



業績紹介：結晶性多糖を連続的に分解するリニア分子モーター  
キチナーゼの1分子蛍光イメージング解析

“Rate Constants, Processivity, and Productive Binding Ratio of Chitinase A Revealed by  
Single-molecule Analysis”

Akihiko Nakamura, Tomoyuki Tasaki, Yasuko Okuni, Chihong Song, Kazuyoshi Murata, Toshiya Kozai,  
Mayu Hara, Hayuki Sugimoto, Kazushi Suzuki, Takeshi Watanabe, Takayuki Uchihashi,  
Hiroyuki Noji, and Ryota Iino

*Phys. Chem. Chem. Phys.*, in press, (2017), [DOI:10.1039/C7CP04606E](https://doi.org/10.1039/C7CP04606E)

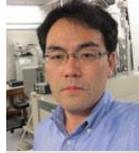
飯野亮太

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



村田和義

(自然科学研究機構 生理学研究所・A03 公募研究代表者)



内橋貴之

(名古屋大学理学研究科・A01 公募研究代表者)



結晶性多糖のキチンは、カニやエビ、昆虫などの殻を構成する生体高分子で、植物が作るセルロースに次いで地球上に豊富に存在するバイオマスです。キチンの構成分子であるNアセチルグルコサミンは窒素源として、化学、製薬分野で利用することができますが、キチンは安定な結晶構造を持つため、分解には高温、強酸・強アルカリ等の激しい処理が必要となります。

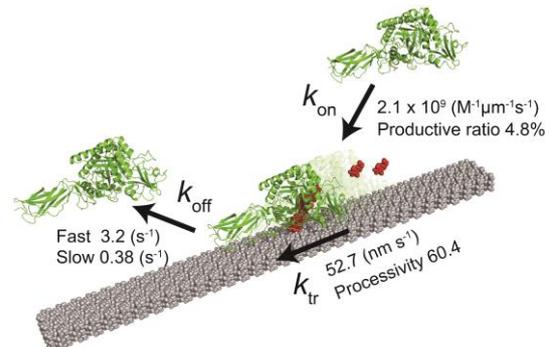
他方、自然界では細菌やカビの一種がキチナーゼと呼ばれる酵素を分泌し、穏やかな条件下でキチンを分解することが知られています。さらに最近の高速 AFM 観察では、ある種のキチナーゼはキチンを分解しつつ動く分子モーターであることが明らかとなっています。

本論文では1分子蛍光イメージングを用い、キチナーゼが結晶性キチンを分解する反応素過程（結晶表面への結合、一方向性運動、解離）の速度定数、プロセシビティ（反応の連続性）、および分解を伴う結合の割合を全て定量的に求めることに成功しました（図）。

特に、運動速度（52.5 nm/s）から予測される加水分解速度（52.5 s<sup>-1</sup>）と生化学測定で求めた加水分解速度（2.6 s<sup>-1</sup>）の大きな乖離は、運動（分解）を伴う結合の割合が非常に低い（4.8%）ためであることを初めて明らかにしました。

尚、本研究では、チューブワームの一種であるサツマハオリムシから調製した結晶性キチンを基質に用いました。結晶性キチンは結晶面によって表面に露出したキチン分子の向きが異なり、キチナーゼの反応性が異なります。言い換えると、各結晶面のキチン分子の向きがわからないと、計測データの定量的解釈が困難になります。そこで、高速 AFM 観察とクライオ電子顕微鏡トモグラフィーを駆使して結晶性キチンの外形を正確に計測し、各結晶面のキチン分子の向きをモデリングすることにも成功しました。

本研究では、固/液界面で起こる生体不均一反応の解析に1分子計測が非常に有効であることを示すことができました。現在は、金ナノプローブを用いた高速高位置決定精度1分子イメージングで、キチナーゼの運動素過程と律速段階の解明に取り組んでいます。



図：本研究で求めたキチナーゼの反応速度定数

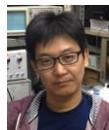
業績紹介：高速原子間力顕微鏡により明らかにされたプロテアソーム  $\alpha 7$  ホモ 14  
量体の  $\alpha 6$  による 2 ステップ解体過程

“Two-step Process for Disassembly Mechanism of Proteasome  $\alpha 7$  Homo-tetradecamer by  $\alpha 6$   
Revealed by High-speed Atomic Force Microscopy”

Toshiya Kozai, Taichiro Sekiguchi, Tadashi Satoh, Hirokazu Yagi, Koichi Kato, and Takayuki Uchihashi  
*Sci. Rep.*, 7, 15373, (2017), [DOI:10.1038/s41598-017-15708-8](https://doi.org/10.1038/s41598-017-15708-8)

内橋貴之

(名古屋大学理学研究科・  
A01 公募研究代表者)



佐藤匡史

(名古屋市立大学・  
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)



真核生物プロテアソームのプロテアーゼ活性は  $\alpha 1$  ~  $\alpha 7$  からなる  $\alpha$  リングと、 $\beta 1$  ~  $\beta 7$  からなる  $\beta$  リングが  $\alpha\beta\alpha$  の順に積み重なった中空の樽状の形状をした 20S コア粒子によって担われており、生体内ではこれらリングと複合体の形成はアッセムブリシャペロンを介して精密に制御されている。

これまで、 $\alpha 7$  サブユニットは単独で 7 量体リング構造をとり、さらに 2 つの 7 量体リングがスタックした 14 量体ダブルリング構造を形成することが知られている。さらに、 $\alpha 6$  サブユニットと相互作用することで 14 量体が 7 量体リングに解体されることが明らかにされてきた (Ishii *et al*, *Sci. Rep.* 5, 18167, 2015)。しかし、14 量体の解体過程とその産物である  $\alpha 6$ :  $\alpha 7$  = 1:7 の構造は明らかになっていなかった。そこで高速 AFM を用いて  $\alpha 7$  ホモ 14 量体と  $\alpha 6$  の相互作用を可視化し、解体過程を明らかにすることを目的に実験を行った。

$\alpha 7$  ホモ 14 量体をアミノシランで化学修飾したマイカに強固に吸着させると 14 量体が自発的に 7 量体に分離する様子が見られた。さらに、 $\alpha 7$  ホモ 7 量体リング

の中心孔に  $\alpha 6$  サブユニットが結合・解離を繰り返し、時間経過とともに  $\alpha 6$  が中心孔に長時間結合することが分かった(図 1a)。これらのことから、14 量体ダブルリングを形成するシングルリング間の相互作用は比較的弱く、リング間に  $\alpha 6$  が入り込むことでダブルリングの分離が起こっている可能性が示唆された。実際、ダブルリングをマイカ表面に弱く吸着させてリング側面から高速 AFM 観察を行ったところ、積層した 7 量体リング間に隙間が経時的に生じ、そこに  $\alpha 6$  が結合する様子が観察された。これらのことから、 $\alpha 7$ -14 量体の  $\alpha 6$  サブユニットによる解体は、リング積層間隙への  $\alpha 6$  の結合と解離、7 量体リング中心孔への  $\alpha 6$  の結合によるダブルリングの再生阻止の 2 段階の過程を経ていることが分かった(図 1b)。以上の結果は、プロテアソームを構成するサブユニット間の相互作用が off-pathway で生じる自己集合体を自ら補正する機能を備えていることを示唆している。

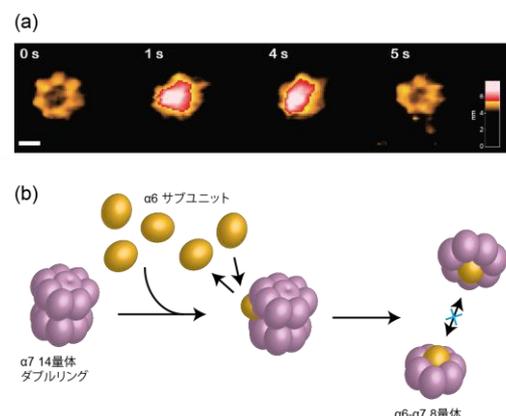


図 1 : (a)  $\alpha 7$  シングルリング中心孔への  $\alpha 6$  の結合・解離  
と (b)  $\alpha 7$  ホモ 14 量体の  $\alpha 6$  による解体過程の模式図。



業績紹介：剛直な二座配位子から形成される Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub> カゴ型錯体の  
自己集合過程の解明

“Quantitative Analysis of Self-Assembly Process of a Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub> Cage Consisting of  
Rigid Ditopic Ligands”

Shumpei Kai, Vicente Marti-Centelles, Yui Sakuma, Takako Mashiko, Tatsuo Kojima,  
Umpei Nagashima, Masanori Tachikawa, Paul J. Lusby, and Shuichi Hiraoka

*Chem. Eur. J.*, in press, (2017), [DOI:10.1002/chem.201704285](https://doi.org/10.1002/chem.201704285)

平岡秀一

(東京大学総合文化研究科・  
A02 計画研究代表者)



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)



