

REMINISCENCES



サイトカイン前夜 —今では懐かしい若き日の研究室

自治医科大学さいたま医療センター・センター長 川上 正舒

東日本大震災に直面して

この度の東日本大震災は、地震直後の予想を遥かに超える被害が発生し、また、それに派生した原子力発電所（原発）の破損は、いまや日本人および日本そのものの存続に関わる大きな脅威となっている。親族を含め個人は、大きな被害を被ることはなかったが、まわりには死亡、行方不明を含め被害に遭われた方々も少なくなく、また、研究室に大きな破損を被った知人もおられ、心よりお見舞い申し上げますとともに、一日でも早いご回復をお祈り申し上げます。

さて、病院の私の居室の冷凍庫にはある注射剤のバイアルが3本ある。これは、たまたま、地震が起きた当日に来日された私の米国での指導者 Anthony Cerami 先生からの置きみやげで、エリスロポイエチン（EPO）の持つ2つの作用、すなわち、造血作用と細胞保護作用のうち、後者の作用のみを持つペプチドである。先生ご自身が海外旅行中の事故に備えて携帯されていたものと思われるが、地震に続く原発の事故を知り、万が一の私の被爆時に使うようにとの配慮で置いて行かれたものである。この先、原発の修復がどのような事態になるのかは判らないが、この薬物は、放射線照射による細胞障害阻止に著効を示すことがいくつかの動物モデルで確認されている。米国では核戦争を予想して国防省がこの薬物に対して興味を示しているようである。私としては、これを使わなければならない事態が来ないことを切に望む日々である。一方、原発現場では必要となることは十二分に想定されるが、なにせ、この薬物自体の臨床試験は第一相を終了した

ところであり、わが国は勿論のこと米国のFDAの承認も下りていない段階で、他人に供与する訳にはいかないであろう。

EPO 関連薬（ARA290）

EPO が造血細胞以外の細胞にも作用を示すことは20年以上前から知られ、血管内皮細胞では増殖を促進することが報告されている（Anagnostou A., et al. Proc Natl Acad. Sci USA, 87:5978, 1990）。細胞保護作用についても、神経細胞障害を EPO が阻止するという京都大学の Sasaki らの報告（Neuroscience 76:105, 1997）があり、これらの作用を脳梗塞や心筋梗塞の治療に応用しようという試みもすでに行われている。しかし、EPO には当然のことながら造血作用があることから、貧血の無い人に投与すると多血症による血栓を起こしやすくする。そのため、脳梗塞も心筋梗塞も死亡率の改善という点ではプラセボとの間に有意な優位性を示すことができないという報告が多い。

幸いなことに、造血作用と細胞保護作用を示す受容体は異なることが知られていた。そこで、Cerami 研究室では細胞保護作用に働く受容体のみ選択的に結合する誘導体の開発を試みた。はじめは、EPO の糖鎖を除去した分子を、次いで、糖鎖結合部をシアル化やカルバミル化した分子の作用を検討した。それぞれ、選択的細胞保護作用を示したが、いずれも分子量34,000Da の EPO を基本とする物質であり、臨床薬としては製造コストあるいは EPO の特許など、実利的な問題がある。そこで、これらの分子については特許使用権を製薬会社に譲

渡し、研究室としてはより効率的な分子の作成を試み、たどり着いた分子の1つがARA290である。この分子量1257Daのペプチドは動物実験では、非常に多彩な細胞保護作用を示し、脳梗塞、心筋梗塞の病巣の縮小効果のほか、挫傷神経の回復促進、糖尿病合併症の予防、糖尿病発症の予防などが観察されている。私自身の研究室でも、心筋障害の予防 (Ueba H, et al. Proc Natl Acad. Sci USA, 107:14357, 2010)、動脈硬化の予防などの効果を示すことを明らかにしている。

サイトカイン前夜の私と Cerami 教授

私が、あるいは Cerami 教授がこの EPO 関連薬の開発を行うに至った経緯は自然の成り行きといえはいいないこともないが、一方では、極めて偶然であったともいえる。

サイトカインという言葉がいつ誰あるいはどのような組織により定義されたものであるかはよく知らないが、私が1970年代の終わりから1980年代のはじめにかけて、今でいうサイトカインの領域に関与するようになった時点では少なくとも一般に使われていた言葉ではなかった。私は当時 Rockefeller 大学の Cerami 教授の研究室で糖尿病の研究することに“なっていた”。“なっていた”ということについて、少し長い回想をお許しいただきたい。Cerami 教授は、本誌の読者の間では TNF あるいはサイトカインの権威として知られていると思われるが、当時はヘモグロビン A1c と糖尿病の研究で名を馳せていた (1999年に米国糖尿病学会から学会最高賞の Banting Medal を授与されている)。私は Rockefeller 大学に移る前は、Columbia 大学内科で脂溶性ビタミンの研究をしていたが、Columbia Presbyterian 病院内科の総合回診に Cerami 教授が来られてヘモグロビン A1c が血糖の長期コントロールと関連するという講演をされた。これを聞き、この研究に興味を持ち、先生の研究室を訪ねたが、面会さえままならず門前払いであった。それでも Rockefeller 大学の准教授をされていた私の先輩が Cerami 教授と個人的に親しいということが判りそ

