

プロジェクトの概要

我が国発のゲノム創薬の実現等を目指し、世界最先端施設（NMR、大型放射光施設等）を駆使し、産学官の研究能力を結集して、平成18年度までに生命を司どるのに重要なタンパク質のうち1/3に相当する約3000種以上のタンパク質の基本構造およびその機能の解析を行う。それに基づく薬剤設計や解析結果の特許化等を図ることにより、我が国発のバイオテクノロジーを駆使するゲノム創薬の実現に貢献し、ひいては医薬品生産額の増加や国際競争力の強化等により、我が国の経済発展に資する。

平成14年度予算額	117.7億円（他に補正予算91.0億円）
平成15年度予算額	95.1億円
平成16年度予算額	90.5億円
平成17年度予算額	97.7億円
平成18年度予算額	86.0億円
合計	578.0億円

プロジェクトの成果

本プロジェクトにおいて解析されたタンパク質の構造数は3268（平成18年3月末の値。以下同じ）であり、そのうち2491についてはPDB（タンパク質の立体構造データに関する国際共同データベース）に登録済みである。生命活動に関する多数のタンパク質の構造を明らかにし、構造解析の結果初めて明らかになったタンパク質が活性を示す理由や、タンパク質の物理的性質の解明、そして生命現象の解明等のタンパク質の様々な機能解析を通じて、学問的にも優れた成果をあげることができた。また、タンパク質の大規模な解析を支える技術開発を推進した。これらの成果については、成果の特許化及び論文発表として反映され、国内外で359の特許出願がなされるとともに、合計3208報のプロジェクトの成果に係る論文が査読ある国際誌等に発表されている。これらの成果は、シンポジウムやホームページなど様々な手法で発信している。

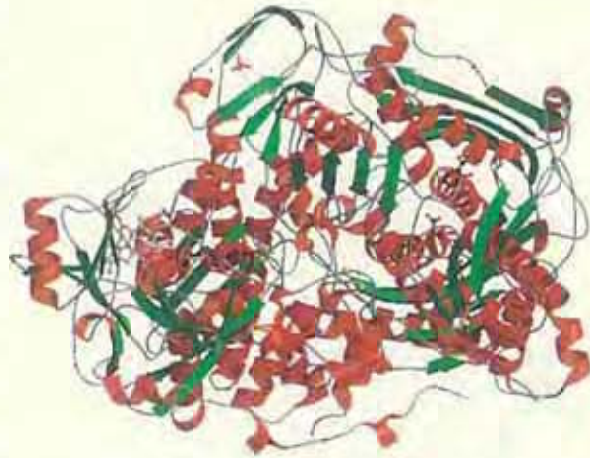
タンパク 3000 プロジェクトの研究成果の例

1. ライフサイエンスの基盤となるタンパク質

● キサンチン酸化還元酵素

キサンチン酸化還元酵素は、尿酸を産生するプリン代謝経路の最終2段階（ヒポキサンチン→キサンチンおよびキサンチン→尿酸）において機能する。血液中の尿酸の濃度が上昇すると、結晶化して足の親指付け根などの関節にたまり、痛風発作と呼ばれる炎症を起こす。本酵素の阻害剤は、痛風治療薬として知られている。

本研究では、薬物との複合体構造を解析して、創薬活動に重要なデータを得ると共に、本酵素の活性酸素産生能に注目して研究を進めている。活性酸素を介したシグナル伝達機構は、発生・分化に重要な意義を持つと考えられる。また、活性酸素を大量に生産する変異体酵素を作成し、本変異体遺伝子をノックインしたマウスは疾患及び老化モデル生物として医学、薬学分野での幅広い利用が期待できる。



● RNA ポリメラーゼ/ppGpp 複合体

RNA ポリメラーゼは、DNA の遺伝情報を正確に読み取り、RNA を合成する重要なタンパク質である。緊縮調節と呼ばれる現象が知られており、細胞がアミノ酸の飢餓状態にさらされると、グアノシン4リン酸 (ppGpp) と呼ぶ化学物質をつくり、RNA ポリメラーゼの活性を制御し、特定の遺伝子の発現を抑制したり促進したりすることが



分かっている。

本研究では、ppGpp と RNA ポリメラーゼの複合体を結晶状態で得ることに成功し、その結晶構造を決定した。その結果、ppGpp は、RNA ポリメラーゼの活性中心の立体配置に影響を及ぼし、DNA と直接相互作用することによって、ポリメラーゼの活性を制御していると考えられる。転写反応とその制御に関わるメカニズムが原子レベルで解明されたことは、遺伝情報の伝達の仕組みを解明する上で重要な知見を与えるだけでなく、効果の高い抗生物質の開発も可能になると期待できる。

