

シリーズ「わが国の蛋白質科学研究発展の歴史」 第 19~22 回原稿配信のお知らせ

平成 28 年 2 月 17 日

本年、7 月に始まった本シリーズですが、今回は第 19 回から第 22 回の原稿を配信いたします。

今回は下記の 4 先生方の原稿を配信いたします。

- 第 19 回 千谷晃一先生
- 第 20 回 坪井正道先生
- 第 21 回 吉田賢右先生
- 第 22 回 大島泰郎先生

また、既に配信致しました第 11 回北川禎三先生の前稿では図 1 と図 2 が抜けていたため、原稿を差し替えています。併せてご確認頂ければと思います。

- 第 1 回 石井信一先生
- 第 2 回 大村恒雄先生
- 第 3 回 福井俊郎先生
- 第 4 回 香川靖雄先生
- 第 5 回 岩永貞昭先生
- 第 6 回 高木俊夫先生
- 第 7 回 八木達彦先生
- 第 8 回 崎山文夫先生
崎山文夫先生「赤堀四郎先生 生誕 100 年に想う」(蛋白質核酸酵素より転載)
- 第 9 回 高橋健治先生
- 第 10 回 田隅三生先生
- 第 11 回 北川禎三先生
- 第 12 回 森川耿右先生
- 第 13 回 伊藤維昭先生
- 第 14 回 福山恵一先生
- 第 15 回 桑島邦博先生

さらに、現時点で下記の先生方に執筆をお願いしています。ご期待下さい。

井本泰治先生

日本蛋白質科学会 広報担当 内山 進、池口満徳

本文は PDF をご覧ください。

私の蛋白質科学 大学院、蛋白研からアメリカでの研究まで

千谷 晃一 (ちたに こういち)

2012年に逝去された千谷晃一先生の未完の自叙伝から、我が国の蛋白質科学研究の発展の歴史に関連する記述を選び、許可を得て明らかなミスプリ以外原文のまま掲載致します。なお、末尾に千谷先生の日本蛋白質工学会就任時および退任時に蛋白質工学会ニューズレターに書かれた記事を掲載しました。(編集委員会)

大学院生時代

私にとって東大化学系大学院生物化学専攻学生の5年間(1955-1960年)は充実した大変楽しい時代だった。進学試験は希望者全員合格の易しい試験で、生物化学専攻希望の5名の中で、私と八木達彦君(現静大名誉教授)は理学部化学科の生物化学研究室(赤堀四郎教授)に配置され、私は卒業研究で指導頂いた佐竹一夫助教授に引き続き実験指導を受けた。しかし1年後に佐竹先生が都立大学理学部教授に栄転されてからは、赤堀教授からは自分で考えて研究する様にとわれ、当時医学部第二生化学教室の院生だった水上茂樹さん(旧制最後の院生、現九大名誉教授)と共同で「チトクロームcの構造と機能」のテーマで初期研究を始めた。既にスウェーデンで単離に成功していたウシ・チトクロームcの精製法を水上さんらが改良し、ウマの心臓から比較的簡単かつ安価にたんぱく質を精製する事に成功した。それをうい私と1年下の石倉久之君(自治医科大名誉教授)、2年下の高橋健治君(元東大教授、前東京薬大教授)と3人でアミノ酸組成に始まりN末端、C末端アミノ酸の同定、化学修飾による活性の変化などを研究した(1,2)。今から見ると幼稚な内容のものだったが、殆ど全てが本邦初演のことで、乏しい研究費でそれら技術の取得に大変苦労した。ウマの心臓を品川の屠殺場で貰い、山手線で持ち帰る時にバケツが倒れ心臓が車内に転がり出して困ったことがある。ナガスクジラのチトクロームcの精製にも成功したが、大洋漁業からの原材料(約200kg?)の保存に苦労して(当時大きな冷房室は農学部応

用微生物研究所にしか無かった)、精製、結晶化とアミノ酸組成の論文1報(3)で研究を断念した。この院生のみの研究グループからは石倉君が修士コース修了とともに去り(西村君の下でRNA研究)、高橋君が赤堀教授から江上不二夫教授(元名大教授、東大教授・三菱生命研究所長を歴任)に代わった1959年に江上先生のテーマ(リボヌクレアーゼT1のアミノ酸配列)を始め、最後は水上さんと私のみになった。江上先生の赴任の時、私は後1年で学位取得が可能と言う事と、修了後は赤堀先生が阪大たんぱく研の助手に採用しても良いと言っておられるとの事で、そのまま研究を続け、上記テーマで理学博士の学位を取得した。水上さんも類似のテーマで医学博士の学位を取得した。1960年には戦後日本で始めて開催の生化学/分子生物学関連の「国際酵素化学シンポジウム」で水上さんがスピーカーで上記4名連記で発表した。私の院生時代は日本の生化学/分子生物学の成長期で、たんぱく質、DNA、RNA、糖質、脂質など何をやっても生物学や医学の新しい発見や進展に結びついた。従って志望者も多く、私の周囲にも、同学年に前記八木君、西村暹君(RNA専門、元国立がんセンター研究所生物部部長)、細田淳子さん(元NASA主任研究員)、次学年には前記石倉君、松原謙一君(ヒトゲノム解析、元阪大細胞生体工学センター教授、元奈良先端科技大教授)、吉川寛君(分子生物学、元金沢大教授、阪大細胞生体工学センター教授、奈良先端科技大教授)、その次に上記高橋君、3年後には大島泰郎君(耐熱性細菌酵素、元三菱生命研研究員、東工大教授)、井上貞子さん

(糖質学, 元昭和薬大教授), 4年後には藤本大三郎君(たんぱく質化学, 元東農工大教授), 中村桂子さん(DNA, 元三菱生命研, JT生命誌研究館館長), 5年後の山形達也君(糖脂質, 元三菱生命研研究員, 東工大教授)など, 後でいろいろな生命科学分野で活躍した人物が大勢いる。院生時代初期にはこの中の数人と「若い生化学者の会」(生化学若手研究者の会)の発足を提唱し, 日本学術会議に公認して貰ったことや, 助手の田宮信雄さん(元東京医科歯科大教授, 東北大教授), 石本真さん(元北大教授)などや他の院生と協議して赤堀教授の後任に先輩の江上教授(終戦前唯一人の卒論生, 当時名大教授)を迎えること, 化学科から独立して出来た生物化学科に進学希望の教養学部の学生のガイダンスに出向くなど, 研究以外の事にも熱心に関わった。現在でも大半の連中と仲良く付き合っている。生物化学科の創設は生命科学の急速な進

歩に伴う進学志望者の増加を見た赤堀教授の素早い判断と政治力によって, 1959年に化学科からの1講座, 植物学科からの1講座, 附置研究所からの2講座で開始し, 1961年に独立の建物が出来, 教養学部からの学生が進学してくる様になった。研究室の雑事に加え, ほぼ毎月1回の合コン, 年1回の桜見物やメーデー, それらの後の飲み会(安価な餃子などの飲茶料理, クジラ料理やロシア料理を覚えたのは院生時代), 夏の無銭旅行などにも熱心に参加し, 青春を謳歌した。残念だったのは佐竹助教授に指導を受けたのは卒論も含め1954~(?), 5年程度で, 後は赤堀教授の監督下自分勝手にやった事であろうか(当時同じ境遇の研究者は他にも大勢居るが)。イオン交換クロマトグラフィーによるアミノ酸, ペプチドの分離やエドマン分解法を始めたのも私たちのグループが本法初演で, その関係の方法論についていろいろ原



写真1. 昭和30年7月22日。Bruxellesに出張される赤堀先生を羽田空港でお見送り。(敬称略、左から) 草間慶一(東大助手, のち静大教授) 小沢均(のち医科歯科大助教授を経て東レ) 亀山忠典(のち金沢大教授) 千谷晃一 八木達彦 赤堀先生のお嬢様 赤堀四郎 丸山芳治(のち東大応微研教授) 近藤洋一(のち群馬大教授) 丸尾文治(東大応微研教授) 佐竹一夫(のち理科大学教授)



写真2. 昭和30年11月12日。来日したソ連の生化学者オパーリンを羽田空港で見送り。左から亀山忠典、小沢均、クズミン（モスクワ大学大学院学生、オパーリンの秘書）、佐山榮子（のち近藤洋一夫人）、水上茂樹、八木達彦、千谷晃一。



写真3. 昭和33年春のピクニック。後列左から野田春彦（のち東大教授）、石本眞、高宮篤（のち田宮博教授の後任の東大教授）。3人おいて丸山芳治、千谷晃一、大島泰郎、前列右から2人目田宮信雄。

稿を書かされた。奨学金、家庭教師に加え原稿料で食べるのに苦労は無くなった。私は1960年3月に学位を取得して4月から阪大たんぱく研に就職したので、それ以降の事は余り良く知らない。

阪大蛋白研時代

1960年3月に東大で無事理学博士の学位を取得し、4月より既に赤堀先生から勧誘のあった大阪大学付置但し日本で初めての全国利用の蛋白質研究所(以後蛋白研)に赴任したが、その年国会が揉めて予算編成が遅れ、正式な発令は6月1日付けになった。4、5月の給料は初代所長の赤堀四郎先生の政治力で関西財界からの基金で作った蛋白室研究所奨励会から支給された様に記憶している。当時の国家公務員の給料は低く、月に10,000円強位では無かったかと記憶している。赤堀先生は私の東大時代の恩師でもあるが、昼間大蔵省の給仕をしながら夜間の神田錦城中学校を卒業し、東大理学部化学科で研究補助員をやりながら当時の千葉医学専門学校薬学科を卒業、味の素K.K.から学資援助を得て東北大理学部化学科に進学、高名な有機化学者眞島利行教授のもとで学位を取得して阪大教授に推挙された苦労人である。元来は天然有機化合物(低分子)の構造決定がご専門の有機化学者であるが、戦後急速に進展した生化学に興味を持たれ、ドイツ、チェコ、アメリカを訪問して研究状況を視察後日本ではじめてペプチド、蛋白質の精製、それらのアミノ酸配列の決定、合成、タンパク質の起源に関する研究などを始められた先駆者の一人である。当時の文部省や学術会議にも顔の効く政治家でもあり、東大理学部に新たに生物化学科を創設したり、阪大に日本で初めての全国利用の蛋白研(初代所長)や基礎工学部を創設したり、阪大総長、理研理事長を勤めたりされ、1965年には文化勲章を授与された。蛋白研は1958年に理学部の建物の中に2部門でスタートし、1960年に独自の建物も完成し10部門付属1センターに増加した。私が採用されたのはその中の蛋白質化学構造部門で、教授は阪大理学部化学科赤堀研で蛋白質の有機化学的研究で学位を取得し、お茶の水大助教授、カルフォルニア大

バークレイ分校ウイルス研研究員を経て就任された成田耕造さんであった。人事は赤堀先生が決められた様で、助手の一人(学外から)が私、もう一人が同じ学年で阪大赤堀研出身(学内から)のペプチド合成化学者の崎山文夫さん(後に教授、所長)であった。全国利用と言う事もあって、研究費(設備、装置、消耗品、教授、助教授、助手に加え研究補助員、高度機器運転者、秘書などの人件費)などは十分以上であったが、その代わり毎年学外からの共同利用者を各部門数名程度お世話しなければならなかった。発足当時院生の希望者は未だ少なかった。ただ一人京大から移籍して来られた血液蛋白質部門の鈴木友二教授の研究室の矢追義人君と言う院生(籍は京大薬学部)が私の研究に参加したいと言って来て、アミノ酸自動分析機のオペレーターであった村上君、研究補助員の榊さん(奈良女子大卒)と共に以後多大な戦力と成った。私の使命は、材料は何でも良いから日本で最初の蛋白質の全アミノ酸配列を決めることであり、最初から新しいものを精製するなど時間的余裕は無かったので、私が東大時代から手がけていたウマ・チトクロームcを材料に選んだ。Sanger法、Edman法、ヒドラジン分解(赤堀法)によるアミノ酸配列決定、種々のプロテアーゼによる消化、ろ紙、イオン交換樹脂カラムクロマトグラフィーによるペプチドの分離などは既に東大で会得していたが、文献を調べ更にゲル濾過カラムクロマトグラフィー、高圧ろ紙電気泳動、ブロムシアン分解などを試みて追加した(本邦初演)。1961年4月には伯父利三の強い勧めで化学科の同級生で無二の親友である北大教授堀内寿郎の三女慧子(東大理学部数学科卒)と結婚し、12月には娘ゆみが誕生した。住宅は戦後伯父が建てた芦屋市の家を3年位と言う期限付きで無料で貸してくれた。就任後約2年間の努力でウマ・チトクロームcのほぼ80%のアミノ酸配列が決まった時点で、Margoliashらアメリカ/イギリスの共同グループでブタのチトクロームcの全構造が決まったとのニュースが伝わり、急遽材料をパン酵母に切り替えて研究を再開し、1963年にその108残基から成る全アミノ酸配列(ヒトと比べ56%同一)を決定し、発表するこ

とが出来た。ほぼ同じ頃東大時代の共同研究者だった高橋健治君のグループもリボヌクレアーゼ T1 の全アミノ酸配列を発表した。技術的には彼は私が開発したものをそのまま利用しているので私どもの結果が日本で最初と見なされ、私は赤堀先生のご期待に沿ったことになる。問題はその論文の著者を決める時に起こった。私は、Titani, Yaoi and Narita を主張し、成田教授は彼が責任者である研究室で、教授(代表研究者)宛の研究費とスタッフを使っての研究だからと言って Narita, Titani and Yaoi を主張した。最終的に赤堀先生の裁定で後者と決まり(4, 5), その代わりに成田教授が努力して私を1) 速やかに助教授に昇進させ、2) 速やかに海外研究の機会を与え、かつ、3) 日本生化学会奨励賞に推薦すると言うことになった。当時研究室の人事は教授の一存で決まったので、1) は早急に実現した(1964年4月)。2) は最初成田教授は彼と同じカルフォルニア大バークレイ分校ウイルス研に行く事を勧めたが、彼と同じところに行くと帰国してから先輩顔をされると思い辞退し、Edman 分解法で高名な P. Edman にもメルボルン大(オーストラリア)に勧誘されたが、「Edman 法の自動分析装置の開発」がテーマだと言う事でお断りし、当時蛋白研に共同研究者として他の研究室に滞在していた右田俊介さん(当時九大医学部助教授、京大ウイルス研助教授を経て、金沢大がん研教授)の熱心なお勧めに興味を持ち、当時の抗体研究の実情を勉強した後、1964年4月よりフロリダ大の F.W. Putnam 教授の研究室で免疫グロブリン L 鎖に相当したベンスージョーンズ蛋白質の構造研究に従事する事に決めた。3) は審査委員で上位にノミネートされたが、やはり上記オーサーシップの問題で次点と成り、次年度にもう一度推薦を出し直すようにとのコメントで成田教授に戻されたが、審査委員からの私宛連絡では、成田教授は知らん振り以後何もしなかったとの事である。上記オーサーシップの問題、奨励賞の推薦問題などで赴任当時良かった成田教授との仲が悪く成り、2度と彼と同じ研究室で仕事はしたく無いと言う気持ちでフロリダ大に出かけた。最初蛋白研からの海外留学の処遇は最初の一年は公務出張(留守家族に月

給全額支給、本人に旅費、出張手当と滞在費が出る筈だがこれらは Putnam 教授負担なので辞退した)、2年目から休職(月給の約60%支給)と言う事であったが、私のアメリカでの年俸が1万ドル(360万円)と知り、成田教授の指示で2年目から無給と成った。当時大学就職後4年の助手の年俸はボーナスを入れて15~20万円程度だったと記憶している(食費に80~90%消費)。Putnam 教授からは航空券(当時片道約200米ドル=72,000円)も立て替えて買ってくれば到着後支払ってくれるとの事であったが、立替払いの貯金がなく航空券を送ってもらった。Putnam 研には約3.5年滞在し、1967年7~8月に貯まった有給休暇を使ってサンフランシスコ、ホノルルで遊びながら帰国し、9月から勤務を再開した。帰国後早速シアトルのワシントン大(UW)医学部生化学教室主任の H. Neurath 教授から手紙が届き、手続きは一切自分たちでやるから、永久ビザを取得して UW の准教授として彼の「Proteolytic Enzymes」研究グループに加わらないかとの勧誘を受けた(当時は申請後最短で2年間アメリカ国外で交付されるのを待たねば成らなかった)。成田教授との仲は以前より更に悪く成っていたので、日本に居ても近々何処かに出て行く事に成ると想像していたので、勧誘を受けることにして赤堀先生に相談したら、いずれ日本に私の職場を作るから、その時には帰って来るようにと言う条件で賛同を得た。Putnam 教授から免疫グロブリンの構造研究は日本で続け無いで呉れとの希望だったので、新しいテーマを探していたら Neurath 教授からシアトルでの私の最初の研究テーマは「メタロエンドプロテアーゼ」はどうか、それでよければ日本で発見単離され市販されている熱耐性細菌のサーモライシンを材料にしたらどうかと連絡して来た。早速長瀬産業 K. K. から取り寄せて純度を調べたらかなり自己消化物を含んでいる事が判明し、構造研究には更に精製が必要な事が分かった。そうこうしている内に、1966年にはパリのソルボンヌ大学で端を発した大学の封建制を抗議する学生運動の波が日本にも押し寄せ、大学では毎日の様に全学連の各派閥学生がヘルメットをかぶりこん棒を持

