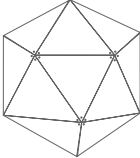
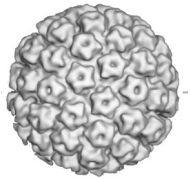


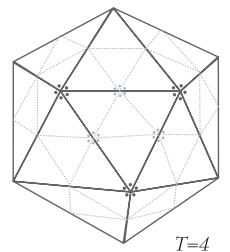
$$\triangle \times 20$$


$$\triangle \times 20 \times 3$$


$$\triangle \times 20 \times 3 \times \textit{Triangulation number}$$



$$\text{pentagon} \times 12 + \text{hexagon} \times 30$$



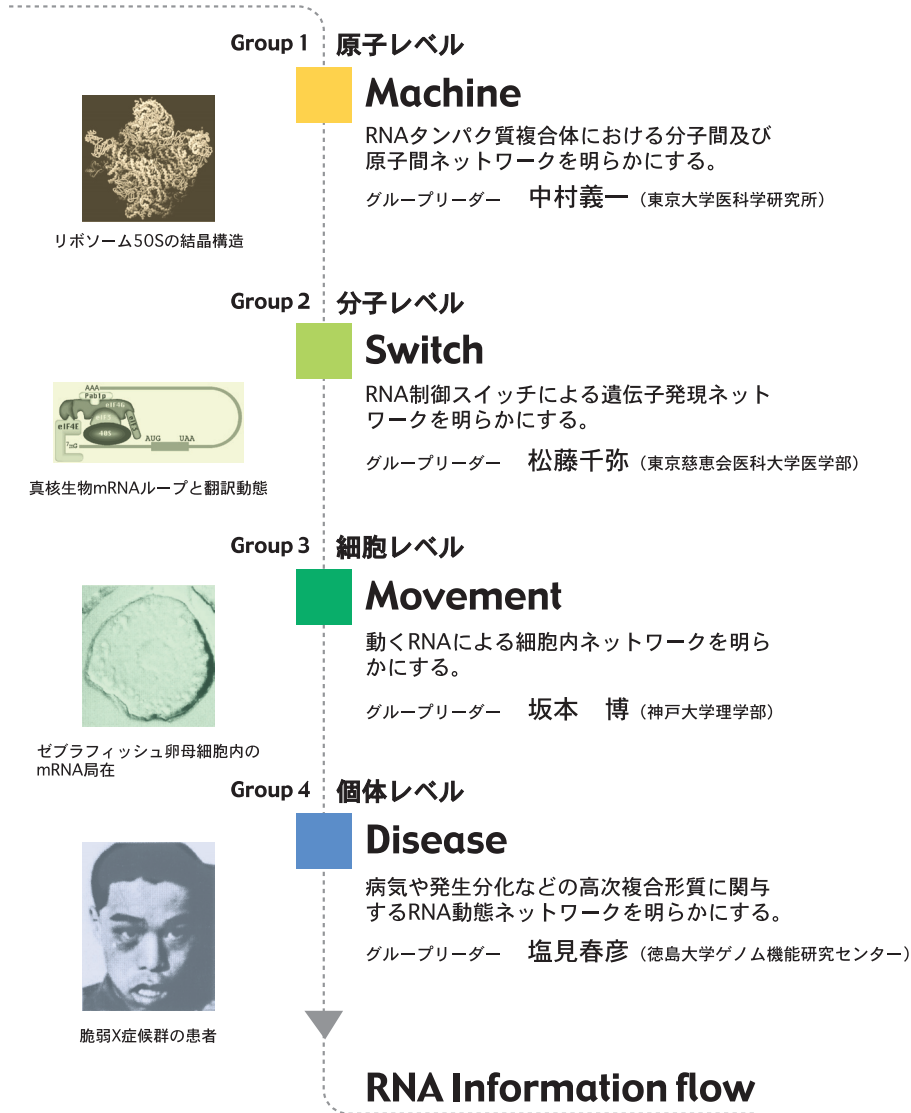
T=4

RNA Network Newsletter

Volume 5. Number 1. July 2006

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



CrickとWatsonがDNAの構造の次に考えていたのは、ウイルス構造の構築原理です。今年、彼らの「Structure of small viruses」という論文 (Nature 177: 473-475, 1956) が出てちょうど50年。この論文でのウイルスとは植物ウイルスのこと、つまり、RNAウイルス。この論文の出だしは「-- almost all small viruses are either rods or spheres. The purpose of this article is to explain this observation --」球状ウイルスが20面体様構造をとる理由は、球の表面を20の三角形に分けることが同一の構造(サブユニット)を繋ぎ合わせて殻を作る最も良い、つまり、熱力学的に最も安定な構造だから、ということのようです。したがって、生物界ではこのカタチが優勢である。彼らの仮説が証明された最初の例が、tomato bushy stunt virusの粒子構造であり、これが20面体様でした。単純な20面体の場合、1面のカタチは三角形です。しかし、20のサブユニットからなるウイルスはできません。これは、三角形は3-fold-symmetry (3回対称)ですが、一つの蛋白質は3-fold-symmetryを持つことはできないので、三角形を形成するためには同じ構造の蛋白質が3つ会合する必要があります。したがって、1面を構成する蛋白質(サブユニット)の最小数は3。3x20は60。一般にウイルスは60xNのサブユニットで殻(capsid)を形成します。このNはT(triangulation)ナンバーとも呼ばれ、T=1, 3, 4, 7, 9, 12, ...。T=4の場合、自由エネルギーを最小にするため、1つの三角形を4つに分け、サブユニットをそれぞれのコーナーに配置します。つまり、12x20のサブユニットからなります。したがって、それぞれのコーナーでサブユニットが形成するカタチは、五角形(5量体)と六角形(6量体)です。そこで、五角形(5量体)x12と六角形(6量体)x30となります(5x12+6x30=12x20)。一方、サッカーボールは五角形x12+六角形x20の構造をしています。ただし、今回のワールドカップでは14枚のプロペラ形のパーツを特殊な接着剤で張り合わせたボールが使用されました(ちなみに、このボールは広島にある会社が開発したそうです)。

DNAウイルスの場合も、粒子が小さい場合は、20面体であることがわかり、20面体はRNAウイルスに特有のカタチではありません。

さて、今年12月、RNA国際学会(RNA 2006 Izu)を伊豆で開催します。中村領域代表の「趣味」で大仁ホテルという渋い(池波正太郎が愛用し、長島茂雄が現役時代、冬のトレーニングをした)ところです。
 (編集人 塩見春彦)

雑感 中村義一	2
<hr/>	
■みーていんぐりぼーと■ Keystone Symposia ‘RNAi and related pathways’ 岡村勝友, 岩崎信太郎	2
第4回特定合同班会議 吉浜麻生	6
<hr/>	
随筆: RNA and I 井川洋二, 杉浦昌弘, 村上洋太, 濡木 理, 柴原慶一 内匠 透, 奥野哲郎, 姫野俵太, 富田耕造, 西山賢一	9
<hr/>	
若者達 この夏, RNAと僕 森田鉄兵	37
私とウイルス 若井ちとせ	40
ナンセンストーク 鹿島 勲	43
<hr/>	
Society ストーリーと生命観 山岸 敦	46
勝手に思っていること 藤原俊伸	48
切磋琢磨できる科学者になろう! 菅 裕明	51
<hr/>	
Business 時の流れとともに 水谷隆之	54
<hr/>	
若手の会・案内 富士の裾野でフロンティアスピリットを燃焼させましょう!	56
<hr/>	
国際シンポジウムのお知らせ RNA 2006 Izu “Functional RNAs and Regulatory Machinery”	59
<hr/>	
私のその1枚 私の一枚 武藤あきら	60

RNA Network Newsletter

Volume 5. Number 1. July 2006

CONTENTS

雑 感

中村 義一 (領域代表)

日本のワールドカップが終わった。4年前の興奮と4年間の期待がうそのような、むなしい3戦だった。大学時代、軟式庭球に明け暮れて、関西リーグの1部にかろうじてでもとどまりながら、痛感したことは、球技の戦いで勝敗をわけるのは、技量よりも、戦う人間の「格」の違いだということ。アグレッシブ、ハングリー、クリエイティブ云々と表現してもいいが、「人間力」の「格」の違いが、ワールドカップで露呈した。ジーコは、戦術の大枠だけを示し、あとは選手個人に自分の能力を最大限に出すことを求めたが、それに応えうる「格」の人間は、中田英しかいなかった、あるいは4年間で、そこまで人材が育たなかった、ということだろう。

「格」を上げるということは、満ち足りた環境で育ってきた今の日本の若者達、J1でプレーする選手にも、簡単とは思えない。もって生まれた資質や育った環境が、大きく、あるいは決定的に影響する。しかし、この壁をこえなければ、世界に通用しない、ということがワールドカップの教訓。これは、なにもスポーツに限ったことでもなからう。

アグレッシブ、ハングリー、クリエイティブ云々と表現してもいいが、「人間力」の「格」の違いが、ワールドカップで露呈した

本特定領域も、あと8ヶ月となった。領域代表としては、次期RNA特定領域研究の発足を支援し、これにつながらなくバトンを渡すことを、最大のミッションと考えている。RNA研究では「格」ある研究者を育成し、世界的な研究を生み出していきたい。皆様のご協力をお願いする次第です。



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 ◆

Keystone Symposia RNAi and related pathways に参加して

岡村 勝友

(国立遺伝学研究所)

この学会に参加するにあたって、見ておきたいことがあった。どの分野でも同じことかもしれないが、私は最近、miRNAの機能を知るために、いったいどういった方向で研究を進めていけばよいのか考えてしまうことが多い。miRNAの発見当初は、個々のmiRNAが少数の標的の発現を抑制し、発生過程の制御に重要な働きを持っていると考

えられてきた。しかし最近では、miRNAは少数の標的の発現を制御するというよりも、特定の細胞で発現することが好ましくないmRNA全般に作用すると考えられるようになってきている。しかも、多くのmiRNAは、転写による発現調節をより厳密にするための補助的な役割を果たしているのではないかとも思われるようになってきている。私は、

これまで miRNA の機能を欠く変異体の発生異常を解析していくことが miRNA の本当の機能を知るためにもっとも重要なステップだと考えてきた。しかし、私が思っていたほど話は簡単でないようである。例えば miRNA 生成に必須であると考えられる Dicer の機能を完全に欠くゼブラフィッシュ変異体についての昨年の報告は、私にとって非常にショックであった。miRNA は組織分化などの発生過程に重要であると予想されていたので、Dicer 変異体のようにすべての miRNA の機能を欠損させれば、発生が初期で止まってしまうたり、正常な形態形成が全くできなかつたり、というような顕著な表現型を示すだろうと期待していた人が多かったと思う。しかし、この Dicer 変異体は、さまざまな発生異常は認められるものの、予想を裏切り、ちゃんとした魚の形をした胚を形成することが報告された。また最近では、ショウジョウバエにおいても、いくつかの miRNA 遺伝子の変異体が外見上、顕著な発生異常を示さないことが発表されつつある現状である。個々の miRNA の機能を欠損させても、簡単に検出できるほどの大きな異常をもたらさないことが多いのかもしれない。この分野で世界のリーダーとなっている研究者たちが、発生過程における miRNA の機能についてどう考えているか、また、今後どう研究を進めようとしているのか、感じることができればと思った。

彼と話した中で印象的であったことは、いくつかの実験で期待と異なる結果が得られ、悩みながらも、ネガティブな結果も含めて、さまざまな実験から新しい事実を発見し、そして次の疑問の解決へと向かっているように感じられたことである

私は海外の学会に参加するのも初めてで、自分の発表がある訳でもないのに、行く前からすごく緊張していた。飛行機の中でもあまり熟睡はできなかったので、バンクーバーの空港についた頃は、頭がよく働いていなかった。入国審査は結構混んでいて、長い列ができていた。その列の中でしばらく待っていると、どこかで見たことがある人が同じ列に並んでいた。偶然、その人が持っていた入国カードの名前が目に入った。“Victor Ambros”と書いてあった。最初の miRNA である lin-4 を発見した Ambros 博士も、これから同じ会場に行こうとしているとわかった。「ああ、これが国際学会なんだな。」とその時、改めて感じ、眠気も忘れてしまった。

実際の発表は、miRNA 以外にも small RNA が関わる現象のメカニズムから機能までさまざまなテーマで行われていた。発表が始まると本当に活気があり、口頭発表もポスター発表も、みな誇らしげに生き生きと発表しているように見えた。ポスター発表ではディスカッションも盛んに行われていた。聞くところによると参加者は 500 人くらいになっていたらしいが、私のようにどう研究を進めていったらよいかわからずに悩んでいる人間など、この会場にはいないようだと感じてしまった。学会のテーマが RNAi と関連の

現象だっただけあって、私の興味とあっていて、私自身も発表を聞いている間は興奮しきりだった。なかでも最も私の印象に残っているのは、前述のゼブラフィッシュ Dicer 変異体を作成した Giraldez 博士らの発表だった。彼らは、miR-430 という miRNA が母性 mRNA を発生の特定の時期に胚から除去する働きがあることを報告していた。miR-430 の標的配列が必ずしも他種のオルソログの遺伝子内で保存されているわけでないということも、興味深い事実である。これまで、いくつかの miRNA 標的予測プログラムは他種との保存性に重きを置いているため、このような予測法では多くの標的が見逃されることになる。(これらの結果は学会直後に Science Vol. 312, no. 5770, pp. 75 - 79 に掲載されているので、興味のある方は参照ください。)

ゼブラフィッシュ Dicer 変異体では予想していたほど大きな異常を示さないけれども、そこで得られた手がかりから、miRNA の機能に迫るために、さまざまな手法を用いて詳細な解析を行っていることが印象的であった。とても丁寧な仕事をしていると感じた。他にも口頭発表の多くは新しい話が含まれていて、興味深いものが多かった。このように、私も発表が行われた 5 日間、本当に楽しみながら発表を聞くことができた。次々に新しい話が出てくるので、とても刺激になった。また、ある日の昼の休み時間に口頭発表の演者の一人と個人的に話す機会が得られ、彼が現在考えていることや行ってきた実験のことなど、いろいろな話を聞くことができた。その中で、彼は発生過程における miRNA の機能を調べようとして、いくつかの機能欠損実験をしたけれども、期待したような顕著な表現型は見られなかったことを残念そうに語っていた。私も不安に感じていたように、実際に生体内での miRNA の機能を調べるのは予想以上に難しいらしい。しかし、彼と話した中で印象的であったことは、いくつかの実験で期待と異なる結果が得られ、悩みながらも、ネガティブな結果も含めて、さ

ら発表を聞くことができた。次々に新しい話が出てくるので、とても刺激になった。また、ある日の昼の休み時間に口頭発表の演者の一人と個人的に話す機会が得られ、彼が現在考えていることや行ってきた実験のことなど、いろいろな話を聞くことができた。その中で、彼は発生過程における miRNA の機能を調べようとして、いくつかの機能欠損実験をしたけれども、期待したような顕著な表現型は見られなかったことを残念そうに語っていた。私も不安に感じていたように、実際に生体内での miRNA の機能を調べるのは予想以上に難しいらしい。しかし、彼と話した中で印象的であったことは、いくつかの実験で期待と異なる結果が得られ、悩みながらも、ネガティブな結果も含めて、さ



伊豆にある亀専門の水族館に行ったときの写真です。

さまざまな実験から新しい事実を発見し、そして次の疑問の解決へと向かっているように感じられたことである。やはり、いろいろなことを考え、いろいろな可能性を試してみないことには、何もわからないのだなと思った。

miRNA のみに限らず、RNA 結合蛋白質による遺伝子発現制御というのは、なぜかつかみどころが無く、解析が難しいことが多いように思う。DNA 結合蛋白質を介した転写制御のみでは十分に制御しきれない微妙な調節の部分を RNA 結合蛋白質が担っているためなのかもしれない。それでも、多くの RNA 結合蛋白質が無脊椎動物からヒトに至るまで高度に保存されている。また同様に、たった 21 塩基長ほどしかない miRNA ではあるが、ショウジョウバエとヒトで簡単にオルソログが見つけれられてしまうほど、配列がよく保存されているものもある。このようなことから、私には、これらの RNA 結合蛋白質や miRNA は、生物にとって何かとても重要なことをしている気がしてならない。それでも容易に機能を解析することができないのは、簡単に観察できないほど微妙な調節を行っているからなのかもしれない。私は簡単に解析ができないというところにも魅力を感じていると思う。魅力を感じながらも、自分の研究に

重要なのは期待と異なる結果が得られたときに、予想を裏切られたのはなぜなのか、その裏には何か重要な事実を見落としていないか、ということについていつも考えていられることなのだと思う。いつでもそういう姿勢を忘れない人たちが、大きなスクリーンの前で発表していたのではないか

明確な方向性を与えられず、悩んでいるのだと思う。

それぞれ人によって立場は違っていると思うが、会場に集まった多くの聴衆の前で華々しい発表をしている人たちですらも、もしかすると私と同じように不安や悩みを抱えながら研究をしていた時があったのかもしれない。重要なのは期待と異なる結果が得られたときに、予想を裏切られたのはなぜなのか、その裏には何か重要な事実を見落としていないか、ということについていつも考えていられることなのだと思う。いつでも

姿勢を忘れない人たちが、大きなスクリーンの前で発表していたのではないか。私は、今回の Keystone Symposia に参加して、そんなことを感じた。

プロフィール

1998年 北海道大学水産学部卒業、2000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修士課程修了、2004年 徳島大学医学研究科博士課程修了。2004年より国立遺伝学研究所 プロジェクト研究員、現在国立遺伝学研究所 学術振興会研究員。

岡村 勝友
Katsutomo OKAMURA
(国立遺伝学研究所)

◆ みーていんぐりぼーと I ◆

Keystone Symposia

— RNAi and Related Pathways —

岩崎 信太郎

〔 東京大学大学院総合文化研究科
広域科学専攻生命環境科学系 〕

RNAi といえば周知の通り、現在最も hot な研究分野です。その研究者たちが一堂に会した Keystone Symposia RNAi and Related Pathway (2006年1月26日～31日) のレポートをしたいと思います。

当時、学部4年生だった僕がこのシンポジウムに参加できたことは、ひとえにわがままを聴いてくださった研究室のボス、渡辺雄一郎先生のおかげに他なりません。この場

をかりて深く感謝したいと思います。また、初対面にも関わらず、このような誌面で文章を書ける場を提供していただいた塩見春彦さんにも感謝したいと思います。今回のシンポジウムに参加できたことは僕の研究者としての人生を決める上でとても大きな出来事になりました。まだまだ研究者として新米なので、科学的な内容は書けませんが、僕が感じた率直な感想を書きたいと思います。

今回のシンポジウムの開催地はカナダ、バンクーバーです。会場となったのは国賓クラスも宿泊するというフェアモントホテル・バンクーバーという高級ホテル。さすが、熱い研究をしている奴らは、選ぶ会場もなかなかのもんだなあ、と感心。

今回のスピーカーはいつも論文でよく見かける大御所ばかりで、そんな人たちがどんな人間なのか恥ずかしながらミーハーな気持ちでした。僕にとって彼らはちょっとしたアイドル的な存在です。Mello,

Baulcombe, Carrington, Voinnet, Bartel, Fire, Vaucheret, Narry Kim, Hannon, Zamore, Jacobsen などなど。「ははあ、あいつらがそうか」と顔を覚えるだけで少し研究者として成長した気にすらなりました。彼らに対し、総じて感じた印象は、「若い」ということです。年をとっていても若くみえるという人たちもちろんいるけれど、単純に若くしてラボをもち、しかも結果をバンバン出しているという研究者が海外にはたくさんいるんだ、ということが驚きでした。日本だとたいがい

姿をみれば年でポストかわかるものですが、外国ではそういう日本の常識は通用しないものらしいです。たまたま28～32歳くらいと思われる中国系男性と同じテーブルで食事をする機会があり、見た姿で判断し、“Are you postdoc?”とたずねると“No, I'm Professor.”という答えが返ってきて“Really!?”と思わず二度三度確認してしまったことがありました。海外では歳は関係なく実力があればラボをもつことができるらしいということを思い知らされた瞬間でした。日本では実力もちろん大切ですが、それ以前にポスト自体が少なすぎるのでなかなかそういうこともないのでしょう。

いつもスゴイ論文を出してくる大御所たちの発表はやはりスゴイものばかりでした。多くのスピーカーがまだ論文になっていない内容を発表していました。もうここで話すぐらいだから、今投稿中というレベルにあるか、あるいは「俺がやってるんだからお前らやるなよ」という牽制球なのかもしれません。(この文章を書いている5月でも当時のデータが論文になってでてきていないことから考えるとだいぶ早い段階のデータを出していたんだと思います。)

よく「自分ぐらいが思いつくようなことは他のみんなも思いつく」と言われるけれど、案の定、自分たちがやろうとしている

こととほとんど同じことを発表しているグループがありました。まずい・・・スピードで完全に負けている・・・こうなったら、視点を少し変えて実験しないと・・・今回のシンポジウムで発表された内容はおそらく数ヵ月後には論文になっていると思いますが、今負けていることを知ると数ヵ月後知るとではその後の出足が全く違います。競争相手がいる中で相手より先に出ようと思ったら、こういうシンポジウムで相手が何をやっているか、次にどういう研究をしようとしているかを知ることが非常に重要だと

いうことを思い知らされました。特に相手がお金もあって人もいる Big Lab だと、こういったシンポジウムで相手の進行状況をみていかないと全く勝負にならないということを感じました。

また、「大御所」と呼ばれる人たちは、シンポジウムの合間あいまにいつも数人集まってなにやら熱心に話し合っている姿が見られました。ほとんど同じ時期に同じような内容の論文が publish されていることがよくありますが、ああ、こういうところで「談合」してお互いの研究

の方向性やら実験方法やらいつ論文を投稿するだとかを決めているんだなあ、ということがわかりました。むしろこのシンポジウムはそのためにあるのかも?! いつもすごい journal に論文を連発している奴らはどうしていつもフロントランナーでいられるんだろうかと疑問でしたが、その理由はこういう所にあるのかもしれませんが。自分もいつかはこの「談合」のなかに入れて欲しいなあと思わされました。

僕はこのシンポジウムで「海外に出ること」の必要性を

日本だとたいがい姿をみれば年でポストかわかるものですが、外国ではそういう日本の常識は通用しないものらしいです

ああ、こういうところで「談合」してお互いの研究の方向性やら実験方法やらいつ論文を投稿するだとかを決めているんだなあ



左から我がボス渡辺雄一郎、PostDocの竹田篤志、神津知子さん(埼玉がんセンター)、協和発酵のお兄さん方、塩見美喜子さん。こういうシンポジウムでは初対面の方々とお話できる機会があるのもいい所です

ひしひしと感じました。もし今後研究者という、経済的にも充実しているとは言えない険しい道をあえて選ぶのなら、世界のトップを走れるぐらいの研究者になりたいと考えるのが信条というものです。今回のシンポジウムで研究の最先端をいっている人間をみてその気持ちがより一層強くなりました。どうしたら、今回のような大きく国際的なシンポジウムでステージに立ち、研究内容を発表できるような立場になれるのでしょうか。くしくも今回のシンポジウムで日本人として発表されていたのは塩見美喜子さんだけです。経済の分野では日本は世界第二位の国ですが、どうも科学の分野ではそうもいかないらしいということが今回のシンポジウムでも表れています。もし、研究者として大成したいと思ったら海外に出て世界で最先端の研究とそれが生まれるシステムを肌で感じてくる必要があるのではないかと思っています。では、どのタイミングで海外に出るべきか、ということが問題になります。英語を身につけるという意味ではなるべく早く、それこそ大学院を海外のLabで過ごすほうがいいと言う人もいます。逆に、ある程度研究者としてトレーニングを積んでからのほうがしっかりした結果を残せるという人もいます。ん～、悩ましいところですよ。

少し話がそれましたが、とにかくにも今回のシンポジウムは最終日までエキサイティングな発表・ポスターが続きました。よく「いい研究は終わった研究だ」ということを耳にしますが、このシンポジウムが素晴らしいものだった反面、大まかなところは研究されてしまっていて、残っている部分は少なくなってきているということを感じました。ただ、その中で細胞生物学的なことをやっている人はそれほど多くないのかな、という感じを受けました。細胞の写真を見せてどうこう議論している人はそれほど多くなかったと思います。その部分ではまだこの分野もやれることが残っているかな、と思います。

今シンポジウムに参加して、モチベーションが上がったことはもちろん将来についてのビジョンも見えてきたものがあります。どういう研究者を目指すべきか、どうすればそういう研究者になれるのか、考えるきっかけになりました。来年も絶対行こうと思います。

プロフィール

2006年東京大学教養学部卒業。現在、東京大学大学院総合文化研究科広域化学専攻生命環境科学系 渡辺研究室 修士課程1年。

岩崎信太郎

Shintaro IWASAKI

(東京大学大学院総合文化研究科
広域化学専攻生命環境科学系)

◆ みーていんぐりぼーとII ◆

班会議レポート

(宮崎1 / 11 - 1 / 13)

吉浜麻生

(宮崎大学フロンティア科学実験総合センター)

第4回合同班会議は、2006年1月11日から13日まで宮崎市のシーガイアで行なわれました。私は、スタッフとして参加させていただきましたので、その感想を書きます。会議の内容はとてとてもとてとても興味深かったのですが、できるだけそれ以外の話、シーガイアの様子や懇親会の様子、裏方としての感想などを中心に書いてみようと思います。

宮崎大学の剣持先生の下で博士研究員として働き始めてから4年の月日が経っていたのですが、シーガイアに宿泊したのは初めてでした(いろいろ事情がありまして…)。ホテルの部屋の鍵を開けると「玄関にしては広いし、でも寝

るとこないし。」という空間に、まず戸惑いました。玄関ルームは大きく縦長の六角形で、前方には人生の選択を迫る時のような扉が4つあったのです。まず、本能的に遠い方の正面の扉を開けてベッドルームがあることを確認しました(正しい選択でした)。お部屋はツインルームでしたが、リゾートらしく広々としていて、ベッドも窓も大きかったです。その次に、横のスライド式の大きな扉を開けたのですが、オートで明かりが点くと、目の前に黒いコートが浮かび上がり、「うわ！」と声を出る程びっくりしてしまいました(ベタですが)。そこはコートや靴を置くためのスペースだったのです。私は弘前大の牛田さん(弘前大学)と相部屋で、牛田さんが先にお部屋に入られて荷物を置いて

であることを知っていたのですが、こういう心の準備はしていなかったのです（やられました）。もう一つの扉はトイレで、残り一つの扉は洗面台と奥には、なんと！ガラス張りのバスルームがありました（いろいろと妄想してしまいます）。

その次に思い出すのは、朝ご飯のバイキングの種類の高さです。食い意地が張っている訳では無いのですが、「全種類食べられないよ～」とニヤニヤしながら、凝ったおかずやらパンケーキやらを覗いていたような気がします。決して食い意地が張っている訳では無いのですが、班員の発表の際に、スライドの提出状況が芳しくなかったり、午前の発表の時間が延びて延びて延びて延びて…お昼休みが短くなりそうな気配が出て来た時には「お弁当が食べられないかも!？」と不安になったものです。食べ物の恨みは深いと、昔から良く言われていると思います。

最も印象深いことは、なんと言ってもRNA班特有のエンドレスな懇親会でしょう。ホテルが準備した豪華な夕食の後、宿泊用の建物の廊下を歩いていると携帯電話が鳴りました。こういう時は剣持先生からです（やはり）。「えっと、今は何しているの？」と言う声が、電話からだけではなく、ちょうど歩いていた廊下のすぐ側の部屋からも聞こえたの



懇親会にて。右から2番目の立っているのが筆者

で、「廊下歩いていますけど…」と答えながら、誰かの靴が挟んである怪しい扉を開けてみると、既に数人の人達で飲んでいる所でした。私がタイミング良く登場したのが相当おもしろかったらしく、「すごい!」とか「なんで分かった?」と、ラボの研究報告の際には聞いたことのないお褒めの言葉を頂きました（うれしい）。一度、部屋に戻って荷物を置いた時に、ポストクの上地さんと比嘉さん、修士の学生に連絡を取り、「剣持先生が飲もうって言っているから。」と集合をかけました。ラボのメンバーで先ほどのお部屋を訪ねたところ、さらにたくさんの人達が集まっていて、再度、私がタイミング良く登場した時の話をされました（褒められて育つタイプです）。シーガイアの売店のビールは高いようで、「同じ値段なら…」という選択で、宮崎の地ビール「ひでじビール」が買ってきてありました。おいしかったです。こういう飲み会…ではなく懇親会でいつも聞かれるのが「剣持先生ってどんな人?」です。「やさしいです。」と答えても「それだけじゃないでしょ。」と、何か別の答えを要求されます。そうですね、実は、ここだけの話ですが…。怒るとめっちゃ怖いんです。先生が怒ると頭から氷の角が生えて来て、それが怒りの程度に合わせて空に向かって飛び出し、重力で地上に戻ってきた際に、私の頭や心にグサグサ刺さってとても痛いんです（泣く子も黙る恐ろしさです）。あと、超能力者のような才能あります。私が以前、腕時計を無くしたときに、剣持先生が「腕からすると抜けて、バイクのグリップが腕時計しているんじゃないの? あはは。（←自分でウケてる）」とおっしゃった事があって、周りで聞いていた人達と「考えにくいです。」と返事していたのですが、なんと！ほんとにバイクのハンドルに腕時計がかかっていたのです。正確にはハンドルの中間にある鍵穴のところにあったので、鍵を抜き取る時に落ちたのでしょう。「ハンドルにかかっていた。」と剣持先生にご報告すると「ほーら、やっぱり。」と得意そうにされるし、こち



▲最終日、ミヤチクにて宮崎牛を食べました▼





5月27日に今泉研，剣持研，修士課程の学生さん達とソフトボール大会をしました

らは勘の良さに妙に感心すると言うか、なんと言うか…。それでもって、この文章を読んでも「まったく…」と苦笑いするような心の広い先生でもあります。懇親会では、研究者達の楽しいお話をいろいろお伺いしていたのですが、段々と次の日の会議が心配になってきました。そして、部屋の主がうとうとし始めた頃、やっとお開きになりました。毎回思うのですが、みなさん、ほんととタフですね。

メインの会議では、私はマイク係と照明係をしました。会議の最初の頃はスライドの暗さと部屋の明るさが合わなくて、剣持先生と目が合った、じゃなくて睨まれたのですが、シーガイアのスタッフとの連携プレーがなっていませんでした。実は、部屋の明るさを調節する照明のつまみを巡ってバトルがありまして、「どーぞ。」「え？いいんですか？」みたいな遠慮と譲り合いの応酬があったような無かったような…。申し訳ございませんでした。あと、名札や名簿、プログラムなど、きめ細やかに準備して下さったのは松藤先生（東京慈恵会医科大学）と先生のラボの方達で、私達は会場での仕事以外はあまりしていません。それなのに、懇親会の壇上で拍手されるし、今泉先生（宮崎大学）には学生だと思われるし、先生達の研究報告は勉強になるし、しょっぱい温泉には入れるし、班会議のレポートは頼まれるし…。とおいしいことづくしでした。松藤先生、ほんとにありがとうございます。

HP: <http://ribosome.med.miyazaki-u.ac.jp/labo/>

最後になりますが、私の自己紹介を少しさせてください。真核生物のゲノム内に広がるイントロンの進化に興味を持っています。そこで、コンピュータを用いてエキソン・イントロン構造の比較をしたり、また、大腸菌を用いた実験を行っています。これがうまく行った際には是非、班会議やRNA学会にてご報告させて頂きたいです。趣味は、バイクでお出かけすることで、最高は300km走ったことです。なんと50ccの原付スクーター！ラボの人達は呆れていて、「とにかく携帯電話のつながらないところに行かないでよ」と心配してくれます。でも、他のライダーに手を振ったり、道の駅を巡ったり、鹿児島まで行ったり、白バイの前ではぶりっこしたり、国道という名の酷道で転んだり、山道でガス欠になってしまい心細くバイクを押して歩いたり、ヤンキーバイクに煽られたりするの、実は楽しいのです。そして、食事では好きな料理を最後に食べるタイプで、楽しみはとって置くタイプで…、ということで、今回の原稿が遅れてしまいました。申し訳ございませんでした。

プロフィール

宮崎大学フロンティア科学
実験総合センター，ポスドク

吉 浜 麻 生

Maki YOSHIHAMA

〔宮崎大学フロンティア
科学実験総合センター〕

◆ 随筆：RNA and I ◆

Friend ウイルス研究が演じた大逆転劇

井川 洋二

〔 理化学研究所 名誉研究員
東京医科歯科大学 客員教授 〕

I. レトロウイルス学を専攻した契機

医学部卒業後、医学系研究科（病理形態学）に入り、故太田邦夫教授が主宰する東京医科歯科大学第一病理学教室で研究を開始し、二年の時、同教授の兼務する癌研究所病理部に移った。当時、太田先生は、トリ白血病ウイルス、マウス肉腫ウイルスなどに興味を持って居られ、何編かの総説を読まされた。急性に白血病や肉腫を起こすウイルスは発癌機構の研究には恰好な研究材料であった。

