

領域評価用資料 添付資料(CREST タイプ)

研究領域「ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用」

### 1. 応募件数・採択件数

採択年度	応募件数	採択件数
平成14年度	20	8
平成15年度	8	1
平成16年度	17※	1
採択数 計		10

※ 平成16年度は戦略目標（3目標）毎に公募し、ナノテク分野別バーチャルラボ9領域全体で選考した。

## 2. 主要業績

### 2-1 外部発表及び特許出願

原著論文件数

(2007年10月1日現在)

チーム	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	全期間
相沢	0	7	5	8	8	7	-	35
伊藤	0	1	3	5	4	3	-	16
遠藤	1	10	8	10	3	3	-	35
神谷	0	8	15	9	10	5	-	47
原口	6	3	8	3	7	9	-	36
原田	0	1	3	4	4	3	-	15
藤吉	0	1	4	4	6	4	-	19
柳田	0	8	4	6	7	14	-	39
二井	-	0	2	3	6	5	-	16
高田	-	-	6	15	16	12	-	49
領域全体	7	39	58	67	71	65	0	307

特許出願 (国内8件、海外1件)

(2007年10月1日現在)

チーム	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	全期間
相沢	0	1	0	0	0	0	-	1
伊藤	0	0	0	1	0	0	-	1
遠藤	0	0	0	0	0	0	-	0
神谷	0	0	0	0	0	0	-	0
原口	0	1	1(海外)	1	0	0	-	3
原田	0	1	0	0	1	0	-	2
藤吉	0	0	1	0	1	0	-	2
柳田	0	0	0	0	0	0	-	0
二井	0	0	0	0	0	0	-	0
高田	0	0	0	0	0	0	-	0
領域全体	0	3	2	2	2	0	0	9

## 2-2 代表的な論文

平成14年度採択課題

研究課題名： 生物ナノマシン回転運動の一般化作動機構の解明

研究代表者： 相沢慎一（県立広島大学生命環境学部）

Mashimo, T., Hashimoto, M., Yamaguchi, S., and Aizawa, S.-I. (2007) Temperature hyper-sensitive sites of the flagellar switch component FliG in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J. Bacteriol.* **189**: 5153-5160.

現在のべん毛モーターモデルは静電気力を力の源とした回転機構を提案している。しかし、矛盾の多いモデルである。我々はこの論文で初めて温度変化によりモーターの回転が変動する温度過敏感株のことを示した。その変異部位は従来から仮定されている FliG の電荷の多い部位ではなく、FliG の電荷の少ない中位にあった。べん毛モーターの回転子が熱運動の影響を受けることを初めて示した。

Shibata, S., Takahashi, N., Chevance, F.F.V., Karlinsey, J.E., Hughes, K.T., and Aizawa, S.-I. (2007) FliK regulates flagellar hook length as an internal ruler. *Mol Micro.* **64**: 1404-1415.

私のフックの長さ制御に関する研究。2001年に Science に「計量カップモデル」を提案した。しかしその後、「モノサシモデル」が新しいデータを持って復活してきたため、その反論のための論文。この2つのモデル対決は Nature、Science、MolMicro など主要な雑誌でそのための Review が組まれるなど、世界的に話題となっている。

Terashima, H., Fukuoka, H., Yakushi, T., Kojima, S. Homma, M., (2006) The *Vibrio* motor proteins, MotX and MotY, are associated with the basal body of Na<sup>+</sup>-driven flagella and required for stator formation. *Mol. Micro.* **62**, 1170-1180.

