



公募研究メンバーを迎えるにあたって

領域代表：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)



4月1日に、本新学術領域「動的秩序と機能」の公募研究37件の採択者リストが届きました。次ページにお示しましたように、実に錚々たるメンバーが結集しました！

本新学術領域を提案する際に、私たち計画班メンバーは領域計画書に次のように記していました。「我が国における生命分子科学および超分子化学の研究者層の厚さを考慮し、さらに複雑なシステムの作動原理の本質的理解に関する学術的希求心が高まっている現況を鑑みると、本領域に150件程度の公募研究への応募が見込まれる。」しかし、実際にはこの予想を遥かに上回る282件もの応募をいただきました。しかも、採択課題をご覧いただければわかります通り、生命分子科学と超分子化学という枠組みを越えた、真に多様な領域からのご提案がありました。非常に優れた研究提案を応募していただいた多くの研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。そして、熾烈な競争を経て採択された公募研究メンバーの皆様にご厚意を表しますとともに、新たなサイエンスを創出する楽しみを分かち合えますことを、大変嬉しく、また、心強く思っております。

改めて申すまでもないかもしれませんが、本領域は、化学・物理・生物の分野横断的な連携研究を通じて、生命分子が動的な秩序を形成して高次機能を発現する仕組みを解き明かすことを目指すものです。そのために、研究項目A01では、分子が自律的に集合するプロセスについて精密に探査することを可能とする実験と理論の融合研究を実施します。また、研究項目A02では、生命分子科学と超分子化学のアプローチを統合することを通じて、生命分子システムの特質を具現化した動的秩序系を人工構築することを目指します。さらに、研究項目A03では、生命分子の自己組織化系のデザインルールを明らかにするとともに、外的摂動に

対するシステムの不安定性とロバストネスを解明することを通じて、高次機能発現に至る時空間的展開の原理を理解するための研究を行います。重要なことは、これら3つの研究項目の間には決して垣根も敷居もなく、また、それぞれの項目の中でも十分に異分野融合が促進される構成になっていることです。これは、公募研究の審査にあられた先生方が、私たちの理念に深く共感していただいた賜物と拝察しています。

さて、いよいよ8月には芳坂貴弘班員を世話人として公募研究メンバーも加わった全体班会議（石川県）が開催され、来年1月には岡本祐幸班員を世話人として第3回国際シンポジウム（三重県）が開催されます。さらに、夏には、佐藤宗太班員の企画のもと若手の会を開催する計画です。多様な立場の研究者が世代やバックグラウンドの違いを越えて問題意識を共有し、学際的な議論と連携を可能とする“知の梁山泊”は着実に構築されつつあります。煌星の如く並ぶ公募研究のリストをご覧になった班員の中には、魅力的な共同研究の構想を早くも思い描き始めた方々もおられることでしょう。

新たな展開を迎える新学術領域の活動に、ご支援とご協力をどうぞよろしくお願い申し上げます。

新学術領域「動的秩序と機能」
関連シンポジウム及び共催イベントの予定

- ・第14回日本蛋白質科学会年会ワークショップ
「蛋白質における動的秩序形成と高次機能発現」
ワークビア横浜(神奈川県)
2014年6月26日(木)
- ・全体班会議
粟津温泉 おびし荘(石川県)
2014年8月4日(月)~7日(木)
- ・第3回国際シンポジウム
合歓の郷(三重県)
2015年1月10日(土)~11日(日)



公募研究採択者リスト

A01 : 動的秩序の探査

- 秋山 修志** (分子科学研究所)
X線小角散乱と液中高速AFMの相補利用による分子時計の離合集散計測
- 秋山 良** (九州大学)
多価カチオンによって媒介される酸性蛋白質間引力の制御と動的秩序構造
- 池谷 鉄兵** (首都大学東京)
生細胞内の秩序構造が誘起する蛋白質立体構造の安定性
- 岩田 耕一** (学習院大学)
人工脂質二重膜におけるドメイン構造の実験的探究
- 内橋 貴之** (金沢大学)
高速AFMを用いたKaiタンパク質の複合体形成過程のダイナミクス観察
- 重田 育照** (筑波大学)
キュミュラント粗視化動力学によるタンパク質動的秩序形成過程の理論研究
- 高田 十志和** (東京工業大学)
トポロジー変換可能な新規超分子ポリマーの合成と組織化・機能制御
- 立川 仁典** (横浜市立大学)
量子シミュレーション手法の深化による超分子および生体分子の自己集合機構の解明
- 内藤 晶** (横浜国立大学)
ヒトカルシトニンのアミロイド線維形成および阻害の分子機構の解明
- 松村 浩由** (大阪大学)
細菌の細胞分裂ダイナミクスの構造機能相関解析
- 松森 信明** (大阪大学)
脂質ラフトにおける脂質分子の動的秩序解析
- 養王田 正文** (東京農工大学)
sHspの動的秩序制御による機能発現の分子機構解明

