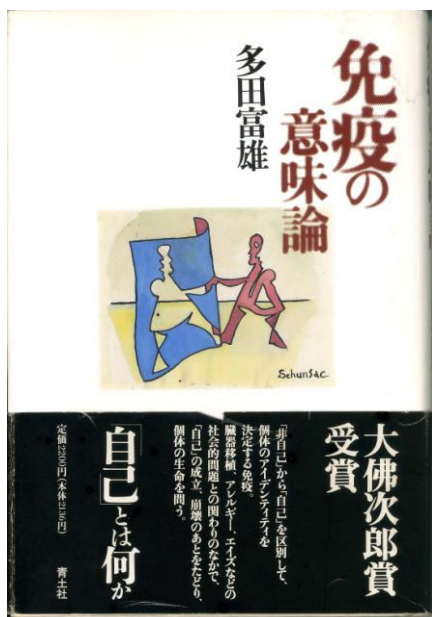


のち」の境目を考えようと思います。

1-2 「自己」と「非自己」

人間のような多細胞生物の「いのち」の境目をどう捕らえるかを考える時により視点を与えるのが、免疫学的考えです。免疫学はもともと特定の病原体の感染を受け、そこから回復した患者はその後同じ病原体に抵抗性を示す経験を追及する中で成立したのですが、その仕組みが解明する中で「自己と非自己」の問題が追及されていきます。このことに関しては、多田富雄先生がわかりやすく解説した「免疫の意味論」という啓蒙書があります。



そのなかで、フランスのニコル・ルドウィラン博士と絹谷政江博士との共同研究が紹介されています。その研究は受精後三ないし四日のニワトリとウズラの卵を使って、発生途上の胚の神経管の一部を入れ替えてキメラ動物をつくり、異なった種の動物細胞がひとつの個体内に共存するとどうなるか調べたものです。その研究によれば、このニワトリは、羽根を動かし、摂食し、正常に成長するが、生後三週間から二か月もすると、まず、羽根が麻痺してぶら下がり、歩行も摂食も出来なくなって、やがて麻痺が進行し、衰弱して死ぬ。ただし、神経管移植のとき免疫の中心的臓器となる「胸腺」になる原基をウズラから取って、神経管と同時にニワトリ胚に移植しておく、拒絶反応はおこらず、一生ウズラ模様の羽根を付けたまま生き延びる。これらのことから、生きものにとってとても大切な「自己」と「非自己」の問題は、この「胸腺」が担っていることがわかります。さらに、研究は神経管の代わりにウズラの脳の前基である脳胞の一部を移植し、ウズラの脳を持ったニワトリのように見えるキメラ動物を作ること、で、「脳 対 免疫」の問題に進みます。キメラ動物はウズラの鳴き声をするように見えるが、こうして作られたキメラ動物は移植された脳が「非自己」と認識されるために免疫作用の攻撃を受けて脳を脱落させるために、長生きできずに確認が容易でないことで、まだ正式な報告されていない。ただ、こうしたこ

とから多田富雄先生は、いわば精神的「自己」を支配している脳が、もうひとつの「自己」を規定する免疫系によっていともやすやすと「非自己」として排除されることから、身体的「自己」は免疫系によって規定されていると考えます。そこで、この本では「自己」を規定している免疫系の仕組みについて述べ、こうした免疫系を通して厳密に「自己」というものが守られていることを述べています。

そのように考えると、「いのち」の境目はこの「自己」と認めるところを境目にするとうように考えることができますが、この免疫系は結構難しい側面を持っています。なぜなら、免疫系はいろいろな要因で破綻したり、寛容だったり、謀反さえ起こすからです。破綻をきたした例がアレルギーであり、エイズです。免疫の寛容が現実の問題として出てくるものがガンで、体の中に異物であるがん細胞が排除されずに存在しています。また、謀反の代表的なものが自己免疫疾患です。なにしろ、本来「自己」と認識すべきものを異物と認識することですから大きな問題です。

こうした問題を含んでいますが、「いのち」の境目を考える上で、「自己」と「非自己」を区別してくれる重要な視点になり、この「免疫の意味論」は免疫の視点から「いのち」の境についての情報を与えてくれます。

