

## 第1回 市民講座の実施報告

大隅基礎科学創成財団は2019年3月2日(土)午後2時、千葉大学を会場に第1回の市民講座を開きました(右の写真参照)。基礎科学が文化の一つとして広く市民の皆様に愛され、理解され、その研究内容を知ることが楽しみとされてほしいというのが市民講座のねらいです。

今回の市民講座は、「生物の不思議:『最小の分子モーター』と『母性遺伝』の仕組み」というテーマで開催され、徳久剛史千葉大学学長による来賓あいさつ



大隅良典理事長による講演

「半世紀の研究を振り返って基礎科学について思うこと」、

村田武士千葉大学大学院教授(理学研究院化学研究部門)による講演

「生体分子モーターの仕組みを追い求めて四半世紀」、

佐藤美由紀群馬大学准教授(生体調節研究所生体膜機能分野)による講演

「ミトコンドリア遺伝子がお母さんから受け継がれる仕組み」

と続き、午後4時半まで講師の方々の熱のこもった講演と活発な質疑応答が展開されました。

### 1. 徳久剛史千葉大学学長の来賓あいさつ

徳久学長は、第1回市民講座の会場として千葉大学を当財団が選んだことに対して謝辞を述べた後、ご自身も基礎医学の研究者として現東京大学教授の水島昇氏と共同でオートファジー関連遺伝子を破壊したマウスを作り、その新生児は生まれてから半日ほどで死んでしまうことを発見した研究について話されました。文化としての基礎科学を広め、基礎研究のおもしろさを一般の市民の方々に分かってもらいたい、という大隅理事長の願いに共感し、実現するよう祈りますという言葉であいさつを締めくくりました



### 2. 大隅理事長の講演

(1) **科学とは何か** 講演の冒頭で、大隅理事長は、科学とは、人類が蓄積してきた知の総体であり、知的好奇心に基づく活動であること、科学は技術のための基礎ではなく、相互に大きく依存する関係であることを力説し、科学の定義を述べました。

(2) **タンパク質とは何か** 次に自分の生い立ち、研究者としての経歴について簡単に触れた後、タンパク質とは何かを解説しました。タンパク質という言葉を目にすると一般的には栄養として



の蛋白質を思い浮かべる人が多いですが、タンパク質はあらゆる生命機能に関わる分子です。遺伝子 (DNA) に書かれた情報がまず RNA に転写され、次に RNA 上の情報がアミノ酸の並び方を決め、それに従ってタンパク質が合成されます。

特筆すべきことに、大隅理事長がオートファジーの研究を始めた頃、世の中ではこのようなタンパク質の合成ばかりが注目されており、タンパク質の分解は全く注目されていませんでした。大隅理事長は実例を挙げつつタンパク質の分解の重要性を示し、タンパク質の合成と分解の平衡の上に生命は維持されていると説明しました。

**(3) オートファジーの仕組み解明への道** 大隅理事長がオートファジー研究で世界をリードできた理由は少なくとも2つあります。1つ目は、オートファジーを顕微鏡を使って目視できる酵母を実験生物に選んだこと、2つ目は酵母の遺伝学的長所を活かして、オートファジーをできない突然変異株群 (*atg* 変異株群) を多数単離したことです。これらの単離は研究者として独立した研究室を持った東京大学教養学部で行いました。その後、研究環境により恵まれた基礎生物学研究所に異動して、これらの変異株の変異遺伝子を特定し、そのはたらきを明らかにしました。この解明がノーベル生理学・医学賞に直接繋がりました。

**(4) 現代社会への警鐘と対応** 大隅理事長は自分のオートファジー研究を振り返って、小さな発見が契機となって徐々に大きく展開したと述べて、自分の場合はその基礎研究を進める過程で応用を意識する必要はなかったと述懐し、今の科学者が置かれている社会的状況との違いを強調しつつ述べました。同時に、若者が自然に接する機会が少ないこと、若者の研究者マインドが低下していることを指摘し、若者の基礎科学への参入奨励および研究者と社会との関わりの改善とを目指して大隅基礎科学創成財団を設立した動機を簡潔に述べて講演を閉じました。

