

脂肪酸結合タンパク質のアルキル鎖長認識機構

松岡 茂、杉山 成、原 利明、村田道雄

JST-ERATO 村田脂質活性構造プロジェクト

脂肪酸結合タンパク質 (FABP) は細胞内に大量に存在する可溶性タンパク質で、水に溶けない脂肪酸を結合して細胞内を輸送する役割を担っています。FABP3 の結合ポケットには、1 個の脂肪酸と約 13 個の水と一緒に結合することが知られていましたが、水に溶けない脂肪酸を結合するのになぜ大量の水が必要なのか、これらの水を使ってどの脂肪酸を選んでいるのかは未解明でした。

当グループでは、難水溶性の脂肪酸と水溶性の FABP3 の結合親和性を正確に測定し、結合ポケット内の柔軟な脂質分子と水分子の正確な構造を取得することで、脂肪酸結合タンパク質が、水分子を巧みに利用して、水に溶けないヒモ状分子である脂肪酸の長さを見分けるしくみを明らかにしました。

本発表では、難水溶性である脂肪酸を水溶液中で取り扱う技術的な工夫を中心として、FABP3 の脂肪酸鎖長認識の分子機構を解説します。

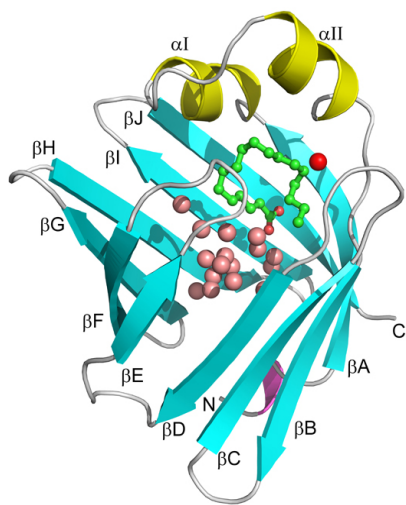


図 1: ヒト心臓型脂肪酸結合タンパク質 (FABP3) の分子構造.

FABP3 は β バレルと呼ばれるバケツ状の構造 (シアン) と 2 本の α ヘリックスからなるフタの様な構造 (黄色) を持つ分子量 15 kDa の水溶性タンパク質である。 β バレル内の大きな空間に約 13 分子の水 (ピンクまたは赤の球) が存在し、その上に 1 分子の脂肪酸 (緑の球棒モデル) が結合する。本研究では、FABP3 が 2 つの水分子クラスターを利用することで、脂肪酸の鎖長を認識していることを明らかとした。

参考文献 : [Shigeru Matsuoka](#), Shigeru Sugiyama, Daisuke Matsuoka, Mika Hirose, Sebastien Lethu, Hikaru Ano, Toshiaki Hara, Osamu Ichihara, S. Roy Kimura, Satoshi Murakami, Hanako Ishida, Eiichi Mizohata, Tsuyoshi Inoue, Michio Murata, “Water-mediated recognition of simple alkyl chains by heart-type fatty acid-binding protein”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1508-1511; DOI: 10.1002/anie.201409830.

研究業績リスト

I 査読論文

Sphingomyelin distribution in lipid rafts of artificial monolayer membranes visualized by raman microscopy

Jun Ando, Masanao Kinoshita, Jin Cui, Hiroyuki Yamakoshi, Kosuke Dodo Katsumasa Fujita, Michio Murata, Mikiko Sodeoka

Proc. Natl. Acad. Sci. USA **112** (2015), 4558–4563.

[DOI:10.1073/pnas.1418088112](https://doi.org/10.1073/pnas.1418088112)

Novel Raman-Tagged Sphingomyelin that Closely Mimics Original Raft-Forming Behavior

Jin Cui, Shigeru Matsuoka, Masanao Kinoshita, Nobuaki Matsumori, Fuminori Sato, Michio Murata, Jun Ando, Kosuke Dodo, Mikiko Sodeoka

Biorg. Med. Chem. **23** (2015), 2989–2994,

[DOI:10.1016/j.bmc.2015.05.014](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.014)

Orientation order of the amide group of sphingomyelin in bilayers determined by solid-state NMR

