

甲南大学 総合研究所所報

甲南大学総合研究所

〒658-8501 神戸市東灘区岡本 8-9-1

電話 (078)435-2754(ダイヤルイン)

第69回 総合研究所公開講演会 「甲南の教員が解説する Nobel Prize2018」

～ノーベル自然科学3賞(生理学・医学、物理学、化学)～

講師 日下部 岳広 (甲南大学 理工学部教授)

2018年12月15日(土)開催



○司会(甲南大学総合研究所長・経済学部教授 稲田 義久)

皆さん、こんにちは。私は、総合研究所の所長の稲田でございます。

本日の講演をしていただきます日下部先生をご紹介します。先生の最終学歴は京都大学の大学院でございます。1991年に京都大学大学院理学研究科で動物学を専攻して修士課程を終え、94年に博士課程後期課程を修了されております。きょうのタイトルの本庶先生の後輩ということになります。そして2009年から甲南大学の生物学科の教授として頑張っていたいております。2013年から、甲南大学の統合ニューロバイオロジー研究所所長に就任され、現在も継続されております。その間、2015年の4月から2017年の3月まで、理工学部長も務められまして、ちょうど私は大学執行部の立場から、先生のご活躍を見ておりました。甲南の理工学部にサイエンス・ラーニングcommonsという、ソフトがしっかりとした施設ができ、その成果を外向きにもキャンペーンしようということで、日下部先生は学部長時代から、随分多岐にわたって活動してこれ、その成果が今日に至っていると思っております。

それからご案内のとおり、科学力をあらわすのに、ネイチャーインデックスというのがございます。ネイチャーインデックスは質の高い研究をしている大学の全国ランキングで、2018年に甲南大学が3位になっております。これには、理工学部の貢献が大きく関わっています。

余り長くなってしまおうといけません。とにかく今日は、とってもホットなニュースでございます。この領域は

日下部先生のホームグラウンドでございますので、わかりやすく説明していただければと思います。最後にもし時間が許せば質問コーナーも設けておりますので、また考えていただけたらと思います。

それでは日下部先生、よろしくお願いいたします。

(拍手)

○甲南大学理工学部教授日下部氏

皆様、こんにちは。今日はこの寒い中、天気予報だと最高気温は9度で心配しておりましたけれども、たくさんの皆様にお越しいただきまして、本当にありがとうございます。

本日のように、甲南大学の教員がノーベル賞を紹介するという企画は、もともと大学の中で学生さんや教職員を対象としたランチョンセミナーとして始めました。甲南の理工学部は幸い自然科学の基礎である物理と化学と生物という3つのノーベル賞の専門分野がそろっていて、毎年それぞれの分野の最先端の研究がノーベル賞として表彰されます。それを私たちに解釈して、かみ砕いて、学生さんと教職員の皆様に解説するというところで始めて、今年で3年目になります。先ほどご紹介いただきましたように私が学部長をしておりましたときに企画しました。先日、学内向けのランチョンセミナーがちょうど終わったところです。そういうこともあって、総合研究所から、今年は関西にゆかりの本庶先生がノーベル賞を受賞されたので、その解説を甲南の教員でというお話をいただきましたが、私にはちょっと恐れ多過ぎることでした。本庶先生は雲の上の存在で、私は学生のときに本庶先生の本を読んで、それで分子生物学という分野に進もうというふうに強く思いまして、それで今の私があります。

私が京都大学の大学院の学生るときには、本庶先生はもう既にノーベル賞候補で、京都大学で教授をしておられて、本庶先生は医学部で私は理学部でしたので、直接にご指導いただくようなことはなく、シンポジウムや講演会等でお話をお伺いするという事しかありませんでした。本当に雲の上の先生でしたので、先生の研究を私が解説するというのはおこがましいですし、ましてやこの神戸で医療産業都市推進機構の理事長もされています。今日来場の皆様の中にも、本庶先生とつながりのおありの方もいらっしゃるかもしれませんが、医療関係の方やお医者さんいらっしゃるんじゃないかと思います。

私は生物学者で医学の専門家ではございませんが、生物学は医学の基礎です。幸い今年、化学賞と物理学賞も生物学に非常に関係の深い受賞内容だったものですから、ノーベル賞と生物学のかかわりというようにお話でしたら何とかできるかもしれませんということで、本日の講演をお引き受けした次第です。

そのような形で今日のお話をさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。自然科学分野のノーベル賞は物理学賞、化学賞、生理学・医学賞とあります。甲南大学の理工学部には物理学科、機能分子化学科、生物学科と、3つの学科がそろっており、ノーベル各賞にある程度専門分野に近い教員がいます。

毎年ノーベル賞というのはどのような研究が受賞するか、専門家でも予想が難しく、マスコミの予想も外れたりすることも多いのですが、そういった中で、専門に近い人は理工学部にも誰もいないということもありますが、そこも頑張って説明しようということで、こういう企画をやっております。

そういった背景として、私たち理工学部は、先ほど稲田所長からご紹介いただきましたけれども、研究に関して頑張っているという自負がありまして、規模は小さいですけども、物理も化学も生物もクオリティーとオリジナリティーは高いと思っています。それから甲南大学には理系の学部が、知能情報学部とフロンティアサイエンス学部がございます。各学部で非常にレベルの高い研究、独自の研究をやっているということで、その見え方の1つがこのネイチャーインデックス2018です。

