

- 教授に聞く -

生体超高分子研究分野 豊島近教授

略歴

1978 東京大学理学部物理学科卒業
 1983 東京大学理学系研究科物理学専攻修了（理学博士）
 1984 東京大学理学部助手（物理学教室）
 1986 米国スタンフォード大学細胞生物学教室博士研究員
 1988 英国MRC分子生物学研究所研究員
 1989 理化学研究所・国際フロンティア研究員
 1990 東京工業大学理学部（生命理工学部）助教授
 1994 東京大学分子細胞生物学研究所教授



学生時代、下宿先にて

新たな技術を求め留学へ

I：はじめに、留学されたきっかけからお聞かせください。

A：その頃は電子顕微鏡を用いて構造研究をしていたのですが、氷包埋法という新しい技術が台頭してきていたのでそれを身につけたいというのが一つで、もう一つは「世界のスタンダードから遠いのでは」という気持ちがあったからです。

I：日本でやっていた研究が？

A：ええ。イギリスのグループと激しい競争をしていてそれ自体はよかったけれども、違うことをやりたいという気持ちもあったし、「ここにいたのでは駄目だよな」という思いも強かったですね。電子顕微鏡で筋肉フィラメントの三次元像再構成という仕事をしていたのです。普通の方法では試料を酢酸ウラニル等の重金属塩に埋めるというネガティブ染色をして観察するのですが、試料を乾かす過程で、蛋白質は表面張力でべちゃんこになってしまうのです。

I：本当の構造ではなくなってしまうわけですか？

A：そう、つぶれてゆがんだ構造になってしまうわけです。当時それを克服するために試料を氷に埋めるという方法が開発されて、論文がいくつか出てきた。それがまっとうにできるところはスタンフォード大学のNigel Unwinのところぐらいで、二次元結晶もやっていたからそこに行きたいと考えたわけです。で、MDA（Muscular Dystrophy Association）から奨学金をもらうために筋肉のプロジェクトを考えて彼に送ったら、テレックスで「ここをこう、直せ」というのが来たので仰天して（笑）。君らはテレックスなんて名前も知らないかもしれませんね。慌てて直して、当時日本に入ってきたばかりのフェデックスで送りました。

I：そういう時代なのですか。

A：それで最初の予定よりも早く、86年にアメリカに行くことになったわけです。行ってみたらすごくびっくりすることがいくつもあって、例えば電子顕微鏡の軸あわせなんてろくにやらないんですね。もちろん軸をちゃんと合わせないと性能は出ないわけだけど、そういうことをやらない。

I：なぜですか？

A：今やっているサンプルは、そんなに分解能が出るようなものではない。だから調整をしてもしなくても結果は一緒だろう。そんな無駄なことに時間をかけてどうする、という考えだったのでしょね。

I：なるほど。考えが合理的ですね。

A：要は80点のサンプルでパーフェクトを目指しても意味がないというわけです。無駄なことに時間を使わず大事なことをやるべきという考えで、一つのカルチャーショックでしたね。

I：そうですね。日本だったら完璧な状態にしてから、というのがありますね。

A：サンプルの作り方もすごく荒っぽくてね。筋肉フィラメントの場合はちゃんと精製したのですが、アセチルコリンリセプターの場合は、電気エイをフランスから空輸して、発電器官を解剖し、2—3回遠心してそれを放っておくだけなんです。

I：それできれいになるのですか？

A：それで結晶として並ぶのですが、そういうプレパレーションだからそんなに分解能は出ないのです。私はそんなプレパレーションで活性が残っているかどうかわからないから、少なくとも蛍光ブングロトキシンでラベルして光

るかどうかわからないといけいのは、と言ったら、「生意気な」という感じで、最初は冷遇されてましたね（笑）。

I：そうですか（笑）。

A：そのころは単粒子解析という、結晶を使わずに三次元像を得る技術ができていただったので、そっちもやりたいと言って、半ばボスに立てついたわけです（笑）。それでも、一緒にやるようになったのは、Unwinと同じ程度に電子顕微鏡を扱って写真がちゃんと撮れるということを証明したからですね。別に何も教えてくれるわけではないんですよ。氷に埋める技術にしても彼が実験するときに「見ていていいですか？」と聞いて、実際にやるのを見て、習得したわけです。そういう意味では徒弟と一緒にです。プログラムの方は読めばわかりますが。

