

## EGAMI GOROKU (Egami's Sayings). 2

### “You Should Become the Greatest Authority in the World in Three Months once You Start Your Own Research Project.”

#### 江上語録 2

#### 「3ヵ月研究したら世界の最先端」

Kasai, Ken-ichi

Department of Biological Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University  
Sagamiko, Kanagawa, 199-0195, Japan  
FAX: 81-426-85-3742, E-mail: kasai-k@pharm.teikyo-u.ac.jp

“If you continue with your research for three months, you should become the greatest authority.”

This was what Prof. Egami told us with his usual rapid and shrill voice, when we were ready to start our first experiment as a member of Egami's lab. We were accepted in Egami's lab for the final year program of the undergraduate school and each of us chose a research project proposed by Prof. Egami. It was as if we were exploring untrodden jungle.

“From today, each of you will have your own research project and this will be the start of your own experiment. After three months research, you should reach the forefront and become the greatest authority in the world. Of course, it is not possible to be an authority in all the academic fields. Nevertheless, as far as your research project is concerned, you will know every inch. Even the greatest scientist in the world cannot compare with you as far as your knowledge about the experiments is concerned. Therefore, you should become the greatest authority in the world in three months once you start your own research project, and have confidence in yourself that no one can surpass you.”

The first half of the 4th year undergraduate students of the University of Tokyo was assigned for basic training. It was rather like learning to drive a car in a driving school. However, the second half of the 4th year was assigned the experience of conducting research in one of the department labs. It was like being thrown into the middle of a deep forest where no paved road nor map exist. Since we were totally inexperienced, we were not sure of reaching out the goal. The danger of being lost in the forest or falling over a cliff seemed great. Therefore, for such inexperienced students as ourselves these words came as a surprise. “What? Will we be able to reach the forefront of the scientific world in three months? Isn't this mission impossible?”

His words made such an impression on me that I immediately memorized them, though I was to hear them many times after that because Prof. Egami repeated them every year when new 4th grade students joined us.

Dr. Sadako Inoue, who is my senior by several years,

「研究を始めて3ヵ月たったら、君達は自分の研究に関しては世界最高の権威になっているんだからね。」

卒業研究の最初の日に言われた言葉である。江上研究室での卒業研究の研究テーマが決まり、いよいよ未知の密林の探検を始めるにあたって、江上先生が例のかんだかい早口でまくしたてたのがこれである。

「これから君達は一人一人が、自分の研究テーマを持って研究を始めるわけだが、3ヵ月研究を続けたら、世界の最先端にいるはずだよ。もちろん学問のすべてについて最先端というのは無理だが、自分の研究テーマに限って言えば、すみずみまで知り尽くしているのは自分一人なんだから。どんな偉い先生でも、君がやっている実験について、君ほどよく知っている人はどこにもいない。だから研究を始めて3ヵ月たったら、この研究に関して自分以上の権威は世界のどこにもいないと自負できるようにしていなければいけないよ。」

大学の4年生の前半まではふつうの学生実習をやっていたのだから、いわば自動車教習所の練習コースを走っていたのにすぎない。それが4年生の後半の半年間の卒業研究になると、いきなり教習所の外の、地図もなく舗装もされていない森の中におっぼり出されたようなものだ。いったい目的地にたどり着けるのだろうか。道に迷うか、はたまた崖から落ちるか、まったく先が見えなくて心細い限りなのだ。そこにこの過激な言葉だ。「3ヵ月で世界の最先端まで行けだって？そんなこと俺にできるのかなあ。でも江上先生が言うのだから、できるのかも知れない。」

江上先生はまったく同じ事を、毎年、新しい4年生が配属になった時に、研究室のコロキウムで繰り返す。だからこの言葉も何回も聞かされたのだが、もちろん一回で憶えてしまった。

私よりも数年先輩の井上貞子博士も同じことを聞かされた

told me that she had also heard the same phrase. Interestingly, according to Dr. Yasuo Inoue, who had heard this in the University of Nagoya, Prof. Egami's requirement was not three months but one week. Prof. Egami seemed to have been still youthful and more aggressive when he worked in the University of Nagoya, and therefore, placed a much heavier demand on students. He might have learned that it was too much for a young student and become more gentle after he moved to the University of Tokyo, and scaled down his demand.

Four undergraduate students including me were accepted in Egami's lab for the last year training. Prof. Egami used to present many more research projects than there were students, and let each student choose a favorite one. Though I don't remember exactly, about ten extremely diverse research projects were presented to us; none of them resembled each other. The range of these projects was extremely wide and covered various fields of both static and dynamic bioscience, *e.g.*, nucleic acid, carbohydrate, protein, enzyme, toxin, metabolism, *etc.* Since Prof. Egami's way of thinking was always extremely unique, his ideas sounded like a boast or joke to the ears of ordinary people. They were situated at the boundary between common sense and nonsense, close to the absurd, a big jump ignoring accepted knowledge. Therefore, they were far beyond the appropriate evaluation of 4th grade students. Prof. Egami explained each project with equal enthusiasm in the presence of all the lab members, spluttering loudly, how they were interesting, meaningful and challenging. As usual, he ignored every negative aspect. Therefore, naive and inexperienced greenhorns could only see the promising aspects, and every project looked attractive and enchanting.

