

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20107001

研究課題名（和文） 揺らぎが機能を定める生命分子の科学の研究に関する総括

研究課題名（英文） Management for Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions

研究代表者

寺嶋 正秀 (Terazima Masahide)

京都大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：00188674

研究成果の概要（和文）：

(1) ホームページを作成し、情報交換システムにより研究進展をリアルタイムで把握し、協力研究を推進する提言を行った。(2) ニュースレターを毎月発行し、班員の活動報告、業績報告、シンポジウム報告、受賞報告などを、広く知らしめる活動を実施した。(3) 総括班会議を開催し、新学術領域研究の運営と方針について話し合った。(4) 公開シンポジウムを開催し、これからの領域としての計画と公募について多くの分野の研究者に周知した。(5) 公開国際シンポジウムを開催し、外国人評価員の Miller 教授を含めて、合同総括班会議を行い、来年度の予定について議論した。(6) 公募班メンバーを加えた合同班会議を開催した。(7) 各種の学会において揺らぎに関するシンポジウムを行った。(8) 揺らぎの啓蒙活動を行った。

研究成果の概要（英文）：

To accomplish the project for revealing the relationship between the fluctuation and biological function, we performed following activities. Information on research progress among members were exchanged through the web page and the collaborative researches were encouraged. Advisory meetings were held many times and future direction of the researches was discussed. Many international and domestic symposiums were organized. For educational campaign, review books were edited and published.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	14,200,000	4,260,000	18,460,000
2009 年度	18,700,000	5,610,000	24,310,000
2010 年度	18,700,000	5,610,000	24,310,000
2011 年度	18,700,000	5,610,000	24,310,000
2012 年度	18,700,000	5,610,000	24,310,000
総計	89,000,000	26,700,000	115,700,000

研究分野：生物物理化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：揺らぎ・生体分子・反応・機能

## 1. 研究開始当初の背景

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にして揺らぎを逃れ、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。

## 2. 研究の目的

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には真に必要とされている。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る。卓越した業績を示している研究者を、揺らぎという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、この融合分野を構築する。この総括研究においては、このために各種のシンポジウムを行い、また班会議を通じて各班員の研究成果をリアルタイムで把握して共同研究へ結びつけていくための仕組みを作る。

## 3. 研究の方法

目的を効率よく達成するために、「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る。それぞれの研究項目で以下のような研究を推進する。A01 揺らぎ検出項目：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と、それを用いた生体分子の機能とのかかわりを明らかにする。A02 揺らぎ制御項目：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。A03 揺らぎと機能項目：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。こうした各グループ間の連携を図り、時々刻々進展する研究情報の交換と伝達を促進し、新しい分野融合に向けた刺激を行う事が、本総括班の目的であり、この活動により分野創造と言う目的を達成するための効率を高める。

またホームページ運営によって、業績のリアルタイムでの世界への発信や、ニュースレター発行を行うことで、情報の共有を行う。

## 4. 研究成果

「揺らぎを見る」・「揺らぎを作る」・「揺らぎを使う」という基本となる3つの班が、分野の垣根を越えて緊密に連携する環境を整える事をサポートし、全体的な研究方針の策定と各研究項目の企画調整等を行った。具体的には、以下のような活動を行った。

(1) ホームページを作成し、情報交換システムにより研究進展をリアルタイムで把握し、協力研究を推進する提言を行った。また、シンポジウムの情報などを発信したり、ウェブページからの業績登録ができるようなシステムを構築・運営した。

(2) ニュースレターを毎月発行し、班員の活動報告、業績報告、シンポジウム報告、受賞報告などを、広く知らしめる活動を実施した。

(3) 総括班会議を開催し、新学術領域研究の

運営と方針について話し合った。

(4) 公開シンポジウムを開催し、これからの領域としての計画と公募について多くの分野の研究者に周知した。同時に、総括班会議を改めて行い、領域立ち上げの調整を行った。

(5) 公開国際シンポジウムを開催し、外国人評価員の Miller 教授を含めて、合同総括班会議を行い、各年度の予定について議論した。計画班員と公募班員のこれまでの成果が発表された。この発表をもとにして、更に数多くの共同研究の相談がなされた。

