



業績紹介: 動的解離は揺らぎが支配する

“Transient Conformational Fluctuation of TePixD During a Reaction”

Kunisato Kuroi, Koji Okajima, Masahiko Ikeuchi, Satoru Tokutomi, and Masahide Terazima
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **111**, 14764-14769, (2014), DOI: [10.1073/pnas.1413222111](https://doi.org/10.1073/pnas.1413222111)

寺嶋正秀 (京都大学大学院
理学研究科・A01 計画研究代表者)



タンパク質の化学反応がどのように起きているかを知ることは、生命現象を分子的に理解するために必須であると同時に、医療や製薬の分野でも大切な問題である。特に、分子間の構造形成や崩壊は、機能を生み出すために必須であり、それがなぜ起きているかを明らかにすることは重要な問題となる。タンパク質反応に伴う分子間相互作用変化の分子機構を明らかにするため、圧縮率と呼ばれる物理量の時間追跡を行い、反応している最中の「揺らぎ」を時々刻々と追跡した。等温圧縮率は物体の「揺らぎ」とよい相関があることが理論的に知られていたが、この量は定常状態でさえも非常に測定が難しく、時間分解測定はほとんど不可能と思われていた量である。ここでは、この熱力学量の短い時間での時間発展を直接観測することに世界で初めて成功した。

対象としたタンパク質は、TePixD と呼ばれる好熱性シアノバクテリアのもつ青色光センサータンパク質である。青色光の受容のために、発色団としてフラビンを結合する BLUF (sensors of Blue Light Using FAD) ドメインを持ち、図に示したような 10 量体構造が溶液中でも保持されている。TePixD を青色光で励起した後の過渡回折格子(TG)信号には、過渡吸収では検出されない 40 μ s の時定数をもつ体積膨張を表す信号が観測され、この信号強度から体積変化量を求めることができる。この量を種々の圧力で定量したところ、中間体では「揺らぎ」と直接相関を持つ圧縮率が大きくなっていることを示すことができた。さらに、光強度を増加させて多量体のうちの 2 つのモノマーを励起す

ると解離反応が起こらなくなることが我々のこれまでの研究で分かっていたが、その理由として、中間体の揺らぎが小さくなったためであることを明らかにすることができた(図)。光強度を制御することによって、「揺らぎ」を小さくすると、反応が起こらなくなるのである。この結果は中間体で発生する「揺らぎ」が反応を引き起こす駆動力であることを示唆しており、「揺らぎ」が解離反応過程に関与していることを直接的に示すことに初めて成功したものである。

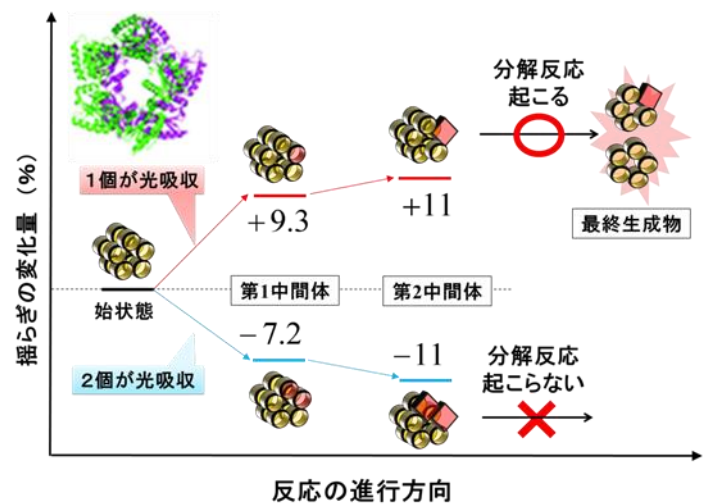


図 : TePixD の解離反応は揺らぎの大きなモノマー励起で起こるが、2つのモノマーを励起すると揺らぎが小さくなり解離が起こらない



業績紹介：フェリチンルテニウムカルボニル錯体複合体からの
細胞内一酸化炭素 (CO) 放出

“Intracellular CO Release from Composite of Ferritin and
Ruthenium Carbonyl Complexes”

Kenta Fujita, Yuya Tanaka, Takeya Sho, Shuichi Ozeki, Satoshi Abe, Tatsuo Hikage,

Takahiro Kuchimaru, Shinae Kizaka-Kondoh, and Takafumi Ueno

J. Am. Chem. Soc., **136**(48), 16902-16908, (2014), DOI: [10.1021/ja508938f](https://doi.org/10.1021/ja508938f)

上野隆史

(東京工業大学 大学院生命理工
学研究科・A02 公募研究代表者)



