

業績紹介：ハイブリッドリポソームのヒト乳がんモデルマウスに対するアポトーシス誘導によるがん化学療法

上岡龍一

(崇城大学応用生命科学・A03 計画研究代表者)

論文題目："Chemotherapy with hybrid liposomes for human breast tumors along with apoptosis in vivo"

著者：Shinya Shimoda, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto, and Ryuichi Ueoka*

雑誌巻号：Int. J. Pharm., 372, 162-168 (2009)

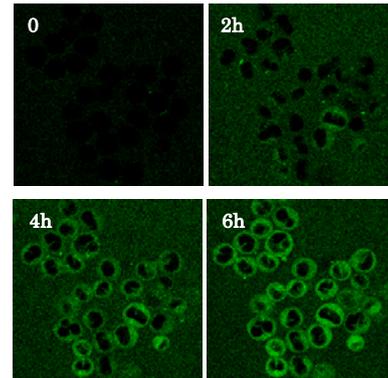
ハイブリッドリポソーム (HL) は、リン脂質と界面活性剤を緩衝水溶液中で超音波照射するだけで容易に得られる生体適合性の医用素材である[1]。これまでに、*in vitro* において種々の培養がん細胞に対する制がん効果および制がんメカニズムが明らかになっている[2]。HL は、膜の流動性（揺らぎ）の大きながん細胞膜へ特異的に融合蓄積し、アポトーシスを誘導することを報告している[3]。また、*in vivo* において、担がんモデル動物に対する治療効果および正常動物に対する安全性が確認されている。さらに、生命倫理委員会の承認後、臨床応用において副作用がなく、固形リンパ腫瘍の顕著な縮小効果が得られている[4]。

本研究では、HL を用いて、*in vitro* におけるヒト乳がん細胞に対する制がんメカニズムの解明を行った。*in vivo* においては、担がんモデルマウスに対する HL の治療効果および正常マウスに対する HL の安全性について検討し、副作用のない新しいがん治療薬としての可能性を探った。以下に結果を示す。

(1) リン脂質 (DMPC) および PEG 系界面活性剤 (C₁₂(EO)_n (n = 21, 25)) からなる HL-n (n = 21, 25) の膜物性について検討した。HL-n は、室温保存において、調製直後から粒形分布幅が狭く、均一な約 100 nm の膜直径で、1 ヶ月以上安定であり、細網内皮系への取り込みを回避可能なことが明らかになった。HL-n は、室温保存で長期間安定であり、臨床応用に有用であると考えられる。

(2) *in vitro* において、HL-n の乳がん細胞に対するアポトーシス誘導メカニズムを検討した。HL-n が乳がん細胞膜へ融合・蓄積後、(A) Fas を活性化する経路、(B) 直接ミトコンドリアを通る経路を明確にした。さ

らに、(C) カスパー-8 および-9 を経由しないでカスパー-3 を活性化する経路の可能性も示唆された。



図：ハイブリッドリポソームの乳がん細胞膜への経時的融合・蓄積

(3) *in vivo* において、HL-n は、担がんモデルマウスに対して顕著な腫瘍抑制効果を示した。特に、HL-21 では、腫瘍容積が増大せず、顕著な腫瘍抑制効果が確認された。また、TUNEL 法によりアポトーシス誘導を検討したところ、固形腫瘍の抑制効果を示した HL-n 治療群において、アポトーシス細胞が多く観察された。すなわち、HL-n は担がんモデルマウスに対してアポトーシス誘導による抗腫瘍効果を示すことを今回初めて明らかにした。

(4) HL-n の安全性については、正常マウスに対する 2 週間反復投与毒性試験により検討した。HL-n は、血液検査および血液生化学検査において、異常は見られなかった。体重比臓器重量においても、Control 群と同様であり、異常は認められなかった。以上の結果から、HL-n は、正常マウスに対して副作用を示さず、安全性が確認された。

以上のように、HL-n の乳がんに対して、副作用のないアポトーシス誘導による治療効果が得られた。乳がんの新しい治療薬として期待される。

参考文献

- [1] R. Ueoka et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1588-1595 (1988). [2] Y. Matsumoto et al., *Int. J. Cancer*, **115**, 377-382 (2005). [3] Y. Komizu et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16** 6131-6134 (2006). [4] H. Ichihara et al., *Anticancer Res.*, **28** 1187-1196 (2008).



