

最終講義抄録



「負けた話」

竹下 敏一

信州大学医学部免疫・微生物学教室

竹下敏一 教授 略歴

[履歴]

- 昭和57年（1982）3月 高知大学理学部生物学科卒業
昭和60年（1985）3月 広島大学大学院総合科学研究科（修士課程）修了
昭和60年（1985）4月 京都大学大学院医学研究科（博士課程）入学
昭和61年（1986）4月 東北大学大学院医学研究科転入学
平成元年（1989）3月 同上修了
平成元年（1989）4月 日本学術振興会特別研究員
平成3年（1991）1月 東北大学医学部細菌学助手
平成7年（1995）1月 東北大学医学部細菌学助教授
平成12年（2000）1月 信州大学医学部細菌学教授
令和5年（2023）3月 信州大学免疫・微生物学（旧細菌学） 定年退職

[受賞歴]

- 平成5年（1993）第12回日本癌学会奨励賞
「IL-2受容体からのシグナル伝達機構の研究」
平成7年（1995）第32回ベルツ賞1等賞
「X連鎖重症複合免疫不全症（XSCID）の病因遺伝子単離と分子診断法の確立」

[所属学会]

- 日本免疫学会
日本ウイルス学会
日本細菌学会
日本分子生物学会
日本癌学会

「負けた話」

竹 下 敏 一

信州大学医学部免疫・微生物学教室

昭和32年、京都は伏見の生まれです。昔の伏見は酒蔵が此処彼処にあり、変わり映えのしない風景と感じていましたが、今、それらの酒蔵は改築したお洒落な居酒屋になっています。幹線道路には、今は無い路面電車があり、その横をオート三輪が走っていました。オート三輪を知らない世代に説明しますと、映画「ローマの休日」でオードリ・ヘップバーン演じるアン王女が滞在先から抜け出す時に乗り込んだ三輪自動車の荷台と言えば、何と無くお分かりになるかと思えます。

さて、4歳か5歳の頃、近所の空き地に白衣を着た保健所の先生方が来られました。折りたたみのテーブルを次々に並べて白いテーブルクロスを掛け、金属のトレイを置いて白いシロップを注いだスプーンを並べて行きました。一列に並んだ子供たちにスプーンが渡され、飲み込むのですが、ほんのり甘い。一方、あまりにも少なく、呆気ない出来事でした。

そう、これは1961年7月21日より全国一斉に始まったポリオ生ワクチン接種です。翌年も行われるのですが、記憶がこの第1回目のものであれば4歳という事になります。当時はNHKが毎日ポリオ感染児の集計を発表し、若いお母さんたちの悲鳴が厚生大臣をして、「私が全ての責任を取る」と言わしめ、まだ認可されていない生ワクチンをソビエト連邦から緊急輸入、全国一斉接種になりました。現在のコロナ禍とよく似ています。

2000年1月、ここ信州大学医学部に採用されて微生物学を担当し、そしてそれも、いよいよ終了です。どうしてもお話しする時代に偏りがありますが、少し所感を述べたいと思います。

1985年、ATLの原因ウイルス HTLV-I を発見した京大ウイルス研の日沼頼夫先生の門を叩きました。直接の指導教官は菅村和夫先生で40歳の若き助教授です。研究テーマは HTLV-I の p40^{tax} のモノクローナル抗体作製でした。合成ペプチドを抗原にして抗体は出来たのですが、1986年に菅村先生が東北大学医学部細菌

学教室教授に就任、私も東北大学へと籍を移しました。

HTLV-I 研究はTリンパ球の増殖因子、インターロイキン2 (IL-2) 研究に進展しており、1983年、IL-2遺伝子を谷口維紹先生が遺伝子クローニングし、1984年、本庶 佑先生がIL-2レセプター α 鎖を遺伝子クローニングされています。

1987年3月、秘書の方から「菅村先生がお呼びです」と言われて教授室に入りました。

「IL-2レセプター β 鎖に賭ける。負けたらIL-2研究から一切、手を引く」

記憶が正しければ、菅村先生と大学院2年の私と二人きりの教授室での宣言です。一介の大学院生に過ぎない私に、技官の方を専任でつけると言われ、大いに驚きました。そして、IL-2レセプター β 鎖に対するモノクローナル抗体取りがスタートです。抗体を取った者が β 鎖遺伝子を取る。それは日本だけでなく、世界の共通認識でした。

