

談話室

構造生物学シンポジウムの紹介

横浜市立大学大学院総合理学研究科
西村善文

皆様もご存じのように、最近構造生物学という言葉をよく目にするようになった。例えば、構造生物学という特集を組んだ日本語の雑誌がいくつも刊行されたし^{1)・4)}、日本生物物理学会編集のシリーズ・ニューバイオフィジクスの中にも2冊の単行本の標題に使われている^{5)・6)}。英文雑誌としても構造生物学を専門としたNature Structural BiologyやStructureが刊行されているし、またNature, Science, Cellといった雑誌の中にも構造生物学関連の論文が数多く発表されている。

構造生物学はタンパク質や核酸 (DNA, RNA) などの立体構造に基づいてそれらの機能を研究する学問である。2つの単語を組み合わせると後者に重みがあるという視点に立つと生物物理学が「生物の物理学」、構造生物学は「構造に基づく生物学」、分子生物学は「分子レベルの生物学」となる。分子生物学の発端がワトソン・クリックによるDNAの二重らせん構造の発見だとしたら、構造生物学は分子生物学と密接に関連している。生命現象を分子レベルで知るためには分子構造の知見が不可欠だから、構造生物学は真の意味での分子生物学だと考えられる。しかし分子生物学の初期の発展には細菌やファージの遺伝学の寄与が非常に大きかったので分子生物学は分子遺伝学だと考えている人も多い。

分子生物学という既存の分野に加えて新たに構造生物学という分野が強調されるようになった理由はX線、NMR、電子顕微鏡などを使用してタンパク質や核酸などの立体構造が数多く解析されるようになったからである。放射光の利用によるX線結晶構造解析の迅速化、超高磁場磁石や安定同位体ラベルを利用した多次元NMR法の開発といった物理的な手段の進歩は構造解析例の増大に大きく寄与してきたし、大腸菌大量発現系などを利用したタンパク質の大量調製法の確立

や核酸 (DNA, RNA) の大量合成法も構造生物学の発展に欠かせないものであった。さらにゲノムプロジェクトの急速な進展も見逃すことができない。大腸菌や酵母を始めすでに10数種類の全ゲノムDNAの塩基配列が決定されている。また遺伝子の数が6万~10万個だといわれているヒトゲノムDNAも2005年頃に解析が終了する予定である。遺伝子の塩基配列から遺伝子産物としての個々のタンパク質のアミノ酸配列がわかるようになってきたが、その機能が不明なものが圧倒的に多い。タンパク質の機能はその立体構造に由来するから立体構造から機能を解明しようとする構造生物学のセントラルドグマ「配列は構造を規定し構造は機能を規定する」が唱えられるようになった²⁾。また生体内で機能しているタンパク質は他のタンパク質、リガンド、DNA・RNA等と相互作用をしてネットワークを形成している。ポストゲノムプロジェクトの重要な研究課題としてタンパク質による生体内ネットワークの解明があるが、それらのネットワークはタンパク質による厳密な分子認識に基づいている。これらの分子認識機構の解明にはタンパク質と他のタンパク質やDNA・RNAとの複合体の原子レベルでの構造解析が不可欠であり、現在種々の複合体の構造解析が急激な勢いで行われている。構造生物学はポストゲノムプロジェクトの中でも非常に重要な位置を占めるようになるだろう。

しかし日本における構造生物学は決して順調に進展してきたわけではない。欧米ではワトソン・クリックのDNAの二重らせん構造の発見以来、種々のタンパク質や核酸の立体構造が解析され、しかもいくつかの非常にインパクトの大きい研究にはノーベル賞が与えられてきた。日本では分子生物学の中の技術的な手段や方法論のみがもてはやされ、分子レベルで生命を解明するという基本的な考え方がなかなか浸透しなかった様に思われる。昔から日本では要素還元主義という言葉が分子生物学や構造生物学に対する批判として使用されてきた。現在でも分子生物学会は他の医学系学会の技術部会または方法論部会だと思われるのかもしれない。タンパク質や核酸の機能を原子レベルで理解することなしに生命現象を分子レベルで理解できるはずがない。日本では構造というと染色体中の遺伝子の位置やあるいはDNAの塩基配列・タンパク質のアミノ酸配列を意味し、構造解析という言葉はもっぱら

An introduction to The Structural Biology Symposium in Japan

Yosihumi NISHIMURA

Graduate School of Integrated Science, Yokohama City University.

