

Tom Rapoport と Ramanujan Hegde タンパク質輸送の研究者に聞く

聞き手 遠藤斗志也

遠藤 今日は、福岡で行われた京都産業大学と学術変革研究「マルチファセットプロテインズ」が共催する国際会議で講演いただいた Tom Rapoport さんと Manu Hegde さんに京産大でのセミナーをお願いしました。お二人ともタンパク質輸送の分野では最先端の研究をされていて、しかも最高レベルの生化学と最新のクライオ電顕などの構造生物学を組み合わせ、インパクトの大きな成果を次々にだしてこられました。良い機会ですので、お二人にこれまでの経歴とか、海外での研究環境、そしてサイエンスについての哲学などをお聞きたいと思い、このインタビューを企画しました。よろしくお願いいたします。

Tom Rapoport の研究ヒストリー

遠藤 それでは最初に簡単にお二人の略歴を話していただけますか？Tom は東ドイツにおられたんですよね。

Rapoport そうです。私のファミリーヒストリーは複雑なのですが、まずは父のことから話しましょう。私の父は現在のウクライナで、ユダヤ人の家庭に生まれました。父のお父さんは商人でした。しかしロシア革命が起ると、資本家と見なされて危険を感じ、オデッサからウィーンに逃れました。父はウィーンで子供時代を過ごすこととなりました。奨学金を得た父は米国のシンシナチに行くこととなりました。ところがやがてオーストリアはナチに占領されてしまい、左翼系の青年組織で活動し、後に共産党に入ることとなる父はオーストリアに戻るができなくなりました。母はドイツの植民地だったアフリカのカメルーンに生まれましたが、両親が離婚、ユダヤ人のお母さんと一緒にドイツに戻り、ドイツ北部のハンブルグで育ちました。そこで医学を専攻



左からお父さんの Samuel Rapoport, 共同研究者の Reinhard Heinrich (フンボルト大学), 奥さんの Iris, そして Tom Rapoport

しましたが、当時の人種差別のせいで、ユダヤ人は学位を取ることが許されていませんでした。そこで母は米国に渡り、シンシナチで父と出会ったわけです。そして長男の私を含めて 3 人の子供が生まれました。

遠藤 お父さんは大学の先生だったんですよね？

Rapoport そう、著名な生化学者でした。血液の抗凝固剤の発明で有名になったと言っていました。酸性クエン酸デキストロース（ACD）で、これを使うと血液を 3 週間保存することができるようになったのです。輸血が大量に必要だった第二次世界大戦時には非常に重要な発明でした。

遠藤 なるほど。

Rapoport それで父はトルーマン大統領から功労賞を授与されました。しかしその数週間後には、共産主義者に対する赤狩りで、要注意人物となってしまいました。そして下院の非米活動委員会への出頭を求められたため、私たち一家は米国を出てヨーロッパに戻ることにしました。父は、最初は家族全員で戻ろうと考えたのですが、オーストリアはまだ米国とソ連に占領されていたため、すぐにブラックリストに載ってしまいました。そういうわけで、1951 年にオーストリアに戻ったのですが、仕事に就くことができませんでした。そんな折、東ドイツから仕事のオファーがあり、ドイツ語ができたこともあって、皆で東ドイツに行くことになりました。そういうわけで私は東ドイツで育ちました。

遠藤 たしかお父さんは戦後日本に来て、子供たちの命を救ったんですよね。

Rapoport そうです。ポリオのワクチンの発明で有名になる Sabin 博士がシンシナチで働いていたんですが、彼は占領下の日本を訪れ、戻ってきてから父にこう言ったんです。「日本には疫痢という謎の病気があるんだ」と。それを聞いて父は、カルシウム不足ではないかと言いました。Sabin は大いに興奮して国務省に連絡し、少人数の代表団が派遣されました。父はその代表団の一員だったのです。代表団の団長は Kathy Dodd という小児科医の草分け的人物でした。彼らは日本に行き、数週間後には日本では牛乳不足が病気の原因であることが確認されました。褒賞は日本アルプスへの旅行でした。しかしすぐに米国に連れ戻され、



若き日の Tom とお母さん

委員会への出頭を求められたわけです。

そういうわけで私は米国で生まれ、東ドイツで育ちました。そして化学と生化学を学び、博士号を取得し、最終的には東ドイツ科学アカデミーの教授になりました。両ドイツの統一後も 5 年間そこに留まりましたが、95 年に米国に戻りました。そして 2 年後に幸運にもハワードヒューズのグラントを得ることができました。

遠藤 Sec 複合体の再構成¹に成功したのは、米国に行く前だったのでしょうか？

Rapoport それはまだ東ドイツにいたときでした。想像できると思いますが、東ドイツではすべてが非常に困難でした。薬品も何もありませんでした。連絡をとるのも用意ではありませんでした。私たちはエッペンチューブもピペットマンのチップも洗って再使用していました。簡単ではありませんでした。それでも私たちはなんとかそれなりの研究を行い、Nature に何報かの論文を發表しました。

遠藤 すごいです。

Rapoport ええ、いつも言ってるのですが、困難な状況の中でも研究はできるのです。トップレベルの研究者になるのは難しいかもしれませんが、研究を楽しもうと思えば、出来ると思います。それにはワクワクするような雰囲気をつくり、人々とディスカッションすればいいんです。そうすれば可能になります。ドイツの統一後、私たちは突然、非常に裕福になりました。西ドイツが東ドイツに資金を投入したからです。そして彼らは、東ドイツの体制下でそれなりにうまくやっていた人を探していました。私はその一人だったのです。ですから私が米国に発つときには私は 7 つのグラントをすべて希望レベルの金額で獲得できていました。突然お金に困らなくなったわけです。世界中に流通しているジギトニンのほとんどを買い占めることすらできました。

遠藤 たしかにそこが再構成成功のポイントですね

Rapoport そう、ジギトニンは高価だったけど、私たちはそれを欲しいだけ手に入れられたわけです。

遠藤 しかもジギトニンはロットによって品質が変わるのが難点ですね。

Rapoport それについては面白い話がありますが、以前話しましたっけ？

遠藤 以前に聞きましたが、もう一度お願いします。

Rapoport Sec 複合体の再構成の論文¹を發表したときの話です。方法のところに私たちは BigCHAP という界面活性剤を使ったが、ロットによって不純物が異なり、われわれと同じロットが手に入らなくても、他のロットが使える、と書きました。数ヶ月後、私たちはジギトニンの供給元のカルビオケム社からレターヘッド入りの手紙を受け取りました。

「Rapoport 博士、弊社は自社製品に大きな誇りを持っております。貴殿が弊社の製品に不純物が含まれていると指摘されたことに、弊社は落胆しました。現在 BigCHAP に含まれる不純物の特定を試みております。つきましては、入手不可能となったロットの 100g から精製した物質の少量のサンプルを同封いたします。」

そして折りたたまれた小さな紙にバーコードとともに白い粉末が入っていました。ちょうどそのとき、研究室 OB で再構成実験の論文のファーストオーサーの Dirk Görlich が訪ねてきていました。彼はその粉末を取りましたが、重さを量るにはあまりにも少量だったので、エッペンドルフチューブに入れて溶かしました。それは少し泡立ちました。今思えばそれはただのセッケンか SDS だったと思います。で、それをタンパク質の小胞体への in vitro



Tom と奥さんの Iris (カンボジアにて)

インポートアッセイに使ってみたら、インポートに対する阻害効果が出てしまいました。このことには戸惑いました。以前カルピオケム社に不純物が何か問い合わせたことがあったのですが、回答は得られなかったからです。それでどういう返事を書こうかと悩んでいるうちに 2 通目の手紙が来ました。今度は不純物の特定について大きな進展があったと書かれていました。不純物は 180kD のタンパク質だったということです。背景として、実は当時、David Meyer が 180kD のタンパク質が ER 膜上のリボソーム受容体だという論文を Nature に出していました²。その考えを、私たちは私たちの再構成の論文で否定していたのです。ところがもし私たちが使った界面活性剤に 180kD タンパクが混入していたら、それが重要だという考えを否定できないことになってしまいます。Dirk は激怒しました「この人たちは自分たちが界面活性剤をどうやって作っているかを全く分かってない。タンパクが界面活性剤に混入するなんてありえない！」と。そのとき別の学生が手紙を取り上げて、照明にかざしてみたんです。「ハハ、この手紙の便箋にはカルピオケム社の透かしがはいってない、偽物だ」と。それでやっと私たちは、こんなことをやる人間は世界中に一人しかいない、と言うことに気づいたわけです。Peter Walter です。

Hegde そして、その Sec 複合体の再構成実験に再現性はあった。

Rapoport ええ、そうです。Manu がそれを確かめた唯一の研究者です。

Hegde そう、別のロットの界面活性剤を使ってもちゃんと再現できました。180kD タンパクが入ってなくてもね（笑）

Rapoport そう、精製タンパク質を使った Sec 複合体の再構成実験は、他のラボはどれも追試しようとしなかったんですよ。実験結果にはとても説得力があったので、どここのラボもわざわざ手間暇かけて追試実験をしようとはしなかった。ところが Manu とかれのボスの Lingappa は別でした。彼らはボストンの私たちのラボをわざわざ訪ねてきて・・・ここでまた面白い話があるんですが、それについては別の機会に。そういうわけで、私は Manu をうちのラボ出身の学生かボストクの一人のように感じるわけです。

Hegde そのとき、私はまだ学生でしたからね。

Rapoport うちのラボに滞在したのはたった 2 週間でしたが。

Hegde しかも 1 年の間隔をあけての 2 週間ですね。



Manu と弟（上）

Manu Hegde の研究ヒストリー

遠藤 それでは Manu、あなたのことを話してください。

Hegde はい、私はインドの南西部にあるカルナータカ州で生まれました。父もカルナータカ州の農家が 7 つあるくらいの小さな村で生まれました。ですから父は将来農家を継ぐだろうと思われていました。しかし父がまだ 9~10 ヶ月の幼い頃、火傷で片足を失ってしまいました。当時はまだ屋外で食事をつくっていたので、赤ちゃんだった父はそうした食事用の火に巻き込まれて、ひどい火傷を負ってしまったんです。それで、成長するにつれて兄弟たちと一緒に農作業できなくなり、残された唯一の選択肢は地元の学校に通うことしかありませんでした。父は数学に非常に興味を持ち、地元の学校で学べる限りの数学を独学で学び、奨学金を得て、地元の大学に進学しました。それが事実上村から出る唯一の道筋でした。

