

第1章 RNA からがん研究へ

西村 暹

筑波大学生命科学動物資源センター

客員研究員

つくばサイエンス・アカデミー

運営会議委員

はじめに

自分のこれまでの人生を振り返ってみて、節目、節目で自分に影響を与えて下さった恩師、先輩に巡り会えたことが如何に大切だったかを思う。その巡り会いは、自分から求めた場合もあったが、多くはそれに偶然が重なっている。物事はすべてが思うようにはいかないものだが、その場その場で最善を尽くすことでそれなりの成果に繋がると思うようになってきた。これまでの成果を挙げられたのは、家族の支え、それによる憂い無き家庭、さらに多くの共同研究者の努力に負うことが多いことは言うまでもない。はじめに厚く感謝する次第だが、今回は主に恩師、先輩との出会いを中心として話を進めたいと思う。ところで、あまり謙虚に話をしたのではインパクトが少ないので、若干の自慢話を含むことを御容赦願いたい。

生い立ち、両親、兄弟のこと

私は昭和6年4月7日に西村清、ちゑの次男として、東京都深川区の富岡八幡宮の裏で生まれたそうである。生まれた日に、ちょうどタイの皇太子が来日したそうで、当時のタイの国名、シャム（暹羅）の一字をとって父母が名を付けた。6歳上の長男は輝男、1歳下の弟は昭と、皆太陽に関係するように父が

選んだと聞いている。両親とも福井県武生市（現在の越前市）の出身で、父は幼いときに両親を結核で亡くし、養育費をつけて知り合いに預けられたため大変苦勞したらしい。母もあまり豊かではない洋服屋の娘で、同じく苦勞したようである。よくは知らないが、二人は恋愛結婚で（母が1歳年上）、苦学して東京に出てきた。二人とも尋常小学校のみで高等教育は受けておらず、検定試験で職を得た



著者近影

と聞いている。母は東京都の幼稚園の保母として10番台の番号の免許をとった、非常に早期の職業婦人だった。母は40年近く深川区立明治幼稚園・明治小学校の教員を勤め、ずっと共稼ぎであった。いわばウーマンリブのはしりで、加藤シズエに心酔していたのを覚えている。父も検定で逓信省に入り、終戦直前には横浜郵便局長になった。学歴が重要な官庁では、おそらく随分苦勞したことになる。そのせいかだんだん酒におぼれ、家族が大変苦勞した。

以上のような家族背景から想像できるように、家は豊かではなかったが、勉強することならば許され、お小遣いは厳しく制限されていたが本を買うことなら了解された。いわば、母は教育ママのはしりであった。兄には家庭教師（母の同僚の小学校の先生）をつけていたほどで、府立三中（現在の両国高校）から、旧制一高に合格した時の母の喜び、興奮の様子は今でも目に浮かぶほどである。私はというと、母が働いていた幼稚園にコネで数年4つから入れられ

た（言うなれば4年保育、したがって最後の時は一年留年ということになる）。しかも遅生まれなので、以外と度胸が据わっていたようである。学芸会で主役の子が当日になって突然出るのがいやだと言い出したとき、すんなり代役をやったそうである。小学校1年生の時に家が深川から荏原区（現在の品川区）に引っ越したが、その時は学区内の小学校はよくないという理由で寄留し、徒歩で25分はかかる第二延山小学校へ通学した（当時はめずらしいやり方）。次男だったため兄に対してほど、勉強、勉強と言われなかった。明治小学校一年生の時の担任で、かつ母の知り合いの先生に、母は「暹さんはお兄さんより頭がいいですよ」と言われたと後年になって聞いた。これは独創性があるという意味らしい。第二延山小学校へ移ってから、通学路に大井町線の踏切があった。ここにいつも踏切の番人がいるのを見て、もったいない人の使い方だと思った。そこで、夏休みの宿題で無人踏切装置を作成して提出した。あまりに熱中していたので、それを持っただけでランドセルを背負わずに学校へ行ってしまおうという始末であった。

小学校時代の恩師は勝亦権十郎先生である。先生は父兄の影響で生徒を差別せず、生徒にははだかで接する方だった。ちょうど尋常小学校から国民学校に変わったときで、新しい教科書ができた。先生は理科の授業で電気モーターの原理を教えることになったが、「自分もよくわからないので一緒に勉強しよう」と言われたことを覚えている。当時は小学校から中学校に進学するときに、担任の先生が受験する学校を決めていた。学区内で一番が都立一中（今の日比谷高校）で、クラスから一人、次が都立高校と都立八中（今の小山台高校）だった。私は都立八中にでもいければよいと考えていた。ところが、母が父兄会に

呼び出されて行ったところ、先生から都立一中を受けなさいと言われて、驚いて帰ってきた。先生は母に、暹君は鉄の箱に入っているような感じがすると言っていたとのことで、内向的だったのかもしれない。それでも先生は私にある何かを認めて下さり、志望校を決めたのだと思う。

中学、高校、大学時代

中学校1年生になった昭和19年は、戦争も激しさを増してきた頃である。昭和20年になると、父も忙しく、また酒を飲んでいてあまり頼りにもならず、兄は一高から東大法科に入ったが徴兵されて広島に駐屯しており、私が一家の責任を任されるようになった。防空壕を掘ったり、貴重品を穴に埋めたり、全部私がやった。もともと子供の価値判断だから、当時貴重な真っ白な画用紙や、教科書などは防空壕に入れたが、父が逓信省の関係で集めていた貴重な切手の収集は家が焼けたときに灰になってしまった。家が焼けたあとは、防空壕で生活していた。当時中学校の先生方がすばらしかったのは、昭和20年9月1日から、通常通り授業が始まったことである。

都立一中は、都立一高ついで日比谷高校と名前を変えたが、我々生徒は皆6年間同じ学校にいたことになる。ところで父は、終戦直前に、南方へ転勤の可能性もあるからと横浜郵便局長から日本飛行協会に転出した。しかし終戦後日本飛行協会はなくなって失職し、前職のついで武生の郵便局へ降格でつとめることになった。だが父から何の仕送りもなく、家族皆で助け合って生活しなければならぬ羽目となった。私も模型の電車を作って模型屋に売って稼いだりして家計を助けた。後述するように、兄も私も結核にかかってしまったので、

弟の昭は昼間働くため夜間の都立大学に入った。私も大学に入ってから家庭教師をし、大学院に入ってから兄が勤めるようになった特許法律事務所で翻訳などをした。要するに高校以後、親から月謝のサポートを受けなくてやってきた。もっとも当時は同級生に似たような境遇の人が多かったので、何の引け目も感じない時代であった。

-津田栄先生- 中学1年の時から、何となく化学が好きになった。兄のお古の教科書を読んだり、黒色火薬を自分で作りたくて、父や母にコネで試薬や実験器具を取り寄せてもらったりした。私の興味がますます化学に傾いていったのは、高校の化学の先生、津田栄先生のおかげである。先生は終戦まで京城大学の教授だったが、終戦後帰国されて旧制一高の教官になり、すぐに日比谷高校に転出してこられて以来、長く高校卒業後も教えを受けることになった。先生から受けた強い影響は、第一に実験中心、第二に化学教育に対する類なき情熱である。先生は教え方も大変うまかった。授業中には必ず実験をして見せて下さった。先生の執筆した高校の化学の教科書は当時有名だったが、それも実験から根ざしたもので、日本の化学教育の基礎を築かれた方である。日比谷高校を退職されてからは、田園調布のご自宅に化学教育研究所を設立し、そこで高校の先生への実験指導をする一方、高校生の実験指導もされた。土曜日の午後、そこに高校時代の理科クラブ仲間が大学入学後も集まって、都内の高校から応募してきた生徒さんに実験を教えたことは楽しい思い出である。仲間には徳丸克己元筑波大学化学系副学長がいた。生徒さんで今でもおつきあいがある人もいる。津田先生の化学教育にかける熱意は並々ならぬものであった。後年がんの脳転移で言葉が不自由になられてからも、決して教科書の執筆をあきらめず、

