

生化学の研究から
コンタクトレンズメーカーへ

— 保住先生がこれまでどのような研究をされてきたのか、ご経歴と合わせ、お聞かせいただけますでしょうか。

保住 大学は千葉大学理学部へ行き、そこで生化学を学びました。研究室では受精時の精子形態変化がどのように起こっているのかというテーマで研究していました。

大学卒業後は大学院へ進みましたが、他の大学でも研究をしてみたいと思い、北海道大学へ進みました。北海道大学を選んだ理由のひとつは単純に北海道に住んでみたいと思ったことと、もうひとつは受精時のDNA構造をコントロールするタンパク質の研究に取り組んでみたいと思ったからです。

指導してくださった先生はDNAの研究とともにペプチドも扱っていました。そういった環境の中で私は、タンパク質の研究を行っていました。

そして大学院在学中に、それまでアメリカのNIH（米国国立保健衛生研究所）やカナダの国立研究所などで研究をしてこられた野水基義先生（現東京薬科大学薬学部教授「科学の峰々」5月号・6月号でご登壇）が研究室に赴任してこられました。野水先生からは海外での経験など、いろいろなお話を聞くことができました。

— 当時、取り組んでいたDNAの研究とはどのようなものか、簡単にご説明いただけますか。

保住 精子の中のDNAはプロタミンと呼ばれる特殊なタンパク質と強く結合することで固く凝集しています。それには理由があり、精子がオスの体から出たとき、精子のDNAはダメージを受けずにメスの卵子に到達する必要があります。そのため精子のDNAは体の細胞にあるDNAと比べるとギュッと固まった構造を形成しているのです。その際、DNAの情報を読むという機能は失われた状態になっています。

しかし、精子が卵子と結合して受精が完了すると、精

子のDNAの情報を読むためにヒストンと呼ばれる異なるタンパク質と結合し、比較的ゆるい構造に変化します。私は、DNAと結合するタンパク質がプロタミンからヒストンへと置換されるメカニズムがどのように起こっているのかを研究していました。私の研究対象としていた卵子のタンパク質は、DNAの凝集構造が変わるときに使われるのです。

その研究のために卵子のタンパク質を集める必要があるのですが、これがかなり大変な作業でした。タンパク質はアフリカツメガエルから採取します。夜の8時過ぎくらいに、50匹ぐらいのカエルの背中に黄体形成ホルモンを注射し、次の日、さすようにカエルを絞ってお腹の中にある卵を1日かけて集めます。それだけ時間をかけて集めても50～100ミリリットルほどにしかなりません。しかもそれを精製し、タンパク質を採取すると、最終的に残るのはわずか数ミリグラムという量でした。

そういった研究を5年続けた後、コンタクトレンズメーカーのメニコンに就職が決まり、大学院卒業後はそこで働いていました。

— メニコンではどのような研究に取り組まれていたのでしょうか。また、どういったきっかけでアメリカに渡ったのでしょうか。

保住 メニコンに入社して取り組んだのは、コンタクトレンズ洗浄液の開発でした。新製品の開発に携わることができたのは非常にラッキーだったと思います。コンタクトレンズの洗浄液には、「洗浄・すすぎ・消毒・保存」という4要素があるのですが、十分な洗浄力と殺菌力をもちながら、目の細胞に対しては優しい、という難しいハードルをクリアすることに大変苦労しました。

その仕事に就いて3年ほど経ち、新製品の原型が形になりつつあったころ、会社から海外生産拠点の技術開発の立ち上げに携わってほしいかと声がかかりました。このまま企業にいて生産現場に関わっていくか、それとも会社を辞め基礎研究の道に進むか、迷いました。

そこで、海外などでの経験も豊富な大学院でお世話になった野水先生に相談したところ、「どうしても海外で基礎研究をしたいなら紹介できないこともない」と言ってくれました。悩んだ末、会社を辞め、アメリカのNIH

