

【名誉会員寄稿文】

老いの遍歴

森 望

福岡国際医療福祉大学医療学部

1. 駒場：明日檜

まだ先が見えなかった。駅の改札を出て左手に階段を降りると、目の前には正門と時計台がある。その前にも先にも、無数の立て看板が立ち並んでいた。大学紛争後の残党たちがヘルメットをかぶって自らの主張をがなりたてている。毎朝それをかすめるようにすり抜けては、ただただ講義室をめざす。新しい学びは刺激的だったが、迷いもあった。書店で手にしたジャンクリストフが頭から離れず、大学に行けない日々もあった。何が大事なのか、何が必要なのか、幾つもの問いはあっても、まともな答えは何もなかった。夏の緑の木漏れ日の先に何かがある。けれどもそれが滲んで何なのかよくわからない。そんな駆け出しの日々だった。

2. 本郷：金銀杏

居場所があった。それは幸いだった。最初は地下の隅の湿っぽい研究室。ハエの蛆虫の部屋のすぐ横で、はじめて実験というものに手を染めた。考えて、計画し、そしてとにかくやってみる。その繰り返しの途中で、喜びを感じた。試行錯誤の袋小路の中から、時にぼろんと宝物が落ちた。日々の小さなアイデア、日々の小さな結果が、つましい生活の支えとなった。結果の積み重ねが、いつか活字になって出版された。自分にとって二つ目の論文には大きな思い入れがある。レスリー・オーゲルの老化のエラーカストロフ説、それを実験的に否定した最初の論文となった (Mori et al., Mech. Ageing Dev., 1979)。

大学院の途中で中退をした。付いていた助手の後藤先生が東邦大へ異動となった。ドクターのない身分だったが、研究を続けながら給料がもらえるのならと、東邦大と一緒に移ることを決心した。

3. 東邦：花楽園

私立の薬学部は楽園である。移籍した春の入学式の日には紅白の饅頭が配られた。そして、4年生の教室配属。

そこに来た20人のうち19人が女学生だった。思えば、辞令交付の日、貫禄ある女性の薬学部長の先生から言われたことは忘れない。「森先生は独身ですね。。。気をつけてくださいね。」「はあ。」

人工的なポリUを鋳型にした実験系ではエラー頻度が百分の一である。生体内では数千個に一回のエラーしかない。ナチュラルなmRNAを使わないといけないのだろう。そう思っていた矢先に、ある年の生化学会で村松正美 (当時、癌研究所部長) の講演を聞いた。プロタミンの遺伝子。それは31個のアミノ酸で構成される小さな蛋白質。そのうち24個がアルギニン。だが同類の塩基性のアミノ酸であるリジンは全くない。これだ!と思った。津田沼から黄色い電車と紅い電車を乗り継いで西の山奥まで行った。奥多摩の東京都の水産試験場でニジマスの精巢をもらう。そこからプロタミンのmRNAを精製して、試験管内の蛋白質合成系に入れてみた。エラーは数千に一回 (Mori et al., Biochemistry, 1985)。予想が的中した。だが、そのようなより vivoに近い実験系で老若マウスのリボソームを比較しても、エラー頻度は変わらなかった (Mori et al., Mech. Ageing Dev., 1983)。老化の研究に見切りをつけて、アメリカへ渡る決意をした。

4. 渡米：夢大陸

当時は誰もがアメリカをめざした。研究者になろうとすれば、誰もがそう思った。一ドルが240円。どうこう叫ばなくてもアメリカが世界一。そんな時代だった。9月末の旅立ちの日、多くの友が成田の空港に来てくれた。メールもチャットもない時代。人が人らしくじかに接する、ありがたい時代だった。片道切符でロサンゼルスへ飛んだ。眠れない短い夜が明けると、まばゆいカリフォルニアの光の中にいた (生田哲著『サイエンティストになるには』第1章、ペリかん社)。

