



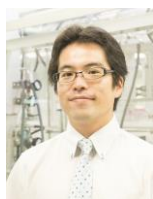
業績紹介：時間展開する動的な秩序化における
中間体構造の解明：幾何学的に制御された構造の発見

“Geometrically Restricted Intermediates in the Self-Assembly of
an $M_{12}L_{24}$ Cuboctahedral Complex”

Daishi Fujita, Hiroyuki Yokoyama, Yoshihiro Ueda, Sota Sato, and Makoto Fujita

Angew. Chem. Int. Ed., in press (2014) DOI: [10.1002/anie.201409216](https://doi.org/10.1002/anie.201409216)

佐藤宗太
(東北大学 WPI-AIMR・A02 計画研究代表者)



多くの成分が自発的に秩序化して巨大構造が生成する自己組織化は、ウイルス殻構造の形成など自然界にみいだされるだけでなく、人工合成においても活用され、他の手法では合成できない巨大で、かつ整然とした構造の分子を産みだしてきている。一見すると、単純な構成成分から平衡反応を経て生じる生成物の構造には無限の可能性があるような印象をもってしまいがちだが、出発物質の構造が生成物に鋭敏に反映され、特定の構造の生成物が高収率で得られる場合が多い。筆者は2013年まで藤田グループに所属し、湾曲した有機配位子(L)と遷移金属イオン(M)との自己組織化により、 M_nL_{2n} 組成の球状錯体の定量的な合成を達成してきた。配位子の湾曲角度に応じて、生成物の構造(すなわち n の値)が変化し、かつ、構造には幾何学的な制約が加わることから n の値は $n = 6, 12, 24, 30, 60$ という離散的な値に限定されることがわかってきた。

本新学術領域研究では、このような秩序化生成物を単に得ることだけでなく、どのようにして秩序化が展開するのか、その反応機構にも興味をもって研究を行っている。既往の研究においては、そのような視点から研究された例はほとんどなく、おそらく、多成分系の生成物に至る途中段階は非常に複雑であり、解析することが難しいという先入観によるものと考えられる。しかし、生成物に無限の構造があるように思ってしまう印象と同様に、誤った印象であることを、今回、明白に示すことができた。

今回、およそ120度に湾曲した配位子とパラジウム(II)イオンとの自己組織化を対象として、その中間体

構造の解明を行った(図1)。この反応では、最終的に36成分が一分子に組み合わさって $M_{12}L_{24}$ 組成の球状錯体が収率100%で得られる。自己組織化の時間変化をNMR(核磁気共鳴)とMS(質量分析)により追跡したところ、主として M_8L_{16} 錯体と M_9L_{18} 錯体の2種類のみが中間体として観測され、時間が経つと M_8L_{16} 錯体、 M_9L_{18} 錯体の順に消失し、 $M_{12}L_{24}$ 錯体に収束することがわかった。さらに、これら2つの中間体の構造は、放射光X線を用いた単結晶構造解析によって決定できた。 M_8L_{16} 錯体は D_{4d} の、 M_9L_{18} 錯体は D_{3h} の対称性をもち、中間体構造に対しても幾何学的な制約が加わることがわかった。なお、これらの中間体構造は、MD計算シミュレーションで予測された構造と一致していることも特筆に値する(参照：ニュースレター第9号3ページ)。

第一印象としては36成分もの自己組織化であるために、非常に複雑な秩序化システムであるが、実は、幾何学的に制約されることで簡素化されて、たった2種類の準安定な中間体構造を経て、単一の生成物に落ち着く、明瞭なシステムであることがわかった。時間展開する動的な秩序化システムの過程を、中間体構造の実験的な構造決定も含めて解明した例はこれまでになく、重要な展開であると自負している。

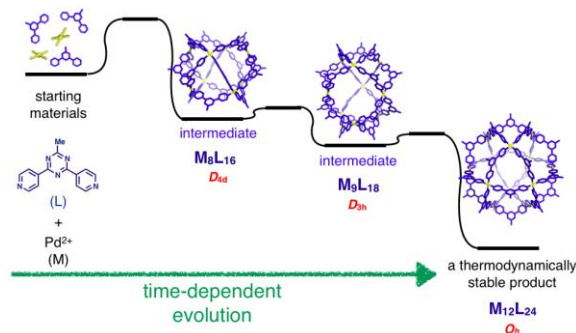


図1：時間展開する動的な秩序化における中間体を、実験的に捕捉することに成功した。



業績紹介：非環状骨格を持つ人工核酸 SNA の導入による
siRNA の酵素耐性と RNAi 活性の向上

“Enhancement of Stability and Activity of siRNA

by Terminal Substitution with Serinol Nucleic Acid (SNA)”

Yukiko Kamiya, Junya Takai, Hiroshi Ito, Keiji Murayama, Hiromu Kashida, and Hiroyuki Asanuma

ChemBioChem, (2014), **15**, 2549-2555 DOI: [10.1002/cbic.201402369](https://doi.org/10.1002/cbic.201402369)

神谷由紀子

(名古屋大学

エコトピア科学研究所

・A02 公募研究代表者)



