



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

業績紹介： C 末端領域のコンフォメーションを制御することにより
ホモ 5 量体タンパク質 PbaA にプロテアソーム活性化能を賦与した

"Conversion of Functionally Undefined Homopentameric Protein PbaA into a Proteasome Activator by Mutational Modification of its C-terminal Segment Conformation"

Maho Yagi-Utsumi, Arunima Sikdar, Toshiya Kozai, Rintaro Inoue, Masaaki Sugiyama,

Takayuki Uchihashi, Hirokazu Yagi, Tadashi Satoh, and Koichi Kato

PEDS., **31**, 29–36, (2018), [DOI:10.1093/protein/gzx066](https://doi.org/10.1093/protein/gzx066)

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・
A03 計画研究連携研究者)



杉山正明

(京都大学 原子炉実験所・
A03 公募研究代表者)



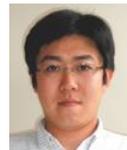
内橋貴之

(名古屋大学理学研究科・
A01 公募研究代表者)



佐藤匡史

(名古屋市立大学薬学研究科・
A03 計画研究分担研究者)



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)



真核生物ではプロテアソームの構造形成に集合シャペロンの介助を必要とする。一方、古細菌のプロテアソームは集合シャペロンの介助なしに自律的に形成される。それにもかかわらず、古細菌には PbaA と PbaB とよばれる 2 種類の集合シャペロンのホモログが存在しており、これらのタンパク質はいずれも C 末端部位にプロテアソームと結合するモチーフを有している。PbaB はホモ 4 量体を形成してプロテアソームを活性化する機能を持つことが先行研究で示されたが、ホモ

5 量体の PbaA はプロテアソームに対する結合能を持たず、その構造機能は不明であった。

本研究において、X 線結晶構造解析により、PbaA は C 末端ヘリックスが 5 量体のコア部分の疎水性表面を覆うように折りたたまれた閉構造と、それらがコアから突き出した開構造の 2 通りの構造をとることが見出されたが、溶液散乱と AFM 観測により、溶液中では PbaA は主に閉構造を形成していることが示された。これにより PbaA がプロテアソームに結合能を示さない理由が明らかとなった。そこで、C 末端の開構造がプロテアソーム活性化に関わるのではないかと、この着想を得て、構造情報に基づいた分子の設計・改変を通じて、PbaA にプロテアソーム結合能を賦与することを試みた。その結果、PbaA の C 末端の disordered 領域を PbaB の対応する部分と入れかえることにより作製したキメラタンパク質では開構造の割合が増大しており、プロテアソームに対する結合能を獲得していることが、溶液散乱と高速 AFM 観測により明らかとなった。また実際に、生化学実験により、作出したキメラタンパク質がプロテアソーム活性化能を有していることを示した。さらに、そのような開構造の誘起には、disordered 領域に導入した 2 つのグルタミン酸残基の静電反発が重要であることが示された。

以上のように、本研究では、ホモ 5 量体タンパク質 PbaA の立体構造情報に基づき、C 末端領域のコンフォメーションを制御することによりプロテアソーム活性化能を賦与することに成功した。



業績紹介：速度論的トラップを経る Pd₄L₈ 二重辺四角形型錯体の自己集合過程

"Self-Assembly of a Pd₄L₈ Double-Walled Square Partly Takes Place through the Formation of Kinetically Trapped Species"

Tomoki Tateishi, Wenchao Zhu, Leonardo Hayato Foianesi-Takeshige, Tatsuo Kojima, Kazuho Ogata, and Shuichi Hiraoka

Eur. J. Inorg. Chem., in press, (2018), DOI:10.1002/ejic.201800037

平岡秀一

(東京大学総合文化研究科・A02 計画研究代表者)



分子自己集合は秩序構造体を形成する最も効率の良い手法の一つであるが、その形成メカニズムについてはほとんど研究されていない。本新学術領域研究において、我々は自己集合過程の定量解析法(Quantitative analysis of self-assembly process: QASAP)を開発し、これを自己集合性金属錯体に適用して形成機構を明らかにしてきた。以前、我々は一重辺型環状錯体の形成機構^[1, 2]において熱力学的に最安定な環状錯体よりも構成要素の少ない鎖状オリゴマーが自己集合過程で中間体として生成することを報告した。本研究では、Pd₄L₈ 二重辺四角形型環状錯体(DWS)^[1]に着目し、QASAPによりその形成機構を明らかにした(図1)。

QASAPによりDWSの形成を追跡したところ、3種類の経路を経て自己集合が進行することが明らかとなった。反応開始直後に原料のPd(II)イオンと1は完全に消費され、初期段階の中間体を生成し(stage I)、これらの小さい中間体は反応開始2時間までに30%のDWSと、200 nmサイズの大きい中間体(Int)と、NMRで観測可能な速度論的トラップ種(KTS)を与えた(stage II)。KTSは各種NMRおよび質量分析からPd₃L₆二重辺三角形型錯体(DWT)であると同定した。反応開始2時間から1日までの間にIntから19%のDWSが形成し(stage III)、脱離配位子である3-クロロピリジン(Py*)が触媒的に作用して進行することが明らかとなった。この結果は、配位能の弱いCH₃CNを脱離配位子としたPd(II)イオン源([Pd(CH₃CN)₄]²⁺)を用いてDWSの自己集合を行うことで確かめた。反応1日後からは、DWSの形成が系中に残った中間体(Int')とDWTがPy*による補助により進行した(stage IV)。

大きい中間体およびDWSよりも小さい環状錯体

(DWT)といったKTSの生成を経るDWSの形成機構は一重辺環状錯体の形成機構^[1, 2]と本質的に異なっており、形成機構の違いは配位子の柔軟性および辺の構成配位子数に由来すると考えられる。今後さらに、多様な自己集合性錯体の形成機構を調べることで、自己集合過程を支配する原理を明らかにしていくつもりである。

【参考文献】

- [1] Baba, A.; Kojima, T.; Hiraoka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7664–7667.
- [2] Baba, A.; Kojima, T.; Hiraoka, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 838–847.
- [3] Chand, D. K.; Fujita, M.; Biradha, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Dalton Trans.* **2003**, 2750–2756.

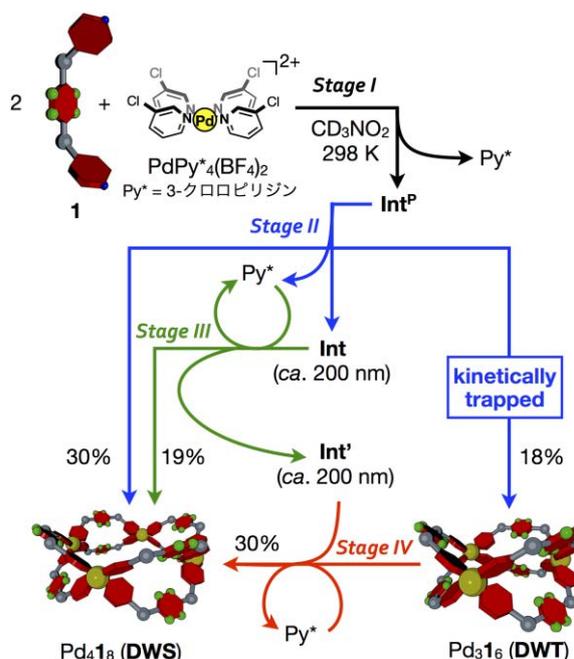


図1：Pd₄L₈四角形型錯体の形成機構



業績紹介：複数の経路を経る自己集合性錯体の形成メカニズム
— Pd₄L₈四面体型錯体の自己集合過程 —

“Multiple Pathways in the Self-assembly Process of a Pd₄L₈ Coordination Tetrahedron”

Tomoki Tateishi, Tatsuo Kojima, and Shuichi Hiraoka

Inorg. Chem., in press, DOI:[10.1021/acs.inorgchem.7b03085](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b03085)

平岡秀一

(東京大学総合文化研究科・
A02 計画研究代表者)



