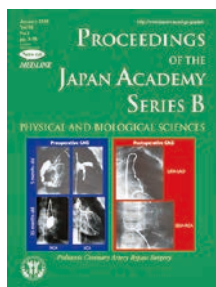


PJA No.11 News Letter

<http://www.japan-acad.go.jp/pjab> 日本学士院

Proceedings of the Japan Academy, Ser. B ニュースレター



目次

挨拶	1
インタビュー 大隅良典氏	1
トピックス 日本の研究者たちが主導したカイコの 性決定研究	7
Vol. 94 掲載論文紹介	9
Proceedings of the Japan Academy, Ser. B について	12
Editorial Board	12

挨拶

Editor-in-Chief
大塚 正徳

最近数年のPJABの冊子をみると総説が掲載論文の80%以上を占めることが分かります。私はこれに加えて、あるいはそれ以上に、原著論文、速報がもっとあっても良いのではないかと思います。10年以上前は原著論文、速報が主体でした。日本の研究者が何か大きな発見をして世界に発信しようとしたとき、PJABに投稿を考えるようになってほしいと思います。とくに広い専門分野の読者に読んでほしいときにPJABは適しています。このような投稿に備えて、PJABとしては世界への発信力を高め、また出版までの期間を短縮しなければなりません。最近PJABが改革したこととして、全論文を英文校閲にかけること、必要に応じカラー印刷代を援助すること、ムービーなど supplementary information をネットに公開することなどがあります。出版までの期間の短縮は今後の大きな努力目標です。世界の研究者が日本の最先端の研究を知ろうとしたときPJABを見るようになって欲しいと思います。

生物が細胞内でタンパク質を分解して再利用する「オートファジー（自食作用）」を酵母細胞で発見し、この働きに不可欠な遺伝子を特定するなど、そのメカニズムを分子レベルで解明した功績により、2016年ノーベル生理学・医学賞を受賞した大隅良典・東京工業大学科学技術創生研究院名誉教授。近年、自然科学分野のノーベル賞は複数（各分野で受賞できる最大数は3名）での受賞が多い中、1987年

インタビュー

大隅良典

×

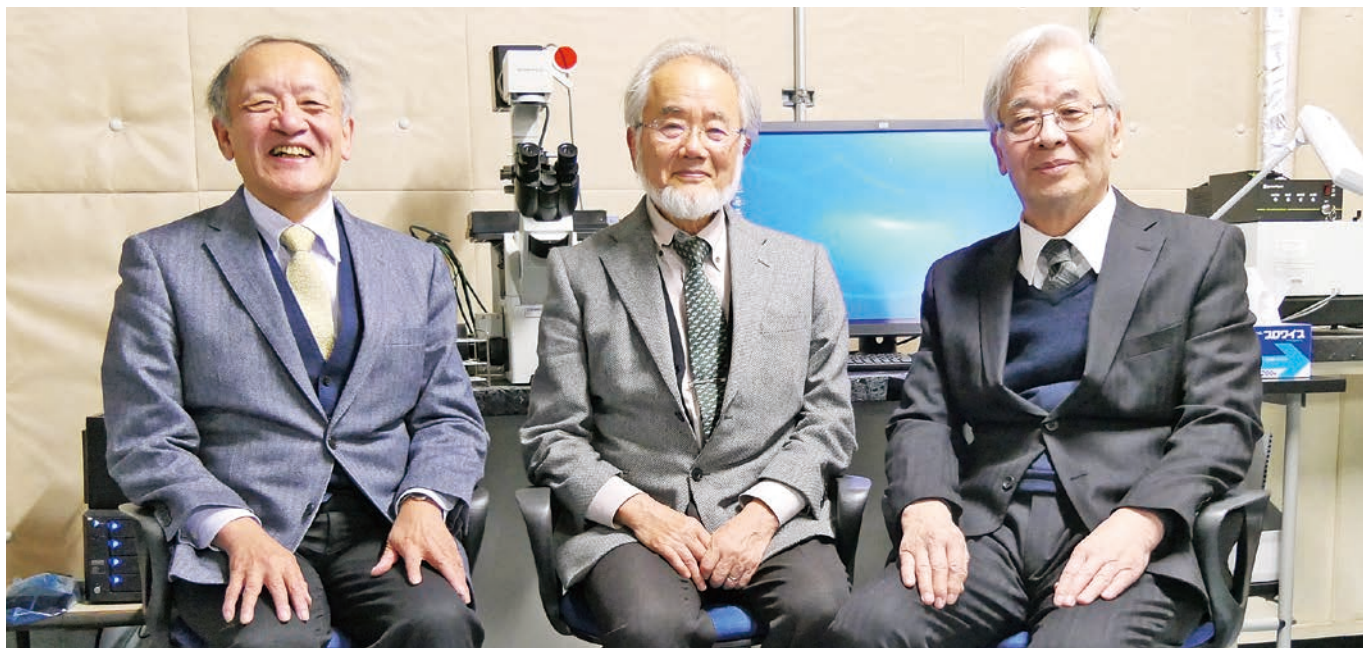
(聞き手)

黒岩常祥

長田重一

の利根川進博士以来の日本人単独受賞でした。オートファジーはヒトのがんや老化の抑制に関わることも判明しており、医学的研究につながる期待も持たれています。大隅教授のその後の研究や、厳しい環境にある昨今の基礎研究分野の問題などについて、日本学士院会員の黒岩常祥・東京大学名誉教授と長田重一・大阪大学名誉教授がインタビューしました。

左より長田重一氏、大隅良典氏、黒岩常祥氏
東京工業大学大隅研究室にて





酵母の研究を始めた経緯

長田 ノーベル賞を受賞されて2年が経ち、ようやく落ち着かれた頃でしょうか。

大隅 いや（笑）まだまだ忙しい毎日です。それに実は昨春、8時間半をかけて首と腰の手術をしたんです。

長田 いわゆる腰痛ですか。

大隅 ええ。よくなってきたかなと思う頃に予定が入るんですよ。飛行機や新幹線に乗ると後でダメージが来るので、この2年間で海外には3、4回しか出ていません。講演も数多く行っていますが、若い中高生の中に、熱心な子がいたりすると、楽しいんですね。

黒岩 オートファジーの前に、酵母を始めた経緯からうかがいましょうか。

大隅 私は東大理科II類に入学して、教養学部の新設された基礎科学科を1968年に卒業しました。その頃の分子生物学者は、ほぼ全員が大腸菌の研究者で、私は大腸菌でタンパク合成の研究をしていたんです。

長田 今堀和友先生のもとで？

大隅 ええ。当時もそれほど就職先があったわけではなく、今堀先生から「海外に行ってきたらどうだ」と言われて、米ロックフェラー大学のジェラルド・エーデルマン*1の研究室を紹介

