

幸運の女神と運命の糸を紡ぐ女神

京都大学大学院医学研究科 鍋島 陽一

続「ロマンチックな科学者」に執筆依頼を頂き、井川先生との関係もあって、あまり深く考えずに承諾してしまった。それほどの将来展望や深い洞察もなく、思いつくままに研究の場に身をおいてきた私にとっては、身に余る光栄ではあるが、いざとなるととまとまった物を書くことなど出来そうもなく困惑している。私はこれまで、過去を振り替えることなく過ごしてきたが、この機会に過去を振り返り、ともかく、私と生物学の関わりから与えられた主題である「Klotho 研究」に至った経緯を述べ、責を果たすこととした。

基礎医学を選んだ動機

いつの時代も人間の生き方は時代を写していると言われていたが、私は生物学が大きく花開いた時代に医学教育を受け、わが身を生物学研究の場に置くこ

とができたことの幸運に感謝している。

1972年に医学部を卒業し、生化学の大学院に進み、生物科学の研究を始めた。医学をバックグラウンドとしながら、私が基礎生物学研究に進んだ背景には主に2つの動機があった。第1の動機は50年～60年代に明らかにされた生物の美しさである。ファージや大腸菌を舞台として二重螺旋、相補性に裏打ちされた複製、転写、コドンなど、セントラルドグマの基本原理が解明されたところであった。しかも、この基本原理は大腸菌からヒトまで広く生物界に保存されており、生物界の統一性を形作っていた。第2の動機は70年代初頭の臨床医学の未成熟さであった。臨床医学は生物学、化学、物理学などの自然科学を基盤として発展すべき応用科学であるが、当時の臨床医学はかなりの発達を遂げていたとはいえ、多くの病気の原因、病気の成り立ちは不明であり、診断や治療の根拠の多くを経験の蓄積に根ざしていた。臨床医学に魅力を見い出せず、臨床医学に真面目に取り組んでいない私が言うのは語弊があるかも知れないが、真に生物学に基盤をおいた医学、病気の成り立ちが説明できる医学の発展の重要性を感じとっていた。

学生時代の決断

今から思うと学生時代は実に良いもので、興味にまかせて大腸菌の分子生物学や細胞分化などを中心に生物学を独学する時間に恵まれた。一方で大学紛争の最中であって、社会や哲学や医学の在り方に関して、自分と向き合う時間に恵まれた。この経験は現在の私にとって貴重なもので、様々な形で現在の私に影響を与えている。もちろん、生物に対する考え方についても。

生物学には2つの基本命題がある。それは生物界の統一性の解明と統一性を基盤とした生物界の多様性の解明である。基礎医学に進むことを決断した私は、その方向として多様性の研究に進もうと結論した。既に統一性の解明が比較的進んでいたことと、20世紀後半は多様性の研究が花開く時代と感じていたからである。生物界の多様性の研究には2つの側面があり、第1は種の多様性の研究であり、第2は細胞の多様性獲得機構など、個体発生の研究である。昨今では生物進化に関する興味ある論文が発表され、新しい進化学が取りざたされているが、当時の私には生物進化に関する研究に展望が見いだせなかったことと、子供の頃から個体発生の不思議さに強くひかれていたこともあって、個体発生の解析を将来の目標とすることにした。

筋細胞の発生、分化研究

医学部を卒業後、そのまま生化学の大学院（緒方規矩雄教授）に進んだ。緒方研ではリボゾームの研究をしており、発生研究の夢は直ちにつぶれた。いろんな研究室を調べることもせず、安易に行き先を選んだ代償である。当然、その年の夏にはトラブルとなったが、中山さん（現宮崎医大生化学教授）が、「転身は緒方先生から学ぶものを学んでからでもいいのでは」と諭してくれて、リボゾームの研究をすることとなった。この時に学んだ mRNA の調製、*in vitro* 蛋白合成系の開発、細胞内オルガネラの解析など、基本的な実験手法が、後に行なった筋細胞で発現する遺伝子のクローニングの重要な基礎となっており、中山さんの一言には感謝している。

