

日本農芸化学会中四国支部
第4回農芸化学の未来開拓セミナー

要旨

節足動物の脱皮メカニズムとその阻害物質の殺虫剤への応用

～構造活性相関と分子設計～

中川 好秋 (京都大学 大学院農学研究科) - 2 -

光合成生物におけるビタミンC研究の新展開

石川 孝博 (島根大学 生物資源科学部) - 5 -

アブシジン酸受容体 PYR/PYL/RCAR ファミリーを介した

アブシジン酸情報伝達機構

西村宜之 (農業生物資源研究所 放射線育種場) - 8 -

生物活性物質を創り活かす

浅見 忠男 (東京大学 大学院農学生命科学研究科) - 10 -

アスベスト曝露による中皮腫発症を免疫学的観点から考える

前田 恵 (岡山大学 大学院自然科学研究科) - 12 -

植物の生体防御におけるトリプトファン代謝の役割

石原 亨 (鳥取大学 農学部) - 14 -

枝にまつわるサイドストーリー

—微生物および植物由来デンプン枝切り酵素の構造・機能とそれにまつわる物語—

岩本 博行 (福山大学 生命工学部) - 17 -

ゲノム情報をもとに新しい酵素を発掘する

—疾病との関係を探る—

矢中 規之 (広島大学 大学院生物圏科学研究科) - 20 -

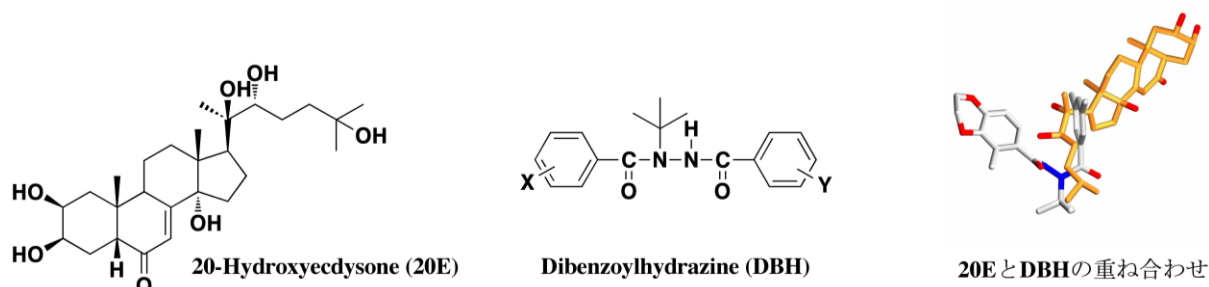
節足動物の脱皮メカニズムとその阻害物質の殺虫剤への応用

～構造活性相関と分子設計～

中川 好秋 (京都大学 大学院農学研究科)

昆虫は地球上でもっとも繁栄した陸生生物で、これまでに 100 万を超える種が確認され、未確認のものを含めると数百万種にもおよぶと考えられている。植物が 20-30 万種、微生物が 4-40 万種と考えると昆虫種の数とはとても多く多い。昆虫は節足動物門に属し、強固で伸縮性に乏しい表皮を外骨格としていることから、成長していくためには、古い表皮を脱ぎ捨てて新しい表皮を作らないといけない。いわゆる脱皮を繰り返す必要がある。節足動物には、昆虫以外に甲殻類やダニ、クモなどが知られていて、これらの脱皮は脱皮ホルモンによって制御されている。ほとんどの場合、脱皮ホルモンは 20-hydroxyecdysone (20E) とよばれるステロイドホルモンであるが、20E の類縁体を利用している種のものも知られている。

さて、脱皮はどのように調節されているだろうか。それは、1964 年のドイツの Karlson らによる脱皮ホルモンの化学構造の解明と、1991 年のスタンフォード大学の Hogness らの研究グループによる脱皮ホルモン受容体遺伝子の同定によって、明らかになった。すなわち、脱皮の前に、脳から前胸腺を刺激するホルモンである prothoracicotropic hormone (PTTH) が分泌され、前胸腺で脱皮ホルモンの生合成が始まる。PTTH は東京大学と名古屋大学らのグループによって 1986 年に単離された。大抵の場合、PTTH で刺激された前胸腺で ecdysone が合成され、体液中に分泌された後脂肪体などで酸化されて 20E となって標的細胞に移行する。その後 20E は細胞内を移動して、核内受容体である脱皮ホルモン受容体 (ecdysone receptor: EcR) に結合して遺伝子の転写を引き起こす。このように、脱皮は EcR に脱皮ホルモンが結合して始まるが、脱皮ホルモンと同じような作用を示す化合物 (アゴニスト) やその働きを妨害するような化合物 (アンタゴニスト) を投与すると、正常な脱皮がかく乱されて死に至ることがある。実際、20E とは化学構造が全く異なるが、脱皮ホルモンアゴニストとして作用するジベンゾイルヒドラジン (DBH) 類は、強い殺虫活性を示すことから殺虫剤として実用されている。ここでは、演者らのグループがこれまで行ってきた脱皮ホルモンアゴニストの構造活性相関、活性評価法の開発、さらにはサソリの脱皮についても簡単に紹介する。



1. 脱皮阻害剤の活性評価法の開発

化合物の活性は大きく *in vivo* と *in vitro* の活性に分けられ、殺虫剤の場合は *in vivo* としては殺虫活性が一般的である。ところで、薬剤処理による致死の原因は様々で、殺虫剤の標的には神経系、呼吸系、代謝系などが存在する。したがって、化合物に備わった本来の活性を評価するためには、*in vitro* の活性評価系が必要となってくる。ここでは、演者らのグループが開発してきた *in vitro* における昆虫成育制御剤の活性評価系について簡単に紹介する。特に、EcR と脱皮ホルモン様分子との結合親和性について詳しく述べることを目的として、EcR 遺伝子をクローニングし *in vitro* で EcR の合成を行った。さらに、EcR の研究に関しては、サソリの EcR 遺伝子のクローニングを行い、興味深い結果を得ることができた。

