

業績紹介：揺らぎのあるループ領域での変化が機能をもたらす反応に重要

寺嶋正秀

(京都大院理・A01 計画研究代表者)

論文題目：" Kinetics of conformational changes of the FKF1-LOV domain upon photoexcitation "

著者： Y. Nakasone, K. Zikihara, S. Tokutomi, M. Terazima

雑誌巻号： *Biophys.J.*, 99,3831–3839(2010).

通常、タンパク質構造において、そのループと呼ばれる領域は明確な構造をとってないため、その機能との関係はあまりわかってないことが多い。最近、この揺らぎが大きいと考えられるループ領域が、機能に関与した反応に重要と思われる例を、FKF1 と呼ばれる青色光センサータンパク質の反応に見出した。FKF1 は、植物の持つ青色光センサーであり、日照時間によって開花を調整する働きを持つ。このタンパク質は、LOV ドメイン、F-box ドメイン、Kelch repeat ドメインからなり、タンパク質間相互作用によってユビキチン化や日照時間の長さを感じ取るタンパク質を調整する働きを持っている。この中の LOV ドメインは、多くのタンパク質が外界の情報を感知するために持つセンサードメインである。特に青色光を感知するために種々の植物が持ち、光屈性などを制御しているフォトトロピン(phot)の構成ドメインとして盛んに研究されている。発色団 FMN の光励起後、数マイクロ秒で FMN とタンパク質部分との間で共有結合が作られ、後続反応を誘起することが知られている。この後続反応過程について、過渡回折格子(TG)法を用いて調べた。

この FKF1-LOV を光励起したのちに観測される TG 信号は、アダクト形成までは Phot-LOV とほぼ同様であり、FMN とタンパク質部分との共有結合ダイナミクスは典型的な LOV と同じであることが分かった。図 1 には、種々の格子間隔で測定した、タンパク質の拡散信号部分を示す。それぞれの減衰-立ち上がり-減衰の信号は、反応分子と生成分子の拡散係数が異なっていることから現れていることが分かった。この信号の大きさは、反応分子と生成分子の拡散係数の差を反映している。観測時間とともにだんだんと山形信号の強度が大きくなっていることは、拡散係数がこの時間スケールで変化していることを示している。この信号を解析したところ、拡散係数の変化速度が 6 ms であることが分かった。すなわち 6 μ s のアダクト生成後に、1000

倍遅い時間で構造変化が起こっている。この変化には濃度依存性はみられず、多量体生成ではなく、分子内での構造変化に由来することが分かった。これは Phot-LOV では拡散係数変化を示す構造変化が見られなかったことと大きく異なる。同じ LOV ドメインでありながら、なぜこうした違いが表れたかを調べるために、FKF1-LOV と Phot-LOV の構造の違いを検討した。すると、図 2 に示すように、FKF1-LOV 構造は Phot-LOV とほとんど同じであるが、Phot-LOV には見られないループ領域が挿入されていることが分かった。そこで、このループ領域が欠損した FKF1-LOV を作成し、TG 信号を観測したところ、拡散係数変化を示す山形信号が非常に弱くなり、ほとんど拡散係数変化を起こさないことが分かった。これまでの我々の研究によって、この拡散係数変化ダイナミクスは、機能と関係したタンパク質反応とよい相関を持っていることが分かっているため、このことはループ領域の構造変化が FKF1 の機能に関与した反応に必須であることを示している。揺らぎの大きなループ部位の生理活性への重要性を示すものと思われる。

図 1 FKF1-LOV の反応による TG 信号

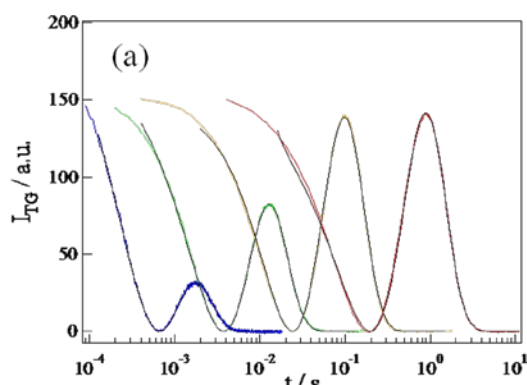
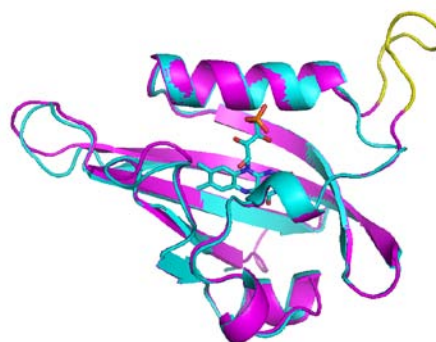


図 2 FKF1-LOV(赤)と Phot-LOV(青)との構造比較。黄色の部分に FKF1-LOV にしかないループ領域。



業績紹介：環状型 4 量体ユビキチン鎖の結晶構造解析

佐藤匡史, 山口芳樹

(理研・糖鎖構造生物学研究チーム)

加藤晃一

(自然科学研究機構・A01 計画研究代表者)

論文題目: "Crystal structure of cyclic Lys48-linked tetraubiquitin"

著者: Tadashi Satoh, Eri Sakata, Shunsuke Yamamoto, Yoshiaki Yamaguchi, Akira Sumiyoshi, Soichi Wakatsuki, Koichi Kato

雑誌巻号: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **400**, 329-333 (2010)

ユビキチン修飾は、DNA 修復、転写制御、免疫応答、細胞周期制御などの様々な生体反応の制御に関与するタンパク質修飾であることが知られている。一方でポリユビキチン鎖伸長反応の作動メカニズムについては明らかとされておらず、ユビキチン修飾反応の大きな疑問であった。すなわち、ポリユビキチン鎖の伸長に伴い、ユビキチン化部位となるリシン残基と E2 との距離は離れていくが、遠ざかるユビキチン化部位に対して E3-E2 複合体はどのようにしてポリユビキチン鎖の伸長を効果的に触媒しているのかについては不明であった。本研究では、ポリユビキチン鎖伸長反応の構造的基盤を明らかにするため、受容体基質の 1 つである Lys48 結合型の 4 量体ユビキチン鎖の結晶構造解析を行った。

構造解析の結果、驚くべくことに解析対象とした 4 量体ユビキチンは、全てのユビキチン分子の Lys48 が隣接するユビキチン分子の C 末端とイソペプチド結合を形成した環状型であることが判明した (図 1A)。環状型 4 量体ユビキチン鎖は、非環状型のものと同様に Ile44 を中心とした疎水性パッチを介して形成されたコンパクトな 2 量体ユビキチンユニットが 2 つ繋がった構造を形成していた。一方、部分構造を調べてみると、2 番目と 3 番目のユビキチンを繋ぐイソペプチド結合を含む周辺のループ構造は、環状型と非環状型のものが大きく異なっていた (図 1B)。

ユビキチンと多くのユビキチン結合ドメインとの相互作用は、ユビキチンの Ile44 を中心とした疎水性パ

ッチを介して達成される。相互作用の際には Lys48 結合型のポリユビキチン鎖は、pH の変化などを引き金にして、コンパクトな構造から疎水性パッチが分子表面に露出した伸びた構造へ転移することが示されている。我々が今回明らかにしたイソペプチド結合の自由度の高さは、Lys48 結合型のポリユビキチン鎖構造の活性型への転移に寄与することが考えられる。

