

平成25年度 新学術領域研究（研究領域提案型） 事後評価結果（所見）

研究領域名

揺らぎが機能を決める生命分子の科学

研究期間

平成20年度～平成24年度

領域代表者

寺嶋 正秀（京都大学・大学院理学研究科・教授）

研究領域の概要

生体分子は、絶え間ない大きな熱揺らぎの中で機能を発揮している。入出力レベルも熱エネルギー程度である生体分子が、強い熱揺らぎの中でなぜ効率的に選択的に機能を発揮できるのか？そこに、静的な構造情報だけではわからない生体機能の本質があり、こうした研究は既存の分野では対応できない今後の生命分子科学の重要な分野となるであろう。本申請では、「揺らぎを観る」、「揺らぎを制御する」、「揺らぎと機能」の観点から、物理、化学、薬学、医科学等多分野の力量ある研究者が結集し、生体分子の揺らぎの統一的研究を通してそれらの分野融合を行う。これにより、これまで統一的に考えられることの少なかつた、揺らぎの本質や機構を物理化学的に明らかにし、揺らぎと生命分子科学と言う新しい先端融合領域を創生することを目指す。

領域代表者からの報告

1. 研究領域の目的及び意義

背景

遺伝情報の翻訳、シグナル伝達、エネルギー変換など、生命現象は、蛋白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によってのみ可能である。現在は、原子レベルの蛋白質構造・機能の実験的解析が進展しており、遺伝子塩基配列や蛋白質立体構造等のデータベースが急激な勢いで蓄積されつつある。これらデータベースを基礎として、バイオインフォマティクスに代表されるネットワーク解析やシステム生物学へと進んでいる。ここでは、蛋白質等生体分子は決められた入力に対し決まった出力を与える素子として取り扱われる。しかし、分子科学の言葉で理解するためには、素子内部での化学反応と反応ダイナミクスを解明する必要があるが、現在のシステムバイオロジーや構造生物学にはこのダイナミクスの観点が欠けている。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ている。揺らぎが支配する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。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。天然変性蛋白質の存在自体が、揺らぎの機能への重要な役割を示している。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、蛋白質の機能制御の本質を解明することにつながるであろう。また、酵素の揺らぎ領域ではその活性が高まるとされており、種々の機能の発現には、揺らぎ構造が関連していることが指摘され始めている。細胞レベルでは、がん細胞膜やエイズ感染細胞膜も正常に比べて揺らぎが大きく、流動性が高くなっている。細胞は増殖する場合に揺らぎが必要になるであろう。このように、生命現象のダイナミクスは揺らぎと切り離すことはできない。

ところが、揺らぎの観点からの生命科学へのアプローチは例がなく、特に揺らぎと言う概念が多く分野で多様に解釈されているため、組織的研究は困難であった。時間・空間揺らぎを観測する分子科学的手法の開発、揺らぎの本質をあぶりだすための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・医科学分野の融合が現在は真に必要なとされている。多くの分野連携によって新しい研究分野を創出し、その叡智を結集することによって、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解決すべき時期であると考えた。

目的

生体分子揺らぎの研究では、我が国でも個別の領域では世界のトップレベルの研究が出ている事は確かである。問題点は、こうしたトップレベルの研究者同志の交流がまだ少なく、「生命分子科学」という大きな分野への広がりや裾野の拡大が欠けているところにある。この領域研究では、こうしたこれまでの個々の研究を核として、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分野を創出する。そのために、これまでは化学、物理、応用化学、薬学、生命科学、機能科学などそれぞれの分野で揺らぎに関して卓越した業績を示している研究者を、この統一テーマの下に結集し、これらの研究者の有機的な連携の下で、それぞれの分野からこの融合分野を構築する。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り、分野融合と新しい分野創生と言う最終的な目標を達成する。「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」へという新しいパラダイムを構築することが大きな目標となる。具体的には、揺らぎを時間分解観測する手法の開発や構造と揺らぎを明確にするための手法開発、揺らぎを制御するための手法開発、それらを用いての DNA・RNA・蛋白質や生体膜の機能・構造変化・蛋白質-蛋白質相互作用などの分子論的機構、分子認識、フォールディングなどを含めた生体内の化学過程の理解など、生命をもたらす機能の理解につなげることを目的とする。

