

6-7 生命・錯体分子科学研究領域

生体分子機能研究部門

青野重利（教授）（2002年5月1日着任）

村木 則文（助教）

NAM, Dayeon（特任研究員（IMS フェロー））

東田 怜（特任研究員（IMS フェロー））

中根 香織（事務支援員）

A-1) 専門領域：生物無機化学

A-2) 研究課題：

- a) バクテリアの走化性制御系における酸素センサーシステムの構造機能相関解明
- b) 鉄イオンセンサータンパク質の構造機能相関解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) HemAT は細菌の酸素に対する走化性制御系を担っている酸素センサータンパク質である。細菌の走化性制御系は、外部シグナルである誘引／忌避物質のセンサーとして機能するシグナルトランスデューサータンパク質（methyl-accepting chemotaxis protein（MCP））と、シグナル伝達・制御に関与する Che タンパク質（CheA, CheW, CheY 等）から構成されている。本研究では、HemAT による酸素センシングおよび、酸素に応答したシグナル伝達反応の分子機構解明を目的として研究を行なった。これまでの研究で、HemAT, CheA, CheW が安定な三者複合体（HemAT/CheA/CheW 複合体）を形成することを明らかにした。生成した HemAT/CheA/CheW 複合体を用い、クライオ電子顕微鏡単粒子解析による複合体の構造解析を行なった。その結果、7.6 Å 分解能で HemAT/CheA/CheW 複合体の構造解析に成功した。現在、より高分解能での構造決定に向けて、各種実験条件の検討を行っている。また、HemAT 単独でのクライオ電子顕微鏡単粒子解析も合わせて実施するとともに、HemAT センサードメインの結晶構造解析を行った。HemAT センサードメインについては、酸化型、還元型、酸素結合型の結晶構造解析に成功した。現在、それらの構造を詳細に比較検討することにより、酸素センシングに伴うヘム周辺の構造変化とシグナル伝達経路の解析を進めている。
- b) 鉄は、全ての生物に必須の微量元素である。しかし、過剰な鉄は細胞毒性を示すため、細胞内の鉄の濃度は厳密に調節する必要がある。生物が最適な鉄濃度を感知するためには、外部環境および細胞内の鉄濃度をセンシングするためのシステムが必要である。本研究では、細胞内鉄濃度の制御に関与する新規な二成分制御系（VgrR-VgrS）を研究対象として、その構造機能相関解明を目的として研究を行なった。本系でレスポンスレギュレータとして機能する VgrR は、VgrS によるリン酸化のみならず、細胞内の鉄イオンによっても機能制御されると推定されている。本研究では、鉄イオンによる VgrR- 標的 DNA 複合体形成への影響を確認した。DNA 結合能を有する、リン酸化 VgrR を DNA に結合した後、鉄を加え相互作用解析を行った。鉄の濃度が上昇するにつれ、VgrR-DNA 複合体形成が阻害されることが確認できた。また、ICP 測定の結果、鉄センサーとして機能する VgrS には、Fe(III) が 2 当量結合す

ることが分かった。現在、VgrS、VgrRの結晶構造解析のため、結晶化条件の検討を行っている。また、前年度までの研究に引き続き、イネの細胞内鉄イオンセンサーとして機能すると考えられているユビキチンリガーゼHRZによる鉄イオンセンシング機構、および鉄イオンによるHRZの機能制御機構の解明を目的とした研究も進めている。

B-1) 学術論文

D. MATSUI, N. MURAKI, K. CHEN, T. MORI, A. A. INGRAM, K. OIKE, H. GRÖGER, S. AONO and Y. ASANO, “Crystal Structural Analysis of Aldoxime Dehydratase from *Bacillus sp.* OxB-1: Importance of Surface Residues in Optimization for Crystallization,” *J. Inorg. Biochem.* **230**, 111770 (2022). DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111770

B-3) 総説、著書

青野重利, 「CO センサータンパク質」, 「ヘムタンパク質の科学～生理機能の理解とその展開に向けて」, (株)エヌ・ティー・エス (2022). ISBN: 978-4-86043-778-7 C3045

村木則文, 青野重利, 「アルドキシム脱水酵素」, 「ヘムタンパク質の科学～生理機能の理解とその展開に向けて」, (株)エヌ・ティー・エス (2022). ISBN: 978-4-86043-778-7 C3045

青野重利, 「酸素センサータンパク質」, 「ヘムタンパク質の科学～生理機能の理解とその展開に向けて」, (株)エヌ・ティー・エス (2022). ISBN: 978-4-86043-778-7 C3045

B-4) 招待講演

青野重利, 「ガス分子と生命金属の協奏による生体機能制御」, 第一回生命金属科学シンポジウム, 東京, 2022年5月.

B-7) 学会および社会的活動

その他

総合研究大学院大学物理科学研究科研究科長 (2022).

豊田理化学研究所審査委員会委員 (2019–2024).

B-10) 競争的資金

科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「生命金属科学」(計画研究), 「生命金属動態を鍵反応とするセンサー分子システムの構築と生理機能制御」, 青野重利 (2019年度–2023年度).

科研費研究活動スタート支援, 「酸素ガスをシグナル分子とする走化性シグナル伝達系の構造基盤」, 東田 怜 (2021年度–2022年度).

自然科学研究機構ExCELLS 若手奨励研究, 「細胞外からの鉄取り込みに関わる二成分シグナル伝達系VgrR-VgrSの機構解明」, NAM, Dayeon (2022年度).

日本科学協会 2022年度笹川科学研究助成, 「二成分シグナル伝達系VgrR-VgrSによる細胞内鉄濃度制御の分子機構解明」, NAM, Dayeon (2022年度).

科研費新学術領域研究「生命金属科学」(総括班), 「「生命金属科学」分野の創成による生体金属動態の統合的研究」(代表: 津本浩平), 青野重利 (研究分担者) (2019年度–2023年度).

C) 研究活動の課題と展望

生物は、様々な外部環境変化にさらされながら生育するため、外部環境変化に応答して細胞内の恒常性を維持する精緻なシステムを有している。このような外部環境変化に応答した恒常性維持システムには、外部環境の変化を感知するためのセンサータンパク質が必要不可欠である。我々の研究グループでは、遷移金属が関与するセンサータンパク質の構造機能相関解明、および遷移金属の細胞内恒常性維持機構の解明を目指して研究を進めている。今後は、構造生物学的、ならびに生化学・分子生物学的な実験手法を活用し、遷移金属含有型センサータンパク質の構造機能相関解明のみならず、これら新規金属タンパク質の生合成反応機構解明に関する研究も進めて行きたいと考えている。

加藤 晃一（教授）（2008年4月1日着任）

矢木 真穂（准教授（兼任））

谷中 冴子（准教授（兼任））

神田 智哉（助教）

西 栄美子（研究員）

小櫃 冴未（研究員）

MOUTAKANNI, Alix（インターンシップ）

関口 太一郎（大学院生）

斉藤 泰輝（特別共同利用研究員）

梅澤 美美子（特別共同利用研究員）

西村 誠司（特別共同利用研究員）

沈 佳娜（特別共同利用研究員）

山本 葉（特別共同利用研究員）

磯野 裕貴子（特任専門員）

平峰 里菜（技術支援員）

福富 幸恵（事務支援員）

A-1) 専門領域：構造生物学，タンパク質科学，糖鎖生物学，NMR 分光学

A-2) 研究課題：

- a) 生命分子ネットワークが創発する高次機能のメカニズム探査と設計と制御
- b) 生命体を構成する多様な分子素子がダイナミックに秩序形成する仕組みの探究
- c) 極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) タンパク質の糖鎖修飾機構に関する研究において重要な進展を遂げた。第一に、タンパク質分子の中に組み込まれた糖鎖修飾の制御コードを発見した。自然界に存在する多くのタンパク質は、タンパク質（ポリペプチド鎖）と糖鎖からなる糖タンパク質として存在している。タンパク質の構造は遺伝子の情報を設計図として決定されるが、糖鎖の情報はゲノムが直接コードしているわけではない。我々は、LAMP-1 のポリペプチド鎖の中に、ルイス X と呼ばれる特定の糖鎖の修飾を促進する 29 アミノ酸残基からなる配列を発見した。さらに、この配列をバイオ医薬品として用いられるエリスロポエチンなどの他の糖タンパク質の一端に連結させることで、それらにもルイス X 修飾をもたらすことを明らかにした。本研究の成果を活用すれば、バイオ医薬品の糖鎖構造を合理的に制御する知見につながり、次世代バイオ医薬品の開発に資することが期待される。一方、タンパク質の糖鎖修飾は、疾患発症にも関わっている。我々は以前、マトリグリカンのコア部分にグリセロールリン酸（GroP）が結合し、その伸長を阻害するという新しい翻訳後修飾を発見した。今回、この GroP 修飾は、ヒトの CDP-Gro 合成酵素である PCYT2 によって担われており、様々ながん組織において発現すること、さらには、大腸がんの悪性度が高まるにつれて、亢進していることを見出した。GroP 修飾が亢進することで、がん細胞の遊走能が高まるなど、GroP 修飾ががんの悪性化に関わることも明らかとなった。こうした成果は、GroP 修飾を対象としたがんの治療法の開発に資するものと期待できる。さらに、リツキシマブなどの治療抗体の機能に血清タンパク質が与える影響について調査し、ヒト血清アルブミン（HSA）と血清 IgG

