

## 加藤 晃一 (教授) (2008年4月1日着任)

A-1) 専門領域：構造生物学，タンパク質科学，糖鎖生物学，NMR 分光学

A-2) 研究課題：

- a) NMR 分光法をはじめとする物理化学的手法による複合糖質およびタンパク質の構造・ダイナミクス・相互作用の解析
- b) 生化学・分子生物学的アプローチによる複合糖質およびタンパク質の機能解析
- c) ナノテクノロジーと構造生物学の融合による生命分子科学研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) プロテインジスルフィドイソメラーゼ (PDI) は小胞体に豊富に存在する酵素であり、ジスルフィド結合形成反応を触媒する作用を通じて他のタンパク質のフォールディングを補助する働きをしている。本酵素は  $a$ - $b$ - $b'$ - $a'$  という4つのチオレドキシン様ドメインを有しており、そのうち  $a$  および  $a'$  ドメインに2つのシステイン残基を含む活性部位を配している。本酵素のシャペロン機能および酵素機能の発現メカニズムの構造基盤を解明するため、好熱カビ由来の PDI の基質認識部位であることを明らかにした  $b'$ - $a'$  領域を対象に NMR と X 線小角散乱 (SAXS) を利用した構造解析を行った。NMR を利用して  $b'$  と  $a'$  の立体構造を決定し、さらに両ドメインの境界領域に広がる疎水表面において基質と結合することが明らかになった。さらに、水素 - 重水素交換速度と緩和解析の結果、 $a'$  ドメインの活性部位の酸化に伴って基質結合部位にあたる疎水領域は溶媒に露出し、 $b'$  は高い運動性を獲得することが判明した。また、SAXS 解析により、 $a'$  ドメインの活性部位の酸化に伴って両ドメインが離れるように構造変化が生じることが示された。以上の結果に基づいて、PDI は  $a'$  ドメインの酸化状態において  $b'$ - $a'$  領域の露出した疎水領域で基質を捕捉し、これを酸化するとともに、2つのドメイン空間配置を変化して基質の解離を行うという作動メカニズムを提唱した。一方、プロテアソーム活性化因子 PA28 複合体の溶液内における四次構造を明らかにするとともに、 $^{13}\text{C}$  検出 NMR 法を利用した高分子量糖タンパク質の糖鎖シグナルの効率的帰属法の開発を行った。
- b) タンパク質のコビキチン化は E1 (コビキチン活性化酵素) E2 (コビキチン結合酵素) および E3 (コビキチンリガーゼ) の連続的な酵素反応により引き起こされる。これまでの構造生物学研究により、E2 の活性部位と E3 の基質認識部位までの距離は約 50 Å であることが示された。この空隙においてリシン残基が E2 方向に向くように標的タンパク質が結合していると考えられている。しかしながら、標的タンパク質に形成されたポリコビキチン鎖が伸長するに従って、コビキチン化サイトとなるリシン残基と E2 との距離は離れていくものと予想される。遠ざかるコビキチン化サイトに対して E3 - E2 複合体はどのようにしてポリコビキチン鎖の伸長を効果的に触媒しているのかはこれまで明らかではなかった。我々は、E2 の1種である UbcH5b のコビキチンと連結した状態における結晶構造解析に成功し、この問題に対して1つの解答を与えた。すなわち、本 E2 酵素は活性部位におけるコビキチンとの連結とは別に、その反対側にあたる分子表面を用いて他の UbcH5b ~ コビキチン連結体のコビキチンと非共有結合により相互作用し、全体として巨大ならせん状の超分子を形成していることが明らかとなった。これにより、基質との距離の空隙が埋められ効率的なコビキチン修飾が実現されているというモデルを提唱した。さらに、分子生物学的実験により、このモデルを裏付ける結果を得た。
- c) 神経細胞に多く存在する GM1 ガングリオシドは細胞膜上でクラスターを形成し、シグナル伝達等の重要な生体機能を担っている。こうした現象の分子基盤を理解するためには、NMR を用いた詳細な解析が必要となる。そこで細胞膜上

