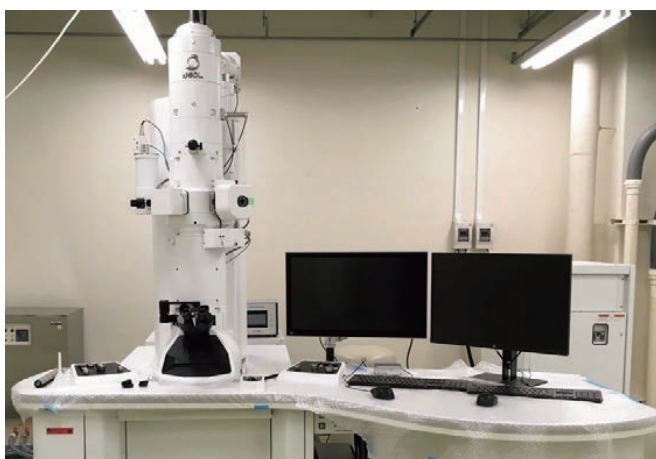


構造ダイナミクス

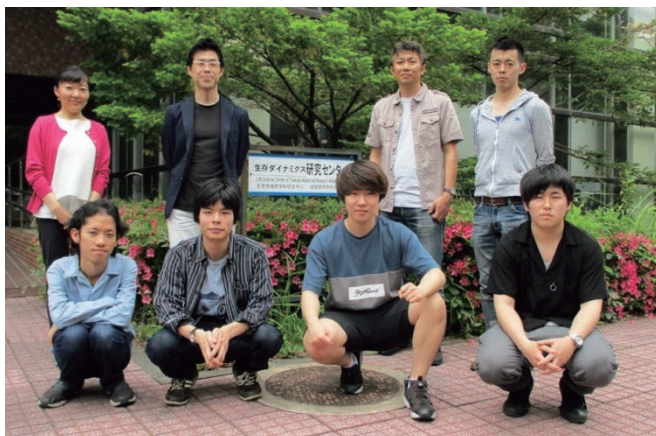
「原子から化学の目で生命を理解する」

生命は、タンパク質やDNA、RNA、脂質、ホルモンなど様々な分子から構成されています。タンパク質は、基本的にはわずか20種類のアミノ酸から構成されており、化学者にはまねのできない温和な条件で巧みな化学反応を行う酵素を作ります。この仕組みを理解するためには、生体分子の構造を原子の座標として理解することが必須になります。そうして初めて電子の状態から生命の仕組みを理解することができるようになるのです。また、生体分子の構造を明らかにすることで、薬の開発に役立てることができます。このような背景をもとに病気の原因となる、分子、ウイルス等の構造をクライオ電子顕微鏡、X線結晶構造解析を行っています。

Living organisms are made up of such components as proteins, DNA, RNA, lipids, and hormones. Although proteins are essentially made from a maximum of only 20 amino acids, they form various kinds of enzymes that can catalyze a variety of chemical reactions under very subtle conditions that cannot always be imitated by chemists. To understand the functions of proteins, it is essential to determine their atomic coordinates. Once we know these coordinates we can understand and explain the mechanisms of proteins—their electronic states—from a chemist's perspective. Moreover, the structures of biological molecules are useful for drug discovery through the process of structure-based drug design (SBDD). From this perspective, we have been studying disease-causing molecules—including viruses—by using cryo-EM and x-ray crystallography.



2018年度導入された透過型電子顕微鏡システム



2019年度メンバー

プロジェクトメンバー

教授
岩崎 憲治

助教
宮崎 直幸
堀越 直樹

秘書
宮本 真実

化学類 4年次生
稲橋 敦俊
神谷 亮佑
鯉淵 航
山口 亮佑

研究概要

【創薬を目指した疾患関連分子の構造解析】

軟部肉腫の原因となる融合タンパク質の構造研究

悪性腫瘍である滑膜肉腫は、軟部肉腫の一つであり、全軟部肉腫の約 10%を占める。希少がんであり、製薬企業により遺伝子治療薬の開発も行われている一方でそのメカニズムは未解明のままである。SS18-SSX1, SS18-SSX2 は、滑膜肉腫の確定診断に使われている融合遺伝子である。18 番目の染色体と X 染色体との転座 $t(X;18)(p11.2;q11.2)$ によって生じ、滑膜肉腫のドライバー遺伝子であることが予測されている。その産物である融合タンパク質については、クロマチンリモデリング因子と結合し、そのエピジェネティクス調節に異常をきたすことが報告されている。従って、本融合タンパク質をターゲットとして創薬研究を行う合理性があることから、2018 年度 10 月 1 日に着任後、研究室の主要な課題として掲げた。本研究は、大阪がんセンター整形外科（骨軟部腫瘍科）部長竹中聡博士との共同研究として開始した課題である。本年度は、スタンフォード大学において堀越助教、神谷、鯉渕ら化学類 4 年次生によって SS18-SSX1 および 2 の発現系の構築がなされ、さらに構造解析に耐えうる高精度の精製プロトコルの確立を目指した研究を開始した。

