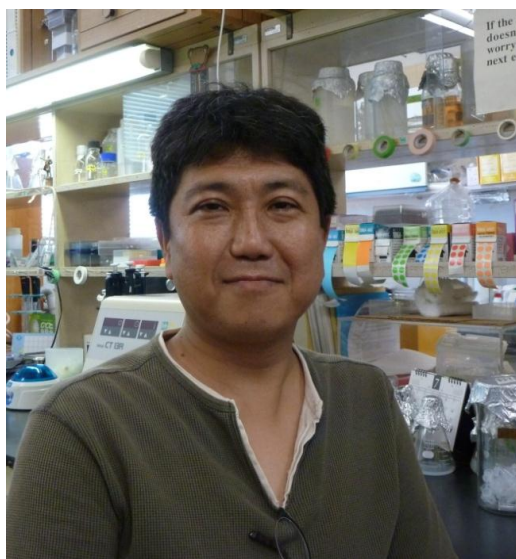


「生とは何か」を追い求めて

生命環境系 桑山秀一研究室

今回、英国科学誌ネイチャーの姉妹誌である「Scientific Reports」にて研究成果を発表され、8月15日付での毎日新聞でその成果が紹介された桑山秀一先生にお話を伺うため、研究室を訪問させていただきました。最初に伺った実験室で学生さんが作業の手を止めて丁寧に應對していただく中現れたのが、今回「Scientific Reports」に研究成果を発表された桑山秀一先生です。日焼けした精悍な顔立ちに「何かスポーツを？」と伺うと、「今はなかなかできないけれど、テニスをやっていました」と。学生さんに桑山先生の印象を伺うと、「面白くて頼もしい先生です」と即座に回答が返ってきました。

そんな桑山秀一先生に、生物科学への興味と今回の研究成果について、そして研究に対する先生の思いについてお話を伺いました。



◎学生時代、大学では化学を専攻されていたそうですね。

はい。でも、大学院で専攻を生物に換えました。化学は「こういう反応があつて、次はこういうことが起こる」というのがある程度予想できますが、生き物は、見ているうちに予想もしない変化を自発的に起こします。

たとえば、細胞性粘菌の生活がそうですね。

私が研究材料として用いている細胞性粘菌は、動物のように動き回り増殖を繰り返すのですが、飢餓状態に置かれると子実体という植物のようなじつとした多細胞体へとダイナミックに変化します。「動から静へ、そして静から動へ」生きていることの根本がそこにあるような気がして、以来20年以上細胞性粘菌を利用して研究を進めています。

◎今回の研究ですが、何故カフェインに着目されましたか？

実は今回の研究は、偶然から生まれたんです。細胞性粘菌というのは、カフェインがあると cAMP という走化性物質を作る活性が抑えられ、多細胞体が作れなくなります。今回、たまたまある突然変異体をカフェインにさらしたところ、ふつうは多細胞体になれないのだけれどその変異体だけはカフェインがあるにも関わらず形態形成をおこない子実体まで作ってしまうということを偶然発見しました。さらに、この突然変異体は高濃度のカフェインでも死なない、つまりカフェインに対して耐性を持つことも分かりました。

その突然変異体というのは「アラキドン酸」という細胞内や細胞間の信号伝達物質を作る酵素遺伝子を欠く細胞株でした。この「アラキドン酸」はヒトを含め哺乳類では非常に大切な役割をしている「プロスタグランジン」という物質の元になるものです。この発見から、アラキドン酸がないとカフェイン

に対して耐性を持つ、逆にいうとアラキドン酸はカフェインによる細胞死を促す効果があると推測できました。

細胞性粘菌細胞は 10mM オーダーくらいのカフェイン（新聞ではコーヒー100杯分くらいの濃度と紹介されていますが）で、どんどん死んでいきます。ヒト培養細胞（Hela 細）で同様にカフェインの効果を調べたところ、ほぼ細胞性粘菌と同じ濃度で細胞が死んでしまうことを確かめました。そこで、Hela 細胞でアラキドン酸の合成を止めたところ、予想通り Hela 細胞でもアラキドン酸の合成がないと死にくくなりました。つまり、ヒトでもアラキドン酸はカフェインによる細胞死の手助けしていることがわかりました。

◎副作用を抑えたガン治療へと繋がる基礎研究に

過去の研究でカフェインを併用すると抗ガン剤が効きやすくなるということが示されています。しかし、そのメカニズムはこれまで解明されていません。今回の研究成果はそのメカニズムにアラキドン酸が関わっている可能性が高いことを示しています。

抗ガン剤は、正常な細胞に負担を与えずガン細胞だけを狙い撃ちにして殺すのが理想です。でも、実際には抗ガン剤は必ずといって良いほど副作用があり、正常な細胞に何らかのダメージを与えてしまいます。また、ひとによって抗ガン剤が効く濃度というのもマチマチです。高い濃度の抗ガン剤が必要な患者さんはどうしても副作用が大きくなってしまいます。

副作用は極力抑えたい！でも、副作用を抑えるにはどうしたら良いか？

そのひとつの方法として、正常な細胞には影響を与えず抗ガン剤の威力を増強させるようなものを利用する手があります。先にも言いましたが、カフェインは抗ガン剤増強作用があります。今回の私の発見では、アラキドン酸がカフェインによる細胞死の担い手として働いていることを示しました。この成果を元に将来、アラキドン酸に注目し抗ガン剤の威力を増強させるような薬ができる可能性が出てきました。というのも、今回の研究ではアラキドン酸はアポトーシスという正常な細胞そのものが自らを殺す自殺機構を活性化することなしに働くこともわかったので、自殺機構を作動させることなしに抗ガン剤によるガン細胞の殺す方法が見えてきたからです。私は、抗ガン剤を新しく作るのではなく既存の抗ガン剤の増強することにより投与量を減らし、結果として副作用を減らすということができると考えています。今回の研究成果がその第一歩となるはずです。

