

業績紹介：人工カプセルでタンパク質の生け捕りに成功

加藤晃一

(自然科学研究機構・A01 計画研究代表者)

論文題目："Protein encapsulation within synthetic molecular hosts"

著者：Daishi Fujita, Kosuke Suzuki, Sota Sato, Maho Yagi-Utsumi, Yoshiki Yamaguchi, Nobuhiro Mizuno, Takashi Kumasaka, Masaki Takata, Masanori Noda, Susumu Uchiyama, Koichi Kato, and Makoto Fujita

雑誌巻号：Nat. Commun. 3, 1093 (2012)

自然界ではタンパク質や DNA などの生体分子が、ウイルス殻などの巨大なカプセル状の構造体に閉じ込められることで、その構造や機能が制御されており、必要とされる状況が訪れるまで格納され、適切なタイミングで解放されて機能を発揮することが知られている。一方、人工系では、精密構造をもつカプセル状分子の大きさに限界があるため、タンパク質のような 3 ~ 10 ナノメートルサイズの巨大な分子を閉じ込めることはこれまでできなかった。

私たちは、藤田誠教授（東京大学大学院工学系研究科）との共同研究を通じてこれを実現することに取り組んできた。今回、パラジウムイオン(M) 12 個と有機二座配位子(L) 24 個の、合計 36 個の構成成分から自己組織化合成した巨大な M12L24 組成の中空球状錯体を基盤[1,2]として、その内部に糖鎖の有限ナノ界面を構築し、この内面にタンパク質（ユビキチン）を丸ごと包接することに成功した。

M12L24 錯体は直径が数ナノメートル、分子量が 1 万を超えるにもかかわらず、一義構造を有する分子であり、分子レベルで精密に設計し合成できるという特徴を有する。あらかじめ糖で化学修飾した配位子と、共有結合を介してユビキチンを連結した配位子とを 23:1 のモル比で混合し、パラジウムイオンを配位させることで、M12L24 錯体が自己組織化し、その内部にユビキチンを閉じ込めることができた（図 1）。

NMR を用いて拡散係数を決定し、また、超遠心分析を用いて分子量を決定することで、1 分子だけのユビキチンが包接された錯体が実際に形成されていることを明らかにした。さらに、放射光と最大エントロピ

一法を利用した単結晶構造解析により、世界初の「タンパク質を丸ごと閉じ込めた人工カプセル」が、用いた原料に対して 100%の効率で生み出されたことを実証した。糖で構成される親水性の有限ナノ界面が、閉じ込めたタンパク質を安定に錯体中央部に保持する役割を担ったと考えられる。

本研究を通じて、極めて設計性の高い人工自己組織化分子と生命分子の大胆なハイブリッドが現実のものとなった。これにより、生命分子の構造・機能を精緻に解析・制御するための新規な方法がもたらされた。例えば、限定された空間に閉じ込められることによってコンフォメーションの揺らぎが制限されたタンパク質の物性や活性はどのようなものであろうか？今後、本手法を応用することで、新しい生体分子の構造解析法や機能制御法への発展、および有限ナノ表面における分子認識の研究に応用可能であると期待している。

本研究は、生命分子の特質を具有する自己組織化システムを創出するための新たな道を切り拓くものであり、今後の展開が実に楽しみである。

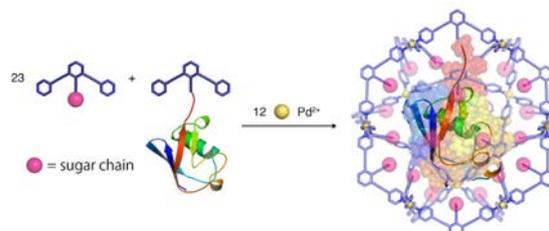


図 1 糖鎖で構成される有限ナノ界面内に 1 分子のタンパク質を丸ごと包み込んだ錯体の形成。

参考文献

- [1] K. Suzuki, S. Sato, and M.Fujita, *Nat. Chem.* **2**, 25-29 (2010).
- [2] D. Fujita, K. Suzuki, S. Sato, M. Yagi-Utsumi, E. Kurimoto, Y. Yamaguchi, K. Kato, and M.Fujita, *Chem. Lett.* **41**, 313-315 (2012).

業績紹介：エネルギー表示溶液理論を用いた 全原子モデル分子動力学シミュレーションによる蛋白質複合体モデルの評価

北尾彰朗

(東京大学分生研・A01 公募研究代表者)

論文題目: "Evaluation of protein-protein docking model structures using all-atom molecular dynamics simulations combined with the solution theory in the energy representation"

著者: Kazuhiro Takemura, Hao Guo, Shun Sakuraba, Nobuyuki Matubayasi, and Akio Kitao

雑誌巻号: *J. Chem. Phys.* **137** (21), 215105 (2012)

蛋白質が形成する複合体立体構造を予測することは計算機シミュレーションに課された大きな課題であるが、複合体形成の物理過程すべてをシミュレーションすることは今日の高速計算機をもってしても困難である。より実用的な方法として、複合体の候補構造を多数生成し、これを評価することで、尤もらしい複合体モデルを選択する「ドッキング」が広く行われている。蛋白質-蛋白質ドッキングは、蛋白質のモノマー構造から多数の複合体モデルを生成する過程と、得られた複合体モデルを評価して最適構造を選択する過程からなる。現状では、複合体モデルの評価は計算が容易な経験的な評価関数を用いており、例えば、実験的に得られた複合体構造をも低く評価してしまうなど、しばしば評価が妥当な結果を与えないことがある。

我々は、この論文で、溶媒を露わに含めた全原子モデルを用いて結合自由エネルギーを高精度に評価することにより、最適な複合体モデルの選択に関する手法を提案した。この手法では、生成した複合体モデルを基に分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、結合自由エネルギー評価を行う。本手法は、エネルギー表示法を用いることで、最も評価が難しい溶媒和自由エネルギーを、複合体構造の短い MD 計算の結果のみから高速に計算できる。

