

# HELLO PSJ

## Smithies and Maeda Laboratory

(Department of Pathology and Laboratory Medicine,  
University of North Carolina School of Medicine;  
website: <http://www.unc.edu/~krfloyd>)

東京大学医学部腎内分泌内科 鹿子木将夫

University of North Carolina (UNC) はアメリカの州立大学としては最も古い歴史を持つ大学で、1795年に開校したということです。古い歴史を持つ一方、リベラルな雰囲気があり、研究には理想的な環境を提供してくれます。UNCの本校があるChapel Hillは、州都Raleighから車で40分、人口約5万人の小さな学園都市です。市内はバス路線（無料）が発達しているので、通勤用にもう1台、車を買う必要はありません。

本研究室のOliver Smithies教授は、1985年にジーンターゲット法という、現在の分子生物学を支える根幹的な技術を発明した、世界的に有名な科学者です (Smithies, O. et al. *Nature* **317**: 230-234)。DNAの相同組み替えを利用したジーンターゲット法は、遺伝子の任意の修飾を可能にしました。特に、この方法を応用したノックアウトマウスの発明により、様々な遺伝子の生体における予期しない役割が次々と明らかにされていきました。本研究室では100種類近い遺伝子操作マウスが作られてきましたが、その中でも前田研究室で作られたApoEノックアウトマウスは、動脈硬化の研究には欠かせない重要なマウスとなりました (Zhang, SH. et al. *Science* **258**: 468-471, 1992)。

ある遺伝子の生体内での役割を調べるために通常採られる戦略は、トランスジェニックマウスのように遺伝子発現を増加させる方法と、ノックアウトマウスのように遺伝子発現を減少させる方法

がありますが、これらの技術にはいくつかの問題点があることが次第に明らかになってきました。まず、トランスジェニックマウスの場合、外来遺伝子 (transgene) がランダムに組み込まれるために、無関係な遺伝子の発現が影響を受けたり、transgeneが挿入された近傍の遺伝子のプロモータとtransgeneのプロモータが阻害し合って、transgeneの発現がコピー数から予想されるそれよりかなり少ない場合があります。また、transgeneを設計する際にどれだけの長さのプロモータが十分であるのかがはっきりしないこともあります。一方、ある遺伝子のノックアウトマウスを作成した場合に、ホモ接合体では表現型が強すぎて致死的となる一方で、ヘテロ接合体では表現型が弱すぎて野生型と有意差が出にくいというエピソードはしばしば経験されることです。

これらの限界に早くから気づいていたSmithies教授は、mRNAの3'非翻訳領域 (3'UTR) がmRNAの分解速度を規定することに目を付け、この部分を修飾して最終的な蛋白量を変化させたマウスを作成しようと考えました。私が2001年7月に本研究室にポスドクとして移り、任された最初の仕事は、このコンセプトが実際に利用可能かどうかをgreen fluorescence protein (GFP) と胎性胚 (ES) 細胞を用いた系で確かめることでした。次に、実際に3'UTRを修飾したマウスを作成したところ、培養系で予測された通りの遺伝子発現の変化がみられたことから、3'UTR置換



「国際色豊かな研究スタッフ」

マウスは遺伝子機能を理解する上で有用な第三世代のマウスとなることが期待されました (Kakoki, M. et al, *Developmental Cell* **6** : 597-606, 2004).

私が本研究室に来てまず驚いたことは、Smithies教授や前田教授が自分の手を動かして喜々として実験していたことです (ポストドクより実験がうまい)。最近、アメリカや日本では、予算をとり実験をデザインする人と、実際に実験してデータを提供する人に、完全に別れる傾向にあります。しかしながら、自分で実際に手を動かしてみなければわからないことが多いことも事実です。そういう意味では、「叩き上げ」的なボスやスタッフが揃っている本研究室は、「本物の経験」をするには絶好の環境を提供してくれるかもしれません。

Smithies教授は、Scienceという言葉が好きで

す。電話する時も「だれそれと Science に関する話がしたい」などとおっしゃいます。Molecular biology や Physiology などという言葉はあまり使いません。おそらく彼の頭の中では、Science を細かい分野に分けることはあまり意味のないことなのでしょう。むしろ Science と Politics の方が大きく異なるのかもしれませんが。最後に、実験室の片隅の掲示から。

“...For Science is more than the search for truth, more than a challenging game, more than a profession. It is a life that a diversity of people lead together, in the closest proximity, a school for social living. We are members one of another.”

1970 Lecture, A.G. Ogston (1911-1996)