

第 8 回 抗体創薬研究セミナー

日時：令和 1 年 7 月 4 日（月） 午後 4 時～午後 5 時

場所：医学部 5 号館 7 階リフレッシュルーム

講演者：千葉大学大学院理学研究院 化学研究部門

教授 村田 武士 先生

タイトル：『創薬に向けた膜タンパク質耐熱化法の開発』

<要旨>

膜タンパク質は重要な創薬標的であり、市販医薬品の 50%以上が膜タンパク質に作用することが知られている。副作用が少なく、効果の高い薬剤の設計・改良のために、創薬標的となるタンパク質の立体構造に基づいた医薬分子設計が有効であることが示されている。しかし、一般に膜タンパク質は熱安定性が低いため、精製中に変性し大量生産が難しい場合が多い。このため、水溶性タンパク質に比べ膜タンパク質の立体構造解析研究が遅れていた。

そこで、膜タンパク質を熱安定化させるアミノ酸置換を理論的に予測する手法を開発した。本手法では「生体膜を形成するリン脂質の炭化水素鎖の熱運動に関連するエントロピ

ーが熱安定性を決定づける最も重要な因子である」という全く新しい考え方を導入した。

膜タンパク質の結晶構造情報を用いて、1つのアミノ酸置換に伴うタンパク質分子内静電相互作用エネルギーと上記エントロピーの変化を液体の統計力学理論と形態計測学的アプローチの統合型方法論により計算した。それを置換すると熱安定化に繋がる可能性が最も高いと予測された鍵残基を選び、変異体を実験的に検証したところ、その的中率は60%を誇り、変性温度が10度上昇する1置換体や17度上昇する2置換体を得られた（論文[1-3]；特許第6359656号；PCT/JP2015/068277）。立体構造未知の膜タンパク質に対しては、ホモロジーモデリングを用いてそれを予測して本手法を適応し、的中率は低下するが、幾つかの膜タンパク質の熱安定化を実際に達成している。得られた熱安定化変異体を用いて新たに結晶構造解析に成功した例も出てきている（論文[4,5]）。本講演では、ヒト膜受容体の大量生産方法の世界的現状を紹介し、本開発技術の有用性と課題について議論したい。

参考文献

[1] J. Phys. Chem. B, 120, 3833-3843, 2016

[2] J. Phys. Chem. B, 121, 6341-6350, 2017

[3] J. Phys. Chem. B, 122, 4418-4427, 2018

[4] Nat. Chem. Biol., 14, 1150-1158, 2018

[5] Nat. Chem. Biol., 15, 18-26, 2019

<http://www.med-tohoku-antibody.com/topics/ADDseminar.htm>