

最終講義抄録



PSD 研究の時代を駆けぬけて

鈴木 龍 雄

信州大学学術研究院 大学院医学系研究科疾患予防医科学系 神経可塑性学教室
信州大学学術研究院 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 神経難病学部門

鈴木龍雄教授略歴

[履 歴]

- 昭和54年3月 名古屋市立大学医学部卒業
昭和54年4月 名古屋市立大学大学院医学研究科入学
昭和58年3月 同上修了
昭和58年4月 名古屋市立大学医学部生化学第一講座 助手
昭和62年4月～昭和63年6月
米国 Rockefeller University, Research Associate (Dr. Philip Siekevitz)
昭和63年7月～平成1年8月
米国 University of Texas Medical School, Postdoctoral Fellow (Dr. Paul T. Kelly)
平成1年12月 名古屋市立大学医学部生化学第一講座 講師
平成3年7月 同上 助教授
平成7年10月 信州大学医学部附属加齢適応研究センター神経可塑性分野 教授
平成15年4月 信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学系独立専攻
分子細胞学部門 神経可塑性学分野 教授 (改組に伴うもの)
平成24年4月 信州大学大学院医学系研究科 疾患予防医科学系専攻
神経可塑性学講座 教授 (改組に伴うもの)
平成26年4月 信州大学学術研究院 大学院医学系研究科疾患予防医科学系
神経可塑性学教室 教授 (改組に伴うもの)
平成26年4月 信州大学学術研究院 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
神経難病学部門 教授 (併任)

[所属学会]

- 北米神経科学学会
日本神経科学学会
日本神経化学会
日本生化学会
日本分子生物学会

[資 格]

- 医師免許 (昭和54年6月5日 医籍登録)
医学博士 (名古屋市立大学 昭和58年3月授与)

PSD 研究の時代を駆けぬけて

鈴木 龍 雄

信州大学学術研究院 大学院医学系研究科疾患予防医科学系 神経可塑性学教室
信州大学学術研究院 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 神経難病学部門

はじめに

1995年10月1日に信州大学に赴任して以来、21年と半年をこの地で過ごし、定年を迎えることになりました。私は名古屋市立大学医学部を卒業したあと、直ちに生化学講座（現在の生化学第1講座）に大学院学生として入学し研究生活をスタートしました。医学部卒業後の進路については大いに迷ったあげくの選択でした。そこで当時、開拓期にあった神経化学研究に取り組むことになりましたが、将来の展望は全くありませんでした。今の学生と比べて、当時は何かと情報が入りにくく、自分の人生設計に対して、全く準備不足というか、世の中を知らないというか、いくら考えても納得のいく将来設計プランがたてられない状況でデッドラインを迎え、結局「それがしたいから」という単純な理由で、人生に対して賭をするという気持ちで進路を決めることになりました。それから、しばらくは先の描けない人生を歩むことになりました。あえて言えば、先が少し見えるようになったと感じたのは、信州大学の教授になった時でした。過去には、医学部に合格した時でした。

研究開始の頃

研究の具体的テーマらしきものが決まりかけたのはそれから2年たってからです。何しろ、世界的な研究情勢や、サイエンスの歴史的な流れなど、全く把握できていませんでしたし、当時は神経研究分野の立ち上がりの時期でしたので私の人生展望と同様に、世の中の神経研究の展望も流れもきわめて不透明で不安定なものでした。それでも、頭に入れなければならない科学データや知識、情報は山ほど有り、また、生化学研究者として一人前になるために身につけなくてはならない事も山ほど有り（山ほど有ると感じており）、毎日余裕なくやっておりました。おそらくほとんど全ての研究者がそうであったかと思えます。教授からは「神経研究をやりなさい」とだけ言われ、細かい指示は受けませんでした。たどり着いたのはシナプスの研