ネイチャーインデックスというのは、毎年3月ぐらいにネイチャーインデックスジャパンという特集で、日本の研究のアクティビティーをまとめて、ネイチャーが小冊子をつくって紹介しているものです。その中で、今年の3月に発表されたネイチャーインデックスでは、学習院大学、東京大学に次いで甲南大学が、全国の国公立大学も含めて3位となりました。その次に京都大学と青山学院大学、大阪大学が続きます。もちろん規模が全然違いますので単純な比較はできませんが、分母をそろえて見たときに、甲南は研究を頑張っているということがみ

えてきます。そのような研究力の高さをノーベル賞の紹介にもつなげているところがございます。

今年のノーベル賞はどのような分野の研究が受賞したかと申しますと、生理学・医学賞は本庶先生とアメリカのアリソン先生が受賞されました、免疫を抑える仕組みの発見です。これは新しい仕組みの発見と、それが新しいがんの治療法につながるということが評価されての受賞でした。

それから物理学賞は、レーザー技術の開発です。レーザーには今まで何度か物理学賞が授与されています。今年は特にその生体システムへの応用、医学や生命科学への応用につながる発明、それに物理学賞が与えられたというところがございます。

化学賞は、生物学科で研究しているタンパク質とか遺伝子とか、そういったものに非常に関係が深い内容で、有用なタンパク質を、生物学の基本原則である進化の原理で開発するというものです。それがいろいろな応用、医薬品の開発等にもつながっているといえます。このように3賞が全て生命科学、生物学につながりが深い内容です。そのため、今回の化学賞を紹介するランチョンセミナーは、生物学科の武田准教授が解説されました。

今日はまず、物理学賞と化学賞について、時間の関係で非常に簡単になりますが、どのような分野でどのような応用があるのかというようなお話をさせていただければと思います。

物理学賞の紹介

物理学賞は、物理学科の市田先生が学内では解説されましたが、3人の研究者が受賞されました。アシュキン博士、ムル博士、ストリックランド博士。この3人の方はレーザーの新しい手法の発明、開発というところで評価され、大きく分けて2つのテーマとなっております。

1つは光ピンセットというものを、レーザーを応用して発明しました。これがアシュキン博士です。それからもう1つは、非常に強力なレーザーです。非常に強力なレーザーというのは、エネルギーが強過ぎて発振装置が壊れてしまう、そういう問題をトリックを使ってうまく回避した。どうしたかということ、非常に短い時間のパルスです。一瞬だけそのレーザーが発振すると、それが一旦切れて、また次に発振するというふうに、非常に細かい間隔で短時間持続するレーザーを発振します。その方法を発明されて、それが非常に役に立つことになります。それはどれぐらい短い時間なのかということ、フェムト秒です。感覚的にわかりませんが、秒の1,000分の1がミリ秒になります。ミリ秒の1,000分の1がマイクロ秒になります。マイクロ秒の1,000分の1がナノ秒です。ナノ秒の1,000分の1がピコ秒で、ピコ秒の1,000分の1がフェムト秒になります。ですから本当に一瞬ですが、そういうレーザーを発明しました。それが非常に有用だったということになります。これも市田先生に教えていただいたことですが、ノーベル賞物理学賞には法則があるのだそうです。それは、隔年で授賞分野が変わるという法則です。右側に書いてあるのが「物性物理学」という分野の発明です。それから左側に書いてあるのが「宇宙とか素粒子の物理学」です。今年はレーザーの生体応用という「物性物理学」の分野で、去年は重力波の検出で、「宇宙、素粒子物理」。そうすると、2019年は恐らく「宇宙、素粒子物理」だろうというふうに、市田教授は予想されています。そういった中で、今年はレーザーの応用ということで、市田先生から、先生の研究室の卒業研究生のデータをお借りしてきました。この光ピンセットというのは、すばらしい発明ですが、甲南大学の実験室でも卒業研究生が自分でつくれるものだそうです。原理は省略いたしますが、このレーザーを照射すると、光の力で、レーザーの真ん中のところに物体が捕捉され、捕まえられます。その物体が少し中心からそれると、元に戻す力が働くんですね。レーザービームの中心に物体が集められるような、そういう力が働く。ここにプラスチックのシャーレがあって、下から顕微鏡でのぞきながら、ここに100分の1ミリぐらいの、細胞と同じぐらいの大きさの粒子を転ばしてあります。黒いのはレーザーを発振する端子です。そこから今、レーザーが出ました。そうすると、この部分の丸い粒子が移動するのがわかります。非常に小さいものですので、これを自由自在に動かすというのはそう簡単なことではないですね。周りの粒子には影響を与えないで、水も動かさないで、その粒子だけを優しく動かす。これが光ピンセットを使うと簡単にできます。

この技術を使うと何が出来るか。これも学生さんの実験ですが、光ピンセットを使うと「I」とか「K」とか微小な粒子を並べて文字を書くことができる。この粒子は細胞と同じぐらいの大きさですので、同じようにして細胞とかタンパク質、それから細胞の中の小さな物体、そういったものを操作するのに使えます。実際に研究に使われた例をご紹介します。キネシンというのはタンパク質でして、細胞の中で微小管という細胞骨格があります。例えば、細胞分裂するときには細胞の中で微小管に沿って染色体が移動します。そういうときにはたらくのがこのキネシンというタンパク質です。キネシンは、微小管の上をあたかも歩くようにして移動すると言われていたわけですが、光ピンセットを使うと、実際にそれを見たり、そのときにどのぐらいの力が発生しているのかを測定することができるんだそうです。

