

日本学士院賞 受賞者 藤吉好則



専攻学科目 生物物理学

生年 昭和二十三年六月

略歴 昭和四六年 三月

同 五七年 五月

同 五七年 五月

同 六〇年 一月

同 六二年 二月

同 六三年 四月

平成 六年 一月

同 八年 七月

名古屋大学理学部化学科卒業

京都大学大学院理学研究科博士課程修了

理学博士

京都大学化学研究所助手

(株) 蛋白質工学研究所主任研究員

(株) 蛋白質工学研究所主席研究員

松下電器産業(株) 国際研究所リサーチディレクター

京都大学大学院理学研究科教授(現在に至る)

理学博士藤吉好則氏の「極低温電子顕微

鏡の開発による膜タンパク質の構造決

定」に対する授賞審査要旨

タンパク質の立体構造解析は、生物学の広い分野において重要性が認識され、多くのタンパク質の解析が行われるようになってきた。しかし、生体膜の構成成分である膜タンパク質はその重要性にも関わらず、脂質膜の中に存在する状態で機能しているため、構造解析が困難な研究対象である。藤吉好則氏は、長年の努力により極低温電子顕微鏡を開発し、重要な生理機能を担う膜タンパク質の構造解析に成功すると共に、それらの機能研究を進め、この分野に大きく貢献してきた。

藤吉氏はまず、電子顕微鏡が、電子線照射による試料の損傷を避けることができれば、分子の中の原子の配置を直接捉えるだけの分解能をもちうることを実証した。次いでタンパク質のような大きな分子の構造を明らかにすることを目指し、観察する試料を液体ヘリウム温度まで冷却保持できる電子顕微鏡を設計、製作し、電子線に

よる損傷が室温の場合の二〇分の一以下に抑えられることを確認した。藤吉氏はこの極低温電子顕微鏡を用い、それに改良を加えつつ、電子線結晶学の方法により、主として生体細胞膜中のタンパク質分子の構造を原子レベルで次々と決定し、それらタンパク質分子の生理的機能のメカニズムを明らかにした。

代表的な例として、生体の各組織細胞で重要な役割を果たしている水チャネルタンパク質、アクアポリン-1の研究がある。このチャネルは水分子を一秒間に二〇億個の速さで透過させるが、水素イオンをふくめ各種イオンを全く透さない。藤吉氏はアクアポリン-1分子の構造を完全に決定し、チャネルの内壁の特定の構造が水分子と相互作用し、チャネル中を水分子が列を成し通過するモデルを提出した。さらに、白内障との関連で注目される水チャネル、アクアポリン-0の構造をX線解析で解析し、水分子を観察することによってプロトン透過阻害機構を実際に証明した。なお、この高分解能構造解析では、脂質分子すべての構造も決定されている。さらに、脳のグリア細胞で発現している水チャネル、アクアポリン-4について二次元結晶を作製することに成功し、その構造を解析した。アクアポリン-4は、脳の細胞膜内で格子状の集合体を作り、隣接する細胞膜内の同様の集合体と相互作用し、チャネル機能に加

えて細胞間接着を制御する機能を持つことも示した。

また、藤吉氏は、細胞間チャネルであるギャップ結合を構成するタンパク質の一つコネキシン26の構造を解析して、プラグゲートイオンモデルを提案した。ギャップ結合は、電気シナプスなどで膜電位依存的に速いゲートイオン機能を有している。しかし、1 μ m程度程の大きなペプチドをも透過させることが知られている。プラグゲートイオンモデルは、このチャネルが、このように大きな分子を透過させることができると同時に、イオンをも透過させない閉じた構造をすばやくとることができるという不思議な機能を説明するもので、これまでの教科書の記述を書き換える成果である。さらに、藤吉氏等はニコチン性アセチルコリン受容体の構造を解析し、その成果は、イオンチャネル開閉の分子機構、ならびに、この分子ファミリーの受容体に結合するアルコールや麻酔薬の作用機序の解明にもつながるものである。以上のように、藤吉氏の極低温電子顕微鏡による研究は、常に、単なる構造解析に止まらず、膜中のタンパク質分子の生理的機能の解明を目指して進められている。

最近では、結晶を作製することなく立体構造を解析する単粒子解析法が注目されているが、藤吉氏は、この単粒子解析法と極低温電子

顕微鏡を活用して、電圧感受性 Ca^{2+} チャネル、 IP_3 受容体、温度や辛味などの化学物質の受容体であるTRPチャネルなどの構造も解析している。これらは高分解能での解析ながら、重要なイオンチャネル、受容体の全体構造を解析した結果として注目されており、電子線結晶学や単粒子解析法を用いた膜タンパク質の構造研究分野で世界をリードする成果をあげ、構造生理学という新しい分野の創設に貢献している。

