

# RNA Network Newsletter

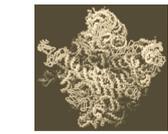
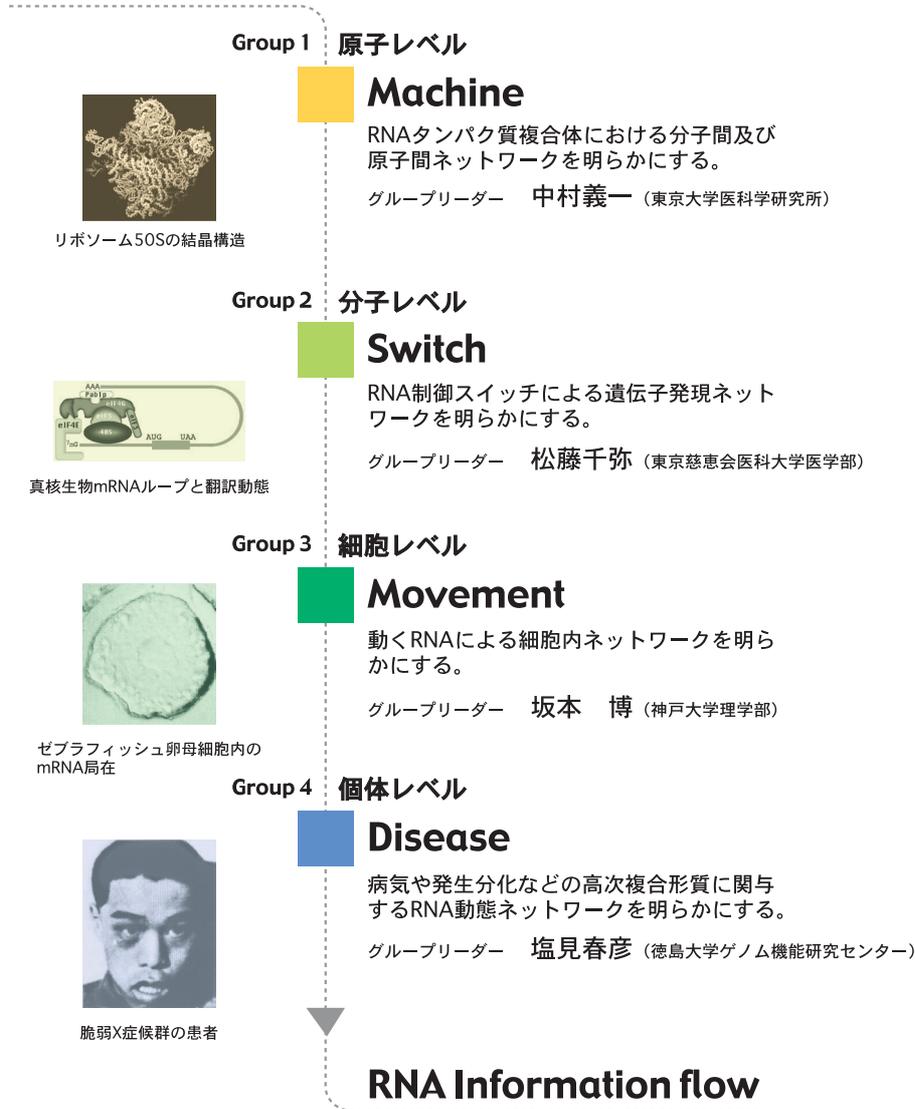
Volume 3. Number 2. January 2005



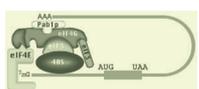
文部科学省科学研究費特定領域研究 **2001-2006**  
**RNA情報発現系の時空間ネットワーク**  
*Spatiotemporal Network of RNA Information Flow*

研究領域の階層性と計画研究グループ構成

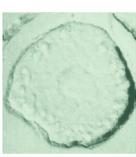
RNA情報の流れ



リボソーム50Sの結晶構造



真核生物mRNAループと翻訳動態



ゼブラフィッシュ卵母細胞内のmRNA局在



脆弱X症候群の患者

M.Tevfik Dorakという人は「MIMICRY」を以下のように定義しています。  
 Mimicry is the resemblance of one organism (mimic) to another (model) such that these two organisms are confused by a third organism (receiver). The model and mimic are not usually taxonomically related. In molecular mimicry, pathogenic organism (or a parasite) mimics a molecule of the host so that it escapes recognition as foreign (a kind of aggressive mimicry). An evolving mimicry takes advantage of previously evolved communication signals and responses between organisms (for example, between a predator and a warningly colored prey). To be successful and beneficial to the mimic, the model should be an abundant species whose noxious characteristics have left a lasting impression on predator.

1995年にタンパク質合成の伸長過程に働くEF-Gという因子がtRNAのカタチを擬態することが結晶構造解析によって明らかにされ、「分子擬態」と命名されました。これと同時期に、翻訳終結に働くペプチド鎖解離因子(RF)の研究から「RFとtRNAの分子擬態モデル」が提出され、予言どおり2000年にRFにコードされた「ペプチド・アンチコドン」が発見されました。タンパク質とRNAという異なる生体高分子間の分子擬態は生物学にとって新しい概念ですが、生命がRNAワールドからタンパク質ワールドへと進化してきたとすれば、もしかすると、分子擬態は生命の進化を駆動した基本原理なのかもしれません。

Ribosome recycling factor (RRF : 表紙, space filling model) はtRNA (裏表紙) とカタチは瓜二つでもリボソーム上では、tRNAとは全く違う場所に (tRNAは大小サブユニットの溝に突き刺さるようにドックするが、RRFはその方向と直交して溝に寝そべるようにドック) 結合することが明らかになりました。つまり、分子のカタチは似ていても、機能は非なるものです。ところで、Dorakの定義におけるreceiverであるリボソームはなぜRRF (mimic)とtRNA (model)とを混同 (confused)しないのでしょうか？

表紙デザインはいつものように工藤光子さんです。世の中にはカタチは似ていても機能や使用目的のまったく異なるものは沢山あるようです。(編集人 塩見春彦)

躍進する RNA 研究 中村義一	2
<hr/>	
■ みーていんぐりぼーと ■	
第 6 回 RNA ミーティング 野村隆臣, 竹内(富田)野乃, 三好啓太, 春原隆史, 井川善也, 安東知子	3
CSHL Meeting 吉田かおり, 三好 洋	16
師走とマイク係とおみくじとポストク 井手上賢	22
3 回目の分生 東あすか	24
<hr/>	
随筆: RNA and I	
RNA と私 畑中正一	26
RNA との出会い, 人との出会い 饗場弘二	27
リボソーム研究の流れの中で:rRNA vs. リボソームタンパク質 内海利男	30
染色体と RNAi 加納純子	32
現在の研究とそこに至るまでの人との出会い 清澤秀孔	34
進化研究の材料としてのアミノアシル tRNA 合成酵素 芝 清隆	37
RNA ウイルス始末記 竹森利忠	40
Alu との再会 坂本和一	42
エディティング葉緑体と RNA からゲノムを考える 小保方潤一	45
<hr/>	
海外からの便り アメリカゆるゆる体験記 泊 幸秀	48
<hr/>	
Society	
薬学の教育現場で起きている事 安西偕二郎	50
四小咄 廣瀬哲郎	53
大学院教育 門脇辰彦	56
<hr/>	
■ New Techniques ■	
敬虔な生体高分子ファン? それとも・・・ 森井 孝	59
<hr/>	

# RNA Network Newsletter

Volume 3. Number 2. January 2005

# CONTENTS

# 躍進する RNA 研究

中村 義一 (領域代表)

明けましておめでとうございます

特定領域「RNA 情報発現系の時空間ネットワーク」がスタートしてから3年経過した。昨年9月には文部科学省で中間評価が行われ、中村・坂本・塩見がヒアリングに出席した。その結果は10月下旬に文部科学省より通知され、「A」(現行のまま推進すればよい)の評価を受けた。以下に、中間評価に係わる意見を原文から転載する。

「当初に期待されたとおり研究の進展は順調であり、個々の成果も非常に優れており特に RNA の機能に関するタンパク質の同定、その役割、構造について優れた研究が進展している。研究成果についても質・量とも充実しており、レベルの高い画期的な業績が上げられており、各研究分野がバランス良く成果を出している。また、RNA 病等新たな分野を開拓する成果もみられる。しかしながら RNA の研究と言うより RNA 結合タンパク質にシフトしている傾向も認められ、よりテーマを絞った RNA の基礎研究の推進に力を注いで欲しい。研究組織についてははっきりしており、若手育成の面でも充実している。一方、個々の優れた研究の集積だけでなく特定領域としての利点を活かし、新しい方法論を持つ人を組み込むことを考慮されたい。

また、機能性 RNP の代表的なものとしてウィルス RNA、エビジェネシスに関する RNA などの研究を積極的に導入されることが望まれる。研究費の使用については妥当であり、問題はみられない。さらなる進歩のため表現系の解析に止まらず、分子レベルのメカニズムおよびその普遍性を明らかにする方向での研究を推進し、RNA の新研究分野や新しい概念の創出を期待する。新たな non-coding RNA の研究は本特定領域で集中的に研究することは困難と思われるが、方法論の確立を含め、non-coding RNA の生物機能を視野に入れた新たな進展を期待する。

(略) 全体的には本特定領域は順調に進んでおり、更なる発展を期待したい。」

4年前、「RNA」と「ネットワーク」をキーワードにして本特定領域を申請した。この4年間に、リボソーム、RNAi (RNA 干渉)、ヒトゲノム等の研究が飛躍的に進展した結果、一般科学者のみならずパブリックも RNA の役割や重要

性に注目するようになった。当時と現在とでは RNA 研究に対する認識に隔世の感すらある。その中で、本特定領域が国外の研究にも肩を並べ、あるいはリードする形で、RNA 研究を牽引してきたことが評価されたことを、領域全体として素直に喜びたい。また、ポストゲノムがネットワーク研究へシフトする中で、いち早く「RNA ネットワーク」に着眼した本特定の先見性を誇りに思う。

中間評価の意見の中で指摘された「non-coding RNA (ncRNA)」に関連するが、昨年ヒトゲノムデータの精密化が完了した結果、ヒトのタンパク質遺伝子は(従来の予測を大幅に下回り)22,000余と推定された。この数はハエと大差ない程度である。そのため、ヒトの全 RNA の98%を占める ncRNA が、ヒト、あるいはもっと普遍的に、生物の複雑さを支える根幹ではないかという予測がますます重みを増している(日経サイエンス 2005年1月号「生物進化の陰のプログラム」John S. Mattick)。

おそらく、ncRNA の多くは配列の相補性に依存しない、タンパク質と対等な生体分子として、酵素や制御因子として機能することが予想される

ncRNA 研究の困難さは、方法論が開発されていないことである。パイオインフォマティクスが ncRNA データベースを始めとする ncRNA 研究の端緒となることは間違いないであろうが、機能解明には自ずと限界がある。RNAi 等に係わる小さな RNA は、配列の相補性を利用し

て標的を特定するガイド分子としての役割をもち、パイオインフォマティクスが力を発揮できる対象である。しかし、これらは膨大な ncRNA の氷山の一角でしかないと考えられる。おそらく、ncRNA の多くは配列の相補性に依存しない、タンパク質と対等な生体分子として、酵素や制御因子として機能することが予想される。このような性質の生体内 RNA については、これまでごく一部を除いて体系的に研究されたことはない。そのため、本格的な ncRNA 研究は、必然的に生化学あるいは分子生物学に基づく地味な研究とならざるを得ないであろう。あるいは、タンパク質・RNA 相互作用を解析するゲノムワイドの汎用的な技術の開発が必要である。いずれにしても、知恵を出し、手を使い、汗を流して、一步一步研究を積み重ねることが ncRNA 研究の正道であると考えられる。

現在、SELEX (試験管内人工進化) 法を用い、さまざまなタンパク質に結合する人工的な RNA 分子 (アプタマー)

の作製が試みられている。その結果、本来核酸結合とは無縁なタンパク質に対しても、高い特異性と強い結合力をもつ RNA アプタマーの創出が可能であることがわかってきた。そのため、ncRNA のかなり（あるいは一部）がこうした性質の分子である可能性がある。今後、人工的に作製した RNA アプタマーが、翻って、生体内アプタマーとして ncRNA にコードされ機能する場面を発見する時がくるかもしれない、と考えると楽しくなる。今後の研究により、ncRNA が限られた数のタンパク質ユニットの発現や機能を（時空間で縦横に）制御する soft-wiring のツールとして、生物の複雑さを裏打ちするという、いわば「陰のプログラム」の全容が、やがて明らかにされることを期待したい。

今後の研究により、ncRNA が限られた数のタンパク質ユニットの発現や機能を（時空間で縦横に）制御する soft-wiring のツールとして、生物の複雑さを裏打ちするという、いわば「陰のプログラム」の全容が、やがて明らかにされることを期待したい

（社団法人）日本グラフィックサービス工業会主催の平成 16 年度印刷機材連合会会長賞を受賞した朗報が飛び込み、ヒアリングの最後にその旨も報告。審査員からも祝福された（編集長の塩見さんと表紙デザインの工藤光子さんに感謝）。今後も、ニュースレターが多くの方々のサイエンス・コミュニケーションに役立つように願わずにはられない。

年頭に当たり、RNA 研究の躍進期に遭遇した本特定領域の幸運を喜び、我々に課された期待の大きさに身を締め、今後の研究に邁進しましょう。

文科省でのヒアリング前日、大型の台風が四国に上陸、塩見さんは徳島から脱出不能となった。「這ってでも来い」と檄を飛ばし、夜半過ぎ風雨遠のき、ようやく開通した本州四国連絡橋・神戸鳴門ルートをタクシーで飛ばして大阪発一番のぞみに乗車、ヒアリングに滑り込みセーフ。ヒアリングではかなりの質疑が RNAi に集中。塩見さんの「這ってでも来た」甲斐が十分に発揮された。また、ヒアリング数日前に、本ニュースレターが



### プロフィール

1977 年京都大学大学院理学研究科修了、理学博士。  
1978 年より東京大学医科学研究所の助手、助教授を経て、現在、遺伝子動態分野教授。趣味スキー。

**中村 義一**  
Yoshikazu NAKAMURA  
(領域代表)

## ◆ みーていんぐりぼーと I ◆

### 第 6 回 RNA ミーティング ①

# 第 6 回 RNA ミーティングに参加して

**野村 隆 臣** (信州大学・繊維学部)

Newsletter のお話を頂いたときはあっさりと引き受けてしまった私でしたが、小学生のころから作文、感想文といった類いが大の苦手で、いつも四苦八苦しなんとか書き上げていたものでした。実際、今こうしてパソコンに向かっているときも何を書いてよいのやらと頭を悩ませている次第です。ただ、塩見さんが「思ったことをそのまま書けば良いのですよ」と言って下さったことを鵜呑みにして、私から見た熊本の印象について交えながらミーティ

うまく表現できませんが、先生方と若手が上手に共有しあって、お互いの力を増強させているといった感じでしょうか

ングレポートを書いているかと思っています。

第 6 回 RNA ミーティングは、皆様ご承知のとおり熊本で行われたわけですが、熊本に関する私の予備知識と例えば「馬刺し」に「焼酎」、あとは「阿蘇山」という程度のものでした。というよりも私は恥ずかしながら九州に一度も足を踏み入れたことがなく、また、九州出身の知り合いがほとんどいないことから、未知なる土地というのが正直なところ

ろでした。熊本がRNA ミーティングの会場となると知ったときは本当に楽しみにしていたことを思い出します。

RNA ミーティングに私自身初めて参加したのは第2回からです。年を追うごとに会員数は右肩上がりであり、規模・質ともに充実し、昨年には京都で盛大な国際シンポジウムが開催されるまでになりました。自分がその一旦を担っている？ 会員であることに誇りを感じています。RNA ミーティングが成長し続けている理由として、熱気あふれる雰囲気が生近に感じられることが挙げられるかと思えます。これほどまでにRNA のプロフェッショナルな諸先生方が一同に集う会は他には見当たりませんし、なにせ若手研究者の活発な学会参加が一番の特色だろうと思います。うまく表現できませんが、先生方と若手が上手に共有しあって、お互いの力を増強させているといった感じでしょうか。私にとってRNA ミーティングは、単に知識が得られる場所というだけではなく、研究に立ち向かう気持ちをよりいっそう高めてくれる刺激的な所なのです。私と同じような気持ちを持っている方（特に若手の方々）はきっと多いはずですよ。

私は「リボソーム」を中心とした翻訳メカニズムに関する研究を行っておりますが、そのいきさつについて考えて見ますと何だか不思議な運命のようなものを感じてしまいます。所属学科が化学系だったこともあり、学部生だった頃の私は生化学・分子生物学といった分野に関する知識や興味が正直のところほとんどなく、4回生の時は合成化学の研究室に所属していました。ちょっとした事件に巻き込まれ、修士課程進学時に現在所属している研究室へ移ることになり、リボソームの研究をすることになってしまったというのが実際のところですよ。リボソームが生体内でタンパク質を合成する場であることはかろうじて知っていた私でしたが、正直なところたいして興味があったというわけではありませんでした（内海先生すみません）。リボソームがRNA とタンパク質から構成されていることすら知らなかった私がどっぷりとリボソーム研究にはまってしまった理由は、リボソーム機能の中心がRNA にあると聞かされたときからです。機能中心はRNA であると言いつつもタンパク質成分がなければ有効的な機能発現は見られず、RNA とタンパク質の緻密かつ巧妙な協調的作用が必要だという一筋縄ではいかない所に心が躍らされたのです。

機能中心はRNA であると言いつつもタンパク質成分がなければ有効的な機能発現は見られず、RNA とタンパク質の緻密かつ巧妙な協調的作用が必要だという一筋縄ではいかない所に心が躍らされたのです

なんとか自らの手で翻訳メカニズムを解き明かしたいと思い、いつのまにやらリボソームの魅力（魔力？）に取り付かれ現在に至っております。私にとってリボソームは単なる研究対象というよりは「マニアック」という言葉が当てはまる感じがしまして（以前のLetter で東大の鈴木さんもリボソームマニアって書かれていましたね）、リボソームと聞くと何だか熱くなってきます。RNA ミーティングは、まさに私の欲望を満たしてくれる場所なのです。

初めての土地でのミーティング、食べ物そして阿蘇山というキーワードを胸に熊本にやって参りましたが、初日はあいにくの曇り空。「火の国」と言われる熊本に太陽光が燦々と降り注ぐ灼熱の暑さ（私の勝手な想像ですが）を期待（覚悟？）していたのですが、幸か不幸か最終日まで比較的過ごしやすい気候でした。今思えば長野のカラッとした夏の気候に慣れている私にとっては良かったのかもしれないですね。実際に行ってみた熊本の印象を一言で言わせていただければ「レトロな都会」という感じでしょうか。福岡、北九州市に次ぐ九州で三番目に大きい都市らしく、確かに都会ではあるのですが、街中を走る路面電車や市内に大きくそびえ立つ熊本城（これほど立派な城を私は見たことがありませんでした）が熊本を単なる都市でなく、趣があって親しみやすい町並みにしていると感じました。

初日は、例年通り特定領域研究「RNA 情報網」の公開シンポジウムがホテル日航熊本にて、2日目からRNA ミーティングが熊本テルサにて行われ、どちらにも参加させて



懇親会にて  
公開シンポジウムの懇親会にて。左より山本（新潟大）、和田（大阪医大）、水田（広島大）、筆者、上田（大阪医大）、吉田（大阪医大）。

頂きました。公開シンポジウムは海外からのゲストによる貴重な講演を英語（当然ですが）で聞けるため、普段ネイティブな英語に接する機会が少ない我々にとって非常にありがたいものです。初日から最終日を通して、翻訳に関する興味深い講演が幾つもありましたが、特に興味を引かれたのはやはり構造解析です。現在、国内外を問わず多種多様のタンパク質の構造解析が盛んに進められていますが、リボソームも例外でなく、2000年にリボソームの粒子像が視覚化されて以来、tRNAや各種抗生物質の結合部位や翻訳の各段階における動的な動きまでもが構造解析で明らかにされつつあります。しかしながら、どこまで実際の機能状態を反映しているのかを示すことは容易でなく、機能面と連携して構造解析をすることが真実を知るために絶対に必要なことだろうと思います。今回のミーティングでも幾つか構造解析の報告がなされていましたが、どの演題も構造と機能に関連させた内容となっており、この重要性を強く再認識させられました。一方、翻訳伸長因子EF-Pの結晶構造から構造解析に関する新たな流れを感じることができました。EF-Pはpeptidyl transferase活性に関与すること以外、それほど機能解析が進んでいない翻訳伸長因子であります（私も聞いたことがある程度でした）、1.65Åもの高解像度で鮮やかに解かれた全体像はtRNAと良く似た構造をしているということでした。tRNA様構造だからtRNAと似たメカニズムでリボソームと相互作用するとは限りませんが、少なくとも機能既知のものを構造解析することが大半である中、機能未知のタンパク質の構造を解いたことは注目すべき点だと思います。実際、機能未知のタンパク質はまだ数多く存在しており、機能解析は難しいが構造解析はできるというものの中にはあると思います。構造から分子機能を正確に理解することが可能になれば（これこそが構造生物学！）、これまで以上に研究が進むことは間違いないと思われます。EF-Pの機能解析を含めたさらなる結果を楽しみにしたいと思います。リボソーム研究者にとって非常に興味の引かれる演題もありました。YjeQと呼ばれるバクテリアに広く存在する機能未知のタンパク質がリボソーム依存のGTP加水分解活性を持ち、これがリボソームの小サブユニットで活性化されるという内容です。少しでもリボ

しかしながら、どこまで実際の機能状態を反映しているのかを示すことは容易でなく、機能面と連携して構造解析をすることが真実を知るために絶対に必要なことだろうと思います

ソーム研究をかじったことがある人なら、GTP加水分解は大サブユニットのGTPaseセンターで行われることが当たり前のことですので、新たにGTP加水分解に関連する因子が見つかったとしても、当然大サブユニットで行われるだろうと思っていました。まだ研究を始めたばかりだそうで、詳細については今後に期待したいと思います。リボソーム研究の奥深さを改めて知らされました。

ミーティング終了後に阿蘇山へ行ってきました。山頂に近づくにつれ草木が少なくなり、火口からは煙が休むことなく出ていて、あまりの壮大さと自然の脅威、そして人間を寄せ付けない雰囲気によって圧倒されてしまいました（それでも火口付近で商売している人達がいるのですよね、驚きます）。これでやり残したことはないだろうと思いきや、長い長野に帰ってきたのですが、一つやり残していたことを最近になって発見してしまいました。熊本という名が出てきて誰もが聞いたことのある「あんたがたどこさ、肥後さ・・・」の歌に出てくる船場山の狸を見てくるのを忘れました（調べてみたら熊本第一高校内にある小高い丘が船場山らしく、今でも狸がいるそうです）。再び熊本を訪れたときの楽しみにしておこうと思っています。

これからも翻訳メカニズムの謎を解き明かすため精進していくつもりです。とりあえずは、次回の弘前でのミーティングに向け新たな気持ちで出発です。



研究室にて

## プロフィール

1999年信州大学大学院工学系研究科修士課程修了。2003年同大学院博士課程修了（工学博士）。この間1999年から2001年ライオン株式会社研究開発本部物質科学センター研究員。信州大学博士研究員を経て2004年より現所属、信州大学・繊維学部・助手。

## 野村 隆臣

Takaomi NOMURA  
(信州大学繊維学部)

## ◆ みーていんぐりぼーと I ◆

## 第6回 RNA ミーティング ②

## 第6回 RNA ミーティングに参加して

竹内(富田)野乃

(東大・新領域・メディカルゲノム)

ついに塩見さんに「そろそろ原稿を送っていただければ…」という控えめな催促のメールを出させてしまいました。それも、最初に原稿依頼のメールをいただいたのは学会前の7月の末、締め切りは8月中ということだったのに、なんと12月半ばに。申し訳ありません。でも、この1週間は寝ても覚めても「ニュースレター…」でした。きっと途中から題とはそぐわない内容になってゆくとおもいますが、とにかく書いてみます…。

…たしか、第6回 RNA ミーティングは8月4日から6日まで、熊元市熊本テルサにて開催されました。また、それに先立って8月3日から、特定領域「RNA 情報発現系の時空間ネットワーク」の公開シンポジウムが市内で（ホテル日航）開かれていて「RNA ルネッサンスの今こそ、日本発、世界一流の RNA 研究を展開しよう！」という空気が高まり、学会は滑り出しよくスタートしたように覚えています。

頭に残っているのは、ミーティングの最後に、次回（第7回）世話人の一人でいらっしやる牛田千里さんが「(今回のミーティングは) 谷先生のお人柄が現れて、和やかで、且つ、サイティフィックな議論は活発にもりあがる、大変よい学会でした。」とおっしゃり、皆さんの拍手がわいたときのことです。オーガナイザーの方々の細やかな配慮がいたるところで感じられた学会でした。8月の九州、真夏の「火の国」熊本、ということで、私などは猛暑を心配していましたが、外に出なくてもよいようにランチの手配をして下さるなど、期間中大変快適でした。

それから、熊本城をかたどったカラフルなミーティングのロゴ（図1）は、学生さんがデザインされたそうです。このロゴが発表のない間スクリーンに常時うつされていて、会場を上品な雰囲気につつんでいました。私はウィーンで開かれた RNA meeting 2003 に参加したのでそのときのロゴを思い出したのですが、（フンダートヴァッサー設計のウィーンで有名な建築、実はゴミ焼却場、の尖塔にストレプトマイシン・RNA アプタマー複合体を絡めさせたお洒落

なもの）それと対照的で、日本らしくてよかったです。

学会は6つのセッション（図2）から成っていました。近年、遺伝子発現における転写・プロセッシング・輸送・翻訳のそれぞれの過程が密接に関連し合っていることが次々と明らかにされていますが、どの演題からも自分の研究のヒントが得られるといった感じで、大変興味深くきくことができました。世界の一線にせまる研究成果が多数発表され、質疑応答も盛り上がっていたのは勿論ですが、発表の多くが学生さんによるものであったのは特筆すべきかとおもいます。ポスターによる発表は93演題と、多過ぎず、少な過ぎず、じっくりと議論できる規模であったのが有り難かったです。そういえば、発表のためのスーツを準備していきしましたが、要らなかったのですね。アメリカの学会式でTシャツ&Gパンでの発表も全くOKな雰囲気がよかったです。

発表の多くが学生さんによるものであったのは特筆すべきかとおもいます

あとは、、、何をお伝えしたらよいでしょうか。渡辺公綱先生に御馳走していただいた牛タンがおいしかったし、それと実は、2日目の午後は八代（熊本から電車で1時間くらい）にいる中・高校生

時代の恩師を訪ねていました（図3、この先生がいなかったら私グレてました！）。ちょうど先生の学校は、1週間後に開かれるアジア吹奏楽大会に日本代表にノミネートされて出場するとかで、そのマーチングのリハーサルなどみせていただいたりしました。なかなか八代にくる機会がつかれず、数年ぶりの再会をはたすことができ、私にとっては貴重で嬉しいひとときでした。

、、、ああ、やはり熊本の記憶をこれ以上引き出そうとするのは難しいようです。発表内容も詳しくお伝えしようとすると、むしろ間違いがおきそうですので、控えさせていただき、ご容赦いただければとおもいます。そのかわり(?)、内容制限はないということなので、最近の私の中で嬉しかったニュース（一応、RNA 学会に関連しているもの）でもご紹介させていただき、明るい気分になっていただければ幸いです。

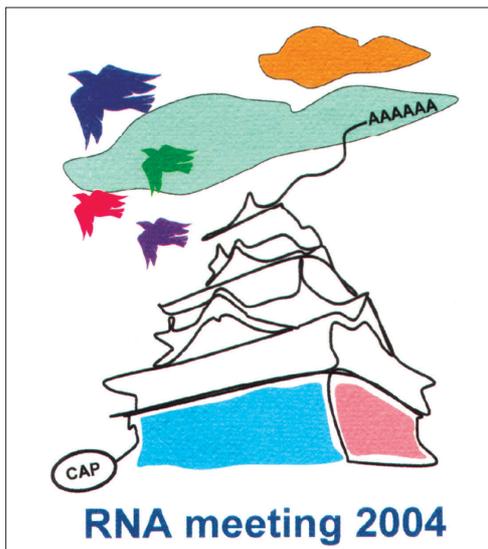


図1 熊本城をかたどったミーティングのロゴ。CAPではじまり poly(A) で終わる一筆書きになっている。

## 『Grande victoire Japonaise !!』

別のとある国際学会でした。午前のセッションがおわると、私がポストドクをしていた研究室のフランス人のボスが近寄ってきて、“Grande victoire Japonaise !! (日本の大勝利だ!)”と声をかけてくれたのです。実際、そのセッションの日本人演者(2人ともRNA学会のメンバー、鈴木勉さん、富田耕造さん)の発表には迫力がありましたから、お世辞でないことは明らかでした。イチローがメジャーリーグ安打記録を達成したのと似たような、日本人として嬉しいような誇らしいような、そんな気分になれるエピソードじゃありませんか？

## 『Translational control 2006』

2006年に出版される Translational control (CSHL press) に中村義一教授が執筆されると伺いました。はずかしながら告白すると、私が学生時代にはじめて最もサイエンティフィックな感動を受けた書が1996年出版の Translational control だったのです。ひよっとすると研究者になるきっかけのひとつかもしれませぬ。博士課程1年のとき、コールドスプリングハーバーの同タイトルのミーティングに参加した際にCSHLの売店で何となく購入して読みはじめたのですが、「将来は自分も、若い学生がサイエンスに夢中になるような面白い論文を書けるようになりたい!」と思ったものでした。そんな個人的に思い入れのある Translational control なので、その1章を中村さんが書か

1. RNP 高次複合形質と疾患
2. プロセッシング・核外輸送
3. RNA 品質管理・安定性制御・RNA 局在
4. リボザイム・RNA デザイン
5. non-coding RNA・RNAi
6. tRNA・リボゾームと翻訳制御

図2

れるときいて、私の中では密かに嬉しいニュースでした。

『「切磋琢磨するアメリカの科学者達」(共立出版)』

書いても書かなくてもいい(どちらかというを書かない方がマシな)ような駄文を重ねているので、せめて、先日、菅裕明さんが出版された良い本を御紹介します。「米国アカデミアと競争的資金の申請・審査の全貌」という副題がついていて、B5版160ページほどでとてもよみやすいです。私が広告するのも変なのですが、日本のRNA研究のさらなるボトムアップについて真剣に考える方々には必読の書です(お前がいうな!! って、でも、大変勉強になりました。)

ようやく3000字のノルマをうめられそうなので、これくらいにいたします。

「将来は自分も、若い学生がサイエンスに夢中になるような面白い論文を書けるようになりたい!」

最後に。RNA ミーティングには実は今回はじめての参加・発表でしたが、学会のメンバーの方々には、若手の会やRNA societyのミーティングなどでお世話になってきました。メンバーの方々もっている“We Love Science!!”の雰囲気がとてもよいとおもっています。そして、メンバーの方々を日本発世界一流の研究をされているのを大変励みにさせていただいています。私も“Grande victoire Japonaise!!”といってもらえるような研究成果を世界に発信できるように、がんばりたいとおもいます。

## プロフィール

1999年東京大学大学院工学系研究科修了(博士)。フランスEcole de Polytechniqueにて博士研究員を経て、2000年8月より現職。

竹内野乃

Nono TAKEUCHI

(東大・新領域・メディカルゲノム)



図3 最近の筆者(右!)。熊本から足をのばした八代にて。

## ◆ みーていんぐりぼーと I ◆

## 第6回 RNA ミーティング ③

## Ask! then it shall be given you!

三好啓太 (徳島大学ゲノム機能研究センター)

「今度の学会のミーティングレポートを書いてくれないか?」「はい。」

二つ返事だった。熊本へ行く3日ほど前にポストの会話。発表をしないのに学会に行くことに、後ろめたさを感じていた。それも熊本。旅費だって馬鹿にならない。教官ならまだしも、この研究室に入って数ヶ月のポストドクである。結果がでない焦るばかりの毎日に、怒りの制裁どころか、学会に行かせてもらおう贅沢。ありがたやあ〜。まあ、ポストの腹の中は「データもない、発表もないのに、学会に連れて行くんだから、レポートぐらいは書け。」と言うのが本音なのかもしれないけど。

RNA学会に初めて参加したのは、私が博士課程3年の時、昨年の国際シンポジウムだった。それまで、「リボソームの生合成」という日本では、極めてマイナーな研究で修士・博士課程を過ごして来た。様々な学会の度に、指導教官とどのカテゴリーで発表するかを悩み、こじつけでカテゴリーを選んだものである。どこに行っても受け入れられないような気がしていたのも確かである。面白いのになあ。発表の力量不足が一番の原因だとは思いますが、口頭発表に質問がなく、いやあ〜な沈黙は、明らかに自信喪失への追い風になっていた。

なんだかんだ言ってもリボソームがないと蛋白質は出来ないんだから、「リボソーム生合成」というカテゴリーを作れよなあ、なんて偉そうなことを思っていたし、うちのラボがカテゴリーを作ってやる、なんて思ってみたりもした。そんななか、学生生活の最後に参加したRNA学会では、今までとは違い何となく受け入れられた気がした。あのときはポスター発表だったが、興味を示してくれる人たちがいることを知って、うれしかった。

私が塩見研にポストドクとしてアプライしたときは、研究室について何にも知らなかった。知っていたのは、論文と論文から読み取れる研究内容だけだった。塩見研がRNA学会に所属することも、ニュースレターを作っているのが塩見さんということも知らなかった。そんな私が、縁あって、塩見研に入れてもらい、RNA世界の真っただ中に飛び込ん

だ。

これまで数多くの学会で発表しているものの、質問をしたことがなかった。知識が乏しいことと頭の回転が遅いこともあって、時間内にうまく言葉にできなかったし、何より、私のつまらない質問で限られた時間を使ってしまうことに申し訳なく思っていた。しかし本当は、自分の馬鹿さを人前に出たくないというのが、最大の理由だろう。今年の五月に行われたRNAサテライトミーティングでも、私は沈黙したままだった。発表を聞き、小さなギアをフル回転させ、理解できないところ、知らないことを理論立て、質問の言葉にしようとする。でもなぜ疑問に思ったのか、うまく説明できない。もやもやしているうちに時間が過ぎる。他の参加者の短く、とても的確な質問に感心する。私のノートは、いつの間にか、発表内容よりもその的確な質問で埋まっていった。

