

Precursor

九州大学生体防御医学研究所教授

中山 敬一



医学と発見の重なる場で夢の新薬に挑む。

取材：及川佐知枝
文：中村裕子
撮影：田口昭光

子ども時代から研究者を志し 卒業と同時に基礎のラボへ

将来は医師になりたい、めざしているのは医学部。たとえば小学生に「あなたの夢は？」と尋ねたときに、そういう答えは決して珍しくない。でも、研究をするために医学部に行きたい、と答える子どもはめったにいないのではないか。

「実際に医学部を卒業して基礎研究の道を選ぶ学生だって、100人のうちひとりか2人ですからね」

九州大学生体防御医学研究所教授の中山敬一氏は、そう嘆く。自身は、めったにいない子どものひとりだった。

「父がやはり医学研究者だったせいもあるし、それ以上に、たとえば野口英世の伝記などに影響されて、物事を発見する仕事に憧れた部分が大いかもしれません」

ごく小さいころから、研究をしに医学部に行くという志は一貫して変わらなかったという。東京医科歯科大学医学部を経て進んだのは順天堂大学の大学院。東大の免疫学の大御所、多田富雄教授の門下で、まだ40代だった奥村康教授の研究室を選んだ。この奥村ラボで直属の上司となったのが、現在は東大医科研の教授で幹細胞の大家と言われる中内啓光先生。

「当時は、アメリカで分子免疫学のいろいろを学んで帰国されたばかりで、肩書きは助手でしたが、非常に先進的な考え方を持っていて魅力的でした。僕はこの先生に、分子生物学の基礎から叩き込まれたんです」

2年目からは、中内先生が研究員として

主宰することになった理化学研筑波センターのラボに場を移しての大学院生活となった。できたばかりの教室のため、先輩も同級生もいない研究室で、まさに文字どおりひとりぼっちで実験三昧の日々だった。

「普通なら教えてもらって簡単にできることを、自分なりに考えてやっていかなきゃならないわけですから、なんでも難しい、なかなかできない。まわり道ばかりしてしまいました。でも、当時の苦勞が、今になってみると本当に実になっていく。とても貴重な経験だったんだと思うんですね」

一からすべて、頼れるのは自分ひとりの力。自分で新しいテーマを考え、技術を開発し、問題解決し、論文に仕上げる。院生の身ではなかなかできない経験を重ねたことになる。

「まだ素人に毛が生えたくらいレベルで、今から思うと突拍子もない実験ばかりやっていたけれど（笑）、それでも結果的に大学院時代に10本は論文を出して、科学雑誌に掲載されたんです」

普通の大学院生なら論文はせいぜい1、2本というから、中山氏の努力がいかにほどだったかがわかる。

がん治療を扱いたくて 分子免疫学を選ぶ

「もともとは、がん治療の研究を志望していました。子ども時代に、僕をかわいがってくれていた祖父をがんで亡くしたのがきっかけでした」

もちろん、医学研究の分野でがんはいま以上に、もっとも大きな課題ということもある。手術や化学療法や放射線治療といった

今までの方法でがんの完全制圧が難しいだろうとも思っていた。そして、免疫のメカニズムを新しいがん治療に応用できないかと学生時代に考えたのが、免疫学を選んだ理由だ。

「医科歯科時代に免疫学の笹月健彦先生に腫瘍免疫の研究をしたいとお話したことがあるんです。そうしたら、えらく怒られた（笑）。君は、そんな科学的じゃない分野の研究をしたいのかって。確かに、80年代なかばころの腫瘍免疫というのは、当ても八卦当たらずも八卦みたいな加減なものでしたから……」

そして、もし、本気でがん免疫をやりたいのなら、まず免疫のメカニズムやシステムを基本から勉強すべきだ、そう勧められ、免疫、それも分子免疫学の研究室に入ることになったのである。

