

「きぼう」を利用したタンパク質結晶 生成実験の実施状況

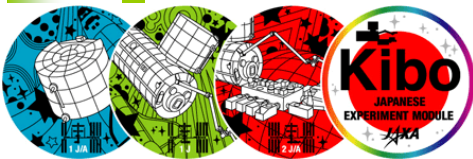
平成22年2月24日

(独)宇宙航空研究開発機構

有人宇宙環境利用ミッション本部

宇宙環境利用センター

主幹開発員 小林 智之



1. タンパク質結晶生成実験の実施状況



実験計画の概要

➤ 複数回の実験を定期的に設定

ー2009年から2012年まで、6回の実験を半年毎に実施。

- ・第1回実験： 2009年7月24日打上げ、10月11日に回収し、実験を終了。
- ・第2回実験： 2010年2月3日に打上げ、実験実施中。5月中旬以降に回収予定。
- ・第3回実験： 2010年8月31日の打上げに向け、搭載タンパク質を募集中。

➤ ロシアとの協力による実験の実施

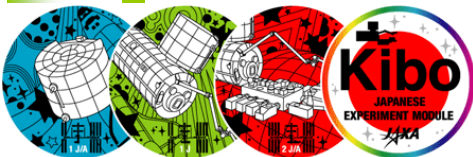
- ーJAXAは実験装置の開発・搭載と軌道上運用を実施。
- ーロシアは打上げ、回収手段を提供し、JAXAは一定の実験機会を提供。

➤ 社会問題の解決につながる成果の創出

- ー医薬、環境、エネルギー分野への貢献が期待されるタンパク質の成果創出。
- ー国が取り組む重要なタンパク質の研究(ターゲットタンパク研究プログラム)との連携による貢献。

➤ アジア太平洋地域との協力

- ーマレーシアとの協力として実験機会の提供と実験サンプル準備等の支援を実施。



2. 第1回実験の結果速報

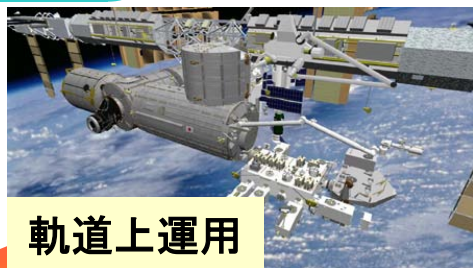
- (1) 打上げ: 2009年7月24日 プログレス補給船(34P)
- (2) 回収: 2009年10月11日 ソユーズ宇宙船(18S)
- (3) 実験期間: 約2.5ヶ月
- (4) 搭載装置: タンパク質結晶生成装置(PCRF)、実験供試体(2式)
(1回の実験で96サンプルを搭載可能)
- (5) 搭載タンパク質: 47種類(国内32、ロシア10、マレーシア5)
(サンプル数 国内65、ロシア24、マレーシア4)
- (6) 利用の枠組:
 - ①ターゲットタンパク研究プログラムの利用
 - ②JAXA技術開発利用(技術開発及び先導利用)
 - ③成果占有による利用
 - ④国際協力による利用(ロシア及びマレーシア)

実験実施の概要

打上

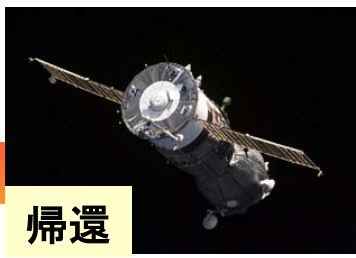


プログレス補給船



軌道上運用

ISSの「きぼう」内に搭載
(約2.5ヶ月間)



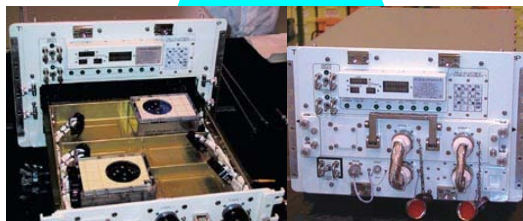
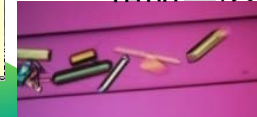
帰還

ソユーズ宇宙船



装置
回収

結晶生成



タンパク質結
晶生成装置
(PCRF)

