

ドクターの肖像 #256

“Musashi”で医療を塗り替えた
再生医療のワールドリーダー

おかのひでゆき
岡野 栄之

慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授

文／郷好文 撮影／緒方一貴

米国で変異体と遺伝子の研究
ショウジョウバエとの格闘

岡野栄之氏は信号を睨みながら車を思い切り走らせた。治安の悪いボルティモアの道で止まると、たちまち車のフロントガラスを拭こうとする人が寄ってくるからだ。帰国する留学生から譲り受けた中古のアメリカ車は信号につかまらず、無事ジョンズ・ホプキンス大学医学部のキャンパスに入った。車を降りて研究室に向かった。研究を始めて以来、瞬く間に数kg痩せたので体にキレはあった。だが心はずつしりと重かった。「今日もショウジョウバエとの闘いか……」

1989年10月、神経細胞研究のため、2年の任期で大阪大学からメリーランド州ボルティモアへ留学した。当初はカリフォルニアの青い空の下で、神経遺伝学の大御所の研究室を希望していたが、そこでポストが得られず、東海岸

のCraig Montell氏の研究室にきた。Montell氏は生き物が外界からの刺激を受け取るタンパク質TRPチャネルを発見した人物だ。彼の研究室は手狭で、そこにはショウジョウバエの飼育瓶がぎっしりと並んでいた。その数8000匹。やってきたMontell氏は朝の挨拶もそこそこに言った。「どうだい、何か発見はあったかい？」

そう言われる度に岡野氏は発奮した。ショウジョウバエに二酸化炭素麻酔をかけて、染色体上に転移因子を挿入して変異体を作る。直径1mmに満たないショウジョウバエの頭に電極を置いて、エレクトロレチノグラム(ERG)網膜電図検査)をして、光への応答パターンをチェックするのだ。特異な脳波パターンが現れるのを待っていた。さらに顕微鏡で突然変異体の背部の毛を観察していた。毛が消失したり、全体が剛毛であったり、剛毛がまばらにあるものも

いた。特異な遺伝的特徴を探し続けた。それを1日100匹もやっているとはとくたくたになった。自然と口から愚痴が出た。

「ボルティモアまで来て、なぜこんなことをやってるのだろう……」

来る日も来る日もショウジョウバエを凝視した。だが数千系統の変異体を実験しても、何も見つからなかった。8000匹を完了するには1日100匹実験しても80日はかかる。2カ月目、体重は10kg落ちた。「何とか自前の変異体と遺伝子を取りたい……」

痩せながらも岡野氏を駆り立てたものは何だったのか。

神経発生解明への夜明け
これからはっきりと面白くなる

Montell氏の研究プロジェクトは、神経系に異常を示すショウジョウバエの原因遺伝子を同定・解析するものであった。1980年代から90年代にかけて、発生神経生物学の

関心は、無脊椎動物から脊椎動物まで、「種を超えた普遍的な原理」の探索にあった。その原理とは、ある遺伝子が神経の発生を促進し、また制御を司るというものだ。つまり「生命の根っこ」探しであった。「ヒトヤマ当てたい！」

暮れも押し迫った12月28日、ついにそのヤマがやってきた。ERG測定で変異型の電位変化を複数見いだすことができたのだ。そのうち3系統を「Spike」「Repo」「Argos」と名付けた。とりわけSpike(山脈の形)変異の脳波は、急上昇した後、急に急降下する、険しい山脈のパターンを示していた。岡野氏は大学の大型コンピュータを用いて、Spikeの遺伝子と既存の遺伝子との相同性解析を徹夜で行った。明け方、Spikeがタンパク質をコードする遺伝子だと分かったとき、静かで大きな感動を覚えた。それが後に神経発生の制御因子「Musashi」となる大発見であることはまだ把握できていなかった。

折しもその朝、ラジオから多国籍軍によるイラク空爆のニュースが流れた。1991年1月17日、湾岸戦争の勃発である。

「この研究はこれからきつと面白くなる、と感じたエキサイティングな朝でした」

岡野氏の生命科学との闘いはここから始まった。Musashiのメカニズムの解明によって「ヒトの脳を再生する」臨床研究まで一気につなげ、治療不能といわれた神経難病を治す道を開いていく。基礎研究の進化を加速し、再生医療のワールドリーダーとなる、岡野氏の起源を、その少年時代にさかのぼろう。

