

構造生物学と私

森川 耿 右 （もりかわ こうすけ）

率直に言って、小生の仕事を振り返ってみても、蛋白質学会の本企画にどれほど貢献できるか疑問もある。一方、私の年齢からすれば真つ当な事にも思えて執筆することにした。本来の個性に由来するのか、私は昔から自分の研究課題の意義を懐疑的に思う癖があった。教養学部時代の友人の影響を受けて、哲学や反体制思想に関連した本をむやみに読みあさったが、その経験に由来するのかも知れない。実際、分子生物学、細胞生物学、医学的観点から研究の動向を俯瞰してみると、蛋白質立体構造解析の学問的意義は現在転換点に在るようにも思える。こうした立場から、私の研究経歴を所属した研究組織ごとに、その時代の個人的感想をまじえて述べてみたい。

東京大学薬学部

私は東京大学薬学部、坪井正道研究室の出身である。大学院に進む際、同研究室を選択した理由は定かではないが、講義で聴いた DNA 二重らせんモデルに刺激されたことは記憶している。同研究室のテーマは幅広く手法は振動スペクトルと X 線解析の二本立てだが、分子種類は気体分子からポリペプチド、DNA、RNA の立体構造と実に多様であった。更に、私の修士課程までは、助教授は X 線構造解析の専門家故飯高洋一先生であり、核酸の構造解析の手段として坪井先生の専門である赤外、ラマンスペクトルと X 線解析二つの手法を並行的に習得した。博士課程時代に飯高先生が教授に昇進し、二つの研究室に分離したが、数年間はセミナーも共催であった。従って、私は両方の研究室に自由に出入りし、坪井先生も飯高先生も私を自分の弟子と認識していたと思う。同輩として阿久津秀雄氏がいたが、彼は途中から生体膜に興味が移ってしまった。テーマについては、数年後輩の西村善文氏（現横浜市立大学名誉教授）も遺伝現象に強い関心をもっており、クロマチン関連分子に携わっている現在まで50年間に渡って同じ価値観を共有してきた。

私は修士課程の時代に赤外スペクトルやX線繊維回折法を用いて合成高分子 DNA や RNA の構造研究に携わった。その試料調製の為に国立がんセン

ターの西村暹博士の研究室で DNA polymerase と RNA polymerase の調製法を習得していた。当時、西村研究室の中心テーマは tRNA の生化学研究であり、大腸菌から種々の tRNA の大量精製法を確立しつつあった。博士課程に進んで間もなく欧米から tRNA が結晶化した事実が報告された。坪井先生の示唆に従って、西村博士から供与された tRNA の結晶化を試みたところ成功してしまった。私は当時蛋白質や核酸の立体構造解析の技術として振動スペクトルのパワーに限界を感じていたこともあって、これを契機に飯高研究室で X 線結晶構造解析を習得することになった。数種の tRNA の結晶化に成功したが¹⁾、結局構造決定可能な良質の結晶を得ることはできなかった。また、国際競争も極めて熾烈であり、わが国の当時の貧弱な実験装置と小生の未熟な技術で構造決定可能とは思えなくなり、1975年この仕事を中断してヨーロッパに留学する決断をした。

デンマーク、オルフス大学及び英国 MRC 分子生物学研究所 (MRC-LMB)

留学先の第一希望は MRC 分子生物学研究所 (MRC-LMB) の A. Klug 研究室であったが、研究室に収容するスペースがない、については共同研究者の B. F. C. Clark 教授がデンマークのオルフス大学で構造解析グループをもったので、しばら