1-3 免疫のわかりにくさ

免疫学的考え方は「いのち」の境目をきめることに重要な情報を与えてくれそうですが、私はこの免疫学を理解していないこともあるかも知れないが、この免疫現象自体がとても曖昧で、幾つもの道があるように思われ、その点で「いのち」の境界をはっきり決めてくれるか心配しています。その思いは、私がした免疫学の研究者と何回か共同研究で強くしました。その一例を抗原提示の話しでします。

教科書に載っている抗原提示によれば、細胞内に侵入した細菌やウイルスなどによって作られるタンパク質およびがん細胞によるものなど内在性抗原は、ポリユビキチン化され、タンパク質分解酵素であるプロテアソームの分解を受けて小さなペプチドになり、小胞体に輸送され、そこで主要組織適合複合体（MHC）クラスⅠ分子と結合し、その後ペプチドは細胞表面に輸送され、CD8+T細胞に提示される。一方、外にある細菌や寄生虫、毒物などの外来生抗原は、エンドサトーシスやファゴサイトーシスによりエンドソーム、ファゴソームに取り込まれ、その後これらのリソソームと融合してエンドリソソームやファゴリソソームになり、リソソームにあるタンパク質分解酵素カテプシンによって分解され、小さなペプチドになって、主要組織適合複合体（MHC）クラスⅡ分子と結合し、その後細胞表面に移動し、CD4+T細胞に提示されるとされています。

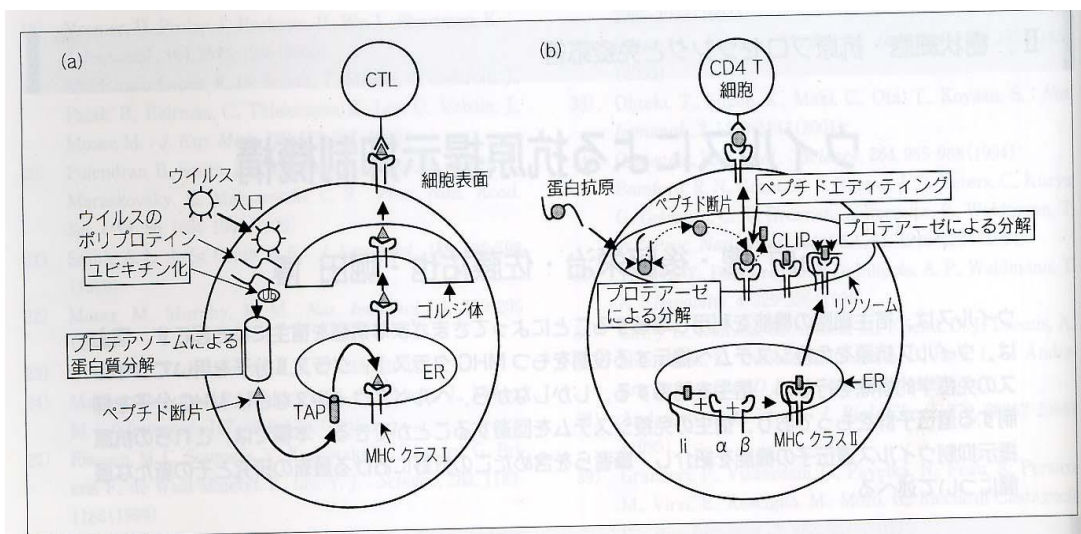
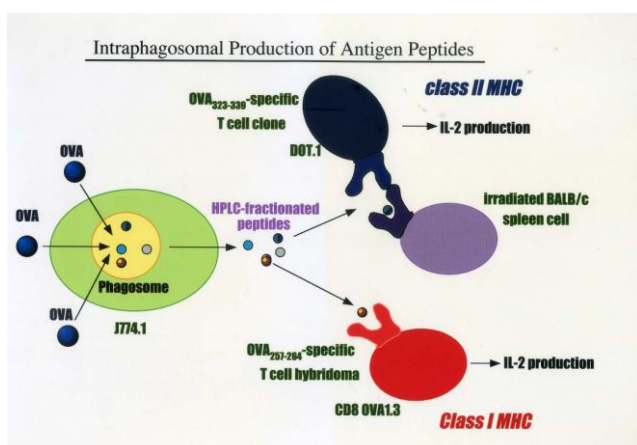
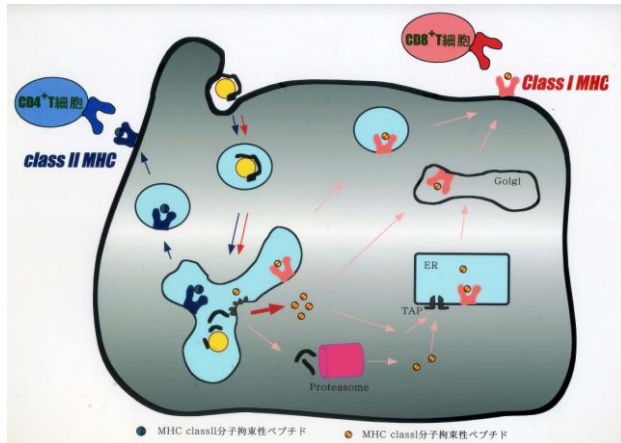


