

令和元年6月17日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26119001

研究課題名(和文)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 -

研究課題名(英文)New measurement techniques for visualizing live protein molecules at work

研究代表者

神田 大輔(Kohda, Daisuke)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：80186618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 66,800,000円

研究成果の概要(和文)：研究項目内および研究項目間の共同研究の推進を図るために、全体班会議を4回開催した。班会議に合わせて総括班会議を開催した。また、技術講習会を計14回開催した。その結果、全体班会議と技術講習会が契機となり始まった共同研究が16件あり、共著論文20報に結実した。領域の紹介と成果の公開の場として、3回の国際集会と学会年会においてワークショップを10回開催した。領域全体のホームページを公開し、ニュースレターを12号発行した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BBA誌特集号に27報の論文として領域の成果が掲載される予定である。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ことに、領域として活動した意義があったと考える。その背景には動的構造測定に単一の強力な手法がなく、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がある。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。

研究成果の概要(英文)：The General Meeting was held four times in order to promote joint researches within and among research groups. The steering committee was held at the same time as the General Meeting. In addition, a total of 14 technical workshops were held to promote the popularization of newly developed measurement techniques, which generated 16 joint researches and resulted in 20 coauthored papers. We organized three international meetings, and ten workshops/symposium sessions in the annual meetings of the scientific societies, as a place to introduce our aims and activities. The web site was released and 12 newsletters were issued for exchange and disclosure of information.

研究分野：構造生物学

キーワード：蛋白質 動的構造 測定技術 NMR AFM ODMR 結晶解析 計算シミュレーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

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。タンパク質分子をあたかも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、現在の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。長く研究されてきたタンパク質であっても、新しい測定法に基づく動的な情報を得ることで、常識を覆す発見につながることを期待できる。

タンパク質分子の3次元的な形の時間変化を知るにはどのような方法が適しているだろうか? NMR(核磁気共鳴法)とAFM(原子間力顕微鏡)の2つが実績のある測定法である。NMRとAFMは時間分解能と空間分解能のバランスのとれた測定技術であり、本新学術領域が技術革新を目指す領域である。当然ながらNMRとAFMにも技術的な弱点が存在する。これらの弱点を新発想のアイデアで克服して、NMRとAFMをさらに強力な計測手法へとバージョンアップする。また、NMR法の原理的な欠点を補う技術として、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などの萌芽的な課題にも挑戦する。

### 2. 研究の目的

本新学術領域研究で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するために、独創的な発想に基づいた新しい測定手法の開発を進め、また同時並行して、新測定手法を遅滞なく生物学の諸問題に適用することを行う。新学術領域全体として目的意識を共有して活動することで、測定手法の問題点や限界、潜在的な適用範囲を効率良く明らかにする。これにより、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。

この目的を達成するために、本領域は3つの研究項目から構成する。

- ▶ 研究項目 A01: 過渡的に形成されるタンパク質複合体の動的構造測定技術  
分子的な観点での動的測定技術開発を中心とする。
- ▶ 研究項目 A02: 細胞環境下でのタンパク質分子の動的構造測定技術  
細胞内で適用可能な動的測定技術開発を中心とする。
- ▶ 研究項目 A03: 新規動的構造測定技術の検証と応用  
研究項目 A01 と研究項目 A02 で開発された技術の試験的および応用的な適用を行う。計算機シミュレーションによる結果の検証を行う。

A01 A03 と A02 A03 の間をスムーズにつなげることが領域推進の要となる。そこで、総括班を仲立ちとした体制を確立し、技術開発とその適用を同時並行して効率良く進めることを目的とする。