本研究と並行して我々は、供与体ユビキチンを充填した E2 複合体の柔軟性も視野に入れて、UbcH5b(E2)~ユビキチン連結体の結晶構造解析を行っている[1]。その連結体は E2 とユビキチンが共有結合と非共有結合を介した相互作用を交互に繰り返して、あたかも次々に肩車をしているかのような超分子構造をしており (図 1C)、その自己集合体の形成が基質のユビキチン化を促進することを明らかにしている。

以上の結果を踏まえると、ユビキチン鎖の伸長において受容体である基質ユビキチン鎖の柔軟性は、E2~供与体ユビキチン連結体の自己集合体形成と連動して、遠ざかるユビキチン化部位に対してユビキチン転移反応を効率化していると言える。本研究を通じて、ユビキチン鎖の伸長というダイナミックなシステムに対して、新たな作動メカニズムを提示することができた。

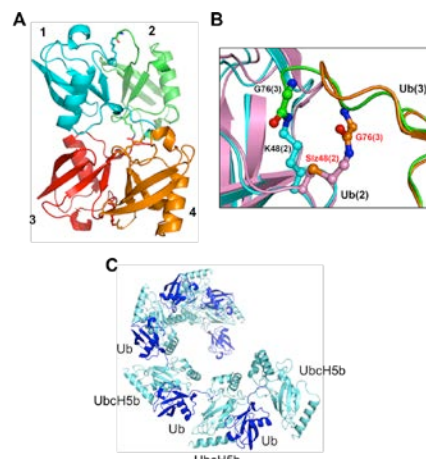


図 1: A) 環状型 4 量体ユビキチンの結晶構造. B) 2 番目と 3 番目のユビキチンを繋ぐ環状型 (K48) と非環状型 (S48) のイソペプチド結合の重ね合わせ. C) UbcH5b~ユビキチン連結体の自己集合体 (Elsevier より許可を得て転載).

参考文献

[1] E. Sakata et al., *Structure* **18**, 138-147 (2010).

業績紹介：プロテインジスルフィドイソメラーゼの活性部位の酸化還元状態に依存したコンフォメーション変化と分子表面の水和状態の変化

栗本英治

(名城大学薬学部)

加藤晃一

(自然科学研究機構・A01 計画研究代表者)

中迫雅由

(慶応義塾大学理工学部)

論文題目："Redox-Dependent Domain Rearrangement of Protein Disulfide Isomerase from a Thermophilic Fungus."

著者：Masayoshi Nakasako, Aya Maeno, Eiji Kurimoto, Takushi Harada, Yoshiki Yamaguchi, Toshihiko Oka, Yuki Takayama, Aya Iwata, and Koichi Kato

雑誌巻号：Biochemistry, 49, 6953-6962 (2010)

プロテインジスルフィドイソメラーゼ (PDI) はジスルフィド結合形成の触媒を介して新生タンパク質の高次構造形成に関わる酵素である。PDI は4つのチオレドキシン様ドメイン (a, b, b', a') とC末端ドメイン (c) から構成され、このうち a, a' ドメインに活性部位が存在し、 b' ドメインは主な基質結合部位として機能する。また、 b', a' ドメイン間にはフレキシブルなリンカー x が存在する。全長 PDI の構造は長い間不明であったが、近年ねじれたU字型の結晶構造が報告され、U字内側のクレフトに基質結合部位が位置することが明らかとなった。しかし、基質結合の制御メカニズムについてはこれまで十分に明らかにされていなかった。

本研究は、X線小角散乱 (SAXS) を用いた解析から、PDI の活性部位の酸化・還元状態の変化が分子の構造変化を引き起こし、基質結合の制御を行なっていることを明らかにしたものである。

SAXS 測定のサンプルとして、PDI の活性部位のジスルフィド結合が形成された酸化型と切断された還元型 PDI を調製した。X線小角散乱曲線の解析から、酸化型と還元型 PDI の慣性半径として 33.4 Å、32.7 Å を得た。また、分子の最大長はそれぞれ 127 Å、122 Å であり、酸化型の方がやや大きな値を示した。次に、GASBOR プログラムを用いて分子構造のモデル構築を行った。その結果、PDI のモデル構造はおおよそ2つの部分に分けられ、このうち $a-b-b'$ は三角形の、 $a'-c$

は楕円形の領域を形成し、酸化型と還元型ではこれら2つの領域の相対的な位置と角度が異なっていることが明らかとなった(図1A)。この構造変化は b' ドメインと a' ドメインの間に存在するリンカー x の構造の変化により誘起されたものと考えられる。このように、活性部位の酸化還元により PDI の形状が変化することが明らかとなったが、興味深いことに、酸化型の見かけの分子量が還元型に比べおよそ13%増大しているという結果も同時に得た。これは、分子形状の変化のみでなく溶液からの寄与も考慮しなければ説明できない。我々は、 $b'-x-a'$ フラグメントにおける NMR 解析から、 a' ドメインの活性部位の酸化により b' ドメインの疎水的な表面の露出度が増大することを見いだしている[1]。これより、U字のクレフト領域における疎水的な分子表面の露出によるバルクの水分子の固定化が予想された。そこで、水分子をクレフト部分の分子表面に配置したモデルを構築し散乱曲線をシミュレートした結果、実験で得られた曲線とよく一致した(図1B)。

本研究から、活性部位の僅かな構造変化が、PDI 分子のクレフト内の水和構造を変化させることで、分子全体の構造変化および基質結合を制御しているという描像が得られた。これは、タンパク質分子に内在する極めて柔軟な制御メカニズムの一端を示すものと考えられる。

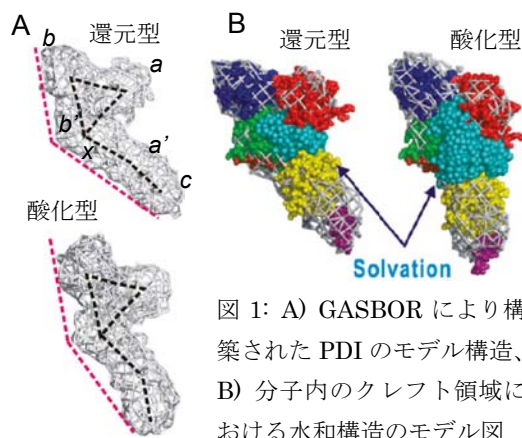


図1: A) GASBOR により構築された PDI のモデル構造、B) 分子内のクレフト領域における水和構造のモデル図

参考文献

[1] S. Olivier et al., J. Mol. Biol. 396, 361-374 (2010)

業績紹介：超音波処理した微細アミロイド線維の溶液 NMR による直接観察

吉村優一（大阪大学蛋白研）

櫻井一正

（大阪大学蛋白研・A01 公募研究連携研究者）

後藤祐児

（大阪大学蛋白研・A01 公募研究代表者）

論文題目："Direct observation of minimum-sized amyloid fibrils using solution NMR spectroscopy"

著者：Yuichi Yoshimura, Kazumasa Sakurai, Young-Ho Lee, Takahisa Ikegami, Eri Chatani, Hironobu Naiki and Yuji Goto

雑誌巻号：Protein Sci. 19, 2347-2355 (2010)

