



## 生きているという事を 科学的に理解したい

辻 阪 好 夫\*

突然“夢はバラ色”の原稿の依頼を受けた。科学の研究に従事する限り、その研究の将来に夢を描くのは当然であるが、今の私は現在の立場での夢を語るのには、いささか困難を覚えるのである。何故なら、私は昨年四月に30年勤めた大阪市立工業研究所を退職して、現職に替ったばかりである。丁度グッスりと眠って楽しい夢を見ていた人間が、不意に目覚めて再び眠りに入ろうとする時に似ていて、果して、全く同じ夢が見られるかどうか分らないと云うのが今の私の立場である。と云って、この題はどれも今まで見てきたもので無く、これから見るであろう夢について述べることを求められているようである。

年のせい、私は最近しばしば夜中に目が覚める。そして朝までにまだ相当の時間があると分かれば、再び眠りに就こうとつとめる。そんな時、それまで見て来た夢が楽しいものであれば、再びそれを見続けようとする。

工業研究所での30年は私にとって、こよなく楽しいものであった。それは私が若い頃から持っていた「生きていると云うことを科学的に理解したい」と云う夢を、自由奔放に追及することを何の制約も無く許されていたからである。私の新しい職場、林原生物化学研究所もその名の示す如く、生物の持つ計り知れない力を利用して、人類の幸福に役立てようとする基本的理念に基いて設立された企業である。そのためには生命現象の未知の分野を自ら解明しようとする努力がなされなければならない。したがって私は、対象と方法論には多少の違いは生じるとも、基本的には今まで見てきた夢を続けて見ることができそうに思えるのである。

私は工業研究所では専ら微生物酵素の研究に

取り組んできた。私が酵素の研究に取りかかった当時は丁度酵素研究の黎明期とも云うべき時代であった。元来、酵素の性質や反応の機構を研究するためには、まずその酵素を純粋な状態に精製分離して、その純粋な標品を用いなければならないのであるが、当時は酵素標品の純粋性をしらべる決定的な手段が無く、結晶化することが唯一の証明であった。また精製手段も甚だプリミティブなものであった。その後酵素の精製技術は飛躍的に進歩し、わずかのサンプルから容易に純化することが可能となってきた。また蛋白質の微量分析技術の開発の結果、酵素標品の純度の検定の精度を旨ましく向上させてきた。その結果、曾っては単一と考えられていた酵素標品が実は多くの同種の酵素の混合物であることが判ってきた。

例えば、30年近く前に私が結晶化した“くものすかび”のアミラーゼは、その後の進んだ精製手段によると、分子量や等電点の異なる少くとも4種の成分から成り立っていることが判ってきた。さらに詳しく調べると、この4成分はいずれも蛋白質に糖が結合したグリコペプチドであり、蛋白質の部分は全く同じであって、結合している糖の量に相違があり、これが個々の成分の分子量や等電点に差異をもたらす原因となっていることが判明した。

このように多成分の存在する酵素を多型性酵素—multi-form enzyme—と呼ぶが、生物に多型性酵素が生成する原因として、生物が或る種の酵素について多くの構造遺伝子を持っていて、その遺伝子の情報に従って多種類の酵素成分を合成する場合と、1種類の遺伝情報に基いて作られた酵素蛋白が、二次的に糖や脂質やその他の物質と結合したり、或は蛋白質が合成された後で部分的に分解されて多くの成分に変化する場合とが考えられる。

\*辻阪好夫 (Yoshio TSUJISAKA), 林原生物化学研究所, 常務取締役, 工学, 微生物酵素



先のアミラーゼの場合の多型性は後者の例と考えられる。また、その後私が研究対象としてきた微生物酵素の中にも、二次的な変化の結果多成分になったと考えられる酵素がいくつかあった。ところで多型性酵素が後者の成因によって作られる場合にも、蛋白質部分が遺伝情報によって作られるような厳密な機構に依っているのだろうか？例えば蛋白部分に糖が結合する場合、何らかの調節機構が働いていなければ、糖は無秩序に結合しその結果殆んど無限と云ってよい酵素が出現することになるだろう。しかし実際にはこのアミラーゼは4種類の決った成分から成り立っている。このことは結合する糖の種類、量は勿論のこと糖が結合する蛋白の部位も厳密に決っているとしか考えようがない。

それなら、どのような調節機構が働いているのだろうか？ Watson らによって蛋白質の生合成の機構が明らかにされると、その余りにも精緻な機構に魅了された吾々は、酵素の合成の機構は完全に解明されたものと思ひ込み、このような二次的修飾の機構については全く等閑に附してきたと云ってもよい。しかし、完全な酵素の生合成の機構の解明は、この問題を無視してはあり得ないと思われる。さらにこのアミラーゼの4成分について、澱粉分解作用の面から克明に調べて行くと、わずかずつではあるが分解作用も相違することが判明してきた。これは、酵素の構造と機能を考える上で重要な手がかりになる問題と考えられる。

生物は多型性酵素をどのような機構で作出すのであろうか、その構造の間にはどのような相違があり、その相違が作用の上でどのように反映されているのか、そして最後にこのような多型性酵素の存在はその生物にとってどんな意義があるのだろうか、等々。私はこのような疑問の1つ1つを明らかにすることが、「生命現を科学的に理解したい」と云う私の夢の実現に近づく道であると信じ、十数年来多型性酵素の研究にとりつかれてきた。そして、くものすかび”のリパーゼが、燐脂質と結合して多型性を持つようになる機構と、それに伴う構造と機能の変化の詳細を明らかにすることができた。し

かし一方前記のアミラーゼ蛋白が糖と結合する機構や糖が担う役割などについては、未解決のまま私は研究所を去ったのである。

さて、私の今の職場では、ヒトの細胞から $\alpha$ インターフェロンを製造する研究を行っている。インターフェロンの製造にはヒトの細胞を多量に必要とするが、タンクの中で動物の細胞の大量培養を経済的に行うことは、今のところ極めて困難なことである。そこで私共ではハムスターにヒト細胞を接種して、その体内で増殖させ、得られた細胞からヒト由来の $\alpha$ -インターフェロンを作る技術を確立した。これは現時点では最も経済的で且つ大量生産の可能な方法とみなされている。一方遺伝子組み替え操作によって、ヒトの $\alpha$ -インターフェロンの遺伝子を大腸菌に導入し、この大腸菌を培養してインターフェロンを作る技術も実用化の段階にきている。

さて、ヒト細胞由来のインターフェロンと大腸菌によるインターフェロンとの間には、大きな違いがある。細胞由来のもの一本来のものは糖蛋白であるが、蛋白の構造遺伝子を導入した微生物のものは糖が結合していない。さらに細胞由来の $\alpha$ -インターフェロンは多成分であるが、微生物では一成分である。今のところ臨床効果には差が無いと云われているが、果してそうであろうか？微生物酵素の多型性の問題に取り組んできた私は、自分のささやかな経験から、必ず何らかの違いがあると思うのである。

幸にして、今や糖のあるインターフェロンと糖のないものが入手出来るようになった。この両者の相違を刻明に調べて行けば、インターフェロンの構造と機能との関係が明らかになると共に、今までに全く未知であったグリコペプチドの糖の存在意義が解明されるものと期待されるのである。

微生物酵素の多型性の持つ意義を解明しようとした私の夢は、いま、新たな場所において新しい対象を得て、さらにふくらもうとしている。