

塩川おとこ先生から公文教室のみなさんへ(28)

電子書籍出版の計画

若宮・直方公文教室・教室長代理
(帝京大学理工学部客員教授、アジア日本語学院学院長、福岡医療専門学校講師)
(東京大学名誉教授・理学博士)
塩川光一郎

新型コロナウイルス肺炎のパンデミックで、ズームやスカイプのコンピューター会議や講習会が増えた。「その上」ということだが、このほど思いもかけず、この電子嫌いの私が「電子書籍」を出版する事になった。実は18年前に出版した「生命科学を学ぶ人のための大学基礎生物学」(共立出版、240頁、2,900円)(図1)という本に東京の「22世紀アートという出版社が目をかけてくれ、「これを電子書籍として出版しよう」と連絡してきた。私は紙に印刷したものでなければ「本」ではないと感じる種類の間人だったから、あまり乗り気でなかった。ところが、最近になって「もし電子本を作ってくれておれば、アマゾンで販売するときに、紙ベース本の注文もあるだろうと思われま。その場合は、ご希望があれば「オン・デマンド」の本として、紙ベースの本も作りま

図1. 電子書籍にする本すよ」との話があった。私はそれで急に気が変わり、電子媒体の本と紙ベースの本の両方を作る事にした。

中身を完全に見直し、タイトルも「生命科学を学ぶ人におくる大学基礎生物学」と変えた。仲良しのジョン・ガードン博士の「クローン・ガエル」のノーベル賞も、共同受賞の山中伸弥博士のiPS細胞も改めて解説した。今回の教室便りでは、その中の2つのテーマを拾い出してみよう。

(1) ES細胞とiPS細胞

卵から親に至る発生学研究の究極の狙いは、発見したことを人間生活、特に病気治療に役立てることだ。そのよい例が人のES細胞(胚性幹細胞)でありiPS細胞(人工多能性幹細胞)である。[注、幹細胞は分裂を続け決まった細胞をつくり続ける。たとえば、血液幹細胞は血液をつくり続ける]。ES細胞を樹立したケンブリッジ大のエバンス博士は2007年にノーベル賞を授与された。ES細胞は発がん性も無く再生医療に好都合だ。しかし、人のごく初期の胚(細胞の数が20-30くらいの胚)を材料に使うので宗教関係者から問題ありとされ、

有効利用が遅れている。とはいえ、医学者には別の考えがあり、2020年5月の現時点では日本でも人のES細胞で作った肝臓の細胞を重い肝臓病の乳児に移植する「治験（薬事承認を目指す臨床実験）」が行われている。山中伸弥教授らはエバンス博士がノーベル賞を貰った2007年に人のiPS細胞づくりに成功した。人の皮膚の細胞を培養し、それにOct3/4、Sox2、Klf4、c-Mycの4種類の遺伝子をウイルスに運ばせて入れ込み、多能性を持つ分裂細胞を作ったのだ。

2012年になると、イギリスのガードン博士がカエルのクローンづくりの業績（1962年）でノーベル賞授賞が決まり、ガードン博士と共同受賞の形で山中博士のiPS細胞研究もノーベル賞授賞が決まった。始めに山中博士のノーベル賞が決まり、それならガードン博士と共同でということだったのかも知れないが、とにかく2人共同で、理由も同じ「細胞の初期化に成功」だった。iPS細胞は人の初期胚を犠牲にしないからと宗教家から歓迎されたが、がん遺伝子のc-Myc遺伝子を入れたので、iPS細胞で作った臓器はがん化するのでは、と問題視された。しかし、2020年1月の現在では、iPS細胞からつくった心臓の筋肉細胞を重い心臓病の患者に移植する実験が、これも「治験」として、行われている。

山中教授らの選んだ遺伝子は発生学的には既によく知られた遺伝子達だったが、その中にOct3/4遺伝子が選ばれているのを知ったとき、私は少し驚いた。実は私は2005年に学長の許可を得て、学会で日本に来る予定のガードン博士に宇都宮の帝京大で学生に特別講義をしてくれるよう頼んでいた（図2左）。講義は適当に区切りながら私が日本語で解説し、順調に進んだ。私は講義終了後すぐ日光に連れ出す構えでいたのだが、ガードン博士は最後のスライドでOct3/4遺伝子に触れ、「これを体細胞で強く働かせれば卵の時の多能性が戻るはずだ」と話したのだ。今から15年も前の事だが、私の頭には昨日のことのよう鮮明に焼き付いている。