されました。私は免疫細胞が活性化して細胞分裂が始まるメカニズムを調べるようになっていた。ところが行ってみたら、エーデルマンに「私のラボはこれから発生生物学のラボにする。ついてはマウスの初期発生から最後までをやるから、君は受精の系を立ち上げろ」と言われたんですよ。

長田 人工授精ということですか？

黒岩 日本では全然やっていなかったんでしょう？

大隅 ええ。大腸菌からいきなりマウスですからね。技術自体はそんなに難しくなかったのですが、せいぜい数十個の卵を前にして何をやったらいいのかよくわからず、苦しい思いをしていた留学生活でしたが、東大理学部の植物学教室にいらした安楽泰宏先生（現・東大名誉教授）から「帰ってこないか」と声をかけていただいて。

黒岩 安楽先生は、大隅さんのどこを認めて呼び戻されたのでしょうか。

大隅 それ以前には2回しか話したことはなくて、1回は農芸化学会の関東支部会で私がそれほどデータもないのに1時間くらい喋った。それが印象的だったのかも知れません。

黒岩 すごい。それでわかったんだ、優秀だということが。

大隅 学生時代でしたから、「生意気な奴がいる」と覚えてくださっていた

のでしょうか。

長田 では、エーデルマンのところではオートファジーは全くやっていなかったのですか？

大隅 マウスの系を2年やっていましたが、「これはどうしようもないな」と思っていたら、アーサー・コーンバーグ*2の研究室から来たポスドクが酵母の系を立ち上げた。つまり、エーデルマンは細胞周期に興味があったのですね。テーマの1つとして酵母で細胞周期の研究が始まり、3年目の私も加わってDNAの複製を始めました。でもそれも壮大な話で、すぐにデータが出るわけじゃない。そこで安楽研究室で大腸菌に戻ることを覚悟して帰国したんです。そうしたら、「私は一生大腸菌をやるから、君は酵母をやっていい」と言ってもらえて、私は一人で酵母の研究を立ち上げたわけです。

長田 その時は助手として？

大隅 ええ。トランスポート（輸送）系の研究室だったので、細胞の中の膜系のトランスポートをやろうと。液胞は誰もやっていなかったし、エーデルマンの研究室で液胞がきれいに採れることを知っていたから。軽いので密度勾配すると浮かぶんです。

長田 酵母をつぶして遠心分離すると、上に浮いてくる。

大隅 ええ。その白い層はなんだろうと思ったら、すごくきれいな液胞だとわかりました。酵母細胞から核を単離していた時に。

長田 一種の脂ですよ、脂の層。

黒岩 その瞬間だね、大発見への道は。

長田 その油を顕微鏡で見たら、きれいな袋が見えたのですね。

大隅 そう。私は顕微鏡観察が好きなので、ずっと離せなくて……。酵母は小さいので細胞の中を見てもあまり面白くないのですが、液胞だけは見えるんですよ、その当時の普通の顕微鏡でも。それで液胞膜の物質輸送を研究テーマにしました。私のスタートポイントはそこにあるんです。それで液胞

*1 ジェラルド・M・エーデルマン（1929年 - 2014年）：米国の生物学者。抗体の化学構造に関する発見で1972年ノーベル生理学・医学賞を受賞。

*2 アーサー・コーンバーグ（1918年 - 2007年）：米国の生化学者。デオキシリボ核酸の生合成機構の発見で1959年ノーベル生理学・医学賞を受賞。日本学士院客員。

膜に能動輸送系と、そのあと何人かの仲間とプロトンを駆動するポンプ V-ATPase を世界で初めて発見しました。液胞はアミノ酸の貯蔵庫として機能しているわけです。ポール・ナース*³ も若い頃にカンジダ酵母の液胞でアミノ酸を調べていました。

黒岩 酵母軍団がそこでできたんだ(笑)。

大隅 V-ATPase って細胞生物学的にはとても大事な酵素なので、私達も10年ほど研究し、ずっと続けてもよかったです。1988年に東大の教養学部に移った時、前の研究室での仕事を一切引きずらないようにしたいと思いました。

長田 V-ATPase の仕事は安楽研に遺してきたということですか？

大隅 ええ。独立したのだから、新しい仕事を始めたいと思ったんですね。それで、液胞が細胞内の分解を担う構造であろうと考えました。液胞内の分解酵素が欠損した株を飢餓に晒すと起きる現象を顕微鏡で観察するという、誰も思いつかなかった研究を始めました。

黒岩 そこで、馬場美鈴さん(日本女子大学研究員)の固定の見事な写真が関係してくるのですね。

大隅 ええ。やはり私は幸運だったと思います。独立して2か月で酵母のオートファジーを発見したわけです。すぐれた電子顕微鏡技術を持つ馬場さんとの共同研究で、液胞に溜まる構造の実体を詳細に追うことができました。モタモタして最初の論文を出すまで時間がかかった。その間に誰か参入してきてよかったと思いますが馬場さんの電子顕微鏡写真が素晴らしくきれいで説得力があったから、「こんな電顕写真は撮れない」と思って参入しなかったのかもしれませんが。

長田 では、論文を書かれた時、たくさんの方が蓄積されていたのですかね。

大隅 ええ。その論文を発表した次の



年(1992年)、14個の遺伝子がオートファジーに絡んでいるという論文を出しました。だから、4年かかっていますよね。

長田 14個の遺伝子の同定に、4年しかかかっていないとも言えます(笑)。

大隅 遺伝子が14個も絡んでいるとわかって、他の人が新たに参入しにくかったのか、競争相手がずっといないまま来ることができた。この研究には、塚田美紀さんという埼玉大学出身の頑張り屋の修士の院生が貢献してくれました。一つ一つ培養しては、飢餓培地においてオートファジックボディが溜まらないという表現型を指標に、顕微鏡観察で変異体を見つけるといった根気のいる手法で、*apg1* 変異株を単離することに成功しました。

長田 14個の遺伝子を同定するのにどのくらいの変異体をスクリーニングしたのですか？

大隅 最初の形態だけのスクリーニングは5000個です。まず *apg1* 変異体が採れましたが、1個のはずがない。*APG1* の研究をするという選択もあったのですが、結局オートファジー不能株をたくさん採ったのがよかったんですね。その時利用したのが *apg1* 変異体が飢餓下でどんどん死んでいくという性質です。2日くらい経ったら。

