

# Thomas C.Südhof 教授 (Tom) のノーベル医学生理学賞受賞によせて

畑 裕／はたゆたか

[東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科病態代謝解析学分野](#)

「怪力乱神を語るべからず」と云います。医学生教育を担当し、大学院生の科学研究指導をする立場にある身で「虫の知らせ」などと口にしたならば、見識を疑われても仕方ありません。しかし、2013 年のノーベル医学生理学賞の受賞者を知った時には、「虫の知らせ」の存在を信じないわけには参りませんでした。9 月の半ば以来、Randy Schekman 教授と James Rothman 教授に Thomas C.Südhof 教授 (Tom) を加えた三人が選ばれる気がしてならなかったのです。Tom が Lasker 賞に選ばれていたから、そのせいでないかと指摘されそうですが、それは違います。実は、Tom が Richard Scheller 教授と共に今年の Lasker 賞を受賞したことを知りませんでした。Thomson Reuters が予測を出していたのかもしれませんが、それも見てはおりません。何の根拠もなく、ただ予感だけが日増しに強まる中に 10 月 7 日となり、新聞社から問い合わせがあったときも、Tom の受賞そのものに驚きはなく、自分の予感の的中にむしろ驚いていました。

しかし、キー・ペーパーとして synaptotagmin のクローニングの論文<sup>1)</sup>と並んで、Munc-18 の論文<sup>2)</sup>の名前があげられていたのは予測外でした。Synaptotagmin が神経伝達物質放出のカルシウム・センサーであることを示した論文<sup>3)</sup>など他にも重要な論文はありますから、自分が携わった仕事が一冊に載ったことは意外でしたし、低空飛行が続く自分の現況と引き比べて、恥ずかしいような、情けないような、悔しいような、複雑な心持ちにさせられる出来事でした。しかし、とにもかくにも痕跡の残る仕事をできたことを素直に喜ぶ方が、研究者としては正しいでしょう。Munc-18 の論文の成り立ちには多少、因縁めいたところもありますので、Tom の下で働く機会を得た縁と合わせて Tom の研究室で過ごした日々の一部を紹介すれば、あるいはこれから海外でポスドクとして働こうとする若い研究者の参考になるのではないかと思います、この原稿を書き起こします。

## ■Tom との出会い

Tom に最初に出会ったのは、1991 年の夏です。神戸大学の高井義美教授のもとで研究生として低分子量 G 蛋白の研究に従事し、2 年を過ごして東京に戻り、本来であれば臨床の教室に戻るべきところを、臨床医の生活に戻る気にもなれずに東京大学医科学研究所の新井賢一教授の研究室に身を寄せていた私は、Cold Spring Harbor Laboratory の Brain and Development という 2 週間のサマーコースに参加した後、さらに 2 週間をかけてアメリカ

のあちらこちらの研究室を訪問し、留学先探しを試みました。

Boston から San Diego まで 6 都市の 10 あまりの研究室を訪問したでしょうか。ゼブラフィッシュの研究を始めていた Mark Fishman 教授、ショウジョウバエの Sevenless の Lawrence Zipursky 教授（当時は准教授）、チロシンキナーゼの Joseph Schlessinger 教授など、選択した訪問先は脈絡ないともいえる多彩さでありましたが、その中にノーベル賞受賞者として著名だった Joseph Goldstein 教授、Michael Brown 教授の研究室（Department of Molecular Genetics, UT Southwestern Medical Center）がありました。両先生の主要な研究テーマは言うまでもなくコレステロール代謝でしたが、低分子量 G 蛋白 Ras の C 末端の脂質修飾に関する論文を発表されていました。高井研在籍時に精製同定に参画した低分子量 G 蛋白 Rab3A(smg25A)の制御分子 GDI の作用に Rab3A の C 末端の脂質修飾が大切なことが明らかになりつつあり、Ras と Rab3A の脂質修飾の相似性がお二人の研究室を訪問先に選んだ理由でありましたが、Brown 教授と親交のあった新井先生のご紹介がなければインタビューの機会を頂けなかったかもしれません。

