

科学の  
峰々

87

東京薬科大学薬学部 病態生化学教室 教授

野水 基義 先生 に聞く

ペプチドの合成と  
細胞外マトリックスの研究 下

聞き手：南	明則	日本科学機器協会	広報副委員長
佐藤	文俊	同	同
鈴木	裕之	同	広報委員
筒井	紫乃	同	同
外嶋	友哉	同	同
藏満	邦弘	同	専務理事
岡田	康弘	同	事務局長

(取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)

取材日：2016年3月29日

東京科学機器協会会議室

## 野水 基義 先生のプロフィール

## 〈経歴〉

- 1977年 和歌山県立日高高等学校卒業
- 1982年 東京薬科大学薬学部卒業
- 1984年 京都大学薬学研究科博士前期課程修了
- 1985年 京都大学薬学研究科博士後期課程中退
- 1985年 キリンビール(株)研究員
- 1988年 薬学博士(京都大学)
- 1989年 米国国立衛生研究所・国立癌研究所・医薬品化学部門博士研究員(Visiting Fellow)
- 1992年 米国国立衛生研究所・国立菌科学研究所・発生生物学部門客員上級研究員(Visiting Associate)
- 1997年 カナダ国立研究所・バイオテクノロジー研究所主任研究員(Research Officer)
- 1998年 北海道大学大学院地球環境科学研究科助教授
- 2004年 東京薬科大学薬学部教授、現在に至る

## 〈専門分野〉

生化学・ペプチド科学・細胞生物学・バイオマテリアル

## 〈学会・資格〉

日本結合組織学会理事・日本ペプチド学会理事・  
マトリックス研究会元会長・日本生化学会会員・  
日本薬学会会員・米国細胞生物学会会員・  
高分子学会会員・米国生化学分子生物学会会員

## 〈賞〉

1998年 日本薬学会奨励賞



## ペプチドを用いて 医療分野への応用を目指す

— これまでアメリカやカナダの研究所を経て、北海道大学に移られたというお話をお聞きしてきました。北海道大学に5年ほどいらっしゃった後、東京薬科大学に戻りましたが、先生が取り組まれているペプチドの研究は、今後、どのようなことを目指されているのでしょうか。

**野水** 私の研究を振り返ると、東京薬科大学を卒業後、京都大学の大学院でペプチドの合成に出会い、それをベースにしてアメリカでは細胞を使うことを学び、細胞外マトリックス、特に基底膜をターゲットに研究するようになりました。

1998年に日本へ戻り、北海道大学では多糖類を用いた高分子の研究が加わり、2004年に東京薬科大学に移ってからは、医療分野への応用を目指した研究を行うようになりました。

ペプチドの研究にはいろいろな目標がありますが、私の研究は関節や皮膚の下にある組織などをペプチドを使ってつくることです。そして将来的にはそれを再生医療などに役立てることを目標にしています。

— 野水先生の研究目標をもう少し具体的にご説明していただけますか。

**野水** 私たちの皮膚の表面には角層があり、その下に何層かの薄い細胞の表皮層が続き、表皮の一番下のところには、基底膜があります。基底膜はたいへん薄い膜状の組織です。その基底膜の下には柔らかなコラーゲンがたくさんあり、毛細血管が張り巡らされている真皮という組織があります。

皮膚が傷ついて切れても、出血しないギリギリのところにあるのが基底膜です。基底膜は1コの細胞よりも薄い膜で、電子顕微鏡で見ても、わずかしか見えません。

私たちの皮膚は、この基底膜の上で細胞分裂が起こり、それが

成長するにしたがい、基底膜から表面の層へ押し上がっていくことで皮膚になる仕組みになっています。

なお、基底膜を説明するときには皮膚が分かりやすいので例にしましたが、ほかにも基底膜は体のいろいろなところにあります。

私の研究目標は、ペプチドを使い、人工的にこの基底膜と同じような作用があるバイオマテリアルをつくりあげることです。基底膜は細胞をつくり出すものですから、近い将来、人工的に基底膜をつくることができれば、基底膜の上で細胞をどんどん増殖させることができるようになるのです。