奥様への口述筆記で教科書の改訂をされていた。

—新海明彦先生— 東大入学直後 800mのランニングをしていた時、気分が悪くなった。診察を受けたら結核にかかっていることが判明したので、ほとんど授業に出ないままに停学となってしまった。兄も結核にかかっていたので、当初二人とも近くの某医大で診てもらっていた。そこにたまたま亀田喜美治という方が患者さんの中において、「こんなところで診てもらっては駄目」と言われた。そこで、亀田さんと一高で同じ寮にいた、当時国立中野療養所部長の新海明彦先生に診ていただくことになった。当時まだ新しかった治療である横隔膜捻除を行い、腹腔内に空気を入れる気腹という治療（病巣が右肺下にあった）を受けた。以来7年間にわたって病気を治療していただいたが、それとともに先生の献身的な努力とヒューマニズムに強く影響を受けた。また、結核という病気を通じて多くの人に出会い、違った経験を持ったことも、将来メディカルサイエンスを志す要因となった。患者の中には多数の学生がいたが、毎週一回中野療養所に診察に通った際、先生は「君たち学生はお金が無いのだから、受付を素通りして来い」と言われ、もぐりで診ていただいた（現在では考えられないこと）。ところで、当時の気胸、気腹の機械は空気注入のスピードがおそく、沢山の患者さんをこなせなかった。私は高校時代からガラス細工にこつていて、津田先生の紹介で先生と東大化学科の同級であった東工大教授の安藤暹（のぼる）先生¹のところに入り浸っていた。そこでの経験を生かして、空気圧のかかる気胸の機械を自作して先生のところを持っていき、大変喜ばれた（無検定の機械を使うなど、これも今では考えられないことである）。新海先生は、大変敬虔なクリスチャンで、我々に志と希望を与えて下さった。

1. たまたまお会いした安藤先生の名前が自分と同じ暹であることに驚いた。理由を伺うと、先生の生まれた日に、日露戦争に備えてイタリアで建造された戦艦日進が日本に入港したので、その2字をつなげて名前になったとのことであった。先生のご研究は純粋な水が必要で、そのための巨大な蒸留装置がガラス細工で組み立てられていた。

大学院、応用微生物研究所、癌研

東大に入って一年の休学後復学しても、教養学部の1年目は療養でほとんど学校に行かず、出席が必須の体育だけ出ている状態だった。2年目からほぼ普通に学校に行くようになり、高校時代の化学への興味がふたたび頭をもたげて、当時教養学部の化学科の教授だった野村裕次郎先生のところへ放課後有機実験を習いに行くようになった。先生は大変懇切丁寧に教えて下さったが、何工程もある有機合成実験はどうも最後までうまくいかなかった。そこで、理学部化学科4年では、生化学に進むことにした。その主な理由は、生物化学教室の当時のスタッフの熱意と、元気にあふれた田宮信雄、石本眞助手、また、大学院生だった近藤洋一、亀山忠典氏の影響に他ならない。将来の生物化学、分子生物学の発展を予見したわけではなかった。ちょうどその年に左右田徳郎先生が定年退官され、大阪大学の赤堀四郎先生が兼任で来られることになった。生物化学教室への大学院志望は四人いたが、二人は本郷に残り、二人は赤堀先生が兼任しておられる応用微生物研究所（現在の分子細胞生物学研究所）第5研究室へ配属ということになった。ともかく千谷晃一と八木達彦は赤煉瓦の化学教室に残りたいと言い、こちらは雨が漏ってくるような汚い生化学教室よりは新築されたばかりの応微研が良いと、細田淳子さんと二人で5研に行くことにな

った。当時の5研は日本の分子生物学のメッカだということは正確には把握していなかった。想えば巡り合わせというか、本当に幸運であった。

当時（1955年）の5研のテーマはタンパク質の生合成機構で、丸尾文治、高橋甫先生、助手として野村眞康（現カリフォルニア大学アーバイン校教授、リボゾームの再構成の研究などで有名）、三井宏美氏がいた。赤堀先生のそれまでのアミラーゼ研究の関係から、野村さんは枯草菌のアミラーゼを材料として、三井さんは須田正巳先生が研究していたシュードモナスのピロカテカーゼの誘導系を作って研究をしていた。どちらもセルフリー系（細胞をすり潰して、試験管内で反応させる）をつくって、タンパク質合成のメカニズムを追求するというもので、細田さんが野村さんに、私は三井さんについて。今考えてみても、この研究テーマは極めて斬新かつ独創的であった。リボゾーム、mRNA、tRNAも発見されておらず、アミノ酸の活性化機構も明らかになっていなかった時代である。戦略は正しかったが、残念ながら後世に残る成果は生まれなかった。しかし、研究者の熱意、勉強の雰囲気は忘れられない。1年後に吉川寛、さらに大石道夫氏が入ってきた。研究室は民主的で、毎週行われるジャーナルクラブも教授・助手・大学院生の区別なく受け持った。この経験は、あとで国立がんセンター研究所や万有製薬つくば研究所でも引き継がれていた。

ところで、ピロカテカーゼのセルフリーの酵素誘導はうまくいかなかったが、ちょうどそのとき、枯草菌のセルフリーでのアミラーゼ合成は面白い結果が出てきたので、私はそちらの方にテーマを変えることになった。その頃ひよんなことから、枯草菌の培養液がアミラーゼの他にリボヌクレアーゼ（RNase）を分泌することを発見した。その頃はなにがなんでもタンパク質生合成機構という

ことで、RNase については余分な発見として実験報告会で発表したところ、赤堀先生からもっとじっくり研究をなさいと助言をいただいた。結局これが RNaseT1 に次ぐ新しいプリン特異的 RNase の分離同定につながり、学位取得の主論文となった。ところで、BBA (生化学系の英文学術誌、Biochim.Biophys.Acta) に載った論文は私の単独名で、これも丸尾先生による研究室の民主的な運営の反映である。

5 研には技官として和田津留さんがおられたが、和田さんは癌研 (財団法人癌研究会癌研究所) の福岡文子部長の知り合いだったため、和田さんの紹介で私も癌研の研究を手伝うようになった。博士課程の最後の年には生命保険協会の奨学金を受け取ることになり、卒業後は癌研に研究員として採用されることになった。白状すれば、メディカルサイエンスに興味はあったが、特にがん研究を志して癌研に入ったわけではない。中原和郎先生という有名な先生がおられ、生化学部のリーダーの小野哲生氏は新進気鋭だし、設備も整っていた。学会発表に出かける時も過分の出張旅費をいただいたりして、とにかくかつこよい研究所だった。入所した時、杉村隆先生 (元国立がんセンター名誉総長) は米国に留学して癌研におらず、直良博人氏がちょうどロックフェラー財団の給費留学生として、ベルギーのブラッシャー (Brachet) のもとへ留学するところだった。夢のような留学が自分にも可能かなと想ったものである。

