

アメリカNIHで見た生命科学の最前線

Cutting edge of life science in NIH, USA

笠岡 誠一*

Seiichi Kasaoka

2007年4月から2008年3月までの1年間、アメリカ東部メリーランド州のアメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)で在外研修を行った。在外研修のテーマは「心筋再生」、すなわち心筋梗塞発症後の心臓をいかに再生するかである。

NIH

アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)は、日本の厚生労働省に相当するDepartment of Health and Human Services(アメリカ健康福祉省)という官庁に属しており、米国での医療・健康に関わる研究の中心的機関

である。所在地はメリーランド州の高級住宅街ベセスダである。ベセスダは、ワシントンDCのホワイトハウスから地下鉄で30分程に位置しているため、各国の大使館員が多く住んでいる。そんな街にNIHはある。NIHは100名を超えるノーベル賞受賞者を輩出し、現在およそ6,000名の研究者が在籍している。事務系職員等を含めると1万9千人が勤務している。年間約3兆円の研究予算を有している。アメリカ政府の研究開発費は総額15兆円であるが、内訳で最も多いのは、国防費であり約60%(8.7兆円)を占める。次いで、保健医療費で22%(3.3兆円)である。すなわち、保健医療費のほぼすべてをNIHが有していることになる。NIHは27の研究所と研究センターで構成されている(図1)。日本人研究

*文教大学女子短期大学部健康栄養学科准教授

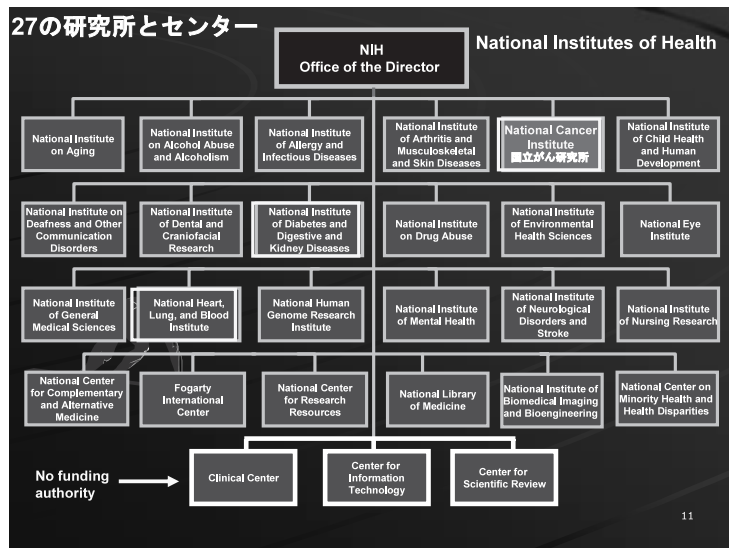


図1

者は常時約400人在籍と言われている。私が会った日本人研究者の平均的な象はこうである。日本の医学部を卒業後、臨床の場で2～3年勤務の後、大学院生として大学（医局）に戻り博士を取得する。取得後1～2年の間にアメリカに留学する。そこで2～3年研究者として経験を経たのち、一旦所属する大学に戻る。その後1～2年経過の後、大学関連の臨床の場へ進む。または、大学に留まり教授への道を進むというものだ。

NIHと聞くと、広大なベセスダキャンパス（図2）を想像し、その中のビルディングで白衣を着て研究を進める。そんな姿が容易に想像できる。しかし、NIHはそう単純な研究機関ではない。ベセスダキャンパス内で白衣を着て研究しているのは、NIHの中のイントラミューラルと言われる部局である。それ以外に、エクストラミューラルなる部局が存在している。この部局の研究者は白衣を着て研究していない。実は、NIHの研究者の半分程度はエクストラミューラルで勤務している。彼らは何をしているのだろうか。彼らの主たる業務は予算配分である。単なる予算配分ではない。2つの大きな予算配分に関わっている。1つは、グラントの審査である。グラントとは研究費と訳せばわかりやすいであろう。NIHのグラントの額は、他のグラントをはるかに超える。そのため各大学の研究者はNIHのグラントを取るために必死に努力して