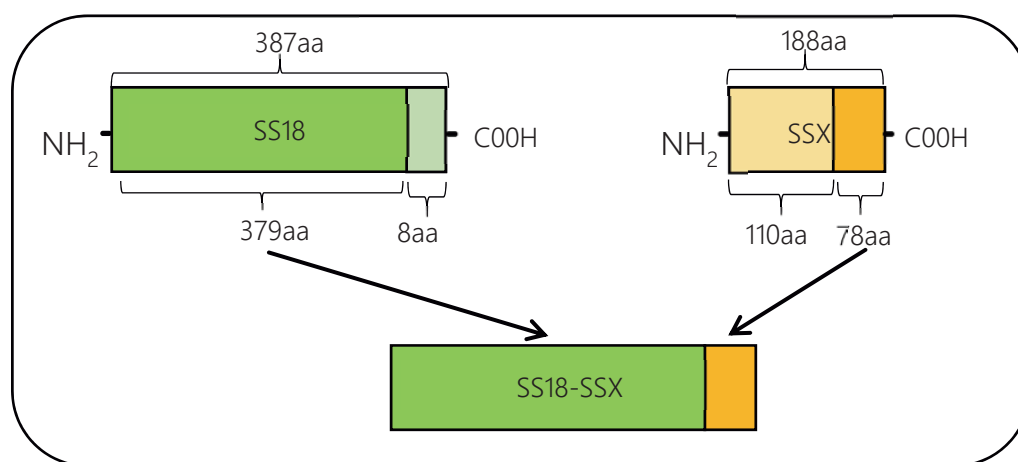


図1 SS18-SSX 融合タンパク質は転座 $t(X;18)$ によって生じる

【TEM による生体分子構造解析技術の改良】

自動粒子ピックアッププログラムの開発

現在、自動化が進んでいるクライオ電子顕微鏡単粒子解析の技術であるが、自動撮影による画像データ数の増加と統計・推定を駆使した解析の発達において最初のステップである粒子自動ピックアップの精度改善は課題となっている。特に深層学習の適応が直接改善につ

ながることは明確で、報告も複数あるが、実績を見る限り普及には至っていない。このようなアプローチとは一線を画すアイデアをもって（バイオネット特許取得済）、（株）バイオネットとともに自動粒子ピックアッププログラムの開発に行った。本年度はその実データへの適用を行い、非常に良い成果を収めた。さらに、クライオ電子顕微鏡単粒子解析の最大の弱点であり、現在課題となっている粒子の配向指向性による、角度分布におけるバイアスの問題への応用を試みた。つまり、非常にポピュレーションの少ない配向をもった粒子画像は、普及している自動粒子ピックアッププログラムでは、認識ができない。100 万粒子画像を扱う現在の単粒子解析では、マニュアルによるピックアップは非現実的である。そこで、本プログラムをそのような実データに応用することを目的として新たなプロトコルの開発に取り組んだ。

【光センサー器官の光応答メカニズムの解明】

ミドリムシ光センサーPFBの光応答のメカニズム解明

ミドリムシの光応答に関しては、その行動から大きく3種類に分類でき、1世紀以上研究されてきた。しかし、その分子がPFBと呼ばれる細胞小器官から単離され生化学的に明らかにされたのは、2002年であり、日本人の手によるものだった。それは、光驚動反応と呼ばれる光応答のうちさらにステップアップ光反応と呼ばれる現象を担っているフラビン分子だった。

PACと名付けられたこの光センサー分子は、青色光に応答して、アデニル酸シクラーゼ活性を上昇させる。しかし、その三次元構造は未だ不明である。発現系の構築に複数のグループが挑んだが、確かな成功例はなく、そのため野生型ミドリムシから単離精製するしかない。しかし、ミドリムシは高密度培養が困難であることはよく知られた事実である。大阪大学蛋白質研究所の廣瀬未果特任研究員、杉田征彦特任研究員との共同研究によって、10から3 μ g精製できるまでに培養法および精製法の改良に成功し、ついにクライオ電子顕微鏡解析に挑めるようになった。分子全体の原子モデル構築が可能なほどの三次元再構成像が得られた一方で、ヘテロ4量体の中心領域は、明らかに分解能の低い構造を示していた。そこで、宮崎助教、化学類4年次生の稲橋を中心に、ヘテロ4量体中心領域の再構成像改善に挑んだ（図3）。結果的にFSC分解能の値は大きくなってしまったが、視認による等値面表示による形状改善は明らかであり、ヘテロ4量体会合の仕組みを議論できるだけの構造が得られた結果となった。



