



業績紹介：分子のかみ合いの半定量解析法の開発
— SAVPR (Surface Analysis with Varying Probe Radii) —

"Semi-quantitative Evaluation of Molecular Meshing by Surface Analysis with Varying
Probe Radii"

Naru Tanaka, Yi-Yang. Zhan, Yuka Ozawa, Tatsuo Kojima, Takuya Koide, Takako Mashiko,
Umpei Nagashima, Masanori Tachikawa, and Shuichi Hiraoka

Chem. Commun., in press, [DOI:10.1039/c8cc00695d](https://doi.org/10.1039/c8cc00695d)

平岡秀一

(東京大学総合文化研究科・
A02 計画研究代表者)



立川仁典

(横浜市立大学生命ナノシステム
科学研究科・A01 公募研究代表者)



疎水効果による会合体やホスト・ゲスト複合体の安定性は、小分子からタンパク質まで脱水と表面積に比例することが知られている。^[1]これは、水中で会合する分子の駆動力が疎水効果であることを示している。一方、会合する分子間には普遍的に van der Waals (vdW) 力が働いており、vdW 力の寄与を無視してしまっても良いのだろうか。vdW についても接触面積が大きいほど安定化するため、本質的には脱水と面積が広いほど複合体を安定化する。このため、疎水効果と vdW 力の寄与を分割することは難しい問題であると長らく言われてきた。^[2]今回我々は、両者の寄与を分割し、vdW の寄与を半定量的に調べる方法を開発した。

水分子は直径 2.8 Å の球としてモデル化されることが多い。この時、脱水と表面とは、分子会合体において、面間距離が 2.8 Å 以下の接触面であり、疎水効果は面間距離 2.8 Å を境に判断される。一方、vdW 力は距離の 6 乗に半比例し、面間距離が狭い程強い。つまり、たとえ面間距離が極めて近い接触面であっても、疎水効果については単純に面積に比例するだけで、vdW 力は、面間距離が安定化に重要である。このため、面間距離 2.8 Å 以下の接触面積について、面間距離分布を調べれば、どちらの分子会合体がより vdW 寄与が大きいかわかることができる。接触面積の面間距離分布を簡単に解析する手法として、この度、プローブ球の大きさを変化させて表面解析する方法 (SAVPR: surface analysis with varying probe radii) を開発した。SAVPR では、結晶構造や安定構造など三次元情報があれば適用可能で、プローブ球の半径を 0.01 Å ずつ変化

させ、会合前後の接触表面を求め、その差から面間距離分布をグラフ化できる。

SAVPR を最近我々が開発した水溶性ナノキューブ 4 種類に適用し、熱安定性と分子のかみ合いの関係を調べた。興味深いことに、ナノキューブは前述の脱水と面積と自由エネルギーの直線関係に乗らず、脱水と面積から推測されるよりもはるかに安定である。SAVPR の結果、安定性の高いナノキューブほど面間距離が 1 Å 以下の接触面積が広く、分子のかみ合い(つまり vdW)がナノキューブの異常な安定性に寄与していることが明らかになった。また、様々なホスト・ゲスト複合体について SAVPR を行なったところ、ナノキューブに見られるような 1 Å 以下の接触面積が極端に多いといった傾向は見られず、上記の直線上にプロットされる、自然界に存在する多くの疎水性会合体では vdW 力の寄与が小さく、分子の噛み合いを強くすれば分子の自由度の低下に伴うエントロピーの不利を乗り越えて極めて安定な分子集合体やホスト・ゲスト複合体を形成できることが示唆される。なお、本論文は雑誌の Back Cover に選ばれました(図 1)。

【参考文献】

- [1] K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim and X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4872.
[2] (a) H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, **48**, 3924; (b) C. Adam, L. Yang and S. L. Cockcroft, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 1164.

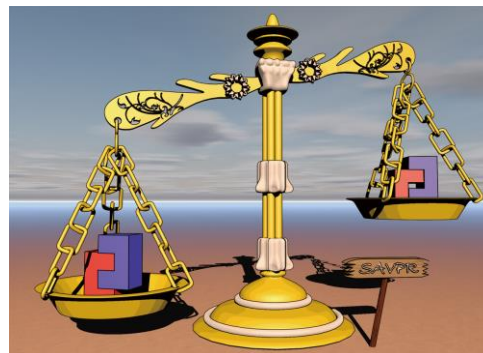


図 1. 雑誌の back cover のデザイン画.



