

Oxford 大学 Prof. David I. Stuart & Prof. E. Yvonne Jones グループの紹介

University of Oxford
Wellcome Trust Centre For Human Genetics
池水信二

Oxford は、London から北西に約 100Km の位置にある英国で一番古い学園都市です。西暦 700 年頃に Frideswide 女王が修道院をこの地に建てたことから修道士が集まるようになり、College が自然発生的に形成されたと言われています。Oxford 大学は 40 の College、Department と研究所(数は把握出来ていませんが、30 位はあると思います)から構成され、Oxford 大学で一番古い University College は、今年で 750 周年(1249 年に創設されたと言われているが、西暦 800 年代に College が形成されていたという言い伝えもある)を迎えました。Oxford 大学には、多くの著名人が関わりを持っており、タンパク質結晶学の分野ではビタミン B12 やインスリンの構造解析で有名な Dorothy Crowfoot Hodgkin 教授がいます。彼女は、1964 年にビタミン B12 の研究が認められて、ノーベル賞を受賞されました。また皇太子、皇太子妃がそれぞれ Merton College, Balliol College に留学されたことでも知られています。

私は 1996 年 5 月に学術振興会特別研究員として David I. Stuart 教授と E. Yvonne Jones 教授のグループに加わりました。その当時彼らは、Laboratory of Molecular Biophysics(LMB) で研究していました。LMB は、“ Protein Crystallography ”の著者として有名な Louise Johnson 教授が director としています。Stuart 教授は、1999 年 6 月に Wellcome Trust Centre for Human Genetics(WTC)の構造生物学部門の director として移動しました。彼の移動に伴い Jones 教授と David K. Stammers 博士のグループも WTC 移動しました。

私が現在所属している WTC は、財団 Wellcome Trust の出資により 1999 年 6 月に完成したばかりの新しい研究所(写真 1)で、Oxford の Headington にある Churchill Hospital に面して建てられています。WTC には構造生物学部門と Human Genetics の 2 部門があります。Human Genetics には現在 22 のグループがあり、更にノックアウトマウスの研究を行うグループ等が新たに加わる予定です。構造生物学部門は、Stuart 教授、Jones 教授、Stammers 博士の 3 グループから構成されています。更に 2000 年 1 月に EMBL-Heidelberg から Stephen Fuller 博士のグループが構造生物学部門に移動し電子顕微鏡(EM)のグループ

を形成する予定です。WTC 構造生物学部門のコンピュータ管理者としては、bobscripT の作者の Robert Esnouf 博士がいます。さらにポスドク、PhD コースの学生やテクニシャンを入れると総勢 35 名になります。ウイルスやリボソーム等の分子量の大きい分子では、近年 EM により 3D イメージを作成し、それを用いて分子置換法により初期位相を求め、更に位相改良や位相拡張を行って原子レベルの構造が行われた例が幾つかあります。Stuart 教授のグループでもこの一手法と重原始同型置換体の両方から得られた位相を用いて B1uetongue virus(BTW の構造解析をしました。今後、Stuart 教授のグループでは Fu11er 博士のグループとの共同研究でウイルス、ウイルス-受容体複合体等の解析が行われる予定です。

Stuart 教授は、ウイルス、ウイルス蛋白質の構造解析を中心に、また免疫反応に関連した MHC や細胞接着分子の研究は Jones 教授と共同で行っています。Jones 教授は、その他にサイトカインやサイトカイン受容体の研究を行っています。Stuart 教授と Jones 教授の共同で行われた最近の研究には、MHC-CD8 複合体(Gao G. F. et al., 1997)、Ge1solin(Burtnick, 1997)、HIV-1 逆転写酵素-阻害剤複合体(Esnouf, 1997)、HLA-E(O'Challaghan, 1998)、Ki11er ce11 immunog1obulin-like receptor(KIR)(Maenaka, 1999)、TRAIL-DR5 複合体(Mongko1sapaya, 1999)、F1bronectin のヘパリンとインチグリン結合ドメイン(Sharma, 1999)、LFA-3(CD58)(Ikemizu, 1999)、B7-1(CD80)(Ikemizu, 2000)等があります。Stuart 教授グループは他に、BTV(Grimes, 1998)、BTV10(Gouet, 1999)、FMDV-heparan sulfate complex(Fry, 1999)、Histamine 結合タンパク(Paesen, 1999)等があります。Jones 教授のグループは他に GP130(Bravo, 1998)、Sia1oadhes1on mo1 cc u1e-sia1o acid 複合体(May, 1998)、MHC-糖修飾を受けたペプチド複合体(Ghthero, 1999)等の研究があります。