I：実験の方は見て覚えてやってみる。

A：そうですね。それで同じ程度にできると思ったから向こうは信用してくれたのでしょう。彼も電子顕微鏡の前に長時間すわって写真を撮るわけで、夕食に家に帰るので私がその後を引き継ごうとすると、ボスが「夜また来ようか」と言うわけです。「何のために？」と聞いたら、「モラルサポートのために」と言うわけです。

I：モラルサポートとは？

A：ここというモラルというのは、「道徳」とかではなくて、意識を高めるといふか、元気づけるという意味です。もちろんそんなものは必要なかったけれど（笑）。そういうやりとりは、お互い信頼関係があるということで、すごく励まされましたね。

I：そうですね。Unwinさんとのエピソードをもう少し聞かせて下さい。

A：Unwinは、自分が理解できないことはやらせないし、1回こうと決めたことは変えない、という人でした。例えば画像をプリントアウトするプログラムを一度決めたら、その仕事が終わるまで他にもっと良いプログラムが出来ても使い続けるという人でした。彼はFORTRANしか理解しないのですが、私はチューブ状結晶の解析プログラムをC言語で書いたのです。それに関して彼は一言も文句を言わなかったし、「お前のやることをそっくりそのままやる」と言ってノートをとりました。そうやって成果を出そうという姿勢には打たれましたね。

I：変なこだわりとか、変なプライドが無く、凄いことですね。

A：そう。本当に大事なことは何か、ということですよ。



留学時代、Nigel Unwin博士と

「Nigel 語録」というのがあってね、例えば「Everyday counts」毎日が数の内、というのがあります。「電気泳動をやらない」というから、「自分もできるよ」と言ったら、「プロがいるからそっちにやってもらえばいい。おまえがやるべきではない」と怒られました。自分でできることは限られているから、本当に大事なことをやらないといけい。毎日が数の内だ。彼は今何が一番大事なのかということとを常に考えた感じですね。それもやはりショックでしたね。他には、「Good scientists listen to others」とかいうのもあります。

イギリスMRCへ移る

A：そうこうしているうちにUnwinはイギリスのケンブリッジ Medical Research Council（MRC）分子生物学研究所に帰ることになる。Francis Crickがラボに来ていましたが、そのときに「おまえ戻れ」と言ったらいいんですね。Crickが住んでいた家にUnwinが住むことになったのですが、Crickの家というのはケンブリッジの町の中心部にあって、地下1階・地上3階～4階の典型的なイギリス風の家で、長屋みたいに隣とつながっていて道に面した外の壁に有名なオブジェがあるんです。らせん階段があり、その壁にはCrickの奥さんが描いた絵がいろいろ飾ってあってなかなか面白い家です。

I：では一緒にイギリスに行くことに？

A：いや、私の方は半年ぐらい遅れてイギリスに行くことにしたのです。ラボができていないわけですから、そういう時に移ったら共倒れになる、と。そのころは仕事がうまく行きかけていてですね、



MRCの建物。階段にタバコモザイクウィルス構造のオブジェ

それまでは太いチューブ状結晶を膜の上につぶして二次元結晶として扱うという方法で解析していたわけです。そうではなく、チューブの上ではリセプター分子はらせん状に並んでいるわけだから、細いチューブをそのままらせん対称性を利用して解析することができるのではないかと、思ったわけです。実際には、カーボン膜の上では駄目なので膜に穴をあけてその上に氷を張ってそこにチューブを埋めるということをしたのです。そういう技術は彼にはなかったのです。

I：その技術は先生が導入したわけですか。

A：膜穴の技術は日本でやっていたので簡単でした。私は、らせんの理屈をかなりわかっていて、それを応用して、これまでとは違う方法で解析したのです。その結果、もっともらしい格好はある程度出てくるけれど、確信はなかったですね。半信半疑でした。Unwin が偉いなと思ったことは、それを見て「これは素晴らしい。これはぜひ追求すべきだ」と言ったところですよ。