### 3. 村田武士先生の講演

村田先生は、幼少期から最先端研究者として活躍中の現在までの人生を科学研究とを絡めて、ユーモアにあふれるタッチで講演されました。

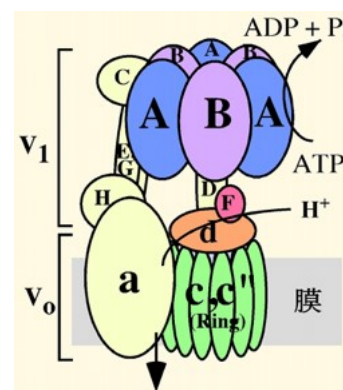
受験に失敗し、自宅浪人後に東京生活に憧れて東京理科大学基礎工学部に入学したものの北海道は長万部で学生生活を送るはめになったと述べ、笑いを誘いました。2年生となりやっと東京に近い野田市に住めるようになり、3年生になって高校教師になると決め、教職課程の単位を取るために留年した時に「生物」という教科を本格的に勉強し始め、タンパク質化学の面白さに心を奪われたそうです。

そして卒業研究を行う研究室としてタンパク質を研究している山登一郎教授の研究室を選びました。この山登教授との出会いが、すなわちこの日の講演の主題である生体分子モーターの一種、V型ATPアーゼとの出会いだったとのことでした。以下は研究の概略です。



V型 ATPアーゼは、液胞 (valuole) などの細胞内小器官の膜あるいは細胞膜に存在し、ATP のエネルギーを使って細胞質側から細胞内小器官の内側あるいは細胞外に  $H^+$  (水素イオン) を運び出す酵素です。 $H^+$ が溜まれば酸性となります。V型 ATPアーゼのはたらきにより、液胞の内側が酸性に保たれ、細菌がアルカリ性の環境でも生きていけます。

V型 ATPアーゼは右の図 (村田研ホームページより) に示すように、何種類ものタンパク質分子の複合体です。村田先生はこの複合体の立体構造の解明を目指しました。立体構造が分かれば  $H^+$ 輸送の仕組みが分かるからです。特に興味深いのは、c と c'からできているリング状の構造 (右図の緑色の部分) が言わばロータリー・リングのごとく回転することです。この回転を利用して V型 ATPアーゼは  $H^+$ を輸送します。



村田先生は、哺乳類の V型 ATPアーゼによく似た腸内連鎖球菌の V型 ATPアーゼを用いた研究について話しました。この酵素は  $H^+$ の代わりに  $Na^+$ を輸送します。村田先生はこの V型 ATPアーゼのロータリー・リングの構造を X線結晶構造解析法という方法で明らかにしました。さらに、V型 ATPアーゼの阻害剤として知られている DCCD という抗菌剤が、この酵素のどこに結合するかも明らかにしました。

この基礎研究のおかげで、V型 ATPアーゼの  $H^+$ 輸送の分子メカニズムが分かっただけでなく、腸内連鎖球菌の生育を阻害する薬剤の開発に応用できたと説明しました。すなわち、一般的に抗菌剤を見つけるためには多くの時間と労力を要しますが、村田先生は DCCD の結合部位を明らかにしましたので、その部位にあった化合物を作り出せば、高い確率で有効な抗菌剤を開発できる訳です。村田先生はこの手法を用いて、同類の V型 ATPアーゼが関与するがん化、多剤耐性菌の出現、骨粗鬆症などに効果のある薬剤の開発について展望を語り講演を閉じました。全体として科学講演としても科学者ヒストリーとしても上質な講演でした。

