

研究室紹介

エール大学スタートヴァント研究室

— 生化熱力学のメッカ —

三重大・教育・化学 田中品善

エール大・化学 田村厚夫

ニューヨークからボストン方向に海岸沿いの高速道路を一時間半ほど走ると、ニューヘブーンという小さい大学町につく。ここにアイビーリーグのひとつ、エール大学がある。

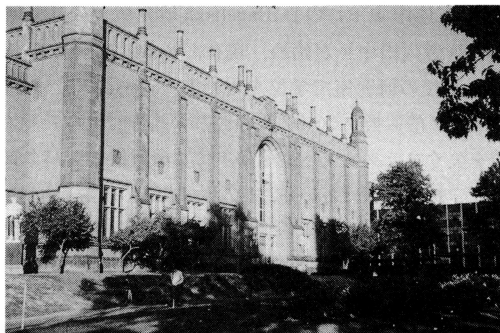
1701年の建学はアメリカで三番目に古く、またアメリカで初めて Ph. D. の学位を授与している。幅広い教養を持った、ピューリタンのよき牧師を養成するためにつくられた大学だが、現在では学生・院生約一万人が学ぶ文字通りの総合大学であり、学界のみならず政界から芸能界まで多彩な人材を出している。ちなみに昨年の大統領選挙（史上最悪と言われたが）を闘ったブッシュ、クリントンの二人はいずれもエールの出身である。

エールは熱力学と縁が深く、ギブズはエールの物理学の教授であったし、またオンサーガーは化学の教授であった。それぞれ平衡系、非平衡系の熱力学の基礎を築いている。

エール大学化学教室名誉教授、米国科学アカデミー会員、Julian M. Sturtevant（スタートヴァント）先生は1908年生まれで今年八十四歳。名誉教授という肩書きといい、そのお歳といい、研究からは引退した名誉職の先生という印象をいだきがちだが、先生は現在でも大学に研究室を構え、四人のポスドクの指導の他、試薬調製に始まり、実験はもちろんのこと、装置の修理や改造に至るまでご自分の手でなさっている現役の実験家である。

同研究室は永年に互って生化学反応や生体物質の熱力学の分野で、測定装置の開発と解析理論の双方において先駆的・指導的な役割を果たし続けてきており、熱測定のメッカの一つと言うべきところである。

測定法に関する文献のいくつか（例えば文献^{1)~3)}）は、一般報文の他、『物理化学』の教科書にもしばしば引用される基本文献となっている。著名な教科書である『ムーア物理化学』は文献2を「熱量測定の実験



エール大学化学教室スターリング・ラボラトリー。

1864年に建てられた。建物正面には、種々の元素記号のプレートや、著名な化学者の名を刻んだプレートがはめ込まれている。右手奥に見えている建物はギブズ・ラボラトリーで、分子生物物理・生化学教室（Molecular Biophysics and Biochemistry；略称 MB & B）や天文学教室などが入っている。写真では右端の樹の右側に隠れているが、スターリング棟の斜め向かいには、13階建てのクライン・バイオロジー・タワーがあり、MB & B ほか、生物学系の研究室が入っている。リボザイムの発見で89年のノーベル化学賞を受賞したアルトマン教授もこのタワーの住人。

操作を一般に最もよく説明している」とものと評している。

また、タンパク質の熱変性に伴う比熱の増加やエントロピー変化には、疎水性アミノ酸が水に露出することの他に、分子内振動に基づく自由度の変化が大きな寄与をすることを示した1977年の論文⁴⁾は現在でも頻繁に引用される基礎的文献である。

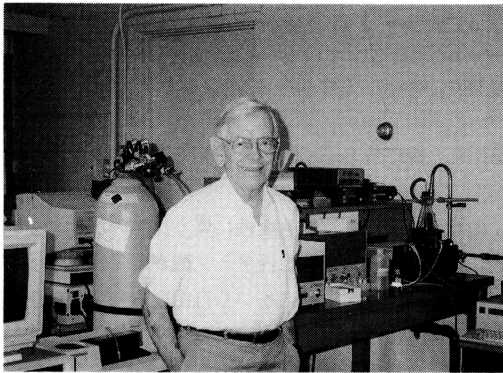
現在の同研究室の主な研究課題のひとつは、タンパク質の構造を安定化する因子の熱力学的解析である。アミノ酸置換タンパク質の熱変性反応を、断熱型示差走査熱量計（DSC）⁵⁾を用いて精密測定し、変性の熱力学量に対するアミノ酸置換の効果を調べるいくつかのプロジェクトが進められている。

