

## デトロイト滞在記



若者

宮下和之\*

昨年、米国デトロイトにある Wayne State University の Shahriar Mobashery 教授のもとで研究する機会を得ることができました。わずか一年あまりでしたが非常に楽しく、また充実した研究生活を送ることができましたので、そのことについて少し書かせていただきたいと思っています。

## 1. デトロイトでの生活について

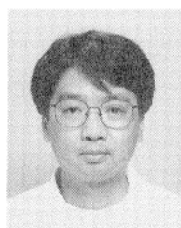
デトロイトは中西部に位置し、いわゆる Big Three と呼ばれる大手自動車会社 (フォード, G.M., クライスラー) が本拠地とする自動車産業の中心地として、日本人の多くにその名前を知られています。しかしその割には西海岸や東海岸の都市に比べ、本当の姿を知られていないのではないかと思います。一般に日本人にデトロイトというと、治安が悪いんじゃないだろうか、それから対日感情が良くないだろうと言うようなあまり良くないイメージを持たれることと思います。実際、私も現地に着いて、生活が軌道に乗るまで不安でした。しかし今では、「決して」とは言いませんが、そんなことはなく、むしろ良くも悪くもまさにアメリカ的な町ではないのだろうかという気がします。

デトロイトには数年前に日本領事館が設置されており (御存知かと思いますが、領事館というのはかなりの数の日本人がいないと開設され

ません)、デトロイト滞在中、そこにお勤めの方とお話しする機会があったので伺ったところ、約二千人 (約一年前の時点で) の日本人が、そのほとんどの方が自動車関連の会社にお勤めだそうですが、デトロイト周辺、あくまでも周辺に住んでおられるそうです。そしてその数はなお増加中であるが、デトロイト市内には数えるほどしかいない、とのことでした。

ウェイン州立大学はデトロイト市内のほぼ真ん中に位置しており、ダウンタウンまで車で約5分程度です。私は大学のすぐとなり、歩いて数分のところにアパートを借り、デトロイト市内に住む数少ない日本人の1人になりました。ウェイン州立大学の医学部は全米一の規模を持っており、そこには何人か日本人の方がおられるとのことでしたが、ほとんど全員郊外に住んでおられ、化学科には私が行った時点で企業から来られた日本人ご夫婦の方が一組 (ご主人は私と同じラボ、奥様は隣のラボ、このお二人には本当に色々お世話になりました) おられただけでした。全学部の学生、ポスドクを含めても日本人の数は非常に少なく、他のアジア系学生はかなり多数いるように見受けられましたが、それでも米国の他大学に比べるとかなり少ないとのことでした。そのかわりヨーロッパから、それからここ数年ロシアからの留学生が非常に多いということで、歴史的に見てもこのあたりにはヨーロッパからの移民がまず定住したらしく、人種のるつぼニューヨークや、日本人移民の多いカリフォルニアと異なり、日本人になじみの薄い一因かもしれません。従って、郊外に出れば別ですがデトロイト市内には、日本人会のような組織はありません。同じアパートに日本から労働問題の研究にウェイン州立大学に来られている方がいたのですが、曰く、デトロイトの

\* Kazuyuki MIYASHITA  
1957年3月18日生  
昭和57年大阪大学大学院薬学研究  
科前期修士課程修了  
現在、大阪大学薬学部製薬化学科  
薬化学、助手、薬学博士、薬化学  
TEL 06-879-8202  
FAX 06-879-8204  
E-Mail miyasita@phs.osaka-  
u.ac.jp



いいところは、他の町と比べ日本人がはるかに少ないところだとか…… 正にその通りかもしれませぬ。

しかし日本人が少ないことよりも最初は、町の酒屋は鉄格子で囲まれており、ファーストフードのサンドイッチ屋さんのカウンターは分厚い防弾ガラスで仕切られているのを見て、正直言って大変なところにきてしまったと思いました。はじめはその様に感じましたし、実際、米国自動車業界が日本車に押されどん底にあった頃は確かにかなり危険な町で、治安も悪く、対日感情もよくなかったそうですが、今ではそんなことはありませんし、私も日本人であるが故にいやな思いをしたことなどありませんでした。むしろ協力的で、大学以外でもいろいろな所で、いろいろな方のお世話になりました。

