

Title	時間分解蛍光測定によるタンパク質内部運動と協奏する水和構造変化の解析
Sub Title	Study on the hydration structural changes in coupling with the internal motions of proteins using time-resolved fluorescence measurement
Author	中迫, 雅由(Nakasako, Masayoshi)
Publisher	
Publication year	2014
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2013. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>生命活動の素過程を担うタンパク質分子は水環境において構造形成し機能する。何故水環境を必要とするのかを理解するには、タンパク質表面での水分子の運動をピコ秒時間分解能と原子分解能で探る必要がある。本研究では、タンパク質からの時間分解蛍光測定装置を開発しながら、特徴的なドメイン運動を行うタンパク質について、その運動の原因となっている水和構造変化を蛍光測定、結晶構造解析などの実験と大規模な分子動力学シミュレーションの両面から解析することを試みた。</p> <p>Proteins are engaged in the elementary processes of life in cells and fold and function only in aqueous environment. To understand why water is indispensable for proteins it is necessary to visualize the hydration structures of proteins at spatial resolution of atomic level and ps temporal resolution. In this research project, through developing time-resolved fluorescence measurement system dedicated for proteins, we analyzed the dynamics of protein hydration from the experimental point of view using the fluorescence measurement and structure analyses as well as molecular dynamics simulation.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(A) 研究期間：2010～2013 課題番号：22244054 研究分野：数物系科学 科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22244054seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22244054seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22244054

研究課題名(和文) 時間分解蛍光測定によるタンパク質内部運動と協奏する水和構造変化の解析

研究課題名(英文) Study on the hydration structural changes in coupling with the internal motions of proteins using time-resolved fluorescence measurement

研究代表者

中迫 雅由 (Nakasako, Masayoshi)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：30227764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,000,000円、(間接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：生命活動の素過程を担うタンパク質分子は水環境において構造形成し機能する。何故水環境を必要とするのかを理解するには、タンパク質表面での水分子の運動をピコ秒時間分解能と原子分解能で探る必要がある。本研究では、タンパク質からの時間分解蛍光測定装置を開発しながら、特徴的なドメイン運動を行うタンパク質について、その運動の原因となっている水和構造変化を蛍光測定、結晶構造解析などの実験と大規模な分子動力学シミュレーションの両面から解析することを試みた。

研究成果の概要(英文)：Proteins are engaged in the elementary processes of life in cells and fold and function only in aqueous environment. To understand why water is indispensable for proteins it is necessary to visualize the hydration structures of proteins at spatial resolution of atomic level and ps temporal resolution. In this research project, through developing time-resolved fluorescence measurement system dedicated for proteins, we analyzed the dynamics of protein hydration from the experimental point of view using the fluorescence measurement and structure analyses as well as molecular dynamics simulation.

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：タンパク質水和 水和構造 分子動力学シミュレーション 蛍光分光 和周波測定 非線形光学 X線  
結晶構造解析 主成分分析

## 1. 研究開始当初の背景

生命活動の素過程を担うタンパク質分子は水環境において構造形成し機能している。何故水環境を必要とするのか?という素朴な疑問に答えるためには、タンパク質水和構造を原子レベルで探り、ナノメートルスケールでの生命現象への水の関わりを物理化学の視点で理解する必要がある。これまで、低温結晶解析によってタンパク質の水和構造の静的特徴を具体的に原子レベルで明らかにするとともに、さらに進んで、タンパク質の分子内部運動がどのように水和構造と協奏・連動しているのかという点に重きを置いた実験研究を行ってきた。

多重ドメイン構造をもつ酵素タンパク質グルタミン酸脱水素酵素 (GDH: Glutamate Dehydrogenase) の結晶解析においては、ドメイン運動の準安定状態に応じて水和構造が段階的に変化すること、水と水分子がドメイン運動のラチェットとして機能しうることを見出すことができた。また、水と水は、正四面体型水素結合を巧みに利用してタンパク質の立体構造変化に追従し、ナノスケールで極めてダイナミックに機能する潤滑剤、場合によっては接着剤として働くものと推察された。

