

加藤 晃一（教授）（2008 年 4 月 1 日着任）

林 成一郎（特任研究員（IMS フェロー））

立尾 清吾（特任研究員）

斉藤 泰輝（特任研究員）

岩崎 美雪（研究員（派遣））

矢木 真穂（特別訪問研究員）

谷中 冴子（特別訪問研究員）

高木 克樹（特別共同利用研究員）

西崎 竜平（特別共同利用研究員）

磯野 裕貴子（特任専門員）

近藤 幸子（特任専門員）

西尾 美穂（技術支援員）

新美 しおり（技術支援員）

上條 真弘（技術支援員）

穂積 知佳子（技術支援員）

笠原 裕子（事務支援員）

福富 幸代（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) 生命分子ネットワークが創発する高次機能のメカニズム探査と設計と制御
- b) 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

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 糖鎖修飾の舞台としてのゴルジ体に着目し，その微細構造の時空間ダイナミクスと糖タンパク質の輸送経路を探索する研究を進めた。本年度の主要な成果として，ExCELLS の糖鎖構造機能解析グループとの連携のもと，細胞内における糖鎖修飾を制御する「パスポート配列」の働きを明らかにした。この配列を糖タンパク質に組み込むことで，エリスロポエチンなどの糖タンパク質が特定のゴルジ体領域を通過し，シアル酸やガラクトースを含む糖鎖の形成が促進されることを見出した。また，ゴルジ体内の糖転移酵素の局在を 3 次元超解像イメージングで解析し，同じゴルジ区画に存在すると考えられていた酵素間にも局在の違いがあることを発見した。さらに，糖転移酵素の N 末端領域（細胞質ドメイン，膜貫通領域，ステム領域）が酵素の局在を決定する重要な因子であることを示した（理化学研究所・戸島拓郎博士との共同成果）。加えて，ゴルジ体を含む細胞小器官の 3 次元超微細構造解析を目的に，オスミウム浸軟法を活用した電子顕微鏡観察を実施した。本手法により，ゴルジ体，ミトコンドリア，小胞体の詳細な構造を直接観察し，ゴルジ体の立体構造と細胞・組織レベルでの分子局在の可視化を実現した（旭川医科大学・甲賀大輔博士との共同成果）。さらに，ヒトの糖鎖修飾に関する網羅的・体系的な情報を取得する「ヒューマングライコームプロジェクト」も，昨年度の着手段階から大きく進展し，精力的に推進している。加えて，国内外の共同研究を通じて，糖鎖修飾や糖タンパク質に関する研究を推進し，以下の成果を得た。

- ① NGLY1 欠損症に關与する SCF/FBS2 ユビキチンリガーゼによる糖鎖認識の構造基盤（理化学研究所・鈴木匡博士との共同成果）
 - ② 糖タンパク質の小胞体品質管理機構における UGGT1 の役割の解明（神戸大学・蛭川聡博士との共同成果）
 - ③ 免疫グロブリン C_L ドメインにおける補体系成分 C1 の結合部位の同定（大阪大学・宮ノ入洋平博士, ExCELLS 生命分子動態計測グループとの共同成果）
 - ④ プレセニン欠損によるタンパク質糖鎖修飾異常と NPC1 機能障害を介した細胞内コレステロール蓄積のメカニズム解明（国際共著論文）
 - ⑤ COVID-19 のパンデミックを通じて明らかとなったウイルス感染症と糖鎖修飾の關係性、特に糖鎖がウイルス受容体認識や免疫応答に果たす役割に焦点を当て、パンデミック後の糖鎖研究の新たな課題と展望を議論（国際共著論文）
- b) 極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能を解析することで、生命の環境適応の仕組みを理解するとともに、得られた知見に基づく生物工学的な応用研究を展開することを目指している。本年度は、ExCELLS の生命分子動態計測グループおよび生命分子動態シミュレーション研究グループとの共同研究を通じて、アミロイド β (A β) 線維の成長過程における抗体との相互作用を 1 分子レベルで動的に観察し、抗体が線維形成を抑制する分子機構の解明に取り組んだ。その結果、A β の線維成長は、2 本のプロトフィラメントが交互に伸びる「伸長期」と、線維の成長が一時的に停止する「停止期」が断続的に繰り返されることが明らかとなった。特に、伸長期には A β モノマーが 2 本のプロトフィラメントに交互に付加する様子が観察され、一方で、2 本のプロトフィラメントの先端が揃った状態では、線維の成長が一時的に停止することを見出した。さらに、特異的抗 A β 抗体 4396C が、この停止状態にある線維の先端に選択的に結合し、線維のさらなる伸長を効果的に阻害することを明らかにした。高速原子間力顕微鏡によるこれらの観察結果と分子シミュレーションを組み合わせることで、A β 線維形成過程における動的な集合メカニズムを分子レベルで深く理解することができた。本研究の成果は、A β 線維形成過程の基盤的な理解を進めるとともに、アルツハイマー病の進行を阻止する新たな予防法および治療法の開発につながる可能性を示唆している。一方、微小重力環境下で形成されたアミロイド線維の構造研究においては、物質・生命境界領域研究グループと共同で、地上で形成された野生型 A β 線維におけるユニークな J 字型プロトマー構造を決定し、論文として発表した。現在、野生型に加えて家族性変異型 A β についても、クライオ電子顕微鏡を用いた精密構造解析を進めている。また、深海・地下生命研究グループとの共同研究として、深海微生物の糖鎖構造解析に関する成果を論文として発表した。また、さらに、極限環境耐性研究グループおよび定量生物学研究グループとの共同研究により、クマムシ固有タンパク質 CAHS-1 の機能解析を進めるとともに、東京理科大学の武村政春博士との共同研究として、巨大ウイルスにおける糖鎖修飾メカニズムの解明にも引き続き取り組んでいる。