Even a researcher with only a little experience would have learned to doubt a story which was too attractive. If a research project were so interesting and easy, it would have been challenged by someone else. Such a project would have not been left untouched. The more attractive the project, the more difficult it should be. However, inexperienced students who knew nothing about the difficulty of conducting research were easily captivated by the wizard Egami. The anxiety of entering an unexplored area completely disappeared, and the possibility of failure was totally ignored. Students were easily caught by the fantasy of achieving a great discovery which would surprise the world.

It was not unusual for the research projects which Prof. Egami wished in his heart to be carried out by some student not to be chosen. Projects which seemed to be too ridiculous at that time such as the origin of life and space biochemistry were seen as too dangerous even for simple students and left unchosen. However, Prof. Egami stuck to such pioneering projects and repeatedly proposed them every year to new 4th grade students expecting the appearance of Don Quixote. Several projects have never been chosen and remain untouched even on his retirement

そうである。ところがそれよりも以前に名古屋大学で聞かされた井上康男博士によれば、3ヵ月ではなくて、1週間で世界の最先端になれと言っていたそうだ。名古屋大学にいた頃は、江上先生もまだ若くて過激で、ずいぶんと要求水準が高かったらしい。東大に移ってからは少しは人間に丸みがついて、現実的にもなって、レベルダウンをしてくれたようだ。

江上研究室に卒業研究のために配属された者は私を含めて4人いた。研究テーマを決めるにあたっての江上先生のやり方は、学生の人数の何倍かのテーマを提示してそこから選ばせるというものだった。したがって私たち4人に出した研究テーマは全部で10くらいあった。どれひとつとして似たものはなく、その範囲たるや、タンパク質、核酸、糖、酵素、毒素、代謝など、静的から動的まで生命科学全般にわたる。それに先生の発想は、凡人にとっては大ボラとしか聞こえず、常識と非常識の境目、荒唐無稽の一步手前、積み重ね無視の大飛躍なので、大学の4年生ごときに的確な判断ができるようなしるものではない。それらのテーマすべてについて同等のエネルギーを費やして、研究室のコロキウムで、研究室全員を前にして、いかに面白いのか、いかに意義があるか、両手を振り回し、口角泡を貯え、かん高い早口で説明した。ただし例のごとく、ネガティブな面などは一切無視。したがって、純真で無知な駆け出しどもには、おいしそうなどころしか見えない。どのテーマもものすごく面白く、やりがいがありそうに思えてくるのだった。

少し経験をたんだ研究者ならば、あんまり面白そうな話は、まゆに唾をつけて聞こうという智恵も出てくるだろう。面白くてやさしい研究だったら、とっくの昔に誰かがやってしまったはずだ。手つかずに残っているはずがない。面白そうな研究テーマほど、難しいに決まっている。しかし研究がどんなに難しいか一度も経験したこともない駆け出しは、魔術師江上の術中にコロリとはめられて、未知への不安などどこかにふっとんでしまい、失敗の可能性はひたすら過小評価、青二才の分際で世界をアツと言わせる大発見ができるのではないかと夢想してしまうのだ。

先生が内心では選ばれることを期待していたテーマはえてして敬遠された。たとえば生命の起源についてのテーマ、宇宙生化学についてのテーマなど、さすがにあまりに翔びすぎていて、いくらおめでたい新米でも危険すぎると敬遠した。でも先生はそういったバイオニア的テーマを平気で4年生に提示し、いつの日かドンキホーテが現れるのを期待していたのだ。毎年毎年、新しい4年生、あるいは修士が入るたびに出していたのに、ついに東大を定年退官するまで誰も選ばなかったという

from the University of Tokyo.

Projects concerning sugars generally did not attract students. In those days, students tended to be attracted by nucleic acid research which was just taking off. Carbohydrate research looked rather old-fashioned and plain before the rising molecular biology. Nevertheless, Prof. Egami never ceased to advertise the importance of carbohydrate research. He always emphasized the importance of keeping the research which was based on both Japanese culture and the tradition of his lab. I regret that I completely lacked in such foresight because I was so green.

I chose without any hesitation a research project on the chemical modification of bovine pancreatic ribonuclease, out of about ten projects. For me, nucleic acid research was dazzling. I was also interested in proteins and enzymes. Since this project included all that I desired to challenge, there was no other choice. What was Prof. Egami's idea? He had found a paper published in JBC which reported that the enzymatic activity of ribonuclease increased after the removal of the N-terminal amino group by nitrous acid treatment. He told us that the authors of that paper had paid only little attention to this finding, and seemed to have overlooked its importance. He claimed that we had to examine this phenomenon more carefully, because he had a bold and fantastic idea; substrate specificity might have been changed.

Prof. Egami's lifelong pride was the discovery of the unique specificity of ribonuclease  $T_1$  towards guanylate residues made by Dr. Kimiko Asano. Stimulated by such success, he was aiming at second, even third discoveries of nucleases with different specificities not only from natural sources but also by modification of already isolated enzymes. Since the importance of nucleic acid research was increasing rapidly, he always advertised the necessity of preparing swords which could cut objects differently. Therefore, he leapt onto the paper which reported the possible change in enzymatic function. (The search for sugar chain degrading enzymes having different specificity was of course along the line of this concept, and he proposed some related projects every year. However, such projects were never chosen before Dr. Takashi Muramatsu came to the lab).

