

【領域番号】 2006

【領域略称名】 揺らぎと生体機能

【領域代表者（所属）】 寺嶋正秀（京都大学・大学院理学研究科・教授）

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の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。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べき時期であると考えた。

目的

生体分子揺らぎの研究では、我が国でも個別の領域では世界のトップレベルの研究が出ている事は確かである。問題点は、こうしたトップレベルの研究者同志の交流がまだ少なく、「生命分子科学」という大きな分野への広がりや裾野の拡大が欠けているところにある。この領域研究では、こうしたこれまでの個々の研究を核として、揺らぎを中心にして生体分子の機能から生命現象を理解する生命分子科学の分野を創出する。そのために、これまでは化学、物理、応用化学、薬学、生命科学、機能科学などそれぞれの分野で揺らぎに関して卓越した業績を示している研究者を、この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、それぞれの分野からこの融合分野を構築する。このために、「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り、分野融合と新しい分野創生と言う最終的な目標を達成する。「構造から機能」という従来のパラダイムを離れて、「揺らぎから機能」へという新しいパラダイムを構築することが大きな目標となる。具体的には、揺らぎを時間分解観測する手法の開発や構造と揺らぎを明確にするための手法開発、揺らぎを制御するための手法開発、それらを用いてのDNA・RNA・蛋白質や生体

膜の機能・構造変化・蛋白質-蛋白質相互作用などの分子論的機構、分子認識、フォールディングなどを含めた生体内の化学過程の理解など、生命をもたらす機能の理解につなげることを目的とする。

A01 揺らぎ検出項目においては、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を主として、それを用いた生体分子の機能とのかかわりについて明らかにする。特にエネルギー揺らぎと構造揺らぎに着目し、反応途中で揺らぎがどのように変化しているのかを時間分解検出する手法を確立する。また、NMR や中性子非弾性散乱により、機能に密接に関係した揺らぎや蛋白質のダイナミックな描像を明らかにする。一方で、分子動力学シミュレーションによる揺らぎを明らかにする手法を開発し、実験で得られた情報を元に、分子レベルで見た揺らぎとダイナミクスとの関係を解明する。これらを通して、揺らぎから機能へ至る分子機構を明らかにし、蛋白質と単なるポリペプチドを区別する動力学的性質の解明等基礎科学に貢献するとともに、構造生物学情報に基づいた創薬の可能性を革新的に広げる等の応用分野も開拓する。

A02 揺らぎ制御項目においては、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。アミノ酸配列は、立体構造を決定するのと同様に、揺らぎを制御しているはずであり、A01 項目研究者と共同で、アミノ酸の情報変化が引き起こす構造揺らぎの解明に取り組む。置換や挿入のために、一般的な組換え遺伝子技術に加え、非天然アミノ酸の部位特異的導入技術を開発する。4塩基コドンを用いた非天然アミノ酸導入は、蛍光性アミノ酸導入による揺らぎの直接検出など様々な新しい蛋白質の研究手段を提供する可能性がある。また、天然変性蛋白質の構造と機能に関する研究も本研究班の主要テーマとする。天然変性蛋白質のモデル系を開発し、揺らぎが機能とどう関わっているのかを明らかにする。

A03 揺らぎと機能項目においては、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。例えば、がん治療と膜の揺らぎとの関連が計画研究班員の上岡らによって発見されるなど、生命に対して細胞を形作る膜の揺らぎの影響は非常に大きいことが明らかとなった。ここでは特に、医療の分野で重要になるがん細胞膜と正常細胞膜の揺らぎについて明らかにする。分子シャペロンは、分子レベルの生命現象である蛋白質フォールディングと細胞レベルの生命現象とを結びつける重要な概念である。このため、細胞内の蛋白質フォールディングに関わる分子シャペロンの機能発現とその構造ゆらぎの分子論的実体やゆらぎと機能との関係を明らかにする。一方、分子動力学シミュレーションと統計力学を用いた二方向から、揺らぎと機能を結び付ける理論構築を行い、生命現象を「説明」するだけでなく「予測」する理論を発展させる。その他、揺らぎと機能に直結した事項を明らかにする。

以上の研究項目の成果を統合して、生体分子の構造揺らぎ、エネルギー揺らぎから機能発現へいたる過程を理解し、制御できる生命分子科学の新しいパラダイムを構築する。

ここで提案している領域形成は、幾つかの研究グループの有機的な連携の下で既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すものであり、また異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すものである。また、多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すものでもある。

当該領域の研究の発展は、化学だけにとどまらず物理・生物物理・医科学・物質化学などの他の研究領域の研究の発展に大きく貢献する。こうした、分子科学を主体として生命科学を扱う分野は学術の国際的趨勢等の観点から見て重要である。また、創薬やがん治療などの応用も視野に入れており、その波及効果は大きい。