



生命機能物理学講座 助教

福田 昌弘

フクダ マサヒロ

博士 (理学)

Assistant Professor  
Division of Physics for Life Functions

FUKUDA Masahiro

Ph.D. in Science

構造生物学／X線結晶構造解析／  
クライオ電子顕微鏡／膜タンパク質Structural biology／X-ray  
crystallography／Cryo-electron  
microscopy／Membrane protein

## 研究概要

すべての細胞は、脂質二重膜からなる細胞膜によって細胞内外の環境を隔離することで、細胞内の環境を維持しています。細胞内外のイオンや代謝産物、あるいは薬物などはこの細胞膜を介して適切に輸送されなくてはなりません。これを担うのがチャネルやトランスポーターといった膜輸送体タンパク質です。ヒト遺伝子の30%以上が膜輸送体や各種受容体などの膜タンパク質をコードしており、これまで開発されてきた医薬品にも膜タンパク質をターゲットとしたものが数多く存在することから、膜タンパク質研究は基礎研究として生命現象の理解に大きく貢献するのみならず、医学の発展や創薬研究にも極めて重要です。

私の研究目的は、精巧かつ動的なナノマシンである膜輸送体タンパク質の分子機能を構造生物学的に理解することです。より具体的には、(1) 輸送に伴う動きと駆動機構、(2) 輸送基質の識別機構、(3) 薬剤や他のタンパク質による輸送制御機構、などを原子レベルで解明することを目指しています。これまでに私は、X線結晶構造解析によって細菌由来の膜輸送体タンパク質の一種である硝酸イオン輸送体NarKの立体構造を異なる3状態で原子分解能で決定し(図1)、その特異的な基質認識機構(図2)や、基質輸送に伴う構造変化を明らかにしてきました。さらに、NarKを人工的な脂質膜(リポソーム)に再構成して、輸送活性を定量する新規アッセイ系を開発し、諸説あったNarKによる基質輸送様式について、硝酸イオンと亜硝酸イオンの対向輸送であることを明らかにしてきました。現在さらには、核磁気共鳴反応(NMR)、および、近年急発展してきたクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析を組み合わせて研究を行っています。

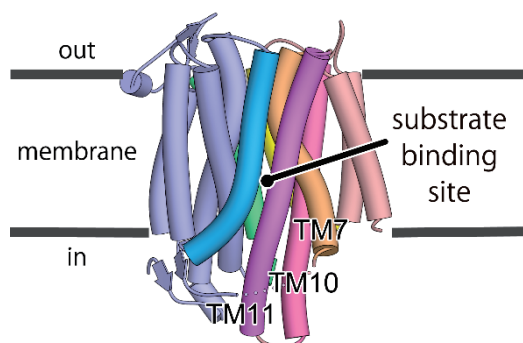


図1 硝酸イオン輸送体NarKの結晶構造

12本の膜貫通ヘリックス(TM)から構造されており、中央部に基質認識部位が存在する。

All cells possess the biological membrane system which acts as a selectively permeable barrier between the intracellular and the extracellular environment. The movement of various small molecules including ions, metabolites, and drugs across the lipid bilayer is mediated by structurally and functionally diverse membrane transport proteins (*i.e.* membrane channels and transporters). Although more than 30% of human genes encode membrane proteins and many drugs target to membrane transport proteins, the molecular mechanism of substrate transport remains largely unknown. What is the driving force for substrate transport? How is the substrate chemical compound specifically recognized? What structural changes are occurred in the process of substrate transport? How is the substrate transport regulated by ions, lipids, nucleic acids, other proteins, and/or drugs? My research aim is to elucidate the molecular function of the membrane channels and transporters at atomic level by combining various methods such as X-ray crystallography, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), and single particle cryo-electron microscopy (cryo-EM).

主な論文

Fukuda M. *et al.*, "Structural basis for dynamic mechanism of nitrate/nitrite antiport by NarK", *Nat. Commun.* 6, 7097. (2015)

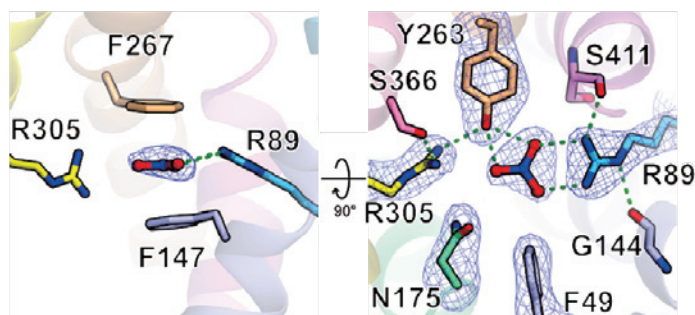


図2 NarKによる硝酸イオン認識機構

タンパク質の中央部にて、硝酸イオン( $\text{NO}_3^-$ )が水素結合(緑点線)をはじめとした相互作用を介して特異的に認識されている。