

第8回播磨国際フォーラム

1. はじめに

第8回播磨国際フォーラムはテーマを「生物マシーナリーの構造生物学」として、構造生物学において最先端の研究をされている国内外の研究者15名をお招きし、2003年3月19, 20, 21日の日程で開催された。3月19, 20日は播磨会場（播磨科学公園都市SPring-8）において、主に研究者を対象として「播磨カンファレンス」が開かれ、21日は神戸会場（兵庫県民会館）において、研究者以外の聴衆も対象とした「一般講演会」が開かれた。播磨カンファレンスに先立ち、18日はウェルカムパーティが開かれ、講演者を含め約40人の参加者が集まった。本フォーラムの実行委員会委員長（三木邦夫、京都大学大学院理学研究科教授/理化学研究所播磨研究所主任研究員）から招待講演者が紹介された後、和やかにパーティが進んだ。

会議初日の19日は3月も半ばをすぎたというのに朝方に小雪が舞い、少し奇妙な光景の中でのオープニングとなった。午前のセッションのあとは強い風が吹いて寒さがきつい中ではあったが、参加者全員で記念写真の撮影を行った。また2日目は昼食のあと、海外講演者の方々にはSPring-8の見学をしていただいた。海外講演者の中にはスイスの放射光施設（Swiss Light Source）をよく知る研究者がおられたが、ビームラインの仕様の違いにとっても興味を持って熱心に見学されていた。

21日の神戸での一般講演会は同時通訳付きで行われた。それに加え、講師のミヘル教授、ダイゼンホーファー教授とも日本人聴衆にわかりやすいように講演の仕方に工夫を凝らしてくださったのが印象的であった。ミヘル教授は会場用に日本語の講演スライドを用意し、ご自身の英語の講演スライドを横に小さく映して講演された。ダイゼンホーファー教授は日本語を併記した英語の講演スライドを作っておられた。講演内容は近年急速な発展を見せている生命科学分野、とりわけ創薬との関係から注目を集めているタンパク質の立体構造を探る研究であり、参加者の関心は高かったが、このような講師のご配慮により参加者にとってより一層分かりやすい有意義な講演となった。

折しもイラクにおける情勢がきわめて不安定な時で、海外からの招待講演者が果たして来ていただけるか心配であったが、その心配も杞憂に終わり、みなすばらしい講演をしてくださった。会期中についに戦争が始まり、今度は帰国が心配されたが、海外講演者はみな無事帰国されたようであった。以下、播磨カンファレンスと一般講演会の概要を記す。

2. 播磨カンファレンス

播磨カンファレンスは2日間かけて、初日に7講演が、2日目に8講演が行われた。話題はタンパク質の自己集合、分子認識、酵素反応など生物学上興味深いテーマのほか、膜タンパク質、タンパク質複合体、マルチドメイン構造を持つタンパク質など生物学的に重要でありながら結晶化・構造解析が困難なものも含まれた。

大阪大学大学院理学研究科難波啓一教授によるバクテリア鞭毛に関する講演では、フラジエリン（flagellin）およびキャップタンパク質のX線および電顕構造解析による研究成果が紹介された。鞭毛はフラジエリンがフィラメント上に多数会合したものである。鞭毛に右巻きと左巻きの捻れを交互に起こすことによりバクテリアは進行の向きを変えることができる。構造データをもとに鞭毛の伸長過程モデル、およびフラジエリンの構造変化による鞭毛フィラメントの右巻きと左巻きの捻れの変換過程モデルが提案された。それらがCGで視覚化され、動画で再現されていたプレゼンテーションは美しくすばらしい一言に尽き、会場は感嘆の空気で包まれた。

大阪大学蛋白質研究所中川敦史教授によるイネ萎縮ウィルスに関する講演では巨大なタンパク質複合体であるウィルス球殻の分解能3.5 Åの構造解析結果が発表され、ウィルスの感染機構が構造データに基づいて述べられた。直径700 Åにもなるこのような巨大分子の構造解析にはSPring-8放射光の性能が大いに発揮されたといえる講演であった。

テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンターのダイゼンホーファー教授による講演では、体内のコレステロール量の調節に関わる低密度リポタンパク質レセプターの構造が紹介された。レセプターの細胞外領域は11個のドメインから構成されるが、そのうちアミノ酸残基数約700にも及ぶ10個のドメイン部分の構造が述べられた。この構造からプロペラドメインが基質であるリポタンパク質と競合的にリガンド結合領域である6つのレセプタードメインと相互作用するという、リポタンパク質の結合・解離機構が述べられ、非常に興味深い内容であった。また、構造解析に12個のタングステン原子を持つクラスターが用いられたことも会場の構造生物学に携わる研究者には注目された。

パーゼル大学のシルマー教授はイオンおよびマルトデキストリンの膜透過に関わる2つのチャンネルタンパク、OmpFポリンとマルトポリンの構造を紹介した。OmpFはイオン選択性が低いポリンであるが、イオン選択性の高い

ポリンとの違いはどこにあるのか。多くのアミノ酸残基置換体を用いて活性を測り、またイオン透過過程をコンピュータシミュレーションにより計算することにより、低選択性には透過物質の水和構造や双極子相互作用ではなく、ポアのサイズと解離性残基の電荷の配置が重要であることを述べられた。マルトポリンにおけるシミュレーションでは糖の水酸基とポリンのポアにならぶ解離性残基との間の水素結合の素早い掛け替えが効率的な透過移動に寄与していることが説明された。講演時間の関係で省略されたポリン透過の様子のアニメーションが会場の聴衆からの要望により上映され、シルマー教授がリクエストに対して感謝するという一幕があった。

