



ケミカル・バイオテクノロジー
教授 菅 裕明
Chemical Biology and Biotechnology
Professor SUGA, Hiroaki

リボザイム、クオラムセンシング “切磋琢磨”で異端から先端へ切り拓く

インタビュー：助手 村上 裕

—私は菅さんから、よく研究に対するフィロソフィーについて聞かされるんですよ。フィロソフィーを語らないと、研究の内容に入りにくいので、まずそこから聞かせてもらいたいですけど。

私のフィロソフィーは、できる限り異端をすること。異端になって多くの人の意識が到達した時に、それは先端に変わる。しかし、異端のことを見つけて進んで行くのは難しい。やってる本人たちが自分たちは異端で、それがいずれ先端になるんだっていう意識を確実にもっていないと、なかなか異端を続けられないでしょうね。当然、世界の中で異端を考える人は必ずいる。その人たちが負けないように先端まで持って行ってしまわなければいけない。それが我々のミッションっていうか、そういうところからスタートしてますね。

—そこから始めて、今までどういった研究を進めてこられたんですか？

私は大学院の修士までは日本、その後アメリカへ行ったんです。アメリカへ行った一番の大きな理由は、当時、化学をやってバイオロジーをやる、もしくは生化学に足をつっ込む人は日本にはほとんどいなかった。私がアメリカ行ったのは89年なんですけど、だいたい85、6年からそういう人たちがたくさん出て、95年半ばにはもうアメリカの一つのトレンドになってしまった。今だったら日本でもできないことはないと思うんですけど。その頃には、違う領域のものを融合して新しいものを作ろうと、意識的にやってる人は当時の日本には少なかった。

—当時は、化学と生物っていうのは完全に分かれていましたよね。

80年代はそれが日本のやり方だったから。で、アメリカに行ってまず最初には触媒抗体。抗体を使って酵素を作るっていう仕事を始めました。MITで私が師事した正宗悟先生は有機化学主体の研究者だったのですが、バイオさらにはサイエンス一般に関して、非常にアグレッシブな考えを持っていらっしゃる先生で、彼からかなり多くの科学哲学を学びましたね。とにかく新しいことをやってみないとだめだと。ただ、その先生は産学連携みたいなことは全く興味なくて、本当に自分がやりたいこと、興味があることをやって、それが新しいことであれば満足っていう先生で

したね。本当に、科学者という名にふさわしい先生でした。残念ながら、昨年他界されてしまいましたが、彼の意志を継いで私自身は研究をしているつもりです。

—その後、博士研究員に？

ハーバード大学の医学部、マサチューセッツ総合病院っていうところにボスドクで行きました。そこで師事したショースタック先生は、専門が生物学ながらもケミストリーのことが結構好きだったっていうところが、私と彼との接点ですかね。独立してから9年目になるんですが、そこで勉強したことが、現在でも私の研究のメインテーマになってる。それが触媒RNAです。触媒抗体から今度は触媒RNAへ、要するに抗体から今度は核酸に移って、核酸で人工酵素を作ろうっていう手法に変わった。そういう意味からは、私の興味は一貫しているかもしれませんが。そのショースタック先生は当時、化学の人にはほとんど知られていませんでしたが、バイオ系の人たちの中では非常に有名で、ノーベル賞受賞候補としてしばしば名前が挙がっていた研究者のひとりです。私より10歳しか変わらないのに非常に多くの優れた仕事をすでに行っていて、すごく頭の切れる先生でした。領域を自由にどんどん移っていくタイプの人だったので、その辺はすごく影響を受けました。

触媒RNAを創製することは、 生命の起源への探求

—では、具体的にRNAの触媒の進化について、実際に菅さんがどのようにこのテーマを立ち上げ、展開したかについて聞かせてください。

博士研究員をやった後に今度はニューヨーク州立大学のバッファローで、アカデミックのポストを取って研究室を持ちました。プロジェクトのアイディアは、ショースタック研の博士研究員の時に持っていたものです。ボスドク時には、自分の目標としたことが実現できなかった、それをどうしても実現に漕ぎ着けたかった。

触媒 RNA、つまりリボザイムを人工的に作る。その中でもリボザイムがアミノ酸を認識して、トランスファー RNA (tRNA) のアミノアシル化、つまりエステル結合でアミノ酸と RNA をつなげる、そういう触媒を発見したい。もともと私の RNA 触媒の創製への本来の化学的興味は、生命の起源に由来しているところがあって、生命の起源をある意味で実験的に探求しようという一つの試みだったわけです。

