無細胞タンパク質合成系を用いた迅速結晶化と構造解析プラットフォームの構築

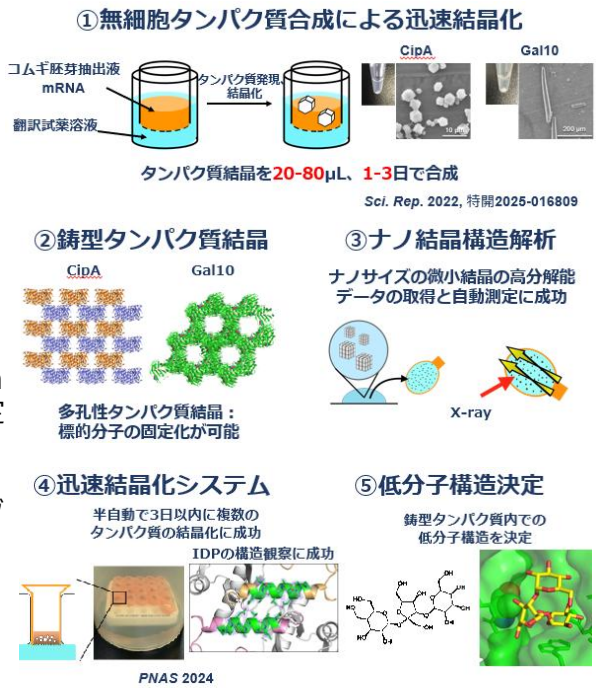
生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
准教授　安部 聡

キーワード：無細胞合成、タンパク質結晶、結晶構造解析

【研究概要】

タンパク質や低分子化合物の立体構造は、創薬や機能性分子の設計に不可欠であり、構造を迅速かつ正確に決定する技術は、医療・食品・材料など多様な産業への応用が期待されている。本研究では、タンパク質結晶構造解析における従来の課題であった「結晶化の困難さ」を克服するため、細胞を用いずに目的タンパク質を合成できる「無細胞タンパク質合成系」を利用し、タンパク質の精製を必要としない短時間での結晶化と構造解析を実現した。実際に、昆虫細胞内で結晶化する多角体タンパク質や、構造未解明だった病原性細菌由来のCrystalline inclusion protein A（CipA）の結晶化および高分解能構造決定に成功している。

さらに、これらのタンパク質をテンプレートとして利用することで、天然変性タンパク質(IDP)フラグメントや糖鎖分子といった柔軟性の高い分子の構造固定・解析にも応用できることを示した。本研究は、結晶鋳型タンパク質のライブラリー構築を通じて、多様な分子に対応可能な迅速構造解析技術の基盤を提供し、創薬スクリーニングや食品機能評価などへの幅広い展開が期待される。



【期待される効果・応用分野】

本技術は、タンパク質や低分子化合物の構造を迅速に決定するための新たな構造解析プラットフォームとして、以下の分野での活用が期待される。

- 創薬研究：疾患関連タンパク質や標的分子の構造情報を基にした構造ベース創薬に貢献
- 食品科学・機能性評価：食品成分とタンパク質との相互作用構造の可視化
- 材料開発：結晶性タンパク質を足場とした自己組織化材料やナノ構造体の設計

【アピールポイント】

- 迅速・精製不要な結晶化：従来の構造解析手法と比べて実験サイクルを大幅に短縮
- 困難な標的にも対応可能：細胞内では結晶化しない、構造解析が困難なタンパク質やIDPなどの構造解析に応用
- ライブラリー化が可能：結晶鋳型タンパク質と組み合わせることで、多様な目的に応じた構造解析基盤を構築

【関連情報】

特許：特許第7578960号「タンパク質固体材料の製造」
　　特願2021-198864「タンパク質結晶材料の製造」

論文：● M. Kojima *et al.*, ***PNAS***, 2024, 121, e2322452121, ● S. Abe *et al.*, ***Sci. Rep.***, 2022, 12, 16031

