



業績紹介： OLED 素子材料となる大環状芳香族化合物のモジュラー合成

“Modular Synthesis of Aromatic Hydrocarbon Macrocycles for Simplified, Single-Layer Organic Light-Emitting Devices”

Koki Ikemoto, Asami, Yoshii, Tomoo Izumi, Hideo Taka, Hiroshi Kita, Jing Yang Xue, Ryo Kobayashi, Sota Sato, and Hiroyuki Isobe

J. Org. Chem., **81**, 662-666, (2016), DOI: [10.1021/acs.joc.5b02620](https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02620)

佐藤宗太

(東北大学 WPI-AIMR・A02
計画研究代表者)



環状の芳香族炭化水素は、中心部にナノサイズの空隙のある特異構造の分子であり、 π 平面が示す分子認識による超分子の構築、縮退した電子状態に由来する機能発現が期待される。これまでに、ベンゼン環を環状に連結した構造を基盤とする分子は、OLED (有機ELともよばれる) 材料として有用であり、一分子が電子運搬・正孔ブロック・発光補助・正孔運搬という全機能を担うことで、高性能な単層型 OLED をうみだすことができた (ニュースレター第 28 号を参照)。

今回、さまざまな誘導体を簡便に得るための新しい合成手法を開発した。すなわち、Ir 触媒を活用したボリル化反応により合成した鍵中間体 **2** を用いれば、1 段階の反応で各種の誘導体を高効率に、グラムスケールで合成できることを見いだした (図 1)。

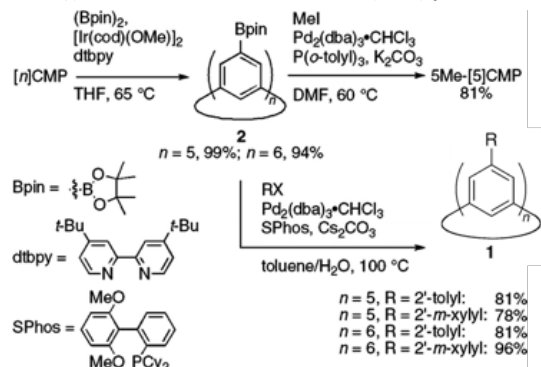


図 1：鍵となる中間体 **2** から誘導化することで、さまざまな誘導体を簡単に合成できた。

鍵中間体 **2** に対して、Pd 触媒を用いたカップリング

反応を行い、アルキル置換体である 5Me-[5]CMP や、各種アリール置換体 **1** を得た。すべての生成物の構造は、NMR や MS、最終的には単結晶 X 線構造解析により明瞭に決定できた。図 1 に示す繰り返し単位を使った表記法だと、一見すると有機小分子のように見えるが、実は分子量 1,080 Da に及ぶ大きな分子で、炭素と水素という軽元素だけからなる対称性が高い構造であるために、個々の構造解析は相応の難しさがあった。例えば、結晶の単位格子長は最長で 64 Å を超え、格子体積は 21,600 Å³ を超えるものであり、Cu の回転対称型 1.2 kW の線源と PAD 検出器を搭載したら実験室に設置した回折計を用いて、およそ 3 日にわたる長時間測定を行うことで、最終データを得た。

得られた化合物は、単層型 OLED の材料として有用であり、前回報告した発光効率をさらに上回る性能が得られた (図 2)。これは、立体障害が大きな置換基を化学修飾したことにより、OLED 素子内での分子の秩序化を構造的に乱すことができたためだと考えている。今後、より積極的に秩序化を制御する分子設計を施し、その固体状態に由来する特異機能の発現をねらいたい。

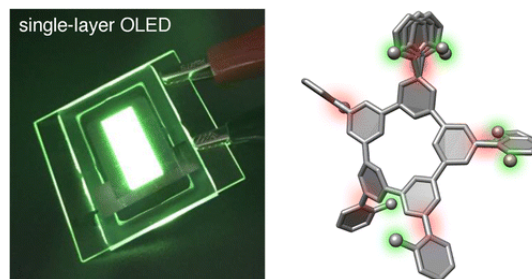


図 2：単層型 OLED 素子の写真と、トルイル基で化学修飾した [5]CMP 分子 **1** (R = 2'-tolyl) の構造。



業績紹介：2本足のタンパク質分子モーターキネシンが歩く様子を精細に可視化

“Direct Observation of Intermediate States During the Stepping Motion of Kinesin-1”