海洋性ビブリオ菌の極べん毛において、PomA, PomB, MotX と MotY は固定子蛋白質と考えられており、ビブリオ菌の Na<sup>+</sup>駆動型べん毛運動に必須である。ビブリオ菌のべん毛基部体を精製したところ、MotX と MotY が基部体画分に検出された。精製基部体を免疫電子顕微鏡観察すると、MotX と MotY は LP リングの周囲に存在していた。LP リングの下側には、これまでに他のグラム陰性細菌では観察されていない新たなリング構造が観察され、これを T リングと名付けた。motX motY 欠失変異株では T リングは見られなかった。また motX motY 変異株では、GFP を融合した PomA と PomB の極局在が低下したことから、T リングは MotX, MotY で構成され、PomA/PomB 複合体のモーターへの組み込み/安定化に寄与している可能性が示唆される。

研究課題名： タンパク質分子モーターを利用したナノメカノケミカルマシンの創成

研究代表者： 伊藤博康（浜松ホトニクス(株)筑波研究所）

Hiroyasu Itoh, Akira Takahashi, Kengo Adachi, Hiroyuki Noji, Ryohei Yasuda, Masasuke Yoshida, and Kazuhiko Kinoshita, Jr. "Mechanically driven ATP synthesis by F<sub>1</sub>-ATPase" *Nature*, **427** (2004) 465-468.

分子モーターである ATP 分解酵素のローターである  $\gamma$  サブユニットに磁性ビーズをとりつけ、強制的に逆回転することにより、F<sub>1</sub>-ATPase が ADP と Pi から ATP を合成し溶液中に放出することを証明した。力学的エネルギーの化学エネルギーへの直接変換に初めて成功した

Kengo Adachi, Kazuhiro Oiwa, Takayuki Nishizaka, Shou Furuike, Hiroyuki Noji, Hiroyasu Itoh, Masasuke Yoshida, Kazuhiko Kinoshita Jr.

"Coupling of Rotation and Catalysis in F<sub>1</sub>-ATPase Revealed by Single-Molecule Imaging and Manipulation" *Cell*, **130**, 2007

ATP の蛍光アナログである Cy3-ATP の結合と解離、ローターである  $\gamma$  サブユニットの加水分解方向および合成方向の回転挙動の観測により、F<sub>1</sub>-ATPase の回転と加水分解を連動させる仕組みの全容を明らかにした。ATP の活性部位への結合による 80° のサブステップに引き続き、40° のサブステップは、リン酸の解離が引き金となる。また、結合した ATP は、240° 活性部位に留まって、ADP として放出される。リン酸の放出が、構造変化の駆動力となることを示すことができたことは、他のモータータンパク質の働くメカニズムの解明に関しても重要な知見を与えることになる。

Muneyuki E, Watanabe-Nakayama T, Suzuki T, Yoshida M, Nishizaka T, Noji H. Single Molecule Energetics of F<sub>1</sub>-ATPase Motor. *Biophys. J.* 2007 Mar 1;92(5):1806-12.

F<sub>1</sub>-ATPase は ATP の加水分解による自由エネルギー変化を利用して回転する分子モーターであるが、その入力自由エネルギーを実際に ATP, ADP, Pi の濃度比を系統的に変化させて、ステップ回転に対する影響を観察した。その結果、入力自由エネルギーの効果は、ステップ運動そのものではなく、ステップの起こる頻度の変化として現れることが明らかになった。一分子のエネルギー論を考える上で極めて重要な結果であり、全ての分子モーターの研究の中で、このようなことを調べた研究は他にはない。

研究課題名： タンパク質トランスロケータの作動原理の解明

研究代表者： 遠藤斗志也（名古屋大学大学院理学研究科）

M. Esaki, T. Kanamori, S. Nishikawa, I. Shin, P. G. Schultz, and T. Endo, Tom40 protein import channel binds to non-native proteins and prevents their aggregation **Nature Struct. Biol.** **10**, 988-994 (2003)

ミトコンドリアタンパク質は、ミトコンドリアの外膜と内膜の二枚の生体膜を通過して、ミトコンドリア内に取り込まれる。この膜透過を担う外膜上のトランスロケータのタンパク質を通す孔の性質を解析した。その結果、この孔がつるつるではなく、膜透過するアンフォールドしたタンパク質を保護するシャペロンとしての機能を有することを発見した。

T. Sato, M. Esaki, J. M. Fernandez, and T. Endo Comparison of the protein unfolding pathways between mitochondrial protein import and atomic force microscopy measurements

**Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **102**, 17999-18004 (2005)

ミトコンドリア内にタンパク質が入るときにタンパク質の立体構造がどのようにほどけるかについて、力学的にタンパク質の立体構造をほどく場合との相違を明らかにした。ミトコンドリアタンパク質の様々な変異体について、それらがアンフォールディングしてミトコンドリア内に取り込まれる過程と AFM による力学的なアンフォールディングを詳細に比較した。その結果、ミトコンドリアの膜透過装置は、ミトコンドリア行きシグナル近傍が部分的にほどけた「中間体」と相互作用し、その安定性を減少させることによって分子全体の効率的なアンフォールディングを引き起こすことが明らかになった。

Zhang ら Contribution of hydrophobic and electrostatic interactions to the membrane integration of the Shaker K<sup>+</sup>-channel voltage-sensor domain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **104**, 8263-8268 (2007),

電位依存性 K<sup>+</sup>イオンチャネルの正電荷を多数有する膜貫通部分の構造形成について、セグメントの疎水性による自発的な膜組み込みと同時に、トランスロケータ内での電荷間相互作用が関与していることを明らかにした。疎水性の低いセグメントの膜内組み込みの様式を明らかにした。

Kida ら Function of positive charges following signal-anchor sequences during translocation of the N-terminal domain. **J. Biol. Chem.**, **281**, 1152-1158 (2006)

小胞体への局在化とトランスロケータ孔への進入を引き起こすシグナル配列は疎水性のアミノ酸配列からなる。近傍の正電荷を持つアミノ酸が、疎水性配列の配向を決定する。このようなトランスロケータによる配向決定が疎水性配列から予想以上に遠い位置にある正電荷アミノ酸によって制御されることを示した。小胞体トランスロケータ孔のダイナミクス考察に重要な進展と考えられる。

研究課題名： 振動するバイオナノマシンの原理と構築

研究代表者： 神谷 律 (東京大学大学院理学系研究科)

Matsuura, K., Lefebvre, P.A., Kamiya, R. and Hirono, M. Bld10p, a novel protein essential for basal body assembly in *Chlamydomonas*: localization to the cartwheel, the first nine-fold symmetrical structure appearing during assembly. **J. Cell Biol.** **165**, 663–671. (2004).

鞭毛の基部体は動物細胞の中心子と相同の構造を持つが、この小器官が形成される機構は細胞生物学上の大きな謎とされている。本論文は、その構造形成過程の初期に異常がある変異株を作製・解析した結果を報告したものである。この分野で最も重要な雑誌の一つ JCB の表紙をかざった。また、顕著な発見として、他の有力誌にも紹介された。

Yagi, T., Minoura, I., Fujiwara, A., Saito, R., Yasunaga, T., Hirono, M. and Kamiya, R. An axonemal dynein particularly important for flagellar movement at high viscosity: implications from a new *Chlamydomonas* mutant deficient in the dynein heavy chain gene *Dhc9*. **J. Biol. Chem.** **280**, 41412–41420. (2005).

鞭毛・繊毛の運動を駆動するダイニンには、内腕、外腕と呼ばれる構造中に多くの分子種が含まれる。本研究では、特定の内腕ダイニン分子種を欠いた変異株の解析から、単頭型ダイニンと呼ばれるダイニンの構造と機能の興味深い特徴を明らかにした。このタイプのダイニンのアミノ酸配列が決定されたのは全生物種を通じて初めてのことであり、鞭毛運動機構の解明のために重要である。

Toba, S., Watanabe, T.M., Yamaguchi-Okimoto, L., Toyoshima, Y.Y. and Higuchi, H. Overlapping hand-over-hand mechanism of single molecular motility of cytoplasmic dynein. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **103**, 5741–5745, 2006

精製した細胞質ダイニン 1 分子の力学計測を行い、ステップサイズ、最大力、滞在時間を求めた結果、キネシンと同様な hand-over-hand メカニズムが考えられることを示した。

Mogami, T., Kon, T., Ito, K. and Kazuo Sutoh, K., Kinetic characterization of tail swing steps in the ATPase cycle of Dictyostelium cytoplasmic dynein. **J. Biol. Chem.** **282**, 21639 – 21644, 2007.