生体内において鉄貯蔵の役割を担うフェリチン(Fr)は、蛋白質が自己集合することによって形成される蛋白質ケージの一種であり、高い構造安定性と生体適合性を有し、その 8 nm の内部空間へ金属分子を安定に保持させることができる (図 1a)。そのため、これまでに様々な薬剤分子やイメージング分子が内包され、細胞内への輸送が行われてきた。一方で、我々の研究グループでは、有機金属錯体分子の Fr への導入による人工金属酵素の作製手法及び、その複合体の結晶構造解析手法を確立しており、Fr 内部で詳細な化学反応の制御が行えることを報告してきた。本論文では、Fr へ一酸化炭素(Carbon monoxide, CO)ガスを放出可能なルテニウムカルボニル錯体を集積させることで、新規細胞内 CO 放出分子の開発を目指した (図 1b)。

近年、細胞内での CO ガスのシグナル伝達分子としての作用が注目されている。それらの作用は、CO releasing molecules (CORM)と呼ばれる水溶性のルテニウムカルボニル錯体を用いて評価がなされてきたが、(1) 細胞内での安定性が低く、分解により CO をはやく放出してしまう、(2) 細胞への取り込み効率が低いといった問題点のために、未だ詳細は未解明な部分が多く残されている。そこで、Fr に CORM を内包させることによってそれらの問題点の改善を試みた。

Fr とルテニウムカルボニル錯体の複合体 **1** を合成し、X 線結晶構造解析により、Fr 内部の RuCO の配位構造を明らかにした (図 1c)。解析によって得られたこの配位構造を元により多くの Ru を結合させ、配位構造を変換するための変異体を設計・合成した (複合体 **2**、図 1c)。試験管内での CO 放出跡実験より、複合体 **1**、**2** は従来利用されてきた RuCO 錯体と比較しておよそ 18 倍ゆっくと CO を放出する性質をもつことと、複合体 **2** が **1** と比較して CO の放出量が 2 倍多いことを見出した。さらに、ヒト胎児腎臓細胞 (HEK293 細胞) へ複合体を導入し、ガンの成長に関与する核転写因子 nuclear factor κ B (NF- κ B) の活性への影響を RuCO 錯体

のみと比較したところ、複合体 **1** が 2.5 倍、複合体 **2** が 10 倍活性化していることが分かった (図 1d)。これらの成果から、(1) CO 放出速度を遅くすること、(2) より多くの CO を送り込むことが、NF- κ B の効率的な活性化に重要な点であるということを見出した。

現在、この研究をもとに、養王田正文先生 (東京農工大、A01 公募) と、カゴ型たんぱく質の機能化に関する共同研究を進めている。

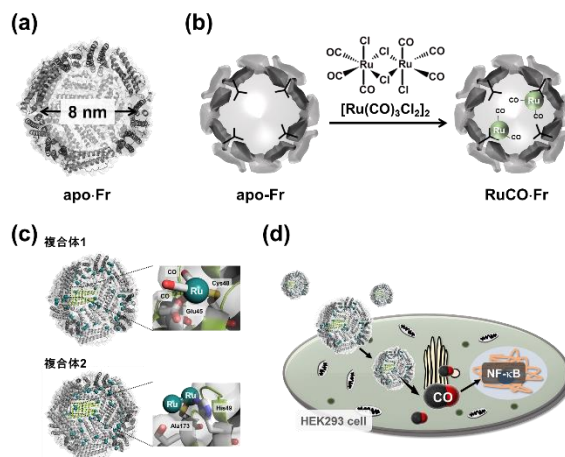


図 1: (a) アポ Fr の X 線結晶構造。(b) Fr と RuCO 錯体との複合化反応。(c) 複合体 1、2 の X 線結晶構造。(d) 複合体の HEK293 細胞への導入及び CO 放出、NF- κ B への作用のイメージ図。

【本業績は以下のメディアで紹介されています。】

- ・日経産業新聞 (11 月 21 日付)
- ・財経新聞 (11 月 24 日付)
- ・日刊工業新聞 (11 月 25 日付)
- ・マイナビニュース

<http://news.mynavi.jp/news/2014/11/21/222/>

- ・海外のウェブニュース

<http://phys.org/news/2014-11-protein-engineered-cages-aid-cell-functions.html>

<http://nanotechweb.org/cws/article/yournews/59371>

<http://www.nanowerk.com/nanotechnology-news/newsid=38163.php>



業績紹介：エンド型脱ユビキチン化酵素 ataxin-3 の
Josephin ドメインを介した基質認識様式

“Mode of Substrate Recognition by the Josephin Domain of Ataxin-3, Which Has an
Endo-type Deubiquitinase Activity”