### 3. 研究の方法

多くの新学術領域が特定の生命現象を対象として設定し、その解明を目標に据えているのとは異なり、本新学術研究は測定技術の開発に重きをおいている。これを確実に進めるために、総括班を仲立ちとした体制を確立し、技術開発とその適用を同時並行して効率良く進めることに留意する。総括班が中心となり、項目ごとに技術講習会を開催することで、多数の共同研究をスタートさせる。共同研究の数を上積みする工夫として、総括班に専用窓口を設置して共同研究開始の障壁を下げる工夫を行う。これにより、技術的な問題の予備的な相談や、適用可能性などの質問、あるいは担当研究者に連絡する段階に至っていない場合などにも、共同研究に繋げるチャンスを増やすことができる。年一回全体班会議の開催し、同時に総括班会議を行って領域全体の方針を協議する。ホームページとニュースレターの発行を行うことで、班員間の情報共有と外部に対する情報発信を行う。

### 4. 研究成果

#### <全体班会議の開催>

研究項目内および研究項目間の連携活動(共同研究)の推進を図るために、班会議は研究項目ごとに行うのではなく、全員が集まる全体会議を開催した。すべての班員が研究発表を行い、議論に参加した。自由な雰囲気の中で研究成果の発表とアイデアの交換を行えるようにリーダーシップを発揮した。1人当たり25分~30分の時間をとって十分な討議ができるように配慮した。共同研究の開始は、班会議や技術講習会の場で自然発生的に起こることを期待し、研究者同士が余裕をもって会談できるように、特別な時間をプログラム中に設定する工夫を行った。班会議に合わせて総括班会議を開催した。

第1回(担当:神田),2015年6月1日-3日,福岡市

第2回(担当:西田),2016年4月18日-20日,千葉市

第3回(担当:神田),2017年6月5日-7日,福岡市

第4回(担当:神田),2018年6月12日-14日,福岡市

#### <主催シンポジウム等の状況>

領域の紹介と領域としての成果の公開の場として、多くの研究者が集まる規模の大きな学会の

年会において、シンポジウムやワークショップの企画の提案を行った。

- ▶ 新学術領域研究「動的構造生命」キックオフミーティング(世話人:A01 計画・神田) 2014年10月3日 福岡
- ▶ 生命分子ダイナミクス of 探求を目指す次世代 NMR 研究会 2015年1月13日 岡崎
- ▶ 国際ホットスプリングハーバーシンポジウム 第25回九州大学生体防御医学研究所主催 2015年11月13日~14日 九州大学馬出病院キャンパス(福岡市). テーマ: Cutting Edge of Technical Innovations in Structural and Systems Biology (オーガナイザー: 神田). 概要: 4人の海外招待講演者: James C. Gumbart (米国), Peter Hinterdorfer (オーストリア), Ilme Schlichting (ドイツ), Yifan Cheng (米国) と, 国内より構造生物学およびシステム生物学研究者13人の講演. この中に, 本学新学術の計画研究代表研究者6人, 計画研究分担研究者1人, 計画研究連携研究者1人, 公募班研究者1人が含まれている. 森川(総括班評価者)が参加し, 座長と結語の挨拶を行った.
- ▶ シンポジウム「細胞環境における蛋白質の動態解析のための NMR および計算科学的アプローチ」 2016年3月28日 京都大学吉田キャンパス(京都市), オーガナイザー: A02 計画・白川
- ▶ 27th ICMRBS (第27回生体系磁気共鳴に関する国際学会) 2016年8月25日 京都国際会議場(京都市), 共催セッション 20 "Live protein molecules at work"
- ▶ 4th Kanazawa Bio-AFM Workshop (国際学会)(世話人:A01 計画・安藤) 2016年10月3日~6日 金沢大学角間キャンパス(金沢市)
- ▶ 第15回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム(世話人:A01 計画・神田) 2017年10月26日~27日 九州大学馬出病院キャンパス(福岡市). 「複合糖質と感染症」と「糖鎖関連蛋白質の構造生物学研究」のセッションを担当し, 米国から講師を1名招聘した.
- ▶ 第15回~第18回日本蛋白質科学会年会 共催ワークショップを毎年1回, 4年間開催した.
- ▶ 第53回~第56回日本生物物理学会年会 共催シンポジウムを毎年1回, 4年間開催した.
- ▶ 第41回日本分子生物学会年会 共催ワークショップを開催した.

