

## シリーズ「わが国の蛋白質科学研究発展の歴史」 第 10～12 回原稿配信のお知らせ

---

平成 27 年 8 月 3 日

今回は、第 10 回から第 12 回の原稿を配信いたします。

### 今回配信原稿

- 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

### 今後配信予定原稿

- 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

### 配信済み原稿

- 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
- 第 9 回 高橋健治先生

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。

## 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、 $^{13}\text{C}$  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)



## 共鳴ラマン分光法の蛋白質構造研究へ応用黎明期

北川 禎三 (きたがわ ていぞう)

### 1. はじめに

私は阪大工学部で熱化学の研究に携わった後、理学部大学院化学の修士課程に進学の際、ポリペプチドの2次構造を赤外吸収で解明する研究の国際的最前線におられた蛋白研の宮澤辰雄先生の門を叩いた。しかし先生は「物理化学専攻の学生が生体分子を測定する事を勧めない、先ず基礎をしっかりやれ」と云われ、ポリエチレン結晶の振動スペクトルと固体物性の関係を調べるよう助言を受けた。学位論文は、直鎖炭化水素の極限とも云えるポリエチレンの結晶振動を分子間相互作用の存在下で計算し、赤外・ラマンのデータ以外に、比熱、ヤング率、X線回折温度因子、中性子非弾性散乱の断面積、分散曲線、音波の伝搬速度を統一的に説明するものになった。分光測定の結果を分子間力の存在を仮定して計算すると、当時日本では測定できなかった中性子非弾性散乱スペクトルの異方性を見事に説明する事ができ<sup>1</sup>、原子炉設計に重要なデータになったのでイギリスから学位論文の請求が来た。その後宮澤研の助手にさせていただき、ミネソタ大学への留学が決まった。Brice L. Crawford, Jr.先生<sup>2</sup>の元で、純液体のn(屈折率)やk(吸光係数)を内部反射法で正確に決め、それより液体分子の分子運動を論ずる研究をしていた。帰国すると、宮澤先生は東大・理・教授に移動され、後任の京極教授の方針は「蛋白質構造化学」になった。筆者は研究内容を完全に変わるか、研究室を替えるかの選択に迫られ、前者を選んだ。その選択がその後の自分の人生を決めた。

### 2. 振動分光研究

この時代に、アルゴンレーザーが実験室でも使えるようになりつつあった。留学中の私は、赤外内部反射法を用いた純液体測定用の高屈折率半円柱を応用し、自分の合成したPOM固体の異方性nと

kを決めようと実験していたが、円柱面とPOM固体表面の接触度が問題になり、結果的にはうまくいかなかった。しかしこの時に電磁波と物質の相互作用を基礎から勉強した。この不毛の時代が私にポテンシャルを付けてくれたと思える。

帰国した頃(昭49)、阪大基礎工助手の飯塚哲太郎さんが、封鎖中の大学でミオグロビン(Mb)単結晶の磁化率測定をしておられた。私はMb単結晶をいただき、高屈折率半円柱の平面側に吸着させ、円柱側からレーザー光を全反射の角度で入れて、しみ込み光によるラマン散乱を観測する装置を作った。しみ込み光なら照射によるサンプルの破壊は少ないと期待し、蛋白結晶のラマン散乱を観測したいと思ったからである。ラマンのシグナルは弱く見えたが、Mb結晶に照射点の跡形が残っていたので、結局この方法をあきらめた。しかしこの頃から飯塚さんと色々なヘム蛋白質の共鳴ラマンスペクトルを測定し始め、その意義を考えた。