5. COH：大進化

ロサンゼルス平野の北縁にはサンガブリエル山脈が連なっている。その山裾にデュアルテという町がある。そこにある小さな研究所、City of Hope。大野乾 (Dr. Susumu Ohno) の下へ留学した。遺伝子の進化を考える。大野先生はもっぱら免疫系の起源を考えていた。自分は初期遺伝子の進化に興味があった。生命の大元は何か? 何が最初の遺伝子だったのか? 初期の遺伝子発現系はどういうものだったのか? 神経系の起源は何か? そんな

連絡先：森 望

〒814-0001 福岡市早良区百道浜 6-40

TEL : 092-832-1200

FAX : 092-832-1167

E-mail : morinosm@takagigakuen.ac.jp

なことに興味があった。午前中は1階のDr. Ohnoの隣の部屋で壮大な進化について考えていた。午後は分子生物学の修行、2階のArt Riggsのラボでいわゆる遺伝子クローニングをした。デスクサイドにもベンチサイドにも自由に研究する時間、それがたっぷりであった。そして自分なりの答えを出していった(森 & 大野, 現代化学, 1985; Mori, Viva Origino, 1987; Mori et al., PNAS, 1987; Mori, Naturwissenschaften, 1993)。

6. Caltech : 科学者群像

頭の中では壮大な進化論がめぐって、その断片を論文化してみても、それは所詮「仮説」の域をでない。夢物語は面白いけれど、堅実な科学ではない。そう思い直して、再び実験科学に戻ろうと決意した。では、何をやるか? 免疫、癌、発生、老化、何でもよかった。利根川進と出会い、マーク小西と話をし、結局、自分にとって神経科学、Neuroscienceそこに大きな魅力を感じた。そしてCaltechへ移ることを決めた。

自分より年下のDavid Anderson、その研究室の立ち上げの最初のポストドクとなった。神経の遺伝子がどうして神経細胞だけで発現するのか? その根幹にせまる転写制御エレメントを見つけて、「神経選択的サイレンサー」(NRSE)と名付けた(Mori et al., Neuron, 1990; Mori et al., Neuron, 1992; Li et al., PNAS, 1993; 森, 実験医学, 1997)。

Caltechではいろんな人に会った。春にはリチャード・ファインマンの葬儀、ライナス・ポーリングの85歳の誕生日記念シンポジウム、その座長にきたフランシス・クリック、秋にはジム・ワトソンの講演会。マックス・デリュブリュックの孫がとなりのビルに、ライナス・ポーリングの孫は同じ神経科学の2階にいた。そういう天才たちと接しながら、またCaltechのBookstoreで本を漁る中で、「研究」だけでなく、「科学すること」の意味が見えてきた。リサーチではなくサイエンス、それを意識するようになった。

7. USC : 小城主

Caltechでの3年半でNeuron 5報とCold Spring Harbor Symposiumの総説一つを稼いだ。そのおかげで、ロサンゼルスダウンタウンにある私立の名門、南カリフォルニア大学の老年学研究所(Andrus Gerontology Center)の職を得た。競争率は162倍だった。そこは全米で最初に老年学で学位をだした大学院、Leonard Davis School of Gerontologyもあった。

Assistant Professor、小さいながらも独立した研究室ポストである。もらった4つの部屋のスペースデザインをし、NIHと民間の研究費申請をいくつも出して、そしてポストドク3人とテクニシャン2人を雇った。はじめてのラボ。Davis Schoolからは日本人と中国人の院生が来てくれた。廊下では英語で立ち話をし、夢も英語でみる。そんな時代が自分にもあったことが今ではとても不思議に思う。駒場での木漏れ日の先の風景、その時感じた遠い未来も、いま想う遠い過去も、キラキラと淡く滲

んで思い出に霞んでいる。

ラボの基本テーマは老化脳での可塑性低下の分子基盤を探ることとした(Mori, Age and Ageing, 1993)。5年半で18報ほどを取りまとめた。その中には当時サンディエゴのUCSDで、のちにガンショットで殺されたTsunao Saitohとの共同研究もあった(Okazaki et al., Neurobiol. Aging, 1995; Jin et al., Neurobiol. Aging, 1996)。