いる。取れば天国、取れなければ地獄である。ハーバード大学の医学部は医学系研究の分野では一流である。そこでは、「3年間続けてNIHグラントが取れなければ大学を去る」という決まりがある。それほどまでにNIHグラントを取れるか否かは研究者にとって重大な問題なのである。そのグラントの決定機関がエクストラミューラルにある。もう1つの予算配分はエクストラミューラル内で決めている。今後必要と思われる研究テーマは何か、発展しそうなテーマは何か。それらを決めた後、シンポジウムを各地で開催し、テーマの重要性をアピールすることで、その分野を活気付ける。これもエクストラミューラルの重要な仕事である。ここまで書くと、エクストラミューラルは日本の文部科学省と似ていると思われるかもしれない。しかし、そうではない。エクストラミューラルで勤務している研究者は、イントラミューラルで白衣を着て研究した経験を持っている。そこで一定の成果を上げた者がエクストラミューラルでの勤務を許されるのである。すなわち、研究論文を読むことで本当の価値が評価できる人達が、予算の配分を行っている。イントラミューラルの研究者に占めるアメリカ出身者の比率は低いようである。しかし、エクストラミューラル勤務者のほぼ100%はアメリカ出身者であった。

NHLBI

私が在籍したのは、イントラミューラル内の、心臓・肺・血管研究所（National Heart, Lung, and Blood Institute；NHLBI）である。27もの研究所および研究センターがあるため、予算規模の大きい研究所は目立つものである。NIHで最も規模の大きいのはガン研究所（National Cancer Institute；NCI）である。次がNHLBIである。もちろん、時代に応じて予算の変動はある。NHLBIの予算が増えた理由の1つは、心筋再生の研究が世界的に注目されているからである。NHLBIには4つの研究センターがあり、それぞれにラボ（研究室）がある（図3）。ラボのヘッ



図2

ド（我々はボスと呼ぶ）になるのは容易ではない。アメリカ国内だけでなく世界中から豊富な研究費の魅力に引かれ、優秀な研究者が集まってくる。そのうちの一握りの人だけがボスになれる。NIHでボスになっている人達の出身国は様々だ。もちろん数名の日本人研究者もボスになっている。

National Heart, Lung and Blood Institute

- Genetics and Development Biology Center
 - Laboratory of Developmental Biology
 - Laboratory of Biochemical Genetics
 - Laboratory of Molecular Cardiology
- Cell Biology and Physiology Center
 - Laboratory of Cell Biology
 - Laboratory of Cardiac Energetics
 - Laboratory of Cell and Tissue Morphodynamics
 - Laboratory of Kidney and Electrolyte
 - Laboratory of Molecular Physiology
- Biochemistry and Biophysics Center
 - Laboratory of Biochemistry
 - Laboratory of Applied Mass Spectrometry
 - Laboratory of Molecular Biophysics
 - Laboratory of Computation Biology
- Immunology Center
 - Laboratory of Molecular Immunology

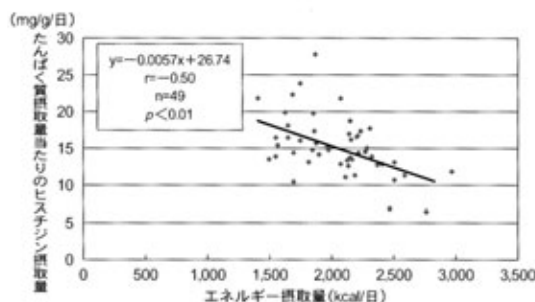
- Core Facility
 - Animal MRI/Imaging Core
 - Gene Expression Core
 - Flow Cytometry Core
 - Proteomics Core
 - Transgenic Mouse Core
 - Light Microscopy Core
 - Pathology Core

