



業績紹介：LOV1 ドメインの反応には過渡的会合が重要

“Photo-Induced Oligomerization of Arabidopsis Thaliana Phototropin 2 LOV1”

Yusuke Nakasone, Yuki Kawaguchi, Sam-Geun Kong, Masamitsu Wada,
and Masahide Terazima,

J.Phys.Chem.B, **118**, 14314–14325, (2014), DOI: [10.1021/jp509448b](https://doi.org/10.1021/jp509448b)

寺嶋正秀 (京都大学大学院
理学研究科・A01 計画研究代表者)



本論文では、生体分子の動的会合解離過程を観測する手法をフォトトロピン(phot)の持つLOV1ドメインに適用し、その基本的な反応がタンパク質間会合であることを示し、そのダイナミクスを明らかにした。

photは、多くの植物が持ち、光屈性や気孔の開閉や葉緑体の運動をコントロールしている代表的な青色光センサータンパク質である。高等植物では2種類のphot(phot1, phot2)を持ち、さらにそれぞれのphotはLOVドメインと呼ばれる光受容を担うドメインを2つ(LOV1, LOV2)有している(図1)。その光反応は多くの興味を集めているが、まだ植物のphotは全長のタンパク質が生成されていないし、またいくつかの反応ドメインがあるため、各ドメインの反応を知ることが必要となる。それによると、全てのLOVドメインで、発色団FMNの光励起後の初期は、数マイクロ秒でFMNとタンパク質部分との間で共有結合が作られ、吸収スペクトルが変化する共通の反応である。その後の反応については、特にLOV2ドメインについて詳細に調べられ、LOVに疎水結合でついているリンカーと呼ばれるヘリックス構造をもった部分がLOVから解離し、続いて数ミリ秒でそのヘリックス構造が壊れることが知られている。しかし、LOV1ドメインの反応については、ほとんどの分光法で顕著な変化を検出することができず、不明のまま残されていた。

この反応について、我々のグループが開発してきた時間分解拡散係数法を適用し、反応スキームを明らかにすることを試みた。図1に、種々の時間領域で測定した信号を示す。この山形の信号は、反応によって拡散係数が変化していることを示す。さらに、その由来を知るために、タンパク質濃度を変化させたところ、励

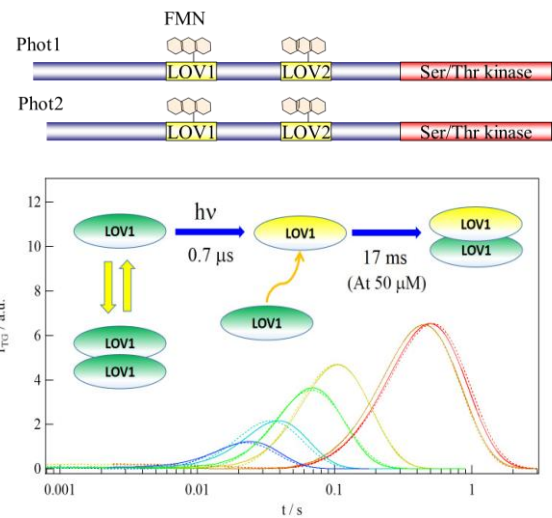


図1：(上)phot1とphot2タンパク質の1次構造。それぞれの中にLOV1とLOV2ドメインが含まれる。(下)Phot2LOV1を光励起後に観測される種々の時間の過渡回折格子信号と会合過程の時間分解観測。

起状態数で規格化すると、濃い溶液の方が信号強度が減少することが分かった。このことは、会合状態によって反応が変わり、会合数が小さい分子種が拡散係数変化の反応を起こすことを示している。またその反応速度は濃度に比例して増加することが分かった。さらに、ゲル濾過測定によって、溶液中にはモノマーとダイマーが存在することが分かった。以上の結果より、phot1LOV1では、基底状態でモノマーとダイマーが平衡にあり、モノマーの光励起によりダイマーが生成すること、ダイマーの光励起では反応が起こらないことなどが明らかとなった。さらに温度依存性の測定により、低温でダイマーが増えることや、その熱力学パラメーターを決めることもできた。最近では光遺伝学などいろいろなところで応用がなされているLOVドメインであるが、その基本的な反応が分子間反応であることは興味深いし、また新しい応用を考察するうえで重要な知見になると思われる。



