

特集
まえがき

特集

生命現象を担うタンパク質の科学

月原富武

タンパク質はどのような物質なのだろうか、その一端に触れてみよう。卵を茹でると固まり、冷やしても液状に戻らない。これは卵の主成分であるタンパク質の仕業である。生卵の個々のタンパク質はそれぞれ特定の形をしている。それを加熱すると約5 nm (1 nm = 10億分の1 m) の粒形が崩れて約200 nmの紐状になって互いに絡まりあって固化するのである。

タンパク質が細胞の中で、特定の形をして働いていることは、1934年に英国のクロフォートとバナールによるタンパク質結晶のX線回折像によって初めて実証された。彼らは英国で粘り強い挑戦を続け、後継者達が1960年前後にミオグロビン、ヘモグロビンの構造決定に結実させた。結晶中でタンパク質は、全体積の35～80%を占める水に浮いた状態で整列している。そのため、タンパク質はその立体構造を保ったまま、水溶液から結晶として取り出すことができる。

細胞の60～70%は水で、20%を占めるタンパク質は生物にとってなくてはならない物質である。ヒトではその種類は10万種にも達するとされている。X線結晶構造解析によって、顕微鏡では見えない小さなタンパク質中の原子の位置を決めることができる。我が国では、共同利用実験施設である高エネルギー物理学研究所・放射光科学研究施設(つくば)や大型放射光施設スプリング8(播磨科学公園都市)を利用して、タンパク質構造研究が行われている。結晶構造解析に加えて、溶液状態での構造、構造の動き、エネルギー

状態などタンパク質の持つ様々な側面の研究を総合して、タンパク質が機能する仕組みの解明が行われている。その結果、タンパク質が極めて合理的に働いて、複雑な生命現象を制御していることが明らかになって来ている。本特集では“遺伝情報の制御”、“タンパク質の配置の制御”、“タンパク質のリサイクル”、“光エネルギー変換”及び“寄生虫薬開発”を取り上げた。

全長2 mにも達する紐状のヒトの遺伝子DNAは、どのようにして約10 μm (1 μm=100万分の1 m) の細胞核の中に絡み合うことなく格納されてるのであるだろうか。DNAに約10万個のタンパク質のアミノ酸配列情報が並んでいる。どのようにしてDNAの中から必要な時に特定のタンパク質の情報が選ばれて読み取られるのであろうか。これらの鍵を握っているタンパク質がヒストンである。小山と胡桃坂は、タンパク質ヒストンによるDNAの核への格納と必要な遺伝子DNA選択の仕組みを解き明かした。

核のない原核生物(細菌)、核を持つ真核生物のいずれでも、タンパク質はそれぞれ適切に配置されて初めて、機能することができる。タンパク質はどのようにして所定の場所に運ばれるのであろうか。タンパク質分子の配置という高次の構造がどのようにして作り上げられるのか。その鍵となるのは、タンパク質の生体膜内への取り込みと生体膜通過である。伊藤は、それらにどのようなタンパク質が関わっているのか、さらにその仕組みを解き明かした。

細胞は必要なタンパク質の合成と不要なタンパク質の分解を繰り返して、動的平衡によって正常な状態を確保している。また、生物の生理的状态によって必要なタンパク質の種類も変わる。そのために、真核細胞ではオートファジーと呼ばれる不要になった物質を積極的に分解する仕組みがある。そこでタンパク質が分解されて生じるアミノ酸はタンパク質合成に再利用される。リサイクル工場であるオートファジーを担っているのもタンパク質であり、これまでに

40 種以上見つかった。野田は、タンパク質がオートファジーを制御する仕組みを解き明かした。

植物は光合成によって動物が利用できる炭水化物や酸素分子を生成する。光合成の最初の段階で、水から酸素分子が生成される。その反応は、光化学系 II と呼ばれる 38 分子のタンパク質で構成される巨大な複合体（分子量約 70 万）によって行われている。水の分解という、簡単に思える反応を触媒する酵素がなぜこれほど複雑で巨大なタンパク質でなければならないのだろうか。菅は、巨大で複雑なタンパク質の構造を精密に決定して、化学反応の仕組みの解明に取り組んだ。巨大な構造を正確に決めるためには大量の X 線をタンパク質結晶に照射しなければならない。そうすると構造が X 線の影響を受けて変化するというジレンマに陥っていた。この問題を新しい自由電子レーザー X 線 (XFEL) を用いて克服した。XFEL は強力な X 線であるが、持続時間が数 10 フェムト秒 (1 フェムト秒 = 1000 兆分の 1 秒) と極めて短い。強い X 線の影響を受けてタンパク質の構造が

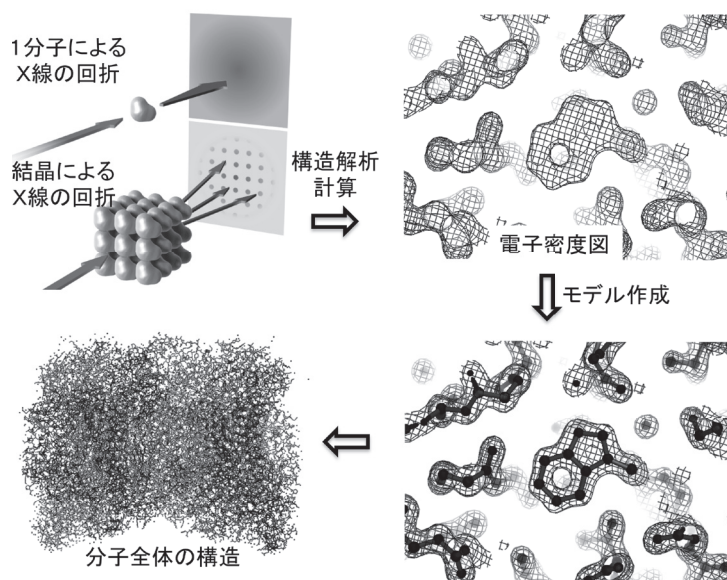


図1 タンパク質 X 線結晶構造解析の概要

変化する前に回折像を得ることができる。これによって X 線による損傷のない構造を決定できた。また持続時間が短いので時々刻々変化する反応中間体の 1 瞬間の構造も精密に決定した。この研究の先には化学変化を直接追跡する夢がある。

タンパク質科学の応用展開のひとつに、創薬研究がある。結晶構造解析の迅速化、高精度化に加えて計算科学の進歩によってタンパク質の立体構造に基づいた創薬が定着している。インフルエンザ治療薬の開発はその典型例である。一方、熱帯地域には今なお寄生虫感染症があり、先進国から顧みられない地域で流行する病気に対する薬の開発は進んでいない。寄生虫は人と同じ真核生物である。そのために、寄生虫の生育を選択的に阻害する化合物を見つけることは、細菌の場合よりも難しい。原田は製薬企業が積極的に取り組まない寄生虫感染症のための創薬研究を通じて、アカデミア創薬が取り組むべき方向を示している。

(つきはら・とみたけ：『日本の科学者』客員編集委員，大阪支部)