業績紹介：構成成分の剛直性が自己集合過程へ及ぼす効果
— サブマイクロメートルサイズのシート構造の一過的な形成 —

“Flexibility of Components Alters the Self-assembly Pathway of Pd_2L_4 Coordination Cages”

Shumpei Kai, Sai Prakash Maddala, Tatsuo Kojima, Shota Akagi, Koji Harano,
Eiichi Nakamura, and Shuichi Hiraoka

Dalton Trans., **47**, 3258–3263, (2018), [DOI:10.1039/C8DT00112J](https://doi.org/10.1039/C8DT00112J)

平岡秀一

(東京大学総合文化研究科・
A02 計画研究代表者)



原野幸治

(東京大学理学系研究科・班友)



本研究領域の活動として、自己集合性錯体の形成機構を調べてきた。以前に二座配位子 L と Pd(II) イオンからなる Pd_2L_4 型錯体の形成機構を明らかにした。この度、構成要素である二座配位子の剛直性により自己集合の形成機構が劇的に変化することを見出した。今回調べた Pd_2L_4 錯体は二つのピリジル基が酸素原子を介して中央のベンゼン環に結合しているため、自由度が高い。 Pd_2L_4 錯体の形成機構を我々が独自に開発した定量解析法 (QASAP: quantitative analysis of self-assembly process) により調べたところ、初期に生成する小さな中間体の分子間反応を経て 200 nm 程のとても大きな中間体を一過的に生成することが DLS 測定からわかった。その後この大きな構造体の中で分子内配位子交換により、脱離配位子 ($\text{Py}^* = 3\text{-chloropyridine}$) を放出し、二座配位子による Pd(II) イオン間の架橋が起こる。大きな中間種の同定は STEM により行い、シート状の構造であることが明らかになった。分子モデリングにより二座配位子 L' から格子状の構造を形成できるか確認したところ、 L' の自由度の高さから、大きな構造歪みもなく格子構造を形成できることが確認された。

2 時間で、大きな中間体内における架橋が終わり、つづいて、系中にわずかに存在するフリーの二座配位

子が大きな中間体の Pd(II) イオンに配位することで、大きな中間体から約 2 nm のカゴ型錯体 ($\text{Pd}_2\text{L}'_4$) が放出される。事実、2 時間後に系中に、 Pd(II) イオンを添加し、フリーの二座配位子の配位部位を塞ぐと、カゴ型錯体の形成が完全に阻害され、逆にフリーの配位子 (L') を添加すると、カゴ型錯体の形成が促進されることが確認された。

このように、最終生成物の幾何構造が同じであっても、構成要素の剛直性が異なるだけで、形成機構が大きく変化することが明らかになった。また、速度論的に、大きなシート構造が形成されたことは物質合成の観点から興味深く、シート構造のさらなる同定と、より一義なシート構造の合成条件の探索を進めている。また、本論文は雑誌の Outside Front Cover に選出されました(図 1)。

【参考文献】

[1] S. Kai, V. Marti-Centelles, Y. Sakuma, T. Mashiko, T. Kojima, U. Nagashima, M. Tachikawa, P. J. Lusby, and S. Hiraoka, *Chem. Eur. J.* **24**, 663–671, (2018)



図 1：雑誌の表紙のデザイン画 (地面に広がるものが



業績紹介：高分子のらせん構造を自在にあやつる
—溶媒が支配する右巻き／左巻き構造形成の仕組みを解明—

**"Elucidating the Solvent Effect on the Switch of the Helicity of Poly(quinaxaline-2,3-diyl)s:
A Conformational Analysis by Small-Angle Neutron Scattering"**

Yuuya Nagata, Tsuyoshi Nishikawa, Michinori Sugimoto, Sota Sato, Masaaki Sugiyama,

Lionel Porcar, Anne Martel, Rintaro Inoue, and Nobuhiro Sato

J. Am. Chem. Soc., **140**, in press, (2018), [DOI:10.1021/jacs.7b11626](https://doi.org/10.1021/jacs.7b11626)

長田裕也

(京都大学工学研究科

・班友)



杉山正明

(京都大学原子炉実験所

・A03 計画研究代表者)



佐藤宗太

(東京大学理学系研究科

・A02 計画研究代表者)



夜空に浮かぶ様々な天体や、貝殻や植物のつるに至るまで、らせん構造は自然界に広く存在する規則構造のひとつである。さらに小さな領域に目をやると、DNA やタンパク質といった生体高分子にもらせん構造は数多く存在し、遺伝情報の記録や複製、生体内での酵素反応など様々な機能を発現するために重要な役割を果たしている。一般にこれら生体高分子のらせん構造は、左巻きあるいは右巻きのどちらかに定まっている。たとえば、DNA の二重らせん構造や、タンパク質を構成する α -ヘリックス構造は右巻き構造をとっており、右巻き左巻きが入れ替わることはほとんどない。一方で合成繊維やプラスチックに代表される合成高分子では、溶解させる溶媒の種類によってらせん構造が右巻き／左巻きと反転する場合があることが明らかにされつつある。しかし、溶媒の種類によって、なぜらせん構造が反転するのかという原理については全く明らかになっておらず、新たな機能性材料開発に向けて大きな課題となっていた。