Hiroshi Isojima, Ryota Iino, Yamato Niitani, Hiroyuki Noji, and Michio Tomishige

Nat. Chem. Biol., online, (2016), DOI: [10.1038/nchembio.2028](https://doi.org/10.1038/nchembio.2028)

飯野亮太

(自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター・A02 公募研究代表者)



キネシンは2本足のタンパク質分子モーターで、細胞骨格である微小管に沿って歩き物質を運ぶ（専門的には足でなく「頭」が正しいのだが説明の便宜上、足と呼ぶ）。2本足のキネシンは人間のように歩くのか？キネシンの大きさはナノサイズでメートルサイズの人間の1億分の1程度しかない。キネシンの質量はとても小さく慣性は働かないので、浮かせた足を勢いに任せて前に着地させることはできない。さらにキネシンは水中で歩くので、熱運動する周囲の水分子がものすごいスピードであちこちからぶつかってくる。この水の衝突で浮いた足はブラブラとブラウン運動すると考えられ、キネシンが歩く仕組みは人間が歩く仕組みとは大きく異なると予想される。しかしながら従来の1分子計測は、時間分解能がミリ秒の蛍光計測であったり、時間分解能がマイクロ秒でも光ピンセットを使って自由な動きを制限した計測であり、キネシンがどのように歩くのかは明らかでなかった。

我々は直径40 nmの金ナノ粒子をプローブとしてキネシンの片足に結合させ、その動きを可視化することに成功した（図1左）。40 nm位の大きさであれば、つける場所をきちんと選べばキネシンの本来の動きを邪魔しない点が重要なポイントである。金ナノ粒子は高いシグナル/ノイズ比の散乱像が得られ、時間分解能55 μs、位置決定精度1 nmでの1分子計測が達成された。計測の結果、微小管に結合した状態と浮いた状態の足を明確に識別できた。予想通り、浮いた足はブラウン運動でブラブラと揺らいでいた（図2）。他方、予想外なことに、揺らぎは前後左右に等方的ではなく進行方向に対し右側に偏っていた。これは我々の高時空間分解能計測で初めてみえた新しい発見である。この

右側への偏りは、キネシンの両足を繋ぐ「脚」（ネックリンカー）の位置を考えると説明ができ（図1右）、浮いた足の動きは微小管に結合した足の構造を反映していることが明らかとなった。浮いた状態が持続する時間のATP濃度依存性から、片足が浮いた状態で起こる化学反応過程（微小管に結合した足へのATPの結合、浮いた足からの反応生成物ADPの解離等）の速度定数を定量的に求めることができた。また、両足を繋ぐ脚を1.5倍（アミノ酸残基7個分）長くするとまっすぐ歩けずに、後ずさりや左右にふらふらする酔っ払いのような千鳥足になった。さらに脚をアミノ酸残基1個分だけ短くすると、足が前になかなか着地できなくなって浮いた時間が長くなり鈍足になることが明らかとなった。これらの結果は、一方向に速く歩くには脚の長さが重要であることを示しており、脚の長さは進化の過程で最適化されていることが示唆された。

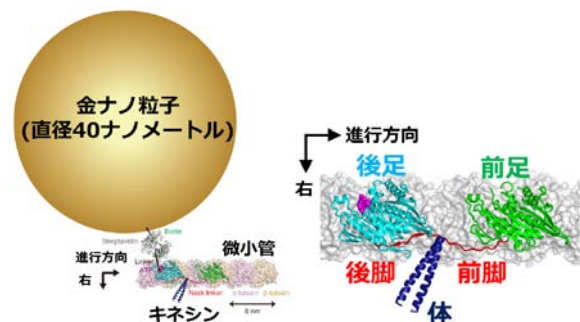


図1：(左) 実験の模式図。(右) キネシンの構造。

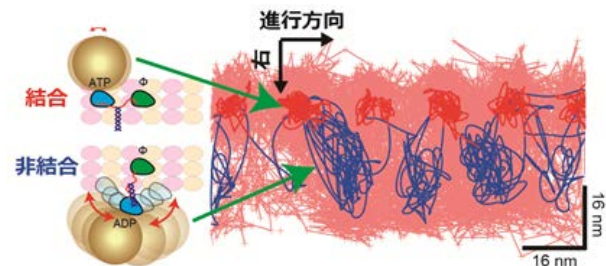


図2：時間分解能55 μsでみたキネシンの足の動き。



業績紹介：ペプチドと金属イオンからなる[4]カテナン：
分子トポロジーの複雑さのチャンピオンレコード

"Peptide [4]Catenane by Folding and Assembly"