Tadashi Satoh, Akira Sumiyoshi, Maho Yagi-Utsumi, Eri Sakata, Hiroaki Sasakawa, Eiji Kurimoto,
Yoshiki Yamaguchi, Wei Li, Claudio A.P. Joazeiro, Takatsugu Hirokawa, and Koichi Kato

FEBS Letters, **588**, 4422-4430, (2014) [DOI:10.1016/j.febslet.2014.10.013](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.10.013)

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)



ユビキチンは 76 残基からなる小さなタンパク質で、すべての真核生物に存在し、様々な生体反応を制御する「標識」として働いている。ユビキチンは C 末端のカルボキシル基を介して他のタンパク質の Lys 残基のアミノ基に連結する性質を有している。特にユビキチン同士が (イソ) ペプチド結合を介して連結することにより形成される重合体は、修飾されたタンパク質の細胞内における機能や運命を制御する働きをもっている。ユビキチン修飾システムの多様性は、ユビキチン鎖の長さや連結様式による多彩な修飾様式に由来し、基質となるタンパク質の選択的な「ユビキチン化」と「脱ユビキチン化」によって生み出されている。

脱ユビキチン化酵素 ataxin-3 は、Lys48 連結型のポリユビキチン鎖を切断する活性を有し、プロテアソーム分解系に関わっている。本酵素は、マシャド・ジョセフ病とよばれる遺伝性運動失調症の原因遺伝子産物としても知られており、触媒活性を担う Josephin ドメインはこれまでに最も構造機能解析が進んだ脱ユビキチン化酵素の 1 つである。しかしながら、基質である Lys48 連結型のユビキチン鎖との相互作用様式の詳細は明らかにされていなかった。

本論文では、まず脱ユビキチン化反応産物を同定す

るための新規な生化学実験系を確立し、ataxin-3 が Lys48 連結型ユビキチン鎖に対するエンド型脱ユビキチン化酵素であることを明らかにした。さらに基質認識様式を決定するために、Josephin ドメインの NMR 解析を行った。ユニット選択的な安定同位体標識あるいは部位選択的なスピンラベル剤を導入した Lys 48 連結型ジユビキチン鎖を用いて収集した相互作用情報を拘束条件としてドッキングシミュレーションを行った結果、Lys48 連結型ジユビキチン鎖の近位ユニットの C 末端が Josephin ドメインの活性部位に配向したモデルが得られた。これにより、Josephin ドメインは遠位ユニットにユビキチンを残しつつ両ユニット間の結合をエンド型で切断する基質認識の構造基盤を明らかにすることができた (図 1)。

本論文では、触媒ドメインのみを研究対象としたが、ataxin-3 の機能は分子内および分子間のドメイン連携による協奏的な分子機構によって成り立っていると考えられている。ユビキチン化基質の受け渡しを、原子レベルの動きから 4 次構造の動きまで体系的に捉えた研究は現時点では存在せず、こうした研究が今後の重要な課題であると筆者らは考えている。

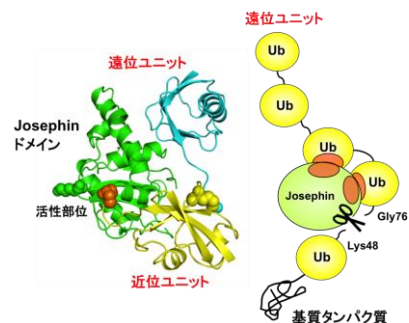


図 1: 脱ユビキチン化酵素 ataxin-3 の Josephin ドメインと Lys 48 連結型ジユビキチン鎖の相互作用モデル



業績紹介：ハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーションによる
アミロイドベータ (29-42) の二量体形成過程の研究

"Dimerization Process of Amyloid- β (29-42) Studied by
the Hamiltonian Replica-Permutation Molecular Dynamics Simulations"

Satoru G. Itoh and Hisashi Okumura

J. Phys. Chem. B, **118**, 11428-11436, (2014), DOI: [10.1021/jp505984e](https://doi.org/10.1021/jp505984e)

伊藤 暁

(分子科学研究所)

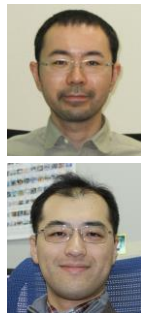
・ A03 公募研究連携研究者)

奥村 久士

(分子科学研究所)

計算科学研究センター

・ A03 公募研究代表者)



アルツハイマー病はアミロイドベータペプチド ($A\beta$) が凝集して不溶性のアミロイド線維を形成することで引き起こされると考えられている。 $A\beta(29-42)$ は $A\beta$ の 29 番目から 42 番目の残基からなる C 末端部分のフラグメントで、 $A\beta$ の膜貫通領域にあたる。この部分は $A\beta$ のアミロイド線維形成を促進する部分であり、このフラグメントのみでアミロイド線維を形成することが実験的に知られている。アミロイド線維形成の初期段階には $A\beta$ の二量体が形成されるが、その形成過程の詳細は明らかになっていない。そこで、我々は水中の $A\beta(29-42)$ 二分子に対するハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーションを行った。