我々は、本手法を二つの蛋白質複合体、bovine trypsin/CMTI-1 squash inhibitor (1PPE)、RNase SA/barstar (1AY7) に適用した。複合体のモデルは、蛋白質-蛋白質ドッキングに広く用いられている ZDOCK (10 構造) と RosettaDock (2 構造) を用いて計 12 構造作成し、

参照用に結晶構造と溶液中で平衡化した結晶構造 (XE) の 2 構造を加えた計 14 構造の評価を行い、XE 構造やそれに近い構造のエネルギーが低くなることを示した。構造エネルギーのみに着目した場合は、ドッキングで最も評価が高いモデル (ZD, RD) のエネルギーが比較的低い、溶媒和自由エネルギーが高いため、トータルでは XE やそれに近いモデル構造と比較して高いエネルギーであることがわかる。

蛋白質-蛋白質の結合エネルギーは、従来の自由エネルギー摂動法では計算量が膨大すぎて評価できない。一方、我々の計算法ではわずか 1-5 ns の複合体の MD 計算から評価することが可能である。現在、普通に行われるようになってきている 1 μ s の MD に要する計算機パワーを用いれば、数百の候補構造を評価することが可能である。以上の結果から、本手法はドッキングにおける複合体モデルの選択に有効であると結論付けた。

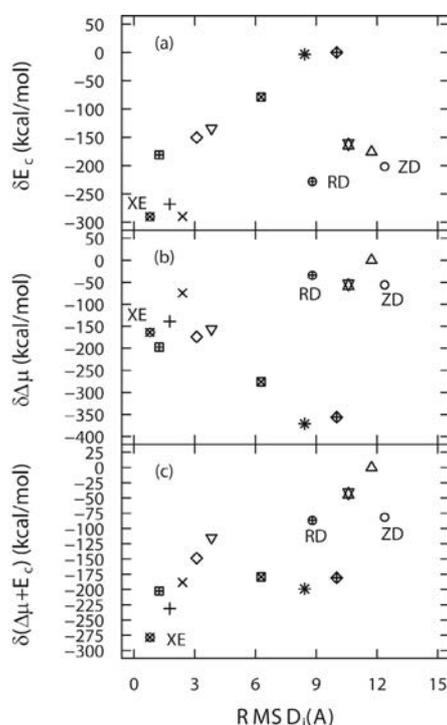


図: 水中で平衡化した結晶構造 (XE) からの RMSD に対する (a) 構造エネルギー、(b) 溶媒和自由エネルギー、(c) エネルギーの和。

業績紹介：非平衡統計力学の様々な揺らぎの理論を F₁ - ATPase に応用する

林久美子

(東北大学工学研究科・A01 公募研究代表者)

論文題目: "Protein motor F₁ as a model system for fluctuation theories of non-equilibrium statistical mechanics"

著者: Kumiko Hayashi and Ryunosuke Hayashi

雑誌巻号: *Fluct. Noise Lett.* **11**, 1241001 (2012).

F₁ - ATPase (F₁) とは、F₀F₁ - ATP 合成酵素の一部であり、生体モーターとして機能する最小単位は $\alpha_3\beta_3\gamma$ である。F₁ はタンパク質回転分子モーターであり、ATP を加水分解することで回転子である γ サブユニットを $\alpha_3\beta_3$ リングの中心で回転させる。本論文では、非平衡統計力学における様々な揺らぎの理論を実験に応用するための生物系のモデルとして F₁ は有用である、という事を提案している。

F₁ は鞭毛モーターなどの他の生体モーターに比べ単純な構造を持つ。また、F₁ の回転アッセイの方法も確立しており、基本的な化学反応の仕組みは明らかにされている。更に、これまでの研究から、回転電場や磁気ピンセットを用いることで F₁ に操作を加える事が可能である。以上の点から、F₁ が他の生体モーターと比べ、非平衡統計力学における揺らぎの理論を応用しやすい系だと言える。本論文では、揺らぎの定理、Harada-Sasa 等式及び拡散の Giant Acceleration (GA) の F₁ への応用を紹介した。揺らぎの定理では、ATP 加水分解によって回転する F₁ の回転角度のタイムコースから、駆動力の測定を行った。Harada-Sasa 等式では、回転電場系を用いて摂動トルクを F₁ に与えた時の、揺らぎと応答の関係式の破れを観測し、熱流の測定を行った。拡散の GA では、回転電場系を用いて F₁ に一定の回転トルクを与え、外部トルクに対する拡散係数を計測することで、拡散の GA と呼ばれる理論的な現象を実験にて観察した。

F₁ は、その化学反応に関する理解と比べ、エネルギー論に関する理解は乏しい。よって、F₁ への非平衡統計力学における理論の更なる応用が期待される。

なお、本研究は林龍之介（東北大学工学研究科）との共同研究である。

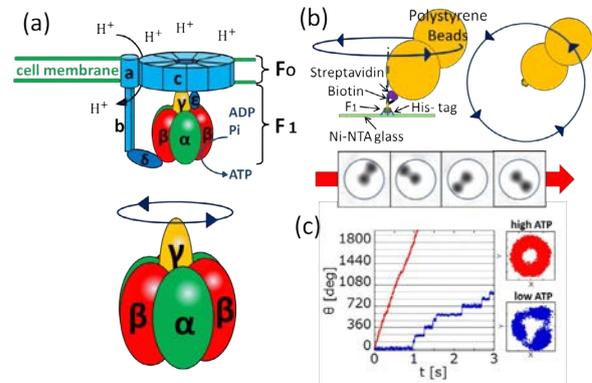


図 1. F₁ の回転観察

(a) ATP 合成酵素 (F₀F₁) および F₁ の回転運動の模式図. (b) 実験系の模式図. (c) ATP 高濃度時 (赤) と低濃度時 (青) の ATP 加水分解による回転運動の様子.