これがその例です。この縦軸は力です。上に行くほど力が大きいですが、非常に小さいピコ、ニュートンというような非常に小さい力です。横軸は時間で、これは100ミリ秒、ここが1秒というふうに書かれていますね。キネシンがここにありまして、キネシンが動こうとするのを、それをレーザーで捉えるということをやって、この力がどのぐらいのものなのかを測るということに使えるそうです。そうすると細胞の中でいろいろな現象がどのぐらいの力で起きているのか、そういう今まで測定することができなかったことができるようになりました。また、これは後ほどノーベル化学賞の紹介でも出てきますが、ファージと呼ばれる細菌に感染するウイルスです。ウイルスというのはDNAの周りにタンパク質の殻があって、それだけで細胞に感染する病原体として存在しているんですけども、ウイルスの粒子ができるときにはタンパク質の殻の中にDNAを取り込んでウイルスが完成します。その様子を実際に見てやろうということで、DNAにビーズをくっつけて、レーザーを使ってその動きをとめて、こういうような構造をつくって、観察をすることで、DNAが取り込まれるときにどういう動きをするか。らせん状みたいな動きで、DNAをぐるぐる巻きながら入っていく様子が観察できる。これによって非常にミクロな観察が可能になります。

もう1つのフェムト秒レーザーもいろんな応用がありますが、身近な例をひとつご紹介します。フェムト秒のレーザーは、ナノ秒のレーザーと比べると非常に鋭い切れ味だそうです。ですから、周りを傷つけずにそこにだけスパッと細い切れ目を入れることができます。それを使うことで、レーシック手術が非常にきれいにできるようになっています。視力の回復手術としてレーシック手術がいま注目されていて、普及してきているということですけども、これもフェムト秒レーザーということしの物理学賞の発明と大きな関わりがございます。

化学賞の紹介

次に化学賞の紹介です。化学賞は生物学科准教授の武田先生が先日解説してくださいましたので、その資料をお借りして、お話をさせていただきます。3人の研究者が受賞されました。先ほどの物理学賞と同じで、1人が女性で2人が男性です。フランシス・アーノルド博士、この方が酵素の指向性進化法という研究内容で受賞。スミス博士とウィンター博士は、ファージディスプレイ法という手法を開発し、これによって化学賞を受賞しました。

この3人を一くくりにするキーワードは、1つは酵素などのタンパク質です。先ほどのキネシンもそうでしたし、本席先生の受賞も、タンパク質がキーワードになります。ですから、全てタンパク質が、重要なキーワードになってきます。タンパク質というのは20種類あるアミノ酸が、この20種類はどんな生物でも一緒ですけども、それがいろいろな順番で並んでいます。何個のアミノ酸がどういう順番で並んでいるかっていうのはタンパク質の種類によってしっかり決まっていますが、これは遺伝子に書き込まれているんですね。遺伝子によって指令されてタンパク質がつくられている。そのタンパク質が私たちの細胞の中でいろいろな仕事をしてくれています。ありとあらゆることをタンパク質がやってくれているおかげで、私たちは生きることができています。

そのタンパク質の中で非常に重要なものが酵素です。酵素は細胞の中の化学反応、あるいは唾液や消化液の中で起こるような化学反応、こういったものを触媒するタンパク質です。普通の触媒と違う、いろんな利点があります。まず、特異性が非常に高い。決まった物質の特定の化学反応だけに特異的に作用します。それから、体の

中で働くものですから、重金属や有機溶剤が不要で、体に優しいです。化学反応を人工的にやる時には、温度を高くしたり高圧にしたり、有機溶剤を使ったり、いろいろなことが必要になりますけれども、酵素は基本的に常温・常圧、pHも余り極端じゃないところで反応するのが普通です。

これをうまく目的に合わせて意のままに改良できると、人間の役に立つ酵素がいろいろとつくれるはずですが、ところが、タンパク質の多様性というのはもうとんでもないもので、20種類のアミノ酸が数百個並んでいます。その文字の並べ方の可能性は天文学的な数字になるので、いろいろと並び変えてすべて試していくというわけにはいかない。じゃあどうするのかというと、ここら辺が大事そうだと、ということをいろんな実験から予想して、そのアミノ酸だけを別のアミノ酸に変えてやるとか、そういうことをしていました。でもそれじゃあなかなか何が明かないので、フランシス・アーノルド博士は、もっとうまくできないかということで、進化の原理を使いました。今日のキーワードの1つは進化です。自然界で生物が進化して、今のうまくできた体があります。その体の中で動いているタンパク質も、進化の過程を経て、今ちょうどよい具合に働いているわけですね。そしたらその進化を、試験管の中で加速してやったら、自分たちが欲しいようなタンパク質ができるのではないかと考えた。目的にそぐわないものは捨てて、目的に合ったものだけが生き残るような実験をうまく人工的にできれば、欲しいタンパク質を進化させることができるんじゃないか。そういう考えで、普通の人はそんなに簡単にできないだろうと思いますが、アーノルド博士は、いや、やってみないとわかんないよ、ということで、やってみたんです。そしたら意外と簡単にできてしまったということだそうです。

