

業績紹介：蛋白質の圧力変性状態をNMRとX線小角散乱で解析

北原 亮

(立命館大学薬学部・A01 公募研究代表者)

論文題目："Structural plasticity of staphylococcal nuclease probed by perturbation with pressure and pH"

著者：Ryo Kitahara, Kazumi Hata, Akihiro Maeno, Kazuyuki Akasaka, Michael S. Chimenti, Bertrand Garcia-Moreno E., Martin A. Schroer, Christoph Jeworrek, Metin Tolan, Roland Winter, Julien Roche, Christian Roumestand, Karine Montet de Guillen and Catherine A. Royer

雑誌巻号：Proteins 79, 1293-1305 (2011)

Staphylococcal nuclease の変異体Δ+PHS は変性のギブス自由エネルギー変化量が 50 kJ/mol で野生型に比べ 23 kJ/mol も安定化されている。この超安定変異体をモデルとして、疎水コア領域へのリジン挿入が及ぼす蛋白質ダイナミクスや変性状態への影響について NMR (R<sub>2</sub> 緩和分散、重水素交換、高圧力 NMR) と高圧力 X線小角散乱(SAXS)により研究を行った。特に圧力と pH 摂動実験から得られた結果を報告した。超安定変異体Δ+PHS(以下 WT\*とする)の V66K 変異体は、リジン側鎖の pKa 値が 5.7 であり、アミノ酸リジンの水中での値 10.4 と比べ顕著に小さい。そのため中性付近でリジン側鎖が無電荷状態では、リジン側鎖は疎水コア内部に突き刺さった形で埋もれている。

主な結果として、1) 電荷をもったリジン側鎖により疎水コア全体にμs-ms 領域の構造揺らぎが誘起されたこと、2) K66 の電荷の有無にかかわらず(pH6.5, pH4.5)、WT\*に比べ V66K では K66 部位近傍を中心に安定性が低下していること(保護因子の低下)、3) 圧力変性状態は、分子全体に水和しているもの他の変性状態と比べ顕著に慣性半径が小さいことを見出した。3) について解説する (Figure 1 参照)。

WT\*は 3000 気圧でも変性しない。一方、V66K は K66 が無電荷状態 (pH 5.7 以上) でも加圧により概ね協同的に NMR 信号強度が減少し、3000 気圧では典型的な変性状態スペクトルへと転移した。同様な条件下 (pH 6.0, 3000 気圧) での SAXS 測定からは、無電荷状態の V66K の R<sub>g</sub> 値は、常圧下で 16.6±0.8 Å、3000

気圧で 19.8±2.0 Å と僅かに増加するのみとなった。一方、K66 が正電荷状態(pH 4.5)では、常圧下では 18.1±0.5 Å、3000 気圧では 30.2±2.0 Å とより大きく増加した。参考までに WT(通常の野生型)では、圧力変性 (35 Å)、変性剤変性 (37 Å)、温度変性 (45 Å) である。これらことから、圧力変性状態は NMR スペクトル上では他の変性状態と類似なスペクトルパターンを示すが、その慣性半径は変性剤変性、温度変性状態に比べ小さいことが分かった。また変性状態の慣性半径は、当然ながらアミノ酸残基数、電荷のバランス、変性剤との相互作用により大きく異なる。

圧力下では、変性状態という多様なコンフォメーションの中でも部分モル体積の小さな変性状態が安定化されると考えられる。そのため部分モル体積の観点からは、構造が壊れ水和したいいわゆるランダムコイル状態が安定化されると予測されるが、加圧下で得られる変性状態は、十分に水和しつつも比較的小さい慣性半径を持つようだ。変性剤を加えない、巨大な熱エネルギーを加えない“生理条件下”では、圧力変性状態のようなマイルドな変性状態が支配的なのではなからうか？

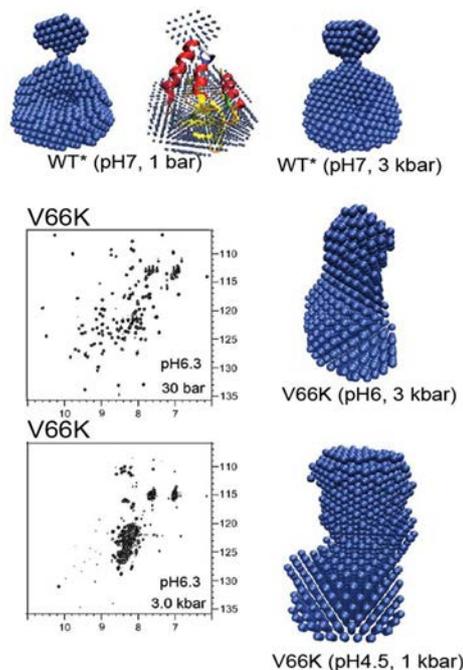


Figure 1. NMR スペクトル(V66K, pH 6.3, 30 bar と 3 kbar)と SAXS から得られた *ab initio* モデル構造.