タンパク質は、エネルギー的に不利で多様な構造をとる変性状態から複数の経路を経て熱力学的に安定な一義構造をもつ天然状態へ折りたたまれる。一方、人工系における分子自己集合も乱雑な原系から一義的な最安定構造を構築することから、生命系における自己集合とのメカニズムの相同性が考えられる。しかしながら、分子自己集合において、一過的に生成する中間体の同定の難しさから、どのようにして集合体が組みあがるのかという自己集合過程における分子論的理解は未知のままである。本研究では、近年我々が開発した自己集合過程の定量解析法 (Quantitative analysis of self-assembly process: QASAP) [1–3]を利用して、有機二座配位子 **1** と Pd(II)イオンからなる Pd₄L₈四面体型錯体 (**Tet**) の自己集合過程を明らかにした(図 1)。

Pd(II)イオンに 3-chloropyridine (Py*) を配位させた原料を使うことにより原系と生成系の計 4 成分全てを定量することが可能である。**Tet** 形成を追跡し、その自己集合過程において対称性の高い準安定中間種が一過的に生成することを見出した。また、準安定種の単離に成功し、これが Pd₃L₆二重辺三角形型錯体 (**DWT**) で、一度単離すると溶液中、室温下で 2 週間以上安定であることが明らかとなった。

QASAP により、はじめに小さい中間体から **Tet**、**DWT**、および数百 nm サイズの中間体 (**Int^L**) が生成し (path 1)、続いて **DWT** が **Tet** へと変換し (path 2)、最後に **Int^L** から **Tet** が生成する (path 3) という、複数の形成経路を経て自己集合が進行することを見出した。また、最終生成物である **Tet** の構成要素ではない Py* の共存下において path 2 および path 3 が進行すること

を実験的に証明した。

Tet の自己集合では (1) 複数の経路を経て最安定構造を与え、(2) 最終生成物の非構成成分が自己集合に対して重要な役割を担うといった、タンパク質の折りたたみにも見出される特徴を有することから、生命系における自己集合との相同性が明らかとなった。さらに、速度論的トラップ種である **DWT** を単離することにも成功した。これにより、本研究成果は生命系に通じる自己集合メカニズムの本質に迫るだけでなく、速度論的トラップ種を原料とする新たな自己集合体の開発への足がかりとなると期待される。

【参考文献】

- [1] Hiraoka, S. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 1144–1147. [2] Tsujimoto, Y.; Kojima, T.; Hiraoka, S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4167–4172. [3] Baba, A.; Kojima, T.; Hiraoka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7664–7667.

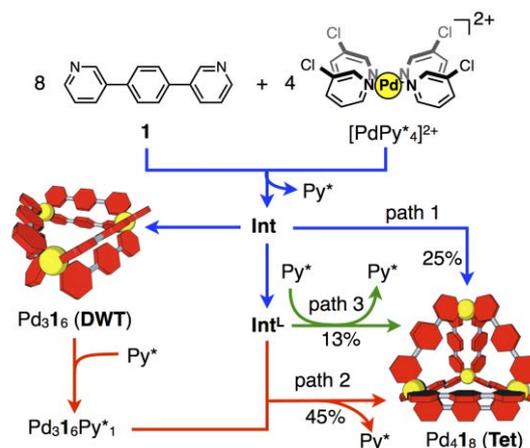


図 1： Pd₄L₈四面体型錯体の形成機構



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

第6回国際シンポジウムを終えて

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)



本研究領域の活動期間も残すところわずかとなり、万感の思いです。本領域活動の総まとめとなる第6回国際シンポジウムの運営を務めさせていただきました。1月20日(土)、21日(日)の2日間、TKP 浜松アクタワーカンファレンスセンターにおいて、本シンポジウムを無事に開催できましたことを、参加者の皆様および班員・班友の皆様、そして評価委員の先生方にあらためて心より感謝申し上げます。

今回の国際シンポジウムの参加総数は126名で、一般の方の参加も見受けられました。海外招待講演5件、計画班班員による講演9件に加え、ポスター発表89件とパネルディスカッションが行われました。また、国際活動支援の成果として、現在、University of California, Berkeley の Bustamante ラボで活躍している福田真悟博士(自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター)による活動報告も行われました。今回の国際シンポジウムは、海外招待講演者に加えて計画班員全員が領域活動の集大成としてシンポジウム講演を行いました。本領域が目指してきた研究の方向性とそれに対する成果、そして今後の展望を、皆で共有し再確認する良い機会になったかと思います。

本シンポジウムの終了後に外国人招待講演者からシンポジウムに対するコメントを頂きましたので以下に紹介致します。多くの異分野共同研究や、若手の皆さんの研究レベルの高さが印象的だったようです。実際、毎年恒例の Poster Presentation Award の募集や毎年開催している「動的秩序と機能」若手研究会の効果もあり、大学院生や若手研究者の積極的な参加が多く見られました。本領域の取り組みが着実に若い世代にも浸透していることを実感しました。

Prof. Michael L. Klein

It was a great pleasure to be part of this symposium on Dynamical Ordering of Biomolecular Systems for Creation of Integrated Functions. The presentations by the invited speakers were uniformly excellent with many stimulating results evident from the 5-year project. Especially impressive was the collaborative works between experimentalists and computational scientists from Physics, Chemistry and Biology backgrounds. Equally impressive was the number of enthusiastic young scientists, whose posters demonstrated excellent science.

Overall, the program should be considered a remarkable achievement in that it clearly demonstrated integration of traditionally disparate fields of research. Professor Koichi Kato should be complimented on building this unique integrated program, which has expose a large number of young scientists to the beauty of collaborative interdisciplinary research.

Prof. Christian Griesinger

I would like to congratulate you to the outstanding scientific results that were shown in most interesting lectures and posters. The topics researched by internationally renowned experts is broad and it is impressive to observe how well experts in methods and experts in systems collaborate. Koichi Kato has to be congratulated to managing this group of scientists in a smooth and effective way and the government of Japan has to be applauded for putting together a funding scheme that allows scientists with so vastly different topics as supramolecular synthetic organic chemistry, protein design, phase separation of biomolecules to neuroscience work with experts in techniques such as NMR, X-ray, SAXS, SANS, EM, AFM, mass spectrometry and computer science to go for a common goal, namely the dynamical ordering for creating function. While Germany, my home country, has implemented many funding tools, such a funding tool in which scientists from very different areas and working in different locations in Japan can join does not exist. The closest are “focus area funds” which however in Germany are much more focused thematically

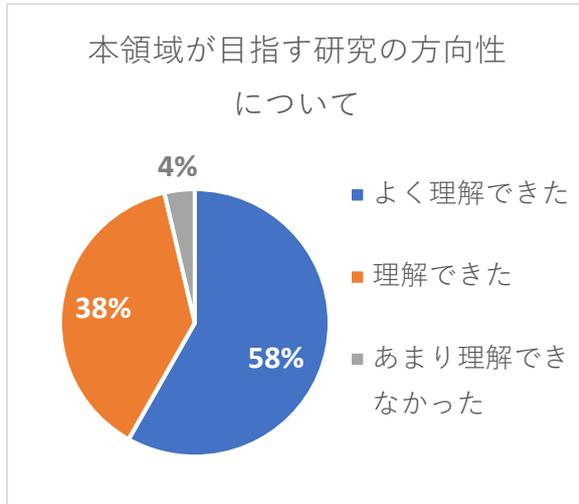


“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

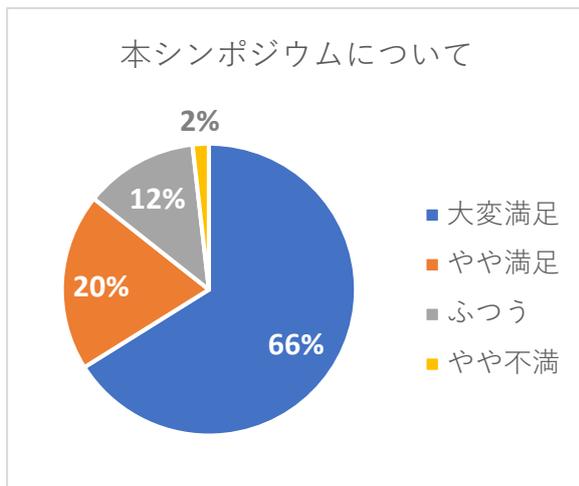
February, 2018

than I have observed here. Thus I wish you great success with the final year of the grant.