当時の癌研究所は理研からエール大学に留学して戻られた中原和郎先生が所長で、米国の C. Friend 女史（スローンケタリング癌研究所）より、短期にマウスに白血病を起こす Friend ウイルスを貰って居られた。そこでこのウイルスによる腫瘍病変の病理学的解析を、放医研に移られた春日孟先生の後を継いで開始した。1962年の事である。

II. Friend ウイルスの起こす脾限局巣

このウイルスは、C. Friend 女史がラットの Ehlich 腹水癌細胞からの抽出液をスイスマウスに接種し、1年数ヶ月後に発生した脾腫から分離したもので、1956年に、J. Exp. Med. 誌に報告した。接種後1～2週で得られる脾腫は、その組織像から、未分化細網細胞肉腫とされていたが、この短期の腫瘍発生は、本物の腫瘍か疑われていた。“それでもこの病変は、何度でも起こるんです”と C. Friend 女史が演壇で泣いて主張した話は有名である。

腫瘍性が疑われたので、J. Furth や D. Metcalf（オーストラリアから留学中）ら米国の研究者は、移植系、培養系の研究を中心にした。私は脾の初期巣の解析に回った。当時、太田邦夫先生は、初期病変には、なおそれを起こした原因が潜んでいると説かれて居られた。

こうして、私は、Friend ウイルスを希釈してマウスに接種し、その脾の病変を経時的に観察した。接種後数日の脾には、被膜下に白い斑状の細胞の集簇がみられ、これを脾限局巣（Spleen focus）と呼んだ。感染した1個の細胞が増

える（モノクローナル）ではなく、ウイルスが伝播して沢山の細胞が増える（ポリクローナル）なので、従って、脾限局巣はコロニーではなくフォーカスなのである。

この Friend 病脾限局巣を電子顕微鏡で観察すると前赤芽球様の細胞が集まっており、それらの中には長い脚を伸ばした細網細胞の突起が介在し、全体として大きな血島（Blood island）のようにみえた。

更に、この急速に増える細胞群の性格を知るために、皮下移植系、腹腔移植系（腹水系）を沢山作り、更に培養系も樹立した。

この Friend 細胞腹水系の細胞でのヘムの合成を証明し、赤血球系由来を明らかにしてくれたのが、東大第三内科の高久史磨先生と佐々茂先生で、米国誌 Proc. S. O. C. に出版された。1968年のことである。

腹水系、培養系の Friend 細胞は形態学的にも赤血球への分化傾向を示したので、Friend 病は腫瘍性赤芽球症としたが、更に赤血球系起源を明確にしたのが、赤血球膜抗原の証明で、当時大阪市大に居られた古沢満博士がその特異抗体を得ていて、前述の脾の限局巣をこの蛍光抗体で染めると、殆ど全ての細胞の表面が染まって網状を呈した(写真1)。

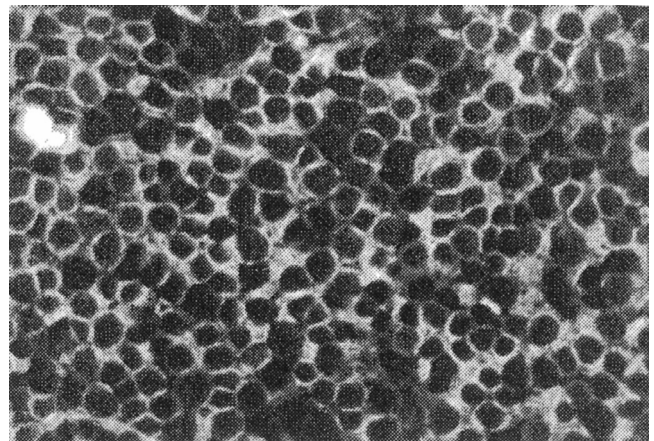


写真1 脾限局巣の切片を蛍光で標識した赤血球特異膜抗体で染めたもの。殆どの細胞が陽性である。

III. 東京での国際癌会議の縁で NCI へ出向

1966年の国際癌会議を癌研究所の吉田富三所長が組織し、がんウイルス関係の会場をお世話したのが縁で、Frank Rauscher, Jr. 博士 (Rauscher 白血病ウイルスの発見者)、John B. Moloney 博士 (Moloney 白血病ウイルス、Moloney 肉腫ウイルスの分離者) と親交を得、1971年1月～1973年3月の間、癌研究所病理部から米国国立癌研究所 (NCI) へ出向した。

当初は超微造血病学研究室の室長として招かれたが、ベトナム戦争の激化で外国人の雇用が制限され、止むなく試験を受けて NIH の Fogarty 国際フェローとして、NCI に務め始め、後に Visiting Scientist に昇格して貰った。

この NCI 滞在中に、米国の研究行政の一端を学んだ。J. B. Moloney 博士が長をしているウイルス白血病・リンパ腫部門 (VLLB) の Staff Meeting に observer として出席し、発言の多い Robert Huebner 博士 (George Todaro 博士と共に Oncogene の提唱者) の扱いなど、大いに参考になった。F. Rauscher, Jr. NCI 所長も時々、昼食に誘ってくれた。NIH 構内ではアルコール類は厳禁だが、NIH の向かい側の海軍病院では将校クラブで薄いマーティニが飲める。所長が直接私の部屋に来るのはまずいらしく、いつも近くの道に車を止めて待っていた。何か NIH は軍隊組織の匂いがした。

ワシントン DC の国立動物園の近くにある Woodley Liquor Store のおやじがブルゴーニュワインを教えてくれたのもこの頃である。当時有名だった Napa Valley の Inglenook Winery が今や、Francis Coppola の奥さんの始めた Niebaum Winery に吸収されるとは、いずれの業界も栄枯盛衰が激しい。

NCI 滞在中には、Moloney 部門長から米国内の研究契約のある研究室を視察評価する、いわゆる Site Visit も時々依頼された。Heyflick 博士や大野乾博士の研究室も訪ねている。後に癌研に戻った時、NIH、NCI から研究契約を受けたが、この時の経験が大いに役立った。

IV. Leder 研究室との共同研究

NCI への留学に際して、分化誘導可能な Friend 細胞系 (T3-CI-2 他) を持ち込んだ。PPLO のチェックが厳しかったがセーフであった。NIH 内のセミナーで同細胞系の分化誘導の話をした。出席した研究者の何人かから共同研究の申し込みがあり、NICHD の P. Leder 研の Jeffery Ross 博士と Friend 細胞系でみられる β -グロビン遺伝子の転写制御のテーマを選んだ。この研究成果を、1972年に PNAS に出したところ、反響が大きく、1週間位ラボの電話は鳴りつ

ばなしだった¹⁾。分化誘導が単一クローンの哺乳類細胞系で出来ることが買われたのである。バクテリアの実験系を哺乳類の細胞系に持ち上げた成果でもあった。

共同研究者の Jeff が次に出した分化誘導した Friend 細胞から放出される Friend ウイルス粒子内のウイルスゲノム RNA (70S RNA) に β -グロビン mRNA が着いているという報告を Howard Temin (David Baltimore と共に逆転写酵素の発見者) に評価され、ウィスコンシン大学マツカードル研究所に職を得、その後も交流を続けている。

Friend 細胞における分化誘導の分子生物学的制御の研究は1973年帰国後、岩波の科学に総説を書いた。この出版が契機で、阪大微研の Lecturer of the Year に選ばれ、この会で多くの若い研究者に会うことができた。赤ズボンに黄色のセーターでこの格調高い会場で“とり”で講演したのは私位であったろう。釜洞先生が挨拶で、阪大にもこのような研究者が欲しいと云って下さったのだが、その後は TPO を考えるようになった。

V. Friend ウイルスの病原性の解析

この領域は激烈を極めた。主な競争者には NCI の Ed Scolnick 博士、Tronto 大の Tak Mak 博士らが居た。Friend ウイルスの脾限局巣ウイルス (F-SFFV) の env 由来の gp55 の構造解析の刊行では、Scolnick 研、Tak Mak 研より2ヶ月程早かった²⁾。

F-SFFV 感染細胞のみに粒子被膜糖蛋白 (env) 抗体で沈降する 55Kd の糖蛋白 (gp55) を証明してくれたのは、後に東大医科研に移られた吉田光昭博士であり、K-1 Friend 細胞系から F-SFFV とそのヘルパー (複製を助ける) F-MuLV のプロウイルス DNA をクローンしてくれたのは、佐方功幸博士 (現九大理) であり、gp55 遺伝子のシーケンシングは天沼宏研の松井暁子君、小幡昌洋君の連合群であったが、数百ベースのシーケンシングに何と2年もかかった (図1)。

gp55 がどう赤血球前駆細胞を増殖させるか。このメカニズムの研究はそう簡単には行かなかった。天沼宏博士、渡辺直子学士らは gp55 の構造を部分欠損させ、gp55 の培養液への放出と生物活性を関連づけた³⁾ が繊維芽細胞系から放出された gp55 それ自身は赤血球前駆細胞を増やせなかった。そこで、gp55 の膜への出現が重要と推測した。多血症 Friend ウイルス株は、gp55 の膜貫通ドメインに Leu-Leu の挿入があり、安定して膜に発現するから生物活性が出るらしい。このことは、パリのコシヤン病院のグループがケミカルリンカーで gp55 とエリスロポエチン受容体 (EPOR) が結合することでも示唆された。

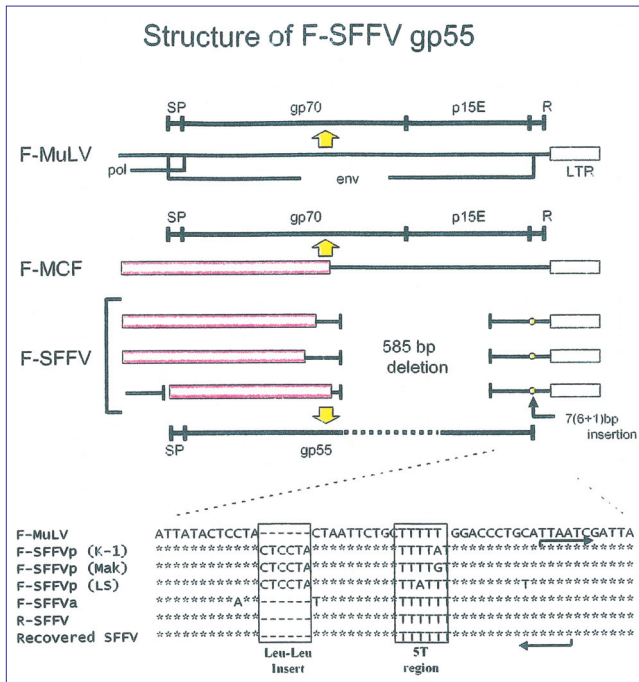


図1 Friend ウイルス F-SFFV の gp55 の構造 (上段) と膜貫通部分の構造 (下段)。多血症株の gp55 には、Leu-Leu の挿入がある。

gp55 のユニークな構造を一部でも改変すると成熟マウスに Friend 病を起こせないが、改変ウイルスを新生仔マウスに接種すると数ヶ月で、時に脾腫がみられることがあり、これらの脾腫からは gp55 の構造が復元している revertant F-SFFV が分離された。しかし、多血症株 F-SFFV の改変 gp55 から復元された revertant F-SFFV は、いずれも多血症株であった。ここにこの gp55 が多血症 (赤血球増多症) を伴うキーが隠されていると思われる。

VI. 脾限局巣細胞における gp55 のシグナル解析

gp55 が EPOR に結合し、EPO と同様に、JAK1, 2, STAT5 を活性化させ、前赤芽球 (= CFU-E) を増殖させると推測されたので、それを脾限局巣細胞、培養系 Friend 細胞、gp55-トランスジェニック-123 細胞で確認するための実験を行った。いずれの細胞でも EPO 添加なしで、JAK1, STAT5 のチロシンリン酸化が確認された⁴⁾。しかし、Paul Ney のグループ (St. Jude 小児研究病院) は JAK1 ではなく JAK2 ではないかと未だに主張している。私のグループは、T3-CI-2-0Friend 細胞系でのみ JAK1 に加えて JAK2 が恒常的にチロシンリン酸化していることを示しているの、両者を区別できる抗体を使用しているのは確かだが。

VII. C57BL/6 マウスは Friend 病発症に抵抗性を示す

小高健博士らは、C57BL/6 マウスの Friend 病発症への抵抗性因子を同定しそれを FV-2 と呼んだ。DDD 系や、DBA/2 系マウスは FV-2^{SS} と表現した。C57BL/6 は FV-2^r とか FV-

2^{SS} とか書いたがこの遺伝子は、感受性が優性である。

Friend 細胞系で、細胞表面にあるチロシンキナーゼ分子を探っていた須田年生博士 (当時熊大) は、Stem Cell Tyrosine Kinase (STK) というチロシンキナーゼ遺伝子/分子を同定した⁵⁾。これは、以前に同定されたヒトの RON のホモログで Macrophage Stimulating Protein の受容体である。Paul Ney らは、白いマウス由来の細胞では、この STK/RON に、細胞外の部分が欠落した sf-STK が発現していることを見出し、これが gp55 から EpoR に送られるシグナルの一部を Grb2 を介し、Ras-ERK 経路に送り、細胞を増殖させることを示した⁶⁾。この Friend 病発症を gp55-EPOR-JAK-STAT 系でなく、sf-STK-Grb2-RAS-ERK 系とされた逆転劇は大きかった。Friend 病に抵抗性の C57BL/6 マウスは、この sf-STK がなく、フルサイズの STK があり、これはむしろ免疫を高める方に働くと推測される。C57BL/6 系でもヌードマウス系 (nu/nu) は胸腺を欠き、抗腫瘍性が低く、Friend ウイルス接種で脾限局巣は一過性に増えるが、やがて退縮し周囲は CD8 陽性リンパ球が集簇し、Friend ウイルス誘導前赤芽球様細胞を除去するものと思われる。

VIII. サイトカイン信号を代替する gp55

BAF/3 という ProB 由来の IL-3 依存性の細胞系で、EPOR を導入発現させると、この細胞は IL-3 の代わりに EPO を添加しても増殖できるようになる。EPO の代わりに、gp55 を導入発現させると同様に BAF/3 細胞は増殖できるようになる。これが、Lodish 研が考えた Friend 病の標的細胞の増殖誘導のメカニズムである⁷⁾。しかし、この現象が一般化できるか疑問に思い、IL-2 依存性の T 細胞系 CTLL-2 系に EPOR を導入発現させたが、EPO 依存性を獲得できず、gp55 の導入発現もこの EPOR 導入 CTLL-2 細胞の増殖を維持できなかつた。ところが、これに更に K-ras を導入発現すると、EPO 依存性が誘導でき、gp55 の導入発現も EPOR 導入 CTLL-2 細胞を維持可能とした⁸⁾。CTLL-2 は、C57BL/6 由来であるので、もとより sf-STK を欠いていて、導入発現させた K-ras がこの役割をある程度補っていたものと考えられる。

IX. Erythropoiesis には EPOR の下半分は不要か?

J. Ihle 博士 (St. Jude 小児研究病院) の研究グループは、EPOR の細胞内領域のチロシン残基を潰したマウスを作成した。この EPOR 下端欠損マウスは、驚くことにほぼ正常の造血を示したのだ⁹⁾。しかも、このマウスは、Friend ウイルス貧血症株 (膜貫通ドメインに Leu-Leu を欠き、膜結合が不安定) で、見事に Friend 病が誘導されることを Paul Ney らのグループは示した (私信)。

X. 貧血症株による Friend 細胞系は EPO で分化が誘導される

前述のように、Friend 病はマウスの EPOR の細胞内下半分を欠失させても起こる。赤血球前駆細胞の増殖には EPO-EPOR シグナルは不要ということになる。筆者らの実験では、多血症 Friend ウイルス株の場合でも EPO-EPOR のシグナルがないと、恒常的にチロシンリン酸化した STAT-5 の核への移行が起こらないので、gp55 と EPO シグナルの共働で Friend 病は起こるとした。貧血症 Friend ウイルス株や、ヘルパーウイルス (F-MuLV) による赤芽球系細胞株は、JAK-STAT 系の活性化は恒常的でなく EPO 依存性であることが増殖に効いている。

私の Lab では 2 系の F-SFFV 貧血症株による Friend 白血病細胞系を樹立した。DDD 由来の TL-200 株 (今井株)、DBA/2 由来の SKT-6 (松崎重株) である。いずれも、EPO 添加で赤血球方向への分化が誘導され、Ras-ERK 経路の活性化で抑制され、同経路の抑制で分化傾向が増強される¹⁰⁾ (図 2)。

この実験は、EPO-EPOR シグナルは一部 sf-STK を介し、

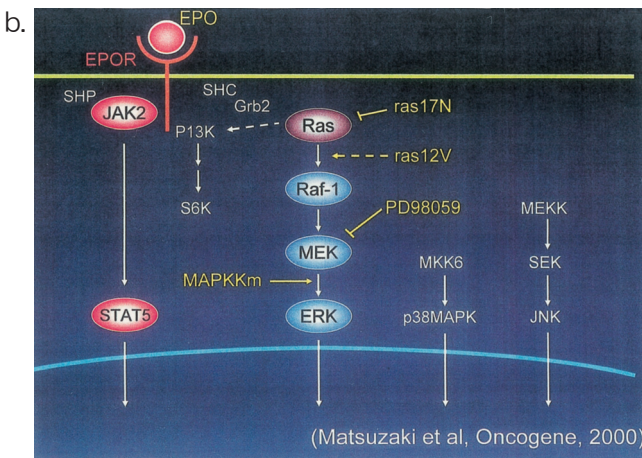
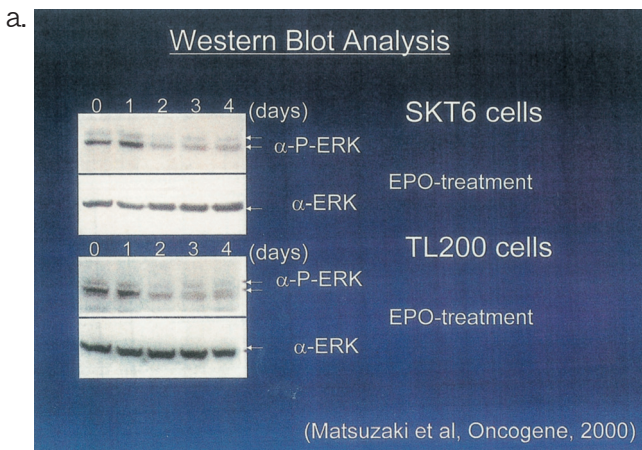


図 2 貧血症株による Friend 細胞系 SKT-6, TL-200 の EPO による分化。

- a. P-ERK が徐々に下る。
b. Ras-ERK 経路により、EPO による分化が制御される。

更に Ras-ERK を介して増殖シグナルを送るものの、殆どは JAK-STAT5 を介して分化のシグナルを送ることを示唆している。

以前に、W. Ostertag 研で、EPO と多血症株 gp55 をレトロウイルスベクターに入れて、マウスに接種し、ヘマトクリット値を比較したが、やはり EPO 導入は分化傾向を gp55 導入は増殖傾向を強調させていた。この実験では、貧血症株の gp55 は使っていないので、そのデータはないが多分貧血症株は更に低い赤血球系分化傾向を示すであろう。

XI. 内在性レトロウイルスの役割

Friend ウイルスの腫瘍原性成分 F-SFFV の gp55 は、MCF ウイルス *env* と F-MuLV *env* のキメラ遺伝子の変形したもので、どのような機構がこの構造を取らせたのか。おそらく、F-MuLV が内在性 MCF (Mink Cell Focusing) ウイルスの *env* を組換えて、それに一部の欠損、挿入、点変異が加わって gp55 ができたのであろうが、世界で数種類の F-SFFV が独立に分離されている。

内在性のレトロウイルスにも種々あり、手持ちの F-SFFV gp55 を由来した遺伝子を NIH Swiss マウスで探して貰ったが同定できなかった。

ヒトの内在性レトロウイルスの *env* には、発現するものがあり、多発性硬化症の脳のアストロサイトとグリア細胞の機能障害に関与していると云われる。台湾の野性マウス *Mus caroli* の内在性ウイルスは、オーストラリアのコアラに感染し、白血病の伝播の原因になっていると云われる。どうマウスの内在性レトロウイルスがコアラに入ったのかは未だに謎である。カンガルー島のコアラはそのウイルスが未だに内在化しているという。

おわりに

Friend ウイルスによる脾腫の発生起源を追って、同ウイルスの gp55 が細胞膜で EPOR と結合して、EPOR-JAK1-STAT-5 を介して、赤血球方向への分化を誘導し、多血症を随伴させ、他方、貧血症株の gp55 は、膜に安定して発現しないので、EPOR との結合が悪く、分化傾向が低いため貧血症を伴う (図 3)。

貧血症株で樹立した Friend 細胞系は、EPO で分化が誘導され、EPOR-JAK1-STAT5 の系路が分化に関係し、しかし、Ras-ERK の経路がこの制御に絡んでいた。sf-STK-Grb2 がどう Gab1/Gab2 蛋白の上で制御されるか、今後もう少し、こういう問題を追ってみたい。

gp55-JAK-STAT 経路が Friend 細胞の増殖を誘導しないという逆転劇が更に力を与えてくれる。
生物学の不完結性は真に魅力的である。

生物学の不完結性は真に魅力的である

最後にこの面白い実験系を世に出された、C. Friend 女史を招いて1977年に開いたセミナーの集合写真の一部を紹介する(写真2)。

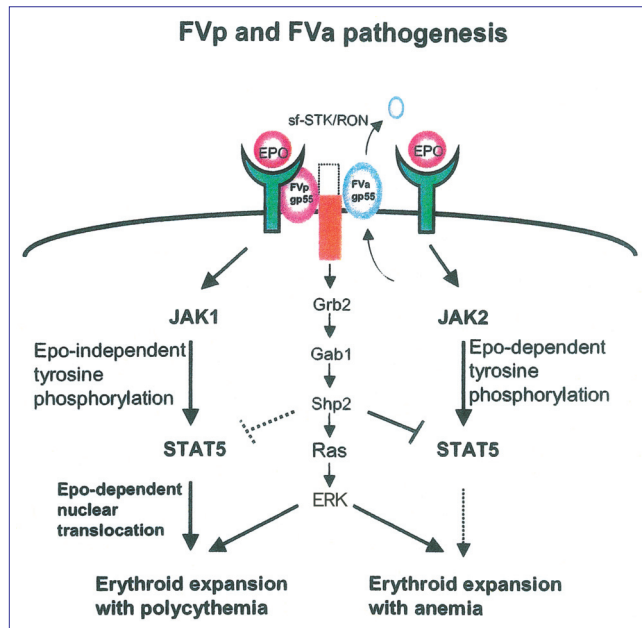


図3 多血症株と貧血症株による Friend 病の違い。

参考文献

- 1) J. Ross et al: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 69, 3620-3623, 1972
- 2) H. Amanuna et al: *ibid* 80, 3913-3917, 1983
- 3) H. Amanuna et al: J. Virol. 63, 4824-4833, 1989.
- 4) Y. Yamamura et al: Mol. Cell. Biol. 18, 1172-1180, 1998
- 5) A. Iwama et al: The EMBO J. 15, 5866-5875, 1996
- 6) D. Persons et al: Nat. Genet. 23, 159-165, 1999
- 7) J-P. Li et al: Nature 343, 762-764, 1990
- 8) Y. Yamamura et al: Proc. Natl. Acad. Sci, U.S.A. 91, 8866-8870, 1994
- 9) H. Zang et al: The EMBO J. 20, 3156-3166, 2001
- 10) T. Matsuzaki et al: Oncogene. 19, 1500-1508, 2000

筆者プロフィール

1934年11月生まれ、東京出身。現在の研究テーマは、上皮組織の幹細胞の分化制御機構。趣味：ワイン道に励み、ブルゴーニュ、ボルドーの各ワイン騎士団より、シュヴァリエ、ボンタンの称号を受け、異分野との文化交流を展開。

井川 洋二
Yoji IKAWA

(理化学研究所 名誉研究員)
(東京医科歯科大学 客員教授)



写真2 1977年 Friend ウイルス Friend 細胞をテーマに開催した王子セミナーの写真の一部。前列中央が Friend 女史。右から3人目が筆者。

◆ 随筆：RNA and I ◆

大腸菌の RNA から植物の RNA へ

杉浦昌弘

名古屋市立大学大学院
システム自然科学研究科

ある会合で「植物にも RNAi があるの？」と不思議そうに医学畑の人から聞かれて返答に困った。RNAi がペチュニアの花色の変化の発見に由来することはもう記憶している人は少ないのであろうか。気体の NO の研究に対してノーベル賞が与えられた時も、植物研究者からブーイングが起こった。果実を熟すなど色々な生理作用を持つ植物ホルモンのエチレン（気体）は、我々は何十年前前から知っている。どうも植物を研究材料にしていると分が悪く感じる。しかし、古くはメンデルによるエンドウを使っただけの遺伝法則の確立、近年ではマクリントックによるトウモロコシでの動く遺伝子の発見など、大きなインパクトを与えてきた。RNA 生物学の分野でもタバコモザイクウイルスが遺伝暗号の解読に寄与し、ウイロイドのハンマーヘッド型リボザイムが活躍している。現在でも、タバコ酸性ピロフォスファターゼ（TAP）やコムギの無細胞翻訳系が mRNA 解析の手段としてよく使われている。

ネガティブデータの蓄積は研究室には貴重なものである。ただし成果としてまとまっていないのでボスはネガティブデータを記憶しておく必要がある

の化学研究所で、有機合成の専門家に助けられてで可能となった。この成果は Nature に載った（もっとも主題はシグマ因子の機能であったが）。

遺伝研の三浦謹一郎先生のグループに移って、カイコとイネのウィルスの二本鎖 RNA の 5'末端に挑戦したが、時間と労力をかけたにもかかわらず失敗に終わった。今まで順調にいていたので大きな挫折感を味わった。しかし、この失敗は一転して古市、三浦のキャップの発見につながった。ウィルスの二本鎖 RNA の 5'末端はキャップが付いていたためアルカリ性フォスファターゼ処理とポリヌクレオチドキナーゼで 5'末端を ³²P ラベルできなかったのである。後に述べる *in vitro* 系の開発もそうだが、ネガティブデータの蓄積は研究室には貴重なものである。ただし成果としてまとまっていないのでボスはネガティブデータを記憶しておく必要がある。

この頃、阪大の池原森男先生のグループの大塚栄子さん

私が RNA と本格的に関わりだしたのは 1966 年からで、広島大（のち京大）の高浪満先生のグループにいた時からである。RNA の 5'末端配列を決めようとの計画で、まずファージ T4 のタイター測定から始まり、大量に T4 感染大腸菌を取ってポリヌクレオチドキナーゼを精製した。合わせてアルカリ性フォスファターゼも精製したが、いずれも RNase の除去に苦労した。次に無機 ³²P から γ -³²P-ATP の合成をしてやっと道具がそろい、2~3 種の細菌の rRNA の 5'末端 2~3 ヌクレオチドを決定した。現在では考えられないが、これだけで PNAS の論文ができあがった。次に mRNA の 5'末端配列を決めることになり、大腸菌ファージ fd のコートタンパク mRNA を使った。α、β、γ 位のリン酸基を ³²P でラベルした 4 種の NTP を合成し、それを基質に加えて RNA ポリメラーゼで mRNA を合成して末端配列を決めた。しかし、配列の決まったジヌクレオチドやトリヌクレオチドのマーカーを作るのに苦労した。臭いピリジンを使って真空ラインの無水条件下で有機合成も経験した。生物学科出身の私には怖い実験だったが、幸い居たのが京大



の勤めで同じ T4 感染大腸菌から T4RNA リガーゼの精製もして、彼女らの大腸菌 tRNA の全合成に役立ててもらった。大腸菌やファージ感染菌からの酵素の精製にはかなり自信があって、ポリヌクレオチドキナーゼや T4RNA リガーゼは国内の供給源となっていた。ついでに、T4DNA リガーゼや DNA ポリメラーゼなども精製して保存しておいたが、これらが後の遺伝子クローニングに大いに役立った。多くの酵素の精製に携わったが、ポリヌクレチドキナーゼの精製が最も難しく、ちょっとしたことで活性が不溶性になってしまい、原因がわからなかった。酵素の調製には通常 20 リットルのビン 4 本、計 80 リットルのカルチャーから始める。数百グラムの感染菌がとれてから、精製の日は冬の朝 7 時頃から実験室の窓を全開して室温を下げてコールドルーム化し、真夜中までかかって一気に透析までもっていった。同僚は寒い部屋で実験せざるを得ず、多大な迷惑をかけてしまった。もっとも私の主要テーマは、当時の分子生物学の流行であった大腸菌 RNA ポリメラーゼの反応機構であり、そのためその酵素の精製やサブユニットの分画は当然のことであった。しかし最近では、DNA、RNA や変異体を直接扱うのが分子生物学で、蛋白や酵素を扱うのは分子生物学ではなく一段と古くさい生化学と思われているらしい。しかしホットと感じられている RNA 生物学や遺伝子発現の分野も複雑な一連の酵素の働きによるものであり、DNA や RNA を扱って分子生物をやっていると自負していても実際には各種酵素群を使い（違いは自分が精製したのではなく他人が精製した）複合酵素反応系を解析しているのである。

10 年後の 1976 年に 3 か月間ヨーロッパにいたのをきっかけに、うだつが上がらなかった大腸菌から真核生物へ転向した。当時は核ゲノムは手が出ず、オルガネラゲノムが良かろうと哺乳類のミトコンドリアか植物の葉緑体かで迷ったが、たいした理由もなく葉緑体にした。これ以降、私は植物屋に分類されているらしいが、本人は分子生物屋で、たまたま葉緑体が植物に入っているんで植物（タバコ）を使っているだけと思っている。DNA 塩基配列決定が大流行となったが、我々としては常に転写産物の RNA も合わせて解析するように努めた。植物系の研究者は、植物細胞の核遺伝子の転写、スプライシングや翻訳の機構は哺乳類や酵母と同じ、オルガネラ遺伝子のそれは大腸菌と同じ、と信じて疑わない（そういうように教育されてしまった）傾向がある。しかし、例えば葉緑体にしても植物にのみ存在し、他の生物にない光合成を行うオルガネラで固有の遺伝子発現系を持っているはずであり、遺伝子発現も反応素過

程からの解析が必要である。それには大腸菌や HeLa 細胞で活躍した無細胞系が必須であるにもかかわらず、植物には見るべき系が無かった。そこで、我々のグループでは 1990 年代から植物の *in vitro* 遺伝子発現系の開発に取り組んだ。最初に中国からの范 (Fan) 君に増殖の極めて高いタバコ培養細胞 (BY-2) から核の *in vitro* 転写系を作ってもらった。この系は RNA ポリメラーゼ I, II, III とも働き、現在は湯川君 (名市大) がこの系を大幅に改良して新しい低分子 RNA 遺伝子の探索と発現解析を中心に活躍している。葉緑体の方は廣瀬君 (産総研) が *in vitro* 翻訳系を開発し、新しい翻訳機構を見出した。続いて彼は *in vitro* RNA エディティング系も作り、動物とは違った新しい部位認識機構を提唱した。この系を使って、小保方さん (名大) と若杉君 (富山大) が更に解析を進めている。また、廣瀬君の指導で井手上君 (産総研) が非光合成色素体からの、陸田君 (名大) がラン藻からの翻訳系も作った。葉緑体の *in vitro* 転写系はインドからの Sanjay Kapoor (デリー大) が開発に成功し、葉緑体に複数の RNA ポリメラーゼの存在を予言的中した。最後に残ったのが RNA スプライシング系で、現在ほぼ成功の兆しが見えてきた。葉緑体の tRNA 遺伝子にはスプライスゾーム型と似た 0.5 ~ 2.5 kb の長いイントロンが入っているのだ。大腸菌の発現系と同じ訳がない。

In vitro 系などは一定の手順に従って実験して行けばそれなりにデータが出るものではなく、活性が出るか出ないかだけで、出なければ成果はゼロである。数か月で活性画分が得られるものから 2 ~ 3 年かかることもある。昨日失敗した、

