

日本学 術会議 中国・四国地区ニュース	No.38 2005. 3	発行 日本学術会議 中国・四国地区会議 東広島市鏡山1-1-1 広島大学学術部研究推進課内
---------------------------------------	----------------------	---

平成16年度地区活動状況について

日本学術会議中国・四国地区会議代表幹事 篠田 純 男

1. 地区活動

平成16年度は第19期日本学術会議の2年目に当り、中国四国地区では例年のように2回の地区会議と公開学術講演会を開催した。

第1回は6月5日(土)に鳥取環境大学の加藤尚武学長(日本学術会議第1部会員)のお世話で鳥取環境大学学生センター多目的ホールを会場として、お二人の講師を招いて「情報科学」を主題とした講演会を行なった。お一人は同大学副学長の都倉信樹先生、もうお一人は会津大学客員教授の嶋正利先生である。都倉先生の講演のタイトルは「情報システム—学と実際」で、情報工学や情報システム学の標準カリキュラムの制定に関わられた自らの経験をもとに、新しい学問分野である情報システムとはどのような学問か、産業界や社会とどのように関わっているかについて、実例をあげながら、解説された。一方の嶋先生は世界初のマイクロプロセッサ4004の開発者である。大学では化学を専攻された嶋先生が、どのようにしてコンピュータの世界に入って行かれたかを話されたが、種々の状況の変化等に対して常に前向きな姿勢で取り組んできた結果が成功につながったことが良く理解できる講演であった。いずれも多くの方に聞いていただきたい講演であったが、丁度、この日は鳥取市でアテネオリンピックの選手選考を兼ねた日本陸上選手権が開かれており、マスコミの眼がそちらに行ってしまうのが残念であった。

鳥取環境大学は2001年開学の新しい大学で、講演会のあとで施設を見学したが、環境という名がつけられているとおり、環境との共生、地域性の表現、環境との調和、地域に開かれた大学の実現を施設設計の基本方針としており、設計や建築材など随所に環境への配慮がされていることが見てとれた。

第2回は、11月12日(金)に徳島大学の青野敏博学長(日本学術会議第7部会員)のお世話で徳島大学長井記念ホールを会場として行なわれた。講演は、徳島大学の医学系で進められている2つの21世紀COEプログラムの拠点リーダーを務められている先生方(いずれも徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部教授)の講演であった。一つは松本俊夫先生の「多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究」と題するもので、糖尿病、骨粗鬆症、自己免疫疾患など、多因子の異常で発症する疾患を、ポストゲノム時代に急速に進歩するプロテオミクス解析から明らかにしていくものである。もう一方は武田英二先生の「ストレス制御を目指す栄養科学」で、ストレスと栄養の密接な関連を栄養生理学、ストレス科学、分子生物学的に解析して健康推進に寄与することを目的としたもので、医学部栄養学科というユニークな教育研究課程を持つ徳島大学の特徴を生かしたプロジェクトである。いずれもが、医療系部局の連携のもとに進展している状況が理解できた。

2. 日本学術会議の改革

発足以来50年余り続いた日本学術会議が大きく変わろうとしており、この19期は2年余の変則任期(通常は3年)で平成17年9月末に終了し、10月1日からは新しい制度での学術会議がスタートする。新制度の骨子は昨年も触れたが、次のとおりである。

①会員制度の改革：従来の登録学術研究団体による推薦制から学術会議自身が選考する制度に改める（初回は学士院など外部組織を含めた会員候補者選考委員会を設置）。任期6年で再任禁止（現行は3年任期で3期まで再任可）。3年ごとに半数入れ替え。70歳定年制。

②内部組織の改革：現行の7部制から大括りの3部制（人文科学、生命科学、理学及び工学）に変更。研究連絡委員会を廃止して、ほぼそれに相当する数の連携会員を新設。現行2名の副会長を3名に（国際交流・協力担当）。

③内閣府への移管：総理大臣の下で、科学技術会議と連携して科学技術推進に寄与（車の両輪）。

現在、会員選考委員会による選考が進められているが、新体制の中で地区会議がどうなるかは、まだはっきりしない。しかし、日本学術会議と科学者の意思疎通を図り、地域社会の学術振興に寄与するという地区会議の目的・任務は重要であり、新たに設けられる連携会員を加えた組織として継続されるものと思われるので、今後とも地区会議へのご支援をお願いしたい。

情報システム —— 学と実際

鳥取環境大学副学長 都 倉 信 樹

（鳥取環境大学環境情報学部情報システム学科教授）

こんにちは。都倉です。お手元の資料に「情報システム学というのは新しい学問である」と書きました。学術会議の学術講演会ということで、タイトルも「情報システム、学と実際」などという、ちょっと私の身丈に合わないようなテーマにしましたが、あまり難しい話はできません。

今は広く認知されている「情報工学」も、1975年、国立大学の情報工学関係の学科が5つ初めてできた当時問題になったのは、情報工学というのはいったい何かということでした。そこで中心的な人たちが集まって、情報工学の学問分野を確立しようと議論を随分やりました。そして、徐々に認められて、学術会議の何部かに入ってますし、科研では情報学というのがあります。すこしまだすっきりと収まっていない感じがありますが、今日お話しする「情報システム」も「学」であるとわれわれは主張したいのです。

情報工学はコンピュータの発明以来急速に進展し、大きな貢献をしてきました。たとえば、あとで嶋先生のお話がありますけれど、マイクロプロセッサが発明され随分身近にコンピュータが使えるようになりました。それからネットワークですね。

さて、情報システム学というのは、情報工学とはニュアンスが違うのです。それに関して、浦先生らが共編著で書かれた本 [1] があります。その本の定義を紹介します。

「情報システムというのは組織体、または社会——組織体というのは企業とか行政機関とか大学とか、あるいは個人でもいいというふうに、広く捉えています——その活動に必要な情報の収集、処理、伝達、利用に関わる仕組みである。」

広義には人的機構と機械的機構とから成る。機械的機構というのはコンピュータとネットワークのことと思っていいでしょう。機械的機構だけじゃなくて、それを使う、あるいはそのシステムによって何か影響を受ける、人間も含んで考えましょう。その観点が違うのです。人的機構と機械的機構の合わさったものなのです。

実際にシステムハウスが納入するときは「もの」が渡されるのであって、それは狭義の情報システムです。それを実際に使い出すと、広い意味の情報システムになる。その納入されたシステムと、それを使っていろんな生産等の活動をする人も含めたもの。それが広い意味の情報システムになります。

また、[1]では目的にぴったりあったシステムであるべきだと、強調しています。ここでいうシステムは、その情報が意味を持つてくる。当事者にいろんな意味の働きかけをする。

情報システムの役割ですが、期待される役割が4つ上げてあります。①仕事にかかわる人たちの手間と労力を少なくして、少人数でも容易に、かつ意欲的に作業できる環境を作り出す。②複数の組織体を含む仕事の中で、円滑にかつ効率的に動く。③豊富な情報の蓄積と、その有効利用。④企業の経営戦略達成を支援する。最後④だけ企業というのが出ています。

それで一つの事例に入ります。セブンイレブンジャパン（単にセブンイレブンと呼びます）は有名なコンビニです。

フランチャイズ方式ですから、セブンイレブンの本部が各加盟店に対して指導とかコンサルをするわけです。そのときに、初期のやり方は問屋別の発注台帳というのを渡していました。[1の図3.1]

問屋ごとに台帳があって、その台帳と棚に置いてある品物を見比べながら、このラーメンはあといくつ注文すべきか店の人が考え数量をその台帳に書き込んでいく。そして台帳を見ながら仕入れ先に電話で発注する。ここでは特に計算機は登場しません。計算機はないが、広い意味では情報システムです。

その後やり方を改善しました。[1の図3.2]、本部は発注表というブランクの伝票を加盟店に渡す。この伝票が工夫してあって、陳列棚の商品の順番になっている。前の方法だと問屋ごとに分類してあるので、その問屋の品物をあっちこっちに置いていたりすると、ものすごく歩き回らないといけない。今度はその陳列棚の商品の順番にこの伝票は綴じてある。そこに行って順番に調べて、必要個数をどんどん記入して、簡単に発注の準備ができる。

地区を統括している地区事務所が、記入された伝票を回収して、それを仕入れ先ごとに取りまとめてコンピュータに入れる。それで仕入れ伝票などを作り、仕入れ先に発注する。ここでコンピュータが登場しています。ただ本部とか地区本部にあればいいので、各店にあるわけではない。これをスリップロード方式と言いました。

現在はどのような形になっているでしょう？[1の図3.3]コンビニへ行き、買いたい品物を渡すと、バーコードリーダーで読み取ります。そうするとレジに金額が出て、いくつか買えばその合計が表示される。お金を渡すと、その金額を店員さんが入力し、機械がおつりの計算をして表示してくれる。

注文は商品台帳兼発注表を作るのですが、これが全部バーコードを読めば済むようにしています。数量カードは1つとか2つとか10個とかという数字ごとにバーコードを書いたラベルの1枚の表です。携帯の端末を持って商品の棚で、商品のバーコードを読んで、注文したい数字のバーコードを読む。

要するにバーコードの読み取りだけで、「何をいくつ」という情報を端末にさっさと取り込んでいく。それをある機械に接続すると、それから地区センターのところへ通信回線を使ってデータを送ってくれる。どこそこへ何を頼むというのは機械的に振り分けができて、各仕入れ先に自動的に情報が行く。これが今の姿で、初期のやり方に比べて店の人は非常に楽になった。役割の①を果たせている。

また、この1つの店だけで閉じていないのですね。関係した、中央と仕入れ先と加盟店、全体がまとまってシステム化している。先ほど説明した4つの条件を満たすように作れたのです。複数の組織体を含む仕事の流れが円滑に、かつ効率的に動く。それから豊富な情報の蓄積と、その有効利用と、それから企業の経営戦略を果たす。

説明図[1の図3.4]ですけれど、発注作業は今言いました。ここはバーコードリーダーを使います。それからレジ入力、ここで操作員は買い物客の年齢層と男女をキーボードから入れています。そういう人々がいつ何を買ったという販売実績の情報が蓄積されます。それを統計的に処理して、売れ筋商品は何か分析ができます。それで次の発注はこれにしようという販売戦略が立てられるわけです。加盟店にはかなり装置を入れないとはいけません。情報投資に結構お金がかかる。これが情報シス

テムの典型的な例なのです。こういうシステムを考え出す人は、以前はSE(システムエンジニアの略)と言っていたのですが、技術のことも、この場合、商売の仕組みもわからないといけない。こういう今までなかった仕組みを考え出すことが要求される。これはものすごくおもしろい仕事なのです。

これはうまくいったから面白いのですが、いかない場合も多々あります。非常にうまく仕組みを考えれば、いろんなメリットが得られる。これでコンビニは非常に伸びたのです。

大事なのは、何千という商品を扱っているが、狭い店で商売をするのがコンビニなのです。狭い店で商売し売れるものだけを置くがコンビニの戦略です。ここが難しいのです。売れないものをどうやって切るか。

今までの日本の商習慣でしたら、「もうこれは売れないから、今後から注文しません」と言っても、「お宅とは長いつきあいですよ。もうちょっと置いていてやってや」とか、こんな問答になるかもしれないですね。問屋と中卸とか、それから小売との間の義理と人情の世界です。

ここですごいことになるのは、「この商品は1週間に1個しか売れていません」というデータを見せられるわけです。データを見せられたら、引き下がらざるをえない。これは「情報を武器として使っている」のですね。

コンビニは自分の戦略を実行できる仕組みをまさに手にしたのです。もし情報がなかったら、その狭い店に売れ筋だけ並べるというコンセプトは実現できなかった。そういう戦略を立てて実現する知恵者がいたということです。

ちょっと話が変わりますけれど、バーコードは何を表しているか。さっきの図[1の図3.4]では、バーコードリーダから「商品名ほか」が入力されるとなっています。そうすると、バーコードは「商品名ほか」を表しているのでしょうか？

最初研究が始まった頃は、金額が入ればいいと思っていた。要は値札の代わりなのです。だけれど現実には、値段は使っていません。白菜とか肉とかの生鮮食料品、その店で包んで売っている商品のバーコードには値段が入っているものがあります。これは例外です。

だけれど普通の商品(お茶のペットボトルをみせて)は、メーカー段階でこのラベルをつけている、これはソースマーケティングという方法です。値段がかかっているとすると、今日はセールだから安くしたいとかいう、融通がききません。ですからこれには値段は入っていないのです。

それで「商品名ほか」になるのですが、商品名の表現はできません、たったの13桁です。そこで何を表しているかという問いになります。

最初の2桁は49となっていますが、これは日本の国コードです。その次の5桁はメーカーコードでメーカーの番号を表している。その次は、そのメーカーの中で商品に番号をつける商品アイテムコードです。最後の1桁、これはチェックデジットで、ちゃんと読めたかどうか確認するために、余分につけた数字です。

さて、何か疑問を感じられることはありますか。メーカー番号は5桁ですから多くて10万までしか表現できません。10万で足りるのでしょうか。実は数年前に登録メーカーは10万を超えました。各会社が勝手に番号をつけると困るので、商工会議所を通して必要な手続をすれば、登録機関が3年間番号を貸し出してくれます。登録は更新できるので、ずっと同じ番号を使っていきます。この頃はつぶれる会社もありますが欠番になり、ある程度経って再利用されます。

日本は経済が大きな国ですし、中小企業が多いこともあり、ものすごくメーカー番号が必要です。日本は49の他に45という国番号も持っており、45の方の番号は、工夫して半分は7桁のメーカーコードにしています。そのメーカーは3桁だけ自分の商品を区別するのに使えるわけです。普通のメーカーは普通1,000品目も使えたら十分です。そういうやり方で、番号の枯渇問題を何とかクリアするというのが、2年ほど前に始まっています。

これはイアン加入国と、国番号の表です。日本は45及び49です。アメリカ合衆国、カナダは0から9。それから20から29が小売業、インスタ用です。インスタマーキングというのは、小売の段階でその店で番号をつけるということです。フランスは30から37。ドイツは400から440。それから後ろの方に978、979があり、これはISBN用です。要するに本の背表紙にバーコードをつけていますが、それは978か979でスタートしています。

非常にいろんなバーコードが使われています。実例を見てみます。これはバーコードリーダと言います。赤い光が見えると思えますけれど、レーザーで読み取ります。読めると、ピッといきます。逆でも読めますね。だけれどこういう読ませ方をすると全部のバーを横切っていないから、情報が足りず読めません。

この商品が入っているダンボールの横についているこれは、さっきのバーコードと違うITFというバーコードです。この商品がこの中に10個入っていることを表しています。いちいち箱を開けなくても、どの商品かはわかる。

普通の商品についているのは、イアン/ユーピーシ (EAN/UPC) と言います。イアンは、European Article Number, ヨーロッパ商品番号という意味です。UPCというのは Universal Product Code の略で、アメリカで最初にバーコードを作った、そう呼んだのです。国番号という概念はありません。要するにアメリカのために作った。ほぼ同じ時期にヨーロッパが追いついて、このUPCを包含したコード体系を作って、それをイアンとしました。UPCより1桁多い。本当は国番号で2桁増えるんですが、そこを面白い工夫をして、1桁で済むようにしてあります。

