

随 想

タンパク質の結晶化

佐々木 教祐

7月5日の朝日新聞に「大腸、肝がん増殖させる？ 遺伝子発見 新薬開発に期待」いう見出しで次のような記事が載っていた。

『大腸がんや肝がんの細胞に特異的に多く、がん細胞の増殖などに関係しているらしい遺伝子を、東京大医科学研究所の中村祐輔ヒトゲノム解析センター長、浜本隆二助手らのチームが見つけた。がん細胞以外ではほとんどつくられておらず、この遺伝子を標的にすれば副作用の少ない抗がん剤ができる可能性がある。4日付の英科学誌ネイチャー・セルバイオロジー電子版に発表する。この遺伝子は「SMYD3」と名付けられた。大腸がん患者約80人と肝がん患者約20人のがん細胞を調べたところ、約80%の人の細胞にSMYD3がたくさんあった。がん細胞以外の細胞の大半にはなく、わずかにあった精巣や筋肉の細胞でも分量はがん細胞の10分の1～20分の1だった。様々な種類の細胞で人工的にSMYD3を働かせる実験で、これがあると細胞の増殖が約2倍になると分かった。働きを止めると増殖は半分以下に減り、細胞死も3倍以上起こりやすくなった。中村センター長は「抗がん剤の副作用は、正常な細胞でもたんぱく質を作っている遺伝子を標的にしているから起こる。SMYD3の働きを止める薬なら、がん細胞の増殖を抑えて死滅させることができる一方、副作用は少ないはず」と話す。製薬会社と協力して、すでに薬の開発に乗り出したという。』

ヒトゲノム解析が終了し、そこに含まれている遺伝子の役割を調べる研究が進んだ結果、いろいろな病気に関係しているタンパク質の発見がよく新聞に報道されるようになった。このような特別な機能を持つタンパク質が同定されれば、その分子の立体構造を決定し、コンピュータを使ってこのタンパク質に結合しやすい物質を見つけ出すことができる。この物質を病気の細胞に加えてやればそのタンパク質と結合してその機能を止めることができる。すなわち、このタンパク質の機能を止めることによりその病気を治療する薬ができるわけである。このような薬の開発方法は「ゲノム創薬」と呼ばれ、現在の主流な薬の

開発法であるが、その開発には莫大なお金が掛るため製薬企業間の合併が進む原因にもなっている。

新薬の開発過程で重要なタンパク質分子の立体構造を決定する方法として2種類の方法がある。分子量が小さいときは、その溶液を強い磁場の中に入れて、タンパク質分子内の原子間距離を測定しコンピュータを使って構造解析を行うことができる。一方、分子量が3万を超える場合はタンパク質の結晶を作り、その結晶にX線を照射して反射してくる斑点の強度を測定し、コンピュータで解析する方法がとられる。しかしタンパク質の結晶は、食塩などの結晶と違って結晶中に水分子を50%くらい含んでいるため結晶化は難しく、スペースシャトルを使って宇宙できれいな結晶を作る試みもされている。また結晶化法が確立しておらず試行錯誤により結晶化する条件を探すことも必要となる。新薬の開発のためにタンパク質分子の立体構造決定を試みる研究者にとってどうしても構造解析に適したタンパク質の結晶を作ることができるかが一番の課題になっている。

回折構造生物学、すなわちX線を結晶に照射してタンパク質分子の立体構造を研究している産業界と大学関係者が集まって日本学術振興会・産学協力研究委員会・第169委員会を作っているが、そのメンバーが中心となって「タンパク質の結晶化」というタイトルの本を京都大学学術出版会から出すことになり、11月出版を目標に編集を進めている。タンパク質を初めて結晶化する学生さんから最前線の研究者の方々にも役立つように基礎から最新の理論や方法までを取り込んでいる。高純度のタンパク質を生産するときの効率よいやり方、タンパク質の種類ごとに注意すべき点なども書いてある。製薬会社などのコンピュータでコントロールする機械を使って多くの条件を一挙に試み、結晶ができたかどうかのチェックもできる全自動の装置を導入している事例や良い結晶ができるという宇宙での結晶化についてのやり方についても解説している。

ゲノム科学の進展に伴って、医薬分野における構造生物学は、益々重要性を増している。またタンパク質関連の研究スタイルは、サンプル量の微量化が進んだためその取り扱い方が一変し、実験自体が簡素化、システム化されるようになってきた。タンパク質試料の生産、単離・精製から結晶化までの技術の発展に伴って病気の治療に有効な新薬が次々と開発され、難病が克服されることを期待される。

(名古屋大学名誉教授・国際科学振興財団研究員)