生命分子のキラル情報の解読と その応用

Decoding of Biomolecules' Chiral Information & Its Applications



先端生命科学研究院 化学生物学研究室

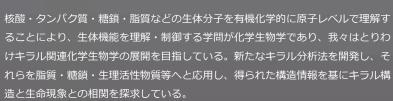
Laboratory of Molecular Chemical Biology, Faculty of Advanced Life Science

教授 門出 健次 Kenji MONDE, Professor 講師 谷口 透 Tohru TANIGUCHI, Lecturer

助教 村井 勇太 Yuta MURAI, Assistant Professor

生体分子を有機化学的に理解し 生命現象を模倣・制御する





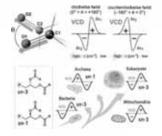
Molecular chirality is a fundamental property which governs various biological phenomena, and is the source of secondary and higher-order structures of biomacromolecules. Our approach for understanding biological systems is based on a detailed understanding of molecular chiral properties.

We have applied chiroptical spectroscopies such as vibrational circular dichroism to investigate the chiral structures of various biomolecules, sometimes at an atomic level.



VCD法によるケミカルバイオロジーの展開

Development of Chemical Biology by VCD Method



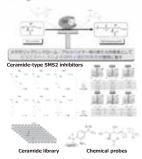
キラリティーを持った分子は、左回りの円 偏光と右回りの円偏光に対して異なった振 る舞いをする。この差を検出するのが円二 色性であり、紫外-可視円二色性 (ECD) や 赤外円二色性 (VCD) がある。最近、我々 は理論計算なしにVCDを用いて分子の立体 構造を解明する新規手法「VCD励起子キラ リティー法」を開発した。この手法は従来 に比べ、微量・短時間で各種分子に応用が 可能であり、現在、生分解性高分子や各種 天然物の構造解明を展開している。

Our first goal is to understand and regulate the higher-order structures of biomolecules, and to correlate such structures and their biological functions, by using spectroscopy, organic chemistry and biochemistry. As we established the VCD exciton chirality method, which can determine the stereostructure of molecules without theoretical calculation, we have applied this method to various molecules including small- to medium-sized natural products and biomacromolecules.



脂質ケミカルバイオロジーの創生

Development of Lipid Chemical Biology



スフィンゴミエリン合成酵素2 (SMS2)は肥満、アルツハイマー病などアンメット・メディカルニーズを対象とした疾病に関わる。我々はこれまでに天然由来あるいは化学合成をハイブリッドしたセラミド型SMS2阻害剤やミメティックを開発してきた。現在、これら多様化を指向したセラミドライブラリーの創生を展開している。さらにそれらの分子メカニズム解明が可能な化学プローブ(光アフィニティープローブ・PETプローブ e.g.) の開発を行い、実践する。

Sphingomyelin synthase 2 (SMS2) is related to metabolic syndrome, Alzheimer disease well-known as "Unmet Medical Needs". We have developed new ceramide-type inhibitors and their mimetics against SMS2 to treat metabolic syndrome and Alzheimer disease. We are also developing new ceramide library orientated toward diversity of them. Furthermore we are creating chemical probes (Photoaffinity probe, PET probe and Fluorous probe) to elucidate their molecular mechanisms.

Contact Us

kmonde@sci.hokudai.ac.jp

北キャンバス総合研究棟2号館(次世代物質生命科学研究棟)4階 Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 4F http://altair.sci.hokudai.ac.ip/infchb/

分子の動きから細胞の機能を探る

Elucidating of Cellular Functions through Dynamic Property of Biomolecules



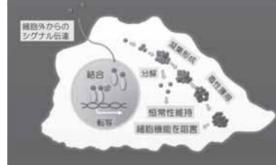
先端生命科学研究院 細胞機能科学研究室 Laboratory of Molecular Cell Dynamic, Faculty of Advanced Life Science

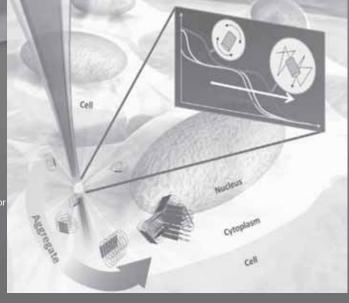
金城 政孝 教授 北村 朗 講師

Masataka KINJO, Professor Akira KITAMURA, Lecturer

Johtaro YAMAMOTO, Invited Professor

細胞機能のイメージングによる 生命現象の理解と制御





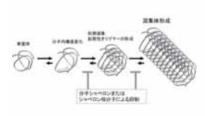
細胞内ではタンパク質の折り畳み(フォールディング)・分解、細胞内遺伝子ネッ トワーク、分化シグナルの伝達など様々なシステムが稼動している。このような細 胞のシステムの機能創生・変換を総合的に理解するために、蛍光相関分光法(FCS) を中心に、種々のイメージング法の開発を行い、細胞機能の解明に臨んでいる。

and cell differentiation, work properly in living cell. To elucidate the property and development of cellular system, imaging sed on fluorescence correlation spectroscopy (FCS) and advanced imaging methods are constructing.



