

文部科学省 高エネルギー加速器研究機構 (KEK) 一般公開講座

KEKのホームページにより一般公開講座が開催されていることを知り、公開講座に参加した当NPOの会員とスタッフがKEK並びに月原富武先生のご承諾を得て、この講演録を作成しました。

講演タイトル：『放射光が明らかにする蛋白質の姿形とその働き - タンパク質は精巧なサブナノマシン - 』

講演日2002年9月1日(日)

講演：大阪大学たんぱく質研究所 教授 月原 富武氏

司会：高柳雄一広報室長

高エネルギー加速器研究機構公開日の最後のテーマであるタンパク質の話に移ります。この研究所は宇宙の謎、物質の根源的な謎から構造、生命現象に関わる幅広い分野の基礎的な研究、さらに応用に役立つような研究も行っています。

世間で今注目を集めていますヒトゲノム、人間の遺伝情報のワンセットについては国際協力のもとに、かなり解読が進んでいます。そういう人間の遺伝子に基づき、私達の生命活動を支えているのはこのタンパクです。そのタンパク質の構造と機能が今非常に注目を集めています。アメリカ・ヨーロッパ各国は、国家的な戦略でこのタンパク質の構造機能を探し始めました。日本も今年の夏から「タンパク3000プロジェクト」がスタートし、当研究所の高エネルギー加速器研究機構も個別的なプログラムのワンテーマを受け持っています。

今日お話いただく「放射光が明らかにする蛋白質の姿形とその働き」についても、高エネルギー加速器研究機構の非常に強度の高いパルスを生ずる放射光の施設が、その働き、姿などの調査に強力な武器として活躍する予定です。是非注目してお聞きいただきたいと思います。それでは大阪大学たんぱく質研究所の月原富武教授にお願いします。

月原 富武教授

月原です。今日は「放射光が明らかにする蛋白質の姿形とその働き」について話をします。私の所属しております研究所の名称はひらがなですが、タンパク質は学術上はカタカナで書きます。皆さんがよく耳にされるのは、栄養素としてのタンパク質だと思えます。タンパク質にはいろいろな側面がありますが、今日は精密な機械、あるいは機械を越えた装置として働くタンパク質の話をしていきます。

いくつか内容をまとめてみます。

まず、タンパク質の精密な構造をどのようにして決めるかという話。次になぜ小さなタンパク質が精密な機械、あるいはそれを超える性能を持って働くことができるのかについて。そして次に、数あるタンパク質の一つを取り上げてみます。我々の身体の中には日常的に癌の原因物質が入ってきます。その一つの

癌ウィルスをタンパク質がみつけ、癌ウィルスに侵略された細胞をやっつけることを日常やっていますが、それはどんな仕組みになっているのか、それをタンパク質の兼ね合いでお話しします。

もう一つ、ウィルスの形を作る主要なものがタンパク質です。このウィルスは生物の最低単位である細胞の100分の1くらいの大きさなのになぜ生き永らえることができるのかなどをお話します。また、時間の余裕があれば、もともと単純なタンパク質がどのようにより性能の高いものになるのか、その仕組みについても触れてみたいと思います。

我々は小さいものを見るには顕微鏡を使いますが、タンパク質はどんなに拡大しても見えません。我々の身体の1,000分の1が瞳の大きさで、さらにその1,000分の1くらいが細胞の大きさです。この1,000分の1がタンパク質です。タンパク質は物質の一つです。物質は必ず原子によりできています。原子はタンパク質の100分の1になります。光の波長より短いものは絶対見ることはできません。我々の身体を日本列島の大きさに拡大するとタンパク質はピンポン球程度です。それを単に拡大しても見えません。

<映像：タンパク質の分子図。分子図がテニスボール大に描かれていて、それがアズキ大の小さな粒で構成されている状態で表されている。>

タンパク質は原子の集まりです。これは非常に不思議なことですが、常に同じ形をしています。何千何万という原子が集まってできたものですが、ある種類のタンパク質は、どれを見ても必ず同じ形をしています。その事実は1930年代に分かっていますが、なぜなのかはまだ解明できていません。