ダイニンの ATP 加水分解キネティクスを解析し、2 ヲ所の ATP 加水分解が同調してパワーstroke を生み出すことを明らかにした。

Kawaguchi T., Honda H. Unidirectional movement of an actin filament taking advantage of temperature gradients. **BioSystems** **90**, 253–262. (2007)

ナノゴールドを結合させる位置と量を変えることで運動速度が変化することを示すことができた。またこの時、アクチン繊維のゆらぎが一時的に大きくなることから、この「温度差による一方向運動」が、「熱機関」である可能性があるという考えを示した。

Nishimura, Y. ら *Stem Cells*, **24**:1381-1388, 2006 この研究は培養 E S 細胞の中の絨毛上皮細胞分化に係わる研究で、絨毛運動観察の技術的な支援を行った。運動性の絨毛であること、in situ での運動再活性化が可能であることを示した。

研究課題名： 遺伝子デリバリーシステムとしての人工細胞核の創製

研究代表者： 原口 徳子 ((独) 情報通信研究機構関西先端研究センター)

Chikashige, Y., Tsutsumi, C., Yamane, M., Okamasa, K., Haraguchi, T. and Hiraoka, Y. (2006) Meiotic proteins Bqt1 and Bqt2 tether telomeres to promote the bouquet arrangement of chromosomes in fission yeast. *Cell* **125**, 59-69.

核膜の機能を調べる一環として、減数分裂期に染色体のテロメア（染色体末端）を核膜上の一点に束ねてくる分子機構を、分裂酵母を用いて解析した。核膜を貫通する 2 つの蛋白質（Sun 蛋白質と KASH domain 蛋白質）を介して、細胞質ダイニンモーターが、核内構造をリモートコントロール様式で動かすことができることを発見した。類似の仕組みは、後に、マウスや線虫にも存在することが発見させた。

Haraguchi, T, Koujin, T., Osakada, H., Kojidani, T., Mori, C., Masuda, H., and Hiraoka, Y. (2007) Nuclear localization of barrier-to-autointegration factor is correlated with progression of S-phase in human cells. *J. Cell Sci.* **120**, 1967-1977.

核膜形成に働くと考えられる BAF は、細胞周期の DNA 合成期の進行にも必要であることを証明した。

研究課題名： DNA 分子モーターの動作原理の解明

研究代表者： 原田 慶恵 ((財) 東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所)

Yong-Woon Han, Tomomi Tani, Masahito Hayashi, Takashi Hishida, Hiroshi Iwasaki, Hideo Shinagawa and Yoshie Harada: Direct observation of DNA rotation during branch migration of Holliday junction DNA by Escherichia coli RuvA-RuvB protein complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** (31), 11544-11548 (2006)

DNA の相同組換えの後期過程で形成される十字型の Holliday 構造 DNA の分岐点移動反応には RuvAB タンパク質複合体が関与する。RuvAB 複合体による DNA 相同組換えの機

構を詳細に解析することを目的として、光学顕微鏡下で Holliday 構造 DNA の分岐点移動を直接観察する系を開発した。Holliday 構造DNAの一端をガラスに固定し、反対側の端に磁気ビーズを付け、RuvAB による分岐点移動時におこることが予想されている DNA の回転をビーズの回転運動を観察することに成功した。回転速度から見積もった  $V_{max}$  は 8.2bp/秒である。同じ条件下で、生化学実験から得られた RuvAB による分岐点移動反応の速度は、低濃度 ATP においては1分子解析で求めた速度とほぼ一致した。このことから、DNA の回転がビーズの回転に正しく伝えられていることが示唆される。しかし、生化学実験で得られた  $V_{max}$  は 20.5bp/秒で、1分子解析の結果の約2.5倍であった。この結果はDNAにつけたビーズが負荷となることで、分岐点移動の速度が遅くなっていることを示唆している。

Takashi Hishida, Yong-Woon Han, Satoko Fujimoto, Hiroshi Iwasaki and Hideo Shinagawa: Direct evidence that a conserved arginine in RuvB AAA+ ATPase acts as an allosteric effector for the ATPase activity of the adjacent subunit in a hexamer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101, 9573-9577 (2004)