科学の萌芽02

東京薬科大学薬学部
病態生化学教室 講師

保住 建太郎 先生



保住 建太郎 先生のプロフィール

〈経歴〉

- 1990年 愛知県立時習館高等学校卒業
- 1994年 千葉大学理学部卒業
- 1996年 北海道大学大学院地球環境科学研究科博士前期課程修了
- 1999年 北海道大学大学院地球環境科学研究科博士後期課程修了
- 1999年 (株)メニコン研究員
- 2002年 米国国立保健衛生研究所、国立歯学顎顔面研究所、細胞発生生物学部門博士研究員 (Visiting Fellow)
- 2007年 東京薬科大学薬学部 助教
- 2012年 東京薬科大学薬学部 講師

〈専門分野〉

生化学・細胞生物学・ペプチド科学・バイオマテリアル・高分子材料

〈学会〉

日本結合組織学会・日本ペプチド学会・高分子学会・米国細胞生物学会・米国マトリックス学会

〈賞〉

- 2010年 日本ペプチド学会奨励賞
- 2013年 日本結合組織学会大高賞



生殖細胞の研究から
細胞外マトリックスの研究へ

「科学の萌芽」とは

各分野で活躍する次世代の科学技術の担い手にご登壇いただき、成功までの軌跡や知られざるエピソードなど、サイエンスの“今”と“未来”が見えてくる新企画です。

聞き手：

- | | | |
|-------|----------|--------|
| 南 明則 | 日本科学機器協会 | 広報副委員長 |
| 佐藤 文俊 | 同 | 〃 |
| 鈴木 裕之 | 同 | 広報委員 |
| 筒井 紫乃 | 同 | 〃 |
| 外嶋 友哉 | 同 | 〃 |
| 藏満 邦弘 | 同 | 専務理事 |
| 岡田 康弘 | 同 | 事務局長 |

取材日：2016年3月29日

日本科学機器協会 会議室

(取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)

産学官との連携

保住 卵子から精子を誘導するホルモンが出ているためです。それに誘われて、精子は卵子に向かっていくことができるのです。

研究成果は広く開示し
多くの研究者に利用してもらおう

— 博士研究員として勤務されたアメリカのNIHについてお聞きしたいのですが、日本の大学や研究機関と比べて、違いを感じられた点はございますか。

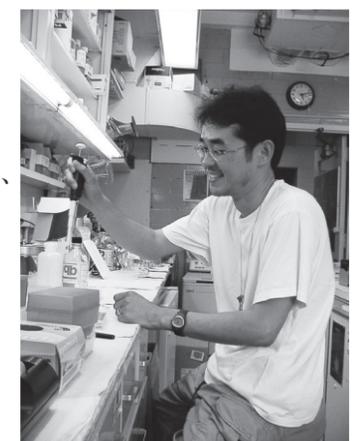
保住 NIHは研究者として入ると、ひたすら研究に打ち込むことができます。20代から30代ぐらいの研究者が世界中から集まってきていて、私の研究室でも10ヶ国以上から研究者がやってきていました。2年から8年程度をNIHで過ごし、母国に帰っていく研究者が多いのですが、帰国する際に彼らが「研究にこんなにも打ち込めるのは今しかないのだから、ベストを尽くして取り組み」と言い残していたのが印象的でした。

それとNIHの先生たちは「我々はアメリカという国の予算をもらって研究をしている。その成果は、研究者などが囲い込んで守るためのものではなく、広く開示して多くの人に使ってもらおうことで、将来的な医学界の発展につなげなければならない」とおっしゃっていました。そういう考え方にたいへん感心したものでした。

— NIHには外国人研究者も多いということで、感じたことはございますか。

保住 アメリカだから成り立つことだと思いますが、外国人研究者を数多く受け入れ、上手に使い、研究成果を上げているという点でしょう。

それと日本以外からアメリカに来る研究者の多くは、いろいろな



2005年夏、NIH研究室にて

細胞膜の厚さが20nmくらいと考えると、非常に薄いことがわかりいただけるかと思います。あまりにも薄すぎるために基底膜だけをとってくるのは非常に難しいのが現状です。一方で、基底膜を構成するタンパク質は巨大で分子内にたくさんの活性部位を持つために、タンパク質を使って実験をすると、複雑すぎて何を見ているのかわからなくなってしまうことがあります。私たちの研究室では、巨大なタンパク質を短いペプチドの断片として考えることで、たくさんの生物活性ペプチドを細胞外マトリックスタンパク質から同定してきました。その中で、たくさんある生物活性ペプチドのあるものとあるものを組み合わせると、活性が早くなったり、強くなったり、逆に抑えられたり、いろいろな活性の仕方が見られることがわかってきました。その中でも私が主に見ているのは、細胞の接着、あるいは分化です。

