

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) 糖鎖の機能を詳細に理解するためには、その立体構造を溶液中での揺らぎを含めて明らかにする必要がある。我々は、常磁性ランタニドイオンの導入によって観測される擬コンタクトシフト (PCS) を活用し、NMR 法と分子動力学 (MD) 計算を組み合わせた糖鎖の動的立体構造解析法を開発した。神経細胞膜上に存在する糖脂質 GM3 の糖鎖に常磁性ランタニドイオンを導入し、糖鎖の各水素および炭素原子の化学シフト変化から PCS 値を求めた。一方、MD 計算によって得られた複数のコンフォマーを考慮した立体構造モデルから PCS の理論値を算出し、実験値との比較を行った。その結果、主要なコンフォメーションのみならず、存在割合の低い安定構造を考慮することで両者がよりよく一致することが判明し、これにより溶液中での糖鎖の立体構造の揺らぎを正しく記述することに成功した。さらに、本手法を分岐型糖鎖 GM2 へと拡張し、糖残基間の相互作用を通じて立体構造の揺らぎが制御されている様子を明らかにした。
- b) タンパク質の細胞内運命の決定に関わるいくつかの分子認識メカニズムを構造生物学的アプローチによって解明した。ユビキチン (Ub) - プロテアソーム系で働くタンパク質の中には Ub と同性的の高いドメイン (UBL) を持つものはいくつか存在する。例えば、NF- κ B の活性化制御を通じて免疫応答や細胞の生存など様々な生命現象に関与している直鎖状 Ub 鎖の生成を触媒する酵素複合体は、HOIL-1L の UBL と HOIP の Ub 会合ドメイン (UBA) の相互作用を通じて形成されている。また、立体構造不全の糖タンパク質から糖鎖を切り離す酵素の N 末端に位置する PUB ドメインがプロテアソーム基質運搬因子 HR23 の UBL と相互作用することを私たちは見出している。これらの分子間相互作用様式を X 線結晶構造解析と NMR 解析を通じて明らかにし、立体構造の類似した Ub/UBL が独自のパートナータンパク質との特異的相互作用を実現する仕組みの一端を明らかにすることができた。また、コラーゲン特異的な分子シャペロン Hsp47 の基質結合部位を解明することにも成功した。
- c) 自然界ではタンパク質や DNA が、ウイルス殻などの巨大なカプセル状の構造体に閉じ込められることで、その構造や機能の制御を受けている。一方、人工系では、精密構造をもつカプセル状分子の大きさに限界があり、タンパク質のような巨大な分子を閉じ込めることはこれまでできなかった。我々は、東京大学の藤田誠教授との共同研究を通じて、パラジウムイオンと有機二座配位子、計 36 個の構成成分から自己組織化した巨大な中空球状錯体を基盤として、その内面に糖鎖の有限ナノ界面を構築し、球状錯体の内部に Ub を丸ごと包接することに成功した。すなわち、分子生物学的手法と化学修飾を組み合わせることにより Ub を連結した配位子を新たに調製し、これを糖で化学修飾した有機配位子およびパラジウムイオンと混合することで、球状錯体を自己組織化生成した。NMR を利用した拡散速度の計測などを通じて、Ub が球状錯体に封入されていることを実証することができた。

B-1) 学術論文

L. MAURI, R. CASELLATO, M. G. CIAMPA, Y. UEKUSA, K. KATO, K. KAIDA, M. MOTOYAMA, S. KUSUNOKI and S. SONNINO, “Anti-GM1/GD1a Complex Antibodies in GBS Sera Specifically Recognize the Hybrid Dimer GM1-GD1a,” *Glycobiology* **22**, 352–360 (2012).

D. FUJITA, K. SUZUKI, S. SATO, M. YAGI-UTSUMI, E. KURIMOTO, Y. YAMAGUCHI, K. KATO and M. FUJITA, “Synthesis of a Bridging Ligand with a Non-Denaturated Protein Pendant: Toward Protein Encapsulation in a Coordination Cage,” *Chem. Lett.* **41**, 313–315 (2012).

K. TAKAGI, S. KIM, H. YUKII, M. UENO, R. MORISHITA, Y. ENDO, K. KATO, K. TANAKA, Y. SAEKI and T. MIZUSHIMA, “Structural Basis for Specific Recognition of Rpt1p, an ATPase Subunit of the 26 S Proteasome, by the Proteasome-Dedicated Chaperone Hsm3p,” *J. Biol. Chem.* **287**, 12172–12182 (2012).

S. YAMAMOTO, Y. ZHANG, T. YAMAGUCHI, T. KAMEDA and K. KATO, “Lanthanide-Assisted NMR Evaluation of a Dynamic Ensemble of Oligosaccharide Conformations,” *Chem. Commun.* **48**, 4752–4754 (2012).

