

業績紹介：E2 はいかにしてユビキチン修飾を効率良く行っているか？

加藤晃一

(自然科学研究機構・A01 計画研究代表者)

論文題目："Crystal structure of UbcH5b~ubiquitin intermediate: Insight into the formation of the self-assembled E2~Ub conjugates"

著者：Eri Sakata, Tadashi Satoh, Shunsuke Yamamoto, Yoshiaki Yamaguchi, Maho Yagi-Utsumi, Eiji Kurimoto, Keiji Tanaka, Soichi Wakatsuki, and Koichi Kato

雑誌巻号：Structure. 18, 138-147 (2010)

ユビキチンは 76 残基からなる低分子量タンパク質であり、E1 (ユビキチン活性化酵素) により C 末端カルボキシル基が活性化された後、E2 (ユビキチン結合酵素) および E3 (ユビキチンリガーゼ) の媒介により標的タンパク質上のリシン残基側鎖にイソペプチド結合を介して連結される。さらに、E1-E2-E3 による連鎖的な反応が繰り返されることにより、基質上にユビキチンが多数連なったポリユビキチン鎖が連結される。ユビキチンには 7 つのリシン残基があり、それらの全てがポリユビキチン鎖の伸長に関わり得るが、特に 48 番目のリシンを介して形成されたポリユビキチン鎖は、標的タンパク質が 26S プロテアソームにより分解されるためのシグナルとなる。

これまでの研究により、E2 上の活性部位と E3 上の基質認識部位との間の距離は約 50 Å であることが示されている。この空隙においてリシン残基が E2 方向に向くように標的タンパク質が結合していると考えられている。しかしながら、標的タンパク質上に形成されたポリユビキチン鎖が伸長していくに従って、ユビキチン化サイトとなるリシン残基と E2 との距離は離れていくものと予想される。E3-E2 複合体がいかにして遠ざかるユビキチン化サイトに対処してポリユビキチン鎖の伸長を効果的に触媒しているのかはこれまで明らかではなかった。本研究は、E2 の 1 つである UbcH5b とユビキチンが結合した状態の立体構造と分子間相互作用を解き明かすことによって、この疑問に対して解答を与えることを試みた。

E2 は本来チオエステル結合を介してユビキチンと活性化中間体を形成する。この触媒残基にあたるシス

테인をセリンに置換した UbcH5b 変異体を用いて中間体を安定化し、X 線結晶構造解析によって 2.2 Å 分解能で立体構造を決定することに成功した。この構造は、ユビキチン転移反応における活性部位の詳細な情報を与えたが、さらに興味深いことに、E2 とユビキチンの連結体が自己会合して集合体を形成している様子を明らかにした。すなわち、本 E2 酵素は、活性部位におけるユビキチンとの連結とは別に、その反対側にあたる分子表面を用いて他の UbcH5b~ユビキチン連結体のユビキチンと非共有結合により相互作用し、全体として巨大ならせん状の超分子を形成していることが判明した。このように多数の E2 があたかも肩車をしているかのようなかたちで集合することにより、標的基質との距離の空隙が埋められ、標的上の様々な部位に効率的なユビキチン修飾が実現されているというモデル (図 1) を提唱した。さらに、分子生物学的実験により、このモデルを裏付ける結果を得ている。

このように本研究は、E2 による効率的なユビキチン修飾のメカニズムの一端を明らかにするものである。今後、E2 と E3 の相互作用のダイナミクス、さらにはユビキチン鎖自体の動的な構造を明らかにすることによって、ユビキチン修飾システムの作動メカニズムの理解が一層深まることが期待される。

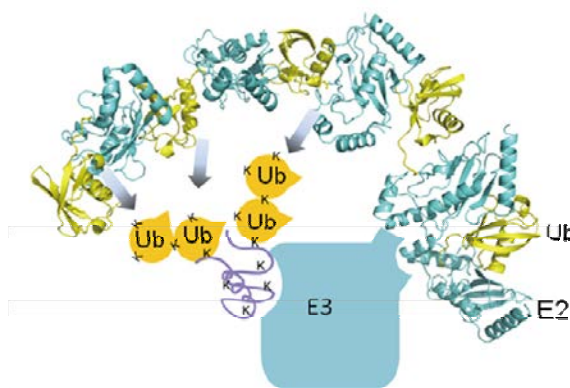


図1 ユビキチン転移反応における E2 の“肩車”モデル。ユビキチン (Ub) と結合した酵素 E2 はらせん状の自己集合体を形成して E3 と相互作用しており、E3 が一方で捕えている基質上の様々なリシン残基 (K) に対してユビキチンを効率良く転移することができる。

業績紹介：血液凝固因子欠乏症の原因遺伝子産物間の協働的相互作用

西尾美穂

(名古屋市立大学大学院薬学研究科)

