未来医療を拓く

進化するクライオ電子顕微鏡で これからの創薬研究が加速する

高等研究院 卓越研究部門 藤吉好則特別栄誉教授

Research Worker Number 33

細胞表面に存在する「膜タンパク質」は、細胞の中に物質を運んだり、シグナル伝達を制御したりする。生命にとって重要な役割を果たす存在で、近年膜タンパク質をターゲットとした薬が数多く開発されている。例えば、胃潰瘍薬のH2ブロッカーは、ヒスタミン受容体という膜タンパク質に結合して胃酸の分泌を抑える薬だ。

このような薬は、膜タンパク質の形としっかり結合する形でなければいけない。そこで、欧米の製薬企業では2000年頃から「構造に指南された創薬戦略（SGDD：Structure-guided drug development）」を推進。膜タンパク質の立体構造を解析し、最適な化合物を設計する。

このような戦略を可能にしたのが、1980年代から世界で研究されてきた生体分子の立体構造を解く電子顕微鏡の開発だった。

日本では、藤吉好則特別栄誉教授が生体分子を液体ヘリウム温度（約マイナス270℃）で測定できるステージ（試料を載せる台）を開発。1986年、日本電子との共同研究により、生体分子の立体構造を高分解能で解析するクライオ電子顕微鏡の初号機を完成させた。

その根底にあったのは、藤吉特別栄誉教授の研究に対するひたむきな思いだった。

「もともとは人の性格や能力がどのように形作られているのかを知りたいという興味でした。そこから脳や神経系の機能を『全て分子レベルで理解する』という研究へと進んでいきました」

AQP1の立体構造をクライオ電子顕微鏡で解析

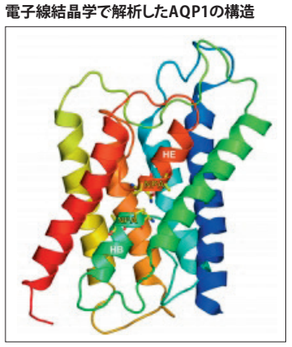
細胞表面には必要に応じて細胞内に水を透過させる、水チャネルと呼ばれる膜タンパク質「アクアポリン（AQP）」が存在する。

藤吉特別栄誉教授は、クライオ電子顕微鏡を使って、ヒト由来の膜タンパク質として世界で初めて、腎臓などで発現するAQP1の立体構造解析に成功した。

膜タンパク質の働きには、細胞に物質が入り込むのを防ぐ〝タイトジャンクション〟という機構もある。藤吉特別栄誉教授はこの機構を作る膜タンパク質クローディンの構造解析でも世界の先頭を走っている。

「アルツハイマー病の薬が多数開発されても効果が出ないのは、タイトジャンクションにより脳内に薬が入らないためです。クローディンを制御できれば、一瞬だけ薬を通せるようになる。同じ仕組みで、注射をせずに皮膚から薬を吸収させるなど、ドラッグデリバリーシステムが大きく変わるでしょう」