ところで、当時のがんの生化学研究は生化学者の墓場といわれるほど難しいもので、ややもすると正常細胞と癌細胞を比較するだけの研究になりがちであった。中原先生は生命科学に重要なインパクトがあれば、何をやってもよいというお考えで、私が枯草菌の RNase 研究を続けることにも賛成してくださった。

正式入所 1 年後、1961 年に亀山忠典氏が留学から帰国した。彼はオークリッジ国立原子力研究所生物学部のノベリ博士 (G. D. Novelli) のところで、大腸菌の β -ガラクトシダーゼのセルフリー合成の研究で有名だった。彼の話を書くうちに、タンパク質生合成のテーマが忘れられず、入所して一年も経たぬうちに中原先生に留学の可能性をお伺いすることになった。先生は快諾して下さい、ロックフェラー財団給費留学生の手配をして下さった。中原先生は弟子を信頼すると細かなことは気にせず、100%サポートされる方であった。私は以来ずっと、先生から身に余る破格の扱いを受けた。

留学は決まったが、話す英語の方はいささか心配だった。福岡文子部長が会話の勉強をなさいと言って、今は妻である美智子を紹介して下さい。どうも半分以上はお見合いの意味もあったらしい。一人で留学しようと思っていたのだが、土壇場で結婚することになり、中原先生に結婚式の仲人を厚かましくお願いしたら、それもまたお引き受け下さった。それまで中原先生はそのようなことをなさらなかったと聞いている。司会はちょっと前に留学から帰った杉村隆先生にお願いした。もちろん大変うまくやっていただいたが、司会を先生にお願いしたのは私だけではないかと思っている。福岡部長は結婚式にお金がかかる必要はないとおっしゃり、学会館に、これまでお世話になった方々 100 名以上お呼びしてビールにサンドイッチだけ、美智子は衣装直しなし、というやり方だった。幸い出席した友人からは大変良い会だったと言われたが、今から考えると随分失礼なことをしたと思っている。かかった費用は 8 万円だったが、両方の両親には一切負担をかけず、二人の貯金でまかされた。

ロックフェラー財団は、二人で行くと申請すれば二人分の旅費と滞在費が出

るが、私は申請のあとで結婚が決まったため、一人分（滞在費 1 月 \$ 250）しか支給されなかった。旅費だけは奇妙なことにファーストクラス分が賄われたため、それを二人分に分けた。旅客船で横浜からロサンゼルス、汽車でロサンゼルスからノックスビルへと、合計 20 日近い旅行となった。12 月上旬にはあわただしくオークリッジへ向かった。当時妻の美智子は米国大使館に秘書として勤務しており、月給は私の倍の 4 万円だった。それを大使館の計らいで米ドルでいただいたので、随分オークリッジでの生活の助けとなった。

オークリッジ国立原子力研究所

当時の日本は貧しく、米国では見るものすべてがすばらしかった。スーパーマーケットには美味しそうなものがあふれ、しかも値段を気にすることなく買える。アパートも広々としているし（1 月の家賃 \$ 52）、第一、自動車を運転できることが夢のようであった（1953 年のフォードセダン、中古で \$ 350）。ノベリ先生の実験室には、日本ではなかなか使えない実験機器があふれていた。液体シンチレーションカウンター、超遠心機、ベックマン分光光度計などである。また、放射性アミノ酸を惜しげもなく使えるのは驚きであった。ノベリ先生は自由に研究をさせて下さるタイプで、私が枯草菌 RNase のタンパク質合成系への影響を見たいと申し出ると、簡単に了解された。そこで手始めに、当時ノベリ先生の研究室に沢山あった大腸菌の未分画 tRNA を処理したら、ピリミジン特異の臍臓 RNase とは異なり、簡単にはアミノ酸受容能が失活しないことが分かった。しかもこのような現象は RNase 処理を行うときに Mg^{2+} を加えておかないと起こらないこと、さらに RNase 処理により未だアミノ酸受容能を保持した tRNA は、

一部切断が起こっていることが分かった。さらに調べるとRNase処理したtRNAは、アミノ酸は受容出来てもタンパク合成でのアミノ酸転移活性は失われていた。当時はtRNAの全構造もわかっていない時だが、この結果はコドン認識の箇所は切断失活しても、アミノ酸受容能は残るということで、tRNAが二つの機能を別々に持つというクリックのアダプター説を生化学的に示したことにもなった(図1)。

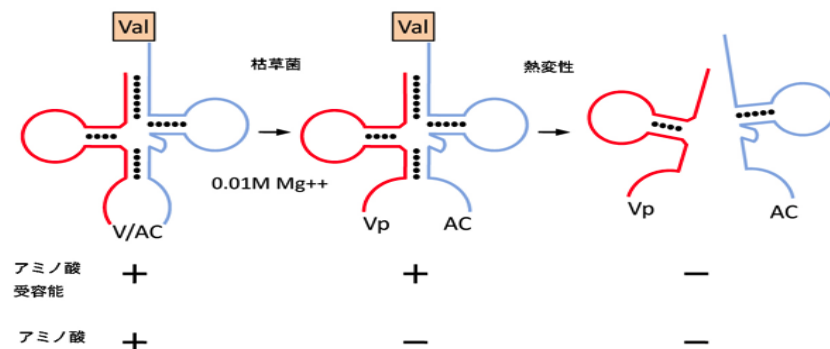


図1 枯草菌RNaseによる大腸菌バリンtRNAのアンチコドンでの選択的な切断。切断されるとタンパク合成におけるアミノ酸転移能は失われるが、未だアミノ酸受容活性は保持している。これを熱変性させると両活性とも失われる。Vは修飾ヌクレオチド、ウリジン-5-オキシンリン酸;ピリミジン系ヌクレオチドだが、枯草菌RNaseで切断される。ピリミジン特異RNaseAでは、高次構造で保護されていないCCA末端のC残基が切断されるため、Mg²⁺存在下でもアミノ酸受容能が失われる。

ノベリ先生の研究室には、ちょうど梶昭夫妻がポストドクトラルフェローとしてきていて、彼らと毎日のように話をしたものである。夜、遅くまで実験しているのは我々だけだった。梶さんは、ポストドクトラルフェローは勉強のためなのだから一カ所に二年以上いることはないと言ってくれた。三年以上米国に滞在できるならどこか他に移った方が良くとも思うようになり、一年ちょっとすぎた頃に当時マディソンに移ってこられた野村さんに相談したところ、

コロナ先生の研究室がよいと薦めて下さった。勉強不足で当時コロナ先生が何で有名か、今何をしているかも知らなかったのもので、第一候補はこれまで枯草菌RNaseのサンプルを送ったりして文通をしていたバーグ先生 (P. Berg)、第二候補はコロナ先生と決め、ノベリ先生に相談した。ノベリ先生は早速バーグ先生に電話したが、残念なことにポストは一杯で空いていなかった。そこで次にコロナ先生に電話して下さった。10分位話していただろうか、ノベリ先生がOKのサインをそばにいた私に出した。野村さんの強い推薦があったからか、面接もなく手紙を書くわけでもなく、極めて簡単な採用決定だった。

