

〔海外ラボ紹介〕

Dr. Jan Klein 研究室

高畑尚之

総合研究大学院大学葉山、生命体科学

私がヤン・クライン教授を知ったのは、ミトコンドリア・イブが盛んに議論されていた1987年のことである。それは後にTrends in Genetics (1990) に掲載されたヤンの原稿を目にした機会であり、MHCの多型と人類進化の関係に新鮮な印象をもったことを記憶している。想えば、これが10年以上にわたる共同研究の最初の契機であった。

当時、分子進化や集団遺伝学では中立説論争が落ち着き、新しいDNAの情報をもとに分子系統学が盛んになってきた時期である。集団遺伝学の研究は大きな転換期であった。多型が種レベルを超えて伝達することは、余程の近縁種でない限りほとんどあり得ないという常識は、勿論中立説の立場から帰結されるものである。ヤンの原稿は、真向からこの常識に対立するものであったため、必然的にMHCの機能に興味を覚えた。一夏ヒューストンの根井正利教授の所に滞在したことが幸運であった。根井さんはポストドクとMHCの種内、種間の遺伝的差異を研究していた。これも誠に幸運なことと思うが、周知のように87年にはHLA-A2の三次元構造の解析が行われ抗原認識部位が決定された。この情報をいち早く取り入れることによって、根井さんらはMHC分子の進化における自然選択の役割を明らかにすることができた。集団遺伝学者としては、当然その定量化に興味がある。大規模なシミュレーションを長時間かけて行ったのはこの時期である。遺伝子の系図は中立説の仮定に立って理論化されていたが、MHCのような平衡選択の影響を受ける分子には新しい理論が必要であった。そこで、MHC対立遺伝子間の由来関係に関する理論的な研究を進めることにしたが、自分にとってはこの課題が最も面白くそ

れまで以上に力を注ぐことができた。根井さんとの共著 (Genetics, 1990) や単著 (PNAS, 1990) は、今でも一番気に入った論文である。

こんな状況のもと、ヤンに初めて会ったのは89年2月に夕湖で行われたUCLAシンポジウムであった。ヤンは招待講演者の一人として参加していた。いくつかのMHCに関する原稿をもっていたので自己紹介し、そのコピーを手渡した。数日たって、「全く理解できないが、一度チュービンゲンに来ないか」といわれた。同じ年の9月にパリ郊外で国際統計学会があり招待を受けたので、その帰りにチュービンゲンに寄ることにした。ドイツは初めてで、チュービンゲンというDNA発見の街すらどこに位置するのか知らない有様であった。パリからフランクフルトへ飛び、列車でこの小さな南独の町についたのは昼過ぎであった。訪問日は連絡していたが、正確な列車到着時刻は知らせることができなかった。そのため、当然駅には知った人がいない。マックスプランク研究所が駅からどれ位の距離にあるのかも分からないので、駅で2、3人の人に場所をたずねたが英語が通じない。又、研究室やヤンの家に電話しても応答がない。結局、タクシーの運転手に研究所の住所を示しつれて行ってもらうことにした。

町中をぬって小高い丘の上にある免疫遺伝学の研究所に着いたのは夕刻である。白塗りの二階建ての建物は、研究所というより別荘のような印象を与える。眼下には遠くダウンタウンが見え、その向こうは蛇行するネッカー河に沿って平地が続いている。突然ネアンデルタール人のことを想ったが、問題はヤンを探すことである。会えなければ、今夜の宿を

捜さなければならない。しかしその必要はなかった。研究所の南側にはちょっとした空間があり、駐車場の奥はバレーボールのコートである。5~6人がバレーに興じているが、その中で見覚えのあるヤンがいた。なんでも、週に2、3回は5時過ぎにバレーをすると聞いた。コートの下はマウスの飼育室が並んでいる。最高ときには、約200系統(40,000頭)のマウスがいた。H-2の研究におもに使われたと思う。数日後、ヤンの運転でチュービンゲンの郊外のドメスティカスとムスクキュラスの雑種形成ゾーンに連れていってもらった(写真)。マウスからカワスズメ科の飼育室に転換したのは、これから数年たってからのことである。同時に、ヤン自身が免疫学から進化学に転向した。HLA クラスII DRB1に関係する研究が一段落したところである。研究所の一階にはラマンゼー(H. G. Rammensee)やバルデン(P. Walden)がH-2クラスI分子から結合ペプチドを単離し、そのアミノ酸配列を決定していた。二階はヤンのラボとして、フィリッペ(F. Figueroa)やバーナー(W. Meyer)が霊長類やゼブラフィッシュのDRB遺伝子の研究を行っていたと記憶している。ヤンの免疫学からの転向は、多くの免疫学者の仲間でも意外であったらしい。一昨年ノーベル賞を受賞したジンカーナーゲル(R. M. Zinkernagel)などは、今でもマウスの系統のことで電話をしってくるそうだ。

