

研究室紹介

名古屋市立大学大学院薬学研究科 生命分子構造学研究室

研究員 高橋禮子

時：平成13年3月18日

所：野依先生文化勲章受章記念講演会の会場ロビー

登場人物：坂部貴和子（以下Sと略す）及び高橋禮子（以下Tと略す）。二人は、40年近く前、同じ名大理・化・生物化学の研究室に所属していました。隣の有機化学の研究室に、坂部知平さんがおられました。

S：あら、高橋さん、お久しぶり。お元気そうですね。

T：有難う。お蔭様で。坂部さんこそ昔と全然変わっていらっしやらない。つくばでご活躍という噂はお聞きしていましたが（差し出された名刺を見て）ワオ！すばらしい！構造生物学坂部プロジェクトですか？正に研究者の理想像ですね。所で私は今、名市大大学院薬学研究科に去年着任された加藤晃一教授の、構造生物学を専門としている新しい研究室に研究員として所属しているんですが、なぜ学会などでも、今まで坂部さんのグループと全く接点が無かったのかしら？

S：うちは、X線による蛋白質の結晶構造解析が専門で、、、

T：あ、それでわかりました。うちは、NMRによって水溶液中の蛋白質の立体構造と、その動きを研究するのが専門なので。

S：で、主として、どんな蛋白質を扱っていらっしやるの？

T：大きく分けると3つのグループになると思います。第一は、免疫系の糖蛋白質で、免疫グロブリンG (IgG)とか、IgAのような抗体分子、また抗体に結合するFcレセプターのようなエフェクター分子です。

S：でも、NMRでは、抗体のような、あまり高分子のものは、扱えないのではないの？

T：分子の全体像を見るのなら、X線による構造解析が独壇場でしょう。NMRでは分子量30K乃至40Kが限度、と聞いています。しかし、どのようにして自己、非自己を認識して異物排除の作用を作動させることが出来るのか、それらの原子レベルでの動きを部分的に観察するという事はNMRの独壇場ではないでしょうか。所で、シャペロンって聞いたことありますか？

S：ええ、細胞のなかで、変性した蛋白質を捕まえて、その蛋白質が正しい高次構造を形成するのを助けるという蛋白質のことでしょう？

T：さすが。実は私は、今の研究室に移るまでは、そんな、蛋白

質のお医者さんのような蛋白質がある事は、全く知りませんでした。傷ついた蛋白質を捕まえて分解してしまう機構は幾つか知っていましたが、うちの研究室で扱っている蛋白質の第二は、その分子シャペロンと総称される巨大な分子複合体のなかから、GroEL とか、カルレティキュリンなどを対象にして、細胞内で、ポリペプチド鎖の folding がどのように行われるのか、解明するのを目的にしています。

第三の研究のカテゴリーは、とにかく特徴のある機能をもっている蛋白質であるけれど、まだ機能発現の原子レベルのメカニズムがわかっていないもの、といったらよいでしょうか。たとえば、骨芽細胞とヒドロキシアパタイトを結ぶ糖蛋白質オステオポンチンとか、パーキンソン病の原因遺伝子産物のパーキンとか、.....

S：高橋さんの専門の、糖鎖構造解析は、NMR の研究室でどういう役割を果たすことになるの？

T：糖鎖というものは、細胞の膜表面とか、糖蛋白質の外側に突き出ているとか、とにかく蛋白質が外界と接触する場所に存在しています。つまり糖蛋白質の糖鎖は、他の蛋白質によって認識される識別のマークでもあり、接着の個所でもあり情報交換の場でもあるのですね。しかも同じ機能をもつ蛋白質でも、その糖鎖構造は動物種によっても臓器によっても異なるし、病気などの細胞の状態変化によっても多彩に変化するというのが面白いでしょう？。その構造変化は、蛋白質の高次構造にも微妙な変化をもたらしますから、糖蛋白質の相互作用による高次構造の変化を NMR で観察する場合、その糖鎖構造は当然問題になります。糖鎖から、1 個の単糖が外れただけでも、蛋白質部分に大きな変化を及ぼす可能性もありますからね。さらに、積極的に糖鎖を変化させて蛋白質部分の高次構造変化を NMR で見るという研究もあるわけです。

S：なるほど。高橋さんのしゃべりは昔と全く変わっていませんね。所で、そちらでは、アイソトープで置換した蛋白質を使っておられますか？

T：はい。アイソトープといっても放射性ではなく、安定同位体によるラベルですが、これなくしては、NMR での蛋白質の構造解析は成り立ちません。安定同位体ラベルによって、必要なシグナルを増大したり、 unnecessary シグナルを減少させたりするわけですから。

S：その場合、DNA から試験管内で蛋白質を作ることもおられますか？

T：それは当然、将来の視野に入っていますが、現在は大腸菌や色々な動物細胞の培養によって必要な蛋白質を作っています。私は最初、間違って細胞工学の研究室に来たのではないかと思ったくらい、細胞培養は盛んです。糖蛋白質の医学的利用を考えると、糖鎖を作れない大腸菌などよりも、より人間に近い高等動物の細胞で作らせた糖蛋白質の使用が望ましいという事情もあると思います。

糖鎖構造の解析だけなら、HPLC に、pico モルのレベルの糖鎖を打ち込めばよいのですが、NMR では、nano モル、さらに micro モルの単位の蛋白質が必要ですから、大変な労力と経費がかかります。

S 及び T: それでは お互い健康に気をつけて、がんばりましょう。



4年生の卒業アルバムに掲載するために、研究室全員を写したものです。大学の裏門を出た所に桜の名所、山崎川 河畔があり、その木造の太鼓橋を選びました。近所には、まだ自然が一杯残っているのが嬉しいです。誰が教授かわかりますか？ 左から二人目です。すてきな先生でしょう？ 全員若さ溢れる集団です。筆者（右端）を除いては。