



ノイズを含むデータから分子の状態とそれらのネットワークを 抽出する新しい手法の開発にはじめて成功

研究成果のポイント

- ・ノイズを含む一分子時系列データから実験誤差を定量化し、分子状態とそれらのネットワークを抽出する新しい手法を開発。
- ・中枢神経系における情報伝達を仲介するタンパク質として知られる AMPA 受容体において、カルシウムイオンの細胞膜の透過活性を支配する分子メカニズムを解明。
- ・うつ病やてんかんといった疾患への医学応用への展開が期待。

研究成果の概要

北海道大学電子科学研究所の小松崎教授らのグループは、一分子実験で観測される、ノイズを含む時系列データから有限のサンプル数及び計測に由来する実験誤差を定量化し、その誤差が許容する範囲内でできるだけ詳細な分子情報を読み取る新しい手法を開発しました。中枢神経系における情報伝達を仲介するタンパク質である AMPA 受容体が基質をどのように認識しているか、実際に受容体と基質が結合している際にいくつの異なる分子状態をとっているか、それらの安定性、行き来のしやすさを可視化するネットワークやエネルギー地形などを初めて明らかにしました。うつ病やてんかんといった疾患への医学応用への展開も期待されています。

なお、本研究成果は文部科学省科学研究費・新学術領域「少数性生物学」、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（本部：フランス・ストラスブール）などの支援を受けました。

論文発表の概要

研究論文名：Error-based Extraction of States and Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule Time-Series（一分子時系列データから誤差存在下で状態およびエネルギー地形を抽出する）

著者：J. Nicholas Taylor¹, Chun-Biu Li¹, David R. Cooper², Christy F. Landes², 小松崎民樹¹

（¹北海道大学電子科学研究所，²ライス大学化学科）

公表雑誌：Scientific Reports (Nature 姉妹紙)

公表日：日本時間（現地時間） 2015年3月17日（火）午後7時
（英国時間 2015年3月17日午前10時）

研究成果の概要

（背景）

タンパク質が基質分子と相互作用している「その場」を直接観ることは、タンパク質がいかに基質分子を認識するかの分子メカニズムを解明するうえで大変重要です。蛍光共鳴エネルギー移動と呼ばれる一分子計測では、分子が発する蛍光強度を通して分子の動きの経時変化を観察します。しかしながら、一つの分子が発する蛍光は微弱であり、かつ数百回程度の有限回数しか観測することができないため、有限のサンプル数及び計測そのものに由来する測定誤差を有しています。そのため、現在、これらの誤差を正しく評価し背後に存在する分子の情報の詳細を正しく抽出する解析手法が必要とされています。

（研究手法）

有限個のサンプルから多数の“観察データ”を疑似的に発生させるブートストラップ法と呼ばれる統計手法を用いて、実験誤差存在下におけるデータの不確かさを定量化し、データの各切片を個々の分子状態に分類し、その分類の確かさを同時に同定するソフトクラスタリングと呼ばれる情報科学的手法を導入した新しい解析方法を開発しました。この研究により、ノイズを含むデータに対して、研究者の主観をできるだけ排除した解析方法の道が開拓されました。

（研究成果）

この新しい手法を中枢神経系における情報の伝達を仲介するタンパク質として知られる AMPA 受容体の蛍光共鳴エネルギー移動一分子計測における時系列データに適用しました。基質が結合する AMPA 受容体のドメインが“閉じた構造”で安定であるほど、情報伝達を媒介するカルシウムイオンが細胞膜を横切って移動すると考えられていましたが、安定性だけでなく、受容体と基質が結合している際にいくつの異なる分子状態を有しているか、また、それらの分子状態の間の行き来のしやすさがイオンの膜透過活性に大きく影響していることを世界で初めて明らかにしました。