#### 4. 佐藤美由紀先生の講演

冒頭で、大学院生時代の指導教官として出会った安楽泰宏・東京大学教授 (当時) から「あなたの研究の哲学は何ですか」と問われ「生物の成り立ちを調べることです」と答えたというエピソードを紹介しました。佐藤先生は約 20 年前には酵母を使って細胞内タンパク質の膜輸送の仕組みを研究していましたが、15 年ほど前に多細胞生物のモデル生物



である線虫 (*Caenorhabditis elegans*) を使った研究に切り替え、引き続き膜輸送の研究を進めています。その過程で、今日のテーマであるミトコンドリアの母性遺伝の仕組みを突き止めたのは、セレンディピティー (想定外の価値ある発見) の賜物であったと述べました。

佐藤先生は、講演の初めの頃、ミトコンドリアは生体エネルギーである ATP を作る細胞内発電所のようなものであり大変重要な細胞内小器官であること、ミトコンドリアは大昔に真核生物ができる際に取り込まれた細菌であること、そのためミトコンドリアの中には細菌由来の DNA が入っていることなどを解説しました。

しかし、興味深いことに、受精の際に父方の生殖細胞（精子）に含まれるミトコンドリアは、線虫やヒトの場合、卵子に入った後に選択的に分解されてしまうのだと述べました。この時、卵子由来のミトコンドリアは分解されません。

どのような仕組みでこのような不思議なことが起きるのでしょうか。

佐藤先生はこの疑問を解く手がかりを、タンパク質分解に関わる分子の受精卵の中での奇妙な分布に気づいたことから得ることができたと述べました。すなわち、その分子が受精卵の一極にかたまって見えたのです。これが、この章の冒頭で述べたセレンディピティーです。この手がかりから、佐藤先生は精子由来のミトコンドリアはオートファジーにより分解されることを突き止めました。

この発見は、大隅理事長によってその仕組みが明らかにされたオートファジーが、単に細胞の栄養飢餓によって誘発されるだけでなく、細胞内への異物侵入に対する対応においても重要な役割をしていることの良い例証の一つと言えます。

佐藤先生は、話をさらに進め、なぜミトコンドリアは母からのものだけが受精卵に残る必要があるのかと疑問を投げかけました。そして、それへの回答のヒントとなるマウスでの実験を紹介しました。

この実験の前提として、ミトコンドリアが母親だけから受精卵に引き継がれるということは、母由来のミトコンドリア DNA 群だけが受精卵に引き継がれることを意味します。これに着目し、(1)A 系統のミトコンドリア DNA 群だけを持つマウス、(2)B 系統のミトコンドリア DNA 群だけを持つマウス、(3)A 系統と B 系統のミトコンドリア DNA 群を半々に持つマウスのグループを作り、代謝活性測定と迷路を使った物覚え実験を行いました。

その結果、(3)グループのマウスは、(1)および(2)グループのマウスよりも、代謝活性が低く、物覚えが悪いという結果が報告されているそうです。(1)グループと(2)グループの差は見られませんでした。このことは、子どもにとってミトコンドリア DNA が均一の方が生存に有利だということを示唆しますが、今後この生物学的意義も含め、母性遺伝の仕組みを突き止めていきたいと述べて講演を結びました。

佐藤先生の講演は、線虫 (*C. elegans*) を使った研究の紹介だけあって、エレガントでした。

## 5. 参加者との対話

参加者からは活発な質問があり、演者が丁寧に答えました。閉会後も長時間会場に残って熱心に質問をする方の姿が見られ、科学に強い関心を持っていることが良くわかりました。

超一流の研究者の人となりを感じながら難解な科学のテーマを伝えることができる機会は、市民にとってもとても意義があると考えます。

開催に当たって中心となって進めてくださった千葉大学大学院理学研究科の松浦彰教授、本市民講座を後援してくださった千葉大学、千葉県教育委員会、および千葉市教育委員会にお礼を申し上げます。

本市民講座終了後に基礎科学支援のために募った募金には多くの方が応じてくださいました。ここに感謝いたします。

(文責：大隅基礎科学創成財団 理事 飯田秀利)