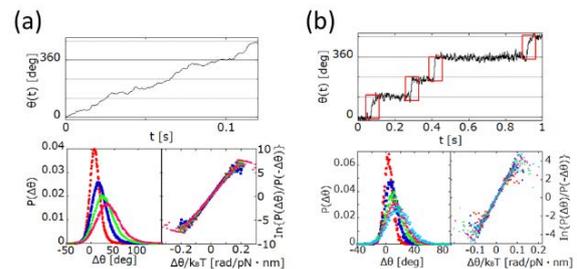


図 2. F₁ への揺らぎの定理の応用

(a) ATP 高濃度. (b) ATP 低濃度.

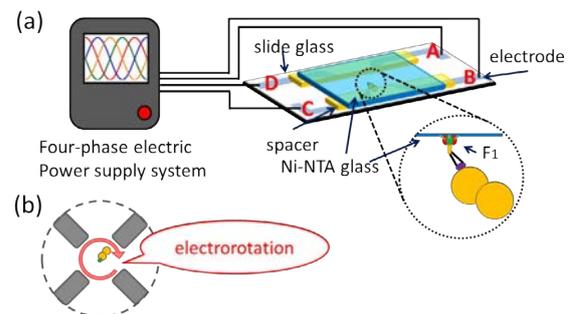


図 3. 回転電場系で F₁ を操作する

(a) 回転電場系の模式図. (b) 電極中心部の模式図

業績紹介：熱力学および分光学的手法を用いた、液晶物質のアルキル鎖のコンフォメーションのダイナミクスに関する研究

山村泰久

(筑波大学・A01 公募研究代表者)

論文題目："Calorimetric and Spectroscopic Evidence of Chain-Melting in Smectic E and Smectic A phases of 4-Alkyl-4'-isothiocyanatobiphenyl (*n*TCB)"

著者：Yasuhisa Yamamura, Takuya Adachi, Takahito Miyazawa, Katsuya Horiuchi, Masato Sumita, Maria Massalska-Arodz, Stanislaw Urban, and Kazuya Saito

雑誌巻号：J. Phys. Chem. B **116**, 9255-9260 (2012)

脂質などの生体分子の機能にはフレキシブルなアルキル鎖のコンフォメーションの揺らぎやダイナミクスが重要な役割を担っている。このアルキル鎖のコンフォメーションのダイナミクスや揺らぎが重要なのは生体物質だけには限らない。例えば、固体と液体の中間相である液晶の発現に重要な役割を担っている。これは、生体物質と同様に、室温もしくはそれよりも少し高い温度で、凝集構造を維持していることから理解できる。またアルキル鎖のだけではなく、液晶分子のダイナミクスにより液晶の凝集構造が変化するが、この支配要因を実験的に明確にすることは、液晶の凝集構造の安定性の理解に非常に重要である。

本研究では、スメクティック E 相 (SmE 相) を示す 4-Alkyl-4'-isothiocyanatobiphenyl (*n*TCB ; *n* は炭化水素基の炭素の数) を取り上げ、そのアルキル鎖のダイナミクスを熱力学および分光学的見地から調べた。SmE 相は、液晶相としてよく知られているスメクティック A 相 (SmA) やネマチック相 (N 相) よりも秩序が高く、最も結晶に近い液晶相である。この SmE 相から分子の配向秩序が崩壊していく過程で SmA 相や N 相の液晶相が出現するが、どのようにその秩序が崩壊していくかについて実験的に明らかにされてはいなかった。この *n*TCB が結晶から SmE 相、SmE 相から SmA 相、SmE 相・SmA 相から等方液体相への転移エントロピーを測定した (図 1)。SmE 相から SmA 相や等方液相に変化する際の転移エントロピーにはアルキル鎖の鎖長依存性は見られなかったが、結晶相から SmE 相に変化する過程で転移エントロピーに鎖長依存性が見られた。

このことは、アルキル鎖のコンフォメーションの融解は最も結晶相に近い液晶相への転移で既に生じることを意味する。この変化は赤外吸収スペクトルの温度依存性の測定結果からも支持された。アルキル鎖の融解に伴われる転移エントロピーはメチレン基一つあたり約 $10 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ と大きく、鎖長が長くなるほどこのエントロピー利得が増加する。このエントロピー利得が液晶相の発現を促す一つの重要な要因であることが、本研究により確かなものとなった。また、本研究で得られた転移エントロピーを整理することにより、様々な液晶相間のエントロピー変化を実験的に明らかにすることに成功し、種々の液晶の無秩序の程度をエントロピーを指標として理解することができた (図 2)。これらの成果は、今後、脂質二分子膜におけるアルキル鎖のダイナミクスの理解に役立つものであると期待される。

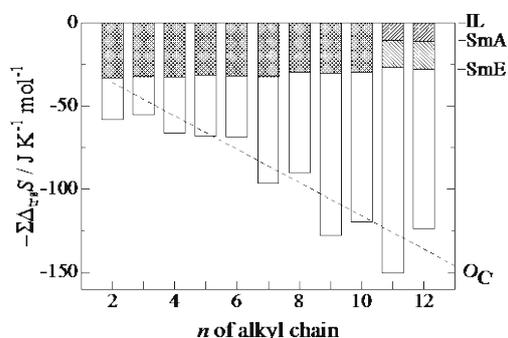


図 1. *n*TCB の転移エントロピーのアルキル鎖長依存性。結晶相(OC)-SmE 相間、SmE 相-SmA 相間、SmE(SmA) 相-等方液相間の転移エントロピーを表す。