ヘム鉄にはFe<sup>2+</sup>とFe<sup>3+</sup>があり、それぞれに高スピンと低スピン、或は5配位と6配位があつて共鳴ラマンスペクトルが違った。経験則で分類したが<sup>3</sup>、振動分光法と云う分子科学の立場で観測データを意義付ける為には、ラマンスペクトルの帰属を避けては通れなかった。生物の持つヘムは置換基の存在の為に対称性が低くて計算できないが、対称性の高い合成金属ポルフィリンでヘムの共鳴ラマンバンドを帰属する事が第1と考えた。それが溶媒に溶け、そのラマンスペクトルがヘムのそれに近いものとして、Ni-octaethyl-porphyrin (Ni-OEP)を選び、京大工学部の生越久靖先生に合成してもらった。面識の無い生越先生を訪問し、自己紹介して共同研究を申し込んだ。そして、同位体ラベルNi-OEPも含めて3種の試料それぞれに基音、倍音、結合音等、約80本のラマン線を観測して、

基準振動計算によりそれを帰属した。このとき提案したモード番号<sup>4</sup>が、今ではヘム蛋白の共鳴ラマンの世界で国際的に用いられており、世に残る仕事となった。

### 3. 研究と研究環境

しかし当時は講座制の強い時代であった。ヘム蛋白の振動分光実験に1人で奮闘している変わり者の万年助手が蛋白研にいる事が、阪大医学部長であった山野俊雄先生に伝わり、阪大医学部修士課程創設に当り、医学部助教授にいただいた。その幸運無しには、振動分光の研究は継続できなかった。というのは、恩師の宮澤先生から、蛋白研助手を辞して私大に移る事を強く勧められていたからである。「万年助手でいいよ」と言ってくれた家内の言葉に今も感謝している。

幸運にも、医学部分子生理学講座助教授に採用されたが、助手も学生もいないうえ、ラマン分光器も無い条件下でも講義の義務はあった。ラマンという言葉が通じない医学部の環境下で研究を続ける為には、自分が周囲の人を理解して良い討論をすることにより、自分がその人達に理解されるようになる事が大事である事を、私は若い人に強調したい。私の場合は、それ迄皆勤であった分子構造討論会に出席する事をやめ、日本生化学会に出席するようになった。臓器機能の調べ方等、学部学生の実習指導を行うために、まず自分が周りの助手の人達から実習指導を受けた。その時代はかなり負担に思っただ事自分の糧となつて、その後生体分子科学の道を拓く事ができたのだ、と今しみじみと思う。

医学部でそう云う努力をしている時に、分子科学研究所の教授公募に応募してみたはどうか、という話が宮澤先生より来た。幸運にも面接に呼ばれ、「分子研でどんな研究がしたいか？」と尋ねられた。分子研は生体分子を毛嫌いするところである事はよく聞かされていたが、「蛋白中での分子振動の観測により、生体中での酸素分子の活性化機構を解明したい」と正直に述べたところ、最終的には受け入れられた。複雑な系はすっきりした説明

ができないので分子科学として成立し難い。結果を精緻な理論で美しく説明できる小分子の系が当時の所員には好まれていた。しかし私の考えは、「理論で見事な説明ができるなら原理はわかっている、それがわからない泥臭い問題に挑戦する」という発想で、自分の研究を進めることにした。今でこそ「生体分子は化学者の研究対象である」と堂々と云えるが、当時はそれを分子研で云えない後ろめたさがあった。分子研所長だった長倉三郎先生は「皆が右向いて走るなら、自分は左向きに進むという精神が分子科学に必要」と教授会で話された事をいい事に、私は分子研の伝統に合わない動きをしていた。それを温かく見守って下さった主幹の先生方、特に後に所長になられた井口洋夫先生が強く支援して下さい、感謝に堪えない。

### 4. 蛋白高次構造と分子機能

昨今は数多くの蛋白質の分子構造が原子レベルの分解能で決められているが、それはある条件下の静止構造である。蛋白質は構造が揺らいでいる柔らかいところのある事に特色があり、それが合成高分子と異なる点である。ヘリックス等の規則構造をとらない、その繋ぎの部分の揺らぎが大きくて重要である。具体的に例を語る方がわかり易い。