くそこに滞在してはどうか、との返事を頂いた。EMBO フェローのグラントを獲得したこともあり、結局オルフス大学に留学する決断をした。Clark 教授の構造解析グループは酵母 phe-tRNA の高分解能決定を行っていた。1975 年以前から MRC-LMB は新しい X 線結晶構造解析技術を開発しつつあり、この技術導入なしに構造解析の分野で日本が世界に太刀打ちできるとは思われなかった。一方、この頃には tRNA の仕事は世界的にみて一段落し、私の関心も蛋白質合成に重要な蛋白質に移りつつあった。丁度、米国のロッシュ研究所から伸張因子 Tu の大量精製法を確立した J. D. Miller 博士が客員教授として赴任した。私はアミノ末端附近に切れ目が入ると高分解の単結晶を与えることを見出した。これを契機に構造決定に集中して、約 2 年間かけて主鎖の追跡が可能な電子密度マップをつくり、必須の補因子 GDP の結合ドメインの構造を解明した²⁾。この研究は GDP を補因子とする蛋白質の最初の立体構造決定であり、ガン遺伝子産物 Ras 蛋白質の構造解析の先駆けとなる成果であった。この仕事が契機となり、1978 年の初めに英国に渡って、MRC-LMB の A. Klug 博士と故 H. Huxley 博士の共同プロジェクトである profilin-actin 複合体の単結晶構造解析に携わることになった。3 年足らず研究に励んだが、結局構造決定には至らなかった。しかし、同研究所滞在期間に多数の研究者と交流した体験は、その後の小生の研究姿勢を決定づけるものとなった。この研究所の特筆すべき点は、研究テーマが長期的展望立っていることにある。まず、機能の重要性をもとに研究テーマを決める。たとえ解析が困難であっても、新規の研究手法を開発しながら地道に研究を続ける研究姿勢は印象的であった。MRC-LMB には、ノーベル賞受賞者であってもポストドク、学生と対等な立場で議論する自由でリラックスした雰囲気があり、特に私は故 F. Sanger 博士の謙虚な人柄と研究姿勢に感銘を受けた。私が所属した Structural Division は故 M. Perutz、故 H. Huxley、A. Klug 博士らの指導下にあったが、上下関係を意識した経験はない。そ

こで知り合った若手の研究者の中からもその後多数のノーベル賞受賞者が排出した。A. Klug 博士と個人的に話をした際、彼自身同研究所に在籍していなければ、受賞に値する研究はできなかっただろう、と述べていた事が思い出させる。

京都大学理学部生物物理学科

1980 年の夏、京都大学理学部柳田充弘教授の研究室に助手として赴任した。MRC-LMB の研究テーマはまだ続行中のことでもあり、Klug 博士、Huxley 博士らとも帰国について議論をし、長い躊躇の末の決断であった。柳田研究室には X 線回折装置は無かったが、分裂酵母の細胞周期関連変異体の染色体を蛍光色素で染めて、蛍光顕微鏡で観察する研究が始まっていた。柳田教授と相談して、蛍光色素 DAPI で T4 ファージを染色し、顕微鏡下で動画を撮影した。驚いたことに、ファージ粒子 1 個に対応する強い輝点から長い紐状の物体が出現することを発見した。状況証拠から T4 ファージ DNA の一分子が光学顕微鏡で観察される事実が確認された³⁾。この仕事は蛍光ラベルされた生体高分子の一分子が光学顕微鏡で観察可能である事を実証した世界最初の報告であり、当時国内外から高く評価される仕事となった。一方、DNA の物性的情報に限定されるとの思いから、私はこのテーマから離れる決断をした。その頃、名古屋大学の川上実博士から 5sRNA の構造解析について協力を依頼され、結晶化を試みたところ低分解能の結晶を得ることに成功した⁴⁾。時期を同じくして、当時京都大学化学研究所の藤吉好則博士の知遇を得た。彼も MRC-LMB の電子顕微鏡による構造解析技術に強い関心を寄せており、わが国にも電子顕微鏡技術の導入が急務と考えて帰国した小生と完全な意見の一致をみた。こうして、私の作製した tRNA や 5SRNA 結晶の電子顕微鏡観察の仕事が開始された。以上、京大生物物理学科在籍中に多数の研究者から分子遺伝学、細胞生物学、電子顕微鏡技術、光学顕微鏡技術を学ぶ機会を得たことは有益であった。

蛋白工学研究所(PERI)／生物分子工学研究所(BERI)

1986年10月に京都大学から蛋白工学 研究所、第一研究部部長として移籍し、構造解析グループを率いることになった。同研究所は通産省と郵政省の共管ではじまった基盤技術研究促進センターが7割を出資し、3割を日本の一流企業14社が分担して出資する株式会社組織の研究所であった(図を参照)。出資企業の中5社(現東レ、現三菱化学、協和発酵、武田薬品、東亜燃料)は出資比率も高く基幹会社として運営に中心的役割を果たした。また総務部、企画部、経理部などの事務担当者はこれらの企業から出向した人々であった。社長職は当時東レの社長から会長職についたばかりの故伊藤昌壽氏が担当した。伊藤社長は大会社のトップを勤めた人とは思えないほど腰が低く温厚でざっくばらんな人柄であった。一方、基礎研究に強い情熱をもった方で、月一度は研究所に来訪し若い研究者と談笑することを楽しんでおられた。最近、ネットでみつけた伊藤昌壽の名言格言には「目先の業績を上げるだけならわけはない。次の次の世代のために種を仕込むのが社長の最大の仕事です」とあった。実際、同研究所の設立の本音は、欧米からの「日本の基礎科学ただ乗り論」をかわしたい、との意図であったと聞いている。こうした通