そして、父は母と結婚し、私が生まれたわけですが、その時点で父の大きな野望は、インドの大学で教師になることだったと思います。一方、母は多くの点で非常に野心的だったと思いますが、父にはもっとできることがあると感じていたのでしょう、博士課程への進学を勧めました。そこで父は米国とカナダの PhD コースを受験し、最終的にはもっとも給与の高いカナダのサスカトゥーン州のサスカチュワン大学を選びました

遠藤 寒いところですよ

Hegde すごく寒い所です。確か 1973 年か 74 年だったと思います。でもそのときは家族全員が行くにはお金が足りなかったもので、父はまず一人で行きました。そして私たち家族全員で行けるだけの十分なお金を貯めた後、1975 年にサスカトゥーン行きの航空券を送ってくれました。12 月だったと思います。私たち



カナダに移住した Hegde 一家（両親と弟と、1976 年頃）

はそれまで雪を見たことも聞いたこともありませんでした。こうして私たちはカナダに行き、2 年間で過ごしました。その後父は北イリノイ大学に教授職を得たので、私はそこで育ちました。両親は私が医者になることを望んでいたと思います。それで両親は私がサイエンスを学び、最終的には医学の道に進むことを勧めてくれました。医学部への入学のチャンスを高めるために、私はラボで働くことになったのですが、そこで研究という物に非常に興味を持つことになりました。問題を解決することがとにかく好きだったのです。それで大学院に進学して、両親を失望させないために MD（医学博士）-PhD プログラムに入るという戦略を立てました。MD-PhD プログラム在学中に、私の研究への興味は確固たるものとなりました。それで医学部を卒業しましたが、研究を続ける決心をし、実際にその通りになりました。

Rapoport それは UCSF（カリフォルニア大学サンフランシスコ校）の話ですね。

Hegde そうです。私の場合、大学はシカゴ大学で、医学部大学院が UCSF です。ところで、父が数学者だったことを考えれば、私の名前が Ramanujan である理由も分かります。Ramanujan は南インド出身の有名な数学者の名前なんです。インドには多くの著名な数学者がいますが、インド国内だけで教育を受け、学んだのは彼が唯一の人物でしょう。多くの場合、海外に出て、オックスフォード大学やケンブリッジ大学で学びますから。そういう意味で、彼は本当にインド生まれの生粋の数学者なのです。

Rapoport でも彼は誰かに指導してもらおうということがなかった。彼はその後英国に渡り、飢え死にしてしまった・・・

Hegde そうです。残念ながら、彼は若くして亡くなりました。彼は独学で多くの数学を学びましたが、証明のやり方を学ぶことができませんでした。

Rapoport だから、人々は彼が何をやっていたかを理解できな

かったと思います。

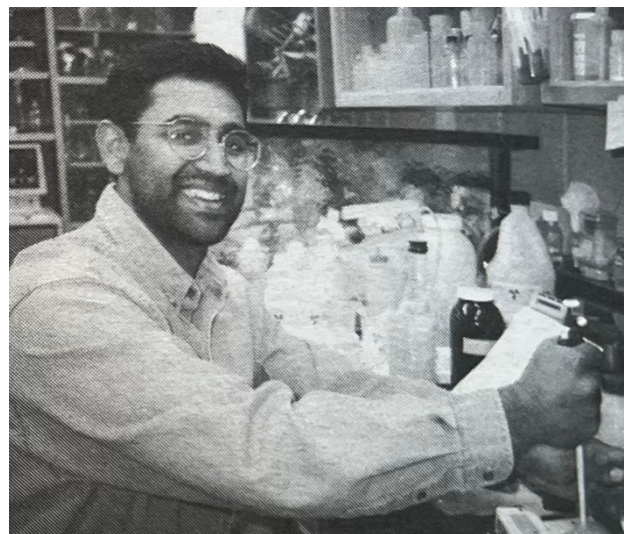
Hegde そうです。彼の専門は数論の分野でしたが、色々な関係性を書き出しただけでした。そして自分の考えを世界中の科学者数学者に手紙で送ったのですが、返事をくれたのはケンブリッジ大学の数学者 G. H. Hardy ただ一人でした。Hardy はそれらの関係性がこれまで考えられたことがないものであることを認識し、ここに天才がいると気づいたのです。それで彼をケンブリッジに来れるよう手配したのです。1900 年台初頭のことであったと思います。彼はベジタリアンだったので、基本的に食事を摂るのに非常に苦労したと思います。日照時間が短いのでビタミン D 不足になっていたことも確かでしょう。Tom が言うように最終的には栄養失調に陥ったのだと思います。おそらく結核も患っていたと思われ、したがって感染症にもかかりやすくなっていたでしょう。それらが彼の状態をさらに悪化させました。

話がそれましたが、UCSD では Vishu Lingappa のところで研究を続けました。Lingappa は Günter Blobel の最初の大学院生で、そういう系譜から私もタンパク質の輸送と膜透過に興味を持つようになったわけです。

遠藤 Lingappa は Peter Walter よりも年齢が上でしたか？

Hegde 同じくらいの年齢だと思います。彼らは同時期に Blobel 研で研究をしていました。そうそう、Peter も UCSF にいたので、彼が私の学位論文の審査会の座長をしてくれました。それ以来 Peter とはずっとコンタクトをとっています。長年にわたる知り合いです。

Rapoport 私も Vishu Lingappa のことはよく知っています。最初に会ったのは Blobel 研を訪問したときかな。その後彼が UCSF に移ってから 1 週間ほどしたときに、また会いました。彼の教授室には簡易ベッドが置いてあり、「私にはアパートが必要



大学院時代の Manu（1998 年の新聞記事より）

だと思う？」って聞かれましたよ、彼は変わってましたが、すごく面白い人物でした。

Hegde そう、信じられないほどクリエイティブな人でした。彼もまた MD-PhD でした。彼は生理学の深い知識を活かして、タンパク質の輸送や成熟について医学的に関連性の高い側面から研究をしていました。彼はプリオンタンパクやアポリポタンパク B のような一見異常なタンパク質を研究し、そのおかげでグラントの獲得や、タンパク質輸送におけるニッチは位置を確保することができました。彼は夢想家だったと言えます。素晴らしいアイデアを色々持っており、クリエイティブでした。一方私は、より現実的で色々なことに、より慎重でした。だから私たちは良いチームだったし、多くを学ぶことができました。

今でも覚えているのは Tom が UCSF を訪問してセミナーを行ったときのことです。Vishu に会いに来たんじゃなかったですね。Vishu はいつも親切で、訪問した研究者と会うときには、学生も訪問者に会うようにアレンジしてくれました。Tom は覚えてないかもしれませんが、私は鮮明に覚えています。再構成論文がちょうど出たときだったので、「このアプローチは素晴らしい、やり方をぜひ習いたい」と言ったのです。すると Tom は「ぜひうちのラボに来てみなさいよ」と言ってくれたのです。Tom がどのくらい本気だったかはわかりませんでしたが、その後連絡をとり続け、ほどなく Tom のラボを訪ねることができました。それで Tom と知り合いになったというわけです。

Rapoport Vishu は本当に変わった人間でね、彼は UCSF にポジションがあったんだけど、ある日すべてを放り出して家族とともに 1 年間世界中を回る旅に出てしまったんですよ。私はあるとき、モンゴルにいる彼から電話をもらいましたよ。

遠藤 それってサバティカルだったんですか？

Rapoport サバティカルではなくて、ただ、仕事を辞めて旅にでってしまったんですよ。

Hegde 私がラボを出て 5 年か 6 年後のことだと思います。しかし彼はまだとてもエネルギーにあふれていましたよ。

Rapoport 彼は理想主義者だったので、年に 1 ヶ月は貧しい人々のために病院で働いていました。彼はもともと UCSF 病院で働く義務があったのですが、それに加えて年に 1 ヶ月働いたというわけです。一度彼は看護師たちのストライキを組織したことでクビになりかけたこともありました。とても面白い人物でした。

Hegde 突出した理想主義者でしたね。

Rapoport 彼はその後会社を立ち上げましたが、結局は倒産してしまいました。

Hegde さて、私は医学部を修了しましたが、次に何をしようか、分かりませんでした。そうしたら当時の婚約者が、NIH（米国国立衛生研究所）で研究員として働きたいと言ったんです。彼女は外科医としてトレーニングを受けており、私も NIH で何か仕事を見つけれらるだろうと考えました。当時 NIH には大学院を出てすぐに研究グループを立ち上げることができるフェローシップのプログラムがありました。それでそのプログラムに応募したのです。そういうわけで UCSF を離れてすぐに NIH で自分のグループを立ち上げることができました。それから 11 年ほど NIH に所属することになりました。最初の 2 年間は研究員として、その後は Juan Bonifacio が率いる細胞生物学部門に移りましたが、そこは本当に素晴らしい研究環境で、細胞生物学の最高水準の研究が行われていました。そこで 9 年ほど過ごしました。ある日、私の隣の Jennifer Lippincott Schwartz のラボのポスドクから、「突拍子もない話かもしれないが、イギリスへの移籍を考えたことはないか？」と訪ねられました。彼はたまたま MRC 分子生物学研究所 (LMB) にいたので、私はそこを訪問したのですが、そこを訪ねてみて、まさに私にピッタリの環境であると感じました。つまり、基礎研究に重点を置いた、正に理想的な研究環境だったのです。そこにいる人々は、私が本当に好きな人たちばかりで、比較的小規模の研究グループを持っていました。私にはそれが理想的に思えたので、そこに移る決心をしました。

遠藤 そうすると英国 MRC のほうが NIH よりも研究環境としては優れていると思ったわけですか？

Hegde いや、単に私に合っていたと言うことだと思います。NIH には多くの利点があります。まず、NIH では何をやりたいかに関わらず、必要な物はすべてそろっています。臨床医もいますし、患者のサンプルにも簡単にアクセスできます。あらゆることをやる人たちが揃っています。しかし、NIH は巨大な施設です。何エーカーもある敷地に 1 万人以上の職員がいます。でるから必要な物はすべて揃っているとはいえ、思うほど簡単にアクセスで