図1 MHC クラス I, クラス II による抗原提示機構の模式図
 (a)は MHC クラス I による提示, (b)は MHC クラス II による提示の様式を示す。詳細は本文参照。

私は抗原提示細胞であるマクロファージで、ラテックスビーズに結合して取り込まれたタンパク質がファゴリソソームでどのようにカテプシンで分解されるかを調べておりましたので、その延長線上で、ファゴリソソームの中に抗原ペプチドが含まれているかを、MHC 拘束性抗原特異 T 細胞をもちいたバイオアッセイで調べました。その結果、その中にあるべき外来性抗原ペプチドが検出されるだけでなく、内在性抗原ペプチドも検出されました。私の研究はそこまでですが、その後の研究で、こうして作られる抗原ペプチドが実際に提示されることがわかり、そのような抗原提示機構はクロスプレゼンテーションと称されていますが、その詳細なメカニズムはわかっていないようです。





1-4 原発性胆汁性肝硬変

私の研究生活の中でもう一つこれに関連したことが、免疫の謀反として多田富雄先生に紹介された「自己免疫疾患」です。私は、自己免疫疾患全般の知識はないのですが、ひとつだけ原発性胆汁性肝硬変症という高ミトコンドリア抗体の産生を伴う肝臓疾患について、共同研究しました。その切っ掛けは、私がかかなり早い段階で導入しましたイムノブロットアッセイの検出感度に注目し、自己免疫疾患の抗体の検出にこの方法を使えば従来行われていた組織染色法より検出が容易で、しかも高感度に検出できると思った医師がいて、共同研究をすることになったことに始まります。だから、私は自己免疫疾患のことはわからずにはじめましたが、出てくる結果は驚くことばかりでした。ミトコンドリア分画を電気泳動して、それを患者血清と反応させると、ある特定のバンドのみが染まります。何らかの過程でミトコンドリアが流出し、それに反応して抗体が出来るのなら、このように特異的に反応するか疑問を持ちました。そのために、この反応するタンパク質の特定しようと試みました。それで、定法通りに患者血清から抗体を生成し、それでアフィニティーカラムを作り、単離して同定をしました。報告は遺伝子的方法で行われたものに速さでは少し遅れましたが、ほぼ同様の結果を得ました。ここで言いたいのは、アフィニティーカラムを作れるくらい、血清中に抗体がある事です。これだけ大量の抗体産生のメカニズムはまだわからなかったし（極最近の段階のことはわかりません）、また、この抗ミトコンドリア抗体と肝硬変の関係も不明でした。

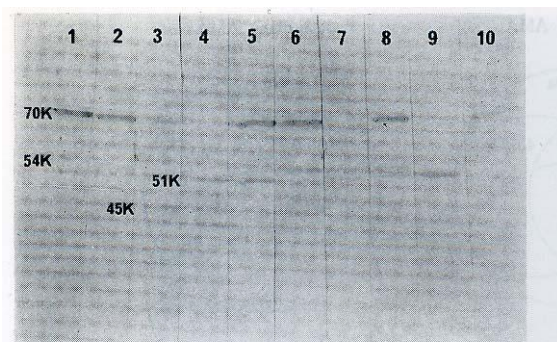


図1 Immunoblot 法におけるウシ心筋ミトコンドリア内膜蛋白に反応する AMA 含有 PBC 10 症例血清

Immunoblot 法により反応したニトロセルロース膜. 70kDa, 54kDa, 51kDa, 45kDa 抗原蛋白が検出された (アラビア数字は各症例を示す).

