



理研の博士に聞いてみよう！

タンパク質が働く途中の原子の動きを撮影しました。

どんなことがわかるようになるの？

タンパク質が働くしくみがわかり、新しい薬をつくりやすくなります。

南後恵理子 博士

放射光科学総合研究センター
イメージング開発チーム

● 動く前と動いたあとしか撮影できなかった

私たちの体は約37兆個の細胞からできています。細胞は主にタンパク質からできています。細胞以外にも、食べ物を消化したり、血液中で酸素を運んだり、病原体を攻撃したりと、いろいろなタンパク質があります。このように、さまざまな種類のタンパク質が働くことで、私たちは生きているのです。

細胞を囲む細胞膜に注目してみましょう。細胞膜にも重要な働きをするさまざまなタンパク質があります。それらを「膜タンパク質」といいます。その中に、物質を細胞の内側から外側へ運ぶ役割をしている膜タンパク質があります。そのような膜タンパク質は、一瞬で物質を細胞の内から外へ運びます（図1）。

膜タンパク質は、アミノ酸という分子がたくさんつながってできたものです。アミノ酸分子はいろいろな種類がありますが、いずれもほかの物質と同じように原子からできています。膜タンパク質の中の原子が、どのように動くこ

とで、膜タンパク質の形が変わって物質を運ぶのか、原子の動きを動画で撮影できればそのしくみがわしくわかりますよね。

でも、タンパク質の動きは速すぎて、撮影することがこれまでできませんでした。撮影できたのは動く前と動いたあとだけでした。その途中で何が起きているのかは想像するしかありませんでした。

私は、膜タンパク質の中で、どのようなしくみで物質が運ばれているのかに興味があります。私たちの体をつくる細胞だけでなく、微生物の細胞にも膜タンパク質があります。微生物の膜タンパク質が働く途中で原子がどのように動くのか見てみたいと、いろいろな方法で実験しました。しかし、なかなかうまくいきませんでした。

● 原子がわかる細かさでものを見るには

タンパク質が働くしくみを知るにはまず、そのタンパク質がどんな形をしていて、どこにどんな種類の原子があるのかを見る必要があります。でもそれがないへんなんです。タンパク質も原子もとても小さいからです。

原子を見るには光を当てます。光には波の性質があり、その波長の長いほうから、電波・赤外線・可視光（私たちに見える光）・紫外線・X線と呼ばれています。波長が原子よりずっと長い可視光や紫外線を当てても、すりぬけてしまい原子には当たりません。原子の大きさと同じくらい波長が短いX線なら原

微生物の細胞

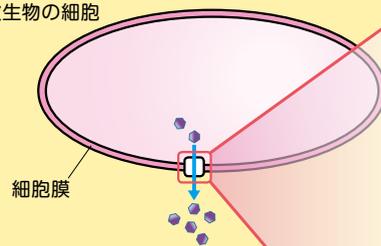


図1 膜タンパク質が働く途中が見えない

微生物の膜タンパク質には、光が当たると物質（水素イオン）を細胞の内側から外側へ運び出すものがある。その動きは速すぎて、どのように物質を運んでいるのかわからなかった。

細胞の内側

細胞の内側から運ばれる物質（水素イオン）

膜タンパク質

どのように物質を運んでいるの…

細胞膜

細胞膜

細胞の外側

細胞の外側へ

子に当たります(図2)。原子に当たったX線が折れ曲がるようす(回折)を調べると、タンパク質をつくっている原子の位置や種類がわかるのです。

● 壊れる前に撮影して動画をつくる

タンパク質が働く途中の原子の動きを見るときもX線を使う必要があります。瞬間の動きをとらえるには、ピカッと一瞬光るフラッシュで撮影します。1990年代、非常に明るいX線のフラッシュをつくれるX線レーザーならば、原子がわかる細かさでタンパク質の動画を撮影することができる、と考えた研究者がいました。そのような非常に明るいX線レーザーを当てるとタンパク質はすぐに壊れてしまいますが、壊れる前に撮影できるはずだ、というアイデアです。でも当時、そのアイデアはSF(科学空想小説)のようだといわれたそうです。そもそもX線レーザーを発生することができる施設が当時はなかったからです。