の糖脂質クラスターを模倣した新規モデル化合物の開発を検討し、NMR 測定に適したナノメートルサイズのディスク状二重膜構造を有するバイセルに、GM1 を組み込むことに成功した。GM1 クラスターはアルツハイマー病に関わるアミロイド  $\beta$  の凝集を促進することが知られており、調製した GM1 含有バイセルが同様の作用を有することも明らかにした。一方、溶液中での糖鎖の精密な構造解析を行うため、*N* 型糖鎖のコア構造であるジアセチルキトピオースへ常磁性金属イオンを応用したプローブを導入した。その結果、金属との相対位置に依存した糖鎖由来の NMR シグナルの変化を観測することに成功し、糖鎖の新たな立体構造情報を得られる可能性を示すことができた。

#### B-1) 学術論文

**E. Y. PARK, M. ISHIKARIYAMA, T. NISHINA, T. KATO, H. YAGI, K. KATO and H. UEDA**, “Human IgG1 Expression in Silkworm Larval Hemolymph Using BmNPV Bacmids and Its *N*-Linked Glycan Structure,” *J. Biotechnol.* **139**, 108–114 (2009).

**M. SHIBATA-KOYAMA, S. IIDA, A. OKAZAKI, K. MORI, K. KITAJIMA-MIYAMA, S. SAITOU, S. KAKITA, Y. KANDA, K. SHITARA, K. KATO and M. SATOH**, “The *N*-Linked Oligosaccharide at Fc $\gamma$ RIIIa Asn-45: An Inhibitory Element for High Fc $\gamma$ RIIIa Binding Affinity to IgG Glycoforms Lacking Core Fucosylation,” *Glycobiology* **19**, 126–134 (2009).

**M. SUGIYAMA, K. HAMADA, K. KATO, E. KURIMOTO, K. OKAMOTO, Y. MORIMOTO, S. IKEDA, S. NAITO, M. FURUSAKA, K. ITOH, K. MORI and T. FUKUNAGA**, “SANS Simulation of Aggregated Protein in Aqueous Solution,” *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A* **600**, 272–274 (2009).

**Y. YAMAGUCHI, M. WÄLCHLI, M. NAGANO and K. KATO**, “A  $^{13}\text{C}$ -Detection NMR Approach for Large Glycoproteins,” *Carbohydr. Res.* **344**, 535–538 (2009).

**N. SRIWILAIJAROEN, S. KONDO, H. YAGI, P. WILAIRAT, H. HIRAMATSU, M. ITO, Y. ITO, K. KATO and Y. SUZUKI**, “Analysis of *N*-Glycans in Embryonated Chicken Egg Chorioallantoic and Amniotic Cells Responsible for Binding and Adaptation of Human and Avian Influenza Viruses,” *Glycoconjugate J.* **26**, 433–443 (2009).

**N. HOSOKAWA, Y. KAMIYA, D. KAMIYA, K. KATO and K. NAGATA**, “Human OS-9, a Lectin Required for Glycoprotein Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation, Recognizes Mannose-Trimmed *N*-Glycans,” *J. Biol. Chem.* **284**, 17061–17068 (2009).

**M. OGATA, M. NAKAJIMA, T. KATO, T. OBARA, H. YAGI, K. KATO, T. USUI and E. Y. PARK**, “Synthesis of Sialoglycopolyptide for Potentially Blocking Influenza Virus Infection Using a Rat  $\alpha$ 2,6-Sialyltransferase Expressed in BmNPV Bacmid-Injected Silkworm Larvae,” *BMC Biotechnol.* **9**:54 (2009).

**T. DOJIMA, T. NISHINA, T. KATO, T. UNO, H. YAGI, K. KATO and E. Y. PARK**, “Comparison of the *N*-Linked Glycosylation of Human  $\beta$ 1,3-*N*-Acetylglucosaminyltransferase 2 Expressed in Insect Cells and Silkworm Larvae,” *J. Biotechnol.* **143**, 27–33 (2009).

**S. THONGRATSAKUL, T. SONGSERM, C. POOLKHET, S. KONDO, H. YAGI, H. HIRAMATSU, M. TASHIRO, H. OKADA, K. KATO and Y. SUZUKI**, “Determination of *N*-Linked Sialyl-Sugar Chains in the Lungs of Domestic Cats and Dogs in Thailand Susceptible to the Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1),” *Open Glycoscience* **2**, 28–36 (2009).

**K. SASAKI, M. KAJIKAWA, K. KUROKI, T. MOTOHASHI, T. SHIMOJIMA, E. Y. PARK, S. KONDO, H. YAGI, K. KATO and K. MAENAKA**, “Silkworm Expression and Sugar Profiling of Human Immune Cell Surface Receptor, KIR2DL1,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **387**, 575–580 (2009).

