

新学術領域研究“揺らぎが機能を決める生命分子の科学”が始まりました。

領域代表挨拶

新学術領域の形成：「静」から「動」へ

寺嶋正秀

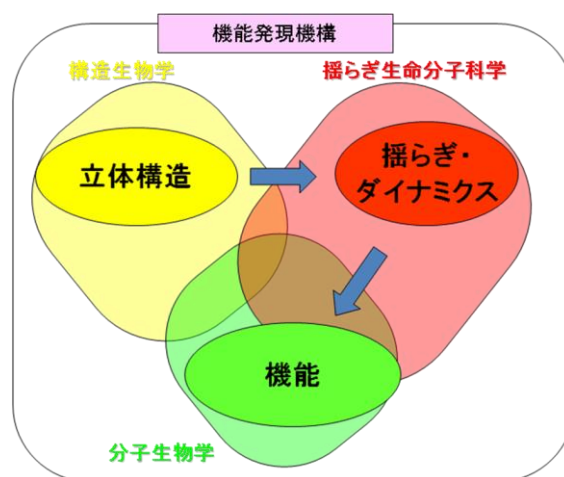
(領域代表、
京都大学大学院理学研究科)



これまでの特定領域研究にかわり、新しく新学術領域研究という文科省科学研究費の研究種目が作られました。これまでの特定領域研究が、現在存在する分野を大きくすることも目的としていたのに対して、この種目は、「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、既存の研究分野の枠に収まらない融合領域や異分野連携などの研究領域を見出し支援することを重点的に考えて作られたものである」ことが、要綱に書かれています。今年度が初めての募集であり、非常に多くの領域提案があったと聞きますが、そうした中で我々の提案する「揺らぎが機能を決める生命分子の科学」が採択され、平成 20 年度から研究を開始できることになりました。これは、もちろん計画研究班メンバーのこれまでの卓越した業績と力量を評価されたためでもあります。ただ、それだけではなく、まさに時代が「揺らぎと生体機能」という分野を要望していたことも大きい要素だったと思います。

生体分子の反応を分子レベルで扱う学会やシンポジウムなどでは、「揺らぎ」という言葉をよく聞くようになり、機能におけるその重要性が指摘され始めています。しかし、生命分子科学全体で見れば、ゲノムプロジェクトを経て、大きなタンパク質構造決定のプロジェクトが進められ、構造がわかれば機能発現のメカニズムがわかるという意識をまだ多くの人が持っていると思われます。たしかに構造は重要な情報であることは間違いありませんが、反応機構の理解のためには、

そのダイナミクスが直接的に関与していることを忘れてはいけません(図)。分子が動かない、変化しないで、化学反応や生体機能はあり得ないのです。例えば、化学の中で基本的な分子を扱う物理化学の分野においては、多くの研究者が分子構造情報はそろっている中で反応機構を知るために種々の手法を開発し、基礎的な知見を蓄積し、反応分野を構築してきております。構造を決めるのが困難である生体分子になっても同じことでしょう。さらに生体分子は、その天文学的に大きな自由度のために、反応座標に沿った一方向に進む反応の流れとともに、反応座標とは一致しない座標方向への揺らぎというパラメーターが重要になってくると思われます。こうした揺らぎの重要性の認識をだんだんと多くの人が持ちつつも、まだちゃんとした組織だった分野形成が行われてなく、フラストレーションを感じはじめていたところに、我々の提案があったため、期待が大きいと考えられます。



図：生体分子機能発現機構の理解には 3 つの分野の存在と発展が重要。



「揺らぎと生体機能」ニュースレター

No. 1

26 December, 2008

本「揺らぎと生体機能」領域の目標の詳しくは、次の「研究概要」にまとめていますが、従来は組織的研究が困難であった揺らぎという運動に対して、分子科学的手法の開発、揺らぎ制御法の開発、生体分子の揺らぎと機能との関係、そうした揺らぎをモデル化する物理的手法、そして揺らぎの立場から医療の分野へ応用する医科学分野など、物理・化学・医科学分野の連携と融合によって、揺らぎを正面にすえた大きくてまだ隠された部分の多い課題を統一的に扱える分野形成を目標としております。分子認識形態を構造と揺らぎの相関として普遍的に解明することは、生体分子の機能制御の本質を解明することにつながるでしょう。時間軸に沿う見方、相互作用を通した空間軸に沿う見方で、局所的な個々の化学反応とタンパク質や生体分子全体のダイナミクス、生理機能の統合を行い、生理機能発現に至る道筋を解明していきます。