Tom Rapoport (左) と Manu Hegde (右)

きるわけではないのです。一方、MRC は 1 つの建物にすべてが収められています。グループの数も 50 しかありません。そして当時の各グループの平均的なサイズは高々 6 人程度でした。そして分子レベルでの生命の理解に、より重点が置かれていました。それこそが私が惹かれたことだったのです。回りの誰もが同じことに興味をもっている、それが私にフィットしました。

パンデミックが与えた影響

遠藤 つまり大きなグループは好きではないということですか？

Hegde ええ、私はいまでも日常的に研究に携わっているのが好きです。パンデミックが始まる前では、実際にラボで実験もしていました。MRC ではそれが可能なのだと思います。MRC では、ほとんどのグループリーダーは今でも自分で実験をしています、これは非常に珍しいことです。

Rapoport 私の場合は逆でした。パンデミックの時は実験をしていましたが、その前も後も実験はできませんでした。

遠藤 電気泳動のゲルを流したりしてたんですか？

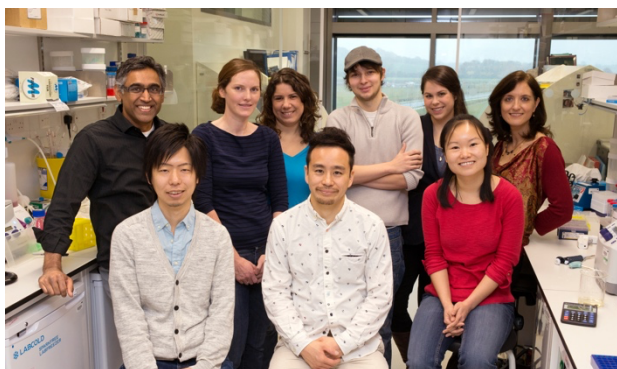
Rapoport もちろん！

遠藤 でも手元が見えにくいのが問題かと

Rapoport 確かに、そうですね

遠藤 今のラボはどのくらいのサイズですか？

Hegde 私のラボは常に 8 人くらいの規模でした。最初は 2 人くらいでスタートしましたが、最終的には 6 年ほどの間に 8 人くらいにまで増えました。学生とポストドク合わせてです。



LMB の Manu グループ (2014 年頃、板倉英祐さん (前列左)、柳谷耕太さん (前列中央))

Rapoport 私のラボは 13~15 人ですかね。Manu のラボよりも大きいですね。

遠藤 多くの人があなたのラボで研究したいと思ってるからですね

Rapoport この点では、Manu との競争にはいつも負けるんですよ。パンデミックの最中とその後に何が起こったかという点、私を含め、多くの研究者にとってポストドクを見つけるのが難しくなった。パンデミック以前は中国やアジアから来る人をすぐに雇うことはなかった。でも結局はもっと多くの人員が必要だと考えて雇うことにしました。そう、そのうちの一人は永田研から来た上垣君で、とても優秀なので満足しています。でも突然、今年の 4 月だったか 4 人の非常に優秀な人たちが応募してきました。全員米国からの応募ですが、ポーランド系が 1 人、イタリア系アメリカ人が 1 人、中国系が 1 人、もう一人は生粋のアメリカ人でした。私は 4 人にオファーを出しました。全員が来るとは思わなかったので賭けに出てみたんです。そうしたら 4 人のうち 3 人が承諾しました。というわけで財政的にピンチです。

遠藤 実際のところ、パンデミックは研究にどんな影響を与えたでしょう？

Rapoportそれほど大きな影響はありませんでした。2 ヶ月間ラボに行けなかっただけです。ただ、その期間是最悪でした。私は 3 人の教授のうちの 1 人として、実験を行うと主張して、実際に実験を行いました。全体としては、それほど問題はなかったと思います。最も問題になったのは、インターンシップなどを行うラボを見つけられなかった学部生たちだったと思います。しかし、われわれにとってはそれほど悪くありませんでした。

遠藤 なるほど

Hegde 私も同じような感じですね。建物が閉鎖されていた期間は 2 ヶ月以下でした。そして一部のラボは COVID の研究に着手する選択をしました。私は詳細が分からないので何の貢献もできないと感じ、そのような研究は行いませんでした。私がやったとしても、皮相的なことしかできなかったでしょう。そこで、私は長期的には何をしたいのか、かなり真剣に考えることにしました。ですから私は休業期間を、プロジェクトテーマの優先順位づけに充てました。そして一部の研究を中止することにしました。すなわち、リボソームの品質管理に関する研究についてすべてを書き出し、最終的にそれを中止することに決めました。そういう意味では、パンデミックは非常に有益でした。なぜなら研究をしていると、なぜこういうことをしてるのだらうということをじっくり時間をかけて考えることは困難だからです。

遠藤 つまり新しいことを始めたのではなく、切り捨てたわけですね

Hegde その通りです。ですから、私たちは取り組んでいたテーマの中の 1 つを中止し、最も重要なこと 2 つにもう少し時間を割こうと考えました。考える時間があるということは有益ですね。ただ、Tom が言うように、研究経験のない学生にとっては本当に大変だったと思います。大学院への出願書類に説得力が出ません。そして大学院に入学しても、はっきりと違いがわかります。研究経験がないと、ラボのことを一から学ばねばならないからです。そして大学院の大部分を新型コロナウィルスの感染期間として過ごした学生は研究の重要な側面を見逃してしまうことになったと思います。ラボの仲間意識、アイデアの共有、自由なディスカッションなどです。それはうちでも Tom のところでも極めて重要な経験の一部です。これは問題だったと思います。

遠藤 オンライン会議は可能でしたが、対面での交流の代わりにはなりませんでしたね。

Rapoport 私たちは Zoom 会議にかなり切り替えましたが、私は嫌いでした。今でも好きでないと思います。自分の経験から、Zoom 会議が始まると、内職を始めてしまうんですね。

遠藤 事務的な会議ならそれでもいいけど、研究の打ち合わせではそれはダメですね。

Rapoport 遠くにいる人たち、カリフォルニアの人や中国の人と話すには便利ですけどね。

生化学と構造生物学

遠藤 お二人とも、生化学が好きですね。ある意味で生化学は時代遅れに見えますが、非常に重要です。生化学的な精製、再構成といったもの、そして構造生物学がある。構造生物学の急速な進歩には、どのように対応してますか？

Rapoport 私が米国に移り、タンパク質の膜透過系の再構成に取り組んでいたとき、真の進歩には構造情報が不可欠であることに気づきました。当時私たちは皆、Blobel が考えたように、異なるサブユニットが生体膜内で集合して、リング構造に組み立てられると考えていたと思います。私はよく財布からコインを取り出して、チャンネルがどのように組み立てられるかを考えるために、それをリング状にならべていました。そんなとき、ボストン大学の電顕の専門家 Chris Akey がアプローチしてきたので、それを試してみました。しかし当時のクライオ電顕は「blobology」

(blob (ぼんやりした形) しか分からないという意味の造語) の段階で、明らかにうまくいきませんでした。そこで当時 X 線結晶学者であり同僚だった Stephen Harrison と話し合いました。夕食の席で私は、SecY 複合体の構造が決められるんじゃないか、と話しました。すると彼は「もちろん手伝うよ」と乗り気になりました。しかしもちろん、すべての仕事はこちらでやらねばならないのは明らかでした。X 線構造解析には結晶が必要であり、結晶を作るためには大量の精製タンパク質が必要でした。幸い私のラボには、Ian Collinson、次に Bert van den Berg と Bill Clements という優秀な人たちが次々に参加してくれました。そして私も結晶をすくい上げる作業に参加しました。

遠藤 でも当時はこうした結晶化のプロジェクトはリスクが大きかったでしょう。ポスドクの人たちがこうしたリスクの高いプロジェクトをやったというのは驚きです。

Rapoport ええ、だから皆私は狂ってると思ったわけです。誰もそんなことを達成できるとは思っていませんでした。そして実際、私自身もかなり懐疑的でした。それでも実際に希望が見えたのは、タンパク質をかなり大量に精製できたときでした。それから結晶化装置をセットアップし、良さそうな結晶ができました。しかし、6Å 程度の分解能の回折像しか得られませんでした。そして 1 年以上もこの分解のレベルで行き詰まっていました。それでも Bill Clement は興味を持ち、ラボに参加してくれました。しかし、結晶を改善することはできませんでした。そんなとき、学生の Enno Hartmann が複合体にはβサブユニットが必要なんじゃないかと注意を促したんです³。この時点では私たちは必須サブユニットから成る SecYE 複合体を結晶化しようとしていました。彼はもう一つβサブユニットがあるんじゃないかと考え、配列を指摘したんです。そこで私たちはβサブユニット候補遺伝子をクローニングし、結晶化を試みたところ、三者複合体はすぐに分解能が向上しました。さらに Bert van den Berg が粘り強く多くの変異体を作り、少しずつ分解能が改善していきました。分解能が 3.4Å から 3.2 Å にあがると、大きな改善となりました。

遠藤 当時あなたは生データの解析に関わっていたのですか？

Rapoport ええ、実際私も関わっていました。分解能が低かったため、モデルの構築には非常に時間がかかったことを覚えています。Bill Clements が解析をするにあたり、Steve Harrison が重要な役割を果たしました。当時、私たちは小さな部屋で毎週ミーティングをしていたことを覚えています。そして私は進捗が遅かったので苛立っていました。そこで私はまずいくらかの構造精密化を試み、R 因子を 40 かそれ以下に下げました。次のミーティングで、「手早く、雑な精密化をやってみたんだけど」と言った

ところ、Stephen は「そんな雑なことをやるべきではない」と怒りました。「でも R 因子は 40 なんだから」と私。彼は「なんだった？」と言いました（笑）。私も X 線構造解析のことを少し学んだわけです。今でも私は自分が構造生物学者だとは思っていないけれど、質問するくらいはできるようになった。それは PI として重要なことだと思っています。PI はラボの中を歩き回り、質問をする。正しい質問をね。基本的には一日中ずっとそれだけなんです。