アメリカは自分のところが先輩で、ユニバーサルと名前をつけているぐらいで、他のことを気にしません。長らくアメリカは、自分のところは12桁のリーダしかないで、13桁のイアンは読めないと言い張ってきた。だからアメリカへ輸出するときは、12桁のUPCが要求され困っていたのです。国際的な互換性は阻害されますね。ごく最近ですが、結局UPCはイアンに入るという形で落ち着きました。アメリカが一国主義できたのをヨーロッパがうまく取り込んで、世界中のものにしてしまった。そういう珍しい例です。

そのコードの設計は、よくよく吟味するともものすごくよく考えてあり、面白いのです。EANの設計者はすごい知恵者だと感心します。

最近は二次元コードというものが使われ出しています。バーコードはかなり大きい面積でたった13文字しか表現できません。ちょっと情報が少ない。ここにあるQRコードは二次元コードの一種で、面積あたり表現できる情報が多いという特徴があります。QRコードは日本で作られたのです。この目玉のようなもの、これを3か所に置いたのが特徴で、これを使うことによって、早く読み取れるというのが、このコードの売りです。携帯電話でこれを読めることをご存じの方は多いと思います。だんだん身近に使われつつあります。

それからデータキャリアというのが最近話題を集めています。RFIDとか、無線タグ。ICタグとか、いろんな言い方をします。

そのデータキャリアの定義の一つを紹介します。①まず携帯容易な大きさである。(ノートパソコンを持ち上げて) これは、データキャリアとは言わない。ちょっと重たすぎる。②情報を電子回路に記憶する。③それから非接触通信で交信する。これでどういうものを想像されますか。この定義はあまりよくないのです。

私が持っているデータキャリアを、今から順次取り出してお見せします。このパス入れにいろいろ入っています。

これはよくある、裏に磁気ストライプがついている磁気カードです。これは携帯容易な大きさで、情報を記憶できるが、非接触かということ、ちょっと問題です。これはヘッドが磁気面をこすつていま

す。厳密に非接触かという点と怪しい。それから電子回路に記憶しているのではなく、これは磁気で記録しているのでRFIDからは除外されます。

次、これを使っておられる方はありますか。3人おられますね。スイカ。次のこれ、イコカというのですが、これを使っておられますか。これは関西用です。スイカはスイスイ通れるカード。イコカは「どっか行こか」という大阪弁です。

これはデータキャリアの典型的なものです。中に小さいICが入っていて、改札機の読み取りのところにワンタッチすると、そのタッチした瞬間、このあたりに磁界があるんですけど、そこを通っているあいだに読み書きする。非接触で交信している。この中にはいつ、どこで乗りましたとかという記録が入っています。

スイカの定期券を落とした場合、JR東日本に伝えるとその定期券の無効化処理をして、すぐに新しいのを発行してくれます。これはすごいですね。すごい人数の人が毎日改札を通るので、1枚ずつチェックして、無効な定期券かどうかを確認しているわけです。この開発には随分時間をかけています。これも典型的な情報システムの例ですが、大規模な例です。

あともう1つ、これは自動車のキーです。これを差し込んで回すと、正しいキーであればエンジンはスタートしますが、間違っているとエンジンはかかりません。いわゆるイモビライザーです。私が持ち歩いているのはこれぐらいです。

これは研究用に買ったICタグの見本です。コイルがぐるぐると巻いていて、ここに小さいICが入っています。これはリーダーにかなり近づけないと使えない。あまり離れると読めません。1枚100円ぐらいでしたっけ。まだ高いです。スイカとかイコカは、最初500円分はデポジットしないとイケない。というのはそれだけコストがかかるのですね。

実例を混ぜながら少し話をしました。こういう個別的な事例を積み重ねて体系化できるところを体系化して学問としてまとめて行こうと努力していることを、少し感じていただけたらありがたいです。

今の話を聞いてそんなのが学問かと思われるかも知れないですね。こういう特徴があります。情報システム学の研究というのは、人間が作り、人間とともに機能する人工物である。工業製品のように単なる技術的生産物ではない。作る段階から、実はお客さんと一体になって真剣に議論して、システムは作り上げるものです。ですから計画から運用、すべての段階、そのシステムのライフサイクル全般にわたって、作る側、使う側が巻き込まれて、一体となって機能するようなものである。会社の固有のものなら、あまり社会的と言えないでしょうが、今は外とかかわりなしのシステムはあまり問題になりません。先ほどの自動改札のようなシステムは一種の社会的インフラになっているわけです。

情報システムの研究は技術研究の枠を超えた人間や社会、そのものへの関心を反映したものとならざるを得ないと書いてあります。したがって、非常に学際的になる。問題指向的であって、その研究アプローチは多様になる。

電気工学と言えば電磁気をやっておけばOKと言っていました。そういう、1つマスターすれば済むという基礎理論があるわけではなく、いろいろな学問の成果を移入しないとイケない。それを参照学問領域と呼んでいます。その表をみましょう。社会学、記号論、システム思考、ソフトウェア工学、計算機科学、政治学、倫理学、応用心理学、人間工学、言語学、経済学、数学。

情報システムをやる人はこれを全部マスターしてからやるのでは間に合いません。やはり問題指向的に、必要なときに必要なものを勉強しないとイケない。あまり厳格な境界線を引くと、その豊かさを減じるであろう。そんなの学問かと言うかもしれないけれど、実は「医学」や「地理学」は、わりと似ていると論じている人がいるそうです。だから学問的に劣っているわけではないと、ここで開き直っていますが、本当にそう言えるようにがんばらないとイケないのですが。

ここで1つの問題は、過度に学際的であると言い過ぎると、その学問自体のアイデンティティが弱

くなる。それから実践性が重要である。これは「作ってなんぼ」の世界でもあるのです。また、基礎領域的なものもあるし、普遍性のある議論もありますけれど、多くの場合は、何か新しいシステムを見事に作ったということで評価されることが多い、非常に実践的である。

一言最後に言いたいのですが、環境大学になぜ情報システム学科があるのかという質問がよくあります。これの答えは、「情報の技術がなくては環境問題はもう解決できません」というのが1つです。それからもう1つは、環境問題というものの解決も、やはり学際的、実践的だと思うのです。非常にアプローチとしては似ている。この、先ほど引用した本には、環境という言葉は使っていないのですが、あと1項目付け加えて、環境にもちゃんと配慮すると言えば、われわれが目指していることは環境問題にも貢献できるものになる。そんなふうに思っています。

[1] 浦昭二他共編著：「情報システム学へのいざない」, 培風館 1998. ISBN4-563-01402-8.

マイクロプロセッサの誕生と創造的開発力

— マイクロプロセッサ開発物語り —

会津大学客員教授 嶋 正 利

加藤先生、どうも紹介をありがとうございました。鳥取へ来たのは今日が3回目です。1番最初に来たのは今から37年前です。ちょうど電卓の開発でビジコンの子会社で大阪の茨木市にあった日本計算器製造という会社に出向しているときに、鳥取の砂丘を見ようと思って来ました。今と違ってまだ防風林があまりない頃ですから、非常に大きな砂丘で、すごく感激しました。鳥取は、海があり、川があり、そして山があり、非常にいいところです。

2回目に来たのが、インテルのプロセッサと互換製品を開発しているときに、鳥取サンヨーに来ました。18年ぐらい前、ものすごい大雪のときでした。日本海沿いの鉄道は不通だけれども、岡山の方から通っている汽車があるから、それに乗ってくれば何とかカニだけは食べられる、ということでした。商談も何もしないまま、カニをいっぱい食べて帰った記憶があります。昨日はイカのおいしい丼を食べまして、鳥取の記憶が大分頭に残るのではないかと思います。

今日は「マイクロプロセッサの誕生」と「創造的開発」ということについて、お話ししようと思います。このスライドでお見せしているのが、世界初の4ビットのマイクロプロセッサ4004で、使用したトランジスタ数はわずか2,300個、ゲート数で言うとわずか1,300ゲートで出来ています。

まず、最初にアーキテクチャーについてお話します。1つだけ学問的な話をしたいと思います。アーキテクチャーとは何か問題がなければ要らないのです。アーキテクチャーとは、より多様な、より大きな問題を、より高速に、より柔軟に、そしてより使い易く、かつより高い信頼度で処理して、さらに安く製造することを可能にするコンピューターに関する構造とか、枠組みなのです。

これが一般的なアーキテクチャーの定義なのですが、1番重要なことは、最適化ということなのです。最適化がなされていないアーキテクチャーというのは、アーキテクチャーではないのです。

素晴らしいものを開発した。しかし、明日のマーケットにヒットしない。まだ3年ぐらい先の話だということ、そのアーキテクチャーはあまり良くないということです。新製品の開発に当たっては、常に最適化を行って、ちょうどいいマーケットに、ちょうどいい時期に、ちょうどいいプライスで、そしてかつちょうどいい性能を見つけ出します。それがヒット製品に、ヒット商品につながるわけです。

世界初のマイクロプロセッサを開発したときに、ただ自分たちが満足する、技術的に満足するものをつくらうと思ったら、多分失敗したと思うのです。この2,300個のトランジスタを使って、さあ

どんなものを作ろうか。そこにいろいろ工夫をしたわけです。

よく私は、「応用分野の要求というものは発明の母であった」と言います。いわゆる電卓という1つの分野、この分野を追究することによって、世界初の4ビットのマイクロプロセッサというのが生まれたのです。また、パソコンのずっと前身、いわゆるインテリジェントターミナルというものがあるのですけれども、それを追い求めていったときに生まれたのが8ビットのマイクロプロセッサでした。「応用分野の要求は発明の母である」と言えると思うのです。

一般的にシステムというもの、これは電卓のシステムですけれども、システムというものは、入出力機器と、処理をする機械と、メモリーの3つの要素で成り立っています。実際にはもっと複雑ですけれども、大雑把に言って、システムは3つの基本的な要素によって成り立っています。

電卓のシステムでは、数字を入力するキーボードや応用のプログラムを入力するカードリーダーがあります。まず、入力されたデータはレジスターに一旦格納されて、次に、処理装置を使って加算、減算、掛け算、割り算などをします。最後に、演算結果をメモリーに格納したり、必要であれば表示をしたり、プリントしたりします。

電卓とコンピューター、どこが違うのでしょうか。コンピューターというのはどういう特徴から成り立っているかを説明します。コンピューターは4つの特徴から成り立っています。

1番目の特徴はデジタルであるということです。昔はアナログのコンピューターというのがありましたけれども、今は原則としてデジタルです。デジタルの方が簡単なのです。いい音を作ろうと思ったら、12ビットという精度を16ビットという精度にすればいいのです。ビット数を4ビット増やすだけでいいのです。

2番目の特徴は何らかの処理ができる機械であるということです。どんな具合に処理をするかと言いますと、命令というのを使って処理をします。命令には、パソコンに必須なコンピューティングパワーである計算という演算命令と、マイコンに必須ないわゆる考えるという知的能力、コンピューター的に言えば、何かを判断する命令があります。コンピューターは、こういう2種類の命令を使って、何かの処理をする機械です。

3番目の特徴は処理の手順を指定できる機械であるということです。例えば、データをキーボードから入力し加算する場合は、その機能を実現する処理の手順を考え、次に、処理の手順を命令の組み合わせで実現します。その処理の手順である命令の組み合わせがプログラムとなります。

4番目の特徴はメモリーをもつ機械であるということです。メモリーにはデータを格納するメモリーとプログラムを格納するメモリーがあります。

電卓とコンピューターとは、どこが違うのでしょうか。1番大きな違いは、処理の手順を格納する場所です。コンピューターでは処理の手順であるプログラムをメモリーに格納します。この手法をプログラム論理方式とよびます。機能を変更するにはプログラムを変更する必要があります。一方、電卓では処理の手順である論理回路網を論理素子を搭載したパソコンのマザーボードなどのような基板の配線上に格納します。この手法をハードワイヤード論理方式とよびます。したがって、機能の変更には基板の配線を変更する必要があります。

電卓では、基板の配線を変えることによって、この電卓はビジコン向けだとか、この電卓はNCR向けだとか、この電卓はオリベッティ向けとして開発を行っていました。そうしますと、特定の会社毎の仕様に合わせて、論理設計を行い、基板を製造し在庫する必要があります。そのため、開発と製造と在庫管理を容易に行うために、コンピューターと同じように機能を実現する手順であるプログラムをメモリーに格納する、いわゆるプログラム論理方式を導入してみようじゃないかということになったのです。

私は実は大学では化学、有機化学、を専攻しました。しかし、中学生の頃に、ロケット遊びで指を

なくしまして、就職がうまくいなくて、ビジコンというコンピューターとか電卓をやっている会社に入りました。会社に入社後、プログラミングの仕事を半年ぐらいやりました。ところが、私は好き嫌いが非常に激しく、プログラムの応用が事務系ということで、こんなものはやってはられない、部署を変えてくれと頼みまして、電卓部門に移り、大阪の茨木にあるビジコンの電卓部門である日本計算器製造に出向しました。

6ヶ月ほど電卓の試作や設計を勉強し、東京にあるビジコンの高機能電卓部門である電子技研に再出向しました。電子技研では、プログラム論理方式を採用することを決定していました。6か月でもプログラミングをやったことがあるのは嶋しかいないということで、プログラム論理方式というものをお前やってみろと言われてました。大学を出て2年目だったのですけれども、やってみろと。やってみろと言われると、何となくできると思ったのですね。そういうところは案外素直なのです。

会社に入って、あれはいやだ、これはいやだとか言う人がいるのですけれど、損ですね。来たものは何でも受け入れて、人の2倍ぐらいの速度で5年やれば10年ぐらいの仕事はできますから、それが自分を成長させる1番良い方法です。

それでやってみろということで、やってみたのです。最初は普通のTTL回路を使って、プログラム論理方式を導入して、プリンター付きの電卓を開発しました。

それが成功したので、それをLSI化しようとなりました。いわゆる電卓にも応用可能な、プログラム可能な、汎用のLSIを開発することが決まりました。そのときに導入したコンピューターはどんなコンピューターかと言いますと、今の二進のデータを取り扱うコンピューターではなくて、数字をうまく取り扱えるような、昔もありましたけれども、十進のデータを取り扱うコンピューターでした。いわゆるN桁、データの計算であれば10桁とか16桁とか20桁、小数点の計算であれば1桁または2桁、そういうN桁の計算ができる十進のデータを取り扱うコンピューターをつくったわけです。

電卓の論理方式というものが、ハードワイヤード論理方式からプログラム論理方式に移行させる1番大きな動機は、先ほど述べたOEMビジネスへ容易に対応できる新しい設計手法の導入でした、OEMビジネスへの対応策としてだけでなく、プログラムを変更することにより、ビジネス用電卓だけでなく、科学技術向け計算器、ビルディングマシン、キャッシュレジスターや、テラーズマシンなどの銀行の端末機などに応用しようとなりました。

1968年の末頃に、電卓に応用したプログラム論理方式のLSI化が計画されました。ビジコン社では、そのときの十進データを処理する命令をマイクロオーダーと名付けました。それを半導体会社で設計してもらおうということで、命令をブラッシュアップし、応用プログラムを組み、論理図面を作成し、アメリカに持って行きました。