新しい分野で、手取り足取り指導してく



高校時代はバンドをやっていた（ベースを担当）

れる人もいない環境だったが、それでも4年間精一杯学んで、大学院を卒業するころには、「次は本場アメリカで力試し」と思えるくらいの自信は得ていた。

トライ&エラーの末に大学で初のノックアウト・マウスを

留学先は、海外の学会で知り合ったワシントン大学のデニス・ロー教授のラボ。偶然にも恩師の中内先生の友人でもあったロー教授は、ハーバード大学の医学部を卒業後、マサチューセッツ工科大で研鑽を積んだ超エリートである。

「初めてお会いしたときから、すごい人だなと感嘆していたので、この人の下で研究をつづければ、いずれは僕もアメリカで独立できるんじゃないかと思いました。日本に帰ってくるつもりなんか全然なかったですね。イチローとか松井と同じ発想です。研究者にとっても、アメリカはやはり大リーグ。成功する人ばかりとは限らないけれど、皆、成功を信じて自分を賭けて闘っている、そういう場なんです」

そこで中山氏が取り組んだのが遺伝子改変、通称ノックアウト・マウスをつくることだった。技術自体は'80年代末に開発されていたが、非常に難しく、普及にはいたっていないかった。

「教授にそれをやりなさい、と言われたけれど、どうやっていいかさっぱりわからない。文献を見ながら、人に聞きながら、手探り状態で一から始めました」

最初の1年はまったく何も成果のない、ひたすらトライ&エラーの日々がづく。「でも落ち込むようなことはありませんで

したね。大学院の時代から、そういうことばかりでしたから（笑）」

日本でも孤軍奮闘の環境で鍛えられていたおかげで、めげずに研究をつづけることができたのだという。2年目に入ってもまもなく、とうとうノックアウト・マウスをつくり出す。ワシントン大学では初めて、世界的に見てもまだ数少ない時期の成功だった。

「このいちばんはじめのマウスときに壊した遺伝子というのが、Bcl-2です。このBcl-2を壊すと、リンパ球がなくなってしまう。で、どうしてなのかということを探っていくと、この遺伝子の機能がわかってきました」

細胞の自滅メカニズムはアポトーシスの安全装置にあたるのがBcl-2で、Bcl-2が破壊されると、止めるものなくなったアポトーシスは暴走し、免疫細胞のひとつであるリンパ球はつくられるそばからどんどん死んでしまう。正常のリンパ球とくらべて寿命が極端に短くなってしまうのである。つまりBcl-2は、リンパ球の寿命を決める役割を果たしていることになる。

「この発見が僕たちの第1号ノックアウト・マウスの成果で、これをまとめた論文が『Science』に掲載されました。'93年のことです」

目覚ましい成果を重ね 帰国後34歳で教授職に

以後、そうした免疫にかかわるさまざまな遺伝子をつぶしたマウスをどんどんつくり、それぞれの遺伝子の機能を突き止め、次々と論文にまとめ、滞米中の中山氏は実



第1回日本学術振興会賞授賞式にて秋篠宮ご夫妻と



34歳で、教授就任



馬が大好き。26歳のころ



大学では硬式テニス部（体育会）の主将を務めた

医学部のトップ1割は、そのオリジナリティ、
クリエイティビティを存分に発揮するべく
基礎研究をやるべきでしょう(笑)。



PROFILE

(なかやま・けいいち)

- 1986年 東京医科歯科大学医学部卒業、順天堂大学大学院医学研究科入学(免疫学専攻)
- 1990年 同大学院卒業、理化学研究所フロンティア研究、ワシントン大学医学部ポスドクトラルフェロー
- 1992年 ワシントン大学ハワードヒューズ研究所博士研究員
- 1995年 日本ロシュ研究所生物学部主幹研究員
- 1996年 九州大学生体防御医学研究所細胞学部門教授

に精力的な研究活動を行った。『Science』には'95年まで、4年連続で論文が掲載されたが、『Nature』、『Cell』とともに科学雑誌の御三家と呼ばれる同誌で4年連続というのは、ほとんどない記録だという。

「ポスト・ゲノムという、時代の波に乗ったのでしょうか。いちばん新しいテクノロジーを使って、免疫学の世界でも非常に大きなエクストロンに答える研究をしていたので、ある意味、論文は出し放題（笑）。当時は、書けば掲載されるという自信がありましたね」

