

A Passage to Algonquin ～自然との共生～

中西 守、古野忠秀、柴田麻希
Mamoru Nakanishi*, Tadahide Furuno, and Maki Shibata

愛知学院大学 薬学部 薬品分析学講座
*Laboratory of Analytical Chemistry and Biophysics,
School of Pharmacy, Aichi Gakuin University
1-100 Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8650, Japan*

1.はじめに

カナダはロシアに次いで二番目に国土が広く、日本のおおよそ27倍にもなる。多くの人が世界地図を見てよく知っていることであり、人口が日本の四分の1だということも想像に難くない。ただ、Bienenstock教授と話をしている、カナダの90%の人たちがアメリカ（合衆国）との国境線から100km以内の地域に住んでいるという言葉には少し驚いたことがある。文部科学省（文部省）から国際共同研究の科学研究費補助金を4年間いただき、中西と古野がBienenstock教授の所属されておられたオンタリオ州のMcMaster大学に行き来する内に、その言葉を実感として味わうことになった。それと同時に、そのような広大な土地にいて、あたかもカナダの自然と共生するようなBienenstock教授の深遠な生命科学の一端に触れたことは幸であった。

文部科学省の科学研究費補助金は十数年前までは、我が国の研究者が日本で行う研究経費と国際会議やヨーロッパ・アメリカ等の各国国内学会への参加経費に限られていた。そのような中で、国際共同研究費補助金は海外の大学や研究所に赴き、実際に国際共同研究を実施する経費に使用できるものであった。Bienenstock教授はカナダ神経免疫学会の会長も務められ、共同研究をスタートした頃は、McMaster大学の副学長もされておられた。中西が研究代表者を担当し、古野忠秀博士、手島玲子博士（現：国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部長）、John Bienenstock 教授の3名が研究分担者として、「免疫系と神経系のクロストークの研究」はスタートした。

2.オンタリオ州

McMaster大学のあるオンタリオ州について初めに少し述べておこう。オンタリオ州は面積では2番目、人口ではカナダ最大の州であり、カナダの政治・経済・文化の中心である。5大湖のうちの4湖と接し、その北側にある（ミシガン湖はアメリカ内にある）。州都トロントはカナダで最大の都市であり、McMaster大学はトロントから80km西方のHamilton市にある。オンタリオ州の北部はハドソン湾とジェームズ湾にいたる広範な地域に及んでいる。アルゴンキン州立公園（Algonquin Provincial Park）はオンタリオ州で最初に設立された州立公園であり、トロントから比較的近く（2時間半）にある。州立公園と言ってもアルゴンキンの面積は静岡県の大きさと同様であり、2時間半は公園入口までの時間にしか過ぎない。アウトドア・ライフに最適な場所であり、メープル街道の中でも屈指の風景と素晴らしい自然が広がっている。Bienenstock教授はPaintingが趣味で、油絵具を用いて単色（赤茶色又は黒色）の墨絵に近い風景画を描かれ、McMaster大学健康科学部のロビーに飾られている。それらの風景がオンタリオ湖、エリー湖、あるいは、アルゴンキンを描かれたのか定かではないが。

3.免疫系と神経系のクロストーク

ヒトには、常に身体を環境を一定な安定した状態に保とうとする仕組みがある。これは、生体恒常性（ホメオ

Corresponding author.
Mamoru Nakanishi
Tel: +81 52 757 6772; fax: +81 52 757 6799.
E-mail address: mamoru@dpc.agu.ac.jp

スタシス)と呼ばれているものである。例えば、体温、血圧、血糖値などを一定の範囲内に保ち、また、傷口などを修復し、病原体を排除し健康を維持する。ホメオスタシスは生物がもつ重要な要件の一つであり、病気は生体恒常性(ホメオスタシス)の破綻した状態と捉えることができる。ただ、現代医学が解剖学を基礎にして進展した経緯もあり、免疫系、内分泌系、神経系はそれぞれが別々の生体システムと考えがちであるが、生体恒常性維持は、免疫系、内分泌系、神経系が一体となり担っているのである。このことについては、以前から、視床下部、下垂体、副腎を軸として免疫・内分泌・神経が互いに影響し合い結びついていると言われていた。

これを、免疫系と神経系から見ると、両者の間に密接な相互作用(クロストーク)が存在し、両者の相互作用により生体恒常性が維持されているといえる。その際、免疫系はいわば生体の環境変化に対するアンテナの役割を果たし、生体内の環境情報を末梢から神経中枢に伝達し、その一方、環境変化に対応する指令や制御が、神経中枢から末梢を介して免疫系へ作用していると考えられる(図1)。

しかし、このような神経系と免疫系の相互作用については、適切な研究手段がなく、これまで十分な解析はなされてこなかった。

Bienenstock教授らは1990年代初頭に、マウス神経節初代培養細胞と培養マスト細胞株(RBL)の共存培養に成功していた。一方、その頃、我々は分子イメージング法を駆使して、免疫細胞の細胞内カルシウムイオン動態の解析にいち早く成功していた。カルシウムイオンは細胞内セカンドメッセンジャーの一つであり、細胞の活性化に伴い細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇し、細胞内シグナル伝達の引き金になっていることはすでに明らかにされていた。そこで、免疫細胞と神経細胞との異種



