



業績紹介：二段階の秩序化により構築したπ-スタック錯体の  
一次元集積体を生体分子の NMR 解析に応用

“ Self-Assembled, π-Stacked Complex as a Finely-Tunable Magnetic Aligner  
for Biomolecular NMR Applications”

Sota Sato, Ryosuke Takeuchi, Maho Yagi-Utsumi, Takumi Yamaguchi,

Yoshiki Yamaguchi, Koichi Kato, and Makoto Fujita

*Chem. Commun.*, in press, (2015), DOI: [10.1039/C4CC09354B](https://doi.org/10.1039/C4CC09354B)

佐藤宗太

(東北大学 WPI-AIMR・  
A02 計画研究代表者)

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)



多くの成分を自己組織化することで、構造が精緻に制御された巨大構造を合成できる。本研究では 25 分子の構成成分から構築される、7 枚の芳香族分子がπ-スタックした錯体分子の化学修飾を検討した(図1)。各種の親水性官能基の導入を検討したところ、いずれの場合にも定量的に生成物が得られ、単結晶 X 線構造解析の結果、導入された官能基はπ-集積方向とは直交して位置するためにスタッキング構造を阻害しないことがわかった。そこで、分子間のさらなるπ-スタッキングをめざし、二段階目の秩序化を検討したところ、一次元集積体の構築に成功し、その集積数は濃度や温度により制御できることを見いだした。

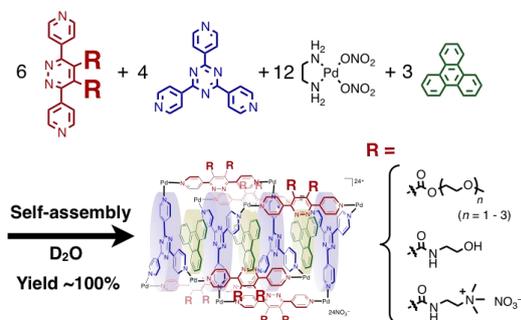


図1：多成分の秩序化によるπ-スタック錯体分子の合成。さまざまな親水性置換基を分子設計により導入できた。

筆者らは芳香族分子が向きを揃えて集積している分子は、反磁性磁場配向を示すことを見いだしてきている (*JACS* 2010, 132, 3670)。今回、一次元集積錯体の磁場配向性を、磁場強度の異なる NMR 装置 (300 MHz ~ 920 MHz) を用いて調べたところ、分子間集積数の増加に伴って、磁場配向性が強まることがわかった。さらに、一次元集積錯体の溶液にタンパク質を溶かすと、タンパク質への磁場配向が誘起され、残余双極子相互作用 (RDC) を二次元 NMR 測定により観測できた(図2)。

以上のように、多段階の動的な秩序化機構を駆使することで、構造が制御された一次元π-スタック分子システムの効率的な構築に成功した。その独特の構造に由来する磁場配向性を証明し、生体分子に対する NMR 解析に応用できることがわかった。今後、官能基や中空錯体構造を積極的に活用した特徴のある RDC 解析を示したい。

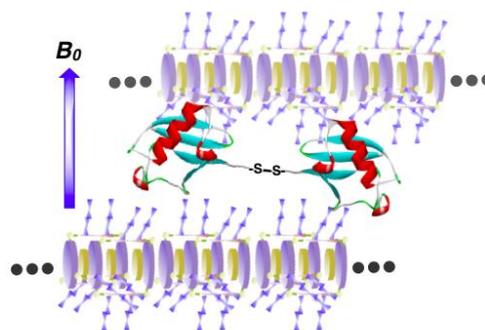


図2：磁場配向性の一次元集積体を使い、タンパク質を磁場配向させ、RDC の NMR 観測に成功した。

なお、本研究は分子研 920 MHz NMR のナノテクノロジープラットフォーム利用による成果でもある。



業績紹介：熱力学的平衡から離れた超分子集合体の時間発展プログラム

“Kinetic Control over Pathway Complexity in Supramolecular Polymerization through Modulating the Energy Landscape by Rational Molecular Design”

Soihiro Ogi, Tomoya Fukui, Melinda L. Jue, Masayuki Takeuchi, and Kazunori Sugiyasu

Angew. Chem. Int. Ed., **53**, 14363-14367, (2014), DOI: [10.1002/anie.201407302](https://doi.org/10.1002/anie.201407302)

杉安和憲

(物質・材料研究機構・  
A02 公募研究代表者)



熱力学的平衡から離れたシステムは、時間の流れの中で多彩に変化し、自由エネルギーだけでは説明のつかない複雑な構造や機能を創発する。このような速度論的な挙動が、生命分子システムの鍵となっていることはよく知られている。近年、超分子化学においても熱力学的平衡から離れた速度論的な挙動が注目を集めている。しかしながら、速度論支配下にある複雑な非平衡系を制御することは未だ困難である。

ごく最近、我々はポルフィリン誘導体(図1, **1M**)の自己集合過程において非平衡系を発見した。**1M**は、有機溶媒に分散させると直ちに速度論的に安定なナノ粒子状集合体を形成するが、一定のラグタイムの後に自己触媒的に熱力学的に安定なナノファイバー状集合体へと形態転移した。ナノファイバー状集合体の形成は、核形成-伸張プロセスで解析することができた。(Nat. Chem., **2014**, 6, 188)

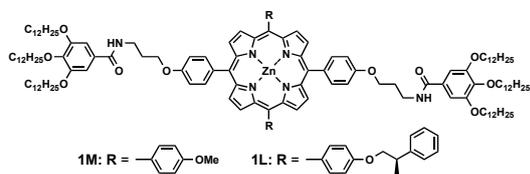


図1: **1M** と **1L** の構造

本研究では、合理的な分子設計によって上記2種類の集合状態の熱力学的な安定性を微調整し、ラグタイムを伴う時間発展現象を制御することに挑戦した。

**1M** よりも大きな置換基を有する **1L** は、ナノ粒子状集合体を形成するが、立体障害のためにそれがナノファイバー状集合体に転移することはなかった。

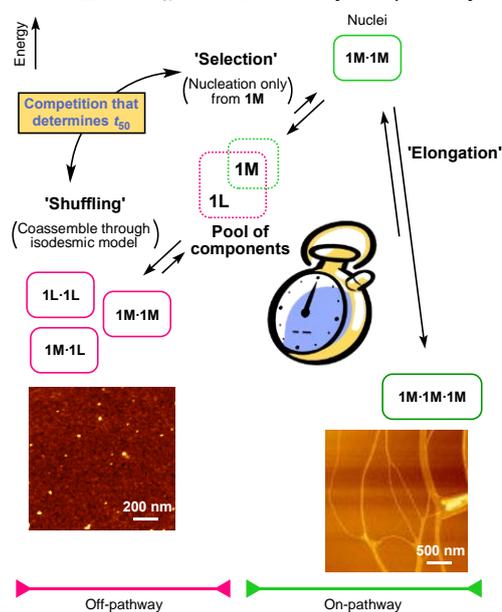
**1M** と **1L** を混合すると、これらは相分離することなく共集合し、ナノ粒子状集合体を形成した。しかしながらこの共集合体は準安定状態であって、ラグタイムの後に **1M** のナノファイバー状集合体と **1L** のナノ粒

子状集合体からなる混合系へと時間発展した。非常に興味深いことに、このラグタイムは **1M** と **1L** の混合比によってプログラムできることがわかった。

混合系においては、**1M** と **1L** が共集合体を形成する Shuffling Pathway と **1M** のみが選択され核形成する Selection Pathway が競合する(図2)。これら2つの Pathway の起こりやすさは **1M** と **1L** の混合比によって規定されており、これを利用することによって、時間発展現象をプログラムすることができた。

このように時間発展現象をプログラムすることは、時間の流れの中で自律的に機能するスマートマテリアルの創製につながると期待している。

図2: **1M** と **1L** が構築する Pathway Complexity



NIMS プレスリリース (平成 26 年 11 月 26 日)

日刊工業新聞 27 面 (平成 26 年 11 月 28 日)

マイナビニュース (平成 26 年 12 月 1 日)

科学新聞 4 面 (平成 26 年 12 月 19 日)



業績紹介：理論と実験の連携によるプロテインジスルフィドイソメラーゼの触媒ドメインの酸化還元に依存した構造転移の解析

“Redox-dependent Conformational Transition of Catalytic Domain of Protein Disulfide Isomerase Indicated by Crystal Structure-based Molecular Dynamics Simulation”

Koya Inagaki, Tadashi Satoh, Satoru G. Itoh, Hisashi Okumura, and Koichi Kato

*Chem. Phys. Lett.*, **618**, 203-207,(2015), DOI:10.1016/j.cplett.2014.11.017

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)



奥村久士

(分子科学研究所・A03 公募研  
究代表者)



細胞の中には、フォールディングや分子集合を媒介するシャペロンが多数存在している。プロテインジスルフィドイソメラーゼ (PDI) は、小胞体で合成されたタンパク質のジスルフィド結合の導入と誤ったジスルフィド結合をかけ直す反応を触媒する働きを有している。PDI は、*a*, *b*, *b'*, *a'* という 4 つのチオレドキシ様ドメインからなるマルチドメインタンパク質である。このうち主要な基質認識部位は、*b'* *a'* ドメインであることが知られている。これまで我々のグループでは、NMR および X 線小角散乱解析により、活性部位のジスルフィド結合の形成と解裂に連動して *b'* *a'* 基質結合ドメイン間の距離が変化し、酸化状態ではドメイン界面に位置している疎水性残基に富む基質結合部位の露出度がより増大していることを見出してきた。しかしながら、活性部位の酸化還元というマイクロ環境の変化がドメインの配向変化というマクロ環境の変化を引き起こす仕組みは明らかになっていない。そこで本論文では、X 線結晶構造解析と分子動力学計算を組み合わせることで、PDI の触媒ドメインの酸化還元に依存した構造変化を捉えることを試みた。

本論文では、まず PDI の基質結合ドメイン間におけ

る相互作用様式を明らかにすることを試みた。その結果、X 線結晶構造解析により還元型および酸化型の立体構造を解くことに成功した。しかしながら、これらの構造は結晶中の分子同士の接触による影響を強く受けたことにより、ドメイン間相互作用に関する情報を得ることができなかった。

