

[平成22年度] ターゲットタンパク研究プログラム公開シンポジウム

# ターゲットタンパク研究から 見える未来 4

予稿集

2011年3月11日 金

東京大学安田講堂 (東京都文京区本郷 7-3-1)

主催：文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム

後援：日本核磁気共鳴学会、日本寄生虫学会、日本結晶学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本細胞生物学会、  
日本植物生理学会、日本生化学会、日本生物物理学会、日本製薬工業協会、日本蛋白質科学会、  
日本農芸化学会、日本分光学会、日本分子生物学会、日本放射光学会、日本薬学会

## Program

### 開会挨拶

- 11:00～11:05 **主催者挨拶**  
別府 輝彦 (ターゲットタンパク研究プログラムPD、推進委員長)
- 11:05～11:10 **文部科学省挨拶**  
倉持 隆雄 (文部科学省研究振興局・局長)

## 第1部 タンパク研究10年の進展 座長：別府 輝彦 (推進委員長・PD)

- 11:15～11:45 **タンパク3000プロジェクトから産生された研究成果の創薬実用化例**  
西野 武士 (日本医科大学名誉教授)  
近藤 史郎 (帝人株式会社フェロー)
- 11:45～12:15 **タンパク3000プロジェクト及びターゲットタンパク研究プログラムによって整備された拠点及び設備の例として  
マイクロフォーカスビームライン建設と利用企業からの評価・要望**  
若槻 壮市 (高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所副所長・教授)  
阪下 日登志 (アステラス製薬株式会社研究本部化学研究所専任理事)
- 休憩・ポスターセッション (75分) —

## 第2部 ターゲットタンパク研究プログラムの成果 座長：月原 富武 (兵庫県立大学教授・PO)、植田 弘師 (長崎大学教授・PO)

- 13:30～13:50 **基本的生命現象の解明に資する今後の発展が期待される研究成果**  
岩田 想 (京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学分野教授)
- 13:50～14:10 **脂質メディエーター産生酵素オートタキシンによる  
細胞遊走活性化機構と新規抗がん剤設計題**  
濡木 理 (東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻教授)
- 14:10～14:30 **タンパク質生産技術の革新がもたらす“科学”と“ものづくり”の融合**  
高木 淳一 (大阪大学蛋白質研究所教授)

## 第3部 関連他分野研究者からの意見・要望 座長：月原 富武 (兵庫県立大学教授・PO)、中島 春紫 (明治大学教授・PO)

- 14:30～14:45 **食品関連民間企業の立場から**  
鈴木 榮一郎 (味の素株式会社理事)
- 14:45～15:00 **製薬業界からの要望と期待**  
川上 善之 (日本製薬工業協会研究開発委員会産学官連携部会部会長 (エーザイ株式会社))
- 休憩 (15分) —
- 15:15～15:30 **構造生物学の立場からの要望と期待及びタンパク質研究の重要性について**  
藤吉 好則 (京都大学大学院理学研究科教授)
- 15:30～15:45 **生物学の立場から**  
五條堀 孝 (情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 副所長・教授)
- 休憩 (15分)(パネルディスカッション準備) —

## 第4部 パネルディスカッション (60分)

- 16:00～17:00 モデレーター：若槻 壮市  
パネリスト：岩田 想、川上 善之、五條堀 孝、鈴木 榮一郎、濡木 理、  
藤吉 好則、山本 雅之 (東北大学・医学部長)