## 人工の基底膜をつくり出し 再生医療に役立てる

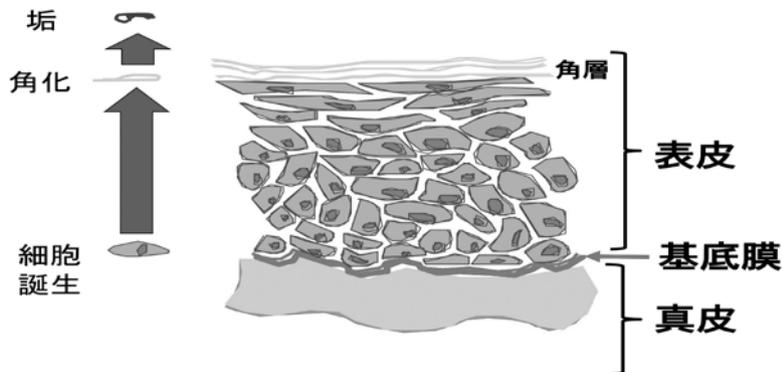
— ペプチドを活用した再生医療とは、どのような研究なのでしょうか。

**野水** 私がアメリカ国立衛生研究所（NIH）の研究室にいたとき出会ったものにマトリゲルがあります。マトリゲルは、基底膜だけが特異的に増殖するマウスのがんから採取されたもので、可溶化抽出基底膜ともいわれるものです。

マトリゲルの上で細胞を培養すると細胞が増殖し、器官まではつくり出せないものの、皮膚や唾液腺などの組織までならつくることができます。このマトリゲルは、現在、万能バイオマテリアルとして組織工学の実験でよく使われています。

マトリゲルを使って組織をつくり

## 基底膜はお肌の原点



皮膚の模式図：私たちの肌は、基底膜の上で細胞が作られます

出すことができるので、それを再生医療に利用できればいいのですが、マウスのがん細胞から取っているため、人に移植することはできません。

そこで私が目標としているのが、人に使える人工マトリゲルをつくることです。それが実現できれば、人への移植という道も開け、再生医療に大きく役立つと考えています。

### ペプチドやマトリゲル研究の始まりは？

— 簡単に歴史を伺いたいのですが、ペプチドの研究はいつごろから始まったものなのでしょうか。

**野水** 私が京都大学の大学院にいたときの教官が、アメリカで学んだペプチドの技術を日本へ持ち帰った方でした。それが1960年代あたりのことです。そのころから京大をはじめ、日本のいくつかの大学で研究がスタートしました。したがって、日本でのペプチドの研究は50年ぐらいの歴史があります。

— ちなみに、宇宙などでペプチドを使って細胞を培養するとしたら、どうなるのでしょうか。

**野水** 例えば、胚性幹細胞（ES細胞）は固いものの上で培養すると、軟骨細胞になり、柔らかいものの上だと神経細胞に変わります。

無重力状態では重力による刺激を受けないので骨が弱るといいますが、無重力状態で細胞を培

養したとき、どのように変わるのか？それは興味深い実験になるかもしれませんが。

— マトリゲルに関する研究は、いつごろからスタートしたものでしょうか。

**野水** 1970年ぐらいに、ドイツのマックス・プランク研究所とNIHで基底膜が異常に増大する変わったマウスのがん研究が始まりました。その研究結果から、ラミニンなどの基底膜の成分が発見されました。

マトリゲルは、1985年頃にヒンダ・クレインマン博士が開発しました。私はヒンダと同じ研究室にいたこともあり、とても仲がよいのですが、彼女は生粋のボストン娘で、クレバーな女性研究者です。ヒンダはマウスがん組織のホモジェネートからラミニンを精製する際に、途中の粗精製物を「マトリゲル」というユニークな名前をつけて製品として開発しました。たぶんラミニンの精製が面倒だったのだと思います。すばらしかったのは、この「マトリゲル」というキャッチーな名前だと思います。

私がNIHに居た1990年代にNIHがマトリゲルに関する特許を持っていました。開発費はほとんど使われていませんし、アメリカの商務省には莫大な特許料が入っていました。NIHのさまざまな特許収入の中でも、マトリゲルの特許収入は常に上位にランクされていました。

