

地域から世界の課題を解決する

徳島大学長 野地 澄晴 氏 (応用物理学科 S45 年卒業)



主なプロフィール

- 1948 (昭和 23) 年 愛媛県松山市に生まれる (広島市育ち)
- 1970 (昭和 45) 年 福井大学工学部応用物理学科卒業
- 1980 (昭和 55) 年 広島大学大学院理学研究科物性学専攻修了 (理学博士)
米国・国立衛生研究所 (NIH) 博士研究員
- 1983 (昭和 58) 年 岡山大学歯学部助手 (口腔生化学講座)
- 1992 (平成 4) 年 徳島大学工学部教授 (生物工学科)
- 2012 (平成 24) 年 徳島大学理事・副学長 (研究担当)
- 2016 (平成 28) 年 徳島大学長
- 2020 (令和 2) 年 現在に至る

【はじめに】

私の現在のプロジェクトXは、大学のミッションである「**地域から世界の課題を解決する**」です。福井大学での4年間は私の人生ドラマの筋書きに大きく影響していることは事実で、ある意味で人生を左右しています。

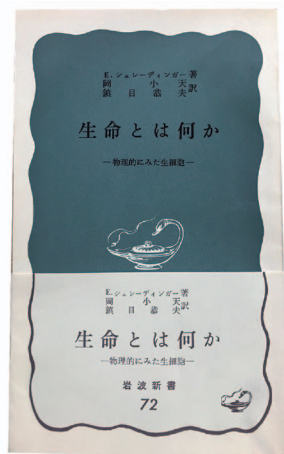
私は、1970年に福井大学工学部応用物理学科を卒業して、現在、徳島大学の学長の職に就いています。福井大学を卒業してから約50年になります。このプロジェクトXの執筆の機会をいただき、私の人生を振り返ってみました。学生時代に、構造力学の計算に計算尺を用いていた事を考えると、この半世紀の社会の発展は目覚ましく、AIや自動運転の時代が来ています。社会の急激な発展の中で、最先端の研究を継続することの困難さを日々感じてきました。その困難さを表現した言葉が、クレイトン・クリステンセン氏が1997年に提唱した「イノベーションのジレンマ」だと思っています。「企業が自社の強みを破壊するようなイノベーションの導入に消極的になり、他社のイノベーションによってその競争力を大きく低下させてしまう」現象が、イノベーションのジレンマです。アナログからデジタルへの破壊的なイノベーションにより、消えた企業が多数にあります。典型的な例はイー・ストマン・コダック社の倒産です。研究の分野も同じです。分子生物学という分野がありますが、生物学から発展した学問ではなく、むしろ物理学から生まれています。「研究者が自分の強みを失うことになるイノベーションの導入に消極的になると、別の研究者のイノベーションによって研究成果が出なくなる」のです。「現在の研究の継続」か「新規研究への方向転換」か？を常に考えておく必要があります。自分自身がイノベーションを起こすためには、イノベーションが異分野融合により生じると考え、異分野にも興味を持って教育・研究をすることが非常に大事なことだと思います。私の場合、それを意識してきた訳ではないのですが、今考えると結果的にそうなっていました。

① 応用物理学から生物物理学へ

私は広島市で小・中・高校時代を過ごし、高校生の頃に「時間」に興味を持ちました。時間はどのように流れ、その速さは何により決まり、なぜ一方にしか進まないのか？などということを考えていました。ある日、たまたま図書館で借りたアインシュタインに関する本に出会い、物質の速度により時間の進み方が変わることを知り、「時間」を解明できる物理学に興味を持つようになりました。その後、物理学そのものより物理学的思考を応用することに興味を持ち、福井大学の工学部応用物理学科に入学しました。下宿は4畳半で、京福電鉄の西福井駅近くの線路沿いにありました。応用物理学科では佐々木靖文教授に量子力学を教



福井大学下宿生活時代



「生命とは何か—物理的にみた生細胞」(岩波文庫)

わり、そこでシュレディンガー方程式を習いました。量子力学の基礎を築いた物理学者であるシュレディンガー博士は一方で、生命の本質を物理的観点から追究していました。彼は「生命とは何か—物理的にみた生細胞」(岩波文庫)(原著出版1944年)を出版していました。この本の影響により分子生物学が誕生したと言われています。私はこの本の影響により、「生物を物理的な観点から見る」ことを意識したのだと思います。ある日、1匹のハエが下宿の中を飛んでいました。それを何気なく見ている時に、突然「なぜこのハエは飛べるのだろう？」と疑問に思ったのです。そのハエは非常に高度な飛行をしており、少なくとも当時の技術では工学的に「ハエ」を作ることはできないと思ったのです。これがきっかけとなり、「これからの工学は生物に学ばなくてはならない！」と考え始めました。卒業論文は理論物理学の山本浩史助教授にご指導いただき、テーマは「パラ統計、フェルミ統計の拡張」と記憶しています。

