



#### 第2期の公募班メンバーを迎えて

寺嶋正秀（京大・院理、領域代表）

この新学術領域「揺らぎと生体機能」も3年目に入り、これまでの成果が問われる時期が近づきました。昨年の秋には、中間評価が行われ、計画班員と公募班員の共同研究状況などを含めた成果報告を行い、「揺らぎ」という必ずしも取り扱いやすいとはいえない研究テーマに積極的にチャレンジし、開拓的な研究を着実に進展させているし、領域全体としてアクティブに活動している。従来からある生物物理学的研究にとどまることなく、真に新しい研究領域を形成することを期待する。」という高い期待と評価をいただきました。これも、これまでこの領域創成に参画していただいた方たちのご協力のおかげだと思います。これに甘んじることなくさらに進展させていきたいと思っております。

さて、こうした中で第2期（2011-2012年度）の公募がなされ、第1期と同様に、非常に多くの優秀な研究計画の中から、35名が選ばれました。多くの申請があったということは、この領域のターゲットが多くの研究者にとって魅力的であるためと思ひ、計画した目的「揺らぎと機能との関係を明らかにする」は間違っていないかったという認識を改めて感じました。そうした「激戦」の中で採択された第2期公募班メンバーは、いずれもかなりの業績・力量をもった研究者であり、非常に優れた研究計画を提案されており、これらの方々これからご協力いただけることを、心強く思っております。

第1期目の時にも述べましたが、本新学術領域では、「揺らぎを観る」、「揺らぎをつくる」、「揺らぎを使う」ための3つの研究項目を設定しており、今回の公募に際しても「A01 揺らぎ検出項目」、「A02 揺らぎ制御項目」、「A03 揺らぎと機能項目」の3つの項目のいずれかに属するような形式で公募いたしています。そのため、以下の名簿が示しますように、各メンバーを各項目に割り振る形で分類されておりますが、重要なことは、決して活動内容はこの項目に縛られるわけではないということです。もともとこの新学術研究が、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りますように、分野間

の連携と融合を目指しております。自由に項目間を飛び越えた共同研究を期待しておりますし、属さない別の項目にふさわしい研究を独自で推進していただいても問題ありません。

これまでもシンポジウムなどの機会があるたびに強調してきたことは、これは各個人の研究を推進する（それは基盤研究の範疇です）だけではなく、真に融合された「揺らぎ」の分野を作るところにあります。そのために、公募班を含めたこの領域のメンバーには、物理・化学・生物物理・工学・薬学・医学分野の優秀な研究者が集められております。こうしたメンバーと共に種々の機会に議論できるのは、この新学術領域研究に参画していない（あるいはできなかった）研究者にとっては、すごくうらやましい限りの状況であると思ひます。皆さんにはぜひこのメリットをフルに活用してもらいたいと期待しております。

早速ですが、別にメールでご連絡が行っていますように、名簿原稿作成とともに、6月に合同班会議が計画されております。ここでは新たなメンバーを含めたこの研究領域の全体像を把握していただき、どういう共同研究が可能かを探っていただく機会となります。第1期から継続したメンバーは、すでに知り合いも多いでしょう、その分アドバンテージがありますが、新しく公募班に加わっていただいた方もそれに追いつくようお願いいたします。また、来年の1月には奈良で公開ワークショップを計画しております。こちらにも全員のご参加と成果発表をお願いいたします。こうした会合と班会議を取り掛りとして、活発な研究が展開されることを期待しております。

また、お手元に届いているような、ニュースレターを毎月発行しております。論文・業績だけでなく、主催した（あるいは本領域研究に関係し参加した）会合、新聞発表、受賞（分担者も可）、その他「揺らぎ」に関係した記事・話題などがありましたら、ぜひ積極的に代表・寺嶋、事務・片岡までご連絡をさせていただけると共に、このニュースレターでの公表をお願いいたします。

本新学術研究によって、「揺らぎと生体機能」の分野をしっかりと作れるように、皆様のご活躍とご協力をお願いいたします。



### 公募研究採択者一覧

#### A01: 揺らぎ検出

石井 邦彦 (理化学研究所)