1-5 「いのち」の境目を考えるのは難しい

「いのち」の境目を免疫の「自己」と「非自己」の関係で解き明かすにはまだ不明のことが多いように思われますが、いまのところ、「いのち」の境目を規定する因子として重要なように考えます。すなわち、免疫的に「自己」と考えるところを、ひとつの「いのち」と考えると言うことです。しかし、この視点だけで、「いのち」の境目を考えることは、何かピント来ないところがあります。進歩する医療を考えると、もっと違った目で、この「いのち」の境目を論じ合わねばならないように思います。

**

**

**

(奥山付記)

- ① 「いのち」の連作、武野さん有難うございます。
- ② 今までこの SABS Journal で述べてきた「バイオテクノロジーの標準化」は生命体のプロセスの標準化も含んでいるのです。
- ③ 自己免疫についてもすでに触れています。自己と非自己を分けるのはタンパク質の構造です。DNA による一次構造、翻訳後修飾、高次構造です。昨年、武野さんがタンパク質の寿命について執筆されたときはなかなかよさそうに思ったのですが、多田さんの意見の方向に進んだので、話がこんぐらってしまったようですね。
- ④ 生命について述べるのは基本的な構造とその作用 以外に、少なくとも 2 つの流れがあります。
 - i) 生き物の寿命(gerontology)についての議論と
 - ii) 生命の起源についての議論でしょう。
 それぞれについて思いつくままに (網羅的ではありません) 参考書を上げてお

きます。

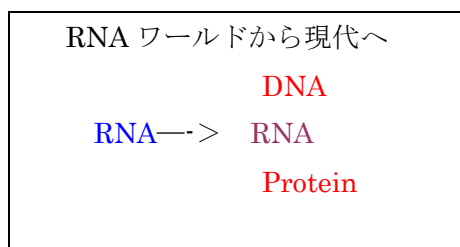
いずれ丁寧に議論する機会がやってくると思っています。

i) についての参考書

- * 1 「老化の問題」 フォルケ・ヘンシェン (藤岡小太郎)岩波新書 (1968)
- * 2 「寿命を決定するもの」(老化の生物学)F.M.バーネット (梅田敏郎訳)
紀伊国屋書店(1976)
- * 3 「Handbook of the Biology of Aging」 C.E.Finch,L.Hayflick
Van Hostrand (1976)
- * 4 「ゾウの時間ネズミの時間」 本川達雄 中公新書 (1994)(31 版)
- * 5 「老化とはなにか」 今堀和友 岩波新書 (1993)(5 版)
- * 6 「クローン羊ドリー」 ジーナ・コラータ(中俣 真知子)
「クローン動物の頻発異常とエピジェネティクス」 蛋白核酸酵素
47(13)1785(2002)
- * 7 日本経済新聞 2013feb.03 朝刊 ネット・人類・未来
第 3 部 山を動かす 「1000 歳まで生きる」

ii) についての参考書

- * 1 「生命の起源— 科学と非科学との間」 ロバート・シャピロ (長野敬・菊池昭彦)
朝日新聞社 (1988)
- * 2 「生命の起源」—化学進化からのアプローチ— 原田馨 東大出版会 (1987)
- * 3 「生物と無生物の間」 福岡紳一 講談社現代新書 (2007)
- * 4 「ウイルス—生命の本質について—」 W.・スタンレー E・ヴァレンス(梅田敏郎)岩波書店 (1965) (3 刷)
- * 5 卵が先か、ニワトリが先か の話はなくなった。



- * 6 iPS 細胞の作成法と適用法
- * 7 「生命を捉えなおす」 生きている状態とは何か 清水 博 中公新書(1990)

2) 第43回 定例会(2013/01/22)の報告

2-1 出席者： 10名（会員8名） 送付先確認メール： 約700

2-2 次のような資料を配布しました。

- ① 「国際楽譜ライブラリー・プロジェクト」 小林 英三郎
- ② 「エコ亡国論」 沢 昭裕 新潮新書 (2010)
- ③ 「放射能汚染・除染」

** ** ** **
** ** ** **

4) 第44回定例会のお知らせ

バイオテクノロジー標準化支援協会 第44回 定例会

日時 2013年2月22日(金) 午後1時30分—4時00分

参加費：無料

* (定例会は会員でも会員でなくても自由に出席して、自由に発言も出来ます。)
友人同士誘い合わせてご出席ください。出席するのが面倒な方はメールでご意見をお寄せください。

