

AL10 生物固体試料内局所構造解析のための固体NMR方法論の開発と応用 Development and Application of Solid-State NMR Methods to Study Local Structures in Biological Solids

松岡 茂 (Shigeru MATSUOKA)

東京大学大学院薬学系研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

薬剤とその作用標的分子が形成する複合体の高分解能三次元構造は、論理的な薬剤設計に不可欠な情報である。現在、X線結晶解析と溶液NMRが、薬物-受容体複合体の構造研究における中心的な方法論となっているが、それぞれ結晶化、可溶化による均一試料の調製が必要となる。一方、天然有機化合物には、細胞膜や細胞壁など、単離精製できない不均一な構造体を標的とする、重要な医薬分子が見られる。例として、抗真菌剤アンフォテリシンB、抗生物質バンコマイシン、抗ガン剤パクリタキセルが挙げられ、それぞれ真菌細胞膜、細菌細胞壁、微小管を標的とする。これらの分子が作用標的部位と形成する複合体構造は、非結晶性の不溶物に少量含まれる局所構造であり、X線結晶解析や溶液NMRの適用が極めて困難である。不均一な生物固体試料中で形成される局所構造の高分解能構造解析は、薬学発展のために克服されるべき重要課題の一つである。この問題に対し演者は、試料状態に制限のない固体NMRを利用した方法論の応用・開発を行ってきた。本講演では以下の二題を中心に医薬に重要な天然有機化合物の作用構造解析、作用機序解析に対する固体NMR法を用いたアプローチについて発表する。

天然物が細胞表面で形成する複合体の構造研究

抗真菌剤アンフォテリシンBは、真菌細胞膜を標的とし、膜中にイオンチャネルを形成することで細胞死を引き起こす。しかし副作用も大きいと、ヒトに対する毒性メカニズムの解明も重要な研究課題の一つとなっていた。本発表では固体NMRの原子間距離測定法であるRotational Echo Double Resonance (REDOR)を用いた構造解析を中心に、アンフォテリシンBの副作用に関与すると考えられるアンフォテリシンB-リン脂質二重膜会合体の構造研究について紹介する。

生物組織内局所構造の直接構造解析法の開発と応用

医薬分子とその作用標的部位の複合体を細胞内で直接観測し、原子分解能で構造解析できれば、薬科学にとって理想的な分子構造解析手段となる。試料状態に制限のない固体NMRは、原理的には細胞内分子の直接構造解析が可能であり、さらなる技術発展により、生物固体試料の一般的な高分解能構造解析法となることが期待される。克服すべき課題として、測定時間を短くするための絶対感度の向上、大量の分子混合物である生物試料から注目する分子を選択観測するための高効率のフィルター法の開発、固体試料特有の広い線幅によるシグナル重複の解消などが挙げられる。本発表では生物試料で最も重要な観測核である ^{13}C を観測核とした高効率のバックグラウンドシグナル抑制法の開発と、実際の生物固体試料への応用について紹介する。