

ある。カダラッシュは非常に素晴らしい候補地だ。だがEU諸国がフランス支持で再結集したとはいえ、欧州の政界、一般市民から全面的に支持されているわけではない。

日本が挙げる候補地は、国のかなり北部にある緑地で、輸送上の問題点や地元住民の反対の声もある。だがヶヶ所村は、日本の強力な国家的組織が強力に後押しをしている。日本はこれといった固有のエネルギー資源をもたないため、長期エネルギー資源にかける熱意は米国よりはるかに強く、欧州をも上回っている。ITER交渉への世論の関心は高く、またこのレベルの国際的な科学プロジェクト誘致への期待は間違いなく本物である。日本にあるJT-60トカマクは世界のどの施設と比べても遜色なく、日本の政治構造と工業技術水準の高さはITERを成功へと導くだろう。

だが、いくら熱意があっても物事を実現できるかは、まったく別の話だ。2月に行われた会合では、3月にウィーンで再び会合をもつことが決まり、そこで専門家が各項目にわたって両候補地を詳しく比較検討することになった。欧州側が技術的に勝るということになったら、日本への埋め合わせとして、Demoにつながる重要な科学実験を行うために必要なJT-60トカマクを改良するために、各国が資金提供すべきだろう。特にJT-60は、性能を高めればITERと同様に長時間のプラズマ燃焼が可能で、またプラズマの挙動を違ったスケールで比較することによってITERを補完できるからだ。

だが、もしも技術面で両候補地が甲乙つけがたいようであれば、欧州はブッシュ政権の不当な報復は許すことにして、コンピュータ解析を行う遠隔操作センターと材料工学試験センターをフランスとスペインに、ITER本体は日本に建設するよう交渉をまとめて、行き詰まりを打開すべきだろう。なにしろ日本が最もITERを必要とし、最も熱烈に支持しているのだから。

戦場で使える「フリーズドライ」の血液細胞

酵母に含まれる糖のおかげで、戦場の負傷兵のための「フリーズドライ」の血液細胞の供給が可能となりつつある。この技術は、細胞生物学領域の研究室でも応用できそうだ。Geoff Brumfielが報告する。

原文：Just add water

Nature Vol.428(14-15)/4 March 2004; www.naturejpn.com/digest

地球上で最も血に飢えた組織はアメリカの軍隊だ。米軍は必要とされる7万単位の血液を常備するため、定期的に献血を募っている。さらには、イラクやアフガニスタンの奥地の戦闘地域に血液を輸送するための小隊をわざわざ置く必要があるほどだ。冷蔵状態の血液を戦場に届けるには、1週間以上かかってしまうケースもある。これは致命的な遅れになると、高等研究計画局(DARPA——国防総省の理論研究を監督する機関)のプログラム・マネージャーのJoe Bielitzkiは語る。「ふつうは、1週間までは誰も出血しないということになっている」

理想的には、保存と輸送が容易な輸血用血液を米軍は必要としている。このためDARPAは、血液をインスタントコーヒーのように凍結乾燥し、数日間や数週間ではなく年単位で室温保存を可能とする方法を開発すべく、米国人研究者からなるチームを組織している。これは不可能な仕事のようにも思われるが、わずか3年で研究チームはめざましい成果を上げた。傷の治癒に重要な役割を果たす細胞であるヒトの血小板の保存期間を、従来の1週間から約2年間に延長することに成功したのだ¹。

医療への応用はさておき、DARPAの研究チームは、得られた結果が基礎研究に広く使われるようになるだろうと考えている。例えば、現在は液体窒素を用いた費用のかかる凍結法で保存されている実験用細胞系列を、数年間そろえておくことができるようになるかもしれない。また、貴重な胚性幹細胞を始めとする、あらゆる種類の細胞を、世界中の研究室間で容易にやりとりできるようになる可能性がある。

細胞と組織は、代謝を遅らせるために凍結

させ、またあらゆる生物学的過程に不可欠な水を除くことで長期間の保存が可能である。しかし、このような処理が、かなりの数の細胞を殺してしまうことも少なくない。戦場では、安定かつ軽量の凍結乾燥状態の血液パックを携行し、使用時に水で戻すだけであることが望ましい。しかしこれを実現するためには、細胞が凍結および乾燥の段階で死滅しないことが必須の条件となる。