今日もダメ、次の日もまた失敗・・・、とこれが延々と続くのである。成功した日を夢見て努力するしかない。私もカリフォルニア大学時代にボスから大腸菌の *in vitro* 転写-翻訳共役系を作ってファージ DNA からコートタンパクを作れとのテーマをもらって苦しんだ (この成果で学位を取ることができた) ので *in vitro* 系開発に携わった若者の心情は理解できるつもりである。RNA スプライシング系に至っては 20 年以上前から篠崎一雄さん (理研・植物センター長) が始め、その後数人の若者が失敗を経てやっとたどり着きつつある。これも先人の貴重なネガティブデータの蓄積があったからである。努力が日の目を見なかった若者には大変申し訳なく思っているが、彼らはこの時の苦い経験を現在の仕事に生かしていると信ずる。我々の *in vitro* 系は欧米からも技術習得に来てくれ、仲間が増えて楽しい。幸か不幸か名市大の山の畑キャンパスには RI 施設が無いため、これらの *in vitro* 系の非 RI 化を進め (湯川眞希さん、黒田君、中郵君、長谷川さん、佐々木君、名市大)、より使

しかしホットと感じられている RNA 生物学や遺伝子発現の分野も複雑な一連の酵素の働きによるものであり、DNA や RNA を扱って分子生物をやっていると自負していても実際には各種酵素群を使い (違いは自分が精製したのではなく他人が精製した) 複合酵素反応系を解析しているのである

成功した日を夢見て努力するしかない

いやすくなった。広く使われている材料で確立した手法で得られるデータは他人も同様にできる。独自の手法を作り上げるとあとは楽である。7年程前に米国での学会の折に会った元気のよいアメリカ人が「植物でスプライシング系など絶対にできない」と断言したが、もう一度彼女に会ってみたい。私は16年度末で名市大を定年となったが、幸い17年度から名誉教授にも科研費が申請でき配分されることになったので、葉緑体の *in vitro* 系を使ってRNAレベルの研究を若い仲間と続けられていることを感謝している。

広く使われている材料で確立した手法で得られるデータは他人も同様にできる。独自の手法を作り上げるとあとは楽である

プロフィール

1960年名古屋大学理学部卒業, 1966年広島大学助手, 1968年京都大学助手, 1972年国立遺伝学研究所室長, 1982年名古屋大学教授, 2000年名古屋市立大学システム自然科学研究科長, 名古屋大学および名古屋市立大学名誉教授

杉浦昌弘

Masahiro SUGIURA

〔名古屋市立大学大学院〕
〔システム自然科学研究科〕

◆ 随筆：RNA and I ◆

女神は誰に微笑むか？

村上洋太

(京都大学ウイルス研究所)

我々は昨年、「RNA polymerase II is required for RNAi dependent heterochromatin assembly」というタイトルの論文を *Science* 誌に発表することができた¹。この研究の内容や意義についてはすでに、日本語総説にまとめているので^{2,3,4}、このような執筆の機会を与えていただいたのを良いことに、ここではこの研究の開始から論文掲載に至る裏話を紹介したい。この間の経緯は私にとって大変印象深いもので、特に若い大学生諸君にはなにがしかの参考になるのではないかと思うのである。

テーマ

今回の仕事をほとんど一人で進めたのは、博士後期課程から私の研究室に参加した加藤太陽（かとうひろあき・図1）であった。加藤君は、当時から私のよき共同研究者であった島根大学生物資源工学科の田中克典氏（現関西学院大学理工学部）のもとで修士の学生として、私との共同研究のテーマであった染色体複製に関する研究を行っていた。しかし、田中氏の留学が突然決まり、私のもとに移ることになったのである。テーマを決めるにあたり、私は当時興味をもちつつあったヘテロクロマチンについて、「ヘテロクロマチンを生化学的に単離しその構成タンパク質を決め、それぞれの遺伝子を同定しその機能を探る」という reverse

genetics の手法を用いた力業のテーマを提案した。ところが、加藤君は私の提案を「こりゃかなわん」と思ったらしく、自分でテーマを考え逆に私に提案してきたのだ。それは、「初心に戻って、一からヘテロクロマチンに関連する変異体のスクリーニングをおこない、新規遺伝子を同定・解析する」というものであった。田中氏に遺伝学の薫陶を受けてきたことを思わせる正攻法の forward genetics である。その内容はよく考えられており、心の広い(!)私は快く(?)彼の希望通りのテーマを定めたのであった。

エピジェネティックな壁

さて、いざスクリーニングを始めると、いろいろと曲折はあったものの、最終的にその方法も定まり、順調に変異株がとれ始めた。そのうち m203 と名付けられた変異株はもっとも明確な表現型を示した。この株はセントロメアヘテロクロマチンに異常を示すが、mating 座位のヘテロクロマチンには異常を示さない。この表現型は当時報告されていた RNAi 関連因子の Dicer や Argonaute の変異株と同じであった。しかし、遺伝解析の結果は、m203 で変異が起こっている遺伝子は既知の遺伝子ではないこと、すなわち、新規 RNAi 関連遺伝子に変異がおきていることを示していた。私は、あと少し頑張れば論文の一つも書いて、学位取得も

できるだろうと安心した。しかし、これは大きな見当違いであった。

通常、酵母で変異株がとれると、cDNA プラスミドライブラリーを変異株に導入し、その変異を相補するプラスミドを回収することにより、簡単に原因遺伝子の遺伝子のクローニングができる。これは酵母を使った変異株スクリーニングの大きな利点である。ところが m203 株ではいくら試みても、安定にヘテロクロマチン変異を相補するプラスミドがっこうにとれなかったのだ。この理由のひとつは、ヘテロクロマチンに挿入したマーカー遺伝子の発現を指標にする表現型の判定方法のバックグラウンドが高いために、疑似陽性が頻出することであった。さらに、一度壊れたヘテロクロマチンはその崩壊の原因遺伝子が再度供給されてもすぐにはヘテロクロマチン形成が起こらず、ユークロマチン状態が維持されるというエピジェネティックな性質をもつことも追い打ちをかけていたのだ。ここで、加藤君の研究は大きな壁にぶち当たったのである。

自己責任？

苦境に陥った加藤君を見て、私は「大変やなあ。でも自分でやりたいと言ってはじめてテーマやし、自己責任で何とかせんとあ」と、当時はやりの言葉を使い優しく声をかけたそう（図1）。「そうだ。」と言うのは、そんな言葉をかけた記憶が私はほとんどないのであるが、まあ、加藤君がそう言うのだから多分そうなのであろう。しかし、そんな優しい言葉だけではなく、私はさらに、自分が大学院生時代に大腸菌で使っていた方法を思い出し、「昔、薬剤耐性マーカーを持つトランスポゾンを変異株にランダムに導

入し、変異の近くに挿入されたものを選別して、それを元にマッピングを行っていたが、それと同じようなことを酵母でできないかな？」とまことに的確なアドバイスをしたのだ。ちなみに、この発言については、はっきりと覚えている。加藤君はこれをヒントに G418



Master of Plating! 加藤君の驚異的なプレーティングテクニックを見よ！

耐性マーカーを用いたマッピング方法を開発して、変異をもつ遺伝子のゲノム上の場所を決定していったのである。（詳細はわれわれの論文の supplement を参照されたい）。さて、文章で書くとこの作業はいとも簡単そうであるが、実は膨大かつ単調な培養プレートを使った実験が必要であった。写真はその当時、あまりに大量のプレーティングワークに切れかけた加藤君が、新しいアクロバティックプレーティング技術を開発している写真である（写真）。

brute force

さて、その努力もむくわれ、変異の位置が遺伝学的にはぼぼ同定された。「ぼぼ」というのは DNA レベルで言うと約 100kb、40 以上の遺伝子を含む領域である（図2）。さて、どの遺伝子やろう？ どうやって原因遺伝子決めようかと二人であれこれ考えたあげく、最終的に出てきた結論は「Sequencing で変異を見つけよう！」というものであった。すでにスクリーニングとマッピングですっかり力業に目覚めた加藤君は、ためらうことなく、膨大なプライマーを準備して日夜 sequencing に没頭したのである。

ただ、われわれがとったのは変異株の塩基配列を決定し、データベースの情報と比較する方法であったので、「もし、データベースが間違いを含んでいたら…」という不安が心の片隅にうごめいていた。しかし「案ずるより、生むが易し」と古人が看破した通りであった。予想領域にある約40個の遺伝子について、その coding 領域と周囲の non-coding 領域、合計 80kb の DNA 配列を決定したところ、変異株の塩基配列でデータベースと違いを示したのはわずか一塩基であった！（図2）ここでわれわれは分裂酵母株の遺伝的均一性とデータベースの正確さに深く感謝したのである。


① この研究は、加藤くんが自分の意志で始めた研究やったな。ま、自己責任で、がんばりなさい


② まじっすか？

③ やれるだけやってみます

④ ところで、大腸菌はトランスポゾンで染色体をマーキングできたけど、分裂酵母でもできるかな？

洋太





太陽

図1 加藤君と私の間でのさわやかな会話

図は加藤君が母校の島根大学でセミナーをする際に用いたスライドを借用した。いったい、どのようなセミナーをしたのだろう。

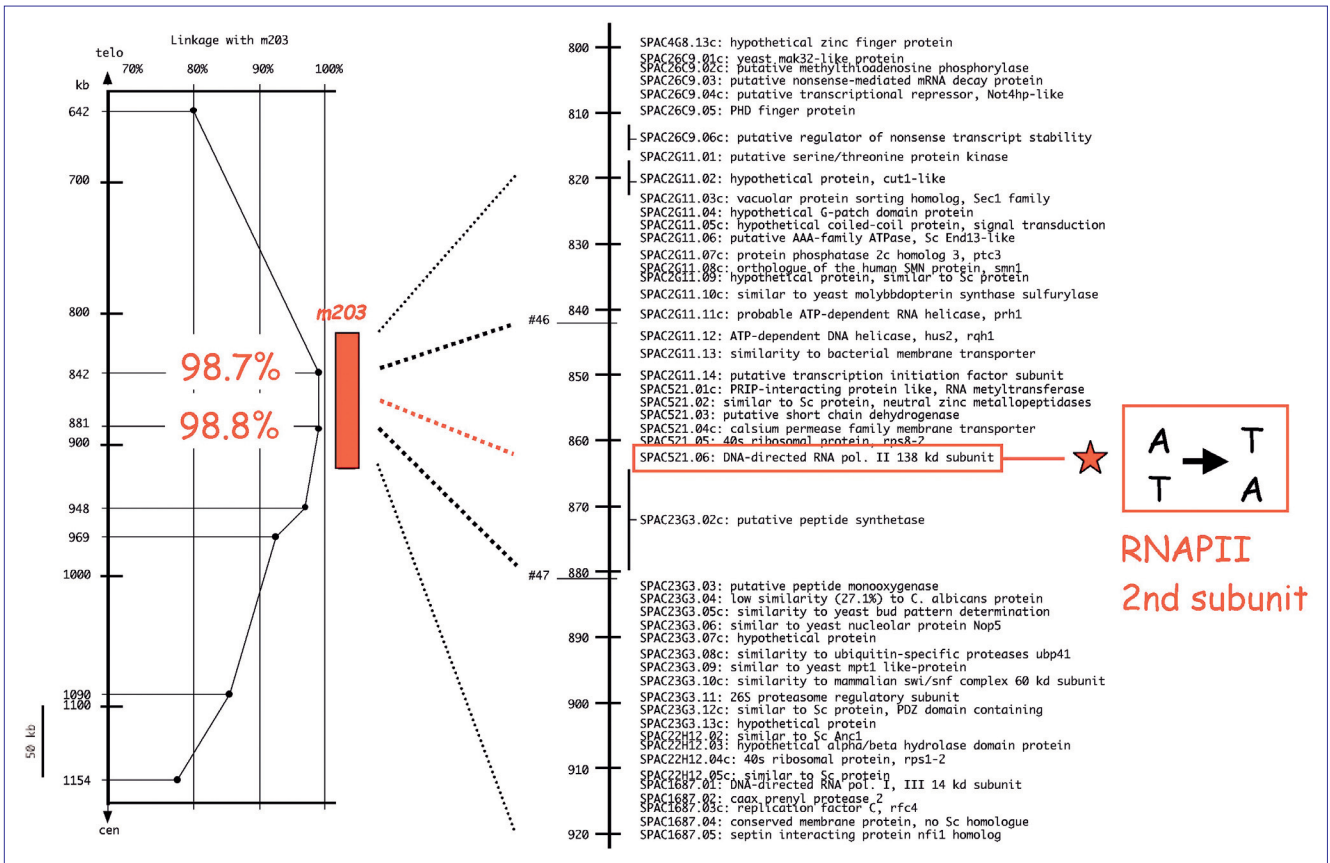


図2 遺伝的マッピングの結果（左）と塩基配列決定をおこなった領域（右）

G418 耐性マーカーをゲノムに挿入し変異との遺伝的距離を組換え率を用いて測定し、変異のマッピングをおこなった。最終的に99%近い連鎖率を示した。しかし、それでもその領域は約100kbもあり40の遺伝子を含む。m203株のこの領域のほとんどのsequencingをおこない、最終的に *rpb2* 遺伝子内に変異を発見した。*rpb2* 遺伝子が遺伝学的に決めた領域のまさにど真ん中に位置していることがわかる。にもかかわらずこの遺伝子の sequence を最後におこなったのだ（涙）。

偶然の出会い

見つけた塩基置換はRNAポリメラーゼIIの2番目のサブユニットをコードする遺伝子 *rpb2* におきたものであった。正直ふたりともRNAポリメラーゼに変異がおきているとは想像もしていなかった。従って、遺伝学的マッピングで一番それらしい位置に *rpb2* 遺伝子が位置していたにもかかわらず、そのsequencingを行ったのはほとんど最後であった。研究を進める上での「先入観」の怖さ、実験の「結果」を素直に受け取ることの重要性を身にしみて感じたものである。

研究を進める上での「先入観」の怖さ、実験の「結果」を素直に受け取ることの重要性を身にしみて感じたものである

その後、確かに見つけた変異がヘテロクロマチン形成を起こすことを確かめ、さらに解析を進めていった。そして、RNAポリメラーゼがセントロメアヘテロクロマチンでの non-coding RNA の転写を行うこと、さらにその non-coding RNA から siRNA を作るステップにも関わるといふ大変興味深い結果が明らかになったのである。この段階で思わぬ出会いが研究の推進に役立った。私は2004年の夏にアメリカで開かれた分裂酵母の国際学会に

出席する予定であったが、急用のため急遽加藤君に代理で出席してもらった。そこで加藤君は Cold Spring Harbor Laboratory の Robert Martienssen 研究室のポスドク Derek Goto 氏のポスターを訪れ知己を得たのである。当時、まだ変異遺伝子のマッピングはできていなかった。そこで、当時 Goto 氏がおこなっていた分裂酵母の網羅的な解析からそのヒントが得られないかと考え、共同研究を持ちかけた

のだ。その後、上記の様に変異遺伝子がわかったわけだが、その後の解析で siRNA の検出に我々は苦勞した。そこで Martienssen 研究室ではその方法をすでに確立していたことから、Goto 氏に解析を依頼した結果 m203 株では siRNA 合成が阻害されていることがはっきりとわか

り、研究は大きく前進した。

好意

変異遺伝子がRNAポリメラーゼIIのサブユニットであるとわかった時から、これは良い仕事になると感じ、加藤君とも「これはうまくいけば Science ぐらい楽勝やで」と

脳天気と話していた。しかし、これは取らぬ狸の皮算用、我々は結果が雑誌に掲載されてなんぼの世界に住んでいるのだ。2005年3月末に私はほぼまとまりつつあった加藤君のデータをひっさげて Keystone のクロマチン meeting に参加した。我々の結果への反応と敵情視察のつもりであった。そこで私たちのポスターは多くの人の興味を引き、好意的雰囲気であったが、数人のひとから聞き捨てならない噂を聞かされた。イギリスはエジンバラの Robin Allshire がやはりヘテロクロマチン形成において RNA ポリメラーゼ II が大切なことを見だし、あろうことか、もう投稿しているというのである。そのうち Robin 本人が私のポスターにやってきた。われわれのポスターをディスカッションした後、先の噂を確かめると、確かに RNA ポリメラーゼ II に関する結果を某誌に投稿中で、すでに Review に回っているという。その後その meeting で彼の口頭発表を聞くと、確かに RNA ポリメラーゼ II が non-coding RNA の転写をおこなない RNAi 依存的ヘテロクロマチン形成に重要であるという点は我々と同じであった。しかし、彼らは RNA ポリメラーゼ II の一番目のサブユニットの C 末にある繰り返し配列 (CTD) が、siRNA 合成の後のステップに関わることを示していた。つまり、我々と全く同じというわけではなく、むしろ RNA ポリメラーゼの幅広い機能を示すという点では、むしろ相補的ともいえる内容であった。

しかし、そうはいつでも彼らの結果が公表されると我々の仕事のインパクトが下がることは確実である。私のポスターを訪れた事情通は皆、早く投稿しろと勧めてくれ、中の数人は、Robin たちはどうやら Nature に投稿中らしいと言うことまで教えてくれた。

焦りだした私の前に現れたのが同じミーティングに出席していた日本の T 大の旧知の MH 氏であった。MH 氏は今回の事情を聞いて「そりゃあ、何とかしないと駄目だよ」と私にハッパをかけるとともに、「Science の Editorial Board に最近入った J W 氏が昔からの友人で、ちょうどこの meeting に来ているから紹介してあげよう。直接事情を話して相談してみなさい。」とまことに親切に言ってくださったのである。meeting 最後の夜のパーティの席上で J W 氏を紹介してもらい、事情を説明し Science 投稿の可能性を訪ねたところ、とにかく急いで論文を書き上げ、自分に見せろ。と親切な返事であった。

胃 痛

帰国後私は加藤君と（遅筆の私にしては）驚くべき早さで原稿を書き上げた。早速 J W 氏に送ると、数日のうちに返事が来て、これなら投稿する価値あるから正式に Science

に投稿しろとのことであった。そこで、「Robin の論文がおそらくは Nature に投稿中であるので、できるだけ早く判断してほしい。」との言葉を添えて投稿した。Science と Nature のライバル意識はかなり高いようで、Editor からは「その事情はよくわかった。それなら急いで処理してやる。」とまことに好意的なメールが届いた。しかし、「もし Robin たちの論文が (online でも) 掲載されたら、すべては白紙に戻るのでそのつもりで」との一言が文末に添えられていた。この最後の文は、以後 Science から来るメールのほとんどに添えられており、私の胃を痛め続けることになる。それからと言うもの、加藤君も私も毎日何回も、時には深夜目覚めたときに（当時よく深夜に目が覚めた。何故だろう？）Nature Online をチェックする毎日が始まった。

さて、1週間もすると reviewer のコメントが戻ってきた。コメントの内容はおおむね好意的であり、文の書き換えや、簡単な反論、言い訳で切り抜けられるようなものであった。ただ一人が RNA ポリメラーゼ II のヘテロクロマチンへの局在を示すデータにネガティブコントロール、すなわち、RNA polymerase II が局在しない領域のコントロールが無いと指摘したのだ。実は、このコントロールがないことは投稿前に認識していた。そしていくつかの RNA polymerase II が存在しないと思われる領域を調べたがうまくいかなかった。

RNA ポリメラーゼ II はあたかもゲノム上のどこにでもいるかのように思える結果しか出てこない

つまり RNA ポリメラーゼ II がそれらの領域にも局在したのだ。急いでいた我々は「えーい、しゃあない」と目をつぶって投稿していたのである（これは Scientific には決してほめられた態度ではないので、よい子はまねしないように）。だが、この Reviewer の指摘はあまりに当然である。我々はコントロール実験を再度始めた。しかし、RNA ポリメラーゼ II はあたかもゲノム上のどこにでもいるかのように思える結果しか出てこない。これは、ゲノムの 8 割近くの領域が coding, non-coding にかかわらず転写されているという最近話題の知見に合致しており、大変興味深くはあったが、いま現実の論文を通すには非常に迷惑な話である。あれこれ試うまくいかず、頭を抱えていたときに、加藤君は *ste11* という減数分裂特異的に発現する遺伝子のプロモーター領域がネガティブコントロールとして使えることを見つけたのだ。この結果が出たのは、ある日曜日の午後で、加藤君から報告を受けた私は本当にほっとしたのであった（連絡を携帯電話で受けたとき、私は息子とバッティングセンターにいたことは秘密である。）。その後原稿を大急ぎで書き直し送り出した。最終的に Robin たちの論文⁵より 2 週間ほど早く Science express に掲載され、我々は祝杯をあげたのである。

後日談

今回の一連の出来事で一番驚いたのは Robin 達の論文が突然取り下げられたことである⁶。私のもとには(他の関係者にも)実際に取り下げが公表される前に Robin から e-mail

で知らせが届いていた。彼によると論文の前半を占める hairpin RNA によるヘテロクロマチン形成系を使ったデータに再現性がなく、それに用いたプラスミドや酵母株も見つからないとのことであった。Robin たちは 2003 年の Science に、この hairpin RNA のシステムを報告していたが、その論文も併せて取り下げられた。

(実はこの Science の論文を読んで私はすぐさま自分自身でその再現を試みたがまったくうまくいかず、しばらく落ち込んでいた。)しかし、Robin によると Nature の論文の RNA ポリメラーゼ II に関する部分については間違いがないという。

彼らの論文のために私は胃に穴が開く思いをしたわけだが、一方でその論文のおかげで我々の論文の review が速やかにすすみ、予想以上の短期間で掲載に至ったことも間違いがない。今でもこの件に関してはまことに複雑な心境である。

女神と泥鰻

このように改めて振り返ると、多くのことが絶妙のタイミングで起こっている。人はこれを「運」と呼ぶのだろう。しかし、この「運」は、まず加藤君のねばり強い努力と、多くの人の協力、好意があってはじめて訪れたものである。努力は必ず報われると安易に言うことはできないが、努力なくしては幸運の女神は決して微笑んでくれない。努力する者には(現実の女性はともかく)きまぐれな女神はより多く微笑んでくれるのだろう。

私はもともと学生時代に遺伝学を学んだ者であるが、あらためて今回は遺伝学、特に forward genetics の力、面白さを教えてもらった。Reverse genetics が現在主流となってい

るが、やはりこつこつと変異体を探す努力はどこかで誰かがおこなっている必要があるのではないだろうか。柳の下に二匹目の泥鰻(どじょう)を探し、女神様に献上しようかと思案する今日この頃である。

努力は必ず報われると安易に言うことはできないが、努力なくしては幸運の女神は決して微笑んでくれない。努力する者には(現実の女性はともかく)きまぐれな女神はより多く微笑んでくれるのだろう

Reverse genetics が現在主流となっているが、やはりこつこつと変異体を探す努力はどこかで誰かがおこなっている必要があるのではないだろうか

文献

1. Kato, H., Goto, D. B., Martienssen, R. A., Urano, T., Furukawa, K. and Murakami, Y.: RNA polymerase II is required for siRNA generation and peri-centromeric heterochromatin formation in fission yeast., (2005) Science 309, 467-9
2. 加藤太陽, 村上洋太: RNA ポリメラーゼ II と RNAi 依存的ヘテロクロマチン (2005) 実験医学 23; 2469-2471
3. 村上洋太: RNAi に依存するヘテロクロマチン構築における RNA ポリメラーゼの役割 (2006) 蛋白質・核酸・酵素 51; 54-60
4. 村上洋太: ヘテロクロマチンの形成機構 (2006) 細胞工学 25; 472-476
5. Schramke V, Sheedy D. M., Denli A.M., Bonila C., Ekwall K., Hannon G. J., Allshire R. C.: RNA-interference-directed chromatin modification coupled to RNA polymerase II transcription. (2005) Nature 435; 1275-9
6. Retraction: Schramke V, Sheedy D. M., Denli A.M., Bonila C., Ekwall K., Hannon G. J., Allshire R. C.: RNA-interference-directed chromatin modification coupled to RNA polymerase II transcription. (2005) Nature 437; 1057.

プロフィール

1987年京都大学理学研究科生物物理学専攻修了。理学博士。京都大学ウイルス研究所がんウイルス部門(伊藤嘉明教授)博士研究員。米国スローンケタリング癌研究所(J. Hurwitz 博士)博士研究員を経て1993年より現職。心身ともに太っ腹の怪男児。

村上洋太

Yota MURAKAMI
(京都大学ウイルス研究所)

RNA 認識の構造生物学に魅せられて

濡木 理

(東京工業大学・大学院・生命理工学研究科)

私は1987年に東京大学理学部生物学科横山研究室(当時は宮澤研究室)の門をたたいてから、2003年に東京工業大学で独立するまで、計16年横山研究室でお世話になったことになる。そして引き続き一昨年度から本RNA特定で、伊藤耕一さんの分担者としてお世話になっている。私の博士取得の際審査をして下さった中村先生と親友の伊藤君のご助力であろうと固く信じている。

私が学部4年生として横山研究室(宮澤研究室)に配属になった当時、同期の高井君(現愛媛大学助教授)、畠中君(現九州大学助教授)、馬見塚君(現京都大学教授)、山崎君(現産業技術総合研究所チームリーダー)と卒業研究テーマを決めることになった。最後に私と山崎君が残り、テーマは「RasのNMR」と「高度好熱菌メチオニル tRNA 合成酵素の遺伝子のクローニングからX線結晶構造解析まで」が残った。私が後者を選択することになったが、もし異なるテーマを選んでいたら、その後の2人の研究者運命もそれぞれ異なっていたことだろう。当時の横山研究室は体育会系であったため、自分勝手な私は、先輩方に厳しくそしてかわいがられながら教育された。そうして、高度好熱菌由来の2つのアミノアシル tRNA 合成酵素の遺伝子をクローニングし、大量発現系を構築し、変異体解析まで行って、修士論文をまとめることができた。当時の横山先生は、研究費と卒業生の就職先をいつも心配しておられたが(自分が教授となった今、当時の横山先生の気持ちは痛いほど良くわかる)、2代前のRNA特定を横山先生が代表で立ち上げることになり、渡辺先生や武藤先生が狭い研究室に何度も来られてディスカッションやポスター作りをされていたのを、昨日のこのように覚えている。

無事RNA特定が立ち上がり、高額の高分解能NMRを購入してしまったものの、本命の研究テーマであった「ショウジョウバエ性決定因子SxlとmRNA前駆体の複合体の構造解析」は難航した。NMRでは分子単体の構造なら、分子量2万くらいまでであれば、迅速に決定できることも多

いが、複合体となると分子間NOE情報の不足から構造決定は難しいように思えた。一方私は、X線結晶構造解析を修得するため、長岡技術総合大学の故三井幸雄先生や東大農学部の小出昌平先生、フランスストラスブールのGiegé博士などあちこちの研究室の門をたたいた。そして最後にたどり着いたのが、宮澤先生が所長を務めていた大阪の蛋白質工学研究所(現大阪大学)であった。私は第一研究部の人情味あふれる森川博士のもとで片柳先生(現広島大学)、清水先生(現横浜市立大学)、Dmitry G. Vassylyev博士(現アラバマ大学)からご指導をいただき、高度好熱菌グルタミル tRNA 合成酵素(GluRS)の結晶構造を決定することができた。最初は無我夢中で電子密度にアミノ酸モデルをフィッティングしていったが、構築が終わって全体構造を眺めた瞬間、ショックで体が震えた。GluRSの構造は分子の

GluRSの構造は分子のN末端半分はグルタミル tRNA 合成酵素(GlnRS)のN末端半分とそっくり、分子のC末端半分はGluRSが全 α 構造、GlnRSが全 β 構造で全く異なっていたのである。これは2つの分子の分子進化を如実に語るものであった。これ以来、私はX線結晶構造解析の虜になってしまった

N末端半分はグルタミル tRNA 合成酵素(GlnRS)のN末端半分とそっくり、分子のC末端半分はGluRSが全 α 構造、GlnRSが全 β 構造で全く異なっていたのである(図1)。これは2つの分子の分子進化を如実に語るものであった。これ以来、私はX線結晶構造解析の虜になってしまった。博士号を取得した私は、理化学研究所(和光)で結晶学研究

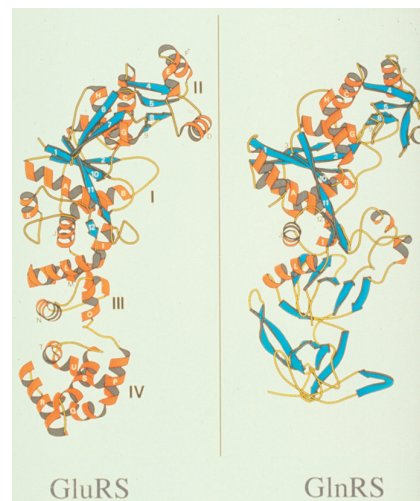


図1 GluRSとGlnRSの結晶構造

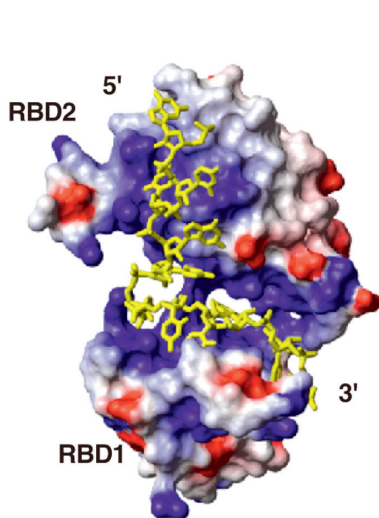


図2 Sxl-RNA 複合体の結晶構造

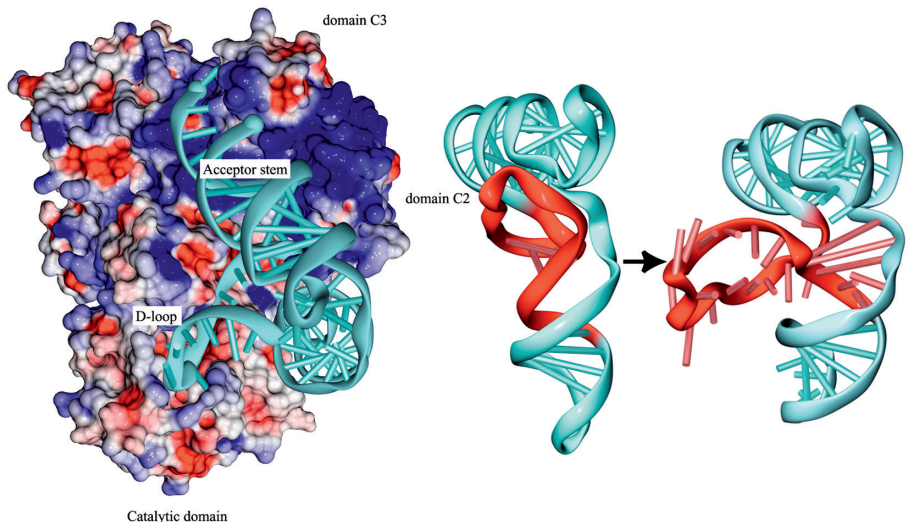


図3 酵素に結合した tRNA は L 型から λ 型に変化する

室の基礎科学特別研究員を1年間勤め、イソロシシル tRNA 合成酵素の結晶構造を解明し、アミノアシル tRNA 合成酵素が誤って合成したアミノアシル tRNA を分解する校正機構を明らかにすることに成功した。しかし、まだタンパク質と RNA の複合体の電子密度にお目にかかることはなかった。

1995年、助手として東大の横山研究室に戻って来た私は、横山研究室でX線結晶構造解析を立ち上げるという使命を帯びつつ、難航していた「Sxl と mRNA 前駆体の複合体の構造解析」にチャレンジすることになる。当時修士2年生の半田徳子さんが結晶化に成功した。私達は重原子同型置換体を探索する傍ら（当時はセレノメチオニン置換体を用いた多波長異常分散法は今ほど盛んでなかった）、mRNA 前駆体（ポリウリジン配列を含む）の特定のウリジンを5-ヨードウリジンに置換したRNAを合成し、ヨードを重原子として用いた重原子同型置換法を適用した。この方法は、ウリジン塩基自体が Sxl によって厳密に認識されていたため、DNA 結合タンパク質のようにうまく行かなかったが、それでも2つの同型なヨード置換体結晶を得て、位相を決定することに成功した。電子密度を見て驚いた。明らかにタンパク質の電子密度と異なるひも状の強い電子密度が、タンパク質由来の電子密度にからみついている。原子モデルを構築した結果、Sxl の2つのRRMドメインはV字型のクレフトを形成し、ポリウリジンRNAはその溝にはまる