ち徒党を組んでキャンパスを練り歩き、建物を破壊した。教授側は助教授を含めた拡大教授会を開きその対策を練り研究どころではなかった。1967年春には東大で安田講堂が中核派に占拠され機動隊に排除を依頼するなどの問題が生じ入試を中止した。私は8月に予定どおりアメリカの永久ビザを取得して、蛋白研を辞職して渡米した。当時未だ年金制度は無く、国家公務員には10年以上働くと60歳以降恩給が貰える制度があり、その権利を残しておくか、それとも一時金として辞職時に現金を貰いたいかと聞かれ、後者を選択した。想像以上に多く、その金で渡米後日産のダットサンの新車(数千ドル?)を購入した。

アメリカ生活—Gainesville, FLA

現在は簡単に欧米に行けるが私が出かけた1964年3月当時は結構面倒だった。先ず国家公務員として海外出張に出かける場合は、出張滞在費(給料)が日米どちらから出ようとOfficial Passportを取得して行かなければ成らなかった。次にアメリカの受け入れ先研究機関の長から公式なinvitation letterを送付してもらい、それらとアメリカ大使館指定の病院(関西在住者は大阪住友病院)で撮影した胸のX線写真を持ってアメリカ大使館(関西在住者は神戸のアメリカ領事館)を訪ね、総領事に面接し、反米活動をしないと宣言書にサインの上J-1 Visa(3年間滞在して就労可のビザ)を発行して貰って始めて航空券を購入することが出来た。その片道航空券(羽田-Jacksonville, FLA)が約\$200で当時の\$1=360yensで換算すると約72,000円(円換算すると現在よりかなり高価)で、当時の私の月給のほぼ6ヶ月分に相当した。スポンサーのフロリダ大学Frank W. Putnam教授からは立て替えて購入した時には到着後直ちに払ってやるとの事だったが、私がそんな大金は無いと言ったら、先方から航空券が送られて来た。到着後月給が出る迄の1ヶ月間の生活費をどうしたかは覚えていない。ワイフと娘(1才4ヶ月)は札幌の両親に預けた。海外出張者には日本でドルを最高\$100迄購入出来たが、その資金(36,000円)も無かった。多分利三伯父から借りたのではないかと思う。

途中プロペラ機で3回乗り換えのある羽田-Honolulu-San Francisco-Atlanta-Jacksonvilleの道中も大変だった。英会話が最大の問題で、先ずHonoluluの入国手続きでいろいろ聞かれて苦労した。当時は胸のX線写真(密封されていて、ホノルルで開封)の精査で問題視され帰国させられた先輩も居た。San Franciscoではオレゴン大学に留学し現地で同級生と結婚した妻の従姉妹のハズバンド(パンナム航空勤務)が出迎えに来て下町で夕食をご馳走の上自宅に泊めてくれ、翌日Atlanta行きの便に乗せてくれた。この便ではスチュワーデスに日本で習ったWhat's your destination?では無く、How far are you going with this?と聞かれポカンとしていたら、大分心配してくれたらしく、以後はAtlanta空港でもJacksonville空港でも付き添いを付ける様に手配してくれた。Jacksonville空港にはPutnam研に留学していた九大医学部の富永講師が迎えに来てくれて居て2-3時間かかってGainesvilleのホテルに到着した。Gainesville(市)は典型的なカレッジ・タウンで大学のキャンパスが町の大半を占め、人口が大学および付属病院関係者約15,000人+数千人(市役所、警察、消防、医院、銀行、託児所、小学校-高校、デパート、スーパー、種々のショップ、レストラン、ホテル/モーテル、アパートなどの従業員と土着の黒人)の小さな町である。中心街には4-5軒2階建てのビルがあったが、せいぜい2-300mぐらいで終わっていた。人口の半数以上は黒人で、1963年に暗殺されたJ. F. Kennedyらの努力で1964年7月には公民権法も制定されたが、南部の黒人はおとなしく、大半が下級労働(ゴミ集め、清掃、皿洗い、子守りなど)に従事しており、レストラン、カフェテリア、売店などには客としては現れなかった。バスの座席、海水浴場も差別されて居た(日本人など東洋人は白人扱い)。他には白人でも英語の通じないキューバからの亡命者も多かった(白人扱い)。フロリダ州の標高は200mしかないから、町から外を見渡しても丘陵地は全く見えない。町を出ると隣町迄の大半がオレンジ畑である。街道筋には頻りにオレンジジュースを売るスタンドがあった。一般にオレンジ、グレープフルーツ類は大袋(ブッシュ、20-30個入り)で購入し、

当時 1 ブッシュで数ドルだった。暑いせいも有り (4 月から既に日中 30°C 以上、5~9 月は 1 日 1 時間ほどスコールが降って多少涼しく成る、年間零下に成る日が数日有るかどうかの亜熱帯地) 町に歩行者は殆どおらず、私が最初の 3 ヶ月徒歩で通勤していたら車を停めて乗せてくれた。免許は個人教授を毎週 1 時間 8 回ほど受け到着後 3 ヶ月で取得した (大学に練習用の車で迎えに来てくれて、試験もその車で受けた)。住民の半数は黒人で、到着後直ちに大学の本部で Social Security Number (社会保障番号) 取得の手続きをした。アメリカではこの番号が無いと時間雇い、日雇いを含め如何なる職業にも就くことが出来ない。それから研究の開始である。手紙で打ち合わせどおり私の地位は Research Associate (共同研究員?)、初任給(年俸)は \$10,000 と決まった。これは当時の NIH のポストドク初任給の標準 \$5,000 より遥かに高額で、ポストドクを終えて大学教員に採用された Assistant Prof. ないし Associated Prof. 並みの待遇である事が分かった。当時フロリダ大学に留学していた 20 名ほどの研究者は、日本では教授でもいずれもポストドク並みの処遇だったので私の処遇はダントツだった。海外からの短期滞在者は 1 年間所得税免除、Social Security Tax (10 年以上働いた場合の社会保障年金支給のために徴収) や厚生年金保険 (任意加入) も引かれないので、手取りから引かれるのは健康保険 (任意加入) のみで、物価の安い南部では外食が多くても手取りの 1/3~半分程度で生活出来た。外食と言っても美味しい物は何も無く、自炊のための味噌、醤油などはマイアミの日本食品店から通販で取り寄せないと無かった。私に合った食べ物はケンタッキーチキン (広告に出て来る Sanders 大佐はフロリダ大学の卒業生) ぐらいで、単身の時には頻繁にこれのテイクアウトを食べていた。ビールも結構美味しかったし、コークもフロリダで飲むと美味しかった。到着後 3 ヶ月で九大医学部からの富永講師が帰国する際に彼の古いセミオートのルノーを購入したが、故障が多くて苦勞した。研究テーマは手紙で打ち合わせどおり、当時ロックフェラー研究所で明らかにされた免疫グロブリン L 鎖に相当する Bence-Jones Proteins (骨髄症患者

者の尿に排泄され、患者により電気泳動度などが異なる) のアミノ酸配列の決定であった。患者の尿を加熱すると白濁し、更に加熱すると溶解するという特異性のため、生物物理学に興味を持つ Putnam 教授はその物性研究のため既に数十種類の試料を保存していた。九大医学部の右田助教授、富永講師などを含む数名のポストドク連中がそれらを精製して、抗原性の異なる 2 種の物が有るなど免疫学的研究を始めていたが、アメリカでは構造研究の出来る研究者を見付けるのが難しく、私を勧誘したらしい。従って待遇も良く、高額給料に加え、専任の技術員 (手伝い) として BS の学位を持った Edward Whitley (男) を、アミノ酸分析機など高圧電気泳動装置のオペレーターとして同じく BS の Laurel Avogardo (女、スペイン系?) を付けて呉れた (いずれも南部出身)。最初はこの二人との会話にも苦勞し、何時も聞き耳を立てていないといけなないので帰宅すると頭痛がひどく毎日アスピリンを飲んで居たが、3 ヶ月で Putnam 教授、2 名の技術員とはかろうじて意志だけは通じる様になった。Ed には言葉の面でいろいろ世話になり、毎日昼食を一緒に大学のカフェテリアに食べに行き、食事の種類やら注文の仕方やらを教えてくれた。その他買い物、レストランやら近郊の観光地などの事も教わった。日常お世話に成った方の中に当時慶応医学部細菌学教室助教授で、フロリダ大学に以前ボストンに留学したときの友人が居る斎藤和久先生と奥様で、2 回目の訪米とかで英語も堪能で、毎週末に単身で来ていた日本人を自宅に招待してご馳走して下さった。8 月にはワイフと娘も合流したが、ワイフは東大の指導教官からの紹介状を持って数学教室の主任教授に面会したら 9 月から講義をしてくれと言われ、始めてみたらやはり言葉の問題で悪戦苦闘し、病院の oral therapy の専門医に通った。1 年間で Science に Titani & Putnam, Titani et al. で 2 報 (6, 7), Talmage (遺伝学者) et al. で 1 報 (8) の短編論文を発表することが出来たが、それらが学会で注目をあび、Putnam 教授 (産まれは中西部、シカゴ大卒) は急遽 1965 年 9 月よりインディアナ大学生物科学部の主任に移籍することになり、私も Research Associate、北部は物価が高いと

の事で年俸 20%アップの \$ 12,000 で移籍することになった。車もフォルクスワーゲンの新車を購入し、単身で 3 泊 4 日かけて Georgia, Tennessee, Kentucky 州を経由して Bloomington, Indiana に到着した (約 1,000km のドライブ)。途中南北戦争の遺跡や記念公園などが有り、興味深い旅だった。ワイフは既に数学教室と 1965 年秋からの契約を済ませていたので 1 年遅れて 1966 年夏から合流した。フロリダ生活は (気候が) 暑い、(食事が) 不味い、(言葉が) 通じない、(物価が) 安い生活だったが、思い出すと大変懐かしい。1980 年頃マイアミの全米血液学会に出席の帰途、Gainesville に立ち寄ったが、郊外には GE の工場などが出来、人口も倍増し、中心街には 4 ~ 5 階建てのビルなども出来て結構賑やかな町になっていた。[自伝未完のまま逝去。以後の論文から数点挙げる (9-18)]

文 献

1. Titani K, Ishikura H, Minakami S (1957) *J Biochem* 44, 499-504
2. Takahashi K, Titani K, Furuno K, Ishikura H, Minakami S (1958) *J Biochem* 45, 375-378
3. Takahashi K, Titani K, Minakami S (1959) *J Biochem* 46, 1437-1440
4. Narita K, Titani K, Yaoi Y, Murakami H, Kimura M, Vanecek J (1963) *Biochim Biophys Acta* 73, 670-673
5. Narita K, Titani K, Yaoi Y, Murakami H (1963) *Biochim Biophys Acta* 77, 688-690
6. Titani K, Putnam FW (1965) *Science* 147, 1304-1305
7. Titani K, Whitley E Jr, Avogardo L, Putnam FW (1965) *Science* 149, 1090-1092
8. Talmage DW, Putnam FW, Titani K (1965) *Science* 150, 1485
9. Titani K, Shinoda T, Putnam FW (1969) *J Biol Chem* 244, 3550-3560
10. Titani K, Hermodson MA, Ericsson LH, Walsh KA, Neurath H (1972) *Nat New Biol* 238, 35-37
11. Enfield DL, Ericsson LH, Walsh KA, Neurath H, Titani K (1975) *Proc Natl Acad Sci* 72, 16-19
12. Katayama K, Titani K (1978) *FEBS Lett* 95, 157-160
13. Takio K, Smith SB, Krebs EG, Walsh KA, Titani K (1982) *Proc Natl Acad Sci* 79, 2544-2548
14. Titani K, Walsh KA (1988) *Trends Biochem Sci* 13, 94-97
15. Nakamura T, Takio K, Eto Y, Shibai H, Titani K, Sugino H (1990) *Science* 247(4944), 836-838
16. Yamauchi E, Titani K, Taniguchi H (1997) *J Biol Chem* 272, 22948-22953
17. Matsubara M, Hayashi N, Jing T, Titani K (2003) *J Biochem* 133, 773-781
18. Hayashi N, Titani K (2010) *Proc Jpn Acad B* 86, 494-508 [Review]

千谷晃一先生ご略歴：

- 1930年 東京府に生まれる。
1948年 (旧制)府立高等学校高等科1学年修了
1953年 (新制)東京大学教養学部理科二類修了
1955年 東京大学理学部化学科卒業
1960年 東京大学大学院化学系入学院生物化学専攻
博士課程修了
1960年 理学博士取得
1960年 大阪大学蛋白質研究所化学構造部門助手
1964年 大阪大学蛋白質研究所化学構造部門助教授
1964年 米国フロリダ大学医学部生化学教室研究員
1965年 米国インディアナ大学生物科学部研究員
1976年 米国ワシントン大学医学部生化学教室(研究)
准教授
1977年 米国ワシントン大学医学部生化学教室(研究)
教授
ハワード・ヒューズ医学研究所主任研究員
(兼務)
1985年 藤田保健衛生大学総合医科学研究所医高分子
学部門教授(2年間ワシントン大学教授と兼
務)
1986年-1992年 理化学研究所国際フロンティア研究
システム老化研究チーム・リーダー(兼務)
1999年 藤田保健衛生大学総合医科学研究所所長代行
(兼務)
2000年 藤田保健衛生大学総合医科学研究所教授退職
藤田保健衛生大学名誉教授
2012年 逝去 享年82歳



(本稿の編集に当たっては全般にわたり八木達彦先生に多大のご協力を戴きました。この場をお借りして感謝いたします。編集委員会)

日本蛋白質工学会ニューズレター Vol. 9 - 2 (1996)

会長に就任して

藤田保健衛生大学総合医科学研究所 千谷 晃一

5月16日の理事会の席上、前会長次田皓さんからご推薦頂き、理事会の承認を経て、年次総会で次期会長をお引き受けする事に致しました。その上で、副会長として、渉外、会計、庶務担当を大高桑郎さん、総会担当を三浦謹一郎さん、研究会担当を京極好正さん、年会担当を森川欧右さん、広報担当を田中信夫さんをお願いしたところ、全員から御快諾をえて大変心強く感じて居ります。この方々にご援助を頂きながら、また理事や一般会員の方々のご意見も取り入れて、今後少なくとも1期2年間、場合によっては2期4年間、日本蛋白質工学会の運営、活動に努力したいと考えて居りますので、皆様くれぐれも宜しくご協力の程お願いします。

この学会も設立以来約8年を経て、これまでの池原森男、次田皓前会長、その他のの方々のご尽力と努力により、設立の主旨に沿って、活発な活動を続け、ほぼ基礎は確立されたものと信じております。今後も基本的には、ほぼ同じ路線を踏襲して進めて行きたいと考えていますが、若干新しい試みも企画したいと希望しております。そのひとつに、日本生化学会、日本分子生物学会、日本生物物理学会など既存学会や、蛋白質構造討論会、構造生物シンポジウム、生体分子の構造と機能に関する討論会などの既存研究集団と連絡を密にして、合意が得られれば合同年会、ワークショップなどを企画したいものと希望しております。良い企画があれば、事務局ないし私宛ご遠慮無くご連絡下さい。現在企画が進行中のものとして、1999年12月にハワイでアメリカのProtein Societyと我が国の蛋白質科学者との合同集会“Protein Society Pacific Rim ‘99—Proteins in the Next Century”（仮名）が有り、日本側は、本学会が中心となり関連諸学会と連絡をとって、組織委員会を設立する予定であります。

本学会の設立の主旨として、無理して会員数を増やさないという暗黙の了解があり、これまでその主旨に沿って運営してきましたが、私の考えでは、もう少し、例えば現在の会員数300名強を400-500名程度に増やせれば、年会参加者も常時300名程度にな肌依然小学会ではありますが、よりレベルの高い幅広い活発な学会活動が期待出来るのでは無いかと希望しております。このためには、既存会員による近辺の若い研究者の入会勧誘をお願いします。また、前会長の次田さんの任期中に設置された、本学会がマンネリに陥らないためにはどうしたらよいかを考える将来問題小委員会の活動も、近く是非実行に移したいものと希望しております。