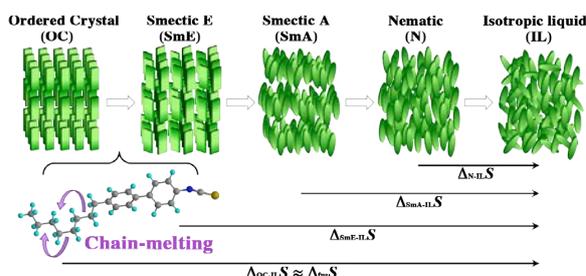


図 2. 棒状液晶分子における、秩序結晶から等方液相へ至る融解過程と転移エントロピー。

業績紹介：100 ピコ秒時間分解 X 線結晶構造解析で光受容蛋白質の光反応中の構造変化をとらえる

片岡幹雄

(奈良先端大物質創成・A02 計画研究代表者)

論文題目: "Watching a signaling protein function in real time via 100-ps time-resolved Laue crystallography"

著者: F. Schotte, H.-S. Cho, V. Kaila, H. Kamikubo, N. Dashdorj, E. Henry, T. Graber, R. Henning, M. Wulff, G. Hummer, M. Kataoka, and P. Anfinrud

雑誌巻号: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**, 19256-19261 (2012)

タンパク質が働く様子を原子分解能で、かつ実時間で見ることは、分子生物物理学の究極のゴールの一つであろう。この目的のために、NIH の Anfinrud グループは、シカゴ郊外にある Advanced Photon Source (APS) の BioCARS 14-IDB ビームラインに時間分解ラウエ解析の装置を開発してきている (図 1)。原理的には 100 ピコ秒時間分解能、空間的には原子分解能の構造解析ができる。これまでに、CO ミオグロビンの光解離等が研究されてきている。光受容タンパク質の光受容過程はこの装置の有望な応用ターゲットであったが、ナノ秒時間分解能しか到達していなかった。筆者のグループは、イエロープロテイン(PYP)の良好な巨大結晶を製作する技術を開発し、中性子結晶構造解析に成功している。この結晶を提供したことにより、今回 PYP の光反応に伴う構造変化を 100 ピコ秒から 1 秒までの時間にわたって明らかにすることができた。

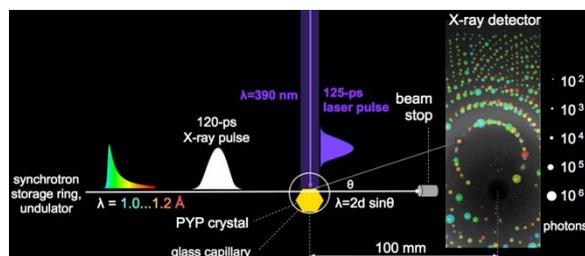


図 1. 時間分解ラウエ法の説明。結晶 (黄色) にレーザー光 (紫) を照射する。適当な時間後にシンクロトロン放射光を照射する (白)。この X 線は様々な波長の光を含む (虹色)。これが結晶により回折するため、回折斑点には波長に応じて全ての反射が観測できる (斑点の色が波長に対応)。

これまでの時間分解ラウエ法では、差電子密度地図の変化を見ることに留まっていた。ミオグロビンの CO 光解離における CO の軌跡をたどる過程のような研究にはこれで十分であるが、タンパク質の時々刻々の構造変化を追うには限界がある。ある時間点での回折斑点には、いくつかの中間体からの情報が混在しているが、これらを分離しなければ構造解析はできない。今回、巨大結晶を用いたことで、強度測定のパラメータも格段に向上し、分離が可能になった。解析の結果 4 つの中間体が分離され、それぞれの構造が 1.65Å 分解能で求められた (図 2)。世界最高の高時間、空間分解能構造解析である。今回初めて明らかになった pR₀ では発色団がトランスとシスの中間的な 90° ねじれた構造になっており、異性化の遷移状態がタンパク質内部で安定化されているという驚くべき事実が明らかになった。また、タンパク質部分でのひずみの生成・解消、水素結合の形成・解離、水の浸入等、光反応過程で生じる構造変化を詳細に追うことができるようになった。光情報変換の分子機構の解明に迫る結果である。

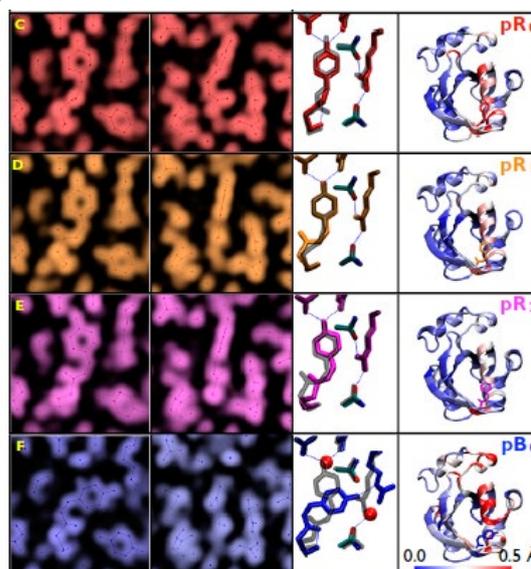


図 2. 4 つの光反応中間体の 1.65Å 分解能構造。左の二つは、電子密度を上及び側面から見たもの。左から 3 番目のカラムは、発色団といくつかの残基の詳細。直前の状態の構造 (灰色) と重ねてある。右はタンパク質全体の構造。赤い部分にひずみが生じている。

シンポジウム報告

The 6th International Symposium on Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions

寺嶋正秀

(京都大院理・A01 計画研究代表者)



新学術領域研究「揺らぎが機能を定める生命分子の科学」の第6回国際公開シンポジウムが、平成24年12月5日、6日の日程で、京都で開催された。このシンポジウムのオーガナイザーとして、本

