

研究プロジェクト  
分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明  
Research Project:  
Fluctuation and dynamical network for biological function based on molecular science

## 1. 研究計画

実施期間 : 2013~2015 年度 (第 3 年次)

Term of the Project: 2013-2015 fiscal years (3<sup>rd</sup> year)

研究代表者 : 寺嶋 正秀 京都大学大学院理学研究科教授

Project Leader: Dr. Masahide TERAZIMA,  
Professor, Graduate School of Science, Kyoto University

### 研究目的要旨 :

ここでは、DNA、RNA、タンパク質、膜分子の機能、構造変化などの化学反応と共に起こる分子間相互作用の分子論的機構や、ダイナミクス・分子認識を含めた生体内の化学反応過程を、揺らぎを含めた動的立場で理解し、生命をもたらす機能の本質であるネットワークを、分子を基盤とした言葉で明らかにする。このために、従来は分野が異なるため異なる学会で活躍していた研究者を融合させ、分野間の垣根をなくした新しい先端領域を作り、その領域の発展を発信することを目的とする。こうした試みにより、分子の視点で新たな疾病治療法などの応用が開発されることを期待している。

### 研究目的 :

#### ①背景 :

生体機能を明らかにし、そしてそれにつながる疾病治療などを開発するうえで、生体分子とその反応機構の解明が重要であることは論を待たない。実際に国家プロジェクトとしてゲノムプロジェクト、タンパク 3000 プロジェクトなどが行われ、原子レベルの蛋白質構造・物性・機能の実験的解析が非常に進展している。特に、遺伝子配列と蛋白質立体構造データなどのデータベースが急激な勢いで蓄積されつつある。しかし、生体分子の機能を分子論に基づいて理解するうえで、個々の生体分子の静的な構造自体は基本であっても、その微妙な安定性、そこから起こる揺らぎというダイナミクスが反応にとって必須であるという認識が高まっている。すなわち、生命現象を分子の言葉で理解するためには、まず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。例えば、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エネルギーの入出力は確率的であり、しかし一方で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などを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。

また、それから引き続いて起こる分子間相互作用を通したネットワーク構造は、直接に機能に関係するさらに重要なものである。これまではデータベースを基礎として、バイオインフォーマティク

スに代表される遺伝子ネットワーク解析やシステム生物学などにより研究されてきたが、多くの場合、点と線で結ばれた関係図が作られていくだけであり、そこに個々のタンパク質や膜構造などの分子とそれらの間の相互作用という観点はなく、化学の視点を持ち込まれることは少なかった。

## ②必要性：

こうした背景のもと、分子科学の発展と共に個々の生体分子の化学反応ダイナミクスを調べるための種々の手法が開発され、従来の化学反応の知識を基にその生体分子反応機構が明らかにされつつある。すなわち、生命活動を分子レベルで理解するために、化学者と生命科学者が協力して生命反応を多角的に議論し、ダイナミクスと機能について理解を深める良い時期に来ているといえる。絶え間ない大きな熱揺らぎの中で機能を発揮し入出力レベルも熱エネルギー程度である生体分子が、こうした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からではわからない生体機能の本質があるはずであるが、こうした研究は既存の分野では対応できず、今後の生命分子科学の重要な分野となるであろう。ゲノム科学の進展に端を発する網羅的な生命情報の集積により、生命分子の立体構造データベースが格段に充実してきている現在、生命分子の動的な側面にスポットライトをあてた研究プロジェクトが必要とされている。

更に、化学的な人工分子の集合体形成は、比較的単純なエネルギー表面を辿り最安定種へ収束してしまうのに対して、生命分子は自己組織化ダイナミクスによる生成種の変化や、準安定種への変換を起こすことで機能を発揮する。物質やエネルギーの出入りを伴う散逸構造や時間発展を実現している組織化された分子系の理解と創出はこれからの課題である。生命系の分子構造揺らぎを司る「曖昧で弱い相互作用」を利用したり、人工的に新たに作り出すには、これまでの化学結合論と異なる新しい設計原理を模索する必要がある。

## ③方針：

本研究では、こうした背景と必要性を鑑みて、2つの大きなターゲットを設ける。一つは、個々の生体分子の反応を理解するために、揺らぎがどのように関わっているのか、その揺らぎというダイナミクスをどのように利用して機能を作り出しているのかを明らかにするための研究会を開催し、異なった分野の研究者が共通の言葉で生体分子反応についての理解を深める。こうした点を理解したうえで、例えば揺らぎを利用した治療法を提案、実証することを議論する。

更に、そうした個々の生命分子の反応に続く、様々な時空間スケールにおける生命分子の集合離散プロセスを追跡するとともに、各構成要素の原子レベルの内部運動の変化を対応付ける科学的方法論を構築する方策について議論し、発展させることを目的とする。例えば磁気共鳴法や時間分解レーザー分光法、溶液散乱などの実験科学的アプローチと、複雑系を対象とした量子・統計力学を駆使した理論的アプローチを融合することにより、生命分子の動的秩序形成の原子描像に基づいてエナジェティクスを理解することを試みる。生命分子の作るネットワークに対してこれらの方法論を適用した研究を通して、生命分子集団の動的秩序形成を明らかにする。可能であるならば、以上の研究を通じて得られる知見を、生命分子の動的秩序形成の本質的特徴を有した人工システムの構築へと展開することも視野に入れる。

## Objectives:

Activity of life essentially consists of a series of various chemical reactions and a number of biological molecules are involved in the reactions cooperatively to form a network of signal transduction. Understanding the biological reactions at a molecular level is one of major targets in many scientific fields. One of key factors in the process is "fluctuation". Biological molecules are always fluctuating by the thermal energy even during their functions. Why can such biological molecules perform selective and efficient reactions for their functions of life? Does the fluctuation play an important role for the reactions? Information on static structures of the molecules is not

enough to answer that question and studies from a view point of fluctuation and reaction dynamics should be essential.

