



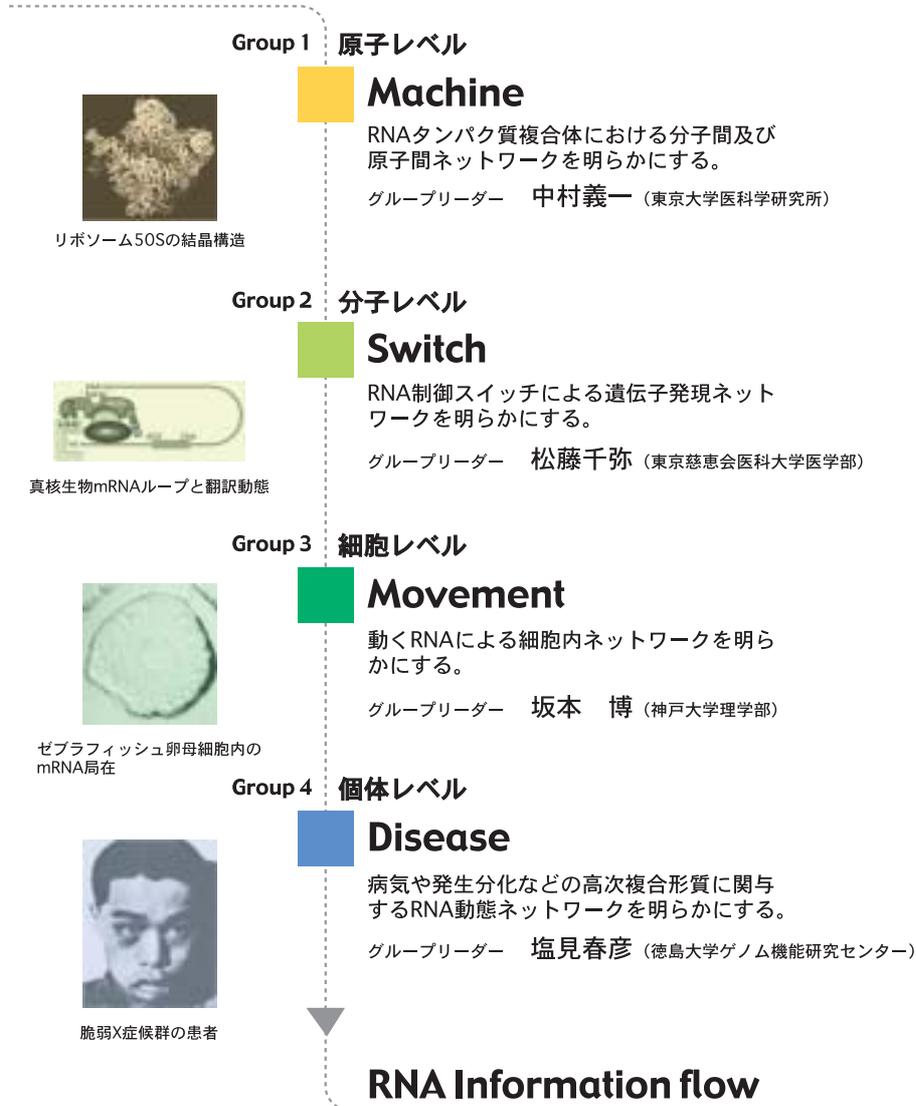
RNA Network Newsletter

Volume 4, Number 1, August 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



RNAはヘアピン構造を取り易いため、その研究が盛んです。これは、RNAはミスマッチがあっても、安定に塩基対形成ができるからだと考えられます。PubMedで「RNA & hairpin」をサーチすると2500以上の論文がでできます。たとえば、最近研究の盛んなmiRNAの前駆体 (pre-miRNA) の構造も私が大学院生の頃極めてホットな研究分野だったHIVのLTRに存在するTARの構造も典型的なヘアピンです。

表紙の端っこによって微妙な位置関係で縦に並んでいる各種RNA hairpinのデザインから、「雑踏の中の孤立」とか「緊張感のある揺らぎ」とかを思い浮かべます。狂言のなかに (曲名を忘れてしまいました)、子供が出てきて舞台の中央客席よりただじっと立っているというのがあります。その子をみていると揺れていて、それを支える脚から体全体に緊張感が満ちていて、一生懸命踏ん張っているのが伝わってきて、一点でじっとしていることは大きなエネルギーの消費を伴うのだろうな----とつい思ってしまいます。RNA hairpinにもそのような印象を受けます。また、一本のヘアピンに漂うムクの絵のような孤独感と緊張感。長い間眺めていると、今回のデザインは「深み」があるような気がします。

表紙のヘアピン構造は、すべて河合剛太さん (千葉工業大学) のところでNMR法によって決定したものです。Human SRP RNA, P. furiosus SRP RNA, RNA Stem-loop derived from the 3' conserved region of eel LINE UNAL2, AUCGCA loop, ACAUAGA loop, a kissing dimer of the HIV-1 dimerization initiation, の6種類のヘアピン (stem-loop) 構造が使われています。デザインはいつものように工藤光子さんです。

(編集人 塩見春彦)

その1 まい 中村義一	2
■ みーていんぐりぼーと ■	
第3回 特定班会議 比嘉三代美, 高橋真梨, 畑井千裕, 高野 晃	4
若手の会／サテライトミーティング 吉久 徹, 塩見美喜子, 稲垣 幸, 田口祐介	11
Banff RNA meeting 石塚 明, 田中陽一郎, 吉田秀司	20
随筆：RNA and I 中川真一, 佐藤 豊, 佐渡 敬, 宮川(倉持)さとみ, 金井昭夫, 入江賢児, 東野史裕, 中山潤一, 坊農秀雅, 吉田秀郎	27
海外からの便り	
small RNA クローニングの日々 杉山智康	51
若者達	
はじめの第一歩 橋本祥子	53
Society	
自己紹介とアメリカ文化紹介 大野欽司	56
「カビの生える学問」の話 - 閉じられたことの一考察 - 中屋敷均	59
Science Communication	
Science communication and Production という仕事 工藤光子	61
研究のあり方, 論文の書き方などの雑文 市原 明	64
Society：大学院教育	
アメリカ大学院よもやま話 小瀬博之	67
■ New Techniques ■	
21 塩基の siRNA 配列設計 程久美子	69
Business	
RNA 研究に期待するもの 澤田洋介	71
特定領域研究；研究課題と研究者	74

RNA Network Newsletter

Volume 4. Number 1. August 2005

CONTENTS

その1まい

中村 義一 (領域代表)

研究者には、「その1まい」と呼べるような、掛け替えのない実験データがあると思う。私の「その1まい」の出現は、1976年の夏のころだった（昔話になって恐縮）。

博士課程の最後の年。研究テーマは大腸菌 RNA ポリメラーゼのサブユニットの中で、最後まで遺伝子の場所がわからなかったシグマ因子の遺伝子の場所を見つけることだった。当時は、遺伝子組換え技術の誕生前で、古典的な遺伝学しか研究の方法はなかった。大腸菌の染色体の断片を組み込んだ様々な F 因子（プラスミドの一種）を収集し、自作して、染色体全体をカバーできる F 因子のセットを準備。これらが大腸菌に形質導入して、合成されるシグマ因子のタンパク量を抗体で免疫沈降し定量する作業だった。いわゆる gene dosage の測定。もし、F 因子の染色体断片にシグマ因子の遺伝子がのっていれば、合成量も2倍になるはずだった。

今のようなイメージングのシステムなど皆無の時代だったから、 ^3H (F 因子あり) と ^{14}C (F 因子なし) の放射性同位元素で合成タンパク質をダブル標識し、ガラス管に充填した SDS ゲルで電気泳動して分離（ディスクゲル電気泳動という）、ゲルを1ミリ幅にスライスして放射能を計測するという、あきれほど時間のかかる、単調な作業だった。これを1年間、辛抱。その結果、染色体の2ヶ所がシグマ因子の gene dosage 効果を示すことを突き止めた。しかし、そのどっちにシグマ因子の遺伝子があるのか、DNA シークエンス技術のない当時においては、その決着は容易ではなかった。

試行錯誤で、次の1年が過ぎようとしていた。学位論文の提出も近づき、ほとんど諦めかけていた頃に、大腸菌とサルモネラ菌の RNA ポリメラーゼをディスクゲル電気泳動すると、シグマ因子の泳動度にわずかな違いがあることに気付いた。しかし、ディスクゲル電気泳動法は、今でいうところの SDS ゲル電気泳動（スラブゲル電気泳動とい

う）誕生以前の旧来法で、分離が悪く、泳動度の微小な違いを利用して云々するには不向きだった。

ちょうどその頃、以前由良研究室にサバティカル滞在した Roy Doi 教授 (UC-Davis) が、米国で発明されたばかりの（分離能がいいと噂の）スラブゲル電気泳動の「手作り」装置を贈ってくれた（おそらく本邦初導入の装置だったのではなかろうか）。せっかくの装置だったので、「だめもと」と確信しつつも、F 因子を形質導入したサルモネラ菌の（免疫沈降した）RNA ポリメラーゼを「初」「お試し」泳動。CBB で染色し、脱色にまわして、皆と祇園界限にでかけ、痛飲。

研究者には、「その1まい」と呼べるような、掛け替えのない実験データがあると思う

酔っぱらって研究室に帰還。脱色ゲルのタッパの蓋にメモ書きあり。「おめでとう」、とは伊藤維昭さんの書体。意味不明。何のことが、といぶかしく思いつつ、眼を移した先が、写真のゲル。始めの数秒間は、全く理解不能で、無反応。が、シグマ因子がダブルバンドになっているレーン(4~6)が、突然眼に飛び込んできた。サルモネラの中で大腸菌のシグマ因子が合成された！シグマ因子の遺伝子を突き止めた、決定的な瞬間の「1まい」だった。

今にして思えば、本物の「その1まい」の感動こそが、個人のモチベーションの源泉となつて、これまで科学を牽引すると同時に、科学者のフェアな精神を支えてきたように思う

しばらく体の震えが止まらなかったこの感動は、今でも鮮明に覚えている。我々の世代には、今のようなデジタル画像技術など存在しなかったため、多くの学者の「その1まい」は、細工無しの「生もの」だった。今にして思えば、本物の「その1まい」の感動こそが、個人のモチベーションの源泉となつて、これまで科学を牽引すると同時に、科学者のフェアな精神を支えてきたように思う。

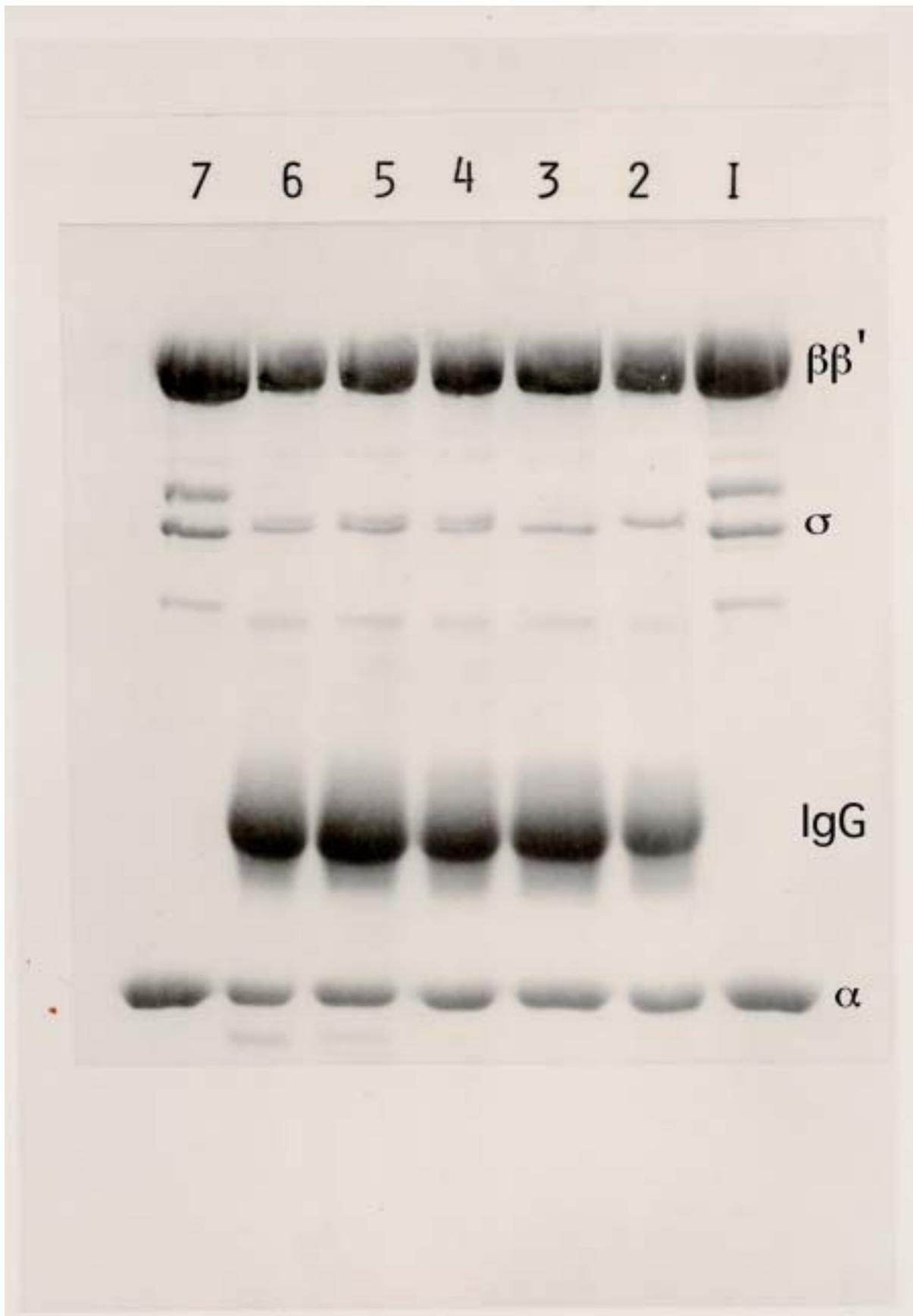
プロフィール

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3回 特定班会議 ①

班会議ミーティングリポート in 三島

比嘉三代美

(宮崎大学フロンティア科学実験総合センター)

文部科学省特定領域研究「RNA 情報発現系の時空間ネットワーク」第3回合同班会議が静岡県三島市にて、平成17年1月6日(木)~8日(土)の日程で開催されました。発表者への同伴として一名の参加が認められていたので、剣持さんと同行させていただくこととなりました。私は学部の卒業研究がきっかけで snoRNA (small nucleolar RNA) と出会い、気がつけば博士課程を修了するまで続けていました。しかし、昨年(正確には14ヶ月間)は別の研究分野に携わっていました。そんなこともあって、今回の班会議は最新のRNA研究を一挙に学ぶ絶好の機会ということで、参加を譲ってくれたラボのメンバーに感謝しつつ、会場が富士山の麓ということもあって、わくわく軽快な気分で宮崎を後にしました。飛行機と新幹線乗り継ぎ、お昼過ぎに静岡県三島駅に到着しました。会場の東レ研修センターまでは徒歩12分ということだったので、歩いて向かうつもりでしたが、三島駅北口を出ると、(私には)予想外の雨…ところが、剣持さんは当然のごとく傘をお持ちでした。今後出張の際は傘を常備しようと思心に誓っているうちに、雨脚がみるみる激しくなってきたので、結局タクシーを利用することになりました。タクシーで会場まで向かうと、通りを班会議関係者の方々が徒歩で向かわれていたため、車内で恐縮しつつ班会議スタートです。

会場となった東レ総合研修センターは、外観、内装ともに立派な建物でした。近くにコンビニや食料店は見当たりませんでしたが、研修センターの食事で十分でしたし、出歩く必要もなかったため不便さは全く感じませんでした。宿泊部屋はシングルルームにしては広く、また、宿泊棟の奥には掘炬燵式のテーブルが設置されたラウンジ(二次会場となっていました)が設けられており、温水プールや大浴場も設置されていたようです。廊下の窓から富士山が見えることにも喜びを感じました。中でも広々としたダイニングルームの大窓から眺める富士山は最高で、朝食の時間帯が一番綺麗でした。

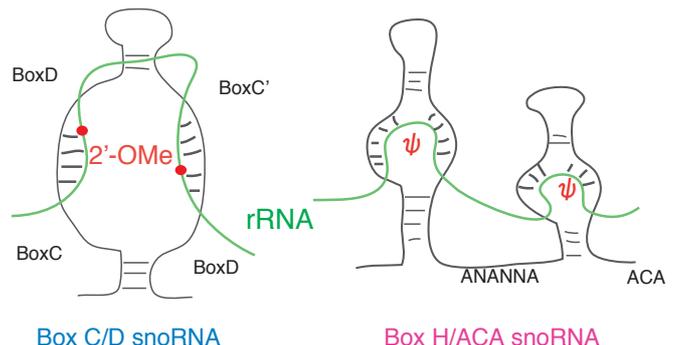
施設内では、階段の昇降口に「階段の手摺をつかむよう

に」との注意書きが目立ちました。安全第一というわけです。念のため手摺をつかみながら2階へ上がり、受け付けを済ませてチェックインした後、班会議の会場へ入りました。班会議のイメージとして、研究成果が評価され、研究費へ直接影響するという意識を怠らぬか、会場は張りつめた空気に包まれている感じがしました。参加者の半数近くが発表者ということもあり、会場内ではノートパソコンに向かっての方が多く、真剣な面持ちでスライドのチェックを行っているようでした。服装はノーネクタイの軽装と決められていたため、全体的に堅苦しい感じではありませんでしたが、学生の参加者が少ないこともあって、学会の会場とは違う雰囲気でした。

今後スライドを作成する上で、取り入れたい技法や構成の仕方など、とても参考になりました

しばらくして、中村義一領域代表の挨拶で班会議は幕を開け、本特定の研究成果が紹介されました。発表論文数、論文掲載雑誌の質の高さは、本当にすごいです。この会場にはそのような方々が集まっておられるのだと、辺りを見回してしまいました。計画研究に続いて公募研究の発表が行われました。宮崎のラボに戻ったら班会議の報告をすることになっていたこともあり、遅れを取り戻すべく集中して発表に聞き入りました。

発表7分という短時間で研究成果を報告するには、分かりやすく綺麗なスライドが重要だと強く感じました。全体的にイントロが短い点は共通していましたが、プレゼンテーションを工夫すれば、分かりやすく、短いイントロでもフォローできるものだと実感しました。今後スライドを



作成する上で、取り入れたい技法や構成の仕方など、とても参考になりました。ただ、3日間を通して気になったのは、発表時間が1人10分（発表7分、討論3分）と決まっているにも関わらず、時間をオーバーする発表者が多かったことです。発表する上で制限時間を守ることは、最も気を使う点であると考えていたので、厳守されていなかったことが意外でした。討論では、研究内容への質問に加えて、研究内容・成果と該当する研究項目との関連を問われる等、鋭い指摘を受ける場面もあり、この点も学会との大きな違いでした。



初夏のピアガーデン。右の手前から3人目が剣持直哉博士。この春から修士1年の学生が2人加わり、研究室の平均年齢が一気に下がりました。

初日、第1班の発表の後に、多機能研修室にて懇親会が開催されました。先ほど発表会場で受けた緊張感は微塵も感じられず、わきあいあいとした楽しい熱気に包まれていました。懇親会は立食パーティーだったので、あっという間に料理がなくなり、最後には、ビールと茹でられた落花生をつまんでいた気がします。懇親会に引き続き、宿泊棟ラウンジで二次会が開かれたので、私も参加させていただきました。宴もたけなわになった頃には、ラウンジは通路が塞がる程の人数が集まっており、いずれのグループでも熱い議論が交わされているようでした。一度席を立つと元に戻れない、戻る前に他のグループに合流して話し込んでいる、といった具合で、出入り口が特に込み合っていました。私は二次会の終了とともに部屋へ引き上げましたが、懇親会はまだまだ終わらないという雰囲気、三次会、四次会？が引き続き行われたようです。みなさんの活気と研究に対する熱い情熱に、強い刺激を受けました。今回は手ぶらでの班会議への参加でしたが、これからは発表者として参加できるように、今まで以上に勢力的に実験することを決意しました。ふと、

発表する上で制限時間を守ることは、最も気を使う点であると考えていたので、厳守されていなかったことが意外でした

「酵母では独立した遺伝子がどうやって脊椎動物ではイントロンに入り込んだのだろう？」という謎を、いつか解明したいと密かに思っているのです

むかし、むかし、まだ学部生で若かった頃、イントロンにコードされる遺伝子しかも小さなRNA分子（U14 snoRNAでした）があるなんて「へえ〜」面白い、と感じたのがきっかけで、今、この班会議に参加している自分がいるのだとったりしました。何がきっかけになるのか分からないものです。ついでに述べますと、その頃から疑問に思っている、「酵母では独立した遺伝子がどうやって脊椎動物ではイントロンに入り込んだのだろう？」という謎を、いつか解明したいと密かに思っているのです。

懇親会の二次会で塩見春彦さんのお隣に座らせていただく機会がありました。本特定領域研究のニュースレターが日本グラフィックサービス工業会より賞をい

ただいたという話題になりました。その際、「ここにいる方はみんなニュースレターに執筆しているので、まだ書いていないのは比嘉さんくらいですよ。」というありがたいお言葉をいただき、今回のミーティングレポートを担当させていただくこととなりました。忘れないうちに書き上げようと思っているうちに日は経ち、走り書きのメモとおぼろげな記憶を辿りながらの執筆となってしまいました。班会議初参加の若輩者の私がかけても良いのだろうかという思いで一杯ですが、初めて参加した班会議の印象をお伝えできたことを幸運に思っています。

プロフィール

1999年 琉球大学理学研究科修了、2003年 琉球大学医学研究科博士課程修了、名古屋大学研究員を経て、2004年6月より宮崎大学へ。10年前に剣持直哉先生と吉浜&上地、snoRNAに出会い現在に至る。宮崎大学フロンティア科学実験総合センター 博士研究員。

比嘉 三代美
Sayomi HIGA

（宮崎大学フロンティア
科学実験総合センター）



ベトナム式誕生日。外国人特別研究員のホンさんのお誕生日。右から3人目が著者。右端（吉浜）と左端（上地）は10年来の付き合いとなる2人の研究員。

◆ みーていんぐりぼーと I ◆

第3回 特定班会議 ②

第3回合同班会議に出席して

高橋 真梨 (千葉工業大学大学院 工学研究科)

2004年1月6日～8日、静岡県三島の東レ研修センターで開催された、文部科学省特定領域研究の第3回合同班会議に河合剛太先生、坂本泰一先生と出席させていただきました。発表スケジュールをみると、名前を聞いたことがある、活躍している先生方が載っていました。普段会えない先生方が一つの場所に集まることはめったになく、その場所に出席させていただくことはとてもラッキーだと感じました。2泊3日で行われた合同班会議は、「RNA 情報発現系の時空間ネットワーク」というテーマで RNA の研究が発表されていました。1班から4班の順で発表があり、それぞれ計画班と公募班に分かれていました。初日は第1班のRNPマシンの研究テーマで発表されていました。河合先生はこの時の計画研究で話されていました。東京工業大学の岡田典弘さんの代理で発表された梶川正樹さんは LINE について発表されていました。また、井上丹さんの RNA architecture はとても印象に残りました。これらの先生方の研究発表は当研究室で共同研究されているものであり、聞いていて、とても興味がそそられました。2日目は RNA 制御スイッチ (第2班)、動く RNA (第3班) のテーマの先生方が話されていました。とても印象深かったのは、東京大学の久保健雄さんのミツバチの8の字ダンスについての話が興味深かったです。3日目は高次複合系 RNA 動態 (第4班) の研究の先生方が話されていました。

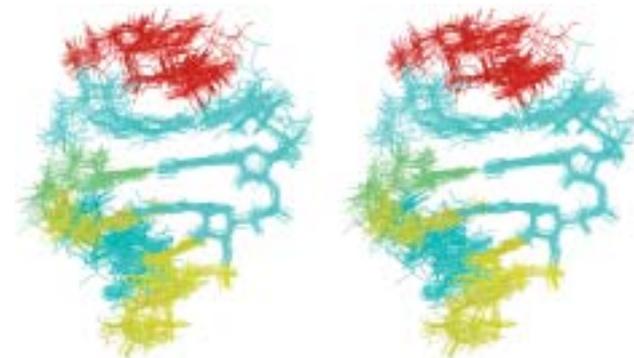
私は、班会議出席当時、修士課程1年生でしたが、以前、学部3年生の時に、この会に出席したことがあります。3年生の時はまだ、自分の研究テーマさえもわからなく、先生方の話や内容はさっぱりわかりませんでした。また、東レ研修センターで開催されたことしか覚えていません。今回、発表を聞いてみて、少し聞いたことがある研究や、共同研究のものや自分の研究室の先輩が決定した構造などが発表されたり、論文などでみたことのある研究内容が発表されていて、とても興味深く、勉強になりました。このように思うということは、私も少しは成長したのかと思います。

構造生物学研究室に入ったのは、「未知の解明・・・構造から機能を解明する」ということにとっても興味がそそられたからです

私がこのニュースレターに執筆させていただく機会を得たのは、懇親会の席で編集長である、塩見さんの隣に座り、「ニュースレターお願いします」と言われたからです。最初は何を言われているのかわかりませんでした。班会議が終わり、研究室にもどり、自分のロッカーの中から過去のニュースレターを取り出し、中身をじっくり見ました。そしてニュースレターを拝見させていただいたところ、何十年も研究をしている先生方や研究員の方々の執筆が書かれていました。「どうしよう・・・まだ、1年半しか研究をしていないのに・・・」何を書いたらいいのか。学生の私がこの一冊に載せていただくことは光栄なのですが、何を書いているのかわからずとても悩みました。

そこで、私の RNA との出会いについて書きます。河合先生、坂本先生率いる構造生物学研究室に入ったのは、「未知の解明・・・構造から機能を解明する」ということにとっても興味がそそられたからです。RNA については大学の講義で少し出てきただけで、まったくもってチンプンカンプンでした。また、測定する機器として NMR は、これもまたわからず、研究テーマを与えられた時は、テーマさえも覚えるのに苦労しました。

大学院に進もうとした理由は学部からのテーマである超好熱性古細菌の *Pyrococcus furiosus* の SRP RNA の helix 6 の立体構造をどうしても決めたいという思いで入りました。4年生の時に解析の手法など少し覚え始めたなあと



Pyrococcus furiosus の helix 6 の立体構造

思っただけで卒業ではとてももったいない感じがしました。RNAの立体構造を決定する過程の中で、NMRで測定したスペクトルの帰属がとても困難です。卒論では、33残基のSRP RNAのhelix 6の立体構造の解析をしていましたが、スペクトルの帰属がなかなか進まなく、修士課程に入って、12残基であるhelix 6のloop部位に集中してやることにしました。半年経っても研究が進まなく、毎日、解析をしていました。しかし、その後大きな転機が訪れました。平成16年12月に神戸で開催される分子生物学会のポスター発表で構造を発表したらと河合先生から言われました。まだ構造が出ていなかったのですが、思わず分子生物学会に構造を出しますと書いて、登録をしてしまいました。登録したのはいいけれどもまだ構造が出てなく、要旨を書くのは不可能に近く、とても苦労しました。坂本泰一先生や岡田潔先輩や馬場清喜先輩に助けられ、発表まであと数日というところで構造を決めることができました。また、発表では初めての体験で緊張したのですが、同じ分野でも研究内容が違う研究室の方や、大先輩の先生の方が質問に来てくれて、とても勉強になりました。

私が所属している構造生物学研究室は、スポー

ツや飲み会が盛んです。例えば、テニス、野球、サッカーなどを主にします。野球は千葉マリスタジアムを貸しきりで使用し、大きな広い環境できれいな人工芝でやりました。去年は同じ大学の他の研究室と対戦しました。また、夏になると、群馬大学と共同でOB・OGも呼んで、テニス合宿を開催します。去年は河合研究室が幹事で山梨の山中湖で2泊3日のテニス合宿を行い、テニス三昧の日々を送ることができました。テニス合宿に参加したい方は、ぜひ高橋まで連絡してください。



プロフィール

2004年 千葉工業大学工学部工業化学科卒業。現千葉工業大学大学院工学研究科生命環境科学専攻博士前期課程2年

高橋 真梨

Mari TAKAHASHI

(千葉工業大学大学院工学研究科)

◆ みーていんぐりぼーとI ◆

第3回 特定班会議 ③

RNA情報網 班会議に参加して

畑井 千裕 (京都大学ウイルス研究所)

このRNAの班会議に参加したとき、私はちょうど就職活動中で、いろいろな企業の会社説明会や面接を受けていました。その期間の中でも、この班会議に参加しようと思った理由はいくつかありました。その中でも1つ目には、勉強する時間を持ちたい、特にRNA情報網として行われている研究をさらに十分に勉強したいということです。就職活動をしていると、企業を訪問する時間がどうしても多くなり、勉強や研究がおろそかになりがちでした。さらに、RNAの分野の中でも、自分の研究に関連した研究以外というのは、なかなか勉強しようとする機会がありません。そのため私にとってこの班会議は、3日間という短期間の中で、RNA研究を学ぶことができるよい機会だと思いました。そして2つ目は、研究室や論文でよく名前を聞く先

生方の顔を認識し、話をしてみたいということです。私は去年の4月に今の研究室に移ってきて、先生方の集まる会に積極的に参加する方ではありませんでした。そのため私は、あまり先生方の顔を把握しておらず、話題にのることができないことがありました。そこで、この会に参加して、先生方の顔を認識し、そしてまた少しでも自分も知ってもらおうと考えたのです。

1日目、三島駅に到着して、少し驚きました。駅前に何も無い。私は、助手の片岡さんと一緒に来ていたのですが、新幹線の中で、せっかくだから三島駅に着いたら美味しいものを食べようと話していました。なので、駅を降りて何も無いことに、少し唖然としました。しかし仕方ないこと

です。駅前に唯一あった喫茶店でマグロ丼を食べました。そこで、まずご一緒させていただいたのが、徳島大学の塩見美喜子さんです。塩見さんは、私の同期の女の子の憧れの人で話には聞いていて、分子生物学会の時に少しお見かけしたことがあったので、一緒にお昼を食べることになって、私自身は少し緊張していました。東レの研修所は、ホテルのように綺麗な建物でした。一番乗り研修所に到着したので、開始の時間に向けてぞくぞくと到着される研究者を、片岡さんに紹介をしていただきました。そのたびに緊張しました。そのため、最初は全然自分から話し出すことができませんでした。晩には、懇親会が行われました。行われる会場に入ったときは、まだ緊張がとれない私でした。しかし、中村義一代表のお話で始まった会はずごく和やかな雰囲気です。私はその会の間、主に神戸大学の学生の方と話をしていました。そこで研究についてなど、いろいろな話をし、私はようやく緊張なく会議に参加できるようになっていたような気がします。

2日目は、ハードな1日でした。その理由は、その発表の数の多さと進むスピードの速さについていくと、私にとってとても大変だったからです。この2つに関しては、3日間を通して感じていたのですが、2日目は朝から晩までみっちりあったので、とくにそのハードさを感じました。その中でも、昼休みが2時間あったこと、そして富士山がくつきり綺麗に見えたことが、何よりも救いでした。この日の夜は、それぞれに飲み会が行われていたようです。私たちが飲んでいたところには、中村代表や神戸大学の坂本さん・井上さん、さらに徳島大学の塩見春彦さん・美喜子さんが加わってこられました。私が目標としていた「先生方の顔を認識し、少しでも自分も知ってもらおう」ということは達成されました。しかし、そのおかげ(?)で、このニューズレターを書くことになってしまいました。その時私が感じたことは、すごい場にいる、ということです。確かに、これだけの先生方がおられる中に参加している時点ですごいことだったかもしれません。下着姿になっている先生や、地べたに座って本格的な討論をされている先生方なんて、見る機会はないでしょうから。そしてさらに、先生方のいろいろな話を聞くことができたからです。研究の話だけでなく、先生方の学生時代や海外での研究の話、また海外から帰ってきてから日本での話など、様々な経験談を聞くことができました。このとき私は、自分の就職活動や今の研究で悩んでいる私なんてまだまだ小さいものだなと感じました。(ところで井上さん、結局私のあだ名は何になったのでしょうか?)

そこで私が出した考えは、「研究者は、科学の進歩を促すような独創的で新しい発明・発見をすることを求められている。研究職では、科学の進歩を利用して社会に貢献するような研究が求められている。つまり、化学反応や生体メカニズムといった研究が、人々の役に立つ物に発展しないかを考えたりする。要するに研究者と研究職では、同じ「研究する人」と言っても「種目」が違うのだ。」

3日目は、お昼まででした。発表が終わってすぐ会場を出て、遅めの昼食を三島駅の南側の店で食べて帰りました。帰りの新幹線の中はみんな爆睡でした。その後の記憶がありません。かなり疲れていたのかも。

この3日間、確かにハードでした。RNA情報網の1~3班すべて、さらに計画研究と公募研究の両方の発表となると、かなりの人数になります。それを3日間で、終わらそうとなると、このようになったのだと思います。修士課程2年の甘っちょろい私が偉そうにいえることではないのですが、せめてあと1日増やして、発表時間を長くできたらいいいのではないかと思います。半年経った今でも、この班会議は時間に追われた感覚は残っています。発表者が研究成果をしっかりと発表し、それらを評価し、討論することが重要なのではないかと思います。また私は、この班会議にもっと学生さんが参加できたらいいのではないかと思います。今回は、1人の先生に1人の学生が付き添うことができました。私自身この会に参加して、たくさんの先生方や学生の方と接することができ、よい経験ができたと思っています。そこで、自分の研究に対する刺激を受けましたし、自分の興味以外のRNA関連研究も勉強できました。このように様々な研究の先生方・学生さんとFriendlyに意見を交わすことが多くの刺激を受けられることを、実感できたと思っています。学会でないこのような機会は、学生にとっていい刺激を受けられる場だと私は思います。そのため、もっと多くも学生が参加できたらいいのにと思いました。

私は、その後無事就職活動を終えることができ、化粧品企業の研究職に就くことになりました。私は、その就職活動でかなり苦戦していたのですが、その中で一番考えたことは「研究者と研究職」の違いです。修士課程に進んだ理由の中には、研究職に就職するため、というものも1つにありました。しかし、実際に就職活動を進めていくと、「研究をする」ことに代わりはないのになぜ自分は企業の研究職を選んでいったのかということを考える機会がありました。そこで私が出した考えは、「研究者は、科学の進歩を促すような独創的で新しい発明・発見をすることを求められている。研究職では、科学の進歩を利用して社会に貢献するような研究が求められている。つまり、化学反応や生体メカニズムといった研究が、人々の役に立つ物に発展しないかを考えたりする。要するに研究者と研究職では、同じ「研究する人」と言っても「種目」が違うのだ。」ということです。今回の班会議だけでも70を超える研究が発表され、RNAワールドはすごく広がっており、これからまだまだ

発展していくのだと思います。そこで、RNA研究が技術の発展だけでなく、人々の生活とよりつながるものにならないものでしょうか。「研究者と研究職」どちらもそれぞれにいいところがあります。そこで、この2つをうまく結びつけて、RNA研究が効率的に人々の生活を豊かにしていくことにつながればいいな、またその架け橋を私ができればいいなと考えています。



プロフィール

2004年大阪府立大学総合化学部自然環境科学科卒業、同年京都大学大学院理学研究科生物化学専攻入学。現在、修士2年。京都大学ウイルス研究所に所属。

畑井千裕

Chihiro HATAI

(京都大学ウイルス研究所)

◆ みーていんぐりぼーと I ◆

第3回 特定班会議 ④

RNA 特定領域班会議に参加して

高野 晃 (名大・院理・物質理学)

塩見さんから原稿の依頼を受けたのは、第3回 RNA 特定領域班会議が終わってまもなく、1月の中頃でした。現在、すでに若手の会も終わっており、慌てて書き始めています。時間が経ちすぎており、記憶が曖昧なため、RNA 特定領域班会議についての私の思い出を中心に書いていきたいと思っています。

RNA 特定領域班会議は非常に思い出深く、私が初めて参加した RNA 関連ミーティングでした。この班会議には同伴者を必ず1人連れてくるという条件がついており、私のボスである吉久さんから「一緒に行ってくれないか？」と言われ、2つ返事で了承してしまいました。しかし、当時私は M1 で、学会に参加したこともなければ、ましてや知り合いなどいるはずもありませんでした。正直、初日にはどのように行動していいのかわからず、「俺、もしかして浮いてる??」って思い、了承したことを後悔していたのを覚えています。この後悔の念をさらに増長させたのが、夜の飲み会でした。知り合いのいない私を気遣って、吉久さんが連れて行ってくれた場所が偉い先生方しかいないラウンジでした。そこで私は緊張しすぎて、完全に石化してしまいました。ところがその後、石化した私を見かねたのか、藤原さん(現・神戸大)、齋藤さん(現・徳島大)、野村さん(信州大)の3人に声をかけてもらって、一緒に飲ませてもらいました。この3人が私の初の RNA 関連の知り合いであり、私にとっては非常に思い出深い日となりました。RNA 特定領域班会議では、必然的に RNA 研究に関わる

様々な先生方が集まるため、様々な最前線の研究に接することができるだけでなく、同じ施設内にいることから、その研究室の方々と会うことができる場が多いことは、特筆すべきことだと感じました。

今回の第3回 RNA 特定領域班会議は、以前私が参加した第1回と同じく、三島にある東レの研修施設で行われました。年明け早々1/6からの3日間でした。この研修施設は非常に綺麗で、窓からは富士山が一望でき、また施設内には温泉、娯楽室、さらにはプールまでありました。私は泳ぐ気満々で、水着とゴーグルを持って行きました。結局泳がなかったんですが・・・苦笑 前回と同じく、ジーパン不可であり、ほとんど毎日ジーパンを履いている私は、前日シャツとパンツを買いに走るはめになってしまいましたが、いざ会場についてみると、ジーパン姿の学生がちらほら。ん?昨日の買い物の意味は?と少し呆然とした後、受付を済ませ席を確保しました。私が個人的に強く興味を引かれる発表も多く、質問したいと思っていたのですが、勉強不足を痛感し、後でこっそり聞きに行こうと心に決めて、メモをとり続けました。笑 私のつまらない質問に熱心に答えて下さいました先生方、ありがとうございました。

夜になると懇親会が開催されました。一通り料理を堪能した後、雑談をしていた時、何故か結婚の話になってしまい、,, というのも2年前に知り合った3人はすでに結婚していたため(おめでとうございます)、班会議が終わって



第3回班会議

名古屋に帰ってから、本気で結婚について考えてしまいました。結局、現在でも独身です。笑 この時私は、2年間も経つと大きく物事が変化するものだと感じました。同様にRNA研究においても、RNAiを始めとし、私が参加した最初の班会議の内容よりも遙かに様々な現象が判ってきていると感じました。RNA 特定領域の実績もすばらしく、また当時論文をまとめる段階にあった私は、ものすごく刺激を受けたのを覚えています。

次の日の夜、私は2年前にいたラウンジにおり、気がつくと再び偉い先生方に囲まれていました。ん？この状況はもしかして？？私はこの時、はっきりデジャブというものを感じました。笑 徐々に石化していく自分を見て、2年経っても、過度の人見知りする癖は抜けないものだと痛感しました。苦笑 結局たばこを吸いに外に出て、とんずらしてしまいました(すいませんでした)。その後、学生が宿泊している方の棟に行くと、学生数人が雑談しており、私はそこに合流させてもらいました。そこでは様々な研究室の学生がおり、話をしていくうちに(中にはここに書けないような話もありましたが、,,、笑) 様々な研究室の様子を垣間見ることができました。学部時代からずっと同じ研究室に居続けている私にとっては、とても貴重な体験でした。

この体験記は、個人的な印象記で良いということで、つらつら書いてきましたが、私が毎日つけている日記のようになってしまいました。苦笑 記憶も曖昧なこともあって、申し訳ありません。何故この体験記をすぐに書き上げられなかったかという、論文にほとんど全ての労量を割いて

研究を始めて、私は「ある現象を世間一般に受け入れてもらうには、その意義の解明までする必要がある」と考えるようになりました

しまっていたからで,,、(完全に言い訳です,,、苦笑) スペースが余っているので、残りは私の研究のことについて書かせて下さい。完全な独り言ですがご容赦下さいませ。笑

