

## 研究室の“原風景”

北九州市立大学、国際環境工学部、環境化学プロセス工学科

櫻井 和朗

(e-mail:sakurai@env.kitakyu-u.ac.jp)

### 【はじめに】

私が勤務する北九州市立大学の工学部は設立4年目を迎え、初めての4年生が卒業研究を始めている。大学の教員として経験の浅い私は、まさに手探り状態で学生指導をしている。そんなとき、大阪大学の藤田研究室に配属された昭和56年当時の自分を思い返してみることがある。特に、学生が何を考えているのか分からなくて困った時は、あの当時の自分が何を考えていたか、微かな記憶を頼りに思い出そうと努力する。しかし、当時の自分の思考パターンなどまったく思い出すことはできない。そのかわりに、不思議なことに、機械仕掛けの箱型メトラー天秤が石製のベンチの上に整然と並んでいる研究室、アクリルの恒温槽が並んで、カラカラと攪拌器が回っている実験室、なにやら西欧の派手なシールが張ってある教授室の扉、などが断片的に、しかし、鮮やかに蘇ってくる。藤田先生の吸っておられたパイプのバニラの甘い香りまで思い出することができる。岐阜の田舎から出てきた私にとって、研究室で触れるすべてのことが新鮮であった。何歳になってもくっきりと覚えている子供時代の風景や光景を「原風景」を言うらしい。風景どころか、最近では、あのころの先生方と全く同じ事を学生に向かって言っている自分を発見して驚くことがある。この意味で、私にとっての研究室の「原風景」はまさに、昭和50年台後半の藤田研究室であると言える。

### 【原風景】

4年生の私に卒業研究として与えられたのが、 $\beta$ -1,3-グルカンの溶液物性であった。天然のシゾフィランは通常3重螺旋の状態です菌より産出される(図1参照)。これをDMSO等の極性有機溶媒に溶解すると螺旋が解けてランダムコイル状の単鎖となる。この状態から溶媒を水に戻すと、疎水性相互作用と水素結合によって分子間の結合が生じ、部分的ではあるが3重螺旋の構造が再生される。この様に非天然の状態から天然の状態に戻すことを“Renature”と呼ぶ。私の卒業研究は、このRenatureの過程を、溶液の粘度測定をおこなって、調べることであった。毎日、ひたすらウベロード粘度計で溶液の粘度を測定して得たのが、図2のグラフである。