分子自己集合過程では多数の中間体が生成すること  
や、ほとんどの中間体を直接観測できないことから、  
分子自己集合がどのように起こっているのかという  
“自己集合体の形成機構”に関する研究はほとんど行わ  
れていない。我々は、本新学術領域研究の中で、中間  
種を直接観測することなく、観測可能な原系と生成系  
の全成分を定量することで、全中間体の平均組成の時  
間発展という形で中間体の情報を得る新手法を開発し  
(QASAP: quantitative analysis of self-assembly process)、  
これを自己集合性錯体へ適用し、カプセル錯体、環状  
錯体の形成機構を明らかにしてきた。今回、図 1a に示  
す Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub> カゴ型錯体の形成機構を QASAP 及び理論計  
算により明らかにした。

QASAP 中の *n-k* 解析により全中間体の平均組成の  
時間変化を調べると、自己集合開始しばらくすると (*n*,  
*k*) 値が (1.65, 0.50) 付近で停滞する様子が観測され、系中  
の中間体のほとんどが Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\*<sub>2</sub> と Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\* であり、  
また、Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\*<sub>2</sub> → Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\* + Py\* (1) と Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\* →  
Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub> + Py\* (2) がカゴ型錯体の形成の律速段階である  
ことが明らかになった。また、これらの中間種は  
ESI-TOF mass 測定によっても検出され、実際に溶液中  
に存在していることが確認された。

続いて、上記 2 つの段階について、簡単な速度式を  
立て Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub> カゴ型錯体の形成率の時間変化を用いるこ

とで、両段階の速度定数及び活性化エネルギーを求め  
ることに成功した。分子自己集合過程におけるある段  
階の速度論的パラメーターを実験的に求めた報告は本  
論文が初めてである。

Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\*<sub>2</sub> には式(1)の分子内配位子交換反応を 1 回  
行い Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\* へ導くことのできる異性体は 4 種類存在  
する。これらの異性体が反応機構にどのように関わっ  
ているかを調べるために、DFT 計算により、4 つの異  
性体から Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub>Py\* へ導く反応の遷移状態を求め比較を  
行ったところ、1 つの異性体のみが主に関与している  
ことが明らかとなった。また、理論計算により求めた  
二つの段階の活性化エネルギーは実験結果と良い一致  
を示し、初期段階の配位子交換に比べてかなりエネル  
ギー障壁が高いことも確認され、これが遷移状態にお  
いて形成される三方両錐構造(図 1b)の歪みに由来する  
ことも明らかとなった。

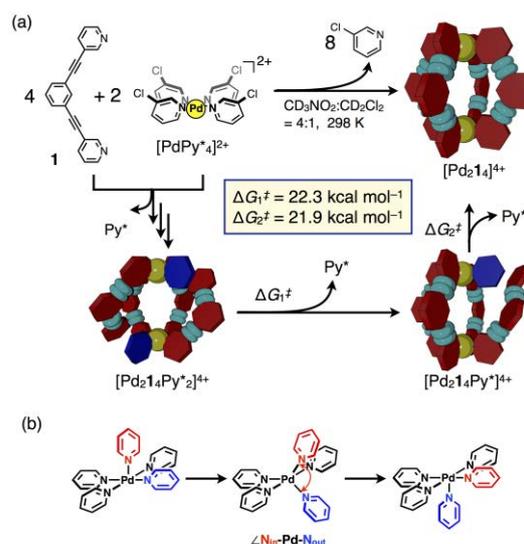


図 1: (a) 本研究で明らかとなった Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub> 自己集合性カ  
ゴ型錯体の形成機構, (b) Pd(II)イオン上における配位  
子交換機構.

業績紹介 : CRISPR-Cas9 による二重鎖 DNA 切断過程の高速 AFM リアルタイム観察

“Real-space and Real-time Dynamics of CRISPR-Cas9 Visualized by High-speed Atomic Force Microscopy”

Mikihiro Shibata, Hiroshi Nishimasu, Noriyuki Kodera, Seiichi Hirano, Toshio Ando,  
Takayuki Uchihashi, and Osamu Nureki

*Nature Commun.*, **8**, 1430, (2017), DOI:10.1038/s41467-017-01466-8

内橋貴之

(名古屋大学理学研究科・  
A01 公募研究代表者)



CRISPR-Cas システムはバクテリアが持つ獲得免疫系の一つであり、近年、化膿レンサ球菌で発見された CRISPR-Cas9 は優れたゲノム編集技術として脚光を浴びている。DNA 切断酵素である Cas9 はガイド RNA と結合し、ガイド RNA の一部 (ガイド配列) と相補的な DNA を選択的に切断する。これまで、Cas9 単体や Cas9-RNA 複合体、Cas9-RNA-DNA 複合体など異なる状態の結晶構造解析から、RNA や DNA の結合に伴い Cas9 の構造が大きく変化することが示唆されていた。しかし、実際に Cas9 がどのような構造変化によって DNA を切断するのか、その詳細は明らかでなかった。そこで、高速 AFM により CRISPR-Cas9 の機能動態の撮影を行った。

結晶構造では Cas9 単体では各ドメインが密にパッキングした構造が予想されていたが、高速 AFM 像から Cas9 のドメインがダイナミックに揺らぐ柔軟な構造をとることがわかった (図 1a)。一方、Cas9-RNA 複合体は結晶構造と同様の安定な構造をとっていた (図 1b)。これらの結果から、Cas9 単体の柔軟な構造は RNA との結合に重要であり、RNA の結合は Cas9 の立体構造の安定化に寄与していることが示唆された。次に、20 塩基の標的配列を含む二重鎖 DNA (600 塩基) と Cas9-RNA の複合体を混合して観察したところ、Cas9-RNA 複合体は DNA に短時間の結合と解離を繰り返すことにより標的配列を探索し、最終的に標的配列部位に安定に結合する様子が観察された。Cas9-RNA 複合体が DNA 上をスライドするのではなく、三次元

拡散により標的配列を探索することが直接的に示された。さらに、標的 DNA に結合した Cas9-RNA 複合体では、ヌクレアーゼ活性を持つ HNH ドメインが大きく構造変化し、DNA の切断部位に移動したのち切断された DNA が Cas9 から解離する様子を撮影することに成功した (図 1c)。これら Cas9 単体、Cas9-RNA 複合体および Cas9-RNA 複合体による DNA の探索と切断といった一連の過程を撮影した高速 AFM 動画から、CRISPR-Cas9 による DNA 切断のダイナミクスが明らかになった。本研究により得られた動的な構造情報は、より高効率・高精度なゲノム編集ツールの開発の基盤となることが期待される。

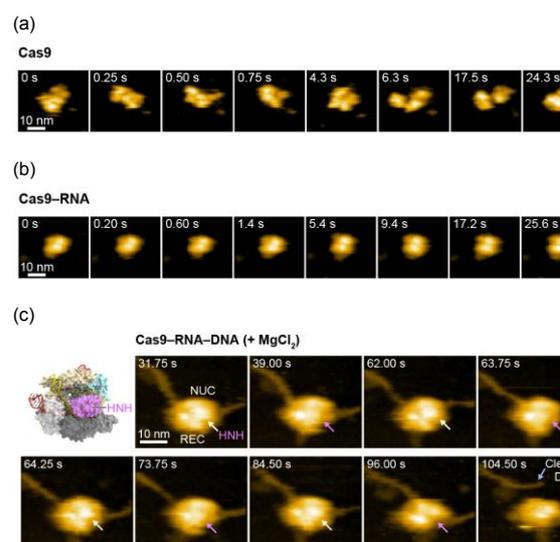


図 1 : (a) Cas9 単体、(b) Cas9-RNA 複合体および (c) Cas9-RNA-DNA 複合体の高速 AFM 像。(d) では、DNA の切断部位から離れた状態の HNH ドメインを白色の矢印で、切断部位に近い状態の HNH ドメインをピンク色の矢印で示している。

業績紹介：べん毛モーター固定子複合体 MotPS の Na イオン依存的構造変化  
の高速 AFM 観察

“Na<sup>+</sup>-induced Structural Transition of MotPS for Stator Assembly of  
the Bacillus Flagellar Motor”

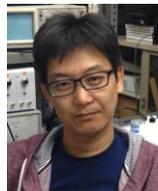
Naoya Terahara, Noriyuki Kodera, Takayuki Uchihashi, Toshio Ando,

Keiichi Namba, and Tohru Minamino

Sci. Adv., 3, eaao4119, (2017), DOI:10.1126/sciadv.aao4119

内橋貴之

(名古屋大学理学研究科・  
A01 公募研究代表者)