In this study, we aim two targets in an interdisciplinary field between chemistry and biology. First, we will try to understand "fluctuation and biomolecular function" by clarifying importance of the fluctuations during reactions of biomolecules. Second, we will clarify molecular picture of dynamical biomolecular network; i.e., discuss how to understand dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions. For these purposes, scientists in a variety of fields (physics, chemistry, pharmaceutical, medical etc.) will collaborate together and discuss the above topics.

キーワード: 化学反応、揺らぎ、ダイナミクス、ネットワーク、生体機能

Key Word: Chemical reaction, fluctuation, dynamics, network, biological function

研究計画・方法 :

2013 年度 :

研究会を 2 回開催する。どちらも寺嶋が中心になり「揺らぎと生体機能」をテーマとした研究会を開催し、この分野に関する相互理解を深める。第一回目は日帰りで、中心となる参加者のうち 4 - 5 名が講演する。第 2 回目には 1 泊 2 日の研究会を開催し、中心となる参加者 4 - 5 名と約 4 - 5 名の話題提供者を招聴する。

2014 年度 :

研究会を 2 回開催する。どちらも寺嶋が中心になり「高次構造形成と生体機能」をテーマとした研究会を開催し、この分野に関する相互理解を深める。中心となる参加者のうち 4 - 5 名が講演し、約 4 - 5 名の話題提供者を招聴する。特に 2013 年度に見つけられた、人工的に分子構造揺らぎを司る分子を作り出したり、人工細胞作製などへの発展についての課題について議論を深める。

2015 年度 :

これまでの研究会の成果を基礎として海外からの話題提供者を招聘した国際研究集会を開催する。我が国の異なる研究者により発展させてきた異なる分野を理解・融合し、協力関係を築き、新しいパラダイムを創出するのが目的であり、ポスドク、大学院生クラスの若手研究者の啓蒙活動を行いたい。そのため、中心となる参加者および話題提供者が若手研究者を随伴する。更に、可能であれば 4 - 5 名の話題提供者のうち国外から数名を招聴したい。

参加研究者リスト：16名（◎研究代表者）

氏名	所属	職名	専門分野
◎ 寺嶋 正秀	京都大学大学院理学研究科	教授	分子科学
稲垣 直之	奈良先端科学技術大学院大学	理事・副学長	生物物理
上岡 龍一	崇城大学大学院工学研究科	名誉教授	医科学
岡田 誠治	熊本大学エイズ学研究センター	教授	医学
岡本 祐幸	名古屋大学大学院理学研究科	教授	理論化学
片岡 幹雄	奈良先端科学技術大学院大学	理事・副学長	生物物理
加藤 晃一	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	生物物理
上久保 裕生	奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科	准教授	生物物理
桑島 邦博	総合研究大学院大学学融合推進センター	特任教授	生物物理
佐藤 宗太	東北大学原子分子材料科学高等研究機構	准教授	有機化学
佐藤 啓文	京都大学工学研究科	教授	理論化学
鈴木 元	名古屋大学大学院医学系研究科	講師	医学
平岡 秀一	東京大学大学院総合文化研究科	教授	有機化学
平田 文男	立命館大学生命科学部		理論化学
芳坂 貴弘	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	生物物理
山口 拓実	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター	助教	生物物理

2015年度 研究計画・方法：

2015年度：

これまでの研究会の成果を基礎として、新たな視点からの分子科学と生体分子の研究集会を開催する。我が国の異なる研究者により発展させてきた異なる分野を理解・融合し、協力関係を築き、新しいパラダイムを創出するのが目的であり、予算が許せば、ポスドク、大学院生クラスの若手研究者の啓蒙活動も行いたい。

2015年度研究活動予定：

①研究会開催予定：

1泊2日程度の研究会を、1回開催予定。（於 高等研）30名程度

②話題提供予定者：3名

## 2. 研究活動実績

### 2013 年度：

本研究では、生体分子の反応を理解するために、生体分子反応に揺らぎがどのように関わっているのか、その揺らぎというダイナミクスをどのように利用して機能を作り出しているのかなどを明らかにするための研究会を開催し、異なった分野の研究者が共通の言葉で生体分子反応についての理解を深めることを目的にしている。更に、そうした生命分子の反応に続く、様々な時空間スケールにおける生命分子の集合離散プロセスを追跡するとともに、各構成要素の原子レベルの内部運動の変化を対応付ける科学の方法論を構築する方策について議論し、発展させることもターゲットとした。