さらに興味深いのは、ドメインに挟まれた活性クレフトへの水分子の出入りが、ある種の空間相関を持って生じていると予想できたことである。ドメイン運動と協奏する水和構造のコヒーレントな再構成に関する計算機実験をおこなってきたが、直接あるいは間接的にこのような現象を実験検証するには、ナノ秒程度の時間領域をサブピコ秒の時間分解能で測定可能な手段が必要と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究では、タンパク質の機能発現に不可欠な運動に影響を及ぼすと考えられる水と水の集団運動を、タンパク質表面に存在するトリプトファン (Trp) に対する摂動で生じる蛍光発光の時間分解測定し、これまでの予想を実験的に検証することを目指す。推測モデルに陥りがちな分光測定の解析について、遺伝子操作改変体の作出、その結晶構造解析と分子動力学計算によってより確実な理解を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 時間分解蛍光測定装置の開発

タンパク質を構成し、溶媒に露出した Trp 残基側鎖からの蛍光を時間分解測定するシステムを構築する。このシステムでは、近赤外レーザーパルス光を 3 次高調波発生装置 (THG) に入射して励起光 (290 nm) を得、タンパク質溶液試料に入射する。試料からの蛍光発光強度の時間変化は、蛍光と近赤外レ

ーザー光を非線形光学結晶に入射し、和周波光として記録する。蛍光の波長範囲は、タンパク質内の Trp 残基からの定常蛍光スペクトルの極大範囲 320-380 nm 程度とする。

### (2) GDH 変異体の作出と構造解析

GDH 六量体のサブユニットには 12 個の Trp が存在する。結晶構造の各サブユニットにおける Trp のコンフォメーションや予備的な分子動力学計算から、活性クレフト内に突出して揺動する Trp89 がドメイン運動に伴うクレフト内水分子の移動を見る良いプローブとなることが示唆された。またその近傍で疎水性クラスターを形成する Trp92 はその参照データを与えると考えられる。これら 2 つの Trp 残基について、点変異体を作成し、酵素活性、立体構造等を明らかにし、Trp89 由来の蛍光シグナル抽出用試料を作製する。また、その測定で使用する構造解析技術の周辺分野への波及も図る。

### (3) GDH の分子動力学シミュレーション

GDH のドメイン運動とそれに伴う水和構造変化を追跡できる 200 ns 規模の分子動力学シミュレーションを実施し、結晶構造で観察されたドメイン運動との相関を調べる。また、時間分解蛍光測定実験の解釈するためのアルゴリズム開発を目指す。従来の多変量解析は、束縛条件にあるタンパク質構成原子には適用が容易であったが、移動の激しい水分子による水和構造解析は難しい。開発してきた経験的水和分布関数の利用も含めて、新たな方法論や、時間分解蛍光測定で得られる Trp89 周辺の水和ダイナミクスについて観測可能な物理量を検討する。また、計算技法の波及も図る。

### (4) トリプトファン含有領域がダイナミクスに影響を及ぼすタンパク質の構造解析

時間分解蛍光測定、X線構造解析と分子動力学を組み合わせた複合的な水和構造解析を通じて、タンパク質の水和ダイナミクスを測定する対象となりうるタンパク質について、その構造解析を実施する。

## 4. 研究成果

### (1) 時間分解蛍光測定装置の開発

まず、野生型 GDH について低出力の時間分解蛍光測定装置を借用して測定を行った結果、微弱ながら GDH の時間分解蛍光測定が可能であった (図 1)。このことを踏まえ、出力の高い Ti-Sapphire レーザー光源を用いそれから得られる 870 nm (2.8 W、pulse duration < 100 fs) 光と Third Harmonics Generator (THG) によってその三倍波 (290 nm) を得ることとした。

光学系全体は、群速度分散を抑えるために

主に反射鏡で構成し、集光等では薄凸レンズを用いた。また、偏光調整では  $\lambda/2$  波長板を使用した (図 2)。beta barium borate (BBO) 非線形光学結晶を (常光線、常光線、異常光線) 条件で使用して、タンパク質試料溶液から発生した蛍光光と光学遅延回路を経た 870 nm ゲート光を入射し、和周波測定から蛍光光の時間変化を追跡する。

