

facebook
"keiokyuri"

新版

K y u r i z u k a i

窮理図解

2017 February
no.

24

慶應義塾大学理工学部広報誌

<http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai>

English versions are also available:

<http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai/english/index.html>

慶應理工の 生命機構化学

金属イオンがタンパク質に
息吹を吹き込むメカニズム

化学科

ふるかわ よしあき

古川 良明

(准教授)



タンパク質への金属イオンの結合が私たちのいのちを支える

—生命現象を分子レベルで解明する生命機構化学—

タンパク質は金属イオンの助けを借りて、多くの生体反応を司る。SOD1 と呼ばれるタンパク質も、銅・亜鉛イオンを結合することではじめて活性酸素から細胞を守る働きをする。ところが、金属イオンを結合できない変異型の SOD1 は、異常な凝集体を形成して筋萎縮性側索硬化症の原因になると考えられている。古川良明さんは、タンパク質に金属イオンを供給する生体内プロセスに着目することで、さまざまな生命現象の解明に挑むとともに、その成果を難病の予防や治療法の開発にも生かしたいと考えている。

生命活動には欠かすことのできない金属イオン

鉄、亜鉛、銅、モリブデン、コバルト…。生体内ではさまざまな金属イオンが、タンパク質に結合することで機能を発揮している。いずれも生命の維持には欠かせないが、これほどまでにいろいろな種類の金属イオンを必要とするようになったのは、太古の地球に生じた大きな環境変化が関係していると考えられている。

「例えば、赤血球に含まれるヘモグロ빈は鉄（II）イオンをもつタンパク質です。ヘモグロ빈が酸素分子を運ぶことができるのは、鉄（II）イオンに酸素分子が結合するからです。鉄（II）イオンは生物が最初に利用した金属イオンだとされていますが、これは原始地球の海洋に最も豊富に含まれていたためだと考えられています」と説明する古川さん。金属イオンをもつタンパク質（以下、金属タンパク質）の構造や機能に興味があり研究を進めている。

光合成を行うシアノバクテリアが地球上に登場し、大気中の酸素分子の濃度が急激に上昇すると、鉄（II）イオンのほとんどが酸化され、水に溶けない酸化鉄（III）として海の底に堆積した。鉄イオンの利用が一転して制限された生物は、代わりに銅イオンなどのさまざまな金属イオンを巧みに利用することで、環境の変化に順応してきたと考えられている。

金属イオンを利用して、活性酸素から体を守る

すべてのタンパク質のうち、3割ほどが何らかの金属イオンを結合しているといわれている。なぜ、生物はこれほどまでに金属イオンを必要としているのだろうか。

「生命を維持するために、生体内ではさまざまな化学反応が行われています。それらの多くを進めているのがタンパク質です。タンパク質はアミノ酸がつながってできていますが、それだけで

は限られた化学反応しか進めることができません。しかし、そこに金属イオンが加わると、タンパク質が行うことのできる化学反応は一挙に増えるのです」。こうして金属イオンは、高度な生命現象を維持するために欠かせない役割を担うようになった。

古川さんが研究している SOD1（Cu/Zn-superoxide dismutase）という金属タンパク質は、毒性の高い活性酸素であるスーパーオキシド O_2^- を除去する酵素だ。正常に働かなければ、 O_2^- が DNA や生体膜を傷つけるため、生物は生きていくことができない。SOD1 は 2 つのサブユニットからなり、それぞれに銅・亜鉛イオンが 1 つずつ結合した構造をしている（図1）。銅イオンは O_2^- を除去する活性中心として機能し、亜鉛イオンは SOD1 の構造を安定化させる役割を持つ。不思議なことに SOD1 は、多くの金属イオンの中から銅・亜鉛イオンだけを選別して結合し、生体内で機能できるのだ。