運よく10月に抗 β 鎖抗体を取ることができ、手を休めることなく β 鎖遺伝子クローニングに着手しました。その様な折、半年遅れて東京都臨床研究所の通堂 満先生が β 鎖抗体の作製に成功したとの情報が入ってまいりました。通堂 満先生は、信23卒で卒業後、京大内科の内山 卓先生の下で大学院を修了して、指導教官の内山先生と同じアメリカはNIHの中の1つ、NCIのWaldmann研究室に留学されています。Waldmann lab で Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS) に論文を発表した後、東京都臨床研究所の研究員として戻って来られ、 β 鎖抗体の樹立に成功されたのです。この留学中のPNAS論文は β 鎖の存在を示す先駆的な論文の1つです。通堂満先生は直ちにIL-2遺伝子をクローニングした阪大細胞工学センターの谷口維紹先生と共同研究を開始されました。

私はと言うと、実験が手詰まりで、 β 鎖のタンパク質精製に方針転換です。ようやく、精製の目処が立ち、精製した β 鎖タンパクを含むポリアクリルアミドゲル

を、ある企業に委託しました。得られたペプチドシークエンスの結果は、どれも、ほぼ同じ8~10個ほどの長さのアミノ酸です。同じ配列のリピートがある様に思えました。ここまで来れば、あとは時間の問題です。しかし、全く相当する遺伝子が釣れません。そうこうしている内に谷口研で遺伝子単離に成功との噂が聞こえてきました。

1987年3月から始めたこの挑戦も1989年3月となり、菅村先生は谷口先生に連絡して、 β 鎖遺伝子には8~10個ほどの短いアミノ酸の連続した配列が有るかどうか、尋ねました。返事は、その様な短いペプチドの連続したリピートは存在しない、でした。

1989年5月 Science に β 鎖遺伝子単離の論文が通堂先生を含む谷口維紹先生のグループから出て、長かった競争が終結となりました。

『戦い終わって日が暮れて』その様なセンテンスと一ミリと違わない状況です。しかし、直ぐに次の実験に取り組みました。IL-2レセプター α 鎖抗体は、京大の内山卓先生によって樹立された、いわゆる抗 Tac 抗体が有名ですが、私どもの研究室でも、先輩である田中勇悦大学院生(元琉球大学医学部免疫学教授)が10種類程のエピトープの異なる α 鎖抗体を樹立していました。研究室の伝統とでも言うのでしょうか、私もエピトープの異なる β 鎖のモノクローナル抗体樹立を行いました。その中の TU11抗体は β 鎖の IL-2結合を妨げない抗体です。つまり、IL-2を結合したレセプターの全体像を解析する最適な抗体と考えられます。

1988年、まだ、 β 鎖遺伝子単離を試みている時、同時にこの TU11抗体を小児科から出向してきている大学院生の鈴木潤さんに手渡し、IL-2レセプター構造を解析してもらいました。

「竹下さん、3本目のバンドが見えます」

鈴木さんのX線フィルムは α 鎖と β 鎖の間にもう一つ IL-2レセプターに関わる分子があると示唆しています。

1989年5月、TU11抗体を用いて IL-2レセプターの第3サブユニット、 γ 鎖の精製に着手。1991年1月、約1年半をかけて γ 鎖の精製が完了。今回のアミノ酸シークエンスは東北大学医学部医化学の宗像浩助教授にお手伝いいただき、自分達でシークエンスをしました。 β 鎖と同じ轍は踏まない、です。アミノ酸配列が出、それを元にプローブを作製し、当然ですがお手製

の cDNA ライブラリーでスクリーニングしてポジを拾い、 γ 鎖の全塩基配列が完成して12月の日本免疫学会で報告しました。発表後、他の研究者より論文発表が未だですが、大丈夫ですか、と心配していただきましたが、1992年に論文も載り、プライオリティは無事確保できました。紆余曲折はありましたが、ひと段落です。

1993年、今後の研究の方針をぼんやり考えていた時、目の覚めるような報告が Cell に掲載されました。 γ 鎖が先天性重症複合免疫不全症(X-linked severe combined immunodeficiency: XSCID)の原因遺伝子だと言うのです。XSCIDは先天性の重症複合免疫不全症の半数を占め、その原因遺伝子を小児科領域の研究者が血眼になって追いかけていた免疫不全症です。報告者は IL-2研究の米国は NCI (NIH) のライバル、Leonard 博士のグループです。彼らは、私どもの γ 鎖遺伝子配列がオープンになるや否や、 γ 鎖ゲノムの探索を開始して XSCID の染色体上の位置、Xq13と重なることを見出し、XSCID 患者では γ 鎖ゲノム上に欠失や変異があることを報告したのです。

菅村先生は、折角得たプライオリティを落としたようなものだと言い、私はなぜか、イソップ物語で肉をくわえた犬が川面に映った自らの姿に吠えて肉を落とす、彼の物語を思い浮かべました。