SPring-8
等で解析

回折データ・
立体構造



©SPring-8

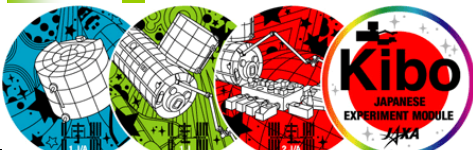
2. 第1回実験の結果速報

実験結果の総括

搭載した47種類のタンパク質の、宇宙実験での結晶生成結果、回収後のSPring-8等の放射光施設での回折データ取得結果は、以下のとおり。

	搭載タンパク質	サンプル数	宇宙での結晶生成	良好な回折データ取得	備考
国内	32種類	65サンプル	21種類	7種類	顕著な国内の成果を次頁に示す。
ロシア	10種類	24サンプル	7種類	6種類	うち4種類は、今回の実験で初めて構造が解明された。
マレーシア	5種類	4サンプル	3種類	1種類	今回の実験で初めて構造が解明された。

尚、メディア等で取り上げられた、インフルエンザウィルス関連のタンパク質については、宇宙実験で結晶は得られたが、回収時のソユーズ宇宙船内の温度上昇の影響により回折データの劣化があり、これまでの地上の結果を超えるデータは取得できなかった。このため、第2回実験に再度搭載し実験を実施中。



2. 第1回実験の結果速報 (顕著な国内成果)

空へ挑み、宇宙を拓く



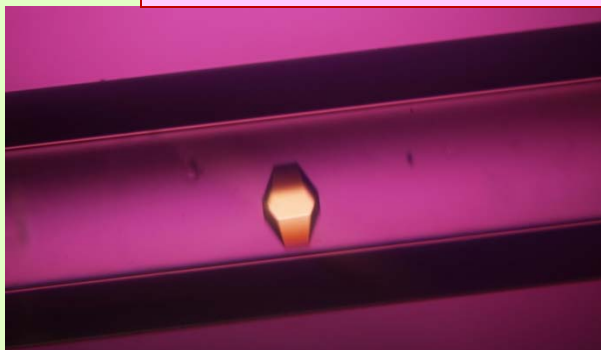
所属機関	申込責任者	タンパクの特徴	構造データの分解能(Å)	構造解析に関する評価	これまで地上で得られた分解能(Å)	備考
理化学研究所	似内 靖	β ラクタム系抗生物質に関連するタンパク質	0.84	抗生物質に関連するタンパク質の超精密なデータが得られた。 水素原子の位置の特定などを通じ、新たな医薬品開発への応用が期待される。	1.03	詳細1
株式会社丸和栄養食品	伊中浩治	セルロースの加水分解酵素	0.96	新しい種類のセルロース分解酵素。 セルロースなどのバイオマスを分解しバイオエネルギーを生産するための新規酵素開発が期待される。	1.10	詳細2
熊本大学	山縣ゆり子	酸化ストレスによる細胞障害や細胞死の抑制やガンの増殖の抑制に関与するタンパク質	単体 1.08 複合体 1.22	タンパク質単体と化合物との複合体で、有用なデータが取得された。 ガンの抑制に有効な医薬品開発への応用が期待される。	未/1.23	詳細3
兵庫県立大学	樋口芳樹	糖を分解する酵素	1.14	大幅に分解能が向上し水素の位置情報が得られる可能性がある。 民間企業が製品としているものであり、製品の改良に貢献が期待される。	1.60	
兵庫県立大学	樋口芳樹	ナイロンオリゴマーを分解する酵素	1.15	これまでの実験から得られた情報をもとに改変された変異体のタンパク質。 更なる、機能向上に向け有用なデータが取得できた。有用ペプチド合成への応用を目指した研究が期待される。	1.51	詳細4
理化学研究所	横山茂之	細胞増殖の関与するシグナル伝達系において中心的な役割のタンパク質	2.75	細胞の増殖に関連するタンパク質であり、医薬品のターゲットとなるもの。 これまでの地上実験データを上回る分解能のデータが取得された。	3.51	
京都大学	三木邦夫	酸素や硫化水素の運搬に関連する大型のタンパク質	4.0	血液中の酸素/硫化水素の運搬に関わる大型分子(人の約60倍)の複合体タンパク質。 これまでよりも高い分解能のデータが得られ、構造の解明が期待される。	4.5	5

2. 第1回実験の結果速報(詳細1)