アミロイド線維は、蛋白質が折りたたみを誤ることによって形成される異常凝集体であり、アルツハイマー病やII型糖尿病などの重篤な疾病に関連することが知られている。通常の蛋白質の構造解析では、X線結晶構造解析法や核磁気共鳴（NMR）法が用いられるが、アミロイド線維は巨大で不均一なサイズ分布をもつことから、従来の蛋白質研究に使われる多くの解析手法の適用が困難であり、アミロイド線維の研究の大きな障害となっている。我々は、以前の研究において、超音波パルスを一時間隔で繰り返し与えることで、微細かつ均質なアミロイド線維を作製する手法を確立した^[1]。本研究では、超音波で断片化したアミロイド線維の溶液 NMR スペクトルを測定し、アミロイド線維の運動性について調べることを目的とした。

試料は、透析アミロイド病の原因蛋白質である β_2 -ミクログロブリン（ β_2m ）のアミロイド線維を用いた。 β_2m 線維が超音波パルス（20 kHz, 700 W）によって断片化されていることを原子間力顕微鏡（AFM）画像により確認した（図 1A, B）。 β_2m 線維のサイズが溶液 NMR 信号に与える影響を調べるために、断片化していない β_2m 線維および断片化した β_2m 線維の1次元 1H NMR スペクトルをそれぞれ得た（図 1C）。断片化していない β_2m 線維では NMR 信号は広幅化してほとんど検出できなかった。これは、 β_2m 線維は分子量が巨大であり分子全体のタンブリングが非常に遅く、その結果、NMR 信号が広幅化するためである。一方、断片化した β_2m 線維ではいくつかの信号を検出することができた。パルス磁場勾配 NMR 実験で見積もられた並進拡散係数から、得られた NMR 信号は、断片化することで線維末端から解離したモノマーに由来する信号ではなく、断片化した線維自身の信号であること

を確認した。以上から、 β_2m 線維を断片化することによって分子全体の運動性が上昇したために、断片化していない β_2m 線維では検出できなかった NMR 信号を先鋭化することができたと考えた。

次に、 ^{15}N 同位体標識した β_2m （ ^{15}N - β_2m ）を用いて、 1H - ^{15}N 相関スペクトルを測定し、断片化した線維の運動性をアミノ酸残基レベルで調べた。5つの主鎖信号が得られ、これらの化学シフト値は酸変性（線維形成条件） β_2m モノマーの NMR 信号（Ile1, Gln2, Arg3, Thr4, Lys6）と一致した。このことから、検出された NMR 信号は β_2m 分子の N 末端のアミノ酸残基であり、これらの残基は溶液中で構造をとっておらず他の領域と比べて運動性が高いことがわかった。

最後に、線維全体の β_2m 分子が観測される NMR 信号に寄与しているのか、もしくは、線維末端の β_2m 分子のみの NMR 信号が検出されているのかを調べた。まず、断片化した ^{15}N - β_2m 線維を作製して 1H - ^{15}N 相関スペクトルを測定した。その後、さらに10分の1（w/w）量の非標識 β_2m （ ^{14}N - β_2m ）を加えて線維末端をキャッピングし、 1H - ^{15}N 相関スペクトルを測定した。キャッピング後の信号強度はキャッピング前の信号強度と比べて、ほとんど変化がなかった。したがって、 1H - ^{15}N 相関スペクトルで得られる N 末端の NMR 信号は、線維末端の β_2m 分子のみに由来するのではなく、線維全体の β_2m 分子の N 末端残基の運動性が高く NMR 信号に寄与していると考察した。

このように、アミロイド線維は分子量が巨大であるために溶液 NMR 信号の検出限界を超えているが、超音波でアミロイド線維を断片化することにより、線維全体の運動性を上昇させ、NMR 信号を先鋭化することができる。我々は、この手法がアミロイド線維の構造や運動性に関する知見を得るための有用な手法になると期待している。

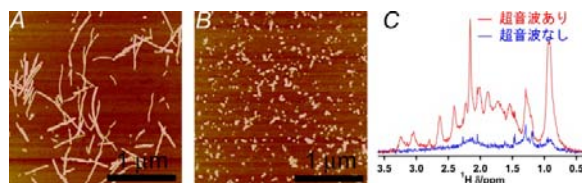


図 1. (A, B) 超音波処理による β_2m 線維の断片化。超音波処理前 (A) および処理後 (B) の β_2m 線維の AFM 画像より、超音波パルスにより β_2m 線維が断片化されていることを確認した。(C) 超音波処理前 (青) および処理後 (赤) の β_2m 線維の1次元 1H NMR スペクトル。超音波パルスによる断片化により、 β_2m 線維の運動性が上昇し、NMR 信号が先鋭化される。

参考文献

[1] Chatani et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 11119-24 (2009).

業績紹介：多剤排出トランスポーターの薬剤排出とアロステリック効果を分子シミュレーションで実証

高田彰二

(京都大学理学研究科・A01 公募研究代表者)

論文題目："Drug export and allosteric coupling in a multidrug transporter revealed by molecular simulations"

著者：Xin-Qiu Yao, Hiroo Kenzaki, Satoshi Murakami & Shoji Takada

雑誌巻号：Nature Communications. 1, 117 (8 pages) (2010)

多剤耐性は、院内感染やがん化学治療などで重大な社会問題を引き起こしている。この多剤耐性化にはいくつかの異なる機構がある。院内感染で大きな問題となった緑膿菌の場合は、細菌膜に存在する RND 型などの多剤排出トランスポーターの発現量が増え、抗生物質を菌外に排出してしまうことが主な原因となっている。

RND 型の多剤排出トランスポーターは、細胞内外の pH の違いを利用してプロトンが移動することによって駆動され、その力を利用して薬剤を排出する。大腸菌由来の RND 型多剤排出トランスポーター AcrB の原子構造は、2002 年および 2006 年に村上聡氏（東工大教授）らが X 線結晶構造解析を使って解明した。2002 年の構造解析では、AcrB は、同じ分子が 3 つ集合した 3 回対称性をもつ 3 量体をとっており、2006 年の構造解析では、それぞれの分子が膜のプロトン輸送と薬剤排出の機能を持ち、AcrB3 量体は非対称な構造もとりうるということが分かった。非対称な AcrB3 量体構造の 1 つ目の分子では細胞内に向けた薬剤の入り口と思われる経路が開き（取込型）、2 つ目の分子では薬剤が中央に結合し（結合型）、3 つ目の分子では細胞外に向けた薬剤排出口が開いていた（排出型）。村上らは、AcrB3 量体の 3 つの分子がこの 3 つの機能状態を順に経過することで薬剤を排出していると考えた。3 つの分子が各々の状態を一段階変えていくごとに、構造全体ではちょうど 120 度回転したように見えることから、この薬剤排出のメカニズムを「機能的回転機構」と名付けた。しかし実験系による検証実験が難しく、この仮説の実証はできていなかった。

我々は生体分子の粗視化分子シミュレーション技法の開発を独自に進めてきた。本研究では、この新しい技法を適用して、多剤排出トランスポーター AcrB の揺らぎに起因する機能シミュレーションを行った。

(1) AcrB3 量体の機能的回転と薬剤排出：非対称な AcrB3 量体構造のうち、薬剤が結合している AcrB 分子

（図 1 左の青）に細胞外からプロトンが結合すると、薬剤が外側に排出され（図 1 中央）、それと前後して、ほかの 2 つの AcrB 分子も状態を変化させて機能的回転が起こった（図 1 右）。プロトン結合をきっかけに機能的回転が起こり、薬剤排出が生じることが示された。

