

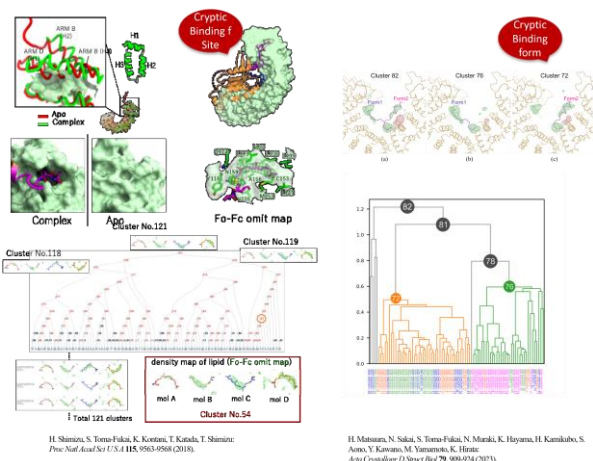
疾患原因タンパク質の構造から治療戦略を提唱する

蛋白質やRNA、DNAなどの生体高分子は生命活動の維持に必須である。これらの分子の機能を原子分解能の立体構造を決定し理解する構造生物学は、病気発症の理解のみならず治療戦略の提唱など基礎研究と応用研究に両方において非常に重要となる。近年AIを用いることでタンパク質の構造が精度高く決定できるようになってきた。その一方で、タンパク質-タンパク質複合体やタンパク質-リガンド（低分子化合物やペプチドなど）などの複合体構造はその情報が少なく、その構造を精度高く予測することが未だに困難である。タンパク質が持つ多様な構造やリガンド複合体を実験的に決定する方法の開発が求められている。

研究内容

蛋白質を中心とした構造解析

ヒトの疾患に関与する翻訳後修飾を中心としたシグナル伝達蛋白質に興味を持って蛋白質の構造解析を中心とする研究を進めている。構造決定の手法としては特にX線結晶構造解析を専門とする。蛋白質単体に限らず、蛋白質と低分子リガンドやペプチドとの複合体構造解析も積極的に行い、機能との関係を調べている。右図は創薬における標的蛋白質の構造解析を行った例を示している。最近クライオ電子顕微鏡による構造解析と、X線結晶構造解析の情報を合わせることで、より精度を高めた構造解析にも取り組んでいる。



創薬標的タンパク質の構造解析

創薬蛋白質の高分解能立体構造から薬の作用点を発見する

結晶構造解析を用いて結晶内の蛋白質の構造多型を同定した

シグナル伝達蛋白質は弱い多点相互作用が組み合わさって高い特性を発揮することが多々ある。このような蛋白-蛋白相互作用を結晶構造解析を用いて決定する場合、結晶の中で複数の構造を持つクラスターの存在のために、解析結果として得られる電子密度がぼやけてしまうことがある。同様の問題が低分子リガンド複合体でもみられることがある。大量のデータを収集して階層的クラスタリング解析を施すことで、結晶内あるいは同一条件で析出した結晶間で効率よく構造の分類を行うことができることを見出し、報告した。



未来像

- ▶ 関連構造解析を駆使したタンパク質複合体の動的構造解析法の確立
- ▶ ターゲット蛋白質の構造に基づく治療戦略の策定ならびに検出・治療薬の設計

Keywords

創薬、X線結晶構造解析、リガンド複合体

担当者：藤間祥子

連絡先：メディルクス研究センター

medilux@ml.naist.ac.jp