（ここで遠藤が一時退席）

Hegde Enno が指摘したβサブユニットのことは知りませんでした。

Rapoport モデルの構築には 3~4 年かかったと思います。だから非常にゆっくり進んだというかんじでした。

Hegde でも初期の段階で Sec 複合体は単量体であることに気づいていたんですね。

Rapoport そうです。（当時は、チャンネルはサブユニットが複数集まってできると考えられていた 図 1）だからがっかりしました。膜透過できない不活性構造が得られるだけで、実際の膜透過のメカニズムは分からないと思い込んでいました。

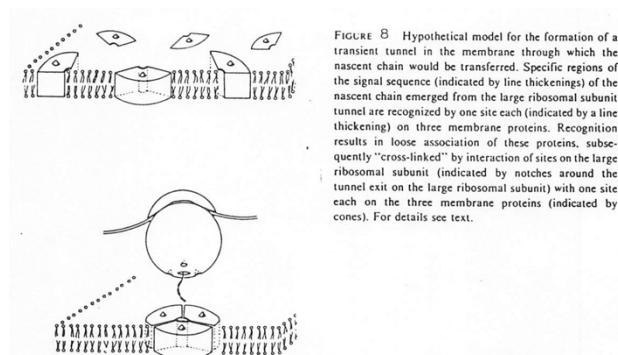


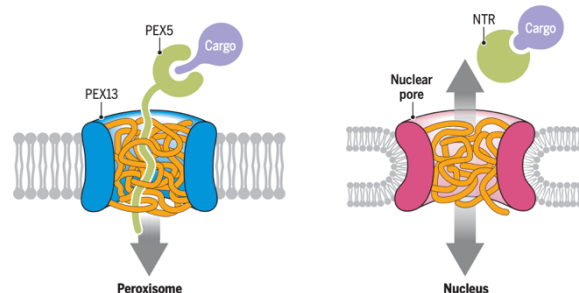
図 1 タンパク質の膜透過チャンネルの初期モデル

Hegde しかし皮肉なことに最新の PEX チャンネルは複数のサブユニットが集まってチャンネルをつくる⁴（図 2）わけですよ。昔のモデルみたいに。

Rapoport そうです。

Hegde 正確には当時のモデルとはちがうけれど、高次のオリゴマー構造をつくるというわけですね。

Rapoport ただ両親媒性ヘリックスが膜に挿入されてチャンネルを作るとするのは普通じゃないので、まだ推測の域にあるとは



Peroxisomal protein import resembles nuclear transport. A dense meshwork is formed in the peroxisome's membrane by the YG domain of multiple copies of the peroxisomal protein PEX13. This meshwork functions as a conduit through which the import receptor PEX5 can selectively diffuse and deliver bound cargo into the peroxisome. The process is similar to how a nuclear transport receptor (NTR) moves through the FG meshwork inside a nuclear pore.

思っています。

図 2 ペルオキシソームの PEX13 が作る膜透過チャンネル（文献 4）

Hegde たとえば膜でポアを形成する細菌毒素のような場合はそういう例があるわけで、だからどうやって膜挿入が起こるのかが知りたいところです。

Rapoport その通りですね。どうやってそういうことが起こるのか。

Hegde 最初に PEX のサブユニット間で FG 相互作用ができる仕組みがあって、その相互作用が協調して膜挿入が起こるのだとすれば、文字通りクールだと思います。その逆はあり得ない、つまりそうでなければ膜透過の障壁を作る前に孔ができてしまうことになりますからね。

Rapoport その通りです。いま正にそのことを確かめようとしているところです。このモデルでは PEX13 が自発的に膜挿入される可能性がある。それを確かめようとしています。

Hegde それがどうなるかを見ているのは本当に興味深いです。

Rapoport そうですね、膜タンパク質の膜挿入についても同様の問題があります。いまやっていますが、まだ初期段階です。

（遠藤 戻る）

遠藤 続きですが、Manu も構造生物学研究をたくさんやってますよね

Hegde ええ、しかし私が構造生物学に参入したのはそれほど計画的なものではありませんでした。私が NIH から MRC に移ったとき、素晴らしい構造生物学者に囲まれ、構造というものが環境の一部になっている所に身を置いたことになりました。そこでは X 線結晶構造解析の様々な方法が開発され、クライオ電顕についても様々な面で開発が行われてきていました。ちょうどその

頃、偶然試験管内でリボソームの品質管理経路の初期段階を再構成できることが分かったのです。当時、Venki Ramakrishnan⁵ のラボの大学院生だった Rebecca Voorhees がポストドクをやれるラボを探していました。ちょうど私がMRCに移ったときで、ラボを構えるMRC分子生物学研究所(LMB)は彼女がいる研究所だったわけです。彼女はこの分野に興味をもっているようでした。自転車の駐輪場でVenkiと私はばったり出会い、彼は彼のラボの学生が私のラボに応募しようと考えていることを私に伝え、私も「そうなら、真剣に考えますよ」と答えました。そういうわけで彼女は私のラボに入りました。彼女はVenkiのラボでリボソームの結晶解析をやっていたのですが、当時はちょうどクライオ電顕がそれまでのblobologyから大きく発展し始めた時期でもありました。しかもMRCはそれが世界中に普及する前にそれが使える数少ない拠点の1つでした。そこでRebeccaとVenkiは私が素晴らしい生化学者で、こういった試料を準備できるんだから、クライオ電顕を使うべきだ、と言ってきたわけです。つまりこうした回りの人々の後押しで、私はクライオ電顕を使うことになったと言うことです。これは多くの場所の研究環境とは大きく異なります。普通だったらグラントを申請する際に、新しいことを始めようと思ったら、「それはできない、あなたにはその分野の経験と実績がない」と言われるでしょう。ところがLMBでは、必ずしも経験がない分野であってもそこに足を踏み入れることを奨励されるのです。TomがSteve Harrisonのことについて言ったように、必要なときは手を貸すから、と声をかけてくれる。だから自分の専門外の分野に踏み込む自身が生まれ、何か間違ったことをしてしまうんじゃないだろうか、という不安をいただくことなく、新しい分野に挑戦できるのです。

遠藤 Tom、あなたもいいタイミングでX線からクライオ電顕に移りましたよね

Tom そうそう、クライオ電顕はその後、この分野の一般的な手法になりましたね。

遠藤 でもあなたの場合、少し早かった。

Tom そうですね。早くにシフトできたのは幸運でした。そしてクライオ電顕の経験がある人を雇用できたことも幸運でした。そういう人がいないと難しいですからね。PIとしてその分野に精通していれば別ですが、われわれだけでは何もできなかった。経験のある人が必要でした。

Hegde 私たちの場合も、たとえば試料の調製の仕方は分かっていた。ですから当時でも、リボソーム新生鎖複合体に関する物であれば、RQC(リボソーム品質管理)因子やトランスロコンやその他のものに結合しているかどうかにかかわらず、試料調

製は可能でした。界面活性剤の種類やすべての条件がわかっていました。Rebeccaは構造解析に力はすごくありましたが、クライオ電顕の経験はありませんでした。しかし彼女はこの分野の専門家Israel Fernandezと親しく、われわれ3人が異なる方向からこの研究に関わることになりました。その結果、非常に早く仕事が進みました。

Rapoport X線結晶構造解析のトレーニングを積んだ人にとってはクライオ電顕への転向は問題ないと思います。Rebeccaは一人でもきつとうまくやれたでしょう。

Hegde そうですね。

Rapoport 私たちのようにそうした経験がない、あるいは少ない人たちにとっては、より難しくなります。しかし、すべてにおいて専門家である必要はないと思います。実際1つのことについて専門家であることは必ずしも利点とはならないです。むしろ問題に答えるために必要なことを幅広く考えた方が、より生産的だと感じます。

Hegde 私が特に嫌うことの1つに、学生やポストドクのセミナーに参加していて、彼らが「私はNMRのラボ出身です」とか「私は〇〇のラボ出身です」とか言うことがあります。私がそれを不快に思うのは、Tomが言ったのと同じ理由からです。つまり彼らは自分がある特定の分野や話題に閉じ込めてしまう、そうすると他の問題の可能性について考えなくなってしまい、創造性が妨げられてしまうのです。そして自分が慣れている手法を、ときには間違った問題に適用してしまうことすらあります。なぜなら、それが唯一自分が慣れている手法だからですね。それよりも、Tomが言ったように、問題の個々の部分に対して最善のアプローチは何かを考える方が良い戦略だと思います。そして助けが必要なら助けを求めればいいし、そうでなければ求めなければいい。

Rapoport それは若い人のトレーニングにおいて重要なことでもあります。学生にはどうなってほしいのか？ラボに来て、構造生物学をやりたいと言った人がいました。でも、いまの状況を見てごらんください。AlphaFoldの例を見ても、おそらく10年か15年後には、現在のような構造生物学は存在しなくなっていることは明らかです。だから構造生物学者になろうとしている人は、15年後には困ることになるでしょう。若い人たちは、先を見据えて、より多才になる必要があると思います。

Hegde 重要なのは、良い質問の仕方、あるいは質問が得意でない場合は、良い質問を見分けるスキルだと思います。どちらも非常に役に立つでしょう。

遠藤 あなたたちお二人のラボの素晴らしい点は、構造生物学と生化学の組み合わせですが、今の人たち、学生たちはあまり生化学をやりたいがらない。しかし生化学は重要であり、同時に難しい。たとえば再構成実験には長い時間がかかり、2年、3年どころではない。でもお二人は生化学の研究で成功を収めていますよね。では、生化学の研究で重要なのは何でしょうか？Manuの場合は、米国から大量のウサギ網状赤血球ライセートを取り寄せましたよね。私はこのことを知って素晴らしいと思いました。普通はこんなことは考えません。Tom, いま良い生化学を行うための重要なポイントは何なのでしょう？

Rapoport それは難しい質問ですね。生化学があまり人気がないというのは、その通りだと思います。メカニズムの生物学は、以前のような人気はありません。私たちの分野は以前ほど人気がないとさえ言えるでしょう。だからこの種の研究をする人を集めるのは難しいのです。一方で私のラボを去った人たちは、就職に困ることはありません。だから最終的には人々はこのような困難な仕事をやり遂げた人を評価する、そうした人たちは十分に訓練を受け、生化学と構造生物学に精通していると。ですから大変な仕事でありリスクも高いですが、やはりやる価値がある仕事だと信じています。リスク要因が、人々がそれを敬遠する最大の理由だと思います。実際私のラボでは、結果が保証されているようなプロジェクトはひとつもありません、だから若い学生やポストドクがそれを受け入れるには勇気がいるのです。

