



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ハナシはめぐる
Author(s)	藤田, 博美
Description	写真1は掲載見合わせ
Citation	Frate, 101, 19-21
Issue Date	2015
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86358
Type	journal article
File Information	rate_101_p19.pdf



ハナシはめぐる

90周年記念事業で、衛生学初代毛利（中島）高一教授の写真探しが、酵素反応速度論のレオノール・ミハエリスと毛利が1922年11月から23年6月にかけて進めた共同研究の発掘に至った顛末は、同窓会新聞などに纏めた「^{1,2}」。ドイツ生化学の祖と呼ばれたエミール・アプデルハルデンの提唱する「防御酵素説」を真つ向から否定する成果を上げたために「⁴」、母国で研究職に就けなかったミハエリスは、昇格したばかりの県立愛知医大で1926年まで生化学教授を務めることになった「³」。ナチスとも協力したアプデルハルデン（1950年死去）の影響力は、ドイツ国内では20世紀末まで残っていたと云われる。

離日後、ミハエリスはジョンズ・ホプキンズ大学講師を経て1929年にロックフェラー研究所の教授となった。10年後にサム・グラニックがミハエリス研に加わり、それまでDNAと金属鉄を含む蛋白質といわれて来たフェリチンにDNAは含まれないこと、鉄貯蔵能を持つことを証明している「^{6,7}」（ともに2005年のJBC100周年を記念するJBC Classicsに選ばれている）。まもなく独立したグラニック研には、佐野晴洋（大学院時代の師匠・京大公衆衛生学）、アタロー・カッパス（准研究員時代の代謝薬理学研究室長、ロックフェラー大学病院長）、佐々茂（助教授／客員教授時代の血液生化学研究室長）と私の3人の師匠たちが在籍し、鉄、ヘム代謝研究のメッカとなっていた。全くの偶然ではあるが、3人の師匠を介して私の大師匠にあたるグラニック（大学院2年目の4月29日に亡くなったので面識はない）は、本教室初代の毛利高一と兄弟弟子ということになる。余談ながら、1998年7月24日未明、北大の教授に選んで戴いたという知らせを受けたのも、客員として佐々研滞在中のことであった。（写真1）

グラニック研での鉄、ヘム代謝研究のルーツを遡ると、ポール・エールリッヒ研でのミハエリスの仕事に辿り着くことになる。今も学生実習で用いられる、ミトコンドリアと細胞質の酸化還元の違いを利用したヤヌス・グ

（写真1） 1998年7月24日午後7時ころ（米国東部時間）ロックフェラー大学ファカルティ・クラブにて佐々研のメンバーと。左から二人目佐々茂先生、シャンパンの後ろ右から三人目が筆者。

リンによる超生体染色である^{〔8〕}。ミトコンドリア内で始まり、いったん細胞質に移行、再びミトコンドリア内に戻って合成が完了するヘムは、ミトコンドリアのエネルギー産生系⇨呼吸鎖の主要な構成要素となっている。その、呼吸鎖の最後の反応を担い、ヘムを1つの構成要素とする巨大分子チトクロームCオキシダーゼの酸化作用が、ヤヌス・グリーンを青色に留める。ドイツ合成化学工業の勃興と軌を一にして、特定の標的に移行し効果を持つ化学物質「特効薬」という概念を提示したエルリッヒ研ならではの成果の一つである。

後に、免疫学の研究でノーベル賞を受賞し(1908)、秦佐八郎の協力でサルバルサンの合成にも成功する(1910)エルリッヒが、ベルリン大学医学部衛生学教室初代教授ロベルト・コッホの研究室に招聘されたのは1891年のことである。その一年前、コッホ研では北里柴三郎が破傷風の血清療法を開発し、その指導のもとにエミール・ベーリングがジフテリアの血清療法に成功していた(1901年ノーベル賞・マールブルグ大学衛生学教授)。コッホ自身も結核の治療法としてのツベルクリン療法を提案していたが、これは失敗に終わった(今では、ツベルクリン・antigen85複合体のA、B、Cタンパク質のうち、Cタンパク質が熱変性し易いにも関わらず、コッホがツベルクリンのグリセリン抽出後、加熱滅菌していたためと理解されている)。こうした、感染症への挑戦がエルリッヒの「特効薬」「化学療法」という概念へ繋がったと考えられる。

コッホは、感染症の原因特定の基準を「コッホの四原則」におき、炭疽菌(1876)、結核菌(1882)、コレラ菌(1883)などを次々と発見した。世界最初の衛生学教授であり、下水道の普及でコレラ流行を抑制したことで知られるミュンヘン大学のマックス・フォン・ペッテンコーファーとの間で、病原体としてのコレラ菌に対する賛否論争が起き(コッホ・ペッテンコーファー論争)、ペッテンコーファーが胃酸を中和した上で10億個の生菌を飲んだという逸話は有名である(下痢はした、が発病しなかった)。1905年、結核菌の発見によりコッホはノーベル賞を受賞した。

