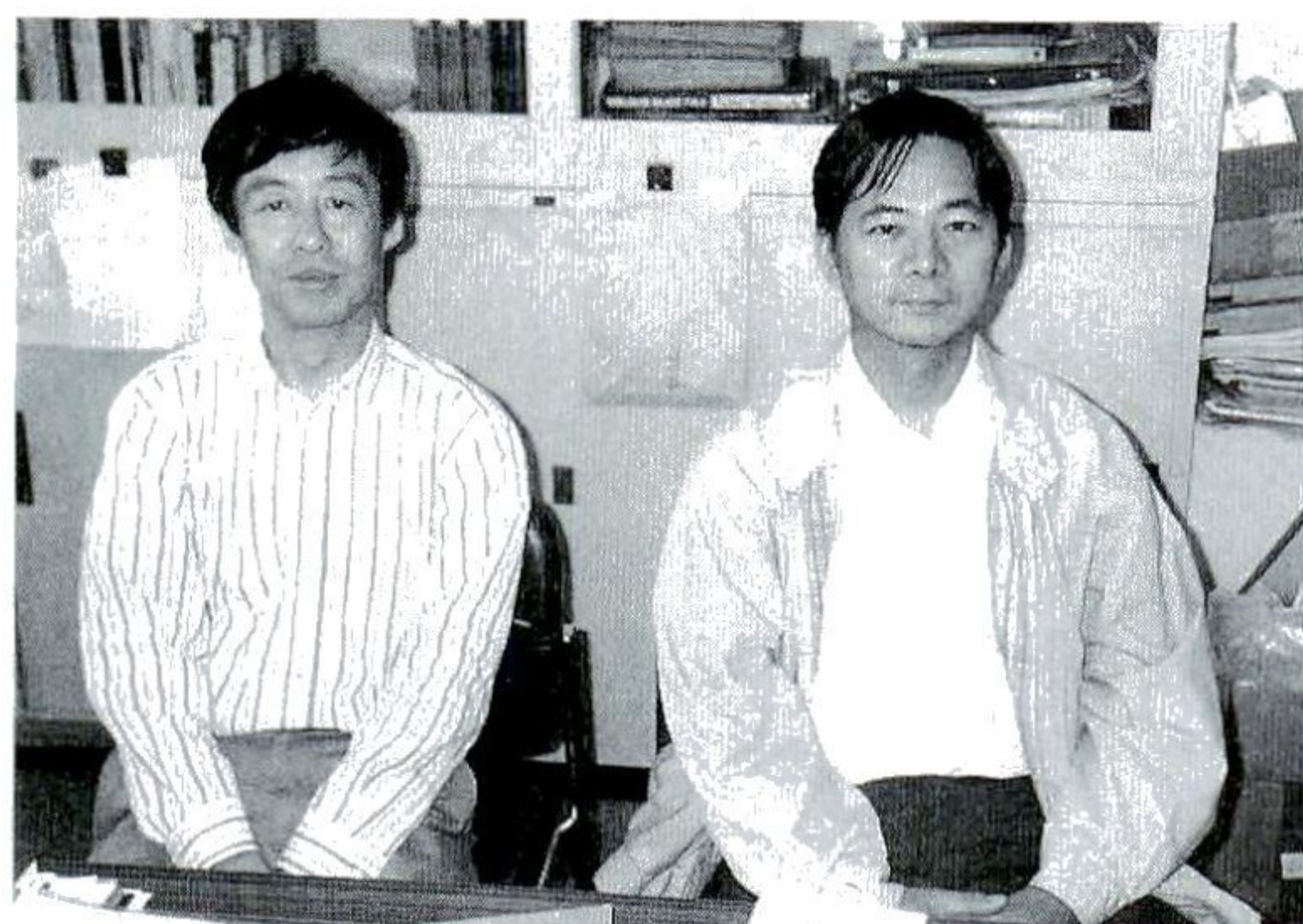




めざせ!! 新発見

— 岸本・久永研究室～生体機構学科 —



左 岸本 健雄 教授
右 久永 真市 助教授



卵はどうして生まれるのだろうか？

まず生体機構学科の岸本先生に研究の背景について聞いてみた。

そうすべては1960年頃始まった。ヒトデというのは裏返すと、5本の足の内側の真ん中に管足というものがある。そこを開くと神経をピンセットではがすことができる。そして、神経を集めて水の中で潰す。それをヒトデのなかに注射する。そうすると卵を生むということが偶然発見された。