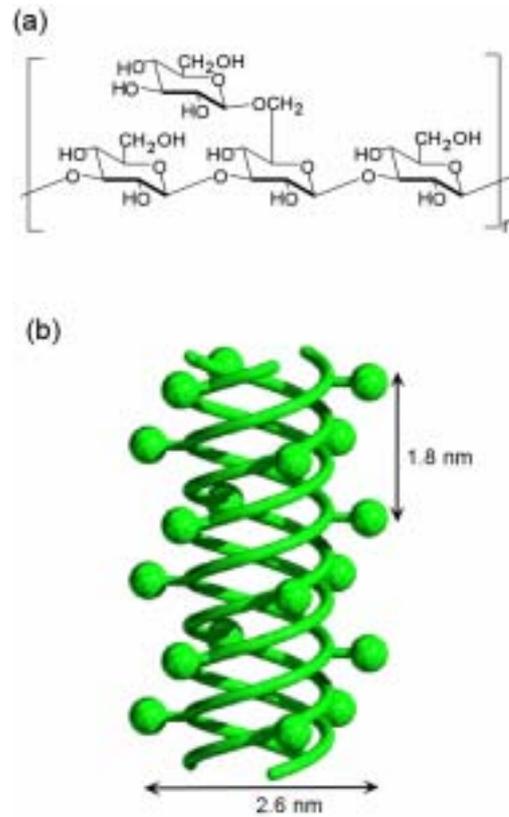


図1 シゾフィラン (SPG) の繰返し単位と3重螺旋。

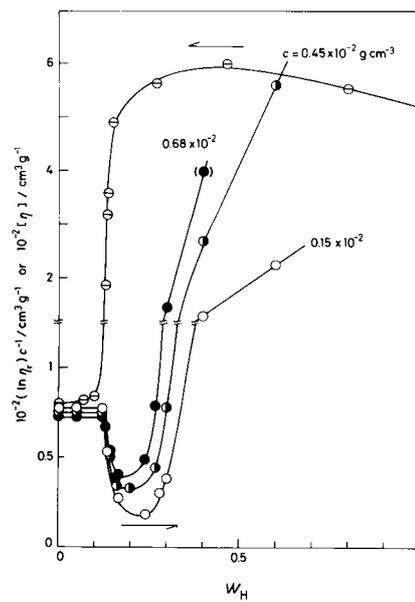


図2 3重螺旋で分子量15万のSPGの螺旋融解過程(←)と単一鎖からの再生過程

(→)。 $W_H$ はDMSO/水混合溶媒中の水の重量分率。

SPGの3重螺旋は棒状高分子であるため、極限粘度が高くなる。DMSOの組成が多くなり、3重螺旋が解離してSPGが1本鎖に解けると、形態はランダムコイル状となり、粘度は低下する。SPGがランダムコイル状で存在するDMSO溶液中の水の組成を増やしていくと(→の方向)、 $W_H=0.13$ で、粘度が急激に減少し、それより大きな $W_H$ では逆に上昇していく。濃度の高い溶液ほど、粘度が上昇する割合は大きく、これが会合によることを示している。4年生の指導教官であった則末尚志先生の指示にしたがって、図2のデータを出し終わり卒業論文を無事書き終えた。

この時の則末先生の印象は強烈であった。ウンウンと唸りながら論文を書いたり、計算をしておられる姿に大変感銘を覚えたものである。しかし、まだ教養部の気分が抜けていない4年生にも実験に対して真剣な態度を要求される。これには最初は参ったものであった。私の実験ノートに書いてはあるが、記憶にない実験データを先生が覚えておられる。超遠心機の測定中で、まだ沈降平衡に達していないのに、「分子量はナンボになった」と聞かれる。そのうちに、則末先生のスリッパの音を聞き分けられるようになり、パタパタと独特の音が近づいてくると、胃が痛くなったものである。当時、研究生で時々来ておられた梁木さんに相談すると、「俺なんか胃どころか、痔もひどくなったよ。そのうちに慣れるよ」とアドバイスなのか脅かしなのか分からない返事をされた。私が4年生で藤田研究室に入ったときは、同級生が、伊藤君、遠藤君、大橋君であり、博士課程に伴さん、修士課程に佐藤さんと露本さん、栄永先生がアメリカ留学中で、研究室の教官は藤田先生、寺本先生、則末先生の3人であった。

修士課程でも則末先生の指導を受けたが、半屈曲性の合成高分子の溶液物性を研究し、やがて大阪の某繊維会社に就職して大学を去った。本来なら、シゾフィランとの縁もこれで終わるはずであった。ところが、永久就職のつもりで入った会社の調子が1998年頃からおかしくなり、2001年には大阪の都島にあった研究所が外資系の製薬メーカーに敷地ごと売却されてしまった。失われた10年といわれたバブル後の不景気で、山内証券やヤオハンの倒産がニュースで話題になっていたが、まさか自分のいる会社にも危機がおとずれるとは予想もしていなかった。ちょうどその頃、九大の新海先生がJSTの研究員を、会社を通じて募集しておられた。会社は、絶好の口減らしのチャンスとばかり、私の派遣を即座に決めた。

#### 【シゾフィランとの再開】

九州に来てみると、勤務地は菅原道真が左遷された大宰府よりさらに都から遠い

久留米であり、正直言って、かなり落胆した。大宰府天満宮にお参りに行って、「道真さん、あんたは関西に帰れんかったかもしれへんが、私は家族と犬の待つ関西にかえるよ」誓った。しかし、人生とは不思議なもので、この新海プロジェクトへの転勤が、シゾフィランとの再会のきっかけとなる。当時は、ゲルの作る小さな粒子が話題になり始めていて、私も、20年前の自分の卒業論文を取り出し、図2のRenatureの過程に、いろいろなものを混ぜてみることにした。当時は、 $\beta$ -1,3-グルカンが作るゲル粒子の中に、疎水性のタンパクがとじこめられたら良いと思っていた。インシュリンやプロゲステロンなどを試していたが、あまり良いデータは出てこなかった。ある日、だれかの使い残しで冷蔵庫に入っていた、poly(C)を手に取り、シゾフィランと混ぜてみることにした。

