## 学会見聞記

## 「ビトロネクチンとそのレセプターの生物学」 国際会議

## 林 正男

「山梨から来たんです。娘とライブチッとの音楽会に行くんです。今夜中に電話しないと、この娘の父親がとても心配するんです。何とかなりませんでしょうか」と上品な中年女性が不安気に私に尋ねる。「お母さん、そんなこといっても無理よ。これも旅の楽しいハブニングじゃない」かたわらにいる女子大生らしい娘が答えている。

ホテルの窓から雨に濡れたモスクワ空港を眺め、昨夜 のことを思い出していた。確かに、空港でもホテルでも 電話をかけるのは不可能に近い様子だったけど、あの母 娘はどうしただろう。昨夜は予定の SU578 便が突然欠 航し、乗客全員がモスクワ空港近くの殺風景なホテルに 無理矢理泊められてしまった。私は、モスクワ経由でド イツの国際会議に向かうところだった。

1993 年8月 25 日~28 日の4日間,ドイツのマールブルグで標記の国際会議が開かれ,私は光栄にも招待講演者として招かれた。参加者は11 カ国72 名で,日本からの参加は私1人だけであった。

モスクワ空港で起こったようなことはその後ドイツ滞在中にはまったくなく、会議中に気になりだした唯一の不安を除けば、たいへん快適であった。さて、この国際会議は、マックスプランク研究所(独)の K.T.Preissner とウィスコンシン大学(米)の D.F.Mosher が企画したビトロネクチンの初めての国際会議である。この2人は、ビトロネクチン(以後、VN と略す)研究の世界のリーダーであって、まことに素晴らしい会議であった。

まず会場が素晴らしい。マールブルグ市郊外のラウイシュ・ホルツハウゼン城(写真1)で行なわれた。3階の大きな部屋に泊めていただいた。 講演は1階の居間(といっても100脚近くの椅子をならべられる広さ)で,スライドを壁に直接投影して行なわれた。居間だから暖炉もあり,その上に「城主の息子の乗馬姿」の大きな絵

がかかっている。天井には「寝そべっている美しい女性」が大きく描かれていた。お城は小高いところにあり、庭が広く、私の部屋からは城下の庶民(農家?)のオレンジ色の屋根が遠くにみえて、まるで中世の領主のような気分であった。

さて、どんな研究が発表され、どんな雰囲気だったの だろうか。

VN の機能として、細胞接着、血液凝固、補体作用の 3つが知られている。「VN の機能調節の仕組みは VN の構造変化による」と、私が 1985 年に提唱した仮説が いまも基本になっている。しかし、この仮説はいままで 実証されていなかった。今回、S.Hess (マックスプラン ク研究所,独), P. McKeown-Longo (アルバーニー医科大 学, 米), H.de Boer (ユトレヒト大学, オランダ) の3人 の女性は、それぞれの実験系で VN の機能発現が VN の構造変化とカップルしている例を示してくれた (ウレ シイ)。さらに、VN 機能の分子機序分野でユニーク(人 間としても)だったのは、S.Shaltiel (ワイズマン研究 所, イスラエル) であった。ヒト血清に ATP を加えると, 特定の蛋白質がリン酸化される。その蛋白質がたまたま VN であったということから、Shaltiel は 1988 年に VN 研究に参入してきた。ただし、このリン酸化と VN 機 能との関係はまだ解明されていない。彼は VN と PAI-1 の結合の役割について仮説を提唱した。血液凝固の初 期に VN が細胞外マトリックスに結合する。すると、 この VN に PAI-1 が結合し、血中 PAI-1 が減少す る。すると、血中のプラスミノーゲン活性化因子が稼働 し、ブラスミノーゲンをプラスミンにする。プラスミン は回り回って細胞外マトリックスの VN を切断する。 VN が切断されると、結合していた PAI-1 は血中に遊 離してプラスミノーゲン活性化因子を抑制する、という 因果応報の流れである。ギリシャ生まれのこの太ったお じさんと何回か同じテーブルで食事した。同席した夫人



写真 1. 会場となったラウイシュ・ホルツハウゼン城

ともどもいつも食卓の話題を盛り上げていて、話題の豊富さ、知性、人間性、自信、謙虚さ、ユーモア、どれを とっても「激動のヨーロッパを生き抜いてきた人間味あ ふれた教養人」という印象を受けた。私としては、仕事 も人間も一流のこの人にはとてもかないませんでした。

