

構造生物学研究室

http://bsw3.naist.jp/hako/



(写真左から)

教授：箱嶋 敏雄 hakosima@bs.naist.jp

助教：北野 健 kkitano@is.naist.jp

助教：森 智行 t-mori@bs.naist.jp

3次元分子構造から生命を考える

研究を始めるのに必要な知識・能力

分子構造や平衡等の化学、タンパク質科学や酵素学等の生化学の知識。精密な生化学実験の遂行能力(注意深さと忍耐力)、英語論文の検索と読解整理力、コミュニケーションとプレゼンテーション能力、「実験好き」であること。

研究室の指導方針

最先端の研究領域における「研究漬け」・「研究三昧」を基本理念として、世界に発信する研究活動を通して教育します。タンパク質は容易に変性したり、失活したり、分解したりするので、タンパク質研究には、専門家のもとでの特殊な技術と考え方の習得と訓練が必要です。学部でタンパク質研究を経験した学生は少ないので、基礎実験の指導から始めます。卒業時には、ポストゲノムタンパク質研究の時代に活躍できる人材となることを目指します。毎週の研究室セミナーでは、PowerPointを使って一月分の研究経過を発表します。生化学のみならず、様々な機器による測定、SPRING-8等の学外の実験施設等を通してしっかり実験するのが基本で、その経過や結果を、他の人にもわかりやすく説明できるように指導します。

この研究で身につく能力

本研究室では、生体分子の三次元(3D)構造から生物を理解しようとする構造生物学の研究を推進しています。具体的には、タンパク質等の生体分子の3D構造解析手法の一種であるX線結晶構造解析の手法を基本として、遺伝子工学、生化学、分子生物学、タンパク質工学、微量熱測定や超遠心分析等の生物物理化学の手法を組み合わせ研究を行います。X線結晶構造解析のためには、生体分子(主にタンパク質)を高純度かつ大量に調製する必要があります。そのため、バクテリアや昆虫細胞の遺伝子操作と目的タンパク質の発現と、高度な精製技術が鍛錬できます。加えて、X線結晶構造解析を行うための結晶作成の技術、生体分子間の相互作用解析の技術など、幅広い生物物理化学の技術が身につきます。

修了生の活躍の場

アークレイ、アステラス製薬、大阪市役所、大塚電子、オフテクス、ジョンソン・アンド・ジョンソン、島津製作所、シミック、松風、大王製紙、大日本住友製薬、タノイ酢、チッソ、中外製薬、テルモ、奈良先端科学技術大学院大学、バルクセル・インターナショナル、ヒューレット・パッカード、明治製菓、ユニ・チャーム、ユニチカ、他 (あいうえお順、敬称略)

研究内容

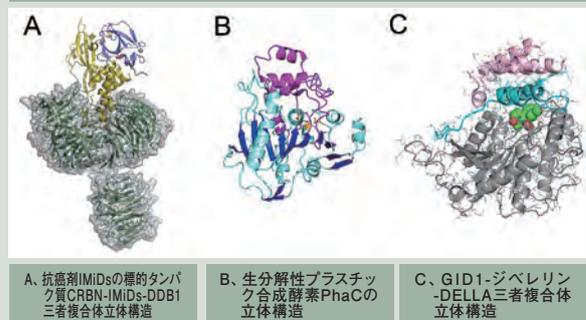
現在、大きく分けて、3つの方向で研究を展開しています。

- 1) 構造医学・薬物標的等の医学的に重要なタンパク質
 - 2) タンパク質工学: 生分解性プラスチック合成酵素
 - 3) 植物構造生物学: 植物ホルモンのシグナル伝達、形態形成や重力屈性
- 構造医学では、多発性骨髄腫等の抗癌剤の新規標的であるCRBN(cereblon)タンパク質や、その関連タンパク質の構造を詳細に調べて、三次元分子構造に基づいた新規抗癌剤の開発を、合成化学や細胞生物学・医学の研究グループと共同で進めています(図A)。また、ホルモン等の核内受容体や癌関連タンパク質の基礎研究を、抗癌剤や、肥満や糖尿病の治療薬開発への展開につなげつつあります。更に、抗体による腸内細菌叢の制御のための抗体工学の基礎研究や、神経回路網形成機構解明のための蛋白質研究を、武田科学振興財団や日本医療研究開発機構(AMED)のCREST等の支援で進めています。

