

レポート

ICCT-96 サテライトミーティング
 "Energetic Basis of Structural Biology:
 Molecular Insight from Thermodynamics Applied to
 Macromolecules in Water" 報告

理化学研究所 ライフサイエンス筑波研究センター 上平初穂, 鳥越秀峰

第14回化学熱力学国際会議 (ICCT-96) が大阪で開催されるのを機に、そのサテライトミーティングのひとつとして標記の国際ワークショップが、1996年8月31日~9月2日に京都のけいはんなプラザで開催された。この会議は、建設途上にある関西文化学術研究都市の研究交流支援活動の一環として設けられた「けいはんな分子生物物理学国際会議 (Keihanna International Conference on Molecular Biophysics)」第1回目としても重要なものであった。会議のオーガナイザー、Hinz, Hans -J. (Westfälische Wilhelms- Universität, Germany)、城所俊一 (相模中研)、Privalov, Peter L. (Johns Hopkins University, U.S.A.)、高橋克忠 (大阪府立大) の4氏にまず感謝したい。

この会議は、生体高分子と水との相互作用を中心に、構造安定性や構造機能相関などについて少人数で突っ込んだ議論を行う目的で企画されたものであり、次の3つが主題であった。Ⅰ. タンパク質の構造安定性とフォールディング過程、Ⅱ. 生体高分子の構造機能相関、Ⅲ. 水分子の役割。3日間でそれぞれ約25件の口頭発表とポスター発表があり、60人を越す参加者による熱心な議論が行われた。

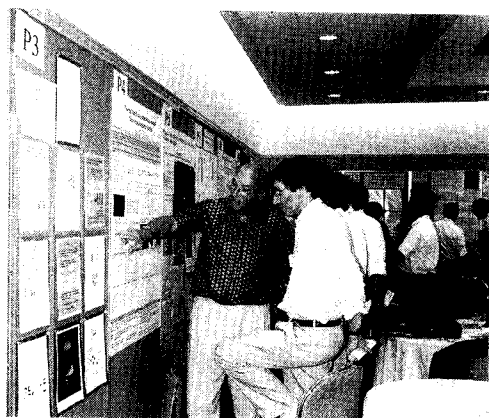


Fig.1 ポスターセッション風景

このサテライトミーティングの特徴のひとつは、参加者すべてが、会場であるけいはんなプラザホテルに2泊3日の泊り込みで参加するという合宿形式で行われた点である。また、水そのものや低分子化合物の水溶液の研究に力を入れている研究者とタンパク質 (や核酸) そのものに興味を持っている研究者との両者が集まって議論できた点が挙げられる。時間の制限無くいろいろな話題について議論できた点や学問的のみならず参加者間の幅広い人間的交流が行えた点などで、このやり方は良かったのではないだろうかと思う。筆者ら自身がこの会議に参加して幅広い分野の知り合いができたのは、貴重な経験であった。

会場としては、参加者全員が議論するには十分すぎる程のゆったりとした大きさで、明るい雰囲気のホテルの会議室が用意された。白いクロスカバーのかけられた丸テーブルが十数個並べられ、各テーブルに4、5人ずつが自由にすわり、その前で演者がOHPを使って口頭発表を行った。

オーガナイザーのひとりである高橋克忠先生より「このサテライトミーティングの後に、参加者の皆さんの体重が数十ポンド減っているようになる位、熱心に議論してください。」という内容のユニークな開会の挨拶があり、会議は始まった。1日目の午後、夜、2日目の午前、3日目の午前口頭発表のセッションが行われた。演者が発表している最中にいつでも中断して質問できる自由な雰囲気であった。またベテランの研究者のみならず、若い研究者も自由に発言できるという堅苦しくないざっくばらんな会議であった。オーガナイザーの配慮により口頭発表の数が減り、残りがポスター発表に回され、口頭発表ひとつ当たりの時間が30分位割り当てられていたにもかかわらず、それでもまだ時間がとても足りないくらい非常に熱心に議論が展開された。1日目の夜はとりあえず一連のセッションが終わったのが午後11時過ぎで、議論が足りない人はさらに夜を徹して議論を続けていた。

2日目の夜にポスター発表のセッションが行われた (Fig.1)。セッションが始まるにあたり、けいはんなプラザ



Fig.2 会場での参加者の記念写真

が位置する関西文化学術研究都市を紹介するビデオを見た。今回のような国際ミーティングの目的には研究内容を議論するばかりでなく、日本の研究体制や研究環境について外国の研究者に知ってもらうことも含まれていると考えられるので、このようなビデオ紹介は意味があったのではないかと思う。この後、会議室の壁にそって並べられたポスター発表のパネルの前で熱心に議論が展開された。1日目の夜が遅かった人が多かったせいか、2日目の夜も深夜まで議論していた人は減ったが、若い研究者を中心にワインやビールを飲みながら、ワイワイと自分たちの研究内容にとどまらず、研究環境やこの分野の将来の展望など様々な事柄について深夜まで幅広い意見交換が行われた。

2日目の午後は参加者全員の記念撮影 (Fig. 2) を行った後、自由時間が設けられた。部屋でくつろぐ者、テニスをする者、議論を続ける者と思いに過ぎた。この時間帯に、希望者による片道1時間弱の宇治平等院へのバスツアーが企画された。女性のバスガイドさんがひとり添乗したが、外国人研究者に日本文化のことを英語で説明しなければならないため、バスガイドさんの説明する内容を日本人研究者がわかるがわる英語に翻訳して外国人研究者に伝えていた。また仏教など日本文化に関する外国人研究者からの質問に日本人研究者がとまどう一幕もあった。

