

平成 29 年度第 1 回構造生物学研究会

主催：中性子産業利用推進協議会

茨城県中性子利用促進研究会

総合科学研究機構(CROSS)中性子科学センター

共催：J-PARC MLF 利用者懇談会

日本学術振興会 第 169 委員会 中性子回折小委員会

新世代研究所 水和ナノ構造研究会

開催日時：平成 29 年 9 月 11 日(月)10:00-17:10

場所：研究社英語センター大会議室

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 1-2 TEL 03-3269-4331

http://www.kenkyusha.co.jp/modules/11_meetingroom/index.php?content_id=1

参加費：無料

ただし、資料代として 5,000 円いただきます。なお、中性子産業利用推進協議会の会員の皆様と大学、研究機関の方は無料です。それ以外の方は事務局までご相談ください。資料代は当日徴収させていただきます。

※ 協議会の会員企業・団体については下記 URL をご参照ください。

<http://www.j-neutron.com/participation/>

テーマ：中性子構造生物学の最前線

趣旨：

茨城県生命物質構造解析装置 iBIX ではさまざまな改良を加えてきました。J-PARC MLF の水銀ターゲットも疲労対策を講じた 8 号機がビーム出力 300kW での運転開始を 10 月末に控えています。これを機会に、世界における中性子生物構造学の現状を概観するとともに、日本における中性子構造生物学が目指すべきところを、関係者が集まって議論したいと考えます。

プログラム

10:00 開会挨拶 研究会主査 佐藤 衛 (横浜市立大学)

<施設の概況>

10:05-10:20 J-PARC MLF の現状と中性子産業利用

富田俊郎 (茨城県)

J-PARC MLF は水銀ターゲットを今夏のメンテナンスで新しい 8 号機に交換する予定で準備している。新しい構造の水銀ターゲット導入による今後のビーム出力の増強計画などを紹介するとともに、MLF における中性子の産業利用の現状を紹介する。

10:20-10:35 iBIX の現状

日下勝弘 (茨城大学)

茨城県生命物質構造解析装置 iBIX は、生体高分子や有機化合物を主なターゲットとし、ハイスループットな中性子構造解析を実現するために開発された TOF 型中性子単結晶回折装置である。本講演では、測定精度向上への取り組みや、周辺環境装置開発を始めとする iBIX 開発の現状と、中性子の特徴を生かして得られた最近の成果について報告する。また、初期目標を達成した iBIX において、平成 30 年以降の 10 年間にどのような課題に取り組む予定かを示し、それが多くのユーザーの皆さまの関心に繋がることを期待したい。

<チュートリアル>

10:35-11:20 日本の創薬を活性化するために果たすべき AMED の役割

善光龍哉 (AMED)

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)は、日本の医療分野の研究開発に資する業務を行うことを目的として、2015年4月に設立された。国内の医療研究開発の予算をAMEDに集約することで基礎研究から応用研究に至るまで研究を切れ目なく支援する体制が整った。

日本国内において降圧剤や血糖降下剤など標的が明確な創薬研究は、1990年代までに主として製薬企業を中心に展開されてきた。一方で、難病や希少疾患治療薬の研究開発は、製薬企業が得意ではない基礎研究が重要な領域であり、今後のアカデミアによる研究に期待がかかる場所である。

本講演では、アカデミア創薬を推進するためにAMEDが果たすべき役割とアカデミア創薬における構造生物学・構造生命科学に期待するところについて紹介する。

11:20-12:05 世界の中性子構造生物学の未来像とそのために日本の中性子構造生物者が果たすべき役割

杉山正明 (京都大学)

現在構造生物学においては、Hybrid/Integrative Structural Biology(HISB)が注目されている。これは、結晶構造解析・Cryo-EM・NMR・溶液散乱・高速AFM・Native Mass・分析超遠心・計算機シミュレーションなど種々の手法を統合的に駆使し、生体高分子の構造と機能の関連に迫ろうとするものである。このような潮流の中、我々中性子に関与する者はどのような中性子生物学を目指すべきであろうか？中性子の利点は結晶回折・溶液散乱・ピコ秒からマイクロ秒に迫るダイナミクスが測定可能な分光器が存在することであると考えている。これらを統合的に運用すればすでに中性子のみでもある種のHISBが成立していると言える。特に、ダイナミクスに関しては中性子の優位点であり、重水素化を駆使した静的・動的構造の統合的な解析は我々の今後の方向ではないであろうか？講演者は溶液散乱を主として行っているが、その視点から見た中性子の今後の可能性と更に他の手法との連携によるHISBの方向性をいくつかの例をもとに語り、参加者の皆さんと議論をしたいと考えている。