私の研究内容は、tRNAは核と細胞質間を積極的に行き来しているというものです。そこに着眼した理由は、私の研究室に、tRNAのスプライシングが核外で行われるというデータが存在していたからでした。研究室に入って、ん？それは面白いけど、本当なの？というのが正直な感想でした。それは、何故核外でスプライシングが起こるのか、分からなかったからです。研究を始めて、私は「ある現象を世間一般に受け入れてもらうには、その意義の解明までする必要がある」と考えるようになりました。現在、私の研究もtRNAの核内輸送の存在を示したものの、それがどのような意味を持っているのか？ということまでは判っていません。そういう意味で、論文はアクセプトされたものの、私自身十分納得する内容ではありませんでした。これは班会議ではなく若手の会での話なのですが、「量より質の伴った論文を出すべき」という大野さん(京都大)の言葉に、非常に感銘し、次こそは質(私が十分納得できる内容)の伴った論文を書き上げたいと心に決めました。

ということで最後は少し真面目になってしまいました。が、なんとか私らしいエッセイになったと思います。文才が全くない私ですが、最後まで目を通していただいた方に感謝します。ではでは。



プロフィール

2002年 名古屋大学理学部卒業、2004年 名古屋大学大学院理学研究科修士課程修了。現在 同大学院博士後期課程2年。

高野 晃

Akira TAKANO

(名大・院理・物質理学)

◆ みーていんぐりぼーとII ◆

若手の会／サテライトミーティング①

「RNA 情報発現系の仕組みと制御」始末記

吉久 徹

(名古屋大学・物質科学国際研究センター)

今年度の「RNA 情報網」サテライトミーティング（通称「若手の会」）は、「RNA 情報発現系の仕組みと制御」と題し、山間のリゾート地、伊賀市のリゾートパラデュー夢で5月9日から11日にかけて開かれた。特別講演者としてお越し頂いたマイアミ大学・前田明、京大・大野陸人両博士を加え、70名を超える参加者でにぎわった。もちろん、主役は各研究室からの参加してくれた大学院生、ポスドクなどの本物の若手たちだが、「精神的若さ」ではまだまだひげを取らないと自負するPIクラスの方々も、朝昼晩そして夜中のセッションで余すところなく「若さ」を発揮されたようである。また、2日目午後のレクリエーションでは、好天の中、テニス、パターゴルフなどで汗を流し、精神的にも肉体的にもリフレッシュできた方々も多かったと思う。サイエンティフィック、非サイエンティフィック両面での活発な活動で、まずまず、今年の若手の会も当初の目的を達成することができたと思う。徳島大学の塩見美喜子博士と会をお世話させて頂いた一人として（といっても、連絡係と会場係ということで大した仕事はしていないのだが...塩見さんごめんなさい。）、参加者の皆さんにお礼を申し上げるかたがた、今回の若手の会の状況をお伝えしようと思う。

まず特別講演では、マイアミ大の前田明博士と京大の大野陸人博士に、それぞれ、研究内容だけでなく研究人生そのものに関して御講演頂いた。実績に基づく円熟とまだまだほとばしるサイエンスへの熱意（=若さ）が双方が感じられた。mRNAのスプライシングを長年研究されてきた前田博士は、スプライシングの機構と関連因子が次々と見つかり、モデルが次々と書き換えられていったその歴史の変遷と、その中で博士ご自身の研究に関して熱く語られた。22年の時を経てもまだ選択的スプライシングの完全理解にはまだ程遠く、博士の「スプライシング道」を極める旅もさらに続くようだ。他方、RNAの輸送に関して多くの発見をされてきた大野博士は、研究において（人生でも）「天国」と「地獄」は薄い扉を一つ隔てているだけであり、成功の秘訣は常に地獄から天国への扉を開け続けることというメッセージを聴衆に向け発信した。天国にいても簡単に地獄に墮ちる（これはよくある）が、地獄から天国への扉も決して「開かずの扉」ではないとのことだ。いずれの演者も、ご自身の研究人生の根底に通る「筋」がそこに見えるような御講演だった。

一般発表は、non-coding RNA, non-coding RNAs・RNAi,





大野さん



前田さん



三木さん

mRNA の分解機構とその制御, mRNA の局在と翻訳制御, 高次生命現象と RNA, mRNA のスプライシングと輸送, の 6 つのセッションからなり, 26 演題が披露された。古典的 non-coding RNA である tRNA の輸送から, 動物の発生過程を制御する mRNA の局在・翻訳制御まで, 幅広い話題に関して, 気合いの入った発表と活発な議論が成された。個人的には, miRNA, siRNA の機能化と siRNA によるエピジェネティック制御, そして, mRNA の翻訳制御と共役した細胞内局在化による発生などの高次生体機能の制御に関する話題が, 筆者の興味を引いた。今年は siRNA や NMD に関して植物を材料とする話題が提供された点は, 昨年と比べての特色の一つだろう。大腸菌に始まり, ショウジョウバエ, シロイヌナズナからヒトに至るまでの, 多彩な生物の生物活動が, RNA というキーワードから語られるのは, その多彩さ故, なかなかついて行くのに努力が必要だ (特に, 単細胞生物を扱っていてその分, 頭も単細胞の筆者にとっては ...)。しかし, 普段の自分の研究対象とは異なる領域について, (恥ずかしいほど単純な, また, 根本的な疑問を含め) 真摯に議論できるのは, 特に若い人にとって, こういった環境の中でこそ可能だと思う。事実, 筆者自身, 昨年の若手の会では, 大変勉強もさせてもらったし, ディスカッションを楽しませて頂いた。今年は, 裏方なのでとことん楽しむというわけにはいかなかったが ... (唯一の心残り)。

では, こうした多彩なセッションを, 欲張りにもっと実り多いものにするにはどうしたらよيدらうか? もちろん, 聴衆が広い興味を持って, 様々な演題に積極的な理解を心がけるのは当然である。何名かの中堅の方々 (もちろん精神的には若手) の質問が, 随所で活発な議論の火付け役となっていた。他方, 「質問しないと旅費を出さない」という PI の脅しはきっかけとしても, 会の後半では若い人の討議への参加が会を盛り上げたのは確かだ。やはり, 議論に参

異分野コミュニケーションの力が重要だ。こうした聴衆に自分の仕事を判ってもらうためには, 背景説明と問題提起に工夫する必要がある

加することに意義があるのだ。来年は, 今年以上に次世代を担う若い人が前面に出ることを祈りたい。一方で, 発表者も, 「異分野」の専門家の集う場所であるから, 異分野コミュニケーションの力が重要だ。こうした聴衆に自分の仕事を判ってもらうためには, 背景説明と問題提起に工夫する必要がある。海千山千の老練な PI の方々は, 「異分野」の専門家の心をうまく掴むコツを習熟している。その境地に至るのは経験が必要だとしても (私も早くそんな境地に至りたい ...), 1~2 枚の図で自分の知りたいことをうまく説明してくれた若い発表者もいた。冒頭で聴衆の心を掴むプレゼンをすることは, 若手にとってはチャレンジングなことと思う。しかし, 少なくとも RNA というキーワードで, 発表者と聴衆は結ばれているわけだから, ちょっとした工夫次第ではないだろうか。

今回, 運営側としては, 会の案内から受付締め切まで余り時間的余裕がとれなかったこと, 会期の関係で参加頂けなかったグループもあることなど, 改善すべき点が多々あった。これらに関してご迷惑をかけた方々には, この場をお借りしてお詫びしたいと思います。にもかかわらず, 真剣だが闊達な会となったのは, 特別講演者のお二人に加え, 一般参加者の皆さんのおかげである。本当にご協力ありがとうございました。来年は, 横浜国立大・栗原靖之, 東京医科歯科大・廣瀬哲郎両博士が担当されて開催とのこと。来年も所を変えて (いよいよ箱根の関越え?), さらに活発な議論と楽しい交流の場が提供されること楽しみにしている (来年は, 100%楽しむぞ~!)。

— プロジェクタ X (「紙製映写スクリーン」誕生秘話) —

最近, 液晶プロジェクタは, どこでも結構明るいものが手に入る。しかし, 天井の高い会場を有効に使うための大型スクリーンは意外に完備されていない。今回は, 苦勞して可動型大型スクリーンを探し出して借りた。そこに, 大

きな落とし穴があるとは、若手の会の裏方は、まだ誰も知らなかった ...。

＜世話人のメールのやりとり＞

S：会場の大きさの割に、スクリーンが3m×3mと小さいので、壁写しにしようと思っておりますが、壁が白ではないので、白い布でも貼ろうかと思えます。5m×5mくらいの大きな布、どこで手に入るでしょうね ...。

Y：厚手の障子紙であれば1m幅程度の巻いたものが売られています。

S：障子紙とは妙案かもしれませんね。スクリーンどこかで、借りられるか調べてみます。

Y：すいません、よろしくお願い致します。

数日後

S：スクリーンのレンタルは手配致しました。あと、プロジェクタおよびその切り替え装置の手配はおねがいします。

Y：ありがとうございました。切り替え装置も持って行きます。これで完璧でしょう。それから、急な案内を掲示するための模造紙とマジックを持ってゆきます。

＜当日＞

到着予定をかなりすぎて、ようやく期待のスクリーンが会場に到着した。みんな張り切って組み立てた。大きい。組上がったスクリーンは演台に聳えていた。試写をした。しかし、写された映像は、暗かった。なんとこのスクリーンは、背面照射用だった！誰かが叫んだ。そうだ、この上に模造紙を貼ろう。しかし、10枚しかない。失敗は許されなかった。全員、靴を脱いでスクリーンの上にあがり、細心の注意で模造紙を貼った。祈る思いでスクリーンを垂直にセットした。さっきより、はるかにはっきりと映像が映し出された。これで、若手の会ができる！みんなほっとした。これが、「紙製映写スクリーン」誕生の裏話である。

塩見美喜子

(徳島大学ゲノム機能研究センター)

科研費特定領域研究「RNA 情報発現系の時空間ネットワーク」の第3回サテライトミーティング「RNA 情報発現系の仕組みと制御」が、2005年5月9日より11日にわたって、三重県伊賀市リゾートパラデュー夢にて開催されました。まだ、ほんの少し前のこの様に思われますが、梅雨も残り僅か、直に本格的な夏が始まりそうな気配も感じられ、時間は着実に過ぎていくことが判ります。5月初夏、すがすがしい好天に恵まれ、今、思い起こしても、それ程の難行も無く、苦情一つ聞こえてきた訳でもなく（前述のスクリーンに関しては、当事者として後で少しふれます）、結構すんなりと、思い描いた通りに事が運んだ、といえるのではないかと思います。これもひとえに参加者の皆様（73名）をはじめ、特別講演者である大野さん、前田さん

(遠路はるばる異国の地よりお越しいただきまして、有り難うございました)、世話人である塩見、吉久、両研究グループの若者による多大なる準備と裏方、準備に関して助言いただきました井上邦夫さん、中村輝さん、影山裕二さん、そして特定代表（中村義一教授）、特定事務担当の坂本博教授、特定4班代表の塩見春彦教授からの資金援助によるものと感謝致しております。また、リゾートパラデュー夢の外山さん、種村さんに、いろいろとお世話いただきました。この場を借りて、心より御礼申し上げます。どうも有り難うございました。

このミーティングの良さは、なんといっても主役が若手研究者であり、口頭で発表する、そしてディスカッションする機会がある事だ、と思います。実験が上手で、良い子、良い子、と、もてはやされ、重宝されるのもつかの間。年を経るに従い、それだけでは満足してもらえず、文章も上手くなくてはならない、発表も上手くなくてはならない、といった事が必然的に要求されるようになってきます。もう何も怖い物なんてないでしょう、といった風に見られがちなこの私でさえ、6年前にアメリカから帰国した直後、ものめずらしさもあつてか、セミナーの機会を何度か与えていただきましたが、HさんやN先生から、「ねえ、もうちょっとどうにかならないの？」といったコメントを幾度となくいただいております。いわゆる正規の学業路を歩んでこなかった私には、練習の場が極めて少なかったのも事実。いまでこそ、中年といわれる世代に入り、



懇親会



中村 輝さん



高野さん



吉久さん

開き直りやかわしの術も憶え、発表後、お世辞も含め、お褒めいただくことも希にありますが、よくよく思うに、なにはともあれ経験ですよ、経験。経験(回数)を積む、というのはとても大事な事。若い方達には、自分の将来のために、こういった機会があるごとに、「機会を生かす」ということを心がけてほしい、と切に思います。ああ、やっと発表も終わった、やれやれ、とほっとしてはだめです。機会のあるごとにより良い発表が出来るようにならなくちゃね。次には、ああ、あの子、よくなったね!と、言われるくらいになってほしいものだと、思います。来年も、このサテライトミーティングは開かれる予定です。栗原さん、廣瀬さん、宜しくお願ひ致します。

若い方達には、自分の将来のために、こういった機会があるごとに、「機会を生かす」ということを心がけてほしい、と切に思います

さてさて、スクリーンですが、なんともお粗末な事で本当にすみませんでした。オーダーをかけた時は、4m×5mという大型の物が、結構良心的な値段で借りられたものだ、と、かなり“ご満悦”だったのです。自分が選んだ物にそんな不備があるとはいざ知らず、当日5月9日は、娘を小学校に車で送ってから徳島を出ましたので、会場に着いたのは、受付時間も半ば過ぎた午後1時半ごろ。開口一番、吉久さんに、「ハイメンショウシャですよ!」といわれ、そんな日本語聞いたことないし、何がなんだかわからないまま会場に行ってみると、りっぱなスクリーンに模造紙がテープで貼りつけてあるではありませんか!!! いやはや、驚くとともに、顔から火がでましたよ。なにせ、本人は、準備に抜かり無し、と思いきや、こんでいましたから、。周りの主要中堅どころには、とりあえず指摘される前に、と、「背面照射だったんですよ、すみません〜。」と言ってまわった私でした。皆さん、きちんと大人でいらっしゃって、「いいんじゃないの?」と

言ってくださり、かなり救われた私でした。世の中の事、知らなくてすみませんでした。良い勉強になりました。以後、気をつけま〜す。

と、いうことで、ここで皆様にお知らせさせていただきます。吉久さんは偉い!と。塩見美喜子と共に世話人なんかすると、きつとどこかに落とし穴がある、と先だって感じられたのでしょうか。まるでこういう事態が起こる事を予感されていたかのように、模造紙を、しかも必要な枚数分、きちんと用意されておりました。

感謝感激です。<世話人のメールのやりとり>というのが、吉久さんの項にありますよね(上記)。あれは2月か3月だったかに、私達の間で本当にやりとりされた会話(メール)です。吉久さんには、すばらしい予知能力と、予備能力があります。流石。人生をスムーズに送りたいと思う貴方



塩見 研

(貴女), こういう方をパートナーとして選ぶ事が大事です。機造紙張りのスクリーン, ちょっと上の方に揉みがありました。でも, 何方も文句をおっしゃらず, くっと耐えていただきまして, 本当に有り難うございました(涙, 涙)。

今回, 会場であったリゾートパラデュー夢は, 「どの様にして選んだの?」とよく聞かれます。滋賀県(第1回サテライト), 兵庫県(第2回)の後でしたので, その辺りでどこかないかなあ~, と考えつつ, いろいろと観光情報雑誌を見ておまして, 行き当たったのがリゾートパラデュー夢でした。研究室の若い女性陣に記事を見てもらったら, 「コテージもあるし, 良さそう!」という反応で, それが全ての始まりです。徳島からは, 近そうで遠かった(クリスマスに下見に行きました。自家用車を運転して行ったのですが, 奈良から峠を越える辺りで, 困憊しました)というのが正直な感

体の中にある邪念, 邪推なものが, 一瞬にしてすっと引いていく感じを憶えます。凡人が聖人(清人)になれる瞬間がそこにはあります

想ですが, 参加者の皆さん, あの夜空の満天の星, 見ました?え, 見てないって。ざんね〜ん。もう一度, 是非見に行ってください。体の中にある邪念, 邪推なものが, 一瞬にしてすっと引いていく感じを憶えます。凡人が聖人(清人)になれる瞬間がそこにはあります。実験が上手いかわなくて, くさっている貴方(貴女)にはうってつけ。まあ, だまされたと思って足を運んでみてください。



プロフィール
1984年東京大学卒業,
1989年同大学院博士課程
終了(理学博士)。
カリフォルニア大学バーク
レー校ポスドク, 京大助手
を経て, 1996年より現所属。
助教授。

吉久 徹
Tohru YOSHIHISA
名古屋大学
(物質科学国際研究センター)

プロフィール
1988年京都大学大学院農
学研究科修士課程修了,
1994年農学博士(論博,
京都大学), 米国ペンシルバ
ニア大学 Howerd Hughes
Medical Institute 研究員を
経て, 1999年より徳島大学
ゲノム機能研究センター所
属。助教授。2003年博士
(医博, 徳島大学)取得。

塩見美喜子
Mikiko C. SIOMI
(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II ◆

若手の会/サテライトミーティング ②

All work and no play makes Jack a dull boy.

稲垣 幸 (奈良先端大)

はじめに

タイトルにした英文は, 日本語で言うところの, 「よく遊び, よく学べ」に相当します。この諺, “若手の会”の雰囲気をよく表しているのではないかと思います。

今年で3回目となった若手の会。今年は三重県の素敵な宿泊施設で開催され, ゲストに前田明さん, 大野陸人さんを迎え, これまでの研究人生における貴重なお話を聞き, 学生や若手研究者による最先端の研究に触れ, 充実した3日間を送ることができました。今回, 「ミーティングレポート」ということなので, 3日間の様子などを中心に書くべ

きなのですが, 話題をずらし, 若手の会について感じている事を書くことにします。

若手の会に参加する理由

1日目, その日の発表が終わった後に行われた自己紹介の際, 「若手の会は“普段着の発表”ができる会」と京大の片岡さんが仰っていました。私は, 「肩肘張らずにやりなさい」と解釈し, いい言葉だと思いました。実際のところ, 「肩肘張らない発表」でも, ある程度のレベルは要求されるので, なかなか難しいところですが, 公の場で発表する機会が限られている学生にとっては, 数少ない「練習の場」



パークゴルフ場にて
皆さんが向いている先にあるホールが、一番難しいそうです。ボールの打ち方にその人の性格が現れていました。

としてこの若手の会は非常に貴重な機会であると思います。私にとって、この会に参加する大きなメリット一つは、多少間違っても、的はずれな質疑応答をしても許される事。そして、間違えることを恥とするのではなく、間違えることを恐れて、声を発しない事が恥であることを意識させられる事です。「思ったこと、考えた事を口に出す」ことがサイエンスの世界でどれだけ重要であり、難しい事か。若手の会はこの訓練ができる非常にいい場であると思います。

随分堅いことを書いてしまいましたが、上記に書いた事以外にも、若手の会に参加する理由があります。私にとって、人前で発表をするという事は、なかなかの勇気を必要とし、毎回、頭が真っ白になる程の緊張を体験しています。それでも、参加しようと思うのは、楽しい要素が不安要素を上回るからです。発表が上手くいかなかった時、「次も失敗するかもしれない」と不安を引きずることがよくありますが、若手の会の場合は、たとえ上手くいなくても、「喉元過ぎれば、熱さ忘れる」という様に、その独特な雰囲気に向けて参加してしまうのです。

若手の会で感じる雰囲気とは？

若手の会の独特な雰囲気を作り出している元となっているのは、第一線で活躍している研究者と私たち学生との間の「精神的な壁の低さ」が挙げられると思います。“精神的”とはいっても、研究に対する精神とは少し異なります。わかりやく言うならば、「親しみやすさ」といったところでしょうか。

若手の会では、同年代の学生以外にも様々な大学、研究所で活躍しているシニアの研究者の方々と交流する機会があります。発表を聞いている時やディスカッションの間は

厳しく、鋭い意見を飛ばすシニアの方々も、交流時間や、懇親会の際にお酒が入った時は、たちまち学生時代へ戻ってしまいます。今年を例を挙げると、若手の会2日目の交流時間は、どこへ行っても、シニアの方々の歓声が聞こえていました。プールでは隣のレーンで一心不乱に泳いでいる前田明さんや北大の尾之内さんに遭遇し、プールの中から見える中庭では数名の学生に混じってボールを追いかけられている方が。(後々聞くと、神戸大の藤原さんだったようです。)ホテルの外では、パターゴルフに熱中するシニアの方々が。そんなに広くはない場所に、約15名が3つのグループに分かれ、それぞれ、1プレーごとに歓声があがっていました。話を聞いてみると、「このホールはすごく難しいんだよ」、「力の入れ具合が難しい」、「頭を使わなきゃ入らないよ」と力説されました。テニスコートでも、学生やポストクに混じって汗だくになりながらプレーするシニアの方々が。ふと気づくと、シニアの方々は私たち学生よりも、元気で、楽しんでいる様に見えました。そして、目一杯に体を動かしたにも関わらず、その日の懇親会でもその勢いは衰えず、朝まで延々と酒宴が催されていた様です。

若手の会を支えているのは？

最初に、「よく遊び、よく学べ」という諺が若手の会の雰囲気や良さをよく表していると感じました。上記に書いた事からも判るように、この諺に当てはまるのは、若手の会を支えているシニアの方々です。シニアの方々はこの精神に実に忠実であり、若手の会で感じる「親しみやすさ」

はこの諺の精神に基づくことで生み出される「精神的な若さ」に由来しているのではないかと思います。「永遠の少年、少女」とまではいきませんが、もしかしたら、いつまでも精神的に若々しくあるということは、未知なるものへの好

「思ったこと、考えた事を口に出す」ことがサイエンスの世界でどれだけ重要であり、難しい事か。若手の会はこの訓練ができる非常にいい場であると思います



ひなたぼっこ

湖畔でぼーっとしていた金沢大の広瀬さん(中央)をキャッチしました。なんでも、朝まで飲んでいたらしく、交流時間の間ずっと寝ていたそうです。一緒に写ってもらったのは、徳島大の東さん(右)と神戸大の小坂さん(左)。

奇心の原動力となり、常にサイエンスの第一線で活躍し続けるためには必要な事なのかもしれません（だから、この業界には年齢不詳の方が多いのでしょう）。

若手の会の主役は？

以上のように「若手の会」は、支えてくださっているシニアの色が非常に濃い会であると思います。一方、主役となるべき若手はどうかというと、年齢的に若いし、体も動くし、お酒もよく飲むのに、今ひとつ主役になりきれない様な気がします。まだまだ不慣れだからということもあると思いますが、大きな原因は「学ぶべき」機会での積極性にあるように思います。手を挙げて質問するまでの間に、質問の方向性が正しいか、間違っていないか、内容が常識的な事ではないか・・・等、内容に関することや、質問した後の周りの反応といった周囲への目を気にする場合など、さまざま事を考えているうちに、結局何もせずに終わってしまう場合が多いのではないのでしょうか。

若手の会に参加する理由として最初の方に、“間違えることを恥とするのではなく、間違えることを恐れて、声を発しない事の方が恥であることを意識させられる。”と書きました。これは回を重ね、慣れてきたから言えることかもしれません。しかし、「学ぶべき」機会での積極性が高まれば、若手が「若手の会」での主役になれるのではないかと思います。

開き直ること

「学ぶべき」機会での積極性を高めるための一番いい方法は何かということ、個人的に、「開き直ること」であると思っています。たとえ、的はずれや常識的な内容の質問をしても、恥をかくのはその場限りの一瞬ですから。そ



酒宴。

毎年このような感じですね。学生時代の話やこれからについてなど、連日夜遅くまで、さまざまな話が繰り広げられていました。



宿泊したコテージ

湖に面した素敵なコテージに宿泊しました。中も広く、とても快適でした。
徳島大、名古屋大の皆様ありがとうございました！
(来年も期待大。)

れよりも、質問することにより、勘違いしていた事や知っておかなければならない事を明確にしていく方が重要であると思います。「しかし、質問のレベルにも程度があるだろう」と思われるかもしれません。私は「若手の会」はそのレベルが問われない場であると思います。ですから、義務的に「質問しないと」と堅くなるより、「ここなら何でも聞ける」と気楽に構えて、手を挙げることをおすすめします。

だから、この業界には年齢不詳の方が多いのでしょう

終わりに

今の「若手の会」の雰囲気を生み出しているのは、支えて下さっているシニアの方々によるものであり、この雰囲気は「広げつつも質を保つ」という役割も果たしていると思います。「若手の会」はこれから先も続いていくと思いますが、若手もシニアの方々の勢いに負けずに、「よく遊び、よく学べ」の精神を保ちつつ、この会を造っていく原動力になることができれば良いと思っています。

*今回の文章の「若手」の中心となるのは、主に学生です。「シニア」の対象は参加している先生方を指しています（表現があまりよく無かったかもしれません。）あしからず。



プロフィール

2004年奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・前期博士課程を修了。現在、同大学の後期博士課程2年に在籍、分子発生物学講座。

稲垣 幸

Sachi INAGAKI

(奈良先端大)

◆ みーていんぐりぼーとII ◆

若手の会／サテライトミーティング ③

RNA 若手の会 2005 に参加して

田口 祐介 (横浜国立大学大学院)

2005年5月9日～11日の間、三重県のリゾートパラデュー夢でRNA研究若手の会が開催されました。その会の様子を、今年M2にして初めて参加、発表させていただいた私の視点をおり混ぜながら記していきたいと思います。今まで学会での発表経験もなく、この会に参加するのも初めてであった私の感じたことは、今回も数人おられたB4、M1など若手中の若手の方々に近いものだと思います。そのため、全般的に反省の言葉が多くなってしまい読者の方々の興味を引く文章ではないかもしれませんが、若手会の1年生として感じたことを素直に書いていきたいと思っています。

9日の朝、私は横浜からバスである栗原さんの運転する車に乗って会場に向かっていました。会場が三重県であったため、移動は当然電車だろうと思っていたのですが、前日に栗原さんに聞いてみたところ、なんとまあご家族で愛知万博に行く予定があるからその下見も兼ねて車でいくとのこと。その車中、以前参加した先輩から聞いていた情報をもとに若手会の雰囲気はどんな感じだろうと思いをめぐらせたりしていました。そして、横浜から三重という超長距離ドライブを経て会場入りした私は、予想に反した会場のすばらしさにびっくりしました。静かな山の中にとっても立派な建物、きちんと管理された広い池、そしてほとりには宿泊するコテージがあり、夜には美しくライトアップされていました。学会に来たのですから宿は期待していなかったのですが、予想外にいいところで驚きました。

到着して間もなく、初めのセッションが始まりました。発表の形式は発表12分＋質疑応答8分で、セッション1は「non-coding RNAs」、セッション2は「non-coding RNAs・RNAi」というテーマでした。私はmRNAに結合するタイプのRNA結合タンパク質の機能解析を行っています。そのためnon-codingは今までややなじみが薄い分野でしたが、遺伝情報の発現に際して様々な機構で働くRNA分子に関する発表はとても興味深いものでした。しかし、発表を聞

いていても理解できない部分が多かったり、質疑応答のやり取りが分からなかったりして知識不足を痛感することもしばしばでした。さらにそんな中、2つ学年が下の4年生が質問をしている姿を見て、質問できない自分に対してもどかしさを覚えました。こういったことから初日のセッションは、自らの知識の無さを反省する感が強いものになってしまいました。

23歳の私の人生とほぼ同じ期間研究してこられた前田さんのお話を聞いて、その仕事の素晴らしさを感じると共に、それ以上に話の隅々から溢れ出るスプライシング研究に対する情熱や強い思いを感じました

セッションの後には特別講演として、マイアミ大学の前田明さんと京都大学の野野陸人さんのお話を聞く機会がありました。前田さんは「スプライシング一筋はや22年」と題して、これまで行ってこられた仕事の紹介を中心に話されました。23歳の私の人生とほぼ同じ期間研究してこられた前田さんのお話を聞いて、その仕事の素晴らしさを感じると共に、それ以上に話の隅々から溢れ出るスプライシング研究に対する情熱や強い思いを感じました。一方、野野さんは「天国と地獄」というインパクトの強い題名でお話をされました。天国と地獄は正反対ではなく紙一重であるということ、優れた研究者と呼ばれる人も常に努力して天国を目指しているといった内容でした。第一線で活躍されているお二人の研究に対する考えや思いを聞くことができたこの講演は、貴重な体験であったと共に、お二方の研究に対する強い情熱から大いに刺激を受けました。

この夜の懇親会こそ、若手会が活気に満ちて盛り上がる大きな要因なのだとすることを強く感じました

初日の若手会はこの特別講演を持って終了しました。その後は自分のコテージに戻り、同じ部屋の人と話をしたり、風呂に入る、懇親会に参加するなど思い思いに過ごしてから眠りにつきました。私はあまり長い時間参加したわけではないのですが、懇親会には多くの先生方や学生が集まって夜通し研究などの話で盛り上がっていました。この夜の懇親会こそ、若手会が活気に満ちて盛り上がる大きな要因なのだとすることを強く感じました。

2日目のセッションは午前中に「mRNAの分解機構とそ

の制御」「mRNAの局在と翻訳制御」というテーマでの発表がありました。この日のセッションは自分の研究テーマにも近いこともあって前日より深く理解でき、前日のセッションの時に無くした自信を少し回復すると共に、新しい知見を得る事ができました。

2日目の昼は食事を取りながら、参加者全員が簡単にステージ上で自己紹介をしました。一人あたりの自己紹介の時間はごく短かったのですが、この時間が私にとってはとてもありがたいものでした。なぜかと言うと、初めて参加した私が会場にいた多くの人の顔と名前を一致させることができたからです。今だから言える事なのですが、実はこの自己紹介の前までは論文等で名前は知っているけど顔が分からないと言う先生方が少なからずいて、それらの先生方の顔を覚えることができたのがこの時間でした。そして午後ですが、これは会場に着いた直後プログラムを見て一番驚いたことなのですが、約6時間のレクリエーションタイムと懇親会がありました。私は芝生でサッカーをしたり、テニスをしてすっかり学会であることを忘れてしまいそうになりました、という問題かもしれませんがおかげで多くの他大学の人と交流することができたと思います。また、懇親会も今までお話したことのない先生や学生の方々と話ができ、有意義な時間となりました。若手に研究成果を発表する場だけでなく、このような親睦を深めるための時間を作ってくださった先生方には本当に感謝です。

3日目のセッションは「高次生命現象とRNA」「mRNAのスプライシングと輸送」で、朝一番に自分の発表がありました。前日の夜は遅くまで念仏を唱えるように練習していたのですが、当日は朝早くで頭がボーとしていたせいかなり緊張せず発表することができました。しかし、後から振り返るとやはり緊張していたのか発表の際に台詞のように淡々と話をしてしまった事、質疑応答の際に焦ってうまく答えられなかった事、など多くの反省点がありました。また、それとは別に学会に来る前の発表を作っている段階でも、今のデータの他にさらに必要となる実験があった事や、今後行うべき実験についてより深く考える機会を得ることができました。そういった、自分に足りない部分を明らかにするという意味でも、今回の発表はとてもよい経験になったと思います。

そんな今回の学会の中で私は次の3つが自分にとって課題であると感じました。知識の幅と量を広げる事、質問をできるようになる事、聴衆により強く訴える発表をする事

これまで記してきたように今回の若手会は、私にとって非常によい経験になったと思います。三重からの帰り道、さすがに疲労感漂う車内で私は何気なく今回の若手会を振り返っていました。そしてこの3日間を表す言葉として「RNAワールド」という言葉が頭に思い浮かびました。といっても教科書によく出てくるRNAワールド説ではありません。若手会の中にはRNA研究の幅広い分野の第一線で活躍されている先生方から私と同じ若手中の若手までが入り乱れとても話し易い雰囲気があります。そして、そこでは様々な白熱した議論が交わされます。そんなRNA研究の熱い世界(=RNAワールド)に、ドップリつかることができた3日間だったなあと改めて感じました。今回初めて参加した私も最新の研究成果に触れ、優秀な先生や学生の方々とお話しすることができ、自らの成果を発表する経験をしました。これだけ密度が濃く自分の研究に刺激になる経験は、初めてであったと思います。そんな事を考えているうちに、RNA研究若手の会というのは正にRNAワールドなのだ(言葉の意味そのままですが)、そう思いました。そんな今回の学会の中で私は次の3つが自分にとって課題であると感じました。知識の幅と量を広げる事、質問をできるようになる事、聴衆により強く訴える発表をする事。今後、研究活動をするにあたってこれらの課題に取り組み、真の「RNAワールドの一員」になれるようにしていきたいと思っています。

最後になりましたが、若手の会を開催して貴重な経験の場を与えてくださった先生方に心より感謝いたします。



プロフィール

2004年 横浜国立大学工学部卒、2004年 横浜国立大学大学院環境情報学府入学。現在 修士課程2年に在籍中。

田口 祐介

Yusuke TAGUCHI
(横浜国立大学大学院)

◆ みーていんぐりぼーとⅢ ◆

Banff RNA meeting ①

RNA meeting 2005 at Banff

— 発表とその後の出来事 —

石塚 明 (徳島大学ゲノム機能研究センター)

去る5月24日、カナダのバンフで行われた RNA meeting にて口頭発表を経験してきた。私にとって、初めての、国際学会での口頭発表。この大きな舞台上でどのような気持ちで挑んだのか、今回は、その心情について書き記したいと思う。ついでに、その後起こった不幸な事故についても。

発表

私がバンフでの口頭発表を申請することが決まったのは、締切り当日。そのころ、Drosophila Dicer-1 のパートナーである Loquacious についての論文を投稿したばかりであったので、それについて誰かが RNA meeting で発表する事にはなっていた。ただ、その大役を自分が引き受けるとは思ってもみなかった。もちろん光栄だった。楽しい気持ちもあった。反面、英語での口頭発表に大きな不安を感じていた。いや、実は不安でいっぱいだった。正直無理だと思った。英会話が片言な自分が大衆に向かって英語で喋るなんて考えられなかった。とりあえず目先のことに集中することにして、何も考えないことにした。いわゆる現実逃避のようなものだ。こうして、何事もなかったよう

このように自分の研究内容に自信が持てると、緊張よりもむしろ誇らしさの方が強くなる。発表後どのような反応があるかも楽しみになる。そして、そんな気持ちになる自分に少し驚く

に月日が流れる。RNA 若手の会が終わり、学会まで2週を切ったところで準備を始める。幸いなことに、口頭発表は受理され、8分間の発表+2分間の質疑応答を頂いた。そうこうしているうちにあっという間に当日がやってくる。

私は元来、とてもあがり症であり、必要以上に緊張してしまう人だ。それまでに、RNA 若手の会で口頭発表を経験させてもらったことがある。そのときも非常にあがってしまい、死んだ方がましなんじゃないかと思うくらいまで心臓が高鳴ったことを覚えている。このような状態だと、発表自体が堅くなるのはもちろん、せっかくだいいコメントをいただいても頭の中を素通りして忘れてしまったりする。今回も、発表が

近づくにつれてそのような緊張状態になってしまうのではないかと危惧していた。しかし今回は、自分が想像したほどの緊張を感じずに本番を迎えた。なぜだろう。1つには、この発表自体に現実感が感じられなかった事がある。いつも、想像が想像以上にふくらんでしまい、無駄な緊張を強いられてしまうのだが、今回は海外なので現実感が無い。また、数多くの練習をこなしてきたことも、発表への自信につながった。しかし、最も大きかったのは、今回の発表内容に自信が持てたという事である。内容は、Dicer-1 のパートナーとして Loquacious を同定し、これが *in vitro* で Dicer-1 による特異的な miRNA 生成を活性化するというもの。短期間で仕上げたものではあるが、自分なりの考えが十分詰め込まれており、どこに出しても恥ずかしくない結果に仕上がっている。このように自分の研究内容に自信が持てると、緊張よりもむしろ誇らしさの方が強くなる。発表後どのような反応があるかも楽しみになる。そして、そんな気持ちになる自分に少し驚く。こんな感情は、研究者としては当たり前持っているものかもしれない。けれど、自分は今まで緊張が優位で、そんな感情を感じられずにいた。それを感じる事ができたのは、大きな進歩だ。



緊張の国際学会初デビュー。
RNA2005での発表、壇上にて緊張する筆者。

発表の時が訪れる。いつもより緊張が少ないというもの

の、やはり緊張する。発表開始後数秒間、やけに余裕ぶってポインターの調子を確認しているのが緊張している証拠だ。そして "As most of you know..." と馴染んだ語句からイントロをはじめる。悲しいのは、既に座長が詳しくイントロを話していたこと。もう話す必要もないイントロを、しかし即興で内容を変えることができないので、原稿そのままに話す。少し恥ずかしい。そして次のスライドに移ったとき変化が訪れる。ふと聴衆の方へ視線を向ける。広大な会場。多くの人々がいるにもかかわらず、声を発しているのは自分一人。皆ひっそりと静まりかえってこちらに注目している。それが逆に自分を冷静にさせた。そのときやっと現実に戻ったのかもしれない。冷静な自分が心の中に現れる。そうってしまった後は、冷静に発表を続けることができた。逆に、いろいろとよけいなことを考えてしまうほどに余裕ができる。あれだけ練習したのに、やけに日本語的な発音になってしまう自分に気づく。聴衆があまりに静かなので、実は全く英語が通じてないんじゃないかと思って奇妙なおかしさを感じる。そのような不思議な冷静を保ったまま、無事に発表を終える。質疑応答では、まず座長から簡単な質問があった。無難に答える。しかし、二人目は難解だった。最前列、白髪交じりの女性。何を言っているのか解らない。聞き直しても単語一つ解らない。「あなたの質問はこういう意味か」と聞いたら、何か返答してきたけれどちっとも解らない。仕方ないので、適当に答えることとする。質問を想像し、答えを返す。相手は？を顔に浮かべたまま引き下がる。試合に勝って勝負に負けた感じだ。無念。もう2人に質問されたが、そちらはきちんと対応できたと思う。但し、英語が通じていたかどうかは疑問だ。やはり質疑応答は難しい。こうして、私の初めての海外口頭発表は無事に終わりを告げた。総評、可もなく不可も無し。

発表後、いろいろな人から話しかけられた。「よい研究成果だった」と何人かに言われ、とてもうれしい気持ちになる。日本人に言われるとお世辞のように感じてしまう言葉も、外国の方に言われると国際的に認められている気がしてより一層うれしい気がする。偏見だろうか？とにかく、このうれしさを味わうだけでも、発表した甲斐があったというものだ。

それと対照的に、いつも感じる言葉の壁。口頭発表はもとより、普通にロビー等で出会って会話をするだけでも大変だった。簡単な会話であっても、こちらの意図することを正確に伝えたり、相手の話すことを正確に理解することが難しくもどかしい。研究内容のディスカッションならなおさらだ。英語圏の人々がとても羨ましく感じる。彼らには、このような言葉の壁なんて存在しないのだ。我々が壁

を乗り越えるのに使っている多くの時間を、別のことに使うことができるのだ。世の中不公平なことばかりだと、自分の英語力の無さを棚に上げて思ってしまうのであった。

発表の後に

学会2日目。1日目に発表があったため、2日目は身も心も軽く学会に臨むことができるはずだった。加えて、日本ですっかり生活習慣が狂っていた私は、カナダの時差がすっかり体に合ってしまったいて、とても気分良く目覚めることができた。それでも、時間ぎりぎりに行動する習慣はそのまま、少し遅めに部屋を出る。朝食を食べたいと思い、少し急いで行くことに。身も心も軽い私は、ホテルの廊下にあった3段程度の階段をひょいと飛び降りた。...

