50 周年記念

特集 日本発の生物物理学

その通り, そのイメージは間違っている

—森本英樹先生に宛てて—

Jeremy R. H. TAME

横浜市立大学

森本先生の文章を読んだときには、最初は興奮やら共感やら、果ては何か違うという気分までどうにもまとまらない印象が交錯しましたが、やっと最後に、森本先生はまったく正しいことをいわれているのだけれど、あることについては誤った判断をしている、ということに納得することにしました。

私の経歴は、いくつかのところで森本先生と交錯しています。森本先生の弟子にあたるケンブリッジの長井潔教授のもとで博士論文を書いたことからすれば、私は森本先生の孫弟子であるということになります。長井教授は大阪大学の森本研出身で、ケンブリッジに留学して、はじめてヘモグロビン変異体を人工的に作ることに成功した方です¹⁾。そのようなケンブリッジと大阪のつながりは、森本先生が70年代にケンブリッジに留学したことに始まり、その留学がなければ私が今このように日本で職を得ることもありませんでした。私のそのような結晶科学者としての来歴からすれば、私のものの見方は、20数年の時間の隔たりはあるものの、森本先生の引き写しであるといってもいいのかもしれませんが。

私は80年代にケンブリッジの学生であったときに、Max Perutzの講義を聞いたことがきっかけで、タンパク質の立体構造研究の道に進むことになりました。少しその周辺に触れましょう。私が学生のときにはすでに、有名なヘモグロビンの2状態モデルは教科書的に確立されたものとなっていました。Perutzは直感を信じて突き進む実に変った方でした。彼が一度何かを真実だと見定めてしまうと、なにごとにもその信念をゆらがすことはできません。Perutz自身から聞いたことなのですが、そのような強すぎる信念が行きすぎて、40年代後半に有名なヘモグロビンの“hat box” model*を出してしまったのだそうです。これについては後年Francis Crickが誤りを指摘したのですが、それを聞いたときPerutzは相当に頭にきたといっていました。

しかし、すぐにもう一度最初からモデルを組み直して、今日知られているヘモグロビンの構造にたどりついたということです。ヘモグロビンの構造と機能の関係について説明する2状態モデルは、Monod-Wyman-Changeux (MWC) によってパリで生まれました。これはもともと酵素活性を説明するために提案されたものですが、ヘモグロビンが基質結合状態に依存して2つの結晶構造をとるというケンブリッジの実験がパリに多大な影響を与えたことによって、ヘモグロビンの問題に展開されたといえるでしょう。

MWCモデルは実にエレガントで、異なった条件の実験結果によって決まる少数のパラメータだけで、ヘモグロビンの働きをよく表現しています。その単純さが批判されることがよくありますが、実際、ヒトのヘモグロビンがこのモデルでよく説明できることは否定のしようがありません。しかしうまく説明できるからといって、それでよしとすることはできません。Perutz, Herman Lehmannそして留学中の森本先生は、ヘモグロビンの構造に基づいて、アミノ酸変異が、酸素親和性に影響を与えるかどうかを調べました。その結果、サブユニット間の接触面に起こる変異が最も酸素親和性に影響を与え、分子表面の変異はほとんど影響を与えないことを見いだしました。そして、その結果をまとめたものが、1971年に森本先生を筆頭著者として、Natureに発表されました²⁾。森本先生がケンブリッジにもたらした正確な実験手法がこの成果を生み出したといえます。Lehmannには会ったことはないのですが、Perutzのもとで何年か学んだ経験からすれば、予想と異なった実験結果を見たときのPerutzの不機嫌な顔を十分に想像できます。森本先生の文章にあるように、必ずしも友好的でないケンブリッジの雰囲気の中で、森本先生が正確な実験を行うという考えを曲げなかったことには驚きいりました。今では結晶科学者は、その成果が生み出された過程でのこのような重

Yes—It's Wrong!

