

「医学・薬学等への貢献分野」の成果

この分野では、治療を究極のゴールとして意識しつつ、病気が起こる機構をタンパク質の構造と機能に基づいて基礎的なところから理解しようとしています。

最近、創薬法の 1 つとして、インシリコ創薬がさかんに行われるようになりました。これは、薬のターゲットとなるタンパク質（酵素や膜タンパク質など）の構造に基づいて、そのポケットに入る分子の探索や設計を計算機内で行い、薬の候補となる化合物を論理的に探し出そうというものです。

そのためには、タンパク質の構造解析が必要なことはもちろんですが、構造に基づく機能の研究も欠かせません。薬のターゲットとなるタンパク質は、病気に関係ないところで重要な役割を果たしている場合も多いので、タンパク質の機能を単純に抑えると、病気がよくなる代わりに思わぬ副作用が出る可能性があるからです。タンパク質の機能のうち、病気にかかわる部分と、それ以外の部分を見分ける戦略をたて、病気のほうだけをターゲットにしなければなりません。

研究課題は、免疫-アレルギー系、メタボリックシンドローム、線維化疾患、脳疾患、熱帯病を中心に、いずれも社会的に見てニーズの高い病気を対象としています。この分野の研究グループは、本プログラムに採択されてから構造解析に取り組み始めたところがほとんどですが、半数以上の課題で、丸ごとのタンパク質あるいは機能に関与する部分の構造解析を仕上げている、残りの課題においてもタンパク質の結晶化段階にあって構造解析に進めそうなものがあります。2 年余という研究期間を考えると、これはかなりの成果と言えます。

不特定多数の「異物」に備える免疫系

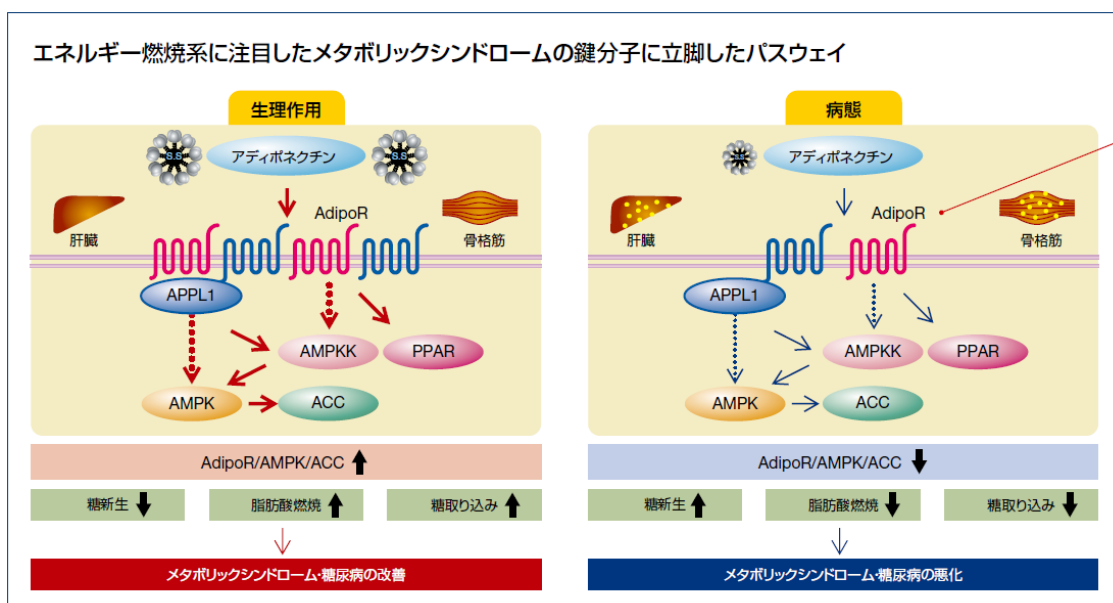
私たちの体を異物の攻撃から守っている免疫系は、予想のつかない相手に応答できる必要があります。これを可能にしているのは、免疫細胞の表面にある受容体です。受容体では、情報の離合集散が起こっています。つまり、多様な相手を少数の受容体が受け取り、それに続いて、細胞内ではそれぞれの受容体が異なる目的をもったいくつもの機能タンパク質と相互作用し、多様な情報交換がなされます。それにもかかわらず、最終的には理にかなった免疫応答を示します。

免疫系はこのように複雑なので、薬のターゲットもさまざまです。阪大の審良（あきら）グループは病原体由来成分、特に核酸を認識する受容体などの分子群（TLR9 など）の構造と機能解析をおもな研究対象としており、TLR に依存しない DNA ワクチンのしくみの発見を 2008 年の Nature 誌に報告しています。東大の松島グループはケモカイン受容体からの情報を受ける細胞内のタンパク質（フロント）の機能ドメインの NMR 構造解析に成功し、その構造情報をもとに別途探索した制御化合物の最適化を進めています。九大の福井グル

ープは免疫系受容体以降の情報仕分けを司るタンパク質（DOCK2）を対象としています。関連するタンパク質と DOCK2 の機能ドメインの複合体の結晶解析に成功しており、また、機能面では DOCK2 の細胞内局在制御との関連で 2009 年の Science 誌に報告しています。阪大の熊ノ郷グループは神経ガイダンス因子セマフォリンのアトピー性皮膚炎抑制治療などの成果を報告している他、構造に関しては X 線結晶解析にも成功しています。