別の見方をしてみます。原子核と原子核の位置を線で結んでやります。

<映像：アズキ大の粒の結合部分だけを線で結んだ、全体が複雑な線で結ばれた図。>

結合のあるところだけを結びますと線で表すことができます。それぞれの一つの繰り返しの要素はアミノ酸になります。もし我々の目で原子と原子の結合が見えるとこのようになります。でもそれでは全体像がつかめなくなります。もう少し全体を見てみます。

<映像：さきほどの一筆書きがもっと単純化された図。>

それぞれのアミノ酸の代表点を結ぶと、タンパク質はこのように一筆書きで描くといろいろな特徴のある構造が見えてきます。

<映像：分子図に、らせん状のヒモが数ヶ所巻きついている状態。>

それを強調してみるとアルファらせんが見えてきます。タンパク質は原子が集まったもので、その形にはいろいろな特徴があります。

余談ですが、タンパク質の中に、その構成要素のアミノ酸とは別に色を持つものが入っていることがあります。筋肉の中にあるこのタンパク質は赤色です。その赤色の原因はヘムという有機化合物です。

話を元に戻します。先ほどのタンパク質の分子図にあったアミノ酸の粒をバラバラにしてみます。タンパク質を栄養源としてとると、バラバラにして吸収することになります。その後、またこのアミノ酸を使ってタンパク質を再構成

するのです。タンパク質はアミノ酸でできていて、20種類ほどあります。それがどんどん繋がってタンパク質の鎖ができます。するとそれが自動的に折りたたまれて、必ず一定の形になります。非常に不思議な現象で大事なことです。

今日は、タンパク質がどうやって形を決めることができるかという話をします。初めに、タンパク質は原子でできていて、その位置を一つ一つ決めてやる必要があります。可視光は使えないので医療用に使われることで知られているエックス線を使います。通常、医療に使うエックス線は影を映しますが、それとは違い、まず見る対象のタンパク質をたくさん集めてやります。そのタンパク質だけに純化するのです。そうすると塩の結晶のようにタンパク質も綺麗な結晶になります。同じものが整列しなければ結晶はできません。1930年代にタンパク質は同じ構造であると証明されました。タンパク質の結晶ができたその時点で、同じ形をしているのがわかったのです。

フォトンファクトリーには強力なエックス線を出す装置があります。そこで電子、陽子を光の速度で回すと強力なエックス線が出ます。そのような構造を決める研究は構造生物学の分野になります。<映像：ドーナツ型の施設の図。>

>
先ほどのフォトンファクトリーの中にあるいくつかのタンパク質結晶構造解析のステーションへサンプルを持っていきます。そこでは結晶にエックス線を当てることにより無数の斑点を見ることができます。

<映像：ゆで卵を横に切った断面図のような白黒写真。>

これは普通の鉱物にエックス線を当てたものと同じです。こういうふうに出た斑点を元に膨大な計算を行ないます。冒頭の話で、「電子のかたまりとして見て、繋げてみる。」という話がありましたが、<映像：複数の山の等高線が描いてあるような図。>

この図は、ある一定の電子密度のレベルを基準に線を描いたものです。

<映像：六角形の左右に直線が出ている分子モデル図。分子の中の、同じ密度の部分に等高線を引くことにより、化学の教科書などに使われる一般的な六角形の分子の絵が浮かび上がってくる。>

この線で、分子モデルが作れます。

<映像：大量の分子、六角形が結びついた図。>

これを元にとても複雑で大量なものでも一度に分かります。部分だけが分かるのではなく全て分かり、そうでないときは全く分からないのです。らせんが形を形成している図を見ても、らせんがたくさん縦に並んでいます。分子の表示の仕方はいろいろあります。先ほどのような表し方や、らせんリボンの表示もあり、それぞれの研究目的にあった表示の仕方をして役立てています。