このことは神経の中にヒトデの放卵を引き起こすものが入っているということも意味している。そうなれば「神経の中の何が実際に放卵に関与しているのだろうか？」という疑問がわいてくる。研究するにつれ「卵巣に神経ホルモンが働き、次の物質を作らせ、それが卵に働いて卵を生むようになる」ということが発見された。では「次に卵巣で、できる物質は何か？」と追求されていった。

結局1969年にそれは1-メチルアデニンという物質であることがわかった。そして、1-メチルアデニンがセルサイクル(細胞周期)を走らせ、放卵も引き起こすことがわかった。

つまり卵成熟の仕組みを簡単に述べると、神経からの神経ホルモンが卵のまわりのひらひらした

A君：アフリカツメガエルって知ってる？

B君：何それ？

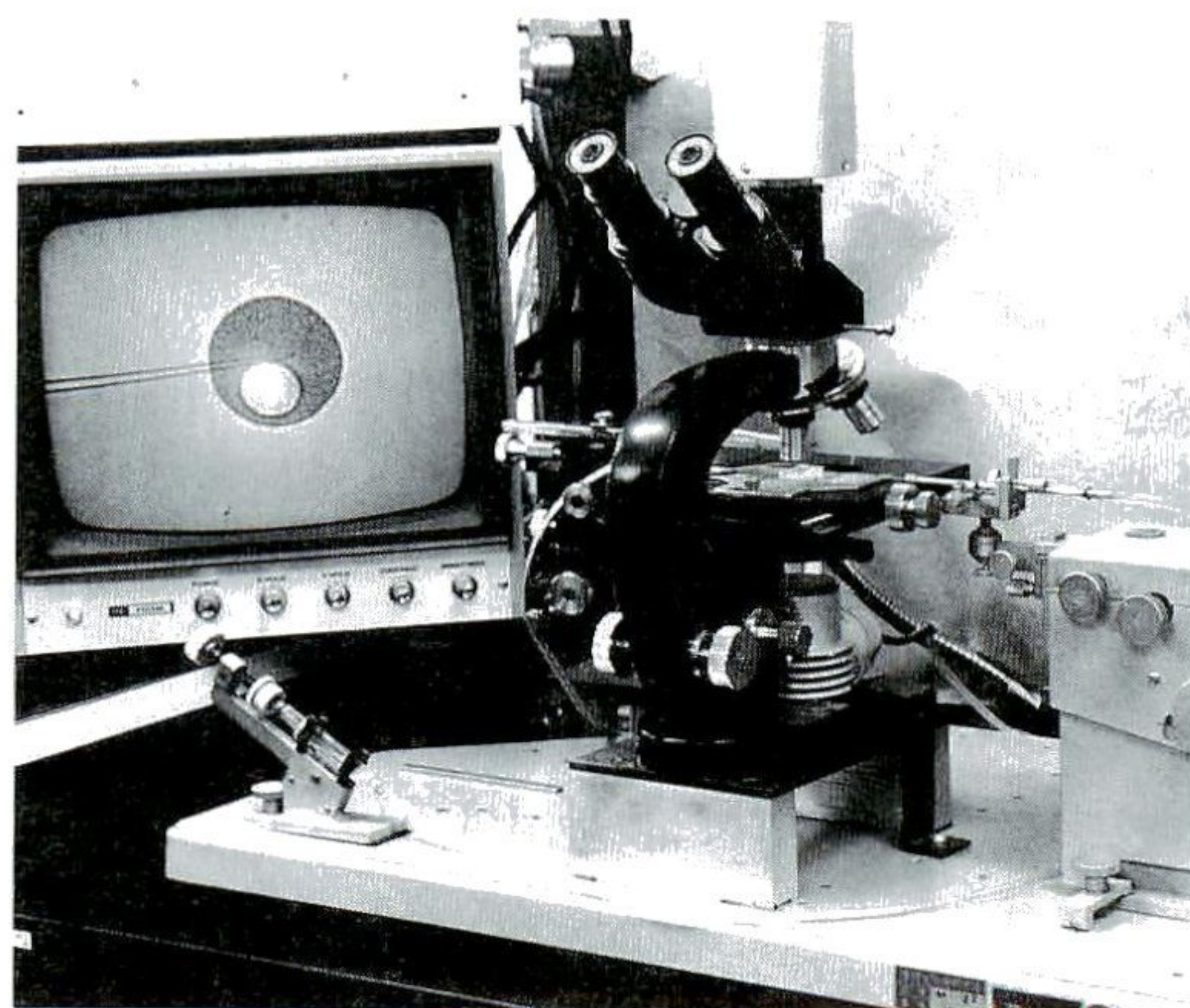
A君：三角形っぽい形をしているカエルなんだ。

B君：それがどうしたの？

A君：生体機構学科にアフリカツメガエルやヒトデを使って生物の『発生』の研究をしている岸本・久永研究室というのがあるんだよ。ちょっと行って話を聞いてこようよ。

ろほう
濾胞細胞に働く。そこで1-メチルアデニンが作られる。そして1-メチルアデニンが卵に働いて卵成熟が始まる。

当時の人は、1-メチルアデニンがどのように卵に作用しているかということについて考えた。「卵の表面に働いている」あるいは「じわじわと浸透して内側に効いてくる」この2つの考え方があった。



