

■研究テーマ

- 蛋白質・ペプチドの立体構造解析
- 蛋白質の安定化・凝集防止
- 細胞内情報伝達

■キーワード

蛋白質、ペプチド、細胞内情報伝達、立体構造、X線結晶解析、NMR、安定化、G蛋白質、Wnt

■産業界の相談に対応できる技術分野

蛋白質の精製・安定化・立体構造決定

■主な設備

NMR、蛋白質高速液体クロマトグラフ

連絡先

大学院理工学府分子科学部門 若松 馨 TEL&FAX:0277-30-1439 e-mail: kwakamats@gunma-u.ac.jp



若松 馨 教授



寺脇慎一 助教

研究概要

蛋白質の立体構造(カタチ)を決めて、蛋白質が働くメカニズムを解明するとともに、蛋白質の働き過ぎで起こる病気に効く薬をデザインする

立体構造を決める意義

蛋白質は私たちの体の中で酵素やホルモンなど、さまざまな重要な働きをしています。1つの蛋白質が別の蛋白質と複合体を作ってお互いの働きを精密に制御していますが、その制御の方法がわかっていない蛋白質が多くあります。蛋白質の立体構造(3次元的なカタチ)を決めると、制御方法を明らかにできます。また、蛋白質の立体構造を決めることは良い薬をデザインするのに役立ちます。



図1 花粉症の薬=ヒスタミン受容体の栓

私たちの病気の7割以上は蛋白質の働き過ぎで起こるので、働き過ぎを止める「栓」は薬になります。例えば花粉症の薬はヒスタミン受容体という蛋白質の栓です(図1)。ピンの栓がゆるいと中味が漏れてしまいます。蛋白質の働きを止める栓も蛋白質の穴にピッタリとはまらないと効きが悪いので、蛋白質のデコボコを精密に決める必要があります。私たちの研究室は、血液を流れてきたホルモンの情報が細胞の中にどのように伝わるか等、細胞内情報伝達に関わる蛋白質について調べています。これらの蛋白質が暴走すると細胞がガン化するなど様々な病気が起こります。立体構造はX線結晶解析と核磁気共鳴(NMR、図2)の2種類の方法で解析しています。



図2 核磁気共鳴測定装置

特徴と強み

1.蛋白質の安定化と凝集防止

創薬のターゲットになるような蛋白質は残念ながら不安定で、すぐ固まってしまうため、立体構造を決定するのは困難です。フライパンを火にかけていないのに、卵が固まってしまうようなイメージです。そこで私たちは蛋白質を安定化する研究もしています。私たちが合成した化合物は蛋白質を安定化する効果が高く、それを加えておくと解析が困難だった蛋白質の立体構造を決定できるようになりました。この化合物自身は新しい物ではありませんが、どこでも売られていず、安定化効果も知られていませんでした。私たちのノウハウを利用してアメリカの企業がこの安定化剤を製造販売しています。私たちは安定化剤を大量に合成できるので、非常に不安定な蛋白質も解析できるという強みを持っています。

2.疾患関連蛋白質の構造生命科学

高等生物の細胞は、自身で合成した蛋白質や核酸を適切な場所に運んで働かせる物質輸送システムを発達させています。この輸送システムは、ATPを駆動エネルギーとするモーター蛋白質によって制御されています。モーター蛋白質は、運ぶ分子(積荷分子と呼ぶ)を直接結合したり、または、結合を仲介する蛋白質(アダプター蛋白質と呼ぶ)を介して間接的に連結して、積荷分子が細胞内ではたらく場所を決定します。遺伝性疾患の一つである筋萎縮症の患者には、モーター蛋白質の一つであるダイニンと積荷分子を連結するアダプター蛋白質Bicaudal-D(BICD)の機能を失わせる変異が発見されており、物質輸送システムが細胞機能を維持するために重要な役割を持っていることが示されています。しかし、モーター蛋白質やそのアダプター蛋白質が、どのようにして積荷分子を認識しているのかは、ほとんど分かっていません。そこで、本研究室では、BICD1の積荷分子を認識する構造領域のX線結晶解析をおこない、どのような構造的特徴を介して積荷分子を認識しているのかを明

らかにしました。

BICD1は、835個のアミノ酸が繋がった蛋白質ですが、C末端のおよそ100残基で小胞膜や細胞核にある蛋白質を選択的に結合します。構造解析の結果、C末端の積荷分子が結合する領域は、150Åの長さをもつらせん構造(αヘリックスと呼ばれる)が2つ会合した構造体であることがわかりました。また、遺伝子工学技術を利用して、この構造体の特定のアミノ酸残基をアラニンに変換して、C末端領域のどの部位で積荷分子を結合するのかを調べたところ、小胞膜と細胞核の蛋白質をそれぞれ別の位置で結合することがわかりました。このような積荷分子の認識機構の違いを利用し、特定の積荷分子とBICDとの結合を促進または抑制する化合物を開発することができれば、より効果的な医薬品の開発につながる可能性があります。

今後の展開

細胞内情報伝達を担う蛋白質複合体の立体構造決定と医薬への応用

発生(1個の受精卵から成体になる過程)において重要な役割を果たすWnt(ウイント)シグナル系を初め、細胞内情報では蛋白質が複合体を形成して、お互いを調節します。複合体の結晶を作る事は一般的に困難ですが、私たちが開発している安定化剤を活用すれば大きな複合体についても立体構造が決定でき、医薬品の開発にも役立つ情報が得られると期待しています。



図3 研究室での実験風景