Tomohisa Sawada, Motoya Yamagami, Kazuaki Ohara, Kentaro Yamaguchi, and Makoto Fujita

Angew. Chem., Int. Ed., in press, (2016), DOI: [10.1002/anie.201600480](https://doi.org/10.1002/anie.201600480)

澤田知久

(東京大学 工学系研究科
・A02 公募研究代表者)



我々の研究グループは、ペプチドと金属イオンの自己集合により、ペプチドのコンホメーションを活かしたナノ構造の創出を進めている。その際のポイントは、溶液中で特定のコンホメーションに定まっていないペプチド断片に対し、金属イオンとの錯形成によって、フォールディングとアセンブリーを協奏的に行い、一気に自己集合構造へと導いていくことである。本論文では、そのコンセプトによって、既存の合成ストラテジーでは達し得なかった非常に複雑に絡み合った分子構造の構築を報告している。

Pro-Gly-Pro 配列のトリペプチドの両末端にピリジル基を導入したペプチド配位子 (L) と銀(I)イオンを水/メタノール中でゆっくりと錯形成させると、2日後には単結晶が生成した。X線構造解析により、 $Ag_{12}L_{12}$ 組成の球状の分子であることが分かった。各ペプチド配位子は、弧を描いた (Ω ループ状の) コンホメーションをとっており、3つの銀イオンと3つの配位子でちょうど一周する大環状構造となっていた。球状の分子は、この Ag_3L_3 リング4つから構成され、各 Ag_3L_3 リングは他の3つのリングと1回ずつ交差し、全体として T 対称の立体構造であった。リング4つが交差する分子は[4]カテナンとよばれ、色々なトポロジー異性体がある (例えば、車のアウディのエンブレムの形など) が、今回得られた構造は、[4]カテナンの中で最も複雑に絡まったトポロジー (交差数 12) であり、複雑なトポロジーをもつ合成分子全体の中でもチャンピオンレコードの一つといえる。

続いて、[4]カテナンの溶液中における挙動について調べた。[4]カテナンの単結晶を、ニトロメタン溶媒中に溶かし ESI-MS 測定を行うと、 $Ag_{12}L_{12}$ 組成の分子イ

オンピークが確認された。また、重ニトロメタン溶媒中での 1H NMR 測定においても、ペプチド配位子のピリジル基のシグナルが顕著に分散しており、[4]カテナンが溶液中で存在することが確認された。しかし、フリーの配位子由来のシグナルも混在し、平衡状態であった。そこで、より配位結合が強い、金(I)イオンを用いることで、一義的な[4]カテナン形成に成功した。なお、溶液状態の[4]カテナンでは、菱面格子を持つつづれた四面体の構造への対称性の低下も観測された。

以上、本論文では、ペプチドと超分子錯体のハイブリッドにより、これまでになく複雑な分子トポロジーの創出に成功した。このようなユニークな構造体はまだ氷山の一角と感じている。これに続くペプチド・金属集合体をさらに創出したいと考えている。