最初の頃、私のボス(彼は学部学生の時ロサンゼルス、大学院生の時シカゴ、ポスドクはニューヨーク、そしてデトロイトで職を得たという強者)がアドバイスしてくれたのですが、それは「町を歩く時は決してきょろきょろしてはいけない。まるで何年間もそこに住んでいるかのようにどうどうとふるまえ。そうすればなんにも起こらない。」というもので、これはまさに的を射たアドバイスであり、これから留学予定の方にもぜひ参考にしていただきたいと思います。最初の約2カ月はしゃべれない英語での様々な事務手続き等で大変でしたが、これが過ぎたころには町にも慣れ、徐々にゆとりを持って快適な生活が送れるようになってきました。

物価は、ほとんどすべての生活用品に関して日本に比べて安く、またこれは西海岸や東海岸の都市と比べてもかなり安いとのことでした。ミシガン州は非常に自然に恵まれた州で、その人口のほとんどは州南部に集中しています。デトロイトというと工業都市を思い浮かべられるかもしれませんが、デトロイトからでも車で30分も郊外の方に走れば、湖と森に囲まれた広大な公園がいくつもありました。難点をいえば冬の寒さで、体感温度 $-50^{\circ}\text{C}$ という温度は、大阪から行った私にはかなり厳しいものでした。しかし夏の涼しさは逆に大阪の比ではなく、湿気も少ないことから非常に快適に過ごすことがで

きました。

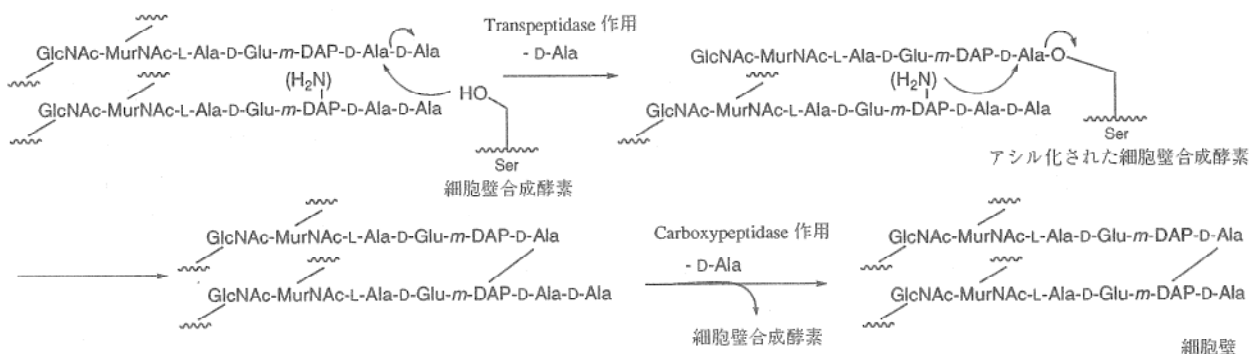
ラボはまさしく人種のるつぼ、私が加わった時点で、日本の企業からの研究者一名、ギリシャ人、韓国人ポスドク各一名、大学院生の出身国は、アメリカ、マレーシア、フランス、ロシア、フィリピンと極めて多彩で、数多くの友人を得ることができたのと同時に、それぞれの国民性、国情の違いを見ることができ本当に勉強になりました。いずれの国の学生にしても、多少の個人差はありますが、ディスカッション好きで自己アピールがうまい点は、日本の学生も大いに見習うべき点と感じました。

