



業績紹介：化学と数学でひもとくベルト状分子の構造
～分子の大きさが動的構造をきめる～

“Stereoisomerism, Crystal Structures, and Dynamics of Belt-shaped Cyclonaphthylenes”

Zhe Sun, Takuya Suenaga, Parantap Sarkar, Sota Sato, Motoko Kotani, and Hiroyuki Isobe

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., in press, (2016), [DOI:10.1073/pnas.1606530113](https://doi.org/10.1073/pnas.1606530113)

佐藤宗太
(東北大学 WPI-AIMR・A02
計画研究代表者)



芳香族分子を環状に連結した分子を題材に、特に動的な物性と構造との相関に興味をもって研究を進めてきている。今回、ナフタレンを環状に連結し、そのユニット数を6～11枚の範囲で変えた一連の分子を合成し、その構造的特徴を化学的・幾何学的に明確にすることに成功した。

芳香族分子である、ナフタレンを数珠つなぎに繋げ、その数を6～11枚まで変えた6種類のベルト状分子を合成した(図1)。ナフタレンの2,6-位を使って環状に連結した場合、ナフタレンがひっくりかえることによる裏表が生じる。こうした要素を加味し、数学の順列と組み合わせの発展形から計算し、繋げる枚数と異性体の数を導いた。6枚のナフタレンで構築したベルト状分子の立体異性体の数は、ジアステレオマーが8種類、エナンチオマーが5種類で合計13種類、11枚のものではジアステレオマーが63種類、エナンチオマーが63種類で合計126種類にもおよぶ。幾何学の式を使って、明確にその数を明らかにすることができ、このような複雑な異性化を根本的に理解する基盤を築いた。

つぎに、構造の剛直さを調べるため、ナフタレンのパネルが回転しない条件を、温度可変 NMR 測定により調べ、ナフタレンの枚数との相関を調べた。その結果、パネルの回転が始まる温度や、回転させるために必要なエネルギーといった重要な性質を定量化することができた。ナフタレンが6枚の場合、20℃程度の室温では回転しない堅い筒状の構造をとることがわかり、ナフタレンの枚数が増えるに従って、構造が柔ら

かくなり、回転しやすくなっていくことがわかった。

6枚のナフタレンからなる筒状の構造は、KEK フォトンファクトリーの NE3A ビームラインを使用した、放射光 X 線結晶構造解析により明らかにすることができた(図2)。空孔を持つ大環状分子の結晶は、空孔内で溶媒分子が激しくディスオーダーするため、また、軽元素のみからなる分子であり分子サイズも、たとえば C₆₀ フラーレンを上回るものであるため、良質な X 線回折データを得ることが難しかった。結晶化と測定条件の最適化に努め、丁寧に解析することで、解析に成功した。

なお、本成果はプレスリリースを行い(東北大学 AIMR、JST)、また KEK IMSS、PF の web サイトで紹介された。

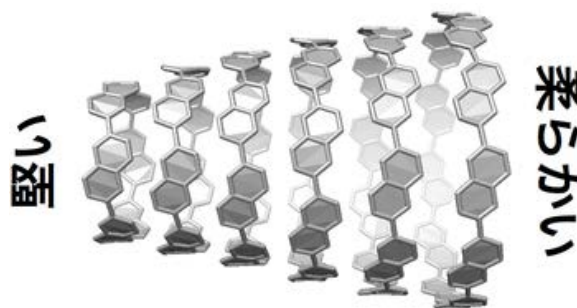


図1：ナフタレンを6～11枚、数珠つなぎにして構築したベルト状の分子とその堅さ／柔らかさ。

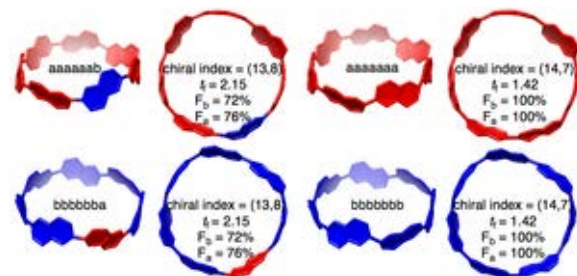


図2：放射光 X 線を用いた単結晶構造解析により決定された分子構造。異性体の構造がディスオーダー解析により明瞭に決定できた。



業績紹介：出発物質のわずかな違いを幾何学的に活用した動的秩序化
～120本の結合を一挙に形成～

“Self-Assembly of $M_{30}L_{60}$ Icosidodecahedron”

