

「比較生理生化学」

## タイトル：「How long can we study?」

デューク大学医療センター・神経生物部門 博士研究員 和多 和宏

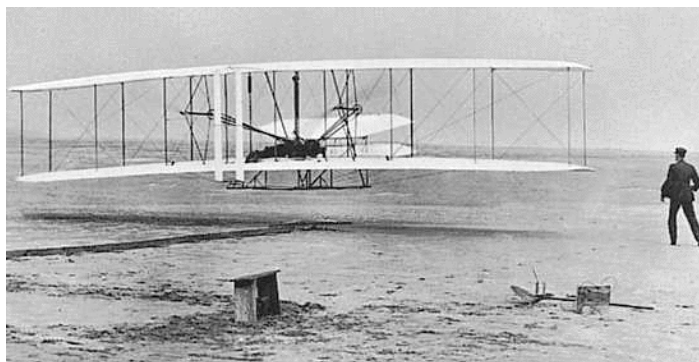
「人生のうちで何年、研究生活ができるのだろうか？」

最近、informal セミナーによばれて発表する機会があると、一番最初のスライドでこのように聞くようにしている。一体、何を話すつもりだ？という顔をされるが全くそういうことは気にせず、すたすたと聴衆の方々のほうに近寄って、「How do you think about this?」と実際に尋ねることもある。そうするとキョトンとした顔をして、大抵ほとんどの人が「hmm (うへん)」とって考え込んでしまう。

この答えは、もちろん人によっても違うし、どの国のどういう場所で、どういうスタイルで何を研究するかによっても違って来る。それでも、20 歳代前半から研究をはじめたとすると、おおよそ 40~50 年くらい はなんらかの形でサイエンスに関わることが可能のように思われる。そのようなことを意識してもらってから、次に見せるスライドが、

「では一体、50 年という単位で、人類はこれまで何をやってきたのか？」

である。そして次の 3 番目のスライドで



「ライト兄弟の初飛行」

の写真をみてもらう。私が今住んでいるアメリカ・ノースキャロライナ州での歴史的出来事であり、アメリカ人の誇りでもある。大体この一連の 3 枚のスライドで、聴衆の多くは、一体何を話すつもりだ？という表情は保持したまま、私の日本語なまりの強い英語を一生懸命に聞こうとしてくれる。

1903年12月17日冬の寒い日だった。その日の朝、たった12秒間だけでも彼らは人力による初飛行を成功させた。問題はその後である。

その約50年後、正確には57年後に何がおこったか？

「何があったと思いますか？」

面白いことに若い世代の人に「大西洋横断飛行」、「太平洋横断飛行」と言われることが多い。しかし現実には、1960年に「アポロ計画」が発動されたのである。その目的はもちろん、月に行くためである。一体どれくらいの数の人間が、ライト兄弟が初飛行をした時から約50年後に人類が本気で月に行こうと考えるなんて思っただろうか？

また、生物学の世界では、1953年にワトソン・クリックがあのDNA二重らせん仮説を提唱し、そのちょうど50年後の2003年に、ヒトゲノムのファーストドラフトが公開された。そのワトソン・クリックによるDNA二重らせん仮説提唱からわずか50年後に今のように生物学が発展していることを誰が想像しただろうか？

40~50年という年月を長く感じるか、短く感じるかは人それぞれだと思う。しかし現実として、それだけの時間の間に、人類は、夢のような、想像を絶するようなことを成し遂げる力をもっている。

