

**神取 秀樹** 名古屋工業大学大学院工学研究科 教授

# 分子研は生命科学に どう取り組むべきか？



かんどり・ひでき

1989年 京都大学大学院博士課程修了(京大理博)、1988年 日本学術振興会特別研究員、1990年 分子科学研究所博士研究員、1992年 理化学研究所博士研究員、1993年 京都大学理学部助手、1999年 同講師、2001年 名古屋工業大学助教授、2003年 同教授。

分子科学研究所ではライフサイエンスに関する研究をする必要はないという意見が根強くあったような印象をもっている。1つの理由として、同じ敷地内に2つもあるライフサイエンスを標榜する研究所(基礎生物学研究所・生理学研究所)の存在が挙げられるかもしれない。しかしながら、研究のゴールは違っているらしいことに、バクテリオロドプシンやロドプシンといった最も理解の進んだ生体分子を研究する中で、私は気づかされてきた。本稿では、生命科学の発展の中で、分子研が行うべき研究について論じてみたい。

## 1. 自己紹介：自分と生命科学と分子研との関わり

分子研ができたのは筆者が中学3年に進級した4月だったらしいが、その翌年、筆者は同じ市内の岡崎北高校に進学した。当時はスーパーサイエンスハイスクール(SSH)のような高校と大学・研究機関を結ぶ交流はほとんどなく、市内に何か難しい研究をしているところがあるらしいというだけの認

識だった。真宗の末寺に長男として生まれ、企業への就職が想像できなかった筆者は、何か物事の本質に関わるような研究に取り組めたらいいな、と考え京大理学部へと進学した。しかしながら、京大の秀才連中の中で自分の頭の程度に失望し、物理学教室に進んで卒研でレーザー分光に取り組んだものの先の見えない日々が続いていた。そんな自分に光明が差したのは、当時、京大に唯一、ピコ秒レーザーをもっている研究室が理学部の生物物理学教室というところにあり、視覚の研究をしていることを知った頃からであった。私は大学院の修士課程から生物学専攻に所属する生物物理学教室の吉澤透先生の研究室に進学し、25ピコ秒のパルスレーザーを用いた視覚の初期過程の研究を開始した。当時の生物物理学教室は、建物の5階で理論生物学、4階で生物物理学、3階で分子生物学、2階で発生生物学の研究を行うという実にユニークな構成をしており、このようなヘテロな環境は光生物物理学に取り組んだ自分自身にとって大きな意味が

あったと思っている。

私と分子研との関わりは、京大の大学院在籍中に始まった。超高速分光のリーダーであった吉原経太郎先生と吉澤研との共同研究がスタートしたのである。その縁もあって学位を取得し学振の特別研究員が終了した1990年4月から2年半、分子研に博士研究員(豊田理化学研究所奨励研究員+IMSフェロー)としてお世話になることとなった。私は高校の頃から暗記の多い化学が嫌いであり、大学に入っても化学の教育を受けたことはなかった。しかしながら、視覚の初期過程を物理の言葉で語りたい、という私の夢を実現するための営みは、蛋白質場の複雑さを考えると結局は「化学(あるいは物理化学)」そのものではないかと気がつくようになった。私たちが視物質で証明し、私の最重要研究キーワードである「異性化」という言葉そのものが化学の言葉である。分子研では内外の優れた物理化学者の先生方と知り合うことができ、自分にとってかけがえのない財産となった。

化学者でなかった私が化学者になっていくエピソードを1つ紹介しよう。岡崎機構のサッカーチームと一緒にボールを蹴っていた有機系の学生さんとたまたま図書館で会ったとき、「君にとっていちばんいい論文はどこに投稿するの?」と何気なく尋ねた私の質問に対する彼の答えは意外であった。私は当然、NatureとかScienceという返事が来ると思っていたところ、彼はきっぱりと「ジャックスのコミュニケーションです」と答えたのであった。当時、私はすでにJ. Am. Chem. Soc. 誌の存在は知っていたはずなのであるが、記憶の中では「化学にはジャックスという最高の雑誌があるらしい」と初めて認知したことになっている。「ジャックスのコミュニケーション」が化学者にとって重要な雑誌であれば、よし、そこに出してやろうと決めて、分子研在籍中の1992年にそれを実現することができた。この最初のJACS論文は基礎生物学研究所(基生研)の徳富 哲先生との共同研究であり、山崎 巖先生と三室 守先生(基生研)、北川 禎三先生と徳富先生、吉原先生と伊藤 繁先生(基生研)の共同研究と並んで当時、垣根の高かった岡崎機構内での共著論文を実現した最初の例に数えられる。私自身は分子研を離れた後も、面白いデータが出ると図1つでまずJACSのCommunicationsに出した上で、フルペーパーをBiochemistryに出す、といったスタイルを定着させていった。