何より、私のつまらない質問で限られた時間を使ってしまうことに申し訳なく思っていた。しかし本当は、自分の馬鹿さを人前に出たくないというのが、最大の理由だろう

今回のミーティングは、様々な話を聞き勉強することはもちろん、質問することを課題にした。それをすんなり出来る人には、「何をそんなたいそうに。」と思うだろうが、私にとっては大きな課題だった。

初日、朝9時前、会場は中段のマイクに近い席に着く。会の始まりが9時だと思い込んでいたが、実際は9時半からということに気づき、改めてダメダメ度を発揮する。この30分間に要旨を読み直す。要旨は結構難しい。まず絵がない。発表を聞いているとき、私は知らない用語やアルファベットの並びを「絵」として認識してしまうため、絵のない要旨はとても難解なものである。最も簡潔にまとめられた文章のはずであり、おそらく周りの人には、優れた読み物のはずだが。そんな訳で、要旨を読むのもそこそこに発表を待った。

はじめの発表から、質問どころを考える。あえて質問を考えるということが、なんだかあら探しをしているようですらあった。疑問に思うところはある。でもはっきりとした質問にならない。私の小さなオツムはオーバーヒートす

前。さらにギアが小さくて、なかなか前に進まない。いつものように、人の質問を聞いて感心してしまう。頭のなかの疑問の一部は、参加者の的確な質問によって消化され、残りは消化されぬまま。さらにこの大きな会場で手を上げるのは、なかなかの勇気が必要だった。これではいかん。そこで一つ思いついてしまった。「各セッションに一つは質問しよう。」こう決めたときには、セッション1の発表は、一つしか残ってなかった。発表が面白かったこともあり、質問はいくつか思い浮かんだ。恐る恐る手を挙げる。今思うと、なんと自信のない手の挙げ方だったのだろうか。私は初めて学会という場で、マイクの前に立った。質問内容は、知らないことを聞いたただけだった。「あ〜、どうせ私はそんな知識もありませんよ。みなさんは知ってるかもしれないけど。知らないんだから、聞くんです。」みたいな開き直りを持ちつつ。発表者の人は、いくつかの報告事項を並べながら、「まだ明らかになっていない。」と答えてくれた。その紳士的な返答に、私は少しうれしくなった。それと共に、「聞いたことは間違ってたなかった。」という小さな自信にもなった。

参加者の質問を聞いていると、質問内容は大きく二つに分けられることに気付いた。一つは単純に知らないことを聞く。もう一つは、自分の知識・考えを示した上で、それとの相違点・同意点について聞く

セッション2に入り、参加者の質問を聞いていると、質問内容は大きく二つに分けられることに気付いた。一つは単純に知らないことを聞く。もう一つは、自分の知識・考えを示した上で、それとの相違点・同意点について聞く。私が、先にした質問は、明らかに前者であり、誰でも出来るものであると思う。しかし後者は、その質問者にしかできない質問だと思う。いわゆる研究リーダーと呼ばれる人たちは、そういう質問をしていた。「なるほど」と思わせる質問を。そこで、思考をそっちに切り替える。自分ならどう考えるか。発表を聞いて、疑問に思い、何か引っかかるところがあるということは、そういった思考が働いているはずであるが、それを明確にし、的確な言葉で表現することは難しい。あら探しをするのではなく、発表内容を真摯に受け止め、自分の考えを口にする。次の質問は、そういった内容にしようと思った。でも、今思っただけすぐ出来るものではない。普段の研究における考え方とその訓練の賜物である。このとき、ポスドクという身分でありながら、自分の思考の幼稚さに気付かされた。論文や教科書を読むとき、私はその内容をただ寄せ集め、知識にすることに努めてきた。もちろん必要なことではあると思うが、私はそこまでだった。面白さは、それからなのに。私は、それに気付いていたが、このときに本当の意味で実感した気がする。なんとか私は、頭の中の寄せ集めの知識を引き出し、発表内容との相違点について質問した。マイクの前で話している時、自分の言っていることすらよく分からなくなってしまい、止まってしまった。私の言葉はヨタヨタしながら、

どうにか発表者に届いたようだった。彼は、「その相違点が面白い。」と自信を持って答えてくれた。その自信が格好良く見えたし、ちょっと羨ましかった。私も、早くそうやって自信を持って発表したい。

その後、最終日まで3つのセッションがあり、自分に課した課題をクリアするには、最低三つの質問が必要だったが、黙り込んでしまった。ただ知らないことを質問するだけならクリアできたと思う。手を挙げることに勇気はいらなくなっていた。でも自分の考えを含めた言葉にしようとする、知識のなさや思考の甘さを実感するしかなかった。自分の考えを短時間でまとめ、相手に言葉として届ける。

この行為は、自分が内容を正確に理解するために必要なものだろう。そしてまた、この行為こそが発表者に対する敬意だと思う。多くの教官と呼ばれる人たちが、口酸っぱく「質問しろ。」というのは、こういう理由によるものだと、やっと納得できた。

結局、私は黙り込んでしまったが、以前までの沈黙とは内容が違っていたし、

こんなにクタクタになった学会は初めてだった。最初から最後の発表まで、私の小さく弱いオツムはフル回転だった。自分の発表はなかったものの、私の中でこの学会参加は成功だと思っている。様々な意味で勉強できた。学会中、「質問するなんて平気さ」みたいな顔をしていたが、腹の中ではこんな葛藤をしていた。ちっちゃーなあ、と自分でも思う。しかし、一歩を踏み出した。自分への課題をクリアしていないことを考えれば、出した足を下げたのかもしれない。それでも、少しは進んだことを確信している。

読み返してみると、ポスドクが書くレポートにしては、かなり幼稚な内容である。事実、学会については何一つ報



塩見研の仲間と、研究室の飲み会にて。筆者は、真ん中。

告してない。学会で質問するのに四苦八苦、孤軍奮闘、八方塞がり。あらあら。そんなこと学生のうちにやっちゃって、二段階も三段階も上のステージにいるべき身分でしょ。そろそろ駆け上がらなければ。

日常の研究生活において、私にはいくつか重要なものがあり、その中の一つは“刺激”だと思っている。そして、学会にはその刺激が存在している。今回は「質問」に重きをおいて、学会に参加した。そして、より濃密な刺激を“やっ”と見つけることができたと思う。学会と多くの方々に感

謝。

次は、壇上で得られる刺激を求めて・・・。

## プロフィール

2004年3月広島大学大学院生物圏科学研究科博士課程修了（農学）。同年4月より徳島大学ゲノム機能研究センター（塩見研）にてCOE 研究員。

三好啓太

Keita MIYOSHI

(徳島大学ゲノム機能研究センター)

## ◆ みーていんぐりぼーと I ◆

### 第6回 RNA ミーティング ④

# RNA ミーティング@熊本に参加して

## 春原隆史

(名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻)

初めて参加した学会はRNA学会です。そのためか、私の中で学会といえばRNA学会のイメージを思い浮かべます。私にとって大きな経験となった第2回日本RNAミーティングは、若手が積極的に参加するような活発な学会にしようとする意志が良く伝わってくるものでした。その翌年も参加発表しましたが、昨年、一昨年と参加しなかったことから、2004年度のRNA学会が3年ぶり3度目の参加となります。3年ぶりということで若干の不安もありますが、雰囲気を受け継ぎながら、年々規模や質が高まってきているとの噂から、期待に胸を膨らませながらの参加となりました。

博多駅（天神駅）には美人が多い

説明していただけることから、要点などは理解でき、自分の知識の幅を広げる大変良い機会になりました。

私は学会発表の準備（ポスター）を、学会前日の昼過ぎになんとか終わらせ、名古屋から博多行きの新幹線に飛び乗って熊本へと向かいました。博多につくと、行き交う人の顔を観察していました。というのも、研究室の後輩（九州出身）から博多駅（天神駅）には美人が多いということを聞いていたからです。実際に博多や熊本では、すらすらと顔だちの整った美男美女が多い

2004年のRNAミーティング(第6回日本RNA学会年会)は、8月4日から6日までの3日間、熊本県熊本市の熊本テルサで開催されました。学会期間中の熊本は大変な猛暑で、日光を思いっきり浴びる良い機会になりました。学会全体の雰囲気は、例年通りノーネクタイのフランクな雰囲気の中行われました。発表者の熱意と緊張感が伝わり、若手研究者も質問をしやすい理想的な状況でした。また、RNAという大きな枠であることから、例年どおり幅広い分野から発表が行われました。口答発表は一つの会場で行われることから、良く知らない分野の発表も自然と聞くことになり、不勉強な私にはとても勉強になりました。発表時間が質疑応答も含めて15分と短いのが残念ですが、丁寧に



会場入口



会場 熊本テルサ

ことを実感しました。九州っていいところですねって思ったりもしながら、同時に、会話に聞き耳をたてると、熊本では不明ですが福岡では「〜と↑」で終わる独特の方言があるようで、特に女性のこの独特のイントネーションでの話し方には妙な色気があり、すっかりはまってしまいました。こんなわけで異国（九州は熊本）に着いたことを強く実感し、プチ旅行気分？から学会モードへとスイッチを切り替えていきました。（ここまで読んで下さった聡明な読者様はもうお気づきだと思いますが、このレポートではアカデミックなお話は控え目です。アカデミックなお話は他の方にお譲りして、ちょっとした学会体験記として書かせていただきます。）

今回の学会はD3での参加となり、これまでの学会参加とは少し違う面持ちでの参加となりました。というのも、学会終了後にこの学会参加レポートなるものを書くことになってきたことでもあります。知識も年々増えてきたことから違う分野の話もかなり理解できるのでは？といった漠然とした期待感があること、そして、学位取得後のテーマの参考になるような面白い情報を聞きたいという気持ちが強いことなどの理由からでした。また、ここ数年でRNAiをはじめ、RNA研究に対する注目が極めて大きくなっていることから、最新の研究がどうなっているかに大きな興味を抱いていました。

私のポスター発表は初日の午後でした。若干緊張しながら発表していると、「論文を読みました」と言ってくれた人がいました。このように言われたのは生まれて初めてのことで、大変うれしく、舞い上がる気持ちを押さえながら対応しました。この他にも、これまでに発表した論文を読んで下さっているような方も多くいて、とても嬉しく思

いました。読んでくれる人がいるとわかると、もっと頑張っ研究をしようという気持ちになります。この他にも多くの方が話を聞いて下さり、多くのアドバイスを頂き、大変勉強になりました。残念なのは同時に発表していた奇数番号のポスターを見てまわる時間がなかったことです。

発表が終わったその日の夜は研究室関連の人々と熊本市内にくり出しました。商店街のそれっぽい居酒屋に決めて入店。ここでは、熊本名物の馬刺しと辛子蓮根を食べました。特に馬刺しは絶品で、臭みも感じず、お気に入りとなりました。翌日の夜には、懇親会が行われました。ネクタイなしのカジュアルな服装で、自由にいろいろな人と話すことが可能でした。今回の懇親会はとても豪華で、食べ物や飲み物に不足することはありませんでした。この日は数人の先生方とお話できてよかったです。中でも、Ehrenberg博士と少し話げできたのが良かったと思います。学会終了後はせっかくの九州ということで、ラーメンフリークでもある私は、ラーマニアのY博士について行き、ここぞとばかりに九州の御当地ラーメンを食べ歩きました。熊本では味千、久留米では大龍、博多ではしばらくや、一蘭などが、臭みもなく、美味しく食べられました。このように九州文化の一部も体感できたことは幸せで、またこようと強く思っています。

読んでくれる人がいるとわかると、もっと頑張っ研究をしようという気持ちになります

これだけで終わってしまうと、怒られそうなので、アカデミックなことについても少しだけ書かせていただきます。私はtmRNAによる翻訳制御の研究を行っていることから、特に、武藤先生（弘前大学）の「枯草菌胞子形成過程におけるtmRNAによるトランス翻訳の関与」の研究には、興味を引かれました。今後、トランス翻訳もしくはtmRNAがどのようにしてrecombinaseの発現



研究室メンバー。筆者は最後列左から2番目です。前列中央、饗場教授。

制御の機構や、その生理学的意義の解明がものすごく楽しみです。また、tmRNAによるトランス翻訳機構が種によって様々な遺伝子発現に関与していることが予想されることから、その機構の他に進化機構や生理学的意義の解明が楽しみです。また、尾之内さん（北海道大学）のシロイヌナズナのシスタチオニン $\gamma$ -シンターゼ遺伝子でのリボソームの停滞に伴う mRNA の切断機構の解析は大変興味を引かれました。私は大腸菌のリボソームの停滞に伴う mRNA の切断機構について解析を行っていますが、違う生物間（大腸菌と高等植物）で、似たような現象が見つかっていることは、私にとって大きな驚きです。この他に、姫野さん（弘前大学）のリボソームの小サブユニットで活性化される新規 RNA 結合型 GTPase (YjeQ) のお話にも興味を引かれました。YjeQ 以外にも多くの因子がリボソームに結合し、翻訳を制御していることが予想されることから、YjeQ の作用機構の解明には今後の展開も含めて大きな興味があります。

このほかに、non-coding RNA に関する研究に大きな興味を抱きました。スプライシングにおけるイントロンや non-coding RNA の研究発表は多数ありましたが、全体を聞いて感じたことは、この non-coding RNA に関する研究は、まだ不明な点も多く、今後まだまだ重大な発見が数多く成されるのではないかと感じました。片岡さん（京都大学）のお

私は大腸菌のリボソームの停滞に伴う mRNA の切断機構について解析を行っていますが、違う生物間（大腸菌と高等植物）で、似たような現象が見つかっていることは、私にとって大きな驚きです

話の中で、イントロンの中に snoRNA や miRNA などの non-coding RNA を多く含むということがありました。大腸菌の small RNA のように、miRNA の大部分は単独の転写単位で作られていると思っていた私にとっては、この情報だけでも大きな驚きでした。今後も non-coding RNA は多数見つかることが予想され、作用機構も多数あることが予想されます。影山さん（奈良先端大）の研究での、神経発生過程への non-coding RNA の関与など、重要な遺伝子発現制御に関与していることが予想されることから、とても興味を引かれました。

最後に、本学会で面白い研究を知ることができ、他の分野への好奇心が高められました。学位取得後どのようなテーマに向かって行くかは決まっていますが、テーマを決める参考になりました。また、RNA 研究は急速に進んでいることから、常日頃から勉強して知識をつけないといけないと強く感じました。

## プロフィール

2000年名古屋大学理学部卒業  
2002年名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻博士前期課程終了  
現在、名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻博士後期課程3年。  
情報機構学講座遺伝子発現制御学研究グループに所属。

## 春原 隆史

Takafumi SUNOHARA  
(名古屋大学大学院理学研究科)

## ◆ みーていんぐりぼーと I ◆

### 第6回 RNA ミーティング ⑤

# RNA2004 in 熊本 印象記

井川 善也 (九州大学大学院工学研究院)

第6回となる RNA ミーティングが昨年8月4-6日、九州・熊本で開催された。第1回が京都で開催されて以降、一昨年の国際シンポジウムを含めて全て関西圏と東京圏で開催されてきた RNA ミーティングの初めて地方での開催でもあった。

また、同ミーティング初日の前日には特定領域研究「RNA 情報網」公開シンポジウムが開催され海外からのゲスト・スピーカー2名を含む、7名の方々の発表を聴くこ

とができた。RNA ミーティングとリンクして海外から演者を招き公開シンポジウムを開くのは2002年の筑波に続く試みだと思うが、非常に良かったのではないと思う。とりわけ若い学生にとっては自分の研究するフィールドの海外の一級の研究者に直接出会うことは、非常に良い刺激になるのは間違いない。筆者が京大・井上丹教授の研究室で RNA 酵素の研究に関わるようになった数年後に Tom Cech 氏が京都を訪れセミナーをした折、筆者を含んだ井上研のメンバーと昼食をともにしてディスカッションして下さっ

た経験は今でも鮮明に記憶している。シンポジウムそのものも勿論であるが、その後の懇親会は若い学生にとってまたとない機会であったと思う。それだけに、懇親会に参加せず会場を去る若い人が多かったようなのは少し残念であった。特定領域研究には期限があるためこの方式がずっと定着するのは分からないものの、なんらかの形で継続していただければ RNA 学会にとってもよい財産になるのではないだろうか。

公開シンポジウムの講演内容は、いずれも質の高いものであったのは言うまでもないが、その中で、個人的にとくに印象に残ったものをあえて一つあげるなら Melissa Moore の発表だった。これは研究の質も勿論ではあるが、彼女のプレゼンテーションの明快さによる部分が大い。mRNA splicing の発見から、splicing による輸送の促進効果、その分子実体の EJC complex までを極めて簡潔に説明した後、未解決の問題として「エキソン・ジャンクション近傍の特定の位置に、安定かつ配列非依存的に EJC を形成するための鍵因子は？」という明快な問題を提示し、的確なアプローチによって eIF4AIII の同定にいたるストーリーは、私のような専門外の者にとっても非常に分かりやすく、かつ説得力があった。もっとも、この研究の中心となった渋谷さんが本レター前号で書いておられるように、実際の研究には多くの紆余曲折があったであろうが、ともかく、専門外の者にも分かりやすいプレゼンテーションのお手本と言えたのではないだろうか。彼女は rRNA の品質管理に関するトピックも話したが、こちらも前者と同様、問題の提示法が非常に明快で、理解しやすいプレゼンテーションであった。

翌日からの RNA ミーティングについても、初めての地方での開催にも関わらず、演題数や参加者数など、これまでと遜色ない規模であったのではないだろうか。

第1日目の口頭発表のセッションは RNP 高次複合形質と疾患、およびプロセッシング・核外輸送であった。両分野、とりわけ後者は日本の RNA 研究における研究者の層の厚さを感じさせられた。個人的には中村輝さんの pgcRNA に関する研究、片岡さんの splicing lariat debranching enzyme に関する報告が今後の展開、視点の面白さ、という点で印象に残った。前者については non-coding だと考えられてきた RNA が、解析を進めるうちに、実は短いタンパク質を code し、それが機能的に重要である可能性が出てきたわけであるが、このような例は、non-coding RNA 研究と genome project の進展で今後増えていくのではないだろうか。後者については、「発見後、10年以上ほっておかれた因子ですよ。」と本人は言っておられたが、spliceosome recycling や intron にコードされる snoRNA や、mi-RNA processing とも絡んだ面白い展開が期待できそうであった。

2日目の午前は、前半が RNA 品質管理や安定性、後半がリボザイムに関するセッションであった。後者のセッションは筆者の専門とする領域であるが、今回は口頭発表、ポスターともに演題数が少なく、やや寂しい感が拭えなかった。これはここ数年の傾向でもあり、また分野全体の推移でもあるが、天然のリボザイムに関する研究は、その多くが立体構造解析を始め、各種解析がやられつくした感があり、世界的にも研究者人口は減少しつつある。また in vitro selection 等をもちいる人工リボザイムの研究も、それが人工であるが故に、筆者の属するグループも含めてどうしても生物学よりは化学・工学的な色彩をおびる傾向にある。世界的な傾向をみると、そうした方面への展開はテクノロジー・エンジニアリングの分野として活発に進展しており、国際 RNA meeting では、こうしたリボザイム分野の発表はグループ・数ともに多い。日本においてもそうした方面から RNA の研究をされている方々がおられるにも関わらず、近年、RNA 学会からは足が離れておられるように感じるのは筆者だけであろうか。

2日目の午後は RNAi・non-coding RNA に関するセッションであり、基礎から応用までバラエティにとんだ演題がならんでいた。特に後半の non-coding RNA に関する話題はいずれも非常に興味深いものであった。まだ、具体的な役割や作用機構が未知のものも多いが、それだけに、生体内（外？）における RNA 分子の多様な役割の潜在性と可能性を予期させるのに十分印象的だったのではないだろうか。この後、筆者は残念ながら、懇親会と最終日のセッションに後ろ髪をひかれつつ、どうしてもはずせない用事のため、熊本を後にした。

最後に、ポスター発表から、印象に残ったものを一つ。RNA 学会ではやや異色ではあるが、Wayne Dawson 氏のポスターは、RNA の二次構造予測に関する新しい手法を紹介



熊本のとある料理屋にて。右が筆者。左は京大生命科学・白石助教授。九州では唐辛子を「こしょう」と言うことを今回初めて知りました。

しており興味深かった。Mfoldなどのポピュラーなプログラムは、上手く予測できることもある一方、tRNAなど短い分子についても、実際の構造とはかけ離れた予測をだしてしまうこともよくある。具体的なアルゴリズムは理解できなかったのだが、Dawson氏の手法ではそのあたりがかなり改善されているようであった。こうした構造予測プログラムは、以前からリボザイムなどの研究者にとっては必須であったが、近年の non-coding RNA 研究の展開とともに、必要とする研究者は急速に増大しているのではないだろうか。それだけにより精度の高い予測プログラムが日本で開発されれば素晴らしい。ただ、この種のプログラムは、

その性能とともに、操作性やアクセスの容易さが決定的に重要となってくる。現在、ウィンドウズ上でつかえるバージョンを開発中とのことだったが、もう一歩進み、web上でアクセスし手軽につかえるところまで是非もってほしいものである。

## プロフィール

1995年 京都大学大学院理学研究科退学、京都大学大学院理学研究科、同生命科学研究所助手を経て、2004年10月より現所属。助教授。

**井川 善也**

Yoshiya IKAWA

(九州大学大学院工学研究院)

## ◆ みーていんぐりぼーと I ◆

### 第6回 RNA ミーティング ⑥

# RNA 学会の年会運営システムは最高！

**安東 知子** (熊本大学大学院自然科学研究科)

2004年8月4日から6日まで、熊本で第6回日本RNA学会年会が行われた。今回谷先生の下で年会の準備・運営に携わった経験を、この場で順を追って紹介することにしよう。

年会期間が夏の暑い盛りであること、私自身が学会の主権に携わるのが初めての経験であったことなどから、当初は無事に運営できるかどうか不安であった。しかし、3月の終わり頃、年会を手伝って下さる東牧子さんにお会いしてから、そのような不安は一気に吹き飛んでしまった。振り返ると、本当に何もかも東さん任せで申し訳ないくらいであった。東さんには、感謝してもきれない。毎年、東さんが年会の準備を手伝って下さる、というより私達の方が「手伝う」かたちになっている日本RNA学会の年会運営システム自体が、大変素晴らしいと感動した。お聞きしたところ、東さんの才能とRNA学会の要請とがぴったりとマッチし、第2回年会から続いている形式なのだそうだ。このシステムはもちろん私が考え出したわけではないのだが、あまりに素晴らしいので、熊本大学の他の教官方にずいぶん自慢してまわった。そして、その度に相当羨ましがられたのであった。

さて、学会準備の主要部分のほとんどは谷先生と東さん

によって着々と行われたが、その他はまるで学園祭気分で行進していた。私は熊本大学に赴任する前は医学部の研究室にいたので、当時大学院の平均年齢は余裕で30歳を超えていた。理学部の学生さんは、若い。おそろいのTシャツを作ったり、ポスターのデザインをあれこれ考えたり、なんだかこちらまで若返りそうな雰囲気であった。私なんかはつつい「仕事一筋」になってしまうのだが、熊本大学の学生さんたちは、日々を楽しむ才能に長けている気がした。そして、このような楽しい雰囲気の中で自由に研究ができるなんて、幸せだと実感した。

そして、このような楽しい雰囲気の中で自由に研究ができるなんて、幸せだと実感した

年会会場は当初、鶴屋百貨店(熊本一の百貨店で、私の大好きなデパートである。)の9階と10階にある、県民センターに決定しつつあった。ここは、私がかつ

て所属していた『熊本ドイツゲームの会』という、社会人ボードゲーム(モノポリーとか)のサークルが利用していた会場であった。この会場の魅力は何といても圧倒的な会場料金の安さと、繁華街の中心という立地の良さであった。しかし、安いぶんサービスが十分でなく、下見の段階で急遽、会場を熊本テルサに変更することになった。

熊本テルサでは、まず口頭発表の行なわれるメインホールのセッティングとポスター会場のセッティングを計画した。ポスターを貼るボードは、熊本テルサの備品のみを使

用する予定であったが、うれしいことに発表申し込みが予想を上まわり、追加のボードを業者に発注するに至った。その他、足を使ったランチマップ作成やお弁当の注文なども検討した。そして、最も楽しかったのは、懇親会の打ち合わせであった。まず、学生さんの知り合いのジャズバンドに生演奏をしてもらうことが決まった。そして、参加者には熊本名物の馬刺し、太平燕(たいぴーえん)、辛子レンコンなどを会場内の屋台で味わっていただくことになった。これらの企画は、想像するだけでもワクワクしたものだ。

さて、いよいよ年会当日が近付いてきた。リハーサルも終わったし、準備は万端。残る心配は、天候であった。2004年の夏は大型台風が何度も日本列島を駆け抜けた。幸い、年会期間中は台風の接近を免れる事ができ、比較的好天に恵まれた。これも、学会員の皆様の日頃の行いのおかげであろう。年会期間中、スタッフは毎朝7時に集合し、準備をした。準備自体はたいした作業ではなかったのだが、7時に集合というのが非常に辛かったのを覚えている。参加して下さった方々のおかげもあって年会はスムーズに進行し、懇親会も盛り上がり無事終了した。最終日の午後は阿蘇ツアーで、あいにくの天候ではあったが、ツアーに参加された方々には熊本の大自然を体感していただけたのではないかと思います。

以上が私の見た第6回日本RNA学会年会である。ここまで読まれてきて薄々気付かれた方がいらっしゃるかも



年会会場前でのスタッフ集合写真。  
下段中央付近の谷教授の左が東さん、右が筆者。

れないが、私は受付を担当していたため、実際にはほとんどミーティングの内容を聞く事ができなかった。事前にミーティングレポートを依頼されていたのに、今頃「しまった。」と思っている次第である。(今回は完全に裏方に徹してしまったので、表の部分については他の方々の文章をあたって下さい。)

年会を開催するという仕事は、とてつもなく大変なものだと思っていたが、RNA学会独自の優れたシステムと多くの方々の協力により、私としては申し訳ないくらい楽をさせてもらった気がする。ただ、今回の経験により、これまで気付かなかった年会開催のための労力を知る事ができ、貴重な体験となった。今後年会を担当される方々のこうした労力に応えるためにも、良い仕事を発表し有意義な議論をして、年会を盛り上げていくことが義務であることに、改めて気付かされた。



打ち上げを兼ねた研究室旅行で、東さんと一緒に海上コテージに宿泊。

## プロフィール

1997年東京大学大学院修了、博士(理学)。同年広島大学医学部助手。2002年より現所属、熊本大学大学院自然科学研究科助手。

**安東知子**  
Tomoko ANDOH

(熊本大学大学院自然科学研究科)

◆ みーていんぐりぼーとII ◆

CSHL Meeting ①

# Translational Control Meeting 2004 @ Cold Spring Harbor Laboratory

吉田 かおり

(Department of Biochemistry, McGill University)

Translational Control in Cold Spring Harbor Laboratory 2004 は、2004年9月7日から12日にかけて開催されました。11月に入って塩見さんからこのレポートの寄稿を頼まれたのですが、そのお話を聞いた後に「もっと真面目に聞いてくれば良かった」と後悔してしまいました。それは、興味のあるものだけピックアップして見るという、実に不真面目な参加の仕方だったからです。ですので、詳しいセッションの内容よりも学会の雰囲気を中心に報告したいと思います。

## CSHL までの道のり

私の所属する Sonenberg 研からは9名の参加。カナダは Montreal から Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) まで車で行こうと同僚のポスドクに誘われたのですが、窮屈な車で8時間のドライブは耐えられそうにない。ということで、夫と二人で贅沢に JFK までひとつ飛びすることに (Nahum は単独行動)。既に爽やかな秋風が吹いていた Montreal と比べ、New York に降り立った時の蒸し暑さには参りました。空港からは予約しておいたリムジンへ乗り込み、車内の涼しさにホット一息。JFK 国際空港からマンハッタンとは反対方向へ車で1時間弱の Long Island 中程に位置する、高級住宅や別荘の点在する中に研究所がありました。空港から研究所へ向かう道中、ベンツや BMW などの高級車ばかりが目についたのも納得。メイン会場となる建物で受付を済ませ名札を貰い、ふと視線を横に向けるとそこには金ぴかの二重らせんが輝いていました。これがかの有名な Watson と Crick の…、としばし感動。その後ホテルへ移動、チェックインを済ませ再び会場へ向かいました。5時からの夕飯にはほぼ一番乗り。食べ終えた頃に漸く Montreal からの車組が到着しました。聞けば Montreal を出るときと NY に入ってから渋滞にはまり、10時間もかかったそうです。お疲れさまでした…。

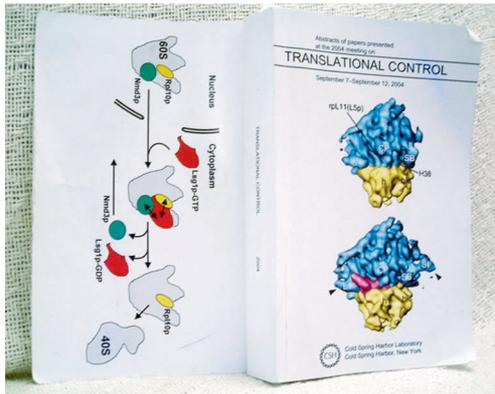
## 宿泊施設と食事

CSHL 内にも宿泊施設がありますが、参加人数が多いため付近のいくつかのホテルにも振り分けられていました (そういえば参加登録をするときに、人数が多いので参加を断られることもあるという話を聞きましたが、実際はどうだったのでしょうか)。定期的にシャトルバスが出ていましたので、ホテルと学会会場間の移動には不自由ませんでした。中には数十分離れたホテルに泊まる方もいたようですが、幸運にも私はバスで10分程の近いホテルでした。

国際学会の食事というものは、味を追求してはいけないうものだと思っていたので全く期待していなかったのですが、案外美味しくて驚きました。もっとも、これは北米で生活する者にとっての評価かもしれませんね。もし日本から参加していたなら、満足できるものではないかも。5日目の夜、コンサートの後はバンケットでした。メイン料理のロブスターは、今まで食べた中で一番美味しいもので大満足。余談ですが Nahum はラボのみんなでレストランに行く度に「今日は寿司じゃないのか」と言うくらいお寿司が大好きなのですが、学会中一回だけ夕食のビュッフェにお寿司が出ていました。もちろん CSHL でお寿司の質に関して多くを望んではいけませんが、彼の言った言葉は「トロはないのか」。(ちなみに、Nahum はトロをマグロの一部ではなく、魚の一種だと認識しているようです。中村先生、どうか教えてくださいようお願い致します。) トロは出ませんでした。総合的には食事に満足できる珍しい国際学会でした。

## CSHL の夜

夜のセッションは11時頃まで続けました。次の日も朝9時から始まるにもかかわらず、その後学生やポスドクたち (先生方も少々) はバーで飲み会です。私は次の朝起きる自信がなかったため早々に切り上げてホテルに戻ったのですが、同僚のポスドクは毎晩1時過ぎまで、最終日には



本学会の要旨集



名物のカブトガニ

明け方まで飲んでいたらしいです。サイエンスの話をしよ  
うと見せかけて、女の子をナンパしているようにしか見え  
なかつた妻帯者の彼は、思い切り羽を伸ばしていたよう  
です。

脱け殻?)がたくさんありました。このカブトガニ、CHSL  
の名物だそうですね。

## クラシックコンサート

5日目の夜、ピアノとバイオリンのコンサートがありま  
した。ドレスアップした紳士淑女が続々と会場入りしてき  
たので、ジーンズ姿の私は大変恐縮。彼らは CSHL に寄付  
されている方たちで、学会で行われるコンサートに招待さ  
れるのだそうです、と中村先生談。CSHL 付近に住む大富  
豪にとっては、この研究所に寄付することがステータスな  
のですね。さあ、コンサートが始まるので席に着こうと入  
り口へ向かうと、麻の真っ白いスーツを粋に着こなしてい  
る一人の紳士が目の前に。手を伸ばせば  
触れる距離に、あの Watson の背中があっ  
たのです。彼の自宅は CSHL の敷地内  
にあるので、コンサートにはよく足を運ぶ  
のでしょうか。

普段論文を読むのとは違い、進  
行形の研究を見ることは刺激的  
ですね

## 学会の様子その1 (口頭発表)

参加人数の多さ (400 名以上) にはホール内の座席  
が不足していたので、通路の階段に腰を下ろして聞してい  
る方や、自分の席を荷物などで確保している方も結構いま  
した。しかし、どんなに混んでいても最前列だけは大先生  
方のために空いていたのが印象的でした。会場の外やバー  
にはセッションの様子を見られる TV モニターが設置され  
ていたもので、ここでは会場よりも気楽に (ビールなどを飲  
みながら) セッションを聞くことができました。それと、  
時差ぼけとは無関係だったので (ある程度は) 睡魔に襲わ  
れることなく参加できたことは、良かったです。

口頭発表は以下の9つのテーマに分け  
られ、それぞれ約3時間ずつ、計97題  
ありました。

1. Initiation Factors----Structure and Function
2. Viral Regulatory Strategies
3. Translation Mechanisms I
4. Translation Mechanisms II
5. Developmental Regulation
6. Regulation of Factors
7. mRNA Turnover
8. Regulatory Elements in mRNA
9. Internal Initiation

「これはなかなか面白い」と思える演題がいくつかありま  
した。これらは既に論文として In press されていたもので、  
少しだけ早めに見る事ができたのはお得だったと思いま  
す。

## CSHL の様子

昼食後の眠気覚ましに CSHL 敷地内を散歩しました。正  
門のすぐ側には学会会場として使われる建物や食堂が密集  
して建っていますが、少し奥へ進むと芝生が広がり木が生  
い茂っていました。いわゆる研究棟のイメージである高く  
大きい建物など一つも見当たらず、目に入る物は普通の住  
宅ばかり。周囲の景観を損ねないようにとの、スポンサー  
の要望なのだとか。中を覗くと電気泳動装置や卓上遠心機、  
キムワイプがあつたりしてようやく、ここは研究所なのだ  
と実感しました。もうひとつ、研究所らしい(?) 発見。  
屋根のてっぺんにウィルスの模型がついていたり、芝生の  
所々にあるオブジェは核やプラスミドを模倣したものだっ  
たり、遊び心が感じられました。敷地は入り江に面してい  
て、水鳥が羽を休めるなどとてもどかでした。奥の方ま  
で進んで行くとビーチがあり、波打ち際にはカブトガニ(の

