1SD05

サイトカイン受容体の構造解析へのアプローチ

○黒木 良太、玉田 太郎（日本原子力研究所・中性子利用研究センター・中性子構造生物学研究グループ）

生体高分子の立体構造情報の産業上の有用性が認知され、企業の参加を前提とした放射光ビームラインの運用が行われるようになった。生体高分子の立体構造解析において、既知の構造を利用して個別のリード化合物との複合体解析を行うことは、著しく迅速性が高まっているが、新しく独自に見出された創薬標的を解析対象とする場合には、構造解析の力だけでなく蛋白質工学的な研究サポートも必須である。ポストゲノム時代を迎え、医療において用いられる医薬品は従来の分子医薬品から遺伝子治療や細胞治療へとさらに展開を広めている。細胞治療では治療用のツールとなる各種サイトカインや受容体の確保や細胞治療のための蛋白質の細胞内導入技術の開発が行われている。このような背景から、サイトカインとその受容体複合体の構造解析は、i) サイトカインの高機能化、ii) アゴニスト機能を有する抗体医薬品の開発、iii) 低分子サイトカインミメティクス開発などの分子医薬品の開発、さらには iv) 細胞治療における治療用蛋白質など幅広い展開が期待されている。ところが細胞膜を貫通するように発現し、蛋白質表面を複雑な糖鎖が取り巻いているこれらの受容体の立体構造解析は、構造解析の対象としては極めて難度の高い分子群である。サイトカイン受容体複合体の構造解析において、まず問題になるのは試料である蛋白質の発現・調製と、結晶化技術、さらには迅速な構造解析技術の確保である。我々はこれらの問題点の解決のための試みとして実施したFc融合型発現や、糖鎖を有する蛋白質の結晶化法、さらには類似構造の多い受容体の構造決定法について検討を行ってきた。本シンポジウムではその取り組みの一部を紹介したい。

R. Kuroki and T. Tamada : An approach to determine the crystal structure of cytokine-receptor complex

1SA51

10年後の一分子生理学

○木下 一彦（岡崎統合バイオ）

オーガナイザーから頂いた題が表記である。10年後にまだ一分子を有り難がっているようではいかんだろう、というのが最初の反応。そもそも、引退間際の私にこんなことを述べる資格もない。

20年ほど前、大沢文夫先生が、その10年後を見通されたかのように、分子1個を見なくては、と力説されておられたのを思い出す。当時私は、ただの夢物語と思っていた。真剣にやる気はなかったが、心の隅に常に、見えたらいいだろうな、という想いはあった。年取って手が動かなくなった今、なすべきことは、若い人に向かって不可能な夢を語ることであろう。

演者の顔ぶれを見ると、オーガナイザーの夢が見えるような気がする。たんぱく質（ないしRNA）分子機械が働く様子を、原子レベルの分解能で、ムービーとして見たい、ということであろう。共感する人は多いに違いない。私は実験屋だから、実験結果をそのままムービーとして欲しい。ついつい、こうやればできるかも、と言いたくなるが、そこは手を動かす人に任せないといけな。

今、一分子生理学で一番納得いく成果を上げているのは、小さな分子機械1個に、その何百倍もあるような大きな目印をくっつけてその動きを見ることである。20年前に、どれだけの人がこの道を提唱できただろう。そのずっと以前に実現されていても不思議でない、原理は簡単な手法である（遺伝子工学の助けはあったが）。おそらく、それらしき動きを見た人は大勢いて、しかし本当に一分子だという裏付けを取れなかったのだろう。（今だって、見込み調査が大部分？）

夢に戻る。ムービーを見たら本当に満足するか？否、動きだけでなく力を知りたい。何がどこを動かすのか、因果関係である。作用反作用の原理で原因と結果はお互い様だろうが、力のかかり具合を知らずして仕掛けは語れない。力が入ったムービー、ぜひ、10年後に見せてください。

K. Kinoshita, Jr. : Single-molecule physiology 10 years from now

1SA52

次世代の放射光科学を拓くオングストロームX線レーザー

○北村 英男（理研）

97年に兵庫県西播磨において大型放射光施設SPRING-8が供用を開始した。以来、広い科学分野において重要な成果が生み出されつつある。特に、カルシウムポンプ蛋白質や牛ロドプシンの立体構造解明に代表される構造生物学分野の成果にはめざましいものがあり、この状況はますます旺盛になりこそすれ決して衰えることはないであろう。しかしながら、結晶化が前提とされる現在の構造解析手法では、膜タンパク等の重要なタンパク質の構造が結晶化できないという理由で解明されないまま放置されるという問題点も否定できない。それでは結晶化のプロセスを経ずに構造解析を可能とする手法が存在するのであろうか。答えはyesである。大強度のコヒーレントX線を光源とする回折顕微鏡によってタンパク質の一分子解析が可能となるのである。コヒーレントX線とは何か？一言でいえばレーザーの性質を有したX線源であってSPRING-8等の蓄積リング型放射光源（環型放射光源）では決して得ることのできない光源である。説明は省くが電子ビームを円軌道に留めておくこと自体が大強度のコヒーレントX線が得られない理由である。唯一の解は線型加速器に基づく線型放射光源（オングストロームX線レーザー）を実現させることである。この加速器と高性能アンジュレータとの組合せで得られるコヒーレントX線によって一分子解析ばかりでなく、サブナノメートル分解能でフェムト秒のストロボイメージング観察、マーカー（RIや蛍光体等）無しで元素別の生体内輸送挙動の観察、ウイルスと細胞の挙動の観察等が可能となるに違いない。本講演では、SPRING-8/RIKENで計画している線型放射光源についてその性能と応用の可能性について述べる。

H. Kitamura : Angstrom X-ray lasers exploiting synchrotron science of next generation

1SA53

結晶を使わないタンパク質の構造決定法：電子顕微鏡像の単粒子解析の将来性

小椋 俊彦、○佐藤 主税（産総研・脳神経情報研究部門）

単粒子解析法は結晶を必要としない蛋白質の構造解析法である。そのため特に結晶作成が難しい膜蛋白質に有効な方法である。この方法は電子顕微鏡によって撮影されたウイルス等の巨大分子の像を対象として始まった方法である。近年の画像情報処理技術の進歩から、この実画像のみからの構造決定法は200kDaの膜タンパクというサイズまで分析可能範囲の下限を広げて来ている。そのさらなる可能性を探りたい。以下にその構造決定例を2つ挙げた。

T. Ogura and C. Sato : Protein structure reconstruction: single particle analysis using electron microscopy