アメリカの会社を選ぶにあたって、ビジコンの社長に2つの重要な注意点を言われました。1番目が、金を持ち逃げされたら困るということもありまして、信頼に足り得る経営者がやっている会社であること。2番目は、トランジスターをたくさん集積するから、新世代の半導体プロセスを持っている会社であること。そこで、インテルであれば、社長であるノイス博士は信用できるし、シリコンゲートMOSと言う新世代の半導体プロセス・テクノロジーを持っていましたから、じゃあインテルとやってみようとなりました。

インテルを最初に訪問したのは1969年6月でした。ところが、話がなかなか通じない。実は私は英語があまりできなかったのです。通訳というか、トランスレーションしてくれる人も一緒に行ってくれたのですけれども、こちらの話を通訳してもらおうと、どうも自分の話が通じていない。向こうの話もこっちに通じていない。もうこの際、ダイレクトに話をしてみよう、となりました。そうすると、自分が主張したいことを、図を使ったりして、一所懸命伝える。相手が言ったことを、本当に理解するまで、何べんも聞いてみる。そういう熱意が伝わると、英語が下手でも、結構、通じるようになり

ました。

いろいろと話合ってみたところ、これはえらい会社を選んだものと分かりました。何故かと言うと、実はインテルという会社は、メモリー専門の会社だったのです。メモリーの会社というのはどういう会社かと言うと、化学屋さんとか物理屋さんがほとんどです。そして回路の設計をする人が、1人か、せいぜい2人でした。論理を設計する人なんて皆無です。1人もいない。ですから論理図面を見せても、何も分からないわけです。コメントもくれない。ほかの会社へ持っていくと、これぐらいの論理だったらできるよ、と言われます。なんでインテルでは論理を理解できないのか。結局メモリー専門の会社だったのです。

そのときに助けてくれた人が、結局一緒に世界初のマイクロプロセッサを発明したテッド・ホッフ博士でした。ホッフは非常に背の高い人で、立って話をすると、喉が引きつって、英語がうまく話せない。ところで、日本人もアメリカ人に絶対負けないのが座高です。そこで、椅子に腰掛ければ、ほぼ同じ視線で話ができるということで、とにかく座ってくれ、と頼みました。やっと、同じ目線で話をすることができました。

いろいろ打ち合わせをしていくうちに、論理回路を見せても全く進展が無かったので、本当は見せてはいけないものでしたけれども、十進コンピューターの命令セットや電卓のプログラムなどを見せました。ホッフ博士はスタンフォード大学の研究所で、二進コンピューターだけではなく十進コンピューターも使ったことがあるということで、これだったら分かると思ったからです。

1969年の6月から打ち合わせを始めて、なんだかんだと、いろいろと、実に2か月半ぐらい継続的に話し合いが続き、8月の末ぐらいになりまして、ある日、2〜3枚の紙を持ってホッフが部屋に飛び込んできました。彼はいつもワイシャツの胸ポケットのホルダーにシャープペンシルやボールペンを入れていました。そこからシャープペンシルを取り出して、すぐ「マイ アイディア イズ」と、こう話をし出すのです。どんなちっぽけな場合でも、すぐ「マイアイデア」と言うのです。こんなアイデアでも何でもないので、なんでアイデアだというときもあります。

そのときに彼が「プログラムを変更することによって、機能を変更するという、お前のアイデアは素晴らしい。しかし、自分は、十進のコンピューターはつくるのは難しいと思う。」と言いました。実は、十進コンピューターの論理は、難しくもなんでもないので。電卓の入力データは十進データです。入力データを二進データとして計算し、その出力データを補正すればよいのです。僅か6個のトランジスターを使って補正回路を実現できます。ホッフはその仕組みは知らないのです。こっちも言う気はなかったし。秘密ですから。だから難しいと判断してしまうのです。

ホッフが言ったもう1つのことは、「嶋が言っているマクロの命令、いわゆる十進コンピューターのN桁という命令、これをひとつ、マクロの命令ではなくてもう1つレベルを落として、マイクロなレベルの命令にしたらどうだろうか。いわゆるN桁ではなくて、1桁分の4ビットの二進コンピューターを作ってみたらどうか。二進コンピューターを作って、マイクロな命令でプログラムを組み、マクロの命令を実現すればいいのではないだろうか。」でした。マクロ命令に代えてマイクロな命令という発想が、彼から出てきました。マイクロプロセッサのアイデアの誕生でした。

うーん、と思ったわけです。なぜかと言うと、いわゆるハードワイヤード論理方式からプログラムの論理方式への移行、続いて、マクロの命令からマイクロの命令への移行、これは当然の流れです。当然の流れですけど、ここでイエスと言ったら、もういつペンゼロから仕事をやり直さないといけないわけです。そこで、東京に打診してみたところ、面白そうだ、やってみろと。やってみろと言われると、もうこれはお墨付きが付きましたから、じゃあやってみようかとなりました。

しかし、そのとき、また新たな問題が出てきたのです。彼が示したのは、マイクロプロセッサだけの開発でした。マイクロプロセッサ以外は、メモリーに市販の標準メモリーを使い、入出力機器制御

は自分でやってくれて感じてました。今は、標準メモリーを使うと安いと思いますよね。これが当時は非常に高かったのです。なぜ高いかと言うと、標準メモリーは誰が使っているかと言うと、コンピューター屋さんが使っている。値段がコンピューターのプライスになるわけです。こちらはビジネスオフィス機器であり、将来的には家電的ビジネスの方に行きたいわけです。

さらに、彼が示したのは、3つの箱でした。演算回路とレジスター群とアドレススタックの箱でした。演算回路は4ビット。汎用レジスターとして4ビット幅のレジスターが16個。私が、打ち合わせの時に、データの格納に使うレジスターやメモリーへアクセスするためのアドレスポインタとかを説明していたせいか、合計で16個ぐらいあればいいだろうと考えたようです。アドレススタックというのはちょっと難しい話です。プログラムを組むためには、まず、命令を格納しているメモリーの番地であるアドレスを示すプログラムのカウンタが必要です。次に、マクロの命令をマイクロの命令で実現し、しかも、マクロ命令を繰り返し使う工夫が必要となります。すなわち、あるマクロ命令を呼び出すと、サブルーチンであるプログラムへ分岐しそのプログラムを実行させ、実行後に呼び出したプログラムへ戻る、そのような分岐前のプログラムカウンタを格納する機能する手段がアドレススタックです。そのために、呼び出した時のプログラムカウンタの内容をスタックに積んで格納します。私の提案では1段でしたから、段数が3段あればいいだろうと考えたのでしょう。

ホッフは、こういう3つの箱だけを示し、後に、非常に基本的な命令だけを提案してきました。あとはどうするのだと聞くと、それはあんたの仕事だ、と言われるわけです。もし、入出力機器制御用LSIを開発しなければ、ラジオのAM波と同じ750キロヘルツの動作周波数、ものすごく遅い、非常に低性能なプロセッサで、演算ばかりでなく、入出力機器制御など、システムの全てをプログラムで実現せざるをえないという提案なのです。

非常に簡単な命令としてRISCプロセッサが挙げられますね。提案された命令セットはRISCプロセッサよりももっともっと簡単な命令セットでした。例えば、メモリーからデータを読み出すためには、普通は、1つの命令ですみます。4004プロセッサですと、まず、1番目の命令を使い、アドレス情報をメモリーへ送ります。次に、2番目の命令で、1番目の命令で送ったアドレス情報を使って、データをメモリーから読み出します。超々簡単な命令だったのです。そのために、高価な市販の標準メモリーをよりたくさん使わないといけないことになりそうでした。

また、当時は40ピンぐらいのパッケージを使えたのですけれど、インテルはメモリー屋さんですから、使えるピン数がたった16ピンでした。たった16本で、どうやってシステムを組むのかというのも問題でした。

さらに、電卓用や事務機用のプログラミング言語をどう実現しようかといった問題もありました。また、一切のTTLを使わずにLSIだけでシステムを構築したい、という絶対守らなければならない問題もありました。あとで示しますが、電卓などのシステムを実現するLSIファミリーを私は開発にきたのであって、プロセッサだけを開発にきたのじゃないのだ。演算しつつ、先ほどのキーボード、カードリーダー、表示、プリンターなどの全ての入出力機器をプログラムを使って制御する。さあ、どうしたらいいか、問題は次から次へと出てきました。

例えば、皆さん、キーボードってありますね。キーボードを押すとどの位の時間接触していると思いますか。非常に速くタッチできる人は、10ミリセックぐらいしか接触していないのです。一般の人は遅いですよ。生産でやる人はものすごく速く打つことができます。それも測ってもらったのです。たったの10ミリセックでした。この10ミリセックの時間で、少なくともキーボードを3回スキャンしないと、同じものが得られません。ですから、多くの入出力機器をリアルタイムで制御することは非常に難しいことでした。誰もやったことがありませんから、論文をさがしても、そんな論文はどこにもないわけです。1つのコンピューターを使って1つのプリンターを制御するという論文はあるけれ

ど、いろいろなマルチプルな入出力機器をどうやってプログラムでリアルタイムで制御するかというのは、どこにもないのです。

例えば十進の補正命令というのは、これは特許に本当はなるのです。電卓用や事務機用のプログラミング言語をマイクロプロセッサを使って機械語に翻訳するといったインタープリタ機能という特許も取れたはずです。昔、マイクロソフトがベーシックという言語を開発しまして、そのベーシックをOSのように使って、システムを制御した時代がありました。それをやるか、何年も前、69年ですから、マイクロソフトがやったのはより10年とは言わないけれども、8年ぐらい前にそういうやり方を、マイクロプロセッサを使ってやったのです。その特許を取っておけば、今ごろはものすごいお金になったでしょう。

開発技術者というのは、お金のことを考えないで仕事をやるのが1番いいのです。インテルの株を取得してからは、毎日秘書がストックのプライスのプロットングをしているのです。気になつてしようがない。だからなるべくお金のことは忘れて開発はやった方がいいでしょう。

そして出来上がったのが、ここにある世界初のマイクロプロセッサのシステムです。1つが中央処理のユニットである4004。1つがプログラムを格納するROM (ROM) である4001。1つがデータを格納するRAM (RAM) である4002。もう1つが手足となる拡張ポートである4003です。これらのLSIがタイムマルチプレクスした4ビットのシステムバスでつながりシステムを構成しています。ここが4004システムのミソです。これで、コンピューター処理装置のうちの判断をするという、いわゆる知的能力が誕生しました。

これが出来上がった4004のチップ写真です。この写真を見てもよく分からないでしょうけれども、自分で設計しましたから、どこに何があるか分かります。ここに8ビットの命令レジスタがあるのが分かります。ここに何となく規則的な命令のデコーダーがあります。命令を解釈したり、命令をグループ化したりします。ここに4ビットの主演算回路があります。4ビットってすぐ分かります。1個、2個、3個、4個、4ビットですよ。タイミング回路は8つのフリップフロップで構成していることも分かります。汎用レジスタの構成の仕方はちょっと面倒くさいのですけれど、4ビット・レジスタが16個、または8ビット・レジスタが8個というように使えます。このブロックに、アドレスの更新回路と共に、先ほど言った4段のスタック、1段、2段、3段、4段とあります。合計で、2,300個のトランジスタを使って、4004マイクロプロセッサを実現することが出来ました。

このときに一緒に仕様を決めたテッド・ホッフは、俺はできないと思ったそうです。1969年12月に仕様書の最終版を英語で作成し、一旦、日本に帰国しました。帰国後、電卓のプログラムを作成したりしました。1970年3月に正式契約ができ、インテルが作成する論理を検証するのを目的として、4月に再度渡米すると、ホッフの代わりに、イタリア人のフェデリコ・ファジン博士が入ってきました。論理設計の技術者が雇えなかったということで、私が4004の論理設計を担当することになりました。ファジン博士は、フェアチャイルドで、シリコンゲート・テクノロジーを確立した人で、非常に優秀な人で、何とかインテルで一旗上げたいという野望があったようです。私の方は、トランジスタ数が2,300個だったらどうってことないということで、よし、作ってみようと思いました。そういう2人の歯車がうまくかみあって、4004が短期間にできあがったのです。

4004というのはあくまでも十進のデータを操作するプロセッサでした。その当時、メインフレームのコンピューターがあり、メインフレームへの入出力機器としてキーボードとディスプレイだけがついたターミナルがありました。しかし、そのターミナルのキーボードからの情報を全てメインフレームに送って、メインフレームで処理されて返ってくるものを表示ことしかできませんでした。そうしますと、自分で何かデータファイルをつくりたいと思っても、できません。そこで、自分で文章を作成しファイルをつくったり、ファイルから読み出した文章をエディットしたりできるインテリ

ジェントターミナルというのが出現しました。インテリジェントターミナルを作っているデータポイントという会社が、インテリジェントターミナルに使える処理装置を作ってくれとインテルとTI社に持ち込みました。TI社は言われた通りに化け物のようなものを作って失敗しました。インテルでは、4004の経験を使って、キーボードのキャラクタを操作するために、8008という8ビット・マイクロプロセッサを開発しました。ところが、開発したことはいいのだけれども、システムという考え方が入っていませんでした。私は、システムという応用から入っていきましたから、システムにはこういうことが要求される、だからこういうようなプロセッサ、こういうようなインタフェース、こういうようなペリフェラルと、言えます。しかし、システムという概念が分からないので、プロセッサだけ作れば、あとはお客さんがやってくれるだろう、とインテルは思い開発をしてしまいました。これでは駄目なのです。

原石としては非常に良かったのですけれども、カットの仕方や磨き方があまりにも下手だった。当時、私は日本に帰って、4004を使ったプリンター付き電卓を開発後、リコーに移っていました。そこへインテルのノイスからリコーの重役へ電話が掛かってきて、「お前のところに嶋という人間がいるから、俺のところにくれ」と言ったそうです。行きたいのかと聞かれましたから、「人種差別があるから、あまり行きたくない」と返事をしました。「じゃあ5年あげるから行って、いやだったら帰って来い、しかし、5年経ったら知らないぞ」と言われて、じゃあ行ってきますということでインテルに入社しました。

インテルに入社し、何を開発するのだと聞くと、8008を大改良したい、と言われました。8008をもっとコンピューターらしくしたいということでした。私はリコーにいたときに、8ビットのミニコンピューターを使って、ドラムの生産用のテスターを作った経験がありました。そのため、8ビットのプロセッサとはこうあるべきだという構想が全て頭の中に入っていました。嫌がらずに仕事をやってきたから経験できたのです。ですから、開発者にとっては、何でもいいから、嫌がらずにやっておくことも重要です。

1972年11月にプロジェクトを開始し、1973年8月9日に設計を終了したのが、この8080マイクロプロセッサです。8080は初期のパソコンなどにも使われました。1ドル360円の時代に、300ドル、10万円で飛ぶように売れました。8080のレイアウト設計が終わって、さあ明日から1週間休みだと妻に言ったら、翌日に、「おぎゃー」と、子どもが2人生まれてきて、それで三つ子の父親になりました。どの子が1番可愛いですかと聞かれると、この子8080ですと言うと、妻に怒られます。

