

ゆらぐ蛋白分子と夢

日本ロシュ研究所
有澤 幹雄

薬を作ることを生業としているものからの願望をつづつてみたい。

薬の必要不可欠な性質の一つは、生体のある標的（蛋白）分子と特異的に相互作用をすることである。創薬の初期過程でのもっとも重要な目標は、そういう生体標的分子の探索とその標的分子に親和性を持つ低分子の創製であり、この仕事がかつとも難しい。この過程は、昔から「運」に頼るランダムスクリーニングに依存し、多大な時間と金を「むだ」にしてきた。したがって、標的分子の構造を化学者が実際に見られるようにする構造生物学の発展は、それに親和性をもつ低分子の発明がかつとも恣意的に、あたかも三次元ジグソーパズルをはめていくように、展開できると期待された。しかし、これはまだ夢である。確かに、標的蛋白分子の構造をコンピュータ画面で見ながら、薬のデザインをすることは化学者のイマジネーションを高めてはいるが、そのドラッグデザインへの寄与度はまだ十分であるとはいえない。もちろん、蛋白質の構造を解析することと、それに親和性のある低分子をデザインすることとはまったく別の作業であるが、創薬作業では、蛋白質の構造解析の主目的はそれと相互作用する低分子を作ることであるので、こういう議論の展開を許していただきたい。

この問題の重要な原因の一つは、蛋白質構造の柔軟性にある。酵素とその阻害剤の複合体の結晶が明らかになるにしたがって、蛋白分子の構造は相互作用する相手の分子によって変わり、その変化は X 線解析が表す一つの構造からは予想できないほど大きいことが明らかになって来た。あまりにも柔軟であるために、低分子との相互作用の説明は後づけでしか行えないのではとさえ思うこともある。では構造決定は創薬に無駄か？ 否である。逆である。蛋白の柔軟性こそが、創薬の鍵ではないかと思う。蛋白の柔軟構造と機能は関連している。酵素と基質の接触や触媒反応。蛋白同士の会合と信号伝達、あるいはスイッチの ON・OFF。蛋白の重合・脱重合。すべて構造の変化が起こっている。構造の変化にこそ、蛋白の機能やその阻害剤発明の鍵が隠されていると思われる。

蛋白の構造を柔軟性の面から研究すべきであると思う。X 線解析は結晶を得るために揺らぎを押さえることに努力してきたが、これからの蛋白の機能解析や創薬を考えると、この揺らぎの研究こそが大事ではないかと思う。これからの構造生物学が、種々の手法を組み合わせることによって、蛋白質の揺らぎを解析していけば創薬にも大いに役立つのではないかと考えている。

揺らいでいる蛋白質にいくつかの低分子が衝突するうちに、その一つが蛋白に捕獲される。とたんに蛋白の揺らぎは抑えられ、安定な複合体ができる。薬候補の誕生。そういう創薬の日が来るのを夢見ている。