

高等研究院

名古屋大学レクチャー

2008年ノーベル化学賞受賞記念講演

オワンクラゲからのおくりもの

下村博士、緑色蛍光タンパク質GFPについて大いに語る！

クラゲを好きな人って
いますかねえ？

下村 脩 博士(談)

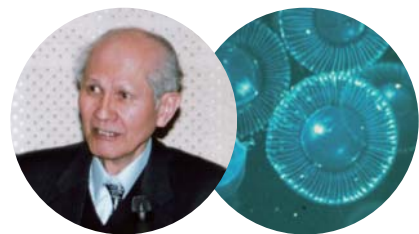


2009年 名古屋大学は
創立70周年
(創基138周年)を迎えます



主催：名古屋大学 共催：中日新聞社

「役に立つとは思っていなかった」 ——生物発光と下村^{おさむ} 脩 先生



はじめに

生き物が光る現象のことを、**生物発光**といいます。下村 脩 先生は、生物発光の研究を50年も続けています。ここでは、下村先生をこれほどまでに夢中にさせてきた「生物発光の魅力」を紹介します。

下村先生は「**生物発光の博士**」^{はかせ}

下村先生を「クラゲの博士」だと思っている人がいるかもしれませんが、ちょっと違います。たしかに、下村先生は光るクラゲの研究で大発見をしましたが、下村先生がこの50年間に研究したのはクラゲだけではありません。ウミホタル、発光ゴカイ、発光ヤスデ、発光キノコ、発光エビなど、実にさまざまな生物の発光現象を研究しているのです（ホタルイカや発光キノコの研究は、現在も続けています）。ですから、下村先生は「クラゲの博士」というよりも「生物発光の博士」と呼んだほうがふさわしいのです（**図1**）。

そういえば、以前のテレビ番組で「クラゲのどこが好きですか？」と視聴者に訊かれたとき、下村先生はこう答えていました——

「**クラゲが好き**な人がいますかねえ」。



図1：下村脩先生の著書（2006年）
題名の「バイオルミネッセンス（Bioluminescence）」は英語で「生物発光」のこと
「Q」の文字がオワンクラゲになっています
「決して途中であきらめてはいけない」というメッセージはこの本のさいごに書いてあります

生物発光の研究とは



図2：生物発光のしくみは、生き物ごとに違う

では次に、「生物発光を研究する」とはどのようなことなのかを説明します。その前に、覚えておいてほしい重要なことがひとつあります。それは、「**生物発光のしくみは、生き物ごとに違う**」ということです（**図2**）。

生物発光の研究は、まず発光に関わる物質を明らかにすることから始まります。しかし、それをどうやって生物から取り出せばいいのか？その物質の正体を分析するにはどうすればいいのか？——すべてが根気のいる試行錯誤の連続です。なぜならば、「発光のしくみは、生き物ごとに違う」ので、これまでの手法が全く参考にならないことが多いからです。下村先生のモットー「絶対にあきらめてはいけない、一度あきらめるとまた次もあきらめることになる」は、こうした苦労と努力のなかから生まれた言葉かもしれません。