(6) 公募班メンバーを加えた合同班会議を開催した。この場で、全体の分野構成や目標が示され、共同研究の相談を含めて夜を徹して大変活発な議論が行われた。A01 検出班では、NMR、一分子測定、熱力学測定、理論などバラエティある検出法を開発しているメンバーが集まり、A02 制御班では変異体生成の手法開発や変異体を駆使して機能との相関を研究するメンバーがそろった。また、A03 機能班では医学系のメンバーが加わり、より強力に機能への研究推進が可能になるなど、本領域研究の全体像が明確になった。この会期中に個別班会議と総括班会議も開催され、今後の計画や方針が話し合われた。

(7) 各種の学会において揺らぎに関するシンポジウムを行った。

例えば、

(a) 日本蛋白質科学会年会シンポジウム「生体分子の揺らぎと機能」開催日時：2009年5月22日 開催場所：熊本全日空ホテルニュースカイ

(b) 生物物理学学会年会シンポジウム, "How are biological molecules fluctuating?" 開催日時：平成21年10月31日、開催場所：アステイ徳島

(c) シンポジウム「蛋白質の基質結合や構造変化における分子揺らぎの意義を討論する会」日時：2010年3月4,5日 会場：東北大学多元物質科学研究所など。

(8) 揺らぎの啓蒙活動を行った。

(a) Medical Bio 別冊号出版

(b) Advertisement in Science magazine (vol.333, 1329, Sep. 2011)

(c) 化学同人・ドウジンバイオサイエンスなど

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 289 件)

- ① The molten globule of  $\beta(2)$ -microglobulin accumulated at pH 4 and its role in protein folding., A. Mukaiyama, T. Nakamura, K.

Makabe, K. Maki, Y. Goto, K. Kuwajima, J. Mol. Biol., 425, 273-291 (2013), 査読有, DOI: 10.1016/j.jmb.2012.11.002.

- ② Time-Resolved Tracking of Interprotein Signal Transduction: Synechocystis PixD–PixE complex as a Sensor of Light Intensity, K. Tanaka, Y. Nakasone, K. Okajima, M. Ikeuchi, S. Tokutomi, M. Terazima, *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 8336-8339(2012), 査読有, DOI: 10.1021/ja301540r.
- ③ Generalized-ensemble algorithms for studying temperature and pressure dependence of complex systems, Y. Mori, Y. Okamoto, *Molecular Simulation*, 38, 452-457 (2012) ., 査読有, DOI: 10.1080/08927022.2011.651139
- ④ Protein encapsulation within synthetic molecular hosts, D. Fujita, M. Yagi-Utsumi, Y. Yamaguchi, Takashi Kumasaka, Masaki Takata, M. Noda, S. Uchiyama, K. Kato, M. Fujita et al., *Nature Commun*, 3, 1093-(2012), 査読有, DOI: 10.1038/ncomms2093.
- ⑤ Watching a signaling protein function in real time via 100-ps time-resolved Laue crystallography, F. Schotte, H. Sun Cho, V. R. I. Kaila, H. Kamikubo, N. Dashdorj, E. R. Henry, T. J. Graber, M. Kataoka, P. A. Anfinsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 19256-19261 (2012), 査読有, DOI: 10.1073/pnas.1210938109
- ⑥ Selective accumulation and growth inhibition of hybrid liposomes to human hepatocellular carcinoma cells in relation to fluidity of plasma membranes, Y. Komizu, H. Ueoka, R. Ueoka, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 418, 81-86 (2012), 査読有, DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.134.
- ⑦ Solvent and Salt Effects on Structural Stability of Human Telomere, Y. Maruyama, T. Matsushita, R. Ueoka, F. Hirata, *J. Phys. Chem. B*, 115, 2408-2416 (2011), 査読有, DOI: 10.1021/jp1096019
- ⑧ Position-specific incorporation of fluorescent non-natural amino acids into maltose-binding protein for detection of ligand binding by FRET and fluorescence quenching, I. Iijima, T. Hohsaka, *ChemBioChem*, 10, 999-1006 (2009), 査読有, DOI: 10.1002/cbic.200800703

