



上代淑人先生を偲んで

上代淑人先生は、京都大学で、若手研究者の育成に全力を尽くされていたが、昨年、リンパ腫を再発し、本年6月29日、82歳の生涯を閉じられた。先生の真摯で暖かいお人柄と、生化学の研究と教育へのご貢献を思いおこし、これまでのお教えにあらためて感謝を捧げたい。先生は、ヘモグロビンの研究で高名な上代浩三先生の次男として生まれ、東京大学医学部のビタミン学の島園順雄先生に師事し、生化学教室に上代淑人ありと、大学院生時代から傑出した才能を示された。1959年に、RNA合成の研究でノーベル賞を受賞したOchoa博士（New York大学）の研究室に留学され、ビオチン依存性のPropionyl-CoA Carboxylaseの精製・結晶化という輝かしい成果をあげられた。ATPとCoAが関与するこの酵素はDixonのThe Enzymeに引用され、上代先生は、ATPとAcetyl-CoAの研究で53年、ノーベル賞を受賞したFritz Lipmann博士（Rockefeller大学）の親友となった。Ochoa研究室で同窓のCharles Weissmann, Peter Lengyel博士との友情は、終生、続いた。最先端の設備を持たない日本に63年に帰国された先生は、蛋白質合成におけるGTPの加水分解の役割を研究テーマとして、大きな抱負をもって研究を開始された。アミノ酸のポリペプチド鎖への縮合に必要な自由エネルギーの供給は、ATPがAMPとピロリン酸に分解する過程で形成されるアミノアシル-tRNAで十分であるのに、何故、EF-TuとEF-Gの関与するリボソームでのポリペプチド鎖延長の過程で、2分子のGTPが水解されるのか、という疑問である。この疑問に答えるために、先生は、ポリペプチド鎖延長因子の大量精製を試みた。遺伝子工学技術が用いられる以前の事である。先生が、東京大学医学部生化学教室から医科学研究所化学研究部の助教授になられた直後の68年、私は、先生に初めてお会いした。先生は、古典酵素化学と細菌・ファージの分子生物学を結びつけることのできる43歳の新進気鋭の生化学者であった。医学部を卒業したの私は、基礎医学と生命科学の方向を模索していたが、先生は、医科学研究所3階の古びた部屋で、腰に手ぬぐいをかけて、ニコニコしながら「2年間、研究に没頭すれば、わかるよ」といわれた。私は、先生から、超遠心機、ガスフローとシンチレーションカウンター、カラムクロマトグラフィーを作るガラス細工などの装置を見せていただき、1 μ lのマイクロピペットに強い印象を受けた。先生は、日本は、決して豊かではないが、メジャーリーグプレイヤーとして、世界をリードするサイエンスができることを示すのが自分の役割だと、生化学と分子生物学によって、世界に貢献することについて確信を持って話された。私はその場で、上代先生の弟子となり、先生も、新米の私を、理系研究者の中に暖かく受け入れて下さった。私は、先生の指導の下に、医科学研究所のタンクで大腸菌を培養し、その細胞抽出液から蛋白合成酵素を純化するために何週間もコールドルームで過ごし、硫酸の添加により、めざすポリペプチド鎖延長因子が輝く結晶になった時の興奮を忘れる事はない。大量のEF-TuとEF-Gを得て、先生のチームは、ポリペプチド鎖延長における、EF-Tuによるアミノアシル-RNAのリボソームのAサイトへの結合、それに続く先行