Hegde 私が生化学的アプローチについて楽観的なのは、歴史的にあらゆるプロセスは最終的には実際に機能する個々の構成要素に分解できるという事実です。そうすると、おそらく1つの反応をすべて一緒にというわけにはいかないでしょうが、経路の各ステップは確実に理解できます。細胞レベルで機能していることがわかっているので、あとは混入物やその他の物をすべて取り除いたとしても、タンパク質やタンパク質複合体等、その本質的な特徴を保持できる物を見つけることが鍵となります。私は、これは確実にできると信じています。完全に再構成できない物はほとんどありません。次に遺伝学的アプローチでは見えない物があるということです。たとえば冗長性はしばしば問題となります。欠失してしまう構成要素もある、たとえば遺伝学的アプローチでは、必須因子は見つけられない。ですから、最終的にはすべての鍵となる構成要素が揃っているか、欠けているかを知る唯一の方法は・

Rapoport メカニズムを理解することです。

Hegde はい。

Rapoport それ以外に方法はないと思います。それしか私たち

が満足を得るものはないでしょう。私たちが分子レベルで物事の仕組みを理解すること、それこそが私にとっては最大の満足が得られるものです。

遠藤 そうすると、遺伝学者の立場とは異なるということですね。遺伝学的スクリーニングからは、多くの鍵となる構成要素を見つけることができます、Randy Schekman, Yoshinori Ohsumi, Koreaki Ito・・・でもそれだけでは十分でない。メカニズムを理解するには、補完的な、異なるアプローチが必要というわけですね。

Rapoport ええ、だから私はいつも遺伝学者たちをうらやましく思います。

Hegde わかります。

Rapoport 最終的には、彼らは「私が Sec61 を発見した」と主張できるわけです。それらが何をやっているかが分からなくてもです。それでも彼らは重要なタンパク質の発見者としてすべての名誉を手にできます。率直に言って、うらやましい話です。

Hegde もう少し踏み込んだ話をすると、栄光の大部分は研究の最初と最後にあります。まず、最初のスクリーニングとかです。そして研究の最終段階には、たとえばリボソームの結晶構造などがあります。そしてその間の部分、たとえばリボソームを例にとると、翻訳が行われるための一連の出来事を理解するために膨大な仕事が行われました。大変な仕事です。また鍵となるステップなど、すべてのものを明らかにすることも必要でした。でも、おわかりのように、最初と最後の部分こそが、ある程度の栄光を得られる部分なわけです。最初の段階では、Paladi が、電顕画像の中の粒子（リボソーム）を見て、それが翻訳と何か関係するのではないかと推測したわけです。そして最後には結晶構造解析があった。でもその間には生化学があった。困難な作業であり、本当に腕まくりをして全力で取り組まねばなりません。何年も何年も混乱が続きます。しかしそれが重要なのです。だからそういった



Tom Rapoport (左) と Manu Hegde (右)

作業の中に、満足を見出さねばならないのです。

Rapoport あなたのさっきの質問はよい生化学を行う上で大事なことは何か？でしたね。誰が言ったか忘れてしまいました。が精製が不十分なタンパク質に時間を費やすのはやめましょう、と。

Hegde はい、「Don't waste clean thoughts on dirty enzymes」ですね。Kornbergの本ではじめて知りました。彼の言葉かは覚えてないですが。

Rapoport それは真実だと思います。まず最初にすべきことはタンパク質を十分に精製することです。こうした実験では、不純物の混入（コンタミネーション）を見ているわけではないことを確信することが重要です。やはり、研究における適切なレベルを見つけることが「アート」だと思いますね。最初はプロセスを十分に理解できていないので、粗い（crudeな）系を使うことが重要です。たとえば小胞体（ミクロソーム）を用いた膜透過系はこの分野にとって非常に重要でしたし、アフリカツメガエルの卵母細胞抽出物も、われわれのペルオキシソーム研究の初期段階において有用でした。しかし、ある段階で、完全に再構成された系に進まなければプロセスを深く理解することはできません。これは、ある意味で大きな飛躍です。良いレシピなどありません。ですから私たちは基本的には、「すべての必要な構成要素が揃っている」と仮定して試してみます。しかし、それが正しいとは限りません。粗い系から精製した要素を使った系に体系的に進むことは、現実的には難しいことがよくあります。時には運も必要です。Jim RothmanがNEMを発見できたのは非常に幸運でした。なぜならN-エチルマレイミドで1つの因子を阻害できたからです。私たちはこのアプローチを復活させました、同じやり方でERの形態制御に関わるレティキュロンを発見、同じように幸運でした。

Hegde 私たちの分野でも同じです。たとえば、SRP受容体の限定分解で受容体ドメインを膜貫通配列から切り離したとき、機能を保ちながら可溶性ドメインとして動作することが明らかになったケース（図3）など、信じられないことが起こります。

Rapoport 私が講義をする時は「これは真似してはダメ、もう一度成功することはないだろう」と言っています。（遠藤註：この結果が間違っているというのではなく、再構成実験は実験者の腕に依存するため、時には再現がきわめて困難な実験もある）

Hegde その通りです。二度目は決してうまくいきません。それなのに不思議と、このような場合では可溶性フラグメントとして機能を保っています。理論的には、これはリボソームを正しくERに誘導する受容体のはずですが、それが切り離されても機能する

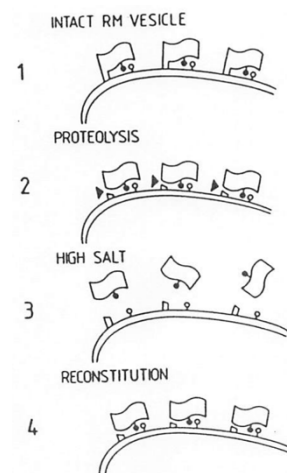


図3 SRP受容体の機能ドメイン同定の手順

のです。ですから、やはり運が必要です。ただ、重要なのは、このような珍しい結果を活かそうとする意欲があることです。「運」が関与する結果が1つある一方で、成功すべきだったがうまくいかなかった合理的な試みが数多くあるのも事実です。

生化学が難しい理由は、明確な公式が存在しないことです。しかし、それが楽しいと私は思います。少なくとも私のラボのやり方では、データを解釈する過程に関わるのが好きです。解釈自体が一種のアートだからです。特に初期段階では、システムが複雑で、結果があまり意味をなさないことが多いです。粗い系では信号も弱いので、そういった点も難しいですね。私はタンパク質の完全な精製にこだわるTomほど厳密ではありません。むしろ粗い系の中で何が起きているかを理解することに強みを感じています。そして、システムがある程度見えてきたら、変異導入を用いてさらに理解を深められると信じています。ただ、各段階で異なるスキルセットが必要です。たとえば、美しい遺伝学的スクリーニングを設計する能力は非常に重要なスキルです。

Rapoport しかし最も難しいこと、そして挑戦的なことは、良いプロジェクトを見つけることだと感じます。それが最も難しいことです。長期的なプロジェクトができるように、ニッチなテーマを見つけようと多くの人が目を光らせています。そうしたニッチな分野で実際にリーダーになるのはとても難しいことです。私にはそうなれるかどうかわからない。Manuは腰を落ち着ければ考えることができると言いましたよね。そのためにはもう1回パネデミックが必要かもしれませんね（笑）。

Hegde その通りですね

Rapoport でも私の場合はちょっとちがいます。何かに引っかって偶然みつける（セレンディピティ）ということが良くあります。時には実際に座って論文を読み、ちょっと待てよ、これは面白いかもしれない、とひらめくこともあります。しかし、これが一番難しいと感じます。特にラボを出て、これからキャリアを

築こうという若い科学者にとってはもっとも難しいことだと思います。ラボでやっていたことをそのまま続けても、有名な科学者になることは決してできません。ですからかれらもまたそれを見つけないければなりません。同じようなことを探そうとする人々がたくさんいる、指数関数的な世界なのです。

遠藤 正しい方向を見つけるには、Tom、あなたの場合は机に向かって座って考えると・・

Rapoport そして運ですね

Hegde はっきりさせておきたいのは、初期のパンデミックの時のポイントは、プロジェクトを選ぶことではなく、限られたエフォートをどこに集中させるかを明確にすることでした。私が知っておきたかったのは、一見単純な問題を解決するのにどれだけ時間がかかるかということでした。ですから 2000 年代はじめに着手した研究の 1 つ、テイルアンカータンパク質が膜に挿入される仕組みを解明しようとする研究を例にとると、これは非常に単純な問題に見えます。しかし、遺伝学、生化学、再構成、構造といった分野がすべて統合され、それらをまとめるモデルができるのにはおそらく 10 年から 15 年のはかかったでしょう。それも多くのグループが、様々な部分で協力し合って取り組んだ成果です。現在でも Toshi たちが行っている研究の中にも、タンパク質の誤配送がどう処理されるのか、についてまだ理解できていないことがありますよね。パンデミックが役立ったのは、まさにそうした部分です。解決にそれほど時間がかかったり、比較的単純な問題に妥当な答えをだすのにそんなに時間がかかるなら、キャリアの中でそのレベルの満足度で解決できる問題は、ごく少数になる。そうすると、私はあまりにも多くの問題に取り組みすぎていると感じました。

Rapoport 「Annual Review of Biochemistry」に一種の自伝を書いたのですが、私の場合、タンパク質の膜透過、小胞体ストレス応答、小胞体の形態学、ATP アーゼ、ペルオキシソームという 5 つの分野の研究をしてきたと思います。タンパク質の膜透過には 35 年以上、小胞体ストレスあるいは ERAD には 25 年、小胞体の携帯には 25 年 ATP アーゼもおなじくらい、そしてペルオキシソームのタンパク質輸送は最も新しいテーマで 10 年ほどを費やしました。Manu が言ったように、粘り強さと本当に夢中になる気持ちがあれば、その分野で真にインパクトを与える研究は出来ないと思います。Toshi、あなたはミトコンドリアの研究をどのくらい続けてるのですか？

遠藤 35 年くらいですね

Rapoport そうでしょうね。



Tom Rapoport (左) と Manu Hegde (右)