の Fab 領域が、リツキシマブと Fc γ 受容体 III との相互作用を介した抗体依存性細胞傷害作用を非競合的に阻害することを明らかとした。また、NMR データにより、HSA がリツキシマブの Fab および Fc 領域、および Fc γ RIII の細胞外領域と相互作用することを示した。本研究の結果は、治療抗体の設計や適用において血清タンパク質との相互作用を考慮することが重要であることを示唆している。

- b) 本グループが擁する構造生物学的手法を基軸に、分子研内外の共同研究ネットワークを強化発展し、生命分子の動秩序創発の仕組みを探究した。具体的には、アルツハイマー病の発症に関わるアミロイド β (A β) タンパク質について、オリゴマー化の初期過程である二量体化過程を調べた。分子動力学 (MD) シミュレーションと *in vitro* アッセイの結果、A β 42 の二量体形成には Arg5 側鎖とカルボキシル末端の分子内静電相互作用が重要であることが明らかとなった (奥村久士博士との共同研究)。A β は神経細胞膜に豊富に存在する糖脂質である GM1 ガングリオシドと強固に結合し、アミロイド線維形成を促進することが知られている。固体 NMR 法と MD シミュレーションを用いて、GM1-A β 複合体の 3 次元構造解析を実施した結果、二層の逆平行 β 構造を特徴とする新規な集合体構造であることを明らかにした。さらに、この A β 集合体自身は GM1 膜上においてアミロイド線維へと変換することはなく、 β シートからなる疎水性表面を触媒場として GM1 糖鎖上に提示することにより、モノマー状態の A β のアミロイド線維形成を促進することが明らかとなった (西村勝之博士および奥村久士博士との共同研究)。一方、タンパク質のフォールディング過程に関しても NMR 法を用いた解析を展開した。水素/重水素交換 NMR 法により、6M 塩酸ゲアニジンにより変性したタンパク質に残存する構造情報を捉えるとともに (東京大学 桑島邦博博士との共同研究)、球状の自己組織化錯体の内腔にタンパク質を捕捉することにより、タンパク質のフォールディング・リフォールディング過程におけるヒステリシスの挙動を捉えることができた (東京大学/分子研 藤田 誠博士との共同研究)。
- c) 極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析を通じて生命の環境適応の仕組みを理解するとともに、得られた知見に基づいた生物工学的な応用研究を展開することを目指している。2022 年度は、トランスクリプトーム解析により、ヨコヅナクマムシにおいて紫外線ストレスへの曝露後に急速に誘導された遺伝子ファミリーを同定した。さらに、同定されたタンパク質の X 線結晶構造解析および生化学実験を実施した結果、本タンパク質が新規のマンガン依存性ペルオキシダーゼであることが判明した。また、これらのタンパク質が主にゴルジ体に存在していることから、乾燥耐性時の酸化ストレスに対処する新しいメカニズムとして、ゴルジ体におけるストレス応答が不可欠であることが示唆された。こうした発見は、水のない過酷な環境に対する生命体の適応戦略の理解につながると考えられる。

B-1) 学術論文

H. YAGI, E. AMAGASA, M. SHIOTA, I. YAMADA, K. F. AOKI-KINOSHITA and K. KATO, “GALAXY Ver3: Updated Web Application for Glycosylation Profiling Based on 3D HPLC Map,” *Glycobiology* **32(8)**, 646–650 (2022). DOI: 10.1093/glycob/cwac025

F. UMEZAWA, M. NATSUME, S. FUKUSADA, K. NAKAJIMA, F. YAMASAKI, H. KAWASHIMA, C. W. KUO, K. H. KHOO, T. SHIMURA, H. YAGI and K. KATO, “Cancer Malignancy Is Correlated with Upregulation of PCYT2-Mediated Glycerol Phosphate Modification of α -Dystroglycan,” *Int. J. Mol. Sci.* **23(12)**, 6662 (2022). DOI: 10.3390/ijms23126662

T. SAITO, H. YAGI, C. W. KUO, K. H. KHOO and K. KATO, “An Embeddable Molecular Code for Lewis X Modification through Interaction with Fucosyltransferase 9,” *Commun. Biol.* **5(1)**, 676 (2022). DOI: 10.1038/s42003-022-03616-1

- S. YANAKA, R. YOGO, H. YAGI, M. ONITSUKA, N. WAKAIZUMI, Y. YAMAGUCHI, S. UCHIYAMA and K. KATO**, “Negative Interference with Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Mediated by Rituximab from Its Interactions with Human Serum Proteins,” *Front. Immunol.* **14**, 1090898 (2023). DOI: 10.3389/fimmu.2023.1090898
- T. MATSUMARU, K. SAKURATANI, S. YANAKA, K. KATO, S. YAMASAKI and Y. FUJIMOTO**, “Fungal β -Mannosyloxymannitol Glycolipids and Their Analogues: Synthesis and Mincle-Mediated Signaling Activity,” *Eur. J. Org. Chem.* **2022(20)**, e202200109 (2022). DOI: 10.1002/ejoc.202200109
- Y. YOSHIDA, T. SATOH, C. OTA, S. TANAKA, D. D. HORIKAWA, M. TOMITA, K. KATO and K. ARAKAWA**, “Time-Series Transcriptomic Screening of Factors Contributing to the Cross-Tolerance to UV Radiation and Anhydrobiosis in Tardigrades,” *BMC Genomics* **23(1)**, 405 (2022). DOI: 10.1186/s12864-022-08642-1
- K. KONDO, Y. HARADA, M. NAKANO, T. SUZUKI, T. FUKUSHIGE, K. HANZAWA, H. YAGI, K. TAKAGI, K. MIZUNO, Y. MIYAMOTO, N. TANIGUCHI, K. KATO, T. KANEKURA, N. DOHMAE, K. MACHIDA, I. MARUYAMA and H. INOUE**, “Identification of Distinct N-Glycosylation Patterns on Extracellular Vesicles from Small-Cell and Non-Small-Cell Lung Cancer Cells,” *J. Biol. Chem.* **298(6)**, 101950 (2022). DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101950
- R. HASHIMOTO, M. MINOSHIMA, S. SAKATA, F. ONO, H. ISHII, Y. WATAKABE, T. NEMOTO, S. YANAKA, K. KATO and K. KIKUCHI**, “Efficient Visible/NIR Light-Driven Uncaging of Hydroxylated Thiazole Orange-Based Caged Compounds in Aqueous Media,” *Chem. Sci.* **13(25)**, 7462–7467 (2022). DOI: 10.1039/D2SC02364D
- S. G. ITOH, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO and H. OKUMURA**, “Key Residue for Aggregation of Amyloid- β Peptides,” *ACS Chem. Neurosci.* **13(22)**, 3139–3151 (2022). DOI: 10.1021/acscemneuro.2c00358
- S. YANAKA, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO and K. KUWAJIMA**, “The B Domain of Protein A Retains Residual Structures in 6 M Guanidinium Chloride as Revealed by Hydrogen/Deuterium-Exchange NMR Spectroscopy,” *Protein Sci.* **32(3)**, e4569 (2023). DOI: 10.1002/pro.4569
- M. HIRANYAKORN, M. YAGI-UTSUMI, S. YANAKA, N. OHTSUKA, N. MOMIYAMA, T. SATOH and K. KATO**, “Mutational and Environmental Effects on the Dynamic Conformational Distributions of Lys48-Linked Ubiquitin Chains,” *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 6075 (2023). DOI: 10.3390/ijms24076075
- T. NAKAMA, A. ROSSEN, R. EBIHARA, M. YAGI-UTSUMI, D. FUJITA, K. KATO, S. SATO and M. FUJITA**, “Hysteresis Behavior in the Unfolding/Refolding Processes of a Protein Trapped in Metallo-Cages,” *Chem. Sci.* **14**, 2910–2914 (2023). DOI: 10.1039/D2SC05879K

B-3) 総説, 著書

- K. KUWAJIMA, M. YAGI-UTSUMI, S. YANAKA and K. KATO**, “DMSO-Quenched H/D-Exchange 2D NMR Spectroscopy and Its Applications in Protein Science,” *Molecules* **27(12)**, 3748 (2022). DOI: 10.3390/molecules27123748
- M. YAGI-UTSUMI and K. KATO**, “Conformational Variability of Amyloid- β and the Morphological Diversity of Its Aggregates,” *Molecules* **27(15)**, 4787 (2022). DOI: 10.3390/molecules27154787
- 矢木真穂, 加藤晃一, 「クマムシの乾燥耐性の仕組み～水分消失に伴うタンパク質の繊維化～」, *生物物理*, **62(4)**, 232–234 (2022). DOI: 10.2142/biophys.62.232
- 加藤晃一, 谷中冴子, 「抗体のエフェクター活性と定常部を介した抗体の高機能化」, *実験医学*, **40(20)**, 3253–3258 (2022).