8. さきがけ : 一匹狼

ある年の年末、USCのラボをたたんで、研究資材を108箱のダンボールに詰めて、ロングビーチの港から船で運んだ。その船は神戸港へ入る予定だったが、1月17日の震災で、途中、航路を横浜へ変えた。そこで陸揚げされたのだが、3月20日にオウム真理教の地下鉄サリン事件が起きた。なにやら個人名で試薬類の入った輸用品はしばらくは差し押さえとなってしまった。疑念をかけられる筋合いはないのだが、とにかく、5月ころになってようやく試薬類も届いた。

場所は関西学研都市、いわゆる「けいはんな」(京阪奈)。奈良と京都の境にできたあたらしい学研都市である。その中心のけいはんなプラザにラボを借りた。所属は当時の新技術事業団(現在のJST, 科学技術振興機構)、さきがけ研究21、「遺伝と変化」領域の研究者である。研究場所と給与をくれて、それにあと年に一千万円の研究費がつく。ただし、3年期限。近くの奈良先端科学技術大学院大学の知人から学生二人を分けてもらって、あとテクニシャン兼秘書を一人雇った。USCのときよりだいぶ小さくはなったが、再びラボを始めた。レンタルラボの一匹狼。全国にちらばった「遺伝と変化」の仲間と年に2回研究報告会を重ねながら切磋琢磨する。そんな仲間の一人に京大から神戸の発生研にいった笹井芳樹がいた。小保方晴子の妙な事件でとてつもない才能の持ち主を失ってしまった。

さきがけの研究者には自由があった。だが、その一方で3年という期限の中で先の不安も大きい。そんな中で先端大からの二人の学生と奮闘したのは、Caltech時代にみついていた神経選択的サイレンサーエレメントNRSE、それに結合して神経特異的な遺伝子発現を規定する転写因子NRSF。それがどうDNAに結合するか、そしてそれがいかにして転写抑制を起こすのか、その核心的メカニズムを明らかにすることができた(Naruse et al., PNAS, 1999)。

9. 長寿研 : 分子遺伝

京阪奈で奮闘していたそんなある日、いいタイミングで国の老化研究所の公募が目に入った。国立療養所中部病院、長寿医療研究センター、今はナショナルセンターになっているが、当時はそんな名前のところだった。8部門構成で稼働する老化と長寿をターゲットにした研究所。文科省ではなく厚労省の所管である。だから、医療面での貢献が期待されている。私はもっぱら基礎の人間でMDの素養もなかったが、何とか分子遺伝学研究室

に滑り込んだ。1部2室、つまり、部長の下に二人の室長がとれる、そしてその下に数人の流動研究員の採用が可能だ。大きなプロジェクト構想もふくらんだ。毎日が「取らぬ狸の皮算用」だった。看板が「分子遺伝」だからマウスの遺伝子ノックアウトを活用しよう。そして老化制御や寿命制御を探る、それをラボの基本姿勢とした (Mori, Mech. Ageing Dev., 1997)。新設の空っぽの研究部をあっという間に十数名から二十名ほどのラボに仕立てていった。

寿命制御にからむ FOXO1、エネルギー代謝に重要な UCP1、機能不明だが神経制御に何かしているような N-Shc、それらの遺伝子ノックアウトを作ったり入手したりして、多面的な研究を、そこに参画してくれた若手と一緒に、時に喧々諤々の議論をしながら進めていった。たくさんの研究をしたが、めばしいものは FOXO1 遺伝子欠損マウスの樹立 (Furuyama et al., J. Biol. Chem., 2004) と UCP1 遺伝子欠損と肥満との関係 (Kontani et al., Aging Cell, 2005)、N-Shc 遺伝子欠損での海馬の学習記憶能力の亢進 (Miyamoto et al., J. Neurosci., 2005) だろう。