図 3

研究背景

ではなぜ、私が心筋再生の研究に進むことになったのか。そもそも私は「和食のすばらしさ」を科学的に解明することを研究テーマとしてきた。主食である米に含まれる食物繊維成分（レジスタントスターチ）の有用性¹⁻⁶⁾、米に含まれる良質なタンパク質の機能性^{7,8)}、緑茶と疾病との関係⁹⁾、貧血予防のための食品検索¹⁰⁻¹²⁾、今後増加するであろう腎結石と食事の関係¹³⁾、さらに特殊な脂質の安全性¹⁴⁾ などである。ここ数年は、特に和食と肥満に関して興味を持ち研究を進めている。日本では欧米と比べると肥満者が少ないことが知られている。この一番大きな要因は、過食が少ないことであると考えられる。過食の原因として、満腹中枢による食欲コントロール機構に注目してきた。脳神経化学の分野でヒスタミンの抗肥満作用が注目されており、脳の視床下部にある満腹中枢の一つであるヒスタミンニューロンがヒスタミンにより刺激されると満腹感を感じて過食を防ぐことが明らかになった。ヒスタミンは赤身魚や多獲性赤身魚に

多く含まれているヒスチジンが変化したものと考えられる。ヒスチジンは必須アミノ酸であるので、摂取したヒスチジンの多くは体構成タンパク質の材料となる。しかし、タンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量が多くなると、体構成タンパク質の材料として使用されないヒスチジンが多くなる。ヒスチジンは血液脳関門を通過できるので、視床下部へ入ることができる。視床下部にはヒスチジンをヒスタミンに変換する酵素（ヒスチジン脱炭酸酵素）が多く分布しており、ヒスチジンはヒスタミンに変換されと考えられる。その結果、ヒスタミンニューロンの活性化がおこり、摂食抑制作用が生じると考えられた。そこで、成人を対象とした食事調査を行い、摂食量（エネルギー摂取量）とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との相関関係を調べた。その結果、エネルギー摂取量とタンパク質摂取量当たりのヒスチジン摂取量との間の相関係数は負であった（図4）¹⁵⁾。また、女性の方が男性よりこの負の相関関係が強く、両者の間には有意な相関関係が認められた。次に動物実験の結果である。実験動物として用いられるラットにおいても、ヒスチジンは必須アミノ酸である。ラットのアミノ酸必要量を満たすために牛乳から抽出したカゼインをタンパク質給源とした飼料（基準飼料）を与えた。この基準飼料にヒスチジン添加量を変えた飼料を調製し、ラットに摂取させた。添加したヒスチジ



図中のポイントは各対象者のエネルギー摂取量とたんばく質あたりのヒスチジン摂取量を示す
r:相関係数 n:対象者数

図 4

ンの量は、飼料全体の1%, 2.5%,そして5%である。その結果、飼料中ヒスチジン濃度の増加により摂食量が低下することが認められた。また、摂取するヒスチジン量の増加に伴い、内臓脂肪重量の低下が認められた^{16, 17)}。経口的に摂取したヒスチジンは脳内に流入した後、ヒスチジン脱炭酸酵素によりヒスタミンに変化し、ヒスタミンニューロンを刺激することで摂食を抑制している可能性が考えられた。一方、ヒスチジンは苦味を呈することが知られ、飼料に添加したヒスチジンが味覚へ影響を与え、摂食量を低下させる可能性もある。そこで、代表的な苦味物質であるキニーネを添加した飼料と、ヒスチジン添加飼料をそれぞれラットに摂取させて摂食量ならびに摂食パターンの相違について検討した¹⁸⁾。その結果、キニーネを添加した飼料とヒ