ミスフォールドタンパク質の凝集形成による タンパク質恒常性破たん機構の解明

Investigation of dysregulation mechanism of proteostasis by misfolded protein aggregation



細胞内のタンパク質がバランス良く働き細 胞の恒常性を維持している状態は「タンパ ク質恒常性」と呼ばれる. 老化やタンパク 質の凝集体によりタンパク質恒常性が破た んすると神経変性疾患などの病気を引き起 こすことが知られている. タンパク質の凝 集体がタンパク質恒常性を調節不全にする 機構を明らかにすることで,神経変性疾患 の原因究明に加えて, その治療戦略へと発 展させていきたいと考えている.

A state in which intracellular proteins orchestrate and maintain cellular homeostasis in a balanced manner is called "proteostasis". It is known that imbalance of proteostasis due to aging or protein aggregates causes diseases such as neurodegenerative disorders. By investigating the mechanism by which protein aggregates dysregulate proteostasis, we expect to develop into a therapeutic strategy in addition to investigating the cause of neurodegenerative disorders.



新しい蛍光計測技術の開発によって 未知の細胞機能の解明を目指す

Unravel new cellular functions of biomolecules by developing new measurement methods



細胞内の生体分子の受動・能動輸送を可 視化し、生体分子の時空間分布という新 しい視点から未知の細胞機能の解明する ため、細胞内/細胞間の100点以上の点で 生体分子の拡散や流れを計測可能な多点 蛍光相関分光(多点FCS)装置の開発を 進めている。また、分子の回転拡散を計 測する偏光FCS装置や、生体内計測を目 指した内視鏡FCS装置等の様々な計測装 置やソフトウェアの開発も行っている。

We aim to clarify new bio-molecular functions from a new point of view, a spatiotemporal distribution of biomolecules, by visualizing the bio-molecular active/passive transportation in cells. We have been developing a multipoint fluorescence correlation spectroscopy (MP-FCS). Furthermore, we are developing some new methods such as polarization-dependent FCS, endoscopic FCS, and shot-noise free Number and Brightness analysis (sf N&B).

Contact Us

fcs2007@sci.hokudai.ac.jp

生体高分子の構造・機能相関の解読と その応用

Decoding the relation between structure and function of bio-macromolecules



先端生命科学研究院 X線構造生物学研究室
Laboratory of X-ray structural biology, Faculty of Advanced Life Science

教授 姚 閔

Min YAO, Professor

准教授 尾瀬 ء

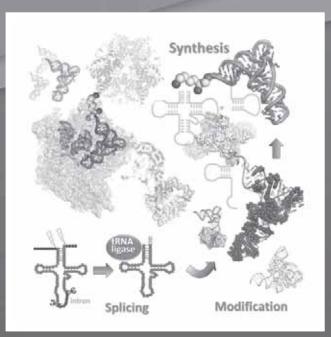
尾瀬 農之 Toyoyuki Ose, Associate Professor

特任助教 于 健

Jian Yu, Specially-Appointed Assistant Professor

構造から生命の根源に迫り、生命 現象を模倣・非天然生命体を創成





遺伝情報が、RNAやタンパク質などの機能性分子に変換される機構を解明することは、分子生物学の中心的なテーマです。私たちは、結晶構造解析法に電子顕微鏡観察を加えた物理的な手法、熱量測定や活性測定などの物理化学・生化学的な手法を用いて、遺伝情報発現に係るタンパク質群を中心に、生命活動に重要な様々なタンパク質や、疾患関連タンパク質などの構造・機能解析を行うことによって、それらの反応機構および分子間ネットワークを解明します。得られた構造情報を創薬・産業などへの応用することも目指します。

By physical (crystallography, electron microscopy), physicochemical (calorimetry) or biochemical (RI assay) methods we investigate the relation between structure and function of bio-macromolecules which are important in our life. In addition, study of various molecules including the disease-related protein, and the application to innovative drug development, industry are also our research targets.

