

理研ニュース

No. 184 October 1996

理化学研究所

2 ● 研究最前線

情報から機能へ 構造生物学の時代

6 ● TOPICS

第18回理化学研究所科学講演会のご案内
新理事就任の抱負を語る
「サイエンス・キャンプ'96」を開催

8 ● 原酒

インドで考えたこと



NMR法により決定されたタンパク質のドメイン構造（記事は2ページから）

情報から機能へ 構造生物学の時代

1930年代にうぶ声をあげた分子生物学は、50～60年代を通して遺伝情報の仕組みが分子レベルで明らかにされると大きく発展した。70年代には遺伝子組み換え技術などが登場し、今日では遺伝情報の読み取りとそれに基づくタンパク質の合成が、人の手でかなり自在に行えるようになってきた。「情報面の研究は、ある意味で行き着くところまで行った感じがします。その象徴が、いろいろな生物種のすべての遺伝子を読みとろうという「ゲノムプロジェクト」でしょう。しかし、分子生物学にはもう一つの側面がある……」と語るのは細胞情報伝達研究室の横山茂之主任研究員。

もう一つの面とは、遺伝情報を基につくられたタンパク質の構造と機能の関係を解き明かすことである。80年代半ばから急成長を続けるこの分野は構造生物学とよばれ、横山主任研究員のグループはその最前線で研究を進めている。

構造生物学の登場

構造生物学という言葉そのものは、かなり昔からあるそうだ。そもそも生命現象を分子レベルで実体的に把握しようという分子生物学の考え方が登場したときに、“遺伝情報の仕組みを解明しよう”とする流れと、“生体高分子の構造を調べその機能を追究しよう”という流れがすでにあったという。

1960年にはヘモグロビンやミオグロビンといったタンパク質の構造が、X線結晶解析によって明らかにされている。そしてアミノ酸の鎖が幾重にも折り畳ま

れたその形から、これらのタンパク分子がどのようにして酸素を運搬しているかが、手にとるように理解された。「しかしながら、長い間、唯一の方法であるX線結晶解析によるタンパク質の構造解析は、適用範囲が限定されたり、長い年月をかけなければならないので制約が大きくなり、解析例が少なかったことが、構造と機能の研究のネックとなってしまったのです」横山主任研究員は、構造生物学の来し方を分析する。

X線結晶解析では、その名の通りタンパク質の結晶をつくらなければ構造を決めることはできない。(写真1)結晶化の技術は、ときには手品とかマジックとかよばれる程に精緻で微妙なもので、すべてのタンパク質を結晶化できるわけではない。

また、体の中にはほんのわずかしかないうタンパク質も多いが、こういうものも対象外であった。ある程度の量がないと測定試料がつかれないからだ。「こういった障壁が80年代の半ばに、次々と取り除かれていったのです。」

試料面では、遺伝情報分野の発展が大きく貢献している。遺伝情報の読み取りが進み、生命現象を支える遺伝子が続々と発見された。さらに遺伝子組み換えなどのバイオテクノロジーの発展によって、必要な遺伝子を切り出し、これを大腸菌などに入れて、その産物であるタンパク質をかなりの量まで生産できるようになった。そ

の結果、構造解析の対象となるタンパク質、試料にできるタンパク質の範囲は一気に広がったのだ。

測定の面でも大きく飛躍した。一つには、大型の放射光施設が世界各地で建設されるようになり、強くて良質のX線源を使って結晶解析ができるようになった。その結果、解析精度が非常に上がったのだ。理化学研究所でも日本原子力研究所と共同で、兵庫県播磨科学公園都市に大型放射光施設“SPRING-8”を建設中で、来年にはビームが出る運びだ。(写真2)

「もう一つは新しい測定法、NMR(核磁気共鳴)法の登場です。私たちのグループは、X線結晶解析だけでなくNMR法をフルに活用して、タンパク質の構造と機能の関係を追究したいと思っているのです。」