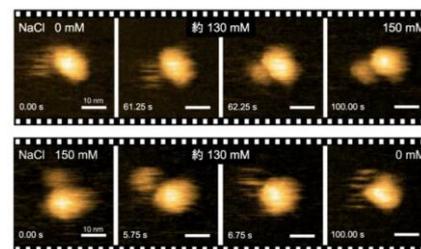
大腸菌やサルモネラ属菌などの多くの細菌は、べん毛を回転させることによって様々な環境を移動することができる。べん毛の根本には回転子と固定子からなる回転分子モーターが細胞膜の中に存在し、回転子と固定子の相互作用によってべん毛が回転することで、バクテリアの推進力が発生する。固定子は大まかに分けて、イオンチャンネルとして働く細胞膜ドメインと、ペプチドグリカン層に結合するペプチドグリカン結合ドメインから構成されている。これまでに、べん毛モーターの固定子がバイオセンサーとして働くことが示唆されており、固定子が外環境の変化を感知する際、ペプチドグリカン結合ドメインがその情報を得て、べん毛モーターの周りに配置される固定子の数が制御されると考えられている。しかし、固定子がセンサーとして機能するメカニズムは不明であった。

パチルス属細菌のべん毛固定子であるナトリウムイオン駆動形 MotPS 複合体を高速 AFM で観察した結果、MotPS 複合体は大小二つの楕円状のドメインがリンカーで繋がった分子形態をとっていることが分かった。さらに、大きいドメインは細胞膜ドメイン、小さいドメインはペプチドグリカン結合ドメインに相当し、ナトリウムイオンが存在しない時はペプチドグリカン結合ドメインの立体構造が解きほぐされてひも状になり、ナトリウムイオンを添加すると再び折りたたまれて立体構造をとること、リンカー領域が最大で 5 nm 伸縮することなどが明らかになった(図 1)。以上の結果から、ナトリウムイオンがペプチドグリカン結合ドメインに結合するとこのドメインは折りたたまれて立体構

造をとり、その結果 MotPS 複合体がモーターに組み込まれてナトリウムイオン駆動型の固定子として働くことが示唆された。

高速 AFM によってモーターの心臓部である固定子複合体 1 分子の振る舞いをリアルタイムで捉えることに初めて成功し、べん毛モーターの固定子はモーターを回転させるために必要なエネルギー源があるときのみ活性化し、モーターに組み込まれるというように、「今使えるエネルギー」を選択していることを明らかにした。この結果は、高効率で環境に優しいイオンエネルギーを利用するべん毛モーターの回転機構の解明への大きな第一歩となると期待される。

(a)



(b)

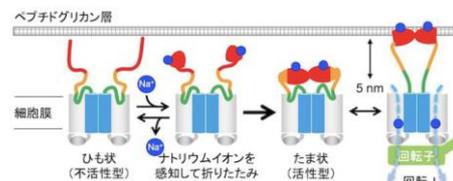


図 1: (a) NaCl の濃度変化による MotPS 複合体の構造変化の高速 AFM 観察と (b) MotPS 複合体が活性化されてペプチドグリカン層に結合し、モーターに組み込まれる過程の模式図。



業績紹介 : Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> 球状錯体の自己集合過程の解明

“Quantitative Analysis of Self-assembly Process of a Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> Coordination Sphere”

Shumpei Kai, Taro Shigeta, Tatsuo Kojima, and Shuichi Hiraoka  
*Chem. Asian J.*, in press, (2017), DOI:10.1002/asia.201701351

平岡秀一

(東京大学総合文化研究科・  
A02 計画研究代表者)



本新学術領域研究において、我々は分子自己集合過程の解明を進めており、そのための新規解析手法(QASAP: quantitative analysis of self-assembly process)を開発し、これを自己集合性金属錯体に利用し、自己集合体の形成機構を明らかにしてきた。今回、折れ曲がった二座配位子と Pd(II)イオンから形成される Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> 型球状錯体の形成機構を明らかにした。この自己集合体については、二座配位子 L の化学構造が異なるものの、A02 佐藤(宗)班員らが Pd<sub>8</sub>L<sub>16</sub>, Pd<sub>9</sub>L<sub>18</sub> などのより小さい閉じた構造が中間体として生成することを実験的に明らかにしており<sup>[1]</sup>、またシミュレーション研究から、Pd<sub>6</sub>L<sub>12</sub> 構造も生成することが示唆されていた<sup>[2]</sup>。本研究では、QASAP を利用し、観測できない中間体を含めた全中間体を取り扱うことで、形成過程における定量的な議論ができる利点である。

QASAP により Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> 錯体の形成を追跡したところ、<sup>1</sup>H NMR 測定により観測可能な中間種が 3 種類存在し、これらが Pd<sub>6</sub>L<sub>12</sub>, Pd<sub>8</sub>L<sub>16</sub>, Pd<sub>9</sub>L<sub>18</sub> 錯体であることが、<sup>1</sup>H NMR, <sup>1</sup>H DOSY, ESI-TOF mass 測定から明らかになった。さらに、QASAP により 6 時間後に <sup>1</sup>H NMR で観測されない中間体が 44% も存在することがわかった。また、Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> 球状錯体ははじめにこれらの観測されない中間種(Int)から生成することも明らかとなり、上記の閉じた中間体(Pd<sub>m</sub>L<sub>2m</sub>, m = 6, 8, 9)を経ずに球状錯体へ至る経路(Path A)が存在することが初めて示された。

続いて、<sup>1</sup>H NMR で観測される中間体(Pd<sub>m</sub>L<sub>2m</sub>, m = 6, 8, 9)から Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> 球状錯体への変換機構を調べた。Pd(II)イオン上における配位子交換は付加機構により起こり、交換する配位子が Pd(II)中心へ配位することで 5 配位の中間体と遷移状態を経て進行する。中間体(Pd<sub>m</sub>L<sub>2m</sub>, m = 6, 8, 9)にはフリーのピリジル基が存在しないため、

自分自身で Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> 球状錯体へ変換することはできず、外部から何か配位子が付加することから変換が起こるはずである。本 QASAP の条件で、系中で有効に働く配位子は脱離配位子である 3-クロロピリジン(Py\*)もしくは NMR で観測されない中間体(Int)に存在するフリーのピリジル基である。Int 中にフリーのピリジル基が存在することは、n-k 解析により <n>値が 2 以下であることから確認された。

Py\*と Int 中のフリーのピリジル基の関与を調べるために、系中に Py\*を加えたが、球状錯体の形成が加速されることはなかった。一方、系中に[PdPy\*<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>を添加したところ、Int 中の 95%のフリーのピリジル基が PdPy\*<sub>3</sub>でキャップされ、球状錯体の形成が止まったことから、Int 中のフリーのピリジル基が中間体(Pd<sub>m</sub>L<sub>2m</sub>, m = 6, 8, 9)の Pd(II)イオンへ配位することで、球状錯体へ変換することが明らかとなった(Path B)。また、微量の L を添加すると Int から球状錯体への変換が加速されることも明らかとなった。

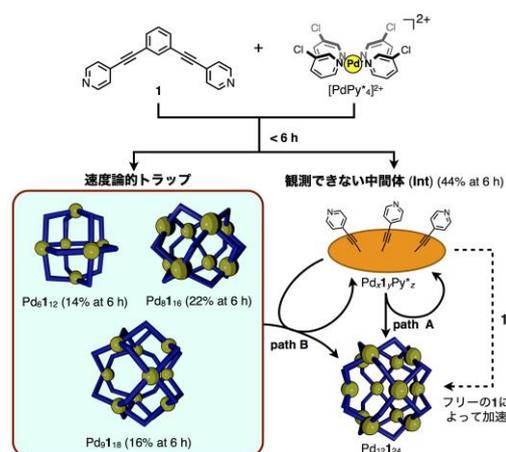


図 1 : Pd<sub>12</sub>L<sub>24</sub> 球状錯体の自己集合の経路

参考文献

- [1] D. Fujita, H. Yokoyama, Y. Ueda, S. Sato, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 155–158.
- [2] Yoneya, S. Tsuzuki, T. Yamaguchi, S. Sato, M. Fujita, *ACS Nano* **2014**, *8*, 1290–1296.



業績紹介：細胞膜のリン脂質輸送の調節メカニズムを解明

“Phospholipid Flippase ATP11C is Endocytosed and Downregulated Following Ca<sup>2+</sup>-mediated Protein Kinase C Activation”

Hiroyuki Takatsu, Masahiro Takayama, Tomoki Naito, Naoto Takada, Kazuya Tsumagari, Yasushi Ishihama, Kazuhisa Nakayama, and Hye-Won Shin

*Nature Commun.*, 8, 1423, (2017), [DOI:10.1038/s41467-017-01338-1](https://doi.org/10.1038/s41467-017-01338-1)

申 惠媛

(京都大学薬学研究科・  
A03 公募研究代表者)