構造生物学部門には、実験室(図 2)、室温結晶化室(図 3)、低温結晶化室、コンピュータのサーバー室(図 4)等のゆったりとした実験空間があります。更に Human Genetics と共同の設備として、遠心機室や暗室等があります。

コンピュータの環境(図 4)としては、2*Origin200(dua1 R10000 225MHz)をホストにユーザー領域、生データ保管領域として 2*(10*18GB)の RAID システムがあります。他にサーバーとしては Compaq DS10(2*ev6 500MHz)が有り、更に年明けに同等の DS10 が 1 台入ることになっています。グラフィックコンピュータとして SGI 5*Indigo2, 10*02, 1*Octane(R10000 から dua1 R12000 へ upgrade 予定)、7*VW320 や 1*DECPW433au, PC が 17 台(2 台は Mar Image Plate のコントローラとして)あります。バックアップ用装置として StorageTek Timber Wo1f[40*DLT7000(70GB)]が導入されており、自動的にバックアップをしています。

実験室系測定装置(図 5)としては、X 線発生器に RIGAKURU300、光学系に Osmic

Multilayer optics を用いて集光し、Mar Image Plate(300mm 又は 345mm)を使用して読み取りを行っています。測定されたイメージは、RAID 上に記録され、逐次 DLT テープ上に保管されます。

放射光での測定は、Daresbury, ESRF や APS で行っています。Daresbury は、2.0GeV のリングで、タンパク質用 station として 7.2, 9.5, 9.6, 14.1 と 14.2 があります。この中で 9.6, 14.1 と 14.2 は、ウィグラーからの光を使用しており、ADSC の CCD Quantam-4 又は Quantum-4R との組み合わせにより比較的早く測定することが出来ます。ESRF は、6GeV の大変安定したリングで、環境(宿泊施設、食堂等の質が良い)も整っています。タンパク質結晶用の station は、ID2(50%を蛋白結晶用として使用、2000 年まで?)、ID9(Laue, 30%を蛋白結晶用に)、ID13(Micro-focus、30%を蛋白用に)、ID14[Eh1(単色)、EH2(単色)、EH3(単位格子の大きなものも測定可能)&EH4(MAD、高輝度)、BM114(MAD) と ID29(MAD, 2000 年から?)があります。これらの station は ID2 を除いて Mar CCD133mm, Mar CCD165mm 又は ADSCQuantum-4 が設置されています。APS(私は行ったことがない)、独自に開発された 3*3CCD と挿入光源の組み合わせで、振動角 1 度の振動写真で 2-3 秒の露光 + CCD の読み取り・保存で 3 秒(ADSCQuantum-4 では、読み取り・補正・保存に約 10 秒要する)の計 5-6 秒で測定出来ます。我々のグループでは、1 データセットの測定には約 10-15 分、4 波長の MAD 用データ測定が 90 分で行うことが出来ました。測定された回折イメージは、全てプログラムパッケージ・HKL2000 により処理しています。オンライン IP スキャナーを使用して測定していた時は、測定中に DENZO で処理をして、得られた matrix から測定に必要な領域を completeness や redundancy を調べて決めていました。CCD を用いた場合、測定に要する時間が短いので測定中に必要な領域等をチェックせずに、斜方晶系や正方晶系の場合でも 200° 位測定しています。CCD を使用して redundancy が高くなるような測定からは、IP を使用して必要な領域のみ測定した場合に比べて、短時間でより高精度のデータを得ることが出来ます。

私が Oxford に来て 3 年半経ちますが、Oxford は大変落ち着いた街で治安も良く安心して暮らすことが出来ます。Oxford 大学には、多くの優秀な研究者が居り、共同研究を行うのにも良い場所です。また世界中から著名な方々が訪れセミナーをされることも多く、質の高い研究に触れることが出来ます。短期及び長期留学にも Oxford は、とても良い場所だと思います。皆さんも Oxford を訪ねて下さい。

参考文献

- Brabo, J. et al. (1998) *EMBO J.* **17**, 1665-1674
Burtnick, L.D. (1997) *Cell* **90**, 661-670