複合体形成に伴う円偏光2色性スペクトルと紫外光吸収スペクトルの変化を図3に示す。ここで、poly(C)はポリシチジル酸の略称で1本鎖のホモRNAである。水溶液中のpoly(C)は、リン酸アニオンの静電反発とシトシン間の疎水的引力によって、螺旋状のコンプォメーションを取っているため、強い円偏光2色性を示す。このpoly(C)に単一鎖のシゾフィランを混合すると複合体が形成され、円偏光2色性スペクトルでは280nmのバンドが大きくなると共に、240nmに新しいピークが生まれている。また、紫外光吸収スペクトルでは顕著な淡色効果が見られる。この波長領域にはSPGは吸収を持たないこと、シトシンは特徴的な $\pi$ - $\pi^*$ 遷移を270nmあたりに持つことより、図3に示した変化は、poly(C)内のシトシン基の立体的な位置関係が変化したこと、すなわち、SPGと複合体を形成する事によってpoly(C)のコンフォメーションが変化したことを示す。ところで、ポリカチオンと核酸がイオン対形成により複合体を形成することは以前から知られている。この複合体について、図3と同様の条件で円偏光2色性スペクトルを測定すると、スペクトル強度は減少する。これは、複合体形成によってシトシン基の積み重なりが乱れ、poly(C)が乱れたコンフォメーションを取るためと説明される。図3では、ポリカチオンの系と比べて正反対の結果が観測されている。すなわち、SPGとpoly(C)からなる複合体ではシトシン基の積み重なりは保たれているか、むしろ淡色効果と円偏光2色性の増加が観測されることより、poly(C)単体に比べてより規則正しい塩基の積み重なりが起こっていると考えられる。この複合体形成現象は、シゾフィラン特有のものではなく、他の $\beta$ -1,3-グルカンであるカードラン、レンチナンでも観測され、 $\beta$ -1,3-グルカンの普遍的な特徴であることが分かっている。また、同様の複合体形成が、塩基数40以上のpoly(A)、poly(dA)やpoly(T)などの1本のホモ核酸との間でも起こる。

図4に、poly(C)の濃度を一定にしてSPGの濃度を变化させた時の波長275nmの

分子橢円率( $[\theta]_{275}$ )の変化をSPGとpoly(C)のモル濃度の比として示した。モル濃度比の低い領域では、 $[\theta]_{275}$ は直線的に上昇していくが、モル濃度比=0.6のところでは明瞭な屈曲点を示した後に $[\theta]_{275}$ の値は一定となる。この屈曲点から複合体の化学両論比が $N=0.6$ と求まる。この値は、複合体を形成する他の核酸でもほぼ同じであり、ゲル電気泳動や蛍光偏光解消度などの他の測定方法でも同じ値が得られる。この $N=0.6$ を説明するには、図4の下に示した2重螺旋ではなく、シゾフィランの $\beta$ -1,3-グルカン主鎖を構成するグルコース2分子と核酸1分子からなる3重螺旋を考える必要がある。

現在の私の中心テーマは、シゾフィランと核酸が作る複合体の基礎的な性質や核酸医薬品のデリバリーへの応用である。このテーマは、まさに、私の研究の原風景に基づく研究であると言える。

