

「生化学」50年の逍遙

名誉会員 長田 重一

「生化学」創刊100周年にあたり寄稿の機会を与えていただき、大変光栄に思います。私の最も尊敬する恩師、Charles Weissmann教授は、機知に富んだ小話を集めた随筆集*Book of Vignettes*を著しておられます。その真似をするにはほど遠いのですが、1972年に修士課程の学生として研究を始めてから50余年、その間に強く印象に残った出来事をいくつか綴ってみたいと思います（気の利いた文章になっていない点をご容赦ください）。

1. 大学院（修士）入学

私は昭和47年、東京大学理学部生物化学科に進学しました。昭和43年4月に理科II類へ入学しましたが、大学紛争の影響で約10か月間の休学を余儀なくされました。夏休みや春休みを返上して遅れを取り戻し、2か月遅れでの進学でした。

その年、生物化学科の教授5名のうち4名（江上不二夫、安藤鋭郎、高宮篤、小倉安之の各教授）が同時に定年退官され、大阪大学の宮澤辰雄教授と名古屋大学の岡崎令治教授が新たに兼任として赴任されました。

教養学部時代、丸山工作先生の生物学の講義で「生物を分子の言葉で理解できる時代が来た」という言葉に強い刺激を受け、分子生物学や生物物理学に興味を持ちました。宮澤研究室で卒業研究として「赤外分光法によるグリシルグリシンの構造解析」に取り組みましたが、どこか自分にはしっくりこないと感じました。「もっと泥臭い研究の方が向いているのではないか」と考え、生物化学科の酒井彦一先生に相談したところ、「君は医科学研究所の上代先生のとこがいいのではないかと」。

翌週、医科研を訪ねて上代淑人先生に面会し、修士学生として受け入れていただけないかお願いしました。先生はそっけなく「研究室はいっぱいです。一応、研究室のメン

バーと相談します」とおっしゃいました。これは無理だろうと思っていたところ、幸い受け入れていただくことになりました。助手の岩崎健太郎先生が、「この学生は私の高校（金沢大学教育学部附属高校）の後輩です。私が面倒を見ます」といつてくださったことが決め手だったようです。

2. ペプチド鎖延長因子（EF-1）の精製

1972年当時、医科研化学研究部（上代研究室）（**図1**）は満員で、空いた実験機がありませんでした。流しに板を渡し、それを実験台代わりに使っていました。修士の研究テーマは「ブタ肝臓からのペプチド鎖延長因子（EF-1）の精製」です。当時、ウサギ網状赤血球から精製されたEF-1が分子量186,000、三つのサブユニットからなるタンパク質であると報告されており¹⁾、その追試をブタ肝臓で行おうとするものでした。

朝6時、バイクで品川の食肉市場へ行き、屠殺直後のブタから取り出した約2kgの肝臓を購入、アイスボックスに入れて医科研へ戻ります。大型ブレンダーで組織を破碎し、精製を開始しました。しかし、この追試がなかなかうまくいきません。「バカな学生には追試も無理だな」という声が聞こえ始めました。

3. ギニアのブタ

ブタ肝臓由来のEF-1は非常に不安定で、通常の緩衝液では4°Cでも30分以内にほとんど失活してしまいます。ちょうどそのころ、耐熱菌由来の酵素EF-Tu（原核生物におけるEF-1）が非常に安定であることが報告されました。

上代研究室では週に一度Journal Clubがあり、私の当番で、ある論文を紹介しました。「この論文では、³⁵S-メチオニンを耐熱性のブタに投与し、肝臓におけるあるタンパク質代謝を調べています。このブタの酵素は安定だと思われ

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫・生化学
(〒565-0871 吹田市山田丘3-1)

Reflections from fifty years in biochemistry

Shigekazu Nagata (Biochemistry & Immunology, WPI Immunology Frontier Research Center, The University of Osaka, 3-1 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

本論文の図版はモノクロ（冊子版）およびカラー（電子版）で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2026.980182