そこでこれらの結晶構造を初期構造として触媒ドメインの MD 解析を行った。還元型、酸化型それぞれに対して 150 ns の計算を行い、構造の揺らぎの指標である root mean square fluctuation (RMSF) を解析した。その結果、還元型と比較して酸化型はドメイン間相互作用に関与することが推測されるアミノ酸残基において顕著な揺らぎが観測された (図 1)。以上本論文を通じて、触媒 *a'* ドメインの活性部位のジスルフィド結合の形成または開裂という構造変化が、活性部位周辺のみならずドメイン間相互作用に関与する領域に摂動を与えることを見出した。触媒ドメイン内のこうした構造変化が、PDI の基質結合ドメインの相対配置の制御において重要な役割を果たす可能性があると考えられる。

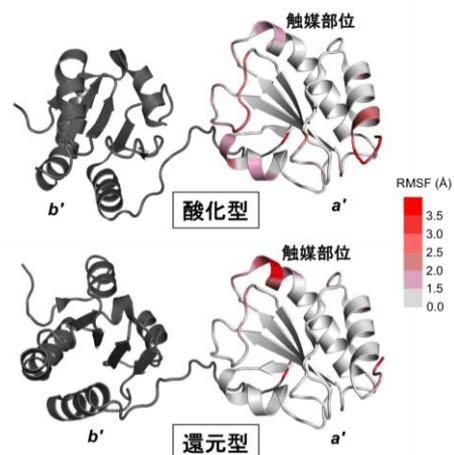


図 1 酸化型および還元型における PDI 触媒ドメインの MD 解析 (上：酸化型、下：還元型)



業績紹介：コントラストが生体内環境によって変化する  
高感度  $^{19}\text{F}$  MRI ナノ粒子プローブ

“Activatable  $^{19}\text{F}$  MRI Nanoparticle Probes for the Detection of Reducing Environments”

Tatsuya Nakamura, Hisashi Matsushita, Fuminori Sugihara, Yoshichika Yoshioka, Shin Mizukami, and  
Kazuya Kikuchi

*Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 1007-1010, (2015), DOI: [10.1002/anie.201409365](https://doi.org/10.1002/anie.201409365)

菊地和也

(大阪大学 大学院工学研  
究科・A03 公募研究代表者)



核磁気共鳴画像化法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) は、静磁場中に置かれた核種の核磁気共鳴 (NMR) シグナルに、磁場勾配を用いて位置情報を付加し、コンピュータ上で、核種分布の画像を再構成する生体断層イメージング法である。MRI は、生物個体内のありのままの情報を、高い空間分解能で無侵襲に追跡可能である。このため、各種信号パターンやパルスシーケンス法を用いて、様々な病変を特異的に可視化する手法が開発されている。

MRI は生体深部のイメージングに最適であるが、ほとんどの MRI プローブは  $^1\text{H}$  が観測核のために水分子・脂肪組織に由来するバックグラウンドシグナルが問題となり、高濃度の造影剤が高コントラストの画像化には必須である。これまでに *in vivo* で利用可能な機能性 MRI プローブの報告例は皆無である。この問題解決のために、 $^1\text{H}$  以外の原子核を対象とした多核種 MRI がある。これらの核種を用いる最大の利点は、測定対象である生物試料の体内にほとんど存在しないため、バックグラウンドシグナルがほとんど観測されないことである。その対象核種である  $^{19}\text{F}$  は核磁気回転比が高く、NMR 観測可能な  $^{19}\text{F}$  が天然存在比 100% であるため、プロトンに匹敵する NMR 感度を持つ。

そこで筆者らは、パーフルオロクラウンエーテル (PFCE) を内包したシリカナノ粒子 (FLAME) の開発し、 $^{19}\text{F}$  MRI で癌組織の高感度検出を達成してきた。FLAME は様々な表面修飾が容易であり、表面に機能性分子を修飾することで機能付加可能である。本研究では高感度  $^{19}\text{F}$  化合物内包ナノ粒子を用い、新たな OFF/ON 検出原理の確立を行い、還元環境を *in vivo* で検出する  $^{19}\text{F}$  MRI プローブを開発した。

このプローブデザインは常磁性緩和促進 (Paramagnetic Relaxation

Enhancement, PRE) 効果に基づく。PRE 効果とは、常磁性物質の持つ強力な磁気モーメントと、観測核の核磁気モーメントが相互作用することで、観測核の  $T_1$  と  $T_2$  が大きく短縮する現象である。この PRE 効果は2つの核種の双極子-双極子モーメントに起因し、核種間の距離の6乗に反比例することが知られており、距離が近い程強く影響を受ける。したがって、4f 軌道に7つの孤立電子スピンを持つために非常に大きな PRE 効果を持つ  $\text{Gd}^{3+}$  錯体を、還元環境によって切断されるリンカーを介して  $^{19}\text{F}$  分子と結合させたプローブを設計した (図1)。研究開始時においてはこのプローブデザイン機能しない可能性が高いと、筆者は考えていた。この理由は、PRE 効果が影響を及ぼす距離に基づくもので、コア内の各  $^{19}\text{F}$  と  $\text{Gd}^{3+}$  の距離が PRE 効果を及ぼす距離より大きいと考えたからである。しかし、PRE 効果は秒単位の  $T_2$  に依存しこの時間内に運動性の高い  $^{19}\text{F}$  が PRE 効果の及ぶ距離内に存在する確率は大きいと考えた。そこで、還元環境に反応する  $^{19}\text{F}$  MRI プローブ、FLAME-SS- $\text{Gd}^{3+}$  (FSG) をデザインした。FSG はガドリニウム錯体の FLAME の周りにジスルフィド結合を介してガドリニウム錯体が多数修飾された構造をしている。したがって、還元反応によってジスルフィド結合が切断されることでガドリニウム錯体が脱離する。その結果、PRE 効果が弱くなり、 $^{19}\text{F}$  MRI シグナルが回復する

この結果、ガドリニウム錯体の PRE 効果は長距離においても効果的であることを初めて示した。この発見をもとにして、還元環境応答型 FLAME である FSG を開発し、還元環境を高感度にイメージング可能であることを示した。本プローブデザインは様々なセンシングプローブの開発に応用可能であるため、生体分子の活性検出が期待できる

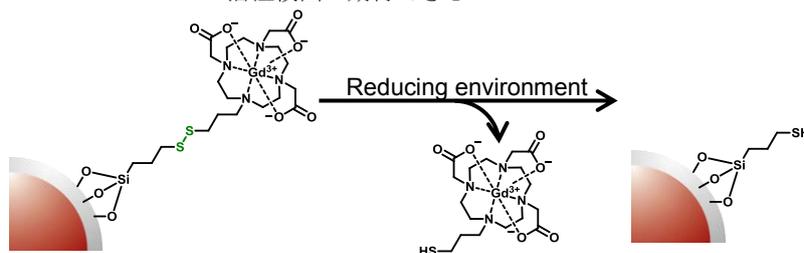


図1: MRI シグナルを常磁性緩和促進効果によってクエンチする  $\text{Gd}^{3+}$  錯体の解離に基づき、還元環境においてコントラストが上昇する MRI プローブ。



業績紹介：分子動力学法と情報科学を融合した  
タンパク質折りたたみ経路の効率的サンプリング法

“Protein Folding Pathways Extracted by OFLOOD: Outlier FLOODing Method”

Ryuhei Harada, Tomotake Nakamura, Yu Takano, and Yasuteru Shigeta,

*J. Comput. Chem.*, **36**, 97-102, (2015), DOI: [10.1002/jcc.23773](https://doi.org/10.1002/jcc.23773)

重田育照

(筑波大学計算科学研究センター  
教授・班友)



タンパク質の折りたたみは、通常の分子動力学(MD)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」である。我々は、(1)「構造変化を誘起する可能性が高い初期構造(シード)の選択」、(2)「選ばれたシードに対して速度を再分配した短時間MDを実行」の2つの過程を1サイクルとする、構造サンプリング手法を開発してきた。鍵となるのは、如何にして適切なシードを選択するか?にある。タンパク質は多自由度複雑系であるが、高次元の反応座標空間上に複数の高い密度分布の準安定状態(クラスタ)が存在し、大きな構造変化の際には異なるクラスタ間を遷移する。低い密度分布の疎な領域はクラスタの淵(時には2つのクラスタの間)に存在することから、低い密度分布の状態を集中的に選択することで構造変化を誘起することが期待できる。情報科学的にクラスタに属さない疎な領域は、「はずれ値」あるいは“Outlier”と呼ばれる。我々は、「はずれ値」に対応する構造を検出し、初期速度再配分による短時間MDを用いて構造サンプリングする手法(Outlier FLOODing (OFLOOD) 法)を提案した。

OFLOOD法の適用例として、小タンパク質 Villin (35 アミノ酸残基) のフォールディング経路抽出過程を示す。ここで、2つのセグメント(A) Helix1-Helix2 と (B) Helix2-Helix3 の天然構造に対する平均自乗変位(RMSD)を反応座標とした。完全に伸びきったアミノ酸鎖から出発して、OFLOOD法による構造サンプリングを20サイクル繰り返した。実際のMD計算では、溶媒効果を誘電体でモデル化したGB/SA法を用いた。

