

蛋白質構造研究への超伝導 NMR の導入

田 隅 三 生 (たすみ みつお)

現在、構造生物学の分野で NMR を使って蛋白質の分子構造を研究するといえば、プロトンの共鳴周波数が少なくとも 500 MHz 以上の超伝導磁石を備えたフーリエ変換 NMR 測定装置を使用するのが当然ということになっていると思う。「と思う」という曖昧な言い方をするのは、私がこの分野を離れてから既に 40 年近くの年月が過ぎていて、私がこの分野の今の状況をよく知っているとは到底言えないからである。それにも拘わらず、私が本稿を書かせていただくのは、ひとえに本企画の世話役からの熱心なお勧めがあったことによる。現時点で NMR を使って蛋白質の構造を研究している方々のほとんどは、1970 年代に私が超伝導フーリエ変換 NMR 測定装置の導入に努力したことをご存じないと思う。それは当然のことで、私は何とも思っていないのだが、本稿によって、わが国の最初の超伝導フーリエ変換 NMR 測定装置が、どのような経緯で導入されたかに興味をもっていただければ望外の幸せである。

日本で最初の超伝導フーリエ変換 NMR 測定装置が設置されたのは、1976 年 11 月で、場所は東京大学の弥生キャンパスにある理学部 3 号館のなかの生物化学科の地下室であった。設置された装置は Bruker WH270 で、この名前の数字が示すとおりプロトンの共鳴周波数は 270 MHz だった。当時このレベルの装置は欧米で既に 20 台以上動いていた。プロトンの共鳴周波数が 360 MHz のものも数台は動いていたはずだ。

当時の国立大学の予算要求の仕組みでは 1976 年度分の概算要求の締切りは 1975 年の 5 月ごろだったはずだ。概算要求のなかの特別設備費という費目によって WH270 を購入する要求を出したのだが、そこに至るまでに、

以下に述べるような「地道な」努力をした。

私の専門分野は振動分光学であるが、1950 年代から発展した NMR にも興味は持っていた。なかでも私に強い印象を与えたのは、1968 年 11 月に東大理学部化学科で M. Goodman 氏 (当時カリフォルニア大学ラホヤ校教授) が行った講演で、その内容は 220 MHz の装置を用いて測定したオリゴペプチドの NMR スペクトルに関するものであった。Varian 社が開発した最初の超伝導 NMR 装置を用いたものだったが、オリゴペプチドのいくつかの NH プロトンの信号が見事に分離されていた。この装置はパルス・フーリエ変換型のものではなく、当時まで標準的測定法だった連続操引型のもだったが、超伝導 NMR が蛋白質など生体分子の構造研究に非常に有力な測定法になることを私は予感した。

1968 年当時、私は東大理学部化学科の助手 (現在の助教) だったが、3 年後の 1971 年 8 月から、同じ理学部内の生物化学科の助教授 (現在の准教授) に転じ、同じ年の 7 月から大阪大学蛋白質研究所教授と東大生物化学科教授を併任されることになった宮澤辰雄先生 (故人) と組んで、生体分子の研究をすることになった。このようになった経緯は省略するが、そういう状況は宮澤先生が東大専任になられた 1974 年 4 月まで続いた。この間に、私たちは 90 MHz の NMR 測定装置 (日立製作所が当時製作していた永久磁石を用いたもの) を入手することができ、これを用いて、ランタニドイオン・プローブ法によるヌクレオチド分子の構造決定などについて、一応のレベルに達した研究成果を挙げることができた。ランタニドイオン・プローブ法は 1960 年代の終わりごろから活発に研究されていた手法で、高磁場 NMR の代用になる面があり、

また、この手法によって、Eu イオンなどのランタニドイオンが結合する部位の近傍の 3 次元構造に関する情報を得ることができた。ランタニドイオン・プローブ法を用いて生体分子の 3 次元構造を研究したことは、のちに超伝導 NMR 測定装置を導入するための基礎になったという点で意味があったと思う。

