

2005年1月25日

東京大学

独立行政法人 理化学研究所

重い原子を含む新しいたんぱく質をつくる酵素の原子構造を決定

1. 概要

東京大学は、理化学研究所および万有製薬つくば研究所と共同で、ヨウ素という重い原子を含む人工的なアミノ酸を組み込んだ「超たんぱく質」を合成する鍵となる酵素の原子分解能での立体構造を、大型放射光施設 SPring-8 を利用して X 線結晶構造解析によって決定しました。これに基づいて、超たんぱく質の合成法を飛躍的に進歩させることができると期待されます。この研究は、我が国で推進している「タンパク 3000 プロジェクト」の成果の 1 つです。

地球上のあらゆる生物は、DNA のもつ遺伝情報に基づいて、細胞の中でたんぱく質を合成しています。実際に生物を形作り、生命活動をコントロールしているのは、たんぱく質であり、わずか 20 種類のアミノ酸（グルタミン酸やシステインなど）からできています。DNA の遺伝情報を正しくたんぱく質のアミノ酸配列に反映するために、遺伝暗号の翻訳が転移 RNA (tRNA) を介して行われます。翻訳が規則正しく行われるには、特定のアミノ酸が、正しい tRNA と結びついていなければなりません。その両者を選び出して、「暗号解読表」の通りに結合させるのが、アミノアシル tRNA 合成酵素と呼ばれる酵素群です（以下、合成酵素と略）。

合成酵素を遺伝子工学的に改変すると、暗号解読表を人為的に書き換えることができます。例えば、天然で使われる 20 種類のアミノ酸以外の、全く新しいアミノ酸と新しい tRNA を結びつける合成酵素を作れば、新しいアミノ酸を特定の塩基配列に結びつけることができます（添付資料図 1）。2002 年に、我々のグループは、遺伝子工学によって作り出した合成酵素（変異 TyrRS と呼ぶ）を用いて、ヨウ素という重い原子を含む非天然のアミノ酸を、たんぱく質に自由に導入することに成功しました。これまで天然のアミノ酸の組成で最も重い原子は硫黄でしたが、ヨウ素は鉄や銅、銀よりも重く、硫黄のおよそ 4 倍もの大きさを持っています。このような非常に重い原子は、アミノ酸の主成分の軽い原子（酸素、水素、窒素、炭素、硫黄）などとは性質が異なってきます。特に、電磁波に対する性質が違うので、たんぱく質、さらには生きた細胞を壊すことなく観察するための標識として有効です。現在のところ、たんぱく質の原子構造の決定にこのヨウ素を含む「超」たんぱく質が用いられようとしています。しかし、変異 TyrRS がどのようにしてヨウ素のような重い原子を含むアミノ酸を認識して、tRNA に結合させるのかについては、これまでわかっていませんでした。それは、変異 TyrRS の原子構造が決定されていなかったためです。そこで、我々のグループは、実際に変異 TyrRS のアミノ酸と tRNA の認識の様子を、原子レベルの分解能で明らかにすることを試みました。

東京大学（理学系研究科）と理化学研究所、万有製薬の共同研究グループは、このたびヨウ素を含む超たんぱく質の作製に用いられた変異 TyrRS と、tRNA、およびヨウ素を含むアミノ酸の一種であるヨードチロシンとの複合体の立体構造を、大型放射光施設 SPring-8 の共用ビームラインを利用して、0.2 ナノメートル（ナノは 10 億分

の1) という、原子レベルでの観測に成功しました (添付資料図 2)。

その結果、変異 TyrRS は、鍵穴のようなポケット状のくぼみをもって、ヨードチロシンが、ちょうど鍵のようにその中にちょうどぴったりはまることで、tRNA とヨードチロシンの結合ができることが明らかとなりました。ヨウ素原子という大きな原子を受け入れるために、鍵穴がちょうどその大きさに合わせて広げられていて、しかもヨウ素の特有の性質に基づいて認識している様子が観察できました (添付資料図 2)。一方、変異 TyrRS は、チロシンという、ヨードチロシンと比べてヨウ素がないという違いしかなく、よく似た天然のアミノ酸を認識しません。この機構もまた、鍵と鍵穴のように、ヨウ素がない分だけチロシンは変異 TyrRS の鍵穴にはぴったりはまらず、余ったスペースができるために認識ができないということが明らかとなりました。このように、人工的に作られたたんぱく質が巧みにヨードチロシンのような非天然の基質を認識する様子を捉えたのは世界でもほとんど類を見ない成果です。