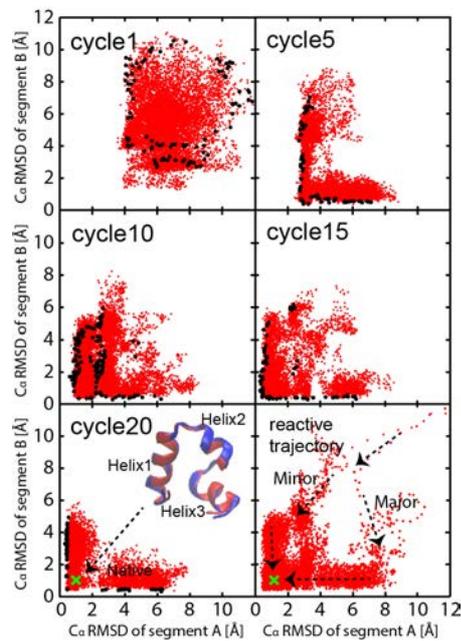


図: OFLOODによる Villin の folding 経路探索

図に「はずれ値」(黒点)とMDの軌跡の射影(赤点)を示す。サイクルを繰り返すごとに、「はずれ値」が分布の端の領域を広げていき、10サイクル程でVillinの天然構造をサンプルできていることが分かる。最終的なX線構造からの最小 $C_{\alpha}$  RMSDは0.60 Åであり、極めて精度よく天然構造をサンプルできた。更に、先行研究では抽出できていなかった副フォールディング経路(図右下)もサンプルできた。計算効率として、天然構造をサンプルするまで( $C_{\alpha}$  RMSD < 1.0 Å)の合計の計算時間が135.6 nsであり、先行研究[3]のレプリカ交換MD(8 μs)と比較して、非常に効率的にフォールディング経路を抽出できた。我々の方法は数百ns程度の計算時間で、D.E. ShawらのMD専用計算機ANTONを用いたmsオーダーのシミュレーションと同程度の精度で天然構造をサンプルできており、構造・経路探索において有力な方法になることが期待される。



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## 第3回 国際シンポジウム報告 1

佐藤啓文

(京都大学 工学研究科・A01 計画研究代表者)



2015年が明けて間もない1月10日および11日に、岡本祐幸班員がホストとなり、国際シンポジウム “The 3rd International Symposium on Dynamical Ordering of Biomolecular Systems for Creation of Integrated Functions” が開催された。本号では、飯野亮太班員および稲垣直之班員とともにこのシンポジウムについて報告する。会場となった三重県志摩の合歓の郷ホテル&リゾートは、京都から近鉄特急で3時間あまり、広大な敷地の中に宿泊施設や講演会場が点在し、それらの間をバスで移動する、大変広々とした施設である。リラックスした雰囲気の下で、海外から6名の招待講演者を含め、総勢120名あまりの参加者が集い、非常に活発な議論がなされた。



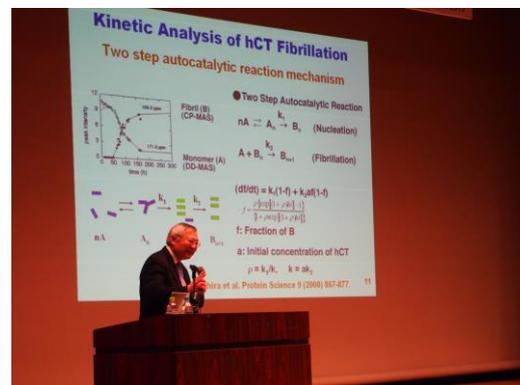
Carlos Simmerling 先生

第一日目の最後に講演された、米国 Stony Brook 大学の Simmerling 教授は現在世界中で利用されている生体分子などを対象とする分子動力学プログラムパッケージ AMBER の開発者の一人として著名である。本シンポジウムでは、より高効率で高精度の計算を目指し

た最新の計算モデルについて講演された。今回のアップデートは蛋白質部分の高精度化 (ff14SB) と溶媒和を扱うための連続誘電体モデルに大別される。前者は、蛋白質の側鎖の配座についての幅広くスキャンを基に、

量子化学計算の結果とのエネルギー差を 1kcal/mol 以下まで高精度化しているとのことである。蛋白質のフォールディングについては、高精度のエネルギー評価と高効率のサンプリングが必須である。後者については本領域岡本班員の開発した REMD などを活用しながら、数多くの蛋白質の三次構造を正しく計算できることを示された。核酸などを含め適用範囲も拡大しているとのことである。フォールディング過程に対して、溶媒の水をあらわに扱わない、いわゆる implicit モデルの妥当性などについての質問がなされた。

横浜国立大学の内藤晶班員 (A01 班) は、<sup>13</sup>C 固体 NMR に基づく、ヒトカルシトニンの線維形成機構に関する成果を発表された。解析から反応は homogeneous な核形成過程と自己触媒的な線維形成・伸長の二段階と考えられ、後者については pH 環境によって顕著な差異が認められることを見いだしている。また非常に興味深いことに HEPES 中での線維形成は、リン酸緩衝液中と比較して初期の核形成過程が著しく阻害されて遅くなる。線維形成は球形の中間体を経て進行し、その表面に短い線維が現れ、やがて線維となって伸長するメカニズムで進行することを報告された。



内藤晶班員



## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

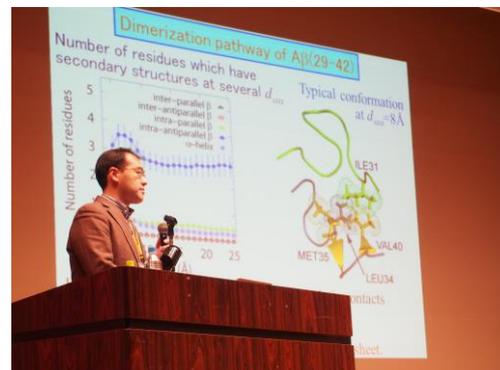
デンマーク Aarhus 大学の Frans Mulder 教授は、タンパク質のガラス性転移に関する研究成果を発表された。200-230K 付近で見られるこの転移はタンパク質周囲の水の相転移に由来すると考えられている (“the protein is slaved to the solvent”)。非弾性中性子線散乱と NMR は、平均化されたグローバルな情報と、部位特異的な局所的な情報をそれぞれもたらす。特に NMR を用いた測定からは、低温での転移に関わると考えられるメチル基の様々な運動が、それぞれ異なる時間スケールで特徴づけられることを示した。その結果、周囲の水とタンパク質は強くカップルしているものの、タンパク質内部のダイナミクスは heterogeneous な応答を示すことを明らかにした。相補的な測定を駆使しながら、タンパク質のガラス転移の本質に迫った研究であった。



Frans. A. A. Mulder 先生

分子科学研究所の奥村久士班員 (A03 班) はアミロイドに関わる分子シミュレーションの成果を報告した。一つ目は超音波による破壊過程であり、sin 曲線状に圧力を時間変化させることで、この非平衡シミュレーションに成功している。負圧時にアミロイド周辺に気泡が生じて成長し、やがて周囲の水分子がなくなり孤立状になってもアミロイドの構造に大きな変化はない。しかし、その後再び正圧となると、水分子がアミロイドにアタックして破壊することを見いだしている。異なる長さのアミロイドに対して系統的に調べた結果、短いほど気泡が出来にくく、複数回の圧力変化が必要になるなど、より壊れにくくなるようだ。また講演で

はレプリカ置換法についても紹介された。岡本班員らが考案したレプリカ交換法は、高効率のサンプリング法として現在では世界中で広く用いられているが、最近、奥村班員は Suwa-Todo のアルゴリズムを採用することで更に強力なサンプリング法の開発に成功している。講演ではハミルトニアンレプリカ交換法を用いたアミロイドベータの多量体形成過程に関する成果が報告された。



奥村久士班員

シンポジウムの最後は、若手研究者によるセッションであり、分子科学研究所の山口拓実研究分担者 (A03 班) と京都大学の山本武志研究分担者 (A01 班) が招待講演を行った。山口氏は、溶液中でのオリゴ糖について、ランタノイド標識を利用した NMR でアプローチするとともに、岡本班員 (A03 班) のグループによる分子動力学計算と組み合わせることで、その原子レベルのダイナミクス明らかにしている。三つの枝分かれをした糖鎖からわずかに残基を取り除いただけでもダイナミクスが変わるそうで、柔軟な配置を持つ分子の複雑さと面白さを感じさせた。山本氏は、平岡秀一班員 (A02 班) のグループで開発されたナノキューブの生成に関して、量子化学と統計力学を駆使した研究成果を発表した。6つのモノマーが集合してナノキューブを生成するエネルギーについては、既に立川仁典班員 (A02 班) による量子化学計算からその概要が明らかになっているが、今回の計算では更に精度を向上させるとともに、積分方程式理論を用いて溶



## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

媒和自由エネルギーを算出している。配置エントロピーの寄与も含め、これらを総合的に評価する事が、その生成メカニズムを理解する上で極めて重要であることが示された。形成経路や混合溶媒の役割、内部の溶媒など、今後の進展が期待される。



山口拓実班員



山本武志班員

2日間の渡るシンポジウムは、別記のようにポスターセッションやそのプレビュートークもあり、さらには夕食後には自由討論のための会場が設けられ、いずれの日も数多くの方が集った。その日の講演内容についての意見交換はもちろんのこと、研究に関する相

談や、サイエンス観の議論に至るまで、くつろいだ雰囲気での懇談は連日深夜にまで及んだ（まったくの余談であるが、筆者は宿の大浴場で偶然 Griesinger、Mulder 両先生とご一緒し、風呂上がり自由討論会場でもお話を頂いた）。こうした場合は、大学・研究所等の所属を超えた共同研究はもちろんのこと、新しい人の繋がりを産み出す好機となっているようである。特筆すべきは、数多くの学生もこの場に参加していたことであろう。日々実際に研究に取り組んでいる同じ立場にある若い世代の人達だからこそ共有できることもあるだろうし、それまでには思いもよらなかった新しい考え方に気付く事もあるだろう。文字通り朝から晩まで、濃密な討論に集中できる大変貴重な時間であった。極めてレベルの高い国際シンポジウムであったことは疑いないが、それだけに留まらない、実り豊かな機会となった。

全体を組織して下さった岡本祐幸先生、榮慶丈先生、また秘書の高崎順子さん、加藤和歌さん、そして協力して下さった岡本グループの学生の皆さんに厚く御礼申し上げます。また本稿執筆にあたってご意見を頂戴した上久保先生にも御礼申し上げます。





# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## 第3回 国際シンポジウム報告 2

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)



1月10-11日に三重県志摩市のリゾートホテル「合歓の郷」で行われた本新学術領域の第3回国際シンポジウムに参加しポスター発表を行った。本稿では、シンポジウム全体の印象や、個人的に興味深かった招待講演について報告する。