ハミルトニアンレプリカ置換法ではハミルトニアンにパラメータ λ を導入し、このパラメータを 2 個のレプリカ間で交換するだけではなく、全てのレプリカ間で置換することを考える。つまり、この方法では図 1 に示すように、従来のハミルトニアンレプリカ交換法では起こりえないようなレプリカのパラメータ空間上の遷移を実現することが可能となる。パラメータ置換はメトロポリス法ではなく諏訪・藤堂法を用いて行う。諏訪・藤堂法はメトロポリス法とは異なり詳細釣り合いの条件を課すことなく状態遷移を行うモンテカルロ法であり、状態遷移のリジェクト率を最小化することができる。これにより、レプリカの効率的なパラメータ空間のランダムウォークが実現可能となる。

ハミルトニアンレプリカ置換法でのみ起こる

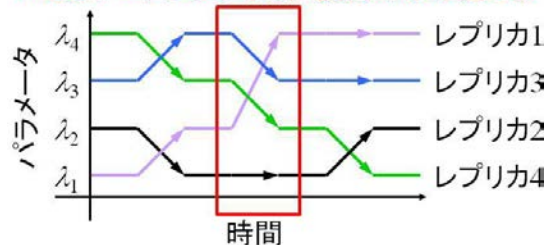


図 1: ハミルトニアンレプリカ置換法の概略図。各レプリカが占有するパラメータの時間発展を示す。

シミュレーションの結果、図 2 (左) に示すように $A\beta(29-42)$ 二分子が近づくると β -ヘアピン構造が増加し、さらに近づくると分子間 β -シート構造が増加することが分かった。 β -ヘアピン構造が増加した理由は、図 2 (右) の構造のように β -シート構造を作っている残基の疎水性側鎖間の分子内コンタクトが別の分子の疎水性側鎖との分子間コンタクトによって安定になるためであることが分かった。また、二分子が近づくことにより生成される分子間 β -シート構造は分子内 β -シート構造を作っている残基に生成されやすいことも分かった。すなわち、安定な β -シート構造に $A\beta(29-42)$ が近づくると、 $A\beta(29-42)$ と β -シート構造の間で分子間 β -シート構造が生成されやすくなることが分かった。

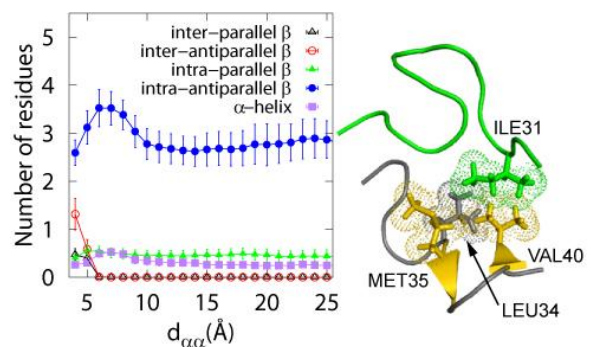


図 2: 二次構造を持つ平均残基数の分子間距離 $d_{\alpha\alpha}$ に対する変化 (左) 及び $d_{\alpha\alpha}=8\text{\AA}$ で見られる典型的な構造 (右)。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 16

December, 2014

サイエンスカフェ 「分子の自己集合：なぜ？そしてどう やって？集まるのか」を終えて

平岡秀一

(東京大学大学院総合文化
研究科・A02 計画研究代表)



2014年10月18日に自然科学カフェ主催、本新学術領域共催のサイエンスカフェを開催しました。サイエンスカフェは科学に興味をもつ一般市民の方々に對して科学者がわかりやすく情報を提供し、一般市民と研究者がともに語り合う場である。このような運動は2000年頃から始まり、現在では日本国内でも多くの団体が設立され、頻繁に開催されている。本新学術領域では後で紹介する「自然科学カフェ」という団体と共催で定期的にサイエンスカフェを開くことを開始し、今回がその第一回目である。

自然科学カフェは今年から活動を開始した新しい団体だが、その名の通り、「自然科学」に焦点を絞り、役にたつ技術の紹介というよりも、純粹に知の共有を目指す点が特徴である。この団体は、大学の理系学部を卒業し、その後会社を勤め上げたシニアのお二人、後藤さんと古屋さんにより運営され、これぞ、第二の人生の楽しみ方といったところである。サイエンスカフェというと、「カフェ」とあるように、お茶とケーキとともに科学について語り合う会が多いが、自然科学カフェでは参加者のほとんどが成人であることもあり、研究者からの情報提供の後は別室で立食の懇親会、その後参加者の中の有志との2次会の開催と、「大人の」サイエンスカフェといったところだろうか。

