

戦後の蛋白質化学研究の軌跡

故 鈴木友二先生を偲んで

加藤久雄・林 恭三

鈴木友二先生は平成9年1月4日、ご逝去されました。直前まで研究会やセミナーでお元気なお姿を拝見していた私たちにとって、誠に信じられない気持ちです。本稿を執筆するにあたり、謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

鈴木先生は、昭和12年に東京大学医学部薬学科をご卒業後、京城薬学専門学校を経て、京都帝国大学医学部薬学科（のちに京都大学薬学部）において、昭和15年から助手として、昭和18年講師、昭和20年助教授、昭和27年には教授として、初めは分析化学、ついで衛生化学および生化学の研究室で、長年にわたり研究と教育に携わってこられました。その後、昭和40年に大阪大学蛋白質研究所教授として転任され、昭和50年に退官されました。しかし、ご退官後も明治薬科大学教授として、あるいは蛋白質研究奨励会理事長としてご活躍されました。先生は、戦後の困難な時期を経て、薬学出身としての有機化学の知識を生かし、蛋白質化学の道を歩んでこられました。戦争直後の研究は、いまではとても想像できない状態であったと、折にふれ伺っています。当時はどこでもそうであったでしょうが、pHを測定しようと思えば、電極のガラス管からつくらなければならないし、電気泳動をしようと思えば、電圧安定装置からつくらなければならないという状況にあったようです。しかし、それでも次々に薬学雑誌に論文を発表されていることを思うと、当時の研究室の熱気が感じられます。このころの様子は『生化学』（第51巻，pp. 959-968, 1979）にご本人が書かれた文章からうかがい知ることができます。

鈴木先生のご業績は、表1に示すように膨大で多岐にわたっており、ここで紹介した部分のごく一部であることをまずお断りしておかななくてはなりません。へ

び毒の研究は、表2に示す多くの成分が研究の対象となっていますが、こうした研究は、大阪大学蛋白質研究所退官後も明治薬科大学生化学教室において続けられ、さらにその教室をひき継いだ高橋英喜教授により現在も続けられています。九州大学理学部の岩永貞昭教授により、また明治薬科大学の森田隆司教授により、へび毒の成分について新しい研究がなされているのも、長年にわたる鈴木研究室のへび毒の研究の影響を強く受けているといってもよいと思います。筆者（林）が、へび毒の神経毒の研究から神経細胞成長因子の研究を発展させたことも、その伝統を受け継いだものと思います。

カリクレイン-キニン系の研究は、図1に示すように、各成分を分離精製し、その性質を明らかにし、それら

表1 鈴木友二先生の業績

- (1) 生体アミン、アミノ酸の分離と代謝に関する研究 (1948~1957)
- (2) 微生物定量法に関する研究 (1959~1963)
- (3) 代謝拮抗作用を示すアミノ酸同族体とその作用機構の研究 (1952~1963)
生物活性を示す物質とその同族体の作用機構、体内変化の研究 (1954~1961)
アミノ酸とその同族体の化学的合成および生物活性に関する研究 (1958~1963)
- (4) ベンゼン核に側鎖をもつ化合物の電界還元に関する研究 (1938~1951)
- (5) 植物中の新含イオウアミノ酸とそれを含むオリゴペプチドの構造と生合成、代謝に関する研究 (1961~1970)
- (6) ポリミキシン系抗生物質の構造研究とチロシジン系抗生物質の生合成の研究 (1963~1968)
- (7) へび毒の研究 (1954~1975)
- (8) カリクレイン-キニン系の研究 (1965~1977)
- (9) 血液凝固-線溶系の研究 (1969~1976)



故 鈴木友二先生

の研究と、筆者(林) (当時 助手, その後大阪大学蛋白質研究所助手, 助教授, 岐阜薬科大学教授, 現 同名誉教授) を中心とした, ポリミキシン系抗生物質の構造研究が展開されているときでありました。本稿では、筆者(加藤)がその後携わってきたヘビ毒蛋白質の研究から、カリクレイン-キニン系の研究、さらに血液凝固系の研究へと展開された鈴木研究室の軌跡を追いながら、鈴木先生の研究者としての系譜をまとめたいと思います。前述のように、鈴木先生の歩まれた道はすでにご自身により書かれていますので、本稿は、筆者から見た研究の流れになることをあらかじめお断りさせていただきます。