10. 戦略：脳を守る

一億円を5年間、そんなに研究費があったら「天国」と思うかもしれない。しかし、そのノルマを思えばそれは「地獄」でもあった。京阪奈のさきがけのあと、同じ JST の大型研究費の戦略 (戦略的基礎研究推進事業 (CREST) をとった。「脳を守る」分野での第1期での採択である。そのおかげで長寿研の分子遺伝を中心に国内数カ所との共同研究体制を組んで、効率的な研究推進が可能となった。その間、神経選択的サイレンサーの発見の元となった神経特異的遺伝子 SCG10 の機能が微小管の崩壊制御であることを見出したことは大きかった (Mori and Morii, J. Neurosci. Res., 2002)。転写因子 NRSF、シグナル伝達 N-Shc、そして神経微小管制御 SCG10、この三本柱を中心に老化神経の保護の仕組みに切り込んでいった。

研究費をもらえば報告書を書く。報告書を書くまでには論文を確実にしておかなくては、書くものも書けない。研究員は自由にやっていたが、ボスはキリキリである。長く研究人生を送っていて、自分なりの自覚があった。「百万円はインパクト1」、つまり、「百万円の研究費をもらったら、インパクトファクター1の論文を返せ」、それが自分なりの信条だった。「一千万円ももらったらインパクト10」、つまり JBC 2本か PNAS 一報くらいは出せよ、ということである。年に一億円、実はその半分は研究員やテクニシャンの人件費に消えるのだが、それでもインパクト50を思い、JSTの報告会へ行かなくてはならない年度末は、苦しい思いで胃が痛かった。さきがけは楽しんだが、戦略は苦しかった。

11. 長崎：第一解剖

長崎は日本の西海岸である。初めて降り立った空港にはカリフォルニアの陽光があふれていた。米国での十年

の日々をまた思い返しながら新しい科学ができる。そんな思いが膨らんだ。担当したのは第一解剖、神経解剖を主体とする教室である。教育は神経解剖の講義と脳解剖実習。研究は何でもよかったのだが、戦略研究の延長線上で「老化脳」を看板とした。「老・脳・寿：老いをみつめる脳科学」、その名の下に3つ、4つのテーマを散りばめた。神経可塑性、神経変性、神経保護、そして寿命制御。

自らの研究以外に老化研究の日韓連携に力を尽くした。アジア研究教育拠点事業という日本学術振興会からの支援も得て、2006年からほぼ十年、AACL (Asian Aging Core for Longevity) というディスカッションフォーラムを立ち上げた。日韓の中堅、若手など多くの研究者に議論の場を提供し、共同研究の芽を広げるようサポートした。自分の教室との連携にはこだわらず、自由な研究交流の世話役に徹した。その研究連携の進展の一部については Springer 社からの書籍としてとりまとめた ("Aging Mechanisms --- Longevity, Metabolism, and Brain Aging", N. Mori and I. Mook-Jung eds., Springer, 2015)。

12. 交錯：幻のセレンディピティー

自分たちの論文が形になったときはうれしいものだが、長い科学人生の中で、他人の論文に唖然とさせられることが何度かあった。

USC にいた頃、ヒトの脳内で低レベルで発現している遺伝子の中から未知のアダプター蛋白質を見つけていた。脳の神経細胞だけで出ていることも知って N-Shc と名付けていたが、京阪奈の時代に論文にした (Nakamura et al., Oncogene, 1996)。その後、長寿研へ移って、その研究も続けていたのだが、晩秋のある日、Nature に p66-Shc が寿命遺伝子だという論文が出た (Migliaccio et al., Nature 402, 309-313, 1999)。N-Shc に相同性の高い非神経性のホモログが寿命遺伝子！ミラノの癌研究所の Pelicci のラボからのニュースだった。自分が手にして神経機能を追っていたもの、そのホモログが寿命を変える。予想だにしない結果だった。