Daishi Fujita, Yoshihiro Ueda, Sota Sato, Hiroyuki Yokoyama,
Nobuhiro Mizuno, Takashi Kumasaka, and Makoto Fujita
Chem, **1**, 91-101, (2016), [DOI:10.1016/j.chempr.2016.06.007](https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.06.007)

佐藤宗太
(東北大学 WPI-AIMR・A02
計画研究代表者)



両端に結合部位をもつ折れ曲がった有機配位子 (ligand, L) と、 Pd^{2+} などの平面四配位の結合部位をもつ遷移金属イオン (metal ion, M) を出発物質とし、動的秩序化を用いると、すべての配位部位が使われ、対称性が高い M_nL_{2n} 球状錯体を合成できる。一見すると多成分から生じる生成物の構造は多種多様である印象があるが、3次元空間として閉じた中空錯体は幾何学的な制約を受けるために、 $n=6, 12, 24, 30, 60$ の5種類だけの構造が予測される(図1)。これまでに、 $n=6, 12, 24$ の合成とその構造決定を達成してきている。今回、120本の配位結合を一段階の反応で一挙に形成し、 $n=30$ の90成分からなる球状錯体の合成を達成した。NMR、MS、単結晶X線構造解析という信頼性が高い手法により、その構造を確認できた。

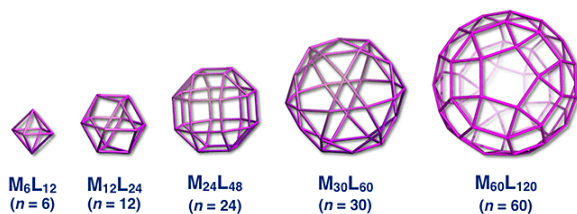


図1：5種類しかない M_nL_{2n} 球状錯体のモデル構造。

幾何学的に考察すると、 $n=30$ の球状錯体の合成のためには、折れ曲がった有機配位子の角度を広げればよい。しかし、実際には一まわり小さい $n=24$ の球状錯体が生じることが多く、角度の微調整が鍵であることがわかってきた。有機配位子の分子設計を理論化学による予測も併用して行い、また、分子の剛直性・柔

軟性、溶解度といった予測しきれない点は実際に合成実験を通して検証した。生成物の解析は、イオンクーラーユニットを備えたブルカー・ダルトニクス社の質量分析計 *maXis* により、錯体分子の構造を損なわずにマスペクトルを得ることができた。また、単結晶を得る条件を見だし、放射光X線を用いた回折データをもとに構造解析を実施した。単位格子の体積が $641,600 \text{ \AA}^3$ (monoclinic, $C2/m$, $a = 122.3 \text{ \AA}$, $b = 78.3 \text{ \AA}$, $c = 78.8 \text{ \AA}$, $\beta = 121.8^\circ$) にも及び、また、体積の90%が溶媒で充たされた空隙であるために、フラッシュクーリング法を用いた冷却によっても結晶性が損傷した。最終的に、キャピラリーに結晶化溶媒と共に封入して室温で測定し、二十・十二面体 (Icosidodecahedron) 型の多面体の構造を決定できた(図2)。

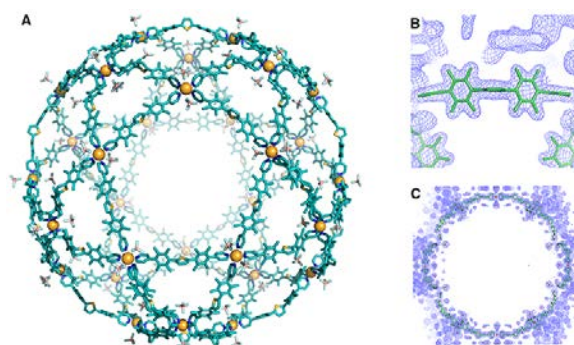


図2：A) 放射光X線を用いた単結晶構造解析により明らかになった $M_{30}L_{60}$ 球状錯体の構造。B) 電子密度マップによる解析精度の確認。C) 巨大な内部空間の様子。