まずはシンポジウム全体の印象について。シンポジウムが行われた合歓の郷はまさにリゾートであり、広大な敷地の中に様々な施設が点在するとともに贅沢な空間であった。幸い晴天にも恵まれ、休憩時間に敷地内の散歩を楽しんでいた方も多かったようである。私も2日目昼の休憩時間に施設内の「東の見晴し台」まで歩き、美しい海を眺めることが出来た。このような素晴らしい場所での開催に尽力されたオーガナイザーの皆様へ感謝する。



「東の見晴し台」からの眺め

シンポジウムは海外からの招待講演6件、班員による招待講演8件、ポスター発表89件で構成され、見どころ聞きどころ満載であった。招待講演のほぼ全てで持ち時間を越えた活発な質疑応答が行われていた。個人的には、各講演の質問時間はもう少し長くても良かったと思う。またポスターセッションにおいても、講演に負けない活発な議論が行われていた。特に今回、若手研究者のポスター発表を対象に若手賞が設けられ

ており、研究代表者だけでなく学生やポスドク、若手スタッフが熱心に発表をしていたのが印象的であった。激戦だったとのことで、審査にあられた先生方は大変だったと推察するが、とても良い取り組みだと思う。

次に、個人的に興味深かった招待講演について記述する。どの発表も素晴らしかったが、私の能力と紙面の制約の都合上、すべてをご紹介しきれないことをあらかじめお詫びしておく。1日目の午前には、内橋貴之先生(A01公募班、金沢大学)が高速AFMを用いた概日時計タンパク質 KaiABC システムおよび分子シャペロン ClpB の1分子観察について講演された。KaiA, KaiB, KaiC はシアノバクテリアの概日リズムを担うタンパク質であり、これら3種のタンパク質とATPのみで KaiC のリン酸化レベルが24時間のリズムを発生することが知られている。本新学術領域では内橋先生だけでなく、秋山修志先生(A01公募班、分子研)や寺内一姫先生(A03公募班、立命館大学)も様々なアプローチで精力的に研究に取り組んでいる非常に興味深いタンパク質複合体である。内橋先生のご講演では、KaiA と KaiC または KaiB と KaiC のダイナミックな複合体形成と解離の様子が動画で紹介された。特に、KaiC リングの上で KaiB が6量体リングを協同的に形成する動画は必見であった。KaiB の KaiC への結合部位が生化学実験から提示されたモデルと異なるとのことであったが、百聞は一見にしかず、をまさに地で行く素晴らしい成果であった。尚、ClpB についても興味深い結果が発表されたが、筆者との共同研究であり手前味噌になるので説明は割愛させて頂く。



内橋貴之班員

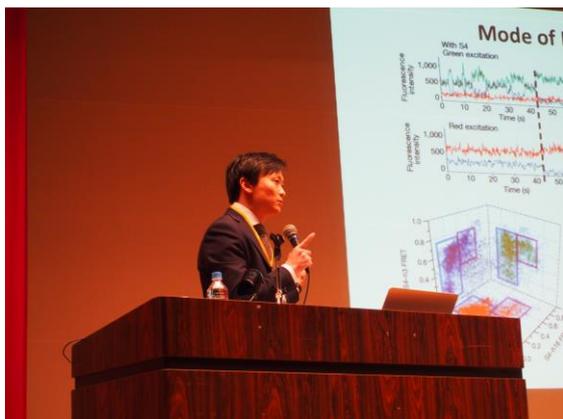


## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

2日目の午前にはHajin Kim先生 (Ulsan National Institute of Science and Technology) が、大腸菌リボソーム 30S サブユニットの複合体形成ダイナミクスの1分子蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 計測について講演された。リボソームの 30S サブユニットは 20種のタンパク質と 16S rRNA から構成される巨大な生体高分子複合体である。30S リボソーム複合体の形成では、16S rRNA に結合するタンパク質サブユニットの順番が決まっており、さらに各タンパク質の結合は協同的に起こることが報告されている。しかしながら、各タンパク質の結合が 16S RNA のどのような構造変化を引き起こすことで順番が規定され協同性が誘発されるのかは明らかになっていない。Kim 先生らは 16S RNA に初期段階で結合する S4 タンパク質に着目し、16S RNA - S4 タンパク質複合体形成時に起こる 16S RNA の構造変化を 1 分子 FRET で計測した結果を発表された。

Fluctuating encounter complex, Flipped intermediate complex, Native complex の 3 つの状態が検出されたとのことであった。また、 $Mg^{2+}$  濃度に依存し構造変化のダイナミクスが大きく変化することも示していた。3 色 1 分子 FRET や全原子分子動力学計算を組み合わせることで構造変化の詳細を明らかにし、S4 タンパク質の結合によって 16S RNA の取りうる構造集団の分布が変化する、改訂版 induced fit モデルを提案していた。



Hajin Kim 先生

2日目の午後には生体高分子 - 有機金属ハイブリッド、人工分子機械、温度感受性高分子といった様々なテーマの興味深い講演がなされた。上野隆史先生 (A02 公募班、東工大) は改変した生体高分子を有機金属錯体とハイブリッド化することで新たな機能を付与する

ユニークな取り組みを講演された。フェリチンは鉄の貯蔵を担うカゴ型タンパク質である。鉄を含まない空のフェリチンの変異体を作製し、パラジウムやルテニウムの有機金属錯体を内部に効率よく多数内包できることを示していた。また、内包された金属錯体を触媒サイトとした人工金属酵素の創生にも成功していた。さらには、一酸化炭素 (CO) を配位したルテニウムを内包したフェリチンをほ乳類培養細胞株に取り込ませて細胞内で CO を放出させ、CO 依存性の細胞内シグナル伝達を活性化することにも成功していた。またカゴ型タンパク質だけでなく、T4 バクテリオファージの細菌への感染を担うタンパク質 gp5 の C 末端  $\beta$  ヘリックス部位を利用した針型タンパク質複合体、 $\beta$ -PN の開発を報告された。 $\beta$ -PN は細胞膜を自発的に透過し細胞内に入り込むとのことであった。 $\beta$ -PN による細胞の制御等、今後の展開が楽しみである。



上野隆史班員

Gwénaél Rapenne 先生 (CEMES-CNRS / University of Toulouse) は有機合成のテクニックを駆使したナノカー、ナノ手押し車、ナノモーターといった人工分子機械の合成と走査型トンネル顕微鏡 (STM) による 1 分子観察、1 分子操作について講演された。ナノカー、ナノ手押し車は STM の探針で押すことで車輪に当たる部位が回転し、基板と相互作用しながらも直進運動できることを示していた。今年はナノカーのレースを開催するとのことであった。複雑な化学構造を持つ有機分子を自在に合成する手腕に感銘を受けたが、個人的に圧巻だったのはナノモーターである。ルテニウムを間にはさみ、基板固定側は 3 回対称、探針側は疑似 5 回対称の構造を持つ分子である。探針側の 5 回対称構



## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

造部位が回転ブラウン運動を行うのだが、STMの探針から電子を注入することで回転ブラウン運動の方向性を制御できるとのことであった。いわばナノサイズの電気モーターである！回転運動のステップサイズの測定や回転ポテンシャルの計算も行っており、生体分子モーターを研究している筆者にとって最も惹きつけられた講演であった（余談であるが Rapenne 先生は筆者のポスター発表に大変興味を持って下さり、フランスに来る機会には是非連絡を、とのお言葉を頂いた。光栄である）。ナノモーターに電子を1個ずつ注入して応答を計測することも可能とのことであり、今後は、エネルギー変換効率や発生トルクなど、ナノモーターの特性の詳細を是非知りたい。



Gwénaél Rapenne 先生

佐田和己先生（A02 公募班、北海道大）は低分子エフェクターによる温度感受性高分子の溶解性制御について講演された。温度感受性高分子には、低温で可溶、高温で不溶になるタイプ（転移温度を lower critical solution temperature, LCST とよぶ）と逆に低温で不溶、高温で可溶となるタイプ（転移温度を upper critical solution temperature, UCST とよぶ）の2種がある。ご講演では、温度感受性高分子の側鎖と相互作用する低分子エフェクターの濃度を制御することで、LCST や UCST が幅広い範囲で制御できることをクリアに示されていた。側鎖とエフェクターの相互作用には水素結合、電荷移動相互作用のどちらも利用できるとのこと、水素結合では例えば尿素（側鎖）と 1-dodecanol（エフェクター）、電荷移動相互作用ではピレン（側鎖）と N,N'-bis-(2-ethylhexyl) pyromellitic diimide（エフェクター）等が用いられていた。側鎖とエフェクターの親和性が重要であり、

会合定数が 10 以下だと LCST を持つ挙動、 $10^3$  以上だと UCST を持つ挙動を示すとのことであった。さらに化学反応でエフェクター分子の濃度を変化させることで、定温下で温度感受性高分子の溶解性を制御することにも成功していた。現在は温度感受性高分子の側鎖に触媒能を持つ部位の導入に取り組んでおり、その触媒活性をエフェクター分子の濃度変化で「アロステリック」に制御したいとのことであった。



佐田和己班員

報告は以上である。皆様の素晴らしい成果を楽しむと同時に、私も皆さんに「面白い！」と思って頂ける研究をしなければと改めて気を引き締めた次第である。



懇親会の様子



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## 第3回 国際シンポジウム報告 3

稲垣直之

(奈良先端科学技術大学院大学・A03 計画研究代表者)



2015年1月10-11日、三重県・伊勢志摩の合歓の里で、新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」主催による第3回目となる国際シンポジウム「International Symposium on Dynamical Ordering of Biomolecular Systems for Creation of Integrated Function」が開催されました。今回のシンポジウムにも、国内外から物理学、化学、生物学といった幅広い分野の研究者の皆様にお越しいただきました。また、異分野間かつ英語での発表にもかかわらず、会場ではとても活発な質疑応答と議論がなされ、前回にも増して盛況でした。

2日間の講演の部では、海外からお招きした先生も含めて14題の発表があり、A03班「動的秩序の展開」からは、真行寺千佳子先生（東京大学）、奥村久士先生（自然科学研究機構・分子科学研究所）、山口拓実先生（自然科学研究機構・分子科学研究所）の講演がありました。以下に、招待講演を中心に講演内容の一部をご紹介します。