12:05~13:00 昼 食

<iBIXの高度化>

13:00-13:30 iBIXによる長格子カタラーゼの中性子単結晶回折

山田太郎 (茨城大学)

茨城県生命物質構造解析装置 iBIX では、結晶格子の三軸が 135 Å までの単結晶の中性子構造解析を平成 29 年度までの中期目標の一つとしてきた。昨年度、高度高熱菌由来マンガンカタラーゼ(空間群 P213, $a = 133.3$ Å)の中性子回折実験を iBIX で行い、2.4 Å の分解能の回折データを得た。このデータに含まれる解析可能な回折斑点の強度積分領域を予想し、その重なり具合を検討した。その結果、10%の重なりを許容することにより、2.0 Å 分解能のデータを得ることが可能であることが分かった。得られた中性子回折データと X 線回折データを結合して精密解析を行ったところ、信頼度因子が低下し、アルカリ性条件下 pD9.6 においてグルタミン酸の側鎖カルボン酸のプロトン化が観測された。本講演ではこれらの結果を報告する。

13:30-14:00 タンパク質単結晶の回折斑点の高精度解析法の開発

矢野直峰 (茨城大学)

iBIXにより測定されたタンパク質中性子回折データの弱い反射の積分強度を高精度に決定するため、プロファイルフィッティング法の開発を行なった。iBIXはビーム強度を優先し

て、結合型の減速材を導入しているため、中性子回折データのTOF方向の強度分布は非対称となる。そこで、非対称な関数を用いたアルゴリズムを考案した。タンパク質標準試料のフルセット回折データに対して、プロファイルフィッティング法を適用したところ、従来法である積算法と比較して、データ精度の指標である強度データの R_{merge} , R_{pim} , 構造精密化後の R_{work} , R_{free} が高分解能領域で改善した。本講演では、データ精度の改善具合と回折データ処理ソフトへの実装状況について紹介する。

<構造生物学>

14:00-14:45 高分解能 X 線および中性子構造解析による酸化型銅アミン酸化酵素の
活性中心構造

岡島俊英 (大阪大学)

酵素の触媒反応機構を理解するためには、その反応中間体構造を決定し、活性中心の構造変化と化学変化を可視化することが重要である。一般的な分解能の X 線結晶解析では見えない水素原子に関しても、中性子構造解析の進展はその可視化を容易にしつつある。我々は、銅アミン酸化酵素の触媒反応におけるプロトン移動を理解するため、ここ数年、中性子ビームライン iBIX を用いて本酵素、特に反応中間体の中性子解析を行っている。その結果、最近ようやく、反応開始状態である酸化型酵素の中性子・X 線共構造を 1.72 Å 分解能で決定することに成功した。(重)水素原子座標にもとづいて、X 線結晶構造解析だけではわからなかった詳細な活性中心構造情報を紹介する。

14:45-15:00 休 憩

15:00-15:30 磁場配向技術の結晶構造解析への応用

坪井千明 (旭化成ファーマ)

X 線・中性子線結晶構造解析では、測定に必要なサイズの単結晶を作製することがボトルネックになっている。これをクリアするための選択肢の一つとして、磁場配向微結晶試料を用いた測定手法が開発されている。多量の微結晶からなる系に特殊な回転磁場を印加すると、全ての微結晶が一様に三次元配向し、疑似的な巨大単結晶を作製できる。得られた疑似的単結晶を試料に用いることで、単結晶試料と遜色のない回折測定が可能となる。この手法は、マイクロフォーカス X 線や自由電子レーザー等の微結晶向け線源がない中性子線回折測定において、特に有効と考えられる。本講演では、磁場配向技術の詳細及び結晶構造解析の実施例について報告する。

15:30-16:10 DDS ナノ粒子の溶液中での精密構造解析

櫻井和朗 (北九州市立大学)