「秘密兵器」トレハロースの登場

冷凍庫に入れた細胞は、さまざまな影響を受ける。細胞内外に存在する水の温度が下がると氷の結晶が形成され、そのギザギザの縁が細胞を引き裂いてしまうことがある。また部分的な脱水は冷却過程の副次的な作用の一つであり、これをコントロールできないと、細胞の膜が縮んで互いに結合してしまう。細胞を液体窒素の温度に速やかに冷却すると、水を多く含む細胞質を非結晶ガラス性物質に変えることで、細胞に致死的に作用する氷の結晶の形成を妨げることができる。しかし、たとえ細胞が凍結段階で死滅を免れたとしても、解凍して水で戻す段階で新たに致命的なストレスを受ける恐れがある。

このような技術を改良することは、科学であると同時に芸術でもあると、ウィスコンシン大学マジソン校で化学工学を専門とするJuan de Pabloは語る。研究者たちは通常、低温環境で細胞膜および細胞内容物を安定化させるジメチルスルホキシドなどの薬剤で試料を処理するが、このような薬剤には、乾燥段階における防御効果はない。de Pabloによれば結果は多様であり、保存対象となる細胞の種類に、また冷却および加温の速度といった、細かい方法に大きく左右される。使用される薬剤は、

多くの場合毒性が強く、細胞死を誘導する恐れがあり、洗浄して除去してからでなければ細胞を人体に使用することはできない。

ここでトレハロースの出番となる。トレハロースは単純な糖で、乾燥した環境で生存可能なパン酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) やブラインシュリンプ (*Artemia* 属のエビ) などの生物に存在する。トレハロースの性質は驚くべきものだ、カリフォルニア大学デービス校・生物安定化センター理事の John Crowe は語る。研究生活の大半をこのテーマに捧げてきた人物だ。「トレハロースがどのように作用するかということ我々の研究チームでは長く研究してきた」と彼は言う。この糖は、そもそも毒性がないという長所もある。

1980年代の始めに Crowe の研究チームは好奇心から、トレハロースの生物物理学的性質を調べ始めた。そして1994年には、米国防総省が Crowe と同校の別の研究者 Fern Tablin に対して、トレハロースと血小板に関する新たな研究のための資金を提供した。

「血小板は戦場で使用することはできない」と語るのは、Crowe とともに生物安定化センター理事を務める Tablin だ。血小板は血液を凝固させる作用をもち、傷の治癒に不可欠である。しかしこの性質があるため、血小板を血漿と分けて室温保存しなければならない。戦場という特殊な環境は別にしても、血小板は通常採血から5日後には廃棄しなければならない。細菌混入の危険性があるためだ。

トレハロースの構造と、細胞成分との相互作用機構に関する20年あまりの研究の結果、Crowe の研究チームは、トレハロースが乾燥および凍結段階で細胞を保護する主な経路を明らかにした。まずトレハロースは、細胞内の水分子と部分的に置き換わる。このため温度が下がっても、トレハロースは制御不能の脱水を防ぐ。さらにトレハロースは、細胞膜を安定化し、その分解を妨げる。続いて温度が水の凝固点以下に下がると、トレハロースは細胞内で、氷の結晶の形成を妨げる非結晶ガラス性物質を形成する。続いて細胞から水分が完全に除かれると、このガラス性物質が安定化し、細胞を室温で長期間保存できるようになる。

無視できない短所は、細胞膜が通常、糖類を通さないことである。「糖類を細胞の内部に送り込むことが、この分野における難問

だ」と言うのは、ハーバード大学医学大学院 (マサチューセッツ州ケンブリッジ) で医用工学を専門とする Mehmet Toner だ。彼が見つけた解決法は、細胞膜内に溶け込んでいて、化学信号で開閉可能な穴様構造をもつタンパク質の利用である。トレハロースは、このような大きな穴を容易に通過する。Toner のグループは、この方法でヒトの皮膚および結合組織の細胞の70%以上の保存に成功した²。もう一つの選択肢は、細胞そのものがトレハロースを作るように遺伝的に細胞を改変する方法である³。しかし Crowe によれば、遺伝的に改変された細胞が機能するという結論は未だ得られていない。