その夜は一階にあるワッヘ(宿泊室)に泊まった。その前にヤンは単著で書いた1つの原稿をくれ、注意深く読んでコメントしてくれないかといった。パリから遠回りであろうやくベットのたどりついたこともあり、その夜は原稿のことも忘れ眠りについた。翌日はよく晴れ少し暑かった。コート横にポプ木があり、その下にはピクニック用のテーブルとイスがある。私は、原稿とタバコをもって外に出た。読み始めて正真大いに驚いた。出だしは、P. ゴーギャンがタヒチからフランスの友人にあてた最期の手紙である。中をみるとゴーギャンの絵の一部が挿入されている。内容は、進化学者へ変貌しつつあるヤンを如実に反映するかのようであった。我々は何処より来たのか。ゴーギャンが問うた同じ質問がテーマである。HLAの多型が意味することを、先の

Trends in Geneticsの論文では十分に表現できなかったのか?あるいはそこで述べたことを、もっと多くの人に知ってもらいたかったのか?いずれにしても、Immunological Review(1990)に載った原稿は私にとっては大変魅力的なものであった。それはHLAの多型に関する単なる記述ではなく、科学という行為の意味とも関係していたからである。一字一句を丁寧に読んだ。大袈裟に言えば、これまで経験したこともないヨーロッパの科学の奥行きに感動したのだ。この日、科学の一つの重要な側面を学ぶことができたと思う。

進化の記述に関する部分にコメントを書いた。終わった時にはもう昼を過ぎていた。ヤンは昼食を近くの自宅でとるらしい。オフィスは閉まっているので、原稿をメールボックスに入れ、自分ももう一段高い所にあるメンザに行き、昼食をとることにした。後に知ったことだが、このメンザの向い側は、発生学の研究所でニュースライン・フォルファートやウォルパートがいる。隣の建物は微生物学の建物で、活発な研究が行われている。その日夕刻ラボで論文を読んでいると、ヤンが改訂版を持ってきた。余りの早さに驚いたが、更に驚いたことはその改訂版が共著になっていたことである。最近、大した寄与もしていないのに名を連ねることが多くなってしまったが、この時は相当の抵抗を感じた。それでも、ヤンが私のコメントを重視してくれたのがうれしく、結局この論文は共著という形で発表してもらった。私にとって90年は本当の転換期であったようだ。

その後、何度もチュービンゲンを訪れた。91年からチュービンゲンのマックスプランク研究所の国際評価委員となったこともあるが、共同研究を行うのが主な目的である。共著の論文は20編になった。しかし、共同研究の課題はMHCそのものから離れることも多くなった。ラマンゼー達がいた一階は、模様換えされてカワスズメのmtDNAやマイクロサテライトがゲルに乗っている。ときには、ダーウィントンフィンチのものもある。コラム(C. O'hUigin)は、シベリア人や霊長類の血液からDNAを抽出している。

ところで、一昨々年チュービンゲンのマックスプ

ランク生物学研究所を閉鎖するというプレジデントの談話が Nature 誌に掲載された。国際評価委員会の直前のことであり、当該者だけでなく委員も困惑し、本部と交渉の余地がないかを議論した。評価報告書には閉鎖すべき科学的な根拠は何もないことを盛り込んだ。本部の決断は、統合した旧東ドイツに新しく研究所を設立する必要性に基づくと聞いている。閉鎖は各研究所のディレクターの退官と共に実施される。既に一人のディレクターが退官し、その部門は閉鎖された。

ヤンのこの10年の研究をみると、ドイツに進化学の火を再度ともしたのではないかと思う。私にとって一番の驚きは、問題の設定とその徹底した取り組みである。先日、葉山 MHC 進化ワークショップで来日したとき、いろいろ話す機会があった。いわく、「最後まで全力で駆け抜きたい。」ヤンならそうできるに違いない。Immunology The Science of Self-

Nonself Discrimination (1982), Natural History of Major Histocompatibility Complex (1986), Immunology (1997, 第2版) などの大著を読んだ人なら、ヤンの博識とエネルギーを知っているだろう。そのヤンが全力疾走したら、どんな成果が産み出されるのか。そして、10年前の論文で問うたゴーギャン的課題にどのような科学的な答えを与えるのか期待したい

***我々は何処へ行くのか。

これまでに実に多くの日本人研究者が、ヤンクラインにお世話になっている。私が聞いている限りでも20人は超える。私がここで書いたことは、極めて個人的なものであることを十分に承知しているので、こうした人にもう一度ヤンクラインについて書いてもらったらどうであろう。それは、まったく新しいラボ紹介となるだろう。