Nobuaki Matsumori, Toshiyuki Yamaguchi, Yoshiko Maeta, Michio Murata

Biophys. J. **108** (2015), 2816–2824,

[DOI:10.1016/j.bpj.2015.05.011](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.05.011)

Deuterium NMR of raft model membranes reveals domain-specific order profiles and compositional distribution

Tomokazu Yasuda, Hiroshi Tsuchikawa, Michio Murata, Nobuaki Matsumori

Biophys. J. **108** (2015), 2502–2506,

[DOI:10.1016/j.bpj.2015.04.008](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.04.008)

Centerband-only analysis of rotor-unsynchronized spin-echo for measurement of lipid ³¹P chemical shift anisotropy

Yuichi Umegawa, Toshiyuki Yamaguchi, Michio Murata, Shigeru Matsuoka

Magn. Reson. Chem. **53** (2015), 514–519,

[DOI: 10.1002/mrc.4247](https://doi.org/10.1002/mrc.4247)

Development of protein seed crystals reinforced with high-strength hydrogels

Shigeru Sugiyama, Noriko Shimizu, Keisuke Kakinouchi, Osamu Hiraoka, Hiroyoshi Matsumura, Hiroshi Y. Yoshikawa, Yoshinori Takahashi, Mihoko Maruyama, Masashi Yoshimura, Hiroaki Adachi, Kazufumi Takano, Satoshi Murakami, Tsuyoshi Inoue, Michio Murata, Yusuke Mori

CrystEngComm, **17** (2015), 8064–8071,

[DOI: 10.1039/C5CE00844A](https://doi.org/10.1039/C5CE00844A)

Role of polyol moiety of amphotericin B in ion channel formation and sterol selectivity in bilayer membrane

Tomoya Yamamoto, Yuichi Umegawa, Hiroshi Tsuchikawa, Nobuaki Matsumori, Shinya Hanashima, Michio Murata, Resul Haser, Bernard J. Rawlings, Patrick Caffrey

Bioorg. Med. Chem. **23** (2015), 5782–5788,

[DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.009](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.07.009)

Stereoselective synthesis of the head group of archaeal phospholipid PGP-Me to investigate bacteriorhodopsin-lipid interactions

Jin Cui, Satoshi Kawatake, Yuichi Umegawa, Sébastien Lethu, Masaki Yamagami, Shigeru Matsuoka, Fuminori Sato, Nobuaki Matsumori, Michio Murata

Org. Biomol. Chem., **13** (2015) , 10279–10284,

[DOI: 10.1039/C5OB01252J](https://doi.org/10.1039/C5OB01252J)

Formation of Gel-like Nanodomains in Cholesterol-Containing Sphingomyelin or Phosphatidylcholine Binary Membrane as Examined by Fluorescence Lifetimes and 2H NMR Spectra

Tomokazu Yasuda, Nobuaki Matsumori, Hiroshi Tsuchikawa, Max Lönnfors, Thomas Kaj Mikael Nyholm, J. Peter Slotte, and Michio Murata

Langmuir, **31** (2015) , 13783–13792

[DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b03566](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b03566)

¹³C-TmDOTA as versatile thermometer compound for solid-state NMR of hydrated lipid bilayer membranes

Yuichi Umegawa, Yuya Tanaka, Matsumori Nobuaki, Michio Murata

Magn. Reson. Chem., **54** (2016), 227–233

[DOI: 10.1002/mrc.4371](https://doi.org/10.1002/mrc.4371)

Lipid Interactions and Organization in Complex Bilayer Membranes

Oskar Engberg, Tomokazu Yasuda, Victor Hautala, Nobuaki Matsumori, Thomas KM Nyholm, Michio Murata, J Peter Slotte
Biophys. J., **110** (2016), 1563–1573, [DOI: 10.1016/j.bpj.2015.12.043](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.12.043)

Peptide purification using the chemoselective reaction between N - (methoxy) glycine and isothiocyanato - functionalized resin

Toshiaki Hara, Akira Tainosyo, Toru Kawakami, Saburo Aimoto, Michio Murata
J. Pept. Sci., **22** (2016), 379–382, [DOI: 10.1002/psc.2888](https://doi.org/10.1002/psc.2888)

Marine Sponge Cyclic Peptide Theonellamide A Disrupts Lipid Bilayer Integrity without Forming Distinct Membrane Pores

Rafael Atillo Espiritu, Kimberly Cornelio, Masanao Kinoshita, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, Shinichi Nishimura, Hideaki Kakeya, Minoru Yoshida, Shigeki Matsunaga
Biochim. Biophys. Acta **1856** (2016), 1373-1379.