## 2. 研究について

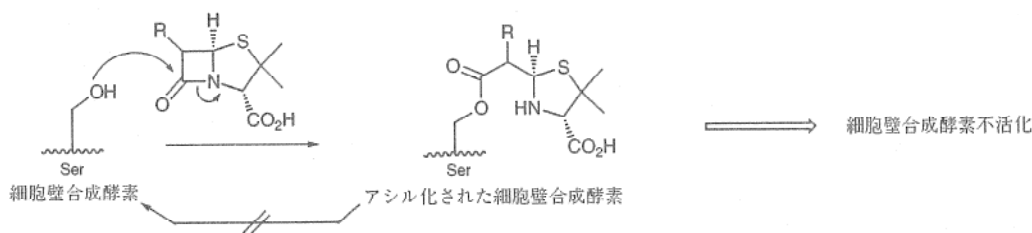
Mobashery 教授は生物有機化学の分野で活躍しておられる若手の研究者で、酵素阻害剤の研究に数多くの成果を報告しておられます。近年は抗生物質耐性菌の耐性機構の一つである、抗生物質を不活性化する酵素を標的として精力的に研究を進めています。

抗生物質に対する耐性菌の発現は、ペニシリン発見のわずか数年後から発生し、現在まで様々な抗生物質に対する耐性菌が現われています。従来、もっぱら新しい抗生物質を開発することによりこの問題に対処してきたため、細菌とのいたちごっこが今日まで続いてきたわけですが、当然ながら初めて抗生物質が使用されるようになった初期の頃に比べ、近年、新規抗生物質開発件数は減少しており、耐性菌による感染症は医療の分野において大きな問題になっています。この耐性菌の問題に対するもう一つのアプローチとして、その耐性機構自体を解明し、その機構を阻害することにより、従来の利かなくなった抗生物質を再び利くようにしてやろう、という研究が、近年、欧米を中心に盛んに行なわれています。細菌の抗生物質耐性機構としては、抗生物質の細菌細胞内への取り込み阻害、標的蛋白質の変異による親和性の低下、酵素による分解等様々な機構があり、複数の耐性機構が同時に発現していることもあることなどが明らかになっています。私の研究テーマは、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質耐性菌の耐性機構の一因で、抗菌作用発現に必須である $\beta$ -ラクタム環を加水

1) 細胞壁の生合成



2)  $\beta$ -ラクタム系抗生物質による細胞壁合成阻害



3)  $\beta$ -ラクタマーゼによる $\beta$ -ラクタム系抗生物質の分解

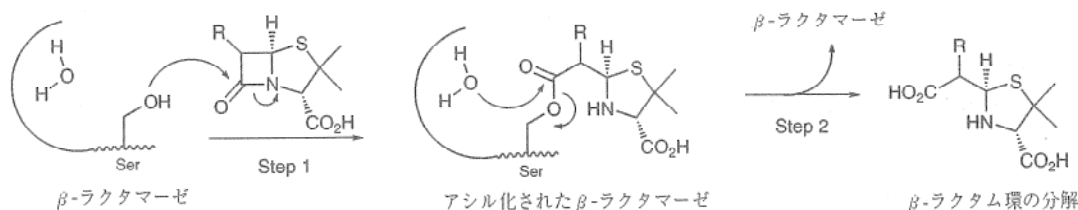


図1 細胞壁合成酵素と $\beta$ -ラクタマーゼ

分解する酵素、 $\beta$ -ラクタマーゼの作用機構の解明とそれに対する阻害剤の開発研究でした。

$\beta$ -ラクタム系抗生物質の作用機構は、その概略を図に示しましたが、御存知のように、細菌の細胞壁合成阻害で、細胞壁合成酵素の活性中心において重要な働きをしているセリン残基を $\beta$ -ラクタム環の開環を伴いアシル化することにより、その作用を発現します。 $\beta$ -ラクタマーゼは、その標的抗生物質により種々知られているのですが、その一部はやはり活性中心にセリン残基を有し、アシル化を受けた後、細胞壁合成酵素との違いは、このセリンエステルは再び加水分解によりセリン残基を再生し、 $\beta$ -ラクタム環は開裂されその本来の作用を失い、細菌にとって無毒化されます。

