

## 恩師・桑島先生

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系 准教授

(東京大学 大学院理学系研究科 物理学専攻 兼任)

新井 宗仁

桑島先生、ご退職おめでとうございます。

おめでとうございますと書かせていただきましたが、しかし、正直に申しますと、私としては、とても残念な気持ちでいっぱいです。先生にはこれからもずっとご研究を続けていただきたいと思っておりますし、我々をもっとご指導いただきたいと思っているからです。

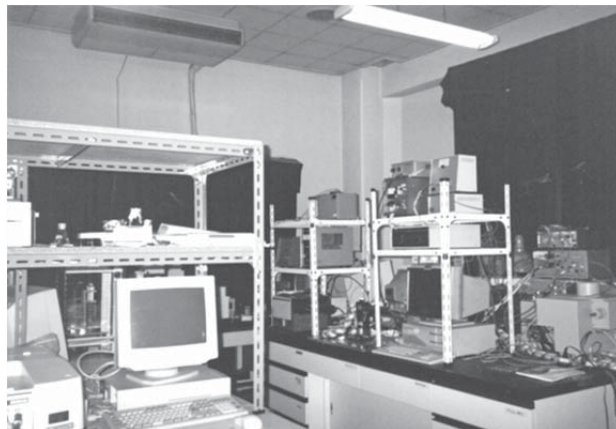
桑島先生には大変長い間、お世話になりっぱなしでした。学部4年時の半年間、院生の4年間、助手として4年間、合計で8年半もご指導いただきました。今となつては、懐かしいことばかりです。2010年からは私も研究室を持つようになりましたが、最近では学生の指導をしながら、桑島先生にご指導いただいた頃のことをよく思い出すようになりました。

私が桑島先生を初めて拝見したのは、学部3年時でした。物理学科の他の先生方と比べて、きちんとした身なりで真面目な先生という印象でした。当時の私は統計力学が好きで、物理の学生によく見られるように、理論志向でした（その割には勉強不足でしたが）。また、どちらかと言えば、生物学は覚えることが多すぎるように思えて、あまり好きではありませんでした。しかし、4年生特別実験の研究室配属先を決めるとき、「21世紀は生命科学の時代」という言葉を思い出し、大学時代の最後に生物の勉強もしてみようかな、という動機で生物物理系の桑島研を選択しました。このとき、榎互介君と一緒に桑島研の欄に名前を書いたことを思い出します。生物の勉強は高校1年のとき以来だった私は、「タンパク質って何だっけ？」という恥ずかしい状態でしたが、桑島先生は、暖かく、かつ、厳しく迎え入れてくださいました。4年生実験の初日は、吸収用ストップフロー装置の分解と組み立てでした。また、ピペットの使い方から全て、桑島先生から手取り足取り教えていただきました。松本先輩のレポートを見ながら、ストップフロー装置のデッドタイム測定をして装置に慣れたあと、(株)ユニソクに特注したクエンチフロー装置を使い、水素交換パルスラベル NMR 法による  $\alpha$ -ラクトアルブミンの巻き戻り反応中間体の構造解析を行いました。クエンチフロー装置は逆流防止弁がうまく働かず、廃液が混合前の溶液へ逆流してしまう問題がありましたが、逆流しない条件を探してパルスラベルを行い、セントリコンでバッファ交換してサンプル調製後、生化学科の横山研で NMR 測定をしました。そのとき、桑島先生が Baldwin 研で NMR 測定をされたときのことを楽しそうに話されていたのを思い出します。その頃に桑島先生が書かれた総説には、タンパク質のフォールディング問題の重要性や、モルテン・グロビュール状態に関わる様々な研究テーマ

がわかりやすく説明してありました。このような経験を通して、生物学におけるセントラルドグマの最終段階が、タンパク質物性の物理学的な研究で解明できるという点に興味を持ちました。