タンパク質をコードしない RNA、いわゆるノンコーディング RNA のうち、短い二重鎖 RNA である miRNA や siRNA は RNAi 機構を通じて mRNA に作用し遺伝子発現を抑制する。人工合成した siRNA を用いれば、本機構を通じて望みのタンパク質の発現抑制を人為的に操作することが可能であるため、医薬への応用が期待されている。

siRNA を実用化するためにはいくつかの課題があり、酵素耐性能の向上、非特異的な遺伝子発現抑制の回避、デリバリーの効率化等を達成することが求められている。これらを克服するためには化学的に機能性分子を導入した siRNA の開発が有効である。しかし、siRNA の活性化機構は、RNA 結合タンパク質や RNA 分解酵素との相互作用・化学反応が密接に関係する複雑な過程を経る。そのため siRNA に多数の修飾を施すと、siRNA が正しく機能なくなってしまう。こうした背景のもと、私たちは酵素耐性の向上と高い RNAi 活性を両立する siRNA の開発を目指した。

siRNA は RNAi 関連タンパク質と結合して形成した RISC と呼ばれる複合体上で機能を発揮する。RNAi 活性を低下させる原因として、RISC 形成の際に本来取込まれるべきアンチセンス鎖ではなく、間違えてセンス鎖を保持した RISC が形成されてしまうケースに着目した。この望まない RISC は非特異的な遺伝子発現抑制；オフターゲット効果をもたらす一因となる。一般的に RISC の鎖選択性は、二重鎖 RNA の末端配列の安定性によって決定されており、RISC は不安定な 5' 末端をもつ鎖を選択すると考えられている。実際、化

学修飾やミスマッチの導入により片方の末端領域を不安定化させることでアンチセンス鎖の選択性を向上させる設計が提案されている。これに対して本論文では、リボースの代わりにセリノール骨格を持つ人工核酸 SNA を導入し、センス鎖と RISC との相互作用を積極的に阻害することを設計方針とした。

これまで報告されている RISC の活性本体 Argonaute と siRNA の相互作用情報からヒントを得て、RISC に取り込まれるべきアンチセンス鎖の 5' 末端のみ RNA のままにしておき、それ以外の 3 つの末端に SNA を導入した siRNA を設計・合成した。この SNA-siRNA の性能評価を行ったところ、期待通りの高いアンチセンス鎖特異性を示した。RNAi 効果が向上することも見出した。さらに、酵素に対する高い耐性能を持ち合わせていることもわかった。また、SNA の導入数を検討したところわずか 1 残基ずつの導入が最適であることが明らかとなった。このように人工核酸と天然核酸を組み合わせた新たな分子設計により、RISC の鎖選択性のあいまいさを克服することができ、siRNA の性能を劇的に向上させることに成功した。

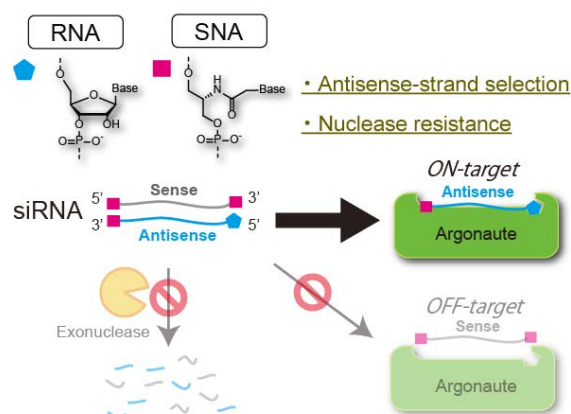


図 1：SNA の導入により Argonaute による siRNA 認識を制御し siRNA の性能を向上させることが出来た



業績紹介： 小胞体フォールディングセンサー酵素 UGGT による
基質認識メカニズムの構造的知見

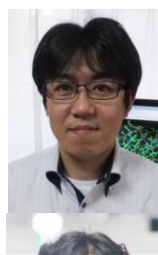
“Structural Insight into Substrate Recognition by the Endoplasmic Reticulum Folding-sensor
Enzyme: Crystal Structure of Third Thioredoxin-like Domain of UDP-glucose:Glycoprotein
Glucosyltransferase”

Tong Zhu, Tadashi Satoh, and Koichi Kato

Sci. Rep. 4, 7322 (2014), DOI: [10.1038/srep07322](https://doi.org/10.1038/srep07322)

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)



タンパク質の主要な翻訳後修飾であるアスパラギン結合型糖鎖は、タンパク質の細胞内における運命を決定する標識として機能することが明らかになりつつある。特に分泌経路の入り口である小胞体には、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な 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（フォールディング状態）を選別している。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、輸送系へと進むことになる。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。この品質管理システムにおいて、門番役として機能するのが UDP-グルコース糖タンパク質グルコース転移酵素 (UGGT) である。この酵素は、フォールディングが未完成なタンパク質に対してのみグルコース残基を転移することで、フォールディングセンサーとしての機能を果たしている。しかしながら、この品質管理機構の中核を担う鍵酵素の分子認識および作動機構

には未だ不明な点が多く存在しており、その理解はほとんど進んでいなかった。

本論文では、UGGT による基質認識メカニズムの構造的知見を初めて得ることに成功した。すなわち、バイオフィーマティクス解析により、UGGT のフォールディングセンサー領域は主に 3 つのチオレドキシン様ドメインから構成されることを見出した (図 1)。さらに、X 線結晶構造解析によって、3 番目のチオレドキシン様ドメインの 3 次元構造を解明することに成功した。興味深いことに、このドメインは C 末端にフレキシブルなヘリックスを有し、疎水性パッチを露出した open 型と遮蔽した close 型のコンフォメーションをとり得ることが明らかとなった (図 1)。以上の結果より、UGGT がこのヘリックスを介して基質糖タンパク質をセンシングするメカニズムが推測された。

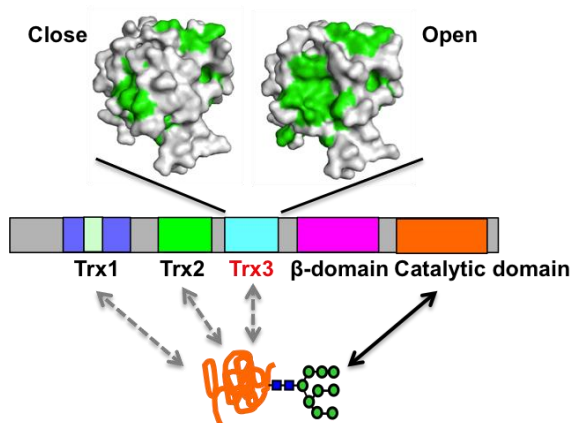


図 1 UGGT による基質糖タンパク質認識の概略図。
Trx3 ドメインの結晶構造 (左上: close 型、右上: open 型)。UGGT のドメイン構造 (中央)。UGGT が作用するフォールディングが未完成な糖タンパク質 (下)。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2014