10月18日(土)は、「分子の自己集合：なぜ？そしてどうやって？集まるのか」というタイトルで、会を開催した。幸いにも定員30名を満す事前申し込みがあり、多くの方々と語り合いの時間をもつことができた。参加者は、中学3年生から60代後半まで、さらに理系系の大学を卒業された方が数名程度という、通常、我々研究者が発表もしくは講義を行う対象と比べると、年齢層も予備知識の幅もとても広く、発表する側にとっ

ては貴重な体験となった。このような幅広い聴衆にできるだけ平易に伝えようとした結果、与えられた1時間半をあっという間に使い切り、引き続き立食の懇親会では多くの方から様々な質問を受け、食べ物をつまむこともままならない状況だった。最年少の中学3年生は大学で学ぶような難しい言葉が出てくるほどの科学好きで、沢山の質問を受けた。彼は理科の中でも数学や物理が特に好きだそうだが、今回のサイエンスカフェに参加し、化学の研究に数学や物理も大切であることがわかり、とても印象が変わったとのことだった。

1時間程の1次会を終え、続いて10数名の方々と2次会会場へ移動し、ここではサイエンスカフェでの内容から話題は広がり、最後まで盛況であった。この会を通して自然科学がとても好きな一般市民の方々が沢山いることを知り、サイエンスカフェの重要性を改めて認識した。また、今回のサイエンスカフェでは筆者と共同研究を進めている横浜市立大学の増子貴子さん(A01班 立川研究室所属)も参加して下さり、1次会、2次会では参加者への説明も手伝って頂くなど、大変助けられた。この場を借りて厚く御礼申し上げたい。



自然科学カフェと共同開催するサイエンスカフェは、今後、杉安和憲先生(物質・材料研究機構、A02班)、「生命分子システムに学ぶ機能分子設計：Biomimetic Chemistry」(2015年1月17日)、高田十志和先生(東京工業大学、A01班)(2015年2月28日)と続きます。また、女子中高生を対象としたサイエンスカフェ「物理や化学で紐解く生命科学の魅力-女性研究者と考えよう-」も茶谷絵理先生(神戸大学、A03班)、真行寺千佳子先生(東京大学、A03班)を講師として開催いたします(2015年3月21日)。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 16

December, 2014

アウトリーチ活動報告

佐藤宗太

(東北大学 WPI-AIMR・A02 計画研究代表者)



11月19日に、東京都立武蔵高等学校にて80分の大学模擬授業を行い、その中で本研究領域の紹介や私の最近の研究を紹介する、アウトリーチ活動を行いました。東京都立武蔵高等学校は武蔵野の緑豊かな住宅地の中にあり、都立校としては珍しく中高一貫教育校のシステムをとっていて、高校からの入学もできるユニークな学校です。早い段階から、卒業後の進路やさらにその後の就職などを意識した、将来を見通す教育活動を行っているようで、今回、その一環として大学での研究を紹介することになりました。

当日、大学模擬授業の時間帯には理系・文系を合わせて9つの模擬授業が同時に開催され、高校1年生と2年生が自分の希望する授業を選んで受講しました。

私の模擬授業には54名の生徒が参加し、熱心に聴講してくれました。大学では、講義に出て勉強し単位をとるだけでなく、後半からは研究室に所属して自ら率先して研究活動を始めること、その研究生生活がどのようなものなのかを紹介しました。高校の一クラスにあたるほどの人数の人と研究生生活を共にして、しかも教授から同期まで幅広い年代の人たちとコミュニケーションしないといけないことは耳新しいことだったようです。

研究の内容に関しては、分子の大きさや多様性を概観し、特に1ナノメートルを超える、複雑で大きな分子システムの構築は、生命現象の中では普遍的に見られるものの、人工系で実現した例は限られていることを説明しました。分子同士を弱い相互作用で接続し、動きのある分子複合体を構築する手法の新しさや有用性、面白さ、研究の大変さなどを詳しく説明しました。

授業後半の質問時間では、研究の楽しさや実験の方法、進路に関する質問など様々な疑問を投げかけてもらいました。短い時間ではありましたが、これからの研究を担う世代の生徒たちに、研究の一端を知ってもらい、進路選択の参考になったら良いと願っています。

新学術領域「動的秩序と機能」第3回国際シンポジウム開催のお知らせ

日時：2015年1月10日(土)～11日(日)

場所：合歓の郷(三重県志摩市浜島町迫子2692-3)

