

2014
July
特別号

Newsletter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

ヘモグロビンのアロステリック転移の全容解明に成功

生理学講座 生物物理学部門の柴山修哉教授らは、ヘモグロビンのアロステリック転移の全容解明に成功し、その研究成果が米国化学会誌と同誌の Spotlights に掲載されましたので、柴山先生に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. ヘモグロビンの何を研究しているのですか？

ヘモグロビンは赤血球中にあり、酸素運搬を担うタンパク質です。血液の赤い色の素であることから血色素とも呼ばれます。ヘモグロビン分子は、合計4個の酸素分子 (O_2) を結合しますが、その付きやすさは一様ではなく、初めの方に付く O_2 が後から結合する O_2 を 100 倍以上も付き易くする協同作用が見られます。このような分子内の離れた部位間の相互作用のことを総称して「アロステリック効果」と呼びます。アロステリック効果があるおかげで、ヘモグロビンは O_2 濃度の高い肺でより多くの O_2 を結合し、 O_2 濃度の低い末梢組織でより多くの O_2 を解離する効率的な酸素運搬を実現しています。私たち生物物理学部門は、このアロステリック効果の分子メカニズムの研究を続けています。

Q2. アロステリック転移とは？

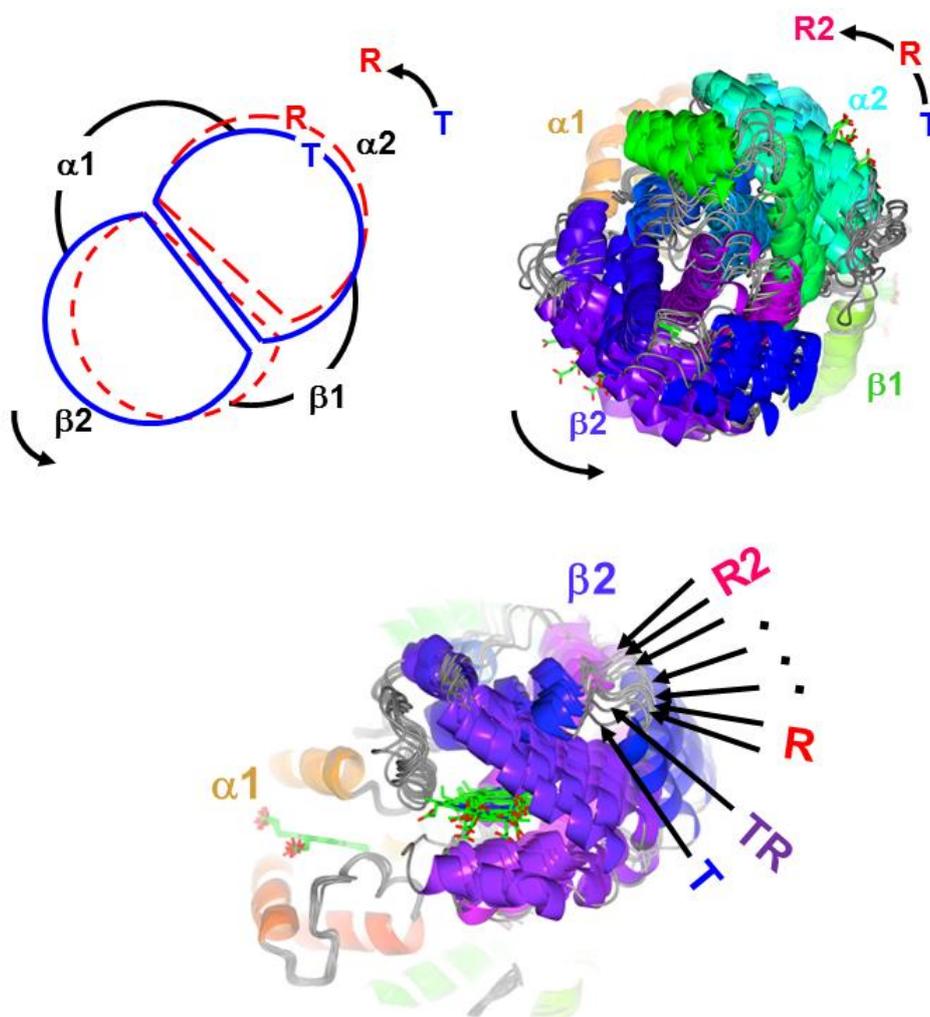
ヘモグロビンでは、1960年代には既に、 O_2 の付いていないT状態（“張りつめた” という意味の tense の頭文字T）と O_2 の4個結合したR状態（“緩んだ” という意味の relaxed の頭文字R）の間に大きな構造変化（ $\alpha 1\beta 1$ 二量体に対する $\alpha 2\beta 2$ 二量体の回転運動）があることがX線結晶構造解析によって示されていました（図参照）。そして、40年以上たった今なおTとRの間中間的な結晶構造は見つかっていません。このような状況から、生化学の教科書には「ヘモグロビンのアロステリック効果は、 O_2 の付きにくいTから O_2 の付きやすいRへの2状態転移でうまく説明できる」と書かれています。このようなアロステリック効果を生み出す状態転移のことを「アロステリック転移」と言います。

Q3. 今回の研究成果を教えてください。

私たちは、最近10年以上にわたり、膨大な数のヘモグロビン試料と結晶化条件を検討し、ヘモグロビン分子の大規模な構造変化を許容する過去に例のない蛋白質結晶を作製しました。そして、この結晶を使った放射光X線実験を行い、ヘモグロビンの9種類の異なる立体構造を単一結晶型中で決定することに成功しました。更に、顕微分光法を用いた結晶中ヘモグロビンの直接の機能測定を行い、各構造の O_2 の付き易さを全て決定しました。今回同定した9種類の立体構造は、TからRを経てR2（第2のリラックス状態）に到るヘモグロビンの構造空間全域にはほぼ連続的に分布しており、教科書に書かれているよりもはるかに多くの構造状態が存在することを明らかにしました（図参照）。

また、多くの研究グループがこれまで数10年間探し求めていたTとRの中間的な構造と機能を持つ新しいアロステリック状態（今回TRと命名）を捕らえることに世界で初めて成功し、ヘモグロビン研究の重要なミッシング・ピースを埋めることができました。

この成果は米国化学会誌 (Shibayama, N. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 136:5097-5105, 2014) に掲載され、同誌の Spotlights (<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja5035039>) に “Rewriting Textbooks: Hemoglobin Has Not Two, but Nine Conformations” として紹介されました。



図の説明： ヒト・ヘモグロビン四量体（等価な二つの $\alpha\beta$ 二量体が会合した四量体）の教科書的な2状態アロステリック転移の模式図（上左図）と、今回同定された9状態の重ね書き（上右図）。下図は、9状態の $\alpha1$ サブユニットに対する $\beta2$ サブユニットの動きを見た拡大図（*JACS* 136:5097-5105, 2014 より引用改変）。

Q4. この研究の科学的・社会的意義は？

多数の生物のゲノムが丸ごと読まれる時代になって、タンパク質の構造変化と機能の関係の原理的な理解が以前にもまして求められています。ヘモグロビンのアロステリック効果の研究はこのような目的で行われています。分子レベルの相互作用のメカニズムに関する知見の蓄積は、疾患発生の分子メカニズムの理解や、人工的にタンパク質の機能を改変する際的设计指針となり、医学・工学への応用につながると期待されます。

【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