



No.47

July 2013

<http://www.tara.tsukuba.ac.jp/>

TARA

Tsukuba Advanced Research Alliance

NEWS

CONTENTS

■ TARAプロジェクト活動報告

生命の応答と変換アспект

スーパー制限酵素の開発とこれを用いたゲノムのマニピュレーション

————— 小宮山 眞 2

■ TARAインタビュー

生命の応答と変換アспект

膵臓β細胞の分化と誘導におけるエピゲノム解析と治療への応用

————— 高橋 智 (インタビュアー 濱田 樹理) 8

■ 受賞 ————— 19

■ 来訪者 ————— 20



TARA センター内施設をご見学中の韓国西江大学校御一行

インタビュー

生命の応答と変換アスペクト

膵臓β細胞の分化と誘導における エピゲノム解析と治療への応用

高橋 智 教授（筑波大学・医学医療系教授）

インタビュアー 濱田 樹理

濱田 今回のインタビューは、人間総合科学研究科生命システム医学専攻教授と生命科学動物資源センター長を兼任されています高橋智先生にお越しいただいております。よろしくお願ひします。

それでは、最初に、先生の簡単なお略歴からお聞かせいただけますでしょうか。

高橋 私は昭和62年に東北大学の医学部を卒業して、その後に直ぐに大学院に入りまして、4年間過ごしました。そこで学位を取って平成3年に卒業したんですが、平成3年5月からジュネーブ大学にポスドクとして留学して、ジュネーブで丸3年過ごしました。平成6年に帰国したのですが、その後、出身研究室の教授が変わったこともあり、新たな研究場所を探していました。以前、TARAセンターの教授で今は東北大学に戻られた山本雅之先生が、調度その時に、遺伝子改変マウスが作れるんだったら研究を手伝わないかと言ってくれて、それで平成6年の暮れからお手伝いした研究が上手くいって、平成7年に山本先生が所属していた東北大学の医化学第二研究室の助手にしてもらったんです。

1年間だけ東北大学で助手をして、その時にはもう山本先生が筑波大学のTARAセンターの教授に決まっていたので、平成8年から、最初は特別教員配置の講師ということをつくばに来たんです。

そうしているうちに何となく遺伝子改変マウス

を使った研究が上手くいまして、平成12年に今の生命科学動物資源センターを改組して大きくする時に、遺伝子改変マウスが作れる人が欲しいという話が出ました。ただ、そのポジションは医学専門学群の解剖学のポストだったので、解剖の教育もちゃんとできる人じゃないとだめだということ、たまたま僕が選ばれました。平成12年に教授にさせていただいて、そのまま居ついちゃったみたいな感じなんです。

濱田 まず、先生のホームページを拝見させていただいてどうしても聞きたいなと思ったんですけども、なぜ基礎研究の道に進まれたのかというところに非常に興味を持ったので、是非お伺いしたいんですけども。



高橋 もともと生き物が好きだったんですよね。小学校の頃にたまたま顕微鏡を使える機会があって、それで結構小さな生き物が動いていたりするのに興味を持って、小学校の頃から生き物の研究をしたいなと漠然と思っていたんです。

そうしているうちに大学に進学する時期になって、最初、東北大学の理学部生物を受けたんですけど落ちてしまって、それで1年浪人している間に、うちの兄が理学部にいて、生物の勉強をするんだったら医学でやった方がお金もあっていいんじゃないと言われたので、じゃ医学を受けようかというので医学を受けたら合格できて、それで何となく研究志向で医学部に入ってきたんです。

濱田 もともと研究をやりたいというところからスタートされた……。

高橋 はい。それで学生の時から研究室に出入りしてました。東北大学の医学部では、3年に一度、学生さんがいろんな研究発表を一般の方に向けてするような医学祭というイベントがあって、入った年に免疫学教室に、3年生の時に病理学教室に行ったんですよね。そこでいろいろ実験させてもらったことを市民の方に向けて発表したんですけど、それが結構面白くて、そのまま研究を続けて学部の4年生だったと思うんですけど、日本免疫学会で発表させてもらったんです。それで何となく、ああ、研究もやっぱり面白いなと思いました。その後、臨床実習もあって一時臨床にも興味を持ったんですけど、ひとまず卒業したら大学院に入って研究しようということにしたんです。

