

多様な天然物生合成・生物応答・創薬の 構造生命科学



●プロジェクトメンバー
工学部 化学バイオ系学科
教授 永野真吾
准教授 日野智也
GSC研究センター
講師 佐藤裕介

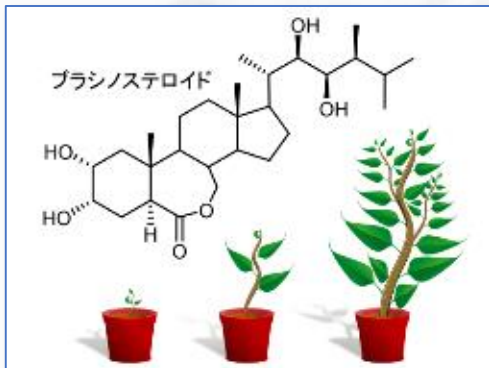
研究概要:

・興味深い生理活性や、ユニークな構造を持つ天然物を作り出す酵素、創薬のターゲットとなる膜タンパク質などが働くメカニズムを化学的視点から理解し、社会に役立つ様々な応用を目指した研究に取り組んでいる。

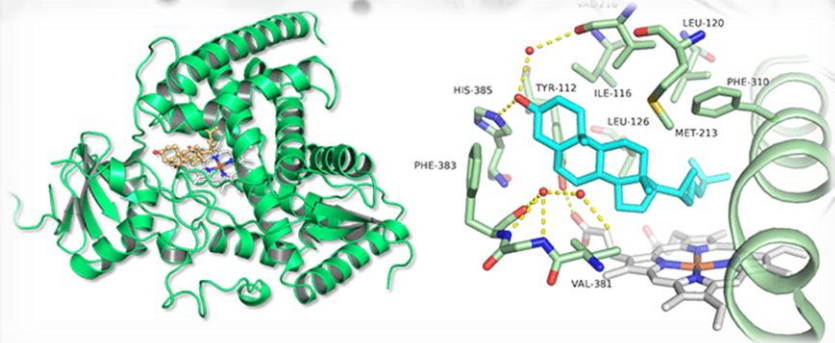
大型放射光施設SPring-8やX線自由電子レーザー施設SACLAを利用したX線結晶構造解析や、近年ノーベル化学賞の対象となったクライオ電子顕微鏡を駆使し、タンパク質の構造と機能の関わりを原子レベルの詳細な情報をもとに明らかにすることで蛋白質が働く仕組みを明らかにし、創薬や新たな生理活性物質を持つ“超”天然物の創生を目指して研究を進めています。

植物の成長ホルモン「ブラシノステロイド」の精密合成を可能とする 生合成酵素の触媒メカニズム解明

植物の成長を促進する
ブラシノステロイド



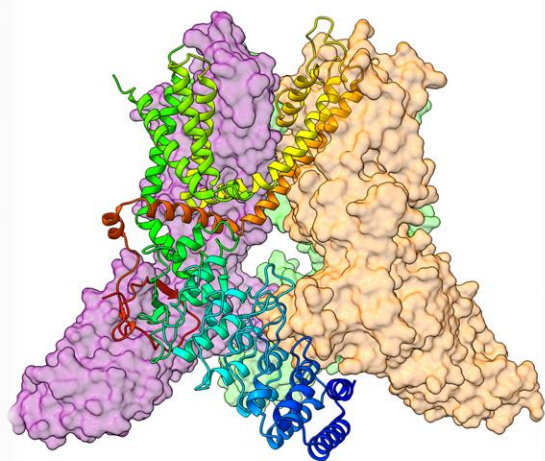
ブラシノステロイド生合成の初発過程を担う
酵素CYP90B1の立体構造



植物は作用の異なる複数のホルモンを合成し、状況に応じた生理応答を行います。我々は、植物の成長を促進するステロイドホルモン「ブラシノステロイド」の生合成に着目し、この過程で働く酵素群を対象にした構造生物学研究を行なっています。図で示したのは我々が解明したブラシノステロイド生合成の初発律速酵素の結晶構造であり、構造情報からこのホルモンが生理作用を発揮するために必須な水酸基を位置・立体選択的に導入するメカニズムを明らかにし、植物の成長を制御する農薬の新たな設計指針を示しました（文献1）。