で、何でアミノ酸かというと、私の興味は「RNA ワールド」から「RNA とタンパク質ワールド」が生まれる過程の橋渡しをするものにあった。それがアミノアシル化反応という、RNA がおそらくアミノ酸に初めて会ったプロセスにおいて、触媒できる酵素を見つけたかった。さらに、非天然のアミノ酸をトランスファー RNA にくっつける触媒に展開してこういう技術的な応用への考えもあって、このトピックを選びました。

独立した研究室をスタートして、最初の 2 年くらいは研究室も小さく非常に苦労したんですが、トランスファー RNA にアミノアシル化をするリボザイムを進化させたという実験結果を、世界に先駆けて、2000 年に「Nature Structural Biology」という雑誌に報告しました。翌年、同じ触媒機能を持ちますが、よりシンプルなメカニズムを持つ新しいリボザイムを進化させて「The EMBO Journal」¹ に発表。その翌年にまた、違うコンセプトでもう一つリボザイムを単離して、それは「Nature Biotechnology」² に。独立してから 3 年連続でメジャーなところに発表して、その領域で名前を売り出すことになりました。

進化という意味では目的のリボザイムが完成に近づいてきていたのですが、このリボザイムを技術的に展開したいと思っていたところに、今の助手をやってくれる村上君が、アメリカの私の研究室にポスドクで来てくれて、一気に技術的な応用面を展開できました。それを東大でさらに展開しようということで、まさに今、異端の仕事をやっていると自分では思ってるんですけど、私と村上君、さらに研究室の皆さんと一緒に頑張ってるということです。

また、昨年 (2003 年)、「Nature Structural Biology」に発表した酸化還元機能を持つリボザイムのアイデアをさらに発展させたりリボザイムの創製にも挑んでいます。

細菌がもつシステムの面白さ ——クオラムセンシング

あともう一つ、応用を主目的にした研究の一つ持っています。それは RNA や触媒は全然関係なくて、グラム陰性菌の細胞間コミュニケーションを阻害する薬を発見しようという仕事です。そのコミュニケーションを科学用語ではクオラムセンシングというのですが、病原性細菌、たとえば院内感染の原因菌のひとつである緑膿菌は、人間に感染しても最初は悪いことをせずに静かに増え続けて、高細胞密度に到達した時に初めて毒素と放出して、宿主つまり人間を攻撃する。細菌にとってクオラムセンシングは、人間の免疫システムから逃れるために、進化の過程で得た遺伝子発現制御メカニズムなのです。一方、感染される人間から見れば、クオラムセンシングは攻撃のタイミングを計るために細菌の持っているやっかいなシステムというわけです。96 年ぐらいからアメリカで火が付き、ちょうど私がポストを取る寸前に、そういう報告がありました。さらに、それがいろんな病原性に関連していることが、99 年ぐらいから広く認知されるようになりました。私の研究室では、98 年からこの仕事を始めて、02 年ぐらいからようやく結果が出だし、03 年、「Chemistry & Biology」³ の 1 月号と 6 月号に 2 報続けざまに報告しました。このプロジェクトは、帰国して以来産学連携という形で、ある企業と一緒に共同研究を始めています。これから、薬剤として開発することを最終目標にすえて、産学連携をしながら研究室で展開していかうと思っています。

——菅さんは、クオラムセンシングを技術的な応用、つまり薬を作るという目的からこの研究を始めたのではなく、純粋に、このシステムは面白

ていうことで始めたんですね。

結果的に薬を発見するのを最終目標にしているわけですが、この研究を始めたきっかけは、細菌の細胞間にそういうシステムがあることに対して私自身、純粋に科学的面白さを感じたからです。化学者としてその領域に飛びついたのは、世界で早い方だったと思うんですよね。そういう意味でも、まず異端的に始めて、それで今は先端になれたかなと。

切磋琢磨 ——ピアレビュー (Peer-review) による学問の向上

——アメリカでの激しい競争の中でやってきて、今、日本に戻ってきたというのは？

実は、研究を推進するという意味では、私は日本に帰る必要はなかったんですね。アメリカで十分な研究費をもって、私がいた大学の中でもそれなりの自分のステータスは作り上げていたし。それがある意味投げうって帰国したのは、日本で人材育成をやりたいという強い希望がまず一つありました。それと、もうアメリカで十分やったという気持ちもあったんで、日本に帰って新しい研究室を立ち上げて、新たなチャレンジをするのもいいかなとも思いました。私はスーツケース一つでアメリカに行って、スーツケース一つで日本に帰ってきました。かっこいい言い方をすれば、新たなチャレンジを求めて、帰国したって感じですかね。