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。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的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。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。例えば、がん治療と膜の揺らぎとの関連が計画研究班員の上岡らによって発見されるなど、生命に対して細胞を形作る膜の揺らぎの影響は非常に大きいことが明らかとなった。ここでは特に、医療の分野で重要になるがん細胞膜と正常細胞膜の揺らぎについて明らかにする。分子シャペロンは、分子レベルの生命現象である蛋白質フォールディングと細胞レベルの生命現象とを結びつける重要な概念である。このため、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。その他、揺らぎと機能に直結した事項を明らかにする。

以上の研究項目の成果を統合して、生体分子の構造揺らぎ、エネルギー揺らぎから機能発現へいたる過程を理解し、制御できる生命分子科学の新しいパラダイムを構築する。

ここで提案している領域形成は、幾つかの研究グループの有機的な連携の下で既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すものであり、また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、当該研究領域の発展を目指すものである。また、多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すものでもある。

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。こうした、分子科学を主体として生命科学を扱う分野は学術の国際的趨

勢等の観点から見て重要である。また、創薬やがん治療などの応用も視野に入れており、その波及効果は大きい。

2. 研究の進展状況及び成果の概要

A01 項目：揺らぎの検出

A01 班では、揺らぎの新しい検出手法を開発し、それを生体分子の化学反応解明へ適用すること、あるいは従来の検出法でもこれまで考えられなかった応用を提出することが主目標となっている。この目標のもとで、以下のような成果が出ている。手法は融合的なものも多いが、ここでは簡便のために、ベースとなる手法によって、1分子検出、熱力学・分光手法、NMR法、理論開発に分類している。

(a) 1分子検出

アンサンブル平均では消えてしまう揺らぎを検出するうえで、ここの分子の動きをとらえられる1分子検出法は有用である。1分子検出法で揺らぎを検出するための種々の手法を開発することに成功した。蛍光相関分光法(FCS)は、蛍光の揺らぎを一分子レベルで観測することで分子の拡散や分子内の自発的な構造揺らぎをとらえる方法である。石井は、蛍光寿命の揺らぎの相関分光法で揺らぎを検出する手法の開発を行った。蛍光寿命を利用した FCS を一般化した解析法を考案し、二次元蛍光相関分光法を提出した。寺嶋は、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)による新しい一分子蛍光検出解析法を開発し、DNA 構造揺らぎを明らかにした。高橋は、蛍光色素をラベルしたタンパク質をフローセルに一分子レベルで流し、フローセルに励起レーザーを導入することで基板に固定しない一分子の連続観察を目指し、極めて実用的な一分子観察装置を開発した。原子間力顕微鏡(AFM)を用いての揺らぎ検出に、川上が成功した。関口はタンパク質の分子内運動を精度良く検出可能な X 線 1 分子追跡法に着目し、情報伝達に関わる分子として重要な膜タンパク質の揺らぎを伴う分子内構造変化を高精度(ピコメートル精度)、且つ高速(数マイクロ秒)に計測する基盤技術開発を行うことに成功した。

(b) 熱力学・分光手法

揺らぎを検出するうえで、熱力学や分光法はそのダイナミクスに関する有用な情報を与えてくれることが期待される。寺嶋は、この熱力学法を短寿命中間体にも適用できるよう、新規な時間分解熱力学法を開発することに成功している。神山は、蛋白質の巨視的な構造揺らぎを検出する手段として等温圧縮率を用い、超高感度密度測定システムの開発とともに、蛋白質の構造的な体積揺らぎの定量化、揺らぎを指標とした蛋白質の分類化、“構造 - 揺らぎ - 機能”の相関解明を行った。山村は、精密な熱容量の測定によって膜の揺らぎを明らかにするため、最も精確度の高い熱容量測定ができる断熱型熱量計を開発している。石森は、蛋白質機能の分子論的機構を考える上で重要な構造的揺らぎを、蛍光を利用した FRET の圧力依存性から、部位特異的な定量的評価を行った。山口は、溶媒への露出など環境によって大きく変化する燐光寿命を計測することで、構造と揺らぎを検出することを試みた。後藤は、アミロイド線維形成中間体の立体構造と揺らぎの解明に取り組んみ、超音波処理によって微細で均質な線維を作製することに成功した。今元は、代表的な G 蛋白質共役型受容体であるロドプシンの側鎖の H/D 交換反応を FTIR で検出することから、その構造揺らぎを調べることができた。

