細胞の美に惹かれ 遺伝の謎を解明。想定外を転機に 初志を貫徹する。

九州大学 生体防御医学研究所 所長

佐々木 裕之

学部生の時に抱いた興味を、今も探究している。
遺伝にまつわる摩訶不思議さに魅せられた。
学界でも「変わった分野」とされていた研究が
30年を経て注目を集め出し、後進も育ってきた。
次なる目標は、異分野の統合と生体防御医学の構築。

九大病院で生まれ九大で学び、外の世界を見て母校に戻ってきた。「これから恩返しを」。九大病院正門脇に広がる医学部創立75周年記念庭園にて

U7 INTERVIEW FILE 97の本文は20ページから

研究に求めた物語（ストーリー）

DIRECTOR, RESERCH INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL MEDICINE, NAGOYA UNIVERSITY
Makoto Sawada

2012年、生命科学・医学は京大・山中伸弥教授のノーベル賞受賞に沸いた。
もちろんiPS細胞の臨床実用化が、あらゆる不治の病を治癒するわけではなく、
世界の研究者・研究所が、多様なアプローチで病理と治療法を探究している。
名古屋大学では、近未来の環境変化に伴う病気の想定とその予防を研究し、
九州大学では、人間が持つ防御機能を解明し関連医療の確立を目指している。

DIRECTOR, MEDICAL INSTITUTE OF BIOREGULATION, KYUSHU UNIVERSITY
Hiroyuki Sasaki

想定外を転機として

96

U7 INTERVIEW FILE

97

佐々木裕之

九州大学 生体防御医学研究所 所長

想定外を転機として

「徹底して取り組めば役に立つ」

転機を招いた積極姿勢

実験結果は、明らかに期待を裏切るものだった。

医学部卒業後、家庭の事情で一度は臨床の現場に立ったものの、研究者を目指した初志を貫徹。学部時代に興味を持った遺伝子が働き出すメカニズムを説き明かそうと、一年遅れで大学院に入学した。しかし研究室で与えられた研究は、ある遺伝病の原因となるタンパク質の遺伝子を取り出すこと。微妙にずれたテーマに軽い失望を覚えたが、「徹底して取り組めば、将来何かの役に立つ」と着手した実験だった。

それは遺伝病のモデルをつくるため、遺伝病患者から取り出した遺伝子をネズミに入れ、その病気を再現させるというもの。病気を起こす遺伝子を組み込んだネズミを交配させ、次の世代に遺伝子を受け継がせる。優性遺伝であることは分かっていたので、当初のシナリオではその遺伝子が悪さをし、目的の遺伝病が発病するはずだった。ところが〝歩留まり〟が芳しくない。現実には、遺伝が発現するのと発現しない子ネズミがいた。

そこから研究の長いトンネルに入る。

「抜け出すのに一年以上かかった」

原因解明のきっかけは、偶然訪れた。研究室に届いた『ネイチャー』を開いたところ、哺乳類では父親と母親から同じ遺伝子を受け継ぐが、いくつかの遺伝子は父由来または母由来のいずれかの遺伝子のみが発現する、ゲノムインプリンティングという現象があることが書かれていた。聞いたことのない言葉に、はたと反応。調べてみると、件のネズミも、遺伝子を父から受け継いだ場合のみ発現していることが分かった。九州大学生体防御医学研究所の佐々木裕之所長がかつて経験した大きな転機だった。ちなみにトンネルに入る前、「軽い失望を覚えた」研究でも、国産初の遺伝子診断法を開発するという成果を挙げていた。失望も想定外もポジティブに乗り越えてきた。初耳の言葉に反応できたのも、その姿勢ゆえの必然だったと言えよう。

