

業績紹介：蛋白質の構造、ダイナミクス、安定性のデリケートな相互関係が機能に大切である：ライム病の感染に関わる OspA 蛋白質

北原 亮

(立命館大薬学・A01 公募研究代表者)

論文題目："A delicate interplay of structure, dynamics and thermodynamics for function: A high pressure NMR study of Outer Surface Protein A"

著者：Ryo Kitahara, Alana K. Simorellis, Kazumi Hata, Akihiro Maeno, Shegeyuki Yokoyama, Shohei Koide, and Kazuyuki Akasaka

雑誌巻号：Biophys. J. **102**, 916-926 (2012)

高圧力NMR法は、高圧力下で溶液NMR測定を可能にする手法であり、複数の蛋白質について天然状態を逸脱した準安定状態の存在を明らかにした。この手法を、大変ユニークな連続的 β シート構造を持つ 31 kDa の蛋白質に適応した例を紹介する。

Borrelia burgdorferi 由来の Outer Surface Protein A (OspA, 31 kDa) は、アメリカを中心に流行しているライム病の感染に関わる蛋白質である。*Borrelia burgdorferi* は、ダニによる媒介によりヒトを含む哺乳動物に感染する。細菌表面蛋白質である OspA は、その N 末端に修飾された脂質を介して細菌の細胞膜に結合している。一方 C 末端ドメインはダニの腸管表面の受容体を認識する機能を持ち、*Borrelia* がダニの腸管内で共棲するためにこの機能が必須であると考えられている。また OspA は細菌感染の初期に働くためライム病のワクチンとして利用されたが、副作用の問題が生じたため安全性の高いワクチンが望まれている。

OspA は 21 本の逆平行の β ストランドを有し (図)、C 末端に唯一の α ヘリックスを有する。N 末端と C 末端は球状ドメインであり、それを繋ぐ中央には非球状の露出した β シート構造が存在する。OspA の構造安定性については、ライム病ワクチン候補としての観点で意味があり、これまでに小出らにより熱測定や様々な分光学的研究がなされてきた。

0.1 MPa-250 MPa (313 K) までの範囲で 1D- ^1H -NMR、2D-TROSY 測定を行った。150MPa までの加圧とともに ^1H 及び ^{15}N で明確な化学シフトの変化が観測された。

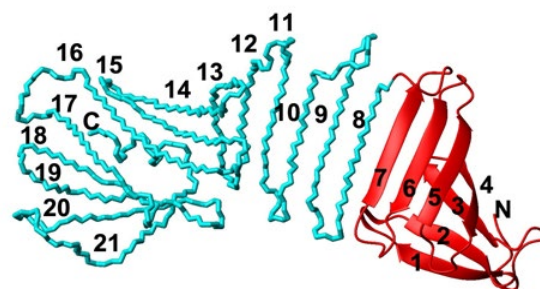


図 OspA の局所変性構造の模式図。安定性の高い N 末ドメイン (赤) と安定性の低い中央部と C 末ドメイン (青)。

特に、N 及び C 末端球状ドメインを繋ぐ中央 β シート領域の一部 ($\beta 7-\beta 9$) では、平均を大きく逸脱するシフトが観測されたことから、ミリ秒より速い時間スケール ($\tau < \text{ms}$) でこの β シート領域をヒンジとした構造揺らぎが存在することが示唆された。さらに 150 MPa-250 MPa では、加圧とともに中央 β シートと受容体及び抗体結合部位を含む C 末端ドメイン ($\beta 8-\beta 21$) 領域に存在するアミノ酸残基ピークについて信号強度の減少が観測された。同時に変性状態由来の多数の信号が観測されたことから、N 末端ドメイン ($\beta 1-\beta 7$) はその立体構造を保持するものの、中央 β シートと C 末端ドメイン ($\beta 8-\beta 21$) の構造は壊れることが分かった (図)。また構造変化が信号強度の変化として観測されたことから、転移の時間スケールはミリ秒より十分遅い ($\tau > \text{ms}$) と考えられる。この結果は、OspA は天然構造と変性構造の他に、中央 β シート領域と C 末端ドメインが変性した局所変性構造との化学平衡状態にあることを意味する。圧力下で安定化された局所変性構造は、これまでに重水素交換 NMR 法により示唆された各ドメインの安定性と良い一致を示した。局所変性構造では、受容体認識部位を含む 150 残基以上が変性しアームの如く伸びることにより広い範囲での受容体認識を可能にしていると推測される。また N 末端ドメインから独立した安定性を示す中央部 $\sim$ C 末端ドメインは、抗体結合部位を含むフォールド可能な領域であることから不活性化ワクチンとしての候補となりうる。

業績紹介：熱力学的手法によるラメラ相における脂質の炭化水素鎖のコンフォメーションのダイナミクスと揺らぎについての研究

山村泰久

(筑波大学数理物質系・A01 公募研究代表者)