Christian Griesinger 先生

本領域の評価委員を務めていただいているドイツ・マックスプランク研究所のChristian Griesinger先生には、京都で行われた第2回の国際シンポジウムに引き続きご講演をいただきました。Griesinger先生は、

NMRの手法を他の生物物理学的手法と組み合わせてタンパク質の構造の動態を研究されています。特に、細胞内のシグナル伝達を担うタンパク質カルモデュリンがいかにして分子を認識するのか、また、VDACというミトコンドリア外膜に存在するイオンチャンネルが、どのようにしてイオンを透過させるのかについて最新の研究成果をご紹介します。最先端の手法で解析することにより、分子構造の動態による機能の発現が詳細に解明されつつある点がとても印象的でした。

アメリカのエール大学から来日いただいたAnthony Koleske先生は、脳の活動や記憶を担う神経細胞のシナプスの研究をされています。今回、Koleske先生は、アクチンとArg、コルタクチンという3種類のタンパク質が動的な集合体を作ることによってシナプスのスパインという構造体の形成と維持を引き起こすこと、また、この過程にインテグリンという膜タンパク質のシグナルが重要な働きを示されました。このような分子機序に異常が起こると、知的障害や自閉症のように脳の働きに障害が起こることもご紹介いただきました。タンパク質の集合・離散に関する研究が病気の原因解明や治療法の開発にもつながる可能性を示唆する興味深いご講演でした。



Anthony Koleske 先生

フランスのCEMES-CNRS・トゥールーズ大学からお越しいただいたGwénaél Rapenne先生は、Technomimetic moleculeの研究を推進されています。Technomimetic moleculeは、私たちが肉眼で見ることができると大きな物体の働きを、少数の分子を用いて再現するもので、今回、分子モーターの機能を持つTechnomimetic moleculeの開発についてご紹介いただきました。ご講演では、数々の試行錯誤の末に電気エネルギーを使っ



## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

てモーターの様に回転する 2 nm x 2 nm のサイズの微小な分子を試作される課程が示され、Rapenne 先生が作製された Technomimetic molecule の小ささに驚くとともに、技術のさらなる発展と産業への応用の可能性を感じました。

A03 班員の東京大学・真行寺千佳子先生は、本領域でウニの精子鞭毛の動きを研究されています。鞭毛は、ダイニンというモーター分子が微小管と相互作用をすることにより精子の推進力を生み出します。ここで興味深いのが、協調的な鞭毛の動きがダイニン分子の時空間的に制御された働きが起きて初めて生み出される点です。真行寺先生は、このようなダイニン分子の時空間的制御のメカニズムを解析するために、極めて微小なガラス針を用いて微小管に力を加えてダイニンの動きを観察され、今回のご講演では、ダイニン分子にかかる力がダイニン分子の働きを変えることを示唆する興味深いデータを報告されました。真行寺先生の研究成果は、ダイニンの時空間的制御機構に新たな視点から光を当てると考えられます。



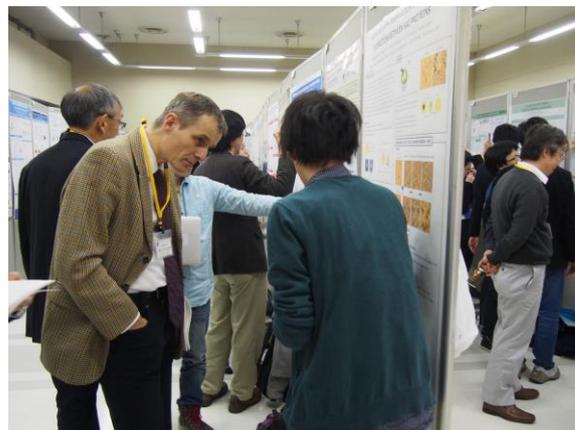
真行寺千佳子班員

一方、ポスターセッションの部では、学生やポスドクをはじめとする若手研究者の活躍が目立ちました。会場は熱気にあふれ、招待演者やアドバイザーの先生方も積極的にポスターセッションを回られて議論を楽しまれているようでした。また、学生さんからも、研究成果を著名な先生や異分野の研究者へ直接説明するという経験は大変貴重だったとの感想を聴きました。若手研究者間の研究室を超えた交流も盛んでした。このような若手の方々の活躍が、これから本領域を牽引してゆくものと確信しております。

私は、生化学や細胞生物学が専門ですが、本領域のシンポジウムや会議に参加することで毎回刺激を受けております。アドバイザーの先生方のコメントや領域

内の異分野の先生方との議論は、新しい視点から見た共同研究のアイデアや今後の研究指針つながります。考え方やバックグラウンドが異なる研究者との議論は、初めのうちはかみ合わないことが多いのですが、繰り返し議論を重ねてゆくうちに予想もしなかったアイデアが出る 경우가少なくありません。本領域には、このような化学反応を触媒するポジティブな環境が生まれていると感じています。今回のシンポジウムも、考え方や世代が異なり、国も異なる幅広いバックグラウンド研究者が集い、心をひとつにして交流を深めた意義深いシンポジウムでした。

最後となりましたが、今回の実り多いシンポジウムをオーガナイズされた名古屋大学の岡本祐幸先生と研究室の方々に深く感謝を申し上げます。





# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## 国際シンポジウム・Poster Presentation Award

岡本祐幸

(名古屋大学 理学研究科 A03 計画研究代表者)

佐藤啓文

(京都大学 工学研究科 A01 計画研究代表者)

平岡秀一

(東京大学 総合文化研究科 A02 計画研究代表者)

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)

2015年1月10日-11日に開催された国際シンポジウム “The 3rd International Symposium on Dynamical Ordering of Biomolecular Systems for Creation of Integrated Functions” において、大学院生や若手研究者を対象とした Poster Presentation Award が創設された。これは研究活動の活性化はもちろんのこと、領域として若手研究者の育成を促進し、奨励することが目的である。発表申し込み時に登録をした方は初日夕刻にポスター発表を行ったが、それに先だって申請者全員が各プレビュー発表を行った。一人1分間という限られた時間内で、研究のアピールを十分にするのはなかなか容易ではない。特に多数を占める大学院生・大学生にとっては英語での発表の機会が生まれて初めてだったのではないだろうか。しかしながら各々が原稿を練り込み、研究への思い入れが十分に伝わる素晴らしい発表だった。全体で40分余りを要したが、領域に参画している多数の研究室の現状を一望する絶好の機会となった。



プレビュートークの順番を待つ皆さん

もちろんポスター発表も、それ以上の盛り上がりを見せた。審査については、外国人招待講演者にも分担をお願いし、皆さん熱心にポスター発表を聞いてまわって下さった。学生側からも、「〇〇先生が来て下さった」「自身の進める研究に対して有意義なアドバイスを貰えた」など、大変好評であった。

厳正な審査の結果、以下の四名の方が栄えある受賞者となった。

P004 藤田健太 東京工業大学

“Identification and characterization of Rho-GEFs involved in cyclic stretch-induced reorientation of vascular endothelial cells”

P008 伊藤暁 分子科学研究所

“Dimer formation of A $\beta$ (29-42) studied by the Hamiltonian replica-permutation method”

P019 大須賀孝史 東京大学

“Molecular assembly of gold ion clusters with a tray-shaped gold complex”

P030 矢木真穂 岡崎統合バイオサイエンスセンター

“NMR approaches for characterizing interaction of molecular chaperons with intrinsically disordered proteins”



ポスター賞を受賞された4名の皆さん



受賞報告

藤田健太

(東京工業大学 大学院生命  
理工学研究科 博士後期課程  
三年)



1. はじめに 一酸化炭素 (CO) は細胞内のシグナル伝達を担うガス分子であり、ヘムがヘムオキシゲナーゼに分解されることによって pM 程度の極低濃度産生されている。CO は他の生体ガス分子である一酸化窒素 (NO) や硫化水素 ( $H_2S$ ) と比較して非常に反応性に乏しく、その細胞内での濃度や動態を追跡することは困難であった。そこで、細胞外から CO releasing molecules (CORM) と呼ばれる金属カルボニル錯体を導入することによって細胞内の CO の作用を解明する研究が進められてきた。しかし、CORM は (1) 細胞内での安定性が低く、分解されてしまい、CO 放出が数分程度で完了してしまう、(2) 細胞への取り込み効率が低いといった課題があり、いまだ CO の機能には分からない部分が多く残されている。

2. 研究内容 そこで本研究では、CORM を用いた細胞内 CO 輸送系の問題点の改善のために、かご型蛋白質集合体であるフェリチン (Ferritin, Fr) をキャリア分子として用いることを提案した (図 1a)。Fr はこれまでに、金属錯体をベースとした種々の薬剤分子やイメージング分子の細胞内キャリアとして利用されており、また、有機金属錯体分子を内包した人工金属酵素の基盤としても用いられている。これらの特徴を活かし、新規 CORM 輸送分子の開発を目指した。ここでは、Fr と CORM の複合体の結晶構造解析、集積錯体の配位構造制御による CO 放出挙動及び細胞機能への影響についてまとめる。

アポ型の Fr と RuCO 錯体の複合体 A を合成し、X 線結晶構造解析により、結合した RuCO の構造を同定した (図 1b)。この RuCO の配位構造を変換するための変異体を設計・合成し、複合体の結晶構造を明らかにした

(複合体 B、図 1b)。ミオグロビンを用いて CO 放出を追跡したところ、複合体 A、B 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が分かった。さらに、複合体 B は A と比べて二倍量の CO を放出することも分かった。さらに、これらの複合体が、細胞の保護に寄与する核転写因子 nuclear factor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) を効率的に活性化することも見出した。本研究での成果より、CO 放出速度を遅くし、尚且つより多くの CO を細胞内で放出することが、NF- $\kappa B$  を活性化させるシグナル伝達を駆動させることが出来るという新たな知見を得た。今後は光刺激による CO 放出で細胞内 CO 放出の時間・空間的な制御を目指す。

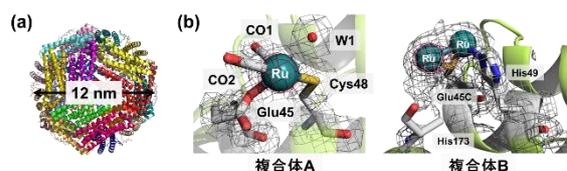


図 1. (a) アポ Fr の X 線結晶構造. (b) 複合体 A, B の X 線結晶構造.