8080をフィラデルフィアで開催されるIEEE学会で発表できるようになって、随分と家で練習したらしいのです。アメリカのアパートは壁が真っ白ですから、会社から35ミリのスライドを借りてきて、赤ん坊をスクリーンの前に座らせて、観客と見立てて、一所懸命に練習をやったらしいです。もう私は忘れていたのですけれど、この前かみさんに、いや、実はあんたこんな具合にして練習していたんだよと言われて、俺も真面目だったのだと思いました。

フィラデルフィアに行って発表したときに、演壇に上がっていく途中で、技術部長が、ちょっとと、声を掛けてくれました。なんですかと言ったら、英語がうまくないから質問されても分からないだろうから、質問されたら俺の方を見ろと言うのです。英語をしゃべることはできるけれども、質問されるのはなかなか難しいものです。発表の最後に、これが私が開発した8080ですと言うと、ワーっとものすごい拍手が湧きました。大感激ですね。それ以来、いろいろな技術者がインテルに見学に来るようになりました。8080の成功後、コンピューター技術者が半導体会社にどんどんどんどん入るようになりました。

後年、あのときに嶋に昼飯をおごってもらったとか、よく言われます。私から8080のことを聞いて、CPMというOSを開発した人がいたのですけれども、この前亡くなってしまいました。その人が、

なぜ自分がそういう道に入ったかというのは、嶋にそのマイクロプロセッサの説明を受けたからだということで、私も少しはコンピュータ業界に貢献しているのかなと思いました。

1975年になりました、新しいことをやってみようとなりました。何か飛躍した製品を開発しようか、それとも今すぐ儲かりそうなものをつくろうかと、意見が2つに分かれたのです。コンピューティングパワーに注力したプロセッサを開発するか、それとも知的能力に注力したワンチップ・マイコンを開発しようかを決める時に、私は付加価値が高いのはコンピューティングパワーを提供できる高性能マイクロプロセッサだということで、会社を飛び出して、新設間もないザイログに入社しました。ザイログ社でZ80という8ビットのマイクロプロセッサを開発したのです。Z80は8080とバイナリーコードで互換性がある、さらにモトローラーのM6800よりさらに豊富な命令をいよというほど追加したのです。

何故豊富な命令を追加したかと言いますと、開発を始めたのが1975年でしたからです。1972年にIBMでフロッピーディスクが開発されました。また、この時代になりますと、4Kビットの、たった4,000ビットですよ、4メガとか4ギガではなくて、4KビットのDRAMメモリーが、安く手に入るようになり、かつ難しい配線をしなくても、普通に基板の上に配置することが可能となりました。

マイクロプロセッサと4KビットのDRAMとフロッピーディスクがあれば、何ができると思います。ディスクオペレーティングシステムができるのです。いよいよコンピューターの世界に入れる時代になったのです。ただ実際には、Z80はパソコンにも使われましたが、プリンターとか、皆さんにおなじみのインベーダーゲームなど、いろいろの機器に大量に使われました。Z80は、まだ今でも使われているマイクロプロセッサなのです。

やがてマイクロプロセッサは、どんどんどんどん、半導体プロセスの発展に歩調を合わせて急速に発展していきました。昔はわずか2,300個というトランジスターだったのが、今は5千万個のトランジスター、1億個のトランジスターが使えるような時代になりました。

性能を左右する動作周波数も、昔はわずか750キロヘルツというAM波だったのですが、1990年代に入りますとFM波になり、現在では、3ギガヘルツという無線に近いような領域に入ってくるようになりました。

この図の赤線で示したのが性能です。性能がどのくらい向上していくかと言うと、10年で約100倍ほど向上します。したがって、20年で1万倍。30年で、ちょっと計算ができないくらい性能が向上するわけです。

10年で約100倍という性能向上をどうやって実現するかと言うと、3年から4年に1回、新しい世代のプロセッサを開発します。半導体プロセスの進展により動作周波数の向上は2倍になります。設計をいろいろ工夫して、1クロックで実行できる命令数を2倍にします。これで4倍になります。あといろいろなところをちょこちょこ工夫すると、4.5倍ぐらいになるのです。これを3回繰り返します。4.5かける4.5かける4.5と計算すると、100倍になるのです。同じように、例えばメモリー、メインメモリーですね。昔は非常に容量が小さかったのが、プロセッサの性能の向上と同様に、同じような傾向でメモリー容量が大きくなってきています。

強力なプロセッサによってプログラムはもっと小さくなるのではないかと思いますよね。ところが、実際には、高性能プロセッサと大容量メモリーを使って応用プログラムを組みますから、年々、メインメモリーの容量はどんどんどんどん大きくなっていくわけです。したがって、ハードディスク容量というものをプロットしてみると、プロセッサの性能の向上やメモリーの大容量化と同じような傾向で、ハードディスクも大容量化していくのです。この傾向はいつまで続くのでしょうか。あと5年は続くだろうと言う人と、10年は続くだろうと言う人がいますけれど、これは5年経ってみないと分からないというのが本音でしょう。

マイクロプロセッサという時代を切り拓く技術をもたらした産業の変化ですが、こういうことが言えます。インテルの人が言っているのですが、マイクロプロセッサが開発されたのが1971年。したがって、ほかの技術も、発明された年ではなくて開発された年で話を続けます。

3つの時代を切り拓いた技術について話をします

1951年にトランジスターという新しい技術が生まれることによって、時代は回路の時代を迎えました。キーワードは、電気ではなくて、電子となりました。そしてコンピューター産業が立ち上がりました。

1961年に集積回路、いわゆるICという技術が生まれて、時代は論理の時代を迎えました。論理の時代とはどういうことかを説明します。まず、開発したいシステムの詳細な仕様である機能を考えます。例えば電卓ですね。次に、その機能を実現するための論理を考えます。最後に、その論理を集積回路を使って組み立てます。その集積回路への変換をマッピングと言います。この3つのことができれば、私のように化学出身であっても、電卓でもビリングマシンでも、何でも開発できるのです。ただ、私にとって、難しかったのが電源回路でした。こればかりは大変でした。集積回路の出現により、キーワードは、アナログに代わって、デジタルとなりました。そして、半導体産業が発展し、ベンチャービジネスがこの時代に立ち上がったのです。

1971年にマイクロプロセッサが誕生して、世の中はプログラムの時代を迎えました。マイクロプロセッサがキーワードとなり、ソフトウェア産業やシステム産業やゲーム産業が立ち上がりました。しかし、この時代では、ソフトウェアはまだキーワードでした。ソフトウェア産業が本当に発展したのは、パソコンやゲームの機械が生まれたときからです。

したがって、常に、新しい時代を切り拓く技術が生まれることによって、新しい時代やキーワードや新しい産業が誕生し続けているのです。

最後に、創造的開発ということについてお話します。創造的開発というのは、私から見ると、ある意味で、宗教であり芸術であります。アイデアというのは個性のほとぼしりでないといけません。嶋のアイデアというものは、ジャパニーズのような、嶋においがぶんぶんするようなものでなければいけません。これが1番いいのです。無味乾燥、無味無臭というのは、これはあまりよくないのです。考え出されたアイデアには癖があります。癖があっても好きにさせれば良いのです。そう解釈すればいいのです。1度こっち側に引き込んでしまったら、もう相手は離れられない。そういう仕組みをつくるのが重要なのです。好きになった人をけなす人はいません。ですから、いかにアイデアを好きにさせるかということです。そのためには個性がないといけません。

創造的開発に挑戦するときには1番重要なことは、全面的な支持者の存在が必須です。やってみなさい、やってみてごらん、絶対梯子は下ろさないという、こういう全面的な支持者が必要なのです。4004を開発したときには、日本側ではビジコンの小島社長が、アメリカ側ではインテルのノイス社長がいました。この2人がいたから、私やテッド・ホッフやファジンが、一本道をまっすぐ駆け抜けることができたのです。

何故全面的な支持者が必要かと言うと、創造的開発というものは市場に未だない製品を開発するわけですから、小さな磁石だけを持って、正確な羅針盤を持たずに、人跡未踏の荒野を進むようなものです。成功したらいいなという希望と、失敗したらどうしようかという不安を抱き合わせて進むようなものです。ですから、うしろからぼんと肩を押してくれる人がいないと、怖くて足を進めることは出来ません。

新規性のあるものを生む開発技術者とは、人の歩んだ道を絶対行っただけはいけません。昔、インテルが4KビットのDRAMを開発したときのことで、1番最初のアイデアを出すときはやっぱりヨーロッパ人がうまいです。ところが、研究はうまいのですが、いろいろやっただけは見ると、開発が

下手です。次に、アメリカ人の開発者に入れ替わって開発から始めるのですが、開発がうまくいっても生産への持って行き方が下手でした。最終的に中国人が生産への移行をやりとげました。やはり餅は餅屋というのがあるようです。その DRAM の開発を担当するアメリカ人が最初にやったことは、イギリス人がやった研究書類をポーンと人の見ている前で、多分コピーをしたのでしょが、捨ててしまったのです。こんなやり方でやったから、開発がうまく行かないんだということで。

要するに、開発で重要なことは人の歩んだ道を行かないことです。人の歩んだ道を行っても、あまり高い評価は得られません。人のやっていないことを、人のやらない方法でやることによって新規な価値ある開発ができ、給料が高くなります。例えば、アメリカですと、嶋のところで開発した経験があるからという理由で20パーセントほど給料が高くなることもあります。ですから、開発こそ我が道と信じて、新しい概念を創造するわけです。

そのためには、現状には執着してはいけません。過去と現在を分析したり解析して、消化して、捨ててしまう。過去をいかに切っていくかというのが、開発なのです。過去と現在を捨てるということは、決して容易なことではありません。今、目の前にあるものを、今、自分が持っている技術を使ってやるではありません。インクリメンタルな改良とか改善は、創造的な開発ではないということです。

新規概念というのは、自分の世界を創造することです。開発者の頭の中は誰も知りませんから、新規概念のストーリーを作って、人に説明するのです。人を啓蒙する、人をいかにコンビンスさせるかということなのです。新しい概念というのは、最初の理解者は非常に少ない。無視されたり、非常に低い評価をされます。自分の意見が正しいと思えば不退転の意思を持って立ち向かわなければなりません。ある説明の仕方をやっとうまく行かなかったと思ったら、そうか、この人にはこういう言い方では通じないのだと考え、また別のやり方で説明していくのです。それも駄目だったら、この人にはもうちょっとレベルを落としてみようとかがして、常に自分が正しいと思って、一所懸命説明する必要があります。

日本人は会議が意外と下手です。会議の中で討論をするということが、なかなかうまくできない。その場で頭を使って考えることができる、柔軟で強く逞しい頭脳が必要です。例えばアメリカへ日本人を連れていって、朝の8時から夕方5時まで、毎時間毎に別のミーティングをやらせると、だいたいばててしまいます。私は、そういう訓練をしていましたから、全然くたびれませんでした。会議というものは、会議の中で考えて、その場で結論を出すためにやるわけです。したがって、ディスカッションをするためにやるわけではないのです。

開発にとって重要なことは、スピード感を持って、設計を素早く行うことです。製品というものは、生ものと同じですから、時間が経つと、陳腐化したり、生きが悪くなって誰も買わなくなります。新鮮なものをいち早く市場に持っていくということが重要なのです。例えば、インテルとモトローラーのマイクロプロセッサの話をする、モトローラーのアーキテクチャーの方が良いと言われました。しかし、いつも、モトローラーのマイクロプロセッサの開発はインテルと比較して1年から2年ほど遅れました。お客さんは、1年も2年も、待っていてくれません。それで昔はよく言われました。インテルのアーキテクチャーはあまりよくないけれど、ともかくあるから使ったのだと。しかし、同じことがずっとこの三十何年間続いています。最終的に、モトローラーは自分の高性能マイクロプロセッサの開発をやめてしまい、パワーPCの方に行ってしまいました。

真のチームプレーについて話します。特に日本人というのは、開発をやったりアイデアを出したりしたときに、レビューをしようと言うと嫌がります。アメリカにいた頃は、よくレビューしました。レビューしていろんな問題を見つけてあげると、サンキューというレターがくるのです。例えば、貴方が問題を5つ見つけてくれたから、自分たちがマーケットに入っていくのがそれだけ早くなった、

ありがとう、とね。インテルであっても、日本人の仕事に対してレビューすると、人格否定されたと思うようでした。日本人はもっとオープンにならないといけません。

人間には性善説と性悪説があります。何か新しいことをやっていこうというときには、その人のいいところを使っていきたいので性善説でやります。しかし、プロジェクトの終了時や検証時には性悪説でやります。1番最後のところに、1番神経を使わないといけません。また、人間は、必ずと言っていいほど、同じところで同じ間違いをします。私もどこで自分が間違えるか知っています。しかし、仕事の量や質が自分の能力を超えるほどになると、かーつとして自分の欠点を忘れてしまいます。そして、また同じ間違いをしてしまいます。そういうことで、開発の初期には性善説、最後は性悪説でやると、プロジェクトというものは非常にうまく行くのです。

最後に、マイクロプロセッサがもたらした社会と経済の変化についてお話します、マイクロプロセッサは誕生と同時に、いわゆる2つの顔を持ちました。知的能力とコンピューティングパワーです。知的能力が1チップ・マイコンとなり、コンピューティングパワーがパソコンとかワークステーションに使われている高性能マイクロプロセッサとなりました。このシリコン小片に乗った知的能力を持ったマイクロプロセッサによる、私は第三次産業革命と呼んでいるのですけれども、新たな文化を創造するための「知恵への道具」を人類にもたらしました。

マイクロプロセッサの誕生は、今までいかに品質を高く、いかに安くものを作るかといった、生産という文明ですね、それを重視した時代から、何を作るかといった、創造という文化を重要視する時代を登場させたのではないかと思うのです。マイクロプロセッサは、コンピューター会社が独占していたコンピューティングパワーを、創造に挑戦する若き開発者に開放して、パソコン、ワークステーション、ゲーム機などを登場させ、ソフトウェア産業を大きく花開かせました。

第二次世界大戦後、もう第二次世界大戦とか12月8日と言っても若い人には分かりませんが、第二次世界大戦後に日本が強力に推し進め高度成長をもたらした高度技術や大量生産という文明の創造と発展に陰りが出てきました。一方、アメリカでは、パソコンという文明の上にマイクロプロセッサ、オペレーションシステム、アプリケーションソフトやマルチメディアなどの文化を創造し、発展させてきました。日本が今のままあまりにもその生産という文明を重要視し過ぎますと、日本が莫大な資金を投入して、苦勞して築き上げた文明の上に、アメリカの文化を構築するような体制になってしまって、大きな付加価値を日本が得られないのではないかというようことが、次から次へ出てきているように感じます。

今、開発技術者が養成すべき能力、これは大学で言うと、大学時代に養成すべき能力とするのですが、開発技術者が養成すべき能力というものは、問題を見つけ出すことです。問題を誰かに出してもらったら、その問題を解きますというのでは駄目なのです。応用分野には未知の宝が沢山あります。そこに何か問題点を見つけ出さなければなりません。問題点を見つけ出し、それを解決する過程で新規なアイデアを生み出すのです。ということで、開発技術者は、自分で問題を見つけ出し、その本質を見抜き、新しいものを創造するための考え出す能力というものを、身に付けなければいけません。