次に、精密機械としての側面を見てみます。タンパク質が精密機械として働くには、それ自体の構造とどのように関係しているかについてです。このような小さなタンパク質がなぜ精密機械と同じ働きができるのか。

エンジンを例にとりますと、きちんと設計し、図面を描き、初めて性能の高いものができますが、そういうものを身体の中のタンパク質は持っているので

す。これはいろいろな現象を調べれば分かりますが、その働き方を見てみるのが研究の一つです。

我々の身体の一つ一つの細胞は、エネルギーを作るシステムを持っています。動物は植物のように光合成ができないので食べ物から水素を取り出し、呼吸によって酸素を取り出します。それらを使って日常のエネルギーを作ります。その一番大きな装置がミトコンドリアとう細胞内小器官です。ミトコンドリア自身は非常に下等な細胞のような構造を持っています。このミトコンドリアが細胞の中の発電所（パワープラント）です。この発電所の中で働くタンパク質の中にいくつかの種類があります。その一つを例に精度の高い機械のような働きができるわけを話します。

ミトコンドリアの外側には膜があり、その内側にもう一つ膜があります。いくつかのタンパク質が内側から外側に水素イオンを汲み上げます。そうすると外膜と内膜の間の膜間（まくかん）というところに水素イオンがどんどん貯まります。そこで濃度が高くなった水素イオンを使い、水素イオンをミトコンドリア中央部分に落とします。これは揚水（ようすい）発電の原理とまったく同じです。揚水発電とは水を上に汲み上げ、ダムの上から下にどんと落として発電します。ミトコンドリアの中にはこのように発電所と同じ働きの機能があるのです。水素イオンの移動によってATP（エネルギー通貨）という化合物を作っています。その化合物を身体中に運び、これを共通のエネルギー源として使っています。実際使うときはATPを切断し、そのときに発生するエネルギーを我々は使っています。

今から話すのは、呼吸酸素複合体、酸化酵素（チトクロム酸化酵素）についての話です。水を作るのは中学校でも習うので一見簡単そうですが、実は結構、複雑な化学反応です。一方、ミトコンドリアは水素を燃やし水ができるのと同じエネルギーを非常に単純な一連の反応で、水素イオンを汲み上げるエネルギーに変えます。このときに膨大なエネルギーを作るために働いているのがチトクロム酸化酵素です。このチトクロム酸化酵素は水素を酸化させて水を作ります。このときに出るエネルギーを使ってピストンを動かしています。我々が食べたものを吸収し、さらに、水素イオンと電子とにばらばらに分けます。自動車のエンジンと比較してみますと、ガソリンは炭素と水素を酸化してCO₂と水ができます。これがどのようにうまく働くのか、自動車のエンジンの設計をするときに非常に苦労していると思います。この酵素はガソリンの代わりに水素イオンと電子を利用して同じことを達成しています。

この反応を起こすためには電子が必要です。身体の中で電子は食べ物から摂りますが、その電子を供給するおもしろい方法があります。電子の流れは電流です。家庭へは電線を通ってきています。ここでミトコンドリアの中では、電子が使われる場所と違うタンパク質からチトクロムCという電子を運ぶタンパク質が出会って、これが電線の代わりに電子を運びます。このタンパク質は電子を持っていないときはAタンパク質にくっ付いて、電子を受け取ると、離れてBタンパク質の特定の位置に付くことができます。運び屋にはどこで電子を

受け取りどこへ持っていくという仕組みがあり、渡す相手の特定の位置と形がフィットしています。

呼吸酵素分子の中には反応に使われるイオンや電子を、酸素が還元される場所まで運ぶ道筋があります。タンパク質の端っこに運ばれてきた電子も、最終的には行くべき場所へパスされていきます。電子、水素、酸素、それぞれが動く道は決まっています。そうでないと効率の良い反応が起きないのです。

