

志賀毒素の毒性発揮に必要な2つのユニットを共通して阻害する分子を発見 - 新たな O157 感染症治療薬開発に期待 -

2021年5月10日
同志社大学
高エネルギー加速器研究機構
日本医療研究開発機構

■概要

血清型 O157 に代表される腸管出血性大腸菌による感染症は、毎年世界中で多くの感染者・死者を発生させています。また、抗生物質の使用は症状を増悪させる可能性も示唆され、WHO の治療指針においても検討課題とされており、有効な治療薬がない状況です。

志賀毒素 (Shiga toxin; Stx) は腸管出血性大腸菌が産生する主要な病原因子であり、その毒性を阻害する分子は有望な治療薬として期待できます。

Stx は、標的となる細胞のタンパク質合成を阻害する A-サブユニットと、標的細胞上に存在する受容体を認識し A-サブユニットを細胞内に届ける働きを持つ B-サブユニット 5 量体から構成されています。

同志社大学生命医科学部の高橋美帆助教、高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所の千田美紀特任助教、千田俊哉教授、および同志社大学大学院生命医科学研究科の西川喜代孝教授らの研究グループは、Stx の機能が異なる 2 つのサブユニットに共通して結合し、その働きを阻害するペプチド分子を同定しました。同定したペプチドについて、X線結晶構造解析を行ったところ、A-サブユニットとの結合様式の詳細が解明され、本ペプチドのカルボキシル末端の 5 アミノ酸からなる領域が A-サブユニットの触媒ポケットをほぼ塞ぐように結合していることを見出しました。

これまで A-サブユニットの機能を阻害することが確認されたペプチドは同定されておらず、本成果は、腸管出血性大腸菌感染症に対する新たな治療薬開発に貢献すると考えられます (この記事の続きは <https://www.kek.jp/wp-content/uploads/2021/05/PR20210510-2.pdf> をご覧ください)。

金属を持たない新たな炭酸脱水酵素を発見 ～生物が二酸化炭素を変換する多様な仕組み～

2021年5月25日
筑波大学
高エネルギー加速器研究機構

■概要

炭酸脱水酵素 (Carbonic anhydrase; CA) は、バクテリアから真核生物まで様々な生物に存在し、二酸化炭素と重炭酸イオンを相互変換する反応の触媒として作用します。この反応は、呼吸や光合成、細胞の pH 恒常性などに関わるもので、現在までに 8 つの異なる種類の CA が報告されています。これらは、タンパク質の配列や構造は異なるものの、全て、活性中心に亜鉛などの金属補因子 (金属イオン) を含む金属酵素として知られていました。

本研究では、バクテリアや真核藻類に広く保存されている機能未知タンパク質 COG4337 が、金属イオンを持たない新規の CA であることを、生化学的解析と X線結晶構造解析により発見しました。これまで CA は、活性中心の金属イオンが水分子の活性化を行うと考えられてきましたが、COG4337 タンパク質は、親水性と疎水性のアミノ酸で構成される小さな穴を持ち、その内部で水分子と二酸化炭素を反応させて重炭酸イオンの合成を行います。すなわち、従来知られているものとは異なるメカニズムを持ちます。金属イオンを必要としない COG4337 タンパク質は、陸から離れた海洋など金属の乏しい環境でも機能することができると、そのような環境に生息する生物において進化したと推測されます。本研究成果は、「炭酸脱水酵素 = 金属酵素」という固定概念を覆し、CA の新たな多様性を示すものです (この記事の続きは <https://www.kek.jp/wp-content/uploads/2021/05/PR20210525.pdf> をご覧ください)。

次世代有機 LED 材料の電子の動きを直接観察することに成功～発光効率低下の原因を解明～

2021年6月24日
筑波大学
高エネルギー加速器研究機構
産業技術総合研究所
九州大学

■概要

有機 LED (OLED) は、次世代のディスプレイ材料として期待されています。中でも、熱活性化型遅延蛍光 (TADF)

と呼ばれる特異な発光を示す分子材料は、軽元素のみからなり、発光量子効率 100%の実現が可能であることから、次世代の OLED の中心を担う材料として大きく注目され、盛んに研究が進められています。

