

西村 勝之 (准教授) (2006年4月1日着任)

A-1) 専門領域：固体核磁気共鳴，構造生命科学

A-2) 研究課題：

- a) 固体 NMR による糖鎖脂質含有二重膜上で誘起されるアミロイド β 会合状態の構造解析
- b) 固体 NMR による人工らせん高分子-らせんペプチド複合体の構造解析
- c) 生体分子構造解析のための新規固体 NMR 分極移動法の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) アミロイド β ペプチド ($A\beta$) はアルツハイマー病の原因分子と考えられ，凝集して不溶性のアミロイド線維を形成する。近年，この線維化が神経細胞膜上で促進されると考えられている。本研究では，モデル膜として糖鎖 GM1 を含有した脂質二重膜存在下で形成される $A\beta$ 会合中間体の構造解析により，脂質膜上で誘起されるアミロイド線維形成機構を解明することを目的として，加藤（晃）教授グループと共同で研究を行っている。既報 (*PLoS One* 2016) の中性脂質二重膜試料と比べ，GM1 は極性頭部の体積が大きいため GM1 含有脂質二重膜試料では有効 $A\beta$ 濃度が低下する。さらに脂質膜が不均一な為試料調製も難しく，固体 NMR 測定感度は大幅に低下した。本年は試料調製法，および測定法の大幅な改良を行い，GM1 含有脂質二重膜試料で中性脂質二重膜試料に近いスペクトル感度の達成に成功した。数々の実験検討の結果，観測信号の帰属に成功した。暫定的な二次構造解析から，中性脂質膜試料に比べ，C 末端側で少し長いシート構造を取り会合状態を形成していることが判明ししつあり，他実験により検証中である。
- b) 立体構造が制御された合成高分子であるシンジオタクチックポリメタクリル酸メチル (st-PMMA) は，トルエン溶液を高温加熱後に室温へ冷却することにより，らせん構造を形成し，溶媒分子を取り込みゲル化する。名古屋大学の八島教授のグループでは，同スキームにおいて C_{60} を共溶解することにより， C_{60} を包摂したらせん構造を有する st-PMMA の調製に成功している。我々は，約3年間同グループと共同研究を行っており，本研究では， C_{60} をキャリアーとして用い，st-PMMA のらせん内部空孔へのらせんペプチド鎖の包摂を試みた。異なる条件で調製された複数試料について 1H - ^{13}C 異種核 2D 相関固体 NMR 測定法などを用いた解析により，らせん複合体形成の正否について検証を行ってきた。その結果，完成されたスキームにより調製された試料で，st-PMMA のメチレン，メトキシ基由来の 1H 信号と C_{60} 由来の ^{13}C 信号の間で 4 Å を上限とする分子間相関信号の観測に成功した。st-PMMA らせん構造では，メチル基は外側に存在するのに対し，メチレン，メトキシ基は内側に存在する。以上のことから，固体 NMR の解析により C_{60} ペプチド誘導体が st-PMMA らせん構造内部に包摂された分子複合体を形成の検証に成功した。これ以外に，所外の3研究グループと，合成高分子や生体関連分子などの構造解析に関して共同研究を継続中である。
- c) タンパク質などの生体分子の固体 NMR を用いた構造解析で主鎖信号の帰属に用いる ^{13}C - ^{15}N 異種核相関 NMR では，double cross polarization (DCP) と呼ばれる磁気双極子相互作用に基づく分極移動法，およびその派生法が広く用いられているが，各手法には一長一短がある。本研究では，既存の DCP 法の改良から開始し，実験変数に対する十分なエラー補償能を有し，比較的簡便なセットアップで実施可能な新規測定法の開発を試みた。複数の実験条件に対する既存測定法の解析から，実験に大きな影響を与える因子を同定し，現在測定法の改良途中である。

B-1) 学術論文

N. OUSAKA, F. MAMIYA, Y. IWATA, K. NISHIMURA and E. YASHIMA, ““Helix-in-Helix” Superstructure Formation through Encapsulation of Fullerene-Bound Helical Peptides within a Helical Poly (methyl methacrylate) Cavity,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **56**, 791–795 (2017).

B-3) 総説, 著書

K. NISHIMURA, M. TANIO and S. TUZI, “Structure and Dynamics of Membrane-Bound Proteins,” in *Modern Magnetic Resonance*, Springer International Publishing AG (2016).

B-6) 受賞, 表彰

西村勝之, 日本核磁気共鳴学会優秀若手ポスター賞 (2002).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本核磁気共鳴学会評議員 (2009–2010, 2013–2014).

日本核磁気共鳴学会選挙管理委員 (2005).

日本生物物理学学会分野別専門委員 (2004–2009).

学会の組織委員等

第 27 回生体系磁気共鳴国際会議 (ICMRBS) 実行委員, プログラム委員 (2013–2016).

第 51 回 NMR 討論会プログラム委員 (2012).

学会誌編集委員

日本生物物理学学会欧文誌 *Biophysics*, Advisory board (2005–2009).

Global Journal of Biochemistry, Editorial Board (2010–2013).

B-8) 大学での講義, 客員

総合研究大学院大学統合生命科学教育プログラム, 「機能生体分子科学」, 2017 年 1 月 10 日, 17 日.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究 (C), 「脂質膜を介した生体超分子構造形成機構の解析に資する固体 NMR 測定法開発と適用」, 西村勝之 (2016 年–2018 年).

科研費基盤研究 (C), 「非標識固体試料解析のための固体 NMR 新規測定法開発」, 西村勝之 (2013 年–2015 年).

科研費基盤研究 (C), 「固体 NMR による新規室温磁場配向膜を用いた膜表在性タンパク質脂質結合機構の解明」, 西村勝之 (2010 年–2012 年).

科研費萌芽研究, 「試料状態変調型固体 NMR プローブ開発とその適用」, 西村勝之 (2008 年–2009 年).

C) 研究活動の課題と展望

現在一人で研究を行っている。生体分子を対象とした固体NMRの構造解析では、その完結に年単位の時間が必要になる。このため、研究のスループットを向上させるためには、複数の試料を平行して測定、解析する必要がある。現在解析している生体分子試料は、所内外の共同研究者に調製を依頼しているが、このアプローチには限界があり、試料調製スタッフの確保が急務であると感じている。また、分子材料の解析、測定法開発などの研究の割合を上げ、研究の速度を改善するため、以前のような3人体制を再構築したいと考えている。