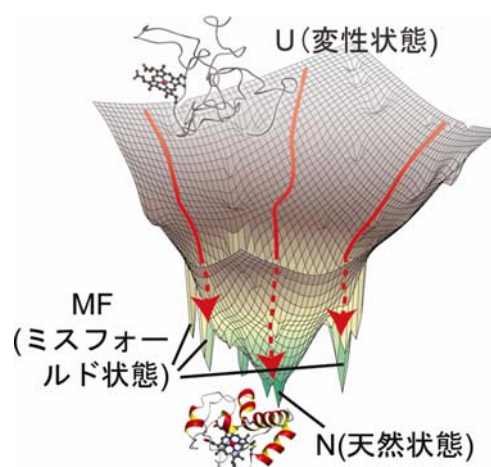


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-9. 構造生物化学
小項目	1-9-5. フォールディング解析

概要（200字以内）

蛋白質はフォールディングして機能を果たす。フォールディング反応を研究することは、蛋白質の構造と機能の原理的理解、ゲノム情報の活用、新規蛋白質のデザインなどの観点から重要である。小さな蛋白質については、実験と理論があいまってその解析が進んでいる。他方、大きな蛋白質のフォールディングは複雑であり、さらにはフォールディング異常がアミロイドーシスをはじめとする深刻な病気の原因となることがわかってきた。



現状と最前線

アミノ酸が直線状につながった鎖状高分子である蛋白質は、折りたたまれて、ユニークな天然構造 (native structure) を形成することにより、機能を果たす。蛋白質の折りたたみには折り紙と似たイメージがある。折り紙が英語でペーパー・フォールディング (paper folding) であるのに対して、蛋白質の折りたたみは、プロテイン・フォールディング (protein folding) と呼ばれる。1950年代のC. Anfinsen (1972年ノーベル化学賞受賞) によるリボヌクレアーゼAの可逆的な変性・再生実験によって、蛋白質の天然構造は基本的には熱力学的に最も安定な状態であり、一次構造が決まれば立体構造も決まることが示された。

Anfinsenの実験以来、フォールディングの経路と中間体を明らかにすることに重点が置かれた。他方、最近では分子量1万以下の小さな球状蛋白質は、中間体を形成することなく、極めて迅速にフォールディングすることが示された。これより、フォールディングの基本反応は従来考えられていたより極めて速く、中間体はむしろフォールディングを妨げているのではないかという考えも提唱されている。速いフォールディング反応は、理論研究からも支持され、フォールディングのエネルギー地形を表す用語として、「フォールディングファネル (folding funnel)」や、スムーズなフォールディングを妨げる「速度論的トラップ」が用いられる (概要の図)。

しかしながら、大きな蛋白質のフォールディングは複雑であり、中間体が蓄積するだけでなく、一旦変性した蛋白質は天然構造に再生しないことが多い。 β ラクトグロブリンのように、天然構造は主に β シートから構成されるが、フォールディングの途中で天然とは

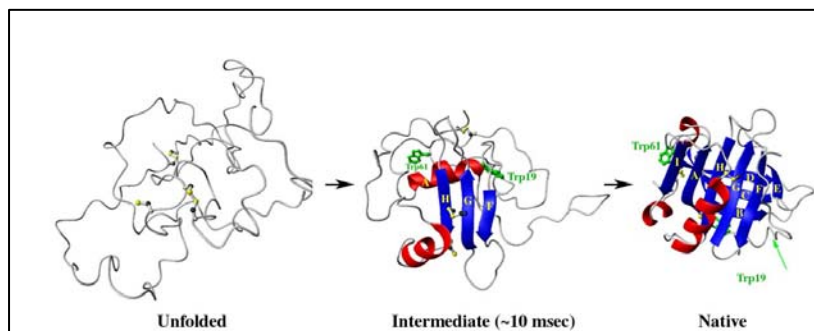


図1： β ラクトグロブリンのフォールディング反応。天然とは異なる α ヘリックスを含む中間体を経由してフォールディング反応が進行する。現在、このような複雑なフォールディングを理論的に再現することはできていない。

異なる α ヘリックスを含む中間体を形成する興味深い例も知られている(図1)。また、蛋白質の間違ったフォールディング(ミスフォールディング)によって、病気が引き起こされる例が多く知られ、フォールディング病、あるいはコンフォメーション病と呼ばれる。アミロイドーシスはその代表的なものであり、さまざまな蛋白質が、主にクロス β 構造からなる繊維状の重合体であるアミロイド線維を形成することにより発症する。

参考文献：タンパク質科学—構造・物性・機能. 後藤・桑島・谷澤編、化学同人(2005)

将来予測と方向性

・5年後までに解決・実現が望まれる課題

現在、100アミノ酸残基以上の蛋白質の構造予測の精度は低いが、 β ラクトグロブリン(162アミノ酸残基)のような複雑な蛋白質のフォールディング反応の再現と、精密な構造予測を可能にすることが必要である。

・10年後までに解決・実現が望まれる課題

フォールディングの理解が進むことによって、人工的に新たな蛋白質を作製する技術も進み、天然とは全く異なる機能性蛋白質のデザインも現実的になる。

さらにフォールディングの理解は、フォールディング病の治療や予防につながる。10年程度で、蛋白質のミスフォールディングの観点から、アルツハイマー病やプリオン病などのアミロイドーシスの予防法や治療法を確立することが必要である。

キーワード

蛋白質の構造予測、ゲノム情報、フォールディング病、アミロイドーシス、アルツハイマー病

(執筆者：後藤 祐児)