形で各塩基を露出させる構造を取って結合していた（図2）。これ以来、私はタンパク質・RNA 複合体のX線結晶構造解析の虜になった。

それから8年、主に遺伝暗号の翻訳に働くタンパク質を中心に、様々なタンパク質・RNA 複合体の結晶構造を解いた。tRNA ではステム部分の電子密度がきれいならせん構造を描くため、一目で判別がつく。ある日博士課程2年生だった石谷君が tRNA の修飾酵素と tRNA の複合体の結晶化に成功し、シンクロトロン放射光で苦労しながら何とか3.3Åのデータ収集に成功した。計算機が得意な、そして気の早い石谷君は、現地で電子密度を計算し「先生、tRNA は見えません」と報告した。「もう一度良く電子密度を見てみて」と私が答えてものの2時間もしないうちに、石谷君はモデルの構築を終えていた。tRNA のDアームが引っ張りだされ、L字型構造は大きく変形していた。λ型 tRNA の発見である（図3）。こうして、優秀な弟子達が成長し、そのうちの2人、深井君と石谷君は、現在私の研究室で助教授と助手を勤めている。現在東工大の研究室は28人にふくれあがり、研究費の取得に四苦八苦する毎日である。そんな中で、最近、tRNA のアンチコドンにチオ化修飾を導入する酵素と tRNA の複合体の結晶構造を、3つの反応ステージにおいて決定することに成功した。この反応の進行とともに、酵素の2次構造は大きく変化し、アンチコドンを活性部位に押し込むとともに、アデニル化活性化する。この



濡木・深井研究室の風景

時、酵素は触媒クレフトにふたをし、一種のリアクションチャンバーを形成し、水分子等をシャットアウトしつつ、反応性の高い硫黄原子をRNAの正確な位置に結合させることがわかった(図4)。そんなわけで、なかなかtRNAの研究もやめきれないが、しかし、さらに高等真核細胞の高次生命現象に働くタンパク質とRNAの複合体の結晶構造解析を目指して研究を進めているところである。

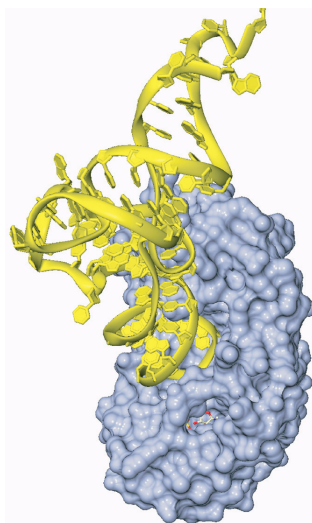


図4 チオ化酵素・RNA複合体

プロフィール

1993年3月東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了、博士(理学)取得。日本学術振興会特別研究員PD、理化学研究所基礎科学特別研究員を経て、1995年3月から東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻・助手、2002年(平成4月)から東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻・助教授。2003年5月より東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻・教授、現在に至る

濡木 理
Osamu NUREKI

〔東京工業大学大学院
生命理工学研究科〕

◆ 随筆：RNA and I ◆

RNA にまつわる私の苦い思い出

柴原 慶一

(国立遺伝学研究所)

塩見さんに、RNAに関する私自身の思いをエッセイに綴って寄稿してほしいというメールをいただき、最初に想起したのが、小学生時代の夏休みの絵日記でした。そういえば私は、いつも8月31日にまとめて絵日記をつけるという作文が苦手な無精な少年でした。おまけに、RNAの領域で足跡らしいものを残していないし、RNAにまつわる自分の研究生活を振り返るとしても、お恥ずかしい失敗談をお聞かせするしかなく、ほとんど困ってしまったわけです。

この領域の新参者ですので、まずは、簡単な自己紹介をさせてください。私は、名古屋生まれの名古屋育ちで、地元の名古屋大学の医学部に進学し、学生時代はワンダーフォーゲル部に所属していました。あまり授業に出席しないタイプの学生で(当時の医学部というのは本当に学生に甘かったですね)、年に30-60日くらいは、山登りやバックパッカーの旅行をしていました(1年間休学して気ままな旅行をしていたほどです)。旅行は大抵あてのない貧乏ひ

とり旅でしたから、失敗談にはことかきません。宿代を浮かそうとローマ駅で野宿をされていて危うく警察に連行されそうになったり、ヒマラヤの山行で風邪をひき、現地(4000メートルの山道にあった露店です)で購入した風邪薬に麻薬物質が混入していると嫌疑をかけられ、空港の密室で1時間にわたる厳しい取り調べを受けたりなどです。山登りも厳冬期を除いてよくでかけました。3000メートル級以上の日本の山々でまだ登っていないのは、富士山だけです。不規則な生活によりついた贅肉を絞り、自宅の窓からいつも眺めている富士山の頂きに妻と共に立つことが、現在の大きな目標です。

さて私は、大学卒業後一年間の臨床研修を経た後、京都大学医学部医化学教室(本庶佑教授)の大学院生になり、本格的に研究者の道を歩み始めます。血を見るのは苦手ですが、別に臨床医としての人生に絶望した訳ではなく、当時まだ原因不明であった様々な疾患の病態原理を解明したいと考えたのが、研究生活を選んだ理由です。事実、この

15年間でおびただしい数の病気の病態解明が進み、その衝撃を間近で知ることができたのは至上の喜びです。

ところで、特定班でも活躍している井上邦夫君は、私の大学時代の同級生で、巨人に入団した当初の槇原投手が完封勝ちをした夜と一緒に飲みに行った頃からの知り合いです。当時から彼は、柔軟な発想と私など及びもつかない生物学に関する見識の持ち主でした。彼が口にする生物学の思索に富んだアイデアは奇抜で、数学にしか興味がなかったのに医学部に入ってしまった私にとっては、目から鱗が落ちるような興味深い男でした。まさに井上君は、最初に生物学の楽しさを教えてくれた恩人と云えるでしょう。医学部は教養部を出ると別のキャンパスに隔離されるため、しばらくは音信なく過ごしていましたが、大学院生として京都に赴いた頃、京都大学理学部の志村研で、ショウジョウバエのSxlに関する研究など素晴らしい成果を次々に修め、注目を集める若手になっていたことを知り驚きました。心からそのことを嬉しく誇らしく思い、研究生活を続けて行く上で大きな励みになりました。

一方、駆け出しの私は、気概が空回りするばかりで、簡単な実験の失敗を繰り返す毎日を送っていました。特に苦勞したのが、マウス組織からポリA RNAを精製し遺伝子の発現プロファイルを解析するというものです。意外かもしれませんが、当時の本庶研では、「実験のこつは、大工と同じで、先輩から見聞きして盗むものだ」という風潮があり、隣でアドバイスをくれる現場コーチもなく、Molecular CloningやCurrent Protocolを熟読しては再度ベンチに戻るといって毎日を送っていました。また、本庶先生が私たちに説いた研究の王道は、自分で考えた独創的な仮説を証明可能な実験計画にもっていき、注意深く実験結果を検討し仮説の是非を検証するというものでした。ちなみに、私も師に習って、アイデア先行型の研究を貫いていますが、時に痛い思いをしています。ともあれ、当時の私は、あれこれ考えはするが、肝心の基本的な実験がなかなかうまくできない頭でっかちの青二才でした。そして、最も苦勞したのがRNA関連の実験だった訳です。RNAに対する潜在的な苦手意識と漠然とした憧憬は、研究者としての私の原風景にこうして刷り込まれていったわけです。

研究室で二年半助手を務めた後、コールドスプリングハーバー研究所(CSHL)のBruce Stillman博士の元に留学しました。大学院入学当初から、徐々に持ち始めた興味と

というのがクロマチンの実体と機能の解明でした。特に、遺伝子発現を制御する領域ごとのクロマチン(当時はまだクロマチンの分子レベルの実体が理解されていなくて、少なくとも私の周りの人達は、クロマチンを概念的な存在として捉えられていました)の構造や状態が如何に形成されるのか、また、一旦形成された領域特異的なクロマチンがどのように細胞分裂を通じて安定的に維持されていくのかという現象(細胞記憶の問題)に、将来は挑んでみたいと考えられるようになりました。90年代の中頃には既に、前者の問題に関していくつかの大きな進展があったので、私の興味は、自然と後者に移行していきました。クロマチン(染色体)は、細胞周期を通じて実にダイナミックな動的变化をとげますが、遺伝子の発現状態を規定する情報は、少なくとも細胞周期を通じて何らかの痕跡を残すことで維持されるのか、或は、細胞自体がもっと積極的な維持の機構を備えているのかなどと漠然と夢想していたわけです。そこで、DNA複製期に注目してヌクレオソームアセンブリーの研究を進めていたB. Stillman博士のところで研究をしようと思った訳です。

本庶先生が私たちに説いた研究の王道は、自分で考えた独創的な仮説を証明可能な実験計画にもっていき、注意深く実験結果を検討し仮説の是非を検証するというものでした

RNAに対する潜在的な苦手意識と漠然とした憧憬は、研究者としての私の原風景にこうして刷り込まれていったわけです

「研究には二種類ある。自分の立ち上げた系で実験するか、人の系を借用するか。本当に評価されるのは前者や」

私は、京大時代、分子生物学と免疫学の経験しかなく、CSHLで始めた生化学は何もかもが未知でした。しかし、本庶研での「実験のこつは盗む」という経験がいい形で発揮され、当時の私には新しい分野にチャレンジすることへの抵抗は全くといっていいほどありませんでした。私が、Stillman研で目指した命題は主に二点です。ひとつめは、CAF-1というヒストン結合蛋白が存在すると何故複製されたDNAが選択的にヌクレオソームに変換されるのか。そして、もうひとつが、複製DNAがヌクレオソームに変換される

にはCAF-1以外にどういった因子群が必要なのかという点です。当初ボスから推奨された手法が、DNA複製に必要な因子を全て精製しDNA複製系を立ち上げた後、抽出液中からCAF-1以外のヌクレオソームアセンブリーに必要な画分を精製してはどうかというものでした。しかし、私は千手観音ではないので、そんなことをしていたらマンハッタンにも遊びに行けなくなってしまいます。私が尊敬するラボの先輩のひとりに仲野徹さん(現大阪大学医学部教授)という方がいますが、彼は我々に、「研究には二種類ある。自分の立ち上げた系で実験するか、人の系を借用するか。本当に評価されるのは前者や」と語っていたのを思い出し、怠惰な自分にもできる系を考え始めました。試行錯誤はありましたが、複製反応液をゲル濾過カラムに流し複製DNAを粗精製したところ(DNAは3000bpほどあ

るため分子量がかなり大きくなります), CAF-1 依存的なヌクレオソームアセンブリー反応に対する competency が維持されていて, それは時間とともに減衰するという示唆的な実験データを得ました。続いて, その competency は RFC と ATP を加えることで PCNA (ポリメレースクランプ) を外す操作や, 抗 PCNA 抗体を過剰に加える操作により容易に喪失することを見だし, CAF-1 と PCNA との蛋白-蛋白相互作用が, CAF-1 による複製 DNA の選別に必要であるという結論を導きだすことに成功しました。

ふたつ目の命題も順調に進むかに思えました。抽出液を分画した結果, CAF-1 以外に, 少なくとも三つの画分が複製 DNA のヌクレオソームアセンブリーに必要であることがわかりました。さて, ここからが, 今回の, RNA にまつわる私の苦い思い出の本論です。三つの画分のうちもっとも精製しやすそうな画分を選び精製を完了したところ, それは, ほんの小さな RNA 分子でした。そして, 反応系を RNase で処理すると, CAF-1 依存的なヌクレオソームアセンブリー反応は見事に阻害されました。いったんは意外な結果に興奮を覚え, Bruce も, 必要実験を早急に揃えすぐに short letter に投稿すべきだと強硬に主張しました。しかし, 私は次第に弱腰になっていきます。データの再現性には問題ないのですが, あまりにも慎重に検討せねばならない問題が多く, 仮に結論に対する解釈が後々完全に否定されてしまった場合, 私の研究者としての信頼喪失に繋がりがねない, また, Stillman 研で 10 年に渡って動いてきた系が RNA 分子依存的であったと発表するには(たとえそうだととしても, それまで得られた結論には影響はないことはわ

かりました) 勇気がいります。さまざまな角度から, RNA 分子の関与に関する予備的な検証実験を行ない, かなりのエネルギーと時間を費やしました。そして運の悪いことに, ちょうど私がかかっていた頃, 後発の J. Kadonaga のグループから, CAF-1 以外のヒストン結合蛋白 ASF1 が, CAF-1 依存的なヌクレオソーム反応を促進するという報告が Nature に掲載されました。後からわかったのですが, その ASF1 は別の画分の活性でした。RNA 分子の存在に慎重になり過ぎて, 別の画分の同定を同時に進めなかった私の明らかなミスです。とても悔しい思いをしました。帰国後も, ヌクレオソームアセンブリー反応に関与する因子群の精製を続けましたが, RNA 分子の存在は私を悩まし続けました。どうして, 再構成実験で小さな RNA 分子が精製されてきて, それがないと, 我々のヒト細胞抽出液の反応系では, CAF-1 依存的なヌクレオソーム形成反応がスムーズに進まないのか理由は謎のままです。

同じ特定斑の佐渡さんは, 別の号のニューズレターの中で, 「たとえ別のグループに論文を先に出されても, めげずに自分の仕事をきっちりまとめあげることが結局は自分の足場を固めることになる」と語っておられました。全くその通りで, 佐渡さんはさすがです。しかし私の場合は, 不本意にも先行されてしまった仕事をすっぱりとあきらめ論文としてまとめることもせず, また, 自分が見つけた不可思議なデータに悩まされながら, 別のグループから出される成果に押される形で, CAF-1 依存的なヌクレオソームアセンブリー反応を再構成するという大きな目標から足を洗って行くことになります。その後, 私は, 高等植物シロイヌナズナの CAF-1 ホモログの変異株 *fasciata* の解析を通じ, CAF-1, 或は, CAF-1 依存的なヌクレオソーム形成反応が, 細胞が固有にもつ遺伝子発現状態を, 生体内の成育, 発生過程を通じて安定的に維持する機構を保障する働きがあるというモデルを提唱し, 近年ある程度までは実証できたと考えています。しかし, 様々な事情や環境要因があったとは云え, 私が本来目指した生化学的なアプローチによる CAF-1 の機構論展開を力強く押し進めることができなかったことは, 苦い RNA 分子の思い出として私の脳裏に焼き付くことになります。

時を経て今私は, DDM1 という SWI/SNF 型のリモデリングドメインをもつ因子の解析を行なっています。この因子は, 高等植物からヒトに至る広汎な生物種で保存された因子で, 興味深いことに, 機能欠損が起こると染色体の DNA メチル化レベルの低下, ヒストンの修飾異常, ジーンサイレン



研究室のメンバーの一部とお茶室にて
中央が私, 後列左端が助手で研究分担者の西嶋君,
右端が同じく分担者で研究員の小野君

シングの脱抑制が起こります。通常リモデリング因子は、蛋白複合体を形成しそのコンポーネントが生物活性を特定することが多いので、我々は、ヒト DDM1 の蛋白複合体の精製を目指しました。抽出液から精製される DDM1 はさまざまな画分に存在しますが、それを RNase で処理すると、DDM1 はちょうど単体かそれより少し大きなサイズの画分に移行します。この予備実験データより、DDM1 と RNase 感受性分子との機能的リンクを探るというテーマを提案し、運良くこの特定斑に参加させてもらうことになりました。しかしながら、RNase 感受性分子と挙動を共にする DDM1 蛋白を同定し、解析するところまでなかなか行き

着けません。「ゲットアイデアは10%くらいしか当たらんもんなんや」というのは、私の師匠の本庶先生の名言（迷言？）ですが、また、RNA にまつわる苦い思い出を作らないよう頑張っていきたいと思えます。

プロフィール
国立遺伝学研究所総合遺伝
研究系育種遺伝研究部門
助教授。

柴原慶一
Kei-ichi SHIBAHARA
(国立遺伝学研究所)

◆ 随筆：RNA and I ◆

精神疾患は RNA の異常？

内匠 透

(大阪バイオサイエンス研究所)

例のごとく？塩見さんから RNA ニュースレターに何か書いてくれないかというメールが届きました。特定領域「RNA 情報網」の公募には毎回出したものの最後まで班員に入れてもらえなかったもので、果たしてどうしたものか？？とはちらっと思っただものの、塩見さんからの依頼とあれば断る訳にもいかないということで、恥じを忍んで書かせてもらいます。ということで、今はアメリカ出張中で、朝フロリダのローカルな空港を出てアトランタの空港で遅れた！飛行機待っている所です。アメリカのミーティングに来ると（残念ながら）いつも世界は進んでいる事実を実感しますが、それとは別に、今朝空港へ来る途中アメリカの中国系ポストドクからおもしろい言葉を聞きました。「今回のミーティングでは、日本人の若い PI (Principal Investigator) がたくさんトークしていたのに驚いた。」確かに、今は若くして PI になることが当たり前の話になってきました。世の中のあらゆるシステムはアメリカ化していて、サイエンスのシステムも遅ればせながら変化が見えてきました。はずかしながら私は、アメリカポストドク時代、当時の日本の大学院時代には PI という言葉を聞く事はなかったので、例え

「今回のミーティングでは、日本人の若い PI (Principal Investigator) がたくさんトークしていたのに驚いた。」

いわゆるかつてのヒエラルキーのシステムからフラットなシステムに移行する過程で、40代（前）後の世代は失われた世代と言えます。ごく一部の優秀な研究者を除いて、自らがまさに若い時は、教授のために（下）働き、ようやく自分が PI になった頃には、若手にチャンスをとという具合です

ば研究所のリトリートで、ポストドク達が集まって PI に関して真剣に議論をしているのを聞いても、私にはそもそも何を問題にしているのか最初は全く理解できなかったのを覚えています。我々の世代は、アメリカでポストドクをやって帰ってきても、30代前半では PI のポジションはほぼない状態で、助手、講師、助教授と PI (=教授) になるための「下積み」をつむのが「当たり前」の話でした。この期間が短ければ短い程アクティブな状態で教授になれば長い程サイエンスに対する情熱はさめていくような法則であったように思います。ついでに、愚痴を並べるなら、昔は40代の教授は若手でしたが、今や若手でない。事実研究費も出すものが（ほとんど）ない状況であります。いわゆるかつてのヒエラルキーのシステムからフラットなシステムに移行する過程で、40代（前）後の世代は失われた世代と言えます。ごく一部の優秀な研究者を除いて、自らがまさに若い時は、教授のために（下）働き、ようやく自分が PI になった頃には、若手にチャンスをとという具合です。結果的に、現在の若い人にチャンスを与えるシステムはよいシステムであろうし、その事を否定している訳ではありませんが、何

とも納得できないのは正直な所です。まあ、そんな愚痴をたらしていても前には進まないし、ボーディングのアナウンスが始まったので、このあたりでやめにしますが、少なくとも今後は、逆にアメリカのように単に年齢では差別しないシステムに成熟してほしいと思います。

さて、前置きが長くなりましたが、ようやく機上の人になったので（アメリカの住宅を空からみるといつみても豊かだと思うのは日頃ごちゃごちゃしている所に住んでいるせいでしょうか）、気分をかえて少しはサイエンスの話に移りたいと思います。塩見さんからは何でもいいという事でしたが、読者はほとんどの人がRNAを研究している人でしょうから、RNAに関する話題にしたいと思います。いきなりですが、「精神疾患はRNAの異常である」という仮説は大胆過ぎるでしょうか。流石に現時点では、言い過ぎのように私にも思えますが、「精神疾患はスパインの異常である」という仮説に基づいて私は仕事を進めています。もっともこの程度の仮説もこの間トークの中で使うとある精神科の先生からは言い過ぎだと言われましたが、これから少し説明したいと思います。神経細胞の細胞生物学的特徴は、極性があることと局所翻訳が存在することです。発生学的に神経細胞は上皮細胞と同じであることを考えると当たり前だと言えは当たり前ですが、面白い事実であることに変わりはありません。局所翻訳は、いわゆるシナプス可塑性の分子的基盤と考えることができます。すなわち、神経系シグナルの入出力に必要なシナプス、それを形成するスパイン近傍での蛋白合成が重要な役割を果たしていて、その異常がスパイン、さらにはシナプスの異常をきたし、結果として、

「精神疾患はRNAの異常である」という仮説は大胆過ぎるでしょうか

（これまで器質的障害がみられないと言われてきた）精神疾患をきたすと考えることができます。我々は、統合失調症の薬理的(PCP誘導)モデルマウスを用いて、RNA結合蛋白 TLS を同定しました。TLS は神経細胞樹上突起及びスパインに存在し、グルタミン酸シグナル (mGluR5) 依存性に樹上突起からスパインに移行することを明らかにしました (Fujii et al., *Curr Biol*, 15, 587-593, 2005)。また、このスパインへの移行にはアクチン系のモーター蛋白である myosin-V が関与し、酵母の非対称分裂 (には RNA 分配が必須である事) と同様のメカニズムが働いていることを最近明らかにしました (Yoshimura et al., revised)。TLS の標的 RNA として、アクチン安定化分子である Nd-1L を同定し、Nd-1L が確かにスパインの形態維持に必要なことを報告しました (Fujii and Takumi, *J Cell Sci*, 118, 5755-5765, 2005)。すなわち、TLS は Nd-1L 等の RNA を樹上突起スパイン近傍に輸送し、スパインの形態維持に関与しているのではないかと仮説が考えられます。現在、それらが実際に局所翻訳に関与していることをイメージングの手法を用いて示そうとしております。さらには、神経細胞樹上突起に存在する RNA、RNA 結合蛋白は Nd-1L、TLS だけではないので、これらの分子を網羅的に解析することにより、神経細胞における局所翻訳の意義を明らかにするというのが、本特定領域での公募提案だったのですが、残念ながらあまり評価されていないようです。バッテリーがそろそろなくなってきました。それに時差ボケがまだ残っているのか眠たくなってきました。次回の RNA ワールド? 班にはぜひ仲間入りさせていただけますようお願いして結びとしたいと思います。飛行機をおりと懐かしいポストンです。



プロフィール

90年京大院医修了, MIT, 阪大医, 神大医を経て, 01年より OBI。サイエンスは楽しくなければはじまらないをモットーに、(結果的に)多岐にわたるプロジェクトを進行中。性格的になかなか focus できない! ? RNA をツール、ターゲットに精神機能にアプローチしてみようという元気のある若い人は takumi@obi.or.jp まで、or visit our web page in www.obi.or.jp

内 匠 透

Toru TAKUMI

(大阪バイオサイエンス研究所)

◆ 随筆：RNA and I ◆

RNA ウイルスとの出会いと回り道の研究生活

奥野哲郎

京都大学大学院農学研究科
応用生物科学専攻植物病理学分野

学部学生3回生のとき、4回生で分属する研究室を選ぶのは大学を選ぶよりも迷った。京大農学部・農林生物学科での研究室選びである。大学院への進学につながり、自分の一生の進路決定という点では大学の選択よりも重要である気がした。

当時の農林生物学科は、定員15名の京大最小の学科で、実験植物遺伝学、応用植物学、応用昆虫学と植物病理学の4つの研究室から構成されていた。もともと血を見るのが怖いので、研究対象は植物だと決めていた。応用植物学研究室にはアサガオの花芽形成の研究で有名な滝本先生がおられ、植物生理学は魅力的であった。また、微生物を扱える植物病理学やコムギの遺伝学で有名な実験植物遺伝学研究室にも惹かれた。

同級生の村田（現岡山大教授）、荻原（現京都府立大学教授）は遺伝学研究室に、天野（現千葉大教授）、日下部（現広島大助教授）など生まれながらの昆虫少年は昆虫学研究室に、本格登山家の中村（現神戸大教授）と子供の頃から大文字山登りの好きな私は植物病理学を選んだ。今、中村はどういうわけか遺伝学者である。また、おそらく学園紛争のためと思われるが4回生で同級生になった島本さん（現奈良先端大教授）と山田さん（故人 岡山大教授）はそれぞれ遺伝学と植物病理学へ進んだ。優秀な仲間にもまれて私はすばらしい学生時代を過ごせたと思う。少し話がそれてしまったが、私が植物病理学を選んだのはウイルスのためである。

ウイルスと分子生物学との出会いも大学の同級生である友人に負うところが大きい。2回生の時、サイエンティフィック・アメリカン特集号の原書を村田が買ってきて見せてくれた。そこにはDNA、RNA、タンパク質、遺伝子情報発現機構など当時の教養部の授業では聴けない魅力的な情報が満載されていて、その中にバクテリオファージ（T4ファージ）の形態形成の論文（アーティクル）があった。分子生物学とはこういうものかとよく分からないまま

感激し、こんな研究がしたいなと思った。

3回生になって本格的な講義を聴けるようになり、農学部では植物生理学、遺伝学、植物病理学などを、理学部では生化学、植物学、人類学などを受講した。当時の農林生物学科では文学部でスワヒリ語を学ぼうが、薬学部で薬草学を学ぼうが、どこの学部のどの講義を取っても卒業単位として認めてもらった。なかなか自由かつユニークな学科で、当時の先生方には今も感謝している。「必修科目をできる限り取りましょう」などという堅苦しい縛りはむしろ好ましくないと思う。講義などは自分の責任で勝手に選べばいい。

当時の農林生物学科では文学部でスワヒリ語を学ぼうが、薬学部で薬草学を学ぼうが、どこの学部のどの講義を取っても卒業単位として認めてもらった

講義などは自分の責任で勝手に選べばいい

ところで、自由に取れる講義の一つに理学部の分子生物学リレー講義があった。リレー講義はおもに若い先生が受け持たれており、最先端の生物学の講義を聴く機会に恵まれた。当時、分子生物学の主人公はまだ大腸菌とファージの時代であった。リレー講義では、志村令郎先生のtRNAとタンパク質翻訳や柳田充弘先生のT4ファージの形態形成機構などの話を聴かせて頂いた。T4ファージの話はサイエンティフィック・アメリカンの論文のおかげでよく理解できた。シンクロナイズされたウイルス複製系を用いることが基本の一つだと思った。

一方、当時の京大農学部植物病理学の講義のメインは菌学、およびカビ（糸状菌）と植物の相互作用についてであった。大腸菌やファージの系に比べ真核生物を対象とする複雑な系であると思われたが、農業に関係するためか、何とも言えない牧歌的な雰囲気と複雑であるが故の魅力を感じた。

幸運なことに植物病理学の講義の一つで、植物ウイルス学の本の講義講義を獅山慈孝先生がしてくださった。植物に病気を起こすウイルスの大半はRNAウイルスであり、ファージに比べればその複製機構や病原性発現機構はほと

んど解明されていないことが分かった。植物病理学でRNAウイルスを材料にして、ファージのような研究ができればよいなと思った。

そこで「植物ウイルスの研究がしたいのですが」と言って植物病理学教室の獅山先生を訪ねた。しかし、京大植物病理学研究室ではウイルスを材料に研究されている教官の方はおられず、困ったなということになったが、幸いにもタバコモザイクウイルス (TMV) の病原性の研究で学位を取られたばかりの研究生の明田さん (現京都府会議員) がおられた。明田さんにタバコの育て方、ウイルスの増殖・純化法などを教えて頂き、コンタクトレンズのようなTMVペレットを得たときは感激した。それがRNAウイルスとの最初の出会いであった。

大腸菌とファージの系のような一段増殖系を作りたいと明田さんに相談するとプロトプラストの系があるということで、細胞壁分解酵素を買ってもらい、タバコプロトプラスト分離に励んだ。ウイルスと植物細胞を扱えるという楽しい日々を送っているとき、さらに幸運にも、オオムギや牧草に感染するブロムモザイクウイルス (BMV) の研究を

されていた古澤巖先生 (前京大植物病理学研究室教授で現島根環境大学学長) が留学先のカナダから助手として帰ってこられた。ウイスコンシン大のグループがBMVのゲノムRNAは3分節からなることをNatureに発表した3年後のことである。

遺伝子が最初から分かっているBMVとプロトプラスト系を用いれば、BMVの遺伝子機能をファージのように解析できると単純に思い、TMVはやめてBMV-オオムギプロトプラスト系を作ることにした。当時プロトプラスト系はまだ世界的にも開発途上で、オオムギからのプロトプラスト調製し、さらにBMVを感染させるのは思ったほど簡単ではなかった。

植物ウイルス-プロトプラスト系は、建部到先生 (当時、農水省植物ウイルス研究所) が世界に先駆けて完成された系である。そこで、4回生の夏休みに植物ウイルス研究所に一週間ほど研修に行かせて頂いた。建部先生の研究室でタバコプロトプラストの調製やウイルス感染と蛍光抗体の作り方から感染アッセイ法など様々なことを教えて頂いた。当時の建部研究室はプロトプラスト技術を学ぼうと、世界

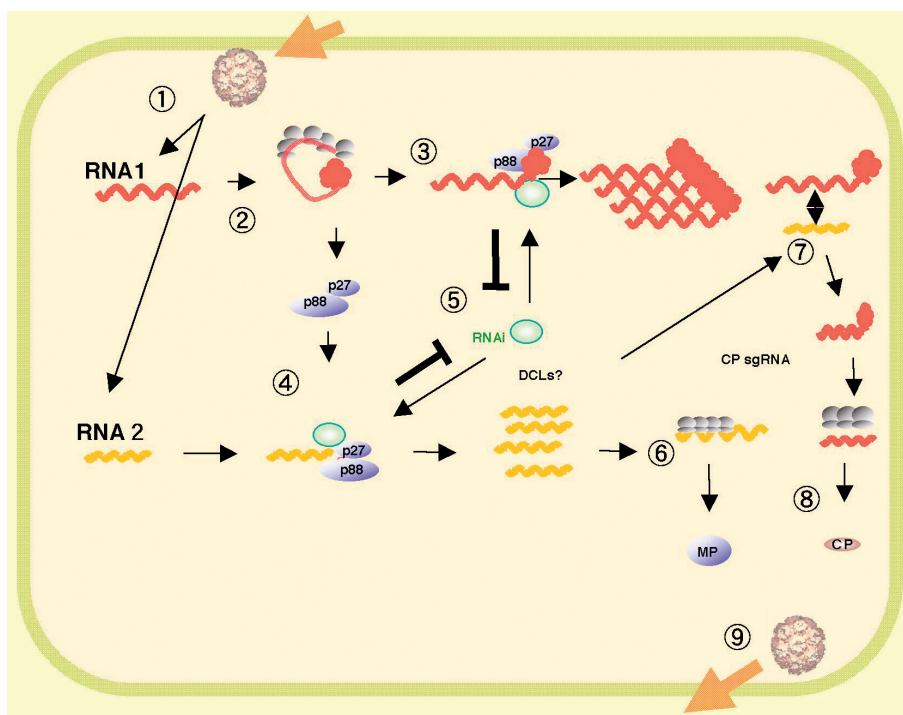


図 ダイアンソウイルス (*Red clover necrotic mosaic virus*) の複製機構モデル

①ゲノムRNA1とRNA2が感染粒子から放出される。②RNA1から複製酵素成分タンパク質p27とp88がキャップ非依存的に翻訳され (Mizumoto *et al.*, J.Virol., 2003), ③p88はRNA1複製においてシス因子としても必要とされる (Okamoto *et al.*, 投稿準備中)。④p27とp88はtransに作用し、RNA2が複製される。⑤RNAiに関わる因子を複製に利用し、RNAiを抑制する可能性がある (Takeda *et al.*, EMBO J., 2005)。⑥de novoに複製されたRNA2のみが翻訳能を持つ (Mizumoto, Iwakawa *et al.*, J.Virol., 2006)。⑦RNA1はRNA2の移行タンパク質 (MP) ORFに存在するRNA因子を介して相互作用し、外被タンパク質 (CP) サブゲノムRNA (CPsgRNA) の転写が起こる (ロンメル博士のグループ; Sit *et al.*, Science, 1998)。RNA1と相互作用するRNA2の因子は、RNA2自身の複製に必須のシス因子であり (Tatsuta *et al.*, J.Virol., 2005), さらに粒子化にも必要なRNA因子である (ロンメル博士のグループ; Basnayake *et al.*, Virology 2005)。⑧CPsgRNAからCPが翻訳され、⑨MPの機能により核タンパク質あるいは粒子で全身の細胞に移行する。これらのRNA複製プロセスと植物への全身感染は25°Cよりも17°Cで効率よく起こる (Mizumoto *et al.*, Virology 2002)。

中から著名な植物ウイルス研究者が訪れるところであった。研究所では他にも多くの研究者の方にお会いでき貴重な体験ができたと思っている。後に非常にお世話になる岡田吉美先生も当時植物ウイルス研究所におられたが、その時はお会いできなかった。

研究所の訪問は大学院試験の一週間前で、慌てて植物病原菌の名前やら病名を100近く丸暗記して試験にのぞんだが、植物病理学の試験問題は予想以上に難しかった。仕方なく植物生理学の問題を半ばやけになって書けるだけ書いたおかげでなんとか合格できた。

大学院では、古澤先生に非常にお世話になった。その大半は実験系作りに費やし「プロモモザイクウイルスのプロトプラストにおける感染・増殖機構の研究」というタイトルの論文で農学博士の学位をいただいた。