#### 業績紹介：タンパク質の基質結合に伴う立体構造変化のデータベース解析

木寺 詔紀

(横浜市大生命ナノ・A01 公募研究代表者)

論文題目: "Classification and annotation of the relationship between protein structural change and ligand binding"

著者: Takayuki Amemiya, Ryotaro Koike, Sotaro Fuchigami, Mitsunori Ikeguchi, and Akinori Kidera

雑誌巻号: *J. Mol. Biol.* **408**, online

(doi:10.1016/j.jmb.2011.02.058)

タンパク質の分子機能はその揺らぎに即して以下のように定義できる: リガンド相互作用などの外部の刺激に応答して起こるタンパク質の立体構造の変化とそれにもなう化学反応。タンパク質の立体構造変化の研究では、Gerstein や Hayward の立体構像変化データベースがあるが、分子機能につながる外部摂動と立体構像変化の因果関係の記述がない。そこで我々は、低分子リガンドの相互作用によるタンパク質立体構造変化の全体像を明らかにするために、その因果関係の注釈付を PDB の代表構造について網羅的に行った。

低分子化合物 (以下基質と呼ぶ) との結合状態と非結合状態の両者を含む立体構造の非冗長な 839 セットからなるデータベースを構築した (図 1)。その中から、閾値以下の立体構造変化に止まるもの 311 セットを除いた (図 1 第 1 層)。運動をするセットについて、その分類をドメイン運動、局所運動、他の運動、buried ligand に分類した (図 1 第 2 層)。ここで、buried ligand は、閾値以下の立体構造変化であるにもかかわらず、結合している基質がタンパク質内部に埋もれているものを指す。これは単なる例外ではなく、全体の 10% を越える新たな立体構造変化のカテゴリーである。

つぎに、基質結合と立体構造変化の間の因果関係を二つの方法で同定した: (i) 線形応答理論[1], (ii) 結晶構造における基質結合位置。線形応答理論は、

$$\Delta \mathbf{r} = \beta \Sigma \mathbf{f}$$

と表され、 $\mathbf{f}$  は原因となるリガンド相互作用、 $\Delta \mathbf{r}$  は結果としての立体構造変化を示す。 $\Sigma$  は応答関数としての非摂動時の揺らぎを表現する分散共分散行列 (弾性ネットワークモデルによって評価)。この計算結果が、

基質結合から予想される応答である。これが結晶構造における実測の構造変化と高い相関を持てば、その因果関係が同定されたとする。基質結合位置による方法は単純に結晶構造を観察し、非結合状態では形成されたい相互作用が結合状態で現れたときに、因果関係があると同定する。

結果として、全体の 64% が基質結合が原因となって立体構造変化をしていると同定された (図 1 第 3 層)。他の 36% は、基質結合とは無関係に、結晶場にトラップされた多型のうちのふたつであると考えられる。

線形応答理論は、76% のドメイン運動を説明することができたが、局所運動ではわずかに 39% のみであった。これは、擬調和近似の範囲で、それらの基質結合に伴う立体構造変化が線形的であることを意味する。

さらに、運動を閉じる運動と開く運動に分類した (図 1 第 4 層)。ドメイン運動、局所運動ともに閉じる運動が多数であることが分かる。非線形的な運動は、ドメイン運動の開く運動と局所運動の order-disorder 転移、helix-coil 転移をするものに多く観察された。実際にそのような転移運動は、局所運動の 61% に上った。

機能との関わりでは、酵素反応に関わって、閉じるドメイン運動の多数は転移酵素 (EC=2) が占め、動かないものは、加水分解酵素 (EC=3) が占めていた。

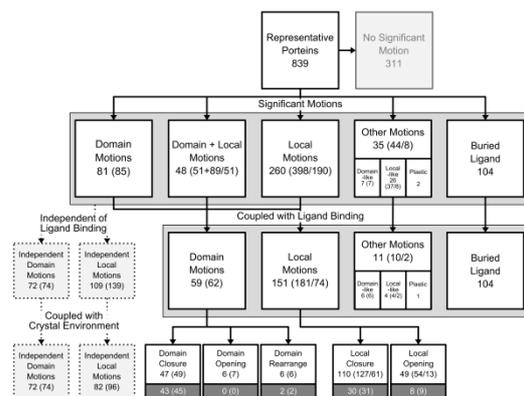


図 1 低分子の結合に伴うタンパク質立体構造の変化の結果

#### 参考文献

[1] M. Ikeguchi, et al. *Phy. Rev. Lett.* **94**, 078102 1-4 (2005).

業績紹介：新規ハイブリッドリポソーム (DMPC/DHA) のヒト大腸がん細胞に対する分化およびアポトーシス誘導

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："Inhibitory effects of hybrid liposomes composed of phosphatidylcholine and docosahexaenoic acid on the growth of colon cancer cells along with apoptosis and differentiation"

著者：Koichi Goto, Keiko Zako, Yuji Komizu, and Ryuichi Ueoka

雑誌巻号：Chem. Lett., 40, 90-92 (2011).

