

# 生物の働きを生み出すタンパク質のかたち

組織委員会挨拶	10
文部省挨拶	11

## Aセッション 基調講演

生物機能の担い手：タンパク質	郷 信広	16
「はたらき」と設計 / 「かたち」と「はたらき」の対応する階層性 要素機能の担い手：タンパク質分子 / 高分子としてのタンパク質分子とそのかたち タンパク質分子は高級なシステムである 高級なシステムとしてのタンパク質理解の基本論理構造 タンパク質分子の自己組織能 / 折れたたみ過程は物理学的過程である 2つの暗号解読問題 / なぜアミノ酸配列だけで立体構造が決まるのか / 無矛盾性原理 生物と無生物との接点に位置するタンパク質分子とその歴史性 歴史性と博物学的アプローチ / ゲノム科学におけるタンパク質立体構造研究		

## Bセッション アミノ酸配列から立体構造へ

立体構造の比較・分類から構築原理を探る	木寺 詔紀	30
博物学とは / タンパク質の分類学 / タンパク質立体構造の分類学 タンパク質を特徴づける2次構造 / タンパク質のかたちの種類 立体構造から進化的類縁関係を知る / タンパク質のかたちにおける対称性 タンパク質表面の原子配置からの機能理解		
構造ゲノム学と立体構造予測	西川 建	43
はじめに / 2塩基組成による塩基組成空間 / 生物種にみるゲノムの塩基組成 生物種によるコドン使用頻度 / タンパク質の立体構造予測法 3D-1D法のプログラム評価 / ゲノム情報の解析 / ゲノム情報から立体構造予測へ		
タンパク質の構造はひとりでに形成される：フォールディング	桑島 邦博	57
天然タンパク質の特異的な立体構造 / アンフィンセンの実験 ヘテロ高分子鎖のガラス転移 / レーピンタールのパラドックス フォールディング研究で使われる観測手段 / 旋光性と円二色性 平衡条件下でのタンパク質の巻き戻り / 巻き戻り反応の速度論的研究 X線溶液散乱法 / 水素交換ラベル核磁気共鳴スペクトル法 / まとめ		
ミスフォールディングが引き起こす病気：プリオン病	北本 哲之	71
プリオン病の基本的な性質 / 遺伝性プリオン病の特徴 / 感染性プリオン病の感染経路 プリオン病研究の重要性 / プリオン蛋白質の基本的な構造 正常型から異常型への変換 / 異常プリオン蛋白質の性状 異常プリオン蛋白質の構造解析 / Conformational disease		

## Cセッション 進化してきたタンパク質

タンパク質はどのように進化してきたか	郷 通子	82
遺伝子からタンパク質へ / イントロンをめぐる謎 / イントロンの起源 タンパク質は部品ユニット / ドメインを形成するモジュール / モジュールの決め方 モジュールを除いたタンパク質のデザイン / モジュールは機能単位か モジュールとゲノムの関係 / モジュールのカタログ作成と応用 ラン藻における3Dキーノート / ゲノム機能の予測へ		
実験室で創り出すタンパク質進化	四方 哲也	92
タンパク質の最適化 / タンパク質の機能の完成度 / アミノ酸置換に対する寛容性 進化実験の条件と方法 / 複数変異型酵素の共存 / 変異型酵素の生き残りゲームの再現 菌体間相互作用による共存 / 多様性の保持機構 / 細胞間の共存機構 / 結言		

# 目次

## Dセッション ダイナミクスから機能へ

### 立体構造ダイナミクスを測定する .....北川 禎三 104

はじめに / ミオグロビン / ミオグロビンの分子構造  
タンパク質を形づくるパネとパネの種類 / 分子の振動数測定 / ミオグロビンの構造変化  
ラマン散乱実験の原理 / ラマン散乱での温度測定 / ミオグロビンの構造ダイナミクス  
スペクトル幅は何に起因するか / 均一幅と不均一幅の決定法 / まとめ

### ダイナミクスが機能をもたらす .....片岡 幹雄 119

視覚系とタンパク質のダイナミクス / 消化酵素とダイナミクス  
黄色ブドウ球菌核酸分解酵素のダイナミクスと機能  
タンパク質の振動とダイナミクス / 中性子散乱によるダイナミクス測定  
タンパク質のダイナミクス測定例 / ダイナミクスと機能の発揮  
バクテリオロドプシンのプロトン輸送機構 / 水とバクテリオロドプシンのガラス転移  
電子伝達系タンパク質 / 新しい薬剤の開発に向けて