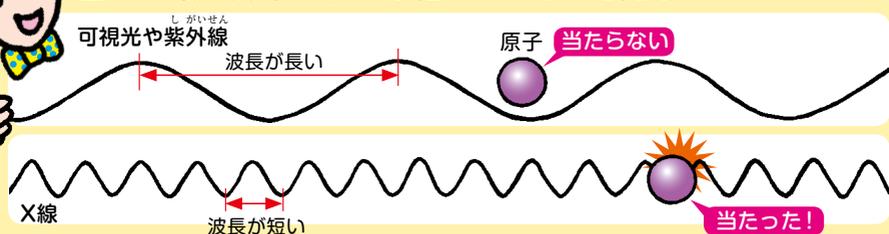
X線レーザーを発生することができる世界初のXFEL(X線自由電子レーザー)施設がアメリカで動き始めたのが2009年。世界2番目のXFEL施設が日本に完成して実験が始まったのが2012年です。その日本の施設は「SACLA(さくら)」と名づけられました。

● だれもやったことのない実験に挑戦

SACLAのX線レーザーが光る時間は、0.000 000 000 001(100兆分の1)秒以下です。そのSACLAを使って膜タンパク質の動画を撮影することを目標にした研究室(SACLA利用技術開拓グループ:岩田 想グループディレクター)が2013年に新しくでき、私はその一員になりました。

ところが研究室の部屋に行ってみたら机が四つあるだけ。その研究室だけに

図2 X線で原子がわかる細かさでものを見る



所属する専任の研究者は、私1人だけでした。あとから知ったのですが、タンパク質の動画を撮影する実験は新しすぎてうまくいかどうかかわらないので、最初は人気がなかったそうです。

でも、「だれもやったことのない実験こそ、おもしろい!」と私は思いました。何もないようなところから実験を始めることも平気です。学生のころは実験に使えるお金があまりなかったので、カップ焼きそばの容器で実験したこともありました。そんな経験が実験を新しく始めるときに役立ちました。

膜タンパク質の動画を撮影するために、私たちはSFEXという方法を用いています。タンパク質の中の原子をはっきりと撮影するためには、目的のタンパク質が規則正しく並んだ結晶をつくり、いろいろな角度から何枚も結晶の画像を撮影する必要があります。そのためにタンパク質の結晶を混ぜた液体を流して、そこにSACLAのX線レーザーを当てて撮影します。それがSFEXです。その後、SFEX実験の準備のために、たくさんの人たちが加わり、SFEX実験用の装置をつくりました。

最初、さらさらな液体に膜タンパク質の結晶を混ぜてみたのですが、結晶がポツポツとしか出てきませんでした。X線レーザーが当たらない結晶もあり、これでは貴重な結晶がむだになってしまいます。そこで私たちは、歯みがき粉のようなねばねばした液体に膜タンパク質の結晶を混ぜることにしました。すると結晶が次々と止まることなく出てくるようになり、X線レーザーが結晶に確実に当たるようになりました(図3)。

SFEX実験で最初にどのような膜タンパク質の動画を撮影するのか。私たちは、図1のように可視光が当たると細胞の内から外へ物質を運び役をする微生物の膜タンパク質を選びました。まず可視光を当てて、その膜タンパク質の動きをスタートさせます。次に、可視光を当ててからいろいろな時間間隔でX線レーザーを当てて何枚も画像を撮影します。そのようにして動画をつくりません。

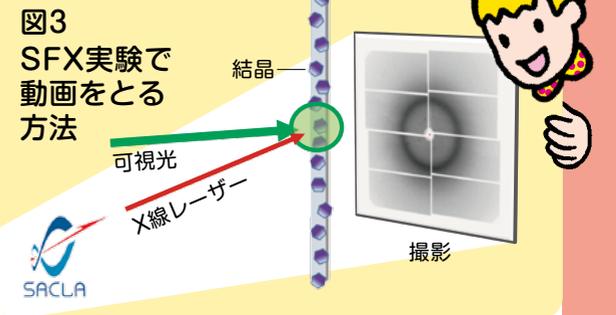


図3 SFEX実験で動画をとる方法

● 3度目の実験で大成功！

2015年1月、いよいよ初めてのSFX実験を行いました。装置はうまく動いたのですが、画像がうまく撮影できません。膜タンパク質の結晶がうまくできていなかったことが原因です。SACLAはいろいろな人が実験に使いたいの、私たちが次に実験できるのは数カ月以上もあとの予定でした。また、このSFX実験のときに海外から有名な研究者も呼んでいたのですが、私は生きてこころがしませんでした。以前につくって残っていたわずかな膜タンパク質の結晶を使い、なんとか画像を撮影することができました。

そして2015年7月の2回目の実験で、物質が運ばれる途中の四つの段階の撮影に成功しました。ただし、そのしくみを知るには、もっと細かい時間間隔でたくさんの途中段階を撮影する必要があります。そのために3回目の実験を2016年2月に行いました。このときは予想以上に撮影がうまく進み、みんな興奮しながら実験を進めました。そして13の途中段階を撮影することができました。