ドコサヘキサエン酸(DHA)は、炭素数が 22、不飽和結合が 6 の n-3 系の直鎖の多価不飽和脂肪酸で、エイコサペンタエン酸(EPA)と同様、主に魚油に含まれる必須脂肪酸の一つである。最近、DHA や EPA などの長鎖不飽和脂肪酸を日常的に摂取することで、動脈硬化予防、抗アレルギー、発がん抑制などの報告があり、注目が集まっている。

一方、ベシクル分子およびミセル分子からなるハイブリッドリポソーム(HL)は、種々の培養がん細胞に対して、細胞レベルおよび動物レベルでがん細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することを示した。患者様へのインフォームド・コンセントを経て、生命倫理委員会承認後の臨床応用では、副作用が無く、リンパ腫の縮小効果を得ている。また、HL を薬物運搬体として用いた研究においては、抗がん剤や生理活性物質を HL に含有させ、顕著な制がん効果を明らかにした。

本研究では、リン脂質(DMPC)および DHA からなる新規の HL(DMPC/DHA)を用い(Fig.1a)、ヒト大腸がん細胞(HCT116)細胞に対するがん増殖抑制および制がんメカニズムについて *in vitro* で検討した。

膜物性に関し、DMPC のみでは、膜サイズが不安定であるのに対して、HL(DMPC/DHA)では、サイズが安定化し、100nm 付近の均一なリポソームを形成した(Fig.1b)。さらに、蛍光プローブに DPH を用い、リポソーム膜の揺らぎを蛍光偏光解消法により測定したところ、DHA 濃度依存的に、膜流動性が低下することが明らかになった(Fig.1c)。

次に、制がん効果に関し、HL(DMPC/DHA)は、ヒト大腸がん(HCT116)細胞に対し、DHA 濃度依存的に細

胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することが明らかになった(図 2)。

さらに、細胞の分化誘導マーカーとして知られる細胞内の油滴増大を Nile Red 染色法により、アルカリホスファターゼ(AP)活性を基質(*p*-nitrophenyl phosphate)分解法により測定した。その結果、HL 処理した細胞では、未処理と比べ、細胞内油滴の増大や AP 活性が有意に増大した。

以上の結果より、新規 HL(DMPC/DHA)は、ヒト大腸がん細胞に対して、低濃度で分化を誘導すること、高濃度では、アポトーシスを誘導し、細胞増殖を抑制することを初めて明らかにした。現在、HL の *in vivo* でのヒト大腸がん移植モデルマウスに対する抗腫瘍効果について検討している。

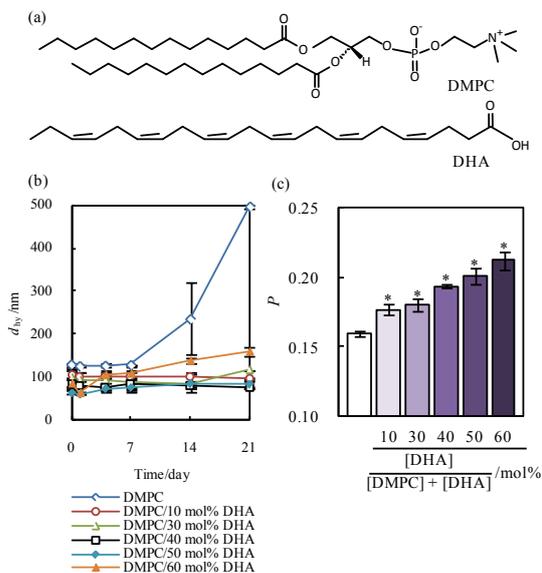


図1 HL(DMPC/DHA)の膜物性  
a)DMPCおよびDHAの構造式、b) HLの膜サイズ、  
c) HLの膜流動性

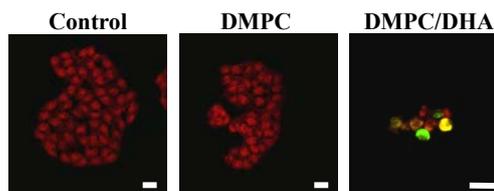


図2 HL(DMPC/DHA)のヒト大腸がん(HCT116)細胞に対するアポトーシス誘導

#### 業績紹介：ハイブリッドリポソームのリウマチ治療に関する基礎研究

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："Inhibitory effects of hybrid liposomes on the growth of synoviocyte causing rheumatoid arthritis"

著者：Hideaki Ichihara, Motoki Hino, Taku Makizono, Masayo Umebayashi, Yoko Matsumoto, Ryuichi Ueoka

雑誌巻号：Bioorg. Med. Chem. Lett., 21, 207-210 (2011)

筆者らが創製したハイブリッドリポソーム(HL)は[1]、HLのみで種々のヒトがん細胞に対し増殖抑制効果を示し、アポトーシスを誘導することが明らかになっている[2]。in vivoにおいて、担がんマウスを用いた治療実験から延命効果が得られ[3]、正常動物を用いた安全性試験で副作用が無いことが確認されている[4]。生命倫理委員会承認後の悪性リンパ腫患者に対する臨床試験において、高い安全性および延命効果が得られている[5]。

