

20世紀初頭に培養細胞に関心を示した2人のノーベル賞受賞者 — Alexis Carrel と Peyton Rous —

難波正義

公益財団法人 岡山医学振興会

キーワード：培養細胞, ノーベル賞, Carrel, Rous, 血管縫合術, ラウス肉腫ウイルス

Two Nobel laureates, Alexis Carrel and Peyton Rous, intended to use cells in culture for their research at the beginning of the 20th century

Masayoshi Namba

Okayama Medical Foundation

要約

21世紀になって2017年までに、34件のノーベル生理学・医学賞と化学賞が出ているが、その約半数の研究に培養細胞（動物の細胞、あるいは、イースト）が使われている。すなわち、現代の生命科学の研究には、培養細胞がきわめて大きな役割を果たしているといえる。今回は、今から約100年前、細胞を培養して研究を進めようとした先見性に富んだ2人のノーベル生理学・医学賞受賞者、Alexis Carrel（以下、本文ではカレルとする）と Peyton Rous（以下、ラウス）の経歴と業績を紹介し、彼等の培養細胞との係りについて述べる。

はじめに

著者が研究を始めた1960年代初めは、培養細胞を利用して研究を行うことは、バイオロジー研究の最先端技術であった。丁度その頃、「Virus Hunters」(Williams, G 著, 1959) の邦訳、「ウイルスの狩人」(訳, 永田育也, 蜂須賀養悦) が岩波書店から刊行され(1964), ウイルスワクチン製造のために、第二次世界大戦後の米国における組織培養の技術の発展がドラマティックに描き出された。また、1954年には、Enders, Weller, Robbins らが、「小児麻痺ウイルスの組織培養の研究」でノーベル生理学・医学賞を受賞した。

私が当時この本を読んで感じたことは、「ウイルスの狩人」のタイトルでなく、「組織培養の歴史とその発

展」というタイトルでも良いと思ったほどである。ただ、一般の読者には、ウイルスとする方が組織培養とするより、受けが良かったであろう。いずれにしても、以後、多くのノーベル生理学・医学賞、および、化学賞には培養細胞が重要な役割を果たしている。表1に示したように、21世紀に入り2017年までに、34件のノーベル生理学・医学賞、および、化学賞が生まれてい

表1 2000年から2017年までの培養細胞の関係するノーベル生理学・医学賞および化学賞

生理学・医学賞	
2001	細胞周期*
2006	2重鎖RNAによる遺伝子サイレンス
2007	胚性幹細胞, ノックアウトマウス
2008	子宮頸がん, パピローマ/エイズウイルス
2009	テロメア**, テロメラーゼ, 染色体保護
2010	体外受精
2012	成熟した細胞のリプログラミング, iPS
2013	小胞輸送* 神経細胞
2016	オートファジー*
化学賞	
2003	アクアポリン・イオンチャネル
2004	ユビキチンを介したタンパク質分解
2006	真核生物における転写
2008	緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発現とその応用
2009	リボゾームの構造と機能
2012	Gタンパク質共役受容体
2015	DNA 修復

* イーストを使用 ** テトラヒメナを使用

平成30年8月9日受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7067 FAX：086-235-7067
E-mail：mnamba@md.okayama-u.ac.jp

るが、その内、ほぼ半数は、何らかのかたちで培養細胞が関係している。

本稿では、約100年前に、生命科学の研究に細胞培養の使用が重要であると考え、細胞の培養を試みた2人のノーベル賞受賞者、カレルとラウスについて述べる。

アレクシス・カレル (1873-1944)

彼の略歴を表2に示した。1891年に彼がリオン大学医学部に入学し、1893年に病院助手として働いていた病院に、1894年、当時のフランス大統領カルノーが暴徒に腹部を刺され、大量出血で緊急搬送された。カレルは大量出血で死亡した大統領の事件に出会い、もし血管の縫合ができれば助かるのではないかと思ひ、血管縫合術の研究を始めた。そして、リヨンの刺繍師たちから繊細な針の使い方を学び、血管縫合術を考案した。余談だが、リオンは刺繍の産地である。

その後、彼は医師として、1902年、「ルルドの旅」に出掛ける。当時、ルルドの泉の水を浴びたり、飲んだりすると病気が治るといことが言われていたので、彼はそれを医学的に確かめようとして、病人たちの巡礼団に参加してルルドに向かった。ルルドは、フランスとスペインの国境にあるピレーネ山脈の麓にある南仏の小さな街である。

