

特集

最先端科学の

研究現場から 第2回



北大内にある次世代ポストゲノム棟

糖鎖研究の第一人者

北海道大学 大学院理学研究科

西村紳一郎教授に聞く  
Shinichiro Nishimura

# 次世代ポストゲノム 糖鎖解明への 取り組み

ヒトの全遺伝子(ゲノム)の配列が解析され、この情報を活用してバイオテクノロジーの分野で何ができるのかというポストゲノムが注目されている。

西村紳一郎教授は、さらにその先にある「次世代ポストゲノム」を見据え、医療や食品、農業に深く関わる応用研究が開かれるための糖鎖研究を進めている。

インタビュー／佐藤彰芳 撮影／菅原 拓

高等生物の物質生産工程において、遺伝子→タンパク質、さらに複雑な糖鎖が付与された「糖タンパク質」の存在こそが生命現象において必要不可欠なプロセスであることが明らかになった。遺伝情報により翻訳されたタンパク質の運命を決定づける極めて重要な修飾として認知されつつあるのが「糖鎖」だ。

このタンパク質を修飾する糖鎖は人間の体内にある複数の糖が連結した物質。細胞表面にあるこの糖鎖が媒介になって細胞同士をつなげたり、病原菌や毒素などのタンパク質と結合してウイルス疾患やがんなどの病気を引き起こす原因になっていることが近年わかった。この糖鎖の種類や機能が明らかになれば、医



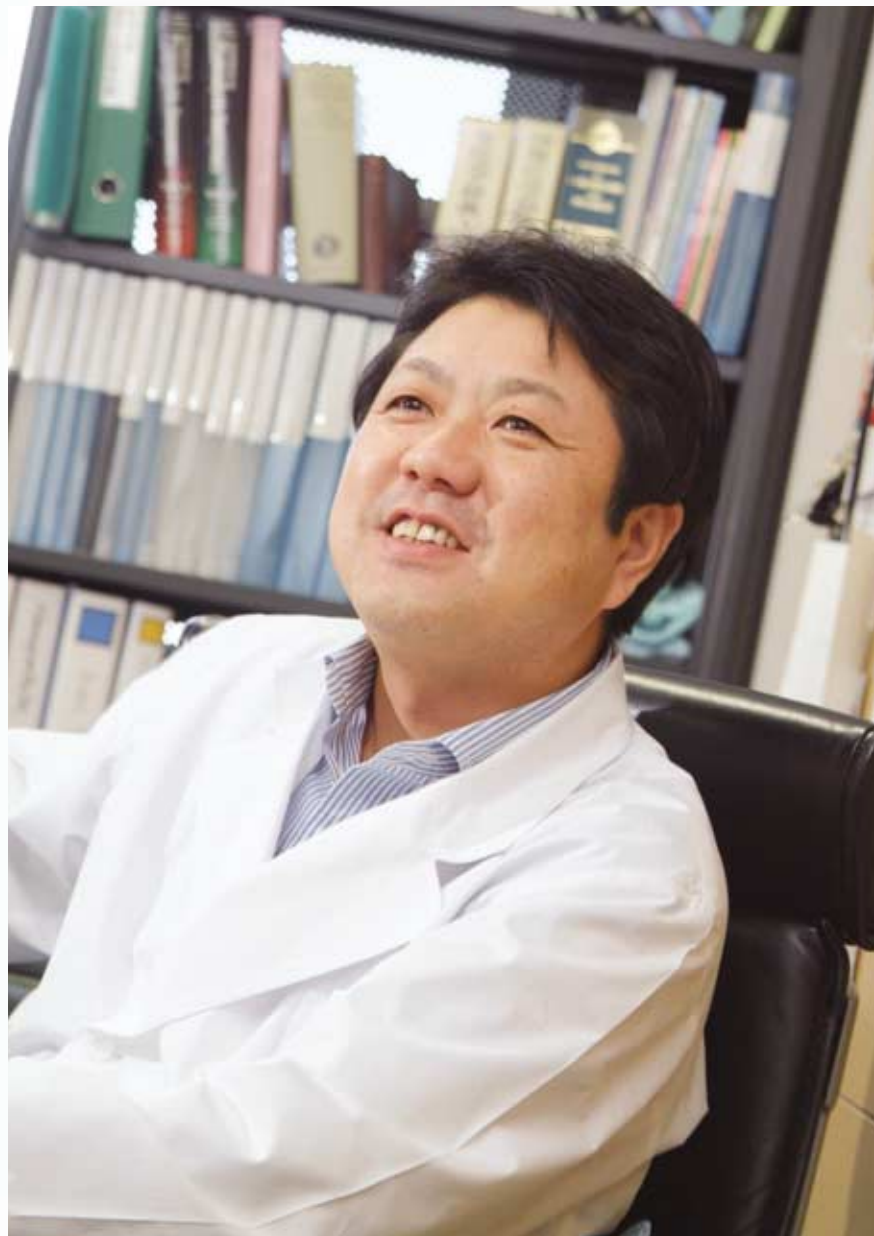
人工ゴルジ装置による複合糖質の自動合成法「糖質自動合成装置Golgi™」。世界の医薬開発研究のフロントラインで利用される革新的技術として製薬会社などから高い評価を受けており、次世代糖タンパク質製剤市場創出への展開が期待されている

