



Kurt Wüthrich 博士とチューリッヒスクール

永山 國昭

1 はじめに

日本人初のダブル受賞にわいた 2002 年度のノーベル賞。興奮さめやらぬ中 Wüthrich 博士の紹介記事をいくつか書いた¹⁾²⁾。これらの紹介記事では学術的な厳密さを心掛けたが、今回は少し趣向を変えたい。

Ernst-Wüthrich の共同研究プロジェクトに最初のポストドクとして招聘しょうへいされたのは 25 年前になる。今回そのプロジェクトの 2 番目の成果として受賞が実現したこと (1991 年 Ernst, 2002 年 Wüthrich の NMR ダブル受賞) に筆者は深い感慨を持つ。本稿では、Wüthrich のノーベル化学賞記念シンポジウム { 米国 Experimental NMR Conference (ENC), 2003 年 3 月 31 日 } の報告を兼ね、ノーベル賞に至る博士の研究を紹介したい。

2 Kurt Wüthrich ノーベル賞記念シンポジウム

第 44 回 ENC の大会長 Peter Zijl から上記シンポジウムの参加依頼が届いたのは本年 1 月下旬であった。ノーベル賞のことが話題から遠ざかり、私自身の熱も少し冷めた頃、再びこの問題に引き戻された。しばしの躊躇ちゆうちよはあったが yes の返事を送った。シンポジストが Ernst-Wüthrich 研究プロジェクトのポストドクを中心に固められていたこと、懐かしい名前がたくさん挙がっていたこと、そして何よりも NMR を離れたとはいえ、現在の私の研究がチューリッヒスクールの学問精神を受け継ぐものであることの三つの理由による。

Wüthrich の希望で、シンポジウムはノーベル賞に至る研究道程を明らかにすること、しかもそれを、研究に携わったポストドクから直に語ってもらうという構成になった。すばらしいものになるに違いないという予感があった。

プログラムは以下が予定された。

Introduction; Kurt Wüthrich, ETH-Hönggerberg, Zürich, Switzerland

Obtaining NMR Assignments; Gerhard Wagner, Har-

vard Medical School, Boston, USA

2D NMR from Ethanol to Proteins; Richard Ernst, ETH-Zentrum, Zürich, Switzerland

Three Years in Zürich and Seven Years in Okazaki; Kuniaki Nagayama, CIB & NIPS, Okazaki, Japan

The First [¹H¹H]-NOESY Spectrum of a Protein; Anil Kumar, Tata Institute, India

Attempts at Interactive Model Building of Proteins from NMR Data; Martin Billeter, University of Gothenberg, Germany

Metric Matrix Distance Geometry for NMR Structure Calculation of Proteins; Timothy Havel, MIT, Cambridge, MA

Variable Target Function Algorithms for NMR Structure Calculation of Proteins; Werner Braun, University of Texas, Galveston, TX

NMR Structures of Micelle-Bound Polypeptide Hormones; Gerhard Wider, ETH-Hönggerberg, Zürich, Switzerland

Solving the First Globular Protein Structure BUSI IIA; Michael P. Williamson, University of Sheffield, Sheffield, UK

Competitive Structural Biology: Tendamistat; Allen Kline, Lilly Research, Indianapolis, IN

Early Heteronuclear Protein NMR Applied with Metallothionein; David Neuhaus, Cambridge University, Cambridge, UK

The Role of NMR in Structural Biology; Kurt Wüthrich, ETH-Hönggerberg, Zürich, Switzerland

3 月 31 日のセッションは Wüthrich の短い挨拶あいさつから始まり、すぐに G. Wagner による NMR の帰属法開発に至る道程が話された (図 1)。1970 年代中葉から 1980 年代までの 10 数年間、Wüthrich の右腕として多大な貢献をした Wagner の講演は、Wüthrich に代わって同時期の NMR 開発の全体像を振り返るものであった。特にタンパク質主鎖の連鎖帰属 (sequential assignment)