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)は、慢性的に炎症を起こした微小環境における炎症性サイトカインの産生亢進により、異常増殖した滑膜細胞が、肉芽組織(パンス)を形成し、最終的に骨や軟骨の破壊を起こす多関節の滑膜に影響する原因不明の慢性炎症性自己免疫疾患である。がんやエイズ同様に、難治性疾患であるRAにも、細胞膜の揺らぎが関与している可能性がある。

本研究では、異常増殖する患者由来のリウマチ(滑膜)細胞(HFLS-RA)に対するHL-n(n=21, 23, 25)の増殖抑制効果およびリウマチモデルマウスに対するHL-23の治療効果を検討した。以下に得られた興味深い知見を示す。

① HLは、直径約100nmの均一なベシクルであり、1ヶ月以上安定であることが明らかとなった。すなわち、HLは細網内皮系への取り込みが回避可能な膜直径であり、長期間安定で、保存が容易なため、臨床応用に有用であることが明確となった。

② in vitroにおけるHFLS-RA細胞に対する増殖抑制試験から、HL-n(n=21, 23, 25)のIC<sub>50</sub>は、DMPCリポソームに比べて1/4以下と著しく低く、顕著な増殖抑制効果が明らかになった。

③ HL-n(n=21, 23, 25)のHFLS-RA細胞に対する増殖抑制メカニズムを検討した。フローサイトによる断片化DNAを定量したところ、DMPCリポソームでは、

断片化DNAが観測されないのに対し、HL-n(n=21, 23, 25)では、アポトーシス誘導による断片化DNAの増加が確認された。また、TUNEL法による観察では、HL-n(n=21, 23, 25)で処理したHFLS-RA細胞において、アポトーシス細胞が確認された。すなわち、HL-n(n=21, 23, 25)が、アポトーシス誘導により増殖抑制効果を示す可能性を明らかにした。

④ 関節炎自然発症モデルであるSKGマウスに対するHL-23の治療効果について検討を行った。結果を図1に示す。未治療群では、手指関節の腫れと関節の変形がみられたが、HL-23治療群においては関節の炎症は見られず、リウマチに特徴的な手指の腫れや関節の変形を抑制する基礎的知見が得られた。

パンス形成や滑膜細胞の増殖には、膜の流動性が深く関与していると考えられる。今後、HLによるリウマチ細胞に対するアポトーシス誘導と細胞膜の流動性との関連性の解明が重要となる。

未治療群



HL治療群



図1. リウマチモデルマウスに対するHLの治療効果

#### 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] R. Ueoka et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 1262-1263 (2000). [4] H. Nagami et al., *Int. J. Pharm.*, **315**, 167-172 (2006). [5] H. Ichihara et al., *Anticancer Res.*, **28**, 1187-1196 (2008).

#### 業績紹介：回転モータータンパク質の化学・力学共役スキームを解明

飯野亮太

(阪大産研・A03 公募研究代表者)

論文題目: "Phosphate release in  $F_1$ -ATPase catalytic cycle follows ADP release"

著者: Rikiya Watanabe, Ryota Iino and Hiroyuki Noji

雑誌巻号: *Nat. Chem. Biol.* **6**, 814-820 (2010)

$F_1$ -ATPase ( $F_1$ ) はタンパク質でできた回転分子モーターである。 $F_1$  では化学反応と力学的回転が可逆的に共役している。 $F_1$  は ATP 加水分解で得られるエネルギーを使って反時計回りに自発的に回転するだけでなく、外力で回転子を逆方向の時計回りに強制回転させると、ADP と無機リン酸 ( $P_i$ ) からエネルギー的に不安定な ATP を高い効率で合成することができる。これは自然界に存在する数多くの分子モーターの中でも稀少な性質である。例えば、ATP を加水分解して動くリニアモーターのキネシンやミオシンを後ろに引っ張っても ATP を合成することはできない。我々は 1 分子操作技術を用いた化学平衡の計測により (図 1)、 $F_1$  の化学・力学共役スキームの中で唯一不明だった  $P_i$  解離のタイミングを明らかにした (図 2 左)。そしてこの結果をもとに、 $F_1$  が効率よく ATP を合成する仕組みの一端を提案した (図 2 右)。

$F_1$  の化学・力学共役スキームを図 2 左に示す。本研究の結果から、 $P_i$  解離のタイミングは ADP の解離よりも後であることが明らかとなった。尚、ATP 加水分解を駆動力とする多くの分子モーターでは、 $P_i$  は ADP よりも先に解離すると考えられている。我々は、この  $P_i$  解離のタイミングの違いが  $F_1$  固有の性質に重要ではないかと考えた。上述の通り、 $F_1$  は他の分子モーターと異なり、ATP 加水分解反応と力学的回転運動が可逆的に共役している。また生体内で  $F_1$  は、 $F_0$  モーターと呼ばれる別の分子モーターによって無理やり逆方向に回転させられて ATP を合成している。しかしながら生体内の ATP 濃度は ADP 濃度よりも 10 倍以上高いとされ、ATP の効率的な合成には、ATP でなく ADP を基質として選択的に結合する仕組みが必要になる。