- Esnouf, R.M. et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 3984-3989
- Gao, G.F. et al. (1997) *Nature* **387**, 630-634
- Glithero, A. et al. (1999) *Immunity* **10**, 63-74
- Gouet, P. et al. (1999) *Cell* **97**, 481-490
- Grimes, J.M. et al. (1998) *Nature* **395**, 470-478
- Ikemizu, S. et al. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **96**, 4289-4294
- Ikemizu, S. et al. (2000) *Immunity*, in press
- Maenaka, K. et al. (1999) *Structure* **7**, 391-398
- Mongkolsapaya, J. et al. (1999) *Nat. Struct. Biol.* **11**, 1048-1053
- O'Callaghan, C.A. et al. (1998) *Mol. Cell* **1**, 531-541
- Paesen, G.C. et al. (1999) *Mol. Cell* **3**, 661-671
- Sharma, A. et al. (1999) *EMBO J.* **18**, 1468-1479



図 1. Oxford 大学・Wellcome Trust Centre for Human Genetics

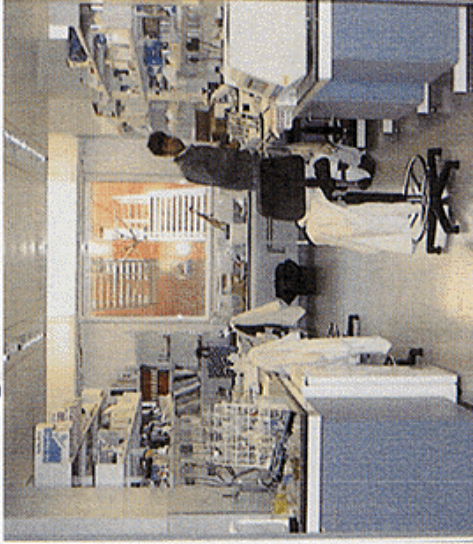


図 2. 構造生物学部門の実験室。スペースは、上の写真の領域の 10 倍あります。



図 3. 室温結晶化室。他に低温結晶化室もあり広さは同じです。

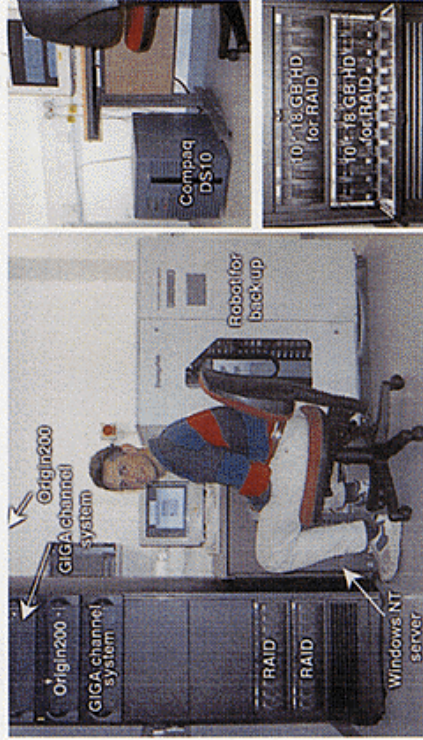


図 4. コンピュータ管理者の Robert Esnauф 博士とコンピュータ。左の写真のラック上部に 2 * Origin200 (dual R10000)、下部に RAID システム。Robert の右にあるのは DLT back up system、足元には Windows NT Server machine がある。右上段の写真は、DS10(dual ev6 500MHz)、下段は RAID system。

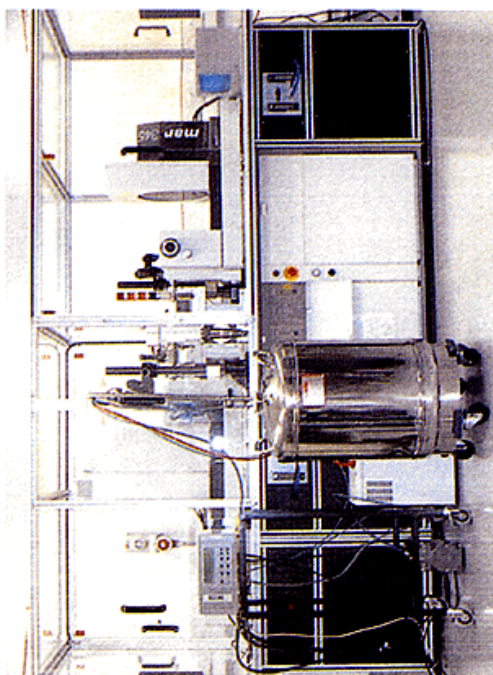


図5. X線発生器 RIGAKU RU300。右手に345 mm Mar Image Plate、左手に300mm Mar Image Plate が設置されています。



図6. post-doc 及び学生達の Office。



図7. David I. Stuart 教授グループの Christmas dinner にて。



図8. E. Yvonne Jones 教授グループの Christmas dinner にて。