あたかも、汗でも拭くような感じで、血を拭き取りつつ発表を聞く東洋人。周りに気づかれずに良かった

それがまずかった。身も心も軽すぎたのだ。次の瞬間、思いっきり廊下の天井の角に頭をぶつけた。何が起こったのかはすぐにわかった。なぜなら、以前にもやった事があったから。ともかく、着地こそ華麗に決めたものの、とたんに頭から液体がしたたり落ちはじめた。... 出血。と

りあえずその場にとどまり、動かずにいる。しかし止まらない。指の間から、次から次へとこぼれ落ちる。大量出血。ただ、自分は思ったより冷静であったし、気分が悪くなるようなこともなかった。大丈夫だと思った。ともかく部屋に戻り、血が止まるまで様子を見ることに。本当はすぐに病院に行けば良かったのだけれど、異国の地でであり、旅行保険にも入っていなかったため、病院に行くことをためらった。

2時間ほど後、血が止まったのを見計らい、学会に赴く。午前後半のセッションを途中から参加。途中、再び頭から血がたれてくる。とりあえずティッシュで拭き取りつつ発表を聞く。あたかも、汗でも拭くような感じで、血を拭き取りつつ発表を聞く東洋人。周りに気づかれずに良かった。



頭をぶつけた通路。右側 330 号が滞在していた部屋。

その後、異変を感じた塩見美喜子さんに気づかれ、結局病院送りに。美喜子さんを巻き込み、ばつの悪さを感じながら病院へと山を下る。病院では、いきさつを話して医師に軽く笑われる。傷口を見せて "It's so deep!" と言われる。すぐに3針縫われる。"Never come here again, never hit your head again." と言われて追い出される。こうして、気分良く始まるはずだった2日目は、血塗られた水曜日として記憶に残ることとなった。帰国後は、ラボの皆に「頭、大丈夫？」と聞かれる事になる。失礼な聞き方だ。慥然として「正常です」と答えて返す。

今度旅行へ行くときは、保険を忘れないようにしましょう。そして階段で跳躍する際は、上に注意を払おう

このような事件があって改めて思う。保険は大事だと。今度旅行へ行くときは、保険を忘れないようにしましょう。そして階段で跳躍する際は、上に注意を払おう。

プロフィール

2000年日本大学生物資源科学部卒業。同年4月より徳島大学ゲノム機能研究センター（塩見研）に所属。2004年より日本学術振興会特別研究員。現在博士課程3年。

石塚 明

Akira ISHIZUKA

(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Ⅲ ◆

Banff RNA meeting ②

RNA 2005 in Banff

田中陽一郎 (埼玉県立がんセンター)

今年の5月24日から29日までカナダのBanffで国際RNA学会が開催されました。海外での学会参加はまだ2回目で、英語も苦手な上に国際学会での発表経験もほぼ初めてという状態でのポスター発表ということで、不安に感じつつも東大医科研・中村研のみなさん（中村義一領域代表、大津さん、宮川さん、望月さん）や埼玉県立がんセンターの神津知子先生と同行させて頂き、参加することができましたので、学会の様子や道中を紹介させて頂こうと思います。

カナダへは23日に到着し、Vancouverで飛行機を乗り換えてCalgaryにまず1泊しました。みなさんと夕食を食べたのですが、いつまでたっても夜になりません。結局11時近くまで暗くならず、驚きつつ遠くまで来たことを実感しました。次の日、時差ボケもなく一路Banffへ!・・・ではなく、学会が始まるのは夜からだったので、観光に出かけました。移動は中村領域代表と宮川さん運転のレンタカー、約100kmの道のりを疾走しました。途中、前方の道を塞いで走る巨大な物体に出会ったのですが、なんと家ごと引越しという豪快なものを目撃しました（写真をご覧ください）。さすが大陸、スケールの大きさに驚くばかりです。その後、DrumhellerにあるRoyal Tyrrell Museumを見学しました。今回行ったアルバータ州は世界的な恐竜の化

石の産地で、非常に素晴らしい化石の数々を見ることができました。午後は今度こそ一路Banffへ、約200kmの道のりを行き無事Banffへ到着しました。Banffはロッキー山脈に囲まれた非常に美しい町で、素晴らしい観光地でしたが、カナダで使われている英語とフランス語の次に日本語が書いてある店が多くて驚きました。日本人観光客もとても多く、町を歩いているとあちこちで日本語が聞こえました。

会場のBanff Centreは町中から徒歩で20分ほど山を登ったところにある自然豊かな場所で、大型の鹿のエルクの親子を見ることもできました。建物も今回の参加者ほぼ全員



引越する家。両車線をふさぎ、時速60kmの猛スピードで移動していた。



Royal Tyrrell Museum にて。左が宮川さん、右が筆者。

が入ることのできる大ホールから多数の小会議室、宿泊施設やスポーツジムまでそろっており、非常に良い環境の会場でした。

到着してまずレジストレーションをしました。しかし、やはり英語がいまいち聞き取れないため、自分の名前の書いてある書類を見せて名前を指さしたところ、なぜか Information のコーナーに連れて行かれ、いろいろ聞かれ、3回くらいレジストレーションしたいと言ってやっと手続きができました。実は見せた書類が事前にプリントアウトしておいた領収書だったのがいけなかったらしく、料金についてのクレームと勘違いされたようです。そんなこんなで手続きを済ませ、学会の開始前にまず夕食です。会期内の食事はすべて参加費に含まれており、Banff Centre の食堂で食べることができました。大量の大味な料理を予想していたのですが、予想に反して食事はそれなりにおいしく、ビュッフェ形式で量も自分で調節できたため満足のできるものでした。

食事の後午後8時からやっと最初のセッションの開始です。プログラムを見ると12人の発表があり、初日からかなりハードです。しかし、最も聞きたい内容の1つである siRNAs & miRNAs のセッションだったため、眠い目をこすりながらがんばりました。内容は前半が RNAi

のメカニズムに関する発表で、RISC assembly と関連する新しいタンパク質やその役割が続々と発表され、この分野の進歩の速さを改めて実感しました。後半は miRNA のターゲットの解析が中心で、特に、がんや白血病に関連する miRNA の発表、中でもすでに論文として発表されてはいましたが、がん遺伝子である RAS が let-7 miRNA のターゲットになっているという話は非常におもしろい内容でした。

さらにヒトの遺伝子の約30%が miRNA による制御を受けているという発表もあり

Diels-Alder 反応という化学反応を触媒するリボザイムや RNA の 5' 末端を capping するリボザイムなどまで幅広いものでした

さらにヒトの遺伝子の約30%が miRNA による制御を受けているという発表もあり、これからの生命現象の解明には miRNA の解析も必須であることを感じました。こうしてかなり熱気のあるセッションが終了した頃には、もうすぐ午前0時になろうかという時間で、さすがのカナダも日が暮れていました。宿泊場所は Banff の町中で、途中歩くと熊が出るかもしれないという道でしたが、幸い宮川さん運転の車で送り迎えして頂いたのでホテルにたどり着くことができました（ちゃんとシャトルバスが出ていたようです）。

2日目からは午前中に1つの大きなセッション、午後には2つのセッションが平行で行われ、夕方から3つのワークショップが同時に行われるという形式で進行し、夜8:30から10:30までがポスター発表の時間になっていました。発表数は口頭発表が185件、ポスター発表が459件と非常に多く、内容も広範囲に及んでいて非常に充実していました。プログラムは（タイトルまでしか乗っていませんが）The RNA society のホームページ (<http://www.rnasociety.org/>) をご覧ください。私は現在 RNA アプタマーに関する仕事を行っており、学生時代にはリボザイムの研究をしていたため、これらを中心に少し紹介させていただきます。まず、学会を通してリボザイムの発表が非常に多いのに驚きました。内容も Group I intron などの大型のリボザイムの反応メカニズム、folding や構造の発表から、Diels-Alder 反応という化学反応を触媒するリボザイムや RNA の 5' 末端を capping するリボザイムなどまで幅広いものでした。RNA アプタマーに関する発表では、まず目を引いたのが世界で初めて医薬品として発売されたアプタマー “Macugen” に関する発表でした。Macugen は RNA を 2'-F および 2'-OMe 基で修飾した VEGF に結合するアプタマーで、その結合の特性や構造について発表されていました。また、天然で生体内で働くアプタマーである guanine riboswitch については、結晶構造や NMR によるリガンド認識や構造変化のメカニズムの詳細な解析がされていました。

ポスター発表の会場はあまり広くはなかったですが、夕食後という遅い時間にもかかわらず非常に活気があり、またソフトドリンクからビールやワインまで飲むことができました。日本ではあまりない

ですが、このようなスタイルのポスター発表はリラックスして話ができ、とても好ましく感じました。そのせいか、終了時間を過ぎても帰る人やポスターをはがしている人はほとんどなく、あちこちで熱心なディスカッションが行われていたのが非常に印象に残りました。ただ、会場はかなり混雑しており、ポスターの前で3人聞いていると通り抜けることができないような状態で、もう少し広い場所がと

れれば良かったように感じました。私も3日目にポスター発表を行いました。聞き取れずに何度も聞き直す発表者にみなさん辛抱強く質問してくださり、発音の聞き取りやすい人とはある程度ディスカッションができました。しかし、横でディスカッションをしている人々を見ると、しっかりと英語が話せることの必要性を改めて痛感しました。

今回参加した RNA meeting は、発表者が非常に若く、全体を通して活気にあふれた学会でした。発表時間は短かっ

たのですが（ワークショップで10分、通常のセッションで15分くらい）、初日以外は時間がほぼ厳守されて進行し、盛りだくさんの内容をよくこなしているように感じました。また、RNA 関連の分野の非常に濃い内容の発表を聞くことができ、とても勉強になりました。また、国際学会で受ける刺激は国内のものとは比較にならないくらい強く印象に残るもので、次に参加する機会があったらぜひまたチャレンジしてみたいと思います。

そんなこんなでハードだった学会も終わり、帰路につきましたが、今回一番つらかった事が土曜日の午後カナダを出て、日本に着くと日曜の午後だったことです。へとへと、時差ボケの上に日曜日が消えてしまい、次の一週間はボロボロだったのはいうまでもありません。



美しいレイク・ルイーズ。
左から神津先生、望月さん、宮川さん、中村領域代表、大津さん。

プロフィール

2002年 横浜国大大学院
工学研究科博士課程修了、
工学博士。同年より東大医
科研産学官連携研究員およ
び埼玉県立がんセンター臨
床腫瘍研究所客員研究員。

田中陽一郎

Yoichiro TANAKA

(埼玉県立がんセンター)

◆ みーていんぐりぼーとⅢ ◆

Banff RNA meeting ③

再発の恐怖に耐えながら

吉田秀司 (大阪医科大学物理学教室)

大阪医科大学の吉田です。RNA 学会の会場で長身・髭面に眼鏡を掛けている男がいたら、おそらくそれが私です。よろしくお願ひいたします。今年から RNA 情報網の公募研究に幸いにも採択していただいた新参加者ということで、自己紹介も兼ねてカナダのバンフで開催された RNA 2005 の見聞録を書くことになりました。新規参加といっても、これまで和田明氏が代表の公募研究で分担者として参加してきましたから、既に私をご存じの方もおられると思いま

す。このニュースレターに写真が載るのも4度目ですしね。(和田さんは来年定年ですが、まだまだ元気ですし、私が隠居などさせませんのでご心配なく)。

私はもともと専門分野が量子エレクトロニクス(いわゆるレーザーの研究)で、学位もそれで取得しました。その後、民間の研究所に勤務し、9年ほど前に大阪医大物理学教室に助手として就任しました。そこで同年、助教授とし

て就任した和田氏と初めて会いました。当時、私の専門分野だったレーザー研究は基礎研究の段階がほぼ終了し、既に実用段階に入っていました。私の研究の延長線上にあるものは大型プロジェクトでなければ推進できないもので、大きな機械の歯車の1つにはなりたくなかった私はレーザーの研究を進めるか否か迷っていました。

就任して1ヶ月余りが過ぎ、落ち着いた頃、和田さんとお互いの研究について話し合いました。その時、和田さんが熱く語る100Sリボソームなるものに興味を持ち、少し手伝ってみる気になりました。とは言っても、学生時代の私は生物が嫌いで一切講義・実習を受けていませんでしたから、DNAと蛋白質という名前くらいは知っていましたが、その間にどのような関係があるのかも詳しく知りませんでしたし、ましてやりボソームなどと言うものは聞いたこともありませんでした。そんな私に器具の洗い方からピペティングの仕方まで和田さんが色々教えてくださり、現在に至っています。そして少し手伝うつもりが今ではどっぷりとはまり、もはや手伝いではなく自身の研究テーマとなっています。

このように私は物理学から分子生物学へと研究分野を転向したわけですが、和田さんや同じ教室で同じくリボソームの研究をされている時松さんを含め、学内の他教室の先生方までもが私の教育のために輪読会を開いて下さったりしましたので、恵まれた環境で分野を転向できたと思います。私は生物学の基礎教育を受けていないので知識に偏りがあり、学会会場などでも的はずれな質問をすることがあるかもしれませんが、このような事情をお汲みとりいただき笑って許して下さいれば幸いです。しかし私はこれをメリットだと思っています。最初に「分野転向組だから何も知らない」と言っておけば何でも聞けますからね。知らないことを素直に「知らない、教えて!」と言える強みがある



左から桐野（東大）、吉成（東大）、上田（大阪医大）、筆者、剣持（宮崎大）、松本（理研）、和田（大阪医大）、時松（大阪医大）。

ります。ですから、私の研究履歴の中で今やりボソーム研究がその半分を越えようとしています、いつまでも「分野転向組」でいようと思います。

さて、本題のRNA 2005の話ですが、今年5月24日から29日までカナダのバンフで開催されました。私がこの学会に参加するのは初めてで、RNAという学会誌を購読するために学会員になっていることとバンフで開催されることが参加の決め手となりました。実はバンフは10年前に旅行で行った地で、カナディアンロッキーの美しい風景をもう一度見たいということが参加の最大の理由かも知れません。と言うわけで、RNA学会がバンフで開催されると分かったときから講義の予定を外すほどの準備万端ぶりでした。ところが、この参加までにはいくつかの苦難が待ち受けていました。まず昨年11月にテニスをしていて右ふくらはぎの筋断裂を引き起こし、約1ヶ月間松葉杖のお世話になりました。12月の分子生物学会で私のブザマな姿をご覧になった方もおられると思います。そしてやっと足を引きずらなくなってきた3月中旬、片足を庇ってきたのが引き金になり腰椎間板ヘルニアを発症、拷問のような激痛に耐える日々が続き、出発の5月下旬が近づいても痛みが取れない状況でした。この状況で日本からカナダまでエコノミーの座席で10時間を越える飛行を経験するのは恐怖でしたが、腰痛ベルトを締め、大量の鎮痛剤を持参して乗り込み、何とか再発することなくカルガリーに到着したときにはホッとしました。ちなみに「椎間板ヘルニアになった」と言う「若いのに」とよく言われますが、多発年齢は30~40代で、適正年齢で発症したと言えるでしょう。決して他人より老化が進んでいるわけではありません！話がそれましたが、学会会場には夕方到着し、Registrationを済ませて夕食をとったあと、最初のセッションが始まりました。時差15時間もある国から来たものにとっては地獄のようなスケジュールです。意識も朦朧としており、遠くのほうで発表者の声がかすかに聞こえてきました。

2日目は快晴（期間中ずっと快晴でしたが）、バンフの町を囲むカナディアンロッキーを早朝から堪能しました。よく寝て頭もすっきりしていましたし、学会が始まったばかりで聞く気満々なので、必死になって発表者の英語を追いかけました。この日の発表は自分の分野とは違っていたため、この分野の人たちにとって常識の事柄であろうことも私にとっては興味深く、大変面白く聴くことができました。この学会は私が今まで参加した国際学会の中でも大きい方で、内容も私の仕事と直接的な関係がないものがほとんどでしたが、今をときめくRNA研究の現状を知るのには良い学会でした。参加者数は名簿に記載されているだけで700人を越えており、会場に入り



上空から見た学会会場周辺。学会の過密プログラムの中で如何にしてこの写真を撮影したのかは不問に願います。

きらないセッションがあったほどです。

さて、これは学会見聞録なので少しは発表内容について述べておかないといけませんね。まずは我ラボの宣伝の意味で我々の発表内容を簡単に紹介します。この内容が多々ある発表の中で私が1番、というか唯一(?)理解できているものなので。我々は YhbH と YfiA という prokaryote の ribosome に定常期特異的に結合する蛋白の機能について発表しました。これは2年前のニュースレターで和田氏が「解明したい」と記していたものですが、計画段階と結果をこのニュースレターで報告できることを嬉しく思います。結論を述べると、YhbH は 100S リボソームの形成を促進し、YfiA は阻害するという機能を持っていることを明らかにしました。この2つの蛋白は互いに相同性があり、リボソームへの結合位置も恐らく同じであるにも関わらず相反する機能を有しています。また RMF のみが結合した 90 S に YhbH が更に結合して 100S が完成するという二段階の形成過程を明らかにしました。この結果を得る上で、研究支援者の上田雅美さんが yfiA, yhbH の欠損株を作成して行った実験が決定的な役割を果たしたことを書いておかねばなりません。

P-body 内の mRNA が分解されないで存在し、それが再び翻訳される translational regulation が存在するという話がありました

リボソーム関係以外の発表では P-body に関するものに興味を持ちました。私は P-body というものを知らなかったのですが、mRNA の decay に関わる凝集体として知られているようです。前半の発表でもこの P-body が関与する mRNA decay についての話がありましたが、後半の発表で P-body 内の mRNA が分解されないで存在し、それが再び翻訳される translational regulation が存在するという話がありました。まだ確認すべき事は多いようですが、既成の概念に新たなものが付け加わる様を見るのは気持ちの良いものです。

この学会での発表は構造解析、catalysis, eukaryote の話題が多かったように思います。その中で我々の少し異色だったでしょう。最近の RNA 研究にはホットな話題が多く、興味がそちらに向くのも当然とは思いますが、prokaryote にもまだまだ分からないこと、すべきことが多く残っています。ribosome 研究においても構造が明らかにされたことでトピックスがもうないような印象がありますが、私は決してそのようなことはないと思っています。他の人たちが別の方向を向いているときにこそチャンスがあると考えて、周囲に惑わされることなく今の自分の研究に専念し、既成の概念に新たなものを付け加えることができれば最高です。

実験欲をくすぐる多くの発表を聞きながら思いついたアイデアに帰国を急かされながら、雄大なカナディアンロッキーを後にしました。来年の RNA 学会は6月20～25日にシアトルで開催されるそうです。マリナーズの試合のチケットを取ってぜひ参加したいと思います。

プロフィール

1996年より現所属。助手。企業からの「転職組」&物理からの「分野転向組」。最近の座右の銘、「余生を健康に過ごす」。

吉田 秀司

Hideji YOSHIDA

(大阪医科大学物理学教室)

RNA 賛歌

中川 真一

〔独立行政法人理化学研究所
中川独立主幹研究ユニット〕

われわれの研究室ではニワトリやマウスを用いて中枢神経系の発生、特に形態形成を制御しているメカニズムの研究をしているのですが、ひよんなことから RNA の研究に引き込まれてしまいました。引き込まれた、というよりは魅きこまれてしまった、とでもいったほうが正しいのでしょうか、実際のところ、このごろ何かと RNA という言葉に反応したり、ふと気がついてみるとまた RNA のことを考えていたり、RNA のセッションに行くたびに胸がドキドキしたり、..、ン、これってもしかして、恋？

RNA にもいろいろありますが、われわれが興味を持って調べているのは奈良先端の影山さんらが mRNA 型のノンコーディング RNA と呼んでいるタイプです。このタイプの mRNA にはちょっとした縁がありまして、今から 10 年ほど前になりました。中学以来の悪友 T の下宿（というか彼の実家の 2 階）は関東方面に出てきた時の私の格好の安宿であり、しばしばそこで飲み会を開いておりました。中学生レベルの下ネタから青臭い哲学論まで、今から考えるとよくまあ同じような事を飽きずにしゃべっていたものだと思いますが、宴もたけなわになると T の「ノンコーディング RNA 論」が始まるのです。なんでも彼は社会性昆虫の研究をしており、社会性に関わる脳の一部の領域で発現している遺伝子を探していたら、ノザンレベルで 14kb を超える巨大な遺伝子にぶつかったとか。RI でシークエンスをしていた時代です。平均インサート長が 2kb ほどの時代です。14kb を超える遺伝子にあたることはすなわち運の悪いヤツを意味していたと思うのですが、この逆境からむくむくと立ち上がった彼は果敢にスクリーニングを繰り返し、その頃ちょうど 10kb ほどまでシークエンスを完了しておりました。そこまでやって ORF が出てこないという事実で彼は一種のトリップ状態になっていたのでしょうか。酔って吟じて曰く「あのね、この遺伝子はね、RNA として機能しててね（ふむふむ）」「でね、きっとこの RNA にいろんなタンパク質がくっついて複合体を作ってるんだよう（ふむふむ）」「この RNA はだから新しいスキヤフォールド機能ユニット（なんやそれ）でね」「社会性とかね人間の思想とか美しさ（またえらい大上段

「社会性とかね人間の思想とか美しさ（またえらい大上段）を微分していくとね（はあ?）」
「ノンコーディング RNA なんだよ！」

な)を微分していくとね(はあ?)」「ノンコーディング RNA なんだよ！」何をどう微分すると RNA になるのかサッパリわかりませんが、ノリにノった彼の論理の飛躍はとどまるどころを知りません。こちらもたいがい酔いが回っているので適当につっこみを入れつつ、そうだそうだと気炎を上げ、2 升目が空く頃に酔いつぶれてお開きです。外ではカラスがカアカアカア,..

酒の席での会話など二日酔いが醒めると共に大抵忘れるものですが、不思議な事に朦朧とする意識の中でたびたび耳にした「ノンコーディング RNA」という言葉だけではなく心のどこかにひっかかっており、そういう面白そうなものに出会って夢中になっている T を内心うらやましく思ったのを良く覚えています。もっともこの話にはちゃんとオチがついていて、その後のスクリーニングで 5' 側に延びたクローンには無情にも見事な ORF が出てきて、彼のノンコーディング RNA との夢の出会いは、3'UTR がただだと長い一転写因子との出会いに収束してしまったそうです。やっぱり運の悪いヤツです。

われわれが出会ったノンコーディング RNA は、網膜の神経節細胞で特異的に発現している遺伝子として取れてきたものです。網膜は非常にきれいな層構造をとっているのですが、もともとは一層の神経上皮細胞から出来たものです。発生過程において全ての種類(網膜の場合大きく分けて 7 種類)の細胞はすべからくこの上皮のアピカル側と呼ばれる場所で最終分裂を終えて生み出され、細胞タイプ特異的な移動経路を通して目的地まで到達します。たとえば神経節細胞と視細胞はニワトリの場合ほぼ同じ時期に生み出されますが、面白い事に正反対の方向へ移動してゆき、それぞれの細胞層を形成します。この違いはなんなのだろう？という事で、この 2 つの細胞タイプで特異的に発現している遺伝子を同定する目的でサブトラクティブスクリーニングをしたところ、ノンコーディング RNA を含む複数の遺伝子が取れてきました。その後の解析で必ずしも神経節細胞だけで得られた遺伝子の mRNA が発現しているわけではないという事も分かってきましたが、我々がとってきたノン

コーディング RNA の発現パターンは極めて細胞タイプ特異的で、しかも最終分裂を終えてから移動が終了するまでの非常に限られた時間のみ見られます。もともと大学院時代、ポストドク時代を通して「そめもの屋」でメシを食ってきたこともあって面白い発現パターンをする遺伝子には弱いのですが、このノンコーディング RNA の発現パターンの妖艶さは今まで見てきた遺伝子の中でも群を抜いています。何をしているのか全く分からない。しかもタンパク質ではないかもしれない。ついでに転写産物はなぜか核に局在している。こんな面白そうな遺伝子を放っておけるはずがありません。もちろん、ただ発現しているだけ、かもしれません。それこそ、世の中の数多くの GFP トランスジェニックマウスは、ダーウィンが見てもなにかうれしくてこのマウスが光っているのかさっぱり分からないことでしょう。光するという遺伝子型によってマウス小屋で繁栄を謳歌できるという点においては GFP なるタンパク質は立派にある系統のマウスの種の存続に寄与しているのかもしれませんが、別にそれがたとえば形態形成を制御している訳ではありません。光ってうれしいのはわれわれ研究者側です。けなげなマウスたちに祝福あれ。

しかしそれにしても、と思うのは、ワクワクする気持ちはいつどんなことで沸き上がってくるのか、とことん分からないなあ、ということです。個体・組織レベルの現象を支配するメカニズムを知りたいと思っていたときに最も強

力な手段はやはりミュータントスクリーニングと得られた変異体の解析で、これは昔も今も、そしてたぶんこれからも変わる事のない事実でしょう。もしくは重要な役割をしている遺伝子・タンパク質の役割を深く掘り下げてゆくというのも1つの王道。その点、発現パターンだけから特定の遺伝子に注目するというのは無謀と言うか、百歩譲って危険な賭けです。ライブラリーから適当にクローンを拾って発現パターンを調べると面白そうなものが意外とたくさん取れますが、それらの遺伝子の機能解析をするための実験技術が伴っていないければ、現代版の解剖学の域をなかなか出られないというのがフェアな見方だと思います。また、ノンコーディング RNA だから面白いというのかなり稚拙な発想で、それは一昔前ならば「これからは神経だ」、とか、このごろだと「やはりシステムバイオロジーだ」とかいう合い言葉に通じる自尊心の丸投げです。そんなことは百も承知でいながら、「発現パターンが面白そうなノンコーディング RNA の研究（そのままやん）」のことを考えると居ても立ってもいられなくなってしまうのはどうしたものでしょう。困ったものです。

個体・組織レベルの現象を支配するメカニズムを知りたいと思っていたときに最も強力な手段はやはりミュータントスクリーニングと得られた変異体の解析で、これは昔も今も、そしてたぶんこれからも変わる事のない事実でしょう

また、ノンコーディング RNA だから面白いというのかなり稚拙な発想で、それは一昔前ならば「これからは神経だ」、とか、このごろだと「やはりシステムバイオロジーだ」とかいう合い言葉に通じる自尊心の丸投げです

そもそも学部生の卒業研究のときに初めて研究室という世界に踏み入れたときにいっとう嬉しかったことはなんだったのだろう、と振り返ってみると、建物と部屋の鍵をもらえた事だったかなあ、という気がします。ポケットに入れた古ぼけた合鍵が未知の世界への入場券のような気がして、妙にワクワクしたものです。これでもう建物から閉め出されて入り口のところでじっと誰かが来るのを待つ必要はなし（もっともこの入り口はちょっと蹴れば開いたのですが）。好きなときに来て好きなときに帰れる。意味もなく朝早くから実験を始めたり、ミニプレップで徹夜したり、図書館にこもって古典論文を見てフムフムと分かったような気になったり、というのは研究室に入りたての学生の矜持みたいなものかもしれませんが、箸が転がっても嬉しいというレベルで研究が楽しいという季節があっても良いと思いますし、そういう気持ちはむしろ大切にしていきたい気もします。早晩もっと明確な目標と計画を持って研究に取り組まなくては行けない時期が来るというのは分かっているのですが、とまれ、われわれの当面の研究のキーワードは



和光の理化学研究所の研究室にて。中央が筆者。

「RNA」と「ニワトリ」です。ニワトリについてはいろいろ語りたいたい事もあるのですが、こちらについてはまた別の機会に（いつのはなしやら）。

ちなみに先述のTですが、求めよ、さらば与えられん。彼とその学生さんはその後の粘り強い実験により狙い通りの別のノンコーディングRNAを発見し、これは立派な論文になっています。めでたし、めでたし。

プロフィール

98年京都大学大学院理学研究科生物物理学教室卒。ケンブリッジ大学解剖学教室ポスドク、京都大学大学院生命科学研究所助手、理化学研究所発生再生科学総合研究センター研究員を経て05年より現所属。(独)理化学研究所中川独立主幹研究ユニット独立主幹研究員

中川 真一

Shinichi NAKAGAWA

(独立行政法人理化学研究所)
(中川独立主幹研究ユニット)

◆ 随筆：RNA and I ◆

私が RNA 研究に取り組むまで

佐藤 豊

(名古屋大学大学院生命農学研究科)

News letter への執筆を引き受けたのはよいが、何を書こうか考えている間に締め切り日がやってきてしまった。何を書かか考えるとと言っても、RNA 情報網の News letter なのだから私と RNA との関わりを考えてみた。が、正直あまり関わりは深くはなかった(少なくともこれまでは)。RNA 情報網の特定研究にはこれから RNA とお近づきになりたいとの決意表明を込めた申請書をポジティブに評価していただいたようで、驚いているというのが本心である。そんな訳で、どうして私が RNA とお近づきになりたくなったのかこれまでの研究を振り返ってみたい。せっかくこのような機会をいただいているので、研究がらみのお堅い内容だけでなくパーソナリティーもぜひ紹介したいとの思いから、研究の過程で知り合った友人たちとの共通の趣味の話題を含め自己紹介の様な雑文にしばらくおつきあいいただきたい。

私は博士課程後期に進学した 1995 年頃から高等植物の形作り仕組みを研究している。材料は主にイネを使っている。当時、トウモロコシから *KNOTTED1* (*KNI*) と名前のついたホメオドメインをコードする転写因子が植物から初めて単離され話題となっていた。*KNI* は優性の neomorphic な変異体から単離されたためその機能が厳密には解らなかったが、優性変異体の表現型や *KNI* の発現様式などから形作りへの関与が強く示唆されていた。そこで、私はイネの

KNI-like なホメオボックス遺伝子 (*KNOX* 遺伝子) の機能解析を大学院時代に名古屋大学の松岡教授の研究室で行った。研究を始めた頃はもちろんイネゲノム配列が解読される以前であったが、幾つかの論文でイネ科植物の中でも重要な穀物種のシンテニーマップが発表されており、穀物の遺伝子機能解析の中心にイネが位置し得ることが示されていた。

私が松岡研究室に加わったとき研究室は新しくできた建物へ引っ越したばかりで、実験の合間に器具・装置の搬入や実験室のアレンジについて研究室のメンバーたちとあれやこれやとやりとりしていたのを懐かしく思い出することができる。実験はイネから *KNOX* 遺伝子のホモログを沢山単離して発現解析や機能解析を行うというシンプルな物であったが、思ったように実験がうまくいかず苦心していた時期も多かった。ただ、大学院生活全般を見直してみると好きなだけ実験をやることのできる環境にあったため非常に充実していたと思う。また、私の大学院時代の生活が研究や研究以外の面でも充実した物になったもう一つの理由に一学年上の先輩に強烈な個性とリーダーシップを兼ね備えた人物がいたことによるように思う。

私は子供の頃から好きだった魚釣りを未だに楽しんでいる自称“釣り馬鹿”であるが、大学院で自分以上の“釣

り・・・”を2人も見つけてしまった。そのうちの1人が先の研究室の先輩で、もう1人は階下の研究室の先輩であった。彼らとは本当によく釣りに出かけた。あんまり沢山釣れた記憶はないのだが、名古屋の異様に蒸し暑い夏の夜を防波堤の上で幾夜となく釣り竿を振って過ごしていた。どうせ下宿にいても暑くてなかなか寝られないのだし、よい気分転換になっていたのだと思う。

そうこうしているうちに、イネの内在性レトロトランスポゾンによるトランスポゾンタギングのシステムが生物資源研究所の廣近先生のグループにより開発された。普通は数千系統から数万系統スクリーニングすることにより目的の遺伝子にトランスポゾンが飛び込んだ系統を見つけ出すことができるのだが、幸運にもパイロット的に作製された最初の数百の集団の中に私が解析していた *KNOX* 遺伝子の変異を見つけることができた。この変異体の解析を論文にして何とか学位をもらうことができた。

学位取得後もイネやイネ科植物の形作りに興味を持っていたので、トウモロコシから *KNI* 遺伝子を単離した Sarah Hake 博士のところでのポストドクを希望しコンタクトを取ったところ、学術振興会からの援助もあり話はすんなりとまとまった。英語が得意とは言えない私の初めての海外生活で不安も多かったが、カリフォルニア大バークレー校周辺は日本人にはとても暮らしやすかった。日本の食料店も豊富にあり基本的には不自由なく生活できたが、スーパーに並んでいる目がミイラ化しているような魚だけはなかなか食べる気にはなれなかった。どうしても新鮮な魚が食べなくなった私は研究所のコーヒールームでポストドク仲間と釣りをしている人がいるか聞いてみたらすぐに数人の釣り仲間ができてしまった。そしてなにより、ボスの旦那が職業漁師であることや、彼が毎年のようにアラスカ nature trip の fishing guide として参加していることを聞いて驚いた。結局彼と釣りに行く機会は残念ながらもなかったが、ボスの家に遊びに行くたびに巨大なマグロやキングサーモンをバーベキューでいただいた。

カリフォルニア大バークレー校があるサンフランシスコ湾周辺は日本の都市部とは比べ物にならないくらい大物の魚影が濃く、魚釣りは大いに堪能した。釣り仲間ができてからすぐに家のアメリカらしい大きめの冷凍庫は新鮮な魚で常に満杯状態になっていた。

アメリカ滞在中の一番の事件はなんと言っても同時多発テロであった。西海岸と東海岸の時差のため私が出勤する頃はすでにとんでもない騒ぎになっていた。私の勤め先はアメリカ農務省とカリフォルニア大が共同で作った研究所で

あったため、テロの標的をおそれて朝から立ち入り禁止になっていた。それより何より、夏の間トウモロコシの交配などで忙しいので9月に持ち越しになっていた数日間の夏休みがふいになってしまったのは残念であった。ちなみに、9月12日にサンディエゴを出航して船中4泊5日でメキシコ沖合にフィッシングクルーズに出かける予定だったが・・・。

さて、話が大きく研究からそれているので元に戻そう。Hake 研でも引き続き *KNOX* 遺伝子の機能解析を続けることができた。 *KNI* やそのオルソログであるイネの *OSHI*、シロイヌナズナの *STM* は植物の形作りの場である茎頂分裂組織の未分化な細胞に発現している(図)。他の *KNOX* 遺伝子も多くが茎頂分裂組織の周辺で発現していることから *KNOX* 遺伝子が植物の形作りに重要な働きをしていることは想像できる。実際、 *KNI* や *STM* の変異は茎頂分裂組織を欠失する事が報告されていた。しかし、その他の *KNOX* 遺伝子については実際に変異体を作ってみると形はおかしく

これらのタンパクが低分子 RNA シグナルを介してイネのシュート形成を制御していると現在想定している

なるのだが、茎頂分裂組織の機能との関連づけは必ずしも容易ではなかった。そうこうしているうちに2年半の滞在期間があつという間にすぎていった。最終的には成果の一部が共著で発表されたことや引き続き日本でも研究が続けられるように材料を持ち帰らせてくれたボスの計

らいがポストドク生活の大きな収穫となった。

帰国後、茎頂分裂組織を欠失または機能が異常になるイネ変異体の解析を開始した。この研究は私が学生だった頃から名古屋大の松岡研、北野研、東京大学の長戸研により共同で進められていたが、私とその仕事を引き次ぐ形で研究がスタートした。私としても、逆遺伝学的手法による植物の形作りにおける *KNOX* 遺伝子の機能解析を通して、この方法の良い点や難しいところも理解しつつあったため、茎頂分裂組織の構築やその機能維持の機構を変異体からの



イネ *OSHI* タンパクの免疫染色。中央のドーム状の構造がイネの茎頂分裂組織。分化した葉原基に *OSHI* タンパクは発現していないが未分化な茎頂分裂組織で発現が見られる。

アプローチにより解析できる機会をいただいたのはとてもありがたかった。折しもイネゲノム解読が大きな成果を出していた時期で遺伝子単離も多くの協力者のおかげでスムーズに進んだ。これまでに4つの変異体から遺伝子単離が終了し、いずれも RNAi に関連するタンパクをコードしていた。これらのタンパクが低分子 RNA シグナルを介してイネのシュート形成を制御していると現在想定している。RNA 情報網の中でも RNA 研究の経験がもっとも浅いと思われる私だが、何とか研究期間内にイネのシュート形成に機能する低分子 RNA とその標的を明らかにすることを目標にしている。というわけで、多くの方が News letter に RNA との出会いを寄稿されているようですが、私の場合これから RNA と出会いたいという落ちで本稿を締めくくりたい。



筆者がハーフムーンベイ沖で釣り上げたキングサーモンと自家製いくら丼

プロフィール

1998年、名古屋大学大学院生命農学研究科博士後期課程修了、博士（農学）。日本学術振興会海外特別研究員（カリフォルニア大学バークレー校）を経て2003年より現所属。名古屋大学大学院生命農学研究科植物遺伝育種学研究室・助教授。

佐藤 豊

Yutaka SATOH

〔名古屋大学大学院
生命農学研究科〕

◆ 随筆：RNA and I ◆

X 染色体にはまって

佐 渡 敬

〔国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門〕
〔科学技術振興機構・さきがけ研究〕

RNA に関わるエッセイ的なものの寄稿を依頼され、「エッ、エッセイ、このおれに?」と正直少々困惑しました。僕が専門とする X 染色体不活性化に関わることならまだしも今回のように「読み物として面白い文章を」と要望されますと子どもの時分から作文が不得手であった僕はただただ頭を抱えるばかりで・・・結局「面白い文章はやっば無理でしょ」とあきらめ、この際、RNA 業界で活躍される多くの方々とは若干趣が異なる Developmental Biology に近いところで RNA に関わってきた僕が X 染色体にはまった経緯みたいなことについて書かせて頂こうと思います。

私は博士課程前期（修士課程）で北海道大学遺伝子実験施設の高木信夫先生（北海道大学名誉教授、現北星学園大学教授）に師事して以来、ポスドク時代の一時期を除いて X 染色体不活性化の仕事に携わっています。大学院での最初の課題は、不活性 X 染色体を持つ胚性腫瘍（EC）細胞株とその不活性 X 染色体が再活性化したサブクローンの中でディファレンシャルスクリーニングを行い、不活性 X 染色体から特異的に発現される遺伝子をクローニングするというものでした。そして、前者の細胞株で特異的に発現される遺伝子を 1 つ見出すことはできましたが、詳細な解析の

結果、この遺伝子是不活性 X 染色体から特異的に発現されるものではなく、胚発生過程で中胚葉特異的に発現されるものであることがわかりました。このように、期待したものとは違う遺伝子だったわけですが、これ自身は新規のものであったので論文として報告することはできました。それから数年後、当時東工大で新規インプリント遺伝子を網羅的にスクリーニングされていた石野史敏さんのグループが最初に単離した父性発現遺伝子（*Peg1*）がなんと私が見つけたあの遺伝子だったのです。当時のぼくにこの遺伝子の機能を探るためにノックアウトマウスを作るまでのガッツとスキルがあれば、ひょっとしたら内在性インプリント遺伝子同定の歴史上かなり早い時期に名を刻むことができたかもしれませんが、まあ世の中そんなものでしょう。むしろ、こんなエピソードのおかげで日本のエピジェネティクス研究の第一人者のおひとりである石野さんとお近づきになれたのは良かったと思っています。

こうした仕事をまとめにかかっていた博士課程前期の終わり頃、ヒトの細胞を使って X 染色体不活性を逃れる遺伝子をスクリーニングする過程で不活性 X 染色体からのみ特異的に発現される遺伝子の断片がいわば偶然単離されまし

た。僕が狙っていたのはまさにこういう遺伝子だったわけですが、これが機能性 RNA として今では結構有名(?)になった *XIST* (X-inactive specific transcript) です。ほどなくマウスの *Xist* 遺伝子断片もクローニングされましたが、ヒト、マウスともに全長の cDNA には十数 kb 足りない不完全なものでした。これらの報告を受け、ぼくの博士課程後期での当面のプロジェクトは *Xist* cDNA 全長のクローニングとなったわけです。この時点で、論文を報告した欧米のグループにクローニングで追いつくわけはなかったのですが、X 染色体不活性化研究待望のモレキュラープローブと思われたこの遺伝子をクローニングすることはその後の研究の可能性を大きく広げるといって非常に魅力的なものだったのです。事実、*Xist* の発見は X 染色体不活性化研究の大きなブレイクスルーとなり、その後分子レベルの研究が大きく進展することとなります。いくつかのライブラリーを構築し完全長の cDNA とそれをコードするゲノムクローンを得るまでに 1 年余りの月日を要しましたが、何とか揃えることはできました。これらを用い ES (胚性幹) 細胞を X 染色体不活性化のモデル系として *Xist* の発現制御におけるそのプロモーター領域の DNA メチル化の意義について検討を進め、1995 年に学位をいただきました。僕と *Xist* のつきあいはこの遺伝子が *Nature* に報告されたとき以来ですから、もう 14 年になります。*Xist* はその登場の仕方からして、僕にとってかなり関連の深いものであったし、またそれ以後の研究の発展を目の当たりにしてきたこともあり、この遺伝子に対する思い入れは人一倍強いかもしれません。

