

恩賜
日本学士院賞
受賞者

豊島

近



専攻学科学目
生物物理学
昭和二十九年 七月
昭和五三年 三月
昭和五八年 三月
同 五八年 三月
同 五九年 一月
同 六一年 七月
同 六三年 四月
平成 元年 七月
同 二年 一月
同 二年 六月
同 六年 五月
同 二〇年 四月
同 二一年 八月
同 二二年 七月
同 三〇年 四月

東京大学理学部物理学科卒業
東京大学大学院理学系研究科博士課程修了
理学博士
東京大学理学部助手
米国スタンフォード大学細胞生物学教室博士研究員
英国MRC分子生物学研究所研究員
理化学研究所国際フロンティア研究システム研究員
東京工業大学理学部助教
東京工業大学生命工学部助教
東京大学分子細胞生物学研究所教授
米国カリフォルニア大学バークレー校 Hitchcock Professor
台湾・国立台湾大学 Distinguished Research Chair Professor
東京大学分子細胞生物学研究所附属高難度蛋白質立体構造解析センター長
(平成三〇年二月まで)
東京大学定量生命科学研究所教授(現在に至る)

理学博士豊島 近氏の「原子構造に基づ
くイオンポンプ作動機構の解明」に対す
る授賞審査要旨

ナトリウム、カリウム、カルシウムといったイオンの濃度は細胞の内と外で大きく異なる(Na^+ ; 10mM vs 110mM; K^+ ; 120mM vs 2.5mM; Ca^{2+} ; 0.1 μM vs 1.8mM)。生体は、それらの濃度の違いを、エネルギー源、もしくは信号として利用する。例えば神経が興奮すると、一過的にナトリウムが細胞内へ流入、活動電位として情報を伝達する。また、リンパ球などの細胞内には様々なカルシウム応答分子が存在し、細胞が活性化されると細胞内にカルシウムが流入、これら分子に結合することにより、遺伝子発現や細胞の運動として体現される。

細胞内のイオン濃度を制御するタンパク質にはチャネルとポンプが存在する。チャネルは高濃度領域から低濃度領域へイオンを流入させるタンパク質であり、エネルギーを必要としない。一方、ポンプは特定のイオンを濃度の薄い方から濃い方へ輸送し、イオンの濃

度勾配を樹立させるタンパク質であり、ATPをエネルギーとして要求する。ナトリウムポンプに関しては細胞内外での一〇倍の濃度差に打ち勝ち、ナトリウムをカリウムと区別し、ナトリウムのみを細胞外に汲み出す。また、カルシウムポンプは細胞の内外での一八、〇〇〇倍の濃度差に打ち勝ち、一〇、〇〇〇倍以上の濃度で存在するマグネシウムやカリウムイオンからカルシウムのみを選択的に細胞外へ輸送する。ナトリウムやカリウムを輸送するポンプとして Na^+ , K^+ -ATPase & Ca^{2+} -ATPaseが同定されていたが、これらイオンポンプが、いかにナトリウムやカルシウムを選択的に効率よく細胞外へ輸送するかは長い間謎であった。

豊島 近氏は、二〇〇〇年、ウサギ骨格筋から Ca^{2+} -ATPaseを精製、その結晶化に成功し、大型放射光施設(Spring-8)でのX線回折からその構造を2.6Åの解像度で決定した。そしてこのタンパク質の膜貫通領域を形成する α -ヘリックスには数個のグルタミン酸やアスパラギン酸残基が存在し、これら酸性アミノ酸残基が二個のカルシウムを結合できるよう配位していること、その部位にはカルシウム以外のイオンを結合できないことを示した。この Ca^{2+} -ATPaseのカルシウム結合型、ATP結合型、ADP結合型、リン酸化型など一一種にのぼる中間段階の結晶を作成、それぞれの構造をX線回折

により決定した。その結果、膜貫通領域に存在するカルシウム結合部位を挟んで細胞質領域側、細胞外側にそれぞれイオンの流入を制御するゲートが存在することを見出した。そして、この分子の細胞内領域はATPの結合、分解、解離により大きく手押し車のように動き、その動きに応じて、カルシウム結合部位へと通ずる内側と外側のゲートが順次、開閉されることを示した。これによりカルシウムが大きな濃度勾配に打ち勝って細胞外へ排出される分子機構が原子レベルで明らかとなった。また、二〇一七年に発表された論文では、カルシウムポンプと会合しているリン脂質をX線回折像から解像することに成功し、膜タンパク質が働く場としか考えられてこなかった脂質二重膜が、 Ca^{2+} -ATPaseの構造変化、イオン輸送に能動的に係わっていることを見出した。

豊島氏はまた、ナトリウムポンプ (Na^{+} 、 K^{+} -ATPase) の作動機構の解明にも取り組んでいる。サメの直腸腺や豚腎臓より Na^{+} 、 K^{+} -ATPaseを精製、その結晶化に成功し、その構造をSPRING-8でX線回折により決定した。そして、 Na^{+} 、 K^{+} -ATPaseは Ca^{2+} -ATPaseと類似した構造を持っているが、そのイオン結合部位の構造は大きく異なり、二個のカルシウムではなく、三個のナトリウムを結合できるような構造に変化していること、その部位には Na^{+} (0.95Å)より大

きい K^{+} (1.3Å)は結合できないことを示した。そして、三個のナトリウムが結合することによって、このタンパク質の構造が変化し、細胞外側のゲートが開放されることを見出した。この結果は、なぜ「ナトリウムポンプがナトリウムのみを厳密に選別し、しかも高速に輸送できる」かを明快に証明している。

