



一歩ずつ、着実な前進を

理事長 片山 傳生
研究所長 吉川 敏一



片山 傳生



吉川 敏一

新年あけましておめでとうございます
本年もどうぞ、よろしくお願い申し上げます

新しい年を迎え、毎年のように気の引き締まる思いがしております。当然のこととして、今年の抱負を語る時期がやってまいりました。

本年も、昨年同様、研究体制の改新を引き続き行っております。強靱な体制は、例えて言うならば、健康な体がどのような病原体やウイルスに来襲されたとしても立ち向かうことができるように、どのような困難にも逆風にも対応できるというものでしょう。そのための体力づくりに、従来からの研究はより先鋭化され、強化を目指し、そして昨年からは新たないくつかの研究室も始動し、さらに広がりを見せております。

シックハウス医科学研究室では、「化学物質過敏症の病態解明と疾患概念の確立に関する基礎的研究」に公的資金を得ることができ、本格的な取り組みを開始しました。世界的な環境の悪化、変化に伴い、ますます化学物質過敏症の発症が増え、深刻化が予想されます。そのための基礎的研究の重要な一歩になればと考えております。

がんの新しい治療法として注目を集めてきましたハイパーサーミア(温熱療法)医科学研究室では、温熱血管生理学、温熱免疫増感効果、温熱による細胞毒性と温熱による放射線治療及び化学療法増感のメカニズム解明、温熱治療時の非侵襲的温度モニターの開発等を目標とし、動物実験を踏まえた具体的な研究を実施しております。これもがん撲滅のために、人にやさしい、安全な治療法の確立の大切な一歩と考えられるでしょう。詳細な内容紹介が本誌に掲載されていますので、合わせてご一読いただければと存じます。

最後になりましたが、研究室の大幅なレイアウト変更も実施いたします。これは、オープンスペースを取り入れた、開放的な空間を提供しようとするもので、それぞれの研究者がお互いに協力したり、学ぶことのできる“フォーラム”としての機能を考えたものです。

いずれにしても困難な時代を少しでも明るく、そして着実な一歩を歩むことのできるように努力してまいる所存でございます。本年も、変わらぬご支援をよろしくお願い申し上げます。

chapter

1

メチニコフと 乳酸菌、 その後の展開



ルイ・パストゥール医学研究センター
分子免疫研究所 所長 藤田 哲也



メチニコフという人

人体の健康と乳酸菌の関係を科学的研究の対象として最初に取り上げたのはメチニコフであった。そこで、本論に入る前に、メチニコフとはどんな人物だったのか、知っておくのも無駄ではないだろう。

エリー・メチニコフ(1845-1916)は、乳酸菌やヨーグルトで有名になっているが、数奇な人生を送った人であった。彼の肉親は多く若死にしたので、自分も若くして死ぬのではないかと考え、若い間から「アンチエイジング」に格別の関心があった。壮年に達してからも、念頭を離れないのは「高齢者の健康と自然免疫」の問題だった。

彼はウクライナに領地を持つ富裕な地方貴族に末子として生まれたが、若くして英才の誉れ高く、無脊椎動物発生学の研究で早くから高く評価され、弱冠26歳にしてオデッサ大学の動物学教授に抜擢された。しかし、事態は急変する。

小ロシアとよばれていたウクライナ地方にあるオデッサ大学は、年を追って激化する

強烈な大学紛争に明け暮れていた。政治が、帝政ロシア崩壊の前哨戦ともなる大波小波に翻弄されると共に大学も改革派、保守派が入り乱れ、紛争は激化の一途をたどった。中央ではアレクサンドル2世が暗殺され、帝政は最初の危機に遭遇していた。ブルジョア階級とみなされていたメチニコフは、学生たちから反動・帝国主義者として厳しく弾劾され失意のどん底に突き落とされた。

絶望の内に大学を辞し、風光明媚なシシリー島のリゾート、メッシナに逃れ、そこでさやかなアパートを借りて生活を始めたが、学者人生の希望と目標は空しく潰えてしまい、設備も研究費も無く、何とか研究らしいものとして始めることのできたのはヒトデの発生の研究だけだった。

その彼に、薔薇の騎士ならぬ薔薇の棘が、素晴らしい幸運を運んできた。リビングキッチンが臨時実験室になっていたが、すぐ目の前の海から取ってきたヒトデの幼生に(ピピンナリアというが、この体はほぼ完全に透明である)、庭の薔薇の棘をさすと、一晩でその周りに喰細胞が集まり異物を包囲し貪食する様子が、顕微鏡で個々の細胞の

動きまで、はっきりと観察できた。

彼は、この意味を見逃さなかった、「炎症」というのは、侵入者に対して即時に、中胚葉性の遊走細胞が集まり戦う現象である。これは無脊椎動物からヒトまで共通して存在する自然防衛力とみてよいのではないか」つまり「生物には、生まれながらにして外来の異物や外敵と戦う能力が存在していると考えてよいのではないか」というヒラメキを得たのだ。ある意味では、これはごく自然なことで、このような緒戦から有効な防衛力が必要ならば生物は生存できないはずである。

運よく、たまたまメッシーナ大学を訪れていたベルリン大学の正教授であり炎症論では世界最高の権威であったウイルヒョウ

にこの標本を見せ、話をする機会があった。ウイルヒョウはこの研究を評価し力づけてくれたのである。感激だった。このヒラメキは確信にまで高まって(文献1)、この細胞にphagocyte(喰細胞)という名を付けることにした(図1)。

ルイ・パストゥールとの出会い

研究のできる職を求めて、この後、欧州各地の大学を巡り、その可能性を探った。しかし、ほとんど全ての学者、とくにコッホを先頭とする医系学者は彼の“喰細胞説”に冷淡だった。門戸を開いてくれる大学や研究所はなかった。失望し、一時、殆ど失明に近いほど視力を失い、強く自殺を考えるほどになっていた。一縷の望みを託して1887年、夫人とともに、パリのルイ・パストゥールを訪ねた。

感染症に対し免疫を強化して立ち向かうパストゥールの「ワクチン」療法は炭疽病や狂犬病のような致命的な疾患を予防し治癒せしめる劇的な効果が認められており、パストゥールの「獲得免疫」(＝適応免疫)の発想に基づく臨床免疫学は世界中で絶大な評価を得ていた。しかし、その時メチニコフの見たパストゥールは「半身不随が治り切っていない弱々しい老人」の姿だった。また、メチニコフ夫人の受けた感じも、「余命いくばくもないと思われるほど生気が無かったが、ただ、灰色の眼だけが鋭く輝いているのが記憶に残った」(図2)、というのが率直な印象であつたらしい。そのパストゥールがメチニ



●図1 パストゥール研究所に入所した頃のメチニコフ(Elie Metchnikov)

コフにむかって、「あなたの研究にはずっと前から共感していた、間もなく私のところに新しい研究所が建つので、その施設を使って自由に研究したらよい」と言ってくれたのだ。次の年、希望をとりもどしたメチニコフはパリに移住し、死ぬまで28年間パストゥール研究所のシニアフェローとして研究を続けることになる。

乳酸菌研究の夜明け

ルイ・パストゥールは、1857年、甜菜糖に加えた酵母がアルコール発酵を起こしている時、ごく自然に乳酸が産生されるが、それは酵母（顕微鏡で見ると卵円形をしている〔図3左〕）以外に形の違う桿菌が混ざっており〔図3右〕、それが乳酸をつくるためだ、ということを観察していた。これが乳酸菌という微生物の発見だった〔図4〕（文献2）。

1858年には、ブドウ酒の醸造家から、醸造が失敗してブドウ酒が酸敗するので困るという相談が持ち込まれた。乳酸菌が混んでいる可能性がある。酸敗したブドウ酒を顕微鏡で覗くと、事実、酵母菌以外に乳酸菌が混んでいた。乳酸菌は、ブドウ酒醸造に際しては有害な病原菌となるらしいのだ。

パストゥールはそれからも様々な実験を行い、酸敗の原因は、間違いなく乳酸菌の混入によることを実証したうえ、55℃で数分間処理することによって、乳酸菌だけを選択的に滅菌することができるという対策を発見し、1885年フランス学士院に報告したのである〔図4〕。これはフランスのブドウ



●図2 メチニコフを迎え入れた頃のルイ・パストゥール

酒業界を破滅の際から救助することになった大発見だった。パストゥールの応用微生物学者としての名声は一挙に高まった。こんな簡単な方法で乳酸菌だけ選択的に死滅させることができるとは、驚異的な発見だった。いまでは誰でも知っているが、ミルクの中の乳酸菌を殺菌し、ミルクの酸敗を防ぐ方法として、世界中で「パストゥール化、pasteurization」と呼ばれて実用化されている技術がこれである。

メチニコフの腸内細菌フローラ研究

メチニコフは、パストゥール研究所に來てから、老化と細菌の關係に注目するようになった。そして、ヒトの腸管内の細菌群（彼はこれをフローラと呼ぶことにした）には健康に

有用な菌と、有害な菌と、そのどちらとも言えない日和見菌との三種類の菌群が混在していることを知り、健康を保持し老化を防止するためには、腸管内に有害な菌を取り入れないようにすることと、有害菌に対する有効な競争者であるところの乳酸菌を摂取することが重要だと考えるようになった。

1901年にマンチェスターで行われた栄誉ある“ワイルド記念講演”でメチニコフはパストゥール研究所で挙げた成果を基に「人体のフローラ」という題目で講演し、腸管内のフローラについて説明をした後、大腸内の菌が人間の健康に、特に有害な作用を及ぼし、その細菌毒素による慢性中毒によって身体が傷害され、そのためにエイジングが加速されることを強調した。「健康が害されるのは、人の大腸内で増殖する腐敗性細菌の作用にほかならぬ」というのが彼の結論であった。これがいわゆる「悪玉菌」の概念である。