書籍出版：“Water and Biomolecules–Physical Chemistry of Life Phenomena”
Springer 社、2009 年 3 月出版

桑島邦博

(自然科学研究機構岡崎統合バイオ・A03 計画研究代表者)

書籍題目：“Water and Biomolecules–Physical Chemistry of Life Phenomena”

編者：Kunihiro Kuwajima, Yuji Goto, Mikio Kataoka, and Masahide Terazima

出版社・出版年：Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009

総ページ数：307、ISBN: 978-3-540-88786-7

上記のタイトルの書籍が Springer 社より出版されましたので、お知らせします。タイトルが示す通り、内容は、水と生体分子が相互作用することによりもたらされる、分子レベルのさまざまな生命現象を、物理化学的に取り扱っており、生体分子のフォールディング、ダイナミクス、機能発現などが含まれます。蛋白質のミスフォールディングとアミロイド形成も生体分子の構造異常がヒトの病気に関わる重要な事例であり本書で取り扱われています。

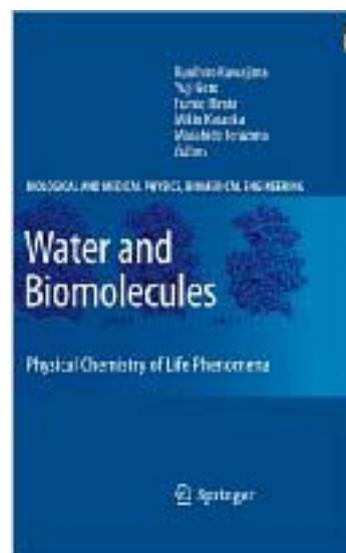
平成 15 年度から 19 年度まで、科学研究費特定領域研究「水と生体分子」(領域代表：桑島邦博)が実施されましたが、昨年度この特定領域研究の成果とりまとめの科学研究費「水と生体分子が織りなす生命現象の化学に関する研究の総括」を申請し採択されました。したがって、標記の書籍出版はこの成果とりまとめ活動の一環としてなされたものです。この成果とりまとめ活動では、去る 3 月 16 日に、愛知県岡崎市・岡崎コンファレンスセンターにおいて成果取りまとめのための公開シンポジウムを新学術領域研究「揺らぎと生体機能」(領域代表：寺嶋正秀) 公開シンポジウムとの合同で開催したことは皆様もご存じのところでした。

このような経緯がありますので、本書の執筆者は、特定領域研究「水と生体分子」の班員と特定領域研究期間中に 5 回開催された公開ワークショップの招待講演者からなります。特に、後者に関しては奈良先端大の片岡さんが世話人で開催された最後(5 回目)のワークショップの外国人招待講演者 7 名にお願いしました。

本書は 15 章より成り、第 1 章より 5 章が生体分子のフォールディング、第 6 章から 12 章が生体分子のダイナミクスと機能、第 13 章から 15 章が蛋白質のアミロイド形成を取り扱っています。各章の執筆者は、以下の通りです。P.E. Wright 他 (Scripps) (1 章)、K. Kuwajima 他 (Okazaki Inst. Integr. Biosci.) (2 章)、T. Sakaue & K. Yoshikawa (Kyoto Univ.) (3 章)、Y. Okamoto (Nagoya Univ.) (4 章)、R.M. Levy 他 (Rutgers Univ.) (5 章)、H.J. Dyson 他 (Scripps) (6 章)、M. Kataoka & H. Kamikubo (Nara Inst. Sci. Tech.) (7 章)、M. Terazima (Kyoto Univ.) (8 章)、C.A. Royer & R. Winter (CNRS) (9 章)、F. Hirata 他 (IMS) (10 章)、J.A. McCammon (UC, San Diego) (11 章)、M. Sakurai (Tokyo Inst. Tech.) (12 章)、C.M. Dobson (Cambridge Univ.) (13 章)、A.K. Thakur & C.M. Rao (CCMB) (14 章)、Y. Goto 他 (Osaka Univ.) (15 章)。

アマゾンの Web ページ http://www.amazon.co.jp/Water-Biomolecules-Biological-Biomedical-Engineering/dp/3540887865/ref=sr_1_1?ie=UTF8&s=english-books&qid=1240137558&sr=1-1 に行けば、本書の目次と内容の一部を見ることができます。本書はすべてハードカバーで、現在アマゾンでは¥17,021 で手に入るようです。

