

オンライン鼎談 『タンパク質動態研究所とタンパク質科学研究』

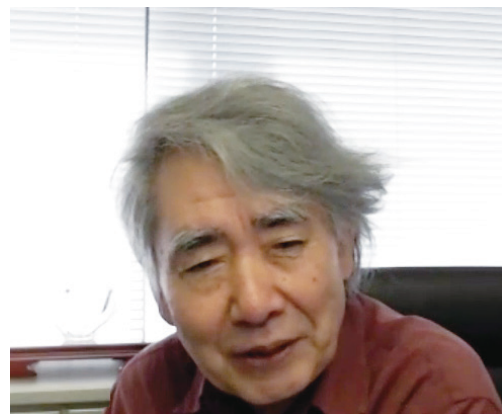
嶋田一夫，永田和宏，遠藤斗志也

遠藤 本日は zoom 鼎談に参加いただき，ありがとうございます。早速ですが，本学にバーチャルですがタンパク質動態研究所というものがあります。今回は 2020 年度から研究所の招聘教授になっていただいた嶋田先生をお招きしまして，前所長の永田先生，そして所長を引き継ぎました私の 3 人で，タンパク質研究の動向および将来，その周辺のことを語っていききたいと思います。

まず自己紹介を兼ねて，皆さんのタンパク質研究との関わりを簡単にお話いただきたいと思います。それでは前所長の永田先生からお願いします。

「自分たちのラボで見つけたタンパク質だけで仕事をしてきた，新しいもん好きです」

永田 昨年度まで所長をしておりました永田です，よろしくお願いします。これまでのことを紹介せよということですが，私はきちんと一本道を歩いて来た人間じゃなくて，あちこち寄り道ばかりしているんです。もともと物理の出身なんです，そこから落ちこぼれて，企業に一回就職したりしています。今に続くタンパク質研究ということになると，1984 年から 1986 年にアメリカの NIH に留学をしました。そのときに Ken Yamada¹ と一緒に仕事をしたんですが，コラーゲンのレセプターを見つけようとしていました。



一本道を歩いてきた人間ではなく，あちこち寄り道ばかりしてきました

ところがレセプターを見つけようとしていたら，レセプターじゃなくて，別のものがとれて，実はそれがコラーゲン特異的な分子シャペロンだったんです。Hsp47 といいますけれども，それがこの分野に入ってきたきっかけということになります。

Hsp47 はコラーゲンの生合成に必須で，遺伝子ノックアウトするとマウスは生きられなくなる。シャペロンというのは基質選択性についてはジェネラルだというふうに思われていたんですが，Hsp47 は基質に特異的なシャペロンということだった。そういう例は，世界的に初めてだったわけで，それを 20 年近くやっています。機能はだいたい分かってきて，それを抑えてやると線維化疾患が抑えられるということが分かってきたので，今，その阻害剤を見つけようという仕事を続けています。

Hsp47 から派生して小胞体というオルガネラに興味が出てきて，その中でのシャペロンとかの仕事もしました。2000 年ぐらいからは，小胞体の中のミスフォールドしたタンパクの分解，いわゆる小胞体関連分解（ERAD）ですね，そこでタンパク質品質管理に関わるもの

として新しく EDEM というタンパクを見つけました。EDEM は、ミスフォールドしたタンパク質を合成系から分解系ヘリクルートしてくるんですが、その後、EDEM に結合して基質のジスルフィド結合を切って 1 本のポリペプチドとしてディスロコンチャネルからサイトゾルに逆輸送して分解する、ERdj5 というタンパク質も見つけました。

最初はコラーゲンの生合成というところから始まって、分解というところについて、基本的には小胞体におけるタンパク質の品質管理機構ということで仕事をしてきています。新しいものが好きで、あまり人のやっていたタンパク質で仕事をしたくないので、何となくうちのラボは、自分たちで見つけたタンパク質でだけ仕事をしてきたという経緯があります。これがどこまで続くかということは別として、そういう、新しいもん好きです。

遠藤 永田さんは企業の研究所にもいらっしゃったんですね。

永田 はい、森永乳業の中央研究所にいました。私は物理で落ちこぼれていて、量子力学とかそんなんしかやったことなかったんです。当時、日本全国バイオをやったら儲かる的な空気があって、どこの企業もバイオを始めていたんですね。それで研究所の上層部が、森永に入って図書室で遊んでいた僕に目を付けて、おまえやれということになりました。細胞培養から始めたんですが、当時動物細胞の培養は誰もできなくて、いくら培養しても顕微鏡で見ると増えてないんです。それで東大の吉倉廣さんの所に見せに行ったら、「おまえ、これはシャーレの裏を見てるやないか」と。顕微鏡のフォーカスの合わせ方も知らなかったんです。そんなんでやっていたので、まあひどいものでしたけれども、森永にいたときに 2 報、英文論文を書くことができました。それで京大のウイルス研におられた市川康夫²先生に拾ってもらって、そうですね、3 年ぐらい無給で働いていました。1 歳と 3 歳の子どもがいて、無給になって、これからどうなるか分からんという生活をしていましたね、僕は。

遠藤 ありがとうございます。

嶋田 永田先生、一つ質問、よろしいでしょうか。森永乳業と量子化学の関係というのはどのようなになっているんですか。

永田 本当ですね。実はなんでそんなのを採用したのかよく分からない。でも、僕の数年前に、やはり僕と同じ研究室から森永に入った人がいるんです。その人は辞めちゃったんですけど、辞めた所からどうしてもう一回採るんや？とも思うんですけど、たまたまその頃は非常に景気がいい時期で、求人があった。だから僕らも物理の理論だけど、就職するんだったらどこでも採ってもらえるということで、たかをくくってたんだと思う。ほとんど就職試験はなかったみたいなので、面接に来た専務に、「ちょっと研究所も見ておきたいから連れて行ってくれ」と言って、専務の専用車で研究所に連れて行ってもらいました。

嶋田 さすが大物ですね。

永田 いや、要は世間ってものがよくわかってなかっただけですよ（笑）。

嶋田 だけど、生物から物理へ行くのは難しいけれども、物理から生物というのはシフトしやすいかなとも思うんです。いかがでしょう。

永田 いや、僕は生物嫌いだったんでね、あの頃（笑）。まだ分子生物学は本当には浸透していなかったし、ひたすら覚え込む分野だった。それで嫌いになったんですね。

「NMR で得られる情報は、X 線やクライオ EM で得られる情報とはちょっと違うんです」

遠藤 それでは次は、嶋田さん、お願いします。

嶋田 実は私も修士を出て、東レリサーチセンターで7年ほどサラリーマンをして、それから臨床医学総合研究所（当時）に移ったということがあって、私も会社の経験はございます。私、駒場（東大教養学部）のときに何をしたかったかというと、人間を理解したいという気持ちが非常に強くて、それで考えた道が三つあって、一つは心理学ですよ。心理学的に人間を理解する。もう一つはロボット。要するに、ロボットを作ってみれば人間を理解できるんじゃないか。3番目が生化学的に人間を理解するということで、いろいろ迷ったんですけども、結局理学部の生物化学科に進んだという事情がございます。



人間を理解したいという気持ちが強くて、考えた道が3つありました

理学部の生物化学に行って、本当は分子生物学を学ぼうと思っていましたが、宮澤辰雄³先生の生物物理化学の授業が非常にスマートで面白かったので、それで宮澤研に入って、NMR（核磁気共鳴）を始めました。宮澤研にはすごい先輩方、偉い先輩方がいて、その中に一人、遠藤さんって、名前だけは知っていましたが、あまり研究室の中では話してなかったんです。ところが遠藤先輩と実はあるコンサート（Ry Cooder の初来日公演：遠藤注）で一緒になって、「遠藤さん、こんなコンサート来てるんですか？」ということになりました（笑）。後で分かったんですけども、遠藤さんはご存じのようにその道でも大家でして、それから遠藤さんとは色々お付き合いをさせていただくことになりました。

話がそれましたが、その後、東レリサーチセンターに入りました。そこではやはり NMR

をベースにした研究を行っていたんですが、東レだからポリマーが対象なんです。私、大学のときはタンパク質の溶液 NMR が専門だったんですが、ポリマーの解析は、やはり機能しているポリマーの状態で解析しないと駄目だということで、溶液ではなくて、ちょうど固体の高分解能 NMR というのが出てきたところでしたので、固体 NMR でポリマーを解析、分析、評価していました。

そもそも東レに行きなさいと言われたのは宮澤先生で、宮澤先生から「骨をうずめるつもりでやって来なさい」と言われてましたので、それでは骨をうずめるつもりでやろうと思っていたら、ちょうど7年ぐらいたったときに宮澤先生から電話があつて、稲垣冬彦先生と一緒にやる気はないかと。稲垣先生は、実は私が修士のときに実質的にご指導してくださった先生で、その先生が今、臨床研にいるから、稲垣先生のところで研究をしてはどうだということでした。それで東レを退社して、稲垣先生のラボに行つて、糖鎖、それから再びタンパク質の NMR を始めたということになります。

