

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・超分子化学的アプローチによるタンパク質の構造機能解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 私たちは、細胞内で新たに生み出されたタンパク質の運命が、それらが担う糖鎖の構造によって決定されていることを明らかにしてきた。そして、その分子メカニズムを立体構造解析を通じて探求している。小胞体において新生糖タンパク質が立体構造を整えるプロセスにおいては、糖鎖の非還元末端に限られた時間だけ存在しているグルコース残基が分子シャペロンによって認識される目印として機能しており、これによって糖タンパク質の折り畳みが介助されている。私たちが2016年に立体構造を解き明かしたグルコシダーゼ II は、この目印を露出させて分子シャペロンが認識可能な状態にするとともに、一定時間が経過した後にこれを取り除くという2段階の反応を司る酵素である。X線結晶構造解析によって明らかにした本酵素の立体構造により、触媒サブユニットが2段階の反応を不連続的に触媒するのに適した瓢箪型の基質結合ポケットを備えていること、そしてそれが糖鎖認識ドメインを含む調節サブユニットと会合する仕組みの詳細を理解することができた。一方、分子動力学計算と NMR 解析によって、分子シャペロンが認識する糖鎖の動的3次元構造を明らかにした。具体的には、非還元末端グルコース残基を含む12糖からなる3分岐糖鎖について、レプリカ交換分子動力学計算によってコンフォメーション空間を探索するとともに、酵母遺伝子破壊、化学合成、試験管内酵素反応を駆使して本糖鎖の完全 ^{13}C 標識体を作成し、還元末端に導入したランタニドイオンがもたらす常磁性効果を観測して原子の空間配置に関する情報を得た。こうした実験データによって裏付けられた分子シミュレーションにより、多様な構造を形成する糖鎖が分子シャペロンとの相互作用を通じて新たな立体構造を形成する誘導適合に基づく分子認識の仕組みを理解することができた。また、常磁性効果を利用した NMR 解析をタンパク質のコンフォメーション変化の観測に応用することにも成功した。具体的には、部位特異的にスピラベルを施したヒト免疫不全ウイルス逆転写酵素を用いて、阻害剤の結合に伴うコンフォメーション変化を常磁性緩和促進効果を通じて検出することができた (カセサート大・Supa Hannongbua 博士らとの共同研究)。この方法は、標的タンパク質にアロステリック効果を誘起する化合物を探索するための新たなアプローチを示すものである。
- b) 国内外の共同研究を通じて生命分子の構造機能に関するいくつかの新知見を得た。代表的な成果として、ジストログライカノパチーの原因遺伝子産物の遺伝子破壊細胞を利用した質量分析により α -ジストログリカンのラミニン結合性糖鎖におけるポストリン酸修飾の構造を明らかにした (台湾中央研究院・Kay-Hooi Khoo 博士らとの共同研究)。また、重水素標識を利用した中性子散乱実験を非変性質量分析と組み合わせることにより、ヒト水晶体の分子シャペロンである αB -クリスタリンの会合体の4次構造ダイナミクスおよびシアノバクテリアの時計タンパク質複合体形成の協同性とサブユニット空間配置に関する情報を得ることができた (京都大学・杉山正明博士, 統合バイオ・内山進博士らとの共同研究)。

B-1) 学術論文

M. YAGI-UTSUMI, K. KATO and K. NISHIMURA, “Membrane-Induced Dichotomous Conformation of Amyloid β with the Disordered N-Terminal Segment Followed by the Stable C-Terminal β Structure,” *PLoS One* **11**, e0146405 (2016).

S. SEETAHA, M. YAGI-UTSUMI, T. YAMAGUCHI, K. ISHII, S. HANNONGBUA, K. CHOOWONGKOMON and K. KATO, “Application of Site-Specific Spin Labeling for NMR Detecting Inhibitor-Induced Conformational Change of HIV-1 Reverse Transcriptase,” *ChemMedChem* **11**, 363–366 (2016).

T. SATOH, T. TOSHIMORI, G. W. YAN, T. YAMAGUCHI and K. KATO, “Structural Basis for Two-Step Glucose Trimming by Glucosidase II Involved in ER Glycoprotein Quality Control,” *Sci. Rep.* **6**, 20575 (2016).

J. HABCHI, P. AROSIO, M. PERNI, A. R. COSTA, M. YAGI-UTSUMI, P. JOSHI, S. CHIA, S. I. COHEN, M. B. MULLER, S. LINSE, E. A. NOLLEN, C. M. DOBSON, T. P. KNOWLES and M. VENDRUSCOLO, “An Anticancer Drug Suppresses the Primary Nucleation Reaction That Initiates the Production of the Toxic A β 42 Aggregates Linked with Alzheimer’s Disease,” *Sci. Adv.* **2**, e1501244 (2016).

