

## 追悼 Paolo Sassone-Corsi 先生

土居 雅夫<sup>✉</sup>

京都大学薬学研究科

去る 2020 年 7 月 22 日、Paolo Sassone-Corsi 博士が他界された。享年 64 歳であった。Sassone-Corsi 氏の追悼文として、多くの関係者がおられる中、時間生物学の分野では氏の最初の日本人門下生となる小生が悲しみを述べさせていただくことをお許し下さい。

かけがえのない輝きを放つ個性と才能の恩師を失い、その早すぎる別れをいまだ受けいれられずにいます。分野の指導者の一人であり、氏の薫陶をうけて育った門下の私共にはとても大きくそして優しい大切なひとを失ってしまいました。

Sassone-Corsi 先生（以下先生）は、1956 年にナポリで生まれ、ナポリ大学を首席で卒業後、1979 年にイタリア CNR 国際遺伝学・生物物理学研究所で学位を取得されました。23 才でした。その後、仏国ストラスブールにて Pierre Chambon 博士のもと研鑽を積み、米国ソーク研究所の Inder Verma 博士のもとでの客員研究員（1986-1989 年）を経て、1990 年より仏国国立科学研究センターの研究ディレクター DR2 として研究室を始動されました。34 歳という若さでした。1994 年に Pierre Chambon 氏を所長とする当時同国では最先端の研究機関 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) が設立され、先生は 1996 年より同ディレクター DR1 として 2006 年までこの IGBMC で研究室を主宰されました。私は 2002 年から 4 年間この IGBMC で先生のご指導を受けました。2006 年からは拠点をアメリカに移され、米国カリフォルニア大学アーバイン校 (UCI) の Distinguished Professor として、また 2010 年からは同校の Donald Bren Professor として、そして 2011 年には同校エピジェネティクス・メタボリズムセンターの設立に大きく貢献され、設立当初からセンター長を務めてこられました。

Sassone-Corsi 先生は UCI に設立したこのセンターにおいて、RNA-seq やメタボロミクスを駆使した研究を猛烈に進められました。それまで分子時計の必須コンポーネントや数種の clock-controlled gene に絞って進められることの多かった近視的な研究の枠組みを

超え、生体組織における RNA・エピジェネティクスの総体的な変動とメタボロームを見渡すことで、その組織におけるリズムの総体（いいかえるなら変動するエピジェネティックマーク・mRNA・メタボライトの組み合わせ）が、我々がそれまで想定していた以上に、食餌や運動、癌などの摂動により大きく再編成（リモデリング）されることを示したのです。なぜ先生がこのような解析を進めたのか、その根っここの原動力には先生のライフワークとなった転写制御があります。先生は、転写研究の黎明期において学界を席捲した Pierre Chambon、Inder Verma 両博士のもと、癌原遺伝子であり bZIP 型転写因子である c-Fos の生化学的研究において顕著な業績を上げられ、その後、体内時計と精子形成の分野を主戦場とした転写制御の研究を展開されることとなりますが、その過程の中で、ヒストンのアセチル化・脱アセチル化・メチル化・リン酸化などを介したエピジェネティック制御が転写の動的制御を握ること、そしてその責任となるヒストン修飾酵素が基質として、アセチル CoA、NAD<sup>+</sup>、SAM、ATP などの細胞内代謝状態を表すメタボライトを必要とすることに目を付けられます。つまり、ヒストン修飾酵素は細胞内の代謝状態をセンスしながら転写を制御する可能性があり、その仮説からヒストン修飾を転写と代謝のインターフェースとみなす新たなモデルを構築されたのです。私自身を含め多くの日本人および多国籍からなるポストドク研究員がこの仮説の構築に貢献して参りました。先生はその積み重ねの上でご自身が提唱する本モデルの証明に向け、メタボロームを駆使した研究を展開している矢先でした。くしくもこの問いは「代謝リズムが先か転写リズムが先か」の体内時計の成立に関わる問題や「睡眠における代謝と転写のリンク」という分野の最重要課題に重なるものです。このような fundamental な問いを追い求める道中——この地点にまで到達すること自体、常人にはできない先生の大きな業績であることに間違いはないのですが——先生は界を異にする存在になってしまったのです。

