



## ケンブリッジ大学生化学教室 Tom Blundell 研究室の紹介

大阪大学大学院工学研究科 井上 豪

ケンブリッジは、ロンドンからわずか90キロ、街の中を美しいCam川が流れる大学街である。そもそも「Cambridge」とは、「Cam(ケム)川」にかかる「Bridge(橋)」に街の名前の由来がある。余談だが、OxfordとCambridgeは略してオックスブリッジと称され、何かとよく比較される。歴史はOxfordの方が先輩で、1249年の創立である。創立後間もなく大学で紛争が起こり、それを避けた神学生達が、Cam(ケム)川のほとりにたどり着き、塾を開いた。それが「Peter House College」で、オックスフォードに習いカレッジ制を導入した。1284年のことである。今では約30のカレッジがケム川を中心に点在している。特に、「Queens' College」、「St. Catharine's College」、「King's College」、「Clare College」、「Trinity College」、「St. John's College」は、美しいケム川沿いに並ぶ有名なカレッジであり、天気が良ければ、観光客や学生が長い棒で川の底を突きながら小船を進めて、「パンチング(Punting)」に興じる。船からみるこれらカレッジの美しさは格別のものがある。この小さな田舎街に、約9,000名の学部生と約3,000名の大学院生、それに1,600名の教官がいるそうだ。日本の大学のような全学の建物が1つのキャンパスに集まることはなく、先に述べた30ほどのカレッジが街のあちこちに点在し、街の風景に溶け込み、どこがケンブリッジ大学なのか、はっきりとした境界線はない。これらカレッジの総称をして、「ケンブリッジ大学」と呼んでいる。

ご存知のとおり、ケンブリッジ大学のノーベル賞受賞者数は、戦後だけでも30名を越え、特に自然科学では世界トップレベルで、最近ではオックスフォード大学に大きく水をあけている。なお、街は1951年に市となった。英国経済の成長を反映してか、最近では大学と企業が密に連携をとるサイエンスパークの建設ラッシュが続き、人口も10万を悠に超えたようだ。

さて私は、平成12年4月から本年3月末まで1年間、ケンブリッジ大学のDep. of Biochemistryに所属するSir Tom Blundell研究室に文部省在外派遣研究員としてお世話になった。回りのカレッジが数百年という古い歴史を持つ中で、私の居た生化学部門の建物は非常に新しく、1997年に建てられたばかりであった。2度のノーベル賞に輝いたFred Sanger教授の働きかけによって出来たようで、トムも建物が出来る1年前に生化学部門の長としてロンドンのBirkbeck Collegeからケンブリッジに招かれた。従って、ケンブリッジのブランデル研としては、まだ5年を経ない、まだ新しい研究室である。ちなみに、Fred Sanger教授は、ケンブリッジ郊外のHinxton Hallにケンブリッジが誇るSangerセンターを創設し、英国のヒトゲノム計画のメッカとなっている。研究室は、ヘッドであるTomと、サブリーダーであるBen Luisi、およびNick Gayの3名がスタッフとして研究教育に従事し、それぞれが大勢のPhDの学生やポストドクを抱え、総勢で50名近くに及ぶ。

トムが今最も力を入れている研究は、バイオインフォマティクスで、アミノ酸配列情報だけから蛋白質の立体構造を決めようという試みを、この10年本腰を入れて取り組んでいる。詳細については、ブランデル研のポストドク、水口賢司博士が結晶学会誌2001年2月号に書かれた、「ゲノムから立体構造へ - 構造バイオインフォマティクスによる挑戦」を参照して頂きたい。昨今では、かなりの精度で構造決定ができるようになり、ブランデル研はCASPプロジェクトでも有名な研究室となっている。これは、Protein