ちなみに、NIHにおられた日本人研究者、満屋先生が見つけた

エイズの薬の特許収入も常に上位にランクされていました。

— 話を戻しますが、目標である再生医療に関する研究は、現在、どのようなことに取り組みられているのでしょうか。

**野水** 私たちの研究室では、ヒトの細胞を取ってきて、それを私たちのペプチドでつくった膜にくっつけて培養し、膜に付いたヒトの細胞をヌードマウスという免疫のないマウスに移植することには成功しています。それを論文にまとめ、報告しました。

ただし、その細胞を人に戻すことはできず、再生医療として培養した細胞を人に戻すには、まだまだ先のことになると思います。

### 基底膜を元気にすると肌がキレイになる？

— 先ほど基底膜のお話が出ましたが、基底膜は私たちの体の中で、どのような働きをしているのでしょうか。

**野水** 先ほど申し上げたように基底膜は皮膚のほかにも、筋肉細胞の周りや神経細胞の周りなど、いろいろなところにあります。そこで細胞をつくり出す、この基底膜を元気にすることができれば、体が若返ると考えられています。

例えば、生まれたての赤ちゃんはとてもきれいな基底膜をもっています。それに対し、高齢になると

## 産学官との連携

基底膜がところどころ切れていたり、薄くなっていたりします。そのため新しい細胞がつくれ難くなり、皮膚がザラザラになって老化していくのです。

すなわち、基底膜はお肌の原点なのです。この基底膜を元気にすることができれば、新しい細胞がどんどんつくれ、潤いのある肌にする可以考虑されています。

— 皮膚にシワができる原因は基底膜にあるのでしょうか。

**野水** シワは、私たちの皮膚の組織の中にあるエラスチンという弾性繊維が加齢とともに擦れたりして、変化するために起こります。エラスチンとは、私たちの皮膚の中で、コラーゲンを束ねるように巻き付いているタンパク質です。

— なぜ、基底膜が年齢とともに切れたり薄くなるのでしょうか。

**野水** 基底膜は細胞がつくるのですが、その産生が加齢とともに減少します。さらに、基底膜を切る酵素が加齢とともに増加したり、紫外線によって基底膜が耐えられなくなって、切れてしまうといったいろいろな要因があります。

基底膜を元気にする成分としては、プラセンタ（胎盤）のホルモンがあります。特に化粧品会社は、基底膜を元気にする成分に注目しながら日々研究を行っています。

一方、私たちの研究は人工基

底膜をつくり、その上で細胞を培養することを目標としています。

— 野水先生が研究されている技術を活用して、商品化されているものもあるのでしょうか。

**野水** 私たちの技術を使った実験用のプレートが販売されています。このプレートは細胞を培養するときなどに使うのですが、私たちが開発したペプチドを塗っておくと、細胞がくっつきやすくなります。結構売れているという話は聞いたのですが、我々には還元されていません。特許等で権利化もされていないので、製造販売している企業の秘密だそうです。

イスラエルの研究者や  
眼科の医師との共同研究

— 野水先生の研究室では、このところ大きな注目を集めているiPS細胞やES細胞は扱っているのでしょうか。

**野水** 扱っています。例えば、ES細胞であれば、3年ほど前までイスラエルと日本から研究資金を出してもらい、イスラエルの研究者たちと共同で研究を行っていました。

この研究のユニークな点は、日本やアメリカと違い、イスラエルでは規制がなく、研究にヒトのES細胞が使えるという点です。共同研究によって、私たちのペプチドをヒアルロン酸とくっつけ、それがヒトのES細胞の培養に有用であるという

結果を得ることができました。

研究はそこでストップしてしまいましたが、イスラエルの研究者たちは、さらにその細胞をパーキンソン病の治療に使いたかったようです。しかし、研究が中断してしまい、実際の治療に使うまでには至りませんでした。

— 野水先生の研究室では、薬の研究開発などにも取り組まれているのでしょうか。

**野水** 眼科の先生たちと進めていた研究がありました。ドライアイなどにより、角膜が損傷することがあります。その損傷した角膜に、私たちのペプチドを用いた薬を開発し、人に投与するところまで行いました。

重症患者には効果が認められましたが、この研究は開発費が莫大になりそうだということで、今はここで止まっています。臨床研究としてはフェーズ1までいったところですよ。

iPS細胞による再生医療には  
莫大なお金がかかる？

— 今日、iPS細胞を用いた再生医療に期待が集まっていますが、野水先生はその将来性について、どのようにお考えでしょうか。

**野水** 私は厚生労働省の再生医療に関する委員を務めていたのですが、いまだにiPS細胞を用いた商品は無いに等しく、iPS細胞が産業として成り立つには、まだまだ大変な道のりがあると感じます。

## 産学官との連携

今のところ、iPS細胞を使ってできるものとしては、火傷したところに、その人の皮膚の細胞を取ってきて培養し、移植することぐらいです。

また、iPS細胞で再生医療を行うには、その人の細胞を使い個々に違う操作が必要なため相当なお金がかかります。おそらく、一人あたり1千万円以上かかるのではないのでしょうか。医療費がそこまで高額になると、本当にiPS細胞による再生医療が皆に行えるのか分かりません。

## 日本・アメリカ・カナダの公務員となって感じたこと

— 参考までに伺いますが、先生は日本、アメリカ、カナダの研究機関でいろいろな経験をされましたが、国によって研究者の待遇などに違いはあるのでしょうか。

**野水** アメリカ、カナダ、日本の3カ国で国家公務員を経験し、感じ

たことがあります。まず、NIHの研究員になると、大きな星条旗がある研究所のオフィスに通され、「アメリカ国旗に誓います」といった旨の言葉を宣言し、サインを求められました。日本ではまず、ない儀式だったので、ちょっと面白いと思いました。

カナダでも同様に、国家公務員になると、研究所の特別室で国旗の前でサインをしました。サインした書類には「カナダの女王に誓う」と書かれていました。ちなみにカナダの女王はエリザベス女王です。

