

分子生物学から原子生物学の時代へ

立教大学極限生命情報研究センター
センター長、教授 黒 岩 常 祥

今、2007年1月の東大の俯瞰講義に向けて、過去の研究成果をおさめたスライドをパワーポイントに移す整理作業を行っている。膨大なスライドを見ながら、1977年～1987年までの研究所創成期に自由で充実した研究生活を過ごさせて頂いた事を思い返し、あらためて感謝の念を表したい。二十周年記念冊子「基礎生物学研究所 11年から20年の歩み」を読むと、十周年記念のことも述べられており、そこで公開講演会が開催され、演者の一人となっていたことを知った。本文では“開花始めた時”と題して、研究中心に述べている。そこで今回の三十周年記念冊子ではこうした流れの中でおきた身近な人間的な背景を述べてみたい。

学会の折りに訪れた岡山の自然や古い落ち着いた土堀の家々、神社仏閣、そして何よりも市の中心を流れる旭川に魅せられ、1973年に住み慣れた東京から岡山大学に赴任した。岡山では、南は小豆島周辺から、牛窓、児島半島の岩礁、県内の旭川、吉井川や鳥取の千代川を舐めるように釣り歩いた。このような伸び伸びした環境で生涯の研究テーマの基盤となる「ミトコンドリア核」を発見した。それまで細胞核DNAはヒストンと結合し高次構造をとるが、ミトコンドリア、色素体そして細菌のDNAもin situでは「裸」で存在すると考えられていた。真正粘菌 (*Physarum polycephalum*) のミトコンドリアDNAは塩基性タンパク質(ミトコンドリアミンと命名)と結合し、棒状の核を作っていた。細胞核でいうところの唾液腺染色体のようなものであった。そしてミトコンドリアは、あたかも細胞内の細菌のように核分裂を行った後、ミトコンドリア基質の分裂を行い分裂増殖している事がわかった。

岡山に赴任して2年ほどした頃、富山の学会で知り合った当時大学院生であった石上三雄さんの御紹介で、阪大の神谷研にセミナーに招かれて伺った。それから2年ほどしたある日、突然セミナーでお会いした神谷宣郎先生から電話をいただいた。今近くのホテルにきているので来ないかとのことであった。セミナー後の飲み会で、岡山に素晴らしい釣り場がいかに沢山あるかを話したので、釣りにでもいこうというのか、まさか先生が、何か別の用事だろうか。自転車をすっ飛ばしながらいろいろ考えているうちに運動公園近くのホテルに着いた。ロビーに紳士然とした神谷先生がおられた。先生が阪大を定年になられ岡崎の基礎生物学研究所に移られたことを初めて知った。そして「君もこれからいろいろ解析機器が必要だろうから来ないか」と誘っていた。岡山の環境が性格にあったこと、岡崎の研究所のことは全く知らなかったこともあり、最初は不安で躊躇した。しかし新しい研究所はほぼ完成していそうだし、神谷先生が良い釣り場もあると言われているし、などと埒もない事を考えて移ることに決めた。しかし着任してみると研究所はまだ無く、バラックであった。これ

から建設ということでショックを受けたが、気を取り直し、研究所の建設に向けて昼夜を舍かず全面的に協力した。全館の部屋割り、室内の配線配管、機器の購入など全体が整うまで3年間を費やした。仕事の中には分子研の超大型コンピュータの購入計画申請書の作成や総合図書館の整備などもあった。このような忙しい雑務を乗り越えながらも何とか研究ができたのも、自然が周りにあり、心温かい友人達から絶大なる協力を得たからであろう。東は奥三河の溪流、西は三河湾、南は浜名湖や渥美半島があり、施設課の服部宏之さんとは奥三河の源流へ雪の中をヤマメ釣りに何度か出かけた。神谷先生の愛弟子、吉本康明さんとは、時期になると決まって午後4時に三河湾に入ってくる鯖釣りに行き、そして米国ロチェスター大学から帰国し、納入された分子研の超大型コンピュータを使って研究をはじめた髭の諸熊 奎治先生とは、知多半島の付け根にある衣浦の防波堤に黒鯛釣りに行った。彼は後にエモリー大学に戻られた。最近立教大の化学科の先生が、世界で最も活躍している偉い先生をお呼びして講演を行うと言われたので、ポスターを見たら諸熊先生であった。23年振りにお会いしてお元気な様子に感激した。乙川での投網、友釣りも楽しかった。川で釣っていると、先ほどまで会議で一緒だった本多八郎さんが、向かいの土手の上をトラクターに乗り、手を振りながら畑に向っていた。とりわけ浜名湖には凝って夜釣りにも出かけ、闇夜に強力な力で海中に引き込む巨大な黒鯛を追いかけた。