[学会発表] (計 1007 件)

- ① Generalized-ensemble algorithms for classical and quantum simulations,

International Workshop on Recent Advances in Computational and Theoretical Chemistry, Y. Okamoto, Nagoya, Japan, 2012/11/9

- ② Molecular mechanisms of cytotoxicity of HAMLET and other protein-oleic acid complexes, 12th KIAS Conference on Protein Structure, K. Kuwajima, Seoul, Korea, 2012/10/11-13
- ③ Protein dynamics and hydration water, 10th International Conference on Quasielastic Neutron Scattering, M. Kataoka, Nikko, Japan, 2012/10/04
- ④ 非天然アミノ酸の導入によるタンパク質の部位特異的 PEG 化, 第 6 回バイオ関連化学シンポジウム, 渡邊 貴嘉・山口 純・芳坂 貴弘, 札幌, 日本, 2012/9/6
- ⑤ Ligand Binding by Protein Probed with the 3D-RISM Microscope, The ACS Symposium on "Continuum Solvation Modeling in Biological Systems, F. Hirata, Philadelphia, USA, 2012/8/19-23.
- ⑥ NMR analysis of specific carbohydrate-carbohydrate interaction between gangliosides, 26 International Carbohydrate Symposium, Y. Uekusa, S. Sonnino, K. Kato, Madrid, スペイン, 2012/7/25
- ⑦ Membrane-Targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Cancer Cells Leading to Apoptosis, The International Conference on Statistical Mechanics of Liquids: From Water to Biomolecules, Y. Matsumoto, R. Ueoka, 岡崎, 日本, 2012/2/12-14
- ⑧ A strange reaction of a photosensor protein: PixD, M. Terazima, Third Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences, Jeju, Korea, 2011/02/26-03/01.

[図書] (計 33 件)

- ① アミロイド蓄積開始機構の解明と治療薬開発への展開, 柳澤勝彦, 松崎勝巳, 加藤晃一, 最新医学, 67, 138-158 (2012).
- ② Protein dynamics studied by neutron incoherent scattering, M. Kataoka, H. Nakagawa, Neutrons in Soft Matter, 517-538 (2011).
- ③ 揺らぎと生体機能総論, 寺嶋正秀, 揺らぎと生体機能, 寺嶋正秀監修, メディカルバイオ別冊, オーム社, 6-9(2010)
- ④ 人工タンパク質の合成と応用, 芳坂貴弘, 超分子サイエンス&テクノロジー(エヌティーエス), 890-895 (2009).

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

名称: 残余双極子相互作用の解析法及び残余双極子相互作用解析用試薬

発明者: 藤田誠、佐藤宗太、諸原理、加藤晃二、山口芳樹

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2009-057080

出願年月日: 2009/03/10

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 焼酎蒸留粕からのエタノール抽出残さ、エタノール抽出物及びそれらの製造方法

発明者: 上岡龍一、家藤治幸、廣瀬茂

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許 4071062

取得年月日: 2012/06/29

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/hikari/yuragi/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

寺嶋 正秀 (TERAZIMA MASAHIDE)

京都大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 00188674

### (2) 研究分担者

片岡 幹雄 (KATAOKA MIKIO)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・

研究者番号: 30150254

上岡 龍一 (UEOKA RYUICHI)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号: 70099076

岡本 祐幸 (OKAMOTO YUKO)

名古屋大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 70185487

加藤 晃一 (KATO KOICHI)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授

研究者番号: 20211849

芳坂 貴弘 (HOHSAKA TAKAHIRO)

北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・教授

研究者番号：30263619

平田 文男 (HIRATA FUMIO)

分子科学研究所・理論・計算分子科学研究  
領域・教授

研究者番号：90218785

桑島 邦博 (KUWAJIMA KUNIHIRO)

大学共同利用機関法人自然科学研究機  
構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教  
授

研究者番号：70091444

(3)連携研究者

( )

研究者番号：