

蛋白質の立体構造解析と創薬への展望

A view of drug designing based on structural biology

○池水 信二¹(¹熊大院医薬)

ヒトゲノムが解読された今、ポストゲノムとして構造ゲノム科学の重要性の認識が高まっている。初期の構造ゲノム科学は、発現の容易な高熱菌などの蛋白質をより多く構造解析することを目的としていた。これは、構造解析することにより新規のフォールドやモチーフの発見・構造データベース充実化を行うことにより、蛋白質の構造構築原理を解明することを目的としていた。しかし、海外ではガンやエイズなど特定の疾病にターゲットを絞り、その疾病の発症機構を構造生物学的に解明するために、ターゲットをヒトに移行しつつある。その中でも細胞表面受容体やシグナル伝達蛋白質は、様々な疾病の発症に関わっていることから、創薬のターゲットとして精力的に研究が行われている。ヒトなどの高等生物の細胞表面受容体は重度に糖修飾を受けており、大腸菌を用いた蛋白質発現が困難であるため、構造解析が進んでいない。この問題を克服するために我々は CHO 変異体細胞である Lec 3.2.8.1 細胞を用いて糖蛋白質の発現を行っている。この細胞が産生する蛋白質は endo H 感受性であり、酵素処理により N アセチルグルコサミン 1 残基を残して切除することが可能である。この方法により発現・精製・結晶化した LFA-3 の構造解析を 1.8Å 分解能で行った。また、補助刺激分子 B7-1, B7-1/CTLA-4 複合体の構造を解析し、認識機構を解明した。これらの知見を含めて、「構造生物学には何が必要で、構造生物学により何が分かり、どの様に創薬に貢献できるか」という視点で講演を行う。