論文題目: "Effect of Cis and Trans Double Bonds on Conformational Disorder of the Hydrocarbon Chain of Lipid, Unsaturated Monoacylglycerols, in the Lamellar Phase of a Binary System with Water"

著者: Yasuhisa Yamamura and Kazuya Saito

雑誌巻号: *J. Phys. Chem. B* **115**, 14963-14968 (2011)

脂質二分子膜を基本構造とする生体膜は、その様々な機能の発現に揺らぎが関与する典型的な生体分子系であり、この脂質二分子膜における揺らぎの検出と説明は重要である。生体膜を構成する脂質は長い炭化水素鎖を有し、脂質二分子膜中ではこの炭化水素鎖のコンフォメーションは常温程度の熱エネルギーで十分乱れている。このコンフォメーションのダイナミクスや揺らぎにより、二分子膜の動的な変化や柔軟性、膜中への脂溶性等が維持され、生体膜として機能している。

本研究では、脂質と水の二成分系における凝集体の一つであるラメラ相をとりあげた。ラメラ相はその基本構造から擬似生体膜として扱うことができる。脂質二分子膜中の炭化水素鎖のダイナミクスは、炭化水素鎖の構造、例えば二重結合にけるシス体とトランス体等の違いに影響を受けると考えられるが、これまでのNMR等の研究では幾何学的な因子を補正すれば、シス体とトランス体のダイナミクスに差はないと考えられてきた。本論文では、脂質の炭化水素結合鎖における炭素二重結合の幾何異性に着目し、炭化水素鎖の構造とコンフォメーションのダイナミクスの関係を明らかにすることを目的として、三種のモノアシルグリセロール (monoolein, monovaccenin, monoeladin) と水の二成分系の熱容量測定を行った。

測定にはいずれも断熱型熱量計を用いた。monoolein (シス体) と monoeladin (トランス体) の測定結果を図に示す。両分子は幾何異性のみの関係にあるにもかかわらず、ラメラ相から等方相への熱異常が大きく異なった。monoeladin の転移エントロピーは monoolein の約半分となり、この大きさの差から、ラメラ相では

monoolein の炭化水素鎖のコンフォメーションのダイナミクスは monoeladin より抑制されていることがわかった。また、相転移前後の熱容量の絶対値を比較すると、トランス体ではラメラ相より等方相の熱容量が大きい、シス体では関係が逆転している。熱容量の大小はエネルギーの揺らぎと直接関係することから、シス体のラメラ相の揺らぎがより高温にある等方相より大きいことが明らかとなった。

本研究により、脂質の炭化水素鎖中の二重結合の位置や幾何配置と、脂質二分子膜中の炭化水素鎖のダイナミクスやその二成分系の揺らぎとの関係が示された。

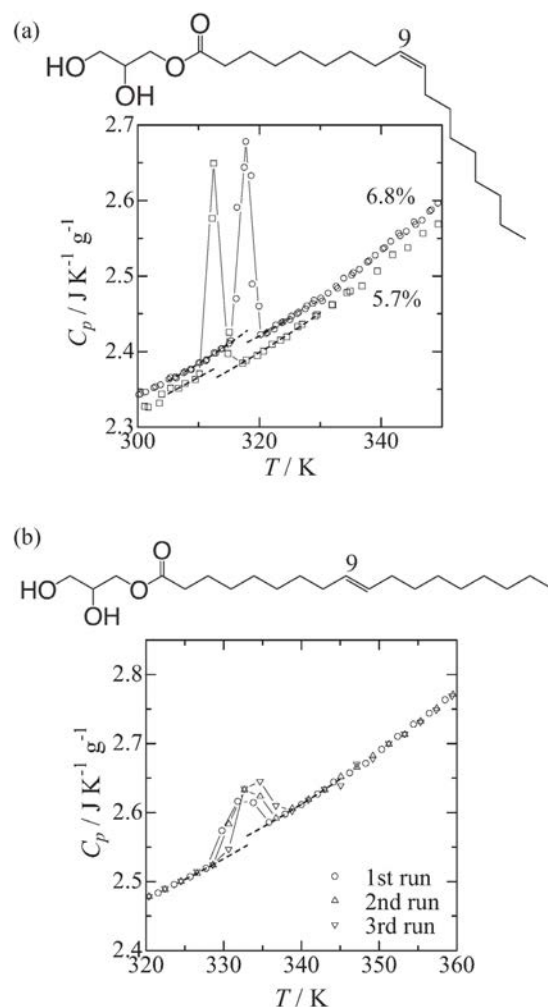


図: monoolein-water (a)と monoeladin-water (b) 二成分系の熱容量。

業績紹介：中性子が照らすトランスサイレチンの水素結合ネットワークと pH 感受性

水口峰之

(富山大学・A02 公募研究代表者)