© 2026 公益社団法人日本生化学会



図1 1975年の東京大学医科学研究所化学研究室
上段右から4番目が上代淑人教授、下段3番目、岩崎憲太郎
教授、左から2番目、長田。

ます。EF-1の精製にも、このブタを使うべきではないで
しょうか」

質問が殺到しました。

「ブタに ^{35}S -メチオニンを投与している？ 何ミリキュ
リー使っているんだ？」

「耐熱性のブタ？ そんなブタがいるのか？」

岩崎先生が「長田くん、論文を見せなさい」と言われ、お
渡しすると、一目見て、

「これはブタではなく *guinea pig* だ」

私が「アフリカ、ギニアのブタでは？」と答えると、

「モルモットだ」

研究室は大爆笑でした。

なぜモルモットを *guinea pig* と呼ぶのか——とは思いま
すが、私は、ますます“落ちこぼれ”です。

4. 精製EF-1

ある日、粗精製したタンパク質のUV吸収スペクトルから、
標品に核酸が混在していることに気づきました。そこで、
当時開発されたばかりのポリエチレングリコール
(PEG)-デキストラン法による水性二層分配を用いて核酸
を除去することにしました。ブタ肝臓抽出液（ポストミト
コンドリア画分上清）を二層分配で処理し、タンパク質を
硫酸溶液に回収しました。ところが、硫酸を除くために透
析すると、EF-1活性が消失してしまいました。

硫酸中では活性が保たれていたため、1.2 M硫酸を含む
緩衝液中でゲルろ過を行いました。すると、EF-1活性の
ほとんどが低分子量(54,000)のタンパク質として検出さ
れました。すなわち、*J. Biol. Chem.*の論文で用いられてい
た条件は、本来のEF-1を失活させていたのです。

硫酸存在下ではイオン交換カラムを用いることができま
せん。そこで、硫酸に代わる安定化因子を探し、最終的に
25%グリセロールにたどりつきました。以後のカラム操作
はすべて25%グリセロール存在下で行いました。粘性の

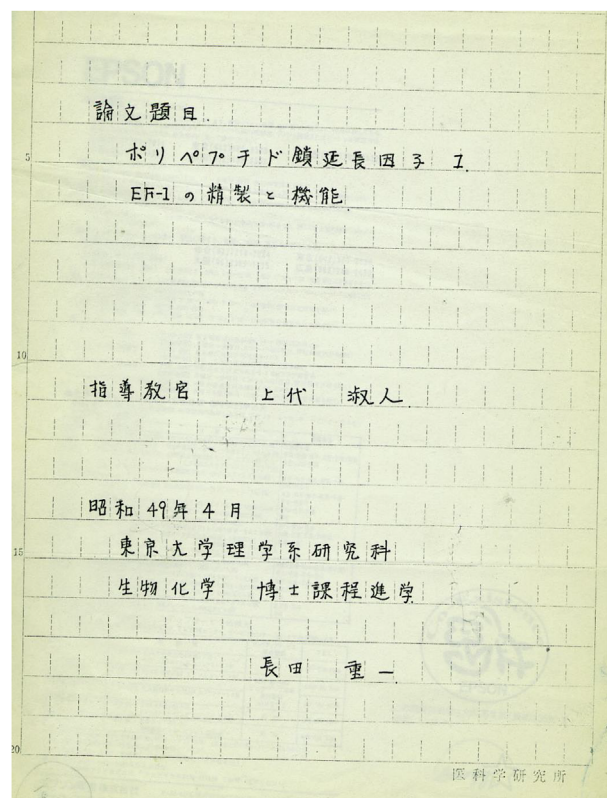


図2 学位論文の表紙（昭和52年3月提出）

高い溶液であるため、通常の数倍の時間を要します。それ
でも、1週間かけて展開したイオン交換カラムからEF-1が
single peakとして回収されたときの興奮は、今も忘れられ
ません。この経験が、その後の私の研究人生を方向づけた
ように思います。

精製したEF-1の反応機構の解析、促進分子の同定など
で数報の論文を発表した²⁻⁷⁾。学位論文は手書き原稿用
紙（400字詰）147ページ、引用文献154、図表40。今振り
返っても大作です（図2）。