濱田 3年生の時に研究を公の場で発表するということを経験されて、そこからさらに研究の道に直進されていっているわけなんですけれども、そのときに具体的にどのような研究をされたかというのは……。

高橋 3年から4年にかけて研究していたんですけど、マクロファージって免疫系で体の中の異物を食べてきれいにするような細胞がいるんですけど、そのマクロファージがどうやって物を食べる

かというのがまだ良く解っていなかったのので、マクロファージの細胞株を使ってそれが何をどのように食べていくかを測定するシステムを作って、それで解析したものを発表させてもらったんです。

濱田 そのお仕事は論文にはされたんですか。

高橋 いえ、英文の論文にはならなくて、免疫学の実験手技を書いたような和文の総説みたいなものにはなったんですけど、僕が一番最初の著者ではなかったんです。指導してくれた、今、近畿大学医学部で教授をされている宮澤正顕先生という方が筆頭で僕の名前が入ったような日本語の技術論文みたいなものになったんですけれども。

濱田 なるほど。そこで恐らく研究の面白さというものを感じられたと思うんですけども、具体的にどういうところに面白みを感じられたんでしょうか。

高橋 何というんですかね、今まで良くわからなかったことがちょっとでもわかるようになるという、自分しか知らないことがあるというのはやっぱりすごく面白いですよ。それから、工夫したら工夫したなりに結果が出てくるので、非常にそういう意味では面白かった。自分だけでいろんなことを組み立ててやれるというのはすごく新鮮でした。

濱田 それは、臨床を学ぶ、医学を学ぶということと基礎研究をやるということの大きな違いだと感じられているわけですね。

高橋 そうですね。臨床だと、患者様がいて、その患者様に対してどうするかというのがあっていろいろな研究があるんですけど、結局、患者様のためですよ、とりあえずは。少なくともそうでなきゃいけないと思うんです。なので、自分の好き勝手にいろんな研究を組むというのはちょっと難しいですよ。完全に自分でいろんなことができるというのはある意味自由があるというか、

思ったようにできるというのがすごくいいです。

そんなことないですか、実験を自分でやっています。

濱田 そうですね。確かに細胞とかマウスを使うと思うように自由にやっているんですけど、物事の現象を明らかにしていくというのはなかなか難しいなという……。

高橋 本筋のところまで突き詰めてわかるというのは結構難しいですね。そこまで行けばトップジャーナルになるんだと思うんですけど。

濱田 そうですね。壁にぶつかることも多いんです。

高橋 確かにおっしゃるとおりです。

濱田 そこでぜひ伺いたいんですけども、先生が研究の壁にぶつかったとき、これまでどのように乗り越えてこられたのか。

高橋 どうしても上手くいかないことってやっぱりあって……というか、研究って八割方は上手くいかないと思うんですけど、いろんな方法で、手をかえ品をかえやっていくというのが結構重要なポイントだと思うんです。一つの方法で上手く行かなかったら別の方法をやってみるとか、いろんな方向から攻めてみるというのは一つ手だと思いますね。

それから、どうしても上手くいかないようなプロジェクトはあるので、大体2つ3つは常に研究プロジェクトを持って走らせているみたいなことはしていますけどね。

また、僕自身は遺伝子改変マウスを作ったりするのがもともと性に合っていたというか、そういうのを作りたくって研究していたんですけど、最終的に物になるというか、物として残るような研究をしていたので、意外とそれが歩留りがいいんだと思うんですね。結局、一回良いマウスを作っちゃうとそれが共同研究でどんどん発展していったりするんで、そういう意味では意外とリスクが

少ないような研究ではあったと思うんです。

濱田 それでは、現在の主な先生のご研究内容についてお聞かせくださいませんか。

高橋 そういう遺伝子改変マウスを作るようなことをやっていたんですけど、実は私たちのセンターが10周年を迎えた時に、私達のセンターを利用されていた、現在は東大医科研の中内啓光先生、慶應大学の岡野栄之先生、東北大学の山本雅之先生と、筑波大に来られた柳沢正史先生の4人の先生方にシンポジウムでお話ししていただいたんです。そのシンポジウムが終わった後の懇親会で中内先生とお話ししていて、これだけ立派な施設があるんだったらもうちょっと何か面白いことをやれるんじゃない、と言われたんです。

