

染色体の構造変換を司るタンパク質の構造を解明

平成 30 年 8 月 6 日
東北大学 大学院生命科学研究科
高エネルギー加速器研究機構

■発表のポイント

- ヒトのヒストンシャペロン HIRA の立体構造を X 線結晶構造解析によって世界で初めて解明しました。
- HIRA の三量体形成が、ヒストンや HIRA のパートナータンパク質である CABIN1 との相互作用に必須であることを発見しました。
- HIRA は転写と修復に関わる多くのタンパク質を集積して機能させる構造基盤であるプラットフォームとしての役割を担うと予想されます。

■概要

真核生物の染色体は、ヒストンと呼ばれるタンパク質に DNA が巻き付いた「ヌクレオソーム」という基本構造の繰り返しから構成されています。真核生物の遺伝情報の継承、発現、修復にはヌクレオソームの構造変換を伴います。この構造変換には、ヒストン以外にヒストンシャペロンとよばれるタンパク質群が関わってきます。東北大学大学院生命科学研究科の佐藤優花里助教（研究開始当時：高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 研究員）、高エネルギー加速器研究機構の千田俊哉教授、米国ペンシルベニア大学の M. Daniel Ricketts 博士と Ronen Marmorstein 教授、仏国キュリー研究所の Dominique Ray-Gallet 博士と Geneviève Almouzni 所長らの国際共同研究グループは、ヒストンシャペロンの一つである HIRA がヌクレオソームの形成を制御する仕組みの一部を明らかにしました。本研究では、X 線結晶構造解析により HIRA の立体構造を解明し、またヒト細胞株を用いた実験により HIRA の三量体形成がヒストンや HIRA のパートナータンパク質 CABIN1 との相互作用に必須であることを証明しました。これらの発見は、癌などの疾患の発症機構の解明とその治療法の開発に繋がると期待されます。

本研究成果は、8 月 6 日 10 時（ロンドン時間、日本時間 8 月 6 日 18 時）に英国科学誌の「Nature Communications」（電子版）に掲載されました（この記事の続きは <https://www.kek.jp/ja/newsroom/attic/20180806press.pdf> をご覧下さい）。

自発的に折りたたまれるポリマー材料の開発に成功 - タンパク質の機能を模倣する新素材への応用に期待 -

平成 30 年 8 月 31 日
千葉大学
高エネルギー加速器研究機構

■概要

千葉大学グローバルプロミネント研究基幹の矢貝史樹教授を中心とした研究チームは、外部から刺激を与えなくても自ららせん状に巻き上がるポリマーの開発に成功しました。

この成果は、タンパク質の機能を模倣した新素材の開発へと発展することが期待されます。

■背景 - 超分子ポリマーとは -

分子が共有結合と呼ばれる強い結合で鎖状につながったものはポリマーと呼ばれ、プラスチックに代表されるように私たちの生活を支える重要な材料です。近年、分子が容易に脱着可能な弱い力（非共有結合）でつながることのできるポリマー（超分子ポリマー）が注目されています。超分子ポリマーは、分子が弱い力でつながっているため、外部の刺激に敏感に応答したり、結合が切断されても自己修復できるなど、従来のポリマーにはない性質を持つ次世代ポリマー材料としてその応用が期待されています。一方超分子ポリマーは、分子の鎖（主鎖）がとる形を制御しにくい、という欠点がありました。ポリマーから狙った性質や機能を引き出すためには、主鎖がとる形を制御することが非常に重要です。事実、生体ポリマーであるタンパク質は、決められた数のアミノ酸からなるにもかかわらず、様々な形に折りたたまれることで、実に多様な機能を有します。

■今後の展望

外部から刺激を与えなくとも自ら整った構造へと折りたたまれる現象は、フォールディングと呼ばれるタンパク質の折りたたみ現象に酷似しています。今後、分子の構造を少しずつ変化させることや、異なる分子を混ぜることによって、形だけでなく、認識、触媒、貯蔵、転写、エネルギー変換など、タンパク質の多様な機能までをも模倣できる新素材への発展が期待されます。そのような新素材は、分子コンピュータから医療まで、幅広い分野への応用が期待できます。

本研究の成果は、Science Advances (DOI: 10.1126/sciadv.aat8466) にて日本時間 2018 年 9 月 8 日（土）午前 4 時に公開されます。（この記事の続きは <https://www.kek.jp/ja/newsroom/attic/20180831press1-unlocked.pdf> をご覧下さい）。