3. 謝辞 本研究は、東京工業大学大学院生命理工学研究科上野隆史 (A02 公募研究代表者) 研究室にて行われたもので、上野先生には日頃から多大なるご指導を頂いており、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また本研究は、内閣府支援 最先端・次世代研究開発支援プログラム (課題番号 LR019) からの研究助成のもと行われました。蛋白質結晶の X 線回折データは Spring-8 ビームライン BL38B1 (課題番号 2013B1262, 2013B1382) にて行われた測定で取得しました。

4. 参考文献 K. Fujita *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *136*, 16902-16908 (2014). DOI: 10.1021/ja508938f.



受賞報告

伊藤 暁

(分子科学研究所)

・ A03 公募研究連携研究者)



2015年1月10日・11日の日程で開催された新学術領域研究「動的秩序と機能」の第三回公開シンポジウムにおいて、“Dimer formation of A $\beta$ (29-42) studied by the Hamiltonian replica-permutation method”というポスター発表に対して Poster Presentation Award をいただくことができ大変光栄に思います。これを励みに現在の研究をさらに発展・推進させていきたいと考えています。まず、今回のシンポジウムで発表した研究の内容を簡単に紹介します。

アルツハイマー病はアミロイドペプチド(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ます。今回研究対象とした 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、この部分が A $\beta$ のアミロイド線維形成を促進すると考えられています。また、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ます。この A $\beta$ (29-42)に対して、アミロイド線維形成の初期段階である二量体形成がどのように起きるのかをハミルトニアンのリカ置換分子動力学シミュレーションにより調べました。ここで、ハミルトニアンのリカ置換分子動力学シミュレーションは温度一定の分子動力学シミュレーションやレプリカ交換分子動力学シミュレーションと比較して生体分子に対する効率的な構造探索を実現することができるシミュレーション手法です。

シミュレーションの結果、A $\beta$ (29-42)は二分子が離れている時にはランダムな構造をとっており、分子同士の側鎖がコンタクトする程度に近づくと $\beta$ -ヘアピン構造をとることが分かりました。このような分子内 $\beta$ -シート構造が存在すると、さらに分子同士が近づいた時に分子間 $\beta$ -シート構造が形成されやすくなり、二量体化が促進されることも分かりました。今後は A $\beta$ (29-42)分子の数を増やし、オリゴマーがどのように形成されるのか調べる予定です。また A $\beta$ 全体を複数

含むような系に対するシミュレーションも行い、そのオリゴマー形成過程を明らかにしていきたいと考えています。A $\beta$ (29-42)の二量体化の研究に関してはニューズレター第16号にも記載されているので、興味をお持ちいただいた方はそちらもご一読いただければ幸いです。

今回のシンポジウムでポスター発表時に感じたこととして、学会等のポスター発表と比較して非常に熱心に聞いて下さる方が多く、かつ詳細な部分まで質問が及ぶことが多かったように思います。ポスター時間が長めに設定されていたと思いますが、あっという間に終わった印象です。また、ポスター発表中の議論の中で研究を進める上でのヒントをいただくことができ、大変有意義であったと感じています。

今回ポスター発表した研究は分子科学研究所の奥村久士准教授との共同研究であり、このような栄えある賞をいただくことができたのも本研究に対する奥村准教授の様々なアドバイスによる所が大きいのと考えています。末筆ではありますが、感謝申し上げます。



懇親会で同じくポスター賞を受賞された矢木真穂さんと。



受賞報告

大須賀孝史  
(東京大学大学院 工学系研究  
科・  
博士課程3年)



今回の国際シンポジウムでは、国内外の研究者の皆様と4日間、泊まり込みで交流する機会に恵まれました。とりわけ、多様な研究領域を牽引されている先生方のご講演や、異なるバックグラウンドを持つ皆様に接することができたポスターセッションは良い経験となりました。これは、「動的秩序と機能」シンポジウムならではの貴重な機会であり、本シンポジウムが今後の研究展開につながる有意義な場であると感じました。学会運営に携わってくださった先生方、スタッフの皆様にご場をお借りして御礼申し上げます。また今回の発表にあたり、東京大学大学院・工学系研究科の藤田誠教授にご指導を賜りました。さらに、村瀬隆史主幹研究員(現:山形大学准教授)およびA02公募研究代表者の澤田知久助教には多くのご助言を頂きました。厚く御礼申し上げます。

本シンポジウムにおける発表内容に移ります。複数の金属イオンを近接させると、お互いに影響し合うことから、単核では見られない性質が期待されます。さらに、金属配列を自在に設計できれば、金属の種類・数・配置に応じた物性の発現につながります。本研究では、平面状の多核錯体を積層することで、 $[m \times n]$ 型の金属イオン三次元配列を構築しました。配列を構成する金属の数( $m \times n$ )は、多核錯体の金属数( $m$ )と積層数( $n$ )により厳密に規定できます(図1)。

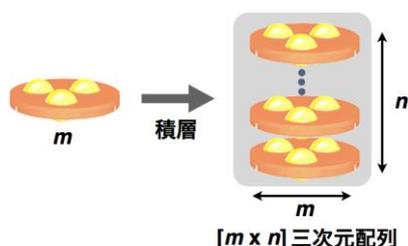


図1: 多核錯体の積層による $[m \times n]$ 金属イオン三次元配列の構築

多核錯体として、芳香環を架橋配位子にもつ Au(I) 三核錯体に着目しました( $m=3$ )。さらに、トレー型の Au(I)三核錯体 **1** を足場として三核錯体の積層を制御することで、様々な Au(I)三次元配列を構築しました。積層数( $n$ )は、溶媒条件や Ag(I)イオンの添加に応じて一義的に定まりました( $n=2-4$ ) (図2)。

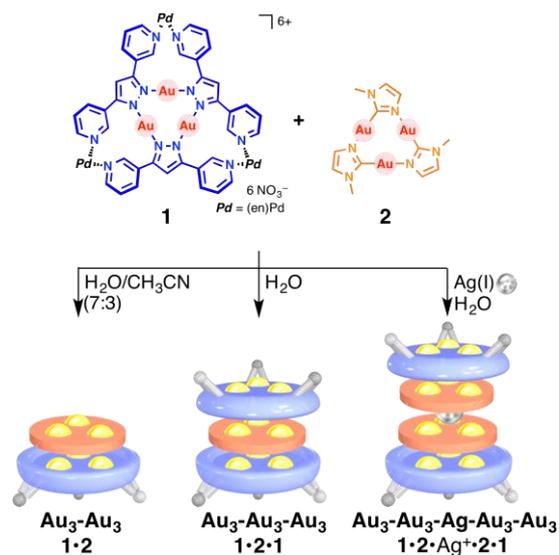


図2: トレー型 Au(I)三核錯体 **1** と平面状 Au(I)三核錯体 **2** を用いた  $Au_3-Au_3$  配列 **1:2**,  $Au_3-Au_3-Au_3$  配列 **1:2:1**,  $Au_3-Au_3-Ag-Au_3-Au_3$  配列 **1:2:Ag<sup>+</sup>:2:1** の合成。

トレー**1** は、周囲のピリジル基がせり上がっており、上部に浅い疎水場があります。トレー**1** の水-アセトニトリル(7:3)混合溶液に三核錯体 **2** を混合すると、安定な 1:1 会合体 **1:2**、すなわち  $Au_3-Au_3$  配列が得られました。一方、水中では2分子のトレー**1** が三核錯体 **2** を上下から挟み、 $Au_3-Au_3-Au_3$  配列 **1:2:1** を定量的に与えました。さらに水中、 $AgNO_3$  存在下では  $Au_3-Au_3-Ag-Au_3-Au_3$  配列 **1:2:Ag<sup>+</sup>:2:1** が選択的に得られました。NMR による解析と、X線結晶構造解析の結果、Au(I)イオンと Ag(I)イオンは近接しており(2.75-2.86 Å)、会合体 **1:2** 同士をつないでいることが分かりました。

以上のように、浅い凹みをもつトレー型錯体を利用することで、様々な金属配列を自在に構築することに成功しました。今後、金属間相互作用による物性の解明や数ナノメートルサイズの材料としての利用が期待されます。



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

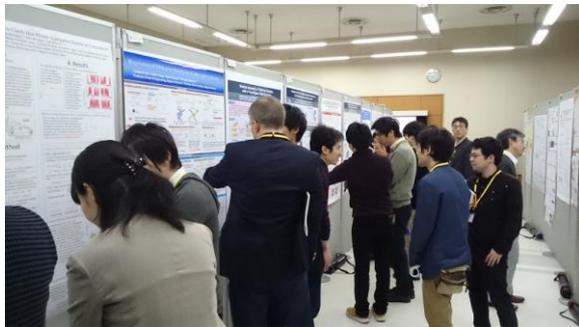
## 受賞報告

矢木真穂

(自然科学研究機構  
岡崎統合バイオサイエンス  
センター・特任助教)



この度、当新学術領域 第3回国際シンポジウムにおいて、Poster Presentation Awardを受賞いたしました。多くの素晴らしいポスター発表の中から選出していただき大変光栄です。加藤晃一教授をはじめ、共同研究者の方々や研究室メンバーに深く感謝申し上げます。また、オーガナイザーの先生方をはじめ、評価して下さった先生方、ポスターを聞きに来て下さった皆様に深く御礼申し上げます。



ポスターセッションの様子

今回私は、“NMR Approaches for Characterizing Interactions of Molecular Chaperones with Intrinsically Disordered Proteins”というタイトルで、分子シャペロンによるアミロイドβ (Aβ) タンパク質の認識メカニズムについて発表させていただきました。アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の多くは、特定の構造を持たない天然変性タンパク質の異常な凝集体が神経組織に蓄積することによって引き起こされると考えられています。最近、分子シャペロンがAβやαシヌクレインといった神経変性疾患関連タンパク質の凝集抑制に寄与していることが報告されており、分子シャペロンとこれら疾患関連タンパク質の相互作用および凝集抑制メカニズムに注目が集

