

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 高速原子間力顕微鏡 1 分子計測のデータ同化による生体分子 4 次元構造解析法の開発

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

高田 彰二（京都大学大学院理学研究科 教授）

主たる共同研究者

古寺 哲幸（金沢大学ナノ生命科学研究科 教授）

朽尾 豪人（京都大学大学院理学研究科 教授）

松永 康佑（埼玉大学情報メディア基盤センター 准教授）

湊上 壮太郎（静岡県立大学薬学部 助教）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 特に優れている

○総合評価コメント：

（以下、2022年度課題事後評価時のコメント）

本研究課題は、データ同化と分子シミュレーション法によって高速 AFM 計測からの生体分子の高精度 4 次元構造解析法を開発し、同時に高速 AFM 計測装置のさらなる高速化・高機能化を実現することを目的とし、それらを適用して創薬開発に貢献することを目指したものである。

情報科学においては、高速 AFM で得られた静止像に対して、データ同化・粒子フィルタ法及び隠れマルコフ法それぞれによって、高速 AFM 動画と分子シミュレーションのデータ同化を行う方法論を開発した。隠れマルコフ法をモータータンパク質であるミオシン V の歩行運動の実 AFM 動画に適用し高精度 4 次元構造を推定することに成功した。

計測技術開発においては、超高速 Z スキャナー、振幅計測器、超小型カンチレバー、及び、Z スキャナーの共振周波数制御回路を開発して高速 AFM 実機へ導入し、AFM 計測全体として従来型（約 70kHz）の 7~8 倍の時間分解能向上（約 520kHz）を達成した。

細胞生物学課題への応用として、SMC タンパク質 (Structural Maintenance of Chromosomes) であるコンデンシンの運動の 1 分子蛍光イメージングに成功し、DNA 張力依存的な運動様式変化を発見した。また、自然免疫系のシグナル伝達に必要なタンパク質 MyD88 の動態計測と分子シミュレーションによる解析、細菌鞭毛の輸送装置として働く FlhA というタンパク質のリング構造解析において、さまざまなタンパク質動態を観察することに成功した。細菌 SMC タンパク質について、得られた高速 AFM データをもとに分子シミュレーションを行うことにより、DNA ループ捕捉モデルを示唆する運動を見出した。

4 年次より、さきがけ「情報計測」1 期生終了者の松永康佑氏が研究参加したことにより、データ同化法等の情報アプローチが手厚くなり、マルコフ状態モデル解析の開発と応用について着実な成果達成に結び付けた。

こうした研究代表者の優れたリーダーシップのもと、高速 AFM 1 分子計測のデータ同化による生体分子 4 次元構造解析法の開発という戦略目標に合致した研究が進められた。研究全体として、情報科学的項目も、計測技術開発の項目も、当初計画の方針に沿った形で進められ、当初計画通り、または計画を上回る成果が得られた。また、装置の高度化、生物学応用も高い水準であり、多数の論文と特許出願に繋がった。

本研究の成果は、情報計測の技術を医療創薬分野の新たな科学上の発見に繋げるものであり、そのためツール群を整備、拡充することにより、一般研究者への普及を目指し、戦略目標達成への更なる貢

献を期待したい。

(2024年2月追記)

本課題は、期間を1年間延長し、これまでに開発した様々な高速 AFM データ情報計測法を多くの AFM 実験研究者に利用可能とするための統合解析プラットフォームを構築した。これは、AFM 像から分子表面への変換、分子表面から AFM 像への変換、エンドツーエンド微分可能な探針形状再構成法、パラシェーティング自動検出、ステージ表面検出、断面表示、タンパク質構造モデルの AFM 像への適合、等の機能を有するものとなった。