日本学術会議中国・四国地区公開学術講演会聴講記

— 都倉信樹氏及び嶋 正利氏の講演を聴講して —

鳥取環境大学環境情報学部情報システム学科教授 実 森 彰 郎

平成16年6月5日、日本学術会議公開学術講演会が、日本学術会議中国・四国地区会議の主催、鳥取環境大学の共催により、鳥取市にある鳥取環境大学の学生センターで開催された。鳥取環境大学副学長・情報システム学科教授都倉信樹先生により「情報システム — 学と実際 —」と題して、続いて、会津大学客員教授嶋正利先生より「マイクロプロセッサの誕生と創造的開発力 — マイクロプロセッサ開発物語 —」と題して、講演が行われた。講演に先立って、日本学術会議第6部会員であり中国・四国地区会議の代表幹事の篠田純男岡山大学教授、および、日本学術会議第1部会員でもある加藤鳥取環境大学学長より開会の挨拶がされた。本日の講演テーマの分野である情報技術に関して、加藤学長は5千年前のエジプトで生まれた土木、ガリレオやニュートンによる物理学を引き合いに、その位置付けをされた。以下、講演の順序に従って、筆者の感想を交えながら講演の状況を紹介する。

1. 情報システム — 学と実際 — (都倉信樹先生)

現在は、情報工学という分野は広く認知され、学術会議に入っているが、情報工学が誕生した1970年代初頭のころは理解されず、学問分野の確立に向けた種々の努力が行われた。その後、情報工学は、当時は誰も予言できなかったと思われるほど急速に進展し、それなりの貢献をしてきている。

情報工学というものをきっちり教えるために、情報処理学会が標準カリキュラム「J90」というものを1990年に発表した。これは、その後の教育内容に非常に大きな影響を与えたが、さらにその後、都倉先生が責任者として「J97」が制定された。このような努力により、情報工学は学問分野として認知されるに至ったが、「情報システム」も「学」とであると主張したいというのが今回の講演の主テーマである。

前述のような情報工学の教育の体系化に併せて、「J90」のときから「情報システム学」というものが議論になった。その後、情報システム学の見直しに当たって、都倉先生もその委員会のメンバーになられ、そのカリキュラムの制定をされた。「情報システム」とは何か、その定義を「情報システム学へのいざない」という本を引用して説明された。それによると、「情報システムというのは組織体、または社会の活動に必要な情報の収集、処理、伝達、利用に関わる仕組みである」。すなわち、情報システム学は、情報工学のようにものを作るのではなく、人間活動の社会的なシステム、情報を扱う仕組み、社会的な仕組みを作ろうとするものである。

ここで、情報システムの例としてコンビニのセブンイレブンを取り上げて、丁寧に説明された。日本での発足当時から、独自の改善を行い、バーコードを利用した現在のシステムになった。話は、このコンビニの情報システムから、そこで使われているバーコードについてへと進んだ。「バーコードは、要は値札の代わりなのです。だけれど現実には、値段は使っていません。“商品名ほか”になるのですけれど、実はこれは商品名の表現はできません」と、気を惹かせながら、バーコードの細かい仕組みについて説明された。派手な話振りではないがつつい引き込まれて聴いてしまう。バーコードが馬券や回転寿司屋で使われる例を示しながら、話は発展しデータキャリアへと進む。スイカ、イコカ、ピタパ、エディカード、自動車のキーなど、先生はポケットから実物を取り出しながら話を進められた。

これらの実例のように、個別的な事例を積み重ねて体系化し学問とする努力をしているということである。情報システム学の研究というのは、人間がつくり、人間とともに機能する人工物であるので、これを構築するには、技術の枠を超えた人間や社会への関心を反映したものとなり、非常に学際的であり、実践的である。従って、問題指向的に、必要なときに必要なものを勉強するという取組が必要

である。

講演後の質疑応答で、木村先生（香川大学長，会議会員）より，モデル転換論の紹介がされ，情報システム学の出組との類似性について指摘され，その学問化への支援をされた。また，1つの学問分野を形づくるのが良いのか，学際領域として留まるのが良いのかという問題提起もされた。

筆者は都倉先生の情報システム学科に所属しているので，常々聞いている内容ではあるが，改めて情報システムとは，について聴講し，整理することができた。必要なときに必要なものを学べる，これができる人材を育てるのは我々の大切な仕事であるなど，教育や自分の研究方法について見直す機会となった。

2. 「マイクロプロセッサの誕生と創造的開発力 — マイクロプロセッサ開発物語 —」

（嶋正利先生）

この講演会の計画を聞いたときは，「嶋正利」の話をして直接聞けるんだ，と心が躍った。嶋先生は，現在パソコン等で広く使われているマイクロプロセッサを世界で始めて開発した1人である。嶋先生がその開発に取り組んでいるころ，筆者は電機会社で計測分野の仕事を担当し，単機能ICを用いて装置の開発をしていた。目的の機能が実現できるように専用の計算機のようなものを作っていた訳だが，その頃，アメリカのインテルという会社からマイクロプロセッサ4004が発表された。残念ながら，我々の目的からすると4004は処理速度が遅く，すぐに使うことはできなかったが，しばらくすると，8008，8080が発売された。我々はほとんど全てのシステムに組込むようになった。その後，これは日本の技術者が開発したものであるということを知って，驚いた。計測の分野ではコンピュータ援用型の計測に替わってインテリジェントセンサの概念が生まれた。マイクロプロセッサによってセンシングの世界が広がった。嶋先生はプロセッサを開発する側で，我々は，センシングシステムの機能を生み出すためにプロセッサを使う側，マイクロプロセッサという共通語はあるものの，技術分野が異なり，嶋先生にはお会いすることは無かったが，先生の著書「マイクロコンピュータの誕生」をドキドキしながら読み，尊敬してきた。その先生のお話を聴けるのである。

講演は，加藤学長による嶋先生の紹介に続いて，「鳥取へ来たのは今日が3回目です」と，鳥取の思い出から話が始まった。世界的技術者が日本でもあまり目立たないこの鳥取に，その仕事で来られているのだということを知ると，より親近感を覚える。

さて，本題はマイクロプロセッサの誕生物語りからスタートした。嶋先生は真っ先に「応用分野の要求というものは発明の母であった」と言われた。世界初のマイクロプロセッサを開発したときに，ただ自分たちが技術的に満足するものをつくらうとしたら，多分失敗したと思うと，言われる。しかし，ただ応用分野の要求があるから発明できるという訳ではなく，それなりの下地が必要であろう。この講演の中では，あちこちでその下地やその場での工夫や努力を披露して下さった。それを列挙すると，創造的な仕事をするための10か条のようなものができそうである。

講演の最後に，マイクロプロセッサがもたらした社会と経済の変化について語られ，日本が苦勞して築き上げた生産という文明を重要視し過ぎると，その上にアメリカの文化を構築するような体制になってしまう，と警鐘を鳴らされた。また，開発技術者は，自分で問題を見つけ出し，その本質を見抜き，新しいものを創造するための考え出す能力というものを，身に付けなければいけないと述べられた。

この後，活発な質疑応答が行われたが，最後に嶋先生は次のように語られた。「環境大学なのに夜遅くまで学生がいることを問題視する向きがあるようですが，24時間電気がついている，素晴らしい大学だ。好きなことを一所懸命やっていくことが，新しいものにつながるのではないかと思います。若いときに一所懸命仕事をする，楽しい世界ができると思います。1人の一生は1回しかありません

から、命令されてやるよりも、自分から動いた方がおもしろいです。」

とても刺激的な講演であった。世界的な業績を上げられた先生だが、気さくで、自負心はあっても、全く権威的ではなく、心からの情熱に触れることができた。

以上2つの講演、このような素晴らしい講演会を企画された日本学術会議中国・四国地区会議はじめとする関係者の方々に感謝して聴講記を終える。

多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究

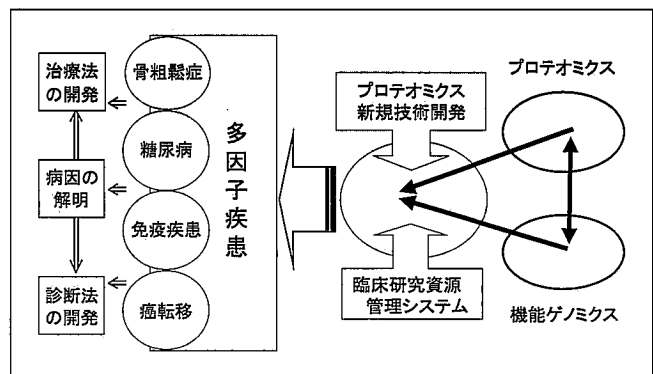
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学 教授 松本 俊夫

(21世紀 COE プログラム「多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究」拠点リーダー)

(1) はじめに

ご紹介を頂きました松本でございます。私どもの COE 拠点においては多因子疾患の克服に向けて、プロテオミクスの手法を用いたアプローチによる研究を展開しております。多くの重要な疾患はいわゆる多因子疾患であり、その原因は様々な遺伝因子および環境因子が多様に複合していることから、従来のように一つ一つの遺伝子あるいはその産物を解析するという方法ではその病因・病態解明が困難であります。またポストゲノム時代と呼ばれる今日、遺伝子そのものの解析のみでなくその蛋白質産物の機能解析が重要となります。

そこで徳島大学におきましては、プロテオミクス研究の中心となる分子酵素学研究センターおよび機能ゲノミクスの中心となるゲノム機能研究センターの研究者らと医学臨床系の研究者らとが一体となり、プロテオミクス開発研究技術やパーソナルゲノミクスの技術などを駆使し、さらに臨床実験をも有効に生かしながら多因子疾患の克服に向けた拠点を形成しようとして参りました。中でも特に従来より臨床・基礎研究に力を入れて参りました骨粗鬆症、糖尿病、免疫疾患、がん転移という大きく四つのターゲットを設定して研究内容、教室拠点、全体構築を決めて研究を推進して参りました(図)。本日はこの中から骨粗鬆症とがん転移という二つのターゲットにつきまして、私どもの研究を中心にお話をさせていただきます。



(2) 骨粗鬆症

1. 骨粗鬆症の病態

骨粗鬆症は骨の量が減るとともに構造・質が変わることにより、その強度が弱まり折れやすくなるという病態であります。現在1千万人余りの患者さんがいてそのうち11%以上の方が一年以内に骨折を起こすと言われており、超高齢化社会を迎えるにあたって非常に重大な社会・経済的な問題となっています。骨粗鬆症は女性に多い疾患で、閉経後女性ではエストロゲン欠乏に伴う破骨細胞による骨吸収の亢進を主な原因として、複雑なサイトカイン作用などの変化が絡み合った結果、骨形成とのアンバランスが生じて骨粗鬆症が起こります。加齢に伴う骨粗鬆症では骨形成を担当する骨芽細胞の量と機能が落ちてくる一方で、骨髄の脂肪化が起こってきます。このような加齢によって生じる二方向の細胞分化のバランス異常が問題と考えられますことから、私どもはその原因としてインターロイキ

ン-11 (IL-11) に注目した研究を進めております。またステロイド過剰におきましては、性ホルモンの低下に加え、腸管でのカルシウム吸収や腎臓でのカルシウム再吸収など全身のカルシウム代謝に影響を及ぼして骨吸収を変化させますが、さらに重要な要因として骨芽細胞の分化や機能を抑制し、アポトーシス (細胞死) を誘導するといった骨形成側の障害が貢献しています。このように骨粗鬆症と一口に言いますが実に様々な誘因や危険因子により複雑かつ多様な病態を呈し、まさしく多因子疾患の見本とも言える疾患なのです。

2. 力学的負荷の減弱による骨粗鬆症

骨の形成・吸収のバランスを保つ生理的で最も重要な因子は力学的な負荷で、逆に力学的な負荷が減少する宇宙飛行の微小重力環境や寝たきりの状態では、骨の吸収が高まる一方で骨の形成が落ちることにより非常に大きなアンバランスが生じて、不動性骨粗鬆症という病態が起こってきます。私どもは日本宇宙開発機構と共同で、ドイツにおいて健常ボランティアによる90日間の寝たきり実験を行いました。その時の各部位での骨の量の変化を見てみますと、面白いことに頭蓋骨は若干増えますが腕の部分はまったく変わりません。ところが腰椎は若干減りますし、何よりも大腿骨では著明な量の低下が観察され、わずか3カ月で6%もの減少が起きました。これは、骨折の中で最も重篤な大腿骨頸部骨折を起こす重大な危険因子でありますので、その予防が重要な課題となるわけです。

3. 力学的負荷による骨形成促進のメカニズム

3-1) 骨形成の調節機構

このような骨粗鬆症病態を克服するためには、骨の形成と吸収のアンバランスを是正することが必要となります。骨吸収の抑制については、ビスホスホネートを初めとした最近の薬剤により、かなり可能となってきました。ところが不動や先ほど述べました加齢やステロイド過剰症といった病態におきましても現在、最も難渋しておりますのが骨形成の障害なのです。この骨形成を担当する骨芽細胞は間葉系の stem cell (幹細胞) が分化してできたものであります。間葉系幹細胞は何らかの刺激により筋肉細胞、軟骨細胞や脂肪細胞へと分化することができます。そして骨芽細胞分化決定に際して最後に問題となるのが先ほど加齢にところで申し上げました脂肪細胞との振り分けなのです。これらの各細胞系列への分化を決定する因子としてマスター遺伝子と呼ばれる転写因子が同定されております。骨芽細胞系では Runx2, Msx2 などの転写因子がその分化過程に重要な役割を果たしておりますが、これらの因子が作用する複数の分化段階において骨芽細胞分化を促進する重要なサイトカインの一つに BMP があります。そして BMP のシグナル伝達分子であります転写因子 Smad は Runx2 などと協調することにより骨芽細胞分化を強力に促進することが知られております。

3-2) 力学的負荷による Fos ファミリー転写因子の誘導

このように複雑な分化調節を受けている骨芽細胞に対して、力学的負荷がどのように骨形成の指令を与えるのかという問題は、非常に重要な生理的骨形成刺激のメカニズムの解明につながりますし、寝たきりや微小重力下での骨量減少に対する、あるいはさらに広く骨形成低下が関与する様々な骨粗鬆症病態に対する治療薬を開発する上で、新たな展望を見出せる可能性を秘めています。そこで私どもは力学的負荷により骨、特に骨芽細胞に惹起されるシグナルの解析を進めて参りました。In vivo の実験系としては、マウスの尾部を30度の角度くらいまで吊り上げて後ろ足を不動化する尾部懸垂の後に、回転ケージで強制的に走らせることにより一定の時間しっかりと運動負荷をかけることができるというシステムを用いました。また in vitro では、マウスから採取した骨芽細胞を培養して、その培養皿を回転させることによる液流を発生させ、fluid shear stress と呼ばれる力を細胞に与える系を用いました。