"It is a great mistake that few people are aware of the importance of the specificity of ribonuclease and intend to examine it carefully. When ribonuclease  $T_1$  was discovered from Takadiastase, no one did the experiment to determine its specificity, because people were preoccupied with the belief that all ribonucleases have the same specificity and considered such an experiment meaningless. Since I believed that we have to examine everything with the greatest care, free from prejudice, I suggested to Dr. Asano, who was one of my graduate students at that time, to do such an experiment. It resulted in a great discovery that is now contributing greatly to the structural study of RNA. Therefore, I do not have a high evaluation of the authors of this report who seemed to be satisfied only with the finding that the chemical modification had resulted in an increase in the

テーマもいくつもあった。

糖関係のテーマも概して敬遠された。その頃はまさに核酸研究が大飛躍を開始しつつあった時期で、学生はそちらに目を奪われがちだった。糖関係のテーマは概して地味に見え、分子生物学誕生直前の生命科学界においては、古くさくてダサイ研究対象に見えた。それでも先生は、先代からの研究室の伝統、日本の伝統に基づいて、糖研究を絶やすべきではない、将来必ず糖の時代が来るのだから、と時々吹聴していた。悲しいかな、未熟な私ごときにそんな先見の明があるはずがなかった。

私は10くらいあったテーマの中で、ウシ膵臓のリボヌクレアーゼの化学修飾という課題にほとんど迷いもせずに飛びついた。私もその当時は核酸がまぶしく見えていた。タンパク質と酵素にも興味があったので、それら全部がからみあっているということで、これしかないという感じだった。どういうテーマかという、江上先生がJBCで見つけた論文の中に、リボヌクレアーゼを亜硝酸で処理してN末端のアミノ基を除去すると、酵素活性が上昇したと書いてあったのである。その論文の中でそのことはほんのちょっとしか触れられておらず、著者達はその重要性に気づいていないらしいが、これはものすごく重要なことだから、詳しく調べなさいということだった。酵素の性能が向上したのが本当ならもちろん面白いが、江上先生が考えたことははるかにとっぴょうしもない大胆不敵なことで、基質特異性が変わっているかも知れない、それを探れということだった。

江上先生はコウジカビ起源のリボヌクレアーゼ  $T_1$  がグアニル酸特異的だったという浅野仁子博士の発見が終生の自慢だった。これに味をしめて2匹目、3匹目のどじょうをねらっており、違う特異性をもつヌクレアーゼを、天然から発見することばかりでなく、既知のものから改造できないかと考えていた。核酸研究は今後ますます重要になってくる。だから切り口の違うナイフをいくつも揃えなくてはならないと、機会あるごとに吹聴していた。だから化学修飾で酵素の特性が変わったという報告にとびついたのだ。(糖鎖分解酵素を探すプロジェクトももちろん同じような土台の上にあり、先生はすでに毎年テーマとして出していたが、私たちの代までは誰も相手にしなかった。これが選ばれるには村松喬博士の登場を待たねばならなかった)

「世の中の人達はちっとも基質特異性をきちんと調べようとしませんが、それはひじょうに間違っている。タカジアスターゼからリボヌクレアーゼ  $T_1$  が発見されたときでも、リボヌクレアーゼの基質特異性なんてどうせ同じに決まっているとみんなが勝手に思い込んでいて、誰一人として調べようともしなかった。私は何事も先入観を持たずにきちんと調べるべきだと考えて、当時の大学院生だった浅野さんにやってもらった。そうしたら膵臓リボヌクレアーゼとは全く違う所を切断することがわかり、RNAの構造決定のために決定的に役に立つものになるという大発見につながったのだ。だからこの論文の著者達のように

enzymatic activity. We have to examine whether the specificity has changed or not. If the enzyme acquired a new specificity, for example, it would acquire an ability to cleave at adenylate residues, or it would lose the ability to cleave at cytidylate residues, and this is a revolutionary discovery and makes a great contribution to nucleic acid research.”

If we judge such an idea based on our current knowledge, an attempt to improve enzyme function by chemical modification is as reckless as alchemy. Obviously, such an idea could not have materialized with the knowledge and available technique at that time, because no one knew anything about the three-dimensional structure of enzymes. However, due to my total ignorance, I was persuaded by Prof. Egami's boast, and believed that my success was almost certain. Prof. Egami told me that as much as 100 mg of ribonuclease had been imported from the USA in the expectation that some student would choose this project. I decided never to pass this project to my classmates. But I was a real greenhorn. No one chose such a dangerous project.

I started experiments immediately with the greatest expectation of achieving a great discovery. After only a few days, I realized I was too naive. I stumbled at the first step in which I planned to confirm the reported observation. I failed to observe the increase in enzymatic activity by the nitrous acid treatment. Since I was totally inexperienced in experimental science, I believed that every description written in a published paper was absolutely true, and blamed myself for my poor technique. I repeated experiments desperately expecting to find my possible errors, but I made no progress during the three months. Finally, I began to have nightmares every night in which I was discouraged again and again because of repeatedly bad results.