A02 : 動的秩序の創生

- 飯野 亮太** (東京大学)
ATP駆動サイボーグ回転分子モーターの創生
- 上野 隆史** (東京工業大学)
人工分子針の細胞膜貫通制御
- 神谷 由紀子** (名古屋大学)
DNAを相互作用素子として細胞様運動する人工システムの構築
- 佐田 和己** (北海道大学)
動的秩序形成を利用した化学反応応答システムの開発
- 澤田 知久** (東京大学)
ペプチドフォールディングと超分子錯体によるハイブリッド動的秩序形成
- 杉安 和憲** (物質・材料研究機構)
感染性の超分子集合体：メカニズムの解明および時間発展の分子論的制御
- 鈴木 大介** (信州大学)
高分子コロイド分散系における動的秩序の構築
- 塚崎 智也** (奈良先端科学技術大学院大学)
タンパク質分泌システムの精密探査を可能とする新しい再構成系の構築
- 二井 勇人** (東北大学)
コート小胞形成における動的秩序形成メカニズムの解明
- 二木 史朗** (京都大学)
生体膜における曲率形成と膜の形態変化を誘導・制御するペプチドツール
- 前田 大光** (立命館大学)
動的秩序を示すバイオインスパイアード π 電子系-イオン複合体の創製
- 松浦 友亮** (大阪大学)
リボソーム内膜タンパク質合成系を用いた細胞膜動態の再構成



A03 : 動的秩序の展開

内山 進 (大阪大学)

質量分析による蛋白質複合体形成動的メカニズムの解明

老木 成稔 (福井大学)

チャネル蛋白質の構造変化に連携した自己組織化動態：チャネル新規機能発現機構の解明

奥村 久士 (分子科学研究所)

親水性／疎水性溶液界面でのアミロイドベータペプチド凝集機構の理論的研究

菊地 和也 (大阪大学)

生命分子機能を、時空間を制御して解明する設計分子プローブ

佐甲 靖志 (理化学研究所)

細胞膜受容体の動的会合体形成と分子認識反応

笹井 理生 (名古屋大学)

タンパク質物性から振動の理論生物学へ

佐藤 健 (東京大学)

細胞内輸送小胞の形成を支える動的秩序の解明

真行寺 千佳子 (東京大学)

鞭毛の振動運動発現に至る動的秩序形成

杉山 正明 (京都大学)

生体分子集合体が形成する動的平衡の中性子小角散乱による研究

茶谷 絵理 (神戸大学)

アミロイド伝播核生成相におけるタンパク質分子の集合・秩序化メカニズムの解明

寺内 一姫 (立命館大学)

時計タンパク質の解離集合による時間自動補正メカニズム

水野 健作 (東北大学)

アクチン骨格超分子集合体の動的秩序形成機構と細胞遊走、力覚応答における機能

村田 和義 (生理学研究所)

ロタウイルスの感染と増殖における構造秩序形成の解析





業績紹介：拡張アンサンブル法による創薬設計にむけて

“Prediction of Protein-Ligand Binding Structures by Replica-Exchange Umbrella Sampling Simulations: Application to Kinase Systems”

Hironori Kokubo, Toshimasa Tanaka, and Yuko Okamoto

Journal of Chemical Theory and Computation **9**, 4660–4671 (2013). DOI: [10.1021/ct4004383](https://doi.org/10.1021/ct4004383)

“Two-Dimensional Replica-Exchange Method for Predicting Protein-Ligand Binding Structures”

Hironori Kokubo, Toshimasa Tanaka, and Yuko Okamoto

Journal of Computational Chemistry **34**, 2601–2614 (2013). DOI: [10.1002/jcc.23427](https://doi.org/10.1002/jcc.23427)

岡本祐幸

(名古屋大学 大学院理学研究科
A03 計画研究代表者)



創薬設計においては、薬剤候補分子（リガンド）がタンパク質のどの部位にどのような構造で結合しているかを知ることが重要である。私達は以前、レプリカ交換傘サンプリング法（Replica-Exchange Umbrella Sampling: REUS）をこの問題に適用することを提唱した（Kokubo, Tanaka, and Okamoto, *J. Comput. Chem.* **32**, 2810-2821 (2011)）。今回、この手法の有効性を更に確かめるために kinase の系に適用した。そして、これらの系においても、図 1(a)にあるような、実験で得られたリガンドの結合構造と良い一致が得られることを示した。この計算では、タンパク質の構造揺らぎを許したが、同時に、タンパク質の構造を固定した REUS シミュレーションも実行したが、図 1(b)にあるように、タンパク質の立体構造を固定する場合は、リガンド分子がポケットの入り口で留まり、中に入って行けないことを示した。よって、リガンドがタンパク質に正しく結合できるためには、タンパク質の立体構造揺らぎが重要なことを示すことができた。