I：そういう見る目があったわけですね。

A：私は使ったプログラムにいろいろ欠点があることはわかっていましたから、チューブ状の結晶を解析するプログラムを全部書いたのです。これがさっき話したC言語で書いたプログラムで相当大変でした。だけど、その結果、アセチルコリンリセプターの構造が解けて、脂質二重膜はちゃんと二重膜であり、膜のところでチャンネルがちゃんと閉じて膜を出たらぱっと開くということがはっきり見えたわけです。そのころ京都大学の沼正作先生グループがミュレーションの結果からどこの残基が大事でこういう感じになっているのではないかというモデルを出していました。それがちゃんと説明できて、ネイチャーに出したのです。その前にアメリカでNigel が講演したのです。そのとき、司会をやっていたのがチャンネルの教科書で有名なBertil



チャンネルの電子顕微鏡断面像を重ね合わせて

Hille で、彼はその構造を見て非常に感激して、「イエローボックスだかブラックボックスだか何かわからないようなもので、チャンネルとはこういうものだと話をしてきた。今初めて膜の中でチャンネルがどうなっているかが見えた。この感激はどう表現したらいいかわからない」と言ったの

です。それだけ感激してくれるのだということは予想もしてなかったんで、自分もとても感激しましたね。

I：そうですね。

A：今やアセチルコリンリセプターもアトミックモデルを作るまでに至ったわけですが、Unwin でないとできなかったろうなあと思います。だからサイエンスのやり方という意味では随分学ぶことがありました。研究にはパターンが3つあるってね、一番いいのは相手をやっつけることで、中くらいは競争がないこと。最悪なのは相手にやっつけられることだというわけです。そういう意味でUnwin は、一番競争相手にしたくない人ですね。論文の書き方もずいぶん勉強になりましたね。

I：どのようにですか？

A：論文を書くところは、一番個性が出るわけです。Unwin は言葉に厳しい人で、一語にほとんど一日をかけた人なのです。「同じことを言うのだったら最少のワード数で書く」というのが彼の方針で、独特のスタイルがあります。前に進む力というか、そういうものが非常に大事であるといえます。私が書いた論文は、reads very well と言ってくれるのですが、crystal clear にすると完全に書き直すのです。ですから、それはすごく勉強になりました。

I：MRC で印象に残ったことは他にありますか？

A：MRC は非常にいい所で、そのころノーベル賞学者が、Max Perutz、Aaron Klug、John E. Walker、Cesar Milstein、Sydney Brenner の5人いました。そういう人達が同じ食堂で食事をしているわけです。イギリスでは朝11時にコーヒータイム、1時ぐらいはランチタイム、4時ぐらいにティータイムがあるのです。Perutz はその頃とくに停年を過ぎていたと思いますが、背中が悪いということでセミナーでも立っているし食べるときも立っていて、すごいなーという印象でした。

I：そのたびに人々が集まるのですか。

A：ところがUnwin はそんなところに行ったら捕まって大変だといって、病院の売店に行ってパンを買ってラボに戻る間に食べてしまう。私はそれに付き合っていましたから、いろんな人としゃべるという経験は積みませんでしたね。

I：バスのスタイルに合わせたのですね。

A：イギリス英語はよくわからないというのもありましたね。バスの運転手が何を言っているかが一番よくわからない(笑)。日本に帰ってきてから英語はうまくなったよう

な気がしますね。冬になると午後4時にはもう真っ暗で、
 だけど電顕室は地下の小部屋で真っ暗ですからね、当然。
 ケンブリッジは天気が悪くて、他にすることがないから研
 究が進むのであるとか。

I：ラボのメンバーはどんな感じでしたか？

A：私がいた研究室は国際色がとても豊かで、ボスはニュ
 ージーランド生まれ、私が日本人、ポスドクがスイス人と
 アメリカ人1人ずつで、イギリス人はいませんでした。隣
 の研究室のボスはリヒテンシュタイン人でした。リヒテン
 シュタインには大学がないので、大学で学ぶためには必ず
 外国にいかないといけないそうです。ポスドクはイタリア
 人とフランス人の女性でとても国際色が豊かで面白かった
 です。

I：いろんなところから来ているんですね。MRCのポスド
 クになるには大変なんですか？

A：大変ですね。違うラボに来るポスドクでも、受け入れ
 るかどうかをみんなで議論をするのです。つまりInstitute
 として認めるかどうか。MRCには国から大きな予算がくる
 ので、特にグラントをもらわなくても研究ができる。ただ
 成果を出していないと場所は制限される。だからポスドク
 も雇えなくなったりするわけです。