5. 留学

1977年3月に学位を取得しました。ちょうどそのころ、
組換えDNA技術が確立されようとしており、その技術を
身につけるため留学したいと考えました。上代先生に相談
したところ、先生がニューヨークのSevero Ochoa（1959年
RNA合成でノーベル生理学・医学賞受賞）研究室で同僚
であったCharles Weissmann先生をご紹介くださいました。
上代先生は「Weissmann博士はa slave driverと呼ばれてい
るが、大丈夫か？」と心配されましたが、私は「頑張っ
て仕事します」と答えました。こうして1977年11月から、
チューリッヒのWeissmann教授の研究室に留学することにな
りました。

初めての海外渡航で、東京から南回りにチューリッヒ
へ向かい、ソウル、マニラ、ダッカ、ジッダを経由して36
時間を要しました。しかし、その後チューリッヒで過ごし

た4年2か月は、私の人生で最も幸せな時間となりました。

6. チューリッヒ

ヨーロッパの文化、研究室での仕事の進め方、すべてが新鮮でした。とりわけ、使い捨てのエッペンドルフチューブには大きな衝撃を受けました。隣のベンチの研究員がピペットマンの使い方を教えてくれたとき、彼は新しいチューブに滅菌蒸留水を分注し、そのままゴミ箱に捨てたのです。私は思わず、そのチューブを回収しなければならないと思いました。

留学前、私は英会話の夜間講座に通っていました。しかし、チューリッヒに到着すると、英語力があまりに乏しく、研究室の人たちとうまく意思疎通ができないことに気づきました。2~3か月後、日本での仕事を発表する機会がありましたが、後に同僚から「日本語の一部は英語に似ていると思った」とのコメント。

Weissmann博士は何度も私に英語を教えようとされました。ある日、「赤い紙」と「鉛でできた箱」を持ってきて、“red and lead, distinguish them”といわれました。私の答えは、「同じように聞こえます。区別は無理です」

7. 制限酵素

1978年ごろ、制限酵素は非常に高価でした。Weissmann研の制限酵素は鍵つき冷凍庫に保管されており、必要なときはWeissmann博士に頼まなければなりません。EcoRIを5ユニットお願ひすると、なぜ必要なのか必ず議論になります。多くの場合、彼は「この実験なら3ユニットで十分だ」と主張し、自らピペットマンを手にとって分注してくれるのです。

月に一度、制限酵素がBiolabから研究室に届きます。ある日、私はゴミ箱の中に新品の制限酵素が多数捨てられているのを見つけました。どうやらWeissmann氏が、酵素の入った配送用の箱ごと捨ててしまったようです。私は彼のオフィスに行き、「ゴミ箱に新品の制限酵素がたくさんあります」と伝えました。彼は研究室に来てそれらを回収し、“Thank you, Dr. Nagata. But are you always looking for something in the trash bin?”

8. インターフェロンのクローニング

チューリッヒでの私のテーマは、ヒト白血球インターフェロン (IFN α) 遺伝子の単離。「IFN α は抗ウイルス作用を持つと考えられるが、分子としての実体がない。これをcDNAクローニングによって明らかにしよう」というプロジェクトです。ところが研究室には、IFN α を産生する技術もアッセイする技術もありません。

そこでフィンランド・ヘルシンキのCantell博士の研究

室に依頼し、ヒト白血球にセンダイウイルスを感染させた細胞をチューリッヒに送ってもらいました。mRNAを調製して*Xenopus*卵母細胞に注入し培養しました。次の日の朝、培養液を回収しヘルシンキへ空輸して、Plaque Reduction AssayによりIFN活性を測定してもらいます。1週間かかるアッセイですが、IFN α 活性が確認できmRNAからcDNAを合成しました。

当時、ヒト組換えcDNAの大腸菌への導入には厳しいガイドラインがあり、私はドイツ・ミュンヘンのMax-Planck研究所のP3研究室へ向かいました。研究所の研究員から「30分ごとにこのペダルを踏み、生きていることを連絡してください。さもなければ天井からホルマリンのシャワーが降ってくる」と警告された。