## 学会の様子その2 (ポスター発表)

ポスター発表は310演題もあり、約100演題ずつ3日に

分けて行われました。トピック別ではなく発表者のアルファベット順で分けられていたの、多少見づかった感じがしました。演題数が多すぎたため屋内のポスター会場に入りきらず、屋外発表を余儀なくされた演題もありました。私はこの屋外での発表で、ビニール製の屋根がある屋外に設置されたパネルにポスターを貼りました。また、夜だったので明かりが十分ではなく、暗がりでの発表でした。2時間も（未だ慣れない英語を駆使して）話し続けた結果、声がガラガラに。私と同じラボの学生さんは、発表内容にひどくケチをつけられたとかで、憤慨していました。同じ分野にテーマが絞られている分、質問もより突っ込んだ厳しいものなのだと実感。

全体的な印象ですが、口頭発表と同様に面白い演題は既



右が筆者、左が夫。左後方はプラスミドのオブジェだそうです。

良い研究をしている方に共通している点は“冷静な目を持ちつつ、かつ情熱的に研究に取り組んでいる”ことだと思います

に投稿済みでした。それ以外は、競争の激しい分野であるため出し惜しみ(?)をしているのか、「その先こそ知りたい」と思わせるポスターが多かったです。今後の動向に期待したいと思います。

## 学会に参加して

この学会に参加して、月並みな表現ですがとても勉強になりました。普段論文を読むのとは違い、進行形の研究を見ることは刺激的ですね。「自分だったらこの

次はどんな実験をしようか」、「これを証明するには、何が足りないか」など、頭の体操になります。また、日本でRNA学会に参加した時に感じたような紳士的な日本人研究者とは違い、野心溢れる（少々野蛮な？）外国人研究者のスタイルを垣間見ることができました。そして、一見紳士的であれアグレッシブであれ、良い研究をしている方に共通している点は“冷静な目を持ちつつ、かつ情熱的に研究に取り組んでいる”ことだと思います。私もそうありたいと考えさせられました。

思いつくままに徒然と書いてしまいましたが、学会の雰囲気はお伝えできたでしょうか。これを読んで下さっているみなさまも国際学会に参加して、是非その刺激を肌で感じてみて下さい。

### プロフィール

2001年千葉大学大学院薬学研究院博士後期課程修了、薬学博士。2003年よりカナダ McGill 大学医学部生化学講座、Nahum Sonenberg 研にてポスドク。

**吉田 かおり**  
Kaori YOSHIDA

(Department of Biochemistry,  
McGill University)

## ◆ みーていんぐりぼーとII ◆

### CSHL Meeting ②

# Translational Control Meeting 2004 @ Cold Spring Harbor Laboratory

**三好 洋**

(聖マリアンナ医科大学微生物学教室)

### まえがき

メールを整理しながら、論文再投稿用の実験をしている。この職業の日常である。神戸大の藤原さんから「論文、通

りましたか？」のメールを再発掘する。相変わらず、直球を投げ込んでくる人である。藤原さんとは Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) の Translational Control (TC) Meeting 2002 で知り合った。ハッと塩見さんからのこの原

稿依頼を思い出す。明日までにはこれを片付けようと若干焦る。

2004年9月7-11日に米国ニューヨーク州 CSHL にて TC Meeting 2004 が開催されました。CSHL での TC Meeting への参加は前回 2002 年に続いて二度目でした。TC Meeting は隔年 9.11 の前後に開催され、私にとっては他の人とは少し異なった意味も含んでいます。

## 9.11 と Translational Control Meeting 2002

私にとっての 9.11 は、ルイジアナ州立大学ロバート・ローズ教授の研究室に博士研究員として在籍し、線虫の翻訳開始因子 eIF4E についての研究がようやく軌道に乗り始めた時期でした。その朝、いつものように愛猫シロとの朝食を終えて研究室に着き、ラジオを聞きながら手を動かしていると、ラジオから不穏な放送が流れました。若干聞き取れるようになっていたラジオの内容を理解し、9.11 が勃発したことを知りました。その数時間後には、ルイジアナ州ボージャールのパークスデール空軍基地にブッシュ大統領搭乗のエアホースワンは寄港し、ニューヨークから遠く離れた私の住んでいたその田舎町は戒厳令下に置かれました。その日、帰宅中の車から見た自動小銃を持った兵士や低空を舞うステルスなどの戦闘機の姿、戦闘機から車への衝撃波を、私は一生忘れることはないと思います。

その日、帰宅中の車から見た自動小銃を持った兵士や低空を舞うステルスなどの戦闘機の姿、戦闘機から車への衝撃波を、私は一生忘れることはないと思います

その後、幸運にも順調に研究が進んで論文の目処もつき、今後についてローズ教授と話し合う時期が来ましたが、実際には 9.11 の時から論文の目処がいたら帰国しようとすでに私の心は固まっていました。戦争に無縁で育ってきた私にとって、戦争から離れた日本への帰国を決心させるのに 9.11 は十分な出来事でした。ローズ教授に 9.11 の時の気持ちを伝えて、TC Meeting 2002 での発表を決めて米国を離れました。短いながらも充実した研究と、貴重な擬似戒厳令下の経験をした筆者の米国での生活は終わりました。

その様な経験もあり、私にとって前回の TC Meeting 2002 は、ローズ研究室での成果を報告するのはもちろんのこと、ローズ研究室の仲間との再会の場でもあり、同時に 9.11 の場を弔問する機会にもなっていました。幸運にも論文が受理されていたこともあり、私には研究成果の報告よりも他の意味合いが多く含まれていま

したが、初めて訪れた CSHL の日々は刺激的で私は多くの感銘を受けました。口頭発表やポスターの前での議論だけではなく、野外でのパーティー、ワトソン博士が来場されるコンサート、個々のグループに分かれての宴会などのすべてが開かれた雰囲気で行われているように感じられ、すべてが私には新鮮で日本の学会とは異なったものを感じました。

個人的には、ポスターの前でボーッと立っていると、目の前に私 (178 cm, 80 kg) から見ても威圧的な体格が良く刺青だらけで、ピアス多数といった容姿の人物が現れ、「Congratulation! Dr Miyoshi.」と論文の祝福と共に手を差し伸べてきたのが一番印象に残っています。最初は誰かわからず、名札を見ながら「Thank you! Dr ???」と握手をしましたが、以前に遺伝子を間接的に譲り受けたことがあっていつも論文を読んでいるサセックス大学のサイモン・モーリー博士であることを知り、気軽に声をかけてくれて嬉しかったことを良く覚えています。また、その後に訪れたグラウンドゼロでは、ローズ教授の研究室での日々や 9.11 の時のことを回想し、2年に一度の TC Meeting に毎回参加しようと考えようになりました。

## 私にとっての Translational Control Meeting 2004

今回は帰国後から始めた仕事を TC Meeting 2004 に持ち込みました。ここで少し私の研究テーマの話をさせていた

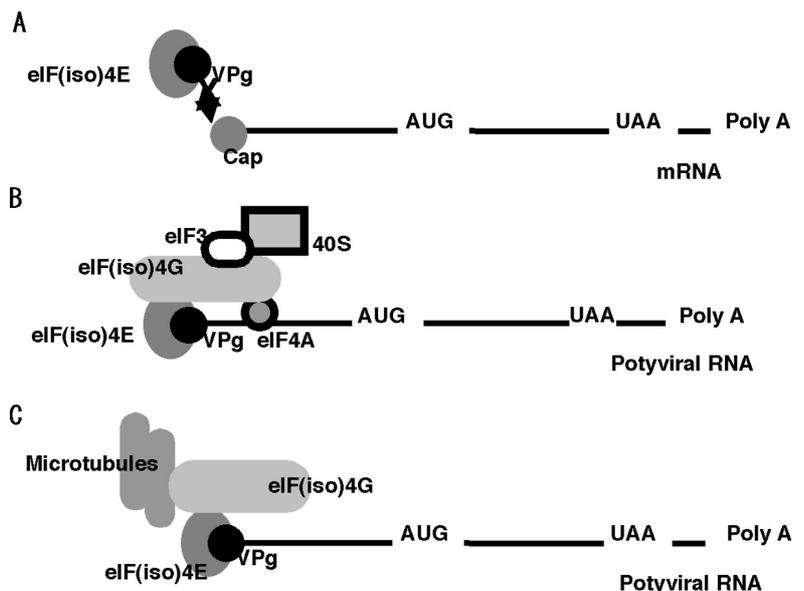


図1 VPg と eIF(iso)4E の相互作用は何を引き起こしているか？

A: VPg とキャップ構造との拮抗による宿主細胞のキャップ構造依存の翻訳開始の阻害, B: VPg の直接的な翻訳開始因子複合体への結合によるウイルスゲノム RNA の翻訳開始, C: VPg の eIF(iso)4E - eIF(iso)4G 複合体を介した微小管蛋白質への結合によるウイルスゲノム RNA の細胞間移行

できます。私は翻訳関連の仕事を十年弱続けていて、植物での翻訳の研究人口が考えていた以上に少なく感じ、「何かやってみれば、まだ面白いことが残っているかな？」と以前から考えたりしていました。また、ローズ教授の研究室にいた頃、植物の一本鎖(+)RNA ウイルスであるポティウイルスのゲノム結合蛋白質 (VPg) がアブラナ科植物の eIF4E と相互作用してその病原性にも関与しているとの論文を目にし、「eIF4G との三者複合体も作るのかな？」などと、植物の RNA ウイルスにも興味を持つようになっていきました。そんな単純な理由で、帰国時に勤務した宇都宮大学から現在まで、シロイヌナズナの eIF(iso)4E とポティウイルスの VPg の関係に焦点を当てて研究しています。実際に研究を開始した時は、「ポティウイルスの VPg が部分的に mRNA のキャップ構造の分子擬態のように働いている？」と面白いかなと漠然と妄想していました。しかしその後、海外のグループより eIF(iso)4E と VPg との間の結合領域に関する報告があり、また自分でもキャップ構造と VPg の eIF(iso)4E への結合の拮抗や VPg-eIF(iso)4E-eIF(iso)4G 三者複合体の形成を確認でき、現在は VPg と eIF(iso)4E の相互作用について図 1 のような仮説を考えて、その検証をしています。これが冒頭の藤原さんからの直球の内容になります。昨年、ノーウォークウイルスの VPg が eIF3 サブユニットの一つと入れ替わって、直接翻訳に関与していることが報告されており、私はポティウイルスでも何か同様な現象を証明できればと考えています。

私の研究テーマの宣伝が少し長くなりすぎました。残念なことに、植物を題材としたこの分野での活発な議論は、日本では大変少なくさびしい思いをすることが常でした。それは私の説明不足が一番の原因だと今まで考えてきました。しかし、もし翻訳関係の研究者が数多く集まる CSHL での TC Meeting でも、私のテーマや研究内容に興味を持っ

結果的には、今回の CSHL は自分の研究の評価を聞ける良い機会となり、新しい共同研究を始めるきっかけにもなりました

## Translational Control Meeting 2004

今回参加した TC Meeting 2004 の全般の紹介をしたいと思います。CSHL はニューヨークといってもマンハッタンには位置していません、郊外の別荘地に位置しています。JFK 国際空港からは、CSHL であらかじめ予約できるシャトルバスで行くのが最も優れた方法です(約 60 分)。空港からマンハッタン経由でロングアイランド鉄道に乗り、サイヨセット駅からタクシー乗車のルートだと 3 時間くらいはかかりますので、お勧めできません。

CSHL は文字通りコールドスプリングハーバーに面しています。敷地内はかなり広大で、研究棟とともにワトソン先生の家もありますし、野ウサギや白鳥もいます。口頭発表は、Grace Auditorium (写真 1) で行われ、ポスター発表はほかの建物内や屋外にパネルを用意して行われました(写真 2)。

1 日目の夜の Keynote から Meeting は開始しました。2 日

1 日目の夜の Keynote から Meeting は開始しました。2 日



写真 1 Grace Auditorium での筆者(左)とロバート・ローズ教授(右)

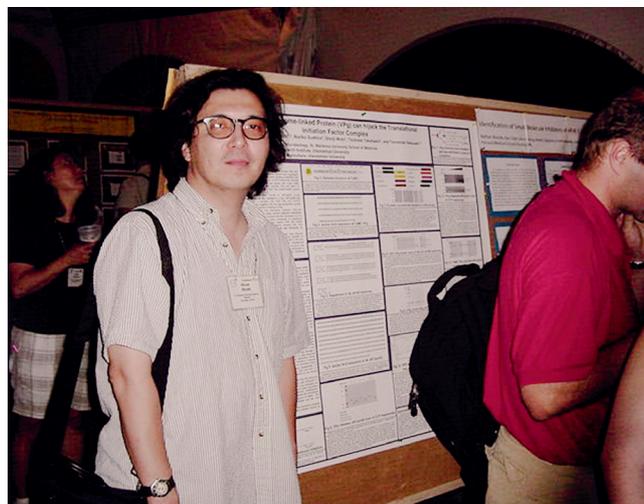


写真 2 屋外でのポスターパネルの前で筆者



写真3 ローズ研究室 OB 会のような宴会テーブル、右から2番目は酔った筆者



写真4 帰国前の記念撮影、神戸大藤原さん（左）、カリフォルニア大学デービス校ジョン・ハーシー研究室のブラッドリー博士（中）、聖マリアンナ医大院生の武藤君（右）

目から最終日（6日目）の午前中まで口頭およびポスターによる発表が行われ、2日目の夕方はワインパーティー、5日目の夜はコンサートと宴会（写真3）がありました。今回の口頭発表は1. Initiation Factors -

Structure and Function, 2. Viral Regulatory Strategies, 3. Translation Mechanisms I, 4. Translation Mechanisms II, 5. Developmental Regulation, 6. Regulation of Factors, 7. mRNA Turnover, 8. Regulatory Elements in mRNA, 9. Internal Initiation に分けて行われました。日本人では1. Initiation Factors - Structure and Function

でカンサス州立大学浅野桂さん, 3. Translation Mechanisms I ではトロント大学青木裕之さん, 4. Translation Mechanisms II で東京大学中村義一さんの発表がありました。中村さんは座長も兼ねていました。最終日は閉会を待たずに空港や駅に向けてのシャトルバスで人がバラバラと帰路につく感じでした。私も元同僚らとの記念撮影（写真4）を終えてグラウンドゼロを経由して帰路につきました。

多数の興味ある発表が CSHL ではありましたが、各自の興味の違いもありますので、私が個々を取り上げて紹介するのは控えさせていただきたいと思います。全般的に Meeting をいま振り返ると、CSHL では全く新規な研究成果よりは、完成された優れた研究成果を発表している場合のほうが多かったように思えます。それ故に、日頃あまり多くの雑誌に目を通さない私には、十報以上の総説を一気に

全般的に Meeting をいま振り返ると、CSHL では全く新規な研究成果よりは、完成された優れた研究成果を発表している場合のほうが多かったように思えます

読み上げたような満足感が得られたことも事実です（実際にそこまで一気に読んだことはないです）。

## 最後に

ミーティングレポートでも私自身の研究の紹介でもないような、中途半端なまとまりのない文章をここまで書いてきましたが、私の駄文はこの辺りで止めたいと思います。私は次回の TC Meeting 2006 にも参加しようと思っています。見かけたら、その時には是非とも声をかけてください。また、RNA ウィルスと植物の翻訳因子の相互作用に興味がある方は、他の学会でも見かけたら声をかけてください。



プロフィール  
学習院大院博士後期課程、日医大、ルイジアナ州立大、宇都宮大を経て2003年より現職、聖マリアンナ医大微生物学教室助手。博士（理学）

三好 洋  
Hiroshi MIYOSHI  
(聖マリアンナ医大微生物学教室)

◆ みーていんぐりぼーとⅢ ◆

## 『師走とマイク係とおみくじとポストク』

～国際シンポジウム『選択的スプライシングによる多様性の創造』～

井手上賢 (東京医科歯科大学)

東京駅から2駅の御茶ノ水駅付近まで来るとJR中央線は神田川の溪谷沿いを走り、この川に架かる聖(ひじり)橋を隣の御茶ノ水橋から眺めた風景は、よく写真などで紹介される東京名景のひとつになっております。東京医科歯科大学は御茶ノ水橋を渡り切ったところにあります。この界限には他にも順天堂大学、明治大学、日本大学病院などがひしめいており、それに加えて神田明神、湯島天神といった学問の神様もいて、まさに文京区(区割り上は明治、日大は千代田区なのですけど)という地名に沿った土地であります……………

などと、もっともらしい紹介をしてみました。上京して半年にもなるというのに、いまだ地下鉄の路線すら把握できておらず、研究室と自分の住居付近しか迷子になることなく出歩けない私にはこれくらいが精一杯です。これまで名古屋、福岡、熊本と移動してきましたが、東京はわたしには大き過ぎるところです。

2004年の4月から東京医科歯科大学 難治疾患研究所 萩原研究室に所属し、RNPのリモデリングに焦点をあて、日々培養細胞を用いた生化学に励んでおります。それまでも熊本大学の谷研究室でmRNA核外輸送をテーマに分裂

酵母の遺伝学を用いて研究をしておりまして、まだしばらくはRNAにお世話になりたいなと……………

さて2004年も最後の月となり翌週には分子生物学会を控えた12月4日に、この医科歯科大で、国際シンポジウム『選択的スプライシングによる多様性の創造』が開催され、萩原研究室と長浜バイオ大 郷研究室のメンバーとでこのシンポジウムをお世話させていただきました。会場は大学病院の救急外来の横を抜けた地下一階にある講堂(そのためアンダーグラウンドミーティングなどというジョークも飛び出しましたが……………)で、70名を超える方々が、内外から招かれた8名の演者による発表を聴きました。

RNPのリモデリングをテーマに、培養細胞から調製した*in vitro* スプライシング系を用いて実験をしている手前、スプライシングに関しては専門家ではなくてもかかわらず、お世辞にもそんなことはなく、ましてや選択的スプライシングに関して、ものをいえるような経歴など何ひとつとして持ち合わせてはいないのですが、『総説や固いミーティングリポートではなく、むしろ「個人的な思いの詰まった」エッセイを書いていただければと希望いたします。』という徳島大学の塩見さんのお言葉に従い、文責を一切負わない(私の勝手な解釈ですが)という条件の元でいろいろ書かせて頂いております。

『選択的スプライシングによる多様性の創造』という名のシンポジウムの通り、中心議題の選択的スプライシングの制御についての演題が2題ありました。まず神戸大の井上邦夫さんからのFox1による組織特異的スプライシング制御についての発表が1題目。次にマイアミ大前田明さんからアルツハイマー病患者における異常選択的スプライシングについて、HMGA1という転写のエンハンサーがアルツ



シンポジウム写真：70名を超える方々が集まりました。写真は座長前田明さん(左；マイアミ大)、演者萩原さん(右；東京医科歯科大)。

ハイマーという病気の原因遺伝子の選択的スプライシングに関わっていること、そしてそれをターゲットにした遺伝子治療の開発についてのたいへんおもしろいお話を聴くことが出来ました。

しかしその前田さんの発表の途中に、こちらが用意したコンピュータの不具合により中断を余儀なくされるというトラブルに見舞われ、運営を任されていた萩原研一同肝を冷やしました。ご迷惑をおかけした前田さんには深くお詫びいたしますのと、ご自分のコンピュータまで貸して下さい、その場を助けて下さった井上さんに感謝いたします。

その他にこのシンポジウムではSRタンパク質に関する演題が3題ありました。最近SRタンパク質がスプライシングだけではなく、mRNA核外輸送、NMD(Nonsense mediated decay)、さらには翻訳にまで関与しているといった報告が次々と出てきています。Adrian Krainer (Cold Spring Harbor Laboratory) による発表はSRタンパクの一つASF/SF2がナンセンスコドンを持つβ-globin mRNAのNMD(Nonsense mediated decay)を大きく促進する。Woan-Yuh Tarn (Academia Shinca) による発表はY14のC末のRSドメインの脱リン酸化がNMDの構成因子Upf3との結合に必要であるといったものであり、SRタンパク質のスプライシング以後の関与に焦点をあてた最新の知見でした。

当研究室からはSRタンパク質のリン酸化阻害剤についての発表を萩原さんが、また廣瀬さんからスプライシングとsnoRNA合成についての発表がなされましたが、この内容については私からではなく、ぜひ御本人に直接お尋ね下さい。

最後は長浜バイオ大の郷通子先生からタンパク質を形作っている最小の単位モジュールと選択的スプライシングとの関係をバイオインフォマティクスの観点から考察した発表で締めくくられ、5時間ほどのシンポジウムは終了しました。

現在医科歯科大では地上26階からなる研究科棟が建築中で(2006年完成予定)、これから地上部分が造られて行くこの建物と、今回の“アンダーグラウンド”シンポジウムをかけて、これから先、選択的スプライシングの研究が高く高く伸びていくことを期待するという、主催者、座長の方々のお言葉でした。

会場もそれほど大きくなく、半日だけのセッションでは

ありましたが、それでも前述のコンピュータのトラブルなどがあり、こういった会の運営をお世話することがいかに大変なことか、これがもっと大きな学会、例えば夏の日本RNA学会などをこれまでお世話してきて下さった研究室の方々がいかに苦勞なさっていたかを考えると、改めて頭が下がる思いであります。そんな感謝の心を忘れることなく、これから先もいい発表を聴きに行きたいし、もちろん、自分からもいい発表をさせて頂きたいと思っております。

余談ですが、翌日の都心の気温は25℃を超え、師走としては観測史上初の夏日を記録したそうです(おかげで富士山山頂の雪もあらかた融けてしまったとか)。汗ばむ陽気の中、今回のシンポジウムに神戸大学から来てくれた坂本研の福村君と連れ立って行った浅草は浅草寺(せんそうじ)、そこで引いたおみくじは、容赦なく『凶』。願い事かなわず。

待人来らず。探し物みつからず・・・  
全くもって身もふたもありませんが、まあ幸いにも2004年は残りあと一か月切っていますので、きっと来年にはその分とともいいことがあるのではないかと前向きに笑い飛ばすことにします。

HMGA1という転写のエンハンサーがアルツハイマーという病気の原因遺伝子の選択的スプライシングに関わっている

さて塩見さんよりこの原稿の提出にはシンポジウム終了後1週間程度を頂いております。しかし2日後には分子生物学会で神戸に出向かねばなりません。私の発表は初日。他聞に洩れずまだポスターは完成しておりません。シンポジウムではマイク係として会場内を走り回りましたが、今度は自分の発表の為に走り回らねばなりません。偉い先生だけではなく、ポスターにとっても12月は師走であるようです。

神戸では聴衆(あるいはマイク係)としてではなく発表者として、自分のデータをもとに、ポスターを見に来て下さる方々と有意義なディスカッションをしたいなと思いつつ、その為にも、もうひと踏ん張りしましょうか。



### プロフィール

2000年3月名古屋大学大学院生命理学科博士前期課程修了(修士)  
2004年3月九州大学大学院理学府博士後期課程修了(博士)。同年4月より現所属。

**井手上賢**

Takashi IDEUE

(東京医科歯科大学  
難治疾患研究所)

◆ みーていんぐりぼーとⅣ ◆

## 3 回目の分生

### ～第 27 回日本分子生物学会シンポジウム

### 「Recent topics in RNA biology」に参加して～

東 あ す か (徳島大学ゲノム機能研究センター)

分子生物学会まで1週間を切り、ポスター発表の準備も佳境に入ろうとしていた頃、塩見さんから分生のシンポジウム「Recent topics in RNA biology」セッションのミーティングレポートを書くという依頼を受けました。実は過去にも一度、塩見さんから News letter 関係の指令を受けたことがあり、そのお題は両手とクローバー(三つ葉)でリボソームを表現するというものでした。(News letter volume 1. number 1 の表紙参照)。あれはもう2年半程前になるでしょうか。当時の私は、塩見研にお世話になり始めて半年足らずのテクニシャンで、正直リボソームについても完全には理解できていない状態でした。そんな私に塩見さん&美喜子さんは、根気よく御指導して下さい(涙)、最近では、少しは知識もつき(全然まだまだなのですが)生意気にも「今ならあの時よりも良いリボソームと tRNA のモデルができるのになあ。」と News letter が新しく発行されるたびに思っていました。そんな感じで1度目の指令は私にとって難しいものでしたが、今回の依頼もまたさらに難しそうです。実は、News letter の原稿を依頼される日を密かに夢見ていたりしたのですが、突然その日が訪れてしまうと果たして私のような未熟者が分子生物学会のミーティングレポートなんて書いていいのか?それ以前に私に書けるのか?と一瞬躊躇しました。しかしそこは私の座右の銘「為せば為る」の精神で、結局2つ返事で引き受けてしまったのでした。

月日の流れは早いもので分生に参加するのは今回で3度目になります。今回も前回に引き続き神戸ポートアイランドで開催されました。本州との交通の便が悪く離れ小島と言われる四国ですが、徳島-神戸間は意外に近く高速バスで2時間もかかりません。しかも1日に25往復もバスが発着しているので、「もし初日に寝過ごしても次のバスに乗ればいいかな。」くらいの心構えでいました。しかし、その心内を見透かされたかのようにRNAのセッションは、なんと初日の9時からというプログラムが組まれており、そのたるんだ気持ちをたたき直すしかありませんでした。ちな

みに9時までに会場に到着するには始発の6:30発のバスに乗らなければならないのですが塩見研からの総勢10名のメンバーは誰一人乗り遅れることなく無事会場にたどり着くことができ、みんなの分生にける意気込みを感じました。ただ、こんなふうはこのセッションに関心を示しているのはRNA関連の研究をしている人がほとんどで、それならRNA学会とそう変わらない雰囲気セッションになるのではないかと発表される4人の演者の方々も、お顔を見れば演題を見なくても話される内容が想像できるくらいだし...と書いていたのですが、そのあさはかな疑問はRNAセッションが行われる国際会議場メインホールに入るとすぐに吹き飛ばされました。開始時刻の9時には2階席にも立ち見客があふれているといった盛況ぶり、その客層は明らかにRNA学会会員だけではなくさそうでした。今RNA

分生のような大きな学会では様々な分野についての見聞を広げるだけではなく、自分の属している分野を客観的に見直すことができる良い機会にもなると思いました

研究が分子生物学という広い領域の中でも高い関心を集めているのだということを感じ、また自分もその研究をしている1人なのだということに気持ちが高ぶり、同時に身が引き締まる思いでした。分生のような大きな学会では様々な分野についての見聞を広げるだけではなく、自分の属している分野を客観的に見直すことができる良い機会にもなると思いました。

セッションの冒頭に中村義一領域代表から over view があり、簡単にRNA研究の歴史を述べられていました。RNA研究が本格的に行われるようになってまだ半世紀ほどしか経過しておらず、その間に次々と新しい機能が発見されているという事実は、知ってはいてもあのように一連の流れで一気に紹介されると圧倒される感じがしました。私は、2軍での下積み生活が長く10年目でようやく花開いた野球選手(例えば広島の嶋や巨人の後藤など)に弱いのですが、RNAも彼らのようにセントラルドグマにおいては脇役のように扱われていた時代を経て、その下積み時代に有能な科学者たちに才能を見出され、見事主役の座にまで這い上がってきたのだ。よくがんばったねRNA。などと寝不足気

味の頭でくだらないことを考えていました。(よく考えるとがんばったのは科学者の方だと思うのですが。)私の妙な例え話(?)はさておき「RNAには実はあんな機能やこんな機能もある。」と証拠を示して証明し、その重要性を再認識させるという行為は実に研究者冥利につきるものなのではないかなと思います。そして今また non-coding RNA という期待の新人が顔をのぞかせています。現時点ではドラフト1位で入団した超大物ルーキーといったところでしょうか?今後の活躍が楽しみです。

overviewの後、講演が始まったのですが、その内容については私がここで述べるまでもないと思いますので講演を聴いて私なりに思ったことを書かせていただきます。少し前までは、あんなにたくさんの方の前で発表するなんてとても緊張するはずなのに、どの演者の方々もとても楽しそうに話されていること(笑顔があるとかいうのではなく)が不思議でした。しかし自分もまがりなりにもポスター発表や口頭発表をするようになった最近、その気持ちが少し分かるような気がしてきました。まだ研究歴の浅い私のようなものでもそう思うのですからたくさん結果を出されている先生方の発表時の快感というのはどのようなものなのでしょう?今はまだ想像もつきませんがいつか体感してみたいものです。また今回だけでなく、学会発表を聞くたびに思うのは、プレゼンテーション法の重要性です。話す速さや声の大きさはいうまでもないのですが、日本語も英語のように強調したい部分はアクセントをつけているとか、若手の会などでは同じ研究室の人達の発表が続くため研究室独自のスライド作成のカラーがあることに気づき、「こんな見せ方もあるんだ。」と感心させられたりします。

最初の方で私の座右の銘が「為せば為る」だと書きましたが、実はこれは私が通っていた高校の校訓です。この言葉には「為さねば為らぬ何事も」という続きがあり私はこの後半部分が特に気に入っています。噛み砕いて言うと「とりあえずやってみよう!迷っていても前進することはでき

ないし。」ということだと解釈していますが、今のところこの考えでやってきて後悔したことはありません。もちろんこれまでに、「とりあえずやってみただけで失敗して振り出しに戻る」という回り道を経験したことは多々あります。けれどもそれを自分では後悔と思わず「予定外の体験ができてむしろ良かったかも。」と思えるのは、私が超ポジティブ思考(=おめでたい頭)を持つ人間だからかもしれません。このような性格に育ててくれた親に感謝です。余談に

なりますが初日の夜、ラボの人達と三宮で飲んだ後、宿泊先のポートピアホテルに戻る際、気づいたらポートライナーを一周してしまい三宮駅から市民広場駅まで片道12分のところを約1時間ほどかけてしまいました。そういえば、淡路夢舞台で開催された若手の会2004の帰り道も淡路島-徳島間で1回も渡らなくてもいいはずの明石大橋を2回も渡るはめになったのです。さすがに少し回り道をしすぎている気がします。今後の座右の銘には「為せば為る」だけではなく『石橋を叩いて渡る』も追加した方がいいかもしれません。

私は、2軍での下積み生活が長く10年目でようやく花開いた野球選手(例えば広島島の嶋や巨人の後藤など)に弱いのですが、RNAも彼らのようにセントラルドグマにおいては脇役のように扱われていた時代を経て、その下積み時代に有能な科学者たちに才能を見出され、見事主役の座にまで這い上がってきたのだ

私の研究人生はまだ始まったばかりですが、これからも「為せば為る」の精神でがんがんと前に進んで行こうと思っています。(なんだか新年の抱負のようになってしまいました。分生から帰ってきたばかりなので少しハイテンションなのです。)



自宅にて、飼い猫のアンチョビ(左:♀)とシャルドネ(右:♂)と。

## プロフィール

1998年高知大学教育学部理科専攻卒業。  
大阪教育大学大学院中途退学後、徳島大学ゲノム機能研究センター塩見研究室にて教務補佐員として勤務。  
2004年徳島大学医学研究科博士課程に入学、現在に至る。

**東 あすか**  
Asuka AZUMA

(徳島大学ゲノム機能研究センター)

## RNA と私

畑 中 正 一 (京都大学名誉教授)

イギリスで *Journal of Molecular Biology* が発刊された 1959 年 12 月に分子生物学は始まった。当時は DNA をセシウムクロライドに乗せて平衡沈降法でスピンドを回して DNA の複製を研究する論文がジャーナルの大部分を占めていた。RNA では取りやすい tRNA の論文しか見られなかった。1963 年から 65 年にかけてはコドンが合成されて 64 通りのアミノ酸と終止符が決まった。私はアメリカのソーク研究所にいたが、クリックのコドンについての「tRNA よろめき仮説」を提唱するのをじかに聞いた。コラーナやモノー、ホリーらが討論に参加した。クリックは流暢なイギリスの英語でまくし立てるのに対して、コラーナはインドなまりでとつとつと意見を述べ、モノーはフランスのアクセントでゆっくりと応対し、ホリーはアメリカなまりで応酬した。こうして練りに練られた討論の後にクリックのコドンの 3 番目の「よろめき仮説」は仕立て上げられた。

分子生物学の濫觴期は、ジャコブ、モノー、ルウォフらのオペロンやメッセンジャー RNA の仮説を実証する研究が相次いだ。分子生物学とは何よりもまず仮説を立てることにあった。したがって 1 週間の大部分はコーヒーを飲みながらの討論に当てられて、仮説を裏付けるための大腸菌の実証実験は 20 分で終了した。

私の大腸菌のトリプトファンオペロンの研究では紫外線による点突然変異でトリプトファン合成酵素が消失する異変が起こった。普通の点突然変異では抗体と反応する CRM (cross reacting material) と称するタンパク質ができあがる。1 塩基が変わっただけでトリプトファン合成酵素が消滅するメカニズムは当時不明であった。コーヒーをもっと飲んでおれば事態は早く解決できたのにと悔やまれる。

1966 年に SV40 の T 抗原が DNA 合成に関係することを発見した。恩師のダルベッコ先生はノーベル賞の受賞記念に私のスライドを使ってストックホルムで講演した。それまで

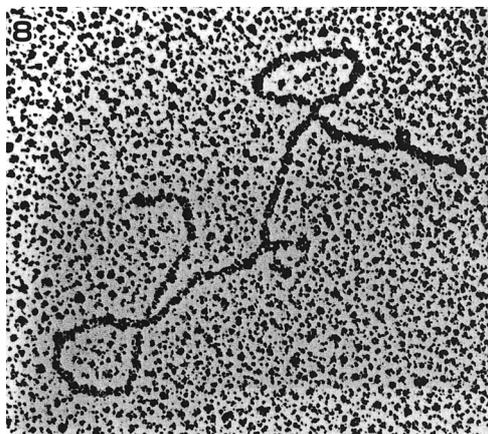
Tumor 抗原がどんな働きをしているのか皆目分からなかったが、DNA 合成に関与することがわかってから研究が飛躍的に進歩して、今では完全にセルフフリーで T 抗原の DNA 合成が研究できるようになっている。

DNA はモノとして簡単に取り出せたが RNA は違った。ウイルス RNA やポリ A の付いたメッセンジャー RNA をモノとして取り出すことは難しかった。いい加減に洗った器具や手についた RNase でまともな RNA が取れなかった。