Hegde それもそうですね、最初は遺伝学で、変異体の解析、生化学、そして構造。プロジェクトとともに手法も進化する必要がありますね。

米英の研究環境事情

遠藤 なるほど。それでは話題を変えましょう。わが国では米国、ヨーロッパ、中国と比較して日本の研究レベルが低下してきていることに、人々は懸念を抱き、不安を感じています。政府はその理由を見つけようとしています。政府の研究シンクタンクが国際共同研究の数とインパクトの高い論文の数の間に相関をみだしたのです。そこで政府は、国際共同研究を増やせば、科学力が向上するだろうと考えたのです。相関と因果関係はちがうですけどね。ですからこのごろはグラントの申請とかでも国際共同研究の数などを示すよう求められています。米国や英国ではどうですか？

Rapoport まず最初に言っておきたいのは、私は個人の思考こそが重要だと強く信じています。ですから個人に与えられるグラントが重要だと信じています。比較的小規模なグループが最も生産的だとも信じています。一定の人数を超えると、たいていは機能しなくなります。私は東ドイツで育ち、グラント制度がなかったので、個人へのグラント制度というものを信じています。しかし、プログラムグラント制度は信じていませんし、反対です。人々にコラボレーションを強制することは決して良い考えではありません。コラボレーションは内側から生まれるものでなければなりません。そしてコラボレーションが必要でない場合もよくあります、それでいいのです。

Hegde 研究者どうしが関わる必要はあるけれど、必ずしもコラボレーションをする必要はないですね。

Rapoport その通りです。

Hegde 質的に新しい洞察はすべて個人から生まれるという考えには全面的に賛成です。もちろんどんなことにも例外はありますが、ほとんどの場合、それまでは混乱していたデータが突然意味を成すようになったときに閃く洞察です。単にデータを集めるだけの作業ではそのようなことは滅多に起こりません。もう一つは、コラボレーションには、良いコラボレーションを円滑に、ある程度の相乗効果が出るように行うには、それなりの労力が必要だということです。コラボレーションから得られる利益が費やした時間を上回るようなコラボレーションは、そう簡単にはできないと思います。ですから、厳選された少数のコラボレーションがより効果的である傾向があると思います。私が考える「厳選された」とは、補完的な視点や、特定の分野における価値あると思われる専門的知識をもつ人物、その問題に真剣に取り組んでいる人との共同研究です。真剣に取り組んでいなければ、結局は二番手の努力しか得られません。

Rapoport そうですね。もう一つはこうした強制的なコラボレーションは、お金が絡んでいて、誰もがそれを追い求めるという意味で強制的なわけですが、大勢の人々集めてグループを編成する、トップダウン方式の研究が多いですね。つまり病気とか何かの問題があり、その解決を上の人々が考えるわけです。私の考えではそれはうまくいきません。お金の無駄遣いにしか思えません。

Hegde そうですね、少し明確にしたいと思います。科学を概念的に前進させるには、問題について懸命に考え、しばしば長期間にわたって投資を行う小規模のグループが、ほとんどの場合、有効だと思います。しかしある種のブレイクスルーがいったん達成されれば、特定の分野では何を達成すべきかが分かっており、それを実行する人員さえいればよいという、チームサイエンスの余地が生まれることがあります。

Rapoport たとえば？

Hegde そうですね、ヒトゲノムプロジェクトがその典型的な例でしょう。私がヒトゲノムというとき、それだけを意味しているわけではありません。非常に多くの生物のゲノム配列を決定したことによる恩恵は、当時予想されていたものをはるかに超えるものでした。ホモログを見れるようになったことで、事実上、ほとんどの初期構造予測アルゴリズムでそれを利用できるようになりました。つまり、その情報があるだけで役に立つという類いのものなのです。配列決定はサンガー法であり、それらの2つの主要な方法のうち1つはMRCで開発されましたが、MRCはそれ以降の研究には一切関与していません。ですからこれが1つの例になりますが、それほど多くの例があるわけではありません。

Rapoport なるほどそうかもしれません。ただ一般的に言えば、ゲノムの配列決定は一種自己修正的な面がありますよね。

Hegde その通りです。

Rapoport 配列には最初は間違いが多かったのですが、何度も何度も、また異なる生物でも配列を決定したので、最終的にはほぼすべてのエラーが取り除かれました。しかし、タンパク質の相互作用研究や局在化などの大規模な研究を見ると、私は全く役に立たないと思います。なぜなら調べても分からないからです。おそらく20%くらいは誤りがあるのでしょうか。しかしどれが正しいとかはどうしたらわかるのでしょうか？もう一度やり直さないとダメです。ですからエラー率が本当に小さい場合を除いては、こうした大規模な情報が本当に役に立つとはあまり思えません。

Hegde システムに十分な冗長性がくみこまれている場合、たとえばがんの依存関係マップは驚くほど有用だと思います。

Rapoport 確かに、いくつかありますね。

Hegde そう、いくつかあるんですよ。

Rapoport OK、わかりました。

Hegde それからもう一つは、コネクトームです。ショウジョウバエのコネクトームですが、私も最初Tomと同じような反応でした。こんなことにこれほど努力を費やしていたのか、という感じです。しかし、現在では特定の神経回路をリンクし、光遺伝学とコネクトーム情報をつかって特定の回路に動作をマップすることが可能になっています。今できることはきわめてインプレッシブです。

Rapoport でもあまりに記述的なような

Hegde そうではありますが・・・

Rapoport とにかく、あなたの質問に戻しましょう。話がそれてしまいました。米国の現状はというと、あまり良くはないと思います。若い人の一般的な感覚としては、NIHのグラントを得るのは非常に難しいです。キャリアの途中でNIHのグラントを失う人もいます。50歳くらいでグラントを失うと、再びグラントを得るのは非常に難しいです。グラントが一度途絶えると、成果を出すための資金がなくなるので、基本的に悪循環に陥り、サイエンスの世界から離脱することになります。恵まれた場所もあるし、そうでない場所もある。ハーバード大学は成功するチャンスがまだあると思います。中西部のどこかにいるとしたら成功は難

しくなる。ラボを出た若い人たちが、こうした名高い場所に職を見つけられず、中西部かどこかに行くことになってしまうのはつらいことです。サイエンスの世界でキャリアを築くのは、非常に難しいことです。私は東ドイツで育ちましたが、それよりもずっと厳しい状況です。東ドイツはあまり良い場所ではありませんでしたが、それでも中西部の方がもっと厳しいと思います。私たちはまだ研究を続けることができますが、彼らはどうでしょうか。NIH の予算はしばらくの間停滞しています。一方で給与は上げざるを得ません。ポストクの給与はインフレやその他の要因でかなり上昇しました。その結果、予算は変わらないのに給与は上がるので、雇用できる人数が減ることになります。

遠藤 日本でも為替レートの問題があります。多くの機器や薬品は輸入品ですが、予算は同じままです。

Rapoport その通りです。だから私は少し懐疑的で悲観的です。つまり裕福なラボと非常に貧しいラボがあるという、ほぼ 2 つの階級制度のような状況です。ただ、これは修正できると思います。なぜなら NIH は実際に支援すべきでないものに対して膨大なお金を無駄にしているからです。たとえば臨床試験。これは NIH がやるべきことではないと思います。はっきりさせておきますが、製薬会社が参入しないような稀少疾患については、NIH がやるべきだと思います。しかし、がんのような大企業が関与するような疾患については、NIH ではなく製薬会社がやるべきだと思います。NIH が得る資金の多くは医療研究に費やされていますが、本当に優れているとは言えないものが多いです。

Hegde いま NIH の所長は誰ですか？

Rapoport これは所長の責任ではありません。すべてがきわめて政治的なものなのです。議会が決定を下すわけであり、彼らは基礎研究に価値を見出してないのです。

Hegde 私は米国の政治家よりも英国の政治家の方が基礎研究を重視していると思います。その意味では悪くないですね。Crick 研究所と LMB は、英国で最も注目されている研究機関でしょう。政治家が定期的に訪問していると思います。彼らは基礎研究が英国経済にどのような恩恵をもたらしたかについて定期的に聞いており、結局は彼らが本当に気にかけているのはその点なのです。そして英国は、歴史的に科学分野で非常に強みを発揮してきました。ですから、彼らは自国の実力以上の成果を上げようとしているのだと思います。そういう意味で、私は概ね政治家たちに満足しています。

Rapoport 私は政治家たちを全く知らないのですが、あまり多くは言えません。しかし確かにあると思います。ご存じのように米国

にはロビー活動のシステムがあります。だからそれを専門としている人々もいるわけです。

Hegde まあ、私は LMB というかなり特殊な所にいるので、外の情報はあまりわからないわけですが。

Rapoport 私は HHMI⁶ のおかげで恵まれた研究環境にいます。われわれ二人は非常に恵まれた状況にあるといえるでしょう。だから会議とかに行くと、予算のことが気になってそれについては触れないようにしてしまいます。私の年間予算は 120 万～130 万ドルです。NIH のグラントの場合は通常 30 万ドルです。

Hegde そうですね。

Rapoport そして彼らはポストクたちの給与の 75%、ときには 100%を払わなくてはならないんです。そうするとわずかしが残りません。

Hegde LMB が世界標準から見るとかなり低予算で機能できる理由は、私たちの給与が極めて低いからです。

Rapoport 聞いてもいいですか？給与はいくらですか？

（以下、遠藤が電話に出ている間に、二人の間で両国での研究者の給与の話になったので、削除）

Hegde たとえば MRC が人材の定着に苦勞している理由がおわかりいただけだと思います。MRC にいる彼らが他の場所に移れば、米国と同等のポジションで 2 倍から 3 倍の給与を簡単に得ることができます。Max Planck 研究所の給与がどのくらいかはわかりませんが・・・

