



写真：ラボ (J-305 号室) にて凝固タンパク質を精製中

Earl Warren Davie 先生を偲ぶ

2020年6月6日、「血液凝固機構の生化学・分子生物学的研究」のパイオニアであり、本会名誉会員のEarl Warren Davie先生（米国ワシントン大学生化学部名誉教授）が、肺炎のため突然に逝去されました（1927～2020；享年93）。

Davie先生は、1927年10月25日ワシントン州タコマ市のお生まれで、その南のラ・グランデ市でお育ちになりました。高校は、ラ・グランデ市近隣のイトンビル高校に通われ、生徒会長を務められたとのこと。6フィート4インチ（約193cm）と当時から「巨人」ともいふべき高身長で「シューター兼リバンウンダー」として活躍し、プロのバスケットボール選手になるか、あるいはジャズクラリネット奏者になるか、と進路に迷われたそうです。

最終的には、米国の10大公立大学の一つであるワシントン大学（シアトル市）に進学して、脂質生化学者Donald Hanahan教授の薫陶を受け、1950年に学士号（化学）を取得されました。次に、卓越したタンパク質化学者Hans Neurath教授の下でタンパク質の構造・機能の研究に没頭し、1954年に博士号（生化学）を取得されました。卒業後2年間は、ハーバード大学/マサチューセッツ総合病院（ボストン市）のFritz Lipmann教授（ノーベル生理学・医学賞受賞者）研究室でポストドクトラルフェローとして「タンパク質生合成に関与するtryptophan活性化酵素」の分離に成功しておられます。1956年、ウエスタン・リザーブ大学生化学部（現ケース・ウエスタン・リザーブ大学、クリーブランド市）のHarland Wood教授の研究室に助教授として採用され、adenylyl tryptophanやadenylyl serineなど中間生成物質に関する研究を続けられました。そして1957年、ここで遂に著名な血液学者Oscar Ratnoff医学部教授に

紹介されます。Ratnoff教授は、遺伝性出血性疾患の原因となるタンパク質を研究対象としていました。これがライフワークとなる「血液凝固学」との運命的な出会いでした。

1962年Davie先生は、恩師Neurath教授が当時最大の生化学研究プログラムを育成しつつあった母校ワシントン大学に呼び戻されました。葛藤の末、奥様とご自身が愛する故郷Pacific Northwestに「回帰」することを選んだそうです。爾来彼は国内外から結集した研究グループを率いて「血液凝固学研究の最高峰（故岩永貞昭九州大学名誉教授、本会名誉会員のお言葉）」を築き上げられたのです。また、1975～1984年の10年間は学部長を兼任して、生化学部の発展にも尽力されました。更に1981年、バイオテクノロジー・ベンチャーの草分けの一つであるZymoGenetics社（1988年にNovo Nordisk社に、2010年にはBristol-Myers Squibb社に買収された）を設立して、基礎研究のみならず開発・実用化研究に貢献されたことも特筆すべき業績です。

さて、Davie先生の「血液凝固学」研究の歴史を簡潔にご紹介します。先ず彼は、Neurath教授の下で「トリプシノゲンからトリプシンに自己活性化される際にアミノ末端から生じる酸性ペプチド」を発見して、「酵素前駆体の限定分解による活性化反応」を解明されました。この新しい概念が、後にRatnoff教授との「血栓形成の基礎となる反応機構」の共同研究で大きく開花します。即ち、1964年に*Science*誌に発表された“Waterfall sequence for intrinsic blood clotting”という逐次的活性化増幅機構に関する論文です。ほぼ同時期にオックスフォード大学のR.G. MacFarlane教授が凝固反応の“cascade”理論を*Nature*誌に発表したので、合わせてWaterfall/Cascade反応と呼ばれるこ

ともあります。後に、Davie先生は「学位論文完成時には、酵素の限定分解による酵素前駆体の活性化反応が、無数の生体反応に共通な機構であるとは認識していなかった」と述べておられ、先生の正直さと謙虚さが垣間見えます。