シンポジウムの概略を報告させていただく。

場所は、この「揺らぎと生体機能」を立ち上げたのち第1回目の国際公開シンポジウムを行った京都テルサである。ここの大型会場テルサホールを借りて、舞台から前半分をスクール形式にして講演会場に、後ろ半分をポスターボードを設置しポスターセッション会場とした。この周囲はホテルも多く、京都駅の近くであり、交通の便が良いことで参加者にとっては便利だったのではないだろうか。今回は、15件の招待講演と98件のポスター発表があった。招待講演者は、外国人アドバイザーである R. J. Dwayne Miller 教授を含む海外からの講演者6名とともに、これまでの講演回数を基に選ばれた本新学術領域の総括班メンバー、公募研究代表者の若手研究者から選ばれた若手3名であった。参加者は157名であり、この新学術の全メンバーが43名であることを考えると、多くの方に参加いただいた盛会であったと言える。これは、班友のメンバーのほかにもこの新学術領域研究に直接には関係してないがその研究内容に興味があつて参加していただいた人がおられたためである。また、「揺らぎと生体機能」の領域を継続的に発展させていくため重要となる若手研究者を、養成するために昨年度から行われた若手セッションも引き続いて設けられ、また座長も比較的若手の研究者の中から選んだ。若手セッションでの講演も、他の招待講演者の講演に負けない良い発表が続いたと感じた。また、ポスターでも、若手研究者の方が中心となって熱心な発表と討論を繰り返して、今後のますますの発展が楽しみになった。

第1日目の終わりに懇親会が開催されたが、テルサ

の建物にある100名のレストランではいっぱいになるほどの参加者に来ていただいた。Miller 教授のあいさつの後、北川禎三教授による乾杯の音頭で始まり、にぎやかに歓談が始まった。こうした場での何気ない会話が、後の共同研究につながったり、研究の発展につながるが多い。今回も、この場が有効に働いたことを主催者として期待している。

これが5年間の新学術領域研究のなかで行われる最後のシンポジウムであった。せっかくここまで大きく活発な研究会になったので、今回で終わるのはもったいないことである。最後の Concluding remarks で連絡したように、来年度には本新学術領域研究のとりまとめシンポジウムが計画されているので、是非参加していただきたい。

最後に、このシンポジウムが盛会のうちに開催できたのは、領域の事務局・藤澤さん、寺嶋研究室の秘書の清水さんと中曽根研究員、お手伝いいただいた学生諸君のお世話のおかげであるところが大きく、ここに感謝いたします。

山村泰久 (筑波大学・A01 公募研究代表者)

2012年12月5日から6日までの二日間の日程で、新学術領域「揺らぎと生体機能」の第6回目の国際公開シンポジウムが京都テルサを会場に開催された。初日は寒い朝を迎えたのにもかかわらず、朝早くから多くの参加者が集まっていた。最初に、領域代表の寺嶋先生がこのシンポジウムおよび「揺らぎと生体機能」のプロジェクトについての話をされた。今回のシンポジウムは、海外からの招待の先生方と国内の先生方および若手研究者の先生方の講演からなっていると説明があつた。また、今年は紅葉が早く始まってしまい、せっかくの紅葉シーズンの京都を味わえないことをお話しされ、Opening remarks を締めくくられていた。

初日の始めの講演は、R. J. Dwayne Miller 先生の分子の揺らぎやダイナミクスをどのように観察するかという主題の講演で、構造の変化における原子の動きを如



講演の様子1. Miller 教授 (左上)、加藤教授 (右上)、Voth 教授 (左下)、岡本教授 (右下)

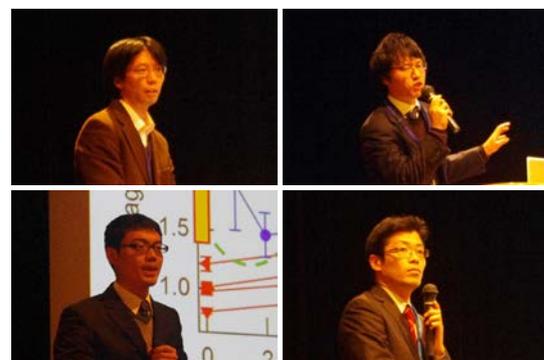
何にしてリアルタイムに観察するかについての内容であった。原子の動きを動画として見ることの必要性についての概念の説明から始まり、装置について、および実際の試料についての結果を示されていた。構造変化に伴う原子の動きを理解する上で、動画が必要な理由を興味深い動画で示された。一隻のカヌーが岸に接岸するところと最後の人が下船するところを見せた後、実際の動画を示された。予想以上の人(家族)が次から次へと下船していく様子が、会場にいた聴衆にとってもうけていた。装置の説明は概要のみにとどまり、時間のせいもあって、詳細が聞けなかったのが残念であった。測定の際の試料へのダメージについての話は興味深かった。今後克服しないとイケない課題であろう。実際の試料での測定例として、有機超電導体の一つである EDO-TTF・PF₆ 塩の結晶中での分子ダイナミクスを示されていた。生体物質系よりこちらの方が筆者にとっては理解できる物質系であったため、興味深くその研究成果を拝聴させていただいた。

次に計画研究代表者の加藤晃一先生により、NMR を用いた糖鎖の3次元構造をそのコンフォメーション揺らぎも含めたキャラクターゼーションについての講演がなされた。引き続き、Gregory A. Voth 先生によるマルチスケールの粗視化による生体分子のシミュレーションについての講演があった。講演の後、座長の北尾先生を含め活発な質疑応答が行われていた。初日午前の部の最後に、計画研究代表者の岡本先生の講演があった。先生が長年取り組まれてきたタンパク質のフォールディングに関するシミュレーション研究を概観する講演であり、その仕事をされたときの計算機の計算能力に依存しているのであろうが、シミュレーションの変遷の歴史を垣間見ることができ、この研究

