

## ニーレンバーグ博士を偲んで

金沢大学大学院医学系研究科脳細胞遺伝子学教授 東田 陽博

本会外国人名誉会員の Marshall Nirenberg 博士は、2010年1月15日ニューヨーク市で亡くなられた。1927年4月生まれであるので、享年82歳であった。

昨(2009)年の10月頃、ニーレンバーグ博士は職場の米国国立衛生研究所(NIH)の国立心肺血液研究所(NHLBI)の遺伝生化学部(Laboratory of Biochemical Genetics)のメンバーに、「3週間ほど前に直腸にがんが見つかり、手術不可能で肝臓にも転移しており、ニューヨークの Memorial Sloan-Kettering Cancer Center で抗がん療法をしてくるから」と自ら告げられたそうだ。ニーレンバーグ先生は、NIHの所長もした Varmus (1989年 Oncogene の研究でノーベル賞)が Sloan-Kettering 研究所の所長をしていることもあり、それを頼って入院された。私は、マーシャルのがんを聞いた時は大変おどろいたが、治療に関しては、再婚相手の Myrna Weissman 教授(コロンビア大学精神科で小児のうつなどの統計的研究で著名)がニューヨークに住んでおられることもあり、彼女に近くて、世界最高の治療を受けられる病院でもあるので、一番良い選択と、感じた。

実際、ニーレンバーグ先生は回復されワシントンに帰られた。11月12日にはアメリカ化学会が遺伝子暗号解読(Deciphering the Genetic Code)50年を記念し、ニーレンバーグ先生の発見を化学史上の大成果として NIH で表彰のシンポジウムを行った。ニーレンバーグ先生はその会で、遺伝子暗号解読に携わった人々について話をされた(Trends in Biochemistry 29, 46-54, 2004 に書かれている内容)。その事を知り、少しでも長く生きられるように期待し、御病気からの完全な回復を祈ったものだった。

しかし、1月16日に研究室の主任研究員の Alessandra Rovescalli から “I am very very sad to notify you that our beloved friend, Marshall passed away yesterday after a bald fight with cancer He did not suffer and was in the warmth of his family in N. Y ” というメールが届きニーレンバーグ先生の死を知った。2日後にはお葬式の前夜に Myrna さんから “It is with profound sadness that I inform you that Marshall died Friday January 15 after a short illness of cancer I remember our visit to Japan and your visits to our home in Maryland with pleasure ” とのメールを受け取り、本当と実感し涙した。

ニーレンバーグ先生は、背の高い大柄な体型でかつ、誰が見てもハンサムな顔立ちであった。少し顔をかたむけうなずきながら、もの静かに丁寧にしゃべられた。

ニューヨークで衣類の製造とアメリカ国内へ販売をされていた御両親が、リウマチにかかった少年のマーシャルの転地療法のため、1941年(当時は宇宙基地やデズーランドもない)フロリダのオーランドに移られたと聞いている。そこで、のびのびと自然とともに成長されたようである。ニーレンバーグ先生は1977年(53歳の)夏、突然、腹部の激痛のため、NIH横のサーバンホスピタルに緊急入院された事があった。結果的には単純な胆石であったのだが、膵臓や胆管のがんが併発していないかずいぶん心配したことがあった。それ以来30年余も、我々は絶えずご病気される事を恐れていた様に思う。夜昼逆転の生活をされていたので、少し蒼白であったことも影響して、快活な感じよりも、弱い印象を得ていたのかもしれない。

ニーレンバーグ先生の御業績や本会への御貢献については、本号の永津俊治先生の追悼文に書かれているところでもあり、また、外国人名誉会員に推挙したいきさつも含めて、平成14年(2002年)12月発行の神経化学41巻4号482-493ページに掲載されているので、興味のある方は改めて読んでいただきたい。

私が、ニーレンバーグ博士の研究に興味を持ったのは、天野(二化成生命研)先生が書かれた「神経生物学を拓く」という、(今はなくなった)自然という雑誌に書かれたニューロプラストーマのクローニングやニューロプラストーマとグリオマ雑種細胞の話を読んだからであった。Neurobiologyという言葉が使われはじめ、神経研究が生物学研究の一部を獲得する頃であった。私が岐阜大学の学生として渡辺悟教授と院生として名古屋大学の御手洗教授に指導を受け、脳のグリア細胞から細胞内電位を記録する研究をしていたこともあり、ニューロンとグリアが一つの細胞に融合されていれば、最高に面白い研究ができると考えたからであった。永津先生の御紹介で、ニーレンバーグ研究室にVisiting Fellowとして留学できたのは1976年5月の事だった。東大農学部から留学していた松沢さんが、ニューロプラストーマ細胞でムスカリン受容体刺激によりサイクリックGMPが200倍も上昇する事を報告し、帰国した後に空いた席に入れてもらった。