2. 創薬の基盤となるタンパク質

● ヒト、プロスタグランジンD合成酵素

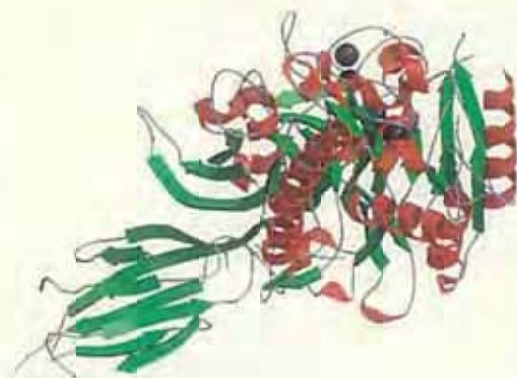
炎症・アレルギー反応の mediator となる Prostaglandin D₂ (PGD₂) を PGH₂ から合成するヒト由来 hematopoietic prostaglandin D synthetase (H-PGDS) は、抗アレルギー・抗炎症薬の重要ターゲットとなっている。炎症・アレルギー反応の mediator となる Prostaglandin D₂ (PGD₂) 受容体には CRTH2 と DP の 2 種類が知られているため、PGD₂ の阻害剤としては受容体アンタゴニストよりも PGD 合成酵素を阻害するブロッカーの開発の方が容易であると考えられている。

この H-PGDS を結晶化して X 線結晶構造解析を実施し、2 量体の中央に Ca あるいは Mg イオンの結合部位を持つ構造の座標情報を明らかにした。更に、脳損傷や筋ジストロフィーの症状を有するマウスへの経口投与で効果のある阻害剤との共結晶化および複合体の X 線結晶構造解析に成功し、この構造情報を基に、更なる Structure-based Drug Design を展開してより活性の高い誘導体を開発しており、一部、複合体構造を明らかにした。

● ペプチジルアルギニンデイミナーゼ 4

Peptidyl arginine deiminase (PAD) は、Ca イオン依存的にアルギニンをシトルニンに変換する酵素である。PAD4 はヒストン中のアルギニンのメチル化を制御しているタンパク質で、好酸球や好中球で発現している。

今回の研究で、PAD4 の立体構造やこれまでにない全く新しい Ca イオンによる活性化機構を解

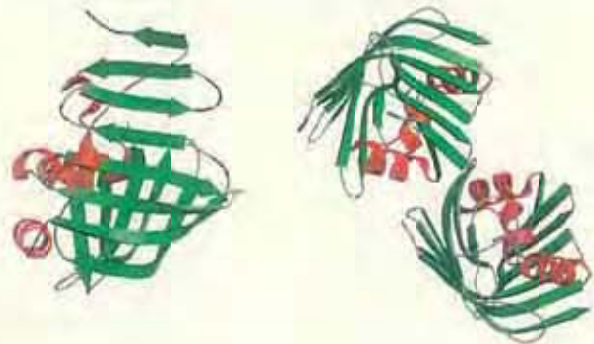


明した。更に関節リウマチ(RA)発病者の血液中にはシトルリン化されたタンパク質に対する自己抗体ができることから、PAD4 が RA の発症と強い相関があると考えられ、PAD4 阻害剤が RA の治療薬になる可能性があると期待されている。

● リポタンパク質局在化因子(LolA, LolB)

細菌は自らの形態を維持し、生体内の諸物質を輸送し、また薬剤を排出する為に、何十種類ものリポタンパク質を持っている。グラム陰性菌にある二重の生体膜(内膜と外膜)間のペリプラズム空間でのリポタンパク質の輸送をつかさどる一連のタンパク質群として、ペリプラズム空間のシャペロンタンパク質 LolA、外膜でのリポタンパク質受容体 LolB などが知られている。これらのタンパク質の欠損は細菌にとって致命的であり、グラム陰性菌の生存に本質的な役割を果たしている。

LolA、LolB の立体構造を初めて明らかにしたことにより、タンパク質輸送の更なる解明や、立体構造を基にした病原性のグラム陰性菌(0-157 大腸菌、サルモネラ菌等)を特異的ターゲットとする抗生物質の開発につながる事が期待される。



● FGF23/中和抗体由来 Fab 受容体複合体

Fibroblast growth factor-23 (FGF-23)は、常染色体優性低リン酸血症性くる病/軟骨化症の原因遺伝子として同定されたタンパク質で、FGF-23 は腎臓に作用し、尿細管からのリンの再吸収抑制、ビタミン D の活性化を抑制して骨軟化症を引き起こす。また、FGF-23 は腫瘍性軟骨化症の責任腫瘍が産生する疾患惹起因子としても機能している。

FGF-23 の立体構造をその機能を中和する抗体由来の Fab 分子との複合体状態で解析した。この FGF-23 の機能をコントロールすることにより、低リン酸血症、骨軟化症等の治療への応用が期待される。