黒岩 2日で？

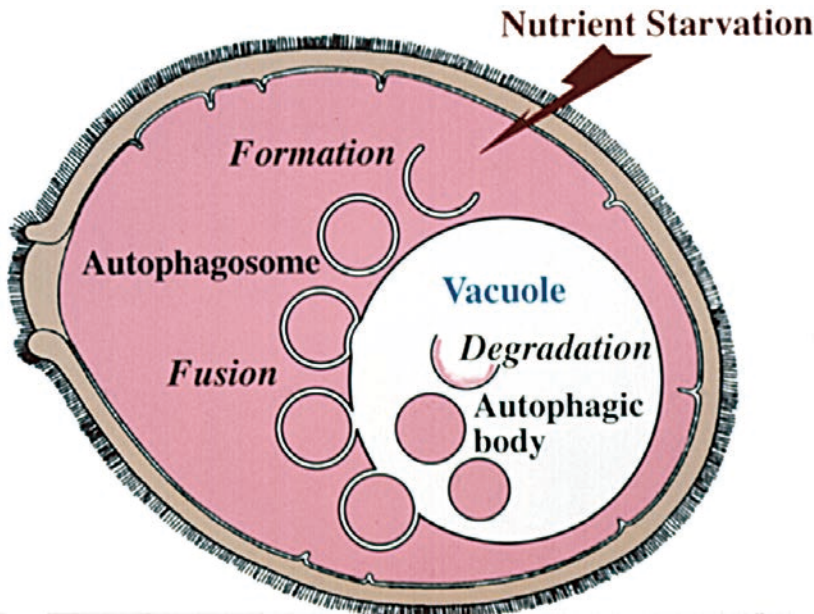
大隅 つまり、長時間の飢餓に耐えられない。それはオートファジー欠損の大事な性質なんです。生存率の低下という表現型がオートファジー不能に因るのだと考えて、それを一次選択に用いることで、一気にオートファジー不能株が採れました。

長田 なるほど。死ぬか死なないかでやっていけば、千個ぐらいのミュータント(変異体)をファースト・スクリーニングできる。それでも、14個の遺伝子に絞るには、お互いの組み合わせの可能性で調べていかなきゃいけないから……。すごいと思う。

大隅 そうです。でもその後駒場で14個のうちいくつか *APG* 遺伝子をクローニングしたのですが、どれをクローニングしてもさっぱり機能がわからない。だから論文は書いていなかったんですよ。そのうち、キーとなる遺伝子を他の研究グループがクローニングして発表してしまった。我々はオートファジーの遺伝子を「*APG*」と名前をつけていたのですが、協議の末 *ATG* に統一されることになりました。でも大半は私たちがみつけていたので、「*APG1*」が「*ATG1*」にというように遺伝子番号は従来の我々の番号が尊重されました。その後は幸運なことに基礎生物学研究所*⁴(基生研)に移れた。それも絶妙のタイミングで。

*³ ポール・ナース(1949年-)：イギリスの遺伝学者。細胞周期の主要な制御因子の発見により、2001年ノーベル生理学・医学賞を受賞。

*⁴ 愛知県岡崎市の岡崎国立共同研究機構に設置(現在、大学共同利用機関法人自然科学研究機構の1機関)。



酵母のオートファジーの模式図

酵母細胞が外界の栄養源の飢餓を感知すると、小さな膜嚢が現れ伸張して細胞質の一部を取り囲んだ2重膜構造、オートファゴソームが形成され、液胞膜と融合することにより、内膜構造が液胞内に放出される。その構造が野生株では直ちに分解されるが、液胞内プロテアーゼ欠損株では壊れずに蓄積する。

ることができた。基生研の大きな利点でした。

黒岩 基礎研究を自由にやれるようにという思想がベースにあったので、それは非常に良かったと思います。

大隅 私は、研究室を出るときに研究成果やテーマは持って出ていいという方針です。植物も動物も。私は酵母だけでも、まだやるのがいっぱいあるから。その酵母も、岡本浩二君（現・大阪大学大学院生命機能研究科准教授）が出たので、ミトファジーは今研究室ではやっていません（笑）。

長田 それぞれが独立する時にテーマを持っていかれて、先生の教室で誰か学生さんが残って研究を続けていることはないのですか。学生もついていくのですか。

大隅 吉森君も水島君も私のところにいた頃から既にお金を稼いでいたので、そこに関わった人は一緒に連れて行きましたね。面白いことに、Atgタンパク質はとても面白い時期ですけど、私の今の研究室では誰も正面切ってはやっていないんです（笑）。

長田 オートファジーはやっているけど、Atgと名のつくタンパク質はもうやめたよ？

大隅 ええ。私は「オートファジーで何がどれだけ、どうやって壊れている

黒岩 私が強気に引っ張りました（笑）。

長田 駒場（東大教養学部）には何年いらっしやったのですか。

大隅 8年です。もう、51歳でしたからね。そんなに論文が多いわけでもないし、（基生研に）よく採ってもらえたと思って……。駒場は小さなラボですから、なかなか展開できないと思っていた時、基生研によんでもらいました。「早く1・1・2・1（教授1・助教授1・助手2・技官1）の体制をたちあげなさいという、今思うと夢みみたいな話です。

長田 今だったら「1・1」とか「1」だけみたいなことも……。

大隅 「1・0・1」が今や普通ですからね。

大隅 動物が専門の吉森保君（現・大阪大学大学院医学系研究科名誉教授）を助教授に迎え、動物細胞でのオートファジーの研究をスタートさせました。彼が来たおかげで、水島昇君（現・東京大学大学院医学系研究科教授）も来てくれた。吉森君は関西医大をでなければならぬ時だったので、救世主なんですよ。（笑）。スタッフも揃い、学生は全国から来てくれた。（教授を

兼任した）総研大（総合研究大学院大学）は、当初は博士課程だけでしたが、修士からも来れるようになり、一時は総研大でおそらく最も大学院生が多い研究室だったでしょうね。

黒岩 それは何年頃？

大隅 2013,4年頃ですね。基生研は設備が揃っていて、酵母を中心にしながら、動物、植物オートファジーの研究を1つの研究室で同時並行で進め



基礎生物学研究所時代の研究室メンバー

酵母のオートファジー遺伝子（ATG）の解析が進み、それらが動物細胞、植物にも保存されていることが明らかになり、オートファジー研究の広がり契機となった。

か」という最初の問いにもう一度立ち返って、生理生化学的な仕事に集中しています。

長田 酵母を使って。

大隅 はい。酵母でしかできない仕事じゃないと、後追いしても仕方がないので……。今は細胞質が不均一だということが多量にある細胞質タンパク質を指標としてきちんと証明したいと思っています。

黒岩 酵母は小さいといっても、私のやっている紅藻の数倍ですからねえ(笑)。さらに、大きな発見がいろいろ出てきそうですね。

自分のサイエンスのファンをつくれ

長田 大隅先生は3年くらいアメリカに留学されていましたが、今は若い人がなかなか留学しませんね。私は4年あまり、スイスに行ってハッピーでしたので、若い人にも「行け、行け」と勧めています。行ったはいいが(職がなくて)帰ってこれないと言う。