の重みと苦勞が感じられる講演であった。

初日の午後は、まずポスターセッションから始まり、筆者も発表に当たっていたので、なかなか他の人のポスターを見に行くことはできなかったが、各所で活発な議論が行われていた。ポスターセッション終了後、引き続き、計画研究代表者の芳坂貴弘先生により、4塩基コドンを用いて非天然アミノ酸をタンパク質の特定部位に導入する手法とその応用についての講演がなされた。続いて、若手の研究者の講演が3件続いた。一人目の湯浅順平先生は、ユーロピウム錯体でラベルされたタンパク質の円偏光発光の解析についての講演をされた。続いて、櫻井一正先生が、アミロイド繊維を形成するタンパク質について、NMR を用いて横緩和時間(R_2)を測ることにより、その構造揺らぎと形成過程についてのダイナミクスに関する講演がなされた。次の伊野部智由先生は、揺らぎが重要な役割を果たすプロテアソームによるタンパク質の分解に関する講演をされた。専門が非常に遠い筆者は内容を理解するための基礎知識が不足していたが、かわいらしいイラストやアニメーションを使っでの説明は概要を理解する上でとても助かった。初日の発表はこれで終了し、そのあと懇親会が引き続き隣の建屋の朱雀で催された。講演やポスターの時以上にディスカッションが進んだと思うほどとても賑やかであった。

二日目は、Philip A. Anfinsen 先生の講演から始まった。初日の Miller 先生と同じく、リアルタイムでタンパク質分子のダイナミクスを観察するための取り組みについての講演であった。こちらの講演では、リアルタイム観察の重要性の説明にはセルゲイ・ブブカの棒高跳びの映像を使っていた。ピコ秒の時間分解能で光分解による CO 脱離とミオグロビンへまわり



講演の様子2. 芳坂教授 (左上)、湯浅博士 (右上)、櫻井博士 (左下)、伊野部博士 (右下)



講演の様子3。Anfinrud 教授（左上）、Gardner 教授（右上）、Bemporad 博士（左下）、上岡教授（右下）

の構造変化の詳細が示された。引き続き、Kevin H. Gardner 先生により時間分解 NMR によるタンパク質の PAS 領域のダイナミクスに関する講演があり、次に Francesco Bemporad 先生による Sso AcP の凝集機構についての研究が続いた。午前最後に、計画研究代表者の上岡龍一先生の講演があった。ハイブリッドリポソームの最初の合成から、がん細胞への応用までの先生の業績の数々をまとめて拝聴することができた。午後はまたポスター発表から始まった。引き続き、計画研究代表者の桑島邦博先生により、シャペロニンの構造揺らぎに関する講演がなされた。水素重水素交換反応と二次元 NMR を駆使した GroES の水素交換反応の研究などが紹介された。次に、Peter Tompa 先生により、構造的に乱れたタンパク質の構造乱れの分類について紹介された。詳細の理解はあまりできなかったが、そのアプローチの方法を専門外の筆書は非常に興味深く拝聴させていただいた。最後に、計画研究代表者の片岡幹雄先生の講演があった。研究内容に入る前に、この学術領域についての挨拶がなされた。SNase をモデルタンパク質とし、アラニンを挿入して、タンパク質に現れる構造や機能への効果をみることで、タンパク質の構造形成、機能発現、ダイナミクスを明らかにするための研究が紹介された。最後に領域代表の寺嶋先生から、このシンポジウムに 157 人の方が参加されたことが報告された。学術領域の研究機関を振り返ってのまとめの挨拶がなされた。筆者の主な専門が生体物質系からかなり離れているため、これまでこの学術会議のシンポジウムなどに参加して勉強してきたつもりだが、最後までなかなか理解したとはいえないままであった。しかし、この学術領域におけるシンポジウ

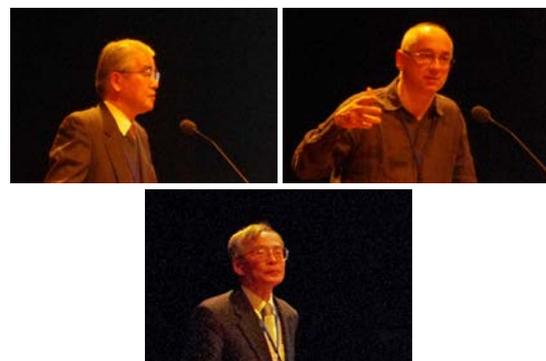
ムを通して、最先端の研究に触れ、生体物質への揺らぎの重要性をあらためて認識できたことは筆者にとって大きな収穫となった。今後の皆様のさらなるご活躍を期待します。

中野 実

（富山大学大学院医学薬学研究部・A03 公募研究代表者）

12月5日、6日の2日間、第6回公開シンポジウムが京都テルサにて開催されました。講演会場（テルサホール）は広いホールで、後部にはポスター会場が設置され、移動のストレスを全く感じることなく口頭・ポスター講演を楽しむことができました。また会場は京都駅から徒歩で15分の位置にあり、全国の領域班員、班友、およびその研究室員らが一堂に会するのに非常に便利な場所でした。冒頭の挨拶で寺嶋正秀領域代表が話されたように、開催時には京都の紅葉の見頃は過ぎてしまっていたようですが、会場は最新の研究の成果の発表に大いに盛り上がりました。

