

# 私の夢とプロジェクト

柳澤純

先端学際領域研究センター(TARA)  
生命環境科学研究科生物機能科学専攻教授  
(やなぎさわ じゅん/分子生物学)

私の専門は分子生物学である。先日、セントアンドリュースで開催された細胞構造とクロマチン関連ワークショップに参加した。セントアンドリュースはゴルフで有名なあのセントアンドリュース(スコットランド)である。セントアンドリュースまでは直行便がないので、ロンドンのヒースロー空港で乗り継ぎ、エジンバラまで空路、そのあとはバスである。エジンバラはロンドンから飛行機で2時間ほどの距離にある海沿いの都市で、スコットランドの中心地となっている。その歴史は古く、エジンバラ城を中心として多くの歴史的遺産・建造物が立ち並び、世界遺産にも指定されている。私たちが到着した時期は8月の終わりであり、日本は猛暑にも関わらず、エジンバラは鼻水がでるくらい冷え込んでいた。8月なのにこんな寒いところによく昔の人たちは城をつくったものだと感心した。8月のエジンバラはお祭りらしく、多くの人々が石畳の道に繰り出し、PUBで祝杯を挙げていた。私たちは、エジンバラから

さらにバスでセントアンドリュースを目指す。「地球の歩き方」によれば、エジンバラからセントアンドリュースまではバスで2時間半、軟弱かつ脆弱な日本人である我々は、東京駅からつくばセンターまでの高速バスのような快適なバスの旅を予想していた。もちろん、予想は簡単に裏切られ、車酔い続出である。道路は悪いし、運転は荒い。ガタガタの一般道をびゅんびゅん飛ばし、ブレーキは目一杯踏み込んでくれる、誠にメリハリの利いた運転をする運転手であった。気を紛らわそうとして窓の外を見るのだが、殺風景な草原に牛や羊がたむろしているだけですぐに飽きてしまう。2時間半を耐え、セントアンドリュースに到着した頃にはすっかり夜になり、雨が降り始めていた。雨の中(傘は持って行かなかった)重いスーツケースをごろごろと転がしながら、3キロ先のセントアンドリュース大学まで歩いた。飛行機のエコノミークラスに15時間、ジェットコースターのようなバスに2時間半、そのあと寒い海辺の街を20キロの荷物

を持って雨の中を歩いていると涙が出そうだが、学生の手前弱音をはかないのが教授たるゆえんである。さて、会場に到着すると「もう本日の受付は終了しました。」と言われた。大学の寮に泊まることになっていたの、さらに寮まで1キロ歩く。寮に到着すると夕食会場は5キロ離れていることが判明。夕食ははじまっているので急いだほうがいいという。悲しかったが仕方がない。地図を片手に雨の中5キロ歩き、会場に到着するとすでに食事の時間は終わっていた。寮に戻ってシャワーを浴びる。水しかでなかった。具合が悪くなりそうである。

次の日は朝からワークショップである。大御所と若手が入り乱れて200名程度。日本と異なり、女性の研究者が多い（海外はどこでもそうであるが）。小さなワークショップだけれども内容は充実している。大御所の先生方は、先達たちの研究から私たちの研究までの経緯を語り、ワークショップの設立経緯と40年の流れについて語ってくださった。去年、アメリカのコールドスプリングハーバーで開催されたワークショップに参加した際、著名な研究者の写真が部屋の壁にずらっと並んでいるのを見て、歴史を感じたが、今回のワークショップでも時間の流れの中での自分の研究を見つめることが出来た。このような体験は日本には決して出来ない。過去の

偉人たちの業績や苦勞を知ることによって、自分もいつかその一員になりたいという夢とその歴史を背負っていくというプライドが生まれていくのではないかとヨーロッパの片隅で強く感じた。ヨーロッパでは研究の文化としての香りを嗅ぐことができる。このような時間軸のなかで、生命科学というジグソーパズルの一断片でも自らがはめることができるのならばそれはすばらしいことに違いない。

このようなワークショップや国際学会に参加して感じるもうひとつのことは、日本の辺境性である。つまり、地の利が悪いということだ。父親の仕事の都合で、一時ニューヨークの小学校に通ったことがあるが、日本の世界地図が日本を中心に描かれているのに対し、アメリカの地図では右の端っこに描かれているのを見て衝撃を受けた。世界から見れば、日本は東の最果ての地であることをはじめて認識した。今年、国際ワークショップをオーガナイズする機会に恵まれたが、第一線で活躍している著名な研究者に招待状を出してもなかなか来てもらえず、難儀した。辺境の地、日本をあらためて認識する機会となった。