矢木真穂, 加藤晃一, 「“地上最強生物” クマムシの乾眠の分子機構の解明に挑む」, *生化学*, **94(6)**, 888–891 (2022). DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2022.940888

柚木康弘, 松本 淳, 守島 健, Anne Martel Lionel Porcar, 佐藤信浩, 與語理那, 富永大輝, 矢木真穂, 井上倫太郎, 河野秀俊, 矢木宏和, 加藤晃一, 杉山正明, 「時計タンパク質複合体の構造解析を通して明らかとなった中性子小角散乱の強み」, *日本中性子科学会誌「波紋」*, **40**, 3253–3258 (2023).

Y. YAMAGUCHI, T. YAMAGUCHI and K. KATO, “Structural Analysis of Oligosaccharides and Glycoconjugates Using NMR,” *Adv. Neurobiology* **29**, 163–184 (2022). DOI: 10.1007/978-3-031-12390-0_6

B-4) 招待講演

加藤晃一, 「生命創成探究センター (ExCELLS)」, NMR プラットフォーム シンポジウム 2022, 東京, 2022年11月.

加藤晃一, 「生命分子動秩序創発研究と極限環境生命分子研究の2022年の進展」, 第5回ExCELLS シンポジウム, 岡崎, 2022年12月.

K. KATO, 「From Antibody NMR to Integrative Glycoscience」, 20th IPR Retreat, 大阪, 2022年12月.

加藤晃一, 谷中冴子, 「抗体の高次構造と相互作用のダイナミクス」, 第1回日本抗体学会設立記念学術大会, 鹿児島, 2022年11月.

加藤晃一, 「生命分子動秩序創発研究と極限環境生命分子研究の最近の進展」, ExCELLS ファカルティデベロップメント, 岡崎, 2023年2月.

矢木真穂, 「アミロイドβの構造変化とアッセムブリー」, 日本生物物理学会次世代NMRワーキンググループ金曜Spin-off会, 2022年7月.

矢木真穂, 「微小重力環境下におけるアミロイド線維形成」, 日本マイクロ重力応用学会第34回学術講演会 (JASMAC-34), 2022年9月.

S. YANAKA and K. KATO, “Integrative approach for the observation of conformational dynamics and interactions of antibodies,” The 7th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, Yokohama, October 2022.

S. YANAKA, R. YOGO, H. YAGI and K. KATO, “Multifaceted observation of conformational dynamics and interactions of antibodies,” ABA APPA & TBS Join Congress, Tainan (Taiwan), June 2022.

K. KATO, “Subsequent developments of the project on dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions,” iNANO-IMS-ExCELLS Interdisciplinary Nanoscience Joint Meeting, Okazaki, December 2022.

S. YANAKA, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO and K. KUWAJIMA, “The B domain of Protein A Retains Residual Structures in 6 M Guanidium Chloride as Revealed by Hydrogen/Deuterium-Exchange NMR Spectroscopy,” Joint Meeting of the 20th KIAS Conference on Protein Structure and Function and The 7th Korean-Polish Conference on “Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches,” Seoul (Korea), September 2022.

K. KATO, “Recent research activities in the Kato Groups,” Symposium on Frontier Research for Disease-related Proteins and 2023 Korea-Japan Joint Meeting for Molecular Sciences, Seoul (Korea), January 2023.

M. YAGI-UTSUMI and K. KATO, “The double-layered structure of amyloid-β assemblage on GM1-containing membranes,” Symposium on Frontier Research for Disease-related Proteins and 2023 Korea-Japan Joint Meeting for Molecular Sciences, Seoul (Korea), January 2023.

S. YANAKA, R. YOGO, H. YAGI and K. KATO, “Exploring the Structural Dynamics and Interactions of Antibodies: A Multidisciplinary Approach,” Symposium on Frontier Research for Disease-related Proteins and 2023 Korea-Japan Joint Meeting for Molecular Sciences, Seoul (Korea), January 2023.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本バイオイメージング学会評議員 (1995–), 理事 (2012–), 副会長 (2021–).

日本生化学学会評議員 (2002–).

日本糖質学会評議員 (2003–), 理事 (2013–).

日本核磁気共鳴学会幹事 (2020–), 評議員 (2022–).

日本蛋白質科学会理事 (2015–).

日本糖鎖科学コンソーシアム幹事 (2012–), 常任幹事 (2016–).

日本生物物理学会代議員 (2021–2023). (谷中冴子)

日本蛋白質科学会 アーカイブ編集委員 (2017–). (矢木真穂)

日本生物物理学会代議員 (2023–2025). (矢木真穂)

学会の組織委員等

ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST2021 合同会議実行委員会委員, 募金委員会委員長 (2019–).

Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Advisory board member (2021–).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員 (2014–).

大阪大学蛋白質研究所「共同利用・共同研究」委員会超高磁場 NMR 共同利用・共同研究専門部会委員 (2012–2024).

日本学術会議連携会員 (2017–2023).

日本学術振興会先端科学 (FoS) シンポジウム事業委員会委員 (2018–2024).

学会誌編集委員

Open Glycoscience, Editorial board member (2008–).

Glycoconjugate Journal, Editorial board member (2009–).

World Journal of Biological Chemistry, Editorial board member (2010–).

Glycobiology, Editorial board member (2011–).

Scientific Reports, Editorial board member (2015–).

International Journal of Molecular Sciences, Editorial board member (2017–).

理科教育活動

理科年表物理／化学部監修者 (2022).

B-8) 大学等での講義, 客員

名古屋市立大学薬学部, 大学院薬学研究科, 特任教授, 2008年4月–.

名古屋市立大学薬学部, 講義「構造生物学」「薬学物理化学Ⅱ」「生命薬科学研究入門」「一般教養科目 創薬と生命」「創薬科学・知的財産活用論」「物理系実習Ⅱ」, 2015年–.

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 講義「創薬生命科学基礎Ⅱ」「生命分子構造学特論」, 2015年-.

京都大学複合原子力科学研究所, ユニット研究員, 2022年4月-2025年3月.

大阪大学蛋白質研究所, 招へい教授, 2022年4月-2023年3月.

Kasetsart University, Collaborating Professor, 2021年9月-2022年8月.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(A), 「先端計測アプローチの統合による抗体の構造動態と機能発現の連関機構の解明」, 加藤晃一 (2019年度-2022年度).

科学技術振興機構CREST研究, 「ゴルジ体の動態解明に基づく糖鎖修飾の制御」, 加藤晃一 (2021年度-2025年度).

日本学術振興会学術国際交流事業二国間交流事業, 「ヌクレオソームダイナミクスに関わるATPaseの動的構造解析」, 加藤晃一 (2021年度-2022年度).

科研費基盤研究(B), 「抗体医薬の高機能化に向けた抗体の分子経路の解読と改変」, 谷中冴子 (2022年度-2025年度).
AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／革新的な次世代抗体医薬品製造基盤技術の開発(分子中に秘められた新規相互作用部位の探索と改変を通じた次世代抗体創成の基盤構築)」(代表: 谷中冴子), 加藤晃一(研究分担者) (2021年度-2025年度).

科研費基盤研究(C), 「スピン脱塩カラムと二次元NMRによる変性蛋白質残存構造の解析」(代表: 桑島邦博), 加藤晃一(研究分担者) (2020年度-2023年度).

AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発／次世代抗体医薬品の実用化に向けた物性・品質評価及び管理手法に関する技術的研究(次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究)」(代表: 石井明子), 加藤晃一(研究分担者) (2021年度-2025年度).

科研費特別推進研究, 「空間捕捉によるタンパク質の構造・機能制御および高効率構造解析」(代表: 藤田 誠), 矢木真穂(研究分担者) (2019年度-2023年度).