今回のシンポジウムでは国外から招かれた6名の先生の講演が行われました。R. J. Dwayne. Miller 博士は、数百フェムト秒の分解能をもつ超高速電子回折のデータを示されました。このレベルに到達するのに14年もの歳月がかかったと話されたのが印象的でした。Gregory A. Voth 博士は、Coarse-Graining (CG)の方法論を詳しく説明された後、Essential Dynamics CGという手法を用いたHIV ウィルス殻(カプシド)のヘキサゴナル構造形成のシミュレーションを紹介されました。また、Philip A. Anfinrud 博士は、150ピコ秒の分解能の



講演の様子4。桑島教授（左上）、Tompa 教授（右上）、片岡教授（下）



講演会場。熱心な質問と討論が繰り広げられた

時分割 X 線回折を紹介されました。レーザーパルス励起に伴う光活性黄色タンパク質の構造変化を明らかにされ、その変化が密度汎関数法(DFT)を用いた計算結果と完全に一致していたことには大変驚かされました。測定の時間分解能を高めることの重要性を Miller 氏と Anfinrud 氏がそれぞれ “Nanook of the North” とブブカの棒高跳びの動画を用いて説明されていたのが印象的でした。Kevin H. Gardner 博士は、光受容体であるフォトロピンについて、光受容によって LOV ドメインと J α ヘリックスとの相互作用が変化し、それがキナーゼ活性変化につながることを時分割 NMR を使って見事に証明されていました。Francesco. Bemporad 博士は、アシルホスファターゼの構造と活性の関係を明らかにされ、凝集に移行する前段階の native-like 状態が、部分的にアンフォールドした状態ではなく、揺らぎが増大した状態であることを証明されていました。Peter Tompa 博士は、天然変性タンパク質の機能的分類を概説され、プロテオミクスリサーチから、真核生物のタンパクの 50% はアンフォールドな領域を含むことを紹介されました。また、植物由来の ERD14 の in cell NMR の結果から、このタンパクの分子シャペロン機能を説明されました。

シンポジウムではさらに領域の計画班から 6 名、公募班から 3 名の講演が行われました。また 2 日間合計 4 時間にも及ぶポスターセッションでも熱心にディスカッションする姿が見られました。領域最後の大きなイベントとして大変充実したシンポジウムであったと感じました。

シンポジウム会場付近からは、国宝である東寺の五重塔を望むことができましたが、現在の五重塔は 1644 年に完成したものだそうです。我々が普段感じている、

「秒」という時間の流れと、五重塔の歴史である「数百年」という時間との間には実に 10 桁ものスケールの違いがある訳ですが、この違いはちょうど、タンパクの機能に影響を及ぼす「サブナノ秒」の揺らぎと、我々はその機能を感じる「秒」の時間差に相当します。そう考えると、揺らぎと機能を結びつける本領域のプロジェクトは、我々の時間感覚と五重塔が眺めてきた京都の歴史をつなぐような壮大なテーマであるのだなあと、ふと感じました。

大橋祐美子

(理化学研究所・A03 公募研究代表者)

2012 年 12 月 5 日から 2 日間、第 6 回国際公開シンポジウムが京都テルサにて開催されました。京都は駆け込み紅葉見物客でさぞかし賑わっているのだろうと思っていましたが、どうも紅葉時期は終わっていたようで、私の気づかない間に冬が到来していたようです。

会場の京都テルサは会議場とスポーツセンター、文化センターが一体化した複合施設であり、芸術性の高い建物や内装に癒しを感じる、綺麗な会議場でした。また、京都駅から徒歩圏内という、新幹線利用者には嬉しい好立地も良かったです。

さて、シンポジウム初日はこの領域の評価委員も務めておられる R. J. Dwayne Miller 先生 (Univ. Hamburg) のご講演から始まりました。超高速時間分解電子線回折分光法で原子レベルの揺らぎを捉えるという素晴らしい研究の内容に驚かされると同時に、その巧みな話術で会の雰囲気を和ませ、今思えばその雰囲気が最後まで持続していたように思います。

初日の午後には若手班員の方々の講演があり、今回は湯浅順平先生(奈良先端大)、櫻井一正先生(大阪大)、



ポスターセッションの様子

伊野部智由先生(富山大)の三名がご講演されました。湯浅先生は新たな揺らぎプローブとしてのランタノイド円偏光発光を用いた画期的な研究をご紹介くださり、櫻井先生は β 2-ミクログロブリンの部分ペプチドを用い、核磁気共鳴法で得られるR2緩和の値とアミロイド形成傾向との関係を見出されました。また、伊野部先生はプロテアソームによる認識に関わっている、基質タンパク質の開始領域の揺らぎ抑えることにより、プロテアソーム分解を回避できることを示されました。みなさんそれぞれ個性的でかつ素晴らしいアイデアをお持ちで、今後の展開が楽しみな研究ばかりでした。

二日目は朝小雨が降り、お天気が心配でしたが何とか崩れずにもってくれました。この日の講演で印象に残ったのはイタリアから来られた Francesco Bemporad 先生 (Univ. Firenze) の、アシルフォスファターゼの二種類の揺らぎに関する発表でした。一方の揺らぎは3

次構造を保持できないほどの大きなものだが、酵素活性を無くすことはなく、もう一方の揺らぎは天然構造を保持しながらも、アミロイド形成へと導く。この面白い現象は、今後、自身の研究でも参考にしていきたいと思いました。

二日間を通して、どのご講演も大いに盛り上がり、非常に意義のある時間を過ごさせていただきました。また、ポスターセッションでもあちこちに議論の花が咲き、終始和やかな雰囲気の中進行していました。研究の話をしてながら笑い声が絶えることがない。この領域の雰囲気を説明するのはまさにこういう言葉だと思います。

最後に寺嶋先生が閉会の言葉を述べられる際、美しい紅葉のスライドを見せていただき、このシンポジウムで唯一足りなかった穴が埋まり、完璧な会となったのを感じました。



集合写真。テルサホールにて

A03 班岡田研究室の松田幸樹さん(D1)が 13th FAOBMB Congress で Young Scientist Program Fellowship (JSBMB YSP Travel Fellowship)を受賞