1963 年にマウス白血病ウイルスの 70SRNA を蔗糖勾配法でとるのに苦労した。生化学の訓練を受けたものだけが、かろうじて大きな RNA を取るのに成功していた。分子生物学者とは生化学のライセンスを持たない研究者を指すという言葉がはやった。

分子生物学とは何よりもまず仮説を立てることにあった

マウス白血病ウイルス RNA が宿主細胞 DNA とハイブリッドを形成することを 1963 年に報告した。その実験方法は同年の BBRC に掲載されたもので、シュライヘル & シュル社製のニトロセルロースのフィルターに単鎖 DNA を付着させて P32 でラベルされたウイルス RNA とハイブリッドを形成させた。当時 RNA ウイルスが DNA を作ることは常識的には考えられないことであった。1970 年になってはじめて逆転写酵素が発見された。バルチモアがマウス白血病ウイルスから、テミンがニワトリの肉腫ウイルスを使ってそれぞれ RNA から DNA をつくる逆転写酵素を見出した。後に逆転写酵素を持つ RNA ウイルスをレトロウイルスと命名された。



レトロウイルスの RNA ゲノム

クリックは 1957 年に遺伝情報の流れは一方通行で DNA から RNA、RNA からタンパク質と流れて逆方向はないとするセントラルドグマを提唱した。このセントラルドグマが破られたのが逆転写酵素の発見である。

1970 年に私たちは家猫からヒトの細胞に感染するレトロウイルス RD114 を発見した。種間を越えて感

染するレトロウイルスとして最初に見つかったウイルスである。はじめはヒトの肉腫細胞から取り出されたので、ヒトのがんウイルスかと思ったが、ウイルス RNA がネコの DNA とハイブリッドを形成したのでネコのレトロウイルスであることがわかった。RD114 ウイルスはネコの正常な染色体に常在している。

同じ頃ではネコでは成功しなかったが、ヒトの細胞から M7 と呼んでいるレトロウイルスを 8 アザシチジンやサイクロヘキシミド処理でおびき出すことに成功している。この方法は現在では DNA サイレンスを解く処理法として定着している。

見かけ上ウイルスの無から有を生ずるこの処理法は当時としては驚きであった。培養細胞で無菌的に培養されているのにウイルスが出てくるのであるから驚くのも当然のことである。この頃から、染色体に内在するレトロウイルス、我が内なるウイルスの存在が明らかになった。ヒトゲノムを見ても、20 種類くらいの完全なレトロウイルスが住み着いている。

1969 年に 2 デオキシグルコースががんウイルスでトラ

ンスフォームした細胞に異常に取り込まれることを発見した。使ったがんウイルスはマウス肉腫ウイルスとラウス肉腫ウイルスで、後に分かったことだがマウスは Ras, ラウスは Src 癌遺伝子を持っていた。2 デオキシグルコースは細胞に取り込まれてもリン酸化されるだけでそれ以上代謝されないこともあわせて報告し、がん細胞は糖のトランス

ポートが高まることを見出した。1989 年になって ras や src をトランスフェクトすると糖のトランスporter である Glut のメッセンジャー RNA が上昇することが報告された。現在 2 デオキシグルコースの類似体である 2 フルオロ 2 デオキシグルコースを使って大きさが 5 mm くらいの小さながんでも PET (ポジトロンエミッショントモグラフィの略) で検出することが可能になった。がんの早期発見や転移部位を決めるのに利用されている。

分子生物学者とは生化学のライセンスを持たない研究者を指すという言葉がはやった

## プロフィール

京都大学名誉教授。58 年京都大学医学部卒業、63 年京都大学大学院医学系修了 (医学博士)。京都大学ウイルス研究所所長、塩野義製薬医学科学研究所長、同医薬研究開発本部長塩野義製薬代表取締役副社長などを歴任。

畑 中正一  
Masakazu HATANAKA  
(京都大学名誉教授)

## ◆ 随筆 : RNA and I ◆

# RNA との出会い, 人との出会い

## 饗 場 弘 二

(名古屋大学大学院理学研究科生命理学)

1961 年に発表された Jacob と Monod によるタンパク質合成の制御についての論文 (いわゆるオペロン説のオリジナル) ではリプレッサーが RNA とされていることは意外と知られていない。彼らが、シスのエレメントとしてのオペレーター (DNA または RNA) に結合するトランスの因子として RNA 分子を考えたことは十分納得できる。標的と相補的な RNA であれば特異的な相互作用が容易に説明できるからである。しかしながらモデル提案後しばらく経ってから、リプレッサーは RNA ではなくタンパク質であることが明らかになった。これ以降、調節因子として RNA が復権するま

グルコースは細胞内 cAMP レベルを低下させることでラクトースオペロンなどの標的遺伝子の転写を抑制するという通説 (cAMP モデル) の問題点に気がつき始めた

では随分長い年月が必要であった。糖代謝系遺伝子の発現調節の研究に関わってきた私も RNA と縁があるのは当然であるが、長い間私にとって RNA は生化学的分析の対象でしかなかった。最近になって RNA との新たな出会いをすることになったので、自己紹介を兼ねてこの経過を簡単に振り返ってみたい。

大学院を修了し職を探しているとき、京都大学医学部アイソトープ実習室の助手の募集があった。私は即座に応募し、たまたま取得していた放射線取り扱い主任者資格がものをもって幸いにも採用された。28 歳のときである。初めての

就職は学生結婚をしていた身にはとりわけありがたかった。RI 管理を主な仕事とする助手 1 名だけの施設で、研究環境には問題があったとはいえ、管理業務をこなすかぎり誰からの束縛も受けない、ある意味でめぐまれたポジションでもあった。就職してしばらくは業務に追われていたが、慣れるに伴い研究のことを考える余裕もでてきた。金属キレート関係の研究で学位を取得していたが、できれば生物科学の分野で何か新しいことをしたいと思っていた。とはいえ、ほとんど経験のない未熟な私がそのような研究を自前で始めることは容易でなく、とりあえずこの施設と密接な関係のあった放射能基礎医学講座のセミナーに参加させてもらい、研究にも協力させていただくことにした。マウスにトリチウム水を投与して各種臓器への動態を分析するという実験を分担した。はじめての「動物実験」は新鮮であったが、そのうち、これは自分のしたいこととは違うと悟った。そんな頃、当時ウイルス研究所におられた石浜明氏と知り合った。トリチウム水を使って RNA ポリメラーゼの構造を探る実験が話題になり、何かを求めていた私にとっては渡りに船で協力させていただくことにした。酵素の調製のためウイルス研究所にも出入りし、当時由良研で RNA ポリメラーゼ  $\sigma$  因子の研究をしていた中村義一氏にも初めて出会った。また、ポスドクとしてニューヨークで RNA ポリメラーゼの研究をすることが決まっていた嶋本伸雄氏が物理学教室から石浜研に酵素の調製などのためにきていた。2 人とも才気と自信にあふれており、平凡な私はただ圧倒されるばかりであった。

最近、出版された Lewin の GENES VIII で、グルコース/ラクトース系におけるグルコース抑制は、グルコースの細胞内取り込みに連動したラクトースの取り込み阻害によるとの主張が初めて取り上げられた

アイソトープ実習室で無難に管理業務をこなしていたこともあって、後任の助手が見つかる条件で休職が可能となり、ニューヨーク市立大学の Krakow 研に行く機会を得た。そこは、地味ながらきっちりとした生化学をやっている研究室で私にとってはぴったりの場所であった。もう一度大学院をやり直すつもりで、また、ここで研究者としてぱっとしなければいさぎよく管理業務に専念するつもりで、妻と 2 人の娘とともにニューヨークに渡ったのは 1977 年の暮れのこと、私は 32 歳になっていた。転写活性化タンパク質として有名な大腸菌の CRP の構造機能の研究に従事した。精製されていた転写因子は CRP 以外には Lac リプレッサーなどほんの数種だけという時代であった。幸い、実験は順調にすすみ、プロテアーゼ部分分解による解析などで CRP の機能ドメインを明らかにすることができた。転写因子の構造機能解析の先駆例の 1 つとなった。2 年で帰国の予定であったが事情で休職が 1 年延長になったので、CRP の発見者の一人である NIH の Pastan の研究室の deCrombrughe のグループで *gal* オペロンの転写制御の研究を行うことにした。私にとっては遺伝子と RNA を扱う初

めての研究であった。Krakow 研での生化学の経験が自信になり、*in vitro* 転写反応や DNase フットプリントなど当時では最新の実験に試行錯誤で挑戦した。中でも、大腸菌細胞から全 RNA を調製する方法を開発し、これを使って、*gal* mRNA の 5' 末端を決定した実験は十分に手応えのある研究となり、バクテリアにおける S1 マッピング法の最初の成功例となった。この論文は今日にいたるまで mRNA 解析の古典として数多くの研究者に活用されているヒット作の 1 つである。

1980 年の暮れに帰国、復職した。軽い気持ちで、変異株の相補性を指標にショットガン法で CRP と cAMP 合成酵素の遺伝子 (*crp* および *cya*) の遺伝子のクローニングを試みたところ、最初の実験でクローニングに成功した。誰にでもできる簡単な実験であったが、まだ研究がされていなかったというだけで、これらの遺伝子をクローニングした最初の研究者という評価を得ることになってしまった。塩基配列を解析すると CRP の標的と思われる配列がプロモーター近傍に見つかり、2 つの遺伝子が自己制御系を形成していることが予想された。実際、その後の解析から 2 つの遺伝子の転写が CRP-cAMP により抑制されることを発見した。これらの研究は、転写因子の自己制御系の存在と転写活性化因子が転写抑制因子としても作用しうることを示す先駆例となった。Cell への単名の論文を始め一連の研究をいくつかの論文として発表することができ、その発見の一部が著名な教科書に紹介されたこともあった。

気がつくと、転写制御研究の専門家にされていた。研究の進展に伴い、他の研究室に所属する学生が実験に協力してくれる状況も生まれてきた。そのうちの 1 人に、当時ウイルス研の畑中研究室に在籍していた大学院生がいた。彼との会話では同時期に畑中研にいた別のある大学院生がしばしば話題になった。このニュースレターの編集長の塩見春彦氏のことである。また、当時、内田研の助手であった中村義一氏が遺伝子発現制御に関係する 30 代の若手研究者を集め「総合研究」を組織し、我が国のグループ研究のあり方に新風を吹き込んだのもこの頃のことである。当時のメンバー全員が、現在、生命科学の各分野でリーダーとして活躍している。

そうこうするうちに、たまたま筑波大学化学系の助教授の募集が目につき応募したところ運良く採用された。39 歳のときである。筑波には 6 年程いたが、ここでは京都での研究を継続するとともに、CRP をモデルとした転写因子の作用機構の研究にも取り組んだ。この研究に貢献した 1 人にチャーミングな女子学生がいた。現在、弘前大学で武藤研の助教授をしている牛田千里さんである。彼女の協力も

あって CRP と RNA ポリメラーゼの相互作用の重要性を示すなどいくつかの新しい成果は得られたが、この分野での力量不足を痛感し研究の見直しを迫られた。この頃になって始めて CRP-cAMP 系の発見の契機となった現象であるグルコース抑制（カタボライト抑制）の機構に真剣に向き合うようになった。その中で、グルコースは細胞内 cAMP レベルを低下させることでラクトースオペロンなどの標的遺伝子の転写を抑制するという通説（cAMP モデル）の問題点に気がつき始めた。筑波大学では、当時生物科学系に在籍していた岡田典弘氏との頻繁なおしゃべり（の聞き役？）も忘れられない思い出の 1 つである。

そんなころ、名古屋大学分子生物学科の教授に応募した。ひとりの研究の勢いが傾きかけていた頃であったが、いくつかの条件が重なって運良く採用された。グルコース応答の研究にも本格的に取り組むようになった。稲田利文君が助手として研究グループに参加してくれたことは大きな力になった。グルコース抑制そのものについてはほとんど顧みられなくなっていたが、cAMP モデルの問題点を指摘して新しいモデルを提唱した。反響は少なく、古典モデルは訂正されることなく世界中の教科書は変わらなかった。しかし、今年になって状況が変化し始めた。最近、出版された Lewin の GENES VIII で、グルコース/ラクトース系におけるグルコース抑制は、グルコースの細胞内取り込みに連動したラクトースの取り込み阻害によるものとの主張が初めて取り上げられた。記述にはあいまいさが残っているがこの変化は我々にとっては感慨深い。

その後今日にいたるまで、大学院生を始め研究室のメンバーにも恵まれ、グルコース応答についての研究は予想外に進展した。タンパク質や mRNA の膜局在、膜タンパク質の制御機能、mRNA 分解制御、noncoding RNA の機能、解糖系酵素の隠された機能など次々と新たな機構が明らかになってきた。中でも、解糖系の阻害によるグルコーストランスポーター遺伝子 *ptsG* mRNA の不安定化を見いだしたことは、RNA との新しい絆を強めた。この mRNA の不安定化には RNase E が関与していること、解糖系中間代謝産物である G6P あるいは F6P の細胞内蓄積が初期シグナルであること、解糖系酵素エノラーゼが関与していることなどを明らかにしてきた。そのうちの 1 つに RNA シャペロン Hfq が mRNA の分解に必要なとの発見があり、特定の noncoding RNA の関与が予想された。ごく最近、NIH の Susan Gottesman のグループが、

代謝ネットワークの中心にあるグルコース代謝は普遍的で奥が深い。我々がまだ知らない形で遺伝子発現調節に深くリンクし、種々の細胞機能に関与している可能性は極めて高い

我々の研究に立脚してそのような noncoding RNA を同定した。*ptsG* mRNA と部分的な相補性を有し、SgrS と命名されたこの RNA は G6P 蓄積時に速やかに合成されることが明らかになってきた。SgrS の作用機構の解明を含めた *ptsG* mRNA についての研究は、代謝制御における RNA の新機能の解明にとって、また、真核生物における miRNA など広く noncoding RNA の機能の理解にとっても大きな意義があると考えている。

糖代謝制御についての研究はこれまでに、フィードバック制御に象徴される代謝産物によるアロステリックな代謝酵素の活性制御という巧妙な機構の存在を明らかにしてきたことに加えて、シグナル伝達と遺伝子発現制御の基本概念的な形成にも大きな役割を果たしてきた。しかし、近年ではどちらかという地味な研究テーマと見なされる風潮があるように思われる。代謝ネットワークの中心にあるグルコース代謝は普遍的で奥が深い。我々がまだ知らない形で遺伝子発現調節に深くリンクし、種々の細胞機能に関与している可能性は極めて高い。RNA シャペロンと noncoding

RNA がグルコース代謝系遺伝子の転写後制御に関与しているとの発見は、グルコース代謝・解糖系が RNA サイエンスにとってもおおいに可能性のある魅力的な研究対象であることを示唆している。それでもやはり地味であることには変わりはない？地味でもいい面白ければ。

RNA との新しい出会いということではもう一つ、tmRNA の生理機能についての研究がある。この研究も糖代謝系遺伝子の発現調節機構の研究の展開として始めた。その経緯については研究室の稲田助教授が以前に本ニュースレターで紹介しているのでここでは割愛する。tmRNA とリボソームが協調した mRNA 品質管理機構の発見を含むその後の研究の発展や米国の競争相手との確執の問題など紹介したいことはあるが私に割り当てられた字数をすでに大幅に超過しているのでまたの機会にしたい。



## プロフィール

1968年京都大学薬学部卒業、1973年同大学大学院薬学研究科博士課程修了、薬学博士。京都大学医学部助手、筑波大学化学系助教授、名古屋大学理学部分子生物学科教授をへて、1996年より現職。名古屋大学大学院理学研究科・生命理学専攻・教授。

## 饗場 弘二

Hiroji AIBA

(名古屋大学大学院理学研究科)

◆ 随筆：RNA and I ◆

# リボソーム研究の流れの中で： rRNA vs. リボソームタンパク質

内海利男 (新潟大学・理学部)

研究には時流があり、一般的な関心事は時とともに大きな流れとなって変化しているようである。DNA 解析の技術的發展に伴い、タンパク質の基礎科学から DNA 研究へと多くの人達の関心が移行し、そして現在、ゲノム配列の解明とともに、プロテオーム研究が主流となっている。このような大きな研究の変遷を、一部の人は“歴史は繰り返される”と思うかもしれない。しかしそれは単に逆戻りするのではなく一ランク高いレベルで戻るものであることは申すまでもない。私の取り組んでいるリボソームに関する研究も、このような移りゆく時代の中で様々な影響を受け継続・進展してきた。私はここで、リボソーム研究の変化などから思うことを書き綴ってみたい。

リボソームは、1960 年前後に、細胞内でタンパク質合成に必要な遺伝情報とその他の材料が交差するところに位置する巨大 RNA-タンパク質複合体として認められ、その本格的研究が始まった。1970 年に M. Nomura らによる大腸菌リボソーム小亜粒子タンパク質成分の集合マップが解明され、また H. G. Wittmann らによってリボソームを構成する全てのタンパク質成分を分離できる二次元電気泳動法が開発されるなどの偉業がなされ、リボソーム研究は、その後しばらくは、タンパク質成分の生化学的研究が主流となった。三年に一度開催されるリボソーム国際会議の内容が記されている当時の Ribosome book (1974) を見ると、確かに掲載されているほとんどのトピックはタンパク質成分に関するものである。ペプチド結合を形成する機能中心であるペプチジルトランスフェラーゼセンターや tRNA 結合に関わる部位までリボソームタンパク質成分のはたらきを重視していた。近年になりリボソームの RNA 成分 (rRNA) がこれら機能面で決定的な役割を演ずることを実証する H. Noller の名はこの当時には表舞台に出てきていなかった。

1970 年代のリボソームタンパク質研究の全盛時代に、マイナー勢力ではあるが rRNA に対して熱い思いを抱く人達

がいた。上述した H. Noller もその中の代表例であろう。多くのリボソーム学者がタンパク質成分の研究に取り組んで議論を交わしている間に彼は、rRNA の化学修飾とそのリボソーム機能面への効果について地道に解析していた。今でこそ市民権を得た non-coding RNA 研究ではあるが、H. Noller は 1970 年代にこの研究領域を開拓した人の一人と言えよう。rRNA 研究を困難にしていた障壁の一つに、この分子が高分子で塩基配列の分析はそのころまでの技術では困難であったことがあげられる。この問題に対し Noller らは当時ようやく可能になった遺伝子組み換えの技法をいち早く用いて rRNA 遺伝子 *rrnB* をクローン化し、全配列を決定した。機能解析については *rrnB* クローンを基本に変異導入による効果を見る実験の道を切り開いた。その後

私が経験した、リボソームタンパク質→rRNA→rRNP という研究過程で思うことは、リボソーム機能ドメインでの rRNA とタンパク質は切り離せない関係になっており両者で機能ユニットを形成している、ということである

Noller らは *in vitro* の研究系を発展させ、リボソームに結合する tRNA、翻訳因子、抗生物質などのリガンドが rRNA 上の特定部位に結合することを foot-print 法で解明した。このような Noller らの成果は他の多くの研究者から支持されていった。リボソーム機能を演出する分子としての rRNA への関心を高めたもう一つの出来事は、リボザイムの発見である。1982 年以降、様々な酵素活性が RNA に検出されたのである。また、これらの研究に加えて、我が国の遠藤弥重太氏 (現愛媛大教授) らによる植物毒素の標的を 28S rRNA 上に見つけた研究も並び称されるべきだろう。こうして 1988 年に、リボソーム国際会議のボスの存在である P. Moore は Nature 誌に“The Ribosome Returns”というタイトルで論評を出した。古いタイプの停滞したリボソーム研究から脱却して rRNA 研究の新時代を迎えたことを意味するものである。1990 年に出版された Ribosome Book を見ると、ほとんどの話題は rRNA に関するもので、1974 年のものと比較するとその変化には驚かされる。2000 年になると、リボソームは結晶解析の時代を迎え、一部を除き、原核生物リボソームの全体構造が解明された。この成果により、ペプチジルトランスフェラーゼセンター周辺にはタンパク質成分は存在せず、この活性が rRNA だけによるものであることが明白になった。また

mRNA の遺伝暗号解読部位であるデコーディングセンターも rRNA 成分から構成されることが示された。結晶解析からの知見は、rRNA 研究者達が 1980 年代から思い描いていた『rRNAこそがリボソーム機能を演出するもの』という仮説をもの見事に実証したのである。

私はまだリボソームタンパク質成分についての研究が全盛時代の 1978 年に、当時動物細胞のタンパク質合成系研究の第一人者であった新潟大学の故・緒方規矩雄先生の研究室に入門し、リボソーム研究の世界に入り込んだ。当時の時流に流されるまま、私の選んだ研究テーマは、タンパク質間架橋結合による動物リボソームタンパク質間の相互位置関係の解析であった。今となって思い起こせば、故・緒方先生には先見の明があったようで、その当時でも自ら 5S rRNA の機能面の研究をしていた。M. Hoagland と競い、アミノ酸受容体としての tRNA を検出したという体験があり、RNA 成分への思いは人一倍強かったのだろう。世の流れと同じように私の研究もタンパク質成分から rRNA 成分へと移行した。そのきっかけとなったのは SLE 患者からの抗リボソーム自己抗体のエピトープ解析であった。意外なことに、この抗体はタンパク質成分とは反応せず、28S rRNA の一部の機能部位 (GTPase ドメイン) と特異的に結合した。抗体の結合によるリボソーム機能阻害効果は驚くほど大きく、それまで調べた、いくつかのリボソームタンパク質に対する抗体の阻害効果をはるかにしのぐものであった。その結果から私は『動物細胞リボソームの機能面でも rRNA は極めて重要だ』ということを選ばせながら実感し、その後 rRNA 研究に没頭した。

リボソームタンパク質と rRNA に対する研究の長い歴史の決着はリボソーム機能に直接寄与するのは rRNA、という結論が出たわけだが、その後の私の研究で、どうしても納得できない問題があった。rRNA は重要ではあるが脱タンパク質化した裸の rRNA では GTPase 活性を全く促進しない点である (この点は GTPase ばかりでなく他のリボソーム機能も同様である)。そこで私は、GTPase センターにおけるタンパク質成分の機能への役割を、それが間接的役割にせよ、再検討するべきだろうと考えた。私はここで、初めて時流に逆らい、リボソームタンパク質研究に戻った。その結果、rRNA 単独でもタンパク質単独でも有意な機能を発現せず、両者の複合体でその活性を誘発することを認識した。私が経験した、リボソームタンパク質 → rRNA → rRNP という研究過程で思うことは、リボソーム機能ドメインでの rRNA とタンパク質は切り離せない関係になっており両

者で機能ユニットを形成している、ということである。rRNA 機能を引き出すためにはタンパク質のはたらきをさらに追求する必要があることを悟った。私の研究対象であるリボソームの GTPase センターはタンパク質成分が機能の前面に出てくる部位であるが、他の機能部位についてもタンパク質成分の寄与にもう一度目を向ける必要があるように思われる。上述したように、リボソームの結晶構造を見ると、確かに機能部位にはほとんど rRNA 成分が来ており、多くのタンパク質成分は機能部位の背後に位置する。ちょうど人形浄瑠璃で人形を操る“くろこ”のように、目立たなくても rRNA 機能を引き出すように背後ではたらく存在なのかもしれない。

ちょうど人形浄瑠璃で人形を操る“くろこ”のように、目立たなくても rRNA 機能を引き出すように背後ではたらく存在なのかもしれない

リボソームの結晶構造の発表で騒がれた 2000 ~ 2001 年の熱い時期が過ぎ去り、今はリボソーム研究の世界も平静を取り戻し、post-crystal 時代を迎えたと言えよう。今日のリボソーム研究は、結晶構造データを土台として、多方向に進められている。Cryo-電子顕微鏡分析等を用いてリボソーム機能構造の“うごき”

を探る研究は最も注目されるものの一つだろう。新しい抗生物質の開発などのリボソーム実学への展開も見られている。さらに、ヒトのリボソームを対象とした研究から医学に貢献すべき、と考える人も多いだろう。確かに動物細胞のリボソームの基礎研究はまだ不足している。rRNA 成分の機能部位の構造は原核生物とよく類似しているが、タンパク質成分は約 80 種類にも増加し、そのうち 30 種類は原核生物のリボソームには見られない、進化とともに加わったタンパク質と考えられる。これらのタンパク質のうち一部の低分子量タンパク質に変異が入っただけで、骨格形成に異常をきたすか、または死に至ることが最近のマウスを使った実験で確認されている (城石俊彦氏らの未発表データ)。どんなちっぽけなりボソームタンパク質成分でも



新潟大学に移ってからの内海研究室第一期のメンバー  
前列右端が著者

動物細胞のタンパク質合成に密接に関与していることを示す貴重な知見である。動物リボソームタンパク質の一つのリボソーム機能への役割と rRNA への関わりが解明されれば、rRNA の構造、機能、動態がより深く理解できるようになるとともに、進化の過程でタンパク質と一体となって新たに獲得した rRNA のデリケートなはたらきも理解されるようになると思われる。一方、原始地球上に誕生したりリボソームの祖先がどのようなものであったか、という問題もまた今後に残された課題の一つであろう。タンパク質合成装置の祖先にはタンパク質は含まれなかったはず

である。リボソームタンパク質に代わるアミノ酸誘導体やペプチドのようなものが rRNA を取り囲んで機能を引き出していたのかもしれない。この疑問に対しても今後の rRNA-タンパク質間相互作用の研究から解答のヒントが得られるかもしれない。

プロフィール  
1981年新潟大学医学研究科博士課程中退後同大学助手。1985年医学博士。信州大学助教授を経て2003年より現職(新潟大学教授)。

内海利男  
Toshio UCHIUMI  
(新潟大学)

## ◆ 随筆 : RNA and I ◆

# 染色体と RNAi

加納純子 (京都大学大学院生命科学研究所)

2004年2月の小樽での班会議に初めて出席させていただいた際に強く感じたことは「この班の方々はとても温かい」ということです。研究者の手本のような方々と接することにより、大変勉強させていただいております。私は昨年度から RNA 班に入れていただいた RNA 初心者ですので、RNA についてあまりえらそうなことを書ける立場にありません。そこで、私のこれまでの短い研究人生を振り返りながら、如何にして私が RNA まで導かれたかをご紹介しますと思います。

私が初めてまともに RNA と出会ったのは、学部3年生の横山茂之先生の授業を聴講した時でした。確か tRNA の模型を使って RNA の分子構造の説明をされました。「ふう〜ん、ヘアドライヤーみたいな形をしているんだなあ」としみじみと見つめたのを今でも覚えています。しかし、その時の RNA 研究に対する印象は

「難しくて、ついていけない(特に NMR)」というものでした。単にテニスに熱中しすぎて授業中寝てばかりいたせいかもしれません(横山先生、ごめんなさい)。4年生の研究室配属を決める際も、「RNA や DNA 複製関係は難しそうだからやめておこう」という極めて軟弱な考えから、山本正幸教授の研究室の門を叩くことになりました。(と書くともあまりにもひどいので) 本当のところは、その当時東大医科研に存在していた山本研を訪れて、先輩に顕微鏡で分裂酵母を見せていただき、思わず「かわいい!」と思ってし

確か tRNA の模型を使って RNA の分子構造の説明をされました。「ふう〜ん、ヘアドライヤーみたいな形をしているんだなあ」としみじみと見つめたのを今でも覚えています

まったのが分裂酵母を始めるきっかけとなったということです。RNA から一線を引いておこうとしたのにもかかわらず、卒研生として最初に与えられたテーマは「RNaseIII である Pac1 という分子が如何にして分裂酵母の有性生殖過程を制御しているのか?」でした。RNA を相手にすると言っても、細胞から RNA を取ってノーザン解析をする程度でしたが、修士号を取るまで来る日も来る日も RNA 取りをしました。そして正に私が修士課程の大学院生の頃、同じ研究室におられた渡辺嘉典さん(当時助手)も私と同様、

RNA 取りとノーザン解析の日々を送っていました。渡辺さんが単離された有性生殖に関与する新規遺伝子の塩基配列を調べた結果、どうやらタンパク質をコードしていないことがわかり、勉強不足だった私は内心「何かの間違いじゃないの?」と思っていました。しかしそれは何かの間違いではなく、non-coding RNA として減数分裂期において機能する重要

な分子だったのです(Watanabe and Yamamoto, *Cell*, 1994)。私はあの時、心の中で「やられた!」と叫びました。自分の思考の次元を超えた仕事を目の当たりにすると、たとえ自分の仕事と直接 compete していなくても、出し抜かれたような気持ちになります。

博士課程においても、たまたま単離した遺伝子が ATF/CREB family の転写因子をコードしていたため、RNA とは縁の切れない生活が続きました。そして、3年間の夢

のようなアメリカでのポストドク生活を終えた後、日本での研究生活を送るために選んだのが、現在所属している石川冬木教授の研究室です。選んだ理由は、その当時、分裂酵母で大々的に人材を募集している唯一の研究室だったからです。（と書くともあまりにもひどいので）本当のところは、前に書いたような考えからインタビューを受けに日本行きの飛行機に乗っている時、初めてテロメアについてまともに勉強し、どんどん興味が膨らんだからです。そして3年間の留学生活を終える直前の1999年の秋、2度目の「やられた！」事件が起きました。その日は Journal Club の日で、ボス (Paul Russell 博士, Scripps 研究所, La Jolla, California) の当番でした。ボスがその日に選んだのは、石川研から発表されたばかりの「分裂酵母の二つの ATM ホモログ遺伝子が両方欠損すると、すみやかにテロメア DNA が消失し、多くの細胞は死ぬ。中には3本の染色体がすべて自己環状化して生存可能になるものが出現する。」という趣旨の論文 (Naito *et al.*, *Nat. Genet.* 1999) でした。Russell 研では細胞周期チェックポイントの仕事をしており、正にその当時「二つ目の ATM ホモログ遺伝子があってもおかしくないのではないか？それもチェックポイントに関与しているのではないか？」と議論していた矢先のことでした。二つ目の ATM ホモログが単離されたことに対しては何の衝撃もなかったのですが、両方の遺伝子を破壊すると染色体末端の構造を激変させてしまうということに対して強い衝撃を受けました。それまで染色体上にできる小さな傷（いわゆる DNA 損傷）に対しては関心を寄せていたのですが、染色体をもっとグローバルな観点から見なくてはならないということに気付かされました。

私はあの時、心の中で「やられた！」と叫びました。自分の思考の次元を超えた仕事を目の当たりにすると、たとえ自分の仕事と直接 compete していなくても、出し抜かれたような気持ちになります

そして3回目の「やられた！」事件は数年前に起こりました。分裂酵母ではセントロメア、テロメア以外に接合型遺伝子座位も構成的ヘテロクロマチンを形成しています。構成的ヘテロクロマチンは比較的安定であるため、染色体上の決まった領域においてのみ形成される必要があります。その最初の段階である「ヘテロクロマチンの確立」が如何にして起こるのか？は非常に興味深い問題です。1997年、Grewal らは接合型遺伝子座位にセントロメアと非常に高い相同性を有する DNA 配列が存在することを発見しました。しかし、しばらくの間、その共通 DNA 配列の制御メカニズムについてはブラックボックスでした。そして2002年、その共通 DNA 配列から RNAi によって siRNA が作られ、siRNA と相互作用

する RITS 複合体によって元の共通 DNA 配列の領域にヘテロクロマチンが確立されることが示されました (Volpe *et al.*, *Science*, 2002; Hall *et al.*, *Science*, 2002)。つまり、セントロメアと接合型遺伝子座位は、共通の DNA 配列と RNAi による同じメカニズムでヘテロクロマチンの確立を誘導していたのです。

時を同じくして、私はテロメアのヘテロクロマチンについて研究を始めていました。テロメアは、最末端部分に存在するテロメアリピート DNA 配列 (分裂酵母の場合、約 300bp) と、その内側に存在するサブテロメア領域からなります。300bp のテロメアリピート配列をユークロマチン領域に挿入すると、その部分がヘテロクロマチン化されました。この反応にはテロメアリピート配列に直接結合するタンパク質である Taz1 の存在が必要でした。さらに、Taz1 は Swi6 (ヘテロクロマチンタンパク質 HP1 ホモログ) と直接相互作用する活性をもっていることもわかりました。以上のことから、テロメア末端付近に存在する Taz1 が Swi6 をテロメア末端領域にリクルートすることによって、テロメアヘテロクロマチンが確立されるということが示唆されました。しかし、どうやらテロメアリピート配列と Taz1 だけですべてが説明できるわけではなかったのです。サブテロメア領域の一部に前述の RNAi の鋳型 DNA であるセントロメア DNA 配列と高い相同性をもつ配列が2か所 (200bp と 300bp) 並んでいるのが見つかりました。そして、その二つの配列付近の転写は、RNAi 依存的に抑制されていました。さらに、その領域において RNAi 依存的に Swi6 ヘテロクロマチンが形成されることが明らかになりました。以上の結果から、分裂酵母のテロメアでは



私が修士課程1年生の時のラボ遠足(1991年)。中央の白いジャンパーが山本正幸教授。その斜め左上が渡辺雄一郎さん(現・東大総合文化)、その更に斜め左上(緑のジャンパー)が渡辺嘉典さん(現・東大分生研)。2列目右端が筆者。

Taz1 と RNAi が独立かつ相補的にヘテロクロマチンの確立に寄与していることがわかりました。すなわち、分裂酵母ではセントロメア、テロメア、接合型遺伝子座位のすべてにおいて、ヘテロクロマチンの確立には RNAi が関与しているということが明らかになりました。最近、他の生物においても RNAi がヘテロクロマチンの形成に関わっていることが明らかにされてきており、今後の展開が大いに期待されます。

私は卒研以来の約15年間ずっと分裂酵母を使って研究しています。一時酵母研究者が軒並み高等真核生物に流れた時期がありましたが、そのような周りの状況にも一切流されず今日までやってきました。ここ最近、また分裂酵母の良さを再認識出来たような気がしますし、分裂酵母はまだまだ捨てたもんじゃないと思っています。特にテロメアに関しては、分裂酵母はヒトの

いいモデルになるのに対して、出芽酵母は進化の過程でかなり異なる分子メカニズムを獲得したようです。今後も分裂酵母のメリットを生かして、世界中の研究者に「やれられた！」と言わせるような研究をしていきたいと思っています。