ホーエンツォレルン城の丘のヤンクライン。近くにドメスティカスとムスキュラスの境界がある。右は旧ユーゴスラビアからきていた共同研究者。

〔海外ラボ紹介〕

Louis Pasteur 大学医学部Strasbourg 校
Seiamak Bahram 研究室

太田正穂

信州大学医学部 法医学教室

パリから東に飛行機に乗ること1時間、街の中心にひとときわ高くそびえる「バラ色の大天使」と表現される大聖堂を有するストラスブールがある。近くにライン川が流れ、ドイツと隣接したアルザス地方で一番大きな街である。国境都市としてローマ帝国時代から重要な役割を担ったこの街の中心部には、随所にその歴史を偲ばせる所があり、特にドイツ領が長かったことから、重厚なドイツ風の建物や、名物料理店が至るところで見られる。また夏期には、観光地として近隣諸国からの観光客で賑わい、とりわけドイツからの御老人の観光客が多く見られ、角張ったドイツ語の響きがお構いなく耳に入ってくる。フォア・グラ、シュークルート、ミッシュランの3つ星に輝くレストランでのフランス料理、さらにアルザス地方を代表する白ワインをはじめ、数え切れないワインが楽しめるここストラスブールのパスツール大学医学部ストラスブール校・免疫血液学教室Seiamak Bahram研究室を、日仏科学協力事業の共同研究遂行のため、東海大学医学部分子生命科学教授・猪子英俊先生と昨年11月と今年6月に訪問した。

彼の研究室は小所帯ではあるが、われわれからみたら羨ましい程の高い天井と広々とした実験室で、日々活発に研究に勤しんでいた。Dr. Bahramは40歳前の新進気鋭の若き研究者で、MHC分野ではフランス国内はもとより国際的にも有望視されている。最近Science誌をはじめ各種雑誌にMHCクラスI様抗原(MHC class I chain-related A)MICAとMICBの論文が掲載されているが、彼はこの遺伝子の発見者であり、この遺伝子の多型性と機能解析に力を注いで

いる。MICA/B遺伝子については多くの知見が提供されているが、まだ未知の部分が多いのが現状といえよう。この分子は、T、B細胞には発現していません。消化管上皮細胞に局所的に発現している。また、ストレスなどでその発現が誘導されること等が報告されている。さらに、肺癌、乳癌、腎臓癌、卵巣癌、前立腺癌、大腸癌などの癌細胞で発現が高まり、発現したMICA/B抗原は $V\delta 1\gamma\delta$ T細胞や、NKG2DレセプターをもつNK細胞の標的となり、癌細胞排除に貢献しているようである。ところで蛇足であるが、日本人ではHLA-B48抗原ホモ接合体の一部の人は、MICA遺伝子を含み100 kb程遺伝子が欠損していることが発見された。さらに、MICA遺伝子を欠損している人は、MICB遺伝子産物の発現も抑制されており、MICA/B抗原はnull状態であるようである。そうすると、日本人にはこの様に両抗原が細胞膜上に発現していない人がかなり沢山いると思われるが、いかにしてこの遺伝子の機能が代行されるのか、あるいは遺伝学的にハンディキャップを持っているのか等の疑問が湧いてくる。

かれの研究室では、今MICA/Bモノクローナル抗体の作成、MICA/B遺伝子の疾患発症への関わり、生命恒常性におけるこの分子の機能、30種類以上もある多型性の意義などについて解析を行っている。また、細胞免疫学的解析については、以前席をおいていたストラスブールから車で1時間30分程南にあるスイスのパーゼル免疫学研究所に週1回通い、NK細胞のKIR(Killer-cell Inhibitory Receptor)研究の第一任者であるDr. Colonnaと共同研究を行っている。彼は、クラシカルなMHCよりもクラスI

関連遺伝子に興味があるようで、最近は第六番染色体以外の染色体上に存在するクラスI関連遺伝子〔クラスID:MR1, FcRn, Zinc α 2-glycoprotein, CD1〕の免疫機構における機能解析の研究に励んでいる。

ストラスブール校は、今初夏に元総理大臣の中曽根氏が名誉博士号を授かった日本と友好関係にある公立大学である。教官は日本と同じく教育、研究、実務をこなさなければならない。しかし、公務員でありながらストライキを行うお国柄か、日本のような格式張った規律は感じられず、のびのびと研究と教育をしているようだった。また、体を動かす事よりも会話を楽しむ事が好きな人達が多く、日本びいき

の若きボスは、日本の諺である「論より証拠」が随分お気に入りだった。

ちょっと足を伸ばせば、10分ほどでドイツ、温泉保養地で有名なバーデン・バーデンからシュヴァルツヴァルト地方の黒い森、古城、湖と変化あふれるファンタスティック街道、ハイデルベルグからの古城街道、南に下れば数時間でスイスをも訪れることができるヨーロッパ連合の本部（欧州会館）をもつ国際都市ストラスブールを訪れ、将来必ずやMHCの分野で世界をリードしていくと思われる若きボスのもとの、研究生活とヨーロッパ文化を満喫したいと思う若き研究者が現れるのを期待している。



Seiamak Lab のメンバー, Dr. Bahram (左から 2 番目)、猪子先生 (左側)

STRASBOURG



高さ142mのストラスブールのシンボル大聖堂



中世の町並みの面影が残るイル川沿いのプチット・フランス