

電気泳動法のトリロジー

中村和行（山口大学大学院医学系研究科 プロテオーム・蛋白機能制御学分野）

電気泳動法の三部作は、第 60 回日本電気泳動学会総会で「電気泳動法の過去・現在・未来」と題して特別講演を行う機会を得た。第 62 回総会では「電気泳動を発見し・育み・かたちにする」の三部作として教育講演を行う。

電気泳動の現象は、1807 年 Reuss が最初に報告したとされているが、湿った粘土の塊に 2 本のガラス管を立て、それぞれの管に水（無イオンでは上手くいきませんが、水道水では上手く行くそうです）を満たして直流電流を流すと、陽極側のガラス管中を粘土粒子が電極に向かって上昇し（電気泳動：cataphoresis と呼ぶ）、陰極側では水位が上昇する（電気浸透：electroosmosis と呼ぶ）。この原理は、無機コロイド分析など工学分野での研究に用いられ、1897 年には Kohlrausch による等速電気泳動理論の発表など電気泳動法の理論的な基礎研究が始まった。続いて、有機コロイドとして蛋白質など生体物質の研究に電気泳動法が応用され、1892 年には Picton と Linder によるヘモグロビンの電気泳動や Hardy によるグロブリンの電気泳動と等電点の発見につながった。1909 年には Michaelis が酵素などの等電点の測定を行い、電気泳動を cataphoresis から electrophoresis と呼ぶようになった。日本でも 1910 年に池田と鈴木が蛋白質加水分解物処理法の中に電気分解法として現在の等電点電気泳動法を報告している。

そして、1937 年に Tiselius が、U 字管を用いた自由溶液中での電気泳動（Moving Boundary Method）による溶液中の蛋白質の分離定量装置を開発した。Tiselius は血清蛋白質をアルブミン、 $\alpha 1$ -、 $\alpha 2$ -、 β -、 γ -グロブリンに分離し、Kabat と血清中の γ -グロブリンが抗体から成ることを証明した。これらの功績に対して 1948 年にはノーベル化学賞が授与された。

日本では、1947 年に平井や島尾らが Tiselius 電気泳動装置の国産第 1 号機を組み立てに成功し、日本最初の Tiselius 電気泳動法による血清蛋白質の分離が報告された。これを機に、日本での蛋白質研究が盛んとなり、1950 年に児玉桂三を初代会長に電気泳動研究会が創立された。翌年には機関誌『生物物理化学』（Physico-Chemical Biology）が発刊された。以来、電気泳動研究会は 62 年にわたり、国内外で電気泳動法の開発や普及に大きな役割を果たし、日本電気泳動学会（Japanese Electrophoresis Society）として現在に至っている。機関誌『生物物理化学』は和誌および英文誌 Journal of Electrophoresis が電子化され、いつでも・どこでも閲覧できるようになっている。

さて、日本でも新しい電気泳動法の技術開発が行われた。1958 年に中村らが開発した交叉電気泳動法（Cross Electrophoresis）は、酵素・基質や抗原・抗体さらに核酸・蛋白質などの複合体の検出に応用された。その中で二次元電気泳動の原理も導入されている。交叉電気泳動法は定性的な生物特異反応の分析法として極めて画期的であった。その後、生物特異結合反応の定量的分析法として親和電気泳動法（Affinity Electrophoresis）に発展している。1975 年に O' Farrell が報告した二次元電気泳動法は、等電点電気泳動（Isoelectric Focusing）と SDS 電気泳動法（SDS-PAGE）の組み合わせによって一度に多くの蛋白質を詳細かつ総合的に分析することを可能にし、その後のゲノム解読技術と田中や Fenn らが開発した質量分析法（Mass Spectrometry）とともに蛋白質の網羅的な研究（プロテオーム研究）の基盤技術となっている。1989 年に関谷らが開発した SSCP（single-strand conformation polymorphism）法は、遺伝子変異の検出に有用な技術として汎用されている。さらに、林崎や浅川らが開発した Restriction Landmark Genome Scanning は、二次元電気泳動の原理を用いて遺伝子変異の総合的な解析を可能にした。また、キャピラリー電気泳動法やマイクロチップ電気泳動法の開発が進み、超微量分析が可能になっている。現在、電気泳動法は、蛋白質のみならず核酸（ゲノム研究）や代謝産物（メタボローム研究）の分析に優れた技術として医学、理学、工学、農学、薬学など幅広い分野の研究に応用され、生命科学分野の研究で必須の技術となっている。蛋白質や核酸などの生体内高分子を電気泳動法で分離してプロテオミクス法などで同定する技術は、今後も簡便化・高性能化されると期待される。しかし、生命の単位である 1 つの細胞を構成するすべての遺伝子やその産物である蛋白質の機能発現を動的に解析して生命システムを理解するには、蛋白質分子の機能や局在の変化を分子個数レベルで検討する必要がある。そのために、zepto モルレベルでの蛋白質の翻訳後修飾や蛋白質と生体構成分子との分子間相互作用をリアルタイムで解析する技術が必要になる。細胞内の蛋白質の動的変化を解析する上で、可視化技術は重要であり、その局在や構造と機能の発現の連関を時空間的に明らかにする必要がある。そして、電気泳動法と質量分析法の更なる技術開発とコラボレーションが、新たな医療技術の開発につながると期待される。