学位取得後はイギリス・ケンブリッジ大学の Anne Ferguson-Smith のラボでゲノムインプリンティングの仕事をしました。当時 Azim Surani のラボから独立して間もない Anne がポストドクを探していることを当時高木先生のラボから Azim のラボへ留学されていた多田高さん(現京大再生研・助教授)から聞き、外国で X 染色体不活性化に限らずともエピジェネティクスの研究がしたいと考えていた僕は Anne を紹介してもらったのでした。Anne のものとのメインプロジェクトは、*H19-Igf2* インプリント領域のヒストンアセチル化の動態をバーミンガム大学の Bryan Turner のグループとの共同研究で調べるといってのもので、実際にバーミンガムまで赴いて今の ChIP アッセイの走りみたいなことを習いました。Bryan Turner のグループでは、同様の解析を *Xist* 領域でも行っており、その結果も随分気になったのを覚えています。Anne のラボではいろいろと勉強させてもらったのですが、何かというとそれらを X 染色体不活性化機構と関連づけて考えていて、「おれやっば X が好きかも？」と実は X 染色体不活性化から離れられずにいることに気づきました。そして、Anne のラボでのポストドクの契約期限が来るのを機に、契約更新ではなく新たにポストン・MGH (Massachusetts General Hospital) の En Li のラボへ移ることを決めました。En は当時知られていた唯一の DNA メ

チル化酵素 (Dnmt1) をノックアウトしてマウス胚発生における DNA メチル化の重要性を明らかにした人で、新規メチル化酵素の存在を信じそのクローニングを精力的に進めていることでも知られていました。僕自身彼とは面識は無くその名前を論文で知っているだけだったのですが、突然メールを送り厚かましくも彼のラボでポストドクをさせてもらえないかと尋ねたところ、プロポーザルを送れば真剣に考えてくれるとの返事もらいました。僕は自分をアップグレードするのがあまり得意な方ではないのですが、この時は何とか気に入ってもらいたいという無知無識を絞っていくつかのプロジェクトを提案し、運良く En に雇ってもらうことができました。僕は以前より彼の作った *Dnmt1* ノックアウトマウスで X 染色体不活性化にどのような影響が見られるかに興味がありましたし、またノックアウトマウスを迅速に作る彼のラボのスキルにも興味がありました。En は X 染色体不活性化について自分で何かをやるというまでのモチベーションはなかったものの、このエピジェネティックな現象自体には高い関心を持っていたので、僕には好きなことを自由にやりたいだけやらせてくれました。ポスのバックアップのもとポストドクという身分で自分のことだけ好き勝手にやっていたら良かったポストン時代は実にハッピーでした。

En のラボに移ってちょっとびっくりしたのはメンバー (ポストドク 7 人、テクニシャン 3 人) 全員が真っ黒な髪の毛の東洋人だったこと (中国人 5 人、韓国人 1 人、シンガポール人 1 人、そして日本人が僕を含め 3 人)。ですから、ポストンへ移ったといっても毎日家とラボの往復ですアメリカへ来たという実感はあまりありませんでした。ポストンへ移って 2 ヶ月後たまたまニューヨークへ行く用事があり、その時マンハッタンとスタッテンアイランドを結ぶフェリーの上から自由の女神とワールドトレードセンターのツインタワーを見て初めて「ああ、やっばおれアメリカ



X 染色体にはまった筆者とひょっとしたら今後はまるかもしれないグループメンバーたち (前列左から大畑・尼川、後列左から保木・木村・佐渡)。

にいるんだあ」と実感し、カメラのシャッターを何度も切ったのを覚えています。そんな思い出があるものだから、9. 11のテロでワールドトレードセンタービルが崩落していく様子をテレビで見たときのショックはかなりのものでした。

EnのラボにX染色体不活性化研究系を持ち込み、好き勝手に実験をさせてもらって行く中で*Xist*にアンチセンス

RNAが存在することを見出し、ますますXにはまっていくことになりました。「みんなが気づかないうちになんとか・・・」と、結構夢中でクローニングを進め、さらにX染色体不活性化におけるその役割を明らかにするためノックアウトマウス作製にも取りかかりました。でも、世の中には同じようなことをしている人がやっぱりいるもので、*Xist*のアンチセンスRNAの場合も例外ではありませんでした。しかも、その競争相手はなんと目と鼻の先、同じMGHの別のDepartmentにいたのです。X染色体不活性化の論文を有力誌に次々発表し、その業績が認められMGHにラボを構え積極的に研究

を展開しつつあったJeanie Leeが、その人でした。Jeanieはこのアンチセンス遺伝子を*Tsix*と名付け*Xist*遺伝子座にアンチセンスが存在することをいち早く報告してしまいました。この時はさすがに相当がっかりさせられました。これを*Tsix*と名づけたそのセンスには不覚にも感心してしまいました（僕ら僕らでもっとセンス無い名前を付けてました・・・）。その後彼女はさらに論文を発表し続け、あっという間にX染色体不活性化の第一人者に躍り出ることになります。こんなことがあって間もなく、遺伝研にラボを構えられたゲノムインプリンティングの研究で知られる佐々木裕之さんの助手として帰国することになりました。佐々木さんは、留学中AzimのラボでAnneと一緒に働いていたそうで、奇遇というか、世の中狭いと言うか、「人っていろんなとこでつながってんなあ」と、そして別の言い方をすれば「どっかで変なまねするとそれは後々までついて回る

んだらうなあ」と思った次第です。Enのラボを離れるに当たって彼は僕が彼のラボでやっていたこと全てを持ち帰っていいと言ってくれ（逆に言えば、彼が自分ではやる気がないことを僕がしていたということですが・・・）、佐々木さんも是非ともXを続けたらよいと言ってくださったので、僕はX染色体不活性化の仕事を継続でき現在に至っているわけです。

まあ、論文を先に出されても、多くの場合それで問題がすべて解決したわけではなく、また別の観点からその問題を検討することも必ず必要なもので、たとえばいわゆる評価の高い雑誌に出し損ねたとしても、めげずに自分の仕事をきっちりまとめ上げることが自分の足場を固めることになるということを、一連の*Tsix*の仕事から僕は学んだ気がします

帰国後取りかかった*Tsix*のノックアウトマウスの解析はおもしろい結果が次々でて自分的にはかなり興奮していたのですが、この時もまたほんのちよつとの差でJeanieに辛酸をなめさせられる羽目になってしまいました。さすがにへこみましたが、彼女の*Tsix*ノックアウトの影響と僕のでは多少異なる点もあり、また結果の解釈の点でも同意できない点があったので、それらをしっかり論文として発表することは十分意味のあることと気を取り直し、それなりに満足のいく形で発表するまでにはこぎ着けました。まあ、論文を先に出されても、多くの場合それで問題がすべて解決したわけではなく、

また別の観点からその問題を検討することも必ず必要なもので、たとえばいわゆる評価の高い雑誌に出し損ねたとしても、めげずに自分の仕事をきっちりまとめ上げることが自分の足場を固めることになるということを、一連の*Tsix*の仕事から僕は学んだ気がします。これからも、Jeanieには苦戦しそうですが、いま僕は助手であるにもかかわらず小さなグループを作って不活性化の仕事をするチャンスを与えられ、仲間を巻き込んでますますXにはまっていっています。

プロフィール

1995年北海道大学大学院理学研究科生物学専攻博士課程修了後、英国ケンブリッジ大学、米国MGHでのポストドクを経て1999年より国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・助手。

佐渡 敬

Takashi SADO

(国立遺伝学研究所・人類遺伝研究部門)
科学技術振興機構・さきがけ研究

◆ 随筆：RNA and I ◆

生殖細胞の魅力：男性の方が繊細で進歩的？

宮川(倉持)さとみ

(大阪大大学院・生命機能研究科/医学系研究科)

今年度より新しく「RNA情報網」の班に加えていただくことになりましたが、まさかこの私が《RNA world》に足を踏み入れることになるろうとは、想像もしていませんでした。サイエンスに関わるようになってかれこれ15年以上経ちますが、とにかくRNAを扱うのが嫌いで(だってちょっと油断するとすぐ壊れる!)なるべく生のRNAを使わない実験系を探して実験し、「RNA」とはあえて距離を置いていたものです。ところが私がマウスPiwiファミリーのMiwi (mouse Piwi) と Mili (miwi like) をクローニングした時から、正確には、このファミリーがRNA結合タンパクであり、RNAiに重要なコンポーネントであるということがわかってきてから、否が応でもこの世界に入らざるを得なくなりました。 (最初から深い思い入れを持ってこの世界で仕事をされている方からは、お叱りを受けそうですが……) 今まで敷居の高かった《RNA world》ですが、様々なRNAを知っていくうちに、その奥の深さに驚きと感動が沸いてきました。もしかしたら食わず嫌いだったのかも、とちょっと親しみがわいてきました。

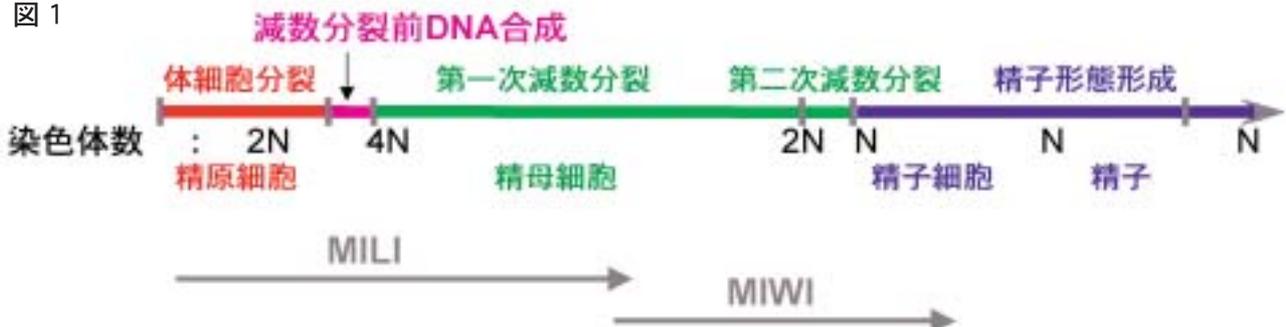
さて、私がなぜPiwiファミリーに注目して実験を始めたのかといいますと、ショウジョウバエのPiwi分子が、幹細胞の自己増殖や維持にエッセンシャルであるという論文(1998)が始まりでした。ポスドクとしてやってきた阪大の研究室は「幹細胞」の研究室でしたので(ボスの仲野徹教授は、幹細胞研究の第一人者のおひとりです)、幹細胞の維持に関わる分子をとってこようと考え、マウスのPiwi遺伝子を単離することから始めました。このファミリー分子を何個かクローニングし発現を調べてみたところ、あるものは組織ユビキタスに発現し、あるものは生殖細胞特異的に発現していることがわかりました。「幹細胞研究」を念頭

においていたことから、ユビキタスに発現していたもの(Ago1, Ago2)は捨てて、そうでない分子に焦点をあてていくことにしました。それが、MiwiとMiliでした。MiwiとMiliはともに成体では精巣特異的に発現していたので、MiwiやMiliが生殖幹細胞の維持に関わっているのではないかと期待を膨らませ解析を始めたわけです。

言うまでもありませんが、受精卵やES細胞は全ての細胞に分化できる全能性を持った細胞であり、生殖細胞系列の細胞は、発生の過程で分化した細胞系列のうちの一つです。しかし生殖細胞は、その固有の分化した形態を持ちながら減数分裂という過程を経て、受精後に再び全能性を獲得するという、他の体細胞とは違った特質を持つ細胞系列です。また体細胞系列の細胞とは違って、個体の遺伝情報を次世代へ伝えるという重要な役割を担っています。「幹細胞」の定義は、「自己増殖能」と「多分化能」を合わせ持った細胞ですが、精巣においては精原細胞が「生殖幹細胞」として自己増殖と精子形成を繰り返しているのです。それでは、MiwiとMiliが精子形成のどの時期に発現しているか、というとMIWIは精子形成の減数分裂の中期～前期精子細胞で、MILIはそれよりも前の精原細胞と減数分裂の初期で発現していました(図1)。精子形成における生殖幹細胞の維持に関わっているとすれば、MiwiでなくMiliであろうと考え、Miliを選びノックアウトマウスを作製しました。

Miliノックアウトマウスが生まれ、ある程度大きくなるまで(精子形成が十分に観察できるようになるまで)じっと待ち続け、開腹した日。この時のことは今でもよく覚えています。マウスのお腹をドキドキしながら開け、非常に小さな精巣を見つけたときの感動は、今でも忘れられませ

図1

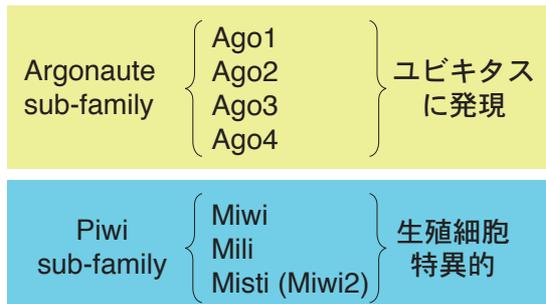


ん。(こういうドキドキと感激があるから、この家業やめられないんですよ) 精子形成に異常があり不妊になるといだけでなく、組織切片をみても、精細管の中はスカスカで周辺に組織が残っているだけ。なんて理想的な結果なの！と喜んだのはここまででした。詳しく調べてみると、精原細胞は存在し減数分裂前DNA合成もおこっており、生殖幹細胞には見かけ上異常はありません。幹細胞の維持に重要な分子であるはずじゃなかったのか……と、ノックアウトマウスを初めて開腹したときの感動とは裏腹に悩んでしまいました。

ショウジョウバエや線虫では、幹細胞の維持にエッセンシャルだと報告があるものの、哺乳類の Piwi ファミリーというのは、本当に幹細胞維持に関係があるのだろうか。「幹細胞研究室」での居心地が悪くなっていく中、このファミリーが RNAi に深く関わっている、このファミリーは RNAi のカスケード中に存在し、RISC (RNA induced silencing complex) のコンポーネントであるということが次々と発表されてきました。Miwi や Mili の解析を始めた当初は、RNA に結合することはわかっていたのですが、RNA にこれほど重要な分子であるとは思っていませんでした。そして、これまで「幹細胞」「生殖細胞」という業界でぼちぼち仕事をしてきた日々は、一転して「RNAi」という流行の渦の中に巻き込まれることになってしまいました。Piwi ファミリーが世間的にメジャーになっていくことにはうれしい思いがありますが、一気に競争が激しくなり私のストレスも、ピークに達しつつあります。

このファミリー、Argonaute/Piwi ファミリーはアミノ酸配列から大きく2つのサブファミリーに分類されます(図2)。Piwi サブファミリーよりも、Argonaute サブファミリーの方が RNAi のメカニズムの分子生物学的解析が進んでいるので、「Piwi ファミリー」というよりも「Argonaute ファミリー」と言った方が、ピンとくる人が多いのではないのでしょうか。この2つのサブファミリーはアミノ酸配列から分類されたものですが、大きな違いはその発現場所にもありま

図2 マウス Argonaute/Piwi ファミリー



す。Argonaute サブファミリーがユビキタスに発現しているのに対し、Piwi サブファミリーは生殖細胞に局限しています。しかし、生殖細胞で Argonaute サブファミリーが発現していないわけではありません。Piwi サブファミリーが付加的に発現しているのです。わざわざ、生殖細胞でこの分子を発現させているからには、Piwi サブファミリーには、Argonaute サブファミリーにはない、別の重要な役割があるに違いない。生殖細胞、特に哺乳類では精子形成特異的な発現にどのような役割があるのか、この疑問を解くことが今の私の大きな課題ですが、この鍵は精子形成過程の特異性にあるのかもしれませんが。

体細胞はその個体維持のために働いているのに対し、生殖細胞は次世代に子孫を残すという大きな使命を担っています。次世代に子孫を残す、という意味では卵形成も精子形成も同じであるはずですが。しかし、卵形成の過程では卵は胎仔期に分裂し数を増やした後、第一次減数分裂で停止したまま個体の成熟を待ちます。つまり胎仔期に増えた卵

の数はほとんど増えることなく成熟を待つのみであるのに対し、精子形成では個体が成熟してから次々と作り出すことができます。

もし、ストレスや環境の変化に対し、ゲノムレベルで遺伝子発現を変化させた子孫を作りたいという時に、その変化に対応できるのは成熟を待つだけの「卵」ではなく、その時々で新しく作り出すことができる「精子」だとは考えられない

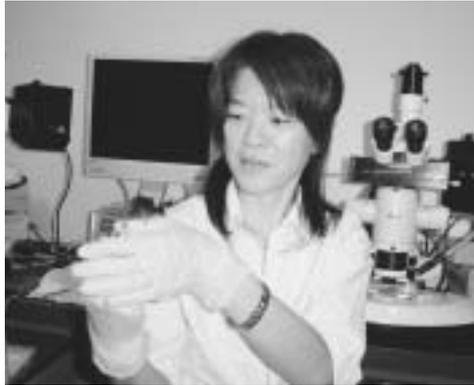
でしょうか。進化の過程には多くの転移因子(トランスポゾン)が関わってきたと考えられていますが、ある種のレトロトランスポゾンの発現は、ストレスによって発現が上昇するということが知られています。精子形成過程においてトランスポゾンの活性が「ON」になったら、多様な遺伝子をもった精子が作られることになり、新しく作られた(または発現が ON または OFF になった) 遺伝子が、新しい環境に適応していれば、その子孫は長く繁栄することになります。まさにこれが「進化」ですが、もしかすると、Piwi サブファミリーは進化の過程で重要な役割を果たしてきたのではないかと考えるようになりました。おそらく精子形成過程では転移因子の活性が、他の細胞系列よりも ON になりやすい状態にあるのではないかと思います。しかし普段は OFF にしておく必要があるので Argonaute サブファミリーだけでなく、Piwi サブファミリーという別の分子を存在させ、転移因子の活性のコントロールをファインに行っているのではないかと。そして進化が必要な環境下では転移因子の活性を ON にし、さまざまな精子をつくりだしている。そう考えると Piwi サブファミリーの発現が(少なくともマウスでは)精子形成過程に局限していることとも

つじつまが合います。進化の実験はできませんし、これは想像の域を超えませんが、ショウジョウバエや線虫では piwi を含め RNAi に異常があるミュータントでは転移因子の活性が上昇しているということがすでに報告されているので、ありえない話ではないかもしれません。

卵よりも精子の方が外界のストレスを受けやすい、と考えると、人間も案外女性の方がストレスに強いのかしら。(そうや、男の方が繊細なんや) という声がたくさん飛んできそうです。そして、進化に sensitiveなのは男性の方だとすると、男よりも女の方が実は保守的だったりするのかなあ?

話が脱線してしまいましたが、最後に「幹細胞」のラボにいる私としてはもうひとつ。実はマウスの Piwi ファミリーには Miwi と Mili の他にもう一つ第3の分子があります。まだ論文にはなっていませんが、この分子のアミノ酸配列をみってみると Mili よりも Miwi にホモロジーが高いので、世間では Miwi2 と暫定的に名前がつ

いています。しかし、この分子の発現を調べてみると Mili よりも発現時期が早く、成体の精巣では精原細胞のみで発現していることがわかりました。この分子こそ、生殖幹細胞の維持に関わっているのではないかと期待を込めて「Misti」(st は stem の意味です)と名前をつけました。Miwi, Mili の名付け親としては、Miwi2 なんていう味気ない名前ではなく、Misti という名前を世に出してあげたいと奮闘する日々です。



プロフィール

1996年東大大学院医学系研究科博士課程修了(医科研・山本雅教授), 1996年~1999年東京都臨床研: 常勤流動研究員(烏山一・現医科歯科大教授), 1999年~阪大(仲野徹教授)長いポストク時代を経て, 2005年より COE 特任助手。

宮川(倉持)さとみ

Satomi KURAMOCHI-MIYAGAWA

(大阪大学院・生命機能研究科) 医学系研究科

◆ 随筆 : RNA and I ◆

RNA 研究分野はお墨付き

金井 昭夫

(慶應義塾大学 先端生命科学研究所)

1. オリジナリティを得るために馬鹿になりきること

私がなぜ RNA 研究を始めたかと問われて、それを語るとなれば、大学院の時までさかのぼり説明したほうが良いと思う。時代は 1980 年代半ばから後半で、いつのまにか 20 年近くも前のことになった。私は遺伝子工学的な手法を身に着けたくて早稲田大学大学院理工学研究科の修士課程を修了した後に、東京大学薬学部の名取俊二教授の研究室で博士課程の学生として研究を始めていた。当時はどこの研究室でも遺伝子が扱えたわけではなく、日本でも進歩的な研究室に行かなければクローニングはおろかノザンプロットをやるのにも難しい時代であったからである。名取先生の研究室を選んで良かったことは、研究としても数々の発見があったばかりでなく、非常に教育というものを重視したところである。また、人材も豊富で、博士課程 1 年の時に帯刀益夫助教授(現 東

「金井、そういう時は馬鹿になりきるんだ」

北大学加齢医学研究所 教授・所長)に直接に遺伝子工学的な考え方や実験をお教えいただき、また、同 2 年の時には米スタンフォード大学のアーサー・コンバーク博士のラボから帰国されたばかりで、まさに激しく研究を展開中であった関水と久助教授(現 教授)と同じ実験室で学ぶことが出来た。関水助教授の新しい研究をやるのだという強い意志と葛藤を目の当たりにし、研究者としてのプライドをお教えいただいたように思う。さらに、久保健夫助手(現 東京大学理学部教授)とはその後、十数年たってから non-coding RNA 研究で顔をあわせるようになった。不思議なものである。

名取先生の教室ではオリジナリティを持つということをととても大切にされた。自分の研究で新しいことを云えなければ、教室内のセミナーで激しく批判された。当時の私はハエの抗菌蛋白質遺伝子のクラスター構造を決めていて、そ

れ自体は教室の大きな流れのなかでオリジナルな展開を有していたのだが、私が行っていたのはゲノムDNAを制限酵素でマッピングし、サブクローニングし、塩基配列を決定することの繰り返しであった。今のようにDNAシーケンサーもないので、ひとつひとつの塩基の配列をX線フィルムから読み取り、コンピュータに入れて解析するのに随分と骨がおれた。弱音をはいて名取先生に「いまはあまり賢くないような仕事ですけど」と云ったことがある。その時に名取先生は「金井、そういう時は馬鹿になりきるんだ」と云ってくれた。あんなにオリジナリティを強調して、人と同じことをやるなという教室にあって、「馬鹿になりきれ」という主任教授の言葉に目がさめるような思いであったことを今でも良く覚えている。何かを考えて、その目的に自分で意味があると思ったら、そこに行き着くまでの過程では何がなんでも進む覚悟が必要なのである。同時に考えてばかりで手が動かない研究者は駄目だということである。それから数ヶ月してから、遺伝子構造と発現の解析結果とをまとめてMol. Cell. Biol. 誌に送ったところ Excellent Characterization との返事を得た。今まで幾つかの論文を書いたが、この時の評価をこえるものはない。たいがいは散々な云われようであるからである。

2. RNA ウイルスと時代が研究の方向を決めた

学位をとってからポスドクとして、米国 NIH でマウスの転写制御因子に関する研究に従事していた。1990年代になっていた。遺伝子研究というと転写制御が主流で、皆が自分の関わった遺伝子を制御するような転写因子を追い求めていた。私もホルモンで制御される転写因子というような枠組みの中でなんとかオリジナリティをと思っていましたが、なかなか上手くいかなかった。やっとどうにか、小さな論文をまとめた頃に、東京大学医科学研究所の野本明男教授からお手紙を頂いた。東京都の臨床医学総合研究所（臨床研）で新しくC型肝炎ウイルスのプロジェクトをやるので参加しないかということであった。C型肝炎ウイルスは1本鎖のRNAウイルスであった。RNA研究との付き合いはここから始まることになる。

臨床研は非常に活気のある研究所で、先輩方にも極めてすぐれた研究者が多くセミナーなど随分と楽しめた。私は一番下っ端の研究員であったが、生意気にも、永井克孝所長（後に、宇井理生所長）や矢原一郎副所長の間にすわりながら質問をするのが常であった。しかしながら、自分のやっていることは東京都のプロジェクトとして他のウイルスで分かっていることを確かめるような「お仕事」に他ならなかった。上司との議論といえば「これをいつまでにやるのか？」というばかりで、何のために研究者になったの

ウイルスは生命科学の重要な側面を垣間見せてくれる研究材料であるからである

だろうと自問することが多くなった。紹介してくれた野本教授は「業務」もサイエンスもうまくやってくれると思うたのだろうが、2年を過ぎるころには、自分のなかでサイエンスに対する不満が蓄積していくのを抑えようがなくなってきた。今から考えると、留学から帰ったばかりで、あせりのようなものがあったのかもしれない。まったく、情けない限りである。一方、題材としたRNAウイルスの分野を知るにつれ、RNA学のもつ面白さに漠然とした、言いようのない深遠さを感じるようになっていった。ウイルスは生命科学の重要な側面を垣間見せてくれる研究材料であるからである。そこで、その頃（1994 - 1995年頃）から盛んになってきたゲノム生物学とRNA研究を組み合わせたらと考えるようになった。ウイルスRNAの2次構造の様相やヘリカーゼ（2本鎖の核酸をほどく酵素）の働きを考えるうちに、これは宿主のほうでも、重要な解析に異なるに違いないと思ったからである。

1995年の末に、このまま臨床研にいとますます冴えない研究者になっていくと思いながら宇井所長の部屋に相談に行くと、「状況は知っている、でも何とか君を残そうと思っている」と云ってくれた。それだけで十分に臨床研をやめる決心がついた。パーマnent職をやめるといって、先輩や友人の何人かは本当に心配してくれるのが良くわかった。幾つかの話があったが、科学技術振興事業団のERATOのプロジェクトはゲノムレベルでモデル生物を使い、DNA複製や発生のプロジェクトを5年間やるという。実験系グループが2つで、コンピュータを使った情報系グループが1つのプロジェクトだった。これが一番自分の考えに近いこともあって1996年の春から、実験グループのうちの1つのグループリーダーとしてラボを立ち上げるべく筑波に赴いた。これで、めでたし、めでたしとなれば人生苦勞なしである。しかし、思ったようになかなかならない。

3. アイディアをためようと思った

筑波ではそのころ出始めたゲノム情報を利用して、生命情報科学（バイオインフォマティクス）と実験生物学を如何に連動させられるか？というようなこともテーマとなった。今ではまったく当たり前になった考え方であるが、1996年当時はバイオインフォマティクスというのはどんな分野の研究か日本ではほとんど知られていなかった。該当分野の重要性が強調されるのは、ゲノムプロジェクトがひとつのピークをむかえた2000年ころからである。というわけで、研究は手探りで行われた。論文はまったくでない。と同時にプロジェクト・ディレクターがこのプロジェクト終了時に、ベンチャー企業を立ち上げるということで特許をとることが最優先となった。私はアカデミア

で生きたいと話したところ、急に折り合いが悪くなった。これを不遇とするならば、アイデアをためようと、黙々と働いた。プロジェクトの終了1年を残して、プロジェクトの技術的な補佐や報告書をまとめる技術参事とプロジェクト・ディレクターの仲が決裂した。科学技術振興事業団の本部に頼まれたこともあり、私が技術参事となって、プロジェクト終了後の物品整理や報告書の整理、まとめて半年をかけなければならなくなった。いよいよ研究もできなくなり、現場からサヨナラかなと思うことも少なからずあった。

技術参事を引き受けたのは、何も本部から頼まれたからばかりではなかった。前職の東京都臨床研に在籍していた時に研究を共にしていた技術員は私が研究所を辞してからしばらくして研究所をやめてしまったという体験があったからでもある。どれだけ自分の「正義たるもの」に固執しようが、また責任をとることで職を辞すことになるのが、自分と働いていたものが、不幸となるのは本意ではない。筑波のプロジェクトでは仮にもグループリーダーであったので、今度は、一緒にいる研究員や技術員の就職を見届けから、自分の職を探そうと思ったのである。そうすることで自分の筋を通すことのような心持がしたのである。

プロジェクトに在籍している時にはもちろん良いことも沢山あった。そのひとつは大阪にある生物分子研究所の石野良純博士（現九州大学農学系研究科教授）から超好熱性古細菌 *Pyrococcus furiosus* について教えていただいたことである。これは深海の熱水孔付近の100°Cにもなるような環境で生育する古細菌である。プロジェクトでは同古細菌から得た耐熱性DNA合成酵素を改変して、特許にすることが求められたが、私はこの菌はポストゲノム研究、特にRNA研究に非常に適していると思うようになった。それは、(1)ゲノムサイズが2メガベースしかなく、そこから想定される蛋白質は2,000種程度のこと（もちろん全塩基配列が決定されている）、(2)超好熱性古細菌であるから、由来する数多くの蛋白質が単離、精製した後も耐熱性を示し、極めて生化学的な解析に適すること、(3)超好熱性古細菌は進化的にはかなり生命の起源に近いと想像されており、しかも遺伝子の制御系は真核細胞生物のそれを、よりシンプルにしたものであると考えられること、さらに(4)RNAワールド仮説を考えにいれると、極めて原始的な菌でRNAの代謝を研究すれば、遺伝子制御の根幹に関わるような発見が出来る可能性があると思ったからである。つまり、この古細菌のゲノムを何らかの指標でスクリーニングし、RNA代謝に関わるような因子を網羅的に探索するべきだと考えたのである。

4. コンピュータと実験生物学でRNA研究を実践したい

筑波のプロジェクトをまとめるにあたり半年をかけた報告書を提出した。すべての物品整理を終えた後の2001年4月から、縁あって、山形県鶴岡市に慶應義塾大学が新設した先端生命科学研究所に赴任することになった。幸いなことに所長の富田勝教授はコンピュータでRNAスプライシングの研究や翻訳に関わる配列の解析で既に良い仕事をなしており、私のRNA研究とあわせることで、より新しいかたちでの展開が期待できると思われた。実践あるのみである。

まず、先の超好熱性古細菌由来の蛋白質をゲノムレベルで発現させた組換え体蛋白質のライブラリーを構築し、ここからRNAに結合するとか、RNAを修飾するとかの活性を指標に遺伝子を同定するといったことを精力的にやりました。これは遺伝子の探索を相同性によってないために、これまでにない新しいものが沢山取れてきた。また、バイオインフォマティクスを駆使して、蛋白質の一次、二次構造から機能を推定する（新規の核酸代謝蛋白質を見出す）などの研究にも着手しはじめた。さらに、慶應に来てからはじめた non-coding RNA 研究が花開いた。これにまつわる研究者との出会いなどは、既に本 News Letter で紹介させていただいた（RNA Network News Letter (2004) Vol. 2, No. 2 P. 30-33）。ご参照いただきたい。

3年ほどしてから、原著論文や総説の別刷りを、東大を退官された名取先生に送ったところ、「臨床研を飛び出した時にはどうなることかと思ったけど、これからも自分の目指す方向へまっしぐらに進んでほしい。RNAはまだまだ未知の部分が多いから」とのお言葉をいただいた。不肖の弟子は、なかなかまっしぐらとはいかなかったのであるが、RNA研究分野はお墨付きである。



プロフィール

1985年早稲田大学卒業。
1987年早稲田大学大学院理工学研究科修士課程修了。
1990年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了（薬学博士）。米国国立衛生研究所（米国NIH）博士訪問研究員、東京都臨床医学総合研究所研究員、科学技術振興事業団ERATOプロジェクトグループリーダー・技術参事を経て、2001年より慶應義塾大学先端生命科学研究所助教授（同・環境情報学部助教授を兼任）。

金井 昭夫

Akio KANAI

（慶應義塾大学先端生命科学研究所）

◆ 随筆：RNA and I ◆

理想の研究室をつくれるやろか!?

入江賢児

(筑波大学大学院人間総合科学研究科)

はじめまして。今年から RNA の特定領域研究に参加させていただいています筑波大学大学院人間総合科学研究科の入江賢児です。私は、大阪大学工学部の学部生・大学院生(大嶋泰治教授)、名古屋大学理学部助手(松本邦弘教授)、カリフォルニア大学サンフランシスコ校ポスドク(Ira Herskowitz 教授)、大阪大学医学部助教授(高井義美教授)を経て、今年4月より筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系分子細胞生物学教室の教授に着任しました。ようやく独立しましたが、まだ私一人の研究室です。これからどうぞよろしくお願ひします。

私は、Herskowitz Lab 留学時から、酵母における非対称分裂の制御機構、ASH1 mRNA の局在機構を研究しています。この系については、Molecular Biology of the Cell 4th editionにも載っていますし、この Newsletter の表紙にもなったことがあるので、班員の方もご存知の方も多いかと思ひます。私が留学する前年の1996年に、酵母の非対称分裂を制御する因子として Ash1 (Ash1 は酵母の接合型変換を触媒する HO エンドヌクレアーゼをコードする HO 遺伝子発現のリプレッサー) が同定され、Herskowitz Lab と Nasmyth Lab からの2つの論文が連報で Cell 誌に掲載されました。Nasmyth Lab からはさらに別の論文として、Ash1 の局在に関与する因子として She1-She5 (このうち She1 が type V ミオシンをコードする) が同定されていました。その翌年の1997年に、Ash1 タンパク質の非対称な局在がその mRNA の局在によって決定されるという仕事が、Herskowitz Lab と Vale Lab (キネシンの研究でも有名な Ron Vale 教授) との共同研究で Nature 誌に、Nasmyth Lab と Singer Lab との共同研究で Science 誌に報告されました。当時私は、ASH1 mRNA の局在に関与する She1-She5 とは異なる因子を別のアプローチで探していましたが、最初の1年半はなかなかうまくいかなかったてはほぼノーデータでした。ボスの Ira は仕事をせかしたりするタイプではなく、当時の Herskowitz Lab では大学院生もポスドクも非常にゆっくりとしたペースで実験をしていたように思ひます。でも私自身は内心ちょっと焦っていました。その頃は、Ira と Ron さん、Pete (Peter Takizawa: Ron さんのところのポスドクで現・Yale 大学) の4人で、定期的に ASH1 ミーティングをやっていた (今から思うと豪華メンバーだったと思う)、ミーティングのとき Ira が「ゲノムプロジェクトも終わったので、酵母のすべて

の RNA 結合タンパク質をつぶして ASH1 mRNA 局在を調べてはどうか?」ということを出しました。酵母の遺伝子破壊 (ノックアウト) は比較的簡単だとは言っても、1つずつ遺伝子をクローニングして破壊株を作製していくというのは非常に手間のかかる作業であり、最初それを聞いたとき、私はちょっと無理ではないかなと思ひていました。そのとき Ron さんはその話に非常に興味をもっていらっしゃったようでした。幸運なことにその頃、大嶋研の後輩である向君 (現・長浜バイオ大) にオリゴヌクレオチドと異種酵母のマーカーを使った非常に効率のよい、簡単な遺伝子破壊の作製法を教えてください、Puf ファミリーの RNA 結合タンパク質と KH ドメインをもつ RNA 結合タンパク質に限って全遺伝子破壊株を作製しました。その年の FASEB の RNA ミーティングで、小林悟さん (現・基礎生物学研究所教授) と浅岡美穂さん (現・国立遺伝学研究所) のショウジョウバエの Pumilio のおもしろい話を聞いていたこともあって、Puf ファミリーの RNA 結合タンパク質には興味があったこともやる気を起こさせる要因でもありました。その結果、運がいいことに KH ドメインをもつ RNA 結合タンパク質 Khd1 が ASH1 mRNA と共局在し、ASH1 mRNA の翻訳制御に関与することを見出すことができました。また、Puf ファミリーの Puf5/Mpt5 が ASH1 mRNA ではありませんが、Ash1 のターゲットである HO 遺伝子の mRNA の post-transcriptional な制御にかかわることを明らかにすることができました。これらの仕事は、実際に論文になるのは大分後になりましたが、研究が進展せずに困っていたときに、(1)ボスの有益な Suggestion, (2)優秀な共同研究者やラボのメンバー (Herskowitz Lab & Vale Lab) との有益な Discussion, (3)ミーティングでの出会い、(4)友人との情報交換、(5)学生の頑張り (名大の大学院生の多々内君と技術員の多大な貢献)、(6)周囲の理解 (名大にもどってから仕事を続けさせてくれた松本先生) など、多くの人々に助けられて仕事できたのは、非常にラッキーだったし、よい経験になりました。

本当にいいボスというのは、実験がうまく進行しているときには何も言わずに仕事をまかせてくれて、実験がうまくいかなかったては困っているときに助けてくれるという話を聞いたことがあります。Ira はその点はさすがでした。じつは Herskowitz Lab の中では「Ira はあまりにも学生をヘルプ

しない。」ということで文句をいう大学院生もいたのですが、Ira の Suggestion は言われたそのときは「わけわからんことを言っているなあ」と思うようなことでも、後々「それが当たっている」ということはよくあったように思います。その Ira が 2003 年にがんで亡くなったことは本当に残念なことで、私の独立を報告できなかったことも本当に残念に思っています。Ira は自分の出身高校の学生にサイエンスに興味を持ってもらうプログラムを支援するなど、サイエンスの裾野を広げる活動にも熱心な偉大な研究者でした。さて私は Ira のようないいボスになれるでしょうか??

さて、独立してどんな研究室をつくっていいか?これがいまのところの一番の問題であり、楽しみでもあります。私はこれまでに4つの研究室(大嶋研, 松本研, Herskowitz Lab, 高井研)と経験してきて、そのときいた立場も違いますが、研究室には(1)非常に自由で、どちらかという学生をほったらかしにして、研究を進めさせるタイプの研究室と、(2)統制が取れていて、学生と頻繁な Discussion をしながら研究をすすめていくタイプの研究室があったように思います。これはこれほど極端ではなくても世間一般でもそうだと思います。一般的に、学生に取っては(1)がよくて、スタッフになると(2)がいいようになるという気もしますが、研究というのは本人が楽しいだけではダメで、研究室の生産性(論文の数)をあげる必要もあるし、学部や学生の人数にもよるから、どちらがいいのかは難しいところです。私自身は、大嶋研時代の修士課程2年の途中から当時の指導教官であった助手の荒木弘之先生(現・国立遺伝学研究所教授)が留学したこともあって、修士課程2年から博士課程2年までの2年間は完全に自分勝手なペースで実験をしていました。当時の大嶋研の研究報告(仕事のセミナー)は半年に一度でしたし、Eメールもない時代だったので荒木さんとの国際電話でのやりとりもそれほど頻繁ではなかったので、日々の自分の実験のペースをコントロールするのは自分自身だけ、という非常に危険な状態でやっていました。ただ、実験操作とかについては小川さんをはじめ大嶋研の先輩や同級生たちに大変お世話になりました。その前の修士の2年までは助手の荒木さんに直接指導されていて、このことはシニアな大学院生に指導されるよりはよかったと思うし、荒木さんが企業への就職希望であった私をこの世界に長く引き止めた張本人の一人であるのは間違いないと思います。荒木さんは阪大理学部出身で、いかにも「趣味:実験」という人でしたが、そのときやっていた酵母の mutant 取りとその解析が私の好みであっていたようで、実験は好きだっ

Ira は自分の出身高校の学生にサイエンスに興味を持ってもらうプログラムを支援するなど、サイエンスの裾野を広げる活動にも熱心な偉大な研究者でした

「自分の考えだけで実験をすすめていくのは確かに楽しいが、一大学院生の考えはやっぱりたいしたことがないので、世界に通用するサイエンスをやりたいのであれば、豊富な Discussion と情報交換が非常に重要である。」

たし楽しかったです。後日、荒木さんの話では、「僕が留学するのはわかっていたから、君が4年と修士1年のときなるべくひんぱんに Discussion して1人でも実験ができるように鍛えておいた。」とか言っていましたが、本当なのでしょうか?たしかにランチはよく2人で行ってたという記憶はあります。ただあんなに自由に実験をさせてくれたことはその後の自分にとって非常によかったと、いまでも大嶋先生にも荒木さんにもたいへん感謝をしています。その後、松本研, 高井研と経験を重ねていくうちに、「自分の考えだけで実験をすすめていくのは確かに楽しいが、一大学院生の考えはやっぱりたいしたことがないので、世界に通用するサイエンスをやりたいのであれば、豊富な Discussion と情報交換が非常に重要である。」ということ学びました。さて、(1)と(2)をどのようにバランスさせると、実験をやっている本人が楽しくて、生産性のあがる研究室はできるのでしょうか?