水素イオンの運ばれ方を見てみます。これは水素イオンが動きやすい構造を調べた結果、2ヶ所の道筋が浮かび上がってきました。それだけでは根拠が弱いので、最近の遺伝子操作技術を使い、見当をつけた部分の遺伝子を変えてやります。そうすると水素イオンが動きません。これが、「やはり水素イオンはそこを通っている」ことの証明になります。この道筋は途中で切れていますが、逆流が引き起こるのをここで防いでいるのです。水素イオンが燃えるタイミングで、別のところから拾ってきてまた渡します。これはまさに精密機械です。

酸素を燃やす場所ですが、試験管の中で酸素を燃やすと一度にドンと燃えます。ところが酵素の中では酸素と水素が反応する前にきちっと固定された場所に捉えられています。同じ水素と酸素が化合するとしても、溶液の中と比べてみますと、チトクロム酸化酵素の中では一段階ずつ反応が起きます。水ができる化学反応では、様々な経路で非常にややこしい違った反応が起こります。初めは酸素と水素だけで、途中の反応で様々な物質に変わります。最終的には水ができますが、その反応経路は千差万別です。それが一瞬のうちに膨大なエネルギーを作り上げますので、これがそのまま体内で起ると我々の身体は燃えてしまいます。ステップごとに細かくエネルギーを出し、徐々に反応させていくのが酵素系の水生成反応です。でもこの詳細はまだ完全には分かっていません。

次に癌と戦うタンパク質について話をします。日常我々の細胞は発癌ウィルスにアタックされる機会がかなりありますが、その癌に冒された細胞を見つけ出し、退治するタンパク質もあります。そのタンパク質が働いているシステムの一つの側面を見てみます。

プロテアソームという酵素は、抗原という、ウィルスの持っているタンパクを認識してある一定の長さに切ります。あまり細かく切ると判別できないので、これが癌ウィルスのアミノ酸、ペプチドだとわかる程度の長さに、少し長めに切ります。その酵素を持ったペプチド断片が次にMSCという別のタンパク質に捉えられ、それが細胞表面まで持ってこられます。細胞表面でこれがT細胞と認識されます。この過程の中の一部を現在はしっかり見ることができるようになりました。

抗原はウィルスの持っているタンパク質の切断した一部です。それをタンパク質は認識しています。T細胞は進入したタンパク質を触って発癌ウィルスのタンパクの一部かどうかを判断しています。このようなシステムが日常的に働き、発癌ウィルスを持っている細胞を取り囲んで働かないようにしているのです。

す。

ウィルスの形を作るのはタンパク質です。ウィルスは最小限の生存ユニットである細胞の約100分の1の非常に小さなものです。ものが生きながらえる最初の条件は遺伝子を持っていることです。ウィルスには遺伝子を保存する仕組みがあるのです。サッカーボールのようなタンパク質を見てみます。タンパク質が180個集まっています。最も小さいウィルスは60個集まっています。この断面図を見てみると中に遺伝子が入っています。これでしっかり遺伝子を保存して生き永らえることができるのです。

司会：高柳先生

ありがとうございました。何か質問がありましたらお願いします。

聴衆：癌はウィルスではないですね。この話の場合、単に「ウィルス」と言う方がよいのではないのでしょうか。

月原先生

そうですね。そのほうがよかったですと思います。

聴衆：癌細胞は、ミトコンドリアの発生するエネルギーがずっと供給されていないと増殖や浮腫化はしないと思うのです。そうすると、正常細胞のミトコンドリアは一定の期限で死に、自然にエネルギーが絶えて細胞死を起こしていきますよね。癌細胞の場合はタンパクの構造が問題なのかわかりませんが、ミトコンドリアがずっとATPを発生させ続け、癌細胞の増殖や浮腫化を招くということですか。やはり癌細胞のミトコンドリアのタンパク質は通常の細胞と違うのかと思うのですがいかがでしょうか。