特定領域研究「水と生体分子」の班員であった方々全員と本新学術領域研究の計画研究班員の方々には、後ほど(5 月中旬頃)一冊ずつ贈呈の予定です。



Report :

Joint International Open Symposium: Molecular Science Fluctuations toward Biological Functions and Chemistry and Biological Processes Created by Water and Biomolecules

R. J. Dwayne Miller

(トロント大学・評価委員)



The meeting was the first symposium of the newly funded program in Molecular Science Fluctuations toward Biological Functions and was jointly shared with a related earlier funded program Biological Processes Created by Water and Biomolecules. It was an opportunity to bring in speakers from around the world to discuss the primary processes driving biological functions at the molecular level and to serve as an overview of the research programs in Japan that could be added to Molecular Science Fluctuation initiative.

The breadth of the program was impressive. There were talks given on topics ranging from amyloid fibre growth (opening talk by Y. Goto, Osaka University) to single molecule studies of protein folding pathways (closing talk by S. Marqusee, UC Berkeley, USA). The studies on amyloid fibre growth showed an interesting affect with laser irradiation that arrested growth to longer fibrils and suggested a new approach to combating diseases related to this phenomenon, via control of critical nucleation sites. This talk was followed by new advances in theory by Y. Okamoto. This lecture covered recent advances in General

Ensemble Simulations that enable a wide sampling of configuration space while avoiding traps in local minima. The new approach holds great promise for a priori predictions of protein structure. With respect to understanding the interaction with water, this theoretical method opens up a unique window to explore the role of water in both protein folding pathways and in dynamical fluctuations important to function. The subsequent paper presented by F Hirata (IMS, Okazaki) discussed the application of the RISM method for liquid dynamics to protein dynamics, specifically to molecular recognition in biological functions. This method has extraordinarily successful in dealing with statistical fluctuations in liquids and will clearly make an impact in the study of biological systems. The next subsequent talks dealt with protein unfolding/folding pathways of homologous proteins (K. Kuwajima, Okazaki Institute for Integrative Bioscience) and stabilization processes important to desiccation as a survival mechanism for “sleeping” Chironomid (M Sakuri, Tokyo Institute of Technology). The distribution of DNA structures and driving forces was discussed by Y. Yoshikawa (Kyoto), especially the effect of counterions. Masahide Terazima gave an overview of the use of transient thermal grating spectroscopies and other methods to gain unique insights into global protein rearrangements that can be discerned from the affect on time dependent diffusion and hydrodynamic radii. This approach is an important new tool to determining both the energetics and global fluctuations coupled to reaction coordinates convolved to biological functions. Site selective labeling of proteins (T. Hohsaka, Japan Advanced Institute of Science and



Technology) to probe in-situ protein folding was covered. One of the potentially most important talks with respect to applications was the talk of Y. Matsumoto (Sojo University) in which concepts of lipid mobility were specifically exploited to target cancer cells. Newly developed hybrid nanoscale liposomes, with net cationic character, fused preferentially to cancer cells (anionic in character

and more fluid than normal cells), causing disruption of the cell membrane and cell apoptosis. The efficacy of this method in killing cancer cells in the *in vitro* studies and arresting cancer cell growth in the *in vivo* studies on live mice and select studies of humans was very impressive. No side effects have been noted. There were other talks on conformational fluctuations of model systems (F. Carriere, France, K Kato, Okazaki Institute for Integrative Bioscience). Very impressive coherent neutron scattering results (Spring 8) were presented by M. Kataoka (Nara Institute of Science and Technology) in which the collective low frequency motions of a model protein, staphylococcal nuclease, could be studied as a function of hydration and temperature with respect to the onset of the glass transition. This work showed the important aspects of water on the anharmonicity of the protein potential energy landscape. This work was able to fully resolve the hydrogen positions to an unprecedented high resolution and represented an important advance to fully resolving key forces involved in protein fluctuations.

Apart from the invited lectures, there was a poster session in which over 80 posters were presented. This part of the meeting could be viewed to be the most important. There was a very lively discussion among all the attendees during the poster session. The papers were presented primarily by students. All the students had a very good knowledge of english and very capably presented their work as

well as fielded questions. The quality of all the examined posters was of the highest level with respect to international standards.

