

加 藤 晃 一（教授）（2008 年 4 月 1 日着任）

神田 智哉（助教）
立尾 清吾（特任研究員）
斉藤 泰輝（特任研究員）
岩崎 美雪（研究員（派遣））
矢木 真穂（特別訪問研究員）
谷中 冴子（特別訪問研究員）
ARCHAPRADITKUL, Chanya（インターンシップ）
関 健仁（大学院生）
保科 明（特別共同利用研究員）
中野 理音（特別共同利用研究員）
磯野 裕貴子（特任専門員）
西尾 美穂（技術支援員）
笠原 裕子（事務支援員）
福富 幸恵（事務支援員）

A-1) 専門領域：構造生物学，タンパク質科学，糖鎖生物学，NMR 分光光学

A-2) 研究課題：

- a) 生命分子ネットワークが創発する高次機能のメカニズム探査と設計と制御
- b) 生命体を構成する多様な分子素子がダイナミックに秩序形成する仕組みの探究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 多ドメインタンパク質は，それを構成するドメインの空間的な再配置によって，協調的な分子間相互作用とアロステリックな活性調節を達成し，複雑な機能を発現している。本年度は，タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ（PDI）のドメイン配置の変化を利用して細胞内の酸化還元環境を反映する FRET バイオセンサーを設計・創成した（ExCELLS・青木一洋博士，計算科学研究センター・岡崎圭一博士との共同研究）。また，高速原子間力顕微鏡を用いて抗体医薬と Fc γ レセプターの相互作用を定量評価する方法を確立した（ExCELLS・内橋貴之博士との共同研究）。さらに，以下の国際共同研究を展開し，成果発信を行った。ヒト由来のヒストンシャペロンの動的構造解析を通じたサブユニット間のコミュニケーション機構の解明（韓国科学技術院・Ji-Joon Song 博士，ExCELLS・内橋貴之博士との共同成果），高密度に糖鎖修飾を受けた受容体型タンパク質チロシンホスファターゼ α の構造ダイナミクスの解明（中央研究院，糖鎖構造機能解析グループ，ExCELLS・内橋貴之博士との共同成果），抗菌ペプチドの膜破壊作用の直接可視化による抗菌メカニズムの解明（中央研究院・Rita P.-Y. Chen 博士，ExCELLS・内橋貴之博士との共同成果），HIV-1 逆転写酵素との阻害剤の複合体の高次構造の評価（カセサート大学・Kiattawee Choowongkamon 博士との共同成果）。
- b) 糖鎖修飾の舞台としてのゴルジ体に着目し，その微細構造の時空間ダイナミクスと糖タンパク質の輸送経路を探索するための研究を行っている。本年度はこの目的に向けて，ExCELLS 糖鎖構造機能解析グループとの連携のもとで，以下の技術基盤を構築した。走査電子顕微鏡技術によるゴルジ体の微細形態の観察と糖転移酵素のマッピング（旭

川医科大学・甲賀大輔博士との共同研究), 超解像顕微鏡による糖転移酵素のゴルジ体内の局在解析 (理化学研究所・戸島拓郎博士との共同研究)。さらに, ヒトの糖鎖修飾に関する網羅的・体系的な情報取得を目指す「ヒューマンングライコームプロジェクト」に参画して, 糖鎖の精密構造解析と生合成アトラスの構築に着手した。

B-1) 学術論文

S. YANAKA, H. WATANABE, R. YOGO, M. KONGSEMA, S. KONDO, H. YAGI, T. UCHIHASHI and K. KATO, “Quantitative Analysis of Therapeutic Antibody Interactions with Fcγ Receptors Using High-Speed Atomic Force Microscopy,” *Biol. Pharm. Bull.* **47**, 334–338 (2024). DOI: 10.1248/bpb.b23-00751

C. CHO, C. GANSER, T. UCHIHASHI, K. KATO and J.-J. SONG, “Structure of the Human ATAD2 AAA+ Histone Chaperone Reveals Mechanism of Regulation and Inter-Subunit Communication,” *Commun. Biol.* **6**, 993 (2023). DOI: 10.1038/s42003-023-05373-1

S. SEETAHA, N. KAMONSUTTHIPAIJIT, M. YAGI-UTSUMI, Y. SEAKO, T. YAMAGUCHI, S. HANNONGBUA, K. KATO and K. CHOOWONGKOMON, “Biophysical Characterization of p51 and p66 Monomers of HIV-1 Reverse Transcriptase with Their Inhibitors,” *Protein J.* **42**(6), 1–12 (2023). DOI: 10.1007/s10930-023-10156-y