ファージの入りプレッサーのN末端ドメインの熱変性におけるアミノ酸置換の影響を明らかにした研究⁶⁾を初めとして、最近ではT4ファージのリゾチームや黄色ブドウ球菌のヌクレアーゼについての系統的な研究が進められている。

リゾチームについては、オレゴン州立大学のB. Matthew 研究室のバックアップを得て、北村進一（現在、京都府立大学）が His96→Arg 変異型タンパク質の熱測定に取り組んだのを嚆矢として、Thr157を系統置換した系などを含め、何人かのポスドクの手を経て現在 J. Ladbury（ロンドン大学出身）が続いている。またヌクレアーゼは、エール大学分子生物物理・生化

学教室 (MB & B) の D. Engelman 研究室との共同研究で筆者 (田中) が始め、現在、Texas A & M の N. Pace 教授の研究室で学位を得た J. Thomson が、通常のアミノ酸置換タンパク質の他、十残基前後のアミノ酸を欠くフラグメントやそのアミノ酸置換タンパク質に測定対象を広げている。(なお、本誌の総説、『タンパク質の熱変性に対するアミノ酸置換の効果——リゾチームとヌクレアーゼを例に——』⁷⁾と、そこに引用されている文献を参照されたい。)

また筆者 (田村) は、ストレプトマイセス属のズブチリシンインヒビター (SSI) について20種以上のアミノ酸置換タンパク質を調製し、それらの測定と解析に取り組んでいる。また SSI は特異な低温変性構造をとることを見だしており^{8),9)}、この点についての研究も進展している。



最近のスタートヴァント先生。

画面後ろ右に見えているものが、ブリバロフの設計になるソビエト製の DSC, DASM-4。左に見えている窒素ボンベは DSC のセル加圧用。左端のパソコンは、米マイクロカル社の DSC, MC-2 のデータ収集・処理用のパソコン。

アミノ酸置換タンパク質以外の系としては、韓国釜山女子大学教授の S-J. Bae が、変性温度を90度付近に持つ E. coli のトリプトファン・リプレッサーや、分子量7,000程度の小型タンパク質性阻害物質を対象として；またスタートヴァント先生が、シトクロム b を対象とした DSC 測定を行っている。

DSC 測定はタンパク質の安定性を熱力学的に評価できる唯一の方法であり、分子論的解釈も DSC 測定の結果を説明する方向で議論される。しかし、先生ご自身は DSC 測定の結果の分子論的議論に対してはきわめて慎重で、「見てきたようなこと」を簡単に論文に書くことはなさない。菌がゆい思いをすることもないではないが、「確かな実験事実だけをありのまま

に」という哲学の表れであろう。

同研究室のもう一つの熱測定装置は、J. Brandts の設計になる等温滴定熱量計 (ITC) であり、これによってタンパク質とリガンドの結合反応などのエンタルピー変化を直接高感度で測定することができ、同時に結合定数、結合部位の数を求めることができる。

ITC を用いた例として、P. Connelly が MB & B の F. Richards 研究室との共同研究で、リボヌクレアーゼ A の S タンパク質と S ペプチドの結合熱を測定した研究¹⁰⁾がある。S ペプチドの Met13 を種々の大きさの疎水性アミノ酸に置換し、タンパク質の構造安定性における疎水性効果を評価している。

スタートヴァント先生ご自身についても少し紹介しよう。先生はコロンビア大学を十九歳で卒業後、ユール大学化学教室で、グルコースの変旋光の熱測定で学位を取られ、すぐ教壇に立たれた。二十三歳の時のこと。飛び級を重ねられたので、講義を聞く学生には年長者も多く、教師としての‘威厳’をつけるために口髭を生やされたとのことだ。