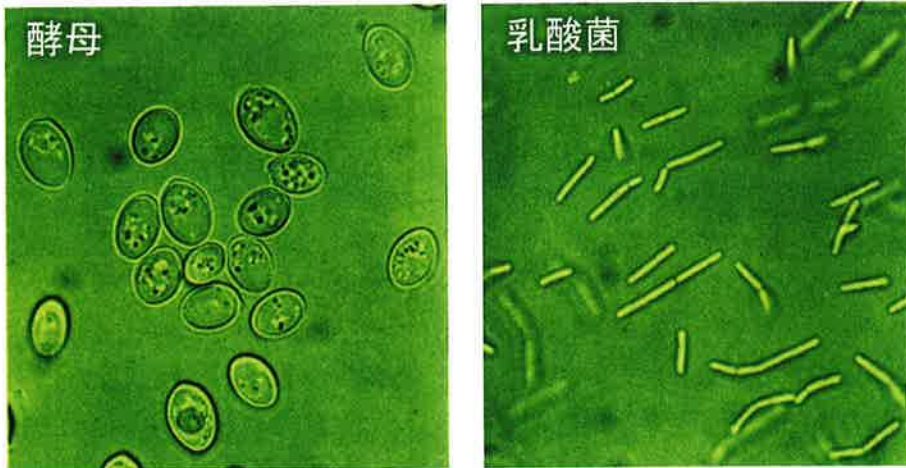
「我々の身体の細胞を健全に保つためには、有益な細菌を移植することによって、腸内の野蛮なフローラ(flore sauvage)を、飼いならされた良いフローラ(flore cultivée)に変化させ、これによって病的エイジングに対抗し、伝染病やアルコール中毒に対する戦いを有利に進めることが重要だ」とメチニコフは主張した。腸内の腐敗をストップし、これを発酵に変えればよい、との提案である。しかし、当時は、ウシやウマについての経験から言って、自然な腸内細菌はむしろ身体的には善なるもので、消化のためには欠くべからざるものである、というの

が一般の細菌学者の意見だった。ルイ・パスツールも、これに近い見解をもっていた。

しかし、メチニコフは、腸内細菌はむしろ悪い作用を及ぼしているのではないかと考え、当時の定説に挑戦する立場をとった。そして、ヒトの大腸内がアルカリ性であり腐敗菌(悪玉菌)が住みやすい状況であること、しかも、それらから作り出される細菌毒やアンモニア、インドール、硫化水素など腐敗性のガスが実際に動脈硬化などの老化現象を促進する事実を指摘し、高名な化学者ベルトロ(Berthelot)などと共同して、それを実験的に証明した。腸内のアルカリ性環境への対抗策が重要だ、と彼は推論した。そして、この対策として、最も実行しやすいのは大腸内を酸性にすることであろうと考えたのである。酸っぱくなった牛乳は腐敗しない。腐敗を抑えるのには酸性環境にすればよいのではないか。乳酸菌はアルカリ性環境の中でも増殖を開始することが出来る。しかも、乳酸菌は増殖に伴って、大量の乳酸を産生するのだ。大腸の内腔を中和し酸性にするには生きた乳酸菌を導入するのがよい、と彼は結論した。

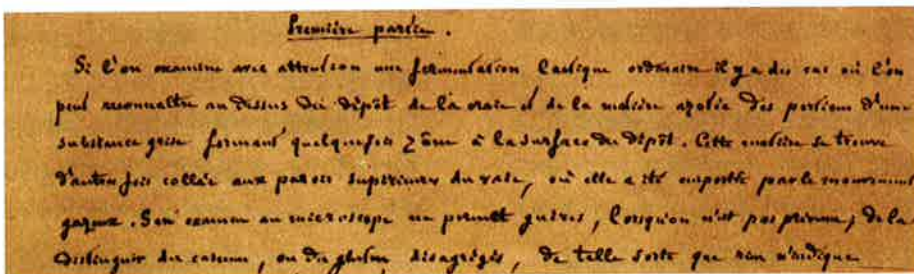
腸内への善玉菌の導入によって病原性のある悪玉菌の毒作用を、できるだけマイルドな方法で抑えるという発想は、結果的に極めて有効だった。その後100年以上にわたり蓄積された医学的・生理学的経験によって、實際上、この理論は完璧な勝利を収めたといつてよい。

パストゥール亡き後、パストゥール研究所の研究をリードする中心人物の一人となっ



●図3 パストゥールが顕微鏡で観察した“le ferment”の原図

細菌とか微生物という概念の全く無い時代だったが、彼の“le ferment”（ル・フェルマン）は、現代の言葉で言う“発酵性微生物”という意味で使われている。断じて“酵素”とか“enzyme”という、生命の無い物質などではないことが強調されているのである。左の写真が酵母菌で、右の写真が同じ拡大で見た乳酸菌である。乳酸菌は桿状であるが、活発な増殖期にあり、くびれて分裂し、短桿状の幼若乳酸菌を生みつつあるのが分かる。これは、甜菜糖からアルコールを醸造するときの観察であるが、酵母菌（左）はブドウ酒発酵に必須の菌でもある。醸造中に乳酸菌（右）が混じるとブドウ酒は酸敗して飲めなくなるのだ。パストゥールは、1885年、皇帝ナポレオン三世から酸敗の原因究明とその対策を、国家的事業として依頼されたとき、一滴のブドウ酒を顕微鏡で覗くだけでブドウ酒酸敗の原因（乳酸菌の存在）を的確に証明することができ、しかもその乳酸菌は数分間55℃に加熱することで簡単に死滅させることを明らかにした。



●図4 パストゥールが1857年に乳酸菌を発見したことを報じる論文の冒頭

これはパストゥール自身が最初にかき上げた自筆の論文草稿の書き出しである。「前書き。普通の乳酸発酵を注意深くしらべてみれば、白亜(craie)と窒素を含む有機性沈殿物の上のあちこちに灰色の物質が存在し、ときには沈殿物の表面にその灰色の物質が層を形成しているのがみられる。この物質は、時として…」とある。この「灰色の物質」が乳酸菌のコロニーであった。この論文が印刷に回る前に、かなりの書き込みが行われたので、文献(2)に引用した論文と、この前書きとはかなり違ってしまっているが、本文の要旨はまったく変わっていない。

たメチニコフの元で、乳酸菌と腸管免疫の研究は盛んになった。彼の指導を受けたティシエ(Tissier、文献3)は腸内菌フローラの研究から広義の乳酸菌の一種であるビフィズス菌を発見し(1899年)、その研究で、1900年に、パリ大学から博士号を授与された(文献4)。このように、メチニコフとその共同研究者たちは、パストゥールが最初に乳酸菌を発見したのに引き続き、ビフィズス菌を含む様々な乳酸菌の研究を発展させ、パストゥール研究所を世界の乳酸菌研究のメッカとすることに成功したのである。そして1908年、「自然免疫の発見」によりメチニコフにノーベル生理学医学賞が授与された。



健康を保持する立場からみた 腸管免疫の重要性

免疫とは、障害作用をもつ微生物や異物が外部から侵入しないように防衛する機能である。これには、①生まれながらにして備わっているメチニコフの云う自然免疫(先天免疫)と、②侵入者を認識してからこれに対抗する手段を整備する適応免疫(獲得免疫、この研究はパストゥールが先鞭をつけた)の二つのシステムがある。腸管は①も②の点でも特によく発達した免疫器官となっている。

腸管は長さ7メートル。その内腔を覆っている上皮は厚さ僅か100分の1ミリメートルしかないが、皺を伸ばせば250畳敷きの大広間を完全にカバーできる広さがある。この表面に、食物残渣や消化酵素と捏ね混ぜられた何百兆個ともいわれる多種多様な微

生物が載り、1ないし2日で端から端まで(口から直腸まで)運ばれていくのである。これから内容物のうち、分解された食物の有害な成分や、時として混じることのある病的な微生物の侵入を防止するのは大仕事である。腸管免疫は、これを何重もの仕掛けで防衛している。

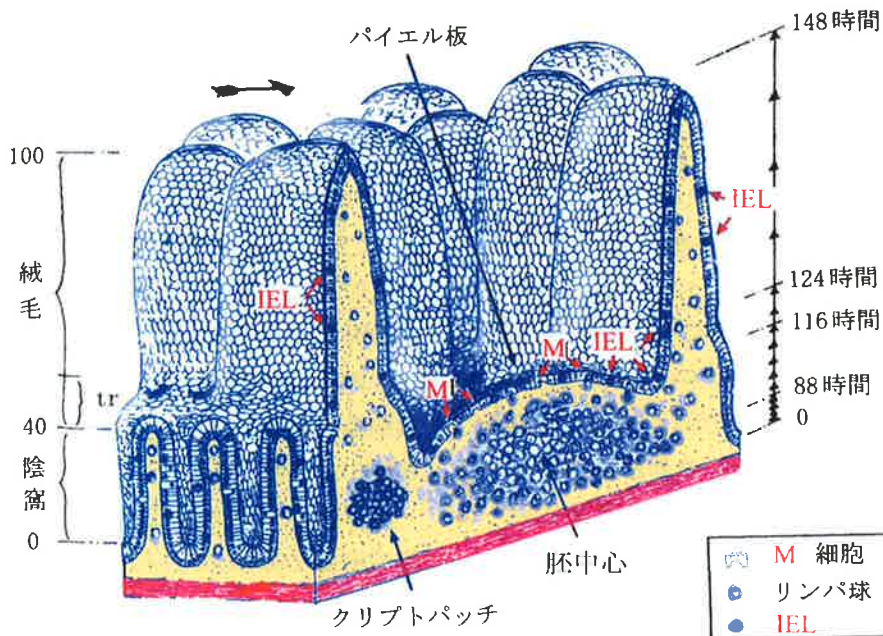
上皮表面は有害なものを排除する免疫力のある粘液層で覆われているだけでなく、上皮細胞も分泌や吸収能のほかに免疫力も持ち、陰窩〔図5〕の中で絶え間なく(世代時間1〜2日で)造り続けられ、溢れたものが絨毛に出て、2〜6日の後に先端から剥落する〔図5右端〕。防衛最前線を守るため生きた細胞を使い捨てる洗い流しのターンオーバーである。

また、リンパ系についていえば全身の免疫系を担うリンパ球の60%以上が腸管内に集まっており、そのうちのかなりのものはパイエル板やクリプトパッチ〔図5〕で生産されたリンパ球である。これらのリンパ球は、IgA抗体をつくる点で重要なのだ。IgA抗体は腸管内腔に分泌され、食物と混じって流れてくる病原体や異物を即時に中和する力をもっている。普通の抗体であるIgGは体内に侵入した後の病原体や異物だけにしか働かないので防衛の初動体制には役立たない。また、リンパ球には上皮細胞間に挟まって腸内腔に頭を出しながら存在するもの(IEL)もあって、粘膜免疫の最前線を担っている。乳酸菌と、その代謝産物は、様々な経路を使って、これらリンパ球の機能を強化する働きがある。

腸管免疫とアレルギー

腸管は免疫の最大の器官であるのに関連して、アレルギーとも深い関係がある。

くに口から入る食品に対するアレルギーとしてのアトピー性皮膚炎は小児に多いが、これには新生児期に最初に健全な腸内フローラが作られない場合に起こる傾向があると指摘されている(文献5)。幼い時期に投