マディソン、ウィスコンシン

1963年10月末にU-Hall (自動車の後ろに付けて引っ張る小さな貨車) を引いて、テネシーからウィスコンシンのマディソン市に移動した。U-HallにはtRNAやRNase等、実験材料も積み込んでいた。到着早々これから行う実験についてコロナ先生と相談したところ、はじめコロナ先生と決めていたプロジェクト「酵母フェニルアラニンtRNAをMg²⁺存在下、枯草菌RNaseで処理してアンチコドン領域で切断された断片を得る」というアイディアは、まだコロナの研究室での準備が進んでおらず実行不可能なことが分かった²。そこでテーマを変えて、一定の塩基配列を持ったオリゴデオキシリボヌクレオチドを用いて、RNAポリメラーゼでRNAを合成し、それを大腸菌のタンパク質合成系に入れて遺伝情報を調べることになった。同僚のデービッド (David S. Jones) とまず大腸菌のRNAポリメラーゼをバーグの発表した方法に従って分離することを始めたが、さっ

ぱりうまくいかない。ついにはコラナ先生がわざわざスタンフォード大学のバークの研究室まで出向いて、実験ノートの写しを持ってきて、それを参考にしてやっとRNAポリメラーゼがとれるようになった。その結果、RNAポリメラーゼで見事デオキシオリゴヌクレオチドを鋳型として長鎖のRNAはできたが、それを分離して大腸菌のセルフリータンパク合成系に加えても、さっぱり放射性アミノ酸のタンパク質への取り込みは起こらなかった。トライアンドエラーの実験が続く中で、デービッドがRNAを分離しないで、RNA合成反応液を直接タンパク合成系に加える、いわゆるWood-Bargの2ステップ反応を試みたら、見事タンパク合成が起こることが分かった。ここへくるまでにほぼ1年以上かかったが、あとは一瀉千里で実験が進んだ。ポリ(U-C) (UとCが交互に配列している長鎖RNA) でセリンとロイシンが交互に配列したポリペプチドができることから、セリンとロイシンの遺伝暗号が決まると同時に、遺伝情報は3塩基配列(トリプレット)で重複していない("non-overlap")ことが証明された(図2、図3)。現在では高等学校の生物の教科書にも出ている遺伝暗号表の初めての結果である。これらの遺伝暗号の解読に関する研究成果はコラナ博士がニーレンバーグ博士やホーリー博士と共に、1968年にノーベル医学生理学賞を受賞された主要な業績の一つとなった。当時は本当に興奮して実験したもので、実験結果が出ると、液体シンチレーションカウンターで5分計測する前に、20秒の測定でだいたいの結果を知り、すぐに次の実験を始めるという具合で、1日に3-4回の実験をこなした。おかげで残りの5ヶ月間に7報の論文ができあがった。コラナ先生と毎日のように実験の打ち合わせや、論文構成について討論したのも貴重な思い出である。コラナ先生とは、以来これまでずっとおつきあいた

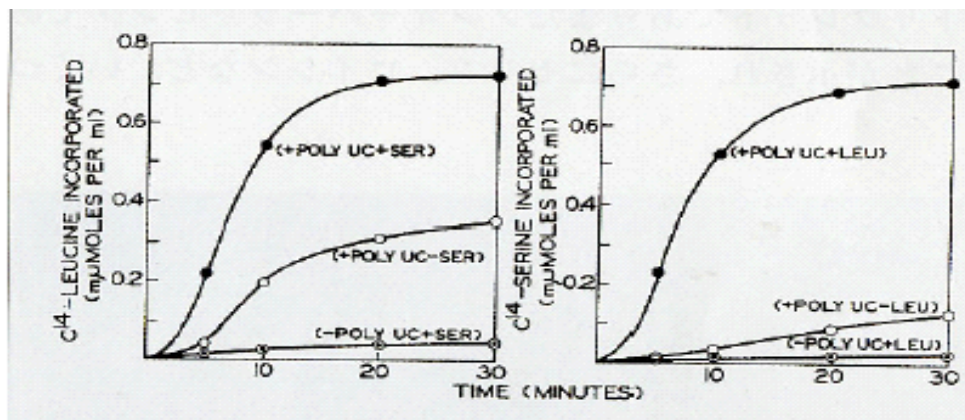
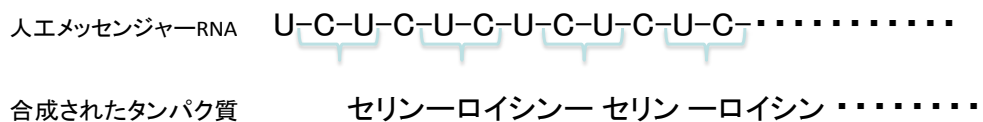


図2 当時発表したスライド;
 ポリ(U-C)でセリンとロイシンが交互に配列したポリペプチドが無細胞蛋白質合成系で生成することを示したデータ。放射性セリンのタンパクへの取り込みはロイシンを加えないと起こらないこと、また逆に、放射性ロイシンの取り込みもセリンを入れないと起こらないことを示した。なお別の実験で、ポリペプチドではロイシンとセリンが交互に配列していることも証明した。



注) もし遺伝暗号が4塩基で成り立っているとしたら、1個のアミノ酸から成るタンパク質しかできない。また遺伝暗号が2塩基から成り立っていたとしても、同様に1個のアミノ酸から成るタンパク質しか生成しない。U-C-UがセリンのコードでC-U-Cでないことはそれまでのニールバーク博士やオチョア博士のRNAのランダムポリマーを使った実験で、セリンの遺伝暗号はUの含量がCの含量より多いことから決められた。

図3 遺伝暗号の解明

だくことになる。先生の研究のやり方で感銘することは、自分がその学問領域を切り開いていくという確固たる自信をもってテーマを選び、かつそれを成し遂げるためのたぐいまれな能力と努力である。また、研究を通じた人とのつきあいを大事にする方で、先生の研究室を離れてからも絶えず助言して下さった。また、コラナ先生は研究成果の他に研究プロセスを大事にする方である。とうてい私には及ぶところではないが、自分の研究のやり方のお手本となった。

ところで、マディソンに移ってから 8 ヶ月ほどたった頃であろうか、中原先生から直筆のお手紙をいただいた。先生が癌研から新しくできる国立がんセンター研究所へ移られるので、帰国後はぜひ国立がんセンターに來い、とのお誘いであった。私は即座にお受けする旨の返事を出した。後日小野哲生部長からも癌研に残るようにとのお手紙をいただいたが、決心は変わらなかった。1965年早々に帰ってきてほしい、という中原先生のご要望を 5 月まで延ばしていただいた。この一件をコラナ先生に報告したところ、「そんなに早く帰ることはないだろう、このままやっていたら米国で独立のポジションもとれる」と言われた。しかし、私の決心は変わらなかったが、その何よりの理由は中原先生が大変私に期待をして下さっていて、それに応えたいという気持、第二には先生の破格の申し出で、35 歳の私に一つの研究室を任せるということだった。コラナ先生のところでさらにすばらしい成果が出せたとしても、それはポストドクトラルフェローの仕事であり、私は早く独立したかったのである。

- 2.この方法は、のちにホーリー博士 (R. W. Holly) が応用して、酵母アラニン tRNA の半分子を得ることに成功し、これが 1964 年に酵母アラニン tRNA の全構造決定に繋がった。

国立がんセンター研究所に着任して

中原先生との約束通り、日本に帰国した翌日の5月1日に国立がんセンター研究所に出向いて先生にお会いした。先生は4年前と変わらぬ温かい眼差しで、これからの研究を期待していると言われた。再び破格のおとりなしで、ウイルス部の室長ということになり、自由に研究をして良いこととなった。

帰国前に日本での研究について心に決めていたことが二つあった。第一は「帰ってから一週間以内に実験を始めること」である。これまで米国留学中は良い研究をしても、帰国後は雑用にかまけてなかなか研究を始めない人を見てきたので、そのようにならないように思っていた。

