

研究代表者の挨拶

筑波大学 教授 ○裏出良博

私は 1997 年に初めて、スペースシャトル「アトランティス号」を使った宇宙での蛋白質結晶化実験に参加した。この宇宙実験は、ロシアの宇宙実験室「ミール」の空調機を補修するための緊急フライトを利用して、突然にチャンスが訪れたものだったが、2003 年のスペースシャトル「コロンビア号」の空中分解事故に遭遇した後も、ロシアの宇宙輸送船「プログレス」と「ソユーズ」、国際宇宙ステーションを利用して 10 数回、継続された。

その結果、筋ジス治療薬の開発という大きな成果に結びついた。宇宙実験を利用しながら開発された医薬品の臨床試験が昨年 9 月に始まり、そのニュースは世界に発信され、筋ジス患者の家族に大きな希望を与えた。この研究は「宇宙実験の人類に対する大きな貢献」として注目され、宇宙実験を支援する米国 Boeing 社もビデオニュースを作製してホームページで紹介し YouTube に公開している。この成果は宇宙実験との出会いが無ければ成し得なかったものである。

「国際宇宙ステーションの微小重力環境を利用した高品質蛋白質結晶化技術」は、日本が独自に開発した技術である。ロシアやマレーシアなどの研究者が、その技術を活用して着実に成果を上げている。これらの成功を受け、米国は 10 年間停止していた「蛋白質関連の宇宙研究予算」を 2013 年に年間数億円規模で復活し、数千万円単位での研究費の交付を再開した。一方、日本では JAXA により年間 1-2 回の宇宙実験機会が提供されるが、研究費の交付は中止され、利用環境の整備、特に、実験経験の伝承や人材育成が遅れている。これは我国にとって将来の宇宙産業における国際競争力の懸念材料である。

この状況に対応するため、本事業では蛋白質結晶化の宇宙実験経験が豊富な産官学の専門家を結集した宇宙科学研究拠点を形成した。メンバーは、裏出（筑波大学）、五十嵐圭日子（東京大学・准教授）、朴三用（神奈川科学アカデミー・プロジェクトリーダー）、田仲広明（コンフォーカルサイエンス・代表取締役）、中川敦史（大阪大学・教授）、樋口芳樹（兵庫県立大学・教授）であり、いずれも 10 回以上の宇宙実験を行い、世界最高レベルの高分解能（ $\sim 0.5 \text{ \AA}$ ）X 線結晶構造の決定や中性子線構造解析用の大型の高品質結晶作製などの実績を持つ。研究対象も創薬関連からバイオマスや水素発生まで多岐に渡る。

本予算の特徴である文部科学省が求める事業連絡者として、経済学者である王淑珍・特任研究員（東京大学）が 6 機関を繋ぎ、コミュニティー形成から、技術プラットフォーム形成、宇宙実験への参入障壁低下、若手への技術伝承の環境整備、若手参入によるコミュニティー拡大、萌芽分野の創出へという発展を目指す。新しい次元の宇宙科学実験を牽引する試みとして、従来技術分野への集中から転じて、より包括的な組織面の整備や若手育成に主眼を置き、我が国の宇宙実験の新たなモデルを提供したい。

宇宙から届いた筋ジス治療薬の話

筑波大学 国際睡眠統合医科学研究機構 教授 ○裏出良博

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは男児約 3500 人に 1 人が発症し、小児期に急速な筋萎縮が進行して、小学校高学年では車椅子が必要になる遺伝性筋疾患である。その原因は骨格筋細胞の裏打ち蛋白質である「ジストロフィン」の遺伝子に変異が起こり、この蛋白質が作れないことによる。その結果、筋肉が極めて脆弱であり、様々な筋ジストロフィーの中で最も筋萎縮の進行が早い。現在も根本的な治療法が確立していない難病である。この現状を大きく変える医薬品の臨床試験が昨年 9 月に日本で開始された。その医薬品 TAS-205 は造血器型プロスタグランジン D 合成酵素 (hematopoietic prostaglandin D synthase, H-PGDS) に対する阻害剤である。

私たちは、本酵素が肥満細胞や様々な免疫細胞に分布して、アレルギー等の炎症に関与することを明らかにしてきた。その X 線結晶構造解析は、1997 年にラットの酵素 (*Cell*, 1997, **90**:1085)、2003 年にヒトの酵素 (*Nat Struct Biol*, 2003, **10**:291)、2007 年にはヒトの酵素と阻害剤 HQL-79 の複合体 (*J Biol Chem*, 2006, **281**:15277) の構造決定へと進んだ。この間に「スペースシャトル」や「国際宇宙ステーション」を利用して、10 数回の微小重力環境での高品質蛋白質結晶化実験を継続的に行った。その結果、本酵素と阻害剤複合体の結晶化には微小重力環境が極めて有効なことが明らかになった (*J Synchrotron Radiat*, 2011, **18**:88)

2002 年に様々な筋変性疾患患者の生検標本を用いた病理学的な研究が行われ、デュシェンヌ型筋ジストロフィーや多発性筋炎などの筋肉繊維の集団的な壊死を特徴とする疾患では、その炎症周囲で本酵素が大量に誘導されることが偶然に発見された (*Acta Neuropathol*, 2002, **104**:377)。そして、筋ジスのモデル動物への本酵素阻害剤 HQL-79 の投与が筋変性を強力に抑制して、動物の運動能力を大幅に改善することが明らかになり (*Am J Pathol*, 2009, **174**:1735)、筋萎縮の進行軽減薬としての阻害剤開発が本格化した。そして、ヒトの本酵素の阻害剤結合ポケットを鋳型とした阻害剤の開発が飛躍的に進み、最終的に筋ジス治療薬 TAS-205 の治験開始という大きな成果に結びついた。

本講演では宇宙実験の結果を織り交ぜながら、高分解能結晶構造解析に基づく医薬品開発の一例として、本酵素の阻害剤開発の歴史を紹介する。