国際高等研プロジェクト研究会 「分子基盤に基づく生体機能への 揺らぎとダイナミックネットワーク の解明」報告

寺嶋正秀（京都大学大学院
理学研究科・A01 計画研究代表者）



国際高等研プロジェクト研究会「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」(Fluctuation and dynamical network for biological function based on molecular science) (プロジェクト代表: 寺嶋正秀) が 2014 年 12 月 14, 15 日に国際高等研で開催された。この研究会は、「これまでにない学術の芽の発掘と育成」することを目標として、次世代の学術研究の展開のための研究プロジェクトを推進するものである。今回は、これからの新しい科学の分野を見るために、「有機化学の観点から生物へ」というテーマでセミナーを開催することにした。合成的手法を用いて生物の方へアプローチしている先生方と、もう少し生物よりの研究をされている先生方をかけ合わせ、「有機化学」と「バイオ」のインタフェースにこれからの新しい世界を見出そうという試みである。このために、本新学術領域研究の計画班・公募班メンバー以外に、こうした分野で先端的研究を推進されている先生方を講師として招待し、2 日間にわたって討論した。

以下に、プログラムを掲載する。

12 月 14 日

寺嶋正秀（京大院理） 趣旨説明

浜地格（京大院工）タンパク質の生細胞有機化学

山口浩靖（阪大院理）分子認識に基づく機能開拓－
生体系と人工系のコラボレーション

松村浩由（阪大院工）細菌の細胞分裂ダイナミクス
の構造機能相関解析

松浦友亮（阪大院工）in vitro で生体分子を使って
組み上げる生命システム

菅原正（神奈川大）人工細胞の構築で見えてくる生

命の仕組み

澤井 哲（東大総合文化）細胞運動にみる興奮性の
ダイナミクス

12 月 15 日

佐藤宗太（東北大）高速回転する分子ベアリング

神谷由紀子（名大エコトピア科学）光応答性 DNA デ
バイスを用いた遺伝子発現を制御する人工システムの
開発

戸嶋 一敦（慶応理工）標的生体高分子を選択的に
光分解する化学的手法の開発と生物学的应用

高田十志和（東工大）超分子ポリマーの組織化とト
ポロジー変換

総合討論

内容としては、タンパク質へのプローブ分子導入手法の開発や、細胞分裂機構の解明、人工細胞を目指した試み、有機化学を駆使した新しい機能を持つ分子開発など、私にとって非常に新鮮で、そのアイデアになるほどと感心される内容が多かった。講演の後の質疑討論の時間にもかなり予定時間をオーバーしてしまうほどの質問が出て、議論が深まったものと思われる。また、他の参加者にお聞きしても、先端のお話を分かりやすく魅力的に聞くことができて有意義であったという感想が多かった。1 日目の終わりには広々としたロビーで懇親会が開かれたが、質疑の時間に聞けなかった問題などをもっと掘り下げて討論している光景もあった。

もちろん、この研究会の目標としているような新しい学術の芽というものは、単発的に一つの問題を議論して出てくるものではなく、様々なテーマを長い年月をかけて議論する中で初めて達成できるものである。つまり、本研究会ですぐに見つかるようなものではないが、今後この研究会で考えたことを熟成させていき、将来的に新しい「芽」につながるようなことがあれば、目標は達成したと言える。

なお、今回の研究会の講演者として、本新学術の A02 班メンバーが多かったためもあり、1 日目の夜に本新学術の A02 班有志による共同研究打ち合わせの会議が開催されたことを付け加えておく。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2014



研究会の様子(左)と A02 班有志の共同研究打ち合わせ
の懇親会(右)



新学術領域「動的秩序と機能」

今後の活動予定

1. 女子中高生のためのサイエンスカフェ
日時：2015 年 3 月 21 日 (土)
場所：東京大学駒場キャンパス内 21 KOMCEE 303 教室
2. 全体班会議
日時：2015 年 8 月 4 日 (火) ～6 日 (木)
場所：兵庫県立淡路夢舞台国際会議場
<http://www.yumebutai.org/>



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015

アウトリーチ活動報告

寺嶋正秀（京都大学大学院
理学研究科・A01 計画研究代表
者）



2014年11月6日に香川県高松西高校のパワーアッププロジェクトの講演会で講演し、理系の3年生全員を対象にアウトリーチ活動を行った。高校3年生では、大学受験のために、すでに化学・物理・生物を分けて学んでいるが、学生によって選択科目がばらばらであることと、大学やさらに進んだところでは化学・物理・生物の垣根なく分野融合が進んでいることを教えるために、その3分野を融合した講演を行った。これは現在の私の研究が、「物理化学」を用いた「生体」分子の研究であることとよい対応をしているので、自分の体験をもとに話ができることも関係しているし、また新学術領域研究の目指す分野融合という目的とも合致しているといえる。

近年、毎年こうした高校生向けの講演をしているのだが、高校生レベルでは、物理ではニュートン力学と量子力学のほんの入門、化学では気体の状態方程式や無機・有機化学の基礎ぐらいしか勉強していないし、この時期の3年生は大学入試の問題を解くということに目が向いているものなので、そうした学生にどのよ

うに先端に近い分野の話をするかはいつも頭を悩ますものである。なるべく「眠くならない」講演を心掛けている。今回は、発光の話からレーザー技術、タンパク質の基礎から本新学術領域研究「動的秩序」のさわりまでを話して、現代の科学がどのように進んでいるかを感じてもらえるような構成にした。