究でした。当時シナプス成分を生化学的に精製できるようになって十年と経っていない時期で、そのタンパク質成分を1次元の電気泳動にかけて分離すると、クマシー染色で簡単に見られるものだけでも30本以上のバンドがありまして、こんなにたくさんの成分があるのだから、一生ずっとこの材料で研究できるのではないかと、単純に思った記憶があります。少し不真面目な動機でした。しかし、この予想は2010年ぐらいまでは、確信を持って、「当たっていた」と言えます。私の場合、初めはシナプス接合部（synaptic junction, SJ）を精製して研究テーマとし、留学後はほとんどSJと変わりのないシナプス後肥厚部（postsynaptic density, PSD）を扱ってきました。このSJ/PSD研究は、既に述べたように、私の研究生活開始の直前から始まったのですが、私の研究人生期間にちょうどオーバーラップするタイミングで2010年頃までに大いに発展しました。私が「PSD研究の父」と仰ぐ留学時代のボスである Siekevitz 先生が2009年12月に亡くなられたのと期を一にします。

振り返れば、時代の流れの中で

私のこれまでの研究期間は、神経科学研究において、非常に特異なものです。この間に神経科学研究は革命的とも言える発展を遂げました。つまり、私の研究テーマと密接に関係するのですが、記憶の仕組みの解明が分子レベルで、革命的とも言えるほどに進みました。それまで記憶の研究は主として心理学者が進めていました。そこに生理学、特に電気生理学、が合体し、さらに生化学、薬理学、分子生物学も合体して、記憶研究のアプローチが本質的に変わりました。記憶のメカニズム解明に大きな貢献をし、記憶研究モデルとされた長期増強（Long-term potentiation, LTP）が発見されたのが1973年でした。この現象は電気生理学的事象で、それ自体は電気生理学的に解析されるものなのですが、その後、多面的に解析が深まってきました。クローニング技術をはじめとする分子生物学の手法の進展によって、シナプス成分、最初に Na channel,

次いで Glutamate 受容体サブユニット、のクローニングがなされて革命が起きました。私の学生時代の講義では Glutamate は神経伝達物質“候補”であって、まだ正規の神経伝達物質ではない、と習った記憶があります。今でこそ、Glutamate 受容体はシナプス後部に局在する興奮性シナプス伝達に関与する主要成分として確立されていますが、「何故 Glutamate 受容体のクローニングなのか」はずいぶん後になるまで理解できませんでした。振り返ってみると、これらのクローニングに成功された京都大学の沼正作先生や中西重忠先生の先進性には脱帽するしかありません。なぜなら、後に展開される記憶メカニズムの研究の骨組みに相当する部分が、この Glutamate 受容体のクローニングから始まった一連の研究成果によって得られた知識に負うところが非常に大きいからです。同時に、自分自身は、そういった神経研究の最先端とは離れた研究環境にいたということをお話していると思いますが、自分の勉強不足でもあり、また運命（限界）だったと思うしかありません。この成果に導かれて、LTP は大いに解明されていくことになりました。

記憶メカニズム解明に寄与する二つ目のファクターとして私の研究ターゲットである PSD があげられます。PSD 研究にもある種、革命に近い事が何回か起きました。最初の革命は1985年に3つのグループから同時に報告された「PSD 内含有量最大の50kDa の未知タンパク質がカルモジュリンキナーゼ II の α サブユニットである」という発見でした。当時はシナプス伝達に神経細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が大きく関わっていることが明らかにされていて、いわゆる「カルシウムシグナリング」が大きな研究トピックでありました。その関連で、C キナーゼやカルモジュリンキナーゼ II (いずれも日本人が発見) も大きな研究トピックの一つでした。従って、この分野ではこの発見は大ニュースでした。このカルモジュリンキナーゼ II は、のちにまた、自己リン酸化により Ca^{2+} 依存型から非依存型への変換が起きるとということが明らかにされて、それが記憶形成のメカニズムであるという仮説が提唱され、再び研究界を賑わせることになりました。私自身も、 Ca^{2+} 非依存型カルモジュリンキナーゼを検出するプローブ (抗自己リン酸化型タンパクに対する抗体) を世界で最初に作成することが出来、やはりこの変換が記憶の仕組みとなるであろうと発表しました。その年 (1992年) の北米神経科学学会の私のポスター