B-1) 学術論文

P. ARUNRATTIYAKORN, C. JUIPRASERT, S. M. KOULAS, P. BOONSRI, T. AREE, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO and D. D. LEONIDAS, “Synthesis and Evaluation of Tetrahydrobenzo[cd]indole Derivatives as Glycogen Phosphorylase Inhibitors,” *Med. Chem. Res.* **34**, 870–881 (2025). DOI: 10.1007/s00044-025-03384-7

R. N. BURTON-SMITH, M. YAGI-UTSUMI, S. YANAKA, C. SONG, K. MURATA and K. KATO, “Elucidating the Unique J-Shaped Protomer Structure of Amyloid- β (1-40) Fibril with Cryo-Electron Microscopy,” *Int. J. Mol. Sci.* **26**(3), 1179 (2025). DOI: 10.3390/ijms26031179

H. YAGI, R. YAMADA, T. SAITO, R. HONDA, R. NAKANO, K. INUTSUKA, S. TATEO, H. KUSANO, K. NISHIMURA, S. YANAKA, T. TOJIMA, A. NAKANO, J. FURUKAWA, M. YAGI-UTSUMI, S. ADACHI and K. KATO, “Molecular Tag for Promoting *N*-Glycan Maturation in the Cargo Receptor-Mediated Secretion Pathway,” *iScience* **27**, 111457 (2024). DOI: 10.1016/j.isci.2024.111457

S. NINAGAWA, M. MATSUO, D. YING, S. OSHITA, S. ASO, K. MATSUSHITA, M. TANIGUCHI, A. FUEKI, M. YAMASHIRO, K. SUGASAWA, S. SAITO, K. IMAMI, Y. KIZUKA, T. SAKUMA, T. YAMAMOTO, H. YAGI, K. KATO and K. MORI, “UGGT1-Mediated Reglucosylation of *N*-Glycan Competes with ER-Associated Degradation of Unstable and Misfolded Glycoproteins,” *eLife* **12**, RP93117 (2024). DOI: 10.7554/eLife.93117.4

M. YAGI-UTSUMI, Y. KANAOKA, S. MIYAJIMA, S. G. ITOH, K. YANAGISAWA, H. OKUMURA, T. UCHIHASHI and K. KATO, “Single-Molecule Kinetic Observation of Antibody Interactions with Growing Amyloid β Fibrils,” *J. Am. Chem. Soc.* **146**(46), 31518–31528 (2024). DOI: 10.1021/jacs.4c08841

S. NAKAGAWA, H. D. SAKAI, S. SHIMAMURA, Y. TAKAMATSU, S. KATO, H. YAGI, S. YANAKA, M. YAGI-UTSUMI, N. KUROSAWA, M. OHKUMA, K. KATO and K. TAKAI, “N-Linked Protein Glycosylation in Nanobdellati (formerly DPANN) archaea and Their Hosts,” *J. Bacteriol.* **206**, e00205-24 (2024). DOI: 10.1128/jb.00205-24

