

見えない自然への憧れ・懼れと放射光科学

神谷信夫 (大阪市立大学)



結晶構造解析は英語の crystallography に対応し、「もの」を見る方法の一つとして発達してきた。生物を構成する核酸やタンパク質が自然科学の対象となる「もの」であることは、20世紀のはじめに、いくつかのタンパク質が純化・結晶化され、X線回折像が撮影されることにより確認された。しかしながら、核酸やタンパク質は長い間、神秘的な生命力と関係していると考えられてきており、これらが、自然科学の対象として広く認識されるようになってからまだ100年程度しか経過していない。この期間の前半にあたるほぼ50年はタンパク質結晶構造解析の黎明期であり、核酸やタンパク質の結晶から、どのようにして回折強度を測定して結晶構造因子の振幅と位相を決定するか、という問題への挑戦が行われた。核酸やタンパク質の分子量は無機物や有機物と比べて極めて大きいために、それらの結晶の格子定数は容易に100 Åを超え、X線回折強度は極めて弱く、またその回折分解能は3 Å前後に留まることが多い。この間、X線回折強度の測定（構造因子の振幅決定）については、金属ターゲットへ加速電子を衝突させた際に発生する制動放射を原理とするX線源が利用され、その輝度は現在の放射光源と比べれば極めて低いものであった。回折像は主に振動回転カメラ法により撮影されX線フィルムに記録された。ダイナミックレンジが1.5桁程度に留まるX線フィルムを検出器とする測定では、その不足を補うために多重フィルム法が用いられ、それぞれのフィルムの黒化度がデンシトメータで測定された。得られた膨大なデータは、ようやく実用化されはじめたコンピュータによって処理されてその後の構造解析に利用された。一方、構造因子の位相決定については、様々な試行錯誤が行われた結果、タンパク質や核酸の結晶に一般的に利用可能な重原子多重同型置換法が確立された。これは、最初に得られた結晶（母結晶）と、それに重原子化合物をソーキングにより導入した多種類の結晶（重原子置換体）について回折強度を測定し、その小さな違いから構造因子の位相を決定するものであるが、重原子置換体が母結晶と同型であることを前提としているために、良質な重原子置換体を複数得るためには膨大な試行錯誤を必要とした。

タンパク質結晶構造解析の歴史における後半のほぼ50年間を特徴づけるものは、本稿の主題となる放射光科学との連携であった。1970年代の後半から利用され始めた高エネルギー領域の放射光源は、その輝度において従来の制動放射型のX線源よりはるかに優れており、最適なX線光学系と合わせて利用されることにより、回折強度データの質を飛躍的に向上させた。これに合わせて、タンパク質結晶構造解析にまつわる回折分解能の課題にも、ある程度対応することができた。また放射光源の波長選択性は従来のX線源では実現できなかったものであり、これにより広範囲にわたる原子のX線異常分散を利用した位相決定法が新たに開発されて、タンパク質結晶構造解析の領域が大きく拡大された。現在ではさらに、回折強度測定における煩雑な過程の自動化や利用環境の整備が進められ、世界中に多数建設された高エネルギー領域の放射

光施設のほとんど全部にタンパク質結晶構造解析用のビームラインが設置されて稼働している様は、本法が100年の歴史を経てようやくその円熟期を迎えていることを思わせる。

さてここで、タンパク質結晶構造解析の歴史を踏まえて、(1) なぜそれは、そのように発展することができたのか？ (2) その関連する領域は、今後どのような方向に進むのか？ について筆者の思うところを述べてみたい。まず(1)の発展を導いたものは、結論から述べれば、観えない生命現象への憧れではないか。もちろん、あらゆる物質科学において、対象とする「もの」の構造が基礎となることに議論の余地はないと思われるが、たとえその構造が見えても、それだけで目標としている現象の本質が観えるわけではない。目標があまりにも遠く憧れの領域にある場合、タンパク質結晶構造解析に関わる研究者はその入り口にある構造をまずは見たいと願ひ、そのためにこれまでの100年を費やしてきたと言えるのであろう。(2)の今後の方向性は、構造の次に研究者が目ざすもの、すなわち生命現象に含まれる化学反応または相互作用の可視化であろう。現在進行中のSACLAを利用した構造研究の進展によるところであるが、しかしこれは(1)よりさらに困難な目標であり、現在筆者は、40年以上前、放射光科学に触れる前に感じていたものと同種の憧れと懼れを感じている。(2)の達成には(1)と同様に長い年月を要するであろう。またタンパク質結晶構造解析では回折分解能が不十分であるという状況は今なお本質的には改善されておらず、(2)の達成には、反応途中に混じり合う複数の成分を分離するために、さらに高い分解能が必要となることを記し、本領域のさらなる発展に期待して筆をおく。