スチジンを添加した飼料では、ラットの摂食パターンが全く異なっていた。よって、ヒスチジンによる摂食量低下は、苦味によるものではなく脳内でヒスチジンがヒスタミンに変化した結果である可能性が示された。ヒスチジンは赤身および多獲性赤身魚に多く含まれている(図5)。なかでもカツオはヒスチジン含量の比較的高い赤身魚である。カツオは生で食す以外にも、カツオ節の原料となる。カツオ節は日本型食事を語るうえで欠かすことのできない食品である。日本型食事の良さの1つは、ヒスチジンによるものかもしれない。ヒスチジンは循環器系疾患を予防する可能性も考えられた。

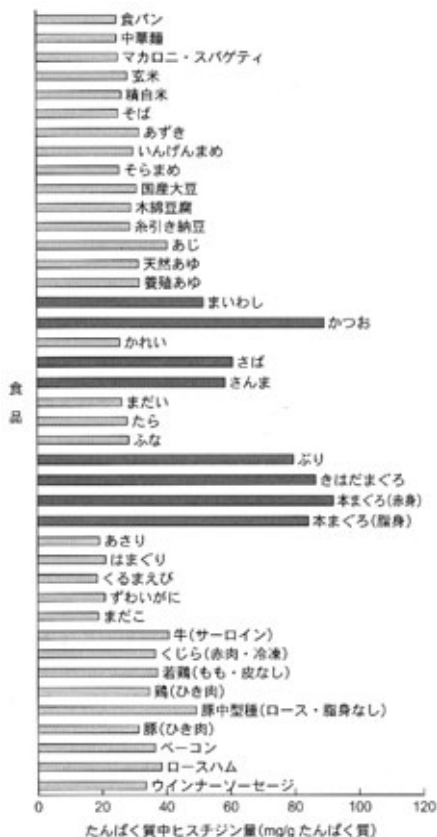


図5

心筋再生に及ぼすヒスチジンの効果

日本に限らずアメリカでも心筋梗塞の発症率は高く、治療方法の開発が進められている。ところが、一旦発症した心筋梗塞は治癒できない。梗塞の進展を止めるか、移植などの方法がとられている。しかし、ドナーが容易には見つからないことや、移植時の不適合性の問題もある。そこで、再生医療に注目が集まっている。NHLBIでは主に2つストラテジーで心筋再生法を探している。1つは心筋そのものを再生しようとするもの、他方は、心筋梗塞部位に血管を再生(造成)させようというもの(図6)。血管の再生には多くの結果が得られており、日本の理化学研究所のグループも貢献している。しかし、心筋そのものの再生は未だ確立されていない

幹細胞から組織への分化

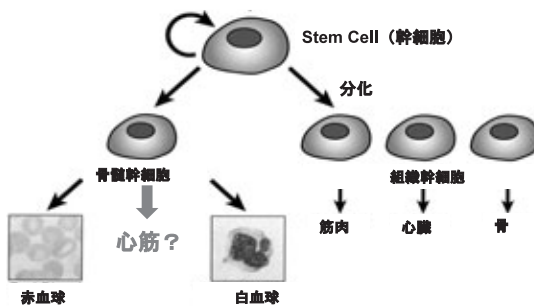


図6

い。そこで、我々が採用したのはこのような方法である（図7）。心筋梗塞発症後に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）というサイトカインを投与する。G-CSFは骨髄から幹細胞を誘導する作用がある。幹細胞は心臓に運ばれ、梗塞部位において心筋を再生するというものである¹⁹⁾。ラットを用いた実験の結果では、ヒスチジンを多く含む飼料を摂取したラットで、心筋梗塞の進展が遅れており、心筋が再生している可能性が考えられた²⁰⁾。しかし、詳細な検討を行う過程で、梗塞部位で再生した細胞が平滑筋である可能性も考えられた。真実を明らかにするにはもう少し時間が必要である。