生命論に魅せられた高校時代 分かったつもりにならない教え

「アインシュタインはこの自然界がどんなものかを解き明かしたんだ」
中学校の理科部に早熟な同級生がいた。フィルムの実像など実技や実験の傍ら、相対性理論などの先端科学を議論した。岡野少年は大いに刺激を受け、ブルーバックスを読み耽っては考えた。
「この世はどのようにできているのか？ 生命とは何か？」

怒鳴られて身をすくめた岡野少年は、生命の神秘をどこまでもさかのぼる研究者となっていく。

がん遺伝子研究から転じ 新しい神経科学の道を選ぶ

1977年春、慶應医学部への入学を知らせに、父の元上司K氏を訪れた。岡野氏はK氏から生前の父の話を何度となく聞いてきた。基礎研究をしたいと伝えると、

生命論に魅せられたのは、生後

すぐに父を胃がんで亡くしたせいもあつた。家政学の教授であつた母と二人暮らしの利発な岡野少年は、私立中学を受験して一貫校に合格したもの、その進路選びが安易に思えて公立中学に進んだ。その後、刺激を受けて受験したのが、慶應義塾志木高等学校である。そこには自由な校風があつた。
「日本史の授業はいきなり明治維新から始まりました」

数学では高校で通常教えない二重積分を教え、現代国語では1年間ずつと森鷗外と『舞姫』を徹底研究した。高校1年の生物の授業では、ハンス・シュペーマンのオーガナイザー実験を学んだ。
「イモリの腹から脳や脊髄ができる!？」

移植したイモリ胚が発生していく過程で異種の細胞同士が影響し合つて、神経管や組織を誘導する発生学の神秘に魅せられた。生命の神秘を考えるため1冊の本を手にした。
「シュレーディンガーの『生命とは何か』です」
量子力学を創造し、原子物理学の基礎を築いた物理学の巨人、エルヴィン・シュレーディンガーが

脊椎の病気で車椅子生活を送つていたK氏は言つた。
「私のような歩けない人を、もう一度歩けるように治してほしい」

その言葉を胸に収めた。一方、唇をかみ締める体験もあつた。1980年、母がポールマンIV型スキルス胃がんに罹患した。進行が速く、がん細胞は卵巣まで転移していった。当時最高の治療を慶應義塾大学病院で受けたが、術後9カ月で死去。医学の無力さを痛感した。
「独自のがん研究を始めました」
残りの2年間は学生の身分のまま、研究者になつた。慶應の微生物学教室の高野利也教授の研究室に入り、がん遺伝子を発見する研究を行った。欧米の一流誌の論文を読むサークルに入り、国立がんセンターにいる先輩の研究室を訪ねた。そんな頃、衝撃的な論文が発表された。

「1982年11月、MITのワインバーガーが遺伝子のたつた一つの塩基の変化で細胞ががん化すると報告したのです」
RAS遺伝子の変化でタンパク質の構造が変化して、がんができるという。先を越されてしまった。岡野氏はがん研究を続けるべきか迷つた。そこで会つたこともない

「生命とは何か」というテーマで、

1943年に行つた講演の記録。高校生なりに巨人が語つた生命現象と遺伝のしくみ、そして突然変異の話を読み込んだ。「突然変異種にはしばしば安定性の低いものがある」という「第五章」は、後年の岡野氏の発見に通じる。本に感化されて岡野氏は決心した。
「将来は物理に進もう！」

ところが、迂闊にも当時の慶應義塾大学には物理学科がなかった。他大学受験も考えたが、慶應の学部説明会で耳寄りなことを聞いた。医学部には臨床だけでなく基礎研究に進む人もいるのだ。
「ひよつとしたらシュレーディンガーのようなことができるかもしれない」