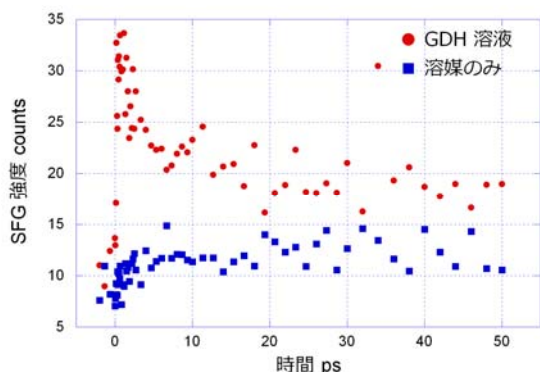


図 1 予備的な GDH の時間分解蛍光測定

試料励起に用 THG 光は、誘電多層膜ミラーによって進路を変更しクロムプレートハーフミラー強度減衰器を進む。その間、 $\lambda/2$  波長板によって偏光面を魔法角に調整後、凸レンズで試料に 0.6 mW/集光サイズ  $1 \times 2 \text{ mm}^2$  の強度で入射する。試料溶液を通過した励起光は beam diffuser で吸収する。試料からの蛍光は放物面鏡によって位相整合条件で配置された BBO 結晶に集光される。

精密並進ステージと 2 枚の低分散ミラーで構成された光学遅延回路は、ゲート光に対して 0~900 ps の時間遅延を与える。遅延回路通過後ペリスコープによって高さを変更し、クロムハーフプレートミラー強度減衰器を進む。この間に  $\lambda/2$  波長板によって偏光面を BBO 結晶軸と並行になるように調整し、凸レンズで試料に 1.2 mW/集光サイズ  $1 \times 1 \text{ mm}^2$  の強度で入射する。

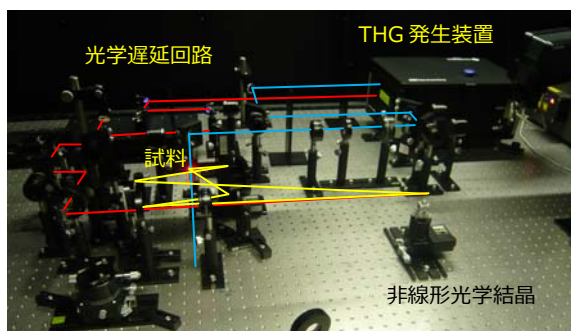


図 2 時間分解蛍光測定装置

Ti-Sapphire 光源 (右端) からのゲート光 (870 nm, 赤線) から THG 発生装置にて励起光 (290 nm, 水色線) を得る。試料溶液からの蛍光光 (黄色線) は 2 枚の放物面鏡で BBO 結晶に集光される。

光路の反射鏡後には beam diffuser を、光路間には仕切りを設置して試料周辺及び分光器への迷光を低減した。光学遅延回路での並進移動、非線形光学結晶回転、分光光度計及び計数回路は、LabVIEW 言語で作成されたプログラムによって GPIB を介して制御される。

現在、この測定装置を用いて GDH 試料の時間分解蛍光測定に取り組んでいるが、依然として入射強度が強く、十分に信頼できる統計精度を持つデータを得るに至っていない。特に、1 秒程度の照射で消光する傾向にあるので、大量の試料溶液循環など、試料周辺の改良を通じて測定精度の向上を図っているところである。

## (2) グルタミン酸脱水素酵素変異体の作出と構造解析

活性クレフト内の水和ダイナミクス観測に適した Trp89 について、Trp89Ala (W89A) と Trp89Phe (W89F) の点変異体を作成し、また、参照となる Trp92 については、Trp92Phe (W92F) 点変異体を作成した。点変異含有プライマー設計、オリゴ DNA 合成、野生型蛋白質発現大腸菌からの鋳型プラスミド精製、点変異プラスミド作成、DNA 増幅用大腸菌 XL-Blue の形質転換、点変異プラスミドの大量精製、変異導入確認のための精製プラスミド DNA 配列解析の順で点変異プラスミドを準備した。点変異プラスミドによる蛋白質発現用大腸菌 BL21(DE3) の形質転換を行い、培養、発現誘導、菌体収集し、超音波破碎と加熱処理後の電気泳動から、点変異 GDH が十分量発現していることを確認した。