来年の年会は、5月に大阪で森川年会会長のお世話で開催されます。会員多数の参加とレベルの高い発表を期待しております。全会長の皆様、宜しく本学会の今後の発展のため、ご協力をお願いいたします。

日本蛋白工学会ニューズレター Vol. 11・4 (1998)

会長を辞任するにあたって

藤田保健衛生大学総合医科学研究所 千谷 晃一

1997年5月福岡で開催の第8回年会の際に選出されてから今年9月長岡での第10回年会まで、2年有余にわたり本学会の会長を務めさせていただいた。その間多くの方々、とくに事務局を担当された副会長の大島さん(総務)、田中さん(広報)に加え、高橋さん(会計)、有坂さん(渉外)、また第9回年会、第10回年会(第49回タンパク質構造討論会との合同年会)の世話人を担当された森川さん、三井さんなど多くの副会長、幹事会メンバーの方々にいろいろご協力賜り厚く御礼申し上げます。

この2年有余の間に本学会の運営、活動面で特に検討の対象になった問題として1) アメリカのProtein Societyとの合同年会の可能性、2) タンパク質構造討論会との合同年会の可能性、3) 将来問題検討小委員会(熊谷委員長)の活動開始がある。1)の問題はこれまでProtein Societyの会長を務めたDr. David EisenbergやDr. Mark Hermodsonから可能性に関する数回の打診の後、第8回年会に特別講演者として来日したDr. Brian Matthewsから、個人的に開催日、場所、会の構成に関する具体的な提案があった。幹事会で数回にわたって検討した上、日本側のタンパク質科学者を網羅した組織委員会のメンバーまで検討の上、こちら側から正式にProtein Societyに提案したが、先方の理事会で否決されてしまったのは至って残念である。最近、先方の財政的問題から正式の合同年会は当分無理であるが、日本のタンパク質科学者の主催する国際会議を公式に後援しても良いとの連絡があり、今後大島新会長を中心にその種の国際会議の開催を引き続き検討することになる。2)の問題は長岡技術科学大学の三井さんが1998年度の本学会年会とタンパク質構造討論会両者の世話人を委嘱されたことから急速に具体化し、三井さんの多大のご努力で実現するに至り、大変好評であった。来年度も阿久津さんが本年度とほぼ同じやり方で両者の合同年会を横浜で開催されることが決定し、近い将来には両者の融合も検討されるに至っている。3)次田前会長の頃から、年会のあり方、他学会との関係、会則の変更などの問題を含めて、本学会の活性化を図るための検討の必要性が重要視されていたが、やっと一昨年から将来問題検討小委員会が熊谷委員長を中心に活動を開始し、具体的な報告書を作成して下さり、本年度の新旧理事会や合同懇談会でもいろいろ討議された。この種の将来問題の検討は本会の発展のため恒常的に必要であることが強く認識され、今後そのための恒常的委員会が発足することになっている。

1986年4月に少人数の研究會として発足し、翌年秋から正式な学会になって早くも11年になる。初代会長の池原さんや二代目会長の次田さんは、それぞれ会長を2期4年間務められ、国際会議Protein Engineering 1989の開催を含め、本学会の設立と基礎固めに多大の尽力をされた。三代目の私はお二人の築かれた路線を踏襲したに過ぎない。会長就任に際して、国内外の他学会との合同年会やワークショップなどの開催など若干新しい試みを提案したが、実行

に移されたのは三井さんのご努力によるタンパク質構造討論会との合同年会のみになってしまった。500名程度の会員への会の拡大も提案したが、特別な努力もせず2年間が経ってしまった。これらの諸問題は本学会の今後の在り方などの問題と共に、大島新会長を中心とする若い次期執行部に是非引き続き検討して頂きたいものと希望している。

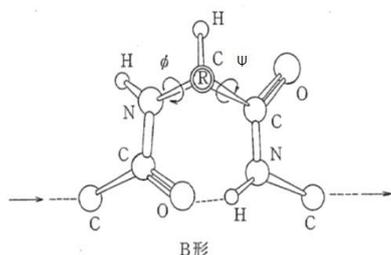
思い出（〔I〕大昔と〔II〕その後）

坪井正道（つばい まさみち）

〔I〕ポリペプチド鎖のコンホメーションと水素結合

これは、古い古いお話である。終戦直後の暗い世の中、暗い学会での話である。しかし、私にとっては、ようやく参加を許された世界と、歩調をあわせることが出来た、楽しい思い出話である。その思い出話は、一度「回想の水島研究室」[1990年共立出版]に寄稿したのだが、現在のタンパク研究者の大部分に読まれていないし、この本はすでに絶版らしいので、かなりの部分あのまま、重複をいとわずここに書かせていただくこととする。

私の水島研究室在籍期間（1946年から1954年まで）は、専ら表題の研究を行った。



その目標は、水島-島内の「B形」ペプチド鎖モデルが果たして実在するか否かを、はっきりさせることであった。この構造モデルは1945年、第二次大戦終了直後に出現したもので、私が卒業研究の学生として配属されたときには、もう既に存在していた。

その時、島内先生（当時助教授）からきかされた話によれば、この考えの背景は1932年以來の水島研究室における分子内回転の研究結果であった。すなわち、「C-C、C-Nなどの単結合の両側の基は、互いに自由回転をしているのではなくて、トランス形（分子内回転角180度）とゴーシュ形（分子内回転角プラス/マイナス60度）とに安定位置を持つ」という結論である。

「これは今後、鎖状高分子のコンホメーションを論じ、研究していく際の重要な指針となるであろう。終戦を転機として目を生物学的分子に向け、この考えをポリペプチド鎖に適用した結果がこの提案となったのである。B形モデルでは、単結合C-NおよびC-Cのまわりの分子内回転角φおよびψが、それぞれプラス60度およびマイナス60度（どちらもゴーシュ形）となっている。今のところ、検証すべき実験結果はない。それで、これからこのモデルをめぐって実験を蓄積していこう」という次第であった。

学部卒業研究の題目として私に与えられたのは、「赤外線吸収」で「分子が水素結合をつくると、その赤外スペクトルがどう変わるかについて、過去の文献を調べることから開始するように。水素結合は、分子内回転で上下するエネルギー値にほぼ匹敵する安定化エネルギーを持つが、水島研究室としては比較的新しい題材だからそのつもりで・・・」というような話であった。赤外スペクトルによる水素結合の研究は、既に戦前にもあって、化学教室の図書室に何日か籠ることによって、かなりの実態をつかむことができた。また、その頃（1946年）日比谷に小さい図書館が開設され、アメリカから科学雑誌が来始めていた。

戦争中の空白を埋めるべく、島内先生はよくそこに通われていたが、ときどきさそわれて、おともした。ここでつかんだことを、早速、研究室のコロキウムで話すはめになった。

そこでは、話の一区切りごとに、水島先生の質問的発言があった。これに対し、島内先生の解説的発言があり、水島先生のまとめ、激励的コメントがこれに続いた。こうして、はやくも印象付けられたのが、島内先生の勉強の深さ、そして両先生の名コンビぶりであった。

話は戻って、私の学部卒業実験は、ガラスプリズム分光器を使って O-H や N-H の伸縮振動の倍音領域（波長 1.5 マイクロメートル付近）で行うことになった。光源としては映写機用のタングステンランプ、検出器が一個あてがわれた。そこでまず、研究室にストックしてあったエポナイト板と、秋葉原で買ってきた L 形金具とを使って、熱電対を収納する小箱を作った。これを読み取り顕微鏡（プレート上の輝線を鉄の輝線を標準として定める機械）の鏡筒に取り付けて、全体を分光器のカセットの位置にセットした。読み取り顕微鏡のマイクロメーターを使って熱電対入りの箱を横にすべらせて、波長の掃引ができるようにしたのである。

ここであてがわれた分光器は、プリズム分光器の王様のようなもので、一辺 20 cm ほどもある 60 度プリズム 2 個、鏡付き 30 度プリズム 1 個を備えたリトロ型、光は往復で合計 5 個の 60 度プリズムを通過することになる。カメラレンズの焦点距離が 3 メートル以上あって、これが水島研究室の第二暗室（225 号室）の廊下側の壁際を全部占領するような形に置かれた。これはもともとラマン分光用に設計されたもので、ナトリウムランプを光源にすると、D 線が、3 ミリほど離れた 2 本に分裂して見えた。当時、もう一つの暗室（207 号室）には、さらに四、五台の分光器がおかれていて、E とか、F とか、J とかという名称で呼ばれていた。どれも巨大なガラスプリズムを使った明るい分光器で、暗幕のかげで水銀灯がまぶしく、これを冷やすための扇風機があちこちで唸り、ラマンスペクトルのための長時間露出撮影が昼夜兼行で進行していた。まさに、プリズム分光器の王国に来た感を深くしたのであった。

さて、私は、あてがわれた大分光器を、近赤外、1.5 マイクロメートル付近にセットしてゴクロホルムの吸収スペクトルを掃引したところ、倍音や結合音の吸収帯が数本、あたかも吸収線のように鋭く出現した。メタノールを四塩化炭素に溶かして測定にかけたところ、水素結合をしていない O-H 基の吸収帯が極めて鋭く出現し、そのかわりに、これまたおそろしく幅広い水素結合中の O-H 吸収帯が、つぎの C-H 吸収帯近くまでひろ

がっているのが観測された。グリシンの結晶を薄くけずって入口スリットにはりつけたところ、奇妙なかたちのはばひろい N-H 吸収帯がみられ、これをエステル化すると、もうすこし「まともな」N-H 吸収帯がみえた。

大学院に進んですぐに、私は一つの提案を行った。ペプチド結合の両端にメチル基をつけて非極性溶媒に溶けやすくした化合物、N-メチルアセトアミドについて研究室の諸方法を適用しては如何、という提案である。水島先生は直ちにこれを採用して下さって、東レの真弓・岡野両博士に試料調製を依頼して下さいました。これが水島研究室における、ペプチドの極性、電子構造、そして振動の解析を推進する材料となったのである。

私自身は、大学院の最初の仕事として、新しい赤外分光計を制作した。水晶の 60 度プリズム、2 つの凹面鏡、変更角を一定にするための平面鏡などが既に用意されていて、別の小型可視部分光器のプリズム回転装置を外して流用してよいという話だった。しばらく 2 階の実験室と地下の金工室との間を往復して、甚だ不格好ながら結構機能は果たす 3 マイクロメートル領域分光器をでっち上げた。これには絶えず島内先生の細かい配慮があり、何か障害にぶつかる度に必ず何らかの解決策を持ち出して下さったものである。また、そのころの研究室には、様々の金属材料やゴム板、エポナイト板、金工資材等が豊富にストックしてあって、敗戦で疲弊し切った国の大学というイメージからはほど遠かった。もっともストックの中には、空から降って来た不発弾などもあった。焼夷弾の外壁は、ひどく部厚いが細工しやすいやわらかい金属できていて、大いに利用のしがいがあったのである。

ここでつくり上げられた分光計はその後 4、5 年大いに活躍することになる。ただし、この測定は容易ではなかった。ひどく時間と労力と忍耐とを必要とした。冬でも一切暖房なしで一日中暗室に閉じ籠もり、分光器の入り口シャッターとガルバノメーターのガラススケール板との間に座り込んで、1 波長ごとにシャッターの開閉をくりかえし、赤外線強度を定め、ノートに書き込んでいかねばならなかった。赤外線検出用の熱電対のまわりの

気温はどうしても微妙にかわるから、ガルバの目盛りは絶えずドリフトする。誰かがドアを開けたりとすると、スケール上の扇形の映像がたちまち横の方へ飛んでいってしまう。

この装置を使って一年ほどの間に、前述のN-メチルアセトアミドと δ バレロラクタム（これも水島先生を通じて東レの星野・由本両氏から恵与されたものであった）との比較などから、かなり重要と思われる結果を得た。その頃続々と出現してきたこの分野の文献によれば、このことに誰も気付いていない。このころからG・B・B・M・サザランド（後に私の留学先となった）という著者名がよく目にとまるようになったが、この人の報文にもこのことは書いてない。これはどうしてもここで論文を書かねばならない、と強く感じた。未だ会ったことのないこの人々を意識し、一種の焦りに駆られて一心に英文を綴ったのを思い出す。第1報を書き上げるのには3ヶ月かかった。水島先生は、これが真っ黒になるまで手を入れて下さった。第2報は1ヶ月で書き上げ、真っ黒になり方がやや減った。水島先生は「前のに比べてだいぶ進歩した。英語がうまくなったというよりもむしろ論理の運びがしっかりした。」これは大変な励みとなった。この時、水島先生から「英語の報文を読みながら、これは使えるなどと思われる言いまわしにぶつかったら、すぐにノートに書いておくといい」という忠告があった。別に分類などの必要はないのであった。どこかでみたなと思ってノートをめくると意外にすぐ望みの言いまわしが、見付かるのであった。この私の“処女作”2編(BCSJ)は果たせるかな、反響があった。間もなくサザランドさんが『アドバンセズ・イン・プロテイン・ケミストリー』中の総説に引用してくれたし、後年バンフォード・エリオット・ハンビーは、『合成ポリペプチド』という本の中に私の報文から図を複製し、1ページ半をさいて私の“発見”を詳細に紹介してくれたのである。

ペプチド1個を含む分子が片付くと、次は2個含む分子である。「アセチルアミノ酸N-メチルアミド」と総称される化合物をいろいろつくって、非極性溶媒中で赤外スペクトルを調べたらどうだろ

う、これは冒頭のB形モデルの有無判定とその性格付けになるはずである。これも私の提案だったつもりであるが、その後数年間、水島研究室配属の卒研究生が何人も投入される大プロジェクトになってしまった。これには有機合成の能力が必要であるが、後に富士電機に就職された杉田忠男博士がその才能をいかしてこの面で中心的役割を担当された。そのほか、左右田礼典、加藤栄三、黒崎和夫、又賀 昇、吉本敏雄、荒川鉄太郎、浅井正友の諸氏、後にそれぞれの分野で活躍されることになる諸氏であるが、皆一度このプロジェクトに参画されたのであった。その結果、「アセチルアミノ酸N-メチルアミド」はどれも非極性溶媒中の希薄溶液では、「B形」に相当する分子内水素結合をつくることだが、多くのため押しの実験を通じて、はっきりした。中でもアセチルプロリンN-メチルアミドは、特にこの形を取りやすい。それはC-Nのまわりの分子内回転角 ϕ が、既にプラス70度（ゴーシュ形）に固定されているからであろう。これらの成果は、アメリカ化学会誌（いわゆるJACS）に7報、Nature誌に2報、その他で合計10報余りの報文として公表されている。これらの報文は、今読みなおしてみてもなかなか面白い。しかし残念ながら、その後の蛋白分子構造研究の主流にはならなかった。

よく知られているように、1951年、L・ポーリングが α らせん構造を提案し、その後に出てきた多くの実験を通じて、次第にこれが主流を占めた。「B形」モデルが蛋白構造において果たすであろうと夢見た役割は、実際にはこの α らせんが果たすことになってしまった。ただ、面白いことにこの α らせんは、 ϕ がマイナス54度、 Ψ がマイナス70度で、もう一つのゴーシュ・ゴーシュ形に近いのである。

ともあれ、この「B形モデル」は、戦後混乱期のわが国の化学者に、ポリペプチドの構造という重要問題をめぐって、先端を行く世界の化学者とあゆみを共にする機会を与えたという点に功績が認められると思う。当時これはじゅうぶん世界の化学者の考慮の対象となったのである。例えば、1950年にブラッグ、ケンドルー、ペルツが英国王立協会誌に発表した論文中には、水島・島内・坪井・杉田・

加藤のネイチャー誌(1949年)の報文が引用され、27b構造という名のもとに討論されている。1956年頃には、コラーゲンの構造を考えていたクリックとリッチがこの構造を話題にしていた。さらに、ずっと後になって蛋白結晶学が発展してきてからも、ポリペプチド鎖の折り返し点などに時々B形モデルそっくりのものが見いだされている。例えば、サーモライシンの26番目のトレオニン残基近傍は、まさに「B形」(ϕ プラス60度、 Ψ マイナス60度)をとっている。それ故、水島・島内の提案は今でも生き残っているといつてよいのである。

「アセチルアミノ酸N-メチルアミド」の研究は、水島先生の定年(昭和34年3月)の時まで続いた。その後、島内研究室に引き継がれたようである。今でも島内研究室出身者(例えば原田一誠教授ら)の報文の中などで、時としてお目にかかることがある。