アンケート結果についても報告いたします。



本領域が目指す研究の方向性について、ほぼ全ての方が「よく理解できた」もしくは「理解できた」と回答されました。また、シンポジウムを終えての本領域に対する関心はなおも高く、「とても関心がある(65%)」、「感心がある(30%)」という結果となりました。これは、5年間の領域活動を通じて、研究の目的や方向性を十分共有することができたことを示しており、本領域研究の大きな成果と言えると思います。国際シンポジウム会期中にも、本領域が最終年度を迎えることを惜しむ声が多く聞かれました。



「いつもの学会では会えない先生方と議論できる貴重な機会であった」「分野を超えた貴重な話を伺うことが

でき、大きな刺激となった」「夜の交流会も楽しかった」「The breadth and depth of the science is impressive」といった感想をいただきました。また、領域活動全体を通じての意見として、「多くの方々と知り合うことができ、共同研究を通じて研究が進展することを経験できた」「新学術領域研究にふさわしい成果が出ている」「融合研究の重要性を理解した」などが挙げられました。このように、今回のシンポジウムは、多くの方に満足いただけたようで、主催者として、また領域代表としても大変嬉しい思いしております。

最後に、本シンポジウムの開催にあたり、領域事務の番場みちよさん、研究室のスタッフ、秘書、および学生の皆さんの多大なるご協力をいただきました。この場を借りて深く御礼申し上げます。



会場の様子



二次会



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

第6回国際シンポジウム印象記 1

松村浩由

(立命館大学
生命科学部生物工学科・
A01 公募研究代表者)



2018年1月20日(土)～21日(日)にJR浜松駅近くのTKP浜松アクトタワーカンファレンスセンター25階(“スカイホール25”室内)において、第6回新学術国際シンポジウムin浜松が開催された。当日は風が強く冷え込みもきつく感じられたが、それを吹き飛ばすかのように、多くの化学、物理学、生物学の研究者が集まり、熱心な発表・討論が繰り広げられた。以下、シンポジウムでの印象やいくつかの招待講演について紹介させて頂く。

はじめに、代表の加藤 晃一先生から、改めて本学術領域「動的秩序」のバックグラウンドについて説明があり、本シンポジウムが本領域の期間内に行われる最後のものとなることが伝えられた。つづいて、タンパク質分解を担う巨大酵素複合体プロテアソームの研究成果を発表された。プロテアソームは細胞内タンパク質の恒常性維持に必須の役割を果たしている超分子複合体で、コア部分に相当する20S proteasomeは、ヒト由来の場合、7種のホモログなサブユニット($\alpha 1-7$)がリング状に集合して、そのリングが2つスタックして14量体を構成する。不思議なことに、 $\alpha 7$ サブユニットのみからなる14量体ダブルリング構造は、 $\alpha 6$ を加えることによって分解する。今回は、その分解過程を高速AFMを用いて緻密に解析されていた。 $\alpha 6$ は過渡的に1:7の $\alpha 6-\alpha 7$ 複合体を形成し、つづいてダブルリングの内側に入り込むことが解離の鍵となると



加藤代表

のことであった。普段、私達は、超分子複合体がどのように形成されるのかということのみに注目しがちであるが、それと同時にどのように解離・分解するかに着目することも重要である。これら離合集散の繰り返しのダイナミクスを様々な生物物理学的手法で解析する手法は今後ますます重要性と一般性をますます実感した。



Heberle 先生

Joachim Heberle 先生 (Freie Universität Berlin) には、時間分解 FTIR 分光法による Channelrhodopsin の動的解析について講演頂いた。Channelrhodopsin は、発色団としてレチナルを有する膜タンパク質で、照射によりレチナルがコンフォメーション変化を起こして分子内チャンネルが開き、カチオンを膜内外に通す。本タンパク質は、近年の神経生理学に革新をもたらしているツールでもある。先生は、自ら開発された時間分解 FTIR 分光法によってペプチド結合における C=O の伸縮振動 (アミド I バンド)、そしてアスパラギン酸側鎖のプロトン化を捕らえ、既に決定されている Channelrhodopsin の結晶構造と比較することで、構造変化のダイナミクスをマイクロ秒からミリ秒までの時間分解能で緻密に解析されていた。X線構造解析やクライオ電子顕微鏡によるタンパク質の静的立体構造情報が蓄積されている中で、今後これらのタンパク質のダイナミクスを解明する研究が進み、分子機能の“真の姿”を捕らえることで、さらなる機能改良へと研究が展開されることは自然の流れである。様々なダイナミクス研究のアプローチの中でも、時間分解分光法は特に重要となるに違いないと感じさせるものがあった。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

京都大学 寺嶋 正秀先生は、過渡回折格子法によるタンパク質の構造ダイナミクス解析を紹介された。この方法は、サンプル溶液に二つのレーザーパルスと同時に照射することで過渡的な回折格子（干渉縞）を生じさせ、溶質のダイナミクスをその回折格子の変化で捕らえる技術である。光受容ドメイン LOV を有するフォトトロピン、EL222、Aureochrome-1 や LOV 同様にフラビン有タンパク質 PixD など多種のタンパク質の解析例を示され、本手法が汎用性の高い技術であることを示された。さらに高圧力下での解析によって、ゆらぎがタンパク質-タンパク質相互作用に重要となるケースがあることも紹介されていた。今後は、細胞内でのクラウディング効果を考慮した解析などに展開される可能性も述べられており、本手法の広がりを感じさせられた。



Zheng 先生

James Q. Zheng 先生 (Emory University) には、蛍光タンパク質を用いた細胞生物学的手法による神経細胞におけるアクチンの新たな機能についてご講演頂いた。アクチンは、多量体を形成してフィラメント状高次構造を形成する細胞骨格タンパク質である。フィラメントを形成した状態のアクチンを F-アクチン、単量体状態のアクチンを G-アクチンと呼ぶが、これまでの研究で G-アクチンで存在する変異体が知られている。そこで先生は、この変異体を GFP ラベルして生きた神経細胞内で可視化することで、神経細胞の樹状突起スパインに G アクチンが蓄積すること、G アクチンのダイナミクスがシナプスの発達に重要であることを示された。つまり、G アクチンと高次脳機能との関係性を示す、まさに「動的秩序」に相応しい成果を示された。

Michael L. Klein 先生 (Temple University) には、刺激応答レセプターである transient receptor potential cation channel (TPRV1) が、熱などの刺激に応答するメカニ

ズムについて、MD シミュレーションの結果を中心に講演頂いた。計算結果から、TPRV1 は高い温度領域ではオープン構造をとると述べられており、私達にとっても身近な温度受容機構をわかりやすく分子レベルで示されていた。この発表に関連して、膜タンパク質には必ず脂質が結合しているため、脂質の働きも無視できないということ、またクライオ電子顕微鏡や結晶構造は基底状態の安定な構造を示しているため、MD シミュレーションによって動的構造を捕らえる必要があると仰っており、その必要性を常々感じている私にとって非常に勉強になった。



パネルディスカッション

パネルディスカッションでは、養王田先生を初めとするパネラー6 名が、本領域が発行してきたニュースレターの記事の中から、それぞれ化学、X 線構造解析、小角散乱、計算科学の分野融合型研究の成果をピックアップしてレビューした。それらの発表を聞きながら、本領域の研究の広がりバラエティー、発表論文の量の多さに圧倒されつつも、その延長線上にはさらに新しい展開が期待できると確信させられた。

最後に、私自身振り返ってみると、本領域での会議への参加を重ねるにつれ異分野との垣根が低くなっていき、その結果、様々な異分野研究者と共同研究を行うことができた。また、共同研究に至らなくとも異分野の研究者の知り合いが増え、自身にとってかけがえない財産となった。このような素晴らしいシステムを構築された加藤先生をはじめ計画班の方々には改めて感謝の意を表したい。また、今後もこの本領域のメンバーと共に、切磋琢磨しながら研究に挑戦していかねばという思いを強くした次第である。



第6回国際シンポジウム印象記 2

片山勉

(九州大学薬学研究院・
A02 公募研究代表者)



