

紹介

「世界の研究室から」

(臨床環境 7 : 44~46, 1998)

米国NIH (National Institutes of Health) 留学記

山下 剛

旭川医科大学産婦人科学教室

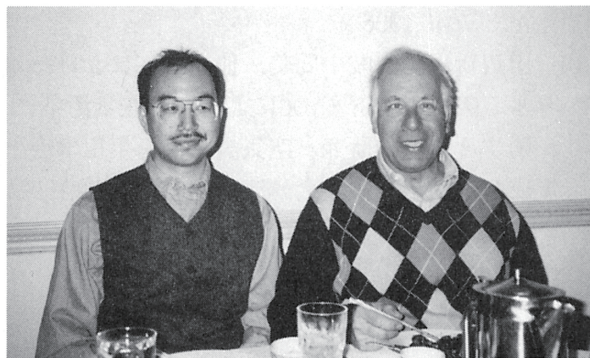
あっという間の3年間であった。

1995年5月30日、未だ肌寒い旭川を旅立った翌日、妻と私は米国ワシントン・ダレス国際空港に降り立っていた。メリーランド州ベセスダ市にあるNational Institutes of Health (NIH) に留学する機会を得たからである。Memorial Dayで祝日であった彼の地は、真夏を思わせるほどの強烈な日差しで我々を歓迎してくれた。北海道育ちの我々は、あまりの暑さに軽いめまいを覚えつつ、アパートのあるロックビル市グロブナーへと向かった。ロックビル市はベセスダ市の隣りに位置する。我々の選んだアパートは、NIHから車で5分、5棟の巨大ビルと多数のコンドミニウム、および公園からなる、すばらしく環境の良いコンプレックスにある。敷地内には地下鉄の駅やマーケットもあり、非常に安全で快適な所であった。時差ぼけの頭をくらくらさせながら、期待と不安が交錯する初めての海外生活をスタートさせたのだった。

NIHは、首都ワシントンから地下鉄でわずか20分の距離にある、米国の医学研究をリードしている政府機関の1つである。彼らが計画する様々なプログラムを通して、希望する研究者に研究の機会を与えたり、あるいは研究費を提供したりしているわけである。私は交換留学生として、Dr.

Heiner Westphal率いるLaboratory of Mammalian Genes and Developmentに約3年間所属し、哺乳類(マウス)の遺伝子の研究に携わることになった。このラボは、ボスのDr. Westphalがドイツ人であるほか、イタリア人、スペイン人、中国人、イスラエル人(ユダヤ人)、スウェーデン人、日本人と国際色豊かなラボであった。アメリカ人はむしろ少数であったが、共通語はもちろん英語である。彼らとの会話を通して、世界には様々な考え方・見かたが存在することを知ることができた、私にはよい機会であった。しかしながら、それぞれの文化的背景の違いは、しばしば重症の相互理解困難症候群を引き起こす原因となることもあった。特に、NIHの様に競争の激しいところでは、これは、科学とは無縁の余計なコンフリクトを引き起こすきっかけになるようにも感じられた。

私が渡米した年の夏は、米国でも記録的な暑さであったようだ。7月から8月にかけて、ニューヨーク・シカゴで、多数のお年寄りが、冷房のない自宅で脱水のために亡くなったと聞いた。彼らは、他人の世話になることを嫌い、冷房のある身内や知人の家に避難することを断って悲劇にまみわれたとのことである。アメリカ人の自立心は掛



LMGDのチーフ、Dr. Westphal (右) と著者



研究室にてDr. Tomacと

け値なしであると感じた。

気温が下がり過ごしやすくなった9月に、我々は最初の休暇を取った。アメリカ生活を始めてちょうど4ヶ月、いろいろストレスがたまってきた頃である。ストレス発散と思って、アメリカ人が一生に一度は訪れてみたいという3つの観光地の1つ、ナイアガラの滝を見に出かけてみた。感動した。あまりの大きさと迫力に、単純に感動してしまった。この荒々しいまでの大きさに対する感動は、後の旅行でも常に感じさせられたものである。ついでにニューヨークでミュージカルも見た。またまた感動した。英語がよく分からないはずなのに、なぜか泣けた。それだけ彼らのパフォーマンスがすごいということなのだろうか。あまりのおもしろさに帰国までに何度か楽しませてもらった。ストレスは完全に解消可能である。

私の所属していたラボでは、種を越えて保存されているLIM-homeobox geneとよばれる一群の遺伝子の構造と機能を精力的に調べていたこともあり、私はその関連遺伝子のLdb1と名付けられた遺伝子の研究を行った。LIM-homeobox geneは哺乳類のみならず、より下等な生物においても、そのembryogenesis (運動神経を含む神経細胞、血液細胞、下垂体などの発生) を様々な形で制御している遺伝子と考えられている。Ldb1は、LIM-homeodomain proteinのLIMと呼ばれる、システインに富む蛋白結合性モチーフにphysicalに結合する蛋白質の1つである。その機能は、おそらく、結合の有無によって、binding complexの性状が変化し、LIM-homeodomain proteinの機能を制御するのではないかと仮説をたて、検証を試みた訳である。機能解析にあたって、このラボで日常的に行われている非常に興味深いアプローチの方法の1つは、Gene targetingと呼ばれる方法である。Gene targetingは、相同組換え (homologous recombination) という、遺伝子の組み換え現象を巧みに利用したin vivo assayであるといえる。哺乳動物細胞においても、非常に少ない頻度ではあるが、ホストの遺伝子と導入遺伝子との間での組換え (homologous recombination) が起こることは以前より知られていた。近年、ユタ大学の