生体膜は脂質二重層で構成されており、その内葉と外葉においてリン脂質組成の非対称性を有している。細胞膜において、内葉（細胞質側）はホスファチジルセリン(PS)やホスファチジルエタノラミン(PE)に、外葉（細胞外側）はホスファチジルコリン(PC)やスフィンゴミエリン(SM)に富んでおり、P4-ATPase（フリッパーゼ）はこのリン脂質非対称性を調節している。P4-ATPaseはP-type ATPaseスーパーファミリーのサブファミリーで、ヒトでは14種類が存在する。多くのP-type ATPase (Ca-ATPase, Na/K-ATPase, H/K-ATPase, Cu-ATPase)がATPを利用して膜内外にイオンを輸送するのに対して、P4-ATPaseはイオンよりはるかに大きいリン脂質を生体膜の外葉から内葉へフリップする役割を果たす。P4-ATPaseのATP11Cは、細胞膜に局在し細胞膜の外葉から内葉へとPSおよびPEを特異的にフリップすることで、細胞の外側にPSやPEが露出されないように働いている。アポトーシスを起こした細胞や活性化された血小板ではPSが細胞の表面へ移動し、それがシグナルとなって細胞の除去や血液凝固が行われる。この時、フリッパーゼの活性が阻害されると考えられている。一方、生きている細胞でもPSが細胞表面に出てくる場合があるが、死んで除去される細胞でなく、生きた細胞でどのようにこの現象が起こるか、その分子メカニズムは全く不明であった。

私たちは、ATP11CがCa<sup>2+</sup>依存性PKCの活性化によって細胞膜からエンドサイトーシスされることを見

出した。さらにATP11CのC末端領域のSVRPLL配列がPKCによってリン酸化されることで、ジロイシンモチーフ(D/ExxxLL)として機能することを明らかにした。ジロイシンモチーフはクラスリンアダプタータンパク質のAP-2と結合し、エンドサイトーシスシグナルとして機能するモチーフである。さらにATP11Cが、Gq-coupled GPCR（セロトニン受容体およびヒスタミン受容体）の活性化によってエンドサイトーシスされること、シグナルがなくなるとATP11Cは再び細胞膜へリサイクルされることを示した。したがって、図のように①～④シグナル依存的な細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇による⑤PKCの活性化→⑥ATP11CのC末端のリン酸化によるジロイシン様モチーフの活性化→⑦クラスリン依存的なエンドサイトーシスにより⑧⑨ATP11Cが細胞膜から一時的にエンドソームへ隔離されることを見出した。また、⑩シグナルがなくなるとATP11Cが再び細胞膜へリサイクルされることで細胞膜のリン脂質分布の恒常性に寄与すると考えられた。私たちは今回初めてシグナル依存的なP4-ATPaseの活性調節メカニズムを示すことができた。

なお本成果は、プレスリリースを行った。(京都大学)

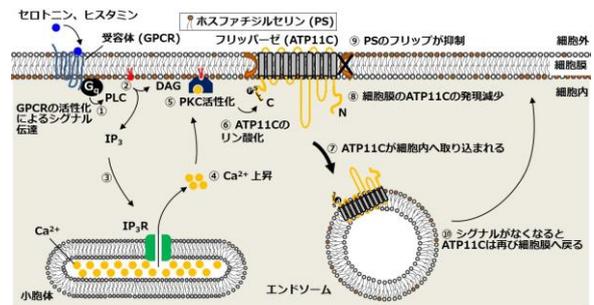


図1. GPCRのシグナル伝達によるフリッパーゼ(ATP11C)の調節機構(①～⑩)



## 第4回若手研究会報告

2017年11月7日～9日に第4回「動的秩序」若手研究会が大阪府四条畷市で開催されました。本会は、「動的秩序」班員の研究室に所属する若手研究者の企画・運営による、若手研究者のための研究会です。本年も班員の先生方のご支援のもと、約30名の学生・研究員・助教などの若手研究者の方々にご参加いただきました。異分野のメンバーによる融合プロジェクトを立案する「グループワーク」では、ぶっつけ本番の難問であるにもかかわらず、優れたプロジェクトの立案と活発な議論がなされました。口頭発表やポスター発表におきましても、異分野の発表に対して熱意溢れる質疑がなされました。また、2日目には領域代表の加藤晃一先生も駆けつけて下さり、科学について、研究について、発表をし、熱く語り合い、皆で親交を深めることができた良い会となりました。

以下は、実行委員と参加者の皆さんによる活動報告です。

(奈良先端科学技術大学院大学・A03班計画研究班員・稲垣直之)

### 【開催概要】

会期：平成29年11月7日(火)～11月9日(木)

会場：アイアイランド（大阪府四條畷市逢阪458）

世話人：稲垣 直之（奈良先端大、A03班計画研究班員）

実行委員：

馬場 健太郎 奈良先端大(稲垣研) \*実行委員代表者

乾 滉平 信州大(鈴木研)

大山 克明 立命館(寺内研)

甲斐 詢平 東京大(平岡研)

プログラム：

11月7日(火)

・開会の挨拶（実行委員長：馬場 健太郎、世話人：稲垣 直之 先生）

・班員講演

稲垣 直之 先生（奈良先端大・バイオサイエンス研究科）

「細胞生物学と数理科学の融合による生命の形づくりの研究」

・招待講演

細川 陽一郎 先生（奈良先端大・物質創成科学研究科）

「応用物理学と細胞生物学の融合研究」

・グループワーク：「創造的な異分野融合について」

11月8日(水)

・若手研究者講演：

1. 渡辺 大輝（名古屋大学）

「高速 AFM で明らかにする生体分子の動態と機能」

2. 久野 温子（立命館大学）

「動的挙動を発現するアニオン応答性  $\pi$  電子系ピロール誘導体への機能性置換基の導入」

3. 浅川 賢史（東京農工大学）

「嗅覚受容体の匂い分子応答に対するシトクロム P450 の効果」

4. 山内 仁喬（総研大）

「分子動力学シミュレーションで明らかになったミスフォールドしたシニョリンの高圧下での特異な物性」

5. 乾 滉平（信州大）

「時計タンパク質様集合挙動を示す人工微粒子の創製」

6. 柚木 康弘（岡崎統合バイオ）

「時計タンパク質 KaiC の ATPase 活性によるタンパク質間相互作用の制御」

7. 齋藤 泰輝（岡崎統合バイオ）

「キャリアタンパク質特異的な Lewis X 修飾メカニズムの解明」



参加者全員の集合写真



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017

## 8. 馬場 健太郎 (奈良先端大)

「クラッチ分子 Shootin1 と細胞接着分子 L1 の相互作用による軸索ガイダンスメカニズム」

- ・ポスタープレビュー
- ・ポスター発表
- ・自由討論

11月9日(木)

- ・ポスター賞授賞式(領域代表:加藤 晃一 先生から賞の授与)
- ・閉会の挨拶(世話人:稲垣 直之 先生)
- ・自由討論(茶筌の制作見学)、解散

### 【班員講演・招待講演】

1日目に稲垣先生、細川先生、2日目に渡辺研究員(内橋研究室)が講演をしてくださいました。様々な分野で研究している人が集まるというのが本若手研究会の特徴ですが、その点を踏まえた面白いお話を聞くことができました。

稲垣先生には、実験と数理解析を組み合わせた軸索伸長についての解析のお話をさせていただきました。こういった経緯で数理モデルを用いた解析にしたのかという裏話?も聞くことができました。まさに、異分野融合という話を聞くことができたとと思います。



稲垣直之先生

細川先生には、どのような研究をしているかだけでなく、“物理とはなんぞや”や、物理の分野の分類と視点といった話をさせていただきました。特に研究を



細川陽一郎先生

「もしドラ」的に考えるというお話は興味深かったです。

研究の面でも、経営者的な視点で物事を考えることで学べることがあることが分かり、様々なことから研究に落とし込もうとする不断の努力が大事だと感じました。

渡辺大輝先生(名古屋大)には「高速 AFM で明らかにする生体分子の動態と機能」という題目でご発表いただきました。渡辺先生が所属する内橋研では、リアルタイムに生体分子のダイナミクスを可視化できる高速原子間力顕微鏡(高速 AFM)を駆使した研究が行われています。本講演では、蛍光顕微鏡観察や電気化学計測などの機能の拡張やそれを活用した共同研究の成果を紹介していただきました。同時に多角的な評価が行えることが大変魅力に映り、今後の高速 AFM 研究、そして生体分子研究の発展への期待を抱きました。また、その道で一流になると、様々な共同研究の話が持ち込まれるということが実例を通してよくわかりました。



渡辺大輝先生

多くの人が積極的に質問をしている姿勢は、本当に発表の内容を理解したいという気持ちの表れだと感じました。最後ではありますが、お忙しい中、非常に分かりやすく為になる発表をしていただいた御三方に感謝の意を表したいと思います。ありがとうございました。

### 【グループワーク:「創造的な異分野融合について」】

グループワークでは、参加して頂いた分野の異なる方と共同研究を行うことを想定し、実際に共同研究の内容を話し合いました。各グループで、共同研究の内容やその研究内容に至る過程、異分野を融合させるためには何が必要かなどを発表し、ご自身の研究と異分野の研究を融合させる考えや方法を学べる機会になりました。



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017



グループワークの様子

具体的な方法としては、最初に、各グループのリーダーが自分の研究をグループ内の人に口頭でプレゼンし、その後、他の人たちはリーダーの研究内容を中心にして、自分の研究分野ならどういった協力できるかを話し合いました。各グループとも、グループ内の人たちの研究分野を組み合わせた共同研究を1つでなく2つ、3つほどを発表することができました。