リサーチマップ：https://researchmap.jp/read049801362

円偏光発光分子の構造と理論を架け橋する

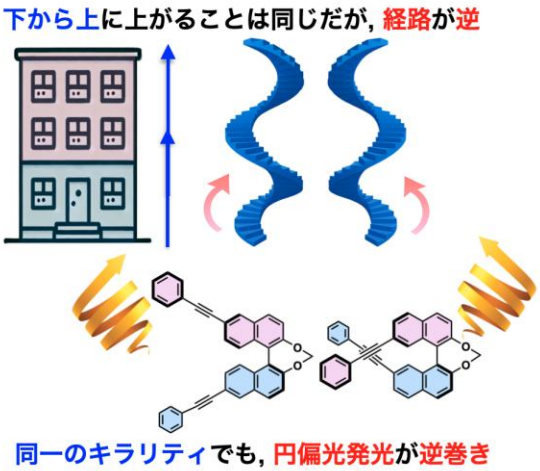
生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
講師　今吉 亜由美

キーワード：有機合成化学、円偏光発光

【研究概要】

キラルな発光色素が左右円偏光のいずれか一方を強く発光する現象を円偏光発光といい、3Dディスプレイなどへの応用が期待され近年高い注目を集めています。通常、キラリティが逆の化合物は左右逆巻きの円偏光を発しますが、我々は同じキラリティの母骨格を持ちながら、置換基の位置のみが僅かに違う化合物が、互いに逆の円偏光を発することを示しました。円偏光発光特性は、古くから理論的には電気および磁気の遷移双極子モーメントによって明確に説明されていますが、その理論を具体的な分子構造に落とし込むことは依然として難題です。

そのような中我々は、遷移の瞬間に分子を流れる電流の向きに着目し、構造からの直接的予測がとくに難しかった磁気遷移双極子モーメントを予測する手法を提案しました。すなわち、例えばある建物の螺旋階段を下から上るとき、右回りか左回りかで、同じく上へ昇る場合でも経路が逆になりますが、同様に、ある化合物の構造中を電流が流れる際、同じキラリティであっても、分子の形に沿って右回りの経路を辿るか左回りの経路を辿るかで、円偏光発光が逆巻きになるという考え方に基づいています。この考え方はすべての分子の円偏光発光特性を説明するものではありませんが、分子構造と理論を直接的に架け橋する新たな視点として、分子設計指針の一助となると考えています。



【期待される効果・応用分野】

近年の量子化学計算の進展により、円偏光発光特性は理論的に高精度で予測可能になりつつあります。しかし、本研究のような構造に基づく直感的な理解は、理論と有機合成をつなぐ実践的な架け橋となり、化合物の性質の深い理解と、より自由度の高い分子デザインを可能にすると期待されます。本概念は、円偏光発光材料の新規開発の更なる発展に貢献すると考えています。

【アピールポイント】

我々は現在、円偏光を化合物に照射することで新たな化合物を創出する研究にも着手しており、円偏光を「発する」だけでなく「利用する」側面にも注目しています。このような円偏光の双方向的な活用においても、本概念を応用することで、今後益々円偏光という光学特性がさまざまな分野で活躍する存在になると考えています。

【関連情報】

論文：*Phys. Chem. Chem. Phys.* **2025**, *27*, 77–82.
[Outside Back Cover Picture] [2025 HOT *PCCP* article]
リサーチマップ：https://researchmap.jp/7777777070502

抗体や酵素などタンパク質の構造物性機能

生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
教授　織田 昌幸

キーワード：構造、安定性、結合

【研究概要】

タンパク質や核酸など生体高分子の構造や物性を解析し、機能との相関解明を目指しています。実験機器として、円偏光二色性分散計（CD）、示差走査熱量計（DSC）、等温滴定熱量計（ITC）などを用います。CDではタンパク質の二次構造や安定性を（図１）、DSCでは詳細な熱力学量を含む熱安定性を（図２）、ITCでは詳細な熱力学量を含む結合親和性を（図３）、それぞれ解析することができます。