その後、1 年ちょっとしたら今度、宮澤先生からまた電話があつて、「そろそろ動く気はありませんか」と。「いや、先生、まだ1 年しかたっていないんですけど」と申し上げたところ、「ちょっと話をしたいので家に来てください」と言われました。ちょうど時は平成に変わるときで、宮澤先生のお宅のテレビがついていて、小渕さんが『平成』と出した、あれを見ていました。そのときにいらっしゃったのが東大薬学部の荒田洋治先生でして、それで荒田先生の研究室で研究を始めたということになります。

そういうことで、私は一貫して NMR を使って研究をしてきたわけですが、やはり NMR ならではの仕事をしなくちゃいかなと昔から強く思っていて、例えば東レのときには NMR で実際の機能しているポリマーだから固体でやらなくちゃいけないとか。それから、いま扱っている膜タンパク質も、実際に機能しているような状態でその機能を解明しないといけないということで、ナノディスクに入れたりとか。そういう具合に実際に働いている状態でそれがどういう具合に機能しているのかを NMR を使って明らかにしていく、ということをやっとやってきたということになります。扱ったタンパク質は球状タンパク質もありますし、膜タンパク質もチャネルタンパク質とか GPCR とかあるんですけども、なかなか他の方法では見えないような方法、切り口で機能を解明していくということをやってきたように思います。

遠藤 嶋田さんは NMR 一筋って言いますが、それはそう簡単じゃなくて、誘惑がものすごくあったと思うんです。NMR やっていた人ってほとんどが X 線構造解析に手を出していますね。X 線の人、今やクライオ電子顕微鏡 (EM) に手を出しているわけですよね。その中で、誘惑に負けなかった。どうしてそうなのかというのがちゃんと聞きたかった。

嶋田 それはですね、確かに誘惑はあったんですけども、やはり NMR で得られる情報というのは、X 線で得られる情報やクライオ EM で得られる情報とはちょっと違うんですよ。

ですから NMR の情報をうまく使えば、X 線やクライオ EM のデータをさらに深く解析、理解することができる、だから NMR を捨ててしまっただけは駄目だと。NMR は NMR で十分情報は出るし、X 線と NMR、クライオ EM と NMR といった組み合わせを使って合わせ技での研究。特に今、クライオ EM と NMR の相性は非常に良いと思っているので、新しいバイオリロジーというか、生命現象の理解が進むのではないかなと、実は期待しているところです。だけど、そこはもうこういうロートルがやっている場合ではなくて、若い人に NMR をどんどんやっていただきたいと思っています。

遠藤 なるほど。

永田 今の嶋田さんの話を聞いていてうらやましいのは、先生がちゃんとおまえここに行け、ここに行ったらどうやって言ってくれるのね。僕、そういうことなかったんだな、全然。

嶋田 自分でこういう所に決めて、この道を歩んだっていうのがかっこいいんですけども、僕の場合はそうではなくて、やはり昔の先生って強かったのかもしれないけど・・・

遠藤 いや、いろいろなタイミングで稲垣さんにしろ、荒田先生にしろ、嶋田さんのことがまず一番に思い浮かんだ、あの人に來て欲しいと。その仲介を宮澤先生がされた、ということでしょう。

嶋田 だから、そこは何を思い浮かべたのか。宴会のときに頑張っているなとかね（笑）。

「電気泳動の装置とかプリミティブだけど新鮮で面白いと思って、自分の分野を変えてミトコンドリア研究を始めたというわけです。」

遠藤 それでは私の順番ですね。私も嶋田さんと同じ東大の理学部の生物化学科の宮澤研の出身で、構造というか NMR に浸っていたんですけども、確かに宮澤先生からここに行つてはどうかという話がありました。最初は断ろうと思ったんですけども、結局決断して行つたところが群馬大学の併設短大の3年制夜間短大です。そこへ行って、NMR もないですから、考えたときに、やはりタンパク質は好きだったんですけども、それこそ嶋田さんの話にもありましたけれども、タンパク質が働く場所ね。細胞の中で作られるときのことを考えると、当時シグナ



夜間短大で NMR もないから何をやろうかを考えたときに、やはりタンパク質は好きだった

ル配列が付いたものがいろいろ見つかってきていたわけです。われわれが構造研究の対象にしていたのは精製してきたタンパクなので、シグナル配列はもう取れているんですね。だから、シグナル配列が付いていたものはもしかしたら構造が全然、違うんじゃないかと。そういうことを当時は誰もやっていなかったの、そういうことができるラボを一生懸命、図書館で文献で探して、スイスのバーゼル大学の Jeff Schatz⁴ の研究室を見つけて、そこに行くことになったわけです。Schatz 研ではミトコンドリアのことを知って、そして構造じゃなくて生化学的手法、そういうやり方があるんだということを知りました。ミトコンドリアを取ってきて、ものをぱっぱと混ぜて、その後、電気泳動をして……。宮澤研で使っていた NMR はあの当時でもすごい値段で 1 億ぐらいたんじじゃないかと思えますけれども、Schatz 研では、使っているのは大学の工作室で作って各ラボに配っている電気泳動の装置とかなんですが、できることはものすごく奥が深かったんです。そういうやり方がブリミティブだけど、自分にはとても新鮮で面白いと思って、分野を大きく変えて、生化学とか細胞生物学、ミトコンドリアの研究を始めることになったというわけです。

それまでの構造研究の場合には target oriented というか、タンパク質をまず測定してみて、構造情報が得られたら、それを機能と結び付けるためにはどうしたらいいかなとかって考えるスタイルだったんですけれども、今度はそうじゃなくて疑問ばかりですから、question oriented な世界に入って、その面白さに取りつかれ、その後、名古屋に行って自分のラボを立ち上げて、ずっとミトコンドリアをはじめとするオルガネラのことをやってきました。

オルガネラ研究の分野に構造研究の手法を使うことは長い間難しかったんですけど、今やっと膜タンパク質複合体の構造解析がクライオ EM とかでできるようになってきて、再び原点というか、構造からあらためてたくさんあったクエスチョンを見直せる時代になってきました。研究生活の最後にそういう原点に戻るようなことができて、それで楽しくやっている、そういう感じです。

永田 遠藤さんの話を聞いていてやはり立派だと思えるのは、留学するときにちゃんと調べに行くんですね、自分で。僕の場合は、留学先ではファイブロネクチンをやったんだけど、そもそもファイブロネクチンって何か分からないで行ったという感じなんです(笑)。たまたま知人を介して来ないかという話があって一回断ったんだけど、もう一度、市川康夫先生に「こんな話があって断ったんです」と言ったら、「君、行くんやったら俺の目の黒いうちに行ってくれ」と言われて、それで急遽行くことにしました。それまでは僕は、白血病細胞の分化誘導についての研究をしていた。がん学会で発表するような仕事、白血病細胞が分化誘導因子によってマクロファージに分化する、そういう分化発生というところで研究していたのに、NIH のファイブロネクチンの研究室に行ったわけです。実際行ってみたら、みんなファイブロネクチンレセプターをやっていて、その頃、ファイibroネクチンレセプターというのが分かっていなくて、ボスの Ken Yamada から「おまえ、ファイibroネクチンレセプター取ってくれ」って言われました。でもみんなと同じことをやるのも嫌だから、「ファイブ

ロネクチンレセプターじゃなくてコラーゲンレセプターを取りたい」って言ったら、Ken から「ほんならやってみ」と言われて、こんな関西弁じゃないけれど(笑)、やり始めたわけです。ただし、結局見つかったのはコラーゲンレセプターではなく、Hsp47 というコラーゲン特異的なシャペロンだったことになります。Ken Yamada はがっかりしたと思うんですけど、あのときファイブロネクチンレセプターをやっていたらインテグリンの研究者になっていて、one of them になっていたと思うので、一応、あそこで頑張っただけ違うことを主張してよかったと思います。

成り行き任せなんですよ、僕は。森永に行ったのも成り行き任せだし。僕が唯一自分で決心したというのは、企業を辞めて無給の研究员になるために京大に戻ったときですね。あれが一番大きかったと思います。

遠藤 進路とか、そういうことを考えるときに、いろいろ調べて探して行くという行き方と、巡り合わせというか、誰かに請われてとか、そういう人と人のつながりで行くというのも、在り方。それはそれで一つのチャンスのような気がしますね。たまたまどちらかということでしょうね。

嶋田 そうですね。だけど、遠藤さんの話を聞いているとて、やっぱりよく考えられていて、構造からバイオロジーのほうにシフトしたというところがすごく見事で、ミトコンドリアのほうに移られたというのはすごいなと思います。私、ずっと NMR をやっていたんですけども、さっき言われたように、NMR の方が X 線のほうにシフトするじゃないですか。それが多くなってくると、逆にこれは絶対嫌だなと。こうなったら、人がそういう方向なんだったら、自分はここでオリジナリティを出そうというような、ちょっとへそ曲がりなところもあったなと思って、聞いていました。