タンパク質はどのように金属イオンを捕えるのか？

「当然ですが、生物は金属イオンをつくることができないので、食べ物から摂取しています。しかし、金属イオンによっては毒性があるため、特定の

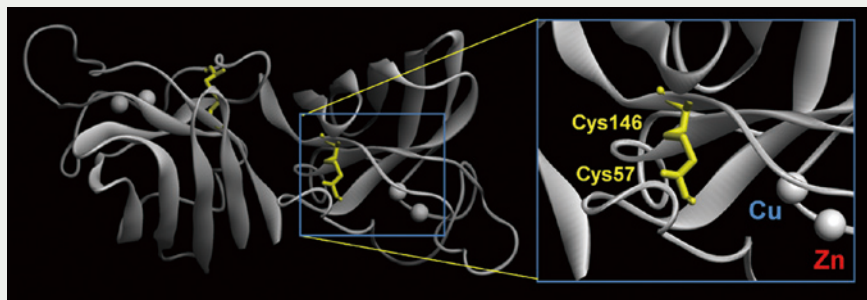


図1 SOD1 タンパク質の構造

2つのサブユニットそれぞれに、銅イオン（Cu）と亜鉛イオン（Zn）が結合する。2つのシステイン残基（Cys57、Cys146）が形成するジスルフィド結合は、Cu/Zn イオンの解離を防ぐ「フタ」のような役割を果たす。

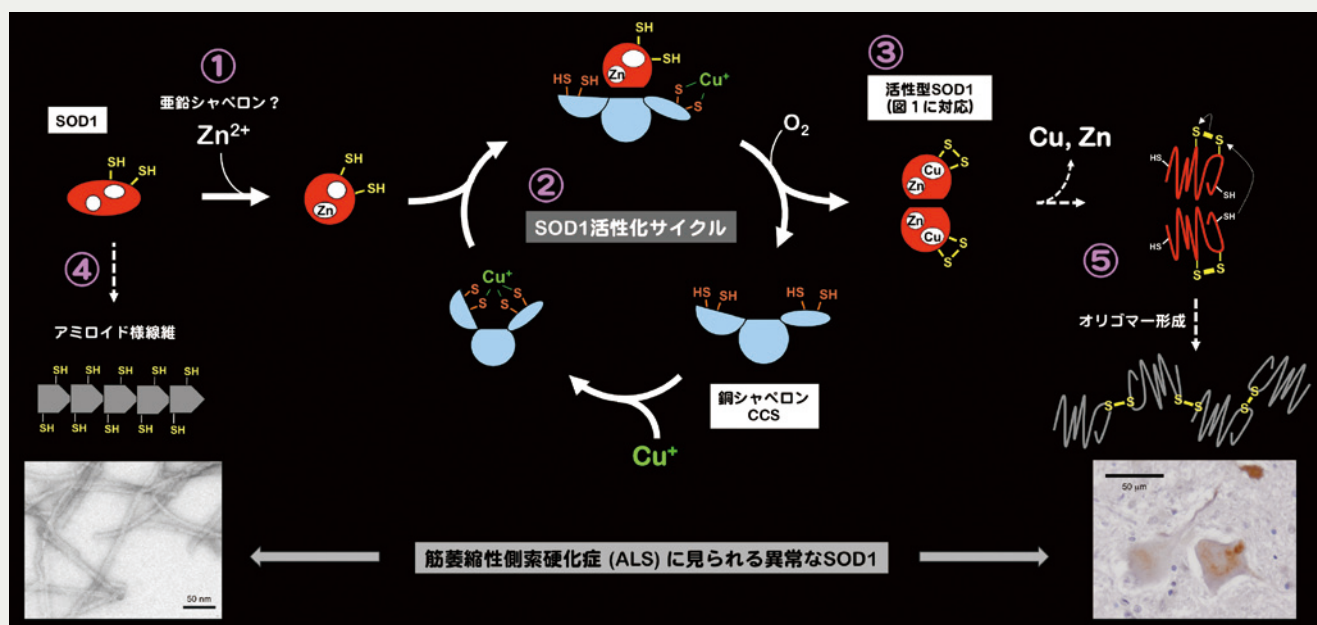


図2 古川さんが提案する SOD1 の活性化と凝集のメカニズム

① SOD1 は亜鉛イオンをまず結合し（メカニズムは不明）、②銅シャペロン CCS によって銅イオンが供給されることで、③酵素活性を有した SOD1 ができあがる。金属イオンが解離した SOD1 は、④アミロイド（写真は電子顕微鏡画像）や⑤オリゴマー（写真は ALS 患者の神経細胞。茶色がオリゴマーを示す）といった異常な構造に凝集し、ALS 発症に関与すると提案されている。