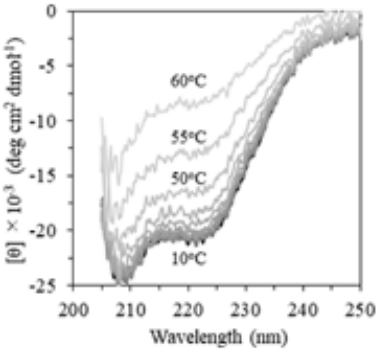


図１．CD測定例

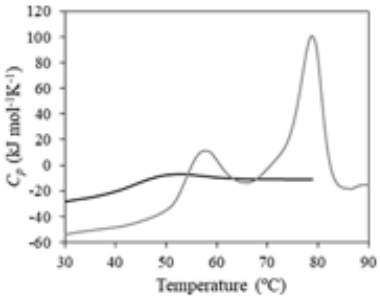


図２．DSC測定例

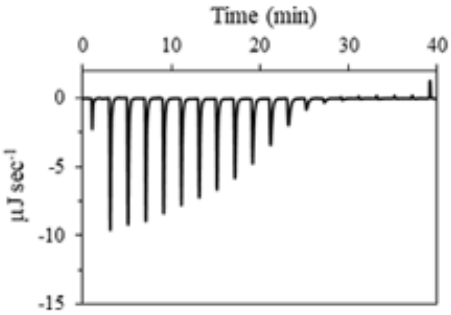


図３．ITC測定例

【期待される効果・応用分野】

医薬や化学分野などで汎用される生体高分子の構造、物性（安定性など）、機能（結合など）を明らかにすることができます。

【アピールポイント】

CD、DSC、ITCの高感度機種を研究室に所有し、学内外の研究者に活用いただいています。「熱量測定・熱分析ハンドブック（第3版）」（丸善出版）の編集委員長を務めるなど、特に生体高分子の熱力学分野に精通しています。