図2 ミドリムシのSEM像

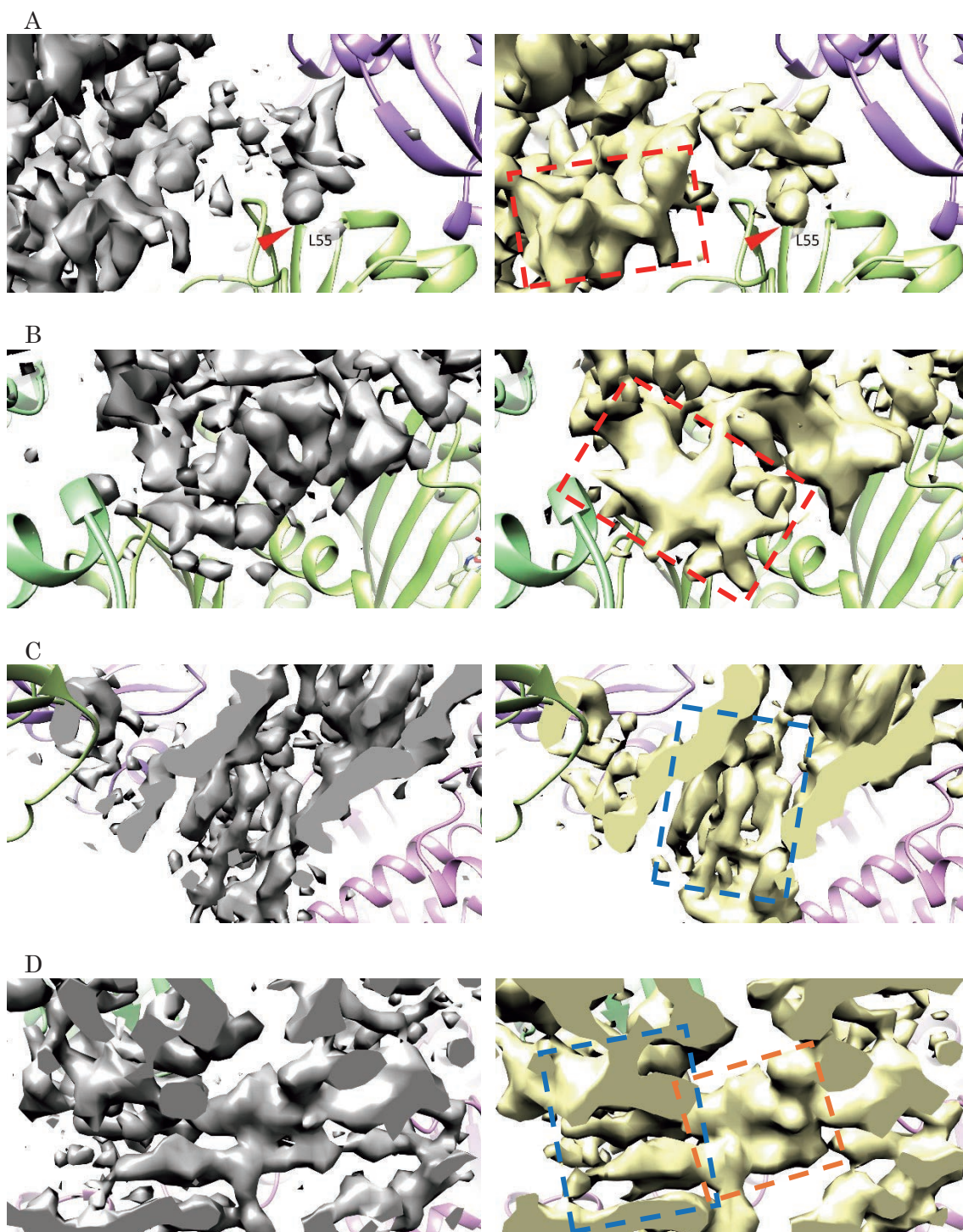


図 3 最初の再構成時 (左)と局所三次元クラス分類後 (右)の中心領域密度図 赤枠は α ヘリックス、青枠は β シートと予想される構造。橙色枠は中心領域内部の平面状構造。C は xy 面、D は xz 面で中央を切断した図。

【宮崎直幸助教グループ】

【バクテリオファージの感染・増殖機構の解明】

黄色ブドウ球菌ファージの構造解析

細菌感染症では、抗菌薬（抗生物質）の過剰投与による薬剤耐性菌の蔓延が医療および畜産分野において問題となっている。特に、黄色ブドウ球菌では、日本の入院患者から分離される 50～70%が多剤耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）であると報告され、日本国内だけでも毎年約 1000 人が MRSA により死亡している。その上、新規の抗菌薬を開発しても、すぐにその耐性菌が出現するために、抗菌薬による治療は困難に直面している。それゆえ、抗菌薬に依存しない治療法が強く望まれており、その代替療法として最も有望視されているものが、細菌に感染するウイルス（バクテリオファージ）の溶菌活性を利用するファージ療法である。溶菌性ファージは、特定の宿主細菌に感染し、細菌内部で増殖した後に、細菌を死滅させながら、細胞外へ放出され、次の感染に移行する。このファージの感染・増殖のサイクルは、宿主となる病原体が存在する限り続き、患者の体内から病原細菌を消滅させることができる。このファージの作用機序は、既存の抗菌薬とは全く異なるので、薬剤耐性菌においても作用する。しかし、ファージの感染機構・増殖機構に対する知識の欠如により、ファージ療法は、未だ実用化に至っていない。そのため、我々は黄色ブドウ球菌ファージの宿主認識・感染機構を明らかにするために、主にクライオ電子顕微鏡を用いた構造生物学的手法を用いて研究を行っている。これまでの研究において、短い非収縮性の尾部をもつ小型（全長約 90 nm）の黄色ブドウ球菌ファージ S13'の粒子構成タンパク質のほぼすべての原子モデルの構築に成功し、その構造からファージの宿主認識およびファージゲノムの宿主への注入に関わる構造変化に関する知見を得ることに成功した。さらに、S13'とは異なるウイルス科に属する収縮性の尾部をもつ全長約 400 nm におよぶ巨大ファージ S6 の構造解析にも取り組んでいる。異なるウイルス科のファージの構造を解明することにより、黄色ブドウ球菌ファージの宿主認識における共通性や相違性が明らかになると期待できる。