E. H.-L. CHEN, C.-H. WANG, Y.-T. LIAO, F.-Y. CHAN, Y. KANAOKA, T. UCHIHASHI, K. KATO, L. LAI, Y.-W. CHANG, M.-C. HO and R. P.-Y. CHEN, “Visualizing the Membrane Disruption Action of Antimicrobial Peptides by Cryo-Electron Tomography,” *Nat. Commun.* **14**, 5464 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-41156-2

M. YAGI-UTSUMI, S. G. ITOH, H. OKUMURA, K. YANAGISAWA, K. KATO and K. NISHIMURA, “The Double-Layered Structure of Amyloid-β Assemblage on GM1-Containing Membranes Catalytically Promotes Fibrillization,” *ACS Chem. Neurosci.* **14**(15), 2648–2657 (2023). DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00192

M. YAGI-UTSUMI, H. MIURA, C. GANSER, H. WATANABE, M. HIRANYAKORN, T. SATOH, T. UCHIHASHI, K. KATO, K. OKAZAKI and K. AOKI, “Molecular Design of FRET Probes Based on Domain Rearrangement of Protein Disulfide Isomerase for Monitoring Intracellular Redox Status,” *Int. J. Mol. Sci.* **24**(16), 12865 (2023). DOI: 10.3390/ijms241612865

Y.-C. CHIEN, Y.-S. WANG, D. SRIDHARAN, C.-W. KUO, C.-T. CHIEN, T. UCHIHASHI, K. KATO, T. ANGATA, T.-C. MENG, S.-T. DANNY HSU and K.-H. KHOO, “High Density of N- and O-Glycosylation Shields and Defines the Structural Dynamics of the Intrinsically Disordered Ectodomain of Receptor-Type Protein Tyrosine Phosphatase Alpha,” *JACS Au* **3**(7), 1864–1875 (2023). DOI: 10.1021/jacsau.3c00124

T. NAKAMA, A. ROSSEN, R. EBIHARA, M. YAGI-UTSUMI, D. FUJITA, K. KATO, S. SATO and M. FUJITA, “Hysteresis Behavior in the Unfolding/Refolding Processes of a Protein Trapped in Metallo-Cages,” *Chem. Sci.* **14**(11), 2910–2914 (2023). DOI: 10.1039/D2SC05879K

B-3) 総説, 著書

伊藤 暁, 奥村久士, 矢木真穂, 加藤晃一, 「アミロイドベータペプチドの凝集初期過程の分子シミュレーション」, 月刊「細胞」, **55**(10), 784–788 (2023).

谷中冴子, 加藤晃一, 「抗体医薬の作動メカニズムの分子基盤」, 生物工学会誌, **101**, 347–349 (2023). DOI: 10.34565/seibutsukogaku.101.7_347

B-4) 招待講演

加藤晃一,「糖鎖の生命分子科学とバイオ創薬科学」,神戸薬科大学特別研究セミナー,神戸,2024年3月.

K. KATO, “NMR Characterization of Antibodies as Biopharmaceutical Glycoproteins,” The 7th bilateral Taiwan-Japan Symposium (TJNMR2024), Hiroshima (Japan), March 2024.

K. KATO, “NMR characterization of conformational dynamics of oligosaccharides and glycoproteins for evaluating and improving their functionality,” GlycoNMR Summit, online, December 2023.

矢木真穂,「アミロイドβタンパク質の構造変化と分子集合」,第96回日本生化学会大会,福岡,2023年11月.

谷中冴子, 加藤晃一,「構造ダイナミクスの観点からの抗体の機能解説と改変」,第96回日本生化学会大会,福岡,2023年11月.

矢木真穂, 加藤晃一,「Unraveling the Mechanisms of Desiccation Tolerance: Insights from Anhydrobiotic Tardigrade CAHS1 Fibrous Condensates」,第61回日本生物物理学会年会,名古屋,2023年11月.

加藤晃一,「生命科学の未来探究」,九州大学2023年度第2回薬学部局FD講演会「機関間連携」,福岡,2023年11月.

加藤晃一,「糖タンパク質のNMR～抗体への応用～」,第40回Bruker NMR ユーザーズミーティング,大阪,東京,2023年10月.

K. KATO, “Exploring Dynamic Biomolecular Assembly in Physiological, Pathological, and Extremotolerant Contexts,” International collaboration symposium iNANO/IMS ExCELL “The molecular organization of living systems,” Aarhus (Denmark), September 2023.

K. KATO and S. YANAKA, “NMR Characterization of Immunoglobulin G Glycoproteins for Evaluation and Development of Therapeutic Antibodies,” Asia-Pacific Nuclear Magnetic Resonance Symposium (APNMR2023), Taipei (Taiwan), September 2023.