RuvB タンパク質の Arg174 は AAA<sup>+</sup>-ATPase で保存されており、これを Ala に変えたミュータントは全く ATPase 活性を持たない。Walker A モチーフの Lys を Ala に変えた RuvB のミュータントも全く活性がない。しかし2つのミュータントタンパク質を1:1の比率で混合すると活性が有為に回復する。結晶構造解析から此の2つのアミノ酸は一つの分子中では離れているが、6量体リング中では接近した位置に存在するので、この Arg-finger (突出しているので、こう呼ばれている) は隣の分子中の Walker motif と ATPase の活性中心を形成している事が明らかになった。しかし Holliday ジャンクションの移動をさせる活性は全く回復されなかった。AAA<sup>+</sup>-ATPase に属するモータータンパク質は RuvB の此の構造を共有しているので、同様の ATPase 活性中心を形成しているものと考えられる。

Takayuki Ohnishi, Takashi Hishida, Yoshie Harada, Hiroshi Iwasaki and Hideo Shinagawa: Structure-function analysis of the three domains of RuvB DNA motor protein. *J. Biol. Chem.* 280, 30504-30510 (2005)

RuvB タンパク質は結晶解析から3つの構造的ドメイン(N末, M中央, C末)より形成されている事が判明したので、ドメインの種々の組み合わせをもつ欠失タンパクをコードするミュータント遺伝子作製し、発現させてミュータントタンパク質を精製して、種々の生化学的性質を解析した。Nドメインは RuvB 同士の結合と RuvA との結合に関与し、ATP との結合と ATPase 活性には N と C の両ドメインを必要とした。Cドメインは DNA との結合に関与し、特にその中の Arg318 が直接関与している事が示された。しかし3つのドメイン間のアロステリック効果が ATP や DNA とのダイナミックな変化に必要であった。

研究課題名： 高次細胞機能構造体観察・制御技術の開発

研究代表者： 藤吉 好則（京都大学大学院理学研究科）

A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi and N. Unwin Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*, **423**, 949–955 (2003).

極低温電子顕微鏡を用いて、ニコチン性アセチルコリン受容体の構造を 4Å で解析した論文。これにより、このタイプの受容体の原子モデルが作製された初めての例で、神経伝達物質によるゲーティング機構などが提案された。

T. Gonen, Y. Cheng, P. Sliz, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi, S. C. Harrison, T. Walz, Lipid-protein interactions in double-layered two-dimensional AQP0 crystals. *Nature*, **438**, 633–638 (2005).

目の水晶体線維細胞に発現している水チャネル、アクアポリン-0 の構造を電子線結晶学を用いて 1.9Å 分解能で解析した。脂質や水分子の配置などの構造も解明され、脂質膜の中に強固に構成されている機構などが解明された。

A. Oshima et al., Three-dimensional structure of a human connexin26 gap junction channel reveals a plug in the vestibule. *PNAS*, **104**, 10034-10039 (2007).

ギャップ結合チャネルの構造解析を行い、新しいプラグゲーティングモデルを提出。これは、これまでの混乱したゲーティング機構にきちんとした回答を与えるものと期待でき、教科書を書きかえることになると思われる。

研究課題名： ゆらぎと生体システムのやわらかさをモデルとするソフトナノマシン

研究代表者： 柳田 敏雄（大阪大学大学院生命機能研究科）

T. Watanabe, H. Tanaka, A. Iwane, S. Maki-Yonekura, K. Homma, A. Inoue, R. Ikebe, T. Yanagida, M. Ikebe A one-headed class V myosin molecule develops multiple large steps successively. *PNAS* **101**, 9630–9635 (2004)

単頭のみオシンVが双頭と同じように大きなステップで連続的に運動することを示した。これまで単頭のみオシンでは運動の途中でアクチンフィラメントからはずれてしまって連続運動はできないものと考えられていた。分子モーターの運動のメカニズムを考える上で画期的な論文である。