テロメア業界のドン、Titia de Lange (右) と。左は学生の三好君。2003年のCold Spring Harborのテロメアミーティングにて。

## プロフィール

1996年東京大学理学系研究科生物化学専攻修了(理学博士)。東京大学医科学研究所ポスドクを経て、1996年から1999年まで米国Scripps研究所にてポスドク。1999年10月より東京工業大学生命理工学部にてポスドク。2000年より同助手。2002年より現所属、京都大学大学院生命科学研究所助手。

## 加納 純子

Junko KANO

(京都大学大学院生命科学研究所)

## ◆ 随筆 : RNA and I ◆

# 現在の研究とそこに至るまでの人との出会い

## 清澤 秀孔

〔理化学研究所 筑波研究所〕  
〔バイオリソースセンター〕

今回、徳島大学の塩見さんよりエッセイを書く場をいただき、どのようにして現在の研究課題(マウスのアンチセンス RNA 解析)に至ったか自分なりに過去20年を振り返り、人との出会いを中心に書いてみたいと思います。いろいろ遠回りをした半生ですが、これを読む若い人達に、こんな人生もあるということ、研究生活というのはけっこうやり直しが利くものだということ等を知ってもらえればと思います(もちろん、やり直さない方が良くは決まっていますが)。

私はもともと細胞性粘菌を扱っている発生遺伝学の研究室出身で、大学4年時の卒業研究のあとも大学院生として残ったのですが、思うところあって大学院を中退しました。その後、様々なことをしていたのですが(今で言うフリーターでしょうか)、やはり自分には生物学しかないと思い、大学院に入り直す一大決心をしました。30歳を目前にして、

同期の友人らは既に博士号を取得していた時期のことでした。この同期の友人の一人に、RNA Network Newsletter (2004年8月号)で第二回合同班会議のミーティングレポートを書いていた筑波大の中村幸治君がいます。彼との再会も後述します。日本での大学院中退後、マンハッタン期の友人のアパートに転がりこんでふらふらしていたことがあったのですが、滞在中にアメリカの(理系の)大学院はお金がかからないという知識を得ていたため、アメリカの大学院に進もうと決めました。実際に大学院入学のため再渡米したときは、生まれたばかりの長女も含め、家族は3人でした。

入学した大学院はロッキー山脈に開けた小さな谷(Cache Valley)の大学町にあるユタ州立大学です。研究課題は細胞性粘菌の内在性核内プラスミドに関する研究です。真核生物で核内プラスミドが見つかったのは酵母と細

胞性粘菌ぐらいで、酵母は Yeast Two Hybrid システムなどに用いられている 2 $\mu$ circle として有名です。私もいくつか新規のプラスミドを発見し、複製開始点の同定や、複製、プラスミド維持に必要な因子の同定などをしました。分子生物学の基本的な技術はここで学び、非常に良い教育を受けました。しかしあまりお金のないラボで、初めの2年間はもらっていたリサーチ・アシスタントシップも教授の科研費の更新ができずストップし、その後はティーチング・アシスタントシップが収入源でした。学部の授業や大学院の実験の授業を受け持ったのですが、平日の昼間はほとんど自分の実験はできず、時間が空くのは夜と週末ぐらいでした。この期間に子供も1人から3人に増えて5人家族になりました。大学院の授業料、アシスタントシップから子供の出産や福祉に至るまでアメリカの税金で養ってもらい、アメリカへの感謝は尽きません。

その後のポストドックはヒト遺伝学（染色体の不等交叉によっておきる遺伝病のゲノム解析）の分野に移りました。場所はユタの片田舎から、大都会フィラデルフィアのペンシルベニア大学に移りました。ポストドックの給料はアメリカの Muscular Dystrophy Association からの奨学金であり、ここでもアメリカ国民皆さんのお世話になりました。当時私は日本に帰ることができるとは考えていなかったのですが、このころ日本では通称ポストドク1万人計画なるものが進行していたそうであり、知り合いから雑誌の仕事募集ページのコピーをもらい、応募して無事日本に戻ってくることができました。今振り返ると実はフィラデルフィアでも一つの出会いがありました。日本に戻る直前、偶然知り合った日本人の方から面子が足りないということで麻雀に誘われ、そこである雀士に出会いました。夫婦で留学している方で、手堅い打ち方をし、横で見ている奥さんに「今度はバックをかうてやろう」などと言いつつ、一人で勝っていました。今回このエッセイを頼まれた塩見さんが奥さんと共にフィラデルフィアにいたということを偶然耳にし、もしやと思って尋ねてみると、なんとあの雀士が塩見さんその人であったことが判明しました（お互い一度会っただけなので、お顔は憶えていなかったのですが）。その麻雀、私はどうだったかというと、±0ぐらいで、あとの二人が大負けしたような気がします。

日本に戻ってきてからは国立精神・神経センター COE 研究員、福島県立医科大学助手を経て、1999年に理化学研究所ゲノム科学総合研究センター（理研ゲノムセンター）に着任しました。理研ゲノムセンターでは、マウス完全長 cDNA をできるだけ集めて配列決定し、発現情報、アノテーションなどを付加して公表する「マウス遺伝子エンサイクロペディア」計画が進行中でした。私はある意味では相当

良いけれど、別の見方をすると大変難しいポジションをもらいました。数万以上の cDNA クローン（当時においてはかなりの割合の遺伝子が新規のもの）から、興味深いもの（できれば疾患関係）を選び出し、実験に持っていくのが責務です。ここでの経験が現在の私の研究課題の出発点であり、今の私があるのは先端ゲノム科学のまっただ中に引き込んでくれた林崎プロジェクト・ディレクターのおかげです。当時はまだマウスゲノムどころか、ヒトゲノムドラフトさえ公表されていませんでしたが、ヒトゲノムドラフト、後にはマウスゲノムドラフトが公表されるに及んで、インフォマティクスの人たちとゲノム配列へのマッピングから新規遺伝子の同定や疾患遺伝子の候補探しなどを始めました。

この仕事をしている最中に気がついたのは、cDNA 配列がゲノム上にマップされた時、その反対鎖にも別の cDNA 配列がマップされる場合（即ちセンス-アンチセンスの関係）が多いと言うことでした。まだゲノム配列がドラフト以前の状態（redundancy が平均 3X ぐらいといわれていたもの）であったときでも、約 6 万個の cDNA 配列を当ててみ

ると数百ペアほどのセンス-アンチセンス遺伝子を同定することができました。当時、哺乳類において実験的に同定されていたナチュラル-アンチセンス RNA は 20 個程度であったので、面白い現象を見つけたと思い、一人で喜んでおりました。ただ、cDNA 配列も 6 万に及んでくると中には、1) クローニングの際のゲノムのコンタミ、2) 何らかの理由で逆向きにベクターに入ってしまったもの、3) 配列のアセンブルの際にミスで反対方向にしてしまったなどの理由で、artifact である可能性も否定できず、周りの人達の反応はいまひとつでした。タンパク質をコードする cDNA 配列は、ゲノム配列にマップすると多くの場合イントロンの存在がわかるため、確実に転写産物であると判断できるのですが、イントロンのない配列は配列情報のみでゲノムのコンタミと区別するのはほとんど不可能です。このような理由により、センス配列とアンチセンス配列のペアを同定するとき、両方共に（ゲノム上にマップしたときに）イントロン配列のあるものと、ペアのうちどちらか一つにはイントロンがないものの 2 種類に分けました。このような分類で 2002 年初頭に公開された初めてのドラフト配列を用いて解析したところ、前者、後者とも約 1200 ペアものセンス-アンチセンス遺伝子を同定することができました。前者にはイントロンがあるので、少なくとも 1200 ペアはセンス-アンチセンス遺伝子があるわけです。これらを各染色体上にマップすると、X 染色体にはセンス-アンチセンス遺伝子のペアが非常に少ないなど、何らかの生物学的な理由がありそうな結果も出ました。つい最近（2004 年 9 月）、ヒトにおいても同様に X 染色体には

大学院の授業料、アシスタントシップから子供の出産や福祉に至るまでアメリカの税金で養ってもらい、アメリカへの感謝は尽きません

センサーアンチセンス遺伝子が少ないとの論文も出ています。

理研ゲノムセンター時代にマウス cDNA 配列のアノテーションを付けたり、配列解析を行う国際ミーティングがあり（通称 FANTOM Meeting）、そこで non-coding RNA を担当していたのが、RNA Network Newsletter でもミーティングレポートを書いていた慶應大学の金井さんと大学院生の沼田君です。non-coding RNA とアンチセンス RNA は重なることも多く、生物学的にも一緒に解析をするべき点が多いのですが、大きなミーティングであったため当時は直接話したりする機会もほとんどありませんでした（現在は共同研究なども進めており、なくてはならないパートナーです）。

理研ゲノムセンターではアンチセンス RNA の解析は、どちらかというとインフォマティクスの人たちと空いている時間にやっていたことであり、またこれら *in silico* のデータをもとにアンチセンス RNA の生物学的な基礎研究を続けていくことはゲノムセンターの使命とは異なるものでした。私自身も 100% デスクワークの毎日で何か自分でも手を動かしたいと思っていたとき、学会で出会ったのが筑波大での私の出身研究室（粘菌研）の先輩、そして現在の上司である阿部チームリーダーです。出身研究室が同じと言っても、実際に研究室にいた時期が重なったことはありません。私がマンハッタンの友達のアパートに転がりこんでいたとき、Sloan-Kettering Institute に阿部さんが留学していたことを思い出して、訪ねて行って隣の敷地の Rockefeller University のキャンパスで一緒に昼ご飯を食べたことがあるくらいでした。今から思うと、私は当時何の身分もなく、研究をしていたわけでもなかったので、あまり良い印象を持たれていなかったのではないのでしょうか。その阿部さんと学会でばったり会い、今ゲノム科学の分野にいるということ話を話したところ、それから一年後に阿部さんが熊本大から理研バイオリソースセンター（筑波）へチームリーダーとして着任することが決まったとき、自分で手を動かして実験をしたいのなら一緒にやらないかと誘って頂きました。

幸運なことに、阿部チームリーダーは私たちの持っていたアンチセンス RNA 解析のデータに非常に興味を持ち、ぜひその研究を続けるべきだと言ってくれました。そして理研バイオリソースセンターでアンチセンス RNA の実際の実験が始まりました。現在は *in silico* で同定したセンサーアンチセンス遺伝子を載せたカスタムマイ

クロアレイを作製し、発現解析を行っています。バイオリソースセンターに移ってからは、近くの筑波大大学院の客員教員を兼任することになり、大学との接触が増えました。そこで大学同期の中村君がバクテリアでの non-coding RNA 研究をしていることなどを知り、20年ぶりの交流が始まりました。2003年の分子生物学会では non-coding RNA 関連のシンポジウムでの発表の機会をいただき、引き続き小樽での合同班会議において班外からということで、再び発表の機会をいただきました。これらのシンポジウム、会議などで慶應大学の金井さんと（FANTOM Meeting 以来の）再会を果たし、non-coding RNA を研究している千葉工大の河合さん、奈良先端の景山さん、弘前大学の牛田さんたちとも知り合いになり、今日に至っております。特に同期の中村君からは、共同研究で大学4年の卒業研究生を派遣してもらうなど、研究室単位で交流しています。

X染色体にはセンサーアンチセンス遺伝子のペアが非常に少ない

以上のように私は一つの研究題材を長く続けてきたことがないのですが、アンチセンス RNA の研究に関しては、今まですれ違いのように出会った人たちに多くの助言やチャンスを与えて頂き、現在の

研究課題にたどり着いたという感があります。今後は落ち着いてこの研究課題に取り組んでいきたいと思っています。

最近では RNAi による siRNA 生成とクロマチン構造の関連を示唆する論文なども出てきています。RNAi は遺伝子発現をノックダウンする方法として既に確立された技術ではありますが、生体内での本来の役割に関してはほとんどわかっていません。これからは発現解析と共に、ナチュラルなアンチセンス RNA と RNAi の関連、更にはナチュラル・アンチセンス RNA を介したエピジェネティックな遺伝子発現制御機構の解明を目指して研究を続けていきたいと考えています。



筑波大卒業生（来年度から大学院生）の田代さんと主に二人で研究しています。アンチセンス RNA に興味を持つ大学院生を募集中です。

## プロフィール

1984年 筑波大学生物学類卒。1994年 ユタ州立大学分子生物学プログラム博士課程修了（Ph.D.）。ペンシルベニア大学 / Children's Hospital of Philadelphia（博士研究員）、国立精神・神経センター（COE 研究員）、福島県立医科大学（助手）、理研ゲノム科学総合研究センター（上級研究員）を経て、2002年より理研バイオリソースセンター、開発研究員。2003年より筑波大学連携大学院生命環境科学研究科、客員助教授を兼任。

清澤 秀 孔

Hidenori KIYOSAWA

（理研バイオリソースセンター）

◆ 随筆：RNA and I ◆

## 進化研究の材料としての アミノアシル tRNA 合成酵素

芝 清 隆

（財）癌研究会  
癌研究所 蛋白創製研究部

昔の思いで話をさせていただきます。私がアミノアシル tRNA 合成酵素に最初に関わりをもったのは、1989年の夏からの Paul Schimmel 研（当時マサチューセッツ工科大学）でのポストドク研究生生活に始まります。私の大学院研究のテーマはタンパク質膜透過装置の分子遺伝学的解析でした。その中で、大腸菌 *secY* 遺伝子変異の遺伝子外抑制変異として、翻訳開始因子やリボソームタンパク質などの変異を分離していましたので、タンパク質翻訳系にそれなりに興味をもっておりましたが、博士号取得時点では、特にアミノアシル tRNA 合成酵素に興味をもっていたわけではありません。大学院修了後、半年ほど東京に出てきてブラブラしておりました。この先、何をライフワークとすべきかをじっくり考えることのできた贅沢な期間でした。次第に興味は「遺伝子の構築原理の解明」へと固まっていきます。もともと大野乾の遺伝子の誕生仮説などに興味を持っていましたので、「分子遺伝学」というツールを活かした、新しいアプローチの遺伝子構築原理の探求ができるのではないかと考えました。当時の蛋白工学のムーブメントにも影響を受けたのも事実です。当時スタートした蛋白工学研究所（PERI）の構想に感動したのを覚えています。

しかしながら（今は知りませんが）当時は助手というポジションは若い研究者の才能をつぶす中途半端な身分でした

半年のモラトリアム期の後、東大理学部生化学教室の溝渕先生の研究室の助手となりました。溝渕先生は、オペロン構造の進化を独自の切り口で研究しておられ、私にとっては数少ない、興味を一にする研究者でした。溝渕先生との議論は楽しいものでしたが、しかしながら（今は知りませんが）当時は助手というポジションは若い研究者の才能をつぶす中途半端な身分でした。早々に海外に出ていた方が私のためになるだろう、ということになり溝渕研を去ることになったわけです。

ポストドクとして好きなことができそうな場所、ということと目に留まったのがマサチューセッツ工科大学の Schimmel 研でした。特に心を惹かれた論文は、M. Jasin, L.

Regan & P. Schimmel に よる「Modular arrangement of functional domains along the sequence of an aminoacyl tRNA synthetase」(Nature 306:441, 1983) でした。その内容は、大腸菌のアラニル tRNA 合成酵素の遺伝子の C 末からいろいろな長さで削った欠失変異体のシリーズを作製し、これら C 末欠失酵素の活性を調べることから、アミノ酸のアデニル化ドメイン、tRNA のアミノアシル化ドメイン、多量体形成ドメインがモジュール的に遺伝子上に配置していると結論するものでした。極めてあたり前の結果を導く簡単な実験です。おそらく、当時の遺伝学に関わった人たちにとっても、1つの酵素がもつ複数のサブ機能単位が、遺伝子上にあるまとまった単位として存在するだろうことはあたり前のことだったと思います。当時の私にとっても、当然の考え方でしたが、一方で、X線結晶構造解析から明らかにされる立体構造を見ると、一次配列の上からは随分と離れた位置関係にあるアミノ酸が、立体構造上では同じ場所により集って活性部位を形成しているのが気になる点でした。直線的に機能単位が集まって複雑な酵素が生まれたとするならば、それらの単位の独立性は、ある程度現存するタンパク質の中に残っている筈だと考えていたからです。上記の Jasin らの仕事は、アミノアシル tRNA 合成酵素の持つ、アミノ酸の ATP による活性化、活性化アミノ酸による tRNA のアミノアシル化、酵素自身の多量体化が、遺伝子レベルでも分解可能なことを「実験的」にきっちり示したものでした。とかく進化に関する問題は、仮説を出して言い放しのケースが多くなるのですが、進化の問題を証明可能な内容に翻訳し、それに対してきっちりとした実験で答える、といった Schimmel の研究スタイルに大きく心を惹かれました。

現在では、アミノアシル tRNA 合成酵素の複雑な進化経路が、酵素の成長過程を知る材料として、非常に面白い情報を提供することが分かっています。クラス 1, 2 の 2 つのグループ、リジン、プロリン、グリシンなどの生物種によっ

て異なる酵素の存在, 等々。この10年で随分と驚くべき事実が分かってきたのは皆さんご存知のことだと思います。ここでは、思い出話として、私が Schimmel 研に参加した15年前に、アミノアシル tRNA 合成酵素についてどの程度のことがかかっていたかを簡単に紹介しましょう。89年でのコンセンサスは次のようなものでした。

(1)基本的同じ反応を触媒する20種のアミノアシル tRNA 合成酵素だが、その分子量、多量体構成などが随分と酵素間で差がある。(2)しかしながら、次第に明らかにされつつある一次配列を注意深く見ると、酵素間でよく保存されたモチーフが存在する。(3)分子量の違いは、保存されたモチーフ以外の部分での挿入配列で説明できる。(4)モチーフ以外の部分では類似性があまりない、MetRS と TyrRS

であるが、立体構造レベルでは同じロスマンフォールドをもつ。以上のことから、私を含めた多くの人は、20種のアミノアシル tRNA 合成酵素は、単一の起源から出発して発散進化したもので、やがて全ての酵素の立体構造がロスマンフォールドを持つことが明らかにされるであろうと思っていたと思います。事実、すぐ後に発表された GlnRS の立体構造がやはりロスマンフォールドをもっていました。「保存されたモチーフ」というのは、実はそれほどよく保存されているわけではありません。しかしながら、配列比較というのは、用いる配列データが増えるに連れて見落としていた保存性が見えてくるものですので、やがて20種の酵素全部に保存されたモチーフが見えてくるのであろうと思っていました。図1には、88年にオーストリアのグループが出した12種のARSのアライメントとロスマンフォールドの各エレメントへの対応予想を示しています。クラス2のARSが5種も含まれているので、今から考えるとデータラメなアライメントとなるわけですが、なんとなく同情できるのは事実です。このように、ロスマンフォールドで全て説明されると思っていた状況下、90年のいつか(正確な月日は忘れましたが)、

Dino Moras と Steven Cusack が連続してクラス2アミノアシル tRNA 合成酵素(アスパラギン酸とセリン)の立体構造についてのセミナーをおこないました。まだ、論文発表になる前のことでしたので、いきなりロスマンフォールドとはほど遠い立体構造を見せられ、驚いたのを記憶しています。アミ

ノアシル tRNA 合成酵素の立体構造解明の仕事が本格化する幕開けでした。

この時代はまた、tRNA のアイデンティティーの問題で Schimmel 研が盛り上がっていた時代でもありました。Yam-Ming Hou のアラニンの G:U ペアの話が私が参加する少し前の88年に、Chris Franklyn のミニヘリックスの論文が89年に出ており、私の留学期間中も彼らはアカデミックポジションを獲得するために精力的に動いていました。他にも、Karin Musier-Forsyth や Sung-Hoon Kim, Susan Martinis といった、現在 tRNA 研究の中堅として活躍している研究者とオーバーラップしたポストドク生活でした。

とかく進化に関する問題は、仮説を出して言い放しのケースが多くなるのですが、進化の問題を証明可能な内容に翻訳し、それに対してきっちりとした実験で答える、といった Schimmel の研究スタイルに大きく心を惹かれました

このように Schimmel 研全体としては tRNA のアイデンティティーの研究で盛り上がっていた時代ではありましたが、その中で、私は M. Jasin の前述の研究の流れをくむ仕事を開始しました。溝淵研で intracistronic complementation 実験の面白さに気付いていたので、Schimmel と議論して設定した実験計画は次のようなものでした。すなわち、アミノアシル tRNA 合成酵素(イソロイシル tRNA 合成酵素)のC末、およびN末からの欠失変異シリーズを作製します。これらは遺伝子としては失活しているわけですが、C末欠失変異遺伝子、N末変異遺伝子を同時に、染色体上のイソロイシル tRNA 合成酵素を欠失した大腸菌の中で同時発現し、2つの変異タンパク質の同時発現で、互いに相補して活性を再構成する組合せをシステムティックに調べ

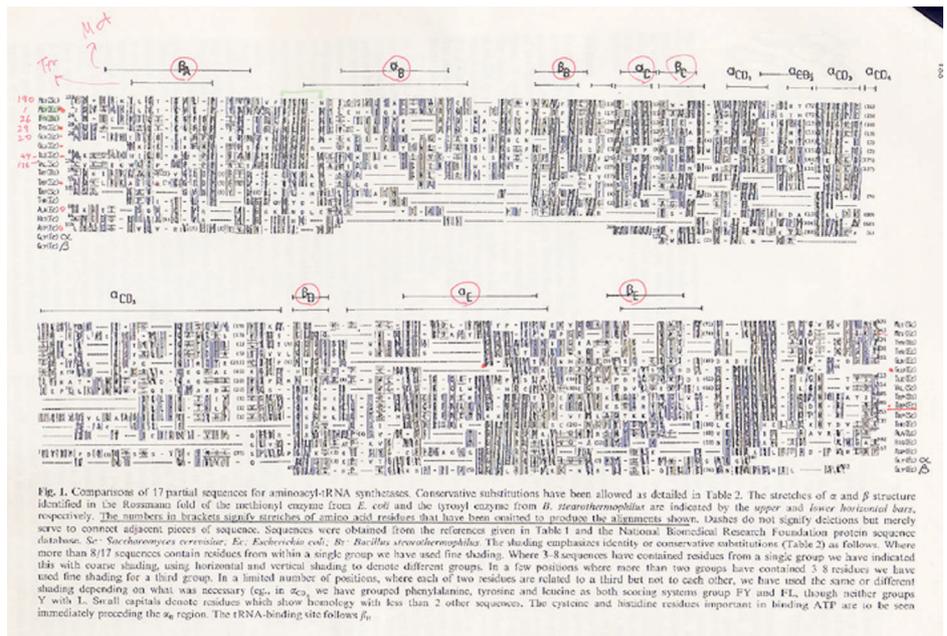


図1 クラス1と2のアミノアシル tRNA 合成酵素を強引にアライメントさせて、ロスマンフォールドの構造エレメントにあてはめた図。Walker & Jeffrey, Protein Seq Data Anal, 1:187 (1988) より無断引用。

	103 939 pKS154	157 939 pKS148	177 939 pKS131	232 939 pKS147	241 939 pKS150	276 939 pKS75	329 939 pKS128	377 939 pKS126	444 939 pKS153	499 939 pKS125	568 939 pKS77	639 939 pKS158	660 939 pKS149	711 939 pKS168	795 939 pKS149	887 939 pKS167	none pTZ19f
1-924 pKS168	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	-
1-886 pKS162	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-
1-794 pKS161	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	+	-
1-709 pKS170	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++	+	++	-	-	-	-
1-660 pKS165	++	++	++	++	++	++	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-
1-583 pKS171	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++	-	-	-	-	-	-
1-499 pKS86	++	++	+	+	+	++	++	++	±	-	-	-	-	-	-	-	-
1-444 pKS164	++	++	++	+	+	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-375 pKS142	++	++	++	+	+	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-330 pKS138	++	++	++	±	±	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-276 pKS140	+	+	+	±	±	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-241 pKS163	+	±	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
1-177 pKS159	+	±	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
1-157 pKS160	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
1-101 pKS166	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.

図2 イソロイシル tRNA 合成酵素断片の組合せによる相補性実験の初期のデータ。その後、オーバーラップする組合せの場合、遺伝子レベルでの組み換えが無視できない頻度で起こっていることが分かった。

ようなものでした(図2)。Benzerの有名なファージを用いたシストロンの定義実験と似ていますが、ここでは、遺伝子(シストロン)の中に存在する、より小さな単位を operational に定義することを狙っています。もちろん、歴史的には60年代に既に Anfinsen の酵素断片による相補実験や Crick & Orgel の inter-allelic complementation といった概念が発表されていたわけですが、これらの遺伝子内・分子内相補実験を、組み換え技術を駆使しながら組織的におこなうことにより、何か新しい遺伝的単位が定義できるのではないかと考えました。

実験が進むに連れて、オーバーラップする遺伝子断片が、組み換えを抑える遺伝型をもった大腸菌内でも、かなりの率で組み換えをおこなす問題などに直面し、最終的には天然遺伝子を2つ(あるいは3つ)のミニ遺伝子に分解しても遺伝子としての活性を失わない切断点を探す実験に落ち着きました。遺伝子の分節化実験です。

ここまでの、1991年に終わるポストク時代の研究でした。分節化可能点がいくつか明らかにされましたので、次にはこれらの場所でバラバラにしたイソロイシル tRNA 合成酵

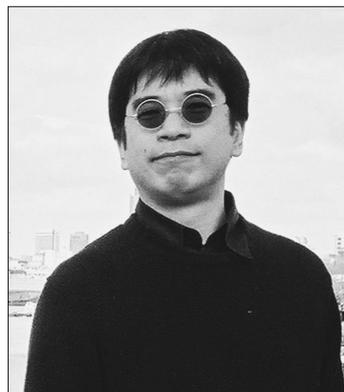
挑戦的な目標としては、現在でもアミノアシル tRNA 合成酵素活性の試験管内 *de novo* 合成にあります

素遺伝子の断片(ミニ遺伝子)をコンビナトリアルに重合したライブラリーを調製し、その中から *in vivo* で機能をもつクローンを選ぼうというのが次の目標でしたが、残念なことに私のポストク研究は家庭の事情で突如中断することになってしまいました。癌研究所の研究者となっても、この路線の仕事をなんとか続けることができ、単一マイクロ遺伝子の繰り返し重合から人工タンパク質を作製する手法を確立し、現在その応用展開実験を進めています。

現在、特に RNA 実験をおこなっている訳ではないので、大昔の Schimmel 研のポストク時代の思い出話でお茶を濁してしまいました。Schimmel 研でも RNA よりもタンパク質よりの仕事をしていましたので、RNA network の記事としては不適切なのではないかと恐縮しております。私は、

いわゆる試験管内進化実験をやっているわけですが、挑戦的な目標としては、現在でもアミノアシル tRNA 合成酵素活性の試験管内 *de novo* 合成にあります。複雑で精緻な天然のアミノアシル tRNA 合成酵素をそっくりそのまま再現するような人工タンパク質の創出はとても無理かもしれ

ませんが、特異的な tRNA 認識、アミノ酸の ATP による活性化活性、といった部分的な機能を mimic するような人工アミノアシル tRNA 合成酵素ぐらいは、なんとか今後10年ちよいの間に創製してみたいと思っています。



**プロフィール**  
1986年京都大学大学院理学研究科生物物理修了。東大理学部助手、MIT 博士研究員をへて1991年より癌研究所細胞生物部研究員。2001年より現職。理学博士。

**芝 清隆**  
Kiyotaka SHIBA  
(癌研究所)

# RNA ウイルス始末記

竹 森 利 忠 (国立感染症研究所免疫部)

病原体の侵入で免疫反応が引き起こされ免疫記憶が長期に維持される。どの程度長期か、リコンビナント B 型肝炎ウイルスワクチン接種の追跡調査からは約 3 – 5 年と推定されている。我々は、ワクチン有効性を高める技術的構築を行うことを最終目標として、免疫記憶の長期維持に関わる分子機構を明らかにすることを試みている。作業の過程で、記憶 B 細胞に特異的に発現する遺伝子をクローニングし解析しているが、ここで脊髄性筋萎縮症 (SMA) に関与する survival of motoneuron gene (SMN)I が同定されたことが本研究班に加えていただくきっかけとなった。

SMN I の欠損あるいは変異は脊髄前核細胞の変性を誘導し、その結果特に呼吸器筋萎縮が誘発される。重篤な場合人工呼吸器をつけて生存がはかられるが、頻繁な感染症を原因として 2 歳以内に死亡することが多い。このような臨床経過から、SMN I の免疫系の関与を考え遺伝子欠損マウスの解析とともに多くの生化学的解析を行っている。Dreyfuss のグループは、SMN は snRNP と結合し核内へ移行し RNA 代謝調節に関与する可能性を示唆し、この機構の不全が SMA 発症の要因となると推論したが反対意見も多い。我々の解析からは、SMN はミトコンドリアに局在し抗アポトーシス活性を有する分子と結合すると共に、ミトコンドリア内でも snRNP と複合体を形成する可能性も推察されつつある。この研究を切っ掛けに SMA 家族の会のボランティア会員になった。難病にもかかわらず前向きに過ごす患者さんと家族を思うにつけ、我々の研究が SMA の治療指針や患者さんの QOL の改善に役立つことを心から望んでいる。

現在の仕事は研究員の加地さんが行い粛々と進行し私は discussion を行うのみである。しかし、私自身も心技一体でわくわくしながら、距離はやや離れるが RNA に関わる仕事を行ったことがある。はるか昔ケルンに留学していた時、千葉大の谷口研にお世話になることが決まり independent な仕事をして宜しいとのオファーを得て、B 細胞分化を決定する遺伝子を同定したいと考えた。当時 RNA レトロウイルスである Abelson murine leukemia virus (A-MLV) によりがん化された骨髄幼若 B 細胞の解析が盛んに行なわれていたこともあり、目的を達成するシステムとして、A-MLV の温

度感受性変異株を獲得して温度シフトにより分化可能な幼若 B 細胞リンフォーマを確立する事を計画した。留学先から日本に引き上げる際に、当時ハイデルベルクの EMBL にいた Thomas Graf に会いその計画を話したが難しいだろうと言われた。めげずに感染細胞をもらい、日本で誰に相談したら良いか聞いたら豊島先生を紹介された。

帰国後当時医科研にいらした豊島先生の所に伺うと、マウスレトロウイルスなので東大の吉倉先生の所が宜しいとその場ですぐに電話していただいた。その後約 1 ヶ月間、千葉から吉倉先生の教室に通った。当時の吉倉研は野本さんが助教授で、岩本さん、小林さんが助手をされていた。朝早く伺い、吉倉先生が洗浄されたピペットを乾熱器に入れてから、ウイルス感染、感染細胞のハンドリング、ウイルス力価の測定技術を丁寧に教えていただいた。昼食後乾いたピペットをテーブルのハترون紙の上に並べ綿詰めを自らされ、これをお手伝いして千葉に帰るのが日課となった。技術を拾得し千葉で実験を始めたがあらゆる実験に苦勞を強いられ、あっというまに 1 年が経過した。このころ幸運にも国際ウイルス学会に東北に来ていた Thomas に再び会い事情を話し彼のラボで仕事をする事を了解してもらい、さらに谷口先生の快諾を得て 3 ヶ月 EMBL への短期研修が決まった。A-MLV を Owen Witte から貰いなおし、吉倉先生から得た技術で高力価のウイルス感染細胞を確立し、さらに小型限外濾過機を用いて濃縮した。EMBL へもこの機器を持ち込んだが税関でセールスマンと勘違いされもめた。

EMBL は若手研究者が激しい競争と厳しい人間関係の中で切磋琢磨し、私が前にいたケルンの遺伝研とは趣が違っていた。研究室に入り Thomas から紹介されると 35 過ぎてまだポストドクなのかとまず聞かれた。何をするかと Erwing Wagner に聞かれたから答えると、おー、Baltimore のラボでも出来ないのに、と揶揄された。ラボからゲストハウスまで歩いて 20 分。環境が良かった。朝早く丘の上にある研究所めがけ森の中を歩いていると霧の向こうから視線を感じ暫くじっとしていた。霧が晴れると大きな角をはやした鹿がこちらを凝視していた。朝 2 時、手探りで森を下ると螢、螢、螢で一面に波打ち、家内を起こし眺めた。

仕事を始めるとラボのこれまでトリウイルス 温度感受

性変異株の確立でつちかったシステムと技術のノウハウはさすがで、困難の多くが解決した。但し多数の感染クローンから温度変化で分化した細胞を選別するスクリーニングについては工夫が必要であった。沢山の培養、長時間のクリーンベンチでの仕事が続いたが、やがてある日 Thomas が来て、申し訳ないが皆が使用していない予備の小実験室を使うようにと指示され移った。同じ時期に、Doug Engel がポストドクと一緒に温度感受性変異株のノウハウを私と一緒に学んでいたが、Thomas でなしにテクニシヤンの Sigrid が私に教えるといつも愚痴をこぼしていた。しかし3人いたテクニシヤンは皆良く働き良く出来た。研究室の皆が、Thomas の奥さんの witch と呼ばれていた Patricia を除き、もし Sigrid が論文を書ければ Thomas はいらなうと言っていた。ラボ内は可能な限りシステム化され、朝6時に Gabi が来てフロアのすべての機械、器具の電気をつける事から一日が始まり、平日泊まり込みの多かった私は彼女によく起こされた。EMBL は well-organize され集中管理で、また各階が一つのファシリティーとして独立し共通化されていた。イスラエルから来ていた女の子が余りにもシステム化され、だからドイツは恐いと私に言った。ケルンと異なり、EMBL のラボ内では親切な人は多くはなかった。アジェンダ政権崩壊でチリから亡命していた Rodrigo Bravo と奥さんの Heather (Macdonald-Bravo) には親切に色々教えてもらい彼等の研究の話を良く聞いた。Frits Weitzecker は日曜日によく家に来て食事をして碁をうった。気さくで何かにつけて運転手をしてくれたが、かなりあとになって大統領の息子と知って吃驚した。

「私は長い間研究者をしているが、ポストドクとしてどのようなプロジェクトを行うかの discussion でなしに、給料をいくらよこせと交渉を続けた学生はあんたの所が始めてだ。二度とあんた達と関わりたくない」

滞在して3ヶ月も近いころ、A-MLV 温度感受性変異株がとれ、喜び週末ケルンの Klaus 研に遊びに行った。戻って見ると A-MLV 温度感受性変異株感染細胞を培養している培養器の電気コンセントが抜かれ、集中管理の天井に沿って配管された炭酸ガスのコックが固く閉められ、細胞は死んでいた。何かと私に意地悪をしていた Hertmut Beug が、土曜、日曜日私はラボにいなかった事を証明できると言いに来た。3ヶ月はこのようにあっさり終わり、A-MLV 温度感受性変異株獲得のノウハウを学んだ私は千葉で再び温度感受性変異株を獲得する事が出来た。