電子線結晶学で解析したAQP1の構造



次世代の創薬戦略となりうるドラッグレスキューイング

これまでは、市販薬の約半数が膜タンパク質をターゲットにしているSGDDが主流とされてきた。しかし、その成功確率は3万分の1と極めて低い。

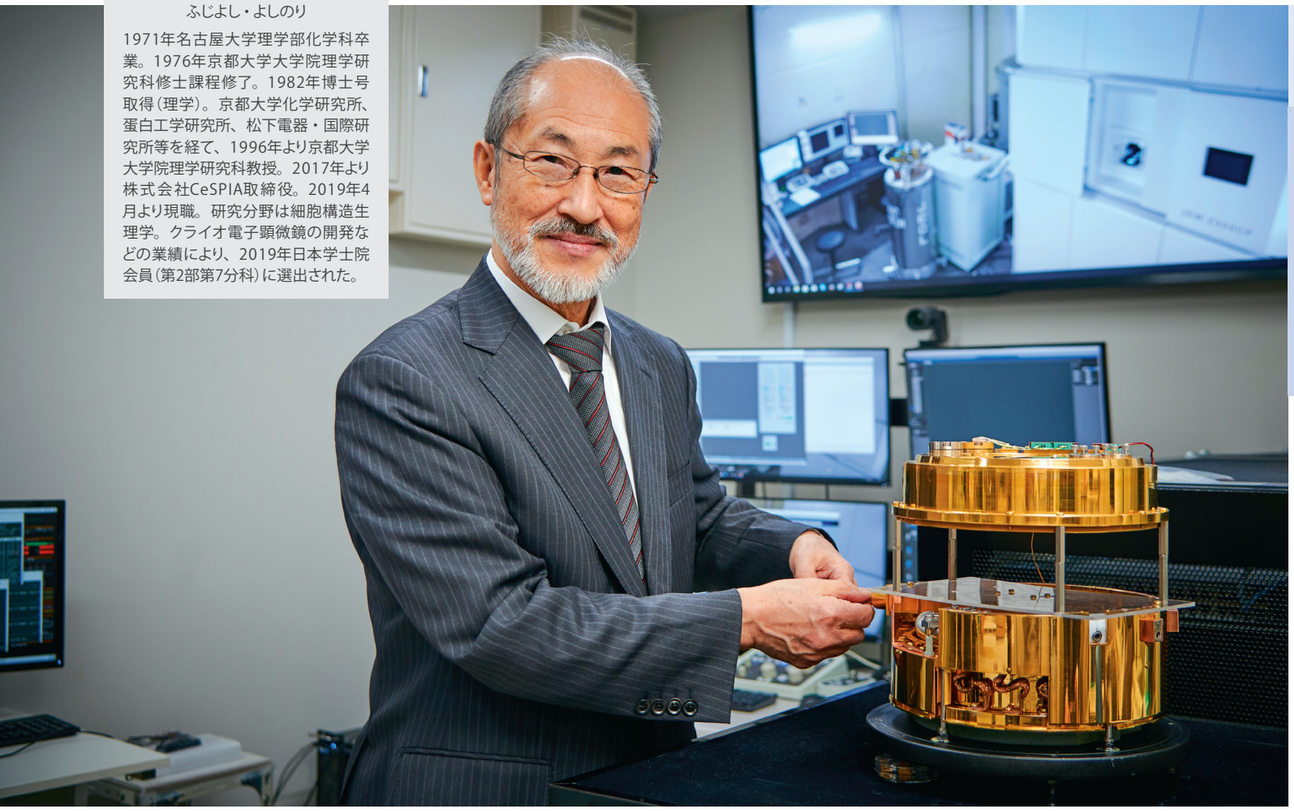
藤吉特別栄誉教授は、次世代の創薬戦略として、候補化合物の中でも、動物実験でうまくいかなかったり、副作用が出てしまったりして廃棄対象になった化合物を再設計するドラッグレスキューイングを提唱。

「化合物と標的分子を結合状態で構造解析することで、薬理作用に必要な部分など相互作用が明らかになり、最適な薬を設計できます。同時に薬理作用に関係ない部分もわかるので、そこに副作用を軽減する化合物を結合させることも可能です」

遠隔操作が可能な第8世代を開発中

将来に向けて、クライオ電子顕微鏡のバージョンアップも進行中だ。間もなく完成する第8世代には、ネットワーク経由でオペレーションできるシステムを導入する。1台数億円もするクライオ電子顕微鏡は維持管理も容易ではない。しかし、ハブセンターに設置してリモートコントロールにすれば、多くの研究者が自分の研究室の近くで使えるようになる。

「今まで理学の世界にいた私にとっては、臨床現場に近いところで研究できるこの環境は大変ありがたいものです。学内の様々な医学分野の先生方との共同研究が進むことにも期待しています」



クライオ電子顕微鏡のブレイクスルーとなった、液体ヘリウム温度で観察できるステージ

ふじよし・よしのり

1971年名古屋大学理学部化学科卒業。1976年京都大学大学院理学研究科修士課程修了。1982年博士号取得（理学）。京都大学化学研究所、蛋白工学研究所、松下電器・国際研究所等を経て、1996年より京都大学大学院理学研究科教授。2017年より株式会社CeSPIA取締役。2019年4月より現職。研究分野は細胞構造生理学。クライオ電子顕微鏡の開発などの業績により、2019年日本学士院会員（第2部第7分科）に選出された。