この間、粘菌のミトコンドリア核タンパク質の同定を続けたが、その後更に20年かけて、ミトコンドリアDNAの全塩基配列(63kbp、63遺伝子)の決定を行うとともに、2003年お茶の水女子大の佐々木(東山)成江さんがミトコンドリアミンの一つで、ミトコンドリア核の組織化に最も重要な塩基性タンパク質「グロム」の遺伝子をはじめて決定した。更に70あまりのタンパク質が小さなミトコンドリア核の構成に関与しており、現在その全遺伝子の決定をMALDI TOF-MASを使って解析している。これは“核”という高次構造内における遺伝子DNAの機能を構造生物学・原子生物学的に解明するための基本となろう。

ミトコンドリア核を見つけたので、その概念を、ヒトを含めた高等動物から高等植物まで、一般化する必要があった。しかし通常の生物のミトコンドリア核は小さいため観察が難しかった。そんな時、神谷先生は、研究集会、国際細胞生物学会や国内の学会、更に学士院の仕事と忙しい毎日を送っておられたが、少しでも時間があれば、新しい遠心顕微鏡の試作に夢中だった。古いタイプの遠心顕微鏡(ブラウン型?)は遠心機の上に顕微鏡が載っている構造で、「黒岩君見てごらん、面白いよ」と言われても、抱えている遠心機はガタガタ不規則に回転するし、いつローター飛び出てくるかわからない状態で、怖くて、その像をしっかりと見る事が出来なかった。先生の考案された新しいタイプはテレビカメラを内蔵したものであったが、遠心力を加えると像がボケてくる弱点があり、先生は得意の電気技術でこれを改良されていた。その様な先生の姿に刺激され、機械いじりの好きな私も、遺伝子1個まで見える超高分解能蛍光顕微鏡を試作させてもらうことになった。オリンパス光学の協力を得て1年余りかけて蛍光顕微鏡(後にRFK型として市販)を試作し、これと本邦初のDAPI染色法を使って、杉浦昌弘氏らが単離した葉緑体のrRNA遺伝子(約2kb)1個を観察することができた。更にこの蛍光顕微鏡法を使い、建設途中の建屋の横にあった自然がそのまま残る貯水槽内の多様な藻類や原生生物

など 500 余りの生物を観察し、ミトコンドリア核と色素体核の一般性を証明し、細胞は三種の核からなるという「細胞三核説」を提唱した。やがてこれら多様な生物の観察を通じて、ミトコンドリアや色素体の分裂増殖の研究には、よりシンプルな研究材料が有効である事を強く認識し、その様な生物の探索を始めた。その有力候補は緑色植物、褐色植物、紅色植物ではなくて、灰色植物であった。

新しい観察技術の開発は多くの研究者に波紋を投げ、国内外からの共同研究が急増した。これは基生研の役割としても重要であり、また様々な研究者や研究材料に接する良い機会であり個人としても貴重な経験となった。こうした機会を通じ、石川依久子さんの材料である同型配偶生殖のカサノリ (*Acetabularia ryukyuensis*) や、佐藤忠文さんのクラミドモナス (*Chlamydomonas reinhardtii*)、故堀輝三さんとは異型配偶生殖のハネモ (*Bryopsis maxima*) などで「細胞質遺伝 (母性遺伝) の基本機構の発見」、三戸信人、宮川勇さんらとは出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) で「染色体の発見と 16 本の同定」を行い、更に「ミトコンドリアの雌雄性の発見」など、重要な知見を得た。ミトコンドリアの核分裂後、サイトキネシスに相当するオルガネラキネシスが起る。岡山時代からミトコンドリアの分裂面に微かにリングが見えたようだったが、完全な証明には至らなかった。その頃、オーストラリアへ向かう飛行機の中で偶然、東京理科大学の長島秀行さんに出会い、真核生物として最も原始的なのは灰色植物でなく原始紅藻のシアニジウム属だと教えてもらい、岡崎での共同実験を日本産のガルデリア (*Galdieria sulphuraria*)、シアニジウム (*Cyanidium caldarium*) ではじめた。5 年後名古屋大学の田中健治先生の協力を得て新しい急速凍結固定法を使ってシアニジウムで「葉緑体の分裂装置」を発見した。しかし細胞壁が厚く分子生物学・生化学的解析への道は厳しく感じられ、どのように研究を展開させるか思案していた折に東大へ移る事になった。

