



バイオエナジェティックスと 応用生物学

二 井 將 光*

バラ色どころか、実際に色のついた夢を見た事のない私にとって、「夢はバラ色」というこのコラムの執筆には抵抗を感じている。当然の事ながら、「夢と知りせばさめざらましを」とか「うつせみの世ぞ夢にはありける」の夢ではないであろう。しかし、どうも日本語の語感として、夢とは「実現すべき理想」より、「実現不可能な理想」といった意味が強いようである。こんな雑念の中、しばし原稿用紙の罫目を見ていたが、観念してペンを取った。「夢」を私なりに「私がどんな原点に立って、何をやろうとしているか」と解釈し、つまり夢とは言え大風呂敷を広げるわけでもなく、高い理想を述べるわけでもない、実現すべき理想として以下ペンをすすめる事とする。

1. 基礎生物学と応用生物学

私の原点はいわば基礎生物学と応用生物学の接点のようなところにある。もう少し説明を加えると、私は薬学部出身であり留學生活では医学部、農学部に身を置いた後、岡山大学薬学部で微生物薬品化学教室を開講した。一昨年よりは大阪大学の産業科学研究所に御世話になり、生合成化学工業部門にいる。薬の創造と製造を目途とする学問領域に育ち、今また生物を対象として産業に貢献するを目途とする部門に在籍している。後者についてはもう少し具体的に述べなければならない。一般に生物を対象とする応用科学、あるいは技術領域は、広く応用生物学と呼んでよいだろう。その中には医学、薬学、農学、醸酵工学等々の多くの領域が含まれている。この応用生物学は、生物化学を含む基礎生物学と非常に近い関係にある。基礎、応用を問わず、「自然である生物にたずねる」とい

うアプローチを根底にするがゆえである。

言わずもがなであるが、例えば土木工学という学問は、物理学の応用科学であろう。素人の目からも、土木工学の対象とするところは橋梁、防波堤の設計建設とか、河川の土砂の推積の力学的解析等であろう。この学問が非常に簡明に応用科学であり、技術の学問である事がわかる。おそらくこの領域では同じ物理学の分野の例えば素粒子論の知識等は必要ないであろう。

ところが生物を対象とする応用科学分野では事情が異なっている。この分野では基礎科学と密接に関連しながら発展してきたし、応用生物学の研究者が一見基礎生物学と思われる研究をしていても、何の不思議もないのである。逆に古く、病原微生物の狩人達、コッホやパスツールの研究が基礎生物学にも大きく貢献したのは、よく知られている事である。私の専門とする分野、生体エネルギーの研究に大きな業績を上げてきたコーネル大学の F. Racker 教授の講義はこんなユーモラスな一節から始まったのを憶えている。"If there is no money available for fundamental research, start working on a project of applied research. If you proceed logically, you will soon be doing basic research." この後自らが灰白髄炎ウィルスの研究から酵素化学、さらに生体エネルギーの研究に入ってしまった事を話し、さらに応用生物学を基礎生物学のレベルまで掘り下げることが必要であり、これによって逆に基礎生物学から応用生物学へのフィールドバックがあると話されていた。

基礎生物学から応用生物学への貢献も数多く知られている。1970年代後半に確立された遺伝子工学と呼ばれている分野がまさにその例にあたる。この学問の原点には1940年代から発展してきた、大腸菌遺伝学と分子生物学がある。大腸菌の遺伝学は応用生物学にたずさわる研究者

*二井將光 (Masamitsu FUTAI), 大阪大学, 産業科学研究所, 教授, 薬学博士, 生化学

にとって、初期に於てはきわめて難解なものであった。ところが遺伝子工学によって有用タンパク質の大量生産、タンパク質の改造、遺伝病の診断治療と広い応用分野と未来が開けてきたわけである。さらに逆にこの技術によって、基礎生物学の分野も大きく変わろうとしている。

さてこのような場において我々はどうすればよいか、「バラ色の」将来の為には、まず我々は手堅い生物学者であり、生化学者でなければいけないと思っている。と同時に、今日明日のことではなく、10年後、20年後の応用をどこかで真剣に考えている2面性が必要である。このように応用を意識することが、真の意味での応用に貢献できると思っている。

2. バイオエナジェティックス

このような視点から、私の研究室は bioenergetics とよばれる分野で研究を進めている。bioenergetics という言葉は耳慣れないかもしれないが、生体内で行われているエネルギー変換と授受を研究する分野である。1960年代に始まり、現在では生物学の中心の一つとなる分野にまで成長している。

