

放射線科学

## すい臓ホルモン「グルカゴン」のかたち

佐々木 教祐

5月の終りに近いある日、ロンドンから速達が届いた。「6月3日に名古屋へ講演に行くので、2日の夕方会えないだろうか。」私の学問の師であり、古い友人でもあるロンドン大学ブランデル教授からであった。教授は私と生まれた年が同じということもあって家族同士のつきあいをしている。私がロンドンを訪ねてから、2年ぶりの再会なので、ホテルから家への車のなかでは近況や研究のことなど次からつぎに話がでて、夕方のラッシュの混雑も気にならないほどであった。

私とブランデル博士との付き合いは約20年前にさかのぼる。タンパク質の立体構造（かたち）を直接決定する「X線結晶構造解析」の研究にサセックス大学に在籍した時から始まる。サセックス大学はロンドンから汽車で南へ1時間ほど行ったブライトン郊外にある。X線結晶構造解析で最初のタンパク質ミオグロビンのかたちが決まった、1960年（この研究はノーベル賞が与えられた）から10年後のことである。サセックス大学での私の研究テーマは「グルカゴンの立体構造（かたち）の決定」であった。

グルカゴンは、すい臓の細胞中にグルカゴンの作用をもたない何倍も大きな安定した分子として保存されており、必要なときには分解して血液中に放出され、肝臓の細胞膜にあるレセプターに結合し、最終的にグリコーゲンを分解、糖を作り、血液中の糖を増やす作用を持っている。例えば人が運動などをしていてエネルギーが必要なときは、グルカゴンが活躍して糖の量を増やしてくれるのである。このようなグルカゴンの作用は、糖尿病の薬として知られているインスリン（血液中の糖の量を減らす作用を持つ）の逆の作用に当たる。

それではグルカゴンが血液中に放出され、グリコーゲンから糖ができるまでの過程はどうなっているのだろうか。報告によると、グルカゴン分子は肝細胞膜に結合し、アデニルシクラーゼという酵素を活性化するとされている。しかし研究者としては、アミノ酸29個が枝分かれをせず、紐のようにつながったグルカゴン分子が、どのような形をしており、その分子のどの部分が肝細胞膜（レセプター）に結合し、酵素を活性化するのか、活性化されると酵素の形

はどのように変わるのかなどについて、この変化の過程を追跡してみたいと考える。

まずはアミノ酸が一行につながったグルカゴンの分子の形は毛糸の鞠（証）のように丸いのか、伸びきった形をしているのだろうか。現在このような大きい分子の三次元構造（かたち）を決めることができるのは「X線結晶構造解析」が唯一の方法である。その方法を手短かに説明する。

まずタンパク質を水から氷の結晶をつくるように結晶化する。よい結晶をつくるには、重力のないスペースシャトルの中でつくることが最良の方法である。この結晶にX線（単波長のできるだけ強いX線がほしいので、現在はシンクロトロンX線を使うのが最も良い）を照射すると結晶中のタンパク質分子からある規則に従ってX線が反射してくる。この反射X線の強さをカウンターで測ってコンピュータで集める。つぎに、結晶を金や白金などの原子量の大きい原子（重原子）を含む化合物を溶かした液につけておくと、結晶の中にこれらの化合物がしみ込んでいき、タンパク質の結合しやすい部分に付着する。このタンパク質結晶を取り出してX線を照射し、反射してくるX線を集めてコンピュータで計算すると、金や白金の着いている場所が分かる。この重原子の位置を手がかりとして、タンパク質のかたち（電子密度分布図）を計算すると、最初はタンパク質の紐の道筋がソーセージの絡まったようなかたち（一つ一つの原子の位置ははっきりしない）が現れる。この上にアミノ酸の紐をあてはめて、最初のタンパク質のモデル（かたち）ができあがる。このモデルを出発にして、長い時間をかけてタンパク質の炭素、酸素、窒素などの正確な位置を決めていくプロセスを踏む。

