

## 生命分析化学分野 研究紹介

# 生体タンパク質の分子認識解析研究から 機能性タンパク質の創製，創薬研究へ

### メンバー

教員	教授	森岡 弘志
	助教	小橋川 敬博
	助教	諏訪 喜昭 (7月から米国留学)
大学院生	修士課程 2年	4名
	修士課程 1年	2名
学部学生	6年生	2名 (薬2)
	5年生	2名 (薬2)
	4年生	4名 (薬1, 創薬3)
	3年生	3名 (創薬3)
共同研究	助教	1名 (熊大医・法医学)



# 生命分析化学分野では。。。

## 研究テーマ：

タンパク質工学 …… 遺伝子操作 → 組換えタンパク質

→ 機能解析・評価 → 新規機能性分子

1. 生命現象の解析 … DNA 複製・修復, クロマチンリモデリング
2. 機能性タンパク質の創製 … 抗体工学, 病態解析・治療

## 研究室では：

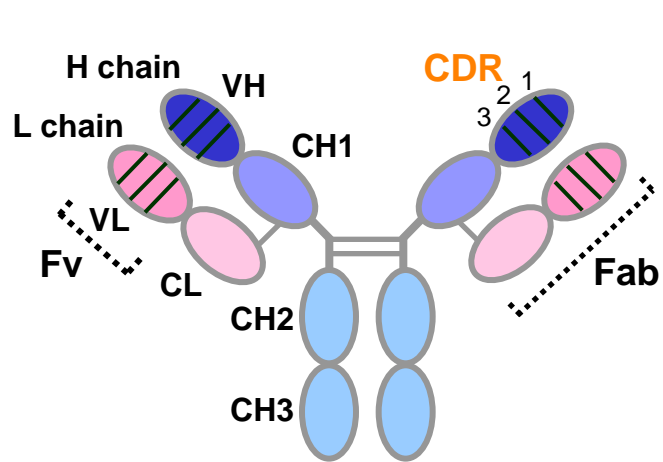
セミナー：（実験報告, 文献紹介, 学会報告）

学会発表：（分子生物学会, 生化学会, 薬学会, 蛋白質科学会, Biacore シンポ）

研究室旅行：（H24 阿蘇, H23 柳川, H22 人吉）, コンパ・飲み会・打ち上げ

就職先：コニカミノルタ, 久光製薬, 県職員（鹿児島, 岩手）, 麻薬取締官,  
病院（熊大, 済生会, 今給黎 etc.）, 調剤薬局（ファーマダイワ, タカ  
サキ, 日本調剤, くすりのハーモニー etc.）

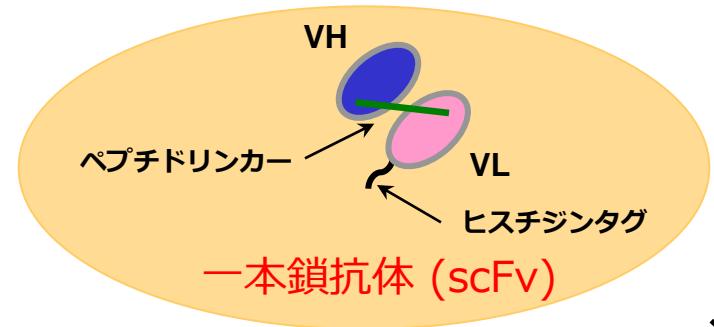
# 創薬・病態解析・治療法の開発に有効な抗体の分子工学研究



モノクローナル抗体

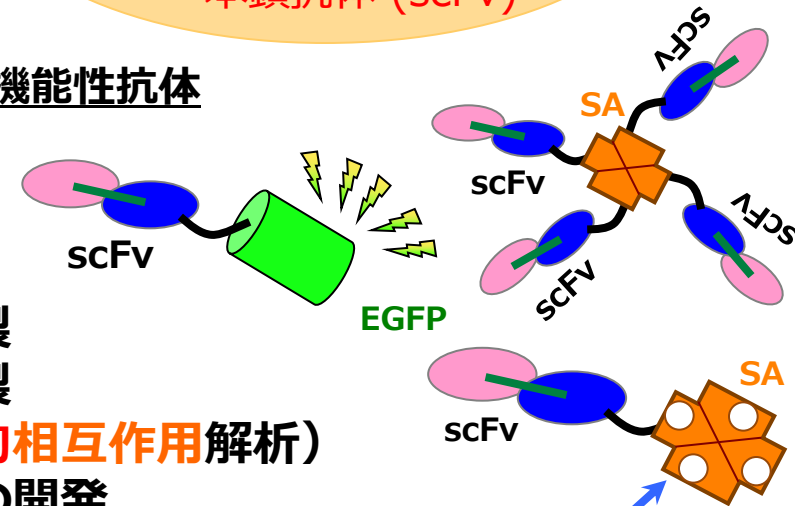


遺伝子組換え実験  
遺伝子クローニング  
タンパク質発現



一本鎖抗体 (scFv)