遠藤 そういう、何ていうか意地とか、反骨的なところとか、こだわりとか、そういうのも大事ですよ、そう思います。

タンパク質動態研究所のこれまでにについて

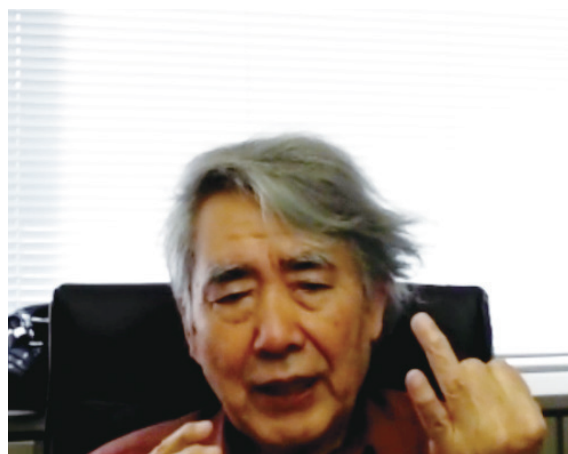
次に研究所のことを紹介したいんですけども、この研究所は永田さんが 2016 年 4 月に立ち上げたわけですよ。一応、そのいきさつみたいなことと、永田さんが所長のときにやってきたことを、簡単に紹介いただければと思います。

永田 私は 2010 年にこの京都産業大学に移ってきたんですけども、そのときに当時の学長から言われたのは、とにかく研究のできる大学にしたいということでした。私学という教育中心で研究はどうでもいいというところが多いんですけども、研究できる大学

にしてほしい、そういう学部をつくってほしいということで、教授の人選も、僕は基本的に研究のいい人というのを軸に選びました。それでやってきて、ありがたいことに伊藤維昭さんとか、吉田賢右さんとか、八杉貞雄さんとか、いい人が集まってくれて、学界的にも文科省にも割と注目される学部ができた。その続きで、5年ほどたって辞めていかれた先生の後任に遠藤さん、それから近藤寿人さんに来てもらって、より充実したことになって、そのうちにせっかくできた機運でということで、ちょっと僕の定年が近いということもあったのかもしれないんだけど、2016年に研究所をつくれということになりました。

これはもう大変ありがたいことで、当時タンパク質を中心にやっている人の業績が目立って良かったというか、いい研究者が集まっていたので、タンパク質を中心にやりましょうということになりました。タンパク質については、構造的な視点はもちろんあったんですが、人員の分野や配置も考えると、動態にフォーカスしてやりましょう、と考えました。タンパク質ができて働く三つのポイントを考えまして、一つは、時間軸に沿ったタンパク質の一生。つまり、合成されてからフォールディングして分解されるまでの一生というのが一つ。次に、僕は小胞体、遠藤さんはミトコンドリアというように、細胞内の様々な場におけるタンパク質の役割。つまり場がないとタンパク質は働けないということがあって、場を中心に考える空間軸。それから、タンパク質は単独では働けず、様々な基質や他のタンパク質との相互作用で働くということで、タンパク質の相互作用というのをもう一つの軸。この三つを軸に置いた研究所をつくらうということで、タンパク質動態研究所ということになりました。

個々の研究についてはいろんな成果を上げていただいているわけですが、研究所のアウトリーチ的な活動としては、まず最初に開設シンポジウムをしました。これは個人的なことで申し訳ないんだけど、「7人の侍」と自称している盟友の田中啓二さん、



研究所をつくるにあたって三つのポイントを考えました

meeting report

Life of proteins: from nascent chain to degradation

Cells rely on the synthesis, translocation, folding and turnover of proteins. Owing to complexity, spatiotemporal regulation and surveillance of these processes are vital. Advances in the field were discussed at the international symposium 'Proteins: From the Cradle to the Grave' that took place in the wonderful setting of a Buddhist temple located close to Kyoto, Japan. The emerging theme was the interdependence among cellular processes and organelle compartments.

One delightful aspect of being a scientist is the opportunity to attend conferences all around the world and sometimes in extraordinary places. This was certainly true for the meeting that took place 26-29 August 2018 at Enryakuji Kaikan, a Tendai monastery located on Mount Hiei, overlooking Kyoto. This amazing temple complex, a UNESCO World Heritage site, was founded in 788 and is one of the most significant monasteries in Japanese history.

provided a stimulating environment for discussions of the top-notch science that was presented by the ~180 participants. The conference was organized by Kamihiko Nagata (Kyoto Sangyo University), a director of the Institute for Protein Dynamics at Kyoto Sangyo University, and Hideki Taguchi (Tokyo Institute of Technology), a chairperson of the Japanese MEXT team-based grant consortium on 'Nascent Chain Biology' together with Toshiya Endo (Kyoto Sangyo University) and Shinobu Chiba (Kyoto Sangyo University).

The conference was opened by three Japanese scientific giants: Yoshinori Ohsumi (Tokyo Institute of Technology), honored with the 2016 Nobel Prize in Physiology or

Medicine, commenced the meeting with an exciting lecture about yeast autophagy, starting from his historical discovery of the first autophagy mutant, *atg1*, and connecting it by animated movies with all 18 critical Atg proteins, many known in structural detail, that orchestrate autophagosome formation. Ohsumi concluded with recent data suggesting that autophagy degrades many cytosolic proteins with unexpected specificity or preference, the underlying mechanism of which is still elusive. Masatsuke Yoshida (Kyoto Sangyo University) talked about the molecular structures and dynamics of two of the most amazing cellular machines: the F₁F₀ ATP synthase and the GroEL.

Exciting science, traditional Japanese vegetarian food and vibrant discussions on tatami mats
A meeting site where the perpetuity of ancient traditions was felt everywhere

Participants of the nascent-chain biology research meeting at Enryakuji Kaikan, a Tendai monastery close to Kyoto.

996 NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY | VOL 25 | NOVEMBER 2018 | 996-999 | www.nature.com/nsmb

大隅良典さん、三原勝芳さん、藤木幸夫さんらを呼んで、それからこちらにいた吉田賢右さん、伊藤維昭さんにも加わっていただいて開設シンポジウムをやりました。ところが何というタイミングか、開設シンポジウムの1週間前に大隅さんがノーベル賞を取っちゃったので、開設シンポジウムという以上にノーベル賞のお披露目のパーティーみたいになってしまって、一般の人を含めて1000人以上の人が集まったという驚きの出発になりました。それから大きなものとしては、翌々年の2018年に比叡山で、田口英樹（東工大）さんが領域代表を務めていた新学術領域研究と、われわれのタンパク質動態研究所が一緒になって、「Life of Proteins: from the Cradle to the Grave」という国際会議をやって、これも200人ほどの参加者になって、海外からも非常にたくさんの方が来てくれました。Natureの姉妹誌『Nature Structure & Molecular Biology』に写真付きで大きなレポートが載って国際的にもインパクトがある会になりました。もう一つは、去年やったんですが、少しアウトリーチにも力を入れようということで、『ようこそ、タンパク質の不思議な世界へ』という講演会シリーズをやって、研究所の人間が1人と外部から呼んだ人が1人、市民向けに研究の話をする。そして最後に私が加わって鼎談をするという形の講演会を3回やりました。これもけっこう評判がよかったと思います。

遠藤　そうですね。特に去年から今年にかけて3回やった『タンパク質ってこんなに面白い』っていう一般向けの講演会は、そんなに大きな規模じゃないけど良かったですね。熱心な人たち、お年寄りが結構多かったけど、高校生とかも含めて色々な人が来てくれました。そういう市民とのやり取りというか、アウトリーチというのはやっぱり大事だなと思いました。

そんなふうにしてやってきて、第1期が終わった感じですね。その間に文科省の私学向けのブランディング事業という予算に採択されて、この研究所を中心に本学をPRするということもいろいろやりました。この4月から永田さんが所長を辞められて、私が所長ということになりました。私以外の現在のメンバーを簡単に紹介します。横山謙さんは、V-ATPアーゼの専門家ですが、クライオEMを駆使してV-ATPアーゼが働く様子を構造から調べています。さらにATPがシグナル分子として働くという、そういうことも含めて研究を展開されています。津下英明さんは毒素タンパク質が、細胞膜に自分自身で穴をつくって入っていくということ。これもクライオEMで自分自身が入っていく様子もう見えているんですね。千葉志信さんは、リボソームからタンパク質ができる途中の、いわゆるできかけの新生鎖が機能するという、SecMとかで知られている現象。これもやはりクライオEMで、詳細に見れるようになっていて、どんどん面白い展開になっています。あと潮田亮さんは永田研の助教だったんですけど、今もう独立してラボを構えて、小胞体の中



一般向けの講演会は大きな規模じゃないけど良かったですね

でのレドックスとタンパク質の機能化とかを中心に、いろいろやっておられます。そして私。こんな感じでやっているの、どうなんでしょうね。結構、昨今の研究分野の流れで構造に軸足が来ているような、そういうところがあります。