私は「動的秩序」新学術領域の後半から公募班員として参加させていただいております。私が出席した最初の領域会議は、2016年6月に滋賀県長浜市で行われたものですが、超分子複合体における「動的秩序の形成と機能」のコンセプトで繋がった研究内容の多彩さと高度さに新鮮な感銘を受けたことを今でもよく覚えております。今回、第6回国際シンポジウムの印象記を、私が属するA02班と海外からの講演者を中心に書かせていただくことになりました。

今回の国際シンポジウムではまず、領域代表の加藤晃一先生(自然科学研究機構)が、本領域の学術的コンセプトの説明に引きつづき、多数のサブユニット構成を持つプロテアソームの形成過程について研究発表され、高速AFMやnative massなどの先端技術を活用した解析によりホモオリゴマーからヘテロオリゴマーへの変換過程がScrap-and-build mechanismとして捉えられることなど多角的な成果を紹介されました。(以下は順不同です)

Joachim Heberle先生(独国ベルリン自由大)は、光反応性のイオンチャネルであるロドプシンを対象として、マイクロ秒以下を含む時間スケールでの超高速赤外分析装置(ultra-rapid-scanning FT-IR spectrometer)を活用して行った、イオン透過機構における機能構造関連の詳細な解析を発表されました。



Cockroft 先生

Scott L. Cockroft先生(英国エジンバラ大)は、膜貫通型チャネル・タンパク質装置を基にして、ピストンエンジンをイメージした新たな分子機械を開発して1分子解析した成果を発表されました。つまり、チャンネル内でDNA2重鎖の片鎖を部分分解できる活性を持たせた膜貫通型タンパク質装置に、プライマーが結合した1本鎖DNAを通し、膜で仕切ったバッファー内の片側(プライマー側)にDNAポリメラーゼを加えると、DNA合成反応とチャンネル内でのDNAの部分分解反応が連動して、チャンネルを通してDNA鎖が往復運動できるようになり、その分子動態を解析されました。

James O. Zheng先生(米国エモニー大)は、アクチンの重合と脱重合の分子動態について、モノマー状態(G-actin)とポリマー状態(F-actin)を区別できるGFP融合型アクチンを活用して細胞内の動態をリアルタイム解析し、制御因子の役割やアクチンの機能構造関連を明らかにしたことを発表されました。



Griesinger 先生

Christian Griesinger先生(独国マックスプランク研)は、オリゴマー化が免疫系や神経系の細胞制御に重要となるタンパク質因子を対象として、NMRを適用した分子集合の機構と制御の解析を発表されました。

芳坂貴弘先生(北陸先端科学技術大)は、光に応答して共有結合を形成する非天然アミノ酸をタンパク質に導入してタンパク質相互作用や構造変化を解析した一連の研究を発表されました。

平岡秀一先生(東京大)は、多様な有機ポリマーを基にして、組織的な自己集合により多種多様な立体構造をもつ新規な超分子複合体を形成させ、その形成過程を詳細に解析した一連の研究を発表されました。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

佐藤宗太先生（東京大）は、「サイボーグ超分子」と呼ぶ、巨大なサイズを持つ新規な超分子複合体を非常に多数の生体関連有機分子の組織的集合により形成させ、さらなる開発に向けて多角的に解析した一連の研究を発表されました。

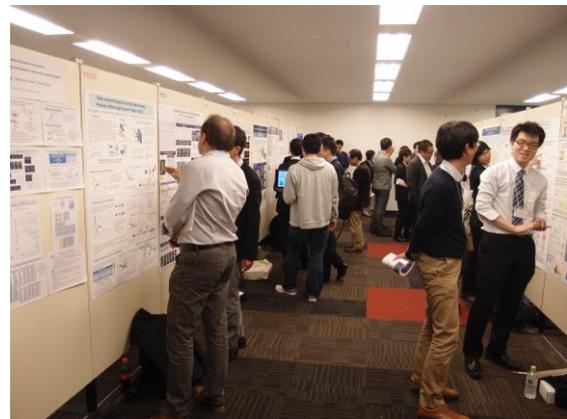
また今回は、Report from International Activities Supporting Group として、インターネット中継で Shingo Fukuda 先生（米国 UC バークレー大）から、高速 AFM を用いた膜チトムローム動態、および光ピンセット法を用いた RNA ポリメラーゼ動態の解析についても発表がありました。このように、どの講演も、超分子あるいは生体分子の精密な動態解析に基づいて新技術を活用して成果を生みだした、極めて高い創造性とオリジナリティーを持つものと感じました。

1 日目に行われたパネルディスカッションでは、養王田正文先生（東京農工大）の司会進行により、新井亮一先生（信州大）、田中良和先生（東北大）、杉山正明先生（京都大）、内山 進先生（大阪大）が「動的秩序」の解析、理解、発展、応用に関して重要なポイントがそれぞれの視点から挙げられ考察を深める議論がなされました。共通項としては異分野間の共同研究の重要性がありました。例えば；結晶構造解析と計算科学、あるいは高速 AFM、native mass；または、超分子化学と分子生物学/生化学；など。加えて内山先生は、超分子構造における動的秩序の形成から統合的な機能形成に至る一般的な分子過程を考察され、このようなメカニズムの理解を、新規機能をもつ超分子開発につなげるためには何が重要か、というより発展的な考察を進めました。海外講演者を含め質問やコメントが相次ぎ、新たなアイデアや自分の理解との共通点などに気づくことができました。もう少しディスカッションの続きを聞きたいものと思いました。



会場の様子

ポスター発表は全部で 89 演題あり、2 つの会議室を 2 日間用いそれぞれ 2 時間の討論時間がありました。いずれの日も最初から最後まで討論が引き続けました。A02 班では、芳坂先生グループから、タンパク質の光クロスリンク法の発展、また抗原抗体反応を蛍光で迅速に解析できる新技術の開発研究が発表されました。また平岡先生とそのグループからは、木工での「ほぞ」に相当する分子構造（Molecular “Hozo”）を超分子形成に活用する開発研究などが発表されました。



ポスター発表

新井先生は、 α ヘリックス構造を基にして超分子形成のための機能を付与し、これを「ナノブロック」として用いて立方体に近似するものなど多様な多量体構造を創出し、高速 AFM や結晶解析により特性を明らかにした研究を発表されました。三宅弘之先生（大阪市大）は、銅イオンを 1 分子含む単核構造と 6 分子含む六核構造との相互変換が可能なアミノ酸誘導体分子の特性を解析して報告されました。杉安和憲先生（物質・材料研究機構）は、ポルフィリン環をもつ誘導体が形成する超分子集合体の動的構造変換の特性を解析して発表されました。鈴木大介先生（信州大）のグループからは、ゲル微粒子が表面構造との相互作用によって起こす動態変化の特性を高速 AFM など明らかにした研究などが発表されました。

大谷亮先生（熊本大）は、金属イオンによってリポソームに部分構造（ラフトドメイン）形成を誘導できる新規分子（Coordination polymer）の開発研究を発表されました。二木史郎先生（京都大）のグループからは、細胞膜と相互作用し曲率などの膜動態への影響を通して細胞運動を制御できる機能性ペプチドの開発研



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

究などが発表されました。上野隆史先生(東京工業大)は、細胞膜に結合するバクテリオファージの尾部タンパク質を光応答性分子で修飾して *in vivo* MRI に適した検出試薬として開発を目指す研究を発表されました。神谷由紀子先生(名古屋大)は、光に応答して構造変換する有機分子で修飾した DNA 分子をリボソーム表層に導入し、リボソームの組織的集合や融合を光で制御できるシステムの開発研究を発表されました。

松浦友亮先生(大阪大)は、神谷先生との共同研究により、転写翻訳の再構成系(PURE SYSTEM)を光で制御できるシステムの開発研究などを発表されました。井上将彦先生(富山大)のグループからは、非天然塩基を導入した人工 DNA を開発し DNA リガーゼや DNA ポリメラーゼへの反応性を高める研究などが発表されました。飯野亮太先生(岡崎統合バイオ)は、キチン繊維上を反対方向に移動する2種の酵素を基にして移動方向を制御する部分構造について多様な手法で詳しく解析した研究を発表されました。私は、DNA 複製開始タンパク質 DnaA の複製起点 DNA での集合機構の解析、および、ATP 結合と加水分解によって DnaA 機能を制御する複数のシステムを統合させて DnaA 機能変換サイクルを再構成した開発研究を発表しました。