鉄系高温超伝導体における新奇な磁性と超伝導の共存の観測に成功

平成 30 年 9 月 25 日

兵庫県立大学
高エネルギー加速器研究機構

■概要

一般的に超伝導状態は、磁場や磁性不純物により阻害され、場合によっては壊れてしまいます。従って磁性と超伝導は競合する関係であると考えられていますが、兵庫県立大学及び高エネルギー加速器研究機構（KEK）を中心とする研究グループは、圧力下の鉄系高温超伝導体 [1] において超伝導によって安定化される磁性相が存在することを初めて観測しました。この初観測は KEK 放射光科学研究施設フォトンファクトリーアドバンスリング（PF-AR）の高輝度 X 線を利用した核共鳴前方散乱実験により得られたものです。

本研究の成果は、2018 年 9 月 18 日に米国科学雑誌『Physical Review B Rapid Communications』でオンライン公開されました。

■研究の背景

ある化合物が超伝導状態になると、電気抵抗はゼロになり、外部から磁場を印加するとその磁場を排除します。さらに印加磁場を強くしていくと、超伝導体は磁場を排除できず、ある臨界磁場を超えると超伝導は破壊されます。従って超伝導と磁性、磁場は相反する関係であると考えられています。

ところが、2008 年に磁性元素である鉄 (Fe) を含む高温超伝導体が発見されました。この鉄系高温超伝導体は、鉄が持つ 3d 電子が磁性と超伝導の双方を担うと考えられており、国内外問わず多くの研究者からこの系の磁性と超伝導の相関が注目されています。そこで、兵庫県立大学、KEK 物質構造科学研究所、高輝度光科学研究センター、日本原子力研究開発機構、及び U.S. Naval Research Laboratory の共同研究グループは、茨城県にある KEK PF-AR と兵庫県にある大型放射光施設 SPring-8 (BL09XU) の高輝度 X 線を利用した核共鳴前方散乱実験により、鉄系高温超伝導体の一つである EuFe_2As_2 に関して、主に鉄サイトの磁性と超伝導の相関について研究を行いました（この記事の続きは <https://www.kek.jp/ja/newsroom/attic/20180925Press.pdf> をご覧ください）。

薬剤耐性の原因「薬剤汲み出しタンパク質」の排出メカニズムを解明～多剤排出トランスポーター MdfA の分子機構～

平成 30 年 10 月 1 日

高エネルギー加速器研究機構
京都大学
東京大学
岡山大学

■本研究成果のポイント

- 細菌に存在する抗菌剤等の薬剤を排出する多剤排出トランスポーターの一つ、MdfA の構造解析に成功し、初めて MdfA の外開き構造を明らかにした。
- 膜内に存在する特定の酸性残基のプロトン化が、外開き構造から内向き構造への引き金となることを明らかにした。
- 精製 MdfA タンパク質を脂質膜に組み込んだ形で初めて薬剤輸送活性を測定し、薬剤輸送に重要なアミノ酸残基を明らかにした。

■概要

細菌が薬剤耐性を引き起こす主な原因は、細菌膜上に存在する多剤排出トランスポーターと呼ばれるタンパク質が、投与された薬剤をポンプのように細菌外に汲み出してしまい、薬剤の効果を無効化することにあります。MFS (Major facilitator superfamily) 型と呼ばれる多剤排出トランスポーターは細菌上に多数存在しますが、どのように薬剤分子を認識して細菌外に排出するのか、その分子機構については明らかになっていません。

そこで高エネルギー加速器研究機構 (KEK) 物質構造科学研究所、マルティン＝ルター大学 Institut für Biochemie und Biotechnologie, HALOmem (ドイツ)、京都大学 医学研究科、東京大学 農学生命科学研究科、岡山大学 医歯薬学総合研究科ならびに自然生命科学研究支援センターからなる共同研究グループは、MFS 型多剤排出トランスポーターの一つである MdfA をモデルとした薬剤排出メカニズムの研究を行い、結晶構造解析・輸送活性実験・分子動力学シミュレーションにより、上記の薬剤分子輸送のメカニズムの詳細を明らかにしました。

本知見は、薬剤分子排出への理解を深め、将来的には、多剤排出トランスポーターの働きを抑えることで、薬剤耐性菌に対抗する治療薬の開発に貢献できると考えられます（この記事の続きは <https://www.kek.jp/ja/newsroom/attic/20181002Press.pdf> をご覧ください）。