心筋再生の考え方

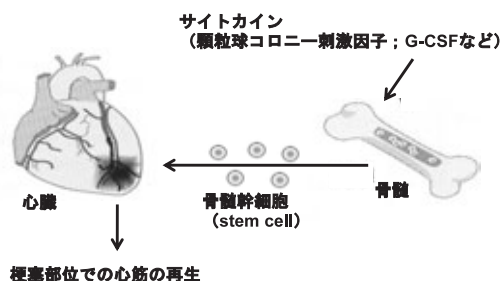


図7

教育機関としてのNIH

NIHは研究機関であると同時に教育機関としての役割も担っている。アメリカの教育システムは日本とは異なる。サマープログラムなるものが存在する（図8）。アメリカの長い夏休み



NHLBI 2007 SUMMER PROGRAM

図8

（6月中旬～9月中旬）にどのように過ごすかは、学生とその家族の意志に任されている。私の所属していた研究室に1名の高校生がサマープログラムで参加してきた。彼女は高校2年生である。将来医学部をめざす優秀な学生である。どのくらい優秀かという点、NIHでのサマープログラムに参加できるほど優秀である。医学部に入学するためには、学業成績が良いだけでなく、ボランティア活動、クラブ活動など様々なポイントを稼がないといけない。中でも長い夏休みをいかに過ごしたかは極めて重要である。ガソリンスタンドやショッピングモールでアルバイトする学生もいれば、まったく何もせず家族とバケーションを過ごす学生もいる。医学部を目指そうとする学生は他の学生とのポイント差を広げるチャンスなのである。アメリカ国内の大学でも同様にサマープログラムを設けているので、そちらで実験の経験を積むこともできる。しかし、NIHで実験経験を積んだとなると、かなりのポイントアップなのである。したがって、NIHでのサマープログラムの人気はきわめて高い。私の所属した研究室でのサマープログラムには、かなりの倍率がある書類選考で選ばれた優秀な3名がきた。そのうち1名しか受け入れられなかった。もちろん、NIH内の研究室ごとで学生にとっての人気の有無がある。長年高校生を受け入れていて、それなりの実績がある研究室は人気が高く数十倍もの倍率になることもある。したがって、やって来た学生は優秀である。弁も立つ（生まれながらに英語が得意ということもある）。しかし、やる気はあまりない。やる気というか情熱は感じられない。恐らく、「NIHでサマープログラムに参加できた」という実績はすでに得たため、それ以上はしない。そんなことよりも、「次の実績づくり」にすでに目は向いている。

NIH内にあるFEAS（Foundation for Advanced Education in the Science）なる機関も貴重である（図9）。これはNIH職員に限らず広く最新の研究内容を知ってもらうために開講されている