それに比べると、日本では辞令の書類を受け取るだけという、実に事務的なものでした。

ただし、国家公務員の待遇として一番安定して優遇されているのは日本だと感じました。アメリカでもカナダでも業績次第では降格もあり、日本のように永久的に安定している職業ではありませんでした。

また、アメリカのNIHの給料はそれほど高くはありませんでした。ただ、アメリカでうらやましいと感じたのは、

公務員として30年以上働くと、定年後は定年時の給料の8割の年金が保障されることでした。それと、アメリカの公務員はホテルに泊まる時、ガバメントレートというものがあり、宿泊費がかなり安くなるというメリットもありました。

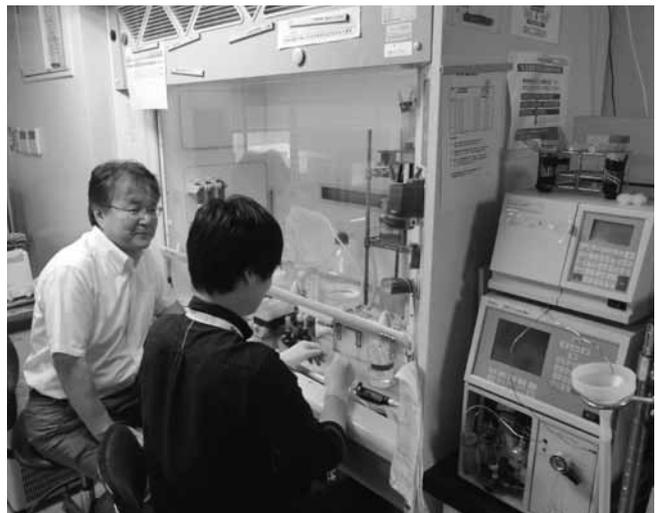
— ちなみに、NIHの給料はどれくらいなのでしょう。

**野水** NIHの研究所での最初の3年間はポスドク（博士研究員）でしたので、給料はキンビールのときよりもかなり下がりました。ただし、地位が上がっていき、日本での講師や准教授にあたるポジションになると、ある程度の額はいただきました。

それでも多くの同僚が言っていたのは、アメリカやカナダでは民間の給料は高く、公務員の給与は安いということです。さらに、特にカナダでは給料のかなりの部分が税金として差し引かれていました。



八王子の八十八景にも選ばれているレンガ造りの東京薬科大学正面棟の5階が薬学部 病態生化学・野水研究室



学生にペプチド合成の指導をする野水先生

## 産学官との連携



2015年8月、6年生の卒業論文発表会後の集合写真(病態生化学教室:学部生45人、大学院生5人、教員4人)

将来性のあるペプチド研究に  
理解と支援を

— 最後に、先生が卒業されて、現在教授として教鞭を執っておられる東京薬科大学をご紹介いただけますか。

**野水** 東京薬科大学は開学136年の歴史があります。私学でもっとも歴史のある薬科大学です。

以前はキャンパスが新宿と上野にありました。これはもともと男子部が新宿、女子部が上野に分かれていたためです。35年前に八王子に統合する形で移転しましたが、

今でも講義は男子部と女子部に分かれています。現在、薬学部は6年制で、男子部、女子部とも各210名の定員で、生命科学部(定員220名)や大学院生も含めると、総学生数が、3800名を超える大きな薬科大学です。

なお、新宿にキャンパスがあった当時の男子部は、かなりバンカラな校風だったようで、学生紛争の頃は爆弾工場だったらしいです。(笑)

長い歴史のある大学ということもあり、製薬業界、全国の薬局や病院の薬剤師など多くの人材を輩出しています。製薬会社の社長や

関東圏の大きな病院の薬剤部長などにも、私たちの大学の卒業生が多数おります。

研究者としても多様な人材を輩出しています。東京薬科大学出身の板倉啓壺先生などは、世界で初めて大腸菌でタンパク質をつくることに成功し、一時期はノーベル賞候補とも言われていました。

— 現在、野水先生の研究室で、学生さんはどのような研究をされているのでしょうか。

**野水** 1年間に20~30種類ぐらいのペプチドをつくり、いろいろな活性を調べて、それを卒業論文にまとめてもらいます。薬学部は6年制なので、卒論は4年生から始め、修士論文と同じものとして認められており、それで卒業となります。

— 最後に、科学機器協会や科学機器業界へ、ご意見やご要望があればお願いいたします。

**野水** 本日は私にとって新鮮な質問もあり、興味深い機会となりました。私たちが取り組んでいるペプチドや細胞外マトリックスの研究は、いろいろな可能性を持った有望な研究だと考えています。科学機器の業界の皆さんには、研究に対するご理解とご支援などをいただければと思います。

次号「科学の萌芽」では  
東京薬科大学 薬学部 病態化学研究室  
保住建太郎講師に  
お話いただきます。



学生たちと細胞を観察しながらディスカッションする野水先生