P3実験室で1週間、cDNAをプラスミド (pBR322) のPstI部位に連結し、2万個以上の大腸菌クローンをチューリッヒに持ち帰りました。

9. クリスマスイブ

次はIFN cDNAの探索です。このタンパク質のアミノ酸配列も知られていませんし、抗体も存在しません。Hybrid-selectionとExpression cloningを組み合わせることになりました。プラスミドDNAをニトロセルロースフィルターに固定化し、センダイウイルスで感染させたヒト白血球細胞由来のIFN mRNAを含むmRNAとhybridizeさせます。hybridizeしたmRNAをフィルターから溶出し、*Xenopus*卵母細胞に注入しました。もしプラスミドDNAがIFN cDNAを含んでいればIFN mRNAとhybridizeし、卵母細胞がIFNを産生するだろう、という予想です。1回の検定に10日を要します。

8か月後、有力なクローンが見つかりました。しかし、陽性クローンが多すぎます。IFNは極微量で、mRNAも0.1%以下と考えていましたが、結果は全体の4%近くのクローンが陽性、IFN cDNAを含むとの結果でした。Weissmann博士は“Something is wrong”といい、私は「間違いない」と主張しました。やりとりの末にWeissmann博士が、「君が陽性と思う大腸菌のクローンから抽出液を調製しIFNの活性を測ってみたら」と提案しました。cDNAはAmp遺伝子の間に挿入されており、転写、翻訳が起こる可能性はありました (図3A)。

ちょうどそのころまでに研究室でIFNのアッセイ系が立ち上がっていたため、早速大腸菌クローンからS100を調製して測定すると、いくつかのクローンでIFN活性が認められました (図3B)。1979年12月24日、クリスマスイブです。

IFN α の比活性はとても高く、わずかに大腸菌で合成されたIFN α 活性を検知できたのです。一方、細胞がウイルスに感染すると“house-keeping enzyme”の合成は止まり、IFN α mRNAの割合は増加し、陽性のクローンの割合も予想の10倍以上になっていたのです。

