
一般シンポジウム S10

物理系薬学部会シンポジウム

～健康・医療・創薬に貢献する物理系薬学研究の最前線～

Symposium of Division of Physical Sciences

-Contribution of Physical and Pharmaceutical Sciences to Health Ware, Medicine and Drug Discovery

青木 伸¹, 飯田 靖彦²

¹東京理大薬, ²鈴鹿医療大薬

本シンポジウムの目的は、物理系薬学に関する最前線の研究成果を分野横断的かつ複合的に討論することである。物理系薬学は分析化学、放射化学、物理化学分野に分かれ、他分野より広範囲な分野をカバーしている。本年は、物理系薬学部会奨励賞を受賞された若手研究者3名（大樂武範博士「核酸分子のかくれた特性「金属を介した塩基対形成能」に関する研究」、白石勇太郎博士「Gタンパク質共役型受容体のシグナル伝達制御機構の解明」、山本佐知雄博士「ピンポイント重合アクリルアミドゲルによる特異的高感度検出マイクロチップ電気泳動法の開発」）と最近教授に着任された物理系薬学の先生方お二人（天満敬博士「病態解析のための生体分子イメージング」、斎藤一樹博士「チロシンキナーゼ型レセプターの新たな活性化メカニズムの解明を目指して」）に、これからの研究の方向と抱負を語っていただき、物理系薬学における研究の新しい芽を通して新しい着眼点（目）を共有することである。この中から物理系薬学の将来に資する最先端研究の新しい芽を見出し、共同研究、情報交換により健康、医療、および創薬へ波及効果を生み出したい。本部会の発展のため、多くの部会員の参加と活発な意見交換を期待する。

S10-1 核酸分子のかくれた特性「金属を介した塩基対形成能」に関する研究

○大樂 武範¹, 古板 恭子², 服部 良一³, 金場 哲平⁴, 佐藤 一⁴, 小野 哲也¹, 吉田 健太郎¹, 柏木 良友¹, 根東 義則⁵, 児嶋 長次郎^{2,6}, 近藤 次郎⁷, 小野 晶⁸, 田中 好幸³

¹奥羽大薬, ²阪大蛋白研, ³徳島文理大薬, ⁴ブルカージャパン, ⁵東北大院薬, ⁶横浜国大理工, ⁷上智大理工, ⁸神奈川大工

二本鎖 DNA は遺伝情報を保持する生体高分子である。生命発生以前におけるゲノム長 DNA の発生過程は生物学における未解明の問題である。このような問題を解くためには、既存の生命現象の枠をこえて核酸の物性を調べる必要がある。このような観点から、核酸分子が金属を介してメタロ塩基対を形成する可能性が示唆されており、興味を持たれる。そこで我々は、水銀 (II) を介したチミン-チミン塩基対 (T-Hg-T) および銀 (I) を介したシトシン-シトシン塩基対 (C-Ag-C) の化学構造・三次元構造を多核 NMR 分光法により決定した。この結果から、核酸分子は金属を介して塩基対を形成できることが判明した。さらに 2017 年には共同研究にて、メタロ塩基対 (C-Ag-C, G-Ag-G, G-Ag-C, T-Ag-T) のみで二重らせんを形成した「メタロ DNA」の結晶構造を報告した。これらの構造決定を通じたメタロ塩基対およびメタロ DNA の発見は、原生物では見られない核酸分子の隠れた物性の発見と言える。さらに本結晶中では、二重らせん分子同士が分子間でメタロ塩基対にて連結されて、結晶の端から端まで連続してつながった長鎖 DNA 二重らせんが形成されていた。この事実は、メタロ塩基対形成が短鎖 DNA 断片に高分子量化の機会を提供しうること、無機物と DNA の相互作用がゲノム長 DNA 生成の鍵要素となる可能性を示している。メタロ塩基対およびメタロ DNA は、生命発生以前の世界における、ゲノム長 DNA の生成過程を考える上で示唆に富む構造体と思われる。