■ ヘビ毒の研究からカリクレイン-キニン系の研究へ

マムシやハブあるいはコブラにヒトが噛まれたときの症状はさまざまで、血液凝固や、血圧降下、痛み、出血、組織の壊死、さらには神経毒による致死などがひき起こされます。現在では、これらの症状をひき起こす多くの因子の性質が明らかにされていますが、生体の防御機構を巧みに利用して破壊するヘビ毒の機能には驚かされます(表2)。まさにヘビ毒は、蛋白質化学

研究のひとつの宝庫といえますが、いち早くヘビ毒の生化学的研究に注目したことは、その後の展開を考えると、まさに先見の明があったといえることができます。

昭和38年当時、すでにヘビ毒の核酸分解酵素で成果があげられていましたが、ヘビ毒の蛋白質分解酵素、ホスホリパーゼ、アルギニンエステル分解酵素、出血因子など、次々に分離が試みられていました。当時ようやく手に入り始めたイオン交換セルロースを駆使して、これらの精製に多くの研究者が携わりました。血圧降下作用などの生理活性をもつペプチドであるブラディキニンのアミノ酸配列が確認されたのは1960年(昭35)であります。哺乳動物の血漿中には、その前駆体であるキニノーゲンとして存在して

の相互反応を明らかにしていったもので、昭和54年の学士院賞受賞の対象となりました。

筆者(加藤)が京都大学薬学部の鈴木研究室に入った昭和38年(1963年)ころは、岩永貞昭博士(当時 助手, その後大阪大学蛋白質研究所助手, 助教授, 九州大学理学部教授, 現 同名誉教授) を中心としたヘビ毒蛋白質

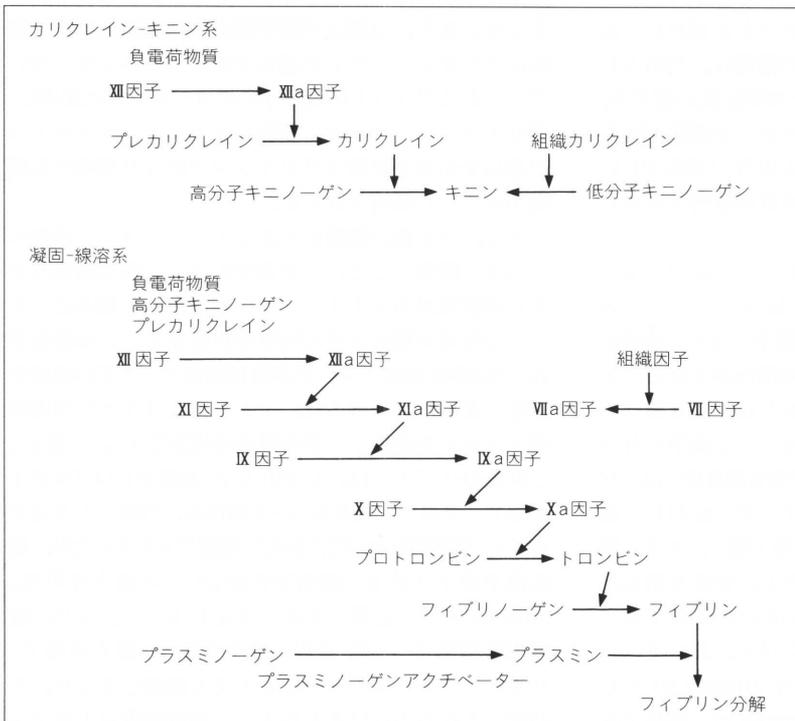


図1 カリクレイン-キニン系および血液凝固-線溶系

表 2 ヘビ毒の成分

プロテアーゼ
エンドペプチダーゼ, ペプチダーゼ, アルギニンエステル分解酵素, アリールアミダーゼ, アルカリ性ホスファターゼ, キニン遊離酵素, プロトロンビン
アクチベーター, 第 X 因子アクチベーター, トロンビン様酵素
ホスホリパーゼ
アセチルコリンエステラーゼ
核酸関連酵素
ホスホジエステラーゼ, エンドヌクレアーゼ, 5'-ヌクレオチダーゼ, ホスホモノエステラーゼ, NAD ヌクレオシダーゼ
糖関連酵素
ヒアウロニダーゼ, ヘパリナーゼ様酵素
酸化還元酵素
L-アミノ酸酸化酵素, 乳酸脱水素酵素
出血因子
血小板凝集阻止因子
凝固因子結合蛋白質
プロテイナーゼインヒビター
生理活性ペプチド
神経毒 (cobrotoxin, α -bungarotoxin)