冒頭にも書いたが、何と言っても驚くべきは、今に至るまで現役の実験化学者である、ということだろう。現在では週に一日、実験をされる程度だが、筆者 (田中) がポスドクとして滞在していた数年前は、測定装置の使用予約表にまず先生が予約を書き入れられ、それを待ってから数人のポスドクが予約を書き入れるのが常だった。一番いいところを予約されるので、ポスドクは週末を予約せざるを得ないこともしばしばだった。

正式には二十年ほど前に退職をされているので、講義もなさないし大学院生も持たれないが、他は現役教授と同様に、あるいは「雑用」のない分それ以上に研究に打ち込んでおられ、現在でも年に数報の論文を出しておられる。出世のためでも生き残りのためでもなく、ゆうゆうと純粹に研究を楽しんでおられる姿は、研究者としての理想像の一つかもしれない。

先生も競争から自由だし、競争しあう院生もいないためか、良くも悪くも(?)研究室の雰囲気はなごやかだ。毎日午後四時のお茶の時間に出ることがポスドクの最低限の義務だ、という噂もあった。そのお茶の時間に研究についての相談をすることも多いが、楽しいおしゃべりに花が咲くこともしばしば。「シアトルで夏休みをとって、庭の芝刈りをしていたら、正装した Hans Neurath 夫妻がやってきた。私の誕生日を一日間違えていたのだ。正装の Neurath 夫妻と、芝刈りの服装の私たち夫婦とで楽しい日をすごした」と

か、先生の奥さんのエリザベスは、オンサーガーの奥さんとバドミントンのペアを組んでいた、というような話を聞くのは、どうということはないのだが、やはり楽しい。エリザベスが、「かの」オンサーガーを Lars と親しげに、懐かしげに呼ぶのを聞くと、なにやらこちらまで大科学者と親しくなったような気がしてくる。

この研究室へ日本から留学した研究者も多く、筆者らは京都大学名誉教授の廣海啓太郎先生、大阪府立大学教授の高橋克忠先生の‘系譜’を引いている。こういう先生についての昔話を聞くのもお茶の時間である。

昨年、ユタで開かれた IUPAC の学会では、筆者（田村）は前述の SSI の低温変性に関する発表を行ったが、先生は招待講演をなさった。その招待講演で、ジョークが聴衆に受けなかったことを、講演後しきりに悔しがっておられた。こういう若々しい精神構造は、高温ならぬ高齢と共に変性するのが常（？）なのだろうが、先生のそれはどうも特異な構造のようだ。

熱測定に従事している世界中の研究者の半数ほどは何らかの形で指導を受けている有名な先生だ、ということに訪ねていくと、ごく気さくな人物だし、実験室の設備や環境など、日本の平均的なそれと較べても遜色があるほどで拍子抜けする。しかしそのうち、この特異な先生を眺めることができるのがこの研究室の特権の一つであることがわかってくる。

エール大学のあるニューヘーブンも、治安が悪いと

いう問題をかかえてはいるが、新緑の五月、紅葉の十月の美しさはたとえようがない。この町で、八十四歳の現在もなお、「かくしゃくとして」という言葉が不似合いなほど自然に実験を続けておられる先生を眺めながら研究生活を送るのも、他では得られない貴重な体験である。

文 献

- 1) Sturtevant J. M. (1959) in *Physical Methods of Organic Chemistry* (Weissberger, Ed.) 3rd. ed. Vol. I, Part 1, pp 523-654, Interscience, New York
- 2) Sturtevant J. M. (1962) in *Experimental Thermochemistry* (Skinner, H. A., Ed.) Vol II, pp 427-442, Interscience, New York)
- 3) Sturtevant J. M. (1971) 'Calorimetry', in *Techniques of Chemistry* (Weissberger, Rossiter, Ed.) Vol. V. p347 Wiley-Interscience, New York
- 4) Sturtevant J. M. (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 2236-2240
- 5) Sturtevant J. M. (1987) *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **38**, 463-488
- 6) Hecht, M. H., Sturtevant J. M.; and Sauer R. T. (1984) *Proc. Natul. Acad. Sci USA*, **81**, 5685-5689
- 7) 田中晶善, 北村進一 (1992) *生物物理*, **32**, 110-115
- 8) Tamura, A. et al. (1991) *Biochemistry*, **30**, 11307-11313
- 9) Tamura, A. et al. (1991) *ibid.*, **30**, 11313-11320
- 10) Connelly P. R. et al., (1990) *ibid.*, **29**, 6108-6144