2. 脱皮ホルモン様活性化合物の構造活性相関解析と分子設計

非ステロイド型脱皮ホルモン様活性化合物である DBH 類の 2 つのベンゼン環に様々な置換基をもつ化合物を合成し、3 種の昆虫に対する殺虫活性を調べた。同じチョウ目昆虫であるニカメイチュウとシロイチモジヨトウの間では、活性に及ぼす置換基効果は非常によく似ていたが、コウチュウ目であるコロラドハマシに対する殺虫活性におよぼす置換基効果とは大きく異なっていた。それぞれの殺虫活性を定量的構造活性相関 (quantitative structure-activity relationship: QSAR) の一手法である Hansch-Fujita 法を用いて定量的に解析し、選択毒性にかかわる置換基効果を明らかにした。また、EcR との相互作用を詳細に調べることを目的として、カイコ由来の培養細胞を用いて評価したホルモン活性の定量的な評価を行い、150 個を超える化合物について、それぞれの安定立体構造と活性の関係を 3-D QSAR の手法を用いて定量的に解析した。さらに、3-D QSAR から得られた立体的、静電的效果を検証することを目的として、受容体と化合物の相互作用を調べたところ、その結果は、カイコの EcR のリガンド結合部位を合理的に説明していることが明らかになった。さらに、この一連の研究の間に、20E と DBH 類の受容体への結合様式に違いのあることが示され、天然のステロイド化合物に構造的に重なる化合物を設計することで、新規化合物が得られると考えられた。そこで、いくつかのステロイド化合物を合成し、受容体に対する結合親和性を測定して、活性上昇にとって必要な構造を明らかにした。受容体としてはモデリングの手法を用いてショウジョウバエの EcR を、結晶構造が解明されているタバコガの EcR から構築した。結合力の強さは、水素結合数の増大とともに高くなることがわかった。この結果をバーチャルスクリーニングに組み込んで分子設計を行い、3 つの化合物に活性を見いだした。

3. 研究は、仕方なくやるものではなく、楽しいからやるもの

修士課程に進学してからずっと、昆虫成育制御剤の研究を続けているが、そもそも京大の大学院を目指したのは、そこには博士課程があったことと、有機合成に興味がある

あったからである。しかし、実際は、合成よりはむしろ生理活性の定量的評価に多くの時間をかけることになった。テーマは希望どおりではなかったかもしれないが、難しい全合成だけが合成ではないことを学ぶことができた。学生時代は QSAR の研究が中心ではあったが、1990 年から 92 年の 2 年間、IGR の作用機構研究を行うため、カリフォルニア大学デービス校へ留学させていただいた。そこでは、有機化学ではなく生化学的な手法を学ぶことができ、視野を広げることができた。とにかく研究者は自分の殻にとどまる傾向があるが、積極的に外に出て、違った面から自分の研究を見つめ直すことが重要であることを実感した。また、若い頃は生意気で思いあがる傾向がある（自分もそうだった？）ので、若い人には、謙虚さを忘れないで研究を進めるようにしてもらいたい。それと、『研究は楽しいからやるものである』という本来の姿を忘れないでほしい。

光合成生物におけるビタミンC研究の新展開

石川 孝博 (島根大学 生物資源科学部)

ビタミンCは、アスコルビン酸として老若男女を問わず一般にもとても広く知れ渡った化合物です。その研究の歴史は古く、1932年に結晶化されて以降、1970年代のLinus Paulingをはじめ多くの研究者の功績により、動物における生理作用についての理解が進んできました。それ故、ビタミンCは研究対象として過去のものと思われがちです。ヒトを含めた霊長類はアスコルビン酸生合成能を欠損しているため、食事からビタミンCとしてアスコルビン酸を摂取しなければなりません。我々にとってその最大の供給源となるのは植物や藻類を含めた光合成生物ですが、それらの細胞内はmMオーダーの高濃度でアスコルビン酸が蓄積しており、その割合は細胞壁やデンプンなどを除いた可溶性糖質の最大で約10%にも達します。しかし、“なぜ植物はアスコルビン酸をたくさん持っているのか?”という至極単純な疑問に対して、我々は未だ満足に回答することができません。そんな中、最近ようやく、光合成生物がどのようにアスコルビン酸を合成しているのか分ってきました。

植物のアスコルビン酸生合成に関して、1998年にD-マンノース(D-Man)とL-ガラクトース(L-Gal)関連化合物を代謝中間体とするD-Man/L-Gal経路が初めて提唱されて以来、この10年の間に、モデル植物のシロイヌナズナを中心に遺伝子レベルでその全貌が解明されました。また、植物だけでなく光合成真核藻類の生合成はD-Man/L-Gal経路ではなく、D-ガラクトツロン酸を代謝中間体とする経路を辿ることがユーグレナ(*Euglena gracilis* Z; 和名ミドリムシ)を用いた研究から明らかになりました。ゲノム情報が明らかな生物を対象に、相同性検索によりアスコルビン酸生合成経路に関わる遺伝子を詳細に調べてみると、D-Man/L-Gal経路もしくはD-ガラクトツロン酸経路のどちらかを機能させているグループ、両方の経路を持っているグループに分類することができ、光合成生物のアスコルビン酸生合成には多様性があることが示されました。

生合成経路が明らかになったところで、次にどのようにアスコルビン酸量が調節されているのかが解決すべき重要な問題です。植物のアスコルビン酸量は、明暗条件に応じて変動しますが、我々はこの調節にはD-Man/L-Gal経路中のGDP-L-ガラクトースホスホリラーゼをコードしているVTC2遺伝子が鍵を握っている可能性を示してきました。その他植物におけるアスコルビン酸の役割として、シロイヌナズナのアスコルビン酸欠乏変異体(vtc変異体)を用いた実験から、アスコルビン酸は抗酸化物質としてだけでなく、ある種の遺伝子発現制御にも関連していることが分かってきました。

今回の講演では、誰でも知っているビタミンCの、ほとんど誰も知らない話について、最近の知見を交えながら紹介したいと思います。

参考文献：

- 1) Ishikawa, T., et. al., *Physiol. Plant.*, **126**: 343-355, (2006).
- 2) Dowdle, J., et. al., *Plant J.* **52**: 673-689, (2007).
- 3) Ishikawa, T., and Shigeoka, S., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **72**: 1143-1154, (2008).
- 4) Maruta, T., et. al., *J. Biol. Chem.* **283**: 28842-28851, (2008).
- 5) Ishikawa, T., et. al., *J. Biol. Chem.*, **283**: 31133-31141, (2008).
- 6) Ishikawa, T., et. al., *Biochem. J.*, **426**: 125-134, (2010).
- 7) 石川孝博, 重岡 成, ビタミン総合辞典. pp395-398, (2010).
- 8) 石川孝博, 生化学. 印刷中 (2011)

～学生のみなさんへ～

学生のみなさんにとって、大学や企業など研究所のいわゆる研究者の人たちが普段何を思って研究しているのか不思議に思ったり、何か別の遠い世界の存在に感じたりしている方も少なからずおられるのではないのでしょうか。私自身、初めて研究室に入った学部生時代や修士課程の始めの頃は、研究者とは自分とは縁遠い別世界のヒト達だと思っていました。しかし気が付けば今その立場にあり、この機会にちょっと視点を変えて改めて考えてみますと、研究者も案外皆さんが普段から感じている感覚で研究をしている方々が多いのではないかと思います。一番近い心情としては、何か趣味を楽しんでいる感覚でしょうか。皆さんの中にも好きなことに没頭している時は時間を忘れるとか、共通の趣味や話題を持っている友人とは話が弾んで楽しい時間を過ごした経験があるのではないのでしょうか。またファッションやグルメでも何でも興味あることに対しては、誰かに言われる間でもなく雑誌やインターネットを介したり、人に直接聞いたりして自発的に最新情報を得ようとしたりするのではないのでしょうか。これはまさに研究をすることと同じ感覚だと思います。