#### <ホームページ>

領域全体のホームページ (<http://ugoku-tanpaku.jp/>) には班会議や領域主催・共催のシンポジウムの開催案内を随時アップし, 領域から出された成果(論文リスト)を公開した. そのほか, 領域の研究概要, 研究組織, 公募要領, 研究成果, ニュースレターなどを掲載し, 班員の意思統一および外部への情報発信を行った.

#### <ニュースレターの発行>

12回発行して班員間の情報交換と外部に対する情報公開を行った. 編集: 塚崎智也, 神田大輔. 動的構造生命始動(1号), 第一期班員名簿(2号), 第1回班会議特集(3号), 第1回班会議要旨集(4号), 第2回班会議特集(5号), 第2回班会議要旨集(6号), 第一期まとめ報告号(7号), 第二期班員名簿(8号), 第3回班会議要旨集(9号), 第二期初年度報告号(10号), 第4回班会議要旨集(11号), 第二期まとめ報告号(12号). 公開 URL: <http://vsb.bmr.kyushu-u.ac.jp/Shingakujiutsu/newsletter/>.

#### <技術講習会>

##### A01 技術講習会

- 結晶コンタクトフリー空間法(担当: 神田)  
班会議期間内, 2018年6月13日, 第2期公募班員を対象に技術講習会を開催.
- 高速 AFM (担当: 安藤)
  - ・第4回バイオ AFM 夏の学校, 2014年8月19日-25日, 金沢大学. 20名参加. 本領域から4人参加.
  - ・第5回バイオ AFM 夏の学校, 2015年8月1日-7日, 金沢大学. 本領域から7名が参加.
  - ・国際版第5回バイオ AFM 夏の学校, 2016年8月1日-6日, 金沢大学. 高速 AFM では7件(10名), 超解像 AFM では4名を選考した, うち海外から4名.
  - ・国際版第6回バイオ AFM 夏の学校, 2017年8月21日-26日, 金沢大学. 高速 AFM では12件, 超解像 AFM では6件, SICM では4件を選考した. 海外5名は米国, カナダ, 中国, フランス, インド.
  - ・国際版第7回バイオ AFM 夏の学校, 2018年8月27日-9月1日, 金沢大学. 高速 AFM 12名(海外5名), 超解像 AFM 7名(同3名), SICM 6名(同2名)が参加. 海外はタイ, 米国, オランダ, イギリス.
- クライオ電子顕微鏡(担当: 神田)  
クライオ電子顕微鏡ハンズオン実技講習会 2017年1月16日-18日と2月27日-3月1日. 九州大学. クライオ電子顕微鏡 Polara を使った実習を少人数で行った.
- クライオ電子顕微鏡(担当: Tama)  
電子顕微鏡イメージ処理プログラム SCIPION ワークショップ, 2018年2月21日-22日, 名古屋大学. フランスとスペインから2名の講師を招聘してプログラムを動かしながら講習した.

## A02 技術講習会

- インセル NMR と Rheo-NMR (担当: 白川)  
班会議期間内, 2018 年 6 月 13 日, 福岡市, 第 2 期公募班員を対象に技術講習を開催した.
- In cell NMR (担当: 村田 A02 公募, 西田)
  - ・セミンタクト細胞リシール法講習会 2015 年 9 月 2 日, 東京大学. 細胞内への蛋白質導入技術で主に in-cell NMR への応用を目的とした. すでに in-cell NMR を始めている研究者にとっては自らの実験の改善に役だった. 計画と公募関係者 11 名が参加した.
  - ・細胞リシール法技術講習会 2017 年 9 月 22 日, 東京大学. 計画と公募関係者 10 名が参加した.
- NMR 勉強会 (担当: 白川)
  - ・第 17 回 RRR workshop 2017, 2017 年 2 月 22 日-23 日 京都大学. 海外から講師 3 名を招聘した.
  - ・第 18 回若手 NMR 研究会を賛助, 2017 年 9 月 2 日-4 日 和歌山県田辺市. 本新学術から 3 名が参加した.