(c) NMR 法

NMR は、結晶中でなく、実際に機能している溶液中の構造とその揺らぎを検出できるという意味で、大きな発展が期待されている。加藤は NMR を駆使して、溶液中で決まった構造をとらない生体分子の構造と揺らぎを明らかにする手法を開発した。北原は、開発した高圧 NMR を用いて、圧力・温度摂動によりタンパク質の基底構造から変性構造までの広く大きな構造揺らぎを捉えると同時に、準安定状態の構造及び機能解析を行った。萱瀬は、 μs - ms の揺らぎを検出できる NMR の緩和分散法を用いて、iPS 細胞を樹立するために用いられる転写因子 Oct3/4 と Sox2 の揺らぎを示した。櫻井は、アミロイド線維形成のモデルサンプルとして $\beta 2$ ミクログロブリンを、折り畳みのモデルサンプルとして β ラクトグロブリンを用い、中間体構造のキャラクタライズを NMR を用いて行った。西村は NMR の CLEANEX-PM 法を用いて、天然変性蛋白質のアルファヘリックスの揺らぎ構造を評価することに成功した。

(d) 理論解析

実験的に得られたデータを分子レベルで解析するためには、揺らぎに着目した理論の開発が重要である。岡本は、分子シミュレーションに適した、多くの拡張アンサンブル法と総称される強力なシミュレーション手法を開発した。高田は、蛋白質の自発的な状態間遷移のような大振幅揺らぎを、構造的およびエネルギー的観点から理論的に解析するための方法を開発し、大振幅揺らぎに対する新しい概念を確立した。木寺は、揺らぎに関係する一つのねじれ角による運動が、球状構造を維持するために、他の多数のねじれ角の運動によって補償されることを示した。佐藤は、計算機の並列化効率が極めて高い新しい積分方程式理論を開発し、効率良く構造揺らぎの効果を取り入れることに成功している。北尾は、タンパク質の複合体形成や解離のメカニズムを、構成する原子の集団的自由度(モード)間のカップリングというコンセプトを

踏まえて、これまでの Induced-fit や pre-existing モデルよりも詳細なレベルで明らかにするシミュレーション手法を開発した。林(久)は非平衡ゆらぎの性質を利用し、実験で得られたイメージングから非破壊に生体分子の出す力を測定するユニークな理論を構築することに成功した。

以上のように、A01 班では、新規で独創的な検出方法・解析の開発を行い、揺らぎを検出するための様々な手法を提出してきた。また、シミュレーションをベースにした理論的解析法の提出により、得られた実験データの分子論的解析を可能にした。後述のように、これらの手法で多くの成果を出している。

A02 項目：揺らぎの制御

A02 班では、変異や化学修飾を駆使して、揺らぎを増したり抑制したりすることで、立体構造形成や機能発現を制御する研究を推進している。生理的条件下で変性構造にありながら酵素活性を有する変異体や、立体構造を保持し安定性が向上していながら酵素活性が低下する変異体など、以下のような揺らぎが関わる興味深い研究成果が得られている。

片岡は、黄色ブドウ球菌核酸分解酵素に対して、生理的条件下では変性構造にあるが、酵素活性をもつという天然変性蛋白質のモデル系となる変異体を数種作製し、リガンド誘導折り畳み機構について、折り畳み→結合機構と結合→折り畳み機構の2種類が実現していることを示した。芳坂は、開発してきた4塩基コドンによる非天然アミノ酸導入技術をマルトース結合蛋白質に適用して、その基質結合に伴う構造変化を FRET を用いて計測する手法を確立した。新井は、ジヒドロ葉酸還元酵素の活性部位内にあり、高い温度因子を持つ R44 の網羅的置換変異による研究を行い、R44 の変異によって揺らぎを制御することに成功し、活性と安定性の間にトレードオフ関係が存在することを明らかにした。今西は、システインをアスパラギン酸に置換した CDH2 型ジンクフィンガーの Zn(II)結合親和性が野生型に比べ、約 500 倍低下することを明らかにし、揺らぎをコントロールすることによって、天然にはない新しいスイッチ機能の獲得に成功した。黒田(裕)は、ウシ膵臓トリプシンインヒビターについて、安定化と主鎖構造の局所的な構造変化や揺らぎの関係を調べるために、示差走査型熱量計 (DSC) を用いて構造安定性の熱力学パラメータを測定し、変異体の結晶構造解析から、この安定化は主鎖構造の局所的な揺らぎの制御によることを明らかにした。植は、ジヒドロ葉酸還元酵素を用いて、揺らぎを選択的に変調させ機能を制御することに成功した。水口は、遺伝性精神遅滞の発症に関与するタンパク質である核内蛋白質 PQBP-1 が、大きな変性領域と小さなフォールドしたコアからなる部分的な天然変性タンパク質であることを明らかにした。湯浅は、蛋白質の構造揺らぎの変化を検出するための発光性希土類プローブの開発を行った。寺内は、体内時計機能を持つ Kai タンパク質の周期的な揺らぎを引き起こすメカニズムについて、タンパク質に変異をかけて揺らぎを制御することによって調べることに成功した。