この溶媒依存性らせん反転の原理を解明するため、極めて鋭敏にらせん反転を示すポリ（キノキサリン-2,3-ジイル）という高分子を対象として選び、溶液中の1本1本の高分子の側鎖の構造を詳細に調べるため、中性子ビームを用いてその散乱パターンを測定する中性子小角散乱測定を行った。解析の結果、溶液中で高分子が周囲との相互作用を持たないときには側鎖がコンパクトに縮まり左巻き構造をとる一方で、適切な溶媒を用いることで、側鎖が外側に引き出され右巻き構造をとることが明らかになった（図1）。

この結果は他の手法では実証しがたい、溶媒と高分子側鎖との弱い相互作用が鍵であることを実験的に証明した初めての成果である。また、高分子化学における動的らせん反転現象という長年の謎に対し、生命分子システムにおける秩序化にヒントを得て機構解明に挑み、生物物理学分野において用いられている構造決定手法を学術分野を超えて適用することで得られた、多様な専門分野の研究者が集う本領域ならではの共同研究成果である。

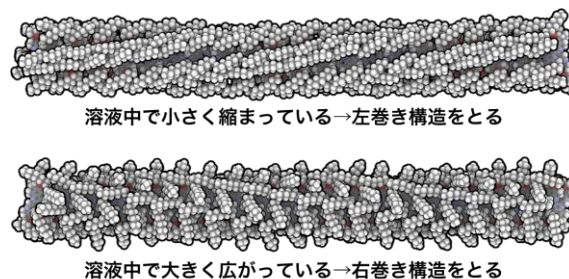


図1：溶液中における左巻き／右巻きポリ（キノキサリン-2,3-ジイル）の構造。

本成果は「高分子のらせん構造を自在にあやつる —溶媒が支配する右巻き／左巻き構造形成の仕組みを解明—」としてプレスリリースを行った。



業績紹介：ダイナミックなタンパク質間相互作用

“Light-Induced Conformational Changes of LOV2-Kinase and the Linker Region in Arabidopsis Phototropin2”

Akira Takakado, Yusuke Nakasone, Koji Okajima, Satoru Tokutomi, and Masahide Terazima,

J. Phys. Chem. B, **121**, 4414–4421, (2017), DOI:10.1021/acs.jpcc.7b01552

寺嶋正秀

(京都大学理学研究科・
A01 計画研究代表者)



タンパク質が生物的な機能を発揮する際の構造変化を時間分解で検出することは、種々の分光法が開発されている現代においてもかなり困難である。我々は、構造変化に伴うドメイン間相互作用の時間変化を検出することで、タンパク質機能の分子論的理解を深めることを目的として研究を進めている。この論文では植物の光センサーであるフォトトロピンの構造変化、特に機能にとって重要なキナーゼドメインの動きを時間分解で検出した結果について報告した。フォトトロピンは光センサードメイン(LOV ドメイン)および機能ドメイン(キナーゼドメイン)を持つ。その光反応において LOV ドメインとキナーゼドメインの相互作用が変化することにより、キナーゼ活性が上昇するモデルが提唱されている。しかし、フォトトロピンは分子量約 1×10^5 のかなり大きなタンパク質であり、植物のフォトトロピンではまだタンパク質全体の単離はなされておらず、光センサーである LOV ドメインの反応研究は多いものの、キナーゼドメインが光によって活性化される様子を実時間でとらえた例はなかった。

ここでは、キナーゼの活性を制御していると考えられている LOV2 ドメインの N 末側についている $J\alpha$ ヘリックスと、それに続く connector 領域の構造変化ダイナミクスや、LOV2 とキナーゼドメインが付いた LOV2-Kinase の構造変化を主には過渡回折格子(TG)法による時間分解拡散係数法を用いて調べた。LOV ドメインを光励起後、約 1 ms で発色団とタンパク質との共有結合反応が起こり、その後、拡散係数変化を示す山型の TG 信号が得られた。この信号は図 1 に示すような時間変化を示し、この解析より、拡散係数変化の特定数が求められた。LOV2- $J\alpha$ とそれよりも長い領域を持つ LOV2-linker を比較すると、長い領域を持つサンプルの方が拡散係数変化が大きく、CD 測定でも 2 次構造変化が大きいことが確認された。また、 $J\alpha$ ヘリックスの変化は 500 ms であり、リンカー領域はそ

れよりも遅い 2 ms であること、また LOV2-kinase と LOV2-linker の TG 信号を比較すると、LOV2-kinase の方が拡散係数変化が大きく、kinase 部位の構造変化が拡散係数変化として表れていることが分かった(図 2)。ところが、この変化は CD 信号としては現れなかった。これは、2 次構造の含有量が変わらないまま、ドメイン間の 3 次構造が変化したためと解釈できる。すなわち、拡散係数をプローブにすることで、CD でも検出できない高次構造変化を時間分解測定できることを示している。またその構造変化の特定数は LOV2-linker のそれとほぼ同じで、リンカー領域の変化が律速となってキナーゼの構造変化を誘起していることが分かった。