なお、本成果は *Chem* 誌創刊号に表紙掲載された。また、プレスリリースを行い(東京大学、JST)、SPring-8のwebサイトで紹介された。





業績紹介：受精に関わる精子融合因子 IZUMO1 と卵子受容体 JUNO の
認識機構の解明

" Structure of IZUMO1-JUNO Reveals Sperm-oocyte Recognition during Mammalian
Fertilization "

Umeharu Ohto, Hanako Ishida, Elena Krayukhina, Susumu Uchiyama,
Naokazu Inoue, and Toshiyuki Shimizu

Nature 534 (7608), 566-569, (2016), [DOI:10.1038/nature18596](https://doi.org/10.1038/nature18596)

内山 進

(大阪大学工学研究科、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 公募研究代表者)



哺乳類における受精の過程において、結合や膜融合に関わる因子は特に重要視され、長い間研究の対象として注目されてきました。IZUMO1 は精子表面に存在する I 型膜タンパク質、JUNO は卵子表面に存在する GPI アンカー型のタンパク質で互いに結合することが分かっています。いずれのタンパク質も欠損させることで受精が起こらなくなることから、精子と卵子の認識において必須の役割を果たしていると考えられます。

今回、IZUMO1 単体、JUNO 単体、IZUMO1-JUNO 複合体の 3 種類の結晶構造を、2.0~3.2 Å の分解能で決定しました。IZUMO1 は細長いロッド状の構造、JUNO は球状の構造をしていました。また、IZUMO1 と JUNO は 1 対 1 の比率で複合体を形成しており、基本的にそれぞれ単体の場合と同じ構造でした (図 1a)。超遠心分析により、溶液中で、IZUMO1 は二量体化する傾向を持っていること、JUNO は単量体で存在すること、IZUMO1 と JUNO は結晶構造と同様に 1 対 1 の複合体を安定に形成することが分かりました (図 2)。

構造を詳細にみると、IZUMO1 は、N 末端側の 4 本の α ヘリックスの束からなる IZUMO ドメイン、中央部分の β ヘアピン構造、C 末端側のイムノグロブリン様ドメインから構成されていました。中央の β ヘアピン構造が主に JUNO との結合に関与していて、この部分は N 末端側 IZUMO ドメインと C 末端側イムノグロブリン様ドメインとジスルフィド結合でつながれることにより安定化されていました。また IZUMO1-JUNO

複合体は、IZUMO1 の中央の β ヘアピン構造と JUNO の疎水性ポケットの裏側で結合しており、互いに相補的な形状で相互作用していました (図 1b)。結合に重要だと考えられる IZUMO1 の残基に変異を入れた変異体 IZUMO1 を発現させた COS7 細胞は卵母細胞への接着が著しく減少したことから、受精において IZUMO1-JUNO 複合体形成が重要であることが示されました (図 1c)。本研究により、受精の最初のイベントである精子と卵子の結合がどのような相互作用によって起こっているのかが明らかとなりました。

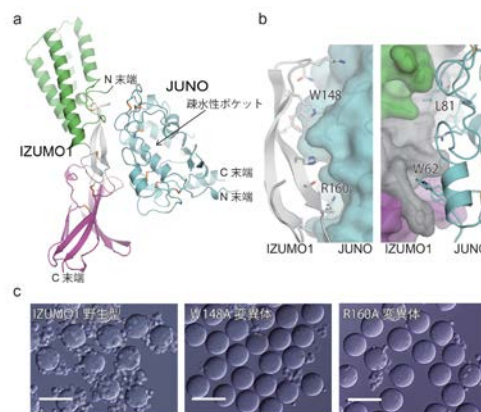


図 1: IZUMO1-JUNO 複合体の結晶構造 (a, b) と細胞を用いたアミノ酸置換による重要残基の検証(c)

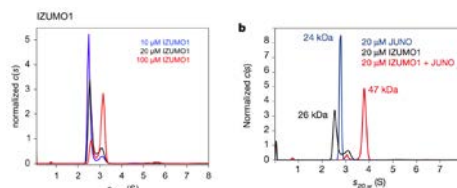


図 2: 超遠心分析による IZUMO1 の濃度依存性 (左) および IZUMO-JUNO 複合体の化学量論 (右)



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を用いた
アミロイドベータ (29-42) の多量体形成