S10-2 G タンパク質共役型受容体のシグナル伝達制御機構の解明

○白石 勇太郎¹, 夏目 芽依¹, 幸福 裕¹, 今井 駿輔¹, 中田 國夫², 水越 利巳², 上田 卓見^{1,3}, 岩井 秀夫⁴, 嶋田 一夫¹

¹東大院薬, ²味の素イノベーション研, ³JST, PRESTO, ⁴ヘルシンキ大生物工学研

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は生命現象の多くの場面で重要な役割を果たし、市販の医薬品標的の 1/3 を占める、創薬標的として極めて重要な膜タンパク質ファミリーである。GPCR には、作動薬が結合した GPCR が、細胞内の G タンパク質を活性化することでシグナル伝達を行う経路に加えて、GPCR キナーゼ (GRK) によるリン酸化を経て、アレスチンを活性化することでシグナル伝達を行う経路が存在する。GRK/アレスチンを介したシグナルは、GPCR を周囲の脂質環境の影響を受ける点、リン酸化を受ける GPCR C 末端領域の動的な構造情報を取得する必要がある点が問題となり、その構造機構の解析は困難であった。本研究では、ナノディスクを用いた GPCR の脂質環境への再構成法と、区分同位体標識法を用いた GPCR C 末端領域の核磁気共鳴 (NMR) 法による動的構造解析法を確立することで、以上の問題を解決した。さらに、NMR 法により C 末端領域のリン酸化やアレスチンの結合に伴う GPCR の構造変化を解析し、C 末端領域がリン酸化前は特定の構造をとらない一方で、リン酸化に伴い構造変化を起こし膜貫通領域と相互作用すること、リン酸化された GPCR 膜貫通領域の構造が、アレスチン結合時の構造と類似していることを示した。以上の結果から、GPCR C 末端領域のリン酸化は、C 末端領域と膜貫通領域の相互作用を誘起することで分子全体の構造をアレスチンの結合に適した構造へと変化させ、アレスチンの結合とシグナルの活性化を誘起するという機構を提唱した。

S10-3 ピンポイント重合アクリルアミドゲルによる特異的高感度検出マイクロチップ電気泳動法の開発

○山本 佐知雄¹

¹近畿大薬

マイクロチップ電気泳動 (ME) は生体成分の分離分析技術として用いられており、今後はバイオマーカー測定などの様々な臨床試験への応用が期待されている。しかし、ME では導入される試料溶液の体積が pL ~ nL と極めて微量であるため、必然的に高濃度の試料溶液が必要となる。また、臨床試験に応用することを考えれば、測定までに必要な前処理操作をマイクロチップの流路中で達成し、目的成分の検出能力を高める必要がある。これら ME による臨床分析の実施に向けた様々な問題を解決するために、我々は市販のマイクロチップに光重合性のアクリルアミドゲル層を構築し、陰イオンや陽イオン性試料、糖鎖、リン酸化化合物などを高感度、かつ特異的に検出することが可能なオンライン濃縮法を開発した。

様々な機能を有するアクリルアミドゲルは同じ作製手順に従って作製した。目的に応じて組成の異なるアクリルアミドゲル溶液を流路全体に満たした後、作製したい位置に検出用のアルゴンレーザー、あるいは LED をピンポイント、かつ効率よくゲルに変化させることが可能であった。ゲルを作製後は余分なゲル溶液を泳動用緩衝液で置換・洗浄した。陰イオンや陽イオン性試料のオンライン濃縮では数万倍の濃縮効率を得られた。糖鎖の特異的濃縮では、糖鎖の部分構造を認識するレクチンの特異性に応じた濃縮が可能であり、リン酸基を特異的に濃縮する Phos-tag を混合したゲルでは夾雑物を含む試料からリン酸化化合物のみを特異的に検出することができた。

S10-4 物理系薬学部会奨励賞授賞式および部会長挨拶

○飯田 靖彦¹

¹鈴鹿医療大薬

物理系薬学部会では、満 38 歳未満の優れた研究成果をあげた若手研究者に物理系薬学部会奨励賞を授与している。本年度 (2019 (H31) 年度) は、大樂武範博士 (奥羽大薬) 「核酸分子のかくれた特性「金属を介した塩基対形成能」に関する研究」、白石勇太郎博士 (東大院薬) 「G タンパク質共役型受容体のシグナル伝達制御機構の解明」、山本佐知雄博士 (近畿大薬) 「ピンポイント重合アクリルアミドゲルによる特異的高感度検出マイクロチップ電気泳動法の開発」が受賞者として決定した。この三人の先生方の受賞講演後に、奨励賞を授与する。