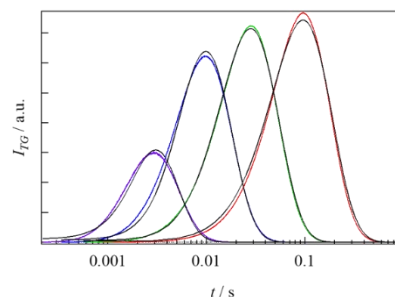


図 1：拡散係数変化を示す山型の TG 信号とその時間変化。これらの信号をグローバル解析することで構造変化の時間依存性を明らかにできる。

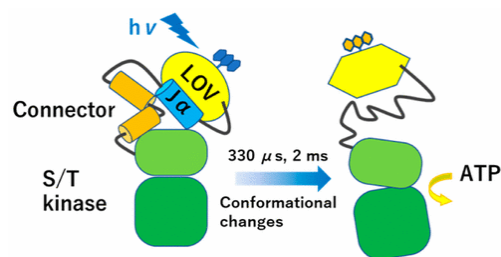


図 2：時間分解 TG 法でとらえたフォトトロピンの反応。

業績紹介：負電荷性脂質によるヒトペルオキシレドキシン2のペルオキシダーゼ
/シャペロン活性の機能切り替え

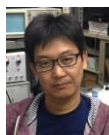
“Negatively Charged Lipids Are Essential for Functional and Structural Switch of
Human 2-Cys Peroxiredoxin II”

Takamitsu Haruyama, Takayuki Uchihashi, Yutaro Yamada, Noriyuki Kodera,
Toshio Ando, and Hiroki Konno

J. Mol. Biol., **430**, 602-610, (2018), [DOI:10.1016/j.jmb.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.12.020)

内橋貴之

(名古屋大学理学研究科・
A01 公募研究代表者)



2-Cys 型ペルオキシレドキシン (2-Cys Prx) は、活性酸素種である過酸化水素を分解するペルオキシダーゼとして機能する抗酸化酵素である。2-Cys Prx は、生体内でダイマーまたはリング状のデカマーといった低分子量オリゴマーとして存在し (図 1c 左)、2-Cys Prx の酸化還元状態によってオリゴマー状態が変化し、高分子量複合体を形成する。低分子量オリゴマーから高分子量複合体への構造変化は、ペルオキシダーゼからタンパク質の熱凝集を抑制する分子シャペロンへの機能変換をもたらすことが知られている。

2-Cys Prx の高分子量複合体への構造変化は、高濃度の過酸化水素による 2-Cys Prx の過酸化や熱処理、リン酸化、さらには 2-Cys Prx への ATP や ADP の結合など様々な要因によって引き起こされる。形成された 2-Cys Prx の高分子量複合体は、球状高次構造やリング状のデカマーがスタックしたダブルリング、あるいは繊維状高次構造を示す。多くの研究によって、2-Cys Prx の構造-機能相関は明らかになりつつあるが、構造と機能の切り替えの分子機構については不明な点が多い。本論文では、生化学的手法と高速 AFM を組み合わせ、ヒト由来の 2-Cys PrxII (hPrxII) の機能と構造の切り替えのメカニズムを明らかにした。

過酸化した hPrxII は、安定なリング状のデカマーやリング状デカマーがスタックした繊維状高次構造を示し (図 1a)、これらはペルオキシダーゼ活性やシャペロン活性を示さなかった。一方、ATP あるいは ADP が結合した hPrxII は球状高次構造を形成し (図 1b, 2.0 s)、この複合体はシャペロン活性のみを示した。さらに、この球状複合体を観察中に AFM 探針で破壊したところ、基板上にシート状の構造物が現れた (図 1b, 4.6s)。この構造物は形状と高さなどから、発現に用い

た大腸菌の由来の脂質二重膜の可能性が高く、hPrxII の球状高次複合体の形成に脂質が関与していると考えた。

次に、細胞膜の主成分であるリン脂質 (PG, PE, PS, PC) と ADP を用いて hPrxII の球状高次複合体の形成を調べたところ、負電荷性脂質である PS と PG のみでシャペロン活性を持つ球状高次複合体が形成された (図 1c 右)。また、PS あるいは PG が結合した hPrxII は、ADP が結合していない状態でもシャペロン活性を示し、それはヘキサマー構造を示した (図 1c 中央)。

これらの結果から、様々な要因で引き起こされる 2-Cys Prx の多量体構造形成とそれに伴う機能変換は本質的に負電荷性脂質膜との高次複合体形成に起因することが明らかになった。すなわち、酸化ストレスによって増加した負電荷性脂質が、hPrxII の構造とペルオキシダーゼ/分子シャペロン機能を切り替えることを示唆している。

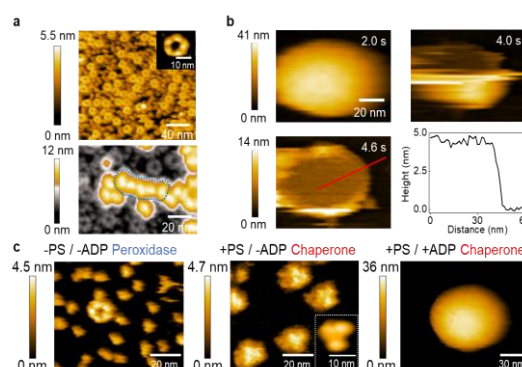


図 1 : (a) 過酸化した hPrxII の構造 (b) ADP 結合で形成した hPrxII 球状高次構造複合体の破壊 (c) PS と ADP の hPrxII への結合が引き起こす hPrxII の構造と機能変化。