### 分子認識の仕組みから薬物設計へ .....中村 春木 133

タンパク質の分子認識 / タンパク質分子の相互作用  
鍵と鍵穴モデルでの分子認識機構 / タンパク質の核酸分子認識  
誘導局所フォールディング / 抗体タンパク質の抗原認識  
エネルギー授受の直接観察 / 複合体形成におけるエネルギー変化  
立体構造の安定化因子 / 医薬品開発に向けて / おわりに

### 免疫系の分子認識 .....宇高 恵子 145

2種類の免疫系 / 抗原を認識する分子(抗体、T細胞受容体)の構造  
抗原受容体の多様性はどのようにつくられるか / 抗原認識部位の構造  
抗体、T細胞受容体による自己 / 非自己の見分けの程度 / T細胞の抗原認識  
MHCクラス 分子による抗原提示 / T細胞が自己を攻撃しない仕組み  
T細胞免疫の臨床応用 / MHC分子の多型性とペプチドワクチンのデザイン  
ペプチドライブラリーを用いたMHC分子のペプチド結合特性の解析  
WT1のがん抗原ペプチドの予測

## Eセッション 制御された安定性

### 安定化の仕組み .....油谷 克英 162

タンパク質の変性は可逆的 / タンパク質の変性の熱力学  
タンパク質の安定性を高める因子 / アミノ酸置換タンパク質の安定性研究の課題  
ヒトリゾチームの系統的・網羅的変異型を用いた研究 / まとめと展望

### 高度好熱菌から学ぶ .....大島 泰郎 172

好熱菌とは / 酵素タンパク質の耐熱化 / 好熱菌から学ぶ2つの方法論  
耐熱性タンパク質の構造的特徴 / 進化による酵素タンパク質の耐熱化実験  
耐熱化酵素の分子的特徴 / タンパク質からみる生物進化 / 原子地球と生命の誕生

### タンパク質工学への展開 .....黒木 良太 183

はじめに / タンパク質の産業応用 / タンパク質の大きさと基本構造  
タンパク質のかたちを決めることの重要性  
タンパク質工学への展開(1) - タンパク質のかたちをもとにした新機能構築 -  
タンパク質工学への展開(2) - タンパク質の仕組みを探るためのタンパク質工学 -  
タンパク質の立体構造情報の重要性 / どんなタンパク質でも結晶化できる方法とは?  
タンパク質工学への展開(3) - “膜タンパク質工学”による医薬品探索 -  
膜タンパク質の細胞外部分による医薬品探索 / おわりに

### 演者紹介 ..... 196

# 生物機能の担い手：タンパク質

郷 信広

京都大学大学院理学研究科教授

私どもは、主として大学に所属する50を越す研究室と「タンパク質立体構造の構築原理」と称する文部省特定領域の研究チームをつくり、平成7～10年度の4年間にわたって研究をまいりました。1999年10月19日には文部省において、この4年間の研究の成果を報告し評価をうけるヒアリングが行われました。審査に当たられる方は生物学の研究で我が国を代表する錚錚たる先生方なので、報告にまいりました私どもはたいへんに緊張したのですが、私どもの研究の成果は、幸いにも以下に示すようなたいへんによい評価を得ることができました。

評価結果：A「期待通り研究が進行した」（意見）「タンパク質立体構造の構築原理について興味ある知見が得られ、タンパク質の立体構造を予測可能な領域とした。大変完成度の高い研究成果であり、関連分野への貢献度も大きい。非常によく計画された研究で、ポストゲノム研究としてますます力を入れるべき分野と考えられる」

このようなよい研究成果をあげることができたのは、研究チームに参加いただきました多くの研究者の方々のご努力・ご協力のお陰であり、研究代表者としてあらためてお礼を申し上げます。また、この領域研究を財政的

にも精神的にも可能にしてくださいました文部省や学会の関係各位の長期間にわたるご支援に対して心からのお礼を申し上げます。

本シンポジウムは、この領域研究によって得られた研究成果やその周辺の研究状況を一般の皆さまに聞いていただくことを目的に開かれたものです。

## 「はたらき」と設計

ところで、今回の講演会全体の題目は『生物の働きを生み出すタンパク質のかたち』といえます。2日間にわたって聞いていただこうと思っていますのは、タンパク質の「かたち」と「はたらき」に関するいろいろな側面の研究です。私のお話では、タンパク質とは何か、その「かたち」と「はたらき」がなぜ、どのように問題になるのかをご説明したいと思います。