(2) AcrB3 量体の休止状態：非対称な AcrB3 量体構造から薬剤を取り除くと、3 回対称性をもつ構造が安定になることが分かった。この構造は 2002 年の構造に近かった。すなわち 2006 年の構造解析で得た構造は AcrB3 量体が薬剤を排出している途中のスナップショットで、2002 年の構造は薬剤がないときの休止状態にそれぞれ対応していると考えられる。

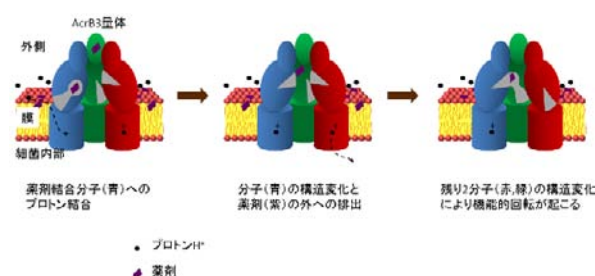


図 プロトン結合による AcrB の薬剤排出と機能的回転

AcrB3 量体は非対称な構造をしている。1 つ目の分子では細胞内に向けた薬剤の入り口と思われる経路が開き（左図の緑：取込型）、2 つ目の分子では薬剤が中央に結合し（左図の青：結合型）、3 つ目の分子では外側に向けた薬剤排出口が開いていた（左図の赤：排出型）。薬剤が結合している 2 つ目の分子に細胞外からプロトンが結合すると（左図の破線矢印）、この分子の薬剤は細胞外に排出され（中央図）、ほかの 2 つの分子も状態を変化させる（右図）。

業績紹介： KIX 蛋白質の構造揺らぎを制御するアミノ酸残基

新井宗仁

(東京大学総合文化・A02 公募研究代表者)

論文題目: "Leu628 of the KIX domain of CBP is a key residue for the interaction with the MLL transactivation domain"

著者: Munechito Arai, H. Jane Dyson and Peter E. Wright

雑誌巻号: *FEBS Letters*, **584**, 4500-4504 (2010)

CREB 結合蛋白質 (CBP) は、転写因子による遺伝子発現促進を活性化させる転写コアクチベータであり、その KIX ドメインは、MLL、CREB (pKID)、c-Myb などの様々な転写因子と結合する。骨髄性リンパ性白血病蛋白質 (Mixed-Lineage Leukemia protein, MLL) は、発生初期の遺伝子発現を制御する転写因子であり、その転写活性化には、MLL の転写活性化ドメイン (TAD) と、CBP の KIX ドメインとの相互作用が必須である。KIX と MLL TAD 複合体の NMR 構造は既知であるが [1]、この相互作用において、KIX 上のどの残基が重要な役割を果たすのか明らかでなかった。そこで、KIX 上の MLL 結合部位 (6 残基) においてアラニン・スキャンを行い、各変異体の MLL 結合特性を等温滴定型熱量計 (ITC) と NMR 滴定法で調べた。その結果、KIX 表面の疎水性残基が結合に重要であった。特に、KIX-L628A 変異体では、MLL 結合が 100 倍以上も弱くなっており、Leu628 は MLL との相互作用において特に重要な残基であることが示唆された。

しかし、疎水性相互作用という観点では最も重要と考えられた Phe612 へのアラニン置換 (40 倍の親和性低下) よりも、L628A のほうが親和性を大きく低下させた理由が明らかでなかった。そこで、KIX の野生型と L628A 変異体の構造情報 (化学シフト) を比較した。その結果、 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ヘリックス間のループ (L12 ループ) 領域において大きな違いが見られた。野生型 KIX は、MLL 結合の際にこの領域で大きな構造変化を起こし、MLL と強く相互作用する (図)。その構造変化は、L12 ループの「回転」であり、Leu628 は「回転軸」に当たる場所に位置していた。これに対し、L628A 変異体では、このような構造変化が見られなかった。

この結果は、次のように解釈できる。MLL 非存在下

のとき、野生型 KIX の L12 ループは、2 つのコンホメーション (open form と closed form) の間を揺らいでいる。MLL の結合により、closed form が安定化される。このとき、Leu628 は closed form の安定化のために重要な役割を果たす。一方、KIX-L628A 変異体では、L12 ループは揺らいだままになり、closed form は安定化されない。したがって Leu628 は、ループの構造揺らぎを制御する役割を持つと考えられる。

本研究では、もう一つ発見があった。KIX 上には、MLL 結合部位と pKID/c-Myb 結合部位の 2 つが存在する。NMR 滴定の結果、MLL は pKID/c-Myb 結合部位にも弱く結合しうることが明らかになった。これは、MLL、pKID、c-Myb とともに天然変性蛋白質であり、 Φ -x-x- Φ - Φ (Φ は疎水性残基、x は任意の残基) という類似配列を持つことに起因する。このように、天然変性蛋白質が関与する相互作用では特異性が低いため、注意が必要である。([2] の論文では、KIX:MLL の濃度比を 1:2.2 にすると、pKID/c-Myb 結合部位に構造変化が生じることを示している。著者らはこれを、MLL が MLL 結合部位に結合したことの「信号」が、アロステリック的に pKID/c-Myb 結合部位へ伝播したためと解釈している。しかし、1:2.2 の濃度比では MLL は pKID/c-Myb 結合部位に結合する。したがって、アロステリック的な構造変化が原因ではないだろう。)

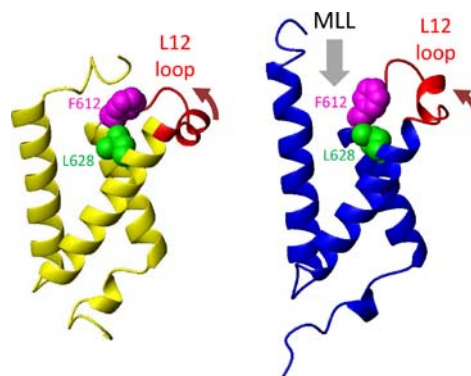


図: KIX の立体構造。(左) MLL 非存在下 (open form)、(右) MLL 存在下 (closed form)。L12 ループが動く。

参考文献

- [1] De Guzman *et al.*, *J. Mol. Biol.* **355**, 1005-1013 (2006).
- [2] Bruschweiler *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 3063-3068 (2009).

業績紹介： p53 の天然変性領域における多重リン酸化の役割

新井宗仁

(東京大学総合文化・A02 公募研究代表者)

論文題目: "Graded enhancement of p53 binding to CREB-binding protein (CBP) by multisite phosphorylation"

著者: Chul Won Lee, Josephine C. Ferreón, Allan Chris M. Ferreón, Munehito Arai and Peter E. Wright

雑誌巻号: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 19290-19295 (2010)

癌抑制因子 p53 は転写因子であり、細胞にストレスがかかると、細胞周期停止やアポトーシス関連の遺伝子発現を促進する。この p53 の機能は、翻訳後修飾のカスケードによって制御されている。特に、p53 の転写活性化ドメイン(TAD)内が数多くリン酸化される。p53 TAD は天然変性領域であり、HDM2 と CBP という蛋白質に結合する。HDM2 は E3 ユビキチン・リガーゼであり、p53 の C 末端側にユビキチンを付加し、p53 の分解を促進する。一方、CBP (CREB 結合蛋白質) は p53 のユビキチン化を阻止し、p53 の機能を活性化させる。したがって、HDM2 と CBP が p53 TAD に競合的に結合することを通して、p53 の機能が制御されている[1]。しかし、この CBP 依存的な転写活性化経路において、p53 のリン酸化、特に多重リン酸化がどのような役割を果たすのかは明らかでなかった。

