

片平正人 Masato Katahira

京都大学エネルギー理工学研究所 教授



1984	□	□	早稲田大学理工学部 卒業
1986	□	□	東京大学大学院理学系研究科修士課程 修了
1989	□	□	大阪大学大学院理学研究科博士課程 修了 (理学博士)
1989	□	□	日本学術振興会特別研究員
1990-1992	□	□	ヒューマンフロンティアサイエンスプログラム
□	□	□	ポストドクトラルフェロー(オランダユトレヒト大学)
1992-1995	□	□	横浜国立大学工学部 講師
1995-2001	□	□	横浜国立大学大学院工学研究科 助教授
2001-2005	□	□	横浜国立大学大学院環境情報研究院 助教授
2005-2010	□	□	横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 教授
2010-	□	□	京都大学エネルギー理工学研究所 教授

オーガナイザー 藤原弘道(京都大学大学院エネルギー科学研究科)

現代社会には、様々な課題が山積しています。例えば、食料やエネルギー、病気、少子化、年金、就職難…。明るい未来社会への出口は何处なのでしょう。その手がかりを、第一線で活躍されている先生からつかみましよう。

片平先生は、癌、エイズ、神経分化、プリオン、バイオ燃料などの難題に果敢に挑戦されている先生です。私たち若手研究者が切り開かねばならない未来社会では、これらの課題はいずれも立ち向かい解決していかなければならないものです。先生は核磁気共鳴 (NMR) 法を用い三次元立体構造を明らかにし、構造機能化学的知見から機能発現メカニズムを解明する手法を採用されています。「構造がわかる」だけでなく「構造とメカニズムの関係性」を明らかにすることで、その知見に基づきより有用な機能性分子へと改変していく事も可能となり、創薬等に向けた指針も得られると考えられます。

先生の略歴をみると、非常に多様な大学を経験されていることが分かります。そのように至った経緯や様々な研究室での経験についてもご講演いただける予定です。私たちがこれから人生設計していく上にも貴重なお話だと思しますので、奮ってご参加下さい。

疾病関連タンパク質、機能的核酸 及びバイオマスの構造生物学

片平正人

京都大学エネルギー理工学研究所

□私は主にNMR法を用いた構造生物学的な研究を行っています。今回は抗HIV活性を有するヒトのタンパク質及びプリオンタンパク質を捕捉するRNAアプタマーに関する最近の成果をご紹介します。またバイオマス研究へのNMR法の応用に関しても触れたいと思います。

私はこれまでに学生として三つの大学、ポスドクとして一つの大学、大学教員として三つの大学を経験してきました。色々な大学を経験するに至った経緯や、研究室が変わる事のメリット・デメリット等に関しても少し話したいと思います。

①抗HIV活性を有するA3Gタンパク質の酵素活性のNMRシグナルを用いたリアルタイムモニタリング -DNA上の極性を有したタンパク質のスライディング-HIVはヒトに感染後、自らのゲノムRNAを鋳型にマイナス鎖DNAを合成し、その後これを2本鎖DNAとしヒトのゲノムに組み込む。ヒトのAPOBEC3G(A3G)タンパク質はHIVのマイナス鎖DNAに作用し、シトシンをデアミネーションする事でウラシルに変換する酵素である。塩基の変換によりHIVのゲノム情報を破壊する事で、A3Gは抗HIV活性を発揮する。我々はA3Gの立体構造及び1本鎖DNAとの相互作用様式を、NMR法によって決定した。さらにNMRシグナルを用いる事で、デアミネーション反応をリアルタイムでモニタリングできる事を初めて示した(EMBO J., 2009)。

この手法はこれまで用いられていた生化学的手法に比べ、デアミネーションが生じている箇所をより高い空間分解能で特定でき、またリアルタイムでのモニタリングである為、反応過程を時間分解で追跡できるという優位性を有している。酵素反応を生じさせる際の温度、基質と酵素の濃度や比率等を調整する事で、反応速度をモニタリングに適した速度にすることができる。これによって解析可能な対象過程を広げ、反応の動的メカニズムにより踏み込む事ができる。今回この手法を応用し、A3Gの反応機構の本質を理解する事を目指した結果について報告する。

A3Gによるデアミネーション反応の基質となる配列を2つ有した1本鎖DNAを調製した。これにA3Gを作用させデアミネーションによるシトシンからウラシルへの変換反応を、シトシン及びウラシルのNMRシグナルの強度をモニターする事によって追跡した。その結果、5'端寄りの基質配列中のシトシンのピークの強度がより早く減衰・消失し、それに対応して