大隅 そうでもないんですよ。みんな、噂に弱い。それに負けているのだと思う。海外で本当にいい仕事をしていたら、ちゃんと誰かがサポートします。

黒岩 外国に行く人数も、中国・韓国と比べると激減しています。留学して勉強を積まないと、積極性がなくなる。ここ数年は、留学した皆さんが帰国して活躍され、ノーベル賞受賞者が20人近くもいるわけですが、将来的には全く見込みがなくなってしまう。日本の研究力低下の原因はそこにもありますね。

長田 大学の定員がどんどん減り、数年の任期がついたものばかり。我々もかつては「助手」という名前でしたが、一応パーマメントで食いつぶぐれはなかった。5年任期だと、実際は3～4年の間に仕事をしないとクビになってしまいます。

大隅 ちゃんと仕事をしていても、5年で素晴らしい論文が書けるかというたら、そうでもない。政府は「若手支



援」というんだけど、私は「若手だけが元気な世の中なんてない」と話すんです。若手はPI(研究グループの主宰者)が楽しそうにやっていたら、若手が数年で数百万円もらったからといって元気になんかありません。それより落ち着いて研究できることを保障してくれるほうがよっぽど元気になる。

黒岩 この問題は10年ほど前に学術会議の基礎生物学委員会が出した報告書の中にも入っているのですが、全然変わっていないどころか、さらに悪くなっている。

大隅 スタッフになっても留学しにくい状況になっています。昔のように助手が複数いたら、「1人(海外)に行ってもいいよ」となるけど、「1・0・1」で助手がいなくなると、学生実習ができなくなるから「行ってくれるな」となる。助手がプールされていて一団で実習にあたるようなシステムが要る。実験を離れた教授がやったら、学生実習もうまくいかないかもしれない(笑)。講座制がいいとは言えませんが、ある程度の大きさのグループは絶対必要です。小さくなると研究費の心配も増えますからね。

黒岩 基礎をやる研究所の評価が落ちて研究費ももらえなくなっている。それをなんとか出来ないかなと考えます。これからの科学力をなんとかしないと……。

長田 我々の時代、日本は貧乏なのに政治家が基礎研究にどんどんお金を注ぎ込んでくれて、好きなことができましたよね。上から「これをやれ」と言われた例がない。

大隅 私は自分の意志で進めてきたとは思いますが、酵母の研究はアメリカ留学がきっかけになっていて、その点ではラッキーでした。振り返ってみて、あそこが一つ違っていたら、どうなっていたらと思うことはありません。そういうことばかりです、私の人生って。

黒岩 人間関係、上下の先生方や横の人たちのサポートは大きいですね。そういうものがあって初めて研究が成功する。だから、かわいがられないといけません(笑)。

大隅 私が若い人に必ず言うのは、「自分のサイエンスのファンをつくれ」ということ。自分のサイエンスを認めてくれる人が上に1人でもいればいい。そして、「おもしろいことをやっているね」と言ってくれる同僚。私には、研究の対象は違うけれど、「7人の侍」と言える同世代の仲間がいます。オートファジーを始めた時も、大半の人は「何やってんだ」と思っていたはずなんです。だけど、誰かが「おもしろいね」と言ってくれるだけで救われることって、たくさんあるんですよ。

研究者をサポートする財団

黒岩 ところで、ご趣味はあるのですか？

大隅 それが一番イヤな質問で(笑)、何もないんですよ。興味あることはいろいろあるのですが、趣味といえるほどのものは……。

長田 私もそうですが、大隅先生は本来の大学の定年を過ぎているのではないですか。でも、まだまだ研究への興味は尽きなくて、仕事はますますやりたいとのことですね。

黒岩 限りなく、ね。

大隅 今の大学のシステムでは大きなお金を持っていないと残れないという問題がある。だから研究者の支援をしたいと思い、一昨年、「大隅基礎科学創成財団」を創設し、異例の早さで公益財団法人としてみとめられました。以前、私の原資を元に東工大に作ってもらった基金は、地方の高校生が合格したら授業料が払えるくらいの金額を支給してサポートする制度ですが、大学の若手の支援もスタートしました。一方、この財団は大学とは切り離して、オープンな一般の財団です。基礎生物学に限っていますが、なかなか研究費をもらえない領域や日の当たらない基礎研究者に助成金を出すことと、大学と企業の良い関係をつくることを2つの柱として活動をしています。定年を迎えても「この人の研究、続けさせたいな」と思う人をサポートすることなんです。

黒岩 ぜひ、やってくださいよ。

長田 私、お願いしようかしら(笑)。定年を過ぎてから研究を続けることは本当に難しいです。

大隅 そうなんです。だから、定年後はどこかに小さいラボを持って新しくやれるといいなと思う。私も、「新しいところに移っても3年あったら何かできるだろう」と思ったので、定年1年前に東工大に移ったわけです。でもいつ研究室を閉じることになるかわからないので、研究室の若い人には

「次のポジション探せ」と言いながら、全部出ていかれたら困るという自己矛盾を抱えながら現在に至っています(笑)。難しいですね。黒岩さんのようなサイエンスだったら、本当に楽しいだろうなあと思います。

黒岩 その通り。楽しみながら、一応、今でも若手の協力を得て『サイエンス』や『ネイチャー』に論文を出していますからね。

大隅 酵母をやっていると、1つの手法だけでは絶対、論文なんか書けない。今は、要求が高いですからね。本当にあらゆる事が要求されますから。

黒岩 まあ、そういうこと言わないで。10年早いですよ(笑)。これからです。

大隅 (笑)。今、大学は企業との共同研究が叫ばれていますが、大学が企業の下請けになるような共同研究をやったら大学はますます貧しくなる。近頃企業のトップの方々と話をすると科学の重要性を分かって下さる方々が沢山いることに励まされます。

長田 大学は基礎研究をやるべきところだから、と理解して下さる方ですね。

黒岩 逆に政府側は、企業からお金をもらった人、あるいはそういう大学に対して公的なお金を投資する形になってしまっている。

大隅 だから、企業から多額の共同研究費をもらってきた人が大学の中で大事にされるんですよ(苦笑)。

黒岩 やっぱ研究は自由と多様性ですよね。

長田 大阪市のサポートで運営されていた大阪バイオサイエンス研究所、非常にアクティブな研究所だったのに、市長が変わった途端、「このような研究所は必要ない」と切られました。5年後の成果だけを考えていたのでは、科学なんてできません。