Goldstein 教授、Brown 教授のデパートメントに Tom がいることは知っていました。Tom の経歴は今回の受賞で広く知られるようになっていていると思いますが、Goldstein 教授、Brown 教授のもとでポストドクとして LDL 受容体をクローニングした後、Howard Hughes Medical Institute のポストを与えられて独立し、synapsin や IP3 受容体のクローニングの論文<sup>4,5)</sup>に続いて、ノーベル賞受賞のキー・ペーパーのひとつである synaptotagmin クローニングの論文<sup>1)</sup>も当時すでに発表していました。高井研での研究との関連で云えば、1990 年に Rab3A がシナプス小胞にある事を報告する論文<sup>6)</sup>を発表していましたし、GDI が Rab3A のシナプス小胞膜と細胞質の間のリサイクリングを制御するという Reinhard Jahn 教授の論文<sup>7)</sup>の共著者にも Tom の名前がありました。Jahn 教授は Tom の盟友ともいうべき存在で、蛋白に強い Jahn 教授と遺伝子に強い Tom がタッグを組んで仕事を進めるスタイルがとられていました。

Brown 教授にお送りした手紙の中にも、神経の研究にも興味があるので Tom と面談したい旨、書き添えていました。私のセミナー発表が終わった後、Goldstein 教授は、自分たちは Ras の脂質修飾の論文を発表したけれども、その研究に力を入れて展開する予定はないので、自分たちの研究室に来るより Tom の研究室のポストドクになるほうが良いだろうと勧められました。Goldstein 教授は初めから私を Tom の研究室のポストドク候補と見ていらしたのでしょう。ダラスでの滞在中の日程表を用意してデパートメントの案内役となったのは Tom でした。デパートメントの何人かの教授、ポストドクとの一日がかりの面談の後、Tom のオフィスで Tom と向かい合い、8 月から来られないかと尋ねられた時には、Tom の研究室に草鞋を脱ごうという気持ちになっていました。

#### ■Tom のラボを選んだ理由

その選択には様々の理由があります。一見、枝葉末節ながら、Dallas という土地柄が気

に入りました。東海岸、西海岸は日本人研究者が多すぎて、私には気づまりでした。Dallas は Boston や Los Angeles, San Francisco に比べるとはるかに田舎で、のびのびとした印象がありました。日本人が留学したことのない研究室に行きたいという希望にも Tom の研究室は適っていました。

しかし、何よりも Tom の研究スタイルに安心感をもちました。医学科卒業後、もっぱら臨床医の道を歩み、31 歳になってようやく基礎の教室での研究をスタートした私は研究経験が乏しく、できることと云えば高井研で習得した蛋白を扱う実験だけで、細胞培養も分子生物学もまだ学習中でしたから、あまり高級な難しい研究をしている研究室に留学したならば付いていけないのでなかろうかと不安でした。その点、Tom は新しい蛋白を精製同定して遺伝子配列を決定するという極めて直線的で単純なアプローチをとっていましたから、Tom の研究室でならば経験の浅い自分でもなんとか論文をまとめられて生き残れるだろうと保身的な計算が働きました。話の途中で部屋に入ってきた秘書さんに対する指示の出し方が極めて明快、具体的であったのも、指導者として仰いで安心と思わせてくれました。

単純なアプローチと云っても Tom には Tom なりの論理があって、シナプス小胞という限定された細胞内小器官であれば、そこに存在する全ての蛋白を同定することは不可能ではなく、しかも神経伝達物質放出の仕掛けはシナプス小胞の上にある蛋白を全て同定すれば自ずと明らかになるはずだから、やる価値があるというのが Tom の主張でした。この発想は Jahn 教授と Tom の共有するところで、1991 年の『*Neuron*』のレビュー<sup>8)</sup>にも記載されていたように思いますし、はるかに時を経て 2006 年には現在、同志社大学にいらっしゃる高森茂雄教授と Jahn 教授の論文に結実しました<sup>9)</sup>。今風に云うならばシナプス小胞の全ての蛋白、すなわち synaptic vesicle を調べ尽くす synaptic vesiculomics を企図していたことになります。