学生(若手)の間は、自身が主導になって他の分野(業種)の人と共同して何かを行うこと自体があまりなかったのでこのグループワークでの経験が、アカデミックへ進む人も企業へ就職する人にも役に立つものだと思います。

### 【若手研究者講演】

2日目の若手研究者講演では、7名にご講演いただきました。全体を通じて、研究に対する熱意や楽しさを感じられ、拝聴した若手研究者にとっても、刺激を受けた講演となりました。バラエティーに富んだ研究内容が続きましたが、初日のグループワークを通じて異分野間の相互理解が深まったおかげか、分野間を跨いだ活発な議論が印象的でした。(以下、ご講演いただいた発表内容と感想を述べさせていただきます。)

久野温子さん(立命館大学・M2)には「動的挙動を発現するアニオン応答性 $\pi$ 電子系ピロール誘導体への機能性置換基の導入」という題目でご発表いただきました。



久野温子さん

した。アニオン応答性 $\pi$ 電子系に機能性置換基を導入することにより、会合体の形成を動的な制御を可能としたものです。タンパク質やDNAで形成されるらせん構造体を、超分子の分子間相互作用で人工的に制御できることが面白いと感じました。生体現象との類似性を知りたいと思うと同時に、生体現象を越える将来の人工材料として興味を持ちました。

浅川賢史さん(東京農工大・D2)には「嗅覚受容体の匂い分子応答に対するシトクロムP450の効果」という題目でご発表いただきました。匂い分子が特定の嗅覚受容体と結合することにより、私たちは匂いを感じることができます。匂い分子の構造を変化させる効果に着目し、匂い分子の代謝が嗅覚受容体の応答に与える影響について紹介されました。明らかとなっていることや課題となっていることなど、丁寧に論理立てて説明していただき、異分野の方でも分かりやすい、とても惹きつけられる発表でした。



浅川賢史さん

齋藤泰輝さん(岡崎統合バイオ・B4)には「キャリアタンパク質特異的なLewis X修飾メカニズムの解明」という題目でご発表いただきました。タンパク質に糖鎖が特異的に修飾するメカニズムに関する研究を紹介されました。糖鎖が相互作用するのは、タンパク質の構造というよりはアミノ酸配列が重要だということです。B4の学生とは思えない堂々とした内容と発表で感心しました。



齋藤泰輝さん



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017

馬場健太郎さん(奈良先端大・研究員)には「クラッチ分子 Shootin1 と細胞接着分子 L1 の相互作用による軸索ガイダンスメカニズム」という題目でご発表いただきました。神経細胞の軸索伸長形成のメカニズムに関する研究です。本発表では、蛍光ナノビーズを用いて、軸索が伸びる推進力に関する研究やマイクロ流体デバイスを用いて、タンパク質の濃度差を利用した軸索伸長方向を調査する研究を紹介されました。様々な実験方法に取り組まれていることが印象で、異分野融合の重要性を感じました。



馬場健太郎さん

## 【ポスター発表】

2日目の企画として、「ポスター発表」がありました。若手研究者講演では8名に御講演頂き、ポスター発表では22件の発表がありました。(一部発表者の内容や感想を紹介させていただきます。)

今回は、学部4年生から大学院生、PD、助教と幅広い年齢層の方がポスター発表として応募して下さい、また研究分野も多岐にわたりました。様々な分野が撩乱する中、企画段階ではポスター発表自体がうまくいくのか心配ではありましたが、いざ始まってみると杞憂に終わりました。

ポスター発表までに一人1分でポスタープレビューを行ないました。1分という大変短い時間で自身の発表内容を伝えないとはいけませんでしたが、みなさん時間内に簡潔に研究内容をまとめられており、異分野でも分かりやすく感じました。その後、ポスター発表が始まると、喧々囂々とディスカッションが始まりました。ポスター発表は偶数番号から始まり次に奇数番号と、それぞれ1時間ずつ割り当てられ、その後、自由討論が1時間行われました。発表人数もあまり多くなかったことから全員分の話を聞く時間は十分にあるだろうと予測していましたが、結果として全く時間が足りませんでした。多くの方が自由討論の時間が過ぎても夕食時間になるギリギリまでディスカッションを行っており、大層な盛り上がりを見せました。私自身もできるだけ多くのポスターを見ようと行動しておりましたが、議論が白熱するとなかなか動けず、懇談会

でいろいろとお話を聞くという形になりました。以下、2人の研究内容を簡単に紹介します。

## 総研大 山内仁喬さん

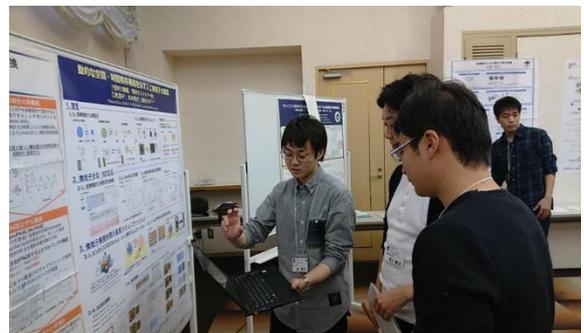
山内さんは「分子動力学シミュレーションで明らかになったミスフォールドしたシニョリンの高圧下での特異な物性」を題目に発表してくれました。タンパク質の空間構造を効率よく探索する手法としてレプリカ交換法が広く使われています。山内さんは奥村先生と共に、より効率的な構造空間のサンプリングを行なうことができるレプリカ置換法を開発し、シニョリンというペプチドにレプリカ置換法を適用した結果を教えてくださいました。計算結果の動画も見せて頂き、シニョリンが水の中で揺らいでいる様が大変興味を持ちました。



山内仁喬さん

## 信州大 乾澁平さん

乾さんは、「動的な空間・時間秩序構造を示す人口微粒子の創製」という題目で発表してくれました。有名な化学振動反応として、Bz反応が知られています。乾さんは  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  錯体ゲルが周期的に離合集散を繰り返していく様やゲル成分を変更した時の物性を報告してくれました。周期的に変動するゲルを見ると、まるで生きているかの様に感じました。



乾澁平さん



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017

## 【優秀ポスター賞】

今回、優秀ポスター賞の選考では、研究員・助教以上の参加者に審査員を担当して頂きました。一人一票の投票を行い実行委員会の方で票数をカウントし、最終的に3名の優秀ポスター賞を選出しました。ポスター賞は領域代表の加藤晃一先生から受賞者に授与されました。以下、受賞者とそのコメントを紹介させていただきます。



優秀ポスター賞の受賞者（表彰状をもつ中央3人、左から石川真帆さん、宮崎真秀さん、大山克明さん）、先生（左は加藤晃一先生、右は稲垣先生）、実行委員長（馬場健太郎、稲垣先生の左）

## 石川 真帆（首都大学東京）：

この度は優秀ポスター賞を受賞させていただき有難うございました。「動的秩序と機能」の若手研究会には今回初めて参加させていただきましたが、グループワークやポスター発表をはじめ、異分野の方と議論させていただく機会に恵まれ、大変貴重な体験が出来ました。ここで得た柔軟な発想を生かし、今後研究に励んでまいりたいと思います。会期中お世話になりました方々、本当に有難うございました。

## 大山 克明（立命館大学）：

この度は、ポスター賞を頂き、大変嬉しく思っております。これもひとえに、普段から協力してくださっている方々のおかげと考えております。この場をかりて、御礼申し上げます。この賞を励みに今後もより一層精進していきます。

ポスター発表では自由に様々な視点からディスカッションすることができ、大変有意義な時間を過ごすことができました。懇談会や合間の休憩、移動時間等でも様々な分野の方と研究内容やそれぞれの人が持つ哲学について話し合うことができ、とても楽しむことが

できました。この場をかりて、若手研究会に携わった全ての方に御礼申し上げます。

## 宮崎真秀（立命館大学）：

この度はポスター賞を頂き、大変嬉しく思っております。私がこの賞を頂いたのも、日頃からご指導いただいている松村浩由教授をはじめ、研究室の先生方や後輩達、また共同研究者である名古屋大学 内橋貴之教授・杉山翔吾様、大阪大学 藤田純三様のおかげです。今回初めて学外の発表の場に参加させて頂き、とても緊張していました。一日目のグループワークで研究分野の異なる皆様とディスカッションをしていく中で、緊張もほぐれていきとても有意義な時間を過ごすことが出来ました。分野の異なる方に自分の研究を伝える難しさも感じましたが、それよりも分野を横断して議論する楽しさを知り、新しい気付きを得ることが出来ました。今後は今回の経験を活かし、更に自らの研究を進めていきたいと思ひます。また、研究室の後輩達にも伝えていきたいと思ひます。

最後になりますが、若手研究会を企画・運営して下さった皆様にこの場をお借りしてお礼申し上げます。

## 【茶筌作りの見学】

3日目の自由討論は、奈良県生駒市の高山にて500年の伝統を守る茶筌作りの竹茗堂を訪問しました。竹茗堂で制作されている茶筌はパリのルーブル美術館にも展示された日本を代表とする伝統工芸品の一つで、当日は、茶筌の歴史を聞きながら茶筌制作の見学とお茶・お菓子を楽しみました。