こうした講演会をしたときに、いつも聴衆にどれぐらい伝わってもらえたのか心配になるが、高校の先生が、講演の後で学生たちに感想文を書いてもらっていた。それによると、「自分は物理・生物の選択で物理を選択しているので、生物にあまり興味をもっていなかったが、今回の講演を聞き、生物に興味をもつことができた。」とか、「先生と私たちの違うところは身の回りのあらゆる事象に対して懷疑することだと思ったので、物理の現象や化学の現象で、教科書の内容（公式）を丸暗記という勉強法ではなく、自分なりに深く探究して、自ら学ぶ姿勢というものをこれからの受験勉強にも生かしていきたいと思います。」「先生が話されていたように、何かを究めるのにつけても、基礎的な学力は必要なのだとことを痛感した。今日の講演を聞いて、物質の見方を変えてみようと思いました。」という感想があり、私の意図したところが伝わっていたかなと、安心した。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015

国際学会参加報告

神谷由紀子 (名古屋大学・エコトピア科学研究所・A02 公募研究代表者)

笹井理生 (名古屋大学大学院工学研究科計算理工学専攻・A03 公募研究代表者)



第 7 回日韓生体分子科学セミナー：実験とシミュレーション (The 7th Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations) が、2014 年 11 月 26–28 日の日程でソウルの Korea Institute for Advanced Study (KIAS) で開かれました。このセミナーは、これまで交代に開催地を日本と韓国として、分子科学研究所と KIAS が日韓それぞれの窓口となって開かれてきた研究会です。今回で 7 回目ですが、前回 6 回目からは新学術「動的秩序と機能」が共催しています。韓国から 17 人、日本から 15 人の講演者があり、そのうち 8 人が「動的秩序と機能」の班員でした。

KIAS は数学と理論物理学、計算科学の研究所で、京大の基礎物理学研とちょっと似た感じの研究所ですが、セミナーの韓国側オーガナイザーの Jooyoung Lee は、KIAS の計算科学部門で蛋白質構造の計算をするグループを率いています。Jooyoung Lee の講演は、蛋白質立体構造予測の国際コンテスト (Critical Assessment of techniques for protein Structure Prediction, CASP) に参加した結果の報告でした。今年の CASP の評価会議が 12 月にメキシコで開催されますが、Jooyoung Lee は CASP のいくつかの評価部門のうち、Template-Based Modeling、Free Modeling、Contact-Assisted Modeling の 3 部門で招待講演することになったということです。彼の Free Modeling の方法には、筆者 (笹井) との共同研究の成果も活かされているので嬉しい知らせです。セミナーでは、Jooyoung Lee の共同研究者たちの講演のほか、立体構造予測では Chaok Seok (Seoul Univ) の講演があり、

また、カーボンナノチューブを使って 1 分子 DNA の配列を読み取る次々世代シーケンサーのシミュレーションをした Art E. Cho (Korea Univ) など、合わせて 8 人の理論の講演があつて韓国における理論研究の活発さを表していました。なかでも、Sihyun Ham (Sookmyung Women's Univ) は分子動力学計算と 3D-RISM 計算を組み合わせで蛋白質の水和を計算し、総電荷がマイナスの蛋白質では蛋白質に向かって水分子の水素が配向する水和の傾向があるため、電荷を持たない残基をプラス電荷の残基に置換すると蛋白質は不安定化すること、逆に、総電荷がプラスの蛋白質にマイナス電荷の残基を導入すると不安定化することなど、水和の顕著な効果を明快に説明しているのが注目されました。

実験では、Weontae Lee (Yonsei Univ) による、膜タンパク質である GPCR 受容体の 1 つ、MC4R の構造と機能を NMR で調べる話など、結晶解析、NMR、生化学的な方法を組み合わせた講演が 7 件あり、韓国の蛋白質科学のレベルの高さを示していました。新しい方向の研究報告として、細胞内の RNA polymerase の分子数揺らぎが遺伝子活性の揺らぎの要因のひとつであることを、定量的で明瞭な仕方でも示した Nam Ki Lee (POSTECH) による講演がありました。また、Seok-Cheol Hong (Korea Univ) は、磁気ビーズを使って DNA に加える張力を調節することにより、Z-型 DNA (左巻きのジグザグ鎖) と通常の B-型 DNA の間を転移する 1 分子ダイナミクスを追跡したり、i-モチーフと呼ばれる 4 本鎖の構造ができるダイナミクスを調べる報告をして、参加者の興味を惹きました。

日本側は、班員の講演があつた他、新学術領域のアドバイザーである桑島邦博先生が、KIAS のメンバーとの共同研究として、二状態フォールディング転移を示す蛋白質も、中間体を含んで三状態以上のフォールディング転移を示す蛋白質も、どちらもフォールディング速度 k_f はコンタクトオーダー N_c と $\mu \approx 3$ として $k_f \propto N_c^{-\mu}$ の関係があること、ただしコンタクトオーダーの定義は二状態転移を示す蛋白質と三状態以上の転移を示す蛋白質では異なることなど、興味深いけれどもまだ説明がついていない、不思議な結果を報告されました。

タンパク質の構造解析をされているグループからの話題では、様々な酵素を題材にしてその反応機構や基



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015

質認識特異性の構造基盤が解かれていました。新学術の領域代表である加藤晃一先生からは糖タンパク質の細胞内品質管理に関わる酵素の糖鎖認識機構が解説されました。タンパク質の酸化化的フォールディングに関わる酵素群の解析をされておられる稲葉謙次先生(東北大)は、中心的に働く酵素 Ero1, PDI に加えて、Prx4、P5、ERp46 との分子間ネットワークを結晶構造解析、モデリング、小角散乱の手法を使って明らかにし、ジスルフィド結合の形成機構における役割を説明されました。古川良明先生(慶應大学)は金属タンパク質で抗酸化酵素である SOD1 の Cu^{2+} 、 Zn^{2+} の取込みについて生化学的な解析をされており、これらの金属イオンの取込みはタンパク質のフォールディングと分子内のジスルフィド結合形成がカップルしたものであると報告されていました。その他に分子研の青野重利先生のグループからヘムタンパク質についての発表が二件ありました。ある種のグラム陽性菌はヘモグロビンからヘムを奪い鉄イオンを獲得するシステムを備えているそうで、このシステムにおいてヘムをトランスポータに受け渡す手前で機能するタンパク質に関して、ヘムの結合様式と受け渡し機構の関係について村木先生が説明されました。青野先生はニトリル化合物を産生するヘム結合性の酵素の結晶構造解析により、本酵素によるアルドキシム脱水反応の機構を解説されました。