C) 研究活動の課題と展望

これまでの成果をさらに発展させて, 複雑な生命分子システムを舞台とする分子科学を開拓する。すなわち, 生命分子システムの中における各構成要素のダイナミックな振る舞いを「みる」アプローチ法を発展させるとともに, 得られたデータを情報科学的に「よむ」ためのアプローチ法を開拓する。さらに, 階層横断的な機能解析を実施し, 外部環境の変動の中で秩序創発していくロバストな生命の本質を統合的に理解することを目指す。生命体を構成する多様な分子素子がダイナミックに秩序創発する仕組みを理解するためには, 生命分子を取り巻く不均一かつ複雑な環境因子の影響を考慮することが必要である。微小重力環境下において形成したアミロイド線維の構造解析を継続するとともに, 極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析を通じて生命の環境適応の機構を理解することを目指した研究を展開する。さらに, 第3の生命鎖とよばれる糖鎖の構造・機能・形成に関する統合的な研究を推進する。

飯野 亮太 (教授) (2014年6月1日着任)

大友 章裕 (助教)
原島 崇徳 (助教)
YU, Yan (学振外国人招へい研究者)
KEYA, Jakia Jannat (特任研究員)
松本 浩輔 (特任研究員)
GRAHAM, Rosie (特任研究員)
大国 泰子 (技術支援員)
今 弥生 (技術支援員)
中根 香織 (事務支援員)

A-1) 専門領域：生物物理学, 分子モーター, 分子機械, 1分子計測, タンパク質工学

A-2) 研究課題：

- a) 回転分子モーター V-ATPase のエネルギー変換機構の解明, 機能創成, 特性解析
- b) リニア分子モーターキネシンの改変・ハイブリッド化による運動制御と特性解析
- c) 人工 DNA ナノ粒子モーターの高速化, 運動制御と特性解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) V-ATPase (V_0V_1) は, ATP の化学エネルギーを利用して細胞膜を介するイオンの能動輸送を行う分子ポンプであり, ATP 加水分解反応を触媒する V_1 とイオン輸送を担う V_0 の2つの回転分子モーターの複合体である。我々が研究対象としている腸球菌由来 V_0V_1 (EhV_0V_1) はナトリウムイオン (Na^+) を輸送する。我々は, EhV_0V_1 のイオン結合部位を改変することで, イオン選択性を Na^+ からプロトン (H^+) に変えることに成功した。
- b) 2本足で歩く分子モーターキネシン-1 は, 後足が前足を常に追い越すいわゆるハンドオーバーハンド機構で, レールである微小管上を直進運動する。微小管上にはキネシン結合部位が前後左右に多数存在するにも関わらず, 後足が前足を追い越して常に前方に結合する機構は不明である。我々は, 人工分子ポリエチレングリコール (PEG) でキネシンの2つの足を繋いだ生体-人工ハイブリッドキネシンを創成し, 高速高精度1分子計測でその運動素過程を解析した。その結果, 柔らかい PEG リンカーで繋いだ場合にも, 天然型と同様のハンドオーバーハンド機構で正確に直進運動し, 2つの足を繋ぐリンカーの剛直性は不要であることを明らかにした (論文準備中)。
- c) タンパク質分子モーターに触発されて開発された DNA 人工分子モーターは設計の自由度が高く, DNA の塩基配列や長さを変えることで足場との結合の親和性や選択性を制御できる。しかし, 先行研究で報告されている DNA 人工分子モーターの運動速度は数 nm/s 程度であり, 10-1000 nm/s で動くタンパク質分子モーターに比べて大きく劣る。我々は, DNA 修飾金ナノ粒子, RNA 修飾足場, DNA 依存的 RNA 分解酵素で構成される DNA ナノ粒子モーターの律速過程を1粒子追跡とシミュレーションで特定・改善し, タンパク質分子モーターに匹敵する数 10 nm/s の運動速度を達成した。

B-1) 学術論文

A. OTOMO, T. IIDA, Y. OKUNI, H. UENO, T. MURATA and R. IINO, “Direct Observation of Stepping Rotation of V-ATPase Reveals Rigid Component in Coupling between V_0 and V_1 Motors,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **119(42)**, e2210204119 (2022). DOI: 10.1073/pnas.2210204119

A. OTOMO, M. MIZUNO, K. INOUE, H. KANDORI and Y. MIZUTANI, “Protein Dynamics of a Light-Driven Na^+ Pump Rhodopsin Probed Using a Tryptophan Residue near the Retinal Chromophore,” *Biophys. Physicobiol.* **20**, e201016 (2023). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v20.s016

T. HARASHIMA, Y. EGAMI, K. HOMMA, Y. JONO, S. KANEKO, S. FUJII, T. ONO and T. NISHINO, “Unique Electrical Signature of Phosphate for Specific Single-Molecule Detection of Peptide Phosphorylation,” *J. Am. Chem. Soc.* **144(38)**, 17449–17456 (2022). DOI: 10.1021/jacs.2c05787

B-3) 総説, 著書

K. FUJIMOTO, R. IINO and R. YOKOKAWA, “Linear-Zero Mode Waveguides for Single-Molecule Fluorescence Observation of Nucleotides in Kinesin-Microtubule Motility Assay,” *Methods in Molecular Biology*, **2430**, 121–131 (2022). DOI: 10.1007/978-1-0716-1983-4_8

A. OTOMO and T. KOSUGI, “Tackle ‘Molecular Engine’ by Early-Career Researchers,” *Biophys. Physicobiol.* **19**, e190039 (2022). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v19.0039

B-4) 招待講演

飯野亮太, 「リニア分子モーターキネシン1のエンジニアリング」, 第22回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「発動分子エンジニアリング: タンパク質分子機械をいじり倒して実現する新機能」, つくば, 2022年6月.

飯野亮太, 「結晶性高分子分解酵素の反応サイクルの1分子イメージング解析」, 第19回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 岐阜, 2022年11月.

飯野亮太, 「分子モーターの動きをみる, 動きをつくる」, 名古屋大学理学研究科談話会, 名古屋, 2022年11月.

飯野亮太, 「分子モーターの動きをみる, 動きをつくる」, 第36回分子シミュレーション討論会, 東京, 2022年12月.

飯野亮太, 「生体・人工ハイブリッド分子モーターの創出と特性解析」, 分子研研究会「生体分子材料を探る: 発動分子のさらなる理解と設計に向けて」, 岡崎, 2023年3月.

大友章裕, 「1分子計測と共鳴ラマン分光法を用いた細胞膜で働くタンパク質のダイナミクス研究」, 光科学若手研究会, オンライン開催, 2022年6月.

大友章裕, 「1分子計測・活性測定・タンパク質工学による回転型V-ATPaseの統合的研究」, 第60回日本生物物理学会年会, 函館市, 2022年9月.

大友章裕, 「1分子散乱イメージングによる回転分子モータータンパク質の構造ダイナミクス研究」, 物性研究所機能物性セミナー, 柏市, 2023年2月.

R. IINO, “Single-molecule analysis and engineering of molecular motor proteins,” Sendai 2022, An Update on Molecular Machines: Open Challenges and New Perspectives, Sendai, August 2022.

R. IINO, “Engineering rotary and linear molecular motor proteins,” The 3rd NINS-Princeton Joint Symposium, Princeton (USA), March 2023.

A. OTOMO and R. IINO, “Single-molecule analysis and engineering of Na⁺-pumping V-ATPase,” EASMB 2022 Symposium, Singapore, October 2022.

R. IINO, “Engineering linear motor protein kinesin-1,” EASMB 2022 Symposium, Singapore, October 2022.

R. IINO, “Single-molecule analysis and engineering of motor proteins,” iNANO-IMS-ExCELLS Interdisciplinary Nanoscience Joint Meeting, Okazaki (Japan), December 2022.

R. IINO, “Engineering linear molecular motor kinesin-1 (*Canceled due to COVID-19 situation),” 2nd Workshop “Molecules, Materials, Devices and Systems,” New York (USA), June 2022.

B-5) 特許出願

US10809257B2, “Method for detecting target molecule,” H. NOJI, R. IINO and S. ARAKI (NINS), United States (Granted on October 20, 2020).

特願 2021-168388, 「タンパク質, ポリヌクレオチド, 組換えベクター, 形質転換体, ポリエチレンテレフタレート分解用組成物, 及びリサイクル品の製造方法」, 中村彰彦, 飯野亮太 (自然科学研究機構), 2021 年.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会ウェブサイト編集委員長 (2021–2022).

日本生物物理学会理事 (2019.6–2023.6).

学会誌編集委員

米国生物物理学会誌 *Biophysical Journal*, Editorial Board Member (2020–2025).

B-8) 大学等での講義, 客員

静岡大学大学院総合科学技術研究科, 非常勤講師, 「応用生命科学特別講義I」, 2022 年 9 月.

名古屋大学大学院理学研究科, 非常勤講師, 「分子物性学特別講義」, 2022 年 4 月–2023 年 3 月.

総合研究大学院大学物理科学研究科, 「機能生体分子科学」, 2022 年 4 月.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B), 「バクテリアべん毛モーター固定子複合体の「回転モデル」を 1 分子計測で実証する」, 飯野亮太 (2021 年度–2023 年度).

科研費新学術領域研究「発動分子科学」(計画研究), 「生体・人工発動分子によるエネルギー変換過程の 1 分子計測法の開発」, 飯野亮太 (2018 年度–2022 年度).

科研費若手研究, 「一分子計測法で明らかにする V-ATPase の機能と構造の相関」, 大友章裕 (2021 年度–2023 年度).

自然科学研究機構若手研究者による分野間連携研究プロジェクト, 「ボトムアップアプローチによる分子モータータンパク質の機能改変」, 大友章裕 (2022 年度).

自然科学研究機構分野融合型共同研究事業, 「ハイブリッド微小管の創製・配列・制御」(代表; 内橋貴之), 飯野亮太 (研究分担者) (2022 年度).

新分野創成センター先端光科学研究分野共同研究プロジェクト,「超局在赤外近接場分光による単一タンパク質内の振動分光」(代表:西田 純),大友章裕(研究分担者)(2022年度).

B-11) 産学連携

共同研究,キリンホールディングス(株),「PET分解酵素の開発」,飯野亮太(2022年).