神経細胞を培養すると最初は丸い形でシャーレに接着します。これを上手に分化させると、丸い形をしていた神経線維は細く、長い突起を伸ばしはじめ、やがて神経線維をつくります。今はいろいろな組み合わせを試しながら、細胞外から細胞を刺激することによって、細胞外マトリックスの機能をペプチドを使って再現できないか、たくさんの生物活性部位が存在する意味を理解できないか、といった研究に取り組んでいます。

また、受精後の卵は細胞分裂することで胎児となっていきますが、胎児となっていく過程や器官で出てくる基底膜の構成には違いが生じます。さらに、大人になっても全身にある基底膜の構成成分は微妙に異なっているのです。こうした様々なバリエーションを持つ基底膜を模倣した材料をつくりだすことで、再生医療への応用にも取り組んでいます。

なお、細胞外マトリックスということで言うと、卵子の外側も細胞外マトリックスで守られています。精子は酵素を出しながらその細胞外マトリックス層を壊していき、最後に卵子の細胞膜に行き着いて受精します。興味深いのは、精子が卵子と結合すると一瞬で卵子の細胞膜が固くなり、他の精子が受精できなくなっているのです。まさに生命の神秘とも呼べるメカニズムです。

— ちなみに、精子はなぜ卵子に向かっていくことができるのでしょうか。

産学官との連携

に留学することを決意しました。NIHでは野水先生がかつて在籍していた研究室で、細胞外マトリックスの研究を始めました。

実はメニコンにいたときは、細胞外マトリックスや基底膜が実際にどのような機能を有しているのかわかりませんでしたが、メニコンにいたところから、目の角膜を通して知らず知らずのうちに基底膜に接していたのです。角膜は外側から角膜上皮層・ボーマン膜・角膜実質・デスメ膜・角膜内皮層の5層構造になっています。この中のボーマン膜とデスメ膜が基底膜であり、薄いシート状の細胞外マトリックスである基底膜が細胞の間の仕切りをつくっている、ということを実験から知るようになりました。

複数のペプチドを組み合わせ
活性の変化を調べる

— NIHで取り組まれていた研究はどのようなものか、ご説明いただけますか。

保住 細胞外マトリックスについて初歩から教えてください。先生からノックアウトマウスの解析という研究テーマをいただきました。

遺伝子に変異を導入することで、体の中で特定のタンパク質を作ることができなくなったマウスのことをノックアウトマウスと言います。1990年～2005年の約15年くらいは、ノックアウトマウスをつくらうという研究が世界的に非常に盛んになっていました。私は細胞外マトリックス成分のひとつであるコラーゲンのノックアウトマウスが、どのような変異を持って生まれてくるかといったことを調べていましたが、私がモタモタしていたこともあって、解析をはじめればらくたつたところに別の研究室から同じテーマの論文が出され、先を越されてしまった苦い経験がありました。

もうひとつの研究テーマは、コラーゲンとともに基底膜を構成するタンパク質であるラミニンが、細胞にどのように認識されているのか、そのメカニズムを解析していました。

— 保住先生の現在の研究テーマは、どのようなものなのでしょうか。

保住 コラーゲンやラミニンには、たくさんの活性部位があります。ひとつの分子の中にいろいろな活性と機能があるので、どこでどのような活性を示すのか、さまざまな研究が行われています。つまり、成長しているとき、怪我をしたとき、など状況によって活性が使い分けられている可能性があるのです。