T. SATOH, M. YAGI-UTSUMI, N. ISHII, T. MIZUSHIMA, H. YAGI, R. KATO, Y. TACHIDA, H. TATENO, I. MATSUO, K. KATO, T. SUZUKI and Y. YOSHIDA, “Structural Basis of Sugar Recognition by SCFFBS2 Ubiquitin Ligase Involved in NGLY1 Deficiency,” *FEBS Lett.* **598**, 2259–2268 (2024). DOI: 10.1002/1873-3468.15003

S. YANAKA, A. KODAMA, S. NISHIGUCHI, R. FUJITA, J. SHEN, P. BOONSRI, D. SUNG, Y. ISONO, H. YAGI, Y. MIYANOIRI, T. UCHIHASHI and K. KATO, “Identification of Potential C1-Binding Sites in the Immunoglobulin CL Domains,” *Int. Immunol.* **36**(8), 405–411 (2024). DOI: 10.1093/intimm/dxae017

H. YAGI, S. TATEO, T. SAITO, Y. OHTA, E. NISHI, S. OBITSU, T. SUZUKI, S. SEETAHA, C. HELLEC, A. NAKANO, T. TOJIMA and K. KATO, “Deciphering the Sub-Golgi Localization of Glycosyltransferases via 3D Super-Resolution Imaging,” *Cell Struct. Funct.* **49**(2), 47–55 (2024). DOI: 10.1247/csf.24008

M. FABIANO, N. OIKAWA, A. KERKSIEK, J. FURUKAWA, H. YAGI, K. KATO, U. SCHWEIZER, W. ANNAERT, J. KANG, J. SHEN, D. LÜTJOHANN and J. WALTER, “Presenilin Deficiency Results in Cellular Cholesterol Accumulation by Impairment of Protein Glycosylation and NPC1 Function,” *Int. J. Mol. Sci.* **25**(10), 5417 (2024). DOI: 10.3390/ijms25105417

S. NAKAGAWA, H. IMACHI, S. SHIMAMURA, S. YANAKA, H. YAGI, M. YAGI-UTSUMI, H. SAKAI, S. KATO, M. OHKUMA, K. KATO and K. TAKAI, “Characterization of Protein Glycosylation in an Asgard archaeon,” *BBA Adv.* **6**, 100118 (2024). DOI: 10.1016/j.bbadv.2024.100118

B-3) 総説、著書

N. YAZDANPANA, C. SEDIKIDES, H. D. OCHS, C. A. CAMARGO JR., G. L. DARMSTADT, A. CERDA, V. CAUDA, G. J. PETERS, F. SELLKE, N. D. WONG, E. COMINI, A. R. JIMENO, V. GLOVER, N. HATZIARGYRIOU, C. E. VINCENOT, S. P. A. BORDAS, I. M. RAO, H. ABOLHASSANI, G. B. GHAREHPETIAN, R. WEISKIRCHEN, M. GUPTA, S. S. CHANDEL, B. O. OLUSANYA, B. CHESON, A. POMPONIO, M. TANZER, P. S. MYLES, W.-X. MA, F. BELLA, S. GHAVAMI, S. M. MOGHIMI, D. PRATICO, A. M. HERNANDEZ, M. MARTINEZ-URBISTONDO, D. M. URBISTONDO, S.-M. FERESHTEHNEJAD, I. ALI, S. KIMURA, A. W. HAYES, W. CAI, C. K. J. ERNEST, S.

THOMAS, K. RAHIMI, A. SOROOSHIAN, M. SCHREIBER, K. KATO, J. H. T. LUONG, S. PLUCHINO, A. M. LOZANO, J. F. SEYMOUR, K. S. KOSIK, S. G. HOFMANN, R. S. MCINTYRE, M. PERC, A. LEEMANS, R. S. KLEIN, S. OGINO, C. WLEZIEN, G. PERRY, J. J. NIETO, L. LEVIN, D. J. KLIONSKY, B. MOBASHER, T. DORIGO, N. REZAEI and USERN ADVISORY BOARD, “Global Challenges After a Global Challenge: Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic,” *Adv. Exp. Med. Biol. (The COVID-19 Aftermath. Advances in Experimental Medicine and Biology)*, N. Rezaei, Ed., **1457**, 1–31 (2024). DOI: 10.1007/978-3-031-61939-7_1