カレルはそこでルルドの泉の水を浴びた重症の結核性腹膜炎の若い女性が奇跡的に回復する場面に立ち会う。当時、抗生物質はまだなかった。彼はこの回復現象

が医学を超えた、精神的な信仰のような力が作用したのではないかと考え、リオンの病院に帰って、発表するが¹⁾、周辺の医学界では認められず、また、病院の上級外科医としての資格も取得できず、失意のうちにリオンを離れ、牧畜でもしようと考えカナダに渡った。

カナダを放浪した後、1905年、シカゴ大学の生理学部に雇われ、その後、ロックフェラー医学研究所長のフレックスナーに見出され、1906年に同研究所に移った。そこで、さらに血管縫合術を改良し、1907年には臓器移植も試みている。臓器移植は血管を縫合しなければ成り立たない。

そして、1912年にカレルはノーベル生理学・医学賞に輝いた。このノーベル生理学・医学賞はアメリカでの最初のノーベル賞で、国内では大いに沸いた。ただ、カレルはフランス国籍ではあったが。

この1912年にカレルは細胞の培養を始めている。その目的は、創傷の治癒を細胞レベルで研究することにあつた。培養の方法は、Harrisonの開発したハンギングドロップ²⁾というやり方(図1)を少し改変したもので、細切したニワトリの心臓組織を血餅で作った培地に植え込み、増殖した細胞を、新しい血餅培地に継代して培養を続けた³⁾。

その後、ハンギングドロップによる培養から、カレル瓶(図2)による培養法に切り替え、34年間にわたり細胞の培養を続けた。このことから、カレルは、培養細胞は永遠に増え続ける生命をもつと結論した。事実、後で述べる彼の著書「人間この未知なるもの」の

表2 Alexis Carrel の略歴

1873	リオンに生まれる
1894	フランス大統領、カルノー暗殺
1899	リオン大学医学部外科の解剖学助手
1902	ルルドへの旅
1904	牧畜を希望してカナダへ。放浪後、シカゴ大学生理学部
1905	ロックフェラー医学研究所
1912	ノーベル賞 血管縫合術
1912	組織培養を始める
1914	第一次世界大戦：軍医として
1929	世界大恐慌
1933	ヒットラー ナチ党台頭
1935	「人間 この未知なるもの」出版、世界のベストセラーに、人工心臓の開発をリンドバークと。「翼よ、あれがパリの灯だ」：プロペラ機でニューヨーク・パリ間を単独無着陸飛行したリンドバークの言葉
1939	第二次世界大戦：軍医として
1944	パリにて死去

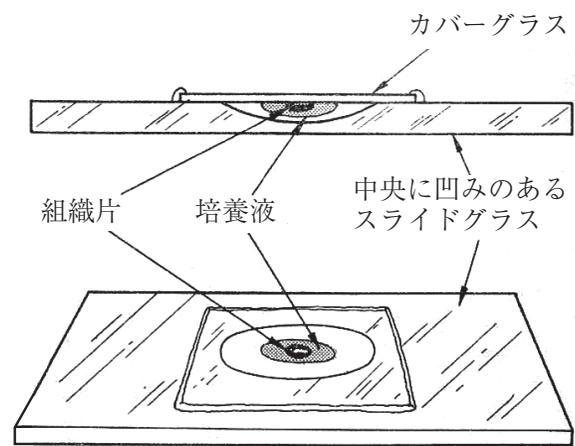


図1 ハンギングドロップ法
ハリソン、カレルらにより用いられた。この方法は、細胞の観察は容易であるが、操作が煩わしい上に、定量化や大量の細胞収集化に問題がある。



図2 カレルにより考案されたカレル瓶
意外に小さい。側面に長い管が出ていて、その管を通して細胞を操作した。この操作は煩わしかったことであろう。この管は外からの細菌などのコンタミネーションを防ぐために工夫されている。細菌は無菌的には生じないことを証明したパスツールフラスコを連想させる。

中で、彼は「1912年1月にニワトリの胎児の心臓の断片から取った細胞集団は、今日（1935）なお23年前と同じように活発に成長している。本当にそれは永久に死なないのである」として、培養細胞は不死性であると述べている。

この細胞不死性は長く信じられた。そして、培養細胞を永遠に増え続けさせることが出来ないのは、培地や培養環境がその細胞に適していないせいだとされた。

しかし、この結論は誤りであった。カレルはニワトリ胚の心臓組織片より増殖する細胞を継代培養したが、やがて細胞の増殖が衰えることを観察し、それまで血餅だけで培養していた培地に、ニワトリの胎児抽出液を加えて細胞の増殖を維持した。胎児抽出液中に細胞増殖因子があると述べている。この胎児抽出液は、胎生10日前後のニワトリ胎児をすりつぶし、遠心し、その上清をろ過して作ったと述べているが、このろ過操作では胎児の新鮮な細胞が取り除かれなかったであろう。この抽出液中に混在していた新鮮な細胞が絶えず培養に加えられたので、細胞の増殖が維持されているように見えただけであった。