しかしその信憑性に私自身が不安で、ウイルスクローンによる温度感受性変異株の表現型の再現が必要と思った。そこで当時癌研にいらした吉田先生の指導を受け白沢君が A-MLV 温度感受性変異株 DNA クローンを単離した。このクローンの導入により繊維芽細胞はトランスフォームの形状を示し、39.0° C で正常の形態にもどり安心した。しかしこれらの確定実験の前にうわさが伝わり、多くの人から

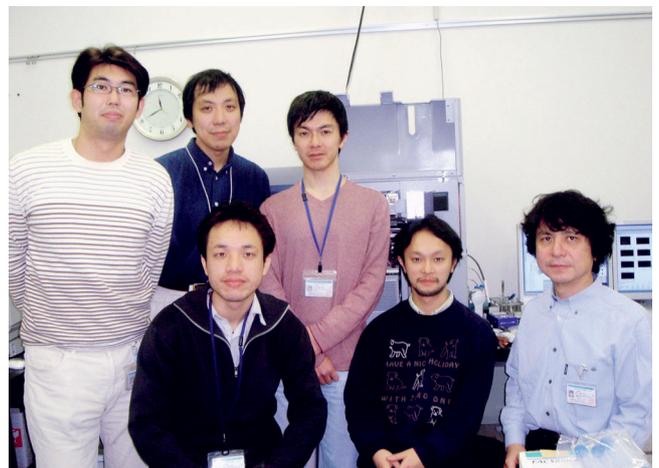
供与の申し込みを受け、まだ出せないことをお伝えしたが、これが多くの誤解を招いた。

変異株で感染した B 細胞は免疫グロブリン陰性で温度シフトすると陽性になる。この過程を知りたくて、リン酸化蛋白質の動向を二次元電気泳動で解析するために、当時 Tony Hunter のラボから帰国され、理研におられた杉本さんのもとによく通った。しかし私の根気が足らず温度シフトに伴い脱リン酸化する蛋白質の同定はついにかなわなかった。温度シフトで分化した B 細胞株で発現の変化する遺伝子の獲得を目指し学生の白沢君とともに Rajewsky のラボへ短期滞在した。いくつものクローンから最終的に VpreB3 と名付けた遺伝子に絞り解析したが、この遺伝子を欠損する

ネズミには何事もおこらず、私が多くの人に迷惑をかけ動き回った一連の仕事はここに終了した。それなりの発見はしたが大きな成功はなかった。但し多くの研究者と知り合いになった。中でもウイルスをもらった Owen Witte には思い出がある。Ts mutant をとったと言う話は EMBO J に載せウイルスの生化学的解析技術は彼の論文を引いた。その後数回会議で会いお互いを改めて認識した。暫く

して、Witte は論文を発表したが、そこでウイルスの生化学的解析技術について私の論文を引いた。この技術に関して彼の論文を引いた私の論文を引いていた。この意味が今でも分からない。

ハイデルベルクで仲良くなった Doug Engel とは不縁になった。ハイデルベルクから帰り暫くして是非私の学生からポストドクを取りたいと言って来た。優秀な TS 君に、良いチャンスなので上手く行くように連絡を取りなさいとやりとりを任せた。3ヶ月位して Doug から手紙が来た。「私



免疫部の竹森グループ。前列左から加地さん (SMN 機能)、橋本さん (B 細胞ダイナミクス)、竹森、後列前列左から高橋さん (免疫記憶)、阿戸さん (結核菌感染防御)、藤猪さん (HIV 感染 T 細胞機能異常)。括弧内は研究テーマ。

は長い間研究者をしているが、ポストドクとしてどのようなプロジェクトを行うかのdiscussionでなしに、給料をいくらよこせと交渉を続けた学生はあんたの所が始めてだ。二度とあんた達と関わりたくない」との手紙だった。

Doug や Witte は今も精力的に研究を続けている。やさしく美しかった Heather はメラノーマで死んだとうわさを聞

き, Rodrigo は 1998 年に多数の publication 後メール上の検索から消えてしまった。Erwing と Hertmut は共にウイーン MPI に移り, Thomas はアメリカへ, Fritz は医者になった。そして, 私は歳をとった。

竹森利忠  
Toshitada TAKEMORI  
(国立感染症研究所免疫部)

## ◆ 随筆：RNA and I ◆

# Alu との再会

坂本 和 一

(筑波大学大学院生命環境科学研究科)

お昼ご飯を前にしたある日曜日のことである。いつもの様に研究室に顔を出すと、実験台の上いくつものお皿が並べられていた。お皿の上には大振りに切った数種類の魚の切り身が乗っている。つややかなピンク色の表面は、魚の生きの良ささばいたばかりの新鮮さを物語っている。しかも、実験台のガス台の上では、こんがりキツネ色をした切り身から香ばしい煙が漂っているではないか。昼食を前にした私は思わず生唾を飲み込んだ。調理場ならぬ実験流しの前では、岡田先生（当時筑波大学講師、現東京工業大学教授）が包丁を洗っている。「坂本君、さあ食べようか」。先生の言葉を待つまでもなく、私は割り箸を手にしていた。ふと、流しに並べられたいくつもの魚の頭が目に入った。幾種類かの魚に混じって見覚えのある魚があった。自己紹介の趣味の欄には、控えめながらいつも魚釣りを書く自分でもある。さほど魚の種類には詳しくないものの、テトロドトキシンを持つとして世に知られる魚の姿形くらいは区別がつく。このような状況下では決してあってはならないはずの魚であった。「先生、どの順番で魚をさばきました？」あろうことか、先生の指先にはくだんの魚の頭が鎮座していた。少しの沈黙の後、まだじゅうじゅうと油のしたたる魚の切り身は香ばしい香りだけを残してゴミ箱へと消えた。私は箸を置き、静かにその場を離れた。

当時、私たちは様々な動物種由来の DNA を必要としていた。種々の動物組織から抽出したゲノム DNA を HeLa 細胞の核抽出液と混ぜて転写反応を行うためである。私は、主にマウス、ラット、ニワトリ、ウシ、ブタ、ヒトなどの高等動物を担当し、岡田先生は主に魚類を手がけていたのだ。くだんの魚の切り身は、DNA を採取した後のささやかなご

褒美であったのである。ゲノム由来の全 DNA を鋳型にし、Manley らの方法に従って *in vitro* で転写反応を行いゲル電気泳動で分離すると、スメアーなバックグラウンドに加えて、5S と 6S 付近の位置に極めて鮮やかな RNA のバンドが現れたのである。クローン化した DNA ならともかく、何よりも全 DNA を鋳型にした転写反応である。その RNA の発現量の多さとバンドの均一さは、まだ駆け出しの大学院生にとっても新鮮な驚きであった。

面白いことに、シャープな RNA のバンドは実験を何度繰り返しても現れた。ラット、マウス、ハムスターなどのげっ歯類の場合は主に 180 ntd の RNA が、ニワトリ、ウシ、ヒトなどの場合には主に 120ntd の大きさの均一な RNA バンドが現れた。これらの低分子 RNA は、当時実験室で扱っていた核内低分子 RNA の U1 や U5 とも若干大きさが異なっていた。直ぐに  $\alpha$ -アマンチンを用いた転写阻害実験を行い、これらの RNA がポリメラーゼ III(pol III) の働きにより転写されていることが判明した。もちろん、分子量マーカーとして用いた r5S RNA とも若干大きさは異なり、また tRNA 自身でないことも明瞭であった。 $\alpha$ -<sup>32</sup>P-GTP で標識した RNA を抽出し、RNaseT2 で切断し、薄層クロマトグラフィーでジヌクレオチドを分離したところ、UG, AG, GG に比べ、CG の占める割合が 10 分の 1 以下と極めて少ないことが分かった。そこで、マウスの 6S の RNA を抽出し、RNase T1 で切断後、PEI セルロース上で二次元薄層クロマトグラフィーを行い、いわゆるフィンガープリンティングによるオリゴヌクレオチド解析を行った。ダイデオキシ法による DNA 配列決定法がやっと世に知られ始めた頃のことである。PCR 法などは、まだ名前さえ存在していなかつ

た。その結果、この 6S の RNA は反復配列として知られる Alu ファミリーの 2 型サブファミリー（当時そう呼んでいた）であることが判明したのである。これが、Alu ファミリーとの初めての出会いである。

Alu ファミリー配列は、真核生物の SINE(Short Interspersed Repetitive Element) を代表する反復配列の一つで、ヒトの場合はハプロイドゲノムあたり 100 万コピー以上存在し、実にゲノム全体の 10%以上を占めている。ヒトの Alu ファミリー配列は、相同性のある約 130ntd と約 170 ntd の配列がタンデムに並んだ構造をしており、7SL RNA と相同性が高いことから 7SL RNA を起源として進化してきたと考えられている。Pol III のプロモーター配列を持つものの、一部の生殖細胞をのぞいては、Alu ファミリー配列が単独のユニットとして転写されることはなく、レトロトランスポゾンの遺物として機能的にはサイレントな遺伝子であると考えられている。junk gene もしくはただ存在するだけの遺伝子。華々しく脚光を浴びつつあった癌遺伝子などに比べ、とかく Alu ファミリー配列は邪魔者扱いされるか無視されることが多かった。

一方、この Alu ファミリー配列の一つのモノマー（右側）に相同性を持つ配列として、げっ歯類の 2 型 Alu ファミリー配列が知られていた。マウスの全 DNA の転写により 6S の RNA として現れる RNA 産物は、この 2 型 Alu ファミリー配列のクローン由来の RNA とフィンガープリントの結果が一致したのである。さらに、ウシについても同じような結果が得られた。ウシの全 DNA の転写により生じる 5S の RNA は、マウス 2 型 Alu ファミリー配列に極めて相異なるウシ 73bp リピートであることが同定された。

さらに、これらの 2 型 Alu ファミリー配列について驚くべき事実が判明した。Pol III のプロモーター配列を中心とした約 73ntd の領域が、特定の tRNA との間で極めて高い相同性を持つことが分かったのである。解析の結果、マウス 2 型 Alu ファミリーは Lys、ウシ 73bp 配列は Gly の tRNA と極めて高い相同性を示した。これらの相同性検索は、当時開発されたばかりのホモロジー検索ソフトを使うまでもなく、夜を徹して手作業で行った。さらに、2 型 Alu ファミリー配列と相同性のあるラット ID 配列やウサギ C ファミリー、ヤギ 73bp 配列についても Phe や Gly tRNA との間で高い相同性が認められた（後に若干の修正が加えられている）。私は主にほ乳動物を中心に研究を進めたが、同時に研究室ではサケ科の魚類についても解析が行われ、Lys tRNA との高い相同性が認められた。この結果、全 DNA の転写で検出される反復配列のほとんどは、Lys、Gly、Arg のいずれかの tRNA を起源としていることが明らかになった

Alu ファミリー配列は、真核生物の SINE(Short Interspersed Repetitive Element) を代表する反復配列の一つで、ヒトの場合はハプロイドゲノムあたり 100 万コピー以上存在し、実にゲノム全体の 10%以上を占めている

のである。その後、岡田先生を中心としてさまざまな動物種の SINE の解析が進められ、反復配列による動物種の分類法という分子進化学上のランドマークが確立されたことは記憶に新しい。現在では、SINE 配列のほとんどが tRNA を起源とする反復配列として認知され、7SL RNA を起源とするヒト Alu ファミリー配列やラット B1 配列はむしろ少数派に属すると考えられつつある。

さて、私は反復配列の生体内機能性に興味を持っていた。特に、ラットの神経細胞で低分子 RNA (BC1, BC2) として特異的に発現する ID 配列やマウスの発生初期に特異的に転写される 2 型 Alu ファミリーなどは、学位論文の提出を目前にした若き研究者を虜にするに十分なほど魅力的であった。私は、大学院修了と同時に米国 NIH がん研究所の Bruce H. Howard の研究室に赴いた。ごく例外的に、反復配列由来の RNA あるいはその転写現象そのものが近傍の遺伝子の発現制御に関与することが知られていたものの、普遍的な機能性（もしそれがあつたものなら）を知りたかつたのだ。反復配列は難しい、Alu じゃ論文が書けない、ただのガラクタ遺伝子じゃないか。。。そんな周囲の暖かい(?) 助言は、なかなか私の耳には届かなかつた。

当時 Bruce の研究室では、癌細胞の増殖抑制に関わる新規遺伝子のスクリーニングに取り組んでいた。まず、正常ヒト胚繊維芽細胞(WI38)由来の DNA を pRSVneo と共に単層培養した HeLaS3 細胞に導入した。48 時間培養後に BrdUrd-Hoechst33258 を与え、続いて細胞を紫外線で照射し (Suicide selection) , さらに G-418 を含む培地上で培養し、DNA を取り込んだ細胞のみを選択した。この一連の方法により最終的にコロニーを形成する細胞は、外来 DNA を取り込んだ結果細胞の DNA 合成が抑制されたことを意味する。その結果、HeLa 細胞や大腸菌由来の DNA によるコントロールに比べ、正常ヒト繊維芽細胞由来の DNA を用いた場合には約 20 倍の頻度でコロニーを形成し、しかも低血清 (0.5%) で培養した WI38 由来の DNA では、そのコロニー形成能がさらに 2~5 倍に上昇した。この方法により WI38 の cDNA ライブラリーから単離された 2.3Kb の DNA 断片は、3 つの Alu ファミリー配列と 1 つの 7SL RNA の偽遺伝子を含んでいたのである。

一般に Alu ファミリー配列は、配列毎に約 20% 程度の配列の非相同性がみられる。そこで、数種類の Alu ファミリー配列を用いて、遺伝子を導入した HeLa 細胞における <sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを測定したところ、クローン毎に程度は異なるものの 50%~70% の DNA 合成抑制効果を示した。先の WI38 由来のクローン DNA も 80% 程度の強い抑制効

果を示し、またヒト・ハムスターのハイブリッド細胞由来の Alu ファミリー配列や 7SL RNA の cDNA クローンも強い抑制効果を示した。これらの DNA 合成抑制効果は、導入する Alu ファミリー（および 7SL RNA）の *in vitro* における転写活性と相関するように思われた。そこで、Alu ファミリー配列および 7SL RNA の pol III 転写プロモーターを欠損した変異クローンを作製して導入したところ、いずれの場合も DNA 合成抑制効果を失った。従って、これらの細胞増殖抑制作用には Alu ファミリー配列由来の低分子 RNA もしくは pol III による転写現象そのものが関係している可能性が考えられる。一方、Alu ファミリー配列内部には、パポウイルスの DNA 複製に必要な T 抗原の DNA 結合配列に相同な配列を有する。この T 抗原の結合部位の変異クローンを作製し、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを調べたところ、同様に DNA 合成の抑制効果が失われた。従って、Alu ファミリー配列の示した細胞増殖抑制作用には、(1) pol III による転写と(2) Alu ファミリー配列と 7SL RNA に共通な特定のモチーフ配列とが関わっており、おそらく共通の RNA（もしくは DNA）結合タンパクの関与が必要であると考えられた。早々に Alu ファミリー配列に特異的に作用する RNA 結合タンパク質のスクリーニングを始めたものの、ポストクの期限を過ぎていた私はその結果を待たずして NIH を後にした。

さて、私はまだあきらめずにいる。稚拙で苦い思い出ばかりなのに懐かしくて仕方ない初恋の相手のように、Alu の三文字が熱いしこりとなって私の心を離れないのだ。不思議なもので、Alu と聞いただけで胸の奥が今でもびくと鼓動する。Bruce のラボを後にしてから既に 12 年の月日が流れていた。

一方、歳月の流れは私たちに全ゲノムの情報という宝箱を与えてくれた。一般に、Alu ファミリー配列を始めとして反

復配列の生体内における機能解析を困難にしている要因の一つは、そのコピー数の多さと配列の不均一性にある。ゲノム解析により、これまで部分的にしか明らかでなかった反復配列の染色体内配置と近傍遺伝子との相互関係の全貌が明らかにされた。Alu ファミリーのようなコピー数の多い配列は、個々の配列について特定の機能を云々するよりも、ゲノム内における配置や密度が大事なかもしれない。さらに、線虫である。ゲノム解析の結果、高等動物とは異なり、線虫ゲノムでは、Alu ファミリー配列の染色体内配置と数とが極めて限られているのだ。加えて、転写される RNA 自身が極めて重要な意味を持つ。我々は現在、線虫の発生過程において神経細胞特異的に発現する低分子 RNA に注目している。まだ研究途上であるが、線虫の発生初期に神経細胞で発現する Alu ファミリー関連の低分子 RNA が、RNA 自身のプロセッシングおよび

Alu ファミリーのようなコピー数の多い配列は、個々の配列について特定の機能を云々するよりも、ゲノム内における配置や密度が大事なかもしれない

特定のタンパク質との相互作用を介して、神経細胞の発達や神経ネットワーク形成に関係しているものと考えている。ゲノム解析に加え、RNAi 法やアレイ法の開発など、新しい解析技術の発展も反復配列の機能解析を後押ししている。

満を持して時がやって来た、, , ように思われる。問題は成功させようとする意志があるかどうかだ。久しぶりに会う初恋の相手は、果たして甘いのか、酸っぱいのか。。私はまだ少年のような夢を見ている。



研究室の院生達と（後列右端が著者）

## プロフィール

1986 年筑波大学大学院生物科学研究科博士課程修了、理学博士。米国 NIH がん研究所・同小児発生学研究所ポストドク、大阪バイオサイエンス研究所研究員を経て 1995 年より現所属。助教授。

## 坂本 和 一

Kazuichi SAKAMOTO

〔筑波大学大学院  
生命環境科学研究科〕

◆ 随筆：RNA and I ◆

# エディティング葉緑体と RNA からゲノムを考える

小保方潤一

(名古屋大学遺伝子実験施設)

ミカヅキモという小さな生き物があります。学生時代、私の最初の研究テーマは、顕微鏡の下でこの美しい微細藻類を培養し、その生活史や有性生殖のメカニズムを調べることでした。三つ子の魂百までといいますが、当時、ミカヅキモを眺めながら抱いた多くの疑問が、結局、現在まで尾を引いています。現在の研究テーマに置き換えていうと、ゲノムの分化や多様化・進化はどうして生じるのか、ということ。ゲノムが分化・進化するという事は、ゲノムに含まれる遺伝子群の構成が変化することです。植物の葉緑体というと、普通は「光合成」を連想しますが、葉緑体には、「RNA」と「遺伝子群の変化」を関連づけて考える上で、沢山のおもしろいヒントが隠れています。

## 葉緑体 RNA エディティング

RNA エディティングには、U の挿入・欠失、C-to-U 変換、U-to-C 変換、A-to-I 変換など、様々なタイプのものが知られています。植物のオルガネラゲノムでは主に C-to-U 変換型のエディティングがゲノム上の特定の塩基で生じます。その数は、高等植物の葉緑体ゲノムで数十カ所、ミトコンドリアゲノムでは数百カ所です。この RNA エディティングは植物の陸上進出にともなって出現し、エディティング部位自体は進化の過程で何度も新に出現したと推測されています。というのも、葉緑体やミトコンドリアの RNA エディティングは水中生活をする藻類ではこれまで見つからず、また、陸上植物でも、エディティングを受ける塩基の数や位置は植物種によってかなり差があるからです。一般的には、シダやコケなどの下等な植物では高等植物に比べてエディティング部位が多い傾向がありますが、ゼニゴケのようにエディティング部位のないケースもあります。エディティング部位の出現と、そして恐らく消失は、オルガネラゲノム上で比較的容易に繰り返された現象のように見えます。

植物オルガネラの C-U エディティングでは、大部分が、変異した遺伝情報を修復する役割を担っています。変異型の

アミノ酸配列や、こわれてしまった開始コドンや終止コドンなどを、C-U 変換によって、mRNA の上で本来の姿にもどす、という意味ですが、このようなエディティングを受ける変異部位が集団のゲノムに固定されるためには、ちょうど細菌の制限-修飾系のように、変異配列とエディティング装置が一つのセットとして挙動し、自然選択を受ける必要があります。植物の細胞にはそれぞれ数十もの葉緑体やミトコンドリアがあり、個々の葉緑体やミトコンドリアにはそれぞれ数十コピーものゲノム DNA があります。オルガネラゲノムはこのように高い遺伝的冗長度をもっている

オルガネラゲノムはこのように高い遺伝的冗長度をもっているため、劣勢のシス変異がある DNA 鎖に生じても、それがすぐ表現形質に結びつく可能性は小さく、トランス因子の出現までその変異を個体の中で容易に維持しておけたのかもしれない

ので、劣勢のシス変異がある DNA 鎖に生じても、それがすぐ表現形質に結びつく可能性は小さく、トランス因子の出現までその変異を個体の中で容易に維持しておけたのかもしれない。植物オルガネラの RNA エディティングが発見されたのは 1989 年ですが、いまだにこのエディティングの起源や進化は分からないことだらけで、この謎を解くには、エディティング装置そのものを解明するしかない、というのが現状です。

## タバコの幸せと不幸

この解明を競うレースには世界中で幾つかのグループが参加しています。例によって、遺伝学的なアプローチと生化学的なアプローチがありますが、それぞれ一長一短があります。私たちのグループでは、Hirose and Sugiura (2001) によって開発されたタバコ葉緑体由来の *in vitro* エディティング系を使って解析を進めており、その結果、代表的なエディティング部位について、その作用メカニズムの輪郭に手が届くところまで接近してきました。タバコは葉が大きく、量を頼みとする生化学の材料には適しています。担当している宮本君 (学振 PD) は、十数キロの若葉から、質量分析に必要な量のエディティング因子を粗精製することに成功し、部分アミノ酸配列の決定まで歩を進めました。しかし、タバコの欠点は、シロイヌナズナやイネに比べ、ゲノム塩基配列や EST のデータベースが未整備だ、ということです。解析しているのはタバコとシロイヌナズナで共

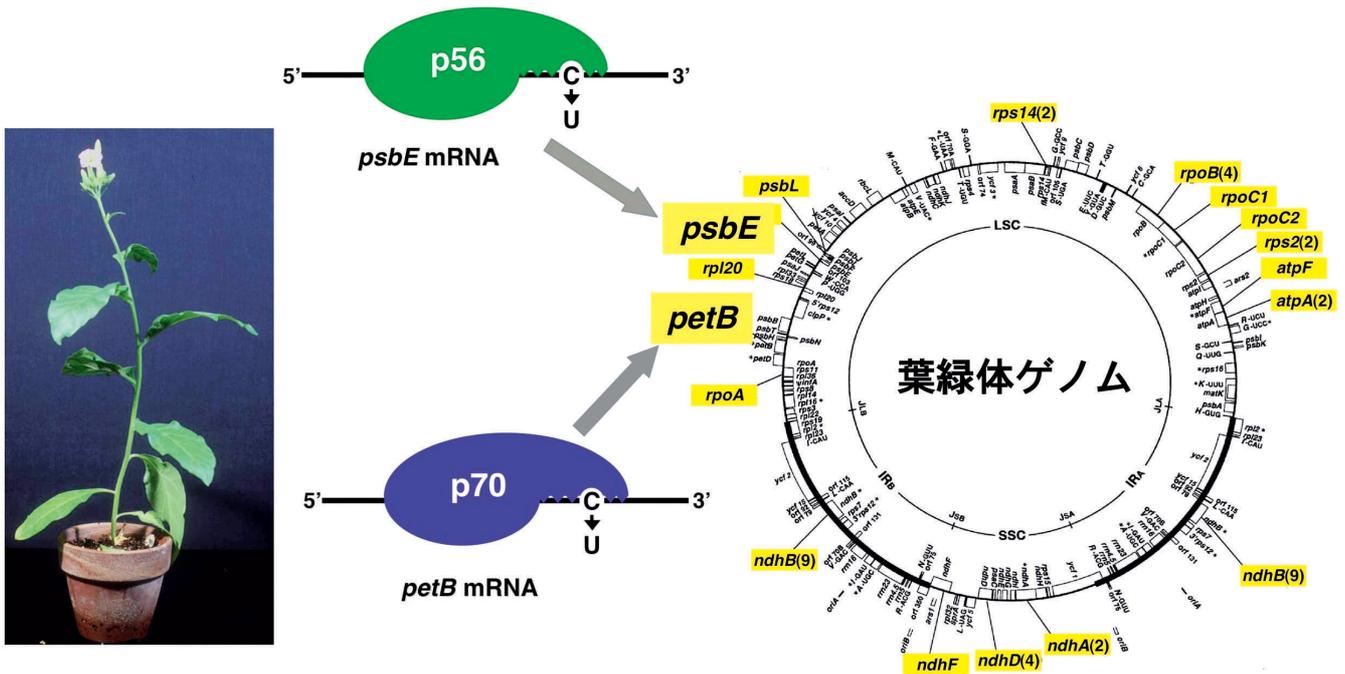


図1の説明

タバコの葉緑体ゲノムには30余カ所のRNAエディティング部位がある。RNA上で個々のエディティング部位の上流にそれぞれ特異的なタンパク質が結合し、CをUに変換する。(Miyamoto et al., PNAS 2004 を改変)

通しているエディティング部位なのですが、シロイヌナズナのデータベースを用いても、タバコで精製したトランス因子の遺伝子を同定するには未だ至らず、やや前時代的な厳しい作業を強いられています。

これまでの解析結果を総合すると、タバコの葉緑体ゲノムにある30数カ所のエディティング部位には、それぞれ特異的な部位認識因子が結合している可能性が示唆されます。植物は、葉緑体の他に、ミトコンドリアゲノムにも数百のエディティング部位をもっているのです。上記の予想がある程度正しいとすると、植物ゲノムは膨大な数のエディティング因子を、比較的短い時間の中で進化・多様化させてきた、ということになります。いずれにせよ、この予想が正しければ、葉緑体RNAエディティングの根本的な問題は、トランスクリプトームがどうしてこのような高い可塑性をもっているのか、そして、それを可能にしているゲノムDNA側の高い可塑性はどのように生み出されるのか、という疑問に帰着します。そして、この疑問についても、「葉緑体」はおもしろいヒントを与えてくれます。

核ゲノムは高い頻度で葉緑体DNAを取り込み、塩基置換があまり蓄積しないうちにそれらを激しくシャフリングし、数十万年の半減期で核から排出している

## DNAは葉緑体から核へ流れている

葉緑体の先祖は細胞内共生したシアノバクテリアであったと考えられています。しかし、現在の葉緑体ゲノムがもっている遺伝子はたかだか100種余りで、進化の過程で、オ

ルガネラゲノムがもともと持っていた遺伝子の大部分は核へ移動しています。この遺伝子移動のメカニズムを探るために、私達は、核ゲノムに入り込んでいる葉緑体ゲノム由来のDNA配列(nupDNA)を網羅的に調べてみました。その結果、おもしろいことが分かりました。イネは12本の染色体を持っていますが、その上でnupDNAが挿入されている部位が700カ所以上ありました。nupDNAと現在の葉緑体DNAの間の塩基置換を調べると、個々のnupDNAがいつごろ葉緑体から核へ転移したかが分かります。その結果、核にあるnupDNAは比較的若いものばかりで、老齢のものがあまりない、という奇妙な年齢構成が明らかになりました。このような年齢ピラミッドは、人間社会でいえば、出生率が高く、平均寿命が短いことを意味しています。この知見を基に様々な解析を進めた結果、核ゲノムは高い頻度で葉緑体DNAを取り込み、塩基置換があまり蓄積しないうちにそれらを激しくシャフリングし、数十万年の半減期で核から排出している、ということが示されました。言い換えれば、染色体DNAの代謝回転にともなって、葉緑体から核へのDNAの流れが生じている、ということです。このようなDNAの激しい運動は、核ゲノムのなかで遺伝子が多様化・進化するための駆動力の一つになっていると考えられます。

結果、核にあるnupDNAは比較的若いものばかりで、老齢のものがあまりない、という奇妙な年齢構成が明らかになりました。このような年齢ピラミッドは、人間社会でいえば、出生率が高く、平均寿命が短いことを意味しています。この知見を基に様々な解析を進めた結果、核ゲノムは高い頻度で葉緑体DNAを取り込み、塩基置換があまり蓄積しないうちにそれ

らを激しくシャフリングし、数十万年の半減期で核から排出している、ということが示されました。言い換えれば、染色体DNAの代謝回転にともなって、葉緑体から核へのDNAの流れが生じている、ということです。このようなDNAの激しい運動は、核ゲノムのなかで遺伝子が多様化・進化するための駆動力の一つになっていると考えられます。

## プロモーターの獲得と核内ネットワーク

葉緑体から核へDNAが頻繁に移っているとすると、葉緑

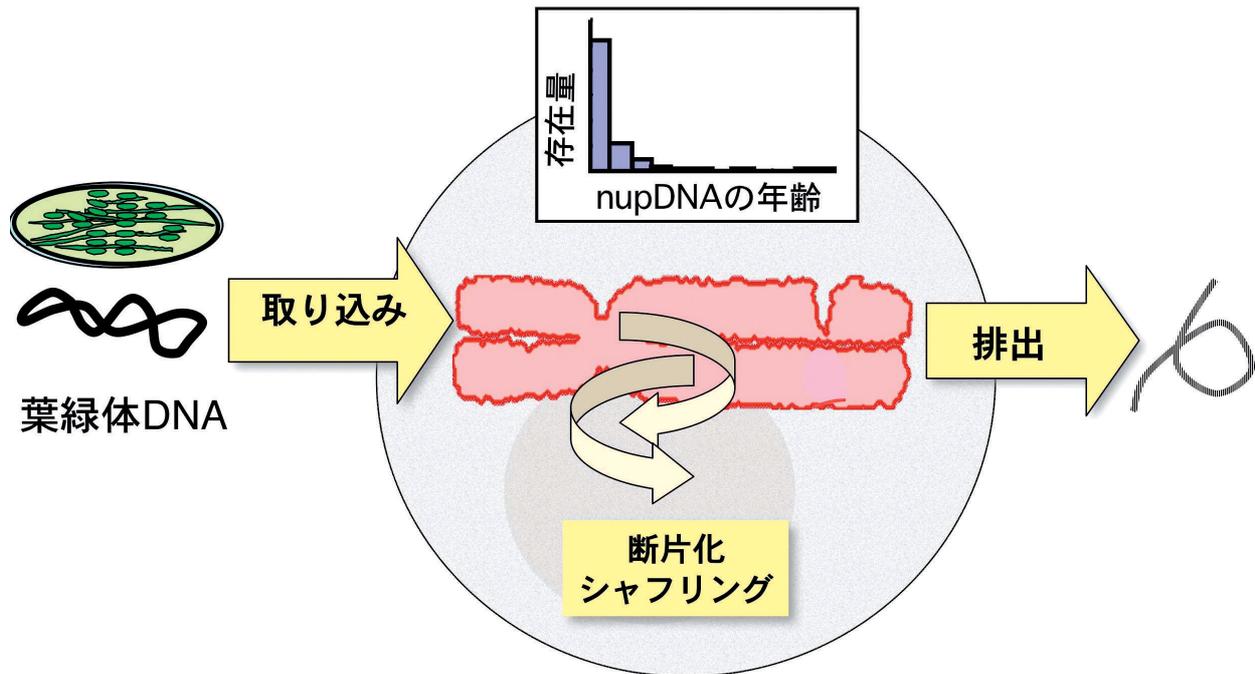


図2の説明

植物細胞では、核染色体が頻りに葉緑体 DNA を取り込み、混ぜ合わせ、排出する結果、葉緑体から核への定常的な DNA の流れが生じている。(Matsuo et al., Plant Cell 2005 を改変)

体ゲノムの遺伝子はすぐにも全員が核へ転居してしまいそうです。しかし、実際はそうになっていません。その理由の一つは、葉緑体と核では、プロモーターをはじめとする発現制御配列が全く異なっているからです。とすると、葉緑体から核へ移動した構造遺伝子は、どうやって新しいプロモーターを獲得するのだろうか、という疑問が生じます。もっと一般的に言うと、核のなかで、新しいプロモーターの出現はどのようにして生じるのか、ということです。実は、私たちの研究グループがRNA エディティングと並んで力を入れているもう一つの研究テーマが、この「プロモーターの発生」なのです。これまで試行錯誤でいろいろな実験を進めてきたところ、核ゲノムの中に新しい構造遺伝子が挿入されると、一定の頻度で、新しいプロモーターが出現するのではないか、ということを示唆する知見が次第に蓄積してきました。この問題が解決すれば、葉緑体から核への遺伝子転移のメカニズムだけではなく、ゲノムがどのようにして多様な遺伝子群をつくりだすのか、という生物進化の根本的な謎に、新たな理解が与えられるかもしれません。読者の皆さんは既にお気づきかもしれませんが、この問題には、non-coding RNA や、核内での転写と転写後プロセスのクロストークなど、まさに RNA レベルでの核内

ネットワークの問題が絡んでいます。

葉緑体というと、光合成を筆頭とした、典型的な植物生理の研究対象と思われがちですが、実際は、RNA 世界とゲノムをつなぐための、沢山の手掛かりが隠されています。葉緑体と RNA を通じて、新たなゲノム生物学の領域を拓きたい、というのが私たちのグループの、これまた隠された願いです。



### プロフィール

1985年北海道大学大学院理学研究科博士課程修了、北海道大学遺伝子実験施設助手、同理学部および同大学院地球環境科学研究科助教授などを経て、1999年より、名古屋大学遺伝子実験施設助教授。

**小保方潤一**

Junichi OBOKATA

(名古屋大学遺伝子実験施設)

<http://www.gene.nagoya-u.ac.jp/~obokata-g/index-j.html>

## ◆ 海外からの便り ◆

## アメリカゆるゆる体験記

泊 幸秀

〔マサチューセッツ州立大学医学部〕  
〔Zamore 研究室〕

早いもので、渡米してもう1年半が経つ。こちらに来る前は、新しい分野での研究、そして見知らぬ土地での生活に不安が募るばかりであった。幸いな事に、現在携わっている RNAi の研究には、学生時代に渡辺研上田研で叩き込んでいただいた RNA, RNP の実験手法や考え方が多いに役立っているし、また現ポスの良き指導もあり、日々充実した研究生活を送っている。むしろ最初に直面したのは、言葉、社会、そして人々の考え方や常識の違いである。今となっては笑い話ではあるが、渡米後に身の上に起こった、日本では考えられない(?) 体験談にお付き合いいただければ、と思う。