ワシントン大学に「回帰」されたDavie先生は、ヒトやウシのほぼ全ての凝固因子を精製・純化してそれらの構造・機能連関を解明されました。これには、日本から留学・定住された藤川和雄教授（元大阪大学蛋白質研究所）や倉地幸徳教授（元九州大学農学部）が大いに貢献されました。また先生は、トロンピンが不活性型第XI/11因子を限定分解によって活性化するというポジティブ・フィードバック機構を発見して、1991年に「修正」Waterfall/Cascade反応理論を提唱されています。更にDavie先生は、ヒトのほぼ全ての凝固因子の一次構造と遺伝子構造をアミノ酸配列決定と遺伝子クローニングによって決定されました。この一大プロジェクトには、私自身（1983～1992年まで在籍し、准教授に昇任後帰国）も従事し、「寿司ドメイン」や「アップルドメイン」などを一緒に命名しました。これは、遺伝性出血病の遺伝子解析・診断、遺伝性のみならず後天性出血病の治療に貢献している遺伝子組換え凝固因子製剤（例えば活性型第VII/7因子、第XIII/13因子など）の作製にも不可欠な知見となりました。

最後に、Davie先生の我が国の研究に対する貢献についても紹介させていただきます。先ず本会との関係では、1986年の大会（兵庫）のシンポジウムで講演をされ、名誉会員になりました。また、1981年と1993年には、日本学術振興会（学振）の外国人招聘研究者として来日して、多くの大学や研究施設を訪問して下さいました。1991～1993年には、学振の国際学術研究「外因系凝固反応の分子機構（代表 故岩永教授）」を引き受け、多くの若手研究者（川畑俊一郎 現九州大学理学研究院教授、故牟田達史 元東北大学大学院生命科学研究所教授、武谷浩之 現崇城大学生物生命学部教授、徳永文稔 現大阪市立大学医学部教授、西村仁 現摂南大学理工学部教授、東昌市 現横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科教授など）を指導されました。

私達は、先生を“Honcho（ハンショウ：責任者、リーダーの意）”と呼んでいました。日本語の「班長」に由来します。偏見や差別が一切無く、とても明るい（発言の約95%はジョーク）お人柄なので、世界中からの留学生、訪問者（特に我が国からは数十名に及ぶ研究者が留学）が押し寄せ、出張も多かったので忙しい日々をお過ごしでした。2013年に公式に引退された後もほぼ毎日ワシントン湖の対岸にあるご自宅から大学まで運転して、オフィスに通っておられたそうです（約40年にわたってDavie先生と協働したDominic Chung教授のお話）。

先生のご葬儀は新型コロナ禍のため小規模に営まれ、今は故郷であるレニア山（別名タコマ富士）の麓の小さな町で安らかな眠りについておられます。長年にわたるご指導

とご厚誼に心から感謝し、ご冥福をお祈りいたします（合掌）。

本会前監事、前山形大学医学部分子病態学教授、名誉教授
一瀬白帝

Earl W. Davie先生ご略歴

学位

理学士（化学、1950年、ワシントン大学）
博士（生化学、1954年、ワシントン大学）
名誉博士（医学、1995年、ルンド大学、スエーデン）

職歴

1956～1962年	助教授（ウエスタン・リザーブ大学生化学部、クリーブランド市）
1962年	准教授（同上）
1962～1966年	准教授（ワシントン大学生化学部、シアトル市）
1966～2013年	教授（同上）
1975～1984年	学部長（同上）
2013年～	名誉教授（同上）

主な生化学関係活動歴

1968～1973年	<i>Journal of Biological Chemistry</i> 誌編集委員
および1975～1980年	
1975～1978年	米国生化学会事務局長
1980年～	米国科学アカデミー会員
1980～2003年	<i>Biochemistry</i> 誌副編集長
1987年～	米国芸術科学アカデミー会員
1992年～	米国科学振興協会会員 など

主な受賞歴

1983年	フランス血友病協会国際賞
1985年と1993年	Distinguished Career Award for Contributions to Hemostasis（国際血栓止血学会）
1985年	Waterford生物医学研究賞（スクリプス・クリニック研究所）
1989年	Robert P. Grantメダル（国際血栓止血学会）
1993年	Henry M. Strattonメダル（米国血液学会）
1995年	Distinguished Achievement Award（米国心臓協会）
1999年	Bristol-Myers Squibb賞
2002年	Special Recognition Award（米国心臓協会） など