

EXPERIMENTAL MEDICINE

実験医学

月刊

別刷

 羊土社

〒101-0052

東京都千代田区神田小川町2-5-1

TEL : 03-5282-1211 (代表) FAX : 03-5282-1212

E-mail : [eigy@yodosha.co.jp](mailto:eigy@yodosha.co.jp)

URL : <http://www.yodosha.co.jp/>

# 私のメンター

～受け継がれる研究の心～

本コーナーでは、現在研究者として、また指導者として活躍中の先生方に、ご自身の“師”となる方々との出会いや思い出のエピソード、その出会いが研究者人生に与えた影響、そして受け継がれゆく研究の心についてご紹介いただきます



第3回

## Alfred Singer

一天才的理論構築でT細胞の分化機構を解明

千葉大学大学院医学研究院免疫発生学 中山俊憲

私が Alfred Singer 博士（通称 AI）の研究室にポスドクとして参加したのは、1988年の6月末である。正式には、Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH) という。当時、全日空が国際線をはじめたばかりで、NH001 便（いまでも 001 便という）ワシントンダレス空港行きに乗って家内と10カ月になる娘と一緒に渡米した。空港には、AI 自身が車で迎えにきてくれた。駐車場での強烈な夏の日差しを今でも強く覚えている。ここから私と Alfred Singer 博士とのお付き合いがはじまる。当時、彼は40才過ぎであった。

### 将来性のある有能なポスドクの選考

実は、その1年前に何かの meeting に参加したついでだったと思うが、NIHの彼の研究室を訪問したことがある。これは、実は面接試験だったのだが、そんなことは私の頭の片隅にもなく、「留学に行くところを視察する」程度にしか考えていなかった。当時、私は東京大学の多田富雄先生のところで博士課程の大学院4年生であり、脳天気といえば脳天気、厚かましいといえば厚かましい学生だった。彼とのディスカッションは、当時彼が研究していた「胸腺でのT細胞のMHC（ヒトではHLA）拘束性の獲得研究」で使う、さまざまなMHC変異マウスと骨髄キメラマウスを使った実験についてのものだった。彼はオフィスでホワイトボー

ドを使って、実際に現在進行中のいろいろな実験系を説明し、その結果がどうなるか尋ねた。いくつかは正解することができたがいくつかは答えられなかったのをよく覚えている。答えを出せずに困っていると、私が時差の影響で眠そうにみえたのか、廊下にある自動販売機でクッキーを買い、「食べる」といってくれたのもよく覚えている。今でもその場所には種類は違うが自動販売機が置かれている。彼との長いディスカッションの後、何人かのポスドクと話をするようにアレンジされていた。Amyという女性の研究者と、彼女の最新の実験結果について、お互いがその重要性を認め合いたいへん楽しいディスカッションをした。これが功を奏したのか、帰国後しばらくしてポスドクとして受け入れてもよいという知らせが、当時私の直接の上司であった浅野喜博先生（当時 東京大学医学部免疫学教室助教授、現 愛媛大学教授）のもとに届いた。もともと浅野喜博先生がAIのところへの留学をアレンジしてくれていたのである。

AIは、その後もポスドク候補がきたときにはシニアのポスドクと話をさせ、彼らの感想を聞いて採用の最終決定をしていた。後に私が強く推薦した人も、2名、AIの研究室に参加することになった。彼には、毎週何通ものポスドクの応募の手紙が来る状況だった。あるとき、彼に「どのような基準でポスドクを選ぶのか」と聞くと、「それまでに自分で行った研究について、その内容自体はあまり問題ではない。もちろんど



写真1 2009年5月, 千葉大学グローバルCOEシンポジウムでplenary lectureをするSinger先生

のようなjournalに出ているかもたいした問題ではない。本人がその実験結果の意義をどのようにとらえ、科学的な評価をどう考えているかが重要な評価ポイントである」といっていた。なるほど、このポイントは、ポストドク候補が所属していたボスの考え方や実力がどうであれ、本人の研究者としての力量を見極めることができる、賢明なやり方である。