その中でも私の研究は、細胞がペプチドを2つ、あるいは3つを同時に認識すると、細胞がどう変わってくるのかというものです。

専門的な話になってしまいますが、ペプチドもタンパク質もアミノ酸からできています。ともにアミノ酸がひも状につながっているのですが、アミノ酸の数が99コまでをペプチドと言います。体の中ではペプチドより長く、アミノ酸が200コ、500コ、1000コと並んだもの、つまりタンパク質もつくられます。細胞外マトリックスは、コラーゲンのようにアミノ酸がたくさんつながったタンパク質と、ヒアルロン酸のように糖がたくさんつながった多糖の混合物です。細胞外マトリックスのタンパク質はアミノ酸の数としてはだいたい1000コ以上からなり、線維状の構造をとっているものが多く、タンパク質としてはとても長く、巨大な部類に入ります。そのため、ひとつのタンパク質の中にたくさんの活性部位がある、お互いが絡み合っただけのマトリックスを作る、といった特徴があります。ゼリーや煮ごりもコラーゲンで固まっていると考えれば、想像しやすいのではないのでしょうか。

細胞外マトリックスは、細胞外で壁をつくらったり、シヨックを吸収したりするので、長くて巨大なものの方がよいわけですね。一方、細胞の中のタンパク質は球状のものが多く、もし、長くて巨大だったりすると、あちこちで引っかかったり、水に溶けなかったりして、不都合が生じてしまうのです。

— 複数のペプチドを組み合わせるとは、どのようなことを行っているのでしょうか。

保住 先ほども申しあげたように、基底膜は薄いシート状の細胞外マトリックスです。薄いと言ってもピンセットでつまめるようなレベルではなく、厚さは50～100nmくらいです。細胞の大きさが10～50 μm (10,000～50,000nm) くらい、

バス停で子供が降りるときは信号が赤になるとともに遮断機がのびて対向車線も含め通行禁止になってしまいます。

そのほかに私が個人的に驚いたのは、病院での出来事でした。私の妻はアメリカで出産したのですが、妻が病院の分娩室に入ると、私だけが呼び出され、出産で異変があった場合、母親よりも子どもの命を優先することに同意する書類にサインを求められました。もし書類にサインをしないと、その病院では出産できないと言われていたので、迷いましたがサインをしました。

——最後に科学機器協会、あるいは科学機器メーカーに対し、ご意見やご要望があればお願いします。

保住 私の場合、使っている分析機器は、基本的には分光光度計や顕微鏡です。タンパク質を目で見えるようにするため、蛍光物質で染め、それがどう動くかを観察しています。

超解像顕微鏡やレオメーターなども使いたいところですが、機器自体が高価で手を出しにくい点があります。高性能な機器をひとつの研究室で保有するのは、どうしても金銭的に厳しいところがあります。研究室で持っている機器しか使えないと、既存のテクニックだけで研究を進めるか、当該分野に詳しい先生との共同研究ということになってしまいます。

例えば科学メーカーと機器メーカーが共同で多様な機器を使えるような場をつくり、使用料を科研費などの公的資金でもまかなうことができるシステムが構築できればいいと思います。また、利用者の立場としては、公的資金でリースのような期間契約での利用ができると、大変嬉しく思います。そのような使い方ができるシステムがあれば、私たちの研究にも大いにプラスになるのではないかと考えています。

次号「科学の萌芽」では
法政大学
自然科学センター/国際文化学部
島野 智之先生にお話いただきます。

保住 イスラエルではヒトES細胞を比較的自由に扱えることがあります。また、研究所の6割以上が女性研究者であったことや、風の出ないクリーンベンチで細胞を扱っても細菌による汚染がほとんどないことも非常に驚きました。

生活面で言うと宗教が文化に色濃く根ざしていました。ユダヤ教では平日は日曜日から始まります。金曜の夜から土曜日の夜は「シャバット」と呼ばれる安息日ですすべての店が閉まるだけでなく、電車などの公共交通も止まります。料理を作るのも労働になるので、ユダヤ人は食べ物を事前に買っておくそうです。イスラエルに着いてすぐの金曜日に平日のつもりで研究所にいたら、いつの間にか交通機関が止まってしまっていたということもありました。アラブ系のドライバーが運転するタクシーで帰ることはできたのですが、料金は平日よりも割高でした。翌週からは開き直って、嘆きの壁やキリストが実際に歩いた階段などがあるエルサレム旧市街の観光をしました。おかげで、イスラエルの歴史を知ることができました。また、観光の最中に気づいたことは、決まった時刻になるとスピーカーでどこからともなくイスラム教のコーランが流れ、多宗教国家ということに改めて感じることもありました。