Y. Komori, Iwane K. Yanagida T. Myosin-V Makes Two Brownian 90° Rotations per 36nm-Step *Nature Structural & Molecular Biology* in press (2007)

ミオシンVが36nmの大きなステップをする間に、その向きをランダムな方向に回転させながら前進していることを、ミオシン分子をガラス基盤に固定し、アクチンフィラメントの回転を観察することにより見つけ出した。

J. Kozuka, H. Yokota, Y. Arai, Y. Ishii, T. Yanagida Dynamic polymorphism of single actin molecules in the actin filament **Nature Chemical Biology** **2**, 83 (2006)

アクチン分子は動的な多型性を持つことが1分子蛍光イメージングを使って示された。とりわけ、ミオシンの運動性に関して、活性型、抑制型の2つの動的平衡にあり、ミオシンの結合によって、アクチンの形態が変化することが示された。このような動的多型性はミオシンのルールとして、細胞運動の調整機構として重要であることがわかった。

平成15年度採択課題

研究課題名： 高効率ナノモーターとしてのプロトンポンプの分子機構解明

研究代表者： 二井 将光 ((財)微生物化学研究会生物化学研究センター)

H. Hosokawa, M. Nakanishi, S. Kashiwagi, K. Hayashi, I. Taira, A. Iwamoto-Kihara, Y. Wada, and M. Futai: ATP-dependent rotation in mutant ATP synthases lacking proton transport. **J. Biol. Chem.** **280**, 2379-23801 (2005)

プロトン輸送活性を持たない一連のF<sub>1</sub>-ATPaseを作成し、回転とプロトン輸送の共役について検討した。これらの変異酵素は、ATPの分解を駆動力として回転し、発生するトルクは野生型酵素と同等であった。このことは、回転とプロトン輸送が必ずしも共役するわけではないことを示している。

A. Hurtado-Lorenzo, M. Skinner, J. El Annan, M. Futai, G. H. Sun-Wada, S. Bourgoin, J. Casanova, A. Wildeman, S. Bechoua, D. A. Ausiello, D. Brown and V. Marshansky: V-ATPase interacts with ARNO and Arf6 in early endosomes and regulates the protein degradative pathway. **Nature Cell Biol.** **8**, 124-136 (2006)

タンパク質の再吸収を行う腎臓の近位尿細管上皮細胞において、 $\alpha 2$ アイソフォームを含むV型ATPaseは、酸性pHに依存して低分子量GTPaseや活性調節因子と結合し、小胞の輸送に関与することを示した。

G. H. Sun-Wada, T. Toyomura, Y. Murata, A. Yamamoto, M. Futai, and Y. Wada: The  $\alpha 3$  isoform of V-ATPase regulates insulin secretion from pancreatic  $\beta$  cell. **J. Cell Sci.** **119**, 4531-4540 (2006)  
V-ATPaseの $\alpha 3$ アイソフォームを欠損したマウスでは、成熟したインスリンが産生されているが、膵臓 $\beta$ 細胞からの分泌がないことを示した。

平成16年度採択課題

研究課題名： バイオナノマシンの動的構造から機能発現への階層的理論モデリング  
研究代表者： 高田 彰二 (神戸大学理学部)

N. Koga and S. Takada, (2006) Folding-based molecular simulations reveal mechanisms of the rotary motor F<sub>1</sub>-ATPase, *PNAS*

従来蛋白質フォールディング研究に使われてきた郷モデルを初めてバイオナノマシンの機能研究に応用し、回転分子モーターF<sub>1</sub>-ATPase の回転運動の作動原理を研究した。スイッチング郷モデルによってF<sub>1</sub>の回転運動を計算機の中に再現することに成功したこと、計算機中での擬似的アミノ酸置換実験を繰返し回転運動へトルクを伝えるアミノ酸部位を予測したこと、また化学—力学共役の仕組みとして、always-bi-site モデルを支持する結果を得たこと、が主要な成果である

T. Hotta, and M. Sasai, Fluctuating hydration structure around nanometer-size hydrophobic solutes II - Caging and drying around single-wall carbon nanotubes -, *J. Phys. Chem. C* 111, No.7, 2861-2871, Feb 22, 2007