あとご意見番というか、アドバイスをいただいてより研究所を良いものにしていくために、招聘教授をお願いしているのが、海外では米国ノースウェスタン大学の Rick Morimoto さん、ストレス応答の大家です。それから独マックスプランク研究所の Ulrich Hartl, シャペロニンを見つけた人ですね。それからミトコンドリアの輸送で、フライブルグ大学の Nikolaus Pfanner さん。あと日本からは京大の森和俊さんと理研の嶋田さんをお願いしています。

嶋田 最初の京都産業大学を研究オリエンテッドな大学にしてくださいということから始まって、ここまで研究が進んだということですね。しかも、タンパク質というキーワードで結び付けられた研究所が 1 期、2 期と続いているのは素晴らしいことだと思います。今、京都産業大学にクライオ EM はあるんですか。

遠藤 残念ながら、ないですね。

嶋田 クライオ EM の導入もいいかもしれないけど、クライオネットワークという形の共同利用で使うということでもいいと思います。こんどは構造生物学専門の人がいらっしやると、さらに所内でも共同研究が進みそうな感じですね。こんなに皆さん構造的なものも取り入れて研究をされているんだったら、中での構造生物学研究者との共同研究というものもあかなと思いました。

NMR, X 線, クライオ EM をどう使っていくか

遠藤 次に、タンパク質の研究を、皆さん、30 年、40 年とやってこられて、これから先どうなっていくのかという「タンパク質研究の動向」について考えてみたいと思います。そのなかで、うちの研究所が今後どうあるべきかということも見えてくるかと思います。タンパク質科学というか、タンパク質研究は、今後、どういうふうになっていくんですかね。嶋田さん、どうですか。

嶋田 まず私の研究領域の展開ということだと、やはり X 線、クライオ EM, NMR といった手法について、さっき言った合わせ技というのがより強く出てくるのかなと思います。X 線はスナップショットで構造を出して、機能を理解しようとするわけですが、X 線が強いのは、そこからいろいろアイデアが出てくるということなんですね。例えば、創薬の場合でもキャビティ（空隙）があると、キャビティに入るような化合物は、こういうものがあるので

はないかと。そうすると、そうした化合物を使って機能をモジュレーションできるのではないかというようなアイデアが出てくるわけです。そういう意味では、やはり原子レベルの分解能の構造、座標というのは非常に強いと思います。

しかしスナップショットだけでは駄目だということもあります。例えば、私どもが研究している GPCR の機能について言えば、GPCR は基本的にいくつかのコンホメーションを膜中で取っていて、それがいろいろ移り変わる、構造平衡になっているということが分かってきています。それで、GPCR の特徴である(ligand) efficacy, すなわちいろいろなシグナル伝達の強さを示すリガンドが存在するということは、リガンドが付くことによって構造平衡が活性な方向に動くか、不活性な方向に動くかという、その平衡を制御しているんだということになるわけです。そうすると、X 線で例えばキャビティを埋めると薬になるという概念はもうそこでは使えなくなって、キャビティを埋めるだけではなくて、GPCR 分子の運動性、構造平衡をコントロールするということまでやらないと薬ができなくなる、ということが分かりつつあります。その辺のところをちゃんと詰めるということが、やはり機能を明らかにするという意味でも、創薬においても重要ではないかなと思います。

薬の開発を見ると、例えば年間 20 種類くらいの新薬が出ていますが、このペースはこの 20 年間ずっと変わっていないんですよ。ところがタンパク質構造のデータベースである Protein Data Bank (PDB) に登録されている構造数はこの 20 年で 100 倍増えているわけです。だから、静的な構造が薬の開発に必要なかという、必要だけど十分ではないということなんです。要するに構造が分かれば薬ができるんだったら、PDB のデータがこんなに増えているのなら、もっと薬が出てもいいんじゃないのという話になるわけ



静的な構造が薬の開発に必要なかという、必要
なんだけど十分ではない

で、そこにはもうひとひねり必要なのではないかな。確かに、X 線があるといろいろなアイデアが出てくる。じゃあ NMR でダイナミクスが分かったときに、どういうアイデアが出てくるのか。タンパク質の動的構造＝ダイナミクスをコントロールするようなことができればいいのではないかなと思っていて、これをこれからさらに解明していくべきだろうと考えています。静的構造オンリーでいろいろ考えるのではなくて、ダイナミクスを踏まえた上で機能を考える、さらにそれが細胞の中とか、そういうことも踏まえて色々考えることができるようになってくると、よりリアルな、実際に働く場での機能の解析や展開があるのではないかなと思います。特に細胞の中は molecular crowding な状況にあるわけですから、試験管の中で調べられることとは違うわけで、そうしたことを統合したような形でタンパク質を理解するということができるかと素晴らしいかなと思います。実際、クライオ EM でも、クライオ電子線トモグラフィーのような技術展開もできてきているわけです。

プロテオスタシス，細胞生化学，細胞内ダイナミクス

遠藤 永田さんはAMED-CRESTで新しい研究開発領域立ち上げて、それを総括としてやられているんですが、そういうことも含めてタンパク質科学。AMEDですから、病気とか健康とか、そういうのをある程度、見据えての研究の動向というのはどうなんでしょう。

永田 今年から僕がAMED-CREST, PRIMEの研究開発総括になって、その後、遠藤さんがJSTのCRESTの研究開発総括をすることになった。たまたま僕が本学を出ることになったからこの2人になったわけで、僕が出ていなかったらさすがに二つのCRESTの代表が同じ大学の同じ研究所からというのはあり得なかったと思いますが、それぐらいうちの研究所のレベルを認識していただいたことは、研究所としてありがたかったかなと思っています。

研究の動向ということからいうと、AMED-CRESTの領域タイトルは「プロテオスタシス」なんですね。タンパク質の恒常性というところに着目をして創薬につなげようという研究開発領域なんですけれども、そこをちょっと離れていうと、今の嶋田さんの話も含めて、分子生物学が大事だ。これは、もう誰もが認識してやってきたんだけど、一方で生化学がいったん下火になっちゃったんですよ。だけど本当に大事なものは細胞生化学だということですが、いまあらためて認識されてきていると思うんです。つまり、これまでの生化学は、生体物質を取り出して*in vitro*でやってきた。そうじゃなくて、細胞の中で、細胞という場の中でいかに生化学をやっていくか。そうしたものが、分子生物学以降もっとも大事な分野として、意識せざるを得なくなってきたんじゃないか、ということが徐々認識されつつある。そしてそれをやるだけのメソッドロジーが揃いつつあるというのが現在ではないでしょうか。

構造という面からいうと、嶋田さんがおっしゃったように、X線、クライオEM、それからNMR。この三つがお互いに補完しながらやっていくということかな。X線は、どちらかというとハードな構造。ハード面での構造をきちんと見ている。クライオEMは、存在形態というか、場の中でのタンパク質の構造をきちんと見ている。それからNMRは、ダイナミックな構造が解析可能というか、構造的なベースで時間的な解析が可能だという。素人なのでこういう総括の仕方は間違っているかも知れないけど、これら3つの手法のそれぞれが相まっていくと、細胞生化学へのアプローチというのが可能になってくるんじゃないかと、僕は思っています。

先ほど言ったこのタンパク質動態研究所の創設するときの理念であった時間軸，空間軸，それから相互作用というのを考えようと思うと、この「細胞生化学」しか道がないんじゃないか。分子 (molecule) そのものを外すことはできないけど，molecule そのものでもないし，その molecule がどういう場で，ど



構造生物学の3つの手法が相まっていくと，細胞生化学というのが可能になるんじゃないか

ういものとの関係性の中で、どういうタイミングで反応が起こっていくのかという、その辺のダイナミクスを生化学的に構造的な視点で見ていくというのが、これから一番重要なベースになっていくような気がしています。

遠藤 ちょっとお伺いしたいんですけども、プロテオスタシスという言葉ですが、あらためて考えてみると、タンパク質って機能できるかできないかですよね。そこにホメオスタシス（恒常性）をくっ付けるというのは、どういう発想の造語なんですかね。

永田 これはもともとプロテイン・ホメオスタシスと言っていたんですよ。ところがあるときヨーロッパでわれわれの分野の学会があって、Rick Morimoto とか Bill Balch とかがこれからはプロテオステシスって呼ぼうって声高に言って、その場にいた連中がみんな賛同して、あちこちでプロテオスタシスって言い出したんです。それで世界的に広まったわけで、完全な造語ですね。

この造語の中には、今、言ったような三つの概念が僕は入っていると思っています。つまり、時間軸に沿ったタンパクの一生。それから、どういう場で働いて、それから、いかに他のものとの相互作用の中で自らの運命（fate）を決めていくかという、その辺の概念が全部入った概念で、本来の意味のプロテオスタシスというのはタンパクの一生だと思うんですけども、もうちょっと広い概念で使っていると思います。