#### ■当時の研究室と与えられた仕事

私は日本に戻ると折り返し、Tom のところに世話になりたいと返事をしました。Tom はすぐに来いと云ってくれるのですが、いざ日本を離脱するとなると心残るところもあり、少しずつ先延ばしをしながら、Human Frontier Science Program (HFSP) の長期フェロースhipへの応募に着手しました。提案したのは線虫の神経伝達物質放出にかかわる遺伝子の哺乳類ホモログを同定するというプロジェクトで、unc-18 のホモログがその第一候補でした。Unc-18 は配列上、酵母の膜輸送にかかわる sec1 に相同性があり、unc-18 の変異をもつ線虫の表現型は synaptotagmin ホモログ変異体をもつ線虫の表現型に類似してアセチルコリン放出異常を示すことが知られていました。ですから、unc-18 の哺乳類ホモログはシナプス小胞に関係しているだろうと推論されたのです。HFSP に書類を提出したあとも新井研での仕事を続けて時を送り、できれば正月を日本で過ごしてから行きたいなどと呑気なことを考えておりましたが、一方で生活のために続けていた臨床医としてのアルバ

イトが苦痛となり、そのせめぎ合いの中、11月21日という中途半端な時期に Tom の研究室の一員となりました。34歳9カ月と、随分と臺が立ったポストドクでした。

Tom の研究室にはアメリカ人は殆どいませんでした。Synaptotagmin のクローニングをした Mark Perin は独立して研究室を去っていました。ですから、synaptotagmin クローニングにまつわる事情は知りません。おそらく Scheller 教授のグループと激しい競争があったのだと思います。IP3 受容体のクローニングをした Gregory Mignery は就職活動中で、ほとんど研究室にいませんでした。MD・PhD の学生と技術員、秘書にアメリカ人がそれぞれ一人いたほかは、ドイツ人とソ連崩壊を受けて流れてきたロシア人、ウクライナ人、キルギス人が研究室の大半を構成し、そこにフランス人、アイルランド人、ノルウェー人、中国人が加わり、技術員 2 名もポーランド人と、極めて国際色豊かな研究室でした。

ポストドクには少なくとも 3 つプロジェクトを割り振るのが Tom の方針でした。Synaptotagmin をウシの脳から精製してアフィニティーカラムを作るというプロジェクトが私の最優先項目でした。その次に位置づけられていたのは、neurexin を CHO 細胞に発現させて神経細胞と共培養して、シナプス形成への影響を見るという実験でした。Neurexin はクロ後家グモの神経毒  $\alpha$ -latrotoxin の受容体として知られていた神経接着分子で、旧ソ連から来た研究者たちが中心となり、膨大なアイソフォームを対象とするクローニングが進行していました。三番目は、その少し前に Scheller 教授のグループが報告した p65 結合分子である syntaxin (p65 は synaptotagmin のことですが、Scheller 教授らは p65 と呼んでいました) とカルシウムチャネルの相互作用を追試するというものでした<sup>10)</sup>。この 3 つを主軸として、さらにおまけで HFSP に応募したからには採択になるかわからないけれども unc-18 のホモログをクロス・ハイブリダイゼーションでとる試みも片手間にやっておきなさいという、そんな構えで私のポストドク生活は始まりました。

Dallas についた初日に Tom に挨拶して研究室の鍵を渡された後、Tom の研究室から階下に降りて、Goldstein 教授、Brown 教授の下に留学していた同級生の石橋俊氏（現在、自治医科大学教授）が迎えに来てくれるのを建物の入り口で待つ間、駐車場脇の雑木林に帰巢してくる鳥のけたたましい啼き声を聞きながら、日本に帰れる日が来るのだろうかといどく心細くなったことが夕映えを背景に黒々と浮かぶ樹木の影の情景と共に、未だにありありと思い起こされます。

