

Applied Research Utilization

結晶品質を追及するフロンティア 高品質タンパク質結晶生成宇宙実験

背景と目的

動植物の体をつくる基本的な要素であるタンパク質には多くの種類があり、いろいろな機能を持っています。あるタンパク質の機能を知るためには、その形（立体構造）を知ることが大切です（図1）。タンパク質の機能は、その構造と密接な関係をもっているからです。私たちの体の中では10万種類以上のタンパク質が働いていますが、これらのタンパク質の多くのものは、まだ構造がわかっていません。

さまざまなタンパク質の構造を知ることは、生命現象をより深く理解することにつながります。また、特定のタンパク質の機能を活性化させたり、妨げたりする医薬品やタンパク質の多様な働きを応用した医薬品を開発する場合にも、タンパク質の構造を知ることが必要になります。既に、明らかにされたタンパク質の立体構造にもとづいて新しい薬剤を設計することが商業的に行われています。

タンパク質の立体構造を解析するには、まず、そのタンパク質の結晶をつくり、これをX線で調べます。きれいな結晶が得られれば、それだけ詳しい構造が明らかになります。

ところで、水を火にかけたり、部屋でストーブを焚いたりしたとき、水や空気が上下に流れる現象（熱対流）が見られます。こうした熱対流は、加熱によって水や空気の密度が変化したところに重力が作用して生じる現象で、地上では避けられない現象です。タンパク質結晶はタンパク質の分子が整列することによりできますが、熱対流はこの分子の配列を乱してしまいます。重力による沈降作用も配列を乱す原因になります。一方、微小重力環境の宇宙では、熱対流や沈降が生じないため、歪みや乱れの少ない、より良質な結晶（高品質の結晶）を得ることができます（図2）。

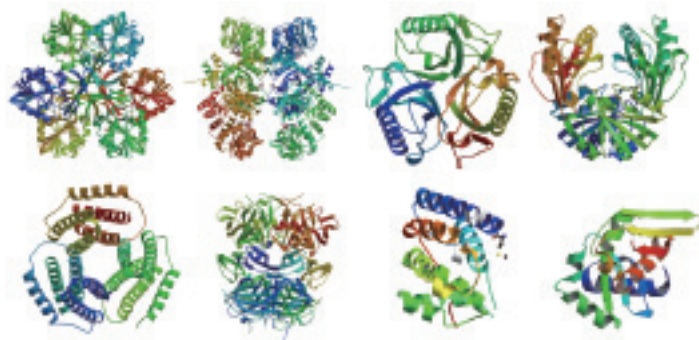


図1 タンパク質の立体構造
(日本蛋白質構造データバンク(PDBi)より)

<p>構造解析データ (電子密度図 1.4Å)</p> <p>地上実験</p>	<p>構造解析データ (電子密度図 1.0Å)</p> <p>宇宙実験</p>
---	---

図2 タンパク質結晶の構造解析データ
(宇宙で得られたタンパク質結晶の方が構造が明確であることがわかります。)

<p>ゲルチューブ法</p> <p>タンパク質溶液の入ったキャピラリー(細管) 沈殿化剤 ゲル</p>	<p>高密度化セル</p> <p>9.5cm</p>
---	----------------------------

図3 JAXAのタンパク質結晶実験セルとゲルチューブ法

実験内容

JAXAでは日本実験棟「きぼう」の打上げに先立ち、国際宇宙ステーションのロシアサービスモジュールにおいてタンパク質の結晶生成実験を行っています(図4)。これにより、宇宙環境の利点を生かして高品質のタンパク質結晶をつくる技術を確認してきました。これまでの実験により、宇宙で得られたタンパク質の結晶は、地上で得られたものより良質で、精度の高い構造解析ができることが示されています。

宇宙ステーションの「きぼう」には、こうした成果をいかした「タンパク質結晶生成装置(PCRF)」が搭載されます。タンパク質結晶生成装置で行う実験には、以下のような利点があります。

- ①地上よりも高品質のきれいな結晶が得られます。そのため、地上で得られた結晶よりも詳細な構造が明らかになります(図2)。
- ②タンパク質結晶生成装置には幾つもの結晶生成容器(セルカートリッジ)が入るようになっています。この容器それぞれで結晶化の条件を変えることができるので、一度に沢山の結晶成長実験を行ない、コストを下げることができます(図3)。
- ③試料の受付から宇宙実験・結晶回収までを6~8か月で実施する計画です。

現在、生命科学分野は、我が国の科学技術を推進する上で重要なものと位置付けられ、中でも、タンパク質の構造と機能を解明する研究は重要視されています。この一環として、文部科学省では「ターゲットタンパク研究プログラム」を進めており、「基本的な生命の解明」「医学・薬学等への貢献」「食品・環境等の産業利用」の各分野でタンパク質研究を推進しています。宇宙環境を利用したタンパク質結晶生成装置での実験は、こうした研究に必要な良質の結晶をつくる機会を提供します。また、医薬品の開発などを目標としたタンパク質結晶化実験ビジネスや各研究機関で実施されるタンパク質の構造や機能の研究にも貢献できます。

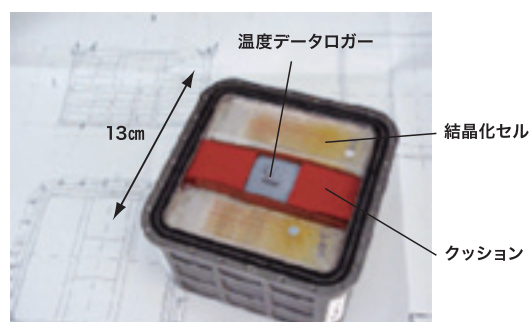


図4 ロシアサービスモジュール用の結晶生成装置

ココがポイント!

タイムリーな宇宙実験の実現

宇宙実験の受付からその実施まで、最短で約4ヶ月というタイムリーな実験を実現し(試料の受付から宇宙実験・結晶回収までを6~8ヶ月)、産業界などの研究開発にも対応できるようになりました。

低コストな宇宙実験の実現

これまでの宇宙実験用の結晶生成セルに比べ、同じ容積に約12倍の種類のタンパク質を搭載できる結晶生成セルを開発しました。これにより、タンパク質1種類あたりの宇宙実験コストを大幅に低減することができました。また、「きぼう」に向けて開発している改良型結晶生成セルでは、必要となるタンパク質の量が1/3程度に削減できるため、実験試料があまり得られないタンパク質(疾患関連のタンパク質に多い)でも利用が可能となります。

これまでの成果の例

裏出良博先生(大阪バイオサイエンス研究所分子生物行動学部門・研究部長)はアレルギー疾患や睡眠疾患に関与するタンパク質

について、反応に新たな水分子が関与することを宇宙実験ではじめて明らかにしました。現在、製薬企業と共同で医薬品の開発を進めています。

国のプログラムとの連携

文部科学省が推進する「ターゲットタンパク研究プログラム」と協力し、生命現象の解明や医学・薬学への貢献など社会がかかえる大きな課題にも貢献していきます。

応用利用研究拠点

中川敦史先生(大阪大学蛋白研究所・教授)の研究チームと協力し、水素が判別できるレベルでタンパク質構造を明らかにすることを目指し、超高品質の結晶を宇宙で得るための宇宙実験を行なっています。タンパク質構造が水素の位置までわかると、タンパク質の薬がはまる部分(鍵穴)の隅々までわかるため、副作用の少ない医薬品(鍵)が設計できるようになります。