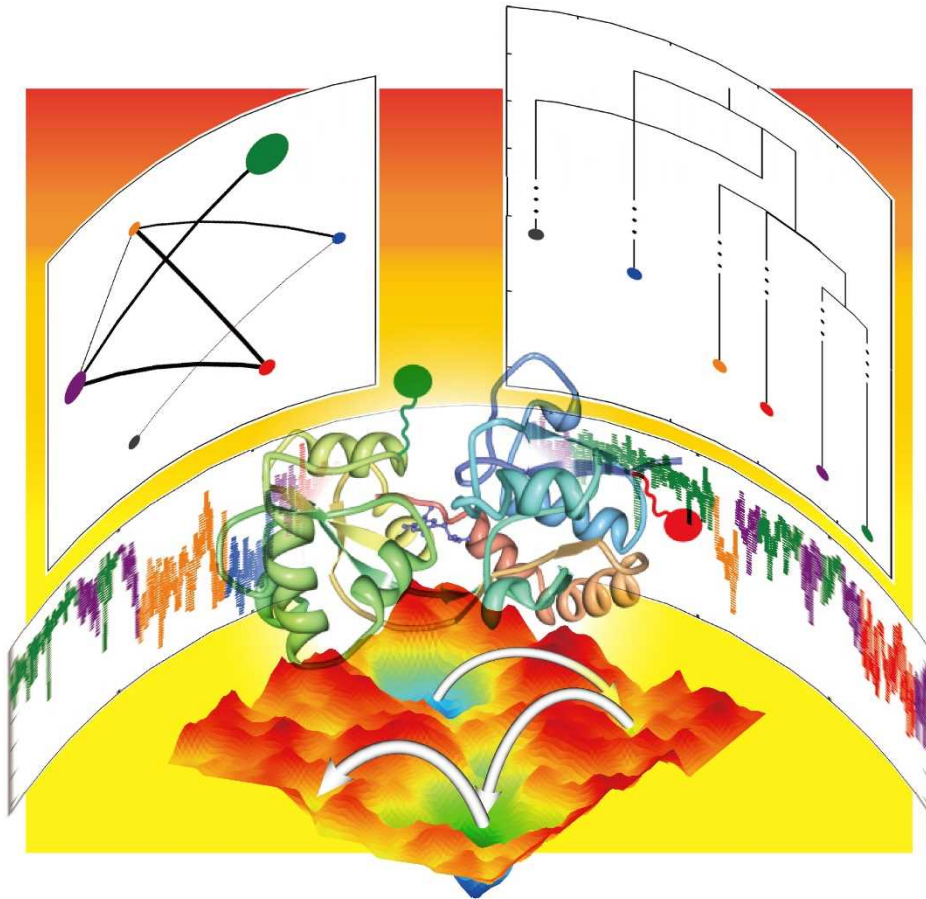
（今後への期待）

AMPA 受容体は神経系のなかで最も豊富にあるタンパク質で、うつ病やてんかんといった疾患にも関係していることが知られています。AMPA 受容体とイオンの膜透過活性の分子機序を理解することは、これらの疾患への医学応用にもつながり得るものと期待されています。また、今回、開発された解析手法は蛍光共鳴エネルギー移動一分子計測に限らず、汎用性が高く、今後様々な応用が期待されています。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学電子科学研究所 教授 小松崎 民樹（こまつぎき たみき）
TEL：011-706-9434 FAX：011-706-9434 E-mail：tamiki@es.hokudai.ac.jp
ホームページ：http://mlns.es.hokudai.ac.jp

【参考図】



AMPA 受容体の基質結合ドメインの蛍光共鳴エネルギー移動一分子計測の時系列データから、有限サンプリング誤差及び測定誤差を定量化し抽出された分子状態，それらが織りなすネットワークとエネルギーの地形。ここで，分子状態はネットワーク（左上），系統樹（右上）の末端の各ノードに対応し，系統樹がデータから抽出されたエネルギーの地形（概念図（下））を表している。基質と結合した分子状態がどれくらい存在し，どの分子状態とどの分子状態が行き来しやすいかを定量化・可視化することができる。

有限サンプリング誤差及び測定誤差の定性的な説明：

例えばコイン投げを考えてみましょう。公平なコインであれば，投げる回数が無限であれば，ちょうど半分が表，もう半分が裏となるはずですが，しかしながら，実際には無限回，コインを投げることはできません。例えば，コインを8回投げたとすると，表が5回，裏が3回かもしれません。また8回投げたら，今度は裏が5回，表が3回かもしれません。このように有限回しか観測できない状況下では，無限回，試行されたときに表，裏が出る（であろう）正確な割合は確定できません。これが**有限サンプリング誤差**と呼ばれるものです。一方，コインがとでも汚れていたとすると，コインを投じた際に実際に表なのか，裏なのか，“光の当たり具合”などで，判定を見誤るかもしれません。つまり，公平なコインを無限回投げることができたとしても，裏，表が出る割合は1:1である保証はありません。このような観測上の不確実性が**測定誤差**に当たります。