### Alfred Singer流の研究スタイル

彼は、1968年にマサチューセッツ工科大学の哲学科を卒業した後、ニューヨークのコロンビア大学の医学部に進んだ。内科のレジデントをした後、ロックフェラー大学のHenry Kunkel研究室で研究を開始する。Henry Kunkelは抗体分子の生化学的解析や自己抗体研究の権威である。その後、1975年からはワシントンDCにあるNIHに移り、免疫学研究を本格的に開始する。T細胞のMHC拘束性の獲得、これは適応分化(adaptive differentiation)と称するもので、「T細胞は胸腺の上皮細胞のMHCの型(自己)に従って分化する」という概念を実験で証明することになる。簡単にいうと、「MHC Aタイプの骨髄細胞もMHC Bタイプの胸腺内で成熟すればMHC Bタイプの拘束性をもつT細胞になる」、つまりT細胞の反応性は後天的に獲得され、それは胸腺のMHCタイプで決まる、ということである。私が彼の研究室にいた1988~1991年頃から2000年くらいまでは、多くの超一流の研究者たちが

## Alfred Singer

- 1968 マサチューセッツ工科大学(MIT) 哲学科卒業
- 1972 コロンビア大学医学部卒業
- 1974 ロックフェラー大学でHenry G. Kunkel研究室で研究開始
- 1978 Senior Investigator, Immunology Branch, NCI, NIH テニユアーの研究者となり独立, 32歳
- 1988 Chief, Experimental Immunology Branch, NCI, NIH 研究科長にあたるChiefに選任され, 十数研究室の牽引役となり, 現在に至る

T細胞の胸腺内分化の研究に携わっていた。その後、ほかの研究分野に移る研究者も多いなか、彼は一貫して「T細胞の胸腺内分化の研究」を最前線で続けている数少ない研究者である(写真1, 図)。それができるのは、「胸腺内のT細胞分化」というブラックボックスといわれてきた研究対象の奥深さにもよるが、彼独特の天才的な思考と論理の組み立てによるところが大きいと思う。

彼は、まず常識的な考え方をしない。世界にはこのような天才がいるのだということを実感することが多々あった。「程度」の違いではなく、「種」の違いのようなものというか、努力してもどうにもならないギャップが存在するのである。20代の後半だった私にとって、この衝撃は今では大きな財産となっている。帰国の送別会で、私は、「AIはモーツァルトで私はサリエリだ、ありがとう」といって挨拶し、3年あまりの留学を終えたのを思い出す。アマデウスという映画をご覧になった人も多いと思うが、サリエリには天才モーツァルトの作曲する音楽の真の価値は理解できるが自分ではそれはつくれないのである(ちなみに、私は映画で描かれているサリエリのように性格は悪くはないと思っている)。人にはそれぞれ得意不得意があり、得意なところで勝負すべきである、という教訓ともとれる。若い人たちに留学を勧める1つの理由として、このような天才に遭遇する機会があるかもしれないことがある。その体験はその後の研究人生において大きな財産となる。この点は賛同していただけるシニアの方も多