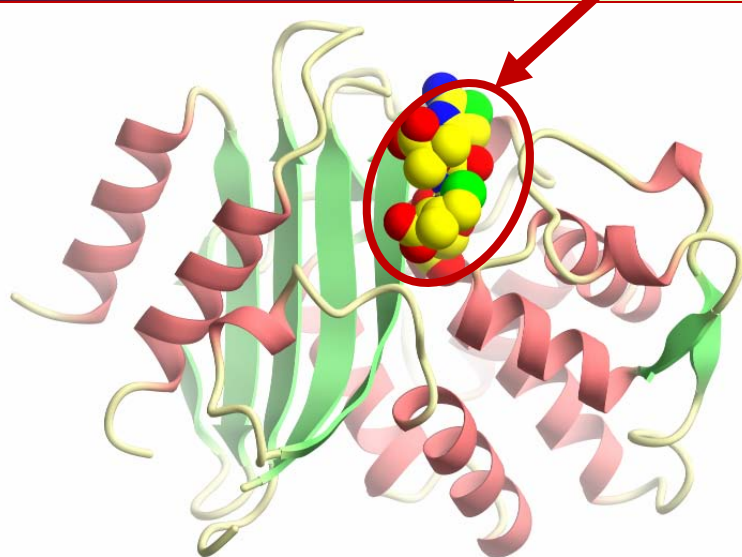
新たな医薬品開発につながるタンパク質 (β ラクタム系抗生物質に関連するタンパク質)

—理化学研究所 前任研究員 似内靖—

構造データの分解能: 0.84 Å



活性部位と
化合物



- β ラクタマーゼ(酵素):
ペニシリン等の抗生物質(化合物)を分解し、薬の機能を失わせる酵素。抗生物質耐性菌で生産される。

- 非常に詳細な構造データ(0.84 Å)を取得。
- 非常に精密な構造が解明され、このタンパク質の機能に重要な活性部位をより正確に分析できるデータを取得。
- タンパク質の詳細な構造から、 β ラクタマーゼ(酵素)に代謝されにくい新規抗生物質の設計が可能に。
- 第2回実験では、別の種類の β ラクタマーゼの結晶生成を行っており、これらの結果と合わせ、医薬品開発への応用を目指す。

2. 第1回実験の結果速報(詳細2)

バイオエネルギー生産への応用を目指すタンパク質
 (セルロースの加水分解酵素)

—(株)丸和栄養食品 代表取締役 伊中浩治—

構造データの分解能: 0.96 Å



活性部位



- ◆ セルロースの加水分解酵素:
植物細胞の細胞壁や繊維の主成分であるセルロースを、触媒反応により分解する酵素。
食物を原料としないバイオエネルギー生産への利用が可能に。

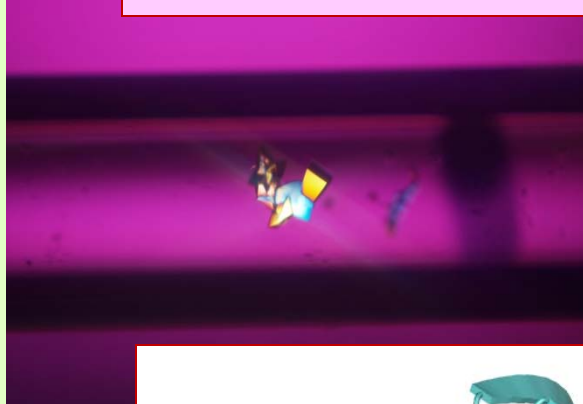
- 詳細な構造データ(0.96 Å)を取得 (これまでとは異なる由来のタンパク質の構造を取得)。
- 詳細な構造から、新規の酵素開発に必要な情報を取得。
- 環境負荷の少ない機能性触媒を利用したバイオエネルギー生産システムの構築に向け、セルロースとの複合体構造及び分解機能の高い新規酵素の立体構造を確認し、大量・安価に供給可能な酵素の開発を目指す。

2. 第1回実験の結果速報(詳細3)

