

2020 年 3 月 16 日

分野: 自然科学系 キーワード: 蛋白質、X線結晶構造解析、立体構造

-日本初の蛋白質の構造解析-

蛋白質の3次構造モデルが化学遺産に認定

【ポイント】

- ◆ 大阪大学総合学術博物館と蛋白質研究所に保存されている蛋白質の構造模型4件が、日本の蛋白質の構造研究のレベルの高さを示す記念碑的な一次資料として、公益社団法人日本化学会より化学遺産※¹ 第051号に認定された。
- ◆ 大阪大学蛋白質研究所の故角戸正夫教授らのグループは、1970年代に我が国における構造生物学のパイオニアとしてX線結晶構造解析法※²を用いた蛋白質の構造解析研究を行った。
- ◆ 1970年代初頭に我が国で初めてチトクロム *c*※³の構造解析に成功し、引き続いて当時としてはもっとも分子量の大きなタカアミラーゼの構造解析に成功した。
- ◆ 当時は、現在のようなコンピュータグラフィックスはなく、蛋白質の立体構造モデルを作製して研究を行った。

❖ 概要

大阪大学総合学術博物館および蛋白質研究所に保存されている蛋白質の構造模型4件が、日本の蛋白質の構造研究のレベルの高さを示す記念碑的な一次資料として、2020年3月10日、公益社団法人日本化学会の化学遺産に認定されました。

大阪大学蛋白質研究所は、1958年に全国大学共同利用研究所として設立され、設立に関わった赤堀四郎(初代所長)や仁田勇(当時大阪大学理学部長)らの意向で、蛋白質の構造解析を研究所の重要な研究テーマのひとつとしました。1959年春に同研究所に着任した角戸正夫は、そのテーマに取り組みました。チトクロム *c* は生物の呼吸に欠かせない重要な蛋白質で、阪大の奥貫一男(理学部教授)による重要な研究があり、それも本研究開始の理由のひとつでした。タカアミラーゼ A※⁴ は高峰譲吉が発見したタカジアスターゼの主要成分で、赤堀四郎らが結晶化に成功しました。これらの研究は、同時並行で進められた成田耕造(蛋白質研究所第4代所長)らによるタカアミラーゼAの一次構造(アミノ酸配列)の研究結果が提供されるなど、蛋白質研究所および阪大内の相互協力による成果であり、日本の生命科学にとって重要な到達点でした。

当時は、構造解析の手法が確立されておらず、X線回折実験装置や構造解析計算プログラムなどを独自に開発して構造解析が行われました。また、コンピュータグラフィックスが手軽に利用できる現在とは異なり、当時は立体模型を作ることが蛋白質の構造解析の一部でした。

写真1は、角戸研究室で作成された6Åと4Å分解能のチトクロム *c* の構造モデルで、日本で最初に蛋白質構造決定の際に作られた立体模型です(1Åが1cmの模型)。この分解能では、原子レベルの解像はできないため、計算した密度分布を手で等高線図として木の板に描いて切り抜いて実体化し、それを積み上げてモデルを作製しました(欧米ではバルサ材を用いたため「バルサモデル」と呼ばれる)。高分解能の密度分布が得られると原子レベルの解像ができるようになり、等高線図をハーフミラーに投影しながらモデルを組み上げるリチャードボックスを用いて、真鍮製のアミノ酸をつなげて構造モデル(ケンドリューモデル)を構築しました。

写真2は、やはり角戸研究室で作成されたチトクロム *c* の2.3Å分解能のケンドリューモデルです。

写真3は、角戸研究室で作製されたタカアミラーゼAの構造モデルで、左手前が分解能6Åのバルサモデ

Press Release

ル、右側が分解能 3 Å のケンドリュウモデルです。これらの模型は研究成果そのものであり、チトクロム *c* のバルサモデルやケンドリュウモデルは英語原著論文にその写真が掲載されています。



写真1 チトクロム*c*のバルサモデル
 (撮影：大西祐介・2018/06/12・大阪大学蛋白質研究所)



写真2 チトクロム*c*のケン
 ドリュウモデル



写真3 タカアミラーゼAのバルサモデル（左
 手前）とケンドリュウモデル

(撮影：ともに宮久保圭祐・2018/06/02・大阪大学総合学術博物館)

❖ 研究の背景

蛋白質分子の立体構造は、その機能を理解するために必要不可欠と考えられてきましたが、無機分子や有機小分子に比べて分子サイズが格段に大きく、高分解能の回折像を与える良質な結晶を得ることが難しく、また膨大な計算が必要だったため、20 世紀半ばまで蛋白質の分子構造を決定することができませんでした。1958 年にイギリスのケンドリュウ(John C. Kendrew, 1917-1997)らが世界で最初にミオグロビンの構造解析に成功しましたが、それは当時最先端の回折装置や計算機を用いても膨大な時間を要する困難な研究でした。その中で、日本において初めて蛋白質の構造解析に成功したのが、大阪大学蛋白質研究所の角戸正夫(1918-2005)らの研究グループです。彼らは、X 線構造解析で重要な結晶作りから装置の開発、構造解析プログラムの開発など一連の作業や人材育成を研究所内で一貫して行えるようにし、その結果、カツオの還元型チトクロム *c* の構造について、1971 年に分解能 4 Å での解析(参考:1971 年 6 月 27 日 読売新聞朝刊(27)掲載)、1973 年には分解能 2.3 Å での高分解能解析に成功しました(参考:1972 年 8 月 1 日 朝日新聞朝刊社会面(18)掲載)。これは世界で7種類目の蛋白質の構造解析例です。その後、角戸らは、タカアミラーゼ A の構造解析を行い、1979 年に低分解能の 6 Å で、1980 年には高分解能の 3 Å で成功しています(参考:1979 年 11 月 14 日 朝日新聞総合面(3)掲載)。