ペプチドへの1アミノ酸の付加によるペプチド結合の延長、EF-Gによるペプチジル-tRNAのAサイトからPサイトへの移動(トランスロケーション)の素過程におけるGTPの役割について研究した。筋収縮や膜の能動輸送などの生体エネルギー転換反応においてATPが水解されるが、Lipmannの高エネルギーリン酸結合の考えから類推して、ATPがADPとリン酸に加水分解される際に遊離される自由エネルギーは、機能蛋白質のリン酸化を伴う高エネルギー中間体として貯えられる、という考えが支配的であった。同様に、蛋白質合成におけるGTPの水解も、リボソームあるいは蛋白質合成因子のリン酸化を伴うことが考えられたが、この仮説に対し、私達は、GTPの非水解アナログを用いるsingle step translocation experimentから、触媒量ではなく、基質量の延長因子とリボソームを用いるならば、GTPの水解なしに、EF-Tuによるアミノアシル-RNAのリボソームのAサイトへの結合とペプチジル-tRNAのAサイトからPサイトへの移動は進行するという結果を得た。これは、モノマーである、EF-TuおよびEF-Gは、1) 二つの機能部位(GTP結合とアミノアシル-tRNA/リボソーム結合)により構成されるアロステリック蛋白質である、2) アロステリックリガンドであるGTP結合部位は、リボソームの存在により、触媒部位に転換され、GTPは加水分解され、GDP結合部位となる、3) GTP結合型とGDP結合型では、異なるコンフォメーションをとり、GTPはオンスイッチ、GDPはオフスイッチとして働く、4) その結果、別の部位(アミノアシル-tRNA/リボソーム結合部位)における蛋白質の機能が、オン、オフの形でスイッチされる、ことを示すものであった。これは、アロステリック蛋白質は、オリゴマーであり、アロステリックリガンドは、反応の過程で、化学構造を変えない、という考え方を修正するものであり、当時、有力であった「エネルギー転換には閉じた膜構造が必要である」という考え方に対し、可溶性のモノマーであるEF-TuやEF-Gは、閉じた膜構造の関与なしに、一方向性のベクトル運動によりエネルギー転換を行なう、いわば「Maxwellの魔物」であることを示唆するものであった。当初は懐疑的だったLipmannが、後日、上代先生に「淑人、君のいう通りだよ」と述べたことを、私は、鮮明に記憶している。GTPとGDPの変換に伴う蛋白質のコンフォメーション変化が、エネルギー転換の核心であるという仮説は、さらにシグナル伝達へと拡張され、世界に受け入れられる先生の終生のテーマとなった。75年、Ochoa先生の70歳を祝うスペインでのシンポジウムで先生は、私達夫婦をArthur Kornberg博士(Stanford大学)に紹介して下さいました。この出会いが、私達に、カリフォルニアを第2の故郷として、シリコンバレーの遺伝子工学とバイオベンチャーに目を開かせることにつながり、Kornbergファミリー、Paul Berg、Charles Yanofsky先生らとの交流は現在も続いている。先生のご配慮に対して感謝に堪えない。先生は、研究室の精神として、Full Devotion to Science, Friendly Atmosphere, Continuous Excitement、を掲げ、この精神で人々を育てられ、多くの若手研究者が、先生との出会いを通して進むべき方向を見いだした。先生は、日本・アジアと世界の研究者の偉大なメンターであった。上代先生にとって最大の試練は、最愛の久仁子夫人が、83年に、がんで先立たれたことであるが、先生は、その試練を乗り越えられ、その後、27年間、医科学研究所、DNAX研究所、東京工業大学生命理工学科、京都大学先端領域融合医学研究機構において、一筋に若手研究者を育てられた。まことに見事な研究者人生であったと深く感銘している。先生は、生化学の国際競技場の最良のプレイヤーであり、偉大な世界市民でもあった。私は、先生から、優れた科学と芸術は、その美しさにおいて共通であり、優れた生化学・生命科学は人類に貢献できることを学んだが、先生の精神は、後輩達の中で生き続けるだろう。上代先生は、この瞬間においても、先に旅立たれた島園、Ochoa、Lipmann、Kornberg先生らと語らいながら、久仁子夫人と天国で永遠の時を過ごされていると確信している。上代先生、長い間、本当にありがとうございました。

新井 賢一

(東京大学名誉教授、A-IMBN 創立代表、SBI バイオテック代表取締役社長)

故上代淑人先生ご略歴

1949年	旧制第六高等学校理科卒業	1966年	東京大学助教授(伝染病研究所, 現医科学研究所)
1954年	東京大学医学部医学科卒業	1973年	東京大学教授(医科学研究所)
1955年	東京大学医学部附属病院にてインターン修了, 医師免許取得	1988年	米国Stanford大学医学部生化学客員教授
1959年	東京大学大学院生物系研究科 第2基礎医学専門課程博士課程修了(医学博士)	1989年	東京大学を定年により退官(名誉教授)
1959年	米国New York大学医学部生化学教室研究員	1989年	米国DNAX研究所客員研究員
1963年	東京大学医学部助手	1992年	東京工業大学生命理工学部客員教授
		2003年	京都大学医学研究科特任教授, 先端領域融合医学研究機構・機構長

2007年 京都大学生命科学系 キャリアパス形成ユニット・
メンター

～受賞歴～

1972年 松永賞

1980年 武田医学賞

1995年 紫綬褒章

1999年 日本学士院賞

2005年 瑞宝中綬章

1994年 日本生化学会名誉会員賞

2002年 米国科学アカデミー外国人会員

2002年 米国微生物アカデミー会員

～学会歴～

1978～79年 日本生化学会副会長

1979～80年 日本生化学会会長

1979～83年 日本分子生物学会評議員

1988～91年 日本分子生物学会評議員

1972～76年 Journal of Biochemistry (日本生化学会) Associate Editor

1977～94年 Biochimica Biophysica Acta 編集委員

1987～92年 Biochemistry (米国化学会) 編集委員

1987～2000年 Biochimie (仏国生化学会) 編集委員

1988～1992年 New Biologist 編集委員

1992～2000年 J. Biol. Chemistry (米国生化学・分子生物学会) 編集委員

1978～1991年 国際生化学連合 (IUB) 日本代表委員

1980～1988年 アジア生化学者連合 (FAOB) 理事

1981～1991年 日本学術会議生化学研究連絡委員・幹事

1988年～ 武田科学振興財団評議員

2003年～ 東京都医学研究機構評議員