γ 鎖遺伝子を単離すると同時に、私どもも γ 鎖解析の1つとして、染色体上の位置決定を、その道の大御所と言われている北大のある教授にお願いしていたのです。当時の常識はプローブが10kb なければ無理、と考えられていました。私どものプローブは4kb でした。たぶん、実験する大学院生が無理な要求と考え、実験に不熱心だったのでしょう。ところが後に明らかにされた γ 鎖ゲノム構造では、5kb の長さの中に8つ全てのエクソンが存在し、4kb のプローブで難なく拾えるものでした。

ここで再び γ 鎖をめぐる物語が大きな転換を迎えます。というのは、XSCID の患者さんと IL-2産生不全の患者さんの病態は一致しないのです。XSCID の患者さん、そして後に作製される γ 鎖ノックアウトマウスとも、Tリンパ球とNK細胞が見当たりません。つまり欠失しています。一方、IL-2遺伝子のノックアウトマウスはTリンパ球も、NK細胞も存在します。

少し前に、サイトカインの GM-CSF レセプターの β 鎖が IL-3 と IL-5 のレセプターとしても機能しているとの論文が Cell に載りました。そうなのです、 γ 鎖も IL-4 並びに IL-7 のレセプターとして機能していることを、私どもと NCI の Leonard 博士のグループが同時に Science に報告しました。 γ 鎖はそれ故、共通 γ 鎖 (common γ chain) とも呼ばれています。さらに、私どもと他の研究者により、今日 γ 鎖は IL-9, IL-15, IL-21 のレセプターとしても働いていることが明らかにされています。そして、IL-7 が T リンパ球の増殖分化に、IL-15 が NK 細胞の増殖分化に必須とされています。

信州大学に来る前に考えていたのは臨床との共同研究です。ただ、これは私自身の至らなさで、スムーズには進みませんでした。その様な中、小児科学の前教授、小池健一先生には多大なるご配慮をいただきました。深く深く、感謝です。川崎病は感染症の続発症と捉えて良いと思いますが、その機序は1967年に川崎富作先生がこの病気を発表して以来、今日まで不明です。川崎病になりやすい遺伝的背景は、既に多数の報告がありますが、治療抵抗性に的を絞った論文をまとめました。入口のドアを叩いただけですが、私としては安堵致しました。

臨床の先生方には、この基礎の小さな教室を何とか助けていただきました。特に清澤研道先生以来、田中榮司先生、梅村武司先生と第二内科学教室にはお世話になりっぱなしです。感謝以外の何ものでもありません。

この20年余りにユニークで元気な学生諸君や大学院生が多数、教室に出入りしました。その中の一人は米国の医師になると言い、また、一人は海外の博士課程に進むと言います。少々、落ちこぼれ気味の学生さんもいますが、皆さんこの小さな研究室を盛り立ててくれました。感謝です。

話を β 鎖の遺伝子単離競争まで戻しますが、Leonard

博士とは後日談があります。 β 鎖のペプチド解析をした企業からのアミノ酸配列は何か意味があるのだろうかから、NCI で解析して良いか、と依頼がありました。もちろん拒む理由はありませんから配列を知らせると、しばらくしてから、Hepatocyte growth factor (HGF) が取れたと連絡がありました。あの当時、阪大の中村敏一教授より HGF 遺伝子単離成功の報告が Nature に載っています。実は HGF 遺伝子単離競争ではほぼ同時に関西医大と鹿児島大のグループが HGF 遺伝子を取り BBRC に報告しています。鹿児島大の先生と、私どもがゲルからのアミノ酸配列解析を依頼した企業は共同研究をしており、HGF の合成ペプチドを大量に作り、カラムで分離しています。その同じカラムに私たちのサンプルをかけてペプチドを分離したのでした。つまり、カラムに残存していた合成ペプチドの配列だったのです。当時、HGF のアミノ酸配列はまだ、論文発表前で未知の配列でした。

教育関連について書く紙面がもうありませんが、1 つだけ。講義の調べ物をしている時に見出したエビデンスです。カナマイシンは1957年、国立予防衛生研究所の梅澤濱夫先生が見つけられた抗結核作用のある抗生物質です。最初の抗結核抗生物質、ストレプトマイシンの耐性結核症の救世主として、広く世界に認知されました。カナマイシンは戦後の貧しい日本に外貨をもたらした、1962年、梅澤先生は文化勲章を受章、また、米国科学アカデミー会員にも推薦されました。このカナマイシンを産生する *Streptomyces kanamyceticus* は、信州大学医学部の初代細菌学教授、田崎忠勝教授が本田菊王研究生とともに扉温泉の土壌より分離、培養して、試験管1本に1つの「放線菌株」として国立予研の梅澤先生に、複数送った中の1つです。この事実は表舞台には全く出てきません。信州の高山に咲く駒草の様にひっそりとその事実は隠れています。信州では多くのことを教えていただきました。また、感謝です。