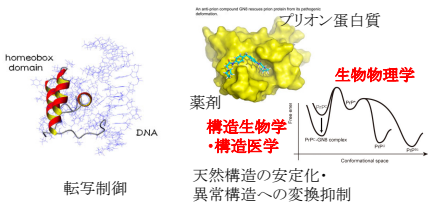
岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会

代表: 岐阜大学・生命科学総合研究支援センター・鎌足雄司
Tel: 058-230-3900, kamatari@gifu-u.ac.jp, http://www1.gifu-u.ac.jp/~kamatari/gnmr/

生体高分子のかたち(立体構造)がその機能を決めている。立体構造に基づいた生物学(構造生物学)は、生命現象に深い洞察を与え、さらに、創薬、医学研究の出発点ともなる。新たな生体分子の発見や薬剤開発など競争が激化している生命科学分野において、構造生物学は研究を深化する「切り札」である。幸いにも岐阜大学にはこの構造生物学研究を推進するための優れた研究設備(核磁気共鳴分光装置(NMR)、X線解析装置、質量分析装置、電子顕微鏡等)が整備されている。これらの設備を活用し、構造生物学・医学・論理的創薬研究を展開し、生命科学の未来を切り開く。

生体高分子のかたち(立体構造)がその機能を決めている

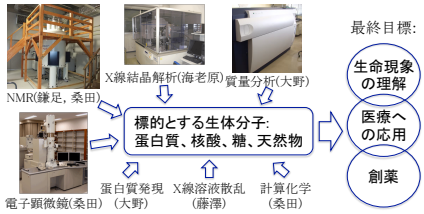


分子生物学から原子分解能で
構造・相互作用を記述する
生物学・医学・創薬へ。

構成メンバー

鎌足雄司 – 岐阜大学・生命科学総合研究支援センター・機器分析分野
桑田一夫 – 岐阜大学・ 連合創薬医療情報研究科・医療情報学
近藤直実 – 岐阜大学・医学系研究科・小児病態学分野
加藤善一郎 – 岐阜大学・医学系研究科・小児病態学分野
大西秀典 – 岐阜大学・医学系研究科・小児病態学分野
久保田一生 – 岐阜大学・医学系研究科・小児病態学分野
長野功 – 岐阜大学・医学系研究科・寄生虫学分野
額縁守 – 岐阜大学・工学部・化学生命工学科
藤澤哲郎 – 岐阜大学・工学部・化学生命工学科
横川隆志 – 岐阜大学・工学部・化学生命工学科
大野敏 – 岐阜大学・工学部・化学生命工学科
光永徹 – 岐阜大学・ 応用生物科学部・環境分子科学
金丸義敬 – 岐阜大学・ 応用生物科学部・食品科学
鈴木文昭 – 岐阜大学・応用生物科学部・応用動物科学
海老原章郎 – 岐阜大学・応用生物科学部・分子生命科学
上野義仁 – 岐阜大学・応用生物科学部・分子生命科学
柳瀬笑子 – 岐阜大学・応用生物科学部・分子生命科学
安藤弘宗 – 岐阜大学・応用生物科学部・分子生命科学
今村彰宏 – 岐阜大学・応用生物科学部・分子生命科学
遠藤智史 – 岐阜薬科大・薬学研究科・生命薬学

本研究グループの模式図



研究会の活動

- 生体高分子の立体構造に基づいた生物学・医学・創薬研究の展開
- 構造生物学研究基盤の整備
- 構成員相互による技術的なサポートや学生の教育
- メールを通じての情報交換と、ホームページを通じての情報発信
- セミナー、シンポジウム開催により、急速なこの分野の研究状況の把握し、情報交換し、新しい展開を模索する。
- 産業利用への模索