先端的な蛍光相関分光法を応用した生体分子の揺らぎ計測

今元 泰 (京都大学・理学系)

蛋白質の選択的な相互作用に必要な蛋白質構造揺らぎの検出

川上 勝 (北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス)

1分子リフォールディング実験によるミオグロビンの天然一変性状態の揺らぎの解析

北尾 彰朗 (東京大学・分子研)

タンパク質複合体形成・解離に関わるモードカップリング解析法開発

北原 亮 (立命館大学・薬学)

高エネルギー構造の解明による蛋白質構造揺らぎの可視化

櫻井 一正 (大阪大学・蛋白研)

NMRによる折り畳み及びアミロイド形成前駆状態の特性化

佐藤 啓文 (京都大学・工学系)

積分方程式理論に立脚した構造揺らぎの統計力学とダイナミクス

関口 博史 (東京大学・新領域創成科学)

高速1分子動態計測による膜タンパク質機能発現機構の解明

高田 彰二 (京都大学・理学系)

蛋白質の大振幅ゆらぎの理論解析: 構造変化経路から天然変性まで

高橋 聡 (東北大学・多元研)

タンパク質の高速揺らぎ運動と細胞内における安定性の一分子観測

西村 千秋 (帝京平成大学・薬学)

天然変性アミロイド蛋白質の揺らぎ構造NMR解析

林 久美子 (東北大学・工学系)

統計力学基礎論・非平衡統計力学のブレイクスルーによる一分子測定理論の創出

山村 泰久 (筑波大学・数理物質)

熱力学的手法による生体膜モデル系における揺らぎの検出

#### A02: 揺らぎ制御

新井 宗仁 (東京大学・総合文化)

ミュータノーム解析に基づく天然変性蛋白質の揺らぎ制御

楯 真一 (広島大学・理学系)

天然変性タンパク質の過渡的構造形成の制御

寺内 一姫 (立命館大学・生命科学)

24時間周期で揺らぐタンパク質の制御機構

水口 峰之 (富山大学・医学薬学研究部)

精神遅滞関連蛋白質PQB P-1の揺らぎと機能の解明

湯浅 順平 (奈良先端科学技術大学院大学・物質創成)

発光性プローブを用いた光受容タンパクの揺らぎ制御と検出

#### A03: 揺らぎと機能

相沢 智康 (北海道大学・先端生命)

タンデムリピートを持つ新規天然変性DNA結合ドメインの揺らぎと分子認識機構の解明

飯野 亮太 (東京大学・工学系)

分子モーターの構造揺らぎを調べる超高速配向イメージング法の開発

伊野部 智由 (理化学研究所)

揺らぎを介したプロテアソームの基質認識機構

大澤 匡範 (東京大学・薬学系)

NMRによる電位依存性イオンチャネルの動的構造と機能発現機構の解明

大橋 祐美子 (理化学研究所)

蛋白質の揺らぎとアミロイドの構造の関係



岡田 誠治 (熊本大学・エイズ学研究センター)

細胞膜の揺らぎ修飾による造血器腫瘍の制御

鈴木 元 (名古屋大学・医学系)

遺伝的揺らぎと孤発癌病態解明に向けた統合的研究

竹内 恒 (産業技術総合研究所)

原核生物多剤耐性トランスポーターの構造揺らぎと薬剤排出活性のNMR解析

出羽 毅久 (名古屋工業大学・工学系)

脂質・核酸複合体の動的構造と細胞内核酸送達機能  
関連の解明

戸谷 希一郎 (成蹊大学・理工)

人工揺らぎ環境場における糖鎖プロセッシング解析

中野 実 (京都大学・薬学)

中性子散乱法を用いた脂質膜非対称性の解消に関わる脂質-タンパク質相互作用の解明

野口 博司 (東京大学・物性研)

生体膜の膜融合ダイナミクス

浜田 大三 (神戸大学・医学系)

蛋白質毒性凝集体の特性を決定する構造揺らぎ

林 重彦 (京都大学・理学系)