この「研究者として一体、何年研究生活ができるのだろうか？」という問いは、わたしが大学院に進学しようと思ったときに、自分に投げかけた問いである。そして、40~50年という時間を意識したとき、正直なところ「ちょっと長いなあ」と思ったのを今でも思い出す。サイエンスは日本、世界の区別といった、国境がない学問分野である。世の中には本当に頭脳明晰な人がごろごろいて、能力がある上にさらに努力し、研究も一生懸命にする人がいる。技術革新がとめどなく続き、インターネットを通じて情報はすぐに手に入る。これからも生物学の世界にはどんどん新しい世代の有能な人間が果敢に参入してくるだろう。そんな時代に自分は研究者としてまっとうに生きていけるのだろうかと思った。それを最低でも40年続けられるのだろうかと思った。実験そのものが楽しく、研究環境で感じる自由、研究者がもつある種の哲学のようなものにすごく憧れたけれども、自分には研究者として何十年もやっていくだけの能力が果たしてあるのだろうか。本当にそう思って悩んだ。

だから、研究者になることを心に決めたとき、悔いのないように2つのことを徹底して追求していこうと思った。最低でも40年という年月に耐えられるだけのテーマを探し、それに向かって進んでいくこと『40年計画』と、その途中で少々つらいことがあっても踏ん張れるために、とにかく自分が本当にしたいことをやっていこうと決めた。流行を追っても所詮、集団で

の研究レースに巻き込まれ、やれ誰が一番だ、二番だというせわしない数十年を送ることになる。そのような研究生活は自分の本意ではないし、自分の意志に反してまでそれを数十年も続ける気持ちなど自分にはもてないと思った。さらに、前述したように 40~50 年という時間を考えると現在、無理だと思っている技術、またはその応用が可能になることが多々あるわけである。だから、今ほとんど手がつけられていないことを敢えて選ぼうと思った。そして、この 2 つの条件を前提に、次に、何を究極目的として研究していこうかと考えた。それは私には、至極簡単な問いで「自分自身を理解したい」ということだった。自分は人と何が違って、何が同じなのか？このことに子供のときから関心があったからである。自分のことを研究している限り、研究への熱意を一生失うことがないように思えた。しかし、それをどういう形で実際の研究行為に結びつけていくかというところで少し頭をひねった。そこで気がついたのが、「個体差」という概念である。「自分と他人の違いを理解する」ということは、「個体差というものを考える」ことではないかと考えたのである。これまでのサイエンスは個体差を統計的に処理して無視する方向で進んできた。その逆のこと、すなわち個体差が生まれる分子基盤、個体差そのものがどういうメカニズムの上で作動しているのか知ろうと思ったのである。そこで進めていこうとしたのが分子生物学と動物行動学とを融合させた研究戦略であり、ソングバード（鳴禽類）を対象とすることであった。

自分がソングバード（鳴禽類）を研究することになった理由は、簡単にいえば、

『自分（人間）を知る』---『個体差』---『ソングバード』

この 3 つのキーワードが『音声発声学習（Vocal Learning）』、つまり言語・<sup>さえずり</sup>囀り学習という観点で連結できると思ったからである。「言葉は人を表す」、よくそういわれる。どのような語彙を、どのように使って、どのように言葉として繰り出すのか、それを聞けば、その人の考え方、これまでに辿ってきた人生や人柄を垣間見ることができる。「言語」は、その人の個性として、生物学的に言えば、その個体の表現型として、自分自身を含めた人間の「個性」を考えるよい研究対象になると思ったわけである。言葉というものを分子生物学的側面から研究したら、少なくとも 40 年なんて、あっという間に過ぎると思えた。これが研究をはじめたときの確信であり、『自分の 40 年計画』の第一歩であった。

この『比較生理生化学』を読まれている読者ならば、ソングバードが他個体から囀りの発声パターンを学ぶ、つまり音声発声学習をする能力をもつことをご存知であろう。この音声学習は、非常に興味深いことに、地球上で限られた動物種、それも進化的に独立関係にある 4 種の哺乳類（ヒト・捕鯨類・コウモリ類・ゾウ類）と 3 種の鳥類（オウム目・ハチドリ目・スズメ目ソングバード鳴禽類）のみで確認されているだけで、イヌやチンパンジーは、その発声行動を生得的な発声に頼っているのみで学習によって獲得していないことが分かっている。