**"Oligomer Formation of Amyloid- β (29-42) from Its Monomers Using
the Hamiltonian Replica-Permutation Molecular Dynamics Simulation"**

Satoru G. Itoh and Hisashi Okumura

J. Phys. Chem. B, **120**, 6555-6561, (2016), DOI: [10.1021/acs.jpcb.6b03828](https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.6b03828)

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)



アミロイドベータペプチド ($A\beta$) が形成するアミロイド線維はアルツハイマー病との関連が指摘されている。 $A\beta$ の 29 番目の残基以降の C 末端部分はアミロイド線維形成を促進することが知られており、29 番目から 42 番目の残基からなるフラグメント $A\beta(29-42)$ はそれ自身でアミロイド線維を形成する。アミロイド線維形成初期にはオリゴマーが形成されるが、その形成過程の詳細は明らかになっていない。アルツハイマー病は $A\beta$ のオリゴマーが原因とも考えられており、オリゴマー形成過程の解明は不可欠である。そこで、我々は水中の $A\beta(29-42)$ 4 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い、四量体形成の過程を調べた。

$A\beta(29-42)$ 4 分子に対して、5 つの状態を考えることができる。5 つの状態は 4 分子が全て単量体の状態 (4M)、2 分子が二量体を形成して残り 2 分子が単量体の状態 (2M1D)、3 分子が三量体を形成し残りの分子が単量体の状態 (1M1Tr)、2 つの二量体が形成されている状態 (2D)、四量体の状態 (1Te) である。四量体形成過程は 4M 状態から 1Te 状態へ状態遷移に対応している。

シミュレーションの結果、図 1 に示すように、単量体状態から二量体が 1 つ形成され、次に三量体が形成され、最後に四量体が形成される (4M $\rightarrow$ 2M1D $\rightarrow$ 1M1Tr $\rightarrow$ 1Te) という四量体形成過程が明らかとなった。四量

体形成過程で三量体状態を経由せずに、2 つの二量体の状態を経由する過程も考えられるが、2M1D 状態と 2D 状態間の自由エネルギーバリアが高く、このような形成過程は自由エネルギー的に不利であることが分かった。この結果は、小さなオリゴマーが会合してより大きなオリゴマーを形成するよりも、オリゴマーに順次単量体が結合して大きなオリゴマーを形成する方が自由エネルギー的に有利であることを示唆している。また、 $A\beta(29-42)$ のオリゴマー形成に関して、 $A\beta(29-42)$ 間の相互作用だけでなく、溶媒も重要な役割を果たしていることを示した。

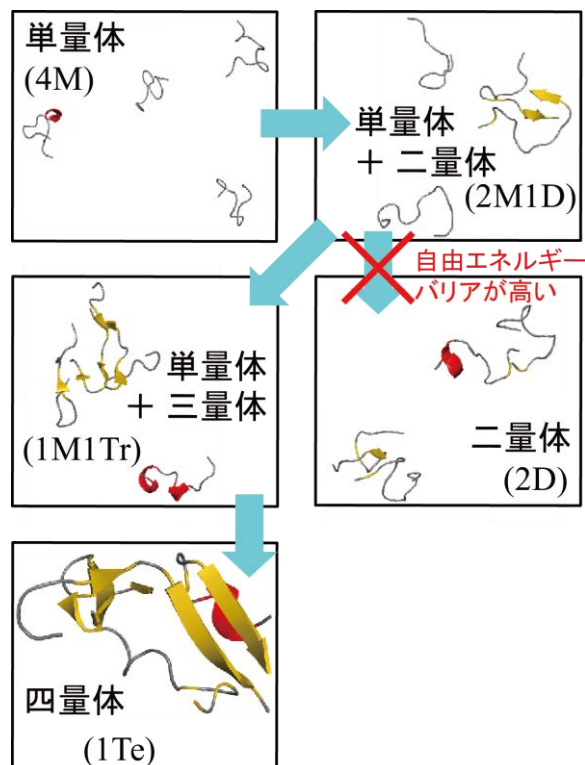


図 1: $A\beta(29-42)$ が四量体を形成する様子。2M1D 状態と 2D 状態の間には高い自由エネルギーバリアが存在する。各状態の代表的な構造も示す。



業績紹介：内部で膜生成触媒を合成するベシクル系の構築
-脂質合成リボザイムを内包する人工細胞の創成に向けて-

"Generation of Catalytic Amphiphiles in a Self-reproducing Giant Vesicle"