ではなぜ研究が好きなコトになったのか？少なくとも私自身は、元々実験は嫌いな方でした。おそらく例えば今スポーツを趣味にしている人の中には、最初面白そうだと思って部活に入ってみたけど、練習はキツイし、土日にも練習に駆り出されたりして、一向に楽しくなくひたすらシンドイ思いを抱いていた人も多んじゃないでしょうか。でも、その段階を乗り越え、キツイ練習を通じて、自分が技術を身につけたとき、試合に勝ったときなど、とてつもない達成感や充実感を感じたのではないのでしょうか。あるいは、普段は厳しいコーチや先輩、同級生から褒められたり、賞賛されたりしたら、自分がキツイ時期を耐えてがんばったときほど、うれしい気持ちはより一層強まるのではないのでしょうか。そうしていつしか気が付けば、自分の好きなコトに代わっていたのではないかと思います。私の研究に対する想いも根本は全く同じだと思っています。実験は面倒くさくてはかどらず、ちっとも面白いデータが出なくて、それでも毎日研究室で仲間とともにあれこれ議論しながら日夜頑張っって少しずつ出た結果に一喜一憂してきたからこそ、緊張して臨んだ初めての学会発表後に感じた充実感や、自分の研究成果が論文として学術雑誌の掲載されたときのうれしさや快感が得られ、気が付けば今に至っているのだと思います。ラクなものに楽しいものはひとつもない

と思います。今やっている研究や実験がキツイと感じている人、何度やっても実験が上手く行っていない人、研究が面白くなるチャンスが大いにあると思いますので、諦めずに頑張ってみてください。

アブシジン酸受容体 PYR/PYL/RCAR ファミリーを介した アブシジン酸情報伝達機構

西村宜之（農業生物資源研究所 放射線育種場）

植物は移動することができないため、環境ストレス（乾燥、塩、低温等）などの外的環境の変化に対し速やかに応答し、適応する能力を獲得してきた。植物ホルモンの一つであるアブシジン酸（Abscisic acid ; ABA）は、環境ストレス耐性メカニズムにおいて、最も重要な調節物質として働き、種子の成熟、気孔の閉鎖など多岐にわたる生理過程で作用する。植物ホルモン受容体の多くは遺伝学的解析により同定されたのに対し、ABA 受容体は遺伝学的解析からは単離されず、受容機構の解析が著しく遅れていた。2006-2007年に、3つの異なる ABA 受容体が報告されたが、これら3つの”受容体”は、実験結果に再現性が得られない、ABA の生理作用に関する関与が低いという報告が相次ぎ、”みんなを納得させる ABA 受容体”の同定が待ち望まれていた。2009年、新たな ABA 受容体として PYR/PYL/RCAR ファミリーが報告された。PYR/PYL/RCAR は、複数の研究室によって独立に研究が進み、既知の ABA 情報伝達因子であるタンパク質脱リン酸化酵素(PP2C)の活性を調節し、ABA 情報伝達を制御することが明らかにされた。本セミナーでは、真の ABA 受容体として受け入れられている PYR/PYL/RCAR の発見、ならびに ABA 受容機構および PYR/PYL/RCAR を介した ABA 情報伝達経路の最新の状況を中心に紹介する。

ABA 情報伝達因子の同定

タンパク質のリン酸化と脱リン酸化は ABA 情報伝達経路において非常に重要な役割を担っている。我々は遺伝学的解析により、新たなタンパク質脱リン酸化酵素 (PP2C)の機能喪失（低下）変異体(*ahg1*, *ahg3*)を単離し、それらは ABA 高感受性を示すことから、PP2C は ABA 情報伝達を負に制御することを明らかとした。他の研究グループより、タンパク質リン酸化酵素である SnRK2 ファミリーは ABA により短時間でリン酸化され、非常に強い ABA 非感受性を示すことから、SnRK2 は ABA 情報伝達を正に制御することが示唆された。最近、PP2C には SnRK2 と相互作用するメンバーが存在し、PP2C が直接 SnRK2 のリン酸化状態を制御することが明らかとなった。

真の ABA 受容体 PYR/PYL/RCAR ファミリーの発見

2009年、異なる2つのグループが独立して PYR/PYL/RCAR ファミリーが ABA 受容体であると *Science* 誌に報告した。我々も独自に ABA 情報伝達の上流で働く PP2C の一つである ABI1 に注目し、YFP-ABI1 融合タンパク質を過剰に発現させた組換え植物体より ABI1 に相互作用する9つの PYR/PYL/RCAR の単離を報告した。PYR/PYL/RCAR はシクラーゼサブファミリーや感染特異的タンパク質(PR タンパク

質)のクラス 10 に属する **Bet v1** 様タンパク質をコードし、そのタンパク質の構造は疎水性のリガンド結合ポケットが保存されている **START** ドメインスーパーファミリーと類似していた。

我々は **PYR1** 単体および **ABA** が結合した状態の立体構造を X 線構造解析により明らかにした。**PYR1** は **ABA** の有無に関わらず 2 量体を形成しているが、**ABA** が取り込まれることで非対称な 2 量体から対称な 2 量体に構造変化し、シグナルを生じた。また、**PYR1** は内側に **ABA** を取り込むための空洞を持ち、**ABA** がその内部空間に入り込み結合すると、**Pro-Cap** および **Leu-Lock** とよばれる蓋の役目をする 2 つの領域が構造変化し、内部の空洞を閉じることで **PYR1** は **ABA** と安定な複合体を形成することも示した。今後はさらに **ABA** 受容機構から **ABA** シグナルネットワークを明らかとし、劣悪環境下でも生育可能な作物の分子育種など応用研究に展開するための基盤となる研究を行う予定である。

なぜ研究を続けているのか？

小さい頃から研究者になると決めて研究者なる方もいますが、私はそうではありませんでした。大学の卒業研究で研究の魅力に惹かれて以来、好きな研究を今も続けています。ただ、職業として研究者を選ぶかについては、すごく悩みました。私の場合、博士後期課程卒業後アメリカに研究留学をしましたが、3 年間は研究を辞めても悔いがないと思えるくらい研究に没頭しようと思いましたが (アメリカ生活もかなりエンジョイしましたが、、、)。そして、3 年以内に納得できる成果が出せない場合は研究を辞める覚悟でアメリカに渡りました。幸運にも、**ABA** 受容体の同定という非常にエキサイティングな現場に立ち会うことができ、貴重な経験をたくさんさせて頂きました。