茶筌作りの様子



## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017

### 【終わりに】

今回で第4回目となる若手研究会でしたが、例年と同様、異分野の若手研究者同士で有意義な時間を過ごすことができました。参加者の方々は非常に積極的に、グループワーク・講演・ポスター発表の際には、質疑が多く活発な議論が行われました。その中でも一番印象的だったのは、ポスター発表の際にほとんどのの方が、時間が終わるギリギリの時間まで会場に残ってポスターの前で議論していたことです。皆様のそういった姿を見て今回の若手研究会がとても充実したものになっていると実感しました。このように、充実した若手研究会にさせていただいた参加者、若手研究会実行委員の皆様、運営に携わっていただいた全ての方々に改めて感謝いたします。

最後に、若手研究会を運営していただいた実行委員会の皆さんからの感想で本稿を終わりたいと思います。

### 乾滉平（信州大・鈴木研）：

今回の若手研究会は、若手研究者が主体となり、会全体を盛り上げるといった雰囲気をつくることのできるのではないかと感じております。特に、グループワーク「異分野融合について」では、お互いの研究について気軽に聞け、深く知ることのできる良い機会になったのではないのでしょうか。私自身、異分野の研究に触れ、議論していてとても楽しく、インスピレーションをたくさんいただきました。グループワーク以降、距離感の近い良い雰囲気が築け、3日間通じて、寝食を忘れてずっと研究の話をしていたことが印象に残っています。研究に対する熱意を肌で感じ、大変刺激を受けました。私自身、負けていられないと身の引き締まる思いになっています。

この度は、オーガナイザーという貴重な経験をさせていただきました。準備までの大変さはありませんでしたが、当日運営する楽しさや終わったときの充実感は何ものにも代えがたいものになりました。私自身、至らない点が多くあったと思いますが、参加者皆様のご協力のお陰で、無事会を終える事ができました。共にオーガナイザーを務めていただいた先輩方はとても頼りがいがあり、尊敬の念を抱くと共に多くのことを学ばせていただいたことが思い出です。参加者の皆様、他のオーガナイザーの方々、そしてオーガナイザーを務めさせていただく機会をくださいました稲垣先生に、この場を借りて感謝申し上げます。

### 大山 克明（立命館大学）：

私は第2回若手研究会も参加させて頂き、今回を含めて計2回参加させて頂きました。新学術領域研究「動的秩序と機能」若手研究会の特徴は、他分野の多

くの学生同士が密にコミュニケーションをとれることだと思います。共同研究を念頭に置いたグループワークやポスター発表等のディスカッションする機会では、いろいろな意見が混ざり合い、刺激を頂くことができました。今回の若手研究会を通して、自身の専門分野だけの枠に捉われるのではなく、幅広い知識・柔軟なアイデアを持つことで新しい発見に繋がると感じました。最後になりましたが、若手研究会の実行委員の一人という貴重な経験をさせて頂き、世話人である稲垣先生、稲垣研 秘書の植田さん、会の運営に携わった方々に対し、この場を借りて御礼申し上げます。

### 甲斐 詢平（東京大学）：

私は実に3回も若手研究会に参加させていただいている。毎回思うことなのだが、皆自分の研究に対してのみでなく全くの異分野についても広く興味を持っており、積極的に質問をしていることから分かる通り、皆研究活動が好きである。また、前提として異分野の人に説明をする可能性が高いため、根源的な問いや、原理からの説明等、深掘りができており(もしくはその機会を与えており)、こういったところは本若手の会の非常に良いところだと感ずる。さらに、B4やM1のメンバーでも既に研究成果を出し、口頭及びポスターで発表している姿は尊敬でき、学べるが多々ある。実りのある会になったのではないと思う。

実行委員会の一員として様々なことを学ばせていただきました。この場を借りて、稲垣先生、植田様、会の運営に携わった方々に御礼申し上げます。

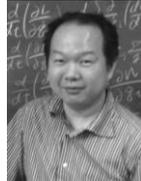
### 馬場 健太郎（奈良先端大）：

第2回、第3回と参加している「動的秩序と機能」の若手研究会ですが、第4回目となる今回の若手研究会には運営を担当する実行委員長として参加させていただきました。本領域の若手研究会は分野の異なる若手研究者が集まるため、普段は話すことができない異分野の方々と話すことができるのが面白いところだと改めて思いました。そのため、グループディスカッションなどの企画では、実際に異分野の人と共同研究を考える際の苦労や異分野融合をする楽しみなどを疑似体験することができ大変勉強になりました。最後になりますが、頼りない点や至らない点も多くあったかとは思いますが、参加者の皆様、他の実行委員会の皆様、運営をするにあたって全ての事務処理を行って頂いた秘書の植田さん、世話人である稲垣先生や、領域代表の加藤晃一先生に感謝いたします。ありがとうございました。



活動報告  
第 55 回日本生物物理学会年会  
『秩序が作る動きと動きが作る  
秩序』報告

秋山良  
(九州大学理学研究院・  
A01 公募研究代表者)



佐藤啓文  
(京都大学工学研究科・  
A01 計画研究代表者)



2017年9月19-21日に熊本において第55回日本生物物理学会の年会在開催されました。2016年4月に大地震があったので心配された方もおられた事でしょう。実際、熊本城に立ち寄られた方は激しい揺れがあったことを実感されたかと思ひます。しかし、学会参加中には地震があったことは忘れて討論をされていたのではないかと思ひます。様々な要素、障害はあったかと思ひますが、特に現地熊本の方々の努力で何事もなく済んだかのように学会参加出来たことに感謝したいと思ひます。

さて、第55回日本生物物理学会年会的開催にあたり、新学術領域共催シンポジウムを企画、提案させていただきました。領域が今後の生物物理に与える影響の大きさとその方向性を考へて、『秩序が作る動きと動きが作る秩序(Dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions: Dynamics Made of Ordering and Ordering Made from Dynamics)』というタイトルで提案しました。

言うまでもなく、領域の柱の1つは、『秩序が作る動き』、すなわち、部品を組み立ててゆく中で出来上がってゆく動きかと思ひます。動きが無くても秩序は成立します。我々自身もそのストーリーの中でのものを考へる事が多いと感じています。しかし、もう一つの柱があるように感じます。各々が勝手に自走し、動いてゆく中で自然に出来上がってゆく『動きが作る秩序』があります。魚の群れや人の集団移動にこの秩序を見いだすこともあるでしょう。これは、『動き』が原因になっている『秩序』ですから、動きが止まれば秩序も消えてゆきます。

前者が統計力学の分野で扱われるのはもちろん、後者もアクティブマターと呼ばれ盛んに議論されています。例えば、大腸菌を風変わりな熱浴として捉える研究や、風変わりな液体の粒子として扱う捉える研究は、流行にさえなりつつあります。

また、どちらも分子スケール、マクロスケールの両方でみることができます。図1にまとめてみましたが、4つのマス目は、モノとしては違っていますが、現象の背後にあるからくりや捉え方、、、つまり“本質”には共通点が多くあり、互いに議論すべきは多いように思ひます。

『一歩引いた視点からのシンポジウム』ということもあり、生物物理学会員や領域構成員にこだわらずにご講演をお願いしました。幸い採択され、19日午後にシンポジウムを開催する事ができました。最初は物材機構の杉安和憲先生(A02班)に『時間発展する超分子集合体: Time-dependent evolution of a metastable supramolecular assembly』というタイトルでお話しいただきました。最初は単純な転移現象の研究のように見えるのですが、生体内現象で問題になっているアミロイドシスなどの現象の理解に示唆を与える研究の講演が行われました。まだ、明らかにされていない部分に、生物と無生物の境界を扱う大きな広がりがあるように感じました。

二番目は、奈良先端大の稲垣直之先生(A03班)による『分子の集合・離脱が駆動する神経軸索ガイダンスの分子メカニクス: Molecular Mechanics for Axon Navigation in the Brain』の講演をいただきました。班会議でもお馴染みのアクチンの伸長に関するシューティン1関連の研究のお話です。生物が持つ『秩序が作る動き』の機構を解析する方向性での最も進んだ研究の一つだと思ひます。制御因子の信じられないほど小さな濃度差が大きな変化(機能)に繋がるメカニズムはまだ未解明な部分が多いとのこと。非常に小さな刺激が次々と増幅されて機能に繋がる視覚のメカニズムを思い出しましたが、溶液内濃度差で一体どうすればそんな事が可能なのでしょうか?

