

## アトモスフィア

## タンパク質構造研究の今とこれから

月原 富武\*

生命の営みには神秘とも言われるみごとな現象が数多く見られる。我々はこの神秘の謎を解くことに魅せられて日々研究を行っている。この謎解きは生命の営みを徹底して分析する近代科学の手法によって大きく進展し、生化学という学問体系を構築した。その結果、生命現象を個別の「化学反応（分子間相互作用を含む広い意味）」に解きほぐして理解することが出来るようになった。理解が進むと再び新しい神秘を見せつけられるのが常であり、生命という自然の奥深さに感嘆させられる。多くの生命現象を突き詰めると、「化学反応」の精巧な制御と高度な組織化が浮かび上がってくる。

生化学の一分野である構造生物学は、精巧な個々の「化学反応」を制御する仕組みをタンパク質等生体分子の構造に基づいて解き明かすことを目指してきた。現在その主流は、タンパク質の立体構造と部位特異的変異体の機能解析に基づいて、その働きの特徴を明らかにすることにある。この方法は、タンパク質によって営まれる「化学反応」の特徴を捉える見事な手法になっている。しかし、タンパク質でしか見られない精巧な「化学反応」がどのようにして可能になっているのか、掘り下げて追求されているわけではない。一部の酵素でそうした方向を指向した研究があるが、物足りなさを感じる。現象の把握に止まらず、タンパク質が故に初めてなし得る「化学」の仕組みを解き明かし、本質に迫る研究を行いたい。そのためには、これまで以上に精密な X 線構造、溶液状態の NMR 構造のみならず、エネルギー状態まで知ることのできる振動分光学による精密な構造と量子化学等の理論計算が不可欠である。そこには、既存の化学の枠組みを超えた「タンパク質場での化学」があるに違いない。

生命の神秘性のもうひとつの要因となっている「化学反応」の高度な組織化はタンパク質内部でも起こるが、多くは集合体を形成することによって進行することが多い。相互作用しながら機能しているタンパク質等の生体分子をバラバラにすることなく、そのまま観察して組織化の実態を把握することは、構造生物学の進むべき必然の方向である。こうした中で、従来の X 線結晶構造解析や NMR 溶液構造解析に加えて、電子顕微鏡による単粒子解析やトモグラフィーを駆使することによって、細胞全体の構造を分子レベルで捉えることができる可能性も出てきた。こうした構造研究の成果は、より高次の生命現象の理解に直結するものになろう。

高等な生物では、細菌に比べて互いに相互作用して初めて一定の構造をとると思われるタンパク質が多い。結晶構造解析や電子顕微鏡による構造解析は、構造決定を行う上で分子のサイズの大きさは障害にはならない。問題は試料調製である。構造解析のための試料調製には、無理に個々に分けるのではなく生体内にある集合状態のまま取り出すのがよい。リボソームがその例である。様々なシグナル伝達系において、その要になっているハブタンパク質などは他のタンパク質と相互作用をして働いている。相互作用をしている状態の構造を知らなければ、その働きの仕組みを明らかにすることはできない。複合体構造を決めることが必須であり、最初から複合体の構造決定を目指すことが近道である。単体では一定の構造を持たない可能性が高く、結晶化も困難になる。重要な生命現象の理解を深める上で、複雑な複合体をそのまま調製して、構造決定することが正攻法である。

代表的な構造決定法である X 線結晶構造解析はルーチン化が進み、通常のタンパク質では専門家でない生化学者自身が構造決定を行うことができるようになってきた。タンパク質研究を行っている生化学研究室が自分達で構造決定して、その構造に基づいて新たな研究を展開することが、当たり前になりつつある。我が国でもこうした拡がりによって多くの構造決定が行われている。

構造研究の進む方向は、「精密な構造」、「複雑な構造」、「多様な構造」の3つの要素を持っている。「多様な構造」を求める方向では、ハブタンパク質など離合集散して機能するタンパク質と膜タンパク質が興味をかき立てる巨大で魅力的な空白を残している。「複雑な構造」を求める方向は、従来の実験法の限界を超えて、分子から細胞までの構造を統一的に把握する全く新しい領域にも入ってきている。これは生体内での様々な相互作用様式を直接捉えることによって、高次の生命現象を理解する上で極めて有効なことであり、現在世界はこの方向に大きく動こうとしている。しかし、もうひとつ先を見据えて、単に相互認識の様式を確定することに止まらず、なぜそうしたことが可能になるのかを追求するところまで進めるべきであろう。そのためにも「複雑な構造」と共に「精密な構造」を求め、「タンパク質場での化学」を展開したい。

\*大阪大学蛋白質研究所所長、本会評議員