こうした目的のために、4月21日に以下のようなプログラムで第一回研究会を行った。

寺嶋正秀「揺らぎと分子間相互作用の時間分解検出」

上久保裕生「弱い相互作用で関連づけられたタンパク質分子集団の構造学的解析」

佐藤啓文「溶液内過程の理論化学：量子化学と統計力学」

平岡秀一「分子の噛み合いの半定量評価と自己組織化ダイナミクスの追跡」

芳坂貴弘「タンパク質への非天然アミノ酸の導入技術の開発と応用」

佐藤宗太「タンパク質オーダーの分子サイズを持つ巨大カプセル状錯体」

加藤晃一「生命分子のダイナミクスと自己組織化」

稲垣直之「神経細胞の対称性の破れと軸索伸長のメカニクス」

岡本祐幸「拡張アンサンブル法による複雑系の計算機シミュレーション」

加藤晃一「動的秩序形成と高次機能発現」

本研究会によって、生体分子の関わる揺らぎの性質や、その機能とのかかわりを明らかにするための手法の概略が明らかになった。NMR や中性子散乱、あるいは量子化学・分子動力学シミュレーションを組み合わせることで、揺らぎと機能との関わりが示され、メンバー間の言葉の統一性が図られた。

こうした進展を踏まえて、8月8日、9日に第2回研究会を行った。そのプログラムを以下に示す。

寺嶋正秀「揺らぎと生体機能概観」

上久保裕生「光センサー蛋白質からみた階層間の連動性」

芳坂 貴弘「非天然アミノ酸導入技術を応用したタンパク質の新規合成・解析法の開発」

野口 博司「エントロピー駆動による膜間結合サイトの凝縮体形成」

山口 拓実「NMRを用いた糖鎖のコンフォメーション揺らぎとクラスター特性の解析」

楯 真一「揺らぎにより過渡的に形成される低存在率タンパク質構造と機能」

西村 千秋「滴定法と遺伝子工学法による天然変性蛋白質揺らぎ構造のNMR検出」

平田 文男「“非生物的揺らぎ”から“生物的揺らぎ”への“水”の役割」

佐藤 啓文「構造揺らぎと集積化の分子理論」

上岡 龍一「ハイブリッドリポソームを用いる難治性疾患ナノ治療を目指して」

岡田 誠治「細胞膜揺らぎ修飾による造血器腫瘍の制御とその臨床応用」

鈴木元「セラミド合成酵素 CerS6 の肺癌における役割とそれを利用した治療法の開発」

飯野 亮太「生体分子モーターの揺らぎと機能」

元島 史尋「シャペロン援助フォールディングにおける揺らぎ抑制の役割」

浜田 大三「免疫グロブリン軽鎖可変ドメインの構造揺らぎとアミロイド線維形成能」

加藤 晃一「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」

稲垣 直之「ゆらぐシグナルを利用した神経細胞の対称性の破れ」

佐藤 宗太「多成分からなる巨大球状錯体の動的秩序化」

平岡 秀一「金属錯体型自己組織化体の形成メカニズム」

これらの講演者以外に、参加者を募り、学部の4回生を含めて多くの参加者が集まった。

本研究会では、第一回研究会で深めた議論をもとに、更に具体的な揺らぎの性質と、分子間相互作用を検出する手法を議論した。化学的な人工分子の集合体形成は、比較的単純なエネルギー表面を辿り最安定種へ収束してしまうのに対して、生命分子は自己組織化ダイナミクスによる生成種の変化や、準安定種への変換を起こすことで機能を発揮すること、そして生命はそれをどのように達成しているのかなどについて議論した。また、抗癌作用などの医学的な面への展開も議論された。もちろんこうした課題は、これから明らかにしていかななくてはならない分野であり、今後、物質やエネルギーの出入りを伴う散逸構造や時間発展を実現している組織化された分子系の理解と創出を目指す。また、人工的に分子構造揺らぎを司る分子を作り出したり、人工細胞作製などへの発展についても考慮すべきであろうという認識が得られた。

#### 研究会開催実績：

研究会

第1回 2013年4月21日 (於：高等研)

第2回 2013年8月8日～9日 (於：高等研)

#### 話題提供者：6名

飯野 亮太 東京大学大学院工学系研究科講師  
楯 真一 広島大学大学院理学研究科教授  
西村 千秋 帝京平成大学薬学部教授  
野口 博司 東京大学物性研究所准教授  
浜田 大三 神戸大学大学院医学研究科特命助教  
元島 史尋 京都産業大学総合生命科学部生命システム学科助教

#### その他参加者：23名

市原 英明 崇城大学生物生命学部応用生命科学科准教授  
遠藤 玉樹 甲南大学先端生命工学研究所助教  
岡村 恵美子 姫路獨協大学薬学部医療薬学科教授  
奥村 久士 分子科学研究所計算科学研究センター准教授  
川久保 達之 桐蔭横浜大学非常勤講師  
川下 理日人 大阪大学大学院薬学研究科助教  
北原 亮 立命館大学薬学部薬学科准教授  
月向 邦彦 広島大学サステナブル・ディベロップメント実践研究センター特任教授  
古水 雄志 崇城大学応用生命科学科博士研究員  
近藤 正人 日本原子力研究開発機構関西光科学研究所博士研究員  
笹原 健二 神戸大学大学院医学研究科学術推進研究員  
重田 育照 大阪大学大学院基礎工学研究科准教授  
高橋 一暢 富山大学先端ライフサイエンス拠点伊野部研究室研究員  
中曾根 祐介 京都大学大学院理学研究科助教  
堀川 彩 大阪府立大学生命環境科学部学部長  
前野 貴則 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科研究員  
松本 陽子 崇城大学応用生命科学科教授