② 広島大学大学院で研究生生活をスタート

福井大学卒業後は両親の要望もあり、地元広島大学大学院にて生物物理学を勉強することにしました。シュレディンガー博士が「生物では高分子が重要な役割を果たしている」と指摘していましたので、理学研究科物性学専攻で「生体高分子」の研究を行っている界面物性講座に入りました。そこで与えられたテーマは、電子スピン共鳴 (ESR) を用いた生体高分子の研究でした。「理論物理学を齧っているのであれば、ESRは理解できるだろうから」との理由だったと思います。通常、生体高分子の物性はESRでは測定できないので、安定なラジカルを持った化合物を生体高分子に結合させてESRを測定するスピンラベル法を利用しました。ESRスペクトルの解析により、スピンラベルの運動状態を計算し、生体高分子の動的状態を測定する方法を開発しました。指導教員は山岡 究助教授で、米国のNIH (National Institutes of Health、米国衛生研究所) から広島大学に帰ってこられ、発がん性の色素とDNAやタンパク質との相互作用を光学的手法で研究されていました。色素だけではESRを測定できないので、色素をスピンラベルすることを考え、化学合成法を習い、世界初の光とラジカルの2重ラベル物質を作製しました。この2重ラベル法で、熱によるDNA二重らせん構造変化のダイナミックスを光スペクトル変化とESRスペクトル変化を測定して解明した研究成果で、博士論文を書きました。このESRを用いた研究との出会いが、私の人生に思わぬ幸運をもたらしました。

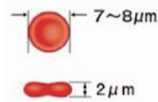
③ 生命科学の殿堂：米国衛生研究所 (NIH) への留学

1980年、広島大学大学院博士課程を修了する頃、山岡先生のNIH時代の同僚でした昆 秀夫博士がNIHの博士研究員を探しているとのことでした。昆先生は1963年にNIHに着任され、ESRを用いてヘモグロビンの鉄分子の電子状態の変化などの研究をしてこられました。当時は、スピンラベルした脂質を用いて赤血球の変形能の研究をしておられましたので、スピンラベルを用いた研究をしていた私に、「博士研究員にならないか」と声をかけていただいたのです。NIHは世界の生命科学の最先端の研究所で、現在もそうですが、米国の首都ワシントンDCの郊外の町ベセスダにあります。研究のテーマは赤血球の変形のメカニズムの解明でした。ヒトの赤血球は非常に変わった形をして、



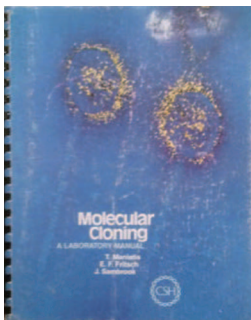
NIH 2号館の外観

扁平で真ん中が窪んでいます(図参照)。この形状は、酸素の輸送や毛細血管を通り抜ける時に変形して折り曲がるのに好都合であると考えられています。この変形能を測定するのに、スピンドラベルした脂質を含む赤血球を細い管の中を流して、ESRスペクトルの変化を利用していました。これは全くオリジナルな測定法でした。細胞膜を裏打ちしているスペクトリンと呼ばれるタンパク質がその変形能を維持するのに必要である事などを発見しました。



NIH留学において、私が最も影響を受けたのは分子生物学者との出会いでした。昆先生の所属していた化学物理学研究室のある建物には、分子生物学分野で有名な2名の日本人研究者、富澤純一博士とK. Mizuuchi博士が研究室を持っておられました。富澤純一先生は1971年に大阪大学からNIHの分子生物学研究所の分子遺伝学部門部長に就任され、1989年までの28年間、NIHの発展に貢献されました。1980年当時は、DNAの塩基配列を決めることが可能になった時代であり、富澤研に博士研究員として来ておられた升方久夫先生から分子生物学の最先端の話を知ることができました。これからは遺伝子操作などを用いる分子生物学の時代になることが明確でした。2年間の留学を終える頃には、日本では分子生物学の研究をしたいと思うようになっていました。

1981年になって、岡山大学歯学部口腔生化学の助手として勤務しておられた高橋浩二郎先生(広島大学理学研究科の先輩)から、広島大学医学部の研究室で助手にならないかとの話があり、NIHから帰国する



「Molecular Cloning」

事を決め、岡山大学歯学部にはまず帰ることになりました。日本に帰る際、NIHで「日本で、分子生物学関連の研究をしたいので1冊だけ本を推薦していただきたい」と何名かの分子生物学の研究者に尋ねたところ、総ての答えが、「Molecular Cloning」と

いう1982年にCold Spring Harbor Laboratory Pressから出版されたばかりの遺伝子操作方法が詳細に書いてあるラボマニュアルでした。それを購入して、日本に帰りました。後でわかるのですが、このラボマニュアルは分子生物学実験のバイブルでした。