要は、ノックアウトマウスを作ってその表現型解析のような、必ず結果の出るような研究ではなくて、もうちょっとチャレンジなこともできるんじゃないのと言われたんです。確かにそうだなと思って、それで、たまたまうちで膵臓のβ細胞の機能を維持するのに必要な遺伝子として見つかったものがあるって、その遺伝子を異所性に出すとインシュリンを作るような細胞ができるという報告が幾つか出ていたんです。じゃ、それを残り15年ぐらいは現役でやれるとして、ちょっとやってみたいなと思って、体の中にインシュリンを産生する細胞を新たに作ろうという夢みたいなのをやってみようと思ったんです。

なので今は、主に狙っているのは肝臓の細胞なんですけど、遺伝子を導入することによって肝臓の細胞をインシュリンを作るように分化転換して糖尿病の治療ができないかというのをやっているんですね。この研究をTARAプロジェクトに採用していただいて実験しているんですけど、ちょっと夢みたいなお話なんですけど結構上手くいって、インシュリン自体は結構作れるようになったんですね。

濱田 それがLarge Maf転写因子のご研究ですね。

高橋 はい。MafA の研究です。

濱田 ちなみに、その Large Maf 転写因子に着目するきっかけは何かあったんでしょうか。糖尿病ですとか……。

高橋 よく聞かれるんですけど、あんまり大きな声では言えないんですけど、Large Maf に入るきっかけというのは、全くの偶然なんです。先ほど資源センターの教授になったときの話をしたんですが、それが結構急な話だったんです。僕はその時はまだ 38 才くらいで、教授になれるなんて全然思っていなかったときに青天の霹靂でそういう話が来て……。そのとき僕は血球の分化に係わる GATA という転写因子をやっている、それは山本雅之先生がずっとやられているライフワークの仕事なんですけど、たまたま教授にいただいたときに、同じ遺伝子をやってもそれは山本先生の遺伝子なので独自性が無いなと思ったんです。ただ、直ぐに研究費が取れなくなるようだと困るので、ある程度結果が出るようなものでとりあえずしばらくやれることがないかというので考えたときに、たまたま手元に幾つか Large Maf のノックアウトマウスがあって、結構表現型も安定して出ている、またほとんど研究されていないというので、とりあえず Large Maf 遺伝子でしばらく研究を繋いでいって、そのうちに「これは」とい

うのが見つかったらそれをライフワークにしようと思っていたんです。

そうしているうちにいつのまにか 10 年ぐらいたっちゃったんですけど、そうしたら、Large Maf について面白いデータが結構出てきて……。例えば、Large Maf のノックアウトマウスは完全に欠損させてしまうと直ぐ死んじゃうので、ヒトの遺伝病は見つからないと思っていたんですけど、去年になって、c-Maf に変異があると目の水晶体が上手くできないとか、パチニ小体という振動を受容する感覚器が手の指先とかに一杯あるんですけど、それもヒトで上手くできないことが報告されました。それから、MafB に変異があると、今度は手とか足の平のところに手根骨とか足根骨という骨があるんですけど、それが上手く形成できないようなヒトの遺伝病が見つかったりして、ヒトの病気とも係わっているし、あちらこちらの細胞が最終的に分化する時に、Large Maf が無いと上手く分化できなくて、それは膵臓の β 細胞も同じなんです。一生の研究テーマを、色々あっちこっち探していたんだけど、結局 Large Maf が一番面白いんじゃないかなと思って、それで二年前にこれで最後までやると決めて、先ほどの β 細胞の話も出てきたんです。