●図5 腸管免疫に関係した腸の構造

小腸は一面に絨毛で覆われるが、ところどころに低いドーム状のパイエル板があり、リンパ装置を包み込んでいる。このリンパ装置の中央部は胚中心でありBリンパ球を産生していて濾胞域リンパ球をここで作っている。これらB細胞は分泌性のIgA抗体をつくる機能を持ち、腸管免疫の中の強力な獲得免疫の担い手となっている。濾胞のまわりには、これを取り巻いてTリンパ球の多い傍濾胞域があり、成熟したTリンパ球はここから粘膜固有層や上皮細胞の中へと送り出される。後者はIEL(上皮間リンパ球)と呼ばれている。陰窩の間や下にはクリプトパッチと呼ばれる小型のリンパ装置がある。また、パイエル板を覆う上皮には胞体が膜様に薄くなったM細胞(Membraneの略、図の短い下向き矢印)があり、腸内腔から、他所では腸管上皮を通過しえない大分子の抗原や丸のままの細菌、ウイルスなどが通過しうる場所を提供するというので注目されている。いうならば腸管免疫における抗原の入り口ともいえる場所である。ここに示したのは小腸の構造だが、大腸も、基本的には絨毛がなくなっただけで、似たような構造をもつものとして理解してもらえばよい。図の上端の大きい矢印は食物の通っていく方向、trは陰窩と絨毛の移行場所である。

与された抗生物質は腸内フローラを破壊し、アレルギーの発症の原因になるという指摘もある。事実、2歳までの乳児期に抗生物質を投与されたことがあるか、あるいは長期にわたって抗生物質を与えられていると、後にアレルギー体質になり易いという科学的データも出されている(文献6)。いずれにせよ、フローラの異常とアレルギー体質の間の関係について決定的なメカニズムが明らかになったわけではないが、健全な腸管フローラづくりはアレルギー対策としても重要であることに間違いはない。健全な腸管フローラをつくるためには、メチニコフの指摘した乳酸菌の移植が、現在でも有効な手段だと考えられている。出産予定の1ヶ月くらい前から妊婦に乳酸菌を投与し生後6ヶ月まで母子に投与を続けると、有意に子供のアトピー罹患が減少したという臨床実験もある。ともかく、乳酸菌投与は、全く副作用が無いと断言できるので、その効き目のメカニズムについての絶対的な証明がないとはいえ、お薦めできる予防法と言えるであろう。



ヘリコバクター・ピロリ菌の起こす慢性胃炎と胃癌の因果関係

胃癌は、その頻度がやや減少してきたというものの依然として、日本人では罹患率の高い悪性腫瘍である。その発生の大きな原因としてヘリコバクター・ピロリ菌が名指しされている。ヘリコバクター・ピロリ菌が存在しなければ、慢性胃炎は起こらず胃癌

も殆ど発生しないとされている。慢性胃炎がなぜ胃癌の原因になるのか、その因果関係が問題である。

これを理解するためには、まず慢性胃炎では何が起こってくるか、知らなければならぬ。とても重大な話なので、以下、少々むづかしい話になるが、お付き合い願いたい。

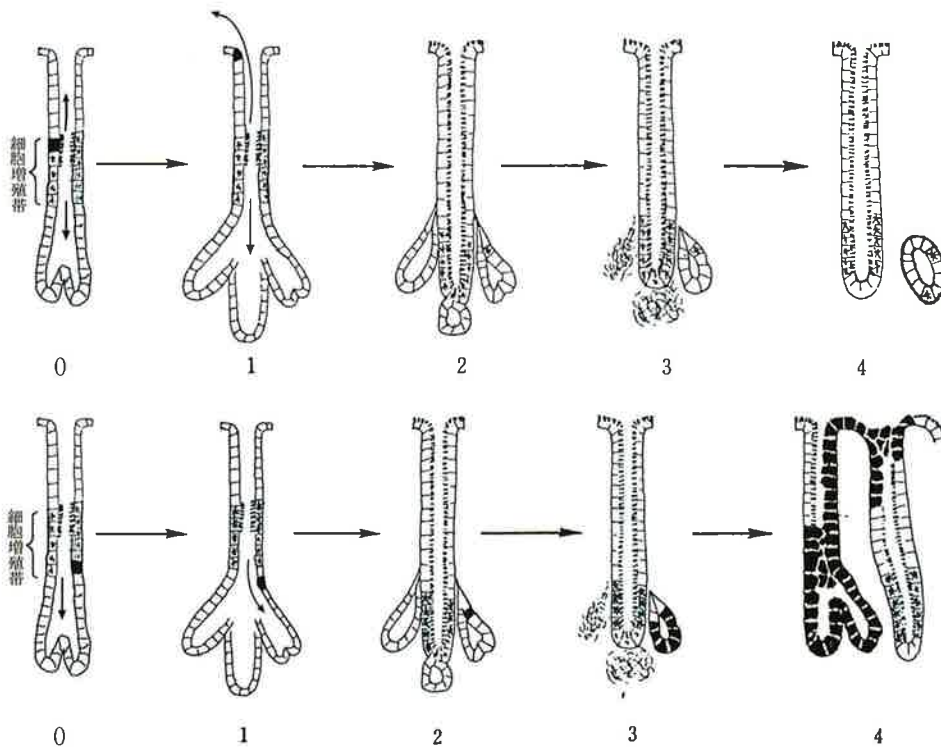
正常な人間の体内でも、たえず癌細胞が作り出されているというのは今や常識になっている。その数は正確にはわからない。一日数千個だという人もあるし、数十万個だという人もある。しかし、はっきりしているのは、それらの殆ど全部が流産し消されてしまつて癌という病気に発展するものは極めて稀だ、という事実である。胃や腸で、最初に出現した一つの癌細胞が定着することができず洗い流されてしまうのは、まずは、胃・腸粘膜の規則正しいターンオーバー(入れ替わり)のお陰である。

前頁の図5を見ていただこう。これは小腸の粘膜を表現している。腸の上皮細胞は、図のような立体構造をした陰窩と絨毛の表面を隙間無く覆っている。手のひらのような形をした一本の絨毛の周りには6個の陰窩があり、その中で幹細胞の分裂によって作り出される上皮細胞は陰窩を溢れ出て絨毛細胞となり、絨毛表面をエスカレーター形式で移動して絨毛の先端から規則正しく、先に生まれたものは先に、という形式で剥落する、この間の上皮細胞の動きは図の右端に示したような時間で経過する。これはマウスの腸の実測値であるが、ヒトの腸ではこれの約2倍の時間を要する。そ

れでも非常に速い。全腸管の殆ど全ての上皮細胞が、2、3日で一新されるのである。一方、胃（幽門部）粘膜では、構造がやや複雑で陰窩にあたる「細胞増殖帯」の下に、分岐した腺管がついているが〔図6左端0〕、腺管や表層粘膜に出ると細胞は殆ど増殖せず、下または上方向へエスカレーターに

乗ったように動いていく。「細胞増殖帯」から上向きのエスカレーターの速度は腸と殆ど変わらず、剥落までの寿命は2、3日である。深部に運ばれてそこで剥落するもの（腺細胞）の寿命はヒトの胃幽門部粘膜で1週間程度である。

一日に数千個から数十万個生まれると言



●図6 胃粘膜細胞のターンオーバーと慢性胃炎における構造変化

上の列は慢性胃炎の進行と単純な萎縮性変化を示す。下の列はそこに癌細胞（黒い細胞）が出現した場合はどうなるか、を示している。このような構造変化に伴って普通なら洗い流されてしまう癌細胞が定着し、癌という病気に発展しうると推定されている。

われる癌細胞も、胃や腸の粘膜が、図6の0→1に示されているように、正常なターンオーバーさえしておれば、2、3日（腺管内に入ったものでは1週間程度）で捨て去られ、少なくとも数年から数十年かかる癌の発生と生長の出発点になるということはありません。つまり、粘膜構造が正常でさえあれば、癌細胞は癌に発展することはできないのだ。これは小腸では滅多に癌が発生しない説明としてよく挙げられる理由であるが、胃でもこの事実は変わらない。

しかし、粘膜に慢性炎症が起これると、一本の管だった腺管が九尾の狐のように複数の側枝を出す〔図6の0→1〕。慢性化の進行中は、その側枝が次々と切り捨てられ〔図6の上列1→2→3〕粘膜固有層内部に埋め込まれ潰れていく〔上列3→4〕。そうなると、規則正しいターンオーバーは崩壊し、その中に閉じ込められた細胞たちはそれぞれの寿命がくるまで、深部に停留することになるわけである。もし、その中に死ぬことを忘れた細胞〔それが下列1→2→3→4に黒で表わされた癌細胞である〕が混じっていたら、それらの細胞は周囲の正常細胞が死に絶えても深部で生存し、やがて図6下列の4の黒い細胞のように広がってくると推定される（文献7）。



胃炎の進行と発癌のリスクは 血中ペプシノーゲンで診断できる

発癌のリスクを高める活動性の慢性胃炎は、臨床検査によって、血中ペプシノーゲ

ンを調べるだけで正確に診断することができる。図6のように、進行中の慢性胃炎では、埋め込まれ崩壊していく胃腺の残渣から、胃腺内部だけにしかないペプシノーゲンが溶け出し血液に吸収され続けているからだ。

図7は、これを、実物の胃粘膜ではどんな構造変化が起こっているかを見るため、ヒトの胃粘膜を固定後ベキッと割り、その断面を走査電顕で観察したもの〔この観察法をフラクトグラフィーという〕である。左の図は慢性胃炎のプロセスが最もアクティブに進行している段階で、矢印1に示すのは正常に近い〔図6の0→1に相当する段階にある〕幽門腺、矢印3は腺部の過形成がピークになった状態〔図6の1→2に相当する段階〕、矢印2は萎縮期にある腺管で、その先端部がくびれたり千切れたりしている状態〔図6の2→3〕である。これは、腺管の一部が粘膜深部に埋め込まれている状況を表わしている。

図7の右のフラクトグラフィーは慢性胃炎が終末期になり胃腺が、ほぼ完全な腸腺に化生してしまった状態のものである。これは図6の4に相当する。こうなると、埋め込み現象はほとんど起こらず、上皮細胞のターンオーバーも正常な小腸と殆ど同じになり、淀みなく流れるエスカレーター方式で細胞が入れ替わる。この状態に達すると、癌細胞が生まれ出たとしても、温存され癌にまで成長する可能性は事実上なくなる。正常な小腸で、殆ど発癌が観察されないのと同じである。完成した慢性胃炎（血中ペプシ