ウラシルのピークがより早く出現・増大する事が分かった。即ちDNAの5'端寄りに配置された基質配列中のシトシンの方が、同3'端寄りに配置された基質配列中のシトシンよりも、早くデアミネーションされる事が分かった。この結果は、A3Gが1本鎖DNA上で3'→5'の極性を有してスライディングしながらデアミネーション反応を起こす為、確率論的に5'端寄りの基質配列においてより高い頻度で塩基の変換が生じたのだと考える事で、合理的に解釈される。このような極性を有したスライディングは、HIVのゲノムにより多くの変異を入れて不活化する上で、有利に働くと考えられる。

②プリオンタンパク質を捕捉するRNA分子(RNAアプタマー)の立体構造とプリオンタンパク質との相互作用の解析-プリオンタンパク質を捕捉するメカニズムの解明-

r(GGAGGAGGAGGA) (以下R12)というRNA分子は、プリオンタンパク質を高い親和性で捕捉する。我々はR12の立体構造を決定した。構造は非常に特異なものであった。グアニン塩基4個が一平面上に並び、互いに水素結合のネットワークで連結された構造体(テトラッド)と、グアニン塩基4個とアデニン塩基2個の合計6個の塩基が一平面上に並び、互いに水素結合で連結された構造体(ヘキサッド)が、RNAアプタマー分子中に見出された。またRNAの主鎖のトポロジーから見ると、平行型の4重鎖構造が形成されている事も分かった。さらに溶液中において、2つのRNAアプタマー分子がtail-to-tailで結合してダイマーを形成している事も判明した。次にプリオンタンパク質のどの部位が結合に関与するのかを調べたところ、2つの結合部位が見出された。立体構造決定とこの結果より高い親和性は、(i)静電相互作用、(ii)トリプトファンと塩基とのスタッキング相互作用、(iii)2か所での同時結合、によってもたらされている事が判明した(Nucleic Acids Res., 2009)。このRNAアプタマーのプリオン病及びアルツハイマー病の治療への応用の可能性について言及する。

③木質バイオマスの有効活用法の開発を志向した構造生物学的なアプローチ

本来固体である木材を、溶液のNMR法によって研究できる事が分かってきた。この事を利用して、木質バイオマスの有効活用法の開発を目指した最近の我々の研究を簡単に紹介する。

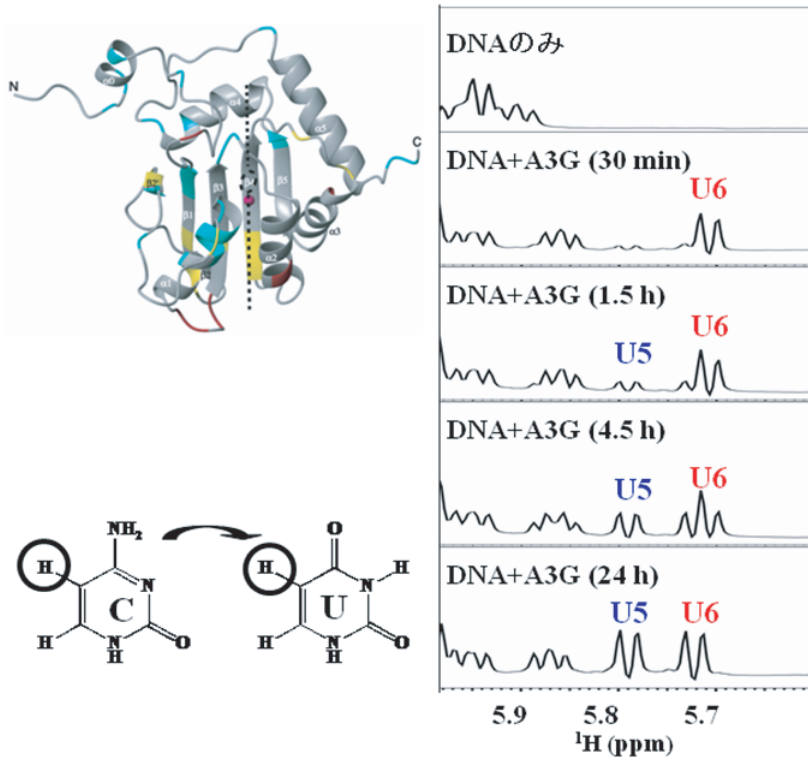


図 (左上)A3Gタンパク質の立体構造、(左下)脱アミノ基によるシトシンからウラシルへの塩基変換、(右)塩基変換反応のリアルタイムモニタリング。

- Memo -