の構築への挑戦

非天然型機能性分子の選択的生合成経路

Challenge to building a biosynthesis pathway of non-natural functional



遺伝暗号誕生の足跡を残す化石分子の動作 機構をはじめて解明 ~Transsulfursomeがカギ~

Structural basis for the tRNA-dependent cysteine biosynthesis (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111, 2014; *Nature Communication*s, 8, 1512, 2017)

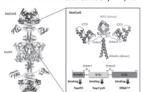


図1-1 SepCysE(左)により組織したTSsome複合体(4

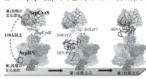


図1-2 TSsomeにおける2段階反応の分子基盤

メタン生成古細菌では、Cys-tRNA^{Cys}は、アミノアシルtRNA合成酵素によって合成されるのではなく、2段階の反応で合成される。我々は2段階反応が3つのタンパク質から形成されたtranssulfursome(TSsome)によって効率的に行われることを発見した。また、X線構造解析に電子顕微鏡、X線小角散乱法、および生化学的手法を加える研究によって、複合体の形成(図1-1)、および複合体の動的な構造変化が150Å以上離れた2個の活性部位間にtRNAの移動に必要であることも明らかにした(図1-2)。これにより、遺伝暗号に関わる酵素の進化の一端に迫ることができた。

We found a complex, transsulfursome that is formed by three proteins for synthesizing Cys-tRNA^{Cys} in indirect pathway. We also revealed that dynamic structure of transsulfursome is requested for tRNA transfer between two active sites 150 Å apart.

molecule



図2-1 天然型分子生合成から非天然型分子生合成へ



図2-2 上記の合成経路における一つの酵素の構造

生物合成系の再設計、および酵素の改変によ り、産業利用や医薬品等として重要な役割を 担う機能性分子の生合成系を創成することは、 生合成工学と合成生物学の重要なテーマの一 つである。我々は、重要な医薬分子であるア ドレナリンの天然生合成経路(図2-1下)を模 倣し、生物合成系の再設計、および構造に基 づいた酵素の改変(図2-2)によって、天然に ない重要なアドレナリン作動薬フェニレフリ ンの生合成経路(図2-1上)の構築を目指す。 We elucidate the biosynthesis pathway of natural functional molecule (adrenaline) by structural and biochemical analysis in order to understand the reaction mechanisms. Based on the results, we arm to develop a biosynthesis pathway for non-natural functional molecule (phenylephrine) by genetic and protein engineering.

Contact Us

yao@castor.sci.hokudai.ac.jp

理学部5号館 3階 School of Science, Building No.5, 3F http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6

疾患モデルマウスによる

神経疾患の病態研究

Pathophysiological Analysis of Neurological Disorders Using Model Mice



先端生命科学研究院 発生工学研究室

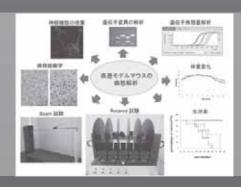
Laboratory of Embryonic and Genetic Engineering, Faculty of Advanced Life Science

教授 幸田 敏明

Toshiaki KODA, Professor

疾患病態を個体レベルで解析し 難病の治療法開発につなげる





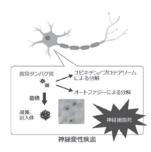
アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患は、細胞内に異常 タンパク質が蓄積することにより細胞機能の障害が起こり、神経細胞が死滅するこ とにより引き起こされます。私たちはトリプレットリピート病という一群の神経変 性疾患のモデルマウスを用いて、その病態解析から治療法開発を目指します。

In neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, abnormal proteins accumulate in the cell and that cause cellular dysfunction and neuronal death. We analyze pathophysiology of model mice for triplet repeat diseases, a group of neurodegenerative diseases caused by an expansion of trinucleotide repeat in the responsible gene, and thereby we look for a clue for new treatment for these diseases.

1

トリプレットリピート病の病態における オートファジー機構の異常

Modulation of Autophagy System in Triplet Repeat Disease



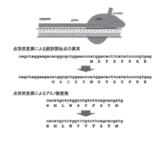
細胞内の異常タンパク質は、プロテアソーム 経路やオートファジー経路によって分解処理 されるが、神経変性疾患では特にオートファ ジー経路に異常があることが知られている。 私たちはトリプレットリピート病として知ら れるハンチントン病や脊髄小脳変性症のモデ ルマウスを用いて、これらの疾患における オートファジー経路の異常を解明し、治療法 の開発につなげたい。

Abnormal proteins in the cell are degraded by proteasome system or autophagy system, and thereby cells maintain quality control. However, in neurodegenerative diseases autophagy system are reported to be deteriorated. We investigate pathophysiological abnormality in model mice of triplet repeat diseases, like Huntington's disease and spinocerebellar ataxia, and hope to find a clue to treat these incurable diseases.