Y. KAMIYA, Y. UEKUSA, A. SUMIYOSHI, H. SASAKAWA, T. HIRAO, T. SUZUKI and K. KATO, “NMR Characterization of the Interaction between the PUB Domain of Peptide:N-Glycanase and Ubiquitin-Like Domain of HR23,” *FEBS Lett.* **586**, 1141–1146 (2012).

S. KIM, A. NISHIDA, Y. SAEKI, K. TAKAGI, K. TANAKA, K. KATO and T. MIZUSHIMA, “New Crystal Structure of the Proteasome-Dedicated Chaperone Rpn14 at 1.6 Å Resolution,” *Acta Crystallogr., Sect. F: Struct. Biol. Cryst. Commun.* **68**, 517–521 (2012).

H. YAGI, K. ISHIMOTO, T. HIROMOTO, H. FUJITA, T. MIZUSHIMA, Y. UEKUSA, M. YAGI-UTSUMI, E. KURIMOTO, M. NODA, S. UCHIYAMA, F. TOKUNAGA, K. IWAI and K. KATO, “A Non-Canonical UBA-UBL Interaction Forms the Linear-Ubiquitin-Chain Assembly Complex,” *EMBO Rep.* **13**, 462–468 (2012).

H. YAGI, S. WATANABE, T. SUZUKI, T. TAKAHASHI, Y. SUZUKI and K. KATO, “Comparative Analyses of N-Glycosylation Profiles of Influenza A Viruses Grown in Different Host Cells,” *Open Glycoscience* **5**, 2–12 (2012).

N. SRIWILAIJAROEN, S. KONDO, H. YAGI, H. HIRAMATSU, S. NAKAKITA, K. YAMADA, H. ITO, J. HIRABAYASHI, H. NARIMATSU, K. KATO and Y. SUZUKI, “Bovine Milk Whey for Preparation of Natural N-Glycans: Structural and Quantitative Analysis,” *Open Glycoscience* **5**, 41–50 (2012).

Y. ZHANG, S. YAMAMOTO, T. YAMAGUCHI and K. KATO, “Application of Paramagnetic NMR-Validated Molecular Dynamics Simulation to the Analysis of a Conformational Ensemble of a Branched Oligosaccharide,” *Molecules* **17**, 6658–6671 (2012).

H. YAGI, T. SAITO, M. YANAGISAWA, R. K. YU and K. KATO, “Lewis X-Carrying N-Glycans Regulate the Proliferation of Mouse Embryonic Neural Stem Cells via the Notch Signaling Pathway,” *J. Biol. Chem.* **287**, 24356–24364 (2012).

Y. UEKUSA, S. MIMURA, H. SASAKAWA, E. KURIMOTO, E. SAKATA, S. OLIVIER, H. YAGI, F. TOKUNAGA, K. IWAI and K. KATO, “Backbone and Side Chain ¹H, ¹³C, and ¹⁵N Assignments of the Ubiquitin-Like Domain of Human HOIL-1L, an Essential Component of Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex,” *Biomol. NMR Assignments* **6**, 177–180 (2012).

M. YAGI-UTSUMI, S. YOSHIKAWA, Y. YAMAGUCHI, Y. NISHI, E. KURIMOTO, Y. ISHIDA, T. HOMMA, J. HOSEKI, Y. NISHIKAWA, T. KOIDE, K. NAGATA and K. KATO, “NMR and Mutational Identification of the Collagen-Binding Site of the Chaperone Hsp47,” *PLoS ONE* **7**, e45930 (2012).

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, “Protein Encapsulation within Synthetic Molecular Hosts,” *Nat. Commun.* **3**, 1093 (2012).

T. FUJII, M. URUSHIHARA, H. KASHIDA, H. ITO, X. LIANG, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO and H. ASANUMA, “Reversed Assembling of Dyes in an RNA Duplex Compared with Those in DNA,” *Chem. –Eur. J.* **18**, 13304–13313 (2012).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

K. KATO, “Structural glycomic approaches to molecular recognition events on cell surfaces,” *Biochemical Roles of Eukaryotic Cell Surface Macromolecules: 2011 ISCSM Proceedings (Advances in Experimental Medicine and Biology)*, P. R. Sudhakaran and A. Suroliya, Eds., Springer Science+Business Media; New York, 15–32 (2012).

B-3) 総説, 著書

K. KATO and Y. YAMAGUCHI, “Glycoproteins and antibodies: Solution NMR studies,” in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, R. K. Harris and R. E. Wasylshen, Eds. John Wiley; Chichester, **3**, 1779–1790 (2012).