実は上の論文で述べた REUS では、リガンド分子が、一度、タンパク質のポケット内に入ると、タンパク質分子と強く結合してしまい、ポケット外に再び出てくるのが非常に難しくなる。拡張アンサンブル法の利点は、ある量（ここでは、リガンドとタンパク質の結合部位との距離）の酔歩が得られることであり、それが得られていなければ、得られている場合に比べて、計

算精度が落ちてしまうことになる。そこで、私達は、REUS とレプリカ交換溶質焼き戻し法（Replica-Exchange Solute Tempering: REST）を合体させた、二次元ハミルトニアンレプリカ交換法を開発して、リガンドのドッキングシミュレーションに適用した。図 2(a)は従来の REUS によるリガンド・結合部位間の距離の経時変化であり、図 2(b)は新手法による経時変化である。新手法により、ポケット内に入ったリガンドが何回も出たり入ったりし、距離空間の酔歩が実現されるようになったことが分かる。これによって、より精度の高い自由エネルギー計算ができるようになった。

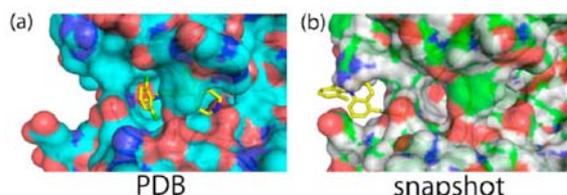


図 1. (a)PDB code 1OVE のリガンドが結合した部位の構造。(b)タンパク質の構造を固定した REUS シミュレーションにおけるスナップショット。

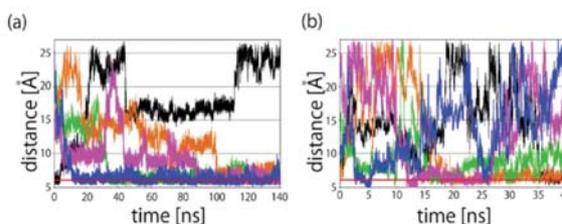


図 2. (a)REUS と(b)REUS/REST シミュレーション中のリガンド・結合部位間の距離の経時変化。



業績紹介：アッセンブリーシャペロン Nas2 によるプロテアソーム
分子集合制御機構の解明

“Structural Basis for Proteasome Formation Controlled by an Assembly Chaperone Nas2”

Tadashi Satoh, Yasushi Saeki, Takeshi Hiromoto, Ying-Hui Wang, Yoshinori Uekusa, Hirokazu Yagi,
Hidehito Yoshihara, Maho Yagi-Utsumi, Tsunehiro Mizushima, Keiji Tanaka, Koichi Kato

Structure, in press (2014), DOI: [10.1016/j.str.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.str.2014.02.014)

佐藤匡史

(名古屋市立大学大学院

薬学研究科・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)



細胞の中で生み出された多くの生命分子素子（タンパク質や核酸など）は、自発的に機能をもった完成体へと構造変換するのではなく、シャペロンを中心とした様々なタンパク質との間の秩序だった相互作用を通じて完成される。周知のように、シャペロンは社交界にデビューする若い女性の面倒をみる介添え役のことであり、生命科学の領域では、他のタンパク質の折り畳みを補助する分子を意味することが多い。しかし、分子シャペロンという概念は、ヒストンに付き添ってヌクレオソーム（DNA とヒストン 8 量体からなる複合体）の形成を促すタンパク質ヌクレオプラスミンに対して提唱されたのが最初である。最近の研究を通じて、プロテアソームやリボソームをはじめとする巨大な分子複合体の形成を介助する“アッセンブリーシャペロン”の存在が次々と明らかになってきた。

細胞中において不要になったタンパク質の分解を司るプロテアソームは、多種多様なタンパク質から構成される巨大な酵素複合体であり、その形成過程には一過的に複合体に組み込まれては外れていくアッセンブリーシャペロンがいくつも関わっている。例えば、プロテアソームの活性制御に関わるタンパク質複合体は、似て非なる 6 つのサブユニットから構成されるため、間違っただ並び方をした不良品が出来てしまう可能性が考えられる。そこで、アッセンブリーシャペロンは本来隣り合うべき部品の間を取り持つ“matchmaker”としての役割を演じることによって、分子複合体の形成を促している。しかしながら、これらのアッセンブリー