藤吉氏の極低温電子顕微鏡は世界各国の研究者の注目を集め、ここ数十年、藤吉研究室で彼らとの共同研究が行われてきた。これまでに電子線結晶学で立体構造が解析されている七つの膜タンパク質の高分解能の構造解析は、すべて同氏の極低温電子顕微鏡を用いて行われた。最近、同氏の設計に基づく極低温電子顕微鏡が、米国、ドイツ、スウェーデンなど、世界の複数の研究室に設置されはじめ、近くそれらの場所でも膜タンパク質などの構造決定が行われることになろう。今後も、同氏とその研究室がこの研究分野において国際的中心であり続けることは間違いなく、これまで、日本電子顕微鏡学会瀬藤賞、科学技術政策担当大臣賞、山崎貞一賞、慶應医学賞、島津賞、紫綬褒章などを受賞している。以上、藤吉氏の卓越した業績は、学士院賞受賞に相応しい。

主要な論文の目録

藤吉氏による100編以上の原著論文と総説があるが主要な論文を次に掲げる。

1. N. Uyeda, T. Kobayashi, K. Ishizuka and Y. Fujiyoshi (1980). Crystal Structure of Ag-TCNQ. **Nature**, 285, 95-97.
2. N. Uyeda, T. Takenaka, K. Aoyama, M. Matsumoto and Y. Fujiyoshi (1987). Holes in a Stearic Acid Monolayer Observed by Dark-Field Electron Microscopy. **Nature**, 327, 319-321.
3. Fujiyoshi, N. P. Kume, K. Sakata and S. B. Sato (1994). Fine Structure of Influenza A Virus Observed by Electron cryo-Microscopy. **EMBO Journal**, 13, 318-326.
4. W. Kuhlbrandt, Da Neng Wang and Y. Fujiyoshi (1994). Atomic Model of Plant Light-Harvesting Complex by electron crystallography. **Nature**, 367, 614-621.
5. T. Walz, T. Hirai, K. Murata, B. L. Smith, J. B. Heymann, K. Mitsuoka, Y. Fujiyoshi, P. Agre and A. Engel (1997). Three-Dimensional Structure of Aquaporin. **Nature**, 387, 624-627.
6. Y. Kimura, D. G. Vassilyev, A. Miyazawa, A. Kidera, M. Matsushina, K. Mitsuoka, K. Murata, T. Hirai and Y. Fujiyoshi (1997). Surface of Bacteriorhodopsin Revealed by High-Resolution Electron Crystallography. **Nature**, 389, 206-211.
7. K. Murata, K. Mitsuoka, T. Hirai, T. Walz, P. Agre, J. B. Heymann, A. Engel and Y. Fujiyoshi (2000). Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. **Nature**, 407, 599-605.
8. C. Sato, Y. Ueno, K. Asai, K. Takahashi, M. Sato, A. Engel and Y. Fujiyoshi (2001). The voltage-sensitive sodium channel is a bell-shaped molecule with several cavities. **Nature**, 409, 1047-1051.
9. N. Unwin, A. Miyazawa, J. Li and Y. Fujiyoshi (2002). Activation of the Nicotinic acetylcholine receptor involves a switch in conformation of the subunits. **J. Mol. Biol.**, 319, 1165-1176.
10. A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi and N. Unwin (2003). Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. **Nature**, 423, 949-955.
11. T. Gonen, Y. Cheng, P. Sliz, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi, S. C. Harrison and T. Walz (2005). Lipid-protein interactions in double-layered two-dimensional AQP0 crystals. **Nature**, 438, 633-638.
12. Y. Hiroaki, K. Tani, A. Kamegawa, N. Gyobu, K. Nishikawa, H. Suzuki, T. Walz, S. Sasaki, K. Mitsuoka, K. Kimura, A. Mizoguchi and Y. Fujiyoshi (2006). Implications of the Aquaporin-4 Structure on Array Formation and Cell Adhesion. **J. Mol. Biol.**, 355, 628-639.
13. A. Oshima, K. Tani, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi and G. E. Sosinsky (2007). Three-dimensional structure of a human connexin26 gap junction channel reveals a plug in the vestibule. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, 104, 10034-10039.