TEL. 0599-52-1111

<http://www.nemunosato.com/access/>



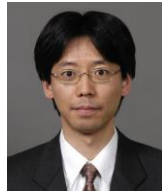
“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 16

December, 2014

国際学会参加報告

芳坂貴弘

(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・A02 計画研究代表者)



2014年9月18日～20日に、Korea Institute for Advanced Study (KIAS)において、“The 14th KIAS Conference on Protein Structure and Function”が開催されました。このConferenceは、2001年に始まり、以後毎年KIAS主催で開催されており、これまでも日本から本領域の関係者も含めて多くの方々が招待講演されています。本年は、KIASのJooyoung Lee先生、桑島博邦先生を初めとするOrganizerのもと、本領域の上久保裕生先生(奈良先端大)と、光武亜代理先生(慶応大学)と筆者が参加させて頂きました。

また海外からは Prof. Alexander MacKerell (University of Maryland)、Prof. Maria Kurnikova (Carnegie Mellon University)、Prof. Steve Presse (Indiana University) ら7名と、韓国の講演者を含めて、2日半に26件の講演がありました。

内容は、タンパク質を初めとする生体分子を実験あるいは理論から独創的にアプローチしつつ、さらにそのステージも基礎から医療応用を目指した幅広いものであり、個々の研究者のフィロソフィーも含めてじっくりと講演を聴くことができました。また、韓国研究者の中には、“Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences”も含めて度々参加されている方も多く、研究の進捗状況もうかがうことができました。

1日目の夕刻には、ポスター発表が行なわれ、主に韓国国内の学生・ポスドクの方が成果を発表していました。筆者もポスター賞の審査員として参加させて頂きましたが、研究内容のレベルが高いことに加えて、英語力を含めたプレゼン能力が高く、韓国において若手研究者が着々と育成されている状況を感じる機会となりました。

最後になりましたが、今回の参加の機会を頂きました桑島博邦先生に深く感謝申し上げます。





加藤グループの Tong Zhu さんが第 87 回日本生化学大会にて
若手優秀発表者賞（鈴木絃一メモリアル賞）を受賞

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）

2014 年 10 月 15-18 日、京都国際会議場にて開催された第 87 回日本生化学大会において、私たちの研究グループの朱彤 (Tong Zhu) さん（総合研究大学院大学博士後期課程 3 年）が “The ER folding sensor enzyme UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase possesses three-tandem thioredoxin-like domains” の研究発表によって、若手優秀発表者賞（鈴木絃一メモリアル賞）を受賞いたしました。鈴木絃一メモリアル賞は、若手研究者や大学院生を対象としており、今年で第 4 回目になります。本賞は、カルパインの構造・生理機能の研究で著名な故鈴木絃一先生のご遺族からの寄付を基金としております。そこで今年度の大会において、多岐にわたる研究分野の発表の中から厳正な審査を経て、受賞者の 1 人として選ばれました。

最近の研究によって、タンパク質の細胞内における運命は、タンパク質の主要な翻訳後修飾として知られている N 型糖鎖の構造変化によって決定されることが明らかにされてきました。その中でも、小胞体で合成されたタンパク質は、N 型糖鎖の末端に付加されるグルコース残基を目印とした分子システムによって正しい立体構造を獲得しています。このシステムは工場に例えられ、小胞体品質管理機構と呼ばれています。この品質管理システムにおいて、ゲートキーパーとして働くのが UDP-グルコース糖タンパク質グルコース転移酵素 (UGGT) です。この酵素は、変性状態にあるタンパク質に対してのみ作用することで、フォールディングセンサーとしての機能を果たしています。しかしながら、この酵素の分子認識および作動メカニズムは未だ不明な点が多く存在しており、ほとんどその理解が進んでいないというのが現状でした。

Zhu さんはこの状況に鑑みて、フォールディングセ

ンサー UGGT に着目し、その X 線結晶構造解析を軸とした構造解析研究を行いました。その結果、センサー領域は主に 3 つのチオレドキシリン様ドメインから構成されることと、その 1 つのドメインについて立体構造を明らかにすることに成功しました。

Zhu さんの今後の研究の進展によって、このフォールディングセンサー酵素の作動メカニズムが解明されれば、細胞内におけるタンパク質の品質管理機構の理解が一層深められるものと期待されます。



総研大・博士 3 年生の朱彤 (Tong Zhu) さん



日本生化学会でのポスター発表の様子。



寺嶋班員らの研究成果が新聞に掲載される

A01 計画研究代表者の寺嶋正秀班員らの研究成果がいくつかの新聞に掲載されました。

中日新聞 2014年10月19日

体内タンパク質 動いて化学反応



体をつくる主要な分子のタンパク質が、揺れ動きながら化学反応している様子を、京都大のグループがレーザー光を用いて世界で初めて観測した。生体内での化学反応で「揺らぎ」が重要な役割を果