丸山 伸之 京都大学大学院農学研究科准教授  
丸山 如江 京都大学農学研究科特別研究員  
三浦 伸一 金沢大学数物科学類准教授  
宮田 竜彦 愛媛大学大学院理工学研究科助教  
山本 武志 京都大学理学研究科助教  
吉田 紀生 九州大学高等研究員/理学研究院准教授

## 2014年度：

### 1. 研究プロジェクト状況

本研究では、生体分子の反応を理解するために、生体分子反応に揺らぎがどのように関わっているのか、その揺らぎというダイナミクスをどのように利用して機能を作り出しているのかなどを明らかにするための研究会を開催し、異なった分野の研究者が共通の言葉で生体分子反応についての理解を深めることを目的にしている。更に、そうした生命分子の反応に続く、様々な時空間スケールにおける生命分子の集合離散プロセスを追跡するとともに、各構成要素の原子レベルの内部運動の変化を対応付ける科学的方法論を構築する方策について議論し、発展させることもターゲットとした。

こうした目的のために、12月14、15日に「有機化学の観点から生物へ」と題して、以下のようなプログラムで第一回研究会を行った。

14日

寺嶋正秀（京大院理） 趣旨説明

浜地格（京大院工）タンパク質の生細胞有機化学

山口浩靖（阪大院理）分子認識に基づく機能開拓—生体系と人工系のコラボレーション

松村浩由（阪大院工）細菌の細胞分裂ダイナミクスの構造機能相関解析

松浦友亮（阪大院工）in vitro で生体分子を使って組み上げる生命システム

菅原正（神奈川大）人工細胞の構築で見えてくる生命の仕組み

澤井 哲（東大総合文化）細胞運動にみる興奮性のダイナミクス

15日

佐藤宗太（東北大）高速回転する分子ベアリング

神谷由紀子（名大エコトピア科学）光応答性 DNA デバイスを用いた遺伝子発現を制御する人工システムの開発

戸嶋 一敦（慶応理工）標的生体高分子を選択的に光分解する化学的手法の開発と生物学的応用

高田十志和（東工大）超分子ポリマーの組織化とトポロジー変換

総合討論

これは、合成的手法を用いて生物の方へアプローチしている有機化学の先生と、生物を対象にしている先生、そして物理化学的研究を専門とする先生の相互作用によって、「有機化学」と「バイオ」のインタフェースにこれからの新しい世界を見出す試みと言える。

また、3月17日に、本年度2回目の研究会を行う予定である。この会のテーマは、「分子科学的視点に立った医療・治療」と題して、分子の立場から医学的治療に向けて研究を行っている研究者と物理化学的な分子科学者との交流を試みて、新しい分野を模索する予定である。

### 2. 研究実績

12月14、15日に行った研究会では、以下のような事項が話し合われた。

生体系では、DNAにおける相補的な核酸塩基対形成や酵素による基質認識、抗原—抗体反応など、分

子認識が重要な役割を果たしている。近年、分子認識を利用して分子と分子を非共有結合でつなげることによりさまざまな超分子錯体が合成され、さらにこれらを自己集合させる研究が行われている。しかし、これらの研究において形成される集合体は分子の大きさであるナノメートルからマイクロメートルの極めて小さなものであり、これらの集合体は高倍率の顕微鏡を使わなければ見えない。分子認識に基づいて手軽に使えるくらいの大きな自己組織体を作り出すことは、生体分子科学やナノテクノロジー分野において、分子を自己組織化させて機能性材料を創製する上での重要な課題である。そうした問題点に対して、マクロスケールで構造体を自己組織化させる方法として分子認識を利用して大きな物体を接着させたり、ときには離したりできる制御システムを開発し、その特徴を議論した。

また、生命現象においては、ATP で駆動される F1 モーターをはじめ、動的な分子運動が重要な役割を果たす例が多数見受けられる。一方、このような生体系を模倣したといえる、人工分子をうみだす合成研究は限られており、新しい分子設計の指針が必要とされている。湾曲した剛直な芳香族分子をもとに、自在な分子設計を施すことで、構造が明確に定まった分子モーターの開発ができた。特に、有機合成の手法によって長さやカイラル指数まで規定して合成した単層カーボンナノチューブの中に、球状のフラーレンをとじ込めた分子モーターについて、この分子認識の様式によって強く捕捉されたフラーレンが、チューブ内で摩擦なく、極めて高速に回転することを見だし、工学的な応用も考えられた。

生命現象を司る生体高分子（核酸、タンパク、糖鎖）の機能を人為的かつ選択的に制御する新しい技術の開発は、次世代の生命科学において極めて重要であり、薬学や医学での応用展開が大いに期待されている。これら生体高分子の機能を、時空間的に精密制御可能な新たな手法として、これら生体高分子を、光照射をトリガーとして、標的選択的に分解する生体機能光制御分子の創製研究を、有機合成化学を基盤とし、分子生物学や細胞生物学を融合することで可能とした。特に、がん、エイズ、アルツハイマー病や結核などの疾病に関連するタンパクと糖鎖をターゲットとし、これら生体高分子を標的選択的に光分解する生体機能光制御分子の創製と生物学的応用展開について議論した。