そこで、1994年4月に大学院に進学し、桑島研の2期生になりました。2つ上の先輩が岡崎さん、同期は勝又さんでした。最初の研究テーマは、ストップフローCD法による $\alpha$ -ラクトアルブミンの巻き戻り反応の測定でした。装置がうまく動けばすぐにデータが取れるはず、ということで始まったのですが、きれいなデータが取れず、悩んでばかりでした。今思うと、当時の私は、いろいろと考え方が甘かったかもしれません。趣味のマンドリンやアルバイトなどをやって研究に集中しておらず、論文紹介では準備不足のひどい発表をしたこともありました。桑島先生から厳しくご指導をいただいたあと、気合いを入れて何本も論文を読み、次の論文紹介に臨んだら、今度は褒めていただきました。これがとても嬉しくて、その後は論文コレクターのようになり、それが2000年に桑島先生と共同執筆させていただいた総説につながったのだと思います (Arai & Kuwajima (2000) Role of the Molten Globule State in Protein Folding, *Adv. Protein Chem.* 53, 209-282)。実験の方は、ストップフローCD装置の分解と組み立ての毎日が続きました。勝又さんは順調にデータが出て、論文を書く段階まで進んでいましたが、私はひたすら1年間、ストップフロー装置との格闘でした。しかし、1年かけて、ようやくきれいな巻き戻り反応曲線が得られるようになった時には、とても嬉しかったです。そして知らぬ間に、ストップフロー装置に関する多くのことを、桑島先生から伝授して頂いておりました。修士論文を書いている頃には、今度はどんな研究をやったらいいのかを考えるのが楽しくなっていました。何の迷いもなく、博士課程に進学しました。勝又さんは就職し、榎君と寺田君が博士課程から桑島研に加わりました。

修士の頃から続けていたもう一つのテーマは、ストップフローX線溶液散乱法の開発でした。モルテン・グロビュール状態は二次構造、三次構造、および分子形状によって特徴づけられますが、数ミリ秒以内に形成されるフォールディング中間体の分子サイズの測定は、残された重要な課題でした。ストップフロー装置の改良や、巻き戻り反応条件の検討、解析プログラムの作成などを粘り強く行った結果、凝集体の形成もなく、単量体でのタンパク質フォールディング反応を測定することに成功し、大きな喜びを感じました。新たな発見は、粘り強い装置開発の末にもたらされるということ学びました。博士3年時に桑島研の助手として採用していただいた後も時分割X線溶液散乱の実験を続け、最終的に、 $\alpha$ -ラクトアルブミンのフォールディング反応中間体がモルテン・グロビュール状態であることを証明することができました。



この頃は、日本中の多くの研究者がタンパク質のフォールディング反応に興味をお持ちになっており、ストップフローCD法を用いてたくさんの共同研究をしました。新田先生（水口さん）のウマリゾチーム、池口先生（藤原さん）のウマ $\beta$ -ラクトグロブリン、巖倉さんのDHFR、有坂先生のgp57A、菊池先生（Patrice Hamelさん）のリゾチーム変異体、後藤先生（Vincent Forgeさん）のウシ $\beta$ -ラクトグロブリンなど。桑島先生のストップフローCD装置は本当に素晴らしい装置で、次々に興味深いデータを生み出していきました。

桑島研での一日は、ほぼ次の通りでした：朝10時から開始。週2~3回、午前中に雑誌会や輪講あり。昼食は全員で第2生協食堂に行く。午後はひたすら研究し、6時過ぎに学生たちで夕食に行く（中央食堂や、根津のパスタ屋SPIGAなど）。桑島先生は8時頃にご帰宅。学生は12時過ぎまで研究。その後、夜食に行く人もあり。