VN の新しい分子種の研究も動いていた。VN 研究は もともとヒト中心で、ヒトを材料にした発表が 99% を 占めている。しかし、ヒトは実験材料には不適な面もあ る。いろいろな生物種の VN を扱えるほうがずっと研 究が進む。 ここに 風穴をあけたのが 私たちの 研究であ る。林正男 (お茶の水女子大) はまず, 1988 年に VN の 簡便精製法の開発に成功したこと、1992年にはほとん どの動物から VN を簡単に精製できるようになったこ とを話した。 ちなみにこの 会議で会った 多くの 人々が 「あなたの精製法を使っている』」といってくれた。精製 法の名称を第一著者の名前をとって"Yatohgo method" とよぶ人もいたが、Preissner が何となく"Japanese method"とよび始め、出席者も口々にそうよんでいた ので今後 "Japanese method" が定着しそうである。さ て私は、さらに粘菌の VN 様蛋白質について話した。 この研究は、私の研究室の宮崎歴(現、吉里再生プロジ ェクト)が中心に行なったものである。粘菌 VN は、 細胞接着活性を示すのに、一次構造を蛋白化学的に解析 したかぎりでは、ミトコンドリアの酵素であるリポアミ ドアセチルトランスフェラーゼと高いホモロジーを示 す。D.C.Sane (ウェークフォレスト大学, 米) は、自分の 研究室をもって間もない若い男性で、組換え VN を大 量につくる系を確立したが、不思議なことにこの発現系 に用いた昆虫の High Five 細胞に VN モノクロ抗体と 反応する 125K の蛋白質を検出している。彼は、この 蛋白質を昆虫 VN ではないかと考えている。K. Turner (遺伝学研究所、米) は、中年の大柄な女性であったが、 巨核球刺激因子 MSF の前駆体 cDNA の塩基配列を決 めてみたらナント、その分子の数ドメインが RGD 配列 こそないが VN と高いホモロジーを示した。こうやって みると、私たちはヒト以外の VN を探索し、マウス、 ラットの VN 実験を可能にし、さらには、線虫、ショ ウジョウバエにも VN を見いだしかけ、粘菌 VN をお そるおそる 研究して いたのだが、海外でも いろいろな VN 分子を見つけつつある。今回来なかったが、アメリ カでは植物の VN を研究しているグループが 2 つあり、 両グループから共同研究を打診されたこともあった。

血液凝固関連薬、血小板聚集阻害薬の開発がらみで、 企業研究者の力強さを感じた講演を紹介しよう。VNの 細胞接着はトリペプチド RGD が担っていることはよく 知られている。この RGD は合成ペプチドでも機能を発 揮し、基質に吸着させれば VN レセプターがこれを感じ て細胞接着し、溶液中に加えれば VN レセプターに結合 して細胞接着の阻害、血小板凝集の阻害ができる。そし ていままでのところ, 抗生物質のような微生物代謝産物 にこの作用を示す物質は見いだされていない。したがっ て, この RGD をいろいろ修飾して「より強く」「より 特異的に」などなど、工夫する研究がされている(とく に企業で)。B. Steiner (ホフマン・ラ・ロッシュ, スイス) は、まったく有機化学的な観点から RGD の R を p ア ミジノフェニルアラニンに、 Gを mアミノ安息香酸に 置換して, 何と驚くなかれ, RGD より 5,000 倍も強力 に血小板凝集を阻害する物質 (Ro43-5054 と称する) を 合成した。この Ro43-5054 は、インテグリン  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_{2}$ に効くが、インテグリン  $\alpha_{V}\beta_{3}$  には効かないという。 N.-O. Schleuning (シェリング研究所, 独) は中年紳士 で、会社の研究所の人だと Preissner に紹介(そのと きは名前をおぼえられなかった) されていたので、今回 のスポンサーのお偉方の1人かと思っていた。朝食の席 で、会議が終わったらドイツ南部をドライブするつもり でいるといったら、南ドイツのノイシュバインシュタイ ン域の文化的な素晴らしさをいろいろ説明してくれた。 ディズニーランドのお娘はこれをまねたらしい。驚いた ことに、このおじさんも講演者だった。とても興味深か った。彼は、メキシコに棲むサシガメという小指大の危 険な吸血昆虫を材料にしていた。その吸血昆虫の唾液に 血小板凝集を強力に阻害する分子量 19K の蛋白質を発 見し、分離・精製し、バリディビン (pallidipin) と命名 した。DNA 塩基配列も決定し、活性部位の合成と医薬 品応用は目前(すでにやっているハズ)にみえた。とく