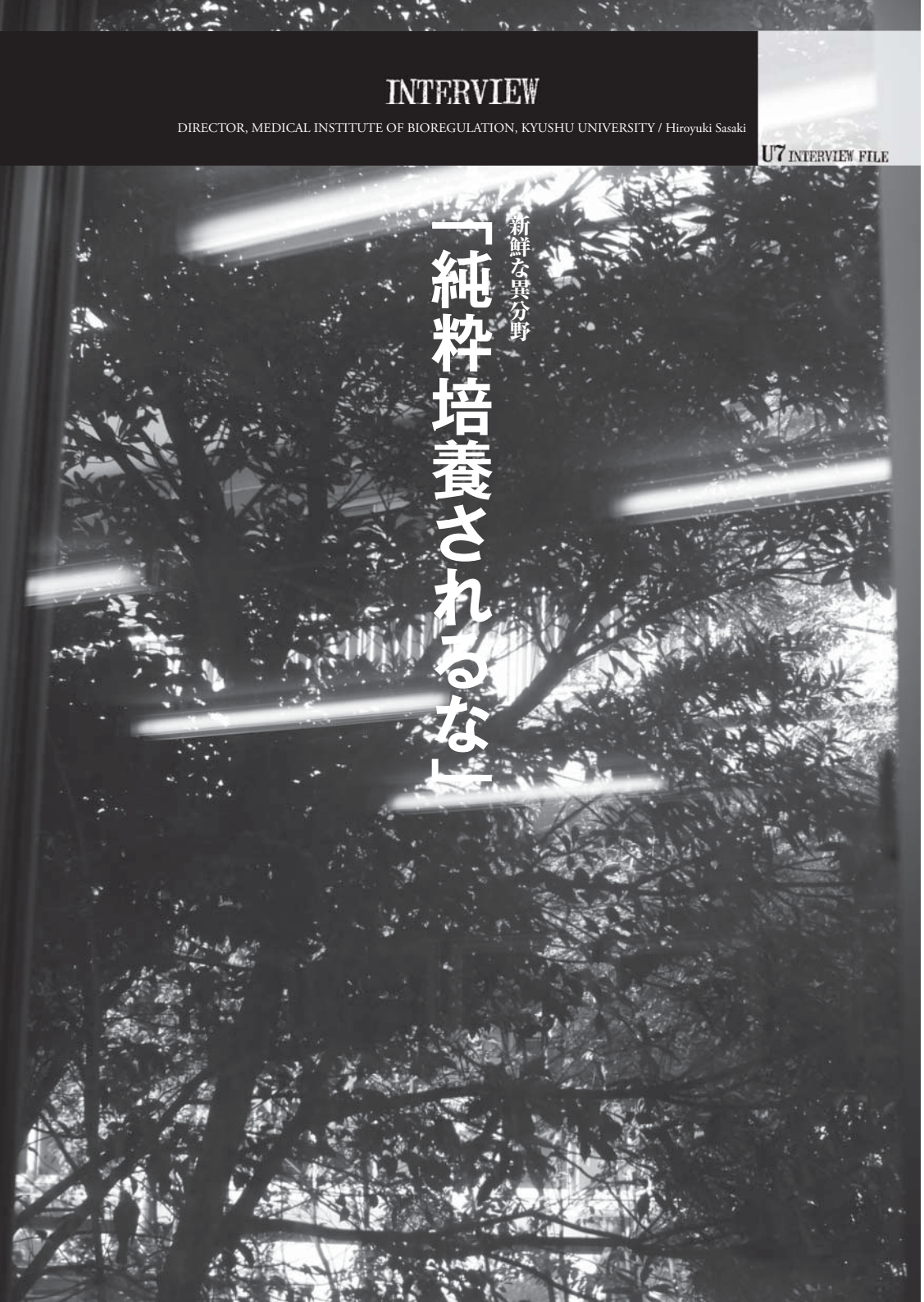
学生時代の興味を今も追究

ゲノムインプリンティングは、母親の体内で、ある程度まで子を育てる哺乳類でのみ起こる遺伝現象。例えば成長遺伝子は、父親由来のみが胎児に発現する。父親の遺伝子はできるだけ多くの栄養を母親からもらおうとするからだ。ただしこの場合、父由来の遺伝子が母由来の遺伝子の働きを抑え込むのではない。母親は出産の負担を軽くするため、胎児が大きくなりすぎては困る。母体保護のため成長遺伝子を積極的に発現させないのだ。結果、母子共に健康が維持でき、ひいては個体の繁栄につながる。佐々木さんはこれを「父由来・母由来の遺伝子の協調と競争」と説明している。

ゲノムインプリンティングは、遺伝が済んだあとの遺伝子の働き。「エピジェネティクス」と呼ばれる分野のもので、がんの発生にも大きく関与していることで、ここ一〇年で注目を集め出した分野だ。