70年代後半は遺伝子組み換え技術が生物科学の研究手段として脚光を浴びて登場した時代であるが、私は衝撃を受けると同時にこの技術を用いて発生研究にとりかかろうと決意し、具体的なプランを考え始め、最終的に対象としては筋肉の発生を選択した。筋蛋白の研究が進んでいたこと、分化にともない細胞融合というドラマチックな変化がおこるなどの明瞭な分化の指標があったこ

と、細胞増殖、分化、特異形質の発現を *in vitro* で解析できる培養系が確立していたことなどが主な選択理由であった。その頃のはやりのようなものであるが、「分化における特異形質の発現制御機構の解析」から分化の基本メカニズムに到達できればと考え、最初の対象遺伝子としてミオシン軽鎖1/3 (MLC1/3) 遺伝子を選択した。この選択には幸運な裏話がある。実は緒方先生の親友であった松田教授（長崎大学医学部生化学）からニワトリのMLC1、3に対する抗体作製の依頼があり、研究室で抗体を作製したが、どうしても2つの分子を識別する抗体がとれなかった。それを横で見っていた私はMLC1、3の一次構造、並びにウサギのMLC1、3の一次構造を比較検討することにより、2つのミオシン軽鎖分子が一つの遺伝子領域から合成されていると推定し、確率的にはそれ以外考えられないと判断した。始めた頃はどのような機構かはわからなかったが、研究の進展によっては遺伝子に関する本質的な発見に結びつくのではと密かに期待していた。筋肉から mRNA を取ることなどの準備を始めたとはいえ、当時、遺伝子組み換えのできる研究室は限られていたこともあり、なかなか実際の遺伝子研究が始められず、どうやって実行に移すか悶々としていた。今から振りかえっても何をしていたのか定かでない時期である。

80年の暮れに癌研の村松部長の好意により計画を実行に移す機会に恵まれた。東京で開かれた生化学会の最終日に村松先生の部屋を訪ね、私の考えとその意義を説明した。緊張していて何をどう話したか思い出せないが、スペースがないので猶予が欲しいとおっしゃられたことだけは覚えている。ところが、翌日にすぐにきなさいとの電話を頂いた。無理にスペースをつくってくださったのである。村松先生、菅野所長のご配慮と科学的判断に深い敬意を抱いた。

藤井先生の指導で cDNA ライブラリーの調製、今では死語となっている Hybrid translation selection による cDNA のクローニング、シーケンシング、Genomic ライブラリーのスクリーニングによる染色体遺伝子の分離をやらせて頂いた。

一緒に指導を受けていた川尻さん（現埼玉癌センター部長）と終電での会話を楽しんだ。当時の癌研生化学部には村松先生をはじめ、藤井（現東北大学理学部教授）、谷口（現東大医学部教授）、木南（現新潟大学医学部教授）、小山（現横浜市立大教授）、小池（現癌研）のスタッフがおり、目から鱗が落ちるような思いで毎日を過ごした。6カ月間の内地留学であったが、新潟に帰り、組み換え DNA 実験室のセットアップ、安全委員会の問題等の実験環境を整備することとなった。菅野先生のご配慮で癌特別研究費の中からバイオハザードクリー

ンベンチを頂き、一方で退任されることとなった医学部事務長（医学部時代の私の同級生の父親）が「これからは遺伝子の時代」と年度末に残っていた医学部の経費をまわして下さった。今から思えばささやかなラボであるが私の作った最初のラボである。そして、必死に実験をした。MLC 1 / 3 cDNA 及び染色体遺伝子の構造解析を行い、2つの軽鎖 mRNA が一つの遺伝子より **Alternative splicing** の機構によって合成されることを明らかにし、同時期に発表された他の遺伝子解析の結果とともに「単一遺伝子より複数の遺伝子産物が合成される機構の発見」に立ち会う幸運をえた。この論文を **Nature** の **Article** に送るときに村松先生が「論文がとおるかどうかであなたの一生が変わるでしょう」とおっしゃられた。

思いきってショウジョウバエを始める

1984年に癌研（藤井義明部長）に移り、ミオシン軽鎖遺伝子群の構造と転写制御を研究していたが、ここでスイスから帰国した瀬原（藤沢）さん（現都臨床研）、臨床研から派遣されてきた松崎君（現東北大学加齢研教授）と出会うこととなった。堀田先生（現遺伝研所長）との出会いや松崎君との何気ない