先生の功績は研究業績だけではありません。著名な国際科学誌において時間生物学分野の review や preview を数多く執筆され、分野のプレゼンスの向上に大きく貢献されました。大河的な視野に立ち、わかりやすく、天性の筆力で織りなされた review は、分野外の研究者を時間生物学へとガイドする案内役となりました。上質な展開力と構成力で織りなす preview (未来図) では卓越した知的表現力によって照らされる道筋に、若い研究者が希望の炎を燃やしました。一体先生以外の誰がこのような分野の牽引役を今後担うのでしょうか。分野の全員が知らず知らずのうちに頼っていた「大樹」のような存在を無くしてしまったのではないかと——先生の計り知れぬ分野への貢献を私はそう考えています。

加えて学会への貢献として、2007年に Cold Spring Harbor Symposia、2016年に Keystone Symposia の会頭を務められました。日本では 2014年に日本神経科学大会の Plenary lecture、2015年の内分泌学会総会で特別講演にご登壇くださりました。大の親日家で、数多くの本学会員の先生方と親交を深められました。私自身もその運命の中にあり、東京大学の深田吉孝先生のご紹介で博士課程 2 年次に IGBMC へと渡り、そこで研鑽を積む過程で Sassone-Corsi 先生と同じく親交の深かった当時神戸大学の岡村均先生が IGBMC を訪れた際に一緒に何度も研究の discussion をさせて頂きました。

門下生など身内の者に対しては、建前でなく物事の本質を honesty と包容力をもって教えてくださるメンターでした。実は、生前、Sassone-Corsi 先生に研究の道筋でどうしてもアドバイスをいただきたいことがあり、2018年に私が教授として独立してから 2 度米国の先生のもとへ訪問しました。カリフォルニアの太平洋を臨むテラスのあるご邸宅で、研究のアドバイスを一通りいただいたあと、海を見ながら、先生が、「ナポリの地中海に生まれ育ち、ヨーロッパの中原にあるストラスブールとは違う、大洋を一望できる今の環境を幸せに思っておられること」、そして、「この海をみながら、毎日研究のことや論文のリバイスのことばかりをずっと考えている」と教えてくださりました。苦労は一切見せない方で、直接指導してもらっていた時には感じなかった違う印象、こういって先生に怒られてしまうかもしれませんが、目から鼻の才能だけでなく、隠された努力と執着というものを先生もお持ちなのだと言った先生のシークレットを垣間見た気がしました。本質的には陽気なイタリア人気質をもった紳士で、サ

イエンスについては厳しく、指導は優しく時に人生の深淵をのぞかせるような怖さも秘めておられました。先生に研究の相談をする際にいただく瞬時のアドバイスはどれも納得いくものばかりで、これほど傑出された方を私はいまほとんど知りません。

2020 年はコロナ禍にあり、米国でも研究活動が制限されていました。先生は其中でも亡くなる数時間前までポスドク研究生を相手に自宅から Zoom を介して熱心に論文の指導をされていたといいます。またもっと長期的には今後のことを見据え、先生は、UCI のセンターに仏国国立保健医学研究機構 (Inserm) のフランス国外オフィスを設置し、さらには、製薬会社との提携、サウジアラビアのアブドラ王立科学技術大学 (KAUST) との協定を結び、継続中のプロジェクトの発展に向け万難を排されていました。これらのことを (真似できる筈もないのに) 「お手本にします」と先生に尊敬を申し上げた際、先生がウインクを返してくださいましたことを思い出します。

これからがいよいよ大事になるはずのもので、正念場はむしろこれからだったことは明白であり、かえすがえす無念でなりません。

最後に、残された弟子のできる範囲をどうしても述べなければならぬと思います。学問の系譜は、その弟子が伝えるものである。確かにそう心に強く思うのですが、先生の才能を真似することはできないというのも正直な気持ちです。先生のもとを巣立った研究者が世界中にいます。日本人だけでも 15 名が先生の指導を受け、現時点で大学教授 4 名、准教授 1 名、助教 3 名がいます。我々はどうすればよいのでしょうか。日本には“型”という言葉があります。先生の「技」や「才」は先天的なものに寄与が大きく、自信はありませんが、先生から教えていただいたサイエンスの各局面での考え方や心の持ちようという“型”はエピジェネティックに弟子たちの体に刻み込まれています。先生の遺志が大きな輪となり、波となり、新たな世代に受け継がれることを願わずにはられません。

まだこれから聞くべきだったこと、教えていただくべきことが、おびただしくあったはずだ。あなたならこんな時どうするか、そう自問することがこれからもあると思う。そう考えればもう会えないと理屈ではわかっている、直接会って教えをもっと請いたかった。

敬愛する Paolo Sassone-Corsi 先生、感謝の念が堪えません。

2020 年 8 月 31 日 土居雅夫