機能性抗体



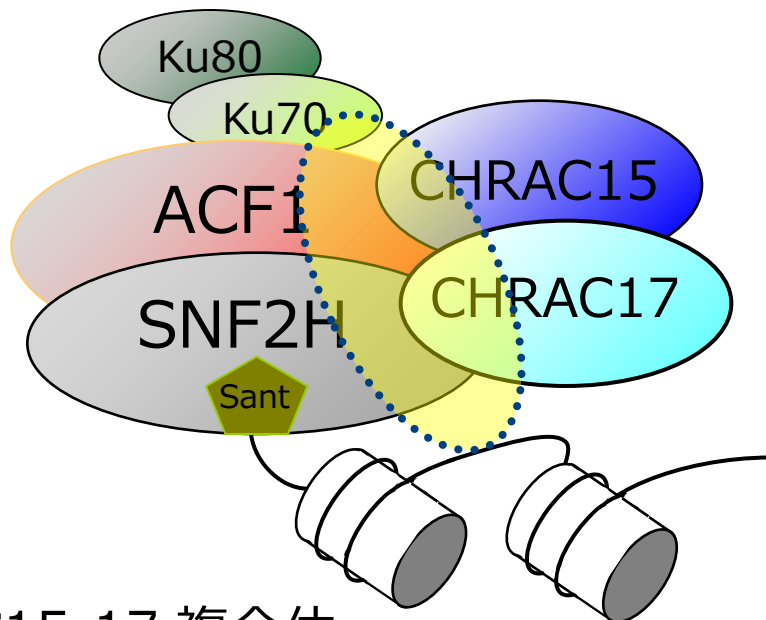
- (1) 大腸菌発現系による遺伝子組換え型抗体分子の作製
- (2) ファージディスプレイ法による小型抗体分子の創製
- (3) 抗原認識機構の解析 (反応速度論的解析, 熱力学的相互作用解析)
- (4) 機能性抗体分子 (低分子抗体や細胞導入型抗体) の開発


- ・糖尿病患者特異的マーカー (メイラード反応後期生成物; AGE)
- ・各種ダイオキシン誘導体 (PCB) … CBSTとの共同研究
- ・紫外線損傷塩基 (チミンダイマー, (6-4)光産物) … 金沢大薬との共同研究
- ・新規翻訳後修飾体 (2SC) … 東海大農との共同研究
- ・細胞表面抗原, 細胞質タンパク質 (CD20, CEP55, AMACR) … 札幌医大との共同研究
- ・低分子化合物, 薬物 … 熊大医との共同研究
- ・コラーゲン特異的自己抗体 (水疱性類天疱瘡の原因抗体) … 北海道大医との共同研究
- ・クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) 患者特異的マーカー … 国立感染症研との共同研究
- ・scFv融合抗体の開発研究 … 東大先端研との共同研究

