

分子ディスプレイとコンビバイオによる創薬への挑戦

芝崎 誠司,^{*,a} 植田 充美^b

Facing Challenges for Drug Discovery Using Molecular Display Technology and Combinatorial Bioengineering

Seiji SHIBASAKI^{*,a} and Mitsuyoshi UEDA^b

^aDepartment of Pharmacy, School of Pharmacy, Hyogo University of Health Sciences, 1-3-6 Minatojima, Chuo-ku, Kobe 650-8530, Japan, and ^bDivision of Applied Life Sciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kitashirakawa-oiwake-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8502, Japan

細胞の最外殻層には、細胞膜あるいは細胞壁が存在し、細胞外部との境界としての役割を果たしている。これらの境界は、細胞内部と外部を隔てている単なる仕切りとしてではなく、レセプターや細胞間接着に係わるタンパク質分子に代表されるように、細胞同士がコミュニケーションを行う場となっており、様々な生物のゲノムが解明されるなか、今なお数多くの謎に包まれた細胞内の遺伝子情報を具現化し、分子情報として外界に発信する魅力的な領域として機能している。

本来、生理機能を維持するために、細胞表層でそれぞれの役割を担っているタンパク質の分子情報を活用し、分子生物学的手法により外来タンパク質、ペプチドを表層に提示する、分子ディスプレイ技術が開発されてきた。^{1,2)} ファージのコートタンパク質に目的タンパク質を融合させてディスプレイする、いわゆるファージディスプレイは、1985年にSmithらが最初に提案した分子ディスプレイ技術であり、遺伝子ライブラリーを組込んだファージミドを導入することで、組換えファージ集団から望む性質を持つクローンを取得する手法が確立され、今日に至っている。1990年代以降、ファージを含め、バクテリア、酵母などの微生物細胞、あるいは無細胞抽出系におけるリボソームなどを用いた分子ディスプレイ法が、同様のコンセプトのもと発展してい

る。これらを用いた研究により、分子生物学や細胞生物学分野において新たなる知見が得られ、医薬として期待できる分子の探索に有用であることが数多く報告されている。³⁾

さらにポストゲノム時代を迎えた今、これらの分子ディスプレイ法に加え、ハイスループット探索法を駆使した「コンビナトリアル・バイオエンジニアリング（以下、コンビバイオ）」という新しい分子や細胞の創製技術⁴⁾について、薬学を始め、関連分野においても期待が集まっている。コンビバイオは、有機合成化学的手法を駆使した、いわゆるコンビナトリアル・ケミストリーとは異なり、生細胞や酵素を分子ツールとし、細胞が持つ自己増殖能を利用した新しい分子創製方法である。多様性を生み出すコンビバイオ技術を分子ディスプレイに応用した一例としては、黄色ブドウ球菌由来 Protein A の Zドメインの人工抗体化が成功を収めている。^{3,5)} しかし、ファージの系ではパンニング等の煩雑な操作が必要であるという欠点も残されている。自己増殖でき、かつ扱いが容易な細胞を用いた系はこれらの問題解決に有効であり、タンパク質の発現系としていくつもの系を用意することでお互いを補完することも多い。この場合だと大腸菌や酵母の分子ディスプレイ系⁶⁾が非常に強力なツールとして利用できる。

今日、次世代シーケンサーや、各種アレイ、セルソーターなどの解析用最先端ハードが続々と開発され、大量生命情報の高速処理技術の発展は目覚ましいものがある。しかし、その対象はあくまでも生命の中心である細胞とその構成分子群であり、こうした機器類の進歩に呼応すべく、細胞ならびに分子

^a兵庫医療大学薬学部医療薬学科（〒650-8530 神戸市中央区港島1-3-6）、^b京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻（〒606-8502 京都市左京区北白川追分町）
*e-mail: seiji@huhs.ac.jp

日本薬学会第129年会シンポジウム S05 序文

の創製技術も常に進化し続ける必要がある。また、遺伝子、タンパク質分子に関する大量の情報が容易に入手できる現在、それらのデータベースを最大限に活用し、生理活性を有する人工分子の創出のための様々な方法論のなかでも、分子ディスプレイやコンビバイオ技術は有力な選択肢として今後期待されるところが大きい。

本誌上シンポジウムでは、129年会における当該シンポジウムのオーガナイザーを含む8名のすべてのシンポジストが執筆しており、分子ディスプレイやコンビバイオを創薬研究に生かすための、それぞれのシンポジストが取組んでいる研究の最前線が網羅されている。また、魚、酵母、バクテリア、フージ、乳酸菌など、多様な生物種において利用できる技術であることがお分かり頂けるはずである。新しい分子、細胞創製技術による創薬を目指した取

り組みと、その展望についての議論から、読者ご自身の研究に役立つような次世代型分子創製ツールを見い出して頂ければ幸いである。

REFERENCES

- 1) Ueda M., Tanaka A., *Biotechnol. Adv.*, **18**, 121–140 (2000).
- 2) Gai S. A., Wittrup K. D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **17**, 467–473 (2007).
- 3) Shibasaki S., Ueda M., *Recent Pat. Biotechnol.*, **3**, 19–27 (2009).
- 4) Ueda M., Kondo A., *J. Mol. Catal. B Enzym.*, **28**, 137 (2004).
- 5) Shibasaki S., Maeda H., Ueda M., *Anal. Sci.*, **25**, 41–49 (2009).
- 6) Shibasaki S., Tanaka A., Ueda M., *Biosens. Bioelectron.*, **19**, 123–130 (2003).