遠藤 ホメオスタシスというのは、生き物というか、細胞というか、そっちの言葉ですね。タンパク質というのはもう分子ですよ。だから、それを結び付けたということでは、タンパク質が細胞の中でどう働き、どう生命に貢献するかとか、そういう文脈を考えさせる言葉ですね。

永田 まさにそうで、個々のタンパク質についてはプロテオスタシスというのはないわけ。だから、どういう場の中でタンパク質が働くか、というところでこういう言葉が出てきたんだと思うんですね。

遠藤 そうですね。その「場」というところですね。私のほうが今担当している JST の CREST の領域は「細胞内ダイナミクス」ということで、嶋田先生にもサイエンスアドバイザーということで大変お世話になっていますけれども、こちらはどうぞ。横軸に時間を取って、どう構造生物学が発展していくかという、一つはターゲットがどんどん大きなものになっていて、今までできなかったような膜タンパク質複合体なんかの構造も分かるようになってきて、しかもそれが今度、細胞の中でのタンパク質の構造にだんだん迫っていける。クライオ電子線トモグラフィーなんかを使って、もう既に細胞の中で、どこでこういうタンパク質が集まって何かしているよとか、そういうのがちゃんと見れるようになってきてい

ますからね。

一方で顕微技術の解像度が上がって、超解像顕微鏡なんかでマクロのほうからスケールがどんどん下がってきてどんどん小さなものが見えるようになっていきます。この二つの方向性がマージする辺りでは、さっき永田先生が細胞の中での生化学と言われましたけれども、細胞の中での生化学でも生物物理でも構造でもいいですが、とにかく細胞という場で番地付きの情報の精度が上がってきている。これはやはり、革命的だと思うんですね。ただし、もちろん情報量がものすごく多いですから、それを理解するためには一体どうやっていったらいいのかというのはありますけれども、そういう時代になっているかなと。そういう方向を見据えて、今、研究課題を募集しているような段階です。だから、永田先生の話でもそうですけれども、やっぱり働く場の中でより研究できるようになっていっている、そういう方向なんでしょうね。

生命は要素還元主義的に理解可能か？

嶋田 永田先生は細胞生化学、それから遠藤先生は細胞内ダイナミクスというような言葉を使われているけど、同じようなイメージ、同じような学問の方向性だなと思ったんですが、そうやってきたときに、ちょっと教えていただきたいのは、われわれ基本的に要素還元主義者じゃないですか。複雑系になってきたときに、要素還元がどこまでできるのか。どうすればできるようになるのかというのがやはり次の問題になってきて、そこをあいまいにやる手はあるかもしれないけれども、やっぱりそこは残したいなと思うんですけれども、その辺に関するコメントはおありでしょうか。

遠藤 永田先生、いかがですか。

永田 僕は基本的に物理から出てきたということもあって、冗長性にはついてゆけなくて、基本的に要素還元主義者なんです。嶋本伸雄君は総合生命科学部で教授にもなったのですが、実は同級生なんですけど、彼とよくしゃべっていたのは、もうわれわれは三つ以上になったら理解できない(笑)。網羅的に全部が集まって何かやっているという形からものを考えていくのが苦手な人間。ただタンパク質は1個では作用できないとことははっきりしている。たとえ基質であっても、何かとの相互作用の中でしかタンパク質本来の機能はあり得ないわけで、構造をつくるにしても、構造をつくる場との相互作用とか、他のタンパク質との相互作用をするというのがある。だから僕の場合は、基本的にはインタラクトームという考え方からいくにしても、まずは最も強く結合するものから、その結合の意味は何か、機能的な意味を構造的に見るということを進めていって、そこで本来の細胞の中での機能が再現できない場合にはあと何が必要なのかという、個々から広げていって、必要最小限の要素で説明しきりたいという形でしか考えられない。

嶋田 なるほど。

遠藤 私も、自分が理解できる範囲というのはタンパク質複合体、せいぜい超複合体程度で、それがどうダイナミックに変わっていくか、その辺が理解できる限界ですよ。ただ生命科学って、生命とは何かというのがある意味、究極のクエスチョンだとすると、その理解に要素還元的、あるいは僕らが理解できる範囲の要素だけの組み合わせで到達できるかというのは、ちょっと分からないところがありますね。つまり、構成要素が何万にもなってはじめてシステムとして協働的に何かが起こるとしたら、僕らはそれを理解できるんだろうかっていう。それはある意味で宇宙の銀河がどうなってというような話とか、ものすごく複雑な気象の現象とか、ああいうのと同じでね。つまりコンピューター、AI を使わないと予測もできないし、われわれが分かるような形で生命が本当に記述されるのか。そういう原理があるのかというのはちょっとオープンですよ。だから分からない、僕は。

嶋田 今、遠藤さんが言われたこと、すごくよく分かって、われわれが何か証明しようとした場合、必要十分をやるわけで、その場合、強いのは再構成なんです。再構成系をつくることで、これは完全に理解できたよねって言えると思っているんですが、生命の場合、再構成系はあるのか、ないのかというところで、それがすでにわれわれが持っている技術でできるかどうかというのは、全く分からないですよ。違った学問のスタイルとか、違った攻める道具とか、そういうのが必要なのかなと思いました。



生命の場合、再構成系はあるのか、ないのかというところが分からないですよ

時間軸という視点の重要性

永田 生命ということでは、もう一つ大きいのは、時間だと思います。これまでの生物学の中で最も欠けてきたもの。この反応が起こって、次にこの反応が起こるという生化学的な順序は分かっているんだけど、この反応が起こって、次の反応が起こるまでにどれくらいの時間がかかって、何が必要なのかという時間軸ということが生物学の中でこれまでほとんど解明されてこなかった。つまり、酵素反応の順序は理解されてるんだけど、それが実際の細胞の中でどれくらいの時間で起こるのか。遺伝子がタンパク質になった後のタンパク質間相互作用、出会いの確率も含めて、時間的な要素がほとんど埋められてこなかった。これはこれからの生物学の中ですごく大きな分野になっていくと思うんですけど。お二方

はどんなふうにお考えか、ちょっと聞いてみたいですね。

嶋田 今おっしゃられたことは、一つ一つの要素があっても、それがどういう具合に sequence されるのか。その sequence というのは、場に依存して sequence されるわけですから、こういう条件のときにこう sequence されるんだというようなことを明らかにしていくことが非常に重要な課題ですね。今、抽象的な言い方になっているんですけれども、一つ一つのバイオロジーの中でそういう局面というのはありますから、そういう見方で整理して、クエスチョンをつくっていくというのは非常に重要なことだと思いました。

永田 究極の複雑系ですからね。すぐにアプローチできるわけじゃない。

遠藤 時間軸ということでは、何が原因で何が結果かという因果関係を集めていくというのは必要でしょうね。とはいっても複雑系で、1, 2 時間後の天気だったら、僕らも最近のアプリで雲の動きとかを見たら予想できるんですけど、ひと月先の天気とか、来年の天候なんていうのはあまりにも複雑で、いまだに AI だってできないわけですよ。いずれできるようになるでしょうけれど、そのときはもうわれわれの理解を超えていて・・・、人が知っている将棋の局面はごくわずかで、AI はその何万倍もの対局を既にやっているという、そういうのと同じで、われわれが理解できる範囲のはるか外側に答えがあるのかもしれないですね。ただ生命が気象現象とか株価の変動とかと違うのは、破綻しないでちゃんと integrity が保たれているということです。これ、単なる複雑系を超えた原理が何かあってほしいなというか、それがなかったら破綻したり、何が起こるか分からない。生命は、長い時間をかけて、破綻しないように進化をしてきたわけで、何か神様の方程式みたいなのが生命にあってもいいような気がするんだけど、希望としては。



希望的には、生命にも何か「神様の方程式」みたいなのがあってもいい気がするんだけど

永田 僕はずっとタンパク質の品質管理をやってきた人間なんですけど、タンパク質の変性というのはどういうタイミングで起こるかって、全然、分からないんです。つくられた後のどのタイミングでどういうストレスを受けてタンパク質が変性するかとかは偶然性の産物で、全然、予測がつかない。でも、その予測もつかないそれぞれのステップで、ここで変性したらこういうメカニズムで分解あるいは再生しよう、そうした仕組みが既に用意されているということは、これはとんでもないすごいことで、そこまで含めて生物、生命現象って成り立っているんだっていうこと、よく感じますね。

遠藤 昨今の液々相分離 (LLPS) みたいな話というのは、今までと全然、違う視点で出てきた、でも多分、生命にとっても大事な現象なんですね。LLPS では、分子がいっぱいあって、でもそれがあるとき突然ぱっと変わっちゃうわけですね。そういうのって私たち、理解しにくいですね、私たちの頭の中ではね。だけど、そういうのが生命のけっこう根本のところに出てきちゃったので、ああいうのをどう理解していいのかっていうのは、何か考え方を大きく変えないと行けないんですかね。時間変化も一様じゃなくて、非線形的にぽんといくわけでしょう、さっきの変性なんかも。アミロイド形成なんかもそうですね。そういうのって理解できるような手だてがあるんですかね。