Weissmann博士はクリスマス休暇中で、正午にダボスの

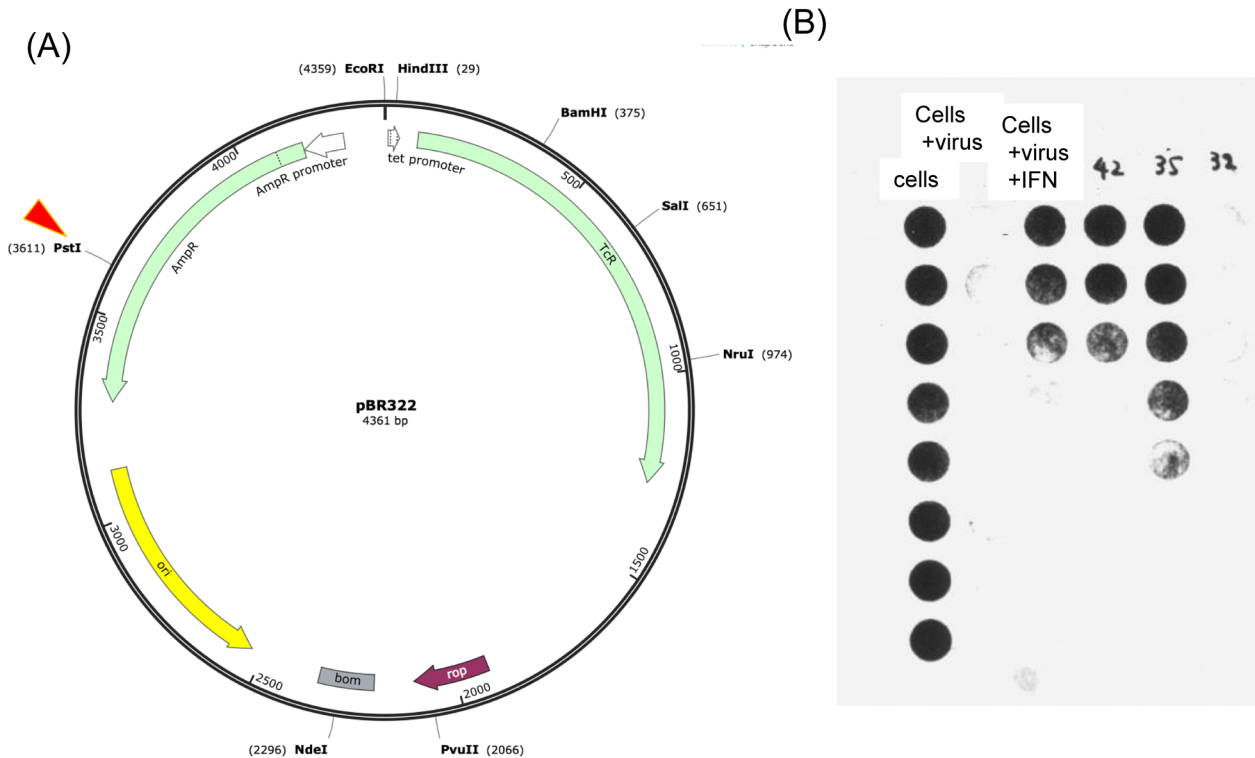


図3 ヒトインターフェロン cDNA のクローニング

(A) pBR322 ベクター. Ampicillinase (β -lactamase) 遺伝子の中央部にある PstI 部位に GGGG を追加, CCCC を追加した cDNA と結合させた後, 大腸菌に導入した. (B) インターフェロン (IFN) 産生大腸菌クローンの同定. 96 穴の microtiter plate でヒト細胞を培養, 次いでヒト白血球が産生した IFN (3 列目) あるいは大腸菌クローン (#42, 35, 32) から調製した抽出液を加え (4~6 列), 24 時間培養した. その後ウイルスを加え (2~6 列) 24 時間培養, 細胞を Crystal violet で染色した. standard の IFN や大腸菌からの抽出液は 1 列目に原液, 2 列目からは 3 倍ずつ連続的に希釈した.

スキー場から研究室へ電話がありました. 私が“*E. coli* is synthesizing human IFN α ”と伝えと, 一言“Fantastic”と答え, 数時間後には研究室へ戻って来ました. データを確認するやいなや

“You have no vector control!”

陽性クローンは 2 個, 数十個のクローンは陰性です. なぜ vector control が必要でしょう. まさに Weissmann 先生の真骨頂です. 私は反論しませんでした.

10. How is your wife doing?

その年, 家内と私は年末年始をダボスで過ごすことにし, ホテルを予約していました. チューリッヒに来て 2 年, 初めての休暇です. 研究室のメンバーの間では「Shige は休暇に行かないのではないかと噂されていたようですが, 我々は 12 月 30 日にダボスへ向かいました.

翌朝, スキーに行く準備をしていると Weissmann 博士から電話がかかってきました.

“How are you?”

“How is the weather in Davos?”

“Do you enjoy skiing?”

“How is your wife doing?”

なぜ彼が電話をかけてきたのか, まったくわかりません

でした. 5 分ほどたって,

“Shige, why don't you come back earlier to Zurich? I will certainly compensate your vacation”

年末年始の休暇は終了です. 黄色の Mini 1000 でその日のうちにチューリッヒへ戻りました. 家内によると, 私はとても嬉しそうだった, とのことです.

11. Nature Article

正月返上で, 大腸菌で合成された IFN α の分子量, pH 2 耐性, 抗原性などを確認しました. それらの結果を持って Weissmann 先生は 1 月 10 日から渡米し, 16 日に Harvard 大学 Walter Gilbert (1980 年 DNA 配列決定法の開発でノーベル化学賞受賞) の研究室で IFN α cDNA クローニングに関するセミナーと記者会見を行いました. このニュースは *The New York Times* の一面に取り上げられました. IFN α に抗がん作用があるという報告もあったため, 世界中のがん患者やその家族から電話や手紙が殺到しました. Weissmann 博士はそれらのすべてに, 「現在はまだその段階ではないが, なるべく早く薬になるよう努力する」と丁寧に返答しておられました.