薬物送達に用いられる DDS ナノ粒子は、粒子を構成する分子が共有結合以外の相互作用で緩やかに結合して自己組織化している「超分子集合体」である。最近では、顕微鏡法や計算化学も飛躍的に進歩し、複雑な階層構造を可視化することも可能となっている。しかし、溶液中でのそのままの姿を観測するには溶液中からの散乱を測定することが不可欠である。本講演では、筆者の最近の研究を中心に DDS 粒子からの散乱による定量的な解析の手法を紹介する。特に、薬事申請の際の CMC や Regulatory Science の観点から、客観性と定量性のある物理化学的な解析手法が大切であり、溶液中の DDS ナノ粒子に関しては溶液散乱法がこれに当たる。

16:10-17:00 構造生物学から迫るオートファジーの分子機構

野田展生 (微生物化学研究所)

オートファジーは、真核細胞に保存された主要な細胞内分解系であり、二重膜オルガネラで

あるオートファゴソームの新生を通してその中に分解対象を隔離し、リソソームへと輸送することで分解を行う。オートファジーの最大の特徴は、オートファゴソームで包めるものは原則すべて分解できるという点であり、細胞内のほぼあらゆる生体高分子やオルガネラ、細胞内に侵入した細菌まで分解対象とすることで生体の恒常性維持に貢献している。しかしながら、その重要性にも関わらず、オートファジーの分子機構は依然として多くの謎に包まれている。本講演では、構造生物学によって明らかとなってきたオートファジーの分子機構に関する最新の知見を紹介する。

17:00-17:05 閉会挨拶 今野美智子（茨城県）

17:05-17:10 お知らせ 林 眞琴（CROSS）

交流会：17:30～19:30

近くの地ビールダイニング「ラ・カセット」で交流会を開催します。参加費は2,000円です。施設側とユーザーのざっくばらんな意見の交換の場になります。是非ご参加ください。詳細は文末をご参照ください。参加希望者はできるだけ事前に登録してください。当日も受け付けます。会費は当日いただきます。なお、事前に登録されて当日キャンセルされた場合には会費を申し受けます。

<参加申込み先>

参加を希望される方は下記までお申し込みください。

中性子産業利用推進協議会 事務局 大内 薫

E-mail: info@j-neutron.com

(1)名前, (2)所属, (3)連絡先(電話番号, E-mail address)

(4)交流会への参加の有無(領収書を発行します)

をご記入の上、メールにてお申込みください。

<問合せ先>

林眞琴

総合科学研究機構中性子科学センター

茨城県東海村白方 162-1

いばらき量子ビーム研究センター D409

TEL: 029-219-5310 Ext:3211

E-mail: m_hayashi@cross.or.jp

<会場へのアクセス>

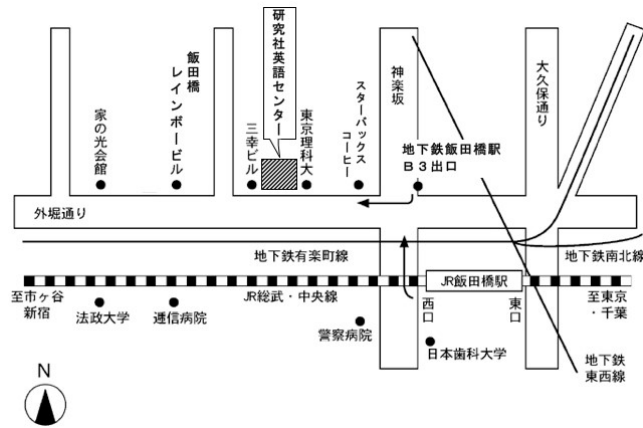
研究社英語センター

所在地：〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 1-2

TEL：03-3269-4331

JR総武線飯田橋駅西口徒歩約5分

東京メトロ南北線・有楽町線飯田橋駅 B2a, B3 出口徒歩約 7分



<交流会場のご案内>

会費：2,000 円

時間：17:30～19:30

会場：神楽坂 ラ・カシェット (<http://la-cachette.co.jp/>)

美味しい地ビールを楽しめるところです。

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 1-10 三経第 22 ビル 3F

TEL: 03-3513-0823

