

日本学士院賞 受賞者 長澤寛道



略歴	生年	月	専攻学科目
	昭和二十三年	一月	農芸化学
	昭和四十六年	六月	
	昭和四十八年	四月	
	同 五三年	三月	
	同 五三年	三月	
	同 五三年	四月	
	同 五四年	四月	
	同 五五年	五月	
	平成三年	六月	
	同 六年	一月	
	同 九年	九月	
	同 二三年	四月	
	同 二五年	六月	
	同 二六年	一月	

東京大学農学部農芸化学科卒業

佐賀県農業試験場技師

東京大学大学院農学系研究科博士課程修了

農学博士（東京大学）

日本学術振興会奨励研究員

中国科学院北京動物研究所博士研究員

東京大学農学部助手

東京大学海洋研究所海洋分子生物学部門助教授

東京大学海洋研究所海洋分子生物学部門教授

東京大学大学院農学生命科学研究科教授

東京大学大学院農学生命科学研究科長・農学部長

東京大学名誉教授

中国・浙江大学生命科学学院教授（平成二八年六月まで）

農学博士長澤寛道氏の「バイオミネラリーシヨンの制御機構に関する生物有機化学的研究」に対する授賞審査要旨

骨や貝殻など生物が作る鉱物をバイオミネラルといい、その形成反応をバイオミネラリーゼーションという。石灰化はその主要なものであり、バイオミネラルには少量の有機物が含まれることが特徴である。

今日の地球温暖化問題の主原因でもある二酸化炭素は、地球誕生のころは大気の九七%を占めていたが、現在はわずか〇・〇五%にまで減少している。生命誕生以来四〇億年にもおよぶ生物の活動がもたらしたこの減少は、主に緑色植物による光合成と、石灰化生物による炭酸カルシウム生成の二種類の炭酸固定が関わっている。光合成については、これまでに詳細な分子機構が明らかにされてきた一方で、石灰化生物が遺体である炭酸カルシウムを膨大な石灰岩として広く地球表層に堆積させてきた機構については、鉱物が主体となるために生命科学の中で取り扱い難く、その反応機構には不明の点が多く残されたままであった。

長澤氏は、様々な生物の石灰化組織から多数の新規有機基質を世界に先駆けて同定し、それが石灰化に果たす役割を解明することによって、種を超えた石灰化反応に共通する機構とその全体像の解明に多大な貢献をした。

石灰化組織に少量含まれる有機物が石灰化反応の基質として重要だという考えは古くからあったが、それらは混合物としてしか得られておらず、単一化合物まで精製・解析された例はなかった。長澤氏はこの状況を打開するため、まずアメリカザリガニの胃石から主要な有機基質を精製することに成功し、その部分アミノ酸配列からcDNAをクローニングすることによって、全四六二アミノ酸残基から成るタンパク質 (GAMP) を同定した。本タンパク質は炭酸カルシウム結合活性を有し、胃石を構成する主要な有機成分としてその形成に重要な役割を果たしていることが示された。さらに、様々な生物の石灰化組織から有機基質として主要な成分を同定したが、それらの化学構造に共通する保存則は認められなかった。この事実、進化の過程で様々な生物が独立に石灰化能力を獲得したことを示唆するものであった。なお、同氏は石灰化以外の鉱物結晶化についても研究を深め、バイオミネラリーゼーションの制御機構をより広い立場から解析している。

上述の段階の研究では結果として石灰化組織中で量的に主要な有

機基質に注目することになり、石灰化機能に真に重要な有機基質を見逃してしまう恐れがある。そこで長澤氏は、石灰化に関連する微量の生物活性物質を *in vitro* で検出する全く独自の検定法の開発を行い、これによって石灰化反応に重要と考えられる多くの新規有機基質の検出・同定に成功した。検定対象とした生物活性には、炭酸カルシウム（リン酸カルシウム）結晶結合活性、結晶多形選択的結合活性、キチン結合活性、非晶質炭酸カルシウム維持活性などがあり、これらを指標として有機基質を精製・単離することにより、石灰化の制御に関わる多くの微量活性物質の同定に成功した。

生物の石灰化組織中の炭酸イオンとカルシウムイオンの空間的配置には、常温常圧で安定なカルサイト、準安定なアラゴナイトおよびファーターライトに加えて非晶質構造も存在する。様々な生物の石灰化組織は特有の結晶多形をとるが、一九六〇年にアコヤガイの真珠層がアラゴナイト多形をとるのはそれが含む有機基質にあると報告されて以来、多くの研究者がそれを同定しようとしたが誰も成し得なかった。長澤氏は先に述べた結晶多形選択的結合活性を測定する方法を用いることにより、真珠層の有機基質粗抽出物からアラゴナイトに選択的に結合する微量のタンパク質（*PrP*）を発見、精製単離して構造を明らかにするとともに、実際にアラゴナイト構造を誘導することを証明した。一方で、非晶質構造をとる炭酸カルシウ