順風満帆のアメリカ生活で、大リーグで成功した選手と同様、帰国する気はまったくなかったのだが、ボスであるロー教授が日本ロシユの研究所所長に就任することになって、これが中山氏にも転機となる。ロー教授とともに帰国して、日本ロシユ研究所で生物学部の主幹研究員に。しかし日本の民間企業の研究所の現実、やはり厳しく、日を経るごとに、時間的にも内容的にも制約が増え、思いどおりの研究ができなくなっていく。

「研究者にとっていちばん大事なのは、自分のしたい研究を自分のしたいとおりにすることですからね。行き詰まりを感じていたときに声をかけてくださったのが、九大の笹月先生でした」

中山氏の医科歯科卒業と同じ時期に九州大学に転任した笹月教授は、当時、生体防御医学研究所の所長職にあり、中山氏を教授として迎えたいという話だった。中山氏はまだ34歳、その年齢で国立大学の教授というポストは、なかなか望めないことだ。「アメリカでやっていた仕事を評価してくださったんでしょ。笹月先生は、これか

らの免疫学に遺伝子改変の技術は非常に大切だと、早くから気づいていらしたんですね。当時の日本には、その分野の研究者がほとんどいませんでしたから、まだ若い僕にポストを与えてくださったんだと思います」

研究者としてのスタート地点で道を示してくれた恩師と再び出会って、中山氏の研究生生活は再び充実の時代を迎える。

今立っているのは 医学と医療が交差する地点

「研究のテーマは、免疫という複雑なシステムから、細胞1個ごとの振る舞いといった基本的なメカニズムのほうに、徐々にシフトしてきています。なぜ細胞は殖えなくなるのか、なぜ殖える細胞と殖えない細胞があるのか。それが目下、最大のテーマです」

細胞が殖えすぎること起こる異常が、つまりはがんである。細胞の増殖を止めるメカニズムを発見すれば、それはがん治療に応用できる。この10年の間に、中山氏のラボはいくつかの大きな発見を重ね、製薬会社と共同で、今までのものとは根本的なメカニズムの部分で違うまったく新しいタイプのがん治療薬の開発に取り組み始めている。この薬が実用化まで漕ぎ着けられるかどうかは、数年先にしかわからないが、もし実用化されれば夢の新薬である。

「このがんの場合と逆に、細胞が殖えないことが不都合になるのが、脳卒中や心筋梗塞なんですね。脳細胞や心筋細胞に、たとえば皮膚細胞のような再生する力を必要に応じて与えられれば、死滅した細胞の周囲

の細胞が活性化して死んだ細胞の分もカバーし、後遺症は軽減されるんじゃないか。がんの場合と表裏一体のこうした研究も、これからの課題のひとつです」

細胞の殖えるメカニズム、殖えないメカニズムを探るといってもっとも基礎・基本の研究が、実は日本人の三大死因の治療に直結している。中山氏が今立っているのは、医学と医療が交差する地点とも言えよう。だからこそ、中山氏は世の多くの医学生や若い医師たちに研究の大切さを訴えたいという。

「目の前で苦しんでいる患者さんを救う臨床医の仕事はもちろん大切だけれど、患者さんに直に接することはなくとも10年、20年後の患者さんを何万、何十万人の単位で救う可能性に賭けてつづける研究の仕事も大切で、臨床同様にエキサイティングなんだ、ということだね」

医に対する貢献という意味では、どちらも必要でどちらも尊い。中山氏は、基礎医学に優秀な人材を集めるべく、広く研究職の魅力と実際を伝えるHPを立ち上げるなどの活動を行う。

「医学生たちには、研究のことをきちんと理解して、道を選んでほしいと思います。極端なことを言わせてもらおうなら、医学部のトップ1割は、そのオリジナリティ、クリエイティビティを存分に発揮できる基礎研究をやるべきでしょう。これ、誰も言わないから非難を承知で、あえて僕が言います（笑）」

研究者の道を選び、その選択に微塵の後悔もない晴れやかな笑顔で言われると、きっとこの言葉に心動かされる若い医師も多いのではないかと想像できた。