ピロリ菌ファージの構造解析

ピロリ菌の除菌には、抗菌薬が用いられているが、薬剤耐性菌の出現により近年除菌効率が低下の傾向にある。そのため、我々はピロリ菌の治療法として、薬剤耐性菌にも効果のあるファージ療法に注目している。ピロリ菌ファージ KHP30 は、ピロリ菌感染者から単離されたピロリ菌株から発見された新規のピロリ菌ファージである。このファージは、ゲノム DNA を収納する直径約 700 Å の正二十面体対称の頭部と宿主への感染を担う非収縮性の短い尾部で構成されている。我々は、このファージの宿主認識・感染機構や粒子安定化機構を調べるために、クライオ電子顕微鏡による構造解析に取り組んでいる。これまでに、最先端クライオ電子顕微鏡を用いて、ファージ粒子の画像を取得し、それを解析することにより、頭部

の構造を 2.7 Å 分解能で決定することに成功した。頭部は、主要キャプシドタンパク質 (gp14) およびキャプシド補強タンパク質 (gp15) がそれぞれ 540 サブユニットから構成されていた。前者の gp14 は、5 量体および 6 量体が構成単位となり、DNA を収納する閉じた球殻構造を構築していた。そのタンパク質の構造は、2 つのドメイン (A ドメインと P ドメイン)、E ループ、長く伸びた N 末端領域のループからなる 4 つの基本構造から構成され、他のファージと類似性がみられた。しかし、ファージ KHP30 の gp14 には、他のファージには見られない粒子安定化に関わると考えられる新規の構造的特徴も見られた。後者の gp15 では、3 量体が構成単位となり、gp14 が構築する球殻構造の外側表面に結合していた (図 4)。この gp15 は、gp14 の構造単位間 (5 量体と 6 量体間、6 量体と 6 量体間) の境界面をまたぐように結合していることから、キャプシド全体の安定性向上に寄与していることが示唆された。今後は、尾部の構造解析に取り組み、ファージの宿主認識・感染機構の解明をおこなう予定である。

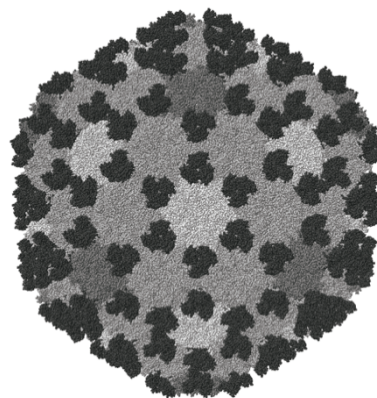


図 4 KHP30 の頭部の全体構造

【堀越直樹助教グループ】

【小児血液疾患原因タンパク質の構造解明と創薬化学研究】

急性骨髄性白血病細胞にて高発現する転写因子 CREB の阻害剤探索

急性白血病は小児がんの中で最も多い割合を占めており、特に急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) は最も治療が困難な小児がんの一つとして考えられている。近年、次世代シーケンシング技術などを用いた高精度のゲノム解析及び遺伝子発現解析によって、各種がんの特異性とクロマチン制御因子の異常との関連がわかってきている。共同研究者である Kathleen M. Sakamoto 博士 (スタンフォード大学・教授) らの先行研究によって、転写因子の一つである cyclic AMP Response element binding (CREB) が AML 細胞にて高発現しており、CREB の発現量と予後の悪化との関連が明らかになった。また、CREB 遺伝子の抑制は、AML の細胞増殖を著しく抑制するとともに、正常細胞においてはほとんど影響を及ぼさないことが明らかになっている。CREB は、CRE と呼ばれるヌクレオチド配列を認識してプロモーター領域に結合し、活性化因子 CREB binding protein (CBP) を呼び込み、RNA ポリメラーゼ II 複合体をプロモーター領域に集積させることで転写活性化に寄与する。この転写活性化には、CREB の kinase inducible domain (KID) と CBP の KID interacting domain (KIX) との相互作用が必須である。これらのことから、KID と KIX に対する阻害剤の開発が AML の新規の治療薬につながることを期待された。そこで、本研究では、CREB-CBP の阻害剤の

開発を目的として、KID-KIX に対する阻害剤スクリーニング系を確立した。スタンフォード大学の化合物ライブラリーを用いて、KID-KIX に対する阻害剤のスクリーニングを行った。新規の化合物のスクリーニングと並行して、既知の CREB 阻害化合物に対する structure-activity relationships (SAR)解析を行い、その類縁化合物が CREB-CBP の活性阻害、AML 細胞のアポトーシス誘導、CREB 依存的な遺伝子の発現抑制を示すことを明らかにした(Chae H. - D., et al, 2019)。

グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症の原因変異体の構造解析

グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(glucose-6-phosphate dehydrogenase: G6PD)は、グルコース代謝経路の一つである、ペントースリン酸経路の主要な酵素である。G6PD は、グルコース代謝を通じて核酸、脂質、ホルモンなどの合成に必要であると同時に、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸(NADP⁺)を NADPH に還元することで、生体内の活性酸素の除去に必須であることが知られている。特に、ミトコンドリアを持たない赤血球においては、G6PD が NADPH 産生の大部分を担っており、G6PD の活性低下は、活性酸素の増加による溶血性貧血の原因となる。特に新生児においては、赤血球の崩壊により大量に放出されたビリルビンが黄疸や脳障害の原因となる。世界中においておよそ 4 億人が G6PD 遺伝子に変異を有することが示唆されており、変異箇所によって、酵素活性や溶血性貧血の程度が異なることが分かっている。本研究は、Daria Mochly-Rosen 博士(スタンフォード大学・教授)及び若槻壮市博士(スタンフォード大学・教授)との共同研究であり、野生型 G6PD の活性の 10%程度かつ慢性の溶血性貧血を引き起こす Class I と呼ばれる 6 種類の変異について立体構造を明らかにし、酵素活性低下のメカニズム解明を目指した。Class I 変異の多くは、G6PD が有する 2 つの NADP⁺結合部位のうち、活性中心から離れた方の NADP⁺結合部位 (Structural NADP⁺)周辺に多く集積しており、それらの変異による酵素活性低下が全く予測できていなかった。本研究による 6 種類の Class I 変異体の X 線結晶構造解析の結果、共通した活性低下のメカニズムが明らかになった。Class I 変異によって Structural NADP⁺の安定な結合が失われると、Structural NADP⁺を支持していたベーターシートの一部が変性し、Class I 特異的な二量体が形成されることが分かった。さらに、βシートが変性したことにより、βシートと相互作用していた活性中心近くのαヘリックスが構造変化を起こし、結果として基質である G6P の結合できなくなることが示唆された。これらの一連の構造変化は、解析した全ての Class I 変異体に共通しており、Structural NADP⁺を失うことによる共通の活性低下メカニズムを提案した (Horikoshi N., et al, 論文投稿中)。

2019 年度研究業績

原著論文（全て査読あり）

Tomohito Yamada, Toru Yoshida, Akihiro Kawamoto, Kaoru Mitsuoka, Kenji Iwasaki, Hideaki Tsuge. (2020)

Cryo-EM structures reveal translocation unfolding in the clostridial binary iota toxin complex. **Nature Struct. Mol. Biol.**, 27(3), 288-296. doi:10.1038/s41594-020-0388-6.

Tatsuki Kunoh, Kana Morinaga, Shinya Sugimoto, Shun Miyazaki, Masanori Toyofuku, Kenji Iwasaki, Nobuhiko Nomura, Andrew S. Utada. (2019)

Polyfunctional Nanofibril Appendages Mediate Attachment, Filamentation, and Filament Adaptability in *Leptothrix cholodnii*. **ACS Nano.**, 14 (5), 5288-5297. doi:10.1021/acsnano.9b04663.

Kyoko Hanawa-Suetsugu, Yuzuru Itoh, Maisarah Ab Fatah, Tamako Nishimura, Kazuhiro Takemura, Kohei Takeshita, Satoru Kubota, Naoyuki Miyazaki, Wan Nurul Izzati Wan Mohamad Noor, Takehiko Inaba, Nhung Thi Hong Nguyen, Sayaka Hamada-Nakahara, Kayoko Oono-Yakura, Masashi Tachikawa, Kenji Iwasaki, Daisuke Kohda, Masaki Yamamoto, Akio Kitao, Atsushi Shimada, Shiro Suetsugu. (2019)

Phagocytosis is mediated by two-dimensional assemblies of the F-BAR protein GAS7. **Nature Commun.**, 10(1), 4763. doi:10.1038/s41467-019-12738-w.

Kouta Mayanagi, Kazumi Saikusa, Naoyuki Miyazaki, Satoko Akashi, Kenji Iwasaki, Yoshifumi Nishimura, Kosuke Morikawa, Yasuo Tsunaka. (2019)

Structural visualization of key steps in nucleosome reorganization by human FACT. **Sci. Rep.**, 9(1), 10183. doi:10.1038/s41598-019-46617-7.

Kenta Tsutsumi, Ryo Yonehara, Etsuko Ishizaka-Ikeda, Naoyuki Miyazaki, Shintaro Maeda, Kenji Iwasaki, Atsushi Nakagawa, Eiki Yamashita. (2019)

Structures of the wild-type MexAB-OprM tripartite pump reveal its complex formation and drug efflux mechanism. **Nature Commun.**, 10(1), 1520. doi:10.1038/s41467-019-09463-9.

Ali D. Malay, Naoyuki Miyazaki, Artur Biela, Soumyananda Chakraborti, Karolina Majsterkiewicz, Izabela Stupka, Craig S. Kaplan, Agnieszka Kowalczyk, Bernard M. A. G. Piette, Georg K. A. Hochberg, Di Wu, Tomasz P. Wrobel, Adam Fineberg, Manish S. Kushwah, Mitja Kelemen, Primoz Vavpetic, Primoz Pelicon, Philipp Kukura, Justin L. P. Benesch, Kenji Iwasaki, Jonathan G. Heddle. (2019)

An ultra-stable gold-coordinated protein cage displaying reversible assembly. **Nature**, 569 (7756),

438-442. doi:10.1038/s41586-019-1185-4.