### 閉会

**交流会** (会費：3,150円)

※プログラムは都合により一部変更となる場合がございます。

## タンパク3000プロジェクトから産生された研究成果の創薬実用化例

### タンパク質構造解析は抗高尿酸血症・痛風薬開発にどのように役立ったか？

日本医科大学 西野 武士  
帝人株式会社 近藤 史郎

痛風は高尿酸血症を基礎にして起こる疾患であり、働き盛りの男性に好発する。その予防薬としてはキサンチン酸化還元酵素の阻害剤が有効である。市場ではアロプリノールというプリン類似体が予防薬として使用され、発売以来40年ほど独占してきた。患者により使用できない例もあり、代理薬が望まれてきたが、多数の阻害剤（現在まで特許物質250以上）が開発されてきたにもかかわらず、治験を経て上市化されたものはなかった。帝人が開発したフェブキソスタットは今回40年ぶりに各国承認が得られた抗高尿酸血症・抗痛風薬であるが、その作用機序においてアロプリノールとの違いがタンパク3000プロジェクトにおいて構造生物学および酵素学的に明らかにされ、その機序に基づき効果的治験が実施された。本講演では、その作用機序の違いを解説し、代理薬のみならず代換薬としての可能性に位置付けられた経過を解説する。同時にこの経験に基づきタンパク質構造解析の重要性を構造からの予測の可能性も含め言及する。



西野 武士 (にし の たけし)

日本医科大学名誉教授

1970年横浜市立大学医学部卒業。東京大学農学部酵素研究室研究生（今堀和友教授）、75年横浜市立大学大学院医学研究科修了（医学博士）、同年同大学医学部助手（生化学）。76年ミシガン大学医学部博士研究員（V. Massey教授）、79年横浜市立大学医学部講師（生化学）、88年同大学医学部助教授（生化学）、92年日本医科大学助教授（生化学）、94年同大学教授（生化学）。

2009年日本医科大学定年退職（名誉教授）、同年カリフォルニア大学 Distinguished Visiting Scholar。



近藤 史郎 (こんどう しろう)

帝人株式会社フェロー

1980年東京工業大学大学院総合理工学研究科修士課程修了、帝人株式会社入社、生物医学総合研究所に配属。2004年帝人ファーマ株式会社医薬開発研究所長、06年帝人ファーマ株式会社創薬研究所長を経て、09年より帝人グループフェロー、帝人株式会社近藤研究室室長。

主な研究分野：入社以来、医薬品の研究開発、特に創薬化学分野及び薬物動態分野の研究に従事。主として循環器系・代謝系疾患の治療薬の探索及び開発研究を担当。痛風及び高尿酸血症治療薬をはじめ、幾つかの臨床開発候補化合物の創製に従事。2009年4月から先端医療材料を研究する組織を立ち上げ現在に至る。

## タンパク3000プロジェクト及びターゲットタンパク研究プログラムによって整備された拠点及び設備の例としてマイクロフォーカスビームライン建設と利用企業からの評価・要望

高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 若槻 壮市

いくつかの生物の全DNA塩基配列（ゲノム）が決定された後、DNAにコードされているタンパク質の立体構造を網羅的に決定しようという構造ゲノムプロジェクトが世界中で始まった。日本では2002年から5年間タンパク3000プロジェクトが推進され、技術開発、基盤整備を行うとともに最終的に4,517の立体構造を決定した。ここで特徴的なのは、構造決定だけでなく重要な生命現象の機能解析も合わせて行ったことである。この成果と経験を生かし、研究対象を絞ったターゲットタンパク研究プログラムが2008年から5年間の予定でスタートした。医学・薬学、食品・環境分野や、基本的な生命現象の解明に直結する難易度の高いターゲットに挑戦すると共に、それを可能にする先端技術開発も行うものである。本講演ではこれら2つのプロジェクトの概要を紹介すると共に、技術開発のうち特に放射光X線を用いた最先端の結晶構造解析装置の開発とその最新の成果について述べる。



若槻 壮市 (わかつき そういち)

高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所副所長・教授

1984年東京大学大学院工学系研究科修士課程修了、90年スタンフォード大学化学科博士課程修了。90年オックスフォード大学ポスドクフェロー、94年European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) ビームラインサイエンティスト、同年ESRFビームライン責任者。99年ESRF Macromolecular Crystallography Group リーダー、2000年大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所教授 構造生物学グループリーダー、03年より同研究所放射光科学研究施設 構造生物学研究センター長、06年より同研究所放射光研究施設施設長。

05年から東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻システム構造生物学連携講座客員教授。09年より大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所副所長。