それを使って最初は何を作ったかということ、洗濯用の洗剤で使われる酵素の仲間です。今から30年前ぐらいでしょうか、私は大学生だったと思いますが、急に洗剤の箱がコンパクトになって、最初に花王のアタックが出てきて、びっくりしたんですけど、今みんなもうあんなに小さい、コンパクトな洗剤になりました。この秘密は何種類かの酵素が入っているってところなんですけれども、この洗剤で使われるような酵素の仲間を、まずは対象として、アーノルド先生は研究されたということです。最初は、ちょうどよさそうな酵素をうまく使っていろんな洗剤とか食用に使ったりしていたんですけども、遺伝子工学が使えるようになったので、ここら辺が重要だろうということで、狙い撃ちで大事そうなところの構造を変えるということをやっている、今でもやっています。

ところがアーノルドさんが発明した方法だと、どこが酵素のどの部分が大事だと考えずに、進化の過程を試験管の中で再現することによって、どんどん欲しい酵素をつくってやるというようなことで試みたところ、それがうまくいくようになってしまいました。それが今、非常に大きく役に立っているということです。

もう1つの研究は、ファージディスプレイといいますが、これも簡単にお話しさせていただきます。ファージというのはウイルスです。大腸菌などの細菌に感染するウイルスのことをファージといいます。ファージの内部には、DNAやRNAが入っている。これはファージの遺伝子です。そして、その周りはタンパク質の殻で覆われています。ファージの遺伝子を操作して、この殻に人工的にタンパク質をつくらせて、目的にかなった、例えばある抗体にくっつくものだけを選んで、そのファージを取り出して、また菌に感染させて、次の世代のファージをつくる。このときに、毎回少しずつランダムにファージの遺伝子に変異を入れてやるんです。そういうふうにして、このファージディスプレイという目的に合うタンパク質を選ぶ方法と、先ほどの進化の方法を組み合わせることで、次のお話の中心になります抗体を使った医薬品の開発にも使えるようになりました。

のちほどご説明する本席先生の発見から製品化されたオプジーボは、この方法でつくったものではありませんが、ファージディスプレイ法と指向性進化法をうまく組み合わせることで、いろいろな抗体、例えばリウマチ、クローン病等の治療に使われる抗体が作られています。現在、ファージディスプレイ法を利用したさまざまな医薬品の開発が進んでいるということです。

ノーベル賞と生物学

原理を詳しくご説明できなくて誠に申し訳ないんですけども、化学賞と物理学賞の説明は以上とさせていた

だき、残りの時間は生物学とノーベル賞の関係についてお話し、それから本庶先生の研究を紹介させていただきます。気楽に聞いていただけたらと思います。いろんな生き物、生物学の話をしていただきます。

ノーベル生理学・医学賞とか医学生理学賞とか言われていますけれども、実はある意味、生物学賞でもあるんですね。といいますのは、例えばここに挙げたこの6種類の生物。これは全て21世紀に入ってからノーベル賞の受賞対象になった研究で使われた生物です。ショウジョウバエ、線虫、オワンクラゲ、ウニ、二枚貝、カエル。それから酵母。21世紀になってからも酵母を使った研究に、ノーベル賞を5つぐらい授与されています。本当にいろんな生物がノーベル賞の研究に役に立っている。意外なところは二枚貝、これはホッキガイの仲間です。これが2001年の生理学・医学賞の研究で大きな役割を果たしています。

まずクラゲは、皆様知っている方も多んじゃないかと思います。GFPという緑色に光るタンパク質があります。これを遺伝子工学で改造したり、あるいはほかの生物から探したりすることで、緑だけじゃなくて青く光る、黄色く光る、それから赤く光る、そういったいろいろな光るタンパク質を今、私たちは手にして、研究に使っています。これはものすごく便利なものなので、この発見によって医学、生物学がものすごく進みました。このGFPを発見したのが、下村脩博士です。今年亡くなられましたけれども、下村先生はGFPの発見によって2008年にノーベル化学賞を受賞しました。オワンクラゲを何万匹と海に行き採集して、そこから光るタンパク質を精製して、ということで突きとめたタンパク質がGFPです。

じゃあ他にどんな生物がノーベル賞研究に使われてきたかという、これがリストですけれども、2000年以降だけリストアップしてみますと、2000年にアメフラシ、2001年ウニ、二枚貝、酵母というようなどころから始まって、線虫、線虫、線虫というように、線虫が立て続けに受賞したり、いろんなものがあります。2012年に山中伸弥先生と一緒に生理学・医学賞を受賞したジョン・ガードン博士はカエルの研究で受賞しました。昨年のノーベル生理学・医学賞は、アメリカの研究者が受賞しましたが、体内時計の研究です。これは、ショウジョウバエの研究者が受賞しました。ショウジョウバエを研究することで体内時計の遺伝子を発見することができて、その基本的な仕組みが私たちにも通用することがわかりました。その前の年の生理学・医学賞は酵母を使った大隅良典先生の研究です。

昔にさかのぼると、イモリとかイカとかカブトガニもあります。それから、ツキミソウとか、いろいろな生物の研究で受賞しています。マウスばかりじゃなくいろいろな生物で、いろんな研究者がそれぞれ思い思いの独自の研究をすることが、医学、生物学の大きな進歩につながっているということが、わかるかと思います。

それで線虫ですね。線虫は甲南大学で非常に活発に研究しておられる久原先生がいっぱいいますので、久原先生にスライドをお借りしてきました。線虫は小さいものです。全長1ミリです。これが、2000年以降でも、2002年、6年、8年、線虫の研究でノーベル賞、それからラスカー賞を受賞しています。

