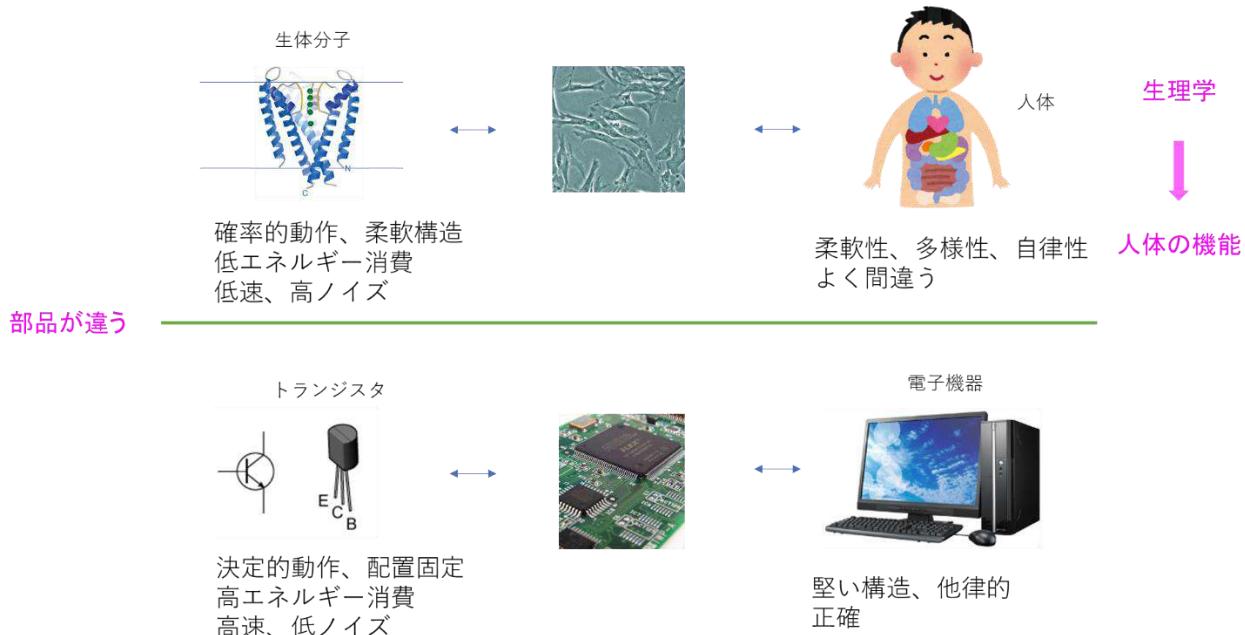


大学院医系科学研究科 生理学及び生物物理学

はじめに 1

人体の機能を探求する学問が生理学です。システム化された人体の機能を、同じくシステム化されている工業機械と比較すると、曖昧で柔らかい機能の特徴が浮かび上がります。なぜ、このような機能の特徴が生まれるのでしょうか？それは、部品の性質が異なるからです。生理学及び生物物理学教室では、部品そのものの性質を理工学系のテクノロジーを導入しオリジナルで新しい解析法を用い探求することを通じて、人体の機能を理解する研究を行っています。



はじめに 2

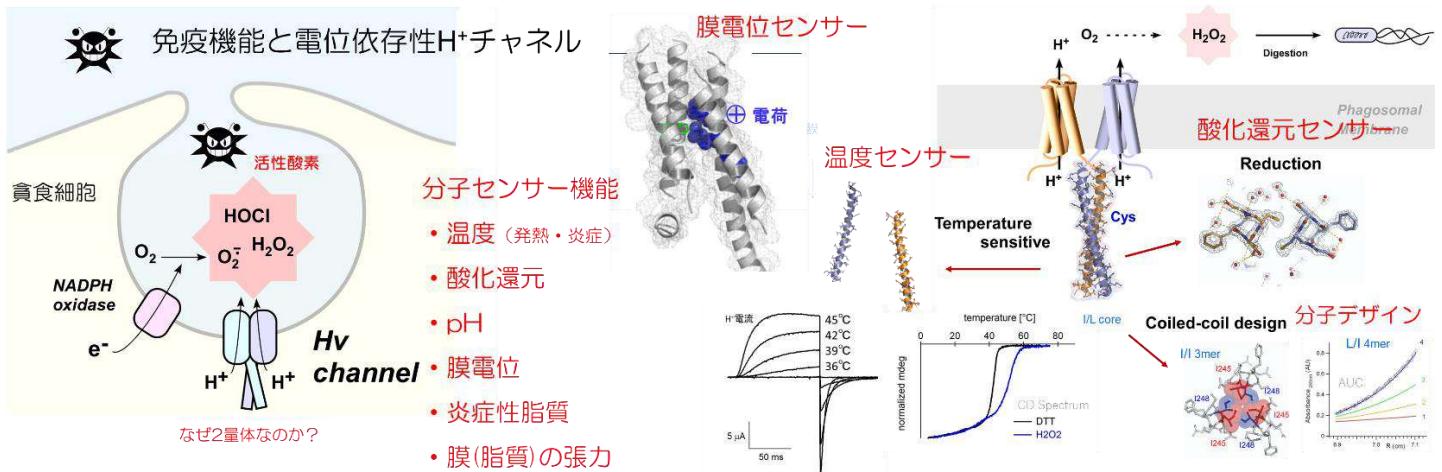
我々のターゲットは生体のセンサー分子です。ヒトを含め生物は外界の環境に適応して生命を維持しています。生命体の内と外を隔てる隔壁が細胞膜であり、その場にセンサー分子が存在します。センサー分子は、外界からの物理・化学的入力を生物学的出力に変換し生体の活動を惹起します。我々は、膜蛋白質（イオンチャネル・受容体・トランスポーター）のセンサー機構とエネルギー変換機構を研究しています。