そこで我々は、p53 TAD 中の 1~3 ヶ所をリン酸化した様々なペプチドを作成し、それぞれが、HDM2 および CBP の 4 つのドメイン(TAZ1, KIX, TAZ2, NCBD)とどのくらい強く結合するのかを調べた。その結果、p53 TAD と HDM2 との結合は、Thr18 がリン酸化された場合にのみ弱くなり、特異的相互作用の重要性が示唆された。これに対し、p53 TAD と CBP の 4 ドメインとの結合については、特定残基のリン酸化が顕著に影響することはなかった。むしろ、リン酸化の数を 1~3 個と増やすに従って、結合は段階的に強まり、結合自由エネルギー変化 $\Delta\Delta G$ はリン酸化数に比例した(図 1)。すなわち、多重リン酸化による結合安定化の効果は加算的であった。このことは、特定のリン酸化が重要なのではなく、p53 の天然変性領域におけるリン酸化数の増加により、静電相互作用が次第に強化される

ことが重要、ということを示唆する (p53 TAD は-10、CBP の各ドメインは+5~15 の電荷を持つ)。

以上の結果から、我々は、p53 の多重リン酸化の役割は、次のような「段階的転写調節」であると考えている(図 2)。CBP は様々な転写因子と相互作用し、それらの機能を活性化する転写コアクチベータである。しかし、細胞内における CBP 濃度は限られている。それゆえ、転写因子同士は CBP を奪い合う。細胞へのストレスが多くなり、p53 のリン酸化数が増大すると、次第に p53 が CBP を占有する。その結果、他の転写を阻害し、細胞周期停止やアポトーシスを優先的に誘導できるようになる。

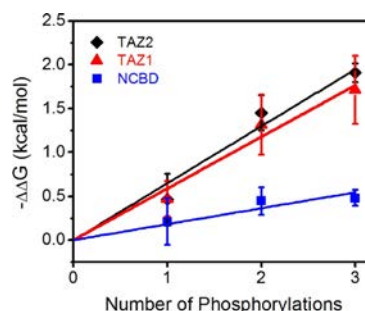


図 1: CBP の各ドメインと p53 TAD との結合自由エネルギー変化 $\Delta\Delta G = -RT \ln [K_d(\text{phos}) / K_d(\text{unphos})]$ ($K_d(\text{phos})$ と $K_d(\text{unphos})$ は p53 がリン酸化された場合とされていない場合の解離定数)を、リン酸化数に対してプロットしたもの。

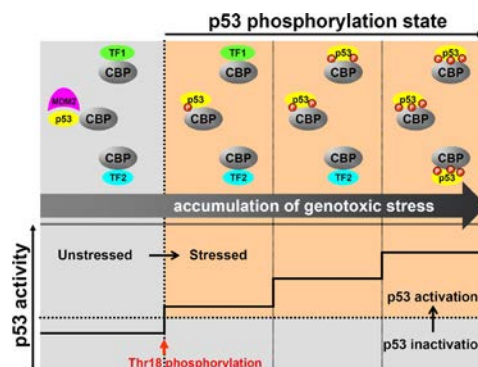


図 2: p53 の多重リン酸化による段階的転写調節モデル (詳細は本文参照)。

参考文献

[1] Ferreón *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 6591- (2009).

業績紹介：肺癌における遺伝子揺らぎと病態との関連

鈴木 元

(名大院医・A03 公募研究代表者)

論文題目：" Roles of POLD4, smallest subunit of DNA polymerase delta, in nuclear structures and genomic stability of human cells "

著者： Huang QM, Akashi T, Masuda Y, Kamiya K, Takahashi T, Suzuki M

雑誌巻号： *Biochem Biophys Res Commun*, 391,512-546(2010)

論文題目：" Regulation of DNA polymerase POLD4 influences genomic instability in lung cancer "

著者： Huang QM, Tomida S, Masuda Y, Arima C, Cao K, Kasahara T, Osada H, Yatabe Y, Akashi T, Kamiya K, Takahashi T, Suzuki M

雑誌巻号： *Cancer Res*, 70,8407-8416(2010)

肺癌における遺伝子揺らぎと病態との関連に関する研究が論文にまとまりましたのでご報告申し上げます。

癌は正常細胞と異なり、遺伝子・染色体変異（染色体揺らぎ）を起こしやすいことが知られております。遺伝的要因を持たない固形腫瘍において、その原因を一つに特定することは困難であります。遺伝形質を安定に保つ機構のどこかに異常が生じていると考えられます。実際、多くの癌で p53, Rb など一群の細胞周期チェックポイントタンパク質に高頻度に変異が観察されることが知られており、これら遺伝子の突然変異が発癌をプロモートすると考えられています。

一方で、癌細胞は正常組織と比べて特徴的な遺伝子発現パターン（遺伝子発現揺らぎ）を示すことも明らかになってきました。この遺伝子発現揺らぎは上記の例と異なり、遺伝子変異を伴わないことがほとんどで

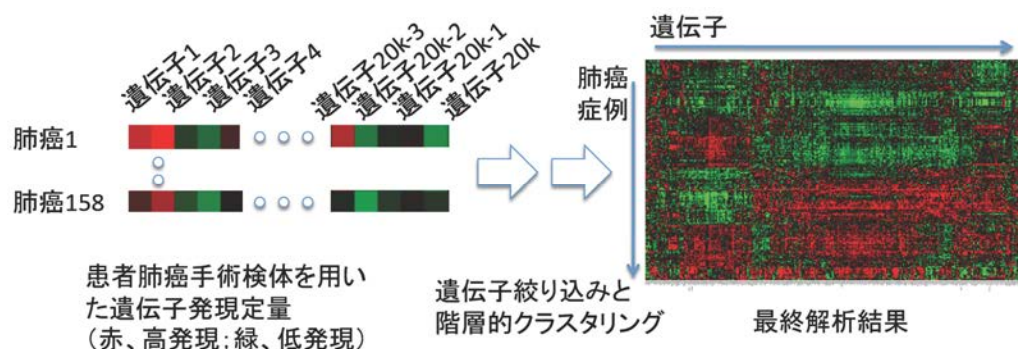
す。我々は遺伝子発現揺らぎが、細胞の遺伝形質の安定性を損なうことがあり得るのではないかと仮定し、独自に収集した 158 例の臨床検体データ解析から *POLD4* を抽出しました。統計学的に、この遺伝子発現量が低いほど肺癌患者の予後が悪いこと、また、低遺伝子発現とアームや領域の増幅・欠損といったこれまで肺癌で知られているほとんどの染色体異常の間に相関があることを見いだしました。

一方、細胞レベルで *POLD4* 遺伝子発現低下を誘導すると染色体断裂発生頻度等が上昇し、逆に、肺癌細胞で *POLD4* 遺伝子発現を行うと二本鎖 DNA 切断量が低下することが明らかとなりました。

POLD4 は DNA 複製タンパク質 DNA ポリメラーゼ δ のサブユニットの一つとして報告されています。癌細胞においてこうした DNA 複製タンパク質は発現増加しているのが普通であり、実際、我々の検体中でも触媒サブユニット *POLD1* 等の発現増加が観察されました。そこで *POLD1* を含む 10 種類以上のタンパク質を発現精製して DNA 複製再構成実験を行っところ、やはり *POLD4* サブユニット欠損が DNA 複製効率を著しく低下させました。