これらの一次構造解析の意味に使われている。「構造」という言葉が物理的な実体を意味するとしたら、「構造」は「立体構造」の意味である。Structure という雑誌に端的にそのことが示されている。一次構造は物理的な実体ではなく紙の上に書いた一つ概念にすぎない。細胞の中でタンパク質が一次構造として機能しているわけでは決してない。そのことは医学系の研究で最も重要な視点のはずであり、例えばアメリカの医学部や医学系の大学では必ずといって良いほどいくつかのX線結晶構造解析の研究室とさらにNMRの研究室がある。医学の研究が分子レベルになってきたので構造生物学の研究が医学系の大学では不可欠になってきている。

一方過去における日本の構造解析の研究者の置かれた状況は決して恵まれてはいなかった。構造生物学の研究のためには高価な大型機器が必要だが、大学の中に構造生物学のためだけに大型機器を設置することは一部の例外を除いてほとんど不可能であった。例えば全国の大学に高磁場のNMR装置が共同利用施設に設置されてきたが多様な研究目的のために多数の研究者が使用し、本来高磁場装置を利用する目的に1番有効なはずのタンパク質の構造解析のために時間を割けるような状況ではなかった。また過去における日本の構造解析学の研究者にも、構造生物学的な観点からすると問題があったのかもしれない。物理的な方法論を重視し、各自の研究の専門性を強調し、異分野の研究者との垣根を高くし、生命現象解明のための明確な対象を持っていなかったのかもしれないと言い過ぎだろうか。明確な研究目標がないところでは新しい方法論も開発できない。英国ケンブリッジのMRCでの例のように重要な研究対象であるタンパク質や核酸の構造を解明するために、X線や電子顕微鏡などの物理的な手段が開発されてきた。クロマチンの構造、イオンチャネルの構造、ロドプシンの構造など生命現象の基本構造単位を明確な研究目標とし、それらの機能を研究し、それらの構造を決定するために物理的な手段を開発し利用してきた。最近では市販の高磁場NMR装置も積極的に導入している。

日本の生物物理学は筋肉や膜といった明確な研究対象を持ち、それらを物理的に解明するという研究では非常に大きな寄与を果たしてきたし、今でも筋肉関係等では1分子可視化の研究をはじめとして数多くの独創的な研究が発表されている。しかし日本における生物物理学の発展は直接には構造生物学の研究には寄与しなかったと思われる。その理由の一つは生物物理学の一部には要素還元主義に対する批判があるからだ

と思われる。生体分子の要素が織りなす集合体の中に、集合体独自の生命を生み出す新しい法則や原理が見いだせ、それらの法則や原理は要素には還元できないという考えがあるからではないだろうか。「構造生物学」は生体高分子の分子構造に基づいて、生体内ネットワークを含めた生命のからくりを原子レベルで解明しようとする学問だから最も要素還元主義的な生物学かもしれない。世界的に見ても生体分子の構造解析の研究者には化学系出身の研究者も多い。分子構造の研究は化学の分野では昔から盛んであり、「生体分子の構造と機能に関する討論会」などで構造生物学的な研究が発表され議論されてきた。この討論会を発展的に解消し、生体分子科学を主とした討論会と構造生物学を主とした討論会を開催することが検討されてきた。また日本でもタンパク質単独の構造だけではなくタンパク質・タンパク質やタンパク質・DNAなどの複合体の立体構造がX線やNMR、電子顕微鏡などで解析され、それらの立体構造に基づいて分子認識機構が解析され、いくつかの重要な研究が報告されるようになってきた。多様な方法を使用した構造生物学の研究が各々の学会や討論会などで発表され議論されてはいるが異分野間でじっくりと討論する機会が少ない。X線、NMR、電子顕微鏡、コンピュータなどを利用した構造生物学の研究者が一堂に会し、構造生物学に特化したシンポジウムを開催する必要性が痛感された。シンポジウムの発起人として森川耿右（生物分子工研）、月原富武（阪大・蛋白研）、三井幸雄（長岡技科大）がX線結晶構造解析の立場から、若林健之（東大・院理）が電子顕微鏡の立場から、中村春木（生物分子工研）が計算機科学の立場から、嶋本伸雄（国立遺伝研）が分子生物学の立場から、大澤研二（名大・院数理）が生物物理学の立場から、横山茂之（東大・院理）、西村善文（横浜市大・院総合理）、京極好正（阪大・蛋白研）がNMR構造解析の立場から参画した。