ノーゲン陰性の高度な萎縮性胃炎になっている)では新たな胃癌発生の可能性は殆どない。

慢性胃炎の進行に伴って起こってくる粘膜病変の中に、このような広がり方をする癌の初期病変が、事実、ヒトの慢性胃炎の

胃粘膜を注意深く観察することで、図7の3→4のような病変として発見されている。つまり、慢性炎症が始まって局所が掘り返され、耕される状況になると、激しく雨水の流れる地表に蒔かれた種でも埋められれば洗い流しを免れ局所に留まって発芽するのと



進行中の慢性胃炎と



完成した腸上皮化生



●図7 走査電顕フラクトグラフィーでみた慢性胃炎に伴う胃粘膜の構造変化
詳しい説明は本文を参照してください。

同じように、癌細胞の種も、ゆっくりと癌に発展していくことが可能になると考えられる(文献7)。同じようなメカニズムは、他の臓器の慢性炎症にも同様に適用して発癌機序を分析することも出来るが、それを一つ一つ論じると長くなりすぎるので、ここでは胃と腸の粘膜だけに話をかぎろう。

そこで、問題になるのは、胃に慢性炎症を起こしてくる原因である。胃粘膜で先ず取り上げるべきはヘリコバクター・ピロリ菌であろう。ピロリ菌を除去することで、胃癌を予防することができる、という考えが、消化器病学者の間のコンセンサスになりつつある。



ヘリコバクター・ピロリ菌の 駆除と乳酸菌

胃での慢性炎症は慢性胃炎であり、腸の慢性炎症性病変の代表的なものは潰瘍性大腸炎とクローン病だが、いずれも腸管免疫が関係していて、乳酸菌の投与に予防的効果があった、という報告が出されている(文献8)。

とくに、注目に値するのは、胃に炎症を起こし、胃上皮を腸上皮化させてしまい胃癌の原因にもなるといわれるヘリコバクター・ピロリ菌も、乳酸には弱いことが証明されているという事実だ。乳酸菌がピロリ菌の駆除に役立つためには、なによりも先ず、口から入った乳酸菌が胃の中で生存し、活発な代謝活性を示し、乳酸を産生するという条件が満たされる必要がある。死菌では不十分なのである。

ヨーグルトに由来する動物性乳酸菌の殆ど全てやビフィズス菌は胃液環境に弱く胃の中では生存できない。酸性度のつよい“すぐき”などの漬物から採取され、特に胃液に抵抗性の強いタイプの乳酸菌(ラブレオリジナル)を投与する必要がある。ラブレオリジナルは胃液に強く生きたまま腸に届くことが証明されている。

もともと胃の中に乳酸菌が定着し、乳酸を産生している特別なマウスでは、実験的にピロリ菌を接種してもピロリ菌は胃の中に生着しないが、あらかじめ乳酸菌を完全に除去しておくでピロリ菌が生着するようになり、さらに、この動物に乳酸菌を与えるると再びピロリ菌が消失する、という見事な実験が報告されている(文献9)。ヒトでも、同様に、乳酸菌がピロリ菌の生着を抑制するという報告がある。

これら、慢性炎症(クローン病、慢性大腸炎やヘリコバクター性慢性胃炎など)は、単なる炎症ではすまない。かなりの率で大腸癌や胃癌を起こしてくることは、前項に述べたとおりである。これら大腸や胃の慢性炎症が癌化を起こしてくるメカニズムから考えて、もともと胃液環境に強い、これら耐酸性乳酸菌が、よりよく胃や腸に生着する条件(これは同時に消化管の中で菌が独自に増殖し数を増す条件でもある)を整備し、さらにその活性を強化することは、メチニコフの考えたアンチエイジング対策のみならず癌の予防的征圧にも、手軽ながら強力で、取り組みやすい対策となり、望ましい健康保持法となっていくに違いない。

文 献

- 1) Metchnikov, O: Vie d'Ellie Metchnikov. Hachette, Paris, 1920.
- 2) Pasteur, L.: Mémoire sur fermentation lactique. Mémoires de la Société des Sciences, de l'Agriculture et des Arts de Lille. Séance du 3 août 1887, 2e sér. V, p. 13-26, 1857.
- 3) Tissier, MH: La réaction chromophile d'Escherich et le Bacterium coli. Compt. rend.Soc.Biol., 51, 943-945, 1899.
- 4) Tissier, MH: Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique du nourrisson. Thèse de la Faculté de Médecine de Université de Paris (1900). Publié sous le même titre aux Annales Institut de Pasteur 19, 109-123, 1905.
- 5) Kalliomaki, M. et al.: Probiotics in primary prevention of atopic diseases: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 357, 1076-1079, 2001.
- 6) Hopkin JM: Mechanism of enhanced prevalence of asthma and atopy in developed countries. Curr. Opin. Immunol. 9, 788-792, 1997.
- 7) 藤田哲也:細胞動態からみた胃癌の発生と進展。一日本病理学会 宿題報告一 日本病理学会誌 70: 23-54, 1981.
藤田哲也:慢性胃炎と癌
一粘膜の動的構造からみた胃癌の発生一 協和発酵、1982.
- 8) Madsen KL et al.: Lactobacillus species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. Gastroenterol. 116, 1107-1114, 1999.
- 9) Kabbir AMA, et al.: Prevention of Helicobacter pylori infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. Gut 41, 49-55, 1997.



乳酸菌利用食品

Lactobacillus brevis subspecies coagulans

ラブレオリジナル

ユニークな植物性乳酸菌



- 数々の免疫増進機能を証明
- 日本とアメリカで、植物性乳酸菌として初めての特許を取得
- NK細胞の働きを強化し、インターフェロン産生能を高める

(財)ルイ・パストゥール医学研究センターでは、創立以来20年に及ぶ研究から京都の漬物の中にユニークな植物性乳酸菌 *Lactobacillus brevis subspecies coagulans* (ラブレ)を発見し、その免疫増進能を証明する数々の臨床試験を行ってきました。それらの効果が認められ、日本でもアメリカでも、植物性乳酸菌として、初の特許を獲得しました。

漬物の乳酸菌はもともと酸に強い特徴がありますが、ラブレは事実、胃を生きたまま通過して腸に達し、そこで増殖することが証明されています。これまでの臨床試験で、飲み始めた後の数日はお腹がゴロゴロしたり、軟便になったりする人もありましたが、これは腸内細菌のフローラに変動が起こっているためです。飲み続けると、お腹の調子がよくなり、便通も爽快になることがわかっています。飲みはじめに、お腹の調子が変わるようなときは、様子を見ながら継続してください。継続に意味があります。

パスケン・プロダクツではルイ・パストゥール医学研究センターの研究により明らかになったこの新しい乳酸菌「ラブレ菌」を同センター指導のもとに純粋なまま、「ラブレオリジナル」として製品化することに成功しました。



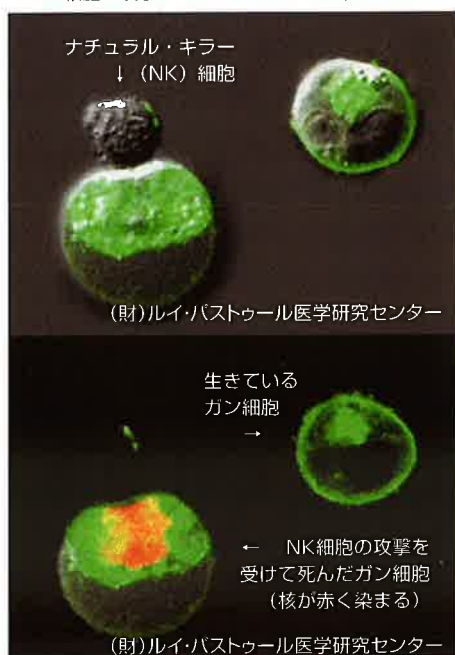
原材料	乳糖、コーンスターチ、トレハロース、デキストリン、ラブレ菌(乳酸菌)
内容量	120g(2.0g×60包)

●日本国特許 2051579 財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター
●米国特許 5662900 財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター

快適な毎日とこれからの健康のために、
植物性乳酸菌ラブレオリジナル

- NK細胞は症状が出る前に一つ一つのがん細胞を攻撃して破壊、排除するはたらきがあります。
- インターフェロン産生能はウイルス感染の進行とウイルスによる発がんをくい止めるバロメーターです。
- がんの発生、進行、転移、再発を防止するのにNK細胞の働きが重要であることは、最近、アメリカや日本の研究者によって明らかになってきました。がんなどの生活習慣病に負けないためにはNK細胞などの自然免疫力の維持、強化が決め手のひとつです。

がん細胞を攻撃するナチュラルキラー（NK）細胞



緑色に染められたがん細胞はNK細胞の攻撃を受け、膜が破壊され、核が赤く染まっている

最近、ラブレオリジナルの愛用者様から、「肌がつやつやしてきた、かかとや肘のゴワゴワした角化が無くなった、化粧ののりがよくなった、細くなっていた髪の毛が太くなってきたように思う」など、当初まったく予想していなかった副反応を指摘する方が多くなっています。

パスケン・プロダクツでは、これからルイ・バストゥール医学研究センターと協力して科学的にラブレの美肌効果や養毛効果を研究して行きたいと考えています。「真皮コラーゲンの若返り」ではないか、という声もあります。創造技術研究開発として公的な支援も得られましたので、ラブレオリジナルの効果について2つの研究プロジェクトを発足させました。

とくに今後どのような効果を具体的に研究のターゲットに取り上げるべきか、ご愛用者のご意見を中心に、検討してまいりたいと考えていますので、ラブレを摂取されたあとのご自分の体験を踏まえて、ご意見をお寄せいただければ有り難く思います。

ラブレに関するお問い合わせは

(株)パスケン・プロダクツ

〒606-8225

京都市左京区田中門前町103-5

バストゥール研究所ビル

フリーダイヤル 0120-77-6601

FAX : 075-712-5850 TEL : 075-712-6171

chapter

2

シックハウス 医科学研究室の 発足と今後の抱負



シックハウス医科学研究室
上席研究員 内山 巖雄



シックハウス医科学研究室 発足の背景

シックハウス医科学研究室は平成22年度に新設された7つの研究室の一つとして活動を開始しました。室長は吉川所長が兼任され、私と東賢一客員研究員が研究室を構成しています。本研究室の母体は、平成14年4月に京都府立医科大学の吉川敏一教授（現所長）を中心に設立された「住環境疾病予防研究会」です。この研究会は住環境による疾病に関する情報の交換と普及、ならびにその予防と対策の推進を目的として、京都を中心に、大阪、滋賀の医療、建築、分析、防止技術、行政等の専門家グループが参集して活動を続けてきました。設立当時は、シックハウス症候群や、いわゆる化学物質過敏症など、住宅に起因する健康問題が顕在化し、原因の究明や対策が模索されていた時期であり、このような様々な分野の専門家が協力した学際的な研究会として画期的なものだったと思います。啓発のための定期的なシンポジウムや講演会を毎年開催し、「シックハウス症候群とその対策 シックハウス・シック

