

一話 題一

研究者への社会的要請と自由な発想

日本医科大学微生物学・免疫学
森田 林平

科学の歴史は新規的発見・発明の歴史であるが、その時々々の社会的背景や要請が科学者の志向を強く規定する。私たちは自己の「自由な発想」で日々の研究を進めている一方で、「周囲の様子」を覗いながらプロジェクトを立案していることを自覚する。

免疫学の始まり

19世紀まで人類の健康を脅かす問題は感染症であった。1796年5月にエドワード・ジェンナーが天然痘ワクチンを開発したが、その切っ掛けは彼が医師として修行を受けていた時、受診に訪れた搾乳婦の「私は以前牛痘に罹ったので、天然痘に罹ることはありません」の一言であった。ジェンナーは開業医として仕事を始めた後に、その言葉を実験的に証明した。これが「免疫学」の始まりと言われている。

その後1879年、ルイ・パスツールにより弱毒菌ワクチン法が開発された。当時、多数の養鶏を死に至らしめるニワトリコレラはフランス畜産業における喫緊の問題であり、既に酵母によるワインの発酵を発見し名声を得ていたルイ・パスツールに問題解決の依頼が来た。彼はニワトリコレラ菌を培養し、ニワトリに注射をする実験を繰り返した。ある夏、培養が上手くいかず（暑くて培養条件が悪化した説と夏休みを取っていた説がある）培養中のニワトリコレラ菌の状態を悪化させてしまった。彼はこのニワトリコレラ菌をニワトリに注射し、更に健常なニワトリコレラ菌を注射したところ、驚いたことにこのニワトリは死ななかった。このニワトリコレラの予防方法はフランスの畜産業の発展に大きく貢献した。更に当時炭疽は人類にとり恐るべき感染症であった。パスツールはロバート・コッホと独立して炭疽菌の分離培養に成功しており、ニワトリコレラ菌と同様の培養方法で炭疽菌の「弱毒化」を試みたが上手く行かなかった。そこで加熱処理をした炭疽菌をウサギに注射し、次いで通常の炭疽菌を注射したところ、そのウサギは発症しなかった。これらの「弱毒生ワクチン」の開発は再感染に対する防御反応という免疫システムの本質を示すものであった。しかしワクチンにより誘導される防御因子が何であるかは不明であった。

近代免疫学の始まり

1889年、北里柴三郎は自身が開発した嫌氣的培養装置

を用いて破傷風菌の純粋培養に世界で初めて成功した。世界的な名声を得た彼は続いてパスツールの方法により破傷風菌のワクチン開発を試みた。しかし破傷風菌は芽胞を形成するため加熱処理で弱毒化させることは困難であった。そこで彼は菌が作り出す破傷風菌毒素を用いることに方針を変えた。彼は傷風菌毒素をヨードホルムで「消毒」し（実際は、この処理により毒素が変性したことが重要であったと考えられている）、極少量をモルモットに注射をし、次いで少しずつ量を増やして同じモルモットに注射を続けた。最後に致死量の傷風菌毒素を投与したが、そのモルモットは死ななかった。次に彼は毒素に耐性化したモルモットの血清を別のモルモットに注射したところ、そのモルモットも毒素に対する耐性を獲得していた。つまり、血清中に「抗毒素」が存在することを発見した。彼の同僚のフォン・ベーリングは同様の方法でジフテリア毒素に対する抗毒素を開発し、その功績により第1回ノーベル生理学・医学賞を受賞した。

これは異物に対する抗体産生の発見である。しかし抗体がどのように様々な異物に対応するのか？当時の免疫学の大きな疑問であった。

免疫学の発展

ベーリングの同僚であるポール・エールリッヒはベーリングの実験から、白血球の表面には様々な種類の「側鎖」とよばれる抗原受容体があり、毒素（抗原）が結合すると側鎖は細胞の中で増えて抗体として細胞外に分泌される、という「側鎖説」を提唱した（1897年）。これに対してカール・ランドシュタイナー（ABO血液型とRh血液型の発見者）は自然界に存在しない人工化合物に対しても抗体が産生されることを示し、側鎖説を否定した。

次いでタンパク結晶解析で有名なライナス・ポーリングは抗体産生細胞中のグロブリンが抗原に対応して折り畳まれる「鑄型説」を唱えた。これは人工物に対する抗体産生を説明はできたが、このような都合の良いタンパクが存在するとは考え難かった。

ウイルス学者であったフランク・バーネットは病原体と宿主の相互作用に目を向け、自己と非自己を区別する免疫システムの本質に興味を抱いた。彼はウイルス肝炎患者の肝抽出物と血清の抗原抗体反応を観察する中で、ウイルスの特異的な反応には個人差があり、最も強い反応はマクログロブリン血症患者の血清で見られることを発見した。この発見を基に彼は「抗体産生のクローン選択説」という革命的な理論を唱えた（1957年）。多くの実験結果はこの説を支持するものであったが、彼は「この理論では、胎生期にガンマグロブリン遺伝子の構造の一部を規定する遺伝子の『ランダム化』を考えなくてはならない」と極めて深淵は予言をしている。そしてその予言は利根川進のゲノム再構成の発見により証明された（1983年）。

抗体を中心とした免疫学の系譜を振り返ると、研究者は自身が生きる社会背景を背負ながら「自由に」発想していることが分かる。自分の研究がどのように社会から求められているのか考えることは意義のあることかも知れない。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. E. ノルビー：ノーベル賞の真実—いま明かされる選考の裏面史—。井上 栄訳。2018; 東京化学同人。
2. 石田寅夫：ノーベル賞からみた免疫学入門。2002; 東京化学同人。

3. ポール・ド・クライフ：微生物の狩人。秋元寿恵夫訳。1980; 岩波書店。

(受付：2020年10月13日)

(受理：2020年11月27日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。