私自身は、大学卒業後間もない時期にもう一つ、「3成分系による水素結合の研究」というものを開始した。これは島内先生の提案で、四塩化炭素など無極性溶媒中に、プロトン供与体(例えばフェノール)とプロトン受容体(例えばエーテル)とを溶

かして赤外スペクトルを測定し、O-HやN-Hの伸縮振動吸収帯の位置や強度が溶液の濃度や温度でどう変わっていくかを定量的にみていく、という仕事であった。これも5、6年の間に発展し、トロポロンだとか、生体活性分子なども含めて、いろいろのデータが蓄積された。プロトン供与力の強いものから弱いものへの順列だとか、プロトン受容力の系列だとかをこしらえることもできた。これは一部、水島先生の英文著書『インターナル・ローテーション』などにも引用されている。

[I I] 偏光赤外と「ラマンテンソル」分子生物学的手法

蛋白分子の研究に、私が終始かじりついてきた装置は赤外分光器とラマン分光器であった。しかし、単に、タンパク分子の赤外スペクトル、あるいはラマンスペクトルを測定して、結果を「解析」という仕事をしてきたわけではない。常に入射光は偏光とし、試料からの出射光も、その波長、強度だけでなくその偏光特性をも精査するという方針をとってきた。これは必ず資料の分子構造に結



写真1. 1958年 水島研究室
 前列中央 水島三一郎先生 その左 市嶋勲先生(助教授)
 前から2列目(左から)
 鈴木功、島内武彦先生(助教授)、林道郎、土屋荘次、森脇隆夫、鐸木茂子、平川(山口)暁子
 後列左から 京極好正、坪井正道、福島邦夫、中川一朗

びつく。このような測定、解析は私がポスドクとしての研究を開始した1950年頃には珍しかった。特に高分子タンパク質にもっていく仕事は皆無だったとおもう。

私は1955年ミシガン大学に留学したが、その時にも、早速この処方をもちこんだ。当時そこにいたGBBM サザランド教授(私の、上記” 処女作” 2編BCSJをみとめて、彼のProtein Chemistryの総説に引用してくれたひと)が与えてくれたテーマがなんとDNAであった。当時(1955)はワトソン/クリックのモデルが発表された直後で、どこの大学も大騒ぎであった。ちょうど、ワトソンがミシガン大学にやってきた。講演のあと、1対1で、話をきくことができたのは、非常に幸いであった。

よいサンプルの入手方法、試料の周辺の湿度(A形75%、B形92%)調節の重要性、等等親切丁寧に教えてくれた。私は早速、赤外試料の周辺空気を望みの湿度に保つ装置を設計、製作した。これを用い、NaDNAの偏光赤外スペクトルを測定し、同時にDNA成分:塩基やデオキシリボース、リン酸などの偏光赤外スペクトルをも測定し、それらを組み合わせてDNA分子構造をでっちあげた。

結果は、実質的にはワトソン/クリックのモデルとあまり変わりがなかったが、詳細、特にリン酸基の配置にはかなりおおきな変更をしめた。サザランド教授は大変喜んで、新案の湿度調節赤外セルから始めて全貌を、Proceedings of the Royal Societyに送ってくれた。これは、英国の王立協会、当時はここに発表された論文は、権威あるものとされていたようで、おかげでその後の私の研究生活の国際化にもプラスしたようである。なお、この留学前後には、同様の手法で、合成ポリペプチドとか、セルロースとかの構造研究も手がけ、その関係での友人も国内外に増えてきた。

あれは1960年の夏少し前、私は突然、東大薬学部、薬品物理化学講座担当の準備を始めるよう要請された。あのとき、[決定]の報をお持ちくださったのは、伊藤四十二学部長、浮田忠之進教授であった。私にとってはまったくなんの前触れもなかった突然の御訪問であった。「薬を意識しないでよい、とにかく薬学部の学生に物理化学を教え、そし



写真2. 海外学会で発表するので大はりきり

てなかりたいとおりの研究をして下さい」という極めてあたたかいご厚意が伝えられえられた。当時、私は、理学部島内研究室で赤外、ラマン、振動分光学関係の基礎的、物理学的分野を開拓すべく構想をねっていた。この話をきいて私の同級生は言下に、それはもうやめた方がよさそうだつづやいたが、私もそう思った。

構想の練り直しは決していやな仕事ではなかった。構想の中心にきたのは、もはや、小さい生体分子でなく、生体内で、活躍している生体高分子そのものであった。タンパク分子構造のX線回折はどうか? 早速当時阪大仁田研から物性研にきておられたその方面の権威の先生に何回も時間かけて教わった。原理も方法も十分理解できたが、実行はかなり難しそうだと感じた。たまたま当時会ったMITのアレキサンダーリッチの話: 学生にタンパク結晶のX線回折のテーマを与えるときには、「3年かかっても結果がでないという事態になってもがまんでできるか?」ということにしていると。幸い、当時スイスで鉱物の結晶学的研究をしておられた飯高洋一博士が初代助教授として迎えられ、薬学部の諸先輩のご厚意で研究費が調達され、

1963年エンメイン $C_{24}H_{26}O_6$ の分子構造決定にこぎつけた。これはワイセンベルグ写真の目測と、記憶容量や計算速度が今とは比較にならないほど低いコンピュータ(PC2)とに頼り、夏目柔隆博士の化学的洞察を最大限に使ってやっとたどりついた結果であった。当時のわれわれとしては、いわば、胸突き八丁を体力限界ぎりぎりでのぼりつめた頂上といった感じであった。これにたいしては、[東大薬学部]がX線構造解析法導入に成功し、 C_{24} という大きい分子の構造決定をなしとげた、といったような賛辞がきこえてきた覚えがある。事実、これは生まれて間もないわれわれの学部の一大協力事業であった。飯高博士はやがて(1967年7月)独立されて薬品物理分析学講座を担当され、きわめて多種多数の医薬品の分子構造をきめられた。タンパク構造解析にも成功されはじめている。

われわれのこれら新講座出身の三井幸雄博士のインターフェロン構造解析、森川耿右博士の諸タンパク構造解析はよく知られている。

新講座出発で、がたがたそうこうしているとき(1961年)、私はおもいがけなくもNIH(アメリカのNational Institute of Health)から研究費をもらえることになった。高分子の核酸タンパクの赤外はアメリカでは誰もやっていないから、NIHに申請すれば通るだろうとあって、そのノウハウをおしえてくれた人がいたのである。それに従って、何か月も推敲に推敲をかさね、シングルスペース二十数枚のタイプ印書をでっちあげて、NIHに送った。申請書のおわりに、審査してくれそうな研究者6名の名前を書いておいて、そのあと、それぞれに「こうゆう物を申請したからよろしくたのむ」という手紙を送っておいた。しばらくあとで、そのうち3人から肯定的な手紙がきた。やがて、3年間5万ドルという研究費が与えられた。これは申請内容に従って高分子タンパクにも使えそうな高性能の赤外分光光度計の購入にあてた。3年目に、また張り切って膨大な報告書を送ったところ、NIHから研究者が一人飛行機に乗って実験室の視察にやってきた。朝から夕方まで、終日の諮問視察討論に合格したとみえ、そのあとまた3年間5万ドルが与えられた。

あのころ、もう一つの幸運があった。ジョウズホプキンス大学から6か月(1964年9月~1965年2月)の客員教授の依頼がきたことである。当時高分子タンパク核酸関係の有名な研究者がおられたところで、しかも理学部でなく、薬学部的(?)のところであった。まだ、日本で新講座発足が軌道に乗ったともいえない時期であってきがひけたが、教授会の許可が得られたので出発した。幸いであったのは、私の東大理学部時代には学べなかったいろいろの蛋白関係の実験手法、電気泳動とか 3H シンチレーションとかを実地に自分の手を通じて学ぶことができたことであった。ところが、皮肉なことに、東大薬学部に戻って少しあとで、研究にラジオアイソトープを使用することは一切中止という教授会決定があった。ラジオアイソトープは地球上どこにもっていても、けっして消すことはできない、次世代の世界人類、次次世代の人類、・・・と代を重ねるごとにがんの発生は少しずつ、あるいは急に、増えて行って、決して減ることはない、その方向にはただちに防止策を講ずべきだ、これには私も勿論賛成した。当時11台あった 3H シンチレーションが全部廃棄された。そういえばジョンスホプキンスでも、ラジオアイソトープの危険性について世間が無知で困るといったつぶやきの雰囲気をししばしば耳にしたことであった。

さて、いよいよ新研究室が発足して、定年(1986年)までになにをしたか?タンパクの構造化学、タンパク構造のゆらぎ(63報)、核酸の構造化学(40報)基礎的のものとして分子内運動、非経験的分子内力場、共鳴ラマン効果と励起分子のポテンシャルなどとなっている。これらの仕事はみな英文で発表(Natureに8報、Scienceに4報、J. Molecular Biologyに15報、・・・)し、国内は勿論、欧米の研究者と常に連絡をとりつつ、平行併行的に進めてきた。多くの国際会議も参加または主催した。これらでは楽しさと平行して、難問解決の苦労も経験した。

そのおかげ(?)か、定年後も仕事をする場所が得られた。明星大学理工学部、オハイオ州立大学、いわき明星大学理工学部、ミルオウキイのマーケット大学、ペンシルバニア州立大学、岡崎の分子研、

カンザス市のミズリイ大学、オタワのナショナルリサーチカウンシル、コーヴァリスのオレゴン州立大学、シアトルのワシントン州立大学、カナダのブリティッシュコロンビア大学、其他イギリス・フランス・イタリーの各大学等。講義は得意(?)のラマン赤外ですませた。実験室、滞在費(時には旅費も)、そして若干の研究費があたえられた。実験はほとんど全部自分の手で行なった。東大教授在任中と正反対で、むしろ逆にそのの学生さんの実験のお手伝いを楽しんだことも多かった。余暇には依頼の原稿(大部分英文)を書いたりして、う

かうか過ごしている内にいつのまにか 25 年ほど(?)が過ぎた。

2013 年 7 月、東大薬学部時代の学生さんたち 40 人が集まって私の米寿を祝ってくれた。バイキング形式で、わいわいおおさわぎであった。40 人がひとりひとり思い出ばなしをしてくれた。「坪井先生はなんにも教えてくれなかった」などといういまさら間に合わない反省もさせられた。当日最後におこなった私のあいさつをここに添付させていただきます。

今日は私の米寿ということでお祝いくださり、皆さんお顔を見せてくださりまして誠に有難うございます。

1986 年定年退職し、皆さんとお別れしてから今年 2013 年で 27 年、東大薬学部在職期間とほぼ同じ年月がたってしまいました。この間、いったいなにをしてきたかのご報告ですが、一口に言って、ラマン分光を続けてきたのです。ご承知のとおり、東大薬学部在職中さんさん皆さんとラマン分光をやってきたのでした。そして、当時としてはかなり面白い実験結果を出したものでした。しかしちょうど定年退職直後ぐらいから、世の中により装置が出回りはじめ、全自動短時間で蛍光を避けてよいスペクトルが撮れるようになりました。測定をやり直してみても、皆さんに苦勞かけて悪かったな、と感じることもありました。しかし、そのたびに、そんなことには全くめげずに、NMR その他に転進、業績を上げておられるのを拝見、よろこんだものでしたが。

ところで、私は、ラマン国際会議のステアリングメンバーシップが続いていたこともあり、ラマンをつづけてきました。ただしそこでは、ラマンスペクトルではなく、ラマンテンソルの研究という形にしました。ご承知のとおり、ラマン散乱は、入射光のベクトルとラマン光のベクトルの関係を示すテンソルに依るものですから。これで、今日までに 60 報ほどの論文を書きました。最近、日本学士院からの依頼でそのまとめを書きましたので、それをみなさまお持ち帰りいただきたいと存じます。

同時に、ラマン測定が楽になったので、生物試料の *in situ* も大分やりました。緑膿菌につくバクテリオファージ Pf1 の全構造を決めた論文を同封しますので見てみてください。X線屋さんがやるように、clash elimination ついで energy minimization もやっています。Pf1 は長年英国 Cambridge やアメリカ NIH で X-ray が試みられ最後までいかなかったものです。最近 NIH で私の座標を使いたいが、といつてきたりしてます。

以上で私のご報告を終わります。

末筆 みなさまのますますのご健闘をお祈りします。

坪井正道

文 献

1. 坪井 Bull.Chem.Soc.Japan **22**, 215,255 (1949)
処女作
2. Sutherland, Tsuboi, Proc.Roy.Soc., **237**, 446
(1957) DNA の分子構造
3. 水島、島内、坪井ほか Nature, **166**, 406 (1940),
269, 2058 (1952)
J. Am.Chem. Soc. **74**, 4739 (1952); **75**, 1863
(1953); **76**, 2479, 6003 (1953); **79**, 5357 (1957);
81, 1406 (1959) ポリペプチド鎖の B 形モデル
4. 佐藤、飯高、坪井、三浦ほか、J.Mol.Biol., **16**, 180
(1966) RNA の分子構造。
5. 中西、坪井 ほか、J.Mol.Biol., **64**, 363 (1972);
70, 351 (1972); **75**, 673 (1973)
77, 605 (1973); **83**, 379 (1974) 蛋白構造のゆらぎ

坪井先生ご略歴：

- 1925 年 東京に生まれる。
- 1947 年 東京大学理学部化学科卒業
- 1949 年 東京大学理学部助手
- 1952 年 東京大学理学博士
- 1959 年 東京大学理学部助教授
- 1961 年 東京大学薬学部教授
- 1984 年 東京大学名誉教授



1984 年 7 月撮影

タンパク質研究の展開と延長

吉田 賢右 (よしだ まさすけ)

研究の展開期と延長期

自分の研究の経過を振り返ってみると、核心をつく画期的な発見があり理解が急速に進む「展開期」と、発見について詳細な調べを進める「延長期」があったように思う。延長期には、何をやればいいのか何ができるのかわかっているし結果も必ず出るので、論文がコンスタントに出る。しかし、展開期とくらべると、延長的な細かいことをやってるな、と周りは思うようになるし、研究費の調達もだんだん難しくなる。自分でも次の新たな展開の手がかりが見つからないか、と焦りを感じたりする。ずっと展開を続けることができればいいのだが、たいていはそうもいかない。それは自分の能力や研究対象の性質だけでなく、学問の発展段階あるいは「時代」がかかわる。バイオ研究にはいろいろな分野があるが、分野によって展開の時代の訪れが違う。延長期にある分野では、地道な知識の集積をすることになる。多くの場合、延長期がなければ次の展開期もない。したがって、延長期の研究に参入するのも意味があるだろう。しかし、できれば展開期の分野で新発見にわくわくしながら研究してみたい。さらには展開期を自分で切り開いてみたい。

タンパク質の研究

私は、生物の起源や進化に興味があった。しかし、半世紀前、私が研究分野を選択するころは、進化を分子的に深く研究することはほとんど不可能だった(L. Pauling の分子進化の考えはあったが、実際にできることはグロビンやシトクローム c のアミノ酸配列を比べることくらい)。生物集団の進化における(有利でも不利でもない)中立の変異の重要性の認識(木村資生、中立進化説)はこのころの進化学における一つの重要な展開だったと思うが、

それを除けば、進化の研究は延長期にあったと思う。そこで、進化はあきらめて、タンパク質の研究に進んだ。ちなみに、現在では、進化の研究は展開期にある。遺伝子の塩基配列の比較分析が進化の研究の強力な武器となっており、特に、最近数十万年の進化であれば化石のゲノムを直接に決定して進化の軌跡をたどる道が開けている。そして、たとえば、100年以上にわたって論争されてきたネアンデルタール人と現生のヒトとの関係に結論(アフリカを出たヒト、つまりアジア・ヨーロッパ人と交雑した)がでていいる。私がこれから大学院を選択するなら、きっとそちらに進むだろうが(だが、今の日本に化石ゲノムを決定し進化を解析できる研究室があるだろうか)、半世紀前はタンパク質が展開期だったのである。無細胞タンパク質合成系が早い時期に開発されこれによってコドンの解明、mRNA、tRNA、リボソーム、などタンパク質合成の基本がわかりつつあった。またイオン交換樹脂などのカラムクロマトグラフィーでタンパク質を精製する技術がほぼ確立し、タンパク質の多種多様な、驚くほど巧妙な機能が見つかりつつあり、若い私たちはタンパク質に魅了されていた。研究者は自分で好きなタンパク質を見つけてきて研究テーマを選ぶことができた。おもしろいタンパク質の数は研究者の数をはるかに上回っていたのである。