永田 個々の反応って絶対 reversible なんですよ、個々の反応を素過程に分けるとね。だけど、生命というのは素過程の reversible が、どこか時間がたったところで完全に irreversible になるということを保証しないと、生命自体が成り立たないということがあって、そのところを、僕は従来の単純な生化学だけではいけないところがあると思っています。LLPS にしても、個々の分子の集合という reversible な素過程から、突然どこかで層分離して irreversible な状態に入っちゃうのでしょうか。やっぱり生命現象の中でそういう、LLPS も含めて、時間的な観点をどこかに入れておくというのはすごく大事なことだと思うんですね。

遠藤 この辺は非常に奥が深い、面白い話だと思うんですけども、次に行きましょう。

コロナと研究、研究者

遠藤 ちょっと昨今の状況を考えると、コロナ。コロナで世の中、大きく変わっちゃったんですね。お二人ともちょうど大学を離れたタイミングでコロナなんですけど、今、大学にいる人間はものすごく大変なんですよ。もちろんこっちも授業の準備とか大変だし、学生も大変。しかも、大学そのものも変わっていくわけで、もう変わらざるを得ないというか、大きな変化の中に突入しちゃったんですね。だから、研究の在り方でも、大学の在り方でも、あるいはもっと広いものでも、コロナのインパクトというのを今どうお感じですか。大学を出た人から見えるものもあると思うので、ちょっとそういうことを今回、いい機会だから聞こうかなと思っていますが、いかがでしょうか。

嶋田 コロナに関しては、wait and see というところもあると思うんですよ。コロナで大きく変わるという意見をお持ちの方がある一方、やっぱり変わらないんじゃないかという意見の方もいらっしゃいますよね。今まで克服できなかった感染症はなかった、だから、絶対克服はする。そのときに、変わっている部分もあるけど、変わっていない部分も絶対あるはずで、全部、変わるという論調が今、けっこう強いかもしれないけど、実は変わらないとこ

ろに着目する考え方もあるんじゃないかなと思っています。大学の大変さから離れた身からすると、興味深くこの推移を見守っていきたいと思っています。

永田 二つあって、大学と直接というんではないんですけど、一つは科学研究予算ということも含めて、役に立つ、役に立たないということがこれからかなりシビアに考えられていこうと思っています。今回のコロナで政府から出た金の額ってすごいですよね。しかもあれは、実はほとんど役に立つところに行っていないんじゃないか、なし崩し、ドタバタで配ってしまっ。つまり、今回のコロナで PCR を日本でできなかったということ、これがどこから由来しているかと



無駄になったから良かったね、という国民のコンセンサスが必要

いうと、PCR の装置自体の問題よりも、保健所がパンクしちゃう。保健行政がどんどん縮小してきて、20 年前に比べたら保健所の数は半分になっているんですね。こういう、将来ひょっとしたら起こるかもしれないものに対する予算というのが出せない状況に今なっていて、逆に目の前の役に立つものにどんどん金を出すという形で科学行政が動いてきている。特に、僕は防災予算、防疫予算というのは、役に立たなかったという結果にこそ意味があると思っています、役に立ったら困るんです。無駄になったから、ああ良かったねという国民のコンセンサスをどこかで得る必要があって、それは結局、基礎研究に出す予算の考え方にもつながってくるとしています。ここはこれから科学者コミュニティの中では真剣に議論していくべきことだと思っています。

もう一つは、今回研究者にとってすごく表に出てきたのは、プレプリントジャーナルの問題、これがすごく大きくなっています。いま中国からどんどんコロナ関係の論文、情報が出て、1 日に 1000 報ぐらい出ているんですかね。その多くがプレプリントに近いジャーナルで、だから撤回されるものどんどん増えていっているという現状です。今回のコロナ渦で明らかになったのは、論文やデータをいかに速やかに研究者コミュニティに、一般社会に還元するかという問題と、その質をどこで保証するかという問題なんです。査読の是非も含めたプレプリントジャーナルの問題というのは、これからわれわれのコミュニティではすごく大きな問題になってくると思います。

遠藤 今回のコロナの状況を見ると、そのうちに日本の科学者何やってるのって。何にもできてないじゃないっていう、そういうことを言われちゃわないかなっていうのがちょっと心配です。ワクチンもどこの国から輸入します、何千万人分確保しますってそういう話で、じゃあ日本の科学者は何やってるの、大学にもいっぱいいるのにつて。それは僕らから

言わせれば、僕らの研究費って全部、目的が決まっっていて、それ以外のことに使っちゃいけないことになっているのでできないんだけど。でもそれはやっぱり言い訳で、文科省がどこかの時点で、今年、当分は科研費の 30 パーセントは自由に使っていいと、コロナ関係に自由に使っていいと。そしてそれは、業績成果としてカウントできるとかっていう宣言を出せばいい。あるいは大学は大変だけど、国立研究所ね、理研みたいな所。そういうところは、effort の 30 パーセントはコロナに割けと、そういう命令を出してもいい。つまり、僕ら研究者がこうやってただ見ていて、なんにもできないよねってやってていいのか。実際は手足が縛られているんだけど、本当に長い目で見て、それでいいのかなっていう気がちょっとするんだけど、どうなのでしょう。

嶋田 産総研にしても理研にしても、コロナに対してちゃんと有効な研究をするような仕掛けというのは内部にあって、研究者がそこに参入して、自分の得意な領域で治療薬とかそういう開発を進めるといった動きはあります。そこから成果が出てくるか、出てこないかというのは、今までやっていたこと、経験やリソースからは少しシフトしてやるわけですから、どれほどうまくできるかというのは分からないですけども、そういう動きはあります。

遠藤 なるほど、やっているわけですね。

嶋田 ただ、普段から versatile な研究を推奨しておくということは重要で、コロナウイルスの研究をやっている方がいま活躍されるというようなことになると思います。

遠藤 その versatile というのはすごく大事で、僕らはミトコンドリアー筋みたいな、そういうのが偉いねって割と言われがちなんだけど、常に何かあちこちにも手を出すという姿勢を持っていて、こんなような、これがどのぐらいの国難か知らないけど、そういうときには、ちょっと発想を変えてできるぐらいの柔軟さを本当は養っておかなきゃいけないのかなと。いつもディテールのところでこう近視眼的に過ぎているなという反省はありますね。



個々の研究者が versatile であるというのと、
versatile な個々があることを担保しておくことが重要

嶋田 それもありますし、個々の研究者が versatile であるというのと、versatile な個々の研究があると思います。それを担保しておく、いろんな研究を認めるというような。これしか駄目ですとか、こういう具合の目的志向で、トップダウンでこういう研究をなさなきゃな

くて、自由な発想でもってやっていけば、そこには versatile な土壌ができて、なにかのときに対応しやすいんじゃないかというような。

遠藤 そうですね。感染症なんて、日本にもう要らないんじゃないかって、そういう見方も一部にあったもんね。

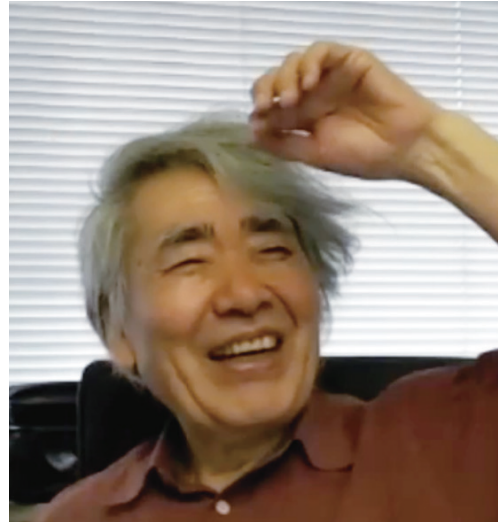
永田 僕は、遠藤さんが言ったのには反対で、こういうときにこそ何でもコロナ、コロナって流れていかない研究というのが大事だと思っています。一つしかやらないんじゃないくて、いろんな好奇心を持ってもいいんだけど、それぞれの分野で出している成果を、必要になったときに出してくる。感染症をどうかせんといかんというときには、感染症をやっている人が、今やったらこれを使えばいいんじゃないかというふうに引き出してくる、その引き出しになるということが大事だと思うんですね。今、遠藤さんがちょっと言ったように、感染症はもう日本は要らないんじゃないかというので、感染症、微生物の研究者に対する研究費はすごく少なくなってきたと思うんです。そういうところに、急にこういうところが大事だからといってトップダウンで大きな研究費を出すんじゃないくて、これは大隅さんなんかもずっと言っていることなんだけど、いろんな分野の研究に研究費が回るような体制をつくっておくことが、こういう予期せぬことが起こったときに引き出してくる知識の総量ということから言えば、すごく大事なことなんですね。ちょっとこれ、ある種、浮世離れした言い方で、なかなか認めてもらえないんだけど、僕はそういうふうに思っています。