Prof. Egami was always very busy, and for almost a half of the week he was out of the lab. When he was absent, the day passed calmly. When he stayed in the lab, people became somewhat nervous. He often came out of his office and visited us. If we heard his hasty footsteps in the corridor, it was a moment of high alert. Some people were fortunate enough to be able to leave the bench and escape just before Prof. Egami entered our room. They pretended to just remember an urgent need for a book stored in the library, just wish to go to the bath room, or have to go to the next room in order to look for some equipment. If one was unfortunate enough to be unable to leave the bench because of some busy experiment, he or she had to pretend to be absorbed in a complicated operation silently, regretting his or her misfortune.

Oh, I hope Prof. Egami passes by this room. Oh, no, it's too late! He is now entering this room. Much worse! He is coming towards me. He stops behind me. I have to continue to pretend to be unaware of his presence because I am concentrating too hard on my experiment. I have not got any new data to show him. Oh, no. He is still standing behind me. Now, I cannot

に、化学修飾で酵素活性が高まったということで満足してしまうのではなく、特異性が変わっていないかどうかちゃんと確かめるべきだ。もしも A のところでも切るように変わっていたり、C のところは切らなくなっていたりすればものすごい大発見になり、核酸研究にたいへんな貢献ができることになるよ。」

今日の知識から考えれば、化学修飾で酵素の基質特異性を変えるなんて、まさしく錬金術の発想であって、当時の知識と技術の水準で成功するはずがない。なにしろ酵素の立体構造などまだひとつもわかっていなかったのだから。しかしなんにもわからなかったからこそ、私は江上先生に完全に乗せられてしまい、絶対に成功すると信じ込んでしまった。誰かがこのテーマを選ぶことを見越して、ウシ臍臓リボヌクレアーゼも 100 mg という大量をアメリカから輸入してあると言う。絶対にこのテーマをやるぞ。他の 3 人の同級生になんかに渡すものかと思った。しかし私が一番おめでたいカモだったらしく、こんな危ないテーマには誰も見向きもしなかった。

明日にでも大発見をするぞと張り切って実験を始めたのだが、考えが甘すぎることを悟るのに何日もいらなかった。まず論文に書いてあったことを確認しなければならないが、そこでつまづいてしまった。リボヌクレアーゼを亜硝酸で処理しても、酵素活性はいっこうに上がらなかった。初めて研究の真実事を始めた青二才ゆえ、論文に書いてあることは絶対の真理で、それを再現できないのはひたすら自分の責任だと思いこんでしまう。自分のやり方がどこか間違っているのじゃないかと、そればかり考えて必死に何度も実験を繰り返した。しかし何ひとつ進展はなく、3 カ月くらいはあつと言う間に過ぎてしまった。ついには、またまた期待はずれの実験結果を出してめげているという夢まで毎晩見るようになってしまった。

江上先生は多忙な人で、1 週間の半分くらい研究室を留守にしていた。研究室員にとって平安な日々である。困るのは研究室に出ている日で、教授室からちょくちょくと実験室に現れる。廊下から聞こえるセカセカした足音が警戒警報。運よく実験から手が離せる奴は、先生が実験室に入ってくる寸前に、急な調べものがあるようなふりをして、ノートを抱えて図書館へ避難したり、行きたくもないのにトイレに行ったり、隣の実験室に逃げ込んだりする。手を離せない実験にかかっているときには、その不運を内心で嘆きながら、ひたすら実験に没頭しているふりをする。

先生、この部屋を素通りしてくれないかな。いや、最悪だ、この実験室に入って来た。まずい、こっちへやってくる。俺の後ろで止まった。先生が来たのに気がつかなかったほど実験に没頭していたふりをし続けなければ。なにしろ先生に話せるようなデータなどなんにも出てないのだから。ああ、まずい。まだ後ろに立っているよ。仕方がないから、たった今、先生に気

help turning only my neck towards him as if I have just noticed his presence with great surprise.

“Is your research going well?” He asked me.

“Ah, uhh, not so bad.” I replied as briefly as possible.

“Is that so?”

This was the regular conversation between us. In contrast to his eloquence when he was allowed to give a one-sided lecture, Prof. Egami was very weak when he had to engage in a conversation with someone. So if we pretended that we could not talk with him because we were busy, he gave up and left to look for another victim. Therefore, if we replied with the minimal words so as to block the next question, “Ah, uhh, not so bad”, the embarrassing moment would not last more than 5 seconds. Nevertheless, I always hoped that I could avoid such a tragic moment.

We could not be relaxed even if Prof. Egami left us and went out of the room to look for another victim, because it was almost impossible to predict when he would come again. Even if we succeeded in driving him back in the morning, he would possibly come again in the afternoon. Then, he seemed to have completely forgotten the conversation in the morning, and again posed exactly the same question. “Is your research going well?” But, I told you in the morning through my gesture that I have nothing to report you! Why can't you understand that it is absolutely impossible to produce new experimental results in only a few hours? I used to mumble these words only in my heart, and say again, “Ah, uhh, not so bad.” Then, his reply, “Is that so?” Fortunately, he left me and went to the next room.

