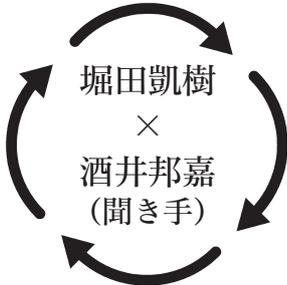


第6回

現代神経科学の源流



シーモア・ベンザー【後編】



(前号からの続き)

普段やらない研究を

酒井 堀田先生が留学中に、ベンザーとソーク研究所にいらっしゃったことがあるそうですね。

堀田 ソーク研究所には、ベンザー研究室全体で毎年夏に2〜3カ月行っていたのです。これは自分たちが普段やらない研究をするというのが目的で、たぶんモノー

(Jacques Lucien Monod; 1910-1976) の真似でしょう。当時、ベンザーの研究室には私しかないですから、自力でトラックの荷台にオシロスコープから一切の計測器を積んで、ロサンジェルスからサンディエゴのソーク研究所へ行きました。

ソーク研究所としては、ベンザーに常勤で来てもらいたかったのですが、一生懸命便宜を図っていたようです。そこへハーバード大学のクフラー (Stephen Kuffler; 1913-1980) をはじめヒューベル (David H.

ソーク研究所

米国カリフォルニア州ラホヤにある私立研究所。ポリオ・ワクチンを開発したジョナス・ソーク (Jonas E. Salk; 1914-1995) が創設した。

クフラー

1913年にハンガリーに生まれ、米国に帰化した。1966年にハーバード大学の神経生物学部門を立ち上げ、次項のヒューベルとウィーゼルなどの研究者を育てた。「現代神経科学の父」といえる。

ヒューベル

カナダのオンタリオ州に生まれ、のちに米国に渡る。次項のウィーゼルと共同で脳の視覚情報処理を明らかにして、スペリー (Roger W. Sperry; 1913-1994) およびウィーゼルとともにノーベル医学生理学賞を受賞した (1981年)。音楽を愛し、ピアノ、リコーダー、フルートの演奏を楽しんだ。

ウィーゼル

スウェーデンのウプサラに生まれ、のちに米国に渡る。視覚皮質の発達研究を先導した。前項のヒューベルと共同で脳の視覚情報処理を明らかにして、スペリーおよびヒューベルとともにノーベル医学生理学賞を受賞した (1981年)。人権擁護運動の活動でも世界的に知られる。

ハンチントン病

常染色体に起因する代表的な優性遺伝病で、進行性の不随意運動 (舞踏様運動) などの症状を起こす。線条体尾核の神経変性疾患である。

網膜色素変性症

遺伝病として知られ、進行性の夜盲症や視野狭窄などの症状を起こす。網膜視細胞の神経変性疾患である。

Hubel; 1926-2013)、**ウィーゼル** (Torsten Nils Wiesel; 1924-) たちも来ていて、そこでの才気煥発な雰囲気がとても面白かったですね。

酒井 クラフターと駆けっこをしたのも、そのときでしたか。

堀田 そうそう (笑)。そのとき、彼はもう60歳でした。「走れるか?」というから、「もちろん」と答えて走り出したら、向こうのほうが速かった (笑)。

酒井 ソーク研究所では、例えばどんな実験をされたのですか。

堀田 大腸菌の電位を測ろうとしたのだけど、当時はうまくいかなかった。実験は、ジュリアス・アドラー (Julius Adler; 1930-) と一緒にやったのですよ。アドラーとベンザーは仲がよかったし。

酒井 ベンザーのインタビュー記事¹⁾に、面白いくだりを見つけました。ソーク研究所にいたときに、「もしできることなら、何の実験をやるか」ということをみんなで告白しあったと。

アドラーは、「昆虫や蝶をやりたいといった」。そのときはバクテリアをやっていたわけですから、もうちょっと高次のものをやりたかったんでしょうね。そして、「堀田はイヌやネコで動物の行動を研究したいといった」とあります。憶えていますか。

堀田 憶えていますよ。やはり哺乳類で研究したいという希望がありましたから。

酒井 さらに、「彼は医者なのに、人間にはあまり興味がないらしい」とベンザーは付け足していました (笑)。そして最後にベンザー自身の希望はというと、「自分は人間の行動をやりたい」といったそうです。

