

読

赤堀四郎先生 生誕 100 年に想う

み

物

崎山文夫

卓越した指導者として、わが国の蛋白質研究の屋台骨を支え、大阪大学蛋白質研究所を創設された初代所長、赤堀四郎先生の生誕 100 年を記念して、平成 12 年 10 月 25 日、蛋白質研究所主催の学術講演会が千里阪急ホテルで開催された。講演会では、学界や産業界で活躍中の 2 人の門下生、野村真康博士（カリフォルニア大学アーバイン校）が「蛋白質生合成の場としてのリボソーム合成の解明を目指して」、加藤郁之進博士（宝酒造（株）バイオ研究所）が「造血幹細胞遺伝子治療における組換えヒトフィブロネクチンの役割」と題して最新の研究成果を話された。私の都合で講演の一部しか拝聴できず、その概要を紹介できないことをお許し願いたい。この講演会に引き続き、赤堀先生のお嬢さんの原素子さんとご家族の方々をはじめ、先生と親交のあった国内外の多くの方々、蛋白研、大阪大学理学部、東京大学理学部・応用微生物学研究所（現分子細胞生物学研究所）の門下生らが全国各地から集まり、先生の偉大な業績を讃え、ご遺徳を偲んだ。

* * *

赤堀先生は、1900 年 10 月 22 日に静岡県に生まれ、千葉薬学専門学校から東北大学理学部に進んで、真島利行先生のもとで有機化学の研鑽をつまめた。1932 年にプラハにあるドイツ大学の Waldschmidt-Leitz

先生のもとに留学、3 年後に帰国されて、大阪大学理学部に移られた真島先生のもとで、タカアミラーゼの研究を開始された。この酵素の構造と機能の解明は、その後の赤堀研の主要な研究テーマとなった。さらに加えて、蛋白質の化学構造の決定、アミノ酸の新規合成法の開発、ペプチド合成の研究にも取り組み、ヒドラジン分解（C 末端アミノ酸決定）、ポリグリシンを原始蛋白質とする生命の起源仮説、グリシン銅を用いるスレオニンの簡易合成法、絹パラジウム不斉還元触媒など、独創的なアイデアによる研究が実を結んだ。この間、大阪大学理学部長、一般教養部長、蛋白質研究所長を歴任されたほか、一時は東京大学理学部・応用微生物学研究所教授も兼任された。1960 年には大阪大学総長に選任され、キャンパスの吹田移転に多大の貢献をされた。また、日本化学会会長、日本生化学会会長として、学界の発展に尽力された。1966 年に大阪大学を退官後も、理化学研究所理事長、大阪府教育委員会委員長を務められた。数々の業績に対し、日本学士院賞、文化勲賞を受賞されている。

先生の研究テーマのキーワードをあげるとすれば、生命、蛋白質、有機化学であろう。私自身の研究も同じ言葉で表わせるので、蛋白質化学を切り口にして、先生の研究を振り返



写真1 サントリー山崎工場を訪れたときの赤堀先生（1960 年 10 月）

り、今後の研究の展望をしてみたい。

* * *

いろいろな人たちの研究のお話を拝聴するとき、研究成果に加え、研究の発端やそこに至った発想の原点に興味をもつ。赤堀先生の研究の原点を求めて遡ってみると、東北大時代に真島先生から与えられたテーマである醤油の香りの研究に行きつく。この香気成分はメチオナルであることが判明するが、この研究の過程でアミノ酸と糖との加熱によってアルデヒドができる、いわゆる赤堀反応が生まれた。これは 1931 年に報告され、のちに“Akabori Amino Acid Reaction”として Merck Index に記載された。先生は醤油の研究によって発酵化学に興味をひかれ、それはさらに発酵のもとである酵素に移っていく。しかし、当時の東北大には酵素の研究者はおられず、海外に師を求めて Waldschmidt-Leitz のもとに赴かれた。そのとき



写真2 赤堀先生生誕100年記念学術講演会での永井克也博士（大阪大学蛋白質研究所）の挨拶

の研究対象は、蛋白質と酵素である。なかでもヒドロキシプロリンがクルペインの組成アミノ酸かどうかを確かめる実験は、先生には忘れがたいものになった。得られた結論は、“このアミノ酸は蛋白質に共通の構成アミノ酸ではなく、ゼラチンに特有のアミノ酸”であり、それが実験の正確さで定評のあった Emil Fischer の報告を訂正することになった。この一件で先生は自信をもたれたようで、「私にとって非常な収穫で、蛋白質化学への道が開けた感じをもった」と述べられている。