自分で言うのもなんですが、私は本当にラッキーだったなと思っています。もちろん、ラックを引き寄せるための準備はしています。一番重要なことは、今日の私があるのは周りの方々のサポートがあったからです。特に、博士後期課程の恩師である平山隆志博士 (岡山大学) とアメリカでのボスである **Julian I. Schroeder** 博士 (UCSD) には本当に感謝しています。彼らとの出会いがなければ、私は研究を続けていなかったかもしれません。今の私が学生の皆さんに言えることは、自分の好きなことを全力でやってくださいということです。研究が好きな学生は、いつ研究を辞めても悔いがないと言えるくらい研究に没頭してみてください。また、人との出会いも大切にしてください。このような経験は、後の人生において貴重な財産となるはずですが、研究者としてだけでなく人としても成長させてくれる研究という道は、辛いと思う時もありますが、非常に魅力があると思います。だから、これからもモチベーションを失うことなく研究を続けていきたいと思っています。

生物活性物質を創り活かす

浅見 忠男 (東京大学 大学院農学生命科学研究科)

生物制御化学研究室では、植物ホルモンを中心とする植物内生物質の機能を促進的または抑制的に制御する薬剤の創製を行っている。化合物の創製に際しては常にそれら化合物の農薬や植物生長調節剤としての応用可能性を期待しているが、大学研究室ではこれら化合物の商品開発に直接関わることは難しいのが現状である。そのためこの点については特許の取得とその後の企業との共同研究を行う形式ですすめることが現実的な選択と考えている。一方実験室レベルでは、これまでに創製した化合物を応用するため、そして化合物を用いて同定した新しい機能遺伝子を応用するための基礎研究に活用している。以下概略について述べる。

まず研究の基盤は活性化合物の探索・創製である。特に植物ホルモン制御剤の創製を目的として研究を行っている。得られた化合物をモデル植物や多様な植物に処理しその形態変化を観察することにより、制御された植物ホルモンが関わる新しい機能や生理現象の発見を行うことができる。ここで得られた知見を基にして新しいコンセプトをもつ植物生長調節剤を開発するための可能性を検討することができるようになる。また制御剤を処理することにより新しく見出された生理現象を指標として、制御剤を処理してもそのような現象が観察されない変異体を探索することも可能である。そのような変異体は植物ホルモンの生合成や情報伝達系に関わる遺伝子機能が変化した場合であることが多い。この過程で得られた有用遺伝子や形質は実際の作物に応用してその効果を検討することが重要である。また変異体によって得られた有用な知見は新しい植物生長調節剤のコンセプトとして用いることができる。また新しく得られた遺伝子の機能が制御剤の標的として相応しいと判断された場合には、X線結晶解析結果やその性状解析の結果に基づいて新たな機能制御剤の創製を行うことができる。研究戦略の基盤となっている機能制御剤であるが、現在は天然物にもその範囲を広げてきているもののこれまで報告してきた成果はすべて天然物のミミック、もしくは生合成や情報伝達の阻害剤であり人工的な化合物である。最近では化合物ライブラリーやインシリコスクリーニングが使えるようになったため、研究を目的とした化合物の探索はかなり容易になってきたが、オリジナリティと活性・特異性が高い化合物を求めるには化学合成は必須と考えている。

ブラシノステロイド生合成阻害剤の創製とその応用

ブラシノステロイド生合成阻害剤ブラシナゾール (Brz) は10年以上前に合成した化合物であるが、上記研究コンセプトの各段階を既にクリアした研究例である。理解を容易にするためにまず紹介したい。この化合物はブラシノステロイド生合成経路に

存在する側鎖の水酸化を触媒する DWF4 を標的部位とする薬剤である。Brz 処理した植物が示す形態や応答性はブラシノステロイド生合成変異体が示す性質と同一であり、Brz を植物研究に応用することにより、様々な現象がブラシノステロイドと関連していることを明らかにすることができた。例えばワタの繊維発達は Brz 処理により顕著に阻害されるがこの阻害現象はブラシノステロイドを共処理することによりキャンセルされる。この結果よりブラシノステロイドがワタの繊維発達に必要な要素であることが明らかとなり、この結果を応用してブラシノステロイド生合成遺伝子をワタで高発現することによりワタの増収につながる結果が得られている。一方、新しいブラシノステロイド情報伝達因子の発見を求めてシロイヌナズナ Brz 耐性変異体の探索を米国ソーグ研のジョアンコーリー博士、理研の中野博士と共同で行い、変異体原因遺伝子の同定と機能解明、有用遺伝子の発見を行うことが出来た。得られた遺伝子はイネの増収への応用を検討している。

多様な植物ホルモン研究への展開

Brz で得た成果より、化合物の創製とそれに続く植物研究への応用が有用であることを確信し、現在はこの方法を様々な植物ホルモンを対象として展開している。現在までにジベレリン受容体阻害剤、ジベレリン情報伝達制御剤、アブシシン酸生合成阻害剤、アブシシン酸代謝阻害剤、アブシシン酸ミミック、ストリゴラクトン生合成阻害剤、ストリゴラクトンミミック、エチレンミミック、オーキシン情報伝達阻害剤等々を見出してきている。また端緒についたばかりであるが、これら制御剤群を遺伝学へと応用していくつかのジベレリン、オーキシン、ストリゴラクトンに関連する変異体・遺伝子を同定し、これら遺伝子の性状解析を進めている。また新しい生理活性物質の探索も併せて行っている。

<若い研究者の皆様へ>

1990 年代までは、農業上への応用可能性が低い多くの化合物は使い道が無いということで捨て置かれた状態でした。活性化合物の創製を行ってきた演者はどうにかして自分が見つけた化合物を役に立てたいと考えていましたが、だれも役立ててくれる人はいませんでした。そこで自分たちで役立つことを証明する以外に道が無いという気持ちで化合物を用いた遺伝学に取り組みました。開始当初は無駄なこと、望みが無い等いろいろ意見されましたが、自分の化合物を役に立てたいという強い気持ちと役立つという確信から進めていくうちに協力者も増え、今日まで仕事を継続することができました。

アスベスト曝露による中皮腫発症を免疫学的観点から考える

前田 恵 (岡山大学 大学院自然科学研究科)