スタンフォード大学 Ph. D. in Chemistry。専門分野は、放射光X線タンパク質結晶学と構造生物学に関する研究。

# 蛋白質構造解析と創薬

## ハイスループット型X線構造解析とアステラスのFBDD

アステラス製薬株式会社研究本部化学研究所 阪下 日登志

近年、旧来からのHTSと対照的な新規リード化合物探索方法としてFBDD (Fragment-based Drug Discovery) が注目されている。我々はFragment Evolution (アステラス社内でのFBDDプラットフォームの名称) を支えるためハイスループット型X線構造解析の実現を目指してきた。2006年に高エネルギー加速器研究機構と委託研究契約を結び、ビームライン建設費用の負担と引き換えに2009年春から稼働するAR-NE3ビームラインにおける1,440時間分の優先使用权を取得した。初年度から約8,000個の結晶回折データの測定を行い、約900個弱の標的蛋白質/化合物複合体構造を得ることに成功した。また、今年度は1月末の時点で、1,000を超える複合体構造解析を既に完了しており、ハイスループット型X線構造解析の実現に成功している。

今回の講演では、アステラス製薬でのFragment Evolutionのいくつかの実例についての紹介とハイスループット型X線構造解析との関係を概説し、AR-NE3ビームラインの我々の評価と今後の要望についても言及する。



阪下 日登志 (さかした ひとし)

アステラス製薬株式会社研究本部化学研究所専任理事

1985年大阪大学基礎工学研究科修士課程修了(膜蛋白質の結晶化)、同年東洋紡績株式会社入社。  
90年Tth DNA polymeraseの商品化研究で東洋紡で社長賞受賞、91年蛋白質工学研究所へ派遣(蛋白質のNMR構造解析)。95年論文博士(大阪大学理学部)、同年山之内製薬株式会社入社。  
2005年合併によりアステラス製薬株式会社へ、現在に至る。

# 基本的生命現象の解明に資する 今後の発展が期待される研究成果

京都大学 岩田 想

タンパク質の構造解析の技術は近年急速に発展を遂げ、PDBには70,000以上の座標がおさめられている。ところが、膜タンパク質は200種類程度しか含まれておらず、ほ乳類由来の膜タンパク質に関しては20個程度以下しか構造が解かれていない。ヒト蛋白質の30%が膜タンパク質であり、細胞情報伝達、物質輸送、エネルギー生産、形態形成などに必須な役割を果たしていることを考えると、ヒト膜タンパク質構造解析技術の確立が基本的な生命現象の理解において急務であると考えられる。我々はターゲットタンパク研究プログラム等を通じて構造解析プラットフォームの構築を行い、各種の膜タンパク質の構造解析を行ってきた。シンポジウムではこのうち主にG蛋白質共役型受容体を取り上げ、その活性化機構、およびリガンド結合部位における選択的な構造的な基礎をアデノシンおよびヒスタミンの受容体を例に解説したい。



岩田 想 (いわた そう)

京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学分野教授

1988年東京大学大学院農学系研究科博士課程修了、91年農学博士(東京大学)。  
91年文部省高エネルギー物理学研究所 日本学術振興会特別研究員-PD、92年マックスプランク生物物理学研究所ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム博士研究員(ドイツ)、96年ウプサラ大学生化科学講師(スウェーデン)、99年同大学生化科学教授。2000年よりインペリアルカレッジロンドン生命科学科教授(イギリス)、04年よりダイヤモンド放射光実験施設ダイヤモンドフェロー(イギリス)、05年インペリアルカレッジロンドン構造生物学センターディレクター。  
05年より(独)科学技術振興機構ERATO岩田ヒト膜受容体構造プロジェクト研究総括、(独)理化学研究所ゲノム科学総合センター客員主管研究員。07年より京都大学大学院医学研究科分子細胞情報学分野教授、現在に至る。