先生が扱われた酵素は、膵臓由来のアミラーゼ、トリプシン、キモトリプシンなどであるが、Sumner がウレアーゼの、Northlop がペプシン、トリプシン、キモトリプシンの結晶化に成功していた。しかし、当時は高分子という概念がまだ広く認知されておらず、蛋白質が酵素活性の主要成分かどうかの論争が続いており、Waldschmidt-Leitz は酵素は結晶蛋白質に吸着されていると考え、彼の先生の Willstätter も酵素の本体が蛋白質であるという考えには否定的だったようである。おそらく、蛋白質結晶の第1号であるヘモ



写真3 加藤郁之進博士の講演

グロビンでは非蛋白質のヘムが主役であり、その類推から多くの人々が否定的な見解をもっていたのであろう。この論争の最中に酵素を実際に扱っておられていた先生が、その白黒をはっきりしたいと思われたのは当然であろう。そして、アメリカの Northlop 研に3カ月間滞在して、キモトリプシノーゲンやトリプシノーゲンの精製と活性化を Kunitz から習われ、“酵素は蛋白質である”と確信されて帰国の途につかれたのであろう。

化学の立場からいえば、化学構造式が書けない物質は分子として認識することに抵抗がある。1930年代の蛋白質はまさにそんな状態であり、蛋白質化学の第1の目標は、蛋白質を化学物質として認知させることであった。1900年代の初頭に Emil Fischer がオクタデカペプチドをグリシンとロイシンを素材にして化学合成して小型の蛋白質様の分子をつくったり、1933年に Carothers がポリアミド(ナイロン)の合成に成功して高分子説の証拠は得ていたが、天然蛋白質の化学構造はまったく不明で、ポリペプチド構造も認知されていなかった。このような状態を打破するためには、蛋白質の化学構造を明らかにすることが不可欠であり、それが第1の目標になった。

第二次大戦の終結とともに、各地

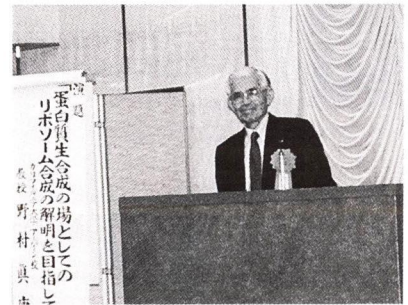


写真4 野村真康博士の講演

で本格的な挑戦が始まった。DNP法、ペーパークロマトグラフィー、アミノ酸分析法、C末端分析法、ペプチドの分離法、濾紙電気泳動法など、つぎつぎと斬新な先端技術が開発され、赤堀研からもヒドラジン分解を世に送りだした。そして化学構造決定レースは、1950年代の Sanger によるインスリンの全1次構造の報告で終了する。Watson と Crick によって DNA の二重らせん構造が発表されたところである。やがて、蛋白質の化学構造の決定は Edman 法が主流となり、Edman 自身が自動分析装置を開発してアミノ酸配列決定のスピードアップと微量化が進んだ。8年をかけて1978年に完成した分子量11万の大腸菌β-ガラクトシダーゼの構造が報告されたが、その際、cDNAの塩基配列から推定したN末端部のアミノ酸配列が正しいことが確認され、遺伝子組換えを用いた新しい手法が化学構造決定の主流になる期待が一挙に高まった。Nature誌は“The decline and fall of protein chemistry?”として、この状況を報じた。10年後、同誌は“Beyond transcriptional events”のなかで“蛋白質化学はまだ蛋白質の構造決定に不可欠だ”とし、コンセンサス配列から修飾構造を予測する危険性を指摘し、実際に発現している蛋白質の分析の必要性を説い

た。蛋白質化学の復権である。

* * *

今日では、分子量数万の蛋白質なら、その遺伝子をクローニングしてアミノ酸配列を決めるのが普通なので、化学構造の決定を目的とする第1世代の蛋白質化学の役割は縮小し、DNAの塩基配列から推定したアミノ酸配列を確認し、翻訳過程後の修飾部分の構造を決定するのが仕事になった。昨今の遺伝子産物の網羅的分析では、マイクロ化(1分子の検出まで)や高速化のための技術的な改良が課題として残っているが、第1世代の蛋白質化学の役割は終わったといってよい。蛋白質の化学構造を知るといって若き日の赤堀先生が目指された目標は、20世紀の後半には達成されたことになる。