マクロな疎水性表面が水中にあるとき、水分子は疎水性表面から排除される傾向を持つが、メタンなどのミクロな疎水性分子のまわりでは、水分子は「かご状」の水素結合をつくって溶質をとりかこむと考えられている。中間のメゾスコピック領域で起こる現象を調べるために、カーボンナノチューブの水和を分子動力学計算により分析した。カーボンナノチューブが1本の場合には「かご状水和」が優勢であるが、2本のカーボンナノチューブが接近すると、水和構造は大きくゆらぐ。3本のカーボンナノチューブが接近すると、3本にはさまれた領域から水が排出される「乾き転移」が生じ、メゾスケールでは溶質の幾何学的配置が水和に大きな影響を与えることが示された。

M. Ikeguchi, J. Ueno, M. Sato and A. Kidera, “Protein structural change upon ligand binding: Linear response theory”, *Phys. Rev. Lett.*, 94, 078102, 1-4, 2005.

本論文は、下記の研究成果のうち、「1. タンパク質の構造ゆらぎと立体構造変化の関係を記述する線形応答理論」に関するものである。この理論では、分子間相互作用を外界からの摂動ととらえ、その摂動に対するタンパク質の応答として、タンパク質の構造変化を記述した。タンパク質の応答のあり方は、タンパク質の非結合状態の熱ゆらぎと深く関わっており、分子動力学シミュレーションや基準振動解析による構造ゆらぎから計算することができる。この方法を鉄結合タンパク質、クエン酸合成酵素、F<sub>1</sub>ATP 合成酵素に適用した結果、予測される構造変化は実験値とよく相関していた。

Tadaomi Furuta, Fadel A. Samatey, Hideyuki Matsunami, Katsumi Imada, Keiichi Namba and Akio

Kitao, Gap compression/extension mechanism of bacterial flagellar hook as the molecular universal joint *J. Struct. Biol.*, 157, 481-490, 2007

細菌べん毛フックは蛋白質 FlgE が約 130 分子会合した生体超分子であり、回転モータが発生するトルクをべん毛繊維に伝達するユニバーサルジョイントである。直線型フックの立体構造モデルからは、フックが超らせんの構造を形成し機能する際には、らせんの内側と外側で分子間距離が約 20 Å も変化する必要があることが示唆されている。我々は FlgE の 44 量体からなる大規模系 (約 200 万原子) の分子シミュレーションを行い、フックが分子間に存在するギャップを最大限に伸縮することで大きな分子間距離を許容していることを示した。その際、分子間で水素結合ペアを入れ替える「スライディング」が低エネルギー構造変化に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

### 3. 受賞等

(平成19年10月1日現在)

	賞の名称	授与者名	受賞月
木下 一彦	内藤記念科学振興賞	(財)内藤記念科学振興財団	2007年3月
藤吉 好則	科学技術政策担当大臣賞	産学官連携功労者	2005年6月
藤吉 好則	名誉博士	クルージュナボカ医科薬科大学	2005年10月
藤吉 好則	山崎貞一	(財)材料科学技術振興財団	2005年11月
藤吉 好則	慶應医学賞	慶應義塾医学振興基金	2005年12月
藤吉 好則	島津賞	(財)島津科学技術振興財団	2006年2月
藤吉 好則	紫綬褒章	内閣府賞勲局	2006年11月
前田 正洋	最優秀ポスター賞	第15回フラビンおよびフラビン蛋白質に関する国際会議	2005年4月

### 4. シンポジウム等

シンポジウム名	開催日	場所	参加者	演題数
第1回領域会議	H15.9.3~4	名古屋ガーデンパレス	非公開(総括・アドバイザー・研究代表者・共同研究者・他研究要員)	8
第2回領域会議	H16.10.7~8	住友生命名古屋ビル	非公開(総括・アドバイザー・研究代表者・共同研究者・他研究要員)	15
第3回領域会議	H17.10.13~14	名古屋大学鶴友会館	非公開(総括・アドバイザー・研究代表者・共同研究者・他研究要員)	15
第4回領域会議	H18.10.25~26	住友生命名古屋ビル	非公開(総括・アドバイザー・研究代表者・共同研究者・他研究要員)	21
ペン毛構造を利用したバイオミメタリゼーションによるナノ構造構築に関するJST領域横断検討会	H19.9.11	JSTイノベーションプラザ広島	非公開(総括・技術参事相沢チーム、山下チームメンバー)	6
第5回領域会議	H19.10.4~5	徳川園ガーデンホール	非公開(総括・アドバイザー・研究代表者・共同研究者・他研究要員)	19

