

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 上

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



## 民間企業で細胞の培養や バイオ医薬の開発を経験

— まずは、野水先生がこれまでどのような研究をされてきたのか、ご経歴に触れつつ、お聞かせいただけますでしょうか。

**野水** 出身大学は東京薬科大学で、有機化学を学びました。薬学部の授業では有機化学が最も好きで、研究がやりたくて有機化学の研究室に入りました。卒業後は京都大学の大学院へ進み、有機化学を研究していたのですが、そこでペプチドに出会い、ペプチドを化学的に合成する方法などを学びました。

ペプチドとは、アミノ酸が2~99コ結合したものです。ちなみにアミノ酸が100コ以上結合したものがタンパク質です。

これまで日本をはじめ海外でいろいろな研究に携わってきましたが、現在は主に、ペプチドを使って薬をつくったりペプチドを使って材料をつくったりといった研究を行っています。

その後、キリンビールの研究所に研究員として就職し、バイオ医薬の開発チームに所属しました。そこでは当時、「これからの医薬品」といわれたエリスロポエチンの開発に取り組んでいました。

エリスロポエチンとはアミノ酸が165コ結合したタンパク質で、赤血球をつくる薬になります。エリスロポエチンは私たちの体の中にあるも

ので、キリンビールの研究所では動物細胞を培養して生産していました。

この薬はキリンビールの最も成功したバイオ医薬となり、今では年商1000億円を超える巨大なマーケットになっています。

— その医薬はキリンビールが独自に開発したものだったのでしょうか。

**野水** もととはアメリカの「アムジェン」というベンチャー企業が始めた研究で、その「アムジェン」とキリンビールが合弁会社を設立し、開発を進めていました。

キリンビールは1980年頃バイオ医薬を始めるにあたり、群馬県前橋市にあった工場の跡地を利用した施設で研究に取り組んでいました。

私はその研究所のほぼ一期生で、入ったときは少人数だったのですが、そのあと研究所の人員は急速に増え、組織も大きくなっていきました。

— そのころ細胞の培養というのは、盛んに行われていた研究だったのでしょうか。

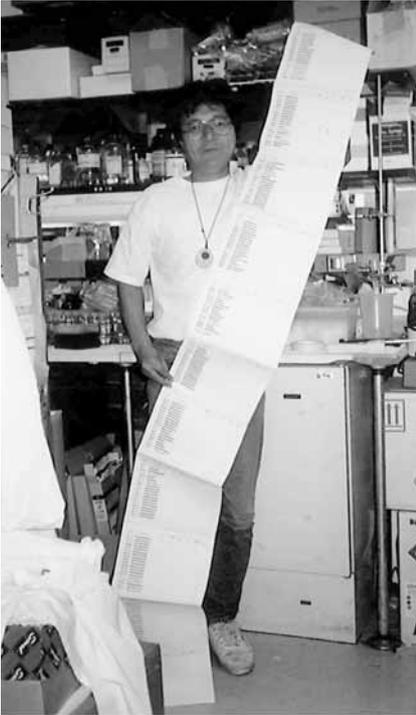
**野水** 当時は世界的に見ても、細胞の培養はそれほど盛んに行われていたわけではありません。私にとってその研究所での日々は、細胞を使うこと、バイオ医薬、会社組織などについて学ぶうえで、よい機会となりました。

— 薬が製品化され、世に出回るようになったのは、野水先生が研究所に在籍されていた頃だったのでしょうか。

**野水** キリンビールの研究所には1985年から89年まで在籍していましたが、エリスロポエチンが製品として市場に出たのは、私がそこを離れてから2~3年経った後のことでした。



1995年頃、アメリカの国立衛生研究所「NIH」の研究室にて ペプチドの合成に連日没頭した



1997年夏、合成したペプチドのリストを手にした野水先生  
5年間で約2000種類のペプチドの合成に成功した

## アメリカに渡り エイズ薬の研究に参加

— その後、渡米されましたが、きっかけはどのようなことだったのでしょうか。

**野水** 日本の研究所で研究員として働いていましたが、次第に海外へ行くべきだと思うようになりました。当時の私には、アメリカの研究力が日本の遙か上をいっていたように思えました。また、京都大学の恩師にあたる矢島治明先生がアメリカでの6年間の研究実績を元に指導されていて、大いに感銘を受けました。恩師に少しでも近づきたい気持ちと、世界に飛び出してみたいという無謀とも言える好奇心で、