——アメリカで暮らしてみて、アメリカならではの経験というのはございましたか。

保住 宗教的なバックグラウンドもあるかと思いますが、子どもをととても大切にすることに感心しました。

子どもたちが乗るスクールバスは移動式の踏切のような位置づけで、バスには信号と遮断機が付いています。



2013年ヘブライ大学ハッダサ病院にて 右から野水教授、レヴィノフ所長、イスラエルに帰ったNIH時代の同僚と

ものを捨ててアメリカに来ているため、そもそもの覚悟が違うということも感じました。

その点、日本人は日本にいれば、ある程度、就職ができますし、海外に行っても、日本へ帰れば何とかするという思いがあります。日本人の場合、すべてを断ち切ってまでアメリカに行き、そこで生きていこうという気持ちにはなかなかならないのだらうと思いました。

——保住先生がNIHにいた当時、日本人の研究者は何人くらいいたのですか。

保住 私がいたときは300人くらいだったと思います。しかし、今の日本の若者は海外へ出たがらないようで、現在は200人もいないそうです。

NIHに留学する研究者は医師が多いのですが、日本の医師に話を聞くと、日本ではインターンとしていろいろな科を回らなくてはなりません。次には、専門医としてどこかの科に属するなど様々なステップがあるため、海外へ留学している時間などないという実状もあるようでした。

——中国や韓国などからの留学生は増えているのでしょうか。

保住 中国や韓国からの研究者は増えていて、中国・韓国ともに日本人研究者をはるかに上回る倍以上の研究者がいるそうです。中国や韓国の研究者は大学院の学位を米国で取っている人もいて、非常に英語が堪能だという印象がありました。

——研究の実用化やベンチャーという点で、日米の違いなどを感じたことはございますか。

保住 アメリカの場合、失敗して当たり前という意識があるため、いろいろなものにチャレンジできるのでしょう。一方、日本人にはどうしても失敗してはいけないという気持ちがあるように思います。

話は少し変わりますが、昨年、サンディエゴで開催された国際学会に出席したときに、現地の日本人会に参加する機会があり、現地の日本人と意見交換をすること

ができました。その中には、何人か米国で起業された方もいらっしゃり、そのうちの一人と話をさせてもらっていました。「若い頃に論文を読むときは自分の関連分野だけでなく雑誌一冊を全て読んでいた、その時の知識が米国での起業の役に立った」とその方はおっしゃっていました。「当時は今ほど雑誌の種類がなかったから」、「会社は何回つぶしても良いんだよ」などと謙遜されていましたが、その気概に感心しました。

海外での研究や生活を通して感じたこと

——そのほか、NIHの良さを感じたことはございますか。

保住 NIHに行く、研究者のつながりは帰国後も続きます。東京薬科大学で野水先生も取り組まれたイスラエルとの共同研究は、私がNIHにいたとき、隣の研究室にいたイスラエル人の女性研究者とのやり取りから始まったものでした。それぞれが日本とイスラエルに帰国後、国際共同研究に対して両国が資金を提供するという国際ジョイントプロジェクトがありました。そこでイスラエルの研究者とメールでやり取りし、私たちの間である程度内容が固まったところで、それぞれの上司に伝えたところ、話がまとまり研究がスタートしました。

そのプロジェクトでは、私もエルサレムにあるヘブライ大学に行かせてもらい、3週間ほど滞在しました。エルサレムでは日本とは異なる文化に触れ、いろいろな刺激を受けてきました。

——どんな点が印象に残ったのでしょうか。



2004年夏、NIHマラソンリレー大会に研究室メンバーと参加100チーム以上が参加して27位でした