NMR法が切り開く地平線

NMR法では、スピンをもつ原子核の入った物質(この場合はタンパク質)を



写真1 タンパク質(インソレイシルtRNA合成酵素)の結晶



写真2 大型放射光施設 SPring-8

磁場の中におき、高周波をかけて共鳴吸収を起こさせる。このとき分子や原子には電子が存在するので、共鳴磁場の大きさが少しずれる。そのずれは分子の種類や分子中での核の位置などにより異なり、その情報から物質の構造を決めることができる。(図1) また、分子の運動など動的な性質(ダイナミクス)もNMR法では知ることができる。「何といってもこの方法のいいところは結晶試料をつくらなくてすむことです」と強調する横山主任研究員は、「溶液に溶けた状態のタンパク質を試料とするのですから、生体内に存在するときとほぼ同じ条件下での構造を決めることになる」とその意義を語る。

結晶という凍って静かな環境では決して見るのでできないタンパク質の自由闊達な様子を、NMRならば捉えることができるそうだ。事実、横山主任研究員たちは、そのようなタンパク質のダイナミックな姿をすでに見いだしているという。これについては後で詳しく語ってもらおう。

さて、NMR法にも問題はあ



図1 NMR法により決定されたタンパク質のドメイン構造(SOSのPHドメイン)



NMR装置

ところ、分子量でいえば3万、アミノ酸の数でいえば300個くらいが繋がった小さなものしか測定できない。「10年前はアミノ酸60個程度だったので性能は飛躍的に向上しているのですが、理論的限界値といわれている600から700個くらいに早く引き上げたいと考えています。」

タンパク質の大きさは、ふつうアミノ酸500から1000個程度となっており、現状の限界値300個以下のものは2割程度しかないからだ。

限界値の引き上げには、強力な磁場をもつNMR装置の開発が必要である。現在のNMR装置にも超電導磁石が使われているが、この従来型の超電導磁石と近年注目を集めている高温超電導体による磁石を組み合わせ、より強力な磁場の実現が試みられている。

このような磁石の研究開発は、筑波の科学技術庁金属材料研究所で進められている。そして横山主任研究員のグループは、測定法とデータ解析法の研究を行っている。「分子量が倍になれば原子核の数も倍になり、測定されるシグナルの数も倍になり、それぞれの太さ(線幅)も倍になります。このような多数のシグナルから構造を決めることのできるシステムを私たちは組み上げていかなければな



コンピュータを用いた構造解析

りません」と横山主任研究員。

測定される原子核の種類は、水素の原子核と炭素の原子核と窒素の原子核。核にスピンをもたせるために炭素原子は ^{13}C 、窒素原子は ^{15}N という同位体で置き換えられ、都合3種の原子核が測定される。また、水素原子の一部も重水素で置き換えられる。

同位体への置き換えもなかなか大変だ。試料は遺伝子組み換えによって大腸菌につくらせるが、大腸菌には ^{13}C 、 ^{15}N の同位体ですべての炭素原子と窒素原子を置き換えた餌(培地)が与えられる。「餌の問題だけでなく、大腸菌を使つてのタンパク合成には、なかなか難儀なことが多いのです。」

細胞を使わないタンパク合成法

大腸菌を使ったタンパク合成法の最大の問題点は、どんなタンパクでもつくってくれるわけではないことだ。

大腸菌の中に遺伝子を入れると、大腸菌が分裂して増えるときに、ついに入れてきた遺伝子のタンパクをつくってくれる。しかし、つくったタンパクが大腸菌の存在そのものにとって迷惑なものだと、それ以上分裂してふえなくなる。つまり、タンパク合成をやめてしまう。

迷惑なタンパクを菌内の顆粒の中にゴミのように押し込んでしまうこともある。ゴミのように押し込まれたタンパクは、後で化学的な処理を施しても、往々にして構造が元にもどらず、試料として使えないことが多い。

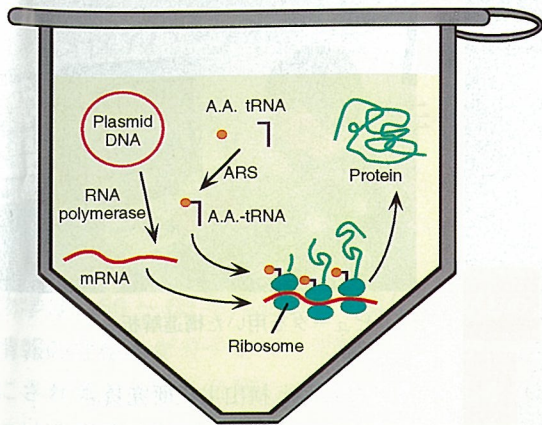


図2 無細胞タンパク合成システム

結局、生きている大腸菌を使うことがまずいのだ、と新しい方法の開発が進められた。

まず、大腸菌をふやせるところまでふやし、その後につぶす。するとこれがリボソームなどのタンパク合成装置の入ったバイオリクターになり、ここに必要な遺伝子をいれてやると、タンパクが合成されるというわけだ。(図2) もちろん、ただ大腸菌をつぶせばいいというものではなく、少々のコツがある。「ただし、派手なコツではなく、いろいろな条件をつぶしていくという地味なものです。」

