

理研シンポジウム構造生物学（ ）開催報告

平成13年3月12・13日の2日間、SPring-8放射光普及棟において、理研シンポジウム・構造（ ）が開催された。本シンポジウムは毎年播磨理研の研究室が持ち回りで世話役となっているが、本年は理論構造生物学研究室がホスト研究室を務めた。現在播磨理研がSPring-8の供用開始とともに開設されてから約4年が経過し、昨年からは理研構造生物学ビームラインが本格的な利用フェーズに入っている。そのため、今回のシンポジウムではビームラインの現状報告といった建設サイドの発表は少なくなり、それに対して理研の各研究室で行われている、構造生物学的研究成果が主要な発表内容となった。また、理研のみならず大学関係者にもSPring-8から得られた研究成果の発表を依頼した。そうした個別的研究がある一方、タンパク質の立体構造を網羅的に解析することを目指している理研タンパク質3000プロジェクトに代表されるように、構造生物学の分野では現在多数の巨大プロジェクトが世界各地で進行中である。そうした趨勢を踏まえつつ、理研におけるプロジェクト研究の現状と、今後の進め方についての発表もなされた。以下、順を追って紹介していく。

シンポジウム第1日目、始めに三木氏より、今回のシンポジウムを通じて横の情報交換を活発化し、SPring-8に置ける構造生物学研究を更に発展させてほしいといった旨の開会挨拶があった。

まず、各研究室それぞれの発表であるが、武田氏が、トロポニンの結晶構造とカルシウム調節のメカニズムについて発表した。構造生物化学研究室では筋肉関連のタンパク質の研究を行っており、今回カルシウムによって誘導されるトロポニンの構造変化について、詳細な分子機構が明らかになった。筋肉タンパク質の結晶からは弱い回折しか得られない場合が多いが、SPring-8より得られる強力なX線によって構造解析に成功した1例であるといえる。次に、田中氏が、ハンチントン氏病の原因であると考えられているポリグルタミン凝集機構を、X線小角散乱を利用して解明した結果について発表した。理研構造生物学ビームラインにおいては、X線結晶構造解析だけではなく、生体高分子の溶液状態の振る舞いを知ることができる、X線小角散乱測定が可能である。こうした脳科学と構造生物学が融合した研究は、今後更に活発化していくだろう。

次は、いくつかの酵素の構造解析についての発表が続いた。喜田氏がProtein Phosphatase 1-Calyculin A複合体、中津氏がエンドポリガラクツナーゼ、田之倉氏が脱硫酵素DszB、野尻氏がニトリルヒドラーゼ、柴田氏がジオールデヒドラーゼ、久野氏が(R)体特異的エノイルCoAヒドラーゼ、そして、李氏が脂肪酸水酸化酵素について、

それぞれ発表した。こうした酵素研究においては高分解能の構造解析をすることが重要であるが、SPring-8ではX線が良質なので、従来のX線源による解析と比較するとより高分解能な解析例が多い印象がある。特に、1.2Åを超えるような高分解能な解析は、原子分解能解析または超高分解能解析とも呼ばれ、SPring-8を始めとする第三世代放射光施設の登場とともに急増しており、最近結晶構造解析の一つのトレンドとなりつつある。上記の例では、中津氏による解析が1.0Å程度の超高分解能解析例で、pH変化に伴う水素原子位置の変化を同定することにより得られた詳細な反応機構が提唱された。以上で1日目の発表を終了し、その後食堂にて懇親会が行われた。

シンポジウム2日目は構造ゲノム科学プロジェクト関連について発表があった。構造ゲノム科学とは、ヒトゲノム解析に代表されるような、DNAレベルでの塩基配列を決定しようとするプロジェクトになぞらえた用語であり、ある生物種に含まれるタンパク質の立体構造を網羅的に決定してしまおうというプロジェクトである。今日こうしたプロジェクト関連の話題は一般のメディアで報道される機会も多く、多くの人々の関心を引いているようで、一日目を上回る聴衆が訪れた。まず宮野氏からは、ハイスループットファクトリーの現状と将来についての説明があった。膨大な数のタンパク質結晶化とその構造解析を目指す体制および機器システムについての発表が成された。また、倉光氏からは、高度好熱菌 *T.thermophilus* HB8 を用いた「丸ごと一匹」プロジェクトについて、現状が報告された。現在までに130種類以上のタンパク質が構造解析され、既に構造ゲノム科学の次の段階である、機能ゲノム科学的な解析も視野に入りつつあることなどと発表された。一方、田中氏からは、大学における構造ゲノム科学的なパイロットプロジェクトについて、その実際の進捗状況についての報告が成された。大学関係者の間では、構造ゲノム科学的なプロジェクトに対し、どのように関わり取り組んでいくのか、その方向性の模索が重要なテーマとなっている。田中氏は、構造ゲノム科学で用いられるハイスループット的な研究手法を採用するにしても、大学における構造ゲノム科学研究では、ある生命現象の解明に直接つながっていくような、ターゲットを強く意識した研究方針が重要であることを強調した。こうした姿勢は、大学タンパク質500プロジェクトにおいて最も強調されている点である。このように見てくると、理研における構造ゲノム科学研究では、その大規模設備を背景に、広さ（解析数）をより指向しているのに対し、大学においては豊富な人的資源を背景に、より深さ（個別の機能解析）を追求しようとする傾向があると

言えるだろう。これらは相互に補完的な関係にあることは言うまでもないことである。その後の2つの発表は、今回は少なかったビームライン建設寄りの報告であった。山下氏からは、ウイルスなどの超巨大分子の構造解析を目的とした、生体超分子複合体構造解析ビームラインBL44XUの現状についての発表が成された。巨大分子の構造解析を可能とする設備上の特徴についての説明があった。また、勝矢氏からは、創薬を目的とした構造解析を目指す、BL19B2の建設状況についての報告が成された。最後には、再び個別的研究成果の報告が続いた。岩崎氏からは、クライオ電子顕微鏡を用いた、生体高分子の単粒子解析についての発表があった。X線結晶構造解析から得られる立体構造は、多数の分子の平均構造を見ているのに対し、最近1分子を直接観察しようとするのが1つのトレンドとなっている。この発表ではクライオ電子顕微鏡でT4ファージのキャプシド形状が1つ1つ明瞭に観察できることが示され、単分子解析技術の進歩に驚かされた。胡桃坂氏からは、ヒト染色体セントロメア形成機構の構造生物学的な知見についての発表があり、松原氏からは、細胞内情報伝達において、ミリスチル基がタンパク質相互作用に関与することを初めて示す結果についての発表がそれぞれなされた。また、沈氏からは、光化学系（PS）複合体の構造解析をもとにした光エネルギー変換機構についての発表が成された。最後に、熊坂氏から、睡眠誘発生理活性物質である、プロスタグランジンDについての機能的・進化的な観点からの発表が成された。閉会の辞では、宮野氏から今後の構造生物学のますますの発展を期待する旨の挨拶があった。とにかく、構造生物学は現在でも非常に速く技術的進歩が続いている研究分野であり、数年のうちに研究の進め方が大きく変わってしまう可能性を秘めている。今後、巨大プロジェクトが本格稼働するのに伴って、SPring-8での構造生物学研究が更にどのように発展していくのか、一研究者として強い関心を持っている。そうしたことに関する全体像は、来年の同シンポジウムの発表などを通して徐々に明らかになっていくであろう。

理研播磨研究科 理論構造生物学研究室 宮武 秀行