産省の意図を背景に伊藤社長、池原森男所長の指導のもと蛋白工学研究所は発足した。

私はアカデミアから同研究所に雇用された最初の研究者だったこともあり、大阪大学吹田キャンパス附近に建築される予定であった研究所の設計、グループリーダー人事等にも参画するよう池原所長から要請された。研究所のヴィジョンについて私の意見をほとんど受け入れてくれた所長に対する恩義は決して忘れられない。アカデミア出身のグループリーダーの選考については、年齢を問わない、アカデミア組織に執着心の薄いなるべく柔軟な個性の人間を優先する、といった方針で決断した。例えば、現大阪大学蛋白質研究所長中村春木教授が同研究所に移籍した年齢は34歳程度だったと記憶している。また、研究分野のウエイトに関してもウエット実験を重視し、構造解析と情報解析分野の人員は生化学者、分子生物学者の数より少ない3-4割程度に抑えることにした。一方、グループ間の垣根はなるべく低くし、若い研究者がグループ間を超えて積極的に共同研究する雰囲気づくりに腐心した。特に、構造解析研究グループはX線結晶構造解析、電子顕微鏡、核磁気共鳴(NMR)の手法を三本柱とするサブグループに分けたが、セミナーは共同で、構造解析についてもグループの枠を離れて適宜ベストの技術を使用することを

PERI/BERIの歴史

	株式会社 蛋白工学研究所	株式会社 生物分子工学研究所	技術研究組合 生物分子工学研究所
研究期間	1986～1996年 (10年間)	1995～2002年 (7年間)	2001～2005年 (4年間)
社長 (理事長)	社長: 伊藤 昌壽 (東レ 最高顧問)	社長: 古川 昌彦 (三菱化学相談役)	理事長: 平田 正 (協和発酵 会長)
所 長	池原 森男 (大阪大学名誉教授)、 宮澤 辰雄 (東京大学名誉教授)	志村 令郎 (京都大学名誉教授)	関口 睦夫 (九州大学名誉教授) 森川 耿右
研究資金	出資: 基盤技術研究促進センター 民間企業14社	出資: 基盤技術研究促進センター 民間企業18社	研究資金: NEDO研究委託 民間企業9社

指導方針とした。PERI 発足後2年間は吹田市の研究棟が完成しなかったため、大部分の研究スタッフは東京の参画会社の研究所内のスペースで各グループの研究を始めることになった。本部は東京小伝馬町の貸しビルの中にあった。事務室に隣接した大きな会議室に月に一度全ての職員が集合し、研究進捗を報告し議論することが義務づけられた。その後の懇親会は会社とアカデミア出身者の間のコミュニケーションを高める上で意義深いものであった。新しい研究所に貢献したいという若手研究者の当時の熱気を、いまでも私はなつかしく思い出す。地位や出身とは無関係に研究プロジェクト、研究所の設計、設置すべき装置などについて激論を闘わせる雰囲気は、ケンブリッジのMRC-LMBの自由闊達な空気に類似したものを感じた。

1988年の秋に吹田市の建物で研究が始まった。研究所の多数の目玉の装置の中でも最高レベルの大型計算機と藤吉博士が世界に先駆けて開発した極低温電子顕微鏡は特筆すべきものだろう。X線回折装置については種々の二次元検知器が開発途上にあったが、PERI は検知器の性能評価において日本のX線解析技術に多大な貢献をしたものと自負する。PERI の国際的に高い評価は当時の科学雑誌に何度も取り上げられ、また海外からの多数の訪問者を受け入れたことから明らかであり、これ以上詳述することは控えたい。発足後5年後に所長職は池原森男名誉教授から宮沢辰雄名誉教授に交代したが、宮沢所長は在任中に亡くなったため、池原先生は所長代行として運営に携わった。PERI の実績から同研究所は1年間前倒しされ、1995年新たに生物分子工学研究所と名称を変えて再発足した。新たな所長として志村令郎京都大学名誉教授が招かれた。研究の内容も時代の変化に沿って細胞生物学にシフトし、細胞表面の膜蛋白質やシグナル伝達に関連した蛋白質の研究が重視されるようになった。グループリーダーもその方針に沿って部分的に入れ替えられた。2002年の株式会社から技術研究組合への組織形態の変更に伴って、新たに関口睦夫九州大学教授が所長として招かれた。研究テーマは大幅に変更することなく続行された。最後の所長は私自身が担