スクールを防ぐために」（オーム社、2005）の出版、「学校等の施設において建材等から放散する化学物質から児童生徒の健康を守るための対応の手引き ～室内空気編～」（2008）の冊子を作成して、学校薬剤師会や学校医等に配布するなどの活動を行っており、現在も活発に活動を続けています。

このような活動の中で、シックハウス症候群や化学物質過敏症の患者達と接する機会も多かったのですが、このような方々に対して理解を示す医療機関や医師も限られていることから、私が京都大学を定年退職をしたのを機会に、吉川教授や、研究会の後押しもあり、当センターに隣接する百万遍クリニックのご好意で、2009年10月から毎月1回のシックハウス外来を開催することができるようになりました。外来には当初予想していたより、遙かに多くの患者さんが来院され、現在でも新患の予約が2、3ヶ月先という、大変申し訳ない状態が続いています。そしてこれらの症候群や疾患の原因や病態もほとんど解明されていないことから、これらの研究を行うためにシックハウス医科学研究室が発足したものです。

研究室の活動方針

これまで述べてきたように、住居に関連して様々な症状をおこす病態はシックハウス症候群と呼ばれていますが、広義のシックハウス症候群は図1に示すような概念になると思われます。病態としては、中毒、アレルギー、病態未解明の3つに分類でき、要因としてはホルムアルデヒド、有機溶剤などの化学物質とカビ、ダニなどの生物要因があります。また発生場所には住居のほか職場、学校などがあります。一方、微量の化学物質により発生する病態未解明の状態を、狭義のシックハウス症候群として、「建物内環境における、化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や、頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義されています。

このように、シックハウス症候群の多くは住宅の中の化学物質に関連していますが、これらの方々の中には、化学物質過敏症を罹患するものも多くおられます。従って、シックハウス症候群は化学物質過敏症と密接に関連していると考えられていますが、原因となる環境要因や病態の発生機序については十分明らかになっていないのが現状です。

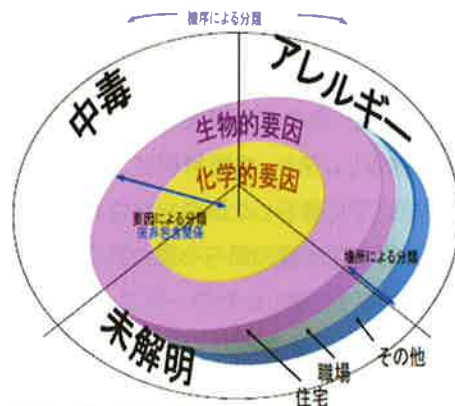
そこで、本研究室では当面、以下の2つの課題に取り組むこととしました。

1) 疾患概念や診断指針に関する基礎的研究

百万遍クリニックのシックハウス外来を訪れた患者に対する治療や問診、住環境調査などを通じて、症状と住環境との関連を把握します。また、平成22年度の科学研究費補助金「化学物質過敏症の病態解明と疾患概念の確立に関する基礎的研究」を申請し、採択されました(後述)ので、免疫学的手法や血中タンパクの解析などを用いて、これらの生物学的指標との関係も明らかにすることとしています。

2) 医療ネットワーク

シックハウス症候群や化学物質過敏症の方々に対応するためには、診療、住環境改善、住まい方の相談など、医療従事者のみならず建築関係者等を含めた医療ネットワークが必要であると痛感しています。診察をしていると、これらの症状が家族や周辺の人た



※物理的要因も他の発生要因に影響する。

●図1 シックハウス症候群の概念
(シックハウス症候群診療マニュアル、厚生労働省研究より)

ちに理解されない場合が多く、心理的な問題を抱えている患者が多いことも特徴です。しかし、このようなネットワークは全国的にみてもほとんど見あたりません。また、このような民間の方を巻き込んだネットワークの構築は、公的な病院では難しいことも確かです。私どもは、住環境疾病予防研究会の活動を通して、いろいろなネットワークを持っていますので、そこを通じて多くの現場の情報を収集し、これらの住環境関連疾患の疾患概念や診断指針の検討に活用することを目指しています。



今後の抱負

幸いなことに、研究室発足1年目に、平成22～24年度の文部科学省の科学研究費補助金「化学物質過敏症の病態解明と疾患概念の確立に関する基礎的研究」が採択されました。このプロジェクトの研究目的と研究概要は以下の通りです。

「化学物質過敏症は、医学上原因不明の病態(Medically Unexplained Diseases)と言われており、その疾患概念や診断指針が明確ではない。また、病態解明についても、脳や遺伝子に着目した研究がなされているが、心理的な影響の関与も疑われており、未解明な部分が多い。その一方で、化学物質過敏症を訴える事例が引き続き報告されており、2009年10月1日からはカルテや診療報酬明細書に記載するための病名リストに追加された。従って、早急にその病態を解明し、疾患概念や診断指針を明確

にする必要がある。

このような背景を踏まえ、本研究では、化学物質過敏症を訴える患者の病態解明に着目し、生物学的メカニズムや精神的な問題に関わるところを整理し、それぞれがどのように寄与しているか、あるいはそれらをどのように見極めるかについて検討を行う。そして、化学物質過敏症の疾患概念や診断指針を新たに構築する。」

具体的には、私が研究責任者となり、当センターの吉川先生、谷川先生、近畿大学の東先生、国立環境研究所の高野先生のご協力のもと、百万遍クリニックや、ネットワークを構築した協力病院の外来患者から研究対象者を選定して、(1)生物学的指標を用いた化学物質過敏症を訴える患者の状態の把握、(2)質問票を用いた心理検査、(3)居住環境の実態調査の3つの評価を行って、これらの評価結果を総合的に解析することにより化学物質過敏症の疾患概念や、診断指針を明確にします。

生物学的指標の測定には、当センターの宇野賀津子先生、京都大学の村山留美子先生にもご協力を頂く予定です。また居住環境の実態調査には(株)日吉の広瀬氏のご協力をいただくなど、住環境疾病予防研究会の全面的なバックアップがあるので、心強い限りです。

このように、シックハウス医科学研究室では、多くの先生方や研究会メンバーの協力を得て、3年間の研究期間に患者さんの少しでも役に立つ結果が得られればと思っています。

ハイパーサーミア (温熱療法)とは



ルイ・パストゥール医学研究センター 基礎研究部
ハイパーサーミア医科学研究室 長谷川 武夫



私は昨年4月より、ルイ・パストゥール医学研究センターの基礎研究部・ハイパーサーミア医科学研究室の室長に就任しました。今日までハイパーサーミア(温熱療法)に関する教育及び研究を重点的にを行い、放射線物理学、放射線生物学、放射線基礎医学を基礎として健康機器や健康食品の科学分野などでも研究を続けて参りました。

ここではハイパーサーミアに関して、放射線治療や化学療法と比べ、どのような特徴があるのかを説明したいと思います。ガンは現在の日本における死因のナンバーワンを続けています。日本国民の3人に1人が罹患し、年間約40万人もの人々が死亡しています。諸外国に於いてもガン撲滅の対策が国家体制で開始され、人類の最も重要な治療目標になっています。このような悪性腫瘍の治療法に温熱療法(ハイパーサーミア: Hyperthermia)が臨床で施行されています。ハイパーサーミアとは腫瘍部を42.5℃以上に加温して悪性腫瘍細胞を死滅させる治療法です。42.5℃の温度を基準に組織温度を1℃上昇させるだけで、1000倍以上の細胞死が発生する事は生物学的に確

認されており、温熱治療の特徴としては放射線治療、化学療法、外科的治療に比べて腫瘍組織と正常組織の間の温熱生理学的な相違を利用した低侵襲性で繰り返し治療が可能であり、副作用の少ない治療法になります。腫瘍血管は血管内皮層及び平滑筋が欠如しており、そのために温熱効果に弱く、また、腫瘍細胞の成長速度が血管構築に追いつかず腫瘍中心部に壊死領域を有するため、このような低血流部は高周波加温時に温度上昇が容易になっています。

一方、正常組織では血管は血管平滑筋や内皮層で構成され、神経支配を受けているため、加温時に血管拡張が発生し、そのために血流増加(約7~10倍)が発生し、37℃の血流によって熱拡散が起こり、温度は42.5℃以上になり難い環境にあります。そこで、腫瘍部温度を43℃以上に保ち、正常部を42.5℃以下に保つ事で副作用無しに悪性腫瘍部に選択的な熱損傷を与える事が可能です。更に温熱治療によって壊死した腫瘍細胞からは熱ショック蛋白質(HSP: Heat Shock Protein)が放出され、そのHSPはサイトカイン(免疫応答、炎症反応及び造血

反応等の生体防御に作用する因子)を活性化させ、免疫能活性が発生するため、悪性腫瘍の細胞死に相乗効果が発生する事も学術的に認められています。臨床現場では現在、温熱治療によって血管拡張が発生し、血流が増加する事と細胞膜の熱による薬剤透過性の増加により化学療法の増感効果が発生することや悪性腫瘍治療時の患者のQOL向上、治療後の延命効果等多くの学術報告があり、ハイパーサーミア治療回数の制限や副作用の無い治療法として注目され

