

課題番号: LS101
助成額: 140百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

専門分野
構造生物学

キーワード
タンパク質 / 立体構造解析及び予測 / 構造機能
相関 / NMR / プロテオミクス / in-cell NMR

伊藤 隆 首都大学東京大学院理工学研究科 教授
Yutaka Ito

WEBページ
http://www.comp.tmu.ac.jp/osbc/Group_ito/index.html



In vivo構造プロテオミクスの創生と展開

研究背景

構造生物学は、タンパク質などの立体構造をもとに機能を解明する研究領域であり、様々なかたちで国民生活に結び付いている。試験管内と細胞内は環境が異なることから、従来の試験管内解析に加えて、生細胞中の解析の確立が望まれていた。しかし、技術的な問題から、生細胞中のタンパク質の立体構造解析は不可能であった。

研究目的

In-cell NMRという新しい磁気共鳴の測定法を用いて、世界初となる生細胞内タンパク質の立体構造決定に成功した。本手法は、生細胞内タンパク質の動態を詳細に解析可能な現存する唯一の方法である。本手法を進展させることによって、多種多様なタンパク質の細胞内動態を解析するための最先端の技術を確立する。

実績

代表論文: J. Am. Chem. Soc., 135(5), 1688-1691, (2013)

研究成果

原核細胞中の蛋白質の立体構造決定からヒト細胞内蛋白質の解析へ

細胞試料調製法、立体構造情報取得のための新規プローブ、迅速なNMR測定と高精度なデータ処理技術、革新的な立体構造計算法の開発を行うことによって、研究開始時には大腸菌内の高濃度に存在する蛋白質のみ可能であった立体構造解析が、 $\sim 100 \mu\text{M}$ 程度の濃度の真核細胞内蛋白質においても可能になった。

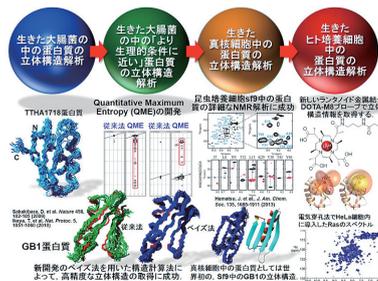


図1. 細胞内蛋白質の立体構造解析について、本研究で行った様々な技術開発と成果の概要。

細胞内環境が蛋白質に及ぼす様々な影響を解析し、蛋白質の細胞内動態に迫る

特異的・非特異的相互作用によって、細胞内環境が細胞質内の蛋白質の立体構造やダイナミクスに影響を与えることを明らかにした。In-cell NMRの高度化と蛋白質の細胞内動態の理解によって、特に創薬科学への応用が期待される。

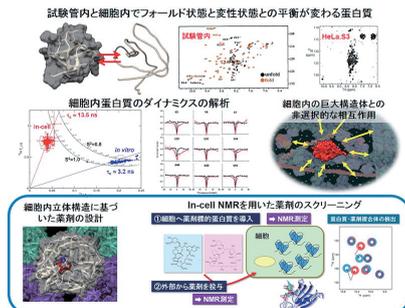


図2. 細胞内環境の蛋白質のフォールド安定性への影響(上段)、蛋白質と細胞内巨大構造体と相互作用(中段)の解析の模式図。下段にはin-cell NMRの創薬科学への応用を模式的に示した。

2020年の 応用展開

細胞内環境がタンパク質の立体構造や機能に与える影響が解明され、また細胞内のタンパク質の結合イベントの詳細なその場観察も可能となる。細胞内分子動態の詳細な観測

によって新薬の候補を効率よく選んだり、細胞に対する薬剤の効果を解析したりする技術にも応用可能であり、創薬や先端医療への波及的效果が期待される。