環境因子による発癌としてタバコやクロムによる肺癌，ヒ素による皮膚癌が知られているように，石綿（アスベスト）繊維は，その曝露量に関わらず 30～50 年の潜伏期間を経て悪性中皮腫を引き起こす．このため，労働従事者のみならず，その家族や工場周辺住民にも健康被害を及ぼすことが分かり，深刻な社会問題となった．アスベストは骨格となる珪酸（ SiO_2 ）が Mg, Fe, Ca などによって修飾された繊維状珪酸塩物塩で，耐熱性や拡張力，耐薬品性に優れており安価であるという理由から日本では主に，白石綿（クリソタイル），茶石綿（アモサイト），青石綿（アモサイト）が建築材料や工業製品等に多く使用されてきた．現在，これらの使用は禁止されているが，今後も患者数は増加し 2030 年頃にピークを迎えると危惧されている．そこで本研究は，長期潜伏期間に免疫担当細胞がアスベスト曝露により免疫異常を引き起こし，抗腫瘍免疫機能の低下を惹起すると予想し，①ヒト成人性白血病ウイルス HTLV-1 不死化 T 細胞株 MT-2 を用いた *in vitro* の曝露実験，②末梢血由来の CD4^+ T 細胞への慢性曝露実験，そして③アスベスト関連疾患症例の血液細胞を用いた実験を通して，免疫学的観点から中皮腫発生について新しい知見を得ることを試みた．

1. ケモカインレセプター CXCR3 発現低下

HTLV-1 不死化 T 細胞株 MT-2 は，アスベスト繊維の一種であるクリソタイル高濃度短期曝露によりアポトーシスを誘導したが，クリソタイル低濃度長期（10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，8 ヶ月間以上）曝露によりアポトーシス耐性を獲得した．クリソタイル耐性 MT-2 細胞は，Th1 型ケモカインレセプター CXCR3 発現と $\text{IFN-}\gamma$ 産生が低下しており，これは，健常人由来末梢血 CD4^+ T 細胞を TCR 刺激後，IL-2 存在化で培養する際にクリソタイル（50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，4 週間）曝露を行った実験でも再現することが出来た．これらの結果から，アスベスト慢性曝露は， CD4^+ T 細胞の CXCR3 発現と $\text{IFN-}\gamma$ 産生を阻害すると考えられた．実際に，アスベスト曝露起因性の良性胸膜プラーク症例（PP）と悪性中皮腫担癌症例（MM）の末梢血 CD4^+ T 細胞における CXCR3 発現は，健常人に比べて PP，MM で著しく低下していた．更に， $\text{IFN-}\gamma$ 遺伝子発現は，PP に比べて MM で有意に低下しており，アスベスト曝露と腫瘍の存在が $\text{IFN-}\gamma$ 産生能を低下させると推察された．

2. 制御性 T 細胞様 T 細胞増殖抑制活性の亢進

MT-2 細胞株は，抗腫瘍免疫機能を抑制する制御性 T 細胞様の T 細胞増殖抑制活性を持っており，制御性 T 細胞のマーカータンパク質である Foxp3 を発現している．そこで，アスベスト慢性曝露が引き起こす T 細胞増殖抑制能の変化について解析を行った．CFSE ラベルした $\text{CD4}^+\text{CD25}^-$ T 細胞（Tresp）を抗 CD3 抗体と，単球から IL-4，顆粒

球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) により誘導した樹状細胞 (iDC) を用いて増殖させ、MT-2 細胞による増殖抑制をフローサイトメーターで測定したところ、アスベスト慢性曝露した MT-2 細胞による抑制活性が有意に高まっており、cell-contact を介する T 細胞増殖抑制能の亢進が示唆された。加えて、アスベスト慢性曝露した MT-2 細胞は、抑制性サイトカイン IL-10, TGF- β 1 の産生が高まっていたため、それぞれの遺伝子をノックダウンした MT-2 細胞を樹立し、トランスウエルの実験系を用いて可溶性因子の T 細胞増殖抑制活性への関与を確認できた。

まとめ

以上の実験結果から、アスベスト慢性曝露は CD4⁺ T 細胞の CXCR3 発現と IFN- γ 産生能を低下させることにより、CXCR3 のリガンドとなるケモカイン CXCL10 に富んだ腫瘍部位に抗腫瘍効果を発揮する IFN- γ 産生細胞を動員することを阻害してしまうと推察された。また、アスベスト慢性曝露は制御性 T 細胞による抑制性サイトカインの産生促進と T 細胞増殖抑制活性の亢進を誘導し、抗腫瘍免疫機能を阻害すると推察された。従って、CXCR3 発現は中皮腫発生までの抗腫瘍免疫機能の低下や、免疫療法による抗腫瘍免疫機能の回復をモニターする際のマーカーとなる可能性が示唆された。また、中皮腫患者症例の制御性 T 細胞については、機能や細胞数に注目した抗腫瘍免疫機能の維持・回復について更なる研究を行う必要があると考えられた。

学生さん達へメッセージ

『明日死ぬかのように生きよ。永遠に生きるかのように学べ。』

マハトマ・ガンジー

研究者として生きる道を選んだ私のお気に入りの言葉のひとつです。一瞬を大切にしなければいけないのと同じように、学び続けるということは大事だそうです。頭の片隅に入れておくと、人生で役立つことがあるかもしれませんね。

植物の生体防御におけるトリプトファン代謝の役割

石原 亨 (鳥取大学 農学部)

はじめに

植物は、その生存や増殖に直接関係しない多種多様な化合物を蓄積する。このような化合物は二次代謝産物と呼ばれる。個々の二次代謝産物の役割は必ずしも明らかにされていないが、植物は、環境とのかかわり合いの中で二次代謝を獲得してきたものと考えられている。二次代謝産物の中には、病原菌に対する生体防御に役立っていると考えられるものも多く、病原菌の感染が植物に対する大きな淘汰圧であったことを示唆する。二次代謝は二通りのしくみで、病原菌に対する生体防御に貢献している。その一つは化合物の化学的性質によるものである。多くの二次代謝産物は多少なりとも抗菌活性を有する。このような抗菌性二次代謝産物による病原菌の排除を化学的防御と呼ぶ。もう一つは、物理的な障壁の形成である。病原菌が感染すると、フェニルプロパノイドの重合によりリグニンやズベリンが形成され細胞壁が分解されにくくなる現象が知られる。このようなしくみは物理的防御に含まれる。

二次代謝産物はさまざまな経路によって生合成される。その中でもトリプトファン (Trp) 経路に由来する二次代謝がイネ科植物の病原菌に対する生体防御に大きく関わる例が見いだされてきた。さらに、共通の生合成経路に由来する二次代謝産物をそれぞれの種がそれぞれのやり方で生体防御に利用している様子が浮かび上がってきている。そのような例を私たちの研究の中からいくつか紹介したい。

エンバクのアベナンスラミド類

エンバクは病原菌の感染を受けると、ファイトアレキシンとしてアベナンスラミド (Av) 類を蓄積する。Av 類は Trp 合成経路の中間体、アントラニル酸を構成要素とする化合物である。植物体における Av 類の動態についての研究の中で、エンバクには Av 類をさらに代謝する能力があり、病原菌の感染を受けると、生合成だけでなくその代謝も活性化してくることがわかった。炭素 14 で標識した化合物を用いて、代謝された Av 類の行方を調べると、Av 類は細胞壁画分にとり込まれていた。一方で、Av 類を蓄積した葉の細胞壁は、セルラーゼなどの細胞壁分解酵素に対して耐性に変化することが見いだされた。これらの事実は、Av 類は細胞壁に結合し、その強化に寄与していることを示唆する。したがって、アベナンスラミド類は、ファイトアレキシンとして植物の化学的防御に関わるだけでなく、細胞壁強化の基質として物理的防御においても機能しており、いわば二重の役割を果たしていると考えられる。