科学に導かれる源流には岡野氏の祖父の姿があつた。祖父は天文学者であり、引力による海面の水位変化の潮汐研究で勲四等を受章している。幼い頃、祖父に「雷はどうして落ちるの？」と聞いたことがある。祖父は雲や水蒸気と電気の説明をしてくれた。岡野少年は「分かつた」と答えた。すると祖父は烈火のごとく怒つた。
「分かつてもないのに、分かつたつもりになるな！」

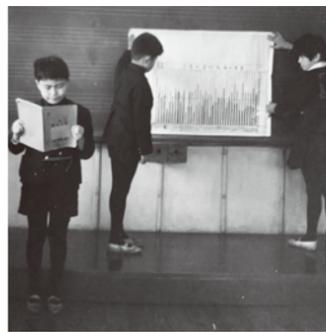
がん研究の権威に相談してみようと思つた。
「杉村先生にお話を伺いたいのですが」

当時国立がんセンター研究所長の杉村隆氏をアポイントもなく訪ねた。秘書は岡野氏を相手にもしなかつたが、杉村氏が奥から声を掛けてくれた。何をしに来たんだねと問う杉村氏に、岡野氏は進路を迷つていと伝えた。するとがん研究の第一人者は言つた。
「僕が今がんの研究をしているのは、これまで誰もやっていないことをやろうと思つた結果です。誰もやらないことをやってみたらどうですか」

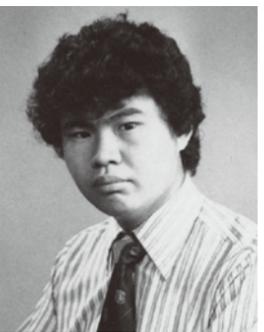
珠玉の言葉を得た。ただし「がんセンターに來い」とは言つてもらえなかつた。
追い打ちとなつたのは、二つの生命科学の論文である。イエニツシュらがレトロウイルスをマウスの受精卵に感染させた実験から、遺伝子の発現は、発生過程で変化するDNAのメチル化によってダイナミックに制御されることを示したのだ。もう一つはエヴァンスらが作つた「遺伝子改変の巨大マウス」である。どちらも、「DNAの持つ生命情報」がRNAに転写さ

写真で見ると

軌跡 Doctor's HISTORY Hideyuki Okano



小学生の頃、研究発表会の練習風景 (1969年)



大学時代。卒業アルバムより (1982年)



米国ジョンス・ホプキンス大学にて Craig Montell氏 (写真中央)、中村真氏 (写真右) と (1991年)



米国Broad Institute of MIT and Harvardでの講演 (2014年)



サンフランシスコ公使邸でのレセプションにて 高橋政代氏 (写真中央)、山中伸弥氏 (写真右)、武部貴則氏 (写真後方) と (2014年)



一緒に作ろう！」

遺伝子レベルからの疾患研究を志し、岡野氏は医学部卒業生100人中当初2人しかいなかった基礎研究への道を選んだ。

生命科学の世界への助走

Musashi発見が起爆剤に

生理学教室で岡野氏が最初に取組んだのは、ミエリン形成不全症である。幼少時に脳内でニューロンの軸を包む絶縁体「ミエリン」が形成できず、四肢麻痺や発達遅滞が生じる症状だ。

「渡辺格教授の分子生物学教室へ修業に行きました」

遺伝子解析法の学習も兼ねて、二つの教室を掛け持ちした。1985年、大阪大学蛋白質研究所の教授に就任した御子柴氏の後を追って、大阪大学に移って研究を続行し、原因遺伝子の欠失を特定できた。遺伝子から疾患を解明した胸を張れる成果である。だが岡野氏は方法論に疑問も感じた。

「この方法では大事な遺伝子が見できないのではないか？」
当時はまだ疾患を持つ実験用マウスが、てんかんや小脳の異常、大脳皮質異常など10種類ほどしか

もできない。それをショウジョウバエだけでなく、マウス、ラット、ツメガエル、ゼブラフィッシュ、線虫、カナリアでも確認できた。Musashiは種を超えた神経発生と分化のカギを握る「普遍的な遺伝子」だったのだ。岡野氏のそれまでの10年の研究が大きく実った結果である。