我々はこれらの二つのアプローチを平行してとりながら、まず AP-1 転写因子に注目して力学的負荷刺激がもたらすシグナルの解析を進めました。力学的負荷は、AP-1 転写因子を構成する Fos, Jun ファミリーのうち特に Fos ファミリーに属する c-Fos の発現を、一過性に30分以内という非常に早い時間に誘導することが知られております。このことから従来、c-Fos の誘導がその後の様々な骨形成シグナルに重要だと考えられてきました。しかしながら c-Fos をマウスで過剰発現させますと骨芽細胞の腫瘍化が起こり、骨形成自体は促進されないということが分かりました。そこでむしろそれ以外の Fos ファミリーの因子がより重要である可能性を考慮いたしまして、c-Fos 遺伝子を欠失させたノックアウトマウスから採取しました骨芽細胞に対する力学的負荷の効果を検討しました。そういたしますと例えば c-Fos を欠く細胞においても fos-B およびその短いアイソフォームである delta-fosB の発現が c-Fos と同じくらいの早い時期から強く誘導されるということが分かりました。一方他の Fos ファミリーの Fra-1, Fra-2 はこれよりは大幅に遅れて2時間後によく発現が誘導されました。先ほどお話ししました IL-11 も力学的負荷により約2時間後に誘導されることから、このシグナルの媒介因子としては Fra-1 や Fra-2 では遅すぎるわけです。したがってごく早期に誘導され、しかもマウスにおいて過剰発現が骨形成を促進することが知られている delta-fosB が重要であると考えました。それでは in vivo でもこのような現象が起こるかということで、先ほどの尾部懸垂後に回転ケージ運動させたマウスの骨を採取し、経時的にメッセージの発現を検討しますと確かに delta-fosB の発現が早期に誘導され、それに引き続いて、IL-11 を含む下流標的遺伝子の発現が高まるという現象が検証されました。

3-3) 力学的負荷による delta-fosB 発現誘導のメカニズム

それでは次に、力学的負荷による delta-fosB の発現増加というのはどのようなメカニズムで起こってくるのかということが問題になります。従来より力学的負荷を感知する細胞のシステムとしては細胞膜の SA-CAT: stress-activated cation channel (SA-CAT) というストレス応答性のイオンチャンネルが想定されています。骨芽細胞ではその分子本体は未だ同定されておきませんが、力学的負荷によって細胞内のカルシウムが増加するという現象は知られておりましたので、細胞内カルシウムの増加やそれに引き続いて起こる MAP キナーゼのうちの ERK の活性化の関与を検討しました。その結果、細胞内外のカルシウムキレートして除いたり、ERK のリン酸化・活性化をその阻害薬でブロックすると、力学的負荷刺激後の delta-fosB の発現がほぼ完全に抑制されました。したがって、この delta-fosB の発現誘導は細胞内へのカルシウム流入とその後の ERK の活性化に依存して起こることがわかりました。

それではこのようなカスケードで誘導された delta-fosB の下流で、IL-11 遺伝子の誘導は転写調節領域のどの部分を介して起こってくるのかを検討してみますと、IL-11 遺伝子の上流には確かに Fos, Jun を結合させる AP-1 結合配列が存在します。この AP-1 結合配列は、力学的負荷による反応を媒介する重要なエレメントと考えられますし、実際、転写調節領域の様々な変異体を用いた転写アッセイにより、IL-11 遺伝子の転写がこの AP-1 結合配列に強く依存することが分かっておりました。先ほど少し触れましたように IL-11 の発現は加齢によって低下してきますが、そのメカニズムを AP-1 結合配列をプローブとした gel shift 解析を用いて検討した結果、高齢の動物ではその AP-1 配列への AP-1 転写因子の結合が低下し、特に JunD の結合活性が著明に落ちることが分かりました。すなわち IL-11 遺伝子の転写は AP-1 を介して調節されており、AP-1、特に JunD の活性が加齢によって低下した結果、IL-11 の発現低下がもたらされるものと考えられました。ところが加齢によって JunD のタンパク発現量はほとんど変化しませんでしたので、何らかの翻訳後修飾により JunD の活性を低下させるのだろうと推測されました。以上の検討からこの JunD が、先ほどお話しした力学的負荷の下流で作用する delta-fosB と二量体を形成することにより AP-1 を介する遺伝子の転写制御に重要な役割

を持っている可能性が考えられました。そこでそれぞれ delta-fosB と JunD を細胞に共発現させ、AP-1結合領域への結合を DNA 沈降アッセイにより検討した結果、確かに delta-fosB と JunD が IL-11 遺伝子の AP-1 結合領域に結合することが分かりましたので、これらが AP-1 標的遺伝子の転写制御に重要な機能を果たしている二量体を形成していると考えられました。

それでは delta-fosB の転写の制御がどのように行われているのかということが次の課題になります。そこで fos-B/delta-fosB の遺伝子の転写調節領域をクローニングし、転写制御機構の解析をさらに進めたわけであります。その結果 fos-B 遺伝子の転写は確かに力学的負荷により誘導され、それは SA-CAT をブロックするガドリニウム添加、細胞内のカルシウムのキレート、あるいは ERK の活性化の阻害、いずれによってもほぼ完全に阻害されるということが分かりました。そこでさらに転写調節領域を様々な変異体を用いた転写アッセイにより絞り込んでいったところ、我々が“CRE2”と名付けた CRE (cAMP response element: cAMP 反応領域) 配列および SRE (serum response element: 血清反応領域) 配列が近傍に配置する領域が重要であることが分かりました。そこでさらにこの領域の詳細な解析を進めました。まず各々の配列の力学的負荷応答性をみると、CRE2 で強い反応がみられ、SRE はほとんど無反応であることが分かりました。そこで実際に CRE に結合することが知られている CREB 転写因子のリン酸化・活性化を見てみますと、確かに力学的負荷は ERK 依存性に CREB をリン酸化いたしました。さらに SRE と CRE2 を含む領域で DNA 沈降アッセイを行ってみますと、力学的負荷により活性化された CREB が CRE2 に結合してくることが分かりました。そこで本当に CRE2 領域が fosB/delta-fosB 遺伝子の転写に重要であることを証明するために、SRE と CRE2 を含んだデコイ DNA を用いた実験を行いました。このデコイ DNA を細胞に添加しますと、もしそこに重要な転写因子が結合するならば転写が抑制されるという実験ですが、実際この SRE+CRE2 デコイ DNA はほぼ完全に fosB/delta-fosB 遺伝子の転写を抑制いたしました。さらにこのデコイ DNA の SRE に変異を導入しても効果は変わらず、CRE2 を変異させると抑制効果が消失したことから、CRE2 配列が重要であることが証明されました。以上の検討から、力学的負荷はカルシウムの流入によって活性化された ERK に依存して CREB がリン酸化され、活性化 CREB が fosB/delta-fosB 遺伝子の転写調節領域に存在する CRE2 配列に結合して転写を促進し、その結果産生された delta-fosB が骨芽細胞の分化を促進して骨形成を促進するという一連のシグナルカスケードが解明されたわけです。

3-4) 力学的負荷による Smad の活性化と AP-1 との協調作用

このように力学的負荷に反応する早期のシグナルカスケードの流れを解明することができたわけですが、AP-1 転写因子自体は骨芽細胞にユニークなものではなくて、あらゆる細胞に発現する普遍的な因子であります。既にお話いたしましたように骨芽細胞は間葉系幹細胞から様々な転写因子作用の影響のもとに分化してきますが、その過程で重要な役割を果たす転写因子として BMP シグナルを伝達する Smad があります。そこで Smad シグナルと力学的負荷との接点はないかという可能性を考え、IL-11 遺伝子の転写活性に対する BMP の効果を検討しましたところ、BMP-2 により IL-11 遺伝子の転写活性が著明に促進されるということが分かりました。したがって骨形成誘導作用を有する BMP-2 と力学的負荷の下流で同じ標的遺伝子が誘導されたわけです。そこで今度は、逆に力学的負荷が果して Smad シグナルに影響を及ぼすかどうかを検討してみました。その結果、力学的負荷は *in vivo* の骨および *in vitro* の骨芽細胞、いずれにおいても Smad1 のリン酸化を誘導することが分かりました。Smad ファミリーには多くの種類がありますが、力学的負荷は BMP シグナルを媒介する Smad1 および Smad5 のリン酸化を特に強く誘導する一方、TGF-beta のシグナル因子である Smad2 および Smad3 のリン酸化は全く起こりませんでした。つまり力学的負荷は BMP シグナル特異的な Smad のみをリン酸化・活性化するということです。本来 Smad1 のリン酸化はそれ自体がキナーゼで

ある BMP 受容体により直接為されるものですが、それでは力学的負荷による Smad1 のリン酸化はどのように起こるのでしょうか。これには全く手がかりがありませんので、様々なキナーゼ抑制薬の効果を無作為に試してみました。すると唯一、PKC: protein kinase C の阻害薬を加えたときのみ、力学的負荷によって起こる Smad1 のリン酸化がきれいに阻害されることが分かりました。PKC には様々なサブタイプがありますが、conventional type である cPKC のみを阻害する阻害薬では Smad1 のリン酸化に影響を及ぼさないこと、また TPA で 24 時間処理して PKC を枯渇させた場合には Smad1 のリン酸化が阻害されるという実験結果から、novel class の nPKC が力学的負荷による Smad1 のリン酸化に重要であることが分かりました。

3-5) AP-1 と Smad1 との協調作用

このように力学的負荷は骨形成誘導因子 BMP のシグナルを伝達する Smad1 を活性化するということが分かりましたので、delta-fosB との関係、再び IL-11 の転写調節に戻って検討いたしました。Smad1 と delta-fosB をそれぞれ単独あるいは両者を同時に骨芽細胞に導入して IL-11 の転写活性に対する影響を見ますと、各々は単独でも若干転写を促進しますが、両者を共発現させますと、さらに強く転写の促進が認められました。そしてこの協調的な効果は全て AP-1 結合配列に依存していました。また、IL-11 遺伝子上の AP-1 結合配列には delta-fosB および JunD が結合するというを前に申し上げましたが、AP-1 結合配列をプローブとした DNA 沈降アッセイにより、Smad1 も同時に AP-1 と複合体を形成してこの配列に結合してくるということが分かりました。これらのデータから、力学的負荷により誘導された delta-fosB は JunD と二量体と形成し、標的遺伝子の AP-1 結合配列に結合してその転写を高める一方、力学的負荷は PKC の活性化を介して BMP シグナルの伝達分子である Smad1 を活性化し、AP-1 と転写複合体を形成することによって間接的に AP-1 結合配列に結合し、協調的に標的遺伝子の誘導に寄与しているという可能性が明らかにされたわけであります。

4. AP-1/Smad1 転写複合体のプロテオミクス研究

本日はデータをお示ししませんでしたでしたが、骨形成を低下させるグルココルチコイドとその受容体との複合体が、delta-fosB および JunD の AP-1 結合配列への結合に干渉し、実際に IL-11 などの転写を抑制することが分かっております。また先ほどお話ししました通り、加齢によって何らかの蛋白レベルでの翻訳後修飾により JunD の活性が低下し、それが AP-1 転写因子の総活性、ひいては標的遺伝子の転写活性の低下をもたらすことにより骨芽細胞分化が低下する可能性があります。したがって、生理的に最も重要な骨形成促進刺激である力学的負荷が誘導する AP-1・Smad 複合体は、骨形成低下に関わる種々の骨粗鬆症病態にも共通の、普遍的な調節因子であり、その調節機構の解明は骨粗鬆症の克服に向けて大きく貢献し得るものと考えられます。我々は現在この目標に向けて幾つかのアプローチを取っておりますが、特にプロテオミクスという観点から、DNA に結合する複合体をまるごと同定・解析をするという作業や、JunD の加齢に伴う翻訳後修飾をリン酸化の変化などに的を絞って解析するといった検討を進めているところであります。

(3) 癌転移

1. 癌転移のメカニズム

もう一つの私どもの重要な課題は癌の転移の問題です。癌は原発巣から離れますと組織に浸潤して血管内に進入し、血管を遊走した後に血管壁上の様々な接着因子との相互作用を介して血管壁から管外に出て、さらに遊走した後に標的組織にたどり着きます。その組織局所で快適な環境があると、そこに居付いて増殖し、組織を破壊していくというわけであります。癌は種類によってある特定の組織に転移しやすいという性質があります。例えば骨に転移しやすい癌としては前立腺癌や乳癌などが

知られておりますが、そういう「癌種」による組織特異的な転移には、腫瘍と転移組織の細胞や基質との相互作用が重要と考えられております。

2. 多発性骨髄腫

2-1) 骨髄腫の病態

そのような中で特にほぼ骨にしか存在し得ない腫瘍として「多発性骨髄腫」があります。多発性骨髄腫は終末分化したBリンパ球であるプラズマ細胞の悪性腫瘍ですが、骨に定着して広範かつ重篤な骨破壊をもたらす、造血・免疫機能を障害するとともに異常免疫グロブリンを大量に産生して様々な異常をもたらします。骨髄腫の患者さんの症状の半分近くが骨の病変に伴う痛みであります。これは知覚障害、骨折などによる症状であり、このいずれもが重篤であります。また高カルシウム血症もみられ、これが直接の死因となることまであります。こういう重篤な合併症を考えましても、骨というのが骨髄腫の病態において重大な標的臓器であるということがわかります。この骨髄腫の予後に関しましては、1960年代までは50%生存期間が1年以内と極めて予後不良でしたが、いわゆるMP療法が導入された1970年代以降は、50%生存期間が3年を越えてきております。ところがその後は、強力な化学療法や骨髄移植などの治療法の登場にもかかわらず、その生命予後はほとんど改善しておりません。骨髄腫細胞は骨あるいは骨髄の微小環境の中でゆっくりと増殖しながら快適に住み着いており、化学療法にも強い抵抗性を示します。そこで骨における骨髄腫細胞の生育に好適な環境とは何かを解析することが、骨髄腫に対する治療を考える上で非常に重要と考えられるわけです。そこで私どもは、特に多発性骨髄腫と骨との相互作用に注目して、骨吸収の促進機序、破骨細胞との相互作用、血管形成、骨形成の抑制機序などについて検討を進めて参りました。

2-2) 骨髄腫による破骨細胞分化促進機序

まず骨吸収の亢進についてですが、骨破壊病変の局所には骨髄腫の周囲に多くの破骨細胞が活発に骨を吸収する像がみられることから、骨髄腫細胞が何らかの破骨細胞活性化因子 (osteoclast activating factor: OAF) 産生していると考えられてきました。これまでにその候補として lymphotoxin, IL-1, IL-6, PTHrP などの様々な因子が注目を集めました。結果的にどれも普遍的に重要なものではないと結論されてきました。私どもは、大部分の骨髄腫が産生する C-C ケモカインである MIP-1 α , β という因子に注目してきました。この MIP-1 は既に破骨細胞誘導を持つとの報告が為されておりましたので、骨髄腫における MIP-1 の発現と骨破壊病変との関係を検討しました。その結果、骨破壊病変が強いほど MIP-1 を産生している頻度も高く、また産生量も多いということがわかりました。さらに、骨髄腫細胞の培養上清を骨髄細胞培養系に添加しますと破骨細胞形成が促進されましたが、そこに MIP-1 もしくはその主たる受容体である CCR5 の中和抗体を同時添加いたしますと、破骨細胞形成が著明に抑制されました。したがって、MIP-1 が主たる OAF である可能性が示されたわけです。さらに MIP-1 の破骨細胞分化促進機序について検討したところ、骨髄間質細胞からの破骨細胞分化誘導因子 RANKL の産生を、ビタミン D 存在下で促進することがわかりました。また MIP-1 の受容体は骨髄腫細胞自身も発現しており、MIP-1 が骨髄腫のインテグリンの一つである VLA-4 を活性化して骨髄間質細胞の VCAM-1 との相互作用を促進することにより、さらに骨髄腫細胞からの MIP-1 産生を高めるといった悪循環が存在するということが明らかとなりました。ちなみに MIP-1 はプレ B 細胞や赤芽球系の分化を抑制する作用も有しており、骨吸収亢進のみならず貧血や免疫抑制にも関与している可能性も考えられることから、骨髄腫のほとんどの主要病態に関わる非常に重要なケモカインではないかと考えられました。