日本では就職先がなかったので、カナダのアルバータ大学の比留木先生にポスドクで雇ってもらい、そこで野生のクローバーから分離された未同定で名無しのウイルスに出会った。現在の私の研究材料であるダイアンソウイルスとの出会いであった。電気泳動でのRNA分離・回収とプロトプラストへの感染だけには自信があったので、まず粒子からウイルスRNAを抽出し、電気泳動してみた。すると二本のRNAバンドが得られた。単独のRNAでは感染性がなく、2種のRNAを混ぜると感染性があったので、このウイルスのゲノムは二分節であることが分かった。また、血清学的に近縁種と考えられるが、病徴タイプの異なるいくつかのウイルスも調べると2本のRNAを持っていた。今ならすぐに *in vitro* でRNAを転写できるcDNAクローンを作成し、様々な研究が出来るのであるが、当時は Ahlquist 博士による BMV の感染性 cDNA クローンの論文が出る5年前のことであった。そこで、それぞれのウイルスの RNA1 と RNA2 を交換して感染性と病徴を調べたところ、驚いたことに、いずれの組み合わせでも感染性があり、新たな子孫ウイルス粒子が作られた。また、用いたあるウイルスは17度では植物に感染・増殖し病気を起こすが、25度では全く感染しなかった。

この単純な実験から、2つのことを学んだ。ウイルスの種とは何なのか？教科書に書いてあるウイルスの宿主域と

は何なのか？宿主域は条件によって代わる。論文も教科書も鵜呑みにしてはだめで、実験条件により結果は異なる可能性があり、実験結果は慎重に吟味する必要がある。

その後、事情により帰国し、某大手製薬会社に雇ってもらい、新たな農薬の開発を目指し8年間を過ごした。ウイルス研究における30代での8年のブランクは研究者として途方もなく大きかったが、この間、大学関係以外の多くの人達と知り合いになれたのは、今ではなよりの心の財産であり、農業開発研究の圃場でイモチ病菌の多様な姿を見ることができたことなどは、生物学に携わる研究者として、実に有意義な体験になったと思っている。

論文も教科書も鵜呑みにしてはだめで、実験条件により結果は異なる可能性があり、実験結果は慎重に吟味する必要がある

こんな私を大学社会に戻してくださった古澤先生と温かく見守ってくださった

周りの人達にはいくら感謝してもしきれない。しかしながら、8年間のブランクは思ったよりも大きく、大学に戻ってから実質的な研究をスタートするのに、残念ながら5-6年も費やす結果になってしまった。その間、ウイルス研究を支えてくれた高知大学と京都大学の教官および学生諸氏には心からお礼申し上げたい。

とりとめのない回顧録風雑文になってしまいました。少し遠回りした研究生活のおかげで、やりたいことが山積しており、熟年に差し掛かった今でもまだ新人の気分でいられることをありがたいと思っている。

最後に、ダイアンソウイルス遺伝子発現制御機構や RNAi 抑制機構などで、他のRNAウイルスに見られない様々なユニークな性質を備えていてくれたダイアンソウイルスに巡り会えたことをうれしく思う今日この頃です。



プロフィール

京都大学大学院農学研究科
応用生物学専攻植物病理学
学分野、教授。

奥野哲郎

Tetsuro OKUNO

京都大学大学院農学研究科
応用生物学専攻植物病理学
学分野

◆ 随筆：RNA and I ◆

10Sa RNA と共に過ごした 13 年

姫野 俵 太

(弘前大学農学生命科学部)

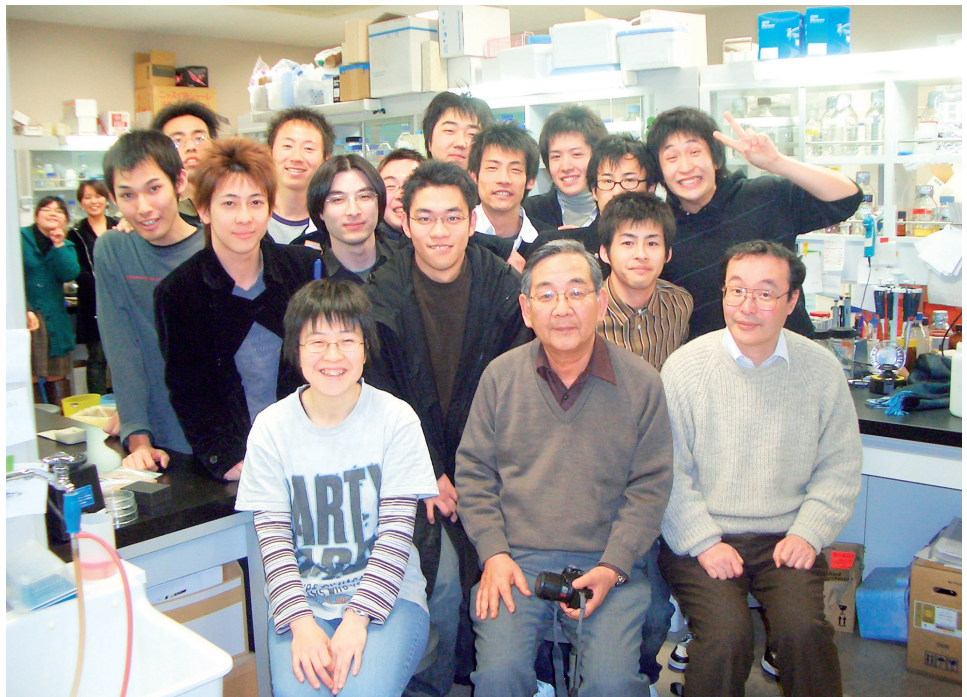
弘前にやって来たのは 1993 年の春、意外に雪が少ないと感じた。東京近郊で生まれ育った私にとって、初めての地方都市であった。何となく地方の生活に対して憧れのようなものを抱いていた一方で、地方大学での研究生生活に不安がないわけではなかった。武藤先生、牛田先生と私、スタッフ 3 人で新しい研究室がスタートした。遠く 3 箇所に分断された研究室は、全部併せても 100 平米ちょっと。冬は窓の隙間を通して室内に雪が舞い込む。低温室は学科共通として 1 平米のものが 1 つあるだけだった。隣にある農学部の RI 施設を使わせてもらえたので、何とか実験ができた。とても快適な研究環境と言えるものではなかったが、ついてきてくれる学生がいたのは嬉しかった。ゼロからのスタートには慣れていたし、なにしろ若かった。みな、田舎の小さな研究室から何とかして一流の研究を、とやる気満々だった。

武藤先生は、「10Sa RNA」という名のなにやらあやしげなヤツに夢中になっていた。360 塩基余からなる配列を眺めているうちに、この RNA の構造と機能に関する大きなヒントを探り当てていたのであった。両末端が、tRNA と極めてよく似た構造をとるというのである。当時 tRNA の研究をしていた私は、たちまちこの 10Sa RNA に引き込まれていった。予想通り、AlaRS によってアミノアシル化された。しかも、アミノアシル化しているときに限ってリボソームに結合することもわかってきた。tRNA に挙動が似ている。タンパク質合成と関係があるに違いない。ところが、実際にタンパク質合成をしているポリソームには結合していないようなのである。いったい、何を

しているのだろうか？最大限に頭を柔らかくして、あらゆるケースを考えようとした。少しでも関係ありそうなことは一生懸命に調べ、何とか関係づけようとした。どきそうどきでない目の前の大きな壁にもどかしさを感じつつも、そういった状態を満喫していたような気がする。

どきそうどきでない目の前の大きな壁にもどかしさを感じつつも、そういった状態を満喫していたような気がする

研究に詰まると、ドライブに出かけた。車で 10 分も走ると一面のリンゴ畑、その中を行く道はアップロードと名付けられている。リンゴの木は、5 月には桜にかくれてかわいい白い花をつけ、秋には赤い実をたわわにつける。それを支えるがっしりとした骨格は、過酷な冬の雪に耐える。アップロードを行くと岩木山に通じる。山はそのときどきの空気を感じとり、自在に表情を変え、大きささえも変える。岩木山を越えると鱒ヶ沢、日本海のしぶきに身震いしながら烏賊を食らう。津軽(日本海側)と南部(太平洋側)を二分する八甲田山系に隣接して十和田湖が横たわる。その畔にたたずみ、コーヒーをすすりながらホテル



あやしげなヤツは何処だ。前列右端が筆者。

特製アップルパイを賞味する。冬はスキー、大鰐スキー場まで車で30分足らずである。

1995年の春、意外な形でヒントがあらわれた。オーストラリアのグループによるJBCの論文であった。「マウスのインターロイキン6を大腸菌内で大量発現させると、副産物としていろいろな箇所からC末端を欠いたものができる。C末端がただ欠けているというだけではなく、そこに11残基からなる共通の配列(タグペプチド)が余分についている。そして、その11残基のうちの後半10残基は10Sa RNAの塩基配列の一部をアミノ酸配列に読み替えたものと一致する。ただし、最初のアラニンはどこからきたかわからない。」そういうことだったのか。論文を見たその日のうちに頭の中でモデルが完成した。即座に武藤先生に説明し、興奮を分かち合った。タグペプチドの最初のアラニンについても、また、なぜ10Sa RNAがポリソームには結合していないかについても説明がつく。あとは実験である。ちょうど10Sa RNAの大量発現系が完成し、*in vitro*の実験が可能になったところであった。武藤先生は*in vitro*のポリU依存ポリPhe合成の経験があった。その系に、10Sa RNAを入れてみようということになった。予想的中した。ポリUに依存してタグペプチドを構成するアミノ酸の取り込みが確認された。そして、この*in vitro*タグペプチド合成には、10Sa RNAのアミノアシル化が必須であった。データは全てモデルを支持していた。途中でヒントを見てしまったという多少の後ろめたさはあったものの、得られた結論に満足し、その後の展開に夢をめぐらせていた。意気揚々と武藤先生は年末の分子生物学会で講演し、私は年明けに行われた重点領域研究の最終年度の班会議で武藤先生の代理として発表した。そこで衝撃的な事実を耳にすることになる。

我々の発表と同じ内容のものが、米国で今話題になっているというのである。目の前が真っ暗になった。遅かったか。たしかに、ヒントを与えてもらった以上、やっているものにとってはそれほど難しい謎解きではないかもしれない。あわてて手持ちの原稿を投稿したが、あとの祭りだった。そして、例のSauerのグループの論文は、2月中旬のScienceに掲載された。*in vivo*からのアプローチによるもので、我々とほぼ同じ結論であった。アプローチは異なるものの、トランストランスレーションの概念を先に示されてしまったショックは大きかった。かろうじて、我々の結果は直後のNatureの紹介記事にコメントしてもらった。

ちょうど10年前のことである。今ではあの苦い思い出も懐かしいものに変わりつつある。その間、いろいろな方々から励ましを受けたり、協力を頂いたりした。たった一つのRNAが、我々を虜にし、多くの学生を引きつけ、そして世界中にたくさんの競争手を産んだ。ものすごいエネ



杉山和佳奈さん特製のケーキ(二重螺旋)を狙っている***君。武藤先生最終講義懇親会にて。

ルギーである。その華麗な振る舞いは、教科書に載るようにもなった。今ではtmRNAという名前も定着し、昔の名前は忘れ去られようとしている。ずいぶん時間がかかったが、ようやく今、分子メカニズム解明に向けてのヒントをつかみかけ、その意外な展開に胸を踊らせている。

10Sa RNAに結合するタンパク質を探している過程で、またしてもあやしげなヤツに出会った。分子量4万弱の機能未知のタンパク質である。GTP結合モチーフを持っていることから、10Sa RNAに特異的な伸長因子ではないかと期待した。期待通り、GTP加水分解活性はリボソームによって100倍以上も活性化された。予想が当たったかと喜んでいたら、意外なことに、この活性化はリボソームの小サブユニットで行われていたのだった。翻訳因子としてのGTPaseはいくつか知られているが、それらはみな大サブユニット上にあ

自分の出した結果に興奮している学生の姿を見ると、教員をやっている良かったと感じる

る共通のGTPaseセンターで活性化される。小サブユニットで活性化されるGTPaseは初めてであった。この研究は、初期の頃から始めてから最近になるまで何処にも報告することなく細々と続けてきたものである。大学院生が少なくなってその細い糸が切れかけたときに励ましてくれたのは、当時大学院生だった塙(末次)京子さん(現理化学研究所)だった。彼女は、本業のtmRNA結合タンパク質SmpBの研究をするかわら、「人がいないなら私にやらせてください」と、弱気になっていた私を説得し、自らの手でこの研究を面白い方向に引っ張っていつてくれた。トランストランスレーション関連因子という当初の期待はずれであったようであるが、それ以上に翻訳・リボソーム関連因子として期待を大きく越えた展開を見せようとしている。あのとき、あの細い糸を切ってしまったら、と考えることがある。それはそれでまた一局ということなのだろうが、もしそうしてしまったら現在の展開は想像することすらできなかったであろう。

13年が経ち、研究室は広く、新しくなった。室内で雪が積もることもなくなった。大きな低温室もできたし、近くにRI施設もできた。大学院博士課程もできた。気がつかないうちに、私も尿酸値やら中性脂肪やら五十肩やらが気になる年頃になってしまった。そして今春、すっかり立派になった10Sa RNAは可愛がってもらった在學生・卒業生達と一緒に、たくさんの思い出を胸に武藤先生の最終講義に臨んだ。

それほど頻繁ではないが、研究をしていると興奮を覚えることがある。予想が的中したり、とんでもない結果が出たり、斬新な考えが閃いたり、自然の摂理の奥深さの一端を探り当てることができたと感じたり。そんなとき、研究

をやっている良かったと感じる。自分の出した結果に興奮している学生の姿を見ると、教員をやっている良かったと感じる。幸運なことに、この13年の間にそういった感触を幾度となく味わう機会に恵まれた。

最近、また私の周りであやしげなヤツが見え隠れしている。そんな気がするだけなのかもしれないが、それだけでもわくわくする。いつまでわくわくを続けられるのか、それが勝負だと思っている。

プロフィール

1985年東京大学大学院農学研究科修士課程修了，理学博士。味の素株式会社，文部省宇宙科学研究所，弘前大学理学部を経て，1997年より現所属，教授

姫野 俵太

Hyota HIMENO

〔弘前大学農学生命科学部
応用生命工学科〕

◆ 随筆：RNA and I ◆

留学で学べたこと

富田 耕造

(産総研 生物機能工学研究グループ)

私がRNA関連の研究に興味をもったのは、学部の卒論生として工学部の渡辺公綱先生（当時東京大学教授，現在，産総研生物情報センター長）の研究室に配属してからでした。どうやら、研究室にはいったばかりの学生にとって、まわりの環境，教育は後々まで影響をあたえるらしく、私の場合は博士をとって既に10年近く経過しますが、RNA関連の研究にたずさわっています。

学部4年生のとき、最初の研究室の雑誌会上田卓也先生（当時助手，現在東京大学教授）から手渡された論文はAM Weiner, N Maizelsの「“tRNA-like structures tag the 3' ends of genomic RNA molecules for replication: implications for the origin of protein synthesis.” Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 84, 7383-7」でした。（この論文に関しては、Alan Weinerの友人でもある東京工業大学大学院の岡田典弘先生が熟知していらっしゃるの、詳しいことは岡田先生にお尋ねください。）私が内容を完全に理解して論文の内容を紹介できたとは到底思いませんが、卒論生としてはただただ、「こんなことを考えられる天才がいるんだ。」と素直に感動したのを覚えています。

「Alan Weiner “くらい” のところだったらいいんじゃない。ただ、きちんと仕事をしてきなさい。」

博士取得後、東京大学農学系研究科の正木春彦先生（当時助教授，現在教授）の研究室で半年博士研究員をし、その後1年フランスストラスブールのIBMP du CNRS (L Marechal-Drouard 博士) で博士研究員をしました。フランスでの生活は楽しかったのですが、研究面でバツとしなかったこともあり（その他こまごまと…），フランスを去ることにしました。移動先は特に考えてはいませんでしたが、偶然、雑誌“Science”のWebでの求人検索でYale大学の

Alan Weiner教授が博士研究員を募集しているのをみつけ（地味な3cm×5cmくらいの広告でした），応募しました。偶然といえば偶然ですが、このとき、Web検索をしていなかったら全く現在の状況は変わっていたと思います。私の奥さん（竹

内野乃；東京大学大学院）にはフランスからアメリカへの移動ということで、かなり迷惑をかけ、未だに頭が上がらない状態ですが、結局は「Alan Weiner “くらい” のところだったらいいんじゃない。ただ、きちんと仕事をしてきなさい。」と叱咤激励をうけ、「あのWeinerのところまで研究できるんだ」というという興奮（幸福感）と、「果たしてやっていけるであろうか？」という不安の入り交じった気持ちでアメリカのYale大学へ移動することにしました。学部学生の時、はじめて雑誌会で紹介した論文の著者のとこ

ろへポストドクとしていくのは、不思議な感じでした。

Alan のラボでは tRNA の末端の CCA を修復する酵素の解析を行ないました。「核酸の鋳型なしにどのようにしてこの酵素が定まった配列を合成するのか？」という問題点を明らかにするのが最終的な目標でした。約2年半、Alan のラボで仕事をして、論文をだした後、日本へ帰国しました。現在も、Alan とは独立した形で、異なった面から研究を続けています。Alan のラボで研究をすることによって、幾つかのことを学んだ気がします。これは、大変、申しにくいのですが、私が日本やフランスでは学べなかった（当時そういう姿勢が私に欠落していたと言う方が正確だと思いますが）事柄で、当然、サイエンティフィックな内容のものもありますが、サイエンスに対するフィロソフィー、サイエンスを行なう際の取り組み方、進め方などです。

研究で優れた仕事をし、尊敬されている科学者は、何らかのオーラをだしているような気がします。ただ、これには条件があって、私個人の意見ですが、その科学者が若い時に優れた仕事を自分の手を動かしてしたか、ということが必要条件であるような気がします。私のような未熟なものにとって、オーラを浴びるだけで、不思議なことにサイエンスをする際の大事なことが身にしみて感じられました。同じ時期に Yale 大学の Joan Steitz のラボで研究していた廣瀬哲郎博士（現産総研）と、メディカルスクールホスピタルのカフェテリアで食事をすることがよくありました。よく彼は、「Joan は頭がいい…、云々。Joan は頭がきれる」云々と、優れた研究者のラボで研究できる幸福感を味わっていたようでした（詳細は RNA Network Newsletter vol3. (2) p53-56）。これは、私も良く理解ができる感情で、私は私で、うちの奥さんにことあるごとに（日本へ帰国してからさえも）「Alan が-----。Alan から-----」云々、とことあるごとに繰り返すので、半分、**ウザッたく**思われたりしましたが。

私が日本へかえってきて、既に4年が経ちますが、自分で意識していることがあります。Alan はよく「正しいことを、正しい方法で行ないなさい」と博士研究員にいました。また、彼が誤解をして、そのあと自分の誤り（勘違い）に気づいた時には、「あなたは正しい。正しいことを行なっている」ということもよくありました。これは研究において、自分は、本当にただしいことをしているのか？本当にただしい方法で行っているのか？と常に意識するこ

とが大事であることを私に植え付けた気がします。この点に関して Alan はたいへん口うるさかったことを覚えています（時にはラボミーティングが緊張することもありましたが…）。今から、考えるに、Alan はかつて、Stanford 大の A. Kornberg のもとでポストドクをしていたこともあり、そのころからそういった考えを Kornberg 自身から厳しく教育されていたのではと思いますが、また、Alan は学会などでも他の研究者から「共同研究でやってみないか？」といわれても、どんな魅力的な（興味深い）内容でも「人手ないから」といって断っていました。共同研究等によって、自分の研究に影響がでてくるのを防いでいるようで、またこれがアメリカ式のような気がしましたが。この彼の姿勢は、周りの流れに流されないで「自分の軸をぶれさせない」ということにより役立っているようです。私などは、流行などに流されて、新しいことを始めてみようか、と安易に（浅はかにも）考えてみますが、自分の能力範囲を超えるからと自粛しています。

「核酸の鋳型なしにどのようにしてこの酵素が定まった配列を合成するのか？」

これは研究において、自分は、本当にただしいことをしているのか？本当にただしい方法で行っているのか？と常に意識することが大事であることを私に植え付けた気がします

構造生物学者の中には、「構造が決定された時点で、全てのことが明らかになった。これ以上やることはない」といったことを考える人がいるようです

日本へ帰ってきてからも、“RNA のプロセシングの分子装置”について研究を行なっております。元来、分子生物学的、生化学的手法を用いて研究を行なってきましたが、構造生物学的な手法をとり入れて研究をすすめています。“構造”を知ることによって多くの知見が得られるのは私のような分子生物学者にとってはたいへん有益だと実感しています。ただ、この構造生物学の領域は、時には競争が激しく、私の行なっていた CCA 付加酵素に関しては、常にアメリカのグループとの競争がつきまとい、たいへんストレスがたまったものでした（例えば、我々が先に構造を決定した時には、国際学会で脅迫じみたことをいわれたこともあります。また、アメリカのグループと1日違いで論文を投稿しており、かつ1日違いで受理されたということがありましたし…）。ただ、構造解析のみを行なっている構造生物学者の中には、「構造が決定された時点で、全てのことが明らかになった。これ以上やることはない」といったことを考える人がいるようです。分子生物学者、生化学者の感性でみると、必ずしもそうではなく、さらに未解決な問題が残っていることがあり、たとえ、先に構造を決定されてしまっても、再び、スタート地点にたてるということを最近実感しています。また、構造生物学は確かに“百聞は一見に如かず”ということで、非常に華々しい感じがうけとられますが、このアプローチからは分子生物学者、生化学者が興奮するような新たな生命現象の発見等はほとんど得られません。ある構造生物学者が“Biochemistry is time-

consuming, consuming...”と書いていたが、新たな生命現象の発見、新たな研究対象の探索は、分子生物学者、生化学者の頭からおよびウェットな仕事から生まれてきていることを考えると、その点を意識しつつ研究を進めなくてはと、最近、実感しています。

新たな生命現象の発見、新たな研究対象の探索は、分子生物学者、生化学者の頭からおよびウェットな仕事から生まれてきている

しまりもなく、だらだらと、書かせていただきましたが、今後も「金メダルを目指して研究を行って行けば、金メダルに手がとどかなくても、銀メダルや銅メダルには手がとどくかもしれない。金をとれば一番いいけれども…」的な少し楽な感覚で RNA に関する研究を行っていきたいと思っています。今後ともよろしくお願いいたします。



プロフィール
1998年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了、博士(工)。東京大学大学院農学系研究科、CNRS、エール大学、ワシントン大学、東京大学大学院新領域創成科学研究科を経て、2004年産総研生物機能工学研究部門、研究員。2005年より当部門、研究グループ長。2006年より東京大学大学院新領域創成科学研究科、連携助教授兼任。

富田 耕造

Kouzo TOMITA

〔産総研 生物機能
工学研究グループ〕

◆ 随筆：RNA and I ◆

タンパク質輸送と RNA

西山 賢一

(東京大学分子細胞生物学研究所)

昨年度からメンバーに加えていただきました、東大分生研の西山賢一と申します。まずはよろしくお願いいたします。この原稿を塩見さんに依頼されたとき、正直言ってずいぶん困りました。知り合いに「RNA の特定領域に入れてもらっている」というと、必ず「なぜ君が RNA を？」と聞かれる始末ですから。仕方がないので、何とか RNA とかかわりがありそうなことをひねり出してみたいと思います。わたしは、大学院生時代からずっと、分泌タンパク質の膜透過や膜内在性タンパク質の膜挿入の分子機構について大腸菌を用いて研究しています。とはいえ、以前の RNA の特定領域にも1年だけですが参加させていただきまし（ありがたござい）し、何となく RNA とのつながりを感じさせられる気がします。それだけ RNA というのは生命にとって重要なものなのでしょう。1月に宮崎での班会議に参加させていただきましたが、そのとき、生命現象のほとんどは RNA で説明できるのではないかという気になりました。ただ、以前シャペロンのミーティングに参加させていた

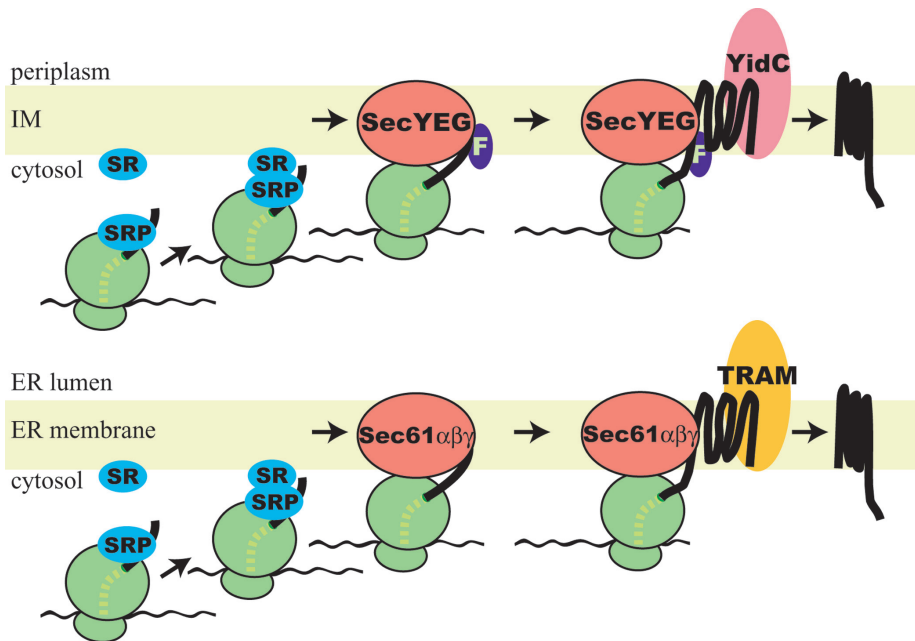
ご自分の汗や唾液中の RNAase 活性の特異性を同定するというような自虐的な研究までやっておられて、RNA は恐ろしいという想いが強く植えつけられた思い出があります

いたときは、生命現象のほとんどはシャペロンで説明できるのではないかと思ったので、皆さんの優れた研究に感動しただけかもしれません。

このように RNA とはあまり縁のない研究を続けてき

ましたが、わたしが工学部で卒論に配属された三浦謹一郎先生の研究室では、当然ながら多くの方が RNA の研究をしていましたし、わたしが直接お世話になった田口精一先生(当時D1)にはじめて教えていただいた実験はノーザンブロッティングでした。もし、卒論配属のじゃんけんに負けていれば、有機合成や分析化学の部屋になっていましたから、やは

り RNA というか分子生物学とは強い縁があったのででしょう。今にして思うと、三浦研では渡辺公綱先生はまだ助教授でしたし、熊谷泉先生や平尾一郎先生は助手をやっておられて、とても活気のある研究室だったと思います。平尾先生は鬼気迫る姿で RNA の合成を行っておられましたが、RNAase 活性が問題になって合成があまりうまくいか



膜タンパク質の膜挿入機構。上は大腸菌の内膜タンパク質の膜挿入機構，下は小胞体における膜挿入機構のモデルを示す。膜透過チャンネルは大腸菌では SecYEG，小胞体では Sec61 $\alpha\beta\gamma$ である。「F」は膜挿入活性を指標として精製した因子を示す。YidC や TRAM は膜挿入途中の新生鎖と相互作用するため，これらの因子に同様の機能を仮定すると，双方の膜挿入機構が極めて相通的であると考えられる。

ず，ご自分の汗や唾液中の RNAase 活性の特異性を同定するというような自虐的な研究までやっておられて，RNA は恐ろしいという想いが強く植えつけられた思い出があります。

結局，成績があまりよくなくて，修士からは東大応微研（現・分生研）で拾ってもらえることになり，水島昭二先生や徳田元先生と大腸菌における分泌タンパク質の膜透過機構について研究することになりました。結果的には，膜透過チャンネルを形成する SecYEG のうち，SecG を同定することができました。大腸菌では，多くの分泌タンパク質はその合成が終了してから膜透過するので，RNA とは全く関係がない反応です。しかし，secG 遺伝子をクローニングしてみて非常に驚かされました。というのも，secG 遺伝子のすぐ下流には Leu2-tRNA をコードする leuU 遺伝子がありまして，結局，secG-leuU はオペロンを形成することがわかりました。secY 遺伝子はリボソームオペロンの一部だし，secE 遺伝子は転写に関わる nusG 遺伝子とオペロンを形成しています。このように，タンパク質合成とそれに続く膜透過とといった局在化は密接な関連があることが強く示唆され，我々が見つけた SecG と RNA との接点が明らかになったわけです。

2002 年からは運良くドイツ，フライブルク大学で Matthias Müller 先生と膜タンパク質の膜挿入機構に関する

研究をはじめめる機会を得ました。多くの膜タンパク質の膜挿入には SecYEG が必要です。と書くと，膜透過と膜挿入は大差ないのではないかと思われる方も多いと思いますが，わたしにとっては膜透過と膜挿入は全く異なる反応です。最も大きな違いは，分泌タンパク質の膜透過は合成終了後に進行するのに対して，膜タンパク質はその合成に共役して膜挿入する点です。この研究をはじめたときには膜挿入反応に関与する因子は大分明らかになっていて，リボソーム-新生鎖複合体は SRP（シグナル認識粒子）に

導かれて膜上の SR（SRP 受容体）に運ばれ，SecYEG で膜挿入が進行することがわかっていました。新たに同定された YidC は膜挿入に関与するらしいことも提唱されはじめていました（図参照）。話はそれですが，SRP は分泌タンパク質が小胞体膜を透過する際に必要な，RNA を含む複合体です。文字通り，分泌タンパク質のシグナル配列を認識することから

同定された複合体であるわけです。大腸菌でもより単純な構造ではありますが SRP が存在していて，Ffh タンパク質と 4.5S RNA から成る複合体です。（このことが，わたしが本特定領域に参加させていただいている理由です。）ややこしいですが，大腸菌では，通常，SRP はシグナル配列を認識しません。その代わりに，膜タンパク質の膜貫通領域を認識して，膜タンパク質を膜にターゲットさせます。話を戻して，これだけ役者がわかっているのに，これら精製因子をもちいて膜挿入反応を再構成して，反応を詳細に調べ

てみようということになりました。ところが、これらの因子をすべて揃えても膜挿入活性は全く再構成できませんでした。そこで、膜挿入に必須の未知の因子が欠けていると考えて、因子の精製を試みました。努力の甲斐あって、何とか因子を精製することができ、図に示すようなモデルを書くことができました。ところが、話はそう簡単ではなくて、この因子は非常にくせ者で、未だに構造がよくわかりません。プロテイナーゼ K で消化すると活性が消失するので、少なくとも一部はタンパク質性の因子であることは確かですが、よく調べてみると、糖や脂質も含まれていて、とても単純なタンパク質ではないことがわかりました。現在、鋭意構造解析中ですが、単純なタンパク質ではない化合物に当たるとこんなに苦労するものかというのが正直な感想です。

何度か再挑戦してみましたが、やはりこの因子の構造は解明できなくて、やはり幻だったのかなとあきらめていました。ところが、わざわざ留学して新しいテーマに挑戦して行き当たった、上述の膜挿入に必要な因子は、結局は TCA 可溶性画分に含まれるもう一つの因子と同一であることがわかりました。このことがわかったときは非常にショックを受けましたが、十年以上経ってまた同じ因子に行き着いたということで、この因子との「縁」というものを強く認識せざるを得なくなりました。今では、この因子について早く日の目を見せてあげたいという気持ちでいっぱいです。最後に、RNA にしてもこの因子にしても、わたしが望んだわけではないですが、折に触れて身近に存在していて、今後ともうまく付き合っていきたいと切に願っています。

さて、以前我々は SecG を同定したと書きました。膜透過チャンネルとして SecY と SecE だけあれば何とか膜透過活性が検出できるのですが、この活性は非常に低いものです。たまたま大腸菌膜画分由来のある画分(界面活性剤存在下で TCA に可溶性の画分です)を SecYE と共に再構成すると著しい促進活性が認められたことから、SecG の発見につながったわけです。この画分から促進活性を精製するとき、明らかに SecG とは性質も分子量も異なる因子が存在することがわかりました。ですから、この画分には促進活性をもつ因子が 2 種類存在していたこととなります。運良く SecG は日の目を見ることになりましたが、もう一つの因子については正体が全くわかりませんでした。その後、何人かの大学院生にも献身的に協力していただき、



プロフィール

1994 年東京大学農学系研究科博士課程修了、博士(農学)。学振特別研究員を経て 1996 年より分子細胞生物学研究所助手。2002 年より EMBO Long Term Fellow (ドイツ、フライブルク大学)。2004 年より助教授。

西山 賢一

Ken-ichi NISHIYAMA
(東京大学分子細胞生物学研究所)

◆ 若者達 ◆

この夏、RNA と僕

森田 鉄兵

(名古屋大学大学院理学研究科)

絵を描くこと

小学生の僕には、「ドラゴンボール」の孫悟空を意のままに描く友達がありました。僕は彼がうらやましくてしょうがなかったです。でも、いくら練習しても納得できる悟空が描けません。