月原先生

発癌の機構そのものと直接結びつける能力は私にはないのですが、ミトコンドリアの中のタンパク質の変異と病気の関係はいろいろ言われています。私の研究している酸化酵素は病気との関連性はそれほど大きくありません。しかし最近、私達が構造を出してからいくつかの事例が出ています。病気の研究は、ある程度の期間、罹患者が生存しないと成り立たないので難しいのです。主として13種類のタンパク質の中の三つの大きな必須タンパク質の研究がされてきています。その三つのタンパク質はバクテリアや細菌とほとんど同じです。病気とは直接関係ありませんが、どの部分が変わるとどう機能がかわるかが研究されています。今、ようやく外側の高等な10個のタンパク質が三つのコアを囲んでいるのが分かりました。これは高等な生物しか持っていません。これらは酸素還元には致命的な役割は果たしていないのですが、どうしても必要なものです。それらに小さな変異が起こっても生存できるというデータが出てきました。現在はそれが様々な病気と関連しているのではないかという研究がようやくなされ始めたところです。各国から「この構造が変わった病気があるのだが。」という情報がメールで来るようになってきました。しかし論文になり十分に分かってきているわけではありません。癌細胞に関しては、ミトコンドリ

ア全体の動きとの関連は私には分かりません。

聴衆：たいへん面白い話でしたが、全ての話の「時間」が気になりました。例えば、運び屋が電子を酸化酵素にくっつけることや、水素イオンが決まった道を動くのにどれくらいの時間がかかるのでしょうか。そして、それを本当に見た人がいるのでしょうか。

月原先生

大変重要な質問です。例えば電子の動きの実験ですが、 10^6 乗くらいのオーダーでそれぞれの位置にどの順番で電子がトラップされるのかなどは生化学や物理化学手法で一応見えています。それと、主に三つのサイトを経て動き、それに分子がトラップされることやその順番も分かっています。その経路に関しては、どの程度判明しているかという評価の仕方は今のところありません。しかしそういう見方が間違いないことは、構造を見てそれを結ぶ結合があることで理解しているのです。決まったルートブロックされたらバツと他のところに流れるというように、精密な別のルートを流れるという仮説は有り得る話ではないかと思えます。

聴衆：タンパク質は中で電子が動いていてタンパク質も動いていますが、タンパク質は生き物なのでしょうか。

月原先生

普通の化合物と同じようにタンパク質も振動しています。振動の具合は大きく、「動いている」という点では生き物の定義にあてはまります。あちこち自由に動きますし、ある環境では水平方向に動き回ることもあります。でも生き物ではありません。最低限「生き物」というには自分と同じものを再生することが必要なのです。ウィルスは生き物というかどうか際どいところと似ています。ウィルスは自分自身では自分と同じ身体を作れないのです。しかし生き永らえるのは、自分の身体を他の生き物の装置を使って同じように作ることができるからです。そういう意味で、生き物との中間にあるものです。タンパク質自身は、そういう意味では生き物ではありません。

司会：高柳先生

どうもありがとうございました。

以下、講演録の作成にあたり参考にしたサイトです。

<http://www.kek.jp/newskek/2002/sepoct/protein.html>

(高エネルギー加速器研究機構のサイト)

<http://www.saganet.ne.jp/kyuden/tenzan/>

(揚水発電とは)

<http://a-yo.ch.a.u-tokyo.ac.jp/1998/taikai/ab/yoshikawa.html>

(チトクロム酸化酵素について)

<http://www.apple.co.jp/solutions/scitech/stories/cornell/>

(タンパク質結晶学)

<http://www.sbsp.jp/sbsp/Sb/sb22/027.html>

(チトクロム酸化酵素の構造解析)

<http://www.bse.kyutech.ac.jp/~sone/sonetheme.html>

(複合体 4、酸化酵素 (チトクロム酸化酵素))