発表内容のうち、筆者らの独断に基づいて興味あるもの

について以下に紹介する。まず、拡張RISM理論による水和モデルに基づいたタンパク質の"Salt effect" (平田文男)、Xeの水和 (M. Holz)、高温高圧下の水の挙動 (大滝仁志)、モデルペプチドの昇華と水和のエンタルピー (G. Barone) の発表があったが、これらの研究は、モデルを中心として基本的理解に迫るものであった。多数の実験データに基づいて、極性基の水和は全体としてタンパク質を不安定化させるが、そのエンタルピー効果とは逆に、エントロピー効果は天然構造を安定化する方向に寄与するというP. L. Privalovの話がこれらに続いた。B. K. Leeは、タンパク質内部にcavityを作るための自由エネルギーコストの計算を発表した。それによれば、1) 半径0.4 Å位のcavityは水中やヘキサン中よりタンパク質内部の方が出来やすく、しかも、疎水性領域の方が出来やすい、2) 強固な2次構造中に存在し、タンパク質内部に埋め込まれた疎水性残基が形成する疎水性コアなどに、cavityが局在しているという結果は説得力があった。

次に斎藤稔はMDシミュレーション法と自由エネルギー摂動法によって、4500個の水分子に囲まれたRNase HIの様々な置換体の熱変性温度を計算した結果を発表した。計算結果は熱測定の実測値と良く一致したという発表に対して、Congratulations! の声飛んだ。これに関連して、タンパク質の構造安定性に与えるアミノ酸置換の影響につい

ていくつか報告された。ヒトリゾチームの種々の置換体について安定性とダイナミクスをMD法によって計算した結果(北尾彰朗, 杉田有治), またX線結晶解析と熱測定で解析した結果(油谷克英), プロテインAのBドメインのアミノ酸置換体の熱測定と結合活性(鳥越秀峰)、さらに、サーモライシンの設計したアミノ酸置換体で酵素活性が上がった例(城所俊一)と非常に充実した密度高い発表がなされた。

タンパク質の立体構造が形成されていく過程と、熱などによって壊れていく過程に現れる"transition state"は何か?も討論の主題のひとつであった。実験の側から、片岡幹雄によるX線小角散乱の話があり、またH. S. Chanが、タンパク質の鎖の遅い巻戻り過程では早い"collapse"が起こった後にゆっくりした鎖の立体構造の再構成が起こることを、格子モデルによるエネルギー計算で説明した。一方、圧縮率測定によって得られたタンパク質構造のフレキシビリティとコンパクトさからも、タンパク質の立体構造の成り立ちが議論された(月向邦彦)。

この他、低温変性(田村厚夫)、NMRによる高圧下の構造(赤坂一之)、尿素(O. Zou)、グアニジン塩酸(J. M. S-Ruiz)およびアルコール(後藤祐児, 赤坂一之)による構造変化等、様々な条件下でのタンパク質の立体構造変化やエネルギー変化等についても議論された。

中間状態に対して、"molten globule state"に代って"oligopartite structure"が提唱された(曾田邦嗣)。さらに、"molten globule state"の定義についての議論も興味深かった。現在では、最初に定義された"3次構造が壊れて2次構造が残っている状態"に限らず、タンパク質内の一部のドメインがunfoldし、他方のドメインが天然に近い状態のまま残っている場合も含まれるとの広い定義が紹介された。長時間、話に集中するために大変疲れたが、充実感のある快い疲れであった。最後に、オーガナイザーをされた、P. L. Privalov 教授とH-J. Hinz 教授から寄せられた印象記を載せて締めくくりをしたい。

Privalov 教授の印象記

My general impression of the Kehanna International Conference on Molecular Biophysics is highly positive. I can even say that the success of this conference exceeded all my (and perhaps not only my) expectation. The conference was very well organized: choice of the place, selection of the participants, arrangement of the scientific program and of the working schedule were excellent. For all that we shall thank

first of all Professor Katsutada Takahashi. I was especially impressed by the papers presented by Japanese scientists and particularly by the young scientists. They demonstrate deep and broad interest and a great progress in studying fundamental problems of molecular biophysics. Free discussions of the problems, a new scientific contacts were extremely important. As a result of this conference I do expect next year several visitors from Japan. Namely Dr. Atsuo Tamura will visit my laboratory in January to do some important calorimetric experiments on the cold denaturation of subtilisin. I wish that the Keihanna Conference on Molecular Biophysics became traditional and Professor Takahashi collect all of us together regularly, if not every then at least every second year.

Hinz 教授の印象記

The workshop offered an excellent opportunity to meet internationally leading scientists and to discuss the latest research results in outstandingly pleasant surroundings. It was typical of the deep appreciation of the exemplary organisation of the meeting that people continued talking about science even in their so-called free hours. That shows the well balanced mixture of lectures, discussions and leisure time which never gave one the feeling of being overwhelmed by science, although there was a dense program. I was particularly impressed by the large number of young talented scientists that participated actively in the presentations and discussions. A wonderful aspect of the conference were the cultural activities that gave a chance to meet colleagues outside the lecture hall and to get an introduction into the wealth of Japanese culture and everyday life. The possibility of a company visit which provided insight into some basic research activities was also widely appreciated. Finally I was impressed by the interest of the local newspapers to report on the essence of the conference in publically understandable sentences. In summary I can only congratulate all Japanese scientific colleagues and the management behind the hotel and conference facilities for their outstanding effectiveness. The science offered was splendid and all other facilities were congenial.