

放射光の発展と共に歩んだ 筋収縮研究の50年と構造生物学

若林克三 (大阪大学名誉教授, 元大阪大学大学院基礎工学研究科生物工学)



構造生物学 (structural biology) へのシンクロトロン放射光 X 線 (SRX) の幅広い応用は今日のサイエンスにおける最も顕著な success story の一つであると云われている。1960年代に VUV 研究者とほぼ時を同じくして、イギリスの筋肉構造研究者でドイツの MPI に移籍した K. C. Holmes が、SR からの hard X 線の利用はこれからの構造生物学の発展に大きな役割を果たす、と公言したことに始まる。彼は1971年 DESY の VUV bunker に寄生して、自作の点収束光学系を持ち込んで筋肉からの放射光 X 線回折像を初めて記録し、実験室系よりも約100倍の強度利得があることを示した。弱い散乱体の筋肉の収縮ダイナミクスの測定はそれまでに行われていた実験室系の装置では限界にあり、強力な X 線源としての SRX の利用が不可欠であることを実証した。

1970年代に入ると、ヨーロッパでは分子生物学の統合的な研究所 (EMBL) を作る計画が進められ、構造生物学の発展のために SRX を利用する facility が EMBL の outstation として DESY に作られ、後に構造生物学の世界的な拠点となった。この EMBL の計画委員会の議長を務めていたのが筋収縮分子機構の提案者であるイギリス MRC-MBL の H. E. Huxley で、彼の主導が大きな役割を果たしたと云われている。1975年 DESY に storage ring (DORIS) がつくられ、実験室系で開発された Huxley-Holmes 型を基本としたミラー・モノクロメータ点収束光学系と当時開発された高速 X 線検出器を使うことによって実験室系の約1000倍の強度利得が得られ、筋収縮のダイナミクス研究の道が拓かれた。一方、SRX を最も必要としていたはずのタンパク質結晶研究者に、SRX の利便性に対する認識が深まるのにはさらに10年の時間を要した。そして、ゲノムプロジェクト終了後に SRX 利用によるタンパク質結晶解析の隆盛を迎えることになった。この状況は、我が国においても同様で、PF がスタートした頃、構造生物学分野でビームライン建設にもっとも意欲的であったのが筋肉と溶液散乱の研究者で、タンパク質結晶研究者の関与はその後ことであった。

1990年から2000年にかけて、第3世代の放射光施設が作られ、今まで以上に高輝度で平行性の高い SRX が利用できるようになり、高空間・時間分解能の測定が精度よくなされるようになった。タンパク質の結晶回折もより小さな結晶でなされ、クライオ技術の進歩によって、データの分解能も著しく向上し、多くのタンパク質が次々と解析された。ご多分にもれず、筋収縮の主要なタンパク質アクチンとミオシンも結晶解析され、それは筋収縮研究においても大きなブレイクスルーとなった。筋肉においては、太さ100 μm の単一筋繊維を使って生理学に直結した回折実験がサブミリ秒の時間分解能でなされ、その時分割データがアクチン、ミオシンの結晶データを使って解析されるようになった。このように、筋収縮研究は放射光とそれに付随した X 線回折技術の進歩と相まって発展し、50年の節目を迎えたのである。

筋肉の X 線回折実験は、生理学的興味に偏っている面が強く、構造生物学の分野では得てして特殊な領域であると思われがちである。しかし、それは、筋タンパク質の構造変化と筋収縮ダイナミクスが直截的に関係する文字どおり構造生物学の主要な研究領域なのである。筋肉研究者の熱意と涙ぐましいまでの努力が、SRX 利用や周辺技術の向上に導き、今日の構造生物学の発展をリードしてきた。今では、筋収縮はアクチンとミオシン分子のタイトカップリングモデルで解明されたように見えている。しかし、このモデルは回折データ全体を一義的に説明するものではない。収縮中ミオシンの相互作用を受けるアクチンフィラメントの層線反射にはこのような両者のタイトカップリングの様相は現れていない。我が国の放射光による筋肉研究においても、多くのユニークな成果が出されてきた。収縮中、アクチンフィラメントに興味ある伸縮変化が発見され、アクチンフィラメントはミオシン頭部の回転運動を支える単なるレールではないことが示された。これは従来の収縮モデルに重大な修正を迫るものであった。筋収縮研究は、未解決なことが多く、まだ終止符が打たれる段階ではないと思うのは私だけではなかろう。

最後に、SR 利用による構造生物学発展に貢献した K. C. Holmes と G. Rosenbaum の解説 [J. Synchrotron Rad. **5**, 147 (1998)] から次の文を引用して結びとします。

「How X-ray diffraction with synchrotron radiation got started —it started with muscle.」