

6-3 協奏分子システム研究センター

6-3-1 経緯と現状、将来構想

協奏分子システム研究センターは 2013 年 4 月に発足し、分子科学研究所がこれまでに培ってきたナノサイエンスに関する研究資産を基盤に、新しい分子科学の開拓に取り組んでいる。センターのミッションは、「分子それぞれの性質が階層構造を持つ分子システムの卓越した機能発現にどう結びつくのか」という分野横断的な重要課題を解決することである。そのためには、システムの構成要素である分子自身について理解を深めるのに加え、それぞれの分子がどのようなネットワークや制御を介して混然一体となり、複雑かつ高度な機能の発現へと繋がっていくのかを理解しなければならない。

このような目的の達成に向けて、微細なナノスケールの分子科学からタンパク質や細胞のようなマクロで不均一な分子科学まで研究者を幅広く募り、「階層分子システム解析研究部門」、「機能分子システム創成研究部門」、「生体分子システム研究部門」の 3 部門体制で研究活動を展開している。現在、専任 PI が 3 名（秋山教授、山本教授、倉持准教授）、併任 PI が 5 名（齊藤教授、青野教授、加藤教授、飯野教授、古賀准教授）の計 8 名となっている。未踏の領域に切り込む若手研究者から、分野をリードするシニア研究者まで、異なる学問領域の研究者が集う、幅広くも層の厚いメンバー構成となっている。

2023 年度の特筆すべき研究成果として、CISS 効果に基づいたエナンチオ選択性に関する共同研究（山本グループ）が科学雑誌「*Nature Communications*」誌に掲載された。その他、階層分子システム解析研究部門からは、タンパク質デザインに関する共同研究成果が「*Nature Chemistry*」誌に（古賀グループ）発表され、その学術的な新規性・重要性が高く評価されている。

専任 PI はセンターが掲げる目標に向かって、これまでの研究とは違う新しい一歩を踏み出すことが求められる。既に一部のグループ間で共同研究が進行中であるが、より多くのセンター構成員で共有できる新しい研究プロジェクトを練り上げていく必要がある。専門から少し離れた分野でのプロジェクト立案には人的交流が何よりも重要であるため、研究グループの居室を南実験棟の 3 階の 1 フロアに集中させ、一部をオープンスペースとして運用しつつ、科学的な議論や交流を活発に進めている。

