

## 機能性分子創製に基づく生体分子の認識と捕捉の高精密化

東 達也,<sup>\*,a</sup> 浜瀬 健司<sup>b</sup>

## Highly Selective Recognition and Detection of Biomolecules Using Designed Functional Molecule

Tatsuya HIGASHI<sup>\*,a</sup> and Kenji HAMASE<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa City 920-1192, Japan and <sup>b</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

分析科学は分離科学と検出科学を両輪とする。取り分けバイオメディカル領域におけるそれらは、複雑な生体マトリックス中にわずかに存在する対象分子を、微小な化学構造や性質の違いを利用して他の分子と区別して捕え、信号化するプロセスから構成される。このキーワードが「分子認識」であり、分析科学のみならず、薬学研究全般に渡る挑戦的で魅力的な課題と言える。

特定分子の化学構造を精密に認識して捕捉する機能性分子として、現在重用されているものの1つに抗体が挙げられる。イムノアッセイやイムノアフィニティー抽出におけるこの機能性分子は「鍵」と「鍵穴」に例えられる高い特異性で対象分子を捕捉し、超微量分析を可能とする。一方、クロマトグラフィーも今日の分析科学では不可欠な手法であるが、これにおける機能性分子は分析カラムの充填剤である。本手法ではそれぞれの分子と固定相との相互作用を利用し、分子種毎にそれがわずかに違うことに基づいている。現在のカラム充填剤は精密な分子認識という点においては抗体に及ばないものの、クロマトグラフィーでは逆にこの「ゆるい」分子認識を利用して複数の対象分子の一斉分析が可能となる。また、異なる分離モードのカラムを組み合わせた2次元LCは構造類似体（代謝物など）のみならず、立体異性体などの選択的定量に威力を発揮して

いる。

上述の方法論は今後も多方面で利用され、薬学研究に大きく貢献することは間違いないが、より精密な分子認識や分子1個という超高感度検出を目指し、さらには時間的情報も加えた動的分析科学を展開するためには、新規な方法論の開発が不可欠である。そして、その中心は従来の性能を凌駕した、あるいは異なる特長を備えた機能性分子の創製である。すなわち、新規な「機能性分子及びそれを基盤としたシステム」は分子認識と捕捉の高精密化を強力に推進し、あらゆる研究領域に大きなインパクトを与える。このことは、優れた蛍光あるいは放射性プローブの開発が生物学や生化学などの基礎分野から臨床診断、創薬へと展開され、新たな研究領域「分子イメージング」が急速に形成されていることから明らかである。

このような観点から、日本薬学会第127年会において「機能性分子創製に基づく生体分子の認識と捕捉の高精密化」と題するシンポジウムを開催し、本領域で活躍中の若手研究者に話題を提供して頂いた。本誌上シンポジウムは、当日の講演内容をまとめた総説4題からなるが、機能性分子創製としては、1) 金属イオンの特性を利用した生体高分子の特異的認識と検出、2) アミノ酸、ペプチドの化学反応性を利用した生体高分子の選択的認識と検出、3) 放射性医薬品の分子設計と開発が含まれている。1) の話題ではプロテオーム解析の中心的課題であるリン酸化タンパクの定性的・定量的プロファイリングに対し、亜鉛二核錯体を認識部位とする機能性分子（フォスタグ）の開発と応用が詳述されている。本

<sup>a</sup>金沢大学大学院自然科学研究科薬学系（〒920-1192 金沢市角間町）、<sup>b</sup>九州大学大学院薬学研究院（〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1）

\*e-mail: higashi@p.kanazawa-u.ac.jp

日本薬学会第127年会シンポジウムS11序文

分子は既に市販されており、クロマトグラフィー、電気泳動などのアフィニティメディアから特異的検出試薬に渡って応用され、多くの実績も有している。薬学発のプロテオーム解析試薬の成功例と言えよう。2) については、プロテインキナーゼ活性の蛍光検出を基盤とするキナーゼ阻害剤のスクリーニング系の開発やペプチドタグを利用したタンパク質の選択的蛍光標識とそのバイオイメージングの展開に関するものである。本研究は実用化には若干の距離を残しているが、近い将来、創薬やプロテオーム解析に不可欠なツールとして活躍するものと期待される。3) ではインビボ放射性医薬品に要求される標的部位への放射能ターゲティングを実現するための二官能性放射性医薬品設計について、腫瘍骨転移の内用放射線治療を目的とした放射性レニウム標識薬剤の研究結果が紹介されている。さらに生体の微小構造差識別機構の解析はより高度な機能性分子創製につながるという視点から生物学的研究もシンポ

ジウムに組み入れ、本誌上シンポジウムの第4の話題としてタンパク質中の *iso*- 及び D- アミノ酸認識及びその修復酵素の機能解析を取り上げた。ここではヒトから大腸菌に至るまで生物界に広く存在する酵素で、タンパク質中のアスパラギン酸残基のわずかな構造変化を認識して修復を促進する Protein L-isoaspartyl (D-aspartyl) methyltransferase (PIMT) について、新規活性測定法の開発と機能解析について報告する。先述の通り、「分子認識」は現在かつ今後の薬学研究の鍵であり、多くの読者にとってこの総説集が有益なものであると確信している。

末筆ながら、シンポジウムにおいて貴重なご講演を賜りました木下英司先生、梅澤直樹先生、山内晶世先生、向 高弘先生、古地壯光先生（講演順）にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。さらにご多忙の中、原稿をご執筆くださいました先生方に心より御礼申し上げます。