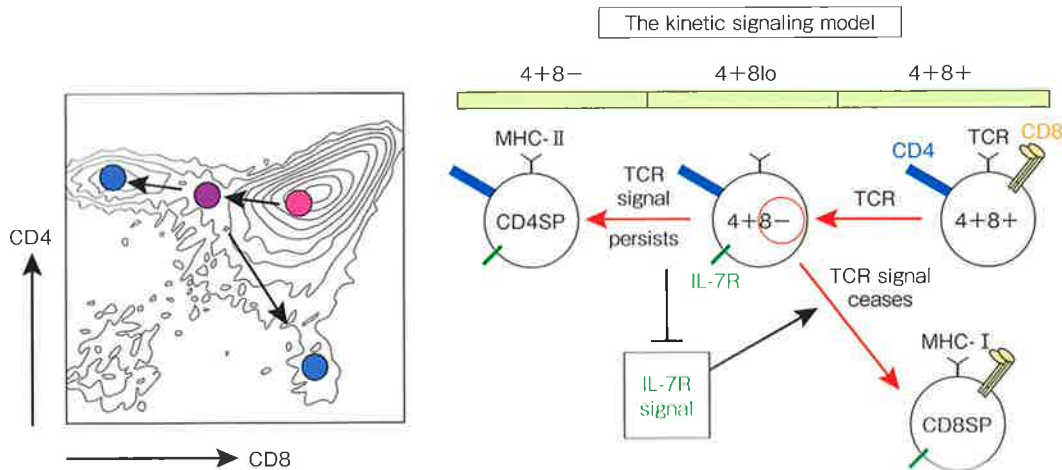


図 The kinetic signaling model

胸腺内でのCD4、CD8T細胞の分化のモデル<sup>1)2)</sup>。CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>ダブルポジティブ胸腺細胞がポジティブセレクションを受けてCD4シングルポジティブ細胞になるかCD8シングルポジティブ細胞になるかの運命決定にかかわる分子機構を説明するもの。TCRのシグナルの続く時間によって運命決定が行われ、IL-7レセプターのシグナルも関与している

のではないと思う。昨年、NIHを訪問したときに、彼は、「私はドグマが大嫌いで、それを打ち破るような仮説をたてて研究をしてきた。最近、私の提唱しているセオリーがドグマだという人がいて、複雑な気分だ」という。私は「これは、喜んでいいことだ。教科書に載るセオリーなのだから」といってあげたが、「ありがとう、そうともいえるが複雑だ。夕食に行こう」といってその話はそのままになった。生命現象に潜む原理原則を解明するために、現状の考え方に常に疑問を抱き続け、それを証明すべく考えぬき、モデルを提唱し、実験的に証明する、という自然科学研究者としての彼のスタイルの勝利でもあり、ことを成し遂げたあとの虚脱感を感じていたのかもしれない。

### 講演はエンターテインメントであれ

NIHの研究環境は若手のポストドクにとって非常によい。実験が思う存分できるということのみならず、研究者として必要ないろいろな教育がなされる環境がある。私が留学していた当時は、ラボのセミナーが週1回、ブランチ（学科のようなもの）のセミナーが週2回、論文抄読会が週1回、3研究室合同のセミナーが

週1回あり、すべて参加、発表が義務であった。そのほかに外部の研究者の講演が無数にある。

特にブランチセミナーの前には、毎日毎日、何回も練習をしてくれる。イントロや図の並べ方などを含め、いいたいことをわかりやすく、しかも印象的にするための練習を1対1で指導してくれる。英語を母国語としないわれわれにとって大変ありがたいものであるという以上に、効果的なプレゼンの訓練になったと思う。今でも、無意識にそのときのやり方を自分のプレゼンでも学生のプレゼンの指導でもお手本にしていると思う。「プレゼンは、エンターテインメントであれ」と教わった。つまり、聴衆が楽しめるものを最上級として評価しているのである。聴衆を楽しませるためには、実験データや結果にインパクトがある必要もあるが、それ以上に何かプラスアルファが必要である。プラスアルファとは何か？これはなかなか難しい。最低限、どのような聴衆かを考えてプレゼンをアレンジすることは必要だろう。

### 還暦のお祝い

2006年の12月に彼は60歳になった。2007年の1月



## 多田富雄先生からの AI Singer 還暦の祝辞

Happy 60 years Kanreki, AI! Welcome to Japanese traditional ceremony to celebrate the rebirth to your second life! Although it seems controversial to celebrate being aged for 60 years, the rebirth to be a fresh baby is nice! Now you are free to choose any destiny you like! I experienced it about ten years ago, and my new life has started. I can assure you that is true! There will be a lot of "fringe benefits" that you have not expected. Please enjoy your new life with Mrs. Singer.

As it is a tradition to give a short story from the oldest person, I will give you one story which came to my mind.

The most secret place where Buddha rests is called mount Shumisen. This mountain is guarded by four guardian gods, "Shitennou".

If you happened to go to a big temple in Nara, the ancient capital of Japan, you will certainly see the statues of "Shitennou". My most favorite ones are in Kaidan-in temple, one of the ancient buildings in famous Todaiji temple complex.

Shitennou in Kaidan-in were made in Tenpyo period in 8th century, by an unknown sculptor, who is, I think, comparable to Michelangelo. They are indeed the most beautiful masterpieces of Japanese Buddhist art of this period!