このように A02 班では主に変異体作成によって揺らぎを制御し、それを用いて構造形成や機能発現に与える揺らぎの重要性を示すことができた。

A03 項目：揺らぎと機能

A03 班では、膜・蛋白質・DNA 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研究した。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た。領域内共同研究を進めることで、がん細胞膜の揺らぎを標的にした新しい制がん剤であるハイブリッドリポソーム：HL の動物実験、臨床応用が行われ、制癌機構に迫る成果が得られた。

(a)膜の揺らぎと機能

上岡は、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人工細胞膜である HL を開発した。HL の制がん効果において、がん細胞への HL の融合蓄積には膜の揺らぎ(流動性)が影響し、膜流動性の高いがん細胞ほど、HL が多く蓄積し、増殖抑制効果が増大する「膜の揺らぎと制がん効果」の関係を明らかとした。岡田は、細胞膜の揺らぎがヒトの正常造血、ウイルス感染症及び造血器腫瘍へ及ぼす影響を解明し、その成果を造血障害や造血器腫瘍の治療に応用する研究を行った。鈴木(元)は、多くの癌で、ゲノム変異の発生率が極端に高いことから、「遺伝的揺らぎ」と発癌発生機序との関連について、塩基認識を欠損した L864F 変異 DNA ポリメラーゼ α を用いて解析を行った。遺伝的揺らぎの抑制遺伝子の肺癌進展における役割を明らかにした。松本は細胞膜の揺らぎ制御による新しい作用機序を有する疾患治療を目指し、HL の膜流動性とがん細胞増殖抑制効果との相関性やカチオン HL の制がん効果を示した。手老は、微小領域における脂質分子の揺らぎがメソスケールの膜構造や反応活性に及ぼす影響を明らかにするために、一分子追跡計測を行うための蛍光顕微鏡装置を開発し、 μm ・ミリ秒オーダーから、幅広い空間・時間スケールでの分子挙動をその場観察することを可能にした。岡村は、高分解能溶液 NMR とパルス磁場勾配法を組み合わせ、膜中の薬物や脂質分子の運動を *in situ* で観測し、定量化する方法を独自に開発した。矢野は、全反射蛍光顕微鏡を用いた一分子蛍光計測で、膜貫通ヘリックスの会合-解離の揺らぎを直接測定し、脂質組成が膜タンパク質構造形成過程のダイナミクスに大きく

影響することを実証した。鈴木は、オレイン酸からなるらせん構造体が、構造体内部の揺らぎの伝搬によって、自発的に動きが生まれる現象の解明をめざし、外的因子によるらせん構造制御の実験を行った。中野は、膜揺らぎを調べるために、時分割小角中性子散乱法並びに蛍光法を用いて脂質のフリップフロップの計測を行った。野口は、膜動輸送などの生体機能や、ハイブリットリボソームのがん細胞への導入などにおいて、重要な素過程である膜融合経路に見られる準安定な中間体の一つである中間体に注目し、その自由エネルギーを線張力として分子シミュレーションにおいて計算する方法を提案した。