タンパク合成の遺伝情報を運ぶメッセンジャーRNA、合成工場であるリボソーム、材料となるアミノ酸、アミノ酸とメッセンジャーRNAの遺伝情報をつなぐトランスファーRNA、そして反応のエネルギー源などの要素を一つ一つ調整し、イオンの種類や濃度なども少しずつ変えていくのである。

こうして、従来は微量のタンパク質しかできなかった無細胞タンパク合成システムの規模と効率を何十倍もあげ、構造解析の試料として使えるまでの量を短時間に合成させることに成功した。横山グループの木川隆則研究員は、無細胞システムにおけるタンパク合成量の世界記録をもっている。

生きた大腸菌と違って無細胞タンパク合成システムの場合、状況に合わせて薬品を添加するなど外からいろいろコン

ロールできることも魅力の一つだ。炭素原子や窒素原子の同位体による置き換えも大腸菌の場合よりはるかに効率がよい。また、タンパク合成の途中の段階にある中間体を回収して、構造が出来上がっていく過程を調べることもできる。

このように無細胞タンパク合成システムを使えば、新たな研究領域をさまざまに切り開くことができるのだ。

タンパク質の基本単位を 究める

ただ今急上昇中の構造生物学の最前線に留まるためには、試料づくりから測定法まであらゆる側面をカバーしつつ未知の領域へ舵を取って行かなければならない。しかしながら、90年代に入ってこの分野の研究者たちも、ある共通した認識をいただくようになった。

さまざまなタンパク質の構造が解析されるにつれ、「タンパク質には有限の基本構造があり、すべてその組合せでできているのではないか」と考えるようになったのだ。(図3)

そもそも遺伝情報の研究から、生物はすでに持っている遺伝子の組み合わせを変えることによって、新たなタンパク質をつくってきたことが明らかになっている。遺伝子組み合わせの基本単位はドメインとよばれている。「ですからタンパク分子全体ではなく、ドメインご

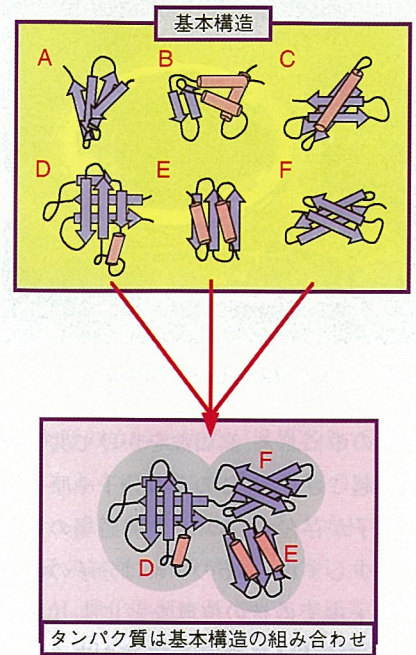


図3 タンパク質の基本構造の組み合わせ

との構造を調べれば、機能との関係を明らかにすることができると考えられてきた。ドメインの上限ははアミノ酸600から700個に相当するので、原理的にNMRですべてカバーできると……。」

ところが構造を解析してみると、遺伝情報に基づくアミノ酸の並びは似ても似つかないのに、その構造はよく似ているというものが多数見つかった。しかも機能には、アミノ酸の配列よりも構造のほうがずっと大きく効いている。すなわち、たとえアミノ酸配列は違っていても、形が似たタンパク質には同じような働きを持つものが多い。



横山主任研究員

そこで構造からくるタンパク質の基本単位が考えられ、これをフォールドとした。現在では約1000種のフォールドが存在するのではないかと考えられている。

来年度からすべてのフォールドを明らかにしようという科学技術庁の「タンパク質基本構造全解明研究」のプロジェクトが開始される。期間はなんと15年で、横山主任研究員たちはプロジェクトの中心を担うこととなっている。「すべてのフォールドが明らかにされれば、生命現象を物理や化学の言葉できちんと語れるようになるのではないのでしょうか。フォールドを物理学の粒子のように捉え、フォールド同士の相互作用を記述するといった感じで……」と横山主任研究員の夢は広がる。