の先生の仲介で、約半年後、3度目の挑戦で面会が叶えられた。それでも、「日本人を雇ったことはなく、自分は採用する気はない。どうしてもこの研究室に入りたければ Peterson 助教授に頼め」ということであったが、幸いにして Peterson 先生に拾われて、めでたく Cerami 研究室の一員に入り込むことができたのが1979年の10月であった。しかし、主要テーマであるヘモグロビン A1c の仕事はさせてもらえず、何をしたものかと途方に暮れる日々で、Peterson 先生からは「することが無ければ、研究室に来ないで家で勉強していても良いよ」と言われたこともあるほどであった。

そんな日々を過ごすうち、ある時、研究室のある大学院生が私のところに来て「私はトリパノソーマが貧血を起こす機序について研究しているが、ウサギにこの寄生虫を感染させると乳糜血症 (脂肪の著しい増加のため血液が乳糜状になる) を起こし、赤血球の研究ができなくて困っている。Tony (Cerami 教授) に相談したら、『高脂血症ならば Nobu (私 - Masanobu のこと) が脂質代謝で有名な Columbia 大学の Goodman 研究室から来たのだから何か判るかもしれない』と言っている」と言う。そう言われてもトリパノソーマが脂質代謝のどの段階に影響するのか皆目見当がつかない。しかし、ここで引いては明日からは「家で勉強していても良い」程度の扱いは済まなくなるではないか。Rockefeller 大学図書館 (野口英雄の胸像で日本人の間では有名) に閉じこもり、Index Medicus (当時はコンピューター検索などは一般的ではなかった) と首っ引きで感染症と糖、脂質、蛋白の代謝について勉強した。その結果、寄生虫に限らず、細菌やウイルス感染でも高脂血症が見られることが報告されており、さらに驚くことにエンドトキシン血症でも同様の代謝異常が見られるとされていた。そこで、これは、それぞれの病原体が直接、代謝経路に介入するのではなく、生体内で何かホルモン様物質を作らせてそれが一連の代謝異常を起こすのであろうと推測し、その証明に取り組むことにした。そこで鍵となったのはエンドトキシンである。C3H マウスにはエンドトキシンに反応するものと反応しな

い対の垂系があることがあることを知ったことがこの研究の最初で最後であった。推測した通り、エンドトキシン抵抗性マウスでは高脂血症が見られなかった。そこで、エンドトキシンを投与した感受性マウスの血漿をこの抵抗性マウスに投与したところ見事に高脂血症が起こったのである (Kawakami M, Cerami A. *J Exp Med* 154:631, 1981)。しかし、ここにたどり着くのは容易ではなかった。エンドトキシン投与後のどの時点での血漿が有効であるのかなど、実験は失敗の連続で、自分の仮説を疑う絶望の日々であったことも今は懐かしい。私の仮説には Cerami 教授も興味を示され、「日本人を雇ったことは……」などは記憶のどこにもないように、文字通り夜討ち、朝駆けどころではなく、幸か不幸か、当時、教授も同じ大学宿舎に住んでいたことから、土日も宿舎の庭で一緒にデータを検討したものである。このマウスの parabiosis の実験に成功してからは、比較的順調に研究が進み、マクロファージがインスリンの作用を阻害して代謝異常を起こす物質を作るということを報告し、これを Cachectin と命名した。これが1982年である。

Cachectin のその後

ちょうどその頃、マクロファージやリンパ球がさまざまな生物活性物質を作るということが次々と報告されるようになり、前者の作るものをモノカイン、後者のものをリンフォカインと呼ぶようになってきたが、これらの細胞以外にも同様の活性物質を作るということからサイトカインと総称されるようになり、正にサイトカイン領域の夜明けを迎えたようであった。東京大学の松島綱治教授も当時 NIH の Oppenheim 博士の研究室で IL-1 の研究をされていた時期であり、次々と新たな活性物質が発見され、それらの分子の異同が問題とされるようになった。昔の思い出に浸りすぎたので結論を急ぐが、1985年に Cachectin の遺伝子がクローニングされ、同時期にクローニングされた TNF と同一物質であることが明らかにされた。当時 TNF は腫瘍作用に選択的に働くとされ、正常細胞にはまったく作用し

ないと考えられていたことから、この2つの物質が同一であるということは、TNF を抗腫瘍薬として臨床応用を試みていた研究者には大きな痛手となり、特に Cerami 研究室が抗 Cachectin 抗体 (すなわち抗 TNF 抗体) がエンドトキシンショックを阻止するというを示し、エンドトキシンショックそのものの内因性原因物質が TNF であることを証明したことは、その臨床応用にとっての最後通牒となったようである。

一方、Cerami 教授と私は、エンドトキシンにより産生される内因性ショック誘発物質に対する抗体療法の特許を取得した。この特許には抗 TNF 抗体という言葉は使われていないことから、これによる慢性関節リウマチの治療に対してラスカー賞が与えられた時には私は勿論のこと Cerami 教授も授賞の対象にはならなかったが、2006年の初頭に米国の裁判所はこの特許に記載されている抗体は現在抗 TNF 抗体と呼ばれているものにほかならないという判定を下した。

さて、紙幅が尽きて、何故、TNF からエリスロポイエチンの研究に移っているのかということを書くことができなくなったが、Cachectin の研究の発端が貧血の研究であったことから推測していただきたい。

終わりに

私の本来の専門である代謝内科の領域で、TNF は今話題のメタボリックシンドロームにおいて鍵となる物質として注目されているが、これももともと私が Cachectin をインスリンの作用を阻害する内因性物質として報告したことから当たり前のことである。当時、TNF がインスリン抵抗性を誘発するといっても誰も相手にしてくれず、それが話題となった現在ではわれわれの研究を引用する研究者は皆無である。しかし、この領域の前夜から夜が明けのを経験したことは私個人にとっては良い思い出である。