論文題目: "Hydrogen-bond network and pH sensitivity in transthyretin: Neutron crystal structure of human transthyretin"

著者: Takeshi Yokoyama, Mineyuki Mizuguchi, Yuko Nabeshima, Katsuhiro Kusaka, Taro Yamada, Takaaki Hosoya, Takashi Ohhara, Kazuo Kurihara, Ichiro Tanaka, and Nobuo Niimura

雑誌巻号: *J. Struct. Biol.* **177**, 283-290 (2012)

トランスサイレチン(TTR)は血液に豊富に含まれる血漿蛋白質で、ホルモン物質であるサイロキシンを運搬する役割を担っている。一方で、TTR はアミロイド線維を形成し、アミロイドーシスと呼ばれる疾患を引き起こすことが知られている。アミロイド線維の形成において、TTR ホモ四量体構造の不安定化が律速段階と考えられている。さらに *in vitro* 実験で、pH 低下によって TTR 構造の不安定化・単量体化、そしてアミロイド線維形成が促進することが知られている。本研究では、TTR の構造安定性に関連するアミノ酸側鎖のプロトン化状態、内部の水と構造、詳細な水素結合（アクセプター・ドナー）を X 線に比べて軽元素（水素等）を観測しやすい中性子結晶構造解析を用いて調べた。

まず、中性子回折測定に向けて、2.5 mm³ 程度の TTR 単結晶を重水で調製した結晶化剤 (pD 7.4) を用いて作成した。この単結晶を大強度陽子加速器施設 (J-PARC) の物質・生命科学実験施設 (MLF) に建設された茨城県生命物質構造解析装置 (iBIX) で回折測定を行い、構造解析に必要なデータを収集した。構造精密化の結果、構造モデルの R_{factor} , R_{free} がそれぞれ 23.4, 27.2% となり、これを最終モデルとして議論を行った。

ヒスチジン側鎖のプロトン化状態と水分子の配向をオミット差フーリエ図から決定した。決定したプロトン化状態や水分子の配向の中でとりわけ興味深いのが H88 とその近傍に位置する水分子による水素結合ネットワークである (図)。H88 近傍に四つの水分子が入り込み、計 10 本の水素結合からなるネットワークが形成されていた。さらに H88 の N^{δ1} 原子はプロトン化され

ておらず、水分子との水素結合においてアクセプターとして機能していることがわかった。これは、pH が低下すると N^{δ1} 原子がプロトン化され、この水素結合ネットワークが形成できず、構造が不安定化することを示唆している。さらにこの水素結合ネットワークは四量体形成に重要な二量体間相互作用領域 (Subunit A-D 間) の S112、P113 が関わっており、Subunit A の S112、Y114 と Subunit D の S112、A19 間の水素結合形成に重要な役割を果たしている。また、pH 4.0 で作成した結晶の X 線解析結果では、H88 を中心とした水素結合ネットワークは形成されておらず [1]、H88 は TTR の pH 感受性に最も寄与しているアミノ酸残基であることが強く示唆された。

このように中性子結晶構造解析では、アミノ酸側鎖のプロトン化状態や水分子の配向を詳細に同定できる。今後さらに、中性子源を活用したタンパク質の水和構造に関する研究が盛んになることを期待している。

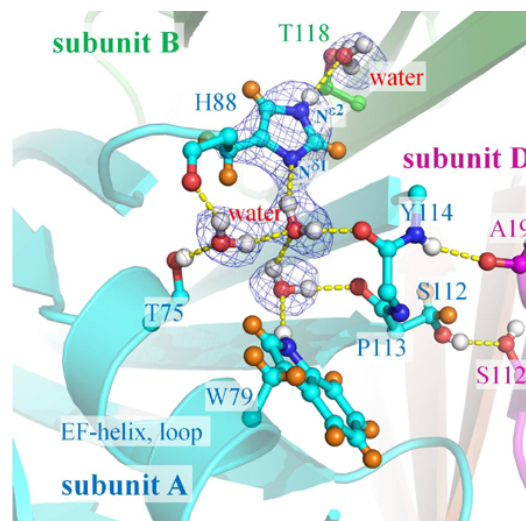


図. TTR 内部に形成された H88 や水分子からなる水素結合ネットワークのモデル図と中性子散乱長密度図 (1.3σ)。黄色の破線は水素結合を表している。

参考文献

[1] S. K. Palaninathan et al., *J. Mol. Biol.* **382**, 1157-1167 (2008).