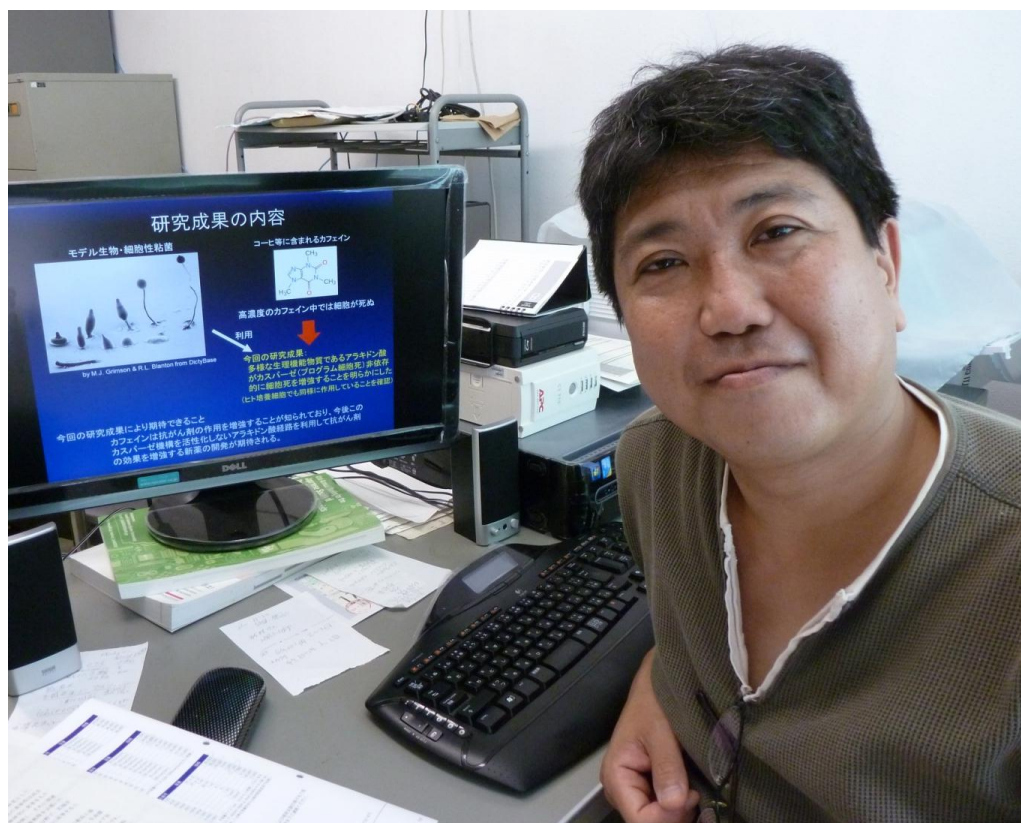
◎カフェインは安全ですか？

カフェインの効果は摂取する濃度によって違いますし、またその摂取の仕方によっても違います。たとえば、カフェインの含有量はお茶の方が多いのですが、緑茶、紅茶にはタンニンという成分があり、それがカフェインの吸収を押さえています。お茶とコーヒーと、どちらが眠気を覚ますかということコーヒーですよ。

今回の研究では培養している細胞をいきなり高濃度のカフェインにさらしています。この操作は飲む行為とは全く違います。ですから、皆さんがコーヒーを一度に100杯飲んだからといって同じ状況にはなりません。人間の体というのは非常に良くできていて、筋肉組織には行っていけない物質、脳内には行ってはいけない物質はその手前でブロックされる機能を持っている。脳には要らないけど、他の場所には必要なものを上手に身体の中で通過させたり留めたりしています。ガンに効くかも？とって、

むやみにカフェインを摂取するとカフェイン中毒になってしまいます。皆さんが口にしているコーヒー程度では決して悪い影響を与えることはなく、むしろ1日1-2杯程度なら健康にも良いとされている医学データもあるので決して神経質にはならないでください（笑）。

◎研究に懸ける桑山先生の熱い思いを感じますね。



社会に対して今回の研究の大切な点は、「正常な細胞は傷つけないで、ガン細胞だけを死滅させる。それを手伝う物質の候補としてアラキドン酸が見つかった」ということです。

今後この研究が土台となってアラキドン酸経路の解明が進み、ガン患者の方たちの負担を減らしたガン治療法の発展へと繋がるのが私の希望です。基礎研究者なので、そこから先を進めるのはなかなか難しいですが、薬学や医学の研究者と協力して臨床的な研究も進めていきたいと思っています。

私の本業の研究テーマは「細胞と細胞がどのようにお互いの意思を伝えお互いを理解しているか？」なので、そちらの研究も頑張りたいと思っています。

◎最後にこれから筑波大学を志望される方、また、今後、研究をされていかれる若い科学者の方たちに一言

生き物を研究するということは「生とは何か？」を追求することです。自分なりの生物観、生命観、哲学観を模索して研究の道に進んでください。

桑山先生の研究室のホワイトボードには、娘さん達がお父さんの職場見学にいらした際に描かれていた絵が残っていました。その絵の傍らで日々、探究されていらっしゃる桑山先生の今後ますますのご活躍を期待しております。

(インタビュー：藤枝八千代)