発表には多くの研究者が集まって来て興奮しました。この時に何人かの研究者から「わたしも狙っていたのに」とくやしがられた事を覚えています。この年は、この学会の少し前に、利根川研の Dr. Alcino J. Silva がヨーロッパで「この酵素のノックアウトマウスで LTP の障害が起きる」事を発表し、神経科学界に衝撃が走っていた時期でした。カルモジュリンキナーゼ II に関して、私は1996年にも「PSD へトランスロケートして PSD の巨大化を引き起こす」事を発見して、これは全く真実なのですが、これを信じられない、あるいは不都合とする研究者からは一時的に懐疑的な目でみられる事がありました。この時も神経科学界を少しばかり賑わすことが出来、良い思い出です。この PSD の巨大化は、後に記憶形成に大きく関わる現象であることが確立されました。現在では、「PSD や樹状突起棘 (スパイン) のダイナミックな形態変化が記憶成立の主要なメカニズムの一つ」と位置づけられ、その詳しいメカニズムが追求されています。次に一大ブームになった出来事が、当時はやった Yeast Two-hybrid 法による、PSD-95 タンパク質を初めとする MAGUK タンパク質等の scaffold/adaptor タンパク質の大量発見です。この成果により、PSD 研究は大いに発展しました。さらに、この成果は LTP 研究に大なる影響を与えました。その後、PSD 研究と LTP 研究は互いに正の相乗効果をもたらして大いに進展しました。

三つ目の大きな変革は、既に述べましたが、1992年に記憶研究に遺伝子改変マウスが利根川進先生によって初めて導入された事です。当時、免疫の分野でノーベル賞を受賞した利根川先生が神経科学の分野に転向したということがささやかれて、何を始めたんだろうと、皆が興味津々な時でした。この発表以降、様々な遺伝子改変マウスを使って記憶研究がなされるようになり、必須のアプローチとなりました。まさに革命でした。

このような異分野での研究成果の連鎖により LTP の仕組み、つまり記憶の仕組み、が分子レベルで大きく解明されていきました。記憶研究が、研究方法にこういった大変革が次々と起きて展開してゆく様を誰が予測できたでしょうか。それにしても大変にエキサイティングな出来事の連続でしたが、この興奮は、今、神経科学の全領域で進んでいて、今後の展開から目が離せません。また、この興奮の時代のなか、記憶研究

に関連して2000年にシナプス情報伝達、特にタンパク質リン酸化の大御所である Paul Greengard, 記憶の分子メカニズム解明の先駆者である Eric R. Kandel がノーベル賞を受賞、さらに2013年には、新規シナプス分子の爆発的発見の牽引者の一人である Thomas Südhof もノーベル賞を受賞して、これまた大興奮しました。こういった感激を身をもって味わえたのも関連領域の研究者ならではの出来事だと思います。この様な経緯の中で、PSD 研究自体の重要性は一段と認識されるようになっていきました。私はその様な研究状況の中で一人の PSD 研究者として研究活動を行うことが出来、非常に幸福だったと感じております。この特異な研究期間の間、私は、毎回10,000を超える演題発表が行われる北米神経科学学会 (SFN) にほぼ毎年発表し、年1回の高揚感を楽しんでおりました。SFN は経過目標であり、まさに、生き甲斐でありました。

信大での研究

さて、信大での私の研究についてごく簡単にお話します。信大には、「自身の PSD 研究を独自の形で発展させたい」と考えてやって参りました。加齢研神経可塑性学分野の研究活動をスタートさせるに当たって念頭に置いたことは、「比較的大きなプロジェクトで、未知の要素の大きいもの」。そのためには新しいメソッドを取り入れることが必須と考えました。そして、自称“Dem project”を1996年から開始しました。これは精製 PSD に付着して存在している mRNA を回収し、それらがコードするタンパク質種を網羅的に同定して、さらに研究展開させようというものでした。これらの mRNA 群を「神経細胞樹状突起 (dendrite) に存在する mRNA」ということから“Dem”と名付けました。1985年に最初にシナプス後部領域で局所タンパク質合成が行われていると指摘されて以来、プロジェクト開始時点では23種のタンパク質をコードする mRNA 種と未知配列を持ったいくつかの mRNA が知られているのみでしたので、この研究は大きな「賭」でした。しかし、私どもの研究などで実際には数千のオーダーで Dem が存在することが分かり、現在その主張は認められていると思います。これら Dem を網羅的に配列決定した成果は2001年に最初に論文報告しましたが、のちに gene chip にて同定した結果を2006年に論文としました。さらに教室スタッフをはじめ、日本及び中国からの留学生も参画して個々の遺伝子のクローニングを行い、新規タンパク質とし