なので、きっかけは、とりあえず食い繋ぐために、手元にノックアウトマウスがたまたまシリーズがあったのでそれで始めたということですけど、今



は非常に面白そうだなと思ってやっているんです。あまり、学生さんの参考にはならないんですけど・・・。

濱田 でも、手元にあった遺伝子改変マウスの可能性を最大限に導き出したのは高橋先生ですよ。

高橋 まあ、たまたまそういうことになったということですけどね。

濱田 ちなみに、話が元に戻っちゃうんですけど、マウスを使って糖尿病を治療するというので、肝臓にインシュリンを発現させるような細胞分化を誘導して治療する戦略ということで、今それは上手くいっているんですか。

高橋 そうですね。一部は上手くいっていますね。

アデノウイルスを使って遺伝子導入しているんですけど、アデノウイルスはほとんど肝臓に入りますよね。それで、MafA、Pdx1 と NeuroD という3つの転写因子を入れてあげるとインシュリンがドンと出て、肝臓から正常の膵臓と同じぐらいのインシュリンを一時的に作れるんです。ただ今やっているのは、転写因子を1つずつ乗せたアデノウイルスが三重感染した細胞しかインシュリンを作らないんですけど、実際の三重感染効率というのは肝臓全体の細胞の10%ぐらいなんです。それで膵臓1個分ぐらいのインシュリンを作らせることができるので、全部を1つのウイルスに乗せちゃえば、肝臓の10分の1だけ使えば正常の膵臓1個と同じだけのインシュリンを作らせることが理論的にはできるんです。

そのインシュリンというのはちゃんと血中に分泌されて、糖尿病状態にしたマウスを3週間ぐらいは血糖値を正常に戻せるんです。なので、実は思ったよりも結構たくさんインシュリンを作っているし、意外と長続きするんだなと思ったんです。

濱田 これはヒトで実際に応用を考えた場合は、遺伝子治療という観点からアプローチすることになるんですよ。

高橋 そうですね。TARAのプロジェクトの申請の時はまだそこまでやってなかったんですけど、実はヒトの肝臓を持ったネズミって作ることができるんです。免疫不全のマウスで、そのマウスにマウス自身の肝臓が自殺するような遺伝子を乗せておく。そうするとマウスの肝臓の細胞は死んでしまうんですけど、そうしておいてヒトの手術材料から取った肝臓の細胞を脾臓に移植すると、そのヒト肝臓細胞がマウスの肝臓に行って生着するようなシステムがあるんです。それは日本の会社が結構得意で、フェニックスバイオとか実中研でそういうのを作っているんですけど、うちの研究室は実中研からマウスを入れて、ヒトの肝臓を持っているマウスを作ったんです。そのヒト肝臓を持っているマウスに遺伝子を導入したらヒトのインシュリンが出るかというのをテストしたんですけど、ちゃんと出るんですよ。なので、少なくともヒトでも上手くいくはずですよ。

濱田 ちなみに、副作用に関しては何か想定していらっしゃるご様子とか、それを克服するための新たな戦略というのはあるのでしょうか。

高橋 なぜ肝臓を使うように考えたかという、臓器としては一番大きいですよ。それから予備能力が結構あるので、実は先ほどの計算からいくと、少なくとも今の状態でも肝臓の10分の1だけ遺伝子導入すれば恐らく大丈夫だろうと思っています。ヒトの肝臓もマウスの肝臓もそうですけど、体表から結構近いところにあるので、皮膚の



上から針を刺すと到達できるんです。あるいは、腹腔鏡とか内視鏡を使うと肝臓の一部の葉だけにいろいろな操作をすることができるので、ヒトの場合でも肝臓の10分の1の部分に遺伝子を導入すれば、正常の膵臓と同じだけのインシュリンを作らせることが理論的には可能なんです。

そうすると、その一部だけインシュリン産生細胞に変えてしまえば、少なくともインシュリン注射を打つこともないし、今行っているランゲルハンス島の移植も必要無くなります。ランゲルハンス島の移植は、一応できるんですけど、1人の患者さんを救うために3人から5人の献体が必要なんです。それで3年から4年しかもたないので、それをずっと続けようと思うと膨大なドナーが必要になっちゃうという、そういうことも要らなくなるし、大体、自分の細胞を変換するので拒絶が無いはずなので、それも結構いいかなと思っていますよね。