TADF 材料の発光を支配するのは、励起状態の電子の動き（ダイナミクス）です。従来、電子のダイナミクスは、発光から間接的に推測されてきましたが、直接的な計測は困難でした。今回、改良した時間分解光電子顕微鏡（TR-PEEM）を用いることで、構造がよく制御された TADF 材料の薄膜に対して、TADF 発光過程の電子のダイナミクスを直接観察することが初めて可能になりました。これにより、励起電子の生成から、発光による失活、また、濃度消光と呼ばれる特異な無輻射失活過程までの電子の動きを捉えることに成功しました。また、観察の結果、励起電子により生成された励起子が自発的に解離することで長寿命の電子が生成され、この電子が TADF の発光効率を低下させていることを突き止めました（この記事の続きは <https://www.kek.jp/wp-content/uploads/2021/06/PR20210625.pdf> をご覧ください）。

被ばく線量が少ない細胞では細胞質への被ばくの有無が生と死を分ける～放射光 X 線を用いた細胞局所照射技術で解明～

2021 年 7 月 6 日
若狭湾エネルギー研究センター
電力中央研究所
高エネルギー加速器研究機構
福井大学

■概要

公益財団法人若狭湾エネルギー研究センター（エネ研、理事長：石塚博英、福井県敦賀市）研究開発部 粒子線医療研究室の前田宗利主任研究員、一般財団法人電力中央研究所（電中研、理事長：松浦昌則）の富田雅典上席研究員、大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構（KEK、機構長：山内正則）の小林克己名誉教授および KEK 物質構造科学研究所の宇佐美徳子講師、国立大学法人福井大学（福井大、学長：上田孝典）の松本英樹シニアフェローらは共同で、最小 5 マイクロメートル（0.005 ミリメートル）角から自由にビームのサイズを変えることのできる放射光 X 線マイクロビーム細胞照射技術を駆使した研究を進め、低線量の放射線にさらされたヒトやハムスターの細胞では、細胞核だけではなく細胞質にも放射線があたっていないと DNA に生じた放射線による損傷を直す仕組みが十分に働かないことを解明しました。

これまで、放射線の生物への影響を考える場合には細胞核の応答が重要視されてきましたが、被ばく線量が小さい場合には細胞質の応答も細胞の運命決定に大きく関

与しており、細胞質への照射の有無による生と死の競合が生じることが、本研究によって初めて明らかになりました。これらの知見は、低線量放射線被ばくによる健康影響の解明につながるだけでなく、放射線によるがん治療の効果をさらに高める薬剤の開発にもつながる重要な成果といえます（この記事の続きは <https://www.kek.jp/wp-content/uploads/2021/07/PR20210706.pdf> をご覧ください）。

脱窒菌から取り出した亜硝酸還元酵素の構造解析に成功 高精度クライオ電子顕微鏡の画像を解析 環境浄化技術の開発に期待

2021 年 7 月 21 日
茨城大学
高エネルギー加速器研究機構

■概要

茨城大学大学院理工学研究科（理学野）の山口峻英助教、高妻孝光教授と、高エネルギー加速器研究機構（KEK）物質構造科学研究所の千田俊哉教授、安達成彦特任准教授、守屋俊夫特任准教授らの共同研究グループは、クライオ電子顕微鏡法（Cryo-EM 法）を用いて、環境浄化に有用な脱窒菌から取り出した銅含有亜硝酸還元酵素（CuNiR）の構造を高精度に決定しました。

Cryo-EM 法で、CuNiR のようなサイズの小さいタンパク質の構造を精度良く求めることは通常困難ですが、研究グループは、物質構造科学研究所の構造生物学研究センターにある電子顕微鏡を用いて撮影した分子画像を適切に解析していくことで、CuNiR の構造を 3 オングストローム（1 オングストロームは 100 億分の 1 メートル）を切る解像度で構造を得ました。これまでに報告された X 線結晶構造解析による分子構造は、結晶中に閉じ込められることによる歪みと X 線による損傷を含んでいました。しかし、今回 Cryo-EM 法で得た構造は、溶液中という生体内に近い状態で瞬間凍結され、極低温に保たれたまま撮影されたため、これらの歪みや損傷を含みません。

本研究による成果は、酵素利用技術や人工酵素の設計・開発等による水環境・土壌の浄化に貢献することが期待されます。また、結晶による歪みや損傷を含まない CuNiR の構造が明らかになったことで、クライオ電子顕微鏡による金属タンパク質の単粒子構造解析の重要性がより一層強調されました（この記事の続きは <https://www.kek.jp/wp-content/uploads/2021/07/PR20210721.pdf> をご覧ください）。