〈微小注射法〉

その解析のため顕微鏡の下で、直径150ミクロンぐらいの卵に細いガラス針で1-メチルアデニンを注射する。針の先は10ミクロンぐらいである。だから1-メチルアデニンを卵の中に入れることができる。普通の細胞は20ミクロンほどだからきわめて細い針だということがわかるだろう。このような方法を微小注射法という。

このような実験をやっても卵成熟は始まらなかった。ということは1-メチルアデニンは卵の表面に外側から働いて、その結果、適当な情報伝達系

が働き、卵の中で次の何かができて、それが核膜の崩壊や、止まっていたセルサイクルを走らせるものであると考えることができたのだ。

A君：神経ホルモンが1-メチルアデニンを作り1-メチルアデニンが次の物質を作る……。まるで推理小説の犯人探しみたいだね。

B君：研究っておもしろいんだね。何だかわくわくしてきたよ。



卵成熟の仕掛人—MPFの発見

次に1-メチルアデニンが卵の表面に外側から働き、卵の中で何かほかの物質ができるということをどう証明するかという話になる。

未成熟卵を1-メチルアデニンで処理する。しばらくして核膜が消え、M期（分裂期）にはいった卵の細胞質を吸い取る。その細胞を1-メチルアデニンで処理していない卵に注射する。するとこの卵のセルサイクルも走り出す。つまり、分裂期に入った卵の内部には、卵成熟を促進させる因子が存在するということ意味する。それで、卵の中で働く卵成熟に関係した因子はMPF（注）と名づけられた。

A君：つまり神経から神経ホルモンが出てきて濾胞細胞において1-メチルアデニンがでる。1-メチルアデニンが卵の表面に働いて卵の中でMPFが活性化されて、それが核に働く。こういう仕組みで卵成熟分裂が起こることだね。

1970年代からMPFについて詳しく研究されはじめた。MPFは初めヒトデやカエルの卵でしかも第一減数分裂の止まっていたセルサイクルを走らせるものとして同定された。しかし、研究がさらに進むとMPFは単にヒトデやカエルだけではなくて、あらゆる細胞のM期をひき起こすことがわかった。あらゆるという意味はヒトデに限らず哺乳類を含めてすべての動物ということ、また、卵成熟、減数分裂だけでなく普通の体細胞分裂を含めてすべてのM期のはじめからセルサイクルを走らせるものだという意味である。つまりMPF

はあらゆる真核細胞のM期を引き起こすものであるということだ。そのことが1970年代の終わから80年代のはじめぐらいにかけてわかってきた。

そこで「MPFの正体は？」と世界中の多くの人が研究し始めた。まず卵からタンパク質を抽出した後に、分離、精製してどういうタンパク質であるかということと同定しようとしたが、なかなかうまくいかなかった。そこで10年近くの歳月が過ぎ去ってしまった。アメリカのコロラドで同じようなことをカエルで研究しているマラーらを中心としたグループがあり、1988年にそのグループでカエルの卵からMPFを精製するのに成功した。MPFが実は分子量が3万4千と5万程度からなる2種類のタンパク質からなっているということがわかったのだった。

（注）MPF:Maturation Promoting Factor 卵成熟促進因子



〈ヒトデの放卵〉



MPFの正体って何なのだろうか？

MPF以外に2つの流れがあって、ひとつはワシントン大学のハートウェルが1970年代のはじめ頃から酵母を用いてセルサイクルを遺伝学的に解析する道を開いた。彼は、セルサイクルのいろいろな特異点で進行が止まる変異を見つけ、変異株を分離することから始めた。研究の結果、一定の時期で進行が止まるのは、その点を通過するのに必要な遺伝子が正常に働かないためと考えた。これらのセルサイクルの進行に重要な役割を果たす遺伝子は、cdc 遺伝子（注）という。ハートウェルの発見をもとに、エジンバラ大学のナースたちはcdc 2 遺伝子産物は、分裂期開始の主な制御因子なのではないかと考えた。当時はMPFはまだ単離されていなかったにもかかわらず彼は、cdc 2 遺伝子産物はMPFのようにいろいろな細胞でも重要な働きを持ち、分裂期開始の制御因子であることを確かめていった。

