

21世紀COEプログラム

## 細胞超分子装置の作動原理の解明と再構成



月原 富武\*

structure, function and structural organization  
of biological macromolecular machineries

Key Words : biological macromolecular assemblies, structure, function, structural organization

理学研究科生物科学専攻と蛋白質研究所は設立以来、一貫して生命現象を分子、原子レベルで理解する研究を行い、時代を代表する成果を積み重ね、優れた人材を輩出して来た。今も、質量分析計、NMR、Spring-8放射光装置等の大型設備や蛋白質データベースを所有し、これらの研究を実施する上で傑出した組織である。

近年、こうした生命の営みを解き明かす研究は国内外で精力的に行われている。前世紀末から急速に発展したゲノム科学は、ヒトの遺伝子の解読に続いて多様な生物の遺伝子の塩基配列を決定している。細胞の中では、遺伝子の塩基配列に基づいて合成される蛋白質が働いて、生命の営みを支えている。細胞内にあるすべての蛋白質の構造とその働きを明らかにする研究が、ポストゲノムプロジェクトとして世界的規模で始まっている。こうしたゲノム科学及びポストゲノムプロジェクトでは、遺伝子や蛋白質の網羅的研究により生命の基本原則の理解を深めようとしている。

この新局面を向かえた生命科学において、大学における基礎研究は更に見据えた研究を展開することが求められている。遺伝子とその主要産物である蛋白質の1:1対応を基盤とした個々の遺伝子や蛋白質の研究を越え、多くの蛋白質や核酸等が集まってできた超分子装置の構造と機能及びその構築原理の解明が、近未来の生命科学の重要な課題の一つになる。この新分野の発展を先導するためには、構造

生物学を基盤として、生物学、化学、物理学、情報科学にまたがる新規の基礎総合科学としての取り組みが不可欠である。このような背景の下、構造生物学の顕著な実績を持つ蛋白質研究所と生物学研究の伝統に支えられた理学研究科生物科学専攻が21世紀COE拠点プログラム「細胞超分子装置の作動原理の解明と再構成」を策定した。

蛋白質や核酸などの生体高分子が数多く集まって出来ている超分子装置は、生命の営みの重要な局面で中心的な役割を果たしている(図1)。例えば、動物等の呼吸生物が生きるために必要なエネルギーは、細胞内小器官の一つであるミトコンドリアの内膜に埋もれている数種類の呼吸酵素と呼ばれる超分子装置等が協調的に働いて作られる。植物が成長するのに必要なエネルギーをつくり出す光合成は、葉緑体にある一連の膜蛋白質複合体によって行われている。こうしたエネルギー変換に関わる多くの蛋白質は膜蛋白質であり、分子量は数10万から100万に達する。エネルギー変換以外に情報の産生、発信、変換、伝達を行うシステムの中核となる超分子装置も数多く細胞内にある。生物にとって必須ではないが、病気を起こすことで生物と深く関わっているウイルスは蛋白質と核酸で構成されており、分子量も数百万以上で超分子装置の範疇にはいる。本プロジェクトで

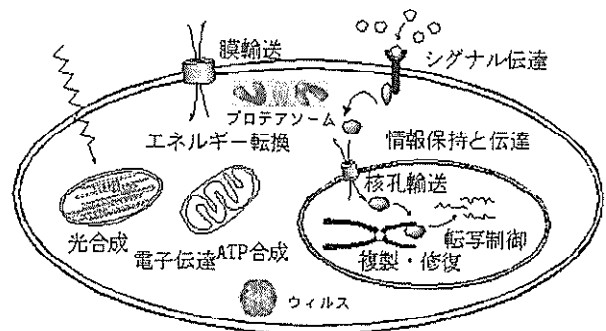


図1 細胞内で働いている超分子装置とその機能



\* Tomitake TSUKIHARA  
1944年5月生  
昭和44年大阪大学大学院・理学研究科・  
高分子学専攻修士課程修了  
現在、大阪大学・蛋白質研究所・教授、  
理学博士、蛋白質結晶学  
TEL 06-6879-8604  
FAX 06-6879-8606  
E-Mail tsuki@protein.osaka-u.ac.jp