懇親会

懇親会は講演会の部屋を模様替えして行われ、若手優秀ポスター賞(Poster Presentation Award)が発表されました。32名の候補者から受賞者に選ばれたのはわずか2名でした。甲乙つけがたい演題が多かったためでしょう。受賞者はもちろん、チャレンジした発表者にはぜひ今後も頑張ってくださいと思いました。次いで

二次会ではさらに活発な討論や交流が進められました。やはり二次会は大切です。



二次会

以上のように最先端の技術を開発し、あるいは共同研究として生かして、超分子を基にした知的創造に挑む、非常に意欲的な研究が多数発表され、今回も新たな刺激を受けました。上述できなかったもので、私の印象に残るキーワードは、非対称、熱運動、ハイブリッド生命、祖先型生命分子等でしょうか。参加者の間では、終始、討論が絶えず、新たなアイデアや共同研究の新たな展望が多数生まれたのではないのでしょうか。なおこの印象記では、私の理解の及ぶ範囲でのメモと記憶を基に報告させていただきました。筆足らずの部分も多いものと思います。あくまで私的印象ということでご容赦いただけましたら幸いです。余談ですが、今回の会議の場となった浜松は製造業が盛んで、本田宗一郎氏によるホンダの創業地でもあり、独自技術をもつスズキ自動車や楽器製造のヤマハが本拠地としております。5月連休の浜松祭りでは、日本三大砂丘の1つ中田島砂丘での勇壮な大凧揚げ合戦と、日没後の市街地での提灯飾りをつけた御殿屋台の巡行が妙なるコントラストとなります。こぢんまりとしていますが、徳川家康ゆかりの浜松城や井伊直虎ゆかりの龍潭寺にも多くの方が訪れます。これを縁にまたいつか浜松を訪れて英気を養っていただけましたら当地出身者として嬉しい思いです。最後になりますが、ご多忙中、今回も素晴らしい研究会となるよう準備、運営された先生方に心から感謝いたします。

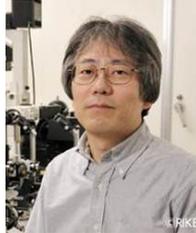


“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

第6回国際シンポジウム印象記 3

佐甲靖志
(理化学研究所・
A03 公募研究代表者)



アクトタワー25 階行きのエレベータを探すことから始まった今回の国際シンポジウムでしたが、そうしてロビーをさまよっている集団にも6回目ともなれば不思議な家族的雰囲気が出てくるように、4年は短い時間ではなく、初めての班会議では何のことかよくわからなかった異分野の発表も、今回はずいぶん自然に耳に入ってきたようです。もちろんそれは領域代表・総括班メンバーによって作的に成し遂げられたものであって、今回のシンポジウムで非専門家が議長を務めるセッションが多かったのも、そのような巧妙な戦略の一旦なのでしょう。



Klein 先生

最終回の国際シンポジウムということで、海外からのゲストを除けば計画班員の方々の5年間の研究成果を取りまとめた発表を伺いました。どれも高いレベルで興味ある発表であったことは当然なのでしょうが、ここでも、どの計画班員も多くの領域内共同研究をなさっており、計画班員間だけでなく、公募班員も積極的に共同研究にとりこんでこられたことが印象に残りました。強力な構造解析や分子ダイナミクス計測の手法をお持ちの方々が多くの共同研究をなさっているこ

ともさることながら・・・といってもお忙しい方々が新しい研究に時間を割かれるのは大変な努力を要することはよくわかっていますが・・・それ以上に具体的な共同研究ではないにしても、お互いの研究が与えあった無形の効果、特に化学の方々に生体高分子の機能や構造ダイナミクスに触発されたかのような研究がたくさんあることは、我々生物学者にとっては驚きであり、喜びでもあり、また、空恐ろしいことでもあります。そういう「着想や概念の共有」こそが本領域の最大の成果なのでしょう。

さて、当領域国際シンポジウム最大の特徴といえば毎回のパネルディスカッションでしょう。今回は最終回ということで“Dynamical orders and integrated function beyond”と題して行われました。Introductionに続いて登壇したパネラーのみなさんはそれぞれに、我々が今や数多の研究手法を手に入れ、それらを総合的に利用することで、動的秩序の形成とダイナミクスに関する高度な研究が可能になったことを強調されたわけですが、私もおそらくは聴衆の皆さん同様、それでどんな新しい描像が手に入ったのか、我々は新しい科学を切り開くことができたのかと二日酔いの脳内で自問していたわけです。そこで最後のパネラーが登壇され、散逸構造の研究を進めるべきであると力強く主張されました。



会場の様子

実は私が最初に本領域に応募したとき公募文章を拝見して、この領域は自己集合の研究をするというのか、散逸構造の研究をせよと言っているのか、何度読んで



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

もわからなかったことを思い出しました。私は、おそらくは散逸構造を志向しているのだけれども、それではちょっと心配だから自己集合でも良いように書いているのだろうなあと解釈し、そこで、散逸構造の研究をするのだと書いて採択していただきました。ところが（案の定というべきか）その研究はほとんど進行しておらず、内心忸怩たるものがあるのです。しかし、領域全体としてみれば生物系の研究のいくつかはまさに散逸構造を取り扱っていますし、化学の方々がしばしば「それは自由エネルギー最少なのか、キネティックに安定な構造なのか」と問われるのは、根源的に同じ問題意識に基づいていると想像します。化学が生物に近づいてくるならば、散逸構造の合成が志向されるのは必然なのでしょう。化学の人々が軽々と越境してくるとき、我々生物学側の腰の重さには困ったものです。

それでもなおお言わせていただくならば、散逸構造はもう何十年も前に提唱された古い概念です。その **beyond** がどこにあるか、そこに行くとか行けるとか、まして若者は行かなければならないぞ、とか無責任に言うことはできませんが、それでも我々は新しい研究を目指さなければならぬことを再確認させられた機会でありました。



会場の様子

最後に、4年間本領域に参加させていただき、領域代表・総括班・計画班そして公募研究の同僚の皆様にも大変お世話になりました。たくさんの議論とご支援をいただきました。お礼を申し上げます。ありがとうございました。そして、今後ともよろしく願いいたします。



集合写真



受賞報告

立石友紀

(東京大学総合文化研究科・
修士課程 2 年)



この度、新学術領域「動的秩序と機能」第 6 回国際シンポジウムにおいて、Poster Presentation Award を受賞しました。ポスター賞に選んでいただいたことを光栄に思います。指導教員である A02 班長・平岡秀一教授、小島達央助教、平岡研究室のメンバーをはじめとして、日頃研究を支えてくださっている方々にこの場を借りて感謝いたします。また、横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科の立川研究室の皆様、京都大学大学院工学研究科の佐藤研究室の皆様には学会や合同研究報告会の際にたくさんのご助言をいただきました。また、領域代表 (A03 班長)・加藤晃一教授をはじめとしたオーガナイザーの先生方ならびに審査を担当して下さった先生方、そして発表を聞きに来て下さった皆様に深く御礼申し上げます。

本シンポジウムにおいては、“Self-assembly process of Pd(II) tetrahedron complex and the conversion pathway from a major intermediate” という題目で、Pd イオンと有機二座配位子 **1** からなる Pd₄I₈ 四面体型錯体 (**Tet**)¹ の形成メカニズム² について発表いたしました。平岡研究室で開発された自己集合過程の定量解析 (Quantitative Analysis of Self-Assembly Process: QASAP) 法を用いて **Tet** の自己集合過程を調べると、図 1 に示すような 3 種類の経路を経て自己集合が進行することがわかりました。その過程で熱力学的に最安定な **Tet** より構成成分数の少ない Pd₃I₆ 三角形型錯体 (**DWT**) が速度論トラップとして一過的に生成することに加え、数百 nm サイズの中間体 (**Int**^L) も生成していることも確認されました。これらの中間体から **Tet** への変換においては、**Tet** の構成要素ではない、脱離配位子 (Py*: 3-クロロピリジン) が重要な役割を担っていることが明らかとなりました。

複数の経路を経て最安定構造へと至り、なおかつ最

終生成物の非構成成分が自己集合過程に重要な役割を担っていることから、人工系における自己集合過程とタンパク質のフォールディングやアセンブリーとの相関性が見出され、まさにこの新学術領域の鍵となる、超分子化学的アプローチを通じた生命分子システムの解明に迫る研究成果であると考えています。