Li Sheng, and Kensuke Kurihara

Chemistry Letters, **45**, 598-600, (2016), DOI:10.1246/cl.160107

栗原顕輔

(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 計画研究分担
者)



駆体の総量とほぼ同じにしたところ、これまでの脱水縮合反応だけでなく加水分解反応もおこり、平衡が解消された。デシルアニリンを各前駆体が奪い合うことで、膜生産と触媒分子生成がデシルアニリンを介して二生産系の振動反応が示唆された。

近年、生命の基本的性質を定義したモデルを分子レベルから構成し、それらが創発する現象から生命の普遍的性質を考察する「構成的生物学アプローチ」が注目を集めている。我々の研究室は、構成的生物学アプローチに基づき、中空状の脂質膜であるベシクル(リボソーム)を擬似細胞膜とし、有機化学的な手法を用いてベシクル型人工細胞の構築を目指している。

本研究で構築した系は、生命に必須な要素である「境界」と代謝のための「触媒」を、同一のベシクル内部で有機化学的に合成した系である(図1)。本系は二系の合成経路からなる。まずベシクルがアルデヒド基を持つ触媒分子前駆体を取り込み、デシルアニリンと反応して膜分子生産のための触媒をベシクル内部で合成する。次いで、同じくアルデヒド基を持つ触媒分子をもつベシクルが膜分子の前駆体を取り込み、触媒分子がベシクルの膜分子合成を促進する。

膜分子増殖に伴い、ベシクルが肥大(図2b-f)・分裂(図2g)するダイナミクスを、微分干渉・蛍光顕微鏡を用いてリアルタイム観察した(図2)。触媒と膜分子が同じイミン結合を持つ一本鎖型両親媒性分子とし、デシルアニリンという共通の“養分”から生成する設計を施すことで、触媒生産と膜分子生産が連動する系が誕生した。

本系では、養分であるデシルアニリンが触媒分子と膜分子の各前駆体の総量より多いため、ベシクル内部において触媒分子も膜分子も単調増加していくことがNMRや質量分析から示された。デシルアニリンを各前

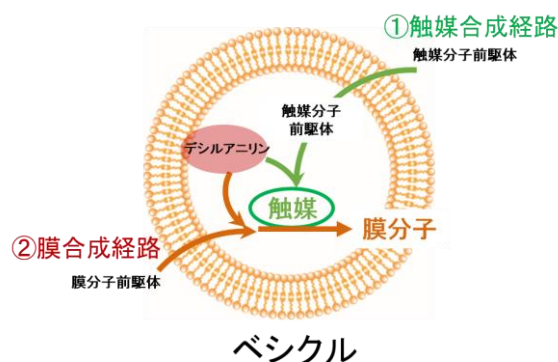


図1. 本研究の概要図
触媒合成と膜分子合成を同一ベシクル内部で行う。

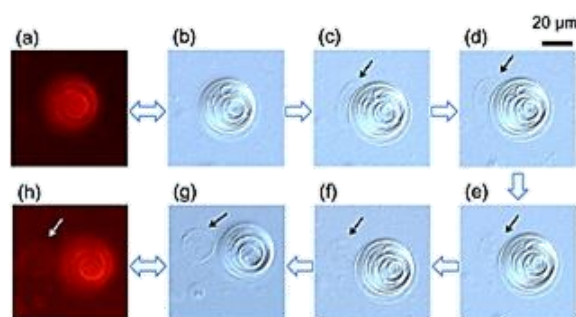


図2. ベシクルの自己生産ダイナミクスの顕微鏡写真
新しいベシクル(矢印)が触媒を含むベシクルから誕生した。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 36

August, 2016

加藤グループの谷中冴子さんと内山グループの石井健太郎さん が 80 回日本生化学会中部支部支部会にて奨励賞を受賞

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)



内山 進

(大阪大学工学研究科、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 公募研究
代表者)