生体分子センサーには、電圧、温度、張力、光などの物理的な刺激を受容する物理センサー、pH、酸化還元、化学物質、濃度などを受容する化学物質センサーがあります。学生は何を対象に研究しても構いません。「センサー分子はどうやって刺激を感じて機能するの？」を明らかにします。「人工的にセンサー分子を創ろう！」という野心的な取り組みも行っています。最近の具体例を少し紹介します。

1) 電位依存性 H⁺チャネル

白血球に発現し、ばい菌を退治するための活性酸素の産生を担う電位依存性 H⁺チャネルは、免疫反応に関係する様々な刺激に応答するセンサーチャネルである。H⁺チャネルは、どのようにこれらのエネルギーを受容して、どのようにチャネルの構造変化（閉→開）を引き起こすのだろうか？

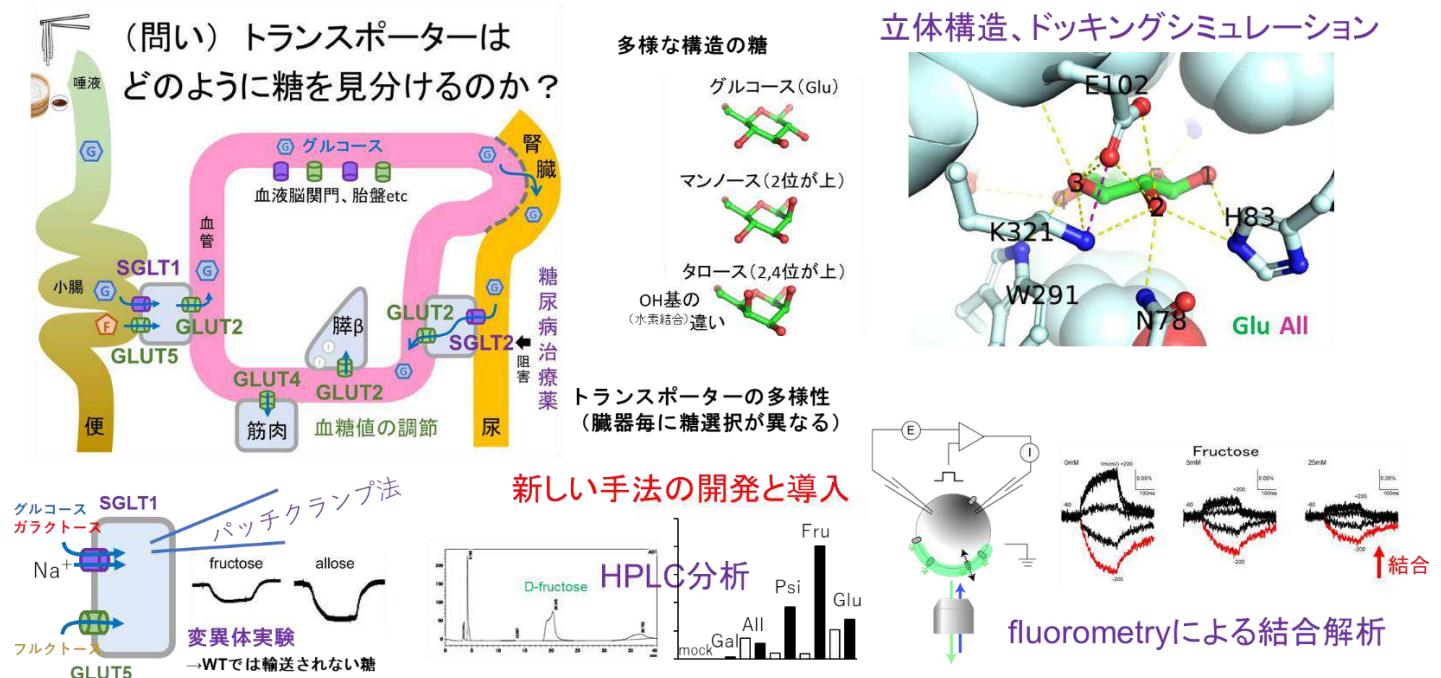
我々は、種々の条件下でチャネルの結晶構造を解析し、温度や膜電位、酸化還元に応答する仕組みを明らかにしました。会合構造の法則性を見つけチャネルのストイキオメトリーや機能をデザインすることに成功しました。膜の張力や脂質分子を感知する仕組みの解明を目指して解析を進めています。



