

## 特集：タンパク質の化学構造から生物機能に迫る

## 生化学特集「タンパク質の化学構造から生物機能に迫る」

西村善文 (横浜市立大学大学院国際総合科学研究科)

西野武士 (日本医科大学大学院医科生物化学分野)

本特集では構造と機能の相関を探る目的のために大まかに二つの分野を選んだ。一つは細胞の構造機能に関連するタンパク質を対象に細胞外マトリックス、微小管結合タンパク質、核移行タンパク質、基本転写因子、組換え因子の構造生物学であり編集は西村が担当した。もう一つは、モリブデン水酸化反応、ヘムオキシゲナーゼ、ニトロ還元酵素、P450<sub>Nor</sub>、D-アミノ酸酸化酵素など酵素の生化学であり西野が担当した。

細胞外マトリックスは組織に機械的な強度や柔軟性や可塑性を与えるが、その主要な構成成分は不溶性タンパク質のコラーゲンである。コラーゲンは細胞表面の受容体と相互作用して細胞内へのシグナル伝達に関与する。これらの相互作用を原子レベルで同定することは非常に古くからの研究課題であるにもかかわらず詳細に関しては不明な点が多い。コラーゲンの三重鎖ヘリックスに関してはCrickがDNA二重らせん構造を発見する以前から研究していたが、現在は非常に多様であることが分かっている。不溶性で多様な巨大分子のコラーゲンを認識するインテグリンや受容体がどのように分子機構で認識するかを調べるためには新しい手法の開発が必要であった。嶋田らはNMRを用いて結合タンパク質のどの部位がコラーゲンに結合しているのかを転移交差飽和法を用いて同定することに成功した。細胞内骨格では微小管が主要な構成成分である。細胞分裂装置の主要成分としてまた細胞小器官の配置や極性を決定する機構は微小管と相互作用する様々な微小管結合タンパク質が必要であり、そのダイナミクスは細胞内骨格のダイナミクスを理解する上で不可欠である。微小管と微小管結合タンパク質の動的構造を林らは様々な手法を用いて研究しているが、その研究現状の一端を解説して戴いた。真核生物の細胞内における一番大きな構成体は言うまでもなく核である。核は核膜によって細胞質と隔てられている。核内で必要な数多くの複製因子、転写因子、修復因子、組換え因子、クロマチン関連因子などは細胞質から核内へ移行す

る必要がある。核内移行に関連するタンパク質のうちトランスポーチンの核移行シグナルの認識を清水らのグループは解明した。その結果、トランスポーチンの構造の柔軟性や認識の柔軟性を原子レベルでの相互作用により解析した。核内におけるタンパク質ネットワークの解明は今非常に重要な研究課題である。特に転写レベルでの制御は細胞の発生・分化・老化・がん化との関連で不可欠である。西村のグループでは特に真核生物転写関連因子の研究をNMRを用いて行ってきたが、その過程で転写因子における天然変性状態の重要性を動的構造解析から明らかにしてきた。今をにぎわしているiPS細胞に関与する転写因子も大部分は天然変性状態である。ここでは基本転写因子TFII EとTFII Hの相互作用を原子レベルで解析し、TFII Eの酸性領域がフリーのときは天然変性状態でありTFII Hと結合して構造を形成することを見出した。またがん抑制遺伝子産物のp53の転写活性化ドメインがTFII Hと結合する場合との構造上の違いを見出し、転写と修復におけるスイッチング機構を示唆した。タンパク質のみが柔軟であるのではなく、組換えにおいてはDNAの二重らせん構造のダイナミクスも非常に重要であることを柴田らのグループは解析した。組換え機構のダイナミクスの理解は翻って生物の進化における多様性の理解に必須である。遺伝子編集におけるダイナミクスを、関与するタンパク質やDNAの動的構造に基づいて原子レベルで理解することは、非常に膨大な時間を必要とした進化のプロセス自体を理解するための基盤となる。このように本特集の前半では細胞外骨格、細胞内骨格、核移行、転写、組換えにおけるタンパク質ネットワーク形成機構のダイナミクスをタンパク質の相互作用における分子認識機構で説明した。もちろんその他にも多くの生物学上重要なネットワークがあるが、機能解明に至る構造生物学研究の最先端の一例として読んでいただければ幸いである。

後半部分は酵素による生体分子の化学反応の理解に向け

られている。ここで取り上げた酵素は、モリブデン水酸化反応、ヘムオキシゲナーゼ、ニトロ還元酵素、P450<sub>Nor</sub>、D-アミノ酸酸化酵素である。どれも酵素としてはよく知られたもので、酵素反応機構を中心として長い歴史のある古典的な意義を含んだものである。P450<sub>Nor</sub>のみは歴史が浅いものの、還元型にピリジンヌクレオチドがヒドリドとして電子が渡るか否かは長い間有機化学者と生化学者の間で論争のあった重要な問題であったが、まさにその解答とも言えるべき課題を与える酵素であり古典的意義をもつと言えよう。近年これらの古典的課題について、それぞれ大きな進展と飛躍を見せており、極めて現代的な意義をもっているのである。一つは、酵素タンパク質として立体構造が解析され、それぞれの反応中間体や、基質や阻害剤との相互作用が判明し、具体的に化学のレベルで反応機構が議論され理解が進んでいると同時に、それぞれの反応機構や立体構造に基づく阻害剤の開発（創薬）や酵素設計（酵素改変による新規反応）という応用にも直接結びついてきていることである。二つ目は、これらの酵素が今まで考えて来た以上に、予想を越えた生物学的意義が判明されて来たことである。モリブデン水酸化酵素であるキサンチン酸化還元酵

素、ヘムオキシゲナーゼ、D-アミノ酸酸化酵素はそれぞれ乳中分泌、後2者はそれぞれ脳におけるシグナル伝達上の特有の役割が判明しつつあり、それぞれの酵素の臓器分布から、単なる狭い意味での物質代謝としての意義に留まらず、タンパク質の発現による臓器固有の別の生理作用を発揮していることが判明しつつあるのである。つまり、高等生物におけるこれら酵素タンパク質の遺伝子発現と発生（個体発生と系統発生を含めて）や分化の問題が密接に関係しており、これからの生物学・医学と深くかかわりあっていることが判明してきているのである。これらの真の理解には詳細な酵素の構造と機能の議論との結びつきが不可欠のものであることが改めて認識されてきているといえる。

生化学会の多様な分野に関連するタンパク質を全て網羅的に取り上げるのは困難であるが、少なくとも細胞構造機能関連タンパク質と酵素の生化学に関連する分野の最近の動向を本特集で感じ取っていただければ幸いである。

また多忙の中執筆をしていただいた著者の皆様に感謝したい。