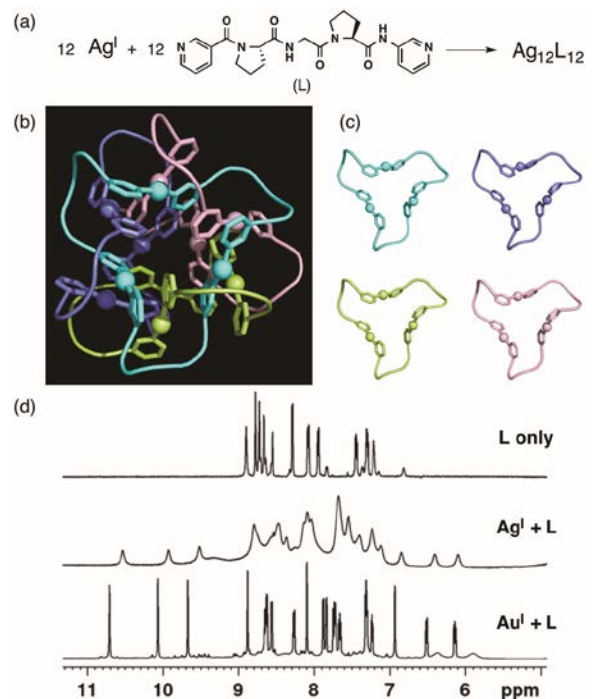


図 1: (a) スキーム, (b) [4]カテナンの結晶構造, (c) Ag_3L_3 リング構造, (d) 1H NMR スペクトル (CD_3NO_2 中)



業績紹介：小胞体品質管理に関わるグルコシダーゼ II による
糖鎖プロセッシング機構の構造基盤

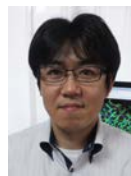
“Structural Basis for Two-step Glucose Trimming by Glucosidase II
Involved in ER Glycoprotein Quality Control”

Tadashi Satoh, Takayasu Toshimori, Gengwei Yan, Takumi Yamaguchi, and Koichi Kato

Sci. Rep. 6, 20575, (2016), DOI: [10.1038/srep20575](https://doi.org/10.1038/srep20575)

佐藤匡史

(名古屋市立大学 薬学研究科・
A03 計画研究分担者)



山口拓実

(北陸先端科学技術大学院大学
マテリアルサイエンス研究科・
A03 計画研究分担者)



加藤晃一

(自然科学研究機構 岡崎統合バ
イオサイエンスセンター・A03 計
画研究代表者)



タンパク質の合成・分泌の場である小胞体には、構造形成に失敗したタンパク質を選別し、再生もしくは破壊するための緻密な品質管理機構が備わっている。この小胞体品質管理システムは、タンパク質に結合した *N* 型糖鎖の末端に付加されるわずか 1 残基のグルコース残基の有無を目印として、タンパク質の品質を見分けている。すなわち、フォールディングが完成したタンパク質にはグルコース残基が付加されず、輸送系へと導かれる。一方、フォールディングが未完成なものにはグルコース残基が付加され、レクチン・シャペロン複合体の標的となる。このカルネキシンサイクルと呼ばれる品質管理システムにおいて、グルコース残基の切除と付加はそれぞれグルコシダーゼ II と糖転移酵素 UGGT によって担われている。グルコシダーゼ II は、ジグルコシル化状態からグルコース残基を切除する“切断 1”とモノグルコシル化状態からグルコースを取り除く“切断 2”をともに触媒する活性を有している (図 1)。カルネキシンサイクルの離脱を促すのは切断 2 であるが、この反応過程は切断 1 と比較して遅い

ことが知られている。しかしながら、この点を含めてグルコシダーゼ II による糖鎖プロセッシング機構の構造的な理解はほとんど得られていなかった。

本論文では、グルコシダーゼ II による基質認識機構の構造基盤を解明することに成功した。構造解析の結果、 α サブユニットの活性部位は 2 つのサブサイトを含む瓢箪型のポケットから構成されていることを見出した (図 1)。さらに、切断 1 と切断 2 において 2 つの基質はほぼ同一の様式で相互作用するが、切断 2 におけるマンノースの 2 位の水酸基は α サブユニットの活性残基と水素結合を形成していることがわかった。すなわち、切断 1 と比較して切断 2 の反応速度が遅いという現象は、この水素結合の有無に起因することが推測された。また、活性部位ポケットが深いために、切断 1 の次に切断 2 に移行するためには糖鎖がいったん離れる必要があり反応が連続で起こらないことが示された。このように切断 2 が遅れを伴う過程であることは、モノグルコシル化されたグライコフォームを持つシャペロンとの相互作用を通じて糖タンパク質が折りたたまれる猶予時間を与えているものと考察される。