酵母 rRNA

1966年、私は大学院に入って今堀和友研究室に進んだ。今堀先生から与えられた修士のテーマは、リボソーム RNA 自体がリボソームタンパク質の mRNA ではないか、という仮説を酵母で検討することだった。魅力的な仮説だったが、(事実は違っていたので)うまくいかなくて、このテーマは1年で

あきらめた。そして、ちょうどそのころ、相補鎖 RNA-DNA の結合を検出する方法が開発された (S. Spiegelman, 1965 年、ちなみに今の核酸技術の根幹をなす相補鎖検出の端緒を開いた Spiegelman がノーベル賞に縁がなかったのは不思議である) のでそれを使って、酵母の rRNA 遺伝子が染色体に何コピーあるか、調べることにした。すでに大腸菌そのほかで、rRNA 遺伝子が複数あるらしいことは報告があった。酵母から核酸を分離するとほとんどが rRNA で、そんなにたくさんの rRNA を作るためにはその遺伝子も多数あるのではないかと私は考えた。酵母 DNA を 1 本鎖にしてニトロセルロース膜に固定し、トリチウム標識した rRNA をろ過し、1 本鎖 DNA に結合する rRNA の量から染色体あたりの遺伝子数を推定した。結果は、酵母は数百コピーの rRNA の遺伝子を持つという驚くべきものだった (意外すぎて論文にする自信が持てないでいたら、しばらく後に同内容の論文がフランスの研究者から発表された)。この結果からただちに、細胞はどうやって変異を防いで数百の同一配列の遺伝子を維持するのか、という問いが生じたが、当時はこれを追及する方法がなかった。この時代、遺伝子研究は延長期だった。



写真 1. 1968 年ころ。(後列左から) 今堀和友先生、大島泰郎さん、大隅良典さん。しゃがんでいるのが私。

好熱菌の解糖系酵素

博士課程では、好熱菌の解糖系の制御の鍵となる酵素 (ホスホフルクトキナーゼ) の研究をおこなうことにした。1962 年、フランスの J. Monod たちが、アロステリック酵素という概念を提案した。酵素自体に組み込まれている巧妙な仕掛けによって、反応物でも生産物でもない第 3 の化合物によって触媒活性が制御される、というのだ。アミノ酸合成経路の最初の酵素が最終産物アミノ酸によってフィードバック阻害されるなど、みごとな解明があった。アロステリック酵素はいくつかのサブユニットからなる複雑繊細な酵素で、適当な熱処理などで、触媒活性は保持したままアロステリックな性質だけを失う、という。当時、大島泰郎さんが今堀研の助手になって好熱菌の生化学を始めた。そこで私は、好熱菌のホスホフルクトキナーゼ (PFK) を研究テーマに選んだ。PFK は $F6P + ATP \rightarrow FBP(\text{fructose 1,6 bisphosphate}) + ADP$ を触媒するが、同じ細胞質中には $FBP \rightarrow F6P + P_i$ を触媒する糖新生系の FBPase もあり、両者が同時に働くと単なる ATP 加水分解が進行するだけである。両者を同時に、正負逆に、制御する仕組みがあるはずだと発想したのである。PFK も FBPase もいまだ知られていない熱に強いアロステリック酵素なのだろうか、そうでないとしたらどんな仕組みか。結局、ホスホエノールピルビン酸 (PEP) が、PFK を阻害し FBPase を活性化することがわかった⁽¹⁾。両者ともに熱に強いアロステリック酵素であった。PFK は、PEP によって活性のある 4 量体が不活性の 2 量体に解離する。基質である F6P は逆に 2 量体を 4 量体にもどすのである。結果として、 $[F6P]$ vs 反応速度は $[PEP]$ に依存して強いシグモイド曲線となる。PEP は解糖系の下流の化合物であり、PFK はフィードバック阻害をうけていることになる。好熱菌を含めて多くの細菌では、(制御因子は他にもあるが) $[PEP]$ が低ければ解糖系が促進され、高ければ糖新生系が促進される。ちなみにヒトなどではこれと全く異なり、fructose 2,6 bisphosphate という分子が制御因子でありその合成分解はホルモン下流のタンパク質リン酸化のカスケードで制御される。

好熱菌の ATP 合成酵素

1972 年、自治医科大学の香川靖雄研究室に所属して、ATP 合成酵素の研究を始めた。ATP 合成酵素は、ミトコンドリアで ATP 合成をおこなう膜酵素であり、植物の葉緑体、あらゆる細菌にも存在する普遍的な酵素である。したがって、その基本構造や機構の研究では、何を出発材料としてもいいわけであるが、私の場合、大学院と同じく好熱菌が出発材料だった。香川先生は、それまで米国の E. Racker の研究室でウシの ATP 合成酵素で先駆的な研究をしていたが、ウシの ATP 合成酵素は精製することが難しかった。膜酵素の精製には界面活性剤が必要だが、酵素がそれに耐えられないと考えられた（今ではそれだけではないことがわかっている。ウシの場合、細菌にはないたくさんの余分なサブユニットがあり、その中のいくつかは解離しやすい）。好熱菌のタンパク質の有利な性質——例えばきわめて安定であること、容易な完全精製、サブユニット組成の解明、単離サブユニットからの全体酵素の再構成、尿素や SDS などに変性した後の再生、人工膜への組み込み、など——に助けられながら研究は展開した²⁾。好塩菌のバクテリオロドプシン（光駆動 H⁺ポンプ）と好熱菌の精製 ATP 合成酵素を同一の膜小胞に組み込んで、光で ATP を合成する実験も成功した（1975 年）³⁾。これは、ATP 合成酵素は H⁺の流れによって ATP を合成する、という P. Mitchel（ノーベル賞、1978 年）の説の強いサポートとなった。こうして、ATP 合成酵素研究の第一の展開期は、好熱菌という新材料によって開かれた。そして、ATP 合成酵素がどんなものか、およそそのところがわかってきて、1980 年代、研究は展開期から延長期に入り、酵素の諸側面を記述するようなものになってきた。

部位特異的変異

1982 年頃、英国の J. Walker と、二井将光さん（当時岡山大学）が独立に大腸菌 ATP 合成酵素のオペロンの塩基配列を決定した。続いて香川先生達が好熱菌の配列を決めた。それでアミノ酸配列がわかり、部位特異変異導入が可能になった。私も当初

はおもしろがっていくつか変異を設計し解析したが、振り返れば、実はそれによって ATP 合成酵素の理解は画期的に進んだわけではなかった。たとえ変異で活性が失われたとしても、人がいろいろな病気で死ぬように、失われた原因はさまざま因果関係は明確ではない。できることは増えたが、研究の延長期は続いていた。以下余談だが、実際、このころは、アミノ酸配列の設計ができるというので、「タンパク質工学」という新分野が開かれたと錯覚（あるいは宣伝）した人たちがいた。工学とは設計できることであり、タンパク質工学と言うからには、タンパク質の機能を設計できなければならない。しかし、タンパク質の機能は立体構造にあり、立体構造の設計（予言）ができなければ工学とは言えない。これは今でも難しい。その後「タンパク質工学」の無力さが知れわたってきて、この分野全体の信用を落としたと思う（似たように、細胞工学や生物工学とかの新設学科名が一時期大はやりだったが、今は全然聞かない）。蛋白質学会が蛋白質工学会でなくてよかった。

V-ATPase, bacteriorhodopsin, chaperone, etc

ATP 合成酵素研究の延長期はしばらく続いた。私はポケットに 2 グラムの凍結乾燥 F₁-ATPase（ATP 合成酵素の頭部、水に溶けて ATPase 活性を示す）を入れて、親和性化学修飾で F₁-ATPase の研究をやっていたカリフォルニア大学 San Diego の化学教室の W. Allison のところに出かけて行った。そこで活性中心の（後に、直接あるいは水を介して、酸塩基触媒として反応に参加すると判明した）グルタミン酸残基を同定した（1981 年）。その後も親和性化学修飾を使った研究でいくつも論文を書いた。しかし、振りかえってみると今でも引用したい論文はわずかである。いきづまった私は（当時は、論文は一応どんどん出ているし、「いきづまった」という明確な自覚はなかった）、研究室のメンバーが増えたこともあって、ATP 合成酵素以外のタンパク質の研究にも手を出した。bacteriorhodopsin, Na,K-ATPase, H⁺-transport pyrophosphatase, V-ATPase, chaperone, yeast prion などなど。電子顕微鏡像以外

にほとんどわかっていなかった核膜孔の研究を始めようとしてアフリカツメガエルの卵の核を集めてマウスを免疫し、蛍光顕微鏡のスクリーニングで核膜孔の成分を認識する単クローン抗体を得ようとしたこともあった（抗体があれば核膜孔を精製できる、生化学ができる、細胞生物学もできる）。しかし・・・得られたのは結局、混入したミトコンドリアに対する抗体だった。このうち、おそらく展開してその後も研究を続けたのは、V-ATPase, chaperone, yeast prion だった。V-ATPase の発見は、進化にも重要な示唆のある発見で、私にとって本意であった。きっかけは、ATP 合成酵素はすべての生物にあるはずなのに古細菌にはそれが見つからなかったことだった。よくさがすと、細菌やミトコンドリアの ATP 合成酵素と”似て非なるもの”が見つかった⁽⁴⁾。ドイツの学会のロビーで、私たちの古細菌の ATP 合成酵素と、ニンジンの液胞 (R. Poole) やカビの液胞にある H⁺-transport ATPase (L. Taiz と E. Bowman) のアミノ酸配列と比べたら、びっくりするほどよく似ていた⁽⁵⁾。古細菌の ATP 合成酵素、真核細胞のリソゾームなどの細胞小器官の H⁺-ポンプは、共通の構造と機能を持つ新しい範疇の酵素であり、V-ATPase と命名された。ミトコンドリアは細菌の細胞内共生が起源という。では、その宿主となった細胞は何か。液胞は細胞膜の陥入によってできるとすると、その細胞膜は古細菌由来ということであり、共生の宿主細胞は古細菌だった、という提案となった (図 1)。

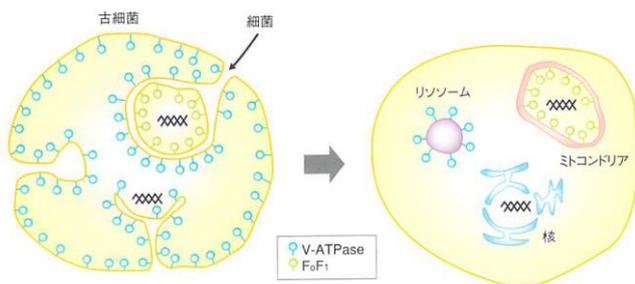


図 1. 真核細胞の起源

古細菌の中に好気性の細菌が入り込み共生し、ミトコンドリアとなる。古細菌の細胞膜が陥入してリソゾームや液胞となる。古細菌の細胞膜に存在した V-ATPase は不要となり消滅した。図中の FoF1 とは、本文中で述べているミトコンドリアや細菌に存在する ATP 合成酵素のことである。

F₁-ATPase の立体構造

私も立体構造の解明は新しい展開を開くことはよくわかっていて、共同研究者をつのって電子顕微鏡像の 3 次元再構成や結晶解析など膨大な努力をした。電子顕微鏡からは、 α 、 β -サブユニットが交互にならんで六角形のリング($\alpha_3\beta_3$)を作っていること、リングの中に棒状の γ -サブユニットが貫いていることがわかった (図 2)。しかし、原子構造の解明は、結局、J. Walker (英国、MRC) のウシ由来の F₁-ATPase の結晶解析 (1994 年) に先んじることはできなかった。先日、Walker と話していたら、「自分たちも細菌の F₁-ATPase の結晶化を長い間試みていたがどうしてもうまくいかなかった、どういうわけか、細菌よりもウシの方が結晶化にいいのだ」と打ち明けた。たしかに、鈴木俊治博士 (東大主幹研究員) がウシの F₁-ATPase を大腸菌に合成させることに最近成功したので、さっそく結晶化を試みたところ短期間で結晶がでて構造も解けた。一般に好熱菌のタンパク質はよい結晶を作りやすい、と言われるが、F₁-ATPase ではそうではなかった。ウシを選んだ J. Walker は幸運だった (ノーベル賞, 1997 年)。

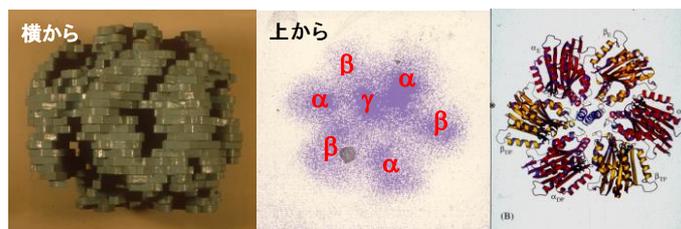


図 2. F₁-ATPase の構造

左：電子顕微鏡像の 3 次元再構成による好熱菌 F₁-ATPase の構造 (若林健之さんたちとの協同、1980 年代の中頃、未発表)。ウランによる負染色像からよくこれほどの像が再構成できたと思う。 α と β サブユニットがみかんの房のように並んでいる。見えないが内側には棒状の γ サブユニットがある。

中央：上からみた像。抗体を結合した別の像から α と β が交互に並んでいることがわかった。

右：Walker たちのウシのミトコンドリア F₁-ATPase の結晶構造 (1994 年)。これを見ると私たちの電子顕微鏡構造はけっこういい線をいっていた。しかし、電子顕微鏡によるこの程度の分解能では、新たな展開期は期待できなかった。



図3. 回転祈願の踊り

J. Monod は、考えているうちに自分が酵素になってしまったように感じたそうだ。それくらい懸命に考えなければ、 F_1 -ATPase が回転するものなら、 F_1 -ATPase になって感じてみようよと、大学院生たちが回転ダンス（動画は教科書「Molecular Biology of the Cell」にあります）。

1 分子観察

立体構造はたちまち研究の様相を一変させた。1976 年ころから、P. Boyer (カルフォルニア大学 Los Angeles) は、同位体交換を主とするやっかいな酵素学的キネティックを理詰めめに考えた末、ATP 合成酵素は2つの活性部位を交互に使うというフリップフロップ説を唱えていた。この仮説は、1978 年私たちが ATP 合成酵素には3つの活性部位 (α 、 β -サブユニットの境界にある) があることを示すと⁶⁾、順番に3つの活性部位が働くためには、中心に存在する γ サブユニットが周囲の $\alpha_3\beta_3$ リングの中で物理的に回転するという仮説に発展した⁷⁾。しかし、回転する酵素などあまりに突飛で(私も含めて)本気で賛同する者はほとんど皆無だった。ところが、Walker のウシの F_1 -ATPase の結晶構造は3相交流のモーターにそっくりで、Boyer の予想通り、リングの3つの活性部位がそれぞれ違った反応素過程を遂行しているような構造だった。それで、Walker も含めて多くの人が一夜にして回転説に転向した。少なくとも、真剣に考えるようになった。しかし、回転子がたった 2nm たらずのモーターの回転を実証するのは容易ではない。私はまだ回転説に半信半疑だったが、木下一彦さん(現早稲田大学)と語らって1分子で回転を直視しようと

いうことになった(図3)。幸運にもちょうどそのころ、野地博行さん(現東大教授)と安田涼平さん(現マックスプランク・フロリダ神経科学研究所ディレクター)という優秀な大学院生がいた。彼らの実験で1年も経たないうちに回転するようすが蛍光顕微鏡で見た(1997年)⁸⁾。その後も、回転のステップやトルク、ATP 結合や加水分解と回転の関係、など研究は快調に進んだ。日本の1分子観察のレベルは高く、これが私たちに ATP 合成酵素の研究の2度目の展開期をもたらした。

ATP 合成酵素の細胞生理

しかし、21世紀に入るとバイオ研究全体の流れが変わってきた。一般に、個別のタンパク質分子の研究は地道になり、網羅的な情報やゲノムによって細胞の動態や病態を分子レベルから理解するような研究が急速に展開している。私たちも、ATP 合成酵素の基本機構の解明を続けながら、その制御と細胞生理への役割にも研究を広げた。そこで思い知らされたのは、基本機構ほどの生物でも共

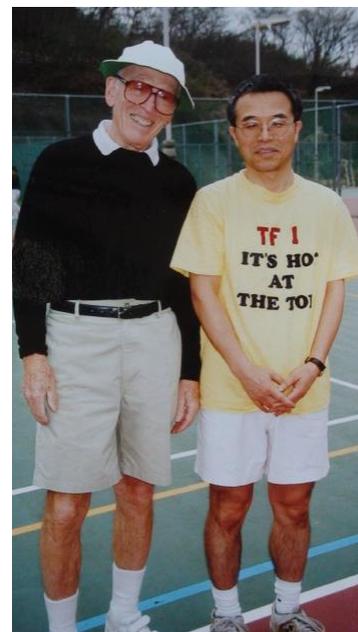


写真2. P. Boyer は、クラシックな酵素の研究者であり、64 歳ころから始めた研究で 79 歳の時にノーベル賞を受賞しました(1997年)(老人よ、大志を抱け)。その翌年、東京工業大学に来てテニスをしました。80 歳でも元気で勝てませんでした。