点変異 GDH を大量発現し、熱処理後の上清を疎水性及び親和性カラムクロマトグラフィーによって高純度で精製した。精製標品に対する酵素活性測定からは (表 1)、Trp89 側鎖が基質結合を阻害するが酵素活性の向上には不可欠という結果を得た。一方、疎水性クラスターを形成する Trp92 は Phe 変異では大きな活性変化を生じることなく、参照データを提供できることが明らかとなった。

GDH	Wild	W89A	W89F	W92F
$k_{\text{cat}} / \text{s}^{-1}$	7.85	0.83	0.35	8.26
$K_{\text{m}} / \text{mM}$	0.17	0.04	0.03	0.18
粒径/Å	114.7	118.0	116.6	116.0
$R_{\text{g}} / \text{Å}$	43.6	43.5	43.5	43.5
分解能/Å	1.80	2.5	2.2	2.2
R 因子	0.19	0.21	0.21	0.25

表 1 GDH 野生型と点突然変異体の酵素活性測定及び構造解析の結果

動的光散乱によって単分散性を確認後、硫酸リチウム沈殿剤とする野生型の結晶化条件で、各変異体の結晶を得た。研究室の低温X線回折実験装置を用いて抗凍結条件を精査後、低温凍結結晶からの回折強度データをSPRING-8のBL26にて100 K下で収集した。分解能1.8 Åでの立体構造モデルを用いて結晶学的構造精密化を行い、原子レベルで89番目の残基について点変異されていることを書く塗んできた(図2)。さらに、今後の分子動力学計算による溶液中構造研究の参照データを得るために野生型と変異体のX線小角散乱データをSPRING-8のBL45において収集した(表1)。

湿度環境制御技術を適用しながらの構造解析を通じ、結晶からの蛍光実験を実施の可能性を検討した。しかしながら、結晶解析のように低温下での測定が困難な蛍光時間分解測定では、レーザー照射による放射線損傷が激しく、当初の目論み通りの測定は困難なことが明らかとなった。

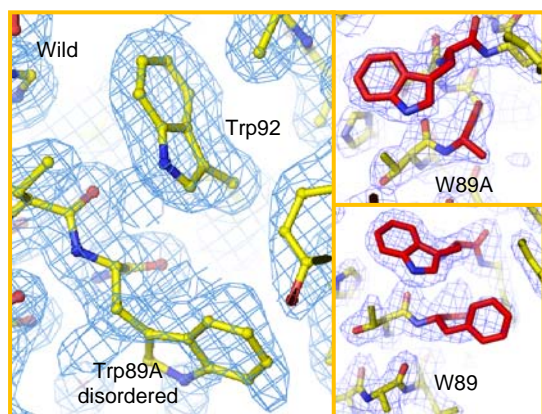


図2 GDHの結晶構造解析  
野生型(左)とTrp89の点変異体(右上W89A、右下W89F)の電子密度図

### (3) GDHの分子動力学シミュレーション

GDHの分子動力学シミュレーションでは、水分子93,000個で形成された水箱中に1.8 Å分解能で得られているGDH野生型の結晶構造を初期構造として配置し、200 nsのプロダクト・ランを行った。GDHサブユニットのトラジェクトリーについて平均自乗変位を調べ、ドメイン運動を検出した。

主成分分析によって、各サブユニットのドメイン運動を特徴付けた結果、溶媒環境下にあるGDHのドメイン運動の約90%が、2つの大きな変位をもたらす成分の運動によって良く記述されることがわかった(図3)。これらの運動は、結晶表面を原子間力顕微鏡で走査して得られた表面露出GDHサブユニットの凹凸頻度を良く説明するものであった。

さらに、結晶構造で見いだされた準安定状態に対して主成分分析を行った結果、ドメイ

ン開閉運動を良く記述する方向が第一主成分は全主成分の90%を占めた。結晶構造とシミュレーションでのドメイン運動を比較し、両者の各主成分方向には高い相関があることが示され、結晶構造での準安定構造が、溶液中でも存在することが示唆された。