そこで我々は以下のモデルを提案した (図 2 右)。図 2 左のスキームから、逆反応の ATP 合成では基質の

$P_i$  は ADP よりも先に触媒部位へ結合すると考えられる。また生体内の  $P_i$  濃度は ATP 濃度よりもずっと高いので、 $P_i$  は生成物 ATP よりも結合しやすいと予想される。 $P_i$  結合部位と ATP の  $\gamma$  リン酸の結合部位は一致しており、 $P_i$  が先に結合すると ATP の結合は物理的に阻害される。一方、 $P_i$  は ADP の結合は阻害しない。このように  $P_i$  が ATP の結合を選択的に阻害することで、ATP 濃度が高い生体内でも効率的に ATP 合成を行えるのだと考えられる。

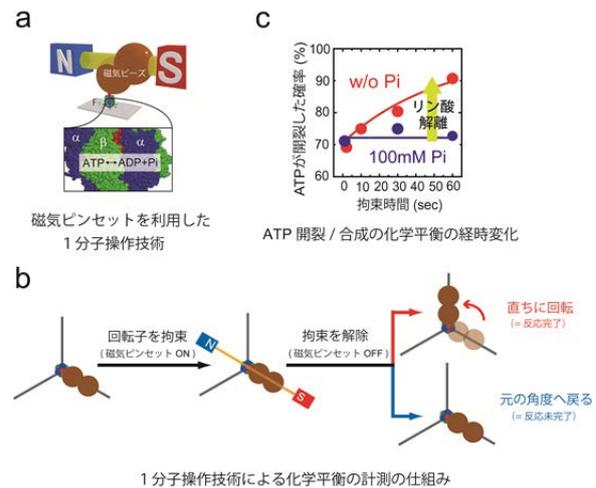


図 1. 1 分子操作による化学平衡の計測。(a) 磁気ピンセットを利用した 1 分子計測・操作系の模式図、(b) 実験操作の模式図。(c) ATP 開裂/合成の化学平衡の計測結果

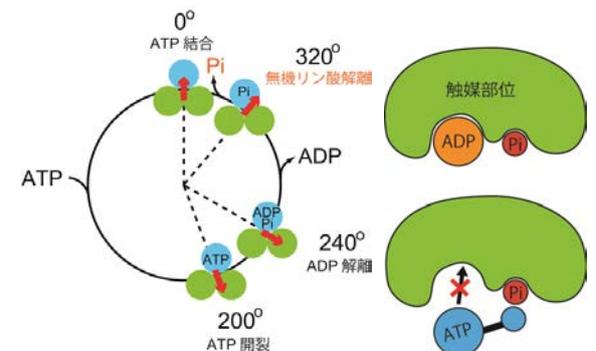


図 2. (左)  $F_1$  の化学・力学共役スキーム。(右) 高効率な ATP 合成における無機リン酸の役割。

業績紹介：3D-RISM 理論によりミオグロビン内部の空孔における分子の親和性を解析

吉田紀生

(分子科学研究所・A03 公募研究代表者)

平田文男

(分子科学研究所・A03 計画研究代表者)

論文題目："Affinity of Small Ligands to Myoglobin Studied by the 3D-RISM Theory"

著者：Yasuomi Kiyota, Norio Yoshida, and Fumio Hirata

雑誌巻号：J. Mol. Liq., 159, 93-98 (2011)

ミオグロビンは多くの生体において、酸素の貯蔵に関わる重要な球状タンパク質である。ミオグロビン内部には、酸素の他にも一酸化炭素やキセノン等、多くの無極性なリガンド分子が留まり、それにより麻酔作用や中毒性を示すことが知られている。これまで、我々は3D-RISM理論を用いて、ミオグロビンのCO脱離過程の再現、予測を行っている。[1]

本研究では、3D-RISM理論を用いて、ミオグロビンに親和性のあることが知られている、一連のリガンド分子(酸素(O<sub>2</sub>)、キセノン(Xe)、一酸化炭素(CO)、一酸化窒素(NO)、硫化水素(H<sub>2</sub>S)、水(H<sub>2</sub>O))について、その分布関数を求め、ミオグロビン内部の空孔(以降、Xeサイトと呼ぶ)に対する親和性を解析した。まず水溶液中でミオグロビンの構造最適化を行い、得られた構造及びリガンドの3次元分布関数を用いて配位数を計算した。また、リガンドの濃度依存性を考慮するため、濃度で規格化した配位数(Normalized coordination number, NCN)を親和性の指標として用いて、リガンド分子の親和性の相違を検証した。

まず、Xeサイトに対する各リガンドの親和性を図1に示す。各サイトにおける配位数の比較により、各リガンドとも、Xe1サイトで最も親和性が高くなることが示された。これは、親和性がXeサイトの大きさに強く依存することを表している(図2)。