【宮崎直幸助教グループ】

Michihiro Suga, Shin-Ichiro Ozawa, Kaori Yoshida-Motomura, Fusamichi Akita, Naoyuki Miyazaki, YUichiro Takahashi. (2019)

Structure of the Green Algal Photosystem I Supercomplex With a Decameric Light-Harvesting Complex I. **Nat. Plants**, 5 (6), 626-636. doi: 10.1038/s41477-019-0438-4.

Ryo Nagao, Koji Kato, Takehiro Suzuki, Kentaro Ifuku, Ikuo Uchiyama, Yasuhiro Kashino, Naoshi Dohmae, Seiji Akimoto, Jian-Ren Shen, Naoyuki Miyazaki, Fusamichi Akita. (2019)

Structural Basis for Energy Harvesting and Dissipation in a Diatom PSII-FCPII Supercomplex. **Nat. Plants**, 5 (8), 890-901. doi: 10.1038/s41477-019-0477-x.

Yukiyo Sato, Naoyuki Miyazaki, Satoko Kanematsu, Jiatao Xie, Said A. Ghabrial, Bradley I.

Hillman, Nobuhiro Suzuki, ICTV Report Consortium. (2019)

ICTV Virus Taxonomy Profile: Megabirnaviridae. **J. Gen. Virol.**, 100 (9), 1269-1270. doi: 10.1099/jgv.0.001297.

Koji Kato, Toshiyuki Shinoda, Ryo Nagao, Seiji Akimoto, Takehiro Suzuki, Naoshi Dohmae, Min Chen, Suleyman I. Allakhverdiev, Jian-Ren Shen, Fusamichi Akita, Naoyuki Miyazaki, Tatsuya Tomo. (2020)

Structural Basis for the Adaptation and Function of Chlorophyll F in Photosystem I. **Nat. Commun.**, 11 (1), 238. doi: 10.1038/s41467-019-13898-5.

Takahiro Furuta, Nicholas E. Bush, Anne En-Tzu Yang, Satomi Ebara, Naoyuki Miyazaki,

Kazuyoshi Murata, Daichi Hirai, Ken-Ichi Shibata, Mitra J. Z. Hartmann. (2020)

The Cellular and Mechanical Basis for Response Characteristics of Identified Primary Afferents in the Rat Vibrissal System. **Curr. Biol.**, 30 (5), 815-826. doi: 10.1016/j.cub.2019.12.068.

【堀越直樹助教グループ】

Mariko Dacher, Hiroaki Tachiwana, Naoki Horikoshi, Tomoya Kujirai, Hiroyuki Taguchi, Hiroshi Kimura, Hitoshi Kurumizaka. (2019)

Incorporation and Influence of Leishmania Histone H3 in Chromatin. **Nucleic Acids Res.**, 47 (22), 11637-11648. doi:10.1093/nar/gkz1040.

Mika Saotome*, Naoki Horikoshi*, Kazuki Urano*, Tomoya Kujirai, Hidetaka Yuzurihara, Hitoshi

Kurumizaka, Wataru Kagawa. (2019)

Structure Determination of the Nucleosome Core Particle by Selenium SAD Phasing. **Acta Crystallogr. Sect. D**, 75 (Pt 10), 930-936. doi:10.1107/S2059798319012713. *Co-first authors

Hee-Don Chae, Nick Cox, Samanta Capolicchio, Jae Wook Lee, Naoki Horikoshi, Sharon Kam, Andrew A. Ng, Jeffrey Edwards, Tae-Leon Butler, Justin Chan, Yvonne Lee, Garrett Potter, Mark C Capece, Corey W. Liu, Soichi Wakatsuki, Mark Smith, Kathleen M. Sakamoto. (2019)

SAR optimization studies on modified salicylamides as a potential treatment for acute myeloid leukemia through inhibition of the CREB pathway. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 29 (16), 2307-2315. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.06.023.

Naoki Horikoshi, Tomoya Kujirai, Koichi Sato, Hiroshi Kimura, Hitoshi Kurumizaka. (2019)

Structure-based design of an H2A.Z.1 mutant stabilizing a nucleosome in vitro and in vivo. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 515 (4), 719-724. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.012.

Andrew G. Raub, Sunhee Hwang, Naoki Horikoshi, Anna D. Cunningham, Simin Rahighi, Soichi Wakatsuki, Daria Mochly-Rosen. (2019)

Small-Molecule Activators of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase (G6PD) Bridging the Dimer Interface. **ChemMedChem**, 14 (14), 1321-1324. doi:10.1002/cmdc.201900341.

総説

岩崎憲治. (2019). 単粒子構造解析は創薬に役立つか. 顕微鏡, vol. 54, No. 3, pp. 131-137. (査読有)

分担著書

堀越直樹. (2019). エボラウイルスの複製阻害物質の同定と薬剤への応用, 公益社団法人日本薬学会, ファルマシア 55 巻 7 号 pp701.

学会発表等 (国際学会*,招待講演**)

山田等仁, 吉田徹, 川本晃大, 光岡薫, 岩崎憲治, 津下英明

“ウェルシュ菌二成分毒素：膜孔複合体の単粒子解析”

2019 年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～みんなのクライオ電顕～」, 岡崎コンファレンスセンター, Nov 26-27, 2019.