アメリカでのオワンクラゲの研究

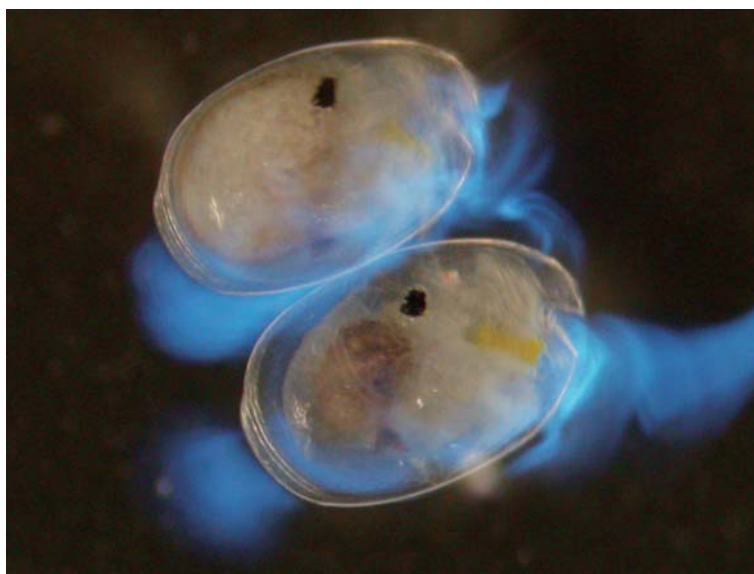


図3：ウミホタル(体長約2ミリ)。エビヤカニと同じ甲殻類のなかま日本の周辺にしかいないので、世界の生物発光研究者のあいだでは日本のウミホタルはとて有名です

オワンクラゲの発光は、下村先生がアメリカに渡って最初に取りくんだ研究です。それまでは名古屋大学でウミホタル(図3)の研究をしていましたが、そのときにウミホタルから「ウミホタルルシフェリン」という発光に関わる化学物質を純粋に取り出す困難な研究に成功します(1957年)。そして、その成果と技術が認められて、プリストン大学のジョンソン博士から「ぜひ来てほしい」と声がかかったのです。

しかし、はりきって始めたオワンクラゲの研究は、なかなか思うようにはいきませんでした。それでも、下村先生の「決してあきらめない精神」で研究を続けた結果、とうとうオワンクラゲの発光に関わる2つのタンパク質を取り出すことに成功します(1962年)。そのひとつが「イクオリン」、もうひとつが後のノーベル賞につながる「**緑色蛍光タンパク質(GFP)**」です。

オワンクラゲの発光のしくみ

ここで、イクオリンとGFPがオワンクラゲの発光にどう関わっているのかを説明します。イクオリンは、水に溶けているカルシウムイオンと結合すると青色に光るタンパク質です(図4)。

では、GFPの役割は何でしょう。実は、生きているオワンクラゲの発光は緑色です。GFPは、イクオリンから出る青い光のエネルギーを緑色に変換していたのです(図5)。なぜそんな手間なことをオワンクラゲがしているのか良くわかりませんが、おかげで下村先生は世紀の大発見を手にしたわけです。

このGFPを見つけたとき、下村先生は、これが生命科学に革命を起こす大発見だとは考えなかったそうです。ノーベル賞受賞インタビューでの言葉—「役に立つとは思っていなかった」が、とても印象的でした。

科学の研究というのは、世の中の役に立とうと思ってやっても必ずうまくいくとは限りません。ところが、科学の歴史を振りかえてみると、発見当時はなんの役に立ちそうもなかったものが思いがけず人々の未来に大きく貢献したりしているから不思議ですね(例えば、ニュートンの万有引力の法則など)。

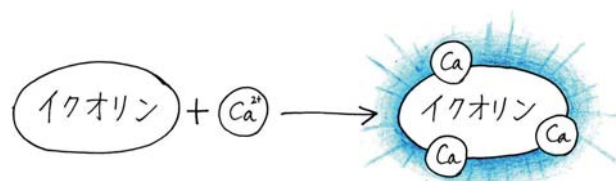


図4：イクオリンにカルシウムイオンが結合すると青く光る(イラスト/家田菜穂子・名古屋大博物館)

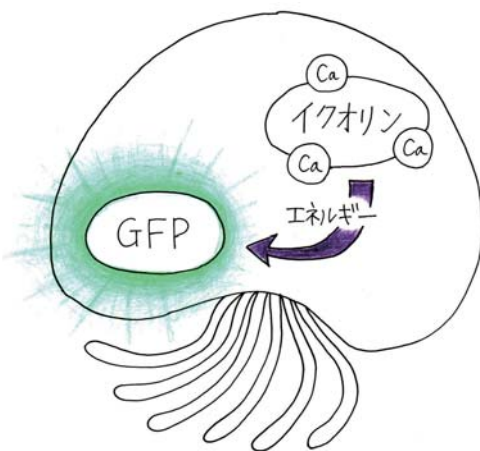


図5：緑色蛍光タンパク質(GFP)が近くにあると、イクオリンから出る「青色光になるはずのエネルギー」がGFPに転じて緑色の光になる(イラスト/家田菜穂子・名古屋大博物館)

緑色蛍光タンパク質 (GFP)