これまでタンパク質の構造と機能解析は主に精製タンパク質を用いた試験管中で評価されてきた。しかし、このような精製系では、必ずしもタンパク質の真の姿が評価できるわけではなく、天然タンパク質が存在する生細胞系でそのまま解析することが望まれるようになってきた。タンパク質と相互作用する小分子に関しても、同様のことが言えるかもしれない。生細胞中のタンパク質に直接目印を付けるための分子技術を開発し、生細胞有機化学とでも呼ぶべき分野での研究が進んでいる。本研究会では、認識と反応の組み合わせを基軸とした近接効果の活用によって、広がりつつある生細胞系でのタンパク質選択的なケミカルラベリングに関して方法論と可能性を議論した。

DNA は生命情報を伝える重要な生体高分子であるとともに自己組織化する化学的性質をもっていることから、バイオマテリアル、ナノマテリアルなどの様々な分野での応用が期待されている。DNA への化学修飾は天然の DNA のみでは実現不可能な新たな機能を付与する上で有効な手段である。非環状骨格 D-threoninol を介して機能性分子を化学的に導入する手法を確立し、核酸の機能の向上・拡張が可能となった。その一つとして、アゾベンゼンを DNA に導入することにより、光刺激感知システムの開発に成功し、光刺激により遺伝子発現を制御するシステムが作られ、生物学上の大きな進展となるであろうことが議論された。

さらに有機化学を利用して人工細胞作製に向けた以下のような試みが発表され、議論された。例えば、細胞性粘菌では、飢餓が引き金となって、数十万個のアメーバ細胞が誘因物質としてサイクリック AMP(cAMP)を周期的に放出し、これが同期することで形成される進行波に向かって集合し、子実体を構築する。粘菌集団内でやりとりされる信号を直接計測することで、信号のやりとりのごく微弱なノイズが増幅し合うことで、協同的に振動が出現していることが研究から明らかになってきている。また、粘菌で顕著にみられるアメーバ状の形態変化はヒト好中球やマクロファージなどの運動や食作用でもよく知られ、癌細胞が浸潤、転移する際にも同様の運動形態がみられる。こうした運動は全くのたためではなく、膜の伸縮、伸張と移動が柔軟なテンポとタイミングでおこなわれ、かつ細胞全体の変形



としての調和がとれている。膜の裏打ちにおけるアクチンの重合は、ときに細胞全体を伝播する波（アクチン波）として時空間的に発展し、それが細胞端に達した際に細胞膜がおさされる過程があるが、そうした過程についての知見と発展について議論された。

細胞を構成する分子の多くが明らかになってきた現在、*in vitro* で生体分子を組み合わせることで細胞もしくは生命システムを再構成する試みも可能となっている。生命システムを構築することができれば、そのシステムを構築するための必要十分条件が明らかにできる。また、既知の部品を組み合わせているにも関わらず、生命システムを構築するプロセスで新しい現象や性質が見出されることもある。本研究会では再構成型無細胞翻訳系 **PURE system** と人工脂質二重膜を用いた構成的アプローチを行った。有機分子や高分子をシステム化し、人工細胞モデルを構築することができれば、生命の仕組みを物理・化学的に理解することにつながるのではないであろうか。新たに合成したカチオン性膜分子を含むハイブリッドなジャイアントベシクルを用意し、そのベシクル内で温度昇降により **DNA** を増幅させたところ、増殖した **DNA** は、ベシクル膜の内部でカチオン性膜分子および両親媒性触媒と複合化し、膜分子生産の活性サイトを形成することがわかった。外部から添加された膜分子前駆体は、この活性サイトで膜分子へと変換され、ベシクルの肥大・分裂を誘発する。増殖した **DNA** は、分裂した（娘）ベシクル内にも分配されており、情報分子とベシクルの自己複製の連動が実現した。これは、まさに人間作り出したプリミティブな細胞であり、その原理と発展性について議論された。

### 3. 研究の効果

#### 3. 1 具体的な効果

新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」（領域代表：加藤晃一(統合バイオ))を申請し、平成 25 年度から採択された。それに伴い、関連するシンポジウムを国内外で数回開催している。

このプロジェクト課題に関係した成果をまとめた書籍を **Springer** の方から出版しようと現在進めている。

#### 3. 2 一般的な効果

有機化学関係のような、これまで専門としてきた分野とは異なった研究者と触れ合うことで、研究対象への視点が広がった。また、そうした分野で活躍されている研究者と、共同研究の話も進んできた。

### 2014 年度：

#### 研究会開催実績：

第 1 回 2014 年 12 月 14 日～12 月 15 日（於：高等研）

第 2 回 2015 年 3 月 17 日（於：高等研）

#### 話題提供者：13 名

白倉 治郎 名古屋大学大学院理学研究科構造生物学研究センター名誉教授、特任教授  
JST 先端計測分析技術・機器開発プログラム  
「Cryo-in Lens S(T)EM 開発プロジェクト」リーダー

神谷 由紀子 名古屋大学エコトピア科学研究所講師

小柳 義夫 京都大学ウイルス研究所 所長・教授

澤井 哲 東京大学大学院総合文化研究科准教授

菅原 正 神奈川大学理学部化学科教授

高田 十志和 東京工業大学大学院理工学研究科教授  
戸嶋 一敦 慶應義塾大学理工学部教授  
浜地 格 京都大学大学院工学研究科教授  
松浦 友亮 大阪大学大学院工学研究科准教授  
松村 浩由 大阪大学大学院工学研究科准教授  
松本 陽子 崇城大学大学院応用生命科学専攻教授  
山口 明人 大阪大学産業科学研究所特任教授  
山口 浩靖 大阪大学大学院理学研究科教授