2-3) 骨髄腫細胞と破骨細胞との相互作用

次に私どもは、骨髄腫細胞自身が自ら産生を促した破骨細胞と共存していることから、両者の相互

作用について検討いたしました。その結果、骨髄腫細胞のアポトーシスが破骨細胞との共存化で強力に抑制されるということが分かりました。さらに細胞数を定量的にみた検討でも、増殖因子のない状態ではほとんどが死に絶えてしまう IL-6依存性の骨髄腫細胞株が、破骨細胞共存下では生存かつ増殖していくこと、また IL-6非依存性の細胞株でも破骨細胞共存下でさらに増殖が高まるということが分かりました。さらに重要なことに、抗がん剤の添加により誘導される骨髄腫細胞のアポトーシスが、破骨細胞との共存下では強力に抑制されました。すなわち化学療法への抵抗性が破骨細胞との共存下で生まれてくるということです。こうして破骨細胞との共存は骨髄腫の生育に快適な環境を作るわけですが、従来より骨髄腫の生育には IL-6が重要と考えられてきました。実際、破骨細胞は骨髄腫細胞との共存下で IL-6を多量に産生することがわかりました。そこでこの IL-6の貢献度を検討してみますと、破骨細胞共存下で促進される骨髄腫細胞の増殖は、中和抗体により IL-6作用をブロックしても部分的にしか阻害されませんでした。ところがフィルターを介して細胞間の直接相互作用を阻害いたしますと、著明な抑制が認められました。したがって、骨髄腫細胞は骨髄間質細胞との相互作用を介した RANKL の発現促進などにより破骨細胞を誘導して骨吸収を高めますが、同時に破骨細胞との相互作用により一部は IL-6非依存性の作用を介して骨髄腫細胞自身の生存と増殖を高める、といういわばポジティブなフィードバックループが出来上がって骨髄腫の増殖とその周囲の骨破壊が同時に進むということになるわけです。

2-4) 骨髄腫と破骨細胞相互作用による血管新生の促進

これらに加え骨髄腫進展に重要なものとして、血管新生の問題があります。骨髄腫細胞が浸潤した骨髄周囲には破骨細胞の形成と共に血管の新生が亢進しているという現象がみられます。私どもは血管新生促進因子として骨髄腫由来の VEGF および破骨細胞が多量に産生する非コラーゲン基質蛋白であるオステオポンチンに注目して検討を進めました。その結果、*in vitro* の血管新生系において、骨髄腫細胞や破骨細胞の培養上清はそれぞれある程度血管新生を高め、両者の共存培養の上清ではさらに強力に血管新生を促進することがわかりました。このように亢進した血管新生は、逆に VEGF あるいはオステオポンチンに対する中和抗体により軽度抑制され、両者の同時添加によりほぼ完全に抑制されました。したがって、先ほどの破骨細胞と骨髄腫細胞との相互作用に加え、両者の血管内皮細胞への作用が協調的に血管新生を促し、さらに骨髄腫病変の形成に促進的に働いているということが明らかとなりました。

2-5) 骨髄腫細胞による骨形成の抑制

最後に、骨髄腫による骨破壊には骨吸収の亢進に加えて骨形成の抑制が関与すると考えられます。有名な“punched-out”と呼ばれる骨髄腫の骨融解病変には反応性の骨形成がほとんど認められず、穴をあけたような変化であるという特徴があります。また骨代謝マーカーをみると骨吸収マーカーが高値であるにもかかわらず骨形成マーカーは多くの例で相対的に低下しています。そこで *in vitro* の骨芽細胞培養系で骨芽細胞分化に対する影響をみてみますと、BMP により誘導される石灰化結節の形成や ALP 活性の上昇は骨髄腫の培養上清により強く抑制されることがわかりました。BMP に結合して直接その作用を阻害する可溶性因子としては noggin, chordin, follistatin などがありますが、これらのいずれもがほとんど骨髄腫細胞では発現していませんでした。一方、BMP によって誘導される骨芽細胞分化過程には LRP5 を介した Wnt の canonical シグナル経路が重要であることが知られております。そこで Wnt の可溶性阻害物質の発現を検討した結果、sFRP-2が多くの骨髄腫細胞株で蛋白レベルで発現していることが明らかとなりました。sFRP-2の発現は実際の骨髄腫患者の骨髄においても、特に骨破壊病変の強い患者で多く、その発現が認められました。それでは sFRP-2が BMP による誘導された骨芽細胞を阻害するかどうかということを検討しますと、確かに BMP によって促進された石灰化結節の形成や ALP 活性は sFRP-2の添加により強く抑制されました。さらに

sFRP-2の重要性を検討するために、抗体を用いた免疫除去実験を行いましたところ、骨髄腫培養上清から sFRP-2を免疫除去いたしますと、その骨芽細胞分化抑制活性のほとんどが消失してしまうことがわかりました。したがって、骨髄腫細胞は sFRP-2の産生による Wnt 作用の抑制を介して骨芽細胞分化を抑制し、骨形成を低下させる可能性が明らかとなったわけです。

以上のような多角的な研究から骨あるいは骨髄という微小環境と骨髄腫細胞との相互作用が、骨髄腫の病態形成と進展に重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。これらの研究を基にプロテオミクス的手法を用いて、骨吸収促進、骨形成抑制、腫瘍進展などに関わる因子をさらに網羅的なレベルで同定・解析するとともに、骨髄腫腫瘍抗原特異的抗体の抗原同定なども通じて、骨髄腫の新たな治療標的の同定を目指しております。以上です。ご静聴、ありがとうございました。

日本学術会議中国・四国地区公開学術講演会聴講記

— 松本俊夫氏の講演「多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究」を聴講して —

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学 講師 井上大輔

平成16年11月12日、日本学術会議中国・四国地区学術講演会が徳島で開催された。徳島大学からも多くの教官、大学院生らが参加し活発な討論が行われた。本稿では、当日行われた二つの講演のうち松本俊夫教授の「多因子疾患克服に向けたプロテオミクス研究」と題した講演について紹介する。

まず初めに、プロテオミクスの COE 拠点リーダーとしてポストゲノム時代におけるプロテオミクスの手法の重要性を強調されたことが印象的であった。対象とする多因子疾患として骨粗鬆症、糖尿病、免疫疾患、がん転移の4つを提示し、その中から骨粗鬆症およびがん転移の2つに関する研究について講演された。

骨粗鬆症は代表的な common disease の一つであり、また多因子疾患の見本とも言える疾患である。これほど病因、病態、表現型が多様な疾患に対してどのようにアプローチしていけば良いのか。この問題に対して明確な作業仮説に基づいた研究成果が示された。骨粗鬆症は、骨吸収と骨形成のバランスが崩れて骨量の減少および骨質の変化により骨の脆弱化が起り、骨折をきたす疾患である。これに対する治療は簡単に言えば骨吸収の抑制か骨形成の促進である。臨床の現状をみると既に複数の骨吸収抑制薬が成果を上げているが、骨形成促進薬の開発が遅れており、老化やステロイド過剰、不動などの骨形成低下が関与する骨粗鬆症病態への対策からも骨形成低下機序の解明とその治療法開発の重要性が強調された。特に骨形成を刺激する最も生理的因子は力学的負荷であることから、その細胞内シグナルの研究についての話が主要な部分を占めた。骨形成促進シグナルを媒介する因子として、AP-1転写因子、とりわけ Fos ファミリーに属する delta-fosB の重要性が示され、これが力学的負荷の下流で誘導されることを in vivo および in vitro のシステムで明らかにした。さらにこの力学的負荷による delta-fosB の誘導は、細胞内へのカルシウム流入、ERK の活性化、CREB 転写因子の活性化により転写レベルで起こるという一連のシグナルカスケードが示された。一方、力学的負荷は、これとは全く違うシグナル経路で PKC 依存的に Smad1 を活性化することも明らかにされた。Smad1 は骨形成誘導因子として知られる BMP のシグナルを媒介する転写因子である。これらの2つのシグナルは標的遺伝子誘導のレベルでクロストークし、AP-1と Smad が複合体を形成することにより、転写を効率よく誘導している可能性が提示された。しかもこの複合体の活性はステロイド過剰や加齢によっても抑制されることから生理的骨形成やその低下病態において広く重要な役割を有する可能性があり、その調節機構をプロテオミクス的手法により明らかにすることは、骨形成低下病態の解明お

よびそれに基づく新たな骨形成促進薬の開発につながる、と結論した。

もう一つの話題は悪性腫瘍である。癌の転移は複数の過程により成立するが、転移の好発臓器には、特定の癌腫に対する好適な環境が存在するという、いわゆる“seed & soil”説が強調された。このような微小環境を解明していく良いモデルの一つとしてほとんど骨髄にしか存在しない悪性腫瘍である多発性骨髄腫が提示され、腫瘍と骨組織との相互作用についての様々な側面に関する研究成果が報告された。まず多発性骨髄腫がMIP-1というケモカイン産生により破骨細胞を誘導することが示された。MIP-1は骨髄間質細胞に作用して破骨細胞誘導因子RANKLの発現を促進するのみならず、骨髄腫細胞自身のインテグリンを活性化して骨髄間質細胞との相互作用をも促進し、そのシグナルを介してさらにMIP-1の発現が高まることを明らかにした。このようにした形成された破骨細胞は、骨髄腫自身の生存・増殖をも高めるという悪循環も示された。また、破骨細胞由来のosteopontinと骨髄腫由来のVEGFが強制的に血管新生を高めることにより骨髄腫の進展に寄与している可能性も明らかとなった。さらに骨髄腫骨病変では骨吸収の亢進のみならず骨形成の低下も同時に起こり、著明な骨破壊に貢献すると述べ、その機序の一つとして骨髄腫が、Wntの可溶性阻害因子であるsFRP-2を産生することを示した。骨には間葉系細胞に由来する骨芽細胞と血液系幹細胞を起源とする破骨細胞など、複数の細胞種が存在し、複雑な機能的相互作用を営みながらその組織としての恒常性を保っている。このような機能的細胞ネットワークの中に異種の悪性腫瘍がいかに巧みに共存・繁殖していくのか、その様が骨髄腫という好例により明らかにされつつあるのが印象深かった。

ストレス制御をめざす栄養科学

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床栄養学分野 教授 武田 英二

(21世紀 COE プログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」拠点リーダー)

平成15年度に採択されました21世紀 COE プログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」についての教育研究の進捗状況について報告させていただきます。栄養、医学、薬学研究科の9名の研究者から構成されるグループでストレス制御をめざす栄養科学の教育研究拠点を形成することを目的としています。ストレスは誰もが感じていますが、強く長いストレスを受けると自殺などが増え社会問題となってきます。ストレスを評価する客観的方法を確立して、それに対して栄養学あるいは食品学を融合した具体的な抗ストレス食品を提案するための新しい学問分野を創生したいと思います。このような新しい教育研究分野を創造して、人材を育成していくことで、ストレスの客観的評価、動物やヒトによる食品の機能評価、抗ストレス食品の開発を提案することでヒアリングの結果採択されました。これまで1年半ほど活動してきましたが、その経過について報告いたします。

●ストレスとは

ストレスは誰でも感じるものですが、生体外からの刺激をストレッサーと呼び、いろんなストレスがあります。寒い暑いや火傷などの物理的刺激や対人関係から生じるこころのストレスがあり、このような体外からの刺激に対してストレス反応が生体内に生じます。すなわちストレスは体外からの侵襲に対して生体に生じる非特異的反応の総称をとらえることができます。しかし、ストレス反応が起こるといことが、生体の恒常性を保つ生体反応で、恒常性を保つための安全装置になっています。

ストレッサーに対する反応のうち、情動の変化には、主観的に自覚される感情、すなわち情動体験があります。たとえば危険にさらされた場合の不安や恐怖、危険が除かれたときの喜びとか安心、従

来から知られている交感神経優位な状態、精神病の急性増悪、抑うつ反応があります。例えば心的外傷後ストレス症候群では、種々の反応がみられ、感情の変化に伴う自律神経反応や行動変化がみられます。

ストレスの生体反応の推移をみると、ストレスを受けると、まず警告反応期になり少し抵抗力が落ちてくる。それに対してがんばっていこうという形で、反ショック相がみられ急性疲労を感じます。それから人間は、抵抗期に入ってがんばるけれども、それが長期に強いストレスを受けると慢性疲労に陥り、どんどん抵抗力落ちて最後は疲へい期になり死に至ることになります。

●ストレス制御に対する社会の大きな期待

ストレスを受けると生体は神経、免疫、内分泌ホルモンを介していろいろな生体反応が起きます。現代日本の社会現象としては3万人以上の方が自殺で命を失っています。さらに、自殺を試みる人は27万人から30万人とも言われており、これは徳島市の人口にほぼ相当する大変な人数になっています。原因の多くがうつ病を誘因としていますが、昨今の水害とか地震による心的外傷後ストレス障害、子どもの心をめぐる社会問題、さらに生活習慣病の発症にもストレスが非常に深く関わっています。

このようなストレスによる人的あるいは経済的損失は非常に大きく、脳研究から心の研究への発展が総合科学技術会議で重視されていますし、健康日本21では日常生活の中での食生活、栄養あるいは心の健康づくりが重要視されているという状態です。国立社会保障人口問題研究所から出されました調査結果では、年間3万人を超える自殺による日本の国内総生産（GDP）の損失額は、約1兆円と試算されています。ストレス社会がつづきこのまま推移すると10年後は約1兆2千億円の経済的損失額になることがいわれています。

心の問題あるいはストレスに対して人間栄養科学あるいは栄養学として何が出来るかを考えました。ストレスがなぜ食事によってコントロールできるかを考えた理由として、孤食による貧しい食生活によってストレスが増大したり、ストレスによって摂食障害が起こります。さらに食や栄養によるストレス解消の例としては、適切な食により生活リズムや心の安らぎが得られたり、子どもの精神発達や人格形成に栄養は非常に重要であることが理解できます。外国では脳機能やここに作用する食品としてブレインフードという新しい概念も生まれています。このような理由で新しい教育や研究領域として心に安らぎを与える栄養科学やストレスを制御する栄養科学を提案しました。

食事は1種類の食品ではなくて多種類を含んだミックスミールで摂取します。食事や栄養の機能としては、生体の機能を保持したり増進する作用、日常生活の楽しみ、食事をともにしますと家族との交流になり、友達とは仲良くなり、さらにお酒も入りますと親睦を深める機能があります。このような食事の機能を科学的に解明してストレス制御のために活用していくことが目的です。