第二の決心は「米国でやっていた研究の続きはやらないこと」である。帰ってからは新しいことをやろうと決めていた。コラナ先生は親切にこれまでの研究を続けても良いといわれ、そのために必要な種々のデオキシオリゴヌクレオチドを持って帰ることも了解された。しかし続きの研究をしていたのではコラナ先生に勝てる訳がない。かといって全く新しい領域に入ることも難しい。そこでオークリッジでやっていた tRNA の研究との関係もあって、遺伝情報認識の要として働いている tRNA の研究を大腸菌を材料として始めることにした。当時1965年はホーリーが酵母アラニン tRNA の全構造を決定した1年後で、多くの研究室で他のアミノ酸に対応する tRNA 構造研究が続けて行われていたが、それらはすべて酵母が材料であって、不思議なことに分子遺伝学的研究のしやすい大腸菌 tRNA の構造研究はどこもやっていなかった。また、それまでアミノ酸特異 tRNA の精製は、向流分配、逆相カラムクロマトグラフィー、DEAE-セファデクスカラムクロマトグラフィーなど、どれか一つを使うだけで、これらの精

製法を組み合わせるという事は誰も行っていなかった。原理の異なる精製法を組み合わせる事は、酵素精製では当たり前のことである。幸い私はオークリッジで RPC-5 逆相クロマトグラフィーのことを知っていたし、またウィスコンシンではボック博士 (R. M. Bock) のところで DEAE-セファデクス A-50 カラムクロマトグラフィーがうまく働いていることを身近に見ていたもので、これを組み合わせることにした。大腸菌が大量に要るが、丸尾文治先生のご紹介で、科研化学の江角新一郎氏が労もいとわず何 Kg という大量の大腸菌を培養し、しかもフェノール処理までして核酸分画を作ってくれた。これは、以来 10 年以上にわたって何 10 回と無償でしていただいた。江角博士並びに科研のご尽力、親切、寛大さがなければ、大腸菌 tRNA の大量分離精製というプロジェクトは成り立たなかった。本当に感謝する次第である。

—大腸菌tRNA中の修飾塩基の同定— 幾つかの分離法を組み合わせる方法は意外とうまく行って、大腸菌のバリン、チロシン、メチオニン、フェニルアラニン特異tRNAが精製できることがわかり、1967年にはBBAに論文を発表することができた。どのtRNAの一次構造を決めようかという時、精製しやすいこと、またサブレッサーtRNAとの関係もあって、チロシンtRNAを選んだ。ちょうど同じ頃、英国ケンブリッジの分子生物学研究所 (MRC) でサンガー法を用いて、アーベルソン (J. Abelson) らが大腸菌チロシンtRNAの一次構造を決定してしまった。全く大変な強敵がいたものである。主にやっていた原田文夫さん (元金沢大学癌研究所教授) はじめ、我々の落胆はひどいものだった。コラナ先生の研究室では、その頃大腸菌チロシンtRNA遺伝子の全合成を計画していた。コラナ先生はサンガー法で決めた一次構造は 100%信用できないということで、以後コ

ラナ研のラジバンダリー博士 (U. L. RajBandary) とグロス博士 (H. J. Gross) との共同研究で一次構造決定の仕事をすることにした。残念なことにMRCの結果が正しいことが確認され、大変な努力にもかかわらず論文にはならなかった。只一つの逃げ道は、MRCグループは放射性同位元素、 ^{32}P で標識したtRNAを用いており、構造未知の修飾塩基を同定できずに単にA*とかG*としか記載していなかったもので、それらの構造を明らかにすることだった。チロシンtRNAのアンチコドンの3'側に隣接して存在する修飾ヌクレオシドは2-メチルチオ-N⁶-(Δ^2 -イソペンテニル)アデノシンと同定され、この結果はBiochem. Biophys. Res. Commun. (BBRC)に発表した (図4)。

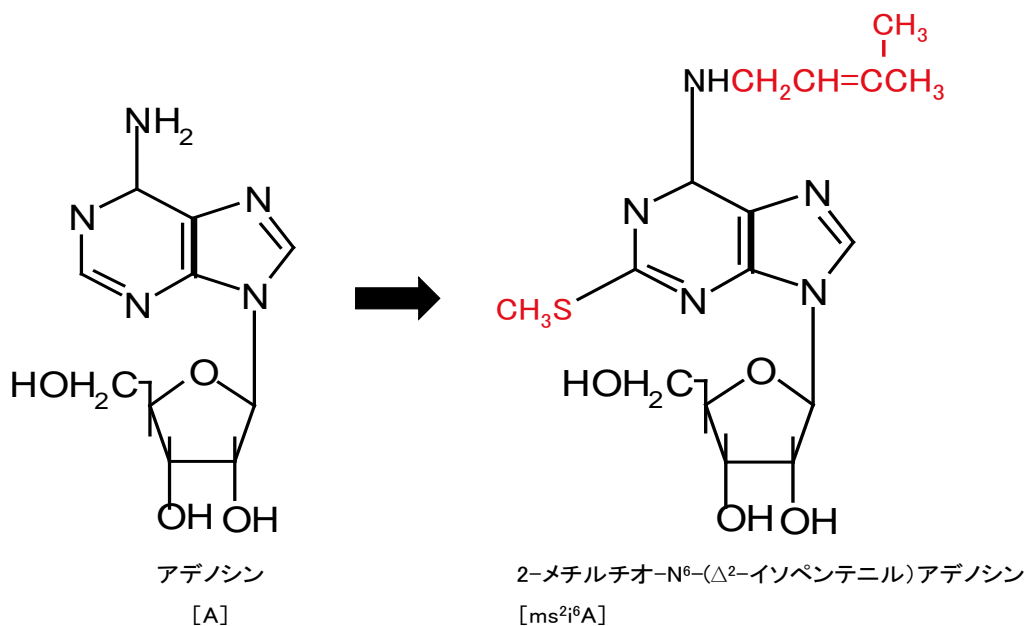


図4 Dr. U. L. RajBhandaryとの共同研究によって始めて構造決定された修飾ヌクレオシド(ms²i⁶A)。赤は、アデノシンから修飾された部位を示す。

この時に初めてマクロスキー博士 (J. A. McCloskey) と共同研究が始まった。原田文夫さんの努力で他の大腸菌の tRNA の構造決定を続けたが、完成間近で

MRC にやられることが続いた。彼らも我々が BBA に発表した tRNA の精製法を応用していたのである。その後は我々が先行することもあったが、この研究を通じて大腸菌 tRNA には多数の構造未知の修飾塩基が存在することがわかり、研究の方向はそれらの構造決定と機能の解析へと変わった。10 年間で 10 種におよぶ修飾ヌクレオシドが同定された。石倉久之さん（元自治医科大学教授）のグループとの共同研究で、特定の修飾ヌクレオシドが tRNA のコドン認識のパターンに応じて、アンチコドンに隣接して存在することを発見したのも早い頃の成果である。また、アンチコドンの 1 字目に存在する幾つかの修飾ヌクレオシドが tRNA のコドン認識の特異性を決めていることが明らかとなった。その中でも特に興味があったのは、我々が Q と名付けたものである（図 5）。