## A03 技術講習会

- 分子動力学計算ソフトウェア (担当: 杉田)
  - ・GENESIS ソフトウェア講習会, 2015 年 9 月 14 日, 計算科学振興財団 (神戸市).
  - ・GENESIS ソフトウェア講習会, 2017 年 1 月 13 日, 計算科学振興財団 (神戸市).
  - ・GENESIS ソフトウェア講習会, 2017 年 10 月 5 日, タワーホール船堀 (千葉市).

< 技術講習会と全体班会議が契機となり始まった共同研究が多数あった >

申請時において計画班内あるいは公募班員との間に既存の共同研究が存在し, 本領域期間に進展が見られた. しかし, より重要なことは, 上記の技術講習会や全体班会議参加を契機にして, 多数の共同研究がスタートしたことにある. 特筆すべきは, バイオ AFM 夏の学校を契機に AFM 測定を試みた事例が 9 件 (A01 藤岡, A01 矢島, A01 永田, A01 広瀬, A03 香月, A03 末次, A03 南野, A03 木村, A03 古郡) あった. 観察に適さない試料もあるので, すべてが共同研究に繋がるとは言えないが, 高速 AFM 使用経験を得たことで, 参加したすべての研究者が将来的に他の試料に適用する機会を生み出した. もう一つの特記事項は, リシール細胞法講習会を契機に In cell NMR を核酸分子に適用する研究が始まったことである (A01 永田). 従来の方がタンパク質を対象としていたことを考えると, 「新しい出会いが新しい応用」を産んだ好例となった. A03 計画研究連携研究者の宮下 (理研) は, タンパク質の結晶状態の分子動力学計算を行っていたが, このような特殊なシミュレーションが研究として意味をもつ対象を探しあぐねていた. 今回, A01 神田の新発想結晶化法によって得られたタンパク質結晶の結晶状態の分子動力学シミュレーションを行った.

< BBA 特集号の発行の企画 >

BBA General Subject (<https://www.journals.elsevier.com/bba-general-subjects>, IF=3.7) は生化学・生物物理学分野の総説と一般研究論文を掲載する科学ジャーナルである. 5 年間の活動成果を特集号として発表することを BBA General Subject の編集者に提案し, 2018 年 9 月 22 日に承認された. ゲスト編集者は計画班員の西田, 塚崎, 神田の 3 人が務める. 執筆者の選定方法を総括班で検討した結果, 若手研究者にとって総説を書くことができる貴重なチャンスであるとして, 第 1 期と第 2 期の公募班員に通知し, 計画班員を含めて 27 編を選んだ. 内訳は 17 編の総説と 10 編のオリジナル論文である. 刊行は 2019 年秋を予定している.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 18 件)

1. 生命分子ダイナミクスの探求を目指す次世代 NMR 研究会  
2015 年 1 月 13 日 岡崎統合バイオサイエンスセンター, 新学術領域研究「動的秩序と機能」とのジョイントミーティング, 8 人が講演者のうち計画班員が 1 件
2. 第 15 回日本蛋白質科学会年会  
2015 年 6 月 26 日 Workshop 3WB, あわぎんホール (徳島市) 「動的構造生命科学を拓く新発想測定技術」. オーガナイザー: 神田, 西田, 計画班員発表 5 件
3. 第 53 回日本生物物理学会年会  
日時: 2015 年 9 月 14 日 金沢大学角間キャンパス (金沢市). シンポジウム「動的構造生命科学を拓く新発想測定技術」(オーガナイザー: 西田, 神田). 計画班員発表 3 件 (連携研究者 1 名を含む), 公募班員発表 2 件 (英語口演)
4. 国際ホットスプリングハーバーシンポジウム 第 25 回, 九州大学生体防御医学研究所主催  
2015 年 11 月 13 日~14 日 九州大学馬出病院キャンパス (福岡市). テーマ: Cutting Edge of Technical Innovations in Structural and Systems Biology (オーガナイザー: 神田). 概要: 4 人の海外招待講演者: James C. Gumbart (米国), Peter Hinterdorfer (オーストリア), Ilme Schlichting (ドイツ), Yifan Cheng (米国) と, 国内より構造生物学およ