おり、カリクレインによる限定分解により遊離することが明らかになりました(図1)。鈴木、岩永らは、キニン遊離活性をもつプロテアーゼがマムシ毒中のアルギニンエステル分解酵素のひとつであることを見だし、その精製を行なうとともに、ウシ血漿からキノーゲン(当時はブラディキノーゲンとよばれた)の精製を試みました。キノーゲンの精製は、当時としては困難をきわめ、ブラディキニンの測定法の確立や、血漿の大量分画、精製法の確立など多くの課題がありました。ようやくその精製法が昭和40年(1965年)に論文発表され、ついでその化学的性質が報告されました。

キノーゲンの精製は、外国でもいくつかのグループにより試みられていましたが、なかでもドイツの Habermann のグループとは激しい競争となり、両者から相次いでウシ血漿キノーゲンの報告がされることとなりました。さらに Habermann とは、ひき続きもう1種類のキノーゲンの存在をめぐる論争となりました。長沢滋治ら(現北海道大学薬学部教授)は、ウシ血漿からの精製に成功したキノーゲンに対し、血漿中のカリクレインのキニン遊離作用は弱く、もう1種類の、さらに高分子量のキノーゲンの存在を明らかにしました。このキノーゲンはのちに、高分子キノーゲン(HMW kininogen)とよばれ、先のキノーゲンは低分子キノーゲン(LMW kininogen)として区別されました。しかし、Habermannは、高分子キノーゲンはアーティファクトであるとして、その存

在を真っ向から否定しました。その後、高分子キノーゲンが精製され、その化学的性質が低分子キノーゲンとよく似ているが明らかに異なること、キノーゲン欠損症の発見により、その凝固異常が高分子キノーゲンによってのみ補正されることが明らかとなり、決着をみることとなりました。この高分子キノーゲンが凝固因子のひとつでもあることは、外国および本邦のいくつかのグループからキノーゲン欠損症の発見という形でなされましたが、これらの報告は後述のようにカリクレイン-キニン系の研究から血液凝固系の研究に目を向けるひとつのきっかけとなりました。

このころには、すでに京都大学薬学部から大阪大学蛋白質研究所にグループ全員が移り、研究環境も整備され、両者のキノーゲンの精製法も確立されてきました。さらに、スウェーデンの Blomback 教授のもとに留学し、フィブリノーゲンの一次構造決定に参加した岩永博士が帰国し、キノーゲンの全アミノ酸配列の決定へと向かうことになりました。昭和50年にウシ高分子キノーゲンからブラディキニンとともに遊離するヒスチジンに富むフラグメントのアミノ酸配列が決定され、やがて、キニン部分のC末端側のアミノ酸配列が決定されることとなりました。その後、全アミノ酸配列の決定は、鈴木先生が退官されたのち、岩永教授により九州大学理学部においてひき続き行なわれました。また、京都大学医学部の中西重忠教授が、最初にウシキノーゲンの遺伝子のクローニング、ついでヒトおよびラットの遺伝子のクローニングに成功し、高分子キノーゲンおよび低分子キノーゲンが1つの遺伝子から選択的スプライシングにより発現する機構がみごとに証明されました。

さて、ヘビ毒の研究からカリクレイン-キニン研究へとつなぐ研究として、ヘビ毒中のキニン作用増強ペプチドの研究があります。ブラジル産のヘビ毒中に、キニンの作用を増強させる物質が存在することが報告され、Squibb社のグループが数種類のペプチドの構造を決定しました。筆者らは、マムシ毒よりキニン作用増強ペプチドを分離し、その構造を決定しました(表2)。これらのペプチドは、いずれもN末端がピログルタミン酸で、プロリン残基を5~6個含み、当時としてはそのアミノ酸配列の決定はかなり困難でありましたが、榊原俊平博士(現蛋白質研究奨励会)らの協力を得て、合成ペプチドと比較しながら決定しました。また、故岡田幸造博士(当時金沢大学薬学部)の協力を得て、マススペクトロメトリーによっても確認しました。その後、これらのペプチドがキニン分解酵素およびアンギオテンシン変換酵素に対する阻害作用をもっている

ことが明らかとなり、Squibb社のグループは、これらのペプチドの構造をもとに、新しいアンギオテンシン変換酵素の阻害剤を開発し、現在、各社から販売されている降圧剤のもととなりました。なお、これらヘビ毒のキニン作用増強ペプチドの遺伝子は、C型ナトリウム利尿ペプチドを含む遺伝子であることが昭和薬学部の樋口成定教授らとブラジルのサンパウロ大Fernandes、プタンタン研究所のCamargoらのグループにより最近明らかにされました [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 1189-1193 (1997)]。

