

最終講義抄録



Drei G

佐々木 克典

信州大学学術研究院医学系組織発生物学教室

## 佐々木 克典 教授 略歴

### [学 歴]

昭和54年 3月 弘前大学医学部 卒業  
昭和59年 3月 順天堂大学大学院医学研究科 修了

### [留学歴]

平成 3年 ハノーバー医科大学 (DAAD)  
平成 6年 ハノーバー医科大学 (Visiting scientist of the Sonderforschungsbereich)

### [職 歴]

昭和54年 5月 順天堂大学附属病院 外科レジデント  
昭和59年 4月 横浜市立大学医学部 助手  
昭和61年 5月 横浜市立大学医学部 講師  
平成 5年10月 山形大学医学部 助教授  
平成10年 6月 信州大学医学部 教授  
平成26年 4月 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 教授 (併任)  
平成29年 4月 横浜市立大学客員教授  
現在に至る

### [所属学会]

日本再生医療学会 代議員  
日本解剖学会 評議員  
日本電子顕微鏡学会 代議員  
日本小児脾臓研究会 監事  
日本外科学会  
日本小児外科学会

## Drei G

佐々木 克典

信州大学学術研究院医学系組織発生学教室

大学の教養部時代、書店で、ドイツ語で書かれた医学に関わるエピソードを集めた本を見つけた。郁文堂から出ていたと思う。ドイツ語の副読本にしようと思って購入した。そこで“Drei G”という言葉に出会った。研究に必要なものとして Robert Koch があげた3つのGのことである。Gの一つは、Gedult、忍耐だったと思う。次は間違いなく Glück、幸運、そして最後が Geld、お金だった。正直、彼を軽蔑した。科学者は清貧の中で研究するもので、お金のことなどおくびにも出してはいけないと信じていたからである。よもや自分が将来 Geld に悩まされ、翻弄されるとはつゆ思わなかった。

話は1998年にとぶ。その年信州大学に赴任した。教授就任後、研究について短いプレゼンテーションを求められた。その時のタイトルを“解剖と臓器工学”とした。私は臓器工学（当時再生医療という言葉はなかった）を信州で展開しようと決めていた。

ES細胞に出会ったのは信州大学に赴任して1-2年後だった。今東工大におられる田川陽一君と話していた時、彼は“キメラマウスを作る時、ES細胞を使うが、ちょっと油断するとすぐ拍動する細胞ができてしまって失敗するんだよね”と言った。この時、大学院時代からずっと心に棘のように刺さっていたものが抜けたのである。彼にこう言った、“キメラなど面白くない、心筋細胞や他の細胞に分化させる研究の方が絶対に面白い”と。そこからES細胞を用いた再生医療の研究が始まった。しかし、まだ海のものとも山のものともわからないものを、教室員にやってもらうのにためらった。ちょうどその頃、ゴルフ部の2名の学生が教室に居候していた。鴨葱と思い、彼らにこの話を持ち込んだ。躊躇することもなくこの研究に飛びついてくれた。私がよく口にする“教室のES細胞の研究は学生がレールを敷いてくれた”は、決して誇張ではない。

マウスからサルを経てヒトES細胞まで一気に進めた。国から許可を得るまでの道のりは平坦ではなかったが、これまでも書く機会があったので、ここでは省略しよう。

踏み込むことにためらいはなかったが、踏み込んで、始めてES細胞は恐ろしい“金食い虫”であることに気づいた。年間最低でも1,500万円近く必要であることを知ったのは少し立ってからだった。私はその時初めて Koch がなぜ Geld を3つのGに加えたのかを理解した。金策に駆け回る日が始まった。科研はBもCも私には意味がなかった。Cは教室の3カ月の経費で消えてしまう、Bも1年も持たないのである。その額で報告書を書く気にはとてもなれなかった。A、Sでようやく3年間の教室費をまかなうことができる。したがってAとSにトライするしかなかった。もちろんこれらは簡単に取れるものではない。10年間科研とは縁がなかった。科研から見放されていた時、民間企業の奨学寄附金で生き抜いた。そのきっかけは書店で見つけた1冊の本だった、“信州の中堅100社”（日経）。手紙を書いてみた。驚いたことに10社から奨学寄附金の申し込みを受けたのである。ぎりぎりまで追い詰められていたので、あの時の安堵感は今でも鮮明に思い出す。その時、初めて民間企業の寛容さを知った。立ち上がるまで図々しく民間企業にお願いしていくことに決めた。図書館で、長野県の企業に関する情報を集めたすこぶる厚い本を見つけた。この中から夏休み、冬休み、春休みに約100社を選び手紙を書き続けた。4-5年続けたと思う。訪問も少なからず行った。“使い方がよくわからない税金を納めるより使い方が明確なものにお金を出すほうがよい”などとエールを受けながら、長野県の1,400社に出した。やはり10%の企業から奨学寄附金の申し出を受けた。地上すれすれに飛んでいるものにとっては、機首を上げるのにどのくらい大きな力になったことか。このことをきっかけに複数の企業が継続的にサポートしてくれた。次に、全国に展開しようと考えた。書店で“四季”を買い込み、最初にお菓子と化学関係の会社到手紙を書いた。寄附金を受けたのは数パーセントだったが、共同研究という新たな機会が生まれた。それが研究を恒常的に進めていく上で大きな力になった。そのころ、私の行為が大学に知れわたり騒がしくなったので、ここが潮時だろうと企業に手紙を書くことをやめた。