- びシステム生物学研究者 13 人の講演。この中に、本新学術の計画研究代表研究者 6 人、計画研究分担研究者 1 人、計画研究連携研究者 1 人、公募班研究者 1 人が含まれている。森川（総括班評価者）が参加し、座長と結語の挨拶を行った。
5. 第 30 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム  
2016 年 1 月 11 日 柏の葉コンファレンスセンター（柏）。「細胞から生体高分子までの時空間階層イメージングと放射光」。計画班員（杉田）公募班員（中迫）が発表。
  6. 「細胞環境における蛋白質の動態解析のための NMR および計算科学的アプローチ」  
2016 年 3 月 28 日 京都大学吉田キャンパス（京都市）、オーガナイザー：白川昌宏  
5 名の講演者のうち、計画班員 2 件（連携研究者 2 名を含む）、公募班員 1 件
  7. 第 16 回日本蛋白質科学学会年会  
2016 年 6 月 7 日 インシンポジウム、福岡国際会議場（福岡市）。技術開発が牽引する新しいライフサイエンス研究（オーガナイザー：塚崎、神田）。5 名の講演者の内、公募班員の発表 2 件
  8. 27th ICMRBS（第 27 回生体系磁気共鳴に関する国際学会）  
2016 年 8 月 25 日 京都国際会議場（京都市）、共催セッション 20「Live protein molecules at work」。計画分担者の甲斐荘、総括班員の嶋田と阿久津が口演した。
  9. 4th Kanazawa Bio-AFM Workshop（国際学会）（世話人：安藤）  
2016 年 10 月 3 日～6 日 金沢大学角間キャンパス（金沢市）、参加者総数は 91 名で、海外からは 11 カ国の 38 名が参加した。招待講演は海外から 13 件、国内から 7 件、一般講演は 31 件あった。AFM 関連企業 9 社から AFM 装置などの出展もおこなった。
  10. 10th 3R Symposium（第 10 回 DNA 複製、組み換え、修復に関する国際学会）  
2016 年 11 月 16 日 ホテル一畑（松江市）、共催セッション VIII（DNA replication II）  
神田連携研究者の真柳が口演。
  11. 第 54 回日本生物物理学会年会  
2016 年 11 月 27 日 つくば国際会議場（つくば市）共催シンポジウム「Dynamic structural biology by next-generation researchers」
  12. 第 8 回構造生物学に関する先端技術講演会「クライオ電子顕微鏡の先端技術」  
2017 年 1 月 18 日 九州大学馬出病院キャンパス（福岡市）（オーガナイザー：神田）
  13. 第 17 回日本蛋白質科学学会年会  
2017 年 6 月 21 日 仙台国際センター（仙台市）、共催英語セッション「タンパク質が動作する姿を写すための測定・解析技術」（オーガナイザー：西田、神田）
  14. 第 55 回日本生物物理学会年会  
2017 年 9 月 20 日 熊本大学（熊本市）、英語共催シンポジウム「生体膜模倣環境としての新しい界面活性剤、リボソーム、ナノディスクの利用」（オーガナイザー：塚崎、神田）
  15. 第 15 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム（世話人：神田）  
2017 年 10 月 26 日～27 日 九州大学馬出病院キャンパス（福岡市）。「複合糖質と感染症」と「糖鎖関連蛋白質の構造生物学研究」のセッションを担当し、米国から講師を 1 名招聘した。
  16. 第 18 回日本蛋白質科学学会  
2018 年 6 月 28 日 朱鷺メッセ（新潟市）。共催英語ワークショップ「生体高分子のインセル測定技術」。6 名の口演予定者のうち 4 名が公募班員。（オーガナイザー：西田、神田）
  17. 第 56 回日本生物物理学会  
2018 年 9 月 15 日 岡山大学（岡山市）。英語共催シンポジウム「生体模倣環境としての新しい界面活性剤、リボソーム、ナノディスクの利用」。6 名の口演予定者のうち 1 名が公募班員。（オーガナイザー：塚崎、神田）
  18. 第 41 回日本分子生物学会年会  
2018 年 11 月 30 日 パシフィコ横浜（横浜市）。共催セッション「見えてきた！フレキシブルでダイナミックなゲノム維持機構のすがた」。オーガナイザーの一人が古郡（A03 公募班員）。7 名の口演予定者のうち 1 名が計画班連携研究者、2 名が公募班員。

