

2020
May
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「酸素分子の出入りの謎」に迫る

自治医科大学生理学講座 生物物理学部門の柴山修哉教授、佐藤文菜講師、一柳光平博士らの研究グループは、英国Research Complex at Harwell、横浜市立大学との共同研究により、ヘモグロビンがガス分子を自らの分子内で移動させる様子を独自の方法論で直接観察し、その仕組みを明らかにしました。今回、その研究成果が米国科学アカデミー紀要『PNAS』に掲載されましたので、柴山先生に研究の経緯と意義を伺いました。

論文： Shibayama N*, Sato-Tomita A, Ohki M, Ichiyangi K, Park SY. Direct observation of ligand migration within human hemoglobin at work. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117:4741-4748. (*Corresponding author)
<https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1913663117>

Q1. ヘモグロビンはどのようなタンパク質ですか？

ヘモグロビンは血液中の酸素運搬タンパク質であり、肺で受け取った酸素を全身の細胞に届ける役割を担っています。ヘモグロビンは、 α サブユニットと β サブユニットを2個ずつ含む4量体($\alpha_2\beta_2$)です(中図)。各サブユニット中に1個ずつ存在する鉄が酸素を脱着する仕組みになっています。

Q2. ヘモグロビンの未解決の謎とは？

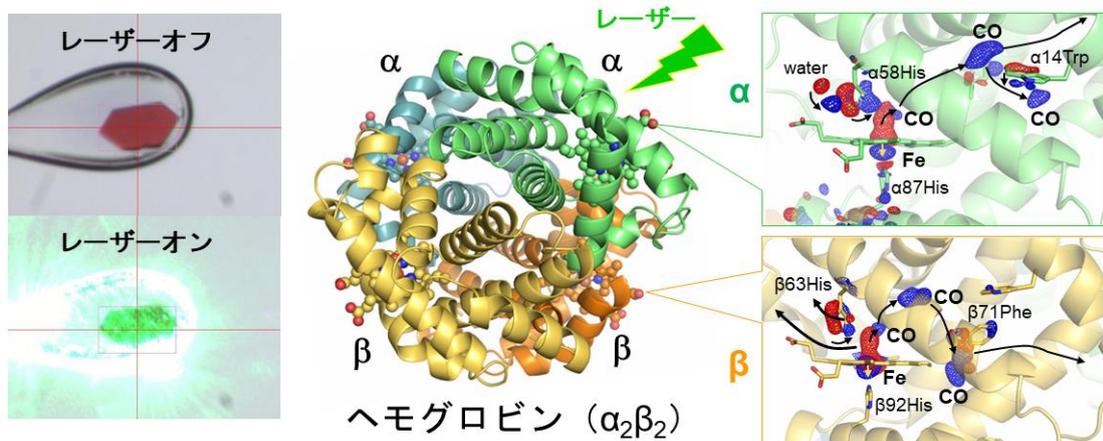
ヘモグロビンは、X線結晶解析法で初めて原子レベルの立体構造が決定されたタンパク質の一つとして有名です。その成果は教科書にも載っています。しかし、未解決の問題も残されています。その一つが酸素などのガス分子の出入りの謎です。結晶構造を見る限り、鉄は各サブユニットの内部に完全に埋もれており、ガス分子が外部溶液から鉄に至る通路は見当たりません。研究者の間では、ガス分子はタンパク質の熱揺らぎ^{*)}によって瞬間的に生じた隙間をぬって鉄に達すると推測されていますが、どこをどうやって通っているのかは不明のままです。

Q3. どのような方法で、どのような研究成果を得たのですか？

今回我々は、酸素(O_2)と同等の性質を持つ一酸化炭素(CO)の結合したヒトのヘモグロビンの結晶をガスの付きやすいサブユニット配置(R状態^{?)}と付きにくい配置(T状態^{?)}の両方で作製し、レーザー光解離法^{*)}により鉄から切り離されたCOが各サブユニット内を移動する様子を低温下のX線結晶解析(左図)で直接観察しました。 α サブユニットと β サブユニットの見かけの立体構造はよく似ていますが、その運動部位は著しく異なりCOの通る道筋も異なることがわかりました(右図)。また、一般にガス分子のタンパク質内外への出入りが凍結されると考えられている -180°C 付近の低温下においても、T状態のヘモグロビンでは、分子を構成するアミノ酸残基の協調的な運動でガス分子を能動的にサブユニット外へ送り出していることがわかりました(右図)。

Q4. 今回の研究の意義を教えてください

今回の研究成果は、赤血球中のヘモグロビンが酸素を迅速に受け渡す仕組みの理解につながると期待されます。特に、酸素濃度の低い末梢組織にやってきたヘモグロビンは、T状態特有の分子内運動を使って酸素を迅速かつ巧妙に外部へ送り出していることがわかりました。この発見は、生理学的にも、生物物理学的にも極めて重要な意味があります。



【用語解説】

- *1 熱揺らぎ：物質を構成する分子や原子の平均位置からの無秩序な変動のこと。温度が高くなるほど変動は大きく、絶対零度に近づくと小さくなる。熱揺らぎのおかげでタンパク質を構成する原子は時々刻々とその位置を変えている。
- *2 R状態とT状態：ヘモグロビンは、環境に応じて自らのサブユニット配置を変え、目的に合わせてガスの付きやすさを調節している。酸素濃度の高い肺ではガスの付きやすい配置（R状態；緩んだという意味のRelaxedの略）が支配的であり、酸素濃度の低い末梢組織ではガスの付きにくい配置（T状態；張り詰めたという意味のTenseの略）が増える。
- *3 レーザー光解離法：O₂、COなどのガス分子が結合したヘモグロビンにパルスレーザー光を当て、短時間でガスと鉄との結合を切り離す実験手法。

【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