

藤吉 好則 (Yoshinori FUJIYOSHI)

京都大学大学院理学研究科生物科学専攻生物物理学教室 (Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University)

細胞の膜系には無機イオンや水などを必要に応じて選択的に通過させる膜タンパク質があり、これらの中には細胞接着機能を併せ持つ多機能性チャネルが見出されている。細胞を接着する機能を有する水チャネルやギャップ結合チャネルなどについて議論する。

1992年に、アクアポリン-1 (AQP1) と名づけられる水チャネルが発見され¹⁾、その水の選択的透過機構のモデルについては、電子線結晶学を用いて解明された²⁾。ヒトではアクアポリン-0からアクアポリン-12と名付けられた13種類の水チャネルが同定されている³⁾。水チャネルは膜タンパク質であり、脂質2重膜内で機能している。その機能を構造の視点から理解しようとする、この様な膜タンパク質の構造を膜の中にある状態で解析しなければならない。そのための1つの良い方法は電子線結晶学である。電子線結晶学は膜タンパク質の構造研究に有力であると考えられるが、タンパク質の構造研究には、2つの深刻な問題に取り組む必要があった。すなわち、電子線による試料損傷の問題と、電子顕微鏡内が真空でその中で水が飛んで乾燥してしまう問題である。これらの問題を解決する方法として、試料を液体ヘリウム温度に冷却できる極低温電子顕微鏡を開発した^{4) 5)}。試料が乾燥する問題は、急速凍結法により、非晶質の水に試料を包埋する方法が開発されて、この問題が解決できることとなった⁶⁾。それゆえ、AQP0の1.9 Å分解能での構造が解析できて、脂質分子や水分子も含んだ構造が解析できるようになった⁷⁾。

脳は特に多くの水を含んでおり、85%もの割合に達するとされている。脳における水チャネルの働きは謎に満ちている。脳においてもっとも多く発現されている水チャネルはAQP4で、異なる長さのAQP4が発現されている。その構造解析を行った結果、アレイ構造が形成される相互作用機構と共に膜を接着する構造も明らかになった⁸⁾。この水チャネルは、速い水透過を行うが、細胞接着という重要な機能を併せ持っており、その接着力は弱く互いに向き合うチャネルがずれて接着構造が形成されるので、水の透過によって、すなわち水圧によって接着がはずれることが考えられる。しかも、特別なアレイ構造の大きさ依存的に接着力が変化することも示唆している、複雑な生理的機能と関連している可能性がある。

細胞間の連絡は、それらをつなぐチャネルで形成されるギャップ結合によって実現されている。このギャップ結合チャネルの構造が電子線結晶学を用いて解析されて、チャネル内の膜貫通部分に相当する位置に、“プラグ (Plug)” のような密度が存在することが解明された⁹⁾。この様な解析に基づいてプラグゲーティングモデルと名づけた機構を提案した。

最近、結晶が出来ないような試料についても、分解能は低い立体構造が解析されるようになった。高い分解能の解析はさらに困難であるが、電子線トモグラフィ法と凍結切片法等の発達によって、非常に複雑な細胞や組織の立体構造が解析されるようになって来た。

文献

- 1) Preston, G.M., Carroll, Y.P., Guggino, W.B. and Agre, P., *Science* **256** (1992) 385-387.
- 2) Murata, K., Mitsuoka, K., Hirai, T., Walz, T., Agre, P., Heymann, J. B., Engel, A. And Fujiyoshi, Y., *Nature* **407** (2000) 599-605.
- 3) Takata T., Matsuzaki T., Tajika Y., *Prog. Histochem. Cytochem.* **39** (2004) 1-83.
- 4) Fujiyoshi Y., Mizusaki T., Morikawa K., Yamagishi H., Aoki Y., Kihara H., Harada Y., *Ultramicroscopy* **38** (1991) 241-251.
- 5) Fujiyoshi Y., *Adv. Biophys.* **35** (1998) 25-80.
- 6) Adrian M., Dubochet J., Lepault J., MacDowell A.W., *Nature* **308** (1984) 32-36.
- 7) Gonen T., Cheng Y., Sliz P., Hiroaki Y., Fujiyoshi Y., Harrison S.C., Walz T., *Nature* **438** (2005) 633-638.
- 8) Hiroaki Y., Tani K., Kamegawa A., Gyobu N., Nishikawa H., Suzuki H., Walz T., Sasaki S., Mitsuoka K., Kimura K., Mizogushi A., Fujiyoshi Y., *J. Mol. Biol.* **360** (2006), 628-639.
- 9) Oshima, A., Tani, K., Hiroaki, Y., Fujiyoshi, Y., Sosinsky, G.E., *PNAS* **104** (2007) 10034-10039.