「まさに生命の根っこを掴んだ！」
その成果から「Musashiでヒトの神経が蘇るのではないか？」と考えたのは、岡野氏だけではなかった。

「あんたの研究も臨床に活用できてなんぼのものだ」
1997年、筑波大学から再び大阪大学に籍を移し、当時医学部長であった岸本忠三氏に挨拶に行くと、こうけしけられた。岡野氏は「ハア……」と返答し、歯切れが悪かった。基礎研究一筋の自分に臨床ができるのかと危惧したのだ。だが神経機能解剖学研究部の教授としてヒトの脳の解剖を教え始めると、新たな研究への閃きが生まれた。臨床応用への道を開いたのはカナリアの歌だった。「てんかん患者の脳で研究したい

臨床に活用できて価値がある

再生医療への本格的挑戦

「ヒトの脳も再生できるのです」
脳が蘇る——そのメッセージに世界が衝撃を受けた。論文は今日まで750回超引用され、専門誌だけでなく新聞や一般誌からも岡野氏の元に取材が殺到した。見知らぬ脊髄損傷の人から手紙も届いた。「私を治してください」と書いてあり、車椅子のK氏を思い出した。決定打となったのは妻からの一言。「人の役に立つことをやりなさいよ」

2001年4月、古巣である慶應義塾大学医学部生理学教室教授に就任し、再生医療への挑戦を本格化していく。慶應をその舞台に決めたのは、亡くなった母への誓いもあったのではないだろうか。

なく、しかも自然発症だった。それらを解析するのは、いわば外来患者を一人ずつ診断するようなものだ。あらゆる患者の基盤となる重要な遺伝子を発見することはできない。どうすればいいのか？

その方法論がショウジョウバエであった。世代交代が2週間と短い上、交配実験もしやすく、多数の系統で実験が可能。多数飼育も体力次第である。岡野氏はショウジョウバエ研究の総本山に向かった。「またしても無謀でした(笑)」

Corey Goodman氏やGerald Rubin氏が世界的名声を持つ教授のいるUCバークレー校に突進した。だがショウジョウバエに触れたこともない若者は相手にされず、Rubin氏から独立するMontell氏が声を掛けてくれた。そして冒頭に紹介したように岡野氏は「変異遺伝子Spike」をその手に掴んだ。2年の留学任期が終わり、継続研究を中村真氏(現・松山大学准教授)に託した。中村氏が構造・機能解析を続けていると、背中の感覚毛に異常を見いだした。

「1カ所から毛が2本生えているところがあったのです」
ショウジョウバエの感覚毛は、毛と毛穴とニューロンとグリア細胞という申し出がありました」

コーネル医科大学のSteven Goldman氏である。カナリアが季節ごとに新しい歌を覚えるのはニューロンが新しく作られるからという研究をした教授は、Musashiを用いて成人脳に幹細胞があるかどうか調べようと共同研究を提案してきた。実際に、てんかん患者の脳から切除した標本では脳室の近くでMusashiが発現し、培養すると分裂し、ニューロンとグリア細胞を発生させた。すなわち、成人の脳には幹細胞があったのだ。

「ヒトの脳も再生できるのです」
脳が蘇る——そのメッセージに世界が衝撃を受けた。論文は今日まで750回超引用され、専門誌だけでなく新聞や一般誌からも岡野氏の元に取材が殺到した。見知らぬ脊髄損傷の人から手紙も届いた。「私を治してください」と書いてあり、車椅子のK氏を思い出した。決定打となったのは妻からの一言。「人の役に立つことをやりなさいよ」

2001年4月、古巣である慶應義塾大学医学部生理学教室教授に就任し、再生医療への挑戦を本格化していく。慶應をその舞台に決めたのは、亡くなった母への誓いもあったのではないだろうか。

細胞の4つの細胞がそろって1本となるが、2本毛では毛と毛穴の2セットのみ、感覚機能がなかった。その細胞分裂異常の原因となる遺伝子が、Musashiである。毛が2本あることから二刀流の宮本武蔵を連想して、中村氏がSpikeを改め「Musashi」と命名した。1994年、成果を『Neuron』^{※1}に発表。「しかし『Musashi』は一体何をしているのか？」という批判に答えられませんでした」