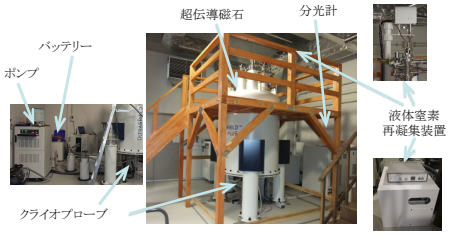
生物学研究・医学研究・創薬における生体高分子構造研究の意義

- 生体高分子の**三次元構造がその機能を決定している**。
- 分子認識や触媒作用は相補性により決まる。リガンド結合部位、活性部位。
- 三次元構造の柔軟性により蛋白質はリガンドに適合できる。
- 構造的な知見だけでその機能の予測が必ずしも可能になるわけではないが、**構造的な知見は機能発現の仕組みを理解するに重要な情報を与える**。
- アミノ酸の変異は、構造や安定性や相互作用様式を変える。つまり機能を変える。
- 薬の標的は蛋白質であり、その機能を変える。つまり、構造や安定性や相互作用様式を変える。

- **原子レベルの構造情報 → 働く仕組み理解 → 機能を制御するために役立つ。**

構造生物学　構造医学・論理的創薬

世界と競争できる最先端の装置: 800MHz NMR

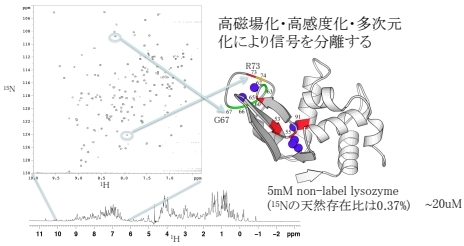


- 特徴は、**高分解能、高感度**

これまでの装置の1.3倍

これまでの装置の17倍
= 測定時間 1/289

蛋白質のNMRスペクトル



超高磁場NMR等の構造生物学研究設備を何に使うか？

何にでも使える！あなたのアイデア次第！

例えば…

立体構造決定

1. 蛋白質の調製
2. NMR測定
3. シグナルの帰属
4. 束縛条件の収集
5. 構造計算

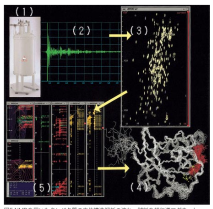
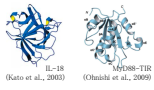
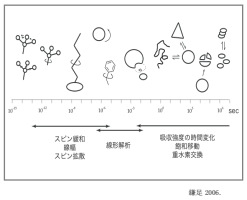


図5.NMRを用いたタンパク質の立体構造解析の流れ。試料を超伝導マグネット(1)にセットし、測定データ(2)を得る。データをフーリエ変換しスペクトル(3)を得る。続いてスペクトル解析し高次構造情報を得る(4)。高次構造情報を基に計算を行い立体構造を得る(5)。



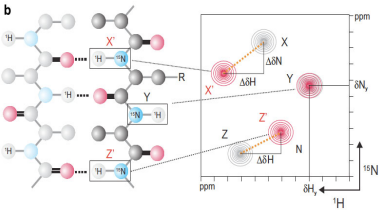
構造の揺らぎ



鎌足 2006.

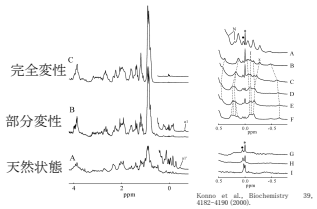
- いろいろな時間スケールの揺らぎを観測するための手法がある。

相互作用 – 結合部位の推定



- 隣に別の原子か来ることにより、観測している原子の回りの磁気的な環境が変化し、化学シフトが変わる。
- “化学シフト摂動法”と呼ばれる方法。

非天然状態研究



Konno et al., Biochemistry 39, 4182~4190 (2000).

- 天然構造をとっていなくてもシグナルは見える。
- 多様な非天然構造の特徴付けが可能。
- 構造解析に向いているかどうかを調べるためのスクリーニングとしても使える。

岐阜大学の世界と競争できる最先端の構造生物学研究設備を活用し、構造生物学・医学・論理的創薬研究を展開し、生命科学の未来を切り開く。