彼が米国からチューリッヒに戻られた 1 月 17 日には, すでに論文の draft が用意されていました. 急遽タイプライ

ターを購入し（ワープロはまだありません）、空港での待ち時間などに書き上げたそうです。推敲を重ね、彼は1週間後に原稿をロンドンの*Nature* officeに持参されました。2週間後、編集部から返答が届きました。refereeのコメントは“*This is an important paper and I have no doubt that it should be published in the front section of Nature.*”

という1年余にわたる苦労が吹き飛ぶものでした。

その後、IFN遺伝子にはイントロンが存在しないこと、近接した8個以上の遺伝子からなる大きなファミリー形成していることなど興奮することが次々明らかになりました⁸⁻¹²⁾。

12. IFN α の副作用

研究室では大腸菌でヒトIFN α を産生・精製しました。サルを用いた安全試験の後¹³⁻¹⁴⁾、臨床試験用に小さなバイアルへ分注されました。ある日の夕方、Weissmann博士は私を教授室に呼び、

「明日の朝、IFN α を臨床試験のために出荷する。今からこれを私自身に注射する。もし明日の朝までに私に問題があるようなら、このタンパク質の出荷を止める」

私はもちろん、そんな馬鹿な(?)ことはやめるよう勧めましたが、彼は実行しました。その後、彼は友人との夕食に出かけました。翌朝、その友人から「夕食の途中で突然倒れ、立てなくなった」と聞かされました。これまで休めたことのない博士が、3日間研究室に来られませんでした。IFN α の強い副作用を示した最初の例です。結局IFN α はがんに対するmagic drugではありませんでしたが、C型肝炎患者の薬としてつい最近まで広く臨床応用されました¹⁵⁾。

13. 生化学会会長

私は2006年度の生化学会会長を務めました。会長としての大きな出来事の一つは、理事会での議論を経て年会費を「正会員9700円、学生会員5500円」から「正会員7500円、学生会員3000円」へ大幅に値下げしたことです。当時、生化学会の会計は毎年多額の繰越を計上しており、値下げしても十分に活動できると判断した結論です。

ところが、この案を評議会に諮ったところ、大御所の先生から「長田くん、このような馬鹿なことをして生化学会を潰す気か」と大変なお叱りを受けました。その後18年間、この会費で生化学会が発展し、来年度から値上げすること。当時の値下げは間違っていなかったのだと、今は安堵しています。

14. 生化学・分子生物学会合同年会

2008年、生化学会会頭であった大隅良典先生と、分子生物学会の理事長であった私とで、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会の合同大会を企画し

ました。分子生物学会理事長として合同年会を理事会に諮った際、「長田さんは分子生物学会を生化学会に売り渡す気か」と、非常に厳しい意見が殺到、そのような考えはまったくないことを説得し、納得してもらいました。

その年、分子生物学会創立30周年を記念して、分子生物学会を支えてこられた重鎮の先生方にお集まりいただき、記念座談会を企画しました。私は理事長として、その司会を務めました。

座談会の席で、ある先生が次のように語られました。「昔、分子生物学会を設立した当時、生化学会のお偉方から『貧乏で行儀の悪い連中は、生化学会を出て勝手にやればいい』と言われたものです。それから30年近く経ち、その弟子がやってきて、『分子生物学会の年会と生化学会の年会を合同開催したい』と言う。まさに隔世の感があります」

その発言を聞きながら、私は針の筵の上に座っているような心地でした。

15. 最後に

私は東京大学医科学研究所、スイス・チューリッヒ分子生物学研究所、大阪バイオサイエンス研究所、大阪大学医学部、京都大学医学部、そして大阪大学免疫フロンティア研究センターへと職場を移りながら研究を続けてきました。その間、生化学会、分子生物学会ばかりでなく、免疫学会、がん学会、細胞死学会などの理事長、評議員を務め、多くの先生方、同僚、学生の皆さんと、楽しい経験を重ねました。

今回は、2週間ほど前に尊敬するWeissmann博士が亡くなられたこともあり、どうしても彼との思い出が中心になりました。機会があれば、このお話の続きをまたどこかで書ければと思います。