今でこそ、神経腫瘍培養細胞での研究は、vivoを反映しないとして、Primary cultureで仕事をするようになったが、1970年代のニューロプラストーマの培養は、一つの大きな方向性を持った研究であった。タンパク質合成を含む細胞内代謝生化学が完成し、膜生化学や細胞間コミュニケーションの生化学へと移行する時期で、大腸菌からは哺乳動物細胞への研究対象の移行、ダルベッコによる動物培養条件の普遍化や、染色体セグレーションによりヒト遺伝子の特定番号の染色体への同定、(阪大岡田先生の見つけられた)センダイウイルスによる細胞融合の応用など、神経腫瘍培養系は生物学の重要な要素が全て入り込んだ系であった。それら一つ一つをわくわくしながら理解していった事を覚えている。

私がニーレンバーグ博士の研究室に留学したのは、1976年で、行った時は、Gタンパク質でノーベル賞を受賞したA. Gilman教授は既にノースカロライナへ去っていた。後に、カルシウムやナトリウムチャネルのタンパク質を麦芽胚のアグルテネーションのアフィーターカラムで精製し、生化学的に初めて同定すると共に、サブユニットの存在を予言する事になるW Catterallが、医局長的な立場でラボのランチセミナーの順番を決めたりしていた。毎週金曜日の午前中は、マーシャルの研究グループのリサーチプログレスセミナーがあった。午後から出勤する事が常であったマーシャルも金曜日だけは午前中から出勤していた。

ニューロプラストーマ融合雑種細胞は、染色体的には4倍体弱で、染色体的な発見はなかったが、そのかわり丈夫であった。そして、均一細胞集団として、神経伝達物質受容体と受容体信号系の神経化学研究分野で大変役立った。ニーレンバーグ先生の得た結論は二つあったと思う。一つは、オビエトなどの耐性をサイクリックAMPの低下後の上昇という動態で(生化学的に)示した事であった。二つ目は、神経細胞への分化において、カリウムチャネルの出現<神経突起伸長<アセチルコリンエステラーゼの活性<ニューロフィブリル<ナトリウムチャネルの出現、へと成熟していくという結論を得た事であったと思う。

遺伝子暗号解読後のニーレンバーグ先生の研究は、記憶の解読へ向かったわけであるが、その方法は先端の研究をいち早く取り入れ、神経系で徹底的に研究するというものであったと言える。ミルシュタインによるモノクローナル抗体作成法の発見直後にそれを応用し、網膜やニューロプラストーマの細胞表面膜分子に対する抗体を作成した。網膜では、トッブという分子が勾配をもって発現していた事から、位置情報を荷っていると主張された。また、マーシャルは1980年頃、それら数多くのモノクローナル抗体が機能抗体として使え、神経機能分子、特にカルシウムチャネルや受容体の遺伝子クローニングに使えるの

ではないか、と予測したようだ。松山での神経化学会に来日された時、マーシャルからシナプス形成やシナプス伝達効率を変化させる事を指標にアッセイするので、東田に再度 NIH に来るようにと要請された。上司の三木教授や永津先生の御了解を得て NIH にアッセイのため 4 ヶ月留学した。自分が必要とされている事を感じ、感激した事を覚えている。3 度目の留学中 (1984-87 年) のある時、「国師二喚」中国の皇帝を指導的立場の師がその弟子を 3 回召回し、難問について質したところ、その弟子は 3 度答えを出し、師は弟子を認めた」という言葉を見つけた時、それをマーシャルと自分に準えた事がある。

1985 年頃の私は、名古屋大学の生理学教室が痛みとブラジキニンについて研究していた関係でブラジキニンに興味をもち、岐阜大学生化学の野沢教授と PI 代謝の研究を重ねた上で、ロンドン大学のブラウン教授と NIH ニーレンバグ研究室で電気生理学的な研究を推し進めていた。その時、ニーレンバグ先生の指示でポストドクの一人がブラジキニン PI 反応を指標にプールしたコロニーの中からシャレ内でブラジキニン受容体遺伝子のクローニングを試みた事があった。結果は失敗であったが、その後、Ca 濃度を光で測る事が出来るようになり、Julius がセロトニン 3 型受容体やカプサイシン受容体のクローニングに Ca 濃度上昇を指標に成功した事を思えば、考え方は正しかったが、方法がいつて来ていなかったのだった。

以上の研究や、さらにニーレンバグ先生が手がけられた、G タンパク質の性質や Gs のクローニングの研究は Gilman や Rodbell の、Homeobox 分子の NK2 は Nusslein-Volhard の、RNAi による神経形成遺伝子包括探索研究は Fire と Mello のそれぞれのノベル賞受賞に先立つ数年前からそれぞれ始められた実験であった。画期的な方法の中から、「記憶」の神経化学の研究が大ブレイクするのではないかと、最先端を走ってこられた。横から見ていると、アメリカが世界の警察国家であるように、ニーレンバグ先生は米国国立の医学生物学研究所 (NIH) にどっしりと腰を落ち着けて研究され続け、自身への研究への応用とともに、世界の最重要研究成果の真偽の検査官の役をされていたような気がしてならない。

