

分子生物学研究連絡委員会，生物物理学研究連絡委員会
生物科学研究連絡委員会報告

分子レベルの構造生物学の我が国における振興について

平成8年3月18日

日本学術会議
分子生物学研究連絡委員会
生物物理学研究連絡委員会
生物科学研究連絡委員会

この報告は、第16期日本学術会議分子生物学研究連絡委員会、生物物理学研究連絡委員会、生物科学研究連絡委員会及び第4部付置分子レベルの構造生物学振興小委員会の審議結果をとりまとめて発表するものである。

分子生物学研究連絡委員会

- 委員長 内田 久雄 (第4部会員、帝京大学理工学部教授)
幹事 山本 正幸 (東京大学大学院理学系研究科教授)
 吉川 寛 (奈良先端科学技術大学院大学教授)
委員 安楽 泰宏 (東京大学大学院理学系研究科教授)
 石浜 明 (国立遺伝学研究所教授)
 岩淵 雅樹 (京都大学理学部教授)
 郷 通子 (名古屋大学理学部教授)
 関口 睦夫 (九州大学生体防御医学研究所教授)
 水野 重樹 (東北大学農学部教授)

生物物理学研究連絡委員会

- 委員長 和田 昭允 (第4部会員、(財)相模中央化学研究所理事)
幹事 栗原 賢三 (北海道大学薬学部教授)
 永山 国昭 (東京大学教養学部教授)
 宝谷 紘一 (名古屋大学理学部教授)
委員 池上 明 (慶応義塾大学医学部教授)
 石浜 明 (国立遺伝学研究所教授)
 大島 泰郎 (東京薬科大学生命科学部教授)
 軽部 征夫 (東京大学先端科学技術研究センター教授)
 郷 信広 (京都大学理学部教授)
 鈴木 増雄 (東京大学大学院理学系研究科教授)
 松本 元 (電子技術総合研究所超分子部長)
 宮下 保司 (東京大学医学部教授)
 柳田 敏雄 (大阪大学基礎工学部教授)
 吉澤 透 (大阪産業大学工学部教授)
 若林 健之 (東京大学理学部教授)

生物科学研究連絡委員会

- 委員長 高橋 泰常 (第4部会員、(株)医学生物学研究所研究所長)
幹事 内田 久雄 (第4部会員、帝京大学理工学部教授)
委員 小野 勇一 (第4部会員、北九州市顧問)
加納 六郎 (第4部会員、国立科学博物館客員研究員)
竹内 郁夫 (第4部会員、岡崎国立共同研究機構機構長)
森脇 和郎 (第4部会員、総合研究大学院大学副学長)
和田 昭允 (第4部会員、(財)相模中央化学研究所理事)
岩槻 邦男 (立教大学理学部教授)
岡田 節人 (生命誌研究館館長)

第4部付置「分子レベルの構造生物学振興小委員会」

- 委員長 内田 久雄 (第4部会員、帝京大学理工学部教授)
幹事 和田 昭允 (第4部会員、(財)相模中央化学研究所理事)
嶋本 伸雄 (国立遺伝学研究所助教授)
堀越 正美 (東京大学分子細胞生物学研究所教授)
委員 坂部 知平 (結晶学研究連絡委員会委員、筑波大学応用生物化学系教授)
植木 龍夫 (理化学研究所主任研究員)
甲斐荘正恒 (東京都立大学理学部教授)
前田雄一郎 (松下電器産業国際研究所所長)
藤吉 好則 (松下電器産業国際研究所)
郷 信広 (生物物理学研連、物理学研連 (IUPAP)、
京都大学理学部教授)
中村 春木 (蛋白工学研究所部長)
横山 茂之 (東京大学理学部教授)
箱嶋 敏雄 (奈良先端科学技術大学院大学教授)
難波 啓一 (松下電器産業国際研究所)
吉田 光昭 (東京大学医科学研究所教授)

§ はじめに

現在の生物科学の基礎となっている「分子生物学」を呼称として始めて使ったのは Rockefeller 財団の Warren Weaver で、1939年のことであった。彼は生物のなぞは物理科学者を生物学研究に近付けて新しい研究分野を創設することで果されるであろうと考えた。始めは少額の基金が、後に夫々ノーベル賞受賞者となる M. Delbrück, L. Pauling, M. Perutz, A. Lwoff らに与えられた。物質科学としては、生化学しか存在しなかった当時の生物学を新たな方向に展開したこの分野は、徐々に生体機能の構造的解釈を指向するようになった。蛋白質でなく、DNAが遺伝的形質転換を行うことを示す実験が O. T. Avery によって発表された1944年には、F. D. Roosevelt 米国大統領が、連邦政府の継続的財政援助によって基礎科学研究を行い、また若い研究者の養成をすることを可能とした。