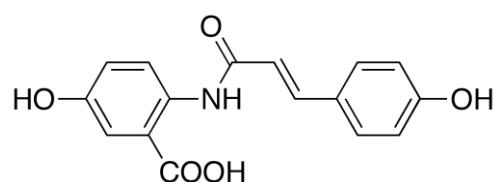


図1 アベナンスラミド A の化学構造

コムギ、トウモロコシのベンゾキサジノン類

コムギやトウモロコシは、Trp 経路から合成されるベンゾキサジノン (Bx) 類を配糖体の形で蓄積している。病原菌感染による細胞破壊が生じると、液胞に蓄えられていた Bx 配糖体が葉緑体に存在する β -グルコシダーゼと接触し、その結果、抗菌活性をもつアグリコンが遊離するため、感染の拡大が抑制されるものと考えられてきた。この過程を証明するために、実際に病原菌を接種した葉に含まれる Bx 類を分析した。その結果、病斑の周囲では、もともと存在する主要な Bx 類の DIMBOA-Glc がメチル化されて HDMBOA-Glc に変換されることがわかった。一方で、病斑部には Bx 類のアグリコンから生成する MBOA が蓄積していた。MBOA は Bx 配糖体よりも強い抗菌活性をもつため Bx 類の活性本体と考えられる。また、 β -グルコシダーゼによる加水分解を受けると HDMBOA-Glc は、DIMBOA-Glc と比較してより速く MBOA を生じる。したがって、DIMBOA-Glc から HDMBOA-Glc への変換は、病原菌の侵入に備えて Bx 類を活性化するしくみと見ることができる。

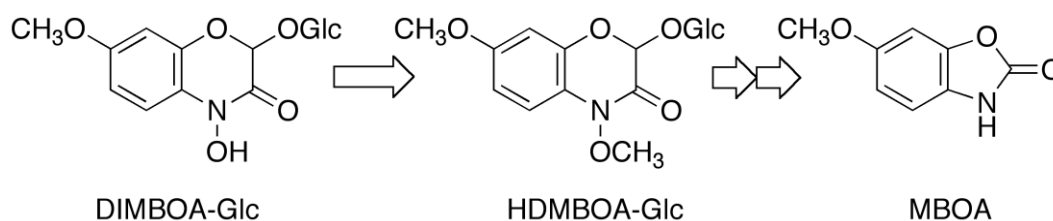


図2 DIMBOA-Glc からの MBOA の生成

イネのセロトニン

エンバク of ファイトアレキシン Av 類やコムギ、トウモロコシに含まれる抗菌性物質 Bx 類のように、多くのイネ科植物において、生体防御に関連する二次代謝産物の生合成に Trp 経路が関与している。しかし、イネではこのような二次代謝産物は知られていなかった。そこで、イネにイネごま葉枯病菌を接種し、Trp 経路の関与する防御応答の探索を行った。まず、遺伝子の発現解析や酵素活性の測定から、イネでも病原菌の感染を受けると Trp 経路が活性化することが分かった。次に、LC-MS/MS などを用いて感染を受けた葉に蓄積する化合物を分析した。その結果、Trp に由来する生体アミンの一つ、セロトニンが多量に蓄積することを発見した。続いて、イネの生体防御におけるセロトニン蓄積の意義について検討した。まず、セロトニンを蓄積できない突然変異体の感染応答を調べたところ、この変異体の葉に形成された病斑には、野生型植物に見られる褐色の物質が蓄積しないことがわかった。一方で、この変異体は、イネごま葉枯病菌の菌糸が広がりやすい性質を示した。このような性質は、セロトニンを投与することにより相補された。セロトニン合成の阻害剤を用いた実験でも同様の結果が得られた。また、野生型植物において、セロトニンを基質とするペルオキシダーゼ活性が感染により誘導されたことや、炭素 14 で標識したセロトニンを投与すると放射活性が病斑部分の細胞壁画分に取り込まれたことなどから、セロトニン

はペルオキシダーゼによる酸化を受けて細胞壁に結合し、その強化に関与していることが示唆された。

これまでに病原菌の感染に応答して生じるセロトニンの蓄積はイネ科植物にかなり広く見られることがわかってきている。セロトニンの蓄積はイネ科植物にもともと存在した防御機構であり、そのような性質が存在していたために、それぞれの種が Trp 経路に由来する二次代謝生合成経路を獲得できたのかもしれない。イネ科植物において二次代謝の関与する生体防御のしくみがどのように進化してきたのかを明らかにすることを今後の課題としたい。

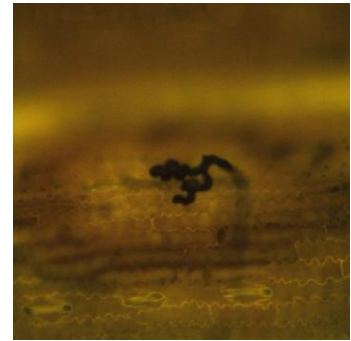


図3 イネごま葉枯病菌の感染部位に蓄積した褐色の物質

若いみなさんに

私が大学で研究をはじめてから早くも 20 年近くが過ぎようとしています。学生のころ思い描いていた研究者像からはすこし違っているとも感じますが、これまでなんとかこの世界でやってくることが出来ました。そのなかで感じたことは、「出会い」を大切に、ということです。自分の研究を振り返ると、なんとなく面白いと思う研究が出来たときには新しい「人との出会い」があったように思います。私の場合には、人との出会いが自分のそれまでの殻を破る一つのきっかけになったからかもしれません。ここで紹介した研究は、いずれも背景にこのような出会いがあります。例えば、イネにおけるセロトニンについての研究は、農林水産省作物研究所（当時）の若狭先生との出会いから始まった研究です。若狭先生は、Trp を高濃度に蓄積するイネを遺伝子組換え技術を用いて作出されていました。そして、そのような形質がイネの二次代謝にどのように影響するのかを知りたいと考え、私たちとの共同研究がスタートしました。結果として、Trp を多量に蓄積する組換えイネの二次代謝は野生型イネと大きく異なることはありませんでしたが、その中で、病原菌を接種した場合に多量に蓄積してくるセロトニンを見つけることになりました。若狭先生との共同研究はいまでも続いていますし、楽しい思い出でもあります。みなさんにも、研究の中でのさまざまな出会いを新しい事実の発見、そして、新しい自分の発見につなげて行って欲しいと思います。