**T. KOHNO, Y. NAKANO, N. KITO, H. YAGI, K. KATO, A. BABA and M. HATTORI**, “C-Terminal Region-Dependent Change of Antibody-Binding to the Eighth Reelin Repeat Reflects the Signaling Activity of Reelin,” *J. Neurosci. Res.* **87**, 3043–3053 (2009).

**H. DAN, Y. KAMIYA, K. TOTANI, D. KAMIYA, N. KAWASAKI, D. YAMAGUCHI, I. MATSUO, N. MATSUMOTO, Y. ITO, K. KATO and K. YAMAMOTO**, “Sugar-Binding Activity of the MRH Domain in ER  $\alpha$ -Glucosidase II  $\beta$  Subunit Is Important for Efficient Glucose Trimming,” *Glycobiology* **19**, 1127–1135 (2009).

**M. UTSUMI, Y. YAMAGUCHI, H. SASAKAWA, N. YAMAMOTO, K. YANAGISAWA and K. KATO**, “Up-and-Down Topological Mode of Amyloid  $\beta$ -Peptide Lying on Hydrophilic/Hydrophobic Interface of Ganglioside Clusters,” *Glycoconjugate J.* **26**, 999–1006 (2009).

**M. SUGIYAMA, E. KURIMOTO, Y. MORIMOTO, H. SAHASHI, E. SAKATA, K. HAMADA, K. ITOH, K. MORI, T. FUKUNAGA, Y. MINAMI and K. KATO**, “Assembly State of Proteasome Activator 28 in an Aqueous Solution as Studied by Small-Angle Neutron Scattering,” *J. Phys. Soc. Jpn.* **78**, 124802 (2009).

#### B-3) 総説，著書

加藤晃一，「核磁気共鳴(NMR)でわかる糖鎖のはたらき」『第3の生命鎖 糖鎖の謎が今，解る』古川鋼一編，クバプロ，158–167 (2009).

神谷由紀子，加藤晃一，「糖鎖認識を介した糖タンパク質の細胞内運命の決定機構」『生物物理』**49**，62–69 (2009).

矢木-内海真穂，加藤晃一，「超高磁場NMR分光法と多次元HPLC法による構造糖鎖生物学への体系的アプローチ」『化学と生物』**47**，261–268 (2009).

**Y. KAMIYA, D. KAMIYA, R. URADE, T. SUZUKI and K. KATO**, “Sophisticated Modes of Sugar Recognition by Intracellular Lectins Involved in Quality Control of Glycoproteins,” *Glycobiology Research Trends*, G. Powell and O. McCabe, Eds., NOVA Science Publishers, 27–40 (2009).

**H. YAGI and K. KATO**, “Multidimensional HPLC Mapping Method for the Structural Analysis of Anionic N-Glycans,” *Trends Glycosci. Glycotech.* **21**, 95–104 (2009).

加藤晃一，坂田絵理，矢木宏和，「分子細胞生物学の研究手法の多様性3——構造生物学：低温電子顕微鏡法，X線結晶構造解析，NMR分光法——」『医学のための細胞生物学』永田和宏，塩田浩平編，南山堂，261–265 (2009).

古川鋼一，遠藤玉夫，岡 昌吾，本家孝一，加藤 晃一，編集，「糖鎖情報の独自性と普遍性」共立出版 (2009).

**Y. C. LEE and K. KATO, Eds.**, “Multi-dimensional HPLC Mapping Method,” *Trends in Glycosci. Glycotech.*, **Vol.21**, FCCA (Forum: Carbohydrates Coming of Age) (2009).

**R. Jefferis** (加藤晃一訳)「健常時と病態におけるヒトIgGのグリコフォーム」『Trends Glycosci. Glycotech.』**21**，105–117 (2009).

#### B-4) 招待講演

**K. KATO**, “A Systematic Approach for Structural Glycobiology,” 96<sup>th</sup> Indian Science Congress, Shillong (India), January 2009.

加藤晃一, 山口拓実, 神谷由紀子, 「超高磁場NMRによるタンパク質・複合糖質の動的な高次構造解析」新学術領域研究「揺らぎが機能を定める生命分子の科学」第1回公開シンポジウム, 京都, 2009年1月.