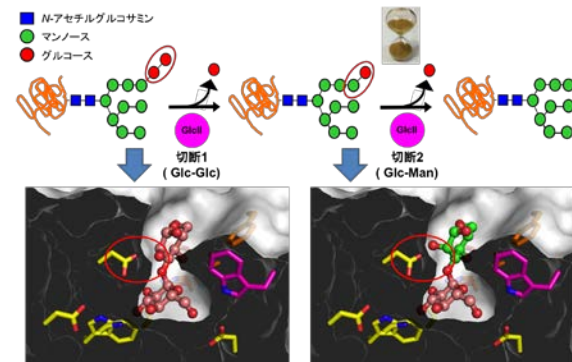


図 1 グルコシダーゼ II による糖鎖プロセッシング (上) とその構造基盤を与えるグルコシダーゼ II の基質複合体の結晶構造 (左下: Glc-Glc 結合型、右下: Glc-Man 結合型)。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 31

March, 2016

アウトリーチ活動報告

「第14回自然科学カフェの集い」

計算科学シミュレーションで探る生物・物質の 世界

立川仁典

(横浜市立大学 生命ナノシステム
科学研究科・A01 公募研究代表者)



2016年1月23日(土)に、新宿文化センターにて、本新学術領域と自然科学カフェとの共催「第14回自然科学カフェの集い」の講師をつとめさせていただきました。当日は、大学生から社会人、シニアの方々まで、男女問わず20名以上の方々が集まってくださり、質疑も大変活発に行われました。

講演時間を90分もいただきましたので、講演内容は三部構成といたしました。第一部として、本新学術領域の紹介をした後、本新学術領域における当研究室の役割(計算科学シミュレーションの役割)をお話ししました。第二部では、計算科学シミュレーションとはどのようなものか、計算科学シミュレーションが科学研究にとって必要不可欠な手段となっている現状を、できるだけ数式を使わずに紹介しました。その際、著者も携わっている世界最高水準のスーパーコンピュータ「京」の現状や、重点5課題、さらには今後の展望も紹介しました。そして第三部では、実際に計算科学シミュレーションにより、どのように生物や物質の世界をアプローチしているかを、本新学術領域研究で進めている内容も含め、豊富な実例を用いて説明しました。

休憩の後には、質疑応答の時間が用意されており、スイーツをいただきながら、様々な質疑応答が展開されました。その後には、同じ会場で立食形式の懇親会が行われました。全員がジュースやお酒を片手に、昔と今の研究スタイルの違いや、計算機のしくみなど、様々な話題で楽しく会話をすることができました。サイエンスカフェ・懇親会終了後には二次会会場へと場

所を移し、自然科学シミュレーションを肴に大いに盛り上がりました。



最後に、今回共催して下さった自然科学カフェの後藤様と古屋様、またこのような発表の機会を与えていただきましたA02 班平岡秀一先生、さらには当日多くのサポートをしてくれた当研究室D2 増子貴子さんには、大変お世話になりました。皆様には、この場を借りて、改めて感謝を申し上げます。





“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 31

March, 2016

国際学会参加報告

PACCON2016

奥村久士

(自然科学研究機構 計算科学研究センター・A03 公募研究代表者)



伊藤暁

(自然科学研究機構 計算科学研究センター・A03 公募研究連携研究者)



今年2月9-11日にタイのバンコクで開催された国際会議 Pure and Applied Chemistry International Conference に参加した。タイには王室があり、Chulabhorn 王女殿下が化学の研究者でもあるため、その支援を受けて大規模な化学の国際会議が毎年開催されている。今年はチュラロンコーン大学に化学科が設置されタイで化学研究が始まって100年という節目の年に当たるため、特に大規模に開催された。900名以上が参加したようだ。「動的秩序と機能」の新学術領域からは我々の他に加藤晃一代表と飯野亮太班員が招待講演を行った。

初日は開会式とタイ化学会の授賞式から始まった。開会式ではタイの民族舞踊が披露された。続いてノーベル化学賞を受賞したフランス・ストラスブール大学の Jean-Marie Lehn 教授による基調講演があった(写真1)。ミクロな分子をつなげて新しいマクロな材料を開発する超分子化学の研究について講演していた。

昼食時には、総合研究大学院大学生として奥村研究室への留学を希望するタイ人女子大学院生がいるとのことで、タイの大学の先生から紹介を受けた。これまでの研究内容や将来の研究分野の希望を聞き、彼女の基礎知識を問う簡単な質問をした。基礎的な知識を補強した方が良い点は散見されるものの、意欲のある学生であった。しかし、同じテーブルでその様子を見て