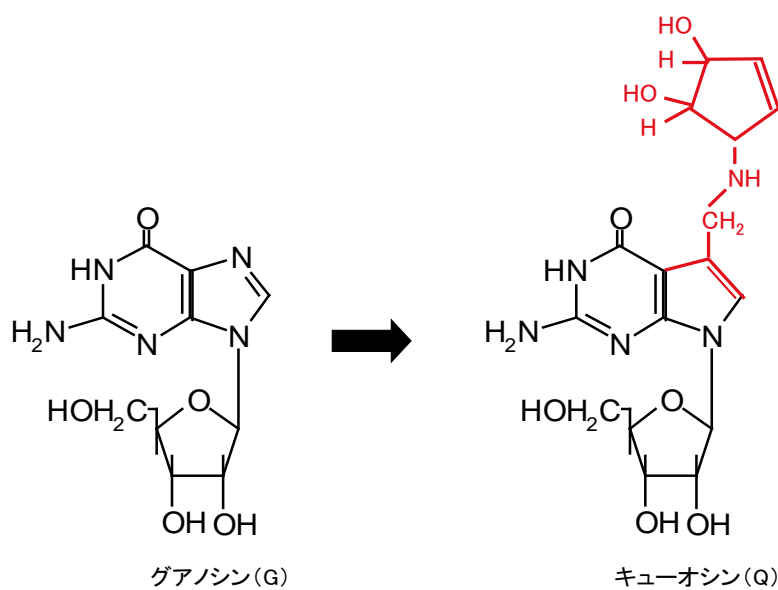


図5 修飾ヌクレオシド、キューオシン(Q)のユニークな構造
赤はグアノシンから変わった部位を示す。

このヌクレオシドの構造決定は、ちょうどサバチカルで国立がんセンター研究所に滞在し、その後も長いおつきあいが続いたマクロスキー博士の貢献が

大きい。今まで核酸中には見つかっていなかった 7-デアザグアノシン骨格を持っていたために、その構造決定は至難で、今では考えられないような量の tRNA (~200 g) を要した。Q (キューオシン) については、その特異な生合成経路の発見へと発展した。ゴードンカンファレンスに出席した際に、友人のオークリッジ国立原子力研究所のジェーコブソン博士 (K. B. Jacobson) に会い、彼が「テネシー大学のファーカス博士 (W. Farkas) が tRNA へのグアニンの取り込みという奇妙な現象を見つけている」と教えてくれた。

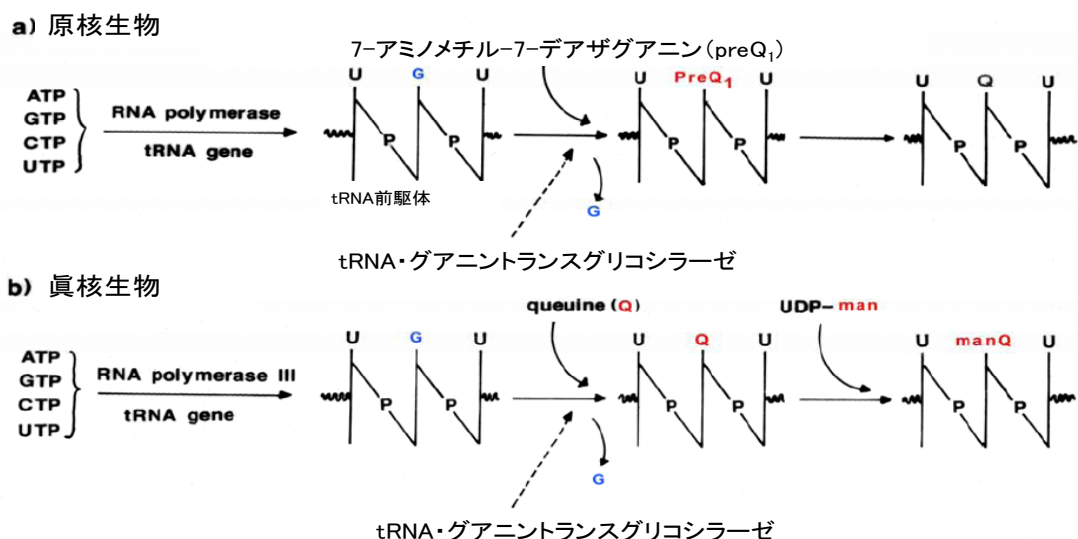


図6 tRNA・グアニントランスグリコシラーゼによるtRNAへのQ塩基取り込みの機構。大腸菌ではQ塩基の前駆体、7-アミノメチル-7-デアザグアノシン (preQ₁) がtRNAに取り込まれ、その後Qに変化するのに対し、哺乳類動物ではQ塩基そのものが取り込まれる。tRNA分子種によってはQのシクロペンテン環にさらにマンノースやガラクトースが付加する。

そこで、これはもしかしたらQの生合成に関係しているのではないかと考えて、当時大学院生で来ていた岡田典弘氏 (現東工大教授、分子進化の研究で著名) がQを含むアミノ酸特異 tRNA を使って調べたのが発端である。すなわち、前駆体 tRNA 中のグアニン残基と Q、または Q 前駆体塩基との間の tRNA・グア

ニントランスグリコシラーゼによる塩基置換反応によって生合成されることが分かった。このようなユニークな反応で、核酸の転写後修飾がおこる例は、Q 又は Q 誘導体の生合成以外には見つかっていない (図 6)。なお Q 塩基については、現在でも本当は何をしているか謎が多く、今もノックアウトマウス (特定の遺伝子を失活させた遺伝的改変マウス) の実験が進行中である。

tRNA からがん研究

1965 年に国立がんセンター研究所に奉職したときに、中原和郎所長から再び、生命現象の本質にかかわることなら何をやってもよろしいと言われていたし、tRNA の遺伝情報解読の分子機構を明らかにするのは充分意義のあることだと思っていた。もっとも中原先生はそうは言いつつ、私が直接がんの問題に取り組んでいないことを残念に思っておられたようだし、自分もそれを感じていた。一方 1970 年から 1980 年にかけての分子生物学の発展は著しく、他の領域の研究、特に遺伝子 DNA の研究は急速な進歩を遂げつつあった。tRNA の修飾塩基は確かに重要だが、それまでの長い研究の過程で決定的なインパクトを与える結果がみつからないことが、将来の研究をどうすべきかを考え直す一因となった。また、長くがんセンター研究所にいて多方面のがん研究者と接する機会があり、また日々病院を訪れるがんの患者さんをかいま見ること、がんの問題をより深く考えるようになった理由である。具体的に、がん研究にかかわる発端は二つあった。一つは、当時研究所長をしていた杉村隆先生が肉や魚の焼く焦げに多量の変異原物質が存在することを見つけた。アミノ酸の加熱によって生じるヘテロサイクリックアミン、Glu P-1、Trp P-1 等である。杉村先生との話

で、実際の食品の焦げにはもっと違った物質が存在するのではないかということで、生化学部の長尾美奈子博士と共同で取り組むことになった。長尾さんのグループで何 Kg という量の丸干しいわしの焼け焦げをつくり、それを葛西宏さん（現産業医大教授）が分離同定し、変異原活性の測定は長尾さんのグループが行うという方法で、その結果 1Q、Me-1Q、Me-1Qx という有名な変異原物質／発がん物質が発見された。これも葛西さんが修飾ヌクレオシドの構造決定で培った能力が役立ったと思っている。ところで、変異原物質の分離精製の際に、代謝活性化を必要としない変異原活性が多量に存在することに葛西さんが気づいた。これが酸素ラジカル（活性酸素）で DNA 中に生成する 8-ヒドロキシグアニン（8-OH-G）の発見に繋がった（図 7）。

