

## Paolo Sassone-Corsi 先生

増淵 悟<sup>✉</sup>

愛知医科大学 医学部 生理学

Sassone-Corsi 先生がお亡くなりになられた話を聞いて驚きました。大変残念です。謹んでご冥福をお祈りしたいと思います。お立場上大変な激務であったとは思いますが非常に健康にも気を遣っていたと思います。私が研究室に在籍した当時は（2007-2010年）エネルギーな研究活動に加え、盛んに運動もしていたようで昼休みにサッカーをしている姿を何度も目撃させていただきました。研究室でも1回やりましたが陽気な調子で周りのプレイを誉めながらボールを回していました。私も「ナイスキーパー」とかほめていただきました。気遣いのヒトとしての一面はいいのですがこれではゲームにならんだろうと思いました。しかし本業が過酷ですのでこうやって雰囲気アゲアゲしてスポーツを楽しむようにしていたのかもしれませんが。またお酒もタバコも一切やらず（毎月主宰しながら）お誕生日会のケーキも食べませんでした。ただアイスクリームは好きだったようで「アイスクリームはフルーツの味がする」とよくわからないことを言って食べていました。ジェラートの国の人なので文化的な意味があったのかもしれませんが。

私の初めての Sassone-Corsi 先生との関わりは本人ではなくマウスでした。私は2001年北海道大学生理学大学院（本間研一教授）卒業後、神戸大学解剖学（岡村均教授）に移動しましたがそこに Sassone-Corsi 研作成の *Per1* ノックアウトマウス（EMBO J. 2001;20:3967-74.）がいました。1990年代後半からの数年で哺乳類の時計遺伝子はほぼ出そろい、当時はその後の時計分子の解析、時計遺伝子変異マウスの解析がなされている時期でした。時計遺伝子クローニング競争の代表的なプレイヤーの一人であった岡村先生は SCN における *Per1* と *Per2* の発現リズムの関係に強い興味をもっており *Per1* ノックアウトマウスの解析でそれが解明されると考えていました。しかし幸か不幸かそれまで *Per1* ノックアウトマウスのフェノタイプはあまりはっきりしたものがなく *Per2* が機能的

にはメインであるとされていました。行動解析の結果 *Per1* ノックアウトマウスは「Jet-lag に素早く適応すること、光周期への同調が弱くなること」が分かりました。International Symposium on Molecular Clock Tokyo-Okinawa 2004. で来日した Sassone-Corsi 先生から意見をもらいましたがまさに「なるほど」と納得させられました。マウスを使わせてもらったことにお礼を言わせてもらいましたがこちらこそありがとうございます。うれしい言葉でした。Sassone-Corsi 先生と岡村先生は非常に親しい間柄であることは有名ですが（写真1）共同研究の論文は（今のところ）これだけです（J Neurosci. 2005;25:4719-24.）。自己満足かもしれませんが誇らしいものです。

その後なんやかんやで、（共同研究がご縁で？）UCIrvine の Sassone-Corsi 研に留学させていただくこととなりました。少しでも留学のお金をとってきなさいということで申請したり書類の手続きをしたり勝手に行ったらあかんのやと何か幻聴を聞いたり（どうやったらそんなことができるのか？やはり幻聴です。）塩野七生『ローマ人の物語』を読んだりして準備する中でなぜか（私が宇都宮出身だからかもしれませんが）手作り餃子を作って写真を撮って送りました。Japanese ravioli とか一応説明したのですがギョーザは知っていてメチャクチャウケました。調子に乗って助成金贈呈式の集合写真でシゲタダ・ナカニシと結構近くに写ってるぞ写真も送りました。2007年10月から合流したラボはイタリア人を中心にヨーロッパ系が多かったですが日本人好きということでポストドクとして平山順さん（現 公立小松大学）中畑泰和さん（現 長崎大学）堅田明子さん（現 九州大学）永森一平さん（現 ノバルティスファーマ株式会社）が在籍という日本人も多いラボでした。さっそく私も慣れない細胞実験に取り組むこととしました。ラボは Sassone-Corsi 先生の巧みなマネジメントでモチベーションと方向性が見事にコントロールされているようで非常

✉ masubuchi.satoru.488@mail.aichi-med-u.ac.jp



写真1 UClrvine 薬理学部来訪。岡村均教授（左端）とラボメンバー

に活気がありました。そしてその中で私は静かに沈んでいきました。

最初は食べると上腹部が痛い、制酸剤なんか飲むと落ち着く、まあ移動も疲れたしちょっと胃潰瘍か十二指腸潰瘍でもできたかな？でも日本では薬剤師の指導や医師の処方せんが必要なH2ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬といった強力な薬がスーパーマーケットで普通に買えるし飲んでしまえ、とのんきにやっていました。実際に薬は効くのですがあまり良くはならず結局プライマリー医を受診、いろいろあった末に消化器内科専門医までたどり着き内視鏡検査の結果、十二指腸潰瘍と診断されました。この途中 Sassone-Corsi 先生も心配してくれて（というか病状をあまり話してなかったのでコイツ研究ダメなのではと思ったのか）いろいろコミュニケーションをとってくれました。しかし専門医の指導のもと治療を続けたのですが良ならず、ものを食べると激痛が走るようになりました。なまじ自分がMDなのでゲータレードを飲んで水と塩と少しの糖を補いつつ潰瘍が回復するまで粘るという策に出でしまい、ついにはスクールバスの停留所からラボのある薬理学部ビルまで歩く小高い丘に登るにも息切れして難渋するようになりました。結局2008年5月に入院、検査の結果、結構な病気でした。Sassone-Corsi 先生に後で「気づかずに済まない」と言われましたがこういう心遣いは思い出だけで