However, we could never let our guard down all day long. It was always possible that he would come again and pose the same question whenever he was in the building. We could never be relaxed until 5 o'clock (Prof. Egami was a punctual person, and left his office exactly at 5 o'clock. After 5 o'clock until midnight, the activity of the lab reached its maximum and students worked most energetically). I still wonder why Prof. Egami could not remember a conversation held only a few hours before in spite of his astonishingly good memory for academic matters, and asked the same question “Is your research going well?” more than three times in only one day. It was a great mystery. By the way, I still think that I should have been happy if I could have replied with great confidence at least once during my stay in his lab, “Yes, I have made great progress.”

One day during this disappointing period, I suddenly noticed one thing which I had not taken note of adequately, when I examined the original report in the library. It was the pH at which the enzymatic activity of ribonuclease was assayed. In Egami's lab, several people did experiments on *Aspergillus* ribonuclease T<sub>1</sub>. I always measured the enzymatic activity of bovine pancreas ribonuclease using the same procedure as other people. In that procedure, they measured the activity at pH 7.5. It was quite reasonable because the optimum pH of ribonuclease T<sub>1</sub>

がついてびっくりしたふりをして、首だけを後ろに廻す。

「どう？研究はうまく進んでる？」

「ええ、まあ。」

「ああ、そう。」

これが定番のやりとり。一人でしゃべらせておけばパワー全開になる先生でも、1対1での対話になるといって気弱で、こちらが思いきり冷淡に、実験で手が離せませんというそぶりを示せば、これは相手にしてもらえないと悟って、あきらめて次の犠牲者を探しに行ってくれるのだ。だから「ええ、まあ」とだけ言っておけば、気詰まりな時間はほんの5秒で済む。それでもこういう事態はできれば避けたい。

江上先生が他の犠牲者の所へ行ってしまえばそれで安心かという、とんでもない。教授室に戻っても、いつなんどきまた現れるかわからない。午前中に一度撃退したとしても、午後にもまたやってくる。そのうえ午前中のやりとりなどまったく忘れてしまっていて、まともな決まり文句で、「どう？研究はうまく進んでる？」先生、なんにも話すことなんかないと、ついさっきそぶりでほめかしたでしょう。2時間や3時間の間に新しい実験結果なんて出るわけが無いでしょう、と言いたいところだが、今回もできるだけそっけなく、「ええ、まあ。」するとさっきとまったく同じく「ああ、そう」とひとこと。ああ、よかった。隣の実験室に行ってくれた。

でも油断大敵。江上先生は1日に何度でもやってきて、同じことを訊ねる。夕方5時までは気が抜けない(江上先生は几帳面で、午後5時にきちんと帰る人だった。それから真夜中の12時頃までが、大学院生、学生の天下で、研究室内に活気みなぎる時間だった)学問的なことなら驚異的な記憶力の持ち主なのに、どうしてたった2、3時間前のやりとりを忘れてしまい、判で押したように「どう？研究はうまく進んでる？」と、1日に3度でも5度でも訊ねるのだろうか？本当に不思議な人である。それにしても心残りなのは、江上研究室にいた間に、一度でよいから、「どう？研究はうまく進んでる？」と聞かれて、「はい、これこれ、この通り」と胸を張って答えることができたから良かったのということである。

そんなある日、図書館で元の論文を見直していたとき、それまであまり気をつけていなかったことにはたと気がついた。それはリボヌクレアーゼの活性を測定するときのpHのことである。江上研ではリボヌクレアーゼ T<sub>1</sub> を何人もが研究していた。私はなんの疑いもなく、みんなと同じ方法で酵素活性を測っていた。そこではpH 7.5という条件を使う。最適pHがそのあたりなのだから当然のことだ。ウシ睪臓のリボヌクレアー

was 7.5. Since the optimum pH of bovine pancreas ribonuclease was also 7.5, there should have been no problem using pH 7.5.

To my surprise, when I examined the original paper carefully, I found that the authors measured the enzymatic activity at a relatively low pH, that is pH 5.0. Nowadays, we can examine again and again original reports closely related to our own research at any time we wish, because we can keep its Xerox copy. However, in those days, it was almost unrealistic because it was complicated and troublesome. If we needed a photocopy of an article in a journal, we had to take photographs of every page using a camera equipped with an attachment for close up, develop the film, and make enlarged prints ourselves. Therefore, we were forced to stay in a library and translate the content of the article line by line to Japanese, and write the translated sentences in a notebook. Since it was too time-consuming to translate every inch of the article, some parts were necessarily skipped. I thought there would be no problem applying the same assay method, therefore, I did not copy the procedure precisely. I never imagined that the key was hidden in the difference in pH.