その他参加者：7名

飯野 亮太 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  
小堀 秀慈 大阪市立大学大学院理学研究科 B 4  
古水 雄志 崇城大学生物生命学部応用生命科学科助教  
相模 拓哉 大阪市立大学大学院理学研究科 D 1  
佐田 和己 北海道大学大学院理学研究院教授  
廣田 襄 国際高等研究所研究推進委員・京都大学名誉教授  
三宅 弘之 大阪市立大学大学院理学研究科准教授

国際高等研究所  
研究プロジェクト  
「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」  
2013年度第1回研究会プログラム

日時：2013年4月21日（日） 9:30~17:00

場所：国際高等研究所 セミナー1号室（1F）

出席者：（11人）

研究代表者	**	寺嶋 正秀	京都大学大学院理学研究科教授
参加研究者	**	稲垣 直之	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科准教授
	**	岡本 祐幸	名古屋大学大学院理学研究科教授
	**	加藤 晃一	自然科学研究機構岡崎バイオサイエンスセンター教授
	**	上久保 裕生	奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科准教授
	**	佐藤 宗太	東京大学大学院工学系研究科講師
	**	佐藤 啓文	京都大学工学研究科教授
	**	平岡 秀一	東京大学大学院総合文化研究科教授
		廣田 襄	京都大学名誉教授
	**	芳坂 貴弘	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
		山口 拓実	自然科学研究機構岡崎バイオサイエンスセンター助教

\*\*：スピーカー

プログラム

9:30 - 9:35

寺嶋 正秀 京都大学大学院理学研究科  
はじめに

9:35 - 10:10

寺嶋 正秀 京都大学大学院理学研究科  
揺らぎと分子間相互作用の時間分解検出

10:10 - 10:45

上久保 裕生 奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科  
弱い相互作用で関連づけられたタンパク質分子集団の構造学的解析

10:45 - 11:20

佐藤 啓文 京都大学大学院工学研究科  
溶液内過程の理論化学：量子化学と統計力学

11:20 - 11:55

平岡 秀一 東京大学東京大学大学院総合文化研究科  
分子の噛み合いの半定量評価と自己組織化ダイナミクスの追跡

昼食

13:00 - 13:35

芳坂 貴弘 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  
タンパク質への非天然アミノ酸の導入技術の開発と応用

13:35 - 14:10

佐藤 宗太 東京大学工学系研究科  
タンパク質オーダーの分子サイズを持つ巨大カプセル状錯体  
～精密な生体分子クラスターの機能をめざして～

14:10 - 14:45

加藤 晃一 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター  
生命分子のダイナミクスと自己組織化

コーヒーブレイク

15:00 - 15:35

稲垣 直之 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科  
神経細胞の対称性の破れと軸索伸長のメカニクス

15:35 - 16:10

岡本 祐幸 名古屋大学大学院理学研究科  
拡張アンサンブル法による複雑系の計算機シミュレーション

16:10 - 16:50

加藤 晃一 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター  
動的秩序形成と高次機能発現

16:50 - 17:00

寺嶋 正秀 京都大学大学院理学研究科  
終わりに

国際高等研究所  
研究プロジェクト  
「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」  
2013年度第2回研究会プログラム

日 時：2013年8月8日（木） 10：30～17：00  
2013年8月9日（金） 9：00～15：30

場 所：国際高等研究所 216号室（2F）

出席者：（42人）

研究代表者	**	寺嶋 正秀	京都大学大学院理学研究科教授
参加研究者	**	稲垣 直之	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科准教授
	**	上岡 龍一	崇城大学大学院工学研究科名誉教授
	**	岡田 誠治	熊本大学エイズ学研究センター教授
	**	加藤 晃一	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
	**	上久保 裕生	奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科准教授
	**	佐藤 宗太	東北大学原子分子材料科学高等研究機構准教授
	**	佐藤 啓文	京都大学工学研究科教授
	**	鈴木 元	名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学分野講師
	**	平岡 秀一	東京大学大学院総合文化研究科教授
	**	平田 文男	立命館大学生命科学部
	**	芳坂 貴弘	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
	**	山口 拓実	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター助教

\*\*：スピーカー

話題提供者（ゲストスピーカー）

飯野 亮太	東京大学大学院工学系研究科講師
楯 真一	広島大学大学院理学研究科教授
西村 千秋	帝京平成大学薬学部教授
野口 博司	東京大学物性研究所准教授
浜田 大三	神戸大学大学院医学研究科特命助教
元島 史尋	京都産業大学総合生命科学部生命システム学科助教

その他参加者

市原 英明	崇城大学生物生命学部応用生命科学科准教授
遠藤 玉樹	甲南大学先端生命工学研究所助教
岡村 恵美子	姫路獨協大学薬学部医療薬学科教授
奥村 久士	分子科学研究所計算科学研究センター准教授
川久保 達之	桐蔭横浜大学非常勤講師
川下 理日人	大阪大学大学院薬学研究科助教
北原 亮	立命館大学薬学部薬学科 准教授
月向 邦彦	広島大学サステナブル・ディベロップメント 実践研究センター特任教授
古水 雄志	崇城大学応用生命科学科 博士研究員