もうひとつの流れで、サイクリンというものが発見された。1980年代の初めの話で、ウニやホッキ貝の卵で初期卵割でのタンパク合成がやみくもに調べられた。新たに合成されるタンパク質をずっとセルサイクルを通じて追いかけるというアプローチ法であった。普通、受精する前というのは非常に静的な状態で、受精するとあらゆることが活性化されて多くのタンパク質は急速に増えていく。しかしあるタンパク質だけはセルサイクルに応じて増減する。つまり、受精直後に徐々に増えていきM期のところでピークになっては急速になくなるサイクルを繰り返す。そのタンパク質が示

す挙動からサイクリンという名前がつけられた。

そして、1980年代末には cdc 2 遺伝子産物とサイクリンの2種類のタンパク質が結合したものがMPFであることがわかったのだ。

A君：80年代末といえば最近のことじゃん。

B君：実際に岸本・久永研でも cdc 2 やサイクリンを取っているのかなあ。

A君：取れているなら新しいサイクリンとかも発見できるといいのにね。

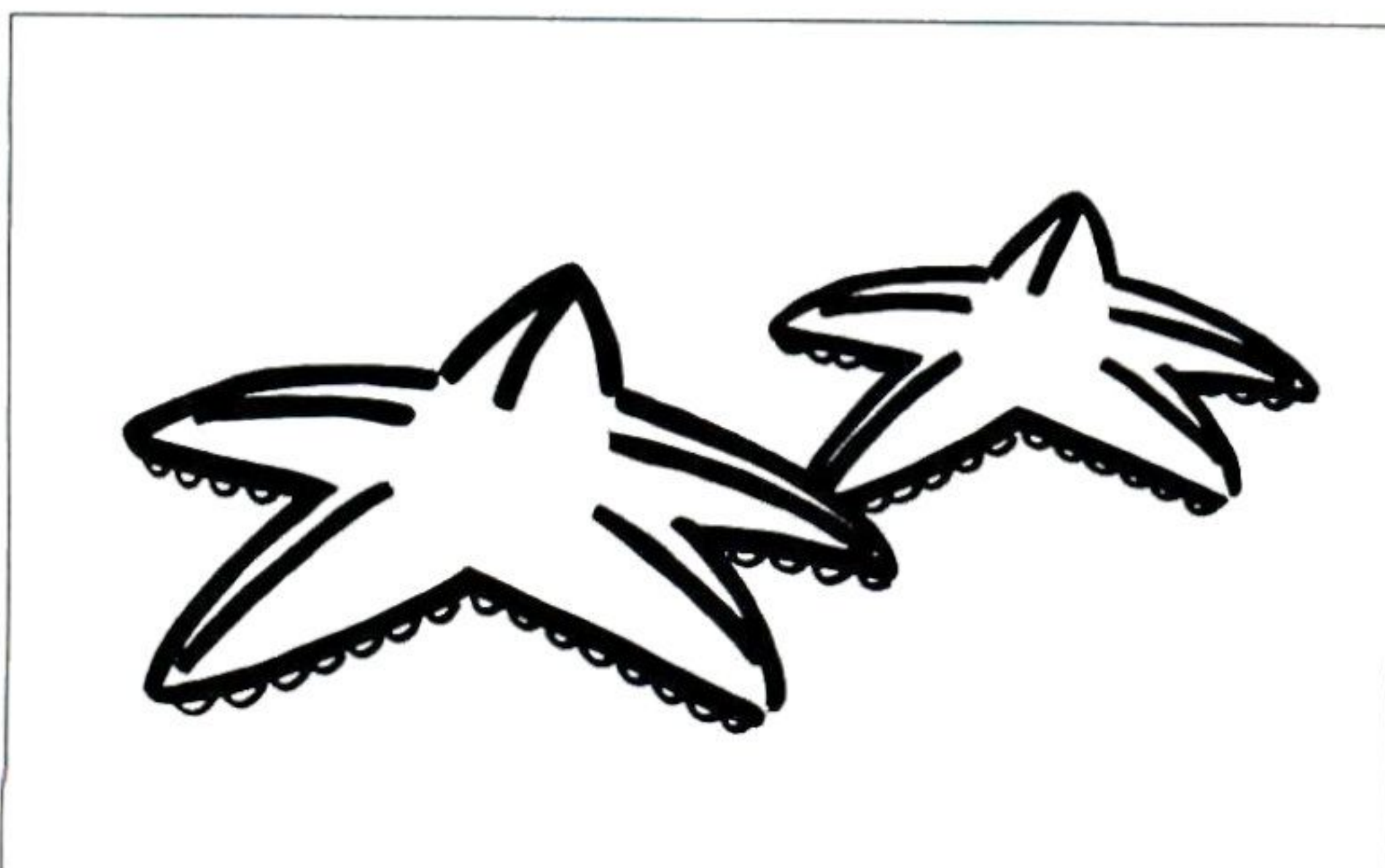
最近になってサイクリンも cdc 2 も数種類あることがわかってきた。初期の頃は2種類ぐらいしか発見されていなかった。しかし、今ではサイクリンA、サイクリンB、C、D、E、Fなどが発見された。A、B、C……というのは似ているものをまとめてこれはAタイプでこれはBタイプとグルーピングしたものであり、またサイクリンFは数カ月前に発見された。実際に岸本・久永研でヒトデからサイクリンA、B、Cを、カエルからはDの遺伝子を抽出している。実際に岸本先生に新しいサイクリン探しもやっているのですかと質問したところ、このような答えが返ってきた。