枝にまつわるサイドストーリー

—微生物および植物由来デンプン枝切り酵素の構造・機能とそれにまつわる物語—

岩本 博行 (福山大学 生命工学部)

はじめに

村田先生から「学生さんに向けて、何かヒントになるような話をしてくれ」ということでしたので、この様な題にしたところ、他の先生方の演題はどれもきちんとしたものばかりで、自らの思慮の無さを痛感しました(で、副題をつけてみました)。話の内容は、私が福山大学でだましまし行った数少ない研究のうち、デンプンの分岐鎖を切る酵素の構造と機能に関する研究を軸に、それにまつわるストーリーを紹介しようと思います。本講演会のタイトルでもある農芸化学という学問分野は、基礎的な領域から(純粋な基礎科学は少ないが)私たちに身近な応用領域まで、幅広い分野をカバーし、また食、健康、環境など多彩な分野を含んでいるのが特徴です。つまり大雑把に言うと、どんなものでも農芸化学の範疇だと言えないことはなく、どんな研究でも農芸化学会で発表できないことはないとも言えます(もちろんそれなりの節度は必要ですが)。村田先生が「いろいろな話が聞きたい」おっしゃっているように、多彩な可能性を持つ農芸化学の未来を担う学生さんに向けて、いろいろな話があってもよいだろうとの思いで、「枝にまつわるサイドストーリー」という題でお話ししてみたいと思います。研究内容の詳細については軽く触れる程度になるかもしれませんが、何かの参考になれば幸いです。

澱粉枝切り酵素とは

澱粉はあまりに当たり前すぎて何の興味も湧かないかもしれませんが、その構造についてはまだまだわからない部分がたくさんあります。それについてはさておき、化学的に見るとその構造はグルコース残基が α -1,4-または α -1,6-グルコシド結合を介して鎖状に連結した α -ポリグルカンであり、ほぼ α -1,4-結合のみで構成された直鎖状のものをアミロース、そこに α -1,6-結合を介して分岐鎖が結合した分子をアミロペクチンと呼びます。この α -1,6-グルコシド結合のみを特異的に加水分解し、枝を剪定する酵素が澱粉枝切り酵素です。

澱粉枝切り酵素は微生物と植物に分布し、動物には存在しないと言われています。生理的役割は、微生物においては澱粉やグリコーゲンなどの α -ポリグルカンの分解、植物においては、発芽時における貯蔵澱粉の分解に加え、アミロペクチンの生合成にも重要な役割を担っていることが、トウモロコシやイネのシュガリー変異体の研究から明らかになっています。シュガリー変異体とは、胚乳澱粉がうまく合成されず、フィトグリコーゲンと呼ばれる動物やバクテリアのグリコーゲンに似た構造を持つ多糖が胚乳に蓄積する変異体です。遺伝子解析の結果、シュガリー変異体はイソアミラ

ーゼと呼ばれるデンプン枝切り酵素が欠損したものであることが明らかになりました。アミロペクチンは、グリコーゲンと異なり主鎖上に分岐の多い場所と少ない場所があり、全体に房（クラスター）状の構造を持つと言われていています。この様な構造を形成するため、生合成時に枝作り酵素によって不適切な位置に作られた分岐鎖を、澱粉枝切り酵素が剪定しているものと考えられています。

微生物由来の酵素は、工業的な澱粉の糖化プロセスに無くってはならない重要な産業用酵素で、アルコール飲料の製造などにも用いられます。

澱粉枝切り酵素の基質特異性

澱粉枝切り酵素は、基質特異性の違いにより大きくイソアミラーゼとプルラナーゼの2つに大別されます。イソアミラーゼはアミロペクチンやグリコーゲンの分岐鎖をよく加水分解しますが、プルラン（マルトトリオース [G₃] が α -1,6-結合で連結した直鎖状の糖鎖）をほとんど加水分解できません。これに対してプルラナーゼは、アミロペクチンの分岐鎖に加えてプルランの α -1,6-結合をよく加水分解しますが、グリコーゲンの分岐鎖をほとんど切ることができません。この様な基質特異性の違いは、澱粉の糖化工程ではそれほど問題にならないため、いずれの酵素も産業目的に使われます。一方 α -ポリグルカンの構造研究には、内部の分岐鎖まで丁寧に加水分解する *Pseudomonas* 由来イソアミラーゼが欠かせないツールとなっています。澱粉枝切り酵素を持つ微生物は、通常イソアミラーゼまたはプルラナーゼのどちらか一方のみを持つものに対して、澱粉合成を行う植物はイソアミラーゼとプルラナーゼの両方を持ちます。上の「澱粉枝切り酵素とは」で述べたアミロペクチン生合成における不適切な分岐鎖の除去は、専らイソアミラーゼが担当し、プルラナーゼが澱粉の生合成に関与するという証拠は見つかっていないので、植物においてこの両酵素はある種の役割分担をしていると考えられます。なお植物における両酵素の酵素化学的な性質は大きく異なります。

澱粉枝切り酵素の構造-機能相関と基質特性改変による酵素改良の試み

以上述べたような微生物および植物由来澱粉枝切り酵素の構造-機能相関を明らかにし、産業的に有用な酵素の開発をめざして研究を行いました。微生物由来澱粉枝切り酵素のうち、国内で産業用途に用いられるのは *Pseudomonas* 由来イソアミラーゼ、*Klebsiella* 由来プルラナーゼ、および *Bacillus* 由来プルラナーゼのほぼ3つです。このうち *Klebsiella* 由来プルラナーゼについて分光学的および反応速度論的手法を用いて研究を行った結果、活性中心に2カ所のマルトオリゴ糖結合部位があり、そのうち1カ所は結合が強く、もう1カ所は比較的弱いことがわかりました。そこで本酵素のX線結晶構造解析を行った結果、活性中心に2分子のマルトテトラオース (G₄) がY字型に結合しているのが見られ、主鎖と分岐鎖を分かち丘陵状の構造も見られました。本酵素は(□/□)₈ バレル構造を持つ α -アミラーゼファミリーに属する酵素で、活性中

心を持つ A ドメインの N 末端側に 3 つのドメイン (N1、N2、N3) と C 末端側に 1 つのドメインを持ちます。更に私たちは *Bacillus* 由来プルラーナーゼの立体構造も明らかにし、すでに立体構造が明らかになっていた *Pseudomonas* 由来イソアミラーゼの構造を比較することにより、澱粉枝切り酵素の基質特異性を発現する構造的な要因を明らかにし、有用酵素の開発に役立てようとする試みについて紹介する予定です。

ゲノム情報をもとに新しい酵素を発掘する

— 疾病との関係を探る —

矢中 規之 (広島大学 大学院生物圏科学研究科)