蛋白質の中で最も良く調べられているもので、筋肉にあり  $O_2$  を貯蔵するミオグロビン (Mb, Mr = ~17,000) と血液にあって  $O_2$  を運搬するヘモグロビン (Hb, Mr = ~64,000) は共にヘム蛋白で、その  $Fe^{2+}$  に  $O_2$  が結合する。Mb はモノマーであるが、Hb は大まかには Mb の 4 量体である。モノマー間には共有結合は無く、バラバラにするとそれぞれは Mb と同様、 $O_2$  を可逆的に脱着する。しかし Mb を血管に入れても  $O_2$  運搬機能は果たせない。Mb と Hb 間の決定的な違いを生み出すものは何か？に構造化学から挑戦したく思った。両分子共に精緻な構造が決められているが、それをいくら眺めていてもその解答は得られない。

Hb の構造は M. Perutz により決められ<sup>5</sup>、その業績に対して 1962 年のノーベル賞が授与された。ヒトの Hb には  $Fe^{2+}$  を 1 つ持つサブユニットが 4 つあり、1 分子あたり 4 個の  $O_2$  分子が結合するが、

その親和性が、1つ目より2つ目、2つ目より3つ目方が高い、という「協同性」を示す。Fe<sup>2+</sup>同士は15Å以上離れているのにFe<sup>2+</sup>間で情報伝達が行われ、その事がHbのO<sub>2</sub>運搬機能に本質的であるので、Hbは一般的アロステリック蛋白のモデル分子として、あらゆる物理的方法の研究対象として詳しく調べられてきた。

Perutzは、Hbには酸素親和性の高いRと低いTという2種の4次構造が共存していて、その存在比率がO<sub>2</sub>の結合により変わる事に特色があると説明していた<sup>5</sup>。それで私は共鳴ラマン分光法を用いて、Mbの鉄-ヒスチジン(His)伸縮振動( $\nu_{\text{Fe-His}}$ )をFe同位体を用いて帰属する事に初めて成功した<sup>6</sup>後、当時は阪大基礎工の学生で、後にMRCの所長になり現在はイギリスRoyal Societyのフェローである長井 潔博士と「HbのTとRでは $\nu_{\text{Fe-His}}$ のみが異なる」事を、明らかにした<sup>7</sup>。「Tではサブユニット間相互作用が強くなり、内部に張力が生じてHisを引っ張り、Fe-His結合が歪んで、そのトランス位置へのO<sub>2</sub>結合が起こりにくくなる」という、Perutzモデルの実験的証拠を初めて得たことにな

るが、Perutzは国際電報でそれを喜んでくれた。

Hbは $\alpha$ が2個と $\beta$ が2個の $\alpha_2\beta_2$ テトラマーであるが、 $\alpha$ や $\beta$ だけの会合体ではその張力は生じない。 $\alpha_2\beta_2$ の時のみ張力が生まれ、その大きさは $\alpha$ の方が $\beta$ より大きい事がラマン分光の実験で初めて明らかになった<sup>8</sup>。またアミノ酸置換のあるHbを持つ人は10人に1人いて貧血を起こす事もあるが、そのような $\alpha_2\beta_2$ の観測から、 $\nu_{\text{Fe-His}}$ 振動数が6 cm<sup>-1</sup>低いとO<sub>2</sub>親和性は100倍低くなる事も、後の研究で明らかになった<sup>9</sup>。2002年のPerutzさんのご逝去に際して葬儀参列者全員に配られた挨拶状に、上記の研究成果を意味するPerutzシーソーの図(図1)が載っていた事を、後に息子さん(Robin Perutz、ラマン分光学者)が送って下さった手紙で明らかになり、私はこの成果を誇りに思っている。

## 5. 呼吸とエネルギー産生

酸素で生きる生物は全てO<sub>2</sub>をH<sub>2</sub>Oに還元する過程で生体エネルギーを作り出す。1928年に呼吸酵素の存在がO.H.Warburgにより証明され(1931

