

## 生体タンパク質反応の鍵となる「揺らぎ」検出に成功

—新規薬剤探索の新指針に期待—

### 概要

生命活動を担うタンパク質の化学反応のメカニズムを解明することは、医療・製薬分野において重要である。京都大学大学院理学研究科の寺嶋正秀教授、黒井邦巧氏は、大阪府立大学の徳富哲教授、岡島公司博士、東京大学の池内昌彦教授らと共に、タンパク質の化学反応の中に現れる分子の揺らぎを実時間で観測することに成功した。この結果、反応中間体で揺らぎが大きくなると反応するが、揺らぎを小さくすると反応しなくなるという、揺らぎと反応性の相関を直接実証できた。これは、新規薬剤探索の新指針となるであろう。

### 1. 背景

生命活動を支えているのは、多くの場合、タンパク質の化学反応である。この化学反応がどのように起こっているかを知ることは、生命現象を分子的に理解するために必須であると同時に、医療や製薬の分野でも大切な問題である。例えば、ある病気があるタンパク質の働きで起こるときには、そのタンパク質の働きを抑えるような薬があればよいことになる。このようなタンパク質の働きを理解するために、従来は「鍵と鍵穴モデル」というモデルが使われていた。これは、ちょうど鍵穴(酵素)に合致する鍵(基質)だけが反応するという考え方であり(図1)、1894年に提案されてから、現在では高校の教科書でも説明されるほど、多くの人を使うスタンダードモデルとなっている。例えば、ある病気に対する薬を開発するときには、関係するタンパク質の形にあった薬で反応する部位をブロックして、病気に関する反応を起こさせないという指針である。

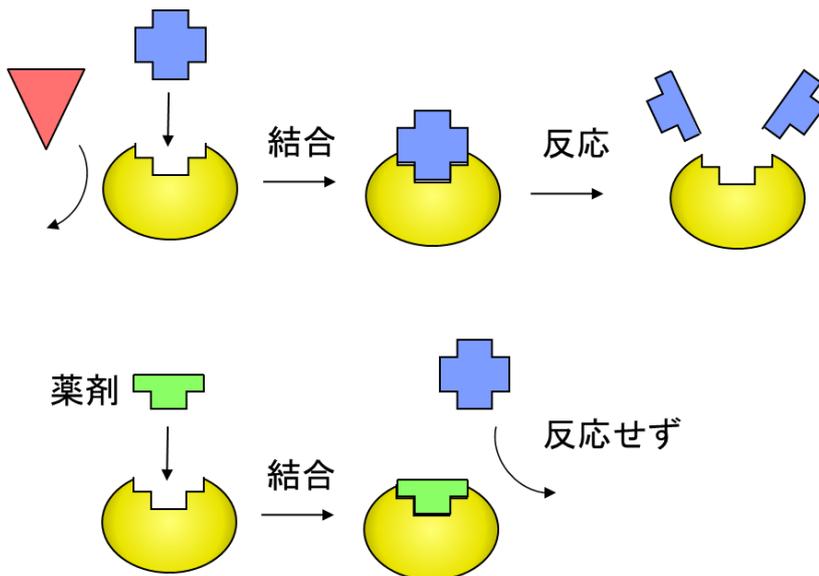


図1：(上：鍵と鍵穴の関係)鍵穴に入る分子(青分子)はタンパク質によって反応を起こすが、鍵穴に合わない分子(三角形の赤分子)は反応できない。(下：薬剤による反応阻害)薬(阻害剤：緑色分子)がタ

ンパク質の穴に結合したら、そのタンパク質は本来の反応ができず、そうした薬はタンパク質の働きを阻害することができる。

しかし、近年そうした形からの議論だけでは不十分な場合が見出されてきた。例えば、生命活動をするためのタンパク質がきちんとした形を持たない「天然変性タンパク質」が非常にたくさん存在することが分かってきたし、タンパク質の形の安定性を高めるとかえって反応しなくなるという例も見出されている。そうした点を克服する概念が、「反応するためには構造がふらふらとしていることが必要である」という「揺らぎ」のモデルである。実際、これまでも、タンパク質の安定性を下げると反応しやすくなるなどの知見が得られていたが、実際に反応している最中の「揺らぎ」を観測する手法がなく、このモデルの真の検証にはなっていなかった。