カハールのドグマに挑む

神経幹細胞研究へ舵を切る

ここで脳神経の形成過程をおさらいしよう。ヒトの脳は神経細胞(ニューロン)とグリア細胞から成り立つ。受精3週目に神経板ができて大脳、視床、中脳、小脳などになる。第二段階で「対称型(一つの神経細胞が二つに分裂)」と「非対称型(一つが神経幹細胞、もう一つはニューロンなどへ分裂)」に分裂し、第三段階でグリア細胞が発生する。この流れは変えられないというのが、カハールのドグマ^{※2}である。

いったん発育期が終わると、神経系の細胞の成長や再生の源泉は不可逆的に枯渇してしまう。

1906年のノーベル生理学・医学賞を受賞した神経解剖学の巨星カハールが著書に残した言葉だ。一度損傷した中枢神経系は再生できない。ゆえに脊髄損傷者は歩けず、神経難病の多くが治癒しないとされた。だがカハールは著書の最後にこうも書いた。

「この冷酷な絶対真理をもし変えることができれば、それは将来の科学である。」

岡野氏はこのドグマに立ち向かっていくことに決めた。まずMusashiの単離に成功した。

「Musashiの機能とそのメカニズムが徐々に分かってきました」
Musashiはニューロンの正常な発生・分化を促し、分化が完了すると停止する。つまり神経細胞の発生を知らせるマーカーであったのだ。その成果を1996年に『Developmental Biology』^{※3}に発表すると、これは今日まで引用600回超の記念碑論文となった。

「ここから神経幹細胞研究に大きく舵を切るようになりました」
Musashi遺伝子が正常に働かなければニューロンもグリア細胞



ボストン大学で講演(2019年)



岡野研究室にて学生らとのディスカッション風景(2015年)



サイバーダイン社長の山海嘉之氏(写真中央)、山中伸弥氏(写真右)と先端技術について語り合う(2014年)

※3 「ドクターの肖像」2007年4月号掲載

※4 In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus : Nature Med.2000.

※1 Musashi, a neural RNA-binding protein required for drosophila adult external sensory organ development : Neuron July 1994.

※2 Mouse-Musashi-1, a neural RNA-binding protein highly enriched in the mammalian CNS stem cell : Developmental Biology Jun 1996.

次に解明を目指したいものは、 “What is Life?”です

あらゆる可能性に向けた
再生医療への怒濤の挑戦

「コモンマーモセットの脊髄損傷モデルは世界初です」

実験動物中央研究所と共同で開発した霊長類は『Nature』の表紙を飾った。マウスの神経幹細胞移植で運動機能の回復に成功し、ヒトに近いモデルで細胞移植の開発を目指した。だが当初使ったES細胞は、中絶胎児の細胞由来であることが倫理的に問題視され、利用にブレーキがかかった。2006年、突破口は京都大学の山中伸弥氏が行った成人の皮膚から作れるiPS細胞の発表。すぐに脊髄再生の共同研究を申し込んだ。「快諾してくれました。ただ、いくら酒を飲ませても、山中4因子の名前は言わなかったね(笑)」

それは細胞を初期化する4因子が明かされる前年だった。iPS細胞を用いた研究は脊髄損傷から、パーキンソン病やALS(筋萎縮性側索硬化症)など神経難病

全ては神経再生のための武器なのだ。日本で、そして世界で、神経幹細胞治療の司令塔となった岡野氏が、次に解明を目指しているものは何だろうか？

「それはやはり『What is Life?』です」

シュレーディンガーは、生命とは物理法則に支配されていると語った。岡野氏に生命とは何か？と問うと何と答えるだろうか。永遠の科学少年の目を輝かせて、きつこう言うだろう。

「そんなこと分かってたまるかー！分かってもらえないのに、分からないから探究するのだ、分からないから楽しみ、あれほど苦しんできたのだと。岡野氏の内にある、科学者魂の胚は、覚悟や憧れで発現し、挑戦で分裂し、人類のために新生し続けていく。」