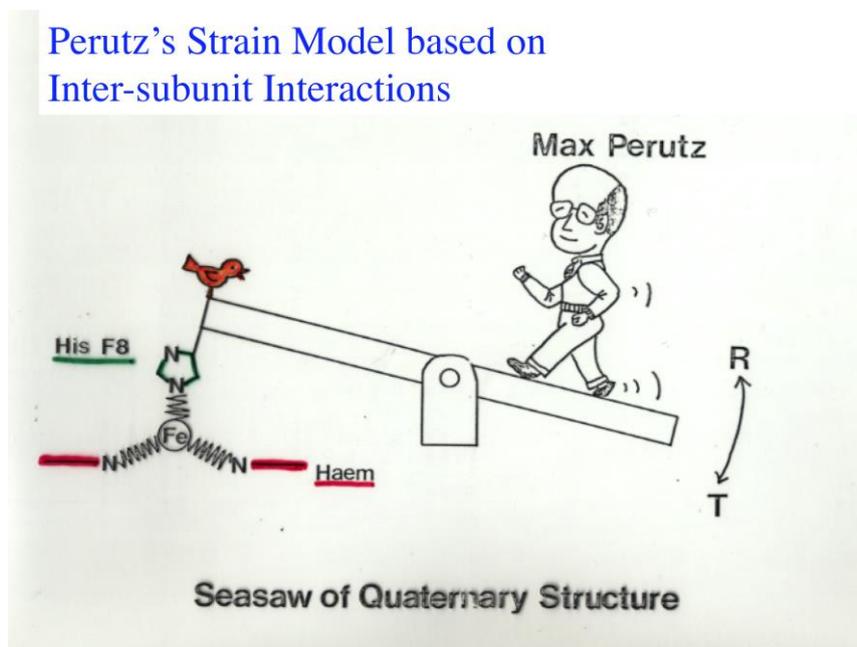


図1。Hbの四次構造変化を表すシーソー。Perutz博士がシーソー中央に向かって歩くと、各サブユニット界面のサブユニット間相互作用が弱くなり(R)、鉄はへム面に動く。その結果、鉄の向かい側の位置にO<sub>2</sub>は結合し易くなる(高い親和性)。(図は長井 潔博士作)

## 時間分解共鳴ラマンスペクトル

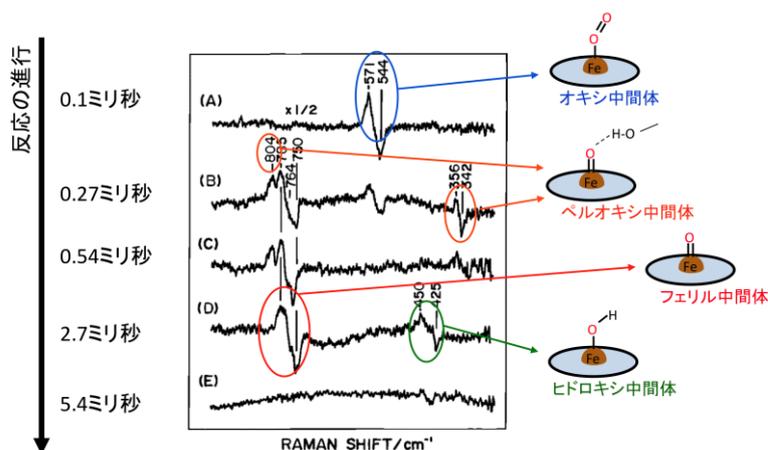


図2. ウシシトクロム酸化酵素の  $O_2$  との反応に沿った時間分解共鳴ラマンスペクトルと、その鉄-酸素振動の意味する中間体の構造。スペクトルは  $^{16}O_2$  中間体と  $^{18}O_2$  中間体との差スペクトルとして描かれており、反応開始からの経過時間をミリ秒単位で左側に示してある。酸素同位体シフトを示すラマンバンドに丸印でマークを付け、それに対応するヘム構造を右側に図示してある。

