

## 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

研究代表者 寺嶋 正秀 | 京都大学大学院理学研究科教授

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、絶えず熱揺らぎにさらされている。生体分子へのエネルギーの入出力が確率的であるのに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。静的な構造情報だけではわからない生体機能の本質とネットワーク構造を、生命分子の動的な側面にスポットライトをあてて異なった分野の研究者が共通の言葉で理解を深める。

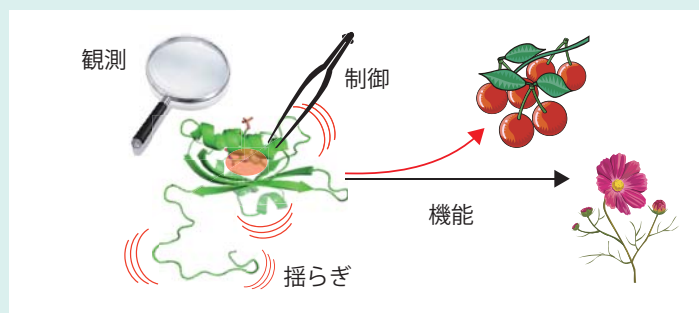


## 参加研究者リスト

氏名	所属・役職
寺嶋 正秀	京都大学大学院理学研究科教授
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	崇城大学名誉教授
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
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
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 啓文	京都大学大学院工学研究科教授
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系教授
山口 拓実	北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス系准教授

## 研究目的と方法

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。このために多くの努力がなされ、例えば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、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ため、その理解なしには生体分子の反応は理解できない。例えば、ナノメートルサイズの生体分子は、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るが、一方で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。これら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じ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。



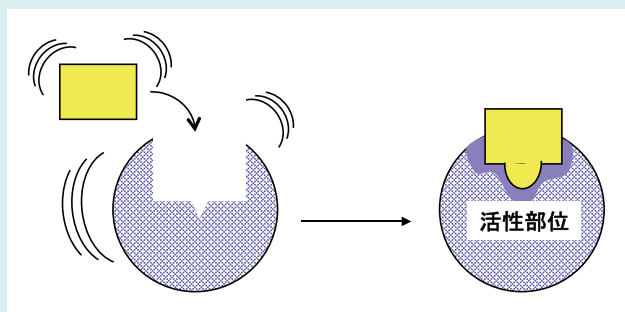
こうした背景のもと、化学者と生命学者が協力して生命反応を多角的に議論し、ダイナミクスと機能について理解を深める良い時期にきている。本研究では、個々の生体分子の反応を理解するために、揺らぎがどのように関わっているのか、その揺らぎというダイナミクスをどのように利用して機能を作り出しているのかを明らかにするための研究会を開催し、異なった分野の研究者が共通の言葉で生体分子反応についての理解を深める。こうした点を理解したうえで、例えば揺らぎを利用した治療法を提案、実証することを議論する。

## 研究プロジェクトの総括

2015年度は、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ための研究会を2016年2月18、19日に開催した。関連する種々の分野の研究者に講演を依頼し、異なった分野間の議論によって、お互いに共通な解決すべき問題点があることや、異なったアプローチ・手法

が開発されていることがわかり、分野横断型の共同研究を開始するための足掛かりができた。また、それぞれの分野で何が大きな問題となっているのか、何がブレークスルーにつながるのかと言う点についても、お互いの理解が深まった。また、そうした問題に対して、種々の分野で研究が行われ、進展が得られた。

例えば、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した。蛋白質は自由度の高い柔らかな構造と言えるが、実際に反応中の揺らぎが捉えられたことはほとんどなかった。分子間相互作用に対して揺らぎがどのように働いているかを実時間計測で調べる手法が開発され、中間体におけるタンパク質分子の柔らかさを定量的に評価することに成功したことが報告された。また、変性状態の構造を特徴付けるため、蛍光エネルギー移動法を用いて、その変性構造を明らかにすることもできることが分かった。