C) 研究活動の課題と展望

生体分子モーター等のナノサイズの生体分子機械は,人間が作ったマクロなサイズの機械と比べてはるかに小さく,ブラウン運動の活用等,全く異なる作動原理で働く。今後も引き続き,天然の分子モーターを1分子計測して機構を調べるだけでなく,天然に存在しない分子モーターを積極的につくることで,その作動原理と設計原理をさらに深く理解し,機能向上や制御に繋げる。例えば,1回転で2倍のイオンを輸送するV-ATPaseをつくることで,ATP加水分解モーター V_1 とイオン輸送モーター V_0 のエネルギー変換の共役機構の理解を深めるだけでなく,イオン輸送速度や電気化学ポテンシャル形成能を制御する。また,創成した非天然型キネシンに我々が以前に開発した高速高精度マルチカラー1分子計測を適用し,2本の足の動きを同時に可視化してその歩行運動の機構をさらに深く理解するだけでなく,運動方向や速度の制御に繋げる。さらに,ヘテロな塩基配列を有するDNAナノ粒子モーターを二量体化して外部からのDNA添加で運動方向の制御を可能にし,センサー機能とアクチュエーター機能を兼ね備えた高速高制御人工分子モーターを創成する。

錯体触媒研究部門

魚 住 泰 広 (教授) (2000年4月1日着任)

奥村 慎太郎 (助教)
田澤 文 (研究員 (派遣))
ZHANG, Kaili (大学院生)
高橋 輝気 (大学院生)
服部 修佑 (大学院生)
鳥居 薫 (技術支援員)
新見 涼子 (技術支援員)
谷分 麻由子 (事務支援員)
佐々木 時代 (事務支援員)

A-1) 専門領域：有機合成化学, 有機金属化学

A-2) 研究課題：

- a) 不均一反応メディア中での触媒反応システムの構築
- b) 光触媒を利用した分子変換反応の開発
- c) 新しい遷移金属錯体触媒・ナノ構造触媒の創製

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) パラジウム, ロジウム, 銅錯体触媒などを両親媒性高分子に固定化するとともに機能修飾することで, これら遷移金属錯体触媒有機変換工程の多くを完全水系メディア中で実施することに成功した。水中不均一での高立体選択的触媒反応の開発を世界にさきがけて成功した。
- b) 新しいピンサー錯体の合成方法論を確立し, それらピンサー錯体分子が自発的に集積することで形成する分子集合体の三次元高次構造に立脚した新しい触媒機能システムの開拓に注力しつつある。
- c) 水中での反応加速, 連続フローシステムに依る効率化, ピンサー錯体触媒化学における新しい反応形式などに立脚して各種反応の ppm-ppb 触媒化を進めつつある。
- d) 超高触媒活性を示す単原子触媒種の発生・発現を見出し, その構造評価および有機分子変換触媒としての適用一般性を確立しつつある。
- e) 遷移金属錯体を用いた光触媒反応による新しいカルボニル化合物の活性化と, それに立脚した分子変換反応の開発を遂行しつつある。特に光触媒によるカルボニル基の極性転換に成果を上げつつある。

B-1) 学術論文

R. N. DHITAL, A. SEN, H. HU, R. ISHII, T. SATO, Y. YASHIRODA, H. KIMURA, C. BOONE, M. YOSHIDA, Y. FUTAMURA, H. HIRANO, H. OSADA, DA. HASHIZUME, Y. UOZUMI and Y. M. A. YAMADA, “Phenylboronic Ester-Activated Aryl Iodide-Selective Buchwald-Hartwig-Type Amination toward Bioactivity Assay,” *ACS Omega* **7(28)**, 24184–24189 (2022). DOI: 10.1021/acsomega.2c01092

K. MINAMI, M. MINAKAWA and Y. UOZUMI, "Preparation of Benzothiazoles and Heterocyclic Spiro Compounds Through Cu-Catalyzed S-S Bond Cleavage and C-S Bond Formation," *Asian J. Org. Chem.* **11**(9), e202200211 (2022). DOI: 10.1002/ajoc.202200211

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

有機合成化学協会支部幹事 (1998-).

日本化学会理事 (2022-2023).

学会の組織委員等

名古屋メダル実行委員 (2000-).

有機金属討論会組織委員 (2012-).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

科学技術振興機構CREST 研究「革新的触媒」領域アドバイザー (2015-2023).

京都大学ゼロエミッション研究拠点運営委員 (2022-).

学会誌編集委員

SYNLETT 誌アジア地区編集主幹 (2002-).

SYNFACTS 誌編集委員 (2005-).

SYNFACTS 誌編集委員 (2020-). (奥村慎太郎)

B-8) 大学等での講義, 客員

九州工業大学, 客員教員, 2022年4月-2023年3月.

B-10) 競争的資金

科研費挑戦的研究(萌芽), 「カルボニル化合物を求核剤とした分子変換反応の開拓」, 魚住泰広 (2021年度-2023年度).

科研費若手研究, 「カルボニル化合物の二電子還元による極性転換とカルボニルへの付加反応の開発」, 奥村慎太郎 (2021年度-2023年度).

有機合成化学協会第34回富士フィルム研究企画賞研究助成, 「二酸化炭素による活性化を利用したカルボニル化合物の光触媒的極性転換」, 奥村慎太郎 (2022年度-2023年度).

C) 研究活動の課題と展望

2000年にゼロからのスタートを切った精密有機分子変換反応のaqueous-switching, heterogeneous-switchingの試みも十分な成果と蓄積を得てきた。理想の有機分子変換を標榜した当研究室の歩みの中で多くの水中機能性固定化錯体触媒, 水中機能性固定化ナノ金属触媒を開発し, その幾つかは汎用性ある触媒として市販されるに至っている。これらの研究は科学研究費補助金(基盤研究, 新学術研究など)にくわえ, 多くの競争的外部研究費を得て推進してきた。即ちこれまでに水中機能性固定化触媒に関する「グリーンナノ触媒」CREST研究(2002年10月-2008年3月), 続いてその成果を実践的に発展させるMETI-NEDOプロジェクト(2008年9月-2012年2月), 希少元素の元素循環・元

素減量・元素代替に焦点を当てた「元素戦略」CREST 研究(2011年10月-2017年3月)を展開してきた。さらに2014年12月からACCEL 研究(2014年-2020年)に採択され「超活性固定化触媒開発に立脚した基幹化学プロセスの徹底効率化」研究を進めつつある。また自己集積錯体触媒研究は2007年以降、理化学研究所フロンティア研究に指名され、現在同研究所・環境資源科学研究センターにて展開した(2007年-2019年)。現在、魚住の本拠地である分子科学研究所に於いては、次の研究の萌芽を見いだし育てる研究にも大いに注力しており、幾つかの新機軸候補課題の中から大きな発展に繋がる新課題を見いだしつつある。なかでも最近は未開拓元素群の触媒反応性(とくにCu, Fe, Ag)の探索と確立、さらには分子の自己集積化に立脚した触媒機能の自発的獲得など目指した研究開発を推進しつつある。また分子研内外の研究者とチームで取り組み遷移金属触媒カップリング反応の極端紫外分光を利用したオペランド観察による反応機構解析、企業との産学連携による基幹的有機化合物の工業生産プロセスへの展開研究などの共同研究に取り組みつつある。さらに、基礎研究として、これまでの高活性触媒の設計概念と駆動原理を駆使し、従来パーセント量の利用が常識であった化学変換触媒をppm-ppb量のレベルへと転換すべく研究に取り組んでいる。これは触媒活性の 10^4 - 10^7 向上を意味し「改善」を凌駕する「飛躍」が要求される圧倒的な高活性化であり、学術的にも大きなチャレンジである。また特にグループ内での奥村博士との協働による遷移金属錯体光触媒の開発を推進し、従来にないカルビノール基の極性転換反応を開発・展開しつつある。本課題は今後の魚住グループの大きな潮流となる。

榎山 儀 恵 (准教授) (2014年6月1日着任)

大塚 尚哉 (助教)

MOHD ARIS, Muhammad Zhafran Bin (インターンシップ)

堀 達暁 (大学院生)

大石 峻也 (大学院生)

加藤 雅之 (大学院生)

西岡 雪奈 (技術支援員 (派遣))

原田 晋子 (技術支援員 (派遣))

柿沼 秀哉 (技術支援員 (派遣))

丸山 莉央 (技術支援員 (派遣))

牛田 妃菜乃 (事務支援員 (派遣))

A-1) 専門領域：有機合成化学

A-2) 研究課題：

- a) キラルなプロトンを開始剤とする触媒的不斉連鎖反応の開発
- b) ペルフルオロハロゲン化ベンゼンを基盤とする触媒機能の体系化
- c) ハロゲン結合を活用する高分子触媒反応場の開発
- d) 三中心四電子ハロゲン結合を活用するハロニウム錯体触媒の開発
- e) 全フッ素ハロゲン化リレン化合物の精密合成と多機能性材料への応用
- f) 全データ駆動型反応開発システムの構築