大隅 素粒子研究だって、人類の役に立つかどうかわからない。でも人類が新たな課題に直面したときにどれだけ知識を持ち、科学的に解決できるかが大事。だから私は、「科学は文化だ」と主張しているんです。科学は社会全

体で支えるもの、科学を文化の一つとして認めてくれる世の中になってほしい。企業も含め、一般の人が科学を理解しようという姿勢がないと、人類って滅びますよね。ノーベル賞をもらってよかったと思えるのは、小さい子どもや一般の人にも関心が広まって、我がことのように喜んでくださり、いろいろな人が真剣に話を聞いてくれ、協力的になったことですね。

黒岩 今後もぜひご尽力ください。本日は貴重なお話をありがとうございました。

大隅 良典 (おおすみ よしのり)

1945年、福岡県生まれ。東京大学教養学部卒業。東京大学理学系研究科博士課程修了。1974年から米国ロックフェラー大学研究員、1977年に帰国して東京大学理学部助手、講師を経て1988年同大学教養学部助教授。1996年より岡崎国立共同研究機構(現・自然科学研究機構)基礎生物学研究所教授。2009年、東京工業大学総合研究院フロンティア研究機構特任教授に就任、2014年栄誉教授の称号を授与される。現在、東京工業大学科学技術創成研究院細胞制御工学研究センター特任教授。藤原賞、日本学士院賞、朝日賞、京都賞、ワイリー賞、ポール・ヤンセン賞、ガードナー国際賞、慶應医学賞、国際生物学賞など数々の賞を受け、文化功労者、文化勲章、2018年12月より日本学士院会員。2016年、ノーベル生理学・医学賞を受賞、文化勲章受章。

黒岩 常祥 (くろいわ つねよし)

1941年、東京都生まれ。東京都立大学理学部卒業。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。東京都立アイトーブ総合研究所研究員、岡山大学講師・助教授、生物科学総合研究機構(現・自然科学研究機構)基礎生物学研究所助教授・教授、東京大学大学院理学系研究科教授(この間、小石川・日光植物園園長、総長補佐、評議員等併任)、立教大学大学院理学研究科教授・特任教授等(この間、極限生命情報研究センター長併任)を歴任。現在、日本女子大学理学部物質生物科学科客員教授、東京大学名誉教授。ミトコンドリアと葉緑体の増殖と遺伝の基本機構の解明により東シ科学技術賞、日本植物学会大賞、紫綬褒章、国際ミシヤ・イシダ賞、アメリカ植物学会バーンズ賞、みどりの学術賞、日本学士院賞を受賞。日本学士院会員、文化功労者。

長田 重一 (ながた しげかず)

1949年、石川県生まれ。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。専門は生化学、分子生物学。チューリッヒ大学分子生物学研究所研究員、東京大学医科学研究所助手、大阪バイオサイエンス研究所部長、大阪大学大学院医学系研究科・生命機能研究科教授・京都大学大学院医学研究科教授を経て、現在は大阪大学名誉教授(免疫学フロンティア研究センター)。アポトーシスの分子機構の研究によりベルツ賞、コッホ賞、ベリング賞、朝日賞、恩賜賞・日本学士院賞、慶應医学賞等受賞。文化功労者、日本学士院会員、米国科学アカデミー会員。

日本の研究者たちが主導したカイコの性決定研究

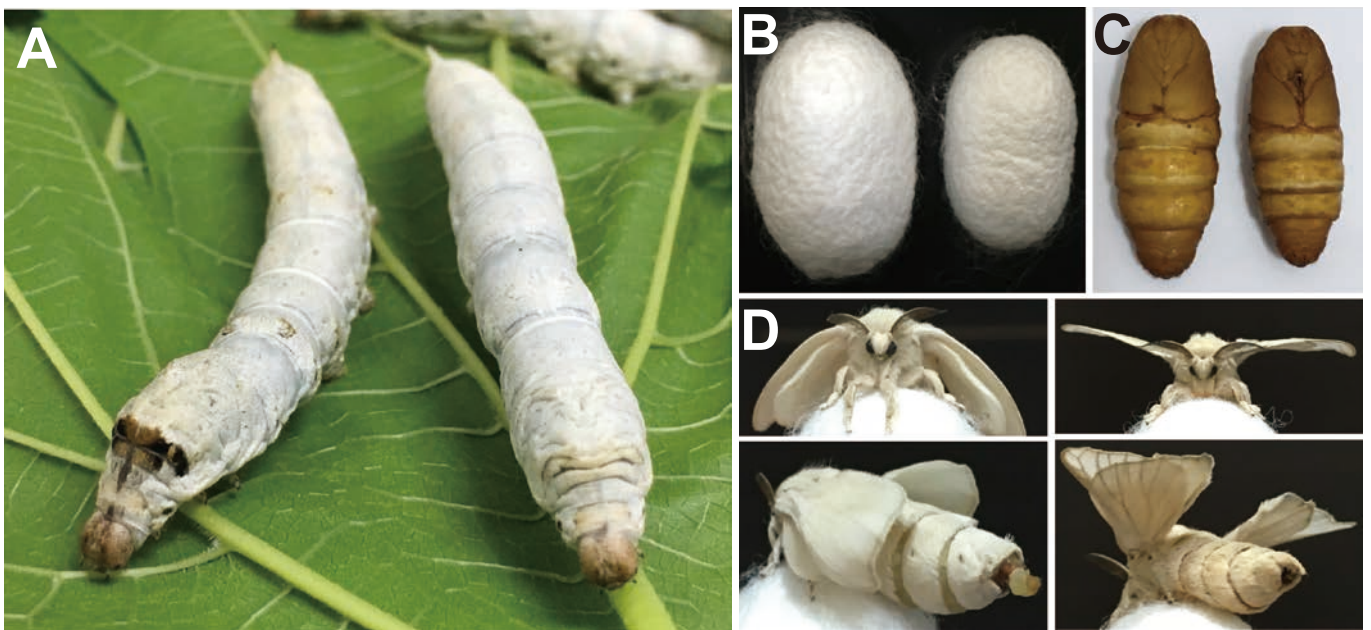
東京大学大学院農学生命科学研究科 勝間 進

カイコ（蚕）という昆虫を知っている人は多いだろう。最近では、生物学の教材として、小中学校で飼育されることも多いようだ。カイコは絹糸をとるために人類が完全に家畜化した唯一の昆虫であり、近代日本の発展に農業生物として大きく貢献した。一方、養蚕農家から大量入手が可能であったこと、また飼育方法が確立していたことも相まって、遺伝学や分子生物学・生化学の研究材料として非常に重要な位置を占めてきたという側面もある。1906年、外山亀太郎博士は、カイコの繭色の研究から、動物においてもメンデルの法則が成立することを世界で