In summary, the meeting was very well organized. The talks were very well integrated, as were the poster presentations. The combination of high lying theory with state of the art experimental approaches to studying protein dynamics and

correlations to function is the real strength of the meeting. The addition of a few groups who are directly engaged in transferring this knowledge to clinical applications (e.g. Sojo University group) is also a very strong feature to this research program. The stage is now set for the various groups to find common areas of interest and fully take advantage of the expertise resident in this program, some of it world leading with respect to theory and optical spectroscopic and neutron studies of protein dynamics, to significantly advance our understanding of the structure-function correlation in biology. This program has a unique opportunity to make major contributions to one of the most important problems in science – understanding living systems at the molecular level.

Submitted, respectfully,

R. J. Dwayne Miller, FRSC
Professor of Chemistry and Physics
Distinguished Faculty Research Chair in Chemical and Biological Physics
University Professor
Director of the Institute for Optical Sciences

シンポジウム報告：第6回“水と生体分子”公開ワークショップ

後藤祐児（大阪大学蛋白質研究所）

特定領域研究「水と生体分子」（桑島邦博代表）と新学術領域研究「揺らぎと生体機能」（寺嶋正秀代表）の合同シンポジウムが3月16日、17日にかけて岡崎コンファレンスセンターにおいて開催された。「水と生体分子」は終了シンポジウムではあるが、両シンポジウム共に今後の展開に力点をおいた発表が多かった。ここでは「水と生体分子」の口頭発表を紹介したい。

桑島（岡崎統合バイオ）は、ヤギ α ラクトアルブミンとイヌ α ラクトアルブミンのフォールディング機構を比較した。共によく似た天然構造をしているが、2つの蛋白質のフォールディング経路は大きく異なっていた。この結果は、フォールディング経路が天然構造のトポロジーに依存して決まるという考えとは合わない。“Contact Density”というパラメータを定義して天然構造を調べたところ、フォールディング経路はContact Densityと相関していた。そこで、天然構造の特異的な側鎖の相互作用もフォールディング経路に重要な役割を果たしていることを提案した。これまでとは異なった視点の研究であり、他の蛋白質でも同様の例があれば、天然構造トポロジー—辺倒の流れから、新たな方向性を引き出すことが期待できる。

岡本祐幸（名古屋大）は、拡張アンサンブル法を用いた蛋白質のフォールディング研究の進展を紹介した。特にマルチカノニカル法とレプリカ交換法は重要であり、1回のフォールディングシミュレーションによって最安定構造だけでなく、さまざまな熱力学量を計算することも可能である。次々と、より強力な拡張アンサンブル法の開発されるさまが、講演者の軽快な発表によって伝わってくる。筆者の行っているアミロイド研究においても今後、一層重要な研究手法となると期待される。

平田文男（分子研）は、「水と生体分子」ではおなじみの3D-RISMのパワーを力説した。この方法によってこれまで、蛋白質にトラップされた水和水なども決定できることを示してきたが、今回の発表では、蛋白質のダイナミックな揺らぎを取り入れた新たな進展についても紹介した。正に「水と生体分子」から「揺らぎと生体機能」への発展を象徴する発表であった。

櫻井実（東工大）は、ネムリユスリカがトレハロースを体内に大量に蓄積することによって、完全脱水状態を生き延びる様子とその機構を紹介した。トレハロースが存在することによって、乾燥状態での体内がガラス状態になっている。LEA蛋白質という天然変性蛋白質があり、乾燥状態では α ヘリックスを形成する。まだまだよくわかっていない印象をもったが、同時に大きな夢のある物語がかくされているようで興味深い。

筆者、後藤（大阪大）は、いつもながらのアミロイド線維の伸長反応のリアルタイム画像を中心に、最近の進展を紹介した。アミロイド線維の伸長する様子を見てみると、蛋白質がどのようにして形を変えながら、棒状の形態を形成していくのか、不思議でならない。揺らぎという考えに立つと、天然変性蛋白質が、ターゲットに依存して大きくフォールディングする反応とよく似ている。アミロイド形成を理解することは、「揺らぎと生体機能」においても重要なテーマと思われる。