我々は、この目標のために、「揺らぎを観る」、「揺らぎをつくる」、「揺らぎを使う」ための3つの研究項目を構成し、それぞれの班での成果を基に班間融合を図り、「揺らぎと生体機能」という分野を確立したいと計画しました。「A01 揺らぎ検出項目」では、基本となる反応の時間・エネルギー・空間揺らぎの検出法開発とそれを用いた構造・タンパク質反応機能解明を目指します。「A02 揺らぎ制御項目」では、揺らぎを引き起こすための分子論的本質を探るために、揺らぎを制御する手法開発と機能の関係についての研究を行います。「A03 揺らぎと機能」では、揺らぎを利用した機能へ向かう流れの検出法の開発と分子機構を明らかにすることを中心にすえます。このそれぞれの項目で開発された基礎基盤研究や技術を統合することで、一丸

となって揺らぎ領域を作ろうという考えであります。当該領域の研究の発展は、化学だけにとどまらず物理・生物物理・医科学・物質化学などの他の研究領域の研究の発展に大きく貢献するでしょう。

学問分野とは、限られた人だけではなく、多くの人が参画することによって形成されると思っております。こうした分野形成を行うために、本計画研究の8件というグループは小さいのではないかと感じますが、本計画研究メンバーが所属する専攻は、化学専攻、物理専攻、応用化学専攻、物質創成科学専攻、薬学、生命科学専攻、機能科学専攻と広い専攻に渡っています。それぞれの分野を代表する人が、それぞれの分野の多くの研究者に領域の重要性を納得させ、この領域に参入を促すことができれば、まさに分野の垣根を超えた領域が作られることになります。また、平成21年度からは公募研究も加わることになります。計画研究メンバーをコアとして、公募班を含めてすそ野を広げ、研究を広範囲にすることで、分野形成が達成されると思います。こうした活動を促すために、班会議、合同班会議、ニュースレターの発行、公開ワークショップ、ホームページを通じた情報交換システムにより研究進展をリアルタイムで把握し、協力研究を推進する提言を行いたいと思っております。

これからは、生体分子機能の分野でも、その反応機構に関して、より多くの人が、「静」的構造だけでなく、揺らぎ・ダイナミクスなど「動」的観点で考えていく時代になると思います。本新学術研究によって、時代が要請する「揺らぎと生体機能」の分野を作れるように、皆様のご活躍とご協力をお願いいたします。

研究概要

生命をつかさどる遺伝情報の翻訳、シグナル伝達、エネルギー変換などの現象は、タンパク質等の生体分子に担われ、その本質は細胞内外での制御された化学反応の連鎖である。したがって生命現象の真の理解は、これらの反応を分子科学の言葉で理解することで達成される。そのためには、生体分子が引き起こす化学反応と反応ダイナミクスを解明する必要がある。さらに、ナノメートルサイズの生体分子は体温環境下の溶液中で機能しているため、絶えず強い熱揺らぎにさらされ、生体分子への入出力は確率的である。確率入出力でありながら確定的な生命現象を創出する基礎は何か、あるいは生体分子がいかんして揺らぎを逃れ、あるいは逆に有効に利用して機能を発揮しているのか明らかにすることは、生命分子科学の最も本質的な課題でありながら、これまで組織的、系統的に研究されてこなかった。例えば、揺らぎが、機能反応の分子論的理解の本質である事は、天然変性蛋白質と呼ばれる、天然状態で固有の構造を持たない蛋白質が数多く見出されてきていることから次第に認識されつつある。天然変性蛋白質は、その結合すべき相手分子に対応して形を作り、多様な標的の認識を可能にしていると考えられている。これは、蛋白質による分子認識の古典的描像である“鍵と鍵穴”モデルを否定し、誘導適合の概念の大幅な変更を促すものである。このような分子認識形態を構造と揺らぎの相関として普遍的に解明することは、生命分子の機能制御の本質を解明することにつながるであろう。ところが、揺らぎと言う概念が多く分野で多様に解釈されており、さらにその検出の困難さもあり、組織的研究は困難であった。

この新学術領域研究では、物理・化学・薬学・医科学分野の研究者により、揺らぎを中心にして生体分子の機能から生命現象を理解する生命分子科学の融合分

野を創出する。このために、「揺らぎを観る」、「揺らぎをつくる」、「揺らぎを使う」ための3つの研究項目を構成し、それぞれの班での成果を基に班間融合を図る。

A01 揺らぎ検出項目においては、構造やエネルギーなどのさまざまな揺らぎ検出手法の開発を主として、それを用いた生体分子の機能とのかかわりについて明らかにする。また、実験で得られた情報を元に、理論的に分子レベルで見た揺らぎとダイナミクスの関係を解明する。これらを通して、揺らぎから機能へ至る分子機構を明らかにし、動力学の性質の解明等基礎科学に貢献するとともに、構造生物学情報に基づいた創薬の可能性を革新的に広げる等の応用分野も開拓する。