また、空孔の大きさの他に、リガンド分子の極性の違いも影響することが分かった。これは図3に示す通り、空孔付近における静電ポテンシャルの違いによることが明らかになった。

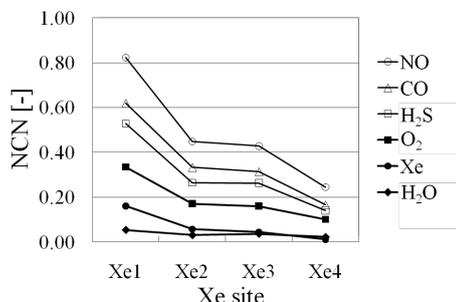


図1: Xe サイトにおける各リガンド分子の配位数から評価した親和性. 縦軸は濃度で規格化した配位数 (Normalized coordination number, NCN) を表す.

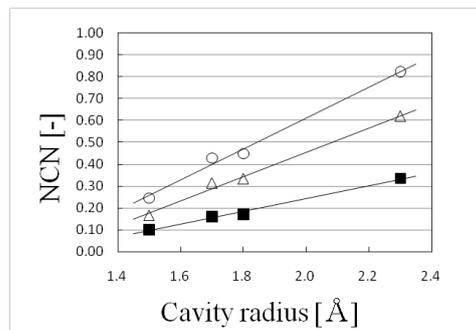


図2: Xe サイトの大きさに対する親和性 (データはそれぞれ O<sub>2</sub>(■), CO(△), NO(○)を表す.)

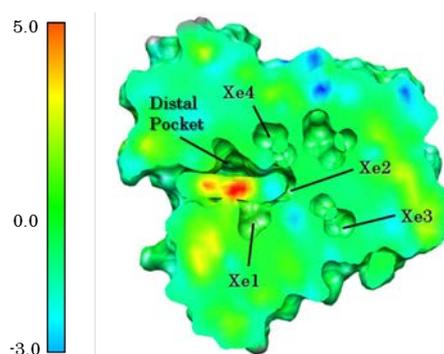


図3: ミオグロビン内部の静電ポテンシャル (単位: esu).

参考文献

[1] Y. Kiyota, R. Hiraoka, N. Yoshida, Y. Maruyama, T. Imai, and F. Hirata, J. Am. Chem. Soc., 131, 3852-3853 (2009)

業績紹介：溶液内生体分子の電子状態理論の開発と、

DNA インターカレーションへの応用

吉田紀生

(分子科学研究所・A03 公募研究代表者)

平田文男

(分子科学研究所・A03 計画研究代表者)

論文題目："The electronic-structure theory of a large-molecular system in solution: Application to the intercalation of proflavine with solvated DNA"

著者：Norio Yoshida, Yasuomi Kiyota, and Fumio Hirata

雑誌巻号：J. Mol. Liq. 159, 83-92 (2011)

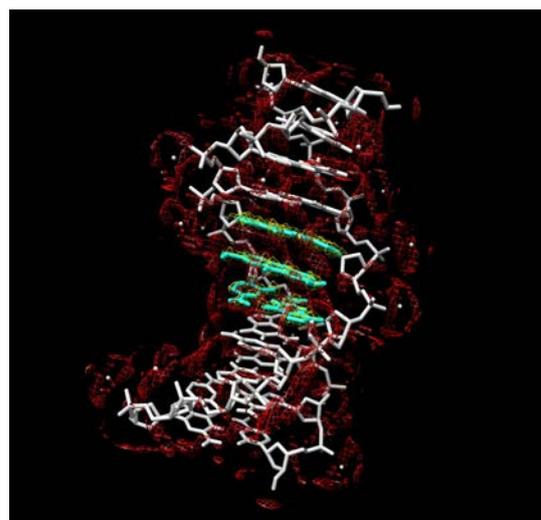
【緒言】 平面芳香族分子は DNA 塩基対間に入り込むインターカレーションと呼ばれる現象を起こす。インターカレーターは酸化還元状態を制御することで DNA 電流の方向を制御するスイッチングデバイスや、インターカレーターと電極の間の電流を測定することで DNA のミスマッチを検出する電気化学センサーが提案されている。このようにインターカレーションは DNA デバイス開発の初期過程として重要であるが、その機構、特に塩基配列の選択性や DNA-インターカレーター複合体の溶媒中での構造に関しては未解明な部分が多く残されている。

本研究ではアクリジン誘導体の一つであるプロフラビン(PR)の、二通りの DNA 配列に対するインターカレーションの理論的解析を行った。DNA と PR は芳香族間の  $\pi$ - $\pi$  相互作用で安定化していると考えられ、正当な評価のためには量子化学計算が必要である。また、インターカレーションに伴う PR の脱水和、DNA の構造変化による溶媒和自由エネルギーの変化など複合体形成の自由エネルギー変化を見積もるためには溶媒を正しく取り扱わなければならない。そこで、本研究では生体分子の電子状態計算手法である QM/MM と液体の統計力学理論である RISM 理論を組み合わせた QM/MM/RISM 理論を用いて解析を行った。QM/MM/RISM 理論は大規模分子の反応活性部位を量子化学的に扱え、なおかつ無限個存在する溶媒分子についても統計力学に基づいた分子論的な評価が出来る理論であり、本課題に最も適した理論である。