初めて実証した。また、鈴木義昭博士は絹糸構成成分であるフィブロインを材料にメッセンジャー RNA を世界で初めて単離した。さらに、カイコのウイルスは、メッセンジャー RNA の 5' 末端に存在するキャップ構造の発見（古市泰宏博士および三浦謹一郎博士）や医薬品の製造に用いられているバキュロウイルスベクターシステムの開発（前田進博士）などに利用されてきた。

このようにカイコは日本の基礎研究を支えてきた生物の一つであり、性決定研究においても、日本人研究者が主導して先駆的な研究が進められてき

た。昆虫の性決定は脊椎動物とは異なり性ホルモンがなく、性が細胞ごとに遺伝的に決定されている。今から80年以上前に、橋本春雄博士と田中義麿博士の研究により、カイコの性染色体がメスヘテロ型（WZ型）であり、W染色体が一本でもあればメスになる、すなわちW染色体にメス決定遺伝子が存在することが明らかになった。哺乳類のY染色体にオス化遺伝子が存在することがわかったのはかなりあとのことになるので、この発見は動物の性決定研究としても先駆的なものであると言える。しかし、その後、モデル生物として台頭したキイロショウジョウ



カイコの写真。

A. 5 齢幼虫。B. 繭。C. 蛹。D. 成虫。いずれの写真も左が雌で右が雄。

この系統は W 染色体に斑紋の遺伝子を転座させた限性系統であり、メスの幼虫にのみ斑紋が現れる。

バエやマウスをはじめとした哺乳類の研究に遅れを取り、1990年代はじめまではカイコの性決定研究は停滞していた。

1990年代半ばから、カイコにおける分子生物学が大きく進展した。特に三田和英博士が押し進めたゲノム解析と田村俊樹博士が開発したトランスジェニック技術は性決定研究に大きく貢献した。例えば、阿部広明博士のW染色体のDNAマーカーの開発と佐原健博士のBAC-FISH法によるW染色体の同定によって、W染色体に分子的なアプローチができるようになった。また、鈴木雅京博士によって、キイロショウジョウバエですでに発見されていた性決定カスケード最下流遺伝子 *doublesex* (*dsx*) のカイコホモログが同定され、トランスジェニックカイコを用いた解析からカイコにおいても *dsx* が性分化を司ることが証明された。しかし、その時点では、依然としてW染色体上のメス決定遺伝子の実体とそれがどのように性を決定するの

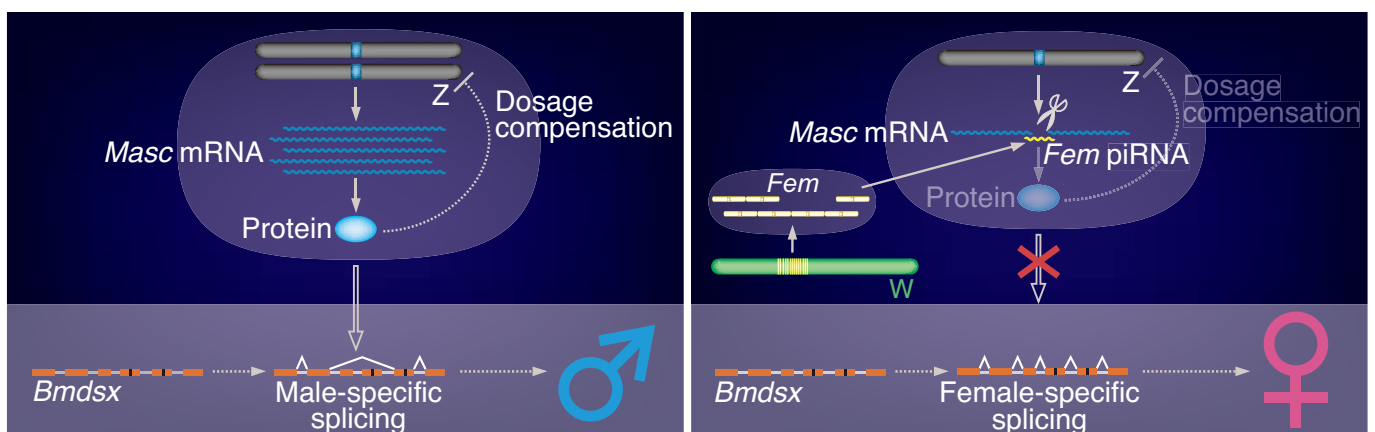
か、という一番コアなポイントについては謎のままであった。

私たちのグループは、2007年頃からカイコの性決定に関する研究に本格的に参画した。カイコのメス決定遺伝子が存在するW染色体は、トランスポゾンをはじめとする反復配列で埋め尽くされており、タンパク質を作り出す遺伝子は見いだせなかった。そこで私たちは、タンパク質ではなく、その反復配列から生み出される小分子RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA) が性決定に関わっているのではないかという大胆な仮説を立てた。そして、2014年にW染色体から産生される1種類の29塩基のpiRNAがカイコの雌性を決めていることを明らかにすることができた。これは小分子RNAが生物の性を決めることを発見した最初の報告である。ちなみに、数ヶ月後に発表された論文において、京都大学の赤木剛士博士のグループが、植物である柿の性も小分子RNAで決まることを報告した。小分子

RNAを介した性決定システムを動物と植物とで共有している点は興味深いところである。

最後に、カイコにおける性決定遺伝子の発見は、日本の研究者たちによる長きにわたる研究成果の集大成であることを強調したい。私たちがカイコの性決定遺伝子を同定できたのは、次世代シーケンサーをはじめとする技術革新によるところも大きい。優れた先人たちが作り上げてきたカイコ遺伝学、遺伝資源(変異系統)、および遺伝子改変技術などがなければあり得なかった。科学研究の積み重ねの重要性を実感するとともに、遺伝子組換えカイコによる有用物質生産をはじめとする次世代養蚕業に今度は私たち自身が少しでも貢献できるよう、努力していきたいと考えている。

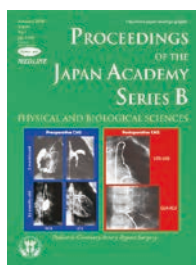
(Proc. Jpn. Acad. Ser. B, Vol. 94 No. 5, 205-216に勝間進氏らの総説論文 "Unique sex determination system in the silkworm, *Bombyx mori*: current status and beyond" を掲載)



カイコの性は piRNA 経路によって決定される。

カイコのメスでは、W染色体の性決定領域から非コードRNAである *Fem* が転写され、その後小分子RNAである piRNA にプロセシングされる。*Fem* piRNA は RNA 切断活性を持つ Siwi タンパク質と複合体を形成し、標的となる *Masc* mRNA を切断する。*Masc* はオス化を誘導するタンパク質を作るため、*Fem* piRNA による *Masc* mRNA の切断はオス化を抑制し、結果としてメス化を誘導することになる。オスは W 染色体を持たないため *Fem* が転写されず、*Masc* がオス化を誘導することができる。