創薬標的となる膜タンパク質の構造生物学研究 医薬品開発への応用

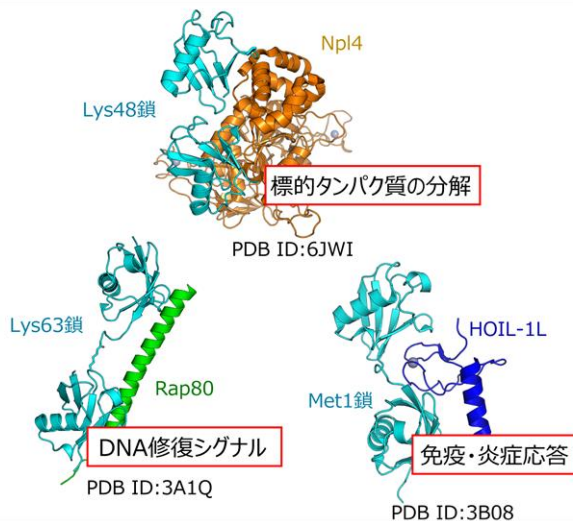
ヒトの温度感知に関わる
イオンチャネルの構造と機能の解明



多くの医薬品は、細胞表面に露出した膜タンパク質を標的とし、これらの活性を調節することで薬効を発揮します。したがって、細胞機能に関与する膜タンパク質の立体構造を決定し、その機能を化学の視点で明らかにすることができれば、新たな薬剤分子デザインが可能になると期待されます。我々は、そのような膜タンパク質の立体構造をX線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡を用いて決定することに尽力しており、図はその結果として得られた人の温度感知に関わるイオンチャネルTRPV3の立体構造です。(文献2)。これにより、細胞内へのイオン流入の制御に脂質分子が関与することを明らかにすることができました。これ以外にも、多くの医薬品の標的となる膜タンパク質の立体構造決定やこれに作用する抗体医薬開発に取り組んでいます。

免疫・炎症応答やDNA修復など様々な細胞機能に関わる ユビキチンシグナル伝達機構の構造生物学研究

様々な細胞機能に関与するユビキチン鎖と
それらを見分けるエフェクタータンパク質



ユビキチンは76アミノ酸残基からなる小さなタンパク質で、多様な標的タンパク質に結合して、そのタンパク質の役割を様々な制御します。このユビキチンが複数つながったユビキチン鎖は、その繋がり方により標的タンパク質の分解やDNA修復、免疫・炎症応答など多様な細胞応答を誘導するシグナルとなります。図は、我々が決定した3種のユビキチン鎖とそのシグナルを伝えるエフェクタータンパク質の複合体構造であり、これらにより特定のユビキチン鎖がどのように下流のシグナルへと変換されるのかを原子レベルで明らかにすることができました(文献3)。さらに現在、ユビキチン関連酵素と新規に開発された阻害剤の立体構造決定に取り組んでおり、多岐にわたるユビキチン関連疾患に対する医薬品開発に繋がる研究を進めています。

- (1) Fujiyama, Keisuke; Hino, Tomoya; Kanadani, Masa hiro; Watanabe, Bunta; Lee, Hyoung Jae; Mizutani, Masaharu; Nagano, Shingo, Structural insights into a key step of brassinosteroid biosynthesis and its inhibition, *Nature Plants*, 5, 589–594, 2019
- (2) Shimada, Hiroto; Kusakizako, Tsukasa; Nguyen Thi, Hong Dung; Nishizawa, Tomohiro; Hino, Tomoya; Tominaga, Makoto; Nureki, Osamu, The structure of lipid nanodisc-reconstituted TRPV3 reveals the gating mechanism, *Nature Structural & Molecular Biology*, 27, 645-652, 2020
- (3) Sato, Yusuke; Tsuchiya, Hikaru; Yamagata, Atsushi; Okatsu, Kei; Tanaka, Keiji; Saeki, Yasushi; Fukai, Shuya, Structural insights into ubiquitin recognition and Ufd1 interaction of Npl4, *Nature communications*, 10, 5078, 2019