【 編 集 後 記 】

生物物理学のメインストリームから離れて仕事をしていると、学問に対する姿勢の違いのようなものを感じておもしろく思うことがある。たとえば、私が関係している医学系の分野では、同じ生命現象の探求であっても、人の持つ機能の理解というように「人の」という点に力点が置かれている。どちらが正しいということはないが、「生物は（基本的には）分子レベルで理解できるはずだ（だから動物種にはそれほどこだわらない）」という考え方とはかなりの隔たりがある。興味深いことは、このような分野にいて雑誌「生物物理」を愛読している研究者に巡りあうことである。それだけ「生物物理」が、その内容において、問口の広い雑誌であるということなのであろう。それにしても、実際に編集に携わることになると、それだけに大変だということをしみじみ感じている。 (M. T.)

—編集実行委員会—

委員長 赤坂 一之(神戸大・理・化学)	副委員長 小南 思郎(広島大・総合科学部)
秋吉 一成(京大・工・高分子)	上平 初穂(生命工学工業技術研・生体物質)
臼倉 治郎(名大・医・解剖学)	川岸 郁朗(名大・理・分子生物)
北村 進一(京都府大・農・農芸化学)	河野 憲二(阪大・細胞生体工学センター)
田中 勲(北大・理・高分子)	谷藤 学(福井大・工・情報工学)
中尾 光之(東北大・工・情報工学)	深田 吉孝(東大・教養学部・基礎科学第一)
三木 邦夫(東工大・資源化学研)	吉村 哲郎(徳島大・酵素科学研究センター)

(五十音順)

複写をされる方に

本誌(書)に掲載された著作物を複写したい方は、著作権者から複写権の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。

学協会著作権協議会内日本複写権センター支部

〒107 東京都港区赤坂9-6-42-704

Phone 03-3475-4621/5618

Fax 03-3403-1738

Notice about photocopying

In the U. S. A., authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by [copyright owner's name], provided that designated fees are paid directly to Copyright Clearance Center. For those organizations that have been granted a photocopy license by CCC a separate system of payment has been arranged.

Copyright Clearance Center

27 Congress St.

Salem, MA 01944

Phone (508) 744-3350

Fax (508) 741-2318

お 知 ら せ

本学会の業務は下記のようにになりました。

1. 正会員(学生会員を含む)の入会,退会,会費納入,住所変更などの手続き,会誌発送
〒113 東京都文京区本駒込5-16-9
学会センタービル
学会センター C21
日本生物物理学会事務局
電話 03-5814-5810 FAX 03-5814-5820
2. 機関会員及び賛助会員に関する一切の業務,学会誌のバックナンバーの販売業務
〒606 京都市左京区田中門前町87
吉岡書店内 日本生物物理学会
電話 075-781-4747 FAX 075-701-9075
3. 会誌の広告・研究室紹介
〒101 東京都千代田区神田神保町3-2-3
ニッソービル内 (株)エーイー企画
電話 03-3230-2744 FAX 03-3230-2479
4. 学会ニュース欄の原稿,(無料及び有料)その他学会の運営に関すること。
〒560 豊中市待兼山町1-1
大阪大学基礎工学部生物工学科
日本生物物理学会 会長室
電話 06-844-0943
FAX 06-843-9354
5. 学会誌への原稿の投稿
本誌投稿規定参照のこと

© 1993

生 物 物 理 JUNE 1993

Vol.33 No.3 (通巻 187号)

1993年5月25日号発行

編 集 行

日本生物物理学会 制作 吉 岡 書 店

吉岡書店内

京都市左京区田中門前町87

TEL 075(791)7002

FAX 075(701)9075

(昭和堂印刷所・池田製本)