理想の研究室には、研究室の運営システムだけでなく、もちろん魅力的な研究テーマが最も重要です。私は、「RNA 局在と翻訳制御による非対称分裂の制御機構」を研究テーマに選んでいます。このニュースレターの読者の方々にはよくわかっておられることですが、RNA 研究の分野はこれからますます発展する分野ですし、非対称分裂の制御に RNA 局在が関わっているという例は、酵母の接合型変換やショウジョウバエの神経幹細胞などの有名な例だけではなく、もっともっといろんなシステムで利用されていると思うからです。私は、Herskowitz lab から帰国後、自分の研究の幅を広げるため、酵母以外の動物細胞の系も勉強したいと思い、高井教授のもとで、上皮細胞の細胞間接着の形成機構を研究し、その過程で培養細胞やノックアウトマウスの解析などの手法も勉強してきました。本特定領域の先生方も研究されているように、神経細胞では mRNA 局在や局所的な翻訳制御の重要性が認識されています。mRNA 局在はいまわかっている以上に、もっともっと多くの重要な生命現象に関わっていると思います。酵母の系については、私自身はいつも考えが足りなくて、そろそろ酵母で見つかる新しいことも少なくなってきたかな、と思っていたときもありましたが、世の中には賢い人がいっぱいいて、まだまだ驚くような新成果が得られているし、きっとこれからも出てくると思います。酵母の系は、論理的思考をしながら研究をすすめるにはとてもよい系で、とくに名大の松本先生の論理的な考えには学ぶべき所が多かったです。今後は、酵母と動物細胞の系を比較しながら、「RNA 局在と翻訳制御による非対称分裂の制

御機構」の研究を進めていきたいと考えています。余談ですが、高井研の助教授時代、中村義一本領域代表から、「助教授なのに教授のテーマを手伝っていたらアカンやる。」というお叱りの言葉をいただいたことはよく憶えています。また、饗場弘二先生や坂本博さんには私の独立のことで相談にのっていただき、たいへん感謝しています。高井研での勉強が無駄ではなかったことを、いい仕事をして示したいものです。

「助教授なのに教授のテーマを手伝っていたらアカンやる。」

このように書いてきましたが、入江研は現在1人であり、私1人では理想の研究室を作ることはできません。理想の研究室をつくるには、優秀で楽しい研究室のメンバーが必要です。「RNA局在と翻訳制御による非対称分裂の制御機構」の研究に興味があって、これから私といっしょに理想の研究室を作ってくれる元気な学生さんがい



たら、是非参加してください。工学部、理学部、医学部と3つの学部の研究室での経験を生かして、私がこれまでに学んできたもの（研究の楽しさ、論理的な考え方、さまざまな実験手法 etc）を学生さんに伝えていきたいと思っています。

プロフィール

1989年大阪大学大学院工学研究科修士課程修了。
1994年名古屋大学理学博士。名古屋大学理学部助手、カリフォルニア大学サンフランシスコ校ポスドク、大阪大学医学部助教授を経て、2005年4月より現所属、教授。

入江賢児

Kenji IRIE

(筑波大学大学院人間総合科学研究科)

研究室ホームページ：<http://igaku.md.tsukuba.ac.jp/public/basic-med/molcellbiol/index.html>

◆ 随筆：RNA and I ◆

ウイルスと細胞の間で

東野史裕 (北海道大学大学院・歯学研究科)

わずかここ数年で私の研究がRNAの方向に向かい、昨年の熊本のRNAミーティングに初めて参加させていただき、また本年度から新しく班員に加えていただいたばかりなので、RNAに関してあまりえらそうなことを書ける立場にはありません。そこで私のこれまでの研究生活を振り返りながら、いかにして私がRNAの研究に引きずり込まれていったかについて述べたいと思います。

私は札幌医科大学がん研究所分子生物学部門の藤永恵教授のもとで研究生生活を始めて以来、これまでほぼ一貫してアデノウイルスに関わる研究を行ってきました。最初はE1A遺伝子の転写調節領域中のエンハンサーに結合する転写因子E1AFのクローニングに成功し、E1AFがウイルス遺伝子の転写のみならず、マトリックスメタプロテアーゼの転写の活性化を通じてがん細胞の転移・浸潤活性を上げることを解明しました。その後プリンストン大学のThomas Shenkのラボにポスドクとして所属し、新たに発見されたアデノウイルスのがん遺伝子産物E4orf6の研究に携わり、E4orf6にp53のファミリーのp73やp51/p63とかBcl-2ファミリーのBNIP3などが相互作用しそれらの機能

を調節することを見出してきました。かれこれ15年近くアデノウイルスに関連した研究に携わってきましたが、私の場合意外なほどウイルスの生物学には興味がなく、常に頭の中のQuestionは、「細胞の中では何が起きているのか?」でした。

アデノウイルスは、2本鎖線状のDNAをゲノムに持ち、SV40、ポリオマウイルス、パピローマウイルス、EBウイルスなどと同様にDNA型腫瘍ウイルスの仲間です。アデノウイルスは現在では遺伝子治療のベクターとして新しい地位を築いていますが、その研究の歴史は古く、げっ歯類の細胞をがん化できることから1960年代から発がんのモデル系としてその研究が進んできました。アデノウイルスの研究は周知の様にウイルスの遺伝子やタンパクが扱いやすいこともあって分子生物学研究の先導役として、特に発がん活性を持つE1AとE1Bは多くの役割を果たしてきました。アデノウイルスによる細胞がん化が発見されてから、アデノウイルスのゲノムやそこから転写されるウイルスのmRNAががん細胞に存在することが確認され、次にゲノム中のどの遺伝子が発がん活性を担うかが解明され

(E1a と E1b 遺伝子が同定される), その後 E1A と E1B タンパクが細胞の中でどのようなタンパクと相互作用するかに研究の中心が移ってきました。E1A タンパクはがん抑制遺伝子産物の pRb と結合し (つまりがん抑制遺伝子産物とがん抑制遺伝子産物が結合する) その機能を抑えることが明らかになりました。現在がん抑制遺伝子産物として最もよく研究されている p53 はアデノウイルスの E1B55kDa タンパクや SV40 Large T 抗原に結合する 54 kDa のタンパクとして初めて世に出ました。

そしてアデノウイルスの発がん研究は発がんメカニズムの解明のみに留まらず, その過程で多くの副産物を生み出しました。E1A の研究より, 多くの細胞遺伝子の転写を活性化もしくは抑制する機構が明らかになり, 転写を調節する p300 などの発見もなされました。また E1A は細胞周期やアポトーシスを調節するタンパクと相互作用しそれらの機能を調節することから, 両分野に関する多くの知見がその研究から得られました。E1B に関しては p53 の発見に貢献したばかりではなく, E1B19kDa というタンパクは Bcl-2 の機能ホモログとも呼ばれており, 多くの Bcl-2 ファミリーの発見に寄与し, アポトーシスの研究を進展させました。

そして RNA の研究に対してもアデノウイルスの研究は多くの足跡を残しましたが, 最も代表的な例は mRNA のスプライシング現象の発見ではないでしょうか。アデノウイルスの場合, ウイルスの骨格タンパクなどウイルス粒子の構成に必要なタンパクは後期遺伝子にコードされており, ウイルス感染後約 24 時間後から転写が開始されます。そのとき major late promoter から後期遺伝子全てが含まれた大きな (長い) mRNA が転写されます。この mRNA の研究からスプライシングという本来細胞が持っている機能が初めて発見されました。

この様にアデノウイルスの研究に端を発して, その後細胞側の正常機能がわかるという例は枚挙に暇がありません。アデノウイルスの研究は細胞の持つ機能を引き出すプローブであるとも言われる所以であります。そしてこれらの発見者達は現在ではウイルス研究をはなれ, 発見した内容をさらに発展させています。即ち pRb 関連の研究者は細胞周期へその研究の中心を移していますし, p53 の研究者は p53 がどの様にゲノムを保護するかということに注目しています。またスプライシングの発見者 Phillip A. Sharp はご存知のように 1993 年度にその業績でノーベル賞を受賞し現在では主に転写や RNA の研究を行っています。

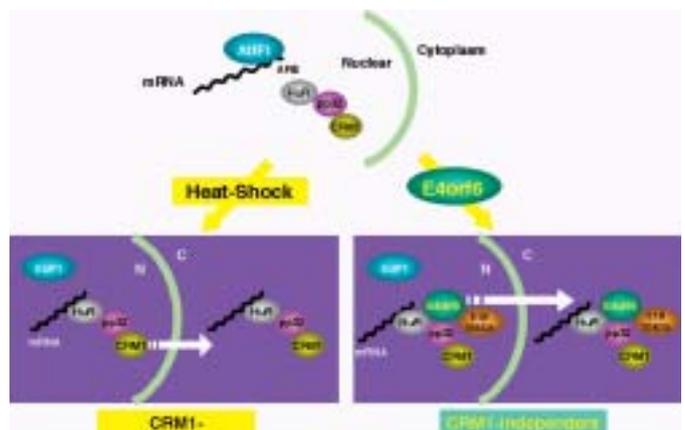
そして RNA の研究に対してもアデノウイルスの研究は多くの足跡を残しましたが, 最も代表的な例は mRNA のスプライシング現象の発見ではないでしょうか

アデノウイルスの研究は細胞の持つ機能を引き出すプローブであるとも言われる所以であります

話を私の研究に戻しますと, 前述のように現在私はアデノウイルス E4orf6 の発がん機構を解析しております。E4orf6 はウイルス感染時に宿主細胞の大部分の mRNA を核の中に閉じ込め, 逆にウイルス自身の mRNA を細胞質に輸送することによりウイルスの増殖を調節することが以前より知られておりました。私は E4orf6 の機能の解析を目指し, 細胞中で E4orf6 に結合するタンパクを MALDI-TOF/MS

による質量分析で解析したところ pp32 を同定しました。当初 pp32 なるタンパクがどのような機能を持っているのか皆目見当がつかず困っていたのですが, 2000 年になって Yale 大学の Steitz 博士のグループが増殖関連遺伝子の mRNA に多く見られる AU-rich element (ARE) に結合する HuR タンパクに pp32 が結合するという報告をいたしました。さらにその論文の中で pp32 には exportin である CRM1 がさらに結合し, ARE-mRNA は血清刺激等により CRM1-dependent に核外輸送されるというデータが載っていました。その研究にヒントを得て ARE-mRNA の核外輸送に対する E4orf6 の効果を調べたところ, 本来なら CRM1-dependent に輸送される *c-fos*, *c-myc*, *COX-2* などの ARE-mRNA が E4orf6 により CRM1-independent に, HuR や pp32 等と共に強制的かつ恒常的に核外輸送されることがわかりました (図参照)。また pp32 の結合に必要な E4orf6 の領域は発がん活性に必須な "oncodomain" であることが判明し, しかも oncodomain は ARE-mRNA の核外輸送にも必要な領域でした。それ以降私の研究はいっきに "RNA ワールド" に引き込まれるようになりました。そして現在は「本当に mRNA の安定化により細胞ががん化するのか?」という疑問を解決するべく研究にまい進しております。期せずして世の中はポストゲノム時代を迎え, これから RNA 研究がますます盛んになろうとしておりますので, 我ながら良いタイミングであったと思う今日この頃です。

図の中で pp32 には exportin である CRM1 がさらに結合し, ARE-mRNA は血清刺激等により CRM1-dependent に核外輸送されるというデータが載っていました。その研究にヒントを得て ARE-mRNA の核外輸送に対する E4orf6 の効果を調べたところ, 本来なら CRM1-dependent に輸送される *c-fos*, *c-myc*, *COX-2* などの ARE-mRNA が E4orf6 により CRM1-independent に, HuR や pp32 等と共に強制的かつ恒常的に核外輸送されることがわかりました (図参照)。また pp32 の結合に必要な E4orf6 の領域は発がん活性に必須な "oncodomain" であることが判明し, しかも oncodomain は ARE-mRNA の核外輸送にも必要な領域でした。それ以降私の研究はいっきに "RNA ワールド" に引き込まれるようになりました。そして現在は「本当に mRNA の安定化により細胞ががん化するのか?」という疑問を解決するべく研究にまい進しております。期せずして世の中はポストゲノム時代を迎え, これから RNA 研究がますます盛んになろうとしておりますので, 我ながら良いタイミングであったと思う今日この頃です。



このように私のこれまでの研究は常にウイルスと細胞の間のどちらかという“中途半端な領域”に存在しておりました。私も多くの偉大な先達に見習って、そろそろウイルスから離れて細胞の方に研究の中心を移そうかなと考えるのですが、なかなか居心地の良い“中途半端な領域”でもあるのです。



昨年ウィスコンシンで行われた DNA tumor virus meeting にて

プロフィール

1993年札幌医科大学大学院博士課程修了，博士（医学）。日本学術振興会特別研究員（がん），米国プリンストン大学，Tom Shenk 研にてポスドクを経て1998年から現職，北海道大学大学院・歯学研究所・助手。

東野史裕
Fumihito HIGASHINO

(北海道大学大学院・歯学研究所)

◆ 随筆：RNA and I ◆

RNAの世界に魅せられて

中山潤一

〔独立行政法人理化学研究所
発生・再生科学総合研究センター
クロマチン動態研究チーム〕

編集の塩見氏に、RNAに関する私的な思いをエッセイ風に綴ってほしいとお願いされ、現在この文章を書き始めました。普段慣れない文章を書く羽目になって戸惑いつつも、逆に自分の過去の研究を振り返る面白い機会になるものだと感じています。現在私達が研究しているクロマチンの分野では、つい最近になってRNA、特にRNAiとの関係が注目され、クロマチンとRNAとの関連が深く議論されるようになってきました。しかし、私がRNAの世界に魅せられ、深く考える最初のきっかけになったのは、約10年前、私が大学院生であった時にテロメラーゼの研究を行っていた頃のように思われます。今回は、私がRNAに魅せられるきっかけとなった大学院生の頃の昔話をご紹介します。

私が東京工業大学で恩師である石川冬木先生（現京大教授）の研究室に所属して、テロメラーゼの研究に着手した時は、テトラヒメナなど繊毛虫類でのテロメラーゼの生化学的解析が積極的に行われ、ヒトのテロメラーゼについては弱い活性が検出されていただけで、その酵素としての性質や構成要素の情報は全くないという時代でした。もちろんご存じの方も多いと思いますが、テロメラーゼは染色体末端に存在するテロメア繰り返し配列を付加する酵素であり、その繰り返し配列の鋳型として働くRNAを内在した、

非常に特殊な酵素です。その当時、繊毛虫類での鋳型RNAが同定され、その配列から鋳型RNAの二次構造が明らかにされていた頃だったと記憶しています。

繊毛虫類での地道なテロメラーゼ研究とは対照的に、ヒトのテロメラーゼ研究は当初から世間の大きな関心を集めていました。というのも、有限な細胞分裂寿命を持つ正常なヒト細胞ではテロメラーゼ活性はほとんど検出されず、逆に無限に増殖するがん細胞において強い活性が認められるという結果が報告され、テロメラーゼが細胞の不死化の鍵を握る重要な酵素と考えられたからです。つまり、テロメラーゼ活性を抑制することが出来れば、がん細胞の増殖を抑制出来るのではないかと、特に製薬会社から熱い期待のまなざしを向けられていました。もちろんそのような競争の激しい分野であったため、ヒトテロメラーゼの単離・精製を目指した私の大学院時代の研究は、非常にハードなものでしたが、実はこのテロメラーゼという酵素は、全く別の分野であるRNAワールドという観点からも興味深い存在と考えられていました。

小さなtRNA分子が、翻訳の過程に必須な因子であることはよく知られた事実ですが、同じtRNA分子、あるいはtRNAに良く似た構造が、鋳型の一部としてあるいはプラ

イマーとして寄与することで、翻訳とは全く異なる「ゲノムの複製」という過程においても重要な機能を持つことが知られています。例えば、細菌や植物の一本鎖 RNA ウィルスの 3' 端には tRNA に良く似た stem/loop 構造があり、この 3' 端の構造は RNA ゲノム複製の際に重要な働きをします (図)。また、レトロウィルスの RNA ゲノムを DNA に逆転写する過程においては、成熟 tRNA がプライマーとして働くことも良く知られています。このような複製における tRNA 様構造の重要な働きから、イエール大学の Maizels と Weiner は、実はこの tRNA 様の構造は過去の RNA ゲノム複製の際の重要な構造であり、RNA ゲノムの 3' 端に存在する tag として機能していたのではないかとする、「ゲノミックタグ仮説」を提唱しました (詳細については彼等の文献(1)を参照下さい)。もちろん、散在する現在の知見から遙か昔の分子事象を推測するというのは、極めて難しいことだと思います。また、現在どの程度この仮説が一般に受け入れられ支持されているかについては、勉強不足もあって正確にはフォローしていないので恐縮なのですが、当時大学院生だった私は、テロメラーゼの鋳型 RNA が、実はこの tRNA 様の構造を持つ過去の RNA ゲノムに由来するのではないかと彼等の仮説に魅了されました (図)。

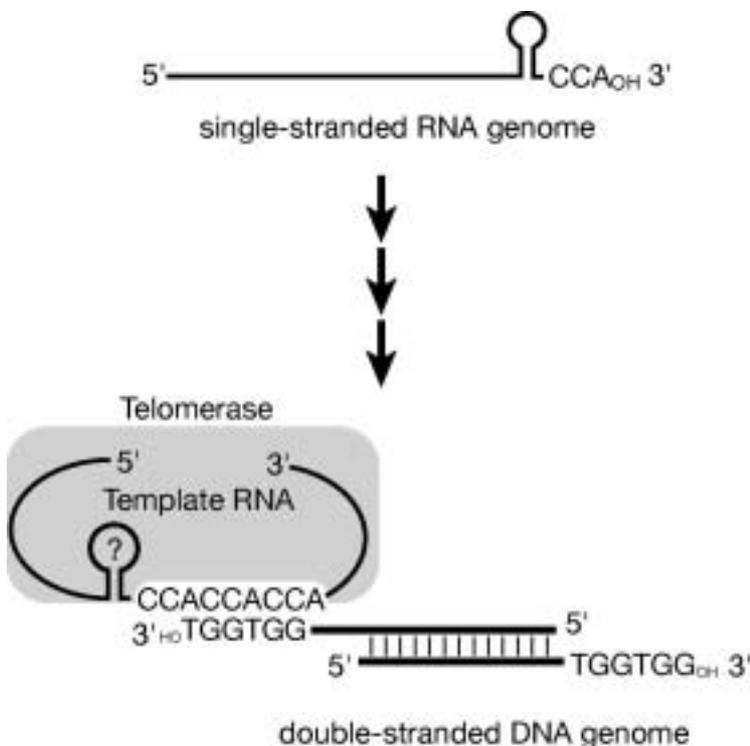
ただ、自分の研究対象であるテロメラーゼが、過去の RNA ワールドと現存する DNA 世界を結ぶ起源の古い重要な酵素であるという説に傾倒し、太古の RNA 世界を夢想することは実際楽しいものでした

確かにこの説に沿って考えると、TG に富むテロメア配列の由来も説明できますし、当時テロメラーゼの研究を手掛けていた私にとって、大変魅力的な説と思われました。

Weiner 達の仮説を実証するのは、もちろん容易なことではないと思います。ただ、自分の研究対象であるテロメラーゼが、過去の RNA ワールドと現存する

DNA 世界を結ぶ起源の古い重要な酵素であるという説に傾倒し、太古の RNA 世界を夢想することは実際楽しいものでした。この話が単純に夢想だけの話であれば平穩無事でも良かったのですが、実はこの話と対になる苦い実験の思い出があります。当時私の指導教官であった石川先生は、Weiner 達の仮説に基づいてこう仰いました、「もしテロメラーゼが RNA 世界に起因する非常に古いタイプの逆転写

酵素であるならば、RNA から RNA を複製する RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (レプリカーゼ) としての活性を持っているかもしれない。試しにリボヌクレオチドを取り込めるか調べてみよう」と。当時、ヒトテロメラーゼの活性をようやく PCR で高感度に検出する「ストレッチ PCR 法」の開発に成功していましたので、この方法を改良すればリボの取り込みも容易に検出できるのではないかと、まともな検出できればテロメラーゼの起源についての考察が出来るかもしれないと考え、勇んで実験に取り組みました。プライマーとしての RNA オリゴとリボヌクレオチドを、部分精製したヒトテロメラーゼと反応させ、予想される RNA 伸長産物を、Tth ポリメラーゼ (Mn^{2+} 存在下で RNA も鋳型になる) で PCR して産物を増幅するという、周到な計画を立ていざ実験に取り組みました。実際に材料を揃えて一連の実験を進めてみたところ、それほど過大な期待をしていなかった第 1 回目の実験で、なんと確かにそれらしい反応産物が検出されたのです。その時点ではまだ半信半疑でしたが石川先生にデータを見せると、大変喜んで下さり、その盛り上がりそのまま論文の構成まで議論するような喜びようでした。しかし、RNA ワールドに至る道のりはそれほど近く安易なものではありませんでした。悲しいかなこの実験の世界にはありがちなように、1 回目の実験の再現をとろうと何度も



(図の説明)

「Genomic Tag 仮説」

一本鎖 RNA ゲノムの 3' 端には、複製の際に重要な tRNA 様の構造が存在したと考えられる。このような構造は、後に DNA 合成の際のプライマーとして機能する tRNA や、二本鎖 DNA ゲノムの末端テロメアの複製に必要な鋳型 RNA へ変化してきたという説が提唱されている。

(Weiner & Maizels: *Biol. Bull.* 196: 327-330, 1999 より改変)

同じ実験を試みたのですが、どうも1回目の実験ほどきれいな結果が出せませんでした。さらに悪いことに、完全にネガティブな結果とも言い切れないような結果が出る始末でした。その後様々な条件を試みて再現を取ろうとするものの、やはり1回目と同様の結果を得ることはできませんでした。恐らく、テロメラーゼの活性をPCRで高感度に検出することだけで、非常に細かい条件設定を必要としており、リボヌクレオチド、Tthポリメラーゼ、Mn²⁺イオンの利用など、様々な実験条件が変わってしまったことにより、PCRの検出系がきちんと動かなかったことが原因ではないかと考えられました。最終的にこのプロジェクトは、検出系の限界として断念することになったのですが、最初の実験結果によって高揚された気持ちが多分に残っただけに、今でもRNAワールドにまつわる苦い思い出として記憶しています。

ところで、実際にテロメラーゼはリボヌクレオチドを取り込む活性があるのでしょうか？ヒトのテロメラーゼは非常に活性が弱く、直接の取り込みによってそのような活性を検出することは難しいのですが、テトラヒメナから精製した強い活性を持つ酵素の場合は別でした。ちょうど私達が検出系の問題を抱えていた頃、CollinsとGreiderはテトラヒメナのテロメラーゼを用いることで、テロメラーゼが弱い活性ながらもRNAをプライマーにリボヌクレオチドを取り込む活性を持つことを発見しました(文献2)。ですから、石川先生の推測どおり、やはりテロメラーゼは、RNAを鋳型にRNAを複製する活性を有す、おそらく起源の古い酵素であると言えるのではないかと思います。

結局のところ、過去の失敗談であり負け戦ではないかと言われれば、確かにそ

れだけなのですが、大学院生であったこの時ほどRNAワールドについて真剣に考えた時はなかったように思われます。苦い経験ではありますが、「RNAと私」というテーマで思いつく雑文を書かせて頂きました。現在私達の研究しているクロマチン構造の分野でも、ここの所RNAとの関わりが徐々に深くなってきています。どの分野の研究をしても、結局はRNAとのつながりが出てきてしまうような妙な気分させられる今日この頃です。

どの分野の研究をしても、結局はRNAとのつながりが出てきてしまうような妙な気分させられる今日この頃です

参考文献

1. Weiner, A.M. & Maizels, N.: *Biol. Bull.* 196: 327-330 (1999)
2. Collins, K. & Greider, C.W.: *EMBO J.* 14: 5422-5432 (1995)



ヒトテロメラーゼの精製を精力的に進めていた頃(約10年前)の筆者(右)と、当時精製を手伝ってくれた高橋和彦君(中央:現萬有製薬)と齊藤基輝君(左:現京大石川研)。ちなみに背後の15cmディッシュの山は、精製に用いた細胞の培養に使用した後のもの。合計約3,000枚から培養細胞を集めて酵素の精製を行った。

プロフィール

1999年東京工業大学大学院生命理工学研究科修士、博士(理学)。同年6月から米国コールドスプリングハーバー研究所(Shiv Grewal研究室)でポスドクを経て、2001年12月より科学技術振興機構「さきがけ研究21」研究者。2002年9月から現所属、独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター クロマチン動態研究チーム、チームリーダー。

中山潤一

Jun-ichi NAKAYAMA

独立行政法人理化学研究所
発生・再生科学総合研究センター
クロマチン動態研究チーム

RNA と私の 10 年

坊 農 秀 雅

(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)

私事で恐縮だが、私は今年 (2005 年)、大学院に入ってからちょうど丸 10 年を迎えて区切りの年を迎えている。つまり、本格的な研究生活 10 周年を迎えたわけである。これまで、人との出会い、コミュニケーションに支えられて、ようやく「研究」と呼ばれるようになったものをやれてくれたと思う。文部科学省ゲノムネットワークプロジェクト (<http://www.mext-life.jp/genome/>) の第 1 回公開シンポジウムの懇親会で、塩見さんにこの原稿を依頼されたときに頭によぎったのが、人のつながりと研究の広がりである。こうして私が書くことになったのも、メディカル・サイエンス・インターナショナルの編集者の藤川良子さんに昨年 (2004 年) の分子生物学会年会で塩見さんを御紹介戴いたからだし、その藤川さんとも Cold Spring Harbor Laboratory のキオスクで見つけた Bioinformatics の教科書を翻訳する際の縁で知り合いになったからである。この機会に RNA と私の因縁を中心に私の研究半生を書かせていただこうと思う。

私は情報科学系出身のように思われることが多いが、実際には大学院に入る前の半年間、卒業研究で東京大学教養学部基礎科学科の深田吉孝先生 (当時) の研究室で、ウシの脾臓から cDNA ライブラリーを作成して、G タンパク質の γ サブユニットの新規サブタイプのクローニングを試みていた。当時私がやると RNA の実験はうまくいかず、「手から RNase がたくさんでいるんじゃないか？」と言われたものだった。結局、目的の「遺伝子取り」はうまくいかないまま、卒業となってしまったが。その私が、今はマイクロアレイの実験で普通に RNA を扱っているものだから不思議なものである。

学部時代に様々な学問の触りばかりを教えられる教育を受けた私は、これまでとは違ったアプローチで生物学を研究することに興味を持つようになっていった。そんなある日、同じ学部の永山国昭先生 (当時) の「生物物理学」の

講義の時にトピックとして、「2005 年にヒトゲノム配列解読が完了する目処がついた」とする新聞記事の切り抜きのコピーが配られた。国家プロジェクトとして取り組まれていたゲノムプロジェクトの話に魅せられた。学部卒での就職希望だった私だったが、同じ学部の先輩の 1 人がそれに近いことをやっている研究室に行っているという話を聞いて、見学に行った。まさにこれまでとは違う手法で生物学

に対する研究を進めており、自分の興味に合致する研究室だった。その研究室こそが、京都大学化学研究所の金久研究室であり、1995 年 4 月から私は大学院生として入門した。まずはキーボードをブラインドタッチで打てるようになることから始めて、C 言語や UNIX、そして Perl とコンピュータを扱う基本を、とくに特別に教えてくれるわけではない先輩達から技術を盗むようにして覚えていった。今からすると、この 5 年間は RNA とは

比較的無縁な生活だった。当時続々と発表されていた細菌のゲノム配列をインターネットを介して集めてきて配列解析を行い、ゲノムにコードされたすべての遺伝子の機能を予測することが自分の研究となっていった。その際、「遺伝子」と呼んでいたのはタンパク質配列をコードするものであり、RNA は比較の対象としてはほとんど注目されていなかった。これには核酸レベルで配列比較することがアミノ酸に翻訳して配列比較することよりも計算量が多く困難だったこともあるのと、コンピュータによる解析では全く新規なものを解析することは原理上不可能で、これまでに知られているものとの類似性を見つけられるところにその有用性があるからである。

細菌のゲノム配列解析をやっているうちに、自分のやってきたコンピュータによる解析の有用性を、さらにゲノムサイズの大きき、ヒトにより近い生物で調べることに興味を持つようになっていった。大学院の年限の満了と同時にまだ学位が取れていないにもかかわらず研究室を飛びだした。そして、理化学研究所ゲノム科学総合研究センター遺伝子構造・機能研究グループで進められていた、cDNA ラ

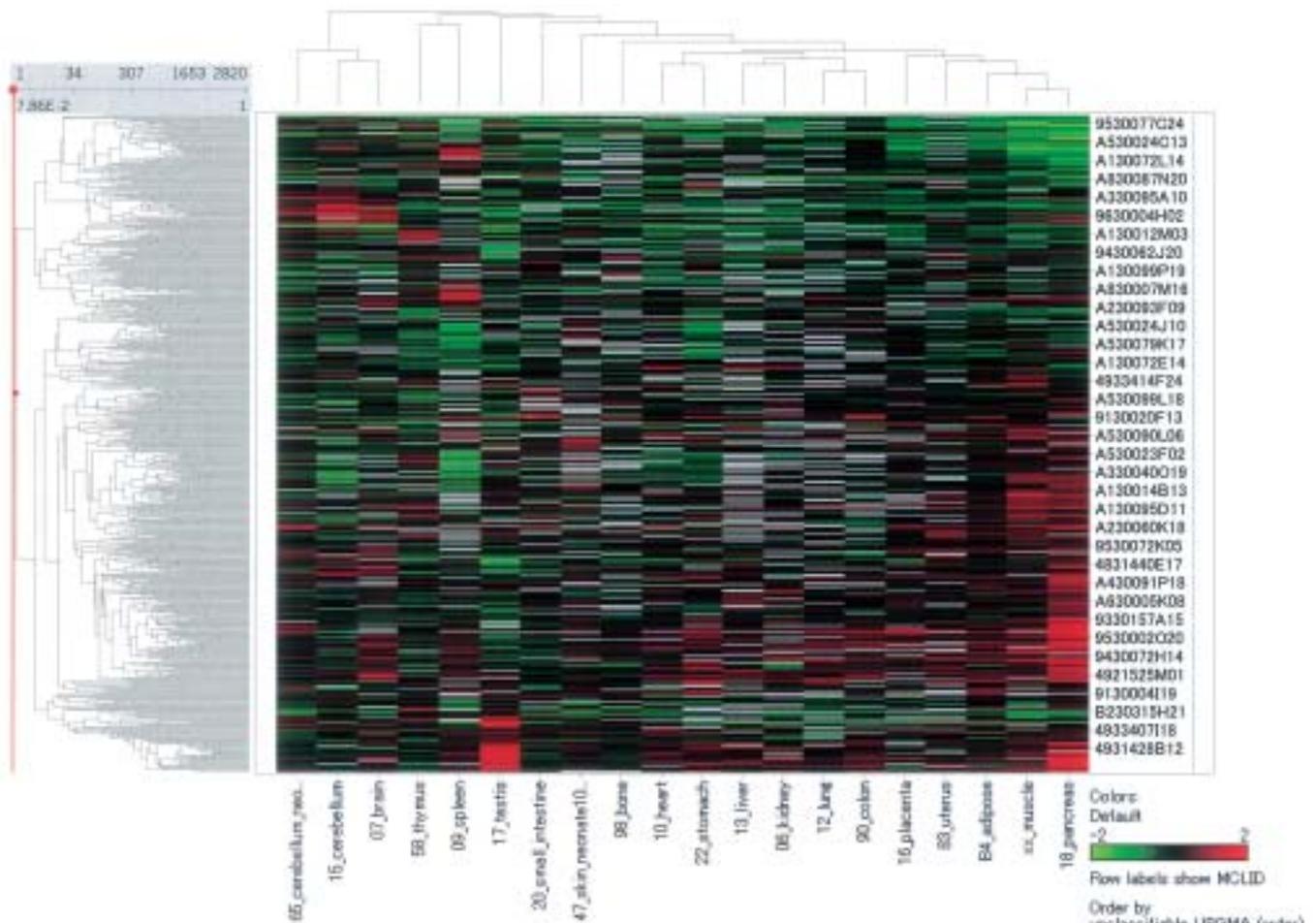
まずはキーボードをブラインドタッチで打てるようになることから始めて、C 言語や UNIX、そして Perl とコンピュータを扱う基本を、とくに特別に教えてくれるわけではない先輩達から技術を盗むようにして覚えていった

コンピュータによる解析では全く新規なものを解析することは原理上不可能で、これまでに知られているものとの類似性を見つけられるところにその有用性があるからである

イブラリーから得られる cDNA クローンを片っ端から配列解読するプロジェクト（マウスエンサイクロペディアプロジェクト）に身を投じた。cDNA ライブラリーは大学学部生時代には自分でも作っていたが、それとは全くスケールが異なり、私自身がライブラリーを作ることも、シーケンシングすることも一度もなく、ただ解読された配列情報を、当時利用可能な配列リソース（始めた当時はマウスもヒトもゲノム配列は利用可能でなかった）を使ってさまざまなコンピュータプログラムを組み合わせさせて配列解析をしていた。参加した当時はゲノム配列解読競争の激しい時期で少なからず巻き込まれ、ヒトドラフトゲノム論文（2001年2月）の一週間前の号に最初のマウス cDNA 配列の論文を出したり、マウスゲノム論文（2002年12月）のときには相手方と協調して論文を出すことになってデータの遣り取りなどの裏方を務めたり、という形で夢だったゲノム配列解読プロジェクトにかかわることができた。

集めた cDNA 配列は数が多くとても人手だけで整理して扱えるものではなかった。そこで、大学院時代に研究していた配列情報からの遺伝子機能予測の手法を一步進めて、後から人手による注釈（アノテーション）も加えられるよ

うに、後に FANTOM (Functional Annotation of Mouse) と呼ばれるシステムを作っていた。この遺伝子機能アノテーションを付けるために開いた会議も FANTOM と呼ばれ（実は私がこの会議名の名付け親でもあったりするわけだが）、多くの研究者がかかわる国際共同研究へと発展していった。私個人の研究としては、理研マウス cDNA マイクロアレイのデータ解析に深く関わり、マイクロアレイ上の cDNA クローンに対して機能アノテーション情報を利用して得た結果から遺伝子機能を解析することに没頭していた。それらの cDNA は、原理的には mRNA を逆転写して集めてきたものであったが、実際にその DNA 配列を読んでみてもタンパク質をコードする領域が見いだせないものが多数見つかった。現在それらは non coding RNA (ncRNA) と呼ばれるものである。図らずもそれらのタンパク質コード領域を見いだせないクローンも作成していたマイクロアレイには載せていたため、組織特異的な発現パターンを持つ ncRNA を抽出することが図らずも可能となった（図）。ただ、あくまでもこれらはコンピュータ化された大量のデータから生物学的な知見に基づいてデータマイニングして得られたもので、それがすべて特定の臓器において何らかの機能を持つかどうかはわからない。実際にその遺伝子が何をしている



Bono H. *et al. Genome Res.*, 13, 1318-1323 (2003) の supplement data 3 <<http://READ.gsc.riken.jp/fantom2/supplement/3/>> より。機能アノテーションの過程で 'unclassifiable' と判定された ncRNA の候補となる cDNA クローンの遺伝子発現プロファイルだけを集めて Spotfire DecisionSite を用いて階層的クラスタリングを行った。

かを個々に「生の」試料を用いて確かめていきたい。全ゲノムでいえることばかりに注目すればするほど、本当にそれが機能するのか、機能しないとしたらどういうメカニズムが他に考えられるのか、そう思いつめるようになっていった。

縁あって FANTOM を一緒にやってきた理研時代の上司の岡崎康司博士と共に、現在の所属である埼玉医科大学ゲノム医学研究センターに移ることになり、これまでとは立場を逆にして公共データベースとして利用可能なゲノムスケールの大量情報からのデータマイニングした結果を、自らが個々に実証していく研究を始めた。遺伝子ネットワークからなる生命システムの保存性、とくに代謝経路の調節にかかわるシグナル伝達機構の遺伝子ネットワークの全容をまず解き明かそうと考え、「比較ゲノム」を主な戦術に掲げ、コンピュータ中 (*in silico*) とチューブ中 (*in vivo / in vitro*) での実験を現在進めている。大学院生の時に、コンピュータ上でタンパク質をコードしていると予測された遺伝子のアミノ酸配列だけに対して異なる生物種間での比較、すなわち比較ゲノムによって遺伝子の機能解析手法を研究していたが、現在ではそれらのデータの利用可能な生物種は増えているし、また別の種類 (例えばマイクロアレイによる遺伝子発現情報) のゲノムスケールの実験データがコンピュータ上で利用可能となっている。この10年でコンピュータ上で「実験」するリソースは劇的に増えた。これらをうまく使っていくことは今後のキーポ

本当にそれが機能するのか、機能しないとしたらどういうメカニズムが他に考えられるのか、そう思いつめるようになっていった

イントであることは現在では誰も疑わないであろう。しかし、コンピュータ上の「実験」が本当にその通りか、確かめていくことはこれからもずっと必要とされるだろう。私は、ヒトを研究するためのモデル生物として線虫を用い、道具としてマイクロアレイと RNAi を使うようになっている。いずれの手法にせよ、RNA に依るところが大きい実験道具である。まだまだ道半ばだが、RNA との付き合いも、そしてそれを誘ってくれた人たちとの付き合いも、これからもずっと続いていくのであろう。もっとも、これからはそれを誘っていく立場になっていくのであろうけれども。



プロフィール

2000年3月京都大学大学院理学研究科生物物理専攻単位取得退学。理化学研究所ゲノム科学総合研究センター基礎科学特別研究員を経て、2003年4月より埼玉医科大学ゲノム医学研究センター助手、2003年10月同講師、2005年4月より同助教授。京都大学博士 (理学)。〈<http://bonohu.jp/>〉

坊 農 秀 雅

Hideo BONO

(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター)

◆ 随筆 : RNA and I ◆

奇妙な RNA たち

吉 田 秀 郎

(京都大学大学院理学研究科生物物理学教室)

今年度より特定領域「RNA」班に参加させて頂くことになりました。自己紹介をかねて、これまでの研究人生、とりわけ研究の過程で出会った奇妙な RNA を中心に書かせていただきます。

翻訳されない RNA

京大理学部で4年生であった頃、大学院をどこにしようかと思案したあげく、発生過程、特に形態形成を遺伝子のレベルで解析しようと決意し、単純な発生過程を持つ細胞

性粘菌の研究室 (竹内郁夫研究室) に入ることにした。「発生過程で発現が誘導される遺伝子を単離し、その転写誘導機構及び機能を明らかにする」というテーマで実験を開始したのだが、研究室で分子生物学をやっている人もおらず、設備もほとんどない状態で、まったくの手探り状態。DNA もタンパク質も扱ったことがないのに、いきなり細胞から RNA を抽出して cDNA library を作るなど、無謀としかいえない計画であったが、紆余曲折の後、ようやく1つの遺伝子 *dutA* を単離することに成功した。

dutA の転写は発生過程で著しく誘導されることから、これは重要な機能を担っているに違いないと喜んだのもつかの間、重大な問題が発生した。どの読み枠でも stop コドンが頻出するために、タンパク質をコードするような長い Open Reading Frame (ORF) がとれないのである。アミノ酸配列のホモロジーから機能を推定しようと考えていたのに、である（浅はかな逆遺伝学の典型例）。シーケンスが間違っているかと思い、ゲノムの遺伝子まで単離して塩基配列を決定したが、やはり長い ORF はない。ないものはないのである。

ところが、おもしろいことに dutA RNA の塩基配列をよく見ると、不思議な stem-loop 構造がいくつも見られた。何かおもしろいことをやっていそうである。しかし、当時はまだ tRNA や rRNA 以外に RNA 自身が機能を持つ例が知られていない時代であったため、「dutA RNA 自身が機能を持つ機能性 RNA である」と分子生物学会で発表したときは惨憺たる反応であった。「タンパク質に翻訳されない RNA ? 君、もう一度教科書を読んだ方がいいよ」という先生もおられたが、めげずに研究を進め、理学部のおおらかさの故か、なんとか学位を取得することができた。今から思えば、dutA は現在脚光を浴びている non-coding RNA であったのかもしれない（ちなみに、dutA は、developmentally regulated but untranslatable の略として命名したものである）。