4 岡山大学歯学部で教員生活をスタート

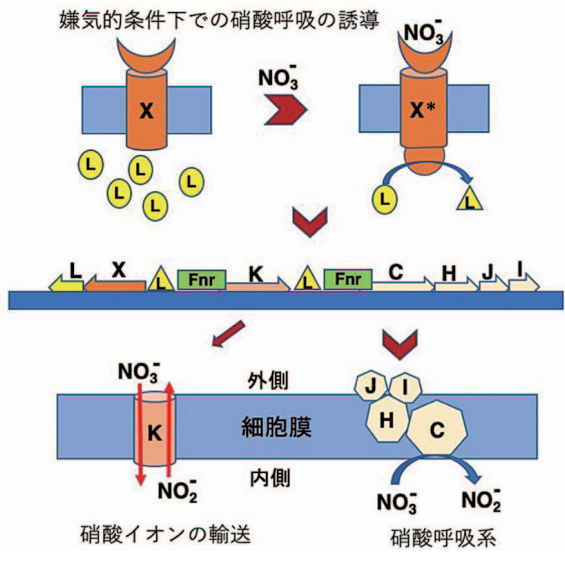
1982年4月に岡山大学歯学部口腔生化学講座に教務員として着任しました。歯学部は設置されたばかりで、まだ実験装置も整備されておらず、研究できる状況ではありませんでした。口腔生化学講座が管理予定の放射性同位元素使用施設には第1種放射線取扱主任者が必要だったため、着任後、私は勉強してその資格を取得しました。それで、歯学部口腔生化学の谷口茂彦教授は、生化学が専門でない私を助手として採用する決断をされました。岡山大学歯学部口腔生化学講座の助手への着任は非常に幸運な事でした。

谷口教授の研究テーマの一つが、大腸菌の硝酸還元酵素でした。大腸菌は酸素があれば、ヒトと同じように酸素を用いて呼吸し、エネルギーを得ます。酸素が無くなるとヒトは窒息死しますが、大腸菌は嫌気状態でも生きることができ、もし硝酸イオンがあれば、酸素の代わりに硝酸イオンを用いて呼吸をすることができます。それは太古の地球で生き残るための呼吸法だったと考えられています。その中心的な役割を担っているのが硝酸還元酵素で、その遺伝子についてはまだ解明されていませんでした。当時、分子生物学を私に教えてくれる教員は岡山大学にはいなかったと思います。そこで、私はNIHで購入した「Molecular Cloning」を読みながら、分子生物学的方法を用いた研究を独学でスタートしました。

谷口教授のテーマであった嫌気的条件下の大腸菌硝酸呼吸系の研究を分子レベルで行い、その誘導メカニズムを解明しました。この研究は硝酸還元酵素に関する遺伝子の研究をされていた川崎医科大学の濃野 勉助手との共同研究でした。その後、高橋先生が継続されました。

図をご覧ください。図中央が遺伝子(矢印)の配置図です。右から硝酸還元酵素複合体の遺伝子群(narCHJ)、硝酸輸送蛋白質遺伝子(narK)、硝酸イオンのセンサー遺伝子(narX)、nar遺伝子群の発現を制御するタンパク質遺伝子(narL)です。図の上部に示すように、narXタンパク質は細胞膜(青)にあり、硝酸イオンが存在すると遺伝子の発現を制御するnarLタンパク質(O)を、DNAに結合できるように

活性化(△)します。分子状酸素センサ-であると同時に嫌気呼吸系遺伝子群の活性化因子であるFnrタンパク質と活性化されたnarLタンパク質△が、遺伝子制御領域に結合し、遺伝子を発現してタンパク質を産生します。図の下部に示すように、硝酸イオンを細胞内に輸送し、硝酸還元酵素を含む呼吸系でATPを作り、産生された亜硝酸イオンを細胞外に排出します。



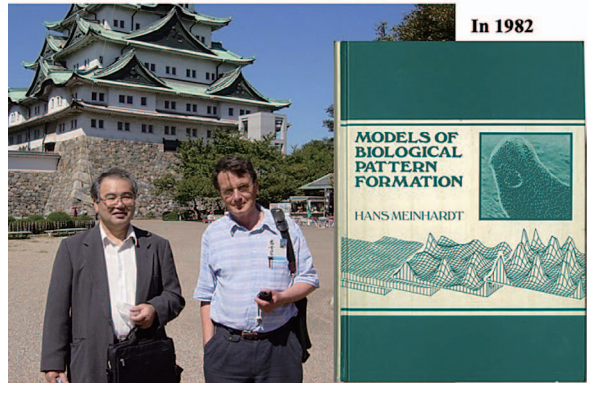
当時、これらの研究成果は分子生物学を利用したトップクラスの研究で、その意味で順調な研究者人生を送っていた私に、ある日、歯学部のある先生が「菌の研究以外にもっと面白いテーマがあるのでは？」とささやいたのです。この言葉は、私にとって非常に衝撃的なものでした。この言葉をきっかけに、「もっと面白いテーマ」があるのだろうかと考えようになりました。

5 生物の形ができるメカニズムの研究をスタート

NIHで出会った研究者に、理論屋の土屋 尚先生がおられました。私は、赤血球の形状が溶液のpHによってU型や金平糖型に変形することに興味があり、その理論的な説明について土屋先生に相談していました。彼が紹介してくれたのは、当時出版されたばかりのマインハルト博士が書いた「Models of Biological Pattern Formation」(H. Meinhardt, 1982 Academic Press Inc.) でした。この本が、結果的に私の人生を変えました。この本の著者のマインハルト博士は、ドイツのマックス・プランク研究所の教授で、理論生物学者でした。彼とは20年後、2002年に開催された「生物における形態形成およびパターン形成」と題する国際研究集会でお会いし、名古屋城を案内しました(写真参照)。彼に「あなたの本を読んで、人生が変わりました。」と言っ