泣きそうです。本人も分からなかったわけでそれは無理というものです。食事がとれないという意味では緊急がありすぐ6月から治療が始まりましたが先生には自宅療養に努めてラボに来てはいけないと厳命されました。その時先生には1年1年生きることを考えなさい、今年も何とか無事だったと考えるようにしなさいと言われました。こういうところに先生の人生観が表れているのかと今でも考えます。

「アドリアマイシンはイタリアで発見され名前はアドリア海に由来します。Vino Rosso（赤ワイン）のような色の薬です。これで治療します。」と説明したところ、まさにイタリアンレッドなので気に入ったのか後日先生から「アドリアマイシンは効いているか」と質問されました。食事もとれるようになり15キロ減った体重も意地で戻しました（戻す材料には不自由しない国です）。後日就職活動で太っているのは自己管理ができないと言われた（らしい）ので戻さない方が良かったのかもしれない。そうこうするうちラボに来るのは禁止の厳命もうやむやになり治療の合間に動物の行動実験を少しずつやり始めました。治療でへたっている私を叱咤激励してくれた Eckel-Mahan さん（現 テキサス大学）には本当に感謝しております（彼女は Perl ノックアウトマウスを作製した Cermakian 先生と共著で Sassone-Corsi 先生の追悼文を書いています J Pineal Res. 2020）。そのうち Sassone-

Corsi 先生がとあるノックアウトマウスの行動リズム解析論文の解説記事を書く機会を与えてくれました。対象の研究は幸運なことに岡村研での *Per1* ノックアウトマウス解析と同様の手法で *Id2* 遺伝子ノックアウトマウスを解析したもので結果も同様に短いパルス状の光ではなく長時間の光にノックアウトマウスが良く反応し *Jet-lag* に早く適応するといったものでした。こういうご縁は非常にありがたいものです。ちょうど共同研究のネタだし病み上がりの仕事としてちょうどよいだらうと考えてくれたのだと思います (Curr Biol. 2009;19:R298-300.)。密かに Figure (明期の) 太陽に幼稚園児の子供の絵を使うことを画策し先生も賛同してくれました。病気のこともあり何かの時に思い出してくれるといいと考えましたが artwork に厳格な編集者に断られました(その代わり似たような絵が入っている気もします)。

Sassone-Corsi 先生の研究スタイルへの評価はいろいろあると思いますがエピジェネティクスも転写制御もあまり分かっていない私は *Interdisciplinary* な視点、切り口だと考えます。柔軟な発想で今までの概念を新たにすることを心掛けているし求めていると感じました。私も全く同感でボスの意向を忖度するというよりはどうせやるなら面白いものと考え進めていきました。その時取り組んでいたのは UCSD の Alexandra Newton 研で作成された *PHLPP1/SCOP* ノックアウトマウスでした。生物時計

には光により位相がシフトした後に、時計の周期が変わる履歴現象 (*after effect*) という現象があり、位相後退 (前進) 後、時計周期は延長 (短縮) します。*PHLPP1/SCOP* ノックアウトマウスはこの履歴現象に異常がありました。しかし *after effect* はリズム以外のヒトが聞いたら「後遺症」のことですので分野外からの興味という意味では難しい。そこですでに *PHLPP1/SCOP* は記憶との関連が示されていたことから、履歴現象は生物時計の「記憶」であると解釈しました。そういう趣旨でデータを送ったところ先生から「本当に面白い」と返事が来ました。今までいろいろデータを送って「面白い」と言ってくれていたのは何だったのだろうかと同僚 (永森さん) と笑ってしまいました。その後「お前が 9 割やったのは分かっているけど動物作るのは大変だからダブルファーストだ(最初から別にいいんですけど)」と説得 (?) され、なんかんやで *PNAS* 誌に載せていただきました (先生もダブルレスポンスでした [笑])。Figure の太陽に子供の絵を使うところは譲れないので押さえました (誰も何も言いませんでしたが・・・。Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:1642-7.)。せっかくですので記念写真を撮りました。Sassone-Corsi 先生は身近な人へのメールには (Paolo の) P と署名します。そこでナスを持ってきて P-NAS としました (写真 2)。アラフォーのオヤジギャグでした。先生もウけてくれて何箇所かで違う場所で撮りました。まだ治療でフラフラ