その他、CIMoS セミナー、ワークショップなどを企画・実施し、それらを通じてセンターの活動や成果を国内外のコミュニティに向けて発信している。

階層分子システム解析研究部門

秋 山 修 志（教授）（2012 年 4 月 1 日着任）

古池 美彦（助教）

堀内 滉太（助教）

尾上 靖宏（特任研究員）

BOUDRIAH, Nihad（インターンシップ）

ABDULLA, Farida（インターンシップ）

鷲尾 みどり（技術支援員）

杉坂 かな恵（技術支援員）

大原 さとみ（技術支援員）

山本 優里桂（技術支援員）

谷浦 愛子（技術支援員（派遣））

蜂須賀 円（技術支援員（派遣））

鈴木 博子（事務支援員）

A-1) 専門領域：生物物理学，時間生物学

A-2) 研究課題：

- a) タンパク質時計が奏でる概日リズムの分子科学的解明
- b) X線溶液散乱による生体分子システムの動的構造解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) シアノバクテリアをモデル系とした概日時計研究に取り組み，独自性の高い数々の研究（Furuike *et al.*, *Sci. Adv.* 2022; Furuike *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022; Furuike *et al.*, *Commun. Phys.* 2022; ; Mukaiyama *et al.*, *Biochem. J.* 2022; Simon *et al.*, *Biophys. Physicobiol.* 2022; Ito-miwa *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; Mukaiyama *et al.*, *Sci. Rep.* 2018; Abe *et al.*, *Science* 2015）や国際基調講演（SRBR 2022; 5th Asian Forum on Chronobiology 2021; ELSI Symposium 2020; V-WCC 2019）をとおして，「概日時計システムの周波数特性が，ごく限られた種類の構成因子にエンコードされている」という新概念を提示した（長瀬研究振興賞 2022；日本学術振興会賞 2016；文部科学大臣表彰若手科学者賞 2008；日本生物物理学会若手奨励賞 2007；2006 SAS Young Scientist Prize from IUCr）。その間，複数の研究プロジェクト（さきがけ研究 [2005～2008 年度]，若手研究 (A) [2010～2012 年度]，基盤研究 (B) [2013～2015 年度]，基盤研究 (S) [2017～2021 年度]，基盤研究 (S) [2022～2026 年度] 等）で代表者を務め，国内外の研究コミュニティの拡大に尽力するとともに（S. Akiyama, *Biophys. Physicobiol.* 2021; S. Akiyama, *Circadian Rhythms in Bacteria and Microbiomes* 2021; S. Akiyama, *Biophys. Rev.* 2020; Mukaiyama *et al.*, *Biol. Rhythms* 2019; Akiyama *et al.*, *Biol. Clocks* 2017; S. Akiyama, *Cell. Mol. Life. Sci.* 2012），直近では以下に詳述する波及効果の高い成果（5 件）を輩出してきた。一つ目は，KaiC に隠されたアロステリック制御の解明である（Furuike *et al.*, *Biophys. Physicobiol.* 2024; Furuike *et al.*, *Sci. Adv.* 2022; Furuike *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022）。複雑多様なアロステリック制御は細胞機能に振動現象をもたらす非線形性の源であるため，時計タンパク質のアロステリック構造転移を解明するための努力が続けられてきた。しかし，これまでに報告されている KaiC の全構造は，リン酸化修飾の有無に依らず構造が同一であり，概

日リズムを駆動するアロステリーについては理解が進んでいなかった。我々は、S431とT432のリン酸化修飾サイクルを網羅する4つの異なる状態のKaiCを結晶化し、検出された複雑多様なアロステリーを詳細に分析することで、KaiCの振動性に必須となる最小単位のアロステリーを特定した。これらの成果を複数の総説（Furuike *et al.*, *SPring-8/SACLA Research Frontiers* 2023; 古池美彦, *日本結晶学会誌* 2023; 古池美彦, *生物物理* 2023; 古池美彦, *SPring-8/SACLA 利用者情報* 2022）として取りまとめた。複数の学協会（日本結晶学会, 日本生物物理, SPring-8 ユーザー協同体）から、研究グループ所属の助教（古池美彦）に若手を対象とした賞が贈られている。

二つ目は、KaiCの構造変化を液中で実時間検出できる蛍光プローブの開発である（Mukaiyama *et al.*, *Biochem. J.* 2022）。時間分解 Trp 蛍光分光法を用いることにより、概日リズムの特定の位相で、KaiCのCIIリングの内径側に顕著な構造変化が起こることを解明した。X線結晶構造解析の結果、419番目のTrp側鎖がヘリックス-コイル転移を起こすリン酸化スイッチの方向に向いていることが明らかになった。開発されたTrp蛍光プローブは、周期決定に関わるKaiC準安定状態の捕捉に大きく貢献することが見込まれる。

三つ目は、KaiCの温度補償性に関する成果である（Furuike *et al.*, *Commun. Phys.* 2022）。時計タンパク質は、酵素活性を生理的な温度範囲で一定に保つ温度補償能を有する。他方、酵素を構成するアミノ酸は高温でより頻繁に揺らぎ、それに伴って酵素活性が上昇する傾向が一般的にみられる。よって、温度補償能を有する概日時計タンパク質のダイナミクスが特殊な制御を受けている可能性があるが、それを実験的に証明した例は皆無である。我々は、温度補償型ATPaseであるKaiCのダイナミクスに及ぼす温度の影響を中性子準弾性散乱法で精査した。その結果、KaiCが揺らぎを利用しつつ、高温下でC1-ATPase活性が上昇しないように自律制御していることが明らかとなった。酵素が自らの活性を高めるためだけでなく、恒常性を実現する自律的手段として揺らぎを積極的に利用していることを示す独自性の高い研究成果である。

四つ目は、超短周期(0.6 d = 15 h)から超長周期(6.6 d = 158 h)にわたる多様なリズムを表出せしめる同一サイト(Y402)点変異群の発見である（Ito-miwa *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020）。温度補償された600%に及ぶ周期長変化を説明する発振モデルは皆無であり、本発見を機に、既存モデルの根本的な書き換えを迫られるであろう。本発見は、概日リズムの基本設計を原点に立ち返って議論しなおすきっかけを世界中の研究者に与え得るだけでなく、概月リズム（海洋生物の産卵、人間の月経周期）や概年リズム（動物の冬眠／繁殖、植物の花芽形成）の設計原理にも指針を与え得るもので、関連分野でも相当の関心を集めている。