金属イオンだけを細胞の中に取り込んで、特定のタンパク質に運び込む必要があります。とても面白い現象だと思うのですが、わかっていないことが実に多い」と、金属イオンとタンパク質の関係はいまだ謎に包まれていると古川さんはいう。どうやら、細胞内ではさまざまな生体分子が金属イオンを奪い合っているようで、特定のタンパク質に金属イオンを運搬する「金属シャペロン」の存在が明らかになってきた。ジョーンズ・ホプキンス大学のクロッタ（Valeria Culotta）教授やノースウェスタン大学のオハロラン（Thomas O'Halloran）教授が1997年に初めて発見した銅シャペロンを筆頭に、鉄やニッケルイオンを運ぶシャペロンも近年には報告されている。ちなみに、おしゃれな響きの「シャペロン」はフランス語で、社交界にデビューする若い女性に礼儀作法を教える年上女性のことだそう。

SOD1には、CCSと呼ばれる銅シャペロンが銅イオンを供給する。古川さんは、SOD1がCCSから図2のようなサイクルで銅イオンを受け取ることを見だし、活性酸素の毒性から体を守ることを解き明かした。さらに、このサ

イクルがうまく機能しないと、CCSからSOD1に銅イオンが渡らず、SOD1は酵素として機能しないばかりか、正常な構造を保てなくなって、たくさんのSOD1分子が「凝集」する異常な現象が生じることも突き止めた。しかし、古川さんによると、SOD1が亜鉛イオンをどのように捕えるのかは、全く見当もつかない状態だと言う。世界初の「亜鉛シャペロン」の同定に向けた挑戦はまだ続く。

金属イオン結合の失敗は神経変性疾患を発症させる

「私が知りたいのは、タンパク質がどのように金属イオンを確保しているのかということです。その重要性は、金属イオンを結合できなかったタンパク質がいろいろな病気で観察されることに目を向けるとよくわかります」と古川さん。自分の研究はあくまでも基礎研究だと言い切るが、SOD1の凝集が筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者の一部に見られる現象だということから、その研究は医学界からも注目されている。

ALSは、全身の筋肉を支配する神経（運動ニューロン）が侵されることで、手

足を動かしたり呼吸したりするために必要な筋肉が萎縮する難病である。遺伝性ALSの多くには、SOD1をコードする遺伝子に変異が見つかっており、現在では150種類以上にものぼる変異型のSOD1が報告されている。

さらにALS患者の運動ニューロンには、変異型のSOD1が凝集している。古川さんは、SOD1への銅・亜鉛イオンの結合を制限することで、ALS患者の運動ニューロンで進行するSOD1凝集を試験管内で再現することに成功した。

「気をつけなくてはならないのは、SOD1が凝集したためにALSを発症したのか、ALSを発症したためにSOD1が凝集したのか、決着がついていないことです。ですから、SOD1の凝集を抑える物質を見つけたとしても、それがALSの治療薬になるとは言い切れません」と古川さんは慎重だ。それでも、金属イオンが制御するSOD1の活性化と凝集の詳細なメカニズムを明らかにすることが、ALSの理解につながると考えて自身の研究を発信し続けている。

金属タンパク質への古川さんの純粋な興味が難病への創薬につながる日が、近々くるかもしれない。

（取材・構成 池田亜希子）



科学を純粹に楽しむ恩師の姿に惹かれ、研究の世界に

これまでに多くのすばらしい人たちと出会い、いろいろな場所で研究をしてきた古川さん。どんなに小さなことでも、今の学生たちには「考えることの楽しさ」を忘れないで欲しいと強く願っている。また、生化学と無機化学の境界領域にある金属タンパク質の研究を続けてきた経験から、さまざまな分野に興味をもつことの大切さを感じている。

——どのような幼少期を過ごされたのですか？

小学生の頃は、学校から帰ると暗くなるまで友達と野球をする毎日で、将来は阪神タイガースの選手になると本気で思っていました。虫や生き物も好きでしたね。放課後には、空き地に行っておバツを捕まえたり、田んぼや用水路に入ってオタマジャクシやザリガニを捕ったりしていました。

学校の勉強にはあまり興味がありませんでしたが、小学校5、6年生のときに「考えることの楽しさ」に思いがけず触れることになりました。当時の担任だった後藤先生は少々風変わりな先生で、小学生の私たちに、星の明るさと距離の関係を考えさせたり、周期表をもとにして原子のいろいろな性質を教えてくださいました。また、私たちがよく外に連れ出して、実際に観察したり体験したりすることの大切さを理解させてくれました。小学生にはかなり高度な内容だったと思いますが、学問の面白さを肌で感じることができました。

