



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

広い構造空間における新しい蛋白質概念の確立とその応用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 桑田, 一夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/722

はじめに

20世紀後半には、「Anfinsenの仮説」に代表されるように、蛋白質の立体構造はアミノ酸配列によって一義的に決定される、と考えられてきた。熱力学的に最も安定で最もポピュレーションの大きい立体構造が生物学的な意味を持つと考えるのは、物理的な観点からすると理解しやすいのは確かである。しかし、実際の蛋白質はそのような単純なものではなく、天然状態においても、熱力学的に複数の構造が共存し、その間で交換反応が起きるダイナミックな存在であり、しかも生理機能を担うのは必ずしもポピュレーションの大きい構造とは限らないことが、20世紀のおわりから21世紀のはじめにかけて、多くの例で明らかになってきた。

近年における実験技術の進歩として、特筆すべきは、赤坂らによって開発された「高圧NMR」法である。この手法はわが国で生まれわが国で発展してきた、世界に誇れる数少ない真にオリジナルな技術のひとつである。「高圧NMR」法により、蛋白質の天然状態において、複数の立体構造が熱力学原理に従って共存する姿が、原子分解能で始めて明らかになった。桑田らによって開発された「超高速パルス・ラベル法」や種々の「NMR緩和時間測定法」は、蛋白質ダイナミクスをピコ秒、ナノ秒、マイクロ秒、ミリ秒に到る様々のタイムスケールで、かつ原子分解能で明らかにすることを可能とした。

本研究は、これらの技術を駆使し、感染性を有するとされるプリオンをはじめとして、様々の蛋白質における天然構造、中間体構造、**Molten Globule**状態、アミロイド形成反応等に焦点を当て、蛋白質の広い構造空間における立体構造、熱安定性やダイナミクスを、原子の分解能で調べ、その構築原理を解明することを目的として行われた。

上に述べたように、実験技法は極めて高速な現象をしかも原子分解能で追えるという段階まで既に達している、といえる。しかしその一方で、蛋白質ダイナミクスを記述する理論は、未だ満足とはほど遠い段階にある。例えば、分子の数にしてわずか $10^5 \sim 10^7$ 程度の稀な異常プリオンの立体構造は、正常プリオンに感染し、何年もの歳月を経てプリオン病を引き起こす。我々人類は、出来るだけ早急にこの疾患の治療法を確立する必要がある。しかし、この様な目標から見た場合、従来型のフォールディング・ファネルは、現象の解釈には有効かもしれないが、原子レベルでの治療薬開発に、どのくらい役に立つだろうか？論理的に治療薬を開発するためには、蛋白質の構造とダイナミクスの本態に関するより厳密でかつ原子分解能での正確さを有する理論が求められるだろう。

「広い構造空間における新しい蛋白質概念」を確立するためには、実験技術の開発や実験結果の蓄積と同時に、それらに伴い必然的に要求されるより包括的な「理論的枠組み」の確立が必要である。このような観点から、数論を用いた全く新しい蛋白質ダイナミクス表現理論を構築した。試論ではあるが、忌憚のないご批判を戴きたい。