議論を通してショウジョウバエに興味を抱いていたが、87年11月に国立精神・神経センター研究所に新設された遺伝子工学研究部の部長に決まった日の夜にニューヨークに留学中の松崎君に電話をし、「日本に帰ってショウジョウバエの神経の研究をしないか」と話した。一方で、藤井部長が東北大へ転任することとなり、瀬原さんが私と一緒に移ることとなった。これが後にプロスペロ、ミランダ、メルトリン遺伝子の発見を産んだきっかけである。新設のラボのセットアップは事務方との楽しい闘いであった。がんがん要求する新任の若僧に古い体質の事務は多いに面喰らったことと思うが、きちっと説明すると次第に理解者が増え、6ヵ月後には動物センターの飼育室を改造したものであったが、予定通りのラボができ上がった。

筋細胞分化の研究に加えて、「ショウジョウバエ突然変異体の分子遺伝学的解析を基盤とした中枢神経系の形成と機能の研究」を開始した。その理由は個体発生を理解するためには「細胞間の相互作用や多数の細胞が有機的な機能単位を形成する仕組みを解析する必要がある」と考えていたが、筋細胞分化システムは内在性の遺伝子カスケードを研究する系としては優れているが、上記のような実験系としてはふさわしくなく、「神経系は複雑で困難ではあるが、ふさわ

しい系である」と判断したことによる。また、ショウジョウバエを実験系として選択した理由は神経研究にとって個体レベルの研究は不可欠であり、ショウジョウバエは解析可能な程度に複雑で発達した神経系をもち、多数の個体を取り扱うことのできる最も洗練されたモデル動物と考えたことと、近い将来、ショウジョウバエの分子遺伝学的解析が生物学の中心的な役割を担うと確信していたこと、さらに DNA を共通言語としてショウジョウバエの研究が哺乳類、ひいてはヒトの研究につながると考えていたことによる。ハエラボのセットアップにはコンバーグ研から帰国した浜君（現神経センター室長）の協力があり、浜君自身も行動変異体の解析で大きな成果をあげた。

Klotho の発見をもたらした出会い

国立精神・神経センターでも大きな出会いがあった。杉田先生（現センター名誉総長）、花岡さん（現北里大学教授）との出会いである。杉田先生は私の赴任後、研究所長になられたが、闊達、明快な方で先のわからない私共のプロジェクトを大いにエンカレッジしてくれた。また、研究所の在り方や運営についても、過激で向う見ずな意見をよく聞いて頂き、研究所の活性化を目指して様々

なことを実現する道を開くことができた。さらに、若輩にもかかわらず遺伝子治療、難病対策、ヒトゲノム、モデル動物、神経疾患など、多岐にわたる厚生省の研究事業に関わることとなったが、これも杉田先生の後ろ楯によるところ大であったと推察している。

花岡さんは発生工学のパイオニアの一人である。気取らず、気負うこともなく、実にロマンチックな方である。動物センターのSPF化とその維持のために、数度の感染事故の際に断固とした態度をとり続けた人であり、動物センター改革の同士であった。花岡さんからES細胞を用いた相同組み換えを教えて頂き、Myogenin 遺伝子のノックアウトに成功した。93年のことである。当時はノックアウトが始まったばかりで、このようなりスキーな実験は妻にやってみてもらいしかなかったが、何とか「初心者の幸運」によって切り抜けた。これがきっかけとなって、私は個体レベルの遺伝子機能の解析に進むことができたのである。

Klotho 遺伝子の研究をやった黒尾君との出会いも花岡さんなしでは語れない。キーストーンからの帰りにサンフランシスコ空港で東大第3内科の永井先生（現東大循環器内科教授）とばったり会い、Na⁺/H⁺アンチポーターの機能亢進