濱田 副作用もなく、自身の細胞を使って糖尿病を治療できる。特にインシュリン分泌不全になったような……I型でしたっけ。

高橋 そうですね。I型の方なんかには非常にいいかと思うんですよね。

濱田 面白い研究ですね。すごく夢があって、それも実現に近づいているという印象を受けました。

高橋 ただ、やっぱり問題があって、今のところ長期間の産生が続かないんです。なので、まだ多分、因子が足りないというのが一つですね。

それから、今一番問題になっているのは、実はβ細胞を移植したほうがインシュリン注射よりも良いというのは、ご飯を食べたときにインシュリンを一杯出して空腹の時は少なく出すという、血糖値に反応してインシュリンを出すという作用がないといけないんですけど、我々が作っているものは、少なくとも調べた限りでは余り応答性が出てないんです。それが出れば、今の段階でも多分、治療に用いても十分ぐらいの良さはあると思う

んですけど……。

グルコース応答性と言っているんですけど、それがちゃんと出ることが絶対必要なんですよね、良い治療をするためには。それを出すために何かまだ足りないんです。今3つの転写因子を入れているんですけど、それプラス何かがないとそこまで行かないみたいで、今それを一生懸命探しに行っているところなんです。

濱田 高橋先生の今回のご研究のコンペティターは、世界的に見てもいますか。

高橋 結構いますね。ハーバード大学のグループとかも一生懸命やっていますし、国内でも大阪大学のグループがやっていたりして、結構、論文を見ていると、ほかの細胞からインシュリン産生細胞を作りましたというのが出ているんです。

濱田 結構競争の激しい分野ですね。

高橋 そうですね。やっぱり皆さんインシュリンを産生できればいいなと思っているので、競争は結構ありますよね。なので、僕らのアドバンテージとしては、大きな動物センターを持っているので、全部、個体でやっちゃおうというのを考えているんです。マウスを使ってやっているというのと、ホタルのルシフェラーゼを使って、インシュリンの遺伝子の発現をリアルタイムでモニターできるようなマウスのシステムを導入しているんです。他のグループは、遺伝子を入れた後に組織を取ったり、ネズミを殺して肝臓をすりつぶしてインシュリンの量を測っているんですけど、僕らはリアルタイムに全部見れるようにしているので、アデノウイルスの組み合わせの有効性なんかも全部マウス個体を使ってやっているんです。多分、それだけのことができる所はそんなにないと思うので、どういう組み合わせだと遺伝子発現がどういうタイムコースで上がっていくかというのが全て見れるようにしているんです。そこで何とか優位性を出せて、早く最終的な組み合わせが見つければいいなと思っているんですけども。

濱田 そのほかにはどんなご研究をされていますか。

高橋 ちは結構いろんなことをやっているんですけど、中で幾つかグループに分かれていて、一つは同じ Large Maf でマクロファージの研究をしているグループがあるんです。それは MafB とか c-Maf という遺伝子がマクロファージの機能に結構重要だというのが解っているの、それをやっているグループがあります。

それから准教授の依馬先生が、血管とか血球がどのように分化してくるかを研究しています。血管や血球ができる時に必要な分化プログラムは何であるかというのと、それを ES 細胞から誘導しているんですけど、その ES 細胞は何で未分化なんだというのも依馬先生のグループがやっているんです。

そのほか免疫系の研究で、ある人はアレルギーになりやすくて、ある人はならないというのはどうしてなんだろうというのは、実は僕の大学院生の時からのテーマなんですけど、それをやっているグループがあって、いろんな転写因子を免疫を調節する T 細胞に出してあげると、あるネズミはアレルギーになりやすくなるし、あるネズミは自己免疫になりやすくなるというのを人為的に作ることができるんですね。それをやっているグループがあります。

なので結構いろんなことをちょこちょこは

やっているんですけど、今一番、僕自身として中心にやっているのは Large Maf、大 Maf 群転写因子の機能解析だし、その中でもインシュリン産生細胞の再分化というか再誘導というのが一番気に入っている仕事ではあるんです。