——化学に興味をもたれたのはどうして？

中学・高校時代に数学オリンピックやいくつかのコンクールに挑戦して、解答ではなく解法の美しさを楽しむ世界があることを知りました。頭の良い人たちの解法はいたってシンプル。問題を速く解くのではなく、じっくり考えて美しく解く。そんな人たちに囲まれた環境が学問の楽しさを教えてくれたと思っています。ある日の化学の授業で有機電子論に触れ、その明解な考え方に魅了されたことをよく覚えています。そのようなシンプルで美しい化学をさらに深く学びたくて、大学は化学が強いといわれる京都大学を選びました。しかし、当時の京都大学

では、試験さえクリアすれば卒業できたこともあってか、授業にはあまり出席しませんでした。化学はいろいろな教科書を読んで勉強する代わりに、ラテン語やドイツ語ゼミの輪読会に参加したり、学内で開催されるセミナーを聞きにいったりと、化学以外の学問にも触れることができたのは非常によい経験になりました。多くの親友もできて学生生活を満喫していましたが、今思うと日本の化学を代表する先生方の授業を聞いておけばよかったと後悔しています。

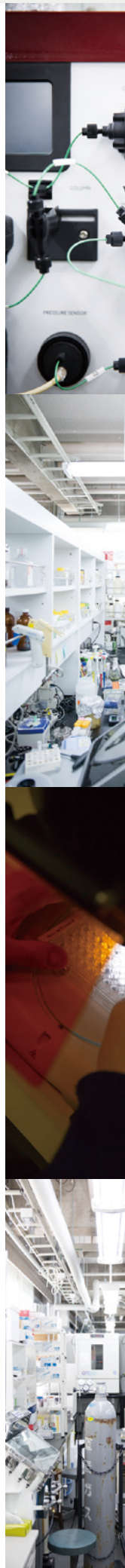
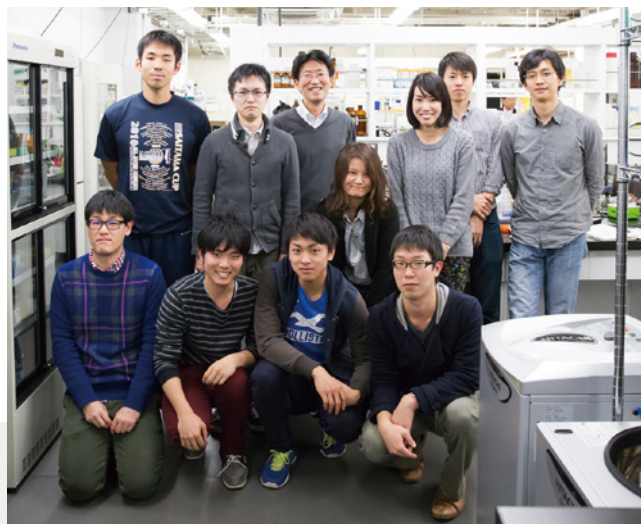
——研究の世界に入れたきっかけは？

私のアカデミックキャリアの原点は、大学4年生で配属された森島績教授の研究室です。当時から、生命現象を分子レベルで理解する生化学と、分子軌道で反応性を記述する錯体化学に興味がありました。森島研ではヘムタンパク質の構造機能相関という、タンパク質と金属錯体の境界を扱った研究をしていたので、私の両方の興味を満たしてくれました。それに加えて、研究室を見学した際にお会いした森島先生の姿は、今でも鮮明に覚えているほど強く印象に残っています。大きな椅子にゆったりと腰を掛けて、パイプをくゆらせながら、ヘモグロビンの反応性をヘムの分子軌道で熱く説明してくださったのには感激しました。

研究の難しさや辛さも経験しましたが、研究室の至る所に置かれたホワイトボードにあれこれ書きながら、先輩や後輩と議論する毎日は本当に充実していました。また、当時の助教授だった石森浩一郎先生には、学術論文に限らず、文章の書き方から研究発表の仕方まで、自分の考えを他人に伝える作法を徹底的に教え込まれ、そのおかげで今でも研究を続けることができていると感謝しています。

——大学卒業後はどのような進路を？

実験して、議論して、発表するということが夢中だったので、企業への就職は全く頭になかったですね。気がついたら博士課程3年の夏。来年からどうしようかという危機的な状況でしたが、多くの先生の勧めもあって、銅シャペロンの研究で活躍されていたノースウェスタン大学のトーマス・オハララン教授のもとに留学しました。銅シャペロンについて研究するうちに、