Caltech 時代に見つけた神経選択的サイレンサーを元にして、京阪奈の時代に神経発生で神経遺伝子を統括的に制御する重要な転写因子、NRSF をとった。そして転写抑制機構の核心をつかんだ。NRSF が mSin3 と結合することでヒストン構造を変える。それで発現するかしないかが決まる。その後、長寿研でも長崎大でも NRSF の研究を続けたが、神経分化の視点での研究から抜け出せずにいた。世の中が小保方問題で揺れた 2014 年の春、あの小保方論文と同じく Nature の article に、ハーバード大学の Bruce Yankner のラボからヒトの老化脳の統括的制御因子としての REST 論文が出た (Lu et al., Nature 507, 448-454, 2014)。その REST とは、私が延々と神経発生時の分化制御因子として捉えてきた NRSF そのものである。米国の西海岸では NRSF と呼び、東海岸では REST と呼んでいた。NRSF/REST、それがヒトの老化脳でアルツハイマー病などの神経変性になる

のを抑えている。REST は老化脳の守護神である。しかも線虫モデルでは REST ホモログが寿命を変える。そんなデータもあった。驚いたなどというレベルではなかった。お前は本当に老化研究者なのか？その論文を目にした日は、自分の無能さに愕然とした。

だが、この二つの事例は、これも科学の偶然というもののなのだろう。神様はよくも悪しくも、努力した人に栄光を与える。自分には運と努力が少しだけ足りなかった。そう反省もしている。

しかし、これですべてが終わったわけではない。Yankner 論文での REST 発現の実体が実はまだ不明なのである。おそらくは神経特異的なバリエーションがからんでいる。そこを追究してゆけばまた先で老化脳の謎解きの核心につながるだろう。基礎老化の次世代がこういう問題にも興味を抱いてチャレンジしてくれればと願っている。

13. 余生：真の老化研究者

研究者は常に前を向くものだ。前途には未知の世界が広がっている。もう研究の現場や実働部隊から除外宣告を受けた老齡研究者は、囚らずも後ろを振り返ってしまう。もう前には自分が切り開ける世界がほとんどなくなってしまった。少し寂しくもあり、また無念にも思う。振り返れば上述のように 35 歳から 30 年、4 つの研究室を立ち上げた。そして、そこに集ってくれた若い人たちと一緒に老化の研究に勤しんだ。関係のいい時も悪い時もいろいろあったが、たくさんの業績はその議論の賜物である。数えてみれば、その 4 つの研究室からこれまでに 9 人の教授と 4 人の准教授、それと一人の国会議員(参

議院議員)が誕生していた。人を育てたつもりはないが、人は自然と育つものだ。

基礎老化学会に長年、もう 40 年以上も関わってきた。まだ「学会」になる前の「研究会」の時代、その第 1 回目から参加している。先日、この学会誌の編集委員会から、新しく名誉会員になったから寄稿文を書くようにと連絡があった。これも名誉なことと引き受けはしたが、この節目に何を書こうかと改まって考えると迷いに迷った。結局はこの学会の主題である老化研究に始まり、途中、紆余曲折を経ながらも、結果的には老化脳の研究へと舞い戻ってきた自分の研究史を手短かにとりまとめることとした。後進の会員諸氏の参考になるかどうか、とても拙い思いが残りはするが、こうして老化の研究畑を歩いてきた古いぼれの生き様をみて、良くも悪くも参考にさせていただければ幸いである。

定年前の昨秋、もうこれが最後かと思いながらサンディエゴでの北米神経科学学会に参加した。広いポスター会場の片隅に NIA、米国の老化研究機構の小さなブースがあった。そこで手にしたバッジがある。“I Am An Aging Neuroscientist”、それを堂々とする年代になってしまった。老化脳を研究しながら、いつのまにか自分の脳が老化脳になってしまった。だからもう後進に道をゆずる。自分がいてもいなくても世の中は回ってゆくものだ。

古いぬとてなどか我が身をせめきけむ

老いずは今日にあはましものか

藤原敏行 (古今和歌集 903)