通知が、制御はさまざまということである。細菌の ATP 合成酵素のイプシロンという小さなサブユニットは ATP の結合解離で伸び縮みして形を変え⁽⁹⁾、回転をオンオフする⁽¹⁰⁾。細胞内の ATP 濃度を感知して ATP 合成酵素の制御をする、という見事な機構だと思った。しかし、この制御機構を欠いた細菌でも、普通の条件では平気で増殖することを知らなかった。調べられる限りのことはやったが、わかったのは、塩濃度が非常に低いと生育が少しだけ悪くなる（大腸菌）、胞子の形成に多少の支障がでる（枯草菌）程度で、しかも細菌の種でまったく異なる。動物のイプシロン相当のサブユニットはそもそも構造変化をしない。また、鈴木俊治さんがヒトやウシの F₁-ATPase を大腸菌で合成させることに成功し（真核細胞の F₁-ATPase の発現系は、世界中の関連研究者の 20 年間の試みにも関わらずそれまで成功しなかった）⁽¹¹⁾、その阻害因子である IF1 というタンパク質がモーターの回転を停止させることがわかった。しかし意外にも、細胞もマウスも IF1 なしでほとんど正常に発育増殖できた。これは、IF1 の重要な役割を主張してきた多くの研究者の期待を真っ向から裏切るものだった。そもそもなくていいものだったら、どうして IF1 は、酵母から人まで保存されているのだろう。わからない。in vivo の結果が in vitro からの予想とこれだけ違うと、一つのタンパク質にこだわってその欠陥が引き起こす病態をさがす試みは、明快な結果がすぐにでればいいが、そうでない場合はやりかたを変える必要がある、との感慨を持つ。細胞内あるいは細胞間のネットワークや代償やバックアップが複雑にからんでひとつの生理状態がもたらされるとしたら、それも当然かも知れない。

分子シャペロン

もともと私は、進化とともに、タンパク質のフォールディング（構造）予測や設計にも夢があった。しかし、問題の難しさから考えて夢は自分の研究人生の期間には実現できないだろうと思っていたので、自分では手を出さずに他人の研究を横目で見ていた。そこに、フォールディングについて何か

秘密を知っているのではないかと、思わせる分子シャペロンというものが登場した。新しい未開の研究分野が見つかって、展開期が始まったのである。私はすぐに（またもや）好熱菌を材料に研究に参入した。そして、ATP を使って凝集してしまったタンパク質をときほぐす分子シャペロン（ClpB + Hsp70 セット）を発見した⁽¹²⁾（同時期に、酵母からは ClpB のホモログの Hsp104 が脱凝集シャペロンとして報告された）。また、典型的な分子シャペロンである細菌の GroEL/GroES の分子機構も熱心に研究した。GroEL/GroES は、分子内空洞にポリペプチドを閉じ込めて凝集の恐れなくフォールディングできる環境を与える。空洞は 2 つあり交互に使用される（シーソーモデル）、空洞内のポリペプチドは外界から隔離され free polypeptide としてフォールディングする、というのが定説であり教科書にも載っている。が、これは展開期によくある勇み足であり間違っている。田口英樹さん⁽¹³⁾、東大の船津高志さん、米国の G. Lorimer のグループは、2 つの空洞は同時に使用されることを見出している。元島史尋さんは、ポリペプチドは完全に空洞に閉じ込められているわけではなく、空洞に空いた小さな窓あたりにひっかかりながらフォールディングが進行する、ということを見出している（図 4）⁽¹⁴⁾。時には、ポリペプチド全部が窓から外へ逃げ出してしまふこともある。定説の提案者はこの分野

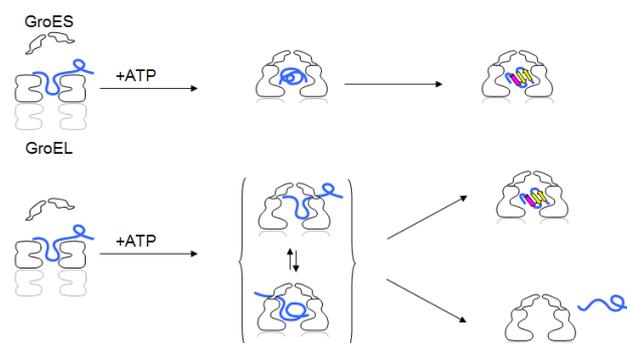


図 4. シャペロニン (GroEL/GroES) の機構

上：定説。ポリペプチドは、空洞内に完全に収納されている。
下：私たち（元島・吉田）が到達した理解。一部分が GroEL/GroES の隙間に入り出している。たまには、ポリペプチド全長が外に出てしまう。図には示していないが ATP が分解された時点で GroES が離れてフタが開く。

(分子シャペロンの分子機構)が延長期に入ると別の分野に去り、私たちの結果には反論もコメントもしていない。

タンパク質研究、次の大展開

最近、私は、タンパク質研究の分野全体の次の大きな展開期の到来を予感している。第一に、フォールディング問題で画期的な発展の曙光がみえる。フォールディングの理解は、タンパク質理解の根幹である。しかし、この数十年、延長期の地道な研究による知識の集積があるものの、本質的な進歩は乏しいと思う(なんと多くの俊英が、この分野に飛び込みそしてほどほどの成果で満足せざるを得なかったか)。それは、1972年の Anfinsen 以来、フォールディング分野でノーベル賞受賞者がいないことでもわかる。私は分子シャペロンに期待したが、結論から言えば、分子シャペロンが知っているフォールディングの秘密はたいしたことはないらしい。凝集を防ぐとか、多少加速することもあるとか、そんなところである(多少の加速だったら溶媒の条件、たとえば pH を変えただけでも起こる)。しかし、最近、計算科学が突破口になる可能性がでてきており、私はそこに大きな期待をしている。米国の D. Shaw が、桁違いの能力を持つタンパク質の構造計算専用の計算機を作り、ユビキチンの構造を正しく予想したことに驚きと感嘆を感じたのである⁽¹⁵⁾。まず、熱力学的な最小エネルギー構造としてタンパク質の天然構造が算出できたことはすばらしい。重要なことは、計算の基本となる力場 (force field) は、疎水結合も水素結合もあらわに含まない物理的な根拠の不確かなものであると思うが、それでも計算の結果、天然構造が現れた、ということである。それは、基本的に力場の仮定が有効だということだろう。フォールディングの最初の段階に現れる collapsed state の分子の広がり、計算では実験の結果よりも小さくなるとか、いくつか改良は必要だが、基本的に今の力場を使って、もっと大きなタンパク質の構造計算に進んでいいのである。もう一つ意義深いことは、天然構造だけでなく、いくつかの中間構造が計算で現れて、(ど

れほど正確かどうかはともかく) 相互の変換の速度定数がすべて算出されている。天然構造に行き着く経路がない dead-end 構造も現れている。この小さなタンパク質でもこれだけの中間構造、dead-end 構造が現れるとしたら、今までの、フォールディングは変性—天然構造の2状態遷移であるとか、2状態の間に中間状態があるとかの議論は、おおよぼすぎてほとんど意味がなくなる。計算機でタンパク質の構造が予測できる時代が近づいている。それにつけても、日本のバイオの計算科学者は、力を合わせて日本にも巨大な計算能力の専用計算機を作ることを追求してほしい。Shaw の計算機は、フォールディング計算については京コンピューターの100倍以上の能力だそうで、普通のワークステーションの1000倍はあるだろう。天文学でたとえば、直径20 cmのアマチュア望遠鏡と8 mのすばる望遠鏡の差である。

タンパク質研究の分野全体の次の展開期の到来を予感させる第二の進展は、タンパク質立体構造決定の革新である。今まで結晶解析はすばらしい成果を収めてきたが、まだ、大変な労力と能力と幸運が必要な技術である。タンパク質の一つ一つについて、個別に結晶化条件をランダムサーチする必要がある。要するに手間がかかりすぎる。これを革新するに、ひとつは低温無染色1電子検出の電子顕微鏡による単粒子構造解析の登場があり⁽¹⁶⁾、さらに究極的には次(次次?)世代のX線自由電子レーザーに期待する⁽¹⁷⁾。時間分解能があり、結晶不要の構造解析が容易にできる日こそ、タンパク質研究の新たな次元が開かれる日だろう。

文 献

- (1) M. Yoshida, T. Oshima, K. Imahori, The Thermostable Allosteric Enzyme, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **43**, 36–39 (1971).
- (2) Yoshida M, Sone N, Hirata H, Kagawa Y., *J. Biol. Chem.*, **250**, 7910–7916 (1975).
- (3) Yoshida M, Sone N, Hirata H, Kagawa Y, Takeuchi K, Ohno K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **67**, 1295–1300 (1975).
- (4) Denda K, Konishi J, Oshima T, Date T, Yoshida M., *J. Biol. Chem.*, **263**, 6012–6015 (1988).
- (5) Gogarten JP, Kibak H, Taiz L, Bowman EJ, Bowman BJ, Manolson MF, Poole RJ, Date T, Oshima T, Konishi J, Denda K, Yoshida M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **86**, 6661–6665 (1989).
- (6) Yoshida M, Sone N, Hirata H, Kagawa Y, Ui N., *J. Biol. Chem.*, **254**, 9525–9533 (1979).
- (7) P. Boyer wrote to M.Y. some years ago as “At the time when the ATPase was regarded as having only two catalytic sites, we proposed an alternating site, or what may be called “flip-flop” mechanism. By 1981 the presence of three β subunits and a single core γ subunit had become generally accepted. The identical catalytic behavior of all three sites was most readily explained if they interacted in the same way with the single γ subunit. To me the only logical explanation was a rotational movement of the γ subunit relative to the catalytic sites.”
- (8) Noji H, Yasuda R, Yoshida M, Kinoshita K., *Nature* **386**, 299 - 302 (1997)
- (9) Kato-Yamada Y, Yoshida M., *J. Biol. Chem.*, **278**, 36013 - 36016 (2003).
- (10) Iino R, Murakami T, Iizuka S, Kato-Yamada Y, Suzuki T, Yoshida M., *J. Biol. Chem.*, **280**, 40130 - 40134 (2005)
- (11) Suzuki T, Tanaka K, Wakabayashi C, Saita E, Yoshida M., *Nature Chem Biol*, **10**, 930-936 (2014)
- (12) Motohashi K, Watanabe Y, Yohda M, Yoshida M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 7184 - 7189 (1999)
- (13) Taguchi H, Tsukuda K, Motojima F, Koike-Takeshita A, M. Yoshida M., *J. Biol. Chem.*, **279**, 45737 - 45743. (2004)
- (14) Motojima F, Yoshida M., *EMBO J.* **29**, 4008-4019, (2010).
- (15) Piana S, Lindorff-Larsen K, Shaw DE., *Proc. Nat. Assoc. Sci.* **110**, 5915–5920 (2013)
- (16) Gallaway E., *Nature* **525**, 172-174 (2015)
- (17) Miano J, Ishikawa T, Robinson IK, Murnane MM. *Science* **348**, 530-535 (2015)

吉田 賢右先生 ご略歴

- 1944年 群馬県に生まれる
1966年 東京大学 理学部 生物化学科 卒業
1972年 東京大学 理学系研究科 生物化学専攻 博士
課程修了
1972年 自治医科大学 第一生化学 助手
1979-1981年 University of California, San
Diego. Research Associate
1981年 自治医科大学 第一生化学 講師
1985年 東京工業大学 理学部 天然物化学研究施設
助教授
1990年 東京工業大学 生命理工学部 遺伝生化学
教授
1992年 東京工業大学 資源化学研究所
生物資源部門 教授
2009年 京都産業大学 工学部 教授
2010年 京都産業大学 総合生命科学部 教授
2014年 京都産業大学 シニアリサーチフェロー



蛋白質科学会設立のころ

大島 泰 郎 （おおしま たいろう）

日本蛋白質科学会から本企画に寄稿するよう依頼を受けて、改めて学会設立からもう 15 年もたったのかと驚いている。設立前後の頃を思い返して、思いついたことを記してみた。記述に誤りがないか心配な点もあるので、誤りがあればご指摘いただき修正したい。

1. 私は赤堀研出身です

と、云うと驚かれることが多いが、卒研の指導教官は赤堀四郎先生だった。当時、赤堀先生は阪大理学部と蛋白研を本拠にされていたが、東京でも東大理学部、東大応微研（現 分子細胞生物学研究所）を兼任され、さらにしばしば理研や味の素の研究所へも行かれていた（研究室のうわさでは、東京ではこの順に後ろの方ほど大事にしているということであった）。当時、理学部化学科では4年生になると生化学の講義があるが、赤堀先生の講義は三



写真 1. 赤堀先生（肖像画）

先生の傘寿か卒寿の折、赤堀研同窓生に配布されたはがき大の肖像画。私にとっては赤堀研出身者の証明書のような絵。

回休講の後、4 週目には準備する時間がなかったのか講義室に分厚い洋書を抱えてこられ、教壇に立たれてもしばらくは洋書を読んでおられ、それからおもむろに小さな声でお話になるが、やがてまた、本に目を落として——という調子であった。

だから私は生化学について正規の講義を聴いていないという引け目をずっと抱き続けている。あるとき阪大理学部の赤堀研出身の某教授にこの話をしたら、この先生は吐き捨てるような調子で言った「阪大でも同じでしたよ」。別の先生の話では、講義室に洋書を持ち込んでしばらく本を読んでおられるからどんな高尚なことを話されるかと期待していると、赤堀先生は「たんぱく質はアミノ酸の重合体です」。この話はおそらく創作。赤堀先生の講義内容は、ほとんど何も記憶がない。ただ一つ、たんぱく質の円二色性という言葉だけ記憶に残ったが、内容は理解できていなかった。

したがって研究室は間接指導、私の場合は当時助教授の田宮信雄先生が直接の指導を行い、赤堀先生は私の卒研のことでも、田宮先生に向かって話される。私は陪席しているだけ。でも、私は赤堀先生の研究に関する助言、研究室のセミナーのときの発言など感銘を受けることが多く、恩師だと思っている。また、その後も赤堀先生からは学会などの機会によく声をかけていただいたし、学会発表でもしばしば質問（といよりは激励のような発言）をしていただいた。

田宮信雄先生が私にとって最も多くを教えていただき、最も恩義のある師であることは言うまで

もない。いまでも、研究上のことでも研究室のことでも、何かあると、ほとんど無意識のうちに「田宮先生ならどうしたろう、江上先生ならどうしたろう」と考えていることが多い。田宮先生が東京医科歯科大学へ転出されたので、私は修士課程の2年間、内地留学して医科歯科大の田宮研で実験を続けた。のち、田宮先生は東北大に行かれ、ヘビ毒のたんぱく質の研究をされたが、そのきっかけは、医科歯科大時代に、毒ヘビをお土産として贈られたことに始まる。私も噛まれたネズミがほとんど瞬間に痙攣して死ぬのを見せてもらった。日本蛋白質学会が始まった頃には、田宮先生は最長老で、しかも年会に必ず出席されたので、いつも懇親会の挨拶をする役だった。

私の恩師暦は華麗である。卒研のときは、酵素反応を利用してアミノ酸の特定の位置に重水素を導入し(1)、これを利用してアミノ酸の赤外線スペクトルの同定をしようというテーマ(2)で、赤外線スペクトルの測定は水島三一郎教授のもとで行ったので、私は二つの研究室に所属しているような存在。水島先生は卒研の三人目の指導教官であった。水島先生も赤堀先生に似て、直接お話しする機会は少なかったが感銘を受けたし、その後もよく声をかけていただき、ことに晩年、それまで以上に生命科学に興味を持たれたので、顧問をされていた新日鉄の研究所に伺う機会が多くなった。直接触れてみたいといわれ、DNAの二重らせん構造のモデルを持参したこともある。若い人の中には、この原稿になぜ水島先生？と思われるかもしれないが、水島先生は日本のたんぱく質研究の先駆者の一人、 α ラセン構造の発見では、ポーリングと競ったと伝えられている。

東大の赤堀研卒研究生は私の学年が最後、翌年から江上不二夫先生が赴任された。私は少し遅れて、博士課程から江上研に戻ったが、田宮先生と並び最も強烈にすり込みを受けた恩師である。江上先生に関しては、笠井献一君が最近評判の本を書いているので、そちらを参考にさせていただきたい。講義は赤堀先生の正反対。入念に準備され、大声。あまり大声なので、講義室では声が頭の上を越えていくような感じで、廊下で聞くのがよいと悪口を