それに対し、ソングバードの発声学習・行動様式は、

- (i) 他個体との社会的コミュニケーションに使用。
- (ii) 自発性学習・生成。
- (iii) 音声学習臨界期の存在。
- (iv) 音声鋳型パターンを記憶し、自己が発する出力音声を鋳型パターンに調律していく運動-感覚協調学習能。
- (v) 文法構造といった、複雑な連続的な音素配列を生成。
- (vi) 神経解剖学、神経回路レベルで哺乳類との類似性をもった、音声学習とその生成行動のための特化した神経回路の存在。

といった多くの特徴的な性質を合わせもち、これらの特徴はヒト言語発声行動と共通するものである。言い換えれば、これほどヒト言語発声行動に類似した特性をもつ動物行動は、他種の動物では現在発見されていない。さらに動物行動学草創期からフィールドワーク研究により多くの知見が蓄積されてきたソングバード研究は、その後の電気生理学的研究手法をもちいた神経生理行動学でさらなる発展を遂げてきた。現在、アメリカだけでも 20 を越える研究室が神経生理行動学を主体にソングバードの発声学習・生成のメカニズムを研究している。

その一方で、遺伝学研究の歴史的な背景がなく、これまでゲノム計画にも選定されてこなかったために、その分子基盤を戦略的に理解していく手立てが十分ではなかった。そんな動物をどうしてわざわざ分子生物学的手法で研究しようとしたのか？

理由は簡単であった。ソングバードでなければ観察できない行動（発声学習・生成行動）と、そこから得られた知見が自分の研究における究極目的であるヒト研究に還元できると思ったからである。

実際に、ソングバードから様々な遺伝子を自らクローニングし、その DNA 配列を解析すると驚きの連続であったわけである。例えば、神経興奮・可塑性に重要なグルタミン酸受容体は、全サブユニットが哺乳類とまったく同じように存在し、DNA 塩基配列で哺乳類と平均 90%前後の相同性をもっていた。学習記憶に重要な転写因子である CREB (cAMP Response Element-Binding Protein)も、全長アミノ酸配列がヒト CREB に対して 95%の相同性を認めた。ショウジョウバエ *Drosophila* や線虫 *C.elegans* では、多くの遺伝子が哺乳類に対して、アミノ酸配列で 30~60%ほどの相同性を認める程度である。これほど興味深く特徴的な学習行動をもつ動物でありながら、遺伝子レベルで見るとマウスやラットにも劣らないほどヒトと相同性をもっている。しかし、世の中の分子生物研究者のほとんどは非モデル動物であるソングバードにあまり注意を払っていない。*Drosophila* や *C.elegans* で、あれほど面白い研究ができるのだから、ソングバードだったら将来絶対に負けないくらいの研究ができる。これなら「いける！」とおもった。これは、自分にとって大きなチャンスかもしれないと思った。なぜなら、自分で

遺伝子情報をそろえ、遺伝子改変技術をソングバードに応用できれば、従来のモデル動物で観察できなかった生物現象（自分の場合は音声発声学習）を思い存分、研究できると思ったからである。『40年計画』的視点から、今から分子生物学的にソングバードを研究していけば、現在できないことが多くても、それが解決できたときに図りしれない大きなインパクトを生み出されるのではないかと想像しつづけてきた。

それでも現実には、医学系の大学院に所属していたためか「え？歌をうたうトリ？へえー変わったことやっているねえ」などと冷ややかな、半ば懐疑的な目でよくみられた。自分が本当にしたいと思って決めたことだけれども、本当に自分の考えは正しいのだろうかと思う日もあった。それでも少数のよき理解者の方々から、まあそのうちに「そんな時期から面白いことによく着目していたねえ」と言われる時期がくると思って頑張りなさい、といていただいたことは今でも忘れられない。

