

水谷泰久 Yasuhisa Mizutani

大阪大学大学院理学研究科 教授



- 1987 □ □ 京都大学工学部工業化学科 卒業
- 1989 □ □ 京都大学大学院工学研究科分子工学専攻修士課程 修了
- 1992□ □ 総合研究大学院大学数物科学研究科
- □ □ 機能分子科学専攻博士課程 修了
- 1992-1993 □ 日本学術振興会 特別研究員
- 1994-2001 □ 岡崎国立共同研究機構 分子科学研究所 助手
- 2001-2006□□ 神戸大学 分子フォトサイエンス研究センター 助教授
- 2001-2004□□ 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業（さきがけ研究21） □
- □ □ 「生体分子の形と機能」 研究者（兼任）
- 2006-□ □ 大阪大学大学院理学研究科化学専攻 教授

オーガナイザー 水上琢也(名古屋大学大学院理学研究科)

タンパク質の機能は構造と関連しています。その構造から生じる動的な性質が、タンパク質の機能に重要であることが理解され始めています。実際にタンパク質の構造変化を観測することができれば、タンパク質の機能発現機構の理解が深まるに違いありません。

ラマンスペクトルからは、分子構造に関する知見が得られます。水谷泰久先生は、部位特異的な構造情報が得られる共鳴ラマン分光法を、広範囲でかつ速い時間域のダイナミクスを観測に適用することを可能とする、ピコ秒時間分解可視共鳴ラマン分光装置を世界に先駆けて開発されました。さらに、波長域を紫外領域まで拡張することにより、リガンドの脱離後の、ヘモグロビンやミオグロビンの構造ダイナミクスの観測を、ピコ秒の高時間分解能でヘムとポリペプチド鎖の両面から行っていらっしゃいます。この手法により、ヘムとその周辺の構造変化の時間域が明らかとなりました。また、ヘモグロビンとミオグロビンで構造変化が起きる時間域に違いが見られることや、ヘモグロビンのリガンドとして一酸化炭素を用いた場合は、酸素を用いた場合と構造変化が起きる時間域が異なることが示されています。

今回の講演では、これまでに水谷先生がなされた研究を紹介していただく予定です。また、水谷先生が開発された、広い波長域と時間域をカバーする、世界的に見ても非常に高性能な時間分解共鳴ラマン分光装置の仕組みと、その開発に係るエピソードなどもうかがえることでしょう。

タンパク質ダイナミクスを実時間で観る

水谷泰久

大阪大学大学院理学研究科化学専攻

1. 概要

近年、タンパク質が機能する過程を実時間で観測し、そこから機能発現機構を解明する研究が進んでいる。振動分光法は、高い時間分解能と振動数分解能を併せ持つという点で、機能する際に起きる構造変化の観測に有効である。講演では、時間分解共鳴ラマン分光法を中心に、時間分解分光法によるタンパク質ダイナミクスの研究を紹介する。

2. タンパク質の連動性と機能発現

生命現象はダイナミックである。そのダイナミズムの源泉は、生体分子のダイナミクスにある。特に、タンパク質は生命現象の”現場”で働く分子であり、そのダイナミズムを支える中心といえるだろう。したがって、タンパク質のダイナミクスを明らかにすることは、その機能発現機構、さらには生命現象に対するわれわれの理解を深める。

立場を変え、構造変化によるタンパク質の機能発現を、分子の科学として考えてみる。タンパク質機能は、分子ダイナミクスの観点からは、「リガンドの結合や光の吸収など、外部からの摂動に対する構造変化という形の分子応答やそれによる化学反応の制御」ととらえることができる。タンパク質という分子には、外部摂動を受ける部分、すなわち、機能発現のスイッチ部と、機能に直接かかわる部分、すなわち、機能発現の作動部がある。スイッチ部に起きる変化は、タンパク質の構造変化を誘起し、作動部の性質を制御する。スイッチ部と作動部とが巧みに連動していることが、タンパク質分子にとって機能することの鍵である。連動性をもつことは分子として自明の理ではない。分子内で、なぜ複数の素過程がうまく連動しているのかを明らかにすることは、分子素過程の理解が進んだ現在、次のステップの分子科学として取り組むべき課題である。それは、小さな分子からの応用問題では決してなく、分子一般に対しても深い理解をもたらすであろう。

3. 共鳴ラマン分光法による部位選択的観測

共鳴ラマン分光法は、ラマン散乱励起の光子エネルギーと電子遷移エネルギーの大きさが接近することによって、散乱光強度が 10^4 – 10^6 倍強くなる現象を利用した振動分光法の一つである。

この効果によって、高感度に対象を観測できるほか、混合物の中の特定の種のみを選択的に観測できるという特長をもつ。タンパク質に共鳴効果を適用すると、大きな分子の特定の部位のみを選択的に観測することができる。

その利点を具体的に述べる。210-240 nmの紫外光をラマン散乱励起に用いることによって、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、ヒスチジンの芳香族アミノ酸残基の振動スペクトルを選択的に観測することができる。また、200 nm付近の深紫外光を用いることによって、ペプチド結合に由来する振動バンドを選択的に観測でき、ここからタンパク質主鎖のコンフォメーション（二次構造）に関する情報を得ることができる。タンパク質が、ヘム、レチナールなど可視領域に吸収をもつ補欠分子族を含む場合は、可視共鳴ラマンスペクトルから、これら補欠分子族の分子構造に関する情報を得ることができる。補欠分子族は通常タンパク質機能の中心的な役割を担うので、機能発現機構解明においてこれらの情報は極めて重要である。

さらに、時間分解測定を行うことによって、分子構造の変化を追跡することができる。タンパク質のダイナミクスは、サブピコ秒から秒の幅広い時間帯にわたるところに特徴がある。時間分解振動分光法において、ナノ秒以降の時間領域については、その観測技術は確立し、ダイナミクスの理解も進んでいる。しかし、機能発現の初期過程であるサブピコ秒、ピコ秒の時間領域は、観測技術も未開拓で、ダイナミクスの知見も少ない。われわれは、観測のフロンティアを早い時間帯に押し広げたい、そして、変化の初期過程から、機能発現に直接かかわるマイクロ秒～ミリ秒の過程に至るタンパク質ダイナミクスの全過程を観てみたいという欲求から、ピコ秒の時間分解能をもった共鳴ラマン分光装置の開発に取り組んできた。その結果、紫外共鳴ラマン分光、可視共鳴ラマン分光ともに、安定で高感度な分光装置を製作することができた。そして、これらの装置を用いた研究から、タンパク質ダイナミクスに関する新しい知見が得られつつある。講演では、これらの研究を紹介するとともに、装置の原理や開発の経緯についても触れたいと考えている。

参考文献

- 1) □水野操, 水谷泰久, 分光研究, 57, 179-194 (2008).
- 2) □M. Mizuno, M. Shibata, J. Yamada, H. Kandori and Y. Mizutani, *J. Phys. Chem. B*, 113, 12121-12128 (2009).
- 3) □A. Sato, Y. Gao, T. Kitagawa and Y. Mizutani, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 9627-9632 (2007).