アルツハイマー病の原因物質を「掃除」するタンパク質

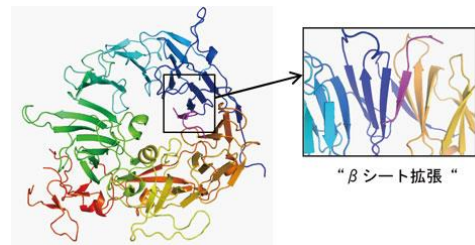
Structural Basis for Amyloidogenic Peptide Recognition by SorLA

Yu Kitago, Masamichi Nagae, Zenzaburo Nakata, Maho Yagi-Utsumi, Shizuka Takagi-Niidome, Emiko Mihara, Terukazu Nogi, Koichi Kato and Junichi Takagi

Nature Structural & Molecular Biology, in press, (2015), DOI: [10.1038/nsmb.2954](https://doi.org/10.1038/nsmb.2954)

アルツハイマー病などの神経変性疾患の多くは、アミロイドと呼ばれる線維状凝集体が脳内に蓄積することにより、神経細胞の死滅を引き起こすことによると考えられている。これまでに、SorLA（ソーラ）という脳内の膜タンパク質が、アルツハイマー病の原因遺伝子産物であるアミロイドβペプチド（Aβ）を捕まえて分解系に送ることによりその蓄積を防ぐこと、すなわち sorLA が脳内で生じる Aβ ペプチドを分解系へ運ぶ「掃除屋」のような役割を果たしている可能性が報告されているが、その構造基盤は明らかとなっていなかった。本論文では、X線結晶構造解析およびNMR解析により、sorLAがAβを捕捉している描像を原子レベルで解明することに成功した。

構造解析の結果より、SorLAの細胞外領域のなかでも Vps10p ドメインと呼ばれる部分は、10枚の羽根をもつプロペラー様の形をしており、中央部には大きな空洞を有していることが判明した。そして Aβ は、βシート拡張と呼ばれる生体内でアミロイドを形成するペプチドに特有の様式で、この空洞の内側にへばりつくように結合していることが明らかとなった。この成果は、我々の体内にもともと存在するアルツハイマー病に対する防御因子の作用メカニズムを明らかにしたものと注目される。



(加藤晃一 自然科学研究機構・A03 計画研究代表者)

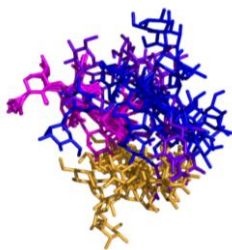
分子シミュレーションと NMR 法による糖鎖の動的構造へのアプローチ (図書)

Conformational Dynamics of Oligosaccharides Characterized by Paramagnetism-assisted NMR Spectroscopy in Conjunction with Molecular Dynamics Simulation

Ying Zhang, Takumi Yamaguchi, Tadashi Satoh, Maho Yagi-Utsumi, Yukiko Kamiya, Yoshitake Sakae, Yuko Okamoto, and Koichi Kato

Advances in Experimental Medicine and Biology, **842**, pp217-230, (2015),

DOI: [10.1007/978-3-319-11280-0_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-11280-0_14).



糖鎖は、細胞内でのタンパク質品質管理や細胞間コミュニケーションのほか、疾患の発症などにも密接に関わっており、糖鎖を介するダイナミックな生命システムの秩序形成機構の解明は近年ますます期待されるようになってきている。NMR は糖鎖の構造決定や相互作用解析においても重要な実験手段である。NMR 解析に基づく精密実験データに裏付けられた高度な分子シミュレーションを通じて、複雑な分岐構造と柔構造を有する糖鎖の動態を定量的観点から描象することが可能になってきた。本総説は、神経細胞膜上に存在し脂質ラフトの形成や神経変性疾患関連タンパク質との相互作用に密接に関わっている一連のガングリオンド糖鎖の構造解析を例に、糖鎖のダイナミクスを描き出すための物理化学研究の系統的な方法論を紹介するものである。

(神谷由紀子 名古屋大学・A02 公募研究代表者、岡本祐幸 名古屋大学・A03 計画研究代表者、加藤晃一 自然科学研究機構・A03 計画研究代表者)



