

急げ!「生命の海」の海図づくり タンパク結晶量産技術研究所

text : 喜多充成 photo : 凸凹社

「からだをつくるものになる」。たしか給食のポスターにはそう書いてあった。「肉も魚も牛乳も好き嫌いしちゃいけないよ、大事な栄養なんだからね」と聞かされた子供時代の記憶があるからか、スーパーコンピュータをギンギンに使ったり超高輝度X線をぶち当てたりするサイエンスの対象としての「タンパク質」が、現在の生命科学におけるもっともホットな領域だと聞いても納得するにはちょっと時間がかかる。

ましてやタンパク質の「結晶化」が鍵だと言われても、「なんで肉や魚や牛乳の主成分が、氷や塩や水晶のように結晶になってしまうの!？」と戸惑ってしまうのもムリはない。

しかし、世紀はすでに変わっている。とりわけ2000年6月の「ヒトゲノム全解読」を境に、それ以来、生きとし生ける生命科学の研究者たちは、こぞって新世界に向け船を漕ぎ出しはじめたのだ。

「今のライフサイエンスをめぐる状況は、大航海時代にマゼランの艦隊が世界1周を成し遂げた時点とほとんど同じだろうと思うんです。1周したから世界がわかったかといえばそんなことはない。だが世界が有限であることを彼らを実証したからこそ、

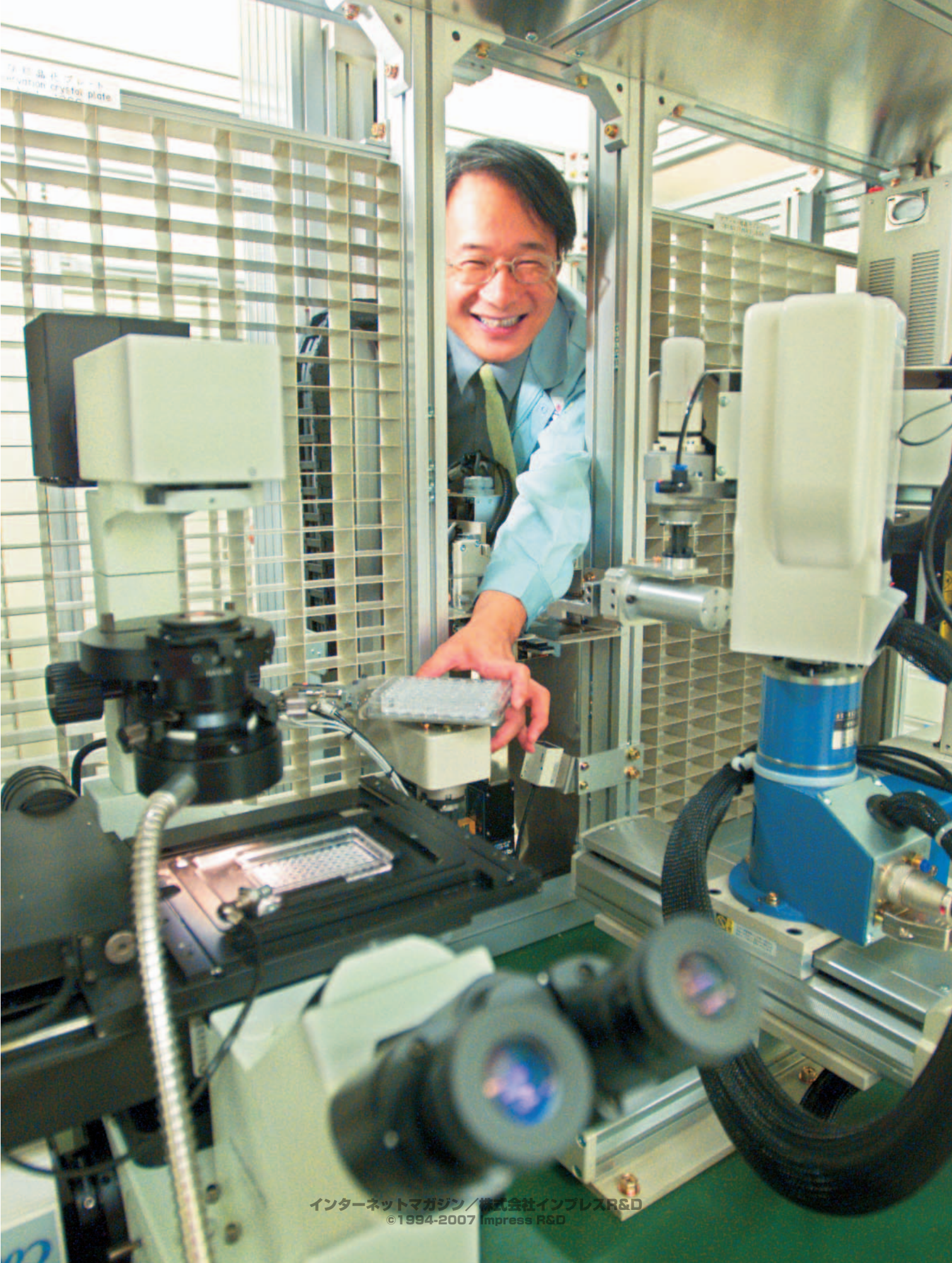
さらに多くの人々が新世界を目指して航海に出た。全ゲノム解読も同じです。解読したから生命現象がわかったわけではないが、ゲノムの世界のなかに必ず答えがあることはわかった。世界中の研究者が試行錯誤の積み重ねで進めてきたライフサイエンスの研究の手法はここ2年ぐらいでがらりと変わり、そのターゲットとなっているのがタンパク質なんです」