【関連情報】

研究室URL　　：https://kpu-biophyschem.com/

リサーチマップ：https://researchmap.jp/read0193336

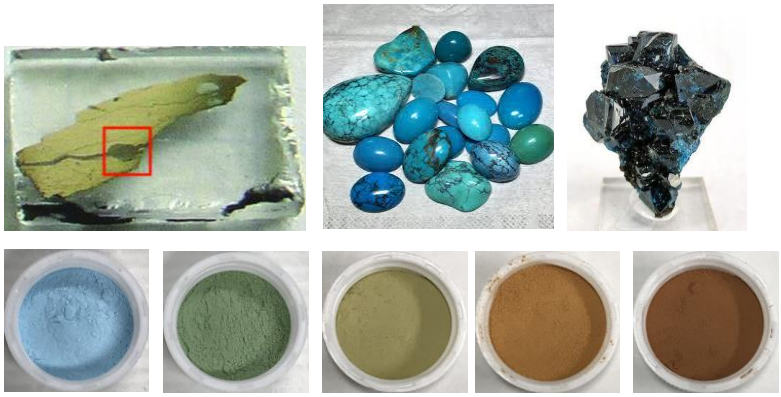
天然鉱石の組成を模倣した無機リン酸塩有色顔料の作製

生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
准教授　斧田 宏明

キーワード：重金属フリー、無機顔料、自然に学ぶ、天然鉱石組成

【研究概要】

顔料とは、水や油などの溶媒に溶けない着色材料のことであり、塗料や化粧品に用いられている。 顔料は化学組成から無機顔料と有機顔料に大別され、無機顔料は熱や光に強いことなどのメリットがある一方、色相は金属イオンの着色に起因しているため種類が限定される、酸や塩基に弱いなどの欠点がある。 また、鮮やかな色を示す無機顔料としてはカドミウムレッド(CdS)、鉛丹(Pb_3O_4)、辰砂(HgS)、黄鉛($PbCrO_4$)、ビリジアン($Cr_2O(OH)_4$)などが知られている。化学組成からわかるように、これらは有害重金属を含んでおり、その利用の抑制が求められているが、代替品がないことから一部の用途ではまだ使用されている。 このため、有害重金属を用いた顔料を使用することによる健康被害が世界的に問題となっている。 そこで、これらの顔料の代替品を得ることが求められており、有害重金属を含まない天然鉱石の組成を模倣した新規無機顔料の開発を行っている。



【期待される効果・応用分野】

化粧品、塗料

【アピールポイント】

現在、代替品がないために使用されている有害重金属を含む無機顔料に替わる新規無機顔料を作製する。

.

【関連情報】

研究室URL　　：https://www2.kpu.ac.jp/life_environ/mat_chem/

リサーチマップ：https://researchmap.jp/read0103679/

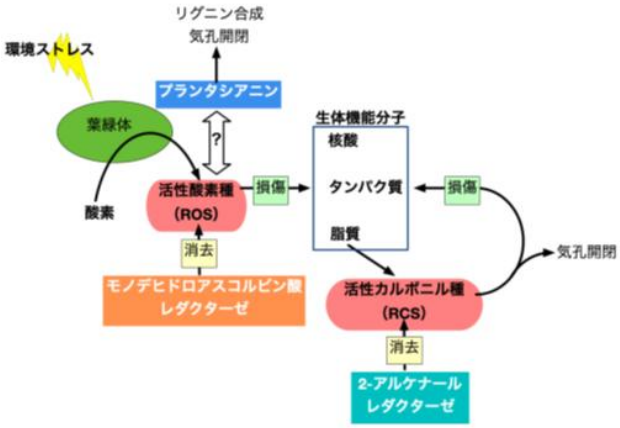
植物の酸化ストレス応答を担う抗酸化酵素の分子機構

生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
講師　佐野 智

キーワード：光酸化ストレス、活性酸素種（ROS）、活性カルボニル種（RCS）、抗酸化酵素、アスコルビン酸-グルタチオン回路、モノデヒドロアスコルビン酸レダクターゼ（MDAR）、2-アルケナールレダクターゼ（AER）、プランタシアニン、茶樹

【研究概要】

植物は乾燥や強光、低温といった過酷な環境ストレスにさらされると、細胞内で活性酸素種（ROS）が発生し、ROSはタンパク質や脂質、核酸に損傷を与える。さらに、この反応で酸化された脂質から生じる活性カルボニル種（RCS）も細胞機能を阻害する重要な要因である。本研究では、こうした酸化ストレスに対抗する抗酸化酵素に着目し、特にモノデヒドロアスコルビン酸レダクターゼ（MDAR）や2-アルケナールレダクターゼ（AER）の分子機能や多様性についての研究を進めている。また、京都府茶業研究所との共同研究では、茶樹におけるストレス応答の解析も行った。



さらに、植物の青色銅タンパク質の１つであるプランタシアニンが、細胞壁の構成成分であるリグニンの合成調節に関与する可能性に注目し、その役割の解明も進めている。最近ではプランタシアニンの発現制御がROS応答や気孔開閉、さらには乾燥ストレス耐性と関係することが報告されており、その生理的意義にも注目している。
このような研究は、将来的にストレスに強い植物の開発や、農業・食品分野への応用にもつながることが期待される。

【期待される効果・応用分野】

- 酸化ストレス耐性を高めた植物の分子育種や設計への応用
- 活性カルボニル種（RCS）を指標とした新しい植物診断技術の開発
- 植物由来抗酸化物質の機能性評価
- 気孔開閉や細胞壁形成制に関わる分子マーカーの探索
- 特産作物におけるストレス耐性評価や品種改良への応用