シャペロンの中で Nas2 と呼ばれるタンパク質の構造と機能が唯一不明であった。そのため、プロテアソームが出来上がるメカニズムの詳細は明らかにされていなかった。

本論文では、X 線結晶構造解析と NMR 解析を相補的に活用することで、活性調節タンパク質因子の構成サブユニットの 1 つである Rpt5 と Nas2 の相互作用様式の全貌を明らかにした。Nas2 は柔軟なリンカーで繋がれ、2 つの独立した N 末端ドメインと C 末端ドメインから構成されていた。また Nas2 は、N 末端ドメインを介して Rpt5 の隣接サブユニットである Rpt1 の相互作用面を覆い、C 末端ドメインを介して Rpt5 のプロテアアーゼ複合体との結合部位と相互作用することが明らかになった（図 1）。すなわち、Nas2 は活性調節タンパク質因子が組み上がるまでの間、プロテアアーゼ複合体が合体しない様に一過的にブロックすることで、未完成な部品からなる不良品装置による暴走を抑える機能を果たしていることが明らかにされた。以上、本研究の成果により、Nas2 の“check point”機能を介したプロテアソームの分子集合メカニズムの解明が大きく前進した。

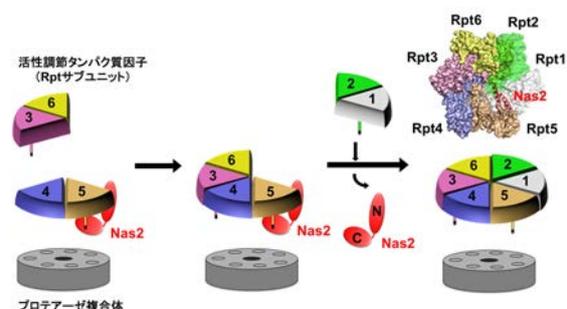


図 1 アッセンブリーシャペロン Nas2 を介したプロテアソームの分子集合制御メカニズム



加藤班員らの研究成果が新聞に掲載される

A03 計画研究代表者の加藤晃一博士と研究分担者 佐藤匡史博士らの共同研究の成果が科学新聞（4月11日）に掲載されました。

平成 26 年 4 月 11 日 科学新聞 第 4 面

細胞中のタンパク質分解装置
出来上がる新たな仕組み解明

名古屋市大、分子科研の研究グループ

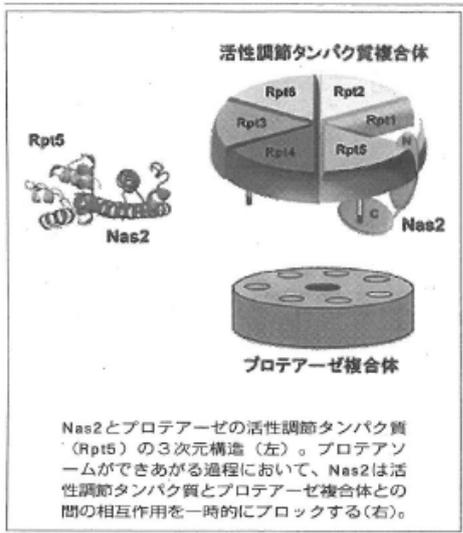
立体構造解析に初めて成功
新規医薬品開発に期待

名古屋大学大学院理学研究科の加藤晃一教授（分子科学研究所教授）、佐藤匡史助教、東京医歯学総合研究所の田中啓所長らの研究グループは、プロテアソームを構成するサブユニットの機能を調べることに成功した。近年、プロテアソームの働きを抑える薬は抗

ガン剤として注目されているタンパク質、まさに介添えの役割を果たすとして働くタンパク質がいくつも関連している。ただ、これら特異的シャペロンの中で、Nas2の構造と機能が唯一不明で、プロテアソームが出来上がる仕組みの詳細は謎であった。

加藤教授は「プロテアソームは、複数の特異的シャペロンが一時的に複合体に組み込まれては外れていくダイナミックなプロセスを通じて形成される。Nas2とプロテアソームのサブユニットは弱い相互作用を介して複合体を形成するた

活性調節タンパク質複合体が組み上がるまでの間、タンパク質分解の中枢をなすプロテアソーム複合体が合体しないように一時的にブロックすることで、未完成な部品から不良品を濾す重要な役割を果たしていることが分かった。こうした仕組みを通じて、プロテアソームは効率よくできあがっていくことが明らかとなった（図）。



Nas2とプロテアソームの活性調節タンパク質（Rpt5）の3次元構造（左）。プロテアソームができ上がる過程において、Nas2は活性調節タンパク質とプロテアソームとの間の相互作用を一時的にブロックする（右）。