これら臨床レベルから分子レベルまでの実験を総合し、*POLD4* 遺伝子発現低下という遺伝子発現揺らぎが、染色体レベルの揺らぎを引き起こし、肺癌の発生と悪性化に関わっているという結論を得ました。

揺らぎ班にはこの研究のみならず、発表の場からミーティングの開催の協賛に至るまで多大なご支援をいただきました。また、班内でいくつかの共同研究が芽生えたことも今後に向けた頼もしい道筋となりました。ここに改めてお礼を申し上げます。



図：階層的クラスタリング解析、一口に肺癌と言っても様々な遺伝子発現揺らぎを伴うグループに分類される

シンポジウム報告

The 4th International Symposium on Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions

平田文男

(分子化学研究所・A03 計画研究代表者、第 4 回シンポジウム世話人)

11 月 30 日から 12 月 1 日まで、滋賀県大津市県立県民交流センターピアザ淡海で、本新学術領域の第 4 回国際公開シンポジウム "The 4th International Symposium on Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions" が開催された。本領域の班員およびその共同研究者、学生ら、総勢 149 名に参加して頂いた。本シンポジウムでは 14 件の招待講演と、91 件のポスター講演が行われた。招待講演、ポスターセッションともに活発な議論が交わされ、シンポジウムを大いに盛り上げて頂いた。

海外から以下の 6 名に講演を頂いた。R. J. Dwayne Miller (U. of Tronto), Martin Gruebele (U. of Illinois), Gerhard Hummer (NIH), Irit Sagi (Weizmann Institute of Science), Sihyun Ham (Sookmyung Women's U.), Fang Huang (China U. of Petroleum) (なお、当初 7 件を予定していたが、Martin Weik 教授が体調不良で不参加であった)。国内からは、本領域の班員として寺嶋正秀(京都大)、佐藤啓文(京都大)、北原亮(立命館大)、楯真一(広島大)、飯野亮太(大阪大)、鈴木元(名古屋大)と筆者(平田文男・分子研)が発表し、領域外からは五十嵐圭日子氏(東京大)に講演を頂いた。講演の内容や討論の詳細については以下の 3 名の参加者の報告にゆだねるが、いずれも実のある活発なものであった。

また、本領域の評価委員である中原勝氏(京都大)、北川禎三氏(兵庫県立大)、榊茂好氏(京都大)にもご参加頂き貴重なアドバイスを頂いた。なお、R. J. D. Miller 氏には招待講演以外にも評価委員としても参加して頂いた。

最後に本シンポジウムを成功に導くために快く協力して下さった、片岡研秘書の日笠さん、上岡研秘書の寺生さん、寺嶋研秘書の清水さん、更には、会場運営に尽力して頂いた、佐藤研、桑島研、加藤研、寺嶋研



及び当研究室の若手研究者・学生諸君に特に感謝したい。

高田彰二

(京都大学理学研究科・A01 公募研究代表者)

第 4 回公開シンポジウムは、秋深まる紅葉の琵琶湖を背景にした会場で行われました。会議場外の大窓からみた景色は見事の一言でした。招待講演から、個人的に特に強く印象に残ったものを少し紹介させていただきます。

一番印象に残ったのは、分子の運動を直接イメージすることの魅力を教えてくれるいくつかの講演です。シンポジウム最初の講演で、領域の評価委員でもある Dwayne Miller 氏 (University of Tronto, Canada) は、ちょうど Nature に掲載されたフェムト秒分解能の原子レベルのイメージングの話を読みました。1T-TaS₂ の結晶中にレーザーを照射して電荷密度波の伝わる様子を、電子回折ムービーとして観測するというものでした。主に逆格子空間でしたが、原子(電子)が振動している姿が直接見えるのには驚きました。タンパク質のような柔らかい分子の機能的な運動が同じように見えるのかどうかの議論がなされました。

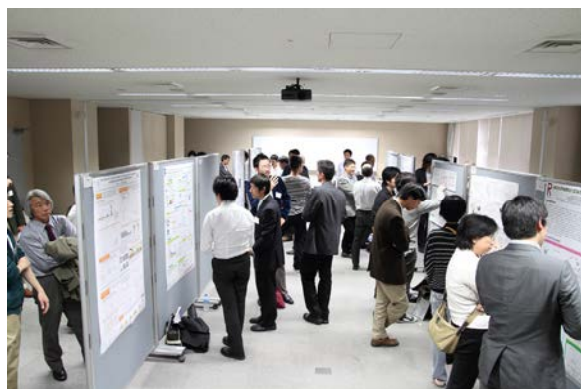
二つ目は、一日目最後の五十嵐圭日子氏(東京大学・大学院農学生命科学研究科)の講演。セルロースを分

解する酵素であるセルラーゼの運動を高速 AFM で直接観測するというものでした。私は、セルラーゼのことを知りませんでしたが、ATPase でない酵素が自発的に動く様子をみて感激しました。作動機構のモデルも紹介され、レールにあたるセルロースの加水分解エネルギーをうまく利用していることが示唆されました。個人的には、作動機構がどこまで実験的に検証できているのか、などは疑問として残りました。

三つ目は、二日目午前中の飯野亮太氏（大阪大学・産業科学研究所）の ATP 合成酵素に関する講演。個人的に ATP 合成酵素は私の研究テーマの一つでもあるので、もちろん注目していました。なかでも新しいのは、やはり高速 AFM を使った回転子 γ なしの F1-ATPase ($\alpha 383$) の運動の観測です。たぶん論文的には未発表データだと思うのであまり詳しい記述は避けますが、私の予想を覆す結果で、衝撃的でした。

三つの講演を合わせて、「分子イメージングってすごいなあ」と改めて思います。なんだかんだ言っても、分子の動きを直接見せられると納得してしまうものです。特に、安藤敏夫氏（金沢大）らが開発した高速 AFM の威力は目を見張るものです。安藤グループ自身のミオシン V や GroEL の観測、今回の上記 2 件に留まらず、すでに国内の多くの研究グループがこの新しい技術を利用しているようです。

そのほか、Gerhard Hummer 氏（NIH）のアセチルコリンレセプターチャネルホモログのゲーティングに関するシミュレーション研究、Martin Gruebele 氏（イリノイ大学）の細胞内におけるタンパク質フォールディングと安定性の観測など、多くの興味深い話を聞くことができました。



黒田 裕

（東京農工大学・A02 公募研究代表者）

11 月 30 日から 12 月 1 日まで、滋賀県大津市の県立県民交流センターピアザ淡海で、揺らぎと生体機能主催の第 4 回国際公開シンポジウムが開催された。場所は、京都駅から JR 東海道線で 12 分ほど（膳所駅下車）と、関東・関西の研究者が集まる上で便利な地点にある。また、会場となったピアザ淡海は、200 人以上収容の大会議室やポスター会場が設けられており、ロビーから琵琶湖が望める快適な施設である。本会議には、評価委員の北川禎三先生、中原勝先生、榊茂好先生、海外評価委員の Dwayne Miller 博士にご出席いただいた他、海外招待講演者の Martin Gruebele 博士・Irit Sagi 博士・Sihyun Ham 博士・Fang Huang 博士、班員・班友及びその研究室に所属する研究員・大学院生、さらに、長浜バイオ大学、立命館大学や神戸大学で研究分野が関連する先生など、参加者数は 150 名以上に及んだ。講演が 20 件、ポスター発表が 90 件と、班員以外にも広く開かれた活気のある会議であった。