No. 1



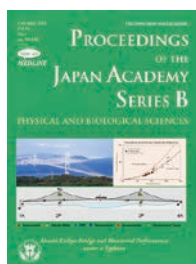
Reviews

- Soichiro KITAMURA: A new arena in cardiac surgery: Pediatric coronary artery bypass surgery 1
Cover Illustration
- Tomoko M. NAKANISHI: Agricultural aspects of radiocontamination induced by the Fukushima nuclear accident — A survey of studies by the Univ. of Tokyo Agricultural Dept. (2011–2016) 20
- Takeshi TSUBATA: Negative regulation of B cell responses and self-tolerance to RNA-related lupus self-antigen 35

Original Article

- Toshitaka GAMO, Kiminori SHITASHIMA: Chemical characteristics of hadal waters in the Izu-Ogasawara Trench of the western Pacific Ocean 45

No. 2



Reviews

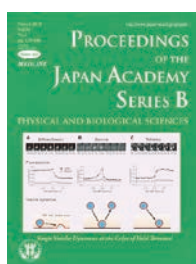
- Yoshikatsu MATSUBAYASHI: Exploring peptide hormones in plants: identification of four peptide hormone-receptor pairs and two post-translational modification enzymes 59
- Takayuki YANAGIDA: Inorganic scintillating materials and scintillation detectors 75
- Yozo FUJINO: Vibration-based monitoring for performance evaluation of flexible civil structures in Japan 98

Cover Illustration

Original Article

- Akira WADA: Strength, functionality and beauty of university buildings in earthquake-prone countries 129

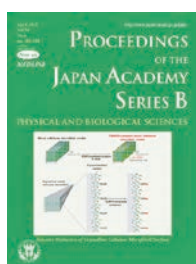
No. 3



Reviews

- Takeshi SAKABA: Kinetics of transmitter release at the calyx of Held synapse 139
Cover Illustration
- Tsukasa SEYA, Yohei TAKEDA, Ken TAKASHIMA, Sumito YOSHIDA, Masahiro AZUMA and Misako MATSUMOTO: Adjuvant immunotherapy for cancer: both dendritic cell-priming and check-point inhibitor blockade are required for immunotherapy 153

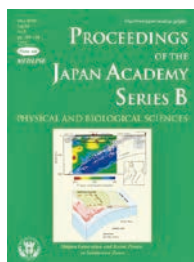
No. 4



Reviews

- Akira ISOGAI: Development of completely dispersed cellulose nanofibers 161
Cover Illustration
- Takeo KISHIMOTO: MPF-based meiotic cell cycle control: Half a century of lessons from starfish oocytes. 180

No. 5



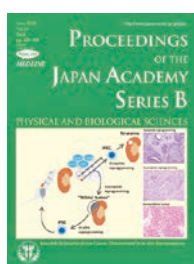
Reviews

Susumu KATSUMA, Takashi KIUCHI, Munetaka KAWAMOTO, Toshiaki FUJIMOTO and Ken SAHARA: Unique sex determination system in the silkworm, *Bombyx mori*: current status and beyond 205

Akira HASEGAWA: Seismic imaging of mantle wedge corner flow and arc magmatism 217

Cover Illustration

No. 6



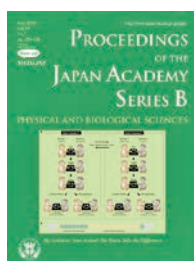
Reviews

Yosuke YAMADA and Yasuhiro YAMADA: The causal relationship between epigenetic abnormality and cancer development: *in vivo* reprogramming and its future application . . . 235

Takashi MINO and Osamu TAKEUCHI: Post-transcriptional regulation of immune responses by RNA binding proteins 248

Cover Illustration

No. 7



Reviews

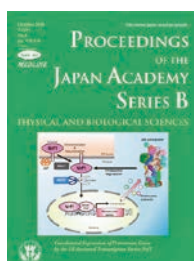
Masahiro OKA and Yoshihiro YONEDA: Importin α : functions as a nuclear transport factor and beyond 259

Nobuo YANAGISAWA: Functions and dysfunctions of the basal ganglia in humans 275

Masaki ISODA, Atsushi NORITAKE and Taihei NINOMIYA: Development of social systems neuroscience using macaques 305

Cover Illustration

No. 8

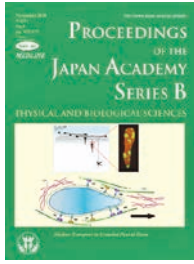


Review

Shun KOIZUMI, Jun HAMAZAKI and Shigeo MURATA: Transcriptional regulation of the 26S proteasome by Nrf1 325

Cover Illustration

No. 9



Reviews

Mineko KENAKU: Cytoskeletal control of nuclear migration in neurons and non-neuronal cells 337

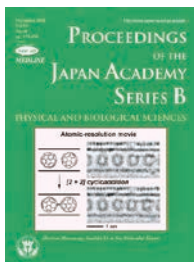
Cover Illustration

Manabu KIGUCHI: Studies on single-molecule bridging metal electrodes: development of new characterization technique and functionalities 350

Original Article

Yūki IMURA, Osamu TOMINAGA, Zhi-Hui SU, Nobuo KASHIWAI, Munehiro OKAMOTO and Syozo OSAWA: Evolutionary history of carabid ground beetles with special reference to morphological variations of the hind-wings 360

No. 10



Reviews

Yutaka YATOMI, Makoto KURANO, Hitoshi IKEDA, Koji IGARASHI, Kuniyuki KANO and Junken AOKI: Lysophospholipids in Laboratory Medicine 373

Miho TERUNUMA: Diversity of structure and function of GABA_B receptors: a complexity of GABA_B-mediated signaling 390

Kazuichi OKAZAKI and Kazushige UCHIDA: Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. 412

Eiichi NAKAMURA and Koji HARANO: Chemical kinetics study through observation of individual reaction events with atomic-resolution electron microscopy 428

