実 験 室

蛋白質構造解析コンソーシアムの創薬産業ビームライン

持田製薬(株)研開企画推進部 西島和三
 蛋白質構造解析コンソーシアム 幹事長

蛋白質構造解析コンソーシアム ビームライン責任者 勝矢良雄

Kazumi NISHIJIMA and Yoshio KATSUYA: The Pharmaceutical Industry Beamline of Pharmaceutical Consortium for Protein Structure Analysis

The Pharmaceutical Industry Beamline was constructed by the Pharmaceutical Consortium for Protein Structure Analysis which was established in April 2001. The consortium is composed of 22 pharmaceutical companies affiliating with the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. The beamline is the first exclusive one that is owned by pharmaceutical enterprises at SPring-8. The specification and equipments of the Pharmaceutical Industry Beamline is almost same as that of RIKEN Structural Genomics Beamline I & II.

1. はじめに

ヒトゲノム配列の解明は、創薬研究の方法論や方向性に大きな影響を与え始めている。平成13年4月、日本製薬工業協会ではタンパク質およびその複合体の立体構造解析が次世代の創薬、特にゲノム創薬の中心的技術であるとの認識から、製薬会社22社（エーザイ、大塚製薬、キッセイ薬品工業、協和発酵工業、三共、塩野義製薬、大正製薬、大鵬薬品工業、武田薬品工業、田辺製薬、第一製薬、大日本製薬、中外製薬、帝人、日本新薬、日本たばこ産業、万有製薬、藤沢薬品工業、三菱ウェルファーマ、明治製菓、持田製薬、山之内製薬）で蛋白質構造解析コンソーシアム（蛋白コンソ：http://www.pcprot.gr.jp）を設立してSPring-8に専用ビームライン（創薬産業BL32B2）を建設することになった。

平成13年7月の建設開始に合わせて、SPring-8内に事務局（兵庫県佐用郡三日月町光都1-1-1：Tel. 0791-58-

1882, Fax. 0791-58-1883）を開設して、スタッフ（事務局長、ビームライン責任者を含む5名）を常駐させ、幹事会やワーキンググループ（建設、利用、法務および広報など）の組織体制を整備して実務的運営を進めてきた。予定どおり平成14年3月に建設工事は終了し、5月中旬に完成した。機器類の微調整および各社研究者の研修を経て9月から本格的に各社のサンプル測定が開始された。本コンソーシアムでは所有権、利用権、業務実施に伴う義務などは参加企業で平等であり、本ビームラインの建設費および年間維持費も均等負担である。

2. ビームラインの概要

創薬産業ビームラインは、同時期に建設された理化学研究所の「構造ゲノムビームライン」において開発される新技術を、タイムラグなく創薬産業ビームラインに取り込んでいくことを可能にするように、ビームラインのみならず実験ステーション機器や制御ソフトウェアに関しても共

図1 創薬産業ビームラインの構成図. (The configuration of the Pharmaceutical Industry Beamline.)

通性を重視して設計されている。このため創薬産業ビームラインは設置場所の違いによるフロントエンドの長さの違いなどを除けば、構造ゲノムビームラインと基本的に同一である。すなわち、ビームライン光学系として構造ゲノムビームラインと同様にSPRing-8の標準的な偏向電磁石ビームライン構成に基づいており、標準偏向電磁石ビームライン用二結晶分光器の下流に高調波除去および集光を目的として下振りの湾曲シリンドリカルミラーを置いて、単色ビームを試料上に集光するものを採用している。ビームラインの構成を図1に示す。

現在、二結晶分光器では、Si 111 反射によりX線を単色化している。エネルギー分解能は $\Delta E/E \sim 10^{-4}$ である。定位置出射のための光学調整の結果、試料位置での変動は垂直約60 μm 、水平約20 μm である。

湾曲シリンドリカルミラーは、長さ1 m、サジタル曲率半径70 mmで、石英を母材とし、Rhでコーティングしてある。偏向方向は下向きで、湾曲機構により子午線方向に曲げ二次元的に集光することができる。焦点位置はほぼ実験ハッチの中央(光源から約52.5 m)で、試料位置でのビームサイズは垂直、水平ともに約200 μm である。また、光学系の立ち上げ調整後は、ミラーの斜入射角を3.6 mradに固定しているため、波長可変範囲は7～17 keVに制限されている。

3. 実験ステーション

実験ステーション機器としては、高速性を重視したモザイク型CCD検出器と高ダイナミックレンジ・大検出面積を特徴とする高速イメージングプレート検出器の両方を装備した自動回折計が導入されている(図2)。この自動回折計は理研構造ゲノムビームラインに導入されたものとまったく同一の振動写真法用回折計で、結晶試料用ゴニオメータ、入射光成型制御部、前述した2つタイプの二次元検出器と架台から構成されている。結晶試料用ゴニオメータは κ -ジオメトリを採用し、また遠隔操作によりCCD検出器およびイメージングプレート検出器を切り換えて使用できる機構が採用されている。また、高輝度放射光による放射線損傷を最低限に抑えるため、クライオ条件下100 Kでの回折強度データの収集ができるように窒素吹き付け低温装置を設置している。

CCD検出器には有効検出面積が $210 \times 210 \text{ mm}^2$ の2×2モザイク型検出器である理学電機製のJupiter210を採用した。本検出器はピクセルサイズが $51 \times 51 \text{ mm}^2$ で、画素数は $4000 \times 4000 \text{ pixels}$ 、1イメージ当たりのデータ量は32 MBとなる。また本検出器は最高1時間当たり250イメージ以上の連続データ収集が可能である。

また、高速イメージングプレート検出器には、有効検出面積 $400 \times 400 \text{ mm}^2$ を1分以下で読み出し可能な理学電機製のR-AXIS Vを採用した。本検出器のピクセルサイズ

図2 実験ハッチに導入された回折計。(The diffractometer installed in the experimental hutch.)