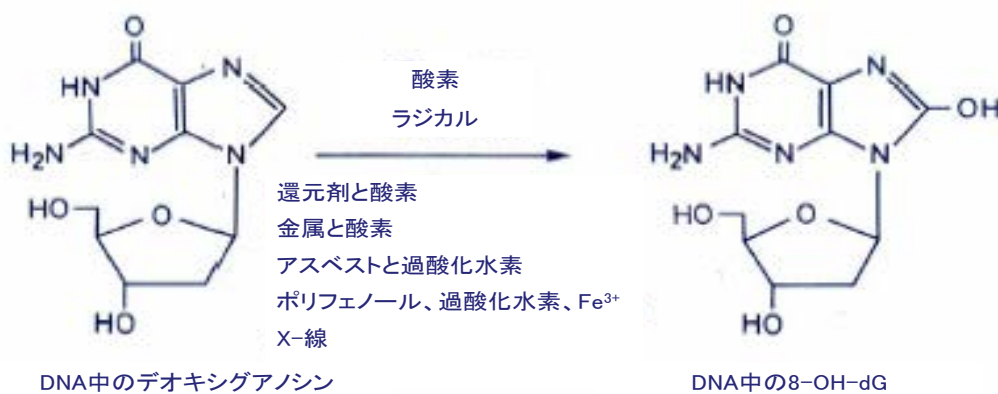


図7 8-OH-Gの構造とそのグアニンからの生成メカニズム。

つまり、8-ヒドロキシグアニンは機能面から発見されたものではないが、幸運にもその後の研究によって、これが DNA 中に多数存在する修飾塩基のなかで

も特に遺伝的変異や発がんに関わっていることが、その後の我々や他の多くの研究者の働きで分かったのである。我々も、当時対がん 10 年プロジェクトのサポートでリサーチレジデントとして研究室に滞在していたチャング博士 (M.-H. Chung、現ソウル大学薬理学部長) が中心となって、8-ヒドロキシグアニンに特異的なエンドヌクレアーゼ/リアーゼを大腸菌やヒト、マウス細胞から分離した。また、これに対応する遺伝子 (OGG1) をノックアウトしたマウスでは、8-OH-G が DNA 中に蓄積し、突然変異の頻度が増加する事を明らかにした。

8-OH-G の除去・修復の機構に関しては、我々や他の多くの研究者によって以下のようなことが分かっている。すなわち、一旦 DNA 中に 8-OH-G が生成されたときは前述したように OGG1 によって 8-OH-G が除去され、その結果グアニンからチミンへの突然変異 (G→T のトランスバージョン) を防ぐ。一方、関口睦夫博士らの研究によって、ヌクレオチドプール内の dGTP (デオキシグアノシントリフォスフェート) が 8-OH-dGTP になると、8-OH-dGTP は DNA 鎖のシトシン (C) を認識する代わりにアデニン (A) を認識して、DNA 中に取り込まれ、この結果、アデニンからシトシンへの変異 (A→C の変異) が誘導される。これを防ぐ為に 8-OH-dGTP を特異的に分解するピロフォスファターゼ (MutT) が存在する。また一旦 DNA 中に 8-OH-G が生成すると、次の DNA 複製の際に 8-OH-G と A のミスマッチしたペアができるが、このアデニン残基を特異的に除去修復するミスマッチ修復酵素 MutY がミラー博士 (J. Miller) によって発見された。以上述べたように、8-OH-G の除去修復に関連して 3 種の遺伝子 (遺伝子産物) が関わっていることになる。しかもこの 3 種の遺伝子は、大腸菌からマウス、

ヒトまで広く存在している。このことは、8-OH-G が生物学的に極めて重要なことを示している (図 8)。また OGG1 や他の 8-OH-G の除去修復に関わる遺伝子のノックアウトマウスでは、各種臓器においてがんの発生が増加することが報告されている。またヒトの肺がん組織の DNA では頻繁に OGG1 の変異が見られ、肺がん組織では OGG1 の活性が低下していることが報告されている。さらに、ヒトがんの発生に 8-OH-G が決定的に関わっていることを示す例は、遺伝的に高頻度で大腸がんを発生する家系では、大腸菌 MutY アナログの MYH 遺伝子に欠失が見られることである。このような結果は、一般的なヒトの発がんに 8-OH-G が密接に関わっていることを強く示唆している。

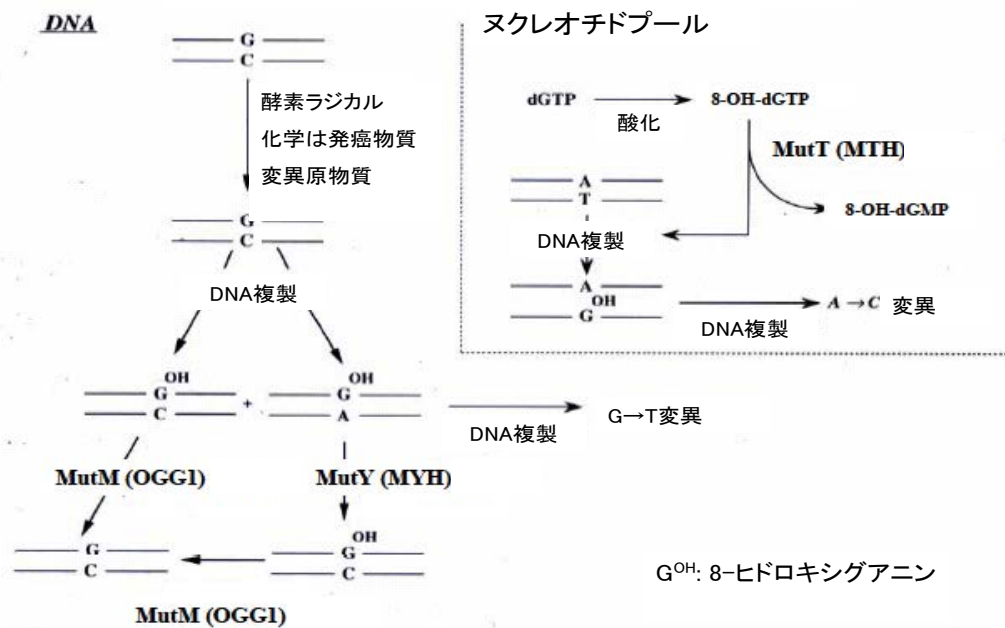


図8 大腸菌及び哺乳動物細胞での8-OH-Gの除去修復にかかわる3種の酵素系(カッコ内は大腸菌に対応する哺乳動物の酵素名)。

がん研究の大きな転機は、1992年にバーバシッド博士 (M. Barbacid)、ワインバーグ博士 (R. Weinberg) やウィグラー博士 (M. Wigler) らによる、ヒトがん