1996年夏、年に一度、NIHの日本人メンバーと海へ釣りに、ヒラメがたくさん釣れた（中央）

1989年にアメリカの国立衛生研究所「NIH」の博士研究員となりました。

NIHの博士研究員として最初に入ったのは、国立癌研究所の薬をつくる研究室でした。当時はエイズが爆発的に流行している頃で、エイズの薬を早く作り出すことが国家的プロジェクトになっていました。その研究室には3年ほど在籍し、ペプチドを使ったエイズの研究に取り組みました。

— NIHには何人ぐらいの研究者がいたのでしょうか。

**野水** 当時、NIHには8,000人の研究者と8,000人のサポーティングスタッフが働いていました。日本人は350人ほどいて、そのうち300人ぐらいが医師で、NIHでエイズの薬を最初に見つけた満屋裕明先生もいらっしゃいました。満屋先生とは共同研究を行ったこともあります。

— その薬を使うと、エイズそのものが治るものなのでしょうか。

**野水** エイズは発症してしまうと、抑えるのが難しい病気です。その薬は発症する前に飲むことで、発症を抑えるものでした。

その研究室にいたとき、印象に残る出来事がありました。ある日、ニューヨークからエイズ患者たちが50台のバスに乗って、研究所へデモをしにやって来ることになりました。

そのため、デモの当日は研究所に来ないように日本人の仲間から指示があり、私は自宅で待機していました。デモの様子はテレビでも中継されていました。まずホワイトハウス前でデモ行進をし、そのあと患者たちがNIHの建物の前で「多額の税金を使っているのだから、早く薬を開発しろ」と声を上げる様子を自宅のテレビで見っていました。

ショッキングだったのはデモの参加者が血液の入った袋を研究所に向かって投げつけていたことです。その時は恐怖を感じるとともに非常にアメリカらしい抗議のやり方だと感じたのを憶えています。

## 細胞外マトリックスに出会い 発生生物学へ

— その後、国立癌研究所から国立歯科学研究所の発生生物学部門に移されましたが、そこではどのような研究をされていたのでしょうか。

**野水** 私にとって、国立歯科学研究所での経験は大きな転換点となりました。それ以前はペプチドを合成するだけだったのですが、ペプチドと細胞を使っているいろいろなことをやってみたいと考えるようになり、発生生物学という分野に身を置くことになりました。

国立歯科研究所には1992年から5年ほど客員上級研究員として在籍していました。ここで始めたのが細胞外マトリックスの研究です。細胞外マトリックスとは、我々の体の細胞を取り巻く環境を作っているもので、コラーゲンやプロテオグリカン、ヒアルロン酸といった、柔らかい結合組織の物質です。

そういったものに対して私たちの研究室ではペプチドの合成を中心的なテクニックとして、細胞外マトリックスの生物学的な機能解析を行ったり、細胞外マトリックスの機能を模倣することによってバイオマテリアルの創出を試みたりしています。

## 再生医療やiPS細胞の培養の 分野でも注目が集まる

— ペプチド、コラーゲン、ヒア

ルロン酸というと、美容や健康に関連する商品などを思い浮かべる人も多いのではないのでしょうか。

**野水** 私たちの研究はコラーゲンやヒアルロン酸を使って、注目されている再生医療などに役立てようというものです。おそらく一般の人々が知っているコラーゲンやヒアルロン酸の使われ方とは、大きく異なるものだろうと思います。

例を挙げると、火傷の治療などにもコラーゲンが有効活用されています。その治療法では、まずコラーゲンを固めてつくった不織布のような膜を用います。それに水を染み込ませ、その上に細胞を置いて、培養します。培養された細胞は火傷を負った皮膚の再生に使われるのです。

火傷を負った皮膚は細胞が剥がれ落ちてしまい、そこに別の皮膚の細胞を移植しようとしても、簡単には付きません。細胞が付くためには「足場」の役割を果たすのが必要です。そこで天然の「足場」として、コラーゲンが適していると考えられるようになりました。