1961年に Hayflick は正常な細胞は一定の分裂をおえると、分裂を停止し、永遠には増殖を続けないこと（細胞老化説）を発表するが⁴⁾、この細胞老化説はノーベル賞受賞者カレルの細胞無限増殖説のために、なかなか認められなかった。Hayflick は「実験は2年で終わったが、認められるのに10年かかった」と著者に話してくれたことがある。現在では、細胞老化説が認められ、カレルの実験は細胞の混入だとされている。

しかし、現在のような抗生物質は無く、クリーンベン

チのような培養環境も良くない時代に、培養を無菌的に34年も維持したカレルの無菌操作技術には敬服する。

余談になるが、培養細胞を用いる研究者は、この培養細胞の混入（コンタミネーション）に細心の注意を払わなければならない。ヒトの培養細胞のなかに、動物の細胞が紛れ込むような場合は比較的簡単にわかるが、同種の動物の細胞が紛れ込むと難しくなる。そして、この細胞の取り違えは実験自体を台無しにするし、研究者の命取りにもなる。先年あった理研のSTAP事件もこの種のものであった。

カレルは優れた外科医であったが、また、実践家、思想家でもあった。実践家としては、ロックフェラー医学研究所の外科医として働き、また、第一次、二次世界大戦に際しては、軍医としてフランスに帰国し、傷病兵の治療に当たっている。

思想家としてカレルは、多くの著書を出しているが、中でも1935年出版の世界のベストセラーになった「人間この未知なるもの」が有名である。1912年ノーベル賞を受賞して、この本を書き上げるまでにカレルは、第一次世界大戦、世界大恐慌、ナチの台頭などの世界の動乱を経験し、思索を深めたに違いない。この書物は日本でも1938年に翻訳出版されたが、あらためて、1980年、渡部昇一の再訳が出ている⁵⁾。この書物で、カレルは人間の無限の可能性を論じながら、現代文明の及ぼす人間性の衰退を如何に防ぐかを真剣に論じている。いま読んでも十分納得できる内容である。

たとえば、第1章の「人間とは何か、その多様な資質の未来」の中で、「現代は、どこの国でも、責任ある公務に携わっている人たちの、知的、道徳的素質が低下している」と述べている。約80年前の言葉であるが、現在でもぴったりである。約2500年前の孔子なら「知的、道徳の高い素質を持つべきである」というであろうが、カレルは科学者らしく直截である。もっとも孔子が当時、カレルのように言い切っていたら、命を狙われたかも知れない。

また、寿命についての項では、「力が衰えかけている老人には適当な仕事を与えられるべきである。決して休息を与えるべきではない。毎日が知的、精神的冒険に満ちていれば、時間はそう早くは過ぎ去らない」と述べている。現在の日本の社会は、老人が知的、精神的冒険に満ちた環境で暮らせる状況であろうか。考えさせられる。

ペントン・ラウス (1879-1970)

彼の略歴を表3に示した。1879年、ボルティモアに生まれたラウスは、ジョンポプキンス大学医学部の2年生のとき、解剖中のアクシデントにより皮膚とリンパ節を結核で侵され、一年休学して、父親の故郷であるテキサスの牧場でカーボーイ生活を送っている。後に、彼は、教育のないカーボーイ達から学校では教わらない人に対する寛大さと愛することとを学び、このことが彼の生涯の励ましになったと言っている。面白いことに、ラウスも前に述べたカレルも若い時に牧畜に関心があったのは何故であろうか。

1905年、医学部を卒業後、ミシガン大学の病理学教室に席をおき、1907年にドイツのドレスデンに留学した。当時、米国は医学では後進国であった。1909年、ロックフェラー医学研究所に移ったラウスはニワトリにできる肉腫が、ろ過性病原体（ウイルス）でおこることを発表し⁶⁾、同じような病原体がマウスの腫瘍にも存在するかを追求したが、この研究は成功しなかった。ただ、興味深いことは、当時、コッホの細菌学が世界を風靡していた関係であろうか。腫瘍も何らかの病原体によりおこるとする考えは強かった。事実、1926年には、胃がんの発生原因が寄生虫によるという研究がノーベル賞を受けている。このノーベル賞はのちに誤りであることがわかり、その結果、がんと感染性病原体（ウイルス）、ひいては、がん関係の研究のノーベル賞受賞が長年実現しなかった。