「第1回構造生物学シンポジウム」は平成8年7月27日に横浜で西村を世話人として開催された。このシンポジウムは先程述べた「第23回生体分子の構造と機能に関する討論会」の直後に開催された。シンポジウムは招待講演のみで、Wayne Hendrickson（Columbia Univ.）がシグナル伝達に関する蛋白質のX線結晶構造解析の現況を総括し、Peter Wright（Scripps Res. Inst.）が基本転写因子TFIIIAのZnフィンガーやリンパ球エンハンサー結合因子LEF1のDNAとの複合体構造を多次元NMRを用いて解析した例を報告した。千田俊哉（長岡技科大・生物系）がPCB分解活性を有する8量体酸素添加酵素の結晶構造の解析を、月原富武

構造生物学シンポジウムの紹介

(阪大・蛋白研)がウシ心筋チトクロム酸化酵素の結晶構造の解析を、鎌田勝彦(生物分子工研)が複製終結点に形成されるタンパク質とDNAの複合体の結晶構造の解析を、石川尚(理研・東大理)がらせん対称性を持つ試料の3次元クライオ電子顕微鏡による構造解析を、中村春木(生物分子工研)が構造生物学を基盤とする生命情報科学を、木村能章(生物分子工研)が電子顕微鏡によるバクテリオロドプシンの高分解能構造解析を、稲垣冬彦(都臨床研)がGrb2のSH2とSH3による結合基質の分子認識機構を、難波敬一(松下国際研)がX線と電子線による細菌べん毛フィラメントの構造解析を、原田慶恵(新技団柳田プロジェクト)が1分子イメージングによる分子ナノ操作を、京極好正(阪大・蛋白研)が構造生物学の展望を各々発表した。講演内容を見ておわかりいただけるようにタンパク質の分子認識機構に関して当時の最先端の研究内容をみなさんに発表していただき、しかも生物物理学会等では発表会場の違いなどですべてを同時に聞く機会がほとんどできない講師の顔ぶれの発表であった。当日は色々な分野の研究者が約150名ほど参加した。今や生物系の学会はどれも非常に大きくなりすぎていて学会の年会でも例えば自分の興味ある講演や発表だけを選んで聞くのもだんだん困難になりつつある。シンポジウムでは焦点を絞った講演が集中的に聞ける利点がある。また生物物理学会、生化学会、分子生物学会でも最近では構造生物学関連のシンポジウムが毎年開催されてはいるが、学会のシンポジウムは一般に時間が短く構造生物学全般を多数の人にじっくりと話しをしてもらえる時間的余裕がほとんどない。構造生物学に限った独立のシンポジウムを開催した利点は非常に大きい。「第2回構造生物学シンポジウム」は平成9年10月8日～9日に京極好正を世話人として大阪で開催された。発表を広く一般から公募し総計で38件の口頭発表があった。特別講演としてGabriel Varani (MRC)がNMRを用いたRNAとRNA結合タンパク質の立体構造解析を、Tim Richmond (ETH)がヌクレオソームコアのX線結晶構造解析の結果を、John Johnson (Scripps Res. Inst.)がウイルス粒子のX線結晶構造解析の結果を発表し全体で約150名程が参加した。ヌクレオソームコアやウイルス等の生体超分子複合体の原子レベルでの構造解析の講演は構造生物学の将来的な展望でもあり、今後は転写・複製・修復・組換えのマシナリーやリボソーム等の生体超分子複合体の構造がX線結晶構造解析法で原子レベルでどんどん解明されていくだろう。また同時に生体超分子を直接に解析するのではなく、それらの構成要素としてのドメインや

ドメインの複合体構造の解析に基づいた分子認識機構の解明もNMR法等によりますます研究されていくことだろう。「第3回構造生物学シンポジウム」はポストゲノムプロジェクト期における構造生物学を主題として、平成10年の9月28日(月)～29日(火)の2日間、嶋本伸雄を世話人として三島東レ総合研修センター(新幹線駅からタクシー3分、徒歩12分)で開催される。原則として応募者は全員ポスター発表となる予定で、2日目の午前にネットワークでアクセスできる構造と機能に関わるツールやゲノム関係のツール、ハードの新ツールのワークショップが予定されている。是非多数の方のご参加をお願いしたい。興味ある方は世話人の国立遺伝研・構造生物学センターの嶋本伸雄宛に連絡していただけたら幸いである。