五つ目は、概日時計の絶対的な遅さの起源解明である（Furuike *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022; Simon *et al.*, *Biophys. Physicobiol.* 2022; Abe *et al.*, *Science* 2015）。概日時計は、ゆっくりとした秩序ある細胞ダイナミクスを生み出すが、高速で動く生体高分子で構成されているため、全体としての遅さの原因は不明であった。我々は、周期を規定するC1-ATPaseの遅さが、加水分解に用いられる水分子の隔離や、高い活性化エネルギーを有するペプチド異性化に起因していることを解明した。本成果は国内外の化学誌（*ChemistryWorld* June 2015, 現代化学 2015）、専門家評価コメント（<http://smc-japan.org/?p=4072>）、国内の新聞記事（毎日新聞、日本経済新聞）等で取り上げられ、学術的な新規性が世界的に高く評価されている。

- b) 生体分子システム（時計タンパク質、抗酸化酵素、受容体など）のX線溶液散乱を記録し、散乱データと結晶構造の比較や低分解能モデルの構築を通して、分子システムの動的構造解析を行った。

B-1) 学術論文

Y. FURUIKE, Y. ONOUE, S. SAITO, T. MORI and S. AKIYAMA, “The Priming Phosphorylation of KaiC Is Activated by the Release of Its Autokinase Autoinhibition,” *bioRxiv* 2024.03.21.584037 (2024). DOI: 10.1101/2024.03.21.584037

Y. FURUIKE, E. YAMASHITA and S. AKIYAMA, “Structure-Function Relationship of KaiC around Dawn,” *Biophys. Physicobiol.* **21**, e210001 (2023). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v21.0001

B-3) 総説, 著書

Y. FURUIKE, A. MUKAIYAMA and S. AKIYAMA, “Master Allosterity in Clock Protein KaiC Orchestrates Circadian Rhythm,” *SPring-8/SACLA Research Frontiers* 2022, 26–27 (2023).

古池美彦, 「生命は「アロステリー」でリズムを奏でる」, *生物物理*, **63(3)**, 173–174 (2023). DOI: 10.2142/biophys.63.173

古池美彦, 「時計タンパク質 KaiC の構造にみる概日リズムの起源」, *日本結晶学会誌*, **65(2)**, 113–121 (2023). DOI: 10.5940/jcrsj.65.113

B-4) 招待講演

秋山修志, 「概日時計の これまでとこれから」, 大学共同利用機関シンポジウム 2023 「現代の社会問題に挑む日本の科学」, 東京, 2023 年 10 月.

古池美彦, 「概日時計タンパク質のアロステリックな律動を捉える構造生物化学」, 第 94 回 SPing-8 先端利用技術ワークショップ／大阪大学蛋白質研究所セミナー「SPing-8 における蛋白質構造生物学研究の現状と将来について」, 大阪, 2023 年 9 月.

古池美彦, 「時刻情報を生成／統合／伝達するシアノバクテリア時計タンパク質 KaiC の分子構造」, 日本時間生物学会年会シンポジウム「ポスト転写イベントに潜む計時分子ダイナミクス」, 横浜, 2023 年 9 月.

B-6) 受賞, 表彰

古池美彦, 化学情報協会 JAICI 賞 (2023).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会理事 (2023–2025).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術会議連携会員 (2020–2024).

SPing-8 長期利用分科会委員 (2019–).

日本学術振興会学術システム研究センター研究員 (2023–2026).

名古屋大学大学院理学研究科卓越大学院プログラム運営委員会・拡大実行委員会委員 (2024).

学会誌編集委員

Biophysics and Physicobiology, Editorial Board Members (2022–2025).

B-8) 大学等での講義, 客員

理化学研究所, 客員研究員, 2021 年 4 月–2024 年 3 月.

理化学研究所, 客員技師, 2021 年 4 月–2024 年 3 月. (古池美彦)

東京理科大学, 講義「一般教養科目」, 2023 年. (古池美彦)

B-10) 競争的資金

科研費挑戦的研究(萌芽), 「月面閉鎖生態系の構築を目指した改変型シアノバクテリアの設計」, 秋山修志 (2022 年度–2023 年度).

