

神は乗り越えられる試練しか与えない

福田 恵温



不器用な人間であることは自分が一番よく知っている。だからできないことをいくら頑張っても無駄だ、むしろ「自分ができるところを一所懸命しよう」と決めた。組織の中で、あるいは与えられた課題に対して自分なりに努力し、存在価値を認めてもらえるようにしてきたつもりである。

上記タイトルの意味については本文を読んでいくうちに理解していただけたと思う。ここでは私が辿ってきた研究に対する考え方、また種々問題をどのようにして解決してきたのかを紹介し、皆様の参考にしていただければ幸いである。

大学、大阪市立工業研究所、林原での糖質、酵素の研究

1976年、大阪府立大学修士課程を修了し、岡山の林原に採用された。入社3週間後、大阪市立工業研究所（大阪市工研）への出向を命じられた。ここでの4年間は私にとってもっとも充実した日々であった。独身で時間が余っていたので、朝7時半には大阪市工研へ行き（定時は9時）、まず研究室の掃除、前日に乾熱滅菌しておいた試験管に培地を分注してオートクレーブにかけ、その日の実験の準備をしておいた。その後、お湯を沸かしてポットに入れ、みんながいつでもコーヒーが飲めるように用意した。生物化学課長（岡田茂孝先生）が来られると、課長室へお茶を持って行くのが私の日課であった。

大阪市工研は大学における基礎研究と企業の応用研究の中間的な存在であり、大学を出たばかりの私にとって最適の場所であった。岡田先生は目の前の現象をどうやって応用につなげるべきか、また、新しい物質、酵素を発見するためにどのような方法を駆使すべきか常に考えておられた。きわめて独創的な考え方、応用研究に対する哲学を持っておられ、私のその後の研究に対する考え方に大きな影響を与えてくださった。

大阪市工研では、世界初の機能性オリゴ糖であるカップリングシュガーの開発を担当した。糖転移反応を産業利用した初めての例でもあり、これをきっかけに林原は

糖転移反応の応用を深化していくことになる。その後、レバンスクララーゼを用いた種々スクロースアナログの試作、さらに微生物由来の澱粉枝作り酵素のスクリーニングを行い、*Bacillus megaterium*の一菌株にその活性を見いだした。私はカップリングシュガーの開発研究、および微生物由来枝作り酵素の研究で大阪府立大学（主査は村尾澤夫教授）から学位を授与された。

林原におけるインターフェロンの研究、特許裁判

4年間の出向を終え林原に復帰した。当初の1年余りは枝作り酵素の酵素化学的研究、用途開発などを検討していたが、1981年10月、新設の藤崎研究所へ異動を命じられた。藤崎研究所ではヒトインターフェロン（Interferon, IFN）の製法検討、研究開発を進めていた。私は第一種放射線取扱主任者免状を取得していたのでアイソトープ施設の管理が担当であった。しかし管理だけではつまらないので、インターフェロンの研究にも参加させてほしいとお願いした。初めての研究報告会に出席してみると、IFN、BRM、PMAといった略号がやたらに飛び交い、言葉の意味を知らない私にはチンプンカンプンであった。議論にまったく参加できない。これではいけないと一念発起し、朝1時間早く出社して、この分野の鍵となる論文を毎日1報読むこと、そして概要をA4用紙1枚にまとめることを自分に課した。仕事が忙しく1報しか読めなかったが、それでも50報ほど読むとこの分野のトレンドが分かるようになってきた。さらにA4シートが100枚、200枚と溜まってくると、それが自分の財産になってきた。

医薬研究を開始したといってもこの分野の知識、技術に関しては他の先輩研究員に敵わない。どうすべきかと考えた結果、冒頭で述べたように自分ができるところを一所懸命することにした。私はこれまで酵素の精製や分析を行ってきた。インターフェロンも同じタンパク質なので、その分析を担当することにした。幸いタンパク質化学に詳しい研究員はいなかったため、藤崎研究所ではこ

の分野での第一人者になれた。いろんな生理活性物質の精製、分析依頼が私のところに寄せられ、IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α (tumor necrosis factor, 腫瘍壊死因子)、TNF- β 、スギ花粉アレルゲンなどの精製を担当した。