社会的ニーズの高い病気への取り組み

メタボリックシンドロームや糖尿病の鍵となる受容体（AdipoR）も重要なターゲットです。AdipoR は、肝臓や骨格筋での脂肪燃焼を促すアディポネクチンの受容体で、発見者である東大の門脇グループが研究を進めています。AdipoR は、広く存在する GPCR という種類の膜タンパク質とよく似ているのですが、膜に対する向きが GPCR とは逆になっています。このような例は他に知られていないので、多くの研究者がその構造に注目しています。構造解析はとても難しいのですが、結晶化の段階まで進んでいます。構造が明らかになれば、アディポネクチンを認識する機構がわかり、その機構を制御するような薬の開発につながります。細胞内で関連するタンパク質のいくつかはすでに構造解析を完了し、インシリコ解析から化合物探索を経て特徴ある阻害剤を見いだすに至っています。



<図説明>アディポネクチンは受容体である AdipoR に結合し、細胞の中では、それに連関するさまざまなタンパク質が働く。

重要な難治性疾患の一つに線維化疾患がありますが、筑波大の柳澤グループでは、核内受容体活性化が線維化のシグナルとなる TGF- β の下流に位置する Smad を分解することに着目した独創的な研究を行っています。核内受容体の結晶構造解析にも成功し、構造情報から、より選択的で副作用の可能性の低い化合物探索研究も展開しています。東北大の青木グループでは、がん転移や肺線維症の有望なターゲットとなる NPP ファミリー酵素の病態との関わりを明らかにし、化合物ライブラリー探索を行って阻害剤候補を見いだしつつあります。最近では結晶化に成功し、構造解析の結果が待たれるところです。

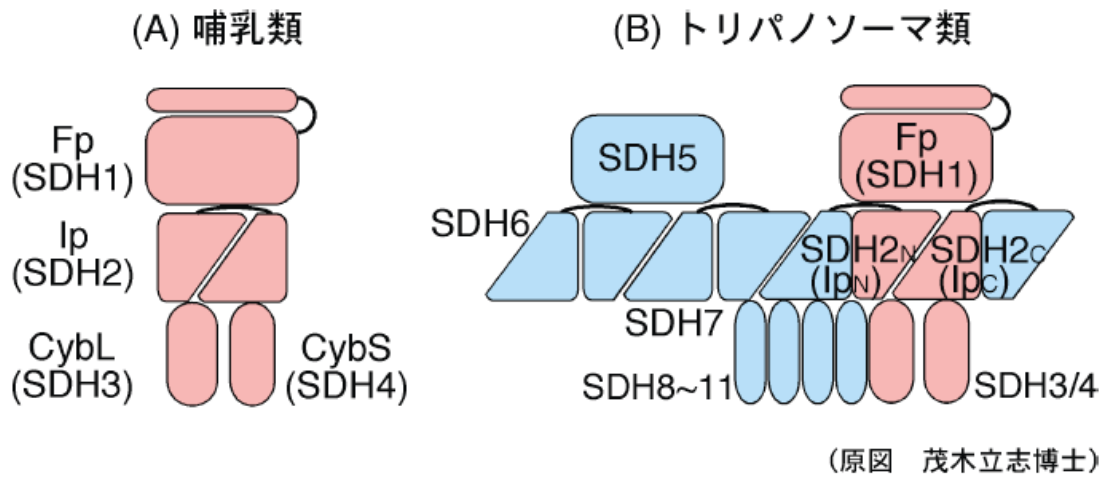
脳の病気に関する課題も 2 つ行われています。1 つは、東大の富田グループによるもので、ターゲットは γ セクレターゼという酵素です。アルツハイマー病の原因とされるアミロイドを切り出す酵素で、4 個の膜タンパク質からなる大きな複合体です。同グループでは、部分構造の解析、機能解析、電子顕微鏡を用いた全体構造の解析など、さまざまなアプローチをとる一方、この酵素の活性を変化させる化合物の探索も進めています。この酵素はアミロイドの切り出し以外にも重要な機能をもっているため、アミロイドの切り出しだけを阻害する化合物を見つけることが大切です。同グループでは、アルツハイマー病のモデルマウスの作製に成功しており、これを用いた探索が効果を上げることが期待されます。

九大の住本グループは、パーキンソン病や脳虚血に関係する酵素をターゲットにしています。これは Nox という酵素で、活性酸素を発生させる働きをします。この活性酸素による酸化ストレスで、神経細胞は死滅していきます。Nox は、4 種類の決まったタンパク質が結合することで活性化されます。Nox とこれら 4 種類のタンパク質の構造を解析すれば、どういうときに活性酸素発生のスイッチが入るのがわかり、薬の作用すべき部位を絞り込むことができます。現在は、Nox の部分構造の解析を終え、全体の解析に向けた生産にかかるところです。タンパク質どうしの相互作用を調べる機能解析も詳しく行われています。

熱帯病治療のためのタンパク質の研究で国際社会に貢献

トリパノソーマ症は、寄生虫の一種であるトリパノソーマが引き起こす致死性の病気です。アフリカや南アメリカに多く、毎年数十万人もの患者が新たに発生しています。地球温暖化や大陸をまたいだ人の交流により、熱帯だけの病気とは言えなくなりつつあり、また、日本の国際貢献という面からも、治療薬の開発が望まれています。

東大の北グループは、トリパノソーマがもつ酵素の構造を解析し、大きな発見をしました。この酵素は、酸素呼吸をする生物が糖からエネルギーを作るときに働く酵素の 1 つです。ヒトも同じ働きの酵素をもっているのですが、トリパノソーマのものとはヒトのものとは、大きく構造が違っていたのです。この違いを利用して、トリパノソーマの酵素だけに作用する化合物を見つければ、ヒトには影響しない薬に発展すると期待されます。すでに、本プログラムの化合物ライブラリーを利用して、スクリーニングが始まっています。



<図説明>哺乳類とトリパノソーマの酵素（コハク酸脱水素酵素複合体）の構造は大きく異なる。