



私たちの研究室

横山 英志 研究室

薬学部 生命創薬科学科 教授
よこやま ひでし
横山 英志 先生



研究室の学生たちと（前列右端は荒川助教）

タンパク質の構造を目で見て 創薬に活かす

人を始めとした生物の体はとて多くのタンパク質からできている。生命活動の担い手であるこの物質をより深く知ろうとする研究は世にたくさんあるが、横山英志先生の生物物理化学研究室は、タンパク質の「かたち」に着目し、その立体構造を決定することでタンパク質の機能の解明を目指すことに特徴がある。

「生物物理化学とは、生物を物理の手法で化学の言葉で表現する学問です。現在この研究室では構造生物学という視点から、生体膜シグナリングタンパク質や創薬ターゲットタンパク質の機能を明確にしたいと考え、その研究に取り組んでいます」と話す。

かたちを「見る」ことにこだわった研究

薬が作用するとき、その多くはその相手がタンパク質になっている。例えば酵素を例にあげると、酵素の相手になる化合物にあるタンパク質が作用して、化合物の形を変えたりする。そのメカニズムを実際に目で見て、具体的にタンパク質と化合物がどのようにくっ付いているのかが分かれば合理的に薬の設計ができるはず、というのが横山先生の研究スタイルである。

「私が学生時代から取り組んできたのが、X線結晶構造解析という手法です。見たいタンパク質を結晶にして、そこにX線を当ててその構造を見ようとするのですが、そのためにはタンパク質を結晶化させ、規則的な配列で並べるといった技術が必要です。口で言うのは簡単ですが、これを作るのがとても難しく、研究室の学生も取り組んでいます、なかなか思うように

はいきません。うまくできた結晶をX線に当てて回折像を撮ることになりますが、それにはX線発生装置などが必要で、私の学生時代には実験室に装置が設置されていました。現在は国の施設であるフォトンファクトリーやSPring-8などの大規模な放射光施設を利用できるようになっています」と話す。

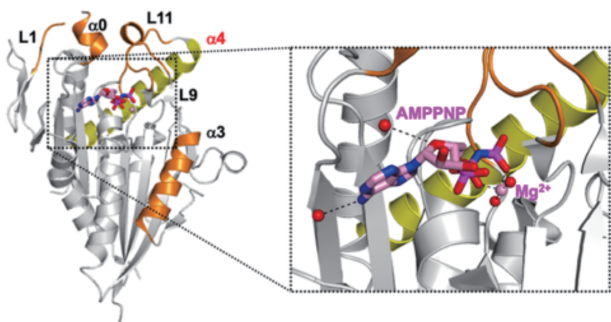
ここで「物を見る」ためには光の波長が重要で、見たい物の大きさと同じくらいの波長の光が適している。タンパク質の構造を原子レベルで見るためには、オングストロームというごく小さな波長が必要になる。1オングストロームは100億分の1m（10のマイナス10乗メートル）で、その大きさの光がちょうどX線の範囲にあり原子間距離に相当している。

「近年はクライオ電子顕微鏡という超低温で作動する装置の技術革新があり、この分野での活用が進んでいます。この良いところは、結晶化という作業を経ずに画像を手に入れられることなのですが、私の扱うタンパク質が比較的小さなもののため、現時点ではX線の方が良い画像を得られることが多い状況です」と研究環境の現状を語ってくれた。

創薬のターゲットになるタンパク質を研究する

現在、横山研究室で主な研究対象としているのが、「創薬ターゲットタンパク質」と「生体膜シグナリングタンパク質」の2つである。

創薬ターゲットタンパク質の1つにキネシンというタンパク質がある。キネシンは細胞が分裂を起こす



【図1】 ヒト CENP-E モータードメインと ATP アナログ AMPPPNP 複合体の結晶構造

際に、様々なタンパク質が動くきっかけを作る動原体、モータータンパク質などと呼ばれるタンパク質の一種である。このタンパク質はがん細胞にもあるので、このキネシンが予定通りの働きをしなければ、がん細胞が増殖できなくなり、結果的に抗がん剤として働くのではないかと、という考えの研究である【図1】。