タンパク質のダイナミクス

最後に、横山主任研究員のグループが最近明らかにした“いろいろな形をとるタンパク質”について紹介しよう。この発見は従来のタンパク質のイメージを覆すものだ。

ラス(Ras)という小さなタンパク質は、細胞の増殖や分化における重要な経路のスイッチの役割を担っている。ヌクレオチドにリン酸基が三つくっついている状態がオンの状態で、リン酸基の一つとれて二つになったのがオフの状態だ。スイッチ機構が壊れてオンになりっぱなしになると、細胞が癌化する。

オンの状態のラスをNMRで測定した横山主任研究員たちは、シグナルの数が足りないことに気がついた。そしてちょうどミリ秒の速さで構造の一部を変化させているのがその原因だとい

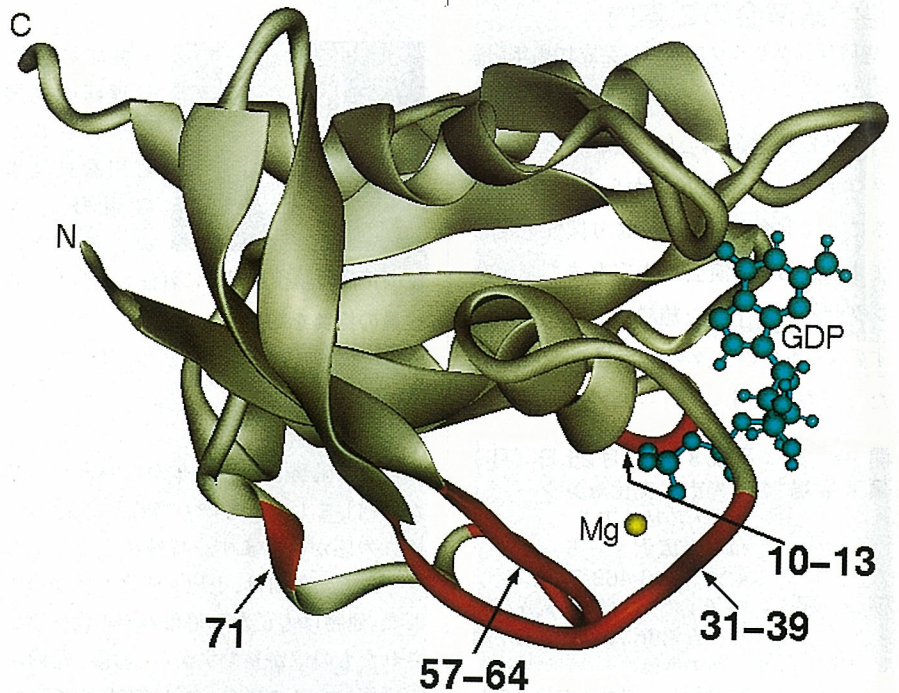


図4 オン状態のRasの局所的な動的構造多形性

とを突き止めた。変化させている場所は4カ所にのぼる。(図4)

ラスはおもにラフ(Raf)というタンパク質と結合してこれを活性化させるが、ラフ以外にも数種のタンパク質と同じような部位で結合し活性化させることがわかってきた。それぞれ構造の違うタンパク質を相手になぜそんなことが可能か、というのが長年の疑問であった。しかし、ラスのほうがダイナミックに構造を変化させているのであれば問題ないことになる。(図5)