タンパク質機能におけるpKa制御の分子機構

廣田 俊 (奈良先端科学技術大学院大学・物質創成)

揺らぎによるシトクロムc多量体形成と機能

松本 陽子 (崇城大学)

アポトーシス誘導による疾患治療と細胞膜の揺らぎ

元島 史尋 (京都産業大学)

シャペロン援助フォールディングにおけるタンパク質の揺らぎ制御の解析

### 平成 23 年度行事のご案内

班員の皆様は下記の会議にご出席下さい。詳細は別途お知らせいたします。

#### 平成 23 年度合同班会議

日時：平成 23 年 6 月 26 日 (日) ~ 29 日 (水)

場所：ゆうばりホテルシューパーロ (北海道夕張市)

世話人：加藤晃一 (岡崎統合バイオサイエンスセンター)

E-mail: kkatonmr@ims.ac.jp

#### 第 5 回公開シンポジウム

日時：平成 24 年 1 月 7 日 (土) ~ 8 日 (日)

場所：奈良市

世話人：片岡幹雄 (奈良先端大)

E-mail: kataoka@ms.naist.jp

※引き続き 9 日 ~ 10 日に日韓生体分子科学セミナーが開催される予定です。

### 業績紹介：電解質水溶液中におけるテロメア DNA の最安定構造

松下 琢 (崇城大学・A03 公募研究代表者)  
 上岡龍一 (崇城大学・A03 計画研究代表者)  
 平田文男 (分子研・A03 計画研究代表者)

論文題目: "Solvent and Salt Effects on Structural Stability of Human Telomere"

著者: Yutaka Maruyama, Taku Matsushita, Ryuichi Ueoka, and Fumio Hirata

雑誌巻号: *J. Phys. Chem. B* **115**, 2408-2416 (2011)

【はじめに】テロメアは特徴的な繰り返し配列を持つ DNA の末端部分で、染色体の末端部分を保護している。そのため癌の増殖や老化などの生命現象に密接に関係している。テロメアは一般的な二重螺旋構造ではなく、陽イオンを中心に配置したグアニン四重構造 (G-quadruplex) を形成する。この G-quadruplex 形成において多様なループの可能性があり、いくつかの構造が提案されている。また、中心に配置される陽イオンによって構造が変化する。Na イオン存在下の溶媒中では basket 型と呼ばれる構造を取るが、K イオン溶媒中では複数の構造が提案されている。生体中では Na イオンよりも K イオンの濃度が高く、K イオン存在下での構造が重要だと考えられているため、盛んにその構造が研究されている。この K イオン溶媒中でのテロメアの安定構造を調べるために、イオン溶媒中で様々な構造の全自由エネルギーを計算した。

【手法】イオン溶媒中でのテロメアの最安定構造を探るために構造最適化プログラムと 3D-RISM を組み合わせた。溶媒中での溶質のエネルギーは全自由エネルギー  $F_{tot}$  によって見積もることができる。 $F_{tot}$  は

$$F_{tot} = E_{conf} + \Delta \mu$$

と 2つの成分に分割される。ここで  $E_{conf}$  は溶質の構造エネルギーを、 $\Delta \mu$  は溶媒和自由エネルギーを表す。 $E_{conf}$  は Amber パラメータを用いて構造最適化プログラムで計算し、 $\Delta \mu$  は 3D-RISM によって求められる。さらに溶質が溶媒から受ける力を計算することでテロメアの構造最適化を行った。手法の整合性を確認するために、まず Na イオン溶媒中での計算を行い、次に K イオン溶媒中で構造最適化を行った。

【結果】表1に NaCl 0.1 M 水溶液中での各構造の全自由エネルギー及びその成分を示す。この結果より NaCl 溶媒中では basket 型が最も安定である事がわかる。これは実験による結果と一致している。propeller 型の構造エネルギーは4つの中で最も安定であるが、溶媒和自由エネルギーが最も高く溶媒中では不安定となる。この propeller 型は K イオン存在下での結晶中で発見されていて、溶媒の影響が小さい場合に最も安定であると説明できる。この結果により我々の手法がテロメアの構造安定性を調べるのに有効である事が確認できた。