業績紹介：Diethyldithiocarbamate (DDTC) の悪性リンパ腫に対する有効性

岡田誠治（熊本大学エイズ学研究センター・A03 公募研究代表者）

論文題目："Diethyldithiocarbamate induces apoptosis in HHV-8-infected primary effusion lymphoma cells via inhibition of the NF- κ B pathway"

著者：Takashi Matsuno, Ryusho Kariya, Shuichiro Yano, Saori Morino-Koga, Manabu Taura, Mary Ann Suico, Yuichiro Shimauchi, Shingo Matsuyama, Yuka Okamoto, Tsuyoshi Shuto, Hirofumi Kai, and Seiji Okada
雑誌巻号：Int J Oncol 40, 1071-1078 (2012)

原発性滲出液リンパ腫(Primary Effusion Lymphoma: PEL)は、通常は腫瘍を形成せずに体腔液貯留を主症状とするユニークな悪性リンパ腫である。HHV-8 陽性で HIV-1 感染者に多く合併する。化学療法に抵抗性を有し、予後は極めて不良であり、生存期間中央値は6ヶ月未満と報告されている。そのため、新たな治療法の開発が望まれている。Diethyldithiocarbamate (DDTC)は、銅キレート作用、プロテオソーム阻害作用、嫌酒効果などを有するユニークな薬剤である。DDTC には NF- κ B 抑制効果があることから、PEL への有効性を期待して以下の実験を行った。

DDTC の PEL への有効性を確認するために、まず、高度免疫不全マウス(Balb/c-Rag-2/Jak3 二重欠損マウス)腹腔内に PEL 細胞株 BC-3 を移植したところ、腫瘍細胞の生着と腹水の貯留を認めた。そのため、DDTC を投与したところ、腹水貯留の改善が認められた。

DDTC による PEL 抑制機序について検討したところ、DDTC 添加により 1) ユビキチン化蛋白の蓄積、2) NF- κ B(p65)の核移行阻害、3) IL-6 発現抑制、4) アポトーシス誘導作用、5) Caspase 3 活性化 が認められた。興味深いことに赤白血病細胞株 K562 では、DDTC 添加によるユビキチン化蛋白の蓄積は認められたが、アポトーシス誘導作用は認められなかった。これらの結果から、PEL においては、NF- κ B が恒常的に活性化しており生存シグナルに重要であるが、K562 においては NF- κ B は生存には関与していないことが示唆された。

以上の結果から、DDTC が NF- κ B 阻害作用を介して、PEL 細胞株にアポトーシスを誘導する事が証明された。

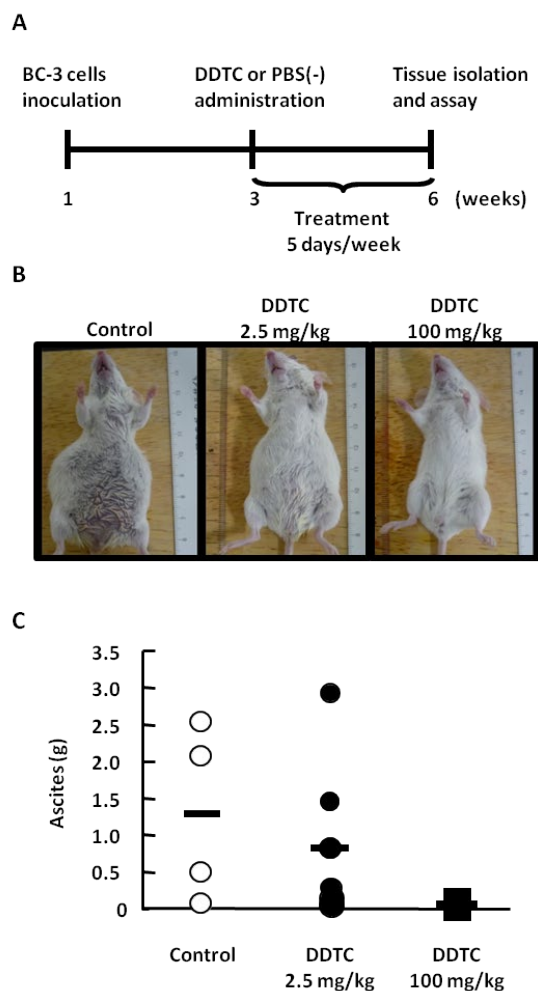


図1. PEL マウスモデルにおける DDTC の有効性

A. 実験プロトコール、B, C. DDTC 投与により腹水量が減少している。

DDTC は嫌酒薬として用いられる disulfiram の代謝物であり、disulfiram は経口投与が可能なことから、新たな PEL 治療薬として期待される。

余談であるが、本研究は、筆頭著者が PEL 細胞株に電圧をかける実験を行っていたところ、PEL 細胞が死ぬことを疑問に思った事に端を発している。DDTC は電極の合成ゴムの老化防止剤として使われており、それが漏出して PEL 細胞の生存に影響を与えたようである。