シンポジウムの冒頭挨拶で、寺嶋正秀領域代表が本領域の目標と内容について改めて紹介し、中間評価で、領域内で活発な研究と多くの共同研究が実施されている、と高く評価されたことを報告した。外国人招待講演の中では、Gruebele 博士の温度ジャンプを用いて、細胞中でのタンパク質の折畳み速度を FRET 法で観測した研究が興味深かった（おそらく世界初）。国内からも多くの興味深い研究が報告されていた。楯真一博士は、ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）活性部位から離れたループに系統的なアミノ酸変異を導入し、揺らぎの伝達を NMR（ピン緩和法）と分子動力学シミュレーションを駆使して解析し、揺らぎが酵素の反対側に座位する活性部位に伝達されることで、酵素反応が制御されているというモデルを提唱していた。また、飯野亮太博士は、F1-ATPase の回転運動を光学顕微鏡で一分子観測しており、ATP 濃度を下げて回転を観察することで、ATP が 1 分子消費されると F1-ATPase が 120°ステップ回転すると報告した。また、五十嵐圭日子博士は、高速度 AFM を用いてセルロース分解酵素（セルラーゼ）の分子機構の解明に関する研究を報告し、セルロースの表面密度がセルラーゼ活性に大きく影響するというモデルを提示した。ポスター会場で

も活発に研究紹介と意見交換がされていた。個人的には、自分のポスターで紹介した「ヘテロシーディング法」(BPTI で開発した不安定な変異体を結晶化する方法)を、桑島研究室が α ラクトグロブリンタンパク質で試したところ、有効であるという話を聞き、とても嬉しく思った反面、論文を早く書かなくてはならないと焦りを感じた。

最後に、会場で本新学術領域の研究を医・薬・バイオの関係者に広く紹介する『Medical Bio(メディカルバイオ) 別冊 揺らぎと生体機能 2010 年 10 月号』を頂いた。帰りの新幹線で読ませていただいたが、寺嶋領域代表の揺らぎの重要性を示した総論に続き、班員の先生が揺らぎの計測・応用及び生体機能との関係を分かり易く解説していた。楽しく読める記事が満載で、学生に渡す分をもう 1 冊いただいおけば良かったと秘かに思った！

老木成稔

(福井大学医学部・A03 公募研究代表者)

国際学会 "Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions"に参加した。今回は去年に引き続き 2 度目の参加である。トピックスは多岐にわたり、1 分子内の原子のゆらぎからヒトのガンにかかわる遺伝子発現の揺らぎまで含まれている。この広い領域をカバーしようという挑戦的なシンポジウムである。きわめて多様な内容の話題が“揺らぎ”ということばをキーワードに多様な展開を見せていることが理解できる。たぶん全領域をカバーできる聴衆はそう多

くない、と思う程にトピックスは広い。私の立ち位置がチャネル分子構造機能ダイナミクスというところにあるという前提で全体の印象を記したい。

シンポジウムの発表の時系列はおおざっぱに言えばミクロからマクロへ並んでいたように思う。聴衆はこの流れの中に身をまかせながら、どこかに足場を見つけられるようである。このような余裕を持てたのは昨年のシンポジウムを始め、何度も関連分野の研究会に参加して、様々な話題に親しみを持てるようになったからである。

私自身は後半のチャネルやポンプなどの膜蛋白質が話題になったところをピークとしてエクサイティングな体験をした。特にプロトン ATPase の話題の中にゆらぎの極めて本質的な現象を垣間見ることができた。このような素晴らしい発表に接すると、本シンポジウムのような網羅的な発表会以外に、限られた話題を深く追求し、議論する機会も強く望まれる。実際、それぞれの研究者は自身の研究領域の中に揺らぎの要素を見出しているが、さらにこれをどう発展させるかという道筋を求めている、というのが正直なところである。

今後、揺らぎを横断的に捉える研究者の参加と、参加者の議論を深めることによって、より多面的な発展が望めるのではないだろうか。このような意識的なアプローチをとおして“揺らぎ”が共通の言葉になりうるかという試練を潜り抜けることができるものと信じている。参加者に生物物理学者も多く、この研究グループこそ、そのような議論を深めることができる絶好の場ではないだろうか。



寺嶋グループの近藤正人さんが 2010 年光化学討論会にて最優秀学生発表賞、

第 33 回溶液化学シンポジウムにてポスター賞を受賞

寺嶋正秀（京大院理・A01 班計画研究代表者）

当研究室の大学院生である近藤正人君が、千葉大学で開催された 2010 年光化学討論会（平成 22 年 9 月）において最優秀学生発表賞を、京都大学で開催された第 33 回溶液化学シンポジウム（平成 22 年 11 月）においてポスター賞を受賞いたしました。

光化学討論会は光化学協会の主催する最も主要な学術イベントで、今回も約 450 件の研究発表（口頭講演約 110 件、ポスター講演約 340 件）が行われました。本賞の選考過程は厳しく、書類による一次審査、討論会におけるポスター講演での二次審査を通過した学生発表者によって討論会最終日に行われる選考口頭発表会を経て受賞者が決まります。今回は 6 件の発表が選定されました。また、溶液化学シンポジウムは溶液化学会主催の主要な学術会合です。今年は 41 件の口頭講演と 72 件のポスター講演が行われました。本賞は 35 歳以下の PD および学生のポスター発表者を対象に選考され、今回は 5 件の発表が選定されました。

近藤君は「分子拡散過程で観るアナベナセンサリーロドプシンの蛋白質間相互作用ダイナミクス」(光化学討論会)、「水溶液中におけるアナベナセンサリーロドプシンの蛋白質間相互作用過程の測定」(溶液化学シンポジウム)という題目で発表を行いました。ロドプシン蛋白質は高等動物の持つ視物質として有名ですが、このアナベナセンサリーロドプシン (ASR) はシアノバクテリアの持つ（微生物型）ロドプシンであり、光受容信号を下流の伝達蛋白質 (Tr) に伝えて生理機能を導く光センサーとしての役割を担っています。この ASR は発色団レチナール分子が光異性化後、脱プロトン化を起こすという光反応を示すことが知られていますが、Tr への信号伝達機構に関しては全く分かっていません。光吸収法や発光法等の従来の手法では、発色団から離れた部分で蛋白質の様な巨大分子間相互作用を捉えることは原理上難しかったためです。近藤君はこうした過程を捉えるために、分子拡散過程という新しい観点に注目した研究を行いました。拡散過程は分子全体が溶液中を動く過程です。そのため分子拡散過

程は、発色団周囲の局所的な反応でなく、分子全体で起きる反応過程に敏感となります。光化学討論会では、本手法を用いて光機能性蛋白質が標的分子と相互作用する過程を明らかにしました。過渡回折格子法を用いて、ASR の光受容後の様々な時間スケールでの分子拡散の様子を観測し、Tr を加えると、光受容器である ASR の拡散のみでなく、Tr の拡散も観測されることを見出しました。この拡散過程を解析した結果、ASR は光励起に伴い過渡的に Tr を解離していることが分かり、この Tr の解離と再結合の速度を決めることに成功しました。吸収法による先行研究結果とあわせ、ASR の反応系ではレチナール光励起後のプロトンの移動に同期して、Tr の過渡的な解離がなされることを示しました。

