

生体膜分子を基盤とする薬剤開発・治療に向けた新展開

大槻 純男,^{*,a} 崔 吉道^bNew Streams of Membrane Molecule Research toward
Drug Development and TherapySumio OHTSUKI^{*,a} and Yoshimichi SAI^b

^aGraduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, 6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan and ^bDepartment of Pharmaceutics, Kyoritsu University of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

生体膜、特に細胞膜に存在する分子は、受容体、チャネル、トランスポーターなど細胞内外のシグナル伝達や物質交換に重要な役割を果たしている。体外から投与される薬が、最終的に細胞に働きかけ薬効を発揮するためには、このような細胞外から細胞内へと橋渡しをする生体膜分子への相互作用が必須であり、実際に、多くの生体膜分子が薬の作用標的となっている。また、体という細胞の集合体としてマクロな視点においても、薬は投与部位から吸収されたのち、作用部位へ到達する必要がある、また体内から体外へと排出される。この過程においても生体膜分子であるトランスポーターが重要な役割を果たしている。そのような背景の元、以前は分子的基盤が少なかった薬剤学に分子生物学的解析手法が導入され、薬物動態に係わるトランスポーターの解析が盛んに行われている。

一方で、生体膜に組み込まれて働くという特性のため、解析は可溶性分子などと比較すると非常に困難であり、領域の推進を遅らせている原因となっている。実際に、平成18年6月に出版された科学技術・学術審議会 ライフサイエンス委員会 タンパク質研究戦略推進作業部会報告書においては、現在の技術水準では解析が極めて困難なタンパク質（高難度タンパク質）として脂溶性タンパク質、糖タンパク質、巨大複合体が挙げられており、機能性の生

体膜分子は、まさしくこれらに当てはまっている。しかし、その生理的、薬理的重要性から、生体膜分子には多くの重要な課題が埋まっており、現在、多くの挑戦的な取り組みが進行している。生体膜分子複合体においても、その複合体を「トランスポートソーム」と定義し、その生理的機能の解明、病気との関連、さらには解析手法の開発が特定領域研究として精力的に進んでいる。このような状況の下、今後5年の生体膜分子の研究においてブレークスルーとなる可能性がある研究が薬学領域の周囲で生まれ始めている。本紙上シンポジウムでは、生体膜分子における結晶化、機能・定量解析、発現制御、可視化において精力的に解析を行っている若手の先生方に各領域の問題点と最新成果に基づく新展開を紹介していただいた。

生体膜分子の結晶構造解析は、非常な困難が予想される領域であるが、一方で薬のデザインにおいて必須の情報を与えることで注目されている。細菌類の生体膜分子の結晶構造解析は非常に盛んに行われ、多くの成果が報告され始めているが、ほ乳類の生体膜分子についてはいまだ多くの問題点が存在する。したがって、その成果は *Nature* 等の一流紙の表紙を多く飾っている。本紙上シンポジウムにおいては、細菌のトランスポーターの結晶構造解析に成功したグループの一員である大阪大学の井上 豪先生に、最新の結晶構造解析の創意工夫と、さらには新たな創薬への取り組みとして関西地区の研究グループによる取り組みを紹介して頂いた。

生体膜分子の定量解析は、ELISA の応用が困難であり、さらに特異的抗体の調製も難しいことか

^a東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野（〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3）、^b共立薬科大学薬剤学講座（〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30）

*e-mail: sohtsuki@mail.pharm.tohoku.ac.jp

日本薬学会第127年会シンポジウム S30 序文

ら、特にその網羅的な定量的プロファイルを得ることができなかつた。また、質量分析装置を用いたプロテオミクス技術は大変強力な解析技術であり、タンパク質研究に大きな変革をもたらした。しかし、生体膜分子は、前述した高難度タンパク質の特性によってプロテオミクス技術の恩恵を受けることが非常に困難であるのが現状である。東北大学の上家潤一先生には、プロテオミクスの最新技術の現状と生体膜分子への応用について紹介して頂いた。

生体膜分子は、翻訳後に正常に折りたたまれ高次構造を保持し、さらには機能する場に移動する必要がある。特に細胞膜で機能する生体膜分子は、最終的に細胞膜にまで移動する必要がある。このような過程において様々な機能、発現制御機構が存在し、そして存在が予想される。本紙上シンポジウムにおいては、新たな制御機構として転写後に mRNA の配列が変化する RNA 編集に注目し、理化学研究所

の岩本和也先生にセロトニン受容体における RNA 編集の最新の知見を紹介して頂いた。

解析技術として可視化技術は、非常に多くの情報を得ることができる重要な技術である。現在、可視化技術において経時的な解析における時間及び空間的高分解能、及び、生体における可視化が注目されている。これらの視点において二光子顕微鏡は、今後有望な数多くの特徴を兼ね備えている。本紙上シンポジウムにおいては二光子顕微鏡の特徴と最先端技術を生理学研究所の根本知己先生に紹介して頂いた。

生体膜分子研究は、特に様々な分野が融合し新たな展開を模索していく必要がある分野であると考えている。シンポジストの先生方による最新知見の紹介を通して、生体膜分子研究に新たな展開が生まれ、そして、新薬や新たな治療法の開発に多少でも貢献できれば幸いである。