



教授 高木 淳一 (Junichi TAKAGI)  
准教授 有森 貴夫 (Takao ARIMORI)

takagi@protein.osaka-u.ac.jp  
arimori@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/synthesis/>

細胞は外からの刺激を受容してその情報を細胞内で処理し、外的環境にたいしてどう対処するかを決定する。「シグナル伝達研究」において、受容体(レセプター)が細胞表面(つまり細胞の外)で情報を受容し、それを細胞膜を隔てた内側に伝える仕組みを知ることにはもっとも重要な課題である。本グループでは、この問題に取り組むために、X線結晶解析や電子顕微鏡イメージングを駆使した構造生物学的アプローチによって、シグナル伝達の「入力端末」部分の働きを明らかにすることを目指している。特に、脳・神経系で働く受容体やシナプス構成因子、神経細胞死や軸索ガイダンスに関わる分子、生物の発生や形態形成に関わるシグナル分子などの蛋白質について、「構造から機能に迫る」研究を行う。

### レセプター・リガンド複合体の構造決定

レセプターの細胞外領域(ドメイン)とそのリガンド蛋白質との複合体の構造は、シグナル伝達機構の解明のみならず阻害剤などの医薬の開発にもつながる重要な情報を含んでいる。相互作用に関わる部位やその結合における役割などを明らかにするため、このような複合体の構造を①X線結晶解析を用いて高解像度で、あるいは②電子顕微鏡(EM)イメージングを使って低解像度ながらも複数のコンフォメーションを同時に決定する。

i) 神経ガイダンス因子とその受容体のシグナリング系神経軸索ガイダンス因子であるセマフォリンとその受容体プレキシニンについて、複合体の構造解析から医薬候補となる阻害剤の探索、その作用機序の構造生物学的解明を行っている(図1)。

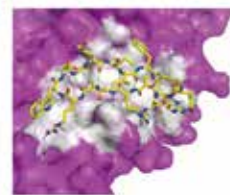
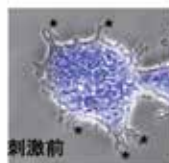


図1:セマフォリン・プレキシニン複合体の結晶構造(左)とセマフォリン刺激前後の細胞の形態(中)、プレキシニンとその阻害剤ペプチドの結合部位(右)

ii) Wntシグナル伝達メカニズムの構造生物学的解明 Wnt蛋白質は幹細胞の増殖に必要な増殖因子で、脂質修飾をうけているために精製や解析が困難であった。ほ乳類 Wnt蛋白質について世界で初めてその立体構造を決定し、それをもとにシグナリングメカニズムの解明を行っている(図2)。



図2:Wnt3aの結晶構造(左)とLRP6のクライオ電顕構造(中央)を組み合わせた、シグナリング複合体の予想構造(右)

### 高品質組み換え蛋白質生産系の確立

細胞外タンパク質は糖鎖の付加や、ジスルフィド結合が構造を保つのに必須であり、大腸菌での簡便な発現系が使えないことが多い。構造解析や精密な生化学的・物理化学的実験に供するために、これらの困難な組み換えタンパク質の「生産」を、①動物細胞培養系の高度化、②新しいアフィニティタグシステムの開発、③発現法の改良・開発、を通して確立する(図3)。

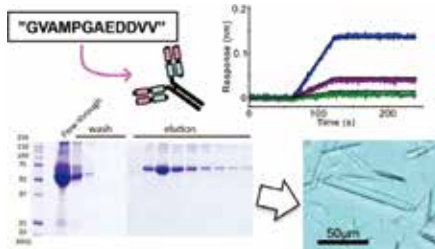


図3:超高親和性アフィニティー精製システム“PAタグ”の開発

### 構造情報を元にしたプロテインエンジニアリング

立体構造情報は蛋白質の機能発現メカニズムを明らかにするために有用なだけでなく、機能の改変や創出にも威力を発揮する。蛋白質に望みの機能を持たせ、天然には存在しない有用な分子を創成する研究を行っている(図4)。

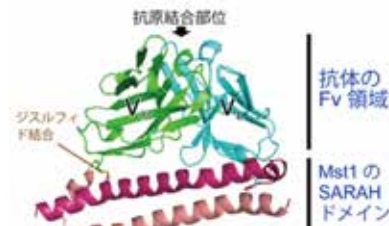


図4:新規小型抗体フォーマット“Fv-clasp”の構造

蛋白質研究は伝統工芸だ!

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学蛋白質研究所  
TEL:06-6879-8607  
FAX:06-6879-8609