まっています。本発表では、NMR分光法を用いた分子シャペロンとAβとの相互作用解析の結果を報告し、分子認識メカニズムについて議論することができました。

今回のポスター発表を通じて、NMR解析の観点や物性の観点、タンパク質フォールディングやアミロイド研究の観点といったように様々な観点から数多くのご意見をいただくことができました。多角的なものを見方を忘れずに、今後の研究展開に是非活かしていきたいと思います。また、分子シミュレーションや化学分野の方々も発表を聞きにきてくださり、ポスター発表を通じて交流を深めることができました。今回の受賞を励みに、より一層研究に勤んでいきたいと思



受賞後、矢木さんと研究室メンバー



1分間プレビュー発表



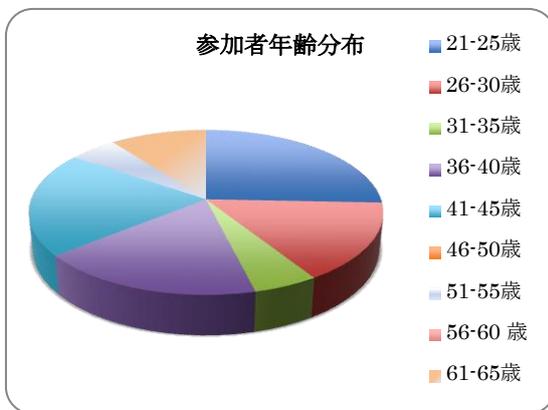
# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

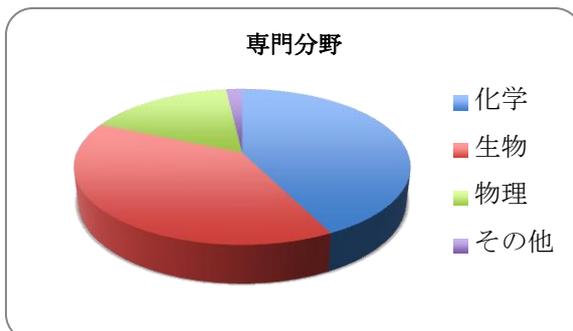
## アンケートの結果について

今回の国際シンポジウムでも、参加下さった方を対象にアンケート調査を行い、40名あまりの方からご回答を頂戴した。

今回のシンポジウムの大きな特長の一つは、比較的若い世代の参加者が多かったことではないだろうか。アンケートの結果からは、参加者のうち、35歳以下の

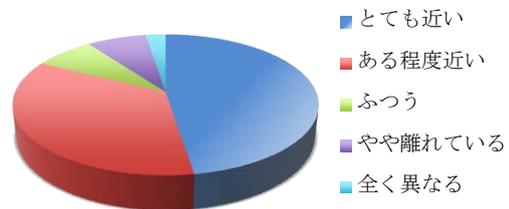


方が半数近くにも及んでいることが分かる。今回は Poster Presentation Award を設定したこともあり、ポスターセッションやそのプレビュートークを中心として、自身の成果をアピールする大学院生や若手研究者の積極的な姿勢が印象に残った。



参加者の殆ど全ては研究活動に携わっているが、その分野は化学と生物が拮抗して大部分を占めながら、物理学がこれに続いていることが分かる。本新学術領域の目指すところを直接反映したバランス、と言えよう。領域の目指す研究の方向性についても、全ての方

## 本領域とご自身の研究との関わりについて



が「よく理解できた」もしくは「理解できた」と回答されており、いずれの分野からでも、その意図するところがよく共有されていると言える。

非常に興味深いのは、本領域とご自身の研究分野については、多くの方が分野として「とても近い」「ある程度近い」と認識されている一方で、「ふつう」あるいは「やや離れている」分野として認識されている方も一定数いらっしゃることである。寄せられた中には、各人の研究に注力される一方で、領域全体の方向性を意識した話が少なかったとのご指摘もあり、今後、職員間のコミュニケーションをさらに深めることで、新しい領域の輪郭を徐々に明確にしていくことを目指したい。

## 本シンポジウムについて



しかし、多くの方との意見交換や議論が出来た、あるいは、学生さんに対しても良い教育効果があった等、参加された方には概ね満足いただけたように思う。日程告知やポスターセッションの方法などに対しては改善を求める意見も頂戴しており、今後の機会に反映したい。



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## The 3rd International Symposium on Dynamical Ordering of Biomolecular Systems for Creation of Integrated Functions

### PROGRAM

#### January 10 (Saturday)

- 9:00 –9:10 Opening Address by Koichi KATO
- 9:10 –9:50 L-1: Christian GRIESINGER(Max-Planck Institute for Biophysical Chemistry)  
“DYNAMICS OF BIOMOLECULAR SYSTEMS STUDIED BY NMR  
AND FURTHER BIOPHYSICAL TECHNIQUES”
- 9:50 –10:20 L-2: Takayuki UCHIHASHI(Kanazawa University)  
“HIGH-SPEED ATOMIC FORCE MICROSCOPY FOR STUDYING DYNAMIC  
INTERACTIONS IN BIOMOLECULAR SYSTEMS”
- 10:20 –10:50 Break
- 10:50 –11:30 L-3: Anthony KOLESKE(Yale University)  
“Adhesive and Cytoskeletal Control of Dendrite Development and Stability”
- 11:30 –12:00 L-4: Chikako SHINGYOJI(The University of Tokyo)  
“MECHANICAL ACTIVITY OF DYNEIN AND ITS DYNAMICAL ORDERING  
UNDERLYING OSCILLATORY MOVEMENT OF SPERM FLAGELLA”
- 12:00–12:40 Poster Preview (only poster prize candidates)
- 12:40– Group Photo
- 12:40 –14:30 Lunch Break
- 14:30 –16:50 Poster I (mostly poster prize candidates)
- 16:50 –17:30 Break
- 17:30 –18:10 L-5: Carlos SIMMERLING(Stony Brook University)  
“PROTEIN FOLDING SIMULATIONS WITH A NEW AMBER FORCE FIELD  
AND SOLVENT MODEL”
- 18:30 – Banquet





## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

### January 11 (Sunday)

- 9:10 –9:50 L-6: Hajin KIM(Ulsan National Institute of Science and Technology)  
“PROTEIN-GUIDED RNA DYNAMICS DURING EARLY RIBOSOMEASSEMBLY”
- 9:50 –10:20 L-7: Akira NAITO(Yokohama National University)  
“MOLECULAR MECHANISM OF AMYLOID FIBRIL FORMATION ANDINHIBITION OF HUMAN CALCITONIN”
- 10:20 –10:50 Break
- 10:50 –11:30 L-8: Frans MULDER(Aarhus University)  
“ON THE ORIGIN OF THE 'PROTEIN GLASS TRANSITION””
- 11:30 –12:00 L-9: Hisashi OKUMURA(Institute for Molecular Science)  
“ALL-ATOM MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS FORAMYLOID FIBRIL ASSEMBLY AND DISASSEMBLY”
- 12:00 –14:30 Lunch Break(Coordinator/Advisory Group Meeting)
- 14:30 –15:00 L-10: Takafumi UENO(Tokyo Institute of Technology)  
“Designing Dynamic Function of Protein Assembly”
- 15:00 –15:40 L-11: Gwenaél RAPENNE(CEMES-CNRS and University of Toulouse)  
“TECHNOMIMETIC NANOMACHINES : MOLECULAR WHEELS,VEHICLES, ROTORS AND MOTORS”
- 15:40 –16:10Break
- 16:10 –16:40 L-12: Kazuki SADA(Hokkaido University)  
“MOLECULAR DESIGN OF THERMO-SENSITIVE POLYMERS ANDPHASE SEPARATION INDUCED BY ORGANIC REACTION”
- 16:40 –16:55 L-13: Takumi YAMAGUCHI(NationalInstitutes of Natural Sciences)  
“ELUCIDATION OF THE MOLECULAR BASIS OFOLIGOSACCHARIDE FUNCTIONS BY NMR SPECTROSCOPY ANDMOLECULAR DYNAMICS SIMULATION”
- 16:55 –17:10 L-14: Takeshi YAMAMOTO(Kyoto University)  
“MOLECULAR CALCULATION OF FREE ENERGETICS FORNANOCUBE SELF-ASSEMBLY IN SOLUTION”
- 17:10 –19:30 Poster II
- 19:30– Closing Remarks by Koichi KATO



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## 「共同研究促進のための計測・計算セミナー」報告

佐藤啓文  
(京都大学 工学研究科・A01 計画  
研究代表者)



新学術領域は、数多くの研究者が緊密に連携を保ちながら、新しい研究領域を開拓・確立していくことが大きな目標である。とりわけ本領域に参画している研究者の中には、独自の計測あるいは計算手法を開発・展開している方も多く、これらに基づいた連携を幅広く進めることで、生命分子システムに対する従来とは全く異なる視座が開けることが大いに期待できる。一方で、これら高度に専門化した手法を実際に利用するためには、各方法が得意とするターゲット、遂行のための必須条件等々についての予備的知識が不可欠である。そこで、こうした情報を共有することで領域内の共同研究を更に推進する事を目的とし、A01 班およびA03 班が中心となって、標記のセミナーを開催した。

「共同研究促進のための計測・計算セミナー」

日時：2015年1月9日

14:00-14:10 領域代表・趣旨説明

(座長：村田和義班員)

14:10-14:30 上久保裕生班員 (溶液散乱)

14:30-14:50 内橋貴之班員 (高速 AFM)

14:50-15:10 内山進班員 (質量分析)

15:10-15:30 休憩

(座長：内橋貴之班員)

15:30-15:50 奥村久士班員

(計算・MD シミュレーション)

15:50-16:10 池谷鉄兵班員 (NMR)

16:10-16:30 村田和義班員 (電子顕微鏡)

16:30- 講師を囲んだフリーディスカッション

50名以上もの多くの参加者が集う中で、初めに加藤領域代表から共同研究を実質的に進める上で「今さら聞けない」と躊躇することも含めて「本音」の話が出来る機会にしたいと、趣旨の説明があった。これを引き継いで、最初に座長を務めた村田班員も、「何が分かるのか」「どんな試料・情報を用意したらよいか」「どのくらい大変(簡単)なのか」という3つのポイントをあげて議論を進める旨を述べられた。