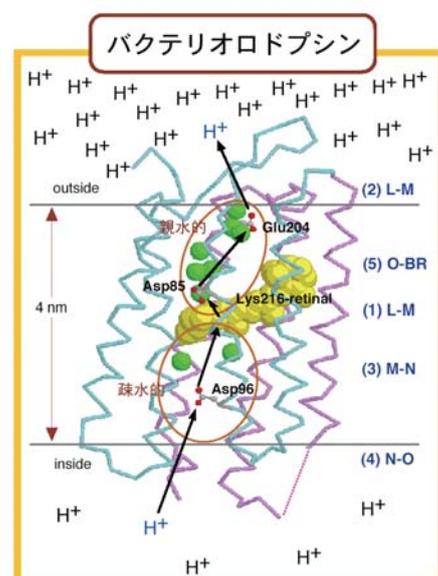
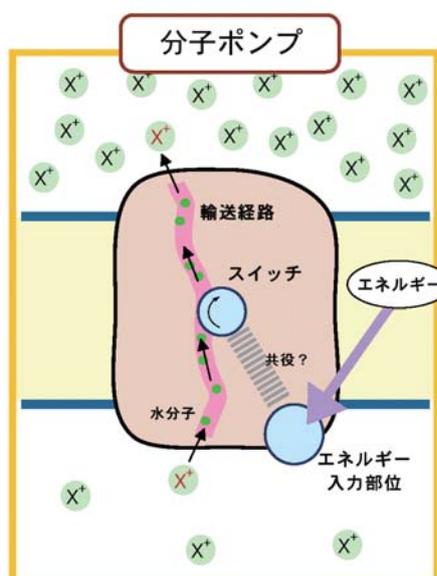
吉原先生は超高速分光の可能性を切り拓く研究には理解があり、私は博士研究員という身軽な立場だったためあまり意識することはなかったが、当時、分子研全体として生体分子を研究することはあまりウエルカムでないような雰囲気を感じていた。興味深いことに、事情は基生研の側も同じであり、

伊藤先生、三室先生、徳富先生といった物理化学にも精通した研究者の仕事はあまり評価されていない印象があった。私自身は「もったいない」「もっと活発に交流すればいいのに」という思いを抱いていたが、今ではこの原因は生命科学者と分子科学者との本質的な違いに由来するものと理解している。

## 2. 生命科学者が目指すものと分子科学者が目指すべきもの

生命現象には不思議なことが多いが、その1つに分子ポンプの存在が挙げられる。分子ポンプは生体膜に存在する膜蛋白質であり、濃度勾配に逆らってイオンや有機分子を輸送(能動輸送)することができる(図)。系のエントロピーは減少するが、ATPなどのエネルギーを使うことで能動輸送が実現する。分子ポンプのはたらきを明らかにするためには、(1)構造を解明し、(2)輸送経路を解明した上で、(3)エネルギー入力がかかると輸送をもたらしメカニズムを解明する、という3段階の道筋が必要であろう。しかしながら分子ポンプはすべて膜蛋白質であり、膜蛋白質の構造

決定は今もって困難であるため、多くの分子ポンプが第一段階に達していない。仮に結晶構造が決まったとしても、イオンや有機分子の輸送過程はダイナミックなものであるためその輸送経路を明らかにするのは容易ではない。第二段階である輸送経路が確定しているのは、バクテリオロドプシンという光駆動プロトンポンプだけである。この膜蛋白質の場合、輸送されるプロトンは内側から Asp96、retinal Schiff base、Asp85、Glu204を中心とした水クラスター、という4カ所を経由することが明らかになった(図)。この事実を知ったとき、皆さんはどう感じるだろう? 分子科学の研究者であれば、いちばん面白いエネルギー入力と輸送という仕事との共役を研究できるワクワクする瞬間だと感じられるのではないだろうか? しかし、私は国内外の優れた生命科学者から輸送経路が決定した段階をもって「バクテリオロドプシンの研究は終わったね」という感想をもらった。これから始まるのに、これから面白くなるのになんでだろう、という思いが強かったのであるが、今はこれが



