

課題名： In vivo構造プロテオミクスの創生と展開

氏名： 伊藤隆

機関名： 首都大学東京

1. 研究の背景

構造生物学は、タンパク質やDNAなどの立体構造をもとに、その機能を解明する研究領域です。例えば、インフルエンザの特効薬の開発に寄与するなど、様々なかたちで国民の生活に直接結び付いています。

これまでの構造生物学研究では、試料を精製して試験管内で解析を行っていました。しかし、最近では、試験管内と生きた細胞の中では大きく環境が異なるということがわかってきたため、タンパク質が実際に働いている細胞の中での解析が必要であると考えられつつあります。しかし、技術的な問題から、私たちが世界で初めて成功するまで、生きた細胞中のタンパク質の立体構造解析は不可能でした。

2. 研究の目標

本研究ではインセルNMRと名付けられた新しい磁気共鳴の測定法を用いて、生きた細胞の内で多種多様なタンパク質の立体構造を決定するための最先端の技術を開発します。インセルNMRは、生きた細胞内のタンパク質の立体構造やその物理化学的性質の詳細を解析できる、現存する唯一の方法と考えられます。

本研究では、さらにこの技術を用いて様々な生物学上の問題にも挑戦します。

3. 研究の特色

インセルNMRは国内外で注目されている革新的な手法です。私の研究グループは生細胞内タンパク質の立体構造決定に成功した世界で唯一のグループであり、この手法をさらに発展させていくことによって、世界をリードする日本発の革新的な技術となる可能性があります。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

本研究の結果は、細胞内環境がタンパク質の立体構造や機能におよぼす影響を解明したり、細胞内でのタンパク質とその他の因子との結合を詳細に明らかにしたりすることで、生物学に新しい知識をもたらすでしょう。

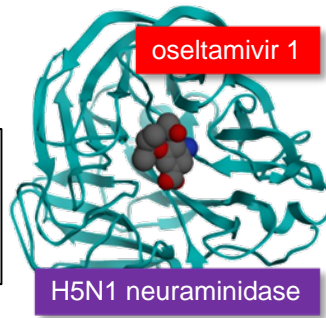
また、新薬の候補を効率よく選んだり、私たちの細胞に対する薬の効果を高精度で解析したりする技術にも応用できるので、創薬科学や先端医療への波及的効果も大いに期待されます。

構造生物学

立体構造をもとにタンパク質などの機能を明らかにする

例)ノイラミニダーゼの立体構造解析とタミフルの開発

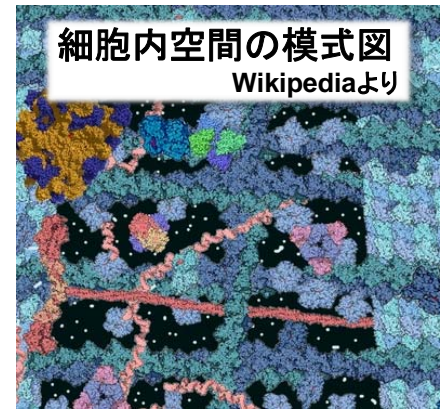
文献: *Nature* 443, 45-49 (2006)



これまで: 精製試料による試験管内での解析
これから: タンパク質が実際に働いている細胞内での観察が重要!