I：そうでしたら、よいポスドクを雇って常に結果を出さ
 ないといけない。

A：いや、ポスドクがいてもシニアのスタッフはちゃんと
 実験を自分でやるわけです。Unwinもずっと実験をしてい
 たし、Perutzも自分で顕微鏡をよく覗いていました。です
 から、技術やテーマの蓄積があって、学生でもすごくいい
 仕事ができるわけです。そこはやはり伝統が違うなという
 感じです。道具を作ってくれるワークショップやエレクト
 ロニクスのワークショップもすごくしっかりしている。

I：そういうバックアップ体制があるわけですね。

A：MRCだと研究所に売店があって、そこで試薬を買え
 るのです。ストックを持っているので普通のものなら直ち
 に手に入ります。特別な道具が要るなら別ですけど、共同
 の機器がちゃんと整備されているので、MRCに行くとき
 すぐ仕事ができるのです。コンピュータールームがあって、シ
 ステムマネージャがすべて管理をしています。そういうサポ
 ート体制が日本とは別ものという感じですね。

I：MRCは研究するのに適した環境だったのですね。

A：本当に優秀な人たちだけを集めてやるので、分生研の
 本棟ぐらいしかない小さいビルなのにノーベル賞をもらっ

た人が同時に5人もいるような研究所です。いい仕事をし
 た人が世界中から来て最新の話をしてくれるので、「自分
 はサイエンスの中心にいる」という感じがすごくありました。

日本に戻りカルシウムポンプの構造を解いて

I：どのような経緯で日本に戻ってこられたのですか？

A：理化学研究所のフロンティアというのがあって、日本
 にいたときのボスの若林健之先生がそちらにも拠点を作っ
 たので、そこに戻るかという話があったのです。そうこう
 しているうちに、東京工業大学で助教授に応募してそれが
 通ったので、半年だけ理研に籍を置く形になりました。

I：研究の対象は変わったのですか？

A：日本に戻ってくるあたりからCa²⁺-ATPaseをやりました。
 さっき言ったチューブ状の結晶を解く技術を開発
 したので、それを使ってもう一つぐらい違う構造をやりたい
 という話をしていると、MRCの他のラボでポスドクをし
 ていたDavid Stokesが、Ca²⁺-ATPaseのチューブ状結晶を持
 っていたわけです。今までとは違う構造だから、答えがあ
 っているかどうかを考えるのに随分時間がかかりました。
 89年に出来たのかな。

I：ポンプはチャネルと造りが違いますね。

A：チャネルというのは大きい入口があって、ぱっと開く
 から構造として正しいかどうか判断するのは割と簡単なわ
 けです。一方、ポンプがどういう構造をしているべきかと
 いうことは、最初は分解能も低いから皆目わからなかった
 のです。でも何も構造の情報がなかったわけですから、か
 なるのインパクトがありました。そこで分解能を上げる努
 力をしているうちに三次元結晶ができたのです。すごく近
 くまで行っていたグループは他にあったのですが、何が違
 ったかと言うと、彼らはちゃんと精製をしなかったし、も
 う一つだけ鎖の長い沈澱剤を試さなかった。匂いがすごい
 せいかも知れませんが。そこで得た教訓は「やることは徹
 底的に系統的にやらないといけない」ということです。

I：そうやって、X線で解析できる結晶ができたのですね。

A：最初はすごく薄い三次元結晶でした。薄い三次元結晶
 から構造を得る技術は未だにないのですね。それをどうや
 って解こうか、何かやりようがあるだろう、と思いました。
 一つは、技術開発は得意だから電子線で解く技術を開発し
 ようと。もう一つは、何とかして薄い二次元結晶にしたい。
 あるいはもっと厚くしてX線にかかる三次元結晶にしよう
 と。その3本立てで研究を進めたわけです。そうやった事
 が実は非常に良かったのです。