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://ugoku-tanpaku.jp>

<http://vsb.bmr.kyushu-u.ac.jp/Shingakujutsu/index.html>

▶ 細胞工学（33 巻，2014 年）に特集バイオ NMR を企画

・Overview 神田大輔 page 810-814

・生細胞内での生命現象を観測する in-cell NMR の開発と応用 西田紀貴，嶋田一夫 p825-829

・ダイヤモンド窒素-空孔中心の光検出磁気共鳴法 五十嵐龍治，白川昌宏 p850-855

・不均一系 NMR の黎明期を振り返る 甲斐荘正恒 p835-836

・NMR 温故知新 稲垣冬彦 p861-863

▶ 実験医学（32 巻，2014 年）

新しいワインは新しい革袋に入れよ p2661

- ▶ 実験医学増刊 構造生命科学で何がわかるのか,何ができるのか (32巻,2014年)  
・機能動作中のタンパク質分子を動画撮影する高速AFM 安藤敏夫 p1503-1507  
・2つのSecモータータンパク質によるタンパク質透過のしくみ 塚崎智也 p1571-1575

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:安藤 敏夫  
ローマ字氏名:(ANDO, toshio)  
所属研究機関名:金沢大学  
部局名:ナノ生命科学研究所  
職名:特任教授  
研究者番号(8桁):50184320

研究分担者氏名:白川 昌宏  
ローマ字氏名:(SHIRAKAWA, masahiro)  
所属研究機関名:京都大学  
部局名:工学研究科  
職名:教授  
研究者番号(8桁):00202119

研究分担者氏名:西田 紀貴  
ローマ字氏名:(NISHIDA, noritaka)  
所属研究機関名:東京大学  
部局名:大学院薬学系研究科(薬学部)  
職名:准教授  
研究者番号(8桁):50456183

研究分担者氏名:杉田 有治  
ローマ字氏名:(SUGITA, yuji)  
所属研究機関名:国立研究開発法人理化学研究所  
部局名:開拓研究本部  
職名:主任研究員  
研究者番号(8桁):80311190

研究分担者氏名:塚崎 智也  
ローマ字氏名:(TSUKAZAKI, tomoya)  
所属研究機関名:奈良先端科学技術大学院大学  
部局名:先端科学技術研究科  
職名:教授  
研究者番号(8桁):80436716

### (2)研究協力者

研究協力者氏名:阿久津 秀雄  
ローマ字氏名:AKUTSU, hideo

研究協力者氏名:稲垣 冬彦  
ローマ字氏名:INAGAKI, fuyuhiko

研究協力者氏名:嶋田 一夫  
ローマ字氏名:SHIMADA, ichio

研究協力者氏名:西村 善文  
ローマ字氏名:NISHIMURA, yoshifumi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。