● : Biotin  
検査, 治療, センサー  
MRI, RI, 蛍光 3

# クロマチンリモデリング・ゲノム修復に関わるタンパク質群の相互作用解析

## ISWI

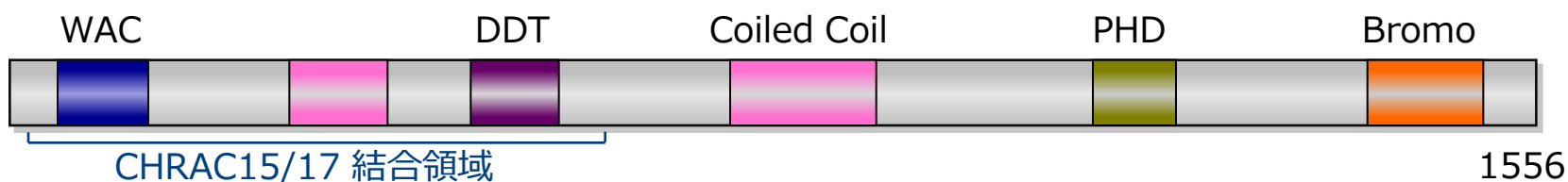


タンパク工学的手法により、CHRAC15-17とACF1との分子間相互作用  を詳細に解析する。

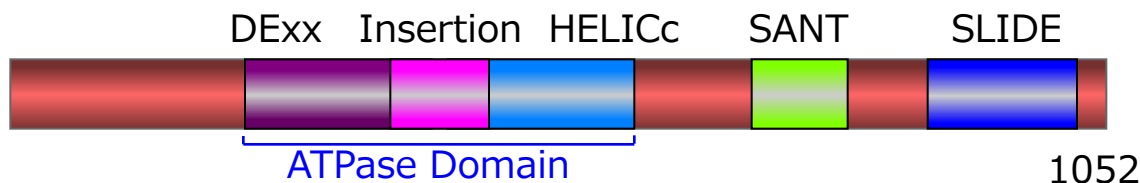
↓  
構造生物学研究、ISWIファミリーの構造と機能の解析に貢献する。

・ CHRAC15-17 複合体

・ ACF1



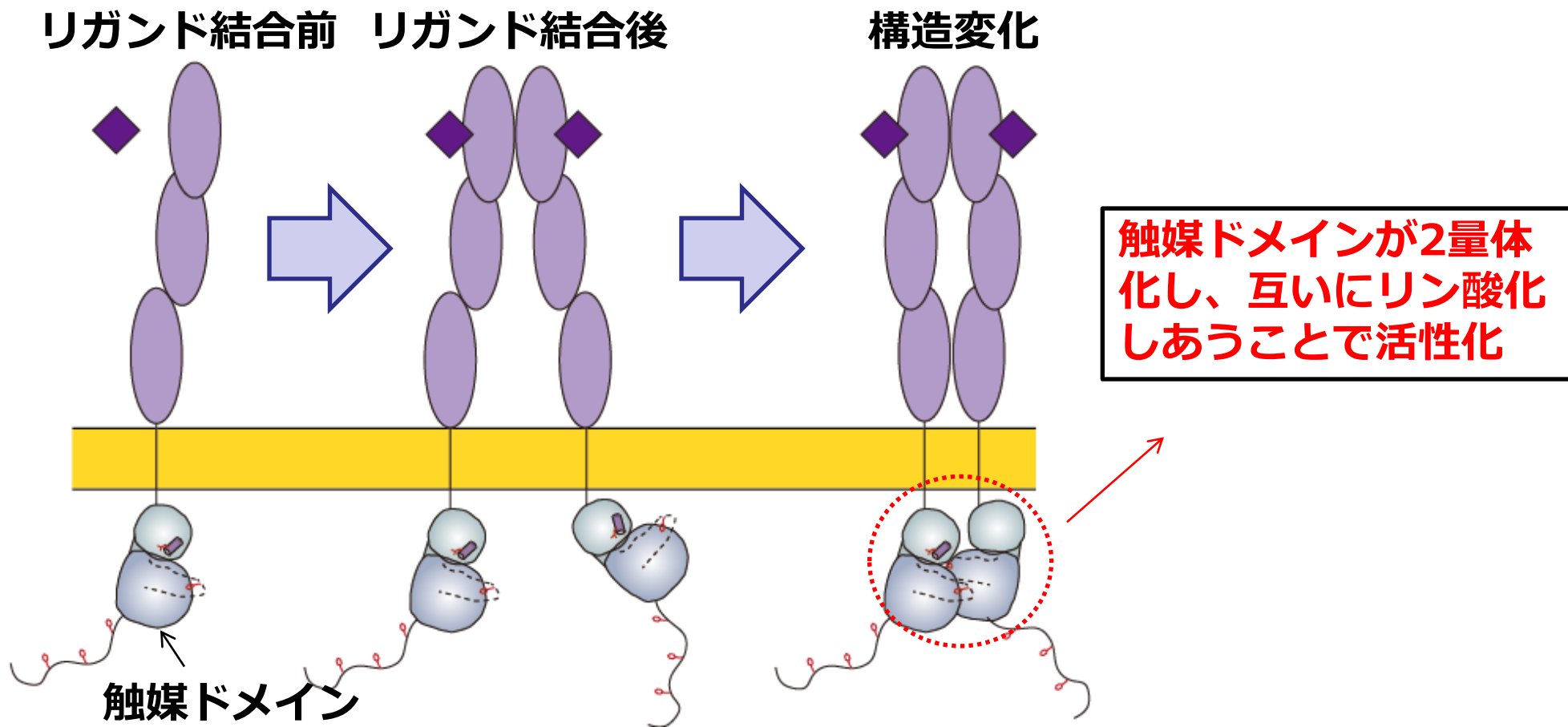
・ SNF2H



・ Ku-ACF1複合体 - DNA

機能分子構造解析分野，東北大との共同研究 4

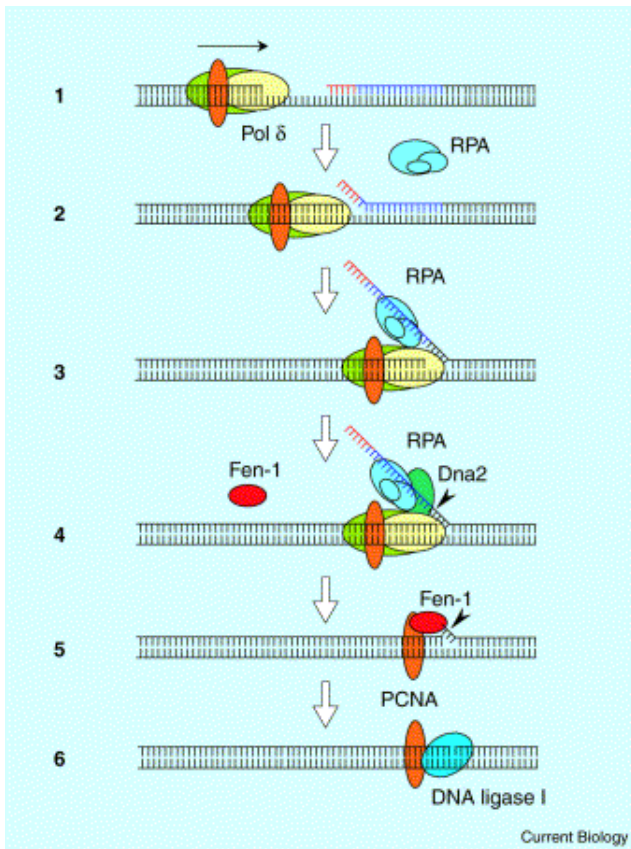