本新学術領域を通じて、化学だけでなく生物や物理、理論科学といったさまざまなバックグラウンドを持つ方々と大変意義深い意見交換や交流をはかることができ、普段参加している学会では得られない新たな視点から議論を楽しむことができました。また、招待講演でお越しいただいた Scott L. Cockcroft 先生には国際シンポジウムのみだけでなく、その後我々の研究室に来ていただいた際にも大変貴重なご意見をいただきました。この場を借りて心より感謝申し上げます。

最後に、この新学術領域を通じて関わらせていただいたすべての方々に改めて感謝いたします。今回の受賞を励みとし、博士過程においても一層研究に勤しみたいと思います。引き続き、ご指導の程どうぞよろしくお願い申し上げます。

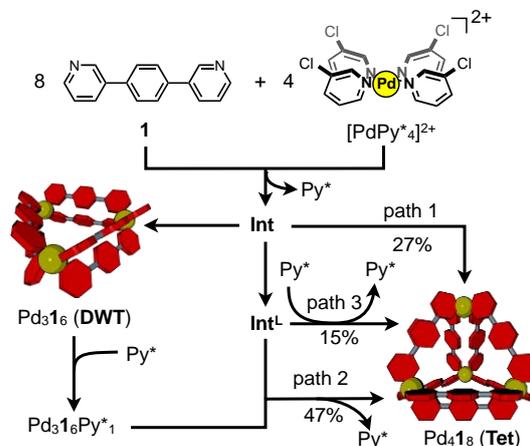


図 1: 有機二座配位子 **1** と Pd(II) イオンから形成される Pd₄I₈ 四面体型錯体 (**Tet**) の形成過程

参考文献

- [1] D. K. Chand, K. Biradha, M. Kawano, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 82–90.
- [2] T. Tateishi, T. Kojima, S. Hiraoka, *Inorg. Chem.* DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b03085.



受賞報告

與語理那

(名古屋市立大学 薬学研究科
博士前期課程 2 年)



この度、新学術領域「動的秩序と機能」第6回国際シンポジウムにおきまして、Poster Presentation Award をいただきました。私は、学部3年生の時に加藤晃一教授の研究室に配属となり、その年に開催された第3回国際シンポジウムからこの領域のイベントに参加させていただいております。4度目の参加となる今回、はじめて発表の機会をいただきまして、そのうえ賞をいただくことができたことを大変嬉しく思います。受賞スピーチの際に、緊張して言いそびれてしまったことが悔やまれますが、本発表の研究を直接的にサポートくださいました京都大学原子炉実験所の杉山正明先生、井上倫太郎先生をはじめ、他の本領域の共同研究者の方々、加藤晃一教授、研究室のメンバーの皆様、評価くださった先生方とポスターに訪れてくださった方々にこの場を借りまして感謝いたします。私は、本領域の活動に参加させていただく中で、得難い経験を数多く積むことができ、本領域に育てられたと言っても過言ではありません。最先端の研究を行う研究者の皆さんとの共同研究の機会を得るだけでなく、全く異なる分野の先生方が相互作用することでパラダイムシフトが起きる様を目のあたりにすることができました。また年代の近い新進気鋭の若手研究者の皆さんとの出会いも貴重な経験です。この経験を活かし、今後研究活動に邁進していきたいと思っております。

本ポスター発表は、“Analyses of IgG-Fc and Fc receptor interaction using nuclear magnetic resonance and small-angle neutron scattering”というタイトルで発表させていただきました。簡単に内容をご紹介させていただければと思います。私は抗原抗体相互作用の構造解析に取り組んでおります。免疫系においては、ヒト IgG 抗体と Fc γ 受容体が相互作用し、エフェクター機能が活性化されます。その際に、抗体の Fc 領域と、Fc γ 受容体

ともに構造変化が誘起されることが結晶構造解析から明らかとなっておりますが、抗体や Fc γ 受容体が存在する溶液環境における実際の構造変化はこれまで明らかとされてきておりません。これは、溶液中で選択的に複合体中の成分を観測することが難しいことによります。そこで、本研究では Fc γ 受容体に安定同位体標識を施すことで、NMR 法、および溶液散乱法を用いて、IgG や Fc γ 受容体を選択的に観測する技術基盤を整えました。本研究を通じて、IgG と Fc γ 受容体が、相互作用に伴って大きく構造変化することが明らかとなり、これまで考えられてこなかった新規相互作用サイトが存在する可能性が示唆されました。今後、相互作用サイトの同定に取り組んでいき、IgG によるエフェクター活性化の新規メカニズムを解明したいと思っております。



ポスター発表の様子



加藤領域代表（左）と授賞式にて



“Biophysical Exploration of
Dynamic Ordering of Biomolecular
Systems” の刊行

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)



Biophysical Exploration of Dynamical Ordering of
Biomolecular Systems

Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects
Volume 1862, Issue 2, Pages 211-364, (February 2018)

皆様のご尽力により、本領域の研究活動がアクティブに行われ、今日に至るまで、多くの研究成果を発信することができました。そのなかでも本領域の研究活動において活躍した最先端計測に焦点を当て、それを包括的に解説した特集号を組みました。そして、本特集号のオンライン版が 2017 年 11 月 25 日に *Biochimica et Biophysica Acta* 誌に掲載されました。

「化学・物理学・生物学の分野横断的な連携を通じて、内的複雑性を秘めた生命分子素子が動的な秩序を形成して高次機能を発現する仕組みを分子科学の観点から解き明かすことを目指す」という本領域の趣旨にのっとり、様々な計測手法がどのように動的秩序と機能の解明に貢献してきたのか、理論・計算科学、高速原子間力顕微鏡、一分子観測、量子ビーム溶液散乱法、超分子質量分析、核磁気共鳴法、電子顕微鏡、レーザー分光法の各手法について生物系の読者を想定して極めてわかりやすくまとめられています。本特集号が皆様のお手元に渡り、領域の研究活動を更に盛り上がるきっかけとなることを切に願います。

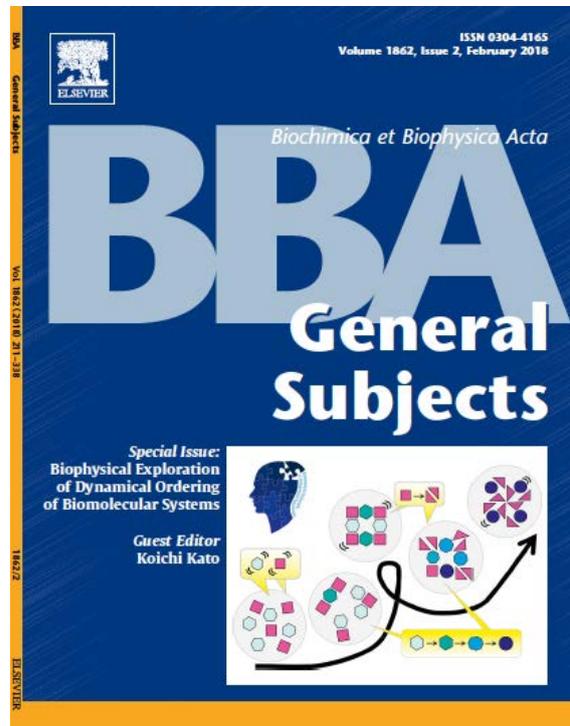
本特集号は皆様にご協力いただき以下の章立てで錚々たるメンバーに執筆していただきました。

以下、各章の内容について簡単にご紹介させていただきます。また、詳しくは出版社ホームページも併せてご覧ください。



<https://www.sciencedirect.com/science/journal/03044165/1862/2>

本特集号にご寄稿いただいた班員（研究代表者）なら



びに評価委員の皆様

特集号の表紙



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

Chapter 1: Theoretical approaches for dynamical ordering of biomolecular systems

Hisashi Okumura, Masahiro Higashi, Yuichiro Yoshida, Hirofumi Sato, Ryo Akiyama

本章では動的秩序と機能の研究にアプローチする理論的手法について取り上げている。様々な時間・空間スケールの生体分子に対応して、量子・古典混合(QM/MM)計算、全原子分子動力学法、疎視化モデリング、溶液の積分方程式理論といった手法の基礎から今日までの発展を俯瞰している。さらにこれらの手法によって得られた最新の応用例を紹介している。