三番目に北海道大の角五彰先生に『How can we control swarming of self-propelled biomolecular motors』というタイトルでお話いただきました。現在、滞在されているニューヨークから来ていただきました。これは一本の微小管の動きを細かく分析することではなく、微小管集団としての動きと秩序化とその制御に関する話で、DNAのように相補的な相互作用をする因子を利用して微小管間引力を制御する実験の結果が話されました。分子レベルでの『動きが作る秩序』の制御に関する研究です。

四番目は『アクトミオシン細胞骨格におけるモーター誘起応力の理論: Theory on motor-induced stress in



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017

an isotropic actin-myosin network』というタイトルで、東京大の平岩徹也先生にご講演いただきました。平岩先生は他にもアクティブマターの研究をされているのですが、今回の内容は、理論面において『秩序が作る動き』と『動きが作る秩序』の境界線にあるような内容で、背後にあるシンプルな考え方が実際上の問題へつながってゆくところが見事に思われました。

五番目の高田十志和先生（東京工業大、A01 班）による『ロタキサン連結高分子系超分子における組織化制御: Dynamical Ordering of Supramolecular Architecture Comprising Rotaxane-Linked Polymers』は、生物物理学会の講演としては異色なものだと思います。リング状の分子とヒモ状分子、ストッパーからなるロタキサンを軸とした合成、物性研究のご講演です。こうした合成の講演を聞くことは生物物理学会ではあまりありません。しかし、シンポジウム企画者としては、こうした『生き物』を感じさせる全くの人工高分子こそ、実験面で『秩序が作る動き』と『動きが作る秩序』の結ぶものと考えてお願いしました。特に化学反応を利用した相互作用や安定性の切り替えを狙った合成は、今後の物性研究や生き物らしさの研究上、非常に大きな武器となってゆくように思われて仕方がありません。

最後は、山本量一先生（京都大、A03 班）の『基板上で自発的に運動・増殖する細胞のためのミニマル粒子モデル: A particle-based minimal model for crawling and proliferating cells on substrate』です。『動きが作る秩序』の典型的な例を示す理論研究ですが、勝手に動いているはずの粒子集団の相互作用にわずかな違いを加えるだけで、形成される大規模構造が影響を受ける様子は、まさしく『生き物らしさ』をみているようです。概ね全体としては『秩序が作る動き』から『動きが作る秩序』へ、『分子スケール』から『マクロスケール』へと進めてきたシンポジウムを締めくくるのにふさわしいご講演でした。

この生物物理学会の前後はどなたも非常に忙しく、『分子科学討論会から着いたばかり』、『これから高分子学会へ』、『韓国での国際会議へ』、『物理学会へ』と連続出張中でのシンポジウムでした。講演後に撮影した写真（左から加藤領域代表、平岩先生、角五先生、高田先生、秋山、稲垣先生、山本先生、佐藤）に、杉安先生がおられないことに象徴されています。（スケジュールがタイトな中、ありがとうございました。）それにもかかわらず、19 日夜のシンポジウムの打ち上げに多くの人々が参加して大いに盛り上がりました。ほどほどに研究対象や手法が互いにずれていた事が幸しいのかもしれません。

なお、生物物理学会のシンポジウム発表は原則的に英語です。それが当たり前だと思っていたオーガナイザー（秋山です。この場を借りてお詫び申し上げます。）

が十分な周知をしていなかったために、当日その場で英語に切り替えてご講演いただいた先生もいらっしゃいました。それにもかかわらず、何事もなかったかのように英語講演をしていただいたことに感謝しつつ、驚きを禁じ得ませんでした。

実は、秋山はもう一つ失態をしておりました。メモを取りながら座長をしていたのですが、そのメモを誰かに持って行かれたのです。『報告書が書けなくなる！』と焦りました。しかし、実際に書き始めてみると聴いてから日数が空いていたにもかかわらず、講演内容が浮かんできて驚きました。各ご講演のわかりやすさが原因だったのだと思います。むしろ、2 ページ程度にまとめるために大幅にカットをさせていただきました。

最後に、シンポジウムに足を運んでいただいた皆様、特に領域代表をはじめとした領域関係者の方々にお礼申し上げます。参加人数の記録はメモと共に消えてしまいましたが、70 人ほどでしょうか。意外なほど議論が盛り上がりました。

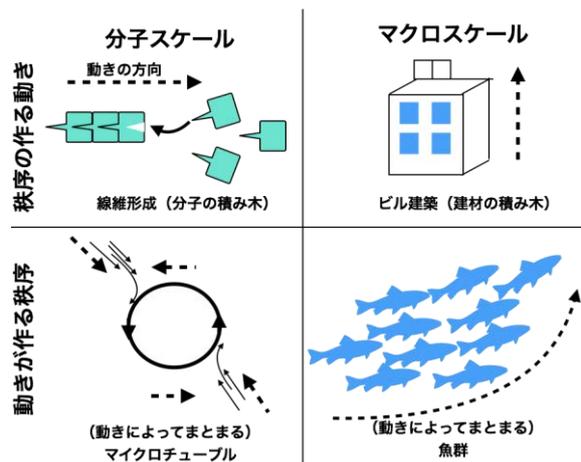


図 1: 『秩序が作る動き』と『動きが作る秩序』



シンポジウム後の集合写真



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017

## 活動報告 『細胞を創る』研究会 10.0 報告

杉安和憲  
(物質・材料研究機構・  
A02 公募研究)



平成 29 年 10 月 19-21 日に『細胞を創る研究会』が、本新学術領域共催のもと、京都教育文化センターにおいて開催されました。本年度は、2 件の基調講演、5 つのセッションとポスター発表 (78 件) があり、総参加者数 223 名の研究会となりました。

本新学術領域に加わって以来、バイオ関連の研究に対する興味が膨らみつつありましたが、私にとってこのような研究会に参加するのは初めてのことでした。『細胞を創る』ということで、完全にバイオかどうかわからない研究会の名前に魅かれて参加した次第です。実際に、『(ほぼ) ゼロから創る人工細胞』というセッションもあり、化学のアプローチも含まれていました。

実行委員長の齋藤博英先生曰く、『「ようわからん話もあったけど面白かったな〜」と呟きながら、“何か”を持ちかえり家路につく。そのような会であってほしいと願います。』とのことでしたが、私にとってまさにそのような会でした。一言でいうと、『なんでもアリ』。

研究対象もアプローチもなんでもアリで、新しいことをどんどん取り入れて、おもしろいことをやってやろう！っていう雰囲気がとても楽しかったです(しかし、知識不足もあって、よくわからないことも多かったです・・・)。また、次回も参加してみたいです。次回は東北大学で開催されるとのことでした。

参考までにプログラムと講演者を掲載します(敬称略)。

基調講演：金子邦彦 (東京大学)  
野地博行 (東京大学、内閣府 ImPACT)

1. 細胞レベルで細胞機能を制御する：今吉格 (京都大学)・永樂元次 (京都大学)・高里実 (理化学研究所)・萩原将也 (大阪府立大学)
2. ゲノム合成時代の到来とバイオセキュリティー・セーフティ：相澤康則(東京工業大学)・木賀大介(早稲田大学)・四ノ宮成祥(防衛医科大学校)・末次正幸(立教大学)・隅蔵康一(政策研究大学院大学)・野地博行(東京大学、内閣府ImPACT)・横井崇秀(日立製作所)
3. 「細胞を創る」と「細胞で創る」のあいだ：戎家美紀(理化学研究所)・島本勇太(国立遺伝学研究所)・田中陽(理化学研究所)・松永行子(東京大学)
4. (ほぼ)ゼロから創る人工細胞：古賀信康(分子科学研究所)・佐藤佑介(東北大学)・住野豊(東京理科大学)・豊田太郎(東京大学)
5. 細胞を測定・操作・理解するための次世代テクノロジー：木内泰(京都大学)・佐藤守俊(東京大学)・中西淳(物質・材料研究機構)・谷内江望(東京大学)



全体集合写真



国際学会参加報告

The 15<sup>th</sup> International  
Conference on ‘Na, K-ATPase  
and Related Transport  
ATPases

申 惠媛

(京都大学薬学研究科・  
A03 公募研究代表者)



2017年9月24日～29日に大津プリンスホテルにおいて第15回 P-type ATPase の国際カンファレンスが開催されました。

<http://www.kuba.co.jp/ATPases2017/index.html>

本カンファレンスは1973年アメリカのニューヨークで初めて開催され、二回目は1978年デンマークで行われ、その後は3年に一度開催されています。日本での開催は1999年の札幌以来2回目、今回は東京大学の豊島近先生、小川治夫先生、旭川医科大学の鈴木裕先生の主催で行われました。

Jens Skou 先生が Type II P-type ATPase の sodium pump を発見し、1997年ノーベル化学賞を受賞したのは説明する必要もないかもしれません。2000年には東大の豊島近先生が初めて calcium pump の結晶構造解析に成功しました。その後、旭川医大の鈴木裕先生らの P-type ATPase の中間体アナログの開発も加わって、東大の豊島先生、小川先生および Aarhus 大学の Paul Nissen 先生らを中心にして calcium pump や sodium pump の様々な中間体の結晶構造解析が行われ、P-type ATPase の作動メカニズムの理解が大きく進んできました。一方で、私が研究対象としている Type IV P-type ATPase (P4-ATPase, flippase) を含むそのほかの P-type ATPase の研究はこれからの課題として残されています。