65番目、66番目(フロリン), 67番目のアミノ酸が組み合わさって環を作ります。

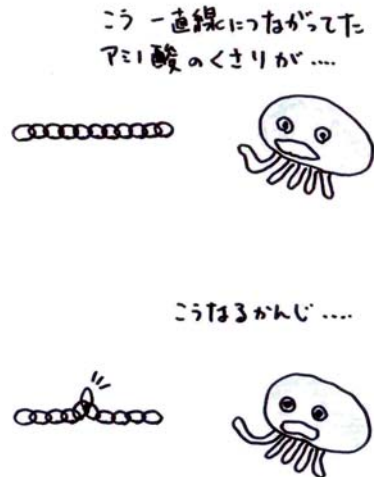
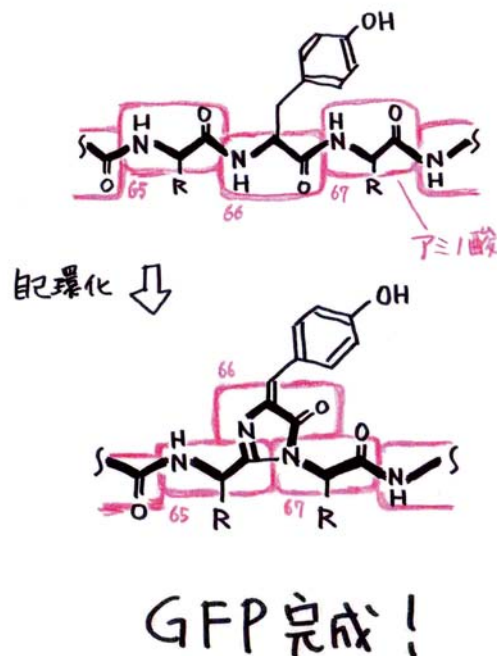


図6: GFPペプチド主鎖の自己触媒反応により蛍光「発色団」が形成される
「発色団」とは、有機化合物が色をもつのに必要とされる原子と結合の集まり

GFPは、紫外線を当てると緑色にとっても美しく光ります。しかし、紫外線を当てると光る物質(蛍光物質)は、けっして珍しくはありません。たとえば、オロナミンCや蛍光ペンで書いた文字も紫外線を当てるとよく光ります(詳しくはコラム参照)。

GFPが特別なのは、それがタンパク質でできている蛍光物質だということです。タンパク質とは、アミノ酸がー列にたくさん連なったものですが、ふつうは蛍光性がありません(紫外線を当てても光りません)。

実は、GFPタンパク質も生体内で作られたばかりのときは蛍光性がありません。ところが、驚くことに、作られてすぐに自分で勝手に蛍光性のある物質へと変化してしまうのです。GFPタンパク質を分析してみると、一列に並んでいるはずのアミノ酸の一部がお互いに結合していることがわかりました(図6)。GFPが蛍光性のある特別なタンパク質であるのは、そのためです。そして、こんな不思議な「変身」をするタンパク質はGFPだけなのです。

新聞やテレビのニュースではこの部分はいつも省略されてしましますが、一番大事なところですから覚えておくといいでしょう。

【コラム】蛍光ってなに?

蛍光とは、ある特定の物質に紫外線を当てたときに出てくる光のことです。また、そのような性質をもっている物質を「蛍光物質」といいます。蛍光物質は、紫外線のエネルギーを目で見える波長の光(可視光)に変換することができるのです。蛍光ペンで書いた文字は、真っ暗なところで見ても光っていませんが紫外線を当てるとその時だけ光ります。蛍光ペンのインクも、蛍光物質だからです。オロナミンCに入っているビタミンB2も蛍光物質です。蛍光灯は暗い所でも光りますが、実は、蛍光灯の内側の白い塗料も蛍光物質です。これに電気で発生させた紫外線を当てているので、蛍光灯は光って見えるのです。

いえいえ、GFPは生命の働きを理解するうえでとても役に立っています！

GFPは、なぜ広く用いられ役に立つようになったのでしょうか

前にも書きましたが、GFPの最大の特徴は「自分で勝手に」蛍光性を持つように変化することです。したがって、GFPの遺伝子だけをオワンクラゲ以外の生物に入れても、その生物の体内でつくられたGFPは単独でもちゃんと同じように蛍光性をもつのです。これがGFPのすごいところで、広く用いられるようになった大きな理由のひとつです。