## 2. 研究手法・成果

こうした背景の元、我々は反応している最中の「揺らぎ」を時々刻々と追跡する手法を開発した。このために用いたのが、圧力をかけたときに物体がどれぐらい小さくなるかを示す圧縮率と呼ばれる量の時間追跡である。この量は、現在のサイエンスを形作る基礎となった熱力学量の一つである。熱力学は19世紀から20世紀初頭にかけて盛んに研究され、多くの研究者がノーベル賞を受賞している現代でも大きな分野である。この研究により、圧縮率は物体の「揺らぎ」とよい相関があることが理論的に知られていた。しかし、こうした多くの研究にもかかわらずこれまで化学反応とともに変化する熱力学量の時間変化を追跡する手法がなかった。我々のグループでは、10 ナノ秒( $10^{-8}$  秒)ほどのパルスで光を出すレーザーを用いることで、この熱力学量の短い時間での時間発展を直接観測することに世界で初めて成功した。この観測手法を開発することによって初めて反応とともに変わる圧縮率、つまりは「揺らぎ」の追跡が可能となった。

この手法を用いることで、タンパク質反応の途中に現れる中間体で「揺らぎ」がどのように変わるかを観測することに挑戦した。その結果、この手法で青色光を感知するタンパク質の反応中間体の「揺らぎ」を求めることに成功し、中間体では「揺らぎ」が実際に大きくなっていることを示すことができた。さらに、光強度を制御することによって、「揺らぎ」を小さくすると反応が起こらなくなることを見出した(図2)。すなわち、この結果は中間体で発生する「揺らぎ」が反応を引き起こす駆動力であることを示唆しており、「揺らぎ」が実際に反応過程に関与していることを直接的に示すことに世界で初めて成功したものである。

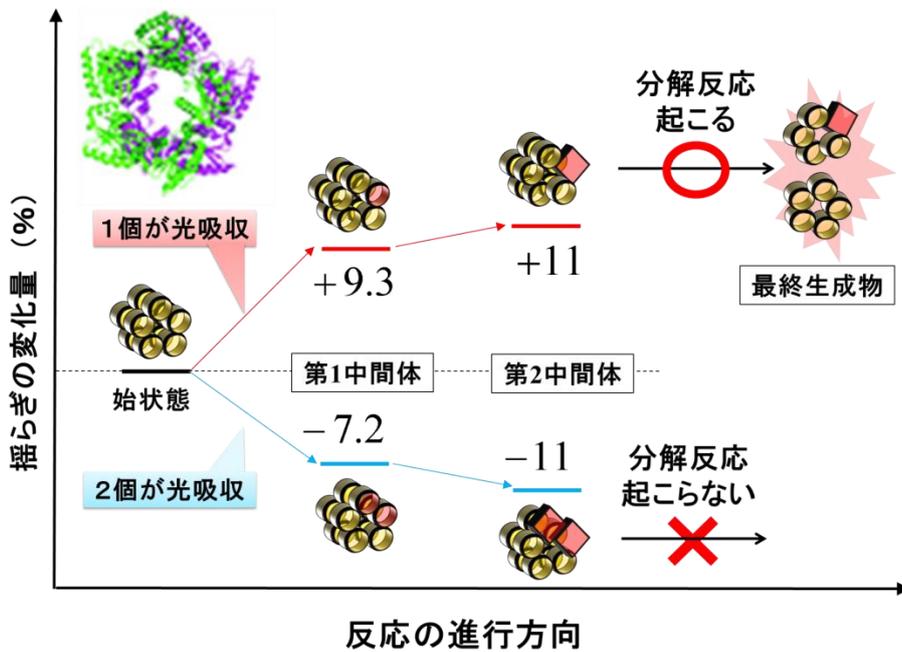


図 2 : TePixD と呼ばれる光センサーであるタンパク質の反応と「揺らぎ」。このタンパク質 TePixD は分子が 10 個結合した形で存在する。光強度の反応条件によって「揺らぎ」を制御することができ、それによってタンパク質を反応させたり、反応しなくさせたりすることができる。

