation	癌と人. 2000, 27, p. 43-44
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23782
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

新しい細胞の生存シグナル

阪 口 薫 雄*

大阪癌研究会の助成をいただきありがとうございます。昨今は日本の科学研究補助金も拡大され見事な研究が進んでおられる研究室も増えて参りましたが、一方まだ研究成果が得られていない途中の研究者にとっては今回いただいたような研究助成金は大切な一種の「兵糧」であり、このおかげで何とか成果にこぎ着けそうな者として感謝にたえません。

独創的な研究といえば聞こえはいいですが、新しいけれどもまだ誰の注目も浴びていないような研究領域を開拓するということは、広大な砂漠を当ても無くさまよっているようなもので決して見栄えのよいものではありません。しかし、その私達も何とか一つのオアシスにたどり着けそうな気がしてきています。

本誌に私達の行っている研究の概略を説明させていただけることになり、熊本大学医学部免疫学講座で乾誠治助教授と行っている研究を説明させていただきます。

抗体を産生する細胞はBリンパ細胞と呼ばれる細胞から生まれます。Bリンパ細胞は表面に抗原に対する受容体を持っていて、受容体は刺激されると細胞内に信号を送って抗体を多量に産生させます。この抗体が異物や病原体や癌細胞に結合して破壊します。抗体のタンパク質としての発見は19世紀末にドイツに留学していた北里柴三郎博士が同僚のエルリッヒ博士とともに行ったもので、その時から日本人が免疫学に大きな貢献をしてきました。それから50年間で抗体は世に存在しうるありとあらゆる物質に対して出来、そのことから病原体がどんなに変化しようとも抗体ができるという見事な機能であることがわかりました。1960年代にエーデルマン博士がはじめてIgMのタンパク構造を決め、にわかに興味がわきました。医学史上最も大きな問題の一つとして世界中の優秀な研究者の研究テーマとなりました。1970年代後半にスイスで研究していた利根川博士が抗体の遺伝子

構造を決め、抗体の多様性の由来を明らかにし、現代の分子免疫学の分野の幕を開きました。

1980年代前半にはBリンパ細胞の表面にある抗体は実際その信号をどのようにして細胞内に送り込んでいるのかが次の疑問でした。大阪大学医学部第3内科の岸本忠三先生（現大阪大学総長）のもとから、スイスのバーゼル免疫学研究所のメルシャース所長のところに留学させていただき、私はこの抗体産生がどのようにして引き起こされるのかについての問題に取りかかることになりました。そしてBリンパ細胞の信号を伝達するためには別の細胞表面分子が必要であるということが明らかになり、その分子の一つが私達の見出したMB-1分子であることが明らかになりました。MB-1分子はIg α と呼ばれるようになり、Ig β とともに信号伝達に無くてはならない分子であることが明らかになりました。続いて私達は乾助教授とこのIg α 分子に結合する分子を調べました。その一つの分子を $\alpha 4$ と名付けて解析しているうちに、この分子は免疫抑制剤で遮断される細胞のタンパク合成への信号の伝達に無くてはならない分子であることがわかりました。細胞の生存に必須な分子だったのです。それは植物から酵母等の下等な細胞からヒトまで広く存在しています。この $\alpha 4$ はタンパク質のリン酸化状態を上げたり、下げたりしながら細胞のタンパク質合成を調節しているようです。リン酸化の調節は細胞内で信号を伝達する時に最もよく使われる手段で、癌細胞の増殖や転移といった機能とも密接に結びついているといわれています。近年の研究では遺伝子欠損マウスにおける機能の解析が多くの情報を与えてくれるものです。私達も常套手段として、この遺伝子の欠損を相同組み換えによって起こそうと、胎児性幹細胞（ES細胞）

に入れてみました。ところが100個のクローン、200、300、400とどんどん増やして調べても、全く相同組み換え細胞は出来ませんでした。どんどん解析の数を増やしても一向に目的のクローンを得ることが出来ませんでした。そうこうしている内に、相同組み換えは実は性染色体のXという染色体で行っているようだということが、そして通常使用しているES細胞はXY型（オス♂）であり、一方が破壊されると、完全に $\alpha 4$ の無い状態になるため、その細胞ではどんなタンパク質も作られず全ての細胞が死滅してしまうのだらうと推定されました。研究の段取りとしては大変不幸なことで、せっかくそこまで準備したことが総て水の泡となってしまいました。それでも乾助教授はめげずに今度は新しく開発されていたコンディショナルな遺伝子破壊の手段を取ることにしました。この方法でマウスを一度作成し、そのマウスをBリンパ細胞でだけ $\alpha 4$ 遺伝子をなくして行うことができます。そして、今年ようやく1匹のマウスが誕生しました。現在このマウスからBリンパ細胞でだけ $\alpha 4$ 遺伝子のなくなったマウスが生まれ、その解析の最終段階に入りつつあります。この研究を始めてから8年目に入りました。ようやくその機能の全容が明らかにされようとしています。

私達はこの研究からリンパ細胞の細胞内タンパク質合成信号と免疫反応について新たな局面を開くことができればいいと念じています。この稿が皆様方のお目に触れる時にはもっと多くの夢を語るものと期待しつつ皆様へのお礼といたします。今後の御理解、御支援を賜ります様御願い申し上げます。

*熊本大学医学部免疫学講座教授 平成10年度研究助成金交付者