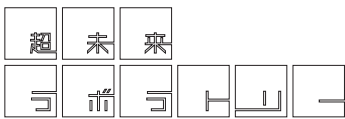
柔和な笑みを浮かべながら、壮大な歴史絵巻になぞらえてライフサイエンスの今を概観してくれるのは、理化学研究所の宮野雅司さん。

世界最高性能を誇る大型放射光施設「スプリング8」に隣接して2001年4月設立された、理研・播磨研究所のハイスループットファクトリー(HSPF)長をつとめる人物だ。そして宮野さんが顔を覗かせている装置がHSPFの開発したタンパク世界を探検するための秘密兵器「TERA」である。

今はタンパク大航海時代のまっただなか

しかしなぜタンパク質の、それも結晶が重要なのだろうか。





そもそもタンパク質とは20種類のアミノ酸の連なりとしてつくられる。そのアミノ酸の紐がらせん状になったりシートのような形になったりし、さらに3次的に複雑に折り畳まれ、特定の形となったときにはじめて機能を発揮するものなのである。

「重要なのはタンパク質の3次元構造、つまり立体的な原子配置なんです。これを分析するためにX線は非常に強力な武器となる。しかしその前提条件として、分析対象となるタンパク質の試料が規則正しく並んだ状態、つまり結晶になっていなければならない。それをつくるのが大変だったんです」

結晶とは「空間的に周期的な原子配列を持った固体物質」と定義される。立方体のサイコロを並べて空間を埋めていくのはたやすいが、そのブロックが複雑な形状をしていたら、それを並べて空間を埋めるのは急に難しくなる。しかしウイルスだって結晶に「なることがある」し、タンパク質の結晶だって存在「しないわけではない」。辞書の定義にもその程度でしか出てこないタンパク質の結晶を「大量生産する」のは困難をきわめる作業だ。それを自動化するのが「TERA」の目指すところであり、HSPFは多くの種類のタンパク質の構造をどんどん明らかにしていこう!と設立された研究所なのである。

「“ラボラトリー”ではなく“ファクトリー”と名付けたところに、まるで工場で大量生産されるように成果を出していきたいという意志を感じ取っていただきたい(笑)ということなのだ。

ピンポイントで効く薬が量産される!?

