

タンパク質のかたちの理解から創薬へ

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 准教授 よこやま ひでし 横山 英志

はじめに

生物物理化学研究室（横山研究室）では、X線結晶構造解析を主な手法とした物理化学的アプローチによってタンパク質の構造生物学的研究を行っています。

本稿では、当研究室の研究手法と研究内容について簡単にご紹介させていただきます。

薬がなぜ効くか？

はじめに薬がなぜ効くかについて考えていきます。

薬はそのターゲット分子（主に受容体や酵素などのタンパク質）と特異的に結合することにより働きます。タンパク質は生体内物質と相互作用することで機能しますし、また生体内物質により調節、制御されたりもします。ターゲット分子が酵素の場合、酵素は基質に作用して働きます。もし薬が基質と似た形をしていれば、基質の代わりに薬が酵素に強く結合することができ、基質が酵素と結合できなくなって、酵素が働かなくなります。

ある生体内物質が異常に産生されることで疾患を発症する場合、その生体内物質の生合成酵素を薬によって阻害することができれば、疾患を抑えることができると考えられます。例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、コレステロールの生合成に関わる酵素反応を阻害することで、多くなっていたコレステロール量を減少させる高脂血症の治療薬です。このように薬は生体内物質の代わりに特定のタンパク質に強くかつ特異的に結合すること

で働きます。

構造生物学とは？

そこで、生体内物質とタンパク質がどのように結合するかをタンパク質のかたちを見ながら理解することができれば、そのかたちから合理的に薬を設計（デザイン）することができると考えられます。タンパク質のかたち、立体構造を詳しく明らかにする方法はいくつかありますが、そのうちX線結晶構造解析が有効です。

X線は、波長が約 1 \AA （オングストローム； 1 \AA は 10^{-10} メートル）と原子間距離とほぼ同じ長さになっているため、原子の配置を見ることができます。その際、見たい物質の結晶を作り、結晶格子にX線を照射してその回折点を得ます。タンパク質の結晶では、数万個程度の回折点が得られます。兵庫県播磨にあるSPring-8や茨城県つくばにあるPhoton Factoryなどの大型放射光施設でこの回折点の強度を測定し、位相計算により電子密度を得て、解析を進めることによりタンパク質の構造を決定することができます（図）。

タンパク質の結晶を作るためには目的のタンパク質のみの高純度試料を得なければなりません。遺伝子工学技術により、構造を決定したいタンパク質を産生させる遺伝子配列を含むプラスミドDNAを大腸菌（または酵母、動物細胞など）に組み込み、形質転換した大腸菌により目的タンパク質を発現誘導させ、精製することができます。目的タンパク質の

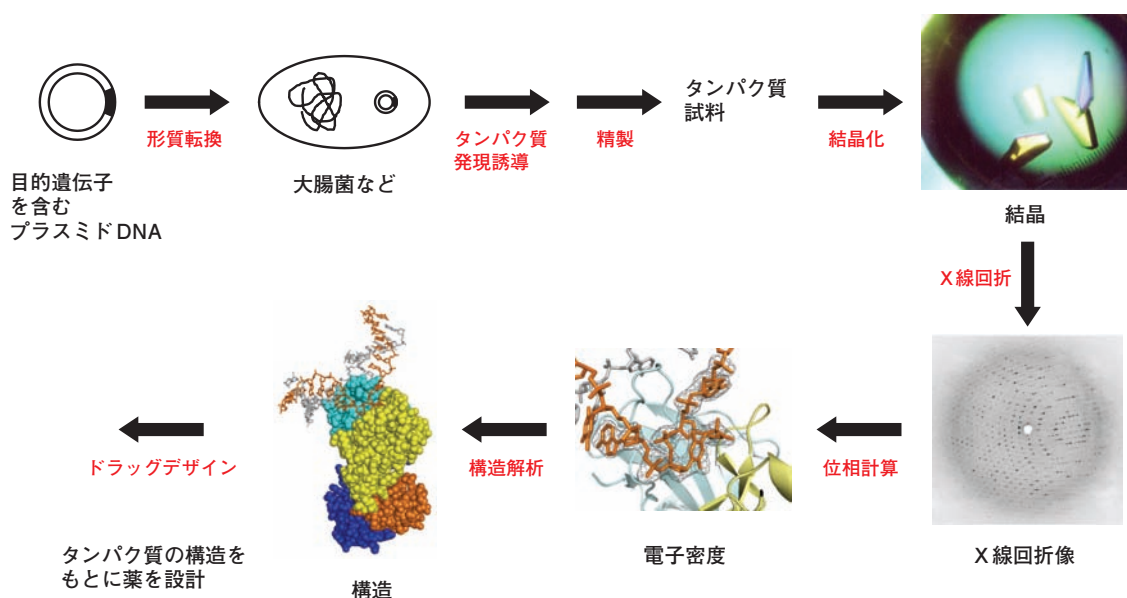


図 X線結晶構造解析の流れ

みの高純度な精製試料が得られたら、主に蒸気拡散法という蒸気平衡により徐々にタンパク質の溶解度を下げる手法によりタンパク質の結晶化を行います。

研究内容

当研究室では、疾患に関わるタンパク質や創薬のターゲットとなるタンパク質の立体構造をX線結晶構造解析の手法を用いて原子レベルで明らかにすることにより、病因の解明や創薬につながる構造基盤を得ることを目指しています。

疾患関連タンパク質として、膜タンパク質 stomatin の立体構造を解明する研究を行っています。stomatin は、生体膜の裏打ち構造をとり膜構造の変化に関わると考えられている膜タンパク質です。裏打ち構造とは、細胞にある生体膜を内側から網目状になって支え生体膜を維持する構造ということです。このタンパク質が機能しないと溶血性貧血（遺伝性有口赤血球症）を発症します。stomatin の立体構造を明らかにすることで、溶血性貧血の発症メカニズムの解明やその有効な治療薬の開発にも貢献できると考え研究を進め

ています。

創薬のターゲットとなるタンパク質として、キネシンモータータンパク質とその活性を阻害する化合物との複合体の立体構造を解明する研究を行っています。キネシンタンパク質は細胞分裂時の紡錘体の形成に関与するタンパク質で、このタンパク質の阻害剤は増殖を続けるがん細胞の細胞分裂を停止させることで、有効な抗がん剤となりうるかと期待されています。キネシンモータータンパク質とその阻害剤との複合体の立体構造を明らかにすることで、より強く阻害する化合物をデザインすることを目指した研究を進めています。

おわりに

筆者らの研究室では、疾患関連タンパク質や創薬ターゲットタンパク質のかたちを理解することで、創薬につなげたいと思いながら研究に取り組んでいます。疾患の原因となるタンパク質で、なぜ疾患を引き起こすのかよく分からないタンパク質も多く存在します。それらのタンパク質の立体構造を明らかにして疾患の原因を解明したいと思っています。