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 触媒量のキラルプレnstetド酸を開始剤として用い、触媒的不斉連鎖反応に成功した。エナンチオ選択性の発現機構を計算化学的に検証するため、鈴木敏泰チームリーダーと共同研究を実施した。その結果、本触媒反応におけるエナンチオ選択性が、キラルプレnstetド酸触媒の対アニオンと反応系中で発生したカチオン種との非共有結合性相互作用により制御されていることを見出した。本研究は、キラルな有機アニオンによる選択性制御機構の詳細に言及する世界初の例となる。さらに、得られた生成物をβ-アミノ酸誘導体へと変換して、本触媒反応の有用性を示した。これらの研究成果を学術論文としてまとめ学術誌に発表した。
- b) 種々のペルフルオロヨードベンゼンが、ピリジンとアリルシラトランとのアリル化反応、クロチル化反応、プレニル化反応の触媒として機能することを見出した。江原グループとの共同研究、岡山大自然生命科学研究支援センターでのHOESY測定により、本反応の触媒作用機構を明らかにした。触媒母骨格の立体的影響ならびに電子的影響を詳細に調査し、鈴木敏泰チームリーダーとの共同研究により、反応の駆動力と推測される分子間の静電相互作用を計算化学的に示すことに成功した。現在、ペルフルオロハロゲン化ベンゼンを基盤とする触媒機能の体系化を試みている。本年度内の掲載決定に向け、追加実験をもとに論文の改訂と実験項の作成を進めている。
- c) ハロゲン結合供与部位を有する高分子とDMAPから調製した高分子触媒が、水中でのアシル基転移反応に有効であることを見出した。産総研触媒化学融合研究センター中島チーム長および田中主任研究員と共同研究を実施し、固体DNP-NMR測定により高分子触媒中のDMAPとそのハロゲン結合供与能を検証した。分光学的に触媒活性中心

- となる DMAP を同定することに初めて成功した。共同研究の成果について、現在、論文を執筆中である。さらに、反応操作を見直すことにより、本触媒反応システムは、ppm レベルの触媒反応へと展開することに成功した。岐阜医療科学大学の萬代准教授と共同研究において ppm レベルでの不斉触媒化に挑戦し、開発した不斉高分子触媒がエナンチオ選択性の発現に有効であることを明らかにした。本年度中の論文発表を目指し、現在、論文執筆中である。
- d) エチルビスピリジン配位子とするヨードニウム錯体やジアリールヨードニウムトリヨードの合成と構造解析に成功した。合成した錯体が、向山型反応や細見-櫻井反応において、極めて高い触媒活性を示すことを見出した。NMR や CSI-MS 測定により本錯体触媒の反応駆動力を実験化学的に検証した。開発したハロニウム錯体触媒反応では、触媒の一価ヨウ素と反応基質の電子豊富な化学種との三中心四電子ハロゲン結合の形成が反応駆動力となっていることを見出した。向山型反応については、追加実験および追加計算、論文改訂作業を完了して、2 報の学術論文として掲載に至った。細見-櫻井反応については、データ整理を行い、論文の改訂作業を行っている。
- e) 全フッ素ハロゲン化ベンゼンでは達成できない新規機能の探究を目的として、全フッ素ハロゲン化ペリレン化合物の精密合成を実施した。構成素子となる部分フッ素化ナフタレンの位置選択的フッ素化法を確立し、メタ位をヨウ素、臭素、塩素で置換した全フッ素ハロゲン化ペリレンの合成に成功した。全フッ素ハロゲン化ペリレンおよびその誘導体が、市販の全フッ素ハロゲン化ベンゼンとは異なる分子配列を形成し、ハロゲン元素の違いに伴う発光特性を有することを見出した。現在、合成と構造に関する論文を執筆中である。また、全フッ素ハロゲン化ペリレン化合物の合成にあたり、その最小骨格である F7 ナフタレンへのハロゲン化反応の開発を行った。安定で取り扱いが容易な $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiBr}$ が本反応の脱プロトン化に有効であることを見出した。市販で入手可能なハロゲン化剤を用いることで、ヨウ素化、臭素化、塩素化、F7 ナフタレンに対する全てのハロゲン化に成功した。本成果についても、論文を執筆中である。
- f) 化学反応の開発は、新規有機分子の精密合成を実現するうえで重要な鍵となる。合成研究から機能創成研究への展開を目的として、これまで取り組んできた新規有機分子の合成と機能開拓に、情報科学手法を活用する開発システムの構築を進めている。静岡大武田准教授、山手機器センター鈴木敏泰チームリーダーと共同研究を実施し、全フッ素ハロゲン化ペリレン化合物の合成に、機械学習と量子化学計算の融合による反応開発を行った。その結果、定量的な解析にもとづく反応条件の最適化が可能になり、反応収率の飛躍的な向上に成功した。また、有機低分子の反応性の理解と定量化を進めるため、機械学習モデルの開発に成功した。アプリケーションとしての実装に向けて、マテリアルインフォマティクス企業との共同研究に着手した。現在、触媒化学空間を可視化しながら、触媒反応開発を進めている。

B-1) 学術論文

N. MOMIYAMA, C. JONGWOHAN, N. OHTSUKA, P. CHAIBUTH, T. FUJINAMI, K. ADACHI and T. SUZUKI, “Chiral Counteranion-Directed Catalytic Asymmetric Methylene Migration Reaction of Ene-Aldimines,” *J. Org. Chem.* **87**(14), 9399–9407 (2022). DOI: 10.1021/acs.joc.2c00742

S. OISHI, T. FUJINAMI, Y. MASUI, T. SUZUKI, M. KATO, N. OHTSUKA and N. MOMIYAMA, “Three-Center-Four-Electron Halogen Bond Enables Non-Metallic Complex Catalysis for Mukaiyama–Mannich-Type Reaction,” *iScience* **25**(10), 105220 (2022). DOI: 10.1016/j.isci.2022.105220

S. OISHI, T. FUJINAMI, Y. MASUI, T. SUZUKI, M. KATO, N. OHTSUKA and N. MOMIYAMA, "Protocol for Efficient Dearomatization of *N*-Heteroaromatics with Halogen(I) Complex Catalyst," *STAR Protoc.* **4**, 102140 (2023). DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102140

B-3) 総説, 著書

榎山儀恵, 「三中心ハロゲン結合を基盤とする分子性触媒の創成」, *日本薬学会「ファルマシア」*, **58(10)**, 948 (2022).

B-4) 招待講演

榎山儀恵, 「Challenge toward Halogen Bond-Driven Molecular Catalysis」, 令和4年度化学系学協会東北大会有機化学コロキウム, 盛岡市, 2022年9月.

榎山儀恵, 「ハロゲン結合の触媒科学——触媒反応空間の構築に向けて——」, 第8回電子状態理論シンポジウム, 東京, 2022年11月.

榎山儀恵, 「精密合成のデジタル化——反応性の規格化に向けて——」, 日本プロセス化学会ウィンターシンポジウム, 京都市, 2022年12月.

榎山儀恵, 「有機合成のデジタル化——これまでの有機合成・これからの有機合成——」, 第5回発動分子科学サロン「発動分子とAI」, 横浜市, 2023年2月.

N. MOMIYAMA, "Non-Metallic Complex Catalysis Enabled by Three-Center-Four-Electron Halogen Bond," 5th International Symposium on Halogen Bonding, Kazusa, Chiba (Japan), November 2022.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本化学会東海支部常任幹事 (2021–2023).

学会の組織委員等

日本プロセス化学会東海地区フォーラム幹事 (2021–).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 (2022).

B-10) 競争的資金

科研費学術変革領域研究(A) (計画研究), 「精密合成を迅速に実現する全データ駆動型反応開発システムの構築」, 榎山儀恵 (2021年度–2025年度).

科研費学術変革領域研究(A), 「デジタル化による高度精密有機合成の新展開」総括班 (代表: 大嶋孝志), 榎山儀恵 (研究支援) (2021年度–2025年度).

