

大阪大学蛋白質研究所

附属プロテオミクス総合研究センター 超分子構造解析学研究系



研究室紹介

中川 敦史*

Laboratory for Supramolecular Crystallography, Research Center for Structural and Functional Proteomics, Institute for Protein Research, Osaka University

Key Words : Supramolecular Crystallography, X-ray Crystallography, Structural Biology, Structural Proteomics, Synchrotron Radiation

1. はじめに

大阪大学蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センターは、ポストゲノムシーケンス時代に対応し、構造と機能に基づくプロテオーム科学を推進する目的で、2002年4月に10年時限の組織として設立されました。この中で、超分子構造解析学研究系は、生命現象をつかさどっている生体分子の中でも、特にタンパク質複合体やタンパク質核酸複合体のような生体超分子複合体、あるいは、複数のタンパク質が会合して機能している状態の立体構造をX線結晶構造解析法により明らかにし、生命現象を原子レベルで理解することを目標として研究を進めています。また、このための強力なツールとして、西播磨にある大型放射光施設SPring-8の生体超分子構造解析ビームライン(BL44XU)の開発および運営も行っています。

現在のメンバーは、教授1、助教授1、助手2、事務補佐員1、博士研究員2、研究員1、博士課程6、修士課程1、学部生1となっています(図1)。また、大学院学生は、大学院理学研究科高分子科学専攻、生物科学専攻および大学院生命機能研究科の



図 1

いずれかに属しています。

2. 研究について

私たちの研究室では、生体超分子複合体を中心とした生体高分子の機能を立体構造に基づいて解明することを目的として、「X線結晶構造解析法」を用いて研究を進めています。X線結晶構造解析法の方法論は、近年飛躍的に進歩しルーチンワーク的に利用されてきていますが、より複雑な生体超分子複合体の構造解析を進めていくためには、まだまだ、完成したものであるとはいえません。そこで、生体超分子複合体の構造解析を通して、解析を進める上で問題点を解決するための様々な方法論の開発も進めています。

2-1. 生体超分子複合体の構造解析

生体内では複数のタンパク質や核酸などの生体高分子が会合した状態で機能を持つ生体超分子複合体が数多く知られています。また、ある生体機能を果たすために、一時的に会合体を作って働くような複



* Atsushi NAKAGAWA
1961年3月生
昭和60年大阪大学・大学院理学研究科・博士前期課程終了
現在、大阪大学・蛋白質研究所・附属プロテオミクス総合研究センター・超分子構造解析学研究、教授、理学博士(大阪大学)、構造生物学、蛋白質結晶学
TEL 06-6879-4313
FAX 06-6879-4313
E-Mail atsushi@protein.osaka-u.ac.jp

合体も知られています。これら生体超分子複合体の構造生物学に加え、ウイルスの構造に関する研究も行っています。ウイルスは、数多くのタンパク質あるいは核酸コンポーネントが会合して広義の生命体を構築しており、その原子構造を理解することは、自己複製と言う生命現象の基本的機能を理解することにつながるとともに、その原子構造から新しい抗ウイルス薬の開発につながる応用的な展開も期待されます。X線結晶構造解析法は、原理的に分子量の制限がなく、また、原子レベルの高精度な原子構造を明らかにすることができる手法であるため、この特長を生かして、生体分子が生体内で機能している状態での構造解析を目標としています。

生体超分子複合体の構造解析の例として、ごく最近、私たちの研究室では、農業生物資源研究所、中央農業総合研究センターおよびスウェーデン・カロリンスカ研究所と共同で、二重殻構造を持つウイルスであるイネ萎縮ウイルスの原子構造を明らかにしました。このウイルスは、6種類のタンパク質と12本の二重鎖RNAからできている分子量7000万の巨大なウイルスです。非常に面白いことに(我々にとっては大変幸運なのですが)、このような巨大なウイルス全体も非常にきれいな結晶になります。そして、その回折強度データから、図2に示すような二重殻領域の原子構造を明らかにしました。このように巨大なウイルス粒子の二重殻構造は、内殻・外殻それぞれたった1種類ずつのタンパク質が120個と780個ずつ、全部で900個のタンパク質を使って、巧妙に組み立てられることによって構築されています。特に内殻のタンパク質は、遺伝情報を基に合成されたタンパク質が、2つの違う形を取ることで安定

な2量体構造を形成し、この2量体が内殻構造を形成する基本ユニットとなることを明らかにしました。また、外殻を構成するタンパク質間の強い相互作用による強固な3量体構造を基本単位とし、この3量体は内殻との静電的な相互作用により内殻表面へ結合した時の配向が決められること、外殻タンパク質3量体同士の静電的な相互作用による安定化と内殻との相互作用により二重殻構造が安定に形成されることを明らかにしました。そしてこれらの情報を基に、ウイルス粒子の構造構築の様子を提案しています(Nakagawa et al., *Structure*, 2003)。

この他に、100℃の高温でも安定なウイルス様粒子の同定と構造解析や、膜タンパク質を含むいくつかの生体超分子複合体の結晶構造解析に関する研究を進めています。

2-2. 生体超分子複合体構造解析ビームライン (SPring-8 BL44XU)

