

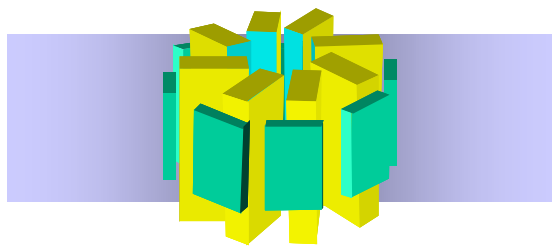
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-4. 天然物化学における機器分析
小項目	1-4-1. 生体膜に作用する天然物

概要	
<p>生体膜は、天然物や薬物などの低分子化合物が生物活性を発現するときに大きな役割を担っていることが明らかとなってきた。すなわち、化学生物学や創薬研究の発展には、生体膜の理解が必要不可欠である。生命科学発展のボトルネックになっている生体膜の科学的解明には、膜タンパク質のみならず膜自体を分子複合体として捕らえ、分子基盤に根ざした基礎研究を推進する必要がある。ここでは、脂質二重膜などのモデル生体膜に結合し、機能する薬物などについて取り上げ、発展性・重要性に加えて、克服すべき課題についても触れる。</p>	
現状と最前線	
<p>生体膜に結合して生物活性を発現する薬物などが数多く知られている。受容体などの膜タンパク質に直接結合して作用を現すものも多いが、一方で、膜中で脂質分子とともに自己会合してイオンチャネルなどを形成するものも知られている。これら薬物等と生体膜の相互作用に関する研究は、従来の構造生物学的手法が直接適用できないことが多く、研究分野の重要性に比べて、研究の発展は大幅に遅れている。</p> <p>研究の最前線では、膜タンパク質の構造解析に加えて、計算機を用いて脂質膜のダイナミクスをシミュレーションする試みや、固体NMRを用いた膜結合ペプチドの運動性や膜への配向の解明が行われている。いずれも、専門的研究者が取り組む課題であり、広く一般の研究者が利用できるレベルには至っていない。また、NMRや蛍光測定などには、脂質分子を標識する必要があるため、有機合成化学の重要性が指摘されている。</p> <p>生体膜に結合して作用する薬物の代表例として、ポリエン抗生物質が挙げられる。筆者らはこの研究を行っているため、生体膜研究の現状を簡単に紹介するために、現在直面している問題を紹介します。ポリエン抗生物質のなかで最も研究が進んでいるものはアンフォテリンBである。この抗生物質は、薬理標的である真菌の細胞膜中で、真菌膜に特異的のステロールであるエルゴステロールとともに約8分子が環状に会合することによってイオンチャネル会合体を形成すると考えら</p>	

れているが、この仮説は30年を経た現在でも証明されていない(下図)。これらの研究の難しさは、膜中でのみ形成される複合体を観測するための手法が確立されていないことに集約される。結晶X線回折や溶液NMRは適用できないことが多い。われわれは、有機合成と生合成的手法を駆使して、この抗生物質を同位体標識し、固体NMRを用いて標識原子間の距離を測定することで分子間相互作用を解明できると考え、現在検討を続けている。

構造生物学の飛躍的な発展によって、遺伝子やタンパク質のかなりの部分は原子レベルで正確に理解されるようになった。しかし、現状では、膜タンパク質に関しては、構造解析が困難なことが多いし、また、膜のなかだけで起こる分子間相互作用については基本的情報すら得られていない。生命科学最後のフロンティアといわれる生体膜について理解を深めるためには、大きなブレークスルーが必要と思われる。科学技術指針の中にも、明確に位置づけることが重要であり、さらに、新しい観測方法の開発や有用なプローブ分子の創成を推進するためには、公的支援が不可欠であると考えられる。



**エルゴステロールに囲まれた  
たる板型の一重膜貫通型チャネル**

#### アンフォテリシンBが形成するイオンチャネルのモデル図

アンフォテリシンB (黄色) は真菌に特異的なエルゴステロール (青緑) と会合して膜中で複合体を形成する。これがイオンチャネルとして働き、抗生物質活性 (選択毒性) を発現すると言われているが、詳細は不明である。

#### 将来予測と方向性

##### ・5年後までに解決・実現が望まれる課題

膜タンパク質の構造解析の進捗が望まれる。現状では、膜タンパク質の構造解析は運任せになっているが、5年後には研究手法を確立し、構造解析をルーティン化する必要がある。

##### ・10年後までに解決・実現が望まれる課題

膜中で起こる分子間相互作用や膜貫通ペプチド部分のパッキングの理解が進み、膜タンパク質の膜中での構造がある程度正確に予測できるようになる。また、計算機の高速化によってミリ秒レベルの生体膜のシミュレーションが可能になるであろう。

#### キーワード

生体膜、脂質二重膜、イオンチャネル、抗生物質、固体NMR

(執筆者： 村田 道雄 )