そのほかにも、細胞外マトリックスの中にラミニンというタンパク質があり、私たちはその研究も行っています。ラミニンとは大きなタンパク質で、アミノ酸が6000コほど結合してできています。

昨今、注目を集めているiPS細胞は培養するのが難しく、コラーゲンの上では培養できないため、ラミニンに期待が集まっています。このラミニンを使って培養皿をコーティン

グすることで、iPS細胞の培養がスムーズに進むことが最近の研究で明らかになってきました。

— 野水先生がラミニンに注目するようになったのは、どんなきっかけがあったのでしょうか。

**野水** アメリカの国立歯科学研究所には何人か著名な先生が在籍していました。その中の1人がラミニンを発見したということもあり、ラミニンの研究に取り組むようになりました。

私たちはペプチドを合成し、細胞にペプチドをかけて、神経が伸びないか、細胞が増殖しないかなど、さまざまな活性を観察していました。ラミニンにはがんの転移を促進するといった性質があるのですが、がんの進行を抑える働きがその配列の中にないか探していました。

— ところで、ペプチドはどのようにして作り出すのでしょうか。

**野水** ペプチドの合成には、機械を使って合成する方法もありますが、我々は簡単な合成用器具の中で手作業でアミノ酸を1つずつ結合させて作っています。

最終精製品のペプチドは凍結乾燥することでフリーズドライにします。ペプチドは粉のようになりますが、吸湿性を持っていたり、液体のようになったりするものもあります。

— ペプチドをつくるのに、どれくらいのコストがかかるのでしょうか。

**野水** ペプチドを1コつくるのにかかる原価は1万円ほどです。これまで3000種類以上のペプチドをつくってききましたから単純計算すれば原価は3000万円ですが、これに人件費などのコストが加わるようになります。

### コラーゲンを食べると肌は若返るのか？

— 参考までにお聞きしたいのですが、コラーゲンを食べることで、肌が若返ることはあるのでしょうか。

**野水** 細胞外マトリックスの材料になるのがコラーゲン、ヒアルロン酸といったものなので、「コラーゲンを食べれば肌がツヤツヤになるのか？」という質問をたびたび受けることがあります。

結論から言うと、理論上、食べたコラーゲンが腸で吸収され、肌まで届く、ということは考えられません。

しかしながら、それを完全に否定することもできません。コラーゲンはアミノ酸からできています。腸の中でコラーゲンが分離し、1コ、2コになったアミノ酸が体内に吸収され、体の中でコラーゲンがつくられるとき、口から摂取されたコラーゲンが使われる可能性もゼロではないからです。

ただし今のところ、体の中でコラーゲンを生成する栄養素として、

科学的に証明されているのはビタミンCだけです。

— 一方、ヒアルロン酸は関節痛の治療でよく耳にします。

**野水** 関節の痛みを抑えるために、ヒアルロン酸の注射を打ちますが、ヒアルロン酸は時間が経つにつれて分解されてしまいます。

また、ヒアルロン酸は美容整形の分野でも盛んに使われています。ヒアルロン酸を目元などに打つと、目をぱっちりさせることができます。なお、そのヒアルロン酸が効果を維持できるのは半年ぐらいです。

ヒアルロン酸はもともとニワトリのトサカから発見され、取り出されました。製品としては点眼薬などにも使用されています。

— ペプチドを使用した製品としては、どのようなものが市場に回头っているのでしょうか。

**野水** おそらく、世界で最も使われているペプチドは、アスパラギン酸とフェニルアラニンを繋げたアスパルテムという人工甘味料だと思います。ゼロカロリーを謳った食品や清涼飲料水に使用されるこのペプチドは、砂糖と同じような状態で舌に付着すると、強烈な甘みを感じるのです。