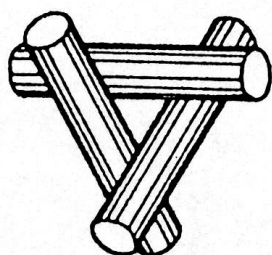
グルカゴンの結晶はリン酸バッファの溶液にグルカゴンを溶かし、温めて魔法瓶にいれ、一週間くらい放置しておく。運がよいと0.2～0.3ミリの結晶が10～20個できる。運が悪いときは結晶ができないか、小さい結晶が多数できて残念ながら研究に使えない。できた結晶を酢酸バッファ溶液に移し替えて重原子として白金化合物を入れた結晶2種類と銀を入れた結晶1種類を作った。ここでバッファ溶液を変える決断がこの研究を成功させたのである。すなわち、ハーバード大学のグループは、リン酸バッファでのグルカゴンの構造研究をしてきたが成功しなかった。たぶん、グルカゴン分子のかたちがこの溶液の中では変わり易いのが原因と推定される。

最初のモデルをコンピュータで計算すると、あたかも、棒が3本交互に重なった図1 aのような構造（かたち）が得られた。この構造はタンパク質の紐を棒の周りに、バネのように巻き付けたかたち（ $\alpha$ -ヘリックス構造）である。

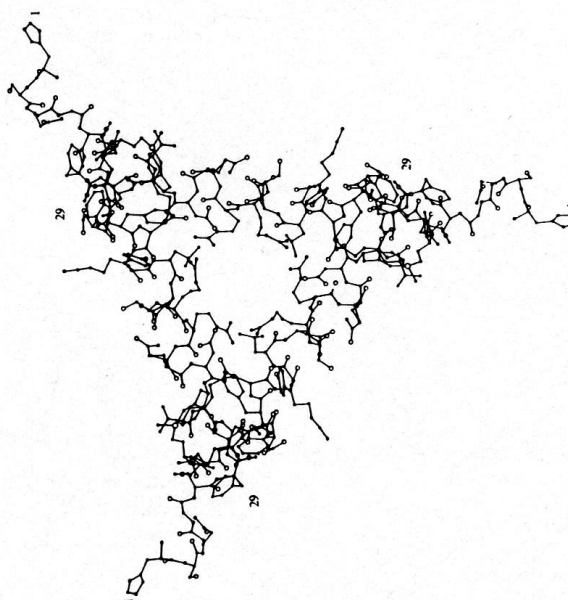
さらにコンピュータで構造をより正確に求め、原子でグルカゴンを表示したのが図1 bである。分子の形は立体的なので、平面図にすると理解しにくいのが残念である。図2ではグルカゴン分子のかたちの変化を図示してみた。aが紐状のグルカゴン分子、これがbのヘリックス構造にかわり血液中を肝臓に流れていき、dのように膜の上にあるグルカゴンの結合する部位（レセプター）に結合し、酵素を活性化する。cの分子が3つ重なった形はグルカゴンが濃い溶液の中にあるときの安定したかたちである。

最近の新薬の開発には、このX線結晶構造解析の手法が重要になりつつある。たとえばエイズに効く薬を作ろうとすればエイズウイルスのかたちが分かり、どの部分でその作用をするのか知って開発を進めれば、ずっと効率よくウイルスを壊す薬を作ることができるからである。いまではかなりの数のウイルスも結晶化され、そのうちインフルエンザウイルスなど10個以上の立体構造（かたち）が明らかにされており、構造の解明が進んでいるものも多い。このように「体の中の化学反応を分子を主役にして映画を作る」という夢に向かって科学はどんどん進んで行っている。

(名古屋大学医療技術短期大学部助教授)



a : 模式図 (3分子)  
(1本の棒が1分子を表す)



b : 分子構造図 (3分子)  
(原子間を線で結んで表示)