ムを維持させる活性物質として、ホスホエノールピルビン酸および 3-ホスホグリセリン酸を同定した。石灰化組織における量的に必要な有機成分の発見に続く、特定の立体配置を有する炭酸カルシウムの生成を機能的に導くこれら有機基質の同定は、石灰化反応を制御する機構を世界に先駆けて物質的に解明したものである。

以上の成果をもとに、石灰化組織の有機基質をその機能から、不溶性、多機能性、結晶成長制御、非晶質安定化の四種類に分類した生物間共通モデルを提案した。まず、不溶性の有機基質が石灰化の足場を形成し、その不溶性基質に多機能性タンパク質が特異的に結合することによって炭酸カルシウム結晶化や結晶多形を調節する。さらに、不溶性の有機基質とは直接相互作用をもたず、無機結晶との相互作用を通じて結晶成長を調節している可溶性基質も存在する。このような実験に基づく生物における石灰化に関する普遍的モデルはこれまで提案されたことのない画期的なものであり、その意義は極めて大きい。

以上のように、長澤氏はこれまで未解明であった石灰化反応に対して有機基質を基軸にした石灰化機構研究に新しい潮流を創り出し、石灰化反応の理解に大きく貢献する独創的な成果を挙げた。この間、日本農芸化学会奨励賞、日本農学賞・読売農学賞、紫綬褒章などを受賞・受章し、国内ではバイオミネラリゼーション研究会を

立ち上げ、国際的には第一四回国際バイオミネラルゼーション・ボジウムを主宰するなどこの分野の研究を牽引してきた実績は国内外で高く評価されている。

主要論文

＜アメリカザリガニの胃石形成＞

1. Ishii, K., Yanagisawa, T. and Nagasawa, H. (1996) Characterization of a matrix protein in the gastroliths of the crayfish, *Procambarus clarkii*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 60, 1479–1482.
2. Ishii, K., Tsutsui, N., Watanabe, T., Yanagisawa, T. and Nagasawa, H. (1998) Solubilization and chemical characterization of an insoluble matrix protein in the gastroliths of a crayfish, *Procambarus clarkii*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62, 291–296.
3. Tsutsui, N., Ishii, K., Takagi, Y., Watanabe, T. and Nagasawa, H. (1999) Cloning and expression of a cDNA encoding an insoluble matrix protein in the gastroliths of a crayfish, *Procambarus clarkii*. *Zool. Sci.* 16, 619–628.
4. Takagi, Y., Ishii, K., Ozaki, N. and Nagasawa, H. (2000) Immunolocalization of gastrolith matrix protein (GAMP) in the gastroliths and exoskeleton of crayfish, *Procambarus clarkii*. *Zool. Sci.* 17, 179–184.

＜サケ科魚類の耳石形成＞

5. Murayama, E., Okuno, A., Ohira, T., Takagi, Y. and Nagasawa, H. (2000) Molecular cloning and expression of an otolith matrix protein cDNA from the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Comp. Biochem. Physiol. Part B* 126, 511–520.
6. Murayama, E., Takagi, Y., Ohira, T., Davis, J. G., Greene, M. I. and Nagasawa,

H. (2002) Fish otolith contains a unique structural protein, otolin-1. *Eur. J. Biochem.* 269, 688–696.

7. Murayama, E., Takagi, Y. and Nagasawa, H. (2004) Immunohistochemical localization of two otolith matrix proteins in the otolith and inner ear of the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*: comparative study on the adult inner ear and embryonic otocyst. *Histochem. Cell Biol.* 121, 155–166.
8. Murayama, E., Herbolme, P., Kawakami, A., Takeda, H. and Nagasawa, H. (2005) Otolith matrix proteins, OMP-1 and Otolin-1, are necessary for normal otoliths growth and their correct anchoring onto the sensory maculae. *Mech. Develop.* 122, 791–803.

＜ヒメハヤシの骨格の石灰化＞

9. Fukuda, I., Ooki, S., Fujita, T., Murayama, E., Nagasawa, H., Isa, Y. and Watanabe, T. (2003) Molecular cloning of a soluble protein in the coral exoskeleton. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 304, 11–17.