【アピールポイント】

- 活性酸素（ROS）だけでなく、より反応性が高く未解明な点が多い活性カルボニル種（RCS）にも注目しており、新規性が高い。
- MDARやAERといった抗酸化酵素について、分子進化や機能多様性の観点から解析を進めている。
- プランタシアニンについては、リグニン合成や気孔の機能との関わりに着目し、細胞壁形成や乾燥ストレス応答との関係性を探るという新たな視点を提供している。

【関連情報】

総説　“Molecular and functional characterization of monodehydroascorbate and dehydroascorbate reductases.” *Ascorbic acid in plant growth, development and stress tolerance* (2017): 129-156.

研究室URL　https://www2.kpu.ac.jp/life_environ/cell_macromol_chem/
リサーチマップ　https://researchmap.jp/read0059233

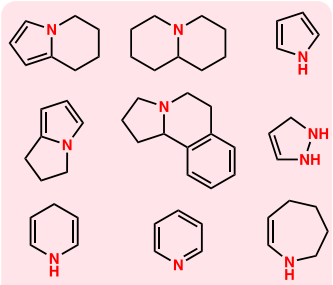
金触媒を用いた多置換含窒素複素環のワンポット構築法の開発

生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
教授　杉本 健士

キーワード：有機合成化学・含窒素複素環・金触媒・連続反応・創薬化学

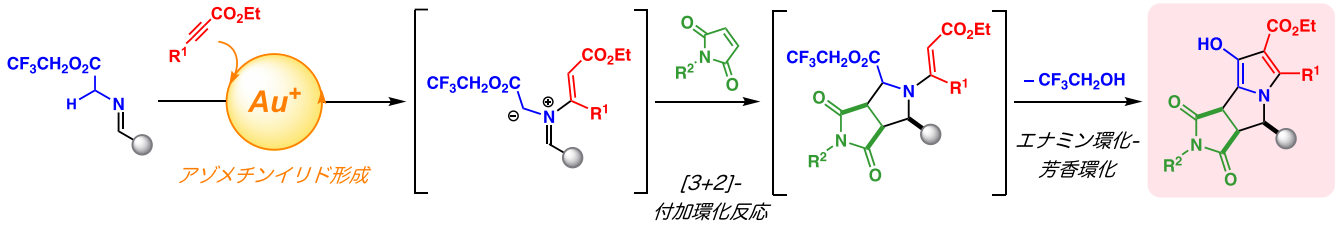
【研究概要】

含窒素複素環は薬理作用の発現に重要であるとされ、医薬品候補となる大きな可能性を秘めた分子骨格です。そのため、迅速な医薬探索を目指して、簡単な原料から効率的に構築する方法が求められています。私たちは三重結合選択的な活性化が可能な金錯体を活用して、様々な含窒素複素環を一回の操作で構築する手法の開発を目指して研究を行っています。