濱田 先生のライフワークということで、今後楽しみな……

高橋 はい。楽しくなるといいなと思っているんですけどね。

濱田 今お話を聞いただけでも、すごく楽しみなご研究だと思います。

高橋 ありがとうございます。いや、深水先生のほうがずっと面白いと思うんですけど。

濱田 疾患へのアプローチとして in vivo にあくまでもこだわっていらっしゃるということで、イメージングのほうもかなり力を入れてこられたんですね。

高橋 そうですね。細胞レベルでやるとやっぱりなかなか競争には勝てないので、個体でやるのが結構いいかなと思っているんですよ。

濱田 あと、先生のご研究で、ちょっと資料を探



して拝見したんですけれども、「きぼう」利用に関しまして、そのテーマに採択された「マウスを用いた宇宙環境応答の網羅的評価」に先生が参画していらっしゃると思うんですが、こちらに関しては、ご自身のご研究とはまた別に、新たな角度からのご研究ということで……。

高橋 それは、基本的にはうちのセンターがマウスのセンターであるというのがすごく大きくて、いろんなマウスの解析テクニクを持っているし、機械もあるので……。

実は今、「きぼう」には生物としては小型魚類が行っていて、小型魚類も結構使いやすい動物なんですけど、それが終わった後はヒトに近い哺乳類だというのは前からプログラムとしてはあったんですが、それが具体的にになってきたので、マウスやラットを解析してくれる人はいないかということで募集があったときに、マウスのセンターとしてはうちは全国的に見ても結構大きいので、ぜひそういうのに参画していきたいし、JAXAの研究所は同じ筑波地区なので、そういう意味でも非常に連携しやすいので挑戦してみようということで募集に応募させてもらったんです。

なので、我々のセンターのマウスのいろんな解析技術の応用として、非常に面白い研究というか、ほかでは絶対できない研究なので、是非やってみたいなということで参加することになりました。

濱田 こちらの研究の概要というのは、具体的には……。

高橋 ネズミを国際宇宙ステーション「きぼう」でできるだけ長期的に飼って……。そうすると、非常に弱い重力であるし、宇宙放射線が結構あるような環境ですよ。それ自体が生物に対してどのような影響を与えるのか調べていこうということなんです。遺伝子発現は当然変わるだろうし、代謝状態なんかも変わるだろうし、そういうのを調べたいということなんです。可能であれば、せっかくうちのセンターが遺伝子改変マウスを作るセンターなので、いろんな遺伝子改変マウスを使うともうちょっといろんなことがわかるんじゃない



かなというのは最初にはあったんですけれども、今、JAXAの方と打ち合わせさせていただいているんですが、いろんなネズミを打ち上げるというのはコスト的にかなり難しいんです。

例えば、ネズミを20匹打ち上げようと思うと、それだけでもいろんな場所の確保が必要ですし、打ち上げるロケットも確保しなきゃいけないので、普通の実験と桁違いの費用がかかるんです。そうすると、今の合意点というか着地点としては、とりあえず野生型のネズミを打ち上げて、いろんなコントロールと比較してどのような変化が起きるかを見ていこうというところに落ち着きつつあります。

実際、ネズミを打ち上げて、長い期間宇宙に行って回収したということ自体、余りまだ報告がないんです。イタリアのグループが90日間、国際宇宙ステーションでネズミを飼っていたことがあるんですけど、それは6匹打ち上げて3匹しか生きて帰ってこなかったんです。実は彼らは遺伝子改変マウスと野生型のマウスを3・3で上げちゃったので、解析数がそろわない実験になってしまって、ケースレポートみたいな論文でなかなか意味付けが難しいんです。

濱田 マウスが生きて帰ってこれるといいんですけど。

高橋 それで今、飼育装置の開発のお手伝いから始まって、できたら2015年に打ち上げられればというので一生懸命進めているんですけど。

濱田 確かに、飼育するという意味では飼育環境の整備をゼロからやるという感じですね、宇宙空間を想定して。

高橋 はい。ちょっと考えていただければわかるんですけど、マウスは生きてるので、えさ食べて、それから排泄物を出すわけですよ。ところが、重力がないところで排泄物自体はプカプカ浮いちゃうので、飼育装置を工夫しないと環境が悪くなっちゃうんです。そのことからしてなかなか大変なので、そのことをクリアできるかということから装置を開発しているんです。水生生物が良いのは、水の中にいるので、水を循環してフィルターを通せば排泄物を回収できるんですけど、哺乳類はそういうわけにいかないんで、結構大きな問題なんですよ、実は。