## 脂質メディエーター産生酵素 オートタキシンによる 細胞遊走活性化機構と新規抗がん剤設計

東京大学 濡木 理

オートタキシン (ATX) は、血中に存在するリゾホスファチジルコリン (LPC) を加水分解し、リゾホスファチジン酸 (LPA) を産生する酵素タンパク質である。LPAは脂質メディエーターとして働くシグナル伝達分子であり、Gタンパク質共役型受容体であるLPA受容体に作用し、細胞増殖や遊走、創傷治癒、脳神経系の発達・分化、血管形成など様々な生命現象にかかわっている。一方で、元来、ATXは悪性腫瘍から分泌され、自身の細胞運動性を促進する因子として発見されたタンパク質であり、実際に乳がん、肺がん、脳腫瘍など様々ながん細胞においてATXの発現が亢進していることが報告されている。また、がん以外にも、動脈硬化、肺線維症、神経因性疼痛など様々なヒト疾患に関与していることも報告されている。しかし、ATXがLPAを産生しLPA受容体を活性化する分子メカニズムは未だ未解明であった。我々は、マウス由来のATXの立体構造をX線結晶構造解析によって1.8 Å分解能で決定した。立体構造に基づく機能解析の結果、ATXによって産生されたLPAは、ATXのもつ疎水性チャンネルを通してLPA受容体へと直接受け渡されることが示唆された。本研究で得られた立体構造情報は、抗がん剤や線維症の治療薬として有望な阻害剤開発の基盤となることが期待される。



濡木 理 (ぬれき おさむ)

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻教授

1990年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了、同年フランス ルイ・パスツール大学 HFSP 研究員、91年蛋白質工学研究所、93年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了、博士(理学)(東京大学)取得。

93年日本学術振興会特別研究員PD(蛋白質工学研究所)、94年理化学研究所基礎科学特別研究員、95年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻助手、2002年同大学院理学系研究科生物化学専攻助教授、03年東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻教授、08年東京大学医科学研究所基礎医科学部門教授を経て、2010年より現職。

## タンパク質生産技術の革新がもたらす “科学”と“ものづくり”の融合

大阪大学 高木 淳一

タンパク質の生理機能を知ることは、我々の身体のしくみを知り、ひいてはその破綻が引き起こす病気の原因を探り、最終的にはこれを克服するための早道であり、そしてそのためにタンパク質の立体構造を決定するという作業がもっとも直接的な方法としてクローズアップされています。しかしそのような作業も、解析する対象のタンパク質が手元に無ければ始まりません。どれだけ高品質なタンパク質試料を揃えることができるかが、真に有用な研究を進められるか否かの分かれ道になります。いわゆる難発現性の組み換えタンパク質を、他では手に入らないほど高品質・高純度で生産するには“ものづくり”の視点が欠かせません。本プログラムを通して進みつつある、高度な組み換えタンパク質生産技術を一般化するための試みを紹介します。



高木 淳一 (たかぎ じゅんいち)

大阪大学蛋白質研究所教授

1985年東京工業大学理学部卒業、90年東京工業大学大学院理工学研究科修了、理学博士。

89年日本学術振興会特別研究員、90年東京工業大学生命理工学部助手、95年日本学術振興会海外短期派遣研究員(米国サンディエゴ)、98年文部省長期在外研究員(米国ボストン)。

2000年ハーバード大学医学部病理学科 Instructor、02年ハーバード大学医学部小児科 Assistant Professor。03年より大阪大学蛋白質研究所教授、現在に至る。

## 食品関連民間企業の立場から

味の素株式会社 鈴木 榮一郎

おいしさ、そして、いのちへ。医食同源とは、日頃からバランスの取れた美味しい食事をとることで病気を予防し、治療しようとする考え方 (Wikipedia) である。1908年、池田菊苗博士は、初代東大医学部長・三宅秀博士の「佳味は消化を促進す」との学説に勇気を得て、国民を栄養不良による貧弱な体格から矯救すべく、第五の基本味である「うま味」を発見し、現在では、お出汁 (うま味) の効いた食事の健康効果に関する諸々の学説も誕生している。昆布出汁中のうま味本体が一種のアミノ酸 (グルタミン酸) であったことから、現在の当社の事業対象は広く他のアミノ酸や核酸、その誘導体、ペプチド・タンパク質に及んでいる。また、血中アミノ酸の濃度パターン (アミノグラム) から健康診断を行おうとする「アミノインデックス?」を間もなく事業化する。以上のような企業の研究現場に身を置く立場から、本プログラムへの期待を述べたい。



