タンパク質分子の精密構造解析

● 研究の特徴・独自性

創薬やエネルギー生産等に役立つタンパク質の立体構造解明（結晶構造解析）

- X線結晶構造解析を用いて、標的タンパク質の立体構造をオングストローム(Å;ナノメートルの1/10)の精度で決定することが出来ます。標的分子の構造と機能の相関を原子レベルで理解できます。
- 創薬を目指した標的タンパク質の解析の場合、薬剤（候補化合物）のタンパク質への結合様式を実験構造で視覚化できます。工業利用用の酵素の解析では、高機能化に向けた改変タンパク質のデザインが可能となります。

【X線結晶構造解析の一般的な作業フロー（図１）】

本研究室では主に大腸菌を宿主として組換えタンパク質を大量調製し、結晶化に供します。各タンパク質に適した結晶化条件（添加する沈殿剤や溶液のpH等）は試行錯誤で探索する必要がありますが、ロボットを使って効率よく探すことができます。結晶を得られれば、シンクロトロン放射光施設にてX線回折データを収集します（現在は自動測定が主流です）。構造解析計算は研究室設置のコンピューターで実施します。

【創薬に向けた標的タンパク質ー候補化合物複合体の構造解析例（図２）】

創薬研究者との共同研究では、リード物質から創製した誘導体化合物群の標的タンパク質への結合様式を結晶構造解析により順次決定し、相互作用様式を解明することで、新規化合物デザインへの基盤情報を提供し続けています。

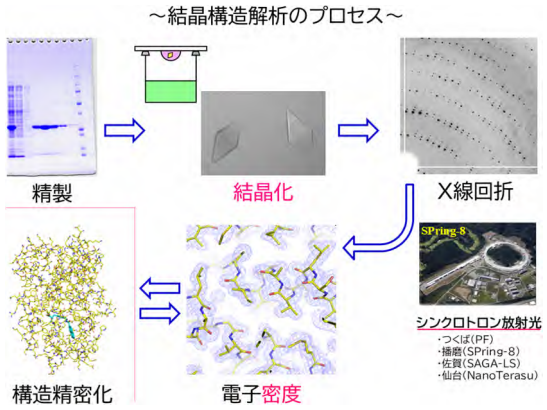

図１

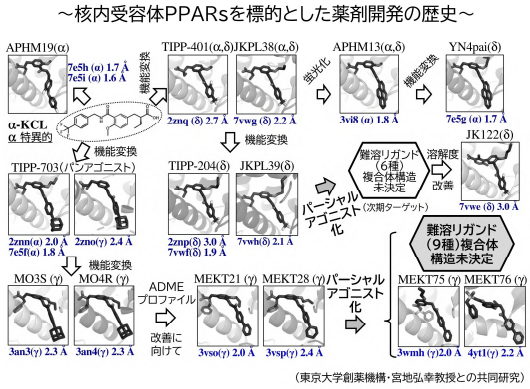

図２

● 社会実装・応用例

●産業界へのアピール

- 創薬では、感染性微生物の重要分子、あるいは疾患治療の標的タンパク質の実験構造決定により、ドラッグデザインへの道を拓くことが可能です。
- 食品その他の加工業では、加工に用いる酵素の耐熱・安定化・高機能化へ向けたデザインの支援が可能です。

●応用・活用例

- 創薬研究では標的タンパク質ー化合物複合体群の構造を原子レベルで順次決定することにより、新規機能化合物の創製を加速する役割を果たしています。
- シロアリ由来の木質分解酵素群の構造解析とその情報に基づく高機能化酵素の開発を通じて、非過食材料からの大規模バイオエタノール製造を可能とすることで、循環エネルギー生産に貢献することを目指しています。

研究キーワード ： ライフサイエンス、構造生物化学、結晶構造解析、タンパク質の構造機能相関

大学院 総合研究部 生命環境学域
生命農学系（生命工学）
教授
大山　拓次

山梨大学研究者総覧

お問い合わせ：山梨大学　社会連携・知財戦略室　055-220-8759　renkei-as@yamanashi.ac.jp