図2

細胞間における機能の相互作用の有無は、細胞内カルシウムイオンの分子イメージングにより解明できると私たちは考えた。そのことを記した手紙と申請書の概要をBienenstock教授に送ると、教授からは直ぐに強い賛同の返事を頂いた。また、文部科学省の国際共同研究補助金申請は2期(4年間)に渡って継続して認められた。

McMaster大学のあるハミルトン市はトロントとナイアガラ滝の中間にあたる町である。アメリカ(合衆国)のピッツバーグと同様、鉄鋼の町として栄えたところである。現在でも、オンタリオ湖に面した近辺にはその名残が一部見られるが、大学自身は緑豊かな環境にあり、約2万の学生数を有する医学と工学に強い大学として知られている(図2)。

Bienenstock教授は当時、副学長を兼務しておられたが、Blennerhassett准教授とMcKay博士が共存培養の手法を懇切に教えて下さった。免疫細胞(マスト細胞)と初代培養神経細胞との共存培養系を用いた共焦点レーザー顕微鏡による免疫・神経相互作用の追究は、帰国後、古野博士が大学院生を指導して実現した。翌年、McMaster大学を私たちが訪問したときには、十分に討論する結果が既にたくさん得られていた(図3)。

その際、私たちはカナダケベック州モンリオールにあるMcGill大学の細胞免疫学の教授と会いたいと思っていた。McGill大学はカナダで最古(1821年)に創立された大学である。そのせいか、「北のハーバード」とも呼ばれている。モンリオールへ行くには、トロント経由

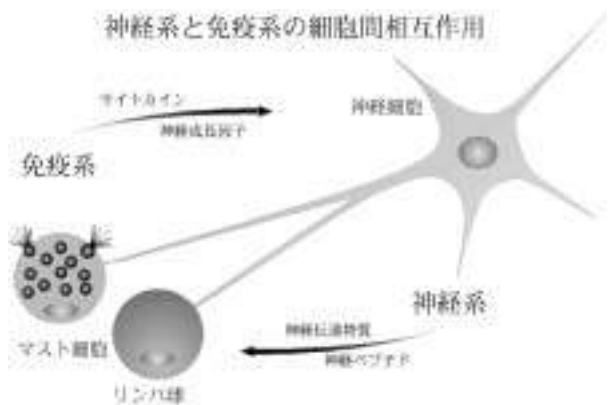


図1

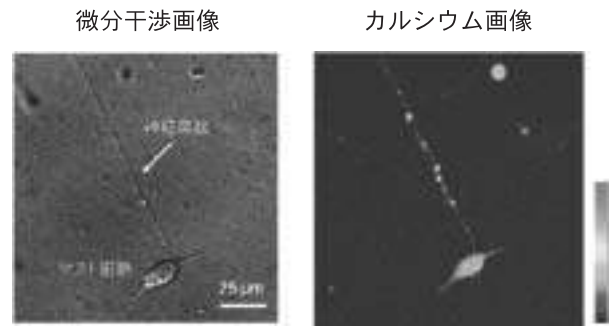


図3

よりもニューヨーク（JFK空港）経由が便利である。日本航空のジャンボ機からモントリオールへの乗換には30人乗りの小さいプロペラ機を使用するのが通例である。中西は子供さんが未だ小さい古野博士にそのような飛行機へ同行を願ったことを申し訳なく思ったものの、快晴・無風の下でのプロペラ機への搭乗は快適であった。その後、モントリオールからトロントに飛び、McMaster大学を再び訪問した私たちは、大いなる研究成果をBienenstock教授と話し合うことができた。免疫細胞と神経細胞は両者の細胞間に特別な細胞が関与することもなく、神経細胞から放出された液性因子（サブスタンスP）がマスト細胞を活性化していることを明らかにした。その研究成果をアメリカ免疫学会誌に公表する段取りをして、私たちはトロント経由で帰国した。免疫・神経クロストークの研究は名古屋市立大学の私の研究室で古野博士の指導の下に、何人もの大学院生の努力により大いに進展した。また、現在、愛知学院大学大学院生の柴田麻希が研究テーマを引き継ぎ、研究をさらに推進させている。

さて、*in vitro* 共存培養によるマスト細胞と初代培養神経細胞の分子イメージングの研究からは下記のような相互作用の分子モデルが明らかになってきた（図4）。

神経細胞と免疫細胞はシナプス様の構造を形成し、神経細胞が活性化されるとサブスタンスPが放出され、マスト細胞の活性化を誘導される。また、マスト細胞に刺激を与えると、分泌顆粒からATPが放出され、神経細胞の活性化を誘導する。神経細胞の活性化はマスト細胞に接着したサイトから150~200 μm も離れたところまで及んでおり、両者の細胞の相互作用にはCADM1（Cell adhesion molecule 1）やN-cadherinなどの接着分子が構造形成に関与していた。

