

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-3. タンパク質化学・タンパク質工学
小項目	1-3-2. 人工タンパク質

<p>概要（200字以内）</p> <p>蛋白質モデル等の孤立分子についての解析的研究の成果も踏まえつつ、試験管内生化学系、培養細胞内、さらには生体内でも利用できる蛋白質間の反応や相互作用に研究がシフトしている。これらの研究は生体内で人工機能を発現させる技術につながっており、それらは創薬、診断、治療に向けた医療基盤技術開発に直接つながっている。つまりこの分野は創薬や医療の革新をもたらす基盤科学として大きく発展することが期待される。</p>	
<p>現状と最前線</p>	
<p>(1) 単離したモデルペプチドや蛋白質についての研究</p> <p>固相ペプチド合成や遺伝子操作による変異蛋白質作製はルーチン技術になっている。非天然アミノ酸含有蛋白質の作製も普及してきた。しかし新しい蛋白質修飾反応や新しい人工リガンドの開発研究は依然として重要である。計測面而言えば1分子計測技術や短パルスレーザーの普及がこれらの研究をサポートしている。ただしこれらの研究も後述のような細胞内や生体内での応用を見据えて、生理条件下での相互作用測定などに限定されてきた傾向が見られる。</p> <p>ペプチドや蛋白質の3次元構造に支持された高度な機能発現を、生体とは異なる分野で利用する研究も重要である。たとえば、光合成機構を合成ペプチド上で模倣して、太陽電池や光水素発生系を作ろうとする研究がある。これらの研究は目的に特化していく傾向にある。</p> <p>(2) 試験管内生化学系での研究</p> <p>細胞中や生体系での利用を考えると、その入口となるのが試験管内生化学系である。蛋白質合成に必要なすべての成分を合成もしくは精製し、試験管内で遺伝子から蛋白質を合成するシステムが市販されている。これは生合成にかかわる因子をひとつずつ人工物で置き換え、最終的には完全人工系で蛋白質を大量合成する系に発展する可能性を秘めている。</p> <p>生化学系で機能する分子群を系統的に考える上で重要な概念が、「バイオ誤認識性」と「バイオ直交性」である。バイオ誤認識性はある種の生体分子アナログが、生化学系にもともと存在する成分と誤認識され、その代わりに生体系に導入される性質である。たとえばある種の</p>	

非天然アミノ酸は特定の天然アミノ酸と誤認識されそのまま蛋白質中に入ってしまう。バイオ誤認識を利用して種々の機能をもつアミノ酸を蛋白質に導入することが始まっている。

一方、バイオ直交性は人工生体分子がどの生体成分とも誤認識されず、追加成分として生体中で機能することを示す。たとえばある種のアミノ酸はバイオ直交性であり 21 番目のアミノ酸として挙動する。ただしそのためには、種々の酵素や tRNA、さらにはコドン／アンチコドン対についてもバイオ直交性のものが要求される。バイオ直交性アミノ酸を利用して、種々の機能基が蛋白質の特定の位置に導入されている。

蛋白質の特定の位置だけに修飾基を導入するためには、バイオ直交性の反応が必要である。つまり生体系中のいかなる分子とも反応しないが、蛋白質に導入された特定の反応基とだけ反応するような反応が必要である。Staudinger 反応など少数のバイオ直交反応が見出されており、それらは蛋白質への機能基導入に有用である。同様な理由でバイオ直交分子認識系の開発が要求されている。細胞中や生体内で、他の分子や細胞とはまったく相互作用せず、特定の標的分子、標的細胞とだけ結合する分子の開発は、種々の疾病に対する分子標的薬の開発につながっている。この分野は従来ファージディスプレイ法や抗体作製など、蛋白質を分子認識素子とする生化学手法が用いられてきた。しかし蛋白質そのものは医薬としての利用には限界がある。低分子有機化合物やペプチドを用いた合理的な創薬方法が必要である。ペプチドや有機化合物のライブラリーから、高効率で特定の蛋白質や細胞に結合する分子を探索する方法が必要であり、これは有機化学や物理化学を習得した化学系の研究者でしかできない分野である。

(3) 細胞内での研究

細胞内の蛋白質の挙動については、共焦点レーザー顕微鏡の発展により大きく進展しつつある。これを可能にしたのは緑色蛍光蛋白質 (GFP) の発見である。しかし GFP はかさ高く、蛋白質本来の機能や分布に影響を与える可能性が高い。上にのべたバイオ誤認識反応やバイオ直交反応によって、蛋白質の特定の位置に蛍光基を導入する方法の開発が進行中である。

(4) 生体内での研究

生体内のペプチドや蛋白質の分布の検出は、診断や治療に直接結びついている。蛋白質の検出には近赤外蛍光や放射性元素、あるいは電子スピンやフッ素などの核スピンが利用されている。これらの標識基を蛋白質に導入するためには、高効率直交反応系の開発が急務である。

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

化学物質ライブラリーの作製法の開発と蛋白質や細胞との結合を網羅的に検出する技術
細胞内や生体内で特定のペプチドや蛋白質の挙動を追跡できる技術

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

がん細胞に特異的に結合するペプチドや有機化合物の発見とそれらを用いた診断と治療

キーワード

バイオ直交反応、化合物ライブラリー、分子標的薬、細胞標的薬、分子イメージング

(執筆: 末戸昌彦)