遺伝子疾患への興味

酒井 ベンザーの研究は、さらに学習行動や求愛行動の解析に発展しましたね。

堀田 ベンザーの研究室で何人かがやっていましたね。私も帰国後に求愛行動のモザイク解析をしました。

酒井 ほかに、発生異常や老化も研究対

象でしたね。

堀田 あまり知られていないけれど、ベンザーは、人間の病気にも興味を持っていたのです。よくいっていたのは、人間の病気で非常にはっきりした遺伝病——そのときは**ハンチントン病**でした——というのは、遺伝子レベルの研究ができるはずだし、その解明に貢献できるはずだと。

酒井 遺伝学の基礎研究が遺伝性の神経疾患の解明や治療に役立つと考えたのですね。

堀田 そうです。それから、**網膜色素変性症**などの網膜の遺伝病も挙げていました。ベンザーが宣伝したためかもしれません。米国でそういうことをいう人が少しずつ出てきて、あるとき NIH (米国国立衛生研究所) で眼の遺伝病に関する研究会があったのです。そこで、ショウジョウバエの視覚系の研究者たちや眼科医らが集まって話をしました。そういうことを垣根なく自由にいろいろやっている米国のやり方に感心します。日本に帰ってみたら、そういう雰囲気はまったくなかったですから。

ベンザーは遺伝病について常にはっきり意識していて、研究が人間のほうまで向いていました。私はヒトにはあまり興味がなく、興味があるのは哺乳類まででした。

酒井 さきほどのソーク研究所での話と同じですね。

クローニング技術への無関心

酒井 1970年代半ばから、クローニングなどの遺伝子解析技術が飛躍的に進歩しました。ベンザーはそういう新しい技術や潮流についてはどう思われていたのですか。

堀田 私がベンザーの所にいたのが1972年までですから、まだクローニングもなかったときです。その後クローニングが出てきたときにも、ベンザーはあまり熱心ではなかった。DNAを取り出して調べるなどということには興味を示さなかったようです。

酒井 1980年代の遺伝子導入についても、そうでしょうか。

堀田 そのときは一緒にいなかったのだからわかりません。遺伝子が個体に導入できる

ようになったときには、その重要性がわかったと思いますね。僕もそこで分子生物学の重要性に目覚めました。

酒井 P因子の発見ですね。

堀田 P因子の論文²⁾は画期的でした。クローニングした遺伝子や、それを自分で改変した遺伝子が染色体に導入できて、しかもその遺伝子が機能するようになるというのですから、これはやらないわけにはいかない。ベンザーも、当然そう思ったに違いない。

でも、そういうことは得意ではなかったと思いますね。生化学は、基本的にやらないのです。それが彼の限界でもあったのかもしれない。

酒井 もしそのときベンザーがもう少し若かったら……。

堀田 やったかもしれないですね。

酒井 むしろ、行動異常を治すような遺伝子導入をやるという発想で研究をしたかもしれないでしょう。

堀田 そこで頑張ったのが、ホグネス (David Hogness ; 1925-) です。ホグネスの研究室からは、その後、ショウジョウバエ研究で優秀な研究者が輩出されました。

ベンザーとノーベル賞

酒井 その後、ショウジョウバエ研究から、エド・ルイスを含む3人のノーベル賞受賞者が出ましたね。

堀田 ショウジョウバエの胚形成や発生遺伝学に関する受賞でした。

酒井 そのときに、ベンザーも一緒にノーベル賞を、といった話はなかったのですか。

堀田 本当はベンザーを入れるべきなのですね。ベンザーは、2回受賞してもおかしくないくらいです。最初の T4 ファージの rII 遺伝子座の研究と、ショウジョウバエの研究で。