1985年にオーストラリアで「ノイラミニダーゼ」酵素の構造が解明された。この酵素はインフルエンザの感染と増殖に不可欠のタンパク質で、そもそも酵素とは機能が明らかになっているタンパク質の別の呼び方

にすぎない。それから17年を経た今年のお正月、筆者はインフルエンザに感染した。寒気がしたと思ったらアツというまに体温は39.4度。過去の経験から、これはかなりの悪性だと思っただけで休日診療の病院に駆け込み、聞きかじりの知識で「最近、インフルエンザのいい薬が出たらいいのですが」とドクターに聞いてみた。するとちょうどデスクに開かれていた医学雑誌に「ノイラミニダーゼ阻害剤」のことが書いてあった。副作用はわずかで、A型にもC型にも効く。ウイルスだけが必要とするノイラミニダーゼをピンポイントで撃破する薬だという。処方してもらったら、効能書きどおり翌日には平熱に戻り、アツというまに健康体になってしまった。医薬の進歩を実感する、劇的な経験だった。

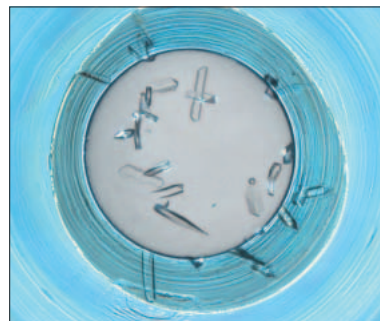
「それはよかったですね(笑)。これからは、そういう効き方をする薬や、副作用が少ない薬がどんどん出てきます。たとえば成人病を予防する薬となれば、自覚症状のない健康体の人に処方するわけですから、副作用の可能性は限りなくゼロにしなければなりません。臨床治験だけでなく、タンパク質の構造のレベルからその薬が効く仕組みを明らかにしておかないといけなくなるわけです。

道具も何もなかった1985年にノイラミニダーゼの構造が明らかにされたというのは、丸太のカヌーと椰子の櫂で太平洋を渡るぐらい大変な、ある意味で奇跡的な仕事だったと思います。1つのタンパク質の構造を解明するというのは、かつてはノーベル賞級の学者の20年がかかりで、できるかどうかという仕事だった。でもHSPFはそれを、1週間でやろうとしています。それも従来は4人から5人がてんてこまいになってやっていた作業を、マシンを管理する1人で済ませてしまおうという自動装置なんですよ」

かつてこの連載にもご登場いただいた超微量元素の分析のプロフェッショナル、東京理科大学の中井泉教授も常連さんの「ス

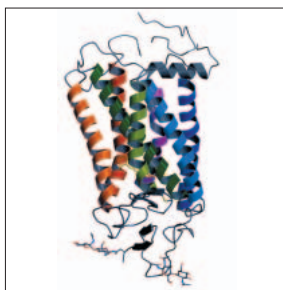
これが「タンパク質結晶」だ!

直径2ミリほどのウェル(溶液の受け皿)を72個備えたプラスチックのプレートには管理コードとバーコードがレーザーとインクジェットプリンターで刻印され、沈殿用の溶液や添加剤の濃度とpHを変えたトータル2500プレート、18万種類のサンプル溶液の結晶成長のようすを順次、観察することができる。溶液の顕微鏡写真をパソコン上に取り込むことで観察を自動化、結晶生成のスループットを大幅に向上させた。「手作業で何人も人間がかかわっていた作業が、機械の監視のための1人で間に合うようになりました」(菅原光明研究員)しかし、出てきた数万点の画像から結晶ができているサンプルを見いだすのはまだ手作業。この写真はウェルの中に生成されたタンパク質結晶だが、資料として提供されたCD-ROMに収録された4280枚の画像から筆者が目をつらして探し出した1枚。現在、この部分を自動化する技術の開発も進められている。