矢木真穂,「アミロイドβ線維の形成促進および形成阻害の分子機構の解明」,第23回日本蛋白質科学会年会,名古屋,2023年7月.

谷中冴子, 加藤晃一,「構造ダイナミクスに着目した抗体の隠された機能の探査」,第23回日本蛋白質科学会年会,名古屋,2023年7月.

加藤晃一,「バイオ医薬品の高機能化に向けた糖鎖の生命分子構造学」,2023年度分子研異分野技術交流セミナー(第2回)～創薬リード探索の先端と計測技術～,岡崎,2023年6月.

K. KATO and S. YANAKA, “Dynamic Structures and Interactions of Immunoglobulin G Glycoproteins as Therapeutic Antibodies,” 14th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2023), Seoul (Korea), June 2023.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本バイオイメージング学会評議員(1995–), 理事(2012–), 副会長(2021–).

日本生化学会評議員(2002–).

日本糖質学会評議員(2003–), 理事(2013–).

日本核磁気共鳴学会幹事(2020–), 評議員(2022–).

日本蛋白質科学会執行役員 (2023–).

日本糖鎖科学コンソーシアム常任幹事 (2016–).

学会の組織委員等

The International Glycoconjugate Organisation, National Representative (2017–).

Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Advisory board member (2021–).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学会会議連携会員 (2017–).

日本学術振興会先端科学 (FoS) シンポジウム事業委員会委員 (2018–).

科学技術振興機構創発的研究支援事業事前評価外部専門家 (2023–).

大阪大学蛋白質研究所「共同利用・共同研究」委員会超高磁場 NMR 共同利用・共同研究専門部会委員 (2012–).

学会誌編集委員

Glycoconjugate Journal, Editorial board member (2009–).

Glycobiology, Editorial board member (2011–).

Scientific Reports, Editorial board member (2015–).

International Journal of Molecular Sciences, Editorial board member (2017–).

理科教育活動

日本科学振興協会 (JAAS) 年次大会 2023 「会いに行ける科学者フェス」展示ブース (2023).

B-8) 大学等での講義, 客員

名古屋市立大学薬学部, 大学院薬学研究科, 特任教授, 2008 年 4 月–.

名古屋市立大学薬学部, 講義「構造生物学」「薬学物理化学 II」「生命薬科学研究入門」「一般教養科目 創薬と生命」「創薬科学・知的財産活用論」「物理系実習 II」, 2015 年–.

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 講義「創薬生命科学基礎 II」「生命分子構造学特論」, 2015 年–.

京都大学複合原子力科学研究所, ユニット研究員, 2022 年 4 月–2025 年 3 月.

大阪大学蛋白質研究所, 客員フェロー, 2023 年 4 月–2024 年 3 月.

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構 CREST 研究, 「ゴルジ体の動態解明に基づく糖鎖修飾の制御」, 加藤晃一 (2021 年度–2025 年度).

日本学術振興会学術国際交流事業二国間交流事業, 「ヌクレオソームダイナミクスに関わる ATPase の動的構造解析」, 加藤晃一 (2021 年度–2023 年度).

科研費基盤研究 (C), 「スピン脱塩カラムと二次元 NMR による変性蛋白質残存構造の解析」 (代表: 桑島邦博), 加藤晃一 (研究分担者) (2020 年度–2023 年度).

AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／革新的な次世代抗体医薬品製造基盤技術の開発 (分子中に秘められた新規相互作用部位の探索と変化を通じた次世代抗体創成の基盤構築)」 (代表: 谷中冴子), 加藤晃一 (研究分担者) (2021 年度–2025 年度).

AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業,「国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／次世代抗体医薬品の実用化に向けた物性・品質評価及び管理手法に関する技術的研究(次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究)」(代表:石井明子),加藤晃一(研究分担者)(2021年度-2025年度).

C) 研究活動の課題と展望

これまでの成果をさらに発展させて,複雑な生命分子システムを舞台とする分子科学を開拓する。すなわち,生命分子システムの中における各構成要素のダイナミックな振る舞いを「みる」アプローチ法を発展させるとともに,得られたデータを情報科学的に「よむ」ためのアプローチ法を開拓する。さらに,階層横断的な機能解析を実施し,外部環境の変動の中で秩序創発していくロバストな生命の本質を統合的に理解することを目指す。生命体を構成する多様な分子素子がダイナミックに秩序創発する仕組みを理解するためには,生命分子を取り巻く不均一かつ複雑な環境因子の影響を考慮することが必要である。微小重力環境下において形成したアミロイド線維の構造解析を継続するとともに,極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析を通じて生命の環境適応の機構を理解することを目指した研究を展開する。さらに,第3の生命鎖とよばれる糖鎖の構造・機能・形成に関する統合的な研究を推進する。