吉川研一（京都大）は、DNA分子がその鎖状形態をさまざまに変化する様子をリアルタイム画像で示し、その機構を解析した。コイルとコンパクト状態の形態変化は、バルクの測定では連続的に観察される場合でも、一分子レベルでは極めて協同的に起きること、カウンターイオンとの相互作用の重要性を示した。DNA分子のあつと驚くような構造変化、揺らぎを見てみると、蛋白質でもあのような画像が観察できないだろうかと思う。

以上、6名の発表に対して質疑も活発に行われ、発表内容の理解もより深まった。筆者がこれらの発表に共通して感じたのは、「水と生体分子」→「揺らぎと生体機能」へのスムーズな方向転換であった。両者は異なる領域であるが、多くの共通点ももっている。切り口を変えることによって斬新な視点から新たな研究アイデアも生れてくる。しかし、「水と生体分子」が究極の目的とした、「物理と化学に立脚した生命現象の理解」は、「揺らぎと生体機能」でも共通していると思う。今後の発展を大いに期待させる「水と生体分子」終了シンポジウムであった。

中村 敬 (岡崎統合バイオセンター)

特定領域研究「水と生体分子が織りなす生命現象の化学(略称: 水と生体分子)」第6回公開ワークショップは、新学術領域研究「揺らぎが決める生命分子の科学(略称: 揺らぎと生体機能)」第2回公開シンポジウムと合同開催という形式で、平成21年3月16日、17日に愛知県岡崎市の岡崎コンファレンスセンターにおいて開催され、全国から約150人の研究者が参加されました。合同シンポジウムの前半には第6回“水と生体分子”公開ワークショップの講演として、「水と生体分子」の総括班員3人、及び班員3人の先生方が最新の研究成果を発表されました。また後半は“揺らぎと生体機能”第2回公開シンポジウムとして5人の計画班メンバーと3人の海外からの招待講演者の先生方の講演がありました。ここでは第6回“水と生体分子”公開ワークショップについて報告させていただきます。

まず、最初に領域代表の桑島邦博先生から「水と生体分子」の成果取りまとめについての報告があり、Springer社から「Water and Biomolecules」というタイトルの本が近日中に出版されることでした(このニュースレターが公開される時点で、すでに出版されています)。引き続き桑島先生が「Folding Mechanism of Homologous Proteins: A Comparative Study between Goat α -Lactalbumin and Canine Milk Lysozyme」というタイトルで御講演されました。ラクトアルブミンとリゾチームという2つの相同蛋白質のfolding経路が異なることを実験的に示し、folding経路が異なる原因が側鎖を含んだ相互作用にあるのではないかと、という御講演でした。岡本祐幸先生は「Generalized-Ensemble Simulation of Water and Biomolecules」というタイトルで御講演されました。岡本先生は拡張アンサンブル法の有効性について説明され、拡張アンサンブルシミュレーションが従来のカノニカルシミュレーションに比べて、幅広いエネルギー領域をカバーしており、エネルギー極小状態に留まることを避けていることを示されました。また、いくつかの蛋白質についてfoldingの拡張アンサンブルシミュレーション結果を紹介されました。平田文男先生は「Molecular Recognition, Fluctuation, and Function of Protein Studied by a Statistical Mechanism of Liquids」というタイトルで御講演されました。3D-RISM理論により、蛋白質表面だけでなく、蛋白質

内部に存在する水を含んだ水和構造を計算できるようになりました。例としてヒトリゾチームの水和構造の計算結果を示されていました。また3D-RISM理論の応用として、水以外の分子の蛋白質に対する結合の様子も示されました。櫻井実先生は「Physical Study On the Mechanism of Anhydrobiosis in the Sleeping Chironomid, *Polypedilum vanderplanki*」というタイトルで御講演されました。ネムリユスリカの幼虫は極度の乾燥条件下では体中の水分を減らして睡眠し、その際にトレハロースという多糖の体内濃度が上昇します。櫻井先生はネムリユスリカの幼虫の休眠におけるトレハロースの作用機構をDSCとFTIRで研究されていました。後藤裕児先生は「Amyloid Fibril Growth Visualized by Thioflavin T Fluorescence and Probed by H/D Exchange」というタイトルで御講演されました。チオフラビンTという蛍光色素を用いることでアミロイド繊維伸張反応を蛍光顕微鏡により観測されていました。また、 β -2ミクログロブリンのアミロイド繊維中間体の構造形成を水素/重水素交換NMR法により明らかにされ、アミロイド繊維で構造形成しているがアミロイド繊維中間体では構造形成していないアミノ酸残基があることを示されていました。吉川研一先生は「Transition of the Higher Order Structure of DNA in Aqueous Solution」というタイトルで御講演されました。数10キロ塩基対以上の長さの巨大DNA分子は、環境に応じて、広がったコイル状態から折り畳まれたコンパクトな状態へと転移します。この構造転移を計算機シミュレーションによる高分子鎖の引き伸ばし・伸縮から考察されていました。また、実験でもDNAの構造転移を様々な種類の凝縮剤の濃度変化をパラメータとして調べられていました。