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 19

March, 2015

第3回国際シンポジウム招待講演者からのコメント

2015年1月10日、11日に開催された第3回国際シンポジウム “The 3rd International Symposium on Dynamical Ordering of Biomolecular Systems for Creation of Integrated Functions” の招待講演者からコメントを頂きましたのでご紹介いたします。

Professor Hajin Kim
(Ulsan National Institute of Science and Technology, Republic of Korea)

This meeting was a true mixture of scientists with various backgrounds, ranging from biologists, biophysicists, biochemists, physical chemists, to materials scientists. Not only the scientific realms, the technical specialties were also diverse, including NMR, AFM, single molecule imaging, and material synthesis, as well as theoretical approaches and computer simulations. In contrast to the diversity of the participants' backgrounds, the theme of the conference was highly focused, i.e. understanding the dynamical ordering of biomolecular systems and the creation of integrated functions. Renowned scientists from different realms of science came to discuss the focused topic with scientists with different backgrounds. As the meeting was held in a segregated place, we were able to have lively interactions without being distracted.

For such purpose of interdisciplinary, in-depth interactions, the meeting was appropriately sized, with about two dozens of professors and about a hundred students. Even though the participants did not share the primary language, the question and discussion sessions were very lively. Thanks to the devotion of the students, the poster sessions turned out to be a great success, allowing many cross-interested scientists to talk to each other.

By continuing this meeting over the years, I am assured

that it would be possible to build an excellent international network of scientists interested in the theme. Consequently, such efforts can lead to establishing and expanding a new interdisciplinary field for scientists interested in dynamical ordering of biomolecular systems.

Professor Anthony J. Koleske
(Yale University, USA)

This Symposium was the best that I have attended in the past decade. A major strength was the very interdisciplinary nature of the talks and posters, ranging from Molecular Dynamics to Polymer Chemistry to Neurobiology. Speakers worked very hard to make their topics relevant and accessible to the diverse audience interests. I personally learned a lot about new technological approaches (e.g. high speed AFM, new approaches in simulation) that will greatly benefit our ongoing work into cytoskeletal control. The overall atmosphere was very inclusive. This was evident in several ways. First, there was adequate social time for attendees and speakers to mix and discuss science. Second, the poster presenters gave short previews of their work (a great idea that I hope to employ for our department retreat next year) and plenty of time was allotted to visit all of the posters. Students were very patient in communicating in English, which was appreciated by the non-Japanese speaking visitors. It would have been nice to have more poster prizes, as I felt that there were about 15 worthy posters, but I guess not everyone can win a prize all the time. Perhaps the greatest part of this meeting was the ability to establish new contacts and collaborations. We have soon or will soon exchange reagents and protocols with Naoyuki Inagaki and Takayuki Uchihashi and hope that these will lead to productive collaborations. In short, this was a terrific and interesting meeting. I hope to be invited to attend again for some future meeting.



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 19

March, 2015

Professor Frans A. A. Mulder
(Aarhus University, Denmark)

Here my opinion on several aspects of the meeting:

venue:

The location chosen for the meeting was slightly remote. This comes at a disadvantage due to extended travel time. However access via rail and shuttle bus worked very well. The advantage is that it stimulated a lot of interaction between participants due to lack of distraction. The selected resort was well suited for the meeting, except for the low temperature in the meeting halls. This would be an area for improvement.

poster session:

The poster session worked especially well. All participants participated in visiting it, there was ample time set aside for it, and it worked well in alternating with talk sessions. The students were very excited and eager to present their work, and tried very hard to explain their poster. The quality of the work was high, and posters were well prepared. Senior researchers were willing to aid the young researchers with suggestions on their research topic and approach. This was certainly one of the highlights of the symposium, in my view.

plenary talks:

There was a nice mix of Japanese and foreign speakers, with good presentations. The talks matched well with the theme of the meeting, and covered the breadth of the program well.

social aspect and participant-speaker interactions:

There was a very good atmosphere at the meeting. There was ample opportunity for the students to interface with the established researchers, incl. foreign speakers, and vice versa. The meeting has stimulated many and long discussions.

conference organization:

The organizers really thought about everything, and there was all the time some representation for questions and

assistance. Very well done! My sincerest thanks.