そのほかでは、輸血のときに使われる薬や、前立腺がんにも効果がある薬なども、ペプチドを使ってつくられています。

— ペプチドというと、大豆ペプチドという言葉も思い浮かびますが、これらは異なるものなのでしょうか。

**野水** 大豆ペプチドもペプチドです。大豆はタンパク質の塊で、食べるとタンパク源になります。大豆ペプチドはタンパク質を酵素で切って生成しています。大豆ペプチドの中には、摂取すると血圧を下げる効果などが見つかっています。

### 永住権を取得しカナダ国立研究所へ

— 話を野水先生のご経歴に戻しますが、アメリカからカナダの国立研究所へ移られたきっかけは何だったのでしょうか。

**野水** NIHは8年在籍すると教授となって、独立してやっていかなければならない決まりがあり、別のところへ移ることにしました。

そこで新しい職を求め、10カ所ぐらいの研究機関を受け、そのうち2つに受かりました。1つはジョージタウン大学のアシスタントプロフェッサーで、2つ目がカナダの国立研究所でした。

どちらに行くべきかを決めるため、ジョージタウン大学へ見学に行きました。講義風景を覗いてみると、白人の教授の教室はほぼ満員だったのに対し、インド人や中国人だと思われる教授の教室にはあまり学生がいませんでした。たぶん、ネイティブではない教授の英語は

## 産学官との連携

聴き取りにくいので、学生が集まらないのだと思いました。

私もアメリカに8年いて、かなり英語が上達したと思っていたのですが、講義の様子を見て、自分もこうなるに違いないと思い、カナダの研究所に行くことにしました。

カナダの研究所は65歳定年制で、安定しているポジションだったということも選んだ理由のひとつでした。

カナダへ行くにあたり、永住権を得て、移住することになりました。カナダの研究所ではアメリカ人を除くと、皆、カナダ国籍を持っていました。ヨーロッパの国々や中国などからも研究者が来ていましたが、彼らは母国とカナダ、両方の国籍を持っていました。

私も「カナダの国籍を取得しなさい」と言われたのですが、日本の場合は、日本の国籍を捨てなくてはならないため、カナダ国籍を取ることはお断りしました。

— カナダの国立研究所の所在地は、どこだったのでしょうか。

**野水** 研究所はカナダ東部に位置するケベック州のモントリオールにありました。そこで思い出されるのが、私の研究室にテクニシャンと博士研究員を雇いたいと事務に依頼しに行ったときのエピソードです。「君はバイリンガルか?」と聞かれたので、「そうだ」と答えると、相手が急にフランス語を話し出して、驚いたことです。ケベック州でのバイリンガルとは、公用語であるフランス語と英語のことを意味するのです。また、ケベック州の法律で、人材を採用する場合は、フランス語のテストで一定の点数以上を取る必要があります。私は全くフランス語がわからなかったので、研究所がフランス語の先生を派遣してくれ、1回2時間の個人レッスンを週に2回も受けさせられました。残念ながら努力の甲斐もなく、フランス語は全く上達しませんでした（笑）。

— 研究所内では何語でコミュニケーションを取っていたのですか。

**野水** 研究所の中では英語しか耳にしたことはありませんでした。しかし、街の中ではまず「ボンジュール」と声を掛けられます。調子に乗って「ボンジュール」と返すと、そのままフランス語での会話となっていました。

研究室に在籍して1年ちかく経つと、このままカナダにいても良いのか考えるようになりました。その理由のひとつは、子どものことでした。フランス語が話せるようになるにつれて、日本語と英語とフランス語が頭の中でゴチャゴチャになってしまうようで、これはまずいと感じました。

日本へ戻ろうかと思うようになり、インターネットで調べて出てきたのが北海道大学の大学院地球環境科学研究科の求人でした。結果として、そこに採用が決まり、日本へ戻ることになりました。

北海道大学へ行ってみると、前任者がキチン・キトサンを研究していた教授で、研究室にはキチンやキトサンの入った瓶が置いてありました。キチン・キトサンとはカニやエビなどの甲殻類に含まれる多糖ですが、そこから私がそれまで扱ってきたペプチドを使い、キトサンの上で細胞を培養するという研究が加わりました。



1998年春、洗練された外観が印象的だったカナダ・ケベック州にあるモントリオールの研究所の前で

次号の「科学の峰々」では、野水基義先生  
ペプチドの合成と細胞外マトリックスの研究（下）  
について続きをお話いただけます。