当した。2000年頃から産業界、通産省（経済産業省）の研究プロジェクトについての考え方が大幅に変わり、研究スタッフも研究の基礎と応用の擦り合わせに苦心する状態になった。様々な矛盾が噴出するようなかたちで2005年にBERI は解散に追い込まれることになった。解散の直接的契機は経理の不祥事であったと個人的には認識しているが、背景としては、産業界に構造解析、情報解析技術が浸透し、BERI における人材教育が不必要になったこと、科学技術政策が全般的に技術指向になったことが主な理由であろう。逆説的に述べれば、PERI/BERI はその役目を十分に達成したとも言える。実際、製薬業界、食品業界の研究所の構造解析グループでは多数の PERI/BERI 出身者が中心的役割を果たしている。

PERI/BERI がわが国の学界に果たした役割の大きさは、構造生物学、情報生物学など蛋白質科学分野における同研究所の出身者を見れば明らかである。これらの分野で活躍している人々の名をあげることは無粋なので控えたい。強調すべきことは、類似の研究分野で PERI/BERI ほど多くの人材を排出した政府主導のプロジェクトが存在したであろうか、という懐疑である。その当時は巨大な投資額と思えたが、その後は PERI/BERI を超える大型プロジェクトが何本か実施されている。しかし、私の眼から見て、投資額に見合う成果出ているように思われない。近年、立体構造解析技術のルーチン化に伴って、以前は解析が困難と思われたターゲット分子の構造決定が容易になっている。この事実は1990年代と近年の PDB の登録数の比較からも実感される。それ故、雑誌の impact factor の総計で研究成果を評価する現在の風潮に疑問を抱かざるを得ない。わが国の科学技術政策は一般的に時間軸の観点が欠けている。長期的視点に立てば、国レベルの研究発展にとって人材育成ほど貴重な公共財はあり得ないというのが PERI/BERI に約20年間在籍した私の実感である。

私自身の研究成果について詳細を述べることは控えるが、一貫した興味は細胞核内の蛋白質と DNA の複合体の機能構造にあった。これらの成果の幾つかは教科書に図付きでとりあげられている。損

傷認識における塩基フリップアウトの意義の発見、DNA 組み換えの普遍的 DNA 中間体ホリデイ構造とその認識蛋白質との複合体構造は特に印象に残るものである。2005年の解散後、BERIの建物は大阪大学に移管された。この事業は元阪大総長岸本忠三名誉教授と当時の蛋白質研究所長阿久津秀雄名誉教授の支援で成就されたものである。私個人はタカラバイオの寄付講座の教授として数年間蛋白質研究所に勤めたあと、旧 BERI の建物を去った。私のその後の研究歴については字数の制限からここでは割愛したい。

余 談

蛋白質立体構造解析を専門とする研究室の在り方について個人的な感想を述べておきたい。1990年代までは構造解析技術は発展途上にあり、立体構造の原子モデルを生化学や細胞生物学分野の研究者に呈示できれば一流の業績として認められた。その後も、結晶化が困難な膜蛋白質やリボゾームなどの超分子複合体の解析は世界的にも高く評価され、Nature、Cell、Science 誌などの一流雑誌に報告される時代となった。特に、膜蛋白質に関してはかつての興隆ほどではないが未だにこの状況が続いている。しかし、ここ数年、構造解析手法はルーチン化した。実際、回折理論を理解せずに、また洗練された技術も必要とせずに構造決定が可能な時代になった。こうした状況は、「自然現象の真理を追求する」といった科学者の本来の使命感を変質させつつある。強調すべきは、生物の背景にある原理は複雑系ネットワークであり、個々の蛋白質はノードに対応することである。リボゾーム、ヌクレオゾーム等はハブに相当する複合体とみなされる。従って、蛋白質の翻訳後修飾などを考慮に入れると、立体構造解析の対象は膨大な数にのぼる。それ故、構造生物学のような還元主義的戦略で意識、記憶、分化、発生等の高次生命現象の本質