R. THAMMAPORN, K. ISHII, M. YAGI-UTSUMI, S. UCHIYAMA, S. HANNONGBUA and K. KATO, “Mass Spectrometric Characterization of HIV-1 Reverse Transcriptase Interactions with Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors,” *Biol. Pharm. Bull.* **39**, 450–454 (2016).

R. INOUE, T. TAKATA, N. FUJII, K. ISHII, S. UCHIYAMA, N. SATO, Y. OBA, K. WOOD, K. KATO, N. FUJII and M. SUGIYAMA, “New Insight into the Dynamical System of α B-Crystallin Oligomers,” *Sci. Rep.* **6**, 29208 (2016).

H. ITO, H. KAJI, A. TOGAYACHI, P. AZADI, M. ISHIHARA, R. GEYER, C. GALUSKA, H. GEYER, K. KAKEHL, M. KINOSHITA, N. G. KARLSSON, C. S. JIN, K. KATO, H. YAGI, S. KONDO, N. KAWASAKI, N. HASHII, D. KOLARICH, K. STAVENHAGEN, N. H. PACKER, M. THAYSEN-ANDERSEN, M. NAKANO, N. TANIGUCHI, A. KURIMOTO, Y. WADA, M. TAJIRI, P. Y. YANG, W. Q. CAO, H. LI, P. M. RUDD and H. NARIMATSU, “Comparison of Analytical Methods for Profiling *N*- and *O*-Linked Glycans from Cultured Cell Lines: HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative Multi-Institutional Study,” *Glycoconjugate J.* **33**, 405–415 (2016).

M. SUGIYAMA, H. YAGI, K. ISHII, L. PORCAR, A. MARTEL, K. OYAMA, M. NODA, Y. YUNOKI, R. MURAKAMI, R. INOUE, N. SATO, Y. OBA, K. TERAUCHI, S. UCHIYAMA and K. KATO, “Structural Characterization of the Circadian Clock Protein Complex Composed of KaiB and KaiC by Inverse Contrast-Matching Small-Angle Neutron Scattering,” *Sci. Rep.* **6**, 35567 (2016).

T. SATOH, T. TOSHIMORI, M. NODA, S. UCHIYAMA and K. KATO, “Interaction Mode between Catalytic and Regulatory Subunits in Glucosidase II Involved in ER Glycoprotein Quality Control,” *Protein Sci.* **25**, 2095–2101 (2016).

H. YAGI, C. W. KUO, T. OBAYASHI, S. NINAGAWA, K. H. KHOO and K. KATO, “Direct Mapping of Additional Modifications on Phosphorylated O-Glycans of α -Dystroglycan by Mass Spectrometry Analysis in Conjunction with Knocking out of Causative Genes for Dystroglycanopathy,” *Mol. Cell Proteomics* **15**, 3424–3434 (2016).

B-3) 総説、著書

M. YAGI-UTSUMI, T. YAMAGUCHI, R. KITAHARA and K. KATO, “NMR Explorations of Biomolecular Systems with Rapid Conformational Exchanges,” in *Molecular Science of Fluctuations Toward Biological Functions*, M. Terazima, M. Kataoka, R. Ueoka and Y. Okamoto, Eds., 87–103 (2016).

A. FURUKAWA, T. KONUMA, S. YANAKA and K. SUGASE, “Quantitative Analysis of Protein-Ligand Interactions by NMR,” *Prog. Nucl. Mag. Reson. Spectrosc.* **96**, 47–57 (2016).

加藤晃一, 谷中冴子, 矢木-内海真穂, 「NMR 構造生物学がもたらす新たな創薬研究のツール」, *MEDCHEM NEWS* **26**, 195–200 (2016).

B-4) 招待講演 (* 基調講演)

S. YANAKA, “The Analysis of Structural Dynamics Using NMR for the Understanding of the Protein Functions and for Designing Drugs,” The 12th SOKENDAI Life Science Retreat, Kakegawa (Japan), January 2016.

加藤晃一, 「糖鎖の構造生物学」, 第57回構造生物応用研究会, 東京, 2016年2月.

T. SATOH, T. ZHU, T. TOSHIMORI, K. SUZUKI, G. I YAN, T. YAMAGUCHI and K. KATO, “Structural Insights into N-Glycan-Mediated Fate-Determination of Glycoproteins in Cells,” Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON) 2016, Bangkok (Thailand), February 2016.

S. YANAKA, K. TSUMOTO and K. SUGASE, “Affinity Improvement of Antibody through Mutational Modification of the Conformational Dynamics,” 8th Japan-Korea Seminars on Biomolecular Science: Experiments and Simulation, Okazaki (Japan), February 2016.

谷中冴子, 「溶液NMRを用いた蛋白質試料の測定と解析」, 2015年度NMR集合研修, 岡崎, 2016年2月.

