

加藤 晃一（教授）（2008年4月1日着任）

矢木 真穂（助教）

谷中 冴子（助教）

西 栄美子（研究員）

HIRANYAKORN, Methanee（大学院生）

関口 太郎（大学院生）

柚木 康弘（特別共同利用研究員）

與語 理那（特別共同利用研究員）

斉藤 泰輝（特別共同利用研究員）

梅澤 芙美子（特別共同利用研究員）

佐々木 雄大（特別共同利用研究員）

山田 梨乃（特別共同利用研究員）

西村 誠司（特別共同利用研究員）

沈 佳娜（特別共同利用研究員）

磯野 裕貴子（特任専門員）

平峰 里菜（技術支援員）

福富 幸恵（事務支援員）

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) 統合的アプローチによる生命分子の構造機能解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 生体分子, 特に糖鎖や糖タンパク質の動的構造と相互作用を調べる手法を大きく進歩させた。糖鎖はさまざまな生物学的システムにおいて多様な役割を果たしているが, 内部運動の自由度が非常に高いため, 構造的な観点から特性を明らかにすることが難しい。糖鎖の動的構造を明らかにする目的で分子動力学シミュレーションが広く用いられているが, 得られた糖鎖のコンフォメーションアンサンブルを包括的に評価する方法は, これまでほとんど存在しなかった。我々は, 再生核ヒルベルト空間を介することで, 自由エネルギー地形にコンフォーマーを割り当てる理論的アプローチを開発した。この方法は, 糖鎖のコンフォメーション空間, さらには高い運動自由度を持つ分子のコンフォメーション空間探索の可能性を広げるものである。さらに, 免疫系で機能する糖タンパク質である免疫グロブリン G (IgG) と補体第 1 成分を対象に高速原子間力顕微鏡を用いた相互作用解析を行い, 分子の構造の柔軟性が相互作用に及ぼす効果を定量的に可視化することができた。また, 逆コントラストマッチング法による中性子小角散乱計測とサイズ排除クロマトグラフィーを組み合わせることで, 分子複合体中の IgG の構造を選択的に観測することに成功した。さらに, こうした方法と分子シミュレーションを統合して, 時計タンパク質 KaiA-KaiB-KaiC 複合体の構造ダイナミクスの解析に応用した。
- b) 統合的なアプローチを用いて, さまざまな生体分子集合体の特性を明らかにした。低温大気圧プラズマ (CAP) は, バイオテクノロジーや医療の分野で注目されている。そこで我々は, アミロイド β ($A\beta$) に CAP を照射したときの

影響を、NMR、質量分析、速度論解析により調べ、CAP照射によってA β の35位のメチオニン残基が選択的に酸化され、アミロイド線維の形成が抑制されることを明らかとした。また、高速原子間力顕微鏡、電子顕微鏡、NMRといった様々な先端計測技術を駆使して、クマムシの細胞内に豊富に存在するタンパク質CAHS1 (cytosolic-abundant heat-soluble protein 1) の性質を調べた。その結果、乾燥を模倣した条件下では、このタンパク質同士が自然に集まってファイバーをつくることが明らかとなった。細胞に脱水ストレスがかかるとこのタンパク質のファイバーがゲルのような集合体をつくり、ストレスがなくなるとタンパク質の集合体は消失して元に戻る様子を捉えることに成功した。一方、プロテアソームの $\alpha 7$ サブユニットが自己組織化して形成された七員環が2層になったホモ14量体の構造を低温電子顕微鏡で観察した。その結果、 $\alpha 7$ の二重リング構造は、これまでに報告されている結晶学的モデルとは大きく異なり、溶液中で大きく揺らいでいることが示された。さらに、球状の自己組織化錯体に酵素を内包して安定化することで有機溶媒中においても酵素活性を保持できることを見出し (東京大学/分子研 藤田 誠博士との共同研究)、配位結合を介して集合する人工脂質の膜表面における相分離挙動を捉える (九州大学 大谷 亮博士との共同研究) など、超分子化学と生命分子科学の融合研究を展開した。