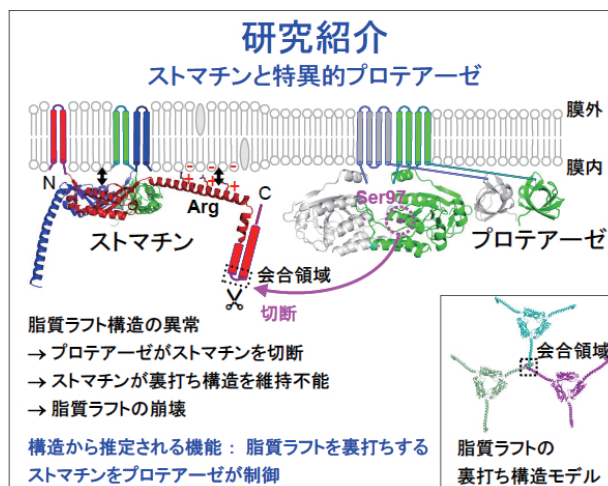
「現在、CENP-E というキネシンをベースにしたガンの阻害剤の形を探る研究を進めているところです。これまでの多くの抗がん剤は、がん細胞だけでなく、近くにある健康な細胞にも影響を及ぼすことが多かったのですが、キネシンによる抗がん剤ができれば、がん細胞だけに影響を及ぼすため、副作用の少ない薬が作れるのではないかと期待しています」と言う。

また、生体膜シグナル伝達タンパク質については、細胞膜に存在するストマチンというタンパク質があり、これに注目している【図2】。

「タンパク質は水溶性のものが多いのですが、膜を作っているものは形が壊れないよう、水に溶けない性質を持っています。そういうタンパク質は重要なのですが、解析が難しいものもあります。ストマチンはこの膜に存在するタンパク質ですが、膜は硬いとは言っても揺らいでいるので、本体を支えるために、このストマチンがサッカーゴールの網の目のような構造を作り、膜を裏から支えているのではないかと考えたのです。また共に働くプロテアーゼというものがあるのがこの一部を壊すことが分かったので、より深い研究を行っているところです」と話す。

現在、横山研究室に在籍する荒川孝俊助教も、少し異なった角度からタンパク質の立体構造の研究を進めている。

「GPCR と呼ばれる膜タンパク質は、人体の外から色々な刺激を与えられるため、創薬の良い対象になってくれるのです。加えて、ある寄生虫の持つ毒素について外部組織との共同研究を進めています。これまでその毒素が病害を及ぼす原因が分かっていたの



【図2】 ストマチンと特異的プロテアーゼの膜との相互作用モデル図

ですが、その毒素がタンパク質であることが分かり、その構造解析を行っているのです」と話す。

創薬を求め、幅広く学生を受け入れる

修士課程1年のさらだ いすけ血良太介さんは、「薬理そのものより、物と物がどういう相互作用をしているかということに興味がありました。ここではX線をタンパク質に当てて立体構造を解明することで、相互作用の働きを調べることができ、自分の興味によくあると思いました。今は、まだ生物を扱っている段階で、結晶構造の解析まで行けていないですが、生物に関しては深い知識が得られたと思っています」と話す。

また、修士課程1年のようかごう姚嘉豪さんは、「もともと生物が得意でしたが、この研究室では生物も物理も化学もやるということで、幅広いですが、今まで学んできた知識も活かせる場所だと思いました。私は研究の途中でテーマを変更するということがありましたが、新たな課題が増えたことをポジティブに捉えてやっていきたいと思っています」と話してくれた。

なお薬学部は薬剤師免許取得を念頭においた6年制の薬学科と、先端創薬科学の担い手育成を目指す4年制の生命創薬科学科に分かれているが、研究室ではどちらのコースからも学生を受け入れている。

横山先生は「薬剤師資格の取得を目指す学生は実習なども多くあるため6年制が適していますが、個人の研究についてはもう少し自由度があるので、私の研究室にも薬学科の学生が在籍しています」と話してくれた。

太田 正人 (ジェイクリエイト)