「世界中みんな考えることは一緒だから競争みたいに新しいサイクリン探しもやっている。行きがかり上、悔しいからやっているけど本当のサイエンスとか本当のオリジナリティーとは何だろうという疑問は残るんだけどね」

（注）cdc:cell division cycle 細胞分裂周期



研究室の人々に聞いてみました



先生方が研究者になった理由は

A君：久永先生はどうして今の研究を始めたのですか？

久永先生：僕がこの大学に移ってきたのは2年ちょっと前なんですよね。今やっている研究の一部っていうのはその前からやっていた事につづきなんです。それを少し発展させた形でやっています。テーマは大学院の時に決め

たんですけどその時その時で少しずつ変わってきている。広い意味では同じ分野なんですけどね。研究する場所が変わるという事は、テーマが変わる大きな要因になるんだよね。

B君：どうしてですか？

久永先生：場所が変わるといまままでやっていた方法も変わるし立場も変わる。同じ事をやっていたら前いたところとの競争になるしね。

B君：岸本先生はどうして今の研究を始めたのですか？

岸本先生：それまで生物学をやろうかなと思っていたんだけど、生物学のこの分野、卵成熟とかセルサイクルレギュレーションなんかに興味があったわけではなかった。でも実際に研究してみると、とても面白かった。今の学生が cdc 2 などの研究をやろうと思ったらとにかく遺伝子をいじったり、抗体を取ったりとか基本的なテクニックがなかったらどうしようもないでしょ。だから実際に自分で頭で考えた事を実験できるようになるまで距離がすごくあるわけ。だから卒研の人達も大変なんだ。昔は考えたらずぐ実験ができたんだよね。

A君：生物をやるきっかけは？

久永先生：大学を受験するとき生命科学をやろうと思ったんです。ただしそれまでは生物ってのは好きじゃなかったんですよ。物理とか数学は好きだったんだけどそれで食っていくほどの才能はないとなんとか思ったんですよね。そこでテーマの広い生命科学系だっ

たらなんとか努力すればやっていけるだろうと思ったのでそっちの方に進んだという事です。生命科学関係は非常に優秀な人はいるけれども、かといって手を動かしていればある程度新しいものが見つかるっていう喜びが味わえると思うんですよね。

岸本・久永研ってどんなところ

A君：最後に研究室の4年生に岸本・久永研の雰囲気とかの話も聞いてみようよ。

B君：それがいいね。

A君：研究室に所属したときの第一印象は？

4年生：明るくて活気があってとてもよい。

4年生：テーマ自体がとてもホットな分野なのでやりがいがある。でも来るんだったら覚悟しておいたほうがいいよ！けっこうやること多いしね。でも自分がやりたいことだから苦痛は感じないけどね。

A君：ということは研究テーマはもうすでに決定しているのですか？

4年生：4月の初めに与えられましたよ。

B君：ということは研究室に所属したときから実験とかガンガンやっているんですね。

4年生：うん。どうせやるなら中途半端になるよりも1年間なり3年間なりきっちりと勉強したほうがいいしね。でも体がちょっと疲れるね。実験系はやっぱり体力でしょう。

取材をしていたときに研究室の中ではひっきりなしに学生さんたちが実験などをしていた。我々は岸本・久永研のその雰囲気に圧倒されてしまったが、その忙しさが先生の研究がいかに時代の先端をいっているかを感じさせられた。そのような忙しい中で取材に協力してくださった岸本教授、久永助教授、学生の方々に深くお礼を申し上げます。(柳)

