

創薬に貢献する国家基幹技術(4)

— 宇宙ステーション実験棟「きぼう」の有効利用 —

薬物が標的とするタンパク質の精密な構造情報を得るには、高品質な結晶が必須です。2003年から2008年上期に宇宙航空研究開発機構（JAXA）が実施した結晶生成実験には、産官学から種々のタンパク質が提供されました。製薬協の蛋白質構造解析コンソーシアムも高品質な結晶を得る手段として微小重力環境に注目し、加盟企業が宇宙環境を利用した実験に参加しました（本誌No.94, 2003年）。最近、結晶生成に伴う技術開発の高度化とともに宇宙環境の有効性が検証され、超精密構造解析技術が確立しつつあります。今後は、新たなステージとして実験棟「きぼう」の利用が開始されます。

研究開発委員会 専門委員、宇宙航空研究開発機構 国際宇宙ステーション・きぼう利用推進委員、
高品質蛋白質結晶生成プロジェクト 評価委員 西島 和三

宇宙環境を利用したタンパク質結晶の実験

重

力のある環境では、タンパク質結晶周辺の密度差による「乱れ」によって、結晶の成長速度が不均一となることから結晶の質が低下します。しかし、無対流、無沈降によって「乱れ」がほとんど無い宇宙環境を利用すると、高品質の結晶を得ることが可能です。得られた高品質な結晶を高輝度放射光（播磨SPring-8、筑波PF等）で解析すれば精密な三次元構造情報を得ることができます。この構造情報の精密度（分解能）が炭素-炭素距離レベル（単結合で約1.5 Å）を十分解明できる程度に到達した場合は、タンパク質の活性部位と薬物の結合状態が明確となり、高精度のコンピュータ薬物スクリーニングを行いながら合理的な薬物設計が実施できます。

一方、宇宙環境を有効に利用するためには、高度なタンパク質結晶化装置の開発が重要です。基本原理は、タンパク質試料と結晶化試薬を相互に拡散させる結晶化法（カウンターディフュージョン法）ですが、既存結晶生成セルの代替として開発されたマイクロ結晶化チップでは従来に比較して1/4程度の試料量で結晶化が可能です。また、JAXAは結晶の核形成および凍結等の技術開発を検討しつつ、大阪大学と連携して技術開発の有効性を実証しました。その結果、超精密構造解析技術を構築して、世界最高レベルの精密データ（H-Protein 0.79 Å等）を取得しました。

創薬に関連した宇宙実験の成果

宇

宙実験の成果として取得されたナイロンオリゴマーあるいはセルロースを分解するタンパク質（酵素）の詳細な構造データは、工業的な機能性触媒の開発に重要な知見を与えていますが、本稿では創薬関連の代表的な成果を紹介します。

大阪バイオサイエンス研究所では筋ジストロフィーに関連するタンパク質の高品質結晶化に成功しました。その高品質な結晶による構造解析の結果（分解能1.28 Å）から、宇宙実験前（分解能1.70 Å）には確認できなかった水分子の存在が判明しました。機能に関与する水分子の存在によって標的タンパク質の活性部位が明確化し、その部位に適合する薬物候補化合物の合理的な設計が加速化されました。さらに、従来を超える最高レベルの精密な複合体構造データを利用しつつ、製薬企業と連携して筋ジストロフィーに有効な薬物候補化合物を開発し、動物による有効性・毒性の評価を実施中とのことです（図1）。

また、横浜市立大学と大阪大学では、抗生物質関連タンパク質としてインフルエンザ菌に由来するペニシリン結合タンパク質の高品質結晶化に成功しました。この事例でも、宇宙実験により精度が向上した構造情報（従来を超える最高レベルの分解能1.70 Å）を活かして薬物候補化合物を合成し、複合体での結合状況を確認しています。現在、動物実験への移行を目指しつつ、構造情報、薬物候補化合物、抗菌作用等に関するデータについて、製薬企業へのライセンス化を展開中とのことです（図2）。

