

タンパク質結晶を多数利用した高分解能構造解析

理化学研究所・放射光科学研究センター 平田邦生

タンパク質の機能を理解することは、病気の原因解明や新薬開発に直結する極めて重要な課題である。そのためには、タンパク質の立体構造を高精度に明らかにすることが不可欠であり、主要な手法の一つが X 線結晶構造解析である。

放射光ビームライン技術の進展により、10 μm 未満の微小結晶からでも構造解析が可能となった。大型放射光施設 SPring-8 のビームラインの一つである理研ターゲットタンパクビームライン (BL32XU) では、複数の微小結晶から得られる部分的な回折データを統合することで、従来は解析が困難だった膜タンパク質の構造決定を次々に実現した。

この取り組みの過程で、統合する結晶数（すなわちデータ数）が多いほど空間分解能が向上する可能性が示唆され、そのメカニズムと限界について検討した結果、以下の知見を得た。

1. **空間分解能の向上**: 同型結晶から得られる多数のデータを統合することで、実質的な構造情報の密度が高まり、空間分解能が向上する。
2. **構造決定力の改善**: 統合する結晶数の増加に伴って、実験的に得られる位相情報がより正確となり、構造決定がより容易かつ精度高く行えるようになる。
3. **データ精度向上の限界**: 等価反射の繰り返し観測回数が 5,000 回を超えても、分解能向上に明確な限界は確認されなかった。

データ統合に際しては、教師なし学習に分類される階層的クラスタリングを用い、結晶間の強度相関に基づいてグループ分けを行った。これにより、同型性の高いデータの抽出と統合対象の選別が効率化され、構造解析の精度向上に寄与した。

本手法の核心は、多数の結晶回折データを収集し、適切に統合する点にある。同型結晶を十分に確保できれば、品質が十分でない結晶からでも、タンパク質の機能解明に不可欠な水分子や水素原子を可視化できる可能性が高まる。これは、より高精度なタンパク質構造の蓄積を促進し、構造と機能の相関をより深く理解するための基盤となる。さらに、蓄積される高分解能構造そのものや、それに基づく構造予測の精度が向上すれば、本手法はタンパク質構造生命科学を次のステージへと進化させる重要な鍵となると期待できる¹。

近年の大型放射光施設における自動測定・解析技術の進化も、こうした流れを加速させている。SPring-8 で開発された自動データ収集システム「ZOO」²は、極めて高効率なデータ測定を実現しており、測定の省力化・高速化が進んでいる。加えて、次世代放射光施設計画「SPring-8-II」により光源性能が大幅に向上する予定であり、これにより回折データの収集速度が飛躍的に向上することが見込まれている。本研究で得られた知見と手法、さらに最新技術の融合によって、次世代のタンパク質精密構造解析の基盤が形成され、構造生命科学のさらなる発展が見込まれる。

1. Hirata, K. *Acta Cryst. D* **81**, 22–37 (2025)

2. Hirata, K. *et al. Acta Cryst D* **75**, 138–150 (2019).