

健康文化

私と消化管の研究

鳥橋 茂子

気がつけば、私の研究暦もおおよそ30年、振り返るとその大半は消化管の研究に従事していたことになる。保健学科へ移ってからの研究は少し消化管から外れてきていることもあって、最近ノスタルジックに昔の研究を振り返ることがある。

そもそもの始まりは、教授から「両生類では変態の時に消化管が大きな構造変化を遂げる。その時、一体神経はどうなるのか調べる仕事をやりなさい。」と与えられたテーマであった。ご存知だろうか、おたまじゃくし（オタマ）の腸はあの体から想像も出来ないほど長い。そして胃から大腸までがほぼ同じ太さのホースのよう形でもらせん状にぐるぐる巻きになっている。それが1-2週間の変態期間に7分の1くらいに短くなって私達になじみ深い哺乳類型の胃、小腸、大腸の形に変化してしまう。腸管上皮については、オタマ時代の上皮は全部脱落してその下から新たにカエル型の上皮が出現することがわかっていた。では筋層はというと、どうも短くなるときに層がずれて短縮と同時に肥厚するようであった。そして、筋層を支配する神経は全く「？」であった。勇んで取り組んだ研究はまず、オタマの採集から始めた。東京から茨城県の牛久沼近辺までウシガエルのオタマを捕りに出かけて行った。途中で牛久名産のうなぎの蒲焼を食べるのも採集の一つの楽しみだった。当時研究者にウシガエルやそのオタマを取っては納品してくれた、ただ一人の個人業者に色々教えてもらって捕獲網を作ったり、追い込みをやったりして1回に100匹くらい集めてきて研究室で飼った。そのうちウシガエルを使う研究者が寄り集まって「変態研究会」などという、あまり看板を出したくないような会を作って泊りがけで真剣に議論した。このように楽しくも、膨大な手間と時間をかけて得られた結論は、神経もオタマ型からカエル型に入れ替わるということだった。今ならアポトーシスの検出など簡単な方法がいくつもあるが、当時はその言葉すら知られていなかった。今から思うと神経を検出する何とも古めかしい鍍銀法と電子顕微鏡を使った仕事で得た結論だったが、私の第1号の英語論文となった。作業の傍ら色々なことを見つけては想像した。変態を境に腸管の神経は劇的に増加する。オタマ時代は胃から大腸まで縦に電線のように4-5本並んで走っていた細い神経線維に丁度すずめがちょぼちょぼと止まっているように神経細

胞がくっついているだけだった。ところがカエルになると、ガングリオンこそ作らないが、胃の神経線維は立派な太い網目になった。まるで石油精製工場に張り巡らされたパイプラインのようだ。それは迷走神経の侵入に負うところが大きい。オタマの時期、迷走神経は主に側線器という、魚にもある頭から尾にかけて左右の皮膚に1列に並ぶ水流や水圧に対する知覚器を支配していた。それが変態によって陸上生活に移行すると、側線器は不要になって消えてしまう。行き先を失った迷走神経はなだれを打って消化管に流れ込んでくるようであった。我々人類の遠い祖先も、水中から陸上へ生活の場を移したことから、迷走神経は内臓と深く結びつくようになったのかもしれない。

研究に一区切りつけて、私は職場を代えた。次の研究室では「哺乳類を使った研究でなければ医学部ではやっていけませんよ。」ということだったので、一新してマウスの消化管を扱うことにした。当時から消化管の研究者は少なく、珍しい研究例を持って研究者が教授の下を尋ねてきた。その中に“癌源遺伝子 *c-kit* の産物であるレセプター型のチロシンキナーゼ *c-KIT* の単抗体を新生児マウスの腹腔に打つと、そのマウスは腸閉塞を起こして死亡する”というのがあった。これが私と消化管運動ペースメーカー細胞の研究との出会いであった。尋ねてきた研究者は、腸管の研究が専門ではなかったので、抗体を打つと腸管の筋層内に分布している *c-KIT* 陽性細胞が無くなり、消化管運動が減弱して腸閉塞を生じたと発表した。そこから研究のバトンを引き継いだ私は丁度消化管の運動生理学を研究テーマとしていたアメリカの研究室へポスドクとして出発する予定だったので、この研究をアメリカで継続することにした。当時消化管平滑筋の生理学分野では消化管の壁内神経をブロックしてもなお消えないリズムカルな収縮運動が何によってもたらされるのか大きな問題であった。多くの生理学者は平滑筋自体がリズムを発生して収縮すると主張し、これが血管平滑筋には無い消化管平滑筋の特徴であると考えていた。これに対し平滑筋細胞に混じって神経とは別のネットワークを形成する細胞群があって、これがペースメーカーとしてリズムを発生し、このリズムが平滑筋に伝播して収縮を促すと主張する人もいた。私がアメリカで始めた *c-KIT* を使った研究は、このネットワークを作っている細胞が *c-KIT* 陽性細胞で、この細胞が無いと、平滑筋が正常でもリズムカルな収縮運動は見られないことを明らかにした。つまり、*c-KIT* 陽性のネットワークを作る細胞はペースメーカー細胞であった。その後ペースメーカー細胞の研究はヨーロッパ、カナダそして日本でいくつものラボが競って取り組み始めたので、学会での議論は毎回白熱した。投稿論文が競争相手に査読された時は、気分が悪くなるほど、厳しく批判された。当初、

消化管の筋層にも心臓と同様ペースメーカー細胞が存在するという研究結果はなかなか受け入れられなかった。しかし今では多くの研究者から認めるようになったのはこの c-KIT を用いた研究の成果である。さらに胃の腫瘍である GIST がやはり c-KIT を発現するので、GIST がペースメーカー細胞に由来すると考える研究者もいる。こうして c-KIT を使った研究はスタートして 10 年余りたち、その間多くの実を結んだ。しかし今もってこの c-KIT 陽性細胞がリズムを発生するメカニズムは解明されていない。消化管運動のペースメーカー細胞は哺乳類以外に鳥類や両生類のカエルにも存在する。思えば、私がウシガエルを使って研究していた頃、オタマの長い腸管が神経細胞も乏しいのにリズムに収縮するのを見ていた。その頃はとてもペースメーカー細胞の存在など考えられなかったが。

私が ES 細胞と出会ったのは約 7 年前であった。これもやはり ES 細胞から膵臓や肝臓の細胞を作る研究をしていた人から相談を受けた事から始まった。彼が持ってきた培養皿の中でドーム状の小さな構造が、見事な蠕動運動を見せていた。その動きを見ていると不思議さで頭がくらくらしてきた。ES 細胞を分化培地に移して、重力によって細胞塊を作り、さらに培養皿で培養を続けると、丁度マウスの胎児が発生するように、ES 細胞から心筋細胞や神経組織ができてくる。その中に胎児期腸管があっても決しておかしくない。これが腸管発生モデルとなることを予想して研究に励み、ES 細胞から形成された腸管様の構造がビトロの発生モデルとなることやその利点と限界について発表した。その研究過程で発生学の面白さに強く引かれていった。もちろん ES 細胞を使った研究は再生医療に直結しているが、私は発生学的な興味から ES 細胞を使った仕事をしたいと思っている。現在、保健学科に席を置いているので消化管の研究は私ひとりで細々と取り組んでいる。しかし、その他のテーマでも学生と ES 細胞を使った仕事は本当に楽しく、学生は無条件に愛しい。残り少なくなった研究人生を最後まで実験室のベンチで全うしたいと願っている。

(名古屋大学医学部教授・保健学科理学療法専攻)