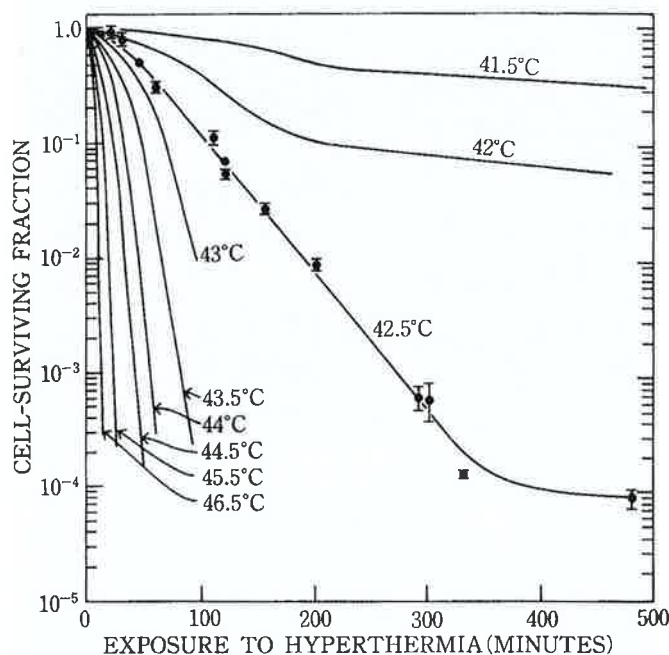
ています。ハイパーサーミアは以上の様な血管生理学的特徴から腫瘍部に選択的に殺細胞効果をもたらすため、悪性腫瘍の治療、免疫能の活性化作用(免疫疾患への応用)、細胞膜薬剤透過性の上昇等による化学療法の増感効果、加温部血流増加による局所環境改善による糖尿病、肥満症等の成人病の制御、更には整形外科領域での治療、その他の種々の疾患にハイパーサーミアは応用可能です。以下に正常組織と腫瘍組織の血管生理学的相違を示します。

作 用	腫 瘍 組 織	正 常 組 織
神経系	神経支配無し	神経支配を受ける
血管系	血管壁の内皮層、平滑筋欠如	血管壁に内皮層、平滑筋あり
血管強度	熱、薬剤等の刺激に弱い	熱、薬剤等の刺激に強い
温熱療法時反応		
・血管拡張・縮小	血管径縮小(血流低下)	血管拡張(血流増加)
・血管壁損傷	温熱損傷発生	血管壁温存
・熱拡散能	低血流による低下 (温度上昇が容易)	高血流による上昇 (温度上昇抑制)
・組織酸素分圧	低酸素分圧	正常酸素分圧
・解糖作用	嫌気性解糖 (乳酸産生)	好気性解糖 (水、炭酸ガス生成)
・pH値	低pH値	正常pH値
温熱感受性	熱感受性	熱耐性
温熱効果	局所熱損傷発生	無損傷・免疫能活性化

以上の対比から温熱効果を悪性腫瘍部に選択的に与える事が可能である事が判ります。温熱療法が近代医学で取り上げられたのは1970年代に入ってからであり、放射線療法の100年の研究期間に比べて、最近の技術革新に伴って研究が進んだ分野です。

温熱療法の温度範囲は40℃から44℃の急性火傷を起こさない温度が用いられます。温度による細胞の致死効果は42.5℃を境目に劇的に出現します(図1)。図1のグラフで42.5℃以下の温度で温熱療法を行うと、曲線の終わりに細胞死の割合が低下した部分が現れています。これは温熱耐性が現れた事を示し、この温熱耐性は温熱治療の妨げになります。この現象から臨床では

温熱療法は週に2回行われています。図1は培養細胞を用いた実験による結果であり、臨床では免疫能の活性が発生し、抗腫瘍効果は培養細胞系よりも強く出現します。温熱耐性が発生する要因にはHSP(熱ショック蛋白質:Heat Shock Protein)の出現が挙げられ、温熱療法が臨床応用され始めた頃にはHSPは温熱療法に不要な現象と捉えていたが、その後の研究でHSPの誘導は免疫細胞の抗体認識能増強、抗原提示樹状細胞の誘導、MHCクラス1抗原の提示による腫瘍免疫等が活性化し、続いてT細胞の細胞毒性が上昇した結果、悪性腫瘍細胞の破壊が発生するメカニズムが発見されています。

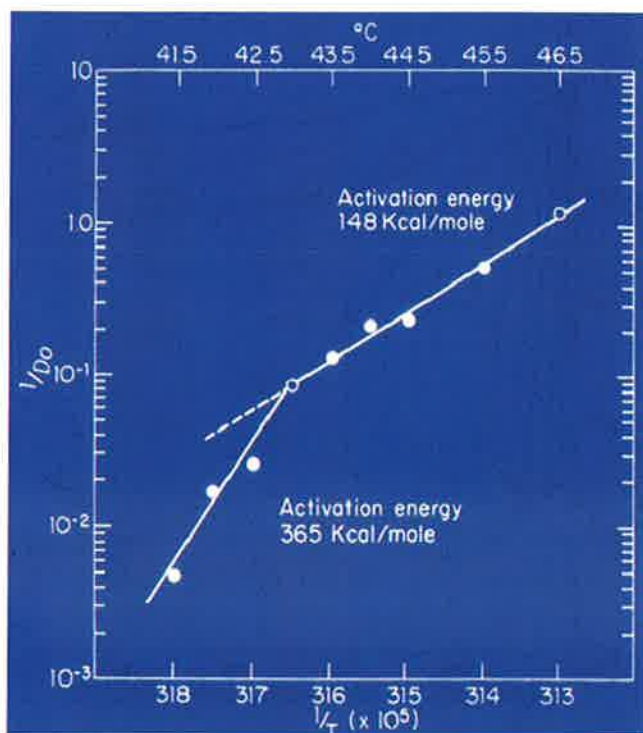


●図1

図1は縦軸を細胞生存数(処理前の細胞数を1に規格化)、横軸に各温度で処理した時間数を示しています。42.5℃を超えると、短時間の温熱処理によっても細胞は劇的に死亡することが示されています。図1の細胞生存数のグラフを解析すると、図1のグラフで示される37%生存率を示す線量(D0)の逆数を縦軸に取り、横軸に絶対温度(T)の逆数をプロットするとアレニウス・プロットと呼ばれる生体エネルギー活性程度を示すグラフが得られます(図2)。

深海や火山噴火口付近の海底に生息する生物以外は殆どの生物は42.5℃付近に屈曲点(細胞致死に関する不活性化エネルギー

一)が存在します。つまり、42.5℃を超えるとタンパク質の変性が発生します。このことから42.5℃以上になると卵の透明な卵黄周囲の蛋白質が変性して不透明な白色に変化するのと同様に細胞膜にも熱変性が発生し細胞死が発生することになります。また、正常細胞では細胞内pH値は6.9から7.2に保たれ、細胞活性に必要なpH値が保たれているが、悪性腫瘍細胞では低血流に伴う低酸素状態のため嫌気性解糖に解糖経路が進み、生成される解糖副産物(乳酸等)によってpH値は低い傾向にあります。細胞内pH値が正常細胞より低くなると、細胞は温熱感受性になります(図3)。そこで、腫瘍細胞内のpH値を選

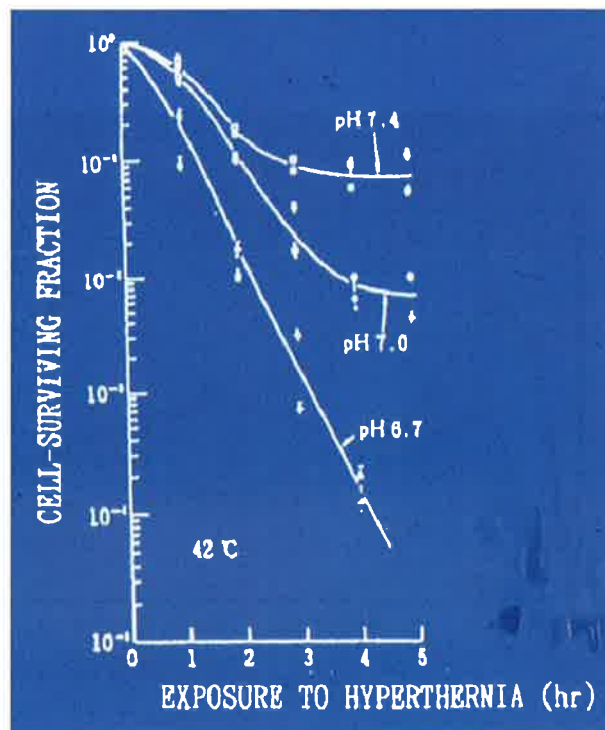


●図2

択的に低下させると、腫瘍細胞は更に温熱感受性となります。腫瘍細胞内のpH値を低下させる方法として、温熱治療時に10～30%グルコース点滴を行うと、腫瘍細胞のpH値は6.9以下に低下し、正常細胞では細胞内pH値は正常範囲内(6.9～7.2)に維持され、温熱損傷は腫瘍部にのみ選択的に発生す事になります。また、血管拡張剤を温熱治療に併用すると正常部血管は拡張し、血流は正常組織に流れ、壊死を持つ腫瘍組織はスチール効果によって、正常部血流が増加した分、腫瘍部血流は低下し、温熱損傷を腫瘍部に選択的に与える事が可能になります。マウスを用いた動物実験では利尿剤であるヒド

ラジンをを用いて温熱療法を併用すると、腫瘍組織内の血流は選択的に低下し、増殖能の高い腫瘍細胞は血流低下に伴う栄養欠乏により、細胞死の発生が観測され、また、温熱療法併用によって腫瘍部の細胞死は増加しました。利尿剤によって、腫瘍内のpH値が低下すると、グルコース投与と同様に腫瘍細胞は温熱に弱くなります。

図3は縦軸に細胞生存率、横軸に42℃の温度での加温時間を示します。同じ温度で同じ時間の温熱療法を加えた時、pH値の低い細胞ほど細胞生存数が低下し、細胞又は組織内のpH低下は温熱を増感する事が分かります。



●図3

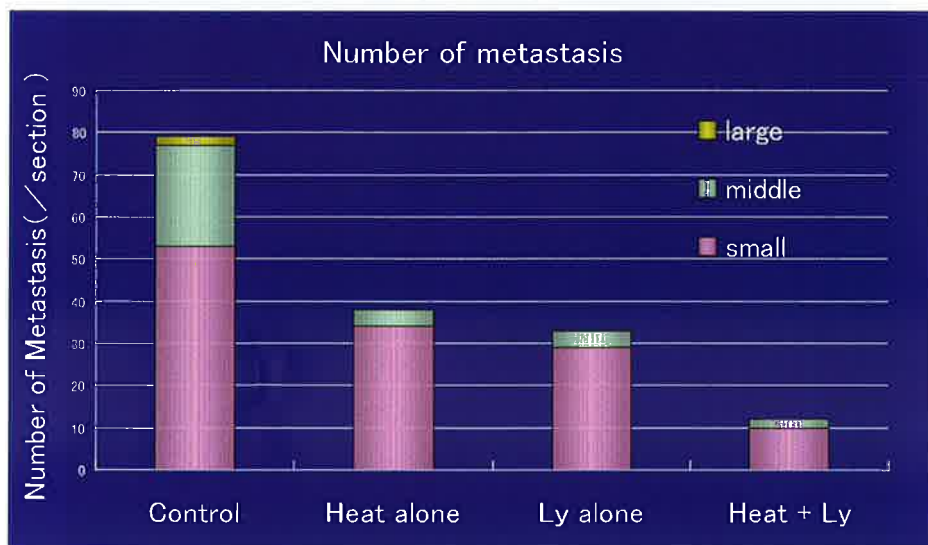
Control群を1に規格化した時、がん細胞を移植して温熱を加えた群(T-H群)と温熱を加えて後に腫瘍を移植した群(H-T群)のNK細胞活性を図6に示します。