$100 \times 100 \text{ mm}^2$ 、画素数は $4000 \times 4000 \text{ pixels}$ を標準としており、1イメージ当たりのデータ量はJupiter210と同じく32 MBである。理研構造ゲノムビームラインでは、最終的な自動データ収集結果の保存およびデータ処理は構造ゲノムビームラインと高速ネットワーク接続されたハイスループットファクトリーの大規模高速データ処理システムによって行われる予定であるが、本ビームラインではコンソーシアム参加各社が自社に持ち帰ることになる。

理研構造ゲノムビームラインでは、簡便に膨大なタンパク質の立体構造を解明することを目的に、最も効率よく迅速にタンパク質結晶の回折強度測定を実行可能にするために凍結結晶サンプルチェンジャーを中心とした大量サンプル管理システムが導入される。一方それに対して、創薬産業ビームラインでは、同システムは導入可能であるものの、参加各社の開発中の医薬品候補化合物を含む秘密性の高いサンプルを取り扱うため、当面は大量生産的な回折実験は行われない。

タンパク質結晶構造解析における放射光利用の普及に伴い、構造未知タンパク質の構造解析には多波長異常分散法(MAD: Multiwavelength Anomalous Diffraction Method)が一般的に利用されるようになってきている。周知のようにMAD法は金属タンパク質や重原子誘導体、さらにはセレンメチオニン(Se-Met)を導入したタンパク質などの異常散乱子を含む結晶について、複数波長の回折強度データにより位相決定を行うものである。導入された自動回折計では、MAD法による測定を予定している試料結晶の評価・検討用に、吸収端測定用蛍光XAFS測定系も組み込まれている。

4. おわりに

平成14年度からの5年間、日本発のゲノム創薬の実現などを目指し、日本の研究機関の能力を結集して約3000種以上のタンパク質の構造およびその機能を解析するという

タンパク 3000 プロジェクトが実施されている。一連のタンパク質およびその複合体に関する立体構造情報が、ゲノム競争で遅れた国内製薬企業の新薬創製に貢献することが期待されている。今後、わが国の創薬産業はタンパク質の構造および機能解析を中心として展開するであろう。

このような状況下、本コンソーシアム（平成 13 年度から 6 年間）に加盟する製薬企業が共同利用できる創薬産業ビームラインが運用開始された意義は高いと自負している。病気の診断・治療技術の研究開発には関連タンパク質の解析が重要であるが、従来の創薬は標的タンパク質（受容体、イオンチャネル、酵素など）の構造と機能を十分解明できない状況での試行錯誤の研究であった。ヒトゲノム解読が終了して、その後は遺伝子が作り出すタンパク質の構造と機能の解明に焦点が集まっている。さらに、遺伝子特許のみでタンパク質の権利は押さえ難いことから、タンパク質の構造と機能の十分な解明が知的財産確保に必須と認識されつつある。創薬産業ビームラインの利用によって解明された標的タンパク質の立体構造情報が明日の創薬に貢献することは確実である。

謝 辞

創薬産業 BL32B2 は理研の構造ゲノムビームライン（BL26B1/B2）と同時期に建設され、機器およびソフトウェア等に関しても共通的に整備が進められた。理化学研究所播磨研究所関係各位、特に石川哲也主任研究員および山本雅貴先任研究員、さらに高輝度光科学研究センターのビームライン・技術部門の後藤俊治博士、竹下邦和博士をはじめとする多数の関係者のご協力に感謝いたします。

文 献

- 1) 西島和三, 石川哲也: SPring-8 利用者情報 6, 207 (2001).
- 2) 西島和三: Medchem News 11, 11 (2001).
- 3) 岬 真太郎, 田中政行: SPring-8 利用者情報 7, 314 (2002).

プロフィール

西島和三 Kazumi NISHIJIMA
持田製薬(株)研開企画推進部
Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.
〒160-0004 東京都新宿区四谷 1-22
22, Yotsuya 1-Chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0004
e-mail: kazumi@mochida.co.jp
最終学歴: 東北大学大学院理学研究科修士課程修了, 工学博士
専門分野: 創薬化学
業界活動: 日本製薬工業協会研究開発委員会専門委員, 蛋白質構造解析コンソーシアム幹事長, 創薬プロテオーム研究会幹事長
趣味: 美術鑑賞

勝矢良雄 Yoshio KATSUYA
蛋白質構造解析コンソーシアム
Pharmaceutical Consortium for Protein Structure Analysis
〒679-5198 兵庫県佐用郡三日月町光都 1-1-1
SPring-8 内
1-1-1, Kouto Mikazuki-cho, Sayo-gun, Hyogo 679-5198
e-mail: katsuya@spring8.or.jp
最終学歴: 大阪大学大学院理学研究科博士課程修了
専門分野: 蛋白質結晶学
趣味: 読書