神谷由紀子

(自然科学研究機構)

加藤晃一

(自然科学研究機構・A01 計画研究代表者)

論文題目："Structural basis for the cooperative interplay between the two causative gene products of combined factor V and factor VIII deficiency"

著者：Miho Nishi, Yukiko Kamiya, Tsunehiro Mizushima¹, Soichi Wakatsuki, Hiroaki Sasakawa, Kazuo Yamamoto, Susumu Uchiyama, Masanori Noda, Adam R. McKay, Kiichi Fukui, Hans-Peter Hauri, and Koichi Kato

雑誌巻号：Proc Natl Acad Sci U S A. **107**, 4034-9 (2010)

ERGIC-53 と MCFD2 は複合体を形成することによって血液凝固第 V・第 VIII 因子 (FV・FVIII) の細胞内輸送を司る分子装置として機能している。これらのタンパク質の変異による細胞内輸送障害は先天性の血液凝固第 V 第 VIII 因子欠乏症の病因となる。ERGIC-53 は糖鎖認識ドメイン(CRD)を有する I 型膜タンパク質であり、MCFD2 はカルモジュリン様の EF ハンド構造を有する Ca²⁺ 結合型タンパク質である。これまでに単独の ERGIC-53-CRD および MCFD2 の立体構造はそれぞれ報告されているが、これらのタンパク質が糖タンパク質である FV、FVIII を輸送する仕組みについてはほとんど明らかとなっていない。そこで本研究では ERGIC-53-CRD と MCFD2 の複合体の X 線結晶構造解析を行うとともに、NMR および超遠心を利用した相互作用解析の結果と合わせて、複合体の 3 次元構造を明らかにした。

興味深いことに、MCFD2 が ERGIC-53-CRD と結合する部位は、カルモジュリンをはじめとする EF ハンド構造を有するタンパク質において典型的なリガンド結合部位とは異なっていることが判明した。このことから MCFD2 は ERGIC-53-CRD と結合する一方で、EF ハンドタンパク質に典型的なリガンド結合部位を介して ERGIC-53-CRD 以外のリガンドとも相互作用している可能性が示唆された。

これまでに報告されている ERGIC-53-CRD 及び MCFD2 の単独の立体構造と今回明らかとした複合体の立体構造を比較したところ、ERGIC-53-CRD の立体構造は単独の状態と複合体を形成した状態との間で差異は認められなかった。一方、MCFD2 の立体構造は単独の場合と複合体を形成した場合とで有意に異なっていることが判明した(図)。これらのことから MCFD2 は ERGIC-53-CRD との相互作用に伴って、立体構造変化が誘起されることが明らかとなった。注目すべきことは、この構造変化が特に EF ハンドタンパク質に共通するリガンド結合部位に相当する部位において認められたことである。

以上の結果に基づいて、我々は ERGIC-53 と MCFD2 による血液凝固因子の輸送メカニズムに関して新たなモデルを提起している。すなわち MCFD2 は ERGIC-53 との複合体形成に伴う立体構造変化を通じて FV、FVIII に対する親和性を獲得する。したがって、ERGIC-53 と MCFD2 はそれぞれ糖鎖とポリペプチド鎖を認識することにより、両者が協働的に働いて血液凝固因子の輸送を行っていると考えられる。

今後は、このモデルを実証するとともに、MCFD2 の立体構造変化のメカニズムを明らかにしていきたい。

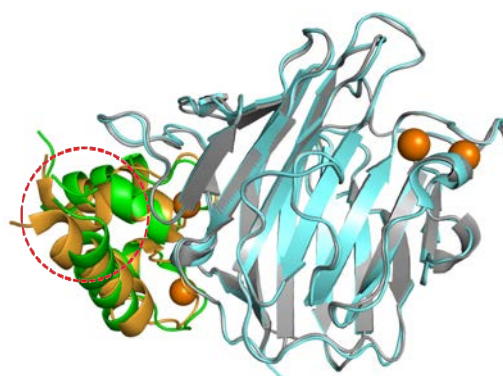


図: ERGIC-53-CRD(灰色)とMCFD2(緑)の複合体の3次元構造(PDB code:3A4U)と単独のERGIC-53-CRD (水色) (PDB code:1R1Z)と単独のMCFD2(黄色) (PDB code: 2VRG)の3次元構造の重ね合わせ。EFハンドタンパク質に共通するリガンド結合部位に対応する部位を赤の点線で囲んだ。

業績紹介：プロテインジスルフィドイソメラーゼの酸化還元に依存した
基質結合とドメイン間の相互作用の変化

神谷由紀子

(自然科学研究機構)

加藤晃一

(自然科学研究機構・A01 計画研究代表者)

論文題目："Redox-Dependent Domain Rearrangement of Protein Disulfide Isomerase Coupled with Exposure of Its Substrate-Binding Hydrophobic Surface."