新鮮な話題として人工的な細胞を構築しようと研究されている栗原顕輔先生(岡崎統合バイオ)はジャイアントベシクル(GV)を使って細胞分裂様現象を実現されていました。

彼の手法では、GV に脂質成分の前駆体分子とそれを構成成分へと変換させる触媒分子を導入することで、脂質成分の増殖に伴う GV の分裂現象を引き起こすのですが、さらに GV 内に DNA の自己複製系を入れ込むことで DNA のポリアニオンの性質がカギとなって分裂スピードが上昇するという興味深い知見をお話しされました。

こんなふうに日韓どちらの研究も期せずして、蛋白質の構造と反応の研究を基盤として、生体分子の相互作用と複合体、そしてシステムの機能とダイナミクスへと理解を拓げてゆく方向が現れていたように思います。セミナーの間、韓国側の人たちはホストとして、日本側の参加者に様々な気配りをして親交を深める努力をされていたことに深い印象を受けます。韓国料理の定番の辛味が苦手な参加者に気遣われて辛い料理のアレンジもなさってくださいました。おかげで様々な絶品韓国料理を味わうことが出来ました。また会議の運営など KIAS の体制も、国際集会をバックアップできるように準備されていることも印象的です。夜には、カラオケに繰り出して、日韓の歌謡曲やポップ音楽を夜中まで歌ったり、焼き肉で盛り上がりたり、日本と韓国の研究者が親交を深める機会となりました。こうして次第にだけれども、近い国どうしの様々な交流や協力が進んで行けば、 $1 + 1 = 2$ 以上の良い効果をつくるのではないかなと思います。





“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015

台湾訪問記

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)



11月25-27日に台湾を訪問した。台湾にはよく行く。学生時代に初めて旅行して以来、今回で22回目の訪問だ。もちろん、私としては最も多く訪れている国である。妻との初めての海外旅行も台湾だった。直行便なら4時間ほどで着いてしまう。時差は1時間しかないし、この時期は暑くも寒くもない、しかも雨の少ない快適な季節である。今回も直行便で中部国際空港から台北に飛ばうとしたら、満席で予約できず、成田経由で渡航することになった。最近は近くて親日的、料理もおいしいということで、日本人旅行者が台湾に多く流れていると聞く。また最近の円安傾向で日本を訪れる台湾人も増えているらしい。日本政府観光局の発表によると2014年上半期の訪日旅行者数を地域別にみると、台湾からの旅行者数が韓国を抜いて最も多くなったという。日台の交流が深まるのは喜ばしいが、そのあおりを受けてか若干時間のかかるフライトとなった。

今回の訪台の目的は2つある。1つは以前から共同研究をしている中央研究院物理研究所(写真1)の胡進錕教授との研究打ち合せ。もう1つは本新学術領域の評価委員も務めていらっしゃる國立交通大學の増原宏講座教授を訪ね、増原研でセミナーをさせていただくことである。



写真1: 中央研究院物理研究所の外観。

台湾訪問初日は台北にある中央研究院物理研究所を訪ね、まずセミナーを行った。最近我々の研究室で開発したレプリカ置換法(詳細は本ニュースレターの2014年12月号を参照)について発表した。これまで胡先生とはポリグルタミンの2量体化のレプリカ交換分子動力学シミュレーションについて共同研究を行ってきた。別のタンパク質の凝集について今後も共同研究を続ける予定であるが、その際にレプリカ交換法に代わってレプリカ置換法を用いようということで意見が一致した。

翌日は台湾高速鉄道で國立交通大學のある新竹に向かった。台湾高速鉄道は日本の新幹線の車両技術が輸出された初めての例である。そのため台湾新幹線とも呼ばれる。車両は日本の新幹線700系の改良型(700T型)なので日本の新幹線とほとんど同じに見える(写真2)。白黒写真で見たら区別がつかないのではないかなと思うほどである。乗車していると東海道新幹線に乗っているかのような錯覚を覚えることすらある。台湾にいとふっと日本にいるかのような錯覚を覚えることは他にもよくある。例えば、台湾の地方都市の駅舎には日本統治時代のものが今でもそのまま使われているところが多い。そのような場所に行くと昔の日本の国鉄の駅舎を彷彿とさせるような郷愁を感じる。100年たっても使える立派な建物を建てた当時の日本人とそれを大事にメンテナンスしながら今日まで使ってきた台湾人、両国の先人たちに敬意を抱かずにはいられない。そのようなことを思いながら台湾新幹線に乗っていると30分ほどで新竹駅に到着した。そこからタクシーで15分ほどのところに國立交通大學はある。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015