観測された原子構造をもとにして、変異 TyrRS のアミノ酸結合ポケットをさらに人工的にデザインすることが可能になり、より新しいアミノ酸をうまく認識させることができるかと期待されます。こうして作られた人工的な TyrRS は、工業や医薬、癌などの診断に役立つ超たんぱく質の生産という応用性を飛躍的に高めることができると考えられます。具体的には、TyrRS の詳細な原子構造が明らかとなったことで、現在医薬品の設計に用いられている、コンピュータを用いた分子設計の方法によって、今までよりずっと高い確度で新しいアミノ酸を tRNA に結合させることが可能となります。それはあらゆる新しいアミノ酸をたんぱく質の材料として用いることができる、ということにつながります。そのような新しいアミノ酸を構成要素として持つたんぱく質は、ダイオキシンなどの有害物質の分解や医薬品となる有機分子の合成を行う酵素のように工業的に有用な酵素や、生体内で働く制がんたんぱく質などの医薬品として働くような超たんぱく質の開発に大いに役立つと期待されます。医学においても、重い原子の特性を生かして、生きた細胞、さらには生体を細かく観察することができるので、癌の診断などの応用が可能になるかもしれません。今後は、今回決定された原子構造をもとにして、それらの応用を目指して研究を進めています。

2. 発表雑誌

米科学誌 Proceedings of the National Academy of Sciences (米国科学アカデミー紀要) 2005 年 2 月号掲載

(問い合わせ先)

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻
横山 茂之

Tel : 03-5841-4392

(理化学研究所ゲノム科学総合研究センター) 045-503-9196

Mail : yokoyama@biochem.s.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所ゲノム科学総合研究センター
坂本 健作

Tel : 045-503-9459

Mail : sakamoto@gsc.riken.jp

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻
小林 隆嗣

Tel : 03-5841-4394

Mail : koba@biochem.s.u-tokyo.ac.jp

<補足説明>

※1 「DNA」

デオキシリボ核酸の略語。糖とリン酸からなる二本の鎖がらせん状になり、その間をアデニン (A), グアニン (G), シトシン (C), チミン (T)の四種類の塩基がはしご状に並んだ構造を持つ。この塩基の並び方が遺伝情報として、「生命の設計図」を記述している。つまり、その塩基の並び方に基づいて特定のアミノ酸配列をもったたんぱく質が作り出される。

※2 「たんぱく質」

DNA のもつ遺伝情報を反映して生体機能を実際に制御したり、生体を形作ったりする主要な高分子。基本材料は 20 種類のアミノ酸であり、それらが DNA の持つ情報に基づいて、規則正しく鎖状につながり、折り畳まれてできる。

※3 「RNA」

リボ核酸の略語。DNA と同じく糖、リン酸、塩基からなるが、糖と塩基の種類が異なる。大きく分けて、伝令 RNA (mRNA), 転移 RNA (tRNA), リボソーム RNA (rRNA) の 3 種類がある。いずれも、たんぱく質の生体内での合成に関わる分子である。DNA に記録されている塩基配列としての遺伝情報は、いったん同じ塩基配列の形で mRNA に伝えられる。これを遺伝情報の転写という。後者二つは遺伝情報の翻訳に関わる。

※4 「翻訳」, 「転移 RNA (tRNA)」

伝令 RNA に伝えられた情報は、塩基配列として存在する。それをアミノ酸配列の形に直し、たんぱく質を合成する生命現象が翻訳と呼ばれる。伝令 RNA 上の塩基配列は、暗号のようなもので、3 塩基ごとに区切ることができる。それぞれの三つ組塩基の配列がひとつのアミノ酸を規定しているが、その対応関係を与えるアダプターが転移 RNA (tRNA) である。ひとつの tRNA はひとつの特定のアミノ酸を結合でき、特定の三つ組塩基にしか結合することができない。細胞の中では、リボソームと呼ばれる大きな高分子複合体の上で伝令 RNA と tRNA が結びついてたんぱく質が合成されるが、それによって塩基配列からアミノ酸配列への情報の変換が厳密に行われる。

※5 「アミノアシル tRNA 合成酵素」, 「チロシル tRNA 合成酵素 (TyrRS)」

アミノアシル tRNA 合成酵素は、ほとんど全ての生物で 20 種類のアミノ酸それぞれに対応して、20 種類存在し、特定の転移 tRNA と特定のアミノ酸を結びつける酵素。それによって、翻訳のための「暗号解読表」が形成される。TyrRS は、20 種類存在する合成酵素のうちの一つであり、アミノ酸の一つであるチロシンを認識して、特定の tRNA に結合する酵素である。

