

恩賜賞 受賞者 難波啓一



専攻学科学目 生物物理学・構造生物学

略歴	生年	月	専攻学科学目
	昭和	二七年	三月
	昭和	四九年	三月
	同	五五年	三月
	同	五五年	三月
	同	五六年	一月
	同	五九年	三月
	同	六〇年	八月
	同	六一年	四月
	同	六一年	一月
	平成	四年	一月
	同	一四年	四月
	同	二二年	四月

大阪大学基礎工学部生物工学科卒業
大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程修了
工学博士
米国ブランダイス大学博士研究員
米国ヴァンダビルト大学博士研究員
米国ヴァンダビルト大学講師
米国ブランダイス大学上級博士研究員
新技術事業団ERATO宝谷プロジェクトグループリーダー
松下電器産業(株) 国際研究所リサーチディレクター
大阪大学大学院生命機能研究科教授(現在に至る)
大阪大学大学院生命機能研究科長(平成二四年三月まで)

工学博士難波啓一氏の「生体超分子の立 体構造と機能の解明」に対する授賞審査 要旨

生命は、蛋白質や核酸が集まってできる“生体超分子ナノマシン”によって成り立っている。数万種類もの蛋白質や核酸が様々な複合体を形成し、それらが相互作用することにより、エネルギーや情報ネットワークを生み出す。生体超分子ナノマシンは、工学製品と異なり、熱ノイズレベルに近い極めて小さなエネルギーでも、しなやかに効率よく働く。このナノマシンが、どのようにして自発的に構築され相互作用し、情報やエネルギーを伝達、変換するのか、そのしくみを解明することは生命の成り立ちを理解するために非常に重要である。難波啓一氏は、X線回折法や電子顕微鏡の技術開発を通して、生体超分子の構造解析の到達分解能を世界に先駆けて原子レベルに近づけ、さらに、ウイルス、細菌べん毛モーター、筋肉のアクチン繊維などに着目して、これらが、工学技術をはるかにしのぐ精度、桁違いに小さなエネルギーで、しなやかに動作するしくみを解明した。

まず、一九八〇年代にX線繊維回折法の解析技術を独自に開発し、タバコモザイクウイルスの配向液晶試料から、その立体構造を原子レベルで解明した。非結晶試料を対象とした構造解析自体が前人未踏の成果であったが、さらにその原子モデルに基づいて、プロトンの結合・解離がコート蛋白質の集合・解離を制御し、コート蛋白質とウイルスゲノムRNAとの相互作用がウイルスの自発形成に繋がるしくみを明らかにした。当時としては革新的なコンピュータグラフィックスプログラムを独自で開発し、研究成果を美しい図で解りやすく説明している。

一九八〇年代後半より、らせん型プロペラを高速回転させる細菌べん毛の研究に取り組み、約三〇種類の蛋白質が、数分子から数万分子集合して形成する複雑な構造を決定した。そして、べん毛繊維を構成する蛋白質フラジエリンの構造内部にオングストロームレベルのスイッチ機構が存在することを見いだし、柔らかい立体構造を有する生体分子が超高精度の機械スイッチとして働きることを証明している。この立体構造をもとに、べん毛繊維の形成を促進するキャップ複合体の動作、らせん型プロペラの左巻・右巻きスイッチ、べん毛フックの自在継ぎ手、べん毛先端へのべん毛蛋白質輸送によるべん毛形成など、ナノスケールで実現される精巧なしくみをつぎつぎと解明した。これらの研究の中で、蛋白質輸送のエネルギー

ー源が細胞膜越しのプロトン流であることなど予想外の発見があり、病原性細菌が感染のために病原性因子を宿主細胞に注入するしくみの解明にも大きく貢献している。また、極低温電子顕微鏡像の解析により、べん毛繊維の原子モデルを構築することに成功し、結晶でない試料でも原子レベルの立体構造を解明できることを世界で初めて示した。この方法は、結晶化という困難で長時間を要する作業を必要とせず、僅か0.1ml以下の水溶液試料でも十分に適用可能で、電子顕微鏡像解析法が、将来の生命科学の基盤的計測技術として極めて有用である可能性を示し、世界中の分子生物学研究者に大きな刺激を与えた。

超分子立体構造解析における最大の問題は、データ収集と解析に何年もの歳月を要する点である。しかし、難波氏は、この期間を数日に縮めるという画期的な高速化に成功した。そして、アクチン繊維のように細くて柔らかく、原子レベルの構造解析は不可能であろうと思われた分子についても、蛋白質主鎖が形成する二次構造を一週間以内で可視化することに成功し、立体構造から生命機能の解明を目指す研究分野を新たな時代へと導いた。

難波氏は、多くの国際会議の基調講演に招待されるなど、国内外における研究の評価は極めて高く、今後も、本研究分野の国際的牽引役を担うことは間違いない。また、難波氏の成果は、学術専門誌

のみならず、欧米の一般雑誌や科学TV番組等でニューストピックとして大きく取り上げられると共に、国内でも多くのメディアで報道され、社会的にも注目されている。これまで、大阪科学賞、日本人初の Biophysical Society Founders Award を受賞すると共に、European Molecular Biology Organization (EMBO) 外国人会員、また、American Academy of Microbiology Fellow の称号を授与されている。以上、難波氏の卓越した業績は、日本学士院賞授賞に相応しい。