吉田徹, 山田等仁, 川本晃大, 光岡薫, 岩崎憲治, 津下英明

“クライオ電顕初心者がマップからモデルを構築してみた”

2019 年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～みんなのクライオ電顕～」，岡崎コンファレンスセンター，Nov 26-27，2019.

坂本美織，金森崇，廣瀬未果，杉田征彦，高木淳一，Lee-Wei Yang，横山武司，岩崎憲治

“Cryo-EM analysis of *E. coli* ribosome complexed with mRNA containing slippery and pseudoknot region”

2019 年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～みんなのクライオ電顕～」，岡崎コンファレンスセンター，Nov 26-27，2019.

鯉渕航，内山淳平，松崎茂展，村田和義，岩崎憲治，宮崎直幸

“巨大黄色ブドウ球菌ファージ S6 の構造解析”

2019 年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～みんなのクライオ電顕～」，岡崎コンファレンスセンター，Nov 26-27，2019.

神谷亮佑，内山淳平，松崎茂展，村田和義，岩崎憲治，宮崎直幸

“ピロリ菌ファージ KHP30/KHP40 の構造解析”

2019 年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～みんなのクライオ電顕～」，岡崎コンファレンスセンター，Nov 26-27，2019.

山口絢平，川口敦史，宮崎直幸，宮下治，Ashutosh Srivastava，Florence Tama，川本晃大，廣瀬未果，松本淳，岩崎憲治

“高病原性化機構の解明を目指したインフルエンザ RNA ポリメラーゼの構造研究”

2019 年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～みんなのクライオ電顕～」，岡崎コンファレンスセンター，Nov 26-27，2019.

Chihong Song，Reiko Todaka，Masaru Yokoyama，Naoyuki Miyazaki，Kenji Iwasaki，Kazuhiko Katayama，Kazuyoshi Murata.

“Dynamic Structural Change of Norovirus Revealed by Cryo-electron Microscopy”

2019 年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の高分解能単粒子構造解析～みんなのクライオ電顕～」，岡崎コンファレンスセンター，Nov 26-27，2019.

ソチホン，戸高玲子，横山勝，宮崎直幸，岩崎憲治，片山和彦，村田和義

“クライオ電子顕微鏡により明らかになったノロウイルスの動的構造変化”

第 57 回日本生物物理学会年会，宮崎県シーガイアコンベンションセンター，Sep 24-26，2019.

Tomohito Yamada, Toru Yoshida, Akira Kawamoto, Kaoru Mitsuoka, Kenji Iwasaki, Hideaki Tsuge.

“クロストリジウム属 2 成分毒素輸送チャネル 1b ポアのクライオ電子顕微鏡構造解析
Cryo-EM structure of clostridial binary toxin translocation channel 1b-pore”
第 57 回日本生物物理学会年会, 宮崎県シーガイアコンベンションセンター, Sep 24-26, 2019.

Shunsuke Kita, Kazuhiro Mio, Mika Hirose, Kenji Iwasaki, Naruhiko Adachi, Toshio Moriya, Masato Kawasaki, Katsumi Maenaka.

“Single particle analysis of silkworm lipid transfer protein complex, lipophorin”
第 57 回日本生物物理学会年会, 宮崎県シーガイアコンベンションセンター, Sep 24-26, 2019.

Raymond N. Burton-Smith, Jun Tsunoda, Yu Yamamori, Naoyuki Miyazaki, Fabiana L. Imai, Chihong Song, Kentaro Tomii, Kenji Iwasaki, Junichi Takagi, Hiroshi Ueno, Takeshi Murata, Ryota Iino, Kazuyoshi Murata.

“The off-axis rotor of *Enterococcus hirae* V-type ATPase by Volta phase contrast cryo-EM”
第 57 回日本生物物理学会年会, 宮崎県シーガイアコンベンションセンター, Sep 24-26, 2019.

Kenta Tsutsumi, Ryo Yonehara, Etsuko Ishizaka-Ikeda, Naoyuki Miyazaki, Shintaro Maeda, Kenji Iwasaki, Atsushi Nakagawa, Eiki Yamashita.

“クライオ電子顕微鏡による多剤排出ポンプ複合体 MexAB-OprM の構造解析 The wild-type structures of MexAB-OprM multidrug efflux pump revealed by cryo-electron microscopy”
第 57 回日本生物物理学会年会, 宮崎県シーガイアコンベンションセンター, Sep 24-26, 2019.

＊＊岩崎憲治

“BINDS で培ったクライオ電顕技術の高度化とその成果”

BINDS バイオインダストリーセミナー, 第 92 回日本生化学会大会, パシフィコ横浜, Sep 18-20, 2019.

＊＊宮崎直幸, 内山淳平, 松崎茂展, 村田和義, 岩崎憲治

“黄色ブドウ球菌ファージ S13' のクライオ電顕単粒子解析”

第 19 回日本蛋白質科学会年会・第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 神戸国際

会議場・神戸国際展示場, Jun 24-26, 2019.

＊ ＊津中康央, 真柳浩太, 七種和美, 宮崎直幸, 明石知子, 岩崎憲治, 西村善文, 森川耿右

“電子顕微鏡構造から FACT を介したクロマチンリモデリングの分子構造にせまる”

第 19 回日本蛋白質科学会年会・第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 神戸国際会議場・神戸国際展示場, Jun 24-26, 2019.