最初に登壇した上久保班員はタンパク質を中心とする散乱に関して、簡単に歴史を振り返りつつ、学術論文としての公表に至るまでの実際的な側面にまで踏み込んだ説明をされた。内橋班員は高速 AFM について、構造変化、結晶ダイナミクスと構造揺らぎの三つ対象に分類して、それぞれの具体例をあげながら測定の詳細を講演された。内山班員は質量分析で得られる情報や、これまでの共同研究であった問題点を具体的に指摘するなど、実践的な立場から話をされた。奥村班員は、領域内の理論・計算研究者の互いの相関図を示して、それぞれが得意とする分野を紹介された後に、ご自身が用いている分子動力学法を用いた計算について詳述した。池谷班員は、さまざまな NMR 法を俯瞰し、特長と限界を明確にしなが、実際の測定について述べられた。最後に村田班員は、三次元電子顕微鏡について、3つのアプローチを軸にしなが講演された。すべての講演に対して質問が相次ぎ、講演終了は予定より1時間近く遅くなってしまった。各講演のスライドは班員が閲覧できるように配慮され、今後益々数多くの共同研究が推進されるものと確信している。





# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## 「生命分子ダイナミクスの探求を 目指す次世代 NMR 研究会」報告

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)



公開シンポジウムから1日おいた1月13日に岡崎統合バイオサイエンスセンターで、「生命分子ダイナミクスの探求を目指す次世代 NMR 研究会」が行われました。本研究会は、今年度新たにスタートした新学術領域「動的構造生命科学を拓く新発想測定技術」(略称: 動的構造生命、領域代表: 神田大輔先生)との共催イベントとして行われたもので、2つの新学術領域の双方の進展にとって不可欠な計測技術である NMR 分光法に焦点をあてて、その研究動向を探り、新たな展開の方向性について討議・模索することを目的とするものです。研究会に参加したのは我が国の第一線の若手研究者で、本領域からは私のグループメンバーに加えて茶谷絵理班員が参加しました。

研究の話題は、溶液/固体 NMR 計測を駆使した生命分子の解析法から最先端の安定同位体標識技術まで多岐に渡りました。以下に話題提供者と演題を紹介します。

神田大輔 (九州大学)

「新学術領域 動的構造生命の概要」

加藤晃一 (自然科学研究機構)

「新学術領域 動的秩序と機能の概要」

梅川雄一 (大阪大学)

「バクテリオロドプシンと周辺脂質の親和性評価」

川村 出 (横浜国立大学)

「固体 NMR による光受容膜タンパク質ロドプシンの構造研究の新展開」

菅瀬謙治 (サントリー生命科学財団)

「タンパク質のダイナミクスと分子認識」

武田光広 (名古屋大学)

「高度な安定同位体標識を利用した NMR 解析技術の開発」

茶谷絵理 (神戸大学)

「アミロイド伸長および初期集合中間体の構造的知見」

西村勝之 (自然科学研究機構)

「固体 NMR を用いた分子科学研究」

三島正規 (首都大学東京)

「NMR によるマルチドメインタンパク質の構造解析の試み」

山口芳樹 (理化学研究所)

「レクチンによる分岐型糖鎖の認識」

さらに、今回の研究会メンバーは 2016 年に京都で開催される第 27 回生体系磁気共鳴国際会議(ICMRBS)のプログラム委員も兼ねていることから、研究会の後半では生体系 NMR のこれからの国際的動向を見据えた意見交換なども活発に行われました。夕方には有志で懇親会を兼ねた討議を引き続き行いました。半日間の短いイベントではありましたが、先端的 NMR 研究の方向性について濃密な議論を行うことができました。タンパク質をはじめとする生体高分子が動作する姿を活写し、それらがダイナミックな秩序形成を通じて機能発現に結びつく仕組みを探索するうえで、先端的 NMR 研究が果たす役割の大きさがあらためて浮き彫りになった極めて有意義な研究会でした。



研究会終了後の集合写真。

中央が「動的構造生命」(ロゴマーク: 右図) 領域代表の神田先生。



動的構造生命



# “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

## 「分子システム研究における溶液散乱 研究会」報告

秋山修志

(分子科学研究所・A01 公募研  
究代表者)



12月20日、愛知県岡崎市にて研究会「分子システム研究における溶液散乱」が開催されました。分子科学研究所主催の本研究会では、当新学術領域、ナノテクノロジープラットフォーム、J-PARC 利用者懇談会の協力のもと、国内の溶液散乱コミュニティが一堂に会しました。領域からは、A01 班員の上久保裕生先生、A03 班の杉山正明先生、そして私が講師／世話人として参加しました。

上久保先生からは「溶液散乱の出版ガイドライン」についてご講演があり、解析手順や論文投稿時におけるチェックポイントについて詳しい説明がありました。学生や博士研究員の皆さんには、上久保先生のご講演が今後の研究活動の一助となったのではないかと思います。続いて私から、溶液散乱実験やデータ処理の国際標準化、データベース登録など、コミュニティとして考えていかなければならない点についてお知らせしました。

国際情勢に続いて、国内の小角散乱施設について現状報告がありました。J-PARC の小角・広角中性子散乱装置「大観」(高田慎一先生、J-PARC)、フォトンファクトリーの小角散乱ビームライン(清水伸隆先生、高エネ研)、SPring-8 理研構造生物学ビームライン I (BL45XU) (引間孝明先生、理研)、実験室系小角実験装置の現状(伊藤和輝先生、リガク)、そして杉山先生からは中性子溶液散乱ビームラインの国際情勢や稼働状況について説明がありました。

施設側の発表に続いて、静岡大学の岡俊彦先生、岡山大学の山下敦子先生、そして生物研の加藤悦子先生より、溶液散乱を駆使した生命科学研究についてご講演頂きました。溶液散乱についての出版ガイドライン、世界情勢、中性子や X 線のビームラインの現状と将来計画、最新のサイエンス…、会期は半日と短めでしたが内容の濃い研究会となりました。プログラムの詳細については研究会のホームページを確認ください。

<http://bms.ims.ac.jp/SAS01/program.html>

研究会の後は J-PARC の技術懇談会へと場を移し、和やかな雰囲気のもと、講師や世話人を囲んで歓談しました。大学・研究所に加えて企業からの参加者も散見され、溶液散乱が生命システムの基礎研究だけでなく応用に近い分野でも注目されていることを確認することができ、大変有意義な会となりました。



上久保班員の講演



秋山班員の講演



歓談中の領域メンバー



## “Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 18

February, 2015

### 台湾訪問記

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)



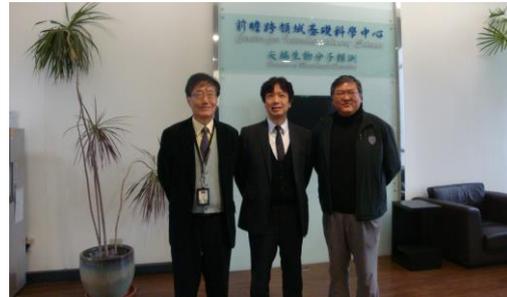
12月11-12日に台湾・新竹に國立交通大學を訪問いたしました。ホストは本領域の評価委員をおつとめいただいている増原宏先生です。私にとっては5度目の訪台ですが、これまでの訪問先は決まって中央研究院でしたので、台北以外の土地を訪れるのはこれがはじめてです。台湾そして國立交通大學については、奥村久士班員が極めて詳しい紀行文を書かれていますので繰り返は避けませんが、私が訪ねた時期はいつにない冷え込みだったらしく、小雨と木枯らしの中の訪台となりました。ちなみに前回の訪台は9月11-13日で、このときは中央研究院の黃太煌 (Tai-Huang Huang) 博士からのお招きだったのですが、3か月の間の台湾の季節の移ろいを実感いたしました。(実はそのとき中央研究院の方々には、12月に國立交通大學を訪問するのだと話題にしたのですが、私の Chiao Tung (=交通) という発音はさっぱり伝わらませんでした。)

さて、今回はたまたま北大・電子科学研究所の三澤弘明先生と同時の大學訪問となり、バイオ系のPIの研究室を中心にラボツアーをご一緒しました。このラボツアーでは予想した以上に私たちの研究テーマの繋がりを見出すことができました。特に若手の許馨云 (Hsin-Tun Hsu) 博士とは共通のテーマであるユビキチン鎖の話題で盛り上がりました。私は12日午後に “Biophysical exploration of biomolecular systems characterized by conformational dynamics and dynamical assembly” というタイトルでセミナーをさせていただきました。やや盛り込み過ぎだったので時間も押して、果たしてうまく伝わったかしらと不安だったのですが、聴衆の皆さんからは核心を突いた質問をいくつもいただくことができました。特に、理論の大御所である林聖賢 (Sheng-Hsien Lin) 教授からはアミロイド形成のメカニズムについて鋭いご質問をい

ただき、セミナーの後に “Congratulations!” とお褒めの言葉をいただきようやく安堵した次第です。

セミナーの後は直ちに車でレストランに移動しました。実は、この日は中村宏樹前分子研所長が國立交通大學を退任して日本に戻られる送別会で、主催者の李遠鵬 (Yuan-Pern Lee) 先生の格別のお計らいで三澤先生とともにこの送別会に参加させていただきました。因みに李先生のお兄様に当たる李遠川 (Yuan Chuan Lee) 教授 (Johns Hopkins 大学生物学科) は糖鎖科学の研究でご高名であり、私も共同研究などを通じてお世話になっています。中村先生ご夫妻と林聖賢先生とは同じ卓を囲んで、アジアの中における日本の研究情勢などについて、打ち解けた雰囲気の中でお話することができました。

このように学術的にも文化的にも極めて得難い交流の場をアレンジしてくださいました増原先生にあらためて感謝申し上げます。



國立交通大學前瞻跨領域基礎科学中心 (Center for Interdisciplinary Science) のラウンジにて増原宏先生と李耀坤 (Yaw-Kuen Li) 博士と。背後のプレートには「尖端生物分子探測」と書かれています。



中村宏樹先生 (分子研前所長) の送別会に参加させていただきました。