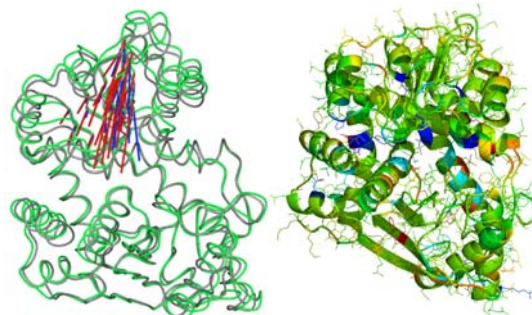


図3 トラジェクトリーの解析結果  
ドメイン運動第一主成分(左)とドメイン運動に伴う水和構造変化が顕著な領域(右青色)

活性クレフトの根元に位置するTrp89側鎖の運動はドメイン運動と相関している可能性が高いため、同残基側鎖の運動と水和構造変化に着目し、解析を継続しているが、Trp89の運動に伴う水和サイトの生成消滅(図4)と、活性クレフトの対局に位置するArg186周辺の水和構造変化の連動によってドメイン開閉運動が大きな影響を受けていることが強く示唆されている。

さらに、Trp89とArg186での水和再水和機構は、物理化学的には異なるメカニズムで発生している可能性が高いことも示された。溶媒密度の観点から、この水和構造変化のダイナミクスを記述する方法を考案し、ドメイン運動と水和構造変化を定量的に力学モデルとして記述できるかを検討しているところである。

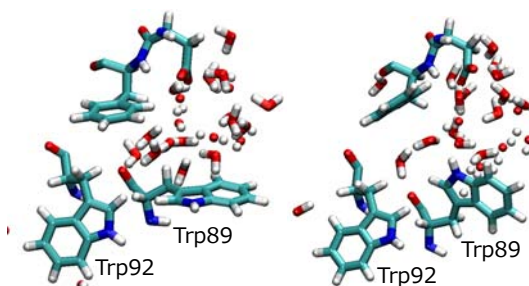


図4 ドメイン運動に伴うTrp89とTrp92周辺の水和構造変化。閉状態(左)と開状態(右)

(4) トリプトファン含有領域がダイナミクスに影響を及ぼすタンパク質の構造解析  
植物の青色光受容体タンパク質 phototropin (phot) は光依存的なリン酸化酵素であり、光受容ドメインとリン酸化酵素ドメインを連結する天然変性領域に幾つかのTrp残基が

存在している。今後、この酵素の光依存的な構造変化を局所レベルで解析できるものと考え、その全体構造の解明に努めてきた。

クラミドモナスやシロイヌナズナ由来 phot の光受容ドメインとリン酸化酵素ドメインから成る最小機能単位フラグメントやその全長についての X 線小角散乱実験を SPring-8 BL45 にて実施し、青色光照射によって 2 つのドメインの相対配置に変化がみられることが明らかになった (図 5)。さらに、それらの全長タンパク質についても光誘起構造変化を明らかにするとともに、結晶解析に向けた結晶化を試みた。

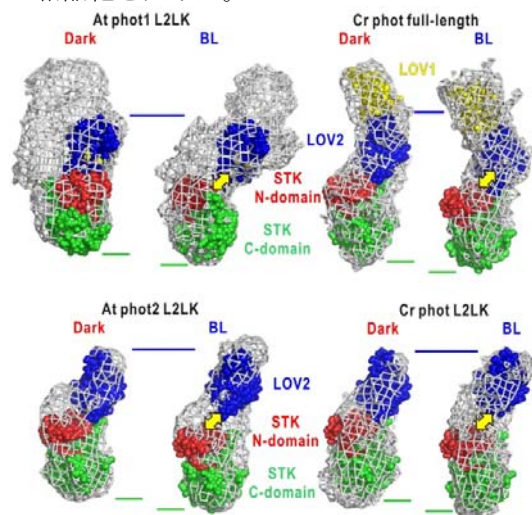


図 5 シロイヌナズナ (At) 及びクラミドモナス (Cr) の最小機能単位 (L2LK) や全長フラグメント (full-length) の暗中 (Dark) と青光照射下 (BL) での光受容ドメイン (LOV2) とリン酸化酵素ドメイン (STK) の相対配置変化