温熱療法を加えるとNK細胞は1.5から2倍に活性が上がる事が分かります。そこで、肺転移を特異的に発生するLLC肺ガン細胞をマウス大腿部皮下に移植し、LLC肺がん細胞の肺組織へのがん転移量を測定しました(図7)。Ly alone群はCD3とIL-2抗体でリンパ球を活性化させ、活性化リンパ球による免疫療法時の転移数を示します。Heat alone群はLLCがん細胞移植部に42℃、20分間の温熱療法(5回)を加えた時の肺への転移数を示します。

Heat+Ly群は温熱療法施行12時間後に免疫療法を加えた併用群(併用回数は5

回)を示します。腫瘍細胞を移植後に各処理を加え、その後に組織切片を作成し、HE染色像から顕微鏡による観察で転移の数を測定すると、黄色いLargeマークは大きな転移数、緑色Middleマークは中程度の大きさの転移数、桃色のSmallは微小な転移数を示します。活性リンパ球免疫療法と温熱療法を加えた併用群に肺転移抑制効果が観測されました(図7)。

以上の結果から温熱治療は化学療法や放射線療法を増感します。これは、放射線療法は組織内酸素が少ないと効果がありませんが温熱治療によって血管拡張を誘発し、血流増加に伴い酸素分圧を上昇するためです。治療患者に副作用無く、QOL向上と延命効果が期待できる有用な治療であると思います。



●図7

● 温熱療法の利点を以下に示します。

- 1) 温熱装置は放射線治療器に比べて安価で管理も容易である。
- 2) 温熱療法は42.5℃より1℃の温度を上げるだけで温熱効果は激増する。
- 3) 壊死部を有する腫瘍は低血流のため温度上昇が容易である。
- 4) 放射線に抵抗性である低酸素腫瘍組織に温熱効果が高い。
- 5) 低血流の栄養欠乏状態の組織に温熱効果が高い。
- 6) pH値の低い組織に温熱効果が高い。
- 7) 放射線に耐性な細胞周期(S期:蛋白質合成期)にある細胞に対して温熱効果が高い。
- 8) 温熱療法は放射線で発生した亜致死障害からの回復を阻害する。
- 9) 高周波加温装置による深部組織までの加温が可能である。

● 温熱治療を増感する工夫として以下の項目が考えられています。

- 1) 化学療法を併用する
- 2) 免疫療法を併用する
- 3) グルコースによる腫瘍部の選択的pH低下を利用する
- 4) 血管拡張剤による腫瘍部血流の低下を利用する
- 5) 標的治療薬を併用する
- 6) 高周波加温を用いて深部も加温する
- 7) 腹位で高出力高周波治療を行う
- 8) 加温速度を急速に行う
- 9) 週に複数回の繰り返し温熱療法を行う
- 10) 大腿部造血臓器を加温して免疫能活性を発生させる

● 現在、温熱療法で問題となっている項目を以下に示します。

- 1) 深部組織の温度分布測定に侵襲性がある
- 2) 深部組織の2次元、3次元非侵襲的温度表示装置が未完成である
- 3) 温熱療法に関わる専門スタッフが必要である
- 4) 患者にとって温熱療法の時間が長い
- 5) 施設間の加温方法の違いによって効果が異なる
- 6) 温熱療法を理解していない医療従事者が存在している

以上のように温熱療法の特性を理解し、問題点が解決できれば、温熱療法は悪性腫瘍に対する治療の他に、広い領域で治療や健康維持に貢献すると考えており、更なる研究が必要であると思います。

脳の道德中枢の重要性

藤田 哲也

革命的だったガルの脳研究

つい最近まで、脳はお豆腐のようなもので、どこをとっても皆おなじ構造と機能をもっているという学説が世界を支配していた、と言ったら驚かれるだろう。この説は教科書でも大きく取り上げられていた。その最後の権威者はアメリカの脳科学者ラシュレイ (Lashley) で、1950年にはまだ多くの信奉者があった。

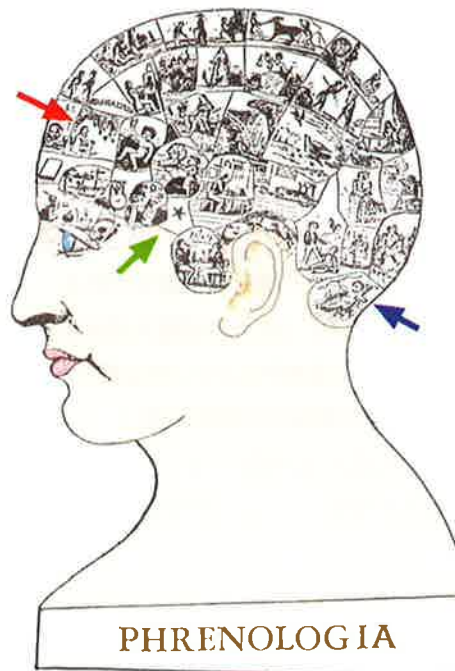
これはキリスト教の考えでもあった。19世紀でも、これに反する主張をすることは火炙りの刑に処せられる恐れのある危険思想だったのだ。

しかし、1960年以後の脳研究の進歩は凄まじいもので、脳には体のいろんな部分を支配する中枢が別々にあって、それらが軟化したら夫々の支配下の感覚が無くなったり運動が出来なく

なってしまうという事実は、今では1+1が2というのと同じくらい自明のこととされている。これが、脳の機能局在という考え方だ。この事実を19世紀初頭、初めて発見したのはウィーンのフランツ・ガルという医師だったが、大変迫害され、夜逃げ同然に故郷を去り、全ヨーロッパを制圧し皇帝に即位したばかりのナポレオンの元で学問の自由を謳歌し始めたパリに逃れ、そこで、やつのこと、「脳の解剖学と生理学」という本を出版できた。図1が、その本の名前とサマリーにあたる図である。

前頭葉の赤い矢印は、リンゴの落ちてくるのを見ているニュートンで象徴される「英知の中枢」を指している。後頭葉の紫の矢印は寝そべったキューピッドが、そこは「愛と欲情」の中枢であることを表現しているし、耳の直ぐ前のところで緑の矢の指す星印は「言語中枢」である。こんなことが、どうして分かったのか本当に不思議だ

Franz Joseph Gall et
Gaspar Spurzheim:
ANATOMIE et
PHYSIOLOGIE
DU SYSTEME
NERVEUX EN
GENERAL, ET
DU CERVEAU
EN PARTICULIER.
4 Tomes
Paris, 1810-1819



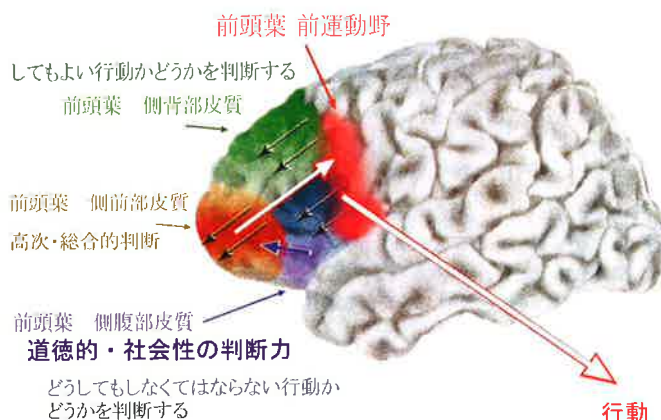
が、ガルは、「特異な才能のある人の頭蓋を丁寧にみると、その能力の秀でた部分が膨れ出ているから、その下の脳が発達しているのが分かった」と本には書いている。しかし、私は、もっと直接的な観察からガルが脳の機能を調べ上げたのに違いないと推察している。

ナポレオンは当時最新式の兵器だった大砲の専門家だった。当時の戦闘の記録を読むとそれまでになかった強烈な破壊力をもった銃や大砲が大量に使われ、頭蓋骨の一部が吹っ飛ばすような傷を負う兵士の数も激増していた。事実このような脳外傷の患者の診察記録も残っている。「前頭葉の一部が露出し、そこを^{へら}で押さえると、言葉の流れが止まったから、ここは言語中枢だと考えられる」というような記録すら存在する。しかし、ガルは、そのような非人道的な記録は一切のこしていない。しかし、時代と、彼の好奇心とを考えると、このような脳外傷を負った多数の患者が発生した背景を無視することは、到底できないだろう。

ともかく、ガルは理性的な精神は言語中枢をふくめ前頭葉にあることを認めた。その後の、ブローカを初めとする多くの人の研究で、言語中枢は正にガルの指摘した「目と耳の間で眼窩のすぐ上」に存在するということが明らかになった。

**理性的・道徳的な判断は言語中枢より
前方の前頭葉前野に局在する**

事故で前頭葉が破壊されたようなケースでは理性的・道徳的な判断力が決定的に傷害されることがある、という事実については最近多くの症例が集められ、研究が進んでいる。さらに、事故脳の研究に止まらず、MRIによる前頭葉前野の研究からも、「どうしても、しなくてはならない」という判断を行うときは側腹部皮質が活性化



●図2

し、「してもしなくてもよい」という判断が下されるような場合には側背部皮質が使われるということが明らかになってきた(図2)。それらの判断が前頭葉前野の一番先端の側前部皮質に送られ、そこで実行するかどうか判断され、「ゴー」ということになると最終的に前頭葉前運動野に信号が送致され、行動が起こされるのである。この判断が異常になると、その人は非道徳的ないし反社会的な行動を起こす。

前頭葉前野の機能で、非常に重要なことは、脳のほかの部分(頭頂葉、後頭葉、側頭葉)では、生まれながらの状態、何らの教育も受けなくとも自然に機能が発達してくるのに、前頭葉前野では(言語中枢も含めて)生後の教育で、トレーニングを受けなければ、機能を発揮することが全くできない、という事実である。言語のトレーニングも重要であるが、理性的・道徳的なトレーニングも実は、それに劣らず重要なのである。それなくして、人間は世界はもちろん国内社会でも、成功することはできない。私たち日本人は、センター試験に象徴されるような競争に目を奪われて、子供たちに対して、人間としてより良い人生を送るために非常に重要な「道徳的・理性的な判断力」のトレーニングを、あまりにも軽視して来なかったか、反省の時期に達していると言えるのではなかろうか。