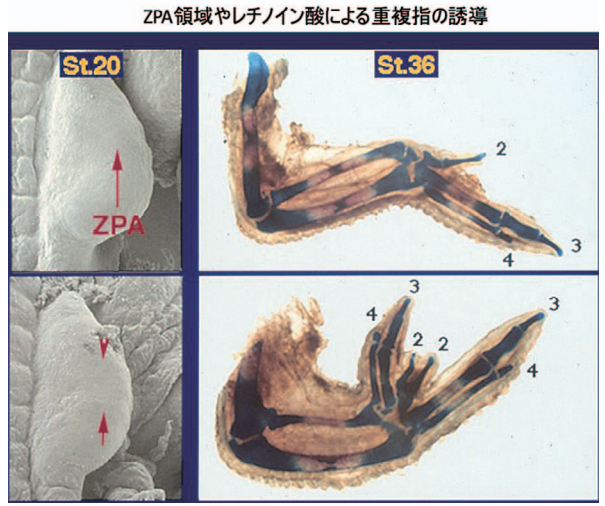
たところ、彼の返事は「あの本を書くのは、painfulだった。」でした。

Dr. Hans Meinhardt



この本で私が興味を持ったのが、「発生」でした。ヒトも一個の受精卵から発生し、形ができますが、その形ができるメカニズムを理論的に解明することを試みた本でした。その形作りのメカニズムの中に「ある拡散性の物質morphogen(形原)」が濃度勾配を形成し、それに応じて形が形成されるという理論がある事を知りました。その「形原」を見つけないかと思っていたのです。それで、「面白いテーマ」として取り上げたのが、「形原」の解明でした。当時、「形原」である可能性が高い物質として、「レチノイン酸」が目立っていました。レチノイン酸が、特に手や足の指のパターン形成に形原として関与していることが報告されていました。しかし、そのメカニズムはまだ明確になっておらず、それを研究テーマにすることにしました。

図をご覧ください。ニワトリの受精卵が発生し、胚が形成され、翼ができる部位にその原器(肢芽と呼ぶ)が形成されます。図の左がその肢芽の写真です。この肢芽は成長して、図の右のような翼になります。その骨のパターンを示しています。恐竜と同じように指は3本です。



1968年にサンダース博士とガッセリング博士（米国ニューヨーク州立大学）が、肢芽の後部に指の形態形成を制御する特別な場所がある事を発見しました。その場所はZPA（極性化域）と名付けられました。図左下のようにそのZPAを切り出して、肢芽の上側に移植すると、図右下のように鏡像対象に指の数が倍になり、重複するのです。日本においてこの指のパターン形成を研究しているグループを探したところ、東北大学理学部の井出宏之助教授のグループがニワトリ胚を用いて、四肢の形態形成の研究をされていました。東北大学の井出研究室には若手の優秀な学生がおり、その一人は田村宏治さんで、現在は東北大学の教授になっておられます。この井出研究室にてニワトリ胚を用いた実験法を習い、岡山大学にて実験を行うことにしました。

私は大腸菌や虫歯菌の研究から、形態形成の研究へとテーマを大きく変えることを谷口教授に認めていただき、川崎医科大学の濃野先生に形態形成の研究も一緒に共同研究していただきたいとお願いをし、快諾を得ました。彼の遺伝子関連の技術は最高レベルでしたので、遺伝子のクローニングは彼に任せて、私は独自に開発した遺伝子発現パターンを解析する技術である *in situ hybridization* (ISH) 法を用いてデータを出すことに専念しました。また、歯学部歯科麻酔医として勤務していた小山英樹先生は、博士の学位を取得するために口腔生化学教室に来ていました。彼はニワトリ肢芽の操作技術を習得し、高度な技術を持っていました。ニワトリ肢芽の長さは約500 μ mなので、顕微鏡下での微細な操作が必要で根気のいる作業でしたが、彼はそれを淡々と何時間もこなすことができました。この分業体制により、多くの世界的研究ができました。

私がかつて下宿先で、「なぜこのハエは飛べるのだろうか？」と疑問に思ったハエの遺伝子が、ヒトの発生にも関係していました。なぜハエの遺伝子がヒトの発生にも関係しているのか？それは、進化の過程を理解すると分かるのです。ハエもヒトも生物の祖先のDNAは共通であり、そこから紫外線やトランスポゾンなどによって生じるDNAの突然変異により変化し、それぞれに進化してきました。従って、生物の形作りの基本的な遺伝子は、ヒトもハエも由来は同じなのです。例えば、自然免疫の遺伝子や寿命を決める遺伝子の由来も共通だと考えられています。そうであれば、ハエを材料に研究する方が、より速く生物の基本的なメカニズムについて解明できることになるのです。実際、多くの医学・生理学関連のノーベル賞がハエの研究に由来しています。

6 研究の地を徳島へ

四肢の形成に関する研究で、Nature誌やCell誌に論文を発表していたので、我々の研究は世界的に関心を集めるものとなっていました。ある日、徳島大学工学部に新設した生物工学科の教授に応募しないかという話がありました。

徳島大学の教授として生物工学科に着任したのは、1992年でした。岡山大学から大内淑代先生に助手として赴任していただき、彼女には肢芽における線維芽細胞増殖因子FGFの研究をしていただきました。大内先生は、ニワトリ胚の翼と脚の肢芽の間にFGFを作用させると、完全な肢がもう一本誘導されることを発見し、これを「蛇足」と名付けました（図左赤矢印参照）。