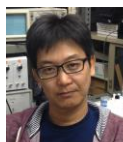
業績紹介: 原子間力顕微鏡観察/電子顕微鏡複合観察で明らかにされたダイナミン-アンフィファイジン複合体による膜切断機構

“Dynamic Clustering of Dynamin-amphiphysin Helices Regulates Membrane Constriction and Fission Coupled with GTP Hydrolysis”

Tetsuya Takeda, Toshiya Kozai, Huiran Yang, Daiki Ishikuro, Kaho Seyama, Yusuke Kumagai, Tadashi Abe, Hiroshi Yamada, Takayuki Uchihashi, Toshio Ando, and Kohji Takei
eLife, 7, e30246, (2018), [DOI:10.7554/eLife.30246](https://doi.org/10.7554/eLife.30246)

内橋貴之

(名古屋大学理学研究科・
A01 公募研究代表者)



エンドサイトーシスは、細胞が細胞外物質を細胞内に取り込む経路で、神経伝達やシグナル伝達、細胞接着、細胞運動など、様々な生命現象において重要な役割を果たす。エンドサイトーシスでは、細胞膜の限られた領域の陥入・切断によって小胞が形成される。エンドサイトーシスのプロセスには数多くのタンパク質が関与しているが、その中でもダイナミンは膜の切断過程で特に重要な役割を果たしている。ダイナミンは GTP 加水分解酵素で、膜の狭窄部位にらせん状の複合体を形成し、GTP 加水分解に共役した構造変化によって膜を切断すると考えられている。ダイナミンの立体構造データに基づき、これまでに様々な膜切断モデルが提唱されていたが、実際のメカニズムは明らかになっていなかった。また、ダイナミンはアンフィファイジンなどの BAR ドメイン蛋白質と相互作用し、両者の協働によってエンドサイトーシスが進行するが、BAR ドメイン蛋白質によるダイナミンの機能調節機構についても明らかになっていなかった。

精製したダイナミン-アンフィファイジン複合体とリポソームを用いて膜切断過程を試験管内で再現し、脂質膜チューブに結合したダイナミン-アンフィファイジン複合体の構造と GTP の加水分解に共役した複合体の動的挙動を高速原子間力顕微鏡(AFM)と電子顕微鏡で解析した。その結果、脂質膜チューブに結合したダイナミン-アンフィファイジンのらせん状複合体は、GTP の加水分解に伴ってクラスター化し(図 1 a)、クラスター両端の膜露出部位で膜の切断が起こ

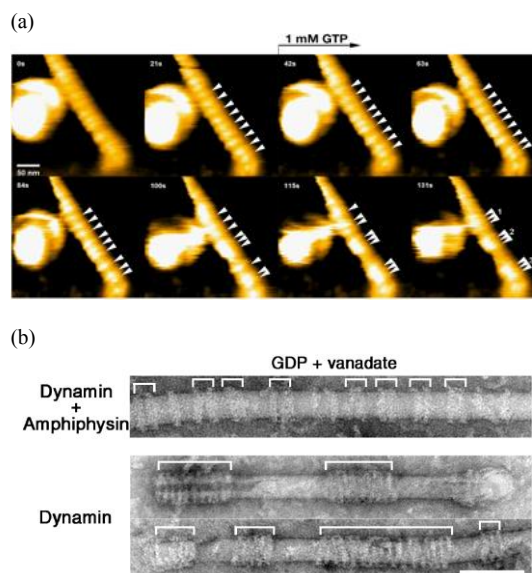


図 1: (a) GTP 添加に伴ってクラスター化するダイナミン-アンフィファイジン複合体の高速 AFM 像。矢頭は、らせん状複合体の 1 ターンを示す。(b) アンフィファイジンによるクラスター調節。ダイナミン-アンフィファイジン複合体 (Dynamin+Amphiphysin) とダイナミン単独 (Dynamin) で形成されるクラスター構造 (括弧) の電子顕微鏡像。

ることが明らかになった。さらに、電子顕微鏡観察から、アンフィファイジンはクラスターの数や大きさを調節し、エンドサイトーシスにおける小胞形成を促進する機能を持つことを初めて明らかにした(図 1b)。

本研究の成果は、エンドサイトーシスにおける膜切断機構の作用機序の解明だけでなく、ダイナミンやアンフィファイジンが関与する各種疾患の発症機序を分子レベルで解明することにつながることを期待される。



