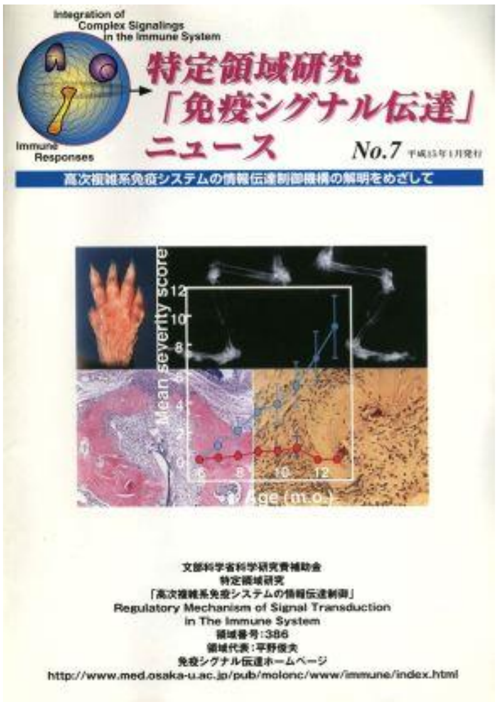
2003年１月　特定領域研究“免疫シグナル伝達”ニュースレター

留学から現在、そして未来

順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター講師　中尾篤人



最近、ノーベル田中さんのおかげで、ノーベル賞授賞式が行われるスウェーデンのさまざまな風景をテレビで目にすることが多い。２年間かの地で過ごした私は、‘あっあそこ行った’‘北欧美人はいいなあ’などと、家族でわーわー言ってさわげるので楽しい。ノーベル賞の晩餐会の食事がきわめて質素（ふかした芋や白身のわけのわからない魚 etc）なので、テレビのレポーターはがっかりしていたが、我々は、相変わらずスウェーデンしているなあ、(貧乏くさいのではなく素朴ということ）とニンマリするのである。

わたしは３２歳―３４歳という、はたらき盛りの多感な時期に、ウプサラというスウェーデンの片田舎にひょんなことで留学した。前年ストックホルムで開かれた学会に参加したわたしは、夏のストックホルムのあまりの美しさにだまされたのだった。あとで気づいたが夏は１ヶ月しかなかった。スウェーデン到着の翌日、研究所にいった私は、ピーター(Peter ten Dijke)というオランダ人のボスから TGF-β のシグナルを伝達する分子のクローニング（現在の Smad）を言い渡され、気が付いたら PCR をかけてゲルを彼にみせていた。横で研究所長であるカーレ(Carl-Henrik Heldin)がニコニコしていたのを覚えている。当然家族はそっちのけである。それから、お風呂と、幼稚園の送り迎え、休日の子供の相手は、わたしの担当になった。

スウェーデンに行く前は千葉大の内科でせっせとマウスに喘息を起こさせていた。おかげで自分も喘息になった。自慢じゃないがシグナルのことは何１つ知らなかった。毎日わけもわからず、ライブラリーをスクリーニングする、洗濯おばさんのような日々が半年続いた。ちょうどクリスマスの日にようやくポジティブなクローン(今の Smad2)が取れたとき、雪景色のウプサラを研究室の窓から見ながら、神様に少し感謝した（ウプサラ大聖堂)。

帰国にあたり、私は（たぶん）自分しかやらない TGF-β の研究をやろうと思った。それ

は、日本には、この分野に宮園浩平先生という大先生がいて生化学的なすばらしい研究を精力的にされていたからだった。今でも、宮園先生のラボから出る論文は私のお手本である。飛行機のトイレで、３分間熟慮した後、私は、TGF-β がインビボで、生体の恒常性や疾患の病態に本当にどんな役目をしているのかは意外にわかっていないことに気が付いた。TGF-β ノックアウトマウスはとっくの昔に作られていたが、TGF-β は体のいたるところに存在しすべての細胞は受容体をもって反応する。だから個々の細胞における TGF-β の意義はノックアウトマウスでは明らかにできないのだった。千葉大に戻った後、免疫の徳久先生のご協力もあり、ウプサラでクローニングした Smad7 を使ってトランスジェニックマウスをつくり、T 細胞における TGF-β シグナルのインビボでの意義を、ほんの少しだけ、報告することができた。世界には、同じことを考える人はいるもので、同時期に同様の論文が Richard Flavell のラボから出た。留学時の、Smad クローニング競争のときと同様、私はなぜか少し運がよく、再び神様に感謝した（千葉神社）。

クローニングから、５年、Smad の論文は既に１０００を越える。Smad の活性化のしくみ、核への移行のしくみ、標的遺伝子の転写を制御するしくみ、クロストーク、立体構造等ほとんど明らかにされた。TGF-β の多彩な作用のほとんどすべてを、インビトロで説明できるようになる日も近いだろう。でも実は、いまだに TGF-β がインビボで本当に何をしているかはよくわかっていないのである。例えば腸管や気道などの外界と接する組織は TGF-β の宝庫であるが、そこで TGF-β が何をしているか誰も知らない。粘膜免疫と TGF-β はまだまだやることが残っている。また肺線維症や肝硬変などといった線維化を TGF-β が惹起することも知られているが、線維化を起こさせるのが TGF-β 本来の作用であるはずがないのである。では本当は何をしているのか？これらの疑問を将来解き明かすのが、願わくは私であることを、神様（湯島天神）にお祈りする今日この頃である。本当は、分子生物学的なカッコいい解析で皆を圧倒したいと思いつつ（できないけど）、しばらくは患者さんの検体などを使って、地味な免疫染色とかシコシコしなくてはなるまいと思っている。