遠藤 そうすると、米国では大きなラボはまだ大丈夫だけど、小さなラボは衰退しつつあるということですか？

Rapoport 場所によると思います。小さな機関で大きなラボをもつのは難しいでしょうね。MD の人たちは大きなラボを持つことが多いですが。

遠藤 なるほど

Rapoport 彼らは階層性のシステムを持つことが多いですね。大物が上に立って、その下に・・・日本でも同じような物でしょう？

遠藤 はい、似てますね。こうした研究環境は大統領選の結果に左右されますかね？これからの方向性はどうなるんでしょう？

Rapoport そうですね。通常 NIH の予算は議会によって決定されます。過去には、これは数少ない超党派の合意が得られた分野の 1 つでした、共和党も民主党も、つまりあの人たちは高齢化しているわけですから、高齢化や病気について何か手を打つことに賛成してきたわけです。ですから通常はこの点に合意があるわけです。ところがいまケネディ（ロバート・F・ケネディ・ジュニア）という男がいて、彼は無所属候補として大統領選に出馬しました。結局退きましたが、いまはトランプを支持しています。そして彼は保健省担当を望んでおり、NIH の予算もその中に含まれます。彼は予防接種に反対する人物です。つまり彼は科学者を嫌っているのです。ですからもしトランプが当選し、彼が保健省長官になれば、われわれは大きな問題に直面する可能性が高いでしょう（遠藤註：11 月にロバート・F・ケネディ・ジュニアはトランプ政権の保険福祉省のトップに指名された。NIH は保険福祉省の傘下）。

遠藤 なるほど。英国やヨーロッパはもう少しうまくやっているようですが。

Hegde 英国についてはいくつか言えることがあります。ヨーロッパ全体について語ることはできませんが、英国では、米国で目にするようなラボの規模や相対的な貧富の劇的な差はないと思います。ですから英国には巨大な研究所はあまり多くありません。それは特に一般的というわけでもなく、また特に評価されているようにも見えませんが、基礎科学は依然として国の繁栄の原動力であるということは、政治的にもかなりコンセンサスが得られていると思います。そういう意味では、英国の姿勢には概ね前向きなものを感じています。課題はグラントの割合が全体的に依然としてかなり少ないことです。大学内の小さなグループでも、MRC に申請して競争的な研究費を獲得することはできると思います。さらに資金を得ることも可能です。たとえば Welcome Trust⁷ は非常に手厚い支援を提供しています。それにより、より充実したグループをつくることができます。Welcome Trust は基礎科学や基礎科学とより応用に近い研究の組み合わせに対して、歴史的に資金提供を積極的に行ってきました。しかし最近では、戦略的に重要と考えるいくつかの分野に重点を置いています。私はこれがシステムを歪めると考えています。トップダウン方式は、進歩を促すには効率が悪い方法であることが多いのです。何が重要で、何が面白く、何が個々の科学者にとって取り組みやすいかという重要な決定は、科学者に委ねる方が、長期的にはうまくいく傾向があると思います。それでも Welcome Trust は幅広い分野を支援し続けていると思いますので、今後どうなるか見てみたいと思っています。

遠藤 Welcome Trust は独自の資金源を持っているのですか？

Hegde 寄付で成り立つ団体です。そして大きな基金を持っています。

Rapoport 彼らは世界最大の非政府スポンサーだと思います。HHMI よりも規模が大きいと思います。

遠藤 HHMI も寄付金ベースですか？

Rapoport いえ、基金です。Howard Hughes が医学研究のために莫大な財産を残したわけです。

Hegde 英国では、幸いにも ERC（欧州研究会議）のグラントに関して、その前には EMBO のグラントに関して、EU との間で合意が成立しました。少なくとも主な資金源の 1 つ、たとえば EMBO のポストドクのフェローシップや ERC のグラントなどは、現在ではよりシームレスなものとなっています。

ERC は英国の科学の歴史においてかなりの資金を提供してきました。ERC の素晴らしい点の 1 つは、研究を始めたばかりの人向けの資金が別にプールされていることです。ERC には、いわゆる「ERC スタートアップグラント」があり、中堅研究者を対象とした「ERC consolidator グラント」、そして実績のある研究者を対象とした「ERC シニアグラント」があります。このように明確な道筋が用意されているのです。また、資金提供も非常に手厚い。報告義務については、Welcome Trust よりやや負担が大きいかもかもしれません。Welcome Trust は基本的に、申請書は短く、資金提供は手厚く、研究者による研究推進を信頼しています。

遠藤 なるほど。

Rapoport グラント制度に関する米国の変化の 1 つは、ほぼ完全とは言うわけではないですが、大部分が、いわゆる MIRA（Maximizing Investigator's Research Award）システムに変更されたことです。このシステムは、プロジェクトよりも研究者のキャリアを支援するものです。これは原則的に、非常に良いアイデアだと思います。

遠藤 つまり人物を選んでお金をつけるわけですね

Rapoport その通りです。そうすれば、資金をより自由に分配することができます。そうでないと膨大な量の官僚主義的作業が生まれてしまいます。これまでだと、あるプロジェクトについて得た資金を他のプロジェクトに使うことはできませんが、MIRA システムでは、他の用途にも簡単に資金を活用することができます。



LMBのオフィスでのManu（2019年頃）

遠藤 これは興味深いですね

Rapoport 唯一の問題は、「移行」の際に基本的に支給額が減額されることです。たとえば NIH から 2 つのグラントを得ていたとします。それを 1 つの MIRA グラントに統合しなければなりません。そして MIRA グラントは基本的にその水準に留まり、それ以上増額することはできません。だから切り替えに不満を持つ人もいます。しかし全体的には良いアイデアだと思います。

遠藤 HHMI も同じですよ

Rapoport 同じですね。基本的にプロジェクトではなく個人に対する支援です。

遠藤 ある段階では評価は必要でしょうけれど、良い考えだと思います。研究には自由な裁量が必要ですからね。

Rapoport もう一つちょっと言いたいことは、われわれの専門分野ではないですが、米国は、橋渡し研究（translational research）、すなわち何かを発見し、それを産業に移行していくことに優れています。研究者が会社を設立したり、特許から製品化までを一貫して行える仕組みが数多く整備されています。必ずしもわれわれの仕事ではありませんが、米国のサイエンスは、そういった橋渡し研究において他国のサイエンスよりもはるかに強力なものになっていると思います。

遠藤 なるほど

Rapoport 他の国は米国ほどうまくやっているとは思えません。

Hegde おそらくそうですね。米国の特定の地域ではそれを奨励しています。特にボストン・ケンブリッジ・エリアやスタ

ンフォード・ベイ・エリアでは、特定の分野におけるどんな発見でも、それが企業へと転換される文化があります。

Rapoport ここでもう一つ指摘しておきたいことがあります。近年、Altos 社⁸のような企業が数多く登場しています。こうした企業は、大学から研究者を引き抜いています。私はこれに賛成ではありません。彼らは研究者に高額報酬を支払っています。しかし、私はこうした研究者の多くは非常に優秀であり、本来は大学のシステムの中にいるべきだと感じています。彼らは教えるべきであり、学生を指導すべきです。また、UCSF が Altos 社に大学院生の受入れを許可したことも好ましくないと思います。つまり彼らは独占していた地位を事実上手放したのです。それは良い考えとは思えません。

遠藤 そうですね

Rapoport これからどうなるか見ていきましょう。私たちは、Altos 社以外にもそういう企業にいる友人を色々しています。どこがありましたっけ？

Hegde Ark Institute とか、いくつかありますね。

Rapoport こういうものは沢山あります。サウジアラビアの新しい会社もあります。大金を持っている人なら誰でも、基本的には科学者を「買う」ことができます。それは私たちのシステムを大きく歪めていると思います。

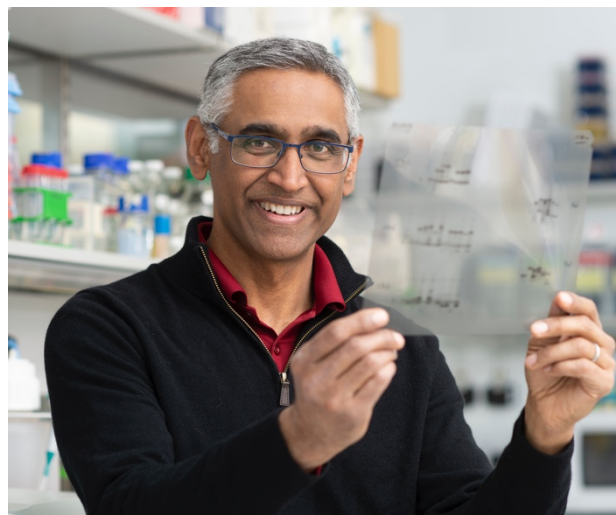
Hegde そもそも、スケジュール通りにサイエンスを進めるのは非常に難しいことです、この種の試みについて私が最も懸念しているのは、多額の資金を持つ投資家が最終的に求めるのは、進展を見たいということです。研究の進展がいつ来るのか、どこから来るのかを予測するのは、多くの場合極めて難しいです。ですからこうしたことがどんどん始まることは不安です。政府がこの種の試みにおいて優位に立てる点があるとすれば、政府の場合は非常に長期的な視点に立てるということです。そして、幅広いポートフォリオに広く投資し、長期的な視点を持つことで、少なくとも投資のいくつかは、病気の治療や経済的な利益を生み出すことに成功するでしょう。つまり、政府が関心を寄せるようなことです。もちろん、投資の多くは知識を生み出すと言う点、これは非常に長い目で見たときにはじめてインパクトが出てくるわけですが、そこで非常に成功を収めるでしょう。私は昨今の新興投資企業の中に、10 年以上存続し、その間に発見を主導していくものが、どれほど資金を提供したとしても、あるとは思えないのです。

Rapoport あなたの大学ではどうか分かりませんが、同様の問題はわれわれの大学にもあります。うちの大学は、より多くの応用研究を行いたいと考えています。そこでグラン制度を設けるだけでなく、たとえば現在では1階にインキュベーターラボと呼ぶ巨大なラボを設け、そこで企業の人たちが研究者の知識を活用できるようになっています。私は大学と企業の間には、より明確な区別が必要だと感じています。私たちは基礎知識を生み出すために大学にいます。そして、その先に大規模なスクリーニングや薬剤開発などを行うよう後押ししてくれます。しかしそういうことは、私たち素人より、企業の方が遙かにうまくできるでしょう。だから、私はそういうことは企業にまかせるほうがよいと考えています。