中学生の僕は、写生会で動物園の猿山を描く際、一生懸命描いた下書きに色を付けようと思って自分の思う色が見つからず、すぐに適当な絵になってしまっていました。おかげで、美術の成績は 5 段階評価で常に「2」でした。

僕に何が足りなかったのか。そもそも技術がなかったこ

ともありますが、それ以上に想像力がなかったのだと感じています。いかにリアルに最終的な完成図を頭の中に思い描けるか。おそらく、孫悟空を上手に描く友達や写生会で優秀賞をもらっていたあの子は、これから描こうとする絵が、すでに、頭の中のキャンパスに綿密に描かれていたのだと思います。そして、それは単に目で見ただものを頭の中に複製するのではなく、視覚から得るそれぞれの色、形、位置などを一つずつ情報として処理し、頭の中で再構成することで可能になると考えます。そう思っても、実際にはなかなかできませんが。

このように、どれだけ描いても、描いた絵は僕の思い通りになってくれません。それでも、僕は絵を描くことが好きでした。紙とペンと時間があれば何か絵を描き、授業やテストの際でも、ノートや答案用紙をキャンパスにして、問題を解くことよりも絵を描くことで多くの時間を費やしました。それは別に大それた絵ではなく、何か決めて描くのではなく、思うままに、描きたいように。そうやって年を重ねるうちに、だんだんと絵が自分のイメージと合致してきました。「好きこそものの上手なれ」と言いますが、上手かどうかはさておき、まさになんかそんな感じです。今では、孫悟空だってドラえもんだって、意のままに描けます。(そこにたどり着くまでに、20年程かかりましたが。)また、この間、特に大学に入ってから、色んな人の作品に触れました。僕は、同じ絵でも、どちらかという「画家」の作品よりも「イラストレーター」の作品が好きです。伝えたいことがわかりやすいという点で、後者を好みます。最近では、イラストレーターである寄藤文平やコモリマユコ、画家では下田昌克の作品に興味を持ちました。また、キューピーや全日空などのポスターも好きです。絵を描く際に、このような自分に衝撃を与えた作品について納得するまで観察することも、自分のイメージと描いた絵を合致させるための大切なプロセスだと思います。

皆さんは人の顔を描く時、どこから描き始めますか？僕は「鼻」から描きます。後から知ったのですが、これは人の顔を描く時のコツらしいです。「顔の輪郭」や「目」なども顔を印象づける重要なポイントですが、バランスを取る一番のキーポイントは「鼻」らしいのです。単に人の顔を



饗場研究室メンバー (の一部+アルファ)。
博士論文発表の際用いたスライドから。

上部：饗場さん、稲田さん。

下部：田上さん (現名市大助教授)、牧さん (技官)、及び学生たち (松永さん、小出さん、尾崎君、望月さん)。こんな感じに、楽しい研究室です。

描くにしても、こうしたちょっとしたコツが実はいっぱいあり、思うままに絵を描いている間に、僕はこういうコツをちょっとずつ手に入れることもできたのだと思います。自分は絵が苦手だと思っている方、アンパンマンを「鼻」から描いてみて下さい。これまでになくアンパンマンらしい顔になると思います。絵を描くことがちょっとでも楽しくなれば幸いです。

さて、すでに目にした方が多くいらっしゃると思いますが、今年のRNAミーティングのポスター「この夏、RNAと僕」、この作成に僕は塩見さんと共に携わらせて頂きま

した。多くの方から好評を頂き、光栄です。そして、塩見さんの卓越した芸術性に触れることができました。絵を描いたのは僕ですが、塩見さんがもつ一般とはかけ離れた「感性のずれ」と（本当に？）と思うほど「とぎすまされた先見性」なくしては、この作品は完成していません。ずれた感性とは失礼な、と思われるかもしれませんが、僕はこのずれが何より心地良かったです。このような機会を与えて下さった塩見さん、また学会運営に携わる方々に、この場を借りてお礼申し上げます。

コーヒーを煎れること

学部3年生の僕は、ほとんど学校には来ず、バイトばかりしていました。その一つに、珈琲屋でのバイトがあります。開店当時から働き始め、そのうちコーヒー豆の焙煎を任せられ、2ヶ月後には店長の様な仕事をしていました。ブレンドを決め、バイトのシフトについてオーナーと議論を交わし、バイトの面接、また在庫管理、発注など、毎日がせわしく過ぎていきました。それぞれ違うモチベーションの従業員たちにいかに働かせるか、このような問題にも直面し、それぞれが僕にとってはかけがえのない経験でした。

残念ながら、最近では徐々に味の違いがわからなくなってきましたが、当時は複数に混じったブレンドコーヒーでさえ、そこに含まれているコーヒー豆の種類がわかりました。一般に、それぞれの豆の味の違い（苦味、酸味）は、上顎、奥歯の裏、のど元で感じるものです。また、一部の酸味は、鼻に抜ける時に感じると言われています。さらに、豆の焙煎状態でも味が変わります。焙煎が浅いと酸味が、深いと苦みが際立ちます。焙煎を行う際は、季節や天候、外気温に応じて時間、火加減、豆量などを調節し、目的にあう状態へと仕上げます。それぞれを決めるのに、温度計や時計は使いません。目と、耳と、鼻で、豆の色と、はぜる音と、煙の香りを感じ、時には途中で一粒食べるなどして、豆の状態を確認しながら焙煎します。この感覚は教えてもらうのではなく、繰り返しのなかから感じて身につけてきます。また色々な店でコーヒーを飲み比べ、味の variation も身につけていきます。好きじゃなきゃとてもやれません。

コーヒー豆が持つ味を最大限引き出す煎れ方も学びました。焙煎して3日後くらいの豆を少し細かめに挽き、沸騰したお湯を1分ほど冷ました後、お湯を「の」の字を描くように同一に、ゆっくりと注ぎ、コーヒーを落としていく。想像しただけでも至福の瞬間です。しかし、それでも、「おいしいコーヒーを飲みたい」と頼まれると大変困ります。なぜなら「おいしいコーヒー」が、人によって実に異なるからです。一般的に、年を経るにつれ、浅く焙煎したコロ

ンビアやモカなどの酸味が際立つコーヒーを好むようになっていわれています。ある人が「このコーヒーおいしいね。」とストレートで飲んでいたコーヒーを、別の人が「酸っぱい」と顔を歪め、ミルクを加えてから「こっちの方がおいしいよ」と言って飲む、なんて光景によく出くわしました。その度、一杯のコーヒーに対する評価が人によってこれほどまでに違うのかと、身を持って感じたものです。「100人の人がいれば、100通りの価値観がある」、一杯のコーヒーを通して、僕はそれを学びました。

RNAを研究すること

僕は名古屋大学理学部を卒業していますが、これまでに書いたように、あまり勉強をしていなかったです。おかげで、問題児の筆頭にあげられ、現研究室に配属を希望した際にも、饗場さんに「どうしてうちに来るの？」と真顔で聞かれた次第です。実は饗場さんの授業の単位も、アウト寸前だったのを情けでセーフにもらった訳なので、当たり前なのですが、当時助手（現助教授）だった稲田さんは前年までバークレーに留学されていたので最初は良かったのですが、当然ですが、すぐにばれました。なにせ、Mol 計算もできなかったのです。まあ、僕もそのまま卒業して就職しようと考えていたので、それでも良いと思っていたのですが。

しかし、その後いろんなことが重なって大学院に進学しようと思うようになり、あれよという間に現在まで来てしまいました。（なぜ気が変わったかについては、書き始めると長くなるので、興味がある方は直接話しましょう。）現在、僕は腸菌における non-coding RNA の作用機構について解析しています。しかしながら、最初から研究の世界に胸をときめかせ研究室に入った訳ではありません。ましてや RNA を研究するなど思いもよらなかったです。つまり、

この感覚は教えてもらうのではなく、繰り返しのなかから感じて身につけてきます



筆者と筆者の机。ここで論文を読んだり、物思いにふけったり、お気に入りの空間です。ポスターの絵もここで生まれました。

僕にとって「RNAを研究すること」は、これまでに書いた「絵を描くこと」や「コーヒーを煎れること」のような好きなこととは異なるものだと思っていました。

しかし、こうして書いてみて、そして見比べてみて、気づくことがあります。予想していた結果と異なる結果が出た時、それでもあきらめずに色々な可能性を試そうとする自分は、思い通りにならない絵を、それでも描き続ける自分に似ています。また試薬を調整する時や、実験系を組み立てる時などは、それぞれの性質を理解した上で、それらを適した状態へと調整し、目的にあう様に作り上げるという点で、コーヒー豆の焙煎やブレンドに似ています。研究室に入った当初、先輩はきれいな結果を出すのに、自分はあまりきれいな結果を得られない実験には、かならずプロトコールには書き示せない「コツ」があり、それは何度も実験を繰り返すことで身に付いていくと思います。これは、絵を描き続ける中で、顔を鼻から描く「コツ」に気づいたのと似ています。学会などで自分の仕事を発表する際、話しをする研究者の方によって興味を持つ場所が違います。きっとそれぞれに好きなコーヒーの味も違うことでしょう。つまり…。

僕は「絵を描くこと」が好きで、「コーヒーを煎れる」こ

「RNAを研究すること」は、「絵を描くこと」や「コーヒーを煎れる」にはない、正体をつかめぬ不気味さを感じます

とも好きです。となると、それぞれと共通点をもつ「RNAを研究すること」も、僕は気づかない間に好きになっているのかも、と感じました。なるほど、どうりで楽しい訳

です。そして、「RNAを研究すること」は、「絵を描くこと」や「コーヒーを煎れる」にはない、正体をつかめぬ不気味さを感じます。このままでは気持ち悪いので、その正体が少しでも見えるまで、研究を続けたいと思っています。正体などあるかどうか

わかりませんが。

研究者の皆さんは、どうしてRNAを研究していますか？そのリアルを、僕を含めた若い研究者の卵たちは聞きたいと思っています。

「この夏、RNAと僕」

このコピーは、そんな想いから生まれました。

プロフィール

2006年4月名古屋大学大学院理学研究科博士課程修了、博士(理学)。2005年4月-2006年5月の間は、学術振興会特別研究員として。同年6月より、同所、助手。絵、コーヒーに加え、料理や音楽(ベース音が響くもの)、スポーツ観戦(ワールドカップ)、競馬、レトロな玩具などに興味を持つ。

森田 鉄兵

Teppei MORITA

(名古屋大学大学院理学研究科)

◆ 若者達 ◆

私とウイルス

若井 ちとせ

(北里大学薬学部生化学教室)

まだまだRNAワールドで未熟な私に突然ニュースレターの依頼が届いた時には、何を書いたらよいのかわからず途方に迷ってしまいました。でも逆に、私とウイルスについて知ってもらいたい機会だと思って、思い切って筆を執りました。まずは私の変わった研究経歴から簡単に話していきたいと思っています。

最初の出会いはDNAウイルスのアデノウイルスでした。このウイルスはベクターとして実験によく用いられているので有名だと思いますが、私が初めて配属した研究室は、まさにそのベクター開発の第一人者である齋藤泉先生のお部屋でした。そこでは卒研生として新規のアデノウイルス

ベクターの開発をさせていただいていましたが、先生をはじめ、スタッフや院生の人々もユニークで笑いの絶えない研究室でした。

次の出会いはRNAウイルスのインフルエンザウイルスでした。このウイルスとは修士時代に会いましたが、一度別れた後、縁があってまた仲良くしています。インフルエンザについての魅力は後ほどゆっくり話したいと思います。インフルエンザウイルスの転写機構について研究をして、このRNAワールドの仲間入りをさせていただきました。修士の後は、シグナル伝達のプロテオーム研究をおこなっている服部成介先生のお部屋でリン酸化タンパク質の解析

を行っていました。そしてまた大学に今度はスタッフとして属し、インフルエンザウイルスと再会、RNA ワールドに戻りました。

ここまでの流れを読んで何か気づいてもらえたでしょうか？ 私はよく振り返って、自分の研究経歴はまさにセントラルドグマであると思っています。このような DNA → RNA → タンパク質という流れの経歴をもつことは数少ないと思っています。

さて、ウイルスの魅力を話そうと思います。ウイルスはみなさんが御存知のように、植物から動物まで幅広く感染し、時には死にも至らすほど非常に危惧すべきものです。しかし、その分類は、独自のエネルギー合成系やタンパク質合成系をもたないために非生物として扱われています。疾患の観点から臨床系の研究は多くされているものの生化学的、分子生物学的に基礎系の研究をしている人は少なく感じています。以前に「治療法に直接結びつかない研究をなぜするのか？」と言われたときには、「ウイルスの増殖メカニズムの詳細を知りたいという興味だけで研究してはいけないのか？」と聞き返したことがあります。自分の見つけた発見が教科書の片隅にでも書かれれば幸せだという考えは間違っているのでしょうか？私の意見が必ずしも正しいとは思ってはいませんが、RNA の研究を行っている人の中には賛同してくれる人がいると思っています。もちろん、ウイルスの研究を行っている人にも純粋に興味を持っている人もいますが、特に私が扱っているようなインフルエン

ザウイルスのような RNA ウイルスに、RNA の専門家が興味を持ってもらえたらお互いがいい刺激となって、いい研究ができるんじゃないかと思っています。

そこで次に、ウイルスの魅力について語りたと思います。まず、ウイルスはゲノムの種類によって大きく2つに分類されます。DNA ウイルスと RNA ウイルスです。RNA ウイルスに絞って話をすると、2本鎖のものとは1本鎖のものに分かれ、さらに1本鎖のものはマイナス極性のもの (mRNA と相補的な配列) とプラス極性のもの (mRNA と同じ配列) に分かれます。特に RNA ウイルスの多くにヒトに対して重篤な症状を引き起こすものが存在し、インフルエンザウイルス、エボラウイルス、C 型肝炎ウイルスやヒト免疫不全ウイルスなどが含まれています。どれもそれぞれ特徴をもっており、完全な治療法がなく研究がよく行われていますが、一番親しみがあり、新興・再興感染症としても注目されているインフルエンザウイルスについて、そのユニークな特徴を話したいと思います。

インフルエンザウイルス (図 1) はマイナス極性の 8 本 (C 型では 7 本) のゲノムをもっています。ウイルスゲノムは真核細胞のゲノムと同様、ヒストンの代わりにヌクレオキャプシド (NP) にらせん状に巻き付いており、そこに RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (PB1, PB2, PA) が結合してリボヌクレオプロテイン (RNP) を形成しています。この RNP のみでインフルエンザウイルスは転写・複製を行うことができます。インフルエンザウイルスは、他の多くの



前列左から 4 番目が筆者、中央が水本清久教授で、後列左から 5 番目が 7 月から着任の服部成介教授です。

RNA ウイルスと異なる特徴として、ウイルス自身の mRNA 合成に必要なキャップ形成活性をもっていません。その代わりに RNA 依存 RNA ポリメラーゼはキャップ依存エンドヌクレアーゼ活性をもっており、この活性により感染細胞の核内において、宿主細胞の mRNA からキャップ構造を含む10数ヌクレオチドの RNA 断片を切り出して“盗み取り”，これをプライマーに用いてウイルスゲノムを鋳型としたウイルスの mRNA を合成します (図2)。この“盗み取り”機構をもつウイルスはオルソミクソウイルス科とブニヤウイルス科だけです。その他の特徴として、ゲノムは3' 末端と5' 末端の十数塩基に相補的な配列をもち、これらが2本鎖を形成し‘パンハンドル構造’をとっています。この2本鎖部分は転写・複製時にプロモーターの役割を果たしていることが既にわかっています。また、ゲノム RNA の5' 末端付近には poly(U) 配列があり、RNA ポリメラーゼはこの配列を繰り返し読むことによって mRNA の3' 末端に poly(A) 鎖を付加します。複製時にはゲノムを鋳型とした相補的なプラス極性の cRNA が合成され、これを鋳型として相補的なゲノム RNA (vRNA) を合成します。これらの活性はすべて RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (主に PB1) によって触媒されています。ウイルスってすごいと思いませんか！？ 増殖するためにいろいろな宿主の機構を利用したり、独自の増殖方法を確立したりしているんです。これだけすごい機構をもっているのに関わらず、生きていない非生物として分類されてしまうのは非常に残念に思います。

我々の研究室ではマイナス鎖ウイルスの転写機構の解析をメインテーマとして水本清久先生を中心に、主にセンダイウイルス (パラミクソウイルス科) とインフルエンザウイルスの転写反応機構を解析しています。センダイウイルスはLタンパク質に独自のキャップ形成活性があり、しかもその活性はウイルスの mRNA の5' 末端配列に特異的であることを明らかにしました。このように、ウイルスは宿主細胞の機構に頼るだけでなく、効率よく増殖するための自身の機構ももっていて、うまいこと両方の機構を使い分けているんです。私には感心せずにはいられません！

ウイルスを研究する人には RNA を研究する人と肩を並べるくらい純粋で情熱的な人が多いですよ。水本清久先生をはじめ、野本明男先生や永田恭介先生…、という名前を出せば納得していただけると思います。他にも飲み好き (過ぎ?) という共通点があるかもしれません。この先生

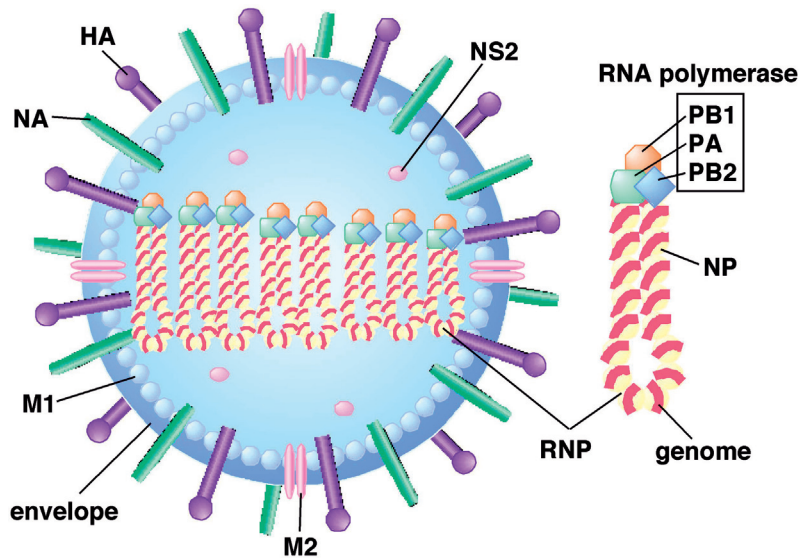


図1. A型インフルエンザウイルス粒子の構造

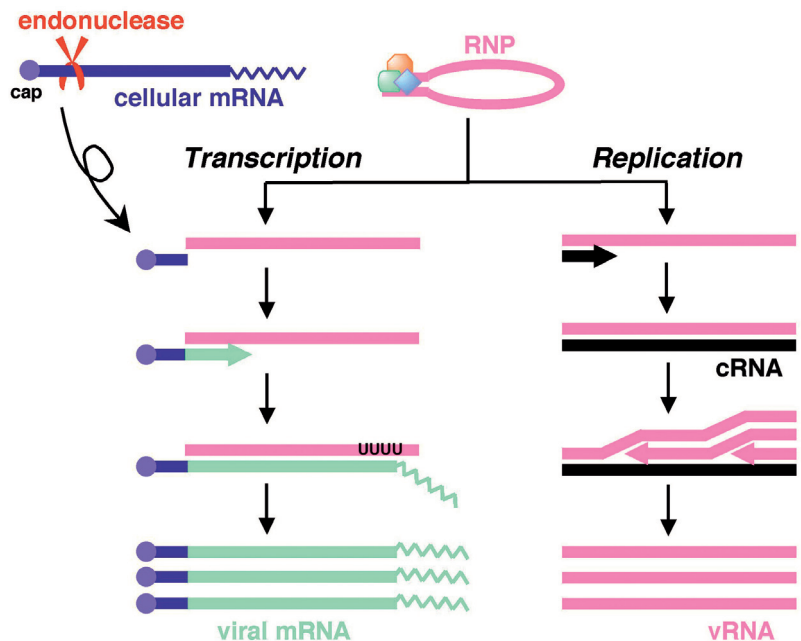


図2. インフルエンザウイルスゲノムの転写・複製機構

方にはだいぶお世話になっていますが、「お前がウイルスを語るなんて100年早い！」と怒られてしまいそうな気がします。RNA 学会を通して親しくなった人達にも同じにおいを感じるので、きっとウイルスにも興味を持ってもらえると思います。

以前の学会で、東大大学院久保教授らのグループの発表で、「ミツバチの攻撃性を高めるゲノムをクローニングしたところ、ピコルナウイルス (RNA ウイルス) に類似した RNA を脳内から同定した」という話があったと思います。その話を聞いた時にはとても胸が躍りました。この RNA (Kakugo) をもつミツバチの働き蜂は、自分の死をも恐れず敢然とスズメバチを攻撃するのだそうです。ウイルスは増殖に必要な宿主細胞の機構の一部を拝借するだけではな

く、個体の行動までもコントロールしてしまうという、バーチャルの世界ではよく聞く話が現実になりうるということに驚きました。こんなことがヒトでも起こりうるかもしれないって考えると他人事(他虫事?)ではないと思いませんか?

こんなつらつらとしたまとまりのない文章になってしまいましたが、これを読んで一人でも「ウイルスって面白いかも!」って思ってもらえたら嬉しいです。

ウイルスは増殖に必要な宿主細胞の機構の一部を拝借するだけでなく、個体の行動までもコントロールしてしまうという、バーチャルの世界ではよく聞く話が現実になりうるということに驚きました

プロフィール

2003年北里大学大学院薬学研究科修士課程修了。東京大学医科学研究所細胞ゲノム動態解析「B.M.L」寄付研究部門教務補佐員、2004年3月より北里大学薬学部生化学教室助手。

若井ちとせ

Chitose WAKAI

(北里大学薬学部生化学教室)

◆ 若者達 ◆

ナンセンストーク

鹿島 勲

(横浜市立大学大学院医科学研究科)

1. はじめに

2006年3月、塩見さんから「RNA Network Newsletter になにかエッセイを書いてもらえないでしょうか?」との依頼を受けました。あの憧れのNewsletterに誘われたという嬉しさと、自分はみなさんに一体何をお伝えすればよいのかという不安に駆られました。ゴールデンウィークの最中もイロイロと考え、「国産クラシックカメラと僕」や「食虫植物と僕」などというRNA Newsletterには適さない極めて自分の趣味に偏ったエッセイしか思い浮かばず、あらためて文章を書くことは難しいと感じました。そこで今回は、これまでの私の研究生活「RNAと僕」を恥ずかしながら紹介いたします。

2. RNAとの出会い

公の場でこのようなことはあまり大声で言うべきことではないのですが、私をみなさんに紹介するためにあえて正直に紹介します。私は日大での学部生活1年生から3年生の間、研究を志す意志などなく、そもそも研究とは何か全く知らず、また、知りたいとも思わず、講義は代返を依頼しほぼ全て出席せず、空いた時間はアルバイト、そして中古カメラ屋巡りや登山などを嗜んでいました。そんな私がRNA研究に挑戦しようと思いつき、(一応?)まじめに取り組むようになった切欠は、卒業研究のために偶然に入室

した核酸科学研究室の井上正先生との出会いであります。研究では、2.5~3流の内容を行うようなその研究室で、私は井上正先生から“研究とは何か”“実験とは何か”“実験科学者に必要なものは何か”などを入室から三ヶ月間毎日繰り返し聞かされ、次第に研究の世界に憧れを抱き、自分も挑戦してみたいと思うようになっていきました。(実際行っていた実験は、とりあえずPCRを行いアガロース電気泳動し、エチプロ染色し、バンドが無事に出たことを皆で



図1 2004年RNA Annual Meeting (ウィスコンシン大)でのナンセンストーク
左から山下暁朗, Philip Anderson, 筆者

喜ぶなどという、世界最先端の研究とかなり遠い内容であったと覚えています。そんな或日のラボのティータイムで、井上先生が「研究を志すなら、最先端の研究を行っている研究室へ出向し外部研究を経験すべきである。誰か横浜市立大学の 大野茂男先生のところへ行き外部研究を経験してみたい者はあるか」とおっしゃられたので、私はすぐさま「僕行ってみたいです。家が近いですし。」と答えました。私の他数名の希望者がいましたが、結局、“家の近さ”が決め手となり、私の横浜市・大野研究室行きが決定しました。

2000年の春から大野研究室にて、私はその当時大学院生であった山下暁朗さんに面倒を見て頂きながら、“ほ乳類細胞における Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) の分子機構の解析”のテーマを与えられ研究を始めました。ご存じの方もいらっしゃるかもしれませんが、山下さんは一風変わっていますが、本当は面倒見が良く、また、研究者としても優れた人でした。今よりもさらにピンボーであった私に彼は毎日、昼と夜の食事をラボで作って食べさせてくれたのを今でも懐かしく覚えています。メニューは、“カレー”と“謎のシチュー”と“謎のスープ”の三種類の繰り返しで、とても美味しいとは言えず、かろうじてお腹が満たされる程度のものでありましたが、それ以上に同じ釜の飯を仲間と食する研究漬けの毎日に心は十分に満たさせていたと思います。その生活が楽しかったから(？)、もしくは、研究が充実していたから(？)なのか覚えていませんが、結局私は大野研で修士・博士課程に進学し研究に挑戦してみようと決意することになりました。

この時期(2000年頃)、NMDをめぐる世界の状況はというと、NMDに関する遺伝子が酵母や線虫の遺伝学的解析から同定され、これから遺伝学的に同定された遺伝子/分子のほ乳類細胞における解析(競争)が始まるころでした。我々大野研でも、山下さんが中心となり我々のNMDに関与する分子のクローニングを行い、特に、タンパク質リン酸化酵素 SMG-1 による Upf1 のリン酸化に注目して NMD の分子機構、“正常な終止コドンと異常な終止コドンをどのように識別しているのか?”、また“異常な終止コドンを含む mRNA をどのようにして急速に分解しているのか?”この二つを明らかにすることを目的として解析を

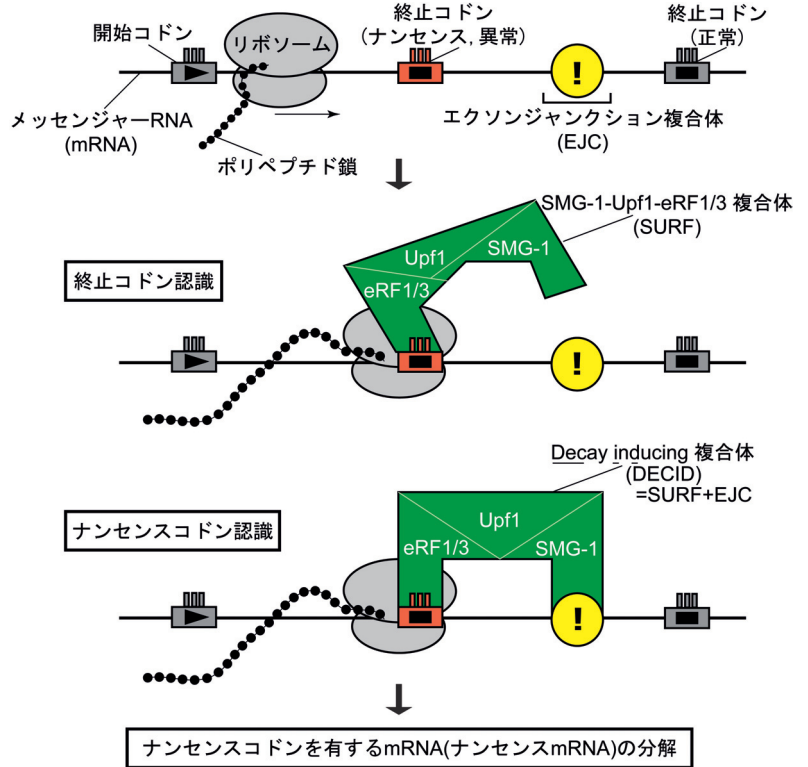


図2 ナンセンスコドン認識の分子機構

“正常な終止コドンと異常な終止コドンをどのように識別しているのか?”, また“異常な終止コドンを含む mRNA をどのようにして急速に分解しているのか?”