業績紹介：高度免疫不全マウスにおけるヒト血液細胞生着効率の系統差について

岡田誠治（熊本大学エイズ学研究センター・A03 公募研究代表者）

論文題目："Comparative study of human hematopoietic cell engraftment into Balb/c and C57BL/6 strain of Rag-2/Jak3 double-deficient mice"

著者：Ayumi Ono, Shinichiro Hattori, Ryusho Kariya, Sumako Iwanaga, Manabu Taura, Hideki Harada, Shinya Suzu, and Seiji Okada

雑誌巻号：J Biomed Biotechnol 2011, 539748 (2011)

近交系マウスは、兄妹交配または親子交配を 20 世代以上継続させて遺伝形質を均一化させたマウスであり、遺伝子のホモ性は約 99%であるとされているため、個体差は少なく、再現性の優れた実験動物である。近交系マウスには C57/BL6, C3H, DBA/2, Balb/c などがあり、生命科学研究に汎用されている。

本研究では、C57/BL6 系統（黒色）と Balb/c 系統（白色）の高度免疫不全マウスを樹立し、ヒト細胞の移植効率を比較した。最初に、C57/BL6 系統の Rag-2 欠損マウス、Jak3 欠損マウスと Balb/c マウスを 10 世代交配して、Balb/c 系統の Rag-2 欠損マウス、Jak3 欠損マウスを樹立した。更に Rag-2 欠損マウスと Jak3 欠損マウスを交配して C57/BL6 系統と Balb/c 系統の Rag-2/Jak3 二重欠損マウスを樹立した。フローサイトメトリーを用いて解析したところ、両系統とも脾臓において B 細胞(CD19 陽性)、T 細胞(CD3 陽性)、NK 細胞(CD122/DX5 陽性)が全く存在せず、高度免疫不全状態にあることが判明した。これらのマウス新生仔に放射線照射した後にヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を肝臓内に移植した。12 週後にマウス末梢血を採血し、ヒト白血球の構築を解析したところ、Balb/c 系統ではヒト白血球(CD45 陽性)の構築が高頻度で認められたのに対し、C57/BL6 系統ではヒト白血球はほとんど認められなかった（図 1）。次に、高度免疫不全マウスに放射線照射し、末梢血単核球を腹腔内に移植した。2 週間後にマウス末梢血を採血し、ヒト白血球の構築を解析したところ、Balb/c 系統ではヒト白血球(CD45 陽性)の構築が高頻度で認められたのに対し、C57/BL6 系統ではヒト白血球はほとんど認められなかった。一方、

ヒト白血病細胞株 K562 をこれらのマウスの皮下に移植したところ、どちらの系統でもほぼ同じ大きさの皮下腫瘍を形成した。

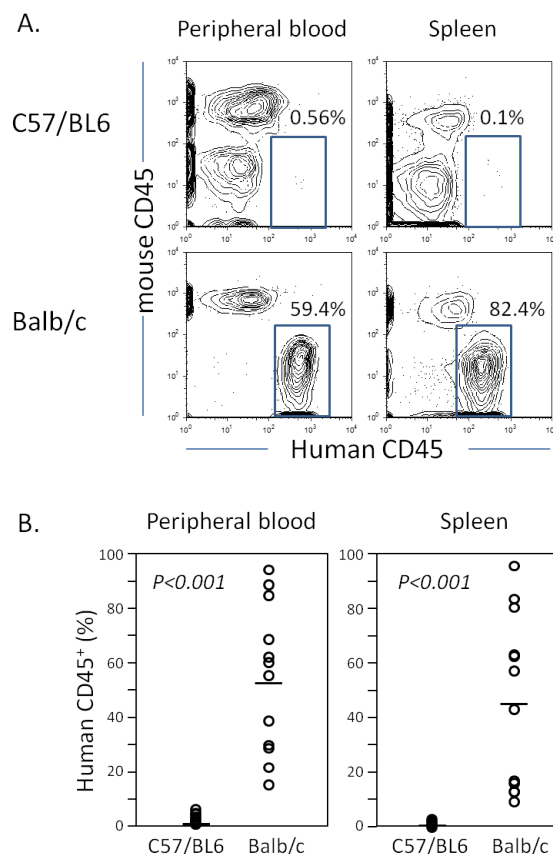


図 1. C57/BL6 系統と Balb/c 系統の免疫不全マウスにおけるヒト白血球の構築

これらの結果から、リンパ球と NK 細胞欠損のみではマウスにおけるヒト血液細胞の移植は成立せず、系統に付随する他の因子が重要な役割を果たすことが示された。また、Balb/c Rag-2/Jak3 二重欠損マウスは、ヒト腫瘍細胞と血液細胞の移植実験には非常に有用なマウスであることが証明された。

参考文献

[1] S. Okada et al., Int. J. Hematol. 88, 476-482 (2008).