特定領域研究「水と生体分子」は終了しましたが、この分野には研究しなければならない興味深いことが、まだまだたくさんあるということをおワークショップで強く感じました。





シンポジウム報告：第2回「揺らぎと生体機能」公開ワークショップ

松本陽子（崇城大学）

2009年3月16日～17日、岡崎コンファレンスセンターにて、文科省科学研究費補助金新学術領域「揺らぎが機能を決める生命分子の科学」第2回公開シンポジウムが開催された。本シンポジウムは、特定領域研究「水と生体分子の織り成す生命現象の化学」（領域代表：桑島邦博）の第6回公開ワークショップと合同であり、146名の参加者のもと活発な討論がなされた。以下に簡単に報告する。

本領域代表の寺嶋正秀教授の Opening Remark でスタートし、海外評価委員の R.J.Dwayne Miller 教授が「Making the molecular movie: Quest for the structure-function correlation of biology」と題して講演。原子のリアルタイムの動きを見るのに有力なフェムト秒電子回折について述べられた。構造と機能の相関を検討するのに生体分子へ適用することが期待できる。

続いて寺嶋教授は「Time-resolved detection of conformation changes, intermolecular interactions, and fluctuations of short-lived intermediate species during biological reactions」のタイトルで、新しく開発された無輻射過程をモニタ可能な過渡回折格子法（TG法）を紹介され、TG法およびTG法とレーザー分光法によるタンパク質の反応過程、フォールディングの解明について講演された。この後 Banquet に移り一日目を終えた。

二日目は、まず、芳坂貴弘教授（揺らぎ制御班）が「Site-specific fluorescence labeling of proteins through extension of the genetic code and its application to FRET analysis of proteins」と題し、四塩基コドンを用いた非天然アミノ酸のタンパク特定部位への導入可能なタンパク合成システムの開発について講演された。Coffee Break 後に、「Nanotherapy with hybrid liposomes for tumors in relation to fluctuation of membranes」と題して筆者が、上岡龍一教授（揺らぎと機能班長）らが開発したハイブリッドリポソームのがん細胞膜の揺らぎをターゲットとした制がんメカニズムおよび in vitro, in vivo でのがん抑制効果、さらに生命倫理委員会で承認後の末期のが

ん患者に対するパイロットスタディでの固形リンパ腫の縮小および安全性について述べた。

次に、Frederic Carriere 博士が「How interfacial enzymes adapt to a new environment by changing their conformation: Opening the lipase lid」のタイトルで EPR によるリパーゼのコンホメーション変化、とくに蓋の開閉を明らかにしたこと、新規のリパーゼの蓋の開閉モデルについて話された。

午後からは、まず加藤晃一教授（揺らぎ検出班）が「Ultra-high field NMR approaches to dynamical structures of proteins hard to deal with」と題し、超高磁場 NMR を用いた糖タンパクの構造解析の攻略について、安定同位体標識による糖タンパクの動的構造研究を紹介された。次に、「Effect of hydration on protein dynamics studied by neutron scattering」のタイトルで、本領域事務担当の片岡幹雄教授（揺らぎ制御班長）が高分解能中性子結晶構造解析により、タンパク中の低障壁水素結合の存在の長年の論争に終止符を打たれた発見について講演された。

ポスターセッション後に、Frederic Carriere 博士が「Structural disorder and induced folding within the replicative complex of measles virus: Experimental assessment and functional role」と題して、急病の Sonia Longhi 博士に代わり、EPR によるはしかウイルスタンパクの構造解析について述べられた。続いて、「Experimental studies to manipulate the energy landscape of proteins」のタイトルで Susan Marqusee 教授が、一分子分光測定によってタンパクの異なる構造間の揺らぎの検出が可能になったことが紹介された。