**K. KATO**, “Structural Glycomics by Ultra-high Field NMR and Sugar Library Approaches,” Bangladesh Chemical Congress 2008, Dhaka (Bangladesh), January 2009.

**K. KATO**, “NMR (Chemistry/Biochemistry),” 3rd Annual Symposium of Japanese-French Frontier of Science, Hayama (Japan), January 2009.

**K. KATO**, “NMR and sugar library approaches to structural glycobiology,” Academia Sinica Lecture, Taipei (Taiwan), February 2009.

**K. KATO**, “NMR approaches to structural glycobiology,” Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences—Experiments and Simulations, Seoul (Korea), February 2009.

**Y. KAMIYA, D. KAMIYA, M. NISHIO and K. KATO**, “Molecular basis of fate-determination of glycoproteins governed by the sugar-recognizing proteins in cells,” Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences—Experiments and Simulations, Seoul (Korea), February 2009.

**M. YAGI, Y. YAMAGUCHI, H. SASAKAWA, N. YAMAMOTO, K. YANAGISAWA and K. KATO**, “Ultra-high field NMR analyses of amyloid  $\beta$ -peptide lying on hydrophilic/hydrophobic interface of GM1 micelles,” Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences—Experiments and Simulations, Seoul (Korea), February 2009.

**K. KATO**, “Stable-isotope-assisted Structural Analyses of Post-translationally Diversified Proteins,” ATI International Forum 2009 “Protein Structure Determination and Applications,” Tokai (Japan), March 2009.

**K. KATO**, “Ultra-high field NMR approaches to dynamical structures of proteins hard to deal with,” Joint International Open Symposium Molecular Science of Fluctuations toward Biological, Functions and Chemistry of Biological Processes Created by Water and Biomolecules, Okazaki (Japan), March 2009.

加藤晃一, 「原始の囁きに耳を澄まし, 分子の生き様を見る」自然科学研究機構シンポジウム「科学的発見とは何か『泥沼』から突然『見晴らし台』へ」東京国際フォーラム, 東京, 2009年3月.

加藤晃一, 「多次元HPLC法およびNMR法による糖鎖解析技術」抗体/バイオ医薬品開発に向けた分析手法・バリデーション, 東京, 2009年4月.

加藤晃一, 「タンパク質による糖鎖認識のダイナミクス」第9回日本蛋白質科学会年会, 熊本, 2009年5月.

**K. KATO**, “Structural and Molecular Basis of Glycoprotein-fate Determination in Cells,” Seminare am Biozentrum, Basel (Switzerland), June 2009.

**K. KATO**, “Structural Glycobiology by NMR and Sugar Library Approaches,” Seminar at ETH, Zurich (Switzerland), June 2009.

加藤晃一, 「構造グライコミクスの産業展開」理研NMR利用者懇談会第2回総会・講演会, 横浜, 2009年7月.

加藤晃一, 「アミロイド $\beta$ とガングリオシンドクラスターの相互作用の超高磁場NMR解析」大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質立体構造を基盤とするプリオン現象の解明と制御」吹田, 2009年7月.

加藤晃一, 「糖鎖構造解析の体系的戦略: プロファイリングから3次元構造解析まで」2009分析展JAIMAコンファレンス「糖鎖新技術が開拓する未踏のバイオ分野とバイオシミラー」幕張, 2009年9月.

加藤晃一, 「NMRを利用したタンパク質・複合糖質の揺らぎの検出とその機能関連の探査」新学術領域研究「揺らぎが機能を定める生命分子の科学」平成21年度合同班会議, 阿蘇, 2009年9月.

加藤晃一,「免疫グロブリンFc領域を舞台とする構造生物学」よこはまNMR構造生物学研究会第38回ワークショップ「抗体医薬」横浜,2009年10月.

加藤晃一,「糖鎖構造生物学の体系的戦略と産業展開」千里ライフサイエンス新適塾「未来創薬への誘い」第8回会合,豊中,2009年10月.

**K. KATO**, “Structural Glycobiology by NMR and Sugar Library Approaches,” 3<sup>rd</sup> APNMR 35<sup>th</sup> KMRS Joint Conference, Jeju-City (Korea), October 2009.

**K. KATO**, “Development and application of strategic methodology of structural glycobiology,” 第8回統合バイオサイエンスシンポジウム,掛川,2009年11月.

加藤晃一,「糖鎖によるタンパク質社会の秩序維持」GlycoTOKYO 2009 シンポジウム,東京,2009年11月.