## ■Syntaxin のプロジェクト

個々のプロジェクトのその後の経緯の詳細は紹介致しませんが、三番目のプロジェクトは一言でいうと、p65 のクローニングでは Scheller 教授のグループに勝って synaptotagmin の名前を残したものの、synaptotagmin 結合分子 syntaxin の同定で後塵を拝した Tom が捲土重来を期するプロジェクトであったと思われます。シナプス小胞蛋白同定競争のそれまでの戦績は、synaptophysin においては Tom-Jahn 教授チームが勝ち、synaptobrevin

では引き分けたか僅差で Scheller 教授に軍配が上がり (official symbol は VAMP となっていますが, synaptobrevin の名前も比較的良く使われています), synaptotagmin, syntaxin を合わせると Tom-Jahn 教授の 2 勝 1 敗 1 分け, ないし 2 勝 2 敗でした。

ちなみに syntaxin は神経細胞と網膜に豊富な蛋白 HPC-1 として日本のグループによってもクローニングされています<sup>11)</sup>。Tom は, 研究室内では syntaxin ではなく HPC-1 と呼称していました。さらに「ちなみに」が重なりますが, 上皮細胞形成にかかわる分子として syntaxin 類似の分子が同定され, epimorphin として報告されていました<sup>12)</sup>。Epimorphin については, その後どうやら syntaxin のアイソフォームのひとつである syntaxin2 と同じ分子で, N 末端が細胞の内側にも外側にも向く二重性をもち, 内側に向けば syntaxin2, 外側に向けば epimorphin として働くと考えられているようです。Munc-18 の論文を『Nature』に投稿した時も Tom は syntaxin でなく HPC-1 と表記して, 編集者から syntaxin がもはや一般に受け入れられているのだから, syntaxin と書いてほしいと窘められていました。

#### ■『Nature』掲載までの道のり

HFSP のフェローシップは幸い採択され, 1992 年の秋からその支援を受けることになりました。Unc-18 のホモログの同定にも真面目に取り組まないわけにはいかなくなりました。ところが, クロス・ハイブリダイゼーションで簡単にとれるだろうという安直な期待は裏切られ, ハイブリダイゼーションの条件をあれこれ変えても, これぞというクローンがとれてきませんでした。プロジェクトは複数あるのでひとつ動かなくても困らないのですが, その分うまくいかないプロジェクトは棚上げされがちで, 益々動かなくなるのも事実です。

この間, HPC-1 とカルシウムチャネルの結合実験も頓挫しつつありました。もっとも, この場合はどちらかという HPC-1 とカルシウムチャネルは結合しないという結果を期待しているようなところもあって微妙です。Neurexin の実験も神経細胞の初代培養に躓いて, 進捗を見せていませんでした。その後, Anne Marie Craig 教授が  $\beta$ -neurexin によって抑制性シナプスが形成されるという論文を発表していますから<sup>13)</sup>, 私が成功しなかったのは, 懸念通り私の研究者としての引き出しの少なさの所以であったと思います。私は  $\beta$ -neurexin ではなく  $\alpha$ -neurexin を使っていました。Neurexin による細胞接着にはアイソフォーム特異性がありますから, この違いは決定的です。いろいろなアイソフォームを試そうとしなかったのも底の浅い話ですが, 仮に  $\beta$ -neurexin を使っていても形態観察に慣れていない私が成果をあげたかは疑わしいと思われます。さらに, dystroglycan や Cbln という分子も neurexin に結合し, シナプス形成にかかわることが分かっている現在, 細胞生物学的研究における自分の未熟さが改めて反省されます。

打ち止めになるプロジェクトがあれば, それに代わって新しいプロジェクトが加わります。Neurexin の細胞質内領域を神経細胞に打ち込む実験や, neurexin の細胞外領域を IgG 融合蛋白として発現し, 接着する相手を探すプロジェクトが立ち上がっていきました。そうした中でなされたのが, syntaxin の glutathione S-transferase(GST)融合蛋白によるプ