Data Bank から 3 次元立体構造が公開される前に、アミノ酸配列のみをウェブ上に公開し、その 3 次元立体構造を様々な方法で予測して、その構造の正確さを競うプロジェクトで、既に 3 回の国際会議を終えている。トムの研究室はその CASP で常に上位の成績を収めている。水口博士は、そのトムの右腕とも言うべき存在で、京大の郷信広先生の所で博士号を取得したあと、すぐにブランデル研でポスドクをして、はや 6 年だそう。最近、更に 5 年のポスドクの予算を獲得された。話しが逸れるが、水口博士は、昨年度から、2 年生相手にバイオインフォマティックスの授業を担当されている。最新の研究を交えた魅力ある授業をすることによって、PhD コースの学生を確保するという図式が、ここ生化学部門にはある。なんともフレキシブルな授業形態である。また、3 年生の学生実験で、バイオインフォマティックスを勉強したいという学生が 2 名、水口博士の手ほどきを受けながら 3 ヶ月ほど研究室に出入りした。学生実験の内容で論文がいくつか出らしく、我々の研究室が担当している物理化学実験とは雲泥の差であった。

トムは 10 名程の PhD の学生およびポスドクを使ってバイオインフォマティックスに力を注ぐ一方で、別の 10 名近くを使って、X 線構造解析も行っている。ただし、大きく分けて 2 つのグループに分けられる。1 つは、新規なシグナル伝達蛋白質の X 線構造解析を担当するグループで、もう 1 つは、ドラッグデザインのグループである。先のグループは、フィンランド人の Marko Hyvonen、ロシア人の Dimitri Chirgadze、イタリア人の Luca Pellegrini の 3 名が主となって展開し、予めバイオインフォマティックスを駆使してサーチした、新規な蛋白質をクローニングから行っている。3 人のポスドクに PhD の学生さんが 2~3 名ついて、毎日大腸菌と戯れていた。小生はもう 1 つのドラッグデザインのグループに属したが、どちらかというと、外部と共同研究を行うグループである。私の場合は、同大学の植物生理の Alison Smith 教授および化学の Chris Abell 教授と共同してドラッグデザインに従事した。最終的には、パントテン酸 (ビタミン B<sub>5</sub>) の生合成に関わる 4 種の蛋白質すべてをトムの研究室が最初に解析に成功したが、「パントテン酸」の頭をとってパングループと呼ばれた。他にも、依頼の蛋白質をどんどん解析していた。アクティビティはかなり高いと思われる。

一方、グループリーダーである Ben Luisi は、MRC 研究所の Max Perutz 研出身であり、Max の後任である長井先生の研究と非常に良く似ている。RNA 結合蛋白等の構造生物学が彼のメインフィールドで、約 10 名近くの PhD の学生と 1 名のポスドク、1 名の技官が働いていた。実に勤勉なグループで、Ben が常に実験台で先頭に立ち、学生を encourage していた。もう一人のグループリーダーである Nick Gay は、シグナル伝達の中でも Toll/IL1 レセプターに關与する蛋白質についての生化学 & 構造生物学に力を入れ、トムと協力して医薬開発につなげたい考えだ。いずれのグループも、同じブランデル研究室ということで、雑談会 & 報告会で知識を共有し、どのグループもバイオインフォマティックスも使うし、結晶化や X 線構造解析を当たり前のようにやっていた。

研究室には 3 台の発生器に 1 台の RAXIS-IIc および 2 台の RAXIS-IV があつた。RAXIS-IIc には Yale のミラーが、残り 2 台には Osmic 社製の Confocal ミラー、および低温装置が付いていた。研究室で低温実験や重原子サーチなどの予備実験を行い、Daresbury もしくは ESRF の放射光施設へ持ちこんで最終データを得るようにしていた。新しい建物のため、培養関係の設備も充実していたが、やや人数が多すぎの感があり、FPLC 等かなり予約で一杯であった。1 階に実験室があるせいで、実験担当の人々が 1 階に、トム直轄のバイオインフォマティックスグループの多くが 2 階に机を構えていたので、常に 1 階がにぎやかで、2