桑島先生の研究室には、国際的なポストドクや学生、サバティカルの教授がたくさん来ました。私が所属していた間にも、Nikolay N. Kalnin, Galina P. Tsurupa, Patrice Hamel, Tapan K. Chaudhuri, Angela Mohs, Lisa Storch, Jooyoung Lee, Madan M. Dhingra（故人）といった方々が在籍されていました。毎日英語を話せる環境にあったのは、とても良い勉強になりました。また、雑誌会は英語のため、英語でのプレゼンの練習にもなりました。海外からの訪問者も数多く、Bob Matthews, Peter S. Kim, Oleg Ptitsyn, Valentina Bychkova, Vladimir Uversky, C.L. Tsou, C.C. Wang, Ch Mohan Rao, Jeff Kelly, Tony Fink, Jeffrey Skolnick, Tobin Sosnick などなど、多くの方々と話す機会を得ることができたのは、とても良い経験でした。

輪講では、Dill, Ooi & Oobatake, Ptitsyn らの総説、NMRの原理、遺伝子工学的手法など、理論から実験まで様々な話題を取り上げて下さり、非常に幅広く学ぶことができました。桑島先生は、実験のみならず、理論にも大変興味をお持ちで、実際に研究室で分子動力学（MD）シミュレーションを行っていました。生命科学においても実験と理論の両方からのアプローチが必要ということを知り、物理学出身の我々には、その考えはとてもスムーズに受け入れることができました。今でも、データ解析用のソフトウェアを自作したり、PCクラスタでMD計算を行うことがありますが、これも桑島研で学んだことです。その他にも、桑島先生からは本当にたくさんのことを教わりました。いろいろと思い出したことを列挙してみたいと思います。

桑島先生は毎日、我々の研究の進捗を聞き、適切なアドバイスや励ましを下さいました。それを通して、データ解釈の仕方、今後どのような実験をすればよいのかという考え方などを教わりました。特に印象深いのは、これはちょっと変だな、実験ミスかもしれないと思ってしまうようなデータであっても、その理由を深く考察し、それを通して、新しい発見をしてしまうところは、実験系研究者の鑑であると思いました。また、桑島先生は常に、実験を試みなければわからないとおっしゃっていました。先に仮説を立てるよりも、現象を注意深く観察し、その中から、物事の本質を見出すという姿勢を教わりました。

桑島先生の研究に対する態度はとても真剣でした。修士課程の頃、我々がやろうと

している実験を、海外のグループが先に論文にしてしまったことがありました。落ち込みながら、私は大学院での研究を自分の仕事だと思って一生懸命やっていますと言ったら、桑島先生は、研究は「戦い」だよとおっしゃいました。また、ホームページに「趣味：物理」と書いたら、君は趣味（遊び）で研究をしているのかと注意されたこともありました。少しずつ、私の甘えた心を矯正してくださいました。



論文執筆時に *speculation* をたくさん書いてしまい、何ページもバツサリ削除されたことがありました。*speculation* を書くと魅力的に見えるかもしれないけれど、新しい事実がわかったとき、その論文はもう引用されなくなってしまうかもしれない。しかし、実験結果から言えることだけをしっかりと書いた論文には真実しか書いていないから、いつまでも引用されるいい論文になる、ということをおっしゃっていました。

また、論文査読の仕方も教わりました。（言っているのかわかりませんが）桑島先生のところにはたくさんの査読論文がまわって来ていて、学生もそれらを読んでコメントし、最終的に先生がお書きになったレフリーコメントを拝見させていただきました。これを数百回行った経験は、今でもとても役に立っています。

1999年にサンディエゴでの *Protein Society Meeting* に参加したとき、桑島先生と同室になりました。桑島先生は出張時の方が仕事ははかどるとおっしゃり、私が寝たあとも、夜遅くまで論文作成等の仕事をされていました。また、夜中にふと目が覚めると、カランカランという軽快な音を立てながらウイスキーをお飲みになっていたのを思い出します。日本出国時に免税店で買ったウイスキーは、帰国時には空になっていました。「いやあ、このウイスキーの瓶が、空にしてくれって言うんだよ」と笑顔でおっしゃっていました。

桑島先生はいつも、研究に関する話題を、とても楽しそうに話されていました。桑島先生のように、自分の好きな研究をずっと続けていくことができれば、どんなに楽しいだろうと思いました。