研究所における自分の居場所を確保できたが、やはり本来の専門である糖への想いは捨てがたく、1982年、「多くの生体内タンパク質には糖鎖が結合しており、糖質の林原としてはIFN- α に糖鎖が存在するかどうかを確認すべきである」と上司に提案した。IFN- α は当時月産20億単位、タンパク質に換算するとせいぜい10 mg程度であった。私はその中の5 mgを用いてフェノール硫酸法により中性糖含量を測定した。さらに電気泳動上のIFN- α タンパクと糖質の挙動が一致したことから、「ヒトIFN- α 分子には少なくとも1分子以上の糖質が存在する」と発表した。大胆にも月産量の半分を潰してしまったため、上司は人に会うたびに「我々のなけなしのIFN- α を硫酸で焼いた男」という枕詞を付けて私を紹介した。私はそれをむしろ誇りに思っていた。ところが同じ頃、海外の大手製薬企業がより詳細な分析を行っていた。IFN- α はいくつかの分子種から構成されており、彼らはそれぞれを単離して加水分解後、当時としては最高水準の技術を駆使して遊離した糖質を分析した。その結果、糖質はわずかしか検出されず、「ヒトIFN- α には1分子当たり糖質は0.3分子以下」、すなわちIFN- α にはほとんど糖質は存在しない、と結論付けた。弱小企業である我々の論文は無視され、世間は彼らの結論を支持した。

それから約十年、この問題は思わぬ方向に展開した。件の製薬企業から、林原が彼らのIFN- α 特許を侵害しているとして訴えられた。争点はいくつかあったが、その一つが糖含量であった。我々は新たな技術を用いて分析し直し、やはり1分子当たり1残基以上の糖質が存在することを確認した。また別の研究グループが糖鎖の結合部位まで明らかにしたことから、IFN- α に糖質が存在することはまぎれもない事実となり、裁判に勝利した。フェノール硫酸法というきわめて原始的な方法ではあったが、本質を掴んでいたのである。私は当時なけなしのIFNを焼くことを許可してくれた「太っ腹上司」に感謝している。

※その後、上記製薬企業の論文は取り下げられたようである。担当研究者の真摯な姿勢に敬意を表したい。

IL-18の発見

1990年代に入るとサイトカインの発見競争が激しくなり、「サイトカインハンティング」という言葉が生まれた。「新規サイトカインを発見し、Nature誌に論文が

掲載される」ことが当時の生命科学研究者の夢であった。私もその夢を追いたいと考えていた時にチャンスがやってきた。ある国立大学研究所の助教授と新規生理活性物質の共同研究を行うことになった。私は林原側の窓口としてその大学との間を頻繁に行き来した。紆余曲折があったが目的タンパク質を単一にまで精製し、N-末端アミノ酸配列の解析に成功した。それを基にDNAプローブを作製し、ヒトcDNAライブラリーを検索したが一向に掴まらない。ある時、京都で国際免疫学会があり、共同研究者の恩師である岸本忠三教授 (IL-6の発見者、元大阪大学総長) に会い、状況を説明した。すると黙って聞いていた岸本先生は「そらもう取れへんのとちゃうか?」と言われた。なんと冷たい回答だと思っていたが、岸本先生の読みは当たっていた。その物質は細胞に寄生していたマイコプラズマが産生するタンパク質であることが分かり、プロジェクトは解散した。しかしこの経験は次のIL-18の研究で生きてくることになる。決して失敗ではなかったのである。

1992年、兵庫医科大学の岡村春樹先生が研究所にやって来られた。マウスにあらかじめ*Propionibacterium acnes*の死菌体を腹腔投与して一週間後、大腸菌の膜成分であるリポ多糖を血中に投与するとTNF- α が1~2時間以内に血中に放出され、多臓器不全を引き起こす敗血症モデルの研究をされていた。その中で、TNF- α と同時期にIFN- γ 産生を誘導する活性 (Interferon gamma inducing factor, IGIFと命名) を見いだされていた。この物質を同定すべく研究を行っていたが、個人での研究に限界を感じ、林原へ支援を求めに来られたのである。種々調査した結果、新規性を認め「IGIF研究開発プロジェクト」を上司に直談判した。マウスIGIFの調製・構造解析、遺伝子解析、免疫化学的解析、薬理・薬効解析を担当する4チームを編成し、総勢二十数名のプロジェクトを立ち上げた。全メンバーが有機的に連携し、プロジェクト立ち上げ後2年というきわめて短い期間で構造解析、基本的な作用解析を終え、特許出願に漕ぎ着けることができた。目標と期限を設定し、一気呵成に進めた成果である¹⁾。

しかし、すべてが順風満帆であったわけではない。大きな問題にぶち当たっていた。マウスIGIFの遺伝子配列解析に成功し、次にヒトIGIFの遺伝子をクローニングしようとしていた。ヒトゲノム配列が解明される以前の話である。マウスIGIFプローブを用いてヒト肝臓cDNAライブラリー20万クローンについてハイブリダイゼーションによる相同検索を行ったが一向に見つからなかった。通常7万クローン程度で検索するところをその3倍量を用いてもまったく見つからない。そこで担当