■ カリクレイン-キニン系の研究から血液凝固系の研究へ

先に記しましたように、高分子キノーゲンがその欠損症の発見により、血液凝固因子のひとつであることが明らかとなりました。当時はまだ、ヒト血漿由来のキノーゲンの精製法が確立しておらず、これらの欠損症の発見者のグループは、筆者らから送られた精製したウシ血漿キノーゲンを用いて、高分子キノーゲンの新しい機能が確立されました。一方、長沢らは、高分子キノーゲンからブラディキニンを遊離する酵素であるカリクレインの前駆体であるプレカリクレインをウシ血漿から精製し、その活性化が血液凝固の開始因子のひとつであるXII因子であることを実証しました。ところが、プレカリクレイン自身も、その欠損症の発見により、凝固因子のひとつであることが明らかになりました。つまり、血漿カリクレイン-キニン系を構成する高分子キノーゲン、プレカリクレイン、XII因子のすべてが内因系血液凝固系の因子であることが明らかとなりました(図1)。この研究は、のちに九州大学において岩永教授らによる内因系血液凝固の開始反応機構の研究につながることになりました。

岩永博士はBlombackの研究室から阪大蛋白質研究所へ帰国後、フィブリノーゲンの研究、さらにはXIII因子、プロトロンビンの研究と、血液凝固因子の蛋白質化学的研究を開始しました。蛋白質研究所には共同研究員制度があり、全国から研究者が蛋白質研究所にきて共同研究を行なうので大いに役立ちました。鈴木研究室にも全国から血液凝固に興味をもつ研究者が次々に集まりました。これらの研究者がその後、それぞれの研究室で血液凝固系の基礎研究を展開し、それまでは臨床研究者の研究であった血液凝固研究の発展に寄与することになりました。ちょうどこのころは、岩永博士がBlomback教授の研究室から帰国し、また藤川和雄博士(現ワシントン大教授)や筆者(加藤)らがDavie教授の研究室に留学したところで、ようやく血液凝

固のカスケード反応が蛋白質化学的に研究できるようになっていました。現在、血栓止血学会で活躍している多くの研究者が、このころ、あるいはその後、九州大学の岩永研究室で研究した経験をもっているといっても過言ではありません。

鈴木先生のご業績のもとになる発想を考えますと、先生ご自身の書かれた“私の歩んだ道”(『生化学』:前出)のなかに、次のような文章があります。「活性化反応や阻害反応が矢印だけで示されることが多い。私は、こうした矢印で示す時代は早く終わって、蛋白質のアミノ酸配列、立体構造の解明などをもとにして、蛋白質-蛋白質相互の反応を、低分子物質どうしの反応と同じように化学の言葉で語られることが多くなることを望んでいる」。

いま、まさにカリクレイン-キニン系や血液凝固系のカスケード反応に関与する因子のアミノ酸配列が明らかにされ、その立体構造、インヒビター複合体の立体構造がNature誌などで議論される時代になっています。先生の希望が実現しつつあることを思うと感銘を受けます。先生は薬学出身であることから、常に有機化学を土台とした蛋白質化学の道を歩まれたと思います。多くの先輩から鈴木先生の話伺いますと、先生は大学、企業を問わず、多くの友人を得られ、その方々はことあるごとに先生のご意見を頼りにされたとのこと。筆者(加藤)は現在、国立循環器病センター研究所において循環器疾患の基礎成因となる血栓症の発症機構を分子生物学的手法を用いて研究しています。血栓症の発症は、血漿中のフィブリン形成反応はもとより、内皮細胞などの血管壁細胞の機能が複雑に関係しています。動脈硬化の進展が、これらの機能に及ぼす効果については、まだまだ矢印の部分が多いのが実状であります。また、循環器疾患の予防という面から考えると、細胞増殖の人為的制御が必要であります。その基礎となる細胞内情報伝達機構がずいぶん明らかになったとはいえ、まだまだ矢印が多いようです。「おまえの研究は化学の言葉で語れるか」という鈴木先生のお言葉に答えることができるのは、いつのことでしょうか。

追記 鈴木友二先生は平成9年1月4日、84歳の生涯を閉じられました。本誌に今回のような企画があることを筆者(林)は編者の一人、岩永教授からお聞きしたのは先生のご葬儀の際でした。「本号の立案時には先生はとてもお元気であったので、15名の“日本の生化学研究者の系譜”のなかの一人として最初の企画どお