加されるなど、すべてが研究のために最適化されていた。「ここで成果が出せなければ、それは研究員自身のせいである」とまでいわれていた。どのストレス応答系を研究するか悩んだ末、当時 Gething 研（テキサス大）から HSP 研にやってきた森和俊さん（現京大院理学研究科教授）に「ヒトの小胞体ストレス応答をやって見ないか」と誘われて、小胞体ストレスの道に入ることとなった。当時森さんは、酵母の小胞体ストレス応答を研究していた。今でこそ小胞体ストレスという言葉も学会などで耳にするようになったが、当時は聞いたこともない言葉だったし（当時は小胞体ストレスという日本語訳もなく、unfolded protein response という得体の知れない単語であった）、日本で研究している人も皆無であった。

ともあれ、小胞体ストレスによって転写が誘導される遺伝子が知られていたため、その転写誘導を制御するエンハンサーをまず決定し、次にそのエンハンサーに結合する転写因子を検索した結果、2つの転写因子 ATF6 と XBP1 を単離した。ATF6 は転写因子でありながら膜貫通型のタンパク質であり、通常は小胞体の膜上に存在している（図1）。小胞体ストレス（小胞体に立体構造の異常なタンパク質が蓄積し、細胞の生存を脅かす状態）を感知すると、プロテアーゼによる切断を受け、遊離した転写因子部分が核に移行し、小胞体シャペロンなどの標的遺伝子の転写を活性化する。

奇妙なスプライシングを受ける RNA

細胞性粘菌の発生過程は単純とはいえ、やはり何段階にもわたる転写制御のカスケードがあり、そこへ様々な細胞間相互作用が複雑に絡み合っているため、遺伝子の転写制御を解析するのは当時の技術では大変困難であった。より単純な転写制御系のモデルを探していたところへ、京大ウイルス研の所長であった由良隆先生から「ストレス応答を研究する新しい研究所を立ち上げるから、参加しないか」というお誘いがあった。細胞は様々なストレスに応答してきわめて動的に遺伝子の転写を調節する機構を持っているが、その機構は発生系に比べるときわめて単純である。そこで、渡りに船と参加することにした。

この新しい研究所（HSP 研究所）は実に素晴らしいところであった。研究部門は、所長の下に博士研究員が直属する形になっており、各自自由に研究をすることができた。研究費もふんだんにあり、設備も完璧、本領域の中村代表もアドバイザーとして参

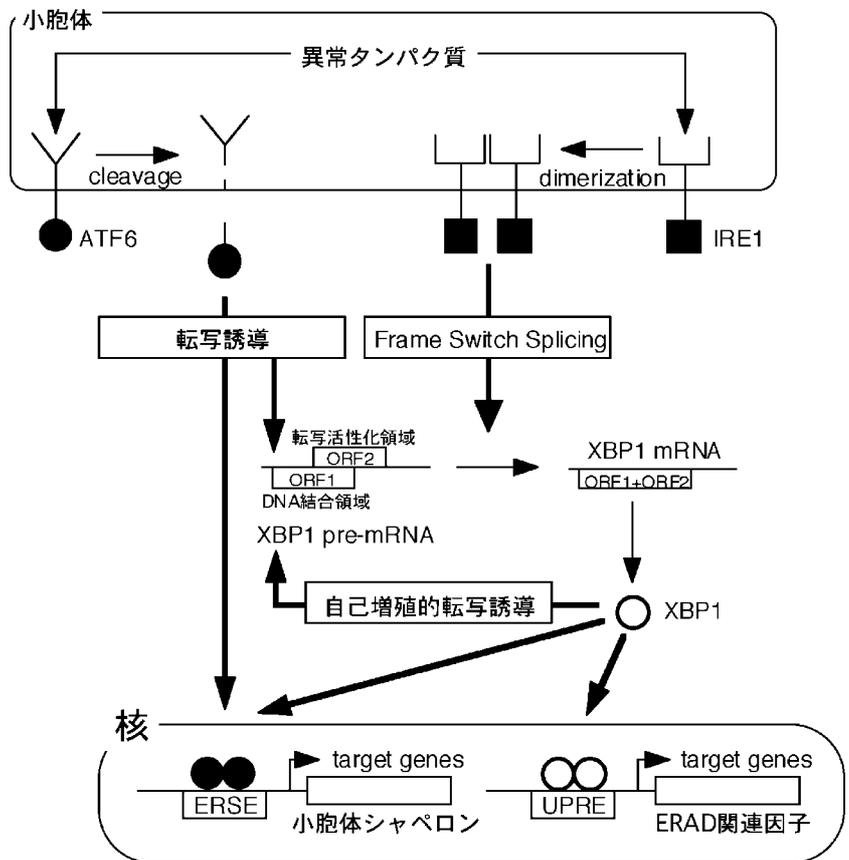


図1 哺乳類の小胞体ストレス応答の基本構造

このように、ATF6 だけでヒトの小胞体ストレス応答を十分に説明できると考えられたことから、XBP1 は片隅に追いやられ、人々の記憶からも消えていった。XBP1 に対する抗体も作製したが、留学準備のごたごたに巻き込まれて、実家の冷蔵庫に入れたままになってしまった。

留学先の Gething (メルボルン大学) は小胞体ストレス応答の草分け的存在で、酵母の小胞体ストレス応答を精力的に研究している。酵母には ATF6 は存在せず、その

代わりに Ire1p という小胞体膜上に存在する RNase がセンサー分子である。小胞体ストレスを感知すると Ire1p が活性化され、HAC1 pre-mRNA をスプライシングする。こうして産生された mature mRNA から転写因子 Hac1p が翻訳され、標的遺伝子の転写を活性化する。このスプライシングは従来よく知られているスプライソソームによるスプライシングとは異なり、Ire1p で切断され、tRNA ligase で結合されるまったく新しいタイプのスプライシング(フレームスイッチ型スプライシング)である。このスプライシングにおいては Chambon's rule は当てはまらず、その代わりにエクソン-イントロンの境界には特徴的な stem-loop 構造が存在する (図2)。

またリアット構造を形成することもない。しかしながら、HAC1 mRNA 以外にフレームスイッチ型スプライシングを受ける例が知られていなかったため、酵母に特異的な奇妙なスプライシング機構と片づけられていた。ヒトにも Ire1p に相当する IRE1 が存在するが、Hac1p に相当する遺伝子が

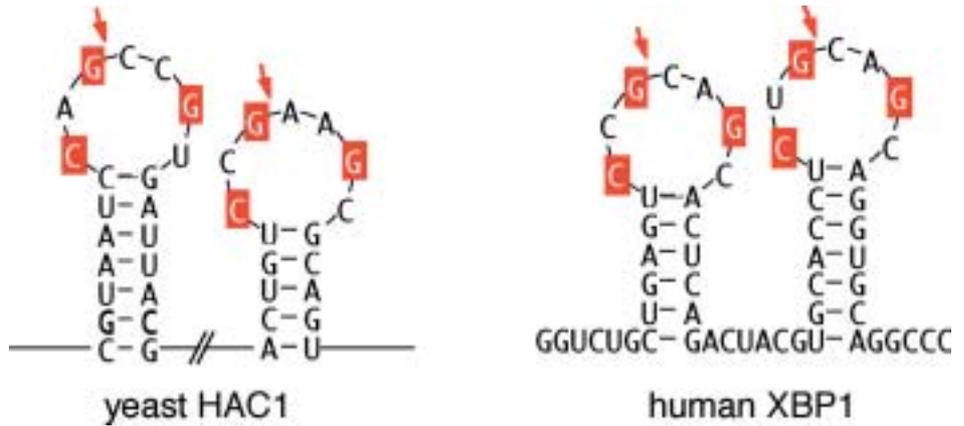


図2 HAC1 pre-mRNA と XBP1 pre-mRNA に存在する stem-loop 構造
矢印のところで IRE1 による切断を受ける。四角で示した塩基は切断に必須である。

予想外の結果に出くわしたとき、それを好機ととらえて自分の殻を破る勇気を持つことが Quantum Leap を生む原動力になることを身をもって体験することができた

ゲノム上に存在しないことから、ヒトには IRE1 経路は存在しないと考えられていた。私も Ire1p には興味が持てず、留学先でもヒトの ATF6 の仕事をさせてもらっていた。

帰国後も ATF6 の仕事を続けていたが、ある日のこと、たまたま時間が余っていた時に、XBP1 の抗体のことをふと思い出した。Western blot をしてみると、小胞体ストレスによって XBP1 タンパク質の発現が誘導されることがわかったのだが、不思議なことにその分子量 (50kDa) は mRNA から予想される大きさ (30kDa) に比べて顕著に大きかった。XBP1 mRNA の塩基配列をよく見てみると、30kDa の ORF (ORF1) の後ろに、読み枠がずれた形でもう1つ大きい ORF (ORF2) が存在していた。通常なら翻訳時にこの2つの ORF がつながることはあり得ない。「小胞体ストレスによって活性化された IRE1 が XBP1 mRNA をスプライシングすることで両者がつながるのではないか」とひらめき、実験してみると、全くその通りであった。IRE1 によって取り除かれるイントロン (長さ 26nt. 3 の倍数でないので読み枠がずれる) の両端には、HAC1 mRNA で見られたものと同じ stem-loop 構造が存在しており、スプライシングに必須の塩基は HAC1 mRNA の場合と全く同一であった (図2)。すなわち、XBP1 は酵母の Hac1p に相当する分子であり、IRE1 によるフレームスイッチ型スプライシングを受ける。言い換えれば、フレームスイッチ型スプライシングは酵母から哺乳類まで広く保存された普遍的な機構であることが明らかとなった。また、ORF1 は DNA 結合ドメイン、ORF2 は転写活性化ドメインをコードしており、XBP1 mRNA はスプライシングされて初めて活性のある転写因子をコードするようになる。このように、ヒトにも IRE1 経路が確かに存在し、小胞体ストレス応答を制御していることが明らかとなった。現在では、ATF6 経路は小胞体ストレス初期に小胞体シャペロンの誘導を、IRE1 経路はストレス後期に



4 回生の奥雅弥 (左) と筆者。
RNA に負けず劣らず、奇妙なコンビ。

シャペロンとタンパク質分解系 (ERAD 関連因子) の誘導をしていることもわかってきている。

自分がそれまでに得た結果に満足してしまっただけで、自分のセオリーにあわない実験結果を排除するようになってしまったら、研究者としてはおしまいである。予想外の結果に出くわしたとき、それを好機ととらえて自分の殻を破る勇気を持つことが Quantum Leap を生む原動力になることを身をもって体験することができた。現在は、フレームスイッチ型プライミングが細胞のどこで起こっているのか (核ではないらしい)、核以外の場所で起こるとするならば、

なぜそこで起こる必然性があるのか、を中心に解析を進めている。

プロフィール

1994年京都大学大学院理学研究科博士課程修了。HSP研究所、メルボルン大学、京大院生命科学研究科を経て京大院理学研究科助教授。科学技術振興機構さきがけ研究者 (兼任)。

吉田 秀郎

Hiderou YOSHIDA

(京都大学大学院理学研究科
生物物理学教室)

◆ 海外からの便り ◆

small RNA クローニングの日々

杉山 智康

(Laboratory of Molecular Cell Biology, NIH)

1. はじめに

「なにかお願いします」と塩見さんから頼まれたものの、特に書くネタが無かったため、無理矢理お願いしてこのような研究に関するものを書かせていただくことになりました。この文章が私の存在を知っていただくきっかけになれば幸いです。とにかく最近の研究を中心に話をしたいと思います。

2. RNA との出会い・別れ

研究分野としての RNA との出会いはもう 8 年近く前になります。当時は全く違う分野に興味を持っていましたが、SK 教授の強い勧め (要するに説得) もあり、とある研究室に配属となりました。その研究室では主に 2 つの研究テーマがありましたが、一方の研究に興味を全く感じませんでした。そこで、もう一方のテーマである RNA の分野に入っていくことになりました。この選択は自他共に認める「消去法」ではありましたが、予想以上に (といたら失礼かもしれませんが) 自分にとってプラスとなりました。しかし、移り気な性格が災いしてか、1 年半後にはまた異分野へと移りました。そこでは RNA といえば RT-PCR くらいなもので、現在の研究室に移るまで RNA 研究とは隔離された状態で過ごしていました。

3. RNAi / RITS との遭遇

現在の研究室で研究を始めてから 2, 3 か月経った頃の土曜日の出来事だと記憶しています。うちのボスが同僚と私を呼び、あるデータについて話を始めました。「Chp1 を精製したら Ago1 が結合していて、さらに small RNA がその複合体に含まれている」と。これには非常に興奮したのを今でも覚えています。日頃の重労働 (?) で眠気を感じながらも、「これが世界の最先端で仕事しているという瞬間だ。アメリカに来て正解だな」と、無意味な幸福感に浸っていました (しかし、その話し合いが 2 時間近くに及んだため、英語に慣れてない私は精神的にかなり疲れたのは言うまでもありません)。この複合体が後に RITS (RNA-induced initiation of transcriptional gene silencing) と呼ばれるわけですが、「この複合体に含まれる small RNA の配列から RNAi を介した転写制御を受けている領域が分かるはずだ」という発想から、私の RNA クローニングは始まりました。

とはいえ、当時 (今もそうだと思いますが) small RNA のクローニングといえば、細胞から大量に RNA を抽出、電気泳動による分離、そしてゲルから切り出した低分子 RNA を出発材料にするというのが主流で、比較的材料が簡単にしかも十分量得られると思われます。そんな状況下で、それほど豊富に存在しない複合体を精製して、その中に含まれる微量の RNA をクローニングするというのはかなり厳しいのではないだろうかと思っていました。そんな

先行きに不安があるような状態でしたが、「ダメもとでやってみるか」という軽い気持ちで、実験を開始しました。しかしながら、ここからが苦労の連続でした。分裂酵母を扱っていたのは現在の研究室に来てからというズブの素人には、蛋白質の精製はかなり困難を極めました。ボスには「精製なら俺に任せろ」というような大口を叩いていたので、そう簡単にはギブアップはできません。2ヶ月ほど精製と格闘して得た結論は、「研究室に既存のプロトコルではうまくいかない」というなんとも不毛なものでした。その後隣の研究室から幸運にも門外不出の精製法を教えてください、きちんと精製できるようになりました。その後のRNAの検出はIK助手（当時）から教えていただいたpCpラベリングとAmbionの高級試薬により無事成功。無事とはいっても、RITSに含まれるsmall RNAの検出だけで既に半年近くも時間を費やしてしまいました。

4. RNA クローニング

半年かけてsmall RNAを検出できるようになり、ようやく本題のRNAクローニングに入ることができるようになったのですが、ここでまたもや問題発生。RNAの量はpCpラベルしたポジティブコントロールとのシグナル強度の比較から、おそらく1pmol程度と見積もっていました。実際はもっとあったのかもしれませんが、当時は（今でも）そう信じていました。4リットルの培養液から精製して取れる貴重なRNA。これを1分子たりとも無駄にしないようにクローニングしなければ…。選択肢はたったの2つ。アダプターをligationしてからのRT-PCRでいくか、それともポリAを付加してからのRT-PCRの一体どちらが良いのか。そんな時近くの研究室で、ポリA付加でRNAをクローニングしているとの情報を聞きつけ、実際に実験を行っているポストクに話を聞きに行きました。すると「近々再びクローニングをするので、材料を渡してくれれば一緒にやってもいい」という素晴らしいオファーが。「これは助かる」と、サンプルを渡してクローニングしてもらうことにしました。ところが結果は（実験を頼んでおいてなんですが）最悪のものに。全くRNAはクローニングされていませんでした。これにはかなり落ち込み、実験はしばらく（約2ヶ月）放置しました。

並行して行っていた実験も一段落を迎え、さらにはボスからのプレッシャーも厳しさを増してきた頃、再びクローニングに再挑戦となりました。ポリA付加では（原因不明ながら）さっぱりだったために、今度はTuschlの方法でクローニングすることにしました。この方法でもやはり「出発材料が微量なため本当に成功するのか」と不安ではあり

ましたし、論文で書かれているような効率でアダプターがligationされた雰囲気もなかったために半ば諦め気味でした。しかし、RT-PCRにより目的のサイズのバンドが検出されたときには、軽いガッツポーズまで飛び出しました。その後のコンカテマー形成にまたしても苦労させられたものの、最終的には3個くらいのフラグメントが含まれているプラスミドライブラリーの構築に成功しました。ここまで到達する為に要した時間は9か月間。少々焦り出したのは言うまでもありません。

5. 配列決定

紆余曲折を経て、ついに完成したsmall RNAライブラリー。「さあ、あとはこれをシーケンスするのみ！」と意気込んで配列決定を始めたものの、殆どがリボソームRNA。40クローン配列決定しても、クローニング成功の目安となるであろうセントロメアのdgまたはdh配列はたったの1つだけ。いくらなんでもこのリボソームRNAの数はおかし

複合体精製して、さらに20ntのRNAをゲルから切り出しているのにまだリボソームRNAとは…。と、疑問に思っていると、別の研究室の結果から、5SリボソームRNAはRNAi依存的にsiRNAになるという情報が舞い込んできました

いと疑問に思い、しばらく悩んだ末プロトコルを少しばかり変更。これにより大量のリボソームはかなり減少し問題は解決しました。シーケンスも順調に進み始め、dg、dhなどの断片が多く取れだしました。そうはいっても、依然としてリボソームRNAが次々と取れてきました。いったいこれはなんなのか？複合体精製して、さらに20ntのRNAをゲルから切り出しているのにまだリボソームRNAとは…。と、疑問に思っていると、別の研究室の結果から、5SリボソームRNAはRNAi依存的にsiRNAになるという情報が舞い込んできました。ということは、自分のクローニングもおかしくはないな、と自信を取り戻し、また別の実験からもリボソームRNA配列には意味があることが明らかとなり、とにもかくにもシーケンスを継続したのでした。



研究で疲れた我々を励ましてくれる野ウサギ

6. その後

結局 1300 近くの small RNA の配列を決定し、ゲノム上にマップしましたが、当初期待したような事（例えば 1 つの small RNA が複数の遺伝子（ストレス応答遺伝子群など）の発現を制御している）は、このシーケンスの結果からは得られませんでした。また 2003 年に報告された「LTR を介したヘテロクロマチン形成」を支持するような結果もこの RNA クローニングからは得られませんでした（これに関しては最初の報告を疑問視する人も少なくないので、特に気にする事もないのかもしれませんが）。もちろん数万の RNA 配列を決定したら出て来たかもしれません（噂聞いた話ですが、西海岸のある研究室で百万個以上の small RNA 配列を決定したと聞きました。あれはただの噂だったのでしょうか）。さらに ChIP-on-chip technology の始動により、RNA クローニングの価値も半減したような気もしておりました。が、このクローニングの結果は無駄にならず、いくつかの発見（リボソーム遺伝子領域が RNAi によるヘテロクロマチンの標的である等）がありました。その後再びこのクローニングは放置されたのですが、最終

RNA クローニングの価値も半減したような気もしておりました。が、このクローニングの結果は無駄にならず、いくつかの発見（リボソーム遺伝子領域が RNAi によるヘテロクロマチンの標的である等）がありました

的に他のデータと合わせて壮大な(?) story を我々は作り上げ、幸運にも最近 publish (Cam et al., Nature Genetics, Published online: 24 June 2005) されました。これをもって、私のクローニングは 2 年で終焉を迎えました。

7. あとがき

ということで、自分の関わった仕事をだらだらと書きましたが、改めて苦勞の連続だったと思い知らされます。いろいろと反省点はありますが、とにかく無事やり遂げたことで、ほっとしています。ほっとしたのも束の間、現在はまた新たなプロ

ジェクトに苦戦を強いられています。最後に、部外者のような私に執筆の機会をくださった編集長の塩見さん、文章校正をしてくれた妻に深く感謝いたします。

プロフィール

2003 年 4 月より NCI にて Visiting Fellow. 2005 年 1 月より日本学術振興会海外特別研究員 (NIH).

杉山 智康
Tomoyasu SUGIYAMA

(Laboratory of Molecular
Cell Biology, NIH)

◆ 若者達 ◆

はじめの第一歩

橋本祥子 (奈良先端大)

なんとなく生物が好きだと思って高校で生物専攻したが、大学受験では理学部なんてマニアックな世界にはついていけないと怖気づいて農学部に入學した。が、花形であるお酒の作り方（応用微生物学）はピンと来ずいよいよ悶々としていた頃、偶然に竹市雅俊先生の授業に潜入する。その時に聞いた話がきっかけで発生生物の道へと進むことになった。細部にわたって正確に思い出すことはできないが、曰く、「私たちの体には手やら足やらさまざまな形をしている。これは細かく見れば隣同士の細胞が異なるということである。一方、我々は元をただせばひとつの受精卵からやってきた。つまりひとつの受精卵がふたつになるとき、それぞれは違う性質を持った物になる。どうやって違う物になるのか。それは一見均質に見える受精卵というひとつの細胞は実は均質ではなく、すでに物質が偏って存在しているからだ。」つまり不等分裂とそれを引き起こす局在因子（こ

の場合は母性局在因子）についての話であった。このことは発生生物学の中ではしごく当然の概念なのだが、当時、私は恥ずかしながらウニの発生様式やシュベーマンオーガナイザー、イモリ胚の予定発生運命図くらいしか知らず、目から鱗のように感じた。体がいろんな種類の細胞からできていることや、元が受精卵だということは当たり前のこととして知っていたのだが、たしかに、言われてみれば、受精卵が均一じゃないんだ！

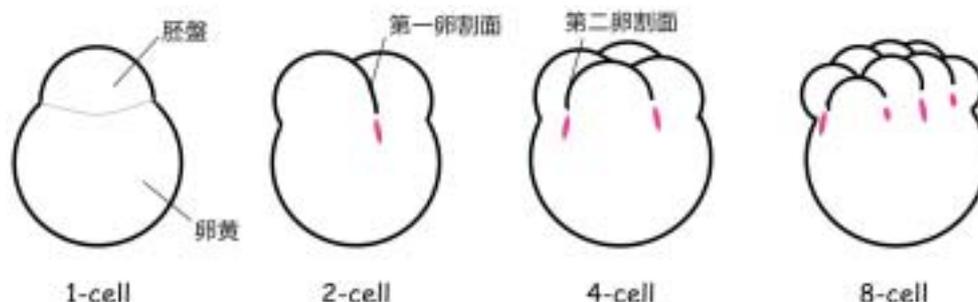
さて、その後、私は紆余曲折を経て奈良先端大で井上邦夫さんの下でゼブラフィッシュの受精卵における母性局在因子についての発生生物学的な解析を行い、学位を取った。発生成に興味をもったきっかけに絡む仕事に携わることができ、幸運だったと思う。論文執筆のとき、ディスカッションを書きながらまたここでも悶々としていた。実際に自分

が書く段になって、そこには根拠なく考えを述べてもいけないし、over statement にならないように細心の注意を払った文章しか書くことができないことを知った。研究では、母性局在分子の機能に斬り込むことがなかなかできず、ディスカッションはごく最小限のものにとどめるに至った。ニュースレターの原稿依頼のお話を頂いた後、何について書こうかずっと迷ったが今しか書けないことを書こうと思う。「個人的な思いの詰まった」ものをとることなので、ゼブラフィッシュの母性因子局在化の機構について、論文では書けなかった個人的な思い（妄想？）を述べてみたい。

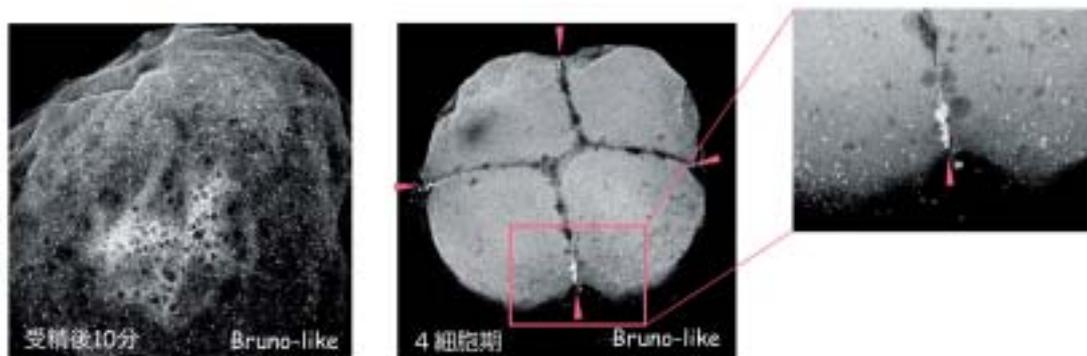
その前に、ゼブラフィッシュの初期発生と始原生殖細胞の運命決定についてあまりご存じない方もいらっしゃると思うので、簡単に述べる。ゼブラフィッシュ胚では大きな卵黄の上に胚盤が存在し、胚盤のみで卵割が起こるいわゆる盤割形式をとる。卵黄のある側が植物極、胚盤のある側が動物極である。第一卵割面が動物極側から植物極側を通り、第二卵割面は第一卵割面に直角に形成される。第三卵割面は第一卵割面と平行にふたつ形成され、8つの割球ができる。このとき、卵割面は卵黄に達するとそこで止まるので、割球は卵黄側でお互いにつながっており、シンシウム（多核体）となっている（図A）。一方、多くの生物種では、「生殖質」とよばれる母性因子群が受精卵あるいは初期胚に局在している。この細胞質を取り込んだ細胞が将来の生殖細胞に分化することが知られている。生殖質に

局在する分子として有名なものが *vasa* や *nanos* の遺伝子産物であり、ゼブラフィッシュでもこれらのホモログが取られ初期胚における局在が解析された結果、4細胞期の卵割面両端の細胞質に4箇所に分かれた状態で限局して存在することが明らかとなった。このことから、ゼブラフィッシュではこれらの4箇所に生殖質が局在していると考えられていた。私の博士課程の研究は、この部分の細胞質を実際に除去し、生殖細胞形成が阻害されるのかどうかについて検証したものである。結果は、○、生殖細胞の各種マーカーの発現は消失し、形態的に観察される生殖細胞の数も極端に減っており、4細胞期の卵割面両端の細胞質には生殖細胞の決定因子群が含まれていることが示された。（では逆に、この細胞質を異所的に移植した場合はどうなるのか。私も試みたが技術と執念が足らず示すことができなかったが、私に生殖細胞の見分け方を教えて下さった現富山大学の長井輝美さんが生殖質を含んだ細胞由来の生殖細胞が生じうることを示している。）

ゼブラフィッシュでは生殖質は卵割面両端の4箇所という特異的な場所に限局していた。（古くから知られていたショウジョウバエでは後極、カエルでは植物極、いずれも「おしり」に存在していた。）生殖質にはさまざまなRNAやタンパク質が局在し、これらが協調的に働くことによって生殖細胞の分化へと働くと考えられている。ゼブラフィッシュでは、現在のところ卵割面両端に5種類の



A) ゼブラフィッシュ初期胚の模式図。受精卵の直径は約 $700 \mu\text{m}$ 。受精から45分かけて胚盤が形成され、その後15分おきに卵割面が形成される。赤のスポットは *vasa* mRNA のメジャーな局在を示す。4細胞期にこの部分の細胞質を物理的に除去すると生殖細胞形成が阻害される。



B) ゼブラフィッシュ胚初期における Bruno-like タンパク質の局在。受精後10分の胚では表層全体に小さなドット状の局在が見られた。4細胞期になると卵割面両端に集積するとともに胚盤の辺縁部にも顆粒が見られる。卵割面両端の局在を赤矢頭で示した。右は真ん中の矩形部分を拡大したもの。また、顆粒状の局在の他、ユビキタスに存在する Bruno-like もある。いずれもコンフォーカル顕微鏡で観察した。

mRNA が局在していることが知られている。これらはもれなく RNA 結合性タンパク質をコードしている。転写因子やクロマチンリモデリングファクターなどをコードする遺伝子の mRNA の局在は知られていない。つまり、生殖細胞への運命決定の第一歩は RNA を介したものである可能性が高い。(siRNA などによる、生殖細胞特異的なクロマチンリモデリングがあってもいいんじゃないだろうか・・・) では、ここに RNA 結合性タンパク質と標的 RNA の複合体が存在しているのか。これまで、Vasa タンパク質が解析されていたが、卵割面両端には局在しないことが示されていた。最近私たちのグループは Bruno-like タンパク質が局在することを明らかとした。Bruno-like は、未受精卵では細胞質にのっぺりと存在しているのだが、受精後 10 分には、表層に無数の顆粒状のシグナルを示す (図 B)。卵割期には Bruno-like は卵割面両端に局在するが、割球辺縁部には卵割面両端に集積し損ねたように見える顆粒が散在している。実は *vasa* mRNA も割球辺縁部に顆粒状の存在が観察される。このような顆粒状に見えるものは、RNA-タンパク質複合体 (RNP) である場合が多く、ゼブラフィッシュ胚においてこれらも RNP を形成している可能性がある。

受精卵という一細胞は均一ではなく、その中は忙しく動き回っているのだ

4-8 細胞期に卵割面両端に強いシグナルを示した Bruno-like は 16 細胞期になるとぱったりと局在しなくなる。さらに、Bruno-like は初期胚でリン酸化されているのだが、局在と挙動をとにもするかのようリン酸化フォームのひとつが漸減する。これらのことを考え合わせ、想像を逞しくしてみたい。まず、Bruno-like はその標的 RNA に結合し (想像では *nanos* mRNA)、おそらく幾種類ものタンパクや RNA を含んだ大きな複合体を形成する。受精前には卵黄の間隙に散らばっている細胞質にそれぞれがばらばらに存在

していたものが、受精の刺激によって複合体を形成し、表層に顆粒状に集積してくる。次に、胚盤の形成にともなって顆粒は胚盤辺縁部に移動し、さらに卵割に伴って卵割面両端に集積する。この移動にリン酸化タンパク質が必要かもしれない。しかもこの集積は、少なくとも第二卵割 (4 細胞期) まで独立に起こっている。なぜなら、2 細胞期で卵割面両端の細胞質を除去しても生殖細胞形成は阻害されず、これは、4 細胞期になるときに生殖細胞形成に必要な因子が新規に集積してきていることを示しているからである。卵割面両端に集積してきた因子群はなんらかの形でそこにアンカリングされると、運んできたタンパク質が雲散霧消する。ここでは運搬に関わるタンパク質として Bruno-

like を想定しているが (根拠はないが観察しているとなにかを運んでいるような気がしてならない)、一方で Bruno はショウジョウバエで生殖細胞形成に必須な *oskar* mRNA の翻訳抑制因子としても機能しており、ゼブラフィッシュでも生殖

系列の決定因子の翻訳を、受精卵中で抑制している可能性も大いにある。Bruno-like のリン酸化は、もしかすると標的 mRNA との結合や翻訳抑制に関与するのかもしれない。ゼブラフィッシュ胚では受精後約 45 分間の 1 細胞期が続く。この、人生 (魚生?) が本当に始まったばかりの時期、子孫を生み出す細胞を決定するメカニズムがすでに動き出している。思ったより多くのタンパク質がごく短時間の間にリン酸化などの修飾を受けたり、RNA と複合体を作ったり移動先を指定されたりして、かなりダイナミックにその動きが制御されているのではないだろうか。受精卵という一細胞は均一ではなく、その中は忙しく動き回っているのだ。

私は「始めの第一歩」が好きだった。歴史でもとりわけ



研究室のメンバー (の一部) と。前列右から 1 人目が学会報告をしている稲垣さん。2 人目が筆者。複数の独立したグループが存在し、それぞれがよくコミュニケーションが取れていることが私たちの研究室の一番良いところだと思います。

原始時代やら古代文明やらにやたらと心惹かれていた。初期発生もしかり。1細胞期から2細胞期にかけてなにがおこっているのか、では、それを引き起こすための卵子形成では？生殖細胞の、始めの始めを決めているのはなにか？「始め」がなぜか気になっていたのは、しかし、生物学的興味というよりむしろ自分がどこから来たのかという問いが自分の中にあつたためかもしれない。そんな潜在意識は、転校を繰り返したせい、いつもどこか感じていた居心地の悪さに起因するものなのかもしれない。現在、私は博士課程を修了し、よちよちとポストドクとしての道を、新たな研究テーマのもと歩き始めた。そろそろ「始め」ばかりに目をむけるので

なく、より広い視点を持って柔軟に研究にも人生にも取り組むべき時期なのかもしれない。

「始め」がなぜか気になっていたのは、しかし、生物学的興味というよりむしろ自分がどこから来たのかという問いが自分の中にあつたためかもしれない。そんな潜在意識は、転校を繰り返したせい、いつもどこか感じていた居心地の悪さに起因するものなのかもしれない

プロフィール

2000年京都大学農学部卒業, 2005年奈良先端科学技術大学院大学博士課程修了。バイオサイエンス博士。奈良先端大にてCOEポストドク。今春よりショウジョウバエ non-coding RNA の機能解析に着手。

橋本 祥子
Yoshiko HASHIMOTO
(奈良先端大)

Society

自己紹介とアメリカ文化紹介

大野 欽司

(名古屋大学・院医 神経遺伝情報学)

塩見さんより「RNA Network Newsletter にエッセイを」という依頼を受け、皆様に御挨拶をさせて頂く機会を与えていただいて光栄に思う反面、ほとんど経験がないエッセイを書くことに頭を悩ませておりました。

まずは、自己紹介から。私は、1983年に名古屋大学医学部を卒業後、5年間、神経内科臨床医をしておりました。その後、名古屋大学医学系大学院に入り、4年間ミトコンドリアDNA変異の研究を行い、学術振興会特別研究生として、さらに1年間ミトコンドリアDNAの研究を行いました。1993年に米国ミネソタ州ロチェスターのMayo ClinicのAndrew G. Engelの研究室に行き、分子生物学研究をゼロから立ち上げて、先天性筋無力症候群の分子病態研究を11年半にわたり行いました。米国永住権を取得し、なかば永住を決意していたのですが、事情により2004年9月に名古屋大学に赴任をすることになり、現在、研究室の立ち上げに四苦八苦をしているところです。

私がアメリカで研究をしてきました先天性筋無力症候群は、神経筋接合部分子の先天的な遺伝子変異によって神経筋接合部信号伝達が障害される monogenic disorders です。私はこの疾患で5つの分子の欠損病態を行ってきました。

先天性筋無力症候群の分子病態研究では、まず、神経筋接合部に発現をしている候補分子のヒトゲノム配列の決定または入手を行い、患者における遺伝子変異を同定します。次に、変異組み替えタンパクを作成し、生化学的、生理学的、形態学的手法を用いて解析を行います。細胞内・細胞外構造タンパク、リガンド結合性イオンチャンネル、電位依存性イオンチャンネル、酵素という各種タンパクの解析を行うわけですから、毎回新しいアッセイ系を開発する必要があります。苦労が多かった半面、研究の楽しさを味わうことができました。スプライスサイト変異やプロモータ領域変異を除き、原則的に変異DNAから変異タンパクへという流れの研究でしたが、タンパクレベル・細胞レベルでどのようなアッセイ系を組んでも異常を検出できない変異がいくつかありました。また、説明しがたいスプライシング異常もありました。これらの研究からRNA病態研究を始めたわけですが、最近、容量が小さい私の頭の中はRNAで占められております。疾患におけるRNA病態研究は、変異遺伝子によっては研究の最先端を進んでいますが、多くの変異遺伝子では盲点となっていると思っております。この盲点となっているRNA病態に光を当てることが私の現在の研究課題です。

さて、私の11年半に渡るアメリカでの生活というのは、おそらく多くの方々よりも長いのではないかと思います。今後、アメリカへ行かれる若い方々のために、私にとって気づきにくかった、つまり、3年以上滞在して初めて気づいたアメリカ文化を紹介したいと思います。

「アメリカ人は歩いていて正面からぶつかりそうになると右側によける」日本人は左側へよけることが多いです。アメリカ人は必ず右側へよけます。ちなみに、イギリス人は左側で、ドイツ人は右側です。日本の友人が「アメリカ人は歩いていて人をよけるのが下手で困る」と言っておりましたが、アメリカ人もいつも左側によける私の友人に戸惑ったことでしょう。空港では、相手に衝突するコースで歩いていて、相手が左右どちらによけるかで国籍を判断できます。私も2回ほどこの悪戯をしたことがあります。日本人が地下街などで左側通行をする理由は、3つの説がありました。ひとつはコリオリの力説です。人が進化をした北半球では走る時に右側へ押すコリオリの力が加わり、右側を走る癖のある人たちは崖から落ちて淘汰されてきたというものです。二つ目は、武士が左側に差していた刀がすれ違いざまにぶつかって喧嘩にならないようにするためというものです。三つ目が車の運転と同じというものです。ドイツやイギリスの状況を見ると3つ目が正解のようですね。

「天気の話だけでは不十分」私は毎朝バスで会う同僚パートの老女にいつも天気の話ばかりしていました。彼女は、自分の家族のこと、私の家族のこと、週末のことなどを聞いてくるのですが、私からの話題はいつも天気のことばかり。日本語を英語に翻訳してしゃべっているとこうなります。天気の話が悪いわけではありませんが、いつも会う人に天気の話だけではダメです。相手の家族のことなどをちゃんと覚えておいて聞いてください。1ヶ月ぐらい私が天気の話ばかりをしていたら、その老女は私に対して天気の話しかしなくなりました。彼女は異文化の人を思いやるやさしい人だったようです。私は「よい天気ですね」を英訳すると "How are you?" になると思っています。ちなみに中国語では「食べたか？」が "How are you?" だそうです。私にいつも「元気ですか」と話しかける米国人長期滞在日本人が居ました。彼の頭の中では "How are you?" が直訳されていたんでしょうね。

「お金の話を嫌われる」アメリカの学会などでお金に関する冗談を言って場をしらけさせているのは、中国、韓国、日本の儒教

3カ国の人たちです。アメリカに10年以上いる人でも気づいていない人がいます。「研究費が少ないから・・・」とか「予算があればもっと多くの人に award を出したい・・・」とかは禁句です。また、人の家に招待をされて、「立派な家で、お金持ちなんですね」と言うと嫌な顔をされます。「いくらの家ですか」というのはとんでもない質問です。相手が例えば服や装飾品を買ったときにも、絶対に「いくら」と聞いてはいけません。自分も同じものを買いたい時には、"I hope to have the same one. Where did you find it?" と聞いてから、さらに "May I ask the price?" と聞いて下さい。直接、"How much was it?" は失礼です。アメリカ人は、日本人はプライバシーに関することを平気で聞いてくると嫌がりますが、その原因の多くがこのお金に関する話題だと思えます。逆に日本ではプライバシーに属する家族の話とか週末や誕生日の過ごし方は、アメリカではむしろ好まれる話題です。

「タイピンは老人のためにある」最近では日本でも若い人を中心にネクタイピンをつける人が少なくなりましたが、アメリカやヨーロッパではタイピンをつけません。タイピンはデパートでは売られているのではないかと反問したら、「老人のためだろう」と言われました。確かにアメリカでタイピンをしている人は、80歳以上と思われる人だけでした。また、日本ではバックルがプレート（特にデザイナーズブランドのシンボルなど）になったタイプのベルトが多く売られていますが、アメリカにはジーンズ向けのもの以外ではこのタイプは存在しません。残念ながら、私はこの日本特有のベルトに対して、アメリカ人たちがどのような感想を持っているかを聞いたことがありません。コイン入れ付



教室メンバー紹介。

左から、増田章男（助手）、高開屏（Gao Kaiping, 客員研究員）、松浦徹（助教授）、辺陽（Bian Yang, ポスドク）、大野欽司、佐橋健太郎（神経内科学大学院生）、板野恵子（技術補佐）、西川あゆ美（事務補佐）

の札入れ（男性用）はアメリカでは売られておりません。逆に、コイン入れがない札入れは日本では存在しないのではないのでしょうか。また、ハンカチは手を拭くためではなく鼻をかむためにあります。ただし、最近はティッシュペーパーを使う人の方が多いと思います。

「会話では少なくとも最初と最後は必ず微笑みましょう」これはよく知られている文化かも知れませんが、会話に余裕ができないと、なかなかできません。知っている人と話をする時はもちろんですが、お店で買い物をする時や、見知らぬ人と話をする時には、微笑みが大切です。私も英語がわからない頃は、何を言われるか不安で、微笑む余裕がなく、"smile, smile." と相手から言われたことが2回ほどあります。実は私も帰国後数ヶ月間は、いつも能面をしているような日本人を不気味に感じておりました。アメリカ人が写真で微笑むことは有名ですが、アメリカ人も以前は微笑みませんでした。大統領の写真を見るとケネディ大統領から微笑む写真が多くなっていることに気づきます。日本も他の多くの国と同様に微笑む文化が根付くことを願っております。