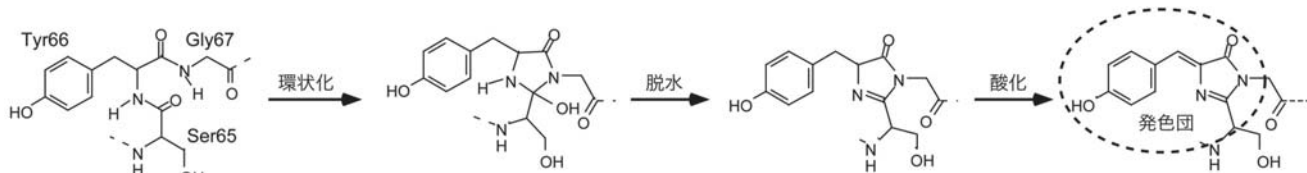


図7：GFPの発色団が作られていく化学反応

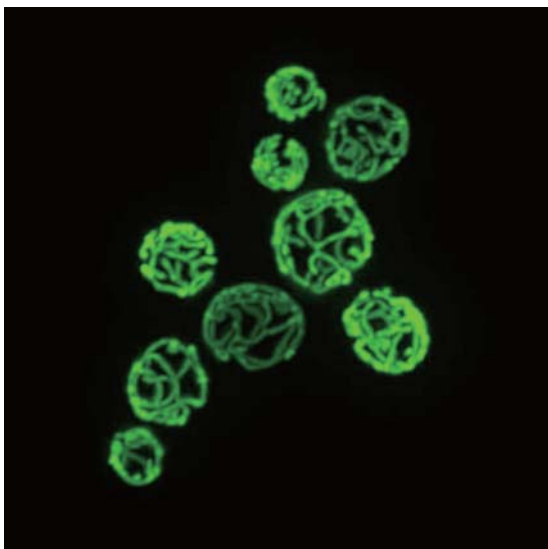


図8：GFPを用いて観察した酵母菌のミトコンドリア

少し難しくなりますが、図6のイラストを、化学反応を使ってより学問的に説明します。GFP内のセリン(Ser65)ーチロシン(Tyr66)ーグリシン(Gly67)と並んだ部分で環状化、脱水、酸化という一連の反応(図7)がひとりでにおこり、蛍光を出す構造(発色団)が作られます。この性質を利用することで、体の中でのタンパク質や細胞内の構造、細胞自身の動きを調べるための人工的な目印としてGFPを使うことができます。たとえば、遺伝子組換え技術を利用してGFPを別のタンパク質につないだ「融合タンパク質」を、動物や植物の細胞の中で作らせると、GFPの緑色の蛍光が目印となって、そのタンパク質がどの細胞にいるか、さらには細胞の中のどこにいるかを知ることができます。図8は、GFPをミトコンドリアのタンパク質につないで酵母菌の中で作らせたものです。顕微鏡を使って、酵母菌の中のミトコンドリアをGFPの蛍光によって観察することができます。

GFPの蛍光はなぜ緑色なのか

GFPが緑色の蛍光を発するのは、その蛍光を出す構造、発色団の性質です。発色団の性質を変えてやれば、異なる色の蛍光を発するようになります。下村先生とノーベル賞を共同受賞されたチェン博士たちは、GFPの遺伝子をつくりかえて青や黄色の蛍光を発する蛍光タンパク質(図9)のCFPとYFP)を作製しています。

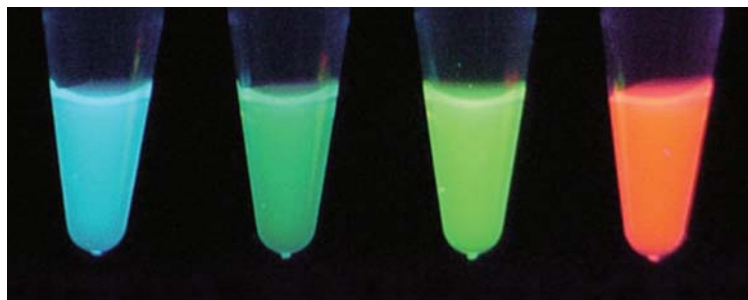


図9：様々な蛍光タンパク質の水溶液の放つ蛍光
左から順に、CFP (cyan fluorescent protein: 青緑色の蛍光)、GFP (緑色の蛍光)
YFP (yellow fluorescent protein: 黄色の蛍光)、RFP (red fluorescent protein: 赤色の蛍光)