K. KATO, “Structural Views of Functional Glycans of Pharmaceutical Interest,” 6th International Symposium on “Current Trends in Drug Discovery & Research,” Lucknow (India), February 2016.*

K. KATO and S. YANAKA, “Structural Study of Glycoproteins Using Antibodies as Model Systems,” KIAS Seminar, Seoul (Korea), March 2016.

加藤晃一, 「糖鎖の生命分子構造学」, 第371回CBI学会講演会, 大阪, 2016年4月.

K. KATO, “Structural Views of Glycoprotein Quality Control in Cells,” 2nd KU-IMS Symposium, Bangkok (Thailand), June 2016.

加藤晃一, 「生生命分子の動的秩序形成におけるマイクロ-マクロ関連の探査と設計原理の探求」, 平成28年度全体班会議, 長浜, 2016年6月.

加藤晃一, 「多彩な糖鎖の構造・ダイナミクス・相互作用の分子科学」, 第43回生体分子科学討論会, 名古屋, 2016年6月.

加藤晃一, 「糖鎖の生命分子構造学の探査・創生・展開」, 生体機能関連化学部会若手の会第28回サマースクール, 蒲郡, 2016年7月.

K. KATO, “Platform for Integrative Biological Sciences,” 28th International Carbohydrate Symposium, New Orleans (U.S.A.), July 2016.

K. KATO, “Structural Views of Glycan-Dependent Determination of Glycoprotein Fates in Cells,” 28th International Carbohydrate Symposium, New Orleans (U.S.A.), July 2016.*

矢木真穂, 「タンパク質の構造ダイナミクスと分子集合メカニズムの理解を目指して」, 分子研若手の会, 岡崎, 2016年7月.

加藤晃一, 「バイオ医薬品の構造解析: 基礎と応用」, 技術情報協会セミナー, 東京, 2016年8月.

K. KATO, “Dynamic Ordering of Biomolecular and Artificial Systems,” OIIB Summer School 2016, Okazaki (Japan), August 2016.

M. YAGI-UTSUMI and K. KATO, “Interactions of Amyloidogenic Proteins with Membranes and Molecular Chaperones,” The 17th International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto (Japan), August 2016.

K. KATO, “Structural Views of Glycofunctions of Biological and Pharmaceutical Interest,” The 5th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, Yokohama (Japan), August 2016.

K. KATO, T. YAMAGUCHI and T. SATOH, “Structural Basis of Glycoprotein-Fate Determination in Cell,” The 16th KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), September 2016.

K. KATO, “Carbohydrate Dynamics That Determine Protein Fates and Functions,” IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and Biomolecular Systems 2016, Nagoya (Japan), September 2016.

K. KATO, “Structural Basis for Dynamic Orchestration of Proteasomes,” The 42nd Naito Conference, Sapporo (Japan), October 2016.

K. KATO, “Structural Insights into Proteasome Orchestration Mechanisms,” The 9th Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations, Gyeongju (Korea), November 2016.

M. YAGI-UTSUMI, T. SATOH and K. KATO, “Structural Basis for Interactions of Molecular Chaperones with Intrinsically Disordered Proteins,” The 9th Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations, Gyeongju (Korea), November 2016.

S. YANAKA, R. YOGO, H. YAGI and K. KATO, “Characterization of Antibody Interactions in Serum Environments,” The 9th Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations, Gyeongju (Korea), November 2016.

加藤晃一, 「生命分子システムの秩序形成のダイナミクス」, 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム, 東京, 2016年12月.

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「若手の力フォーラム」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).

Y. ZHANG, 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).

山口拓実, 第15回日本糖質学会ポスター賞 (2013).

Y. ZHANG, 糖鎖科学中部拠点奨励賞 (2013).

山口拓実, 第7回バイオ関連化学シンポジウム講演賞 (2013).

山口拓実, 第3回自然科学研究機構若手研究者賞 (2014).

T. ZHU, 第87回日本生化学会大会若手優秀発表者賞(鈴木紘一メモリアル賞) (2014).

矢木真穂, The 3rd International Symposium of “Dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions” Poster Presentation Award (2015).

A. SIKDAR, The Winter School of Sokendai/ Asian CORE Program, Poster Presentation Award (2015).
T. ZHU, 第12回「若手の力」フォーラム平成27年度糖鎖科学中部拠点奨励賞 (2015).
T. ZHU, The 4th International Symposium of “Dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions”
Poster Presentation Award (2015).
谷中冴子, 第32回井上研究奨励賞 (2016).
谷中冴子, 第80回日本生化学会中部支部例会奨励賞 (2016).
與語理那, OIIB retreat 2016 Best Poster Award (2016).
柚木康弘, 第4回将来を見据えた生体分子の構造・機能解析から分子設計に関する研究会優秀発表賞 (2016).