Professor Gwénaél Rapenne
(Universite Paul Sabatier, France)

A few comments concerning the symposium you kindly proposed me to attend and present my research.

At first I was quite surprise of the subject which is very interdisciplinary subject with a lot of biochemistry, chemistry etc. I must say that reading the titles on the program intrigued me. In fact, the speakers made a big effort to be understand by a large pluridisciplinary audience and finally I learned a lot on the subject of this symposium. Of particular interest to me the biomolecular machines from which I learned a lot both following the conferences and from attending the poster sessions.

It was a real great pleasure to participate to such unique experience of a pluridisciplinary meeting. I think now that the next breakthroughs will be discovered at the frontiers between different fields of research. Then mixing researchers from these different fields is the best to try to catalyze such discoveries.

I wish you a very fruitful network, with my best regards.





“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 19

March, 2015

サイエンスカフェ 「生命分子システムに学ぶ機能分子設計 : Biomimetic Chemistry」

杉安和憲

(物質・材料研究機構・
A02 公募研究代表者)



2015年1月17日(土)に新宿文化センターにおいて開催されましたサイエンスカフェにて発表の機会を頂きました。このサイエンスカフェは、『自然科学カフェ』の後藤さんと古屋さんのご尽力によって立ち上げられたもので、本新学術領域が共催するものとしては10月に行われた平岡秀一先生(東京大学、A02班、第16号ニュースレター)に続く2回目の開催となります。このような場で一般の方向けに研究の話をするのは初めての経験です。後藤さんと古屋さんからサイエンスカフェの趣旨を伺ったとき、ファラデーの「ロウソクの科学」を思い浮かべました。ファラデーのように話すことはとてもできませんが、何らかのメッセージを伝えられればと思い、喜んで引き受けさせていただきました。

参加者は、大学生から年配の方まで幅広く、約20名がいらっしゃいました。ほとんどの方が理系出身者でしたが、理系と行っても、物理、化学、生物、さらには機械や電気などの工学まで様々です。ちなみに、私がお話しした化学を専門とされる方は一人だけでした。専門的すぎず、ざっくばらんに話すよう事前に言われてはいましたが、土曜日の昼下がりに、映画を見に行くよりもサイエンスの話聞くことを選ばれた人たちが相手です。サイエンスがおもしろいということは既に十分ご存知で、通り一遍の切り口では満足げないことは容易に想像がつきます。みなさんをつかりさせることのないよう、少し大げさではありますが「化学者代表」としての責任を感じながらストーリーを練りました。

私は、「生命分子システムに学ぶ機能分子設計 : Biomimetic Chemistry」というタイトルで発表しました。伝えたかったメッセージは、化学者はアイデア次

第でさまざまな分子を設計し、合成できるということです。一般に、「化学」は暗記科目とされているフシがありますが、物質の最小単位を作ることができるとても創造的な学問です。オリジナルにこだわって、美しさと機能を兼ね備えた新しいモノをつくるという点で、化学者は、建築家や服飾デザイナーのように人気の職業となっても良いと思うのですが・・・(やはり、サイエンスカフェのようなアウトリーチ活動は重要だと思われます)。

「アイデア次第で」と言いましたが、それではそのアイデアはどこから生まれるのでしょうか。しばしば化学者は生命分子システムからヒントを得ます。例えば、高い選択性と反応性を実現している酵素反応、無尽蔵の太陽光エネルギーを利用する光合成システム、生命の最大の特徴とも言える自己複製機能などを人工の分子によって再現することが可能となってきており、これらは環境問題やエネルギー問題の解決に貢献し得る新しい機能性分子システムとして期待されています。



発表の後は参加者のみなさんとの懇親会にご招待頂きました。さすがみなさんサイエンス通で、生命の起源から宇宙の話までいろいろな話題が持ち上がりました。インターネット社会では、サイエンスのことでも気になることはすぐに調べることができますし、簡単に知識を得ることができます。しかし、こうやって同じテーブルについて意見を交換しあうことで、自分の中にはなかった新しい視点が拓けるということを実感しました。

その後も2次会まで盛り上がり、「先生」「先生」と呼ばれましたが、みなさんの方が圧倒的に人生の先輩で、実際には、こちらの方がいろいろと勉強になり、そして励まされました。「サイエンス」という共通の趣味をもった人たちと過ごす、とても楽しいひとときでした。最後になりますが、いろいろとお世話になりました後藤さんと古屋さんご夫妻にこの場を借りて感謝いたします。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 19