C) 研究活動の課題と展望

当グループでは, 精密合成化学を基盤として, 有機機能性分子の設計・合成・機能化を進めている。これまでに, 種々の新規ハロゲン分子の精密合成に取り組み, これらの分子が, 触媒分子として機能することを見出してきた。特に, 所内外の研究グループと共同研究を実施することで, ハロゲン原子を起点とする様々な分子間相互作用を詳細に考

察し、これらの分子間相互作用が開発した触媒の機能発現に重要な役割を果たしていることを実証している。2021年度後期から2022年度前期にかけて、投稿論文の審査コメントをもとに追加実験を実施し、論文3報が学術誌に掲載された。また、2022年度後期は、所内外研究者との共同研究成果がまとまり、学術誌2報に掲載された。その内1報は、プレスリリースを行った。引き続き、修正および追加実験を依頼されている論文2報の改訂作業を行い、2023年度中の論文掲載を目指す。また、8報の論文を執筆中であり、2023年度はこれらの論文投稿に注力する。従来法による反応および触媒の開発に加え、インフォマティクスを活用した次世代精密有機合成システムの構築に尽力し、有機ハロゲン分子の精密合成から機能創成への研究展開を加速する。

今後は、有機合成のデジタル化を推進しながら、新たな分子性触媒・分子変換反応を開発する。さらに、機能性有機分子材料の開発へと研究を展開することで、精密合成情報科学の学理構築を目指す。近い将来、本研究の成果が、新機能性物質創成の有力な手段として汎用されることを目標に、引き続き研究を遂行する。

錯体物性研究部門

草 本 哲 郎 (准教授) (2019年1月1日～2023年3月31日)*)

松岡 亮太 (助教)
水野 麻人 (学振特別研究員)
壬生 託人 (特任専門員)
久保田亜紀子 (技術支援員)
中貝 梢 (技術支援員 (派遣))
川口 律子 (事務支援員)

A-1) 専門領域：分子物性化学，錯体化学

A-2) 研究課題：

- ラジカルの多重項に基づくスピン-発光相関機能の創出とメカニズム解明
- 三回対称構造を有するラジカルに基づく物質開拓
- ラジカル結晶における固体発光機能の探究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- 光安定ラジカル PyBTM を 10wt% ドープした分子結晶は、極低温において磁場に応答する発光挙動 (magnetoluminescence) を示す。その背景には、ラジカルの集積化により新たに生まれるスピン自由度が本質的な役割を果たしている可能性がある。本研究では、magnetoluminescence のメカニズムの理解、中でもラジカルであることが本現象に対しどのように影響しているのか、を解明することを目的として、PyBTM を様々な濃度でドープした分子結晶に対し、発光スペクトルに加え発光寿命の磁場および温度依存性を詳細に調べた。この結果を速度方程式ならびに量子力学的シミュレーションを基に解析した結果、基底状態におけるスピン状態分布の変化 (静的磁場効果) と励起状態における磁場誘起項間交差 (動的磁場効果) のうち、前者の寄与が magnetoluminescence 挙動に対し支配的であることを見出した。これは、本現象が通常の閉殻分子では実現が困難であり、開殻電子系であるラジカルならではの新奇物性であることを意味している。これと並行して、PyBTM が配位した亜鉛錯体を合成し、この物質が magnetoluminescence を示す初めてのラジカル金属錯体であることを明らかにした。また励起状態におけるラジカルエキシマー形成が分子内ではなく分子間で生じることを見出した。
- 二次元系物質は、構造の低次元性や特徴的なバンド構造トポロジーに由来する機能を示す。我々はなかでも二次元ハニカム構造を有する開殻錯体高分子に着目し、新規物質開発及び機能創出を進めている。本研究では、目的物質の構成要素となる三回対称構造を有するラジカルを新たに開発した。さらにラジカルと金属イオンとの配位結合形成により狙い通りの二次元ハニカム構造が形成できることを見出した。特に磁気モーメントを有する銅イオンを用いた場合、銅イオンとラジカルの不対電子間に強磁性的な交換相互作用が働くこと、また物質の磁気秩序状態が磁場に応答して変化する (反強磁性秩序 \rightleftharpoons 強磁性秩序) ことを見出した。これは同様の分子構造を有する零次元系および一次元系物質では見られなかった新しい機能である。
- 開殻分子の固体発光は、閉殻分子のそれとは特徴やメカニズムが異なることが予想できるが、発光性の開殻分子結晶の例が極めて少なく、研究が十分には進められてこなかった。我々は室温において固体発光するラジカル分子結晶

晶を世界に先駆けて開発した。加えて、この分子結晶が近赤外領域で発光することを明らかにした。この物質は開殻分子凝縮系の励起状態ダイナミクスや発光メカニズムの基礎学理の解明を可能とする有力物質である。

B-1) 学術論文

H. H. CHO, S. KIMURA, N. C. GREENHAM, Y. TANI, R. MATSUOKA, H. NISHIHARA, R. H. FRIEND, T. KUSAMOTO and E. W. EVANS, “Near-Infrared Light-Emitting Diodes from Organic Radicals with Charge Control,” *Adv. Opt. Mater.* **10**, 2200628 (2022). DOI: 10.1002/adom.202200628

S. MATTIELLO, Y. HATTORI, R. KITAJIMA, R. MATSUOKA, T. KUSAMOTO, K. UCHIDA and L. BEVERINA, “Enhancement of Fluorescence and Photostability of Luminescent Radicals by Quadruple Addition of Phenyl Groups,” *J. Mater. Chem. C* **10(40)**, 15028–15034 (2022). DOI: 10.1039/D2TC03132A

Y. HATTORI, R. KITAJIMA, W. OTA, R. MATSUOKA, T. KUSAMOTO, T. SATO and K. UCHIDA, “The Simplest Structure of a Stable Radical Showing High Fluorescence Efficiency in Solution: Benzene Donors with Triarylmethyl Radicals,” *Chem. Sci.* **13(45)**, 13418–13425 (2022). DOI: 10.1039/D2SC05079J

T. SUEMUNE, K. SONODA, S. SUZUKI, H. SATO, T. KUSAMOTO and A. UEDA, “Partially Oxidized Purely Organic Zwitterionic Neutral Radical Conductor: Multi-step Phase Transitions and Crossover Caused by Intra- and Intermolecular Electronic Interactions,” *J. Am. Chem. Soc.* **144(48)**, 21980–21991 (2022). DOI: 10.1021/jacs.2c08813

B-3) 総説, 著書

R. MATSUOKA, A. MIZUNO, T. MIBU and T. KUSAMOTO, “Luminescence of Doublet Molecular Systems,” *Coord. Chem. Rev.* **467**, 214616 (2022). DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214616

B-4) 招待講演

草本哲郎, 「安定有機ラジカルを基とするスピン相関発光機能の創出」, 第6回高密度共役若手会セミナー, オンライン開催, 2022年8月.

草本哲郎, 「対電子を有する分子性物質が示す磁気・電気・光機能」, ISSP ワークショップ「1000 テスラ超強磁場科学の開拓」, オンライン開催, 2022年6月.

草本哲郎, 「安定有機ラジカルが示すスピン相関発光機能」, 第53回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, オンライン開催, 2022年11月.

T. KUSAMOTO, “An open-shell, magnetoluminescent, two-dimensional coordination polymer with a triangular organic radical ligand,” the 8th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC8), Taipei (Taiwan), August 2022.

T. KUSAMOTO, “Spin-correlated photoluminescence of organic radicals,” 25th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC25), Hiroshima (Japan), July 2022.

T. KUSAMOTO, “Spin-correlated photoluminescence of open-shell molecules,” Pure and Applied Chemistry International Conference 2023 (PACCON 2023), Chiang Rai (Thailand), January 2023.

T. KUSAMOTO, “Interplay Between Spin and Luminescence in Stable Organic Radicals,” The 11th Singapore International Chemical Conference (SICC-11), Singapore, December 2022.

T. KUSAMOTO, “Spin-correlated Photofunctions Based on Luminescent Radicals,” Institute for Materials Research International Symposium, Sendai (Japan), October 2022.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本化学会東海支部代議員 (2019–).

錯体化学会副事務局長 (2019–), ホームページ委員長 (2019–), 理事 (2022–).

錯体化学若手の会中部・東海支部世話人 (2019–). (松岡亮太)

学会誌編集委員

Journal of Materials Chemistry C, Royal Society of Chemistry, Advisory Board (2022–).

その他

岡崎ものづくり推進協議会学識委員 (2022–2023).

B-8) 大学等での講義, 客員

愛媛大学大学院理工学研究科, 応用化学セミナーミニシンポジウム講演講師, 2022年7月.

名城大学, 非常勤講師, 2022年9月–2023年3月.

理化学研究所, 客員研究員, 2020年12月–2023年3月.

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さきがけ研究, 「三回対称ラジカルを基とするカゴメーハニカムハイブリッド格子の構築と機能開拓」, 草本哲郎 (2020年度–2023年度).

科研費基盤研究(B), 「発光ラジカルの集積化に基づく開殻物質創製と電子スピン・発光協奏物性の開拓」, 草本哲郎 (2020年度–2022年度).

科研費若手研究, 「発光開殻分子を用いた単分子マグネトルミネッセンスの実現」, 松岡亮太 (2021年度–2022年度).

中部科学技術センター令和3年度学術・みらい助成最優秀提案, 「磁場で発光色が変わる有機ラジカル分子の開発」, 松岡亮太 (2021年度–2022年度).