にどこまで迫れるか、といった懐疑が生ずる。

以下の感想は自己批判を含めた記述であることを確認しておきたい。端的に述べれば、わが国の構造解析研究室の多くが上記の問題を自覚せずに、フォーディズム (Fordism) に陥っているのではないか、という危惧である。フォーディズムとは研究構想 (テーマの選択) と実行のプロセスに明確な分離が生ずることである。例えば、教授などの PI は、深い考察なしに構造決定のターゲットを選択する。この選択の動機は、機能を原子レベルで説明したい生化学者、細胞生物学者から共同研究として持ち込まれる提案に依存している。構造決定の最も高いハードルは蛋白質の発現系構築と精製法から結晶化までのプロセスであり、高分解能の結晶が一旦得られれば、費やす時間は技術レベルに依存するにしても、ともかく最終のゴールにたどり着く。多数のポストドクと院生をかかえた教授は個々の蛋白質の構造解析を彼らの研究テーマとして設定する。准教授や助教は構造解析専門家であるが、生物機能については詳しい知識はもっていない。それ故、ポストドク、テクニシャン、大学院学生は蛋白質の発現系と精製、それにつづく試行錯誤的な結晶化の仕事に集中するといった分業化が進む結果となる。繰り返しになるが、生物機能の背景は複雑系ネットワークであり、その構成成分の立体構造決定に成功すれば概念的進歩は別にして何らかの機能構造情報は獲得される。従って、それらの結果はインパクトファクターの高い雑誌に論文として報告される。世間的にも満足な評価が得られ、求職においても有利になる。創薬の基礎データとしての意義はあるにしても、構造決定の担当者が医薬品設計に直接携わる機会は少ない。こうして概念的な進歩には無関係で考察の浅い構造解析の論文が蔓延することになる。

最近社会問題になっている科学界の捏造問題についても一言述べておきたい。この問題が現在の大学、研究所に蔓延している安易な成果主義と密接な関連をもつことは論を待たない。特に、産業に直結した技術発展のために研究費を集中させるのではなく、「真理を究める」といった知的好奇心に基づく研究課題を重視し、長期的視野にたった科学技術政策を政府、官僚、財界人に訴えていくことが研究者に求められている。また、真にオリジナルな成果は大都市からではなく、地方から出現することもしばしばある。数少ない旧帝国大学にだけ投資するのではなく、地方のオリジナルな発想に関心をもち、全国的にバランスのとれた科学技術振興策を訴えたい。加えて、「捏造するか否か」は科学者の「こころ」の問題であり、「捏造はやってはいけない事」を教育の場でロジカルに説明し、あるいは論文の書き方などのノーハウの観点から指導しても所詮改善できるものではない。研究不正は、プラトン以来のいわゆる「真・善・美」に繋がる心の内側の情緒的要素「気づき」の問題である。日本社会の価値観がメディアを通じて上部から操作され、蔓延しつつある軽薄な成果主義を個々のリーダー達が見直す勇気をもたない限り、抜本的解決には至らないであろう。

文 献

1. Morikawa, K., Iitaka, Y., Tsuboi, M. & Nishimura, S. (1971). *J Biochem* **69**, 239-241.
2. Morikawa, K., la Cour, T. F., Nyborg, J., Rasmussen, K. M., Miller, D. L. & Clark, B. F. C. (1978). *J Mol Biol* **125**, 325-338.
3. Morikawa, K. & Yanagida, M. (1981). *J Biochem* **89**, 693-696.
4. Morikawa, K., Kawakami, M. & Takemura S. (1982). *FEBS Lett.* **145**, 194-196.

森川耿右先生ご略歴：

- 1942年 東京市に生まれる。
- 1967年 東京大学薬学部薬学科卒
- 1972年 東京大学薬学部博士課程修了、薬学博士
- 1972年 東京大学薬学部教務職員
- 1972年 東京大学薬学部助手
- 1975年 デンマーク、オルフス大学 EMBO フェロー
- 1977年 デンマーク、オルフス大学 lecturer
- 1978年 英国 Cambridge MRC 分子生物学研究所研究員
- 1979年 東京大学助手を退職
- 1980年 京都大学理学部生物物理学科助手
- 1986年 (株) 蛋白工学研究所第一研究部部长
- 1996年 (株) 生物分子工学研究所構造解析部門長
- 2002年 (技術研究組合) 生物分子工学研究所構造
解析部長
- 2002年 生物分子工学研究所副所長兼務
- 2004年 生物分子工学研究所長
- 2005年 大阪大学蛋白質研究所寄附研究部門教授
- 2008年 大阪大学蛋白質研究所特任研究員(客員教授)
- 2011年 国際高等研究所チーフリサーチフェロー、京
都大学 iCeMS 客員教授
- 2014年 - 国際高等研究所チーフリサーチフェロー、
京都大学生命科学科特任研究員