用いた解析手法：X線結晶構造解析、温度クランプパッチクランプ測定、圧力クランプパッチクランプ測定、Circular Dichroism スペクトロメトリー、分子動力学シミュレーション、分析超遠心、マイクロスケール熱泳動法

2) グルコーストランスポーター

腸管で生体のエネルギー源である糖を吸収し、多様な臓器に発現し体内に糖を再分配するグルコーストランスポーターは、どうやって糖を見分けているのか？を明らかにするため、AIによる構造予測を用いてトランスポーターの分子構造モデルを作成し、糖とのドッキングシミュレーションによる解析や電気生理学的機能解析、我々の開発した HPLC による輸送糖分析やトランスポーターに蛍光物質を付けて蛍光強度の変化から糖の結合を測定する Fluorometry 法を用いて解析しています。糖尿病治療やがん治療にもつながる研究です。

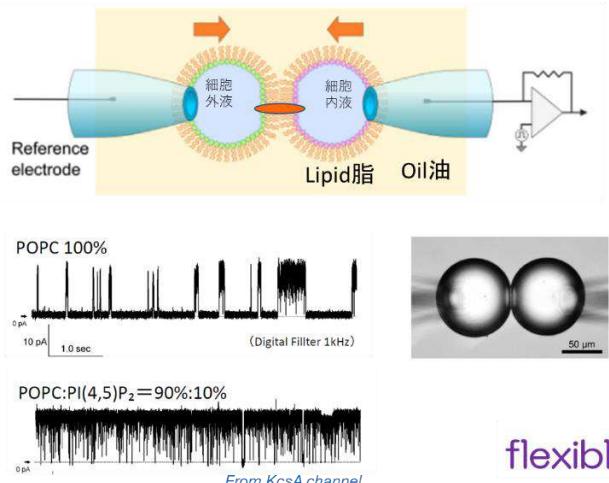


用いた解析手法：膜電位固定法、Voltage-clamp Fluorometry、HPLC 分析、AI 構造予測、ドッキングシミュレーション、RI transportation assay

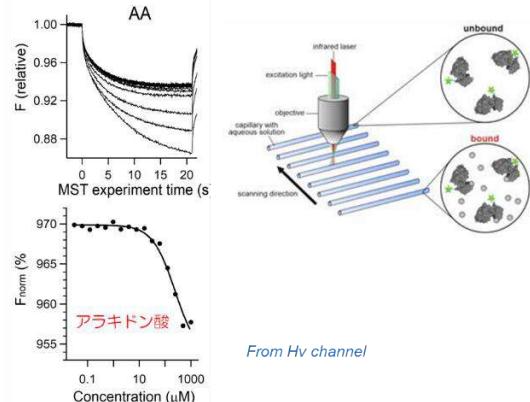
3) センサー機能を再構成する

大腸菌を用いて発現し精製した K⁺チャネルを、新しい人工膜電流測定法を用いてとマイクロスケール熱泳動法を駆使して、カリウムチャネルに特定のリン脂質が直接結合することによってチャネルが開くことを見出しました。本手法では、生物の細胞を使わず脂質とチャネル蛋白質と塩水のみで細胞環境と機能を再現しています。人工膜バブル内での蛋白質の発現も可能です。多くの膜蛋白質に適応可能な夢ある実験です。

人工膜測定 (CBB法)



脂質-膜蛋白質相互作用解析 (MST法)