場所 八雲クラブ (ニュー渋谷コーポラス 10階・1001号) (首都大学東京同窓会)

住所： 渋谷区宇田川町 12-3

電話番号： 03-3770-2214

(地図は SABS NPO) ホーム・ページ にあります。)

話題

ナノバイオテクノロジーの開発と標準化

2013年2月1日に次のようなワークショップが開催されました。(HOYAの小
林伸太郎さんから知らせていただきました)。
定員が一杯になったので出席できませんでしたが、
出来るだけ情報を集めて議論が出来る様にする積もりでいます。

ナノテクノロジー国際標準化ワークショップ ナノバイオテクノロジーの開発と標準化

ナノテクノロジー関連の研究開発投資は依然国内外で活発であり、化粧品や創薬などへの応用は、最も成長が期待される製品分野である。本ワークショップでは、英国製薬会社大手であるグラクソ・スミスクライン (GSK) において研究開発に長く携り、2012年にISO/TC229 (ナノテクノロジー) の国際議長に就任した Simon Holland氏を迎え、ナノテクノロジーを用いた創薬、バイオ関連産業の国際的な流れと国際標準の動きを紹介しします。
また、招待講演として、大阪大学薬学部 堤康央教授よりナノ材料の開発と安全性評価についてご講演頂くとともに、ナノテクのバイオインダストリーへの応用と標準化の観点で最新事情と課題についてパネル討論を行う予定です。
皆様のご参加をお待ちしています。

- 13:30-13:35 挨拶 **小野 晃** ISO/TC229(ナノテクノロジー)国内審議委員会 委員長
- 13:35-13:55 報告 **竹歳 尚之** ISO/TC229(ナノテクノロジー)国内審議委員会 幹事
「ナノテクノロジー国際標準化の動きについて(2012年活動報告)」
- 13:55-14:30 招待 **堤 康央** 大阪大学薬学部 教授
講演
「ナノマテリアルの開発動向と安全性評価」
- 14:30-15:15 基調 **Dr. Simon** Chair of ISO/TC229(Nanotechnology), GSK
講演 **Holland**
「Challenges facing standardisation in the field of Nano Biotechnology」
「ナノバイオテクノロジーにおける標準化への挑戦」
- 15:30-16:30 「ナノバイオテクノロジーの開発と標準化」
パネル討論
- * **湯元 昇** 産総研理事(ライフサイエンス) (モデレータ)
 - * **Dr. Simon** Chair of ISO/TC229(Nanotechnology), GSK
- Holland**
- * **堤 康央** 大阪大学薬学部 教授
 - * **阿部 修治** WG1 日本主査

* 蒲生 昌志 産総研安全科学研究部門グループリーダー

* 加藤 くみ子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長

**

**

**

参考

* 1 「図解 ナノテクノロジーのすべて」 工業調査会 (川合 知二監修)