B-1) 学術論文

S. YANAKA, Y. YAMAGUCHI, T. TAKIZAWA, Y. MIYANOIRI, R. YOGO, I. SHIMADA and K. KATO, “NMR Assignments of the N-Glycans of the Fc Fragment of Mouse Immunoglobulin G_{2b} Glycoprotein,” *Biomol. NMR Assignments* **15(1)**, 187–192 (2021). DOI: 10.1007/s12104-020-10004-5

N. SATO, R. YOGO, S. YANAKA, A. MARTEL, L. PORCAR, K. MORISHIMA, R. INOUE, T. TOMINAGA, T. ARIMORI, J. TAKAGI, M. SUGIYAMA and K. KATO, “A Feasibility Study of Inverse Contrast-Matching Small-Angle Neutron Scattering Method Combined with Size Exclusion Chromatography Using Antibody Interactions as Model Systems,” *J. Biochem.* **169(6)**, 701–708 (2021). DOI: 10.1093/jb/mvab012

R. OHTANI, Y. ANEGAWA, H. WATANABE, Y. TAJIMA, M. KINOSHITA, N. MATSUMORI, K. KAWANO, S. YANAKA, K. KATO, M. NAKAMURA, M. OHBA and S. HAYAMI, “Metal Complex Lipids for Fluid–Fluid Phase Separation in Coassembled Phospholipid Membranes,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **60(24)**, 13603–13608 (2021). DOI: 10.1002/anie.202102774

C. SONG, T. SATOH, T. SEKIGUCHI, K. KATO and K. MURATA, “Structural Fluctuations of the Human Proteasome $\alpha 7$ Homo-Tetradecamer Double Ring Imply the Proteasomal α -Ring Assembly Mechanism,” *Int. J. Mol. Sci.* **22(9)**, 4519 (9 pages) (2021). DOI: 10.3390/ijms22094519

T. WATANABE, H. YAGI, S. YANAKA, T. YAMAGUCHI and K. KATO, “Comprehensive Characterization of Oligosaccharide Conformational Ensembles with Conformer Classification by Free-Energy Landscape via Reproductive Kernel Hilbert Space,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23(16)**, 9753–9760 (2021). DOI: 10.1039/d0cp06448c

K. MIYAZAWA, S. G. ITOH, H. WATANABE, T. UCHIHASHI, S. YANAKA, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO, K. ARAKAWA and H. OKUMURA, “Tardigrade Secretory-Abundant Heat-Soluble Protein Has a Flexible β -Barrel Structure in Solution and Keeps This Structure in Dehydration,” *J. Phys. Chem. B* **125(32)**, 9145–9154 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c04850

M. YAGI-UTSUMI, K. AOKI, H. WATANABE, C. SONG, S. NISHIMURA, T. SATOH, S. YANAKA, C. GANSER, S. TANAKA, V. SCHNAPKA, E. W. GOH, Y. FURUTANI, K. MURATA, T. UCHIHASHI, K. ARAKAWA and K. KATO, “Desiccation-Induced Fibrous Condensation of CAHS Protein from an Anhydrobiotic Tardigrade,” *Sci. Rep.* **11**(1), 21328 (9 pages) (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-00724-6

S. RATANABUNYONG, S. SEETAHA, S. HANNONGBUA, S. YANAKA, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO, A. PAEMANEE and K. CHOOWONGKOMON, “Biophysical Characterization of Novel DNA Aptamers against K103N/Y181C Double Mutant HIV-1 Reverse Transcriptase,” *Molecules* **27**(1), 285 (14 pages) (2022). DOI: 10.3390/molecules27010285