Hegde この点で、うまくいっている例を1つあげると、LMBはアストラゼネカ社の研究本部のすぐ向かいに位置しています。それで、LMBとアストラゼネカ社はMRCが500万ポンド、アストラゼネカ社が1000万ポンド位を拠出して、「Blue Sky Fund」を設立しました。その狙いは、アストラゼネカの研究者とLMBの研究者が共同でプロジェクトを立ち上げることです。必ずしもトランスレーショナル（橋渡し）である必要はないですが、両者にとって興味深いものといえると思います。知財の問題は少し複雑ですが、私のようなスクリーニングは行わないけれど、何かをしたいと思っている研究者と、生物学の特定の分野についてもっと知りたいと思っているアストラゼネカの研究者と一緒にプロジェクトを立ち上げ、それぞれの専門技術ややり方にアクセスできる機会を提供しています。これは実際かなりうまくいっています。

Rapoport 私はウィーンの分子薬理学研究所（IMP）のアドバイザーボードの一人ですが、この研究所はベーリンガーエンゲルハイム社がスポンサーとなっています。ですから両者のつながりは非常に緊密で、実際、IMPの科学者の中にはベーリンガーエンゲルハイム社に多大な貢献をしている人もいます。企業からの人材を育てるというのも、非常にうまくいっていると思います。薬物スクリーニングも企業側が行ってくれています。

Hegde アカデミアと企業、それぞれのコミュニティが、それぞれのコミュニティで何が起きているのか、考え方やアプローチについて、より認識を深めることに価値があると思います。私は、創薬がいかに難しいのか、また何をやっているのかについて、より理解が深まり、敬意を抱くようになりました。Tomが言うように、私のような人間が創薬を行い、成果を出すには、どれほど準備不足であるかと言うことについても、です。興味深い創薬の標的を見つけたからと行って、実際に薬を開発できると考える研究者は、非常に甘いと思います。創薬は信じられないほど複雑です。ですから、そのことを知っておくことは実際にはとても役に立ち



ラボでのManu（2021年頃）

ます。そういうわけで、私はこのアストラゼネカとの共同プロジェクトである「Blue Sky」プロジェクトをととても気に入っており、支援しています。

若い人たちに向けて

遠藤 わかりました。それでは最後に、お二人から若い人たちにエンカレッジするメッセージをいただけますか？

Rapoport 少し悲観的なコメントもしましたが、それでも若い研究者にとってサイエンスは素晴らしいものだと思います。私たちは世界で最高の仕事をしていると断言できます、つまり私たちの職業以上に良い職業はないと思います。その理由の1つは、自分の好奇心に従うことができることです。さらに私たちは国際的な家族の一員であり、世界中で色々な人々に出会えます。自分の働く時間も基本的に自由に選べます。好きなときに出勤し、好きなときに退勤できる。私の所属する部局では、実際にどれだけ休暇をとっているか誰も気にしないですし、知りません。常に若い人たちと働けることも大きな特権です。彼らの年齢はだいたいいつも同じですが、私だけが年をとっていく（笑）。サイエンスは最高の仕事であり、覚悟を決めた人は必ず成功できると確信しています。もちろんある程度のインテリジェンスと運も必要ですが、一番大事なのは自分の仕事に情熱を持ち、覚悟することです。それさえあれば、きっと成功できると思います。

遠藤 なるほど。

Rapoport それともう一つ感じたことがあります。今回の福岡での国際会議で、女性科学者の数が本当に少ないことに気づきました。これは、ここ日本では米国よりも深刻な問題だと思います。米国でも家庭とサイエンスのキャリアを両立させるのは大きな課題です。でも女性科学者に伝えたいのは、あまり早くにあきら



Tom Rapoport 近影

めてしまうのはやめてほしい、ということです。可能だと信じて欲しい。正しいパートナーを見つけて責任を分担すれば、実現できると思います。

遠藤 そうですね、ありがとうございます。

Hegde いくつかあります。1 つは、成功への道筋が 1 つだけだという印象を持つ人がいるかもしれませんが、実際にはそうではないということです。たとえばいまインタビューを受けている私たち二人も、それぞれ全く異なる道を歩んできましたし、他の多くの人々に話を聞けば、成功への道筋は本当に多種多様だと言うことがわかるはずです。人生の途中で一度サイエンスから離れて戻ってきた人もいれば、キャリアの初期に運良く大きな成果を出した人もいます。本当に色々なケースがあります。そして、決意や粘り強さ、インテリジェンスが重要なのはもちろんですが、早い段階で自分の可能性を見してくれる良い指導者（メンター）に出会い、その人から建設的なフィードバックを得ることが非常に大事です。

Rapoport その通りですね。

Hegde 人はしばしば気づかないのですが、キャリアの初期段階で、どのラボに入るかを決めるような判断をするとき、そのラボで、ちゃんとスキルを学べるか、良い指導を受けられるかを基準にすることが重要です。テーマに惹かれることがよくありますが、それに惑わされるのは避けるべきです。

遠藤 そうかもしれません。

Hegde サイエンスというのは、他の多くの職業とは少しちがいます。会計士になるためのように、多くのコースを受講してある日突然「科学者」になれるわけではありません。それはむしろ、鍛冶屋になるようなものです。サイエンスの成功は、徒弟制度、師弟関係に大きく依存しています。

Rapoport さらに言うと、若い研究者たちを見ていると、サイエンスのキャリアを築くのはどれだけ難しいかを実感し、落ち込んだり、自分には無理だと思う人が多いです。人はあまりにも遠くを見すぎ、考えすぎます。自分は成功しないと思ってしまい、そして落ち込んでしまうんです。でも私はこう言いたいんです。「いまこの瞬間を楽しんでほしい」。毎日の実験や、説得力ある素晴らしい結果がえられたとき、それがその日を素晴らしいものにしてくれますよね。その瞬間を楽しむことが大事です。そして、そういった瞬間が十分に積み重なれば、それが成功につながります。

遠藤 そうですね。今日はどうもありがとうございました。

(2024 年 9 月 6 日 京都産業大学にて)

註

1 Sec 複合体の再構成実験の報告論文

Görllich, D. and Rapoport, T.A. (1993) Cell 75, 615-630. ER でタンパク質の膜透過を担う Sec61 複合体 (Sec61 α , β , γ) と SRP 受容体を人工脂質膜にはじめて再構成し、これらが膜透過機能を担う最小の構成単位であることを示した論文

2 リボソーム受容体を報告した論文

Savitz, A. J., and Meyer, D. I. (1990). Identification of a ribosome receptor in the rough endoplasmic reticulum. Nature 346, 540-544.

ER の 180kD タンパク質が分泌タンパク質の ER への co-translational な膜透過に必要なリボソーム受容体であるという報告の論文。

3 タンパク質の膜透過装置 (SecY 複合体) の最初の精密構造の報告論文

van den Berg, L. et al. Nature 427, 36-44 (2004). アーキア *Methanococcus jannaschii* の SecY 複合体 (ER の Sec61 複合体に対応) の分解能 3.2Å の X 線構造を報告した論文。大腸菌の SecY 複合体 (SecY, E がコア複合体) については詳しい研究が成されていたが、アーキアの SecY 複合体についてはサブユニット構成が確立していなかった。アーキアの SecY α は大腸菌の SecY, 哺乳動物の Sec61 α , 酵母の Sec61 に対応し, SecY γ は大腸菌の SecE, 哺乳動物の Sec61 γ , 酵母の Sss1 に対応する。アーキアの SecY β は哺乳動物の Sec61 γ , 酵母の Sbh1 に対応するが、大腸菌にはホモログが存在しない。

4 ペルオキシソームのタンパク質膜透過機構の論文

Gao, Y. et al. (2022) Science 378, eadf3971 ペルオキシソーム膜のインポートでは PEX13 がオリゴマーをつくることで形成される巨大な孔（ポア）をタンパク質がアンフォールドせずに通過できることを示した論文。孔にはフェニルアラニン（F）とチロシン（Y）の並んだ配列がゲル様構造を作り、核膜孔と良く似た仕組みで物質の出入りを制限しているというモデル。

5 Venki Ramakrishnan

インド出身で MRC 分子生物学研究所の構造生物学者。リボソームの構造と機能に関する研究の功績で 2009 年ノーベル化学賞を受賞

6 HHMI

ハーワードヒューズ医学研究所。米国の実業家ハーワード・ヒューズによって 1953 年に設立された非営利の医学研究機関。最低 5 年間、300 人以上の科学者に大きな資金を提供する HHMI Investigator Program がある。資金提供は研究助成金（グラント）の授与ではなく、大学等に所属する研究者を在籍のまま同研究所の研員として雇用するかたちで行われる。（Wikipedia より）

7 ウェルカム・トラスト

イギリスロンドンに本拠地を置く、世界屈指の資産規模の医療研究財団。トラストの使命は、人および動物の健康増進を目的とする研究を助成することにある。（Wikipedia より）

8 Altos 社

著名な企業家や投資家から 30 億ドルの出資を受けて 2022 年に設立された米国のバイオテック研究企業。ヒトの老化を防ぎ、細胞を若返らせ、寿命を延ばすことをめざす。山中伸弥教授が同社の上級科学アドバイザー、京大 iPS 細胞研究所は同社と受託研究契約

を結んでいる。

Tom A. Rapoport

米国ハーバード大学医学部・教授

略歴 1972 年 東ドイツフンボルト大学ベルリン校で PhD 取得。1972 年 東ドイツ科学アカデミー分子生物学中央研究所助手、1985 年 同教授（細胞生物学）、1991 年ドイツマックスデルブリュックセンター グループリーダー、1995 年 ハーバード大学医学部教授、1997 年 HHMI 教授を兼任。タンパク質の膜透過研究、ER の形態形成、ER でのタンパク質品質管理、ペルオキシソームタンパク質の膜透過、膜組込機構などの研究の第一人者。特にタンパク質の膜透過装置の構造決定は細胞内のタンパク質輸送の研究最大のブレイクスルーとなった。

Ramanujan Hegde

英国 MRC 分子生物学研究所・教授

略歴 1997 年 UCSF で PhD 取得、1999 年同大学で MD 取得。1999 年 NIH 研究員、2008 年同シニアインヴェステイゲーター、2011 年 英国 MRC 分子生物学研究所プログラムリーダーおよび研究部長。細胞内のタンパク質輸送、タンパク質の膜透過と膜挿入、リボソーム品質管理等の研究の第一人者。最近 ER における膜タンパク質の膜挿入に関わる新規装置と機構を発見し、教科書を書き換えることとなった。