以上、 Ca^{2+} -ATPaseや Na^{+} 、 K^{+} -ATPaseなどのイオンポンプは細胞の内外でのイオン濃度勾配を維持する上で必須の分子であり、その異常は皮膚炎、心不全、癌、高血圧、頭痛など様々な疾患に関連している。豊島氏はこれらイオンポンプ・タンパク質を精製、種々の反応中間体の結晶を作成、それぞれの構造を原子レベルで明らかにした。その一連の研究は、イオンポンプ・タンパク質の驚くべき精緻で巧妙な仕組みを明らかにするものであり、日本の構造生物学の大きな成果の一つとして世界に誇るべき成果である。豊島氏は、頻りに国際会議での基調講演を依頼されており、今後も、本研究分野の国際的牽引役を担うと考えられる。これらの業績に対し、豊島氏にはスウェーデン王立科学アカデミーからGregori Aminoff Prize、国内では紫綬褒章、朝日賞、山崎貞一賞、上原賞、武田医学賞などが授与されている。また、二〇〇五年に米国科学アカデミーの外国人会員に選定されている。

主要な論文の目録

豊島氏には九〇編以上の原著論文と三〇数編の総説があるが主要な論文を次に掲げる。

1. C. Toyoshima and N. Urwin (1988) Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsynaptic membranes. *Nature* **336**, 247–250.
2. C. Toyoshima, H. Sasabe and D. L. Stokes (1993) Three-dimensional cryo-electron microscopy of the calcium ion pump in the sarcoplasmic reticulum membrane. *Nature* **362**, 469–471.
3. P. Zhang, C. Toyoshima, K. Yonekura, N. M. Green and D. L. Stokes (1998) Structure of the calcium pump from sarcoplasmic reticulum at 8-Å resolution. *Nature* **392**, 835–839.
4. C. Toyoshima, M. Nakasako, H. Nomura and H. Ogawa (2000) Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. *Nature* **405**, 647–655.
5. C. Toyoshima and H. Nomura (2002) Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium. *Nature* **418**, 605–611.
6. C. Toyoshima and G. Inesi (2004) Structural basis of ion pumping by Ca^{2+} -ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Ann. Rev. Biochem.* **73**, 269–292.
7. C. Toyoshima and T. Mizutani (2004) Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue. *Nature* **430**, 529–535.
8. C. Toyoshima, H. Nomura and T. Tsuda (2004) Lumenal gating mechanism revealed in calcium pump crystal structures with phosphate analogues. *Nature* **432**, 361–368.
9. Y. Sugita, N. Miyashita, M. Ikeguchi, A. Kidera and C. Toyoshima (2005) Protonation of the acidic residues in the transmembrane cation-binding sites of the Ca^{2+} pump. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 6150–6151.
10. K. Obara, N. Miyashita, C. Xu, I. Toyoshima, Y. Sugita, G. Inesi and C. Toyoshima (2005) Structural role of countertransport revealed in Ca^{2+} pump crystal structure in the absence of Ca^{2+} . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 14489–14496.
11. C. Toyoshima, Y. Noimatsu, S. Iwasawa, T. Tsuda and H. Ogawa (2007) How processing of aspartylphosphate is coupled to lumenal gating of the ion pathway in the calcium pump. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 19831–19836.
12. T. Shinoda, H. Ogawa, F. Cornelius and C. Toyoshima (2009) Crystal structure of the sodium-potassium pump at 2.4 Å resolution. *Nature* **459**, 446–450.
13. H. Ogawa, T. Shinoda, F. Cornelius and C. Toyoshima (2009) Crystal structure of the sodium-potassium pump (Na^{+} , K^{+} -ATPase) with bound potassium and ouabain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 13742–13747.
14. Y. Sugita, M. Ikeguchi and C. Toyoshima (2010) Relationship between Ca^{2+} -affinity and shielding of bulk water in the Ca^{2+} -pump from molecular dynamics simulations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 21465–21469.
15. C. Toyoshima, S. Yonekura, J. Tsueda and S. Iwasawa (2011) Trinitrophenyl derivatives bind differently from parent adenine nucleotides to Ca^{2+} -ATPase in the absence of Ca^{2+} . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 1833–1838.
16. C. Toyoshima, S. Iwasawa, H. Ogawa, A. Hirata, J. Tsueda and G. Inesi (2013) Crystal structures of the calcium pump and sarcoplipin in the Mg^{2+} -bound E1 state. *Nature* **495**, 260–264.
17. R. Kanai, H. Ogawa, B. Vilsen, F. Cornelius and C. Toyoshima (2013) Crystal structure of a Na^{+} -bound Na^{+} , K^{+} -ATPase preceding the E1P state. *Nature* **502**, 201–206.
18. K. Yonekura, K. Kato, M. Ogasawara, M. Tomita and C. Toyoshima (2015) Electron crystallography of ultrathin 3D protein crystals: Atomic model with charges. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, 3368–3373.
19. H. Ogawa, F. Cornelius, A. Hirata and C. Toyoshima (2015) Sequential substitution of K^{+} bound to Na^{+} , K^{+} -ATPase visualised by X-ray crystallography. *Nat.*

- Commun.* **6**, 8004.
20. Y. Norimatsu, K. Hasegawa, N. Shimizu and C. Toyoshima (2017) Protein-phospholipid interplay revealed with crystals of a calcium pump. *Nature* **545**, 193–198.