Jeremy R. H. TAME

Yokohama City University

大な貢献を忘れて、その結果だけを見ているように思えます。

Perutz はタンパク質の構造を原子レベルで明らかにした先駆者でした。したがって当然のことながら、彼の研究には、彼が当時受けた化学と鉱物結晶学の教育が色濃く反映されています。これは静的な平均構造のみに注目するという研究姿勢で、たとえばケンブリッジの地図がどこに歴史的建造物があるかを示すのと同じように、X 線データはどこに原子があるかを示すだけのものだと考えるものです。当時でもタンパク質が振動していることは誰も認めてはいましたが、その頃の構造科学のなかに運動の概念を見つけることはまったくできません。現在では、NMR や他の分光学的手法、そして計算機シミュレーションなどのおかげで、常温でタンパク質がどれほど動いているかをよく理解することができるようになり、さらにその動きがタンパク質の機能発現に必須であることも受け入れられています。しかし、Perutz が有名な 1970 年と 1972 年の論文で展開したヘモグロビンの 2 状態モデル^{3), 4)}は、現在でも動かしがたい教科書的知識として教えられています。多くの研究者が、この 2 状態モデルをさらに複雑なモデルに発展させようと努力しましたが、結局 MWC モデルに取って代わる 3 番目の状態を見つけることはできませんでした。最近では、ヘモグロビンの 3 次構造と 4 次構造が相関しないモデルまでもが提案されています。このモデルは、高酸素親和性構造 (R state) のヘモグロビン 4 量体構造の中に、低酸素親和性のサブユニットが存在し得るとするものです。こうなるともうパラメータの数が多くなって、当然のことながら実験の酸素平衡曲線ときわめてよく合うようにはなりますが、そのモデルが真実に近づいているかどうかは誰にもわかりません。

私の考えは森本先生とまったく同じです。つまり、タンパク質の機能を理解するためには、その動的な側面を理解しなければならない。ある特定の結晶構造情報とそのタンパク質の酸素親和性を結びつけようとするのは、誤った単純化だと考えます。ヘモグロビンは、さまざまな条件で同一の結晶構造を与えますが、それぞれ酸素親和性が大きく異なることから、それは

明らかです。さらに直接的にこの違いを示したのは、この 10 年ほどの米谷隆さんの研究です^{5), 6)}。ヘモグロビンの高酸素親和性構造 (R state) に結合して酸素親和性を大幅に弱めるいくつかの小さな分子を発見したのです。このようなヘモグロビンの結晶構造と酸素親和性の不整合は、これまでも病理的変異体で見つかっています。たとえば、Hb San Diego では、アミノ酸変異が α サブユニットと β サブユニットの間にあってヘムから遠いために、構造からは酸素親和性には影響を与えないように見えますが、実際は酸素親和性を高くする。同様に、低酸素親和性構造 (T state) にある塩橋の切断が親和性をあげることも 1 つの例でしょう。したがって、「T state の親和性」、「R state の親和性」というように固定的に想定することは意味がありません。もう少しいえば、ヘモグロビンが動きやすくなると親和性があがるように見えます。このような見方は、学生に教えている教科書的なヘモグロビンのモデルとまったく異なります。その意味で、時代遅れのモデルはなかなか変わらないという森本先生が抱えている苛立ちを私も共有しています。最近のアロステリーについて議論は、ヘモグロビンはすでに重要な対象ではなくなったとして、ダイナミクスの寄与が最初から明瞭なものばかりに集中しています。地球全体を写した衛星写真が天気予報の精度を向上させることができないと同様に、単純な機械的モデルはタンパク質の詳細な振る舞いを捉えることはできません。

森本先生がヘモグロビン機能の解明に成功しなかったという判断をされるのであれば、それはすべての科学者が成功しなかったというべきでしょう。完全な説明はありえないことを考えれば、森本先生の「失敗した」という判断は誤りです。タンパク質が機械仕掛けのおもちゃのように理解できるという考えこそが本当の失敗を招きます。森本先生の考え方はむしろこれからの主流になるものと確信します。

文 献

- 1) Nagai, K. *et al.* (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 7252-7255.
- 2) Morimoto, H. *et al.* (1971) *Nature* **232**, 408-413.
- 3) Perutz, M. F. (1970) *Nature* **228**, 726-739.
- 4) Perutz, M. F. (1972) *Nature* **237**, 495-499.
- 5) Yokoyama, T. *et al.* (2006) *J. Mol. Biol.* **356**, 790-801.
- 6) Shibayama, N. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 38791-38796.

* “hat box” model: ヘモグロビンの平行にヘリックスが並んでいるモデルで、Perutz が 1948 年頃に提案していた。