

体から細胞が失われるのはどうしてか

東京大学大学院薬学系研究科 遺伝学教室 教授 三浦 正幸

【私の基礎科学の考え方】

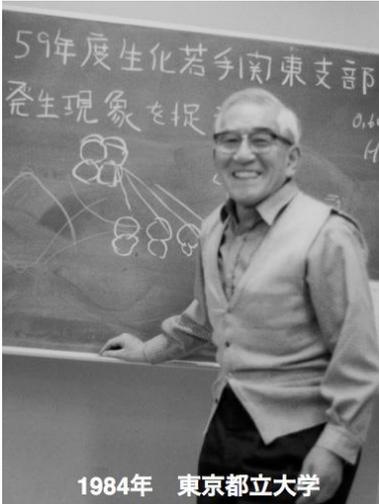
生物は遺伝子に書かれた多くの蛋白質を作っています。私は自分の経験で、研究して面白くない蛋白質なんてものはないのではないかと、漠然と感じていました。どうしてそう感じるかについて、二人の科学者の言葉でなるほどと腑に落ちることがありました。

スペインの発生遺伝学者 Ginés Morata は大学院生時代に、体ができるときには同じ種類の細胞同士に競合があって、適応度の高い細胞が選択されるという、細胞競合という考え方を提唱しました。自然選択のような考えを発生研究に導入したわけです。Morata は生物研究についてのインタビューで次のようなことをいっています(Current Biology 16, R976-7, 2006)。



「科学の活動は愉快的なもので、どうやって自然が様々な生物の問題を解決しているかを探し当てるのが目的です。生物がとった解決法は予想外でしばしばエレガントではない。生物は沢山の工夫をしてきたけれど、それは偶然と必要があったからで計画されたものではないと思います。遺伝子 DNA の大部分は機能が不明だとか、蛋白質をコードする遺伝子がイントロンで分断されているなんて誰が予想できたでしょう。(中略)。学生には、あなた方が何かを発明する必要はなくて、発明は生物がすでにしているのだから、進化で選ばれた解決法を見つけてくれればいい。(中略)。科学は創造的なもので、その進歩にはどのくらい多くの時間をかけてその問題に執着したかが大事です。テーマが一見つまらなくても、そこから予想もしなかった面白い側面を発見できるのが科学者でしょう」。

東京都立大学でウニの発生を研究された團勝磨先生は著書「ウニと語る」でこう言っています。



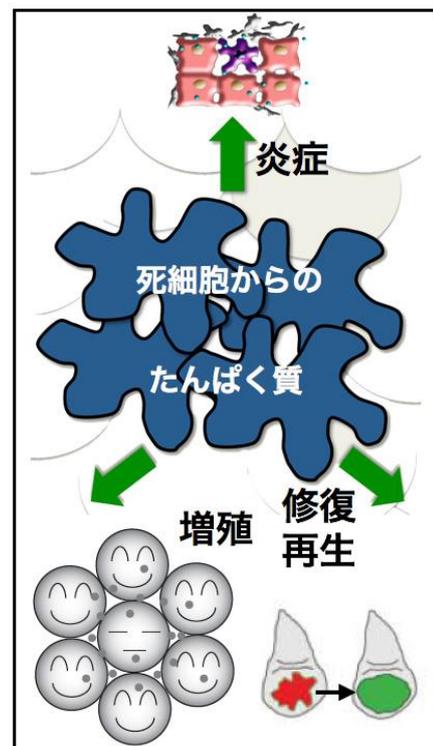
「仕事を続けているうちに、初め私と向かい合っていたテーマがだんだん私に乗り移ってしまった。今では不等分裂の小さい方の細胞が私に何かを訴えているように思える。この声なき訴えは私に向けられていて、私がそれを理解してやらなければ誰もしてやる人はいないような気がしている。その意味で、私のウニの研究はすべて、ウニの言語を人間の言葉へ翻訳することであって、亡び去った民族の遺した文字の解読と同じく、新しい物の創造ではなかった。わかってやろうと力みながらテーマと向き合うのは苦しいことである。しかし、テーマが、吸う息となり、流れる血となった時は、焦りも銜いも入る余地がない。」

この二人の発生生物学者の言葉から私が思うのは、生物が長い進化の中で作り上げてきた仕組みには、どこを探っても尽きせぬ発見と魅力があるということです。古典や、芸術作品がどの時代にも新しさを放つのは、それだけ多くの見方を許容する表現の解決法を内包しているからでしょう。生き物は、人が作ってきたどんな作品よりも長い歴史を耐えた仕組みを持っています。その魅力ある仕組みを一つでも解読したいと思います。

【私の研究】

私たちの体はたった一つの受精卵から始まって、成人では37兆もの細胞数に達します。ところが、体作り（発生）の途中ではたくさんの細胞が失われるのです。一見無駄にも思えるこの現象はプログラム細胞死とよばれます。プログラム細胞死は出生後もおこり、血液や腸、皮膚の細胞が毎日大量に失われています。今日の私には、昨日の私とは違う細胞が沢山入り込んでいるのです。私たちは細胞死に気づくことなく暮らしていますが、それは失われたのと同じだけ細胞が補充されるからで、体は細胞の生々流転で維持されているのです。では、細胞死はどうして、なんのためにおこるのでしょうか。これが私の研究テーマです。

発生は、細胞が増え、その後、神経や筋肉といった個性ある細胞が作られる創造的なプロセスです。したがってその過程で細胞が失われることに気づき、細胞が失われることの意味に興味を持つ人はあまりいませんでした。たとえ気づいても、たまたま調子が悪くなって失われた、といった細胞死の消極的な解釈が大半でした。1970年代に線虫（*C. elegans* という種類の線虫）の研究者が、発生のすべての細胞分裂を観察し、線虫では1090個の細胞が生まれ、必ず131個が決まった時期に決まった場所で失われることに気づきました。まさにプログラム細胞死がおきていたのです。1986年には131個すべての細胞死に必要な遺伝子が見つかり、その後ヒトやマウスにも同じような配列の遺伝子があることがわかりました。1993年に私は、線虫と似た配列の哺乳類遺伝子が哺乳類細胞に細胞死をおこすことを見つめました。線虫で発見された遺伝子がヒトでも細胞死をおこすのに使われていて、哺乳類でも細胞死は遺伝子でコントロールされておこることがわかったのです（アポトーシスといいます）。すると、これまでアプローチができなかった問い、すなわち「アポトーシスはなんのためにあるのか」に答える実験ができるようになりました。アポトーシス遺伝子を体で働けなくしたり、アポトーシスタンパク質の様子を生体イメージングで観たりすることが可能になったからです。その結果、死んでいく細胞はメッセージを発信して積極的に体に働きかけることがわかってきました。細胞死は、発生で生じるエラー細胞を選んで除去したり、失われた細胞が健全な周りの細胞でちゃんと埋めあわせができるように増殖を促すたんぱく質を出したりしているのです。死に行く細胞からは組織再生を促すたんぱく質も出されています。場合によっては、体にとって有害な物質も放出され、炎症がおきることもあります。



考えてみるに、死細胞が周りにメッセージを出すことで、発生や成体の生々流転が可能になっているのです。失われるからこそ生があるのかもしれない。病気では、死ななくてもいい細胞が死んだり、死ぬべき細胞が増えすぎてがんになったりと、細胞が失われることに関わる生命現象は数多くあります。死細胞からのメッセージを探り、細胞死の積極的な役割を明らかにする研究から、発生や体を維持する仕組み、病気の理解をしたいと考えています。