濱田 いろんな分野の方と一緒に共同で開発を進めながら、実現に向けて……。でも、1、2年後っでもう直ぐですよ。

高橋 実際には2015年なので、今年が13年ですので、まだ3年ぐらいはあります。目標としては、今年中に装置の性能検査ができて、それからいろんな実験のフローができて、来年テストして、本番の再来年に備えるというのが一応ベストなんですけど。ただ、宇宙ステーションのプロジェクトの進行具合とか、ネズミを打ち上げるためのロケットの手配とかもあるので、計画はいろんな要素に左右されることはあり得るというお話は聞いているんです。

濱田 ぜひ、打ち上げの方を楽しみにしています。

高橋 できたら僕も行って、打ち上げを見たいなと思っているんですけど。

濱田 いいですね、楽しみです。

それでは、次に、先生は動物資源センターのセンター長を兼任されていらっしゃるんですけども、動物資源センターの現状とこれからの展望についてぜひお話をお聞かせください。

高橋 うちの動物資源センターというのは、元々は普通の動物センターで、平成12年当時は現在の動物実験棟の建物しかなかったんです。4,200 m²ぐらいしかなかったんですけど、組織を改組して遺伝子改変マウスを作製する部門を作って、その責任者に僕がなったんですけど、その後、中内先生がセンター長だった時に概算要求が通って、発生工学棟の新設と動物実験棟の改修ができて、今の面積としては9,000 m²ぐらいになったんです。実は、国立大学では京都大学に次いで2番目に大きくて、京大は実際にはラットの建物なので、マウスの建物としては一番大きいんです。遺伝子改変動物の作製供給件数も、多分、国立大学では今一番多いので、全国センターとしては結構認知を受けてきたと思っています。

次は遺伝子改変動物を作っている国立大学の大手のところのコンソーシアムを計画していて、そのコンソーシアムでいろんな遺伝子改変マウスを国内に向けてどんどん供給していくようなプロジェクトを今立ち上げていて、それを予算化するというのが次の目標です。

それからもう一つの目標は、元々動物を管理するだけだったんですけど、遺伝子改変の動物ができたというので、今、その解析を行う部門を立ち上げました。そこに医学系の学内措置として、三輪佳宏先生というTARAプロジェクトに一昨年まで採択されていた先生に担当していただいているんですけど、その先生と組んで、より動物に痛みを少なくイメージしたり、生きたまま解析したりできるような新たな解析システムを作っていこうというのもやっています……。それは科研費の基盤(S)でも研究費をいただいているんですけど、より新しいイメージングの方法の開発をやっている、遺伝子改変マウスの作製と解析をトータルに開発していけるようなセンターを目指しているんです。

濱田 これまでにない、動物実験施設として最新の研究も取り入れながらということですよ。すごいですね。非侵襲でin vivoでリアルタイムに転写因子の動きを見たり。私たちもいつも動物資源センターのエコー装置を利用させていただ

ているんですけど、さまざま……

高橋 そうだ、エコー装置が一番使われているんですよ、確か濱田先生は。

濱田 厚かましいですけども、そうです。さまざまな最先端の機器も導入されて……

高橋 今度、TARA に1台入りますので。

濱田 はい、ありがとうございます。そういった機器を利用させてもらっているんですけど、そういった意味でも、マウスの供給だけでなく生体イメージングなどの解析も、今後、学内外にどんどん利用を推進できるようなシステムを立ち上げていかれるということですか。

高橋 はい。まあ全国的にというのもあるんですけど、筑波地区はこれだけ研究所があるので、実は結構、マウスの作製依頼も筑波地区から頂いているんです。なので、今、TIA-nano が上手くいっていますけど、TIA-life ができる時に、そういう中でマウスに関連したいろんなことを供給できればなとは思っているんです。