主要な論文目録

難波氏には一三〇編以上の原著論文と約三〇編の総説があるが主要な論文を次に掲げる。

1. Namba, K., Caspar, D.L.D. & Stubbs, G. (1985) Computer Graphics Representation of Levels of Organization in Tobacco Mosaic Virus Structure. *Science* **227**, 773-776.
2. Namba, K. & Stubbs, G. (1986) Structure of Tobacco Mosaic Virus at 3.6 Å Resolution: Implications for Assembly. *Science* **231**, 1401-1406.
3. Namba, K., Patanayek, R. & Stubbs, G. (1989) Visualization of Protein-Nucleic Acid Interactions in a Virus: Refined Structure of Inact Tobacco Mosaic Virus at 2.9 Å Resolution by X-ray Fiber Diffraction. *J. Mol. Biol.* **208**, 307-325.
4. Namba, K., Yamashita, I. & Vonderviszt, F. (1989) Structure of the Core and Central Channel of Bacterial Flagella. *Nature* **342**, 648-654.
5. Vonderviszt, F., Aizawa, S.-I. & Namba, K. (1991) Role of the Disordered Terminal Regions of Flagellin in Filament Formation and Stability. *J. Mol.*

- Biol.* **221**, 1461–1474.
6. Akiha, T., Yoshimura, H. & Namba, K. (1991) Monolayer Crystallization of Flagellar L-P Rings by Sequential Addition and Depletion of Lipid. *Science* **252**, 1544–1546.
 7. Minori, Y., Yamashita, I., Murata, K., Fujiyoshi, Y., Yonekura, K., Toyoshima, C. & Namba, K. (1995) The Structure of the R-type Straight Flagellar Filament of *Salmonella* at 9 Å Resolution by Electron Cryomicroscopy. *J. Mol. Biol.* **249**, 69–87.
 8. Yamashita, I., Hasegawa, K., Suzuki, H., Vonderviszt, F., Mimori-Kiyosue, Y. & Namba, K. (1998) Structure and Switching of Bacterial Flagellar Filament Studied by X-ray Fiber Diffraction. *Nature Struct. Biol.* **5**, 125–132.
 9. Yonekura, K., Maki, S., Morgan, D. G., DeRosier, D. J., Vonderviszt, F., Imada, K. & Namba, K. (2000) The Bacterial Flagellar Cap as the Rotary Promotor of Flagellin Self-Assembly. *Science* **290**, 2148–2152.
 10. Namba, K. (2001) Roles of Partly Unfolded Conformations in Macromolecular Self-Assembly. *Genes to Cells* **6**, 1–12.
 11. Samatey, F. A., Imada, K., Nagashima, S., Kumasaka, T., Yamamoto, M., Vonderviszt, F. & Namba, K. (2001) Structure of the Bacterial Flagellar Protofilament and Implication for a Switch for Supercoiling. *Nature* **410**, 331–337.
 12. Yonekura, K., Maki-Yonekura, S. & Namba, K. (2003) Complete Atomic Model of the Bacterial Flagellar Filament by Electron Cryomicroscopy. *Nature* **424**, 643–650.
 13. Samatey, F. A., Matsunami, H., Imada, K., Nagashima, S., Shaikh, T. R., Thomas, D. R., Chen, J. Z., DeRosier, D. J. & Namba, K. (2004) Structure of the Bacterial Flagellar Hook and Implication for the Molecular Universal Joint Mechanism. *Nature* **431**, 1062–1068.
 14. Minamino, T. & Namba, K. (2008) Distinct Roles of the ATPase and Proton Motive Force in Bacterial Flagellar Protein Export. *Nature* **451**, 485–488.
 15. Fujii, T., Kato, T. & Namba, K. (2009) Specific Arrangement of α -helical Coiled Coils in the Core Domain of the Bacterial Flagellar Hook for the Universal Joint Function. *Structure* **17**, 1485–1493.
 16. Maki-Yonekura, S., Yonekura, K. & Namba, K. (2010) Conformational Change of Flagellin for Polymorphic Supercoiling of the Flagellar Filament. *Nature Struct. Mol. Biol.* **17**, 417–422.
 17. Nakamura, S., Kami-ike, N., Yokota, J. P., Minamino, T. & Namba, K. (2010) Evidence for Symmetry in the Elementary Process of Bidirectional Torque Generation by the Bacterial Flagellar Motor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 17616–17620.
 18. Fujii, T., Iwane, A. H., Yanagida, T. & Namba, K. (2010) Direct Visualization of Secondary Structures of F-actin by Electron Cryomicroscopy. *Nature* **467**, 724–728.
 19. Ibutki, T., Imada, K., Minamino, T., Kato, T., Miyata, T. & Namba, K. (2011) Common Architecture of the Flagellar Type III Protein Export Apparatus and F- and V-type ATPases. *Nature Struct. Mol. Biol.* **18**, 277–282.
 20. Minamino, T., Morimoto, Y. V., Hara, N. & Namba, K. (2011) An Energy Transduction Mechanism Used in Bacterial Flagellar Type III Protein Export. *Nature Commun.* **2**, 475 (9pp).
 21. Fujii, T., Cheung, M., Blanco, A., Kato, T., Blocker, A. & Namba, K. (2012) Structure of a Type III Secretion Needle at 7-Å Resolution Provides Insights into Its Assembly and Signaling Mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109**, 4461–4466.