

1. 研究領域名：生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構
2. 研究期間：平成16年度～平成21年度
3. 領域代表者：月原 富武（大阪大学・蛋白質研究所・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

非結晶性、結晶性を問わず、いかなる大きさの生体超分子を原子分解能で捉えて、そこで営まれる化学を原子レベルで明らかにすることによって、生命の仕組みを解き明かすことを目指す。

蛋白質、核酸等の複合体である生体超分子の大きなものは、その分子量が1億Daをこえるものも有る。こうした超分子の多くは生命の営みの鍵となる役割を果たしている。これらの生体超分子の立体構造を原子分解能で明らかにする方法を開発するのが一つの目的である。そのためにX線結晶構造解析、電子顕微鏡およびそれらを組み合わせた方法を主軸にして、NMR、赤外分光などの実験的方法に加えて理論計算による構造と機能の解析法確立する。

これらの方法を活用して、これまでにない複雑な生体超分子の構造を決定する。単一の蛋白質のみならず巨大な生体超分子においても多くのものは、それぞれの立体構造が原子レベルの正確さの再現性を保持して組み立てられている。それらの立体構造に基づいて生体超分子それぞれの構造形成、離合集散する蛋白質のネットワーク構築の仕組みを明らかにするのが一つの目的である。

巨大な超分子が原子レベルの正確さをもっているのは、そのことが生命にとって必須のことであるためと思われる。この正確な立体構造故に可能になる精密に制御された化学過程を明らかにし、高度に制御された生命機能の原子機構を解明するのがもう一つの目的である。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

研究項目A01では、X線、電子線に加えて理論計算による超分子構造研究法の開発を行い、貴重な技術開発を行うことが出来た。電子顕微鏡単粒子解析は従来の限界を超える解析にも成功した(Nature,2007)。こうして開発された構造研究技術は、共同研究等を通じて本領域の研究者に広く活用されて多くの成果を上げることができた。研究項目A02のべん毛の構造構築の研究では、フックの構造を低温電子顕微鏡像の画像解析法による低分解能構造と、サブユニット蛋白質FlgEフラグメントのX線解析法による原子モデルを組み合わせ、擬似原子モデルを構築することに成功した。この原子モデルをもとにした計算機による分子動力学シミュレーションにより、ユニバーサルジョイントの見事な機能を実現していることが明らかになった(Nature,2004)。また蛋白質輸送装置など基部を構成する蛋白質群の構造決定も行われ、構造形成の全容の解明が着実に進展している(PNAS,2007など)。2重殻ウイルスであるRDVは12種の蛋白質を発現する。それらの役割を電子顕微鏡観察によって明らかにし細胞内での形態形成と細胞間輸送の仕組みを明らかにしている(JGV,2006; JV,2006など)。研究項目A03には多くの研究者が参画し、GINS複合体(Nature SMB,2007)やIL15-IL15r複合体(Nature Immun. 2007)など蛋白質複合体の立体構造に基づいた優れた研究が多く出てきた。なかでもチトクロム酸化酵素では構造研究、変異体解析による機能研究、理論計算の研究が進み、構造に基づいた化学を介してプロトンポンプ機構の理解を大きく深めることが出来た(PNAS,2007 2報; EMBO J, 2007; JACS 2007)。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

本研究領域は、生体超分子の立体構造および機能を明らかにするために、X線、電子顕微鏡、シミュレーション研究の第一線の研究者により組織され、研究計画に沿って着実に研究が進行している。研究方法の新規開発により、10メガダルトンを超える巨大な超分子の構造決定や従来よりも一桁小さい分子量の膜タンパク質の単粒子構造解析に成功し、また、X線や電子顕微鏡による構造解析と計算機シミュレーションの融合により、ウイルスの立体構造や細菌のべん毛タンパク質の駆動メカニズムを明らかにしたことを高く評価する。さらに、プロトン輸送タンパク質のイオン輸送の精巧なしくみも構造学的に解明できたことは見事な成果であった。研究課題の難しさを考えると、これまでの研究成果、発表論文の数、質ともに十分なものと考えられる。構造科学研究においては、大規模な研究連携は難しくその有効性が疑問視されているが、この領域はそのような考え方に全く反し、研究者間での有機的連携が保たれ、研究連携が成功している優れた組織であると評価した。今後更なる共同研究が進み、研究が発展することを期待したい。