## PROFILE

にしむら・しんいちろう●1959（昭和34）年、北海道渡島管内木古内町生まれ。1987年、北海道大学大学院理学研究科高分子学専攻博士課程修了。理研研究員、文部省在外研究員（米国John Hopkins University）などを経て、1993年より現職。2002年からは産業技術総合研究所・糖鎖工学研究センター糖鎖自動合成チーム長も務めている。

〈主な受賞歴〉

第1回糖質学会奨励賞（1998年）  
日本化学会学術賞（1999年）  
高分子学会賞（2004年5月）など。



# ノム

学や医工学分野との連携の中で病気の予防、診断、治療、新薬開発、さらには食品や農業など新しい産業の育成にもつながっていくと期待されている。

現在、この糖鎖研究において最先端の研究者として内外で注目されているのが西村紳一郎教授だ。

## 北大で基礎学問を学び 理研で糖鎖研究に打ち込む

西村教授にインタビューを始めたら、意外にも「学生時代は挫折ばかりで劣等生でした」と笑った。

——糖鎖生物学の研究に携わるきっかけをお話いただけますか。

西村 意外だと思うかもしれませんが、

実は糖鎖研究は自ら選んだものじゃなかった。よく言う「余り物には福がある」という感じなんです（笑）。20数年前、北大の理類は、医学部や歯学部は別として、2年生後半の専門への分属時には成績順に学部学科を選択できました。私は教養課程では課外活動やアルバイトに精を出していましたから、成績は全理類の学生1200人中1000番ぐらい。当時の学生時代の花形は遺伝子工学や細胞生物学、免疫等の研究で、オイルショック直後、環境汚染が社会問題化していた時代でもあり、化学系の学科は人気がありませんでした。つまり余っていたのが私が進んだ高分子学で、この学問はケミストリーをベースに物理学や生物

学など広範囲な分野が勉強できて、いざ勉強してみると非常に面白い。その分野を勉強していった先に、自然に糖鎖研究があったというわけです。

——その高分子学では、どのような先生に出会われたのでしょうか。

西村 例えば、もうお亡くなりになりましたが、物質の流動と変形を取り扱うレオロジー（Rheology）の中川鶴太郎先生。非常に難しい分野ながら、それを分かりやすく教えていただきました。当時それこそ一番不人気だった化学系の中で、今後有望なバイオロジーとの融合や物理学的な考え方を生物の研究に導入すべきだ、とよくおっしゃっていましたね。その他にもユニークな先生方がい





て、化学だけではなく、物理学や生物学をアレンジしたユニークなカリキュラムが組まれていました。ただやはり、私には基礎学力がないものですから、3、4年生の頃は図書館にこもり、有機化学や生化学よりはむしろ量子力学や物理化学を1日に15時間くらい猛烈に勉強しました。大学院に進んでも、研究室には先端研究機材があまりないので高等な実験はできません。だから、徹底的に英文の論文を読んでいました。米国ジョンズホプキンス大学に留学したときも、学問以外にやることがない。ここでもひたすら勉強していましたね（笑）。

