

## 2. 寄稿

### 2.1 生化学と遺伝学の融合を目指して

中山 潤一

#### はじめに

私は加藤宏一教授の後任として、平成24年4月に本研究科に着任した。その際の募集では、たしか「専門分野：細胞生物学」となっていたはずであるが、わたしの専門分野と言われれば、本原稿のタイトルにもあるように生化学か、あるいは分子生物学であって、細胞生物学とはとても言えない。選考委員はこのことを承知で私を採用してくれたものと勝手に信じている。新聞記事で教員や研究者の名前が出るときには、必ず名前の後ろに括弧書きで（～学）と入れるのが常らしい。以前、読売新聞の記者と話していて「先生の専門分野は何ですか？」と言われて、「自分の専門？そんなもの入れないといけないのですか？」と逆に聞き返したことがある。最近では科研費の申請でも自分の専門を記載し、この **Annual Review** の教員紹介欄にも専門分野の記載がある。カタカナばかりの研究テーマを見てさっぱり内容が分からなくても、専門分野を見ることで何となく研究内容を納得してもらえるものなのかもしれない。そもそも自分の専門分野はどのように形成されてきたのか。折角の機会なので私のこれまでの研究遍歴を振り返ってみようと思う。

#### 大学院時代に学んだこと

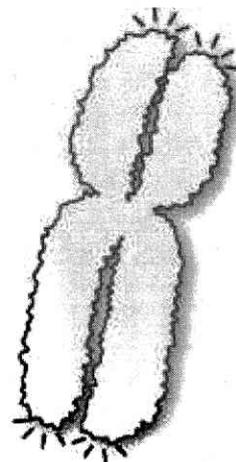
学生時代の研究に関わる記憶としてすぐに思い出すのは、RI 実験施設と低温室にこもって昼夜を問わず実験していたことである。1993年に東京工業大学の石川冬木教授（現京都大学）の研究室に所属し、その後約6年間ヒトのテロメラーゼの研究に取り組んだ。テトラヒメナでの研究はノーベル賞からも有名だが、ヒトなどの高等真核生物の細胞では、テロメラーゼの活性はほとんど検出されず、無限に増殖できる生殖細胞やがん細胞でのみ活性が検出される。しかし、この活性も通常の酵素とは比較にならないくらい微弱なものでしかない。これは酵素の基質（いわゆる染色体末端）が、ヒトではわずか92箇所（23対46本の染色体の各末端だけ）しかないということを考えれば、まあ当然かもしれない。最初に私が取り組んだ課題は、PCRを使ってヒトのテロメラーゼ活性を高感度に検出するアッセイ法の開発であり、RIを取り込ませたPCR反応を行うためほとんど毎日RI実験の管理区域に入っていたように思う。苦労の末にアッセイ法を確立したら、その後は低温室にこもってカラムクロマトグラフィーによる酵素の精製を行い、RI施設に戻って活性の検出というサイクルを繰り返していたように思う。

今この学生時代の研究を振り返って考えると、ずいぶん無謀というか力まかせの研究をしていたように感じる。例えば、そのときまだ正体の分かっていなかったテロメラーゼと言う酵素を精製するため、まずは活性の高い細胞株を選ぼうと、細胞バンクから性悪そうな（テロメラーゼ活性の高そうな）腫瘍細胞株を片っ端から（確か50種近く）入手して活性を調べたり、テロメラーゼ活性がどのカラムで分画されるのか、ファルマシア（現GE Healthcare）で売られている担体をほとんどすべて購入して試してみたり、張りつき細胞の方が浮遊細胞よりも活性が高いという理由で培養ディッシュ約3,000枚を使って細胞を集めて精製をしたりしていた。もちろん未知の酵素の同定という目標に向かって突き進んでいたという事と、若さゆえのパワーがあった所以と考えられるが、それでもずいぶん時間と手間とお金をかけたように思う。

この大学院生時代で身につけた重要な財産の一つとして、生化学の実験に関する知識と経験が挙げられる。一通り手順を学ばたいという人が習得できる分子生物学的な実験手法と異なり、生化学的な実験センスは一朝一夕には身につかない。論文に書かれた条件を参考に、酵素反応のアッセイ系を自分で考える、あるいは塩濃度やバッファーや比活性を気にしながら、最も効率の良いカラムクロマトグラフィーの組み合わせを考える、酵素の活性を気にしながら最終精製標品を得るといような事は、なかなか学びにくく、しかも人に伝えにくい技術であろう。そういう技術を身につける経験ができたのは非常に有り難いことであり、望むらくはその