日本神経化学会 2003 年新潟大会で、名誉会員の受諾記念講演をされた時は、Myrna さんとともに来日された。それは、お二人にとっては、新婚旅行をかねていた。マーシャルから、Myrna さんとの再婚を内明けられ、「ニューヨークとワシントンとの 2 重生活になるが、なり立つかね？」と真顔で (2 重生活を 30 年来して来た東田に) 尋ねられた事があった。再婚は「本当に幸せになれると感じられるのなら、いいんじゃないですか！2 重生活も気持ちの切り替えができるので、良い面も有ります」と、まるでどちらが、人生を長く生きてきたかわからないように解答した事を思い出す。最初の来日も、2 回目の来日でも、金沢大学で講演をしていただいた。その功績で、金沢大学名誉博士号をお贈りした。おもてなしとしては、裏千家の本格的なお茶会を兼六園と料亭「つる好」のお茶室で行なった。千家 3 代目千宗室直筆という掛け軸や (100 万円とお聞きした) 茶碗で和敬清寂の本当の日本の神髄を堪能していただいた。お茶会の写真は NIH の web サイトの Profiles in Science, National Library of Medicine (<http://profiles.nlm.nih.gov/JJ/B/B/C/N/>) 中で見る事ができるし、日本生理学雑誌 66 巻 3 号 77-78 (2004) にも書いておいた。晩年の 4 年間、バイタリティーあふれる Myrna さんと、ニューヨークとワシントン間の移動のみならず、世界のあちこちに旅されるなど、人生を楽しく過ごされた様に思う。(50 歳になられた頃からしか知らなくても) 厳しい求道者の研究生活をされ続けたニーレンバグ先生の (本来持っておられたであろう) 快活で、陽気で、(空港に迎えにきてくださったり新居に招待してくださるなど) 親切な面を晩年に知り得た。

ニーレンバグ先生の死は悲しいことでもあり、本会にとっても最大の損失で有るにちがいない。しかし、神経化学会の若いメンバーにとっては、ニーレンバグ博士がついに完全には成し遂げられなかった記憶の解明 (Decoding of Memory) に、彼の死を乗り越えて進んで行かねばならないという知らせでもある。マーシャルが (Review を書くのをことわりその代わりに) Interview を受けられた時の記事 (Nature Rev Mol. Cell Biol. 9, 190-191, 2008) にあるように、「研究をしつづけて、発見することは楽しいこと」を

我々が実践する時が来た。

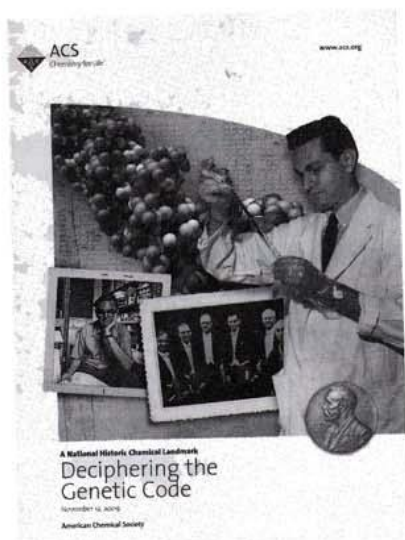


図1 2009年11月12日にアメリカ化学会がNIHで開いた、「Deciphering the Genetic Code」の集まりで使われたパンフレットの表紙。

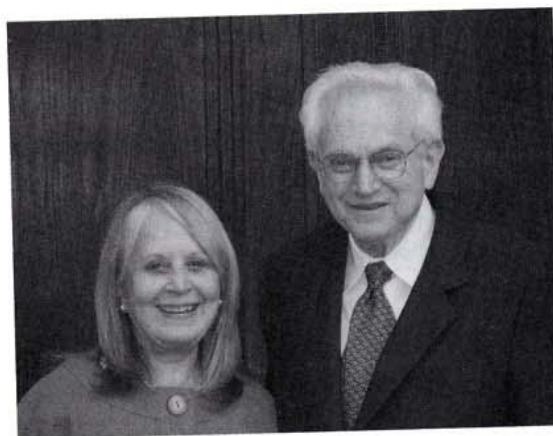


図2 2008年5月27日 自宅玄関前にて Myrnaさんと。イスラエル大使館でのイスラエルの科学研究へのFund raisingの夕食会に二人して出かけられる直前。その夜東田は自宅の留守番をした。