細胞内環境

- 分子クラウディング
- 細胞骨格や膜構造で細分化された空間
- 多数の分子が協調しダイナミックに働く系
- 動的な非平衡状態

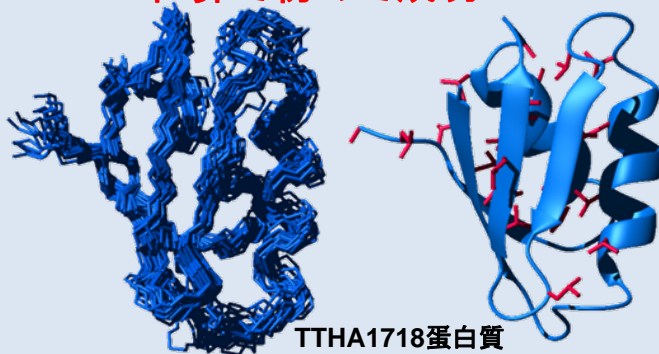


- 細胞内と試験管内でタンパク質の酵素活性が異なる!
- 立体構造や相互作用も異なる可能性

しかし、これまで細胞内環境でタンパク質の立体構造や動的性質を詳細に調べる手段はなかった。

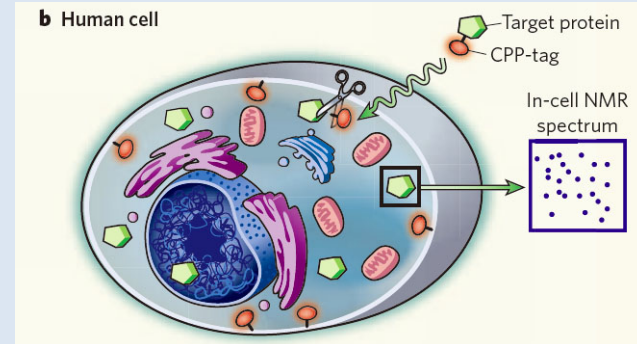
In-cell NMR研究の大きなブレークスルーを発表

生きた細胞内の蛋白質の立体構造決定に世界で初めて成功!



Sakakibara, D. et al. *Nature* 458, 102-105 (2009)

ヒト細胞内における蛋白質の高分解能多次元NMR測定に成功!



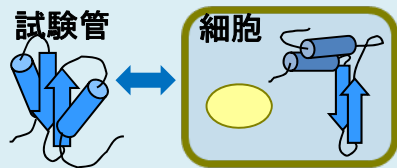
Inomata, K. et al. *Nature* 458, 106-109 (2009)

細胞中の蛋白質の立体構造や動的変化を原子解像度で解析する新しい学問領域「in vivo構造生物学」が現実のものになった。

様々な細胞内蛋白質に適用できる汎用的なNMR測定・解析技術の開発

細胞内環境がタンパク質の立体構造におよぼす影響の解析

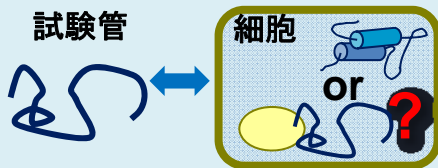
構造が異なる？



分子クラウディング効果の理解

内在的に立体構造を取らない蛋白質(IDP)の細胞内立体構造解析

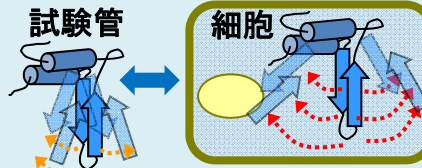
構造がある？ない？



IDPの立体構造構築原理、構造・活性相関の解明

細胞内環境がタンパク質の安定性におよぼす影響の定量化

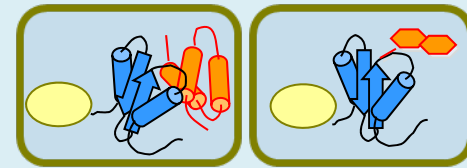
運動性の違い？



細胞内環境におけるタンパク質のフォールディング安定性の理解

タンパク質間、タンパク質・基質間相互作用の解析および技術開発

相互作用



バイオインフォマティクスや細胞応答シミュレーションへの実データ供給

本研究で期待される波及的効果

- 薬剤に対する細胞応答の詳細な解析や、薬剤のスクリーニングに応用可能。

先端医療や創薬科学などの医療産業分野にも大きな波及的効果。

- モデル動物や実際の患者における薬物動態の高精度計測を行うための基盤技術になりうる。

創薬や既存薬物の副作用軽減などに役立つ可能性。

- 遺伝子導入や蛋白質導入による治療法の開発においても...

標的分子の挙動を、試験管内よりはるかに生体内に近い環境で詳細に計測できるようになる可能性。

