

特集

分子機能を拓く

特集によせて

中野 秀雄

複雑精緻な生命現象の担い手は、行きつくところ、さまざまな分子である。中でも高分子である核酸、ペプチド、タンパク質、糖鎖は、その組み合わせによって、膨大な多様性を作り出すことが可能であり、そのことがそれら分子を生命現象の中心的存在であらしめている。

近年の分析・合成技術の進歩により、これらの分子の一次構造を解析し、また合成することは比較的容易になってきた。したがって、核酸やタンパク質の構造機能相関に関する知識が十分で、特定の機能を有するように一次配列を設計することが可能であれば、まさにこれらの分子は宝の山である。しかしながら、現在の構造機能相関に関する我々の持つ知識はとても不十分であるため、そのバラエティーの大きさは、逆に大きな障害となる。すなわち大海の中から針を拾うような話になってしまっているのである。

今回の特集は、核酸、タンパク質、ペプチド、糖鎖分子を対象にして、上記の問題に立ち向かいながら、それら高分子の機能の解析、および機能デザインをめざして研究を推進している主に若手の研究者に原稿執筆をお願いしたものである。

まずこの問題を解決するための手法として最初に開発され、また現在広く用いられているものは、1985年に報告されたファージディスプレイ法である。これは繊維状ファージの表面に、ペプチドや一本鎖抗体などを提示し、目的物質に対し結合・洗浄を繰り返すことで、10の8-9乗程度の多様性を有するライブラリーの中から、特異的結合能を有する分子をセレクトすることが可能になり、現在さまざまな分子を認識するペプチド、抗体などが取得されている。

しかしながらこのライブラリーサイズは、わずか6アミノ酸残基のランダムライブラリーのバリエーションをカバーすることしかできない。また実際には高親和性分子の取得には「運」によるところも大きいという課題がある。本特集で、ペプチドアレイとパイオインフォマティクスを組み合わせ、普通は顧みられないネガティブデータからも情報を引き出す、新たなペプチド分子設計の試みが紹介されている。

一方ランダム RNA 分子ライブラリーから特定の分子

に対する結合能を有するアプタマー分子のセレクト法として、1990年に SELEX 法が開発された。アプタマーは抗体などと比べ、免疫原性を示しにくい点や、全長を化学合成できるなどの特徴を持ち、すでにアプタマー治療薬も販売されている。本特集では、アプタマー研究の歴史的背景から、細胞を対象とした最新のスクリーニングの話題まで幅広く解説されている。

酵素などのタンパク質研究においては、1980年代末に始まった進化工学のアプローチがこの分野に大きな転換をもたらした。変異導入と選択を繰り返すことで、目的とする性質が獲得できるというのが、この方法論の本質である。

しかしながらランダム変異だけに頼るのは、あまりに「運任せ」であり、多くの埋もれた失敗の試みが、成功した事例の裏に隠れている。そこで本特集では、タンパク質の構造情報を基にして、変異導入部位を限定し、天然酵素では不可能な反応を可能にする酵素の創出例について解説されている。このような半合理的アプローチは、タンパク質の立体構造情報の蓄積と予測の高精度化に伴い、今後ますます用いられるであろう。

フローサイトメーターは、現存するスクリーニング(クローン一つ一つの性質を調べる)装置としては、最も処理速度が速く、最新式の装置では1秒間に10万回のスクリーニングが可能である。本特集で、エマルジョンPCRを用いたビーズディスプレイ法により、DNAやペプチドをビーズ上にディスプレイし、転写因子の結合配列解析や、機能性ペプチドのスクリーニングを行う手法について紹介されている。

また糖鎖分子は、生体内での自己、非自己の認識や、情報伝達において重要な役割を果たしている。ここでは、特に微生物の夾膜多糖とその関連遺伝子群の応用について紹介されている。

以上、核酸、ペプチド、タンパク質、および糖鎖の機能分子創成を目指した特徴ある研究例を通じ、現状を読み取っていただければ幸いである。もちろん、ここで取り上げられたものは、あまたある機能分子創成研究の創意工夫の一部にしか過ぎない。それでもなお、本特集が今後の研究の発展の一助になることを願ってやまない。