1995年に、東北大学で開催された日本生化学会において、京都大学薬学部の伊藤信行教授のグループの発表があり、発表の最後に「新しいFGFをクローニングした」と話したのです。そこで、すぐに伊藤先生に連絡したところ、そのFGFは、1996年にFGF10と名付けられる新規なFGFでした。その遺伝子情報をいただき、ニワトリのFGF10のcDNAをクローニングしました。そして、WISH法によりその発現部位を調べたところ、肢芽の形成される部位に発現していました（図参照）。さらに大内先生は伊藤研究室に助教として赴任し、FGF10のノックアウトマウスを東京大学の加藤茂明研究室と共同研究して1999年に作成しました。その結果は非常に明快で、四肢の無いマウスが誕生したのです（図右参照）。これらの結果から、FGF10は肢芽誘導因子であることが証明されました。

7 コオロギとの出会い

徳島大学工学部生物工学科に着任しましたが、新設

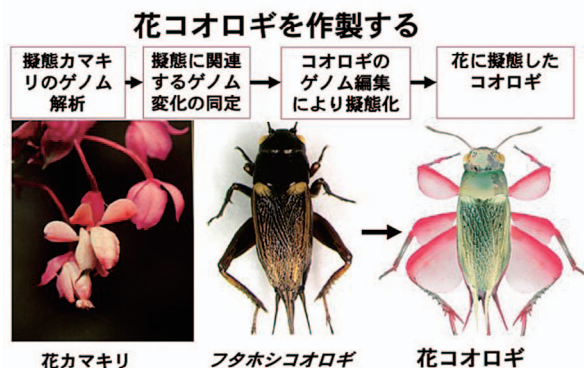
の研究室なので、四肢の発生の研究室をセットアップするには時間がかかりそうでした。また、講義の準備も必要であり、発生生物学の網羅的な勉強をする必要がありました。そのため、ショウジョウバエの発生生物学も勉強していました。

1993年、筑波大学の上野直人博士との共著、「形づくりの分子メカニズム」が発行された直後、重複指誘導因子がソニックヘッジホッグ(Shh)であるとの発見が報告されました。それがショウジョウバエの研究に由来しており、欧米の発生生物学の研究の歴史を感じ、今後世界との競争に勝つのは非常に困難になると考え、私は新規なテーマの研究をスタートしたいと思っていました。そのテーマの条件は、「非常に面白いが、誰も研究していない」でした。

そんなある日、大学生協で海野和男氏の書かれた「昆虫の擬態」という本に出会ったのです。その表紙は、葉っぱに擬態したコノハムシの写真でした。それを見た瞬間に、「これだ!」と思ったのです。なぜ昆虫が葉に擬態できるのか?葉に似ているものが天敵に見つからず生き残ったからだと考えられるのですが、どの様に進化して来たのだろうか?など興味は尽きず、テーマとして面白いと直感しました。しかも、誰も分子レベルで研究していないことが分かり、私の新規テーマの条件にぴったりだったのです。入手可能な擬態している昆虫で最も気に入ったのが、蘭の花に擬態している花カマキリでした(右図の左(海野和男著「昆虫の擬態」))。そこで早速、花カマキリをマレーシアから輸入してもらいました。花に擬態しているので餌は蝶が良いのですが、蝶まで飼育するのは負担であったため何か良い方法はないかと、花カマキリを飼育しているマレーシアのバタフライ・ファームに電話をして聞いてみました。その答えは、「コオロギ」でした。日本のペットショップではコオロギをペットの生き餌として販売しているとのことでしたので、早速徳島市内のペットショップに注文し、フタホシコオロギが300匹ほど入った段ボール箱が研究室に届きました。

購入したコオロギを花カマキリに与えましたが、飼育し増殖することには失敗しました。その結果、大量の餌のコオロギが研究室に残ったのです。このコオロギをどうするのか?と考えていた時にふと思出したのが、マインハルトの本に紹介されていたゴキブリを用いた脚の再生実験でした(次ページの右図参照)。コオロギの脚を切断しても再生するのではないかと思います、切断してみると見事に再生することがわかったのです。そこで、コオロギを実験動物に使用することを思いついたのです。しかもコオロギは1匹10円で購

入できるため、実験動物として非常に優れていると思いました。本来の研究テーマであった擬態の研究については、いずれ「コオロギを遺伝子操作して擬態させよう」(図参照)と考えていましたが、まだ、実現していません。



8 白い眼のコオロギと遺伝子操作

生物の研究を行う場合は、なるべく遺伝的に同じものを使用しないとデータにバラつきが生じるため、コオロギもなるべく遺伝的に同じ個体を使用したいと思っていました。1994年頃、山形大学を訪問した時に、白い眼のコオロギを飼育している研究室がある事を知りました。「コオロギの白色眼突然変異体」について、遺伝 43 (11) 1989年に発表しておられる山形大学理学部生物学科の中谷 勇教授にそのコオロギの分与をお願いしたところ、白眼コオロギを送っていただきました。それ以来、遺伝的な研究には必ず白眼コオロギを使用しています。特にコオロギのゲノムの塩基配列を決定するものには、この白眼のコオロギゲノムを使用しています。因みにフタホシコオロギのゲノムサイズは約1.7Gbで、ヒト3.0Gbの半分です。また、最近の食用コオロギにも、由来の明確な白眼コオロギを使用しています。