者は当時流行りだしたPCRクローニング法を用いて検索したところ、マウスcDNAとまったく同じ配列という結果が得られた。これはおかしい、コンタミの可能性もあると考え、今度は試薬、器具を一新して調べたが、やはりマウスと一致した。さらに3度目、試薬、器具はもちろん実験室、担当者も変えて実施したが、やはり同じ結果であった。そこで遺伝子解析チームのリーダーは、「マウスIGIFもヒトIGIFも同じアミノ酸配列である」という結論を出してきた。しかし私は納得できなかった。かつてマイコプラズマ由来タンパク質を掴まえてしまった苦い記憶が甦ってきた。ここで失敗するわけにはいかない。リーダーを呼んで「この結論はどれくらい正しいのか」と尋ねた。彼は「99%間違いないです」と答えた。すかさず私は「99%ではダメだ、100%にしてくれ。もう一度ヒトcDNAライブラリーから探してくれ」、そして「もしこれが間違っていれば、私も君もクビだ!」と付け加えた。現在であればパワハラものだが、件のリーダーの顔色が変わり、黙って部屋を出て行った。2か月後、100万クローンについて検索した結果、2クローンを検出し、ヒトIGIFの遺伝子配列はマウスと異なっていることが分かった。危うく我々は大きな過ちを犯し、すべての権利を失うところであった。少しでも疑念があれば、納得するまで妥協すべきではないと考えている。

IGIFが新規サイトカインであることを確認し、論文がNature誌に掲載された²⁾。IGIFは多機能を有するサイトカインであることから、国際命名委員会において正式にIL-18 (Interleukin-18)と認定された。岡村先生と我々の夢が叶ったのである。その後、IL-18が生体内できわめて重要な働きをしていることが認められ、2012年、野口英世記念医学賞が岡村先生らに授与された。私も共同研究者として授与式に招待された(図1)。

奇しくも、ほぼ同じ時期に糖質研究部門ではトレハ



図1. 野口英世記念医学賞受賞時の岡村春樹・兵庫医科大学教授(中央)、中西憲司・兵庫医科大学学長/当時(右)と筆者(左)。

ロース生成酵素系を発見し、総力をあげて実用化研究を進めていた。こちらも研究・製造部門が一体となって夜を日を徹しての検討を続け、反応機構の解析、酵素の構造解析、産生菌の育種から実製造までをわずか2年で達成することができた。

IL-18の発見も、トレハロース生成酵素の発見も同じ1995年に学術発表が行われた。糖質研究部門と医薬研究部門がシンクロナイズしたかのようであった。

トレハロースの開発、新規酵素・糖質の発見

1995年、IL-18のNature誌への掲載も決まり、これからこの研究を精力的に進めようと考えていた矢先に上司から、私が元いた糖質研究所の所長として異動してくれと言われた。私は一瞬迷ったが、すぐに「了解しました、糖質研究所へ参ります」と回答した。IL-18には大いに未練があったが、また新しい分野の開拓ができるのではないかとの期待の方が大きかった。後から考えれば、異動の許諾は正しい判断であったと考えている。ちょうど糖質研究所はトレハロース生成酵素を発見し、これから事業化しようとしている時期であり、活気に満ち溢れていた。その研究所を担当できたことは私にとっても大変幸運なことであった。研究所のほぼ全員がトレハロースの開発に携わっており、目標はただ一つ「トレハロースを事業化すること」であったので、きわめてチームワークがいい研究所であった。茶園博人、久保田倫夫といった大変優秀な指導者がいたおかげである。この年の夏、北海道大学で日本農芸化学会大会があり、林原はトレハロース関連を9題連続で発表した。事前に新聞発表したこともあり会場は超満員、後ろに立って聞いている方も多数いた。

トレハロースの後も林原は新規環状四糖2種類(CNN, CMM)の生成酵素、新規環状五糖生成酵素、後に水溶性食物繊維・ファイバリクサとして製品化されるイソマルトデキストリン(IMD)生成酵素などを次々と発見し、糖質研究所は絶好調であった。私はトレハロース生成酵素の発見を契機として、研究員には特許の手当さえ済めば学会、論文に積極的に発表するよう指導した。そして論文がまとまってくると学位取得を薦めた。その結果、毎年1~2名が博士号を取得することができた。私は自前の研究(企業内の研究)で学位が取れなければ、一流の研究所ではないと考えていた。やっと大学や大手企業の研究所と対等に付き合えるようになったのである。