著者：Olivier Serve, Yukiko Kamiya, Aya Maeno, Michiko Nakano, Chiho Murakami, Hiroaki Sasakawa, Yoshiki Yamaguchi, Takushi Harada, Eiji Kurimoto, Maho Yagi-Utsumi, Takeshi Iguchi, Kenji Inaba, Jun Kikuchi, Osamu Asami, Tsutomu Kajino, Toshihiko Oka, Masayoshi Nakasako, and Koichi Kato

雑誌巻号：J. Mol. Biol., 396, 361-374 (2010)

プロテインジスルフィドイソメラーゼ(PDI)は小胞体の主要な酵素であり、新生タンパク質のジスルフィド結合の導入と間違ったジスルフィド結合をかけ直す反応を触媒する機能を有している。PDI は *a,b,b',a'* というチオレドキシン様のドメインから構成されている多ドメインのタンパク質である。そのうち *a* および *a'* ドメインは Cys-Gly-His-Cys 配列からなる活性部位を備えており、この部位がジスルフィド結合の形成および異性化に関与している。また、*b'* ドメインが主な基質結合部位を担っていることが知られている。しかしながら、PDI がいかんして基質を認識し捕捉するのかといった機構についてはこれまででは十分に明らかにされていなかった。そこで本研究では PDI の酸化状態および還元状態における基質認識および構造情報を、核磁気共鳴 (NMR)、X 線小角散乱 (SAXS)を用いて明らかにすることを試みた。

NMR を用いてモデル基質との相互作用解析を行った結果、基質結合部位は PDI の *b'a'* の両ドメインにまたがった領域に位置していることが明らかとなった。また、疎水性プローブである ANS との結合実験より、*a'* ドメインの活性部位が酸化状態となると、疎水性領域がより分子表面に露出することが示唆された。また、

NMR の緩和実験および水素-重水素交換実験の結果、*a'* ドメインの活性部位が酸化されると、隣接する *b'* ドメインの揺らぎが増大することが示された。さらに、SAXS の結果から、還元状態と比較して酸化状態では、*b'* ドメインと *a'* ドメインの間の距離が 5 Å 増大することが明らかとなった。

以上の結果から、PDI の活性部位のジスルフィド結合の形成と開裂と連動して基質結合ドメイン間の距離を変化しており、酸化状態では *b'a'* の界面に位置している疎水性に富む基質結合部位の露出度がより増大していることが明らかとなった (図 1)。これにより、立体構造が不完全な基質を捕捉し、自身のジスルフィド結合を受け渡した後、基質結合部位が遮蔽された構造へと変化することで基質が遊離するという作動メカニズムが考えられる。

今後は、PDI の立体構造の揺らぎをより詳細に理解するとともに、*a'* ドメインの活性部位のジスルフィド結合の形成・開裂という局所のイベントが、いかんしてドメイン間の相互作用の変化へとつながっていくのか？その仕組みを明らかにしていきたいと考えている。

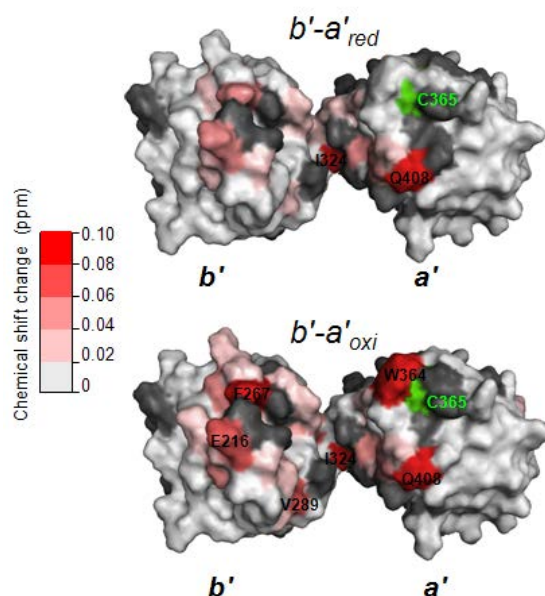


図 1 還元型 PDI-*b'a'* の立体構造モデル上に、基質結合に伴って化学シフト変化した残基をマッピングした(赤)。活性部位のジスルフィド結合の形成に伴い基質結合領域は増大する。

業績紹介：HIV の感染を阻害するペプチドの構造解析に成功

北原 亮

(立命館大学・A01 公募研究代表者)

論文題目："Solution structure of LC5, the CCR5-derived peptide for HIV-1 inhibition "

著者：Kazuhide Miyamoto, Kayo Togiya, Ryo Kitahara, Kazuyuki Akasaka and Yoshihiro Kuroda