言う人もいた。アメリカ留学から戻ってから、江上先生の講義を聞こうと思い立ち、学部の講義室に潜り込んだ。すぐ見つかри、とても嫌がられた。最初の週は、講義が終わって戻る途中で、後ろから早足で追いつかれ「来週は来ないように」といわれ、次の週は講義が終わったとき、壇上から同じことを言われた。学部生が皆振り返って私を見たので少し恥ずかしかった。4週目には「来週きたら指名して質問に答えてもらう」といわれた。学部学生の前で質問に答えられないのも困るので、その週で私も受講をあきらめた。

博士課程から私は東大に戻り、江上先生の指導を受けた。学位を得、短い年月だが江上研の助手となってから、アメリカに留学し東大農学部の今堀研の助手として帰国したが、4年ほどで今度は三菱化成(現 三菱化学) 生命科学研究所(研究所は数年前に解散)に移り、再び江上先生の下で研究に従事した。江上先生が所長、私はその下の研究室長の一人であったが、江上研の大学院生、助手時代とは大違いで絶対服従、忠実な弟子であったはずである。いったん外に出たことで、諺にある「高い山の麓にいと頂が見えない」を実感し、江上先生の頂が如何に高いか痛感したからである。蛋白質科学とのかかわりからは、江上先生のライフワークの一つ、リボヌクレアーゼ T1 の立体構造がある。一次構造は高橋健治さんが決め、構造機能相関は内田庸子さんが中心となって明らかにされたが(3)、結晶化が進まなかった。江上先生が病に倒れ、かなり病状が悪化した頃に、ドイツの Saenger の研究室で結晶構造解析が進んでいるというニュースが入ってきた。江上先生がどんな反応をされるか、日本で決められなかったことを残念がられるか、それとも「いいニュース、研究がいつそう発展する」といわれるかと思ったのだが、ほとんど反応がなく「そう」といわれただけだった。T1 は基質特異性が厳密である。私は基質との間に特異な相互作用があると思ったが、後日、立体構造を見ると活性中心は浅く(4)、肩透かしを食ったような思いがした。留学から戻って、東大農学部の今堀研の助手を勤め、円二色性スペクトルを利用して、酵素たんぱく質の構造変化などの解析することを習った(5)。

今堀和友先生は、私の5人目の指導教官である。赤堀先生の講義の中に出てきた「円二色性」を始めて理解できたが、学部学生に理解できるはずがないと思った。留学から戻るとき、片手間でもよいかから好熱菌の研究ができればーと考えていたが、帰国後、今堀先生に挨拶に伺った際に「自分も農学部に移るのだから、これからは虚学だけでなく、実学にも手を伸ばしたい。そのために生体高分子が熱安定な好熱菌の研究などー」まるでこちらの心のうちを見透かされたような話をされた。私の好熱菌の研究はこうして始まった。

2. 好熱菌の熱安定蛋白質

好熱菌は、微生物学が成立した19世紀後半に単離、記載がされているから、他の細菌、特に多くの病原菌などと同じところに発見されている。それに先立って、温泉などに藻が生えているとか、魚が生息しているという観察が報告されているので（ただし、探検家の報告は誇張が多く信頼できない）、高温下に生命が存在することは、少なくとも一部の研究者には知られていたらしい。日本でも明治時代に来日した外国人が、日本の温泉に細菌や藻類が存在することを調べている。本格的な研究を始めた最初の日本人研究者は、徳川生物学研究所や国立文化財研究所に勤務していた江本義数氏で、温泉の微生物の分離や観察をしているがたんぱく質の研究など解析的な研究までは踏み込んでいない。私が研究を始めた1960年代後半に、江本氏は最後の論文を出しているが、ご自宅を探しあてたときは病床にあり、結局直接お話しすることはできなかった。

日本で最初に好熱菌のたんぱく質を調べ、耐熱性であることを報告したのは1950年代中頃、当時東京工業大学の教授だった高宮篤教授とおそらく学生か院生だった鮫島達也氏（のち青山学院大学教授）で、グラントの土から単離した中等度好熱菌のたんぱく質は加熱しても変性しないことを報告している。高宮先生はのち、東大に移られ私が大学院の時代は同じ学科・専攻に所属されていた。好熱菌の研究を始めたとき、高宮先生はたいへん喜ば

れ、長文の激励のお手紙をいただいたことがある。

研究の世界ではよくあることだが、同じころに多くの研究室で好熱菌の分子レベルの研究をはじめている。すでにこのシリーズの原稿を出している油谷克英さんも同じころ好熱菌のタンパク質の研究をはじめているし、油谷さんの原稿の中の写真に写っている斉木隆さんは今堀研と同じ東大農芸化学科の有馬研助手で私と同じころ、今堀研とは独立に好熱菌の研究を始めている。油谷さんの原稿の写真に写っている外国の研究者も、みな1965±5年くらいから好熱菌を取り上げている。

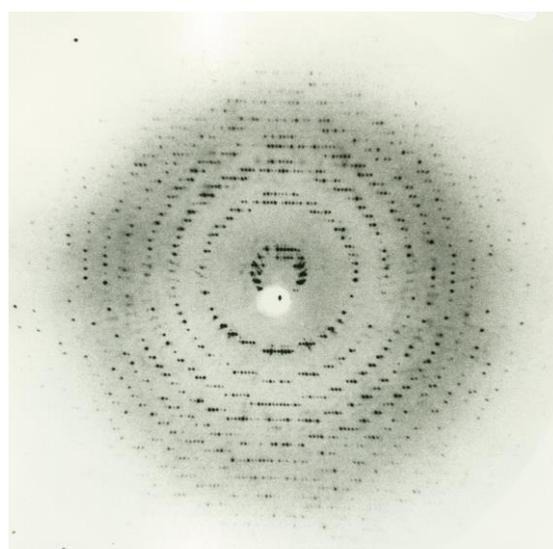
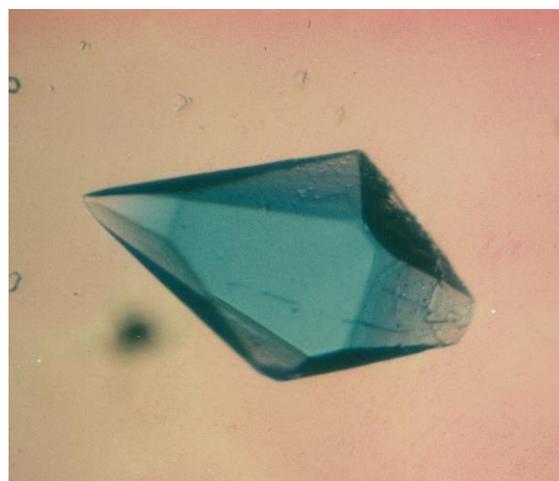


写真2. 好熱菌酵素の結晶と回折像

回折像も美しく、この模様でネクタイを作ることを夢見ていたが、今となっては若い研究者には何をベースにしたデザインか分かってもらえそうにないので諦めた。

好熱菌のたんぱく質は安定であるばかりでなく、結晶性がよい。しかし、この特長は「タンパク 3000」プロジェクトが始まるまで、あまり知られず利用されなかった。最初の好熱菌のたんぱく質の結晶構造解析は、Matthews らによるサーモライシンで中等度好熱菌の生産するプロテアーゼである(6)。立体構造解析には一次構造の情報が必要で、一次構造は Neurath と千谷さんが解いた(7)。Matthews はサーモライシンの立体構造を周辺のたんぱく質科学者に見せ。「このたんぱく質は他と違う物性があるが構造を見てわかるか」と聞いて歩いたという。もちろん誰も「耐熱性」という正解をした人はいなかったといっていた。

私が得た最初の高度好熱菌由来たんぱく質の結晶は、伊豆の温泉から単離した高度好熱菌 *Thermus thermophilus* (8)のイソプロピルリンゴ酸デヒドロゲナーゼで、大きな結晶ができた。その翌々日に何かの会合(記憶が怪しいが多分、「宇宙結晶化実験」の委員会)で、勝部幸輝先生にお目にかかる予定であった。当日、試験管をポケットに入れ、会が終わったところで勝部先生にお見せしたところ「今日は絶対揺らさないで持ち帰り、静置しておいてください。明後日、誰か受け取らせに行かれますので、それまで動かさないでください」といわれた。その言い方の勢いに押されて白状できなかつたが実はもう手遅れで、その日、勝部先生に見せようと結晶のできている試験管をポケットに入れる際に手がすべり、床に落としてしまったのだったが。

誰だったか記憶にないが、阪大蛋白研から受け取りに来て数日後「いい結晶を作るのは難しいですね」と勝部研の方から電話があった。「顕微鏡下に見ているうちに結晶がどんどん伸びて、隣の結晶とぶつかるので——」ということだった。大きな結晶で、田中信夫先生が撮影した写真は、「科学写真展」で入賞したこともある。結局、その結晶は当時院生だった今田勝巳さんが解析された(9)。現時点では、私の好熱菌、*Thermus thermophilus* は大腸菌や酵母を凌駕して最も多くのたんぱく質の立体構造が解析された生物種である。むしろ、多数の日本のたんぱく質科学者の努力の結果である。

3. 蛋白質工学会と日本蛋白質科学会

1985年ころ次田皓先生の呼びかけで、蛋白質工学会が発足した。第1回の会合は、翌1986年4月に開いている。次田さんは始めるとき千谷晃一さんと相談したと言っているが、比較的少数のサロン風の会合を描いていて、人数を拓げることに消極的だった。この雰囲気は1988年から学会「日本蛋白質工学会」(通称 蛋工会)になっても続き、会員数を維持するのに苦労する遠因だったように思う。88年12月に開催された第1回の年会開催時、会員数は188名、年会の参加者は141名だったが、うち34名が非会員だった。「蛋白質工学会」のサロン風会合は学会成立後も2年くらい続いている。

その少し前にKevin Ulmerが「Protein Engineering」と題する総説を書き、遺伝子操作の技術を使って蛋白質のアミノ酸配列を自由に改変できること、それが無限の未来を約束していることを説いた(10)。これで一気にProtein Engineeringは流行語となり、蛋白質工学会の時代が始まった。私は何かの会合(たぶんGordon会議、記憶は定かでない)で、Ulmerと同室となり数日を過ごしたことがある。私はあまり日本人と同室にこだわらないので、国際学会などで有名人と同室となったことが他にもある。Ulmerも気のいい人で同室を楽しんだが、就寝するときになると「先にシャワーをつかうから——」というや否や丸裸となり、私の前を歩いてBath Roomに行くのには参った。おかげで、それ以来、私は「Protein Engineering」という語を見ると、連想する最初の語は「ふりXん」になってしまった。Ulmerは基礎研究より、バイオベンチャーにより強い関心があったようだったし、その後はあまり研究では目立った活躍はしなかった。

研究会が学会に変わるきっかけは、当時、「蛋白質工学会研究所」所長の池原森男先生が、第2回のProtein Engineering国際会議を引き受けられ、そのために学会組織があると準備しやすいことだった。国際会議は1989年に神戸で開催された(Protein Engineering '89)。その折、池原先生からPetskoを紹介され、その後、数年にわたり研究員を互いに派遣



写真3. 京極好正氏 1989年に行われた国際会議 Protein Engineering '89の懇親会にて。
右となりは吉田浩・島根大教授（当時）。

しあう共同研究 (11) が始まった。Petsko とハンガリーの Zavodstky と組んで Human Frontier Science Program (HFSP) にグラントの申請もしたが、最後の 1 件どちらを採用するかという最終段階まで残ったのに、紙一重で落とされてしまった。HFSP にはその後、David Rice と Rudolf Ladenstein とともに好熱菌蛋白質の耐熱機構でも挑戦したが、こちらも採択に至らなかった。HFSP は一般的に生理的な課題を好み、構造生物学には冷たかったという印象を持っている。落とされた僻みかな？

1993 年、蛋工会の第 5 回年会に招かれた Eisenberg が、Protein Society と共催の国際会議をアジア地区で開催しようと提案した。日本側は飛びついて、最終的には日本蛋白質科学会が成立したのちの 2004 年に横浜で実現したが、それまでいわば「悲願」となった。1996 年の第 8 回の年会に招いた Matthews も Protein Society と共同で「環太平洋蛋白質科学会議」を開催しようと提案したが、帰国した Matthews が提案した合同会議は Protein Society の理事会で、あっさり時期尚早ということ否決されてしまったと聞いている。

国際会議の準備の一つは、募金などをしやすく

するために学術会議が認定する「学会」にすることで、蛋工会は 1994 年に学術会議から承認されたが、条件のうち会員数がぎりぎりの 308 名だった。学術会議の 4 部に所属する学会は、正会員 300 名以上が必要で、承認されたのちも、2,3 年の間は会員数を維持することに苦労した。会員数は増えないが、年会の参加者は年々増え、最後のころは参加者が会員数の倍くらいになった。かつて宮沢辰雄先生は、学会を客観的に評価する数式(複数)を作っておられたが、その第一は年会参加者数を会員数で割った値だった。理想値は 1、まさか 1 を超える学会があるとは思ってもみなかったであろう。

学術会議の承認が得られたことで新学会は蛋工会の改組、改名の形をとり、発足と同時に日本学術会議の公認の学会となることができ、研究連絡委員会への参加や科学研究費審査員の推薦など空白期間なしに行うことができた。学術会議の公認の学会になったころから、蛋工会の学会事務は理科大の次田先生の研究室から、東工大の私の研究室に移り、さらに私の定年に伴い、東薬大へと移転している。

正式な学会になったことで、科学研究費補助金

(研究成果公開促進費)を申請することもできるようになり、1995年から数年にわたり科研費を使って高校生を対象とする「蛋白工学への招待」と題する実験を含む講習会を各地で開催した。途中から、日本蛋白質科学会が成立しているが、高校生対象の講習会は継続して行われた。

「ゲノム後」を睨んで、蛋白質研究者を大同団結する必要性は自明であり、日本蛋白質科学会の成立は、ほとんど自然発生的なできごとであった。その具体的なきっかけは、1998年に三井幸雄さんが「合同年会」を開催したことであろう。長岡で蛋白工学会年会と蛋白質構造討論会、それに「郷重点」と略称されていた重点領域研究「蛋白質の構築原理」の研究報告会を合同で行った。翌年も阿久津秀雄先生が、さらに2000年6月は三浦謹一郎先生が三者の合同年会を開催され、新学会への流れが決定的となった。蛋白質構造討論会は日本化学会の支援の下、50年に及ぶ長い伝統のある会合(学習院大学における三浦先生の合同年会のとき、第51回蛋白質構造討論会、ちなみに蛋工会は第12回年会、郷重点は第7回ワークショップ)であるが独自の資金を持たず、一方、「郷重点」は班員でなくても報告会には自由に参加を認めたので、若い研究者に人気があったが、自由な使途の資金がないので、合同を準備する会合は蛋工会が引き受けることになった。

遠藤斗志也先生が学会成立の経緯を取りまとめておられる記録と一部重複するが、新学会への準備は1998年9月の長岡での「合同年会」のすぐあと、10月7日に名古屋で開催されていた日本生化学会の折に相談会が開かれ、それが発展して2000年の3月11日に、三浦謹一郎先生を委員長とする新学会の準備委員会が成立している。準備委員会委員は25名だった。それ以降は急ピッチで、この年の間だけでも準備委員会は6回も開かれている。12月23日の委員会では、三浦会長など新学会の人事を決めている。新学会は6月1日に設立総会と引き続いて第1回の年会を大阪で開催することとなり、月原富武先生がお世話することになった。最後の準備委員会は、その直前2001年5月20日に開催し、新学会の理事会を兼ねている。なお、新学

会の発足を2001年としたのは、三浦先生の発案で、西暦の年号と学会の年会が一致して記憶しやすいという理由からであった。なお、学術会議への改名、改組の届出では、新学会のスタートを同年4月1日としてある。

新学会設立の表舞台には出てこないが、中村春木先生の始めたPRC(Protein Research Communication)の役割も特筆に価するであろう。若い研究者をひき寄せる魔力は「郷重点」にもひけを取らなかったと思うし、新学会はPRCも包含した。

4. 環太平洋蛋白質科学国際会議

蛋白質工学会以来の悲願の国際会議は、環太平洋蛋白質科学国際会議 The 1st Pacific Rim International Conference on Protein Science と題し2004年4月14-18日、パシフィコ横浜で開催された。日本蛋白質科学会の第4回の年会を兼ね、望みとおりProtein Societyとの共催の下に行われ、学術会議の支援も得られた。学術会議の承認は郷信広先生と桑島邦博先生のおかげによるところが大きい。2002年6月名古屋で開催された第2回年会の折に組織委員会を立ち上げ、3月に学術会議のヒヤリングを受けている。略称「PRICPS」は中村春木先生の発案。事務は学会事務センターの大阪事務所が担当し、組織委員会は開催直前の3月20日までに7回開催、終了後の後始末に2回、10月10日に第9回の組織委員会を開き解散している。