2002年に私は、タンパク質デザインに興味を持ち、産業技術総合研究所の巖倉さんの研究室に異動しました。若いうちに海外留学をした方がいいと言っていた桑島先生にとっては、納得のいかない異動だったかもしれず、申し訳ございません。しかし、私も一度は海外留学をしたいと思っており、2005年に *Univ. Massachusetts* の *Bob Matthews* 教授の研究室に1ヵ月ほど滞在して、連続フロー法による *DHFR* のフォールディング測定を行い、海外留学の楽しさを感じました。また、2007年から2年間、*Scripps* 研究所の *Peter Wright* 教授の研究室にポスドクに行き、いろいろな *NMR* 法や天然変性タンパク質などの研究をし、とても多くのことを学ぶことができました。し

かし、桑島先生のおっしゃる通り、もっと若いときに海外留学をすれば、もっと多くの刺激が得られ、もっと英語も上達したかもしれないと思います。

その後も、結婚式にお越しいただいたり、特定領域研究の班員に加えていただいたり、公私ともに大変お世話になりました。また、私も柏市に住んでいたこともあり、桑島先生ご夫妻には、妻ともども大変お世話になり、心より感謝いたしております。

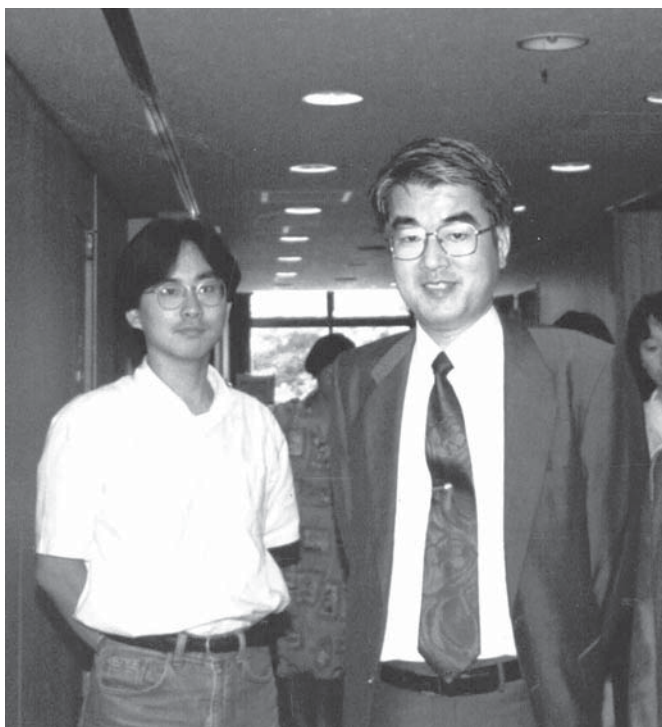
気が付けば今、私自身が学生を指導する立場になっております。学生を指導する際、桑島先生だったらどのように話されるのだろう、と考えることが何度もあります。研究室の院生には、桑島先生の話を頻繁にしていますし、学部1,2年向け、3,4年向け、院生向けの全ての授業で、モルテン・グロービュール状態と桑島先生のことを話しています。教えていただいたことを次の世代に伝えていくことが私の使命と考えています。

桑島研に所属していた頃のことが本当に懐かしいです。厳しくご指導をいただきながらも、とても楽しい日々でした。できることならば、またあの頃に戻りたいです。そして、もっと頑張っ、もっとたくさんいいデータを出したいと思います。

私は素晴らしい先生を恩師に持ち、本当に幸せ者であると感じています。今の私があるのは、全て、桑島先生のおかげです。

いつまでもお元気でご研究を続けられますことを、心よりお祈り申し上げます。「君、すごいことがわかったよ」とご研究の成果をお聞かせいただくことを楽しみにしております。そして、今後も変わらず、厳しくご指導をいただきたくお願い申し上げます。

2013年1月  
新井 宗仁



修士1年の頃  
1994年10月、HFSP workshopにて  
(東大・山上会館)