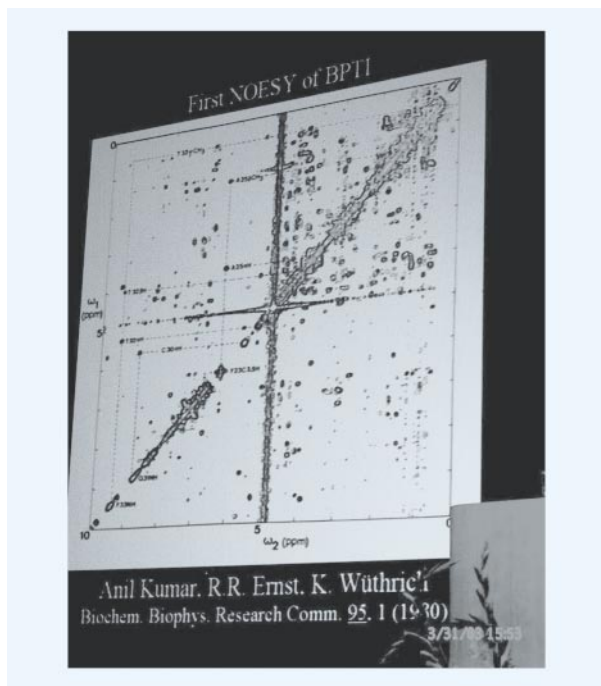


図 4

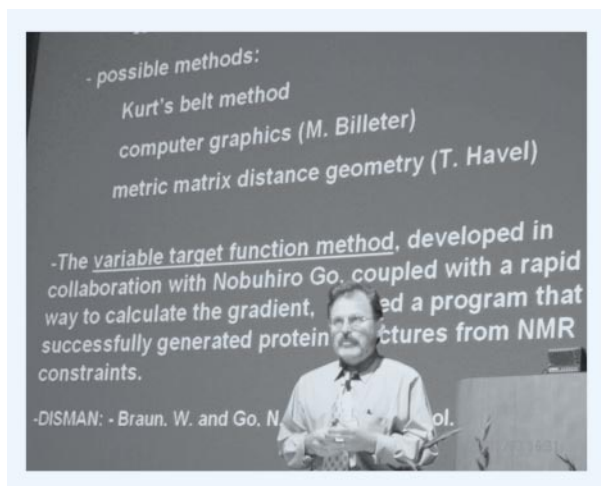


図 5

た。そして私からプログラムの使い方をマスターし、Wagner の協力のもと、1979 年のクリスマス休暇すべてを使って BPTI の NOESY 測定を行い、成功した (図 4)。私がチューリッヒを去った一か月後のことだった。

NOESY は核間の距離情報を担うが、それがすぐにタンパク質の立体構造解析に結びついたわけではない。当時 (1979 年) 京大から留学していた郷 信広により指摘され、ようやく構造決定のための NMR 研究が始まった。

構造決定法開発のため 2 人のコンピュータ化学者が post doc として 1980 年代始めに Wüthrich 研に加わっ

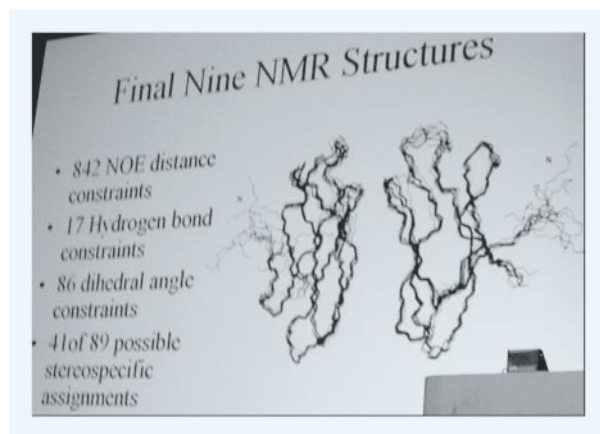


図 6

た。M. Billeter と W. Braun (図 5) である。特に W. Braun は郷 信広の直接の指導を受け、1980 年代中葉九大の郷研究室に 2 年間留学している。NOESY データを基にしたタンパク質構造決定法のうち 2 人で開発した方法が、variable target function (VTF) 法である⁸⁾。