研究戦略を考える上で大変参考になり、また少々辛くても研究を行うモチベーションを高い状態で維持できたのは、世界最先端の RNA 研究者達と継続してディスカッションを行うことが出来たことであると確信しています

行いました。その結果、SMG-1 による Upf1 のリン酸化が NMD の律速反応であること (Genes Dev, 2001, 15(17):2215-28), Upf1 のリン酸化のみならず脱リン酸化も NMD に重要であること (Mol Cell, 2003, 12(5):1187-200) を明らかにしました。それらの仕事は良い仕事でありましたが、ナンセンスコドンを認識してから分解するまでのシグナル伝達を明らかにした仕事であり、残念ながら当初の目的にアドレスするものではありませんでした。そんな中、私は先輩達と一緒に上記の仕事に参加・協力しつつ自分の研究戦略を考えていました。研究戦略を考える上で大変参考になり、また少々辛くても研究を行うモチベーションを高い状態で維持できたのは、世界最先端の RNA 研究者達と継続してディスカッションを行うことが出来たことであると確信しています。例えば、Matthias Henzte (EMBL) や Lynne Maquat (Univ. Rochester) や Philip Anderson (Univ. Wisconsin Madison) らと学会の度に長時間ディスカッションを行い、意見の交換をしています。そういう一流の研究者と話す、自分もなんだか少しは出来る研究者になったような錯覚に陥り、私の場合ですと非常にヤル気が湧いて出てくるのです。Henzte とは協同研究の話もしましたが、ドイツだけあってビールを飲みながらビールの話をよくしてくれたことを覚えています

ます（もちろん彼はご馳走してくれますよ）。Lynne はお洒落でカッコイイといった印象が私には強いですね。2001年の分子生物学会（横浜）では、彼女に先約があると知りつつ“みなとみらいの遊園地”で一緒に遊んだり、2003 RNA Kyoto では京都観光を楽しく過ごした思い出もあります。もちろん彼女とも研究の話をしますが、直接の競争相手でなければもっと仲良くなれたかなとも思います。上記の研究者以外にも一流といわれるたくさん研究者と接する機会に恵まれていました。それは、一つには私が恐れ知らず／恥知らずであったこと、それ以外に、積極的に国際学会に参加・発表出来る機会をボス（大野茂男教授）が私に与えてくれたこと、また日本 RNA 学会を通じて出会いの機会を得たことにあると考えています。そんなこんなイロイロな研究者と出会った中で、私は特に Philip Anderson を尊敬しています。それは何故かという、彼はとても公平でかつ批判的に話すことの出来る人で、私のとても下手な英語にもきちんと耳を傾けて、ときには発音を直してくれたりして親身になって話してくれるのです。それに、NMD 研究を考えると、彼が線虫をもちいて遺伝学的に同定した“SMG 遺伝子”の仕事は偉大であり、見方を変えれば、彼こそ NMD 研究の真のバイオニアであるとは個人的に考えているからです。彼自身は決して威張りません、だからそんな風にされると余計に惹かれてしまうのです。（偉い先生方へ、日本 RNA 学会で彼を一度招待してください！政治力はないかもしれませんが、本当にすごくいい人なのです！）海外の研究者ばかりでなく国内でも、学部4年生時代から、片岡直行さん（京都大学ウイルス研）や星野真一さん（名古屋市立大）らの先輩方に迷惑を承知の上で頻りに質問を投げかけ、また、それらに親切に答えて頂いたことを覚えています。特に、2000年神戸の分子生物学会で、片岡さんの Y14 のポスター発表に張り付いてワクワクしながらディスカッションしていたとき、その後自分の仕事と彼の仕事が結びつくとは考えてもいませんでした。

3. NMD の最前線

“終止コドンはどのようにして正常或いは異常と見分けられているのであろうか”という本質的な問題に関し、私は NMD の律速段階であるリン酸化酵素 SMG-1 の解析を通じて、ある意味偶然にこの大きな謎を解明することが出来ました。すなわち、翻訳終結に伴い一過的に生じたタンパク質複合体 (SURF) が、エクソジャンクション複合体 (EJC) を認識したときに、この終止コドンはナンセンスであると判定されることを明らかにしました (GENES & DEVELOPMENT, 2006, 20:355-367; 実験医学, 2006, 24:963-96; 図2)。ちなみに、SMG-1-Upf1-eRF1-eRF3 複合体を SURF と命名したのは、実は mRNP の大御所である Gideon Dreyfuss なのです。2005年の夏、私の研究内容を発表する

ために Cold Spring Harbor Laboratory で開催されたミーティングに参加した際に、片岡直行さんを通じて Gideon とディスカッションする機会を得ました。Gideon は適切な助言と抗体をたくさんくれる約束をしてくれただけでなく、あの長い名前の複合体に SURF という素敵な名前まで付けてくれました。彼曰く、“SURF はその複合体に参加する分子の頭文字を並べただけでなく、その複合体の動態を表すのにふさわしい”。そのとき、私は“気が付く研究者”とはこういう人であるなと気が付きました。SURF の提案だけでなく、私の論文を丁寧に細かく添削して下さり、彼は良き教育者でもあると身をもって感じました。

さて、この後 NMD の分子機構で残された問題は、“異常な終止コドンを含む mRNA をどのようにして急速に分解しているのか？”，言い換えると、“ナンセンス mRNA を認識した後、どうやって mRNA 分解酵素やデキャッピング酵素が急速に活性化、もしくは、リクルートされるのか”だと私は個人的に考えています。現在、大野研では、私と山下さんと最近研究グループに参加してくれた泉さん（博士1年）の三人でそれらの解析も進めています。それ以外に、NMD の生理的意義の一つとして細胞内在性標的遺伝子の発現制御機構に大きく関わっていることも予想されています。例えば、SURF 形成制御と NMD の細胞内在性標的遺伝子の発現制御との関係についても非常に興味深いテーマであると思っています。さらに、最近 NMD 阻害剤を遺伝性疾患の治療に応用することも世界的に注目され (Nature, 2005, 438(7069):726-8), 私としては SURF の分子機構解明に基づいた NMD 特異的な阻害剤開発も期待しています。

4. “RNA と僕” 今後の予定

研究内容・経緯はずいぶんと省略し乱暴な内容でありましたが、これまでの私の研究生活は必要以上に書いたと思います。現在、私は今年度まで大野研に所属し研究を楽しみ、来年度からは海外へ留学し無謀にも“自分の力試し”をしようと企んでいます。しかしながら、実際はまだ行く先が決まらず少し悩んでおります。先輩方で何か留学に関して私に助言がありましたら是非教えて頂きたいです。それでは、学会などで私を見かけたら気軽に話しかけてください、ナンセンスのお話しましょう！

プロフィール

2001年日本大学生物資源科学部（核酸科学研究室）卒業。2006年横浜市立大学大学院医科学研究科博士課程終了。現在、横浜市立大学大学院医科学研究科大野研、日本学術振興会特別研究員 PD。

鹿島 勲

Isao KASHIMA

(横浜市立大学大学院医科学研究科)

ストーリーと生命観

山岸 敦

〔JT 生命誌研究館 Science Communication
and Production セクター〕

高校3年の最初の化学の授業のことである。先生が液体の入った2つのビーカーを持って現れ、教壇に立った。簡単な挨拶をすませ、2つのビーカーを両手に持ち生徒に見せる。中身は確かに液体である。一方の液体をもう一つのビーカーに注いで、軽く混ぜること数十秒、おもむろにビーカーを逆さまにした。僕たちはあっと驚くが、何もこぼれてこない。先生はにやっと笑って、黒板に化学反応式を書き始めた。これから習うことだから理解できなくていいが、ある樹脂の重合反応であるという。さてここからが、今日の授業の本番だった。

「2つの液を混ぜてできたのは、いわゆるプラスチックだ。ところで、このプラスチックは誰が作ったと思う？」

意外な問いに戸惑うが、「先生が作ったやんか」というひねりのないツッコミではダメなことはわかるので（ちなみに舞台は大阪である）、「化学反応が作った」とか「プラスチックさんが作った」とかとりあえず答えてみる。一通りの意見が出たあと、先生が次のように言われた。

「僕が作ったといえば簡単だけど、僕はプラスチックができる条件を知っているに過ぎず、その条件を用意しただけだ。条件が整えば、この化学反応は自然に起きる。強いて言えば、このプラスチックは自然が作った、というべきだろう。人間は、いろいろな工夫をして新しい化学反応を見つけることはできるけど、この世に存在しない化学反応を起こすことはできない。」

化学は理系受験のためどちらかというと仕方なく選択した教科だったが、この授業は高校時代でも忘れられない思い出の一つとなった。生きもの好きで大学では生物学を目指そうと考えていたものの、「生物を科学する」とはどういうことか分かっていたわけではなく、そもそも科学とは何かという明確なイメージもなかった。自然の仕組みを知ることと、その仕組みを利用できるということの2つの関係を考えるきっかけになったこの授業は、大げさに言えば私の科学感・自然観を変える体験だった。「科学はエライ」となんとなく思っていた理科少年は、あらためて「やっ

ぱり自然はすごい」と思い直したのである。

いきなり個人的な昔話を始めてしまって恐縮だが、編集人の塩見さんから最近の論文捏造問題についてのエッセイを依頼された時、まず思い出したのがこのことだった。残念ながらRNA分野からも出てしまったスキャンダルだが、RNA学会が東京大学に調査を依頼した論文が「正当性を強く疑わせる」と最終調査報告がなされた（平成18年3月）ことで、経緯を見守っていた読者の方も、一応の決着がついたという安堵と、なぜこんなことがおきたのかという複雑な気持ちが半ばしたのではないかと思う。

私はかつては生物学系の研究室に所属し、現在は研究者の話を書いて記事を書くなどの仕事をしている^(*)。この件に関しては報道されたこと以上の事実関係を知り得る立場ではなく、また研究の成果主義の弊害など科学行政に関わる議論もあまり得意ではない。ただ、研究者の話を書いて記事を書きながら、「生きものって何だろう」という素朴な問いを考え続けている者として、思うところを書いてみたい。

もうそろそろ卒業研究や大学院進学で配属された学生が研究室になじんでくるところだと思うが、学生が研究者になるためのトレーニングの過程は、知識や技術の習得と共に、研究者の間で共有される様々な価値観に慣れていく過程でもある。それが強烈なカルチャーショックとして記憶に残ることもあるし、知らず知らずのうちに身に付けてしまっていることもあるだろう。ここでは、生物系研究者がよく使う「ストーリー」という言葉の微妙なニュアンスを考えてみたい。

読者の方には釈迦に説法だが、研究における「ストーリー」という言葉には、肯定・否定の両方の価値観が込められている。私がかつて聞いた「研究者の心構え」の中に、「よい研究者になりたいのなら、面白い研究をするのではなく、自分のやっている研究を面白くさせなければならない」というものがあった。これは、自分が着目した生命現象を大きなストーリーで展開できる能力の必要性と言える。一方、「ストーリー重視」という言い回しはあまり良い意味

では使われない。生データの信頼性を前提にした議論なら解釈上の問題提起になりうるが、恣意的なデータの取捨選択や捏造の遠因であるとの戒めも含まれるだろう。もし今後も研究者の誠実さが疑われるような事件が続けば、「ストーリー」のネガティブな面が強調されていくことになるかもしれない。そうなればとても残念に思う。

私がインタビューをしていて面白いのは、ストーリーを熱く語る研究者に出会えた時だ。日本産のダニの新種記載で知られる分類学者の青木淳一博士は、多様な土壤動物の存在がその土地の自然の豊かさを知る指標と考え、pH 値や有機物含量や一定面積内の個体数といった客観的な数値ではなく、はいつくばって目に入ってくる土壤動物を片っ端から採集して種数を数えることがもっとも信頼できる自然の豊かさ指標だと語った⁽²⁾。ノーベル賞受賞者の A. コーンバーグ博士は、魅力的な DNA ポリメラーゼから離れ、ポリリン酸キナーゼという“far less glamorous”な酵素に取り組み、ポリリン酸が生命の起源と種の存続に重要な役割を果たしたに違いないと確信して研究を続けている⁽³⁾。

ストーリーを語る研究者は、同時に、自然について人間が知りうるものが万能ではないことをしばしば強調してくれた。コーンバーグ博士からは、「私たちは誰もそれほど賢くはない。米国の NIH も癌研究所や、もちろん日本の研究所も、ロードマップを描けるようなアタマは誰も持っていないのに、最近では研究者自身がそのことを忘れている」と辛口のコメントを伺った。研究者がこの謙虚さを忘れてロードマップを突っ走ったら、自分に都合の良い結果しか見えなくなってしまうのだろうか？

そうならないために、自分たちの研究対象は「生きもの」であるという基本をもう一度考えてみるのもいいだろう。生命科学は、生命現象を分子の言葉とロジックを駆使して表現する試みである。論文という形で発表されたそれら分子とロジックに関する知見は膨大であり、生きていることを知る重要な手がかりとなるが、生命現象の一側面に過ぎないことも事実である。「自分は、何が分かったら、生きもののかを分かった気になるのだろう」と時には思い返してみてもいいだろう（そればかり考えていては研究が進まないかもしれないが）。その答えはおそらく分子やロジックの知識からではなく、研究者個人個人の生命観から紡ぎ出されるのではないだろうか。生きものは生命科学研究者に都合のよい材料としてこの世に存在しているわけではない。しかし、研究者に問いを与え続ける存在ではあるはずだ。

その答えはおそらく分子やロジックの知識からではなく、研究者個人個人の生命観から紡ぎ出されるのではないだろうか

最後に、最近のインタビューで印象に残った研究者の言葉を紹介したい。「実験がうまくいかなかった時、当初の予測に

あわない結果となった時こそ研究の新たな発展のチャンス」と語る藤澤肇博士である⁽⁴⁾。

「僕たちの想像を超え、はるかに複雑でしなやかなシステムを備えているのが生きものです。脳の回路がどうやってできるかだって、今わかっている分子の組み合わせで解けるかという、解けないことのほうが圧倒的に多いわけです。想像の範囲からはずれたことを見落とさないためには、まず生きものをよく見るのがやはり大事なのです。見るのが、始まりであり、終わりであり、また始まりです。」

プロフィール
本文参照

山 岸 敦
Atsushi YAMAGISHI

JT 生命誌研究館
Science Communication
and Production セクター

- (1) 筆者は本ニュースレターの表紙デザイン担当、工藤光子氏の後輩にあたります。参照:「Science communication and Production という仕事」工藤光子 (RNA Network Newsletter 第4巻第1号)
(2) JT 生命誌研究館サイエンティストライブラリー:『青木淳一』
http://www.brh.co.jp/s_library/j_site/scientistweb/no41/index.html
(3) 同:『アーサー・コーンバーグ』
http://www.brh.co.jp/s_library/j_site/scientistweb/no44/index.html
(4) 同:『藤澤肇』
http://www.brh.co.jp/s_library/j_site/scientistweb/no48/index.html

勝手に思っていること

藤原 俊伸

(神戸大学大学院自然科学研究科)

「枯れ木も山の賑わいやで、藤原君」

「枯れ木は燃やして山火事にした方がきれいですわ（怒）」と、名古屋大学のA場先生とやりとりをしたのはかれこれ7年前の八方尾根スキー場でのこと。当時、私は今ではすっかり偉くなり、大屋政子のように頭髪が紫になってしまわれた先生の研究室に所属する大学院生であった。そして極寒のリフト上で、ありがちな不平・不満・不足のセットをA場先生にぶつけていた。その後の4年間、敬服する当時のスーパーバイザーに迷惑をかけ、ポストクにネックハンキングを喰らわせ、根性棒を振り回し、無事学位を取得した。今回はいつも勝手に思っていることを書いてみようと思う。

社会性について思うこと・・・

「へたれ」。いまや関西出身のお笑い芸人が、全国ネットのテレビ番組で何かにつけ言っている姿を見かける。しかし私が生まれ育った大阪の下町では最上級の貶し言葉である。へたり込むという意味ではなく、尻を垂れているという意味である。いつも尻を垂れているような情けない奴という意味で、絶世の根性無しに対して放たれる単語の1つである。物心ついたころから近所の悪がきどもに「へたれ」と呼ばれないための（無駄な）努力をしていたような気がする。そして「へたれ」に日の光が当たることはない。一方、別の忌み嫌われる言葉に「いきり」というのがある。確か「粹り」と書くはず。簡単に説明するとただのかっこつけのことである。私の生家付近の場合だと、喧嘩（原始的なもの）が弱いのに調子にのっている（目立つ振る舞い）と「いきり」認定される。そして「いきり」は確実にしばかれる。私も何度か痛い目にあったことがあるし、その逆もある。（まるで猿山である。）子供たちのなかにもある種の社会ルールが存在していた。三つ子の魂百までというが、今でも「へたれ」および「いきり」が何なく自由なく生息している空間を許すことはできない。かといって、昔みたいにしばきたおすことはできないのだが。

社会道徳に従い、他人に迷惑をかけず、目上を敬いそし

て自分をわきまえた行動をとるということは社会人として最低限の責務である。若造がなにを言うかと非難されるかも知れないが、最近のあまりの社会性のなさ、およびそれを糺そうとする気風のなさに辟易としている。実は7年前も同じ理由で熱くなり、やり場のない怒りを（ゴンドラが酒臭くなるほど二日酔いの指導教官にではなく）A場先生にぶつけていた。学生であろうとなかろうと、成人していれば社会ルールを守るのは当然の義務である。この業界、「変人」であることをよしとするがある。しかしながら「変人」であることと社会性がないことは別問題である。変人であるからといって、器具は使いっぱなし、冷凍保存の酵素も出しっぱなし、試薬は使い切ったまま発注しないなどのことは許されるはずがない。特に体育会系の私には許し難かった。

「意見を言うときは目を見ていえ。」「文句があれば直接いいにこい。」「いやなら辞めていいよ。」

話は少しそれるが、体育会系という概念は、それに所属した経験のある人も、またそうでない人も誤解している節がある。封建的な組織の代名詞のように使われていることが多分にある。確かにそのきらいはある。顧問や先輩が理不尽きわまりない決まり事を設定し、理不尽な事柄を強要したり、暴力を振ったりすることが社会問題になることも度々である。そういった負の面が強調され取りざたされるので本来の姿が隠れてしまっている。互いに切磋琢磨し、競技だけでなく社会性も身につけることを要求される。「意見を言うときは目を見ていえ。」「文句があれば直接いいにこい。」「いやなら辞めていいよ。」こうやって書くと非常に暴力的なフレーズが並ぶが、冷静になって考えると、そういわれる場面において非があるのは大抵の場合指摘される側であって、極々常識的なことの指摘である。いわばしつけである。また、運動部は実力社会であり、組織を代表して競技に参加し、competitionの場に立てるのはその能力があるものだけである。いくら先輩であるからといっても、いくら練習したからといってもcompetitorとして機能できるレベルに達しなければ舞台に立つことはできない。しかしながら、「実力があること＝何をしても許される」ということでは決してない。どんなに実力があろうと、組織の規則は守らねばいけないし、しつけは受ける。そし

て、「へたれ」や「いきり」は自浄されてしまい、存在しない。その過程でいびりやいじめが発生するから負の面が強調されてしまうのである。

正直いって「へたれ」&「いきり」が非常に目につく。偉くなった元ボスと世間話をしていると、顔も知らないのに無礼に割り込み自分を売り込む輩もいれば、いかに自分が不遇であるかを切々と語る人もいる。10年以上前であれば、そのような「いきり」は確実に武力討伐していたし、「へたれ」は無視していたであろう。研究室の head が、体育会系出身者を好むという話はよく聞くことである。その理由は、はたして自分に従順で理不尽な要求にも従ってくれるというものだろうか。はたまた、お酒を一緒に飲んでくれるからなのか。本当にそれだけなのであろうか。実際そのような例はあるのかも知れないが、その本質は違うと思う。それなりのしつけを受け、社会性が曲がりなりにも身に付いており、普段着な communication がとれるからではないのだろうか。ただし、残念ながらそれを良いことに自分だけが甘い汁を吸い、他人を陥れるために阿り媚びる俗塵もいることもまた事実である。だから、負の面が協調されてしまう。悲しい限りである。

指導するという立場になって・・・

同じ境遇にある心腹の友と学生の指導について意見を交換することが度々ある。学生時代からの古いつきあいの彼も私も、現在は学生を指導するという立場にあるわけだが、これがなかなか大変である。信念としては、指導することは教えることではないと思っている。いかに自力で考えさせるかということだと考えている。しかし、現場は甘くない。教えて貰うことを待っている。自分で考えるということが訓練できていないのである。結果として「自分で考えることができない＝教えて貰えないと感じる→嫌われていると感じる」という不幸なスパイラルができていくようである。それでは自分で考えるということはどういうことであろうか。良い機会なので少し考えてみた。

一橋大学の野中郁次郎教授のことが書いてあるコラムのなかで知的体育会系という言葉を取りあげていた。「修羅場を潜り抜けるタフネスと、概念構築能力をあわせもった人材を、私は、“知的体育会系”と呼んでいます（野中郁次郎氏）」らしい。また、「他人や本から得た情報を「知」とするには、思索、実習、実践などを通じて能動的に自分のものにしなければいけない。知識創造の組織とは、こうした知の創造を支援するためにある。（野中郁次郎教授）」と述

べていた。非常に共感するものがあった。学会やセミナーに足繁く参加し、一生懸命に多くの論文を読んでも自分の「知」とすることができている学生はいったいどれほどいるのであろうか。「知」を欲する欲求は個々人で違うから自分の「知」とする過程は人に教わるものではない。どのように努力するかの方角性を示すことはできるが、それを鵜呑みにするのは馬鹿げたことだし、努力するということは、それが実を結ばなければ意味はない。また努力は必要条件であり、当たり前のことであって、評価の対象ではない。

「自分で考えること」が出来ないのであれば、私は別の道を模索したほうが賢明であると思うし、利口だと思う。しかしながら、日本人は自己による実力評価が不得手であるというように、自身の判断で違う道に進むという判断を下す学生はなかなかいないものである。私はむしろそういう学生を尊敬する。そして、「知」を自分の物として、またそれを積み上げ、「修羅場を潜り抜けるタフネスと、概念構築能力をあわせもった人材」となった時、philosophy が身に

結果として「自分で考えることができない＝教えて貰えないと感じる→嫌われていると感じる」という不幸なスパイラルができていくようである

「修羅場を潜り抜けるタフネスと、概念構築能力をあわせもった人材を、私は、“知的体育会系”と呼んでいます（野中郁次郎氏）」

つくのではないだろうか。私は常々（自分のことは棚に上げ）philosophy がない人間は学位を取るべきではないと思っているし、口にもする（そしてけむたがられる）。first author となっている publication があると言うだけで学位を授与してもいいのだろうか。実際はこれがなければ学位を取得することは難しいのだが、それは果たして独力で目的を設定し、独力で目的達成のための戦略をたて、その戦略を実行するための戦術を独力で実行した結果できあがった product なのだろうか。ここで言う戦略とは logic の構築であり、戦術とは実験ということになる。実験というのは自分の philosophy を表現

する logic を具現化する手助けであって、目的ではないはず。仮説をたて、これを検証する手助けに過ぎない。仮説をたて、その検証こそが戦術であり、戦術を連続的に実行することにより戦略を実行するものと理解している。（どうでもいいことであるが、愛著、孫子の中に「是故勝兵先勝而後求戦、敗兵先戦而後求勝」というのがある。仮説を立てず、「とりあえずやってみて～」のようなスタイルを見事に完全否定している。また私はそういうスタイルは大嫌いである。）であるから、全ての実験を行ったからといって、また、どんなにその実験に苦勞したとしても、その人の philosophy を表現した物とは限らない場合が多い。それは「思索、実習、実践などを通じて能動的に自分のものにす」過程を支援する「知識創造の組織」である研究室による訓練の「場」であると思う。逆に、私は学生を育成する研究機関は impact factor 至上主義ではなく、その publication によって学生が「知」を積み上げ、philosophy を身につける訓練の「場」となるように心がけてほしいと願っ

ている。実際は貴重な研究費を割いて行っている研究であり、その成果は競争的資金を得る確率を上げるためにも、どうしても impact factor 至上主義に従ってしまうことになる。研究室にそれだけの「余裕」があればなんの問題もないのだろうが、そうしたときに、first author になることが当たり前のように振る舞う学生を躰ける教育は必須であると思っているし、私はそのように心がけようと思う。研究は impact factor 至上主義のもとに行われているのではないということ伝えればと思うし、学生の motivation が impact factor の高い論文に掲載されることに成らないように舵をきりたいと思う。そして、非引用回数が少ない top Journal に掲載された論文よりも、そうではなくては永遠に引用しなければならぬ仕事をし、一緒に「ざまあ〜みろ」と叫ぶのを日を心待ちにしている。私もこのように考えるようになったのは、大学院時代のスーパーバイザーが馬鹿な学生に理解できるように指導してくれたからだと思っている。そして、学生にはなによりプロであるという自覚を持ってほしい。(批判も受けるが、)私は学位取得者がポスドクとして海外に赴任する際に使う留学という言葉が大嫌いである。Science の分野に疎い人に解りやすいように説明するには便利な単語なのかもしれないが、学位を取得したプロとしては「海外に就職する」というのが適切なのではないだろうか。日本でもポスドクの面接等で「〜を勉強させてもらおうと思って〜」と発言する人の話を耳にする。日々自己を磨くことは立派なことだと思うし、謙って言っているのかも知れないだろうが、「プロ意識がありません〜ん」と自ら証明しているようなものである。雇用する側の立場からみれば、貴重な研究費を割いて賃金を払ってまで勉強して貰うことは何もない。前就職先で新しい技術等を盗んできたという方がまだ好感もてる。どういう意識で学位をとったのか聞いてみたいものである。

話は変わるが、ここ数年、研究室内でのデータ報告会がどこかよそ行きで、学会発表の予演会みたいになっている。悪いとは言わないが何か味気ない。汚い生データを見せ合い議論すること、また学生を含め、構成員同士による叱責や指導も大切なのではないだろうか。そうすることで、Science のみならず人間関係においても、誤解や解釈の違いを防げるはずである。独りよがり他人の意見を聞かない人も出てくるだろうが、ルールを守り、dominant negative 変異体にならない限り好きにさせればいいのだし、責任は本人にとらせればいい。自己を表現するのが苦手だからなどと、自分のキャラクターを楯にし、他人とコミュニケーションをとらないのは愚の骨頂である。また、組織内に明

らかに理不尽な規則や圧力が存在するのであれば、勇気をもって果敢に非を指摘すればよい。韓非云うところの「上下、一日に百戦す」である。出来ないのであれば、つべこべ言わずその組織から出て行くか、その環境を承伏すればよい。個々人が環境を management する気概を持つべきである。誰かが何とかするだろうという他人行儀な考えは捨てるべきである。そんなことをしたら、軋轢が生じたり、力関係が生じると躊躇するだろうが、責任ある人がきちんと舵をとれば済む問題である。

研究って・・・

研究って仕事なのだろうか。何を馬鹿なことを・・・と思われることは確実だが、実は未だにそれを生業にすることになにか引っかけを感じている。仮説を検証できたときの快感は爽快そのものである。一応自分なりに興味のある研究課題はあるが、正直いって私は別に課題は何だつていいと思っている。自身の philosophy のもと、自分がこれまで身につけたスタイルで仮説を立て、それを実験科学の手助けをかりて検証できればとても幸せなのである。論文を読み、想像力を働かせ、自分の研究にプラスになるものを抽出し、新たな実験系をたてるときは、未だに小学生みたいにわくわくする。だから、班会議などで研究のことを楽しそうに話す人々と団欒していると時間がたつのを忘れる。一方で、どういう motivation で研究をしたいと思っているのかわからない人もいる。何故そんなにつらそうなのだろうかと思うことが頻繁にある。そんな

汚い生データを見せ合い議論すること、また学生を含め、構成員同士による叱責や指導も大切なのではないだろうか

自己を表現するのが苦手だからなどと、自分のキャラクターを楯にし、他人とコミュニケーションをとらないのは愚の骨頂である

につらいならやめればと思わず言ってしまうようになることもある。以前の Newsletter にも書いたかも知れないが、私の研究生活は名古屋市立大学薬学部でスタートした。その当時の指導者である水谷隆治先生の教室は、外部資金がなく、決して恵まれた環境ではなかったが活気があふれ人間味たっぷりであった。先生は「私びんぼ〜なんだわあ〜」といつも笑顔で楽しそうに実験しているし、コンスタントに paper も出していた。研究の楽しさを教えてくれたことに本当に感謝している。この時楽しくなければ、研究などやめて今頃薬剤師として生計をたて、他の趣味を楽しんでいたと思う。だから、つらそうにしている人見ると？なのである。また Science とはほど遠いところに motivation があるのでは感じられることも度々である(有名になりたい、偉くなりたい、かっこよく見られたい、あの人のようになりたい等々)。それもまだ若い人に感じる人が多い。こちらはたちが悪いのではないか。これ以上書くのはよしておくが、第2、第3のあの忌まわしい事件が起こらないことを願うのみである。

最後になったが、子供に対する将来何になりたいかというアンケートで、相変わらず「研究者」という項目が上位にあるらしい。何をもちてそう答えているのかは解らないし、知りたくもないが、願わくはその motivation が純粋なものであることを望みたい。また、一般社会ではうまくやっていけないからという理由で研究者の道を選んでほしくないものである。

という風に好き勝手に書いてすっきりした私であるが、たいした業績のないくせに偉そうなことを書いたので、自分で自分を「いきり」指定してしまった。脱却するためにもはやく中身を詰めねばならない。そして、スポーツ心臓で脈拍が少なく、かつ収縮期血圧が高い私は、血管が切れ

ないように、また（？）に収監されないように、いかに平穩に毎日を過ごすかを考えねばならない。

プロフィール

1972年
大阪市西成区生まれ
2002年
東京大学大学院医学系研究科修了 博士(医学)
2003年
神戸大学大学院自然科学研究科 助手
目標：握力80kg以上、背筋力200kg以上を維持すること。

藤原 俊伸

Toshinobu FUJIWARA
(神戸大学大学院自然科学研究科)

◆ Society ◆

切磋琢磨できる科学者になろう！

菅 裕明

(東京大学・先端科学技術研究センター)

私が2003年に帰国して、あっという間に3年の月日が経ってしまった。なんとか自分のラボも立ち上がり、推進したい研究ができる体制が整った。それと同時に、3年前に帰国した直後、「えっ、アメリカと違う！」と思った当初の感覚が徐々に鈍ってきているのも事実である。米国で独立した研究室を構え、研究を推進するには、米国のシステムにどっぷり浸かる必要があった。米国の研究者として経験できることは、ほとんど経験したと思っている。しかし、私は米国のアカデミアのシステムが全て健全であり、日本と比較して圧倒的な優位性をもっているとは思わない。その一方で、米国で機能しているシステムは、日本に希薄な「あるアカデミックな部分」を生み出していると感じていた。

それは何か？それは、「切磋琢磨する」気概である。米国のシステムは、その気概を研究者に対し、半強制的に植え付けているのである。このエッセイでは、「切磋琢磨」する研究者とは何かを読者に問いかけたい。なお、紙面が限られているため、米国のシステムの全貌については語り尽くせない。できれば、読者には既に出版された拙著「切磋琢磨するアメリカの科学者たち」(共立出版, http://www.kyoritsu-pub.co.jp/shinkan/shin0410_07.html) を読んで頂き、米国のシステム全貌の理解のために参考にして頂きたい。

競争的研究資金の獲得をめぐる切磋琢磨

米国で新PI (New Principal Investigator) になると、まず必要に迫られるのは研究費である。基本的に運営費交付金が存在せず、上司にあたる研究者(教授)が存在しない米国では、職に就いた際に大学から提供される初期資金(スタートアップ資金)が最初の2年間の研究を遂行する費用の全てである。この資金内で自己の研究室も立ち上げ、研究費を獲得するための研究結果を創出せねばならない。独自に創出したその結果を基に、弱点を露呈していない優れた研究計画書を書く必要がある。この競争的研究資金獲得をめぐる切磋琢磨が、米国のPIがもつ「切磋琢磨」する気概の根幹をなしていると感じた。

①申請

計画書を申請するPIは、40ページを超えるNIH (National Institute of Health) の申請書を作成するにあたり、25ページの研究計画を記述する部分に全力を投じる。私のように英語を母国語にしないPIには、まさに1ヶ月近くに及ぶ格闘の日々を過ごすことになる。計画書を書くにあたっては、様々なことを意識しながら書く必要がある。研究計画は、複数の審査員によって審査されるのである。したがって、自分よがりの計画書を書いてはいけない。審査できる内容

にすることが大切だ。さらに、全ての審査員が、自分の仕事の価値を、また実験手順全てを必ずしも理解できるとは限らない。したがって、研究の目的、仮説、計画の合理性、具体的な研究計画を詳細かつ簡潔に記述しなければならない。「詳細かつ簡潔」は相反するような言葉ではあるが、「詳細かつ簡潔」な記述とは、ただだらくとどい説明ではない（審査員を飽きさせない）一方で、説明不足では決してない記述のことをさす。また、審査員が弱点を指摘しにくい論法で書くことも必要である。たとえば、自分で弱点と思われる点は計画書内であらかじめ議論しておく方が無難である。また、計画には必ず失敗がつきものである。失敗したときにはどうするか、しっかりとバックアッププランも書いておく必要がある。要は、PIの研究に対する真剣さを文章で審査員に伝えなければならないのである。

②審査

25 ページの研究計画書を審査する審査員が要する労力もかなりのものである。通常、NIH の審査では一人の審査員が 8 ～ 12 件の計画書を審査する。決して多くはない数だが、評価を真剣に書くためには妥当な数である。審査・審議会のやり方や評価基準の詳細は前述の拙著を参考にして頂きたい。何よりも大切なのは、審査員が徹底的に利益相反を排除した厳正な審査を行うことである。審査員は、同じ大学に在籍する研究者の計画書や共同研究を行っている（もしくは 5 年以内に行ったことのある）研究者の計画書については、評価はもちろん審議にすら参加できない。審議室からの退出が義務づけられている。

大学関係者や JST 等の競争的資金提供機関の方からしばしば質問されることだが、通常の NIH の審査（一般に R01 と呼ばれる研究資金）では面接は全くない。利益相反を考えれば、面接は最も避けるべき審査法であることは明らかであろう。さらに、研究者が切磋琢磨することの根幹となるのが批評である。NIH の審査では、各審査員が記述した数ページに渡る批評が申請者に対して送られる。この批評には、採択・不採択の科学的根拠が明記されている。また、個々の批評が誰によって記述されたかは不明にせよ、全ての審査員の名が明かされることも重要である。そうすることで、審査員一人ひとりが責任をもった厳正かつ真剣な審査・審議をするのである。

③審査結果後の再申請

米国では、審査結果を基に、再申請をすることが同じ研究題目の申請書で 2 回まで可能である。再申請では、批評を基に計画や記述を変更し、また研究計画の問題点・改善点の指摘に対しては実際に実験を行うことでこれらの指摘点を克服する必要がある。時には、審査員の指摘に対して

科学的根拠で反論することもありうる。再申請書を審査する審査員は必ずしも同じでないが、再申請書を審査する審査員は前回でどのような指摘を受けたかその批評が手元にあるため、評価に対する対応の評価も下せるのである。

このように米国では、PI は真剣に申請書を書き、審査員も利益相反をできるだけ排した厳正な審査を行い、さらにその批評を基に申請者はより優れた研究計画を練る。まさに切磋琢磨である。NIH の審議会に参加したことのある研究者ならば誰でも知っていることであるが、少なくとも審査は可能な限り厳正に行われている。また、審議会に参加した各審査員には切磋琢磨しようという気概がみなぎっている。逆にいうと、切磋琢磨しようとする申請者の計画書は採択されないし、またそのような研究者は審査員に抜擢されることもないのである。

日本ではどうか？

では日本はどうか？日本と米国の研究申請書を作成するにあたり大きく異なるのは、ページ数の少なさである。それ故、簡潔さを求められる。一方で真剣に書くことは、日米のページ数やスタイルの違いはあるにしても、同じであるはずだ。しかし、私自身、日本の競争的研究資金の評価にも携わった経験からいうと、驚くほど多くの申請書に余白が残された状態（もしくはフォントや図を変えれば余白を作ることができる状態）で提出されており、それにも関わらず十分な仮説や背景の説明、さらには具体的な計画が記述されていないケースがある。「審査員にとって字が小さいと読みづらいので大きなフォントを使い」と昔はよく言われたことらしいが、審査員が若返りつつある近年ではこのような無意味な気配りは不要である。実際、優れた計画書では、しばしば与えられた記述スペースをフルに使い、整然とした図を使って説得力の高い説明がされているのは、まぎれもない事実だ。真剣な計画書を作成しなければ、いくら良いアイデアであっても採択は難しいのだ。

審査はどうか？日本では、申請者の手元に戻ってくる審査結果が非常に乏しいのは周知の事実と思う。しかし、あえて内情に言及するとすれば、例えばウェブ上で批評を記入する科研費審査では、一般審査員はわずか 200 字ほどしか批評を記入することができない。さらに 100 件に近い数の審査を依頼される科研費では、審査員全員が全研究計画書に批評を書いているか疑わしい。（ちなみに、私自身は全ての申請書に対し、語数いっぱいまで批評を書くように心がけている。）私は、批評を書かない審査の場合は、計画を熟読し審査し

私は、批評を書かない審査の場合は、計画を熟読し審査しているのでなく、単に業績のみを判断材料にしているのではないかと危惧する。もしそうであれば、計画書など最初から書かせなければ良いのである。時間と紙の無駄だ

ているのでなく、単に業績のみを判断材料にしているのではないかと危惧する。もしそうであれば、計画書など最初から書かせなければ良いのである。時間と紙の無駄だ。

私がこの場を借りて言いたいのは、日米のシステムの違いはあるにしても、我々一人ひとりの研究者が切磋琢磨する気概を忘れ、申請書の作成や審査をいかげんにしては、優れた研究は生まれてこないということである。計画書を申請する研究者は、真剣に計画書を書く。審査する研究者も、利益相反をできる限り排除し、厳正な審査に務めると同時に、真剣に批評を書く(科研費の場合、全ての計画書に対して批評を書く)。こういった努力をしなければ、競争的研究資金を提供する機関・役所も、批評の重要性を認識してはくれない。でなければ、学閥や学会関連者の間で優位に採択されたり、もしくは業績のみの評価で採択されたりすることはあっても、綿密な計画や独創的な計画が評価され採択されることは少ないという呪縛からいつまでたっても日本の研究者は解放されない。(私は、日本の現状が全てそうであるとは思わないが、そうである場合がないとも言えないと思っている。)独創性の高い計画を立てた新進気鋭の若手研究者になかなか研究費が与えられないのである。ひいては、それは斬新で独創性の高い研究の芽を潰すことになりかねない。

もうひとつ、利益相反を限りなく排除する競争的資金の申請・審査システムを作らなくてはならない。例えば、特定領域研究、CREST、NEDOプロジェクトに代表されるチーム型研究費やそれに伴う面接は、利益相反の温床となる可能性が高い。(このようなチーム型研究資金では、そのチーム内会議で切磋琢磨する議論が生まれることは事実である。しかし、本来ならば利害関係の絡まない学会会議形式で行う方が好ましいだろう。日本の場合、しばしば学会の目的に利害関係を多大に含んでしまっ

例えば、特定領域研究、CREST、NEDOプロジェクトに代表されるチーム型研究費やそれに伴う面接は、利益相反の温床となる可能性が高い

ているのは残念と私は個人的に思う。)少なくとも、国内だけで利益相反を完全に排除した審議会を構成することは極めて困難になる。もしこういった形の競争的研究資金をとらざるを得ないであれば、少なくとも審査員一人ひとりが、利益相反の強い排除を意識した審査をすべきであろう。競争的研究資金の公募と審査は、できレースであっては決してならないはずだ。

繰り返しになるが、我々研究者一人ひとりが、研究計画書の申請・審査、さらには学会などの議論を通し、切磋琢磨することを心がけることが重要である。そうでなければ、また、切磋琢磨する後続若手研究者の人材育成もできない。我々研究者自身が切磋琢磨することを忘れ去ってしまったら、資金を提供する機関も役所もその重要性を認識してくれないのだ。このことを心しながら、我々研究者は日々研究に従事しなければならない。だからこそ、「**切磋琢磨できる科学者になろう!**」なのだ。



プロフィール
 平成6年マサチューセッツ工科大学 Ph.D., 同年ハーバード大学医学部・マサチューセッツ総合病院博士研究員, 平成9年ニューヨーク州立バッファロー大学 Assistant Professor, 平成14年同大学 Associate Professor, 平成15年東京大学先端科学技術研究センター助教授, 平成17年同センター教授。
 [現在の研究] RNA 分子進化, タンパク質工学, 細菌クオラムセンシング, 創薬
 [抱負] 14年に渡る米国での経験をもとに、これから日本人の学生の教育と世界に通用する日本のサイエンスの発展に貢献したい。

菅 裕明
 Hiroaki SUGA
 { 東京大学・先端科学 }
 { 技術研究センター }

時の流れとともに

水谷 隆之

(B-Bridge International Inc.)