H. YAGI, K. TAKAGI and K. KATO, “Exploring Domain Architectures of Human Glycosyltransferases: Highlighting the Functional Diversity of Non-Catalytic Add-On Domains,” *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1868**, 130687 (2024). DOI: 10.1016/j.bbagen.2024.130687

K. F. AOKI-KINOSHITA, Y. AKUNE-TAYLOR, H. ANDO, K. ANGATA, M. FUJITA, J. FURUKAWA, H. KAJI, K. KATO, K. KITAJIMA, Y. KIZUKA, Y. MATSUI, K. NAKAJIMA, S. NISHIHARA, T. OKAJIMA, K. SAKAMOTO, C. SATO, M. THAYSEN-ANDERSEN, A. TOGAYACHI, H. YAGI, A. ZAPPA and K. KADOMATSU, “The Human Glycome Atlas Project for Cataloging All Glycan-Related Omics Data in Human,” *Glycobiology*, **34**, cwae077 (2024). DOI: 10.1093/glycob/cwae052

D. KOGA, S. KUSUMI, H. YAGI and K. KATO, “Three-Dimensional Analysis of the Intracellular Architecture by Scanning Electron Microscopy,” *Microscopy*, **73**, 215–225 (2024). DOI: 10.1093/jmicro/dfad050

矢木宏和, 加藤晃一, 「糖鎖構造のオミクス解析」, *細胞*, **56**, 260–262 (2024).

K. KATO, S. YANAKA and H. YAGI, “Technical Basis for Nuclear Magnetic Resonance Approach for Glycoproteins,” *Experimental Approaches of NMR Spectroscopy II*, The Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan, Ed., Springer Nature Singapore, 169–195 (2025).

B-4) 招待講演

加藤晃一, 「統合構造生物学における生命創成探究センターの取り組み」, よこはまNMR研究会, 横浜, 2025年3月.

矢木真穂, 「Biophysical characterization of protein assemblies with physiological and pathological interests」, 社会連携講座「タンパク包接PJ」総括講演会(兼成果報告会)ミニシンポジウム, 柏, 2025年3月.

矢木真穂, 「アミロイドβタンパク質の構造変化と分子集合: NMRを基軸とした分子科学アプローチ」, 分子研研究会／スピン生命異分野研究会, 岡崎, 2025年2月.

加藤晃一, 「広がるExCELLSの連携ネットワーク: 連携強化プラットフォームの活動」, 第7回ExCELLSシンポジウム, 岡崎, 2025年1月.

加藤晃一, 「糖鎖修飾のプログラム解読を目指したゴルジ体の動的構造探査」, 第3回タンパク質シンポジウム, 東京, 2025年1月.

加藤晃一, 「統合的構造生物学による抗体の構造・機能の探査」, 第76回構造生物応用研究会, 東京, 2025年1月.

加藤晃一, 「NMRプラットフォーム事業紹介: 生命創成探究センター(ExCELLS)」, NMRプラットフォームシンポジウム2024, 東京, 2024年12月.

加藤晃一, 「糖鎖の4次元構造とゴルジ体のダイナミクス」, 第21回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 福島, 2024年11月.

齋藤泰輝, 立尾清吾, 足達俊吾, 戸島拓郎, 矢木宏和, 加藤晃一, 「近接依存性標識法を用いた分泌経路における分子ネットワークの解析」, 第 97 回日本生化学会大会, 横浜, 2024 年 11 月.

加藤晃一, 「緊急シンポジウム「日本の NMR コミュニティにおける喫緊の課題について」話題提供 1 「総論」」, 第 63 回 NMR 討論会, 札幌, 2024 年 10 月.

加藤晃一, 「糖鎖科学を基軸とする物質-生命協会探査の進展」, 物質-生命の境界探査 PF 報告会, オンライン開催, 2024 年 10 月.

矢木真穂, 「アルツハイマー病の解明に向けて: 宇宙実験で見た新たなアミロイド構造」, 第 27 回 SMJYC マンスリーウェビナー, オンライン開催, 2024 年 09 月.

加藤晃一, 「生きているとは何か? ExCELLS」, スピン生命フロンティア Spin-L 「若手の会」, 岡崎, 2024 年 9 月.

加藤晃一, 谷中冴子, 「非標識 NMR」, 令和 6 年度 AMED 創薬基盤推進研究事業「先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のための CMC 分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究」第 1 回全体班会議, 川崎, 2024 年 8 月.

