

領域番号	4602	領域略称名	動的構造生命
研究領域名	動的構造生命科学を拓く新発想測定技術－タンパク質が動作する姿を活写する－		
研究期間	平成26年度～平成30年度		
領域代表者名 (所属等)	神田 大輔（九州大学・生体防御医学研究所・教授）		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>タンパク質分子の精密な立体構造は、生体機能素子としてのタンパク質の機能を説明することに大きく貢献してきた。タンパク質分子を手のひらに乗るマクロサイズの機械とみなすことで多くの事実を説明できることが、構造生物学の成功の理由である。しかし、タンパク質分子の本当の姿はナノサイズの分子機械であり、マクロサイズの機械とは異なる原理に基づいて動作している。したがって、タンパク質分子が持つ柔軟性や形の3次元的な変化（コンホメーション変化）といった動的な性質を原子分解能レベルで詳細に知る必要がある。本領域では、既知の測定手法が「タンパク質の形の時間変化に十分に対処できていない」を明確にしたうえで、タンパク質分子が“形を変えながら機能している姿”を活写することを可能にする新しい測定手法の開発を進める。タンパク質分子の3次元的な形の時間変化を知るには、NMR（核磁気共鳴法）とAFM（原子間力顕微鏡）の2つが時間分解能と空間分解能のバランスがとれた実績のある測定法であるが、さらに新発想のアイデアを加えてバージョンアップする。また、タンパク質結晶内に隙間をつくって運動性解析を行うことと、ダイヤモンドナノ粒子を用いた光検出磁気共鳴という萌芽的な課題にも挑戦する。これらの技術開発と並行して、新測定手法を遅滞なく生物学の諸問題に適用することで、測定手法の問題点や、潜在的な適用範囲を効率良く明らかにし、リスクの大きい革新的測定技術開発を短期間で達成する。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>解決すべき課題として掲げた「平均と分布の問題」に答えるため、結晶内に空間を創り出して利用するX線結晶解析と高速AFMの高度化を行った。「インビトロ測定問題」に対しては、ナノダイヤモンド蛍光検出磁気共鳴（ODMR）測定の開発と、バイオリアクター型インセルNMRの実用化を行った。分子動力学計算のアルゴリズム開発を行い、新測定技術によって得られた結果の検証を行った。以上の測定・検証技術の普及を目指して講習会を開催した。高速AFM（5回）、細胞リシール法（2回）、分子動力学計算（3回）、クライオ電顕（2回）、結晶コンタクトフリーX線結晶解析、Rheo-NMR（各一回）と多岐にわたる。また、3回の国際集会を開催し、動的構造解析の意義を伝えた。学会の年会でワークショップを10回共催して若手研究者の成果発表の場とした。全体班会議を4回行い、ニュースレターを12号発行した。領域内で技術供与8件と共同研究が16件あり、その成果は総論文383報のうち、共同著者論文20報となって結実した。また、BBA誌に特集号の企画を行い、27報の論文が掲載予定である。総括として、計画班員だけでなく公募班員による新しい測定技術の開発が活発に行われた。その背景には動的構造測定法に単一の強力な手法がなく、個々の対象に合わせた測定法を工夫する余地が大いに残されていることを示している。本領域で産み出された測定技術は“タンパク質分子が形を変えながら機能している姿”を活写することを可能にし、今後、常識を覆す発見につながることを期待できる。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>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)</p>
	<p>本研究領域では、生体高分子が動作する姿を動的に測定する新手法開発のために「平均と分布の問題」、「インビトロ測定問題」及び「時間分解能」といった測定限界問題の解決を課題として設定し、高分子測定に関する既存技術の融合および拡張を目指した研究が精力的に行われた。研究項目間の連携や共同研究が有効な形で機能した結果、高速原子間力顕微鏡 (AFM) の高度化、ナノダイヤモンド蛍光検出磁気共鳴測定 (ODMR) による一分子計測、核磁気共鳴法 (In-cell NMR) および流動 (Rheo) -NMR の開発、さらには分子動力学計算プログラム的高速化など、既存技術の大幅な先鋭化と融合に成功し、優れた構造生物学的成果を上げた。これは当初の設定目標を十全に達成する内容であり、また日本発の新発想分子測定技術として注目に値する成果であった。</p> <p>さらに本研究領域では、技術講習会による積極的な技術移転や、国際誌特集号などを通じた国内外への成果発信を行い、開発した測定技術の普及にも努めた。現段階では本研究領域が開発した生体高分子測定が新しい生物学的課題を抽出するには至っていないが、今後さらに世界レベルでの技術の普及が進むことにより、生物学分野への大きな波及的貢献が期待される。本研究領域の成果を基盤として今後も生体高分子計測技術を継続し、更なる発展につなげていただきたい。</p>