

# Structural biology bags chemistry prize

## ノーベル化学賞はリボソームの構造生物学に

Rochard Van Noorden Nature Vol. 461(860)/15 October 2009

細胞のタンパク質合成装置の仕組みを解明した3人の研究者が共同受賞。

リボソームは、細胞内で遺伝暗号に従ってタンパク質を合成する重要な装置だ。今年のノーベル化学賞は、このリボソームの構造と内部の機構を突き止めた3人の構造生物学者に贈られる。

受賞者は、ケンブリッジにある英国医学研究会議（MRC）分子生物学研究所の Venkatraman Ramakrishnan、イスラエ

ル・レホヴオトにあるワイツマン研究所の Ada Yonath、米国コネティカット州ニューヘイヴンにあるエール大学の Thomas Steitz で、賞金は三分分される。

受賞が決まった直後、Ramakrishnan は *Nature* に、「少々、驚いています」と語った。「リボソームは非常に重要な構造体で、数多くの研究者がその解明に貢献してきま

した。今はただ、3人の受賞者の1人に選ばれたことを本当に嬉しく思います」。

リボソームの構造を解明することは、それがどのように DNA をタンパク質に翻訳するかを理解するうえで、カギとなるステップだった。「原子がどのように配列しているかを見ないかぎり、生化学的な知識を全体の枠組みの中に位置づけて統合化する

のは難しいからです」と Ramakrishnan はいう。「高解像度の画像がこの研究分野の性格を変え、さまざまな生化学実験の方向性を与えました。そうした意味でも、高解像度画像はとてつもなく大きなインパクトを与えたのです」。

Ramakrishnan のグループと Steitz のグループは、X線結晶学の手法を用いて、細菌などの単純な生物のさまざまなリボソームの構造を明らかにし、その解像度を高めていった。1980年代にリボソームの結晶化に初めて成功して彼らの研究への道を開いたのが Yonath だった。研究者たちは、こうして解明された構造をもとにして、「リボソームがメッセンジャー RNA (DNA の一部を転写したもの) を捕まえ、その情報に従ってアミノ酸を順番につなぎ合わせてタンパク質を作りあげる仕組み」を明らかにしたのである。

### 巨大分子の結晶化

小さな細菌などの中にあっても、リボソームは、巨大で複雑な構造をした分子である。大小2つのサブユニットからなり、50種類以上のタンパク質からできている。1970年代後半にはヘモグロビンやミオグロビンなどの生体分子が結晶化されていたが、リボソームのサイズはこれらより一桁大きかった。

「リボソームを結晶化させることなど、当時は全く考えられないことでした。けれども Ada には、自分が挑戦していることへの、深く強い確信があったのです」と、ワイツマン研究所の化学部門長 Yehiam Prior はいう。

死海に生息する好塩性生物など、回復力の強い生物は、特に安定なリボソームをもっている。Yonath はこうした生物のリボソームを用いることで、この分子の三次元結晶を作ることに成功した。そして、この結晶にX線を照射することで、ぼんやりとはあるが、リボソーム分子の像を初めてとらえることに成功したのだ。

その途端、多くのチームがこの分野に



2009年ノーベル化学賞を共同受賞する Thomas Steitz (左)、Venkatraman Ramakrishnan (中)、Ada Yonath (右)。

参入してきた。そして、解像度の向上に取り組みようになった。めざすは原子レベルでの構造決定だ。Steitz のチームはリボソームの 50S サブユニットの構造決定に専念した。これは、大きいほうのサブユニットで、アミノ酸をつなぎ合わせてタンパク質を作っていく部分である。彼らがこのサブユニットの構造を原子レベルの解像度で最初に発表できたのは 2000 年のことだった (N. Ban *et al.* *Science* **289**, 905-920, 2000)。

当時、Steitz の研究室でポスドクとして研究に従事し、現在はスイス連邦工科大学チューリッヒ校に所属している Nenad Ban は、「とても刺激的な時期でした」と回想する。「私たちは同じ分野のほかのグループと激しい競争をくり広げていて、毎日、絶え間なく議論していました」。

一方、Ramakrishnan のグループは、小さいほうの 30S サブユニットの構造決定に取り組んでいた。このサブユニットは mRNA を捕まえる部分であり、その詳細な構造は同じく 2000 年に発表された (B.T. Wimberley *et al.* *Nature* **407**, 327-339, 2000)。

### 医療への応用

リボソームの構造の解明は、特別な副産物を生み出すかもしれない。それは新しい抗生物質の開発だ。「リボソームが医学的に重要であることは、既に明らかになっています」と Ramakrishnan は指摘する。3人の研究者はそれぞれ、抗生物質が細

菌のリボソームを破壊し、タンパク質を合成できなくすることによって、抗菌作用を及ぼす仕組みを分析した論文を発表している。

抗生物質のクロラムフェニコールは、細菌リボソームの 50S サブユニットの活性部位に結合し、これがアミノ酸をつなぎ合わせてタンパク質を合成するのを阻害する。また、リボソームでつなぎ合わされたアミノ酸の鎖は細胞質中に出て折りたたまれる必要があるが、エリスロマイシンは、そのための通路をふさぎ、リボソームを詰まらせることでタンパク質合成を阻害する。

近年、細菌がこうした抗生物質への耐性を獲得してきたことが問題となっている。Steitz のチームからスピアウトした Rib-X 製薬 (米国コネティカット州ニューヘイヴン) などの新興企業は、リボソームの構造に関する知識を活用して新しい種類の抗生物質を開発しており、現在、臨床試験が進められている。

複雑な生体分子の構造と機能を解明した結晶学者にノーベル化学賞が授与されたのは、この7年で実に3回目である。米国化学会の会長 Thomas Lane は、「またかという気がしなくもありません」という。

けれどもケンブリッジ大学 (英国) の物理科学部長 Jeremy Sanders は、構造生物学は「基本的には化学」なのだと言明する。「たとえ多くの化学者が、3人の受賞者の名前を全然聞いたことがなかったとしても」と。(三枝小夜子 訳) ■