北海道・洞爺湖畔での家族旅行(2015年)

への治療が進められ、新たな治療法確立を目前とする。脳梗塞や脳損傷で失われた神経細胞の再生研究は、2001年から二人の医療ベンチャー創業者・森敬太氏と川西徹氏と共に開始した。「創業科学者への就任を請われました」

健康者の髄液から大量培養したSB623で、脳の損傷を修復し神経細胞を再生、脳機能を回復させる。市場投入まで責任を持つという本気度で共鳴して受諾した。現在、治療を終えて認可前夜である。加齢黄斑変性や認知症なども次の視野に入れている。

また、岡野氏がセンター長を務める慶應百寿総合研究センターで

は、110歳以上のスーパーセンテナリアン(SC)100人の全ゲノム解析を行い、長寿の秘密をAIで解明する。認知症やフレイルの治療法も研究中である。「SCは特殊なT細胞を増殖することを突き止めました」

日本再生医療学会の理事長としても旗を振る岡野氏は、再生医療の山々へひたすらアタックしている。「若い人に教えて教わる半教半学の精神です」

医療そのものを変えようとしている岡野氏の挑戦は、あらゆる可能性に向けてやみくもに突き進んでいるようにも見える。果たしてそうだろうか？そこには明確なルートがある。

カハールのドグマを塗り替える
神経幹細胞治療の司令塔

岡野氏には、慶應義塾大学に戻ってきたときに立てた目標がある。「中枢神経系を蘇らせる三つの目標です」

第一に「神経軸索の活性化」。切断または損傷された神経軸索(線維)の再生を促し、障害物質を阻む。創薬が担う領域である。第二に「神経細胞の補充」。ニューロンには新生能力が乏しいため幹細胞を移植する。これはiPS細胞が担う。第三に「リハビリ」であり、高齢者医療との臨床連携である。

普遍的な発見「Musashi」を基盤にして、活性化と補充と臨床の全方位で実績を上げる——それがカハールのドグマを塗り替えるための岡野氏の戦略である。Musashiやコモンマーモセットはもとより、iPS細胞も新薬もAIも、

PROFILE おかの・ひでゆき

- 1983年 慶應義塾大学 医学部 卒業
- 1983年 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 助手
- 1985年 大阪大学 蛋白質研究所 助手
- 1989年 米国ジョーンズ・ホプキンス大学 医学部 生物化学教室 留学
- 1992年 東京大学 医科学研究所 化学研究部 助手
- 1994年 筑波大学 基礎医学系分子神経生物学 教授
- 1997年 大阪大学 医学部 神経機能解剖学研究室 教授
- 2001年 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授
- 2007年 慶應義塾大学大学院 医学研究科委員会 委員長
- 2008年 豪州Queensland大学 客員教授
- 2015年 慶應義塾大学 医学部長
- 2017年 慶應義塾大学大学院 医学研究科委員会 委員長

受賞・受章歴

- 1988年 三四会奨励賞
- 1995年 加藤淑裕賞
- 1998年 北里賞
- 2001年 塚原伸晃賞
- 2004年 東京テクノフォーラムゴールドメダル賞、日本医師会医学賞、Distinguished Scientists Award (Catania 大学)
- 2006年 文部科学大臣顕彰・科学技術賞
- 2007年 Lead Reviewer Award (Stem Cells)
- 2008年 井上學術賞
- 2009年 紫綬褒章
- 2011年 Johnson & Johnson Innovation Award (日本再生医療学会)
- 2014年 第51回ベルツ賞(1等賞)
- 2016年 Molecular Brain Award (The Association for the Study of Neurons and Diseases)、Faculty Award for Internalization 2016 (Impact factor Most Outstanding Award) (Keio University)
- 2017年 DGD Editor-in-Chief Prize (Wiley)
- 2020年 Top Downloaded Paper 2018-2019 Gene to Cells (Wiley)
- 2020年 第18回高峰記念第一三共賞(第一三共生命科学振興財団)
- 2021年 Top Cited Article 2019-2020 STEM CELLS (Wiley)