

創薬を目指した SPring-8/SACLA の構造生物学研究

Structural biology research of SPring-8 / SACLA tackling drug discovery

理研 SPring-8 センター °山本 雅貴

RIKEN SPring-8 Center, °Masaki Yamamoto

E-mail: yamamoto@riken.jp

2020 年初頭から世界的に猛威を振るっている新型コロナウイルスは社会生活のみならず研究環境にも大きな影響を与えている。新型コロナウイルスの脅威を取除くため、昨年 5 月頭には抗ウイルス薬「レムデシビル」が特例承認され、年末にはアメリカやイギリスでワクチン接種が開始されるなどワクチンや治療薬の開発が急ピッチで進められている。感染症を含め多くの病気の発症にタンパク質が深く関わっている。一方、病気の治療薬はその原因タンパク質（創薬ターゲット）に働き、その機能を正常化する。治療薬開発の第一段階は、病気の発症メカニズムを正確に理解して創薬ターゲットの働きを適切に制御できる化合物の探索が中心となる。生体内で働くタンパク質はそれぞれの機能に特化した立体構造により機能を発揮することが知られており、創薬ターゲットの働きを制御する化合物との関係は、「鍵と鍵穴」に例えられる。現在「タンパク質立体構造情報に基づく薬剤設計 (Structure Based Drug Design: SBDD)」が治療薬の効率的開発において重要な手法である。SBDD では、標的タンパク質に特異的に結合してその働きを制御する化合物（鍵）を、正確な標的タンパク質（鍵穴）の立体構造から探索・設計する。ここでは、放射光のタンパク質結晶構造解析が重要な役割を担っており、化合物が創薬ターゲットに結合した複合体を構造解析出来れば、その構造を基に新規化合物を設計・最適化することで、効率的な治療薬開発が可能になる。

SPring-8 は兵庫県西部の播磨科学公園都市に位置する放射光共用施設として、タンパク質結晶構造解析では高輝度マイクロビームを活用した生命科学研究や創薬ターゲットとして重要な高難度ターゲットの結晶構造解析を進めている。現在までに大量の微小結晶から効率的に回折データ収集を行う自動測定システム「ZOO」を開発し、今まで解析出来なかった数 μm サイズの微小結晶の構造決定を可能にした。一方、結晶構造解析の専門家以外でも簡単に解析できる迅速自動化にも取組んでおり、サンプル交換ロボットや自動測定システムにより、コロナ禍の移動制限下でもユーザーは来所することなく試料を送付するだけで、回折データ取得が可能になっている。

本発表では、創薬研究等に向けた SPring-8 の高難度ターゲットのタンパク質結晶構造解析と、タンパク質の構造ダイナミクス解析など新しいタンパク質結晶構造解析に向けた X 線自由電子レーザー施設 SACLA での取組みを紹介する。これらは SBDD に基づく創薬研究の基盤技術をより強固なものとし、新型コロナウイルス治療薬の研究開発にも貢献するものと期待される。SPring-8・SACLA は AMED・創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の構造解析拠点として、生体高分子の構造解析支援を広く実施している。