業績紹介：磁場で色が変わる OLED
—炭素と水素だけからなる大環状分子で構成された単一層 OLED の特性—

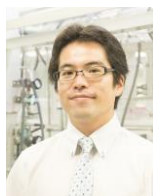
“Magneto-electroluminescence Effects in the Single-layer Organic Light-emitting Devices
with Macrocyclic Aromatic Hydrocarbons”

Song T. Pham, Koki Ikemoto, Kazuya Z. Suzuki, Tomoo Izumi, Hideo Taka, Hiroshi Kita, Sota Sato,
Hiroyuki Isobe, and Shigemi Mizukami

APL Materials, **6**, 026103, (2018), [DOI:10.1063/1.5021711](https://doi.org/10.1063/1.5021711)

佐藤宗太

(東京大学理学系研究科・
A02 計画研究代表者)



炭素と水素だけからなる、芳香族化合物を環状に連結した分子は単純な構造だが、特異な物性や機能をみいだしてきている。従来、有機分子の薄膜を電極で挟んで発光させる OLED は、「電子運搬」・「正孔ブロック」・「発光補助」・「正孔運搬」という機能を担う多層で構成され、各層に特化した有機分子が開発されてきた。一方で、大環状芳香族炭化水素分子は、これら 4 つの機能を果たすことがわかり、すなわち単層構成の OLED を創製できた（ニュースレター第 28 号参照）。分子の周辺部への化学修飾法の開発、「発光」機能をもつ大環状分子の開発など、単層 OLED の化学を展開してきている（ニュースレター第 31, 44, 45 号参照）。

今回、単層 OLED に磁場をかけたところ、発光の色が変化する magneto-electroluminescence (MEL) 効果をみいだした。用いた OLED の構成を図 1a に示す。発光層には図 1b に示すベンゼン環を環状に連結した cyclo-meta-phenylene (CMP) 分子を 60 nm の厚さで蒸着した。磁場は OLED の面に対して垂直に最大 400 mT まで印加した。

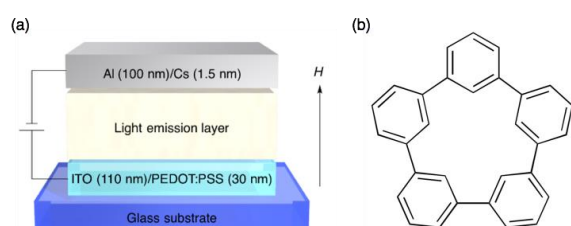


図 1：(a) 単層 OLED の構成。(b) 5 つのベンゼン環を環状に連結した分子(CMP)。

観測された CMP の蛍光発光に対する MEL 効果を図 2 に示す。波長依存性があり、短波長側の 450 nm では磁場を印加すると発光強度が 1.5% 程度増加する正の MEL 効果が観測され、長波長側の 700 nm では発光強度が 2% 程度減少する負の MEL 効果が観測され、磁場の向きを反転させても同じ効果が生じたことから左右対称なグラフとなった（図 2a）。正負の MEL 効果を可視光領域全体に対してプロットしたものが図 2b である。

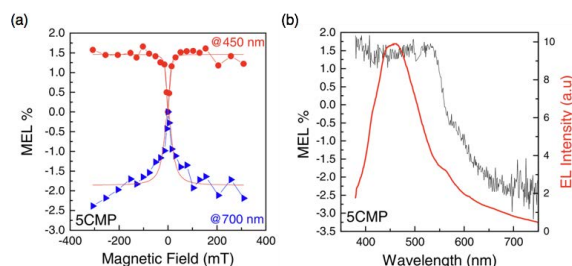


図 2：観測された MEL。(a) 450 nm（赤）および 700 nm（青）での磁場依存性。(b) 300 mT を印加した時の可視光領域での発光特性。

MEL 効果の起源に関して、正の MEL 効果はポーロン対状態への逆項間交差(ISC)に由来し、負の MEL 効果は三重項-三重項消滅現象(TTA)に由来すると考えている。この波長に依存した正/負の MEL 効果は、有機エレクトロニクス素子である単層 OLED を構成する大環状分子のスピンを磁場で制御できたことにより達成できた。今後、外場によって色を変えられる特殊な機能をもつ OLED 開発へと展開できると期待している。

本成果は *APL Materials* 誌の Editor's picks に採択された。



業績紹介：力と分子の滑りを利用した神経ネットワーク形成の新しい仕組みを解明
ヒトの脳疾患の分子病態も明らかに

"Grip and Slip of L1-CAM on Adhesive Substrates Direct Growth Cone Haptotaxis"

Kouki Abe, Hiroko Katsuno, Michinori Toriyama, Kentarou Baba, Yonehiro Kanemura,

Rikiya Watanabe, and Naoyuki Inagaki

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, in press, (2018), [DOI:10.1073/pnas.1711667115](https://doi.org/10.1073/pnas.1711667115)

稲垣直之

(奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・A03 計画研究代表者)