加藤グループの谷中冴子特任助教（分子研）および内山グループの石井健太郎研究員（岡崎統合バイオサイエンスセンター）が第 80 回日本生化学会中部支部例会にて奨励賞を受賞しました。第 80 回日本生化学会中部支部支部会は 2016 年 5 月 21 日に三重大大学にて行われました。120 名を超える参加者が集まり、シンポジウム「先端生命科学と生化学」とポスター発表が行われました。シンポジウム「先端生命科学と生化学」では、著名な生化学研究者 3 名（九大・医 佐々木裕之先生、京大・農 植田和光先生、京大・生命 石川冬木）による講演があり、それぞれの先端的生命科学研究について、大変わかり易くお話し頂きました。本支部会には当グループの名古屋市立大学 4 年生も参加し、シンポジウムにて果敢に質疑を行いました。ポスター発表は 61 演題と大変盛況でした。その中で、大学院生を含む若手研究者、計 9 名に奨励賞が贈られました。

谷中博士は「動的構造解析を通じた抗体の高機能化」、石井博士は「タンパク質-リガンド複合体の超分子質量分析」の演題でポスター発表を行いました。谷中博士、石井博士はそれぞれ、高磁場 NMR、高精度 ESI-MS による先端的計測手法を取り入れた蛋白質-蛋白質相互作用研究について発表を行いました。NMR や MS を普段使用しない研究者からも好評価をいただき、これらの先端計測技術が今後とも生化学の発展に貢献していくこ

とが期待されての受賞であったと思います。両名のますますの活躍に期待します。支部会終了後は名古屋に移動し、グループで食事会を行いました。谷中博士、石井博士両名の受賞を祝賀するとともに、シンポジウムにて質疑を行った名古屋市立大学 4 年生の吉田さん、姫田さんを労いました。

次年度行われる第 81 回日本生化学会中部支部支部会では当グループの主催により、名古屋市立大学・薬学部キャンパスで行われる予定です。現在グループを挙げて準備を進めております。中部地区の皆様におかれましてはぜひとも積極的にご参加いただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



授賞式の贈呈の様子



第 80 回日本生化学会中部支部支部会にて、加藤グループメンバーと石井健太郎博士



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 36

August, 2016

佐藤啓文グループの笠原健人さんが 第 19 回理論化学討論会において最優秀ポスター賞を受賞

佐藤啓文

(京都大学工学研究科・A01 計画研究代表者)



平成 28 年 5 月 23 日から 25 日まで、早稲田大学西早稲田キャンパスで開催された第 19 回理論化学討論会において、博士後期課程大学院生・笠原健人君が最優秀ポスター賞を受賞しました。同討論会は、理論化学研究会の主催により毎年一回開催されており、理論化学、計算化学、情報化学といった分野（さらには実験化学も）の研究者が集い、活発な議論が行われています。2 年前の第 17 回討論会から若手研究者および大学院生を主な対象とした講演賞・ポスター賞を創設しており、特に後者について本年度からは、優秀ポスター賞（2 件）の他に、イギリス王立化学会 *Phys. Chem. Chem. Phys.* (PCCP) 誌支援のもと最優秀ポスター賞が 1 件選出されることとなりました。笠原君は、その記念すべき第 1 回目を「分子性液体中における拡散律速反応ダイナミクス」と題する研究で受賞しました。

凝縮系における化学反応の中にあって、拡散過程に支配される「拡散律速反応」は重要なトピックスであり、蛍光消光反応など古くから実験的研究が行われてきました。一方、理論的な観点から、これはなかなか厄介な問題です。もちろん、凝縮系を記述する上で分子動力学法(MD 法)は今日もっとも一般的で、直接的なアプローチです。原理的には拡散律速反応へも適用することが可能ですが、通常の平衡状態の MD に比べ、適切に統計収束した結果を得るために必要な計算コストが大きいため、現時点では二原子分子液体等、単純な系にしか適用されて来ていません。またより現象論的な立場からは、適切な境界条件を課した Smoluchowski 方程式や Fokker-Planck-Kramers 方程式による取り扱いが提案されていますが、いずれも分子を球体と仮定するなど、極めて簡単なモデルに基づいています。もちろん、実際の反応は分子同士の衝突に誘起されるものであり、その相対的な配向が重要な因子であることは間違いありません。

こうした状況の下、笠原君は系の解析的記述を追求する液体の積分方程式理論の立場から、この問題に取り組む。拡散律速反応ダイナミクス理論の枠組みを構築しつつあります。実際の研究過程では数値解法の処理など、技術的な側面での苦労も絶えなかったようですが、一つ一つを根気強く、丹念に解決してきました。理論の詳細については現在執筆中の論文に譲る事としますが、自己集合過程は、系を構成する分子の拡散的挙動に依存するはずで。こうした研究はその理論的基盤を提供するものとして意義深いと考えております。