ルダウン実験でした。カルシウム・チャネルとの相互作用の実験のために GST-syntaxin を調製していたのですが、発現がはなはだ良く、GST 蛋白でしばしば悩まされる分解もなかったもので、深い考えもなく脳の抽出画分を使ってプルダウン実験をしたのです。その結果、syntaxin に結合する蛋白がクーマジー染色でも、くっきりはっきりと目で確認できるバンドとして認められました。犬も歩けば棒に当たる。宝くじは買わなければ当たらない。Goldstein 教授の研究室には“Just do it”という Nike のトレードマークが掲げられていましたが、四の五の言わずにできることはやってみようというノリで行われた実験です。サンプルを直ちに Howard Hughes Medical Institute 所属の Dr.Slaughter の研究室に持ちこみ、ゲルからの切り出し、蛋白分解、ペプチド配列解析の対象にしてもらいました。以降は、ペプチドに対応するオリゴをプローブとするハイブリダイゼーションに始まる定石的なクローニングが進んでいきました。プルダウン実験をしたのが 1993 年の 5 月で、クローニングを開始したのは 6 月であったかと思います。Tom は教訓めいたことを普段、口にしない人ですが、ペプチド配列解析を依頼するに際しては「アメリカで他の人に何かしてもらうためには、依頼内容が依頼している人間にとって、どれほど大事かを相手に伝えなければいけない」と説き聞かせてくれました。

クローニングからとれてきたのは、unc-18 にホモロジーのある遺伝子でした。遺伝子としてとろうとしていた分子を、図らずも蛋白としてとったというわけです。キツネに化かされたような話で、新規分子を期待していた私はがっかりした覚えがあります。Munc-18 と unc-18 はアミノ酸レベルでのホモロジーが 60%未満ですので、遺伝子全体をプローブとするクロス・ハイブリダイゼーションではとりにくく、仮に遺伝子として釣るならば、unc-18 と酵母の sec1 やショウジョウバエのホモログの間に保存されている配列を標的とする PCR によるべきだったでしょう。競争相手であった Scheller 教授のグループは、そのアプローチをとっています。

今、競争相手と書きましたが、unc-18 のクローニングを行っている最中、Tom も私もそれほど強く競争相手の存在を意識していませんでした。シナプス小胞の蛋白を相手にしているわけではないので (Munc-18 は細胞質の蛋白で、シナプス小胞を構成する蛋白ではありません)、Tom にとって主戦場ではなく、何が何でも勝たなければならないテーマではなかったのかもしれませんが、Tom からプレッシャーをかけられた記憶はありません。私と云えば、英語力の限界もあって学会などには全く出かけておらず (英会話は今も下手です。英会話はできる方が良いに決まっていますが、英語ができなくてもポスドクとして海外で働くことはできます)、研究室の外の出来事にまで関心が回っていなかったのが実情です。

LDL 受容体のクローニングで力量を認められて Howard Hughes Medical Institute にポジションを獲得した Tom にとって、クローニングは一番、得意とするところです。研究室内のクローニングシステムは整然とシステム化されていました。おまけにクローニングのような単純作業であれば、高級な技術や深い知識は要らず肉体を駆使すれば片がつきますから、研究経験の浅い私でもやっつてのけられます。形振り構わず痩せ我慢するのは得意で

す。論文の最後の図に相当する、syntaxin のどの部分に Munc-18 が相互作用するかを検討する実験結果の電気泳動のゲルをライトボックスの上で Tom に見せたのは何時だったでしょうか。実験ノートが手元にないので確認できませんが、8月の終わりか9月の初めではなかったでしょうか。この原稿を書くにあたって数年前に研究室を移転して以来、ずっと段ボール箱に詰め込んで放置してあった論文のリプリントを取り出してみましたら、1993年10月20日に received, 11月5日に accepted とありました。この記載はおそらく revised manuscript のことで、一回目の投稿はそれより前だったはずです。