Chapter: 2 Applications of high-speed atomic force microscopy to real-time visualization of dynamic biomolecular processes

Takayuki Uchihashi, Simon Scheuring

本章では高速原子間力顕微鏡(AFM)による動的秩序と機能に関する研究について取り上げている。高速AFMの最近の技術進展により、様々なタンパク質のダイナミクス現象を可視化出来るようになった。高速AFMの操作原理を概説するとともに、膜タンパクの構造変化、多糖分解酵素の連続分解運動、タンパク質ケージ構造や二次元結晶のダイナミクス観察など、本領域の研究成果を含めた最新の応用例を紹介している。

Chapter 3: Single-molecule imaging and manipulation of biomolecular machines and systems

Ryota Iino, Tatsuya Iida, Akihiko Nakamura, Ei-ichiro Saita, Huijuan You, Yasushi Sako

一分子観測は、個々の生体分子機械や生体分子で構成されるシステムが機能発現する素過程を直接観察・計測できる強力な手法である。本章では、光学顕微鏡を用いた生体一分子イメージング・一分子操作について解説している。前半は単離精製したモータータンパク質を対象とした観測について、後半は生細胞内のシグナル伝達分子を対象とした観測について、具体例を挙げて解説している。

Chapter 4: Solution scattering approaches to dynamical ordering biomolecular systems

Pau Bernadó, Nobutaka Shimizu, Giuseppe Zaccai, Hironari Kamikubo, Masaaki Sugiyama

本章は溶液中の生体高分子の構造および近年ではダイナミクス解析にも適用される小角散乱法の原理・最新の測定法・成果を紹介した総説である。前半はX線をプローブとしたX線小角散乱(SAXS)法、後半は中性子線をプローブとした中性子小角散乱(SANS)法について述べている。SAXSパートでは特に最新の測定法であるSEC-SAXS法と計算機を用いた3次元構造モデル構築や解離会合系の解析について、後半のSANSパートでは主として中性子散乱の特徴である同位体効果を利用した構造解析法について原理と最新の成果を紹介している。

Chapter 5: Native mass spectrometry for understanding dynamic protein complex

Kentaro Ishii, Susumu Uchiyama, Min Zhou

本章では非共有結合により形成するタンパク質複合体の化学量論をネイティブマスとよばれる質量分析法により正確に決定するアプローチについて取り上げている。手法の利点と限界、本領域での複数の成果を含め、世界中の研究グループから報告された測定結果のとりまとめが紹介されている。加えて、タンパク質複合体の形状の解析法であるイオンモビリティ質量分析法についても紹介されている。

Chapter 6: Solution NMR approaches to dynamical ordering mechanisms of biomolecules

Tepei Ikeya, David Ban, Donghan Lee, Yutaka Ito, Koichi Kato, Christian Griesinger

本章では溶液NMRを用いた動的秩序と機能の研究へのアプローチについて取り上げている。様々な時間スケールの生体高分子の構造ダイナミクスに対応した計測法、巨大な分子複合体へのアプローチ法、更には細胞内など生体分子が実際に機能する場で観測を行う手法が目覚ましく発展してきている。こうした手法の発展と、それによって得られた本領域の研究成果を含



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

めた最新の応用例を紹介している。

Chapter 7: Dynamic membrane interactions of antibacterial and antifungal biomolecules, and amyloid peptides, revealed by solid-state NMR spectroscopy

Akira Naito, Nobuaki Matsumori, Ayyalusamy Ramamoorthy

本章では最新の固体 NMR 計測手法を用いて、膜結合生体分子の立体構造、膜分子と生体分子の相互作用、および膜に対する配向に関する動的秩序の情報が得られることについて、解説している。応用例として、生体膜中で動的秩序を形成して機能を発現する、抗菌・抗真菌生体分子やアミロイド形成ペプチドの動的膜結合構造と動的秩序形成について、本領域の研究成果を含めた最新の研究例を紹介する。

Chapter 8: Cryo-Electron Microscopy for Structural Analysis of Dynamical Biological Macromolecules

Kazuyoshi Murata, Matthias Wolf

本章ではクライオ電子顕微鏡を用いた動的秩序と機能の研究へのアプローチを取り上げる。クライオ電顕によるタンパク質の構造解析の歴史は半世紀ほどになるが、近年のディテクター技術の進歩とベイズ推計による超解像法の応用により、急速に成し遂げられた。その結果 2017 年のノーベル化学賞の対象にも選ばれた。そして、さらにこの統計学的画像解析手法は、タンパク質のダイナミクスをも解析できる手法へと発展しつつある。こうした手法の発展を最新の応用例を含めて紹介している。

Chapter 9: Novel physical chemistry approaches in biophysical researches with advanced application of lasers: detection and manipulation

Koichi Iwata, Hiroshi Masuhara, Masahide Terazima

第 9 章では、動的秩序と機能を研究する際のレーザー光の高度な利用法について解説している。レーザー光の特性について概説した後で、ピコ秒時間分解分光法と脂質二重膜の粘度計測（執筆担当、岩田耕一）、時間分解熱力学測定とタンパク質反応の解明（寺嶋正秀）、強いレーザー光の照射による分子集団・タンパク質・生細胞の操作と加工（増原宏）につ

いて述べている。合計 25 枚の図を使った、動作原理から応用例までの詳しい解説になっている。

Chapter 10: Synthetic Approach to Biomolecular Science by Cyborg Supramolecular Chemistry

Kensuke Kurihara, Muneyuki Matsuo, Takumi Yamaguchi, Sota Sato

本章では、生命システムの本質を捉え、合理設計に基づいて合成した、超分子システムの最近の動向について取り上げている。人工分子と生体分子のハイブリッド化によりうみだされるサイボーグ超分子は、他の手法では構築し得ない動的な秩序を有する分子システムであり、複雑な生命現象の物理学的基盤の理解を助けるモデル化合物となることがわかってきている。さらに、自発的に増殖するベシクル型人工細胞システムまでもが登場してきている。

本特集号の編集にあたっては、谷中冴子博士（自然科学研究機構 分子科学研究所・A03 連携研究者）にご尽力頂きました。この場を借りて、御礼申し上げます。



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

活動報告 アミロイド線維の形成機構に 関する宇宙実験

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)



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・
A03 計画研究 連携研究者)



谷中冴子

(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 連携研究者)



2017年12月～2018年1月に、我々の「アミロイドタンパク質」が宇宙に打ち上げられ、宇宙滞在(宇宙での実験)を経て、この度地上に無事に帰還しましたので、ご報告させていただきます。

ニュースレター2017年10月号でも紹介しておりますが、私たちは、国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構(JAXA)との共同研究で、国際宇宙ステーション(ISS)の「きぼう」日本実験棟の船内環境を利用する実験を進めてきました。テーマは「神経変性疾患の発症機構解明に向けた微小重力環境下でのアミロイド線維形成と性状評価」で、微小重力環境を活かして、アルツハイマー病の原因分子とされるアミロイド β のアミロイド線維形成機構を調べるための実験です。

今回の実験は、アミロイド線維形成に関する条件を検討するため、多条件・多種類のアミロイド β タンパク質溶液を打ち上げました。12月26日にタンパク質溶液サンプルを解凍する作業から始まり、27日に「きぼう」船内実験室にある恒温チャンバーに試料をセットして実験が開始されました。一定期間インキュベートした後、年末・年始にかけて合計4回、実験試料を恒温チャンバーから取り出し、アミロイド線維化を停止するため冷凍庫に保管して、地上への回収を待ちました。すべての軌道上作業は、12月19日よりISSに

て長期滞在を開始した金井宇宙飛行士に担当していただきました。我々も、筑波宇宙センターの実験管制室にて、金井宇宙飛行士の実験試料の取り出し作業に立ち会い、とても丁寧に慎重に作業していただいている様子をリアルタイムで見守ることができました。