雑誌巻号：J. Pept. Sci. 16,165-170 (2010)

AIDS 発症の多くは HIV タイプ 1 (HIV-1) の感染によるものである。HIV-1 は、細胞膜上の CD4 レセプターと GPCR スーパーファミリーでもある CCR5 などケモカインレセプターを介して感染することが知られている。分子論的には、HIV-1 表面の糖蛋白質が、細胞膜の CD4 に結合し、CCR5 などと相互作用することにより複数の構造変化を誘起し感染に至ると考えられている。最近、CCR5 の細胞内ループ領域である 19 残基ペプチド(LC5)に、HIV-1 感染に対し高い阻害効果があることが報告された[1]。我々は、この LC5 について NMR 法により SDS ミセル上での立体構造決定に成功した。

LRCRNEKKRHRVRLIFTI からなる 19 残基のペプチドを合成した。CD 測定から、水溶液中では立体構造を持たないが、ミセル中では α ヘリックス形成することを確認した。また ^1H - ^1H NOESY NMR 測定から立体構造の決定を行った(図 1)。LC5 は、その C 末端側(13-16 番)で α ヘリックスを形成している一方、N 末端側は安定な 2 次構造を有していないことが分かった。その分子表面を見ると、C 末端側は疎水クラスターが存在し、N 末側に正電荷が局在している。アクリルアミドによる Phe の蛍光クエンチング測定 (pH4.5, 7.4) から、Phe17 はミセルに埋没していることが分かった。F17A 変異体での CD 測定から、207 nm において負の円偏光の増加が観測されたことから(図 2)、変異により C 末端側では 3_{10} ヘリックス構造が誘起されたと考えられる。つまり Phe17 の膜への埋没が C 末端側の天然構造維持に関係していると考えて良い。

この LC5 が、膜上でヘリックス構造を形成し、HIV-1 表面の糖蛋白質とレセプターの相互作用を阻害すると考えられるが、その詳細はさらなる研究が必要である。

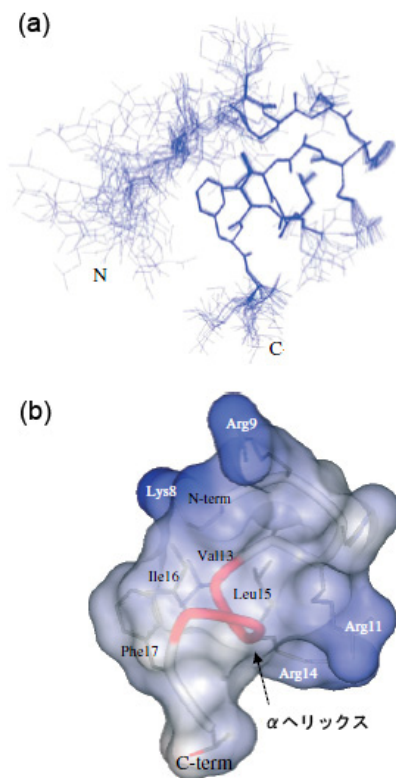


図 1. SDS ミセル中の LC5(pH4.5)の立体構造。(a)20 個の低エネルギー構造の重ね合わせ。(b)分子表面構造。ヘリックス部分は赤色。

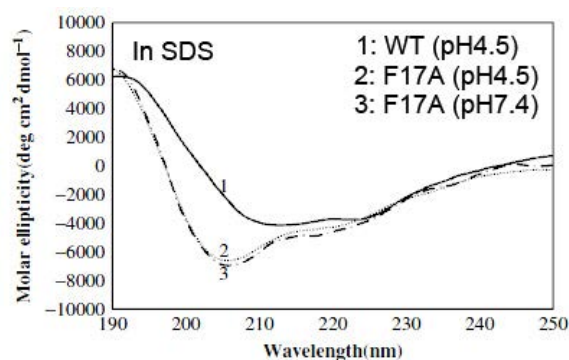


図 2. ミセル中の LC5 WT と F17A の CD スペクトル。

参考文献

[1] M. Imai, L. Baranyi, N. Okada, and H. Okada, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **353**, 851-856 (2007).