March, 2015

アウトリーチ活動報告および受賞報告

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)



2015年1月13-16日、分子科学研究所と総合研究大学院大学が主催するアウトリーチ活動 アジア冬の学校“Research and Its Challenges in Molecular Science: Fundamentals and State-of-the-Art”が岡崎コンファレンスセンターにて開催され、そこでの講師を務めました。本事業は、アジア諸国の大学(院)生および若手研究者へ分子研で行われている研究・教育活動を広く供し、その育成を図ることを目的に、毎年、海外から意欲ある若者を岡崎に招待して開催されているものです。本年度も、海外から合計64名の参加者があり、会場は活気に溢れていました。その内訳は台湾15名、韓国15名、中国16名、タイ15名、ベトナム1名、インド2名と、アジアの様々な地域に渡るものでした。平成16年度の事業開始からこれまでに、総計360名を越える学生・若手研究者がアジア各国から訪れているようです。聞けば、実際には定員をはるかに上回る申込があり、例年やむなくセレクションを行っているとのことでした。

この冬の学校の特色の一つは、分子科学の基礎から将来展望までを紹介するにあたり、様々な研究分野を専門とする講師陣による先端的な講義が実施されることではないでしょうか。3日間の講義プログラムは生命分子科学、有機合成化学、量子物理学など、実にバラエティに富むものでした。私は“Dynamic orchestration of proteasomes, intracellular protein degradation machines”と題し、プロテアソームのアセンブリーを例にあげ、生命分子の秩序形成に挑む面白さや難しさを紹介しました。その上で、本領域が指向する分野融合の重要性についてメッセージを送りました。上述のように受講者も、必ずしも生命科学を専門とするわけではないにも関わらず、みなさん真剣な様子で講義に臨んでおられたのが大変印象的でした。これからのサイエンスを担っていく若いアジアの力に、小さくても響くものがあつたのではないかと期待しています。

ところで本年度のアジア冬の学校は、分子研が参画する「分子科学アジアコア多国間国際共同事業」の一環としての開催でもありました。アジアコア事業は、韓国科学技術院自然科学部(KAIST)、中国科学院化学研究所(ICCAS)、台湾中央研究院原子分子科学研究所(IAMS)および分子研の連携によって展開する研究・教育交流事業で、なかでも若手育成は中心的なプログラムとなっています。

今回、こうしたアジアコア事業との共催に基づき、参加の各国研究所からも講師を迎えて交流を深めるとともに、冬の学校受講者の研究発表に対してポスター発表賞が設けられました。講義と同様、様々なジャンルの熱意溢れる発表が行われた中、私たちの研究グループのSikdar Arunimaさん(総合研究大学院大学 博士後期課程2年)が“Structural insight into functional role of archaeal homolog of proteasome assembly chaperone PbaA”の発表で受賞者の一人に選ばれました。Sikdarさんの研究成果については本領域ニューズレター15号掲載の「古細菌のプロテアソーム集合シャペロン様タンパク質 PbaA の立体構造解析」に詳しく記していますのでご参照ください。受賞の喜びとともに、多様な研究者や同世代との触れ合い、異分野について深く学ぶ機会を得たことは、大変大きな刺激になったようです。彼女自身もインドからの留学生であり、アジアの若手研究者として益々の活躍を期待したいと思います。



授賞式でのSikdarさん(右)。本領域の秋山修志班員は分子研アジアコア事業において中心的な活躍をされています。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 19

March, 2015

タイ訪問報告記

佐藤啓文

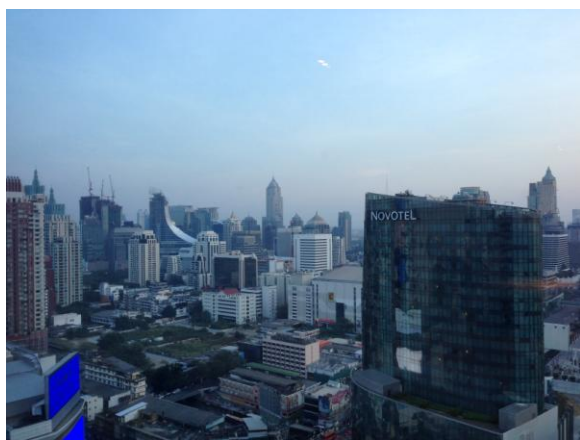
(京都大学 工学研究科、A01 計画研究代表者)