Amongst the four guardian gods, I like the statue called "Koumoku", holding a writing brush and a scroll of paper, and believed to have a special ability to view everything in the world.

The reason why I am mentioning this statue is that, I thought, that this statue looked like AI Singer, not by the appearance but by the feeling it has. I don't know why, but every time when I see that statue of "Koumoku", it reminds me AI!

Similarly, NIH in Bethesda, I pose that the secret place of Immunology is guarded by four guardian immunologists "Shitennou", who are Ethan Schevach, Richard Hodes, and Jay Berzofsky, in addition to AI Singer, all of whom are my good friends. Others of these gods are called "Taon", "Zoutyou" and "Jikoku". They have interesting characters corresponding to each Doctor of NIH. I shall tell them when they celebrate their Kanreki.

Now I will tell only your Buddhist guardian god "Koumoku". He is the one who sees the solution of all the problems of the people who ask your help. He will keep saving them in the most gentle and tolerant way. And he will view the truth of immunology. That is AI Singer!

Keep going your generous way AI! Your gentle warm feeling will keep inspiring your students, who have gathered to celebrate your rebirth today. And I cordially say "Happy 60 years! The rest of your academic life be fruitful as ever!"

Your friend as always, Tomio Tada

(多田先生の奥様のご厚意により掲載)



写真2 2007年1月, Singer先生の還暦祝いの記念写真

赤いちゃんこをきいている Singer 先生と左が奥様でやはり免疫学者の Dinah Singer 博士 (NIH), 右は多田富雄先生と奥様, 左隣は浜岡利之先生, その左は安部良先生, 後列は左から鈴木春巳, 高浜洋介, 小野史郎, 浅野喜博, 水落利明, 久保秀一の各先生と筆者である。皆でプレゼントに送った書は, 日展審査員の高木聖雨氏によるもので, 学者である恩師への還暦のお祝いということで書いてもらった言葉で, 「熙載 (きさい)」, 「ことを広め, おこす」という意味



写真3 箱根富士屋ホテルの花御殿前での記念写真  
左より, 浅野先生, AI, Dinah, 鈴木先生, 高浜先生, 筆者

に彼の還暦のお祝いを東京で行った (写真2), 徳島大学の 高浜洋介教授とアレンジして, ①Scientific presentation と discussion, ②夕食パーティー, ③箱根 1 泊旅行 (写真3), ④歌舞伎鑑賞, ⑤都内で 1 日 (美術館) などのイベントを企画した。①では, 高浜先生の先生でもある, 大阪大学名誉教授の浜岡利之先生も参加され, われわれ現役が最新の研究内容やデータを紹介しディスカッションした。②では, 脳梗塞で車いすの多田富雄先生夫妻も参加されて, AI の還暦を祝った。コラム欄には, 私が代読した多田先生から AI へのお祝いの文章を紹介する。このお祝いの文章を送られた AI の感激はご想像の通りである。読者の皆さん, 奈良に行ったら, ぜひ, 東大寺戒壇院にある四天王の廣目天をごらんになってください。

## 文献

- 1) Singer, A.: Curr. Opin. Immunol., 14: 207-215, 2002
- 2) Singer, A. et al.: Nature Rev. Immunol., 8: 788-801, 2008

## 著者プロフィール

**中山俊憲**: 1984年, 東京大学大学院医学系研究科修了 (多田富雄教授), すぐに米国国立癌研究所留学 (Alfred Singer 研究室)。'91年, 東京大学医学部免疫発生学助手, '95年, 東京理科大学生命科学研究科助教授, 研究所長補佐, '98年, 千葉大学大学院医学研究科助教授, 2001年, 同教授, '05~'09年, 千葉大学バイオメディカルセンター長, '09年より医学部附属動物実験施設長, '08年より医学系グローバルCOEプログラム 千葉大学拠点リーダー。現在は, 免疫記憶の形成・維持機構に興味をもって研究を行っている。アレルギーや癌の免疫細胞治療のトランスレーショナルリサーチにも積極的に取り組んでいる。