1953年には J. Watson と F. Crick が遺伝子の持つべき性質を説明する DNA の二重らせん構造モデルを提出した。生物学の基本となるこの新しいモデルには、凡ゆる角度からの実験的検討が加えられ、現在では核酸が遺伝情報の化学的本体であることは確立された事実となり、その基盤の上につぎの展開が始まっている。この頃から分子生物学は遺伝情報の流れを追及する「情報学派」と構造の解析に焦点を合わせる「構造学派」とに漠然と分かれるが、両者の連携は緊密且つ協同的でなければならなかった。生物学の発展の過程で構造的考察は重要な役割を果たしてきた。1960年代初頭、遺伝暗号解読には生化学的方法によって核酸・蛋白質の一次構造データを集成すれば出来上がると大多数の研究者は漠然と予想してはいた。しかし、この作業には先見性ある理論を必要とした。4文字の核酸残基の配列が20文字のアミノ酸配列に翻訳される過程で、Crick は tRNA の介在を予想し、更に形成される水素結合の一部に「ゆらぎ」(wobble) を仮定する構造的裏付けを行い、「遺伝暗号表」の意味づけを一挙に解決した。1966年のことである。その後、tRNA の構造は決定され、さらに我が国研究者 (大沢省三、西村 遷ら、1985) が「遺伝暗号系の多様性と進化」の研究に先鞭をつけた。

L. Pauling は1948年に酵素の触媒機構を予測して、「酵素は、自身が触媒する反応の活性化複合体に対して相補的な立体構造をとる分子」としたが、1965年頃より明らかにされ始めた酵素蛋白質の構造は、正しく Pauling の予想を実証するものであった。構造から提案された触媒機構の仮説とその機能的な研究は酵素化学と有機化学を融合させる役割を果たし、1960-70年代の酵素学の黄金期を築いた。生体の働きは、その構成成分の相互作用と機能で発揮され、その機能は構造で決定されている、という今では当たり前の概念も、生物学、化学、物理学の接点に位置するものである。

もう一人のノーベル賞受賞者 Max Perutz はその著書『タンパク質』(1992)の「まえがき」で次のように述べている。「(初期の蛋白質の構造の研究は) 病気の治療には役立たなかった。医学の実践的観点からは、役に立つことは何時も “明日のお楽しみ” であった。これが一体何時 “今日の楽しみ” になり始めたのだろうか? 私にとっての転機は H. Waldmann と G. Winter がラットの抗 T 細胞抗体を人間に適用出来るように改造し、末期白血病患者 2 人の病状を長期にわたって緩和させた時 (1988) だったと思う。若し、他の研究者が X 線を使って免疫グロブリンの構造を既に解明していなかったら、2 人は決してこの抗体を造ることはできなかつただろう。」免疫グロブリンの反応特異性はか

なり堅い骨格構造の上に乗った可変部分の構造で決まる。その可変性の範囲は抗体分子中の特定の位置のアミノ酸残基が何であるかによって決定されていることが明らかになった。天然に存在する抗体の多様性の起因も明らかにされ、現在ではX線解析と遺伝子工学の共同作業で思い通りの抗体を造ることも可能になった。さらにPerutzは「ヒト・ゲノムプロジェクトに医学界は大きな関心を寄せているが、或る病気の原因となる遺伝子を見つけることは最初のステップにすぎない。病気の本当の原因、その治療法の開発には、その遺伝子にコードされているタンパク質の性質と機能を知らなくてはならない。」と言う。

どの分子の解析がいま最も重要かを判断するには、生物学を無視できない。しかし、構造学派的協力は不可欠である。医学や薬学への応用には、我が国の情報学派と構造学派が改めて協力関係を樹立して薬物設計や病因の構造論的解釈に当たる必要が出てきたのである。実際、病気の治癒を目的として、標的とする蛋白質の構造から立体的相補性を指標として薬物設計が行なわれ始めた。また、生物学の分野に於ても、生物が外界からの刺激を感知して、適切な生理反応を引き起こすに至る生体情報伝達の解析に於ても、リセプターとリガンドとの相互作用の反応として、立体構造の相補性は反応の特異性の理解に主役を務める。

現代生物学の最大の課題は、生体高分子の生命現象のなかでの諸機能を、それらの分子の構造を基にした動的相互作用と調節から説明し、理解することであり、この目的に向けていまや経験的方法も取り入れることによって、構造と機能を結合した情報基盤が整い、さらに構造解析のための技術基盤も大きく整ってきた。その契機として挙げるべきは、遺伝子DNAのクローニング、その塩基配列の決定法、その人為的改変法の進歩、また均質で純度の高い生体高分子を研究の材料と出来るようになった進展であろう。一方、生体高分子の構造学や物性論は、独自の技術革新を遂げつつある。最も技術革新の進んだX線結晶構造解析を始めとして、核磁気共鳴、電子顕微鏡が、その研究標的を方法論の確立から、生体高分子の機能と結びついた構造の解析に変えつつあり、中性子線回折や新しい走査プローブ顕微鏡がこれに追従している。