Distance geometry (DG) 法による構造決定の創始者は G. Crippen だが⁹⁾、そこで学位をとった T. Havel が Braun の後を継いだ。Crippen/Havel は VTF 法とは異なる metric matrix DG 法を開発していた。この考え方は数学的には透明だが、データが不完全な場合は、VTF 法がより robust であるといわれている。VTF 法の応用による最初の構造決定は、G. Wider によりミセル中に包摂されたグルカゴンで行われた¹⁰⁾。Wider は当時 Ph. D. コースの学生で、彼の学位取得を世話したのを思い出す。

NOE-VTF 法を用いて構造決定された最初のタンパク質は、タンパク質阻害剤の一つ BUSI IIA (Bull Seminal plasma protease Inhibitor IIA) であった¹¹⁾。しかしこれを 1984 年春、ある会場で発表したとき聴衆は冷やかかで、かつ結果を信用しなかった。当時 X 線で解析されていた他の阻害タンパク質と似ていたことから、それを基にモデル化したに違いないと考えた。そこで問題解決のため、X 線結晶学の泰斗ミュンヘン大の Huber (1988 年ノーベル化学賞) と未知タンパク質について独立に構造決定し比較する話が持ち上がった。ヘキスト社からアンプル封入された α -アミラーゼ阻害剤 tendamistat が二つの研究室に届き、独立に構造決定がスタートした。約 1 年後両者の構造が出そろい、共に同じ雑誌に発表された¹²⁾。NMR 構造と X 線構造が完全に一致したことを含め、生々しい研究の一端を当事者の A. Kline が披露した (図 6)。

話は前後するが NMR 構造決定の画期は、実は tendamistat 以前にあった。カドミウムを含有する小タンパク質メタロチオネインの構造解析である。1985 年解析結果を *Nature* 誌に投稿すると、同時期に出た *Science*

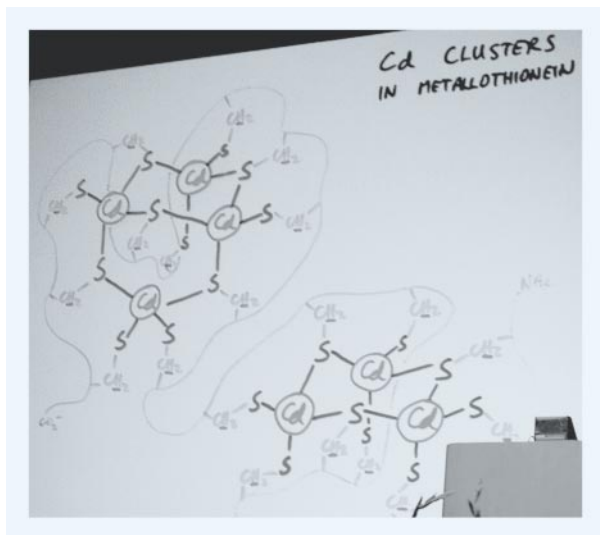


図 7

誌上の X 線構造の結果と違うという理由で却下された。数年後 X 線構造が完全に誤りであることがわかり、NMR の面目は一新したのだが、その間の D. Neuhaus の頑張りは賞賛に値する。1/2 スピンであるカドミウムと水素の J 結合を軸にシステイン残基の同定を行った 1984 年の研究 (図 7)¹³⁾ から数え、最終的に NMR 構造を認知させるのに 6 年の歳月を要した¹⁴⁾。

X 線結晶解析が独壇場であった構造生物学の世界に確かな地歩を築く上で、このメタロチオネイン研究の果たした役割は大きい。X 線が敗北を認めたという意味で金字塔である。しかし、NMR を全面的に信頼する Wüthrich の確固たる信念なしに、この偉業は成し遂げられなかっただろう。