### 3. 波及効果

本手法によって初めて反応途中の「揺らぎ」を見ることができるようになり、反応との相関を証明することができた。「揺らぎ」を制御することができれば、タンパク質を働かせたり、働かせなくしたりすることが可能となるであろう。すなわち、中間体における「揺らぎ」を抑制することができる薬剤を作ることによって、タンパク質の働きをなくするような薬になるであろう。また、反応途中で「揺らぎ」が増大しているというのが普遍的であるならば、「揺らぎ」が大きいときにのみ相互作用するような薬剤が効果的である可能性がある。すなわち今までよりも薬剤の分子設計の幅が広がるであろう。現状、薬剤の分子設計はタンパク質の安定構造を基になされるが、反応過程の「揺らぎ」を制御したりターゲットとしたりすることで今までになかったような新規薬剤の探索の新指針を与えることが期待される。

### 4. 今後の予定

ここで、世界で初めて中間体の「揺らぎ」を見ることができるようになり、反応とのよい相関があることを発見することができた。今後は、このことがもっと多くのタンパク質反応に一般にみられるかどうかを検証する。このような分子認識形態を構造と「揺らぎ」の相関として普遍的に解明することは、生命分子の機能制御の本質を解明することにつながるであろう。「揺らぎ」というふらふらした動きであるにもかかわらず、きちんとしたいつも一定の生命現象を作り出す基礎は何か、あるいは生体分子がいかにして「揺らぎ」を逃れ、あるいは逆に有効に利用して機能を発揮しているのか明らかにすることに挑む。これらは現代の生命分子科学の最も本質的な課題である。そして、それはまさに動き(「揺らぎ」という観点から機能(病気を含む)を理解し、機能(疾病)を制御する(治療する)ことにつながると言う意味で、非常に重要となる。

<論文タイトルと著者>

Transient conformational fluctuation of TePixD during a reaction

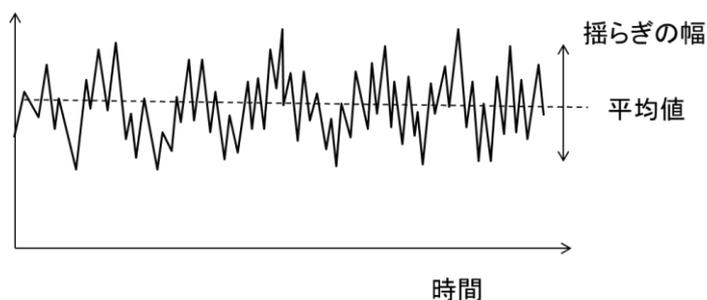
TePixDタンパク質反応の過渡的「揺らぎ」検出

Kunisato Kuroi, Koji Okajima, Masahiko Ikeuchi, Satoru Tokutomi, and Masahide Terazima

<用語解説>

**揺らぎ**：「揺らぎ」とは、ある量の空間的または時間的な平均値からの変動を指す。すなわち平均値のまわりに値がどれだけばらついているかを示す。例えば、時間的な揺らぎというのは、1つの観測量が時間とともにどれだけふらつくのかを示す。

物理量



**熱力学**：熱力学は、熱や物質の輸送現象やそれに伴う力学的な仕事について、系の巨視的性質から扱う学問であり、熱やエネルギーの概念を与える。19世紀から20世紀初頭に渡って多くの研究者によって体系が作られ、物理、化学、生物、工学など非常に広範な分野においてその基礎となる重要な分野である。

**パルスレーザー**：カメラのフラッシュのようにある瞬間だけ光を出すレーザー