S. YANAKA, H. YAGI, R. YOGO, M. ONITSUKA and K. KATO, “Glutamine-Free Mammalian Expression of Recombinant Glycoproteins with Uniform Isotope Labeling: An Application for NMR Analysis of Pharmaceutically Relevant Fc Glycoforms of Human Immunoglobulin G1,” *J. Biomol. NMR* **76**, 17–22 (2022). DOI: 10.1007/s10858-021-00387-5

Y. MURAL, M. YAGI-UTSUMI, M. FUJIWARA, S. TANAKA, M. TOMITA, K. KATO and K. ARAKAWA, “Multiomics Study of a Heterotardigrade, *Echiniscus testudo*, Suggests the Possibility of Convergent Evolution of Abundant Heat-Soluble Proteins in Tardigrada,” *BMC Genomics* **22**(1), 813 (14 pages) (2021). DOI: 10.1186/s12864-021-08131-x

F. YAMASAKI, F. UMEZAWA, T. SENSUI, M. ANZO, H. ABO, C.-W. KUO, K.-H. KHOO, K. KATO, H. YAGI and H. KAWASHIMA, “Establishment of a Novel Monoclonal Antibody against Truncated Glycoforms of α -Dystroglycan Lacking Matriglycans,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **579**, 8–14 (2021). DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.09.043

G. GEORGE, S. NINAGAWA, H. YAGI, J.-I. FURUKAWA, N. HASHII, A. ISHII-WATABE, Y. DENG, K. MATSUSHITA, T. ISHIKAWA, Y.P. MAMAHIT, Y. MAKI, Y. KAJIHARA, K. KATO, T. OKADA and K. MORI, “Purified EDEM3 or EDEM1 alone Produces Determinant Oligosaccharide Structures from M8B in Mammalian Glycoprotein ERAD,” *eLife* **10**, 1–39 (2021). DOI: 10.7554/eLife.70357

D. FUJITA, R. SUZUKI, Y. FUJII, M. YAMADA, T. NAKAMA, A. MATSUGAMI, F. HAYASHI, J.-K. WENG, M. YAGI-UTSUMI and M. FUJITA, “Protein Stabilization and Refolding in a Gigantic Self-Assembled Cage,” *Chem* **7**, 2672–2683 (2021). DOI: 10.1016/j.chempr.2021.08.005

S. YANAKA, S. NISHIGUCHI, R. YOGO, H. WATANABE, J. SHEN, H. YAGI, T. UCHIHASHI and K. KATO, “Quantitative Visualization of the Interaction between Complement Component C1 and Immunoglobulin G: The Effect of C_{H1} Domain Deletion,” *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 2090 (10 pages) (2022). DOI: 10.3390/ijms23042090

Y. YUNOKI, A. MATSUMOTO, K. MORISHIMA, A. MARTEL, L. PORCAR, N. SATO, R. YOGO, T. TOMINAGA, R. INOUE, M. YAGI-UTSUMI, A. OKUDA, M. SHIMIZU, R. URADE, K. TERAUCHI, H. KONO, H. YAGI, K. KATO and M. SUGIYAMA, “Overall Structure of Fully Assembled Cyanobacterial KaiABC Circadian Clock Complex by an Integrated Experimental-Computational Approach,” *Commun. Biol.* **5**, 184 (12 pages) (2022). DOI: 10.1038/s42003-022-03143-z

B-3) 総説, 著書

H. YAGI, S. YANAKA and K. KATO, “Structural and Functional Roles of the N-Glycans in Therapeutic Antibodies,” in *Comprehensive Glycoscience, 2nd edition*, J. BARCHI, Ed., Elsevier; Oxford, **vol. 5**, pp. 534–542 (2021). DOI: 10.1016/B978-0-12-819475-1.00044-4

矢木真穂, 加藤晃一, 「膜環境におけるアミロイドβの分子集合に関する構造的知見」, *膜*, **46**(1), 2–6 (2021). DOI: 10.5360/membrane.46.2

矢木宏和, 加藤晃一, 「糖タンパク質の小胞体からゴルジ体への輸送効率を高めるペプチド配列の発見と応用」, バイオサイエンスとバイオインダストリー, **79**, 472–476 (2021).