飯野亮太

(自然科学研究機構 岡崎統合バイオ・分子研、A02 公募研究代表者)



去る2015年1月21日-23日にタイ・バンコクの Amari Watergate Hotel で開催された PACCON 2015 (Pure and Applied Chemistry International Conference) に参加してきた。これは同国の化学関連会議として最大規模を誇り、Chulabhorn 王女 (Professor Dr. H. R. H. Princess Chulabhorn Mahidol) の後援の下で開催される大きなイベントである。



会場のホテルからの眺め。バンコクは大都市

今回はモンクット王工科大学トンブリー校がホストとなり、11もの幅広い化学の領域をカバーし、参加者は700名あまりにのぼることであった。昨年度も加藤領域代表が招待されているが(詳細については、2014年3月発行の本領域ニュースレター第7号を参照されたい)、今年度も本領域からの我々二人を含めて、多くの日本人研究者が基調・招待講演者として出席して

いた。学術分野においても我が国との連携を更に強化していきたいという雰囲気が非常に強いとのことであった。大変華やかでにぎやかな開会式典には些か驚いたが、開会式での副首相 (Prof. Dr. Yongyuth Yuthavong) の講演には、“middle-income trap” に対する危機感と相まって科学振興への積極的で若々しい勢いをひしひしと感じさせられた。



タイ副首相による基調講演

【物理・理論化学セッション】今回佐藤は物理・理論化学の招待講演者兼チェアという役割だった。PACCON での講演は大学院生の学位取得条件になっているようであり、共に招待講演をされた勝本之晶准教授 (福岡大学) と Jen-Shing K. Yu 副教授 (台湾国立交通大学) の他は、ポストクや大学院生の講演が殆どであった。多くの学生にとっては英語での講演は初めての経験なのだろう。初々しくも、ひたむきな感じがよく伝わって来た。フロアーからの質問にも教育的で温かい雰囲気を感じた。Prof. Dr. Supot Hannongbua (チュラロンコン大学) の基調講演によると、タイからの化学論文のうち (定義の仕方にもよると思うが) の実に約3分の1が計算化学の論文とのことだった。スーパーコンピューターなど世界をリードしてきた我が国が、同国の活動にうまく寄与してければ、との思いを強くした。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 19

March, 2015



共同チェアへの Vchirawongkwin 氏と佐藤

【学会後】佐藤はホストの方々にもナム川畔のウォーターフロントエリアに連れて行ってもらった。地元の家族連れの方が沢山来られていたが、数多くあるレストランの半分以上（厳密に数えなかったが4分の3位とのこと）が日本食だそうである。むろん、タイの屋台風(?)のレストランで、伝統的な料理をスプーンとフォークで美味しく頂いた。

【チュラロンコン大学訪問】飯野は PACCON 終了後に合流した加藤領域代表らと共に、チュラロンコン大学化学科を訪問した。分子研とチュラロンコン大学化学科は学生の交流プログラムで提携を結んでいる。今回は合同ワークショップを行うと共に、提携期間延長の契約更新を行った。合同ワークショップでは加藤領域代表や飯野を含め分子研から4名、チュラロンコン大学から4名が講演を行った。飯野は今回が初めての参加だったが、チュラロンコン大学の若手教員は欧米帰りがほとんどで、研究やプレゼンのレベルが非常に高い点が強く印象に残った。

また合同ワークショップ後、化学科のラボを見学させて頂いた。タイで最も歴史のある化学科とのこと、来年で100周年を迎えるとのことである。共通機器には最先端のLC-MASSが導入されているなど充実していた。また他の実験設備もしっかりしており、研究レベ

ルの高さを裏付けていた。唯一残念に感じたのは、多くの実験室にエアコンがない点であった。夏場は扇風機が大活躍するとのことであったが、タイの猛暑の中で実験を行うのはなかなか大変だろうと推察した。



チュラロンコン大学化学科の教員との懇親会



加藤領域代表による講演



飯野による講演