写真 2: 新竹駅に到着した台湾高速鉄道 (台湾新幹線)。

國立交通大學に到着して増原先生にご挨拶したあと、学内の何人かの先生たちと個別にディスカッションさせていただいた。そのうちの一人が分子研前所長の中村宏樹先生である (写真 3)。中村先生は私が分子研に助手として着任した時 (2002 年 10 月) の理論研究系の主幹かつ人事部会長であり、准教授として着任した時 (2009 年 5 月) の所長を務められていたので、私が分子研の職に応募した際には 2 回とも面接に出席されていた。私を 2 回分子研に採用していただいた恩人でもある。中村先生は分子研の所長を退任された後、國立交通大學で研究を続けられているので、國立交通大學を訪問する際には是非お会いしたいと思っていた。所長を退任された今でも研究を続け、半古典分子動力学法のプログラムをご自分で開発されているそう。中村先生の研究に対する情熱に頭が下がる思いである。中村先生とは親日国である台湾のありがたさや重要性についてもお話した。中村先生は台湾に対する正しい認識を持っていない日本人が多いことを嘆いておられた。同感である。また、チャンネル桜の台湾チャンネルというテレビ番組など共通の興味を持っていることを初めて知り驚いた。台湾について話しているうちにあっという間に時間がたってしまった気がする。

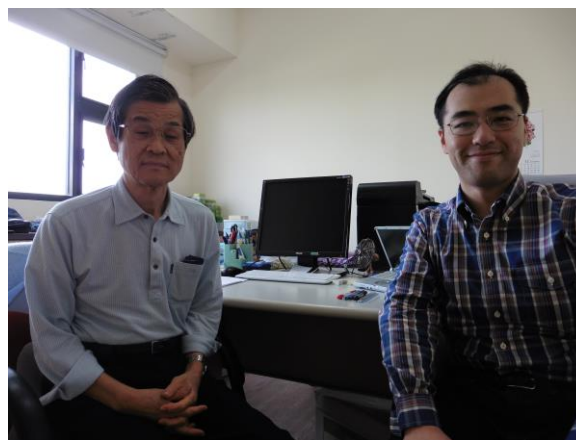


写真 3: 國立交通大學にて中村宏樹先生と。

午後は増原研でセミナーをさせていただいた。増原先生は本新学術領域の評価委員でいらっしゃるし、前分子研所長の中村先生もいらっしゃるだろうと思っていたので、今回のセミナーに当たっては事前に入念に準備し、所長ヒアリング (分子研では毎年の研究室予算は所長ヒアリングで決まる) に臨むくらいの覚悟で國立交通大學を訪問した。アミロイドベータペプチドの 2 量体化とアミロイド線維の破壊に関する分子動力学シミュレーションについて発表した。理論化学で有名な林聖賢講座教授もお越しくださり、興味深い話だったとおっしゃっていただいた。その他、國立交通大學の研究者とも交流を持てて、有意義な経験となった。

その後、増原先生としばらく研究打ち合わせを行った。ご存じの通り増原先生は世界的に著名な先生であるにもかかわらず、偉ぶることはなく、とても気さくにお話しさせていただけた。まずレーザートラッピングの基礎を教えていただき、レーザートラッピングでアミロイド線維を作れるという最近の発見について興味深く拝聴した。分子動力学シミュレーションで何かしら関係のある研究ができないかとの議論で盛り上がり、楽しい一日となった。共同研究のきっかけになればと思い、シミュレーションの実施手順について考えながら台湾新幹線に乗って台北に戻った。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015



写真 4 : 國立交通大學にて増原宏先生と。

その日の晩は台北の鼎泰豊で増原先生おすすめのトリュフ入り小龍包を初めて食べた(写真 5)。通常の小龍包は 1 個 20 元(約 76 円)だが、トリュフ入りだと 1 個 90 元(約 342 円)もする。トリュフ入りを注文するとわざわざ店員さんが来て食べ方を説明してくれる。普通は黒酢と醤油につけて食べるのだが、トリュフ入り小龍包は何もつけずにそのまま食べることを薦められた。見た目は普通の小龍包と同じだが、トリュフが入っているため黒いものが透けて見える。薄い塩味で、口に入れるとトリュフの香りが口中に広がる。今回の台湾訪問で一番おいしかった。おいしいものを食べられることも台湾訪問の魅力の一つである。



写真 5 : 鼎泰豊のトリュフ入り小龍包。

最終日は午後のフライトで帰国する予定だったので、午前中は再び中央研究院の物理研究所を訪ね、胡進鋹先生と大学院生の謝宇欣さん(写真 6)と今後の共同研究の進め方について議論した。ペプチドの 2 量体化についてレプリカ置換分子動力学シミュレーションを

私が行ったので、そのデータをもとに胡先生たちのグループでどのような解析を行うかという点について具体的な検討を行った。今後の方針が決まったところで、中央研究院を後にし、帰国の途に就いた。



写真 6 : 中央研究院物理研究所にて、胡進鋹先生(左)、謝宇欣さん(中央)と。

今回の台湾訪問は 2 泊 3 日のあわただしいものであったが、当初の目的であった中央研究院の胡進鋹先生との共同研究を進めることができたし、國立交通大學を訪問して増原宏先生、中村宏樹先生と議論することもできた。特に増原宏先生と共同研究のきっかけになりそうな議論が弾んだことは収穫である。また近いうちに 23 回目の台湾訪問をしたいと思っている。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015

受賞報告

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)



このたび「生体分子系、液体系における分子動力学シミュレーション手法の開発と応用」に関する研究で分子シミュレーション研究会学術賞を受賞いたしました。大変光栄に存じます。授賞式および受賞講演は2014年11月13日に行われました。これまでご指導いただいた慶應義塾大学の米沢富美子先生、故能勢修一先生、東京大学の伊藤伸泰先生、名古屋大学の岡本祐幸先生、諸先輩方、共同研究者の方々、および常に興味深い研究成果を出し続けてくれている私の研究室メンバーに深く感謝いたします。また選考に関わってくださった先生方に厚くお礼申し上げます。

この賞は分子シミュレーションに関する研究において、その業績が顕著であると認められた満40才以下の個人に授与される賞です。今回の受賞は私が大学院生のころから今まで取り組んできた一連の研究を評価していただいたのと思っています。