業績紹介：テラヘルツ時間領域分光法により観測されたタンパク質ピコ秒揺らぎの
水和、温度および2次構造依存性

山本直樹

(神戸大学分子フォトサイエンス研究センター・班友)

論文題目: "Temperature and hydration dependence of low-frequency spectra of poly-L-glutamic acid with different secondary structures studied by terahertz time-domain spectroscopy"

著者: Naoki Yamamoto, Ohki Kambara, Kohji Yamamoto, Atsuo Tamura, Shinji Saito and Keisuke Tominaga

雑誌巻号: *Soft Matter* **8**, 1997-2006 (2012)

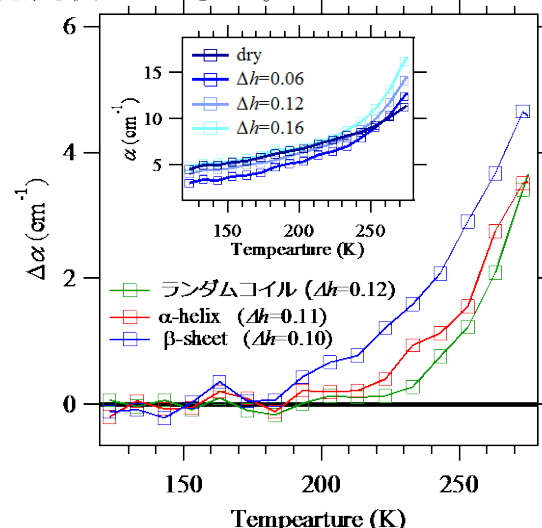
タンパク質には様々な時間スケールの運動が存在することが知られているが、そのうち波数で言うと数 cm^{-1} から約 100 cm^{-1} (時と場合によって定義が異なる)、時間で言うとサブピコ秒からピコ秒領域に対応する運動は低振動運動と呼ばれている。理論計算によりこの領域にはタンパク質全体が関与する、いわゆる協同的振動モードが存在することが示唆されてきた[1]。このモードはしばしば機能に関係するような動き (たとえば基質結合部位を挟み込むような運動) に対応することから、タンパク質機能との関連性が示唆されてきた。

タンパク質は常に溶媒の熱揺らぎにさらされながら機能するので、機能解明には温度および水和因子に着目した研究が肝要であると考えられる。それを示す一つの重要な現象として動力学転移が挙げられる。動力学転移は水和状態において 220 K 付近で原子平均二乗変位が急激に増加する現象で、調和的な運動が非調和性を帯びることに対応している[2]。面白いことに動力学転移温度以上でないと機能しない例がいくつか存在し、従ってこの現象はタンパク質機能を理解する上で重要な位置を占める。しかしながら動力学転移がどのような因子に依存するのかあまり議論されてこなかった。そこで本研究では2次構造を自在に操ることが出来るポリ-L-グルタミン酸を用いて、テラヘルツ時間領域分光法によりその2次構造依存性の議論を試みた。

図の挿入部分にランダムコイル状態において得られた低振動吸収スペクトルの 20 cm^{-1} における値を温度に対してプロットしたものを示す。乾燥状態のときは

吸光係数が温度に対してほぼ直線的に増加する一方、水和した場合は吸光係数の増加率が約 240 K で増加していることがわかる。この現象は先に述べた動力学転移に対応している。 α -helix および β -sheet 構造についても同様の結果が得られたので、各2次構造状態について水和状態と乾燥状態の差を取り比較してみたところ、2次構造形成にともない動力学転移温度が 10-30 K 程度低下することが明らかになった (図メイン部分)。この結果は次のように解釈できる-2次構造形成時には分子内あるいは分子間で水素結合が形成されることから、溶媒による熱揺らぎだけでなく、これらの水素結合を介した熱揺らぎもまた低振動運動の非調和性を誘起する要因となりうる。

本論文では上記のほかにも種々の解析を行って結論の妥当性を検証している。また β -sheet 構造のみに観測される興味深い吸収バンドの存在も示している。このようにテラヘルツ時間領域分光法はタンパク質揺らぎを調べる上で有効な手段であるので、今後さらに測定系を拡大していきたい。



図：水和状態と乾燥状態の吸光係数差 ($@20 \text{ cm}^{-1}$) の温度依存性およびランダムコイル状態での吸光係数の温度・水和量依存性 (挿入図)。 Δh は乾燥状態を基準にしたタンパク質に対する水の量 (g/g) を表す。

参考文献

- [1] N. Go et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **80**, 3696-3700 (1983).
- [2] G. Zaccai, *Science* **288**, 1604-1607 (2000)