タンパク質工学では、生分解性プラスチックの有望な原料であるPHA(PolyHydroxyAlkanonate)の合成酵素であるPhaCの構造研究を通して、触媒反応や基質特異性の機構解明と、その成果に基づいた基質特異性の変換や活性や重合度向上を目指しています(図B)。PhaCは単なる合成酵素ではなく、重合酵素(polymerase)であり、PHAの重合過程で複雑な動きをすることが考えられるので、酵素学としても興味深いものです。PhaCには4つのクラスがあり、サブユニット構成や基質特異性も異なるので、それらの点についても解明していきます。世界に先んじてカネカ(株)が事業化を進めているので、科学技術振興機構(JST)等の支援も得て、産官学連携の下に基礎研究を進めて工業化に寄与していきます。

植物構造生物学の研究では、重力屈性の制御に関わるシグナル伝達や、植物ホルモン受容体から始まる細胞内シグナル伝達機構のタンパク質レベルでの解明を目指して、JSTの支援等の下に構造研究を展開しています。これらの研究展開の発端は、ジベレリン(gibberellin)受容体GID1の構造研究です。ジベレリンは現代農業や産業に広く応用されている極めて重要な植物ホルモンです。GID1がジベレリンに結合すると、DELLAと及ばれる転写を制御するタンパク質に特異的に結合して、その分解を促進します。当研究室では、GID1-ジベレリン-DELLAタンパク質の三者複合体の結晶構造を決定して、ホルモンの分子認識やシグナル伝達の制御機構を世界に先駆けて解明しました(図C)。

図 本研究室で構造解析したタンパク質の例



研究設備

液体クロマトグラフィシステム(AKTA system)、タンパク質結晶化ロボット(Mosquito)、表面プラズモン共鳴センサー(BIAcore)、等温滴定型熱量測定(ITC₂₀₀)、分析超遠心機(Beckman XL-A) など

研究業績

- [1] Hirano et al. *Nature Plants*, **3**, 17010, 2017.
- [2] Chamberlain et al. *Nature Struct. Mol. Biol.*, **21**, 803-809, 2014
- [3] Hirano et al. *EMBO J.*, **30**, 2734-2747, 2011
- [4] Terawaki et al. *EMBO J.*, **29**, 236-250, 2010
- [5] Kitano et al. *Structure*, **18**, 177-187, 2010
- [6] Murase et al. *Nature*, **456**, 459-463, 2008
- [7] Yamaguchi et al. *Structure*, **14**, 589-600, 2006
- [8] Sakurai et al. *EMBO J.*, **24**, 683-693, 2005
- [9] Hamada et al. *EMBO J.*, **22**, 502-514, 2003
- [10] Maita et al. *Proc Natl AcadSci USA*, **99**, 1212-1217, 2002
- [11] Fujii et al. *Nature Struct. Biol.*, **7**, 889-893, 2000
- [12] Hamada et al. *EMBO J.*, **19**, 4449-4462, 2000
- [13] Maesaki et al. *Mol Cell*, **4**, 793-803, 1999
- [14] Fujii et al. *EMBO J.*, **19**, 5028-5041, 1999
- [15] Hiriotsu et al. *Proc Natl AcadSci USA*, **96**, 12333-12338, 1999
- [16] Shimizu et al. *EMBO J.*, **16**, 4689-4697, 1997
- [17] Kato et al. *Cell*, **88**, 717-723, 1997
- [18] Hakoshima et al. *Proc Natl AcadSci USA*, **78**, 7309-7313, 1981