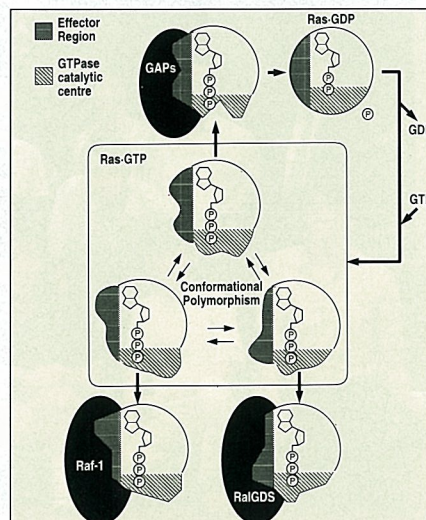


図5 Rasの動的構造多形性と複数のターゲットとの相互作用についての仮説

「この現象で重要なのは、構造をかえることにより一つのタンパクが複数のターゲットに働きかけているということです」

従来タンパク質の働きには、一対一のイメージが強かったのだが……。「少なくともラスのファミリーにおいてはマルチターゲットが普遍的なようです。」

さらにNMRを使った構造解析のいろいろな論文を見直して、ある部分のスペクトルが見えなかったのも、その部分を除いた構造を決めたという記述がけっこう多いことを見いだした。「その中には、一部の構造を変えているために見えないというのものもあるでしょう。もしかしたらマルチターゲット・マルチファンクションというのは、かなり普遍的なタンパク質像なのかもしれません。」

このように構造生物学は、我々の画一的なイメージを揺さぶりながら、新たなステージへと進んでいっている。

文責：総務部広報室

監修：細胞情報伝達研究室

主任研究員 横山茂之

取材・構成：由利伸子

第18回 理化学研究所 科学講演会のご案内

(理研リングサイクロトロン完成10周年記念)

本年の科学講演会は、理研リングサイクロトロンが完成してから10年を迎えることを記念して下記により開催いたします。なお、講演会に先立ちまして、リングサイクロトロン施設を公開いたしますので、多数の方々のご来場をお待ちいたしております。

開催日：平成8年11月25日(月)

講演会場：和光市民文化センター

「サンアゼリア」

和光市広沢1-5

電話 048-468-7771

- 演題：1. 重イオン科学への扉を開く
2. がん治療における重粒子線への期待
3. 理研リングサイクロトロン10年間の歩みと今後の展開
4. 理研加速器研究施設における研究10年

施設公開：理化学研究所(和光本所)
リングサイクロトロン
(午前10時～12時)

参加費：無料

新理事就任の抱負を語る



藤原正彦審議役が理事に就任しました。新役員の抱負を紹介します。

理事 藤原正彦

理研に勤務した1961年から35年の歳月が経過しました。理研も当時と現在では、隔世の感があります。特殊法人としてスタートした理研は、土地も建物も賃借物でした。建物は正から昭和の十年代に建築されたものばかりですから、勿論、冷暖房の設備はありません。冷房は自然の風と扇風機、暖房はガス又は石油ストーブでした。職員の給与は、漸くこの年の三月に組合と協定が成立し、本格的な本給表が作成されました。

1960～70年代の日本は、追い付き追い越せの時代で、基礎研究を主たる目的としている理研にとって、決して楽な時代ではありませんでした。それでも1966年には、

長年にわたり理研の発展に尽力された宮川壽夫理事の退任に伴い、あらたに

現在地への移転も始まり、この年に160cmサイクロトロンも運転が開始されました。研究者は将来を見通した先端的研究に着手し、着実に成果を挙げつつありました。

1980年代、欧米諸国から日本に対し、「基礎研究ただ乗り論」がでるに及んで、日本でも独創的な基礎研究の重要性が叫ばれ、理研が蓄積してきた研究の実績が、これ迄以上に期待されるようになりました。

理研の予算はこの10年間で約2.5倍になり、定員は残念ながら増えておりませんが、契約制の研究者は500人を越え、外国人研究者も200人余りとなっています。

研究の場も和光以外に筑波、仙台、名古屋、西播磨、そして英国、米国へと広がっています。

理研は今、大きく変化しつつあります。この様な時こそ、私達事務サイドがしっかりと理研を支えていく必要があります。これは並大抵のことではありません。私自身、総務、経理、施設、契約、安全を担当しますが、その責任の重さを痛感しております。

恐らく、この数年間が、理研の今後の方向を定める重要な時期だと思います。皆様のご指導、ご協力をお願い致します。

「サイエンス・キャンプ'96」を開催

青少年の科学技術離れの問題解決に寄与する一つの催事として「サイエンス・キャンプ'96」(科学技術庁が主催し、当研究所などが実施する創造的科学技术体験合宿プログラム)を8月7日より2泊3日の日程で行いました。