あれから8年。いまアメリカのデューク大学 Jarvis 研究室で博士研究員としてソングバード研究を続行している。これまで4年近い年月をかけて、大規模完全長 cDNA ライブラリーの構築、その後 Songbird Transcriptome Database (<http://songbirdtranscriptome.net/>) の構築、18,000 遺伝子クローンをプリントした Songbird 18,000 cDNA アレイの作成、およびレンチウイルス発現システムを利用し *in vivo* 遺伝子操作を可能にしてきた。これらを統合的に利用していくことで、既存のモデル動物と同様に、ソングバードをもちいた分子生物学的実験・解析を可能としてきた。実際、これらのハイスループット解析システムを利用して、発声行動中に脳内で発現される遺伝子群の大規模スクリーニングを行い、その後の詳細な解析からこれまでに想像もしなかった様々な遺伝子群がソングバードの囀り行動によって発現されてくることが分かってきた。現在、これらの遺伝子群の発声行動への影響を遺伝子改変技術をもちいて個体レベルで解析している段階である。

人間が誰かと会話をしているとき、ソングバードの囀り行動で発現誘導される遺伝子群と同じ遺伝子群が、頭の中のブローカ野やヴェルニッケ野で発現が誘導されているかもしれない。最近、こういうことを真面目に考えている。日頃からよくしゃべる人と無口な人では脳内の言語に関係する領域で発現している遺伝子セットは違うのではないだろうか。こんなことも想像してみたりする。もし、そうならば、これこそ「個体差」研究の取っ掛かりになるのではないかと思うと、一人でワクワクしている。

本年 2006 年よりソングバード (zebra finch *Taenopygia gutta*) のゲノム計画が The National Human Genome Research Institute (NHGRI) の支援のもとにスタートする (<http://songbirdgenome.org/>)。いよいよ『Molecular Ethology 分子動物行動学』の扉が開かれ

る時がきた。

最近みつけた 2 冊の本、「時間・愛・記憶の遺伝子を求めて」（ジョナサン・ワイナー著 早川書房）と「はじめに線虫ありき、そしてゲノム研究が始まった。」（アンドリュー・ブラウン著 青土社）を読むと *Drosophila* も *C. elegans* もはじめからモデル動物であったわけではないことが分かる。それぞれ、おおよそ 90 年、40 年前に、その動物に思い入れをもった研究者達がいて、その動物をモデル動物として押し上げていった発見があり、ブレイクスルーがあったわけである。いまから 50 年後、つまり 2056 年にサイエンスの世界で、もっと具体的に想像するならば *Nature* や *Science* 誌といった journal 上で何が熱く研究されているだろうか？学会会場では今の自分達と同じくらいの世代の研究者が何を熱くディスカッションしているだろうか？

そう思うと、いまの若手研究者（もちろん自分も含めて）にとって、すこし冒険しすぎるくらいのことをやるほうが大きなチャンスがあるように思う。自分が知りたいと思うことと、その方向性さえサイエンス的に正しければ、そしてもちろんハードワークも運も必要だけれども、きっと研究者として引退するときに「笑っている」と思う。人からみたら想像を絶するような絵空事でも、やっている本人が本当に実現可能だとおもって、研究をつきすすめればそれは現実になると思う。サイエンスにはそういう力があると信じている。そのためには、本当に自分自身に向き合って、よく考え抜いた上での日々の決断が重要ではないだろうか？

「自分がしたいことは、本当にこれなのか？」と、そんなことを日々、自問自答、確認しながら研究を進めてきて、少なくともあの大学院生のときの最初の一步は間違っていなかったと、今思っている。



追記：前述の 3 枚のスライドのあとにどのような研究トークが続くか興味がある方は、是非“informal”セミナーに呼んでください。熱く話します（笑）。

最後に、この執筆の機会を与えてくださった編集委員の方々、また、これまで研究を通し、切磋琢磨させていただいてきた研究仲間・同僚、そしていつも暖かく見守っていただいていたアドバイザーの皆様に心より感謝いたします。これからもよろしく申し上げます。

ご意見・ご感想は [wada@neuro.duke.edu](mailto:wada@neuro.duke.edu)（日本語可）までどうぞ。

和多 和宏