2013年、当研究室の若尾准教授を中心とするグループは、センダイウイルス由来ベクターを用いたヒトiPS細胞樹立を報告した。センダイウイルスは核に移行しないので、産業技術総合研究所の中西博士が開発したこのiPS技術はゲノムを修飾しない(即ち、理論的にガン化しない)。樹立したiPS細胞から高効率で誘導された粘膜関連インバリアント(MAIT)細胞は、ナチュラルキラーT(NKT)細胞の一種に分類されることもあり^{〔9〕}、自然免疫と獲得免疫を繋ぐ存在と考えられている。マウスに多くヒトに稀なNKT細胞とは逆に、MAIT細胞はヒトには多いがマウスでは稀である。今回、ヒトMAIT細胞が、マウスには遺伝子のないグラニューライシンを介し、抗酸菌増殖を抑制することが明らかにされた^{〔10〕}。ということは、MAIT細胞が稀で、グラニューライシン遺伝子の欠損したげつ歯類を用いた結核感染の動物実験は、コッホの四原則の三番目「単離培養した病原菌を用いて実験動物で同じ病態を再現出来ること」を、厳密な意味では満たしていないことになる。発見から131年かかってようやく明らかになった小さな事実である。

Lancet Infectious Diseases の2013年12月号は、多剤耐性菌に対する抗生物質の開発が限界に達していることを特集した^{〔11〕}。2014年4月30日、世界保健機構も「30年以上にわたり、新しい種類の抗生物質は開発されていない」と多剤耐性菌細菌問題が厳しい局面にあることを警告した。グラニューライシンは細胞壁を攻撃することにより抗菌活性を発揮するという点で、抗生物質とは全く異なる作用機序を持つ。MAIT細胞は、思春期以後減少するばかりで、試験管内でも増殖しない。とすれば、iPS化した細胞からMAIT細胞を誘導し、本人に戻すことで感染症発症を予防することが可能ではないか。ベルリン大学衛生学でコッホが夢に見たかもしれない免疫細胞を利用した予防医学が^{〔12〕}、多剤耐性菌問題への一つの答になる時代がすぐ傍に来ているような気がする。

90年前の札幌から始まり、過去のニューヨークからベルリンをめぐってきたこのおハナシは、札幌で未来を見つめて終わる。

16年半、長い間お世話になりました。有り難うございます。

引用文献

- [1]. 藤田博美. 90 年史余話；Another story of the Mysterious Stranger. 北大医学部同窓会新聞. 139: 8～9, 2011.
- [2]. 渡辺誠, 神山昭男, 齋藤健, 寺沢浩一, 藤田博美, 齋藤和雄. Leonor Michaelis と草創期の北大医学部. 北海道医学雑誌 86: 203-208, 2011.
- [3]. 藤田博美, 畠山鎮次, 門松健治. 一枚の写真から：レオノール・ミハエリスの札幌. 生化学 84: 954-62, 2012.
- [4]. L Michaelis, L von Lagermarck. Die Abderhaldensche Schwangerschaftsdiagnose. Dtsch Med Wochenschr, 7: 316-19, 1914.
- [5]. U Deichmann. Beyond Popper and Polanyi: Leonor Michaelis, a Critical and Passionate Pioneer of Research at the Interface of Medicine, Enzymology, and Physical Chemistry. Perspect Biol Med, 55: 612-26, 2012.
- [6]. S Granick. Ferritin. I. Physical and Chemical Properties of Horse Spleen Ferritin. J Biol Chem, 146: 451-61, 1942.
- [7]. S Granick, L Michaelis. Ferritin. II. Apoferritin of Horse Spleen. J Biol Chem, 147: 91-97, 1943.
- [8]. L Michaelis. Die vitale Färbung, eine Darstellungsmethode der Zellgranula. Arch mikr Anat Entwickl, 55: 558-75, 1900.
- [9]. 岩渕和也. ナチュラルキラー T (natural killer T: NKT) 細胞の分化と機能. 北里医学, 41: 99-109, 2011.
- [10]. H Wakao, K Yoshikiyo, U Koshimizu, T Furukawa, K Enomoto, T Matsunaga, T Tanaka, Y Yasutomi, T Yamada, H Minakami, J Tanaka, A Oda, T Sasaki, R Wakao, O Lantz, T Udagawa, Y Sekiya, K Higuchi, N Harada, K Nishimura, M Ohtaka, M Nakanishi and H Fujita: Expansion of functional human mucosal-associated invariant T cells via reprogramming to pluripotency and redifferentiation. Cell Stem Cell, 12: 546-58, 2013.
- [11]. R Laxminarayan, A Duse, C Wattal, AKM Zaidi, HFL Wertheim, N Sumpradit, E Vlieghe, GL Hara, IM Gould, H Goossens, C Greko, AD So, M Bigdeli, G Tomson, W Woodhouse, E Ombaka, AQ Peralta, FN Qamar, F Mir, S Kariuki, Z qar A Bhutta, A Coates, R Bergstrom, GD Wright, ED Brown, O Cars. Antibiotic resistance—the need for global solutions. Lancet Infect Dis, 13: 1057-98, 2013.
- [12]. 藤田博美. 衛生学の見た夢. 北海道医学雑誌, 87: 173-74, 2012.