なんとも古き良き時代の牧歌的な論文です。今の若い学生、研究者が読んだなら、なぜこんなのが『Nature』にアクセプトされるのだと呆れる以上に憤慨するのではないのでしょうか。図はたったの4個だけで、1個のサプPLEMENTもありません。内在性蛋白の染色像もなければ、内在性蛋白としての Munc-18 と syntaxin の相互作用のデータもありません。ましてや、Munc-18 の機能を示すデータはありません。時代が違うとはいえ、当時としても『Nature』の論文にしてはあっさりし過ぎています。研究室内でも、後年 Munc-18 のノックアウトマウスの解析論文を発表することになる Matthijs Verhage は原稿を一読して「これはアクセプトされるよ」と云ってくれましたが、別のポストドクは原稿を読んだ後、これで『Nature』に投稿するのかなというように皮肉な笑いを浮かべました。投稿する前に、どこかの会合で『Nature』の編集者に会って打診したと Tom が話してくれました。何らかの事前交渉があったのでしょうか。これ以外に Northern blot のデータもあるから要請があれば Article にしてもよいと、大それたことも Tom はカバーレターに書いていました。私たちの論文が『Nature』に掲載された直後に、Scheller 教授の論文が『Proc.Natl.Acad.Sci.USA』に発表されました。私たちの論文の掲載を知って急いでまとめて投稿したとも聞いていますが、真偽のほどはわかりません。

#### ■研究費、政策についての一考

余談めくのですが、Tom の研究室は Howard Hughes Medical Institute に属していたから恵まれた研究環境にあったはずです。Dr.Slaughter によるアミノ酸解析がスムーズに進んだのもそのおかげでしょう。それでも予算年度の途中で研究費が不足して、Goldstein 教授のもとに Tom が何やら交渉に出かけていくという場面が一度ならずありました。Syntaxin の欠損変異体を作るにしても、PCR で任意の領域を増幅して作るのではなく、プライマーを注文せずに済ませるため内在性の制限酵素サイトを利用しました。シークエンスも ABI のシステムを使っていたものの、termination 法ではコストが高くつくので、primer の方で色分けする手間暇がかかる方法を使っていました。研究費は潤沢であるに越したことはないのですが、と云って無闇やたらにお金があれば良いというものでもないでしょう。素朴に考えるならば、一人の研究者に一億円を与えるよりも五人の研究者に二千万円を割り振るほうが、トータルのアチーブメントは大きいでしょう。

大学院生を指導し研究者として育成する教育の初期段階では、小規模な研究グループに

配置の方が有効です。競争原理一辺倒で適者生存をつき進め、特定の種が独り勝ちするならば、生物界は破綻するでしょう。生物多様性ならぬ研究室多様性の維持が大切です。Tom とは全く関係がありませんが、ある高名な先生から「超一流のサイエンスは一流のサイエンスからは生まれない。二流以下のサイエンスから生まれる」と伺ったことがあります。この御意見には反論もあろうかと思いますが、全ての大学院生を一流の研究室で引き受け切れないのは物理的に明かです。前述の犬も歩けば棒に当たるは、下手な鉄砲も数撃てば当たるとも置き替えられ、その意味でも大小様々、華々しい業績をあげている研究室もあれば、それほどでもない研究室もあるという構図を受け入れる余裕が、将来の予測外の発展をもたらすように思われるのです。

新聞社の問い合わせには当然のことながら、受賞対象となった研究は何の役に立つのかという質問がありました。膜輸送はインスリン分泌や神経伝達物質放出に関係するので、その破綻は色々な疾病に関係しているに違いありませんが、といって膜輸送の研究が直接、治療薬の開発につながるものでもありません。経済産業的視点から国家的プロジェクトとして展開する必要がある研究は別として、今回のノーベル賞の対象となったような学術的基礎研究においては、煌びやかな旗飾りを押し立てて勇ましい掛け声のもとに賑やかに推し進めるよりも、静かな落ち着いた環境の中で個々の研究者が、それぞれのペースで息長く継続することが大事ではないでしょうか。Tom は MD ですが、研究の応用的展望を論じるのを聞いたことがありません。現在の Tom の研究室のホームページには自閉症研究への寄付をつくるバナーが掲示されていますので (neurexin とその結合相手である neuroligin は自閉症に関連することが知られています) 最近は宗旨替えしたのかもしれませんが、20 年前には translational な研究はおろか disease-oriented な研究さえも視野に入れず、ただひたすらにシナプス小胞の蛋白を決定することにのみ関心をもっていました。研究者が納税者に対する説明責任を果たさなければならないのは云うまでもありませんが、公共土木工事の必要性と同じ扱いで基礎研究の必要性を説明しようとするとかかりやすさを追求するあまりキャッチ・コピーに頼る表層的な説明に陥り、本当に新しいこと、つまり従来の価値観からは価値があると判断されにくいことを追求する基礎研究の本質から逸脱しかねないのではないのでしょうか。