私は、ペニシリン類を標的とするTEMと呼ばれる $\beta$ -ラクタマーゼを用い研究を行ないま

した。すでにこの酵素の立体構造はX線結晶解析により解明されており、また私が渡来した時点で、すでに同研究室において分子生物学的手法を利用し部位特異的にアミノ酸を変換した酵素を用いた実験等により、活性部位のアミノ酸残基の働きに関してもおおよその働きが明らかとなっていました。私は、それらの知見を基に計算化学の手法もあわせ、酵素反応機構に基づき阻害剤 (Mechanism based inactivator) を理論的にデザイン、合成し、生化学的手法によりその活性の検討を行ないました。経験的に置換基を選んで化合物を合成し、ただ単に活性があるかないかを見るのではなく、コンピュータ画面上で酵素-阻害剤候補化合物のコンプレックスの相互作用を見ながら導入する置換基を選び、その阻害モードを予測します。この方法論では、リード化合物は基質であり、酵素との高

い親和性を失うことなく、いかに悪い基質に変換していくかがキーポイントになります。すなわち $\beta$ -ラクタマーゼとは強い親和性を有しているが、活性部位に入った後は離れなくなってしまうような化合物を見いだすことができれば、それは有効な阻害剤となることになります。

実際には、セリンエステルの加水分解過程(図1, 3式, Step 2)をターゲットとして、酵素中に保持されている水分子による攻撃を抑制することをねらって置換基の選択を行ないました。もしアシル化された $\beta$ -ラクタマーゼの加水分解を完全に抑えることができれば、これは酵素を阻害していることになり、また完全でなくてもその速度を低下させることができれば、活性中心の他の反応性残基(リジン, システイン等求核種)と反応する置換基をさらに導入することにより、より効率的に阻害することが可能になります。

$\beta$ -ラクタム環に関しては、もっぱらその抗菌作用を期待して様々な合成方法が開発されているので、合成はそれら文献方法に準じて行ないました。酵素との相互作用に関しては、単に活性があるかないかを検討するだけでなく、予想したモードでの阻害(酵素との相互作用)が起こっているかどうか、種々の検討を加える必要があります。この酵素化学的な検討はその結果をフィードバックさせ、候補化合物に改良を加える上で非常に重要で、たとえ活性が弱くても予想通りの相互作用、あるいは予想外であっ

ても興味ある結果が観測された時には非常に興奮したものです。実験から得た結果とコンピューターによる計算結果は、互いに相補的なものであり、いきなり阻害剤がデザインされるわけではなく、これら結果の積み重ねにより、より精密なデザインが可能となり、また活性部位における新たなアミノ酸残基の機能が明らかになることもあります。ここではその詳細については述べませんが、最終的に一応、TEMに対し加水分解過程を低下させる化合物を見いだすことができました。

今日、数多くの複雑な蛋白質のX線結晶解析がなされ、またそのデータが比較的簡単に入手可能なことから、今後、酵素阻害剤のみならず、この様な方法論に基づく創薬研究はますます発展していくものと期待されます。一見複雑に見える酵素反応においても、その活性中心において進行している反応自体は非常にシンプルな有機化学反応であり、巧妙に構築された分子認識機構を精密に解析しうまく利用することにより、より正確に標的蛋白質に作用する、選択性の高い薬物の開発につながるものと確信します。

以上とりとめのない文章になってしまいましたが、日本人のあまり行かない(行きたがらない?)デトロイトと、そこでの研究について簡単に述べさせていただきました。最後になりましたが本誌への投稿の機会を与えていただきました、大阪大学薬学部、岩田宙造先生、今西武先生に心から御礼申し上げます。