——高分子学を専攻したことで学問に目覚められたわけですね。

西村 そうですね。だから糖鎖研究の発端というのは、最初から糖鎖を選んで研究したのではなく、偶然たどり着いたというのが本当のところ。研究すればするほど面白くなり、さらに時代の流れで遺伝子、タンパク質、そして糖鎖に向かっていったのです。

——糖鎖が西村教授の研究テーマになったのはいつ頃ですか。

西村 北大で学位をいただいた後、27歳で理化学研究所に奉公に出ました。そこで葛原弘美先生ひろよしに生物有機化学の対象としての糖鎖の面白さとその難しさを教えていただきました。その頃には、現在理研の横浜研究所所長をされている小川智也先生が違うフロアにおり、糖鎖合成で素晴らしい成果をあげられていた時期でした。そうした理研での研究セミナーやシンポジウムを通してものすごく感化され、アクティベートされました。

しかも当時の理研と大学のラボの差はとてつもなくありましたね。もちろん研究のレベルも違うし、研究所設備そのものの水準も高く、図書室にある相当数の文献なども合わせ、研究に対するカルチャーショックさえ抱いたほどです。

理研で懸命に糖鎖研究を続け、手作業による糖鎖の合成化学を学ぶ。米国ジョンズホプキンス大学に留学後に

北大に戻り、1993年には北大最年少の33歳で教授に就任した。

### 研究を飛躍的に進化させる「糖鎖自動合成装置」の開発

——糖鎖の種類や機能がさらに明らかになれば、病気の予防や治療につながるわけですね。

西村 例えば、インフルエンザウイルス感染のメカニズムにおいて、糖鎖とウイルス表面のタンパク質の伝達がかっけになっていることが分かっています。同じように、数千種類の病原性のウイルスやバクテリアの感染においても、糖鎖は必ず関与しています。しかも糖鎖の機能や構造に関しては、今もどんどん新しい事が分かってきていて、トピックスが本当に時々刻々と変わっているのが現実なのです。

——大学での研究とともに、独立行政法人産業技術総合研究所（以下、産総研）の糖鎖工学研究センターでの糖鎖自動合成装置の開発などさまざまな研

## 糖鎖自動合成と糖鎖構造解析は 糖鎖研究を進める上で 絶対必要な両輪です



究開発に携わっていらっしゃいますね。  
西村 大学では糖鎖に関して非常に基礎的かつジェネラルな研究をしています。糖鎖そのものがどうして我々の体の中で必要だったのか、なぜ糖鎖を使ってシグナル伝達などをしなくては行かなかったのか、など。

しかし、これらを知るための研究はなかなか進まなかった。原因は、糖鎖を作るための糖鎖自動合成という基本的なテクノロジーがなかったからです。そしてもう一つ、実際に細胞の表面にある糖鎖の形であるとか種類であるとか、糖鎖の構造を解析する方法もなかった。つまり、この二つは糖鎖研究のためには絶対必要な車の両輪なのですが、この両輪がまだ揃っていない状態で糖鎖研究の戦いはすでに始まっていたわけです。

こうした基礎技術が確立されないかぎり、この先の難しい糖鎖の構造と機能の研究は進みません。

そこで私たちは基本的な糖鎖研究の方法を確立するためには、企業が望む実

用化を指向するテクノロジー、いわば糖鎖エンジニアリングとしての研究も不可欠で、産学連携をせざるを得なかったわけです。これは、我々が積極的に産学連携をしようとしたわけではなく、むしろ糖鎖に関心を持つ多くの企業が大学ではできないことに手を差し伸べてくれたというのが実情なのです。実際にいま、多くの企業が私たちが持っていない技術を糖鎖工学研究センターに持ち寄ってくれて、この両輪は実用化のレベルまで高まりつつあります。

——それだけ民間企業の、糖鎖工学に対する期待が大きいわけですね。

西村 たぶん、そうですね。糖鎖はアプリケーションですから、その出口としての製品やマーケットなど将来のビジネスチャンスに関して、多くの企業が相当調べているようです。