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① K. Okajima, Y. Aihara, Y. Takayama, M. Nakajima, S. Kashojiya, T. Hikima, T. Oroguchi, A. Kobayashi, Y. Sekiguchi, M. Yamamoto, T. Suzuki, A. Nagatani, M. Nakasako and S. Tokutomi, Light-induced conformational changes of LOV (Light Oxygen Voltage-sensing domain) 1 and LOV2 relative to the kinase domain and regulation of kinase activity in Chlamydomonas phototropin, 査読有, Journal of Biological Chemistry, 289, 2014, 413-422.  
doi: 10.1074/jbc.M113.515403
- ② D. Matsuoka and M. Nakasako, Application of empirical hydration distribution functions around polar atoms for assessing hydration

structures of proteins, 査読有, Chemical Physics, 419, 2013, 59-64.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphys.2012.12.040>

- ③ T. Oroguchi and M. Nakasako, Three-dimensional structure determination protocol for non-crystalline biomolecules using x-ray free-electron laser diffraction imaging, Physical Review E, 査読有, 87, 2013, 022712 (15 pages).  
DOI: 10.1103/PhysRevE.87.021227
- ④ Y. Takayama and M. Nakasako, Humidity-controlled preparation of frozen-hydrated biological samples for cryogenic coherent X-ray diffraction microscopy, Review of Scientific Instruments, 査読有, 83, 2012, 054301 (6 pages).  
doi: 10.1063/1.4718359
- ⑤ Takayama and M. Nakasako, A few low-frequency normal modes predominantly contribute to conformational response of hen egg white lysozyme in the tetragonal crystal to variations of molecular packing controlled by environmental humidity, 査読有, Biophysical Chemistry, 159, 2011, 237-246.  
doi:10.1016/j.bpc.2011.07.001
- ⑥ H. Takusagawa, S. Yamamura, S. Endo, Y. Sugawara, T. Inagaki, and M. Nakasako, New monoclinic form of bovine pancreatic ribonuclease A from a high-salt solution and intermolecular interactions, 査読有, Journal of Crystal Growth, 319, 2011, 49-56.  
doi:10.1016/j.jcrysgro.2011.01.037
- ⑦ Y. Takayama, M. Nakasako\*, K. Okajima, A. Iwata, S. Kashojiya, Y. Matsui and S. Tokutomi, Light-induced movement of LOV2 domain in Asp720Asn-mutated LOV2-kinase fragment of Arabidopsis phototropin 2, 査読有, Biochemistry, 50, 2011, 1174-1183.  
DOI: 10.1021/bi101689b
- ⑧ 中迫雅由, 山本雅貴, 先端的 X 線光源による細胞の空間階層イメージング, 査読有, パリティ, 28, No. 7, 査読有, 2013, 16-19.  
[http://pub.maruzen.co.jp/book\\_magazine/magazine/parity-back/parity2013/2013\\_07/13\\_07\\_cont.html](http://pub.maruzen.co.jp/book_magazine/magazine/parity-back/parity2013/2013_07/13_07_cont.html)
- ⑨ 中迫雅由, 笠口友隆, 高山裕貴, 中島真, 松井夕花, 蛋白質水和構造の実験研究アンサンブル 15, 査読有, 2013, 7-18.  
<http://mol-sim.c.ooco.jp/>
- ⑩ 松岳大輔, 中迫雅由 “蛋白質極性原子周辺の水分子分布 —データベース解析と水和構造予測—” アンサンブル 15, 査読有, 19-27 (2013).  
<http://mol-sim.c.ooco.jp/>

- ⑪ 中迫雅由、松岳大輔“生命にはなぜ水が必要なのかーたんぱく質の機能と水和構造の相関”応用物理 80, 査読有, 2011, 903-907.  
<http://www.jsap.or.jp/ap/2011/10/ob800903.xml>

〔学会発表〕(計 17 件)

