

## 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  $\beta$  会合状態の構造解析
- b)  $^{13}\text{C}$  安定同位体全標識試料における  $^{13}\text{C}$  同種核相関固体 NMR の解析に基づく定量的原子間距離情報の同時取得
- c) 固体 NMR による新規含フッ素透明性樹脂の状態解析
- d) 固体 NMR による新規有機分子材料の状態解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) アミロイド  $\beta$  ペプチド ( $\text{A}\beta$ ) 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，モデル膜として糖脂質 GM1 を含有した脂質二重膜存在下で形成される  $\text{A}\beta$  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。本年度は，これまで行った測定に基づく信号帰属の妥当性を検証するため，特に信号が密集して不確定性の高い部位を  $^{13}\text{C}$  安定同位体で部位特異的同位体標識した試料を複数調製し， $^{13}\text{C}$  二次元相関 NMR 測定を行った。これにより確度の高い信号帰属を検証中である。さらに，複数の混合時間での磁気双極子相互作用に基づく  $^{13}\text{C}$  二次元相関 NMR スペクトルの解析に基づき，分子間相対配座の検討を行っている。
- b) 固体 NMR では，生体分子の系統的構造解析で一般的に用いられる安定同位体全標識試料のような多スピン系での磁気双極子相互作用に基づく磁化の時間発展を精密に解析するのは困難であり，溶液 NMR の NOESY のような確立された手法は存在しない。本研究は，東京農工大の朝倉哲朗教授のグループと行った共同研究である。 $^{13}\text{C}$  安定同位体全標識した生体分子において，磁気双極子相互作用に基づく 2 次元同種核相関 NMR 法の一つ，dipolar assisted rotational resonance (DARR) から得られる同種核相関スペクトルに，proton driven spin diffusion (PDS) で用いられている解析手法を適用し，同時に複数の精密原子間距離情報が取得可能か否か検討を行った。X線結晶構造解析により，逆平行  $\beta$  シート構造が報告されているトリアラニンペプチドの  $^{13}\text{C}$  安定同位体全標識をモデル試料とした。複数の混合時間に対して測定した各スペクトルでの対角ピークで規格化した交差ピーク強度を混合時間に対してプロットし，最適曲線をフィッティングして，実験的に求めたゼロ量子曲線形状関数を考慮した場合とそうで無い場合の双方に関して原子間距離を求めた。得られた原子間距離は，ゼロ量子曲線形状関数を考慮しなくても X線結晶解析の結果と 1–6 Å の範囲で良く一致することが判明した。本研究成果は学術論文として発表された (*J. Phys. Chem. B* **122**, 2715–2724 (2018))。
- c) 本研究は，茨城大学の福元博基准教授のグループとの共同研究であり，同グループで開発された環状フルオロアルキル骨格を有する新規含フッ素高透明性樹脂の化学組成の同定と分子構造，および状態解析を目的に固体 NMR による解析を行った。 $^{19}\text{F}$  核のデカップリングをしながら  $^{13}\text{C}$  核を観測するには，特殊な  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$ - $^{13}\text{C}$  三重共鳴プローブが必要であるが，保有していないため，本測定は既設の  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$  三重共鳴プローブを  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  二重共鳴モードで， $^{19}\text{F}$  核- $^{13}\text{C}$  核間の強い異種核間磁気双極子相互作用により  $^{13}\text{C}$  核信号が広幅化するのを可能な限り抑制するため高速 MAS 条件下で行なった。同試料，およびその原料となる 3 種の試料各々に関して各種スペクトル編集測定を行い，

ほぼ全ての  $^{13}\text{C}$  信号の帰属を達成した。 $^{19}\text{F}$  核と直接化学結合している  $^{13}\text{C}$  核周辺は  $^1\text{H}$  核が存在しないため、CPMAS による分極移動が生じ難い。さらに、プローブの仕様上  $^{19}\text{F}$  核のデカップリングができないため、 $^{19}\text{F}$  と直接化学結合している  $^{13}\text{C}$  核は広幅化して信号が消失していることが判明した。これらの一連の固体 NMR の解析から、目的とした含フッ素樹脂の合成に成功していることが判明した。本研究成果は学術論文として発表された (*J. Fluorine Chem.*, in press (2018))。

- d) 現在、新規有機分子材料に関して、他大学、および企業と各 1 件の共同研究を行っている。1 件目は、新規芳香族分子材料に関する固体 NMR による精密構造、および状態解析を行っており、良好な結果が得られている。2 件目は、産学連携の有機分子材料に関する状態解析であり、現在進行中である。

#### B-1) 学術論文

A. NAITO, K. OKUSHITA, K. NISHIMURA, G. S. BOUTIS, A. AOKI and T. ASAKURA, "Quantitative Analysis of Solid-State Homonuclear Correlation Spectra of Antiparallel  $\beta$ -Sheet Alanine Tetramers," *J. Phys. Chem. B* **122**, 2715–2724 (2018).

#### 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

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

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

#### 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).

#### B-11) 産学連携

共同研究, (株)日鉄ケミカル&マテリアル,「ナノ材料の固体NMR 研究」, 西村勝之 (2018).

#### C) 研究活動の課題と展望

2018年度は, これまで行ってきた脂質膜上で形成されるアミロイドβ ペプチドの会合中間体の構造解析完結まで後少しのところまで到達した。相当な時間を費やしたが, 極めて重要な結論が出つつあると考えている。今後は, 本研究で蓄積した解析手法を他のアミロイドの解析に適用して行きたいと考えている。また, 大学や企業の複数の研究グループと有機分子材料の固体NMRによる解析に関する共同研究を行っている。これらの共同研究も各々順調に進んでおり, 今後, 更に研究の枠を広げていきたいと考えている。本年度は主要な研究装置である 600MHz NMR 分光器の温度調節器が計画停電と共に故障し, 長期間装置が使用できない状態が続いた。同分光器は古く, サポート期間が満了している為, 一部補修部品が存在しない。今後, 故障の部位によっては修理ができない可能性がある。分光器の更新は予算的に困難と考えられ, 装置存続のために, 独自の代替モジュールの開発等の対応が必要と思われる。