その後、佐々木さんは遺伝子が発現する・しないのメカニズムを明らかにし、日本のエピジェネティクスをリードしている。

興味の対象をシフトしながらも、研究の軸足は学生時代から一貫している。二〇一二年四月、九大生体防御医学研究所の所長に就任した現在も、マネジメントの合間を縫って時間を割り出し、遺伝の不思議解明に取り組んでいる。



新鮮な異分野

「純粋培養されるな」

失望の向こう側

――九州大学の医学部に進んだのは、なぜですか。

曾祖父の頃から医者の家系でした。私は高校まで文系科目が好きで、理系科目は必ずしも得意ではありませんでしたが、身近にお医者さんがいたせいか、医学に興味はありました。ただ、臨床医になるよりは、基礎研究に興味を持っていました。

――専門分野である分子生物学や遺伝への興味はいつからですか。

遺伝については、学部の生化学という科目で学び始めました。また組織学という科目で、顕微鏡で体の組織を見る機会があり、ピンクやブルーに染色されたいろいろな形や大きさの細胞を見て、とてもきれいだと感じたのを覚えています。生化学で遺伝子を学び、組織学で学んだ二五〇種類ほどあるという人体の細胞が一個の受精卵から分裂を繰り返してつくられることや、持っている遺伝子は同じなのに、その働きの組み合わせにより神経細胞になったり臓器の細胞になったりすることを想像し、遺伝子がどう働いたらそのように多様化するのか、そのことが分かったらすごいと漠然と思っていました。奇しくも分子生物学の世界で遺伝子工学や遺伝子の組み換えが行われ始めた頃でもあり、その後ヒトゲノム計画で日本のリーダーを務めた榊佳之先生の手ほどきを受け、遺伝の研究に進みました。

――学部生時代の興味を、その後もずっと追い続けているのですね。

学部を卒業して一度は家庭の事情で内科の研修医として働きましたが、一年後に初志貫徹しようと大学院に入学したことが、本格的に基礎研究への道に進んだ最初です。

――その後、研究テーマは今に至る。

大学院に入って、遺伝子が働くスイッチがどのようにオンオフするのか、分化のメカニズムを突きとめたいと思ったのですが、当時はまだ遺伝子の研究がそこまで進んでいませんでした。最初に与えられた研究も、ある遺伝病の原因とされる遺伝子を見つけ出すことで少々がっかりしたのですが、せっかくもらったテーマなので、これを徹底的に勉強して将来自分がやりたいことに役立てばいいなと思っていました。

遺伝子の協調と競争

――先生の研究では「エピジェネティクス」という言葉がよく出てきます。一般にはあまり馴染みのない言葉ですね。

「ジェネティクス」は遺伝学のこと。「エピ」は、「その後」という意味で、簡単に言えば、親から子への遺伝が終わったあと、遺伝子がどのような働きをするかを研究対象としています。父と母の双方から受け継いだ遺伝子を持つ受精卵の細胞は母親の体内で分化を繰り返し、その中で一度心臓になった細胞はその後はずっと心臓の細胞として分裂を続けます。それを未分化の初期状態に人工的に戻したものが例のｉＰＳ細胞ですが、心臓の細胞として分裂を続けるための遺伝子のメ

――その取り組みが一九八四年、国産初の遺伝子診断法の開発につながるのでしょうか。

その遺伝病の原因物質は分かっていたものの、遺伝子は採られていませんでした。そこで遺伝子を採って調べ、出生前でも診断できる技術を開発したのです。

カニズムが分かれば、がんを予防したり治せたりするわけです。

――エピジェネティクスに注目したのは、先ほどの「がっかりした研究」がきっかけですか。

その点は非常にラッキーだったと言えるのですが、付け加えると、あまりうまくいかなかった実験がきっかけなんです。研究対象とした遺伝病は、肝臓でつくられるタンパク質が原因でした。そこで、患者さんから病気の原因であるタンパク質の遺伝子を取り出して、ネズミに入れて病気のモデルをつくろうとしました。ところが、思うように遺伝子が働いてくれない。いろいろ原因を調べてみて分かったことは、外から入れた人間の遺伝子が、お父さんネズミを通して受け継ぐと働き、お母さんネズミからであれば働かない、ということ。遺伝子を受け継いだ子ネズミがオスかメスかではなく、父由来か母由来かで遺伝子が働くスイッチのオンオフが決まるのです。そんなことがあるのかと調べてみたら、それがエピジェネティクスの仕組みで起こることが分かりました。私はこれを「父由来の遺伝子と母由来の遺伝子の協調と競争」と呼んでいます。これは面白いと興味を持ち、遺伝病の研究はそっちのけにして、この研究をやりたいと申し出たら、榊先生が寛大に受け止めてくれ、エピジェネティクスを研究テーマとしました。