が本態性高血圧とリンクしていることを証明するために高発現トランスジェニックマウスを作りたいのだがとの話があり、紹介されたのが黒尾君であった。

黒尾君は花岡さんの技術指導のもと、トランスジェニックマウスの作成に成功し、食塩負荷により高血圧がもたらされることを証明した。ついで、黒尾君は外来遺伝子の発現がなかった系統をホモにし、変異表現型の解析を試みた。当時はこのような試みはどちらかといえば賢い実験ではないと思われていたが、昨今ではマウスの飽和突然変異体作成計画が始まっており、時代の流れを感じざるをえない。最初に目を奪われたのは無脳マウスであったが、解析を見送った。継代により表現型が不安定であったことと、幾つかのラボの情報から神経発生の異常が結果として無脳を示すことが多いような印象があり、変異は派手でも重要な事柄に結び付くとは限らないと考えたことによる。そうこうしているうちに「発育不良で早や死に」系統が見つかった。多数のマウスの中からこのようなマウスを見い出すことは決して容易なことではなく、黒尾君の観察眼のたまものである。組織所見から顕著な動脈硬化が疑われたが、奇遇にも黒尾君の専門が循環器疾患であった。しかし、2年程、東大を空けていたことから、解析を始めたところで第3内科に戻り、1年間、診療に従事せざるをえなかつ

た。1年後に黒尾君は第3内科をやめてポストドクとして神経センターに戻ってきた。人生の決断である。マウスは実に多彩な変異表現型を示した。そして、ついに機能欠損している遺伝子にたどり着いた。何とb-グルコシダーゼのファミリーであった。全く予想を超えたものであり、はたしてこの遺伝子が原因遺伝子であろうか、原因遺伝子として認められるであろうかと何度も自問した。変異表現型の重大さを考えると慎重にならざるをえなかった。黒尾君と「レスキューかノックアウトで確認してから発表すべきである」と話し合った。何年にもわたって中間発表を控えてきた黒尾君のことを考えると苦悩の提案ではあったが、正しい選択であったと確信している。この経験から「必要なことは全てやり、可能なことは全てやって納得のいく証明をしなければならない」が口癖となり、今も研究室の若い人達を悩ませている。

さて、発表するに際して遺伝子の名前を付けることとなり、Klotho と名付けた。ギリシャ神話の「運命の3女神」の一人で、「生命の誕生に携わり、生命の糸を紡ぐ女神」である。神曲、ファウストから神話の数々をにわか勉強した末に見つけ出した名前である。97年11月のNature誌に最初の論文が発表されたが、投稿に際してどのような評価を受けるか、老化の定義をどうとらえるべ

きか、老化モデルとして受け入れられるか、Klotho と名付けたことに西洋の文化はどのように反応するだろうかと不安と期待が入り交じった。

このプロジェクトはこの論文の発表以前より戦略的基礎研究事業（生命活動のプログラム・村松正実統括）のサポートを受けていたが、このことが研究の進展を加速してくれた。わが国では過去の業績に研究費が配布されることが一般的であり、おそらく、一遍の論文も発表されていないプロジェクトに高額の研究費をサポートした最初のケースと思われる。審査段階では原因遺伝子が確定されていなかったことから、多くの議論の末に決定されたことと拝察している。交付決定の連絡を受け、審査の労をとって頂いた先生方の慧眼に深い敬意を感じると同時にどうしても成功させねばと思ったのを鮮明に記憶している。新しい研究は立ち上げの時こそサポートが必要で、何としても、これを最後のケースとしてほしくない。

幸運の女神との二人三脚

本稿の執筆にあたり、過去を振り替えてみたが、何と幸運に恵まれていることか。実に良い出会いに恵まれており、人との出会いが私の研究に新展開を

もたらしている。多くの方々が運んでくれた「幸運の女神との二人三脚」で研究を進めてきた。まさに「運命の女神」のなせる業である。紙面の都合で本稿ではとりあげることができなかった多くの方々との出会いによって、私の研究が支えられてきたことは言うまでもない。特にポストドク、学生、テクニシャンとして実際の実験に携わってくれた人達のことにはふれることができなかったが、感謝である。中でも、人生と研究のパートナーであり、ずっと支え続けてくれた「妻・曜子」に本稿を捧げたい。

このような文章を書くと、区切りがついた様な錯覚を覚えるが、私は京大に新たな研究室をつくり、本格的に動き出したばかりである。新たな出発である。ラボを移すことは新しい目標のためであり、ラボを移すと決まった日から「未来につながる新しいことをやらなければならない」との思いが私の脳裏から離れない。今度はどのような出会いに恵まれるかわからないが、一つだけ考えていることがある。それは今度は私に会う若い人達に「良い出会いと幸運」をお返しできないものかと。