## 渡米初日

飛行機の中、寂しさで泣き出してしまった妻をなだめながら、しかし自分も泣き出したぐらい不安な思いでボストンのローガン空港に降り立ったのが2003年春。ニュー



電動ドリルでブラインドを取り付け中の筆者

そうは言っても、アメリカ人のいい加減さも、裏を返せばおらかさであり、移民を受け入れて来た懐の深さなのであろう。小さな事にこだわらずにゆったりと生きられるのは、慣れてしまえば日本よりも楽な面もあるし、人々がそれぞれの人生を楽しんでいるという雰囲気が感じられる

イングランドの4月はまだまだ雪が残っていた。リムジンが迎えに来てくれるという話だったが、ロビーに出てどこを探しても“Mr. & Mrs. Tomari”の札を持った人は居ない。一人30キロのスーツケース2個、二人で計120キロの荷物を引きずりながら、到着ターミナルのリムジン専用駐車場にたどり着き、目的の車を見つけた時には、

到着して既に2時間が経っていた。くたくたになりながら車に乗り込み、1時間ほどでUMASS (マサチューセッツ州立大学) 医学部キャンパスのある、マサチューセッツ州

第二の都市ウースターに到着(第二の都市と言っても東大柏キャンパス並みの田舎である)。ボスの計らいで、最初の一ヶ月は家具付きのウィークリーマンションのようなアパートに泊まれることになっていたのだが、空港での時間のロスもあって、アパートに到着した頃は日もとくに暮れていた。当然オフィスも閉まっている。秘書さんからのメールによると「オフィスが閉まっている場合はキーボックスの中に鍵が有る」とのこと。アパート付属のフィットネスクラブで住人らしき人を見つけ、場所を教えてもらい、さて、

と、キーボックスを開けたところ、なんと空っぽ。何度底を手で攫っても無いものは無い。途方に暮れて運転手さんに状況を話し、携帯電話をお借りしてボスの自宅に電話をすることになった。ボスの趣味は、日曜大工、とはいえ半端なものではなく、自分で10年がかりで家の拡張をしているのだ(完成は7年後の予定だとか)。その日も、夜だというのに、屋根かどこかに登っていたらしく、奥様が電話に出られて、今立て込んでいて手が離せないとのこと。

「Emergency なんです!!」と言って、なんとか電話口に呼んでもらい、半泣きで「鍵が無いんです」と言うと、「Oh, オフィスが忘れたのかな?」となんと拍子抜けな返事が帰って来た。「どうしましょう?」「じゃあ××ホテルは分かる?そこに泊まりなさい。お金はまた後で精算しよう」とのこと。そのホテルは、前年の秋に面接に来たときに泊めてもらったところだったので場所は分かる。リムジンに再度荷物を詰め込み、帰ろうとしていた運転手さんをお願いしてホテルまで行ってもらうことになった。途中「もし満室だったら・・・?」という不安がよぎるも、「確か面接の時は人はまばらだったよな・・・」と言い聞かせてホテルに到着。が、なんと不安は的中。今日に限って大学関連のパーティがあるとかなんとかで、全室埋まっているとのこと。数キロ先のホテルを紹介されるが、運転手さんも場所



音楽仲間の別荘でジャムセッション中。  
後ろ向きでキーボードを弾いているのが筆者。

が分からない様子。もう一度ボスの自宅に電話を入れて事情を説明すると、「君はパスタは好きか?」。え??・・・訳が分からず「Yes」とだけ返事すると「ちょうど今茹でてるから、来なさい。付け合わせはアスパラでいいかな?」・・・そんなわけで、妻共々、渡米初日からボスのご自宅にご厄介になることになったのである。その夜、時差ぼけとマシンガンのような英語と一生懸命作る笑顔でへろへろになったのは言うまでもない。就寝前「明日はどうしましょう?」と聞くと「とりあえず寝たいだけ寝て、起きたら、ご飯を食べさせてあげるから、それから考えよう。明日アパートに入れたらいいね。」との返事。何ともおおらかな国に来たものだ。

## アパート

そんなこんなでウースターでの生活がスタートした。最初1ヶ月暮らしたアパートは、フィットネスクラブもあるぐらいで、かなり立派で綺麗なところだった。もちろんそこに住み続けることもできたのだが、貧乏なボスドク1年生には少々値が張る。安めのアパートを探すのが、ウースターはボストンへの通勤圏で年々家賃が上がっており、なかなか懐具合に見合う良い物件が無い。そんな時、たまたま、研究室の学生さんがアパートを引っ越すことにしたらしく、空いた部屋に入居すればどうか?、という話を持って来てくれた。そのアパートは少し安めで大学にも近く、実際UMASSのボスドクも多く住んでいるのだが、人気が高く、新規契約するには数ヶ月待ちだと言う状態だった。しかし、形式上その学生さんのルームメイトとして入居すればそのまま部屋を引き継げるし、しかも(その学生さんが契約した)数年前の安い家賃で借りられるというのだ。二つ返事で同居人契約を結び、新しい生活をスタートさせたのは良いが、部屋は前の住人が出て行ったままの状態、お世辞にも綺麗とは言えなかった。ハウスクリーニングのサービスを自腹で呼び、その後も日々掃除と創意工夫を重ね、よ

うやく普通に生活できる状態になった。ところで、アメリカは、うちのボスの様に、日曜大工というかDIYが盛んで、とにかく何でも自分でやってしまう。テレビもDIYを専門とするチャンネル(一日中、壁塗りや床張り、扉の取り付け方、壁の取り壊し方などの番組をやっている)が複数あるし、ホームセンターのお化けの様な巨大な店も各町に一軒はあり、柱から壁から窓まで何でも売っている。僕もせっかくなので、折りたたみ式ベッドの組み立てに始まって、もらいうけた古い机のペンキ塗りやら、ウォッシュレットの設置、水道の配管、照明用の電線の配線、棚やカーテンレールやブラインドの取り付けなど、色々やってみた(というより自分でやるしかない)。日本だったら「趣味は日曜大工です」と言えるぐらいにはなったかもしれない。さて、そのアパートで半年ぐらい住んだ頃、前の住人である学生さんの契約が切れ、僕らが正式にアパートと契約する事になった。その際、A.家賃は据え置きで部屋もそのまま、あるいは、B.家賃を新規契約と同じ額に値上げする代わりに部屋をリフォームする、のどちらかを選べると言われた。B.の場合、壁の塗り替え、カーペットの張り替え、バスルームのリフォームなどをやってもらえるという。しかも、「住みながら1週間で終わる」ということだったので、迷わずB.を選ぶ事に。ところが、当初工事が入ると言われていた期日になっても、待てど暮らせど、誰も現れず何の連絡も来ない。しぶれを切らしてオフィスに連絡をするも、新規契約がたくさん入ったのでその工事が終わってからになる、とのこと。話が違うということで、何度も電話をしたり手紙を書いたりもするが、のれんに腕押し状態。ある日、さすがに怒った口調で電話を入れると、向こうも半分切れた口調で「じゃあ今日の午後カーペット張り替えるわよ」との返事。「今日、と言われても、今から家具を動かすのか?」と思ったが、「今日」を逃すと今度いつになるか分からない、ということで、泣く泣くラボを休み、怒りに震え



学科のクリスマスパーティにて。ラボのメンバーの一部とその家族。最前列向かって右がボス(Phil Zamore)、二列目向かって左端が筆者。

る妻と二人でせっせと家具を移動し、なんとか午後間に合わせた。その後も、「じゃあ明日やる」と言ってみたり、やると言った日に誰も来なかったり、なんだかんだで、「1週間で終わる」どころか、全部完了したのはなんと3ヶ月後であった。アメリカ人の同僚に話をすると、驚くでもなく「まあ、アメリカは何でもやるのが遅いから。でも終わってよかったね。」とのこと…みんなとても気が長いのである。ちなみに、その後、隣に引っ越して来た住人が、朝から晩までラテン音楽を地響きの様な重低音で聞くのに耐えかねて、最近再び引っ越した。新しいアパートでも、二カ所のガス漏れ(そしてそれを漏れていないと言い張る配管工)や、シャワーから熱湯が止まらなくなる事件、など色々あったが、今はようやく静かで安らかな日々が送れている。

### 住めば都？

こういう話はまだまだ書ききれない程あるし、また他の日本人(に限らず海外からの)ポストドクの人々の身に也大なり小なり起こっているそうである。文化の違い、海外生活の醍醐味、と言ってしまうとそれまでだが、よくぞこれでこの大国が動いているなどと思うことも少なくない。しかし、そうは言っても、アメリカ人のいい加減さも、裏を返せばおおらかさであり、移民を受け入れて来た懐の深さなのであろう。小さな事にこだわらずにゆったりと生きられ

そして何よりも、雑用が無く、時間の使い方が効率的で、一流の研究者が揃い、毎日熱いディスカッションが繰り広げられているアメリカの研究環境は大変魅力的で、日々学ぶ事が多い

るのは、慣れてしまえば日本よりも楽な面もあるし、人々がそれぞれの人生を楽しんでいるという雰囲気が感じられる。家族や友人と過ごせる時間も多く、また、音楽好きな

僕にとっては、アマチュアミュージシャンであってもみんな自宅に専用のスタジオを持っていて、ビール片手に気軽にジャムセッションできるという環境はとてもうらやましい。そして何よりも、雑用が無く、時間の使い方が効率的で、一流の

研究者が揃い、毎日熱いディスカッションが繰り広げられているアメリカの研究環境は大変魅力的で、日々学ぶ事が多い。帰国する度に、町や施設の清潔さ、人々の礼儀正しさや気配りの細やかさなど、「日本はなんと良い国か!」と感じるが、「住めば都」と言うことだし、もうしばらくはこのゆるゆると時が流れるアメリカの土地で精進して行こうと思う。

### プロフィール

1998年東京大学工学部卒業。2003年同大学大学院工学科より博士(工学)取得。学部から大学院まで、渡辺公綱教授、上田卓也教授のもと、tRNA末端修復酵素の研究を行う。同年4月より現在まで、マサチューセッツ州立大学医学部、Phillip D. Zamore研究室でポストドク(2004年よりヒューマンフロンティアサイエンスプログラム長期フェローシップ研究員)として、RNAi、特にRISC形成過程の生化学的解析を行っている。

泊 幸秀

Yukihide TOMARI

(マサチューセッツ州立大学医学部)

## Society

# 薬学の教育現場で起きている事

安西 偕二郎 (日本大学薬学部生物薬学科)

「最近考えている事でよいので、RNA Network Newsletterに、短い文章を書いてくれませんか」という悪夢のようなメールが徳島大学の塩見さんから送られてきました。「何故、私か」と思いました。思いあたるふしと言えば、ごく最近までBCIRNAの仕事をして来て、数年前に、FMRPの事で塩見さんにお世話になった事があったからかと思えますし、何故、そんなに長い間、一つのRNAに拘っていたのか、不気味で、暇な奴だと興味を持たれたのかも知れません。それに、歳から考えて

「グズグズ研究してたら、すぐ死んじゃうよ」

「この分野に入ったきっかけを、若い研究者の参考に」と言われても仕方ないような気もしました。最近では、時々しかできない研究の事は、後半部分で少しだけお話する事にしまして、私が30年近く所属して来た私学の薬学教育の中で、最近、起きている事についてお話させていただきます。定年まで、余すところ数年になりました。「グズグズ研究してたら、すぐ死んじゃうよ」と恩師に言われた事を思い出しています。その恩師も、今年、亡くなりました。もう、「相変わらずグズグズし

ている」事の言い分けもかきません。この歳になりますと、仕事は、ややもすると研究から違う方向にそれる事が多く、もしかしたら、そういうマネジメントのような事が研究より向いていたのかもしれない等と考える日々が続いています。

薬学では、今、それぞれの大学が生き残りをかけて工夫をこらしています。ご存知のように、薬学の教育年限は医師、歯科医師、獣医師などと同じ6年間に延長されます。

議論は随分長く20年を超えていたらしい。しかし、最後は、大方の予想とは違って坂道を転げるような急展開を見せました。現在、全国の薬学の教育の現場は平成18年度からの開始に向け、私どもと同じく本当に大童で準備に取り組んでいるのではないのでしょうか。新しい薬学教育では、医療に役立つ知識・技能と心を備えた薬剤師を育てる事が目指されています。と、いう事は、これまでの薬剤師は医療に役に立っていなかった事になるのでしょうか。「怒られますよ、そんなわけないでしょ」。

私学では、最近では卒業生の7割位が薬剤師免許を使って仕事をしています。国・公立は、4人に1人位ですから、かなり事情が違います。この違いは、国・公・私立それぞれの大学の教育目標やら、卒業後の職業選択における基礎研究の位置付けの違いを反映しているようで、現在の薬学の修業年限延長に対する考え方に混乱をもたらしている原因の一つのように思えます。確かに、私が育てられた国立大学の薬学部では、当時、学生の間では、薬学部を「第二理学部」とか「雑学部」などと揶揄していた事を思い出します。

その是非について、ここで議論をする事は適切ではないと思います。私自身は70年にこの分野に入りました。難しい時代でした。既に何年か勤めていた機械工学分野の企業をやめての転進であった事もあり、60年代から顕在化していた薬害や日本社会の高度成長期に見られた様々な環境汚染に関心がありました。もう定かではありません。しかし、薬学の門を叩いて時をおかず、あっという間に生命科学系基礎研究の面白さに引きずり込まれてしまった。制限酵素も十分にはない時代で、お金のある隣の研究室にはEcoRIというやつがあるらしいとか、400字位、記憶のできるコンピュータが3階のなんとか研究室にはあるらしい、と噂する時代でした。おかしいでしょう？想像して頂けるでしょうが、それから続く20世紀後半の興奮のルツボの中で、あっという間の、生命科学の不思議の世界のトリコでした。振り返って「面白かった。大した事はできなかつたけど、いやあ面白かった。ちょっと大変だったけど」と、つくづく思います。美しい研究が、驚くほどに簡潔な理論に支えられている事がありました。まさに、「Simple is the Best」で、そういう発見をあまた目撃できたのも、とても幸せでした。若干、忸怩たる思いや、同じ生活を繰り返すのはもうゴメンだなあ、という気持ちも伴いますが。私の研究室にも学生がいますので、すべてを過去形だけで語ってはしかられます。

「成長したねえ」と感ずるのは、自ら判断して行く道を決められるようになった時だと思えます。決められるようになるには、まず学んで、次に考える事が必要です。不思議な事に、知識の量はやがて未知を解く事ができるという、応用力というのでしょうか、質的に違ったものに変換されて行くようです。そこら辺りの理屈は、どの位分かっているのでしょうか。長く教育界にいて、恐らく私たちの大切な役割は、フォアグラのガチョウがされるように知識を詰め込む前に、「あなたや私たちは、一体、何故、学ぼうとしているのか」という部分への拘りだろうと、そのように思えます。この作業は、過去のものにしてはなりません、と、いつも自戒しています。

薬学の教育期間を延長する説明としては、医療の現場で、これまでよりもっと役に立つ薬剤師を育てるという事が第一に掲げられています。従って、予定されている6年間の薬剤師育成プログラムが、研究主体の教育プログラムと相容れないのは仕方ありません。研究でも、一つのテーマを選べば他のテーマは選べない、つまり他は捨てる事を意味します。薬学領域には居るが、研究主体の教育で過ごした場合には、薬剤師の資格を同じ6年間で得る事はできない。誰にも分かりやすい、当たり前の制度でなければ、2年延長がこれからの薬剤師養成に必要なのだと、社会に対して説明し続ける事は難しいのではないかと思います。しかし、薬学研究に対する見当違いとも思える批判には与したくありません。薬学からは役に立つ、例えば新薬の開発に結びつくような研究はされていない、などの意見を聞く事があります。研究成果の意義を分かりやすく説明してこなかった責任は研究者にもありましようが、声高に研究の実利性のみによって価値判断をするのは、大雑把にすぎ、もう少し慎重であって欲しいと思います。いずれにせよ、今後、薬学研究におけるテーマ設定と得られた成果について、客観的な評価は勿論ですが、何にもまして研究者自身による説明責任がますます重くなって行くと感じています。私自身にとっては、振り返ってよく考えてみても、教育も研究も欠く事ができない大切なものでした。勿論、今もそうです。私学に転ずる事を、研究を諦める事と表現する方もおられます。私は、

不思議な事に、知識の量はやがて未知を解く事ができるという、応用力というのでしょうか、質的に違ったものに変換されて行くようです

薬学の教育期間を延長する説明としては、医療の現場で、これまでよりもっと役に立つ薬剤師を育てるという事が第一に掲げられています。従って、予定されている6年間の薬剤師育成プログラムが、研究主体の教育プログラムと相容れないのは仕方ありません

薬学部を「第二理学部」とか「雑学部」などと揶揄していた事を思い出します。その是非について、ここで議論をする事は適切ではないと思います。私自身は70年にこの分野に入りました。難しい時代でした。既に何年か勤めていた機械工学分野の企業をやめての転進であった事もあり、60年代から顕在化していた薬害や日本社会の高度成長期に見られた様々な環境汚染に関心がありました。もう定かではありません。しかし、薬学の門を叩いて時をおかず、あっという間に生命科学系基礎研究の面白さに引きずり込まれてしまった。制限酵素も十分にはない時代で、お金のある隣の研究室にはEcoRIというやつがあるらしいとか、400字位、記憶のできるコンピュータが3階のなんとか研究室にはあるらしい、と噂する時代でした。おかしいでしょう？想像して頂けるでしょうが、それから続く20世紀後半の興奮のルツボの中で、あっという間の、生命科学の不思議の世界のトリコでした。振り返って「面白かった。大した事はできなかつたけど、いやあ面白かった。ちょっと大変だったけど」と、つくづく思います。美しい

果の意義を分かりやすく説明してこなかった責任は研究者にもありましようが、声高に研究の実利性のみによって価値判断をするのは、大雑把にすぎ、もう少し慎重であって欲しいと思います。いずれにせよ、今後、薬学研究におけるテーマ設定と得られた成果について、客観的な評価は勿論ですが、何にもまして研究者自身による説明責任がますます重くなって行くと感じています。私自身にとっては、振り返ってよく考えてみても、教育も研究も欠く事ができない大切なものでした。勿論、今もそうです。私学に転ずる事を、研究を諦める事と表現する方もおられます。私は、

果の意義を分かりやすく説明してこなかった責任は研究者にもありましようが、声高に研究の実利性のみによって価値判断をするのは、大雑把にすぎ、もう少し慎重であって欲しいと思います。いずれにせよ、今後、薬学研究におけるテーマ設定と得られた成果について、客観的な評価は勿論ですが、何にもまして研究者自身による説明責任がますます重くなって行くと感じています。私自身にとっては、振り返ってよく考えてみても、教育も研究も欠く事ができない大切なものでした。勿論、今もそうです。私学に転ずる事を、研究を諦める事と表現する方もおられます。私は、

果の意義を分かりやすく説明してこなかった責任は研究者にもありましようが、声高に研究の実利性のみによって価値判断をするのは、大雑把にすぎ、もう少し慎重であって欲しいと思います。いずれにせよ、今後、薬学研究におけるテーマ設定と得られた成果について、客観的な評価は勿論ですが、何にもまして研究者自身による説明責任がますます重くなって行くと感じています。私自身にとっては、振り返ってよく考えてみても、教育も研究も欠く事ができない大切なものでした。勿論、今もそうです。私学に転ずる事を、研究を諦める事と表現する方もおられます。私は、

果の意義を分かりやすく説明してこなかった責任は研究者にもありましようが、声高に研究の実利性のみによって価値判断をするのは、大雑把にすぎ、もう少し慎重であって欲しいと思います。いずれにせよ、今後、薬学研究におけるテーマ設定と得られた成果について、客観的な評価は勿論ですが、何にもまして研究者自身による説明責任がますます重くなって行くと感じています。私自身にとっては、振り返ってよく考えてみても、教育も研究も欠く事ができない大切なものでした。勿論、今もそうです。私学に転ずる事を、研究を諦める事と表現する方もおられます。私は、

果の意義を分かりやすく説明してこなかった責任は研究者にもありましようが、声高に研究の実利性のみによって価値判断をするのは、大雑把にすぎ、もう少し慎重であって欲しいと思います。いずれにせよ、今後、薬学研究におけるテーマ設定と得られた成果について、客観的な評価は勿論ですが、何にもまして研究者自身による説明責任がますます重くなって行くと感じています。私自身にとっては、振り返ってよく考えてみても、教育も研究も欠く事ができない大切なものでした。勿論、今もそうです。私学に転ずる事を、研究を諦める事と表現する方もおられます。私は、

どうだったのでしょうか。どうも、「教育のためにこそ、研究の現場に居続けたいと思っていた」と、まとめると一番シクリするように思えます。もしかすると、私は、いつまでも工学からの転向組みで、結局のところ、この素敵な研究の世界に紛れ込んだ傍観者であったのかも知れません。仮にそうであっても、今回の薬学の教育制度改革には、とても心配な面があると感じています。

最後に、研究の事について少しだけお話をさせていただきます。私は、BC1RNA にかかなり長い間、拘っていました。この小さな RNA は脳に特異的ともいえるほど神経細胞に多く、樹状突起に運ばれます。ずっと拘った理由はもう忘れてしまった部分もありますし省略させていただきますが、脳・神経など殆ど独学ですので、この仕事を通して神経細胞の事は勿論、RNA 輸送やら後シナプス部での mRNA の翻訳調節が学習とか記憶にとって、とても大切だという事も学びました。「ヘーそうなのか。知らなかった」というのりでした。私たちの仕事ではありませんが、この BC1 物語は、FMRP がこの RNA と共同して後シナプス部における翻訳を調節しているという報告で、一区切りのように思えます。決着がついたとは思っていませんが、最近の microRNA による翻訳調節ブームもそういう結論を「ありそうだ」と後押ししているように感ぜられ、気持ちは微妙です。神経細胞の樹状突起に運ばれるこの小さな RNA にも、やがて誰しものが納得できる役割が与えられるものと思います。現在は、BC1 にある樹状突起輸送 *cis* 配列に *in vitro* で結合するタンパクで、Pur  $\alpha$  と呼ばれる RNA 結合タンパクについて調べています。このタンパクは Edward Johnson によって発見され、DNA の複製や転写、細胞周期の調節などで役割を果たしている事が知られていたものです。私たちは、このタンパクが FMRP, Staufen, myosinVa などと共に mRNA に結合している事を報告しました。最近では、このタンパクが特定の神経細胞の発生・分化に関係している事や KIF5 による mRNA 顆粒の輸送に、他のタンパクと共に必須である事が示されました。また、FMRP や Staufen などと一緒に mRNA に結合している事は、別の研究室でも、ごく最近観察されています。2-3 年前までは一本鎖 DNA 結合タンパクとされ、RNA に対する結

「教育のためにこそ、研究の現場に居続けたいと思っていた」

合性など議論もされていなかったのに、今はもう細胞質で mRNP の構成タンパクです。こういう状態にも微妙な苛立ちを覚えます。とにかく、Pur  $\alpha$  が *in vitro* では翻訳抑制活性を示す事を考えますと、このタンパクは核内での機能に加え、mRNA の輸送や翻訳調節を通して、細胞質における遺伝情報発現の多彩な過程で働いていると想像できます。Pur  $\alpha$  は、核内での転写反応で生じた mRNA と結合し、細胞質での局在場所や翻訳時期などの決定に関与しているのではないかと考えています。FMRP のシナリオと同じだと言われるかもしれませんが、とても面白く「本当にそうだとよいがなあ」と、いつも思っています。

シナプスの傍らで、シナプスの伝達効率を可塑的に変換するタンパクが作られるのであれば、mRNA がその場所へどのようにして運ばれ、翻訳されるのか、当然、大切でドキドキする課題です。そういう現象を、私たちが、自らの手で解き明かしたいとは思いますが、そう、事がうまく運ばなくとも仕方ありません。最近、スプライシング反応の過程で生じる EJC 形成が、細胞質における mRNA の局在場所までを決めている事が報告されました。転写されて生じた mRNA-タンパク複合体の中には、細胞質での行く末を決めるタンパクが、少なくとも一部は、既に核の中で用意されているという事でしょう。

mRNA 結合タンパクが大切なんて「もう言い古された結論だよなあ」と、そんな事を考えながら、今日も夕方、研究室に顔を出して「今日、どうだった?」「どうだったって、何がですか?」等と、学生とトンチンカンな会話を交わしています。6 年制薬学教育に関連した書類の山に埋もれながら、一日に一度は、1 つでも多くのデータを見たい、議論をしたいと思っています。

#### プロフィール

1945 年生まれ。1967 年東京大学工学部卒。1972 年東京大学薬学部卒。1977 年東京大学大学院薬学研究科博士課程修了。1998 年日本大学薬学部教授、2002 年 4 月より薬学部長。

#### 安西偕二郎

Kaijiro ANZAI  
(日本大学薬学部)

## 四 小 咄

### 廣瀬哲郎

〔 科学技術振興機構さきがけ研究員  
東京医科歯科大学 〕

国外に出てニュアンスや常識の全く違う世界に身を置いてみると、それまで考えもしなかった事につまずいたり、驚いたり、さらには客観的に考えたりしてしまいます。ここでは、私の海外生活中で印象深かった個人的なエピソードを紹介させていただきます。

#### 1. 黒い髪の日本人について

慎み深く生きるというのは、日本人独特の美意識の現れであると思います。私自身の事を考えてみても、感情を奥に隠そうとする性癖があるように思われますし、自分が意図するところを相手に「察してもらおうとする事」もしばしばです。また直接的な刺激よりも、むしろ隠されていたものが何かの拍子で見え隠れするさまなどに強くひかれたりすることもあります。ところが国外に出てそれまでの「常識」が通用しない状況になり、同時に特有の慎み深さを捨てきれないでいると、いささか厄介な混乱状態に陥る事になります。さらに日本人特有の恥の意識が、この混乱に拍車をかけることになります。

アメリカの学生たちは大なり小なり自己を表面に押し出し、評価を乞うということをしばしばするようです

れまで萎縮していた私の凝り固まった部分を崩壊させてくれるものでした。

それまでの私は、アメリカ人的に振る舞う事を自らに課していたと思います。しかしながら、実は外国にいるからこそ外国人はそのアイデンティティをさらけ出すことに価値がある、と気づいたのでした。海外での素直な暮らし方信条は「日本人らしく凛として」といったところでしょうか？日本人らしいベタベタの英語でもいいのです（正しく話すことが大切です）。ブロンドやブルネットの中での美しい黒い髪は、日本人のアイデンティティの象徴のように思われました。

ところが自問自答の末、このような答えを見いだしたと気を良くしていた私は、帰国後、反乱する奇妙な英語表現の数々、そして何とも中途半端にカラフルな髪が通り過ぎていくのを目の当たりにし、この答えを日本国内で実践するのは、逆に波風をたてかねないという新たな悩みを持ち始めています・・・。

#### 2. Jack & Diane -ハッタリのすすめ-

私がアメリカで生活を始めたころは、人一倍こうした感情の狭間で混乱し、不思議な劣等感に苛まれていた気がします。それは大部分が貧困な言語力によるものであることは分かっていたのですが、日常生活における振る舞いや容姿に至るまで、周囲のすべてのものの中で「冴えない日本人」である印象を勝手に背負っていたと思います。当地には多くの日本人留学生がおり、少なからず似たような悩みをもっていたようでした。しかしそんな中でネイティブスピーカー並みの会話をたしなみ、ジェスチャーから立ち振る舞いまでうらやましいほどキマっているT氏がおり、「いつになったら自分もあのようにできるようになるのか？」と思ったものでした。ところがあるパーティーでT氏をよく知るデンマーク人Kと話していたときの事です。突然彼女が言ったのです。「Tは確かに英語は上手だけれど、でもあれだと彼が日本人なのか、アメリカ人なのか分からないわ。なんか中途半端ね・・・」この何気ない一言は、そ

アメリカ生活初期に得た教訓は、「OK! やっておくから」或いは「大丈夫、電話するから」などという調子の良い言葉に遭遇したら、すべて語尾を否定形に変えて解釈するのがよいということです（例えば上記の文句は「OK! 放っておくから（知らないよ）」や「大丈夫！多分電話しないから」と読み取ります）。私たち日本人にはこれらは受け入れ難く、言われた通りにおとなしく待つてしまった後に、ようやく「ウソ」だと気づき真面目に腹をたてたりします。「ウソ」の概念は、各国違うようだという事をこうして肌で感じとっていくのです。これらは言わば「ハツハリ」とでもいうもので、面倒なことを回避するためなどに日常的に使われており、時には困ってしまうこともあります。ハツハリという私にとっては、U-HAUL という悪名高きレンタルトラック屋とのトラブル話が印象的ですが、あま

りにも個人的な話ですので、今回は研究室での印象的な体験をご紹介します。登場人物は Jack & Diane, 二人の若いアメリカ人学生です。

私と一緒に働く事になった (Jack ならぬ) J は、半年間の研究室研修 (学部の学生実習のようなもの) のために研究室に来ていましたが、それまでの1ヶ月の間にすでにシロバキア人大学院生 P とあわやつかみ合いの喧嘩の寸前までいった札付きものでした。困惑したボスが思案し「温和で、物わかりよく、無害なテツに」と私のもとに送られて来たのでした。さて一方の Diane はカレッジを出た後に、一念発起し医学系大学院に編入を果たした女の子で、典型的アメリカの「おせっかい型オバさん予備軍」という強烈な風貌でした。

J との実験は困難を極めました。「末は医者かミュージシャン」と豪語する J は、現代音楽論という講義を受講しており「ブリティッシュパンクバンド、スージー・アンド・バンシーズとザ・クラッシュの音楽性の比較」などというレポートをベンチの傍らで書いていたかと思いきや、ラッパのごとく軽いステップを踏みながら  $10\mu\text{Ci}$  の  $\alpha\text{UTP}$  をピベッティング・・・という具合だったのです。ある日、J のベンチが妙に荒れているのに気づいた私は、ガイガーカウンターをあてたところ驚異的な汚染を発見。そしてそれはベンチに留まらず彼の使っていたほとんどすべての器具、ゴミ箱、シンクにまで及んでいました・・・。半年が夢のように過ぎ、J は数枚の現代抽象絵画のようなノーザンプロットを残して去って行きました。私はボスと相談し「恩赦の念」を込めて B- (マイナス) という評価を呈しました。

一方の Diane はというと・・・。彼女は大学院生としてやって来た3日目には、研究室で起こった10年分の出来事を誰よりも知っている、という雰囲気を感じ始めました。研究テーマを決める段になり私のところにやって来た彼女は、ひとしきり自分が哺乳類の遺伝子発現にどれほど精通しているかを語った後、ついにうっかりペンを走らせてしまったのでした。「イントロンはスプラシングでこう切り出されるから云々・・・」彼女が自信満々に書いたラリアットイントロンが図1の通りです。Diane はそれから3週間ほどラボに出入りをしていましたが、ある日突然姿を消し、彼女のもとのフィールドの研究室に移ったと聞きました。

さて話は再び J に戻ります。ラボを去って1ヶ月ほど経ったある日、神経質そうな顔で現れた J は、自分の使っていたベンチの整理をしたいと唐突に言い出しました。そのベンチはすでに別の学生が使っていたのでそれを伝えると何

も言わず素直に部屋を出て行きました。入れ替わりにボスが怪訝な顔つきで私のところに来て「Jは何の用事で来たの?」と問いかけてきました (この時ボスにはその後遭遇する状況が予測できていたようなので)

数時間後、私は突然教授室に呼ばれました。なんとそこには J がおり、困り果てた顔のボスが言うには「Jが B- の評価が気に入らず談判に来ている」。J の言い分はそれはすばらしいものでした。「自分は毎日一生懸命注意深く働いた。テツの言う通りに働いたし、結果も十分出した (注: 結果=現代抽象絵画)。当然 A をもらえるはずなのに B- がついていたのは何かの間違いではないか? 自分のこれまでの受講科目は全部 A なんだから B- は困るんだけど云々」ハツタリもここまでいくと流石のアメリカでも通りません。ボスと私のきめ細やかな説得は、夜の10時過ぎにまで及び、「もはや覆らぬ」と悟った J は案外素直に去って行きました。

私にとって、痛ましいくらい明白なハツタリをかます J

や Diane は全くとって異様な存在に映りましたが、それでいて彼らの姿は、まるでかつてのアメリカンニューシネマの主人公のごとく憎めない残像なのです。そして驚いたのは、ボスが彼らのこういう言動をある程度予想していたらしいことです。J たちのやり方は、あまりにも大味で粗雑なものでしたが、アメリカの学

生たちは大なり小なり自己を表面に押し出し、評価を乞うということをししばしばするようです。私たちからすると、あまりにもあからさまな印象を受けますが・・・。しかしこの点が、「評価をしてもらう」が基本で、「待ちの一手」の日本の学生とあまりにも大きく異なるところだとつくづく実感する今日この頃です。

### 3. 金の背光—そして Steitz のこと—

神々しいという言葉は、日常生活では縁遠いものですが、「もしかしたらこのことかも」と感じられる瞬間のお話をします。私のボスだった Joan Steitz は、人をその気にさせる不思議な能力を兼ね備えています。有名な彼女の笑顔と連続瞬きの併せ技は、ボスドクが良いデータを出した時に祝福の意を込めて用いられる一方で、大学院生に対して困難な実験を仕向ける時などにも効果的に用いられます。ラ

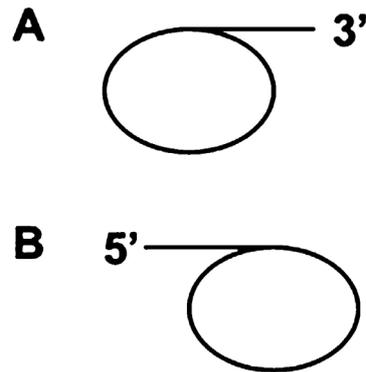


図1 ハツタリ型ラリアットイントロン どちらがハツタリでしょうか?