階が静かに仕事をしていた。バイオインフォマティックスの人々が多いお陰で、計算機の方は充実している方だと思う。が、米国に比べれば劣っているかも知れない。ブランドル研が出来てちょうど5年。成果も出始めて、大型の予算が当たり始め、これから益々設備が充実していく、といった状況であった。

当方が留学中に行った仕事は、生命活動に必須の Coenzyme A (CoA) の前駆体「パントテン酸 (ビタミン B<sub>5</sub>)」の生合成に関わる4種の酵素のうち、2種の蛋白質の構造をX線解析法で調べ、構造情報を基に抗菌剤および除草剤の開発に応用する、というものである。驚くべきことに、大腸菌由来のパントテン酸生合成に関わる4種の酵素とも、トムの実験室によって構造解析され、既に1つが *Nature Structure Biology*、もう1つが、*Structure* から発表されている。パントテン酸は、微生物類および植物のみが生合成することができ、動物には合成能がない。動物は食物からビタミン B<sub>5</sub> として補給せねばならない。従って、これら4種の酵素の阻害剤は、動物には悪影響のない、抗菌剤&除草剤として応用できる可能性がある。当方はパントテン酸生合成の3つめと4つめの酵素 (Ketopantoate Reductase (KR/PanE) および Ketopantoate Hydroxymethyltransferase (KPHMT/PanB)) の構造解析に携わった。特に、PanB については、1つのサブユニットが264個のアミノ酸で構成される10量体蛋白質であり、それがアシメに2つ入ったセレノメチオン誘導体結晶を使って解析を行った。当初は全くアカデミックな仕事として楽しんでしたが、解析と同時に、トムが経営者として参画しているベンチャー企業、Astex の方で抗菌剤の開発が始まった。何度か Astex のミーティングにも参加した。結局、後から気づいたことだが、日本政府から渡航費を頂きながらベンチャー企業のお手伝いをしていたことになる。共同研究者であり、化学科の講師 Dr. Chris Abell 先生も、そのベンチャー企業の顧問であり、Tom, Chris、ドクターの学生と私の4名の連名で、構造情報についての特許を取得した。米国では、こうした大学とベンチャーの関係が更に進化し、大学と企業の境界線がさらに曖昧と聞く。日本の大学が法人化した後、どれだけ大学と企業の連携が進むかわからないが、参考になる話ではある。

最後にケンブリッジの宣伝をもう少し。ここはロンドンからわずかに90キロ程度、特急電車で45分と非常に近い。にも関わらず、田舎である。何に起因するのか、よく解らなかつたが、キングスカレッジのチャペルを訪れた際に理解できたような気がする。そこには四、五百年前の地図があった。その地図と、私の持っていた地図「Cambridge A to Z」を比べてみた。驚くべきことに、カレッジの周りの公園や小道、町の中心部にある住居の並びや通りの名前が何も変わっていない。町の真中にどーんと大きな公園がある。Parker 's Piece 公園である。またケンブリッジのバスターミナルから歩いてわずか5分のところにも Midsummer Common という、さらに大きな緑の公園がある。別段遊具を備えているという訳ではなく、ただただ広い、緑の美しい公園である。これが何百年と昔の姿を残している。日本であれば、デパートやらお役所やらのデカイ建物に確実に変わったであろう。これを数百年拒み、頑として景観を保ちつづけている。何でも古いのが良いという訳ではないが、新しいものを取り入れながら、上手く古いものを大切に活用する心を、日本も見習うべきであろう。先の国際結晶学会長 Ted Baker 教授夫妻がケンブリッジに來られ、1年ぶりの再会を楽しみに、宿泊先であった St. Johns カレッジのゲストハウスを訪問した。400年以上変わることのない部屋で、そこに宿泊した有名な教授の話をしてくれた。最先端と伝統、心の余裕や真の豊かさについて考えさせられた。