エネルギーが必要な局面において、生体は ATP (アデノシン-3-リン酸) の化学エネルギーを利用することが多い。ATP が ADP (アデノシン-2-リン酸) と Pi (無機リン酸) に分解するとき、ATP 1 モル当り約 7 Kcal のエネルギーを放出する。筋肉のアクチオシンが ATP をこのように分解すれば、筋肉は収縮する。すなわち ATP の化学的エネルギーが運動のエネルギーへと変換される。この他にも遺伝子の複製に始まり、生体内で種々の物質が合成されるための化学的エネルギー、細胞内への栄養物質輸送のための浸透圧的工作、発熱、発光等ほとんどすべての生体の活動に ATP は関連している。

ATP が生体内でどのようにして作られているか。生体内のほとんどの ATP は ATP 合成酵素によって作られており、この酵素が私達研究室の主要研究テーマである。ATP 合成酵素はミトコンドリア内膜、葉緑体チラコイド膜、細菌細胞膜等のエネルギー転換を行う膜に局在

している。このような膜系の内外に電位差あるいは pH 差がかかったとき、ATP 合成酵素は ADP と Pi から ATP を合成する。すなわちこの酵素は電位差という物理的エネルギーを ATP という化学結合のエネルギーに転換する。今まで知られている酵素とは全く異なるタイプのものである。ATP 合成酵素に必要な膜系内外の電位差あるいは pH 差は、ミトコンドリア内膜の呼吸系あるいは葉緑体の光電子伝達によって形成される。

当研究室では6年前までにこの ATP 合成酵素の遺伝子をクローン化し、DNA 塩基配列を決定した。これによって8種のサブユニットタンパクのアミノ酸配列が決められた。この酵素は3つの活性中心をもち、その間に協同性がある。この協同性、さらに電位差のかかわりあい等を分子のレベルで理解するべく、現在突然変異をこの酵素に導入し解析を行っている。そしてこの酵素の高次構造を私達は図1のように推定している。この複雑な酵素がどのようにして

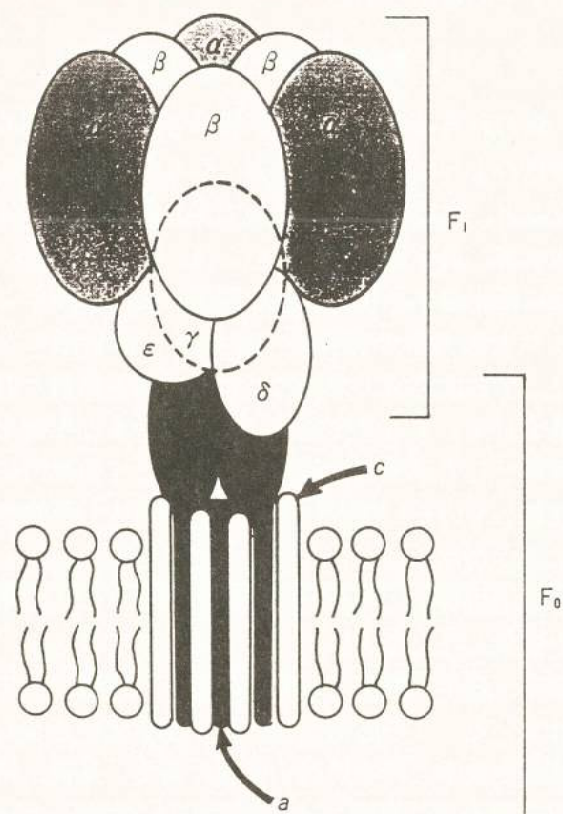


図1. ATP合成酵素の構造モデル
α, β, γ, δ, ε, a, b, cはサブユニットタンパクを示している。

形成されるのか、これも私達が明らかにしたい事の一つであるし、おしすすめてこの酵素を結晶化し、反応機構を分子レベルで理解したいと思っている。これが何年後かに実現させたい夢である。この生物機械の構造と反応機構は多くの工学的発想を与えるであろう。

私達の研究テーマをもう一つだけ紹介しよう。胃酸の分泌に関与している H^+/K^+ ATPase の研究である。この酵素は胃酸分泌細胞の細胞膜に局在し、ATP を分解、そのエネルギーによって細胞外へ H^+ を輸送し、 K^+ を内へとり入れている。この酵素によって細胞内外に約 5 pH 差が生じる。ここでは反応機構に深入りはしないが、現在クローニングを行っており、近い将来に構造を明らかにできると考えて

いる。ATP の化学的エネルギーが、イオンの輸送というベクトル的工作に転換している機構を分子レベルで明らかにする日も近いと考えている。

本当の意味で応用面に発想を与え、同時に自らも応用を目途するためには、ATP 合成酵素、ATPase 等 bioenergetics の多くの分野でさらに基礎生物学生化学として深めてゆくことが必要であろう。

所期の目的どおり、大風呂敷は広げないですが、このささやかな夢、見る価値があったかどうか、今後のバイオエナジェティックスの進歩が答になるであろう。