3 チューリッヒスクール

今回のノーベル賞シンポジウムは、1980 年代から 1990 年代のチューリッヒにおける「豊穰の 10 年」^{ほうじょう} を後づけるものであった。その期間はまた、Ernst-Wüthrich 研究プロジェクトが継続した 10 年でもあった。しかし、Wüthrich の研究活力は決してこの 10 年で枯渇するようなものではない。1970 年代から約 30 年間、彼のもとを訪れた客員教授、助教授、ポストドク、Ph. D. 学生は総勢 230 名になると言われる。今回の ENC^{ひろ} では彼の切り拓いた NMR 世界のほんの一端が紹介されたにすぎない。

しかし、あの「豊穰の 10 年」を思い返すと、確かにそこにチューリッヒスクールとでも呼べる学問の府があったように思われる。10 年間の共同研究プロジェクトに参加したポストドクは、今回のシンポジストのほか S. Macura (Mayo Foundation, MN), M. Rance (Univ. Cincinnati, OH), M. Frey (JEOL, USA), D. Marion, N. Müller らがいる。彼らは丘の上の Wüthrich



図 8

研と市内の Ernst 研との間を頻繁に行き来し、両研究室の仲介役を果たした。従って、チューリッヒスクールはいわば両者の合体として存在したといってもよいだろう。Ernst 研を通過した研究者は総勢 70 名ほどと言われており、両者合わせ約 300 名がチューリッヒスクールを形成したことになる。世界各国から集まったこれだけの俊英が切磋琢磨^{せつさたくま}し、Wüthrich, Ernst という卓越した 2 人の指導者のもと、力を合わせ新しい研究分野を切り拓いたのである。

4 おわりに

BUSI IIA の構造決定以来約 18 年、NMR は完全にタンパク質立体構造決定法の地位を確立し、2003 年 2 月末までに 3089 の構造決定が行われ、Protein Data Bank (PDB) に登録された。これは PDB 総登録数の 15% を占め、そのうちの約 10% が Wüthrich 研からの寄与であった。1970 年~2000 年の 30 年間 NMR の第一線において、チューリッヒスクールを指導した Wüthrich は 630 の論文をものにし、今もその研究意欲はとどまるところを知らない。もはや彼を抜きに溶液中のタンパク質構造は語れない。その彼が驚き、かつ心から喜んだというノーベル賞受賞 (図 8)。ただ一言「ご苦勞様でした。」と言いたい。

注: 本稿に用いた図は Havel の好意による。彼の photo gallery (<http://web.mit.edu/tfhavel/www/Wuthrich.ENC-03/Catalog.html>) を訪れることを勧める。

文 献

- 1) 永山國昭: 化学と工業, 55, 1336 (2002).
- 2) 永山國昭: 現代化学, 2003 年 1 月号, 42 (2003).
- 3) G. Wagner, et al: *Eur. J. Biochem.*, 114, 375(1981).
- 4) R. R. Ernst, W. A. Anderson: *Rev. Sci. Instrum.*, 37, 93 (1966).

- 5) K. Nagayama : *Encyclopedia NMR*, **1**, 500 (1996).
- 6) 永山國昭 : 電子顕微鏡, **38**, 29 (2003).
- 7) A. Kumar, et al : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **95**, 1 (1980).
- 8) W. Braun, et al : *Biochim. Biophys. Acta*, **667**, 377 (1981).
- 9) T. F. Havel, et al : *Biopolymers*, **18**, 73 (1979).
- 10) G. Wider, et al : *J. Mol. Biol.*, **155**, 367 (1982).
- 11) M. P. Williamson, et al : *J. Mol. Biol.*, **182**, 295 (1985).
- 12) A. D. Kline, et al : *J. Mol. Biol.*, **189**, 377 (1986).
- 13) D. Neuhaus, et al : *Eur. J. Biochem*, **143**, 659 (1984).
- 14) B. A. Messerle, et al : *J. Mol. Biol.*, **214**, 765 (1990).