シンポジウム報告

Mahidol International Conference in Infections and Cancers 2012

岡田誠治（熊本大学エイズ学研究センター・A03 公募研究代表者）

標記のシンポジウムが、2012年2月6-8日にバンコクのThe Landmark Bangkok Hotelにおいて開催された。

本シンポジウムは、Mahidol 大学医学部の主催で開催され、開会式はタイ国王妃の臨席の下で厳かに行われた。感染症を原因とする悪性腫瘍は、全悪性腫瘍の20%以上を占めていることから、これらの感染症の制御による悪性腫瘍の撲滅は、公衆衛生上の大きな課題である。本シンポジウムは、これらの感染症を起因とする悪性腫瘍に焦点をあてたものであり、特にアジアで多い肝炎ウイルスによる肝細胞癌、ヘリコバクターによる胃癌、肝吸虫による胆管細胞癌とヒトパピローマウイルスによる子宮頸がんに関して多くの興味深い発表がなされた。

招待講演者は、ノーベル医学賞受賞者でヒトパピローマウイルス(HPV)の発見者である Harald zur Hausen 教授、同じくヘリコバクター・ピロリの発見者である Barry J. Marshall 教授と中村祐輔教授（東京大学医科学研究所）であった。Harald zur Hausen 教授は、HPV を含む様々な腫瘍ウイルスについて概説した。Barry J. Marshall 教授は、ヘリコバクター・ピロリの発見から胃潰瘍や胃癌の原因としての同定、除菌療法の有用性について概説した。講演の中で、社会歴史学者 Daniel J Boorstin 氏の"The greatest obstacle to discovery is not ignorance—it is the *illusion of knowledge*."（発見を妨げる最大の障害は、無知ではなく、知っているという錯覚することである）という言葉を用いて、当初強酸性の胃の中に細菌がいるという発見をなかなか認めてもらえなかった頃の苦労について語った。中村祐輔教授は、日本全国規模のがんサンプル収集システムと遺伝子発現プロファイルに基づいた「がんペプチドワクチン療法」について講演した。

シンポジウムでは、熊本大学医学教育部の刈谷龍昇氏（博士課程2年）が"HIV protease inhibitors inhibits the growth of primary effusion lymphoma"、嶋本雅子氏（修士課程2年）が"Inhibition of cell cycle progression by proton pump inhibitor in primary effusion lymphoma"の演

題で口頭発表を行う機会を得た。これらの発表は、ヒトヘルペスウイルス(HHV-8)感染が原因で発症する予後不良の悪性リンパ腫の治療に関する研究であり、会場では、様々な質問と議論が行われた。大学院生が国際シンポジウムで口頭発表を行う機会はなかなかないため、貴重な経験であった。

Infections & Cancers にテーマが絞られたコンパクトなシンポジウムであったため、終始非常に活発な議論が行われた。また、私達にとっても新たな共同研究のきっかけもつかめたことなど、大きな収穫のあったシンポジウムであった。今後、新規治療薬の開発やワクチン療法により、感染症を起因とする悪性腫瘍が撲滅されることを期待する。



写真1 口頭発表中の刈谷龍昇氏



写真2 コンケン大学生化学教室 Sopit Wongkham 准教授の教室メンバーと

関口班員と同研究室の鈴木さんと星指さんが第 25 回日本放射光学会年会 にて学生発表賞を受賞

関口博史(東京大学大学院新領域創成科学研究科・A01 公募研究代表者)

平成 24 年 1 月 6 日(金)から 1 月 9 日(月)まで、佐賀県鳥栖市文化会館・中央公民館で開催された第 25 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウムにおいて、関口と同研究室(多次元計測科学講座)の鈴木祥仁氏および星指健太郎氏がそれぞれ、学生発表賞を受賞しました。毎年 1 月に開催される放射光学会年会では、口頭講演およびポスター講演において、将来性・独創性のある優秀な発表を行った学生を顕彰して賞状を贈呈しています。今回、エントリーのあった 111 件の発表の中から、9 名の方々が選出されました。

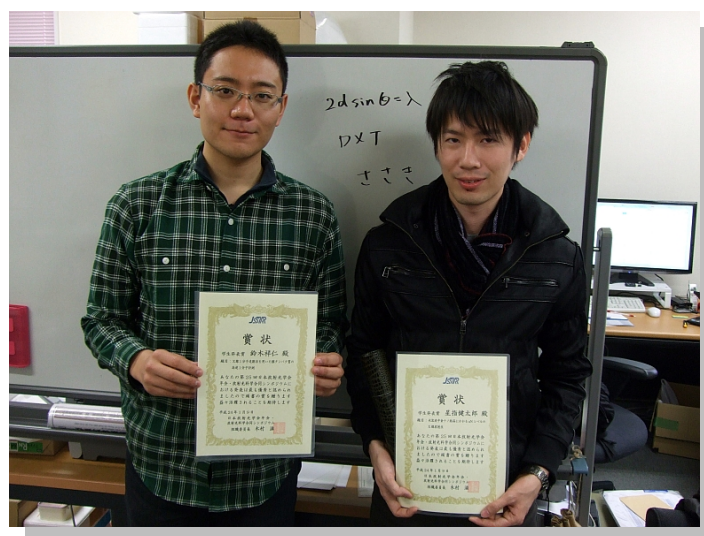
鈴木さん、星指さんの発表タイトルはそれぞれ、「X 線 1 分子追跡法を用いた膜タンパク質の高速 1 分子計測(鈴木)」、「水溶液中金ナノ結晶にかかる aN レベルの X 線放射圧(星指)」です。両者ともに関口が取り組んでいる「X 線 1 分子追跡法の高速測定」に関する研究です。