【方法】 本研究では deca[dA-dT]<sub>2</sub> と deca[dG-dC]<sub>2</sub> の二通りの DNA 配列に対し、水溶液中での DNA-PR 複合体形成の自由エネルギー変化を解析した。まず、PR と DNA、DNA-PR 複合体の水溶液中での構造を最適化法により求めた。このとき、PR、DNA およびカウンターイオンをすべて MM 領域とし、溶媒は RISM 領域に含めた。ここで溶質 (PR および DNA) を全て MM としたのは計算コストを減らすためである。つぎに、得られた構造に対し QM/MM/RISM 計算を行い自由エネルギー変化、電荷分布および溶媒分布の解析を行った。

DNA は分子力場パラメータとして Amber99 を、水は SPC/E、イオンは OPLS、PR は GAFF を用いた。量子化学計算には GAMESS(US)を、RISM 計算はオリジナルコードを用いた。[1]

【結果】 自由エネルギー変化の解析から GC の方が AT よりも強い PR 親和性を示すことがわかった。これはこれまでの実験及び計算結果と一致する。また、複合体形成に溶媒が及ぼす影響について精査し、PR の脱水和が複合体形成の自由エネルギーを大きく引き上げていることがわかった。



図：QM/MM/RISM によって求められた溶媒分布 (赤) と電子密度分布 (黄色)

参考文献

[1] N. Yoshida et al., J. Comput. Chem. 27, 453-462 (2006).

### 国際会議シンポジウム報告

#### 4<sup>th</sup> International Symposium on Nanomedicine (ISNM2010)

November 29 – December 1, 2010 at Okazaki, Japan

松下 琢

(崇城大生物生命・A03 公募研究代表者)

表記の国際シンポジウムが、2010年11月29日から3日間、自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンターにおいて開催された。

本シンポジウムの企画者は、分子科学研究所の宇理須恒雄教授と、崇城大学大学院応用生命科学専攻の上岡龍一教授である。基調講演および特別講演に招待された研究者のリストは以下の通りである。

#### Plenary Talk

Ryuichi UEOKA (Sojo Univ., Japan)

#### Special Lectures

Joan A. STEITZ (Yale Univ., USA)

Hideki KAMBARA (HITACHI, Japan)

Seiji OKADA (Kumamoto Univ., Japan)

Masahiro SHIRAKAWA (Kyoto Univ., Japan)

Fuyuhiko TAMANOI (UCLA, USA)

Li-Jun WAN (Chinese Academy of Sci., China)

Keiichi TORIMITSU (NTT, Japan)

Toshihiko WAKABAYASHI (Nagoya Univ., Japan)

Michinari HAMAGUCHI (Nagoya Univ., Japan)

Yoshihide HAYASHIZAKI (RIKEN, Japan)

第4回ナノメディシン国際会議では、新学術領域研究「揺らぎと生体機能」の計画班員の中から、上岡龍一教授が「Membrane Targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis」のタイトルで基調講演を行いました。

また、公募班員の岡田誠治教授（熊本大）が「Establishment of novel severe immunodeficient NOD/Scid/Jak3<sup>null</sup> mice and application for translational research and nanomedicine」のタイトルで特別講演を行い、松下（崇城大）が「Application of Hybrid Liposomes to Regenerative Medicine -Selective Elimination of the Transformed Hepatic Stem Cells-」について、招待講演を

行いました。



上岡教授による基調講演

また、上岡研究室の松本陽子教授が、「Chemotherapy with Cationic Hybrid Liposomes Leading to Apoptosis toward Renal Cell Carcinoma」について、後藤浩一准教授が、「Inhibitory Effects of Hybrid Liposomes Containing Polyunsaturated Fatty Acids on the Growth of Tumor Cells」について、それぞれ招待講演をしました。

ポスター発表では、上岡研究室博士2年の扇谷昌宏君が「Apoptotic Mechanism of Leukemia Cells by Hybrid Liposomes in Relation to Fluctuation of Membranes」について発表しました。

ナノメディシンは、分子科学を基盤とした医学や医療という新しい概念であり、ナノサイズレベルのテクノロジーを医療応用することです。がん、神経変性疾患、循環器病などの難治性疾患の克服に向けて、新規治療開発研究におけるナノメディシンの役割は重要になりつつあります。

本会議には、アメリカ・中国・韓国・台湾・日本から、多数の最先端の研究者が集い、ナノメディシンの現状と将来について熱い討論が交わされました。その中で、上岡教授が独自に開発した、ハイブリッドリポソーム（人工細胞膜）が、基調講演・特別講演・招待講演・ポスターなどで、研究討議の中心的な話題となり、この分野への本新学術領域研究「揺らぎと生体機能」の貢献の大きさが再認識されました。