嶋田 要するに、ある程度お金を出しているいろんな研究が育っていないと駄目だということですね。あと、こういうときに必要なのはヘッドクォーターの役割ですね。各省庁からお金が出ていて、トータルとしてはいいんだけど、結構オーバーラップしたりとかということがあります。もうちょっと整理をするというか、統制が取れたファンディングというのも重要なんじゃないかと、はたから見ていて思います。

コロナと人間関係、社会の変容

遠藤 ところで大学にいますと、いま話題になっていますよね。対面授業がなくなって、もうオンラインで授業をやっていこうという流れ。これは僕、ものすごい世の中を変えちゃっているなって。もう後戻りできないというか、10 年ぐらい先には来るようなことが一気に来ちゃっている。いいんですか、こんなことで。僕らの人間の進化って、社会性の中で文化なりそういうものが生まれてきたわけでしょう。でも、その社会性がバーチャルに、しかも中途半端なバーチャルですよ、まだまだレベルが低くて。そういうものに置き換わっていったら、僕らの何かものすごく大事なものが触まれていくような気がするんですけど、どうですか。だって、オンライン飲み会なんてやる気になる？

永田 いやあ、われわれ、やってるんだよね、3週間に1回(笑)。ただ、本当に人間関係がすごく変わってきて、僕、一方で一般投稿歌の選歌をやっていると、やっぱり人に関する興味というか、対人関係という歌がすごく増えている感じがします。こうして会うことが禁じられてしまうと、無意味に会っていた人たちがこんなに多かったのかということが非常によく分かる。それから、僕ら、遠藤さんもそうだと思うけど、1週間に1回か2回、東京にずっと行っていたわけじゃないですか。6カ月、全く東京に行かなくてもあまり問題ない、一体これまで何やったんだと思うわけ



われわれ、やってるんだよね、オンライン飲み会を3週間に1回

ね。飲みに行くのも、会社の上司だからとか、誘われて断れなかったからという形で飲みに行ったりしたことが多いんだけど、行かなくなって気持ちよくなった。でも、会えなくなったら、どうしてもこういうときだから会いたい人ができてきて、そういう人とオンライン飲み会をやる。これもまた新しい形で、つまり、人と無意識に会っていた中で、自分たちにとって大切な人間関係はどれだったんだということを、この期間、無意識にみんな考得ざるを得なくなった。この人は会わないといかんかった人、この人は全然、会う必要はなかったということを考えてくる時期だったと思う。

これからの社会を考えると、これがずっと続いて、じゃあ、会いたい人だけ会ってたらいいのかというと、これまた社会が非常にいびつになり、分断を生むことになってくる。

遠藤 そこですよ、そこ。

嶋田 会いたくない人と会わなくても本当にいいのか。そこから得るものは何かなかったのかっていうことが、ちょっと。

遠藤 つまり、今やもうネットの世界にいることがデフォルトになっちゃって。それって僕らになんか、ものすごく深遠な生理的影響を与えるんじゃないかと思っていて、バーチャルだけの接触だけやっていると、オキシトシンとかセロトニンの分泌とか変わるんじゃないかな。5年、10年とこんなことが続いたら、人間みんなおかしくなっちゃうんじゃないかって。会いたくない人とも会うこと、あるいは意味がないような人との接触ももしかしたら意味がある、みたいだね。それが社会性の何か根本じゃないですか。人間が100人単位の狩猟生活から数百人、数千人の農耕生活にいったのと同じぐらいのインパクトのあるシフトを今、しているんじゃないかという気がして、その影響はとても計り知れない。

永田 ちょっととつぴな連想かも知れないけど、昔の Current Contents⁵のことを思いました。お二人は、知ってるよね、Current Contents って。世界中で出版されている科学ジャーナルの目次だけを載せていて、週に一回送ってくる。そのジャーナルの目次を見て、自分の専門に関係する論文を調べるのだけれど、たまたま自分の分野とは関係ないけどその論文を見つけて読んでみて、すごく面白いヒントを得たってような論文の接し方があった。今はインターネットでキーワードを入れておけば自動的に向こうから送られてくる。そういう情報で若い人たちはみんな自分の分野の情報を得る。そうすると、情報の漏れはないけれども、関係のないところに対する視野が欠落してしまうという状況になってきてしまう。これからのネット社会というのは、さっき言った人との付き合い方も含めて、意味のない出会いとか、嫌な出会いというのを全部排除していくと、結局、自分の興味のあるものとししか付き合わないという、社会の分断化が進んでいく予感がすごくある。



嶋田 昔、図書館に行って、ジャーナルを見て、この論文をコピーしたいっていったときにページをめくるじゃないですか。そのとき前後のページを見て、あれ、何これって。そういう論文に結構、巡り合ってたんですよ。それでついでにこれちょっとコピーしておこうとやってことがけっこう役に立つこともあったわけで、そういうのって重要だと思うんです。必要なものだけ、キーワード検索。それも重要だけど、あれ？こういうのもあるんだ、ってような出会いがないですよ。

永田 犬も歩けば棒に当たるだよね。それが大事なんだよ。

遠藤 効率的じゃないもの、アナログ的なもの。そういうものに固執するのは大事だと思いますね。僕ら昭和世代としてはね。

もう一つ、コロナで変わったのは、感染症だからね、監視というものが正当化されちゃうんですよ。今まで個人の健康って結局、自分が好きで酒飲んでるんだからいいじゃないとかって言っていたことが、こればかりは、コロナになっちゃって自分が良ければいいじゃないって言えないんですね。そういう人は社会として許容できないので。そうすると、人の健康にまで監視が入ってきちゃうんですよ。やっぱりこれは付き合っていくしかないんですかね。テロに対する対策として監視カメラが増えているのと同じように、今度は感染症対策として個人の健康に監視が介入してくるという。これは僕、怖いとは思いますが、ど

うですかね。

嶋田 そうですね。コロナにかかったら、どういう人と会っていましたかって、全部、芋づる式に濃厚接触者探しが行われるわけで、これはすごいなと思って。誰と会っていたかというのはプライベートな情報なんだけど、感染症対策に対してそういう物言いは無力で、それを全部明かさないと駄目だという、そういうことですよね。

永田 日本は不思議がられているね。ジャパニーズ・ミラクルといって、死亡者が少ない、感染者が少ない。結局、日本人の体質というものが非常に大きくて、自粛が意味を持つ国ってあまりないんですよ、世界に。日本は自粛というのがすごく大きくて、自粛警察という言い方も今、出ている。結局、監視カメラがあって、権力がそれを監視しているから控えるというのではなくて、日本人というのは隣組同士で監視し合うという文化なんです。これ、戦前からの国民性なんですけど、戦前、戦中は隣組が一番怖かった、司法の官憲よりも。つまり、隣から見られている、人から見られているという、この視線が日本人の行動を律してきたということがあって、今回は、それがコロナで非常にうまく働いて、マスクをしていない人間にマスクをしろという。飲みに行ったら非難される。住民同士が非常に強い surveillance と control をしている。これが日本の、ジャパニーズ・ミラクルの一つの大きな要因なんですね。ただ、これはネガティブな面がすごく大きくて、こういうことでどんどん監視が進んできたら、非常に怖いことですよね。

遠藤 でも、これも長い目で見ればそういう流れだったと思うんです。10 年先とか考えれば。でも、それが1年で来ちゃったという感じで、いろんなことが一気に進んで。こっちがそれに対して、いいんだか、悪いんだか、議論する間もなくどんどん変わっているという気がして、嶋田さんのように眺めていると楽しいという見方もありますが（笑）。

嶋田 いや、本当に10年かけて変化した社会と、わずか1年で変化した社会は、内容が随分違うと思うんですよ。1年の急激な変化に関しては、絶対その反動というのがあると思うんですよね。だから、本当は変わるべきところも変わらないことも考えられるので、一体、どういう具合に落ち着くかという意味で興味深いと思っています。

若い人たちへのメッセージ

遠藤 最後に、大学というのは人を育てる、教育するというミッションがある。一方で研究所というのはちょっとそれから外れて、研究というものでプレゼンスを上げるとか、直接市民と何かやり取りするとか、教育と離れた部分もできる、そういう点がいい点だと思います。研究者と社会との関係とか、あるいは若い人に対して、こういう困難な時期、何か思ってお

られること、言いたいことがあればちょっとお願いしたいんですけど。

僕は古き良き時代の人間ですが、若い人に言うことないですか？嶋田さんは。

永田 嶋田さん、幾つ？ まだ若いよね。

嶋田 いや、もう 65 ですから。

永田 65、まだ若いな。

嶋田 すみません、まだ鼻たれ小僧で。確かに今の人は時間の配分がわれわれのときより随分、違うような気がするんですよ。だけど、やっぱり何か芯というか、そういうのは同じだから、そういうのを大切にしてやっていただけるといいかなと思います。でもまあ、われわれの時代のほうがやりやすかったかもしれないかな。