酒井 そうですね。デルブリュックも受賞 (1969年) しているわけだから、ファージの研究でベンザーと一緒に受賞の可能性もあったでしょうね。

堀田 デルブリュックのときには、デルブリュックと一緒にという候補者はたくさん

いました。デルブリュックの弟子で、よい仕事をした人は2桁はいるでしょう。だから、弟子の中からベンザーだけを一本釣りするのは、ちょっと難しかった。

酒井 それでも、ベンザーが受賞しなかった理由は、なかなかみつけにくいですよ。

堀田 そうですね。やはりベンザーは、エド・ルイスらとショウジョウバエ研究で共同受賞というのが正しかったのだと思うけれど、そのあたりの事情は不明ですね。

酒井 エド・ルイスとどこが違ったのでしょうか。

堀田 やはりノーベル賞をどうしても欲しいと必死になる人は、一生懸命宣伝するのですよ。エド・ルイスは、毎年のようにスウェーデンへ行ってきましたからね。隔年の夏にクレタ島で国際会議があるのだけど、いつもそこにスウェーデン経由で来ます (笑)。スウェーデンで、自分の宣伝をしていたに違いない。

酒井 ベンザーは宣伝をしないのですか。

堀田 ベンザーはそういうことをしない。私も何度か推薦状を書いています、ついに実現しなかった。残念です。

ブレンナー (Sydney Brenner ; 1927-) はノーベル賞を受賞しましたね。ベンザーとブレンナーは遺伝研究だけでなく名前も似ていて、“シドモア・ブレンザー”と呼ばれていました (笑)。ブレンナーらの受賞は、ベンザーにはショックだったと思いますね。

酒井 ベンザーはノーベル賞以外の賞なら、ラスカー賞から始まって、総なめするぐらいに受賞していますね。なぜノーベル賞だけがすり抜けたのか解せません。

堀田 うーん、受賞できなかった原因は、本当の友だちがいなかったからかもしれないと思いますね。基本的に周りは皆、敬ってはいても近づかないという感じがありましたから。怖い人だという評判で、人に好かれるというより、「偉い人」「特別な人」という感じでした。頭がよすぎたのかもね。彼はどこへ行っても特別扱いでした。皆の推薦がもう少しあれば、ノーベル賞受賞もあったかもしれない。彼の研究成果な

P因子

ショウジョウバエでのトランスポゾン (ゲノム上を転移する DNA 断片) であり、人為的に改変されて、遺伝子を個体へ導入するためのベクターとして利用されている。

ラスカー賞

ラスカー財団によるアメリカ医学会の最高賞。1946年に始まる。



ベンザー一家（撮影：堀田氏）

1968年頃のベンザー夫妻と娘のうしろ姿。とても仲がよくて、研究室に来るときも手をつないでいたりして驚かされた。

ら本当に2度もらってもいいくらいです。

酒井 ショウジョウバエの研究グループで、「ぜひベンザーを」と一致団結しているれば、ということですね。弟子は多かったのですか。

堀田 ベンザーの弟子はそんなにたくさんいないですよ。ホグネスのほうが多かったと思います。それにホグネスのラボからは、政治的に重要な地位に就いた人が多いのです。ベンザー・グループには、もちろん大学教授はいろいろいるけれども、政治的な感じの人はいなかった。

酒井 堀田先生からみて、ベンザーは怖かったですか。

堀田 私には怖いことはなかったですよ。でも皆は、怖がっていましたね。大学院生から推薦状を頼まれて、「なぜ私があなただの推薦状を書く必要があるのか」といっていたことがありました（笑）。ご機嫌が悪いと、怖かったみたいです。私は怖いもの知らずだから、平気で付き合えたのかも。

酒井 ベンザー自身、孤独を愛するところはあったかもしれないけれども、別に人に敵意を持つとかいうことはなかったのですか。

堀田 他人に意地悪をするような人では決してないです。

酒井 先生が最初に会われたときには、オーラのようなものは感じましたか。

堀田 いや、そんな感じはなかったですね。すごく頭のよい男だと思ったのと、愛妻家だなんて感心したけど、特別な感じはしなかったです。

ベンザーの整理術

酒井 ベンザーとは、いつも一緒に実験室にいる感じだったのですか。

堀田 いやいや、まったく。私が実験をしているときには、ほとんど入ってきません。週に1回か2回、「どうだった？」と来ますけれどもね。

酒井 そこでディスカッションをするのですね。

堀田 そうですね。でも、細かく手取り足取り、何か指図するというようなことは、まったくなかったです。

酒井 非常に几帳面な方で、箱にラベルを貼る習慣があると聞きましたか。

堀田 箱というよりも引き出しです。すべてのデスクや戸棚の引き出しには、中に何が入っているかを書いたラベルを貼れと。こっちは自分の使い勝手のよいところへちょっと移したいのですが、それを許さない。