マックスプランク生物物理学研究所ミヘル教授は呼吸鎖に関わるタンパク質である、チトクロム bc_1 複合体、チトクロム c 酸化酵素、そしてコハク酸デヒドロゲナーゼと密接な関係があるフマル酸還元酵素（嫌氣的呼吸鎖の最終反応を触媒）の立体構造の紹介をされた。いずれも分子量の大きな膜タンパク質であるが、立て続けにこれらの構造解析に成功し、呼吸鎖における電子伝達機構の解明に大いに貢献されたミヘル教授の迫力に圧倒される講演であった。

3. 一般講演会

一般向け講演会は第20回ひょうご科学技術トピックセミナーを兼ねたものとして、1998年にノーベル化学賞を受賞したミヘル教授とダイゼンホーファー教授を講師に迎え、3月21日（金）午後2時から4時30分まで兵庫県民会館パルテホールにて約110名の参加者を集めて開催された。

講演にあたって三木邦夫教授から生命科学におけるタンパク質の構造についての解説があり、それからミヘル教授、ダイゼンホーファー教授の紹介がなされた。

最初にミヘル教授が「医薬品や農薬のターゲットとしての膜タンパク質」というテーマで話された。薬剤の多くは生体膜に存在する膜タンパク質に作用してその効果をもたらすため、膜タンパク質の三次元立体構造の情報は新薬開発に非常に有効なものである。しかしながら、膜タンパク質は可溶化しにくいいため、そのタンパク質の精製や結晶化が難しく、立体構造解析は大変困難である。ミヘル教授はこの問題点を克服する方法を紹介し、実際にそれらの手法を用いて行われた菌類の膜タンパク質である、ミトコンドリア呼吸鎖チトクロム bc_1 複合体とフマル酸還元酵素のX線結晶構造解析について話された。二つのタンパク質の全体構造の他に活性中心部の詳細な構造を示し、活性に関与するアミノ酸残基について説明された。チトクロム bc_1 複合体には抗菌剤が結合してその働きを妨げる部位がたくさん存在するため、抗菌剤の開発に最適であること、また、フマル酸還元酵素のGタンパク質共役型受容体は多くの疾患に関与するため、この構造を知ること新たな薬剤の発見をもたらす可能性などを説明された。医薬品開発におけ

るタンパク質の立体構造の応用について非常にわかりやすい例であり、興味深い内容の講演であった。会場からも結晶構造解析のストラテジーに関する質問があり、関心の高さが伺えた。

ダイゼンホーファー教授は「コレステロール低下薬とそのターゲット：ビッグビジネスへの構造の基盤」というテーマでお話しされた。コレステロールはステロイドホルモンの産生、細胞膜の形成など生命活動に必要なものであるにもかかわらず、その血中濃度の過剰な上昇は動脈硬化や心臓病など成人病の原因となる。コレステロールを低下させる治療薬として“スタチン”という薬剤がよく用いられている。ダイゼンホーファー教授は、まずコレステロール産生のメカニズムを簡単に説明され、主要な役割を担う3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGR) の構造を示した。この働きを阻害するのが“スタチン”である。多くの製薬会社からHMGRの阻害剤が開発されているので、さまざまな阻害剤とHMGRの複合体の結合部位の構造も紹介された。興味深いことに阻害剤の構造がまったく異なっても、HMGRの活性部位には大きな構造変化はみられなかった。これはHMGRの活性部位のフレキシビリティが高いためであり、今まで見出されてきた薬剤のほか新しい阻害剤が見つかる可能性があることを示唆されておられた。コレステロールの問題は食生活が豊かになった現代人にとっては非常に身近な問題である。できるだけ副作用が少なく、手頃な価格の治療薬を開発することはそれだけ大きなビジネスにもつながる。ダイゼンホーファー教授のお話は、先に講演されたミヘル教授の講演内容と併せても、タンパク質の立体構造の情報が医薬品開発だけではなく、バイオサイエンス全体において大きく貢献することが期待される内容であった。

バイオサイエンスがポストゲノム時代に入った今、さかんにプロテオミクスが叫ばれており、企業及び多くの研究機関においてもこの分野の関心は非常に高くなっている。両教授の講演は、ポストゲノム時代におけるタンパク質の立体構造情報の応用について大いに参考になるものであり、非常に有意義かつ密度の高い講演会であった。また専門知識を持たない一般聴衆の方々にとっては、世界有数の科学者によって身近な話題を通して分かり易く最先端科学の世界へと導かれていき、今日の科学が支える人間の営みについて理解を深める有意義な時間を楽しんでいただけたことと思う。

4. 謝辞

本フォーラムの開催に当たっては非常に多くの方々のご協力を得た。実務担当として尽力いただいたJASRI所長室研究事務グループ 當眞一裕氏、小林由香女史、高祖 律女史、兵庫県産業労働部科学・情報局産業技術室 中島由賀女史に深く感謝する。プログラム作成、JASRIと兵庫県

との調整等は尾林裕子女史が献身的にやってくださった。厚くお礼を申し上げます。当日の会議の運営や参加者の受付等に協力していただいた京都大学大学院理学研究科生物構造化学研究室、理化学研究所播磨研究所理論構造生物学研究室のメンバーに感謝する。

理化学研究所 播磨研究所
理論構造生物学研究室
久野 玉雄