コオロギの遺伝子操作法の一つとして、外来遺伝子を導入する方法を開発しました。その方法として、ピギー・バックというトランスポゾンを用いたベクターを利用しました。2008年に下村 脩博士が「緑色蛍光タンパクの発見と応用」でノーベル化学賞を受賞されましたが、そのクラゲ由来の緑色蛍光タンパクの遺伝子をこの方法でコオロギのゲノムに導入しました。これにより、緑色に光るコオロギの作製に成功



しました。この方法により、ヒトの遺伝子などもコオロギに導入可能になり、薬の開発などに利用できるようになりました。

徳島大学ではゲノム編集技術が開発された初期から、コオロギのゲノム編集技術を開発してきました。そのきっかけは、広島大学の山本 卓教授との共同研究でした。山本先生の画期的なゲノム編集技術により、遺伝子操作が非常に簡単になりました。現在、この技術により様々なゲノム編集したコオロギを作製しています。例えば、この後紹介する変態に関する Myo ノックアウトコオロギの系統作製に成功しており、今後さらなる解析を進めることで Myo シグナル経路が制御するエクジソン生成と脱皮の詳細な分子機構の解明を目指しています。私の夢であった花に擬態した「花コオロギ」ができるのもそう遠くないと思っています。また、この後に紹介する食用コオロギの家畜化にも利用されると思います。

9 白いコオロギの誕生

コオロギの研究において有効な遺伝子機能の解析方法は、RNA干渉 (RNAi) を用いた方法です。RNAi の内在的な活性はトランスポゾンの転移や遺伝子発現制御、細胞運命の決定に関係しています。また、ウイルス感染防御の重要な因子となっています。RNAiは核酸医薬開発および遺伝子治療に使用されています。

このRNAi現象は最初に線虫の実験で発見され、1998年にはショウジョウバエにおいてもRNAi現象が生じることが報告されました。ショウジョウバエでRNAiが生じるのであれば、当然コオロギでも生じると確信し、直ぐに実験を行いました。RNAiが生じたかどうかを体の色で判断できるのが分かりやすいとのことで、色素を作る遺伝子をRNAiで抑制したのです。そうすると全身が白いコオロギができました。



実は、ハエやカイコなどはこの様に効率的にRNAiが生じないことがわかるのですが、コオロギは実に効率的にRNAiが効きました。しかもメスのコオロギにRNAi用の2本鎖RNAを注入しておく、産卵する卵のほぼ総てに最初は弱く、次第に強く効くようになるので、様々な遺伝子抑制による表現型が観察できるの

です。このRNAiの現象を遺伝子解析に使用できるようになり、コオロギの研究のレベルが一気に上昇しました。特に発生と再生の研究において、多くの重要な論文を執筆しました。私はショウジョウバエの胚発生もコオロギの胚発生も同じであろうと単純に考えていましたが、実際には大きく異なる事が研究によりわかりました。ショウジョウバエは非常に進化した特殊な昆虫であり、コオロギはより祖先的な発生形式をとることが分かったのです。特に初期発生についてはショウジョウバエとは大きく異なっており、非常にダイナミックであることがわかりました。

10 切断した脚の再生メカニズム

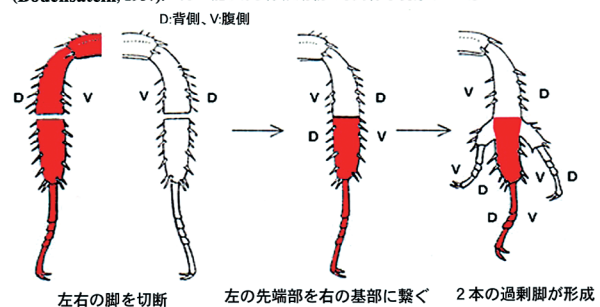
現在、様々な再生医療が試みられており、特に髪の毛や皮膚などの再生がポピュラーです。しかし、その再生のメカニズムは実は良く解明されていません。そのメカニズムが解明されると、臓器などを含めて様々な再生医療が可能になります。ヒトも昆虫も多分他の生物も基本は同じなので、再生のメカニズムも昆虫などで解明する方が、より早く答えが得られると考えられています。そこで、コオロギの幼虫の脚を切断すると完全に再生することを利用して、失われた部分が完全に回復するメカニズムを解明しようとしています。

実はこの現象は、ヨーロッパにおいて非常に古くから興味を持たれ、ゴキブリを使った実験で研究されていました。私はゴキブリに対して嫌悪感があり、実験をコオロギで再現することからスタートしました。

昆虫の脚の再生実験は、1930年代からドイツ、フランス、イギリスで研究されていましたが、1990年頃からその伝統は消滅していました。しかし、古典的な研究から多くの貴重な情報が得られており、特に3脚誘導実験の研究に興味がありました。

図を見てください。コオロギを2匹用意して、3番目の左右の脚の同じ部分を切断するのですが、左の切断した脚(赤色)を、切断した右脚の基部に繋ぐのです。すると、繋いだ部位から2本の過剰な脚(白色)が形成されるのです。