鈴木 榮一郎 (すずき えいいちろう)

味の素株式会社理事

1976年東京大学大学院理学系研究科化学専門課程修士課程修了、同年同大学大学院薬学系研究科製薬化学専門課程博士課程進学、77年中退。82年薬学博士 (東京大学、論文)。77年味の素株式会社中央研究所研究員、84年より同社退職、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) 博士研究員、87年味の素株式会社復職、中央研究所研究員。90年同社主任研究員 (課長)、94年主席研究員 (部長) を経て、2001年より特別主席研究員 (02年4月ライフサイエンス研究所に名称変更)。

05年味の素株式会社退職の後、理事 (執行役員待遇)、現在に至る。北陸先端大学客員教授 (非常勤講師)、横浜市立大学客員教授 (客員研究員)、東京大学特任教授 (農学部科学技術振興)、東京電機大、東京理科大非常勤講師など歴任。

## 製薬業界からの要望と期待

日本製薬工業協会研究開発委員会産学官連携部会 (エーザイ株式会社) 川上 善之

日本製薬工業協会 (製薬協) は研究開発指向型の製薬企業67社が加盟する任意団体である。1968年に設立され、製薬産業に共通する諸問題の解決や医薬品に対する社会的理念を深めるための活動と国際的な連携を行っている。日本政府の政策策定への提言活動などを通じて製薬産業の健全な発展への取組みをしている。そのなかでも研究開発委員会は本研究プログラムと最も近い活動を行っている。我々の課題は官民対話、新成長戦略への対応が大きなもので、特に今年1月に設置された医療イノベーション推進室への対応が重要なポイントになっている。

研究開発委員会はこれまでにいろいろな産学官連携プロジェクトを推進してきたが、なかでも蛋白質構造解析コンソーシアムの活動は今後も継続的に推進して行きたいと考えている。技術的な点からも本研究プロジェクトの成果を活用していきたい。

政策では革新的医薬品のための5か年戦略の策定に協力して施策の重点化に関する提言を行ってきた。しかしながら我々製薬企業による創薬が加速されるに至っていない。その間、アカデミアから創薬機運の盛り上がりが起こり、何とかアカデミアのアイデアを企業の創薬に繋げる仕組みづくりを考えて日本発の新薬開発を活性化したいと思っている。これからはオープンイノベーションの時代であり、産学官連携によって局面を打開できればいいと願っている。

川上 善之 (かわかみ よしゆき)

日本製薬工業協会研究開発委員会産学官連携部会部会長 (エーザイ株式会社)

広島大学大学院薬学研究科修士課程修了、薬学修士。1979年エーザイ株式会社入社。88年～90年イリノイ大学薬学部に留学。2006年7月から日本製薬工業協会研究開発委員会専門委員、07年月から制度研究部会 (09年6月に制度研究部会から産学官連携部会に改名) 部会長に就任。筑波大学博士 (理学)。専門分野は天然物有機化学、構造科学、計算科学。

## 構造生物学の立場からの要望と期待及び タンパク質研究の重要性について

京都大学 藤吉 好則

広い生物学研究課題を分子レベルから構造学的視点で理解することの意味や重要性を、具体的な例でまず再確認したい。そして膜タンパク質の構造と機能研究を例として、構造研究にはどのような方法や技術が必要かを長所や短所の検討を行いながら具体的に考えてみたい。個人的に興味を持って進めてきた技術の簡単な紹介も行う予定である。そして、これまでの構造研究をめぐる学問的側面と共に組織や社会的側面の進歩と将来への展望について議論したい。