でも私がいかに抵抗するものだから、彼も諦めて自分の部屋だけそうするようになった。しかも、私を持っているものは、必ず彼も買うことにして、2人が同じものを持つようにした。1つしかない、私が使った元の場所に戻さないでしょ。それが許せなかったのだね。

1つ渡すと、ベンザーはそれをきちんと整理して戸棚に入れる。それはそれで私には便利なのです。私は、自分の部屋を探してみつからなかったら、ベンザーの部屋へ行ってラベルをみて借りて、後で返しておけばいい（笑）。

酒井 ラベルがあると目印になるから、返すときも楽ですね。

堀田 さらにね、「何も入っていないところには、『カラ (empty)』と書け」というのですよ。ああいうことをいわれたのは、人生で初めてでしたね。

酒井 そこがカラだとわかっていれば、捜

し物のときに無駄に探さないで済みますから、実に合理的です。

堀田 それから、上のほうの箱は下ろすなというのです。

酒井 なぜですか。

堀田 ゴミが落ちるって (笑)。

酒井 写真を見ると、いつも白衣を着ているようですが。

堀田 いつも白衣でしたね。そして、白衣の胸ポケットのところが必ず黒く汚れてるのです。そこにボールペンを入れているから。当時のボールペンは、すぐにインクが漏れるのです。

編集室 確かに写真 (前号 479 頁) でも、真っ黒になっていますね。

堀田 いつもそうです。私が何かメモしたいときにペンがないと、そこへ目が行くわけです。それで借りるのですが、あるときみたら 2 本入っているの、「あれ？」といったら、「お前が使うから、俺の分をもう 1 本入れてある」っていわれました (笑)。

「整理する頭」と脳研究

編集室 先ほど (前編) 堀田先生が、「ベンザーは『整理する頭』の持ち主で、脳研究に向いていないと思った」とおっしゃったのですが、それはどういう意味でしょうか。

堀田 物理学みたいに全部を積み上げていくのが「整理」ということなのですね。すべての部分的なことがわかったうえで。でも、脳のすべてなど永久にわからないでしょう。脳の研究というのは、全体的にパッとみて何かひらめくという側面があるものです。「そういうことには、あまり向いていないかな」と思ったのです。

分析的に、分析的に……とやっていると、シナプスとか、シナプス小胞の何かとか、ベシクル (閉鎖小胞体) のリサイクルの何かとか、という具合になりがちです。いまの流行りはそういう研究ですよ。「遺伝子から蛋白質へ」という方向に詰めていこうと思えば、そうになってしまう。でも、それでは脳の本質にたどり着けないのではないか、というのが、私が最初に感じた心配です。

酒井 「整理する頭」は、ファージの研究がまさにそういう典型ですね。しらみつぶしに徹底的にやるタイプなので、もしそれで脳を相手にしたら……。ショウジョウバエの脳には、かなりの数の細胞があるわけですから、それを全部明らかにして、1つ1つに突然変異を入れることはちょっと考えられないでしょう。

堀田 細胞がたくさんあって、その間のコネクションも無数にあるわけだから、そのネットワークを逐一明らかにするというようなことは、当面は無理でしょう。

でも、直接会って見たらベンザーはそうした細かいことには興味がなくて、体内時計とか、求愛行動などの行動パターンに興味を持っていた。

酒井 当時、そういう学問の方法論的なことをベンザーと議論なさったのですか。

堀田 ええ。例えば、動物行動学には二学派あって、1つはいわゆる心理学の研究、もう1つはエソロジーの研究です。心理学というのは実験室の中でネズミを使って、きちんと正確な学習行動などの実験をして、統計処理をして結論を出す。一見、非常に科学的な方法です。

エソロジーというのは野外で自然の状態であれば動物の正しい行動はみえないのだという態度の学問です。そういう意味では、非常に古典的な考え方。でも、「自然の状態」といった途端に、そこでみえるものは本能的な行動、生得的な行動が中心となるのです。そして、その生得的行動は、まさに遺伝子で決定されるのです。

だから、心理学者は学習に興味を持ち、脳は変わるというところに興味がある。エソロジーのほうは、脳は変わらない、いつも同じパターンが出てくるというふうを考えます。これはつまり脳の遺伝学には、後者のほうが親和性が高い。そういうことも、ベンザーとよく議論しましたね。