金属タンパク質の理解には、
科学全般の知識が必要。若い時から、
多くの学問分野に触れることが重要です。

古川 良明

Yoshiaki Furukawa

兵庫県出身。専門は生物無機化学。特に、金属タンパク質が生理・病理に果たす役割について研究を行う。2002年京都大学大学院工学研究科博士課程修了、博士（工学）。米国ノースウェスタン大学、理化学研究所脳科学総合研究センターでのポストドクを経て、2010年4月より慶應義塾大学理工学部化学科准教授（有期）。2015年4月より現職。



タンパク質と金属イオンの相互作用を明らかにできれば、いろいろな生理現象や病気の発症について理解できるかもしれないと考えるようになり、現在の研究につながっています。

「自然の摂理は常にシンプルであるべき。でも、シンプル過ぎてはよくないんだ」とアインシュタインの言葉をオハロラン教授はよく言っていました。現在は、別の研究プロジェクトでも活躍されており、斬新なアイデアを次々に生み出すその能力には全くかないません。「新しい考えを生み出すことを恐れずに楽しみなさい」とも助言され、研究をもっと楽しもうと考えようになりました。

その後、理化学研究所の貫名信行先生の研究チームに加わりました。貫名先生は、神経変性疾患の発症をタンパク質の構造変化で理解しようとされる、当時では数少ない神経内科医で、現在も基礎研究を非常に大事にされています。培養細胞やマウス・ラットといった、これまで扱ったことのない実験モデルや、高価な実験装置を自由に使わせていただき、自分の実験技術に磨きをかけることができた最も充実した時期だったかもしれません。

振り返ると、師事した全ての先生には非常に恵まれました。どの先生も科学を、そして人生を楽しんでいて、私のよい「ロールモデル」になっています。

——今の学生に望むことは？

2010年に慶應義塾大学に異動してきました。化学科の先生方が「慶應に新しい研究分野の導入を」と尽力して下さった結果、私は新しい研究室を立ち上げることができました。

慶應義塾大学は、多くの卒業生が広く社会で活躍しており、いわば日本の原動力とでも言うべき存在だと感じています。それは素晴らしいのですが、一方で、学生たちには、慶應というブランドやその人脈に頼りすぎず、個々人が各々の色を出して

欲しいとも感じています。

大学は、自分のこれからの路を見つけるための場所であって、企業に就職するための単なる通過点ではありません。私は“noblesse oblige”という言葉を森島先生から教わりました。これは「高貴なものには、それなりの責務がある」という意味です。慶應という恵まれた環境に置かれているのですから、今の学生には、自分はいったい何をすべきなのかをもっとよく考えて、プライドをもって生きて欲しいと感じています。

——研究の合間に息抜きなどはされますか？

世界の言語や文字が大好きで、今でも気になる展覧会などには家族と一緒によく足を運びます。きっかけは、中学か高校時代に読んだ井上靖の『敦煌』に出てくる「西夏文字」。どのような文字だろうとずっと不思議に思っていました。それ以来、文字を見るために世界中を旅行するのが大好きで、昔から妻を巻き込んであちこちを訪れています。

日々の息抜きは、何と言っても、小学生と幼稚園生の娘たちと遊ぶこと。見ているだけでもとにかく面白いんですよ！

◎ちょっと一言◎

学生さんから：

● 古川先生が慶應義塾大学に移られてきた2010年に、私も大学に入学しました。タンパク質のような大きな分子を扱った研究に挑戦したいと考えていたので、「これだ！」と思って金属タンパク質について研究している古川研を迷わずに選びました。今は、博士課程1年生の私を信じていただき、自由に研究させてもらっているのが心地いいです。

（取材・構成 池田亜希子）

さらに詳しい内容は
<http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai>

古川良明の 文字を探す旅

100 以上はあるとされる世界の文字。いつか完全制覇を目指して、旅に出ます。

ルクソール (エジプト)

古代文字と言えばヒエログリフ。写真はルクソールにあるラムセス3世の葬祭殿ですが、あまりのスケールの大きさに圧倒されるばかり。今でもエジプトの至る所でヒエログリフを見ることができ、文字の「強さ」を感じることができます。ヒエログリフがアルファベットの原型であること、ご存知ですか？



シカゴ (アメリカ)