東大では釣部の歴代の部長が研究室に入ってくれた。特に頭脳明晰な松永幸大君は高等植物の性染色体の研究をしながらも、一時は毎週釣につきあってくれ、皆を組織し、故石川統研究室との対抗釣り大会なども催してくれた。34 名が参加した馬堀海岸沖 300m にある狭い長い潮波堤での釣り大会とその後の宴会は歴史に残る。こんな中でシアニジウム属の残りの一つシゾン (*Cyanidioschyzon merolae*) がイタリアの温泉で見つかったことを知った。イタリア各地を回り、ナポリ大学でシアニジウムが混じったシゾンを得た。シゾンで「葉緑体とミトコンドリアの分裂装置を発見」し、シゾンの純化・分裂の同調化に 7 年、宮城島進也君の強力な頭脳を得て、分裂期細胞から分裂中の葉緑体の単離、及び粗分裂装置の単離に成功した。このように研究が新たな展開を見せる中 2003 年 1 月、定年を前に立教大へ移った。研究室の面積は東大の 5 分の 1、専任教官は一人、典型的な私学である。オルガネラの分裂装置の TOF-MS 構造解析にはどうしてもゲノム情報が必要となり、その解析に踏み込んだ。遺伝研の小原雄治先生、慶応大学の清水信義先生、東大医科研の菅野純夫先生及びその研究室の方々、優れた共同研究者や院生達の絶大なる協力、特にこれまでマラリア原虫の色素体 (アピコプラスト) の分裂を観察していた院生の松崎素道君がゲノム科学に目覚め、複数の超大型コンピュータを駆使して解析したこと、三角修己君、黒岩晴子氏らが全体を統括したことなどもあって、先に太田にじさんが決めていたミトコンドリア、葉緑体に加え、細胞核の 3 ゲノムの完全解読にわが国の研究者だけで成功し、2004 年 4 月ネイチャー誌に発表した。この情報を使って修士過程の院生の吉田

大和君が葉緑体の分裂機構の「要」である、分裂装置 (PDF マシン) の無傷単離を行い、20 種あまりの全タンパク質とその遺伝子を同定し、その一部のタンパク質の機能を決定して 2006 年 9 月、サイエンス誌に発表した。葉緑体の分裂装置とともにミトコンドリアの分裂装置の単離もできたので、現在そのプロテオーム解析を急いでいる。想定外のことであったがシゾンの遺伝子数は 4775 と大腸菌とほとんど変わらないこと、イントロンがほとんどないことから、色素体の分裂装置のプロテオーム解析も遺伝子の同定が容易におこなえた。更にシゾンは真核細胞にある基本細胞小器官 (細胞核、ミトコンドリア、色素体、小胞体、ゴルジ体、リソソーム、そしてマイクロボディ) を最少単位で全て含んでいることに加えて、高温、強酸性の温泉に棲息することから、全タンパク質が安定であり、構造生物学的解析にも適していることが明らかとなり、数ヶ月前にネイチャー誌に発表されたゲノム解読の論文では、ゲノムが解読された 10 種のモデル真核生物の一つとなっている。現在全遺伝子のオミクス解析を行っており、やがてシゾンを用いて真核細胞の構築や増殖の基本原理の解析を構造生物学から原子生物学的解析へ進めることが可能になると考えている。

岡崎で新展開した細胞小器官の分裂機構と同様に、母性遺伝の機構も、東大での西村芳樹君の天性の知力によって著しく解明が進んだ。基本的にはオルガネラ DNA は母性遺伝によって子に伝達されるが、クラミドモナスでその能動的分解機構が分子レベルで解明され、同様な機構は異型配偶生殖生物、そして卵生生殖生物でも起きていることが分かり、現象の一般性が明らかとなった。最後にメダカ (*Oryzias latipes*) を使って解析を行い、クラミドモナスの場合と同様な「能動的分解機構」が脊椎動物のミトコンドリアでもあることが分かり、この 2006 年の PNAS の論文はネイチャー誌をはじめネイチャー関連誌、サイエンス誌でもトピックスとしてとりあげられた。クラミドモナス、メダカなどこれまで使った生物でゲノム解読が進んだので、近い将来、能動的分解機構に関わる既知 4 遺伝子の他にも、全ての遺伝子が解明され、原子生物学的解析の糸口が得られると思われる。2006 年受精機構に関する研究でも大きな飛躍があり、森稔幸君とは受精に必須なユイノウ遺伝子 (*GCS1*) を、野崎久義さんとは雄決定に関わるオトコギ遺伝子 (*PlextMID*) を発見し、ネイチャー・セルバイオロジー誌やカレント・バイオロジー誌に発表した。

20 世紀の後半分は分子生物学の時代であったが、2000 年のヒトゲノム解読を契機に、ゲノム科学は大きく推進され、21 世紀は構造生物学を経て原子生物学の時代となるであろう。これに対応するために、基礎生物学研究所が、これまでと同様に、大型機器とともに「心」の支援を得て重要な現象の発見とともに技術的開発を行い、我が国の生物科学の発展に先導的役割を果たして欲しいと願っている。