ゲノム編集による新規疾患モデルの 開発

Creation of novel model mice using the genome editing technology



CRISPR/Cas9のゲノム編集技術を用いることにより、遺伝子改変動物の作製が以前より格段に容易になっている。単にKOマウスの作製に限らず、ゲノムのあらゆる部位に狙った変異のみを導入するということが可能になった。ヒトの遺伝性疾患と同等の変異のみを持つモデルマウスを利用して、遺伝性疾患の病態解明が期待される。

Recent genome editing technology, especially CRISPR/Cas9, allowed us to generate genetically modified animals much easier than ever. We can make mice having defined point mutation in a desired locus without any other modifications in the genome, thus representing the true point-mutation disease models.

Contact Us

t-koda@sci.hokudai.ac.jp

北キャン/(ス総合研究株6号館(生物機能分子研究開発ブラットフォーム)3階 Platform for Research on Biofunctional Molecules 3F http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infemb/index.html

根源的生命現象「細胞分裂」の仕組みに迫る

Understanding cell division, one of the most <u>fundamental biological</u> phenomena

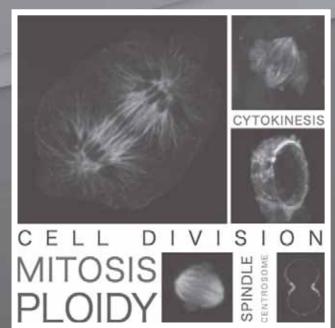


先端生命科学研究院 細胞装置学研究室
Laboratory of Cell Machinery Science, Faculty of Advanced Life Science

准教授 上原 亮太

Ryota UEHARA, Associate Professor

細胞分裂の制御機構の解明、および その破綻に起因する細胞異常の理解



Research area t: 組結分製制能メカーズムの解析

| 細胞イメージング | 連携子操作 | 一般体的 | 一般的 | 一般体 モデル東線 | 一般体 モデル東線 | 一般体 モデル東線 | 一般体 | 一般的 | 一般

正確な細胞分裂は生命の維持や継承に不可欠であるが、細胞がどのようにその中身を等分し、自らを二分するのかは明らかでない。また、分裂制御の異常は、染色体数変化を介して細胞の形質を劇的に変化させ、がんなどの重篤な疾病を引き起こす原因となるが、染色体数変化が細胞形質を変化させる具体的な過程は不明である。我々は様々な細胞分析・操作技術を組み合わせたアプローチによって、分裂を制御する「細胞装置」の造りと働きかた、さらにその破綻が細胞形質に及ぼす影響を分子レベルで解明することを目指している。

Precisely controlled cell division is an essential process of heredity, development and homeostasis. However, it is not known how I cell equally distributes its contents, or generates force to divide itself. Using cutting-edge microscopes and cellular biological Bechniques, we are trying to elucidate structure and function of cellular machineries that govern elaborate regulation of cell division

0

細胞分裂を制御する仕組みの理解

Research Theme1 Understanding the cell division mechanism

細胞分裂を司る装置



カ発生装置 どのように横変形力が 生み出されるのか?



細胞装置機能がどのように 連携して、安定で自律的な 細胞分裂が可能になるか?

正確な細胞分裂の制御には遺伝情報の担い手である「染色体」、染色体分配を司る「紡錘体」、細胞を二分する「収縮環」などの細胞装置の高度に連携した働きが必要となる。しかし、複雑な構造体が協働して行われる分裂制御の全容はいまだに明らかでない。我々は、遺伝子操作、細胞イメージング、生化学、数理モデリングなどの手法を多角的に取り入れたアプローチによって、細胞分裂の時空間制御の仕組みを理解することを目指している。

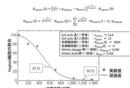
Precise control of cell division is achieved through the dynamic interplay among key organelles such as the chromosomes, the mitotic spindle, the contractile ring and the plasma membrane. However, the molecular nature of the inter-organelle communications remains largely elusive. We are taking a multidisciplinary approach combining gene manipulation, high resolution cell imaging, biochemistry, and mathematical modeling to address these issues.