※6 「電磁波」

振動電場が磁場を伴って波動として空間を伝搬する現象。我々が光として感じる可視光線も電磁波の一種である。波長によって、X線、紫外線、赤外線、マイクロ波などがある。ものに触れることなく物質を観察するのに用いられるのは電磁波である。

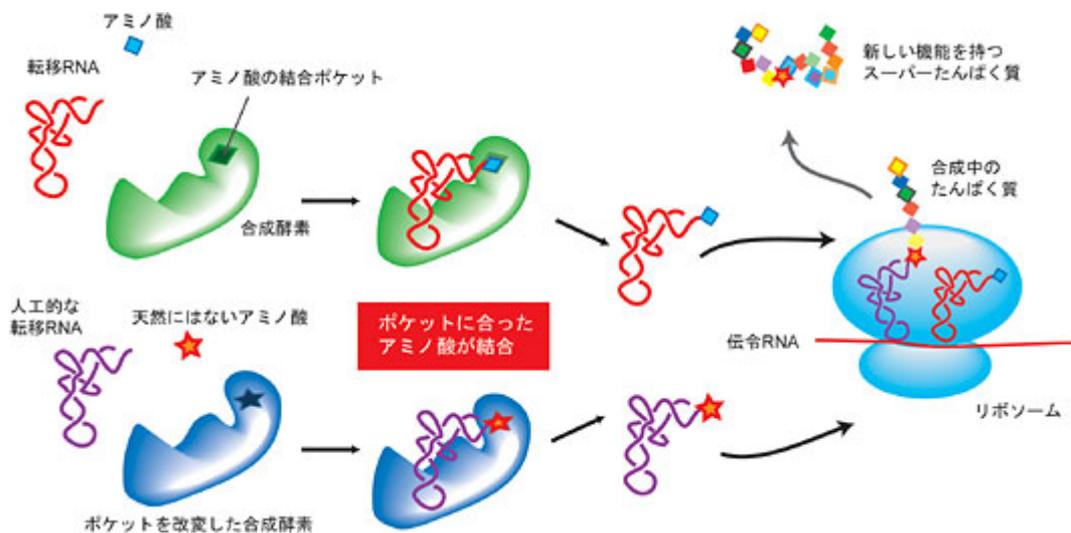


図 1 新しいアミノ酸を生体内で取り入れる様子の模式図。

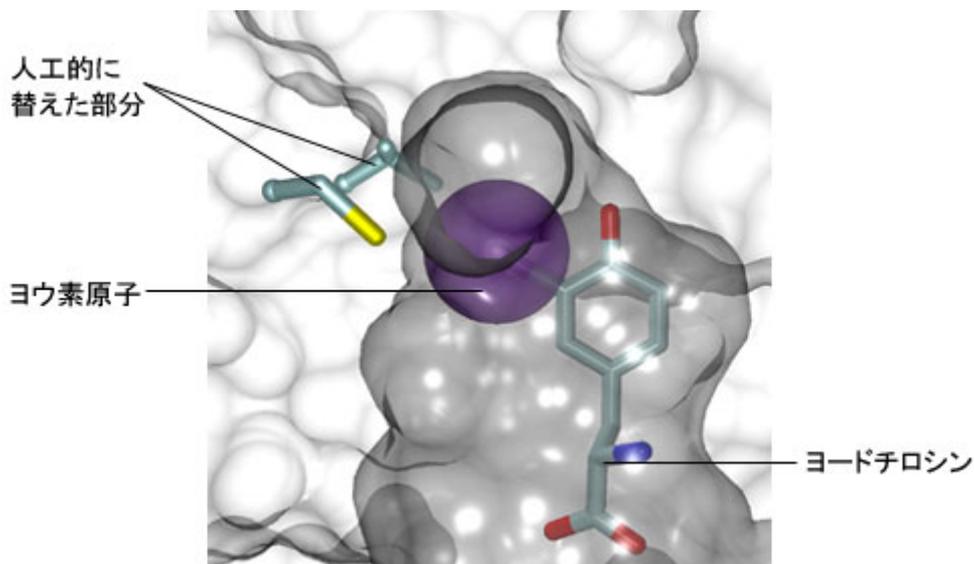


図 2 我々のグループが決定した変異 TyrRS の「鍵穴」に結合するヨードチロシン。ヨウ素を球で示した。