3脚の誘導実験: 左右の脚を同じ位置で切断し、背腹を逆に繋ぐと過剰な脚が2本形成される (Bodensatein, 1937)。再生能がある脊椎動物でも同様な現象が生じる。



この実験はゴキブリで行われた実験でしたが、これをコオロギで再現した研究から、マインハルトの提唱した境界モデルが正しい事を2002年に三戸太郎先生らと証明しました。この再生の研究にもRNAiを用いて遺伝子機能解析ができる事を示しました。

また、脚の長さを決めるメカニズムについても板東哲也先生らと提案してきました。ヒトの手足もそうですが、手だと、肩から上腕骨、尺骨・橈骨、指骨から形成されています。それぞれの長さの比は決まっており、左右同じ様になっています。

図をご覧ください。脚を矢印の位置で切断し、プロトカドヘリン遺伝子のRNAiを行うと、再生する脚が短くなるのです。これにより、脚の長さを決定するメカニズムについて、新規な勾配モデルを提案しました。昆虫も同じで、脚は、基節、転節、腿節、脛節、跗節で構成されており、それぞれの比は昆虫固有に決まっています。

英国ケンブリッジ大学のエイカム博士から、同大学分子生物学研究所および動物学部の発生生物学者ローレンス博士を紹介していただき、彼が提唱してきた「勾配モデル」に基づいた説明を脚再生の実験結果を説明するために使用する事について議論し、その成果についてDevelopmentという雑誌に発表しました。この研究により脚の節の長さがどの様に決定されるかについて「勾配モデル」を提供しました。現在はさらに再生現象の中心に迫っています。

11 昆虫の変態メカニズムの解明

蝶は毛虫や青虫のような幼虫から蛹になり、幼虫とは似ても似つかない成虫になります。このような過程を変態と呼び、蛹を経て成虫になる昆虫類を完全変態類と呼んでいます。この変態による変化には意外性があり、実に不思議です。一方、蛹を経ないで成虫になる昆虫もあり、コオロギがそうなのですが、卵から孵化すると小さなコオロギになります。それが幼虫です。コオロギの場合は8回脱皮して成虫になりますが、基本的には幼虫と同じ形をしています。このような昆虫類は不完全変態類と呼ばれています。昆虫の進化の過程では、不完全変態類から完全変態類に進化したと考えられています。しかし、どのように進化したのか、まだ全く不明なのです。

石丸善康助教が、コオロギの脚の再生の研究を行っている時に、奇妙な現象に出会いました。再生に関係

していると想定していた遺伝子、マイオグリアニン遺伝子(myo)の発現をRNAiにより抑制した時に、コオロギが変態せず、成虫にならないで脱皮を継続し、最終的に成虫になると、大きなコオロギになるのです(図参照)。



昆虫は変態して成虫になります。ヒトも不完全変態をして、成人になります。その典型的な現象は、身長が伸びなくなるなど、成長の停止です。何が成長を止めるのか？つまり変態のメカニズムはまだ解明されていません。昆虫の場合、そのきっかけはMYOの発現です。ヒトのMyoはGDF8(マイオスタチン)とも呼ばれており、この因子が発現すると筋肉の形成が抑制されます。一方、変態を抑制しているのは、昆虫ではdppです。これに対応するヒトの遺伝子は骨を誘導する因子(BMP)です。もしかしたら、昆虫もヒトもdpp/BMPとGDF8/Myoが「変態」をコントロールしているのかもしれませんが。

12 食用コオロギの研究

～コオロギを食べよう!!

2015年に国連サミットで採択された「Sustainable Development Goals(持続可能な開発目標)SDGs」の17のゴールの中に、「2.飢餓をゼロに」があります。2050年には世界人口が90億人を超えと言われており、食料資源の逼迫は深刻で、食肉の需要は世界全体で約70%増加すると予想されています。しかし、食肉生産の経済的コストと環境への負担が大きく、従来の畜産の規模の拡大による対応では困難なようです(FAO, 2011. World Livestock 2011)。そのような状況の中で、国際連合食糧農業機関FAOは、2013年に発表した報告書「Edible insects」(van Huis et al., 2013)において、食料問題解決のために昆虫資源の積極的な活用を提唱しました。その報告書が契機となり、昆虫資源の食用利用への関心が世界的に高まっています。昆虫食の文化のない欧米において、昆虫食に関するスタートアップ企業が多数設立されています。

昆虫は一般に高タンパク質であることに加え、ビタミン、ミネラルや不飽和脂肪酸の含有量の点でも優れており、かつ糖質の割合が低いため、機能性食材とし

て有望です(水野壮, 2016 など)。昆虫の中でも栄養価や養殖への適正などの点で、特にコオロギに期待が集まっています(van Huis et al., 2013)。

我々もコオロギの食用化について研究してきました。その結果、2019年に徳島大学の三戸先生と渡邊先生が食用コオロギを生産する大学発ベンチャーを立ち上げ、「グリラス」と命名しました。グリラス社のコオロギ粉入りの煎餅が、無印良品から2020年4月より販売されることになり、今後の展開に期待しています。