近藤 正人	日本原子力研究開発機構関西光科学研究所博士研究員
笹原 健二	神戸大学大学院医学研究科学術推進研究員
重田 育照	大阪大学大学院基礎工学研究科准教授
高橋 一暢	富山大学先端ライフサイエンス拠点伊野部研究室研究員
中曾根 祐介	京都大学大学院理学研究科助教
堀川 彩	大阪府立大学生命環境科学部学部生
前野 貴則	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科研究員
松本 陽子	崇城大学応用生命科学科 教授
丸山 伸之	京都大学大学院農学研究科准教授
丸山 如江	京都大学農学研究科特別研究員
三浦 伸一	金沢大学数物科学類准教授
宮田 竜彦	愛媛大学大学院理工学研究科助教
山本 武志	京都大学理学研究科助教
吉田 紀生	九州大学高等研究員/理学研究院准教授

## 国際高等研研究プロジェクト

### 「分子基盤に基づく生体機能ネットワークとダイナミクスの解明」 第2回研究会プログラム

8月8日

座長：加藤 晃一

10:30 - 11:00

寺嶋正秀（京都大学）

「揺らぎと生体機能」概観

11:00 - 11:30

上久保裕生（奈良先端大）

光センサー蛋白質からみた階層間の連動性

11:30 - 12:00

芳坂 貴弘（北陸先端大）

非天然アミノ酸導入技術を応用したタンパク質の新規合成・解析法の開発

12:00 - 13:00 昼食

座長： 寺嶋 正秀

13:00 - 13:30

野口 博司(東京大学)

エントロピー駆動による膜間結合サイトの凝縮体形成

13:30 - 14:00

山口 拓実（統合バイオ）

NMRを用いた糖鎖のコンフォメーション揺らぎとクラスター特性の解析

休憩

座長：北原 亮

14:15 - 14:45

楯 真一（広島大学）

揺らぎにより過渡的に形成される低存在率タンパク質構造と機能

14:45- 15:15

西村 千秋 (帝京平成大)

滴定法と遺伝子工学法による天然変性蛋白質揺らぎ構造のNMR検出

休憩

座長：重田 育照

15:30 - 16:00

平田 文男 (立命館大学)

“非生物的揺らぎ”から“生物的揺らぎ”への“水”の役割

16:00 - 16:30

佐藤 啓文 (京都大学)

構造揺らぎと集積化の分子理論

16:30 - 17:00

総合討論

懇談会

8月9日

座長：笹原 健二

9:00 - 9:30

上岡 龍一 (崇城大学)

「ハイブリッドリポソームを用いる難治性疾患ナノ治療を目指して」

9:30 - 10:00

岡田 誠治 (熊本大学)

細胞膜揺らぎ修飾による造血器腫瘍の制御とその臨床応用

10:00 - 10:30

鈴木元 (名古屋大学)

セラミド合成酵素 CerS6 の肺癌における役割とそれを利用した治療法の開発



休憩

座長：吉田 紀生

10:40 - 11:10

飯野 亮太(東京大学)

生体分子モーターの揺らぎと機能

11:10 - 11:40

元島 史尋(京都産業大学)

シャペロン補助フォールディングにおける揺らぎ抑制の役割

11:40 - 12:10

浜田 大三(神戸大学)

免疫グロブリン軽鎖可変ドメインの構造揺らぎとアミロイド線維形成能

12:10 - 13:10 昼食

座長：佐藤 啓文

13:10 - 13:40

加藤 晃一 (統合バイオ)

生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現

13:40 - 14:10

稲垣 直之 (奈良先端大)

ゆらぐシグナルを利用した神経細胞の対称性の破れ

休憩

座長：奥村 久士

14:30 - 15:00

佐藤 宗太 (東北大)

多成分からなる巨大球状錯体の動的秩序化

15:00 - 15:30

平岡 秀一 (東京大学)

金属錯体型自己組織化体の形成メカニズム

国際高等研究所 研究プロジェクト  
「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」  
2014年度第1回（通算第3回）研究会プログラム

日 時： 2014年12月14日（日） 13：00～17：30  
12月15日（月） 8：40～12：00

場 所：国際高等研究所 216号室（2F）

出席者：（31人）

研究代表者	**	寺嶋 正秀	京都大学大学院理学研究科教授
参加研究者		稲垣 直之	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科准教授
		上岡 龍一	崇城大学工学研究科名誉教授/客員研究員
		岡田 誠治	熊本大学エイズ学研究センター教授
		岡本 祐幸	名古屋大学大学院理学研究科教授
		片岡 幹雄	奈良先端科学技術大学院大学理事・副学長
		加藤 晃一	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
		桑島 邦博	総合研究大学院大学学融合推進センター特任教授
	**	佐藤 宗太	東北大学原子分子材料科学高等研究機構准教授
		佐藤 啓文	京都大学大学院工学研究科教授
		鈴木 元	名古屋大学大学院医学系研究科講師
		平岡 秀一	東京大学大学院総合文化研究科教授
		平田 文男	立命館大学生命科学部客員教授
		芳坂 貴弘	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
		山口 拓実	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター助教