❖ 現在の蛋白質構造研究

角戸らによるチトクロム *c*、タカアミラーゼAの構造解析以降、蛋白質のX線結晶構造解析が国内外でも広く行われるようになり、「構造生物学」の中心的手法となりました。蛋白質研究所でも、その歴史を引き継いで、高等動物の膜蛋白質として初めての構造解析となるチトクロム *c* 酸化酵素、巨大な蛋白質複合体ダイニン(分子量 38 万)、Vault(分子量 1000 万)、イネ萎縮ウイルス(分子量 2700 万)、多くの疾患に関与する Wnt タンパク質など、世界トップレベルの研究成果を上げてきました。角戸らが進めた装置開発の伝統という点でも、広く世界中で活用されたイメージングプレートを用いた2次元検出器の開発や、現在の蛋白質結晶学に不可欠な強力なX線を得ることができる SPring-8 の放射光ビームライン(蛋白研ビームライン)の開発、最先端のクライオ電子顕微鏡、超高磁場核磁気共鳴(NMR)装置などを設置・整備し、共同利用への提供を通して、国内外の蛋白質構造解析研究を支えています。

Press Release

❖ 特記事項

化学遺産の認定は、2020 年 3 月 10 日 14 時より、公益社団法人日本化学会から発表されました。3 月 23 日に第 100 回日本化学会年会で認証式が行われる予定でしたが、新型コロナウイルス感染症拡大防止の観点から年会は中止されました。

❖ 用語説明

※1 化学遺産

社団法人日本化学会の化学遺産委員会が日本の化学分野の歴史資料の中でも特に貴重な資料を世界に誇る我が国の化学関連の文化遺産として認定したものである。

※2 X線結晶構造解析

蛋白質の詳細な立体構造(原子構造)を決める強力な手法であり、1958 年にイギリスのケンドリューら(1962 年にペルーツとともに「球状蛋白質の構造研究」でノーベル化学賞を受賞)により初めて蛋白質の構造決定が行われて以来、これまでに構造解析された蛋白質の約 90%にあたる 14 万以上の構造がX線結晶構造解析により決定されている。

蛋白質の結晶にX線を照射した時、内部の原子構造に対応して様々な方向や大きさでX線が散乱される(回折)。この回折X線の大きさから結晶内での電子密度—すなわち原子構造—を得ることができる。蛋白質結晶からの回折X線は非常に弱いため強力なX線が必要であり、西播磨にある大型放射光施設 SPring-8 などが利用される。蛋白質研究所では、SPring-8 に巨大な蛋白質複合体結晶からの回折データを収集するための設備(ビームライン)を設置・運営している。

※3 チトクロム c

生物の呼吸に欠かせない重要な蛋白質で電子の受け渡しに関与している。大阪大学では、理学部の奥貫一男先生のグループを中心として、チトクロム c、チトクロム c 酸化酵素を始めとする呼吸鎖電子伝達の研究で戦前・戦中から世界レベルの先進的な研究が進められ、我が国でこの分野を先導されている。現在は、チトクロム c と訳されることが多いが、当時は「チトクロム」の訳語が広く使われており、歴史的な重要性を鑑みて「チトクロム c」という訳語で認定された。

※4 タカアミラーゼA

高峰譲吉が発見した消化酵素タカジアスターゼの主要成分で、大阪大学の赤堀四郎らが結晶化し、成田耕造らが1次構造を決定した糖分解酵素である。現在も胃腸薬の成分として利用されている。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 蛋白質研究所

教授 栗栖 源嗣(くりす げんじ)

TEL:06-6879-8604 FAX: 06-6879-8606

E-mail: gkurisu@protein.osaka-u.ac.jp

所長 中川 敦史(なかがわ あつし)

TEL:06-6879-4313 FAX: 06-6879-8635

E-mail: atsushi@protein.osaka-u.ac.jp

大阪大学総合学術博物館

TEL:06-6850-6714 FAX: 06-6850-6720

Press Release

【研究者のコメント】

(大阪大学 名誉教授 月原富武)

角戸正夫先生をはじめ、この研究を主導された先生方は技術導入に頼ることなく、蛋白質精製・結晶化、X線発生装置、X線自動回折計、構造解析プログラムなど蛋白質結晶学に必要なあらゆる手法を独自に開発して、2つの蛋白質の構造決定を成し遂げられました。これが我が国における蛋白質結晶学のパイオニア研究として高く評価されたことを喜ぶとともに、実施された先達の先生方に敬意を表したい。

(大阪大学 蛋白質研究所 中川教授)

大阪大学の強みである生命科学研究の流れの中での歴史的な業績の1つが「我が国が誇る化学関連の文化遺産「化学遺産」として認定されたことを大変うれしく思います。

(大阪大学 蛋白質研究所 栗栖教授)

日本の蛋白質構造研究は長い歴史と実績があり、日本発のデータは世界から信頼を持って受け入れられてきました。我々現役世代が受け継いだ得難い伝統であり、大切にしていかなければならない財産であると思っています。