時に身につけた技術を存分に発揮して、未知の酵素の精製をする機会があればと常々思っている。

もう一つこの時期に学んだ大事な教訓は、「自分たちが世界の先頭を走っていると思っても、必ず複数の研究グループが世界のどこかで似たような事をしている」という事実である。自身が苦勞して完成させたテロメラーゼの検出法は、自分が学会発表している間にアメリカのベンチャーから Science 誌に報告され、テロメラーゼ構成要素を単離した論文も、自分たちの論文が出る半月前に同じく別のグループから Science 誌にスクープされた。これらの仕事に限らずことごとく先を越されていたように思う。そもそも研究資金、マンパワー、頭脳、どれをとっても勝ち目の無い競争に巻き込まれたと言った方が正確かもしれない。ポストドクを20人も抱えているようなアメリカのベンチャーと、中途半端な大学院生のけんかでは勝負にならないのは当たり前のお話である。振り返って考えればずいぶん健闘したと方だとは思いますが、本来競争になるような研究をするよりも、人がやらないオリジナルな研究を目指すべきだったのかもしれない。もちろん、オリジナルな研究を人に評価してもらうのは、それはそれで研究で競争するより難しいことかもしれないが。



### 生化学から遺伝学へ？

1999年の3月に学位を取得して6月にはアメリカに渡っていたから、割とすぐに留学先を決めた方だと思う。そもそも用意周到に行き先を探していたかということとそんなことは無く、そろそろ本腰を入れて留学先探しをしようと思っている矢先、知り合いを通じてポストドクを探しているというアメリカのボスからコンタクトがあり、数回のメールのやり取りであっさり行き先が決まった。その時のボスが Shiv Grewal 博士であり、今では NIH の大ボスの一人になっている。

留学先を選択する際に考えていたのが、分野を変える、研究対象を変えるという事である。ヒトの培養細胞、生化学という背景から別の分野を考えたわけではあるが、この時に大きな影響を与えたのが、当時ヒストンの修飾に関する華々しい論文だったと思う。約20年もその役割が分からなかったヒストンの修飾について、地道な生化学的アプローチと、酵母やショウジョウバエで積み重ねられた遺伝学の知識が結びつき、ようやくその役割が明らかになったのが1997年頃である。思いもかけず連絡してきた Grewal 博士は、酵母の遺伝学での成果を基に独立した新進気鋭の研究者であり、Grewal 博士の所に行けば、酵母の遺伝学と自身の生化学的経験を結びつけられるのではという期待もあり、そこまで深く考えずに留学を決断したように思う。

実際に留学して、ボスの持っていた遺伝学のデータをクロマチン免疫沈降法という、現在では当たり前になっているが当時はようやく普及し始めてきた手法を応用して検証し、いわゆる合わせ技のようにして留学して1年も経たずに最初の論文を出すことができた。今思えば留学先の選択は悪くなかったように思う。同時に、今まで見たことも触ったことも無かった分裂酵母の遺伝学をボスから習い、それこそ遺伝学の基礎を身につけることができたのは幸いであった。またコールドスプリングハーバーという、分子生物学のメッカと言われ、ノーベル賞に関わる歴史がある研究所で研究できたことも幸せだったと思う。

さて、話を自身の専門分野に戻したい。結果的には留学先で論文を出して、一応「さきがけ」

という独立のポストで日本に戻って来る事ができたわけであるが、果たして遺伝学がきちんと身についたかという、どうも怪しいと言わざるを得ない。遺伝学の王道は、自身で考案した遺伝学的スクリーニングを行い、対象となる現象に関わる変異体を単離、その原因遺伝子を同定し、その因子の機能解析から新しい生命原理を明らかにする、という過程であろうと思う。確かに分裂酵母というモデル生物での遺伝学的アプローチは身につけたが、実際に自分の手で遺伝学から研究を展開したかというところではない。昨年私たちのグループがPNAS誌に報告した成果に関しては、林さんという理研の研究者が中心となって、変異体のスクリーニングから展開した「純粋」な遺伝学の成果である。しかし、独立したラボを構えてから報告したその他の論文は、生化学を中心に、細胞生物学、遺伝学を加味したような中途半端なもののように思われる。

純粋な遺伝学で研究を進めるとするのは、やはり独特なセンスが必要であり、なかなかそのセンスという勘所を習得するのは難しいように感じる。上述したように、大学院生の時にたたき込まれた生化学のセンスは、聞こえは良いが実は「インプリンティング（刷り込み）」とよばれる現象のように身につけてしまっ、新しい遺伝学のセンスを身につける上では逆に障壁になっているのかも知れない。恐らく細胞生物学という分野のセンスも、よほど苦労しないと身につかないように思える。

名市大にきて早いものでもう1年半が過ぎようとしている。残りの研究（教育）人生、無難に行けばまだ20年以上あるわけであるが、生化学と遺伝学、あるいは細胞生物学を融合して新しい分野の切り開いて行きたいと思っている。自身が納得した暁には、専門分野を「分子細胞遺伝生化学」とでも紹介してもらおうと思う。