次に KCl 0.1 M 水溶液中での結果を表2に示す。NaCl 水溶液の場合とは違い、chair 型が最安定となった。NaCl と同様に propeller 型の構造エネルギーと basket 型の溶媒和自由エネルギーがそれぞれ最も低い。hybrid 型は K イオン溶媒中として有望視されているが、basket 型よりも不安定となった。

また G-quadruplex 構造においてイオンが位置する部分には水が入りこまない事が確認された。一方、陽イオンのピークは非常に強くバルクの水溶液に対して Na は 40 倍、K は 30 倍以上の値を示した。

以上の結果よりテロメアの構造は陽イオンの種類によって変化し、K イオン存在下の溶媒中では chair 型が安定である事が予測された。

表1 NaCl 中での各構造のエネルギー (Kcal/mol)

	$F_{tot}$	$E_{conf}$	$\Delta \mu$
basket	-4294.1	1886.6	-6180.7
propeller	-4257.6	1396.1	-5653.7
hybrid	-4261.8	1652.0	-5913.8
chair	-4267.4	1672.7	-5940.1

表2 KCl 中での各構造のエネルギー (Kcal/mol)

	$F_{tot}$	$E_{conf}$	$\Delta \mu$
basket	-4284.3	1849.7	-6133.0
propeller	-4251.4	1396.0	-5620.4
hybrid	-4271.6	1591.4	-5863.0
chair	-4299.7	1675.1	-5974.8

#### シンポジウム報告

### International Symposium on Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions

#### Elemental Processes of Life Phenomena, revealed by the RISM/3D-RISM Theory

吉田紀生

(分子科学研究所・A03 公募研究代表者)

平成 23 年 3 月 28 日に、自然科学研究機構分子科学研究所において、"Elemental Processes of Life Phenomena, revealed by the RISM/3D-RISM Theory"と題してミニシンポジウムを開催した。このシンポジウムは本新学術領域のサポートを受け、国内外の若手研究者の方々にお集まり頂き、生体分子と溶液系に関する理論的・実験的研究について議論することを目的とした。

シンポジウムでは 12 件の招待講演が行われた（講演者は以下の通り：山崎健博士（NINT, Canada）、石塚良介博士（UCSD, USA）、今井隆志博士（理研）、Sihyun Ham 教授（Sookmyung Women's University, Korea）、佐藤啓文教授（京都大）、西山桂准教授（島根大・分子研）、山口毅助教（名古屋大）、墨智成助教（豊橋技科大）、丸山豊博士（分子研）、Saree Phongphanphanee 博士（分子研）、鄭誠虎博士（Seoul University, Korea）、宮田竜彦助教（愛媛大））。山崎博士の発表では、3D-RISM 理論により得られた溶媒和自由エネルギーを溶質の原子（あるいは原子団）ごとの寄与に分割するという手法が紹介された。今井博士の発表では、3D-RISM とフラグメントベースドドラッグデザインの手法を組み合わせた手法が紹介された。本新学術領域の班員である佐藤教授からは RISM-SCF 理論の発展形とも言うべき理論の数々が紹介された。また、実験分野から島根大学の西山准教授が参加して下さり、ランタノイドを用いた機能性材料の合成に関する発表があった。他の招待講演でも、溶液系の生体分子を扱うための方法論や応用例が紹介され、濃密な議論が交わされ、非常に有意義なシンポジウムになったと感じている。

本シンポジウムでは当初、上記以外にカナダおよびドイツからの 4 件の招待講演も予定していたが、折からの震災によりキャンセルとなった。

未筆ながら、この震災の痛ましい犠牲となった方々に対し、つつしんで哀悼の意を表するとともに、被災者のみなさんに心からのお見舞いを申し上げます。



参考文献

[1] Web-site: <http://daisy.ims.ac.jp/conf/rism-yuragi-conf/>

### 加藤晃一教授が平成 23 年度日本薬学会学術振興賞を受賞

#### 植草義徳

(岡崎統合バイオサイエンスセンター)

