

放射光を利用した構造生物学研究の将来

高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 構造生物学研究センター 若槻壮市

1. 放射光X線による生命科学研究のパラダイムシフト

現代の生命科学・医学・薬学において、タンパク質、核酸、糖鎖、脂質その他の生体高分子の原子レベルでの構造を知ることは極めて重要である。過去 20 年間の第二世代、第三世代放射光 X 線施設の充実により、放射光 X 線による回折・散乱を用いた構造生物学は、単に構造を見る科学から構造と機能の関連を解き明かす科学として飛躍的な進歩を見た。そこで重要であったのは、平行性が高くエネルギー可変の高輝度ビームの実現だけでなく、回折計、検出器、計算機、解析ソフト、それらを統合するソフトウェア、ならびに試料調製の全てにわたって高度化を推し進めてきた点である。特に挿入光源高輝度ビームの到来は、長い間不可能とされてきたリボソームや光合成関連膜タンパク質などの非常に大きなタンパク質複合体の構造・機能解析を可能とし、生命の仕組みを理解する上で高分解能のタンパク質構造が必須であるという生命科学研究のパラダイムシフトを引き起こしたと言えよう。

2. 構造プロテオミクス

一方、ヒトゲノムプロジェクトやその他の広範囲なゲノム解析の成果を受けて、ポストゲノム科学の主要な担い手として 40 以上の構造ゲノムプロジェクトが全世界で進行中である。ほとんど全てのプロジェクトにおいて、迅速に数多くの構造解析を行うことのできる放射光 X 線が必須のものとなっている。その中で、日本において平成 14 年度から進行している文部科学省の「タンパク 3000 プロジェクト」では、理化学研究所による網羅的解析と、7 つの生物学的テーマ（発生・分化と DNA の複製・修復、転写・翻訳、翻訳後修飾と輸送、タンパク質高次構造形成と機能発現、細胞内シグナル伝達、脳・神経系、代謝系）の全国の大学等の研究者達からなる 8 つの研究ネットワークによる目的指向型解析（個別的解析プログラム）が進められている。プロジェクト開始後約 2 年余りの平成 16 年 10 月末の段階で、タンパク 3000 プロジェクト全体では 1640 個の構造を「個別的解析プログラム」ではそのうち 856 個の構造を決定しているが、それらの大半は放射光 X 線を用いた成果である。一方アメリカでは NIH が PSI-1 として進めてきた構造ゲノムプロジェクトが終了し、2005 年後半から、PSI-2 として新たに 4 大拠点と 6 ネットワークで集中的に蛋白質構造・機能解析を行うことになっているが、ここでも、放射光 X 線が基盤技術となっている。ヨーロッパでは、Structural Proteomics in Europe (SPINE)等が進められ、小規模ながら、広くヨーロッパの研究者の参加を呼びかけ、ヒトの健康に関連したたんぱく質についての機能・構造研究と関連技術の開発重点が置かれてきたが、来年度には次期プロジェクトがすでに検討される段階になっている。これに加えて、膜タンパク質、ウイルスタンパク質

等、困難な対象に特化した構造プロテオミクスプロジェクトが複数スタートしている。一方、欧米諸国を追撃する中国、韓国等のアジア諸国でも、構造プロテオミクス研究が盛んに行われるようになってきており、いずれの場合も放射光がその根幹にある。

3．創薬、環境、食品その他の産業利用

また、放射光 X 線結晶構造解析法は、創薬プロセスの第一ステップであるターゲットタンパク質の構造をもとにリード化合物を見つけ出す作業の格段の進歩をもたらした。最も顕著な例は HIV のプロテアーゼ阻害剤開発であるが、世界各国の製薬企業、ベンチャー企業は少なからぬ研究資金を投入し、新薬開発のためのタンパク質 X 線結晶構造解析を進めている。たとえば、米国の Structural Genomix 社や IMCA コンソーシアムはシカゴの第三世代放射光施設 APS に、わが国の製薬協は SPring-8 に、それぞれ独自の専用ビームラインを建設し製薬研究に利用している。つくばの Photon Factory においても、世界最高レベルの性能のビームライン AR-NW12 や BL-5 ができてからは、製薬・食品関係企業が頻繁に実験に訪れ、わずか 4 時間のビームタイムで非常に効率よく数多くのデータセットを収集し構造解析を行っている。このような傾向は、創薬だけでなく、環境、食品分野などで今後さらに拍車がかかることが予想される。いずれの場合も、競争の激化とともにターゲット蛋白質の試料準備、解析が困難なものにシフトし、放射光 X 線施設に対する要求が高度になるだけでなく費用対効果がますます重要となってきた。

4．放射光を用いたタンパク質構造解析の将来展望

このような現況認識のもと、今後の放射光を用いたタンパク質構造解析の将来展望について述べる。ここ数年、世界の研究の重点は明らかに構造解析のより困難な真核生物、特にヒトの健康に関わるタンパク質やそのネットワークの解析にシフトしてきている。また、現在行われているタンパク質のドメイン単位の構造解析や低分子化合物との複合体の構造解析から、研究の最前線では、タンパク質同士や、タンパク質と DNA、RNA、糖鎖、脂質などとの生体高分子複合体の構造決定を行い、構造からそれらの相互作用を解析することにより機能の解明に結び付ける研究が主流となりつつある。現時点では、残念ながら生物学的に重要な全ての生体高分子複合体について立体構造を決定するだけの技術的基盤は達成されていないが、今後、放射光 X 線を用いた構造解析では、超生体高分子超複合体や超微小結晶の解析技術へ向けて全世界的な競争が激化していくであろう。さらに、最新鋭の中性子回折・散乱、電子顕微鏡、NMR、次世代放射光などとの組み合わせにより、解析対象と解析手法がブラッグ反射の領域から超微小結晶を経て、非結晶サンプルへ移行し、結晶、非結晶の両分野の融合により、新たな飛躍がおきると期待される。このような潮流の中で、リング型放射リングの究極の研究対象として、数十から数千の蛋白質複合体が並んで作られた超微小結晶の構造解析がある。ここでは、その実現のために必要な技術と、実現したときの生命科学・医科学研究へのインパクトについて議論する。