はこれらの超分子装置の構造、機能と構築原理を解明し、さらに超分子装置の生物学的、化学的合成(再構成)を行う。換言すれば、個々の蛋白質にとどまることなくそれらの集合体の構造と機能に依拠した生命科学の展開する世界に誇れる拠点の役割を果たすのがこのプロジェクトの使命である。

このプログラムの基盤となる超分子装置の構造生物学を展開するためには、既存の技術を利用するだけでは不可能で、新しい方法の開発が不可欠である。X線結晶構造解析では、分子量1億を超える超分子装置の水素原子座標の決定と分子量100万程度の超分子装置の水素原子位置をも決定できる高い精度の構造解析を可能にする新しい方法の開発を行なう。すでに蛋白質研究所では分子量が7000万を超えるウイルスの構造決定にも成功している(図2)。また非結晶性の超分子装置の構造決定のために固体NMRの新しい方法の開発も行う。これらのことによって、一定の構造をとるいかなる大きさの超分子装置の立

体構造を決めて、その中で行なわれている分子間相互作用を原子レベルで明らかにすることが可能になる。一般には、X線結晶構造解析で蛋白質中の水素原子位置を決めることは困難とされている。一方、蛋白質の働きを決めているほとんどの化学反応には水素原子が関わっている。そのために超分子装置の水素原子位置を決めることのできるX線結晶構造解析法を開発する。そのことによって、超分子装置の中で起こっている化学を解き明かにし、その働きの理解を深める。これらはX線、NMRによる構造決定法の限界への挑戦である。こうした方法の開発を行い、超分子構造生物学の拠点として先導的役割を果たしたい。

こうした先導的研究を実施する過程で、国際的に活躍できる研究者を育成することを目指す教育プログラムを実施する。そこでは、生体超分子を共通のキーワードとして、生物学から物理化学や情報科学にまたがるカリキュラムを実施し、生命現象の理解を分子・原子レベルまで深化できる能力を身に付けた研究者の養成を図る。具体的には、

- 1) 海外のトップクラスの研究者を客員教官として短期間雇用し、集中講義等で教育を実施する。
- 2) 相当数の国内外の若手研究者をCOE研究員として採用し、拠点のプロジェクト研究を推進させるとともに、研究報告会やセミナーを通して大学院学生の教育にも参画させる。
- 3) 海外の拠点校への大学院生の派遣、相手校からの大学院生の受入れを行う。
- 4) リサーチアシスタントあるいはティーチングアシスタントを多数採用し、研究教育の充実を図る。
- 5) 全国の大学院生を対象にした特別共同研究員制度を設けて全国レベルで大学院生の教育・研究の機会を拡充し、新教育システムの情報発信を行う。

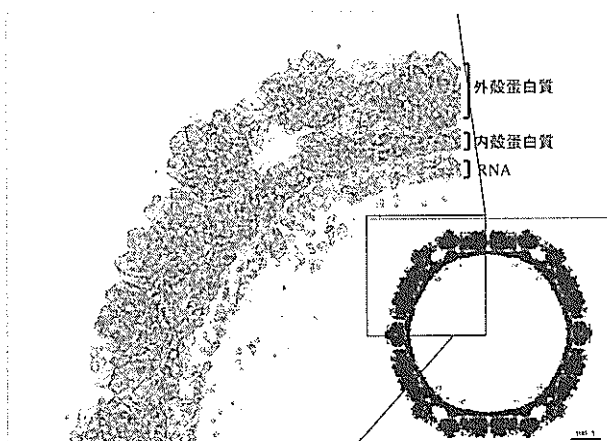


図2 蛋白質研究所で構造決定した世界最大の粒子(分子量7000万強)インフルエンザウイルスの電子密度図。分子量は7000万を超えており直径は約700Åである。