科研費基盤研究(S), 「概日時計の複雑多様性の単純化」(代表: 秋山修志), 古池美彦(研究分担者) (2022 年度–2026 年度).

武田科学振興財団 2022 年度生命科学研究助成, 「概日時計タンパク質 KaiC における構造多型の操作と解析」, 秋山修志 (2022 年度–2026 年度).

日本学術振興会学術動向等に関する調査研究(受託研究), 「生物物理学関連分野に関する学術研究動向」, 秋山修志 (2023 年度).

(公財) 豊秋奨学会 2023 年度研究費助成, 「月面環境サイクルに適合した概月時計の設計」, 秋山 修志 (2023 年度–2025 年度).

科研費若手研究, 「時計タンパク質の絡み合ったアロステリック運動を読み解く」, 古池美彦 (2022 年度–2024 年度).

科研費基盤研究(B), 「Kai システムの自律振動過程で生じる KaiC-KaiA/KaiB 結合モードの時間依存的変調」(代表者: 上久保裕生), 秋山修志(研究分担者) (2023 年度–2025 年度).

C) 研究活動の課題と展望

2017 年度から取り組んできた基盤研究(S) [統合的多階層アプローチによるシアノバクテリア生物時計システムの新展開: 2017 ~ 2021 年度] が終了し, Kai タンパク質時計の普遍性と多様性の解明, ATPase / リン酸化構造基盤の解明, 温度補償性と揺らぎの関係性の解明, いずれにおいても当初の目標を上回る新発見があった(最終年度検証結果: A)。2023 年度は, 基盤研究(S) [概日時計の複雑多様性の単純化: 2022 ~ 2026 年度], 挑戦的研究(萌芽) [月面閉鎖生態系の構築を目指した改変型シアノバクテリアの設計研究: 2022 ~ 2023 年度], 武田科学振興財団生命科学研究助成 [概日時計タンパク質 KaiC における構造多型の操作と解析への助成: 2022 年度~] を中心に, いずれの課題についても波及効果の大きい論文として公表できるよう, 今の質を堅持しつつも更にペースを上げて研究を進める。

古 賀 信 康（教授（兼任*））（2022 年 10 月 1 日～2023 年 9 月 30 日）

小杉 貴洋（助教）

鈴木 規子（技術支援員）

鈴木 博子（事務支援員）

*大阪大学蛋白質研究所

A-1) 専門領域：生物物理学，タンパク質分子デザイン

A-2) 研究課題：

a) 計算機および生化学的アプローチによるタンパク質分子デザイン

A-3) 研究活動の概略と主な成果

望みの機能を持ったタンパク質分子を自在にデザインすることが可能になれば，細胞の制御・設計や医療への貢献，加えて新規酵素やマテリアル開発による産業への応用が期待される。我々は，タンパク質分子を主鎖構造から完全にゼロからデザインすること，更には自然界のタンパク質分子を改造することで，望みのタンパク質分子を創製する理論と技術の開発を行う。

- a) 回転対称多量体タンパク質のデザイン；多くのタンパク質は 3 次構造を形成した後に 4 次構造を形成することで機能を発現する。これまでにデザインしたタンパク質をビルディングブロックとして組み合わせることで，多様な形状の新規回転対称多量体をデザインする技術を開発する。これまでに開発した技術を用いて，2 量体および 5 量体の設計に成功し，6 量体に関してもデザインしたタンパク質のひとつが，6 量体を形成していることを示唆する結果を得ている。
- b) ヘム結合タンパク質のデザイン；これまでにデザインしたタンパク質をビルディングブロックとして組み合わせることで，望みの小分子に結合するタンパク質分子をデザインする手法の開発を行う。特に，ヘム結合タンパク質を例として研究を行っている。これまでにデザインしたタンパク質を，2 量体のコイルドコイルを形成する α ヘリックスの NC 末端それぞれに連結させることで，連結したドメイン間に小分子結合サイトを構築し，ヘム結合タンパク質をデザインした。デザインしたタンパク質 5 つを発現，精製したところ，1 つについて収量が多く，また 2 量体を形成しているものがあり，ヘム滴定を行ったところ，ヘム結合を示唆する結果が得られている。
- c) ATP 結合タンパク質のゼロからのデザイン；自然界には ATP を加水分解して動的機能を発現するタンパク質が存在する。タンパク質が ATP を加水分解するためのミニマムな装置を明らかにすることを目的とし，まず ATP を結合するタンパク質のゼロからのデザインを行った。これまでに発見した 3 つのルールとヌクレオチド結合に重要とされる P-loop モチーフを用いることで，計算機上で ATP 結合タンパク質のデザインを行った。生化学実験により，デザインしたタンパク質は安定な構造を形成し，ATP に対して 800 μ M くらいの結合親和性を示した。さらに，結晶化して構造を解くことにより，設計通りの構造をしていることを確認した。今後は，より活性を向上させることを目指す。
- d) 動的機能を発現する自然界のタンパク質 V-ATPase の改造；自然界には，ATP 加水分解のエネルギーを利用して構造変化することで機能を発現するタンパク質が存在する。このようなタンパク質がどのようにして動的機能を発現しているのか，回転モータータンパク質である V-ATPase を改造することで，そのメカニズムに迫った。V-ATPase の非触