辺境ならば辺境としてのやり方があるはずだ。辺境の地にエコノミークラスに乗って13時間もかけて来てくれる奇人な人はなかなかいない。エコノミーのシートは奴隷

船の座席より数センチ大きいだけだと聞いたことがある。せめてビジネスクラスで海外の研究者を招聘できるようになるとうれしい（次元の低い要望だが、小さなことも大切だと思う）。辺境の地であることを意識し、戦略を立てるために日本でも欧米式の地図を使用してはどうだろうか？

このように地理的に不利な立場にありながらも日本の分子生物学は過去20年間驚異的な勢いで伸びてきた。20年前、私が学生の頃、Nature, Science, Cellなどの一流誌に論文が掲載されることは夢であった。アメリカに留学して同じ研究室にCellを持っているポストドクがいてとても驚いた。そのころの（私の）感覚からすれば、そのような雑誌に論文を持っている研究者は雲の上の人々であり、そのように有名な研究者（Cell一報で有名になるわけがないが、あくまで当時の私の感覚である）が研究室にいるということは、今で言えば「留学した研究室でジョニーデップ（有名人のたとえ）がポストドクをしている」くらいの衝撃を私に与えた。ところが、いまや日本では多くの研究者がそのような一流雑誌に論文を投稿し、掲載されることは「夢」から「目標」となっている。それどころか、研究費をもらっているとこのへんの論文を通さないと怒られるのだからすごい進歩である。

この20年、私は研究の飛躍的伸びを目

の当たりにしてきたが、さらにその30年ほど前、現在70代である私の父母はコロンビア大学に留学していた。当時の飛行機代はニューヨークまで片道30万円、現在より高額であり、家が建てられたほどの金額だったそうだ。父の同僚は飛行機代が払えず、貨物船の貨物室に畳一帖ほどの場所をもらい、雑役をしながらアメリカを目指した。一週間ほどして陸地が見え、「あれがアメリカか！」と喜んでいたら樺太だったそうである（私の父の記憶は曖昧だ）。

日本は極めて短期間で現在の研究レベルに到達したが、それを可能にした背景には研究費の増額といった物理的なことと同時に、今の60前後より上の研究者の牽引力に負うところが大きい。日本の名だたる研究者の多くはこの年代であり、辺境の地日本でも着実に歴史が刻まれていることを実感する。

このように、地理的に孤立している日本も多くの人々の努力により世界と対等に競争できるレベルになったが、この上昇率がこのまま続くと思っている研究者は恐らく皆無であろう。独立法人化により研究費は大きく削減されたが、少子高齢化を考えれば、これから先も回復する見込みはない。研究者は自助努力によって競争的資金の確保に励むとともに、国家資金以外の研究費を調達することも視野にいれておく必要に

迫られている。現在の日本のライフサイエンスは曲がり角に差し掛かっているに違いない。日本自体が曲がり角なのだから。こ

のような時代のなかで、今後研究を通して自分に何ができるのか？が私の課題である。



エジンバラ

### 私のプロジェクト

私は、筑波大学に来る前に東京大学の加藤茂明教授の下で核内レセプターという細胞内受容体についての研究を行ってきた。

筑波大学に移ってからも、半分は核内レセプターの仕事を続けている。核内レセプターは48種類存在し、体内のさまざまな脂溶性低分子、たとえば脂溶性ホルモン(女

性ホルモンであるエストロゲンや男性ホルモンであるアンドロゲンなど) や脂質、コレステロール代謝物、脂溶性ビタミン(ビタミンAやDなど)などを細胞内で受容する。これらの分子を受け取った核内レセプターは、DNA上の特異的な配列に結合し、その下流に位置する遺伝子の転写を促進することによって、メッセンジャーRNAを作り出す。メッセンジャーRNAからはさまざまなタンパク質が作られ、機能を発揮する。

核内レセプターは発生や恒常性の維持において極めて重要な働きをしており、その異常は種々の疾患と密接に結びついている。さらに、このレセプターは低分子脂溶性物質と結合することから、化合物を用いてその活性を制御することができる。実際、環境中に存在する一部の化学物質が体内に吸収されると、これらのレセプターと結びつき生体の恒常性を乱す結果となる。このような物質が社会的に問題になる、いわゆる「環境ホルモン」、もう少し専門的用語を使えば「内分泌化学物質」である。このような化学物質をうまく利用し、核内レセプターの活性を制御すれば、それは医薬品となる。事実、核内レセプターの活性を制御する多くの化合物が医薬品として広く世界で使われている。