2002年、最初に線虫でノーベル賞を受賞されたのがこの3人の方です。シドニー・ブレナー先生は今、沖縄科学技術大学院大学の教授をしておられます。この3人の先生は、線虫を使って細胞が自殺する仕組みを明らかにしています。細胞が自殺するアポトーシス、あるいはプログラムド・セル・デスと言われる仕組みがわかったのは、線虫の研究のおかげです。それが非常に評価されてノーベル賞になりました。

この線虫を使って久原先生は、動物が温度を感知して、それを体が覚えているという仕組みを研究しています。それで環境に対応していくという仕組みを、甲南大学に着任されてからこの8年ほどの間に研究をどんどん進められて、今年それが評価されて日本学術振興会賞を受賞されたという、非常にオリジナリティーの高い研究をされています。

モデル生物じゃなくいろいろな生物をそれぞれの研究者が、おもしろそうだとということで研究している。まだ誰も研究してないことですね。そこが、やってみないとわからないけれどもやってみて、その中から非常に新しい種が生まれてきて、新しい学問の進歩があるということが言えると思います。

ノーベル賞街道

ちょっと話は逸れて、これも気楽な話で、脱線ですがご紹介したいと思います。「ノーベル賞街道」というお話、聞いたことおありでしょうか。41号線という国道があります。富山市と名古屋市を結ぶ国道ですね。名古屋市が起点で、ずっと行って、美濃加茂市から下呂温泉を通過して飛騨高山を通過して、飛騨市を通過して富山に至る。この沿線にゆかりのノーベル賞受賞者がたくさんいます。

まず富山市。日本人で最初に医学生理学賞を受賞された利根川進先生は、小学校のときまで富山で過ごされたということです。それから田中耕一先生、島津製作所のサラリーマンだった方で、今も島津製作所で研究されていますけれども、富山市出身です。東北大学のご出身ですけど富山生まれ、富山育ちです。それから本庶佑先生、これちょっとこじつけ気味ですけども、お父様の実家が富山市のお寺ということで、ご親戚、本庶姓というのは富山のお名前だということです。

そして下って岐阜県飛騨市に神岡というところがある。神岡鉦山、イタイタイ病でも有名ですけども、今はカミオカンデ、スーパーカミオカンデで有名です。カミオカンデを作って最初にこのプロジェクトを率いた小柴先生が、2002年に物理学賞を受賞されました。2015年にはその発展形のスーパーカミオカンデを使った研究で、東京大学の梶田先生が受賞されました。梶田先生は富山に住んで、カミオカンデでずっと研究されていて、その研究がノーベル賞につながったということです。

そして高山市ですね。飛騨高山市は白川英樹先生という、2000年にノーベル化学賞、電気を通すプラスチックを発明したという先生ですね。この先生は高山市育ちで、高校卒業まで高山で過ごされたということです。

ずっと南下しまして、名古屋市がすごいですね。名古屋大学出身あるいは名古屋大学に勤めて研究されていた方が、たくさん受賞されています。まず野依良治先生、それから小林誠先生、それから益川先生。先ほどの下村先生は旧制長崎医科大学（現在の長崎大学薬学部）のご出身ですけど、名古屋大学で研究をされていて、大きな研究業績を上げてアメリカに渡られたということです。それから天野先生と赤崎先生は、青色発光ダイオードの発明をされた名古屋大学の先生方です。

こんな話をさせていただくのは非常にお恥ずかししながら、私の実家が下呂温泉なんです。名古屋と高山の間がちょっとあいてて、下呂が入るとちょうどいいぐらいの間隔なんですけれども、まだノーベル賞につながる研究、発見してないんですね。これからと思うんですけど、ノーベル賞級の研究というのは、それをなし遂げてからノーベル賞受賞まで、山中先生とかの例外を除いて、普通20年から30年ぐらいかかるんですね。私、今52歳なんですけれども、あと2、3年で発見して30年だったら85歳ぐらい・・・、どうでしょうか。

先ほどお話した久原先生のほうが近いですね。久原先生は名古屋大学のご出身です。赤崎先生がノーベル賞を受賞される前に創設された、赤崎賞という名古屋大学のとくに優秀な若手研究者に与えられる賞を、第1回の受賞者として受賞されているのが久原先生です。ですから久原先生のほうが有望だと思いますが、いずれにしてもこの41号線沿いというのを励みにして、これからも研究を続けたいと思います。

中には41号線沿線ゆかりの方もいらっしゃるかもしれませんが、皆様は関西の方ですので、じゃあ関西はどうかと言いますと、たくさん関西ゆかりの方がノーベル賞を受賞されています。先ほどの41号線は12名でしたけれども、関西ゆかりのノーベル賞受賞者は14名、関西のほうが多いです。文学賞の川端康成さんも大阪生まれということで、大阪生まれとか京都生まれ、それから野依良治先生は芦屋生まれの神戸育ち、灘高卒、京大卒で、この地元のご出身です。こうやって見ると、やっぱり関西の研究力はすごいなというふうに、私は思います。

生理学・医学賞の紹介

ここから本庶先生のお話をさせていただきます。

免疫を抑える仕組みの発見、それからがん治療への応用ということで、本庶佑先生とアメリカのアリソン先生が共同受賞されました。このお二人の先生は、今はがんを研究されていますからがんの研究者でもありますが、もともとは免疫学者というふうに伺っています。本庶先生は免疫学者です。京都でお生まれになり、いまは京大の特別教授だけではなくて、神戸医療産業都市推進機構理事長ということで、神戸にも非常にゆかりの深い先生であります。こちらアリソン先生はアメリカのテキサス出身で、テキサス大学の今、教授をしておられるということです。