蛋白質研究所では、第3世代放射光施設であるSPring-8に生体超分子構造解析用の専用のビームラインを設置しています(図3)。私たちの研究室では、このビームラインの開発・整備および運営を行っています。生体超分子複合体結晶は、通常のタンパク質結晶に比べて、格子定数が大きく、回折強度が弱いという特徴を持っています。このため、高輝度で発散角が小さな放射光の利用が不可欠ですが、その中でも特に輝度が高く非常に発散角の小さなアンジュレータ光を利用しています。生体超分子複合体の構造解析に特化したビームラインは、世界中でも独創的なものです。このビームラインを利用して、生体超分子複合体の構造解析を進めるとともに、より高い精度のデータ収集が行えるように常に開発を

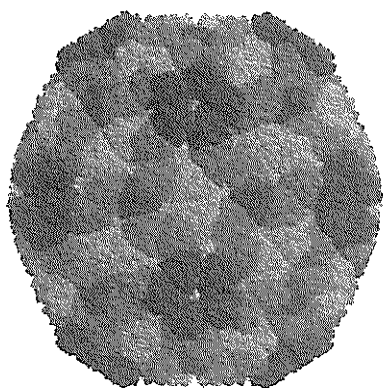


図 2

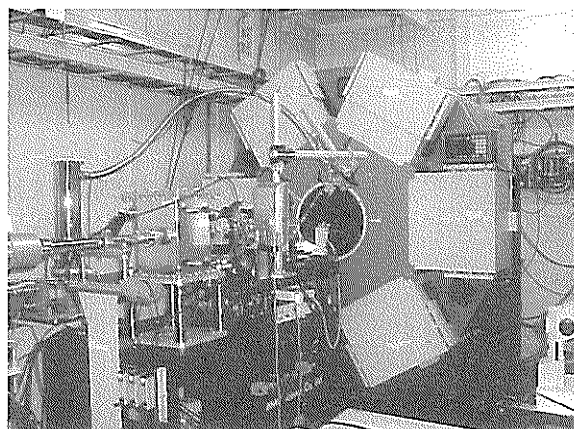


図 3

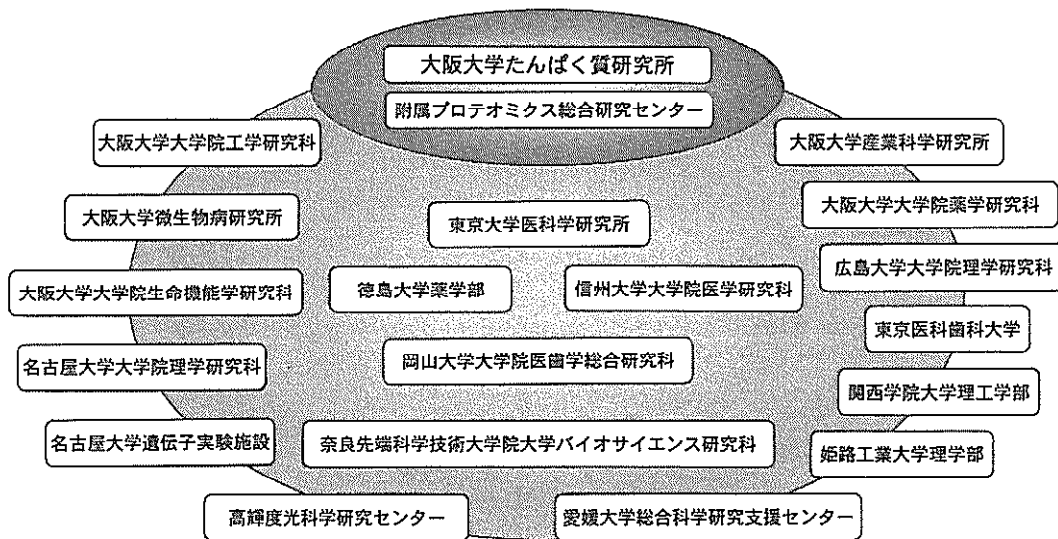


図 4

続けています。

2-3. 脳・神経系関連タンパク質の構造 プロテオミクス

平成14年度から、ポストゲノム研究の1つとして、文部科学省の「タンパク3000」プロジェクトが5年計画で開始されました。これは、タンパク質の多様な構造と機能を明らかにするために、5年間で3000のタンパク質の立体構造を決定しようとするものです。この中で、生命現象を理解する上で特に重要な500のタンパク質の構造と機能に関する研究を行う「個別的解析プログラム」が全国の大学が中心となって進められていますが、私たちの研究室も蛋白質研究所全体の協力を得て、この8つの中核機関の1つとして、特に「脳・神経系」関連のタンパク質に関する研究を進めています。

「脳・神経系」グループは、図4に示すように、大阪大学蛋白質研究所を中心として、全国の国公私

立大学が協力体制を作って研究を進めています。この中で、私たちの研究室は、X線結晶回折法を用いた構造解析とX線結晶解析に関する新しい方法論の開発を進めています。

3. おわりに

ヒトゲノムの塩基配列が明らかになり、その他の生物の遺伝子も次々と明らかになってきている現在において、実際に生命現象の多くの領域で機能している分子であるタンパク質の構造と機能を解明することは、最も重要な課題の1つとなっています。このような状況下で、私たちの研究室では生命現象を理解するのに重要な生体超分子複合体やタンパク質の立体構造を、X線結晶構造解析法を用いて明らかにしていくことを目的として、より複雑な構造解析に挑戦しています。