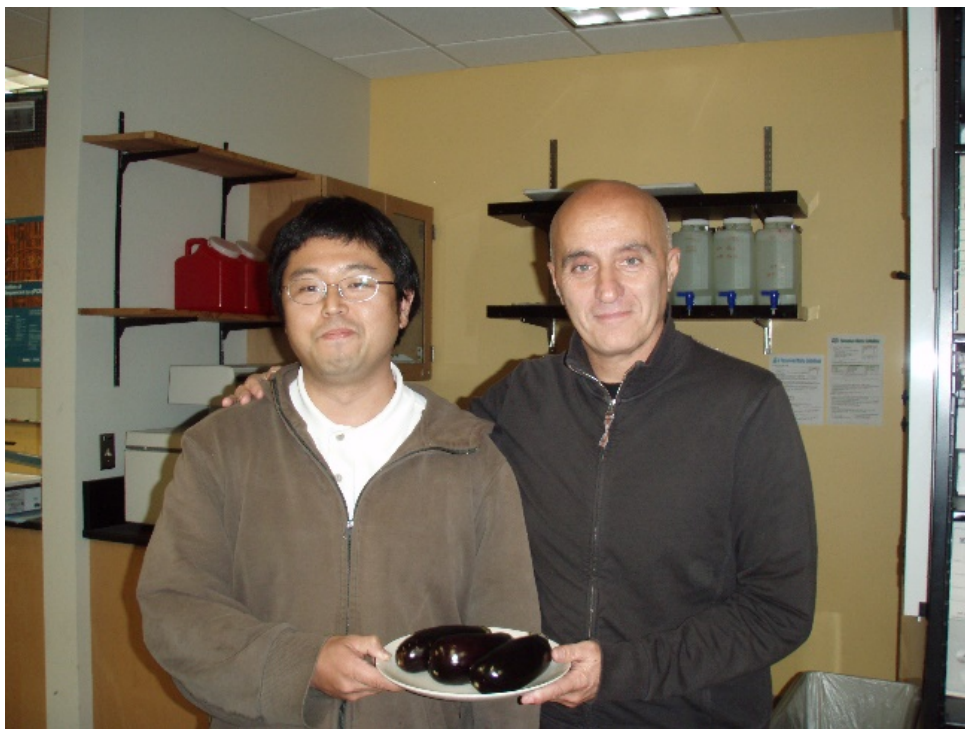


写真 2 P-ナス (著者と Sassone-Corsi 先生)



写真3 先生のご自宅からの眺望

する病み上がりをここまで支援してくれたのは感謝しかありません。ところがこの大恩人の Sassone-Corsi 先生とその後ある件で大げんかをする事となってしまいました。

当時は驚きましたが良くない話ですので書いておきながらこのままなかつたことにしたいと思います（その件は収束してから帰国しました）。ただそこで言われたことは「Masubuchi よ、俺のラボの目的は何だと思う？」と。普通に考えて「良い publication を出すことでしょ」と答えると「いや違う、みんなで仲良くやっていくことだ」と。当時は big journal をバンバン出す先生が何を言っているんだ、と思いましたが今となっては本音だったのかと思います。卓越した才能があるからこれまで頂点を走り続けていたのであってサイエンスは好きだけどそれに伴って生じる周りのゴチャゴチャは好きではなかつたのでしょう。Sassone-Corsi 先生からすれば私を含め多くのポストドクは凡人です（もちろん今回追悼文を執筆されている先生方は違いますが）。悲しいことにいろいろ考えいろいろ迷っているいろいろ立ち回ります。

Sassone-Corsi 先生はよくスタッフをご自宅に招待してくれました。皆で少しずつ持ち寄ってのポットラックパーティーです。第2代ローマ皇帝ティベリウス

帝は先生の故郷ナポリ市の沖、地中海のカプリ島の高台に宮殿を築き帝国全土を統治しました。そのティベリウスの宮殿を思わせるラグナビーチの高台にご自宅はあり前面に美しい太平洋が広がります（写真3）。

きっと故郷をイメージしてここに居を構えたのでしょ。とはいえ個人的にも深夜にメールの返事が返ってくることも多く別荘のようなご自宅だからといつてのんびりするというわけにはいかなかつたと思います。きっと濃密な時間を過ごされていたことと思います。Sassone-Corsi 先生には病気治療のこともあり人一倍お世話になりました。2010年に帰国してから日常に追われてあまり連絡することはありませんでした（限りなく先生の指示・suggestion が疑われる論文の査読依頼がいくつか来ました。真相は分からないけれどより真剣に取り組みました。）。自分の病気のことは気にしていてもまさか先生がこんなに早く逝去されるとは夢にも思いませんでした。僭越かもしれないけれどいつか何かの形で少しでも恩返しできたらとおもいつつ今まで来てしまいました。Sassone-Corsi 先生と私との接点は限られたものでしたがこれから研究を進めていくと先生が構築したサイエンスを通して何度も再会することになると思います。新たな発見を楽しみにしたいと思います。