(b) タンパク質の揺らぎと機能

桑島は、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についての関係を物理化学的に明らかにするために、ジメチルスルフォキシド停止水素重水素交換法と二次元 NMR を駆使している。元島は、シャペロニ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を行った。飯野は、1分子観測のための新しいレーザー暗視野光学系を開発し、F₁-ATPase の回転モーター蛋白質の高時間・高空間分解能計測に適用した。こうした分子モーターの運動にも、揺らぎが不可欠であることを示すデータを得た。井出は、蛍光分子テトラメチルローダミンで特異的に標識された細菌の K⁺選択性イオンチャネルである KcsA チャネルの構造変化を、蛍光強度の変化により、チャネルゲート活性化と不活性化条件下で測定し揺らぎとの関連を見出した。老木も、KcsA チャネル蛋白質の 1 分子測定による機能ゆらぎと構造ゆらぎを、脂質平面膜法による 1 分子機能測定 (イオン透過・ゲーティング) と、回折 X 線追跡法により 1 分子レベルで測定することに成功している。黒田(玲)は、アミロイドーシス関連蛋白質の分子ダイナミクスについて、独自に開発した Stokes-Muller matrix 理論に基づくキラリティー計測システムを用いて解析した。戸谷は、生体環境に基づく人工揺らぎ反応場が酵素に与える影響を検討するために、細胞内と同様に、蛋白質で混み合って不均一な揺らいだ環境「分子クラウディング環境」を構築して揺らぎの影響を明らかにした。相沢は、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を行った。FCS 測定を行うことで、DNA 認識に関する解析を成功させた。プロテアソームによる効果的なタンパク質の分解には、ポリユビキチン鎖に加えて、基質内の構造をとらないフラフラと揺らいだ領域が必要であることを示した。伊野部は効率的な分解に必要な変性領域の物理化学的性質を特徴づけてきた。大橋は、蛋白質の揺らぎとアミロイドの構造の関係を明らかにするために、酵母プリオン Sup35 の NM ドメインをモデルタンパク質として、アミロイド形成前のモノマー及びオリゴマーの構造や揺らぎの解析を行った。原核生物は様々な薬剤に対して耐性を獲得するため、細胞膜上に多剤耐性トランスポーターを発現させていることを示した。竹内は、LmrR の薬剤非結合状態、結合状態における運動性を比較することで、分子の揺らぎと多剤認識機構との関係を NMR を用いて解析した。濱田は、病態のメカニズムには個々の軽鎖の配列多様性に起因する「構造の揺らぎ」の程度や質の違いが関与すると予想し、抗体の軽鎖可変 (VL) ドメインをモデルとし、疾患症状を決定する凝集体形状を決定する蛋白質の「状態間揺らぎ (状態転移)」と「状態内揺らぎ」の役割について明らかにした。廣田は、揺らぎによるシトクロム c 多量体形成と機能を明らかにするために、変異体作成と SAXS などを用いて調べ、cyt c が多量化する際、Met80 の周辺領域の立体構造が崩れるが、二次構造を保持したまま構造変化することを見出した。

(c) DNA の揺らぎと機能

出羽は、核酸医薬として有望視されているカチオン性脂質と核酸からなる複合体(Lipoplex)の揺らぎと機能に関しての研究を行った。松下は、細胞のがん化や老化に関わる重要な構造体であるヒトテロメア DNA の四重らせん構造形成における揺らぎと機能を明らかとするために、種々の金属陽イオンが、この四重らせん構造形成に与える影響について解析した。

(d) 揺らぎと機能を結び付ける理論解析

平田は、分子認識の統計力学理論の構築を行い、統計力学理論の「創薬」への応用を可能とした。吉田は、近年注目されている DNA 電流を利用したスイッチングデバイス開発の基礎研究として、平面芳香族分子 (プロフラビン) の DNA 塩基対間へのインターカレーションの理論的解析を行った。米谷は、DNA の構造揺らぎと水和の塩基配列依存性を明らかとするために、すべての 4 塩基配列 (136 通り) について分子動力学シミュレーションによる解析を行った。林(重)は、タンパク質中の pKa を計算する分子シミュレーションの手法を開発し、機能に関わるタンパク質の揺らぎ・構造変化と荷電状態の相関の分子機構を解明した。

このように A03 班では、生体膜、タンパク質、DNA など機能する生体分子全般にわたり、その揺らぎと機能との関係を明らかにした。特に、癌など疾病の治療に揺らぎを利用した方法が有効であることが臨床的にも示され、医学関係へのインパクトも大きいであろう。また、こうした揺らぎと機能との関係を明らかにするための理論構築も非常に進展している。

以上のように、各項目ごとに世界をリードする独自の成果があがり、共同研究を通じて融合的な研究も進展している。揺らぎをキーワードとした生体分子研究は、世界的に見ても、先見の明のある研究者によって個々のレベルで行われているだけであり、領域として発展させる試みは他に類を見ない。しかし、静的な生体分子構造決定が進んだ段階では、必ずやこうした研究が必要になり、次のターゲットとして推進

すべき分野であるため、我が国が現在この分野を推進していることは、将来の学術水準向上・強化につながるものである。

審査部会における所見

A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)