このプログラムは、高校生などに、実際の研究現場で最先端の研究者・技術者と直接交わり、その指導の下に最新の研究装置や研究手法を使っているりと調べたり、作ったりするなどの実体験を通じて、科学技術への関心を高めてもらうことを趣旨としています。

今回は実施2年目で、全国多数の応募者から選ばれた10名の高校生が、いろいろな研究分野の5つの体験コースに2名づつ分かれて参加し、それぞれの研究テーマに挑戦しました。研究実習

を終えた参加者の「体験発表」では、指導に当たった研究者・技術者に対して大変好感が持った、期待していたよりずっ

と多くのものが得られたなどの感想がありました。



全課程を無事終えて……



「色は何によって決められているのかを科学する」研究体験実習



「全方向移動ロボットを操る」研究体験実習



「レモンの香りからバラやミントの香りを合成する」研究体験実習



「新しい微生物の世界をのぞく」研究体験実習



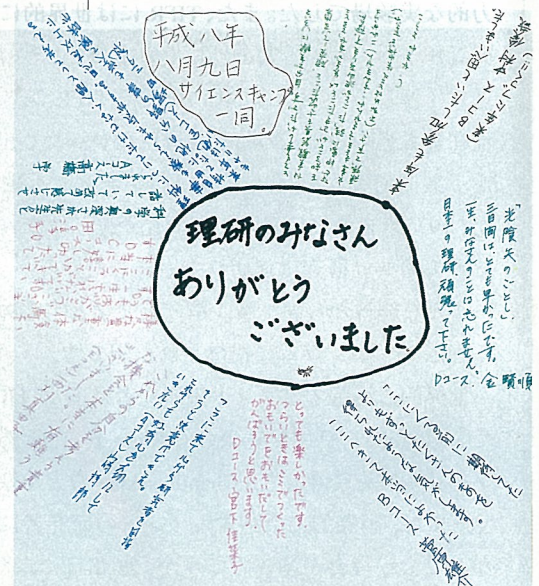
「植物の秘密“植物ホルモン”の働きを探る」研究体験実習



全員で「リングサイクロトロン」を見学



参加者から創意の謝辞



コース	研究体験テーマ	主な指導担当者	参加者
A	色は何によって決められているのかを科学する	尾上 順研究員 田島右副特別研究員 (レーザー反応工学研究室)	高橋 学君(市川高等学校2年生) 山崎詩郎君(神奈川県立松陽高等学校3年生)
B	全方向移動ロボットを操る	嘉悦早人先任技師 (生化学システム研究室)	菅原雄介君(早稲田大学高等学院3年生) 中村俊哉君(九州国際大学附属高等学校1年生)
C	レモンの香りからバラやミントの香りを合成する	長澤和夫工博 (有機合成化学研究室)	関根陽子さん(都立白鷗高等学校3年生) 田口淳子さん(横浜雙葉高等学校2年生)
D	新しい微生物の世界をのぞく	大熊盛也農博 (微生物学研究室)	金 賢順さん(文京女子大学高等学校2年生) 宮下佳菜子さん(立教女学院高等学校2年生)
E	植物の秘密“植物ホルモン”の働きを探る	小林正智農博 斎藤臣雄農博 (植物生活環境制御研究室)	塚田三夕紀さん(George Town Day High School 1年生) 西村真由子さん(愛知県立一宮高等学校2年生)



インドで考えたこと



筆者近影

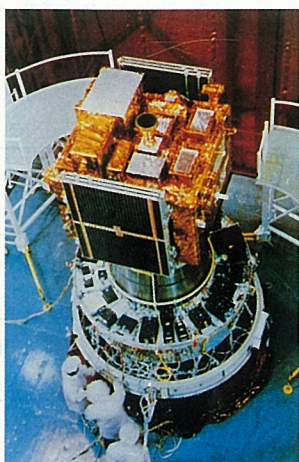
この夏8月、22年ぶりにインドを訪問する機会を得たが、22年間の社会の動きと科学の発展について考えさせられた1週間でした。

インドは1947年に英国から独立したアジアの大国ですが、その2年前にタタ基礎科学研究所 (Tata Institute of Fundamental Research: TIFR と略す) がボンベイに創立されました。TIFR は物理学、数学、生物学、物性科学、宇宙物理学などの分野をもち、理研の倍ほどのスタッフをかかえた世界に知られた準国立の研究所です。