脳内の神経細胞は、軸索を適切な場所に伸ばして、他の神経細胞とシナプス結合を形成することで脳の活動に必要な神経回路を作る。この軸索ガイダンスの様式の一つとして、軸索先端の成長円錐が細胞外基質上の化学シグナルに直接触れて探索しながら正しい進行方向を決定することが知られており、走触性

(haptotaxis) と呼ばれている。しかし、軸索の先端がどのようにして細胞外基質上の化学シグナルを検知して進行方向を決定するのか、その仕組みはよくわかっていなかった。これまでに、我々は、細胞接着分子 L1-CAM が成長円錐の細胞膜上で軸索を伸ばすための推進力を伝えるタイヤのような働きをするを見出していた。そこで今回、L1-CAM の走触性への関与を調べた。

神経細胞をラミニンとポリリジンのマイクロパターン上に培養すると、ラミニンに沿って軸索を伸ばしたが、L1-CAM をノックダウンすると、軸索をラミニンに沿って伸ばすことができなくなった。この結果から、L1-CAM がラミニンに向かう軸索の走触性に必要とされることがわかった。また、軸索の先端では、タイヤにあたる L1-CAM が、ラミニン上では路面にあたる細胞外基質をとらえて（グリップして）推進力を効率的に生み出し、一方、ポリリジン上ではスリップして推進力が効率的に路面に伝わらないことがわかった。以上の結果から、軸索先端が L1-CAM と路面とのグリップとスリップを巧妙に利用して正しい方向に進んでいくことが明らかとなった（図 1）。

L1-CAM 遺伝子に変異が起こると、軸索ガイダンスの障害や精神発達遅滞、失語症、歩行障害等の症状を

伴う L1 症候群を引き起こす。今回、L1 症候群の患者由来の L1-CAM では、グリップとスリップの仕組みに障害が生じて、軸索が正しい方向に伸びることができないことも明らかとなった。

これまでに走触性のモデルとして、軸索先端の細胞内シグナル伝達が重要な役割を果たすことが提唱されていたが、本研究により、シグナル伝達に依存せず、細胞と細胞外環境の間に生じる力と分子の滑りを巧妙に利用した新たな走触性の仕組みが明らかとなった（図 1）。軸索ガイダンスの分子メカニクスの解明は、神経再生の治療法開発にとって基盤となる知見である。また、走触性の仕組みは、免疫細胞の移動やがん細胞の浸潤・転移など他の細胞にも存在する可能性が指摘されており、神経科学に加えて免疫学やがん研究といった医学領域の研究の加速も期待できる。

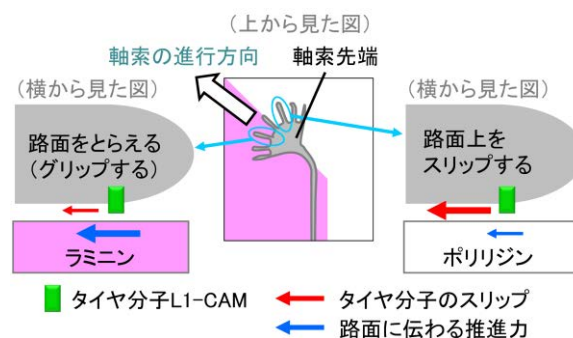


図 1：軸索の先端が細胞外基質上のラミニンを検知して進行方向を決定する仕組み。軸索先端が化学標識ラミニンとポリリジンの境界上にある場合、タイヤ分子 L1-CAM が、ラミニン上では路面をとらえて（グリップして）推進力を効率的に生み出す（青矢印）。一方、ポリリジン上では L1-CAM が大きくスリップ（赤矢印）をして推進力が効率的に路面に伝わらない。その結果、軸索先端に接する路面に方向性を持った推進力が生じて軸索の進行方向が決定される（白矢印）。



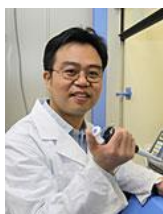
“Dynamical Ordering & Integrated Functions” Newsletter Vol. 55

March, 2018

アウトリーチ活動報告 「第29回自然科学カフェの集い」 生命を構成する究極のブロック分子 ～タンパク質でブロック遊びしようよ！～

新井亮一

(信州大学 繊維学部 / 菌類・
微生物ダイナミズム創発研究
センター・A02 公募研究代表者)



2018年1月27日(土)に東京駅近くの銀座ルノアール貸会議室プラザで開催された「自然科学カフェの集い」に話し手として参加して参りました。この集いは数年前から始まり、これまでも新学術領域「動的秩序と機能」からも数多くの先生方が話し手をつとめられており、今回で29回目を迎えました。自然科学に強い興味をもっていらっしゃる一般の皆様の前で、研究者が話題を提供して、自然科学の果実を味わいながらざっくばらんに話をして楽しむことを目的としています。私自身このような場で講演するのは初めての経験でしたので、「十分に興味を持って頂けるのか?」、「一般の皆様に理解して頂けるように分かり易く説明できるのか?」などと不安もありました。また実は、ちょうど運悪く、その週に風邪を引いて体調を大きく崩してしまい、前日に仕事を一日休んで回復に専念したものの、万全とは言えない体調と準備状況のまま、なんとか当日会場にたどり着きました。