Anyway, the experiments I had been doing turned out to be incomplete in fidelity with the original experimental conditions. It might be the reason why the reported results had not been reproduced. I immediately measured the activity of the deaminated ribonuclease at pH 5, and found that the activity was about 30% higher than that of the native enzyme. I finally succeeded in reproducing the reported results. The report was indeed correct. However, what a disappointment! The activity of ribonuclease at pH 5 is originally only about 30%. Deamination resulted in a slight increase in the originally low activity at pH 5, while the activity at the optimum pH was unchanged. It was as if only the foot of Mt. Fuji was slightly heightened while the summit was left unchanged. The change as a whole was insignificant.

Though the conclusion was an anticlimax, it was clear why every experiment I had done failed. Although I always made an excuse whenever Prof. Egami came to me with the reply, "Ah, uhh, not so bad", I visited the office of Prof. Egami for the first time on my own initiative, and reported the whole story. I thought it would be a waste of time to continue this project because the basic assumption had collapsed.

Though Prof. Egami must also have felt it was a failure, he mentioned nothing, and shouted as usual, spluttering and shaking his hands vigorously.

"It is ridiculous to consider that there is nothing left to do. Even if you did not find a significant change in the enzymatic activity as a whole, it has not yet been verified whether the specificity has changed or not. Almost no-one knows the value of nucleic acid degrading enzymes having different specificities. However, if you find such an enzyme, its value would be immeasurable. You have to verify this point. You can make a

ぜの最適 pH もやはり中性なので、同じ条件で測定しても何も悪いことはないはずである。

ところが、もとの論文を丹念に読み直してみると、なんと pH 5 というやや酸性の条件下で活性を測っていた。今日ならコピーがとれるので、自分の仕事に関係が深い論文の現物をいつでも見直すことができる。しかしあの頃はコピーが欲しければ、カメラで写してから大きく引き伸ばすなど非常に面倒なことをする必要があったので、論文の内容はノートに翻訳しながら書き写すしかなかった。最初から最後まで、一語一句もみらず写すなどできないから、ある程度ははしょってしまう。活性の測定法は江上研で日常的にやっているやり方でまったく問題ないと思ったので、完璧にはノートに写していなかったのだ。pH が 7.5 ではなくて 5 だということに謎が隠されていたなんて夢にも思わなかった。

ともかく私がそれまでやっていた実験では、もとの論文と完全に同じ条件を使っていなかったことになる。これが報告にあった結果を再現できなかった理由かも知れない。そこで亜硝酸処理をしたりリボヌクレアーゼの酵素活性を、念のために pH 5 で測定してみた。するとたしかに無処理にくらべて 30 % くらい活性が高くなっていった。論文に報告されていたことは間違っていなかったのだ。しかしこれでは肩すかしもいいところだ。pH 5 におけるリボヌクレアーゼの酵素活性は、pH 7.5 の 30 % くらいしかない。最適 pH の 7.5 では何の変化もなく、もともと効率の低い pH 5 での活性がちょっとばかり上がっただけ。たとえば、富士山の山頂の高さは変わらず、裾野が少し持ち上がったようなもので、全体的にはたいした変化とはいいがたい。

まるで拍子抜けの結論ではあったが、どうしてこれまでうまく行かなかったのかははっきりした。これまでは江上先生が実験室へ現われて、「どう？研究進んでる？」とたずねられる度に、「ええ、まあ」だけでしのぐほかなかったのだが、初めて自分から教授室へ出向いて、これこれこういうわけでした、と報告した。最初の前提がほぼ崩れてしまったのだから、このテーマをこれ以上やってもしょうがないと思った。

江上先生もそういうことだったのかと内心では失敗したなと思っただろうが、そんな様子はおくびにも出さず、ここぞとばかり例によって唾をとばしながらまくしたてた。

「これ以上やることがないなんてとんでもない。酵素活性の強さとしてはたいした変化がなかったとしても、特異性が変わっていないということまでは確認されていない。世の中の人には特異性が違うリボヌクレアーゼの価値を知らないが、その重要性ははかり知れない。その点はぜひきちんと調べておく必要

great discovery if the specificity turns out to have changed. The relationship between the activity and pH should be examined in more detail. It is possible that a shift in the optimum pH has occurred. You have also to measure the UV spectrum in order to know whether the conformation has changed or not. If you start a new research project, it is not proper to pick up only things which seem interesting and neglect other things. You have a duty not to leave those things which look insignificant.”

Prof. Egami treated me skillfully, as I was still naive, and made me believe that there might remain a possibility of getting some positive and important results. I did all the experiments he suggested, but everything was only a mopping up operation after defeat. I found nothing significant overall. My first research as an undergraduate student ended as though a bubble had burst.

However, I got a variety of harvests in this experience. Firstly, I could have a sense of slight superiority over Prof. Egami. As a result of three months of research, I was able to know my experiments more deeply. Prof. Egami, who looked as though he knew and foresaw everything, had overlooked the importance of the difference in pH. (Readers will laugh at such a tiny sense of superiority and self-satisfaction.)

Secondly, I was able to become a little more confident with my own experimental skill knowing that my experiments were correct. I repeated almost the same experiments and always got similar negative results at pH 7.5. It was possible that I could have unconsciously selected those data which fit my expectation, if the desire to get the same results as previously reported was too strong. Some of the fraudulent results which are reported occasionally may be attributed to such an excess of desire. It was desperately impossible for me to reproduce the results which had been described in the journal. However, I was not wrong. The fact that I always produced negative data proved that my experimental skill was reliable. (Again, what a tiny self-satisfaction!)