まあ、われわれの時代のほうがやりやすかったかもしれないかなあ

遠藤 お金はなかったけどね。

嶋田 お金はなかったけれども、そういう反面で、けっこう時間的にはやりやすかった。今は皆さん、せちがらくなって、非常に効率化されて追われるような環境で、自分のやりたいことをやらなきゃいけないというようなことで、大変かもしれない。でも、そこは絶対できると信じて、工夫して、新しいこと、価値のあることをやっていただければいいかと思うんですけど。

永田 僕は、こういうコロナも含めて、サイエンスの非常にベーシックなことを一般社会に共有してもらおうということはすごく大事なんだと、今回、特に思いました。一般の人にとっては、ウイルスもバクテリアも見分けがつかなくて、ウイルスは生き物だと思って怖がる。石鹸で手を洗うことを奨励されているけれど、その理由がわかって石鹸を使うのと、わからないでただ言われるからやるのとはずいぶん違うと思うんです。コロナウイルスは油でできた膜を持っているんですよ。石鹸は油を溶かす。それでウイルスが死活化する。こういうちょっとした基礎知識をどういうふうに社会と共有していくか。これは科学者の責任でもあると思っています。そういう意味で、われわれが果たしていく役割は大きい。われわれは本当に、嶋田さんも遠藤さんも僕も、サイエンスに閉じこもって一般社会に向けた発信ってほとんどしてこなかった世代。若い人がみんなそういう説明責任みたいなことで社会に対してアウトリーチすることが必要だというふうに押しつけられていくと、これはまずい、

若い人はとにかくそんなこと関係なしに研究に専念してほしいと思っています。一方、年を取ってわれわれの世代になると、そういう役割をいや応なく担っていかざるを得ないと思っています。

特に、こういうときにサイエンスというのは取っつきがたいもので、どこか本棚にしかないものだと思ってもらおうと困るんで、サイエンスというのは日常の中でこそ生きるものだというのを一般の人に分かりやすく話をしていくというのはわれわれとしての責任だろうと、この頃、そう真剣に思っています。そういう意味で、われわれ自身のこれからを規定する研究費の問題も含めて、一般社会にファンをつくらないとやっていけなくなる。つまり、例えば大隅財団⁶でもみんな寄付を募るわけだけど、僕は寄付にはすごく大きな意味があると思っています。寄付をしたら、寄付をした相手が何をしているのか知りたくなる、人情で。阪神のファンだったら、わざわざ金払って甲子園まで行って、金払って見て、喜んで帰ってくる。何の意味もないんだけど、ファンになるというのはそういうことで、お金を払ってでもそこに行ってみたい。こういうサイエンスのファンを徐々に形作っていくというのが、われわれこれからサイエンティストが自分のやりたい研究をやっていくためにも必要になってくると、真剣に思っています。

タンパク質動態研究所がその先頭に立ってくれというふうには全然、思っていないし、むしろいい研究してほしいと思っていますけれども、遠藤さんみたいな年になっている人は、そういうことが必要にもなってくるだろうな、そんなふうに思っています。

遠藤 僕は、昭和の世代の人間としては、サイエンスはあの時代は良かったって思っていますけれども、それが今、通用しないということももちろん十分、分かっています。あの時代は、僕の尊敬する田宮信雄⁷先生は、自分でヘビをちゃんと棲んでいる所まで、南太平洋に全部行って、捕まえて、毒を取って、タンパク質精製してってことをされていた。その構造を私はお手伝いしたみたいな、そういう研究が楽しくあったんですよ。だけど今はそういう楽しみ方はしにくい。でも今の時代にまた全然、違うところから面白いと思って入ってくる人はいるはずで、それは科学オタクみたいな人なのかもしれないし。そういう面白さは全然、違うところから生まれて、僕らがもうとてもああだこうだ説教できない楽しみ方はあるはずなんですよ。

だから、せめて入ってきて野垂れ死にするようなことがないような仕組みというか、インフラというか、食っていけるといふか、そういうのがあれば、あとは今の人なりの、また全然違う楽しみ方で面白いと思って入ってくる人、いると思います。科学をやっていたら食えなくなるとか、結婚できないとか、そんなふうになっちゃったら困るんで、せめてそういうことはちゃんとしてあげる。だから、大隅財団なんかもそういう試みなのかもしれないですよ。そのためには、市民への発信、市民と一緒に考えるという姿勢は大事で、共有できるものがなかったら支持してもらえないので、そういうのは大事だなと思います。タンパク質動態研も、せっかくいい3回の市民向け講演会を、やったんですけど、いまはそれをちょっ

とできない状況です。だからなにか今できる、ああいうものを考えていかなきゃ駄目ですね。永田さんは生命誌研究館でいろいろなことをやれているんですか、それともコロナでできないんですか？

永田 僕はこの4月に京産大から生命誌研究館に移ってすぐ、一番最初にやったことは、館長として休館を決めることと、館員に自宅待機を要請することでした(笑)。今は大体、元に戻ってきましたけど。さっき、一般へのサイエンティフィックな知識の共有といったのですが、社会への情報発信を積極的にやっていくというのが一つ大きなことで、遠藤さんにやれと言ったけれども、僕自身もやらざるを得ない。そんな感じです。

遠藤 今日はお忙しい中、お二人には貴重はお話をいただきありがとうございます。今後も当研究所を応援していただければと、思っています。

(2020年9月28日 zoom 会議にて)

略歴

嶋田一夫

理化学研究所・生命機能科学研究センター・生体分子動的構造研究チーム・チームリーダー。

1954年東京都出身。東京大学理学部生物化学科卒業、同大学院修士課程修了。(株)東レリサーチセンター・構造化学研究部 入社。(財)東京都臨床医学総合研究所 入所。東京大学薬学部、助手、講師、助教授、教授を経て現職。この間、産業技術総合研究所・バイオメディシナル情報研究センター・センター長、同研究顧問併任。

永田和宏

JT 生命誌研究館館長・京都産業大学名誉教授・京都大学名誉教授。1947年滋賀県出身。京都大学理学部物理学科卒業。理学博士(京都大学)。京都大学再生医科学研究所教授、京都産業大学総合生命科学部初代学部長、同タンパク質動態研究所初代所長を経て現職。朝日歌壇選者、宮中歌会始詠進歌選者を務めるなど、歌人としての活動も知られる。

遠藤斗志也

京都産業大学生命科学部教授・タンパク質動態研究所所長。1953年東京都出身。東京大学理学部生物化学科卒業、同大学院理学系研究科博士課程修了。群馬大学工業短期大学部、群馬大学工学部、名古屋大学理学部化学科、同大学院理学研究科物質理学専攻を経て現職。

註)

¹ Kenneth (Ken) Yamada

1944- 医学博士(スタンフォード大学)。NIH Distinguished Investigator and Chief。

フィブロネクチンの発見者。ダイナミックな細胞-細胞外マトリックス相互作用の研究など細胞生物学分野を牽引した。長年、Journal of Cell Biology 誌の編集者を務めている。1984-86 年まで客員准教授として永田が留学した。

² 市川康夫

1927-2000 医学博士(京都大学)。京都大学ウイルス研究所助教授の時イスラエルへ留学。同結核胸部疾患研究所教授。ノートルダム女子大学教授。白血病細胞の分化誘導療法の確立によって、高松宮妃癌研究基金学術賞受賞。

³ 宮澤辰雄

1927-1993 東京大学理学部化学科水島三一郎教授の研究室出身。元大阪大学蛋白質研究所教授、東京大学理学部生物化学科教授。赤外スペクトルのアミド吸収帯と二次構造の関係を発見。その後 NMR を用いたタンパク質の構造解析、蛋白質工学でわが国のタンパク質研究を牽引した。

⁴ Gottfried (Jeff) Schatz

1936-2015 オーストリア・グラーツ大学出身。米国 Efraim Racker 研究室を経て、スイスバーゼル大学バイオセンター教授 (1974-2000)。1964 年にミトコンドリア DNA を発見、その後ミトコンドリアへのタンパク質輸送機構の研究で、ミュンヘン大学の Walter Neupert 教授とともに分野を牽引した。

⁵ Current Contents

トムソンロイター社が自然科学，社会科学の分野別に主要学術雑誌の最新号の目次を集めて発刊していた週刊小冊子。著者とキーワードでの索引が便利だった。

⁶ 大隅財団

ノーベル生理学・医学賞受賞者 (2016) の大隅良典教授が 2018 年に設立した公益財団法人で正式名称は大隅基礎科学創成財団。基礎研究の助成，研究者と社会の連携を構築するために様々な集会などを主催。

⁷ 田宮信雄

1922-2011 東京帝国大学理学部化学科卒業。東京医科歯科大学教授を経て東北大学理学部化学第二学科教授 (1966-1988)。エラブウミヘビの神経毒タンパク質エラプトキシンの発見と研究で世界的に知られる。