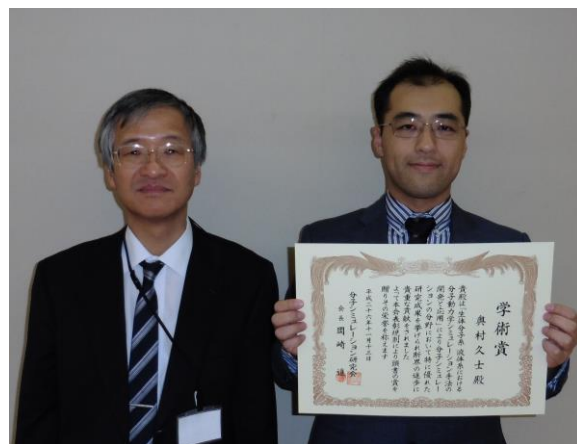
私が開発したマルチバーリック・マルチサーマル分子動力学法では加熱、加圧による物性の変化を正しく調べることができます。この手法をアラニンジペプチドやシニョリンに適用して、各構造間の部分モルエンタルピー差と部分モル体積差を計算したところ、実験結果と良く一致しました。部分モルエンタルピー差と部分モル体積差は各構造の存在確率がそれぞれ温度と圧力によりどのように変化するかを示す重要な物理量です。これらの物理量を分子シミュレーションで求められるようにしたのは本手法が初めてです。他にもタンパク質の圧力変性には実験だけではよくわからない現象がまだまだたくさんあります。今後、分子動力学シミュレーションにより詳細な変性メカニズムを解明したいと思っています。

また温度一定の条件下における剛体分子のシンプレ

クティック分子動力学法も開発しました。水分子にこの手法を応用した場合、時間刻み幅を4 fsに設定した場合でもハミルトニアンはよく保存するようになります。従来の方法では通常0.5 - 2 fsに設定されますが、これよりも長く設定でき、高速かつ安定にシミュレーションを行うことが可能になります。そのためタンパク質や水分子の分子動力学シミュレーションを高速化するために有効な手法です。

最近ではこの新学術領域研究のテーマとしてアミロイド線維の形成、破壊の分子動力学シミュレーションに取り組んでいます。超音波を使ってアミロイド線維を破壊する実験報告がいくつかなされているので、アミロイド線維に超音波をかけた非平衡分子動力学シミュレーションを行いました。その結果、圧力が負になった時にアミロイドの周りに気泡が生じ、圧力が再び正になると気泡が崩壊し水滴がアミロイドにぶつかる時にアミロイドが破壊されることがわかりました。今後、アミロイド線維の核生成、伸長という動的な秩序形成過程の全容を明らかにするためのシミュレーション研究に取り組んでいきたいと考えています。

今回の受賞を励みにこれからも精進を重ね、分子動力学シミュレーションによる分子科学の発展に少しでも貢献できるよう努力してまいりたいと思います。特にこれまで培ってきた分子シミュレーションの技術に興味深い系になるべく多く応用すべく実験研究者の方々との共同研究を進めたいと思っています。今後とも皆様のご指導、ご鞭撻を賜りますようよろしくお願い申し上げます。



授賞式にて分子シミュレーション研究会会長の岡崎進名古屋大学教授（左）と。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015

最近の動き

雑誌論文

1. H. Ueno, Y. Minagawa, M. Hara, S. Rahman, I. Yamato, E. Muneyuki, H. Noji, *T. Murata, *R. Iino, “Torque Generation of *Enterococcus hirae* V-ATPase” *J. Biol. Chem.*, **289**, 31212-31223, (2014), [10.1074/jbc.M114.598177](https://doi.org/10.1074/jbc.M114.598177)
2. H. Tabe, T. Shimoi, K. Fujita, S. Abe, H. Ijiri, M. Tsujimoto, T. Kuchimaru, S. Kizaka-Kondo, H. Mori, S. Kitagawa, T. Ueno*, “Design of a CO-releasing Extracellular Scaffold using in-vivo Protein Crystals”, *Chem. Lett.*, in press, (2014), [10.1246/cl.141035](https://doi.org/10.1246/cl.141035)
3. H. Tabe, K. Fujita, S. Abe, M. Tsujimoto, T. Kuchimaru, S. Kizaka-Kondoh, M. Takano, S. Kitagawa, T. Ueno*, “Preparation of a Cross-linked Porous Protein Crystal containing Ru carbonyl complexes as a CO-releasing Extracellular Scaffold”, *Inorg. Chem.*, in press, (2014), [10.1021/ic502159x](https://doi.org/10.1021/ic502159x)
4. S. Abe, Y. Tokura, R. Pal, N. Komura, A. Imamura, K. Matsumoto, H. Ijiri, N. J. M. Sanghamitra, H. Tabe, H. Ando, M. Kiso, H. Mori, S. Kitagawa, T. Ueno*, “Surface Functionalization of Protein Crystals with Carbohydrate Using Site-selective Bioconjugation”, *Chem. Lett.*, in press, (2014), [10.1246/cl.140865](https://doi.org/10.1246/cl.140865)
5. *H. Asanuma, H. Kashida, Y. Kamiya, “De Novo Design of Functional Oligonucleotides with Acyclic Scaffolds” *Chem. Rec.*, **14**(6), 1055-1069, (2014), [10.1002/tcr.201402040](https://doi.org/10.1002/tcr.201402040)
6. Y. Kamiya, *H. Asanuma, “Light-driven DNA Nanomachine with a Photoresponsive Molecular Engine” *Acc. Chem. Res.*, **47**(6), 1663-1672, (2014), [10.1021/ar400308f](https://doi.org/10.1021/ar400308f)
7. K. Urayama*, S. Cong, T. Saeki, S. Uratani, T. Takigawa, M. Murai, *D. Suzuki, “A Simple Feature of Yielding Behavior of Highly Dense Suspensions of Soft Micro-hydrogel Particles”, *Soft Matter*, **10**, 9486-9495, (2014), [10.1039/c4sm01841a](https://doi.org/10.1039/c4sm01841a)
8. W. Han, M. Yamauchi, U. Hasegawa, M. Noda, K. Fukui, A.J. van der Vlies, S. Uchiyama, *H. Uyama, “Pepsin Immobilization on an Aldehyde-modified Polymethacrylate Monolith and Its Application for Protein Analysis”, *J. Biosci. Bioeng.* in press (2014), [10.1016/j.jbiosc.2014.10.018](https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.10.018)
9. D. Volkin, S. Hershenson, R. Ho, S. Uchiyama, G. Winter, *J. Carpenter, “Two Decades of Publishing Excellence in Pharmaceutical Biotechnology”, *J. Pharm. Sci.* in press (2014), [10.1002/jps.24285](https://doi.org/10.1002/jps.24285)
10. S. Totoki, G. Yamamoto, K. Tsumoto, S. Uchiyama, *K. Fukui, “Quantitative Laser Diffraction Method for the Assessment of Protein Subvisible Particles”, *J. Pharm. Sci.* in press (2014), [10.1002/jps.24288](https://doi.org/10.1002/jps.24288)
11. H.-L. Chiang, C.-J. Chen, H. Okumura, *C.-K. Hu, “Transformation between α -helix and β -sheet Structures of One and Two Polyglutamine Peptides in Explicit Water Molecules by Replica-exchange Molecular Dynamics Simulations”, *J. Comput. Chem.* **35**, 1430-1437 (2014), [10.1002/jcc.23633](https://doi.org/10.1002/jcc.23633)
12. K. Inagaki, T. Satoh, S. G. Itoh, H. Okumura, *K. Kato, “Redox-dependent Conformational Transition of Catalytic Domain of Protein Disulfide Isomerase Indicated by Crystal Structure-based Molecular Dynamics Simulation”, *Chem. Phys. Lett.*, **618**, 203-207 (2015), [10.1016/j.cplett.2014.11.017](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2014.11.017)