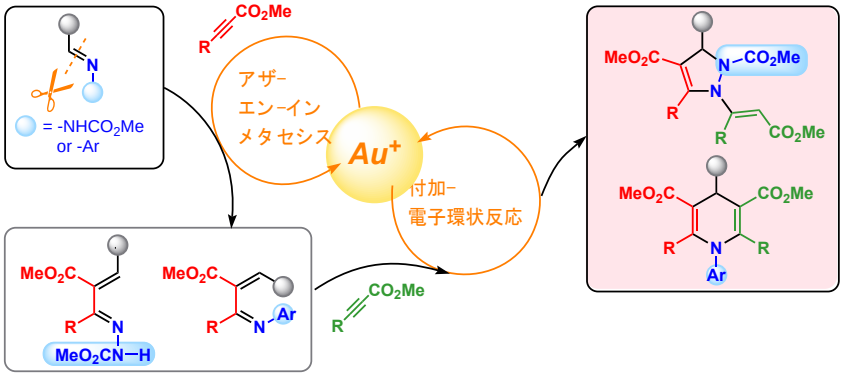


含窒素複素環

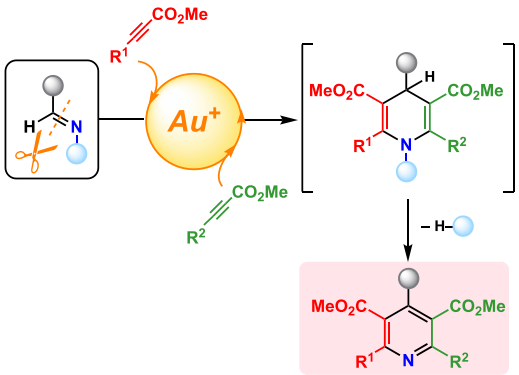
· *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1320–1323.



· *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3981–3985.



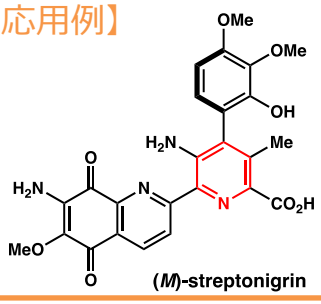
· *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6973–6986.



ほかにも

· *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168–7171. · *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948–4951. · *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 4674–4678.

【応用例】



(*M*)-streptonigrin

(*M*)-Streptonigrinの世界初の不斉全合成への取り組み

- (*M*)-Stereptonigrin

·*Stereptomyces flocculus* より単離された、軸性不斉を有するアルカロイド。
·抗がん活性を有するが、第２相臨床試験で開発停止 (1977年)。
·ラセミ合成は４例報告されているが、不斉合成例は無い。

S. M. Weinreb *et al. JACS* **1980**, *102*, 3962; A. S. Kende *et al. JACS* **1981**, *103*, 1271; D. L. Boger *et al. JACS* **1985**, *107*, 5745; T. J. Donohoe *et al. JACS* **2011**, *133*, 16418.

【アピールポイント】

含窒素複素環化合物ライブラリーからサンプルの供出が可能です。
新たな生物活性をもつ化合物の探索の一助となれば幸いです。

【関連情報】

Research Map：https://researchmap.jp/read0121254
研究室URL　　：https://ksugimoatg.wixsite.com/med-mol

ポリアミン検出用呈色/蛍光応答性分子

生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
教授　椿　一典

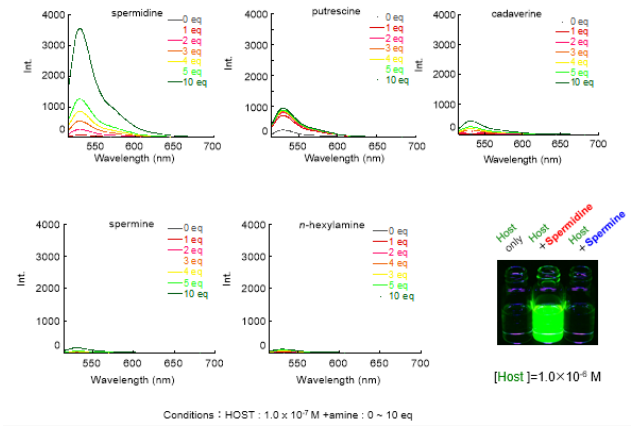
キーワード：ポリアミン、スペルミジン、スペルミン、呈色、蛍光

【研究概要】

生体内ポリアミンのうち、スペルミジンおよびスペルミンを選択的に認識し、呈色または蛍光による応答を示す化合物を開発している。これらのポリアミンは、がんやパーキンソン病との関連が指摘されている重要な生体物質である。開発した呈色型および蛍光型の分子は、いずれも10^{-6}～10^{-7} mol/L 程度の低濃度において応答を示す。