GFPのような蛍光タンパク質は、オワンクラゲだけが持っているのでしょうか

クラゲの仲間には、オワンクラゲ以外にも緑色の光を発するものがあり、GFPのような蛍光タンパク質を持っています。また、**図9**のRFPは、スナギンチャクとよばれるサンゴの仲間が持っている蛍光タンパク質です。サンゴの仲間には、紫(外)光をあてると緑色から赤色に蛍光が変化するものなど、GFPにはない特徴をもった蛍光タンパク質をもっている生物がいます。驚くことに、これらサンゴの仲間は、発光しないにもかかわらず蛍光タンパク質をもっています。これら発光しない生物がなぜ蛍光タンパク質を持っているかは、よくわかっていません。

生命科学の研究で、GFPはどのように使われているのでしょうか

GFPの画期的な点は、生物が生きたままでGFPの蛍光を観察することができることです。GFPの蛍光を利用して、タンパク質や細胞の動きを生きたままの状態を観察することができるようになりました。**図8**に示す例の場合、酵母菌の中でミトコンドリアが動いていく様子を観察することができます。また、GFPを利用して、たとえば体中の特定の神経細胞だけを視ることもできます。**図10**は、聴神経をGFPで光って見えるようにした熱帯魚「ゼブラフィッシュ」です。この魚では、音を感じる細胞(オレンジ色)と聴神経がつながっていく様子をGFPの蛍光を用いて観察できます。このような研究は、GFPが登場するまでは不可能でした。また、異なる色の蛍光タンパク質を利用して、2種類以上のタンパク質や細胞の動きを同時に観察できるようにもなっています。

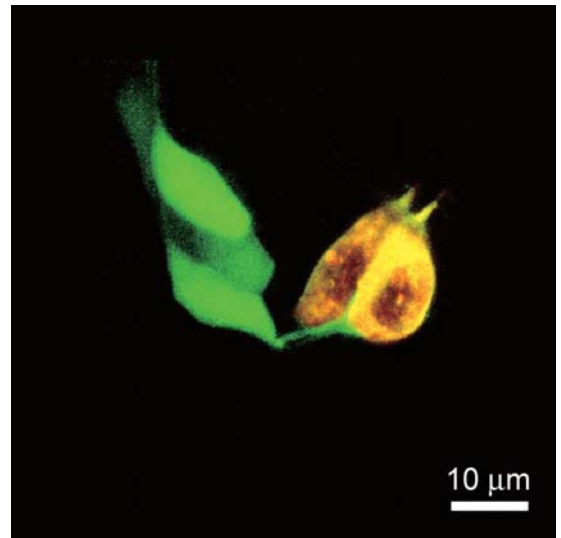


図10:ゼブラフィッシュの胚の聴覚神経回路の写真
緑色に光って見えるのがGFPで可視化した聴神経細胞
オレンジ色に見えるのが、音を感じる内耳の「有毛細胞」
(写真提供/小田洋一・名古屋大学大学院理学研究科)

名古屋大学大学院理学研究科 西川 周一 (にしかわしゅういち)

名古屋大学レクチャー
2008年ノーベル化学賞受賞記念講演

オワンクラゲからのおくりもの

下村博士、緑色蛍光タンパク質GFPについて大いに語る!

2009 | 3 | 26 (木) | 名古屋大学豊田講堂
14:00—16:00

参加
無料

主催：名古屋大学 共催：中日新聞社

プログラム予定

開会あいさつ 名古屋大学総長 平野 眞一

解説講演

2008年ノーベル化学賞に輝く 下村 脩 博士
—時を超える「ひと」、「もの」、「こころ」—

名古屋大学名誉教授
上村 大輔 博士

記念講演

発光生物研究の原点—名古屋大学

名古屋大学特別招へい教授
ウツスホール海洋生物学研究所特別上席研究員
下村 脩 博士
2008年ノーベル化学賞受賞



お問い合わせ先：名古屋大学高等研究院 TEL 052-788-6153 FAX 052-788-6151 URL <http://www.iar.nagoya-u.ac.jp/>