

はじめに

ー 残された約 450 種類の基本的タンパク質（遺伝子）の機能発見 ー

ー 細胞丸ごと一匹のイメージング ー

そして、

ー 細胞内システム全体の理解 ー

へ向けて



今年、我々がモデル生物として利用している 高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 が大島泰郎先生によって発見されて 35 年になり、SPring-8 でプロジェクトが開始（1999 年 10 月）されて 10 年になります。「高度好熱菌 丸ごと一匹 プロジェクト」のコンセプトや研究経過については、本要旨集の最後にある程度まとめました（倉光成紀 (2009) 生産と技術 61, 17-26 (<http://www6.ocn.ne.jp/~seisan/backnumber.html> からダウンロード可能))。

「生命の基本である細胞」全体の生命現象を原子分解能で理解しようとするとき、細胞を構成する各分子の立体構造情報が不可欠です。その立体構造情報をもとにして分子機能を解析しますが、これら立体構造解析、分子機能解析のいずれも、主に物理学的方法を利用します。そして、得られたデータが化学的・物理学的に理解でき、定量的に予測可能になった時、「一応、その生命現象は理解できた」ことになります。そのようにして、細胞内のサブシステムを理解し、最終的に細胞「丸ごと一匹」を理解するためには、細胞を構成する分子、とくにタンパク質群が、物理化学的測定に耐える必要があります。そのために、**耐熱性が高く、遺伝子操作も比較的簡便で、**（生物の進化の起源に近いという考え方もある、）高度好熱菌 *T. thermophilus* HB8 をモデル生物として選びました。

残された約 450 種類の「基本的生命現象に関与する機能未知タンパク質」の機能発見

例えば、DNA 複製系サブシステム、種々の糖代謝系サブシステム群、のようサブシステムに数えると、約 100 種類のサブシステムについては、構成タンパク質群がわかっています。しかし、機能未知の遺伝子（タンパク質）がまだ約 800 種類（全遺伝子の約 1/3）残されているため、約 100 種類のサブシステムについては、その構成タンパク質が同定されていないと考えられます。機能未知タンパク質の中でもとくに、「**多くの生物に共通に存在するにもかかわらず機能未知**」のものがまだ **約 450 種類** も残されています。生命科学の基本を理解するためには、それらの機能発見が緊急の課題ですので、今回のシンポジウムの 2 日目午前中のテーマとしました。

細胞丸ごと一匹の原子分解能でのイメージングへ向けて

播磨の SPring-8 キャンパスでは、XFEL を利用したイメージングへの挑戦が始まっていま

す。細胞を構成する全分子について、究極のイメージングが可能になれば、これまでの「間接的な生命現象の理解」から、「直接的に、動画で、生命現象を理解する」という夢に近づくこととなります。幸い、高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 は、細胞内のタンパク質分子の立体構造解析の成功率がもっとも高い生物種である上に、全タンパク質の種類も約 2,200 と少ないため、原子分解能の細胞内イメージングに適した生物種です。期待されるイメージング技術のセッションを、今回のシンポジウムの3日目のテーマとしました。

細胞サブシステムの理解に向けて

今回のシンポジウムの3日目午後のテーマは、多くの研究機関で進められているサブシステムの研究です。

細胞をシステムとして理解するためには、多くのチャレンジングな課題が山積しています。

例えば、同じ活性をもつ酵素分子でも、分子によって、さらに時刻によって、活性が変化することが知られています。また、高密度の細胞内では、生体分子が希薄溶液中と異なる挙動を示します。細胞内では平衡状態の成り立っていないので、非平衡の熱力学取り扱いが必要と考えられています。このような現象を理解するためには、新たな学問基盤の確立や、分子・細胞機能解析法の開発が必要となります。

さらにこのサブシステムの研究段階では、タンパク質のみならず、すべての生体成分の物性を 研究者間で共通した一定の条件下で解析し、それら「どのような構造をした、どのような機能をもった」生体分子が「細胞内のどの場所に」「どれだけの分子数」存在するかなどを調べるとともに、それらの「時間依存性」をも調べる必要があります。イメージング情報が大きな貢献をすると期待されます。そして、最終的なシミュレーションに必要な各論的データを系統的に収集することになります。

各サブシステムの膨大な情報を統合し、細胞全体を原子レベルで理解するために、シミュレーション結果と比較しつつ研究を進めることとなります（システム生物学）。そして、単なる説明ではなく、予測可能なシステム生物学を目指す こととなります。

このようにして、高度好熱菌でシステム生物学の学問基盤が整備でき、シミュレーションが生命現象の単なる説明ではなく、生命現象を予測できる段階に達すれば、「我々人類は、生命現象を理解できた」と言える時代に一步近くこととなります。ヒトなどの場合には、さらに、組織レベル、個体レベルでの理解が必要となりますが、高度好熱菌研究を利用した学問基盤の整備によって、ヒトの病気の治療や予防なども大きく様変わりすると期待されます。

今回の第8回連携研究会では、モデル生物としての *T. thermophilus* HB8 をシステム全体として理解するために必要な **(1) 残された約 450 種類のタンパク質（遺伝子）の機能発見**； **(2) 細胞丸ごと一匹の原子分解能でのイメージング**； **(3) 細胞内システム全体の理解へむけたシステム生物学** などをキーワードとして、新たな将来の夢を語り合う機会になることを祈っております。

高度好熱菌研究グループを代表して 倉光成紀