国際会議の参加者は906名、うち外国人は174名であった。3題のプレナリー講演、6つのシンポジウム、15のワークショップおよび一般講演とポスター発表からなり、発表された総演題数は589であった。開会式には当時の内閣総理大臣 小泉純一郎から祝電が届き、有坂先生が読み上げている(記憶はないが、開会式進行メモではそうになっているし、私のところには総理大臣からの電報が残っている)。総予算は学術会議の負担金を含めおよそ6,700万円。

終わった後、私の心がかりは第2回の開催だった。第1回と銘打ち、学術会議には「今後、継続します」と言い切っていたので。2008年、次田先生

の盟友 R. Simpson がオーストラリア・ケアンズで第 2 回を開催することになりホッとした。ケアンズの開会式するとき、始まる 15 分くらい前に Simpson がやってきて「プレナリー講演の座長が決まっていない。誰か日本人でやってくれないか」。私はビックリ。私の少し前に座っておられ、講演者 Randy Read とは知己と聞いていた中川敦史先生のもとに飛んでいき、御願いしたところ快諾いただき事なきを得た。

5. タンパク質の時代

ゲノム後のタンパク質の時代を象徴するのは、二つの大型の国家プロジェクトであろう。ひとつは文科省ライフサイエンス課の所轄であった「タンパク 3000」、もうひとつは科学技術振興機構の CREST「たんぱく質構造・機能と発現メカニズム」である。どちらも動き始めたのは、2001 年からである。特にライフ課から呼び出されて田中課長、藤井研究調整官や坂田審議官と面談する機会は、今になって振り返ると信じられないほどの頻繁さである。2001 年 2 月から 7 月の間に 10 回文科省に出向いている。1 回は逆に私の大学に訪ねてこられている。時間も遅いときは午後 6 時から、終わりのも 21 時など。

特に、2 月のある日、京極君と二人だけ呼び出された。なぜかその日のことは強く印象に残ったが、その時点では私はまったく意味がわかっていなかった。京極君は大阪なので体調の優れないことがあったときは、一時的に代理をするという“軽い役割”が私の理解だった。

「タンパク 3000」が公式に動き出したのは、2001 年 6 月 28 日「タンパク質解析の実施方策検討委員会」が発足してからであろう。委員会委員は製薬会社など民間から 4 名を含み計 18 名。女性は郷通子先生お一人だけ、かなり男尊女卑？委員会開催の前に実施のたたき台を作るタスクフォースが作られ、「タンパク 3000」の基本の形が提案されている。タスクフォースのメンバーは横山茂之、三木邦夫、倉光成紀、若槻壮市の 4 氏であった。

「タンパク 3000」は平成 14 年度から 18 年度までの 5 年間、総予算は 580 億円、推進委員会の下

に 8 中核機関、7 課題を選定し、800 名の研究者が参加して実施され、目標の 3000 を超える約 4500 のたんぱく質の構造が解析された。4500 という数もすごい、それよりこのプロジェクト以降 PDB に占める日本からの貢献が飛躍的に向上し、3 極のひとつといえるレベルに達したこと、解析のための設備が整備されたこと、その結果タンパク質の研究者が増加し、誰もがタンパク質の構造を解けるようになったことが重要と考えている。

CREST「たんぱく質構造・機能と発現メカニズム」は「タンパク 3000」と相補的なプロジェクトで、構造に対し機能解析に重点をおき、広く浅くに対し深く掘り下げることが目標としている。こちらにも 2001 年の春から急ピッチで準備が進められた。計画は 3 年間にわたり各年度 5-6 課題を選定し、各課題の研究期間は 5 年間であった。平成 13 年度からスタートしたが、実際には 12 月からとなったので、初年度採用の各課題は平成 19 年 3 月まで行われた。採択課題総数は途中で代表者が逝去したため中断した 1 課題を含め実質 19 課題、平成 13 年度から平成 20 年度までの研究費総額は中断した課題分も含め 65 億円弱。参加した研究機関は 65、研究者の総数は大学院生、補助員を含め 603 名（中断した課題にかかわる研究機関、研究者を除く）。

初年度 6 課題、第 2 年度に 7 課題、第 3 年度に見かけ 4 課題(実質 6 課題)を採択した。はじめ研究費は潤沢というより柔軟で、年度末に足りないという簡単に補充してもらえたが、第 3 年度になると逆にきつくなり、一方、課題は多く採用したので、内容に関連性のある 2 課題をまとめて公式には 1 課題、実質的にはほぼ独立に 2 課題として機能するよう工夫した。事務は事務所を設け、本部とは独立に予算の執行や研究成果報告会の実施業務を行った。事務所は当初、立川市に置かれていたが、これは当時、八王子市にある東京薬科大学に所属していた私が通いやすいようにという配慮からである。事務所はビルの 1 フLOOR をもうひとつのプロジェクトの事務と同居していた。そのプロジェクトの総括をしておられたのは阪大微研の竹田美文先生で、私とは微生物やポリアミンとい

う共通の研究課題で知己の仲の先生だったので、事務所で会うことを楽しみにしていたが滅多に出会うことがなかった。

先に蛋白質科学関連の大型の国家プロジェクト「二つ」と書いたが、もう一つあった。それはCRESTの若手版「さきがけ」で、CRESTがチーム研究に対し、さきがけは若手個人を支援する。採択されると3年間、総計3~4000万円の研究費が支給される。さきがけ「生体分子の形と機能」は郷信広先生が研究総括をつとめられ、平成13年度から15年度にかけて10, 8, 5名が採択された。CREST「たんぱく」と郷「さきがけ」は成果報告会を合同で開催している。

タンパク3000は後継のプロジェクトが続いているが、だんだん焦点がたんぱく質からずれてきている気がする。蛋白質中心のCRESTは平成20年度以降続かなかった。タンパク質の時代は去ったのだろうか？そういえば、この原稿の企画も気になる。「歴史」とは過去を記すことだから。

6. 学会事務センターの破産

新学会が発足して3年目、2004年夏、学会の事務・経理を任せていた学会事務センターの破産問題がおき、1000万円余の日本蛋白質科学会の財産が消失するという事態が発生した。ことの起こりは、7月3日に読売新聞が「日本学会事務センターが各学会から預かっているお金を不正に流用している」と報道したことに始まる。14日に理事長らが説明会を開き、まさか学会の金が消えるなどありえないと半信半疑であったところへ、翌週には「お預かり金の保全について」と題する文書が回ってきたので、何とかなるのかと一安堵。ところが8月9日には、事実上の破産、17日には正式に破産が成立。学会関係だけで負債約20億円、説明会に出席した学会は270を超えたと伝えられている。蛋白質科学会の会員には7月13日付のニューズレターで状況をお知らせし、8月13日には回収は絶望的と途中経過を、最終的には10月15日付けで報告とお詫びと寄付のお願いを送付している。

蛋白質科学会にとってはダブルパンチで、この

年に開催した国際会議の経費も委任していたので、破産管財人からは学会の負債は1280万円余、国際会議の負債は78万5000円と通告があった。学会の経理の計算では1088万円とされ、学会の理事会などの記録にはこの数字が出ているが、この食い違いは7月以降の会費納入などの収入が学会センターから学会の会計担当の理事に通知されていなかったことによるのではないかと思う。

さしあたって資金がないと、何も動かなくなる。特に次年度の年会開催に影響することを避けたかった。8月25日に緊急理事会を開いたが、旅費も昼食代もなく、理事の自己負担だった。資金はまず、会費未納者(私も含む)から取り立てることで、大急ぎで銀行口座を開き、学会事務センターの口座でなく新口座に納入してくださいというアナウンスを配った。普段は「不埒な」会費未納者が、このときは救世主だった。また、全理事には1万円の寄付をお願いし、何とかしのいだ。

国際会議は負債どころか、未払いの件までありいったんは青ざめたが、なんと寄付を約束して、開催から半年も過ぎたのにまだ払い込んでいなかった「不埒な」会社があり、しかも偶然、金額がほぼ同額という幸運、何とかしのぐことができた。「不埒な」会社の名は出せない。有名な会社で、われわれを救ってくれた救世主でもあるのだから。

このとき会計担当理事は、有坂文雄先生で文字通り滅私奉公、走り回っていただいた。私も倒産した学会センターに残された蛋白質科学会関連の書類、国際会議の書類を引き取る手続きに昔の学会センターの事務所のひとつ、駒込駅近くのビルに行ったことがある。9月初旬だったが猛暑日で、小さなビルはすでに長い行列、行列している廊下は冷房が効かずとてもつらかったことを覚えている。学会の事務・経理をペプチドセンターと関連のある千里インターナショナルにお願いすることになり、やっと一息ついたのは、その年の暮れも近づいた11月末のことだった。

当時は思ってもみなかった災難と考えていたが、今回この項を書くにあたり過去の記録を見ていて、予兆があったことに気づいた。それは日本蛋白質科学会発足後の最初の理事の選挙である。選挙は

新学会にふさわしく、郵便による投票でなくコンピュータ・オンラインを使ったが、担当した学会事務センターがずさんで、学会のいわゆる”大物”を含め一部の会員が投票できなかった。メールアドレスの管理が悪く、投票の案内が届かなかったのである。さらにその前には、バイオ関連の学会の年会終了後の打ち上げの会で、酒の席とはいえ学会事務センターの役員が傷害事件を起こしていた。これら異常な出来事に際し気づくべきだったが、学会事務センター内部はすでに崩壊しつつあったらしい。

7. 日本蛋白質科学会創設に貢献された故人の思い出

三井 幸雄 さん

三浦先生と並んで、新学会設立にもっとも熱心な一人だった。学会設立の前年1月19日に61歳の若さで亡くなられたが、すでに新学会のルールは引かれていただけに残念だったに違いない。当時、長岡技術科学大に勤められていたが、ご自宅は東京郊外だった。通夜するとき、とても寒かったと覚えているが、物理的な温度でなく三井さんの心情を想って寒かったのかもしれない。

京極 好正 さん

大学時代の同級生である。卒研を選ぶとき、当時「理工研」とよんでいた駒場キャンパスの場末(のち宇宙研、いまは?)に研究室があった渡辺 格さんを、一緒に訪ねたことがつい昨日の出来事のように思い出す。「タンパク 3000」をリードするはずだったが、プロジェクトが実質的にスタートして半年ほどの2003年2月27日に67歳で亡くなられた。合掌

三浦 謹一郎 さん

蛋白質科学会初代会長。早くから蛋白工学の推進と新学会設立の重要性を説いていた。蛋工会の第1回の年会も三浦先生のお世話で学習院大学で開催している。新学会設立の趣意書の原案を書いたのも三浦先生だった。学習院大を定年で退いた

のち作ったベンチャーの名も protein の語源とされるギリシャ語のカナ書き「プロテオス」。池原先生と同様、元はRNAの専門家。穏やかで明るい性格。私が卒研のころ、博士号を取得されたが、学位論文発表会の前夜、赤堀先生からあらかじめ「質問」を教えられていたのに、当日は正直に「昨夜から考えていますが――」と前置きしてから答え、爆笑を誘っていた。

千谷 晃一 さん

私が卒研のとき、研究室では不在がちの赤堀先生より威張っていた。当時、タンパク質のアミノ酸配列決定に取り組んでいて、千谷さんの命令でアミノ酸組成を決めるためのクロマト後のニンヒドリン発色の試験管 1000 本弱の比色測定をしたことがある。比色測定より、その後の試験管の洗浄のほうが大変だった。研究に対する姿勢など学ぶ点が多かった。その後米国生活が長く、帰国前は Neurath のもとで研究され、そこで好熱菌のプロテアーゼの一次配列を決めた。これを機に好熱菌タンパクの構造と安定性の問題に手を伸ばしてくれないかと期待し、コンタクトも取ってみたが、乗ってくれなかった。残念

次田 皓 さん

蛋工会設立にも、蛋白質の新学会設立にも貢献。あるとき、会議が長引いた。次の予定などを気にして、皆は終わった後すぐ退席してしまったらしい。私は後片付けがあり、気がつくとき次田さんだけが、誰もいなくなった部屋の出入り口付近をゆっくり歩いておられた。ゆっくりすぎる！私がそばに行くと「会議中に酸素ボンベが切れた」。ヘビースモーカーだった次田さんは、肺気腫を患っていた。酸素がないと特に段差が上下ともに歩行困難である。何とか建物の出入り口までつれて行き、そこに待たせてタクシーを拾ってきた。蛋白質の新学会ができるまでは、多くの方の献身的な努力が必要だった。酸素が切れても会議に加わっておられた次田さんは、その象徴のような気がする。愛煙家の次田さんは、肩からさげている酸素ボンベを使って呼吸していても、なお、タバコに火をつけていた。脱帽

文 献

- (1) Oshima, T. and Tamiya, N. (1959) An exchange of beta-hydrogen of amino acid with medium water by transaminase action. *J. Biochem.*, **46**, 1675-1677
- (2) Suzuki, S., Oshima, T., Tamiya, N., Fukushima, K., Shimanouchi, T., and Mizushima, S. (1959) Infrared spectra of deuterated alpha- amino acids, NH₃⁺CD₂COO⁻: Assignment of the absorption bands of alpha-alanine. *Spectrochim. Acta*, **15**, 969- 976
- (3) Egami, F., Takahashi, K., and Uchida, T. (1964) Ribonucleases in Taka-Diastase: Properties, Chemical Nature, and Applications, in *Progress in Nucleic Acids Research and Molecular Biology Vol. 3*, (J. Davidson and W. Cohn, eds.) Academic Press, NY, pp. 59-101
- (4) Ding, J., Koellner, G., Grunnert, H., and Saenger, W. (1991) Crystal Structure of Ribonuclease-T1 Complexed with Adenosine 2'-Monophosphate at 1.8A Resolution. *J Biol Chem.*, **266**, 15128-15134
- (5) Oshima, T. and Imahori, K. (1971) A change in circular dichroism due to the binding of guanosine-3'- phosphate to ribonuclease T1. *J. Biochem.*, **70**, 197- 199
- (6) Matthews, B.W., Jansonius, J.N., Colman, P.M., Schoenborn, B.P., and Dupourque, D. (1972) Three-dimensional structure of thermolysin. *Nature* **238**, 37-41
- (7) Titani, K., Hermodson, M.A., Ericsson, L.H., Walsh, K.A., and Neurath, H. (1972) Amino acid sequence of thermolysin. *Nature* **238**, 35-37
- (8) Oshima, T. and Imahori, K. (1974) Description of *Thermus thermophilus*, *comb. nov.*, a nonsporulating thermophilic bacterium from a Japanese thermal spa. *Intern. J. System. Bacteriol.*, **24**, 102-112
- (9) Imada, K., Sato, M., Tanaka, N., Katsube, Y., Matsuura, Y., and Oshima, T. (1991) Three-dimensional Structure of a Highly Thermostable Enzyme, 3-Isopropylmalate Dehydrogenase of *Thermus thermophilus* at 2.2A Resolution. *J. Mol. Biol.*, **222**, 725-738
- (10) Ulmer, K. M. (1983) Protein Engineering. *Science*, **219**, 666-671
- (11) Wallon, G., Kryger, G., Susan L. T., Oshima, T., Ringe, D., and Petsko, G. (1997) Crystal structure of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* 3-isopropylmalate dehydrogenase and comparison with their thermophilic counterpart from *Thermus thermophilus*. *J. Mol. Biol.*, **266** (5), 1016-1031

大島泰郎先生ご略歴：

- 1935年 東京都に生まれる。
- 1958年 東京大学理学部化学科卒
- 1963年 東京大学大学院生物化学専攻博士課程修了
- 1965年 理学博士
- 1964年 東京大学理学部助手
- 1968年 米国留学から帰国し、農学部助手に転籍
- 1972年 三菱化成生命科学研究所主任研究員、室長
- 1983年 東京工業大学教授、のち生命理工学部長などを併任
- 1995年 東京工業大学定年退官
- 1995年 東京薬科大学教授、翌年より生命科学部長を併任
- 2002年 「タンパク 3000」プロジェクト推進委員会主査、CREST「「たんぱく質構造・機能と発現メカニズム」研究統括を兼任
- 2005年 東京薬科大学定年、4月より現職（共和化工（株）環境微生物学研究所長、東京工業大学名誉教授、東京薬科大学名誉教授）



（本項が取り上げている年代の終わりの頃）