

HELLO PSJ

研究室紹介

Bredt lab, Neuroscience Discovery, Eli Lilly and Company 加藤 明彦

Eli Lilly and Company (イーライ・リリー)は、1876年に設立された製薬会社で、アメリカ Indianapolis に本社と主要な研究所を持っています。Indianapolis はシカゴの南、400キロにあり、自動車レースの本拠地として知られています。毎年5月に行われる Indy500 は40万人以上の観客が訪れ、一日で行われるスポーツイベントでは世界最大といわれています。

私はポスドクとしてほぼ3年間 Lilly で働いています。Indianapolis 地区の Lilly には全体で現在20人ほどのポスドクが所属しており、2-4年間、比較的自由に研究することができます。ポスドクは原則、修了後は外部の機関に転出することが求められていて、Lilly 内で昇任することはまれです。外部に転出することが前提ですので、ポスドクはいい論文を出版することを一番の目標としています。その点ではアカデミアの研究者とほとんど変わりませんが、ほとんどのポスドクは製薬会社で働くことに興味を持っていて、アカデミアに戻る人は少ないようです。論文投稿や学会要旨の提出前に、Lilly の内部承認を得る必要がありますが、投稿を差し止められた例を聞きません。ポスドクにとっての研究環境は非常によく、資金は潤沢にあります。アカデミアに比較して有利な点は、Lilly のもっている独自の生理活性物質や、ハイスループットのアッセイ系を活用できることだと感じています。

私のメンターである David Bredt は nitric oxide synthase (NOS) の精製とクローニング、PDZ タンパク質の機能解析、近年では AMPA タイプのグルタミン酸受容体の機能発現に必須な遺伝子

群 (TARPs = Transmembrane AMPA receptor Regulatory Proteins) の発見で、神経科学界に大きな貢献を続けている40台前半の研究者です。彼は、SFN からの Young Investigator Award, American Society of Pharmaceuticals and Experimental Therapeutics からの John J Abel Award, American College of Neuropsychopharmacology からの Daniel H Efron Award など多くの権威ある賞を獲得しており、最も成功した神経科学者の一人といえましょう。David は Johns Hopkins の Solomon Snyder のラボで MD PhD を取得し、1994年に UCSF に Assistant Professor として赴任し、2000年に full professor となりました。2004年から Eli Lilly の Vice President の一人となり、現在に至ります。

私は2002年に UCSF の Bredt lab にポスドクとして参加し、NMDA 受容体の細胞外ドメインを認識する ubiquitin ligase を発見し、2005年に Lilly の Bredt lab に移り、新しいタイプの AMPA 受容体の制御タンパク質を見出すこととなりました。

Lilly の Bredt lab は associate とポスドクからなりますが、David は Lilly の神経科学研究分野の統括にほとんどの時間を割いており、かなり忙しくしています。一方、サイエンスに対しては非常に強い熱意を維持しています。我々がデータを送りますと即座に返事が返ってきまして、コメントは非常に短く、しかも要点を得ているのが印象的です。次の最も重要な一手、新しい実験条件の提案などが1-2行のメールに含まれています。

David のプロジェクトの選定基準は非常に明確



写真. Brecht lab のメンバー 前列 右:Tabetha Bonacci (Postdoc), 中央:Esther Ho (Summer Student), 左:Hong Yu (Associate), 後列 右:David Brecht, 中央:筆者 (Postdoc), 左:June Li (Associate)

で、興味深いものです。彼は、遂行するプロジェクトには History, Unpublished data, crazy idea のうち、どれか一つは入っていないと断言するといひます。History とは関連する仕事をやってきていてそのプロジェクトについて、他の研究者よりもよく知っているということ、unpublished data とはまだ公に発表していない、だれも予想できないようなデータを自分が持っているということ、crazy idea とは他の人がやらないであろう、常識はずれのアイデアを持っていることを言うと言解説します。

彼には実験のやり方やデータの評価に特有の語録がありまして、我々が仕事をする上での有用な指針となります。一例は unbiased です。彼はしばしば、よい研究プロジェクトは 'finding a needle in a hay stack' アプローチが含まれているものだといひます。タンパクの精製, forward genetics, ハイスループットスクリーニングなど、目的の機能, 生理活性を持つ因子を、無関係因子, 夾雑物から掘り上げてくる方法を評価するようです。もう一つ彼が強調することは Robustness です。対照との差の大きさを問題にしている、彼は、誰がやっても再現するような black and white の大きな差をつかむまではその問題に深く入り込むことを強く警戒します。

