

2019 年度第 1 回(第 24 回) iBIX 研究会

主 催 : 茨城県中性子利用研究会

共 催 : 中性子産業利用推進協議会

J-PARC MLF 利用者懇談会

新世代研究所 水和ナノ構造研究会

東海地区中性子生命科学検討会

開催日時: 2019 年 6 月 5 日(水) 13:20-15:20

場 所: 東海、いばらき量子ビーム研究センターC104 号室

〒319-1106 茨城県那珂郡東海村大字白方 162 番地 1

<http://www.pref.ibaraki.jp/kikaku/kagaku/j-parc/access.html?mode=preview>

趣 旨: 茨城県生命物質構造解析装置「iBIX」では格子定数が 135\AA^3 の結晶の構造解析が可能であることが示されました。また、J-PARC センターとの契約を更新し、今後 10 年間、タンパク質結晶構造解析装置として存続することとなりました。引き続き、タンパク質の水素やプロトンを観測できる中性子の特長を生かし、科学的意義があり、独自性のある研究として、1. ケト型—エノール型互変異性に代表される多種のプロトン互変異性の存在、2. 水素結合の観測、3. 骨格構造から決定できないアミノ酸残基の側鎖の水素原子の配向等の研究を推進する計画です。iBIX を今後利用しようと考えておられる方の参考にしていただくための議論の場を提供することが iBIX 研究会の開催目的です。今回の研究会では、秋田大学大学院理工学研究科 尾高雅文 教授にメトトレキサートの新規標的タンパク質の候補の 1 つであるマクロファージ遊走阻害剤との複合体の立体構造の研究、松村洋寿 講師にはニトリルヒドラターゼの反応に関する研究についてご紹介頂き、中性子構造解析において何を知らうとしているのかを話して頂きます。タンパク質の中性子結晶構造解析にご関心をお持ちの皆さまの参加をお待ちしています。

プログラム:

司会 幹事 今野 美智子(茨城県)

13:20~13:25 開会挨拶 研究会主査 日下勝弘(茨城大学)

13:25~14:55

講師: 松村 洋寿 講師 (秋田大学大学院理工学研究科)

題目: 抗関節リウマチ薬メトトレキサートと新規標的タンパク質の複合体結晶構造解析

要旨：メトトレキサート(MTX)は、ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)を標的とした葉酸代謝阻害薬として開発され、1950年代から急性白血病の治療に用いられてきた。その後、骨破壊の進行抑制作用を示すことがわかり、現在では、関節リウマチの第一選択薬として広く利用されている。MTXの薬理作用は、複数の免疫抑制及び調節効果の結果と考えられているが、DHFRに対する阻害効果だけでは、その薬効を全て説明することはできない。MTXによるより安全で効果的な治療を行うために、その作用機序の解明が求められている。我々は、Drug affinity chromatographyにより、MTX新規標的タンパク質候補の探索を行った。その結果、MTXに特異的な結合を示す複数の炎症関連タンパク質を同定することに成功した。今回は、同定されたMTX新規標的タンパク質候補の1つであるマクロファージ遊走阻害因子(MIF)とMTXとの複合体のX線結晶構造解析結果について報告する。また、現在、中性子構造解析のための結晶化及び予備測定を実施しているので、合わせて報告する。

14:55～14:25

講師：尾高 雅文 教授（秋田大学大学院理工学研究科）

題目：XFELと中性子ビームを用いたニトリルヒドラターゼ触媒反応の遷移状態構造の解明

要旨：ニトリルヒドラターゼ(NHase)はニトリルの水和反応($R-CN + H_2O \rightarrow R-CONH_2$)を触媒する非ヘム鉄または非コリンコバルト酵素である。鉄型NHaseは非ヘム鉄へのNOの結合と光解離で活性制御可能である。そこで、講演者らは、触媒活性を低下させた変異体を用い、不活性なNO結合型酵素の結晶を基質存在下で光活性化することにより、結晶中で触媒反応をモニターする時間分解結晶構造解析を進めている。本講演では、反応速度を低下させた変異体を用いてKEKのX線による時間分解構造解析で得られた反応中間体の構造決定の結果報告と、XFELを利用する時間分解構造解析並びに活性中心近傍の正確な水素結合ネットワークを決定することを目的とした中性子構造解析に向けた準備状況を紹介したい。

14:25～15:25

講演者を中心に議論

<参加申込み>

参加を希望される方は下記までメールにてお申し込みください。

申込み先：茨城県中性子利用促進研究会 事務局 田中志穂

E-mail: tanaka@ibaraki-neutrons.jp (1)お名前、(2)ご所属先、(3)ご連絡先(電話番号、E-mail address) (4)送迎希望の有無(JR 東海駅まで送迎します)
をご記入の上、5月30日(木)までにお申し込み下さい。