令和7年12月26日

文 献

- 1) McKeehan, W.L. & Hardesty, B. (1969) Purification and partial characterization of the aminoacyl transfer ribonucleic acid binding enzyme from rabbit reticulocytes. *J. Biol. Chem.*, **244**, 4330-4309.
- 2) Iwasaki, K., Nagata, S., Mizumoto, K., & Kaziro, Y. (1974) The purification of low molecular weight form of polypeptide elongation factor 1 from pig liver. *J. Biol. Chem.*, **249**, 5008-5010.
- 3) Nagata, S., Iwasaki, K., & Kaziro, Y. (1976) Distribution of the low molecular weight form of eukaryotic elongation factor 1 in various tissues. *J. Biochem.*, **80**, 73-77.
- 4) Nagata, S., Iwasaki, K., & Kaziro, Y. (1977) Purification and properties of polypeptide chain elongation factor- α from pig liver. *J. Biochem.*, **82**, 1633-1646.
- 5) Nagata, S., Iwasaki, K., & Kaziro, Y. (1976) Interaction of the low molecular weight form of elongation factor 1 with guanine nucleotides and aminoacyl-tRNA. *Arch. Biochem. Biophys.*, **172**, 168-177.
- 6) Iwasaki, K., Motoyoshi, K., Nagata, S., & Kaziro, Y. (1976) Pu-

- rification and properties of a new polypeptide chain elongation factor, EF-1 β from pig liver. *J. Biol. Chem.*, **251**, 1843–1845.
- 7) Nagata, S., Motoyoshi, K., & Iwasaki, K. (1978) Interaction of subunits of polypeptide chain elongation factor 1 from pig liver: Formation of EF-1 α · EF-1 β γ and EF-1 α · EF-1 β complexes. *J. Biochem.*, **83**, 423–429.
 - 8) Nagata, S., Taira, H., Hall, A., Johnsrud, L., Streuli, M., Ecsodi, J., Boll, W., Cantell, K., & Weissmann, C. (1980) Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature*, **284**, 316–320.
 - 9) Streuli, M., Nagata, S., & Weissmann, C. (1980) At least three human type α interferons: Structure of $\alpha 2$. *Science*, **209**, 1343–1347.
 - 10) Nagata, S., Mantei, N., & Weissmann, C. (1980) The structure of one of the eight or more distinct chromosomal genes for human interferon- α . *Nature*, **287**, 401–408.
 - 11) Slate, D.L., D'Eustachio, P., Pravtcheva, D., Cunningham, A.C., Nagata, S., Weissmann, C., & Ruddle, F.H. (1982) Chromosomal location of a human α -interferon gene family. *J. Exp. Med.*, **155**, 1019–1024.
 - 12) Nagata, S., Brack, C., Henco, K., Schambock, A., & Weissmann, C. (1981) Partial mapping of ten genes of the human interferon-alpha family. *J. Interferon Res.*, **1**, 333–336.
 - 13) Masucci, M.G., Szigeti, R., Klein, E., Klein, G., Gruest, J., Montagnier, L., Taira, H., Hall, A., Nagata, S., & Weissmann, C. (1980) Effect of interferon-alpha 1 from *E. coli* on some cell functions. *Science*, **209**, 1431–1435.
 - 14) Schellekens, H., de Reus, A., Bolhuis, R., Fountoulakis, M., Schein, C., Ecsodi, J., Nagata, S., & Weissmann, C. (1981) Comparative antiviral efficiency of leukocyte and bacterially produced human α -interferon in rhesus monkeys. *Nature*, **292**, 775–776.
 - 15) Nagata, S. (2024) Cloning of human Type I interferon cDNAs. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci.*, **100**, 1–14.

著者寸描

●長田 重一 (ながた しげかず)



大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授, 大阪大学荣誉教授. 理学博士.

■略歴 1949年石川県生まれ. 72年東京大学理学部生物化学科卒業. 77年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了. 77年チューリッヒ大学分子生物学研究所研究員. 77年東京大学医科学研究所助手. 87年大阪バイオサイエンス研究所第一研究部部長. 95年大阪大学医学部教授. 2007年京都大学大学院医学研究科教授. 15年大阪大学免疫学フロンティア研究セン

ター特任教授.

ター特任教授.

■研究テーマと抱負 細胞死, 細胞膜の非対称性維持とその破綻.

■ウェブサイト <http://biochemi.ifrec.osaka-u.ac.jp/english/index.html>

■趣味 散策, 読書.

《生化学会役職歴》

2001年・2002年度 常務理事

2005年度 副会長

2006年度 会長

2010年・2011年度 監事