ウシ・ロドプシンの三次元構造モデル

ワシントン大学のバルチェフスキー教授のグループと理化学研究所の共同研究で明らかにされた、網膜で光センサーとして働くタンパク質「ウシ・ロドプシン」の構造模式図。結晶化が非常に困難だが、似たような構造のタンパク質は生物界には非常に多く存在、それらの解明への足がかりとなることから、米科学雑誌『Science』(2000年8月)でもこの成果は大きく扱われた。「スプリング8」ではこのほかにも「カルシウムポンプタンパク質」など大物タンパク質の構造解明という大きな成果が次々と生まれている。



「スプリング8」は、普通の実験室で使われているX線発生装置の1億倍の明るさという世界最高輝度のX線を発生する施設だ。

無機化学や固体地球物理、材料科学など、さまざまな分野の研究者がそれを試料の分析に利用して「かつては見えなかった世界を見る」ために、ここを利用している。

そしてこの「スプリング8」にタンパク質結晶という試料を供給するのが「TERA」だ。何万通りと条件設定を変えたタンパク質の溶液を管理し、結晶生成と観察を自動で行ない最適な試料をセレクションするのだ。

こうした道具が、生命を構成する機能部品・タンパク質の解明を強力に推し進める「エンジン」となっている。その一連の仕事の先には先にあげたインフルエンザの特効薬のような、画期的に効く新しいタイプの薬を作るという目標も見えている。

原子や分子の性質からタンパク質の3次

元構造をシミュレーションし、その機能を予測する手法の研究も開発され、精度を上げてきている。さらには莫大なコンピュータパワーを投じ、DNA配列から決定されるアミノ酸の並びから、タンパク質の3次元構造を計算で予測しようという研究も進んでいる。

「しかしライフサイエンスが物質を基盤とする学問である限り、事実は人間の存在を超えたところにあるだろうと思います」

最初に胡椒を持ち帰って大金持ちになった人間がいたからこそ、多くの人が、リスクを承知で東インドや新大陸を目指し航海に出た。帰らぬ者も多かったが、確実に世界は広がっていった。

21世紀はライフサイエンスの時代……。今世紀の始まりにあちこちで掲げられたスローガンだったが、曇惑的な輝きを放つタンパク質結晶の顕微鏡写真にその実像の一端を見た思いがした。

理化学研究所 播磨研究所 ハイスループット ファクトリー

所在地: 兵庫県佐用郡三日月町光都1-1-1

www.riken.go.jp

www.spring8.or.jp



[インターネットマガジン バックナンバーアーカイブ] ご利用上の注意

このPDFファイルは、株式会社インプレスR&D(株式会社インプレスから分割)が1994年～2006年まで発行した月刊誌『インターネットマガジン』の誌面をPDF化し、「インターネットマガジン バックナンバーアーカイブ」として以下のウェブサイト「All-in-One INTERNET magazine 2.0」で公開しているものです。

<http://i.impressRD.jp/bn>

このファイルをご利用いただくにあたり、下記の注意事項を必ずお読みください。

- 記載されている内容(技術解説、URL、団体・企業名、商品名、価格、プレゼント募集、アンケートなど)は発行当時のものです。
- 収録されている内容は著作権法上の保護を受けています。著作権はそれぞれの記事の著作者(執筆者、写真の撮影者、イラストの作成者、編集部など)が保持しています。
- 著作者から許諾が得られなかった著作物は収録されていない場合があります。
- このファイルやその内容を改変したり、商用を目的として再利用することはできません。あくまで個人や企業の非商用利用での閲覧、複製、送信に限られます。
- 収録されている内容を何らかの媒体に引用としてご利用する際は、出典として媒体名および月号、該当ページ番号、発行元(株式会社インプレス R&D)、コピーライトなどの情報をご明記ください。
- オリジナルの雑誌の発行時点では、株式会社インプレス R&D(当時は株式会社インプレス)と著作権者は内容が正確なものであるように最大限に努めましたが、すべての情報が完全に正確であることは保証できません。このファイルの内容に起因する直接のおよび間接的な損害に対して、一切の責任を負いません。お客様個人の責任においてご利用ください。

このファイルに関するお問い合わせ先

株式会社インプレスR&D

All-in-One INTERNET magazine 編集部

im-info@impress.co.jp