

【特別推進研究】 理工系



研究課題名 空間捕捉によるタンパク質の構造・機能制御および高効率構造解析

東京大学・大学院工学系研究科・卓越教授 **ふじた まこと**
藤田 誠

研究課題番号：19H05461 研究者番号：90209065

キーワード：タンパク質包接、NMR 構造解析、X線構造解析、自己集合、ケージ化合物

【研究の背景・目的】

大きさが数ナノメートルを超える空間を一義構造体としてつくる手法は、もはや研究代表者らの「配位結合駆動の自己集合」のみで、この先の「到達不可能であった空間」で広がる世界はすべて未踏化学である。本研究では、そこで繰り広げる化学として「タンパク包接」を掲げ、人工空間内でのタンパクの新機能の創出や構造生物学にまで波及する新しいライフサイエンス技術の開拓をめざす。具体的には、タンパクの機能や構造制御とともに、NMR や X 線技術を組み合わせたタンパクの新しい構造解析手法を創出をめざす。

でも安定であることから、溶媒・温度条件を変え、タンパク細部の構造が高い解像度で解析する。NMR 構造が不鮮明なタンパクをカプセル化し、高解像度の NMR 構造を取得する。極低温では、通常見られない弱いリガンド相互作用やタンパク動的部位の観測が可能になると期待される。

一方、包接によるタンパクの安定効果を利用して、水中で単独で単離した状態では構造を保てないタンパク質の構造解析を NMR で行う。例えば、 $A\beta$ タンパクは生体内でファイバー状に会合しやすく、アルツハイマーを引き起こすと言われている。 $A\beta$ を少数分子包接し、限られた容積の中で会合させることで、 $A\beta$ の初期会合構造を観測する。

【期待される成果と意義】

革新的な分子構造解析技術（2次元 NMR、低温電顕等）の出現が、分子が関与するあらゆる研究に革新をもたらすことは、歴史が証明する事実である。本研究では、タンパクの空間捕捉によりその観測手段を変えることで、「化学ツール」を用いた新しい分子構造解析技術が生まれる。構造生物学にまで波及する独創性の高いライフサイエンス技術につながる事が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Self-Assembly of Tetravalent Goldberg Polyhedra from 144 Small Components, D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita, Nature 2016, 540, 563-566.
- Protein encapsulation within synthetic molecular hosts, D. Fujita, K. Suzuki, S. Sato, M. Yagi-Utsumi, Y. Yamaguchi, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Takata, M. Noda, S. Uchiyama, K. Kato, and M. Fujita, Nature Commun. 2012, 3, 1093.

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度 480,000千円

【ホームページ等】

<http://fujitalab.t.u-tokyo.ac.jp>
mfujita@appchem.t.u-tokyo.ac.jp

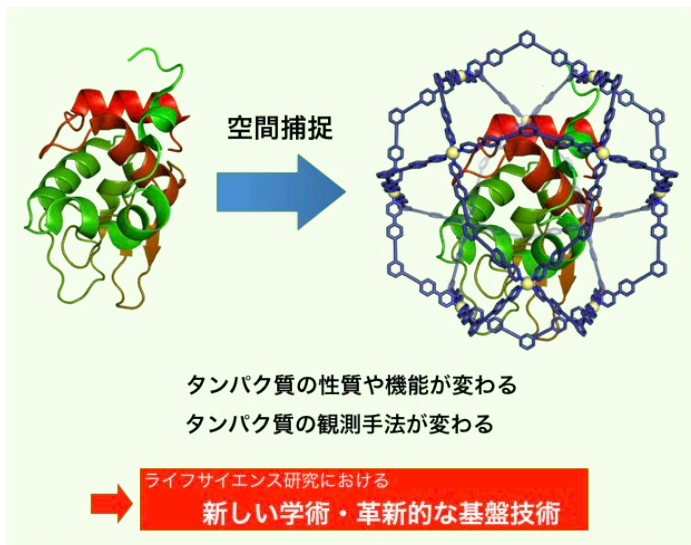


図1. 本研究の概念図

【研究の方法】

巨大中空ケージの自己集合時に、配位子とタンパク質分子を可逆的な縮合させることで、ワンポットでタンパク包接ケージを得ることができる。このようにして空間捕捉されたタンパクから、単独の溶液または結晶状態からでは得られない構造情報を引き出し、タンパクの構造解析を高効率に行う。

例えば、タンパク包接による非生体環境下での NMR 構造の情報取得を行う。これまで、NMR 情報の取得は、タンパク分子が安定性を保てる「室温・水中」の条件下に限られていたが、ケージに内包されたタンパクは有機溶媒条件やある程度的高温条件