K. KATO, T. YAMAGUCHI and M. YAGI-UTSUMI, “Experimental and Computational Characterization of Dynamic Biomolecular Interaction Systems Involving Glycolipid Glycans,” *Glycoconj. J.* **39**, 219–228 (2022). DOI: 10.1007/s10719-022-10056-w

B-4) 招待講演

K. KATO, S. YANAKA, T. WATANABE, T. SUZUKI, R. YOGO, T. SATOH, T. YAMAGUCHI and H. YAGI, “Dynamic Views of Oligosaccharides and Glycoproteins Provided by Experimental and Computational Observations,” 3rd Australasian Glycoscience Symposium (3rd AGS), online, 2021年6月.

S. YANAKA, R. YOGO, H. YAGI and K. KATO, “Stable isotope-assisted NMR analysis of dynamics and interactions of the Fc region of immunoglobulin G as glycoprotein,” ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, online, 2021年8月.

K. KATO, T. SUZUKI, M. HIRANYAKORN, S. YANAKA, T. SATOH, T. YAMAGUCHI, H. YAGI and M. YAGI-UTSUMI, “NMR characterization of conformational dynamics of carbohydrate and ubiquitin chains as post-translational protein modifiers,” ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, online, 2021年8月.

谷中冴子, 「抗体の3次元構造ダイナミクスと相互作用のダイナミクスをみる」, PPF2020/2021 第18回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム, オンライン開催, 2021年9月.

谷中冴子, 「真核生物における安定同位体標識法」, 第21回若手NMR研究会, オンライン開催, 2021年9月.

M. YAGI-UTSUMI, “Cold atmospheric plasma modification of amyloid β ,” The 30th International Toki Conference on Plasma and Fusion Research, online, 2021年11月.

M. YAGI-UTSUMI, 「Molecular assembly of amyloid- β in membrane environments」, 第59回日本生物物理学会年会, オンライン開催, 2021年11月.

加藤晃一, 「糖鎖生合成アトラスの編纂に向けて: 生命創成探究センターにおける糖鎖研究の取り組み」, ヒューマングリコームプロジェクト特別シンポジウム 2021, 名古屋大学(名古屋), 2021年12月.

M. HIRANYAKORN, S. YANAKA, T. SATOH, T. WILASRI, B. JITYUTI, M. YAGI-UTSUMI and K. KATO, “NMR characterization of conformational interconversions of Lys48-linked ubiquitin chains in solution,” The 3rd International Conference on Materials Research and Innovation (3rd ICMARI), online, 2021年12月.

M. YAGI-UTSUMI, M. HIRANYAKORN, S. YANAKA, T. SATOH and K. KATO, “Quantitative characterization of conformational interconversions of Lys48-linked ubiquitin chains in solution,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), Honolulu (U. S. A.) (online), 2021年12月.

K. KATO, “NMR characterization of conformational dynamics of oligosaccharides and glycoproteins for improving their functionality,” Pacifichem 2021, Honolulu (U. S. A.) (online), 2021年12月.

B-6) 受賞, 表彰

矢木真穂, 自然科学研究機構若手研究者賞 (2021).

山田梨乃, 令和3年度日本生化学会中部支部支部長賞 (2022).

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–), 副会長 (2021–).

日本生化学学会評議員 (2002–).

日本糖質学会評議員 (2003–), 理事 (2013–).

日本核磁気共鳴学会幹事 (2020–).

日本蛋白質科学会理事 (2015–).

日本糖鎖科学コンソーシアム幹事 (2012–), 常任幹事 (2016–).

Advisory Board of the Universal Scientific Education and Research Network (USERN) (2021–).