90 MHz の装置を用いて実際に測定を行ったのは、当時博士後期課程の院生だった稲垣冬彦氏(のちに助手。現在は北海道大学名誉教授)をはじめとする院生たちで (写真 1)、私は測定された結果を見て、解析結果をチェックしただけだった。私自身の関心は、本来の目的である、超伝導 NMR 測定装置の導入をどうすれば実現できるかということに常に向けられていた。当時、NMR 測定法は過渡期にあった。ひとつは、超伝導磁石の開発が進んでおり、それまでは 60 MHz や 100 または 90 MHz ばかりだった装置がより高磁場の装置に変わり始めていたことであった。もうひとつの重要な変化は、パルス・フーリエ変換方式の測定法が開発されたことで、これら 2 つの変化は当然結びつくので、超伝導フーリエ変換 NMR 測定装置の使用が始まっていたのである。このような状況はある程度わかっていたが、わが国にはまだこの種の装置は 1 台もなかったもので、私には本当のことが十分わかっていなかった。

そこで、1974 年 9 月にスイスの Kandersteg で開催された第 6 回生体系磁気共鳴国際会議 (International Conference on Magnetic Resonance of Biological Systems) に出席して、ランタニドプローブ法によるヌクレオチド分子の構造決定に関する発表をするとともに、超伝導フーリエ変換 NMR 測定装置を用いている、あちこちの研究室を訪問して、実情を視察した。また、その年の 8 月にはアメリカのメイン州で国際ラマン分光学会議も開催されたので、それにも出席した。2 つの分野にまたがって、アメリカとヨーロッパのあちこちに行ったので、旅行の期間は 40 数日に及んだ。

まずアメリカに行き、サンフランシスコの



写真 1: 1975 年の東大宮澤研。左から田之倉優、横山茂之、東島勉 (故人)、宮澤辰雄先生 (故人)、中野明彦、筆者、稲垣冬彦。

近くの Palo Alto にあった Varian 本社工場を視察し、すぐ近くにあるスタンフォード大学の O. Jardetzky 氏の研究室を見学した。Jardetzky 氏は NMR による生体分子研究のパイオニアであった。それまで私は Varian 社の最新型 300 MHz の装置を導入しようと思っていたが、Bruker 社が追いついているらしいことはわかっていた。実際に、Varian 本社工場を視察したところ、超伝導 NMR 測定装置の製作に力を入れているようには感じられなかった。続いて訪問した Jardetzky 研では、Bruker 社の最新型超伝導 NMR 測定装置である 360 MHz のものが設置されたばかりであった。それまで同研究室には Bruker 社の 270 MHz の装置があったが、最新型のものに交換したところだったのだ。Varian 社でのお膝元でのこの状況を見て、私は Bruker 社の装置を導入することを本気で考えるべきだという気になった。国際ラマン分光学会に出席したあと、ニュージャージー州 Murray Hill のベル研究所に行き、この研究所で生体分子の NMR を研究しておられた小川誠二氏ほかの人々に会った。ここでも Varian 社の超伝導 NMR 測定装置は不評で、Bruker 社の 270 MHz の装置を使っていたが、その年のうちに同社の 360 MHz のものに交換する予定とのことであった。ベル研究所とスタンフォード大学という東西の最有力研究機関で歩調が一致していることに、私は強い印象を受けた。余談になるが、のちに小川氏は機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を開発され、朝日賞、日本国際賞などを受賞された。

次に訪れたのは、ワシントン郊外の Bethesda にある NIH (National Institutes of Health) の E. D. Becker 氏の研究室であったが、ここでも Bruker 社の 270 MHz の装置を入れて、 ^{13}C 核専用機として使う予定とのことであった。Becker 氏はのちにフーリエ変換 NMR 測定に関する教科書を出版した。

その後、2, 3 の大学などを訪問してから、イギリスに向かった。マンチェスターに行き、マンチェスター大学の B. Warren 氏に会った。ここでは、Varian 社の 300 MHz の装置を入れる予定だということだったが、研究対象が主として合成高分子だったので、考え方が私とは違うことがわかった。

その次に訪問したのは、オックスフォード大学で、まずランタニドイオン・プローブ法研究の第一人者の R. J. P. Williams 氏に会い、いろいろな新しい情報を得ることができた。Williams 氏は無機化学所属だったが、Department of Biochemistry に Bruker 社の 270 MHz の装置があった。この装置に用いられていた超伝導磁石は Oxford Instruments がこの装置のために開発した 1 号機で、液体ヘリウムの使用量が大きいとのことであったが、装置がフルに使われていることは一見して明らかで、使用していたのは主に R. E. Richards 氏のグループであった。