II 国際会議等における発表

M. Murata, T. Yasuda, J. Cui, M. Kinoshita, S. Matsuoka, N. Matsumori, “Isotope-labeled phospholipids for examining domain-specific order profiles and compositional distribution by solid state NMR”, Pacificchem 2015, Symposium on “Function, Chemistry, and Signaling of Glycolipids and Phospholipids” (Honolulu, Hawaii, December 19, 2015).

S. Matsuoka, “Solid-state NMR investigations of small-molecule binding sites”, Pacificchem 2015, Symposium on “Fragment-based Lead Discovery” (Honolulu, Hawaii, December 15, 2015).

S. Matsuoka, “Head group-selective interaction of cations and sugars with phospholipids in multiple component bilayer systems”, Pacificchem 2015, Symposium on “Small Molecule Interactions in Biomembranes” (Honolulu, Hawaii, December 17, 2015).

Y. Umegawa, Y. Tanaka, N. Matsumori, M. Murata, “¹³C-TMDOTA, A SOLID-STATE NMR THERMOMETER FOR HYDRATED LIPID BILAYER MEMBRANS” EUROMAR2015 (Prague, July 5-10, 2015)

Ⅲ 国内会議等における発表

脂質-脂質分子間相互作用の固体 NMR 研究 (口頭)

難治疾患完治療開発のための革新的イメージ脂質生物学の確立・研究成果中間発表会

松岡 茂

2015 年 4 月 14 日

金沢医科大学

スフィンゴミエリン鏡像体で構成したラフトモデル膜の膜物性と脂質相互作用 (ポスター)

矢野 陽、花島慎弥、土川博史、村田道雄、木下祥尚、松森信明、J Peter Slotte

日本ケミカルバイオロジー学会第 10 回年会

2015 年 6 月 10-12 日

東北大学川内キャンパス萩ホール

広範な結晶化条件に適応した新規凝固ゲル中結晶化法 (ポスター)

杉山成、垣之内啓介、高野和文、村上聡、安達宏昭、丸山美帆子、吉川洋史、高橋義典、吉村政志、松村浩由、井上豪、村田道雄、森勇介

第 15 回日本蛋白質科学会年会

2015 年 6 月 24-26 日

あわぎんホール(徳島市)

膜タンパク質研究基盤の構築に向けた合成リン脂質の利用 (ポスター)

杉山成、齋木悠、島田真典、垣ノ内啓介、新山真由美、花島慎弥、溝端栄一、井上豪、松森信明、村田道雄

第 15 回日本蛋白質科学会年会

2015 年 6 月 24-26 日

あわぎんホール(徳島市)

脂質抗原提示分子 CD1d の結晶構造解析 (ポスター)

日下 裕規、喜多 俊介、吉田 康貴、笠井 宜征、新山真由美、杉山 成、村田 道雄、黒木 喜美子、前仲 勝実

第 15 回日本蛋白質科学会年会

2015年6月24-26日

あわぎんホール(徳島市)

ポリアミンアセチル転移酵素 SAT による脂溶性ポリアミンの分子認識機構 (口頭)

杉山成, 新山 真由美、富取 秀行、松村 浩由、柏木 敬子、井上 豪、村田 道雄、五十嵐 一衛

第42回生体分子科学討論会

2015年6月12-13日

高崎シティーギャラリー

アンフォテリシンBチャネル複合体におけるポリオール部分の構造活性相関研究 (ポスター)

山本智也, 村田道雄

第49回 天然物談話会

2015年7月1-3日

グリーンピア岩沼 モンタナリゾート

重水素標識 PGPM_e の合成および固体 NMR を用いたバクテリオロドブシン-PGPM_e 相互作用解析 (ポスター)