#### ■Tom のその後と受賞に思うこと

大分、脱線しました。閑話休題です。こうして Munc-18 の論文が日の目をみて、私はこれでとりあえずは何とか日本に帰れるだろうとほっとしました。その後、私の関心は神経伝達物質放出からシナプス接着に移り、ポストドク生活の後半は neurexin の結合相手である接着分子 neuroligin の同定と、neurexin, neuroligin の裏うち蛋白の研究をすることになりました。

もちろん Tom の研究室では神経伝達物質放出機構の研究が連綿と続き、Munc-18 に続いて unc-13 のホモログ Munc-13 の同定や complexin の発見、ノックアウトマウスによる

synaptotagmin の機能解析など、一貫した姿勢で粛々と仕事が進められていきました。ややこしい話が嫌いな私は登場する役者の数が増えるとなちまちにして関心を持続できなくなり、アイソフォームが複数になって微細な違いが論じられ始めると途端に話を聞くのも面倒くさくなるのですが、Tom は倦まずたゆまず、揺るぐことなく 20 年の時を経て今回の受賞を勝ち取ったことになるわけです。そう思い直すと 1991 年の夏、机の向こうに座って、自分はシナプス小胞の蛋白を全部決めるのだと語っていたあの時から、ノーベル賞をとることが決まっていたような心持ちがしてきます。しかし、それは Tom の傍にいて、Tom に思い入れのある人間の勝手な感興でしょう。

Schekman 教授と Rothman 教授は、私が Tom の研究室でポスドクとして働いていた時期にすでにノーベル賞の候補として名前が取り沙汰されていました。お二人の受賞は満を持して、誰もが納得する形でなされた受賞でしょう。それに引き替え、Tom の受賞には異を唱える向きもあるかもしれません。受賞報道以降にインターネットで交わされている会話にも、その傾向は伺われます。Tom の業績は、only one というよりは number one の業績です。もとよりサイエンスは芸術とは違いますから、only one を達成するのは困難です。モーツァルトがいなければモーツァルトの音楽はありえませんが、ニュートンがいなくてもニュートン力学は何らかの形で人類の前に登場したでしょう。そう理屈をつけて弁護してみても、Tom の場合、Scheller 教授や Jahn 教授をはじめ、同じような研究をしていた多くの研究者がいる中で競り勝っての受賞であるのは明白です。物言いがつく余地はあります。しかし私としては、そうした激しい競争の中でペースを崩さず平静に淡々と走り続けたタフさに拍手し、見習いたい気持ちになります。

#### ■おわりに—Tom について

Tom には生真面目で不器用なところがあります。新聞社からの問い合わせで多かった質問は、Tom のファミリー・ネームをカタカナでどのように表記するかというものでした。「シュドホフ」が一番近いと私は思うのですが、どういうわけか、どの新聞社の方も「シュ」を嫌われ、結果、翌日の新聞ではズートホーフやスードフと記載されて、「ギョエテとは俺のことかとゲーテ云い」の再現になってしまいました。Tom が知ったなら、おそらくよい顔はしないでしょう。私があるとき“Südhof”を“Suedhof”と書いたところ、そんな表記は見たことないと不機嫌になったくらいですから、ズートホーフやスードフにはさぞかし渋い顔を見せるでしょう。なお後日、Tom の下で一緒に働いたポスドク仲間のドイツ人の Nils Brose に確認したところ、“ü”を“ue”で代用するのはドイツでも一般的だと認め、なぜ Tom がそんな表記はないと云ったのだろうと首をかしげていました。日本人の名前でも嶋と島、澤と沢、邊と辺、正しく記載しなければ失礼にあたりますから、Tom の拘りにも敬意を表すべきかもしれません。シナプス小胞蛋白の呼称にも拘りがあり、syntaxin には相変わらず HPC-1 と併記しますし、synaptobrevin は synaptobrevin であって VAMP ではありません。そうした頑固さも私には面白いと思えるのですが、当事者となられた方には迷惑で腹