\*\*：スピーカー

話題提供者（ゲストスピーカー）

神谷 由紀子	名古屋大学エコトピア科学研究所講師
澤井 哲	東京大学大学院総合文化研究科准教授
菅原 正	神奈川大学理学部化学科教授
高田 十志和	東京工業大学大学院理工学研究科教授
戸嶋 一敦	慶應義塾大学理工学部教授
浜地 格	京都大学大学院工学研究科教授
松浦 友亮	大阪大学大学院工学研究科准教授
松村 浩由	大阪大学大学院工学研究科准教授
山口 浩靖	大阪大学大学院理学研究科教授

その他参加者

飯野 亮太	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
小堀 秀慈	大阪市立大学大学院理学研究科 B4
古水 雄志	崇城大学生物生命学部応用生命科学科助教
相模 拓哉	大阪市立大学大学院理学研究科 D1
佐田 和己	北海道大学大学院理学研究院教授
廣田 襄	国際高等研究所研究推進委員・京都大学名誉教授
三宅 弘之	大阪市立大学大学院理学研究科准教授

## プログラム

12月14日（日）

1:00 - 1:10

寺嶋正秀（京大院理）

趣旨説明

座長：芳坂貴弘

1:10 - 1:50

浜地格（京大院工）

タンパク質の生細胞有機化学

1:50 - 2:30

山口浩靖（阪大院理）

分子認識に基づく機能開拓 — 生体系と人工系のコラボレーション —

2:30 - 3:10

松村浩由（阪大院工）

細菌の細胞分裂ダイナミクスの構造機能相関解析

3:10 - 3:30

休憩

座長：稲垣直之

3:30 - 4:10

松浦友亮（阪大院工）

in vitro で生体分子を使って組み上げる生命システム

4:10 - 4:50

菅原正（神奈川大）

人工細胞の構築で見えてくる生命の仕組み

4:50 - 5:30

澤井 哲（東大総合文化）

細胞運動にみる興奮性のダイナミクス

5:30 -

懇親会

12月15日（月）

座長：加藤晃一

8:40 - 9:20

佐藤宗太（東北大）

高速回転する分子ベアリング

9:20 - 10:00

神谷由紀子（名大エコトピア科学）

光応答性 DNA デバイスを用いた遺伝子発現を制御する人工システムの開発

10:00 - 10:20

休憩

座長：岡田誠治

10:20 - 11:00

戸嶋 一敦（慶応理工）

標的生体高分子を選択的に光分解する化学的手法の開発と生物学的応用

11:00 - 11:40

高田十志和（東工大）

超分子ポリマーの組織化とトポロジー変換

11:40 - 12:00

総合討論

国際高等研究所 研究プロジェクト  
「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」  
2014年度第2回（通算第4回）研究会プログラム

日 時： 2015年3月17日（火） 11：00～16：00

場 所：国際高等研究所 セミナー1号室（1F）

出席者：（17人）

研究代表者	**	寺嶋 正秀	京都大学大学院理学研究科教授
参加研究者		稲垣 直之	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科教授
		上岡 龍一	崇城大学工学研究科名誉教授/客員研究員
	**	岡田 誠治	熊本大学エイズ学研究センター教授
		岡本 祐幸	名古屋大学大学院理学研究科教授
		桑島 邦博	総合研究大学院大学学融合推進センター特任教授
		佐藤 宗太	東北大学原子分子材料科学高等研究機構准教授
	**	鈴木 元	名古屋大学大学院医学系研究科講師
		平田 文男	立命館大学生命科学部客員教授
		芳坂 貴弘	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
		山口 拓実	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター助教

\*\*：スピーカー

話題提供者 （ゲストスピーカー）

臼倉 治郎	名古屋大学大学院理学研究科構造生物学研究センター名誉教授、 特任教授 JST 先端計測分析技術・機器開発プログラム 「Cryo-in Lens S(T)EM 開発プロジェクト」リーダー
小柳 義夫	京都大学ウイルス研究所 所長・教授
松本 陽子	崇城大学大学院応用生命科学専攻教授
山口 明人	大阪大学産業科学研究所特任教授

その他参加者

古水 雄志	崇城大学生物生命学部応用生命科学科助教
廣田 襄	国際高等研究所研究推進委員・京都大学名誉教授

## プログラム

17日

11:00 - 11:10

寺嶋正秀（京大院理）

趣旨説明

座長：桑島邦博

11:10 - 11:45

臼倉治郎（名古屋大学理学研究科）

細胞内アクチン線維の空間構造：新規膜剥離法を併用したクライオ電顕、freeze-deep-etching replica、SEM、原子間力顕微鏡などによる多角的解析

11:45 - 12:20

山口明人（大阪大学産業科学研究所）

異物排出輸送の構造的基盤

12:20 - 13:20

昼食

座長：稲垣直之

13:20 - 13:55

小柳 義夫（京都大学ウイルス研究所）

エイズウイルス研究の過去と現在

13:55 - 14:30

松本陽子（崇城大学生物生命学部）

疾患細胞膜を標的とするリポソームによるがん治療

休憩

座長：平田文男

14:50 - 15:25

鈴木元（名古屋大学大学院医学系研究科）

悪性腫瘍におけるスフィンゴ脂質代謝の果たす役割とそれを利用した治療法の開発

15:25 - 16:00

岡田誠治（熊本大学エイズ学研究センター）

CD47- SIRP $\alpha$  シグナル制御による抗腫瘍療法の展開

簡単な懇親会