スペルミジン、スペルミン選択的呈色応答

スペルミン選択的蛍光応答



【期待される効果・応用分野】

バイオマーカーとしての利用、発酵食品などを対象とした検出/定量。

【アピールポイント】

呈色型は無色→紫、蛍光型はOFF→ONの応答を示します。

【関連情報】

特許：特願2022-19663「ポリアミン類の検査薬および分別定量方法」
特願2021-021230「ポリアミン類の検査薬および分別定量方法」

研究室URL　　：https://www2.kpu.ac.jp/life_environ/syn_chem_fm/index.htm
リサーチマップ：https://researchmap.jp/KTsubaki

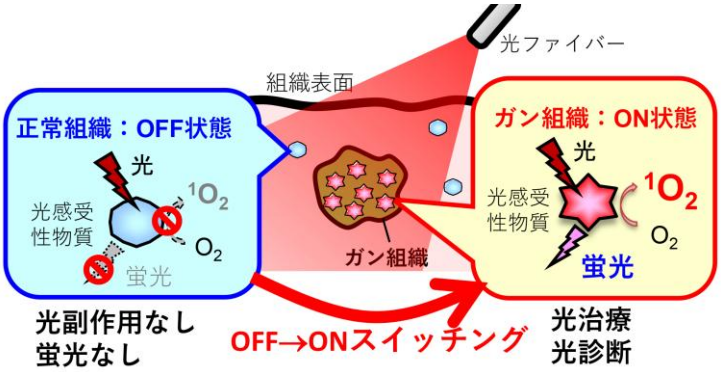
ガンの光治療・光診断に用いる光機能性物質の開発

生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
教授　堀内 宏明

キーワード：光化学、活性酸素種、ガン、光線力学療法

【研究概要】

私達の専門は光化学で、光化学反応によって生成する活性酸素種(一重項酸素, $^1O_2$)を極めて高感度で検出可能な近赤外ナノ秒発光測定装置を構築し、ポルフィリンなどの光感受性物質が光を吸収することにより生成する$^1O_2$や蛍光などの研究を行っています。さらにこれを応用した光化学的なガン治療・診断法(光線力学療法・光線力学診断)への展開を目指した研究を行っています。



まず高い光治療・診断効果を示すために、ケイ素置換基の導入により、ガン組織選択的な薬剤集積や高い$^1O_2$生成効率の実現に成功し、小動物を用いて高い光治療効果があることを実証してきました。

さらに、様々な機能性化合物との複合化によって高効率化も実現しています。

一方、光治療・診断におけるガン選択性の向上も光副作用や誤診断を抑制するために不可欠な課題です。私達は光感受性物質の光機能をON/OFFスイッチングする系を研究しています。この系では正常組織に分布した光感受性物質に光が当たっても$^1O_2$を生成せず、蛍光も示さないOFF状態であることにより光副作用やご診断を抑制します。一方、この光感受性物質がガン組織に分布したときにのみ光照射により$^1O_2$を生成し、蛍光も示すON状態にスイッチし、光治療や光診断が可能になります。

【期待される効果・応用分野】

患者への負担の少ないがん治療薬の開発・光医療への応用

【アピールポイント】

光化学の知見を活かし、分子の光機能を制御することが得意で、光医療に用いる光機能性物質の開発を目指しています。

【関連情報】

特許：特許第6886578号「化合物又はその塩、がん治療薬、光増感剤、及び蛍光プローブ組成物」

主論文：H. Horiuchi et al., Triply pH-activatable porphyrin as a candidate photosensitizer for near-infrared photodynamic therapy and diagnosis, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2020, *403*, 112846.