I：というのは？

A：最終的には、標準的に重原子置換した三次元結晶で構造を解いたわけですけど、電子顕微鏡での位相情報があつたおかげで重原子が入っているかどうかはわかったし、解析がうまく進んでいるかよくわかったわけです。前に学生の小川治夫君がやっていた小さい電子顕微鏡レベルの結晶の情報ともよく合いました。チューブ状結晶の情報があつたから構造変化が最初から見えていましたし。いろんな方向で進めてきたことが集約してきて正しい答えに行き着くという、そういう経験ができたわけです。研究者をやっているって良かったという感激でしたね。

I：いろいろな結果が結びついて最終的に一つの答えを得る、それは快感でしょうね。

A：それにしても「なぜこういうことがわからなかったのだろう」という発見がたくさんあるわけです。「わかったなあ」と思えるようになるまでいい論文は決して書けないと思うけど、何がわかったかという、自分が既にスライドを作っていたりするわけです。だけどその意味を正しく認識できていない。構造を見て、どこが大事で何故そうなのかを理解するのにすごく時間がかかる。つまり「わかる」ということと「見える」というのは全然違うことです。そこがやはり個性というか、「直感」なり「ひらめき」なりが出てくるところですね。

I：見えているものから、正しい意味を「理解」していくわけですね。

A：例えば読んでいて感激するような、insightに満ちた論文はそんなに無いけれど、そういうものを書けたと思えるときは素晴らしいね。

I：カルシウムポンプ構造の一連の論文には、どのような想いがありますか？

A：例えばカルシウムポンプの構造を見て何を思うかということだけど、1個目のカルシウム結合型 ($E1 \cdot 2Ca^{2+}$) のときは、「ふーん、こうなっているのか」しかなかった(笑)。2個目のカルシウム解離型 ($E2$) のときは、動きが非常に大きくて、今までの常識を破るということで、びっくりだけど、まあそれだけでした。3個目は MgF ($E2P$ アナログ) ですが、その時点では $E2$ との違いはあるのですがその意味はよくわからなかった。最後の4つ目が ATP 結合状態 ($E1 \cdot ATP$) で、解いてみて、こんなことが起こっているのかで、またびっくり。そこで、それだけではなくて、 $E2P$ 構造の意味がわかって、いろいろな生化学実験から得られてきた情報ともびたりと合ったわけです。そのときですね、こういうことを知っているのは今、自分だけだとい

う快感はなかったですね。そうではなくて、蛋白質があまりにも精妙にできていることに圧倒されたというか。こういう複雑、精巧なものを人間がデザインできるとはとても思えないわけです。じゃあ、誰が、といったら、神様というのが一つの考えですよ。そして、神様がいないのだったらそれは時間が作ったしかないわけです。

I：進化の過程で作られたと。

A：つまり、何十億年かしらないけど、それだけの長大な時間が自分の前にある、そういう感覚に圧倒されたわけです。今、自分はそういう1つの蛋白質を見ている。これから何個見られるのかというと、たかだか数個でしょう。だけど人間の体をつくっているタンパク質は圧倒的多数あるわけです。そのたかが1個を理解するのにこれだけの時間を費やしている、自分の前にあるはずの時間に比べたら、自分の生命は単に点でしかない。そういうことは頭ではわかっていても本当にはわかっていなかったわけです。だから、一つの衝撃でした。一つの宇宙観というか時間観というか。多分アトミックな構造をやっている人はみんなそう思うんだと思います。構造がわかる前と後で自分の人生観は変わったなあとも思いますね。

アカデミーの会員に選出

A：NAS (National Academy of Sciences) の選挙では、David H. MacLennan が最初に動いてくれました。「これから書類を送ろうと思うけれど、どういう知り合いがいる？」というメールが来たのは2年前で、何の音さたもないからうまくいかなかったのだらうと思っていたのですが。第一段階は分野での投票です。第二段階で生物学全体のセクションにいきます。他の分野のことはよくわからないから、第一段階で他の人に圧倒的差をつけていることが大事なんだそうです。第三段階は外交部門みたいなところにいきます。国のバランスとかが、考慮されるのだそうです。

I：外国人会員というのはすごいことですね。

A：まあ、集中していい仕事ができラッキーだったと思いますし、ある時点までは独走していましたからね。外国人会員の東大の現役の教授は医学部の谷口維紹先生がいるだけです。外国人会員に選出されるのはすごく大変で、発表されたらすぐにお祝いのメールを沢山頂いたのですが、イギリスからのものもあったので、私は「そういう小さなニュースが世界を駆け回る速さにはびっくりする」と返信したら、「外国人会員を選ぶのにどれぐらい時間をかけているのか知っていたら、そうは言わないだろうよ」と返事が来ました。アメリカ人が選出されるのは、そんなに大変