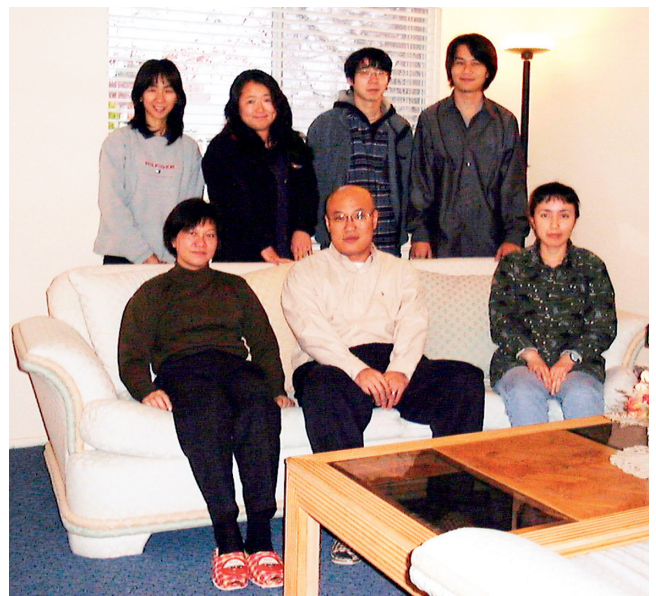
私は、この雑誌を読まれている皆さんと違い、大学院時代に研究者には向いていないと思い化粧品関係の企業へ就職しました。その後、偶然知り合った B-Bridge 社の社長と意気投合して、2000 年に B-Bridge International, Inc. に転職し、研究試薬販売にかかわって6年が経ちました。

B-Bridge では、5年間にわたり siRNA を初めとする RNAi 関連商品の研究開発及び販売に携わっています。私はもともと RNA の研究をしていたわけではなく、2001 年の siRNA の発見とともに RNA の世界に引き込まれることとなりました。B-Bridge は、今でこそ世界各国の様々なバイオ試薬を取り扱い、バイオベンチャーのインキュベーションや洋書販売などと幅広いビジネス展開を行っておりますが、私の入社時は私が正社員第一号で、その後半年間程度は、私を含めて社員が僅か3人の小さな会社でした。その当時の B-Bridge のビジネスは、海外にあるバイオベンチャーの持つ商品を一部の代理店に販売するディストリビューター業が中心で、そのなかの私の主な仕事は、取扱商品を紹介するマーケティングツール（ウェブ、広告媒体、代理店トレーニング用資料など）の作成、サプライヤーとのコンタクトおよびカスタマーケアでした。2001 年夏、私の担当していたユーザーの一人から siRNA を海外のサプライヤーから購入してほしいという依頼を受けました。基本的に、請けられる仕事はどんな小さな仕事でも請けるというスタンスでしたが、「siRNA?」と言われても何の事だかさっぱり解りませんでしたので、問い合わせを頂いたユーザーからオリジナルの文献を紹介頂き、「siRNA とは」ということから学ぶこととなりました。

紹介していただいた Nature に示されていた siRNA は、21 塩基前後の 2 本鎖 RNA で、哺乳動物細胞において特異的に遺伝子の発現を抑制することができるというものでした。その時は正直なところ、siRNA の何がすごくて Nature に掲載されたのかが解りませんでしたので、どういうものかは理解できませんでしたので、RNA の合成メーカーに連絡を取り siRNA をオーダーすることといたしました。しかし、当時は RNA の合成メーカーでさえ siRNA と言う言葉に馴染みがなかった時代であったため、RNA を 2 本鎖にすることやキメラのオーバーハングをつけるということをや

解してもらえず死闘の末、なんとか商品購入にたどりつきました。siRNA は、それまでに B-Bridge が取り扱っていた商品と全く異なり、注文ごとにカスタマイズをしなければならず、ディストリビューションの商品としては最も取り扱いたくない類の商品であることが、最初のオーダーからわかりました。しかし、その後 RNAi の歴史や関連のテクノロジーを勉強していくと、siRNA の発見が歴史的に非常に大きなインパクトを与えるものであると確信し、2001 年 10 月には RNA の合成メーカーと契約を結び、日本へ siRNA の販売を開始することといたしました。

その当時は、数報の文献を除いてまったく情報がない時代でしたので、アメリカで RNAi の実験を行っているという研究グループを直接訪問したり、積極的に関係のありそうな学会に参加したりして情報を入手しました。入手した情報を持って siRNA の販売を行ったところ、(当時は、1 本 20 万円ほどする非常に高価なものでしたので) 商品はさほど売れないものの、多くの分子生物学関係の研究者が話だけでも興味をもって聞いてくれた上に、更に詳しい情報や多くのデータの要求をいただきました。私は、研究者の



2000 年末のカンパニーパーティーでの写真。
2 列目の一番右が筆者。

ニーズに応えるために躍起になって最新の情報を収集し、研究者のリクエストに対する回答集を作っていました。

RNAiの紹介をはじめて最初の3ヶ月ぐらいで100人を超えるの研究者からRNAiについての質問を頂き、様々なリクエストに応えられるようになりました。探究心が旺盛でしたので、難しい質問を受けると納得行くまで調べて、いかなるリクエストにも最善の答えを探しました。その当時の会社では、通常のマーケティング業務もありましたので、週末スタンフォード大学の図書館にこもり、空いた時間に知り合いの研究者を訪問して実験に関する詳細を入手し、夜や週末に返事を返すようにしていました。一通のメールに1時間以上かかることも珍しくありませんでしたが、その情報を得て研究者に喜んでもらえるというのが私のやりがいでした。

しかし、半年もしないうちに1日の質問の量が莫大に増え、私が1人でハンドルできる量を超えてしまいました。質問の量とともにsiRNAの売り上げも伸びたのですが、これまでのように丁寧な検索や回答ができなくなったことに苛立ちを感じました。そこで私は、それまでに読んだ文献や作った回答集をまとめ、2002年春にはRNAi用ハンドブックとして出版することにしました。出版といっても、出版社に頼むわけではなく、プリンターやコピー機を使い160ページのハンドブックを自社で印刷をして製本をするというものでしたので、一冊を作り上げると非常にコストと時間のかかるものになっていました。そのため、高額で売り出すことになったこのハンドブックは、果たして買ってもらえるのだろうかと思いましたが、最初にコンタクトしていた100名程度のユーザーに一人ひとり案内を出したところ、1週間で100人中50人が購入したいといってくださいました。その後も、大きくは宣伝をしなかったにもかかわらず、ハンドブックの評判は口コミで広がり、RNAi研究の進展にあわせて改訂を加え、現在に至っています。

また、少しでもRNAiの情報を多くの研究者に知っていただくため、2002年4月ごろから各地でセミナーを開きました。どこの講演会場でも大盛況で、東京講演では九州からわざわざ飛行機で東京まで飛んで聴きにきてくれる研究者がいたり、毎回の講演ごとに感謝のお手紙を頂いたり、ますます最新情報入手に力を入れることとなりました。そういった講演の中で、研究者の生の声を聞き、新しいニーズを確認して次の講演までの課題とすることが私の仕事の一部となりました。

その後、研究者のニーズは、RNAi実験の情報からsiRNAの配列設計に移りました。そこで、設計に関するいろいろな情報を集めて、研究者のサポートを行いました。レポートの質を上げるために有償サービスとして配列設計の販売



を始めました。当時、このようなサービスを有償で出しているところは少なく、リクエストが減るのかと思いましたが、そのリクエストが更に増えてとても一人では裁ききれないオーダー量となりました。研究者のニーズに十分応えられていないことに苛立ちを感じているとき、コンピュータ業界では非常に有名な天才プログラマーに会う機会があり、siRNAの配列設計に関して話をしたところ、面白いということで彼に配列設計のプログラムを作ってもらうこととなりました。作成していただいたプログラムでは、ホモロジー検索やスプライシングバリエーション処理の機能が新しく加わり、今まで数時間かかっていた配列設計が僅か数秒で出来るようになりました。このときは、さすがに天才と呼ばれるだけの事はあると感心したと同時に、アメリカのシリコンバレーという町で仕事をしているのだなと実感した瞬間でもありました。当時の設計は、幾つかの実験結果をもとに配列設計ルールをつくり、それに基づいて設計を行うタイプのもので、ロックダウン効果の良いsiRNAは4~5本に1本程度しか設計できませんでしたが、それでもリクエストは増えるいっぽうでした。それが、2002年秋でした。

一方、配列設計の精度を上げるため、共同研究グループからデータのフィードバックをもらい、いろいろな研究を進めていたところ、siRNAの効果が配列やエネルギー特異的であるということがわかり、共同研究グループと大規模なsiRNAの配列設計アルゴリズムを研究することとなりました。結局、私自身がピペットは持たないものの、プログラマーとともにバイオインフォマティクスという形で研究の世界へと戻ることとなりました。それでも良いものを作り、研究者に満足してもらえることは非常にうれしいことでしたので、一心不乱にプログラム開発に取り組みました。データが出るたびに設計のアルゴリズムが改善され、日進月歩で良いプログラムができていきました。最近、RNAiメカニズムの多くが解明され、今では、我々を始め幾つかの企業や研究グループで非常に効率の良いsiRNA

を設計できるようになり、ほぼ全ての遺伝子の発現抑制が可能になりました。

2006年現在、B-Bridgeでは、自社でsiRNAを設計、合成、そしてそれを使った研究をして今後の商品開発を行っており、2005年の末には共同研究グループとともにゲノムワイドのshRNAライブラリーも完成させました。このような日がくるとは、2001年の時点では夢にも思っておりませんでした。siRNAの初年度から、そのすばらしさとともに不完全さを受け入れて勉強してきた私としては、「絶対に効く1本を設計してください」という研究者の声を聞くと、制限酵素がDNAを切る当たり前の行為のようにsiRNAが使われるようになることは、ある意味うれしくまた寂しくも思います。

RNAiというトピックでは、siRNAのメカニズムが次々と解明されてくる一方で、また新しい分野がホットになってきております。siRNAとほぼ同じ時期に発見されたmicroRNA(miRNA)は、siRNAと異なりそのメカニズム解明に非常に時間が掛かっております。miRNAはsiRNA同様、RNAiのメカニズムを利用して、ターゲットとする遺伝子の発現をコントロールするということが分かりましたが、siRNAと異なりターゲットがいくつもある上、ターゲット抑制メカニズムも一つではないためその詳細の解明は容易ではありませんでした。

miRNAは種を越えて保存されているという特徴があるため、もともとは、発生学を研究しているグループが先行

していろいろな探索を行っていました。しかし、近年miRNAは、アポトーシス、分化、細胞のがん化、ウィルスの感染といった様々なイベントに関与していることがわか

り、異なる分野の研究者が非常に注目を集めるトピックとなりました。私は、2003年からキーストーンのRNAi学会に参加しています。RNAi関連では最も大きく、最新の情報が集まる学会であると思います。2003年の時点では、演題の9割がsiRNAでしたが、2004年は約7割がsiRNA関連で3割がmiRNA関連、2005年には半数以上がmiRNA関連のトピックが取り上げられ、今年度の発表では数組を除いて殆どの研究グループが、miRNAに関係するなんらかのデータを発表しておりました。これらの研究の流れは、恐らく直ぐに日本の研究者にも反

2003年からキーストーンのRNAi学会に参加しています……2003年の時点では、演題の9割がsiRNAでしたが、2004年は約7割がsiRNA関連で3割がmiRNA関連、2005年には半数以上がmiRNA関連のトピックが取り上げられ、今年度の発表では数組を除いて殆どの研究グループが、miRNAに関係するなんらかのデータを発表しておりました

映されていくことかと思えます。既に、miRNAのターゲット検索や実験方法に関する質問やリクエストを幾つか頂いておりますが、miRNAは、まだまだ解明されていないことが多いので、研究者のリクエストに応えるためには、siRNAがツールとなったことに一抹の寂しさを感じているまもなく、これからまたしばらくは社内R&Dチームや共同研究者との基礎研究、文献検索や学会漬けの日々が続きそうです。さて、これから5年後には…。

プロフィール

オハイオ州立大学を卒業後、2000年にカリフォルニア州立大学の修士課程を修了。2000年10月よりB-Bridge International, Inc.に入社し、現在に至る。B-Bridge International, Inc. Director.

水谷 隆之

Takayuki MIZUTANI

(B-Bridge International Inc.)

◆ 若手の会・案内 ◆

富士の裾野でフロンティアスピリットを 燃焼させましょう！

第4回 RNA 特定サテライトミーティング世話人

サイエンスにとりくむ中でとても大切な事に、同じ方向を向いている研究者同士が心を開いて付き合い、単純に「問う／答える」を繰り返すことがあると思います。印象深い話として、分子生物学の黎明期、カルテクのMax Delbrück

を中心としたいわゆるファージグループでは、徹底した「絶えない対話」がなされていたそうです。このようなサイエントフィックな知的刺激に満ちあふれた環境は、どのようにしたら作ることができるのでしょうか？ 私自身、留

学先で時折それと似た雰囲気味わうことを経験しましたが、日本の研究室でそうした雰囲気を作るのは簡単ではない気がしてしまうのは何故でしょうか？ サイエントフィックな対話は、本来とても楽しく興奮させられるものです。もちろんそれには知識、想像力、洞察力は不可欠です。手っ取り早くこのような対話を楽しもうと思ったら、

研究対象（読者の方々にとってのRNA）を身を焦がすほど好き！という世間的には少し奇抜な人を集めることが最良の方法でしょう。私の留学先には、こういう三度の飯よりRNAが好きな「RNA馬鹿」が何人もいました。「RNA馬鹿」が二人も寄れば、自然とRNAに関する対話は白熱するものです。きっとそれは対象がRNAだろうと、コミック雑誌だろうと同じことなんじゃないでしょうか。若い学生さん、ポスドクの皆さんの中で、馬鹿になれるほどのRNA好きは、どのくらいいるでしょう？ さてもう一つ。「対話」の足かせになっているものとして、「批判」の仕方と受け取り方についての間違っただ認識があると思います。若い日本の研究者にしばしば見られることは、主張に相反する意見をぶつけられた時に「批判されたっ！」とカチンとしてしまうこと、あるいはとっさに批判をかわす「逃げ道」を探してしまう、そんな姿です。学会演壇上ならまだしも、こんな理由で日頃の知的対話から疎遠になってしまうのは残念なことです。そこで、日頃窮屈な思いをしている若い皆さんにとっても、一方で物足りなさをを感じている血気盛んな皆さんにとっても、心行くまでサイエンスの対話を楽しめる貴重な機会をご紹介します。

毎年すでに恒例となっている特定領域研究「RNA情報網」のサテライトミーティング（通称若手の会）は、若い



今年の会場、日本電気協会 裾野研修センター

若い日本の研究者にしばしば見られることは、主張に相反する意見をぶつけられた時に「批判されたっ！」とカチンとしてしまうこと、あるいはとっさに批判をかわす「逃げ道」を探してしまう、そんな姿です

そんな中で、確かな開拓の道を刻むためには、きっとRNAならではの様々な性質を知り尽くした「RNA馬鹿」たちが力を発揮する場面がきっとあるはずですよ

学生の皆さんにとっても、一方で百戦錬磨のPI研究者にとっても、「心を開いて」「率直な対話」をする場として何物にも代え難い機会です。前回初めてこの会に参加した私は、いろいろな局面でこのミーティングのすばらしさを実感しました。いくつかエピソードをご紹介しますと…、やっぱり若い大学院生が男女問わず次々と質問マイクの前に立つ姿でしょうか、極めつけは、“激二日酔”状態の男子一名が最後にやおらヨロヨロと立ち上がり質問を始めたこと（ちなみに彼はその後帰路の電車に至るまで激二日酔状態

を続けていました）などなど、大変心に染み渡る場面でした……。年齢層の高い人々にとっても、研究者の新しい人間性が垣間見られたり、思いがけず新しい友情が芽生えることがあるかもしれません。私にとっては、以前から深く尊敬の念を抱いていた新進気鋭な若手RNA研究者（仮名：孫無氏）が、意外にもパットゴルフの名手であることが判明し、その真剣な前傾姿勢にますます尊敬を深めてしまったことも忘れられない出来事でした。

こんなにすばらしいミーティングを今年もやらないはずがありません！ これまで日本のRNA業界は、西高東低??であったのか（そんなことはないと思いま

すが）、過去3回のサテライトミーティングは、西日本の研究者の皆さんによって運営され、このすばらしい慣例を作っていただきました。今年は初めて東日本の世話人によって、これまでの精神を引き継ぎ、9月に静岡県裾野市において開催させていただくことになりました。企画から交渉事まで、有り余るアイデアと驚くべき多彩な才能を発揮される横浜国立大学の栗原靖之さんを中心に、女性の立場から会を考へて下さる北里大学の若井ちとせさん、そして産総研の廣瀬の3名がお世話をさせていただきます。今年のテーマは、「RNA新大陸のフロンティア達」です。計らずもRNAは、今まさに注目の研究フィールドに押し上げられました。生体には、一昔前では考えもしなかったたくさんの小さなRNAが様々な機能を果たしていること、さらには機能未知の大量のRNA種が存在していることも分かってきました。RNA研究者の前には、広大なフロンティアなフィールドが広がっているのです。さて開拓者に必要なものは何でしょうか？ 自由な発想とタフな精神力といったところでしょうか？ そういえばアメリカ西部開拓史を飾る型破りなヒーローたちは、みんな自由であり、そしてその者ならではの出色の個性をかもしだしてました。研究者の中からも、そんな「RNAタフガイ」みたいな人が出てくるのかもしれませんが。一方で、フロンティアなフィールドには、おなじみの賞金稼ぎまがいな輩も流入し

てくるかもしれませんが、RNA 研究フィールドは、これから様々な思惑が交差し、そして時間と共に多くのものは消えていくでしょう。そんな中で、確かな開拓の道を刻むためには、きっとRNAならではの様々な性質を知り尽くした「RNA 馬鹿」たちが力を発揮する場面がきっとあるはずです。この会が、RNA の研究世界に大きな夢を抱く若手研究者にとって刺激にあふれるものになることを願ってやみません。

さてそんな刺激を与えてくれる目玉の招待講演には、今年筑波大学の永田恭介さんと京都大学の木村宏さんという独自の研究世界をお持ちのリーディングサイエンティストをお招きし、サイエンスのことはもちろん、これまでの研究上のエピソードや研究哲学に至るまでを大いに語っていただくことになっています。さらに合間の休憩時間には、ワールドカップイヤーにちなみフットサル大会も予定されています。テニスコートもたくさんあり自由に使うことができます。何よりも今年は、会場施設を丸ごと借り切ることができますので、例年に増して親睦が深められそうです。

窓いっぱい広がる雄大な富士山を眺めながら、日本人たる粋な感性で熱くRNAを語って下さる研究者の皆様、フロンティアスピリットを宿した（精神的に）若い皆様のご参加を心よりお待ちしております。

窓いっぱい広がる雄大な富士山を眺めながら、日本人たる粋な感性で熱くRNAを語って下さる研究者の皆様、フロンティアスピリットを宿した（精神的に）若い皆様のご参加を心よりお待ちしております。

特定領域研究「RNA 情報網」 第4回サテライトミーティング

「RNA 新大陸のフロンティア達」

HP アドレス：<http://www.ynu-bio.com/RNA2006/index.html>

日時：2006年9月11日(月)～13日(水)

場所：(株)日本電気協会 裾野研修センター

<http://www.denki.or.jp/institution/>

〒410-1115 静岡県裾野市千福が丘4-14-1

TEL：0445-93-6530

招待講演：永田恭介教授 筑波大学基礎医学系

木村 宏教授 京都大学医学研究科

世話人：栗原靖之（横浜国大）、廣瀬哲郎（産総研）、若井ちとせ（北里大）

問い合わせ：栗原靖之（世話人代表）kurihara@ynu.ac.jp

◆ 国際シンポジウムのお知らせ ◆

RNA 2006 Izu

“Functional RNAs and Regulatory Machinery”

平成 18 年 12 月 3 ~ 7 日

大仁ホテル（静岡県伊豆の国市）

主催 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」

海外の招聘講演者（*未確定）

Victor Ambros (Dartmouth Medical School)
Margaret Buckingham (Pasteur Institute, Paris)
Richard H. Buckingham (IBPC, Paris)
Don Court (NCI-Frederick)
Witold Filipowicz (FMI, Basel)
Utz Fischer (University of Wuerzburg)
Larry Gold (SomaLogic, Boulder)
Matthias W Hentze (EMBL)
John Hershey (UC-Davis)
Alexander Huttenhofer (Innsbruck Biocenter)
Leif Isaksson (Stockholm University)
Allan Jacobson (University of Massachusetts Medical School)
Lynne E Maquat (University of Rochester)
John E.G. McCarthy (UMIST, Manchester)
Craig C. Mello* (University of Massachusetts)
Kiyoshi Nagai (MRC, Cambridge)
Venki Ramakrishnan (MRC, Cambridge)
Pascale Romby (CNRS-IBMC, Strasbourg)
Peter Sarnow (Stanford University School of Medicine)
Nahum Sonenberg (McGill University, Montreal)
Mathias Springer (IBPC, Paris)
Thomas Tuschl* (Rockefeller University)
Meng-Chao Yao (Academia Sinica, Taipei)
Charley Yanofsky (Stanford University)
他数名交渉中

一般演題募集予定（オーラルとポスター）

詳細は後日ウェブにて公開予定

組織委員会 中村義一（代表）・坂本 博・松藤千弥・塩見春彦

◆ 私のその一枚 ◆

私 の 一 枚

武藤 あきら

〔 弘前大学・農学生命科学部
応用生命工学科 〕

「私の一枚」の原稿依頼を受けたものの、これといったものが思い浮かばないまま考えた末、この写真を出すことにしました。先日私の弘前大学定年退職にあたり、RNA 関係の親しい友人達が退職祝いの会を開いていただいたときにプレゼントされた置物（写真立て）の写真です。その右半面のガラスに焼き付けられた RNA の構造をみて驚きました。15年ほど前にマイコプラズマで初めて tmRNA (10Sa RNA と呼ばれていた) を見つけたとき、その配列から私が予想した 2 次構造モデルだったのです。一見もっともらしいモデルですが、今のほぼ確立されているモデルからすると「間違った一枚」です。両端の tRNA-like 構造とそれに続く長いステム（これは 1994 年に発表した）以外は間違いであることは明らかなのですが、これを眺めていると、当時のことがなつかしく思い出されます。モデルを眺めながら、「一体何をやってる RNA だろうか」と毎日考え議論していたものです。配列をいじくりまわしながら、これ以外にもいくつかのモデルを組み立てたのですが、いずれも間違いでした。ある程度長い RNA の 2 次構造を配列だけから予測することは難しいものです。1992 年当時、大腸菌をはじめ 3 種の菌でこの RNA のホモログ配列が出ていましたが、両末端以外の共通配列を見つけることができず、共通の 2 次構造も私には見つけることができなかったのです。タグ配列近傍の類似性に気づけなかったのは不覚だったと今でも思います。今日一般に知られている 2 次構造モデルは、もっと後にユタ大学の B. Felden, J. Atkins, R. Gesteland らとの共同研究で主に chemical probing の結果をもとにして組み立てたものですが、同年 (1997 年) まったく独立に Williams & Bartel が数十種類の RNA 遺伝子ホモログ配列をもとに組み立てたモデルと、4 つのシュードノットを含めてまったく同一のものだったのには驚きました。

ところで、今でも私の趣味（楽しみ）のひとつは DNA（または RNA）の塩基配列を眺めることです。たった 4 文字の配列をみて何が面白いと思われるかもしれませんが、そこに遺伝子があり、スパーサーや転写・翻訳の調節配列があり、それらが数十億年の進化の結果だと思えば興味はつきないものです。1980 年代に DNA シーケンス法が普及して、分子遺伝学は一変したといってよい状況でした。当

時、マイコプラズマの遺伝子配列を片っ端から決めていた時期があって、その頃は出てくる配列すべてが新しく意味あるものに見えて、夢中になって読んだものでした。もちろん今のようにシーケンサーはなく現像したフィルムのラダーを目で読んで手書きで並べ、目でリーディングフレームを捜し、コドンをアミノ酸に読み替えていました。マイコプラズマの DNA は極端に AT-rich で特徴的なコドン使用を示すので、慣れてくるとラダーを見ただけで ORF が判ったものです。RNA 遺伝子もまた目で見て予測し、手書きで 2 次構造を組みました。数年間はラダーを読んで書き取っては遺伝子を探し当てることばかりをやっていたせいで、今でも配列を目にすると無意識にコンセンサス配列や tRNA 配列などを探してしまいます。最近の学生・院生を



見ていると DNA 配列はシーケンサーの自動読みとりそのままパソコンにデータを取り込み、あとは解析ソフトで処理するという手順で、配列そのものを自分の目で読むという事はほとんどないようです。しかし、コンピュータは既存の配列を処理・比較するには便利だが、新しいことやものを見つけるには必ずしも有効とはいえ、もっと目を使った方がいいのではないかとパソコンが苦手の私は思います。もちろん、今では私もパソコンに取り込んだ配列をいくつかのソフトを使って検索し、解析していますが、それは整理したり参考にしたりするのに便利だからです。RNA の 2 次構造予測にしろ、ホモログ配列のアラインメントにしろ、最終的にはソフトを使うよりは目で見え並べるほうが確かだと今でも思っています。

現在のようにゲノム単位で膨大な量の配列が生産されている時代にそぐわないかもしれませんが、配列を読む楽しさをもっと多くの人に知ってほしいものです。実は最近、私

はある生物のゲノム配列の中から数種の RNA 遺伝子の存在を目で見えて予測し、その後実際に発現していることがノーザンで証明されました。その一つは tRNA-like の構造をとる興味深いもので、近い将来その RNA

の面白い機能が判ると思いますので、楽しみにしていて下さい。塩基配列の中にはまだまだ未知の金脈が眠っているに違いないと思っています。

コンピュータは既存の配列を処理・比較するには便利だが、新しいことやものを見つけるには必ずしも有効とはいえ、もっと目を使った方がいいのではないかとパソコンが苦手の私は思います

配列を読む楽しさをもっと多くの人に知ってほしいものです

プロフィール
現在、弘前大学・客員研究員

武藤あきら

Akira MUTO

〔弘前大学・農学生命科学部〕
応用生命工学科

編集後記

多くの生物種のゲノム配列が解読された結果、個々の生物の持つ遺伝子の数は意外に少なく、しかも個々の生物の持つ複雑さとその遺伝子数とは必ずしも明瞭な相関がないことが明らかとなった。たとえば、タンパク質をコードする遺伝子の数は、ヒトが約23,000、線虫が約20,000。大差はない。つまり、蛋白質のみからなるネットワークや制御系だけでは複雑さを生み出す仕組みの全てを説明することはできない。一方、生物の複雑さは全ゲノムに対するタンパク質をコードしない領域、つまり noncoding 領域の割合の増大と良い相関を示す。ヒトゲノムの98%以上が noncoding 領域。さらに、ヒトやマウスの場合、ゲノムの大部分が転写されており、しかもその転写産物の大半がタンパク質をコードしないRNA (noncoding RNA) である。つまり、「生命とは何か」、「生命の設計図とはどのようなものか」ということを追求して来た結果、私達の前に「膨大な数の noncoding RNA の存在」という全く新しいしかも巨大な謎が出現した。この膨大な数の noncoding RNAこそが複雑な生命活動を支える中心的な「プログラム」、しかも「今まで隠れていたプログラム」であるという新しいコンセプトが急速に受け入れられてきている。つまり、この noncoding RNA の機能を理解することこそが、「生命とは何か」を理解することになるという大きなおおきな挑戦が極めて厳しい国際競争として始まっている。

私達はこの「noncoding RNA 機能の統合的理解」という大きな挑戦にどのように取り組み、貢献できるのか？もちろん、従来からのRNA研究から得られた知見なくしては noncoding RNA の機能を理解することは不可能です。つまり、ncRNA の機能を明らかにする為には、主として coding RNA、つまり mRNA に着目した従来からのRNA研究を着実に進めて行くことが極めて重要であり、この2つは車の両輪である。

しかし、最も重要なことは、言うまでもなく、個々の研究者の意欲と努力です。ワールドカップを見ていて痛感したことは、体力的な弱さとフテブテシさの欠如が気力の弱さになるのでは、ということです。なぜ、ニッポンはゴールを狙わないのか？なぜ、シュートを撃たないのか？ニッポンの科学者も似たようなものではないのか？厳しいところを乗り切る為の体力的な弱さとフテブテシさの欠如。ニッポンの科学者がお互いに切磋琢磨してアグレッシブになり、持っているものを全て出す（はき出させる）ための『制度』や『組織』とは一体どのようなものなのか？

（ここまでの文章はクロアチア戦の直後に書きました。初校の後以下を付け加えます）。

一次リーグ敗退が決まったブラジル戦敗戦直後のジーコ監督のコメント：

「日本に足りないと思うのは選手同士の討論。日本の文化なのか、元気がないメンバーをチームが叱咤するなど厳しく付き合っていないと。仲良しクラブでは成功は難しい」（毎日新聞、6月24日）。

RNA Network Newsletter

第5巻第1号（2006年7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

$$\text{pentagon} \times 12 + \text{hexagon} \times 20$$



RNA Izu 2006

**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