医薬研究所の担当、そして経営破綻

2004年、医薬研究所担当役員であった上司が緊急入院し、私が医薬研究所も兼任することになった。しかし

2011年1月26日、林原は突然経営破綻した。当時私は常務取締役として経営陣の一員であったが、会社の財務状況をまったく知らされていなかった。同族経営のもっとも負の部分が露呈した形である。二日後、林原健社長から会いたいとの連絡を受けた。後任として私を指名するつもりであることを悟り、覚悟を決めた。倒産企業の社長なんて誰もなりたくない。しかし、当時の林原には600名以上の従業員がおり、家族を含めると数千人の人たちの運命がかかっていた。そのまま放っておくわけにもいかない。外部から社長が来てかき回されるより、役不足ではあるが内情を知っている私が社長になった方がまだましではないかと考えた。その晩、このことを家族に話した。家内は、私が引き受けるしかないことを理解してくれた。

いろんな方からお気遣いをいただき、種々ご指導を賜った。また林原に対して多くの企業から関心が寄せられた。再生を目指す中で林原を支援していただく条件として、まず第一に「全従業員の雇用確保」、次に「林原としての企業体の存続」、そして可能な限り林原美術館、林原自然科学博物館（恐竜化石研究、類人猿研究）などの「メセナ維持」をお願いした。その結果、長瀬産業が親会社として林原事業の継続をサポートしてくれることになった。過去、林原は強引なやり方で方々の取引先に迷惑をかけてきた。私はこれまでを反省し、もし再生が可能となれば「誠実」という言葉を社是にしようと考えていた。親会社となった長瀬産業の経営理念が「誠実に正道を歩む」であることに気が付き、これからの林原にとって最適な企業が来てくれたと思っている。2012年2月、新生林原としての再建が始まった。奇しくもこの時私は還暦を迎え、林原も私も同時に再生スタートとなった。

経営破綻当時の様子を応用糖質科学会誌に掲載していただいた³⁾。その中の言葉を引用したい。

『自分一人では何もできない、多くの人々の助けがあって現在の自分がある。これまでの自分の生きざまそのも

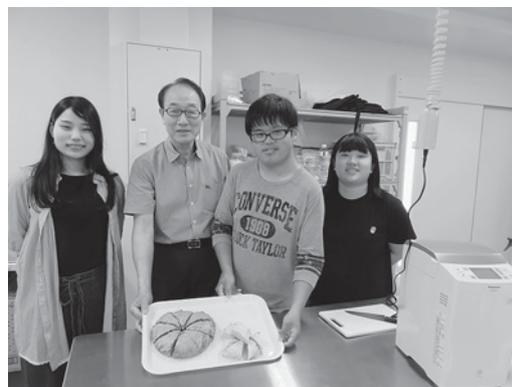


図2. 吉備国際大学・醸造学科1年生と米粉パン作り

のが将来への布石である、まさに「因果応報」とはこのことを言うのであると身をもって理解した。誰にでも出来ない、大変貴重な体験をさせてもらったと思っている。これまでに自分が受けた恩恵と感謝を、今度はお世話になった方々、社会にお返ししたいと思っている。

これから複雑多様な社会を担わなければならない若い方々には以下のことをお伝えしたい。

「たとえ困難な課題を与えられても、また大きな壁が立ちほだかろうとも、真っ向からチャレンジしてもらいたい。不可能に見えても、周りへの感謝を忘れず一生懸命努力すれば、必ず糸口が見えてくる。」

今春、42年務めた林原を退社し、吉備国際大学にお世話になることにした。これからは若い人たちの成長のお手伝いをしたいと考えている。図2は醸造学科の新1年生と米粉パンの試作にチャレンジしているところである。社会の役に立つ研究が現在の目標である。

文 献

- 1) 福田恵温：応用糖質科学，5，11 (2015)。
- 2) Okamura, H. *et al.*: *Nature*, 378, 88 (1995)。
- 3) 福田恵温：応用糖質科学，4，89 (2014)。

<略歴> 1976年 大阪府立大学大学院農学研究科修士課程修了，同年 株式会社林原生物化学研究所に入社，4年間大阪市立工業研究所へ出向，1981年 藤崎研究所（医薬開発），1995年 天瀬研究所（糖質研究開発）所長，2004年 藤崎研究所所長兼任，常務取締役，2011年 経営破綻により，林原グループの代表取締役社長に就任，2012年 更生開始とともに取締役研究開発本部長に就任，2016年 上席顧問，2018年 林原を退社し，吉備国際大学農学部醸造学科教授に就任。

<趣味> 動植物との会話（変なおじさんと思われそうですが，日々収穫する作物や受粉を媒介してくれる虫たちに感謝の気持ちを，また鳥たちにも声を掛けています。なんとなく通じているような気がします。），旅行（をしたい），ベンチャー（を興したい）。