# 受容体型チロシンキナーゼの活性化機構の研究



触媒ドメインの2量体化を妨げることで活性化を阻害するペプチドの探索  
～キナーゼは抗がん剤開発の主要なターゲット分子である～  
⇒ 抗がん剤の候補となり得る

**新規メカニズムに基づく抗がん剤の創製と薬剤耐性の克服を目指す**

# DNA複製・修復関連タンパク質の機能解析



DNA複製 (ラギング鎖連結モデル)

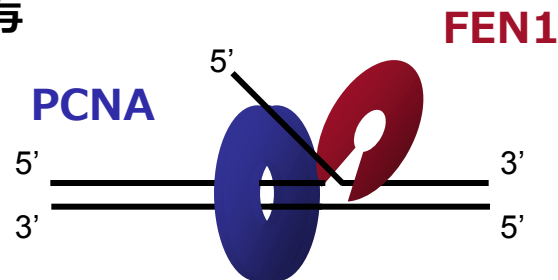
奈良先端大, 北大先端生命  
九大理との共同研究

## 1, FEN1 (flap endonuclease 1)

- DNA複製におけるラギング鎖連結反応への関与
- Long-patch 塩基除去修復への関与
- PCNAによる活性促進

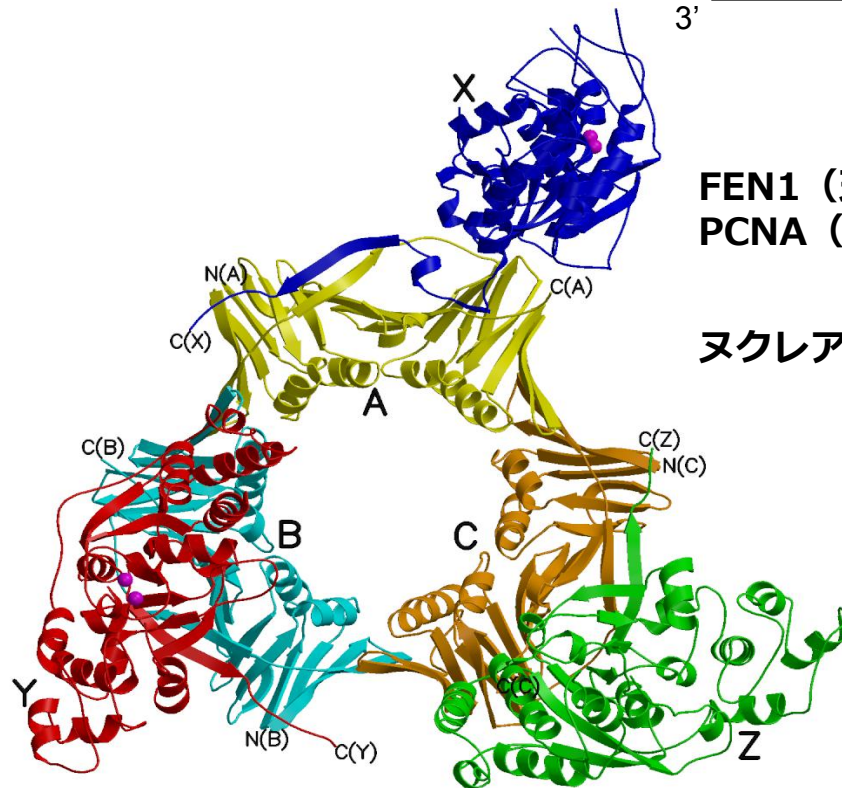
## 2. PCNA (増殖細胞核抗原)