あと、もう一つの理由は、日本のシステム改革に非常に興味を持ってることです。私自身アメリカのシステムにどっぷりと浸かってみて思ったことは、必ずしもアメリカのものが全部いいとは思いませんが、比較的にみると日本の大学システム、さらに競争的資金の審査システムは、アメリカより遙かに遅れていると思う。日米のシステムの違いをきっちり日本の研究者にわかって欲しいと思って、最近本を出版しました。題名は「切磋琢磨するアメリカの科学者たち」(2004/10/20 発売、共立出版)⁴。

切磋琢磨というのは競争しながら磨くことで、アメリカのアカデミアのシステムはまさにそれ。基本はピアレビュー。同業者、同僚たちによる審査で、いい意味での競争をしながら自分たちのサイエンスのボトムアップをしていく。今の日本は、この切磋琢磨が弱いんじゃないかと思えますね。審査システムを切磋琢磨型にしないと、いつまで経っても日本はアメリカの後追いしかできないと私は危惧しています。

また、日本では「科学技術」という言葉を良く耳にしますが、「技術」が主体になってしまっている。本当は科学と科学技術でないといけませんが、英語で言う時にはサイエンスとテクノロジーを分けても、日本語になると「科学技術」になってしまい、あたかも技術が主体のようになってしまう。つまり、技術開発をすることばかりに研究の意識が向かっている。しかし、「科学」をやってないとボトムアップはできないということを、しっかり伝えたかった。科学と科学技術の 2 つをバランス良くやっていくことが、真の人材育成にもつながり、科学技術立国としての日本が実現するはずなんですよ。

——テクノロジーの部分は、評価もしやすいですね。

テクノロジーだと、技術が確立できたかという一元的なことで判断できますからね。それに対して、サイエンスは普遍的な疑問を解決するために研究戦略を立てているかといったような善し悪し的な判断になるので、それをどう評価するか、そこが一番難しい。やはり、サイエンスは、ピアレビューに基づいて切磋琢磨するシステムがない限り評価できないんですよ。アメリカにいる間に NIH (National Institutes of Health 国立衛生研究所)⁵ の審査に数回参加しましたが、実にこのピアレビューが徹底されています。その顕著な違いは、たとえば申請書に対しての批判が非常に建設的で、採用・不採用の科学的根拠をしっかりと申請者に与えている。

それを基に、申請者は再び研究計画を練り直す。これこそ切磋琢磨ですよ。こういったピアレビューが徹底している、もしくはできるようなシステムを日本も持たなければならぬ。

私の書いた「切磋琢磨」本は、日本を批判するためじゃなく、アメリカのシステムを詳細に、わかりやすく、さらにシステム全体で機能していることを説明するために書いたんです。アメリカのシステムを熟知した上で、日本の土壌に合った独自のシステムをつくっていかねばならない。そこで、最後の一章だけは、自分なりの提言をしています。しかし、これはあくまで私が考えた提言であって、それが絶対に正しい案だとは私自身思ってません。むしろ、それをもとにみんなが議論してくれればそれでいいと思っています。

——改革はやはり若手から、ですかね。

そうですね。若手の人に審査員の立場で研究計画書の審査を経験してもらって、彼らに切磋琢磨っていうのはどういうことか、またいかに重要かっていうことをわからせていかないと。早い時期に若い人に切磋琢磨させて、で、その切磋琢磨する形で彼らがどんどん上に上がっていった時に、もう切磋琢磨が普通というシステムに、徐々に改革されていかねばならないでしょうね。

——管研内では、切磋琢磨してますよね。

学生には一度テーマを与えれば、あとはこっちからアイデアを投げかけて学生自身に考えさせるやり方で、研究を進行させています。メンバーはまだ6人ぐらいしかいないんですが、それぞれみんな違うテーマなんです。実は、大きく見ると一緒に、あるところに向かっていっている。だから、誰かが成功すると、その成功をものしながら別のプロジェクトもうまくいき出す。もちろん、自分のことは自分でやらなくちゃいけない。でも全体的に見るとつながってるから、お互いに切磋琢磨できるような環境になっています。ミーティングでは、学生が受け身ではなく、前へ前へと出る気持ちでやってる。研究室内では切磋琢磨してると思いますね。

