

新任教員紹介

生命化学科・助教授 水谷 隆太

略歴

1967.12 名古屋市生まれ
1986.3 愛知県立千種高校卒業、1990.3 東京大学薬学部製薬化学科卒業
1992.3 東京大学大学院薬学系研究科 修士課程修了
1995.3 東京大学大学院薬学系研究科 博士課程修了
1995.4 東京大学薬学部 助手
2006.4 現職



担当科目

生物工学Ⅲ、応用物理化学特論Ⅱ、問題発見ゼミナール（共担）、基礎化学実験（共担）、物理化学実験（共担）

研究活動内容

生体に関わる「もの」の三次元構造を調べて、その機能メカニズムを明らかにすることを専門としております。これまで、核磁気共鳴法（NMR）や結晶構造解析により、生体分子の構造をサブナノメートルスケールで解析することを進めてまいりました。本学への着任を機にして、より大きいスケール（といってもサブミクロンスケール）での生体組織の三次元構造解析も始めました。以下には、それぞれの手法での解析を1例ずつあげて、その概略を紹介させていただきます。

蛋白質スプライシングの反応機構

生体を構成する主要な成分である蛋白質は、通常、遺伝子から転写・翻訳を経て、1本のポリペプチド鎖として生成される。蛋白質スプライシングは、ポリペプチド鎖の中央に組み込まれた蛋白質のある部分が、自己触媒的に切り出される反応であり、分子レベルでの「寄生」と考えられている。この反応は、古細菌・原核生物・真核生物のいずれにも広く見出されており、全ゲノム解析がなされる際には、スプライシング反応を経て生成される蛋白質があるかどうか、必ず検討される。

スプライシング反応は、切った後に再びつなげる、という多段階を踏むため、反応メカニズムは複雑であり、従来の酵素反応とは異なる機構によるものと考えられてきた。様々な議論があったが、三次元構造が明らかでなかったために、決定付ける証拠に欠けていた。そこで、その反応メカニズムを解明するため、酵母 Vma1 エンドヌクレアーゼ（VDE）のスプライシング反応前駆体を発現・精製・結晶化し、三次元構造を解析した（図1）。また、様々な蛋白質リコンビナントを作成する中で、緩やかに反応がすすむ前駆体を得て、前駆体のまま結晶化することができた。このリコンビナントは結晶中でスプライシング反応を進行させることがわかり、反応生成物の構造を解析することができた（図2）。

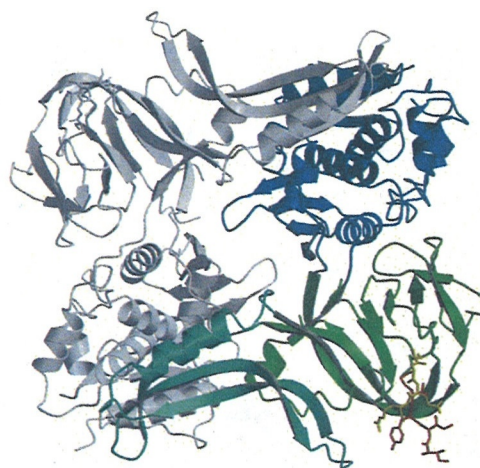


図1. VDE蛋白質の全体構造。2分子からなるダイマー構造のうち、一方の分子をカラー表示している。赤と黄色の部分でスプライシング反応が行われる。

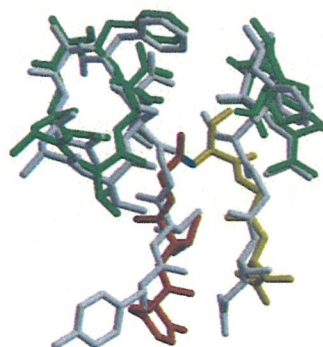


図2. 反応前駆体と反応生成物の重ね合わせ図。生成物のみカラー表示している。赤と黄色の部分が、青のペプチド結合で組み継がれて、スプライシングしたところ。

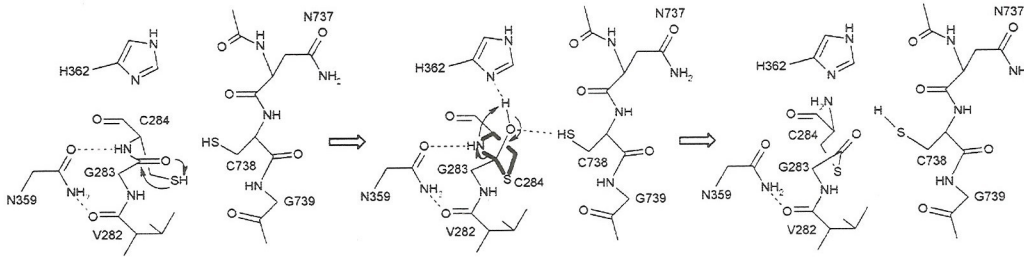


図 3. 蛋白質スプライシング反応メカニズムの最初の段階。太線で示したのが、チアゾリジン骨格である。

これらの構造に基づいて、反応機構を検討し、複素5員環であるチアゾリジン骨格を有する中間体を経て(図3)、蛋白質スプライシング反応が進行することを明らかにしている。現在、反応中間体の構造を解析することにより、スプライシング反応阻害剤を医薬品として応用できないか、検討を進めている。