写真 2. 左側から D.F. Mosher, 筆者, K.T. Preissner

に感心したのは、データのいくつかを"in house"とし、科学雑誌にまったくださず、企業内だけの研究データとしている点である。そのデータの質の高さと自信は、自力で医薬品を開発する企業精神の真剣さと実力を充分に感じさせてくれた。

疾患との関連では、金髪女性の K. Dahlbäck (ルンド 大学, スウェーデン)がヒトの皮膚疾患を中心に VN の 免疫組織化学を広範に行なっていた。患者の写真と組織 化学像がたくさんでてきて、講演後の質問時に「疾患と VN の関係を解明するのは、VN 研究が人類の健康の役 に立つというのにとってもよい」と座長にほめられてい た。 ブルネット美人の B.R. Tomasini (ウプサラ大学, スウェーデン) は, ついこの間までアメリカの Mosher 研 にいた人である。彼女は慢性関節リウマチと VN とい う演題で、その関係を免疫組織化学的に観察していた。 しかし驚いたことに、後半はヒト大腸転移がん組織のデ ータを示し、がん組織に VN が局在していること、し かもその細胞を培養すると VN は接着庭に局在するこ とを報告した。私たちはじつはマウス・メラノーマでほ とんど同じデータをすでにもっているが、その結論がか なり重大だったので、迷った末、この会議では一切漏ら さないことにしていた。それなのに、まったく独立に、 同じ結果を得ていることに驚いた。あとで食事のときに Tomasini と同席になったので、「VN は細胞の中にあ るみたい (私たちのデータではそうみえるし、この事実 は画期的)だけどどうなの」と聞くと、「そうみえるか もネ」ととぼけられてしまった。とにかく、このことは

日本に帰ったら必死にやらなくちゃと強く強く思ったの でした。

さて、この4日間は VN の新しい動向と躍動を肌で 感じ、たいへん有意義な会であった。じつは私は、1992 年4月アメリカ・コロラド州のキーストンで行なわれた 「インテグリン」国際会議で今回の VN 会議のオーガナ イザーである Preissner と Mosher の2人に会ってい る。この2人と Mosher 夫人と私の4人でキーストン のメキシコ料理屋で夕食をともにした。 Preissner は最 終日前夜のディナーパーティーで、「VN 研究者は世界 中に分散しており、一堂に会して情報交換する場が必要 だと思っていたところ, 昨年のキーストンで独米日の3 人が集まる機会があり、今度の国際会議を開催すること にした(私は聞いてないョー)。今後もこのような会を もちつづけていきたいが、どうだろうか?」と演説し た。「養成,養成」の声、つづいて Preissner は「次は マジソン (Mosher のいるアメリカ・ウィスコンシン州 の街)で会おう」と締めくくり、皆んなも「オー」と応 え、Mosher も「次回はマジソンに来てくれ」と挨拶し た。私は、独米日なら次々回は「Tokyo」だが、そうい われたらどうしようとオロオロ。さらに、最後の最後の 別れのマールブルグ駅で、Preissner と Mosher の 2 人だけが私を待っていてくれた。強く握手して別れたわ けだが、これらのことからも次々回は「Tokyo」でとい う気配濃厚である。これが、会議中に気になりだした唯 一の不安で、じつは、会議の頭初から会議の参加者のほ とんどが私に(私たちの研究成果に対してとは信じがた い)一目置くという態度がつづいていた。しかし、とて もじゃないけど私の力量を超えています。もしそうなっ たら、どうか日本の研究者の皆さま、神サマ、仏サマ、 ご協力の程をいまから伏してお願い申し上げます。

なお, この会議の記録は「Biology of Vitronectins and their Receptors」として, Elsevier Science Publishers から, 1993 年 12 月に出版される予定である。また, ポスドクの依頼も受けたので興味のある方はご連絡ください。