## 5. その他の重要事項（新聞・雑誌・テレビ等）

主要報道は以下の通り

- ・「腎臓の機能、たんぱく質再吸収、酵素が作用 微生物化学研」(2006. : 日経産業新聞 : 二井チーム)
- ・「生きた細胞の動きを立体的に可視化 DNA やたんぱく質をその場で観察 DDS の評価や遠隔医療に道」(2003. 10 : ナノテク専門ニューズレター 日経 先端技術 vol. 48:1-3 : 原口チーム)
- ・「ひらめきの瞬間 21 世紀の担い手たち」(2003. 03 号 : 日経サイエンス、2003. 12 : Japan Medicine 、2003. 12 : 月刊薬業、2005. 3 : 日経産業新聞 : 原田チーム)
- ・「極低温電顕を開発 京大 藤吉教授に慶應医学賞」(2005. 11 : 科学新聞 他 : 藤吉チーム)
- ・「体内で水だけ高速透過「水チャネル」高精度で構造解析 水分子の動きも確認」(2005. 12 : 京都新聞 他 : 藤吉チーム)
- ・「たんぱく質 生命をかたちづくるもの 第IV部極低温で “生きた姿” 解析困難だった膜たんぱく 構造研究に電子顕微鏡技術」(2005. 12 : 読売新聞 : 藤吉チーム)
- ・「細菌の「モーター」観察」(2005. 10 : 朝日新聞 : 相沢チーム)
- ・「バクテリア鞭毛モーター 回転運動ステップ状変位計測」(2005. 10 : 科学新聞 : 相沢チーム)
- ・「細菌のべん毛 動く仕組み解明」(2005. 10 : 日経産業新聞 : 青沢チーム)
- ・「バクテリアのべん毛回転を解明 ナノマシン開発に貢献」(2005. 10 : 日刊工業新聞 : 相沢チーム)
- ・「バクテリアべん毛モーター 回転ステップ状変位を計測」(2005. 10 : 化学工業新聞 : 相沢チーム)
- ・「たんぱく質動く仕組み解明」(2005. 10 : 日本経済新聞朝刊 : 柳田チーム)
- ・「レーザー技術で発見・ノイズ利用し” 歩く”」(2005. 10 : 読売新聞朝刊 : 柳田チーム)
- ・「分子モータのエネルギー変換機能「逆回転も可」を確認」(2004. 1 : 日本工業新聞 : 伊藤チーム)
- ・「生命エネルギー合成再現 分子モーター回転で成功」(2004. 1 : 静岡新聞 : 伊藤チーム)
- ・「生命活動エネルギー源ATP 人工合成に成功」(2004. 1 : 中日新聞 : 伊藤チーム)
- ・「たんぱくモーター」制御 ATP合成に成功」(2004. 1 : 日経産業新聞 : 伊藤チーム)
- ・「生命活動のエネルギー源「アデノシン3リン酸」人工合成に成功” 分子の機械” への応用期待」(2004. 1 : 日刊工業新聞 : 伊藤チーム)
- ・「生物のエネルギー源 ATP合成法を実証」(2004. 2 : 読売新聞 : 伊藤チーム)
- ・「技術トレンド本社調査「先進性」への評価が高かった上位21テーマ 最高点は東工大・浜松ホトニクス、生物のエネルギー合成」(2004. 12 : 日本経済新聞 : 伊藤チーム)
- ・『「ナノマシン」の開発を目指せ!』(2004. 7 : NHK教育テレビ「サイエンスZERO」 : 伊藤チーム)