



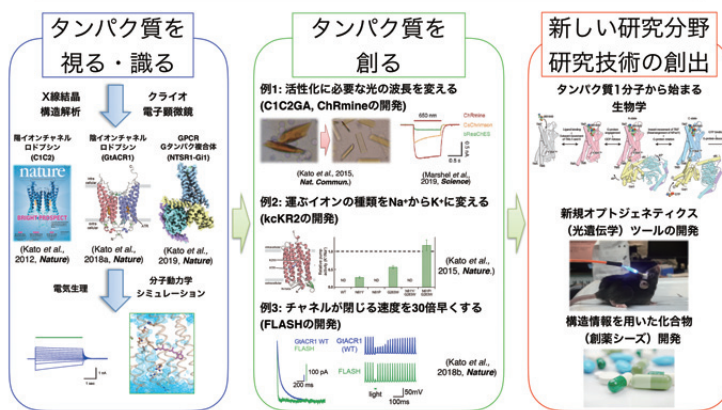
創薬標的として重要な膜タンパク質等を見る・識る・創る研究の国内外への展開及び有用なツールの開発

かとう ひで あき
加藤 英明

東京大学大学院 総合文化研究科
先進科学研究機構 准教授 (令和元年12月6日時点)

加藤氏は、人の生理的な活動に必須の役割を果たす“膜タンパク質”を対象として、構造を見る・構造を識る・構造を創るという観点で国内外に共同研究を展開し、多くの成果を挙げています。

1 タンパク質を見る・識る・創る



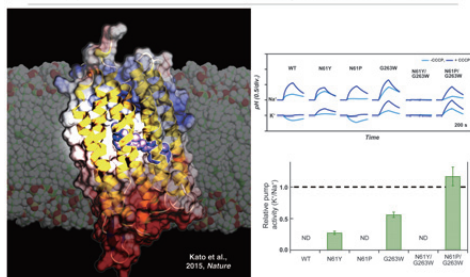
加藤研究室で行われている研究。タンパク質の構造解析を通じてその形を「見る」ことで、タンパク質の複雑な機能の構造基盤を「識る」。得られた分子理解に基づき、自然界には存在しない新しいタンパク質を「創り」、これにより新たな研究分野や技術基盤を創出する。

2 光駆動性陽イオンチャネルの形を見る・識る 吸収する光の色を変えたチャンネルを創る



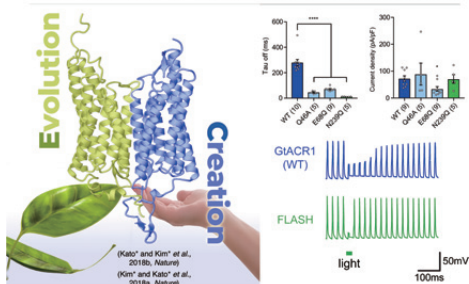
光によって神経細胞を興奮させるツール(興奮性光遺伝学ツール)として用いられている陽イオンチャネルロドプシン「C1C2」のX線結晶構造を解明し、そのイオン透過経路の位置と形を明らかにした。更に、得られた構造情報を元に吸収波長が短波長シフトしたチャネルロドプシン「C1C2GA」を創出した。

3 光駆動性Na⁺ポンプの形を見る・識る 自然界に存在しない光駆動性K⁺ポンプを創る



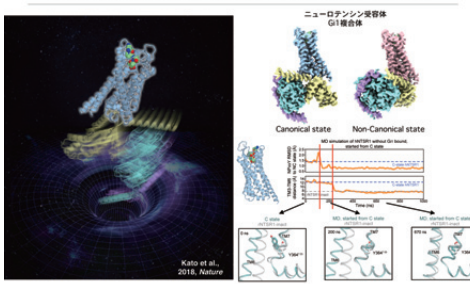
36年ぶりに発見された新規機能を持つイオンポンプ型ロドプシン、光駆動性Na⁺ポンプ「KR2」のX線結晶構造を解明し、そのイオン輸送メカニズムの一端を明らかにした。更には構造情報を利用して、自然界には存在しない光駆動性K⁺ポンプ「KR2K⁺」を創出した。

4 光駆動性陰イオンチャネルの形を見る・識る 速くて陰イオンを良く通すチャンネルを創る



光によって神経細胞の興奮を抑制させるツール(抑制性光遺伝学ツール)として現在広く用いられている天然型Cl⁻チャネルロドプシン「GtACR1」、人工型Cl⁻チャネルロドプシン「iC⁺」のX線結晶構造を解明し、両者が異なる分子メカニズムに従って機能していることを明らかにした。更には構造情報を利用してGtACR1とiC⁺の長所を併せ持つ新規の抑制性光遺伝学ツール「FLASH」を開発した。

5 血圧調節や痛覚、薬物依存に関与する膜受容体の形を見る、その動きを識る



神経ペプチドによって活性化され、血圧や痛覚を制御する膜受容体「ニューロテンシン受容体」とそのエフェクター因子である「Gi1」の複合体構造をクライオ電子顕微鏡を用いて明らかにした。計算科学的、生化学的手法と組み合わせることで、「Gタンパク質複合体の形成過程における複合体構造」を世界で初めて高分解能で明らかにすることに成功した。