ニワトリ肉腫の研究を1915年以来離れていたラウス

表3 Peyton Rous の略歴

1879	ボルティモアに生まれる
1900	ジョンポプキンス大学医学部入学
1902	解剖中に、皮膚結核、リンパ腺結核になり、1年休学。テキサスの牧場でカーボーイ生活
1905	ジョンポプキンス大学医学部卒業
1906	ミシガン大学病理学講座
1907	ドレスデンへ留学
1909	ロックフェラー医学研究所
1911	ラウス肉腫ウイルスを報告
1914	第一次世界大戦が起り、ウイルス研究から離れる
1916	細胞の培養を始める
1934	ショープパピローマウイルスを研究している同僚のショープに促され、腫瘍ウイルスの研究を再開
1966	発がん性ウイルスの発見でノーベル生理学・医学賞
1970	死去

は、1934年ウサギショープパピローマウイルスを発見した同僚のショープに誘われ、がんウイルスの研究を再び始めることになった。その後、他の研究者達によるニワトリやマウス白血病ウイルス、マウス乳がんウイルス、ネコ肉腫ウイルス、バーキットEBウイルスなどの発見があり、悪性腫瘍とウイルスの関係が明確になってきた。また、電子顕微鏡の発見によって、ウイルスも観察されるようになった。その結果、ラウスは、1966年、発がん性ウイルスの発見でノーベル賞に輝いた。残念ながら共同研究者であったショープは1966年10月にがんで死亡した。生きていれば、ショープもノーベル賞を受賞したかもしれない。

このラウスが、1916年に細胞培養の研究を発表しているのは興味深い⁷⁾。研究の目的は、生体中の複雑な環境を除外して、細胞レベルで生命現象を追求したいということであった。当時としては、まことに先見性のある試みである。この論文で優れていることは、生体から採取した組織を、トリプシンで処理し、単離した細胞を培養したことである。この方法は、現在、我々が生体からの組織をトリプシンやコラゲナーゼで処理し、単離した細胞で培養を始める方法と同じであり、細胞培養の最初の報告として高く評価できる。上に述べたHarrisonやカレルの培養方法は、組織片培養で、現在ではほとんど行われていない。実験操作が煩雑である上に、細胞の均一化や定量化、大量培養などに問題があるためである。

当時、ラウスがこの培養細胞を使って、ニワトリ肉腫ウイルスの発がん実験などに成功していれば、もっと早くノーベル賞受賞になったかも知れない。しかし、当時の培養環境では、細胞を長く培養維持することは困難であった。1916年の論文をみると、トリプシン処理や培地の問題、増殖する細胞の形態など、細胞を培養する技術に主点が置かれている。培養細胞を使って、ウイルスやがんなどの研究までには発展しなかった。当時の培養環境を考えれば、当然のことであろうが、細胞レベルの研究に着想したラウスには敬服する。

余談になるが、培養細胞と腫瘍性ウイルスの研究が本格化するのは、1960年前後から始まったDulbeccoらによるラウス肉腫ウイルスやポリオーマ、SV40ウイルスによる発がん実験である^{8,9)}。これらの実験の進展が、ラウスのノーベル賞受賞を後押ししたことは否定できない。

文 献

- 1) 中村弓子訳：ルルドへの旅・祈り, アレクシー・カレル著, 春秋社, 東京 (1983).
- 2) Harrison RG : Observation on the living developing nerve fiber. Proc Soc Exp Biol Med (1907) 4, 140-143.
- 3) Carrel A : On the permanent life of tissues outside the organism. J Exp Med (1912) 15, 516-528.
- 4) Hayflick, L, Moorehead PS : The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res (1961) 20, 585-621.
- 5) 渡部昇一訳：人間この未知なるもの, アレキシス・カレル著, 三笠書房, 東京 (1980).
- 6) Rous P : A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. J Exp Med (1911) 13, 397-411.
- 7) Rous P, Jones FS : A method for obtaining suspensions of living cells from the fixed tissue, and for the plating out of individual cells. J Exp Med (1916) 23, 549-555.
- 8) Nobelprize.org : Renato Dulbecco - Nobel Lecture, December 12, 1975. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1975/dulbecco-lecture.html (2018年8月閲覧)
- 9) Vogt, M, Dulbecco R : Virus-cell interaction with a tumor-producing virus. Proc Natl Acad Sci U S A (1960) 46, 365-370.