濱田 すみません、その TIA-nano というのは、どういったものですか。

高橋 物質材料研究機構を中心にして、ナノサイエンスでいろんな材料とか研究をしているところ



とグループを組んで、筑波地区で集まりを作ったんです。例えば、筑波大学の連携大学院に物材機構が入っていて、筑波大学の学生が物材機構で研究できたりとか、企業が入ってきていろんな新しいナノ材料を作ったりというので、前から言われていた筑波地区での相互交流サロンみたいなのを作っているんです。そのライブ版を作りたいというのが TARA センターを中心にして動いて、僕らのセンターが遺伝子改変マウスの作製拠点とか解析拠点としての役割を担えると非常に良いかなと思っているんですけど。

濱田 面白い話をどうもありがとうございます。大変興味深いんですけども、ちょっと TARA センターの話が出たので、先生と TARA センターとの関わりについて何かありましたら……。

高橋 実は僕、すごく TARA センターにお世話になっていて……。先ほども言いましたように、僕を拾ってくれた山本雅之先生は TARA センターの教授で、それで先生に1年遅れて僕は来たんですけど、その時は TARA センターの B 棟の建物はまだなかったんです。A 棟だけがあって山本先生の研究室もなくて、B 棟を建てなきゃいけないというので……。僕は3年任期の特任講師で、五十嵐さんという今東北大で教授をやっている人も一緒に来たんですけど、彼が TARA のリサーチリープ教員で、僕らが B 棟の図面を引いたんです。

濱田 ああ、そうなんですね。

高橋 例えば動物実験室の図面とかは僕が引いて、RI とかは五十嵐さんとかやはり東北大学で今年教授になった本橋さんとかが引いて、それで今の B 棟ができたんです。その後、僕は TARA センターのリサーチリープ教員から医学の教授になったんですけど、今回また TARA プロジェクトに採用していただいたりしたので……。僕は最初に筑波に来た時は「3年だよ」と言われて来たんですよ。

濱田 ああ、そうだったんですか。

高橋 「3年しかいられないから、もし更新できなかったらどこかへ行ってね」と言われて来たんですけど、それが平成8年5月でした。そうしたら、いつの間にかもう17年目ぐらいになっちゃって……。多分これからもずっといるのかなという気はしているんですけど。

濱田 先生のご略歴ですとかご研究内容を伺っていますと偶然を渡り歩いて来たような感じなんですけど、でもいろんな人との出会いとかを通じてご研究のほうも発展させながら今に至るという印象を受けますが……。

高橋 まさにその通りだと思います。学生さんには「戦略を持って」とか「将来計画を持ってやりなさい」と言っているんですけど、意外と僕自身は行き当たりばったりで、いろんな方に支えられてここまで来ちゃったんですよね。

濱田 それでは最後になるんですけども、学生さんですとか若手の研究員に先生からメッセージがありましたら、ぜひお願いします。

高橋 いつも、目標を持たないとだめですよという話はしているんです。目標とか夢とかがないと……。漠然としたものでもいいんですけど、自分はこうしたいとか、こんな研究がしたいというのは必ず持ったほうがいいよという話はしています。目標できると結構頑張れると思うんですよね。夢とか目標を持つことが一番重要なことで、それを持たないと何も始まらないよというのはぜひ言

いたいと思うんです。

まあ、僕みたいに何もなくてもここまで来ちゃった例もあるんですけど、今はちょっと、チャレンジな大きな目標を持って、インシュリンを産生する細胞を作りたいなと思っているんです。

濱田 研究を重ねてこられた今でも目標とか夢を持ってらっしゃるということで、私も今後自分の研究を進めていく上で、夢を持ち続けたいと感じました。

高橋 ぜひぜひ。まあ、目標があってもできないことはあるんでしょうけど、でも少なくとも持たないと始まらないので……。

濱田 わかりました。ありがたい言葉を頂戴できてよかったです。

本日はどうもありがとうございました。

高橋 いえいえ、どういたしまして。

高橋 智 (たかはし・さとる)
筑波大学教授 (医学医療系)
専門：発生工学・分子生物学
satoruta@md.tsukuba.ac.jp

濱田 樹理 (はまだ・じゅり)
筑波大学助教 (深水研究室)
専門：分子生物学
hamada@tara.tsukuba.ac.jp