細胞からの活性化した *ras* 遺伝子の発見である。これこそが発がんの本質だという気がした。MIT のコロナ研究室からちょうど帰国して、ハーバード大学で開発されたマキサム・ギルバート法に詳しくあった関谷剛男さん（現財団法人佐々木研究所所長、遺伝子の突然変異を同定する SSCP 法の開発で著名）を中心として、杉村先生が発がん遺伝子勉強会を組織した。がん遺伝子が発がんの本質なら、たとえ物まねでも *ras* の研究を日本でもやってみる価値があるということで、関谷さんがこれまでやったことのないトランスフェクションやトランスフォーメーションの方法を導入し、日本人のメラノーマのがんから活性化した *c-Ha-ras* 遺伝子を分離するのに成功した。これがその後の国立がんセンターのがん遺伝子研究の基礎となった。なお、我々のがん遺伝子関係の研究のもう一つの貢献は、*c-Ha-ras* 遺伝子産物 p21 タンパク質の三次構造決定である。この研究はがん遺伝子タンパク質で三次構造が決定された初めての例である。大塚栄子さん（元北海道大学薬学部教授）とキム博士（S.-H. Kim、カリフォルニア大学サンフランシスコ校教授）との共同研究の結果だが、当時 p21 タンパク質を大量に調製することにはどこも成功していなかった。これは、哺乳動物の遺伝情報が大腸菌ではうまく読みとれないからではないかと考え、大塚さんのグループでコードンの使用パターンを大腸菌に合うように変えて *c-Ha-ras* 遺伝子を化学合成し、それを用いて大腸菌での発現を野口茂君が試みた。うまく大量に p21 タンパク質がとれ、その X-線結晶構造解析がキム博士のところで行われた。結晶ができたことが、そのときパリにいたキム博士から知らされた時のことは今でも記憶に新しい。この例で代表されるように、自分は本当に良い共同研究者に恵まれた。各自の特長を生かし、お互いに認め合って、クレジットを分かち合う。そ

の結果友情関係が続くことが重要だし、喜びだと思っている。

国立がんセンター研究所から万有製薬つくば研究所へ

国立がんセンター定年の 4-5 年前であろうか、メルク社のスコールニック博士 (E. Scolnick) が国立がんセンターで講演した。そのときに、漠然とだが万有製薬がつくばに新しくがん研究専門の研究所をつくるので、そのの所長に来ないかと打診された。後に当時研究開発本部長だった田中信男先生も来られて薦められた。なんでも 100 人位の新しいスタッフでがんの基礎から制がん剤開発まで行うという構想であった。定年後、どこか国立研究所の所長という可能性もあるかもしれないが、そのようなポストはすでにスタッフが決まっていて、自分で実際に研究を方向づけることは難しい。それにがんを実際に治すことにかかわるためには民間の研究所でなくては難しいと思うこともあって、迷わず決心した。決心した後で杉村先生に相談したところ、大いに賛成して下さった。今でも思い出すのは、その時「西村君、100 人のスタッフなんて信用しない方がいいよ、たとえ 30 人でもまだ。必要があれば定年前でも行ったほうがよい。」と言われたことである。私にとって幸いなことに、つくば研究所の完成が一年遅れたので、1992 年 3 月 31 日に定年で国立がんセンターを退官し、翌日 4 月 1 日に新装のつくば研究所に着任した。はじめ思っていたこととは違って、2 年後にはつくば研究所のがん以外の部門も担当することになり、戸惑うことも多かった。そのうちに慣れてきたが、創薬研究の現場に来て初めて分かったことは、薬をつくるということは並大抵のことではないこと、アカデミックな基礎研究と同じく優れた独創的な研究をしなければ、革新的な新薬はつくれないことで

ある。ちょうど 1992 年頃から日本における創薬研究の流れも"me too"（他の研究を真似して後からやること）は駄目ということになり、スタッフの意識も変わってきた。また、フォードハッチンソン博士（A. W. Ford-Hutchinson）をはじめとして、メルク社の研究陣から、常時革新的新薬創製のノウハウを研究所のスタッフ全員が学んだことが、研究所の活性に繋がったのではないかと思う。万有製薬つくば研究所で 8 年間研究に携われたことは本当に幸いであった。始め期待した以上のものであり、このような経験は、仮にずっとアカデミックな研究所にいたら得られなかったものである。ところが残念なことにメルク本社の業績の不振のために、つくば研究所は 2010 年 12 月に閉鎖されることになった。このような外部的な要因で、活発な創薬研究の場が失われたことは残念である。

万有製薬から筑波大学へ

2004 年に万有製薬つくば研究所を定年退任したあとは、筑波大学岩崎洋一学長のお計らいで、筑波大学監事に着任した。監事として、筑波大学の生命科学の教育、研究に意見を述べるというのが任務であったが、それを十分に果せたかどうかは定かでないが、これが縁で監事のあとは客員教授、続いて客員研究員として、先端学際領域研究センターで山本雅之教授（現東北大学副学長）のお世話になり、現在は生命科学動物資源センターでセンター長高橋智教授のお世話になっている。そこでの一つの役割は学生さんや大学院生の研究発表へコメントすることだが、どうやら昔流の研究をしていた者の異なった観点からの意見は、少しは役に立つらしい。一つ言えることは、現在の生命科学の研究は

何十年も前の研究とは異なり、拡大、多様化し、研究のやり方も自動化した大量解析が機器を使って行われることが多く、また実験に用いる試薬や実験方法も会社が提供した品物を使うことが多い。細分化したテーマを着実にこなすには仕方がないかも知れないが、どうも学生さんには、研究の本質を思考する時間が少ない人がいるようである。単に学術論文を創るだけでなく、何の目的で、何を明らかにしたいか。それが解明されたら、今後の生命科学の発展、ひいては人類の福祉にどのようなインパクトがあるかを考える余裕が必要のように思われる。

終わりに

1963年から1965年、遺伝情報解読の時代は、ちょうどそれまでの生物学研究の中心であったデルブリック (M. Delbruck) を頂点とするファージを使った分子遺伝学的研究から、研究の戦略が生化学・分子生物学へと移行するときであった。遺伝情報解読の研究はこの移行を加速させることとなった。ファージのような簡単な生物を使って研究して得られた成果が高等生物を含む全ての生物の生命現象の解明につながるという考え方、いわゆる還元主義がそれまでは主流であった。そのような研究が格好良く、生化学的研究は泥臭いと下に見られる傾向もなきにしもあらずであった。やたらと細胞をつぶして研究しても駄目だという主張は、のちにもおりおり現れることがあるが、研究の方向はそれ以来ますます還元主義とは反対の方向へ動いて行ったということが言える。それにはもちろん、生化学・分子生物学的技術の革新的進歩 (DNA 配列決定法、遺伝子クローニング、DNA チップ法、X 線結晶構造解析、質量分析など) や、実

験材料のキット化などが大きく影響している。ゲノム科学など大量のデータを蓄積して進める科学が大きな威力を発揮している現代である。細胞内の多数のタンパク質の相互作用のマップやら細胞内シグナル伝達の複雑なマップやらができ上がっているが、良く考えると、このマップが教える現象が全て細胞内で行われているかどうかは疑わしい。これからの生命科学の最重要な課題の一つは、生物の分子進化や発生・分化だが、このような本質的なテーマが、何千とある個々の遺伝子の発現をそれぞれ微に入り細にわたって調べる（それは重要だとは分かっているが）というような、生体成分の枚挙的な解析だけで解明されるだろうか？ 再び50年前に戻り、還元主義の原則にたって、多種多様な生命現象の本質に関わる生体反応の基本は何なのか問いたすような研究のやり方も必要なのではないかと思われる。

なお本稿の記載について、さらに詳しい内容は以下の文献を参照いただければ幸いである。

- (1) 遺伝情報解読の瞬間について； 西村暹、蛋白質 核酸 酵素、Vol. 51, No. 7(2006) 815-822
- (2) The discovery of modified nucleosides from the early days to the present: A personal perspective; Susumu Nishimura and Kimitsuna Watanabe, J. Biosci. 31 (4) (2006) 465-475
- (3) 8-Hydroxyguanine: From its discovery in 1983 to the present status: Susumu Nishimura, Proc. Jpn. Acad., Ser B 82 (2006) 127-141