りに編集を進めたい」とのことでした。

周知のとおり、鈴木先生については岩永教授が執筆者として最適任ですが、「自分は本号の立案者の一人である」との理由で固辞されました。やむなく鈴木研究室および九州大学の岩永研究室で長年研究指導を受け、さらに国立循環器病センター研究所へ転出後も、鈴木先生が亡くなるまで先生の種々な書類づくりや話し相手も果たした加藤久雄部長にお願いし脱稿することができました。

研究の節目節目での先生のお考えを直接お伺いしながら記述すれば、より魅力的な内容となったと思いますが、いまはその術もありません。

先生が京都大学で教室を担当された当時、生化学は黎明期で重要な発見が次々に外国の専門誌上に賑わっていましたが、先生はいち早くそれらの最先端の情報

や技術を研究教育に積極的に取り入れられつつ、表1のような多岐にわたる研究で輝かしい多くの成果を収められました。本稿では先生の研究の中心課題で学士院賞ご受賞の対象となったキニン系の蛋白質化学とその制御に関する研究を中心にどのような理念で研究を推進されたかを記述しました。

研究室での先生は決して妥協を許さずきわめて厳しい面をもたれ、筋を通すべきところは最後まで貫き通されました。しかし厳しさの反面、未熟な門下生の将来については親身になって考えられ、各人の能力が最大限発揮できる環境づくりに温かいご助言を最後までいただきました。稿を終えるにあたり、いまは亡き先生の生前のご指導とご温情に感謝を捧げ、心よりご冥福をお祈りいたします。

公 募

金沢大学がん研究所 分子標的薬剤開発センター・腫瘍分子科学研究部門 教授 各 1 名

[分子標的薬剤開発センター]

専門分野：当センターは、がんの発生、進展などを制御する各種生体内分子標的に関する研究成果を集約し、プロジェクト研究などを展開することにより、がん治療のための分子標的薬剤の開発を目的としており、細胞生物学、分子生物学に強い素養をもつ、若い、意欲的な研究リーダーの応募を期待します。

書類提出期限：平成9年9月30日(火) 必着

[腫瘍分子科学研究部門]

専門分野：当研究所は、本年4月から3大研究部門(13研究分野)の導入および1センターに組織改革し、研究体制の弾力化と活性化の実現を目標にしており、前任教授の研究分野にこだわらず、がん研究・分子細

胞生物学の基礎分野で独創的研究を遂行され、若い、意欲的な研究リーダーの応募を期待します。

書類提出期限：平成9年10月31日(金) 必着

提出書類：履歴書(様式あり)、業績目録(様式随意)、主要論文の別刷(10編以内、後日返却)、最近5年間の研究補助金等の採択状況(様式随意)、研究内容照会先(様式あり)、研究概要および抱負(約5,000字以内、様式随意)、最終選考時に来所願うこともありえます。

提出・問合せ先：〒920 金沢市宝町13-1

金沢大学がん研究所庶務係

Tel. 076-265-2701 FAX 076-234-4527(直)

<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/ganken-homejp.html>

お知らせ

千里ライフサイエンスシンポジウム「ウイルスと発癌」

日 時：平成9年10月13日(月) 10:00~17:00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール(地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ／大阪府豊中市新千里東町1-4-2)

ウイルス発癌序論 伊藤嘉明(京大ウイルス研)
 EBウイルスとヒト癌 高田賢蔵(北大医癌研)
 子宮頸癌関連パピローマウイルス群のE6蛋白に特異的なAPC蛋白類似活性 石橋正英(阪大微研)
 HBVX蛋白質によるp53機能の阻害 小池克郎(癌研)
 C型肝炎ウイルスと肝発癌 下遠野邦忠(京大ウイルス研)
 HTLV-1による発癌機構 菅村和夫(東北大院医)
 成人T白血病の予防:HTLV-1母乳感染予防による試み 日野茂男(鳥取大医)

参加費(講演要旨集代含む)：

・ 会員(大学, 官公庁, 主催・協賛団体会員) 6,000円,
 非会員 8,000円, 学生 3,000円

定 員：200名

参加申込方法：①氏名, ②勤務先, 所属, 役職名, 所在地, 郵便, 電話, FAX番号を明記のうえ, 郵便またはFAXで下記宛申し込みください。参加費は申込み後に住友銀行千里中央支店普通預金No.128278財団法人千里ライフサイエンス振興財団口座宛お振込ください。その際, 振込者名の前にS7とご記入ください。送金確認次第, 領収書兼参加証を送付します。

申込先：〒565 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル8階

(財)千里ライフサイエンス振興財団シンポジウム係

担当: 桜井 Tel. 06-873-2001 FAX 06-873-2002