図1 グルカゴンの結晶構造

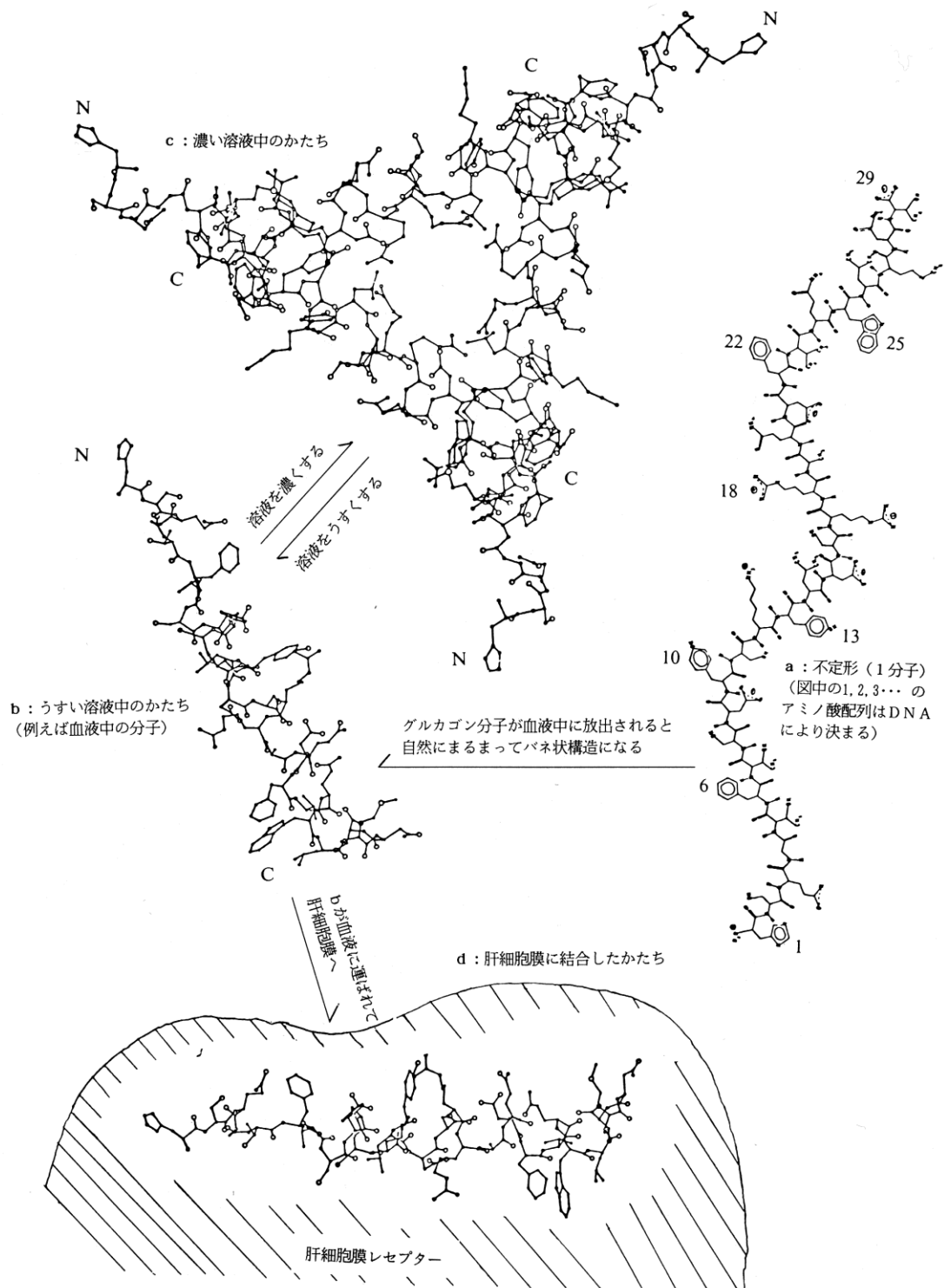


図2 グルカゴン分子のかたちの変化