――その頃、エピジェネティクスという現象は、遺伝学で注目されていたのですか。

私が着目したのは一九八〇年代の後半ですが、その頃遺伝学や発生学では知られていましたが、医学をやっている人には馴染みがなかったと思います。国内の学会でネズミでそういう現象を見つけたことを発表した時も、「変わったことをやっていますね」という程度の反応だったように記憶しています。私が留学から帰ってきた九三年頃、これからはエピジェネティクスが大事な研究になりそうという雰囲気が出来つつあり、エピジェネティクスの分子メカニズムが解明され、さらにがんの発生に関わっていることが分かってきた九〇年代の後半になり、ようやく日本でも研究者が増え出しました。

――一〇年が経ち、ようやく仲間が出来た？

一九九八年、国立遺伝学研究所に移った頃から、大阪大学の蛋白質研究所にいらした田嶋正二先生と研究会を始めて、この分野を研究している若い研究者と情報交換をしたり議論をしたりする場が出来ました。これからはこの分野が大事だという思いを共有した研究者の集まりですから、数は少なくても議論が白熱し、非常に楽しかった。今はその集まりが母体となってエピジェネティクス研究会に発展しています。

――研究成果も着実に挙がっている？

私自身について言えば、二〇〇四年、父由来・母由来で遺伝子の働きの違いについて解明できました。それは、精子と卵子が持っているDNAのメチル化がその違いを生むことを証明したもので、『ネイチャー』に論文が掲載されました。これにより、エピジェネティクスにおいて、遺伝子のオンオフにおける分子メカニズムの一端を解き明かすことができました。エピジェネティクスの分野を扱う研究者も増え、一〇年前に比べれば研究の手法、それを実現する技術も着実に進歩してきています。

――ここ生体防御医学研究所には、医学だけでなく、理学、農学の研究者が集まっています。かつて所属した国立遺伝学研究所も、さまざまな分野の研究者が集まっています。そのような異種混合の環境は、先端研究を進めるうえでノイズが増えるといった影響はあり

学会で聴く〝もう一つ〟の話

ませんか。

影響はあります。ただし、それは間違いなくプラスの影響です。ここは医学の研究者とそれ以外の研究者がちょうど半々くらい。遺伝研はそもそも設立の目的が育種にあったので、農学、生物学の研究者が大半。病院もなければ、医者もいません。ただ、そういう畑違いの人がたくさんいる環境での研究は、私には合っていたと思います。医学部にいると、病気を治して人のために役立ちたいと強く意識しますが、理学の研究者は真理の追究を主な目的としています。同じ対象を見ていても、その違いはとても新鮮でした。

――もともとは文系気質とのことですが、自分の中に理系の医学とは異なる発想や思考を共存させることについては？

明らかに役立っていると言えるのは、文章を書くことを苦にしないことでしょうか。研究費をもらうための申請書、研究成果を発表する論文など、文章を書く機会は多いですし、その都度目的に応じた表現力が求められます。国語や英語が好きだったことが、今になって役立っていると思います。また、絵や写真が好きなのですが、そのためか、研究もイメージ化するというか、頭の中に図式が浮かんできますし、着手する際も闇雲には始められず、その手順や結果に応じた対応をあらかじめ無意識に図式化しています。案外、本当に得意なことは取っておいて、その脇あたりで仕事をするのがいいのかもしれませんね。

――異分野との接触は、若い研究者にも奨励しているのですか。

今の学会は規模が大きくなり、会場が分散され、いくつもの講演が並行して行われています。そこで自分の興味がある分野だけ講演を聴いて帰ってしまうのではなく、自分が知らないものや一見関係ないものにも好奇心を働かせ、時間を割いても、もう一つ話を聴いてみることが案外大事なのだと、学生にはよく言っています。私自身がこの年齢になって、純粋培養されることは積極的に避け、いろいろなものと触れ合う経験することがとても大事だとつくづく感じますし、その点でも遺伝研での一一年間はとても貴重な経験であり、間違いなく現在の財産になっていると思います。そして、私が生体防御医学研究所に呼ばれたのも、そうした異文化を持ち込むことが重要な役割の一つではないかと自覚しています。