私たちは、膜タンパク質が働く途中の原子の動きを、世界で初めて撮影することに成功したのです。この膜タンパク質の中で物質が運ばれるしくみについて、さまざまな研究者がいろいろな説を出して、どれが正しいか15年ほど議論を続けてきました。でも、物質が運ばれる途中のようすはだれも見たことがなかったので、どの説が正しいかわかりませんでした。私たちは動画を撮影することで、そのしくみについて答えを示すことができました(図4)。

● ヒトの膜タンパク質の動画を撮影して薬づくりに役立てる

私たちはいま、ヒトの膜タンパク質の動画の撮影に挑戦しています。ヒトの膜タンパク質のほとんどは、光が当たってスタートするわけではないので、撮影には新しい工夫が必要になるとても難しい実験です。

膜タンパク質は私たちの体の中でとても重要な働きをしていて、その働きがおかしくなると病気にかかってしまうことがあります。薬の多くが、膜タンパク質に作用するものです。ところが、ヒトの膜タンパク質はたくさんつくることが難しく、しかも細胞膜から取り出すと壊れやすいものがほとんどです。そのため、結晶をつくるのがとても難しく、原子がわかるくらいの細かさで形がはっきりとわかっているヒトの膜タンパク質はごくわずかです。

病気の原因となる膜タンパク質に結合して、働きをおさえたりするような分子が薬となります。でも目的の膜タンパク質の形がわからなければ、それに結合する分子の形がわかりません。さまざまな形の分子を試してみるしかなく、とても時間がかかります。ヒトの膜タンパク質の形がわかれば、それに結合できる形の分子だけを試すことができるようになり、薬づくりが早く進みます。

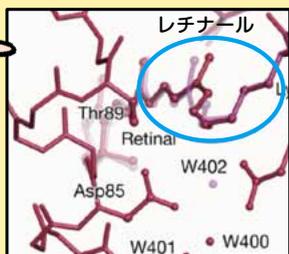
ただし今までは、膜タンパク質が働く前かあとの形しかわかりませんでした。SFX実験でヒトの膜タンパク質の動画を撮影できるようになれば、その膜タンパク質が働くしくみをよく理解したうえで、働く途中の形に結合する薬もつくることができるようになるでしょう。すると、今まで治りにくかった病気の治療薬もできるようになるかもしれません。

私が中学生のころ、身近にいる人が治りにくい病気になってしまいました。そのような病気を治す薬づくりに関わりたいと思い、研究者になることをめざしました。SFX実験でさまざまな種類のヒトの膜タンパク質の動画を撮影して、病気で苦しんでいる人たちを助ける薬づくりに役立てていきたいと思っています。

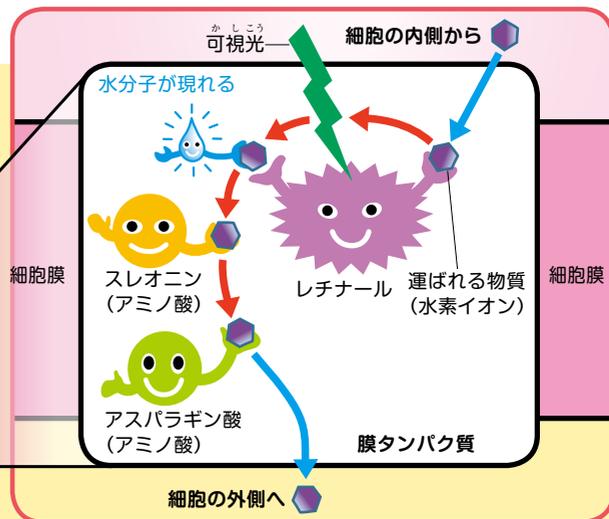
(文：立山 晃/フォトンクリエイト イラスト・デザイン：岩崎邦好デザイン事務所)



図4 SFX実験で見た膜タンパク質が物質を運ぶ途中の変化



0.000000016秒後



光を当てた直後の原子の動き膜タンパク質に光を当てる前の原子の位置を薄い色、光を当てた直後の位置を濃い色で示している。

明らかになってきた物質が運ばれる途中のしくみ(赤矢印)この膜タンパク質では、光が当たると形を変えるレチナルという分子から、アスパラギン酸へ物質が受け渡されるしくみが大きな謎だった。「SFX実験で撮影した原子の動きから、光が当たってレチナルの形が変わると、一時的に水分子が現れ、その水分子からスレオニン、アスパラギン酸へと物質が受け渡されていくと考えられます」と南後博士。