しかしこの点が、「評価をしてもらう」が基本で、「待ちの一手」の日本の学生とあまりにも大きく異なるところだとつくづく実感する今日この頃です

ポのメンバーは、いつの間にかその虜になっており、それぞれ「Joan からの祝福」を至上の喜びと感ずるようになっていきます(かく言う私もその一人でした)。北欧系血筋の彼女はそのルックスからも高い品格を漂わせていますが、講演の壇上に上がった時などにハッとするほどの輝きを放つことができました。まるで金色の鱗粉が放出されるかのごとく全身が浮き上がって見える気がしたのです。これは決して私だけの錯覚ではなく、複数のポストドクや大学院生もそれぞれの心の中で目撃したと証言しています。

そうした外見的なことは別にして、Steitz 教授はどうあっても「尊敬せざるを得ない」と感じられるポスです。彼女の研究室から報告される仕事には独特の薫香があります。時として決してエレガントとは言い難く、息が詰まるような苦しい手法を駆使してまでも一步を先んじようとするところに「Steitz らしさ」があると思います。外見の華やかさとは裏腹に、研究室での Joan は常にひたむきで、時には無骨なほどに真面目な一研究者です。毎週欠かさず行われるミーティングでの姿勢は、大風呂敷を広げない事、深部への苦しい一步を実現する事、そして最も効果的な方針を的確に言い当てる事、ではなかったかと思えます。彼女は学生が大好きで、彼らが紆余曲折の末に垣間見せる能力の片鱗を見いだすのが生き甲斐だと言っていました。しかし同時に怠惰で甘い学生には容赦なく厳しくあたることもしばしばでした。一方でポストドクには放任主義を敷いていました。テーマの選定から実験の進め方のすべてにおいてポストドクの考えが尊重されました。或る意味でこれは非常にきつい事でもある訳ですが・・・。

サイエンス抜きの Joan はあり得ないと人は言います。



Steitz 教授と筆者

時として決してエレガントとは言い難く、息が詰まるような苦しい手法を駆使してまでも一步を先んじようとするところに「Steitz らしさ」があると思います

競争主義がクローズアップされるばかりのアメリカのサイエンス社会ですが、一方で地に足のついた教育制度と哲学理想がしっかり存在している事を忘れてはならないと思います

「(ご主人の) Tom はヨットなどいくつか息抜きの趣味を持っているが Joan にはサイエンスだけだ。」と研究室に15年ほど居着いているポーランド人研究者が私に教えてくれた事があります。彼女はサイエンスが好きで好きで仕方がなく、自分と同じようにサイエンスの虜になっている人たちを同僚として尊重し、心を開いてつきあおうとしているようです。一方で、彼女の周囲の人々もそうした彼女の姿に敬意と共感の念を抱き、信頼関係を結ぶ事を無上の喜びと感ずられるようになるのです。こうした関係こそが研究室の最も目指されるべき姿ではないかと思えます。以前、有名なアメリカの音楽家レナード・バーンスタインが、曲者ぞろいのウィーンフィルの演奏家たちをあっと言う間に手懐けてしまったエピソードを聞いた時に、Joan と周囲の人々との関係と同じような温かな印象を持ちました。つまりそれは、彼女のずば抜けた scientific な才能によってだけではなく、ウィットに富んだ、それでいてひたむきな彼女の人間性によって裏打ちされているのです。そしてバーンスタインもそうであったと言われています。

#### 4. 光と真理—再び日本から—

帰国後、「日本に再適応してしまった」と感じたのは、往來の赤信号を抵抗なく待てるようになった時でした。実は何も来ない赤信号で、ぼーっと立ち尽くしている集団ほど異様なものはないのです。

こうした「規則に従っていけば間違いが起こらない」という考え方は、日本社会の一つの基盤になっていると思われまます。しかしながらその一方で、こうした姿勢のために日本では非常にきめの細かいサービスが受けられるわけです。アメリカ人は、こうしたやり方に対して「日本人は meticulous である」と言います。ご存知の通りアメリカのシステムの変わり身の早さは、時として驚異的です。それは一つに細かい事にこだわらないやり方と、「やり直し」を気にしない姿勢に支えられていると思います。ですから新しいルールをどんどん作り、「出たとこ勝負」的なスタイルを押し進めていけるのです(それは個人の生き方においてもいえることです)。こうした人々の作り出すサイエンスの世界では、さらに動きが鋭敏です。彼らは、先駆的な研究のことを「Cutting-edge な研究」という言い方をしますが、まさしく「先端」を取り合うような激烈な競争構造を呈しています。そしてそうした競争が激烈になればなるほど、それを好んでさらなる力を発揮するような輩もいるのです。

こうした世界の人々と「慎み深い日本人」の間には大きな隔たりがあると思えます。ですから最近の日本の研究者

の世界で起こっている奇妙な変革の波については複雑な心境で眺めざるを得ません。日本人の気質に即した「サイエンスの質」をアップされる独自の方法を考案することの方が大切なのではないでしょうか？競争主義がクローズアップされるばかりのアメリカのサイエンス社会ですが、一方で地に足のついた教育制度と哲学理想がしっかり存在している事を忘れてはならないと思います。私にはそればかりが目につきました。Yale大学のエンブレムにはラテン語で「Lux et Veritas (光と真理)」とあります。効率や応用性など目先のものに惑わされがちな今だからこそ、しっかり地に足のついた質の高いサイエンスを実践しなくてはならないと考えます。そしてそれが私の国外での研究生活の中で勝ち得た収穫であったと思います。



Yale大学のエンブレム  
「Lux et Veritas (光と真理)」

#### プロフィール

1995年名古屋大学大学院理学研究科中途退学、理学博士、名古屋大学遺伝子実験施設助手、米国イェール大学ポスドクを経て、2004年から科学技術振興機構さきがけ研究員及び東京医科歯科大学客員助教授。

#### 廣瀬 哲郎

Tetsuro HIROSE

(科学技術振興機構さきがけ研究員)

## Society

### 大学院教育 ③

# アメリカで Ph.D. を取得して思うこと

門 脇 辰 彦 (名古屋大学大学院生命農学研究科)

はじめに

編集長の塩見さんから、気楽に日米の「大学院教育」の違いに関する「文化人類学的」なエッセイを書けということで、前任者の栗原さん (Vol.3, No.1) の期待に答えるべく書かせて頂きます。とても気楽にはいけません、とほほ...。まず私の経歴を簡単に紹介します。1988年3月に名古屋大学農学研究科修士課程を修了し、同年8月に米国ケースウェスタンリザーブ大学医学研究科病理学専攻に入学しました。1994年1月にめでたくPh.D.を取得し、その後ハーバード大学医学部、名古屋大学生物分子応答研究センター、スタンフォード大学医学部、カリフォルニア大学サンフランシスコ校でポスドクをやり、1999年4月から現職の名古屋大学大学院生命農学研究科・農学部助教授になっています。アメリカでは上記4つの大学に所属しましたが、基本的な大学院教育システムは全く同じです。したがってこれから比較していくのは、アメリカの、主に医学研究科Ph.D. courseの大学院教育と名古屋大学大学院生命農学研究科(皆さんが所属されている大学院とは少し違いがあるかもしれませんが、良く似たもの

2年目に行った実験のデータ等を含めて、NIH grant proposal形式で論文を作製し、Thesis committeeに対して自分の研究計画を説明します。大学院生は、この試験にパスして初めてPh.D. candidateとして認められます

でしょう)ということになります。

#### 大学院入学時点における日米の違い

アメリカの大学院に入学した時点では、各々の大学院生の指導教官は決まっていません。私がケースウェスタンリザーブ大学医学研究科に入学した時は、まだ医学研究科所属の各々のDepartmentごとに大学院生を取っていましたが、翌年からはBiomedical Science Training Programとあって、丸ごと医学研究科のPh.D. courseの学生として取るようになりました。現在、アメリカの医学研究科のPh.D. courseは全てこのシステムになっているはずですが、つまりこれは、学生が将来Ph.D.を取得するために一緒に研究するfaculty(つまり指導教官)の選択の幅を広くするためのシステムです。ケースウェスタンリザーブ大学医学研究科でも、様々な分野の100人以上のfaculty(教官)がいますので、大学院生にとってはよりどりみどり状態です。そこで、大学院1年生は自分の興味に合う研究を行っているfacultyを平均して3人選び、最初の1年目にこの3人のfacultyの研究室を回ります。これがLab

rotation というシステムです。2年目に自分の指導教官を決めて、本格的に Ph.D. を取得するための研究がスタートします。

さて、日本の大学院は、皆さん御存知のように上記のシステムとは随分違ってきます。まず、大学院入学時点において既に指導教官は決まっております、学生も4年生時に卒論研究をやった研究室にそのまま大学院生として残るのが一般的でしょう。外部の大学から入学する場合にも、入学試験前に特定の研究室の教官と話しをして決めるというパターンだと思います。したがって、アメリカに比べ日本の大学院生の選択の幅は極めて小さいと言えます。

## Thesis committee と Qualifying exam について

Qualifying exam については、原田さんが既に述べられている (Vol.3, No.1) とおりです。2年目に行なった実験のデータ等を含めて、NIH grant proposal 形式で論文を作製し、Thesis committee に対して

自分の研究計画を説明します。大学院生は、この試験にパスして初めて Ph.D. candidate として認められます。さて、Thesis committee はこの Qualifying exam の時に初めて組織され、指導教官を含む4~5名の faculty で構成されます。Qualifying exam にパスした大学院生は、大体半年に一度の頻度で Thesis committee に対して、自分の研究の進展について報告する必要があります。実験がすすみ上手く行っていれば問題はありますが、難行している場合、勿論批判もされますが、実験計画の見直し等の適切なアドバイスが得られる機会になります。Defense が近くなれば、Thesis committee との会合が頻繁になり、Ph.D. thesis を書き始めても良いかどうか、何時 Ph.D. thesis を Thesis committee に渡して最終的な Defense をするのか等について検討することになります。したがって、Thesis committee は、Qualifying exam の時から最後の Defense まで大学院生について回ります。このシステムは、日本の大学院教育には存在しない、アメリカの大学院教育特有のものではないでしょうか。

## 大学院の講義における日米の違い

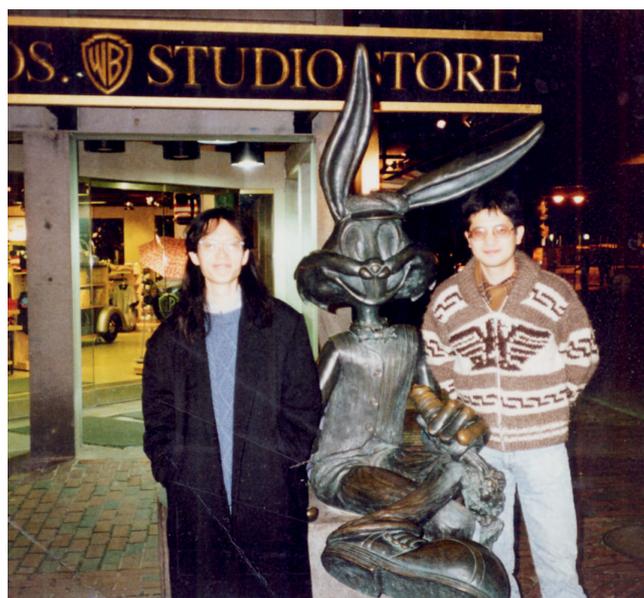
アメリカの大学院生は、研究室で実験だけやっていたら良いというわけにはいきません。後でも述べますが、アメリカの大学院1年生のバックグラウンドは極めて多様です。このため、医学研究科の Ph.D. course の大学院1年生は、Molecular biology や Cell biology 等の基礎講義の単位の取得が必修になっています。これらの基礎講義は4~5人の faculty が担当し、各々が最も強い研究分野に関連した講義をすることになります。教官は前もって全ての講義の準備をし、毎回の講義内容について説明してある分厚いシラバ

スを1回目の講義時に学生に配布します。学生はシラバス、参考資料を予習して講義に望むことになります。基礎講義のように受講生の多いクラスでは、試験の点数によって成績が決められ、通常 midterm と final exam の2回の試験で全て決まります。大学院1年目に取る必修の基礎講義の成績が B 以上でないと、大学院生は後で述べる Stipend が貰えなくなるので、その時点で退学ということになります。基礎講義以外は全て選択になり、学生は医学研究科で開講されているどんなクラスでも受講して単位を稼ぐことができます。少人数のクラスでは、教官による授業と関連する論文についてのクラス内での討論が中心になります。最後の2~3回の講義では、学生が講義内容に関連した研究を自分で立案し、前述した NIH grant proposal 形式で論文を書き、クラスで発表します。以上のような講義を大学院で実施している日本の大学はどの位あるのでしょうか？私が担当するクラスではこれに近い講義をやっていますが、準備等、結構大変になります。アメリカの大学院では、学生も大変ですが、faculty はもっと忙しく大変です。

一方、アメリカでは Stipend として全ての大学院生に給料が支給され、授業料も支払う必要がなく、健康保険までカバーしてくれます

## 大学院生という人間及び生活における日米の違い

次に、大学院教育システムとは少し離れて、2つの項目について日米を比較したいと思います。まず大学院生の生活ですが、日本の場合には奨学金（つまり後で返還する義務が全くないもの）は殆ど無い状態です。したがって、日本の大学院生は日本学生支援機構のローン（奨学金ではない）、アルバイト、親からの仕送り等で生活費を賄っている



ボストンでのポストドク時代の写真。  
長髪が筆者で、横にいるのは現理研 CDB の岡野正樹君。

と思います。また免除されなければ、授業料を支払う必要もあります。一方、アメリカでは Stipend として全ての大学院生に給料が支給され、授業料も支払う必要がなく、健康保険（アメリカの健康保健システムは日本に比べ明らかに劣っている）までカバーしてくれます。勿論生活をするための最低限の額ですが、これで親とは完全に経済的に独立することができます。また、学会発表の際の旅費、宿泊費も全て出してくれます。Stipend の出所は様々で、優秀な大学院生の場合は、自分で外部奨学金等を調達します。また、ケースウェスタンリザーブ大学医学研究科もそうでしたが、比較的著明な私大の医学研究科の場合、faculty が取ったグラントの一部を研究科または Department 全体でプールし、これを Research assistant (RA) の給料という名目で大学院生に支払います。あるいは、医学研究科 Ph.D. course が、大学院生育成プログラムとして NIH からグラントが出ている場合には、これから支給されます。以上のシステムを取っていない大学院の場合には、直接指導教官のグラントから、あるいは Teaching assistant (TA) をやることにより大学から支給されます。

アメリカの大学院生は、日本の大学院生に比べ圧倒的に多様性に富んでいます。当たり前ですが、留学生も含めて人種は様々です。年齢の幅も随分広がっています。というのは、大学を卒業して直ぐに大学院に入学する学生が比較的少ないせいなのです。一番多いのは、大学を卒業し、企業または大学のラボでテクニ

シャンを経験した後に大学院に入学するパターンです。自分が卒業した大学の大学院に進学することは稀で、自分の将来の目標に最も適した大学院を全米で選択することになります。年齢が比較的高いということもあり、結婚している学生も多く、既に子供を持っている学生や大学院在学中に子供を持つ学生もいます。したがって、彼らは十分な社会経験を持っており、日本の大学院生に比べずっと大人であると言えます。また、学部のバックグラウンドも様々で、そのために1年生時に基礎講義を受講することが義務づけられています。

#### 大学院生と指導教官との関係における日米の違い

アメリカの大学院生の目標は、将来大学または企業で independent な primary investigator (PI) に成ることです。特に、independent であるということはアメリカ社会全体におい

て強調される点であり、どうも幼稚園の頃から既にそういう方向での教育が行われていると感じます。したがって、大学院生は independent な研究者の1人であるという強い意識を持っているので、勿論指導教官と実験の計画や結果等について討論しますが、基本的には大学院生が自ら研究を行うことになります。例えば、大学院生が実験に必要なものを、他の大学の PI に直接リクエストすることもやります（日本の場合、これはとても稀でしょう）。投稿論文の first draft は自分で書き、Ph.D. thesis も自分が書いたものを直接 Thesis committee に提出します。自分の Ph.D. thesis を、指導教官に事前にチェックして貰うことはまずありません（日本では当たり前ですが）。つまり、アメリカの大学院生と指導教官の関係は、同じ研究目標を持った対等な「ビジネスパートナー」の関係であり、日本の「師と弟子」というような感覚は全くありません。したがって、その関係は極めてドライであり、指導教官と上手く行かない場合には、大学院生は相談後に、別の faculty のラボに移ることもしばしばあります。

#### 最後に

アメリカの大学院を修了した私にとって、日米の大学院教育システムは本当に違っていると実感します。社会全体の一般的な思想の違いに基づくものもあると思いますが、将来の優秀な研究者の育成という大学院の本来の目的から観れば、

アメリカの大学院教育システムは日本に比べて優れていると言わざるをえません。「何が一番違うのか？」を考えてみると、私は、アメリカの大学院では faculty の様々な都合は一切考慮されず、大学院生の教育、研究の自由が最大限保障されるシステムになっているという結論に達します。大学にとっては、学生がお客であり、神様であるという考えが、大学経営や評価の点からも最重要視されているからだと思います。日本の国立大学も法人化され、大学経営に関しても、私立大学と同等な努力が要求されてくるはずですが、そろそろ転換の時が来ているのかもしれない。

#### プロフィール

学歴、経歴については本文参照。学部生時代から色々な研究をやりましたが、現在はミツバチ、その他のモデル動物を使った社会性行動の遺伝子基盤の解明と昆虫の感覚、運動系の生体模倣科学への応用について研究しています。

門脇辰彦  
Tatsuhiko KADOWAKI  
(名古屋大学)

アメリカの大学院では faculty の様々な都合は一切考慮されず、大学院生の教育、研究の自由が最大限保障されるシステムになっているという結論に達します。大学にとっては、学生がお客であり、神様であるという考えが、大学経営や評価の点からも最重要視されているからだと思います

## New Techniques

*'Progress in science depends on new techniques, new discoveries, and new ideas, probably in that order.' S. Brenner 1985*

# 敬虔な生体高分子ファン？ それとも・・・

森井 孝 (京都大学エネルギー理工学研究所)

### 1. はじめに

生体分子そのものを扱った研究発表に接すると、いつも生命に関与する分子のすばらしさに感銘を受ける。憧れに近い気持ちを持って生体を構成する分子に関する研究を楽しんでいるからであろうか。ところが、いざ自分で研究を行うとなると個々の生体分子について深く追求するよりも、人工的なモデルを扱ってしまう。どうも私は特定の生体分子について機能を深く掘り下げるよりも、いくつかの生体分子の機能に共通する原理を探して、それをもとにして新しい生体高分子をつくることに惹かれてしまうようだ。化学、それも合成化学を専門にしてきたせいであろうか。どうしても生物を構成する分子を構造と機能という視点から眺めてしまう。生物はアミノ

細胞の恒常性維持と複製という制約を取り払うことにより、特定の機能効率が向上した生体高分子組織体をつくり出すことができるのではないだろうか

酸やヌクレオチドをビルディングブロックとした生体高分子をもとにして多様な組織体を形成するとともに、組織体を目的に応じた機能に特化させることにより、水の中で高い物質変換・エネルギー利用効率を達成している。ヌクレオチドは情報を保持して正確に伝達する生体高分子をつくるには最適のビルディングブロックであり、20種類のアミノ酸は化学反応性、分子認識などの機能を持ったタンパク質をつくるのに適している。これらの特徴を持つ二つの生体高分子、RNA とタンパク質から構成された組織体は、リボソームに見られるような遺伝情報を解読してタンパク質を合成する機能を獲得している。このRNA タンパク質組織体の機能が、現在タンパク質が担っている生体内での多様な化学反応や情報伝達機能へと特化する可能性はなかったのだろうか。すべての生

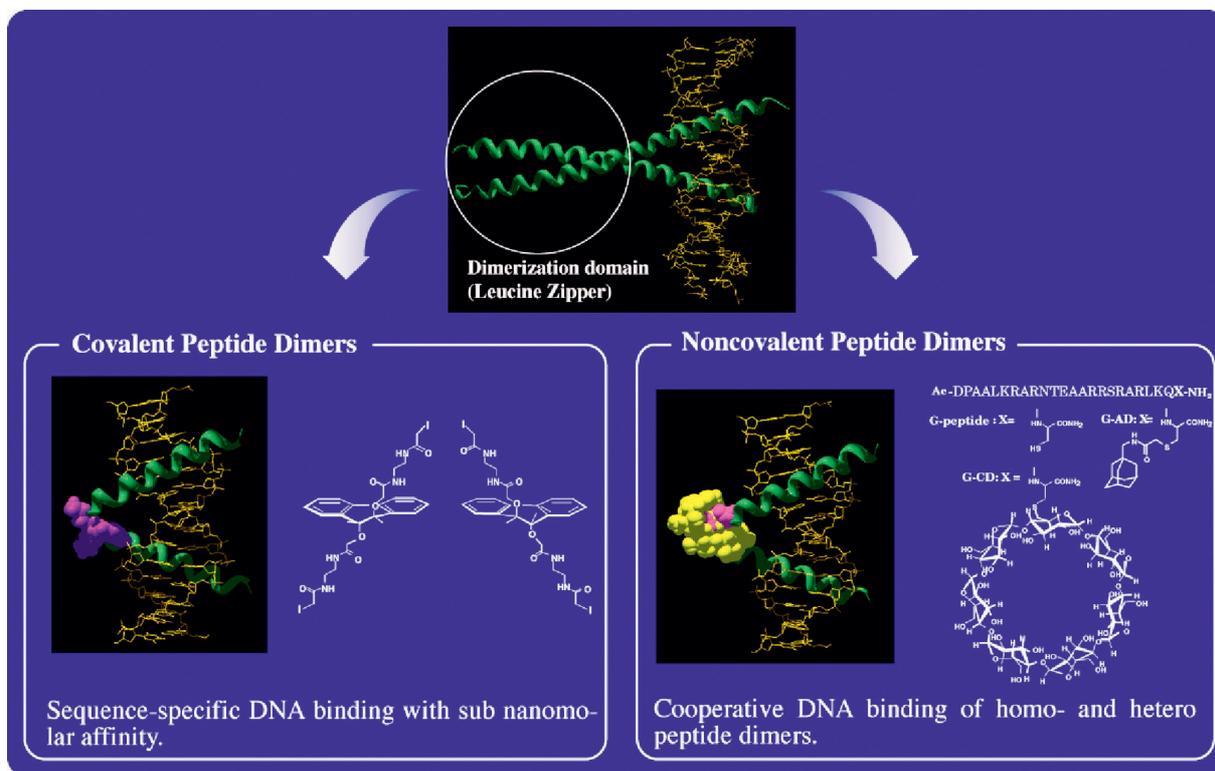


図1 ロイシンジッパータンパク質をもとにした二量体ペプチドの設計



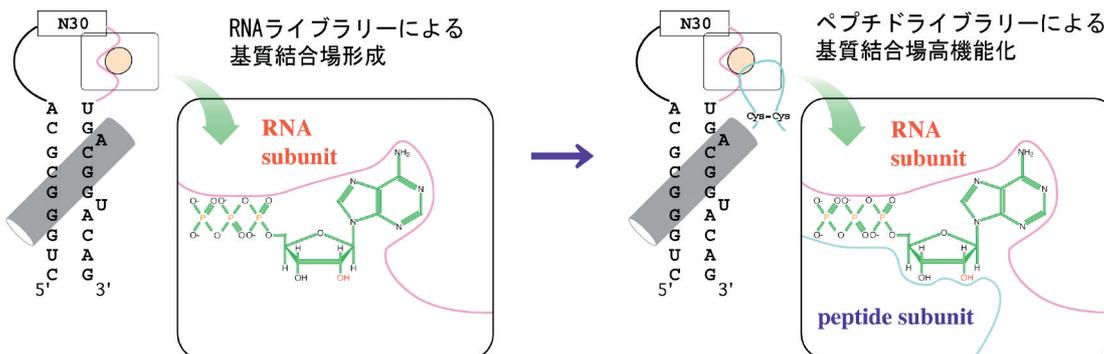


図4 ライブラリー法を用いた RNA サブユニットとペプチドサブユニットの段階的機能化による、ATP 結合性リボヌクレオペプチドリセプターの分子認識機能の向上

ユニットからなる組織体を機能性分子設計の土台として用いている。

### 3. RNA- ペプチド複合体を用いた段階的機能化法の開発

生体内で環境に優しい化学反応を行う酵素を人工的に作ることは、私だけでなく科学者にとっての大きな夢であろう。有機合成化学では多段階をへて目的とする分子を合成する。これと同じように、タンパク質や RNA をもとした組織体を段階的に機能化することによって、望みとする基質選択性・化学反応性を持つテラーメイド酵素を作製することはできないか、という考えがこの研究の発端である。段階的に機能性組織体を構築するための二つのサブユニットとして、どのような三次元構造・熱力学的特性を持った複合体を形成するかがあらかじめわかっている RNA- ペプチド複合体を用いた。テラーメイド酵素をつくるために、まず RNA- ペプチド複合体の RNA、ペプチドそれぞれのサブユニットにライブラリー法を適用し、目的の基質に最適な分子認識場を段階的に作製してテラーメイドリセプターを構築する方法論を確立する。そして、その方法論を化学反応場作製に適用するという戦略をとった (図2)。

例えば、天然の酵素に見られる「化学反応を触媒する過程で活性部位の構造変化を伴う」という特徴は、どうやったら設計できるのだろうか

#### 3.1 RNA サブユニットの機能化

段階的機能化法の第一段階として、RNA サブユニットを機能化することにより、テラーメイドリセプターを作製する、即ち、分子認識場としての RNA- ペプチド複合体の機能設計法を開発した。既知の RNA とペプチド複合体の三次元構造 (Rev-RRE) をもとにして、二つのサブユニットからなる生体高分子組織体を設計した (図3)。Szostakらが開発した RNA を用いた *in vitro* selection 法<sup>11</sup> は目的とするリセプター・酵素を作製する上で非常に強力な手法である。この手法を応用して、標的分子との結合ポケットを作製するための20もしくは30塩基ランダム塩基配列部位 (約  $10^{12} \sim 10^{18}$  種類) とペプチド結合部位を持つ RNA サ

ブユニットおよび、RNA サブユニットと特異的に結合するペプチドサブユニットを合成した。それらの複合体からリボヌクレオペプチド (RNP) ライブラリーを作製し、*in vitro* selection 法によって標的分子アデノシン三リン酸 (ATP) と結合するリボヌクレオペプチドを得た。20 塩基の RNA ランダム塩基領域をもとにした ATP 結合性 RNP リセプターは、ATP と他のヌクレオチド三リン酸 (CTP, GTP および UTP) を厳密に識別した<sup>12</sup>。これらの結果から、RNA を用いた *in vitro* selection 法は我々が用いている RNA- ペプチド複合体においても十分に応用可能であることが明らかになった。

#### 3.2 ペプチドサブユニットの機能化

ATP 結合性 RNP リセプターの第二段階機能化は、ペプチドサブユニットを用いて RNP リセプターの ATP 結合領域を拡大する試みである。ペプチドサブユニットの N 末端に7アミノ酸からなるランダムなアミノ酸配列を付加したペプチドライブラリー (約  $10^9$  種類) をファージディスプレイ法により作成し、ATP 結合性 RNP リセプターの RNA サブユニットと複合体を形成させることにより、新たな RNP ライブラリーを作製した (図2右)。この RNP ライブラリーから、ATP と CTP, UTP, GTP が識別できるだけでなく、dATP には結合しない、即ち、アデノシン三リン酸の糖部が識別可能な高機能 RNP リセプターを得た。これらの結果から、ペプチドサブユニットをライブラリー化する方法論を用いて、まず(1) ATP 塩基部分を認識する結合ポケットを作製し、次に(2) ATP のリボース部分を認識するポケットを作製する、というリセプターの段階的分子認識機能進化が可能であることが実証できた<sup>13</sup> (図4)。ここで開発した RNA- ペプチド組織体の段階的機能化法を用いて、「化学反応の出発物質に結合するが、生成物との結合能は低い」RNP リセプターを作製し、「化学反応の遷移状態に結合するが生成物との結合能は低い」分子認識能を付加することにより、テラーメイド酵素の作製に挑戦している。

## 4. おわりに

現在我々が行っている研究を紹介するにあたり、これまでの研究で学んだこととの関連と、なにを目指して研究を行っているかについて述べてきた。現段階において、どうやら RNA とペプチドの二つのサブユニットからなるテーラーメイドリセプターの段階的作製法とテーラーメイドセンサー作製法の開発まではたどり着けたようである。しかし、テーラーメイド酵素作製法を確立するためには、まだまだ課題が残されている。例えば、天然の酵素に見られる「化学反応を触媒する過程で活性部位の構造変化を伴う」という特徴は、どうやったら設計できるのだろうか。RNA とタンパク質から自分の望みとする機能をもった生体高分子をつくるためには、日ごとに明らかになってくる生体分子の構造と機能を敬虔なファンとして楽しみながら、まだまだ生命に関与する分子と向かい合うレッスンが必要なようである。

## 参考文献

- <sup>1</sup> Sato, S.; Hagihara, M.; Sugimoto, K.; Morii, T. *Chem-Eur. J.* **2002**, 22, 5067-5071.
- <sup>2</sup> Morii, T.; Shimomura, M.; Morimoto, S.; Saito, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1150-1151.
- <sup>3</sup> Morii, T.; Saimei, Y.; Okagami, M.; Makino, K.; Sugiura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3649-3655.
- <sup>4</sup> Pertz, M. *Mechanism of cooperativity and allosteric regulation in proteins*. Cambridge University Press, **1989**.
- <sup>5</sup> Ueno, M.; Murakami, A.; Makino, K.; Morii, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12575-12576.
- <sup>6</sup> Ueno, M.; Sawada, M.; Makino, K.; Morii, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11137-11138.

- <sup>7</sup> Morii, T.; Tanaka, T.; Sato, S.; Hagihara, M.; Aizawa, Y.; Makino, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 180-181.
- <sup>8</sup> Morii, T.; Yamane, J.; Aizawa, Y.; Makino, K.; Sugiura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10011-10017.
- <sup>9</sup> Aizawa, Y.; Sugiura, Y.; Morii, T. *Biochemistry* **1999**, 38, 1626-1632.
- <sup>10</sup> Aizawa, Y.; Sugiura, Y.; Ueno, M.; Mori, Y.; Imoto, K.; Makino, K.; Morii, T. *Biochemistry* **1999**, 38, 4008-4017.
- <sup>11</sup> Ellington, A. D.; Szostak, J. W. *Nature* **1990**, 346, 818-822.
- <sup>12</sup> Morii, T.; Hagihara, M.; Sato, S.; Makino, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4617-4622.
- <sup>13</sup> Sato, S.; Fukuda, M.; Hagihara, M.; Tanabe, Y.; Ohkubo, K.; Morii, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, in press

## プロフィール



1959年兵庫県生まれ。82年京都大学合成化学科卒。88年京都大学大学院合成化学専攻博士課程修了(松浦輝男教授)。工学博士。職歴:88年コロンビア大学化学科博士研究員(J. K. Barton 教授), 90年力

リフォルニア工科大学化学科博士研究員(J. K. Barton 教授), 92年京都工芸繊維大学繊維学部助手(牧野圭祐教授), 94年京都大学化学研究所助手(杉浦幸雄教授), 98年京都大学エネルギー理工学研究所助手(牧野圭祐教授), 00年~03年 科学技術振興機構さきがけ研究員(「組織化と機能」国武豊喜教授), 02年~現在, 同講師(大久保捷敏教授)。

趣味: 音楽鑑賞。

(t-morii@iae.kyoto-u.ac.jp)

**森井 孝**

Takashi MORII

(京都大学エネルギー理工学研究所  
機能性先進材料研究分野講師)

---

## 編集後記

本ニュースレター第5号に菊池洋さんが「分子生物学も『セントラルドグマ』などと言って、普通に考えたら怪しげな言葉の使い方をしています。これが現れた1950年代には、検証が難しいと思われていたのでしょうか。」と、書いておられます。同様の質問をよく受けたようで、Crickはそれに関して以下のように答えています。

My mind was, that a dogma was an idea for which there was no reasonable evidence...I just didn't know what dogma meant. And I could just as well have called it the Central Hypothesis...Dogma was just a catch phrase. And of course one has paid for this terribly, because people have resented the use of the term dogma, you see, and if it had been Central Hypothesis nobody would have turned a hair (Judson, HF. *The Eighth Day of Creation*).

世に広まるキャッチフレーズというのは‘resent’というのが鍵なのかもしれません。ところで、この『セントラルドグマ』というキャッチフレーズを広めたのは、実は、Watsonのようです。彼がヒネリだしたスローガン“DNA makes RNA makes protein”により一気に業界の流行語として、さらには、一般的になんとなくヨクワカンナイけどカッコイイ言葉として定着したようです。

最近注目度の高い non-coding RNA は古典的な『セントラルドグマ』にチャレンジする位置づけがなされているようですが、Crickは既に1988年に出版した自伝「*What Mad Pursuit*」に以下のように書いています。

Selfish DNA-the large amounts of DNA in our chromosomes with no obvious function-may turn out to be part of another. It is entirely possible that this selfish DNA may play an essential role in the rapid evolution of some of the complex genetic control mechanisms essential for higher organisms. なんだかやっぱりCrickは違いますね。

そのCrickもどこかに逝ってしまいました。

Crickは小さな子供の時に科学者になりたいと決めたそうですが、同時に、「By the time I grew up, everything would have been discovered」という不安を強く持っていたそうです。この不安を打ち明けた時、彼の母親は以下のように答えたそうです。

"Don't worry, Ducky. There will be plenty left for you to find out."

本特定領域研究「RNA情報発現系の時空間ネットワーク」のホームページで、これまで発行したニュースレターを読むことができます。

<http://db.shichiou-net.jp/rna/>

---

## RNA Network Newsletter

第3巻第2号 (2005年1月発行)

編集人 塩見春彦

発行人 中村義一

発行所 特定領域研究

「RNA情報発現系の時空間ネットワーク」広報担当

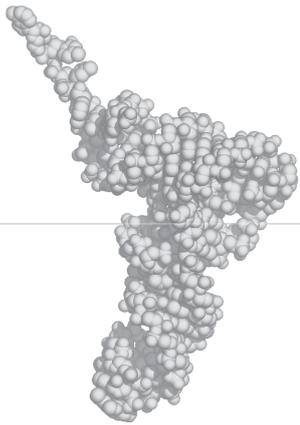
塩見春彦

徳島大学ゲノム機能研究センター

〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15

Tel: 088-633-9450 Fax: 088-633-9451

e-mail: siomi@genome.tokushima-u.ac.jp



*Molecular Mimicry*

**RNA  
NETWORK**  
2001 ··· 2006



文部科学省科学研究費特定領域研究 RNA情報発現系の時空間ネットワーク

*Spatiotemporal Network of RNA Information Flow*