「ポケットに手を入れて歩かない」アメリカではポケットに手を入れて歩く人はいません。手袋を持っていない状況でよほど寒いときには、緊急事態としてポケットに手を入れて歩いています。帰国後に気づいたのですが、最近では日本でもポケットに手を入れて歩く人が少ないようです。若い世代はシャツをパンツの上に出しますので、ポケットが隠れたからでしょうか。

「買い物をする時にはお金を販売員に手渡す」日本のようにカウンターやトレイの上にお金を並べるのは失礼です。逆に日本では、トレイの上にお金を置くのが礼儀なのでしょう。日本で販売員にお金を相手に手渡した時に、わざわざトレイの上に並べられたことが帰国後何度かあります。

「幼児でも異性のトイレや更衣室に連れて行かない」日本では小さい子供を異性のトイレや更衣室に入れることは平気ですが、アメリカでは止めましょう。4-5歳になれば異性の部屋に入れてはいけないという印象を持っていますが、何歳を境にすべきかを私も知りません。子供の更衣などをアメリカでは日本よりも早く自立させますので、アメリカへ行くと子供を早く自立させる必要があります。また、男性用のトイレに女性の清掃員がいる場合にはトイレは使用禁止になります。女性清掃員がいるにも関わらず用を足して、セクハラ問題になりそうになった日本人がいました。

逆にアメリカ人は、日本へ来ると女性清掃員が男性用トイレにいることに面食らうそうです。

「お辞儀をするのは世界の中で日本人だけです」これも有名なかも知れませんが、私はアフリカから来た人が日本人のように何度もお辞儀をしている光景を目にしました。残念ながらその国が不明のままです。以前は中国人も手前前で組み合わせるお辞儀をしていたようですが、今はなくなりました。日本人がお辞儀をする姿は少なくとも嫌悪感をもたれませんが、変な風習だとヨーロッパの人たちも微笑みながら見ています。お辞儀をしたくなったら、ニコッと微笑みましょう。頭を下げるぐらいの軽いお辞儀さえ不思議な風習に思われています。特に、人前に出たときなどは気をつけるのがよさそうです。また、相手が日本人か、中国人か、韓国人かわからない時には、軽くお辞儀を試みましょう。相手がお辞儀を返せば日本人です。事実、私はこの方法で話しかける言語を決めていました。

逆にアメリカ人は、日本へ来ると女性清掃員が男性用トイレにいることに面食らうそうです

「夫婦はいつも仲良く見せましょう」「おい」の英訳は"Honey"です(冗談です)。自分の spouse を卑下するのが日本の文化ですが、アメリカでは止めましょう。例えば、夫婦喧嘩の後でも、離婚訴訟の最中であっても、spouse を卑下することは禁忌です。夫婦間の会話を冗談に使うことはOKですが、相手を卑下する冗談は避けるべきです。また、「家内」や「主人」の英訳は"my wife"や"my husband"ではありません。spouse がその場にはいない時であっても、最初に相手に名前を紹介して、その名前を使って話をします。

アメリカでは、ウェイターと気軽に会話をする文化だから暗黙のシグナルを使わないのであろうと友人のアメリカ人は言っておりました

「相手に自分の存在を知らせるために手を振るときにはpuppetが口をパクパクするような動きをする」日本人は常に手を左右に振りますが、アメリカ人は、"I'm here."の意味で手を振るときには揉むような手の動きをします。手を振ると「さようなら」と誤解をされます。有名なかも知れませんが、自分自身を指差すときには、アメリカでは胸を指します。鼻を指すのは奇異な動作です。日本やヨーロッパでは、食事が終わったときにナイフとフォークを皿の上に並べてウェイターに知らせますが、アメリカでは通用しません。私の周りのアメリカ人達はこの「マナー」を誰も知りませんでした(つまりウェイターも知らないはずです)。イタリア人は知っていました。アメリカでは、ウェイターと気軽に会話をする文化だから暗黙のシグナルを使わないのであろうと友人のアメリカ人は言っておりました。

「アメリカ人は自分の血液型を知らない」血液型占いが行っているのは日本だけです(中国にも輸出されているそ

うですが)。アメリカ人が自分の血液型を知らないからと言って驚いてはいけません。アメリカ人に血液型を聞くと「私は幸い手術をしたことも大怪我をしたこともない」と答えることでしょう。しかし、日本で流行っている血液型性格判断を説明できれば、会話の潤滑剤になることと思います。占いとは直接関係ありませんが、南十字星のことを、私が一緒に働いていたアメリカ人も、イタリア人も、ニュージーランド人も知りませんでした。南十字星は日本では常識レベルの知識だと思うのですが、国が違うと常識が違うものです。

以上、私がアメリカ文化に精通しているような偉そうなことを書いてきましたが、言葉の問題がほぼ解決した今でも、相手が何を期待している、アメリカ人であればどう受け答えをすべきかがわからないという状況が常にあります。また、米国長期滞在者が自分の国の文化に影響を受けて「変な」受け答えをしている状況を何度

か目にしました。言葉の壁をある程度超えると文化の壁が横たわっていて、この壁を越えることは私には当分できそうにありませんでした。日本は相手に対して自分と同じ価値観を押し付ける文化で、私も常々嫌な思いをしておりますが、幸いアメリカでは多様な価値観を認める文化ですから、アメリカ人と同じ行動様式をとる必要はありません。しかし、アメリカ文化を理解することはアメリカでの生活をより楽しくすると思えますし、アメリカ人の日本人全

般に対する印象もさらに改善すると信じております。やはり、類似の文化を共有できる人達とは親近感が湧くのではないのでしょうか。

日本は相手に対して自分と同じ価値観を押し付ける文化で、私も常々嫌な思いをしておりますが、幸いアメリカでは多様な価値観を認める文化ですから、アメリカ人と同じ行動様式をとる必要はありません

プロフィール
 本文参照。2004年より、現職、名古屋大学大学院医学系研究科 神経疾患・腫瘍分子医学研究センター先端応用医学部門・神経遺伝情報学 教授。

大野 欽司
 Kinji OHNO
 (名古屋大学・院医)
 神経遺伝情報学

◆ Society ◆

「カビの生える学問」の話

— 閉じられたことの一考察 —

中屋 敷 均 (神戸大学農学部)

「カビの生えたような学問」という言葉があるが、私がやっているのは「カビの生える学問」である。いもち病 (*Magnaporthe oryzae* もしくは *M. grisea*) というイネの病原菌は、子のう菌という糸状菌 (カビ) に属している。カビの生えたような学問というと、狭く薄暗い研究室で白衣を着た学者が顕微鏡をのぞいているというようなイメージがあるが、この時代にあってカビに興味をもつ研究者というのは、どこことなくそれに通じるものがある。アメリカのカリフォルニア州にあるアシロマ会議場で (ここは1975年に例の国際的な遺伝子組換え実験のガイドラインが打ち出されたアシロマ会議が開かれた場所でもある)、2年に1度、世界中の「カビマニア」が一堂に会する Fungal Genetics Conference という学会が開かれるが、その比較的小さな国際会議の木造の薄暗い会場にはどこことなく古き良き時代のサイエンスの芳香が漂っている。

昨今の風潮は、「閉じられたこと」のもつエネルギーや密度について、あまりに無頓着になっているような気がする

今さら言うまでもなく、現代では自明の善としていろいろなことが開かれていく方向に進んでいる。「開かれたこと」つまり情報の交換や物質の流通などが、物事の健全な発展のために必要なことは論を待たない。そういう意味では、この時代は過去と比べて本当に恵まれていると思う。大陸間の移動でさえ、豊かな国では普通の庶民が無理なく行えるようになり、欲しいと思う情報のほとんどはインターネットやテレビなどの通信手段によって手に入る。こういう「開かれたこと」が現代社会の基礎を作り、その発展のために大いに寄与していることは間違いない。

けれど、一方で私が最近とみに思うのは、もっと「閉じられたこと」というものの大切さが意識されても良いということだ。昨今の風潮は、「閉じられたこと」のもつエネルギーや密度について、あまりに無頓着になっているような

気がする。開かれたということ、誰の目にも見て分かる“昼の力”とするなら、閉じられたことは、簡単には見えない“夜の力”みたいなものだ。基本的に純度のあるものというの、閉じられているから存在できる。赤い絵の具を池の中に落とせば、その赤い色はなくなってしまふ。偏りや純度を保つためには閉じられた時空間が必須だ。そのことの意義は意外に大きいと思う。

例えば、昔、日本は島国で鎖国までしていた。その閉じられた時空間の中で、日本の文化というのは生まれてきた。ちょんまげや羽織袴、刀、お城そして日本語そういうものが、その文化の中である種の密度を持ち存在した。しかし、明治以後多くのものを開き、西洋文化を取り入れてきたことで、例えば着物文化というようなものは、その内在的な文化としての力を失ってしまったように見える。こんなことを言うのも不謹慎だが、以前はもし日本という国が圧倒的な軍事力を持ち、世界を席卷していたら、世界のみなが着物を着るようなことになっていた、そんな未来の世界の姿の1つとなる可能性を内包する密度と力を持って存在していたと思う。しかし、残念ながら現在ではすでに着物に、そういった未来の世界の姿を担うだけの密度はないような感じがする。垣根を取り払い、開かれたことで、相対的に弱い文化が密度を失い力をなくしていく。この日本語という言葉も、日本人の英語下手という壁に守られ、現在はまだ生命力のある言葉として存在しているが、幼い頃からの英語教育が盛んになり、帰国子女がものすごい数で増えるような世の中になれば、かつてのネイティブアメリカン(インディアン)やマヤの人たちの言葉が実質的に失われたように、日本語という文化も一部の収集家によって保存されるだけのものになっていくのかも知れない。英語を第2公用語にしようというような話がある昨今、それはまったくあり得ない話でもない。

もちろん着物も日本語もローカルな文化で、そんなものに執着する必要はないという人もいるだろう。私も特に着物を着たいとは思わない方だが、私がここで問題としているのは、文化的アイデンティティーとか愛国心とか、そういうこととは少し違う。例えば、ガラバゴス諸島やオーストラリア大陸で、独自の進化が起こり、我々から見ると奇妙な生物たちが繁栄したのは、これらの地域が地理的に隔離されていたことが最も重要な要素だったことは疑う余地がない。“閉じられたこと”が、その時主流となっている事象と、その亜種やベーター版でない、まったく違った形の生き物や文化を生む母体となっているのだ。“閉じられたこと”には、そういう力があると思う。

垣根を取り払い、開かれたことで、相対的に弱い文化が密度を失い力をなくしていく

時々「オームはもうたくさんだ。森へお帰り。」という、ナウシカのような少女じみた気分におそわれる

何の形も境界もない混沌の中から、何かが形を作っていく時。そしてそれが醸熟し、萌芽していく時。そこでは、わずかな風が外から吹き込むのも嫌がるような、外界とのつながりが一旦遮断された、濃密で、閉鎖的な時空間が必要とされることがあるのかも知れない。そういえば子宮もある意味、閉じられた空間だ。そのイメージの延長線上にある。こういった考え方は、本当に新しいものが求められ

る芸術の世界では古くから大切にされてきた。秘められた感情、抑圧された情熱、そういった簡単には人に話せない、心の奥に封じ込まれた物語が洗練され、閉じられ空間から一気に日の当たる場所に解放される時、多くの人を感動させる力を持った芸術になる。“閉じられたこと”が生む、ある種の偏り、純度の高さ、内圧のようなエネルギーの蓄積。描いては消し、消しては描く、その無駄で贅沢な作業。そして“小さな世界”の genesis。

サイエンスは、そういった“閉じられた力”とは無縁のものなのだろうか？本来、それは本当に近い所にあったのではなかったらうか？

現代のサイエンスは、驚くべきスピードで多くの情報が開かれている。いわゆるビックサイエンスの台頭だ。ゲノム情報が次々と明らかとなり、それを利用したトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、フェノームといったオーム系の網羅的な解析がよりハイスループットな方法で行われる。私はもちろんビックサイエンスを否定しない。というよりその多大な恩恵に大いに感謝しているが、私の小さな頭脳では到底把握しきれない膨大な情報、計算機を駆使した網目の粗い解析や十把一絡的な結論、そんなこんなに、時々「オームはもうたくさんだ。森へお帰り。」という、ナウシカのような少女じみた気分におそわれる。



いもち病菌 (Magnaporthe oryzae) のコロニー

そして大学も今その中にある。今の大学は“閉じられた時空間”などという贅沢なもの本当に無縁の世界になっ

ている。何かがつの待つようなゆっくりとした時間や空間はない。たくさんの情報が流れ込み、出力として多くの書類作りに追われる。目の前にあることをとりあえず「こなす」ことで、時間が過ぎてゆく。一つ一つの事項を取れば、文句を言う筋合いはない「必要で大切な」案件が並ぶ。しかし、これが全体として見れば、まったく不毛で本末転倒なことに

一つ一つの事項を取れば、文句を言う筋合いはない「必要で大切な」案件が並ぶ。しかし、これが全体として見れば、まったく不毛で本末転倒なことに限りなく近づいているのは、一体どうしてなのだろうか？

限りなく近づいているのは、一体どうしてなのだろうか？

昼と夜が交互に来るように、ビックサイエンスや洪水のように流れてくる情報を、もう一度静かな、小さな空間の中で、動きを止め、遅々としていても密度のあるものに練り直す、そういう作業が可能だろうか？そのために私たちは何をすべきなのだろうか？

カビの胞子が、発芽する。菌糸が伸びて、ピロードの絨毯のように幾重にも重

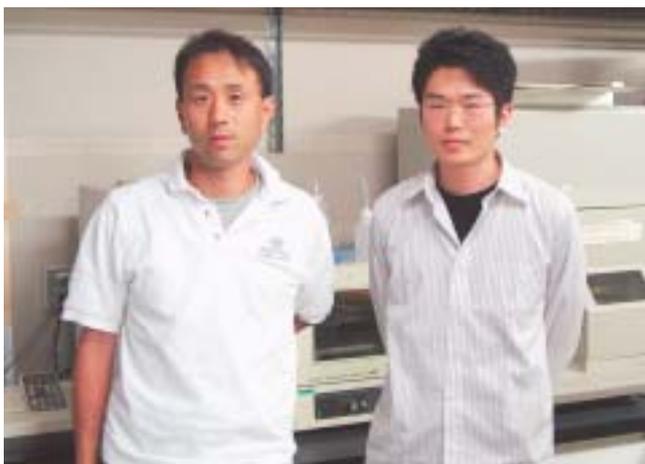
なった、びっしりとした菌糸のマットが少しいびつな円形のコロニーを作る。先端の白い菌糸から内側の灰色の菌糸へ移相するグラディエーションとその僅かな菌糸の濃淡が規則的な幾何学模様を作り、その上に白い気中菌糸が立体的で規則性の捉えがたい複雑な形を描いていく。わずか直径9センチのシャーレの小さな閉じられた空間で、カビが「世界」を作っている。シャーレのフタを開けた時、吹き出すような胞子の臭いがする。「カビの生える学問」の薫りだ。

プロフィール

1987年 京都大学農学部
農林生物学科卒業、1992年
同大学院農学研究科博士課程修了、農学博士。
1994年神戸大学農学部助手。2004年より現職、助教授。

中屋 敷 均

Hitoshi NAKAYASHIKI
(神戸大学農学部)



いもち病菌のRNAサイレンシングをテーマにしている大学院生の角谷直樹君と（左が筆者）

Science Communication

Science communication and Production という仕事

工藤光子 (JT 生命誌研究館 SICP セクター)

編集人の塩見さんからのオーダーが科学と社会のインターフェイスの役割、境界を橋渡しする人について書いて下さい、とのことだったので、どうやって書こうかと悩んだ。今回は具体例をあえて書かず、自分の気持ち重視で書いてみようと思う。私は現在アメリカで子育てしつつ、生命誌研究館 (BRH) の SICP のチーフを続けている。現在スタッフ5年、チーフ4年で、なんと10年目になる。

「あなたのやることは、新聞記者と学芸員とオーケストラのマネージメントを併せたようなものです。」

私がBRHに出会ったのは修士課程をなんとか終わった3月のこと。理学部という堅い響きにぼんやりとした憧れを持ち、研究室に配属され3年が過ぎ、研究者を目の当たりにしつつ、日々言われたことをこなし、どうやら研究者の業界には私は馴染めないと思っていた頃である。もともと、博士課程を終わったら研究ではなく、サイエンスライターなどの研究周辺の仕事につきたいと思っていた。そんなことを知っていたある先生から、BRHを紹介され、

とんとんと話が運び、就職することとなった。当時の館長岡田節人先生から「あなたのやることは、新聞記者と芸員とオーケストラのマネージメントを併せたようなものです。」と言われ「ラッキー全部やりたい職業じゃん。」と、喜び勇んで働き始めた。始めてみるとわからないことだらけ、自分と同じ経歴のスタッフもいないので、お手本となるような人もいない。しかし、スタッフ1年目の私には毎日が刺激だらけで楽しくて仕方がなかった。このとき、私は1年限定の採用だったので、楽しみながらも、こんな楽しい仕事をやめたくない、どうすれば続けられるかしらと頭を悩ませていた。お手本もない、でもやめたくない、となれば自分で考えるしかない。まずはこの仕事が好き、じゃあ、この仕事って一体何？から考えてみようと思った。館長の言葉ではないが、様々な職業を足したようなものであっても、同じような職業はおそらく他にはないからである。

考える手がかりとして、当時のBRHのキャッチフレーズ「科学のコンサートホール」「科学を文化に」などは、私のようなヒョッコには頭ではなるほどねーと思っても、いかんせん自分の中から出て来た言葉ではないから、まったく考えが先に進まない。そこで自分の日常から行くかと覚悟を決めた。私の日常はというと「人と会う」が基本。BRHには、海外からも国内からも研究者が訪ねてくるし、仕事の進行に伴って、展示制作会社、映像制作会社、デザイナー、音楽家、芸術家にも会う、もちろん展示案内などで来館者とも話すことができ、さらにJTからのお客様としていわゆるサラリーマンの偉いおじさんにも会える。そしていつも話題は生命科学である。つまり、私たちの仕事を簡単に言うと、専門家と非専門家の間に立つということだろう。しかし、間の立場とは本当に職業としてありなのか、つまり社会に求められているのか、そしてそれを考えるには、双方に対して私は何ができるのかを明確にしたいと思った。私の仕事は「生命科学をわかりやすく伝える職業」とよく誤解されるのだが、その捉え方では、自分自身が何のためにそれを行うのがうさん臭く思える。私は別に伝道師になりたいわけではない。人に教えることが好きならば教育が、伝えることが好きならばマスメディアなど、それぞれに抱えている問題があるにせよ、社会に認められた職業としてすでに世の中に存在している。当時の私は、来館者には専門家、研究者には非専門家の顔、と使い分けていて、自分は一体なんだ？という不安感が日ごとに増していった時期でもあった。

このニュースレターの読者は専門家の方々だと思うので、

私の仕事は「生命科学をわかりやすく伝える職業」とよく誤解されるのだが、その捉え方では、自分自身が何のためにそれを行うのがうさん臭く思える。私は別に伝道師になりたいわけではない

そんな中、私たちは、もっと大きな研究の流れの中での研究の位置づけを伝え、その方向性について議論できると思っている

まずは非専門家に対して私たちのような立場の人間が何をできるのかについて述べようと思う。簡単に言うと、生命科学を通して、通常の生活を豊かに、そして共に生命について考えるということだ。豊かにというのは知識を知恵に変換すると言うとわかりやすいかもしれない。私たちは学会や論文などで研究成果を目にした時に、このデータからこういうことが言えるかもしれないと、常に想像するのである。今までの経験から、良い研究というのはそのイメージを喚起させる力が大きいように感じる。そしてさまざまな研究成果を調べ、想像を検証し、まとめあげて、展示や映像にし、それを素材に案内などを通して非専門家と共に考えるのである。共に考えることについては、研究室公開などを通して実践されている方もいるかもしれない。しかし研究者が非専門家と触れ合う機会は少ないし、一般の方もやはり相手が先生となると、胸襟を開いてとはなかなかいかないのが現実であろう。その点、私は女性で若かったこともあり、ありとあらゆる率直な質問をぶつけられ、まさに言われたい放題だった。しかし、そのような経験を通して、様々なことを学んだのは言うまでもない。

次に専門家、いわゆる生命科学の研究者に対して何ができるのか。私の仕事の取材対象の多くは研究者である。私のような間の立場には「研究周辺の仕事」という表現のように、対研究者コンプレックスが漂う。実際に、研究者からもこの仕事は一段低く見られがちだ。私も面と向かって、「科学が本当に好きならば科学者になるべきだし、なっているはずだ。」「君たちは我々研究者が心血を注いで明らかにしたことのおこぼれに授かっているのだから、偉いことを言うな」など言われたことがある。今ならばきっぱりと反論できるが、当時は「はい、その通り。すみません」と思うと同時に「そうかあ？？」と腹を立てる自分がいたので始末が悪い。複雑な表情で「そうですね～」とかわすくらしいが精一杯。

周辺の仕事は、例えば「科学ジャーナリズムの世界で成功するのは科学者の世界で成功するよりも難しい」と言われるくらいで、実際に原著論文を読めることは当然で、研究者と互角の調査能力が求められ、さらに自分の視点をどこに置くかも厳しく問われる。そんなに優秀なら研究者になっても十分にやっつけられるはずである。そんな人が敢えて周辺の仕事に就いているならば話は簡単だ。しかし実際は科学に魅了されているが、さまざまな事情で研究を断念し、周辺の仕事をしているという場合が多い。つまり、私もそうだが、研究者に対してコンプレックスを持っている

場合が多いのだ。そのコンプレックスを抱えながら、忙しい研究者が時間を割いて取材に応じてくれた時に自分が何を研究者に提供できるのかということはかなり難しい。非専門家への伝え方のノウハウや、非専門家が研究のどんなところに興味を持っているかなど一応いくつか提案ができるのだが、研究者は自分の表現で理解してもらえし、非専門家の興味も把握していると自信を持っている場合が多いので、あまり役に立たない。しかも目の前の研究の進捗がより重要で、非専門家については興味があるが後回しの場合が多い。では、今まさに取り組んでいる研究に役立ちそうなことを私たちは提案できるのか？今の私の答えは「多分ある」、自分の仲間内では絶対あると言っているが、対研究者だとちょっと鈍る（笑）。

今の研究は細分化しすぎている。自分の分野でさえすべての論文に目を通すことは不可能だ。班会議や学会などで情報収集を怠らないとしてもさまざまな研究を統合できる見方を養うのは難しいだろう。そんな中、私たちは、もっと大きな研究の流れの中での研究の位置づけを伝え、その方向性に付いて議論できると思っている。視点を上げる（下げる？）、視野を広げるといふことだ。そしてそこから自分の研究の意義を考える手伝いができるのである。BRHでは歴史は必須。先を見通そうと思えば歴史は重要で有効な手法である。現在のめまぐるしくかわる研究現場を現代史と同じように捉え、研究の先を考える。当然現代史と同じく、検証不足であることは重々承知の上である。我々が提供するの、非専門家も交えて考えることができる検討価値のある科学史（学問としては詰めが甘いのももちろんであるが…）という感じである。

さて、最後に自分自身の原動力だが、これはもう、研究者ではないのに、実際に自分の興味を持った人に会いにいけ、直接論文にはでてこないその人のキャラクターに触れ、多くの視点を獲得することができる！につきる。生命について研究している人は、遠い目標かもしれないが、生命についてわかりたいと考えている。研究している過程で、その人なりの生命の正体の側面をみたと思うことがあるだろう。それを複数知り得ることができるのは、同じように生命をわかりたいと思っている私に取っては、自分で研究するよりも遥かに効率が良い。自分自身で知ることには価値を置いていないが、興味は同じようにあるという人が向いているのだと思う。もちろん、実験

検証よりも作ることが好きというのは当然大切な要素である。そして、まじめなことを言えば、おそらく間に立つ立場としてやらなければならないのは、広く研究の動向について考え続けることだろう。研究の価値、知るとわかるの違い、知識と知恵の違い、その辺りに研究の閉塞感に対する答えがあるのだろうと思う。私が言う閉塞感とは、研究者の仲間内ではいきいきと自分の興味に付いて話すのだが、家族や古い友人とは豊かに語れないといった日常的な閉塞感から、若い研究者の将来に対する閉塞感まで、さまざまな意味である。これからも決して独りよがりにならないよう、多くの人に成果物を見てもらうというフィードバックをかけながら、物を作り続け、提示していきたいと思っている。

やはり、この仕事を10年続けて来られたのは、自分の日常から出発した私って何？に対して考え続けたことが、最も大きな要因だと思う。科学史の研究者から、「研究を挫折したのに、アンチ科学者にならない人は珍しいですね」と言われた。いつか、科学者を敵視することなく、問いつめるでもなく一緒に研究について語れる時代が来ることを願っている。

私の原稿を読んで、生命科学をわかりやすく伝える人と微妙に違うことをおわかり頂けたらどうか？ 私が目指すのは、学問とは言えないだろうが、生命についてわかりたいので、実験するのではなく表現するという立場である。最近さまざまな大学でサイエンスインタープリター養成講座（科学をわかりやすく易しく伝える）などが開設されようとしている。しかし、間の立場の仕事だけを職業として続けている人はまだまだ日本では少ない。研究者、編集者、作家、批評家などの隠れ蓑を持っている場合が多い。BRHの我々の部門はまさに間の立場がれっきとした職業である。この10年の貴重で幸せな経験が、養成講座って誰が何を教えるの？という生意気な自信を与えてくれるのだ。もちろん仲間が増えるのは大歓迎だが、対非専門家、対専門家、そして自分自身の原動力を明確にしないサイエンスインタープリターとは果たして目指す本人をも含む社会にとって幸せなのだろうか。

現在では、間の立場というのはきちんとあり、職として成立すると思っていられる幸せな状況である。間の立場と言っても、専門家から非専門家の間は広い。多くの人

生命について研究している人は、遠い目標かもしれないが、生命についてわかりたいと考えている。研究している過程で、その人なりの生命の正体の側面をみたと思うことがあるだろう。それを複数知り得ることができるのは、同じように生命をわかりたいと思っている私に取っては、自分で研究するよりも遥かに効率が良い

生命についてわかりたいので、実験するのではなく表現する

対非専門家、対専門家、そして自分自身の原動力を明確にしないサイエンスインタープリターとは果たして目指す本人をも含む社会にとって幸せなのだろうか

クセスできる形（展示、映像、文章、イベントなど）を作る過程は多くの表現のプロが関わる。そのどの辺りに自分が向いているかは、様々な立場を経験するのが良いだろう。ちなみに私にとってこの表紙のデザインは、広い間の立場の中で、本業とは立場を変えて最終表現者として関わる貴重な仕事であり、加えて、最高に面白い。



プロフィール

1996年名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻修士課程修了。JT生命誌研究館 SICP セクタースタッフ。2001年1月～チーフ。現在はワシントン DC で子育てしつつ仕事との両立を模索中。

工藤光子

Mitsuko KUDO

(JT生命誌研究館 SICP セクター)

◆ Science Communication ◆

研究のあり方，論文の書き方などの雑文

市原 明 (徳島大名誉教授)

私は既に退職十年以上の老人で更に核酸については全くの素人でお役に立つような事は何も書けないと思うが、老人性羞恥心欠除症候群なのでお招きがあると遠慮しないのです。私は蛋白、窒素代謝研究で育ちそれを纏めるつもりで培養肝臓細胞での代謝調節を最後の研究にして、65歳で研究は全て止めました。私は研究は競争と思うので負ける勝負はしないことにしました。研究費用、設備や人も足りない中で戦争するのは負けるに決まっている。勿論同年代で現在も張り切っている方もあるが、私は立場を変えて大学院生とか若い助手レベルの人に研究、論文、発表の仕方機会あれば講演などを行っています。これが塩見教授のお目にとまったらしい。それが何か参考になれば望外の幸いです。また私の反省記です。

まず、最初に大きなことを云いますが、何か大きな夢を持つことです。私の先輩の山村雄一先生は『夢見て、行い、考えて、祈る』と云われました。やはり研究は夢第一です。彼は次へすぐ行動、実験せよと云われます。我々大阪人間はまず実践です。考えるより先ず働くことです。どうせそのような

私は研究は競争と思うので負ける勝負はしないことにしました。研究費用、設備や人も足りない中で戦争するのは負けるに決まっている



実験は失敗します。そこで先生は次に考えろと云われます。図書館に行くのも必要でしょう。そして実験のやり直しです。そして研究の最後は祈りの宗教的境地です。祈りの願望も切実性もない研究は大したことありません。若い頃と同僚で毎朝研究の始まりに「酵素様今日も宜しくお願いします」と酵素液に祈る人がいました。雑談ですが山村先生は当時最大の難病であった結核の専門家で肺臓の空洞形成の機構を明らかにされ米国に昭和30年頃講演に来られた。私は丁度留学中で通訳旁々お迎えしました。スライドも無い時代で数名の関係者の前で下手な英語で講演され、遂に熱が入って大阪弁でどうや、どうやと丁度トランプの切り札を見せるように写真をぱっぱと並べられ、相手は感心してやられましたと云う感じでした。そして終わりにもっと大きなセミナーを計画するから数日滞在せよと要望されたが残念ながら予定があつて滞在は延ばせませんでした。私は人ごとながらとても嬉しかった。当時は所謂偉い日本の先生が視察に来る様になった頃でしたが、セミナーを頼まれる様な方は居ませんでした。とても残念に思ったものです。

もう1人偉い先生を紹介します。古武弥四郎先生は阪大医学部の初代生化学教授ですが、『本も読まなければならぬ。考えてもみなければならぬ。しかし凡人は働くことである。』と云われました。非常に真面目な先生で朝一番電車通勤されるので教室員は大変です。先生は未だ日本の学問が未熟な頃の昭和初期に皆が日本語で発表して満足していたのにドイツの雑誌に挙げて11編のトリプトファン代謝でキヌレニンが中間体であることを発表され『蘭の花数えてみれば十一の今日書き上げし業績の数』と歌われました。その満足感が伺えます。先生は昭和のはじめのAnnu.Rev.. Biochem. Vol. II, IIIのアミノ酸の章を執筆されています。今でもこの年報に執筆を依頼される日本人はあまり多くいませんから当時としては抜群の人物です。先生はその他『川に沿って歩く、川をわたれ』とか『研究者は明暗の境に立つべきである。明に居ると全てがやり尽くされてもうやる事がないように思われる。暗に居ると五里霧中である。』など研究者が心掛ける多くの格言を残されている。古武語録は生化学誌55巻1102, 1983に纏められているので是非参考して下さい。

夢が大きければ必ず**独創的研究**に繋がります。研究はオリンピックで上位に入らねば意味がない。地方大会など駄目です。また**センス**が良くないといけない。論理性がありのど越しが良いことです。論文がスムーズで読んで爽快感を感じることです。この様な漠然とした言い方は不適切かもしれないが他に言い様がありません。次に自分の得た**結果**も深く疑って裏をかく実験を是非してください(批判, 反骨)。ケンブリッジ大生化学院生の教育目的には全ての既知事実は真実でないことを教えると言われています。あまり単純に信じると後で親亀こけたら皆こけたになります。間違いなければ大いに歓喜して皆に吹聴してください。遠慮せずラッパ吹きと嫌われるくらいやってください。必ず皮肉な批判者がいます。これが**討論**です。日本の研究室はあまりに討論が少ない。但し討論は喧嘩ではない。自己錬磨です。ワトソン, クリックは研究室で煩いくらい討論家だったようです。尚彼らは

研究開始頃からこのテーマでノーベル賞がとれると思ったそうです。やはり最初に述べた大きな夢です。教授に叱られても討論を止めてはいけません。但しセンスがなければ駄目ですが。ワールブルグは良い研究をしたければ良い研究室に行くべきであると云っています。良い研究室には良いテーマがあり多くの討論ができます。しかしそう言う研究室は凄く競争でよ程の能力がなければ生き残れないことを覚悟すべきです。少し勉強するとセンスのある者は現在何が流行しているかが分かります。これは大きな誘惑です。これに負けると自分は大きな仕事をしている錯覚に陥ります。大きな研究室にいるとこのような間違いをし勝ちです。しかし大きなことをしているのは主なる研究者であり自分はそれに乗っただけです。イソップ童話でネズミと象が吊り橋を渡った時ネズミがく2人で渡るとよく揺れるね>と云ったのと同じです。

祈りの願望も切実性もない研究は大したことはありません

論理性がありのど越しが良いことです。論文がスムーズで読んで爽快感を感じることです

程度の高い雑誌に投稿しましょう

良い雑誌なら良いコメントを期待できて勉強になります



研究も論文も究極的には**自己表現**であり**芸術的**です。同じ発見でも研究者の性格で小さく纏まったり、大きく発展もするでしょう。論文作成も同じで全結果の羅列ではない。**論理, 強調, 省略**です。或いは簡単, 明瞭, 正確とも言えます。表示する図表なども同様です。Introductionは明瞭に**問題点のみ**強調する(歴史など簡単に、details are still unclearの様な不明瞭な記載は不可)、そしてどう解決したかを明瞭に示す。Discussionはこの結果から何が**納得出来る将来像**であるかを述べる。書き上げたら**点検, 点検, また点検**です。そしてまた討論, 討論です。それも**共同研究者以外の人**とするべきです。共同研究者は全て知っているので貴方と考えが同じです。程度の高い雑誌に投稿しましょう。英文なら何でも良いとは思いません。良い雑誌なら良いコメントを期待できて勉強になります。

発表では**貴方はセールスマン**です。

美しい良く分かる図表(強調, 省略)を用意して、**時間内に必ず終わって**ください。文化勲章受賞の早石先生は今でも講演の練習を講義室でマイクを使ってされるそうです。貴方は長く苦勞した研究成果を売るのでから練習, 練習

は当然です。質疑応答が一番大切です。貴方の能力の見せ場です。簡単に要領よくセンスある返答をすること。意地悪なやっつけてない実験の質問でもぶっきら棒にくやっつけてません>では駄目です。何故しなかったか、価値が小さいとか、支持する報告があるからとか何か弁明してください。討論は戦争です。負けてはいけません。その為にも、討論できる**英会話の上達**は必須です。論文の英語はそれほど上手でなくてもよろしい。良い内容なら必ず採択されます。

この駄文（独断、偏見）の中で教授や指導者に反抗する風にとれる意味の箇所があるかも知れないが、半分本当であり、半分間違ってます。前者は教授と云えども討論相手です。遠慮するのはおかしい。しかし後者として若い貴方は未だ修行中の身です。

全て今後の研究のために修練と
思うべきです。

最後に少し自作を自慢させて下さい。私はアミノ酸代謝で育ったが徳島大に移る40年前にロイシン代謝調節を自前でやることにしました。これも竹田教授（最後は徳島大歯学部部長）がもう自分で考えて研究する様に云われた広い御考えのお陰です。この研究の途上でロイシンは蛋白合成を促進する様な結果が得られたがその機構は不明でした。しかし1997年にmTorがロイシンで特異的に活性化され蛋白合成マシンの二つのキナーゼを活性化することが報告された。私はその20年前に酵素研究から離れその総合として培養肝臓細胞系を代謝調節研究に使いました。ところが当時培養肝臓細胞とは全て樹立株であり肝臓

の多様な機能は全く無いしホルモンにも応答しなかった。そこで丁度明らかになったコラゲナーゼで分離する方法を応用した。この初代培養肝細胞は調べた肝臓機能を全て保持し添加した多くのホルモンにも応答した。この時の感激は忘れられない。タール癌研究の山際勝三郎先生は発見の瞬間『癌出来つ意気昂然と二歩三歩』と唱われました。その喜びが伺われます。私の場合しかし学界は批判的で培養系の人は初代培養は純粹でないと批判し、生

この同定にはネズミ 6000 匹の
血小板を使った



化学系からは分子機構的ではないと云われた。しかし私はこの細胞の増殖研究が重要であると思いHGF（肝細胞増殖因子）の同定に邁進した。この同定にはネズミ6000匹の血小板を使った。HGFは他に類似性のない新しい増殖因子で幸運であった。また肝細胞増殖だけでなく血管形成、形態形成、細胞運動などの多くの機能を示すことが後に中村教授（阪大）により明らかにされた。一つの物質が一つの機能だけでなく多くの機能を持つことも学んだ。これらの多彩な研究に初代培養肝細胞は大変有益であったが退職近くに従来の単層培養より立体培養の方がより自然で増殖と分化発現が相反的に調節されている事が明らかになった。またHGFのレセプターのcMetやロイシンのセンサーもプロテアソームで調節されていることが判明した（現田中都臨床研副所長）。こうしてそれぞれ独立的に研究したロイシン代謝、HGF、そしてプロテアソームが密接に関係していることが明らかになって来たがその詳細は将来未広がりにより明らかになると楽しみである。

最後に皆様の研究の御発展を祈ります。

アメリカ大学院よもやま話

小瀬 博之

(徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部)

RNA といえば、ノーザンブロット、RT-PCR くらいしか縁のない私が米国大学院での話を書くように依頼を受けましたのは、ポストドクとして留学する方は多くても、大学院から海を渡ろうと考える人は少数派であるからだろうと思われまます。私の在米期間は88年からの9年間ですから、話としてはかなり古いことを最初にお断りしておかなければなりません。既に講義や研究のトレーニングに関しては十分な紹介がされておりますので、ざっくりばらんに私の思い出を振り返ってみたいと思います。

【留学生は「お客様」にあらず】

私が在学したイリノイ大学アーバナ・シャンペン校はアメリカ中西部穀倉地帯の真ん中に位置します。街の周りを見渡しても山が1つもなく、「空はこんなに広がったのか！」と感動します。歩いても歩いても全然前進しているような気がしない広大なトウモロコシ畑に囲まれた街で、まず最初にしなければならないことは免許証の取得でした。試験は試験官を横に乘せて、10分ほど走って見せればいいだけのことなのですが、コースを間違えると失格になってしまいます。道順は試験官がその都度示すことになっていました。試験開始直前、英語に不安があった私は指示の時はゆっくり話すように頼んだのですが、強面のおばさん試験官はけんもほろろに一言、「いつも通りやります」。自分の甘さをのっけから痛感させられました。

大学院では留学生という立場でしたが、基本的にアメリカ人学生と同じ立場に立たされました。「なんだ、そんなこと当たり前じゃないか」と思われるかもしれませんが、日本にいる留学生を見ていると「お客様」のような扱いを受けている場合があるように思います。来日間もない留学生をお世話する場合、例えば銀行に口座を開く、住民登録をするなど、プライバシーに関わることなのに、付き添いの日本人が窓口とのやりとりをほとんど全部

やってしまう。アメリカには「代わりにやってあげる」という発想があまりないように感じますが、それは相手を無能呼ばわりするに等しいからだと思います。親切は日本人の大切な美徳ですが、どこか過剰なお世話が留学生に悪い影響を与えているような気がします。

また、「お客様」がいつの間にか「出稼ぎ労働者」になってしまっていないでしょうか。実験は手順だけ教える。学会発表はさせない。論文は教官が書く。「私は留学生に責任あることはやらせない」と言い切った教授の話の聞いたことがあります。一部の例では、教育は二の次でとにかく学位だけを取得したいと考える留学生は、教授の言われるままに手足を動かして

データ集めに終始する。教授はそういう留学生をついつい口うるさい日本人学生より重宝してしまう。奇妙なギブアンドテイクがあるように思います。アメリカのように研究室外部から学生を客観的に評価し、合否を裁定するシステムがないから、極端な場合、学生は何も学ばなくても結局は卒業させてもらえるところまで高をくくっている。そうになると、教官はどうせ教えてもしっかり学ぶ意志がないからと教育を益々敬遠するようになってしまう。

アメリカに留学する日本人と日本にやってくる留学生では、留学に対して求めるものがそもそも違うということもあるでしょう。アジアからの留学生は日本で学んだ実験技術等を設備が整っていないため母国へ帰ってから生かすことがで

きないケースもあると思います。それでも、しっかり教育と研究トレーニングを提供しているラボでは、例外なく留学生を公平に扱っていると思います。「公平」というのは、言語や文化の理解が日本人と同等であることを期待することではなく、1人の学生、研究者としての公平ですが、そういう意味でアメリカ大学院は極めて「公平」な環境でした。