て約10種を論文発表しました。これが一つ目の研究テーマです。

二つ目のテーマとしては、シナプス後部膜ラフト (postsynaptic membrane raft, PSR と命名) という、シナプス後部膜上のマイクロドメインの研究です。この研究を始めたきっかけは1997年に Simon & Kai によって、今までの「流動膜モデル」の概念に代わる lipid raft (後に membrane raft) の概念が初めて提唱され、生体膜上に散らばる lipid raft microdomain が低温下でトライトン不溶性を示すという事実でした。経験上、精製 PSD に膜が混入していることを知っていましたし、同じトライトン不溶性物である PSD とどう違うか、という素朴な疑問がわきました。その後直ぐに、PSD と PSR は異なるもので生化学的に分離回収できるものであることを示しました。さらに、PSD-PSR 複合体の存在を示し、in vitro での相互作用も明らかにしました。また、PSD 巨大化現象にラフトが関係していることも示しました。シナプスの膜ラフトの研究は技術的な問題もあり、世の中であまり研究がなされていませんが、だからこそむしろ独自の研究と考えると研究を行い、シナプスラフト研究の現状を2014年に総説にまとめました。これがシナプスラフトのパイオニアの仕事として後々多少とも評価されれば嬉しく思います。また、研究技術の環境が整ったときのシナプスラフト研究の発展をいつか見たいと願っています。

定年が迫って

定年3年ぐらい間近になった時、教室の大学院学生も少なくなりました。定年後にも研究が出来るかどうかについても思いをめぐらせながら、残りの時間で何をすべきかと考えました。過去の実験の中で、研究をしていていつも頭の片隅に残っている写真がありました。PSD のいろいろな形態を捜して撮った電顕写真なのですが、とても奇妙な、まるで空飛ぶ円盤の様な形をした構造物でした。これも PSD なのか？ずっと、訳の分からないままに頭の中に焼き付いて残っていました (もちろんノートにも)。これを一生未解決のまま墓場までもちこむことになるのか？と一瞬思ったのが主な理由で、その電顕写真の問題を解決することにしました。とにかく発端は古い電顕写真なので、その研究テーマでは、科研費は途端にとれなくなりました。教室運営資金も配分されなくなり、研究

者としてもラボも危機的状況です。しかし、気にせず、そのテーマの研究を進めることにしました。定年まであと半年に迫ってきた2016年の夏時点までに、「現在信じられている PSD の分子構築モデルを新しいもの書き換えられるかも知れない」と感じるようになりました。この感触はいつひっくり返るか分かりませんが（研究途中ではいつもそう感じます）、世の中に出したいと考えています。現在のモデルに代わる PSD 分子構築モデルを提唱して、記憶メカニズムとして最重要とされるスパイン/PSD のダイナミックな形態制御のメカニズムの、より正しい理解に繋がりたい、そう考えて残りの時間を静かに過ごしています。しかし、その様な反面、これから「記憶の謎」がますます解明され、また、「精神疾患解明」の大きな壁を皆で崩そうとしている時に、自分が参加できなくなるのは大変悔しいと思う自分もいます。このジレンマに対する対策と心

の持ちようは今後考える事にします。

おわりに

信州大学においても、いろいろな人に出会い、一緒に、あるいは折に触れ、楽しいひとときをすごせていただいたり、大変お世話になった方々が数多くおられます。また、“超”が付くほどの未熟者であった私ですが人とのつきあいに関して大いに勉強させていただく事が出来ました。お一人お一人に私の気持ちを述べることは紙面の都合で可能ではないのですが、ここに改めて感謝とお礼の気持ちをしたためて、筆を置きます。

(2016.8.30 学会出張中のクアラルンプールにて初稿)