これは、ノーベル財団のホームページからお借りしてきた図ですけれども、今回のノーベル賞発明、一言で言うところのことだそうです。これ車です。さすがスウェーデンですから左ハンドルだとは思いましたが、これはブレーキですよ。それでこちらにサイドブレーキがあります。ブレーキに何かがぴたっとくっついていて、これは抗体です。これもタンパク質ですけれども、抗体がここにくっついて、何をしようとしているかという、ブレーキを、踏ませないようにここで通せんぼしているというか、ブロックしているんですね。こちらの抗体は、サイドブレーキが引かれているのを、戻そうとしているんだと思うんですね。この絵のタイトルは **Cancer therapy: Releasing the brakes of immunity**、イミュニティーは免疫ですね。免疫のブレーキを開放するということですね。そういう研究だということです。

まず、本庶先生のレクチャーの、最初の司会者による紹介のところだけ聞いていただきたいと思います。

(英語でスピーチ)

というところで、これから本庶先生の講演が始まるわけですけれども、先生はスーツを着ておられます。これは12月7日に行われましたノーベル賞のレクチャーのお話で、今のイントロダクションもこの会場の皆様からも笑いが聞こえたりということで、非常にわかりやすい英語の紹介だったと思うんですけれども、いろんなエピソード、マスコミで私たち既にお聞きしているようなことも多かったかと思えますけれども、本庶先生のお人柄とか優秀さとか、懐の広さとかいうかスポーツも、それからフルートをやってたけれどもフルートは余りうまくいなくて諦めたとかですね、いろんな話がありました。子供のころ、小学校の先生の間違いを指摘して泣かせてしまったみたいな、でもそれからそういうことはもう言わなくなったというようなお話もありました。皆様のおうちのパソコンやスマホで聞くことができますので、**nobel prize** と入力すれば、多分一番上に表示されるスウェーデンのノーベル財団のページに行って、今は、すぐこのレクチャーに行き着くことができると思うので、ぜひフルにお聞きになられることをお勧めします。私もレクチャーを聞きましたが、やっぱりすごくいい、わかりやすい、それから格好がいい発表で、すてきだなというふうに思いました。

本庶先生は医学部の教授で医学部長も務められましたけれども、それでももちろん医師免許持ってらっしゃいますけれども、お医者さんというよりは生物学者ですね。分子生物学者です。それで本庶先生は37歳で阪大の医学部の教授になられて、それで40ぐらいで京大の教授になられてということですが、それと同時にまだ40代前半のころに、今もあります講談社のブルーバックスというシリーズで「遺伝子が語る生命像」という本を書かれました。1986年に初版が出ましたが、私が大学2年生のときだったんですね。それで生物学科で勉強していてこの本を本屋さんで見て、これおもしろそうと思って手に取って、すぐ買いました。これを読んですごく影響を受けて、分子生物学の道に進みたいと思って今に至るということでございます。

今のレクチャーの紹介にもありましたけれども、本庶先生は、大学院生のときの研究も、世界的にも注目されるような重要な研究、ジフテリア毒素の作用機構の解明というふうに聞いております。その後アメリカに渡られて、最初はカーネギー研究所で、私たち人間も含まれる脊椎動物の遺伝子の発現の調節、発現制御の研究がこれから重要な問題だと考えて、カエルのオタマジャクシを使った遺伝子の転写制御を研究しておられました。私の専門は発生生物学、発生学で、ホヤのオタマジャクシの遺伝子の発現調節の研究をしています。この点でも、私もすごく同じ興味を持っているというふうに思います。本庶先生はカーネギー研究所で発生学の先生から、免疫

の仕組みの中で一番重要な抗体遺伝子の多様性、何でこんないろんな病原体に対する抗体がつかれるんだろうっていう、その仕組みはまだ未解明だという話を聞いて、それが重要な問題だということで、その研究を始められました。その研究をするためにNIH、アメリカの国立衛生研究所に移られました。そこで重要な研究を幾つもされてますけれども、強力なライバルがいました。それは利根川進先生ですね。利根川進先生は、抗体遺伝子の多様性について決定的な発見をして、1987年にノーベル賞生理学・医学賞を受賞された。このときライバル研究者で、ノーベル賞に近い位置にいたのが本庶先生です。

抗体遺伝子の多様性といってもいろいろあって、利根川先生が発見したのは非常に重要な根本的なところですけども、それだけじゃ説明できないんです。まだわかってないところで、非常に重要なところがあって、その1つがクラススイッチという問題です。それでもう一つが、抗体が遺伝子の組み換えでたくさんできるんですが、組み換えだけじゃなくて、リンパ球の中では突然変異が高頻度で起きようになっています。その仕組みというのはまだわかってなかったんです。利根川先生の研究でも、それは解明されてなかった。

その後の研究で本庶先生はその両方を明らかにされました。クラススイッチの解明、それからハイパーミューテーションっていうんですけど、突然変異が高頻度で起こる原因、その両方に通じるタンパク質の発見、これがすごく重要だったんですね。先ほどのノーベル賞レクチャーの紹介でも、このAIDという酵素の発見の話をされていました。

これ(AIDの発見)だけでも十分にノーベル賞の受賞に値する研究だと言われています。私も本当にそう思います。今回、さらにその後にはされた別の研究でノーベル賞を受賞された。本庶先生は100回生まれ変わっても100回ノーベル賞をとる人と言われているそうなんですけれども、そういうふうに記者に問われて、本庶先生のお返事がすごく気が利いて、1回はゴルフのマスターズで優勝したいみたいなことをおっしゃっていたと報道で読みました。本当にノーベル賞3つぐらいもらってもおかしくない先生だというのが、多くの方の共通の認識だと思います。