細胞分裂の破綻が引き起こす細胞異常の理解とその制御法の探索

Research Theme2 Understanding the effects of cell division failure





分裂制御破綻による染色体倍加は、細胞形質 変化の契機になるが、そのプロセスは明らか でない。我々は、染色体倍加によって、細胞 レベルではオルガネラ数の安定性や細胞周期 の進行に重要な影響を及ぼすこと、さらに遺 伝子レベルでは、特定の遺伝子群の発現量や 細胞生存への寄与が変化することを見出して いる。これらの現象を究明することで、染色 体倍加の生理的影響を分子レベルで理解する とともに、異常化した細胞のみを攻撃する新 しい細胞制御法の開発を目指している。

Cell division failure causes a whole-genome duplication, which drives malignant alterations through yet-to-be-defined mechanisms. We have found that the doubling of genome copies compromises the proper control of key cellular processes such as cell cycle and organelle homeostasis. We have also found ploidy-driven changes in expression patterns and functions of specific genes. Currently we are trying to elucidate how ploidy conversions cause such dramatic changes in cell physiology. We are also seeking for novel molecular tools that specifically attack the cells with abnormal ploidy states.

Contact Us

ruehara@sci.hokudai.ac.jp

ルキャンパス総合研究棟2号館2号館(次世代物質生命科学研究棟)5階 Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 5F https://altair.sci.hokudai.ac.ip/uehara lab/

先端研究基盤共用促進事業への取組 〜SMOU・先端NMRファシリティ

Soft matter open unit and Advance NMR facility for Open Advanced research facility initiative



先端生命科学研究院

Faculty of Advanced Life Science

SMOU 教授 聾 剣萍

Jian Ping GONG, Professor

先端NMRファシリティ 教授 出村 誠

Makoto DEMURA, Professor

共用利用促進を通し、人材育成・ 最先端研究をサポート





先端生命科学研究院では、文部科学省「先端研究基盤共用促進事業」のプロジェクトとして、2つの共用促進事業を進めています。【ソフトマター機器共用ユニット】は「新たな共用システム導入支援プログラム」の1ユニットとして、【先端NMRファシリティ】は「NMR共用プラットフォーム」の1機関として、それぞれ活動しています。これらの事業により、先端研究設備・装置の共用を通じて高度な技術を持つ人材の育成および産学協同による最先端の研究をサポートします。

Faculty of advanced life science lunched two open advanced research facility innovative programs, "Soft Matter Open Unit" and "Hokkaido University Advanced NMR facility" as projects of the MEXT. Through these two projects, we support development of human resources and cutting-edge research through industry-academia cooperation.

1

SMOU (Soft Matter Open Unit) ~ソフトマター機器共用ユニット

Research Theme1 Soft Matter Open Unit, SMOU



SMOUは、北海道大学創成研究機構グローバルファシリティセンター(GFC)が統括する新しい機器共用ユニットの内の1つです。GFCと連携し、先端機器の移設・再配置を行い、本学オーブンファシリティへの登録を推進することでソフトマテリアル研究の設備・機器の共用体制の集中的改革を進めていくことを目的としています。共用機器の維持管理・技術指導による利便性の向上、実践的授業への活用などの教育環境整備を目指します。

SMOU is one of the unit supervised by Global Facility Center (GFC), creative research institution, Hokkaido University. The purpose is to promote intensive reform of the sharing equipment for soft material research by promoting registration in the "open facility system". We will aim for improvement of educational environment, technical guidance of shared equipment and utilization for practical equipment training.



先端NMRファシリティ ~NMR共用プラットフォームへの参画

Research Theme2 Hokkaido University Advance NMR facility and NMR Platform



先端NMRファシリティは、平成25年度より 学外の企業・研究機関へNMR装置の共用利用 を行っています。平成28年度からは、NMR 装置の共用促進を進める「NMR共用ブラット フォーム」に参画し、理化学研究所、横浜市 立大学、大阪大学蛋白質研究所と共に活動し ています。特に北海道大学は人材開発プログ ラムとしてNMR講習会・装置実習を実施し、 NMR技術領域の人材育成を担っています。

The Hokkaido University advanced NMR facility opens NMR equipment to companies and research institutes outside of the university from FY 2013. From fiscal 2016, we have participated in "NMR platform" to promote sharing of NMR equipment. We are working in collaboration with RIKEN, Yokohama City University, Osaka University Protein Research Institute. In particular, we are responsible for human resource development in the field of NMR technology.