これらは、初代培養交感神経とマスト細胞との相互作用



図4

用についての話であったが、感覚神経とマスト細胞の相互作用の場合もサブスタンスPが関与していることも明らかにした。ただ、感覚神経の場合は、接着分子の相互作用の様式が交感神経の場合と少し異なっていることや、神経細胞がリンパ球（T細胞）を活性化するにはノルアドレナリンが液性因子として働いていることなども明らかになっている。

4. 生体環境センサー

ところで、免疫系の特徴は「自己と非自己」の認識にある。その認識は抗体とリンパ球の抗原レセプターが担当しており、身体を守るセンサーとして働く。一方、アレルギーのように身体に害を与える免疫反応もある。しかし、アレルギーも身体の恒常性を維持するには必要な反応であり、生体の環境センサーとして働く。精神的ストレスの増大はしばしば情緒障害などの自律神経失調症等を引き起こす。これは、先にも述べたように、アレルギーを担当する免疫細胞（マスト細胞など）が生体の環境変化に対するアンテナの役を果たし、その情報を中枢神経に伝達し、中枢神経からは免疫系を制御する指令が働くことによるからである（図1）。

しばしば「病は気から」といわれる。これは、精神状態や心的要因が健康な身体の維持に影響を及ぼすと考えられるからである。仕事などの社会的ストレス、人間関係、精神的ストレス、過剰なストレスや現代生活は適応能力が衰えやすく、社会環境の変化、人間関係や仕事などによる環境変化への不適応や過剰適応が増えている。これらの要因の一部は免疫系と密接に関与しており、神経の過剰興奮やアレルギー反応における化学伝達物質の遊離により、免疫系は環境変化に対応する生体センサーとして働いている。

私たちはBienenstock教授との共同研究により、神経・免疫相互作用の分子細胞実体の一部を明らかにすることができた。免疫・神経クロストークの*in vitro* 研究から、生体恒常性の複雑なシステムそのものを論じるには、まだまだ膨大な研究成果の蓄積が必要なことは申すまでもない。ただ、分子細胞レベルでの実体が全く不明であった領域に、具体的に現代科学の方法論でその第一歩を踏み出せたことは、生物が生物である要件の一つであるホメオスタシスに対して分子論的考察を可能にしたものといえる。

5. おわりに

アーノルド・ブラックマン（Arnold C. Brackman）著の“A Delicate Arrangement”は大変興味深い書籍である（Times Books, New York, 1980：訳書、朝日新聞社）。この本は19世紀のイギリスの博物学者（Naturalist）であ

るアルフレッド・ラッセル・ウォレスについての書である。ウォレスは自然淘汰による種の起原と分岐の進化理論をつくりあげた人物である。アーノルド・ブラックマンの書籍の内容について本来ならば述べるべきであるかと思うが、ここでは、その書籍の中に記述されている2～3行の文章を引用したい。

氷河時代の影響を受けなかったアマゾン、百万年の歴史をもつ巨大な温室である。
気温は1年中32度前後、樹木は腐植土におおわれた・・・、
その樹林内にはマレー諸島以外には地球上の他のどこにも
みられぬほど多様な昆虫が生息している。

ウォレスは19世紀半ばに、アマゾンへの探険を4年間、マレー諸島への探険を8年間行いサラワク法則とテルナテ論文を公表した。

私たちが訪れたMcMaster大学のあるハミルトン市は冬場になると零下40度にもなる。McMaster大学から宿泊しているホテルにタクシーで戻るときに、運転手はハミルトンの感想を尋ね、“外からハミルトンを訪れる人は夏場にだけ訪問して感想を述べるが、冬場に訪問する人はいないし、1年間の残り半分は大変だ”と強調した。もちろん、オーロラツアーの最適地といわれているノースウエスト準州のイエローナイフ（Yellowknife）の寒さは想像をこえるものであろう。北極海に面したカナダ最北部で氷河など陸上の氷が過去100年の間に9割も消失したと言われている。また、凍土の下にはレアメタル（希少金属）の資源と微生物や小生物が環境に応じて生息しているであろう。百万年の歴史をそれぞれの環境と共生して、アマゾンだけでなくカナダ最北部でもゆっくりではあるが、生物は恒常性を維持・進化させてきたのではないだろうか。

カナダ東部に広がる通称「メープル街道」は、セントローレンス川沿いにナイアガラからアルゴンキン州立公園を通りケベックシティまで全長約800kmに及ぶエリアで、世界的な紅葉の名所である。このアルゴンキン州立公園は国際自然保護連合（International Union for Conservation of Nature and Natural Resources）で「種と生息地管理地域」に指定されている場所でもある。無数に延びる湖はカヌーのメッカであり、ハイキング、ボート乗り、フィッシングなど、まさに家族で過ごすアウトドア・ライフに最適な自然の宝庫である。スクールバスでやって来た学童はアルゴンキンの広大な自然を謳歌している。人々には、冬の寒さがあるものの、ヒトと自然の共生を健康的に楽しんでいるように見える。