研究室URL　：https://www2.kpu.ac.jp/photochem
リサーチマップ：https://researchmap.jp/hiroaki_horiuchi

「脳のはさみ」KLK8による切り取りのしくみを解き明かす
― 精神疾患と記憶のカギを握るタンパク質の分子制御 ―

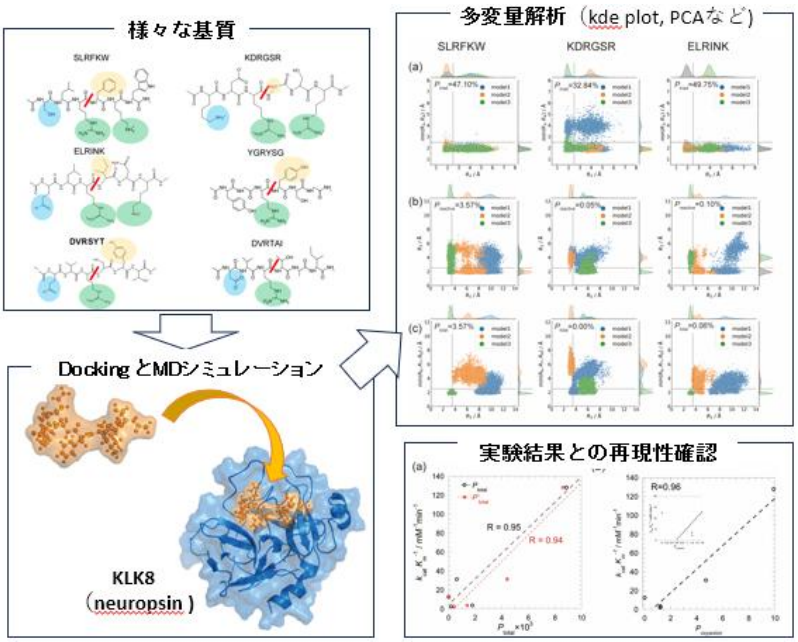
生命環境科学研究科・応用生命科学専攻
准教授　リントゥルオト 正美

キーワード：KLK8、Neuropsin、セリンプロテアーゼ、基質特異性、触媒活性、量子化学計算、分子動力学、データサイエンス、Ca^{2+}、 Zn^{2+}

【研究概要】

KLK8（別名Neuropsin）は「脳のはさみ」とも呼ばれるセリンプロテアーゼで、神経細胞のつながりを部分的に切り取り、脳の可塑性や短期記憶の調整に関与しています。その働きが過剰または不足すると、統合失調症やうつ病、認知障害との関連が指摘されています。

本研究では、この“分子のはさみ”がどのようにして「切る相手（基質）」を選んでいるのかを分子レベルで解析しています。特に、金属イオン（Ca^{2+} や Zn^{2+}）の結合や糖鎖の有無による影響に着目し、量子化学計算や分子動力学、さらにデータサイエンス的手法を組み合わせて、立体構造や電子状態の変化に基づく制御メカニズムを明らかにしようとしています。



【期待される効果・応用分野】

KLK8の分子メカニズムを解明することで、脳内の情報処理や記憶形成の異常に対する新しい医療ターゲットの発見が期待されます。 将来的には、認知症やうつ病、統合失調症などの神経疾患に対する新たな治療法や創薬戦略の開発に繋がる可能性があります。

【アピールポイント】

- 金属イオンによる酵素活性制御は近年注目されているものの、その分子レベルでの詳細は未解明です。
- 従来の分子動力学（MD）だけでは難しかった金属の挙動を、量子化学（QM）計算を組み合わせることで克服します。
- 複数の計算手法を統合することで、「なぜその基質を選ぶのか？」という問いに因果的にアプローチできる点が特徴です。

【関連情報】

論文

- Lintuluoto, Masami, et al. “Investigation on substrate specificity and catalytic activity of serine protease neuropsin.” *Biophysics and Physicobiology* 19 , e190040, 2022.
- Lintuluoto, Masami, et al. “Investigation on the Substrate Specificity of Serine Protease Neuropsin by Molecular Dynamics Simulation and Marmoset Gene Atlas (MGA).” *ACS Omega*, 10(23) , 24449-24460, 2025.

リサーチマップ：https://researchmap.jp/read0045056