最後に、次回、第3回公開シンポジウムの世話人である岡本祐幸教授（揺らぎ検出班）が Concluding Remark において、2009年12月20日～21日に名古屋大学で開催されること、今回のシンポジウムのお世話をして下さった寺嶋正秀教授、桑島邦博教授、加藤晃一教授への謝辞を述べられ閉会した。

本シンポジウムは2日間ともに、参加者の熱気と意欲が満ちていたと思われる。「揺らぎと生体機能」の中で、これからどんな新しい研究の展開があるかを期待させるものを感じたのは筆者だけではないであろう。

「生命分子科学の新しいパラダイム構築」を目指して、いい刺激をいただくことが出来て感謝したい。

山口真理子 (奈良先端大物質創成)

平成 21 年 3 月 16、17 日、新学術領域「揺らぎが機能を決める生命分子の科学」第 2 回公開シンポジウムが岡崎コンファレンスセンターにて開催された。16 日前半の特定領域「水と生体分子」第 6 回公開ワークショップに引き続き、8 件の招待講演と 89 件のポスター発表があった。本領域がターゲットとする生体系が織りなす多彩な揺らぎに関係した独創的な研究が数多くあり、この研究領域を展望するのに絶好の機会であった。ここではシンポジウムの招待講演を簡単に紹介させていただく。先生方の研究の的を射ない稚拙な紹介と勝手な考察の無礼を予めご了承ください。

シンポジウムの先陣を切って Prof. R. J. Dwayne Miller から Molecular Movie を創造する構想が語られた。緻密な実験技術はタンパク質が生き活きと動く姿をとらえた作品が上映される日が近いことを確信させた。寺嶋正秀先生からは過渡格子分光法を用いて光受容タンパク質の中間状態を明らかにする研究が紹介された。この分光法はタンパク質の体積変化から分子間相互作用まで広範な時間スケールの揺らぎを一度に測定できる稀有な方法であり、実験データがその有用性を示していた。17 日の講演は芳坂貴弘先生による 4 塩基コドンを用いたタンパク質のラベリング技術の紹介から始まった。蛍光分子でタンパク質を飾る技術は一分子観測の要であるため、この方法は一分子観測研究の進展に大いに貢献すると期待される。松本陽子先生は医学的な観点から揺らぎを研究されており、リポソームのガン細胞への選択的な吸着と揺らぎ(流動性)との関連性を報告された。カルシウムイオン存在下での静電的な効果も興味深い。Prof. Frederic Carriere は lid の構造によって性質を大きく変化させる human pancreatic lipase の EPR 測定について講演された。Lid の構造変化が界面への吸着制御や基質特異性を司っていることが分かった。Lid の Open-closed 間の構造揺らぎと機能の関係を解明することが次のステップではなかるうか。加藤晃一先生からは超高磁場 NMR を用いた amyloid β -peptide と糖脂質の相互作用の研究が紹介された。通

常用いられている実験技術では、明確な構造をとらない分子の構造不均一性(構造ゆらぎ)を明らかにすることは困難であるが、この方法を用いることで構造不均一性に関する情報が得られると期待される。片岡幹雄先生は中性子散乱スペクトルを用いた水和水ダイナミクス研究について講演された。動的転移に必要な水と量に物理的な意味付けがなされたのは大きな成果であり、今後そのモデルを裏付けるデータが報告されることを期待する。シンポジウムの最後は Prof. Susan Marqusee の講演であり、一分子力分光による T4 Lysozyme の unfolding, refolding 過程の観測が報告された。熱力学的手法から得られるエネルギーランドスケープとの比較が楽しみである。

全体的に、揺らぎが鍵となる生命現象や揺らぎがつなぐ各状態(構造)の詳細を解明することに重点を置いた発表が多かったように思う。これらの結果をもとに、揺らぎの実態と揺らぎの役割について理解が進むよう研究が進展することを期待したい。また予定されていた Prof. Martina Havenith の講演が中止となったことは残念だった。今後開催されるシンポジウムで聴講の機会が再度訪れることを望む。

最後に第 3 回シンポジウム開催日程が通知され、互いの研究のさらなる発展を願ってシンポジウムの幕を閉じた。



講演会会場の様子



ポスター発表会場の様子