柳澤勝彦, 松崎勝巳, 加藤晃一, 「アミロイド蓄積開始機構の解明と治療薬開発への展開」*最新医学* **67**, 138–158 (2012).

加藤晃一, 「タンパク質の翻訳後修飾の構造生物学研究」*薬学雑誌* **132**, 563–573 (2012).

加藤晃一, 「研究戦略 YAKU 学——研究現場から臨床へ——No.38 創薬ターゲットとしての糖鎖」*薬事日報* **11133**, 8 (2012).

Y. KAMIYA, T. SATOH and K. KATO, “Molecular and structural basis for *N*-glycan-dependent determination of glycoprotein fates in cells,” *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1820**, 1327–1337 (2012).

加藤晃一, 矢木宏和, 「バイオ / 抗体医薬品における構造解析」 「バイオ / 抗体医薬品の開発・製造プロセス」情報機構, 173–183 (2012).

加藤晃一, 矢木宏和, 「X線とNMRによる抗体解析」 「新機能抗体開発ハンドブック」 浜窪隆雄監修, エヌ・ティー・エス, 65–69 (2012).

加藤明文, 矢木宏和, 加藤晃一, 飯田 茂, 中村和靖, 「糖鎖制御による抗体医薬品の差別化」 「次世代医薬開発に向けた抗体工学の最前線」熊谷 泉監修, シーエムシー出版, 144–149 (2012).

加藤晃一, 矢木宏和, 「NMR法による抗体の高次構造」 「次世代医薬開発に向けた抗体工学の最前線」熊谷 泉監修, シーエムシー出版, 275–283 (2012).

B-4) 招待講演

K. KATO, “Protein dynamics in the ubiquitin-proteasome system,” 4th Japan-Korea Seminar on Biomolecular Science-Experiments and Simulations, Nara, January 2012.

加藤晃一, 「糖鎖の生命分子科学」基礎生物学研究所・生理学研究所・分子科学研究所 - 名古屋工業大学 第4回合同講演会, 岡崎, 2012年1月.

K. KATO, “Structural Basis for Improved Efficacy of Therapeutic Antibodies by Engineering of their Fc Glycans,” Antibodies Asia 2012, Shanghai (China), February 2012.

加藤晃一,「糖鎖機能解明への分子科学的アプローチ」山手イブニングセミナー,岡崎,2012年5月.

K. KATO, “Structural observations on sugar chains as protein extensions for functional promotion,” 第12回日本蛋白質科学会年会,名古屋,2012年6月.

K. KATO, “Structural glycomics approaches for characterization of biotherapeutics and their application to atomic anatomy of antibodies,” BioChina 2012, Shanghai (China), June 2012.

K. KATO, “Structural views of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets,” The 26th International Carbohydrate Symposium (ICS2012), Madrid (Spain), July 2012.

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「揺らぎと生体機能」平成24年度合同班会議,作並,2012年7月.

K. KATO, “High Resolution Analysis of Protein Glycosylation,” 日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会,東京,2012年9月.

加藤晃一,「ATP非依存性シャペロンの構造ダイナミクスと機能発現メカニズム」新学術領域研究「揺らぎと生体機能」「水とATP」合同公開シンポジウム「ゆらぎと水——生命のエネルギーと機能の分子機構を探る」大阪,2012年9月.

矢木真穂,「アミロイドβの構造転移と分子間相互作用」大阪大学蛋白質研究所セミナー・包括脳ネットワーク研究会第3回神経科学と構造生物学の融合研究会,大阪,2012年10月.

加藤晃一,「糖鎖変化による抗体医薬の機能向上の構造基盤」第4回糖鎖科学中部拠点研究会,名古屋,2012年10月.

K. KATO, “Structural biology of post-translational modifications of proteins,” Seminar in Department of Biochemistry Yonsei University, Seoul (Korea), October 2012.

K. KATO, “NMR of glycoproteins,” Pharmaceutical NMR Lecture Series in Osaka, Osaka, October 2012.

K. KATO, “Conformational dynamics and interactions of glycoconjugates of therapeutic interest,” Commemorative Symposium on the 20th Anniversary of the Mizutani Foundation for Glycoscience, Tokyo, November 2012.

加藤晃一,「複合糖質の構造生物学:創薬標的としての糖鎖」第4回構造活性相関シンポジウム,岡崎,2012年11月.

加藤晃一,「生体分子の自己組織化プロセスの精密構造解析」CREST「ナノ界面技術の基盤構築」研究領域第2回公開シンポジウム「ナノ界面が生み出す次世代機能」東京,2012年12月.