A02 揺らぎ制御項目においては、アミノ酸置換や欠損、挿入などの変異蛋白質などを駆使して、揺らぎを制御する観点からの研究を推進する。アミノ酸配列は、立体構造を決定するのと同様に、揺らぎを制御しているはずであり、アミノ酸の情報変化が引き起こす構造揺らぎの解明に取り組む。例えば、天然変性蛋白質のモデル系を開発し、揺らぎが機能とどう関わっているのかを明らかにする。

A03 揺らぎと機能項目においては、DNA・蛋白質・膜など生体分子全般にわたり、機能に直結する揺らぎを検出し、機能との関連に重点をおいて明らかにする。一方、分子動力学シミュレーションと統計力学を用いた二方向から、揺らぎと機能を結び付ける理論構築を行い、生命現象を「説明」するだけでなく「予測」する理論を発展させる。

以上の研究項目の成果を統合して、「構造から機能」という従来のパラダイムを離れて、「揺らぎから機能」という新しいパラダイムを構築することが、本新学術領域研究の大きな目標である。



研究組織

総括班

領域代表 **寺嶋正秀** (京大・院理)
事務担当 **片岡幹雄** (奈良先端大・物質)
評価委員 **北川慎三** (豊田理研)
榊茂好 (京大・院工)
中原勝 (京大・化研)
R. J. Dwayne Miller (カナダ・トロント大)

計画研究代表者と研究課題

研究項目 A01 「揺らぎ検出」

構造やエネルギーなどのさまざまな揺らぎ検出手法の開発を主として、それを用いた生体分子の機能とのかかわりについて明らかにする。特にエネルギー揺らぎと構造揺らぎに着目し、反応途中で揺らぎがどのように変化しているのかを時間分解検出する手法を確立する。また、NMR や中性子非弾性散乱により機能に密接に関係した揺らぎや蛋白質のダイナミックな描像を明らかにする。一方で分子動力学シミュレーションによる揺らぎを明らかにする手法を開発し、実験で得られた情報を元に、分子レベルで見た揺らぎとダイナミクスの関係を解明する。これらを通して、揺らぎから機能へ至る分子機構を明らかにし、蛋白質と単なるポリペプチドを区別する動力学の性質の解明等基礎科学に貢献するとともに、構造生物学情報に基づいた創薬の可能性を革新的に広げる等の応用分野も開拓する。

班長 **寺嶋正秀** (京大・院理)
時間・空間揺らぎの時間分解検出法開発と反応機構
岡本佑幸 (名大・院理)
構造ゆらぎを促進する分子シミュレーション手法の開発と自由エネルギー計算
加藤晃一 (岡崎統合バイオ)
NMR を利用したタンパク質および複合糖質の揺らぎの検出とその機能連関の探査

研究項目 A02 「揺らぎ制御」

アミノ酸置換や欠損、挿入などの変異蛋白質を駆使して、揺らぎを制御する観点からの研究を推進する。アミノ酸配列は、立体構造を決定するのと同様に、揺らぎを制御しているはずであり、A01 項目研究者と共同で、アミノ酸の情報変化が引き起こす構造揺らぎの解

明に取り組む。置換や挿入のために、一般的な組換え遺伝子技術に加え、非天然アミノ酸の部位特異的導入技術を開発する。4塩基コドンを用いた非天然アミノ酸導入は、蛍光性アミノ酸導入による揺らぎの直接検出など様々な新しい蛋白質の研究手段を提供する可能性がある。また、天然変性蛋白質の構造と機能に関する研究も本研究班の主要テーマとする。

班長 **片岡幹雄** (奈良先端大・物質)
天然変性蛋白質のモデル系開発と揺らぎと構造形成相関の解析
芳坂貴弘 (北陸先端大・マテリアル)
非天然アミノ酸の部位特異的導入技術を用いたタンパク質の揺らぎ解析

研究項目 A03 「揺らぎと機能」

生体分子全般にわたり、機能に直結する揺らぎを検出し、機能との関連に重点をおいて明らかにする。生体膜関連では、膜の揺らぎ物性と難治性疾患治療への応用を行い、その分子論的解明を行うことで、副作用のないがん治療を目指す。細胞内の分子機能の一例として細胞内フォールディングを取り上げ、細胞内の蛋白質フォールディングに関わる分子シャペロンの機能発現とその構造ゆらぎの分子論的実体やゆらぎと機能との関係を明らかにする。一方、分子動力学シミュレーションと統計力学を用いた二方向から、揺らぎと機能を結び付ける理論構築を行い、生命現象を「説明」するだけでなく「予測」する理論を発展させる。

班長 **上岡龍一** (崇城大・生物生命)
細胞膜及び人工膜の揺らぎが関与する制がん機能メカニズム
桑島邦博 (岡崎統合バイオ)
シャペロニンの構造揺らぎとフォールディング介助機能
平田文男 (分子研)
生体分子および溶媒の構造揺らぎと共役した機能発現過程の理論的解明