次に、イタリアに行き、Milano にあった CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche = National Research Council) の高分子研究所を訪問した。ここを訪問したのは、ここに Bruker 社の 270 MHz の装置があることがわかっていただけだが、行ってみると、液体ヘリウムの供給がうまくいっていないため動いていなかった。当時の超伝導磁石の液体ヘリウムの消費量は現在のものと比べて桁違いに大きかったので、液体ヘリウムの供給態勢を十分に整えなければならないことはわかっていて、ここでその点を再確認させられた。

Milano から Kandersteg には鉄道で行った。Simplon と Lötschberg の 2 つのトンネルを抜けると、Kandersteg に着く。生体系磁気共鳴国際会議では、NMR だけでなく ESR による



写真 2: WH-270 の全体像 (写真提供: 老田哲也氏)

研究も発表された。NMR の方が発表件数は多かったが、まだ超伝導 NMR を使ったものが主流にはなっていなかった。参加者数を 150 人程度に制限していたので、この分野の主な研究者と直接話すことのできる良い機会が、私は大きな刺激を受けた。この会議の参加者から、のちにノーベル賞受賞者が 3 人出た。R. R. Ernst, P. C. Lauterbar, K. Wüthrich の 3 氏である。

この会議のあと、Bruker 社の超伝導フーリエ変換 NMR 測定装置を実際に作っている Spektrospin 社を訪問した。この会社はチューリヒ郊外の Fällanden というところにあった。会う予定になっていた H. P. Kellerhals 氏も上記の会議に来ていたので、訪問の予定を再確認して、会議終了後 2 日目に訪問した。まだ小さな会社であったが、あちこちの大学等からさまざまな注文を受けており、製作に大わらわらわになっていることがわかった。

この旅行で得た情報を元に、宮澤先生と相談して、1976 年度予算の概算要求に Bruker 社の超伝導フーリエ変換 NMR 測定装置 WH270 を出すことにした。360 MHz の装置にしたいところだったが、価格の点で通る可能性が高いだろうと思われた 270 MHz のものにした。概算要求書を提出してから暫くあとの 1975 年の 7 月に、文部省(当時)からドイツ語で書かれていた装置のカタログを和訳して提出するようにという指示があった。私はドイツ語を比較的読めたが、ドイツ語を勉強したこ

とがこのとき初めて役に立った。

WH270 を購入する費用が、1976 年度の政府予算原案に入っていることが 1975 年が押しつまった 12 月 29 日になってわかり、1976 年度に 7,500 万円、1977 年度に 4,500 万円が付いていることもわかった。1976 年 1 月には早くもヘリウム回収用パイプラインの地下埋設工事のための見積書の提出を文部省から求められた（東大低温センターは生物化学科から 50 メートルほどのところにあった）。

このようにして、本稿の冒頭で述べたように、WH270 は 1976 年 11 月に設置され（写真 2）、それを使いこなすための訓練が始まったところが、私は 1977 年 4 月から化学科教授に転出したので、私自身がこの装置を使うことはなかった。しかし、この装置を購入するために、日本の国民一人ひとりから 1 円ずつ出していただいたことを、その後私は忘れたことはない。（2015 年 2 月 9 日記）

文 献

1. Inagaki, F., Tasumi, M. and Miyazawa, T. (1978) Biopolymers 17, 267-289. (オリジナル論文).
2. 田隅三生 (2006) 特定領域研究「タンパク質の一生」領域ニュース Life of Proteins/ Chaperone Newsletter, 第 15 号, 51-59 (解説)

田隅三生先生ご略歴

- 1937 年 兵庫県に生まれる.
- 1959 年 東京大学理学部化学科卒業
- 1964 年 東京大学化学系大学院化学専門課程博士課程修了, 理学博士
- 1964 年 東京大学理学部化学科助手
- 1965 年 ミシガン大学物理学科博士研究員
- 1966 年 ミラノ工科大学工業化学科博士研究員
- 1967 年 東京大学理学部化学科助手に復職
- 1971 年 東京大学理学部生物化学科助教授
- 1977 年 東京大学理学部化学科教授
- 1996 年 埼玉大学理学部化学科教授 (東京大学併任)
- 1997 年 東京大学名誉教授
- 2002 年 埼玉大学名誉教授
- 2002 年 カリフォルニア大学バークレー校客員教授 (2003 年まで)
- 2004 年 埼玉大学長 (2008 年まで)