タンパク質とは何かを説明する前に、われわれが「かたち」と「はたらき」を問題にする対象が持っている一般的な性格を考察しておこうと思います。私のお話では、タンパク質分子の「かたち」と「はたらき」を問題にしようとしているのですが、じつはタンパク質分子の持っているある重要な性格は、タンパク質分子に固有の性格というよりは、むしろわれわれが「かたち」と「はたらき」を問題にす

る対象が共通に持っている性格なのです。例えば、机を考察してみましょう。机は机らしい「かたち」を持ち、そのうえで人が仕事をするという「はたらき」を持っています。別の例として自動車を取りあげましょう。自動車は、自動車の「かたち」を持ち、人を乗せて運ぶという「はたらき」があります。それでは、石ころとか月とかはどうでしょう。それぞれの「かたち」がありますが、われわれは普通に

は石ころや月の「はたらき」を問題にはしません。これらの例をみてみると、人が目的をもって設計した人工物は「はたらき」を持っているといえます。

では、人の手とか馬の足とかはどうでしょう。人工物ではありませんが、特有の「かたち」と、明らかにものをつかむとか運動するという「はたらき」があります。人の手や馬の足のかたちは人が設計したものではありませんが、生物進化の過程でそれぞれの「はたらき」に適した「かたち」が作りあげられてきたものと考えられます。これを自然が進化過程で設計したのだと擬人的に表現してもよいかもしれません。

このように考えてくると、「はたらき」という属性の背後には設計というプロセスがあることがわかります。人工物の場合には、人の知性による目的を持った設計であり、生物の場合には、進化過程による設計です。

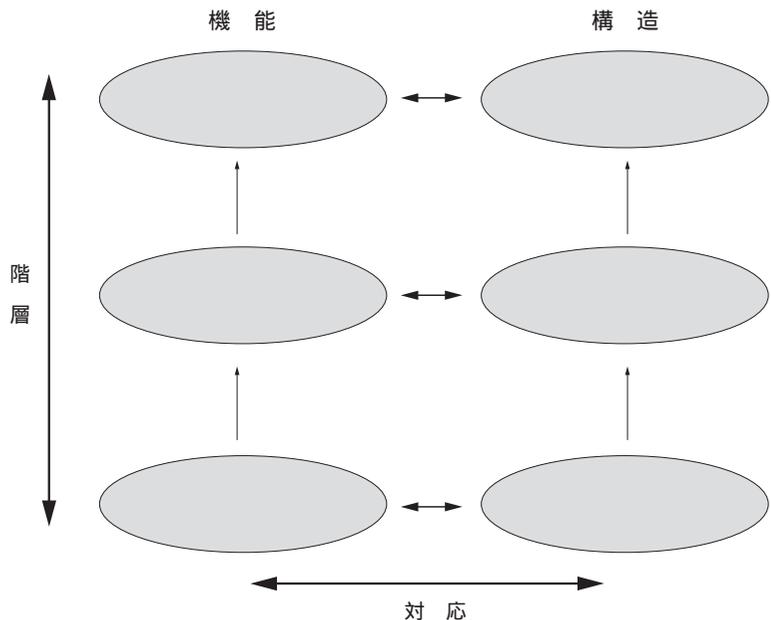


図1 機能と構造の対応する階層性

### 「かたち」と「はたらき」の 対応する階層性

タンパク質の「はたらき」という属性を理解しようとするとき、人がつくった人工物の「はたらき」との対比が、しばしば有益です。

複雑な人工物を観察すると、「はたらき」が階層を持って構成されていることに気がつきます(図1)。飛行機を例にとると、揚力を得るための翼とか、推進力を得るためのエンジンとかの機能とそれを支える構造物があります。エンジンはさらにそれぞれに役割を持った部品からできているわけです。ここに「はたらき」あるいは機能の階層性と、それに対応する「かたち」あるいは構造体の階層性がみてとれます。

#### 要素機能の担い手：タンパク質分子

生物にも同様の機能と構造体の階層性がみられます。われわれヒトを機能の面からみる