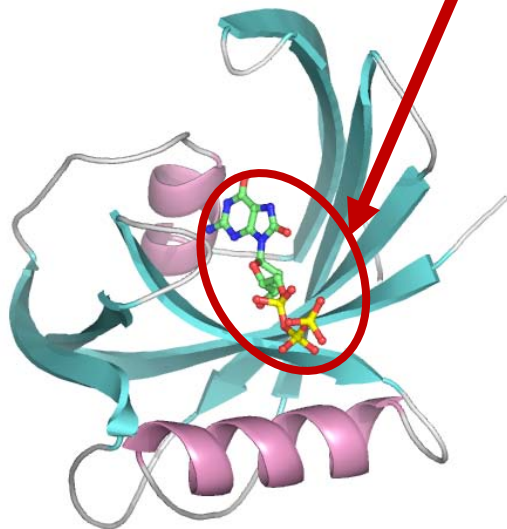
新たな医薬品開発につながるタンパク質
 (酸化ストレスによる細胞障害・細胞死の抑制/
 ガンの増殖の抑制に関与するタンパク質)

— 熊本大学 教授 山縣ゆり子 —

構造データの分解能: 1.08 Å



活性部位と
化合物



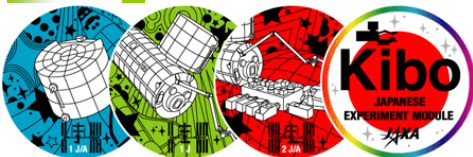
- 人由来MTH1タンパク質:
細胞内で活性酸素により損傷したDNAの塩基を浄化するタンパク質。
ガン細胞内で本タンパク質の働きを抑えるとガン細胞の増殖が抑制。

○詳細な構造データ(単体1.08 Å、複合体1.22 Å)を取得。

○精密な構造から、このタンパク質の機能に重要な活性部位の原子の位置を特定可能なデータを取得。

○本タンパク質は、いくつかのガン細胞内で多く発生しており、抗ガン剤開発のターゲットの1つ。

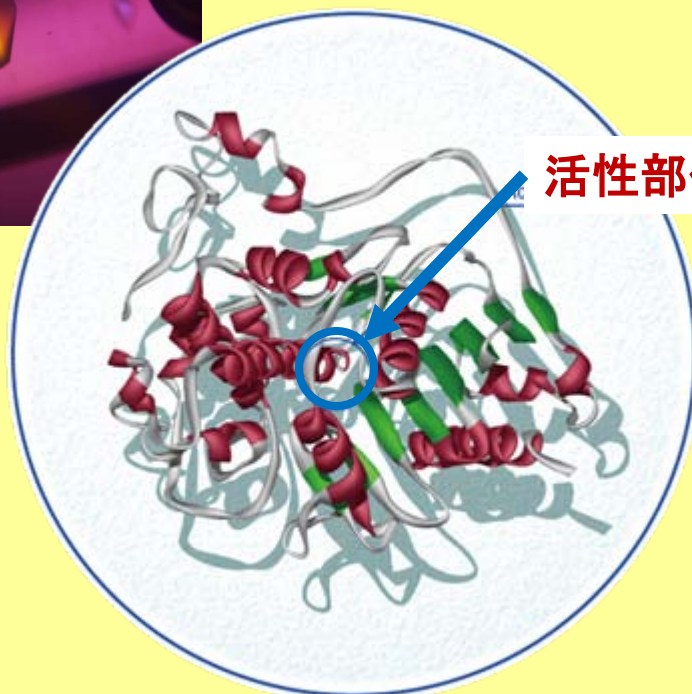
○更なる阻害剤の候補化合物探索と複合体構造の精密化のための結晶生成を進めて、これらの結果と合わせ、医薬品開発への応用を目指す。



2. 第1回実験の結果速報(詳細4)

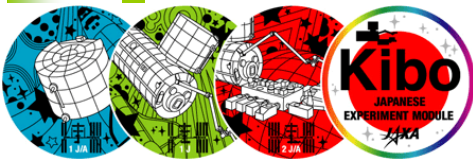
環境問題への貢献が期待されるタンパク質
 (ナイロンオリゴマー分解酵素)
 —兵庫県立大学 教授 樋口芳樹—

構造データの分解能: 1.15 Å



- ナイロンオリゴマー分解酵素:
 ナイロン合成時の副産物オリゴマーを効率良くモノマーに分解する酵素。分解の逆反応を利用して有用な物質の合成にも応用が可能。

- 詳細な構造データ(1.15 Å)を取得。
- これまでの実験から得られた情報をもとに改変された変異体のタンパク質。
- 更なる、機能向上に向け有用なデータを取得。
- 高効率な分解酵素の開発や、環境負荷の少ないペプチドの合成系への応用を目指した酵素の開発を進めている。