――教育者としての基本姿勢ですね。

また、学会も超一流の研究者が集まるものに出て行くことを勧めています。若い時には敷居が高く感じられますし、それなりの成果を出していないと発表もしづらいものですが、そうした場での出会いは、必ず将来につながります。私も若い頃、少々背伸びをして一流の研究者が集まる学会に出て行きました。そこで出会った研究者とは、わずかの差で先に論文を発表されたこともあるライバルであり、共同研究者でもあり、今でも交流が続いています。

――所長としての課題は何でしょう。

今考えているのは、ここで進められているさまざまな分野の研究を集積し、細胞が持つ多様な分子情報を、最新の技術を使って統合し、病気を解析すること。いわゆるバイオインフォマティクスという分野ですが、それが実現すれば、例えば私たちの体内にあるがん抑制遺伝子が働かなくなる原因を、遺伝子、タンパク質、細胞などさまざまなレベルで解析することを可能にしたいと考えています。生体防御医学研究所は非常に元気のある組織ですから、研究面で心配はありません。ただ所長としては、研究を推進するための財政問題であるとか、また世の中全般の傾向ではありますが、大学院進学者や海外への留学者数が減っていることへの対応を考えなければいけません。生体防御という非常に大きいテーマの中で、若い研究者が自分の可能性を広げ、将来の理想を抱けるような環境づくりが大切です。そのためにも、それぞれの研究者が専門分野で世界に誇れる成果を出していくことを、焦らず、しかし確実に実現していきたいと思います。

DIRECTOR, MEDICAL INSTITUTE OF BIOREGULATION, KYUSHU UNIVERSITY / Hiroyuki Sasaki

1982年、九州大学医学部医学科卒業。九州大学病院での内科医勤務を経て、九州大学医学系学府（大学院）医科学専攻へ。'87年、同博士課程を修了し、九大遺伝情報実験施設助手に。その後、英国ケンブリッジAFRC動物生理学遺伝学研究所ポストドクトラルフェロー、九大遺伝情報実験施設助教授を経て、'98年、国立遺伝学研究所総合遺伝研究系人類遺伝研究部門教授、'99年研究主幹に。2010年、九州大学生体防御医学研究所教授、'11年副所長、'12年所長に就任する。医学博士。専門分野は分子生物学、人類遺伝学。一般向けの著書に『エピジェネティクス入門―三毛猫の模様はどう決まるのか』（2005年／岩波書店）。受賞歴に日本遺伝学会奨励賞（'97年）、日本人類遺伝学会賞（'09年）、日本遺伝学会木原賞（'12年）。出身高校は、福岡県立修猷館高等学校。

九州大学 生体防御医学研究所　http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/

Editorial Staff : Kenji DEYAMA (fun to view PRESENCE)
Art Director/Photographer : Nakaba KOWZU (CALLING)　Designer : Asami NARAOKA (CALLING)

DIRECTOR, MEDICAL INSTITUTE OF BIOREGULATION, KYUSHU UNIVERSITY / Hiroyuki Sasaki

1982年、九州大学医学部医学科卒業。九州大学病院での内科医勤務を経て、九州大学医学系学府(大学院)医科学専攻へ。'87年、同博士課程を修了し、九大遺伝情報実験施設助手に。その後、英国ケンブリッジAFRC動物生理学遺伝学研究所ポストドクトラルフェロー、九大遺伝情報実験施設助教授を経て、'98年、国立遺伝学研究所総合遺伝研究系人類遺伝研究部門教授、'99年研究主幹に。2010年、九州大学生体防御医学研究所教授、'11年副所長、'12年所長に就任する。医学博士。専門分野は分子生物学、人類遺伝学。一般向けの著書に『エピジェネティクス入門―三毛猫の模様はどう決まるのか』(2005年／岩波書店)。受賞歴に日本遺伝学会奨励賞('97年)、日本人類遺伝学会賞('09年)、日本遺伝学会木原賞('12年)。出身高校は、福岡県立修猷館高等学校。

九州大学 生体防御医学研究所　http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/