#### シンポジウム報告

### Third Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations

吉田紀生

(分子科学研究所・A03 公募研究代表者)

平成 23 年 2 月 26 日から 3 月 1 日まで、大韓民国済州島において、Third Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations と題したセミナーが開催された。このセミナーは日本学術振興会の支援によってアジア研究教育拠点事業「物質・光・理論分子科学のフロンティア」の活動の一環として行われたものである。第 2 回セミナーは一昨年に名古屋で、本新学術領域の第 3 回公開シンポジウムと連続で開催されたことは記憶に新しい。

セミナーでは 40 件の招待講演が行われ、日韓を中心として広く中国、ポーランド、インド等からの参加者で構成された講演はいずれも先進的で非常にエキサイティングなものであった。生体分子に関する研究発表は、理論・シミュレーションから、実験まで多岐にわたっており、新学術領域の班会議にも似た雰囲気の中で密な議論が行われた。バンケット以外にも昼食・夕食時など、研究者同士の交流の場が多く設けられており、本会議以外でも活発な討論が行われていた。本新学術領域からも、領域代表の寺嶋先生をはじめ、片

岡先生、上岡先生、岡本先生、加藤先生、桑島先生、平田先生の研究グループが参加し、直近の研究成果を発表して大きな反響を得ておられた。

筆者も招待講演者の一人として、本新学術領域研究で行った研究内容 (QM/MM/RISM の開発と応用に関する研究) を発表した。参加者から多くの貴重な意見を頂くことができ、非常に有意義なセミナーであった。

会議の行われた済州島は韓国随一の観光地であり、高級ホテルとして有名なロッテホテルが会場となっていた。韓国側の運営に携わった方々とホテルにホスピタリティにあふれた対応をして頂き、くつろいだ環境で多くの国外の方との議論ができた。

末筆ながら、本セミナーを主催して下さった Prof. Hawoong Jeong (KAIST)、Prof. Jooyoung Lee (KIAS) および桑島邦博先生 (分子研) に感謝の意を表したい。

#### 参考文献

[1] Web-site:

[http://lee.kias.re.kr/insilico/workshop/ThirdKoreaJapan\\_Seminar/ThirdKoreaJapanSeminar.html](http://lee.kias.re.kr/insilico/workshop/ThirdKoreaJapan_Seminar/ThirdKoreaJapanSeminar.html)



上岡龍一

(崇城大学応用生命科学・A03 計画研究代表者)

松本陽子

(崇城大学応用生命科学・A03 研究分担者)

2011年2月26日～3月1日の四日間、韓国済州島のロッテホテルで第3回韓日生体分子科学セミナーが開催されました。本セミナーは、分子科学研究所、韓国の KIAS (Korea Institute for Advanced Study)、KAIST (Korea Advanced Institute of Science and Technology)が中心となって、たんぱく質をはじめとする生体分子の構造形成と機能発現の分子機構に関する研究の基盤となる生体分子の物理化学分野における日韓の研究交流を深めることを目的として、2009年から行われています。

今回は、40件の講演があり、日本から23件、韓国から13件、中国、香港、米国、ポーランドから各1件でした。本学術領域からは次の通りです。

○寺嶋正秀(京都大学、領域代表)

A strange reaction of a photosensor protein: PixD

○片岡幹雄(奈良先端大、A02 計画研究代表)

High resolution neutron crystallography of photoactive yellow protein – Discovery of low barrier hydrogen bond

○上岡龍一(崇城大学、A03 計画研究代表)

Membrane-targeted nanotherapy with hybrid liposomes for tumor cells leading to apoptosis

○桑島邦博(岡崎統合バイオ、A03 計画研究代表)

Folding mechanism of  $\beta$ -microglobulin and its relationship to dialysis-related amyloidosis

○平田文男(分子研、A03 計画研究代表)

Statistical mechanics of molecular liquids reveals elementary processes in life phenomena

○岡本祐幸(名古屋大学、A01 計画研究代表)

Multidimensional generalized - ensemble algorithms for biomolecular simulations

○加藤晃一(岡崎統合バイオ、A01 計画研究代表)

A systematic approach to structural glycobiology

○吉田紀生(分子研、A03 公募研究代表)

Development of the QM/MM/RISM theory: Application to the intercalation of proflavine with

solvated DNA

○真壁幸樹(岡崎統合バイオ、A03 計画班、代表 桑島邦博 連携研究者)

Structure and folding of a  $\beta$ -sheet rich model protein

○松本陽子(崇城大学、A03 計画班、代表 上岡龍一 研究分担者)

Chemotherapy with cationic hybrid liposomes leading to apoptosis toward renal cell carcinoma

セミナーでは、たんぱく質、核酸、脂質膜、糖など様々な生体関連物質から小分子まで、実験および計算科学の内容が紹介され、活発な討論がありました。

本セミナーは、日本学術振興会のアジア研究教育拠点事業の一環であり、日本側開催責任者の桑島邦博教授に感謝します。



寺嶋正秀教授



片岡幹雄教授



上岡龍一教授