



序にかえて

# *in vivo* 実験医学の新たな幕開け

— 個体観察による疾患解明と新しい治療の進歩 —

御子柴克彦

生物の情報は遺伝子によりコードされ、タンパク質—細胞内小器官—細胞—組織—器官—個体—の一連の連鎖がつくり上げられている。この個体を構成する細胞社会の調和が乱れると、組織の機能がおかしくなり、疾病へと向かう。

個体は、内分泌系、免疫系、そして神経系などが調和しながらうまく働くことで、個体が個体として機能し、身体全体の恒常性が維持される。

つまり生命にかかわる研究をしようとする時、どうしても分子のみでなく全体の流れを見なくてはならない。そして生物を生きのまま、個体として、ある特定の刺激に対して筆者の研究領域である脳神経系を例にとると脳がどのような反応をするか、さらにこれに対応して、その脳の調節の支配下にあるそれぞれの臓器の反応を脳神経系での活動とともに観察するのが、*in vivo* 実験医学となる。

生命に関するあらゆる現象を、生物学や化学、物理学などの基礎的な面と、医学、心理学、人文社会科学、農学、工学などの応用面とから総合的に研究する学問がライフサイエンスであり、そしてこの分野の研究では、生命について幅広く、さまざまな角度から考えることが求められている。

## 1 *in vivo* 実験医学での個体観察を可能にする技術開発

このライフサイエンスにおいて分子レベルにおける研究と個体レベルからの研究の両方の情報を同時に見て理解することが、現在要求されている。*in vivo* 実験医学は個体そのものの研究であると捉えられがちだが、分子の動きを個体の立場でみる研究だと言ってもよいかもしれない。つまり個体が取っている行動などの背景を探り、神経細胞の連絡の場所であるシナプスから情報を取る、換言すると、個体レベルのものを分子レベルで研究し、何がどう変わったから、個体レベルでのこのような変化がおきているのかを知る研究だとも言える。さらに最近では遺伝子を使ったカルシウムイオン指示薬 (genetically encoded  $\text{Ca}^{2+}$  indicator) やその他の指示薬もどんどん開発されてきており、長期にわたり個体を観察することが可能となった。これまでは、ある色素を細胞へ与えてその変化を観察する指示薬が中心であったが、これによると長時間特定の場所に留めておくことができず、長くても数時間位しかもたなかった。しかも切片を用いるためにその個体としての生存を遮断せざるを得なかった。今では遺伝子を用いた検出指示薬の開発とその応用が進んできたことにより、例えば脳神経系変性疾患でみられるように長期にわたり発症する場合には、正常な時期、外界から刺激やストレスがきた時に異常が起きる瞬間、さらに病気が進行してゆく過程を *in vivo* で持

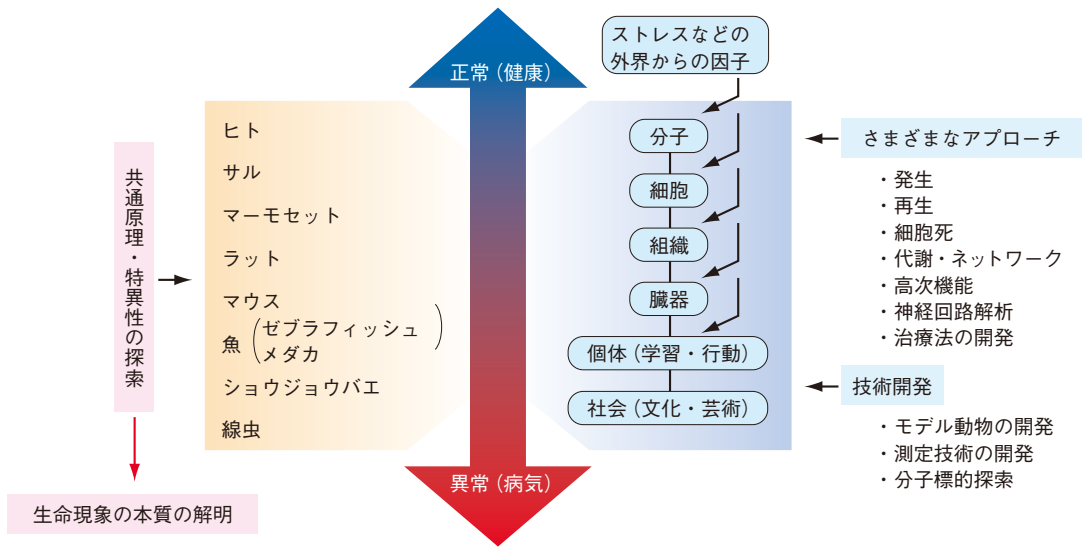


図 *in vivo* 実験医学によるサイエンスと疾患解明

連続かつ経時的に観察して、どのようにして神経回路の形成が異常になるか、また神経細胞の死が起きるかを解析できる。このように分子レベルから、個体レベルまでを比較しながら観察することにより、長い時間をかけて起きる病気ですら、なぜ起きるのかというメカニズムを解明することができる時代を迎えつつある。

## 2 モデル動物が可能にする *in vivo* 実験医学

身体全体のいわゆる複雑系の統合的理解には、生体構成分子の制御を行うことが個体から分子をつなげるためには重要である。ここで、遺伝子操作動物の作成が有効な手段であり、特定分子を過剰に、また欠損した場合の個体としての複雑系の機能に及ぼす影響を *in vivo* で観察することが可能になる。この技術はまた、個体レベルで障害が起こる疾患のモデルづくりにも有用である。各種疾患に特異的な遺伝子がある場合には特異的な過剰発現や欠損個体を作製することにより、ヒト疾患の同様な症状の再現を検討することができ、同時に治療法の開発にも用いられる。特に最近では脳神経系疾患を中心として単一遺伝子の異常で発症する疾患よりも多因子による障害により起きる疾患が多数見出されてきたが、これも現在では疾患モデル動物として作製することが可能となってきた。最近では、マウスあるいはラットにヒト遺伝子を発現さ

せたり、ヒトの細胞や組織を移植させてヒト化したモデル動物も作製されるようになってきている。

遺伝、代謝および高次神経機能において、ヒトと類似している霊長類の実験動物化という動きもある。なかでもマーマセツは、近年アカゲザルに加えて実験動物としての高い資質を備えているため、注目されている。幹細胞を用いた研究も進み、個体生命科学の基盤の上に *in vivo* における今後の医学生物分野の発展が期待されている。これにより、高い医療と健康維持に向けた研究開発が、期待されている。

### 3 *in vivo* 実験医学の幕開け

---

以上、現在の生命科学の進歩について概説してきた。各研究分野で多くの成果が生み出され、異分野研究の融合がはじまりつつある。これまで主な研究手段であった *in vivo* での研究がいよいよ次の段階へと動いている。それが、まさに *in vivo* 実験医学であり、高次神経機能をはじめとして個体でのさまざまな現象をリアルにとらえてゆく方向をみすえている。それを可能にしたのが、種々のイメージング技術の開発である。ますます高性能のものが開発されて、例えば脳組織内でのグリア細胞、あるいは神経細胞特異的に、さらには、多様な機能をもつ脳内の特定の細胞内で起きている分子レベルでの変化を *in vivo* で個体レベルで正常から疾患へとつながる一連の過程のなかでとらえることが可能である。本企画が今後の *in vivo* 実験医学の発展の為の一ステップになることを願っている。

最後に、貴重な時間をさいて本特集にご寄稿頂いた先生方に厚くお礼申し上げます。