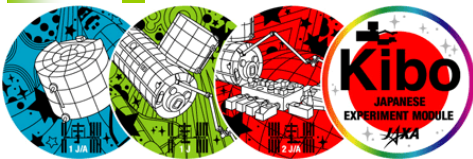


2. 第1回実験の結果速報

運用結果と課題

- ◆ タンパク質結晶生成装置(PCRFB)のセルトレイの信号不良、電源の一時的な遮断などのトラブルが発生したが、対処手順の実施により実験への影響なく運用を終了。「きぼう」での実験環境の検証を完了。
- ◆ 回収時のソユーズ宇宙船内の温度が、27.7°Cまで上昇し、一部のタンパク質で結晶の溶解(3種類)、回折データの劣化(4種類)が認められた。

(第2回実験では、回収時のソユーズ宇宙船内の搭載場所の変更と断熱の強化等により、1~2°C程度改善される見込み。)



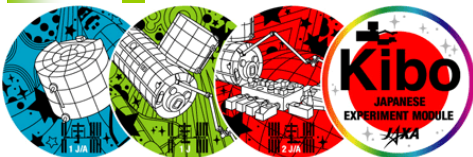
3. 第2回実験の実施状況

実験の実施状況

- ・2月3日にプログレス補給船(36P)で打上げ。2月5日にISSにドッキングし、同日に実験を開始。現在、良好に温度を保持中。
- ・野口宇宙飛行士が帰還する、ソユーズ宇宙船(21S)で、5月中旬以降に回収予定。

主な搭載タンパク質

- ・**医薬関連:**
睡眠調節やアルツハイマー病関連、筋ジストロフィー関連、生体内の薬物代謝関連、インフルエンザウイルス関連、抗生物質関連、ガンの増殖の抑制関連、感染症関連
- ・**環境/エネルギー関連:**
セルロース分解酵素(複合体)、ナイロンオリゴマー分解酵素(変異体)
- ・**生命現象の解明:**
赤血球中の酸素透過関連(膜タンパク質)、細胞膜内外の分泌関連(膜タンパク質)



3. 第3回実験以降の計画

○第3回実験のテーマ募集の概要（2月18日から3月23日まで募集中）

➤重点利用分野

○社会ニーズにつながる成果創出タンパク質

「きぼう」を利用した社会的な問題の解決につながる成果創出を目的。

- ✓画期的な医薬品の開発につながるタンパク質
- ✓難病治療薬・オーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）・感染症薬の開発につながるタンパク質
- ✓廃棄物の分解にかかわる酵素の開発につながるタンパク質
- ✓バイオマスを利用したエネルギー生産にかかわる酵素の開発につながるタンパク質

