



モノから、それとも現象から？

生化学は、生命現象を化学の言葉で記載し、理解する学問である。筆者がはじめて生化学に触れたのは医学部3年生時の、いわゆる基礎医学の授業であったと記憶している。その時の漠然とした思いは、“どろくさいなあ……”というものであった。S先生によると、タンパク質は変性しやすいから、精製して扱うのも大変で、かなりの時間を低温室（コールドルーム）で過ごすというのではないか。九州生まれ九州育ちの私には、聞いただけで、風邪ひきそうな話であったが、S先生は喜々として講義をされていたものである。私が基礎医学を学び始めた頃は、PCRや遺伝子改変マウス作製の技術開発が格段に進歩し、グルタミン酸受容体の遺伝子クローニングが*Nature*誌を毎週のように賑わせていた頃で、私自身、「やるなら分子生物学っしょ」と勝手に思い込んでいた。実際、今考えるとアホみたいな話であるが、5年生の耳鼻咽喉科のレポートでは、ノーベル医学生理学賞の対象になった、1991年のAxel & Buckによる嗅覚受容体の遺伝子クローニングの論文を読んで、レポートを提出した（良い点がもらえたかどうかは不明である）。

医学部卒業後、バリバリの分子生物学ではなく、どろくさいと思っていた生化学教室の大学院に進んだが（その理由はまたの機会に触れるとして）、よく同期や先輩と議論したのは、「モノから入るか現象から入るか」といったことだった。当時は、低分子量Gタンパク質の標的分子の精製・同定がテーマだったので、ほぼ毎日コールドルームで過ごす日々であった。いわゆるモノ取りである。モノ取りの場合、見つけた分子・タンパク質の機能は、同定後に地道に解析していくことが多い。時間がかかりすぎると、競争相手にスクープされたりして、非常に落ち込む。2番じゃだめだからだ。おっと、話がそれてしまったが、要するにモノから入ると往々にしてその分子の機能がわからないので、ああでもないこうでもない実験が続くことになる。生理的に重要な分子であればラッキーだが、もしそうでなかった場合、投入する時間と予算と労力が無駄にな

る可能性もある。一方、現象から入る場合はどうだろうか。この場合、その現象をmimicするアッセイ系をもとにしてスクリーニングを行うことが多いので、取れてきた分子(群)はもとなる現象の発現や破綻に関与している可能性が高いと言える。今年のノーベル医学生理学賞はオートファジー研究で世界をリードしてきた大隅先生に授与された。大隅先生は、顕微鏡を用いてオートファジーという現象を見つけ、酵母をモデルにしてその現象に関わる遺伝子群を単離し、それらの機能解析を進めることでオートファジーの分子メカニズムの全貌を明らかにされてきた。現象から入って、そのメカニズムの解析で大発見となった素晴らしいサイエンスの一例で、感嘆せざるを得ない。上述の嗅覚受容体も、どうして多種多様な匂いを動物は認識して区別できるのか、という現象から出発して、受容体のクローニングにこぎつけた点で、現象から入って成功した一例と言えるかもしれない。

では、モノから入った場合はどうか。例えば、細胞はアクチン細胞骨格を使って、細胞運動や形態維持を行う。中でも、ストレスファイバーやフィロポディアに代表されるアクチン細胞骨格のダイナミックな再編成機構のメカニズムは長らく不明であった。この現象解明の突破口になったのは、Alan HallらのチームによるRac, Rho, Cdc42といった低分子量Gタンパク質の解析からであった。もう一つ、筆者が好きな分子NF- κ Bをモノから入って成功した一例に挙げたい。この分子は、逆転写酵素の発見でノーベル賞に輝いたDavid Baltimoreらが1980年代に発見したもので、免疫グロブリン κ 鎖のプロモーター領域に結合する転写因子である。この分子はその後の研究で、当初予想されるよりも極めて多くの生命現象に関与していることが明らかになってきた。それは、細胞死、分化・増殖、免疫応答、遺伝子修復、脳機能など極めて多くの分野にまたがっており、関連する論文が最も多い分子の一つではないかと思う。

モノから入るか、現象から入るか、特にサイエンスに身を投じようとする若者には今でも悩ましい問題かもしれない。ただ、はっきり言えることはモノから入っても最終的にはその分子が関与する生理機能・現象の解明へ進むし、現象から入ってもその基盤になる分子メカニズムまで進まなければ面白くない。さあ、読者諸氏はどちらのスタンスであろうか？

(つしまやまねこ)