今回、比較的若手から御年配の方々まで16人ほどの聴衆の皆様に対して、「生命を構成する究極のブロック分子～タンパク質でブロック遊びしようよ!」と題して、タンパク質の基本的な話から始めて、人工的にタンパク質複合体をデザインする研究に至るような話を参りました。まず、我々の身体の中で様々な働きをしているタンパク質は、生命を構成する生体材料や非常に小さな分子機械であり、生命活動になくてはならないものであること、生命システムはタンパク質をはじめとする生体分子がいわば非常に小さな自動組み立て式ブロックパーツとして大きな超分子複合体構造へと自発的に組み上がることによって複雑な生体機能を発揮していることをなるべく分かり易いように心掛けてお話ししました。さらに、今後、人工的にタンパク質複合体をデザインする研究は、新しい人工ワクチンやナノバイオマテリアルの開発など、ナノバイオテ

クノロジーをはじめ関連分野の発展に役立つことが期待されることなどをお話ししました。人工タンパク質ナノブロックによる超分子複合体デザイン開発研究は、学術面や応用面のみならず、おもちゃのブロック遊びのようなシンプルかつ知的な面白さがあり、科学の楽しさや遊び心が伝わるように心掛けました。

その後、比較的長めの大変活発な質疑応答の時間となりました。様々な質問やコメントを頂きましたが、「開放系か閉鎖系か?」、「自己組織化か自己集合か?」など、私の予想以上に高度な質問も飛び交い、聴衆の皆様のレベルの高さを実感しました。

また、その後さらに、近くの居酒屋に移動して、二次会にも半数近くの皆様に参加し、科学に関する幅広い話題について、ざっくばらんな話で盛り上がりしました。私の専門外の分野にまで話が及ぶことも多々ありましたが、自分のわかる範囲でできる限り丁寧にお話しするように心がけました。やはり、一人前の博士として、自分の専門分野以外にも幅広い博識を持ち、分かり易く丁寧にお話しすることは、一般の皆様へのアウトリーチ活動にとって非常に大切であると実感しました。このお酒を嗜みながらの2時間余りの議論や交流の時間は、この大人中心の自然科学カフェにとって重要なパートであると感じました。さらに、帰路も、群馬県からの参加者と新幹線で途中まで一緒になり、いろいろお話ししながら帰りました。様々な分野の最先端研究にも興味を持って、生涯、勉強や研究を続けられる姿勢というのは大変素晴らしいと思いました。

最後になりましたが、今回、このような貴重な講演や経験の機会を頂きまして、自然科学カフェのスタッフの皆様や、平岡先生、加藤先生はじめ、新学術領域「動的秩序と機能」の皆様に心より御礼申し上げます。



講演会場の様子



長田班員、杉山班員、佐藤宗太班員の研究成果が新聞に掲載される

班友の長田班員、A03 公募研究代表者の杉山班員、A02 計画研究代表者の佐藤宗太班員の成果が京都新聞（2月21日）に掲載されました。

京 都 新 聞 2018年(平成30年)2月21日 水 曜 日

京大グループ発表

左巻き 右巻き 高分子のナゾ解明

医薬品効率的製造 一助に

授、同原子炉実験所の杉山正明教授らのグループが発見した。医薬品などの効率的な製造につながる成果で、米化学誌にこのほど発表した。

天然の高分子は、右巻きのDNAのらせん構造をはじめ、右巻きと左巻きが入れ替わることはほとんどない。一方、プラスチックのような人工の合成高分子では、その分子を溶かす液体（溶媒）の種類によって巻きが反転することがあるが、その原理は不明だった。グループは、らせん構造が反転する高分子について、溶液中の一本ずつの構造を、中性ビームを照射し散乱の様子を解析する手法とコンピュータの理論計算を組み合わせ推定した。その結果、高分子に結合している小さなひものような側鎖が内側に折り畳まれていたときには左巻き、側鎖が外に向かって伸びているときは右巻きの構造であることが分かった。分子を溶かす液体が側鎖と相互作用する場合は、側鎖が大きく広がって右巻きになると考えられるという。

右巻きと左巻きの高分子は、鏡像の関係にあって重ね合わせることができない。一般的な合成法では、それぞれが同じ量ずつできるが、医薬品としての効能などはどちらか一方に偏っている場合もあり、片方だけ効率よく作る手法を開発した野依良治氏は2001年ノーベル化学賞を受賞している。長田助教は今回の成果に基づいて、左右

の切り替えが可能な材料を設計することで、医薬品の製造などで革新をもたらす可能性がある」と話している。

(松尾浩道)

高次構造がコンパクトになっている
→左巻き構造をとる

溶媒によって高次構造が広がっている
→右巻き構造をとる

高分子のらせん構造の向きが決まる仕組みのイメージ
(長田助教提供)

日刊工業新聞（2月16日）にも掲載されました。