分子科学者と生命科学者の違いであると考えている。

すなわち、既存の手法を用いて生命科学の諸問題に取り組むのが生命科学者であり、例えば、構造生物学の創設期ではなく成熟期に参入してX線結晶構造解析やNMRを用いた構造解析を行う研究者、というイメージである。エネルギー入力と共役した仕事のメカニズムを解明する（分子ポンプ解明の第三段階）といった既存の手法では困難な分子内の詳細な解析には生命科学者は無力であり、それゆえ興味をもたれないことは当然なのかもしれない。一方、分子科学者にとって、4～5ナノメートルの膜間を4カ所の結合基を経由する5回のプロトン移動によってポンプが起ころるのであれば、水分子のはたらきが重要であることが予想できるため、それを実験的（あるいは理論的）に明らかにしようとするであろう。水溶液中の水の濃度は55 Mであり、55 μMの蛋白質分子に結合した1個の水分子を捉えようとすると、百万個の中から1個の水の信号を選別しなければならない。こんな馬鹿げたことを生命科学者は考えるはずがないが、一方、分子科学者はそれがメカニズム解明のため必要なことであればどうやってそれを捉えるか、方法論を必死で考えるのではないだろうか？ 機能を保った状態で水を減らし、なんとか1万個あるいは1千個の中から1個の水を捉えてやろう、というのが私たちのバクテリオロドプシン研究であったが、これなどは分子科学者としての研究の姿勢に他ならないと考えている。機能がわかり、構造がわかればそれで終わりではなく、構造と機能をつなぐブラックボックスの解明に挑むのが分子科学者の生体分子研究であろう。

### 3. 分子研ですべき生体分子研究

分子生物学の勃興から半世紀が経過し、今世紀に入って生命科学の事情も変わってきた。かつて生命科学者の夢は新しい蛋白質（遺伝子）を発見してそれに自分が（あるいは自分の）名前を付けることだったが、ヒトゲノムの解明もあり、今後、未解明な機能が見出されることは少なくなるだろう。また今や構造を決定しただけでNatureに出せる蛋白質はきわめて少なくなってきた。生命科学は役者をみつけてその姿を見る時代から、役者の絡むシステムを理解する時代へ移ろうとしている。

私が思うに、構造解析・機能解析は構造生物学者・生命科学者がやってくれるので、分子科学者は構造と機能を結ぶ構造変化や構造ダイナミクスを行うべきではないだろうか？ Structural dynamicsは生命科学の発展の中での時代の要請でもあり、生体分子の理解なしに複雑な生命活動を理解することはできない。分子科学者の生体分子研究としてのstructural dynamics、しかしこれは容易ではない。例えば酵素反応を取り上げてみると、ナノメートルサイズの生体分子がサブオングストロームレベルで行う構造変化の時間スケールはミリ秒からマイクロ秒、あるいはそれ以下のダイナミクスが反応を決定する。生体分子のもつ広大な時空間の階層構造の中で、時間分解能と空間分解能という2つの大きな壁に挑むことは容易ではないが、よく考えてみればこれは分子科学者が過去により小さな分子に対して行ってきたことではないか。より複雑な生体分子に対しても、分子科学のマインドをもって挑戦することが期待される。

分子研での生体分子研究の体制を考える上で、大学院生がほとんどいないことはふつうに考えるとマイナス材料

かもしれない。生命科学や材料科学といった手数の必要な研究を日本で支えているのが主に修士課程の大学院生であるからだ。しかしながら、structural dynamicsを切り拓く新しい手法開発に挑むのであれば、量より質が問われるのであり、学生の不在はさほど負の要素とは思われない。それよりも、そのような意欲をもつレベルの高い研究者（生体分子だけでなく材料など物質科学の研究者も含む）が結集することで、何らかの相乗効果まで期待できるのではないだろうか。また同じ岡崎の地にある基生研や生理研の生命科学者は実験対象となる貴重な試料を提供することが可能であり、岡崎ならではの味のある共同研究がデザインできるだろう（20年前のように国際的には評価されても、各研究所での評価がいちばん低いという事態は避けるべきですね）。加えて分子研には優れた理論科学者がおり、素晴らしい計算環境がある。生体分子のような複雑な系を理解するためには理論研究は必須であり、実験と理論が切磋琢磨して生体分子のstructural dynamicsを解明するような研究を分子研に期待したい。

本稿では分子研がすべき生体分子研究に関する私見を披露させていただいた。生命科学の発展についての事情を振り返ってみると、私が博士研究員として在籍した20年前に岡崎機構内での交流が活発でなかったのは仕方のないことかもしれない。しかしながら今や、生命科学のさらなる発展には分子科学が不可欠であり、分子科学の発展にとっても生体分子にはフロンティアが詰まっていることは明らかであろう。今後、分子研からオリジナリティ溢れる生体分子研究がどのように発信されるか、期待して見守りたい。