産総研の糖鎖工学研究センターでは、糖鎖の構造解析、糖鎖の自動合成、糖鎖の機能解析と産業応用に関する研究を推進し、糖鎖工学に立脚した

バイオテクノロジーの実用化を目指している。「1993年頃から糖鎖自動合成に関連する研究を始めた」という西村教授は、2001年には、バイオミメティック糖鎖合成の基本原則をもとに企業グループが装置化（事業化）、世界初の「糖鎖自動合成装置」を開発した。これは水の中での酵素反応を基本とする安全で簡単なプロセスにより2～3週間ほどで糖鎖合成を実現する。糖ペプチドを例に挙げると、従来法の100倍以上の効率と10倍以上のスピードで合成する。さらに2005年9月には、さらに進化させた「糖鎖自動合成装置Golgi™」も完成させた。

——糖鎖自動合成装置の開発で糖鎖研究はどのように進歩したのでしょうか。

西村 例えば、癌の抗原構造に関係するといわれている糖ペプチドなどを最近では100種類とか200種類を1週間から2週間で作れるようになってきたのです。いままでそういう化合物を仮に手作業でゼロからすべて有機合成で作るとなる



と、おそらく2年間でも作れない。それを2週間ほどで作れるようになれば、糖鎖研究は一段と飛躍します。学問的な立場からは、もちろんきれいな糖鎖を作ることができれば、その構造を議論することができるし、今度はそれをDNAチップのようにチップ化することで抗原性等がどういう事で変わったのかがわかります。

製薬会社では新しいマーカーを探索するとか、あるいはモノクローナル抗体を作成するとか、実際に創薬に向けての応用実験に入れるようになります。

いち早く糖鎖自動合成装置の開発に取り組み、多くの有用な化合物ライブラリーを構築することに成功した。現在こうした糖鎖に関する汎用的なデータベース作りに着手、そのデータベースを活用してもらうことで日本全体としての糖鎖研究が加速することに期待をかける。

—今後、糖鎖研究は飛躍的に進むと考えられますか。

西村 確かにそうなんです、ちょっと困るのは、研究のスピードがあまりにも速すぎて私自身もフォローできない状況にきています。そういう意味で言えば、学生さんは勉強しなければならぬことが多すぎてもっと困りますね。あまりにも急速に進歩しすぎてしまい、基礎の大切な部分がないがしろにならないかが心配です。きちんと勉強する時間もないままで、研究手法だけを取り入れかねない。原理や基本的な概念を理解する前に難しい研究をやらざるを得ないというのは、非常に危険な事ではないかと思えますね。

—基礎的な学問が置き去りにされる可能性もあるわけですね。

西村 ただし、必ずしもみんながそういう先端的な環境で研究できるとはかぎらない。最先端設備のない場合（私も13年前はゼロから出発しました）、実験室をゼロから立ち上げ、アイデアを持ってうまく工夫して研究している人もいます。それはもう大変なことです、そうした苦しい状況で成功するような人はものすごく実力のある人なんです。そこに基礎学力の差が出るんじゃないかと思えますね。

### 必要とするパートナーと 大学は自然に結びつけばいい

—さて、「コラボほっかいどう<sup>\*注</sup>」などで、糖鎖を軸に北海道のバイオ産業育成にも力を注いでいらっしゃいますね。

西村 残念ながら北海道には最先端分野での開発型大企業が皆無というのが現状です。そこでベンチャー企業を含めて北海道ならではの新しい産業の育成ができないかと考えています。我々の例は一つのケーススタディーなんです。

いままでの大学の先生は、あまり外のグループとの連携は好まない。というか、実は苦手なんです。そういう意味では、私はもの好きだからかもしれませんが（笑）。実際、外のグループと組めば基本的な研究のペースは乱れるし、しかもパートナーによってはなかなか自分の思っている方向に進めない場合だってある。大学においてはまだ、閉鎖的なムードが依然として強いので、やはり一種のケーススタディーとして見ていただいたほうがいいですね。

今後、産学連携は加速する方向にありますが、やり方によってはお互いが中途半端で終わる場合だってあります。だから、決して強制的に結びつけるのではなく、必要とするパートナーと自然に結びつけばいいと思えますね。

—北海道出身の西村教授は、北海道に対する思いも強いのでは。

西村 北海道出身というより、北海道にいたるとなんとなく北海道を応援したくなる。もしかするとご批判をいただくかもしれませんが、理研やアメリカの研究室から北大に戻ってみると、北海道にはもっとスピーディでフレキシビリティのある活力みいたいものが欲しいな、と思うんですね。