行動遺伝学の今後

堀田 前に、分子生物学会のインタビュー集³⁾でもいったことですが、これから行動

遺伝学を進めようと思ったら、エソロジーの再考が必要です。

酒井 それはどうしてですか。

堀田 分子遺伝学は、DNA や蛋白質のように、研究すべき単位が明らかでしょう。でも、行動の単位は、あまり明確に定義できない。これが行動遺伝学の難しいところです。単位がわからない行動というものを遺伝子とつなげようというところに無理があるのです。

私は、遺伝子に対応する行動の「素過程」みたいなものがあるはずだと思うのです。その素過程を明らかにするのがエソロジーなのです。エソロジーの教科書には、「定型的動作パターン (fixed action pattern)」というものが出てきます。

酒井 動物の行動には、いつも決まったパターンが要素として出てくるといいますね。

堀田 例えば鳥は、くちばしで突つくとするのが1つの決まったパターンです。突つくためには、いろいろな筋肉が働いているけれども、そういうことは無視して「突つく」という単位としてみる。餌をみたときだけではなく、フラストレーションがあると突つくとか、全然違うコンテキストでも突つくとこの行動が出てきます。行動のあるサブユニットが、決まったパターンで繰り返し出てくるとこののがエソロジーの論理なのです。コンピュータプログラムでいえば、サブルーチンのようなものです。脳でいえば、ミニ神経回路に対応するかもしれない。これを行動の単位として遺伝子と対応させることができるのではないか。遺伝子に対応する実在の概念というものをきちんと定義できないと、行動遺伝学はその先へ進めません。

酒井 ベンザーはそこまで考えていたのですか。

堀田 意識的に考えてはなかったと思いますが、やろうとしていたことは同じです。遺伝子に対応する行動側の単位が何なのかということは模索していました。まだ皆がわかっていないときにそういうことを考えていたのがベンザーの偉いところです。

光に向かって走るというのは、1つの fixed action pattern ですが、求愛行動となると、羽を振る、メスの後ろを追いかけ、舐める、叩く、いろいろな行動が出てくるわけです。そのどの単位に遺伝子が関係しているかということ調べていかないと駄目なのです。まあ、これが一番難しいのですが。

そういう視点で突然変異を解説し直すことが大事です。ただ、それをするにはじっくり腰を据えてやらないといけません。でも、きっとおもしろいと思う。私がもう1回、新たな分野を研究するとしたら、そういうことをやってみたいですね。

酒井 最後に、ベンザーの言葉を1つ挙げていただけませんか。

堀田 急にいわれても思いつきませんが、留学してすぐに聞いた「日本人はどうして皆頭がいいんだ！」といった話をしましょう。それは彼が1950年代に遺伝学の国際会議に出るために来日して、汽車に乗って田舎を旅していたときのことで。農家の老婦人に職業を聞かれて「遺伝学者だ」と答えたら、「ああ、メンデルですね」といわれたということです。確かに日本人でメンデルを知らない人は少ないですよ。米国は大違いです。もっとも日本人はメンデルの法則を知っていてもその深い意味をわかっている人は少ないので、ベンザーが感心するのにはついていけませんでした。(了)

文 献

- 1) The Caltech Institute Archives: Caltech Oral Histories. Interview with Seymour Benzer (by Heidi Aspaturian. September 11, 1990-February 1991). 2008 http://resolver.caltech.edu/CaltechOH:OH_Benzer_S
- 2) Bingham PM, Kidwell MG, Rubin GM: The molecular basis of P-M hybrid dysgenesis: The role of the P element, a P strain-specific transposon family. *Cell* **29**: 995-1004, 1982
- 3) 日本分子生物学会 (編): 分子生物学に魅せられた人々. 東京化学同人, 東京, 2011

堀田凱樹 氏
東京大学名誉教授
東京大学理学部教授, 国立遺伝学研究所所長, 総合研究大学院大学遺伝学専攻長, 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構長を歴任。1968~1972年の約4年間、カリフォルニア工科大学のベンザーの下に留学。2013年紫綬褒章受章。

酒井邦嘉 氏
東京大学大学院総合文化研究科教授/本誌編集委員