シカゴ郊外のエヴァンストンという町に留学していましたが、シカゴにもよく遊びにいきました。高層ビルが建ち並ぶ町で、どのビルも個性的で美しい。ポーランド・アイルランド・イスラエルからの移民が多く、いろいろな言語が飛び交う大都会。冬は、写真にあるミシガン湖が凍ってしまうぐらいの寒さになります。



チチェン・イツァ (メキシコ)

ヒエログリフと双璧をなすのがマヤ文字。非常に複雑なデザインですが、解説書を片手に一つずつ丹念に向き合っていると、意味が分かることがあって感激します。写真は、チチェン・イツァ遺跡のククルカンピラミッド。現在は上ることは禁止されていますが、急な階段は相当な恐怖でした。



プノンペン (カンボジア)

東南アジアは文字の宝庫ですが、そのほとんどはインド最初の文字「ブラーフミー文字」が起源です。日本にも梵字として伝来し、五十音図の完成に貢献しました。それにしても東南アジアのバイタリティーはすごい！私も原付きバイクの後ろに乗せられて、カンボジアを旅しました。



新疆ウイグル自治区

漢字とアラビア文字が交わる場所。シルクロードとして異文化の交流地であったことを今でも感じることができます。最果ての地、カシュガルでは、ウイグル語の音を漢字表記した看板が町に溢れ、いわば「万葉仮名」に囲まれたような不思議な世界。タクラマカン砂漠の砂嵐も猛烈でした。



マチュピチュ (ペルー)

インカ文明は文字を持たなかったと言われていたが、紙一枚も入れることができないほど、石を精密に積み上げて建造物を作る技術はさすがの一言。峻険な山並みに、石造りのインカ遺跡が所々に見られ、まさに歴史が息づく場所です。マチュピチュ近くにあるクスコは非常に穏やかで、これまでに訪れた中で最も美しい町の一つです。



私の 本棚

My favorite books



● 白い巨塔

この長編小説に興味を示さない大学教員はいないのでは。学部が違えば事情は大きく異なるでしょうが、いろいろなことがリアルに感じられて、その世界へと一気に引き込まれます。医学界の腐敗を主人公・財前五郎を通じて追及した社会派の小説とされていますが、社会的地位への渴望と医学への純粋な熱情が彼の心の中で葛藤する描写がとても印象的です。そういえば、テレビドラマで財前を演じた唐沢寿明も格好良かったです。

● シャーロック・ホームズ

言わずと知れた推理小説。鋭い観察眼と膨大な知識で事件を解決するホームズの姿は、自然現象の謎を解明する研究者のそれと相通じるものがあります。イギリスで制作されたテレビドラマで、ホームズ役の俳優ジェレミー・ブレッドの一举手一投足すべてが抜群に格好よくて、吹き替えの露口茂の渋い声とともに、このシリーズの虜になってしまいました。ジェレミーが演じるホームズは、私が憧れる唯一の人物です。

● 眠れない一族

お堅い教科書を読むのが億劫なら、サイエンスノンフィクションは知識を得るためのよいきっかけになります。この本は、致死性家族性不眠症についてのノンフィクションで、徐々に眠ることができなくなって死に至る（想像するだけでも）恐ろしい病気です。私の研究対象であるALS（筋萎縮性側索硬化症）と同じ神経変性疾患に分類され、タンパク質の構造異常（プリオン化）が原因とされています。現在のところ、治療・予防法はありません。

● 世界のクワガタムシ

なぜか引き付けられるそのフォルム。この本を開くといつしか時間を忘れ、小さかった頃の自分に戻っています。世界には1500種類ほどのクワガタがいると言われ、その各々が独特の大顎を持っています。外見だけでなく、気性の荒さや生息環境にも大きな違いがあり、まさしく遺伝的多様性を体現する生き物と言えます。実は今でも、数種類のクワガタを家で飼育して楽しんでいます。クワガタの生態をタンパク質レベルでひもとく、そんな研究にも挑戦する予定(?)。

● 古代文字

何が書いてあるのかさっぱり分かりませんが、書き手の思いが伝わってきます。どの文字もみなデザイン性が高く、古代の人たちのセンスの良さを感じます。古代文字の解読は、使用言語の推定や音素の出現頻度などを緻密に解析する高度な科学と言えますが、4000年前に書かれた楔形文字をやつとの思いで解読したところ、「金を返せ!」という内容だったということも…。この本に載っている図版も、実はとんでもないことが書いてあったりして。