I also learned a lot of lessons. Firstly, I learned that it was better to reduce Prof. Egami's words to about 50%, or, more properly to 10%. When he heard or read another person's work, he used to take every result positively. He always looked at only the interesting parts, and ignored every negative possibility. He also cared nothing about experimental details such as conditions for enzyme activity measurement. Then, if he got a new idea, he fired his students to the maximum extent. What an irresponsible teacher he was! It was the responsibility of the student to be careful about doubtful or insufficient parts of other's reports and make the project complete. I was really stupid because it was after this bitter experience that I realized the true meaning of Prof. Egami's words, "after three months, you should become the greatest authority in the world."

The second lesson is; only those things that I have verified experimentally myself can be absolutely reliable. Never believe other things, and examine carefully with suspicion, even

がある。もしも特異性が変わっていたりしたら、これは君、大発見だよ。それに活性と pH の関係だって、7.5 と 5 だけでなく、他のいろいろな pH も調べてみなければ。最適 pH がずれているかも知れない。それからタンパク質としての性質が大きく変わっていないかどうかを調べるために、紫外線吸収スペクトルも測定してみないと。自分で始めた仕事は、面白そうなところだけつまみ食いして、後は放り出すということではいけない。面白そうでない部分でも、始めた以上は全部始末をつける義務がある。」

こうやって江上先生は純真だった私をまたもたぶらかし、まだ希望を捨てるにはおよばないと思いきませた。私はもう一度やる気を起こして、これらの敗戦処理実験をすべてやったが、結局、有意義な変化はなにひとつ起こっていなかった。私の卒業研究は、大きくふくらんだ期待がパチンとはじけて終わった。

でもこの顛末で収穫はたくさんあった。ひとつにはこのおかげで先生に対してささやかな優越感を持つことができた。3 ヶ月研究をやったおかげで、先生よりも深くこの実験について知ることができたのだ。私は江上先生は全てを知り尽くしている人で、全てを見通すことのできる人だと信じ込んでいた。ところがそうではなく、pH の違いが肝腎だということは見逃していたのだ。それを発見したのは実験をやった私なのだ。私にも先生より知っていることがある（あまりにもチマチマした優越感！ただの自己満足ですね）。

もうひとつは自分の実験がそれほど間違っていなかったと、ちょっとばかり自信を持てたことである。pH 7.5 でいくらやっても活性はまったく上がらなかった。論文と同じデータになって欲しいという願望が昂じすぎると、ばらつきのあるデータの中から、無意識のうちに願望に沿ったデータばかりを取り上げるようなことが起こらないとも限らない。よく聞くデータ捏造事件には、意図的というより、そういうケースもあるのでないかと思う。でも私の実験の場合、悲しいほど論文の結果（と考えていたこと）は再現できなかった。しかしそれで良かったのだ。常にネガティブデータを出すということで、私の腕は確かだったのだ（これまた、なんというチマチマした自己満足！）

いくつか教訓も得られた。なんといっても第一は、江上先生の言うことは、話半分、いや話十分の一くらいに聞いておくべきだということである。江上先生は他人の仕事を読んだり聞いたりしたとき、すべてポジティブに取ってしまう。面白いところだけを見て、ネガティブな可能性や、実験上の細かいところ（例えば活性測定の条件など）なんか一切気にしない。そして弟子を無責任にも最大限に焚きつける。あやしいところ、細かいところをちゃんと心得て補うのは、実験をする当人の責任であって、先生の責任ではない。愚かだった私は、「3 ヶ月たったら世界の最先端」という言葉にそういう含みまであったのだということはこの期になって悟ったというわけだ。

第二の教訓は、絶対に信用できることは、自分で実験して確かめたことだけだということである。それ以外は、どんなに権威ある本に書いてあることであろうが、大先生が言ったことで

if they are stated by a great scholar or written in an authoritative book.

Another lesson is that in experimental science we have to examine from as many different viewpoints as possible. The people who reported the results on which my experiments were based found the increase of the enzymatic activity at pH 5. They should have assayed also at pH 7.5. Had they done so, I might have been able to avoid doing fruitless experiments. On the other hand, if they had measured the enzymatic activity only at pH 7.5, they might have overlooked the change that was observable only at pH 5. From such an experience, it became my conditioned response to consider pH. I have always stuck to the relationship between the protein function and pH since then. Such a precaution resulted in my later modest success in the field of affinity chromatography.

My first research in the last year as an undergraduate student produced nothing remarkable. Other people may consider it was only a trivial unsuccessful challenge. However, I think it bore excellent fruit. If everything had evolved without any problem, I would have missed many things. Since I was forced to encounter many difficulties, I learned many lessons. Without these lessons, I might have failed to reach those discoveries that determined my career as a scientist.

Why did Prof. Egami use to propose a larger number of research projects compared to the number of students? It was obvious that some projects would not be chosen. Though he explained every project with almost the same enthusiasm, there must have been some projects which he surely hoped would be chosen. If he proposed exactly the same number of projects as that of the students, all projects would have been chosen. However, he never did so. He always gave more alternatives for students, fired them maximally, and let them choose one of projects that inspired them most.