同時に、理論的な面からアプローチするため、分子動力学シミュレーションや統計理論等の手法を組み合わせることで、生体分子の結合自由エネルギーを予測することに成功した。生命体では「自己組織化」と「分子認識過程」が重要であるが、これらのプロセスには蛋白質の「構造揺らぎ」が深く関わっている。揺らぎをあらわに取り入れた、インフルエンザウイルスの薬剤耐性獲得機構の解明と蛋白質構造揺らぎ理論の構築がなされた。さらに、複数の自由度間の相互作用を考慮して、分子の柔軟性や構造揺らぎの理論の三次元統計力学理論などを開発した。生体分子系などの多自由度複雑系の計算機シミュレーションがエネルギー極小状態に留まってしまう困難を克服するために、拡張アンサンブル法と総称される手法を導入した。

このような課題は、生命を解き明かすための純粋な科学としても重要であるが、医療などへの目に見える成果も期待できる。例えば、膜揺らぎを考えた癌治療の方向性を出すことがなされている。その癌を死滅させる分子機構もある程度明らかにされつつあるが、これをさらに明確にすることによって、より強力で、かつ副作用の少ない抗癌剤の開発が可能となるであろう。例えば、焼酎粕より精製したパウダー成分が抗腫瘍効果や免疫賦活効果を示すことを細胞実験系で初めて明らかにした。一方、がん細胞に対する作用として、アポトーシス誘導因子の核移行を促進することなどが示され、これらの作用により制がん効果を示すことが示唆された。HIV等への抗ウイルス薬開発のため、細胞膜の流動性を修飾する薬剤のスクリーニングを行った。がん細胞は薬物排出活性などが高まることで薬剤耐性を獲得することが知られており、この薬剤耐性を克服することが、がん治療の一つの課題である。ここではハイブリッドリポソーム(HL)が、肝がん細胞の三次元培養法を用いた高い薬剤耐性発現系に対しても、薬剤耐性克服薬として働く可能性が示され、副作用のない新しいがん治療の可能性を明らかにした。

これまでも関連する種々の研究会を開催して、問題点を議論した。分子間ネットワークのダイナミクスを観測する手法はまだまだ発展途中であり、よりよい強力な手法の開発が望まれる。複雑なネットワーク構造を静的な編み目構造としてとらえるのではなく、時々刻々とダイナミックに変化する様子を観測し、それが実際の生命機能にどのようにつながっていくかを明らかにする手法の開発は、物理・化学・数学・生命科学の分野で活躍している多くの研究者の協力と長い時間が必要な非常に難しい課題であることが認識された。もしこれが可能となれば、非常に広範で、生命現象の本質を突いた部分を明らかにできるようになるであろう。例えば、人工の合成分子を用いた人工細胞の作製など、まさに生命とは何かという根本を理解できる手掛かりになるであろう。細胞を構成する分子の多くが明らかになってきた現在、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。本研究会では、再構成型無細胞翻訳システムと人工脂質二重膜を用いた構成的アプローチを行うことについて議論した。カチオン性膜分子の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。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運動が実現した。これは、まさに生命を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。今後、より生体細胞に近づくようなシステムが構築されていくかもしれない。生体系を模倣した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。

生命現象を司る生体高分子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。時空間的に精密制御可能な新たな手法として、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、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。また、生細胞中のタンパク質に直接目印を付けるための種々の分子技術が開発され、生細胞有機化学と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ベリングに関して方法論と可能性を議論した。

生体分子の揺らぎと機能は密接な関係にあり、生体膜およびタンパク質の揺らぎを理解することは、生命現象の本質を解明する上で極めて重要な課題となっている。このように、揺らぎや分子間相互作用の本質から画期的な医学的治療法まで結びつけることのできるメンバーがそろったこのプロジェクトは、通常の科研費では困難な、非常に興味深いものであった。例えば、物理化学的な分子の研究と癌治療の専門家が集まり、治療の分子論的な機構を明らかにすることを目標とすることや、有機分子合成の専門家と理論家や分子科学者が議論することで新しいアイデアを生み出すことができた。本年度で3年間の期間が終わるが、多くのメンバーからこのグループを解散するのはあまりに惜しいという声があがっている。この生み出されてきた種を大きな木にできるよう、これからも活動が続けられることを期待している。