＜イルカの肝臓中の水銀化合物＞

10. Ping, L., Nagasawa, H., Matsumoto, K., Suzuki, A. and Fuwa, K. (1986) Extraction and purification of a new compound containing selenium and mercury accumulated in dolphin liver. *Biol. Trace Elem. Res.* 11, 185–199.
11. Li, H., Nagasawa, H. and Matsumoto K., (1996) Graphite-Furnace atomic absorption spectrometry of organomercury and organoselenium in extracts of biological samples with an organopalladium matrix modifier. *Anal. Sci.* 12, 215–218.
12. Ng, P-S., Ji, H., Matsumoto, K., Yamazaki, S., Kogure, T., Tagai, T. and Nagasawa, H. (2001) Striped dolphin detoxifies mercury as insoluble Hg (S, Se) in the liver. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 77, 178–183.

＜アメリカザリガニの外骨格の石灰化＞

13. Inoue, H., Ozaki, N. and Nagasawa, H. (2001) Purification and structural determination of a phosphorylated peptide with anti-calcification and chitin-binding activities in the exoskeleton of the crayfish, *Procambarus clarkii*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65, 1840–1848.
14. Inoue, H., Ohira, T., Ozaki, N. and Nagasawa, H. (2003) Cloning and expression of a cDNA encoding a matrix peptide associated with calcification in the exoskeleton of the crayfish. *Comp. Biochem. Physiol.* 136, 755–765.
15. Inoue, H., Ohira, T. and Nagasawa, H. (2007) Significance of the C-terminal acidic region of CAP-1, a cuticle calcification-associated peptide from the crayfish, for calcification. *Peptides* 28, 566–573.
16. Inoue, H., Yuasa-Hashimoto, N., Suzuki, M. and Nagasawa, H. (2008) Structure determination and functional analysis of a soluble matrix protein associated with calcification of exoskeleton of the crayfish, *Procambarus clarkii*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72, 2697–2707.

＜石灰質の付着＞

17. Ozaki, N., Sakuda, S. and Nagasawa, H. (2007) A novel highly acidic polysaccharide with inhibitory activity on calcification from the calcified scale “coccolith” of a coccolithophorid alga, *Pleurochrysis carterae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 357, 1172–1176.
18. Endo, H., Yoshida, M., Uji, T., Saga, N., Inoue, K. and Nagasawa, H. (2016) Stable nuclear transformation system for the coccolithophorid alga *Pleurochrysis carterae*. *Sci. Rep.* 6, 22252.

＜二枚貝の貝殻形成＞

19. Suzuki, M., Murayama, E., Inoue, H., Tolse, H. and Nagasawa, H. (2004) Characterization of a novel matrix protein from the prismatic layer of the Japan

nese oyster, *Pinctada fucata*. *Biochem. J.* 382, 205–213.

20. Suzuki, M., Sakuda, S. and Nagasawa, H. (2007) Identification of chitin in the prismatic layer of the shell and a chitin synthase gene from the Japanese pearl oyster, *Pinctada fucata*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71, 1735–1744.
21. Suzuki, M., Iwashima, A., Tsutsui, N., Ohira, T., Kogure, T. and Nagasawa, H. (2011) Identification and characterization of a calcium-carbonate binding protein, blue mussel shell protein (BMSF), from the nacreous layer. *ChemBioChem.* 12, 2478–2487.
22. Suzuki, M., Iwashima, A., Kimura, M., Kogure, T. and Nagasawa, H. (2013) The molecular evolution of the Pif family proteins in various species of mollusks. *Mar. Biotechnol.* 15, 145–158.

＜ハロゲン化炭素＞

23. Miyabe, K., Tokunaga, D., Endo, H., Inoue, H., Suzuki, M., Tsutsui, N., Yokoo, N., Kogure, T. and Nagasawa, H. (2012) GSP-37, a novel goldfish scale matrix protein: identification, localization and functional analysis. *Faraday Discuss.* 153, 463–481.

＜炭酸カルシウムの結晶多形を導く有機基質の同定と機能解析＞

24. Suzuki, M., Saruwatari, K., Kogure, T., Yamamoto, Y., Nishimura, T., Kato, T. and Nagasawa, H. (2009) An acidic matrix protein, Pif, is a key macromolecule for nacre formation. *Science* 325, 1388–1390.
25. Sato, A., Nagasaka, S., Furuhata, K., Nagata, S., Arai, I., Saruwatari, K., Kogure, T., Sakuda, S. and Nagasawa, H. (2011) Glycolytic intermediates induce amorphous calcium carbonate formation in crustaceans. *Nat. Chem. Biol.* 7, 197–199.

＜石灰化反応における生物間共通モデルの提案＞

26. 長澤寛樹 (二〇一〇) ベイスター/ネトリゼーションによる結晶化モデル

- ―。遺伝：生物の科学、六四、一八一―一二一。
27. Nagasawa, H. (2013) Molecular mechanisms of calcification in aquatic organisms. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 77, 1991–1996.

他原著論文 二六二編

総説 二七編

著書 二二編（共著を含む）