三好賢一, 田村梨沙子, 高貫一徳, 廣瀬未果, 大井里香, 金子美華, 加藤幸成, 岩崎憲治, 禾晃和

“電子顕微鏡単粒子解析に向けた抗体断片の結合による標的タンパク質のサイズと形状の最適化”

第 19 回日本蛋白質科学会年会・第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 神戸国際会議場・神戸国際展示場, Jun 24-26, 2019.

堤研太, 米原涼, 池田悦子, 宮崎直幸, 前田真太郎, 岩崎憲治, 中川敦史, 山下栄樹

“The complex formation and drug efflux mechanism of MexAB-OprM multidrug efflux pump revealed by cryo-electron microscopy”

第 19 回日本蛋白質科学会年会・第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 神戸国際会議場・神戸国際展示場, Jun 24-26, 2019.

＊ ＊宮崎直幸, 内山淳平, 松崎茂展, 村田和義, 岩崎憲治

“黄色ブドウ球菌ファージ S13’ のクライオ電顕単粒子解析”

日本顕微鏡学会第 75 回学術講演会, 名古屋国際会議場, Jun 17-19, 2019.

堤研太, 米原涼, 池田悦子, 宮崎直幸, 前田晋太郎, 岩崎憲治, 中川敦史, 山下栄樹

“対称性不一致な多剤排出ポンプ複合体 MexAB-OprM の単粒子解析”

日本顕微鏡学会第 75 回学術講演会, 名古屋国際会議場, Jun 17-19, 2019.

宋致弘, 戸高玲子, 横山勝, 宮崎直幸, 岩崎憲治, 片山和彦, 村田和義

“クライオ電子顕微鏡により明らかになったノロウイルスの動的構造変化”

日本顕微鏡学会第 75 回学術講演会, 名古屋国際会議場, Jun 17-19, 2019.

角田潤, ソンチホン, 薬師寺 Lica Fabiana, 村田武士, 上野博士, 宮崎直幸, 岩崎憲治, 高木淳一, 山守優, 富井健太郎, 飯野亮太, 村田和義

“腸球菌 V-ATPase の位相差クライオ電子顕微鏡による単粒子構造解析”

日本顕微鏡学会第 75 回学術講演会, 名古屋国際会議場, Jun 17-19, 2019.

＊ ＊岩崎憲治

“クライオ電子顕微鏡をもちいた構造生物学”

藤芳研究室セミナー，東京工業大学，南 5 号館，May 14, 2019.

＊ ＊岩崎憲治

“構造解析用クライオ電顕の高効率運営”

日本学術振興会「計測分析プラットフォーム第 193 委員会」，第 4 回研究会，堀場製作所
東京セールスオフィス 2 階プレミアムホール，May 8, 2019.

Naoki Horikoshi, Fatemeh Jabbarpour, Sunhee Hwang, Andrew G. Raub, Daria Mochly-Rosen, Soichi Wakatsuki.

“Structural basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency”

第 92 回日本生化学会大会，パシフィコ横浜，Sep 18-20, 2019.

Naoki Horikoshi

“Structural basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency associated with the non-catalytic NADP⁺”

2019 Stanford University School of Medicine, Structural Biology Retreat, Chaminade Resort & Spa, Santa Cruz, California, USA, October 30-31, 2019.

特記すべき事項

【報道】

丈夫かつ開閉可能タンパク質ケージ 筑波大など開発，in 科学新聞. 2019, 科学新聞社
タンパク質でできたアルキメデスの立体. Nature ダイジェスト. 16(8): p. 3

【堀越直樹助教グループ】

筑波大学 研究基盤支援プログラム A タイプ（若手研究者研究奨励費）採択

学会および社会的活動

特にナシ

科学研究費補助金・外部資金獲得状況

岩崎憲治

天然 3D 結晶型光センサーオルガネラのアーキテクチャー(2019 年度～2021 年度), 代表, 科学研究費補助金基盤研究(B)

シグナル伝達の制御に向けた膜内タンパク質切断における基質特異性決定因子の探索

(2019 年度～2021 年度), 分担 (代表: 禾晃和), 科学研究費補助金基盤研究(B)

宮崎直幸

原子構造に基づく黄色ブドウ球菌ファージ S13' の感染マシナリーの解明 (2018 年度～2020 年度), 代表, 科学研究費補助金基盤研究 (C)

着せ替え可能なオンデマンド多機能ウイルス様ナノ粒子の開発 (2019 年度～2021 年度), 分担 (代表: 中道優介), 科学研究費補助金基盤研究 (C)

クライオ電子顕微鏡を用いた光化学系 II 複合体の反応中間体の構造解析 (2019 年度～2020 年度), 分担 (代表: 秋田総理), 科学研究費補助金挑戦的研究 (萌芽)

堀越直樹

溶血性貧血の原因となる代謝疾患 G6PD 欠乏症の構造基盤 (2019 年度～2020 年度), 代表, 研究活動スタート支援

溶血性貧血の原因となる代謝疾患 G6PD 欠乏症における酵素活性化と活性化機構の解明 (2020 年度～2021 年度), 代表, 若手研究