藤吉 好則 (ふじよしよしのり)

京都大学大学院理学研究科教授

1971年名古屋大学理学部化学科卒業、74年京都大学大学院理学研究科、79年日本学術振興会奨励研究員。80年京都大学化学研究所教務職員、85年同研究所助手、87年蛋白質工学研究所主任研究員、88年同研究所主席研究員。94年松下電器・国際研究所リサーチディレクターを経て、96年京都大学大学院理学研究科教授。99年理化学研究所播磨連携メンブレンダイナミクス生体マルチソームチームチームリーダー、2000年産業技術総合研究所生物情報解析研究センター高次構造解析チームチームリーダー、03年理化学研究所播磨連携メンブレンダイナミクスグループグループリーダー。2010年より名古屋大学特別招聘教授(兼任)。

## 生物学の立場から

情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 五條堀 孝

ターゲットタンパク質研究は、創薬上の「ターゲットタンパク質」の研究という意味はもちろんのこと、生物学上あるいはその応用上重要なタンパク質やその複合体をターゲットとして、構造生物学的な研究開発を行ってきたものと理解している。特に、立体構造の研究においては、タンパク質の機能がわかった上でそれをより詳しく理解するための立体構造の解明を行う立場と、タンパク質の立体構造の解明から機能予測に向かう立場とが存在するが、後者は前者より一般に難しく、後者の実現をこの研究プログラムから期待するものである。また今後は、この研究プログラムの成果を活用して、注目するタンパク質を取り巻く動的なシステムの理解に向けた総合的な研究開発が必要となってくるものと考えている。



五條堀 孝 (ごじょうぼり たかし)

情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 副所長・教授

1976年九州大学大学院理学研究科修士課程修了・79年同大学院博士課程修了(理学博士)。80年テキサス大学ヒューストン校集団遺伝学センター上級研究員、82年同センター助教授。83年国立遺伝学研究所 生理遺伝部門研究員・集団遺伝研究系助手。88年同研究所集団遺伝研究系助教授を経て、90年より同研究所生命情報研究センター長(遺伝情報研究センター長)・教授、同年より総合研究大学院大学生命科学研究科教授併任。2001年同研究所生命情報・DDBJ研究センター長・教授、07年より現職。専門分野は、Evolutionary Genomics, Molecular Evolution, Population Genetics, Bioinformatics and Viral Evolution。

# 医学領域から見た ターゲットタンパク研究プログラムの 成果と今後の展望について

東北大学 山本 雅之

ターゲットタンパク研究プログラムは、タンパク質の構造機能連関への精密なアプローチを可能とし、病因解明や病態理解に大きく貢献してきている。また、新しい創薬の方向性を切り開いており、この点でも医学領域への大きな貢献を行っているものと評価される。今後も、医学・生命科学解明に関わる重要なタンパク質の構造機能連関解析を基礎研究として推進し、医学と創薬の基盤を形成する新しい研究フィールドを切り開くことが重要と考える。創薬などへの出口と合わせて、ここで取り組んでいる研究は今後の我が国の医学・生命科学の基盤を支えて行く重要なものであることを再確認する必要がある。



山本 雅之 (やまもと まさゆき)

東北大学・医学部長

1979年東北大学医学部卒業、83年同大学院医学研究科修了(医学博士)。83年ノースウエスタン大学留学、91年東北大学医学部講師を経て、95年筑波大学教授。

2002年筑波大学医学研究科研究科長 科学技術振興機構・ERATO「環境応答プロジェクト」研究総括、04年John's Hopkins大学 Adjunct Professor、07年東北大学医学系研究科医化学分野教授、08年同医学系研究科研究科長/医学部学部長。

専門分野は医化学・分子生物学(酸素と医学)。



【お問い合わせ先】

株式会社クバプロ 〒102-0072 千代田区飯田橋 3-11-15 UEDA ビル 6階  
TEL : 03-3238-1689 FAX : 03-3238-1837 E-mail : [symposium@kuba.jp](mailto:symposium@kuba.jp)