レーザー光を使ってタンパク質の揺らぎを観測する寺嶋教授と黒井さん＝京都市左京区の京都大で

京大グループ 初観測

たしていることが確かめられれば、新薬開発などに役立つ可能性があるという。

タンパク質は細胞内で絶えず作られる巨大分子。近年、タンパク質を静止状態で考えるのではなく、ゼリーを揺らしたときのように絶えず揺らいでいることが、化学反応に重要だと分かってきた。

寺嶋正秀教授（分子分光学）らは、バクテリアの中に存在する特定のタンパク質を研究。十個の分子が集まっているこのタンパク質は、光を受けると五個ずつの二つの固まり

に分解する。グループでは、三本のレーザー光線を活用して、一億分の一秒程度の短い時間間隔で化学反応の様子を観測できる特殊なシステムを開発。二本のレーザー光でタンパク質の分解反応を起こし、残一本で、分子の揺らぎの目安になる「圧縮率」を観測した。

その結果、反応開始後に揺らぎが大きくなると化学反応が進む一方、揺らがない場合には反応が進まなかった。

大学院生の黒井邦巧さんは「この観測法で他の化学反応も分析して、体内での反応で揺らぎが重要かを検証したい」と話している。（森耕一）

その他

日刊工業新聞 2014年10月1日

財経新聞 2014年10月4日

科学新聞 2014年10月31日

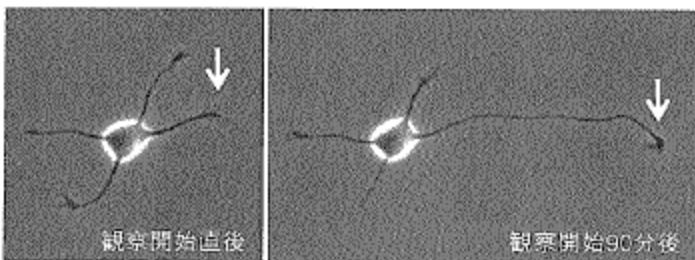


稲垣班員らの研究内容・成果が新聞に掲載される

A03計画研究代表者の稲垣直之班員の研究内容・成果の紹介が読売新聞（2014年11月18日）に掲載されました。

脳を働かせるネットワーク

培養液の中で育てた神経細胞が突起を伸ばす様子。90分の観察の間に神経細胞の突起が伸びているのがわかる（矢印）



奈良先端大バイオサイエンス研究科

稲垣 直之准教授



私たちの脳は、見たり、聞いたり、考えたり、心の様々な働きをします。サッカーをしたり、泳いだり、話したりできるの

私たちがこのような高度な働きをするのは、脳はどのような仕組みでこのような高度な働きをするのでしょうか。

も脳が運動の機能に関わって活動するおかげです。では、脳はどのような

ような長い突起をつくるには、材料になる物質を細胞から突起の先端まで、どんどん運んで補給する必要があります。その輸送の仕組みを担うタンパク質が、わかってきました。

脳の中には千億個もの神経細胞があり、これらの細胞が長い突起を伸ばし、その先が他の細胞に接することにより、ネットワークをつくっています。神経細胞同士がこの突起を通して情報を交換することで、脳が働くことができます。

また、神経細胞が正しい相手とネットワークを作るためには、突起を適切な場所に到達させなければなりません。これに関しては、突起の先端が、脳内にある道路標識の役割をする化学物質に導かれて、正しい方向へ進むと予想されていました。そのナビゲーションの仕組みも、分子のレベルで明らかになってきました。

世界中のコンピューターやスマートフォンが、ネットワークでつながって情報交換をする仕組みにそっくりですね。私たちの研究室では、神経細胞が脳内でこのようなネットワークを作る仕組みを調べています。面白いことに、神経細胞は直径が約10万分の1材と非常に小さいのですが、突起の長さには、1材ぐらいい伸びるものもあります。こ

最近、これらの仕組みを担うタンパク質を働けなくすると、脳や体がうまく形作れないことがわかってきました。このような分子を調べることで、脳や体がどのようにできていくのかわかります。さらには、病気の原因解明や、診断・治療法の開発にもつながると考え、日々研究しているのです。



