

スイスポスドク体験記

坂本 清志 (さかもと せいじ)
東京工業大学生命理工学部生物工学科
三原研究室 日本学術振興会特別研究員 (PD)
e-mail: sakamoto@org.chem.ethz.ch

1. はじめに

生命化学研究会の皆様、こんにちは、はじめまして。東京工業大学三原研究室の坂本清志です。現在、私は生命化学研究会スイス支部長として、スイスの Zurich 市に滞在しております (こちらに来る前に、支部長にしてやると三原に言われ、会費を取られました)。今のところスイス支部会員は私一人ですが、今後、会の発展に努める所存です。今回は、FBC ニュースレターに記事を書けるという貴重な機会を頂きましたので、スイスでの生活や私がお世話になっているスイス連邦工科大学 (ETH-Zurich) 化学科、Donald Hilvert 研究室の様子について簡単に紹介できればと考えています。私としては、スイス旅行あるいは留学案内として気軽に読んでいただけるとありがたいです。

2. Zurich とスイス連邦工科大学 (ETH-Zurich)

Zurich 市は湖となだらかな丘に囲まれた美しい街です。旧市街には石畳がひろがり、歴史を感じさせる石造りの建物や教会が多く見られます。スイスでは地域によってドイツ語、フランス語、イタリア語およびロマニシュ語と 4 つの言葉が使われています。そのため、スーパーの食品や電気製品の説明書は独、仏、伊の 3 カ国語で表示されています。Zurich における公用語はドイツ語ですが、駅周囲のお店やホテル等ではたいてい英語が通じるようです。唯一の問題は僕が英語もドイツ語も得意でないということです。ただ、Zurich の人々はきさくで親切なため、たいした苦勞もせずに日々生活を営んでいます。私が研究を行っているスイス連邦工科大学 (ETH-Zurich) はダウンタウンに程近い丘の中腹に位置しています。大学テラスからの眺めは最高で、市街の他、Zurich 湖や遠くの雪山まで一望できます。かのアインシュタインの母校であるためかそこそこに人気があり、ヨーロッパの多くの国から学生や研究者が集まっています。ヨーロッパの学生さんは語学が堪能で、2 ~ 3 カ国語は平気で使えます。僕の友人には 6 カ国語を話せる奴もいます。

3. Donald Hilvert 研究室における研究

生体内においてタンパク質は基本的に、わずか 20 種類の標準アミノ酸を構成要素として独自の高次構造を形成し特異的かつ効率的な反応を可能としています。これは数十億年にわたる分子進化の結果かと思われま。しかしながら、タンパク質の一次構造と機能を結ぶ一般原理は未だに確立されていません。タンパク質構造-機能相関の解明と任意の機能を有するタンパク質分子の人工的開発を目的として、Hilvert 研では化学および分子生物学の両面から様々なアプローチが試みられています。研究室で現在進行しているプロジェクトの幾つかを簡単に紹介します。

3-1. In vitro 選択系を用いた Chorismate Mutase (CM) の人工分子進化¹

Chorismate Mutase (CM) は、植物や細菌における Phe や Tyr など芳香族アミノ酸の生合成に関与する酵素で、chorismate から prephenate へのクライゼン転移反応を触媒します。研究室では CM を基体として用い、三次構造情報に基づく位置特異的なアミノ酸ランダム置換と in vitro アッセイ系を駆使したセレクションによって、タンパク質立体構造の最小化と酵素機能の人工的分子進化が試みられています。



3-2. 新規触媒抗体の開発²

触媒抗体は、任意の反応の遷移状態アナログを抗原として得られる抗体分子の総称です。触媒抗体には、反応の遷移状態を安定化し、反応を促進する機能が期待されます。触媒抗体の開発は Hilvert 教授が長年手がけているプロジェクトの一つです。これまでに、クライゼン転移反応や Diels-Alder 反応を加速する触媒抗体等を報告されています。ただし、スイスは動物愛護の精神から（基本的には）動物実験が困難であるため、簡単にマウスから抗体を得ることが出来ないようです。そのため現在は、スクリプスで作製した抗体産生細胞を氷付けで空輸するか、あるいは抗体遺伝子をクローニング後、大腸菌内で発現させることにより目的の抗体分子を得ています。今、私は化学屋の立場から、大腸菌を用いた抗体分子発現収率向上と立体構造の安定化を目的として、なれない菌や DNA と格闘する毎日を送っています。

3-3. タンパク質化学合成法を用いた人工酵素分子の開発

タンパク質中への非天然の人工アミノ酸やラベル化、リン酸化、糖鎖化アミノ酸の位置特異的導入には、効率的なタンパク質化学合成法の確立が不可欠かと思われます。これをふまえて、研究室では新規のタンパク質化学合成法の開発や非天然アミノ酸を含む人工タンパク質の設計合成等に関するプロジェクトも進行中です。

4. おわりに

以上、スイスからのレポートを手短にお伝えしました。人ゲノムがまもなく解き明かされようという現在、生命化学および生体分子に対してどのような新しいアプローチをとればいいのか、未熟者ながら化学屋のはしくれとして、無い知恵をしぼって考え中です。会員の皆さん今後とも、色々と教えてください。よろしくお願いします。

参考文献

- 1 G. MacBeath, P. Kast and D. Hilvert, *Science*, 279, 1958 (1998); P. Kast and D. Hilvert, *Curr. Opin. in Struct. Biol.*, 7, 470 (1997).
- 2 Y. Tang, N. Jiang, C. Parakh and D. Hilvert, *J. Biol. Chem.*, 271, 15682 (1996).