媒活性部位に、ヌクレオチド結合サイトを設計することで、V-ATPaseに新規アロステリック機構を付与し、V-ATPaseの回転を加速することに成功した。さらに、ここで設計したV-ATPaseと天然のV-ATPaseを比較することで、天然のV-ATPaseの複合体状態に関する知見も得られている。

- e) タンパク質構造の合理安定化法の開発；タンパク質の耐熱性を向上させることは、タンパク質を産業利用する上で重要である。タンパク質をゼロからデザインする技術を応用して、自然界のタンパク質を合理的に安定化する手法の開発を行った。開発した手法を用いて、PET製品のバイオリサイクルに重要なPET分解酵素の安定化に成功した。
- f) α ヘリカルタンパク質構造のゼロからのデザイン； α ヘリカル構造を自在にデザインするための手法の開発を行った。まず自然界のタンパク質構造を解析し、ヘリックス同士をつなぐ典型的なループパターン18種を明らかにしている。これらのループパターンを組み合わせることで、計算機上で疎水性コアパッキングを形成し、加えて表面形状が多様な α ヘリカル構造を構築する手法を開発した。さらに、これら α ヘリカル構造に対して、側鎖-側鎖もしくは主鎖-側鎖水素結合が形成されるよう側鎖設計の手法を開発した。また、これまでは5、6本の α ヘリックス構造しか設計することができなかったが、それ以上の本数の α ヘリックスからなる α ヘリカル構造を設計するための手法を開発した。

B-1) 学術論文

T. KOSUGI, T. IIDA, M. TANABE, R. IINO and N. KOGA, “Design of Allosteric Sites into Rotary Motor V_1 -ATPase by Restoring Lost Function of Pseudo-Active Sites,” *Nat. Chem.* **15**, 1591–1598 (2023). DOI: 10.1038/s41557-023-01256-4

S. MINAMI, N. KOBAYASHI, T. SUGIKI, T. NAGASHIMA, T. FUJIWARA, R. TATSUMI-KOGA, G. CHIKENJI and N. KOGA, “Exploration of Novel $\alpha\beta$ -Protein Folds through De Novo Design,” *Nat. Struct. Mol. Biol.* **30(8)**, 1132–1140 (2023). DOI: 10.1038/s41594-023-01029-0

K. SAKUMA, N. KOBAYASHI, T. SUGIKI, T. NAGASHIMA, T. FUJIWARA, K. SUZUKI, N. KOBAYASHI, T. MURATA, T. KOSUGI, R. TATSUMI-KOGA and N. KOGA, “Design of Complicated All- α Protein Structures,” *Nat. Struct. Mol. Biol.* **31**, 275–282 (2024). DOI: 10.1038/s41594-023-01147-9

Y. KAMADA, C. UMEDA, Y. MUKAI, H. OHTSUKA, Y. OTSUBO, A. YAMASHITA and T. KOSUGI, “Structure-Based Engineering of Tor Complexes Reveals that Two Types of Yeast TORC1 Produce Distinct Phenotypes,” *J. Cell Sci.* **137**, jcs261625 (2024). DOI: 10.1242/jcs.261625

B-3) 総説、著書

小杉貴洋, 「タンパク質設計技術で分子モーターを加速する」, 現代化学, 2023年11月号 (**632**), 24–27 (2023).

小杉貴洋, 「失われた機能を復活させてアロステリック部位を設計する方法：回転型分子モーター V_1 -ATPase で実証」, 蛋白質科学会アーカイブ, **16**, エッセイ 013 (2023).