いま、我が国の巨大科学振興の努力は国際的注目を集めている。特に日本のフォトンファクトリーへの投資が果たした役割は小さくなく、Spring8などの巨大プロジェクトが世界の期待を集めている。しかし、全ての科学が少数の巨大機器によって飛躍的に進歩するものではなく、分子生物学の創設時代に然りであった様に、新しい科学を生み出す原動力になる新しい考え方は、研究者個人のレベルで構築される。しかし、又しても分子生物学の創設時代に然りであった様に、創造的研究の醸成を期待し、独創性の誕生を促進する有力な施策は異分野の邂逅の機会を作為することである。今や真の意味で、生物学に構造学を取り入れ、我が国独自の構造生物学を新しく育てるべき時期が到来した。現在、構造学的裏付けに弱い我が国の分子生物学、生物物理学に特段の進展を期待すべく、第16期日本学術会議第4部に付置して「分子レベルの構造生物学振興」小委員会を設置し、関連分野の研究者の協力も得ながら広範に検討を重ねてきた。本報告は、その結果をとりまとめ、提言するものである。

分子レベルの構造生物学振興への提言

時代背景と構造生物学

過去十年間の遺伝子の単離、解析および遺伝子産物の発現研究の急速な展開により、ヒトを始めとするゲノム研究が前進し、様々な生命現象を遺伝子群の機能として記述できるようになった。次なる目標は生命の分子的理解の基盤を遺伝子から遺伝子産物である蛋白質等の生体高分子に拡大させ、その機能の解析、改変を行うことである。しかし、機能の理解にはまず構造の解明が必須である。ここに、生物を生体高分子の立体構造の形成、変化、転換ととらえ、これに伴う機能の変化を分子レベルの構造モデルに立脚して解析、予測、検証する構造生物学が出現し、世界的に爆発的発展を開始した。この学問は、生命現象の理解の基盤を深化し、生命科学全領域に大きく寄与し始めている。構造生物学は生物物理学、分子生物学等の純粋科学に限らず、医学、薬学、工学などの応用科学にも直結しており、生命科学と技術全体に新しい基本的概念と研究の指針を与えるものである。

現代日本の構造生物学の現状と構造生物学振興の必要性

このように構造生物学の影響は大きく、その健全な発展は緊急の課題であるが、我が国の構造生物学の現状は一部に国際的レベルを凌ぐ研究成果も得られてはいるものの、平均的には非常に貧しいと言わざるを得ない。

その原因の第一は研究者の層の薄さである。例えば、構造生物学の核の一つである蛋白質の立体構造解析は、一部で非常に高度な研究が進行し、若い研究者の興味を吸引してはいるものの、我が国での学会活動としては、広く生命科学全体に影響をあたえ得るほどの勢力とはなっていない。また、遺伝子発現等、生命現象を司る生体分子装置の作動機構を解明するための構造研究や、生体内の物質輸送装置やオルガネラ等の構造の解析などの研究者も層が薄い。これらは、我が国に於ける構造生物学研究室の絶対数の不足と大いに関係している。

第二に人材に加えて設備の立ち遅れも深刻である。構造解析には文部省科学研究費補助金等によって一研究室で手当できる額を遥かに超える大型設備を必要とする場合もあるが、蛋白質構造解析におけるX線回折計、NMR装置、電子顕微鏡、中性子線回折計等の基本設備も、少ない人材に対してすら不足している。共同利用に供されている高エネルギー物理学研究所におけるフォトンファクトリーのX線ビームラインと付帯設備もすでに飽和状態となっている。

第三は教育の問題である。学問の性格上、構造生物学には構造解析の方法論や理論的

裏付けを学ぶための物理や化学のしっかりした基礎教育が必要である。その一方で、研究目標の喪失に伴う若者の理科離れが懸念されている。学問の細分化に伴い、生物系学部でも生命科学全体を見渡す広い視野にたった教育がなされていないため、優秀な若年研究者を取り込む機会を逸している。一方、物理や化学系の学生への生命の分子的理解の教育にも問題があり、彼らの生命科学系への転身は容易ではない。このような状態では生命科学領域の広さと深さに対応する構造生物学研究を国内で行うことは困難である。事実は極めて残念である。

現代日本の構造生物学振興への方策

以上の、人材、設備、教育の問題点を解決するには、短期的な対策と長期的な対策とが必要である。短期的には、層の薄い現研究者に対して、設備や助手、技官、ポスドクを手当して活性化することである。

長期的には構造生物学の研究室の絶対数を全国で増やすことである。これらの研究室が中心になり、また、理工系の必修教科として分子レベルの生物学を採用し、それぞれの視点から生命科学の各分野での問題意識を理解できる新しい人材の育成に努めることが必要である。例えば、米国ではMITなどの大学で数学や物理学と同じように代表的科学としてのニュー・バイオロジーを経済学や政治学専攻を含む全ての学部学生の必修科目に取り入れている由である。構造生物学を通して、より分り易くなった生命の分子的理解は21世紀における科学と技術の大きな焦点として認識されつつある。

このように、短期、長期両方の対策を講じる事によって、日本の構造生物学が境界領域としての先進性と拡張性を開花し、日本独自の展開を果すとともに、世界に貢献することが可能に成ると考えられる。