- (1) 国際会議・学会招待講演
- ① D. Matsuoka and M. Nakasako, Empirical hydration distribution functions around polar atoms for studying hydration structures of proteins, The 13-th Korea Institute of Advanced Study (KIAS) Conference, Seoul, Korea, 26 September, 2013.
- ② M. Nakasako, Cryogenic X-ray diffraction for illustrating hierarchical structures in cells, International Symposium on Protein Folding and its Biological Significance, Okazaki, Japan, 5 March, 2013.
- ③ M. Nakasako, Static and Dynamical Pictures of Protein Hydration - to understand why water is indispensable for structures and functions of proteins, JST International Symposium on Multi-scale Simulation of Condensed-phase Reacting Systems, Nagoya, 11 may, 2012.
- (2) 国内会議・学会招待講演
- ① 中迫雅由、松岳大輔、経験的水和分布関数の構築と水和構造予測への応用、情報計算化学生物学会、東京、2013年2月15日
- (3) 国内会議・学会口頭・ポスター発表
- ① 笠口友隆、中島 真、中迫雅由、分子動力学計算によるグルタミン酸脱水素酵素ドメイン運動に協奏した水和構造変化の観察、第13回日本蛋白質科学会年会、鳥取、2013年6月14日
- ② T. Oroguchi、M. Nakasako, A protocol for structure analysis of non-crystalline particles with X-ray free electron laser, 生物物理学会第50回年会、名古屋、2012年9月23日
- ③ 中迫雅由、松岳大輔、タンパク質疎水性表面に関する水和構造予測アルゴリズムの開発、特定領域高次分子系成果公開シンポジウム、横浜、2012年5月26日
- ④ 笠口友隆、中迫雅由、X線自由電子レーザーによる生体超分子の新規構造解析法の提案及びシミュレーション、第25回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、鳥栖、2012年1月8日
- ⑤ 高山裕貴、中迫雅由、低温コヒーレントX線回折顕微鏡法の為の湿度制御下凍結水和生体試料作製装置の開発、日本結晶学会年会 2011、札幌、2011年11月25日
- ⑥ Y. Takayama and M. Nakasako, Preparation method of frozen-hydrated biological samples under controlled humidity for

coherent X-ray diffraction microscopy, 生物物理学会第49回年会、姫路、2011年9月17日

- ⑦ 松岳大輔、中迫雅由、データベース解析による蛋白質水和構造の特徴抽出とその応用、放射光学会第3回若手研究会、姫路、2011年8月18日
- ⑧ 中迫雅由、高山裕貴、岩田彩、松井夕花、岡島公司、嘉祥寺谷幸子、徳富哲、植物青色光受容体フォトトロピン2の立体構造研究、第24回日本放射光学会年会放射光科学合同シンポジウム、つくば、2011年1月9日
- ⑨ 田草川英昇、山村滋典、猿渡茂、菅原洋子、稲垣敏幸、中迫雅由、RNaseA 新規三斜晶の構造と分子間相互作用の解析、平成22年度日本結晶学会年会、大阪、2010年12月3日
- ⑩ 松岳大輔、中迫雅由、タンパク質疎水性表面に関する水和構造予測アルゴリズムの開発、特定領域「高次系分子科学」第四回公開シンポジウム、仙台、2010年11月25日
- ⑪ 松岳大輔、高山裕貴、中迫雅由、経験的水和分布関数を用いた水和水分子位置の評価、第48回日本生物物理学会年会、仙台、2010年9月22日
- ⑫ 松岳大輔、中迫雅由、経験的水和水分布関数を用いた蛋白質水和構造予測、第10回日本蛋白質科学会、札幌、2010年6月17日
- ⑬ 高山裕貴、中迫雅由、蛋白質結晶湿度制御装置の開発と蛋白質運動性制御への応用、第10回日本蛋白質科学会、札幌、2010年6月17日

〔図書〕(計 2 件)

- ① 松岳大輔、中迫雅由、シーエムシー出版、『タンパク質結晶の最前線』経験的水和分布関数の構築と蛋白質水和構造予測への応用、2013, pp221-229.
- ② 中迫雅由、医学書院、『標準免疫学第三版』第二部、構成的メカニズム：認識のメカニズム、F. BCR/抗体による認識、2013, pp 107-114.

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.phys.keio.ac.jp/guidance/labs/nakasako/nakasako-lab.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中迫雅由 (NAKASAKO Masayoshi)  
慶應義塾大学・理工学部・教授  
研究者番号：30227764