ではないみたいですが、それでもすごく立派なパーティーをやるらしいですね。

これからの研究に向けて

I：もちろんこれから研究を発展されると思いますが、今後はどういう方向に？

A：やさしいことはやってしまったという感じはありますね。これまでの経験から言えることに、違うシステムを同時にやると、わかることがぐっと増えるということがあります。例えばNaK-ATPaseのホモロジ-モデリングをやったおかげで理解が全然違ったわけです。だから違うポンプをやることは本質を理解する役に立つでしょう。例えば、1個カルシウムがついたときの状態はわからないわけですが、それを明らかにするにはミュータントを作る、シミュレーションを徹底的にやる、それから別のシステムを探すという、これも多分3本立てがあるわけで、それがまた同時に進んでいって結局はただ一つの答えに結びつくのだろうと期待をしています。

I：そうですね。正しい解だったら一つになるわけですから。新たに研究を始める上で、どんな事が必要になるのでしょうか？

A：私が出たんだと思うことは、小さい頃に電子部品みたいなもので遊んだという経験ですね。私が小さい頃はプラモデルにしても飽き足りなくて、板を切ったりして作りました。

I：もともとある部品じゃなくて自分で部品を作って。

A：自分で木を切ったりして、そういう工作の遊びを随分やりました。そういう雑学的なことは今にしてみれば非常に役立っています。そういうのは君たちの年代ではあまりないのではないですか。

I：あまりないですね。

A：そういうところで楽しみながら知識が増えたというか、発想が湧くわけです。何か新しいことをするときには新しい技術をつくらないといけないわけです。カルシウムATPaseの結晶ができたのも、精製なんかは難しいことは何も無いわけで、何が違ったかといえば非常に簡単なことだったのです。そういうことを発想できるかということが必要だと思います。すると、ひらめくこともあるわけです。

I：学生の時から変わったことはありますか？

A：昔に比べれば論文は全然読まなくなったですね。

I：その理由は何でしょうか？

A：読んでいる暇がないということもあるかもしれないけれど、自分がいま何をやらないと駄目か、それが明らかになってきたからじゃないでしょうか。

I：論文を読むということがすべきことの中には入らなくなったのですか。

A：知識を得てそこから考えようということではなくなっています。読んでいなくて損したなと思うこともありますけど、今本当にやらないといけないということがあったら、それを集中してやらないといけない。だから余計なことを切り捨てていくようになったという感じはあります。言い訳かもしれないけど（笑）。

学生さんにメッセージ

I：最後に、今の分生研の学生に期待するもの、研究の進め方についてアドバイスをお願いします。

A：何が大事なのかを常に考えないといけないし、別の見方を考えることがすごく大事だと思います。いろんな可能性を考えれるということはサイエンスをやっていく上での非常に大事な能力の一つです。あと「うまくいったらネイチャー」というのを一つは持ちましょう。そればかりやっていると死んでしまうけど（笑）。健全な野心というか大望というかね。とにかく人とは違う「売りになる物」を持って欲しいと思います。人と違うことをしないと良いサイエンスにはならないわけですから。それに、正しいことをやっていると「運は必ず巡ってくる」ので、大切なのはそれをうまくとらえられるかどうかの実力だと思うのです。あと、さっきも言いましたが、オルターナティブを考えれる能力、こうでなかったらどうしようという、違った発想をする能力を身につけて欲しいと思います。

インタビュー後記

ご存じの方も多いと思いますが、現在も豊島先生は実験操作を行っています。例えば、蛋白質結晶を選別し凍結保存する際は、一時間以上も低温室の中で一緒に作業をされます。わたしたちは、操作や判断の仕方を見て覚えて行くわけですが、これは留学中の経験に基づいて行っているのかもしれませんが、分生研の学生さん等は、教授と実験結果以外の会話をする機会があまり無いのかもしれませんが。担当者は編集作業で大変だと思いますが、これからも「教授に聞く」の記事を期待しております。