はじめに ヒトのゲノムの全塩基配列を解析するヒトゲノムプロジェクトが完了した 2003年は、1953年の DNAの二重らせん構造の発見から 50年を迎えた時のことです。ヒトゲノムの全塩基配列情報が開示されて、興味を抱いた目前の研究を進める上でどのような恩恵を受けたかについては、例えば研究を通して、何かある一遺伝子に興味を持って web 上での調査をすれば、遺伝子の構造、遺伝子産物やその推定3次構造、さらには生理機能に至るまで、また他生物との進化上の比較、一塩基多型(SNPs)など遺伝子変異の情報や関連する疾患など、得られる情報は多種にわたり、これらは バイオインフォマティクスと呼ばれる研究分野として確立されています。我々は、これまでの研究を進めていく中で、機能が未知ではあるものの、生理的意義に興味を持った酵素群について、極めて保存された一次構造(アミノ酸配列)を基に、全ゲノム塩基配列を仮想(virtual)にアミノ酸配列に変換することによって網羅的に探索した結果、新規な酵素タンパク質と出会ってきました。一方、網羅的な遺伝子発現解析法の一つとして、今では広く利用される マイクロアレイ技術も、最近のメチル化などエピジェネティクスの解析へと至り、ゲノム情報学と連携してその汎用性はますます高まっています。私たちも、特に生活習慣と密接に関わる肥満症を標的として、網羅的な遺伝子発現解析を種々重ね合わせることによって、肥満白色脂肪組織において発現が著しく変動する特徴的な遺伝子群を既に単離しています。本発表では、特に前半部の仮想から単離した新規酵素遺伝子群の例を挙げて、その生理機能と疾患発症との関わりについて紹介します。

ゲノム情報をもとに新しい酵素を発掘する

— 環状ヌクレオチド ホスホジエステラーゼ —

環状ヌクレオチド ホスホジエステラーゼ (cyclic nucleotide phosphodiesterase, 以下 PDEと略す) は、重要な細胞内シグナル伝達物質として知られる環状ヌクレオチドである cyclic AMP や cyclic GMP を分解し、そのシグナル伝達を調節しています。現在では、哺乳類では PDE1 から PDE 11 までの 11 種類のファミリーを形成していることも明らかにされ、その阻害剤は様々な疾患の治療薬として利用されています。カフェインやテオフィリンなどは 100 年以上も前に見出された非選択的な PDE 阻害薬であり、現在でも医薬品として用いられているだけでなく、最近にまで至る PDE ファミリーの体系的な解析によって、PDE5 阻害薬や PDE3 阻害薬など PDE ファミリーの選択的阻害薬が開発され、それぞれ男性性機能障害や急性心不全などの治療薬として使用されています。PDE に関する研究は、10 年以上前のカラムクロマトグラフィーを駆使した生化学的な解析から、ゲノム科学的アプローチにより見出された PDE (PDE7~PDE11) は、組織の局在が限定しており、かつ発現量が比較的低いといった理由から発見が遅れましたが、その特異的な組織局在は魅力的な創薬ターゲットとして期待されるもの

です。

ゲノム情報をもとに新しい酵素を発掘する

—グリセロホスホジエステル ホスホジエステラーゼ—

ホスファチジルコリンなどのグリセロリン脂質の分解経路は、微生物においてはリンや炭素源などの再利用系として重要な役割を果たしています。その場合、グリセロリン脂質がホスホリパーゼ類の働きによって二つのアシル基が切断され、生じたグリセロホスホジエステルは、グリセロホスホジエステル ホスホジエステラーゼ (glycerophosphodiester phosphodiesterase, 以下 GDE と略す) によって、さらに、グリセロール-3-リン酸とアルコールへと分解されます。そのため、微生物の GDE はグリセロホスホコリン, グリセロホスホエタノールアミン, グリセロホスホセリン, およびグリセロホスホイノシトールといった、グリセロホスホジエステル類を選ぶことなく、幅広く認識して加水分解することが可能な酵素としての性質は、グリセロリン脂質全体を利用できた方が得策でもある、必然性としても理解されやすいものです。一方、この GDE が動物においても存在することを骨形成に関わる因子の探索の中で偶然単離しました。ゲノム情報を用いて探索した結果、現在では GDE1 から GDE7 までの 7 種類のファミリーが存在することが既に明らかにされていますが、きわめて興味深いことに、現在までに解析が行われた哺乳動物由来の GDE の酵素活性については、GDE1, および GDE3 がグリセロホスホイノシトール (GroPIIns) のみを選択的に分解し、一方、GDE5 がグリセロホスホコリン (GroPCho) のみを特異的に分解することが示され、動物由来の GDE の酵素活性は、微生物などの GDE の性質とは大きく異なっており、特定のグリセロホスホジエステル類に対してのみ、極めて高い基質特異性を有することが明らかにされています。ということは、この哺乳動物由来の GDE の性質では微生物と同様の生理的な役割を担っているとは考えづらいのですが、では一体、「動物における GDE はどのような生理的な役割を果たしているのでしょうか？」この問いに対して明らかにされている部分を紹介します。

研究の道へ進み、考えること・・・

私からは立派なこともあまり伝えられないのですが、と言うのも、時代変遷の中、社会情勢や背景は目まぐるしく変わり、私たちの語る研究体験記は、単なる昔話としか捉えることができない場合が多いようにも感じます。「もっと aggressive (肉食的に)」と今の学生さんが仮に求められても、彼ら世代が生きて感じるこの時代は、私達が昔に過ごした頃とは大きく異なった状況であることは事実です。

私は大学時代には微生物酵素に関する研究を行っていましたが、人の健康に関わりたいていと考えて製薬会社に入社し、創薬研究所で 10 年間基礎研究に携わりました。研究活動を通じて素晴らしい方々と出会い、幸せにも基礎研究をさせてもらいながらも、真の独創的な研究を目指したいと、社業の制約の中で悶々と過ごす中で、自由な研究を標榜している大学研究自体に懐疑的な部分もありました。大学に移って今年で 10 年が経ち、企業研究と大学研究をそれぞれ 10 年間経験したことになりますが、優れ

た学生さんに囲まれる中で、研究を志す上で、昔も今も変わらないものがあるとしたら、それは何であるか？ということを考えます。

”Ask not what your country can do for you, ask what you can do for your country”

「国が何をしてくれるのかではなく、自分が国に対して何をできるかを考えよう」とは J・F・ケネディの有名な演説ですが、科学に対しても、同じなんだろうと思います。御自身が目指す研究内容や研究成果が、自分の将来にとってどのような得になるのかを問うのではなくて、眼の前にある、未だ解明されていない科学に対して、私は何ができるのか？と、ただ純粋に向き合えることができれば、それだけで素晴らしいことだと思えるのです。華々しく思える企業の研究職の方々においても、自分にとっての真の科学とは何か？と真摯に自問し続けるものなのですから、科学に純粋に向き合えるこの瞬間の中で、一つの責務だろうとも、伝えたいと考えるのです。