1月24日に、宇宙空間にて形成させたアミロイド β 線維の試料が、無事岡崎の研究室まで届けられました。今後、宇宙空間でその線維形態にどのような変化が見られるか、解析していく予定です。本研究で得られる結果を発展させれば、アミロイド線維形成に関わる種々の神経変性疾患の発症機構の解明につながるだけでなく、微小重力環境下におけるタンパク質の秩序構造形成という観点においても重要な知見が得られるものと期待しています。



金井宣茂宇宙飛行士の実験作業を見守る筆者

(出典：JAXA)

http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/171228_amyloid.html



Amyloid 実験参加恒例のボードを前に記念写真

(出典：JAXA)

http://iss.jaxa.jp/kiboexp/news/180109_amyloid.html



“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 54

February, 2018

第2回秩序化分子システム 奈良ワークショップ開催報告

上久保裕生
(奈良先端科学技術大学院大学・A01 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)



自然科学を広く横断的に紡ぐための本質的なキーワードとして分子の「秩序化」を冠した第二回目の標記ワークショップを、平成29(2017)年の年の瀬、12月26,27日に奈良の「遊景の宿平城」にて開催しました。領域全体で様々な研究活動が進行していますが、中でも「膜」は多くの班員が様々な角度からアプローチしています。今回は、領域外から岡村恵美子先生(姫路獨協大学)と安原主馬先生(奈良先端科学技術大学院大学)のお二方をお招きして、領域本体の活動からやや外れた、いわば「スピンオフ」としてインフォーマルな雰囲気の中で議論を深めようという狙いで企画しました。

宿の用意したバスは、近鉄奈良駅前から奈良の中心部県庁前を通りぬけて、瞬く間に山道に入って行きます。会場の「遊景の宿平城」は若草山内の素晴らしいローケーションで、宿の窓からは奈良の市街地を見渡せ、東大寺の鴟尾を下に見る、これまでよく知っていた奈良とは全く違った景色を見せてくれます。ちょうど他の宿泊客がなかったこともあり、文字通り議論に専念できる絶好の機会となりました。

セッション1 (座長: 上久保裕生)
安原主馬 (奈良先端科学技術大学院大学)
「生体分子システムのコンパートメント化をめざした人工細胞膜」
稲垣直之 (奈良先端科学技術大学院大学)
「細胞移動装置の前駆体としてのアクチン波について」

セッション2 (座長: 谷中冴子)
大谷亮 (熊本大学大学院先端科学研究部)
「人工ラフトドメイン開発を目指した脂質膜上での配位高分子化学」
申恵媛 (京都大学大学院薬学研究科)
「脂質フリッパーゼによる生体膜の動的秩序」
岩田耕一 (学習院大学理学部化学科)
「細胞膜の基礎計測とナノドメイン構造」

セッション3 (座長: 佐藤啓文)
二木史朗 (京都大学化学研究所)
「ペプチドによる細胞膜の構造変換の試み」
岡村恵美子 (姫路獨協大学薬学部医療薬学科)
「溶液 NMR による膜の動的構造と膜を場とした生体反応解析」

セッション4 (座長: 大谷亮)
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)
「糖脂質膜上におけるタンパク質のアミロイド線維形成」
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)
「油滴-ベシクル変換システムを基盤とする人工細胞の創成」

いずれの講演に対しても質疑が途切れずに予定を大幅に超過した議論となりました。スケジュールの都合上、各講演時間はコンパクトにせざるをえませんでした。その分濃密でまとまったお話を次々にうかがうことができ、(まったくもって勝手ながら)大変贅沢な時間でした。膜にはこういう側面もあるのだ、と新たな発見・再認識させられることが何度もあり、非常に貴重な機会になりました。スケジュールがタイトだったこともあり、セッションは夕食を挟んで夜にまで及び、そのままいつものように、長い長いディスカッションへと移行していきました(せっかく風呂を沸かしてもらったのに誰も入れませんでした…)。お忙しい中、お越し下さった安原先生、岡村先生をはじめ、講演者の皆様に改めて御礼申し上げます。また、会議全体を奈良先端科学技術大学院大学 上久保研の高瀬安迪君(M2)が献身的にサポートしてくれたおかげで、スムーズにワークショップが運営されました。この場を借りて御礼申し上げます。



参加者の集合写真



重田グループの原田隆平さんが第 67 回日本化学会にて進歩賞を受賞

重田育照
(筑波大学計算科学研究センター・班友)



当グループの原田隆平博士が第 67 回日本化学会 進歩賞を受賞しました。原田博士より受賞のことばを寄稿いただきましたので、報告させていただきます。

原田：このたび、「タンパク質の機能発現メカニズムを解明する分子混雑シミュレーション手法およびカスケード型超並列シミュレーション手法の開発」に関する研究により第 67 回日本化学会 進歩賞を受賞致しましたので、ご報告させていただきます。これまでご指導頂いた東京工業大学の北尾彰朗先生、理化学研究所の杉田有治先生、筑波大学の重田育照先生、広島市立大学の鷹野優先生、近畿大学の米澤康滋先生、共同研究者の方々、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。

進歩賞は、化学の基礎または応用に関する顕著な研究業績を挙げた満 37 歳に達していない個人に与えられる賞です。今回の受賞は、私が大学院生の頃から現在まで取り組んできた一連の研究を評価して頂いてのことと思っております。それでは、今回受賞致しました研究の一部に関しまして簡単に述べさせていただきます。

タンパク質をはじめとする生体分子の機能発現メカニズムを解明するためには、溶液中や細胞環境など凝縮系で誘起される構造変化や化学反応が駆動する生体反応を解析しなければなりません。分子動力学(MD)シミュレーションは、原子分解能で反応中間体や遷移状態を予測可能であり、強力な研究手法として発展を遂げていますが、生体分子が機能する時間スケールと比較して MD シミュレーションが到達可能な時間スケールは短いため、生体機能に重要な構造遷移である「レアイベント」を抽出することが困難です。故に、計算化学的に解明困難な生命現象が依然として数多く存在しています。そこで私は、現状の計算化学が抱えている MDシミュレーションの時間スケール問題を打開するため、生体機能に関するレアイベントを効率的に抽出する方法論を開発しました。具体的には、タ

ンパク質の機能発現に重要な構造遷移である「レアイベント」を抽出するため、長時間の MDシミュレーションに代えて初期構造の異なる短時間 MDシミュレーションを独立かつ並列に繰り返し実行する「カスケード型超並列シミュレーション」の概念を提案しました。カスケード型超並列シミュレーションは、生体反応を記述する反応座標の値を参照にしながら、遷移確率が高い分子構造を初期構造として選択し、短時間 MDシミュレーションに基づく構造探索のサイクルを繰り返します。方法論の代表例である「Parallel Cascade Selection MD (PaCS-MD)」は、始構造と終構造が既知である条件のもとで、終構造へいたる遷移経路をレアイベントとして効率的に抽出することが可能です。PaCS-MDでは、終構造に類似した分子構造を初期構造に選択して構造探索を再開(短時間 MDシミュレーションをリスタート)するので、終構造へ遷移する「稀にしか起こらない構造揺らぎ」の出現確率を上昇させることが可能となるため、レアイベントの抽出確率を飛躍的に上昇させることが出来ます。PaCS-MDの適用研究は、(1)ナイロンオリゴマー分解酵素に関する基質の誘導結合メカニズムの解明、(2)光回復酵素に関する DNA 損傷回復メカニズムの解明、(3)大腸菌鞭毛に関する伸縮構造遷移メカニズムの解明、(4)細胞分裂に重要なタンパク質である FtsZ の遷移経路の特定など多岐に渡り、タンパク質の機能発現メカニズムに関する重要な構造変化の解析に成功しました。

また、PaCS-MDの拡張版として終構造が未知の場合にも適用可能な「non-targeted PaCS-MD」の開発や、その他の構造探索法の開発も継続しており、これまでに得たシミュレーション手法開発の研究経験を武器に、更に研究を発展させていく所存です。

今回の受賞を励みにこれからも精進を重ね、分子シミュレーションに基づく分子科学の発展に貢献できるように努力してまいりたいと思います。今後は、これまで開発してきたシミュレーション手法を生体分子系や有機分子系等の複雑なシステムに適用していくため、理論研究者の方々は勿論のこと、実験研究者の方々との共同研究も推進していきたいと考えております。今後とも、皆様のご指導、ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。