立たしくなることかもしれません。

日本に何回かは来ている Tom ですが、日本での自分の評判を少しばかり気にしていました。あるいは Tom を気難しいと思われる向きもあるかもしれません。しかし、研究室にあっては公正な家父長として振る舞い、様々な国から集まった背景も年齢も異なるメンバーをとりまとめていました。先に記載し忘れましたが、私が最初に Tom の研究室を訪れたときにポストクの一人は Tom は fair だと保証し、それも私が Tom の研究室を選ぶ理由となりました。Tom の家でホームパーティーが執り行われるとき、車の運転が減法下手くそで通いなれた道筋以外は走りたくないし、ビールとクラッカーだけで延々と 3 時間も 4 時間も喋って過ごすのは適わないと独り研究室に居残り、実験をしている私のところに何回も電話をかけてきて、受話器の向こうから早く来いと呼びかける Tom には、部屋に引きこもっている子供を前にする父親のような趣がありました。

ノーベル賞の受賞をきっかけに来日の機会が増えると思われます。今後は、より多くの日本の研究者に接触してもらい、その人柄を浸透させてくれると良いなあと願っております。

本文章は、『医学のあゆみ』誌編集部の御好意により Web に掲載して頂くものであり、記載されている内容、主張の責任はあくまで執筆者に帰するものです。

#### 文献

- 1) Perin, M.S. et al. : Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase C. *Nature*, **345** : 260-263, 1990.
- 2) Hata, Y. et al. : Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin. *Nature*, **366** : 347-351, 1993.
- 3) Geppert, M. et al. : Synaptotagmin I: a major  $\text{Ca}^{2+}$  sensor for transmitter release at a central synapse. *Cell*, **79** : 717-727, 1994.
- 4) Mignery, G.A. et al. : Putative receptor for inositol 1,4,5-trisphosphate similar to ryanodine receptor. *Nature*, **342** : 192-195, 1989.
- 5) Südhof, T.C. et al. : Synapsins: mosaics of shared and individual domains in a family of synaptic vesicle phosphoproteins. *Science*, **245** : 1474-1480, 1989.
- 6) Fischer von Mollard, G. et al. : rab3 is a small GTP-binding protein exclusively localized to synaptic vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** : 1988-1992, 1990.
- 7) Fischer von Mollard, G. et al. : A small GTP-binding protein dissociates from synaptic vesicles during exocytosis. *Nature*, **349** : 79-81, 1991.
- 8) Südhof, T.C. and Jahn, R. : Proteins of synaptic vesicles involved in exocytosis and membrane recycling. *Neuron*, **6** : 665-677, 1991.
- 9) Takamori, S. et al. : Molecular anatomy of a trafficking organelle. *Cell*, **127** :

831-846,2006.

10) Bennett,M.K.et al. : Syntaxin : a synaptic protein implicated in docking of synaptic vesicles at presynaptic active zones.*Science*,**257** : 255-259,1992.

11) Inoue,A.et al. : Cloning and sequence analysis of cDNA for a neuronal cell membrane antigen,HPC-1.*J.Biol.Chem.*,**267** : 10613-10619,1992.

12) Hirai,Y.et al. : Epimorphin : a mesenchymal protein essential for epithelial morphogenesis.*Cell*,**69** : 471-481,1992.

13) Graf,E.R.et al. : Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins.*Cell*,**119** : 1013-1026,2004.

Thomas C.Südhof 教授のラボのサイト

<http://mcp.stanford.edu/research/sudhof/>

ノーベル医学生理学賞ウェブサイト

[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/)

247 巻 11 号 (2013 年 12 月 14 日号) に同著者による関連コラムが掲載されています (編集部).