K. KATO, “NMR Characterization of Conformational Fluctuations of Oligosaccharides and Glycoconjugates,” 新学術領域研究「揺らぎと生体機能」第6回公開シンポジウム,京都,2012年12月.

加藤晃一,「複合糖質の立体構造・ダイナミクス・相互作用」第85回日本生化学会大会,福岡,2012年12月.

K. KATO, “High Resolution Analysis of Protein Glycosylation,” CASSS CMC Strategy Forum Japan 2012, Tokyo, December 2012.

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).

神谷由紀子,糖鎖科学名古屋拠点若手研究者奨励賞(2009).

矢木真穂,第74回日本生化学会中部支部例会奨励賞(2010).

西尾美穂,糖鎖科学名古屋拠点第8回「若手のカフォーラム」奨励賞(2010).

加藤晃一,日本薬学会学術振興賞(2011).

矢木真穂, 第11回蛋白質科学会年会若手奨励賞 (2011).
山本さよこ, The International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance 2011 (ISNMR 2011) 若手ポスター賞 (2011).
加藤晃一, 第48回ベルツ賞1等賞 (2011).
山口拓実, 日本化学会第92春季年会優秀講演賞(学術)(2012).
Zhang Ying, 平成24年度総合研究大学院大学学長賞 (2012).
雲井健太郎, 第12回日本蛋白質科学会年会ポスター賞 (2012).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本バイオイメーシング学会評議員 (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 (2006-2012), 理事 (2008-2012).
NPO バイオものづくり中部理事 (2008-).
日本蛋白質科学会理事 (2010-).

学会の組織委員等

The 71st Okazaki Conference “New perspectives on molecular science of glycoconjugates” 組織委員 (2011).
第51回NMR 討論会運営委員 (2012).

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 (2009-2011).
生物系特定産業技術研究支援センターイノベーション創出基礎的研究推進事業書類審査専門委員 (2009-).
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

Open Glycoscience, Editorial board member (2008-).
Glycoconjugate Journal, Editorial board member (2009-).
World Journal of Biological Chemistry, Editorial board member (2010-).
Journal of Glycomics & Lipidomics, Editorial board member (2010-).
Glycobiology, Editorial board member (2011-).

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」「生命薬科学入門」「薬学概論」「テーマ科目 薬と生命」「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」2012年.

名古屋市立大学大学院薬学研究科,「創薬生命科学基礎Ⅱ」「生命分子構造学特論」2012年.

理化学研究所,客員研究員,2009年4月-.

国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター,客員研究員,2011年4月-.

総合研究大学院大学統合生命科学教育プログラム,「生体分子科学」2012年.

B-10) 競争的資金

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).

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).

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).

科学技術振興機構プラザ育成研究調査,「糖鎖ライブラリーを活用したグライ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).

科研費特定領域研究「グライコミクス」「NMRを利用した構造グライコミクス」加藤晃一(2005年-2006年).

科研費萌芽研究,「味覚修飾タンパク質クル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).

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).

科研費新学術領域研究「揺らぎが機能を決める生命分子の科学」(計画研究)「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-).

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-).

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-2010年).

科研費若手研究(研究活動スタート支援)「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-2010年).

科研費特定領域研究「タンパク質社会」(公募研究)「糖鎖認識を介したタンパク質社会の秩序維持機構の構造基盤の解明」神谷由紀子(2010年-2011年).

科研費研究活動スタート支援,「アミロイド線維末端の特異構造の解明に基づく線維伸長メカニズムの理解」矢木真穂(2011年-).

科研費挑戦的萌芽研究,「分子シャペロン機能を有するシャトル型プロテアソーム活性化因子の同定と構造機能解析」,加藤晃一(2012年-).

科研費若手研究(B),「常磁性金属修飾糖鎖を用いた過渡的相互作用の動的観察」,山口拓実(2012年-).

科研費基盤研究(A),「糖鎖認識系を標的とする創薬を目指した複合糖質機能の構造基盤の解明と分子設計」,加藤晃一(2012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(2012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(2012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(2012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(2012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(2012年).

C) 研究活動の課題と展望

生命システムを構成する多数の分子素子がダイナミックな集合離散を通じて細胞の機能を制御し,精神活動をはじめとする高次生体機能を発動する仕組みを統合的に理解する方策を引き続き模索する。そのために,生体高分子の局所的なダイナミクスへの摂動が,巨視的な構造・機能の変化へと展開するメカニズムを実験科学と計算科学の融合を通じて解明することを目指す。特に,細胞表層にみられる糖脂質ラフトにみられるような,弱い相互作用を通じて集合した流動性と運動性に富んだ超分子複合体に対して分子科学的アプローチを実施するための適切なモデル系の構築と方法論の開発に一層力を注ぐ。