いた加藤代表や飯野班員達からは「早速、面接ですか」と笑いながら突っ込まれてしまった。

午後からは理論化学や生命化学などの分野に分かれて個別に講演が行われた。我々は理論化学のセッションに参加した。どのセッションでも招待講演者とタイ人学生の発表からなっていた。タイ人学生の中にはまだ基礎的な知識が十分でないように思われる人もいたが、みな臆することなく堂々と発表していたのが印象的であった。

2日目も引き続き分野ごとに分かれて講演が行われた。我々が参加した理論化学のセッションでは吉田紀生九州大学准教授が RISM 理論を用いてイオンチャンネルにどのようにイオンが存在しているかを明らかにする研究の紹介を行った。イオン透過において水が介在している様子が分かりやすく示されていた。伊藤もこのセッションでレプリカ置換法とその生体分子へ応用に関する講演を行った。講演後、レプリカ置換法について詳しく知りたいというタイの博士研究員の方と昼食を取りながらディスカッションを行った。ディスカッションを通して、この方法に大変興味を持っていただけただけで、自分のプログラムに是非導入したいとのことだった。午後には奥村も講演を行った。今回は高圧下におけるタンパク質の構造変化に関する分子動力学シミュレーションの結果について発表した。質問も多く、割りと関心を持っていただけただけだった。その他、ドッキング計算や量子化学計算、分子シミュレーションなど豊富な話題提供が行われていた。



写真1: Jean-Marie Lehn 教授による基調講演の様子。右側に Chulabhorn 王女殿下の写真が飾られている。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 31

March, 2016



写真 2 : バンケットに参加した日本人参加者。大半が分子研関係者である。

今年の PACCON ではタイのチュラロンコーン大学と分子研の共同シンポジウムも開催された。そのため分子研からは特に参加者が多かった。現在分子研に所属している研究者だけでも 9 件の招待講演が、OB/OG まで含めると 10 件以上の招待講演が行われた(写真2)。これには分子研がチュラロンコーン大学と MOU を結んでこれまで研究者や学生を受け入れて交流してきた経緯がある。チュラロンコーン大学以外にも分子研を訪問するタイ人研究者は多く、会場では久しぶりに会うタイ人研究者との旧交を温める場面もしばしばみられた(写真3)。奥村も以前研究室に受け入れていた元学生と再開する機会があった。新しい分野で成果を出している姿を見ることができ、嬉しかった。



写真 3 : 左から加藤代表、Supa Hannongbua カセサート大学理学部長、奥村、Pornthip Boonsri 博士。Boonsri 博士は加藤研滞在経験がある。



写真 4 : バンケットで人形劇の人形と写真におさまる加藤代表。

夕方にはバンコク市内のホテルでバンケットが開催された。パッタイ (タイ風焼きそば) やタイカレーなどのタイ料理に舌鼓を打った。タイ人歌手によるタイ語の歌や人形劇も披露された。人形劇の人形は客席を回るサービスまであり、加藤代表も一緒に写真を撮りご満悦の様子であった(写真4)。

今回、奥村は 5 回目の、伊藤は初めてのタイ訪問であった。バンコク都内を散策していると日本とのつながりをたびたび感じる。例えばドラえもんどこでもドアが描かれた旅行の広告や仮面ライダーのサイダー、その他日本の食品の宣伝など、日本の商品が街中にあふれている。実際、タイ人と話していても日本あるいは日本人に対する感情は良いようである。2015 年に行われた「アジア 10 ヶ国の親日度調査」[1]ではタイ人の 97%が日本という国を「大好き」あるいは「好き」と回答している。これは親日国として有名な台湾の 89%を上回る数字である。やはり日本に好意を持ってくれる国を訪問するのは気分が良い。今回の滞在中に今年 11 月にタイ第 2 の都市チェンマイで開かれるという国際会議での招待講演の依頼を受けた。またタイを訪問してみようかと思っている。

[1] <https://www.auncon.co.jp/corporate/2015/0715.pdf>



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 31

March, 2016

国際高等研究プロジェクト

報告

寺嶋正秀

(京都大学 理学研究科・
A01 計画研究代表者)