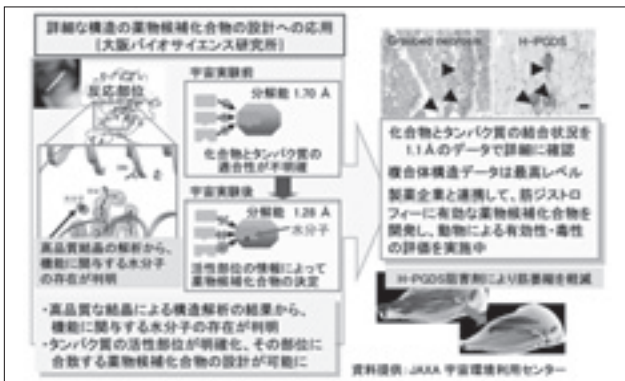


図1 創薬関連の宇宙実験の実施結果
筋ジストロフィーに関連するタンパク質の高品質結晶化

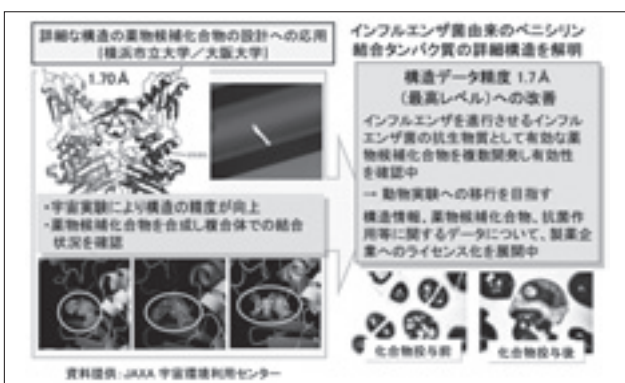


図2 創薬関連の宇宙実験の実施結果
抗生物質関連タンパク質の高品質結晶化

用実績等を反映して、民間企業等の利用を促進するために成果占有での利用枠が設定される予定です。今後に向けた当面の課題は、次世代の課題であるヒト疾患関連の膜タンパク質を結晶化させる技術開発、さらに、医薬品の開発に直結する複合体結晶生成の技術開発です。また、打上および回収にはロシアとの協力により安定した実験の機会を確保しています。



図3 実験棟「きぼう」での結晶生成実験の概要

実 「きぼう」におけるタンパク質結晶の生成実験
実験棟「きぼう」では種々のテーマが計画されています。たとえば、物質・材料科学では微小重力の知見を活かした材料プロセスの改良および宇宙での熱・物質輸送等の基礎的なメカニズムを検討します。また、生命科学では、最新のゲノム技術を用いて重力情報の感受および反応メカニズムを遺伝子レベルで把握し、生命進化の過程における重力の影響を考察します。高品質タンパク質の結晶生成実験は、生命科学および物質・材料科学の応用研究の一環として計画されています（図3）。すなわち、2009年6月以降、「きぼう」を利用したタンパク質の結晶生成実験は6回予定されています。原則として、搭載する対象タンパク質は産官学の研究者から募集し選定しますが、国家的なターゲットタンパク研究プログラムには一定の優先枠を設定することも計画されています。また、蛋白コンソ加盟企業の利

創薬に貢献する国家基幹技術
タンパク3000プロジェクトおよびターゲットタンパク研究プログラム等の波及効果として、より高度に整備された放射光施設、NMR施設、および電子顕微鏡等が創薬産業等を対象として比較的自由に利用可能な環境へと推移しつつあります。今後、高品質な結晶化を可能とする宇宙ステーション実験棟「きぼう」、高精度な薬物設計に必須の水素情報を与えるJ-PARC（本誌No.125, 2008年）、膜タンパク質の一分子構造解析を目指す人類未踏のXFEL（本誌No.124, 2008年）および高度な生命体統合シミュレーションを実現化する次世代スパコン（本誌No.127, 2008年）等の国家基幹技術が本格的に利用されれば、疾患関連タンパク質の構造解析が格段に進展して、創薬プロセスがいっそう加速化すると期待されます。そして、疾患関連タンパク質と高選択に相互作用する高活性な薬物群が設計された結果として、副作用が軽減された優れた新薬開発候補化合物が選定されるでしょう。