山上正輝, 村田道雄

第49回 天然物談話会

2015年7月1-3日

グリーンピア岩沼 モンタナリゾート

液胞型 ATP アーゼに対する阻害機構解明を目指した多重標識化バフィロマイシンの合成研究 (ポスター)

林 達, 村田道雄

第49回 天然物談話会

2015年7月1-3日

グリーンピア岩沼 モンタナリゾート

Interplay between Internal Water Molecules and Bound Fatty Acid Molecule in FABP3 Binding Cavity (口頭)

松岳大輔, 松岡茂、杉山成、村田道雄

第53回日本生物物理学会年会

2015年9月13-15日

金沢大学角間キャンパス

脂質-タンパク質間相互作用の解明を目指したバクテリオロドプシン脂質アナログの立体選択的合成（ポスター）

Jin Cui、川竹悟史、梅川雄一、Sébastien Lethu、松岡 茂、佐藤文憲、松森信明、村田道雄

第 57 回天然有機化合物討論会

2015 年 9 月 9-11 日

神奈川県民ホール

分子間距離情報に基づくアンフォテリシン B-エルゴステロール相互作用様式の解析（口頭）

梅川雄一、中川泰男、松下直広、土川博史、花島慎弥、大石徹、松森信明、村田道雄

第 57 回天然有機化合物討論会

2015 年 9 月 9-11 日

神奈川県民ホール

難溶性化合物とタンパク質との相互作用解析へ向けた新規技術開発（ポスター）

杉山成、垣之内啓介、松村浩由、安達宏昭、高野和文、丸山美帆子、高橋義典、吉川洋史、吉村政志、村上聡、井上豪、村田道雄、森勇介

第 53 回日本生物物理学会

9 月 13-15 日

金沢 大学角間キャンパス

脂質ラフトの NMR 解析（口頭）

松森信明、村田道雄

第 53 回日本生物物理学会

9 月 13-15 日

金沢 大学角間キャンパス

カイコ発現系を利用した CD1d- β 2m 複合体の調製と結晶構造解析（ポスター）

日下裕規、喜多俊介、吉田康貴、笠井宜征、新山真由美、杉山成、村田道雄、黒木喜美子、前仲勝実

第 53 回日本生物物理学会

9 月 13-15 日

金沢 大学角間キャンパス

創薬加速に向けた難溶性低分子複合体結晶作製の革新的技術開発（口頭）

杉山成、垣之内啓介・石田英子・松村浩由・安達宏昭・高野和文・丸山美帆子・吉川洋史・高橋義典・吉村政志・村上 聡・井上 豪・村田道雄・森 勇介

第 64 回高分子討論会

2015 年 9 月 15–17 日

東北大学 川内キャンパス

新規蛍光標識脂質を用いた GM1 含有モデル膜における脂質ラフトの動的挙動解明（ポスター）

高田美沙、花島慎弥・村田道雄・阿野光・木下祥尚・松森信明・安藤弘宗、木曾真

第 4 回 CSJ 化学フェスタ, ポスター

2015 年 10 月 14–16 日

タワー ホール船堀

固体 2H-NMR を用いたラクトシルセラミドとコレステロールの生体膜モデル中での相互作用解析（ポスター）

池田竜二・花島慎弥・土川博史・村田道雄

第 4 回 CSJ 化学フェスタ, ポスター

2015 年 10 月 14–16 日

タワー ホール船堀

海洋生物毒スピロリド C の効率的合成を目指した環化反応の開発（ポスター）

南野宏、土川博史、林 翔、花島慎弥、村田道雄

第 4 回 CSJ 化学フェスタ, ポスター

2015 年 10 月 14–16 日

タワー ホール船堀

On the role of lipid membrane in the fatty acid-FABP recognition（口頭）

Shigeru Matsuoka

RIKEN Mini-Symposium (Wako, October 19, 2015)

2015 年 10 月 19 日

理化学研究所和光地区

VI その他研究業績、発表文献

松岡 茂, “脂肪酸結合タンパク質の分子認識”, *BIO Clinica*, **2015**, *30*, 77–82; ISBN: 176020815.