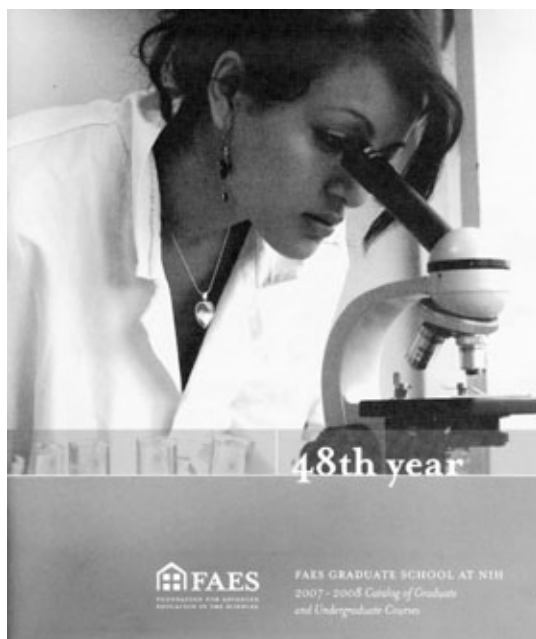


図9

教育プログラムである。様々なコースが設定されている。講義のみのコースもあるが、実験を含めたコース（バイオトラック）があり内容は充実している。私はその中の1つ「Stem Cell（幹細胞）」の1週間コースを受講した。受講者は様々であった。NIH内からの参加者はもちろんであった。なぜなら彼らは、ラボのボスが認めれば受講料が免除される。受講生は、NIH以外からも来ていた。シカゴからわざわざ来ていた。アメリカ国外からの受講生もいた。ロシアの大学から2名の女性が参加していた。1名は教授、もう1名は大学院の学生とのこと。このコースを受講する旨の研究費申請が通ったので参加したとのこと。また、インドから来ている受講生もいた。彼はインドの開業医。話によるとかなり大きな病院の経営者であり、自身も医師である。心臓病が専門であり、今後の新しい治療方法を模索中。その一貫で、幹細胞のコースを受講したとのこと。一様に彼らは英語が堪能であった。やはり自然科学、特に医学系研究を行う研究者にとっては英語が話せることは当然求められることを痛感した。講義内容は非常

に充実していた。

おわりに

NIHでの研修は私に多くのものを与えてくれた。「心筋再生」という始まったばかりの研究を私自身の研究に取り入れることが可能となった。また、アメリカの生命科学研究を強化するために、様々なプログラムが用意されていることを見ることができた。貴重な経験であった。研修期間中様々な方にお世話になった。特に、もともと少ない人数であるにも関わらず、在外研修をお認めいただき、少ない人数で学部運営を行って下さった女子短期大学の先生方に感謝致します。

文献

- 1) Kasaoka, S, Ikai M, Oh-hashish A, et al. (1997) Nutr Res 17, 1035-46.
- 2) Morita T, Kasaoka S, Oh-hashish A, et al. (1998) J Nutr 128, 1156-64.
- 3) Morita T, Kasaoka S, Hase K, Kiriayama S. (1999) J Nutr 129, 2081-7.
- 4) Morita T, Kasaoka S, Hase K, Kiriayama S. (1999) J Nutr 129, 1333-9.
- 5) Morita T, Kasaoka S, Kiriayama S. (2004) J AOAC Inter 87, 792-6.
- 6) Morita T, Kasaoka S, Kiriayama S, et al. (2005) Starch/Starke 57, 246-53.
- 7) Morita T, Oh-hashish A, Kasaoka S, et al. (1996) J Sci Food Agri 71, 415-24.
- 8) Kasaoka S, Oh-hashish A, Morita T, Kiriayama S. (1999) Nutr Res 19, 899-910.
- 9) Kasaoka S, Hase K, Morita T, Kiriayama S. (2002) J Nutr Biochem 13, 96-102.
- 10) Kasaoka S, Astuti M, Uehara M. et al. (1997) J Agri Food Chem 45, 195-8.
- 11) Astuti M, Kasaoka S, Goto S, et al. (1994) Indone Food Nutr Prog 1, 35-40.
- 12) Kasaoka S, Yamagishi H, Kitano T. (1999) J Nutr Sci Vitaminol 45, 359-66.

-
- 13) Kasaoka S, Kitano T, Hanai M, et al. (1998) J Nutr Sci Vitaminol 44, 503-14.
- 14) Tsuboyama-Kasaoka N, Miyazaki H, Kasaoka S, et al. (2003) J Nutr 133, 1793-9.
- 15) Nakajima S, Tanaka K, Inoue S, et al. (2007) J Phy Fit Nutr Immuno, 17, 214-23.
- 16) Kasaoka S, Tsuboyama-Kasaoka N, Kawahara Y, et al. (2004) Nutrition 20, 991-6.
- 17) Kasaoka S, Kawahara Y, Inoue S, et al. (2005) Nutrition 21, 855-8.
- 18) Goto K, Kasaoka S, Takizawa M, et al. (2007) Neurosci Lett, 420, 106-9.
- 19) Kasaoka S, Russell H, deSilva R, et al. (2007) 20th NIH Res Festi, CB-17, P.44.
- 20) 笠岡誠一、遠藤美智子、田中香、他 (2008) 62回 日本栄養食糧学会P.272.