加藤晃一,「超高磁場核磁気共鳴で見えてきた! 役割分担として働く“社会人”タンパク質」日本科学未来館シンポジウム「身体の中のにぎやかな世界～ライブイメージング技術で見えてきた,細胞たちの働く姿～」東京,2009年11月.

**K. KATO**, “Stable-isotope-assisted NMR approaches to structural glycomics,” 20<sup>th</sup> International Symposium on Glycoconjugates, San Juan (Puerto Rico), November 2009.

**K. KATO**, “Structural basis for the functional mechanisms of the proteins involved in the ubiquitin-proteasome system,” 2nd Japan-Korea Seminar on Biomolecular Sciences—Experiments and Simulations, Nagoya (Japan), December 2009.

#### B-5) 特許出願

特願 2009-057080,「残余双極子相互作用の解析方法及び残余双極子相互作用解析用試薬」藤田 誠,佐藤宗太,諸原理,加藤晃一,山口芳樹(国立大学法人東京大学,大学共同利用機関法人自然科学研究機構,独立行政法人理化学研究所) 2009年.

#### B-6) 受賞,表彰

加藤晃一,日本薬学会奨励賞(2000).

神谷由紀子,特定領域研究「タンパク質の社会」全体班会議ポスター優秀賞(2008).

西尾美穂,第73回日本生化学会中部支部例会奨励賞(2009).

#### 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-).

日本生化学会 評議員(2002-).

日本糖質学会 評議員(2003-).

日本核磁気共鳴学会評議員(2006-),理事(2008-2009).

NPO バイオものづくり中部 理事(2008-).

文部科学省,学術振興会,大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員(2009-).

日本学術振興会先端科学シンポジウム事業委員会 プランニング・グループ・メンバー(2009-).

#### 学会誌編集委員

*Open Glycoscience*, Editorial board member (2008–).

*Glycoconjugate Journal*, Editorial board member (2009–).

#### その他

(株)グライエンス 科学技術顧問 (2004–2005).

(株)グライエンス 取締役 (2005–).

#### B-8) 大学での講義, 客員

お茶の水女子大学, 客員教授, 2006年6月–.

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, 「構造生物学」「薬学物理化学II」「物理系実習II」「免疫学」「バイオインフォマティクス」「創薬科学, 知的財産活用論」, 2009年.

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 「創薬生命科学共通科目 生命分子薬学」, 2009年.

名古屋大学大学院工学研究科, 学位審査委員, 2009年2月.

理化学研究所, 客員研究員, 2009年4月–.

#### B-10) 競争的資金

持田記念医学薬学振興財団研究助成金, 「NMR 情報に基いた免疫グロブリンFc 領域におけるタンパク質間相互作用メカニズムの解明と制御」, 加藤晃一 (2000年).

医科学応用研究財団研究助成金, 「尿路結石マトリクスを構成する糖タンパク質オステオポンチンの分子構造と生活習慣病の病態との相関の解析」, 加藤晃一 (2000年).

武田科学振興財団薬学系研究奨励金, 「構造生物学的アプローチによる免疫系複合糖質の立体構造形成と分子認識機構の解析」, 加藤晃一 (2001年).

山田科学振興財団研究援助金, 「糖タンパク質の立体構造形成および分子認識機構の構造生物学的解析」, 加藤晃一 (2001年).

島津科学技術振興財団研究開発助成金, 「生体分子間相互作用および生体超分子の計測を指向したエレクトロスプレーイオン化質量分析装置の開発」, 加藤晃一 (2001年).

内藤記念科学振興財団研究助成金, 「多機能型シャペロン・カルレチキュリンの分子認識機構の解明」, 加藤晃一 (2001年).

(財)病態代謝研究会研究助成金, 「神経変性疾患に関与する細胞内タンパク質品質管理システムの構造生物学的研究」, 加藤晃一 (2001年).

名古屋市立大学特別研究奨励費, 「NMR を利用したオステオポンチンの分子構造解析」, 加藤晃一 (2001年).

日本学術振興会科研費基盤研究(B), 「免疫系で機能する複合糖質の立体構造形成と分子認識機構に関する構造生物学的研究」, 加藤晃一 (2001年–2002年).

(財)水谷糖質科学振興財団研究助成金, 「NMR を利用した糖タンパク質の機能発現メカニズムの解析」, 加藤晃一 (2002年).