それで今回のノーベル賞のPD-1の発見、それから免疫を抑える機構の解明というところということですね。それがこのオプジーボというがん治療薬につながりました。この医薬品は抗体です。この発明にいたる研究が今回ノーベル賞の対象になっています。

大きく分けて、がんが免疫を抑える仕組みの発見、それを応用したがん治療ということです。すでにご存じの方もたくさんいらっしゃると思うんですけども、小野薬品のウェブサイトに非常にわかりやすい、免疫とは何っていう解説がありましたので、そこからお借りしています。免疫の仕組みですけども、主役はリンパ球で、この「リ」って書いてあるのがリンパ球です。これに対して、この実行部隊っていうのは病原体をやっつけるものです。キラーT細胞、それからB細胞。B細胞っていうのは抗体をつくる。キラーT細胞っていうのは細胞自身が病原体にアタックする。実行部隊が動くためには、まずパトロール部隊が先に働いて、それが司令塔につないで、司令塔がコントロールして実行部隊が戦うという図式です。この獲得免疫チーム、獲得免疫が今回のキーワードで、本庶先生もノーベル賞の講演でも獲得免疫ということをおっしゃっていますけれども、そこで主役になるのがリンパ球です。リンパ球の中でも、B細胞は抗体を作ります。本庶先生が昔から研究されているものです。そしてこのキラーT細胞が中心となって体の中の異物をやっつける。もともとは病原体に感染した細胞とかが攻撃対象なんですけれども、実はこれはがん細胞をやっつけるのにもすごく活躍しているんだっていうことが、本庶先生たちの研究を含めて、多くの方の研究でわかってきたということです。

がん細胞っていうのは自分の細胞ですけども、異物なんですね。それはがん細胞の中では、正常な遺伝子が変化を起こして異常な細胞となっているので、遺伝子が変化するとタンパク質も変化してしまう。そうすると、本来、体にはないタンパク質があるわけですから、それは攻撃対象になるわけですね。リンパ球がやっつければがんができないはずなんですけれども、私たちはがんになってしまう。免疫はがんを攻撃するというのが、今では大分わかってきたということですね。

何でがんがあらわれるかっていうと、がん細胞はこの免疫に対抗する術をどうやら持っているらしいというこ

とがわかってきたんですね。その1つの仕組みがこのPD-1という、本庶先生が発見した分子です。この分子が、要は免疫細胞のブレーキだったんですね。免疫にブレーキがかかっていると、がん細胞は攻撃されないと。がん細胞は、自分がやっつけられる前にブレーキを踏むという、そういう術を身につけたらしいということですね。

そのブレーキに相当する分子がPD-1で、これが本庶先生の研究で発見されたものです。今、奈良先端科学技術大学院大学の先生をしておられる石田先生が、本庶先生の研究室の大学院生のときに、免疫の調節機構として、リンパ球の自殺が恐らく重要なはずだということに目をつけたんですね。リンパ球の自殺、つまりアポトーシス、プログラム細胞死、さっきお話ししたやつです。線虫で発見した仕組み。それがリンパ球でも働くんじゃないか。その引き金を引く分子、それを見つければ免疫の非常に重要な制御機構がわかるだろうということで、遺伝子を探したところPD-1という分子を見つけました。PD-1はProgrammed cell deathのProgrammedのPと、DeathのDをとってPD、1は1個見つかった一番目の遺伝子なのでPD-1と名前をつけられたんですね。

ここでも線虫の研究が重要だというのがわかります。石田先生が、プログラム細胞死がっていうふうに思っていたのは、線虫の研究に端を発するプログラム細胞死の研究が、分野として広がっているのも、免疫の仕組みにもプログラム細胞死という話になったのだと思います。そういうところで、いろんな生物学の研究がつながってきているんだというふうに思います。

ところが調べてみると、どうもプログラム細胞死と直接は関係なさそうということですね。それでこのPD-1の役割がしばらくわからなかったそうですけれども、1999年になってついにその働きがわかりました。PD-1がないとマウスは自己免疫疾患になってしまうんですね。つまり免疫のブレーキだったわけです。このブレーキがないと何でだめかというと、自分の体を攻撃する可能性が出てきてしまうんですね。実際に、年をとったPD-1がないマウスでは、自己免疫疾患症状があらわれたということです。免疫というのはもろ刃の剣で、自己免疫疾患、自分に対して攻撃してしまうということで、ここに書かれているような、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、クローン病、1型糖尿病、バセドウ病、重症筋無力症といった、いろんな治療が難しい病気が自己免疫疾患というふうに言われています。こういったものを防ぐためのブレーキだったんですね。

ところがこのブレーキを悪用して、がん細胞は生きのびているらしいということがわかってきた。この図も小野薬品のウェブサイトからいただいてきているんですけども、がん細胞が増殖していくフェーズですね。このがん細胞がやっつけられようとするところで、PD-1というのがブレーキとして働いてしまうと、がん細胞が抑えられなくなるということだったんで、このブレーキが働かないようにしたらいいんじゃないかと。そしてアリソン先生はCTLA-4という別のブレーキを見つけていました。働くところが違うわけです。本庶先生の見つけたブレーキはここ、アリソン先生の見つけたブレーキはここ。がんが育っていくフェーズの違うところで働くので、両方の薬を同時に使うとさらに効果があるというのはそういう理由だそうです。