研究すること

古川 良明

私は、金属タンパク質の構造・機能を中心に、バクテリアの生態からヒト疾患の発症メカニズムまで、比較的幅の広い研究を行っていると思っています。そのため、「何の研究をしているのですか？」と聞かれたときには、相手の反応を伺いながら異なる答えをします。今回のインタビューでも、どの研究の話をするかと迷いました。でも、「なぜ研究をするのですか？」と問われれば、その答えはただ一つ、「楽しいから」です。

研究すること、皆さんはどのように考えていますか？研究は難解なものなので、分かりにくいほど素晴らしい

といった印象を持っているかも知れません。確かに、研究の内容を理解するには色々な下準備（勉強）が必要ですが、研究すること自体を難しく考える必要は全くありません。例えば、遊びの延長線上にあるのが研究であると考えてみてはどうでしょうか。

子どもの頃に鬼ごっこをして遊んだことを思い出してみてください。新しい隠れ場所を探したり、鬼から逃げるために突拍子もない方法を考えたりして楽しかったでしょう？研究活動も全く同じです。新しいものを発見したい、みんなを驚かせたい、そういった欲求が研究の原動力です。どんなに小さな発見でも、最初に発表した研究者だけが勝者となることができます。だから、世界中の研究者が虎視眈々と勝者の座を狙っています。でも鬼ごっこと同じで、皆が本気だから

こそ楽しい。

そんなに楽しいはずなのに、研究者を目指す学生が最近では少なくなったと、悲鳴にも近い声をあちこちで聞きます。その理由は色々でしょうが、インターネットや SNS の普及に伴って、研究者のネガティブな側面（不安定な雇用など）だけが流布していることは非常に残念です。ネット社会なんて言葉すらなかった私の時代には、身近にいる先輩や先生といった生身の成功例からの情報しかなかったもので、いわば「知らぬが仏」の状態です。躊躇することなく研究に没頭できました。大企業への就職ばかりを目指すのではなく、周囲の雑音は一度さておいて、実験・研究に真剣に取り組んでみませんか。何事も真剣に楽しめば人生はなんとかなります。研究という「遊び」に本気で興じるのも、意外と悪くないですよ。

理 工 学 Information

慶應理工の産官学連携体制ご紹介

理工学部では、産業界や自治体と密接な連携研究体制を構築し、研究成果の社会還元と人材育成に取り組んでいます。また、研究大学強化促進事業やスーパーグローバル大学創生支援事業により、研究体制の一層の強化を進めています。

矢上キャンパス（横浜市）

創想館



慶應義塾先端科学技術 研究センター（KLL）

【連携研究支援・人材育成】
研究成果の社会還元



デザインセンター マニファクチュアリング センター

【ものづくり研究支援】
最先端の工作機械を整備

国・自治体

民間企業

大学・研究機関

新川崎タウンキャンパス



新川崎先端研究教育 連携スクエア（K²）

【先端分野の研究教育】
産官学が連携する拠点を形成

テクノロジーセンター棟



慶應義塾イノベーション ファウンダリー（KIF）

【大型研究プロジェクト】
産業界との連携で推進

慶應—神奈川ものづくり 技術実証・評価センター

【地域企業の実用化支援】
ナノ加工装置を整備

編集後記

生物はその進化の過程で、金属イオンを金属タンパク質として利用する巧妙なしくみを獲得してきたのです。近年、ライフサイエンス研究は分子・原子レベルでの謎解きが進み、幅広い分野で人間社会を支えていくことが期待されています。慶應義塾大学も、理工学、医学、薬学の各分野での最先端の研究により、その一翼を担っていければと思います。古川先生の研究室では、たくさんの化学実験器具が並ぶ中、学生の皆さんが真剣に研究に取り組んでいる姿がとても印象的でした。

（小林健治）

新版 窮理図解

No.24 2017 February

編集 新版窮理図解編集委員会
写真 邑口京一郎
デザイン 八十島博明、石川幸彦（GRID）
編集協力 サイテック・コミュニケーションズ
発行者 青山藤詞郎
発行 慶應義塾大学理工学部
〒223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1
問い合わせ先（新版窮理図解全般）
kyurizukai@info.keio.ac.jp
問い合わせ先（産学連携）
kll-liaison@adst.keio.ac.jp
web 版 <http://www.st.keio.ac.jp/kyurizukai>
facebook <http://www.facebook.com/keiokyuri>