年のノーベル賞)、それがヘム蛋白質である事が1953年にB.Chanceにより証明された。分子量21万のウシ心筋呼吸酵素のX線結晶解析が月原/吉川らの共同研究で成就された事<sup>9</sup>は特筆すべき成果であった。しかし、その $O_2$ 活性化機構については未解決のままだった。筆者らのグループは時間分解共鳴ラマン分光法で全反応中間体の鉄-酸素振動を観測する事に世界で初めて成功した<sup>10</sup>。それぞれ $^{16}O_2$ と $^{18}O_2$ を反応させて作った中間体間の差ラマンスペクトルを、構造と関係付けて図2に示す。それまで30年間、生化学界では最初の間体はペルオキシ体と考えられてきたが、実はそれはO-O結合の切れたオキシ体である事を、小倉ら<sup>11</sup>が $^{16}O^{18}O$ という酸素分子を使って1993年に証明した。それが世界で受け入れられるのにその後10年以上かかったものの、最近では国際的な教科書<sup>12</sup>に図2の反応機構が掲載されるようになり、後の世に残る結果となった。そのオキシ中間体から「所謂フェリル中間体」に移る速度が $H_2O$ 中と $D_2O$ とで非常に異なり、そのステップが $H^+$ の能動輸送を電子移動とカップルさせる点である事が共鳴ラマンの研究で初めて明らかになった<sup>10</sup>。

## 6. 蛋白の超高速ダイナミクス

蛋白質は柔軟な3次元構造を持つ事に特色があり、それが機能実行に必須である事は誰も知っている。しかし、どの程度の大きさの動きがどの程度速く起こるかを示した実験はあまり無かった。というのは、蛋白質の溶液構造の解明に威力を發揮するNMR法では、分子と電磁波との相互作用時間がマイクロ秒程度に長い為に、それより速い構造変化は検出できないからである。光と分子の相互作用時間は非常に短いので、私はラマン分光学でこれに挑戦した。

MbのCO結合体では、 $Fe^{2+}$ 原子が低スピンのヘム面内に位置しているが、CO脱離状態では $Fe^{2+}$ は高スピン状態となり、ヘム面よりHis側に少し出てヘムはピラミッド形になる。Fe-CO結合の光切断は50 fsで完了しているが、それに伴うヘムの膨張、 $Fe^{2+}$ 原子のヘム面外への移動、Fe-His伸縮振動数の変化を引き起こす蛋白構造変化は0~100 psの間に順次起こる事が時間分解可視共鳴ラマン分光の実験で明らかになった<sup>13</sup>。ヘリックスの動

き等、蛋白質の速い動きは紫外共鳴ラマン分光で観測できるが、ヘムの直ぐ上にある E-及び A-ヘリックスの動きが ps で起こる事がピコ秒時間分解紫外共鳴ラマンの実験で明らかになっている<sup>13</sup>。Fe-CO 結合の光切断後にヘムは一瞬~1000 K の高温になるが、水谷らは<sup>14</sup>、それが 10 ps 程度の時定数で冷却していく事を、高温のヘムのラマンバンドのみを選択的に観測する時間分解アンチストークスラマン分光の実験で、初めて明らかにして国際的に注目された。

## 7. 終わりに

Mb で観測されたような構造変化が Hb でも起こり、1つのサブユニットへのリガンド結合が蛋白質のメーション変化を通してとなりのサブユニットに伝達され、そこでのリガンド親和性を変えている。そのようなアロステリック効果の構造化学が Hb で一番詳しく解明されており、紫外共鳴ラマン分光を用いて、特定アミノ酸残基の水素結合の生成切断が四次構造変化を引き起こし、それが協同的酸素結合機能の源になっている事が満足に解明されるに至っている<sup>15</sup>。つまり、原子レベルの構造や僅かな構造変化が、蛋白質分子としての機能に直接関係している事が分子科学として説明される時代になった。

最近では、遺伝子解析により情報伝達を機能とする新しいヘム蛋白質が次々と見つかっている。蛋白質がどのようにして 2 原子分子を特異的に認識し、その検出をどのようなコンフォメーション変化で機能実行部に伝達しているか等、センサーとしてのシグナル伝達の構造化学やそのダイナミクスが、筆者のその後の研究テーマとなった。振動分光学という 1 本刀をシャープに活かして生体分子科学の未解決問題に挑戦していくという方針で進んできた人生であったと振り返っている。