溶液化学シンポジウムでは、こうした結果を背景に、生理条件に近い溶液中で ASR の生理機能において同様に重要とされる、レチナールが光異性化した状態からの光反応や相互作用に関して、この後得た知見を含めて発表を行い、受賞に至りました。

近藤君は以前、光回復酵素の DNA 修復反応系で、蛋白質と DNA 間の相互作用過程の検出に成功しました（本領域研究ニュースレター No. 13 (2009)）。この際に応用例として示した蛋白質間相互作用過程の検出を今回実証したことになります。揺らぎが生体分子間相互作用に及ぼす効果を評価するための基盤技術として、今後さらなる応用を期待しています。



岡本祐幸教授に米国物理学会フェロー表彰

片岡幹雄（領域事務担当）

本新学術領域研究の計画班員で、名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻（物理系）及び理学研究科附属構造生物学研究センターの岡本祐幸教授に、アメリカ物理学会フェローの称号が授与されることが決まりました。これは、岡本教授の“For his invention of novel and useful computational methodologies for probing the conformational phase space of biomolecules（生体分子の立体構造空間の探索に関する新しく有益な計算手法の発明）”という業績が評価されたものです。本表彰は、アメリカ物理学会のDivision of Computational Physics（計算物理学部門）からの推薦を受けて、フェローシップ選考委員会、評議会による多段階の厳正な選考を経て決定されました。

なお、表彰式は、アメリカ物理学会の年次大会（Annual March Meeting, March 21-25, 2011, Dallas, Texas）にて行われます。

[米国物理学会のホームページでの掲載]

<http://www.aps.org/programs/honors/fellowships/archive-all.cfm?year=2010>



高田班員らの研究成果が新聞に掲載される。

A01 班、公募研究代表者の高田彰二准教授の研究の成果が日経産業新聞、京都新聞（11 月 17 日）、日刊工業新聞（11 月 22 日）、科学新聞（11 月 26 日）に掲載されました。

日経産業新聞 2010年(平成22年) 11月17日 水曜日 7面

**多剤耐性菌の薬剤排出
たんぱくの機能解明**

【AcrB】の働きを、
「模擬計算」技術を使い、
（電子版）に17日掲載さ
れる。

理化学研究所と京都大
学の高田彰二准教授、東
京工業大学の村上聡教授
らは16日、抗生物質など
が効かない多剤耐性菌
が、薬を菌の外に排出す
る際に働いたたんぱく質
は英科学誌「ネイチャー」
にある。研究チームは大

腸菌が持つ「AcrB」
に着目し、薬剤を排出す
る過程を詳しく解析し
た。必要な計算量を減ら
しながら正確な結果を導
ける「粗視化」と呼ばれ
る計算手法を用いた。
AcrBは3個の分子
が集合体を作っており、
薬剤の取り込み、結合、
排出を分担している。実
験で、薬剤が結合してい

る分子に細胞外から水素
イオンが結合すると、薬
剤が外側に排出されるこ
とが分かった。同時に他
の2分子も状態を変化さ
せて、排出型は取り込み
型に、取り込み型は結合
型に変わっていた。
AcrBは村上教授が
エックス線で立体構造を
解明し、3タイプが役割
を順々に変えるモデルを
提唱していたが、実証で
きていなかった。
薬剤排出の仕組みは緑
膿菌（りよくのうきん）
やセラチア菌、アシネト
バクター菌などに共通し
ており、抗がん剤が効か
ないがん細胞でも似たシ
ステムがある。今後は次
世代スーパーコンピュー
ター「京」を活用し、多
剤耐性克服を目指す。

京都新聞 2010年(平成22年) 11月17日 水曜日 24面

**多剤耐性菌の原因タンパク質
薬剤排出機能を解明**

と大 京
理化学研

京都大と理化学研究所では三つの分子が結合
し、変形しながら薬剤
を排出していると考え
られていたが、検証実
験の困難さから実証で
きていなかった。
研究グループは、い
くつかの原子をまとめ
て生体分子を表現する
独自のシミュレーショ
ン技法を開発。AcrB
に適用した。すると
AcrBは3つの分子が
集合体（水素イオン）
がAcrBに結合した
時に分子が変形し、取
り込んだ薬剤が外に排
出されることが明らか
になった。
今後は、来年から稼
働する次世代スーパー
コンピューター「京」
による高精度な計算で
原子レベルでの機能解
明も可能になり、高田
准教授は「多剤排出ト
ランスポーターの動き
を止めたり、排出され
ない薬剤開発の基礎に
つながる」としている。
（江藤均）

上岡班員らの研究成果が新聞に掲載される。

A03 班、計画研究代表者の上岡龍一教授の研究成果が毎日新聞と熊本日日新聞に掲載されました(11月26日)

23

企画特集

世

2010年(平成22年)11月26日(金)

毎

日

新

聞

海苔抽出物に「抗腫瘍効果」

崇城大学など確認

海苔製造販売の大森屋(本社・大阪市)は、崇城大学生物生命学部(熊本市)の上岡龍一教授との共同研究において、海苔の抽出物に高い「抗腫瘍効果」などがあることを細胞と動物を用いた試験で確認。大阪市で9月に開かれた第69回日本癌学会学術総会で成果を発表した。

上岡教授は同学部応用生命科学科の所属で、海苔を巡る同社との共同研究は08年にスタート。同社によると、研究では海苔からの「抽出物」をカプセルに包み、細胞レベルでの抗腫瘍効果と、動物レベルでの免疫を活性化する「免疫賦活効果」を調べた。その結果、「ヒト乳がん細胞」に対し顕著な「がん細胞増殖抑制効果」がみられ、その効果は「がん細胞の死滅の誘導」を示唆。マウ

スの自然免疫機能を高める可能性も示されたという。

同社が独自開発した抽出法による海苔抽出物をマウスに経口投与した試験では、ウイルスや細菌から体を守るため、体内で作られるたんぱく質「インターフェロン」の産生を誘導すると共に、ウイルスや細菌、がん細胞を死滅させる役割を果たす

「ナチュラルキラー細胞」を活性化させる傾向がみられたという。

研究で使われた海苔からの抽出物は、大判の海苔80枚分に相当。しかし、この80枚の海苔を摂取したとしても、人はその大半を消化・吸収できないという。このため、同社では抽出法や摂取法の改良を図るなど、研究を一段と深化させる方針だ。

この特集は毎月下旬に掲載予定です

熊本日日新聞

平成22年(2010年)11月26日 金曜日

ノリにがん抑制効果

崇城大・上岡教授 抽出物から確認

崇城大学生物生命学部の上岡龍一教授は、海苔製造販売の大森屋(大阪市)との共同研究で、ノリから抽出した成分を含む物質に、がんの抑制効果があることを実験で確認した。ノリを微細な粉末にして、上岡教授が開発したマウス実験では、試験管内の細胞レベルの実験では、乳がん細胞の増殖を抑制する効果があることが分かった。マウス実験では、正常な細胞を活性化させ、免疫力を高めるインターフェロンを、抽出物を投与しない場合に比べ3・7倍多く産み出す効果があることも判明。結果的にがんの抑制につながるという。研究に使った抽出物は、大判のノリ80枚分の濃度に相当。この量を人が食べることは難しいが、毎日食べる量でもインターフェロンの数値は上がることから、がんに対する効果が期待できるとい

う。上岡教授は「がん治療によくあるような副作用もなく、安全性も高いので、医療分野での応用が期待できる」と話している。(樋口隆郎)