さいわい私のグループの研究スタッフは、8割以上が本州出身者か海外出身者ばかりでしたから、悪い意味でのコンサバティブなものやクラシカルなものを真似する必要はまったくなくて、良いところだけ取り入れればいいのです。

### インフォーマルな コミュニケーションがモットー

—大学の研究室の体制を教えてください。

西村 私を除けば、うちの研究室は非常に優秀な教員が10人いますが、たぶん北海道出身は私一人ですね。ポストクが約10人、企業から来ている研究者が約20人、あとは博士課程、修士課程、4年生などの学生さんが併せて35人ぐらい。4つの研究グループが一緒に運営されている状態で、研究やセミナー、学生の教育も一緒にの運命共同体の形でやっています。

## 産学連携は強制的にするのではなく、 必要とするパートナーと 自然に結びつけばいい

\*注：「コラボほっかいどう」とは「北海道産学官協働センター」のこと。北海道の産業界・大学等・国自治体の機関などによる共同技術開発によって、北海道経済を発展させるために設立された民間の共同研究施設



グループを完全に4つに分けることはできないんですが、有機合成を基盤にしているんな分子を作っているグループ、質量分析計を使った高度な分析手段で糖鎖の構造解析をしているグループ、糖鎖関連の医薬品や糖鎖をカギとした医薬品開発のための基礎研究をするグループ、そして糖鎖の形や性質をコンピュータで計算するバイオインフォマテクスを研究するグループです。

—各研究グループとのコミュニケーションは、どのようにしているのですか。

**西村** もちろん私の時間が空いていれば、適宜ランダムに、できるだけ皆さんとディスカッションしようとは思っていますが、それでは同じ人ばかりになる。それではいけないということで、一つの方法として朝野球をやるんです。

—えっ、朝野球ですか。

**西村** 私とできるだけコミュニケーションをとりたければ、朝4時起き朝野球に参加すること(笑)。これでも我々のチームは札幌市内のトーナメントやリーグ戦に出ていて、優勝したこともあるんです。でもこれは、普通の人にはできませんね(笑)。結局は週に1回、朝7時あるいは8時から午後1時半まで研究成果を発表しながらのディスカッションをしています。これには誰が参加してもいいんですが、私はいつも当番だから出張がないかぎり、必ず出ます。

—朝7時からというのは早いんですね。

**西村** お医者さんも常に6~7人が共同研究しているので、朝の病棟の回診前にやらなければならないので、その時は始まりが朝7時です。先生たちは、臨床をやりながら時間をやりくりして、土・

日とか夜中に研究室に来ています。臨床医をしながら学問をやっている研究者には、私なんか頭が上がらない。確かに糖鎖構造がわかれば、ダイレクトにその情報を使った治療法や診断法の開拓につながるので、彼らにとっては実際に直面している大きな課題なんですね。だから私は、お医者さんたちの縁の下の力持ちとして支援するという立場です。

—1週間のスケジュールはどうなっているのでしょうか。

**西村** 月・水・金が北大で、火・木が産総研のラボにいるというスケジュールですね。でも出張が多いので、札幌には月のうち半分ぐらいしかいません。

—オフの時間はあまりないですね。

**西村** ないですね。寝ているときか、あとは海外出張なんかのときにチャンスで、そのときに自分の時間が持てるという感じです。ニューヨークに行ったときに、偶然ヤンキースとマリナーズの試合のチケットが手に入って、偶然松井とイチローの試合が見られたり(笑)。

—先生はタイガースファンですね。

**西村** そう、なぜか大阪出張が多いと言われます。確かに、偶然甲子園で試合があるときに出張もあり、偶然会議は5時に終わることがある。試合は6時15分からだから、偶然甲子園で試合を見ていたりすることもある(笑)。そういうときは、次の日のことを完全に忘れていきますね。

—ちゃんとオフをやっているじゃないですか(笑)。

**西村** そうなんです。オフは偶然やって来るんです。こんなオフの過ごし方、あまり学生さんには言えませんね(笑)。



(右) 西村教授の研究室に置かれている札幌市の野球大会で優勝したときの盾と優勝チームの写真。「学生時代から野球が大好き」な西村教授は、根っからのタイガースファンだ(左) 2004年5月8日に小泉首相が北大北キャンパスにある「コラボほっかいどう」(=北海道産学官協働センター)を視察に訪れた際の写真

# Nishimura