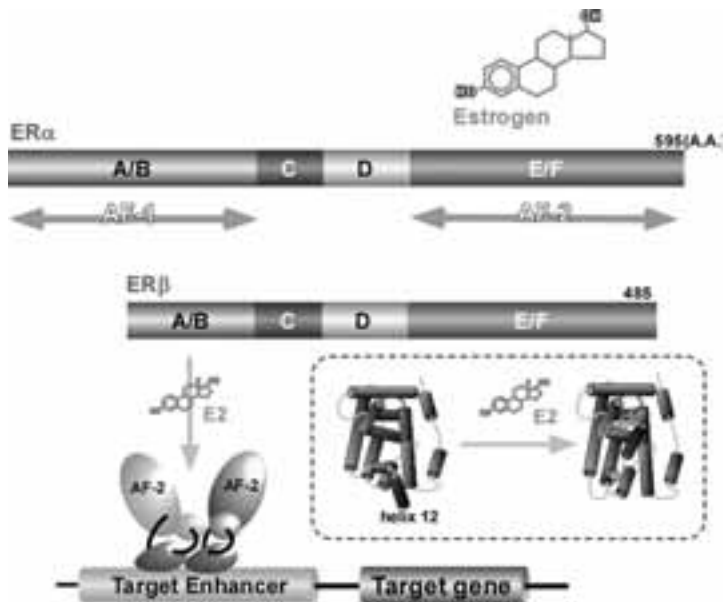
私たちの研究室が研究材料として用いているレセプターはエストロゲンレセプター

(ER)である。エストロゲンレセプターは女性ホルモンの1つであるエストロゲンを受容する。エストロゲンは、女性の生殖器や乳腺の発達や維持に関与するが、そのほかにも骨量の維持や脳での性行動の規定など、さまざまな臓器で重要な役割を担っている。一方、エストロゲンは、乳癌や子宮体癌の増悪因子としても知られており、過剰なエストロゲンへの暴露は、これらの癌の頻度を引き上げるものと考えられている。ERは多くの初期乳癌で発現が亢進しており、抗エストロゲン剤やアロマターゼ阻害剤などのエストロゲン生産を抑制する薬剤が治療に用いられる。特にSERM(Selective Estrogen Receptor Modulator)と呼ばれる薬剤は、乳癌に対して抑制作用を持つと同時にその他の器官に対してはエストロゲン作用を示し、繁用される薬剤の1つとなっている。これらの薬剤は、乳癌に対して著効を示すものの、通常数年で癌が薬剤に対して耐性を獲得してしまうことが大きな問題となっている。癌がこれらの薬剤に対して耐性を獲得する大きな理由は、ERの発現低下による。ERの脱落は薬剤による治療効果を低減させるだけでなく、転移の促進などによって予後を著しく損ね、生存率を低下させることが知られている。しかしながら、何故ERの脱落によって癌の転移が促進されるのかは不明であった。

上記のように、エストロゲンは乳癌前期においては増殖を促進し、後期にはその進展を抑制する「二相性」を示すが、エストロゲンと同じく癌に対して「二相性」の作用を示すものにTGF $\beta$ がある。TGF $\beta$ はエストロゲンとは逆に、癌の初期において増殖抑制を、後期において転移を促進する。私たちはエストロゲンがTGF $\beta$ の作用を抑制し、乳癌の骨転移を有意に抑制することを見出した。エストロゲンはERを介してTGF $\beta$ に拮抗することで、乳癌の初期において増殖促進を、また、後期において転移の抑制を示す。ERによるTGF $\beta$ シグナルの抑制メカニズムを解析したところ、ERがTGF $\beta$ の細胞内2ndメッセンジャーと複合体を形成し、ユビキチンリガーゼをリクルートすることによって2ndメッセンジャーのユビキチン化と分解を促進することを見出した。さらに詳細な解析を行った結果、多くの核内レセプターが2ndメッセンジャーの分解を誘導し、TGF $\beta$ シグナルを抑制する能力を持つことが明らかとなった。核内レセプターとそのリガンドの多くは癌の転移を抑制することが報告されている。しかしながら、そのメカニズムは不明であった。私たちの結果は、核内レセプターによるTGF $\beta$ シグナルの抑制がその一因となっていることを示すものである。さらに、当研究から核内レセプターが転写因子としてだけでなく、

標的蛋白質と結合してその分解を制御するという新規機能を有することが明らかとなった。この機能は特異的な化合物によって、核内レセプターの転写活性と分離することができることが明らかになっており、新たな医薬品開発の可能性を開くものと考えている。

この研究が今後どうなるか不明であるが、世界で認められ、大きく広がっていくような仕事ができれば本望である。さらに、その成果が医薬品開発に結びついて研究費が入ること（現実的路線）と成果が未来においても歴史の重みに耐え、風化せずにパズルの一つのピースとして残ってくれること（夢）が私の数少ない希望である。



エストロゲンレセプターの構造