アメリカには「代わりにやってあげる」という発想があまりないように感じますが、それは相手を無能呼ばわりするに等しいからだと思います

アメリカのように研究室外部から学生を客観的に評価し、合否を裁定するシステムがないから、極端な場合、学生は何も学ばなくても結局は卒業させてもらえるところまで高をくくっている

アメリカの大学院では外国人研究者に研究者として対するときには、とりたてて外国人であることを意識しないのだろうと感じました。外国人の教官も大勢います。個人的には実験を教えたあげた学部学生から、メディカルスクール受験のための推薦状を頼まれて驚いたことがあります。勿論、書いたものは同僚に手直ししてもらいましたが、英文が拙なったり、アメリカ文化に対する無知からの外れな評価をされかねない「リスク」には頓着しないことに妙に感心したものです。「公平性」といえば、アメリカ永住権は選挙権以外はすべて市民権と同等であると聞きました。つまり、軍隊に徴兵されたり、陪審員を命じられることもあるわけで、移民の国ならではの感じずにはおれません。事あるごとに、「我々アメリカ人は、..」とナショナリズムを鼓舞する彼らは、実はまだ国民全員がどこかで「外国人」を意識していて、そんな「我らはみんなよそ者」精神がアカデミックなプロ集団で無用な偏見を程よく排除しているのかもしれませんが。

【アメリカ人は長島茂雄的 “rolling stone”】

ある夏の日のこと、ラボはいつもと違う緊張感に包まれていました。同僚もどこか平静を装いながらピペットマンを握っている。その日はT先生の tenure 審査の評決がある日でした。夕方近い時間になって、どこでその一報を入手したのか、ラボの院生が部屋に入って来るなりこう言いました、“He did NOT get it(tenure).” 「やっぱり…」審査に数ヶ月は掛かったと思いますが、形勢は悪いと聞いていました。続いて、T先生がやや興奮した面持ちで入って来て、全員を集め、みんなの動揺を抑えるように経過を説明しました。ポストと学部長老との確執が噂になっていて、いかに今回の決定が bias に満ちたものであるか、熱く語る彼を前に我々院生は今後の自らの処遇で頭がいっぱいでした。ご存じの方も多いでしょうが、アメリカの大学では Assistant professor としてある一定の業績を上げてはじめて tenure (終身在職権) を与えられます。つまり、私は大学院4年目にして、自分のポストがクビになってしまったのです。呆然としていると、先生の絶叫で我に返りました。「これを記念してパーティーでもやろうや!!」

その後、T先生の研究室に1年ほど在籍していた2人はラボを変わり、1人は中退して企業に就職、T先生も1年後には大学を去って行きました。(幸い他大学で新たにラボを持つことができました。)私を含めた3人は学部の予算で

ラボをそのまま残してもらい試薬を買ってもらうなど支援を受け、2年以内にはなんとか無事卒業できましたが、ポストなしの状態はとても肩身の狭い思いがしました。「これぞ実力主義のアメリカ」を期せずして目の当たりにすることになったわけですが、このようにアメリカの大学院は人の動きがとても流動的です。ラボを変える、学部を変える、

他大学に編入する、など珍しいことではありません。そもそも学部を卒業した大学の大学院にそのまま進学することが非常にまれです。また、中には卒業間近で研究テーマを変えてしまう人もいます。その理由も不可抗力(教授がクビ、ヘッドハンティングによる転職など)によるものから、研究テーマが嫌い、研究がイヤになったなど様々です。中には教授に啖呵を切ってラボを飛び出す強者もいる

らしい。日本人から見ると「石の上にも3年」の精神を説いてやりたい気にもなりますが、彼らは行く先で何があっても自分の責任で行くわけですから、少なくとも他人を恨むようなことはしません。一方、教授もより良い研究条件のオファーがあればどんどん移動します。ある先生はカ

ヌーができないイリノイに愛想を尽かしてオレゴンへ行行ったとか。(そして彼の学生たちも喜んでついて行行った。)また、テクニシャンから研究者を目指したり、Ph.D. を取得してからテクニシャンに自らの天職を見いだしたりする例も聞きました。「大人でも一生懸命練習すればプロのピアニストになれる」と信じているアメリカ人がいるそうですが、アメリカの大学の流動性の背景にあるのは、制度的なことよりもこんなおめでたい程の楽観主義にあると感じました。そして、それを小馬鹿にすることなく、尊重し受け止める姿勢。そういう意味での世間体に囚われない気質は今でも私のアメリカ文化に対する大きな憧憬であります。

日本人から見ると「石の上にも3年」の精神を説いてやりたい気にもなりますが、彼らは行く先で何があっても自分の責任で行くわけですから、少なくとも他人を恨むようなことはしません

アメリカの大学の流動性の背景にあるのは、制度的なことよりもこんなおめでたい程の楽観主義にあると感じました。そして、それを小馬鹿にすることなく、尊重し受け止める姿勢



卒業式当日の写真を引っ張り出してきました。隣は妻の百合子です。

【心技体 サイエンスも最後は体力勝負？】

留学中、ある日本の政治家が「アメリカ人は怠け者」と発言して物議を醸したことがありました。おかげで何人かの人からかわれはしましたが、幸い私にジャパンバッシングの余波は及ばず事なきを得ました。

これは偏に大学院の連中はみな馬車馬のような働き者だからだろうと考えたりしました。自分の怠け心が後ろめたい人はカチンとくるのでしょうか、周囲のアメリカ人には「よくぞ言ってくれた」と言わんばかりの人もおりました。当時は日本人の労働時間は世界でも群を抜いておりましたから、発言の是非はともかく、そう見えてしまうのも無理のないことだったのでしょ。

そんな働かないアメリカ社会の中で、私が見てきたアメリカ人研究者は実によく働く人たちばかりでした。

“Publish or Perish (論文を出せ、さもなくば廃業せよ)”とはよく聞くフレーズですが、過酷なサバイバルゲームに身を置いている彼らは、大学院生の頃から(あるいはそれ以前から)最大限の productivity を目指して切磋琢磨しています。勿論日本人も勤勉には違いないですし、彼ら以上の努力家ですが、日本人的な“コツコツ型の勤勉さ”とは質を異にする欧米人の底知れぬパワーに私は何度も圧倒されました。「心技体」という言葉がありますが、心を研究に於ける思考、技を実験技術とするなら、最後にそれをやりとげるためのフィジカルな要素に日本人よりも高い関心を持っているよ

「心技体」という言葉がありますが、心を研究に於ける思考、技を実験技術とするなら、最後にそれをやりとげるためのフィジカルな要素に日本人よりも高い関心を持っているように感じます

楽しみながら研究の修羅場を乗り切るための体をしっかり鍛えている

うに感じます。アメリカの大学はジムやプール、テニスコートなど運動施設は大変充実しています。実験の合間にちょっと一泳ぎして気分転換といったことが気軽にできるのです。ラボのメンバーでテニスに行ったり、学部のソフトボール大会があったり、楽しみながら研究の修羅場を乗り切るための体をしっかり鍛えている。アメリカの豊かな国力を感じる一面でした。

【最後に】

これから大学院留学を考えている方へ。私は偉そうにアドバイスできることは何もありませんが、これまでの記事にもあったように研究者を目指して留学する

ならアメリカの大学院は決して期待を裏切るところではないと思います。私は「アメリカでラボをもってやる！」と意気揚々と乗り込み、最後は

敢えなく跳ね返されて戻って来ましたが、それでも異文化で最高学位を修めることができたのは自分の中で太い幹となっており、ポストクとして留学される方とは違ったアメリカを経験できたと感じています。

プロフィール

1989年京都大学農学部卒業 1995年米国イリノイ大学アーバナ・シャンペン校生化学科博士課程修了 同大学細胞構造生物学科、国立遺伝学研究所でポストクを経て、1999年から現所属、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部附属動物実験施設、助手。

小瀬博之

Hiroyuki KOSE

(徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部)

●● New Techniques

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

21塩基の siRNA 配列設計

程久美子 (東京大学大学院理学系研究科)

RNA interference (RNAi) は、1998年、線虫を用いた実験で見いだされた現象で、2本鎖RNAが、それと相同な配列を持つ、標的となる遺伝子の mRNA を特異的に破壊する¹⁾。ヒトやショウジョウバエなどの様々な生物種の全ゲノム配列が決定され、各々の遺伝子の塩基配列から、その機能を解析するという、逆遺伝学的手法が利用できるようになっ

てきた現在、RNAi法は画期的な遺伝子機能抑制法として注目されている。RNAiの発見により、線虫およびショウジョウバエでは長い2本鎖RNAを用いたRNAiによる遺伝子機能解析研究が盛んに行なわれたが、RNAiの発見からしばらくの間は、哺乳類細胞では長い2本鎖RNAは抗ウイルス反応であるインターフェロン反応を誘導してしまう

ため、一部の細胞系以外で RNAi 法を用いることは難しいとされていた²⁻⁴⁾。しかし、このブレークスルーとなる研究が、Elbashir らによる RNAi のメカニズムの解析から提唱された⁵⁾。すなわち、長い 2 本鎖 RNA は、細胞内で、短い 21 ~ 23 塩基の short interfering RNA (siRNA) に切断されるため、この siRNA を哺乳類細胞に直接導入すれば、インターフェロン反応をおこさずに RNAi が誘導できるというものであった。これをきっかけに、哺乳類においても、RNAi の機構に関する研究、および RNAi を利用した研究が爆発的に進むことになり、現在では、1 日 5 報程度の RNAi に関連する論文が報告されている。

私達は、ホタルルシフェラーゼ遺伝子の異なる場所と相同な配列を持つ 16 種類の 21 塩基の siRNA を合成し、その RNAi 効果を種々の培養細胞で調べた。ショウジョウバエ細胞では、ほとんどの siRNA によって高い RNAi 効果が認められたが、哺乳類細胞では 16 種類のうち 5 種のみが有効であり、他は RNAi 効果が低いか、またはほとんど認められなかった。すなわち、驚いたことに、哺乳類細胞では、標的遺伝子と相同であっても、多くの siRNA は効果を示さないという大きな問題点があったのである。私達は、哺乳類における RNAi 研究を行うためには、どのような siRNA が有効であるかという問題を解くことがまず重要であると考えた。哺乳類細胞での実験結果から、RNAi 効果の高い siRNA 配列と低いものの特徴を比較すると、RNAi 効果の高い配列は、低い配列と対称的な規則が存在することがわかった。有効な siRNA は、(1)アンチセンス鎖の 5' 末端が A または U であり、(2)センス鎖の 5' 末端が G または C であり、(3)アンチセンス鎖の 5' の 7 塩基中の 4 塩基以上は A または U であるという共通点があった(図 1)。一方、無効な siRNA は、これら 3 点のすべてにおいて、全く対称的な構造を示すことがわかった。上記に示した有効な siRNA の 3 つの条件を満たすものが効率的であるかどうかについては、レポーター遺伝子であるホタルルシフェラーゼ遺伝子および EGFP 遺伝子、内在性遺伝子であるヒト中間径フィラメントのビメンチン遺伝子、マウス ES 細胞の分化に関わる転写因子である Oct-4 遺伝子などを対象に検証実験を行なった。その結果、効く配列の条件を満たす、30 以上のすべての siRNA は非常に効率良く RNAi を惹起するという、期待どおりの結果が得られた。さらに、ニワトリ胚を用いた個体レベルでの RNAi 実験においても、同様の規則性が成り

立っていた。また、この配列規則性は siRNA を用いて RNAi を行なう場合のみでなく、DNA ベクターによって siRNA を発現させる場合でも同様にあてはまるものであった。さらに詳細な配列解析を行なった結果、siRNA の 2 本鎖領域中にある G/C の連続配列は少ない方が有効である傾向があることもわかり、RNAi 効果の高い siRNA 配列の条件を、前述の 3 つに加えて、(4) G/C の連続配列が 9 個以下、とした(図 1)。しかし一方で、これらの条件のすべてを満たしていても、十分な RNAi 効果を示す siRNA もあることから、この配列規則性は十分条件といえる。

何故このような配列規則性を満たす siRNA は有効であるだろうか。RNAi 実行過程において、siRNA は、RNA induced silencing complex (RISC) という RNA-タンパク複合体に取り込まれるが、活性型の RISC には、siRNA の 2 本鎖のうち 1 本のみが取り込まれる。Schwarz らは、siRNA のセンス鎖とアンチセンス鎖のそれぞれの 5' 末端部の塩基対における対合の強さの程度によって、どちらの鎖が活性型 RISC に取り込まれるかが決まり、標的配列と相補的な配列を持つアンチセンス鎖の 5' 末端の塩基対の結合力が、センス鎖の 5' 末端よりも弱いほうが RNAi 効果が高いとしている⁶⁾。Khvorova らは、RNAi 効果の高いアンチセンス鎖の 5' 末端部は熱力学的に安定性が低いとしており、このことが siRNA の 2 本鎖の巻き戻しの方向と活性型 RISC へどちらの鎖が取り込まれるかということに関わるとしている⁷⁾。私達

現在では、1 日 5 報程度の RNAi に関連する論文が報告されている

の効く siRNA の配列では、アンチセンス鎖の 5' 末端および末端から一定の部分が A または U であり、こちら側から 1 本鎖への巻き戻しが起こりやすいため RNAi 効果が高いと予想され、彼らの結果と良く一致している。

私達は、哺乳類細胞で効率的に RNAi を誘導することが可能な siRNA の配列設計を行なうためのウェブサイト “siDirect” を公開している (<http://design.RNAi.jp/>)。このウェブサイトでは、(1)前述の哺乳類細胞で有効な siRNA の配列規則性を満たし、(2)標的とする遺伝子とは異なるが、配列上、高い相同性を持つ部分を含む無関係な遺伝子座をノックダウンしてしまう、off-target 効果を最小限とする siRNA を選択することができる⁸⁾。最近、新バージョンも公開しており、off-target 検索が可能な生物種もふえている。

これまでに、私達は、4 つの配列規則性を満たす 100 個以上の siRNA を設計して、その RNAi 効果を検討したが、ほぼすべての siRNA で、高い RNAi 効果が認められている。このような状況から、私達は本配列設計法は非常に有用と考えているが、真の厳しい評価は、多くの RNAi 研究者の今後の成果に委ねたい。

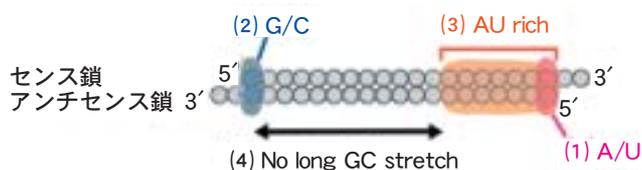


図 1 効く siRNA の配列。

本稿で紹介した研究成果は、東京大学大学院理学系研究科・西郷薫教授、東京大学新領域創成科学研究科・森下真一教授および両研究室の皆様との共同研究によるものであり、ここに感謝申し上げます。

[参考文献]

- 1) Fire, A., Xu, S., Montgomery, M. K., Kostas, S. A., Driver, S. E. and Mello, C. C. (1998) Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, **391**, 806-811.
- 2) Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y. and Saigo, K. (2000) Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS Lett.* **479**, 79-82.
- 3) Ui-Tei K., Ueda R., Zenno S., Takahashi F., Doi N., Naito Y., Yamamoto M., Hashimoto N., Takahashi K., Hamada T., Tokunaga T, and Saigo K. RNA-interference, induced by transient and continuous expression of hairpin RNA in cells from *Drosophila* and mammals. (2004) *Mol. Biol.* **38**, 276-287.
- 4) Wianny, F. and Zemicka-Goetz, M. (1999) Specific interference with gene function by double-stranded RNA in early mouse development. *Nat. Cell Biol.*, **2**, 70-75.
- 5) Elbashir, S. M., Harborth, J., Lendeckel, W., Yalcin, A.,

Weber, K. and Tuschl, T. (2001) Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*, **411**, 494-498.

- 6) Schwarz, D. S., Hutvner, G., Du, T., Xu, Z., Aronin, N. and Zamore, P. D. (2003) Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell*, **115**, 199-208.
- 7) Khvorova, A., Reynolds, A. and Jayasena, S. D. (2003) Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell*, **115**, 209-216.
- 8) Naito Y., Yamada T., Ui-Tei K., Morishita S, and Saigo K. (2004) siDirect: highly effective, target-specific siRNA design software for mammalian RNA interference. *Nucleic Acids Res.* **32**, W124-129.

プロフィール

1987年早稲田大学大学院理工学研究科博士後期課程修了(理学博士)。1987年三菱化学生命科学研究科特別研究員。1989-2000年日本医科大学医学部助手、講師、助教授を経て、2000年4月より東京大学大学院理学系研究科特任助教授。

程久美子

Kumiko UI-TEI

(東京大学大学院理学系研究科)



Business

RNA 研究に期待するもの

澤田洋介 (アンビオン(株)代表取締役)

塩見さんから投稿の打診を受けた際、正直狼狽しました。長く研究や専門誌から遠ざかっている。続いて、"The RNA Company" から見た日本の RNA 研究について意見を書いて欲しいと一押しされ、数日後“承ります”の回答を差上げた。アンビオン日本法人が開業した今、Ambion を紹介できるこの上ない機会である。

私は、1989年テンプル大学医学部(フィラデルフィア)で、当時“夢の薬”といわれたインターフェロンの抗ウイルス作用と正常/癌細胞に与える影響について評価研究をする機会をえた。25年前ですから培養細胞の取り扱い、RNase フリー試薬の準備、細胞内核酸物質(とりわけ RNA)の生合成、代謝、修飾、DNA やクロマチンの修飾、P32 を

使ったタンパク質の無細胞系合成など全てが新しいことでした。当時はキットなるものは少なく、何をする場合でも先ず“知恵袋”の中を探るしかない。市販のインターフェロンは純度が1%以下でしたから生化学実験にはすぐに使えない状況でした。インターフェロン(や Poly-I,C) を培養細胞に添加すると極めて速い速度で ATP のポリマーである 2,5-A (3 磷酸) を合成する酵素を特異的に誘導し、2,5-A (3 磷酸) が次に酵素 RNase L を誘導し、ウイルス RNA を分解する。そして、ウイルスのタイターと逆相関するという実験系をすぐに再現できたのです(詳細省略)。インターフェロンは生体内物質ですから抗体獲得がなく、使い方で不具合な副作用を減少できるので、今では多くの企業が種々の治療薬として認可を受けています。2,5-A の細胞内

半減期は極めて短いので、安定な誘導体を作り、類似作用を示すことを確認しましたが、核酸誘導体は細胞透過性が悪く、“インターフェロンの代薬”としての開発は中断しました。担当教授の Dr. R. Suhadolnik は、これを 1981 年、大学から特許申請をしたのがアメリカでも異例でした。その後、彼は小さい分子量の RNase L を見つけ、それが“慢性疲労症候群”と相関していることを発表しましたが、病気の原因はまだ立証されてないようです。テンプル大学での 3 年余りに及ぶ“遺伝子発現”と“核酸修飾”の経験が本職をうけあつた自信となっています。

Ambion の現 CEO / CSO である Dr. M. Winkler は、Texas 大学動物学部に席を置きながら、1987 年同地に起業しました。RNA を分解する RNase と、核酸どうしが特異的にハイブリダイズする性質を組み合わせて、RNase Protection Assay (RPA) という技術を開発、1990 年にキット化し、それを多くの研究者が遺伝子の同定に使ってきました。この製品と改良は Ambion の核酸ラベル化技術の歴史でもあります。その後、ファージ T7 や T3 などの酵素を使い、in vitro で RNA を増幅する技術を考案、網羅的に特許に盛り込み、次々と製品化しました。Microarray 技術には欠かすことのできない製品があります。RNA 増幅技術開発では 2002 年、NIH (USA) から褒賞金を受けました。バクテリアの mRNA 精製キットや RNA を安定化する "RNAlater" は Ambion の誇るオリジナル製品の 1 つです。一度だけのサンプルを保存しておき、広く相関をみる研究には "RNAlater" は不可欠です。キット化は、研究者の時間を節約し、決められた保存条件とプロトコルに従えば、結果が再現性良く出るよう至適化されています。主たる製品の基本特許は Dr. Winkler の発案によるものです。原料試薬や水、緩衝液からは RNase 痕跡を除去し、環境の整った



Dr. M. Winkler と著者

RNA Society (USA) の出版する学会誌 RNA で、日本から発信する研究論文が比較的少ないことに気づきます

RNA 研究用試薬、キットは欧米で約 30% 毎年成長していますが、日本におけるこれら製品の売り上げ率や成長率が大変低いことは、研究者の横の広がりが少ない裏付けです

施設でアSEMBル、製品化、品質管理されています。多くの研究者は近年タンパク質をコードしない RNA (ncRNA) の機能に注目しています。Ambion は ncRNA の 1 つである siRNA や miRNA の研究用製品を幅広く取り揃えています。siRNA は昨年 12 月の "The Scientist" で人気度一番に認定されました。Ambion は、miRNA をどの企業にも先がけ研究製品ラインにのせました。その Microarray への適応ではユニークな RNA ラベル化技術を導入しています。Dr. Winkler の企業精神は、1996 年以來 "The RNA Company" として位置づけした "Brand Image" を保持し、RNA 研究を推進するユニークな製品を開発する "Niche" です。Austin の 30 名前後の R/D 要員は理系の学位取得者で、アカデミックな社風の中、新アイデアを実用化しています。また、多くのバイオ他企業と密接な技術関係を持っています。

2003 年、ヒト遺伝子の全ゲノム構造が解明され、企業は競って、創薬のターゲットを絞り込み、化合物のデザインやスクリーニングを行い、新リードを見つけてきました (ゲノム創薬)。私の長い専門の一つは新薬のリードを探ることでした。RNA を Target にした抗 HIV、抗癌物質もありました。培養細胞で直接効果を見る方法は、作業工程が長いこと、多くの "Non-specific" がでて後の確定に時間がかかり過ぎることで、不向きです。また被スクリーニングサンプルは純度が悪いので、適当な細胞でメカニズムベースの系を再構築することが賢明です。Selectivity を評価する次の系も必要になります。スクリーニング系構築には RNA の取り扱い知識と技術が要ります。その点、siRNA は合成品ですので、培養細胞でのハイスループットスクリーニング系が可能で、Ambion では 96 穴での細胞内導入 Electroporation 法も開発しています。この数年多くの企業が遺伝子産物を Target にして siRNA の治療薬としての可能性を探っています。アンチセンス RNA の医薬品としての長い開発経験があるわけですから、siRNA の開発は速いと思われます。miRNA が治療薬リードになるかどうか分かりませんが、これら 2 重鎖 RNA は核酸そのものですので、核酸の細胞透過性、細胞内安定性という研究が進めば更に加速します。

日本には RNA の試薬市場サイズを調査した報告書がないので、これまでの知識で、想定します。バイオ試薬、キットの世界的市場は 3800 億円余り、毎年約 4% 成長していると見られています。日本の試薬、キットの売り上げ額は全世界の 8 - 16% (製品により異なる) ですが、日本での Ambion 製品は、これより低率で推移しています。物流・購買制度による価格の違い、英語メディアに起因する情報の

低浸透性などが考えられます。アンピオン株は、日本語での情報と正確で迅速な技術サポートを提供する使命で開業しました。日本の試薬、キット市場サイズは、金額ベースで企業：公官庁－大学で約3：7です。製薬企業の合併や合理化にともなう研究予算減少や海外流出傾向がその市場を毎年小さくしています。また、国の研究予算の大きさ、配分にもよります。RNA Society (USA) の出版する学会誌 RNA で、日本から発信する研究論文が比較的少ないことに気づきます。RNA Network のホームページでは日本の研究者の論文リストが伺えますが、毎年決まった研究者が多い。すなわち、日本の RNA 研究人口が伸びてないよう見えます。RNA 研究用試薬、キットは欧米で約30%毎年成長していますが、日本におけるこれら製品の売り上げ率や成長率が大変低いことは、研究者の横の広がりが少ない裏付けです。RNA は難しいという研究者が時々います。RNA にチャレンジする若い勇者の台頭と、それをサポートする優遇された環境の整備が急がれるのです (RNA 特定のみなさま恐縮です)。日本では研究費獲得のためユニークな研究をプロポーズすると、そのアイデアが盗まれるからという人がいます。そうであれば、誰かと共同研究する方法もあります。早くアイデアの答えを出すことです。続く年には研究費を獲得できる可能性が高くなります。

平成17年度文部科学省科研費で RNA と Microarray に関する予算配分は15億円余りと試算しました。NEDO の機能性 RNA プロジェクトでは5年間で75億円、17年度経済産業省の研究開発プロジェクトでは機能性 RNA に6億円、厚生労働省科研費 RNA と Microarray で1.5億円以上が付いています。その他、癌やエイズ、生活習慣病の研究など複合的な研究特別予算に RNA 研究が含まれています。企業は新しい Targets が出れば、予算を組み込む (財と人) 力があります。良いアイデアやベンチャーには投資する風潮も出来てきました。多くの方が新薬の Targets を探しています。新しい医薬、診断薬の Targets を教示できる研究と成果は、世界の産業を引き上げる活力になり、今はその始まりと言えます。特定領域 “RNA 情報発現系の時空間ネットワーク” のご活躍を期待しています。

プロフィール

1967年長崎大学(薬)修士課程修了, 1973年薬博(九州大学), 長崎大学, 助手, 助教授, イリノイ大学客員助教授, テンプル大学客員教授, MIT 上級研究員, ブリストルマイヤーズ スクイブ探索研究部長, キアゲンマーケティング部長を経て2004年10月から現職。

澤田 洋介

Yosuke SAWADA

(アンピオン株代表取締役)

特定領域研究 (RNA 情報発現系の時空間ネットワーク)

領域代表 中村 義一

総括班

評価グループ

志村 令郎 (自然科学研究機構)
堀田 凱樹 (情報・システム研究機構)
野本 明男 (東京大学 大学院医学系研究科)
谷口 維紹 (東京大学 大学院医学系研究科)
山本 正幸 (東京大学 大学院理学系研究科)

実施グループ

中村 義一 (東京大学 医科学研究所)
松藤 千弥 (東京慈恵会医科大学 医学部)
坂本 博 (神戸大学 理学部)
塩見 春彦 (徳島大学 ゲノム機能研究センター)
渡辺 公綱 (産業技術総合研究所 生物情報解析研究センター)
横山 茂之 (東京大学 大学院理学系研究科)
饗場 弘二 (名古屋大学 大学院理学研究科)
伊藤 耕一 (東京大学 医科学研究所)

計画研究

研究項目 A01 RNP マシン (班長: 中村 義一)

中村 義一 (東京大学 医科学研究所)
研究課題: 翻訳マシンの分子擬態とプリオン特性の研究

横山 茂之 (東京大学 大学院理学系研究科)
研究課題: RNA タンパク質複合体構造
分担者: 河合 剛太 (千葉工業大学 工学部)

内海 利男 (新潟大学 理学部 生物学科)
研究課題: リボソーム機能構造の分子解剖

井上 丹 (京都大学 大学院生命科学系研究科)
研究課題: リボザイム機能構造のネットワーク

渡辺 公綱 (産業技術総合研究所 生物情報解析研究センター)
研究課題: ミトコンドリア翻訳系の特異な分子間ネットワークと機能特性
分担者: 岡田 典弘 (東京工業大学 大学院生命理工学研究科)
鈴木 勉 (東京大学 大学院工学系研究科)

研究項目 A02 RNA 制御スイッチ (班長: 松藤 千弥)

松藤 千弥 (東京慈恵会医科大学 医学部)
研究課題: 翻訳リコーディング制御

伊藤 耕一 (東京大学 医科学研究所)
研究課題: リボソーム・翻訳諸因子の網羅的ネットワーク機能解析
分担者: 濡木 理 (東京工業大学 大学院生命理工学研究科)

饗場 弘二 (名古屋大学 大学院理学研究科)
研究課題: tmRNA によるトランス翻訳機構
分担者: 姫野 俵太 (弘前大学 農学生命科学部)

水本 清久 (北里大学 薬学部)
研究課題: 5' 末端キャップ構造による mRNA 動態制御
分担者: 稲田 利文 (名古屋大学 大学院理学研究科)

内藤 哲 (北海道大学 大学院農学系研究科)
研究課題: RNase による RNA 分解制御
分担者: 正木 春彦 (東京大学 大学院農学生命科学研究科)

星野 真一 (名古屋市立大学 大学院薬学系研究科)
研究課題: 翻訳と共役した mRNA 分解制御機構の解明

杉浦 麗子 (近畿大学 薬学部)
研究課題: RNA 結合蛋白質を介したシグナル伝達の制御に関する分子遺伝学的研究

研究項目 A03 動く RNA (班長: 坂本 博)

坂本 博 (神戸大学 理学部)
研究課題: RNA 結合タンパク質による細胞の増殖分化制御機構
分担者: 山下 朗 (東京大学 遺伝子実験施設)

萩原 正敏 (東京医科歯科大学 大学院疾患生命科学系研究部)
研究課題: リン酸化によるスプライシングと mRNA 輸送の制御機構
分担者: 谷 時雄 (熊本大学 理学部)

大野 睦人 (京都大学 ウイルス研究所)
研究課題: RNA 核外輸送の多様性と制御機構

井上 邦夫 (神戸大学 理学部)
研究課題: mRNA 局在化の制御機構
分担者: 平岡 泰 (情報通信研究機構 関西先端研究センター)

今泉 和則 (宮崎大学 医学部)
研究課題: 難治性疾患発症に関わる異常スプライシングの分子機構解明とその制御法開発

研究項目 A04 高次複合系 RNA 動態 (班長: 塩見 春彦)

塩見 春彦 (徳島大学 ゲノム機能研究センター)
研究課題: 高次機能性 RNA 結合蛋白質によるゲノム情報発現制御
分担者: 岡野 栄之 (慶応義塾大学 医学部)
塩見 美喜子 (徳島大学 ゲノム機能研究センター)

林 純一 (筑波大学 大学院生命環境科学研究科)
研究課題: ミトコンドリア tRNA 遺伝子突然変異導入マウスの病態解析と遺伝子治療
 分担者: 太田 成男 (日本医科大学 大学院医学研究科)

剣持 直哉 (宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター)
研究課題: リボソームの高次複合形質

阿形 清和 (京都大学 大学院理学研究科)
研究課題: 発生・再生における RNA 動態
 分担者: 中村 輝 (理化学研究所 生殖系列研究チーム)

神津 知子 (埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所)
研究課題: 機能性 RNA と治療デザイン
 分担者: 石川 冬木 (京都大学 大学院生命科学研究科)

公募研究

研究項目 A01 RNP マシン (班長: 中村 義一)
 大澤 匡範 (東京大学 大学院薬学系研究科)
研究課題: 翻訳終結と共役した mRNA 分解制御機構の構造生物学的解明
 分担者: 嶋田 一夫 (東京大学 大学院薬学系研究科)

西山 賢一 (東京大学 分子細胞生物学研究所)
研究課題: 大腸菌における Ffh/4.5S RNA に依存したタンパク質膜挿入経路の完全再構成

片平 正人 (横浜市立大学 大学院国際総合科学研究科)
研究課題: hnRNP A1/D、Musashi 及びアプタマーによる遺伝情報制御の分子基盤

奥野 哲郎 (京都大学 大学院農学研究科)
研究課題: 植物 RNA ウイルスのキャップ非依存性翻訳と時間的発現制御に関わる植物因子の同定

森井 孝 (京都大学 エネルギー理工学研究科)
研究課題: 機能性ミニチュア RNA タンパク質複合体の構築

井川 善也 (九州大学 大学院工学研究院)
研究課題: 分子デザインと人工進化の複合法で得られた新規リボザイムの更なる高機能化

前仲 勝実 (九州大学 生体防御医学研究所)
研究課題: セレノシステイン特異的伸長因子 SelB の結晶構造解析
 分担者: 尾瀬 農之 (九州大学 生体防御医学研究所)

吉田 秀司 (大阪医科大学 医学部)
研究課題: 100S リボソームの構造とその形成に関する蛋白質因子の機能の解析
 分担者: 和田 明 (大阪医科大学 医学部)

嶋本 伸雄 (国立遺伝学研究所 構造遺伝学研究センター)
 分担者: 中山 秀喜 (国立遺伝学研究所 構造遺伝学研究センター)
研究課題: 翻訳分子機械の 1 分子観察系の構築

研究項目 A02 RNA 制御スイッチ (班長: 松藤 千弥)
 程 久美子 (東京大学 大学院理学系研究科)
研究課題: Non-coding RNA に対する RNAi 法による体系的機能解析
 分担者: 高橋 史峰 (東京大学 大学院理学系研究科)

上田 卓也 (東京大学 大学院新領域創成科学研究科)
研究課題: 翻訳における終結と開始の連携機構の解明

田原 浩昭 (京都大学 医学研究科)
研究課題: 線虫を用いた RNAi 関与因子の遺伝学的同定と機能解析
 分担者: 青木 一真 (京都大学 医学研究科)

村上 浩士 (名古屋市立大学 大学院医学研究科)
研究課題: RNA の異常をモニターする細胞周期制御機構

柴原 慶一 (国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系)
研究課題: DDM1 によるヘテロクロマチン形成に RNA 分子が関与する可能性

清澤 秀孔 (理化学研究所 動物変異動態解析技術開発チーム)
研究課題: アンチセンス RNA による遺伝子発現制御機構の解明

今高 寛晃 (理化学研究所 タンパク質大量発現・精製研究チーム)
研究課題: 真核細胞再構成翻訳系の樹立
 : 翻訳におけるストレス反応機構研究のために

米山 光俊 (東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所)
研究課題: 自然免疫におけるウイルス二重鎖 RNA 認識機構の解析
 分担者: 藤田 尚志 (東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所)
 平井 玲子 (東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所)

富田 耕造 (産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門)
研究課題: RNA と蛋白質の複合体によるヌクレオチド選択の分子進化基盤研究

研究項目 A03 動く RNA (班長: 坂本 博)
 東野 史裕 (北海道大学 大学院歯学研究科)
研究課題: ウイルスタンパクによる CRM1 非依存的な ARE-mRNA の核外輸送
 分担者: 進藤 正信 (北海道大学 大学院歯学研究科)

廣瀬 哲郎 (東京医科歯科大学 大学院疾患生命科学研究所)
研究課題: 核内の RNP リモデリングと品質管理機構
 分担者: 福原 武志 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所)
 井手上 賢 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所)

広瀬 豊 (金沢大学 がん研究所)

研究課題: RNA ポリメラーゼ II CTD リン酸化制御による転写と RNA プロセシングの協調機構

小保方 潤一 (名古屋大学 遺伝子実験施設)

研究課題: 高等植物における葉緑体 RNA エディティングの分子機構の解明

分担者: 若杉 達也 (富山大学 理学部)

吉久 徹 (名古屋大学 物質科学国際研究センター)

研究課題: 核内に存在する成熟体 tRNA の生理的意義の解析 III

片岡 直行 (京都大学 ウイルス研究所)

研究課題: 核内におけるイントロン分解とスプライシング因子のリサイクル機構の解明

吉田 秀郎 (京都大学 大学院理学研究科)

研究課題: 細胞質 mRNA スプライシングによる小胞体ストレス応答の制御

入江 賢児 (筑波大学 大学院人間総合科学研究科)

研究課題: RNA 局在と翻訳制御による非対称分裂の制御機構

水田 啓子 (広島大学 大学院生物圏科学研究科)

研究課題: リボソーム生合成ファクトリー - rRNA 合成からリボソームサブユニット形成まで -

研究項目 A04 高次複合系 RNA 動態 (班長: 塩見 春彦)

矢野 環 (東北大学 大学院薬学研究科)

研究課題: ショウジョウバエ母性 RNA 局在・翻訳制御の共役における細胞核・細胞質連携の解析

渡辺 雄一郎 (東京大学 大学院総合文化研究科)

研究課題: 植物での RNA 情報の移行および発現制御

武井 延之 (新潟大学 脳研究所)

研究課題: 局所的 mRNA 翻訳マシナリーの活性化と脳高次機能

分担者: 水野 誠 (新潟大学 脳研究所)

大野 欽司 (名古屋大学 大学院医学系研究科)

研究課題: 神経筋疾患の原因となる pre-mRNA スプライシング異常症の分子病態研究

佐藤 豊 (名古屋大学 大学院生命農学研究科)

研究課題: 高等植物のシュート形成における低分子 RNA の役割

宮川 さとみ (大阪大学 生命機能研究科)

研究課題: マウス Piwi ファミリーを介した RNAi カスケードとレトロトランスポゾンの活性化

分担者: 仲野 徹 (大阪大学 生命機能研究科)

中屋敷 均 (神戸大学 農学部)

研究課題: Dicer 蛋白質の機能ドメイン分析とその機能分化の進化的解析

藤原 俊伸 (神戸大学 大学院自然科学研究科)

研究課題: 多細胞生物におけるリボソーム生合成制御システムの解明

影山 裕二 (奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科)

研究課題: ショウジョウバエ器官形成における mRNA 様非翻訳 RNA の機能

佐渡 敬 (国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門)

研究課題: アンチセンス RNA によるエピジェネティックな修飾の構築機構

中川 真一 (理化学研究所 中川独立主幹研究ユニット)

研究課題: 網膜の予定神経節細胞の核に局在するノンコーディング RNA の機能解析

中山 潤一 (発生・再生科学総合研究センター クロマチン動態研究チーム)

研究課題: 高次クロマチン構造の形成に関与する RNA 分子発現機構の解析

程 肇 (三菱化学生命科学研究所 研究部門)

研究課題: 哺乳類の概日時計遺伝子 Period1 の翻訳活性化に機能する Lark の解析

編集後記

例年年末に Science 誌に発表される Breakthrough of the Year に、2004 年は『Junk DNA』が選ばれています。その理由は;

The wasteland is rich in genetic gems; short stretches of regulatory DNA, transposable elements (sequences that hop from one place to another), coding sequences that yield tiny RNA molecules, and so on. (December 17, 2004)

この数年、ゲノムの 'junk' と呼ばれていた蛋白質をコードしない領域から各種の蛋白質に翻訳されない RNA (non-coding RNA または ncRNA と略されます) が転写され、これら ncRNA が遺伝子発現 (蛋白質をコードする遺伝子の発現) を時間的空間的に制御する、特に、抑制する機能を持つことが明らかになってきました。したがって、『セントラルドグマ』は以下のように修飾されました。

DNA makes RNA makes protein. In addition, DNA makes ncRNA makes no protein.

ちなみに、'junk' とは辞書 (Webster's New World Dictionary) によるとその定義は「old metal, glass, paper, rags, etc., parts of which may be salvageable for re-use」. 'garbage' (単なるゴミ) とは言わず、salvageable for re-use というニュアンスがある 'junk' をつけたところが、昔の人は偉い。

でも、junk DNA とそこから発現される ncRNA は、本当になにか重要なことをしているのでしょうか? 昨年 Nature 誌 (October 21, 2004) に出た論文のタイトルは『Mega base deletions of gene deserts result in viable mice』. gene deserts (遺伝子砂漠) とは、蛋白質をコードする遺伝子が全くない領域、つまり、junk DNA 領域。そこを 2M base 以上欠失させたマウスを作成したけど全くなんの表現型も出なかった、という結果を記載した論文です。著者らは 'Much ado about ncRNAs' という現状に気を使って、以下の一文を付け加えています

Some of the deleted sequences might encode for functions unidentified in our screen

仮に 'functions unidentified' があるとするならば、それは何か? それは、もしかしたら、『私』と『あなた』の違いかもしれません。つまり、個体差。しかも、親から子へ遺伝するタイプの個体差。この差は、多くの場合、「微調節 / fine-tuning」の差です。ヒトの場合、ゲノムの 98% 以上が non-coding 領域であり、ここから fine-tuning に関わる機能性 ncRNA が産生される。この領域にも『私』と『あなた』では 1000 塩基に一つの違いがある。一塩基の違いは、RNA の 2 次構造、たとえば、ヘアピン構造の変化や標的との相補的塩基対形成の強弱等に反映されるはず。以下空想 ----- この違いは、おそらく、fine-tuning のさらに微妙な差 (これが、おそらく、遺伝的にフィックスされた個体差) となって現れる。つまり、同じセットの蛋白質を発現しているが、そのなかのある特定の蛋白質の発現量、発現時期、発現場所が、それらを微調整する ncRNA の配列が微妙に違うことで、『私』と『あなた』とでは微妙に違い、しかも、このような微妙な違いが環境要因により増幅され-----

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 4 巻第 1 号 (2005 年 8 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



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