こちらのCTLA-4はアリソン先生が発見した分子。これを抑えてやるとがんを抑制することができるということを最初にアリソン先生が示したんですね。ですから、ブレーキ分子を先に見つけて、これががんの治療に使えるんじゃないかということも最初に試したのがアリソン先生。それを見て、本庶先生は、このPD-1もそういうところで使えるというヒントを得たそうです。PD-1は、アリソン先生が見つけたCTLA-4とはまた違うところなので、非常に効果的にそれが効くということがわかってきたそうです。

それで、この前にも幾つか論文があるんですけども、2004年になるとPD-1に対する抗体の投与で悪性がんの転移がマウスの実験では抑えられるということがわかる。そうするとPD-1に対する抗体が薬として使えるかもしれないということで、実際にそれが製品化されたのがオプジーボということだそうです。ここに抗体がこうブロックしてはまっているわけです。ブレーキを押させないようにすると、がん細胞はブレーキを押せないからやっつけられてしまうということですね。この阻害剤を使うことで、がんに対する免疫作用が向上する。

がんに対して免疫を働かせるのを、アクセルを踏むんじゃなくてブレーキを踏ませないようにするんだということが、今回のポイントだということで、本庶先生もおっしゃっています。

新しいがん治療薬として、今オプジーボができて、それからほかにも免疫のブレーキ分子が、今では幾つか知られていて、こういったところも全部がんの治療の標的として研究がされているという、開発が進んでいるというふうに聞いています。

最後に、本庶先生御自身の晩さん会のスピーチ、皆様のお手元に原稿があると思います。5分ぐらいかな、そんなに長くないので聞いていただければと思います。

(英語でスピーチ)

非常にすばらしいスピーチだというふうに感じましたけれども、これも公開されていますので、ここのアドレスに行ってくださいと聞くことができます。お手元の原稿とちょっとだけ単語が違ったり、developed と evolved が違ったりというところがありましたけれども、原稿はノーベル財団が用意したもので、あの文脈では多分本庶先生の evolved のほうが正しいと思います。

私が大学生のころに影響を受けた、『遺伝子が語る生命像』という本庶先生の本がここにありますが、この改訂版が2013年に出版された『ゲノムが語る生命像』です。昔は遺伝子が語るで、まだゲノムは解読されてなかったんですけども、今はたくさんの生物のゲノム、つまり全遺伝子情報が明らかにされている。そうするともう全然物の見え方が違ってきています。それを踏まえた改訂版を新しく書いてくださった。甲南大学の書籍部にあったものを私も1冊購入しましたが、非常にいい本で、一般向けに書かれている本ですので、ぜひ皆さんも興味がある方は手に取っていただけたらと思います。その中で最後のほうに、やっぱり本庶先生は生物学者ですので、生命科学者の視点からということで、生物学は必須の教養というところがあります。これからの時代、やはり私たち自身を理解するという意味でも、地球の生命全体を理解するという意味でも、生物学は非常に重要なものというふうに私も考えて、これからも教育、研究に取り組んでいきたいと思っています。

本庶先生の本から私が刺激を受けて、励みになっているような言葉がいろいろあるんですけども、例えば生物学には難しい一面があって、こうすれば新しいことが発見できるだろうというような演繹的には行かないと。だからなかなか予想通りに行かないんですけど、だからどんな小さなことでもほかの研究者がやっていないようなことをやる、これが大切ですということが書かれています。私なんか本当にもうそういうふうに研究してきているんですけども、ナンバーワンよりオンリーワンを目指すと。これが生物学に関してすごく重要で、自分が何か見つけたことを継続して研究していくこと、そこから世界が広がると。自分が見つけたことを継続してほかの研究者がやってくれるような研究をするというようなことを書いてらっしゃって、なかなかノーベル賞とまでは行かないんですけども、私はそういう研究を本当にしたいと思っています。

ということで、甲南大学生物学科には9人の教員がいて、みんなが違う生き物を使ってそれぞれオンリーワンの研究をしているということが自慢です。この建物をごらんになられた方もいるかもしれません。14号館といいます。岡本9丁目ですね。あそこの交差点のところにございますけれども、ここで日々研究を学生さんたちと一緒にやっています。生物学科の様子をSNS、フェイスブックとかツイッターでも発信していますので、ぜひお時間のあるときにのぞいていただけたらと思います。

本日はご清聴どうもありがとうございました。

○司会 皆さん、どうでしたでしょうか。

わかりやすかったですね。私も時間を無駄にしなくてよかったという感じで聞いておりました。また最後、甲南のいいところも宣伝していただきまして、非常にわかりやすかったと思います。皆さん方も新聞その他のメディアでいろいろ、ご存じだろうと思いますが、今日かなり包括的に説明していただくことができました。日本の科学においても、ナンバーワンを目指すよりもオンリーワンという含蓄のある言葉がございました。もちろんそのどっちというよりも、バランスが大事だと思いますが、今揺れてる中での、日下部先生からの警告であったような気がします。

今日の講演について質問、それからコメントでも結構でございます。二問ぐらい受けたいと思います。

(質疑省略)

○司会　皆さん、ありがとうございました。ちょうど時間も過ぎました。

最後に、国道41号線の上呂、下呂から20年先にノーベルローレイツが生まれることを期待して、講演者に拍手を送りたいと思います。ありがとうございました。

(拍手)