対象疾患としては、心の疾患すなわちうつ病、ストレスによる肩凝り、ジストニー、摂食障害、あるいは子どもの精神、心理疾患です。さらに高次脳機能として記憶、学習、やさしさなどの調節に関わる食品を見つけたいと考えています。これらを総括して医学情報、栄養情報、遺伝子発現情報をデータベース化して、ストレス制御法を確立していきます。

●教育研究拠点形成の方針

9人の研究推進者から構成されるCOEは、3つの班に分かれて連携しながら活動しています。ストレス評価技術開発班で、ストレス評価、ストレスバイオマーカーの検出や同定を行ないます。高次機能性食品開発班では、動物実験、栄養素輸送分子発現、構造活性相関解析技術、等を用いて、新しい機能性食品を検出します。これらの食品を臨床栄養評価班を構成する精神医学分野、神経内科分野、あるいは臨床医学分野で食品機能評価を行い機能性食品を開発します。

学術的意義としては、ストレスの客観的評価の確立、ストレス制御インフォマティクスの構築、ナノバイオ解析技術の確立、そして食品機能を評価するシステムを確立できることです。この新しいストレス栄養科学を創成すると、社会的意義としては、子どもの健全な精神発達と人格形成、ストレス関連疾患の予防、心のケアができる管理栄養士の養成、個人の特性に基づく栄養管理法の確立、科学的根拠に基づいた機能性食品の開発、ストレス制御に関連した情報発信および新しい産業の創出が可能になります。

●ストレス評価システム

心を評価するシステムやストレスを評価する技術が確立されています。ストレスが末梢白血球中の遺伝子発現を変化させることから、mRNA量を解析することによってストレスあるいは心の状態を客観的に評価できるDNAチップがあります。これを用いて、平安時の遺伝子発現パターン、健康な方が平安状態からストレスを受けたときのパターン、病的なストレスのパターンが分かります。通常のストレスおよび病的なストレスを評価できる方法が確立されています。解析する遺伝子は全部で約1,500で、必要な血液は2.5mlです。これは血液中のASTやALTと同じように遺伝子発現の程度を見てみるものであり、心の心電図に相当する新しいシステムで遺伝子解析とは異なります。これにより普遍的な結果が得られればストレスを簡単に評価できますし、詳細な解析によって原因となる遺伝子を限定できればさらに簡単で信頼性の高い評価が可能になります。

DNAチップは白血球内のmRNA量で遺伝子発現量を定量化するものです。たとえば大学院の修士論文あるいは博士論文の発表を行う学生を対象にして、発表前の遺伝子発現、発表直後、発表後2時間の遺伝子発現、それから24時間後の遺伝子発現を調べた結果をみました。ある遺伝子発現はストレスで増加し、ある遺伝子は低下します。ある遺伝子は非常に大きな反応を示しますし、ある遺伝子は比較的軽微な変化です。さらに、個人の反応も様々です。この様な結果から普通の健康な方が試験をはじめとするストレスによって遺伝子発現が変化するので、DNAチップでストレスやこころを評価できることが判明しました。

●抗ストレス機能を有する栄養素および食品の探索

脳の老化、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病の発症に中枢神経系の酸化ストレスが非常に深く関与しています。酸化ストレスを評価するために、2次元薄層クロマトグラフィーを用いた脂質ヒドロペルオキシドの網羅的解析法を確立しました。コレステロールやリノレン酸の過酸化物の検出が可能です。酸化を抑制する栄養素として、ポリフェノールが注目されており、セントジョーンズワート、イチョウ葉、ラフマやカカオ豆に含まれています。さらにはホスファチジルセリンやニンジンに含まれるサポニン、タマネギに含まれるケルセチンなどが抗酸化作用を有しています。抗コレステロール食にイソケルセチンを含んだ食事を食べたときの効果をみました。高コレステロール食では大動脈に脂質が沈着していますが、イソケルセチンを摂取すると脂質沈着は明らかに抑制されます。また神経細胞モデルPC-12細胞への栄養素の取り込みを検討すると、疎水性のものが神経細胞に入ることが明らかになりました。

●実験動物を用いた研究システム

脳内の微量透析法を用いて、分泌されるホルモンや神経連絡物質を網羅的に測定するシステムがあります。ストレスによる海馬でのアセチルコリン分泌の変化を検討しています。別のシステムとして、「不安」を評価する高架式十字迷路があります。板の両側に囲いがあるところとないところがあります。囲いがないところは落ちる心配があるので、ストレスを受けると、動物は移動しません。囲いの

無いところへ行く時間や距離を測定すると、ストレスすなわち不安度が評価できます。マウスにカフェインを投与すると、塀のないところには行かなくなるので不安が増強したことが評価できます。迷路学習（十字）装置では4方向のアームの先に吸引口があり水が出てきますが、すばやく学習して効率よく吸飲できるかを評価します。雑音を聞かせたマウスに比してモーツァルトを聞かせたマウスではエラー数が少なく、モーツァルトの音楽は学習能を向上させると評価できます。血圧・体温測定用テレメトリスシステムを用いて血圧や脈拍に対する時計遺伝子の影響をみると、時計遺伝子をノックアウトしたラットでは安静時の血圧が高くなり活動時の心拍数は低値を示しました。このことから時計遺伝子が自律神経機能の調節に重要であることがわかりました。これらの評価系を用いてストレス制御できる栄養素を発見しました。断眠ストレスでは体温上昇やREM睡眠のリバウンドがみられますが、体温上昇やREM睡眠のリバウンドを抑制しました。海馬に発現するうつ病関連遺伝子の発現をみると、断眠ストレスでは発現が上昇しますが非環状テルペノイドを投与しておく、発現は抑制されました。今後は、非環状テルペノイドがヒトでストレス予防あるいは改善に対する効果を検証することが必要です。

●ヒトでのストレス評価システム

光トポグラフィーを用いることによりヒトの前頭葉機能検査です。脳血流中の酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンを検出して、血流量やパターンを評価できるシステムです。帽子のようなグローブをかぶって血流量を見ます。考えたり想像するなど脳を働かせると、酸化ヘモグロビンやトータルのヘモグロビンが増加し、還元ヘモグロビンが低下して、活動が停止すれば速やかに回復します。典型的な前頭葉の機能を評価をするテストとして「カードの色が同じものを並べなさい」とか「数字を順番に並べなさい」とか「記号で並べなさい」、などの刺激を与えて、脳機能を評価します。考えることで前頭葉部の血流が増加し、終わると色は消退します。別の刺激として、たとえば「か」という言葉が一番上につくような言葉を次々考えると、前頭葉が刺激されることも判りました。

●ストレスと筋緊張

ストレスにより借金で首がまわらなくなる、手に汗握る、肩が凝る、筋緊張による頭痛、緊張のあまり手が震える書痙などがあります。ストレスで手が震える例としては国会で証人として呼ばれたとき書けないことが見られます。またオリンピック選手でも緊張しすぎて実力が出せないときもよくあります。このようにストレスと緊張は非常に関連しています。事務職の方で、右前にいやな上司がいると、頷が右へ回りません。しかし、右手を少しあてただけで向くことが出来るようになります。肩こりがジストニア発病の前駆症である可能性が考えられます。その理由として、ジストニアの症状である斜頸が出現する前に肩こりを訴える方が86%もいます。断層撮影で解析すると僧帽筋よりも後頸筋が重要であることが判明し、肩こりはジストニアの初期症状と考えられます。ジストニアおよびパーキンソン病を呈する遺伝性ジストニアでは体位が傾いていますが、ある刺激を与えると普通に歩行できます。しばらくするとまた元に戻ります。本疾患の原因がDYT3遺伝子変異であることがわかりました。このことは私たちがストレスを受けると線条体でドーパミンが過剰になり、一定値以上になるとジストニアを発症する可能性が考えられます。ストレスを受けて心の変化や情動の変化から中枢異常や運動異常などの器質的な異常に至ることを示しています。このようにジストニアは機能的ストレスにより器質的な異常をおこすストレス誘導性疾患のモデルになると考えられます。

●DNAチップを用いたうつ病患者の評価

未治療のうつ病患者36組をDNAチップを用いて評価しました。性や年齢を合わせた健常者と比較

し、さらに治療前と治療後の遺伝子発現を比較しました。その結果、うつ病患者は遺伝子発現パターンから2群に分けられることが明らかになりました。健常人と比較して発現が低下してくる遺伝子が22個あり、逆に増加してくる遺伝子が30個ありました。このようにうつ病に特異的に発現が低下する遺伝子および上昇する遺伝子が絞り込まれてきました。うつ病の治療前後で変化する遺伝子をみると、治療前は発現が低下している遺伝子が治療によって上昇してきます。このように、うつ病の治療に反応して変動する遺伝子も検出できました。

●まとめ

このように、うつ病で発現が変化する遺伝子が52あり、健常人の精神的ストレスで変化する遺伝子が70遺伝子あります。さらに非常に興味深い知見としては、健常人のストレスとうつ病で変動する遺伝子は異なることです。うつ病で、19の遺伝子は治療によって発現が逆転します。このような遺伝子発現情報、医学情報および栄養情報をデータベース化し、種々ストレスや病態を反映する遺伝子を、1つあるいは2つに絞り込みます。そこで、ナノバイオテクノロジーを用いて信頼できるストレス反応のバイオマーカーを、迅速に鋭敏にかつ正確に測定します。

●食品の機能評価と人材育成

徳島大学病院には「臨床試験管理センター」や「食と健康増進センター」があり、企業やCOEが提示する食品の機能評価を行います。このシステムを介して新しいストレスを制御する食品を世の中に出して、健全な明るい社会の創造に貢献したいと思っています。

本COEの大きな目的としましては、研究の場を介して新しい科学の将来を担う人材を養育することです。そのためには競争的環境の中での努力、厳しくかつ多様な業績を評価、成果に応じた経済的支援を行っています。国際化ということで海外研究機関との連携も図っています。とくに国際学会での発表、トップレベル研究者の講演などによっても大学院生が発展するための支援を行っています。平成15年度は研究員が13名、リサーチアシスタントが11名など、非常にたくさんの人材を育成しました。それから企業との連携、製品化、企業活動も支援しています。このような活動を通して、こころの栄養科学という新しい分野を創生しつつあります。この様な拠点形成に対しまして、徳島大学は学長のリーダーシップにより、人材、予算、施設の多方面から支援していただいています。

ここで報告いたしました内容は、COE研究推進者である栄養学研究科栄養学専攻では代謝栄養学の中屋教授、分子栄養学の宮本教授、食品機能学の寺尾教授、臨床栄養の武田、医学研究科医学専攻では精神医学の大森教授、神経情報医学の梶教授、ストレス制御医学の六反教授、薬学研究科薬品学専攻では、薬品分子分析化学の中馬教授、生体分子機能解析学の馬場教授および医学研究科統合生理学の勢井助教授が協力して教育研究を推進した成果であることを申し上げて、報告を終わります。

日本学術会議中国・四国地区公開学術講演会聴講記

— 武田英二氏の講演「ストレス制御を目指す栄養科学」を拝聴して —

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授 六 反 一 仁

平成16年11月12日、日本学術会議公開学術講演会が日本学術会議中国・四国地区会議の主催により徳島大学長井記念ホールで開催された。徳島大学医学部で採択された2件の21世紀COEプログラムについてそれぞれの拠点リーダーから講演が行われた。徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究

部臨床栄養学分野武田英二教授の「ストレス制御を目指した栄養科学」と題した講演についてその要旨を紹介させていただく。

座長の労をとられた苛原稔徳島大学医学部・歯学部附属病院副院長から徳島大学医学部栄養学科は国立大学唯一の栄養学研究科であり徳島大学の看板の一つとして輝かしい成果を挙げてきたことが紹介された。これを受けて、武田英二教授が代表者として進められている「ストレス制御をめざす栄養科学」プロジェクトの進捗状況を熱っぽく紹介された。

最初に研究拠点形成の必要性について紹介された。ストレスを起因とする心の疾患、特に、うつ病の増加により自殺者が年間3万に以上に達し国民総生産（GDP）の一兆円に相当する損失となっていること、新潟中部地震などの災害を契機とした心的外傷後ストレス障害（PTSD）が注目されていること、こどもの健全な心の発達を阻害するさまざまな環境要因によりこどもの心の疾患の増加が大きな社会問題になっていること、などをあげられ、食を通じた心の安らぎや、高次機能性食品摂取によるストレス緩和やストレス耐性の誘導をはかることはストレス社会を生き抜くための重要な手段であり、「こころの栄養学」と名づけた新しい分野の創設と人材育成の重要性を力説された。

本COE研究拠点は、1) DNAチップによるストレス関連遺伝子の発現解析とナノデバイスによるストレスマーカー蛋白質の解析を通じて客観的な新しいストレス評価法を開発するストレス評価班、2) シーズ化合物の探索、ケモインフォマティクス技術による構造活性相関、脳内デリバリーシステムの探索、実験動物による行動解析を通じて高次機能性食品を開発する高次機能性食品開発班、及び、3) 臨床医学・臨床栄養学的評価を行う臨床評価班、から構成されていた。それぞれの班の間は役割分担が明確であり、有機的に構成されていた。

ストレス評価班はこれまでにかなりの実績を積み上げていた。健常人のストレス応答を介在する遺伝子群、うつ病の機能候補遺伝子群ならびに病状を反映する遺伝子群の絞込みがほぼ終了しており、正常なストレス応答とうつ病に特徴的な病的ストレス応答が遺伝子発現プロファイルでものの見事に捉えられていた。今後、標的ストレスマーカー蛋白質のナノデバイスによる解析へと進んでいくことで革新的なストレス評価法の確立が期待される。高次機能性食品開発班では、過酸化脂質の網羅的解析システムが確立され、ポリフェノール化合物に焦点をあてた研究が進んでいた。動物実験による評価方法については、様々な行動解析システムが確立されており、ポリフェノール化合物を中心とした解析が進行していた。オリジナル化合物として、非環状テルペノイドである geranylgeranylacetone (GGA) の効用に特記すべき成果が発表された。GGA はラットの断眠ストレスによる体温上昇を抑制し、リバウンドによるREM睡眠の増加を抑制することを見いだしており、さらに、断眠ストレスにより海馬に誘導されるうつ病関連遺伝子の発現を抑制する作用が紹介された。臨床評価班では、うつ病関連遺伝子群の特定に加え、光トポグラフィーを用いた脳機能の画像解析システムが紹介され、前頭葉反応性の個人差の描出に成功しており、この解析法の今後の有用性が期待される。さらに、ストレスが疾患発症の深く関わる神経疾患としてジストニアが紹介され、フィリピンの家族性ジストニア症の遺伝子解析からジストニア原因遺伝子の同定に成功したことが報告され、衝撃的な発表がなされた。これまでの研究成果により、ストレスの評価系がほぼ確立されており、今後、具体的なシーズ化合物を用いてヒトでの評価が実施される段階であることが報告された。

青野学長をはじめ学内関係者も固唾を飲んで発表に聞き入っていたが、予想以上の研究成果をあげていることに驚くと同時に、これからの研究成果に大きな期待を抱かせる発表であった。

