

本研究はさきの試験研究 (B) と基盤研究 (A) を発展させて人工骨髄造血器の臨床応用への道をさぐるとともに、これをモデル研究として脊椎動物三つの謎の究明にいどんだ野心的な研究である。三つの謎は、「骨髄造血が何故高等な脊椎動物だけに発生するのか?」「進化の起こる原因子は何か?」「免疫システムの発生因子は何か?」である。本研究でこの三つの謎が同じ現象の異なる側面であることを明らかにした。従って、進化が解かれれば、免疫も骨髄造血の発生も解かるから、病気の発生原因も解かり、治療も可能となるのである。

研究代表の西原は、試験研究 (B) と基盤研究 (A) において *in vivo* でハイブリッド型人工骨髄チャンバーを世界に先駆けて開発し、間葉系の細胞から骨髄造血細胞が質量のないエネルギーにより細胞遺伝子の引き金を引くことにより誘導されることを発見した。皮下組織に移植すると全く変化の起こらない多孔性人工骨のヒドロキシアパタイト (アパタイト) を常時動いている筋肉組織内に移植すると、筋肉内の未分化間葉細胞や筋肉組織が化生 (*metaplasia*) を起こしておびただしい数の造血細胞と造骨細胞が誘導されるのである。このエネルギーが流動電位 ($10\ \mu\text{A}$) による事を検証し、チタン電極の人工骨髄造血器を開発し、脊椎動物の全ての宗族に移植して類骨と造血細胞の誘導に成功した。

従来は、骨髄造血細胞の間葉細胞からの誘導は極めて困難とされ、あらゆるサイトカインが試みられたが、本研究で質量のないエネルギーが細胞遺伝子の引き金を引くことを世界で最初に解明した。この電位の源となるエネルギーが、脊椎動物の第二革命で作用する重力によるものであることも明らかにした。すなわち重力作用に対抗して上陸した原始脊椎動物の軟骨魚類 (サメ) が水を求めてのたうち廻ると血圧が上昇し、その結果流動電位が上昇し、この電位の作用で遺伝子の引き金が自動的に引かれて軟骨と筋肉細胞が骨髄造血巣を持つ硬骨に変化するのである。こうして脊椎動物の謎の骨髄造血の発生の分子生物学的機序を解明し、進化の原因子が重力をはじめとするエネルギーと質量のある物質の刺激の両者、すなわち物理的・化学的物質 (質量のないエネルギーと質量のある物質) の自動的な作用によることを世界に先駆けて発見したのである。これらの人工骨髄造血器官関係のモデル研究により、骨髄造血系の発生が進化の第二革命の上陸に際して6倍に増加する重力作用への生命体の対応による流動電位の増強というエネルギーの作用によることを明らかにした。

これにより実験進化学手法を開発し、上陸における鰓器等一連の変化がラマルクの用不用の法則によることを分子生物学的に検証した。免疫系の謎に関しては、組織免疫の発生を、実験進化学手法により原始型のサメと高等動物の組織移植により観察し、ヘッケルの生命発原則を検証した。

これらにもとづいて新しい免疫学の概念を樹立する目的で「脊椎動物とは何か?」の原点にたちかえって「生命とは何か?」と「免疫系とは何か?」を考えた。生命とは、「エネルギー代謝 (呼吸と解糖) と共役し発生・生長・リモデ

リングによってエイジング（老化）を克服するシステムであり、固体丸ごとのリモデリングが遺伝現象であり、通常生殖を介する。」「免疫系とは細胞レベルの消化・吸収を通してエネルギー代謝と共役して起こるリモデリング（新陳代謝）の障害（疫＝病気）を免れるシステムであり先天免疫システムと後天（獲得）免疫システムとリモデリングのシステムの三種類の系がある」として、特にエネルギー代謝とリモデリングと免疫システムの関係を究明した。そして新しい免疫学とは「エネルギー代謝（呼吸・解糖）と共役した細胞レベルの発生・生長・リモデリング（新陳代謝）を行う多細胞生命体のシステムがどのように維持されているか？」を解明する学問であると定義した。

さらに健康とは、病気とは、免疫病とは何か？を考えて以下の如く定義した。すなわち個体の内外から作用し個体に吸収された物理化学的物質（エネルギーと質量のある物）が円滑に代謝され発生・生長・リモデリングが円滑に遂行される状態が健康状態である。病気とはこれらが何らかの理由で円滑に遂行されない状態を言い、免疫病とは何らかの理由で個体に移植または吸収された寄生体や細胞や蛋白質をはじめとする栄養や有害物質等によりエネルギー代謝と共役して起こる細胞レベルの消化が損傷され、リモデリング等が障害される状態を言う。このようにして新しい免疫学の体系をたててから、これらを実際に患者に応用して疾病の原因と治療法を究明した。これにより「治る免疫学」を樹立することが出来た。

ひるがえって、20世紀最大の科学の成果は、19世紀の「質量保存の法則」が「エネルギー保存の法則」に書き改められた事であるが、ライフサイエンスと医学においては、今日の21世紀においてもすべてを質量のある物質だけで解明しようとして空しい努力を続けていたのである。本研究により、我が日本において文部科学省の研究費によって医学とライフサイエンスに、エネルギー保存の法則を導入し20世紀から今日に至る解明不能の不思議とされた脊椎動物三つの謎の主要部分を世界に先駆けて一気に解明したことは、誠に喜ばしい事である。これらの成果を逐次まとめて成書として出版し、年度内に本研究に関する医学の専門書ならびに一般向けの著書を18冊出版した。

また、2001年の2月24日に免疫病の治る「新しい免疫学」を実地臨床応用する目的で「日本免疫病治療研究会」を組織し、研究代表者が会長に就任した。年度内に完璧に研究の目的を達成し、研究会まで組織出来たことは誠に幸せであった。さらに、本研究の成果が認められ、我が国の学術の中軸をなす旧制七帝大の同窓会の学士会夕食会において研究の集大成を講演出来たことは、誠に光栄であった。

ここに文部省学術局および共同研究者に厚く感謝の意を表する次第であります。

平成14年1月
研究代表者 西原 克成

平成9～12年度文部省科学研究費補助金

基盤研究 (A) (1)

研究成果報告書

課題番号：09309003

研究課題名：人工骨髄の開発・実用化と免疫学の新概念確立に関する研究

研究組織

研究代表者	西原 克成	東京大学医学部附属病院	講師
研究分担者	樺沢 洋	京急マリパーク	館長・研究員
	梁井 皎	順天堂大学 医学部	教授
	蔦 紀夫	広島大学 工学部	教授
	神田 重信	九州大学 歯学部	教授
	田中 順三	科学技術庁無機材研	総合研究官
	松田 良一	東京大学教養学部	助教授
	丹下 剛	東京大学医学部	講師

研究経費	平成 9年度	10,900千円
	平成10年度	7,600千円
	平成11年度	4,600千円
	平成12年度	5,600千円

28,700千円

目 次

1. 研究発表	1
2. 研究の概要	14
3. 研究の系統	15
4. 研究の方法と成果	17
5. 研究の総まとめ	22
6. 関連発表論文等	
1) 発表論文	29
A) 英文	29
B) 和文	118
2) 参考資料論文	478
3) 新聞等広報関係	501
7. 関連著書	515
1) 分担執筆著書	515
2) 西原克成著書	575