Capecchi博士らが開発したPositive negative selection (PNS) により、このごく低頻度で起こった組換え細胞を、効率よくスクリーニングし、同定することが可能になった。この現象を幹細胞であるEmbryonic stem cell (ES cell) に適応することにより、望みの遺伝子のみを破壊したマウス (ノックアウトマウス) を作成することが可能である。この様なマウスを作成し、その異常を解析することにより、その破壊された遺伝子がどのような生物現象に重要であったかが推測可能となるわけである。よって、目的の遺伝子のスクリーニングから始まって、genomic organizationの決定、targeting vectorの作成、ES cellへの遺伝子の導入、targeted cloneのscreeningと胚へのinjection、キメラ動物の作成という一連のコースを経て、ようやくノックアウトマウス作成の入り口に到達するわけである。この段階までで早くて1年かかる。その後、交配によって得られたヘテロあるいはホモ接合体の解析を通して、遺伝子の機能を探るのである。私もこの手法を用いてこの遺伝子の解析へと踏み出した。この方法は、非常にすばらしいものであるが、1つだけ重大な欠点がある。それは、gene redundancyのためにその対象遺伝子がいかに重要な機能を持っているということがin vitroの研究で判明していても、実際の生体では何も示さないことが往々にしてあるということである。当時、私の解析していた遺伝子の機能は、LIMモチーフへの結合以外には全く判明していなかったため、これに全てを費やすのは大きな賭けではあった。また、この遺伝子の発現がほとんどすべての細胞に認められるということもあって、かなり考えさせられたのではあったが、結局challengeする事を選んだわけである。

Challengeは、アメリカで学んだ重要な2つのコンセプトのうちの1つであったような気がする。もう一つは、responsibilityというところであろうか。このどちらも、日本にいた当時の私には、充分認識されていたものではなかったような気がした。アメリカではそれらは非常に徹底しているように思う。妥協があまりない。たとえば、challengeしなければ、それなりの結果しか得られ

ないprojectを進めなくてはならなくなる。もちろん、それをするかしないかは個人の自由で決定されるもので、そしてその結果についてもresponsibilityは自分にあるわけである。アメリカという競争社会の厳しい現実がここにあると思う。何をするにも自由で気楽の国アメリカの実体は、でも、その結果と責任は自分で取れという国なのであった。

ノックアウトマウスができあがってくるまで、数回の交配を繰り返さなくてはならないために、少し待ち時間がでる。そこで、この期間を利用して、アメリカの国立公園をめぐる旅にでた。

いろいろと訪れた公園の中で、最も印象的だったのは、やはり、グランドキャニオンであった。アメリカ人のみならず、世界の人々を惹きつけて止まない壮大な景観に、目を見はった。この辺りはネバタ、ユタ、アリゾナの3つの州をまたいで、複数の国立公園が点在しているために、2週間ほどの滞在で、グランドキャニオンだけでなく、周辺のすばらしい公園の数々を訪問することができる。素晴らしかった。日本ではおそらく見るのできない光景であろう。訪れる公園すべてが驚異と感動の連続であったような気がする。余談で



モニュメント・バレーにて
砂ぼこりがすごい

はあるが、後日アメリカ人が一生に一度は訪れてみたいという3つの観光地の最後の1つ、ディズニーマーワールドに行って思う存分ライドを満喫したことはいうまでもない。私は遊園地もかなりいける方なのであった。

そんな素敵な国アメリカではあったが、良いことばかりではない。私には理解困難な事件もたくさん起こった。文化的な背景の違いだけで、それを説明できるのだろうかと考えてみたが、結論はでないままである。俗な事件で詳しい内容は省くが、たとえば、O・J・シンプソンの無罪判決、ユナボナーの逮捕、ジョンベネ・ラムジー殺人事件、イギリス人オーペア赤ん坊殺人事件、そして、あの大統領のセクハラ事件などである。産婦人科のオフィスの爆破事件などもあった。その間、日本でもえらく深刻な事件が起こっていたようなので、両国が抱える問題はそれぞれ深いようである。

私のノックアウトの研究はおおむね終了し、1998年3月には帰国の途につくことができた。この3年間は、私にとっては、研究生活を満喫できただけでなく、米国そして日本の2つの国と、そこに住む人間について考えをめぐらせることのできた3年間であったと思う。また、幸運にも、日本人のみならず、アメリカ人の友人達にも恵まれ、様々な助言を頂き、また議論を交わせた3年間であった。科学とはどのようなものなのか、科学的に考察するということがどういうことなのか、重要なことを他人にどのように伝えるか、こういったことを、アメリカでの日本人としての視点から今一度見つめなおせる機会をもてたことは非常に幸運だった、と強く感じた。

最後にこの留学を許可して下さった旭川医科大学産婦人科石川教授ならびに同医局の皆様のサポートに深謝します。