歴史の古い会議であることから、P-type ATPase 研究者のなかでは付き合いが長い人々が多いなか、私は初めての参加でしたので知り合いがなくて最初は少し戸惑いもありました。本会議は私が P4-ATPase の研究を開始してから、初めて参加した国際学会でしたので、同分野の人々と会って議論することができてとても楽しい時間を過ごすことができました。私たちは

2014年に当時ホスファチジルセリンの flippase とされていた ATP8B1 がホスファチジルコリンの flippase であることを初めて示し、その変異による遺伝病発生の原因の一つが ATP8B1 のホスファチジルコリンに対する flippase 活性の欠損であることを初めて示しました。しかし、当時はほとんどの論文や総説で、ATP8B1 はホスファチジルセリンの flippase であることが広く受け入れられていて寂しい気持ちがあったことは事実です。しかし、今回の会議で P4-ATPase の研究をしている参加者からは私たちの仕事を高く評価してくれていて ATP8B1 の基質はホスファチジルコリンであることが受け入れられていることに気づいてとても嬉しかったです。

Special Lecture としては金沢大学の安藤敏夫先生が、高速 AFM 開発における過去、現在、未来についてお話がありました。夢のような話かもしれませんが、生細胞での AFM による分子の動きが観察できる未来を期待してしまいました。Keynote Lecture としては2016年にグレゴリー・アミノフ賞を共同受賞した東京大学の豊島近先生とデンマーク Aarhus 大学の Paul Nissen 先生の講演がありました。豊島先生の講演においては、新たにツールを開発し P-type ATPase の周りを取り巻く生体膜を含めて、その原子レベルまでの動作原理およびその意義を科学的に解明しようとする姿勢にとっても感銘を受けました。Nissen 先生は、新たなツールの開発による P-type ATPase のメカニズムの解明および幅広い対象の構造解析を次々と成功させています。最近注目を浴びているクライオ電顕による P-type ATPase の構造解析に進歩があったことを聞いて期待感が膨らみました。今後、解像度の良い構造を期待するとワクワクする気持ちでした。

会議のセッションは朝8時30分スタートでしたが、朝食から研究の議論をしてセッションに遅れそうになることもありました。午後はポスターセッションを含め、夕食後にもセッションがあり、大体22時30分まで会場は人々で賑わっていました(その後のナイトセッションは琵琶湖沿いであったかと...)。一方、会議の期間中4日間の午後は Excursion があって、参加者と親睦を深めながら議論することができました。また、毎日の会場での熱い議論から少し開放され、休憩できる良い時間だったと思います。私は2日参加し



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 52

December, 2017

ましたが、天気にも恵まれ、気持ちよく石山寺、彦根城、山崎ウイスキー工場を散策・見学することができました。

初日、ポスター賞選定委員として任命されてしまいました。私を含め4人の委員のうち、私だけは初めての参加でしたので、かなり緊張してしまいました。そこで、他の委員の名古屋大学の阿部一啓先生、ベルギーKU LeuvenのPeter Vangheluwe先生、アメリカLoyola大学のSeth Robia先生らの力を頼りにポスターをみて評価のための議論を重ねました。ポスターを評価しないといけなかったのですが、自分が聞きたいことより、多くのポスターの内容を聞いたことで、このカンファレンスの全体像やP-type ATPase研究の現状が把握できる良い機会となりました。しかし、限られた時間のなかで、96のポスターの半分の説明を聞いていたので、とても忙しくとても疲れてしまいました。4人の議論の末、無事に9つのポスター賞（ベスト賞2つ）を選定することができました。

最後の日は、クルーズ船を貸し切りし、琵琶湖を周遊しながらの食事および娯楽を楽しみましたが、やはりところどころでは塊になって研究の話に熱心な光景も見られました。中にはダンスを楽しむ人も、濃密な一週間でした。3年後の次回の会議はカナダに決まりました。

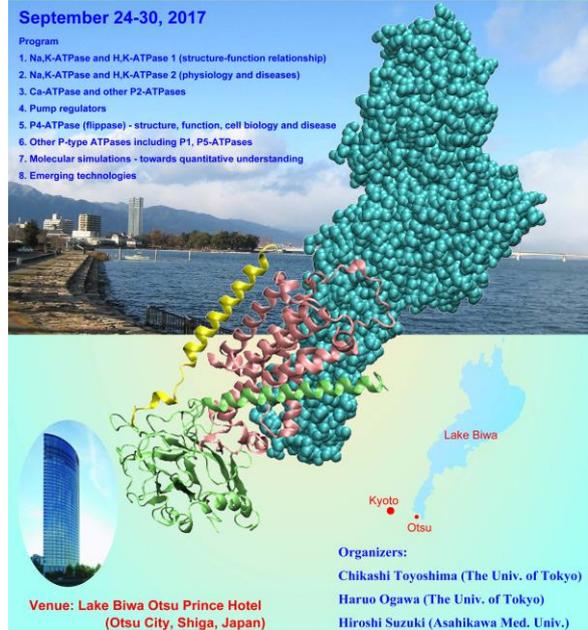
本カンファレンスポスターのsodium pumpの構造が琵琶湖にそっくり?かもしれません。

## The 15th International Conference on Na,K-ATPase and Related Transport ATPases

September 24-30, 2017

### Program

1. Na,K-ATPase and H,K-ATPase 1 (structure-function relationship)
2. Na,K-ATPase and H,K-ATPase 2 (physiology and diseases)
3. Ca-ATPase and other P2-ATPases
4. Pump regulators
5. P4-ATPase (flippase) - structure, function, cell biology and disease
6. Other P-type ATPases including P1, P5-ATPases
7. Molecular simulations - towards quantitative understanding
8. Emerging technologies



カンファレンスのポスター

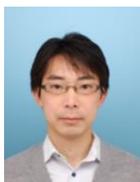


全体集合写真



受賞報告

重田育照  
(筑波大学計算科学研究  
センター・班友)



前回の News Letter (Vol.51) で報告頂きましたが、2017年10月16日~24日に開催された International Workshop on Quantum Systems in Chemistry, Physics and Biology (QSCP-XXII) において、QSCP Promising Scientist Prize of CMOA を受賞しましたので、改めてご報告させていただきます。

CMOA とは、フランスの理論化学の黎明期において重要な役割を果たした研究センター Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée (応用波動力学センター) にちなんで命名された賞であります。元々 CMOA では、主に東欧などの若手研究者支援を行って来ており、2001年より QSCP (Quantum Systems in Chemistry & Physics) において、優秀な若手研究者に対する賞を授与したのが契機となっております。それでは、今回受賞いたしました研究について簡単に述べてさせていただきます。

タンパク質の機能発現に重要な構造変化は、通常の分子動力学シミュレーションで追跡可能な時間より長時間の確率過程において観測される「レアイベント」と考えられます。従って、折りたたみやドメイン運動などのタンパク質の大きな構造変化を追跡するためには、長時間ダイナミクス、もしくは、マルチカノニカル法やレプリカ交換法などの効率的なサンプリング手法が必要でした。しかしながら、構造変化を追跡するためには長時間のシミュレーションが必要となり、誰もが簡単に計算を実行できる状況にはありません。したがって、効率的なサンプリング手法の開発、および、そのタンパク質科学への応用は極めて重要な研究課題と言えます。

そこで、我々の研究グループでは、本新学術領域研究「動的秩序と機能」の支援を受けて、(1)構造変化を誘起する可能性が高い初期構造選択と、(2)短時間 MD

による初期構造の構造リサンプリング過程から成る効率的構造サンプリング手法「PaCS-MD」を開発し、実験研究者との共同研究を通じて、タンパク質機能解析への応用を行って来ました。例として、細菌の細胞分裂タンパク質 FtsZ に関する研究を紹介します。

FtsZ は細胞膜の内側にリング状のフィラメント (Zリング) を形成し、ダイナミックに離合集散を繰り返すことで細胞膜に陥入を生じさせ、細胞分裂を引き起こします。この細胞膜の陥入は Zリングの収縮により起きると考えられておりますが、その分子メカニズムには未解明な部分が残されております。特に、どのような構造変化が Zリングの構造変形に寄与するかの分子論的メカニズムに関しては、様々な種から取られた構造から推測しているにすぎませんでした。

そこで、本領域の立命館大学・松村教授の研究グループが X線構造解析により決定した GDP 結合型の黄色ブドウ球菌 FtsZ の結晶構造をもとに、全原子モデルを用いた PaCS-MD を実行し、細菌の細胞分裂タンパク質の動的秩序解析を行いました。極めて珍しいことに、同一結晶中に立体構造の大きく異なる 2つの状態 (T-状態と R-状態) が初めて同定されていたことから、T-R 状態間の構造遷移経路の探索を行い、GDP 結合型 FtsZ の動的な構造平衡のエナジェティクス、および、構造遷移に重要な役割を果たすアミノ酸残基の特定を行いました (Fujita et al., J. Struct. Biol. **2017**, 198, 65-73, News Letter Vol. 46)。PaCS-MD では、構造遷移の遷移状態を効率的に推定することが可能であり、今後、タンパク質科学への応用だけでなく、様々な研究へ展開していく予定です。