最近の動き

メディア報道

2014/10/19

A01 計画研究代表者の寺嶋正秀班員らの研究成果が4社の新聞に掲載されました。

中日新聞 2014年10月19日

日刊工業新聞 2014年10月1日

財経新聞 2014年10月4日

科学新聞 2014年10月31日

2014/11/18

A03 計画研究代表者の稲垣直之班員の研究成果が読売新聞（2014年11月18日）に掲載されました。

2014/11/21

A02 計画研究代表者の上野隆史班員の研究成果が日経産業新聞（2014年11月21日）に掲載され、以下のニュースでも紹介されました。

・マイナビニュース

<http://news.mynavi.jp/news/2014/11/21/222/>

・海外ウェブニュース

<http://phys.org/news/2014-11-protein-engineered-c-ages-aid-cell-functions.html>

<http://nanotechweb.org/cws/article/vournews/59371>

<http://www.nanowerk.com/nanotechnology-news/newsid=38163.php>

雑誌論文

1. *H. Miyake, “Supramolecular Chirality in Dynamic Coordination Chemistry”, *Symmetry*, **6**, 880-895, (2014), [10.3390/sym6040880](https://doi.org/10.3390/sym6040880)

2. S. Phongphanphanee, N. Yoshida, *S. Oiki, F. Hirata, “The ‘Ambivalent’ Snug-Fit Sites in the KcsA Potassium Channel Probed by ‘3D-RISM Microscopy’”, *Pure and Applied Chemistry*, **86**, 97-104, (2014), [10.1515/pac-2014-5018](https://doi.org/10.1515/pac-2014-5018)

3. M. Iwamoto, S. Matsunaga, *S. Oiki, “Paradoxical One-ion Pore Behavior of a Long β -helical Peptide of Marine Cytotoxic Polytheonamide B”, *Sci. Rep.*, **4**, 3636, (2014), [10.1038/srep03636](https://doi.org/10.1038/srep03636)

4. A. Sumino, D. Yamamoto, M. Iwamoto, T. Dewa, *S. Oiki, “Gating-Associated Clustering-Dispersion Dynamics of the KcsA Potassium Channel in a Lipid Membrane”, *J. Phys. Chem. Lett.*, **5**, 578-584, (2014), [10.1021/jz402491t](https://doi.org/10.1021/jz402491t)

5. S. Phongphanphanee, N. Yoshida, *S. Oiki, F. Hirata, “Distinct Configurations of Cations and Water in the Selectivity Filter of the KcsA Potassium Channel Proved by 3D-RISM Theory” *J. Mol. Liq.*, in press, [10.1016/j.molliq.2014.03.050](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.03.050)

6. H. Nakao, K. Ikeda, M. Iwamoto, H. Shimizu, *S. Oiki, Y. Ishihara, M. Nakano, “pH-Dependent Promotion of Phospholipid Flip-Flop by the KcsA Potassium Channel”, *BBA Biomemb.* in press, [10.1016/j.bbamem.2014.10.001](https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.001)

7. 老木成稔, “KcsAカリウムチャンネルでみるチャンネル-膜相互作用” 膜 **39**, 309-315, (2014).

8. 老木成稔, “膜内KcsAカリウムチャンネルの原子間力顕微鏡による構造・動態解析” 生物物理

9. T. Satoh, A. Sumiyoshi, M. Yagi-Utsumi, E. Sakata, H. Sasakawa, E. Kurimoto, Y. Yamaguchi, W. Li, C.A.P. Joazeiro, T. Hirokawa, *K. Kato, “Mode of substrate recognition by the Josephin domain of ataxin-3, which has an endo-type deubiquitinase activity,” *FEBS Lett.* **588**, 4422-4430, (2014), [DOI:10.1016/j.febslet.2014.10.013](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.10.013)



図書

1. *K. Singh, P. Kaur, *H. Miyake, H. Tsukube,
“Supramolecular chemistry strategies for
naked-eye detection and sensing”, Synergy in
Supramolecular Chemistry, (ed) T. Nabeshima,
CRC Press, USA., ISBN 9781466595026
2. 老木成稔
化学フロンティア 23 “1分子ナノバイオ計測
分子から生命システムを探る革新的技術”
第5章「イオン透過装置：イオンチャネル」，
69-80，(2014)、野地博行編、(化学同人、京都、
日本)
3. Y. Zhang, T. Yamaguchi, T. Satoh, M.
Yagi-Utsumi, Y. Kamiya, Y. Sakae, Y.
Okamoto, *K. Kato, “Conformational
dynamics of oligosaccharides characterized by
paramagnetism-assisted NMR spectroscopy in
conjunction with molecular dynamics
simulation”, Biochemical Roles of Eukaryotic
Cell Surface Macromolecules, Advances in
Experimental Medicine and Biology, A.
Chakrabarti and A. Surolia ed. Springer,
Volume 842, pp 217-230, 2015,
DOI: 10.1007/978-3-319-11280-0_14

受賞報告

加藤晃一

2014年10月18日に Tong Zhu (総研大 D3)

が第87回日本生化学大会において若手優秀発表

者賞 (鈴木紘一メモリアル賞) を受賞