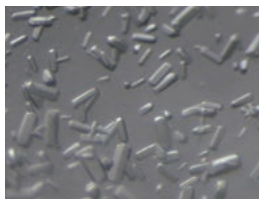


# 分子の“ポケット”に結合してがんを防ぐ 革新的ながんの分子標的薬を開発

創薬科学研究室

## Rasの結晶



がん発生の原因タンパク質Rasの一種M-Rasが、ポケットのような穴が開いた特徴的な構造をしていることを発見。さらに、そのポケットが開いたり閉じたりすることを突き止めた。

## 島 扶美 教授

SHIMA Fumi

兵庫県出身。1991年神戸大学医学部卒業。博士（医学）。神戸大学大学院医学研究科准教授などを経て、2016年より現職。医学の道を志したのは5歳の時、祖父のがん死がきっかけ。消化器内科医として勤務するも、治すことよりなぜそうなるのかが気になり研究の道に。



## ポケットが開いた画期的な構造を発見したものの……

島扶美教授が、がん発生にかかわるタンパク質RasのX線結晶解析を始めたのは、神戸大学大学院医学研究科の助手だった2000年のこと。X線結晶解析は門外漢だったが、指導教官の片岡徹教授の鶴の一声だった。

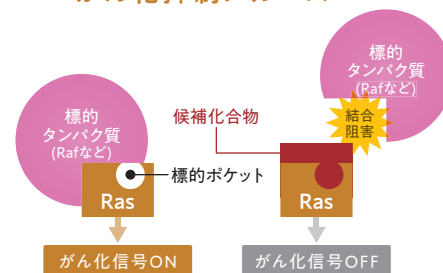
島 関連本を注文して取り寄せ、一からやり方を学んで試したのですが、なかなか結晶ができません。「私の腕が悪いのか？ 材料が悪いのか？」と思い、M-RasというRasの一種に変えて試したところ、すぐに結晶ができました。ところが、解析に適した条件を満たす結晶はなかなかできません。1年半かけてようやく成功し、SPring-8で解析してもらったところ、驚きました。ポケットのような穴が開いた構造をしていたのです。Rasにはそんなポケットはないと考えられていたから、大発見です。ところが、SPring-8の担当者からは、「結晶が壊れてると思います」と言われました。聞いたことのない構造ですから、そう思うのも無理ありません。それでも論文を書いたものの、片岡教授には、穴が開いている理由がわからないと却下されました。

## 「開いたり閉じたりしているんだ!」

壁にぶつかり悩んでいた時、一緒に研究していた学生が捨てようとしていた論文のタイトルが、たまたま目に留まった。

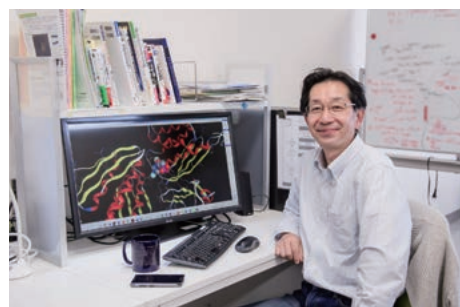
島 「Dynamic properties of Ras」(Rasの動的な性質)と書いてあったのです。その瞬間、震えがきました。「Rasはダイナミックに動いている! ポケットは開いたり閉じたりしているんだ!」と。確かめるにはNMR(核磁気共鳴)法が必要です。たまたま子供の保育園のママ友の旦那さんがNMRの研究者で調べてもらったところ、やはりポケットは開いたり閉じたりしていました。ある標的タンパク質がRasに結合すると、細胞を増やす信号伝達のスイッチがONのままになり、がん細

## Rasのポケットに結合する物質の がん化抑制メカニズム



ポケットに合う化合物を結合させることで、標的タンパク質の結合を阻害し、細胞がん化信号の伝達を遮断する。

胞が増え続けます。標的タンパク質がRasに結合するのは、ポケットが閉じた状態の時だけ。ポケットに合う化合物を見つけてふたをすれば、ポケットは開いたままで標的タンパク質は結合できず、がんを防げます。コンピュータシミュレーションで候補化合物を割り出して試し、3つを特定。「Kobeファミリー化合物」と名付けました。現在は、この成果を元に森特命教授と共同で、「Raf」という別のタンパク質の阻害剤の研究を進めています。振り返るといくつものピンチを迎え、「ピンチはチャンス」と思って乗り越えてきました。実験に失敗はつきもの。しかし、そこに未知の真実が隠れているかもしれません。私は学生が失敗した時「なぜ失敗したと思う?」と聞きます。失敗の原因を見極める目こそ、発見する力になるのですから。



森一郎特命教授は製薬会社などでの経験を活かし、新たな分子標的薬のデザインなどに取り組んでいる。