

平成 24 年 4 月 3 日

放射光科学総合研究センター
センター長 石川 哲也 殿

最終レビュー委員会
城 宜嗣 (委員長)
石井俊輔
岩崎雅彦
高田昌樹
前田瑞夫
山本雅貴

平成 24 年 3 月 30 日に行われた、宮野構造生物物理研究室の最終レビューについて、以下に報告する。

宮野構造生物物理研究室は、平成 12 年 4 月に宮野雅司博士が主任研究員として理研に着任以来 12 年間にわたって、創薬のターゲットとなる生理的に重要な酵素・タンパク質の構造機能解析に取り組んできた。宮野主任は、最終レビュー講演の最初で、日本および世界における創薬産業とタンパク質構造を基にした創薬法 (Structure-Based Drug Design) の現状を分析し、本研究室の中心的な研究指針である「創薬基盤としての構造生物学」に関する主任としての考え方を示された。その研究指針のもとで達成された宮野構造生物物理研究室の研究成果は、以下の 3 つに集約できる。

1. ロドプシンの構造解析
2. エイコサノイド生合成関連酵素の構造機能解析
3. タンパク質構造中の結晶水に関する研究

ロドプシンは G タンパク質共役受容体 (GPCR; G-Protein Coupled Receptor) として世界で初めて、宮野構造生物物理研究室が結晶構造解析に成功した膜タンパク質である。宮野主任は、7 年レビューにおいてロドプシン構造解析の詳細を述べられたこともあり、今回はその後数年間で、この分野がいかに飛躍的に発展したかを示された。新たに数種類の GPCR の構造が報告されており、活性型ロドプシンの構造も明らかにされた。世界のこの分野の進展が、宮野構造生物物理研究室のロドプシン構造解析から始まっていることを考えると、その成果が世界に与えたインパクトがいかに大きかったかを認識できた。

宮野構造生物物理研究室は、アラキドン酸を出発物質として生合成されるエイコサノイドの中で、ロイコトリエンとプロスタグランジン D の生合成にかかわる 3 種類の酵素 (ロイコトリエン合成酵素、造血器型プロスタグランジン D 合成酵素、リポカリン型 (脳型) プロスタグランジン D 合成酵素) の構造解析に成功し、その構造を基盤にしてチオール (-SH or -S-) の関わる反応機構を提案した。エイコサノイドは炎症、痛み、睡眠など多彩な生理作用と関係する生理活性物質であり、特にロイコトリエンは喘息の原因物質であることから、これらの研究成果は、創薬

の分野に大きな波及効果を及ぼすであろう。

また、ラクタマーゼの高分解能構造から始められた結晶水の議論は、ロドプシンやロイコトリエン合成酵素などの膜タンパク質における、開構造から閉構造へのヘリックス構造変化における水分子の役割にまで議論を展開された。このような議論はまだ端緒にすぎたばかりであり、今後は多くの構造生物研究者を巻き込んでの議論に進展していくと期待できた。

以上、宮野構造生物物理研究室は、取扱いの困難な膜タンパク質を研究対象としながらも、いくつかの世界的にインパクトのある成果を報告しており、SPring-8 地区に研究室を設置したことのアドバンテージを生かしたといえるであろう。宮野主任は、このような研究におけるタンパク質機能解析の重要性も指摘されていたが、その点に関しては、宮野構造生物物理研究室は数多くの有力な医科学者との共同研究を推進してきており、そのことが本研究室の構造生物学研究を支えてきたと理解できた。