業績紹介：水—膜間を分配する膜貫通ヘリックスのデザイン

矢野義明

(京大院薬・A03 公募研究代表者)

論文題目："Design of a soluble transmembrane helix for measurements of water-membrane partitioning"

著者：Yoshiaki Yano, Norie Shimai, and Katsumi Matsuzaki

雑誌巻号：J. Phys. Chem. B **114**, 1925-1931 (2010)

ヘリックス構造を持つ膜タンパク質のフォールディングは、1) 個々の疎水性ドメインが膜貫通ヘリックスを形成し、2) 膜貫通ヘリックス間相互作用により三次元構造を取る、という二つの熱力学過程に分離して考えることが出来る。しかし、難溶性の膜タンパク質そのものを使ってこれらの過程を測定しようとする、実験上多くの困難が伴う。これらの困難を回避し、かつフォールディングの各過程の揺らぎや熱力学量を実測できる方法として、モデル膜貫通ヘリックスと脂質二分子膜を用いて、ヘリックスの膜挿入や膜中での会合などを測定するアプローチが有効だと言われている。特に、疎水性配列は水相で不可逆に凝集しやすいことから、モデル系を用いた場合でもヘリックスの水から膜への挿入過程を測定することは難しい。実際、複数の研究グループが水—膜分配する膜貫通ヘリックスのデザインを試みているが、pH 変化により膜挿入する例を除けば、成功例は皆無である。そこで本研究では、水に可溶であり、かつ膜が存在すると膜挿入して膜貫通ヘリックスを形成するモデルペプチド (KR)₅-AALALAA-AALWLAA-AALALAA-C(NBD)-NH₂ (STMH1) をデザインし、その水中・膜中での性質を詳しく調べた。このペプチドは膜貫通領域(AALALAA)₃、中央のゲスト残基 (W)、N 末端の電荷を持ったタグ (KR)₅ で構成されている。また、C 末端を蛍光色素 NBD で標識した。

CD スペクトルおよび Trp と NBD の蛍光スペクトル測定により、STMH1 は少なくとも 2 μM の濃度まで水中にモノマーとして溶解することがわかった。ペプチド溶液にパルミトイル—オレオイル—フォスファチジルコリン (POPC) からなる直径約 100 nm の 1 枚膜ベシクル (LUV) を添加したところ、ペプチドの膜への

分配を反映した NBD 蛍光の増大が見られた (図)。収束値が脂質／ペプチド比に依存したことから、ヘリックスが分配した LUV を希釈する事でヘリックスが水中に解離し NBD 蛍光が減少したことなどから、ヘリックスは水—膜間を可逆に分配していると判断した。CD スペクトルにより STMH1 は膜存在下でヘリックス構造を形成することを確認した。ヘリックスが膜分配した条件で、膜非透過性の NBD 消光剤であるジチオナイトを外部から添加したところ、NBD 蛍光は消光しなかったことから、ヘリックスは C 末端をリボソーム内部に向けた膜貫通トポロジーを取っており、膜表面に横たわった状態への揺らぎは少ない事が明らかになった。NBD 蛍光強度の脂質／ペプチド比依存性から、STMH1 の水中から POPC 膜への分配自由エネルギーは 25°C で $-34.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ と見積もられ、中央のゲスト残基を Trp から Gly に置換すると、約 1.6 kJ mol^{-1} 分配が減少した。

以上、今回用いたモデル膜貫通ヘリックスは、アミノ酸の水から膜疎水部への分配測定に有用である事が明らかになった。荷電タグ間の正電反発が膜挿入を弱める可能性や、塩が存在すると水相で凝集してしまうなど改善点は残されているが、本研究で確立したデザインは、理想的なヘリックスの水—膜分配測定実験系の発展に役立つと考えられる。

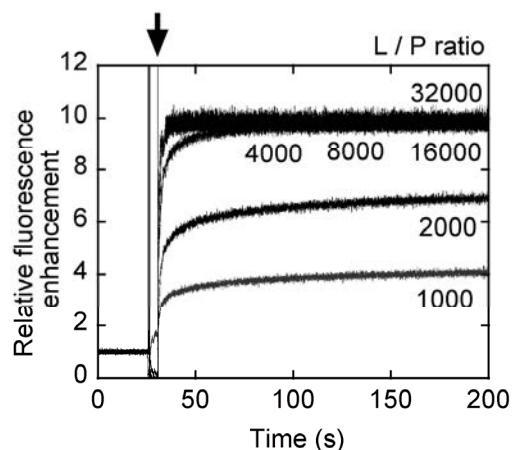


図 STMH1 の POPC LUV への分配。STMH 溶液 (50 nM, 0.1% TFE) に $t = 0$ (矢印) で様々な脂質／ペプチド (L/P) 比になるよう LUV を添加した際の NBD 蛍光強度の経時変化。

討論会報告

蛋白質の基質結合や構造変化における分子揺らぎの意義を討論する会

鎌形清人（東北大）

洲上壮太郎（横浜市大）

高橋聡（東北大・A01 公募研究代表者）

芳坂貴弘（北陸先端大・A02 計画研究代表者）

2010年3月4日と5日に、東北大学多元物質科学研究所において「蛋白質の基質結合や構造変化における分子揺らぎの意義を討論する会」が本新学術領域研究の共催で開催されました。討論会では8人の講演者による講演と議論を行いました。札幌や京都などの遠方も含めた各地から約40人の参加がありました。討論会のオーガナイザーは、上記の鎌形、洲上、高橋、芳坂の四人です。特に、鎌形と洲上がイニシアチブを取り、プログラムと討論会当日のアレンジを行いました。討論会のプログラムでは、マルトース結合蛋白質（MBP）を対象としている理論研究と実験研究を交互にアレンジして議論を集中させたほか、MBP以外の蛋白質についての講演も交えて視野を広げる工夫を行いました。以下に、討論会の内容や雰囲気を報告します。