笠原君は第 36 回溶液化学シンポジウムにおいても「SSSV 方程式の三次元化および電解質溶液への適用」で優秀ポスター賞を受賞しています[1]。溶液内分子の拡散過程に対する様々なアプローチを創出してきており[2]、博士後期課程の最終年度にあたって、拡散現象に対する独自の立場・視点を確立しつつあります。また先達でも、蛍光消光反応に取り組む実験研究者を訪ね、自身の理論の今後の展開について討論してもらう機会を得ました。笠原君の受賞を心からお祝いするとともに、一層の飛躍を期待したいと思います。



参考文献

- [1] ニュースレター vol. 3.
- [2] K. Kasahara, H. Sato, *J. Chem. Phys.*, **140**, 244110 (2014); ニュースレター vol. 11.



栗原班員らの研究が新聞に掲載される

A03 計画研究分担者の栗原顕輔班員の研究紹介記事が7月17日(日)朝日新聞『先端人』のコーナーに掲載されました。

URL: <http://www.asahi.com/area/aichi/articles/MTW20160719241370001.html>

先端人

岡崎統合バイオ栗原顕輔さん 人工細胞



自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンターの栗原顕輔特任准教授

●化学で「生命」作りたい

遺伝子を複製しながら自ら分裂、増殖する「人工細胞」を、分子レベルから作り出す研究を進める。「細胞は、突き詰めれば分子で動いている。化学反応で『生命』を作ってみようと思った」

自然界には存在しない合成分子で、直径10マイクロメートルの球体を作って膜に。その中に大腸菌由来のDNAと、その複製を助ける酵素を入れる。これを「人工細胞」に見立てた。

熱を加えたり冷やしたりすると、DNAはコピーを作る。その後、細胞のエサに相当する物質を投入すると、膜はこの餌の成分を取り込む形で大きくなり、5分ほどで分裂。二つの球体には、DNAが一つずつ入っていた。2015年には第3世代(孫世代)まで、細胞の増殖に成功した。



新学術領域研究「動的秩序と機能」第3回若手研究会のご案内

昨年、一昨年に続き、第3回若手研究会を以下の通り開催いたします。この会は、班員の研究室に所属される大学院・学部学生、博士研究員、助教等の若手研究者の方にご参加頂き、研究発表等を通じて本領域についての理解を深めるとともに、若手研究者レベルでの共同研究も含めたネットワーク作りを進める機会にして頂きたいと考えております。なお、今回も学生オーガナイザーの方に会の運営を担当して頂きます。

日時：2016年10月11日(火)～13日(木)

会場：片山津温泉 加賀観光ホテル

(<http://www.kagakankoh-hotel.co.jp/>)

加賀温泉駅（京都・名古屋から2時間、東京から北陸新幹線＋在来線で3時間）、小松空港（羽田から1時間など）から送迎あり

世話人：芳坂 貴弘（北陸先端大）

学生オーガナイザー：

甲斐 詢平 東京大（平岡研）

松井 秀介 信州大（鈴木研）

山本 陽平 東京農工大（養王田研）

與語 理那 名古屋市立大（加藤研）

内容：

- ・招待講演
- ・参加者による口頭発表
- ・参加者によるポスター発表（ポスター賞あり）

※既に発表した内容でも構いませんので、なるべく全員の方に発表をお願いします。

- ・特別企画（グループワーク演習、研究活動の社会科学的考察に関する講演）
- ・エクスカッション（中谷宇吉郎 雪の科学館 http://kagashi-ss.co.jp/yuki-mus/yuki_home/）

参加費：2万円を予定（2泊3日）

参加申込み方法：氏名、所属、職位/学年、性別、E-mail アドレス、口頭発表希望の有無、ポスター発表希望の有無、を記載の上、seimei_summer@riron.moleng.kyoto-u.ac.jp までお送り下さい。なるべく研究室単位でお申し込みをお願いします。

参加申込締切：8月31日

多くの皆様のご参加をお待ちしております。

芳坂貴弘（北陸先端大マテリアル、A02計画研究代表者）