しかし、蛋白研ができたときに想定した蛋白質化学は、第1世代と同じものではない。これに関して先生とお話した覚えはないが、私の理解では、化学構造を知るとは蛋白質の化学のはじまりにすぎず、終わりでない。さらにいえば、蛋白質の3次元構造がわかってから本番の幕があがるということである。蛋白研の化学構造部門の英訳名を決めるとき、成田耕造先生と相談して和名の直訳を避けて“Protein Chemistry”にした理由がそこにある。その意味では、私たちが考えた蛋白質化学のプラットフォームが最近になってきたというのが率直な印象である。第1世代の蛋白質化学では断片的にしかできなかった蛋白質の構造・機能相関の解明が本格的に行なえるようになったからである。分子の表面を化学試薬でモニターして必須アミノ酸を探し出す手法は、3次元構造が未知の蛋白質にも適用され、酵素

の活性中心の同定など多くの貴重な情報をもたらしたが、それには容易に突破できない限界があった。修飾の選択性や反応性に乏しい側鎖の修飾の問題である。この閉塞状態を破ったのが蛋白質工学で、活性な変異体を人為的につくれるという、化学修飾より格段に強力な手法となった。さらに、ペプチド合成技術も著しく進歩し、最近では、200アミノ酸からなる蛋白質の人工合成も射程内に入っている。

このように蛋白質化学を取り巻く環境が進化してくると、本来(第2世代)の蛋白質化学の展開が可能になった。蛋白質のユニークさは、多様な構造を創りだし、多様な機能と物性を有する分子を限られた素材から創りだせることである。蛋白質は生物が必要とする組織の構築や多くの生体物質やエネルギーの生産、不要物の分解、排出に直接間接に関与し、情報伝達のネットワークの構成要素として生命活動の主役を担う。機能という視点から見ると、個々の蛋白質は分子として固有の機能(分子機能)と、生体に組み込まれて発揮する生物学的な機能(生理機能)をもつ。生理機能には、蛋白質が会合体の形成など共存する他の分子との相互作用によって形成されるものも多く、その機能も分子機能から予想しがたいケースも少なくない。構造や物性に関しても同様である。したがって、蛋白質化学の第2ステージは、蛋白質の機能や構造を分子、細胞、組織、個体のレベルでダイナミックに解明することが目標になる。

* * *

現在の状況を赤堀先生が若き研究者であった1930年代と対比させてみよう。当時、化学構造がわかった

蛋白質は皆無であったが、その素材となるアミノ酸とそれらの側鎖の構造や性質は知られていた。無謀さを承知のうえで、蛋白質構成アミノ酸とある生物の全蛋白質を対比させると、30年代のアミノ酸、蛋白質、細胞は今日の蛋白質、細胞、生物体に読みかえができる。現在の状況は、ゲノムの解析によって生物がつくる全蛋白質はカタログには載せられても、実物を図示できて性能も記載できるのはごく一部にすぎず、まだ19世紀後半のアミノ酸の状態といえそうである。第2世代の蛋白質化学は、このカタログ(オーダーメイド用も含む)を完成させ、個々の蛋白質が細胞内外で存在するときの様子(空間位置、量、濃度、構造、相互作用、機能の時間変動など)とその細胞や組織の生理状態との関連を化学的視点から解明することになるだろう。構造生物学は蛋白質の3次元構造の情報を急速に集積しているし、ゲノム解析によって蛋白質のカタログは日ごとに厚くなっている。さらに、ゲノム情報の解読も日増しに加速しており、コンピュータを使った仮想の細胞の構築も進展している。一方、生きた細胞を標的にした化学修飾も進行中で、活動する細胞や組織の内部まで化学のマジックハンドを差し入れて精査することも現実の話題になってきた。私自身の経験に照らせば、今後、化学が生物学を動かすきっかけとなるチャンスは増えると思う。いまこそ夢と旺盛なチャレンジ精神が求められているのではないだろうか。生命の根幹行きの蛋白質化学号の信号は、青である。

Fumio Sakiyama, 四天王寺国際仏教大学,
大阪大学名誉教授