## 3. Pol $\delta$



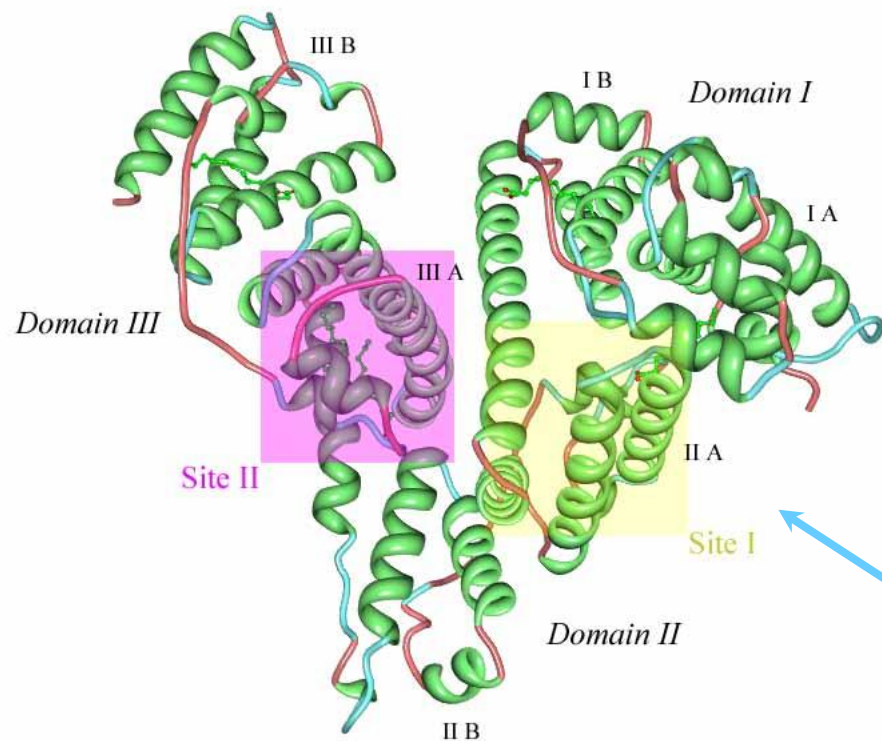
FEN1 (天然型, 変異体) および  
PCNA (天然型, 変異体) の調製

↓  
ヌクレアーゼ活性測定, 機能解析



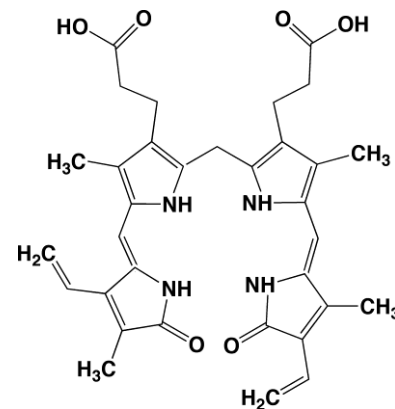
Human FEN1-PCNA complex (X線結晶構造解析)

# 分子進化工学的手法による機能性ヒト血清アルブミンの開発



ヒト血清アルブミンの立体構造

## 血液中に存在する薬物・毒物



ビリルビン

Domain II の site I を標的として、  
ファージディスプレイ法によって、  
ビリルビン高結合性タンパク質分子の  
開発を進めている。

ヒト血清アルブミン (HSA) のビリルビン結合部位の解析と  
ビリルビン特異的に高親和性を示す遺伝子組換えアルブミンの開発