Contact Us

nmrfacility@sci.hokudai.ac.jp

理学部 理学共同実験棟 4階 School of Science Shared Research Building, 4F http://altair.sci.hokudai.ac.jp/facility/nmr/

生命動態の数理モデリング・定量的データ解析と実社会への応用

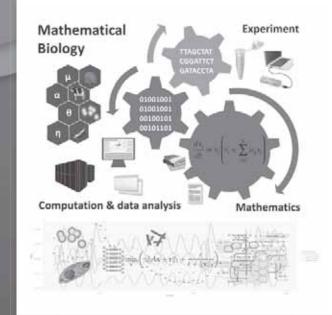
Mathematical modeling and quantitative data analysis with their applications in life science



先端生命科学研究院 数理生物学研究室
Laboratory of Mathematical Biology, Faculty of Advanced Life Science

准教授 中岡 慎治 助教 山口 諒

Shinji NAKAOKA, Associate Professor Ryo YAMAGUCHI, Assistant Professor



数理モデルで生命動態を表現し、 データ解析で仕組みを読み解く



生命現象の数理モデリングやデータ解析手法の開発・応用を中心に分野横断・学際的な研究を進めている。具体的なテーマ: (i) 腸内や土壌など様々な環境に存在する微生物叢の生態系を数理的に理解・制御することで発症予防や作物作成の改善につなげる研究 (ii) 医療データ解析 (iii) トランスクリプトームなど網羅的遺伝子配列データに関わるバイオインフォマティクス研究 (iv) 汎用的な数理科学手法を開発・深化させる純理論的研究

We investigate a given microbial community by integrating omics data on the basis of community ecology theories and methodologies. Mathematical modeling and data analysis are employed to extract the essence of community assembly rules from existing microbial ecosystem to construct a novel artificial microbial community. Other related topics include omics data analysis in precision medicine or development of novel mathematical tools for data analysis in life sciences.



微生物社会を中心に社会動態を数理モデル によって構成的に理解する研究

Mathematical modeling of microbial community dynamics: understanding community assembly rules in microbial societies

個体群数理モデルとシミュレーション

 $m{x}_i$: 種 i の個体数密度 (i=1,2,...,N) $m{r}_i = m{b} i - m{d} i$: 內的自然增加率 (b: 出生 d: 死亡) $m{A} = \{m{a}_{ij}\}$: 相互作用係数行列

$$\frac{d}{dt}x_i(t) = x_i(t)\left(r_i + \sum_{j=1}^{N} a_{ij}x_j\right)$$

 $x_i(0) \ge 0$ (初期条件)



の複雑な相互作用によってダイナミックに 変化している。マクロなスケールでの動態 形成に重要と考えられるミクロの相互作用 ルールを数理モデル上で表現することで、 微生物社会の動的変化が生み出される仕組み を構成的に理解することを目指している。 現在、腸内細菌叢の多様性減少と疾患発症に 関わる重要な相互作用ルールの役割について、 理論的に理解する研究を進めている。

微生物社会は細菌・ウイルス等、構成要素間

A microbial community changes dynamically as a result of complex interactions among ingredients such as bacteria and virus. Mathematical modeling is useful to constitutively understand dynamical process of a microbial community in terms of microscopic community assembly rules. The purpose of this subtopic is to understand the role of core interactions on dysbiosis, compositional change of a community during disease progression toward reducing species diversity.



遺伝子配列デー

微生物社会を中心にデータ解析によって 社会形成の仕組みを読み解く研究

Quantitative data analysis of microbial community dynamics: mining community assembly rules in microbial societies

TACCUSCTIOCAACTC 1000CACRTAINTAGE 1000

-タ解析・マイニング

| Rem g | Re

微生物社会のダイナミックな変化を駆動する 実体を把握するためには、データを通じて 微生物社会の分析を行う必要がある。 データ科学手法を応用することで、微生物 社会の形成に重要と考えられるミクロの因子 や相互作用ルールの特定を目指している。 現在、環境中に存在するメタゲノムデータの 解析を行うことで、腸内細菌叢の多様性減少 を伴う変化と疾患発症に関わる重要な相互 作用ルールの特定を主な目標としている。

Data analysis is indispensable to identify ingredients that drive dynamic change of a microbial community. The purpose of this subtopic is to apply various methodologies in data science for extracting critical microscopic factors and community assembly rules that constitute a microbial community. Processing environmental metagenomics data is a primary step to highlight core interactions mediating disease progression associated with dysbiosis.

Contact Us

snakaoka@sci.hokudai.ac.jp

理学部2号館7階 7th floor, Science Building No 2 http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infmcb/