来年度になったらメンバーが倍になりますが、来年のメンバーも現時点でグループミーティングに積極的に参加してくれている。彼らが入って来た時点ですぐに、管研究室の雰囲気そのまま発展させてくれるっていうような状況にもっていかうと、今、頑張ってる場所ですね。徐々に研究の環境も人材も整ってきて、これからやりたいこといっぱいというところで

——企業との連携は、どういうふうに進んでいますか？

もともと、私がこれをやりたいって言ったプロジェクトに、ある企業が興味をもってくれた。最終的にはプロダクトにしたいと私自身思ってますが、企業側はそれだけを目指して欲しいという押しつけがましいところはなく、非常に健全な産学連携になっていると思っています。素晴らしいパートナーに恵まれて、今、一緒にやらせてもらっているところです。

これから東大・先端研ばかりでなく、日本のサイエンスや産業など、いろいろ幅広く貢献していきたいと思っています。

(2004年10月19日)

*1 The EMBO Journal:
<http://embojournal.npgjournals.com/>

*2 Nature Biotechnology:
<http://www.nature.com/nbt/>

*3 Chemistry & Biology:
<http://www.sciencedirect.com/science/journal/10745521>

*4 切磋琢磨するアメリカの科学者たち, 共立出版(2004):
http://www.kyoritsu-pub.co.jp/shinkan/shin0410_07.html

*5 NIH (National Institutes of Health 国立衛生研究所):
<http://www.nih.gov/>

発表論文

36. K. Ramaswamy, H. Saito, H. Murakami, K. Shiba, H. Suga* (2004) "Designer ribozymes: Programming tRNA specificity into Flexizyme" , *J. Am. Chem. Soc.* 126, 11454-11455.
35. S. Tsukiji, S. Pattnaik, H. Suga* (2004) "Reduction of an aldehyde by a NADH/Zn²⁺-dependent redox active ribozyme" , *J. Am. Chem. Soc.* 126, 5044-5045.
34. S. Tsukiji, K. Ramaswamy, H. Suga* (2004) "Ribozymes that use redox cofactors" , *J. Pure Appl. Chem.* 76, 1525_1536.
33. H. Suga* and K. M. Smith (2003) "Molecular mechanisms of bacterial quorum sensing as a new drug target" , *Cur. Opinion Chem. Biol.* 7, 589-591.
32. D. Hodgson, H. Suga* (2003) "Mechanistic studies on acyl transferase ribozymes and beyond" , *Biopolymers* 10, 1077-1084.
31. H. Murakami, D. Kourouklis, H. Suga* (2003) "Using a solid-phase ribozyme aminoacylation system to reprogram the genetic code" , *Chem. Biol.* 10, 1077-1084.
30. S. Tsukiji, S. Pattnaik, H. Suga* (2003) "An alcohol dehydrogenase ribozyme" , *Nature Struct. Biol.* 10, 713-717.
29. H. Murakami H. Saito, H. Suga* (2003) "A versatile tRNA aminoacylation catalyst based on RNA" , *Chem. Biol.* 10, 655-662.
28. K. Smith, Y. Bu, H. Suga* (2003) "Library screening for synthetic agonists and antagonists of a *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer" , *Chem. Biol.* 10, 563-571.
27. K. Smith, Y. Bu, H. Suga* (2003) "Induction and inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing by synthetic autoinducer analogs", *Chem. Biol.* 10, 81-89.

著書

切磋琢磨するアメリカの科学者たち
—米国アカデミアと競争的資金の申請・審査の全貌—
(ISBN4-320-05620-5)
菅 裕明 著
A5, 176頁, 1800円

略歴

- 1994年2月
米国マサチューセッツ工科大学化学科卒業、Ph.D.
- 1994年9月
米国マサチューセッツ総合病院、ハーバード大学医学部、博士研究員
- 1997年9月
米国ニューヨーク州立バッファロー大学、化学科助教授
- 2002年9月
米国ニューヨーク州立バッファロー大学、化学科準教授 (テニユア)
- 2003年4月
東京大学先端科学技術研究センター、助教授
- 2005年1月
東京大学先端科学技術研究センター、教授

関連情報

菅 研究室
<http://www.acsu.buffalo.edu/~hsuga/>

東大先端研
<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/>