

## 成長メカニズムに依存するタンパク質結晶の完全性

平成 25 年度、独立行政法人宇宙航空研究開発機構（JAXA）の国際宇宙ステーション（ISS）「きぼう」利用の宇宙実験プロジェクト Nanostep 2 を目指したワーキンググループ（WG）活動、「成長メカニズムに依存するタンパク質結晶の完全性」が採択された。その内容について、以下に簡単に紹介する。

この研究では、宇宙空間で作製したタンパク質結晶のうち、20%程度で X 線結晶構造解析の分解能が地上で作製したものよりも良くなっていることについて、そのメカニズムを明らかにすることを目的としている。何故そのようなことをしなければいけないのか？それには、近年発達してきたゲノム創薬が深くかかわっている。

例えば、インフルエンザの特効薬であるタミフルは、ウイルスが増殖する際に必要とするノイラミニダーゼという糖タンパク質の働きを阻害する阻害剤である。そして、ノイラミニダーゼの立体分子構造が明らかになることによって初めて、その活性部位に結合・阻害する分子の設計ができるようになったことにより生み出された。さらに、そのような分子設計ができるための構造解析の分解能は非常に高く、約 1.5 Åとされている。つまり、高品質なタンパク質結晶が、このような抗ウイルス薬の設計に必要不可欠ということである。

しかし、このような高品質なタンパク質結晶の育成は容易ではない。世界の名だたる製薬大手は、そのような高品質結晶が偶然にでも得られるのであればと、宇宙ステーションでの結晶育成プロジェクトにどんどん進出している。しかし、容易に想像できるように宇宙実験には莫大な予算を必要とする。

もし、宇宙実験で結晶が高品質化するメカニズムについて明らかにすることが出来れば、地上でそのエッセンスを活用し、圧倒的な低予算で同等の高品質化を実現できる可能性が高い。これが、本研究のベースとなる背景である。

結晶が高品質化するメカニズムとして最も大きな要因として考えられるのは、

宇宙空間における、溶液中の対流の抑制が挙げられる。対流が抑制されることにより、特に溶液中の不純物が結晶の成長界面にやってきて、成長を阻害したり、結晶内部に取り込まれることによって格子欠陥の原因になったりということが、少なくなると考えられる。

本共同研究に先立ち、2012年、東北大学の塚本勝男教授をリーダーとした **Nanostep** と呼ばれるプロジェクトが、「きぼう」実験等において行われた。ニワトリ卵白リゾチーム (HEWL) の結晶をモデルタンパク質結晶として用い、成長の駆動力の関数として結晶成長速度を正確に測定することで、対流の抑制により、宇宙空間において結晶成長速度が速くなることが明らかになった。これは、不純物（主に HEWL の二量体）による成長阻害が抑制されたためであると考えられているが、HEWL 特有の現象である可能性や、モデルタンパク質と分子量の変わらない不純物の場合にはそのような現象が見られなくなるのか？という問いには答えられていない。

そこで、本 WG では、HEWL と同様に地上実験のデータが豊富なグルコースイソメラーゼ (GI) をモデルタンパクとした。GI は HEWL と、溶液物性等の異なるタンパク質であるので、高品質化メカニズムの普遍性を示すことができる。また、同等分子量の遺伝子組み換え体が強力な不純物効果を示すため、不純物のサイズ効果も確認できる。これら複数の意味で理想的なタンパク質である。

本年度は WG 1 年目であったが、既に、宇宙実験で欠くことのできない化学固定種結晶の作製と、X線トポグラフィーによる完全性の評価、そして航空機実験による微小重直下での結晶表面の成長プロセスのその場観察に成功している。

さらなる詳細に関しては、オープンアクセスジャーナルである、**International Journal of Microgravity Science and Application** の解説として、Vol. 31, No. 3 に、「グルコースイソメラーゼの結晶化に及ぼす微小重力効果 —Nanostep 2 プロジェクト提案に向けた共同研究— (Effects of Microgravity on Crystallization of Glucose Isomerase –Collaborative Studies toward the Proposal for Nanostep 2 Project–)」として 2014 年 7 月末に発行予定なので、是非とも御参照戴きたい。

URL は下記。

<http://www.jasma.info/journal/>