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 17

January, 2015

13. Y. Hiraide, K. Oshima, T. Fujisawa, K. Uesaka, Y. Hirose, R. Tsujimoto, H. Yamamoto, S. Okamoto, Y. Nakamura, K. Terauchi, T. Omata, K. Ihara, M. Hattori, *Y. Fujita, “Loss of Cytochrome cM Stimulates Cyanobacterial Heterotrophic Growth in the Dark”, *Plant Cell Physiol.*, in press (2014), [10.1093/pcp/pcu165](https://doi.org/10.1093/pcp/pcu165)
14. K. Takahashi, S. Kanno, *K. Mizuno, “Activation of Cytosolic Slingshot-1 phosphatase by Gelsolin-generated Soluble Actin Filaments”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **454**, 471-477, (2014), [10.1016/j.bbrc.2014.10.108](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.108)
15. K. Kumazaki, T. Kishimoto, A. Furukawa, H. Mori, Y. Tanaka, N. Dohmae, R. Ishitani, *T. Tsukazaki, O. Nureki, “Crystal structure of Escherichia coli YidC, a membrane protein chaperone and insertase”, *Sci Rep.*, **4**, 7299, (2014), [10.1038/srep07299](https://doi.org/10.1038/srep07299)
16. D. Fujita, H. Yokoyama, Y. Ueda, S. Sato, M. Fujita, “Geometrically Restricted Intermediates in the Self-Assembly of an M12L24 Cuboctahedral Complex”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press (2014), [10.1002/anie.201409216](https://doi.org/10.1002/anie.201409216)
17. T. Zhu, T. Satoh, K. Kato, “Structural Insight into Substrate Recognition by the Endoplasmic Reticulum Folding-sensor Enzyme: Crystal Structure of Third Thioredoxin-like Domain of UDP-glucose:Glycoprotein Glucosyltransferase”, *Sci. Rep.*, **4**, 7322, (2014), [10.1038/srep07322](https://doi.org/10.1038/srep07322)
18. 馬場健太郎, 浦崎明宏, 稲垣直之, ラージゲルプロテオミクスを基盤とした神経細胞の軸索形成とガイダンスの解析, 電気泳動 **58**, 49-52 (2014)

図書

1. 内藤 晶, “最新マイクロ波エネルギーと応用技術” 第1章「マイクロ波の基礎」、第3節「電磁場相互作用のNMRによる研究」、(2014)、吉川 昇編 (産業技術サービスセンター) ISBN:978-4-915957-94-9 C3053
2. 飯野亮太, 中村彰彦, 五十嵐圭日子, 鮫島正浩 “1分子計測からわかるエクソ型セルラーゼの分子機構” 生物物理. **54**, 318-320 (2014)
3. 鈴木大介: 「ゲル微粒子の自己組織化」 新版ゲルテクノロジーハンドブック、エヌ・ティー・エス、pp186-193 (2014)
4. 永井友朗, 水野健作, “哺乳類 NDR キナーゼの細胞機能：もうひとつの Hippo 下流キナーゼ”, 医学のあゆみ, **251** (5), pp. 365-370, (2014), (医歯薬出版, 東京, 日本)
5. T. Yamaguchi, K. Kato “Paramagnetism-assisted nuclear magnetic resonance analysis of dynamic conformations and interactions of oligosaccharides”, *Glycoscience: Biology and Medicine*, N. Taniguchi, T. Endo, G.W. Hart, P. Seeberger, and C.-H. Wong ed. Springer (Japan), Vol.1, pp 137-145, 2015, [10.1007/978-4-431-54841-6_101](https://doi.org/10.1007/978-4-431-54841-6_101)

受賞報告

奥村久士

2014年11月13日に、「生体分子系、液体系における分子動力学シミュレーション手法の開発と応用」に関する研究で分子シミュレーション研究会学術賞を受賞