さて、Geldに悩まされながら、3つの戦略でESプロジェクトを進めようとした。一つは、我々の手で分化できるものはすべて分化させる、一種類の細胞の専門家にはならない。教室の中でも手広くやることに異を唱えるものもいた。効率性や経費のことを考えればそれも一理はある。しかし、ES細胞の立場に立ってみると、彼らは何にでもなりたいたいのである、それを無碍に押し留める必要はないと考えた。ES細胞のもっとも大きな特徴は環境に応じて自らを構造的に変えられることだと思う。機能的に反応する細胞は多いが、組織構築も含めてドラステックに自らを変える細胞は多能性幹細胞以外ない。一つ例を挙げてみよう。培地から糖を抜いてみたことがある。すぐに死滅するだろうと思った。しかし、その時彼らが取った挙動は驚くべきものだった。極めて薄い細胞が表層を被うドームができていた。本体はその中にうずくまり生き延びようと足掻いていたのである。この観察が“ES細胞には過酷な環境を与えよ、彼らはそれを乗り越えるために自らを変えてくる”という私の分化誘導法の基本的考え方になった。

二つ目の戦略は一つの教室で、もしそれを大きくしたら、そのまま臨床応用が可能な状態にすること、さらに供給が断たれた時でも、たとえば海外からの培地や材料の供給がストップしたときでもそれらに振り回されずにやれるようにしておくことが、継続的に臨床応用を可能にする条件だと考えた。そのため、細胞培養、凍結、分化誘導、組織構築、細胞移植技術の5つの分野をすべて自分達の手でなしとげ、それらを統合的にシステム化することにした。これもはたからみれば、小さな教室で無茶なことをやっていると思われたかもしれない。この考えで書いた申請書がSでヒアリングまでいった。

どこに活路を見出すか、それが3つ目の戦略だった。持てる者が多能性幹細胞の有用性に気づいた時、おそらく物量にものを言わせてこの領域に入ってくるであろう、その時、物量の乏しい教室は生きていくための活路をどこに見出すべきかと考えた。物量に左右されないのは、モグラたたきよろしく相手が疲れるまで逃げ回れる領域であろう。物量に依存しないアイデアだけで勝負できる場所、それは私にとって細胞移植法の開発だった。

ES細胞の研究はこの3つの戦略に沿って進めてきた。うまくいったものもある、ペンディングになってしまったものもある。ただ、現在の再生医療の展開を見

るかぎり、私の戦略に大きな間違いなかったと思う。そして、今、この領域で残されているのが、予想通り、第3の戦略でとりあげた移植法の開発である。今でも入り込む余地はいくらでもある。

途中、細胞の初期化の技術が開発され、iPS細胞が作り出され、多くの研究者はそちらにシフトした。しかし、私の心は二つの理由で動くことはなかった。一つは、生命が誕生し30億年の進化に耐え、形を変え、今があるES細胞のタフさと安全性については確信があった、再生医療に持ち込むのはこの細胞しかない。二つ目はヒトの発生のプロセスを解き明かすための唯一の細胞であると認識していたからである。

しかしこの技術の出現は私が手をつけるまいとして封印したものを解くことになった。

大学院時代に、神経芽細胞腫の手術で吸引されてくるものを見ていた時のこと、麻酔科の女性の教授が、吸引ピンを指しながら、“あそこに大量の癌細胞が入っているんだらうな、君はあれをもったいないと思わないか”と言われた。ためらうこともなく“思いません”と答えた。“いまどきの若者は…”とほそっと言いながら立ち去った。医学部を卒業し、研修病院で見たものは、癌を前にして無力な医療だった。転移で不可逆的に亡くなって行く人たちをなす術もなく見るむなしさは耐え難いものがあった。しかし中途半端に取組むには余りにも巨大で、私には恐怖だった。切り込む新たなツールが自分にないかぎり、手をつけてはいないと考えた。さらに自分の気持ちはすでに臓器創生に向っていたため、生きているうちに癌には手をつけるまいと心に決めた。しかし、初期化の技術を知った時、癌をタイムマシンに乗せ、始まりまで戻してみたいと思った。初めに膀胱癌を初期化した。網羅的遺伝子解析の主成分分析を見た時、2種類の癌細胞は一つの点を目指しているのを知った。しかも、初期化した癌細胞の立つ位置は癌幹細胞だったのである。博士課程にマクロやりたいと飛び込んできた学生がいた。マクロ以外に癌細胞の初期化を彼のテーマにし、私の無謀な試みに何度もつきあってくれた教室員とタグを組んでもらい集中的に始めた。当初彼らは遺伝子導入、コロニー形成とその維持に苦勞していたが、2年ほどでクリアし、その後は順調に研究を進めた。開始してわかったのは、正常細胞には見られないビビッドな細胞生物学的変化の面白さだった。細胞そのものの変化の面白さに目を丸くした。癌細胞の初期化の研究領域は癌細胞生物学の新しい研究領域として早晚位置づけ

られるだろうと確信した。この中から、細胞生物学の世界にフィードバックする新しい知見が数多く見出されることも予想できた。若い研究者たちが切り開いていく恰好の領域だろうと思った。

振り返ってみると、教室員、学生、学内、学外の人達に支えられ、パーフェクトではなかったが、がむしゃらにやってきた20年だったと思う。この教室に関わっていただいた多くの方々に感謝しながら、お預か

りした教室をお返ししたいと思う。

時々、廃校になっている小学校や中学校を眺めることがある。その時私の脳裏をかすめるのは、退職後、あれを大きな研究所にして、数少ない子供たちをかき集め、彼らに助手になってもらい、研究ができたならなんと楽しいことだろうという思いである。膨大な Geld が手に入ったら考えてみよう。