Once students started their experiments, even if the direction deviated gradually from the original expectation, he never tried to reorient it, and left it to the student's responsibility. He fired a missile which had no guidance system and let it fly at maximum speed. Therefore, no one knew where it was going, and there was always great danger of a crash. However, as usual, he cared nothing about such a possible risk. If the student was fortunate enough to find something, even if it was completely different from the original expectation, he took it as positively as possible, and gave words of congratulation which the student had never expected, and was encouraged further.

“My duty is to develop researchers. For this purpose, even inexperienced students should start their career with a research project of their own in which they can have full of interest, enthusiasm and responsibility. It is not permissible to make them do research which the supervisor wishes, or make them be part of a big project which is carried out as a group. Instead, once you choose a research project yourself, it is you who is totally

although, and first of all, you should look at it with a questioning eye, and not believe it blindly.

実験科学ではできるだけいろいろな角度から検討すべきだ、ということもわかった。私の卒業研究のもとになった論文を発表した人たちは、pH 5 で測定して活性の上昇という現象を発見したわけだが、最適 pH の 7.5 でも活性を測定するべきだったのだ（そうすれば私が迷惑を被ることはなかった）。逆に言えば、もし彼らが初めから pH 7.5 で活性測定していた場合、pH 5 で活性に変化が生じていることは見落としていただろう。この体験から、pH をおろそかにするな、というのが私の条件反射になった。これ以後いつも私はタンパク質の機能と pH の関係にこだわるようになった。この伏線があったおかげで、後にアフニティークロマトグラフィーをやっていたとき、ささやかな発見につなげることができたのだ。

結局、私の卒業研究は見るべき新しい知見は何ももたらさず、学問の世界への貢献度はゼロだった。他人から見れば単なる失敗にすぎない。でも私本人にとっては、むしろそれで良かったのだ。最初から順調に行っていたら、物の見方を学ぶ機会を逸し、見落としたものも多かったらう。最初につまづいたがゆえに、得られたものも多かった。ここに私の研究人生の原点があり、これがなかったら、後に私の研究人生を決定づけることになったいくつかの発見もなかったかもしれない。

なぜ江上先生はいつも学生の数よりもずっと多いテーマを出していたのだろうか。こうすれば、誰にも選ばれないテーマが当然いくつも残る。先生はどのテーマについても同じくらい神憑りになって説明したが、特に選ばれることを内心では期待していたテーマがあったはずである。それを誰かがやらざるを得ないように、学生の人数分だけテーマを出せばよさそうなのだが、決してそうはせずに、必ず過剰な選択肢を与えて、最大限に夢を持たせ、彼ら自身による選択を促した。

そして彼らがいったん実験を始めたら、たとえ先生の期待とは違う方向にそれで行ったとしても、それを無理にもとの方向に戻させることはせず、本人にすべてを任せた。先生は言うなればミサイルに点火して最高速度で飛び出させたのだが、誘導装置はつけておかなかった。だからいったん飛び出したらどこに飛んでゆくかわからないし、墜落する危険性も大いにあったのだが、例のごとくそんなことはいっとうに意に介さなかったし、心配もしなかった。そして運に恵まれて何か結果が出れば、当初の期待とはまるで違うものであっても、いつものように最大限ポジティブに解釈し、「大発見だ！」と当人が呆気にとられるほどの賛辞を浴びせ、さらに炎をあおりたてた。

「私の使命は研究者を育てることにある。そのためには未経験の学生であっても、本人が興味と情熱と責任を持ちうる独立したテーマを持たせて研究を始めさせるべきであって、指導者がやらせたいと思っていることをやらせたり、チームを組んでやるような大きな仕事の一部を分担させるようであってはいけない。その代わり、自分が選んだ以上、そのテーマに関して



responsible for that project.”

If we were persuaded by a great boast of Prof. Egami and chose a dangerous project, it was we who were responsible. Though he gave us enormous dreams, he never guaranteed that our expectations would materialize. It was totally our responsibility to get good results. However, if his student was discouraged by the collapse of a dream, he exerted his maximum ability, and gave another dream, to encourage the student to challenge again. Disciples who had embraced Egami's cult were again and again persuaded by Egami's magic without learning lessons.

However, I always feel that, “I was fortunate to have been enchanted by Prof. Egami.”

は君自身が全責任を持ちなさい。」

江上先生の大ボラに見事にのせられて、危険なテーマを選んでしまったとしても、その責任は自分でとらなければならない。先生は壮大な夢を持たせてはくれたが、結果が期待どおりになるかどうかについては何の保証もしてくれなかった。良い結果を出せるかどうかはまったく当人の責任だったのだ。でも弟子が夢敗れて挫折しそうになったときこそ先生の本領が発揮されるときで、またたく間に見事におだて上げて、新しい夢を与え、再度挑戦する勇気を奮い立たせた。江上カルトに帰依した弟子達は、何度はめられても懲りることなく、またも江上魔術にはめられてしまうのだった。

でも私は今でも思う。「江上先生にだまされて良かった。」