C) 研究活動の課題と展望

有機ラジカルや磁性金属錯体に代表される開殻電子系分子は, 不対電子に基づき, 通常の開殻分子とも無機物質とも異なる物性を発現する。我々の研究グループでは, 開殻電子系分子を用いてユニークな光・電気・磁気相関物性を創製・解明することで, 物性科学に新概念と革新をもたらすことを目指して研究を進めている。今年度は, (a) スピン-発光相関機能のメカニズムの解明, (b) 二次元ハニカム構造を有する開殻錯体高分子の合成と磁気特性の調査, (c) 室温で近赤外発光を示す新しいラジカル分子結晶の開発, の研究を推進し, それぞれにおいて重要な成果を得ることができた。今後は, (a) では, 低温・磁場下における発光測定が可能な測定系を用いて, これまで開発してきた発光開殻分子の magnetoluminescence における普遍性と非普遍性, ならびに分子特有のパラメータを明らかにし, メカニズムの全容解明に繋げる。(b) および(c) については, 有機化合物の高い分子設計性や金属錯体の特長である金属イオン及び幾何構造の多様性を基に, 新しいラジカル金属錯体を開発し, これまでにない光相関機能あるいは励起状態特性の創出を目指す。

*) 2023年4月1日大阪大学大学院基礎工学研究科教授

瀬川 泰知 (准教授) (2020年4月1日着任)

杉山 晴紀 (助教)
長瀬 真依 (大学院生)
廣田 宗士 (大学院生)
渡邊 幸佑 (大学院生)
吉田 瑠 (大学院生)
中野 さち子 (技術支援員 (派遣))
平田 直 (技術支援員 (派遣))
谷分 麻由子 (事務支援員)

A-1) 専門領域：有機合成化学, 構造有機化学

A-2) 研究課題：

- a) 3次元幾何構造をもつ機能性有機構造体の合成と機能
- b) 解明複雑な幾何構造をもつトポロジカル分子群の創製
- c) 電子回折結晶構造解析の有機機能性材料開発への活用

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 湾曲構造をもつ π 共役有機分子の合成と構造解析を行った。大環状に π 共役がつながった分子「シクロパラフェニレン」について、初の全置換体である「パーフルオロシクロパラフェニレン」の合成・構造・光物性研究についての論文を発表した。また、全てのベンゼン環にフッ素が2つずつ置換した「ハーフフルオロシクロパラフェニレン」の合成についてのプレプリントを発表した。
- b) メビウスの輪のトポロジーをもつ分子の合成と性質解明研究について論文を発表した。またベルト状に共役した含窒素芳香族分子の合成および酸化反応挙動を解明し、論文を発表した。
- c) 京都大学化学研究所宮内雄平教授らとの共同研究により、トポロジカル半金属 $\text{Co}_3\text{Sn}_2\text{S}_2$ の偏光ラマンスペクトルによる簡便な構造解析手法の開発を行い論文として発表した。
- d) 3次元共有結合構造体のユニット合成において、特徴的な構造をもつ π 共役化合物が得られたため、総研大アジア冬の学校にて2件のポスター発表を行った。

B-1) 学術論文

Y. SEGAWA, T. WATANABE, K. YAMANOE, M. KUWAYAMA, K. WATANABE and K. ITAMI, "Synthesis of a Möbius Carbon Nanobelt," *Nat. Synth.* **1**, 535–541 (2022). DOI: 10.1038/s44160-022-00075-8

H. SHUDO, M. KUWAYAMA, M. SHIMASAKI, T. NISHIHARA, Y. TAKEDA, N. MITOMA, T. KUWABARA, A. YAGI, Y. SEGAWA and K. ITAMI, "Perfluorocycloparaphenylenes," *Nat. Commun.* **13(1)**, 3713 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-31530-x

H. SATO, R. SUIZU, T. KATO, A. YAGI, Y. SEGAWA, K. AWAGA and K. ITAMI, "N-Doped Nonalternant Aromatic Belt via a Six-Fold Annulative Double N-Arylation," *Chem. Sci.* **13(34)**, 9947–9951 (2022). DOI: 10.1039/d2sc02647c

K. TANAKA, T. NISHIHARA, A. TAKAKURA, Y. SEGAWA, K. MATSUDA and Y. MIYAUCHI, “Polarized Raman Spectroscopy on Topological Semimetal $\text{Co}_3\text{Sn}_2\text{S}_2$,” *J. Raman Spectrosc.* **54(1)**, 93–100 (2022). DOI: 10.1002/jrs.6459

J. NOGAMI, Y. NAGASHIMA, H. SUGIYAMA, K. MIYAMOTO, Y. TANAKA, H. UEKUSA, A. MURANAKA, M. UCHIYAMA and K. TANAKA, “Synthesis of Cyclophenacene- and Chiral-Type Cyclophenylene-Naphthylene Belts,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **61(15)**, e202200800 (2022). DOI: 10.1002/anie.202200800

K. FUJII, Y. NAGASHIMA, T. SHIMOKAWA, J. KANAZAWA, H. SUGIYAMA, K. MASUTOMI, H. UEKUSA, M. UCHIYAMA and K. TANAKA, “Stereoselective Cyclohexadienylamine Synthesis through Rhodium-Catalysed [2+2+2] Cyclotrimerization,” *Nat. Synth.* **1(5)**, 365–375 (2022). DOI: 10.1038/s44160-022-00043-2

B-3) 総説, 著書

Y. SEGAWA, “Nonplanar Aromatic Hydrocarbons: Design and Synthesis of Highly Strained Structures,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **95(11)**, 1600–1610 (2022). DOI: 10.1246/bcsj.20220270

Y. SEGAWA, M. NAGASE, Y. SAITO, K. KATO and K. ITAMI, “C–H Borylation of Arenes: Steric-Controlled Para-Selectivity and Application to Molecular Nanocarbons,” *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi (Journal of Synthetic Organic Chemistry)*, **80(11)**, 994–999 (2022). DOI: 10.5059/yukigoseikyokaiishi.80.994

B-4) 招待講演

瀬川泰知, 「トポロジカル π 共役分子の合成と展開」, 有機化学研究会 (白鷺セミナー), オンライン開催, 2022年5月.

瀬川泰知, 「Synthesis of topologically unique molecular nanocarbons」, 第63回フラーレン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 東京, 2022年8月.

B-6) 受賞, 表彰

瀬川泰知, 宇部興産学術振興財団第62回学術奨励賞 (2022).

B-7) 学会および社会的活動

理科教育活動

三重県立伊勢高等学校スーパーサイエンスハイスクール事業における課題研究に係る指導・助言 (2022).

出前授業「金属から『電子』を取り出してみよう!」岡崎市立三島小学校 (2022).

広報誌OKAZAKI 第71号「出前授業: 金属から『電子』を取り出してみよう!」, 2023年2月.

その他

教育系 Youtube チャンネル「予備校のノリで学ぶ大学の数学・物理」にて紹介された (2023).

東京大学新聞 2023年3月10日号にインタビュー記事掲載 (2023).

現代化学 (東京化学同人) 2023年3月号にインタビュー記事掲載 (2023).

B-8) 大学等での講義, 客員

大阪公立大学大学院農学研究科, 講師, 2022年5月.

総合研究大学院大学物理科学研究科, 「基礎錯体化学」, 2022年4月–9月.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B),「トポロジカル π 共役構造体の創製」瀬川泰知(2022年度-2024年度).

科学技術振興機構創発的研究支援事業(受託研究),「革新的有機半導体を指向した周期的3次元 π 共役構造体の創製」,瀬川泰知(2022年度).

科研費挑戦的研究(萌芽),「有機半導体の配向配列問題を解決する3次元 π スタック分子の創製」,瀬川泰知(2022年度-2023年度).

宇部興産学術振興財団第62回学術奨励賞研究助成,「3次元トポロジカル構造制御を鍵とした結晶性有機半導体材料の開発」,瀬川泰知(2022年度).

三菱財団自然科学研究助成,「等方的キャリア輸送を実現するユニバーサル有機半導体材料の開発」,瀬川泰知(2021年度-2022年度).

旭硝子財団研究助成,「微小結晶の構造解析を基軸とする3次元有機共有結合ネットワークの開発」,瀬川泰知(2021年度-2022年度).

科研費若手研究,「アニオン性有機共有結合フレームワークの3次元精密構築と機能化」,杉山晴紀(2022年度-2023年度).

中部科学技術センター学術・みらい助成,「水素結合を利用したカゴ型有機分子の自己集積制御:バイポーラスな有機多孔質結晶の合成」,杉山晴紀(2021年度-2022年度).

C) 研究活動の課題と展望

本年度は3次元的な分子設計による特異なトポロジーをもった有機構造体の創製に向けて研究を行った。パーフルオロシクロパラフェニレンやハーフフルオロシクロパラフェニレンの合成、含窒素ベルト状芳香族化合物の合成、特異なトポロジーをもつ芳香族炭化水素メビウスカーボンナノベルトの合成を発表した。また京都大学化学研究所宮内雄平教授らとの共同研究により、トポロジカル半金属 $\text{Co}_3\text{Sn}_2\text{S}_2$ の偏光ラマンスペクトルによる簡便な構造解析手法の開発を行い論文として発表した。

今後は複雑なトポロジーをもつ有機分子や3次元ネットワーク高分子の合成および機能開拓を行い、既存の有機合成の限界を突破した物質創製研究を遂行していく。すでに3件の国内学会での発表を行っており、本研究グループにおいて新たにスタートした研究成果が出つつある。これらを迅速に論文発表するとともに、分子科学研究所の共同利用施設としての利用促進を併せて進めていく。