

平成 28 年度第 1 回生物構造学研究会

主催：中性子産業利用推進協議会
茨城県中性子利用促進研究会
(一財)総合科学研究機構(CROSS 東海)
共催：日本学術振興会 第 169 委員会 中性子回折小委員会 (予定)
新世代研究所 水和ナノ構造研究会
協賛：J-PARC/MLF 利用者懇談会
開催日時：平成 28 年 9 月 2 日(金)10:00-17:10
場所：研究社英語センター大会議室
〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 1-2 TEL 03-3269-4331
http://www.kenkyusha.co.jp/modules/11_meetingroom/index.php?content_id=1

参加費：

参加費は無料ですが、資料代として 5,000 円いただきます。なお、中性子産業利用推進協議会の会員の皆様と大学、研究機関の方は無料です。それ以外の方は事務局までご相談ください。資料代は当日徴収させていただきます。

※ 協議会の会員企業・団体については下記 URL をご参照ください。

<http://www.j-neutron.com/participation/>

テーマ：構造生命科学の最前線と医薬品産業総合戦略の展望 1

趣旨：

平成 27 年年 9 月に、厚生労働省は、グローバル展開を見据えた創薬を目指して「医薬品産業の強化総合戦略」を策定しました。これは医薬品産業の競争力強化に向けた緊急的・集中実施的な戦略であり、中性子の産業利用における生物構造学研究会のミッションとも大きく関わっています。そこで、今回の研究会では、その第一弾として、近年目覚ましい発展を遂げている構造生命科学の最前線から創薬を目指す医薬品産業の総合戦略を展望します。

プログラム：

10:00 開会挨拶 研究会主査 佐藤 衛 (横浜市立大学)

10:05-10:30 iBIX の現状と利用成果

日下勝弘 (茨城大学)

iBIX では、県プロジェクトにより多くの成果が挙がりつつある。加水分解酵素セルラーゼでは、活性残基がイミド酸型であることが解明され、また、光合成のメカニズム解明においては、光合成反応を促進するヒドロニウムイオンが観測されている。一方、解析精度を上げるために回折斑点のプロファイルフィッティング方法の改良を進めたり、高分子材料の構造解析のために高温装置は延伸装置を整備している。本講演では、iBIX における利用成果と開発状況について報告する。

<セッション 1>

10:30-11:15 一本鎖核酸を認識する Toll 様受容体の構造科学的研究

清水敏之 (東京大学)

自然免疫システムは病原微生物感染に対する重要な生体防御システムの一つである。Toll

様受容体(TLR)は、細菌やウイルスなど病原体の分子パターンを認識するセンサーとして働き、細胞内のシグナル系を活性化させ自然免疫応答を引き起こす。TLR8(および TLR7)はウイルスや細菌に由来する一本鎖 RNA を基質とするが、興味深いことに両者は低分子性の化学合成リガンドによっても活性化される。なぜ性質が大きく異なる両者が同様に活性化できるのかは大きな謎であった。さらに TLR8 の活性化にはループの切断が必要である。我々は TLR8 の構造科学的研究を通してこれらの謎を解明することに成功した。さらに創薬への応用についても概説する。

11:15-12:00 システムズバイオロジーを指向した構造生物学的手法の開発 上久保裕生 (奈良先端科学技術大学院大学)

複数の蛋白質からなる巨大な蛋白質複合体であっても、構造解析の対象となる複合体は、原則として、実験条件下において安定な複合体を形成し(形成させ)、単一の状態として取り扱われるようなものに限られる。一方で、細胞レベルの生理機能は、関係する多様なタンパク質群が協奏的に作用し、動的に集合・離散を繰り返すことによって実現されている。すなわち、生理機能の分子論的な理解を進めるためには、「機能を実現する数多くのタンパク質集団(多成分平衡状態)の中で」、個々の蛋白質・蛋白質複合体がどのような構造を示し、互いに作用しているのかを明らかにする必要があるといえる。本講演では、多成分平衡状態である蛋白質集団の構造/相互作用解析を実現することを目的として開発してきた、マイクロ流路を活用した多成分滴定 X 線溶液散乱測定法を紹介する。

12:00~13:00 昼食

13:00-13:45 自由電子レーザー SACLA を用いた構造生物学 岩田 想 (京都大学大学院医学研究科)

自由電子レーザー-SACLA は、化学結合が切断されるよりも短い時間 (<10fs) で生体高分子結晶からデータを収集することが可能な全く新しい光源である。これによって、非凍結の結晶から放射損傷を受けずに、X 線回折データを収集することができる。我々は、SACLA を使って、生物学的、医学的に重要な高難易度ターゲット結晶の解析速度を飛躍的に向上させる技術の開発を行っている。同時に、その非常に短いパルス特性を生かして、タンパク質中での構造変化のスナップショットを撮る動的構造解析も可能となった。本講演では、SACLA がライフサイエンスにどのようなパラダイムシフトをもたらすのかを解説する。

<セッション 2>

13:45-14:30 インフルエンザウイルスの細胞内増殖機構 野田岳志 (京都大学ウイルス研究所)