加藤晃一, 「糖タンパク質の超階層的設計原理の探究」, 創価大学糖鎖生命システム融合研究所コロキウム, 東京, 2024 年 7 月.

加藤晃一, 谷中冴子, 「抗体医薬品の高次構造評価に向けた非標識 NMR 法の開発と応用」, 第 24 回日本蛋白質科学会年会, 札幌, 2024 年 6 月.

矢木真穂, 「クマムシ由来 CAHS1 タンパク質の脱水に伴う繊維状コンデンセートの形成」, 第 24 回日本蛋白質科学会年会, 札幌, 2024 年 06 月.

K. KATO, “Dynamic glycan-protein interplays controlling the fates and functions of glycoproteins,” 2024 Frontier Bioorganization Forum, Taipei (Taiwan), September 2024.

S. YANAKA and K. KATO, “Unveiling Dynamic Interactions in IgG Glycoproteins: A Biophysical Approach for Therapeutic Antibody Design,” Japan-UK Strategic Partnership Workshop, Quantum Sensing in Biology—Spins for Sensing, Sensing of Spins, Tokyo (Japan), September 2024.

M. YAGI-UTSUMI, “Biophysical characterization of protein assemblies with physiological and pathological interests,” 2024 Frontier Bioorganization Forum, Taipei (Taiwan), September 2024.

S. YANAKA, “Biophysical characterization of dynamic structures and interactions of immunoglobulin G glycoproteins as therapeutic antibodies,” 第8回国際シンポジウム「NMR創薬」, 横浜, August 2024.

K. KATO and S. YANAKA, “Exploring Structural Glycobiology: Integrating NMR and Computational Approaches to Illuminate Antibody Functions,” ICMRBS 2024, Seoul (Korea), August 2024.

K. KATO, “NMR approach to structural glycobiology highlighting antibody functions,” Symposium “Future of NMR spectroscopy and more,” Göttingen (Germany), April 2024.

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 (2021–2024), 会長 (2025–).

日本生化学会評議員 (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–), 評議員 (2022–), 理事 (2024–).

日本蛋白質科学会理事 (2015–).

日本糖鎖科学コンソーシアム常任幹事 (2016–).

学会の組織委員等

The International Glycoconjugate Organisation, National Representative (2017–).

Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Advisory board member (2021–).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術会議連携会員 (2017–).

日本学術振興会先端科学 (FoS) シンポジウム事業委員会委員 (2018–).

日本学術振興会国際事業委員会書面評価員 (2024–).

科学技術振興機構創発の研究支援事業事前評価外部専門家 (2023–).

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–).

日本医療研究開発機構プログラムオフィサー (2024–).

学会誌編集委員

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–).

理科教育活動

理科年表 (国立天文台編) 監修者 (2018–).

B-8) 大学等での講義, 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, 講義「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, 講義「創薬生命科学基礎Ⅱ」「生命分子構造学特論」, 2015 年–.

京都大学複合原子力科学研究所, ユニット研究員, 2022 年 4 月–2025 年 3 月.

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構 CREST 研究 (受託研究), 「ゴルジ体の動態解明に基づく糖鎖修飾の制御」, 加藤晃一 (2021 年度–2025 年度).

科研費基盤研究 (A), 「糖タンパク質の動的 3 次元構造の設計原理の解明とバイオ医薬への応用」, 加藤晃一 (2024 年度–2026 年度).

文部科学省科学技術試験研究委託事業 (受託研究), 「NMR プラットフォーム」 (代表者: 理化学研究所), 加藤 晃一 (研究分担者) (2021 年度–2024 年度).

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索と改変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年度-2025年度).

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年度-2025年度).

科研費基盤研究(B),「系統的抗体糖鎖改変と有機合成糖鎖を用いた抗体機能強化」(代表者: 眞鍋史乃), 加藤晃一(研究分担者)(2024年度-2027年度).

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、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、具体的には、生命分子システム内の各構成要素のダイナミックな振る舞いを「見る」アプローチを発展させると同時に、得られたデータを情報科学的に「読む」ための手法も開発する。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を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を創出するメカニズムを理解するためには、生命分子を取り巻く不均一で複雑な環境因子の影響を考慮する必要がある。微小重力環境下で形成したアミロイド線維の構造解析を継続し、極限環境における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、生命の環境適応のメカニズムを理解することを目指した研究を展開する。さらに、第3の生命鎖とよばれる糖鎖の構造・機能・形成に関する統合的な研究を推進する。