国際高等研究所は、「人類の未来と幸福のために何を研究すべきかを研究する」ことを基本理念とし、「産・学・官の協力のもと、これらの諸課題に基礎的研究によって迫り、世界の英知を結集してこれらの研究を展開していく中から、学術研究における新しい方向性を生み出し、あるいは新しい概念の創出を指向し、学術研究文化の発展に寄与することを目的」として1984年に設立された公益財団法人である。この研究所ではいくつかの活動があるが、そのうちの一つに研究プロジェクトというのがある。筆者は平成25年から「分子基盤に基づく生体機能ネットワークとダイナミクスの解明」というタイトルのもとでプロジェクトを申請して認められている。

このプロジェクトの主テーマは、「DNA, RNA, タンパク質、膜分子の機能・構造変化など、化学反応と共に起こる分子間相互作用の分子論的機構やダイナミクス、分子認識を含めた生体内化学過程を理解し、生命をもたらす機能の本質であるネットワークを、分子を基盤とした言葉で明らかにすることを目指す。そのために、従来は分野が異なるために異なる学会で活躍している研究者を融合させ、分野間の垣根をなくした新しい先端領域を開拓して、その領域の発展を発信することを目的とする。こうした試みから、分子の視点からの生命現象の解明に貢献すると共に、新しい疾病の治療法が開発されることを期待する。」というものであり、本新学術領域研究の主テーマにも密接に関わっているし、実際、計画班員には本プロジェクトメンバーとして加わっていただいている。

本年度はプロジェクト最終年度であり、第5回研究会を開催したので、ここに報告する。

国際高等研究所は、けいはんな学研都市（関西文化

学術研究都市）にある。ここに来られたことのある方はご存じだと思うが、京都、大阪、奈良の三府県にまたがる京阪奈丘陵において、文化・学術・研究の新しい『拠点』をめざして都市作りがスタートし、1990年代に建設が進められたが、バブル崩壊のためもあって、かなり広い土地がいまだに残されている、よく言えば広々とした開放感のある、「落ち着いて研究」するには良いところである。（ただし、近年では景気回復によっていくつかの建物が建ち始めており、プロジェクトの始まった3年前から見てもどんどん変化している。）こうした環境の中に建つ国際高等研究所は、広い芝生の中庭と立派なホールやいくつもの会議場がある、素晴らしい施設である。

今回の講演者と講演タイトルは以下のとおりである。寺嶋正秀「揺らぎがコントロールする分子間・ドメイン間相互作用」

片岡幹雄「Staphylococcal nuclease の変性構造の解析」

平岡秀一「自己集合性錯体の形成機構の解明」

古水雄志「ハイブリッドリボソームの肝臓がん細胞の対する薬剤耐性克服薬としての応用」

桑島邦博「球状蛋白質のフォールディング速度と構造パラメータとの相関解析」

杉田昌岳「3D-RISM 理論を応用した結合自由エネルギー予測法の開発」

平田文男「“非生物的揺らぎ”から“生物的揺らぎ”への“水”の役割」

佐藤啓文「分子の統計力学：構造揺らぎ・拡散・溶媒和」

岡本祐幸「拡張アンサンブル法による複雑系の計算機シミュレーション」

後藤 浩一「焼酎蒸留粕の医用工学的研究 —抗腫瘍効果と免疫賦活効果—」

岡田誠治「HIV-1 感染症とウイルス感染を起因とする悪性腫瘍における揺らぎの制御」

鈴木元「悪性腫瘍におけるスフィンゴ脂質代謝の果たす役割とそれを利用した治療法の開発」

上岡龍一「がん細胞膜の揺らぎを標的とするハイブリッドリボソームのがん治療」

この紙面で全ての講演内容を網羅することは無理なので、本新学術領域関連のシンポジウムなどで聞くこ



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 31

March, 2016

とが多いであろう本新学術領域計画班員の研究以外の内容を簡単にまとめる。

奈良先端大の片岡先生は、通常はランダム鎖と考えられながら実際の構造については不明なことの多い変性状態の構造を特徴付けるため、タンパク質の尿素変性構造に対して、FRETを用いて、その変性構造調べたことについて報告した。