Brecht lab で驚いたことは、上記の基準に合っていない論文は *Nature*, *Science*, *Cell* などのトップジャーナルに載っていても、距離を置いて読んでいることです。日々大量に出版されている論文から、信頼性のある情報のみを濾し取る情報整理法だと思われ、物事の見通しを良くするのに役立っているようです。

いい仕事を出版と、次につながるアイデアの蓄積に、残された時間をうまく使っていきたくと考えているところです。

追記：英文併記掲載について

特許その他の法律的事情から、対外的に公表する文書は Lilly の内部審査を受ける必要がありましたため、同一内容の英文版を作成しました。David Brecht は審査には携わっていないものの、英文版の言い回しを直してくれています。彼の考え方は英文のほうがより正確にお伝えできているかもしれません。

Brecht Lab in Eli Lilly and Company

Eli Lilly and company is a global pharmaceutical company established in 1876. The head quarters and major research laboratories for Lilly are in Indianapolis, Indiana which is about 200 miles south of Chicago. Indianapolis is the world's auto-racing capital. Each May, more than 400,000 people watch the Indy 500, which is the world's largest single day sporting event.

I have worked as a postdoctoral fellow at Lilly for almost 3 years. In Indianapolis, Lilly employs approximately 20 postdocs, who conduct research for 2-4 years. As postdocs are expected to look for jobs outside of Lilly, their primary purpose is to publish good papers. Although manuscripts / abstracts must be approved by corporate committees, I haven't heard of rejections. Most postdocs are interested in working for pharmaceutical companies and ultimately get positions in industry. The research environment for postdocs at Lilly is excellent. Research funding is plentiful. By working in a pharmaceutical setting,

we have access to special resources, including proprietary chemical tools and high-throughput assay systems.

My mentor, Dr. David Bredt, has made enormous contributions in neuroscience. His pioneering research includes the purification and cloning of neuronal nitric oxide synthase, and functional analysis of PDZ proteins and their ligands. His group's recent work involves the discovery of transmembrane AMPA receptor regulatory proteins (TARPs). He has received numerous prestigious awards, including the Young Investigator Award from The Society for Neuroscience, the John J. Abel Award from American Society of Pharmaceuticals and Experimental Therapeutics and the Daniel H Efron Award from the American College of Neuropsychopharmacology. David received an MD, PhD degree in Solomon Snyder's lab at Johns Hopkins University. He moved to the Department of Physiology at UCSF in 1994 as an assistant professor, and then became full professor in 2000. He became a vice president in Eli Lilly and Company in 2004.

I joined the Bredt lab at UCSF in 2002, and identified the ubiquitin ligase, which recognizes the ectodomain of the obligatory NMDA receptor subunit, NR1. I moved to Lilly in 2005 and found a new class of TARPs.

Bredt's lab comprises both associates and postdocs, but David spends most of his time overseeing all of Neuroscience Research and Clinical Investigation at Lilly. He is quite busy, but very enthusiastic for science. When we send new data or new ideas to David, he responds quickly with short but effective comments, such as the most

important next step and suggestions with new experimental conditions.

David sets clear and intriguing standards for new project selection. He says that new projects must have one of three features to provide us competitive advantage: 'history', 'unpublished data' or 'crazy idea'. History means we have done related research and know the field better than others. Unpublished data means we have unexpected data, which are not publicly disclosed. Crazy idea is one so unusual that one else is likely to try it.

David has many favorite words to evaluate experimental design and / or data. These are quite valuable for us. One of the examples is 'unbiased'. He often tells us that all good biological projects involve "finding a needle in haystack". As examples he speaks of protein purification, forward genetics and high throughput screening. He is cautious of research that turns out exactly as "expected". Another concept he stresses is having robust data—he says that he likes "big effects". He discourages from pursuing research that lacks a "black and white" signal.

I was struck that he is cautious to interpret—or even read—papers that do not fit the standard mentioned above—even if the papers are published in top journals, such as *Nature*, *Science* or *Cell*. His way of thinking helps to sift information from numerous publications to a just a few nuggets.

I hope to make long-lasting contributions in bioscience during my postdoc at Lilly. Hopefully, I will come up with plenty of good ideas and questions for my next job.