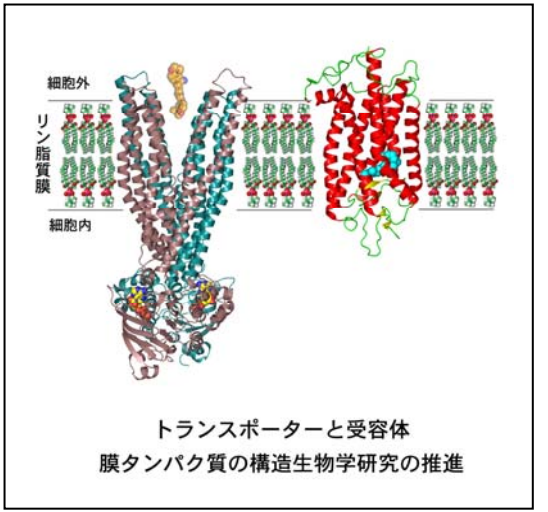


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-7. 医薬品探索と創薬研究
小項目	2-7-2. 構造生物薬学

<p>概要</p> <p>医薬品の標的タンパク質の立体構造に基づいて合理的な創薬を行なうための基礎となる構造生物薬学においては、結晶化の困難さから膜タンパク質の研究が取り残されている。しかし、創薬標的タンパク質の半分を占める受容体やトランスポーターなど膜タンパク質の立体構造研究は、創薬研究はもちろん、生命科学の基礎研究の推進にも必須であり、酵素研究で達成されたような、化学と構造生物学の融合によるブレークスルーが期待される。</p>	 <p>トランスポーターと受容体 膜タンパク質の構造生物学研究の推進</p>
<p>現状と最前線</p> <p>構造生物薬学とは、未解明の生命現象を分子の立体構造に基づいて解明しようとする分野であり、例えば、医薬品の標的タンパク質の立体構造を明らかにして、その立体構造と結合する医薬品候補の探索や結合力を上昇させるための構造最適化を行なうための設計原理を提供している。抗インフルエンザ薬のリレンザやタミフル、抗エイズ薬のビラセプトやプルーゼは、標的タンパク質の立体構造に基づいて設計された画期的な新薬である。タンパク質は、体を構成する素材となったり（構造タンパク質）、体内の化学反応を加速（触媒）したり（酵素）、情報の伝達をしたり（受容体）と、多彩な機能を担っている。タンパク質など生体高分子の構造決定には、X線結晶学、NMR 分光学、電子顕微鏡（電子線結晶学）が利用されている。なかでも、X線結晶学は、原子レベルの精度によるタンパク質の立体構造の決定に最も適している。タンパク質のX線結晶構造解析法の進歩は著しく、分解能の高い結晶を作ることができれば、熟練研究者が数週間以上掛かって作っていた分子モデルを一晩で自動的に作れるようになった。そこで、構造ゲノミクスという国家プロジェクトによって生体内の全タンパク質の立体構造を網羅的に決定する計画が進められている。これも、創薬における立体構造の重要性が広く認識されているからにほかならない。しかし、X線解析には、まず、結晶を作らねばならないという欠点があり、結晶化の困難なタンパク質の立体構造研究は置き去りにされてし</p>	

まっている。その代表が膜タンパク質である。膜タンパク質の立体構造研究では、電子顕微鏡による貢献が著しい。しかし、分解能がX線よりいささか劣ることは否めない。

膜タンパク質は、すべてのタンパク質の約3分の1を占める。そして、受容体のほとんどは、膜タンパク質であり、薬の標的の半分を占めると言われている。しかし、2007年3月9日現在、タンパク質データバンク（PDB）に登録されている立体構造42212件のうち、膜タンパク質は全部で248件、重複したものを除くと、123件しかない。そして、受容体にいたっては、Gタンパク質共役型受容体（GPCR）のロドプシン1つだけである。このことは、膜タンパク質の結晶化、そして立体構造研究の難しさを表すと同時に、大学や公的研究機関などがリスクを覚悟で挑戦すべき研究テーマであることを示している。そして、いま、取り組まなくては、真に医薬品探索に必要な構造情報が欠けてしまうだけでなく、生命科学全体の発展を損なうことになってしまうことになりかねない。アメリカの生命科学研究に公的資金を拠出するNIHでは、構造生物学研究のロードマップにおいて膜タンパク質研究の重要性を挙げ、2006年に膜タンパク質の大量調製とその立体構造研究に集中的な支援を始めている。

膜タンパク質研究が進まない最大の理由は、結晶化に適した試料入手の困難さにある。原核生物由来の遺伝子の発現は、膜タンパク質といえども大腸菌を用いて行なえる。しかし、ほ乳類由来の遺伝子発現の成功例は限られ、膜貫通型タンパク質のうち結晶解析されたものは電位依存性カリウムチャネル一つだけである。したがって、まず、構造研究に必要となる大量の膜タンパク質を、立体構造を損なうことなく調製する方法を確立することが必要である。次いで、膜タンパク質の立体構造を安定化するための化学、すなわち、結晶化に適した膜タンパク質可溶化剤開発など立体構造の安定化を達成するための化学研究が必要である。さらには、受容体やトランスポーターなど酵素反応以外の化学研究を推進させることが重要である。酵素の研究においては、遷移状態アナログなど触媒機能を解明するためのプローブが設計合成されてきた。ところが、受容体やトランスポーターなどについては、その構造や機能を調節したり作用を定量したりするための方法や化合物が限られている。したがって、能動輸送や情報伝達の研究においても構造生物学と化学の融合による新たな取り組みが必要である。

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
膜タンパク質の大量調製法の確立。
膜タンパク質の構造機能解明のための化学的手法の確立
ヒト由来膜タンパク質の結晶化法の確立と立体構造解析の実現
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
膜タンパク質の立体構造に基づいた医薬品の設計

キーワード

膜タンパク質 X線結晶解析 構造生物学 構造ゲノミックス、GPCR、トランスポーター

(執筆者： 加藤 博章)