文部科学省科研費特定領域研究「タンパク質の一生」, 「タンパク質社会における糖鎖の機能解明を目指したNMR 構造生物学」, 加藤晃一 (2003年–2004年).

文部科学省科研費特定領域研究「ゲノム情報科学」, 「糖タンパク質の構造グライコミクスを展開するためのデータベース構築」, 加藤晃一 (2003年–2004年).

(財)科学技術交流財団,「糖鎖科学名古屋拠点研究会」加藤晃一(2003年-2004年).  
科学技術振興機構ブラザ育成研究調査,「糖鎖ライブラリーを活用したグリコミクス解析システムの開発」加藤晃一(2004年).  
経済産業省中部経済産業局地域新生コンソーシアム研究開発事業,「糖鎖ライブラリーを活用した新規マイクロアレーの開発」加藤晃一(2004年-2005年).  
特定非営利活動法人パイオものづくり中部,「糖鎖分科会」加藤晃一(2005年-2006年).  
文部科学省科研費特定領域研究「グリコミクス」,「NMRを利用した構造グリコミクス」加藤晃一(2005年-2006年).  
日本学術振興会科研費萌芽研究,「味覚修飾タンパク質クルレクリンの機能発現メカニズムの解明と応用」加藤晃一(2005年-2006年).  
ノバルティス研究奨励金,「NMR 構造生物学によるパーキンソン病発症メカニズムの解明」加藤晃一(2006年).  
日本学術振興会科研費基盤研究(B),「タンパク質分解における糖鎖修飾系とユビキチン修飾系のクロストークの構造的基盤」加藤晃一(2006年-2007年).  
文部科学省科研費新学術領域研究「揺らぎが機能を定める生命分子の科学」,「NMRを利用したタンパク質および複合糖質の揺らぎの検出とその機能連関の探査」加藤晃一(2008年-).  
日本学術振興会科研費基盤研究(B)「ポスト小胞体品質管理における細胞内レクチンの分子認識と超分子形成の構造基盤の解明」加藤晃一(2009年-).  
日本学術振興会科研費若手研究(スタートアップ)「オリゴ糖鎖ナノクラスターの精密構築と生体分子認識機構の解明」山口拓実(2009年-).  
日本学術振興会科研費若手研究(スタートアップ)「細胞内レクチンとCa 結合タンパク質との連携による生体機能発現の分子基盤の探究」神谷由紀子(2009年-).

#### B-11) 産学連携

協和発酵キリン(株)抗体研究所,「ヒトIgG1とヒトFc 受容体IIIaとの結合状態の構造解析」加藤晃一(2009年).  
味の素(株)ライフサイエンス研究所,「味覚変調蛋白質の立体構造形成と機能発現に関する研究」加藤晃一(2009年).  
(株)豊田中央研究所,「耐熱性カピプロテインジスルフィドイソメラーゼのNMRによる高次構造解析」加藤晃一(2009年).  
大陽日酸(株)「タンパク質の安定同位体標識技術の開発」加藤晃一(2009年).  
(株)グライエンス,取締役兼科学技術顧問として研究開発連携,加藤晃一(2009年).

#### C) 研究活動の課題と展望

糖鎖が担う生命情報を解読するために、分子レベルの精密構造解析の一層の進展をはかるとともに、細胞・組織・個体レベルでの機能解析を推進する。酵母変異体を利用して、均一にあるいは選択的に安定同位体標識を施した高マンノース型糖鎖に常磁性プローブを導入して超高磁場NMR解析を行なうことにより、複雑な多分岐糖鎖の3次元構造をコンフォメーションの揺らぎも含めて解き明かす。特に、小胞体とゴルジ体間の糖タンパク質輸送にかかわる分子間の動的相互作用を原子レベルで解明し、血液凝固因子欠損症等の細胞内輸送機構の破綻が引き起こす疾患の発症機構の構造基盤を明らかにする。また、化学的に設計した糖鎖クラスター上でのA $\beta$ の分子間相互作用および糖鎖間の相互作用をNMRを利用して捉え、神経変性疾患の分子基盤を理解することを目指す。さらに、神経系における糖鎖機能の解明のために、キシロース転移酵素の候補遺伝子をノックアウトしたマウスの系統的な表現型解析を実施する。このように、神経系における糖鎖機能のマイクロ・マクロの統合的理解を目指す。