今年は TIFR 創立 50 周年を記念して各分野で国際シンポジウムが開催されました。筆者は 1960 年代から 1970 年代にかけてロケットと気球実験のため TIFR のほかアーメダバッドの物理学研究所の人たちと共同研究をした経験をもっています。その当時、わが国の宇宙科学の分野は立ち上げの時期で、気球観測装置の回収条件のよいインドは魅力的な実験場でした。また、TIFR には世界的にも優れた研究者が多く、大変活気を呈していました。その頃のインド通貨 1 ルピーの相場は 60~70 円で TIFR から支給された滞在費も当時の日本の給与と遜色なかったと記憶しています。共同研究からはいくつかの共著論文も生まれましたが、1975 年を最後に日本での研究が忙しくなり宇宙科学の分野での共同研究は途切れていました。

こんな経緯から高エネルギー天文学と宇宙物理学に関する国際シンポジウムに招待された訳です。

世界的に活躍するインドの研究者は多く、TIFR を創立した H.Bhabha、ラマン効果の C.Raman、白色矮星の理論でノーベル賞を受賞した S.Chandrasekhar などを輩出しています。また、国際的に活躍するインドの研究者には国際学会などで会う機会が多いのですが、22 年目にみた TIFR は必ずしも急速に発展しているとは感じられませんでした。



インド国産地球観測衛星 IRS-P3 上部に X 線観測装置が搭載 1996 年 3 月 21 日打ち上げ

ただし、国際感覚をもった優秀な研究者が一生懸命に先端的な研究を支えていることは実感しました。一方、この 20 年余りで、わが国の宇宙科学の分野は目覚ましく発展しました。予算も 1 桁以上伸びて、気球やロケット観測から科学衛星による宇宙の観測へと発展しています。日本で創出されるデータを使うため多くの研究者も世界各国から集まってきます。しかし、インドの科学技術予算の伸びは

小さく、TIFR の予算は理研のほぼ 20 分の 1 だと聞きました。

日本はこの 20 年間で科学技術と工業生産では急速な発展があり多くの富をもたらし、給料も桁違いに伸びました。

今回の訪印では、1 ルピーが 3 円台になっていたのでインドの研究者の給料は日本円に換算すれば 1 桁低いという感じでした。一方、インドの社会の様子は 20 年前と比較してホテルなどの高層建築や電話などの通信の分野などでは大きく発展しているが、底辺の人々の生活は余り改善されていないというのが第 1 印象でした。貧しい人々は道にあふれ、昔ながらの馬車や手作業の仕事も残っていました。国際水準を上回る先進国並の発展の速い部分はありますが、貧困層の人口増加率が高いため、平均的にはやはり発展途上国という感じがします。1.5 トン級の人工衛星を自力で極軌道に打ち上げる実力を備えたインドは最先端を模索する部分と発展のゆるやかな部分が混在する特殊な発展途上国であり、最先端の研究は少ない予算でひたむきに進められています。興味深いことに、宇宙物理学のように社会や産業界への応用の少ない基礎科学の分野にも力が注がれています。

世界の科学技術の発展は、近年、欧米を中心に急速な発展を遂げています。わが国は欧米に追いつく努力をしてきた結果、ついにこれを凌駕する分野も生んでいます。インドのように人口が多く民族問題や宗教問題を抱えた国は社会をまとめて行くのに莫大なエネルギーが必要となります。やはり、世界全体を見ると、民族問題や宗教問題は絶え間ない争いの種となり科学技術や社会の発展ではマイナス要因となっています。この点でインドは世界の縮図とも言える状況にあります。

さて、これからの科学技術の発展はどのように続くのでしょうか？ これまでと同様に急速な発展があるのでしょうか？ 多分、今後の科学技術の発展は、世界の各種の紛争や人口問題や食料問題とのバランスの上に成り立つものと思われる。民族問題や宗教問題の紛争の少ない日本が、世界的な観点から基礎科学技術の発展に寄与することは、日本の重要な任務と考えていましたが、そのことを強く再認識した今回の訪印でした。

宇宙放射線研究室

主任研究員 松岡 勝

理研ニュース No.184 October 1996

発行日：平成 8 年 10 月 15 日

編集発行：理化学研究所総務部広報室

〒351-01 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号

電話 (048) 467-9272 (ダイヤルイン)

制作協力：株式会社 スリーアイ パブリケーション