岡田誠治（熊本大学エイズ学研究センター・A03 公募研究代表者）

平成 24 年 11 月 25 日（日）から 29 日（木）まで、タイ国バンコクで開催された 13th FAOBMB (Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists) International Congress of Biochemistry and Molecular Biology において当研究室の大学院生、松田幸樹さん(D1)が、JSBMB YSP Travel fellowship を受賞した。

FAOBMB では若手の育成に力を入れており、学会に先立ち 11 月 23-25 日に Sirindhorn Science Home において各国から選ばれた Young Scientist Program (YSP) fellowship の受賞者等若手 30 名によるセミナーが行われた。参加者のほとんどがポストドクレベルであり、かなり熱心な討論が行われ、松田さんには非常に良い刺激になったようである。

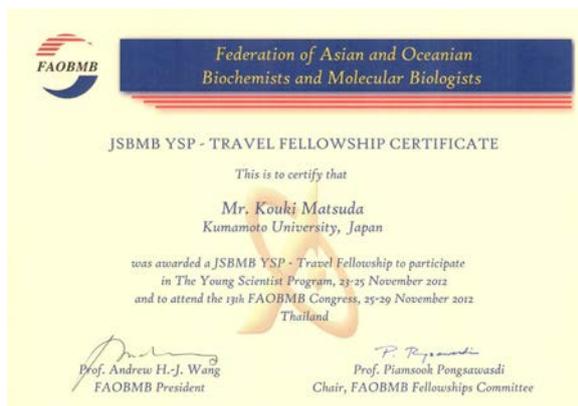
松田さんは、"The Anti-HIV-1 Infection Effects of the Biscoclaurine Alkaloid Cepharanthine"という演題でポスター発表を行った。内容は、植物由来のアルカロイドである Cepharanthine が細胞膜の流動性を抑制する事により、HIV-1 の細胞への侵入を抑制するというものである。細胞膜の流動性を高める Hybrid Liposome (HL)と全く逆の効果を示していることから細胞膜の流動性の制御によるウイルス感染制御の可能性を示唆する興味深い研究結果である。

会議は、Bangkok International Trade and Exhibition Center (BITEC)で行われた。BITEC は国

際会議や展示会用に新たに創られた国際会議場で、スカイトレインの Bang Na 駅から動く歩道で移動する便利な場所に位置している。そのため、交通渋滞のひどいバンコクでも問題なく移動ができた。会場は新しく One floor で会議室を移動できるので快適だったが、タイの会議では良くあるように冷房が効きすぎていて寒いには閉口した。また、昼食会場が設定されており、昼食とポスターセッションでたっぷり 2 時間とついていたため、タイ料理を楽しんだ後、ゆっくりと議論ができ、新たな知り合いも増えた。本会議は、タイ・日本を含む 21 カ国からの参加があり、アジア太平洋地域の研究動向を知る良い機会であった。また、会期中 11 月 28 日夜は、ロイクラトン（灯籠流し）祭りでバンコク中が大賑わいだった。これは、13 世紀スコータイ王朝時代、ノッパマー王妃が日々恩恵を受けてくれる川の女神へ感謝をささげるため、バナナの葉で蓮の花をかたどった灯籠（クラトン）をつくり川に流した（ロイ）ことから始まったとされる、タイ伝統のお祭りである。伝統を大切にすタイ人気質が感じられ、貴重な経験であった。



松田幸樹さん(左) と岡田



上岡班長の研究成果が新聞に掲載される

A03班「揺らぎと機能」の班長である上岡龍一教授(崇城大学)と吉田憲史総院長(表参道吉田病院)との共同研究成果が熊本日日新聞に掲載されました(2012年12月11日)。

29 社会

平成24年(2012年)12月11日 火曜日

熊 本 日 日 新 聞

乳がん免疫療法で新手法

熊本市の「表参道吉田病院」医師の吉田憲史総院長(腫瘍免疫学)と崇城大生物生命学部(同市)の上岡龍一教授(医薬材料学)の研究グループが、抗がん剤で活性化させたリンパ球を使って乳がん細胞の増殖を抑える動物実験に成功した。

13、14日に倉敷市である日本バイオセラピー学会で発表する。乳がん患者の免疫療法は、患者から取り出したリンパ球をある種の抗体



上岡龍一教授



吉田憲史医師

熊本市の医師ら動物実験成功

分子標的薬使い細胞増殖抑制

で活性化して体内に戻し、免疫力を高めてがん細胞の増殖を抑える方法が一般的。

これに対し吉田医師らは、抗体の代わりに新しい抗がん剤の一種で、特定の分子を標的にしてがん細胞のみを狙い打つ分子標的薬「トラスツズマブ」を使用した。

実験では健常者からリンパ球を取り出し、この分子標的薬を塗った試験管で培養して活性化させた。このリンパ球をヒト乳がん細胞のうち、転移性と進行性が高いHER2と呼ばれるタンパクが現れた細胞に加えたところ、従来の免疫療法に比べて細胞の増殖が効率よく抑制された。

吉田医師は「患者から取り出したリンパ球などの免疫細胞を使えば、治療効果はさらに高まると思う。1年以内にも臨床実験を始めた」と話している。(東寛明)

皮下に移植して実験。分子標的薬で活性化させたリンパ球を投与したマウスは、免疫療法のマウスと比べてがん細胞の増殖が著しく抑えられた。組織観察でも自然死したががん細胞の数は従来の5倍以上に上った。



マウスの皮膚下にHER2タンパクが現れたヒト乳がん細胞を移植後2週間経過したがん細胞。上から①未治療②従来の免疫療法③トラスツズマブで活性化したリンパ球を使って免疫療法各写真下の黒線は5mm