討論会の始めに鎌形がオーバービューを行い、基質結合などの蛋白質の機能を理解するために、1）蛋白質の揺らぎの性質、2）揺らぎと機能の関係、3）蛋白質の立体構造変化における揺らぎの役割などの説明が大切であるという指摘がなされました。

最初の講演は、芳坂が「**非天然アミノ酸の二重導入によるタンパク質構造変化のFRET解析**」と題して行い、MBPのN末端に蛍光色素を、他の任意の位置にクエンチャーを導入することで、MBPが基質認識の際の構造変化を追跡する研究を報告しました。多数の導入体の蛍光寿命を解析することで、他の構造解析法で推定される構造変化と定性的に一致する結果が得られたことが印象的でした。今後、運動性に関する情報を抽出することが期待されます。

続いて、古田忠臣博士（理研）による「**リガンド結合タンパク質構造変化の分子動力学シミュレーション**」という講演で、MD計算によりMBPやリボース結合蛋白質など多くの蛋白質の基質認識過程を解析する研究が紹介されました。スーパーコンピュータによる

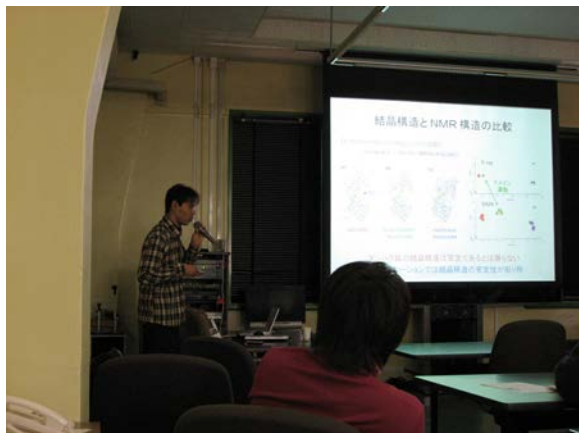


長時間のMD計算により、MBPではオープン型からクローズ型への転移が40ns程度でおこったこと、この構造変化に伴って蛋白質の幾つかの部位に特徴的な動きがあったこと、芳坂博士が色素を修飾したN末端部位が動きやすいこと、などの報告がありました。

次の講演は、「**蛋白質-分子基質結合ダイナミクスの観察**」というタイトルで大学院生の山森明弘さん（東北大・阪大）によりなされました。山森さんは、芳坂博士が作られたMBPの色素導入体について、一分子レベルで蛍光の強度揺らぎを観察し、400ms以上のゆっくりとした時間領域で起こる揺らぎ運動が存在することを報告しました。

続く講演では、同じく大学院生である近藤寛子さん（東大）により、「**分子動力学シミュレーションによるタンパク質構造変化の解析**」という報告がなされました。近藤さんは、MD計算の結果を基にMBPとリジン/アルギニン/オルニチン結合蛋白質（LAO）の自由エネルギー地形を計算し、基質結合に伴う構造変化のプロセスが2つの蛋白質で異なること、MBPでは結合部位の裏側にあたる部分における水素結合の変化が重要であることなどの報告を行いました。

初日の最後は、五十嵐圭日子博士（東大）による「**糖質加水分解酵素においてプロセッシブ反応が起こるメカニズムと分子移動の関係**」という講演で、セルロース分解酵素が、結晶状のセルロースの上を滑りながら分解する過程を、高速AFMを用いることでイメージングした結果を発表されました。セルロースの結晶は生物のみが作りうる固体です。この結晶を分解する反応も生物のみが持つ能力であり、蛋白質の揺らぎが大きく関与するという指摘がありました。



2日目は、鎌形による「**キャピラリー内トラップによる蛋白質一分子ダイナミクスの長時間観察**」という講演から始まりました。この講演では、蛋白質一分子の運動を人為的影響のない状態で長時間連続観察することができる新しい実験手法が紹介され、実際にこの手法を用いることで、MBPの揺らぎ運動や変性した蛋白質の大規模な揺らぎを一分子観察できることが報告されました。今後、蛋白質一分子の揺らぎに関する情報が急速に蓄積されていくことが期待されます。