実は、Klf4遺伝子についても似たようなことがあった。私は東大時代に、東大医学部内科の永井良三博士主催の富士山シンポジウムに毎夏永井先生の車で参加していた。後の宇都宮の帝京大勤務時代には、私は隣の自治医大に毎週「医学生のための生物学」の講義へでかけた。そして、11年目に自治医科大の汽車の駅で、永井博士にばったり出会った。永井先生は東大を定年で辞めた後自治医科大に学長として来ておられたのだが、駅の立ち話でiPS細胞に触れ、「山中先生のノーベル賞のKlf4遺伝子は私が永年平滑筋遺伝子の調節遺伝子として

研究してきた Klf8 遺伝子の親戚だったのですよねー」といわれた。私は「研究とは時に、遠くて近いものだな」とつくづく思ったのを思い出す。



図2. [左] 冲永佳史学長（左）とガードン博士（中央）。[右] 東大医学部内科の永井良三教授（左）の教授室。私は東大を定年退官する直前（2000年3月）、永井先生を教授室に訪ねた。当時、天皇陛下がなにかのご病気で東大病院に入院されると、退院のテレビ発表には、永井先生が常に天皇陛下のおそばに付いておられた。永井先生は私の研究室にも実験のために来ておられたので、いくつか共同論文を発表したことがある。

（2）ガードン教授と山中教授の研究

ガードン博士はカエルのオタマジヤクシの腸細胞の核を受精卵に核移植し、「初期化」を起こした。山中教授らは人の皮膚の細胞に4種類の遺伝子をウイルスに運ばせて入れ込み、「初期化」を起こした。言い換えると、ガードン教授は「初期化」のためにオタマジヤクシの腸の細胞の核を卵のなかに『引っ越し』させた。山中教授の研究では皮膚細胞の核は、皮膚の細胞の中に『居ながらにして』初期化を起こした。しかしそのためには、皮膚の細胞の中の46本の染色体はウイルスに組み込まれた4種類の遺伝子（その中にはがん遺伝子 c-Myc も含まれている）をショットガン方式で無差別に打ち込まれる必要があったというわけだ。しかし、学問として考えると、このノーベル賞共同受賞の2つの研究は次のようにまとめられるだろう。ガードン教授が示したのは、卵が親になっても、卵の中にあつたすべての遺伝子は「再利用できる形で保存されている」という普遍的な事実だ。では、親になった細胞の核の中に保存されている遺伝子達を再び働かせるにはどうしたら良いのか。山中教授らはその一つの方法をiPS細胞を世の中に提示することによって、具体的に示したのだ。

ところで、ガードン教授の永年の研究によると、卵の中に引っ越した核は「みるみる大きく」なる。この関連で、ドイツのマックスプランク発生学研究所のドライヤー博士（図3左）の1982年の論文のことをここで述べておこう。アフリカツメガエルの卵母細胞の核は肉眼で見える程大きいのだが、実はここには

大量のタンパク質が蓄積されている。それは卵母細胞が行う最後の分裂の時にすべて核から外に出てしまう（細胞質に散らばる）。ドライヤー博士はモノクロン抗体というもっとも鋭敏な検出試薬を使って、その散らばったタンパク質が受精後の決まった時期に決まった場所の核の中に戻ってくることを示した（図3右、黒い点はタンパク質）。

おそらく、ガードン博士が腸の細胞の核を卵に移植したとき、卵の細胞質に「散らばっていた」大量のタンパク質が移植核に乗り込んできて、核も大きくなり、遺伝子も「初期化」され、移植核は受精卵の核として働き、その結果、その核1個から一匹のカエルが出来上がったのだ。私は受精後にすみやかに核に戻ってくるたくさんのタンパク質の中に、山中博士らが選んだ4種類の遺伝子のタンパク質も含まれているのでは、と考える。そうすると、ガードン博士の核の初期化と山中博士の核の初期化の話がうまく一つに繋がるからだ。1982年のドライヤー博士のこの研究は、ガードン教授と山中教授のノーベル賞共同受賞の研究の「結び目」にもなる大事なポイントを、そのノーベル賞の30年も前に捉えていた事になる。



図3. (左) 公文若宮福丸教室前のドライヤー博士。彼女はこの日は九大でセミナーを行い、若宮の筆者の家に1泊してくれた。(右) カエル胚の顕微鏡切片。