鈴木さんは、神経伝達に重要な役割を担っているアセチルコリン受容体のアセチルコリン結合に伴う分子内運動を 100 μ 秒スケールの高速 1 分子観察しました。統計的な解析から、回転ねじれ運動と傾き運動の 2 つの回転軸の運動が活性化されることを見いだしました。

また、回転速度の金ナノ結晶粒径依存性に着目した解析も行い、アセチルコリン受容体本来の速度が、並進運動換算で約 0.2 μ m/s と見積もりました。本研究発表は膜タンパク質の高速 1 分子内運動観察についての先駆的な研究内容です。

星指さんは、X 線 1 分子追跡法のトレーサーである金ナノ結晶の溶液中でのブラウン運動が入射 X 線強度依存で変化することを見だし、その影響が aN レベルの X 線放射圧によるものと見積もりました。見積もられた圧力は、入射 X 線の波長と光子量から導かれる圧力とほぼ一致します。さらに金ナノ結晶の運動方位性を詳細に解析することで、複数結晶面に対する X 線放射圧の合力の存在を示唆する知見を得ました。この結果は、X 線放射圧によるナノ結晶の結晶方位トラップ効果など、新しい現象の発見、応用が期待されます。

並進運動換算で原子スケールを超えた精度を持つ X 線 1 分子追跡法の高速化が進むことで、本新学術領域の主題である「揺らぎ」についての本質が見いだせると確信しています。今後の展開について、ご期待ください。



写真向かって左が鈴木祥仁さん、右が星指健太郎さん

岡田班員らの研究成果が新聞に掲載される

慶応義塾大学戸嶋一敦博士と A03 班、公募研究代表者の岡田誠治博士のグループの共同研究の成果が日刊工業新聞（1 月 12 日）に掲載されました。

光で HIV 分解

慶大など 標的薬化合物を開発

慶応義塾大学の戸嶋一敦教授らは、熊本大学の岡田誠治教授らと共同で、後天性免疫不全症候群（エイズ）の原因物質だけに結合し、光を当てると同物質を分解する標的薬の候補化合物を開発した。エイズウイルス（HIV）の増殖に必要な「HIV-1 プロテアーゼ」という酵素を分解できる。同酵素を分解できる物質の発見は初めてという。

白血球殺さず増殖抑える

開発したのは「ナメー」系色素素材である「フラレ」物。HIV に感染したヒト（ナメー）は10億分の1と、ブドウ糖などを結合したハイブリッド化合物を、ハイブリッド化合物を含んだ薬剤を1レベルの大きさの炭素に結合したハイブリッド化合物を含んだ薬剤を

添加すると、白血球を殺さずに HIV の増殖を抑えられた。現在の抗 HIV 薬は HIV が持つ酵素の結合部位に結合して酵素の機能を抑制する仕組み。ただ結合部位の形が変わるなど変異を起しやすく、薬剤への耐性を持つことがあった。

ハイブリッド化合物は HIV に集まるため、薬剤が少なくて済むという長所がある。また HIV に感染した細胞に、ハイブリッド化合物が取り込まれる。

戸嶋教授らは「フラレ」にハイブリッド化合物を結合させた後、可視光や紫外光を照射すると、フラレが光を吸収して活性酸素を放出し同酵素を分解する。

また、ブドウ糖とカルボン酸を結合させ、ハイブリッド構造を設計した。同酵素は、後天性免疫不全症候群（エイズ）の原因物質だけに結合し、光を当てると同物質を分解する標的薬の候補化合物を開発した。

光を当てただけでエイズの原因物質だけを分解する。HIV が同酵素に結合して増殖するのを抑制する。ターゲットにある同酵素の立体構造から多量に同酵素への結合力をさらに高めるため、ブドウ糖とカルボン酸を結合させ、ハイブリッド構造を設計した。同酵素は、後天性免疫不全症候群（エイズ）の原因物質だけに結合し、光を当てると同物質を分解する標的薬の候補化合物を開発した。