本新学術領域研究の計画研究代表者で、分子科学研究所・岡崎統合バイオサイエンスセンター（名古屋市立大学大学院薬学研究科兼務）の加藤晃一教授が平成 23 年度日本薬学会学術振興賞を受賞しました。

日本薬学会学術振興賞は、薬学の基礎及び応用に関して各専門分野で優れた研究業績を挙げ、世界的にも注目される発展性のある研究者に対して授与される栄誉ある賞です。加藤晃一教授は、タンパク質が糖鎖修

飾やユビキチン化など翻訳後修飾を受けて生体内で機能を発揮する仕組みの構造基盤やメカニズムの解明に尽力し、数多くの新知見をもたらしました。こうした研究成果は、生命分子科学の進展に貢献するとともに、医療・創薬の重要な基盤を与えるものと評価され、この度「タンパク質の翻訳後修飾の構造生物学研究」に対して本賞が授与されました。

[日本薬学会ホームページでの掲載]

<http://www.pharm.or.jp/prize/award11.html>



#### 書籍出版：広がるNMRの世界—40人の研究者からの熱いメッセージ—

北原亮

(立命館大学薬学部・A01 公募研究代表者)

書籍題目：“広がるNMRの世界—40人の研究者からの熱いメッセージ—”

編著者：朝倉哲郎

出版社：コロナ社

ISBN: 978-4-339-06619-7

2011年4月22日に書籍「広がるNMRの世界—40人の研究者からの熱いメッセージ—」がコロナ社から出版されました。本書は、朝倉哲郎博士（東京農工大学教授）が編著されたもので、「合成高分子・先端材料」「生体分子」「医療・医薬」「分析・NMRの進歩」で活躍中のNMR研究者40人が執筆したものです。私も、「高圧力NMRで見る蛋白質の高エネルギー構造の世界」(pp.70-73)というテーマで執筆させていただくことができました。

NMRは機器分析法の1つですが、幅広い科学分野で利用されています。特に近年の超高磁場化、動的核偏極DNP、極低温検出器の開発により液体と固体両分野において、分解能と感度が目覚ましく改善されました。また日本においては、理化学研究所や分子科学研究所、大阪大学蛋白質研究所が、超高磁場NMR装置の外部利用を推進するなど先端的NMR装置の利用が可能になり、生体分子の研究対象も巨大蛋白質や複合体、膜蛋白質へとますます広がっています。当領域においても、NMRを利用されている研究者や学生が多数いることと思います。この書籍には、40のテーマについての研究のエッセンスと今後の期待、執筆者の研究に対する情熱が詰まっており、NMR研究者でなくとも楽しく読んでいただけたらと思います。

本領域に関連するテーマを下記に列挙しますと、蛋白質の分子形態変化の観測（楯 真一）、膜結合生理活性ペプチドの固体NMR構造解析（内藤 昌）、細胞内環境での蛋白質の立体構造解析（伊藤 隆）、常磁性NMRが拓く分子科学の新しい世界（山本 泰彦）、高圧力NMRで見る蛋白質の高エネルギー構造の世界（北原 亮）、レチナール蛋白質の固体NMR構造解析（川村 出）、アルツハイマーβアミロイド構造の解析（石

井 佳誉）、蛋白質複合体相互作用部位の決定（嶋田一夫）、HIVプロテアーゼ/阻害剤複合体のNMR構造解析（山崎俊正）などです。いずれもその研究を行った背景や意義、結果がコンパクトにまとめられているだけでなく、これまでの研究経過の臨場感が伝わってきます。

著者の一人、嶋田一夫教授（東大）が中で述べられているように、NMRの面白さは測定法自体に完成がなく、工夫を凝らす余地が十分にある点だと思えます。残余双極子カップリング測定(RDC)や $R_2$ 緩和分散測定( $R_2$  dispersion)は、蛋白質の立体構造解析やミリ秒域の構造揺らぎ研究において注目されている測定手法で、まさにそのような工夫によるものです。