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 (2012–2016).
日本生化学会評議員 (2002–), 代議員 (2005–).
日本糖質学会評議員 (2003–), 理事 (2013–).
日本核磁気共鳴学会評議員 (2006–2012, 2016–), 理事 (2008–2012, 2014–), 副会長 (2016–).
NPO バイオものづくり中部理事 (2008–2016).
日本蛋白質科学会理事 (2010–2014, 2015–), 副会長 (2016–).
日本糖鎖科学コンソーシアム幹事 (2012–), 常任幹事 (2016–).
日本生物物理学会委員 (2013), 代議員 (2014–2015).
日本生化学会中部支部幹事 (2014–), 副支部長 (2016–).

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).
第27回生体系磁気共鳴国際会議 (ICMRBS) 実行委員 (2013–2016).
第13回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム世話人代表 (2015).
第25回バイオイメージング学会組織委員・大会長 (2016).

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専門委員会委員 (2014–), 同委員長 (2015).
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–).
独立行政法人科学技術振興機構戦略研究推進部外部評価委員 (2012–2014).
経済産業省 第3者委員会委員 (2013).
文部科学省研究振興局 委員会評価者 (2013–).
独立行政法人大学評価・学位授与機構教育研究評価委員会専門委員 (2015–).
理化学研究所NMR 施設NMR 利用研究ワーキンググループ委員 (2016–).

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 (2010–2015).
Glycobiology, Editorial board member (2011–).
The Journal of Biochemistry, Associate Editor (2014–).
Scientific Reports, Editorial board member (2015–).

競争的資金等の領域長等

新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」領域代表者 (2013–).

その他

(株) グライエンス科学技術顧問 (2004–2014), 取締役 (2005–2013).
(株) 医学生物学研究所科学技術顧問 (2014–2016).
総合研究大学院大学統合生命科学特別委員会委員長 (2013–2015).
出前授業「身近な化学反応で学ぶ! タンパク質のかたちとはたらき」, 矢作北中学校 (2016). (矢木真穂)

B-8) 大学での講義, 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, 「構造生物学」「薬学物理化学II」「生命薬科学研究入門」「薬学概論」「テーマ科目 創薬と生命」「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」, 2016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」, 2016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–.
名古屋大学大学院理学研究科, 非常勤講師, グリーン自然科学国際教育研究プログラム(博士課程リーディングプログラム自然科学連携講義)「構造生物学特論I・II」, 2016年.

B-10) 競争的資金

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関連の探査」, 加藤晃一 (2008年–2013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–2013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–2014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–2015年).

科研費新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」(総括班),「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現の研究に関する総括」, 加藤晃一 (2013年–).

科研費新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」(計画研究),「生命分子の動的秩序形成におけるマイクロ-マクロ相関の探査と設計原理の探求」, 加藤晃一 (2013年–).

科研費挑戦的萌芽研究,「機能性ネオ糖脂質クラスターを利用した神経幹細胞の幹細胞性制御」, 加藤晃一 (2014年–).

科研費若手研究(B),「ガングリオシド糖脂質クラスター上におけるアミロイド β の構造転換の精密解析」, 矢木真穂 (2015年–).

科研費基盤研究(A),「多元的構造生物学アプローチによるプロテアソーム形成機構の解明と創薬への展開」, 加藤晃一 (2015年–).

科研費新学術領域研究,「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現の研究推進のための国際活動支援」, 加藤晃一 (2015年–).

宇宙航空研究開発機構「さほう」利用フィジビリティスタディ,「神経変性疾患の発症機構解明に向けた微小重力環境下でのアミロイド線維形成と性状評価」, 加藤晃一 (2016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 γ 受容体IIIaとの結合状態の構造解析」, 加藤晃一 (2016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 (2016年).

太陽日酸(株),「タンパク質の安定同位体標識技術の開発」, 加藤晃一 (2016年).

C) 研究活動の課題と展望

2017年は、新学術領域「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」および岡崎統合バイオサイエンスセンターのオリオンプロジェクトのさらなる躍進を目指すとともに、新たな生命科学研究の方向性を模索する年となるであろう。研究プロジェクトとしては、前年までの成果を踏まえて、生命分子素子がダイナミックな集合離散を通じて動的な秩序構造を形成するメカニズムを明らかにするとともに、生命分子集団の自己組織系に内在する精緻にデザインされた不安定性をあぶり出し、機能発現にいたる時空間的展開の原理を理解することを目指す。そのために、生命分子システムの動的秩序形成におけるマイクロ-マクロ相関の探査を可能とする物理化学的計測手法の開発と応用に一層力を注ぐ。さらに、超分子化学と生命分子科学の融合研究と国際共同研究の発展を推進する。