多様な細胞の長期保存をめざして

より単純な方法は、細胞を短時間加熱して、トレハロースを「取り込ませる」過程のエンドサイトーシスを促した後に、トレハロースと血漿由来のタンパク質の混合物中で細胞を凍結させてから真空乾燥する、というやり方だ。この方法によって Crowe と Tablin は、2年間の保存期間を経た後でも90%の血小板を再水和後に回収することに成功した¹。また彼らは、この方法をスケールアップして、実際の輸血現場に必要な濃度の血小板バットの調製も試みている。

Bielitzki は、このような技術によって数年のうちに、兵士が緊急時に備えて自分の乾燥血小板を戦場に携帯可能となると確信している。彼はまた、血小板数が大きく減少する化学療法中の患者のための細胞の使用についても視野に入れている。自分自身の血小板の入った血液バッグを治療前に準備し、また長期保存することができれば、後の輸血の問題の解決につながると考えられる。

しかし、トレハロースを用いて他の種類の細胞を保存することは、かなり難しいようだ。血小板は、核をもたない極めて単純な細胞である。より複雑な細胞を保存する取り組みでは、これまで十分な結果は得られていない。「複雑な細胞を乾燥させることができるまでにはまだまだ研究が必要だ」と Toner は語る。

解決すべき主な問題は、トレハロースが核内に達して核を安定化させるかどうか、また高密度の核の内部で、細胞質における場合と同様にトレハロースが同じ役割を果たすかどうかという点だ。また複雑な細胞で生じる、

多様な機械的または物理的ストレスに対して「プログラムされた」反応として誘導される細胞死を、トレハロースが防げられるか否かということも無視できない。

Crowe のグループはこれまで、血小板と同様に核をもたない赤血球を約1週間保存することに成功している。「これはこれで大きな成功だ」と Crowe は言う。ウィスコンシン大学では de Pablo と Sean Palecek が、同校の James Thomson の研究室で作られた胚性幹細胞系列を乾燥状態で保存することに取り組んでいる。「幹細胞は極めて扱いにくい細胞だ。この細胞はストレスを受けると、通常細胞死に至る」と Palecek は話す。現在までに彼らは、凍結した幹細胞の約10%しか保存できないでいる。しかし de Pablo たちは、コンピュータモデルが、トレハロースによる細胞生存率を高める機構の解明に役立ち、また開発した方法の改良に有用であると信じている。

ヒトの卵細胞も、トレハロース処理の標的の一つである。卵子は精子や胚と比べて凍結して元に戻すことが難しいので、卵子の保存率が上昇すれば、体外受精を受ける女性にとって朗報となるだろう。2002年に Toner たちは、凍結状態の卵子の内外でトレハロースを用いることで、元の状態に戻した割合をかなり高めたと報告している⁴。

究極的にはトレハロースが、基礎研究で広く使用されている細胞系列の保存法を大きく変えるかもしれないと Crowe と Tablin は考えている。試料を保存するために、取り扱いの厄介な液体窒素を用いた作業は過去のものとなるだろう。そして、細胞系列を研究室間で容易にやりとりする機会が増えるだろうと Tablin は語る。細胞を封筒に入れて外国へ送ることができれば実にありがたいと、Bielitzki は期待を寄せている。 ■

Geoff Brumfielはネイチャーの物理学分野のワシントン特派員。

1. Wolkers, W. F., Walker, N. J., Tamari, Y., Tablin, F. & Crowe, J. H. *Cell Preservation Technol.* **1**, 175–188 (2003).
2. Eroglu, A. *et al. Nature Biotechnol.* **18**, 163–167 (2000).
3. Guo, N., Puhlev, I., Brown, D. R., Mansbridge, J. & Levine, F. *Nature Biotechnol.* **18**, 168–171 (2000).
4. Eroglu, A., Toner, M. & Toth, T. L. *Fertil. Steril.* **77**, 152–158 (2002).