○先端的な技術開発に貢献するタンパク質

宇宙実験での結晶生成技術の開発を目的。

- ✓膜タンパク質の結晶生成技術
- ✓化合物-タンパク質複合体の結晶生成技術
- ✓超大型分子タンパク質の結晶生成技術

➤先導利用分野

産業応用や科学技術へ寄与が期待できる様々な分野の新たなタンパク質を対象。

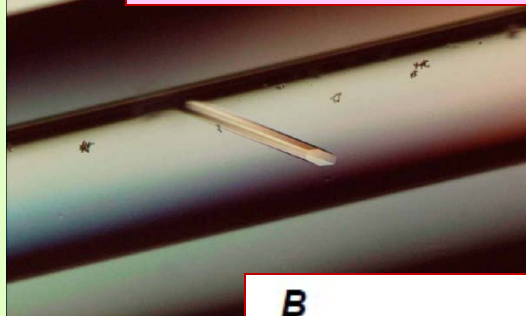
➤国のプログラムとの連携による利用

文部科学省が推進しているターゲットタンパク研究プログラムに選ばれているタンパク質を対象。

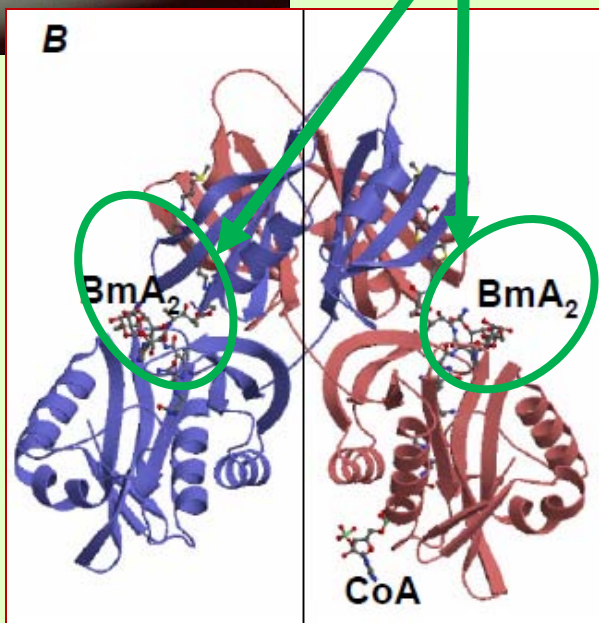
4. その他（過去の実験成果）

新たな医薬品開発につながるタンパク質
 （抗ガン剤の働きを妨ぐタンパク質）
 — 広島大学 教授 杉山政則 —

構造データの分解能： 2.50 Å



活性部位
と化合物



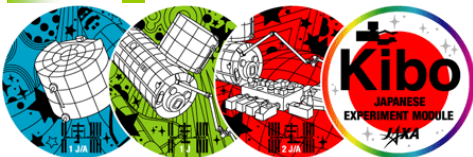
- **BATタンパク質：**
 抗ガン剤(ブレオマイシン)を無毒化するタンパク質。DNA切断機能を失わせ、抗ガン剤としての効果をなくす作用を持つ。

○2005年12月～2006年4月に実施した宇宙実験で得られた結晶で初めて立体構造(2.50 Å)を解明。

○精密な構造と、地上で得られた化合物との複合体の構造から、このタンパク質の機能に重要な活性部位の原子の位置を特定とタンパク質の機能を解明。

○ブレオマイシンは、精巣ガンや食道ガンなど広く治療に使われており、抑制効果は高いが、肺に蓄積されやすく、間質性肺炎や肺線維症などの副作用も多い。

○解明された結果から、ブレオマイシンの働きをコントロールすることで、副作用の少ないガン治療薬開発への応用を目指す



5. 参考 「きぼう」での実験実施状況 2010年1月～4月

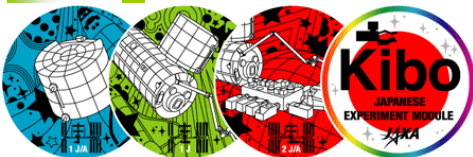
1月	2月	3月	4月
第22&23次長期滞在期間			
① マランゴニ対流実験2 (1/29～)			
② タンパク質結晶生成実験(2/5～5/中旬以降)			
③ ナノスケルトン実験(2/中旬～3/中旬)			④ ナノテンプレート実験(4/下旬～)
⑤ 真菌叢評価実験(2/中旬、3/中旬)			
⑥ 血中タンパク質結晶化実験(2/5～5/中旬以降)			
⑦ 筋委縮の新規メカニズム実験(3/中旬～4/中旬)			
⑧ 神経細胞を使用した宇宙放射線の影響評価(3/中旬～4/中旬)			
[継続実施中]			
⑨ 宇宙環境計測ミッション、⑩ 全天X線監視ミッション、⑪ 大気微量成分のモニタリング、⑫ JEM船内放射線計測			
⑬ 文化・人文社会科学パイロットミッション(12/29～3/初旬)			

- ① マランゴニ対流における時空間構造 (JAXA)
- ② 「きぼう」利用 高品質タンパク質結晶生成実験 (大学・民間企業等)
- ③ 微小重力環境でのナノスケルトン作製 (阿部正彦 東京理科大学教授)
- ④ 微小重力環境を利用した2次元ナノテンプレートの作製
(木下隆利 名古屋工業大学教授)
- ⑤ ISSに滞在する宇宙飛行士の身体真菌叢評価
(JAXA・帝京大学・明治薬科大学)
- ⑥ 赤血球膜蛋白質バンド3が媒介する陰イオン透過の分子機序解明
(濱崎直孝 長崎国際大学教授)
- ⑦ 蛋白質ユビキチンリガーゼCblを介した筋委縮の新規メカニズム
(二川健 徳島大学教授)

- ⑧ 宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響
(馬嶋秀行 鹿児島大学教授)
- ⑨ 宇宙環境の計測とその部品・材料に及ぼす影響に関する研究 (JAXA)
- ⑩ 全天にわたるX線天体の長期・短期変動の研究 (JAXA・理化学研究所)
- ⑪ 超伝導技術を用いたサブミリ波リム放射サウンダの軌道上実証ならびに地球大気環境の実験的観測(JAXA・通信放送研究機構)
- ⑫ 「きぼう」船内放射線計測 (JAXA)
- ⑬ 宇宙庭 (松井紫朗 京都市立芸術大学准教授)