一方で日本国内においては、大量の食料を国外から輸入しているにも関わらず、食品残渣を大量に排出しており、その処理が社会的な問題となっています。これまでの研究により、コオロギの飼料の一部を食料残渣で置き換えることが可能であることが示されています。この研究を発展させることで、食品残渣処理の社会ニーズ解決とともに、コオロギ飼料を低コストに供給という産業ニーズの解決にもつながる可能性があります。三戸先生らはコオロギを家畜化して、最も食糧生産に適した昆虫にしたいと考えています。徳島大学の研究により高効率なフタホシコオロギ飼育を実現できれば、動物性タンパク質の持続的な安定大量供給手段が創出されることになります。このことは世界的な食料安全保障の状況を一変させる可能性があり、社会・経済に与えるインパクトは非常に大きいと考えています。

⑧ 徳島大学の挑戦～世界の問題を地域から解決するために

私は2012年に徳島大学の研究担当理事となり、2016年4月に学長に就任し、現在に至っています。ここで少し、徳島大学の取組みを紹介します。

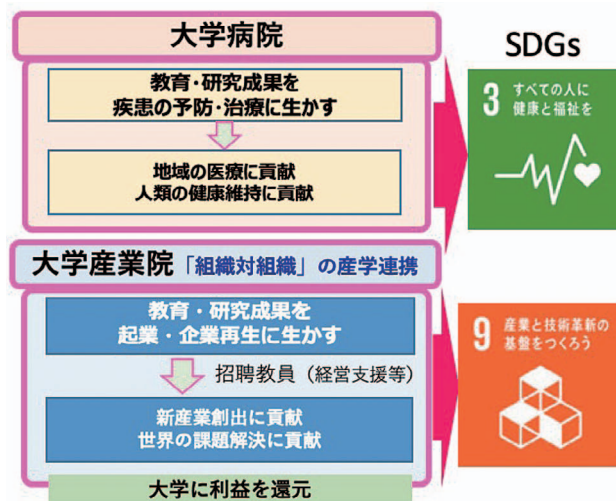
2004年に国立大学が法人化され、それから始まった運営費交付金の削減により、大学の財政状況は非常に厳しいものとなっています。運営費交付金の削減の影響による研究力の低下も懸念されており、研究費獲得のためには大学独自に外部資金を獲得する方法を考える必要があります。

そこで、徳島大学では現在、次の2つの方法により研究費を確保しつつ、大学・地域・世界を結び相互に発展できるシステム作りに挑戦しています。

1つ目は「クラウドファンディング：おつくる」です。大学のミッションは、教育、研究、社会貢献です。それは人をつくる、知識をつくる、ものをつくる、社会をつくることです。これらの言葉に共通な「・・・をつくる」をコンセプトとして、一般社団法人 大学支援

機構が運営するクラウドファンディング「おつくる」(<https://otsucle.jp/>)が誕生しました。平成28年から開始し、学内外から広くプロジェクトを募集しており、1件あたり約500～1,000万円の支援を獲得するプロジェクトもありました。

そして、2つ目は「大学産業院」です。大学病院をモデルとして、地域社会に新産業を創出することを目標とし、教育・研究の成果を迅速に事業化・産業化につなげる体制を構築するために平成30年4月に創設しました。



大学産業院の活動では、1年目から企業との大型協働研究がいくつか始まり、基盤設備に投資されています。また、企業から協働研究という形で基礎研究を支援するプロジェクトが複数始まっています。さらに学生など若い人たちがスタートアップの講演に積極的に参加し、企業への気運が盛り上がっています。

大学の教育・研究などを維持し、発展させるためには、このような外部資金獲得の新規システムが必要であり、これにより結果的に教育経費はもとより、基礎研究費の増加を実現し、世界の問題を地域から解決するための様々な取組みに挑戦しています。

おわりに

福井大学時代に応用物理学という境界領域の学問を学び、「これからの工学は生物に学ぶべきである」と考え、生物工学の研究ができたのは非常に幸運なことだったと思っています。改めて人生を振り返ってみると、私の研究はノーベル賞を授与された研究成果から多大な影響を受けていることが分かります。

日本の大学に必要なことはノーベル賞級の研究成果が得られる研究環境を整えることであると思います。日本は今、大学の研究者が研究できにくい環境になっ

ています。この環境を変えないと、日本からノーベル賞級の研究成果は得られないと感じています。

「地域から世界の課題を解決する」ことができる力は、むしろ地方大学にあると思っています。なぜなら地域の課題を解決するためには変化を恐れず、異分野融合によって全く新規な世界に存在しないものを生み出す必要があるからです。そして、この環境を変えることができるのは地方大学だと思っています。それを実証してくれたのが、徳島大学の卒業生で青色LEDの発明でノーベル物理学賞を受賞した中村修二博士です。

福井大学で学生生活をスタートさせた私は、半世紀を振り返ってみて、冒頭にも述べましたが、結果的に

「もっと面白いテーマがあるのではないか」ということを念頭に置き、変化を恐れずに進んできた結果が、現在に繋がったと思っています。私の人生が様々な人との出会いと協働により成り立っているように、今、福井大学で学んでいる皆様の人生にもこれからたくさんのお出会いがあると思います。皆様も変化を恐れず、研究に限らず「もっと面白いテーマ」に積極的に挑戦していただきたいと思います。

謝辞：ここで紹介した研究は、ご指導いただいた多くの研究者、共同研究者や私の研究室に所属した学生との研究で得られた成果です。総てのお名前を掲載できませんが、感謝申し上げます。