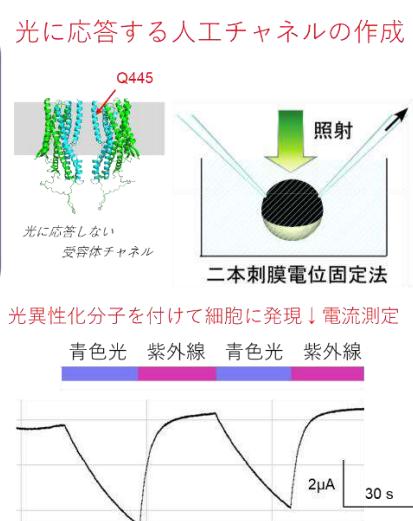
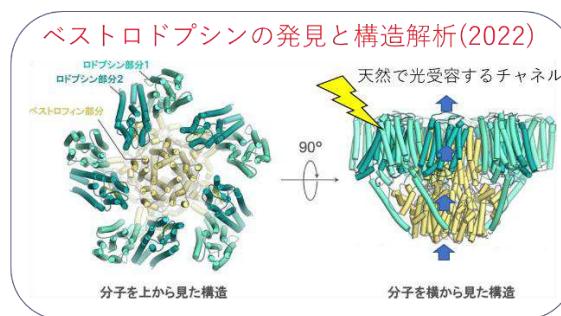
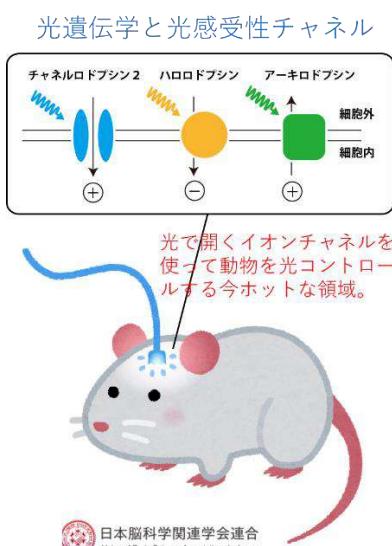


flexibleな膜をrigidに理解する！

用いた解析手法：人工膜測定法 (contact bubble bilayer 法)、マイクロスケール熱泳動法

4) 光センサー分子を創る

光を受容する膜タンパク質ロドプシンと Cl-チャネルが合体した新しい分子を見つけ構造解析や機能解析を行いました。光で開くイオンチャネルは神経科学研究やがん治療などにとって有用性の高い、今ホットな分子です。自分で新しい分子を創れないか？我々は、特定の光波長で高速に構造遷移するアズベンゼンを用いて、普通のチャネルに付加することで光に応答して開閉するチャネルを創っています。光だけでなく、温度や pH などで開くチャネル、生物が持っていない磁力で開くチャネルの作成を目指しています。



用いた解析手法：レーザー照射膜電位固定法、非天然アミノ酸残基導入法

最後に

さて、ここまで読んでくれた賢明な諸君は気がついていることでしょう。我々の研究は、医学部の勉強とはかけ離れたものです。医学部での生物学の勉強は楽しいですか？うちの教室はでは、みなさんが高校生の頃得意だった物理や化学が活かせます。動物実験はありません、実験につかうサンプル（細胞や蛋白質、遺伝子）は冷凍できるので、時間を見つけて自分のペースで実験を進めることができます。学生時代に論文を発表したい野心的な学生を求めます。実験手法が最先端でオリジナル、何をやっても新規性があります。

連絡先：

藤原 祐一郎 (H13年広大卒：一応皆さんの先輩です。生体分子を使ったパズル解きを生業としています。)
生理学及び生物物理学 教授
082-257-5120(教授室) 082-257-5122(秘書)
fujiwara-yuichiro@hiroshima-u.ac.jp
研究室の場所：霞総合研究棟 7F

(参考発表論文)

- J Physiol. 2023 Sep;601(18):4073-4089. doi: 10.1111/jp.284175.
- J Biol Chem. 2022 Aug;298(8):102257. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102257.
- Nat Struct Mol Biol. 2022 Jun;29(6):592-603. doi: 10.1038/s41594-022-00783-x.
- J Mol Biol. 2022 Mar 15;434(5):167464. doi: 10.1016/j.jmb.2022.167464.
- EMBO Rep. 2020 Mar 4;21(3):e48671. doi: 10.15252/embr.201948671.
- Sci Rep. 2017 Mar 23;7:45208. doi: 10.1038/srep45208.
- Cell Res. 2016 Dec;26(12):1288-1301. doi: 10.1038/cr.2016.140.
- Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Apr 26;113(17):4741-6. doi: 10.1073/pnas.1600519113.
- Sci Rep. 2016 Apr 5;6:23981. doi: 10.1038/srep23981.
- Cell Rep. 2016 Feb 2;14(4):932-944. doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.087.
- J Biol Chem. 2016 Mar 11;291(11):5935-5947. doi: 10.1074/jbc.M115.666834.
- Nat Struct Mol Biol. 2014 Apr;21(4):352-7. doi: 10.1038/nsmb.2783.
- J Gen Physiol. 2014 Mar;143(3):377-86. doi: 10.1085/jgp.201311082.
- J Biol Chem. 2013 Jun 21;288(25):17968-75. doi: 10.1074/jbc.M113.459024.
- J Physiol. 2013 Feb 1;591(3):627-40. doi: 10.1113/jphysiol.2012.243006.
- Nat Commun. 2012 May 8;3:816. doi: 10.1038/ncomms1823.