写真：これはインドの C. V. Raman がノーベル賞をもらう元になった「ラマンスペクトルを観測したオリジナル装置」に私が左手で直接触れている現場で、Indian Association for the Cultivation of Scienceにて撮影したものです。現在では、もう直接触れる事はできなくなっています。「このような簡単な写真器でノーベル賞」には強い影響を受けました。写真撮影の日は 1994 年 11 月 29 日で、Prof. M. Chowdhury による。

## 文 献

1. Kitagawa, T. and Miyazawa, T. (1972) Adv. Polymer Sci. 9, 336-414. (レビュー)
2. Kitagawa, T and Goplen, T. (2015) Am. Philos. Soc. (Sept. 2014)  
<http://www.amphiloc.org/sites/default/files/proceedings/> in press.
3. Kitagawa, T., Kyogoku, Y. Iizuka, T. and Ikeda-Saito, M. (1976) J. Am. Chem. Soc. 98, 5169-5173. (オリジナル論文)
4. Kitagawa, T. Abe, M. and Ogoshi, H. (1978) J. Chem. Phys. 69, 4516-4526. (オリジナル論文)
5. Perutz, M. F. Annu. Rev. Biochem. (1979) 48, 327-386. (レビュー)
6. Kitagawa, T., Nagai, M. and Tsbaki, M. (1979) FEBS Lett. 104, 376-378. (オリジナル論文)

7. Nagai, K., Kitagawa, T. and Morimoto, H. (1980) J. Mol. Biol. 136, 271-289. (オリジナル論文)
8. Kitagawa, T. in Biological Applications of Raman Spectroscopy (Spiro, T.G. ed) (1988) John Wiley & Sons, New York, Vol. 3, 87-131. (書籍)
9. Matsukawa S, Mawatari K, Yoneyama Y, and Kitagawa T. (1985) J. Am. Chem. Soc. 107, 1108-1113. (オリジナル論文)
10. Tsukihara, T., Aoyama, H., Yamashita, E., Tomizaki, T., Yamaguchi, H., Shinzawa-Itoh, K., Nakashima, R., Yaono, R., and Yoshikawa, S. (1995) Science 269, 1069-1074. (オリジナル論文)
11. Kitagawa, T., Ogura, T. in Progress Inorg. Chem. (Karlin, K. D. Ed.) (1996) Wiley & Sons, New York, 45, 431-479. (書籍)
12. Ogura, T., Takahashi, S., Hirota, S., Shinzawa-Itoh, K., Yoshikawa, S., Appelman, E. H., and Kitagawa, T. (1993) J. Am. Chem. Soc. 115, 8527-8536. (オリジナル論文)
13. Lodish, H. et al. 著 'Molecular Cell Biology' Ver.4.0, (日本語訳、野田春彦ら、分子細胞生物学第4版(下)、p.568,図 16.36、東京化学同人).(教科書)
14. Mizutani, Y. and Kitagawa, T. (2001) Chem. Rec. 1, 258-275. (レビュー)。
15. Mizutani, Y. and Kitagawa, T. (1997) Science 278, 443-446. (オリジナル論文)
16. Nagatomo, S. Nagai, M. and Kitagawa, T. (2011) J. Am. Chem. Soc. 133, 10101-10110. (オリジナル論文)

---

北川禎三先生ご略歴：

- 1940年 京都府に生まれる。
- 1963年 大阪大学工学部応用化学科卒業
- 1966年 大阪大学蛋白質研究所助手
- 1969年 大阪大学 理学博士
- 1980年 大阪大学医学部助教授
- 1983年 岡崎国立共同研究機構 分子科学研究所教授
- 2006年 自然科学研究機構 分子科学研究所名誉教授



## 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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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、第一研究部部长として移籍し、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ではない。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