次の講演は、淵上により「**分子動力学シミュレーションによるタンパク質平衡揺らぎの解析**」と題してなされました。この研究は近藤さんと同じく LAO を対象とした MD 計算を基礎としていますが、計算された時間が1マイクロ秒程度と長いこと、データを解析するために、時間と空間の両方の情報を取り込んだ独立成分分析を用いたことなど、異なったアプローチがなされました。また、速い時間スケールで起きる揺らぎが、どのように蛋白質全体の構造変化につながるのか、という問題提起がありました。

最後の講演は、楯真一博士（広大）による「**NMRによる蛋白質の構造揺らぎと機能制御相関の観測**」という講演で、ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）の活性に影響を与えるアミノ酸変異体について、NMR 分光法を用いることで、蛋白質全体の揺らぎ運動に変化が見られたこと、さらにこの変化によって活性が制御された可能性が報告されました。この変異体は、DHFRの活性部位から離れた位置に置換を入れており、蛋白質の静的な構造にほとんど影響がないのにもかかわらず、活性に影響が出る点が大変面白い報告でした。

以上のように、本討論会では比較的若い講演者による講演をお願いしましたが、これらの講演を引き金と

して熱心な議論が交わされました。さらに、セミナー後も、若手を中心に、蛋白質の揺らぎの本質を理解するためにはどのようなアプローチをするべきかについて熱い討論が繰り広げられました。また、初日の晩に行われた懇親会では、参加者全員が自己紹介とともにそれぞれの研究の興味を披露する時間を設けるなど、お互いの親交を深めるとても良い機会となりました。

最後に、蛋白質の基質結合や構造変化に関して、分子揺らぎに着目し、その役割を討論した研究会は、私たちが知る限り、今回が初めてであったと思われます。研究会を行うことで改めて、分子揺らぎの研究には解明すべき問題がたくさんあり、研究としてはやっとスタート地点に立った段階であると強く感じました。特に、蛋白質の揺らぎの性質、揺らぎと機能の関係、蛋白質の立体構造変化における揺らぎの役割に関して、実験・理論の両面で、さらに、多角的な手法で取り組むことが大切であると強く認識しました。この研究会を発端として、「蛋白質の基質結合や構造変化に関する分子揺らぎの役割」に関する研究がさらに発展することを願っています。

討論会の講演者の旅費の一部をサポートしてくださいました本新領域研究にお礼を申し上げます。

閑話休題（揺らぎに関するニュース）

鳩山由紀夫首相が物質の本質は揺らぎと発言

寺嶋正秀（京大・領域代表）

片岡幹雄（奈良先端大・領域事務担当）

鳩山由紀夫首相が、3月11日、首相官邸での記者団との質疑の中で、「物質の本質は揺らぎ」と発言しました。私たちは「生命機能の本質は揺らぎだ」ということを主張していますが、さすが政治家のトップは言うことがもっと大きく、「物質の本質は揺らぎだ」と言い切っています。理系出身の首相ならではの発言で、私たちとしては、揺らぎの大事さをご指摘いただいたと素直に喜びたいのですが、記者の思惑は、政権奪取前と政権獲得後での鳩山首相の“ぶれ”を追求したかったのかもしれません。以下は、記者の質問とそれに対する首相の答えです。

Q：総理は民主党代表だった97年ごろ、講演などで民主党の本質は揺らぎと言っていますが、これは国民の声を取り入れて主義主張が変化することがあるとい

う考えを示していたと思いますが、総理は今でも民主主義の本質は揺らぎだとお考えでしょうか。

A：あの、物質の本質が揺らぎなんですよ。そういう意味で、あらゆる……この地球や宇宙というものの本質は揺らぎだというふうに思っています。で、人の心も、あるいは人間そのものも、さらに言えば民主主義自体も揺らぎだと思います。一つのものにすべてが何か確信的に決まっているということではなくて、ある意味で、民主主義というのは多くのみなさま方の意見というものを聞かせていただきながら、その思いというものを大事にしていくという過程の中で揺らぎ、まったく人の意見を聞かなければ揺らがないかもしれませんが、いろんな意見を聞きながら、そしてその揺らぎの中で本質を見極めていくというのが、宇宙の真理ではないかなと、そのように思っていたわけで、そのことを申し上げた時期があるということでもあります。

享月

日

癸卯

辰月

2010年(平成22年)3月12日

金曜日

鳩山氏「揺らぎ民主主義の本質」

鳩山首相は11日、かつて民主党代表だった1997年ごろに講演で「民主主義の本質は揺らぎ」と語ったことについて、「いろんな意見を聞きながら、揺らぎの中で本質を見極めていくのが宇宙の真理ではないか」と解説した。首相官邸で記者団に問われて答えた。首相は日ごろから発言のぶれが指摘されており、自らの発言のぶれを正当化したとも受け止められる。