Cover Illustration

Original Article

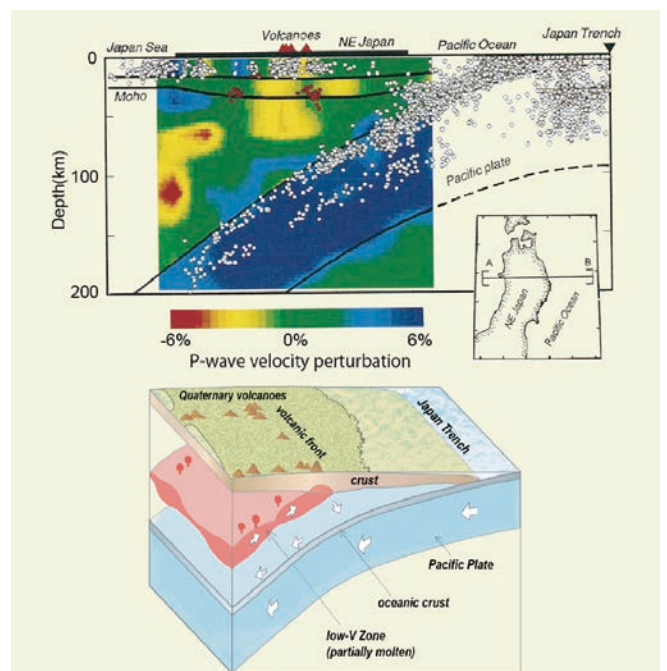
Taeko K. NARUSE, Hirofumi AKARI, Tetsuro MATANO and Akinori KIMURA: Diversity of *ULBP5* in Old-World monkeys (Cercopithecoidea) and divergence of the *ULBP* gene family in primates. 441

表紙で紹介した論文の紹介 Vol. 94 No. 5, 217-234

著者：長谷川昭

論文タイトル：Seismic imaging of mantle wedge corner flow and arc magmatism

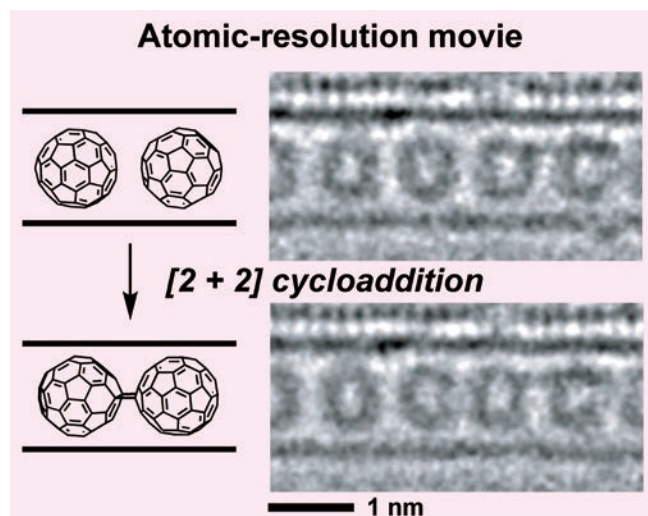
地球表面を移動する海洋プレートがマントル中に沈み込む場所（沈み込み帯）では地震や火山の活動が活発です。なぜ、冷たい海洋プレートが沈み込んでいる筈の島弧にマグマが発生し火山活動が起こるかについては、長い間謎でした。可能性が高いと考えられてきたのは、沈み込むスラブに引きずられて上盤側（マントルウェッジ）に生ずるコーナーフローでしたが（下の図を参照）、その地震学的なイメージは遅れていました。著者の長谷川昭氏は、高い解像度でそのイメージングに成功し、特に上昇流が日本海深部から島弧火山直下に向かうことを初めて明らかにしました。上の図では、沈み込む冷たいプレートが傾斜した高速度の層として青色で、一方、島弧火山に向かう暖かい上昇流が傾斜した低速度の層としてオレンジ色で描かれています。また、本論文では、東北日本に典型的に見られるマントルウェッジ上昇流の地震学的イメージと併せて、環太平洋の沈み込み帯の上昇流イメージがレビューされています。



著者：中村栄一・原野幸治

論文タイトル：Chemical kinetics study through observation of individual reaction events with atomic-resolution electron microscopy

分子レベルで化学反応を観察することは、科学者の長年の夢です。中村栄一氏と原野幸治氏は、本論文において、原子分解能電子顕微鏡による個別反応事象の観察に基づく化学反応速度論研究の可能性を解説しました。図は、カーボンナノチューブ中に1次元に配置された[60]フラーレン分子同士が結合を作る二量化反応を示しています。この反応は、電子線のエネルギーをカーボンナノチューブが媒介することで分子が電子励起状態になったり、イオン化したりすることによって起こります。この実験結果は、個々の反応一つ一つはランダムに起こるが、総和を取ると一次反応速度式に従うという量子力学的遷移状態理論の予言を実証した最初の例となりました。本論文では、1次元の反応の状況下では、数十個の分子レベルの情報によってバルク観察により得られた反応速度論的データと統計的に同じ結果が得られることも論じられています。



Proceedings of the Japan Academy, Ser. B について

Proceedings of the Japan Academy, Ser. B は、文部科学省の機関である日本学士院が刊行する英文学術誌で、1912年に創刊されました。本誌は、化学、物理学、天文学、地球・宇宙科学、生物学、工学、農学、医学等、Ser. A に掲載する数学を除く自然科学全分野を対象とします。年10回刊行し、総説論文 (Review) と、原著論文 (Original Paper、速報を含む)

む) 等を掲載します。冊子の他、インターネットでも J-STAGE (<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/pjab>) において全文が無料公開されます。また、PubMedにも採録されています。

本誌への投稿資格に制限はありません。オンラインシステムによる投稿の他、電子メールや郵便による投稿も可能です。投稿された論文は、各分野の第一人者2名を査読者として厳正な査

読を行っており、アクセプトされた論文は、1カ月程度で出版されます。また、投稿料・掲載料は不要で、別刷を無料で50部進呈します。カラーページは印刷1ページを無料としています。詳しい投稿規程は、本院のウェブサイト <http://www.japan-acad.go.jp/pjab> をご覧いただくか事務室まで御連絡ください。

Editorial Board

Editor-in-Chief

大塚正徳 (薬理学)

Executive Editors

鈴木邦彦 (神経化学・神経内科)

深尾良夫 (地球物理学)

Editorial Board Members

審良静男 (免疫学)

杉村 隆 (生化学・腫瘍学)

関谷剛男 (薬学・核酸有機化学)

田中耕一 (質量分析)

長田重一 (分子生物学・生化学)

森 謙治 (農芸化学)

山崎敏光 (物理学)

Advisory Member

黒川 清 (医学)

豊島久真男委員、別府輝彦委員、堀川清司委員、松野太郎委員は退任されました。いずれの方々も長くお務めいただき、本誌の編集に大きく貢献されました。また、前 Editor-in-Chief の山川民夫委員が逝去されました。哀悼の意を表します。



PJA Newsletter
[PJA ニュースレター]

No.11

発行/日本学士院

〒110-0007 東京都台東区上野公園7-32

TEL: 03-3822-2101 FAX: 03-3822-2105

e-mail: proc-b@mext.go.jp

発行日/平成31年3月29日