ファックス：0559-81-6844, 電話：81-6843

e-mail: nshimamoto@labstrg-1.lab.nig.ac.jp

構造生物学の研究が欧米を中心に急激に盛んになったのは前にも述べたように生物学における要素還元主義の成果の一つである。発生・分化・老化・がん化・免疫・疾病等に関与する遺伝子が次々に発見され、それらの遺伝子産物としてのタンパク質の機能解析や構造解析が行われ、基本的な生物学の問題がそれらの要素が織りなすネットワークの分子認識に基づいて解明されようとしている。すべての遺伝子産物としてのタンパク質の構造の解明には相当な時間がかかるとしても、C. Chothiaによると現存するタンパク質の基本構造の数は約1000個である⁸⁾。実際の基本構造の数が予想の2～3倍だったとしても解析できる有限の数である。生体内で織りなすタンパク質やDNA・RNAのネットワークもこれらの基本構造の組み合わせで解明されるのもそれほど遠い未来ではないだろう。さらに分子進化を考えると、たとえ100個のアミノ酸からなるタンパク質ですら100個すべてがランダムな配列から進化するには、地球誕生の時間経過ではほとんど不可能である。少なくとも30個程度以下のアミノ酸からなるポリペプチド様の要素が最初にできそれらの組み合わせで現在のタンパク質は進化してきたと考えざるを得ない。今のタンパク質の基本構造のなかには更に進化的な基本要素が隠されているはずである。

構造生物学は物理・化学・生物・数理情報科学等の異分野の研究の総合化によって花開いた学問であり元々は分子生物学の基本の一つであった。我々はとすると各自の独自性と専門性を強調し分野間の垣根を高くし各自の権威を尊敬し、学問においてすら仲間内で議論する傾向がある。しかし本来我々は決して何々屋として研究を始めたのではなく、各自の目標とする

生命現象を解明するために物理的手法や生化学・分子生物学的手法を取り入れてきただけのはずである。日本の構造生物学の研究者の中には最初からX線やNMRといった手段の専門家として教育を受けた人はむしろ少ないものと思われる。出発の地点では別の研究を行っていて、その後今の研究分野に移った人も多い。今の日本の生物物理学、生化学、分子生物学は各々の歴史を持ちその歴史の中で独自の花を見事に咲かせている。構造生物学はそれらを更に総合化しようとするところに未来があるのではないだろうか。その意味でも構造に基づいて生物を解明するためにいろいろな研究分野の方が多数参入されることを強く希望して、構造生物学シンポジウムの紹介としたい。

なお本文中で分子生物学、生物物理学、構造生物学などと分野を細かく分けて議論したが、本文中でも述べたように本来は研究分野を細かく分類するのは良くないことだし、また各学会や討論会にもさまざまな会員が参加し多様な意見があるのは当然のことである。筆者の視点を明確にした方が生物物理学会の読者にもわかりやすいと思ひ、また一部は編集部意向もありあえて各分野を筆者の主観で単純化したこととお断りしたい。単純化したために反対意見も多数あると思われ

るので筆者の視点に対するコメントを大いに歓迎したい。また敬称はすべて省略させていただいたことをご了承お願いしたい。

文 献

- 1) 日本結晶学会誌, 38巻, 1号「特集—タンパク質結晶学と構造生物学」編集: 神谷信夫, 野中孝昌, 樋口芳樹, 三木邦夫, 1996年
- 2) 細胞工学, 15巻, 5月号「特集: 構造生物学のセントラルドグマ—タンパク質の分子認識と調節を探る」編集: 西村善文, 1996年
- 3) 科学, 66巻, 8月号「特集: 構造生物学は何を目指すか」編集: 中村春木, 1996年
- 4) 生物物理, 36巻, 5号「特集: 構造生物学」編集: 郷信広, 京極好正, 1996年
- 5) 構造生物学とその解析法, 編集: 京極好正, 月原富武, 共立出版, 1997年
- 6) 遺伝子の構造生物学, 編集: 嶋本伸雄, 郷通子, 共立出版, 1998年
- 7) 例えば阿久津秀雄, NMR構造と機能の接点, 蛋白質核酸酵素増刊号「蛋白質の時代」編集: 郷信広, 大島泰郎, 油谷克英, 猪飼篤, 共立出版, 1994年
- 8) C. Chothia: One thousand families for the molecular biologists, *Nature*, 357, 543-544 (1992).