(注: 記載されている人名は代表研究者または代表提案者)

5. 参考「きぼう」第1期利用期間の実験課題（2008年～2010年）




	課題名	研究者	
物質・材料科学	マランゴニ対流におけるカオス・乱流とその遷移過程	横浜国立大学 西野耕一	
	マランゴニ対流における時空間構造	JAXA科学 依田眞一	
	高プラントル数流体の液柱マランゴニ振動流遷移における表面変形効果の実験的評価	JAXA科学 松本聡/鴨谷康弘	
	ファセット的セル状結晶成長機構の研究(再実験予定)	JAXA科学 稲富裕光	
	氷結晶成長におけるパターン形成	北海道大学 古川義純	
生命科学	微小重力下におけるIn _{0.3} Ga _{0.7} As均一組成単結晶の成長	JAXA科学本部 木下恭一	
	両生類培養細胞による細胞分化と形態形成の調節	東京大学 浅島誠	
	蛋白質ユビキチリナーゼ“Cbl”を介した筋萎縮の新規メカニズム	徳島大学 二川健	
	線虫を用いた宇宙環境におけるRNAiとタンパク質リン酸化	東北大学 東谷篤志	
	宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響	鹿児島大学 馬嶋秀行	
	哺乳動物培養細胞における宇宙環境曝露後のp53調節遺伝子群の遺伝子発現	奈良県立医大 大西武雄	
	ヒト培養細胞におけるTK変異体のLOHパターン変化の検出	理化学研究所 谷田貝文夫	
	カイコ生体反応による長期宇宙放射線曝露の総合的影響評価	京都工業繊維大学 古澤壽治	
	微小重力環境における高等植物の生活環	富山大学 神阪盛一郎	
	重力による穀類芽生え細胞壁のフェルラ酸形成の制御機構	大阪市立大学 若林和幸	
	微小重力下における根の水分屈性とオーキシン制御遺伝子の発現	東北大学 高橋秀幸	
	国際宇宙ステーション内における微生物動態に関する研究※1	帝京大学 横村浩一、大阪大学 那須正夫	
	赤血球膜蛋白質バンド3が媒介する陰イオン透過の分子機序解※1	長崎国際大学 濱崎直孝	
	曝露環境利用	宇宙環境の計測とその部品・材料に及ぼす影響に関する研究	JAXA研究開発本部
		全天にわたるX線天体の長期・短期変動の研究	JAXA科学本部 理化学研究所
	超伝導技術を用いたサブミリ波リム放射サウンダの軌道上実証ならびに地球大気環境の実験的観測	JAXA科学本部 情報通信研究機構	

	課題名	研究者
応用利用	高品質蛋白質結晶生成	JAXA、大学、民間企業 など
	微小重力環境を利用した2次元ナノテンプレートの作製	名古屋工業大学 木下隆利
	微小重力環境でのナノスケルトン作製	東京理科大学 阿部正彦
一般利用	文化・人文社会科学利用パイロットミッション(10件)(宇宙モデリング、水の球を用いた造形実験、墨流し水球絵画、光るニューロン、など)	京都市立芸術大学、筑波大学教授など
	宇宙連詩	JAXA
	教育ミッション(サンプルリターン)	JAXA
宇宙医学・有人宇宙技術	「きぼう」船内放射線計測	JAXA
	宇宙飛行士の被ばく線量計測	JAXA
	ハイビジョン映像取得(技術検証)	JAXA
	ビスフォスフォネート剤を用いた骨量減少・尿路結石予防対策に関する研究	JAXA、徳島大学
	軌道上における簡易型生体機能モニター装置の検証	JAXA
	長期宇宙飛行時における心臓自律神経活動に関する研究	JAXA、東京女子医科大学
	ISSに滞在する宇宙飛行士の身体真菌叢評価	JAXA、帝京大学、明治薬科大学
	長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪分析による医学生物学的影響に関する研究	JAXA/鹿児島大学
	有償利用(4件のうち、3件は終了)	—

※1: 第2期前半期間テーマの一部を前倒して実施

 これまでに終了した実験課題

 実施中、または今後実施予定の実験課題