首相は「物質の本質が揺らぎ。地球も、宇宙というものの本質は揺らぎだ。人の心も人間も民主主義自体も」と説明し、「全く人の意見を聞かなければ揺ら

ないかもしれませんが」とも述べた。

◇
自民党の麻生太郎前首相は11日の派閥総会で「鳩山政権は話がぶれる。私の政権時はこの程度のぶれはえらい騒ぎになった。ものすごく大きなぶれだと思う」と述べ、米軍普天間飛行場や子ども手当などを巡る鳩山内閣の対応を批判。党内の谷垣執行部批判については「対外的に言うのはいがかが。会社でも上司の悪口は赤ちょうちんまで。まず本人に言うか仲間内で言うかだ」とし、与謝野馨元財務相や舛添要一前厚生労働相を牽制(けんせい)した。

麻生氏「私はブレたと騒がれた」

加藤班員らのユビキチン結合酵素の作動機構に関する研究成果が新聞に掲載される。

A01 班、計画研究代表者の加藤晃一博士と名古屋市立大学、理化学研究所、東京都医学研究機構、高エネルギー加速器研究機構の共同研究により、ユビキチン結合酵素の超分子会合体の3次元構造が解き明かされ、細胞内で不要となったタンパク質に対して効率的にユビキチン修飾が行われる仕組みの一端が明らかになりました。この研究成果が日経産業新聞(2010年1月19日)、科学新聞(2010年1月29日)に掲載されました。本研究は *Structure* に2010年1月12日付でオンライン公表されています。研究内容の詳細も、本号にて紹介されています。

日経産業新聞 2010年1月19日 (X) 11面

不要たんぱく質分解・除去
目印付け仕組み解明
【名古屋】自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター(愛)

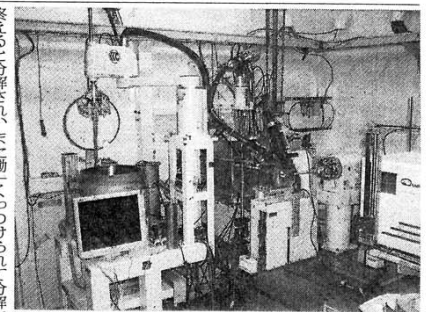
除去するために、目印が効率的に付けられる仕組みを解明したと発表し、大型放射光施設で細胞内の酵素とたんぱく質の動きを分析した。成果は米専門誌「ストラクチャー」に掲載された。細胞内の不要たんぱく質には、ユビキチンというたんぱく質が結合して分解のための目印となることが知られている。加藤教授は、E2という酵素が介在し、ユビキチンが複数でたんぱく質に効率的に結合していることを突き止めた。3次元で構造解析を進めた結果、ユビキチンとE2は交互に鎖状に結合し、集団でたんぱく質の様々な箇所目印を付けていた。細胞内で不要たんぱく質を除去できないとがんやパーキンソン病になる場合もあるが、加藤教授は治療法開発に役立つ可能性があるという。

科学新聞 2010年1月29日(金) 1面

細胞中の不要タンパク質 目印を付ける仕組み解明

—分子科研の研究グループ成功—

細胞中に生み出されたタンパク質は、一定の役割を終えたら分解され、また働くことができない(役に立たない)ものは、細胞にとって害をもたらす可能性があるので分解されなければならない。分解の目的としてユビキチンとよばれるタンパク質が多数



今回実験を行ったKEKの大型放射光施設ステーション(BL-5A)中の実験装置

研究領域・生命分子研究部門の加藤晃一教授らの研究グループは、ユビキチンを標的に結合する酵素E2の3次元構造に取り組んだ結果、たぐさんのE2がユビキチンを介して、あたかも次々と扇車をしているかのような形で集合していることを突き止めることに成功した。このような集合体を形作ることで、酵素は分解標的となるタンパク質上の様々な場所に手を届かせて効率的に目印を付けることができるという。研究成果は、名古屋市の学生が卒業研究でタンパク質の結晶化に成功したこと。高エネルギー加速器研究機構(KEK)放射光科学研究施設長の若槻壮市先生との共同研究を通じて同施設を使うことができた。結果、実際にユビキチン化反応を効率化に寄与していることを示す実験がうまくいったことをあげた。細胞中のタンパク質の分解がうまくいかないとがんやパーキンソン病などの重篤な疾患を引き起こされることが知られている。今回の発見は、こうした疾患の発症メカニズムの理解を促すことが期待される。加藤教授の話「目印を付けられたタンパク質が分解の場に運ばれる仕組み、分解の際に目印が外される仕組み、分解装置(プロテアソーム)が作用する仕組みなど、これらの解明は、ユビキチン鎖、酵素、分解装置を含めたシステム全体のダイナミクスを振る舞いを理解することが必要です。また、こうした仕組みが生物や細胞によって、どこまで共通で、どこに違いがあるかを理解することが、疾患の機構の理解や創薬研究においても重要です」

