

## 事後評価報告書

研究課題名：生体超分子を構成するタンパク質の構造変化の研究

研究代表者名：

2-1. 日本側研究代表者：

石田 恒（日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用研究部門 研究員）

2-2. 英国側研究代表者：

Steven Hayward（東アングリア大学 計算化学部及び生命科学部 講師）

総合評価：（良）

3. 研究交流実施内容及び成果：

本研究交流では、近年のX線結晶解析法や電子顕微鏡単粒子解析の発展による生体超分子構造データの増加に応じて、立体構造変化情報をまとめたデータベース開発および立体構造変化解析を目的とした。

研究成果として以下の（１）、（２）、（３）、（４）が挙げられるが、日本側研究チームが担当した（１）、（２）、（３）においては英国側研究チームの協力、特に（４）の英国側研究チームで開発したDynDom3Dを用いることが、詳しい解析に不可欠であった。またDynDom3Dの開発には英国側研究チームでは計算機能力不足のため開発が遅れがちではあったが、日本側研究チームの協力のもと開発を継続することにより、DynDom3D開発に貢献した。

（１）生体超分子を構成する要素タンパク質の立体構造変化データベース開発（主に、日本側担当）：生体超分子座標データと物理化学量とを収納したデータベース DACSiS を構築した。DACSiS に格納したデータを解析することで、生体超分子を構成するサブユニットの界面には、特徴的な構造変化が見られることがわかった。

（２）生体超分子を構成する要素タンパク質の立体構造変化予測開発（日本側と英国側の共同）：英国側との協力により、（１）で述べた絡み合った部位を自動同定する計算手法を開発した。相当部位のアミノ酸配列は、単体では安定な構造を形成しない配列であることが、バイオインフォマティクスによる手法で予測できた。

（３）生体超分子の立体構造変化予測法開発（主に、日本側担当）：基準振動解析法を用いて、生体超分子の立体構造変化を予測する手法および実験データ（電子顕微鏡像）を再現する立体構造構築法を開発した。生体超分子リボソームに対して本手法を用いたところ、リボソームの機能（タンパク質生成）に重要と考えられている構造変化を予測できた。また英国側と協力して、リボソームの分子動力学シミュレーションを実行し直接リボソームの構造変化を観測することで、予測法を検証できた。

（４）生体超分子の立体構造解析法開発（主に、英国側担当）：生体超分子および生体超分子を構成する要素分子が構造変化をおこすときの運動ドメインを解析するDynDom3Dを開発した。DynDom3Dを用いて、リボソームを含む様々な生体超分子の構造変化を解析し、その多くに構造変化と機能が密接に関係していることが明らかとなった。DynDom3Dによる生

体超分子構造変化データベースの開発準備が整った。

3、4年次に開催した日英シンポジウムでは、生体超分子立体構造解析の分野における内外研究者を招聘し、生体超分子立体構造解析分野の情報交換と成果発表を行った。

研究成果の今後期待される効果であるが、英国側研究チームで構築が進む生体超分子構造変化データベース、日本側研究チームで構築された生体超分子構造データベース DACSiS は、X線構造解析や電子顕微鏡像による生体超分子構造解析のために世界中で利用されることが期待される。DACSiS データベースは、世界でも類のないユニークなものなので、データの更新や充実化を継続することが期待される。バイオインフォマティクス、基準振動解析の手法を利用した生体超分子立体構造変化予測法は、計算が簡便ながらも実験データをよく説明できる手法として、今後の応用が期待される。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 総合評価

研究代表者の石田研究員らは科学技術振興機構 CREST などの支援により、生体超分子の原子分解能立体構造構築法の開発研究を展開している。この開発研究の中で、生体超分子を構成する蛋白質（要素蛋白質）の構造変化の解析を、CREST における研究とは独立に展開する必要性が出てきたため、この部分を英国の東アングリア大学ヘイワード博士のグループと共同で研究し、要素蛋白質の構造変化に関する基礎研究を進展させることが本研究の目的とするところである。日本側のメンバーが、毎年、英国のヘイワード博士の研究室を訪問し生体超分子を構成する蛋白質に関する共同研究を進めてきた。その結果、日本側では生体超分子構造データベース DACSiS の構築ができたこと、英国側では生体超分子構造変化解析法 DynDom3D の開発ができたことが本研究の成果であるとされている。しかし、研究期間中に、共同研究であることを示す共著の原著論文も、国内外の学会発表も見あたらない。情報発信に関して配慮が不十分であったと言わざるを得ない。しかし、報告書に記述されている研究の進捗状況は今後に十分期待出来ることを示唆している。

##### 4-2. 研究交流の有効性

タンパク質や、タンパク質・RNA などが形成する生体超分子の構造変化は、それら分子や集合体の生物学的機能の理解に必須である。本事業では、生体超分子構造データベース DACSiS やタンパク質・生体超分子の構造変化解析プログラム DynDom3D の開発など有用なソフト開発が中心にあり、技術開発という観点からは、研究交流等のサポートすべき方向の研究がなされている。ただ、これらの汎用性については、今後の研究が必要となり、さらなる努力が求められる。研究論文等としての発表は十分でないが、今後期待したい。

分子動力学に基礎をおく研究は、黎明期の強烈なインパクトは失われたかも知れないが、展開期にきているのであって、今も有意義である。この国際的な「絶滅危惧種」が、本事業のような研究交流を通して、以前とは異なった形で息を吹き返して、タンパク質やそれ

らの複合体の物理的理解に、新展開の風を吹き込んで欲しいものである。この意味で、本事業は国際交流へつながる人材育成に貢献している。

本研究交流により英国側代表者とは強い連帯感が生じたとのことである。今後もその連帯感を大切にしながら研究交流は息長く続けられるであろう。このようなことは小規模研究グループ間の研究交流であるからこそと言えよう。また、英国側の計算機等の研究環境は十分とはいえないので、それらが十分な日本との研究交流は有意義であろう。

#### 4-3. 当初目標の達成度

日本側の生体超分子要素タンパク質の構造変化研究グループにとって、英国側のタンパク質構造変化研究グループは理想的といえる交流先研究グループである。また、日英共に研究グループは小規模であったが、研究実績を見る限り全体として十分な研究能力を発揮したといえる。ただ地道な作業を必要とする生体超分子解析には、当初大学院生をリクルートする予定であったが不調に終わり、このため日本側研究グループは人手不足となり期間内にこの課題を完了することができなかった。

予算の関係で英国からの来訪はなかったが、研究の性格上日本側が英国を訪問することだけで研究交流には十分であった。なお、独自のワークショップ・シンポジウムが開催されていない。基礎研究であればあるほど積極的に発信する姿勢が必要だと思われる。