三次元構造に基づく脳の全神経回路の解析

脳の働きについては、マクロな解剖学的知見から、構造と機能の相関が検討されてきている。ある種の神経回路では、共焦点顕微鏡像等から部分的な回路網が解明されているが、脳の全神経回路の詳細が明らかにされた例はない。したがって、現在の脳機能の理解は、現象論的なレベルにとどまっている。

X線断層撮影(CT)法は、非侵襲的に生体構造を可視化できることから、臨床での画像診断を一変させた。近年、マイクロ～サブマイクロメートルスケールでのCT解析(図4)が行われるようになり、工学分野でも材料開発やリバーエンジニアリングで用いられるようになってきている。このマイクロCT法を脳の構造解析に適用すれば、现阶段ではブラックボックス化されている脳神経回路に関して、その作動メカニズムを明らかにすることができる。これまでに、神経線維を特異的に染色する方法を開発し、マイクロCT法により神経回路網を観察できることを見出している。

現状では、ショウジョウバエの脳神経節を用いて構造解析を行っているが、これでさえ神経回路の複雑さには圧倒される(図5)。遠い将来、ヒトの脳の全回路図が明らかにできれば、「意識」や「感情」など脳による高次機能を計算機上で再現することも可能になると想像されるが、その礎となる研究であると考えている。

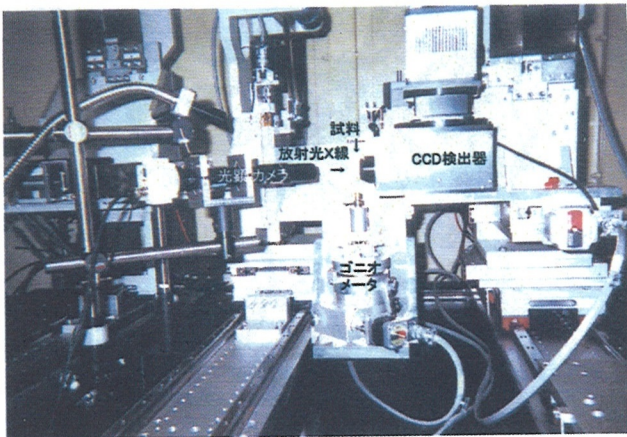


図 4. 大型放射光施設 SPring-8 の BL20XU 実験ステーションで行った、投影型マイクロCT測定の様子。上、実験ハッチ内部のセットアップ；下、「先生大丈夫ですか」と気遣うそぶりを見せながら、生命化学科の学生により午前5時に撮影された筆者。背景は測定操作のための装置群。

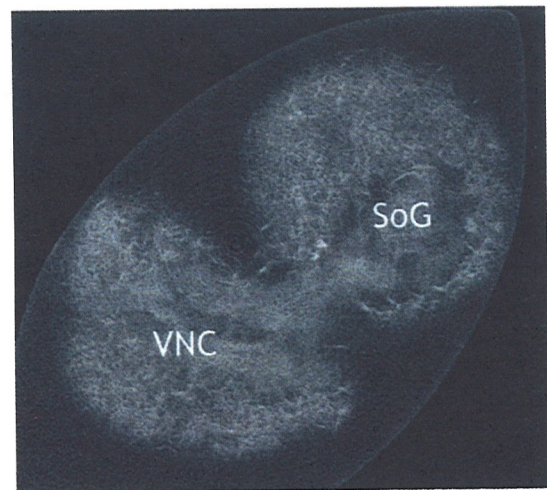


図 5. ショウジョウバエ脳神経節の断層像に観察される神経線維。VNC、腹部神経索；SoG、食道上神経節。

[参考論文] Yasuhiro Anraku, Ryuta Mizutani, and Yoshinori Satow (2005). Protein splicing: its discovery and structural insight into novel chemical mechanisms. *IUBMB Life* **57**, 563-574 ; Ryuta Mizutani, Yasuhiro Anraku, and Yoshinori Satow (2004). Protein splicing of yeast *VMA1*-derived endonuclease via thiazolidine intermediates. *J. Synchrotron Radiation* **11**, 109-112 ; Ryuta Mizutani *et al.* (2002). Protein-splicing via a thiazolidine intermediate: crystal structure of the *VMA1*-derived endonuclease bearing the N- and C-terminal propeptides. *J. Mol. Biol.* **316**, 919-929 など。

[HP] <http://pubweb.cc.u-tokai.ac.jp/ryuta/>