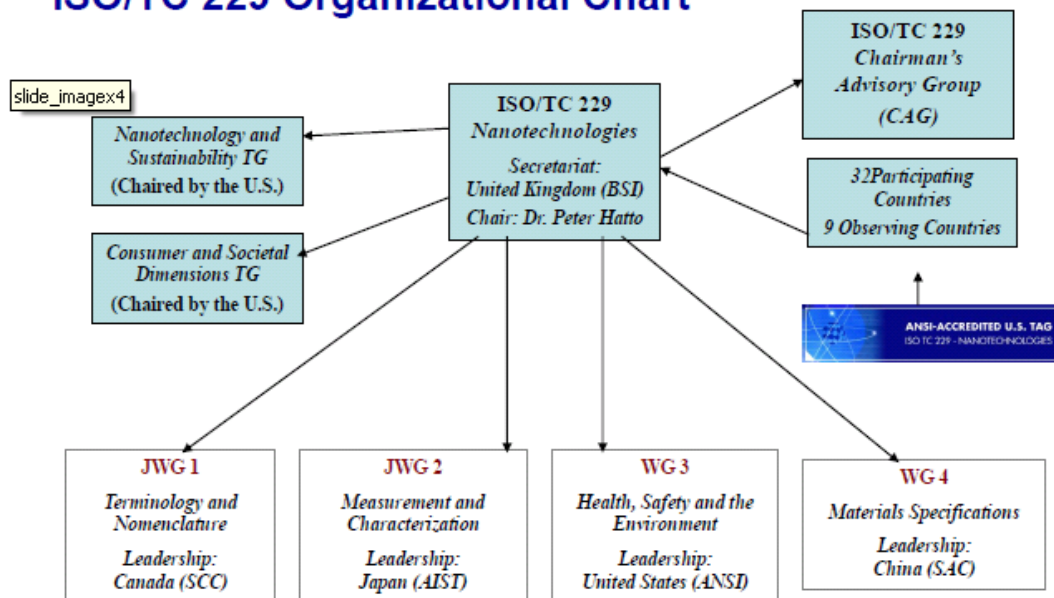
* 2 「図解 ナノテクノロジー」 佐藤 銀平 (河田 総監修)

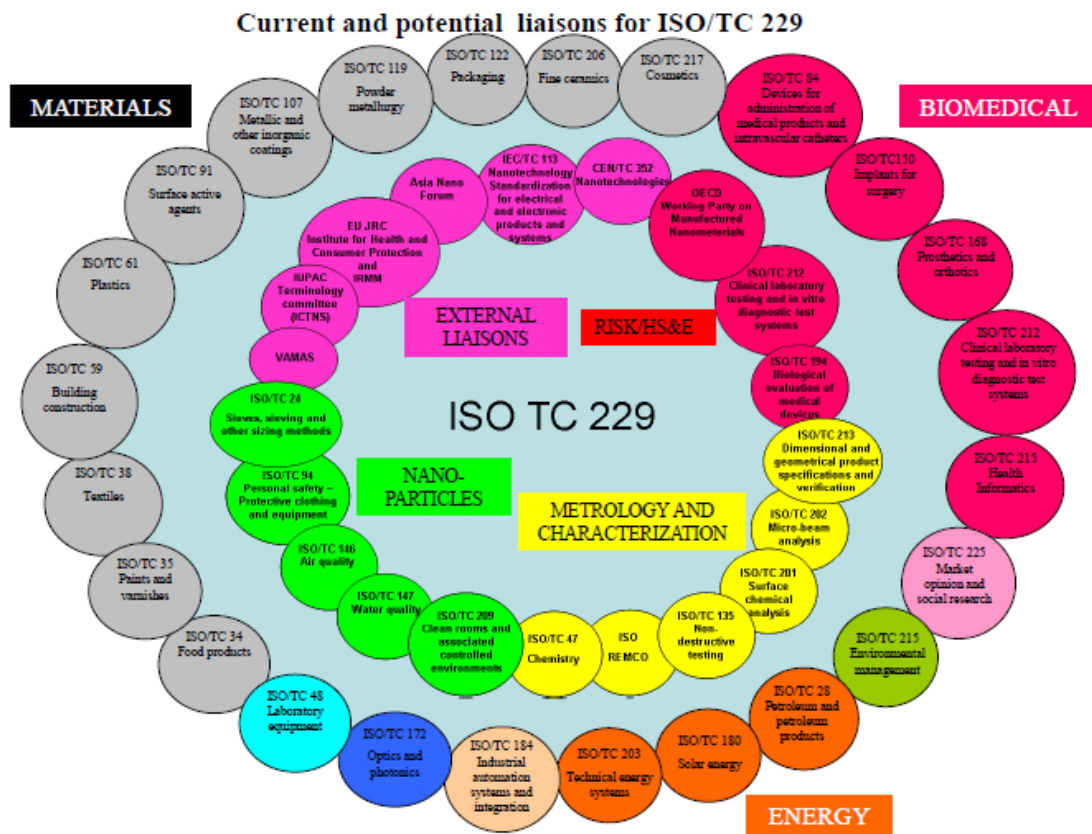
**

**

**

ISO/TC 229 Organizational Chart





* *

* * *

* *

5) ホームページに e-library のリストがあります。会員の方はその中から希望のものをご指摘ください。