学会の組織委員等

ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST2021 合同会議実行委員会委員, 募金委員会委員長 (2019–).

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–).

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–).

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–).

公益財団法人水谷糖質科学振興財団選考委員 (2016–).

日本学術会議連携会員 (2017–).

先端科学 (FoS) シンポジウム事業委員会委員 (2018–).

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–).

Glycobiology, Editorial board member (2011–).

Scientific Reports, Editorial board member (2015–).

International Journal of Molecular Sciences, Editorial board member (2017–).

その他

出前授業「第3の生命鎖=糖鎖の話」愛知県立岡崎北高等学校コスモサイエンスコース (2021).

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」「一般教養科目 創薬と生命」「創薬科学・知的財産活用論」「物理系実習II」, 2015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」, 2015年–.

B-9) 学位授与

HIRANYAKORN, Methanee, 「Characterization of Conformational Dynamics of Lys48-Linked Ubiquitin Chains as Design Frameworks for Creating Allosterically Controllable Multidomain Proteins」, 2021年9月, 博士(理学).

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(A), 「先端計測アプローチの統合による抗体の構造動態と機能発現の関連機構の解明」, 加藤晃一(2019年-2022年).

科研費基盤研究(C), 「タンパク質分子を取り巻く環境を考慮した構造解析によるアミロイド形成機構の解明」, 矢木真穂(2019年-2021年).

科研費挑戦的研究(萌芽), 「パスポート配列の導入による糖タンパク質の分泌経路と糖鎖修飾の制御」, 加藤晃一(2020年-2021年).

科研費若手研究, 「糖鎖とタンパク質が織りなす抗体のアロステリックネットワークの探査」, 谷中冴子(2020年-2021年).
AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／革新的な次世代抗体医薬品製造基盤技術の開発(分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と変化を通じた次世代抗体創成の基盤構築)」, 谷中冴子(2021年-2025年).

科研費基盤研究(C), 「スピン脱塩カラムと二次元NMRによる変性蛋白質残存構造の解析」(代表: 桑島邦博), 加藤晃一(研究分担者)(2020年-2022年).

AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「NMRと計算技術の統合による糖鎖の3次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発」(代表: 矢木宏和), 加藤晃一(研究分担者)(2016年-2021年).

科研費特別推進研究, 「空間捕捉によるタンパク質の構造・機能制御および高効率構造解析」(代表: 藤田 誠), 矢木真穂(研究分担者)(2019年-2023年).

科研費基盤研究(S), 「新世代中性子構造生物学の開拓」(代表: 杉山正明), 矢木真穂(研究分担者)(2018年-2022年).

AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／次世代抗体医薬品の実用化に向けた物性・品質評価及び管理手法に関する技術的研究(次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究)」(代表: 石井明子), 加藤晃一(研究分担者)(2021年-2025年).

AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／革新的な次世代抗体医薬品製造基盤技術の開発(分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と変化を通じた次世代抗体創成の基盤構築)」(代表: 谷中冴子), 加藤晃一(研究分担者)(2021年-2025年).

C) 研究活動の課題と展望

これまでの成果をさらに発展させて, 複雑な生命分子システムを舞台とする分子科学を開拓する。すなわち, 生命分子システムの中における各構成要素のダイナミックな振る舞いを「みる」アプローチ法を発展させるとともに, 得られたデータを情報科学的に「よむ」ためのアプローチ法を開拓する。さらに, 階層横断的な機能解析を実施し, 外部環境の変動の中で秩序創発していくロバストな生命の本質を統合的に理解することを目指す。生命体を構成する多様な分子素子がダイナミックに秩序創発する仕組みを理解するためには, 生命分子を取り巻く不均一かつ複雑な環境因子の影響を考慮することが必要である。微小重力環境下において形成したアミロイド線維の構造解析を継続するとともに, 極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析を通じて生命の環境適応の機構を理解することを目指した研究を展開する。