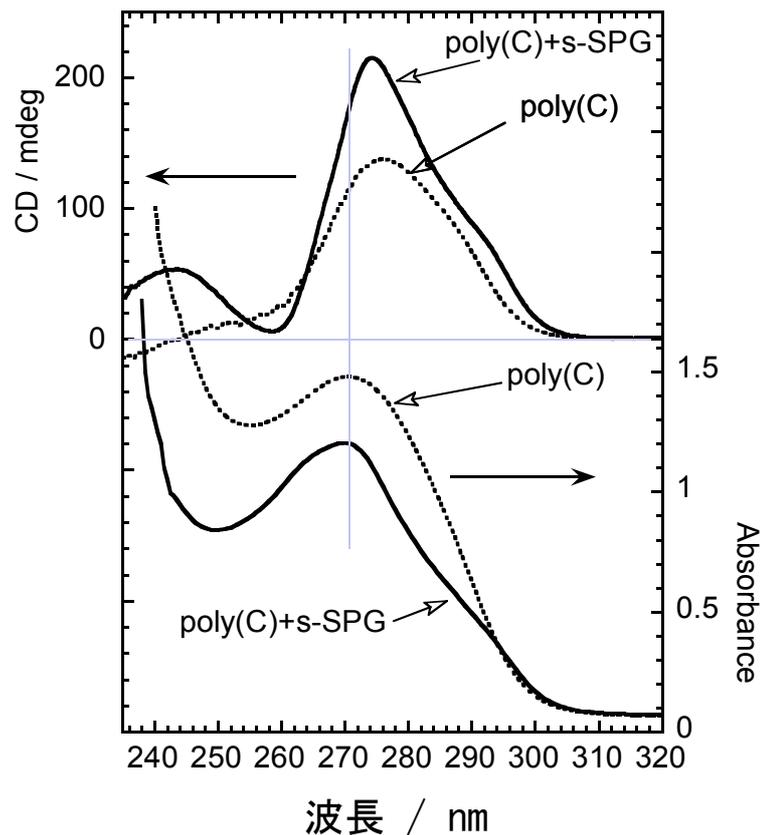


図3 複合体形成による、円偏光2色性スペクトル(上)と紫外吸収スペクトルの変化(下)。s-SPG は一本鎖のシゾフィランを指す。

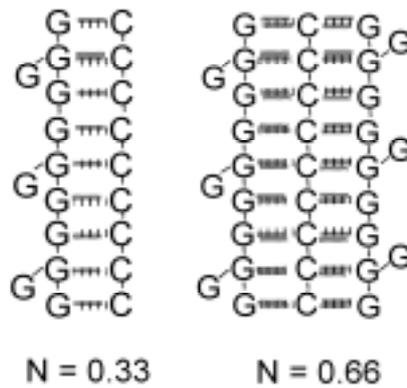
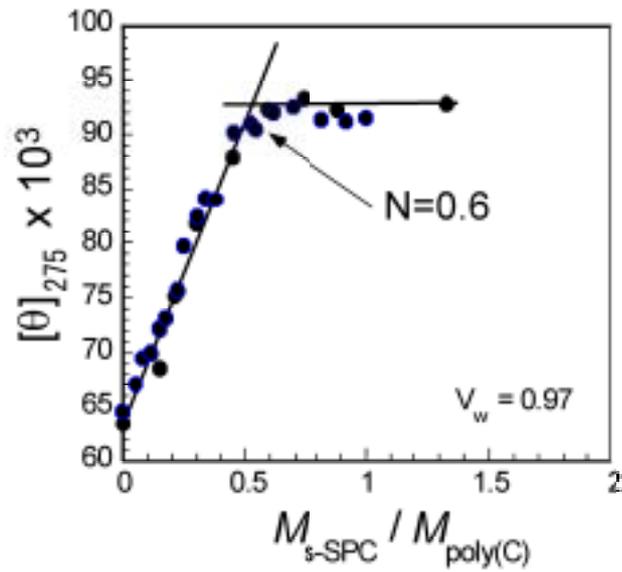


図4 poly(C)のモル濃度を一定にして、一本鎖シゾフィランの濃度を变化させた時の波長 275nm での分子楕円率の変化。複合体の組成は変曲点より、モル比=0.6±0.05と求まる。下の模式図は、2本鎖と3本鎖のモデル。Gはグルコース、Cはシチジル酸単位を表す。モル数の計算には、シゾフィランは 4 グルコースで、poly(C)は1シチジル酸でそれぞれ 1 モルとした。

### 【教える立場になって】

教授室の扉に貼ってあった派手なシールは、アメリカの大学のbumper stickerの類であることが分かってきた。藤田先生から頂いた計算が書いてある紙が、A4でもB5でもないヘンなサイズの(当時は、趣味の悪いと思えた)黄色い紙で、自分のファイルに入らないで困っていたが、それはレターサイズで、legal padと名前がついていることも知った。その様な小道具は別にして、藤田研究室で、実験に対して真剣に向かい合うことを学生に対して要求されたのは、それしか研究者や技術者としてのトレーニングはありえないからだという事を後になってから気が付いた。

私の研究室に入ってきた4年生は、自分達が今まで学んできた知識と、第1線の研究現場の間に大きな溝を感じるのだろうか、「私は研究者、技術者になれますか？」と真剣に聞いてくる時がある。そんなに真剣に詰め寄られても、私自身、答えが完全に分かっているほど立派な研究者である自信がないので内心当惑している(そんな様子はおもてに出さないが)。我々の大学には、九大や熊本大学に行きたかったが、模擬試験の成績が悪くて受験をあきらめた(若しくは、大学の中身を理解していない進路指導とやらでふりわけられた)学生が来ている。彼らの質問の裏には、研究の現場で九大の学生、さらには東大、京大、阪大の学生と互角に戦えるのですかとの根深い疑問・自信喪失が横たわっている。20年近く会社の技術開発の現場で、毎年入社してくる有名大学の卒業生と接して来た経験から言うと、技術者としての成功と大学ブランドとの間には、一定の相関はあるが、それは世間で信じられているほど強い相関ではないと考えている。4年生になって新しい世界に入り、戸惑いと自信喪失を感じている学生には、本稿で述べたのシゾフィランの話をして、「与えられたテーマに全力で取り組んでくれ、そうすれば答えが見つかる」と答えている。技術者や研究者として生きていくには、自分のテーマを考え掘り下げる力、器用さ、好奇心、実験にたいするコダワリ、論理的思考力が重要であり、入試で要求された断片的知識と解答に瞬間的にいたる運動神経は重要ではないと、卒業研究を通して気づいて欲しいと願っている。

藤田研究室のbumper stickerやlegal padは、科学の世界の共通語は英語であることを示唆していた。その後、海外出張したり、論文を英語で書くようになってから、この事実は痛切に感じている。研究室は、生きた言語としての英語に触れる最初の場面でもある。私の研究室でも、学生にできるだけ英語に触れる機会を作って行きたいと考え、私の部屋の扉には、派手なUmassのbumper stickerが貼ってある。