永山國昭 (Kuniaki NAGAYAMA)
 岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンター (〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38)。東京大学大学院理学系研究科修了。理学博士。現在の研究テーマ 電子位相顕微鏡の開発とオルガネラ構造解析, DNA 配列決定への応用。
 主な著書と出版社名 “生命と物質 生物物理学入門” (東京大学出版会)。趣味 山歩き, 絵画観賞, 活け花。
 E-mail : nagayama@nips.ac.jp

新刊紹介

基礎から学ぶナノテクノロジー

平尾一之 編

ナノとは10億分の1という意味であり, 1ナノメートルは原子数個分の大きさでしかない。原子や分子スケールで, 目に見えるスケールのものを実現する技術や, そのようなスケールになって初めて生じる現象を利用する技術をナノテクノロジーと総称する。したがってナノテクノロジーは究極の微細化技術とも言えるが, 実際には原子や分子スケールばかりではなく, 従来にないスケールまで微小化する技術の総称として用いられる場合も多い。極めて小さいことのみがナノテクノロジーの特徴であるため, 関係する分野は広汎となり, その全体像を正しく把握するのは難しい。まして, 一冊の本で全体を網羅するには困難がつきまとうが, 本書はナノテクノロジーが持つそんな多様性を認めつつ, 現在ナノテクノロジーとして研究が進む分野全般を簡潔に紹介している点で極めて意欲的な書である。ナノテクノロジー全般を鳥瞰する, あるいはそこで用いられている技術の基礎を簡便に学ぶ上で有用な一冊と言えるだろう。本書は3部構成であり, 第1部では, ナノテクノロジーの基本的な概念が解説されている。第2部では光学, エネルギー・環境, 生命, 材料, エレクトロニクスの5章に分けて, 「ナノテクノロジーの応用」が紹介されている。第3部では「ナノテクノロジーを支える基盤技術」を, 加工, 分析, 部品製造, 計測の4章に分けて解説している。多数引用されている文献も利用価値が高い。

(ISBN 4-8079-0560-0・B5判・276ページ・3,200円+税・2003年刊・東京化学同人)

ベーシック 分析化学実験 環境理解へのツール

片山幸士・木曾祥秋 編著

本書は, 大学の1, 2年生を対象とした分析化学実験のテキストである。特徴は, 「環境を理解するためのツール」としての分析化学実験という視点から編集されていることにある。全体で大きく4章に分けられ, 基礎的な分析実験(金属イオンの系統分析, 重量分析, 容量分析, 吸光分析), 環境水質分析, 機器分析(クロマトグラフィー, 原子吸光, X線回折), 付録(有効数字や単位などを解説)からなる。ゼロ章として, 実験室に入室するときの服装など, 心得を置いたことも, 大学教育の現状をうかがわせる。記述は簡潔で, 見やすいテキストであるが, 高校を出たばかりの1年生には, 先生が口頭でかなり説明する部分が省略されていると思われる。このテキストをすらすら利用できる学生を育てることがいかに難しいか悩んでいる筆者には, 読めばわかるという解説の多いテキストと, この簡潔なテキストとを並べて, さて, どちらを学生に薦めようか迷うことも事実である。機器分析法が発達した今日, 滴定やイオンの系統分析などの実験が大学の実習から消え, 「分析化学」という学科名すら, あまり見なくなったのではないかと著者が危惧する大学教育改革の現実がある。分析というのは, すべての理工系の研究の基礎にあるので, ことさらに「分析学そのもの」を強調して教えたり, 学んだりすることは必要ないのかもしれない。on job trainingとして, それぞれの分野で, 必要に応じて, 利用する機器分析を通じて「分析学」を学べばよいという主張である。しかし, 本当にそれでいいのですか? という疑問をもって書かれたことも指摘しておきたい。

{ ISBN 4-7598-0335-1・B5判・125ページ・2,300円+税・2003年刊・ケイ・ディー・ネオブック(発売:化学同人)}