■ 活動報告 [2010年1月～12月]

● 講演会

- | | | |
|------|-------|---|
| 2010 | 1.8 | 谷川真理『腰痛予防』(給食調理員研修、精華町役場) |
| | 2.6 | 藤田哲也『脳38億年の歴史』～知能と道德の進化～
(洛北高等学校附属中学校) |
| | 2.7 | 藤田哲也『抗加齢医学の基礎的知識と脳と心の進化とアンチエイジング』
(日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会講習会) |
| | 2.26 | 谷川真理『メタボリック症候群』(職員研修、精華町役場)
谷川真理『アレルギーと花粉症』
(けいはんな文化交流会・けいはんなプラザホテル) |
| | 3.12 | 藤田哲也『脳と心の進化』(同志社女子大学同窓会)
谷川真理『うつについて』(DMC、新島会館) |
| | 4.13 | 藤田哲也『医科学入門』(同志社、生命医科学研究会) |
| | 4.21 | 宇野賀津子『女性の生殖サイクル』(京都大学・医学部人間健康科学特別講義) |
| | 5.21 | 谷川真理『新人のメンタルヘルス』(新人研修、精華町役場) |
| | 6.18 | 谷川真理『女性の健康』(女性職員研修、精華町役場) |
| | 6.19 | 吉川敏一研究所長『全身化学療法とがん免疫療法の効果増強を目標とした
ハイパーサーミア』(第16回癌治療増感研究会特別講演) |
| | 7.2 | 吉川敏一研究所長『温熱化学療法と温熱免疫療法』
(第12回関西ハイパーサーミア研究会特別講演)
土橋康成『Expanding Application of Digital Pathology in Japan
—from Education, Telepathology to Autodiagnosis—』
(リトアニア、10 th European Congress on Telepathology
and 4 th International Congress on Virtual Microscopy 特別講演) |
| | 8.7 | 宇野賀津子『免疫機能上げる方法教えます』(がん患者さんのための公開講座、
東京大学医学部附属病院) |
| | 8.27 | 谷川真理『腰痛予防』(職員研修、精華町役場) |
| | 9.20 | 藤田哲也『脳細胞発生学からみた心』
(日本臨床細胞学会近畿連合会学術集会) |
| | 9.25 | 宇野賀津子『女と男 決めるのは何か 発生学・心理学・進化学の視点から』
(北天満サイエンスカフェ) |
| | 10.15 | 谷川真理『メタボの話』(職員研修、精華町役場) |
| | 11.9 | 宇野賀津子『ヒューマン・セクシュアリティ論』
(京都大学・医学研究科人間健康科学特別講義) |
| | 11.12 | 谷川真理『中高年のメンタルヘルス』(職員研修、精華町役場) |
| | 11.19 | 谷川真理『感染防止のための正しい知識』(京都老人ホーム) |
| | 11.30 | 藤田哲也『脳の進化からみた道德の重要性』(宇治市立中央公民館) |

● 国内学会・研究会

2010	1.15-16	第2回「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」班会議(千葉) 宇野賀津子
	1.16	いのちの科学フォーラム(京都) 岸惇子
	2.13	第13回京都免疫ワークショップ学術集会(大阪:北野病院) 宇野賀津子
	2.19	エンドトキシン講習会(大阪) 村田圭一郎
	2.26	カゴメ情報交換会・乳酸菌コンソーシャル(東京) 岸惇子
	3.3	第33回北野病院研究所セミナー(大阪) 宇野賀津子
	3.15	レドックス生命医科学の展望: ATL Allergy TRX、淀井淳司教授最終講義(京都大学) 宇野賀津子
	4.10	第107回日本内科学会(東京) 谷川真理
	4.13	第34回北野病院研究所セミナー(大阪) 宇野賀津子
	4.27	第99回日本病理学会(東京) 土橋康成
	5.9	いのちの科学フォーラム 第16回市民公開講座(京都) 宇野賀津子
	5.14-15	第1回「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」班会議(横浜) 宇野賀津子
	5.21-23	第64回日本栄養・食糧学会大会(徳島) 川合ゆかり
	5.27-29	第53回日本糖尿病学会(岡山) 宇野賀津子
	6.11-13	第10回日本抗加齢医科学会(京都) 吉川敏一研究所長、宇野賀津子、岸惇子、谷川真理
	6.17-18	腸内細菌学会(京都) 岸惇子、赤谷薫
	6.24	第1回フード・フォーラム(神戸) 野瀬三佳、山本研介
	6.24-25	第63回日本酸化ストレス学会(横浜) 川合ゆかり
	6.25-26	第75回日本インターフェロン・サイトカイン学会 宇野賀津子
	6.25-26	第52回日本老年医学会(神戸) 谷川真理
	7.24	第85回学術講演会 北野病院医学研究所(大阪) 宇野賀津子
	8.4	Bio-Radワークショップ(東京) 宇野賀津子
	9.9-11	アジアハイパーサーミア腫瘍学会 第27回日本ハイパーサーミア学会(福岡) 吉川敏一研究所長、長谷川武夫、坂元直行、谷川真理
	9.16-18	第65回日本体力医学会大会(千葉) 川合ゆかり
	9.20	日本臨床細胞学会近畿連合会学術集会(京都) 藤田哲也、土橋康成
	9.22-24	第69回日本癌学会(大阪) 吉川敏一研究所長、宇野賀津子、長谷川武夫、坂元直行
	9.25-26	平成22年度日本遠隔医療学会・第9回日本テレパソロジー・ バーチャルマイクロスコープ研究会(三島) 土橋康成、津久井淑子
	10.28-30	第48回日本癌治療学会(京都) 吉川敏一研究所長、坂元直行、谷川真理

11.9	第40回北野病院研究所セミナー(大阪) 宇野賀津子
11.19-20	日本乳酸菌学会 20周年記念シンポジウム(東京) 山本研介
11.20	第3回右京地域連携懇話会(京都) 土橋康成
11.21-22	第49回日本臨床細胞学会秋期大会(神戸) 土橋康成
12.3	平成23年度日本免疫学会通常総会 2010年日本免疫学会シンポジウム(東京) 宇野賀津子
12.9	第23回日本バイオセラピー学会(大阪) 長谷川武夫、坂元直行

● 国際学会・シンポジウム

2010 7.2	10th European Congress on Telepathology and 4th International Congress on Virtual Microscopy(リトアニア) 土橋康成
8.22-27	14th International Congress of Immunology(神戸) 宇野賀津子
10.2-9	8th Joint Conference of the International Cytokine Society and the International Society for Interferon and Cytokine Research(シカゴ) 宇野賀津子
10.26-28	国際漢方医学会(ソウル) 長谷川武夫

● バイオ・ソサエティ

・医学入門講座(12日間)

2010 7.16	感染症学(1) 藤田直久(京都府立医科大学 感染制御・検査医学准教授) 特別講義「眠りと目覚めを科学する」 早石修(京都大学名誉教授、大阪バイオサイエンス研究所理事長) 特別講義「物理と化学のことはで生命をいかに理解するか」 藤田哲也(京都府立医科大学名誉教授)
7.20	免疫・アレルギー学(1) 湊 長博(京都大学大学院医学研究科教授)
7.21	臨床病理学(1) 土橋康成(当研究センター 臨床病理研究部部長)
7.22	統計学(1) 八木克巳(京都府立医科大学名誉教授)
7.23	薬理学(1)(2) 大熊誠太郎(川崎医科大学薬理学教室教授)
7.26	生命学と脳科学 藤田哲也 ゲノム医科学(1) 田代 啓(京都府立医科大学 分子医科学教室ゲノム医科学部門教授)
7.27	薬物動態学(1) 掛見正郎(大阪薬科大学 薬剤学教授) 免疫・アレルギー学(2) 湊 長博
7.28	臨床病理学(2) 土橋康成 腫瘍薬物治療学(1) 三木恒治(京都府立医科大学泌尿器外科学・腫瘍薬剤制御学講座教授)

7.29	統計学(2) 八木克巳
7.30	腫瘍薬物治療学(2) 三木恒治 感染症学(2) 藤田直久
8.2	薬物動態学(2) 掛見正郎 ゲノム医科学(2) 田代 啓
8.3	臨床薬理学(1)(2) 中田徹男(京都薬科大学 臨床薬理学分野教授)

● 生きがい療法学習会

生きがい療法実践会(伊丹仁朗客員研究員)*4月以降は千春会ハイパーサーミアクリニックに移転
健康講話

2010 1.23	インフルエンザ予防のポイント 藤田哲也(於:京都大学)
2.27	着物をたのしむ 谷川真理(於:写楽)
3.27	ITもやま話 木村 準(於:写楽)
10.23	免疫機能上げる方法教えます 宇野賀津子

● センター活動

2010 1.4	仕事始め
2.5	西利工場見学(岸惇子、赤谷薫)
3.15	第44回評議員会
3.16	第61回理事会
4.12	ファイテン来訪(見学)
4.14	懇親会(於:寒梅館)
5.31	オルファ健診
6.7	第45回評議員会
6.8	第62回理事会
7.20-8.25	フランス留学生ジェレミ研修
8.24	堀場製作所見学(ジェレミ、津久井淑子)
9.14	「科学研究費補助金説明会」参加(京都大学)
9.27	倫理委員会開催
10.1	韓国メディア取材
10.3	市民公開講座『体にやさしい最先端のがん治療』(シルクホール)
11.15	NHK京都放送局取材
11.29	オルファ健診
12.5	菅原努先生を偲ぶ会(宇野賀津子、長谷川武夫)
12.28	仕事納め



フランスからこんにちは!



はいめてパストルに来たときに、僕は医学
のことぜんぜん知らなかった。

しかしセンターの何人かの先生のおかげで
興味深いことを学ぶことができました、たとえば
免疫学とがん治療です。

どうにセンターは素晴らしい京都にあり、恐らく
僕が楽しくすごしたもっとも美しい都市です。

日本ですごした二ヶ月は僕の人生で貴重な
経験で、それはセンターのみんなのおかげ
です。

心から本当にありがとうございました。

ジェレミ , Jérémie

募金ご協力者

2010年度

出口 紅 様 宮川 道夫 様

どうもありがとうございました。