インフルエンザウイルスのゲノムは、8 分節のマイナス鎖一本鎖 RNA(vRNA)からなる。8 分節の vRNA は、それぞれウイルス核タンパク質 NP とウイルス RNA ポリメラーゼとともに、らせん状の ribonucleoprotein complex(RNP 複合体)を形成する。RNP 複合体は、vRNA の転写装置として機能し、mRNA の合成を担う。これまでの研究から、Cap snatching による転写開始反応や vRNA 上の U track による poly(A)付加反応など、ウイルス RNA ポリメラーゼによるゲノム RNA の転写機構が明らかにされてきた。一方で、らせん状 RNP 複合体の転写中の構造に関しては明らかにされておらず、mRNA 合成中の RNP 複合体がどのような構造をとっているのかは、全くわかっていない。私たちは、現在、in vitro 転写系と高速原子間力顕微鏡法ならびにクライオ電子顕微鏡法を組合せ、転写中の RNP 複合体の微細構造解析を行っている。本講演では、preliminary を含む最新の知見を紹介し、インフルエンザウイルスのゲノム転写機構について微細構造学的観点から議論したい。

14:30-15:15 薬剤耐性を克服する抗菌薬創出に向けた結晶構造解析

山田雅胤 (Meiji Seika ファルマ)

近年、既存の抗菌薬が有効性を示さない薬剤耐性菌の拡大が問題になっており、薬剤耐性菌に対して効果を発揮する新規抗菌薬の創出が望まれている。ペニシリンに代表されるβ-ラクタム薬においては、細菌がβ-ラクタム薬の分解酵素であるβ-ラクタマーゼを産生することで薬剤耐性を獲得することが知られている。弊社では、このような耐性菌に対して既存β-ラクタム薬の有効性を回復させることを目的として、β-ラクタマーゼ活性を阻害する併用薬の創出に取り組んできた。本講演では、β-ラクタマーゼ阻害剤の創薬研究を題材に、製薬企業における結晶構造解析の活用事例を紹介する。

15:15～15:30 休憩

15:30-16:15 Unstructured/Structured 相互作用を標的にした創薬

小路弘行 (株PRISM BioLab)

最近、タンパク質/タンパク質相互作用を考える上で、これまでのタンパク質のイメージとは異なる振る舞いを示す Unstructured タンパク質が注目されている。株式会社 PRISM BioLab(PRISM)では、Helix 構造を模倣した化合物群を10年にわたり研究開発してきた結果、Unstructured タンパク質が関与するタンパク質/タンパク質相互作用を効率的に、かつ、選択的に阻害する化合物群を見出すことに成功した。本講演では、PRISMのHelix模倣技術の概要を説明し、この技術を用いた Unstructured/ Structured 相互作用を標的にした研究事例を紹介する。また、これらアプローチに Unstructured タンパク質が関与する3次元構造情報が必須であることから、本講演が構造生物学分野の研究者との共同研究へ結びつく機会となることを期待する。

16:15-17:00 レニン阻害剤の Structure-based drug design

高橋瑞稀 (第一三共 RD ノバーレ)

血圧や体液調節に重要な役割を果たしているレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の起点を直接阻害するレニン阻害剤は、良好な降圧作用に加え、心臓や腎臓に対する強い臓器保護作用が期待される。しかしながら、ペプチド結合を切断するアスパラギン酸プロテアーゼに対して、経口で効果を示す低分子阻害剤を創製することは容易ではなく、唯一 Aliskiren が市販されているだけである。高活性で、経口吸収性に優れたレニン阻害剤の分子デザインにおいて、標的タンパク質の構造情報を利用した Structure-Based Drug Design(SBDD)が非常に有効であり、その具体的な適用例について紹介する。

17:00-17:05 閉会挨拶 今野美智子 (茨城県)

17:05-17:10 お知らせ 林 眞琴 (CROSS 東海)

交流会 : 17:20～19:20

近くの地ビールダイニング「ラ・カセット」で交流会を開催します。参加費は2,000円です。施設側とユーザーのぎっくばらんな意見の交換の場になります。是非ご参加ください。詳細は文末をご参照ください。参加希望者は事前に登録してください。当日も受け付けます。会費は当日受け付けます。なお、事前に登録されて当日キャンセルされた場合には会費を申し受けません。

<参加申込み先>

中性子産業利用推進協議会 事務局 大内 薫

E-mail: info@j-neutron.com

- (1)名前, (2)所属, (3)連絡先(電話番号, E-mail address)
 (4)交流会への参加の有無(領収書を発行します)
 をご記入の上, メールにてお申込みください.

<会場へのアクセス>

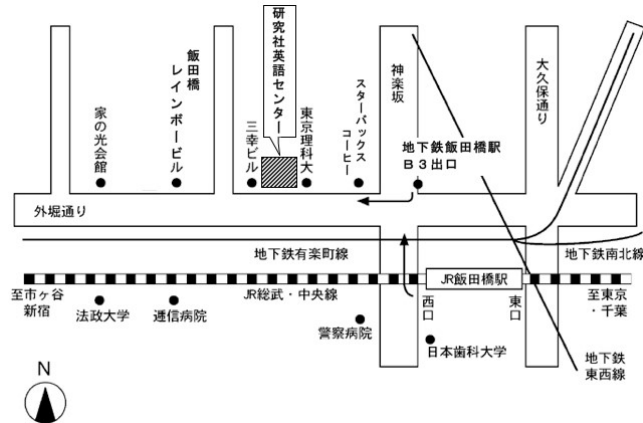
研究社英語センター

所在地: 〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 1-2

TEL: 03-3269-4331

JR総武線飯田橋駅西口徒歩約3分

東京メトロ南北線・有楽町線飯田橋駅 B2a, B3 出口徒歩約7分



<交流会場のご案内>

会費: 2,000 円

時間: 17:10~19:10

会場: 神楽坂 ラ・カシェット (<http://la-cachette.co.jp/>)

美味しい地ビールを楽しめるところです。

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 1-10 三経第 22 ビル 3F

TEL: 03-3513-0823