本新学術領域の評価班メンバーでもある桑島先生は、蛋白質フォールディング速度に関して、ウェブ上にいくつも公開されている「フォールディング速度予測ツール」の基礎となっている速度データが、実は様々な実験条件下で得られたものであることを指摘し、全ての蛋白質エントリーについて、一定の温度 25°C の値に統一した、より質の高いデータベースを構築したことなどについて報告した。

立命館大学の杉田先生と平田先生は、RISM 理論を主に用いて、「自己組織化」と「分子認識過程」の理論的予測と解明に取り組んでいる。分子認識の問題を取り扱う上で最も重要な熱力学量は結合自由エネルギーであり、平衡状態における最安定構造を予測するためには分子認識前後の構造変化を考慮に入れる必要がある。ここではMDシミュレーションや3D-RISM理論等の手法を組み合わせることで、シクロデキストリンと小分子との間の結合自由エネルギーを予測する事を試みたことを報告した。また、「自己組織化」と「分子認識過程」のプロセスには蛋白質の「構造揺らぎ」が深く関わっており、この揺らぎを自然条件において可能にする「水」をあらわに取り入れた、インフルエンザウイルスの薬剤耐性獲得機構の解明と蛋白質構造揺らぎ理論の構築について報告した。

崇城大学からの古水先生、上岡先生は、これまで脂質分子とミセル分子から成るハイブリッドリポソーム(HL)が、癌細胞の細胞膜に特異的に融合・蓄積してアポトーシスを誘導することを見出し、副作用のない新しい癌治療の可能性を明らかにしてきている。こうした研究の最新の結果を報告された。例えば、癌細胞は薬物排出活性などが高まることで薬剤耐性を獲得することが知られている。細胞が三次元に積み重なるとこの薬物排出活性が高まり、制癌剤のスクリーニングなどに用いられている癌細胞の二次元的な単層培養では癌細胞の薬剤耐性が十分に発現できていないといえなかった。ここでは、肝癌細胞の三次元培養法を用いた

高い薬剤耐性発現系に対しても、HLの薬剤耐性克服薬としての可能性が示された。特に、近年注目されている癌幹細胞に対してもHLが効率的に効くことを示されたのは、非常に興味深いものであった。

また崇城大の後藤先生は、焼酎粕より精製したパウダー成分が抗腫瘍効果や免疫賦活効果を示すことを *in vitro* の細胞実験系で初めて明らかにした。一方、癌細胞に対する直接的な作用として、アポトーシス誘導因子の核移行を促進すること、また、ナチュラルキラー細胞への作用として、活性型NK受容体の発現を促進して細胞傷害活性を増大することなどが示され、これらの複合的な作用により、アポトーシス誘導の制癌効果を示すことが示唆された。

熊本大の岡田先生は、HIV-1等のエイズウイルスに関するエキスパートである。これらのウィルスは、細胞膜に吸着後、細胞内に侵入することから、細胞膜の流動性がその感染性に関与することが知られている。そこで、細胞膜の流動性を修飾する薬剤のスクリーニングを行い、腫瘍微小環境の揺らぎと抗体療法の有用性との関係を検討した結果を報告された。

名古屋大の鈴木先生は、HLの抗癌作用のメカニズムについて研究されている。セラミドは細胞内生理活性脂質として、また、抗癌剤や放射線依存的細胞死の誘導脂質として注目を集めている一方で、癌細胞における機能は未だ十分に解明されていない。セラミド合成酵素の一つであるCERS6の発現が癌組織で亢進し、癌の浸潤の程度および予後と有意に相関していることを見出した。また、癌治療に応用する可能性を検討した。さらに、HLがCERS6依存的にアポトーシスを誘導すること、誘導の際にはシグナルであるセラミド産生を伴うことなど癌治療の機構に関する報告を行った。

生体分子の揺らぎと機能は密接な関係にあり、生体膜およびタンパク質の揺らぎを理解することは、生命現象の本質を解明する上で極めて重要な課題となっている。このように、揺らぎや分子間相互作用の本質から画期的な医学的治療法まで結びつけることのできるメンバーがそろったこのプロジェクトは、非常に興味深いものであった。本年度で3年間の期間が終わるが、筆者は今後もこうした分野のますますの発展を期待している。