総合所見

本研究領域は、生命分子の機能を「揺らぎ」をキーワードに理解しようとする意欲的な研究領域である。揺らぎの検出、制御、及びその生体機能の解析において、領域横断的に異なる学問分野の研究者による多くの共同研究が実施され、融合領域を創成した。本研究領域の目的である「構造-機能」から「揺らぎ-機能」へのパラダイム変換が進展したと評価できる。また、本領域の研究成果は生命科学領域等の関連分野への大きな波及効果をもたらした。さらに、若手研究者の育成にも十分配慮され、その成果も高く評価される。既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成等を目指す研究領域として十分な成果が認められ、今後の発展が期待される。

評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究領域の設定目的の達成度

「揺らぎ」という切り口で、医学、薬学、理学、工学、農学の異分野融合に成功し、多くの共同研究が行われ、融合領域の創成等を目指すという目的に対して十分な達成度があったと評価できる。生命分子の機能を「揺らぎ」をキーワードに「揺らぎの検出」、「揺らぎの制御」、「揺らぎの機能」を異なる実験手法と理論の協同により研究を進めたことが、新たなアイデアの創出につながった。その結果、「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、当該研究領域の発展を目指すもの」として、十分な達成度が認められた。「揺らぎ-機能」のつながりの基礎的理解に留まらず、創薬・医学利用等への出口となる研究例も見られ、生物学や医学など生命科学領域などへ広く波及性が見られたこと、また、高校の化学の教科書において酵素反応の「鍵と鍵穴」モデルに「揺らぎ」を取り入れた説明が導入されたことなどから、本領域の研究の発展が他の研究領域等に与える効果は高く評価できる。また、それまで個々の研究としては世界トップレベルでありながら、領域としてはむしろ立ち遅れていたと考えられるこの分野において、領域横断的に連携することで「生命分子科学」という大きな分野への広がりにつながる融合的な研究が進展した点から、「我が国において立ち遅れており、当該領域の進展に格段の配慮を必要とするもの」としての目的を達成したと言える。

(b) 研究成果

多様な研究者による新たな視点に立って、揺らぎを検出するための新規手法の開発として、1分子検出、熱力学・分光手法、NMR法、理論開発を行い、開発した手法の生体分子への適用において共同研究が行われた。各計画研究組織間での共同研究により、HIV-1の細胞侵入性と細胞膜流動性の関連、揺らぎを検出する新たなプローブの設計と応用など、本領域ならではの共同研究成果が見られた。このように異分野融合的な多くの共同研究が行われ、当該研究領域の新しい展開が実現した。タンパク質のみならず、核酸や脂質などに対象を広げ、生命分子全般に対して揺らぎを切り口とする新たな学術領域の創成を行った点は、評価に値する。さらに、生体膜の揺らぎに関する研究では、独自のがん抑制効果が見いだされ、臨床試験まで進展しており評価できる。研究成果の公表・普及において、ホームページでの情報発信、多数のシンポジウム、ニュースレター、公開市民講演会の開催や書籍の刊行など、国内外に向け積極的に行われた点も評価される。

(c) 研究組織

領域代表者の強いリーダーシップにより、多様な領域の研究者間の連携が良好に運営され、各研究項目間の共同研究が進展した。計測、生命機能、理論の研究者が連携することで、新たなアイデアの創出につながった。また、充実した国際シンポジウムの開催により国際レベルで研究成果の発信を行った。海外か

らの研究者を評価グループに加えて、常に国際的な視点に立った評価を継続実施したことは、運営面で高く評価される。

(d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(e) 当該学問分野、関連学問分野への貢献度

領域内外を問わず、生命分子を網羅的に扱い、かつ領域横断的な学術領域はこれまでになく、本領域がプラットフォームとなり、今後この領域を世界でリードすることが期待される。本研究領域で得られた「ゆらぎ」をキーワードとする融合的研究の成果の当該学問分野、医学界を含めた関連学問分野への貢献度は高く、今後もその成果を効果的に発信していく意義は高い。

(f) 若手研究者育成への貢献度

公募研究において40歳未満の研究者の積極的な採択、若手のみのセミナーや若手同士の共同研究の推奨、さらには国際会議における若手研究者枠や、若手研究者主催シンポジウム等、本領域の若手研究者育成への貢献は大きく、多数の若手研究者の昇進や受賞は、その成果として高く評価できる。