B-4) 招待講演

小杉貴洋, 「蛋白質複合体が生み出す協奏的な機能の合理的な制御を目指して」, 第23回日本蛋白質科学会年会シンポジウム「加速するタンパク質デザイン」, 名古屋, 2023年7月.

古賀信康,「De novo design of proteins with novel folds: How many possible folds exist?」, 生体機能関連化学部会若手の会第 34 回サマースクール, 愛知, 東浦町, 2023 年 7 月.

古賀信康,「De novo design of proteins with topologies not found in nature」, 理研シンポジウム: Synthetic Biology—生物学の新たな潮流—, 理化学研究所, 和光, 2023 年 8 月.

小杉貴洋,「タンパク質設計技術による細胞内回転型分子モーターの制御を目指して」, 第 12 回分子モーター討論会, 仙台, 2023 年 9 月.

小杉貴洋,「計算機設計技術を用いたスーパー酵素の創出」, 第 96 回日本生化学会大会シンポジウム「情報計算科学にもとづく酵素の創成と応用～スーパー酵素が切り拓く生化学の新時代～」, 福岡, 2023 年 11 月.

小杉貴洋,「Toward understanding roles of yeast Tor complexes by structure-based engineering approach」, 第 61 回日本生物物理学会 シンポジウム「トア複合体による細胞応答の仕組みを理解する」, 名古屋, 2023 年 11 月.

小杉貴洋,「Toward developing a new field of biology based on protein design」, The 2157th NIG Biological Symposium, 三島, 2023 年 11 月.

古賀信康,「Basis for Protein Design」, 計算生命科学の基礎 10——融合する AI, データサイエンス, 生命科学, そして次の 10 年を見据えて——, オンライン開催, 2023 年 11 月.

小杉貴洋,「タンパク質設計技術による定量生物学を目指して」, 定量生物学の会第十一回年会, 東京, 2024 年 1 月.

小杉貴洋,「Allosteric control of rotary molecular motor by using protein design method」, OIST-JST Joint Meeting, 沖縄, 2024 年 1 月.

小杉貴洋,「構造解析が導くタンパク質の設計・改造とその理解」, 2023 年度量子ビームサイエンスフェスタ, 水戸, 2024 年 3 月.

小杉貴洋,「タンパク質設計技術は単細胞生物研究に役立つのか?」, 2023 年度国立遺伝学研究所研究会「微生物の細胞複製システムから紐解く生命のデザイン」, 三島, 2024 年 3 月.

古賀信康,「合理デザインによる新規タンパク質の創製」, 新潟大学コアステーション「ユビキタスグリーンケミカルエネルギー (UGCE) 連携教育研究センター」主催第 14 回研究シンポジウム, 新潟, 2024 年 3 月.

N. KOGA, “Design of protein structures from scratch: The number of possible topologies ?” The 20th ABC-InFO Lecture and Networking, Online, February 2024.

N. KOGA, “Exploration of novel protein folds through de novo design,” The molecular organization of living systems, Aarhus University, Aarhus (Denmark), September 2023.

T. KOSUGI, “Allosteric control of rotary molecular motor V₁-ATPase by redesigning pseudo-active sites,” The East Asia Single-Molecule Biology Symposium 2023, Wenzhou (China), September 2023.

N. KOGA, “Exploration of novel protein folds through de novo design: How many possible folds exist?” The 21st KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), October 2023.

N. KOGA, “Laboratory for Protein Design,” IPR Retreat 2023, 大阪大学銀杏会館, Osaka (Japan), November 2023.

T. KOSUGI, “Control of functions exerted by protein complexes using protein design methods,” 16th Eurasia Conference on Chemical Sciences 2023, Bangkok (Thailand), December 2023.

N. KOGA, “Exploration of novel protein topologies through de novo design,” The 27th SANKEN International Symposium: Science Chat in AI and Metaverse, The Awaji Yumebutai, Awaji (Japan), January 2024.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会分野別専門委員：タンパク質設計・ドラッグデザイン (2015–2023).

学会の組織委員等

第 23 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「高次構造体のはたらきを観る！」オーガナイザー (2023). (小杉貴洋)

第 61 回日本生物物理学会年会実行委員 (2023). (小杉貴洋)

第 61 回日本生物物理学会年会シンポジウム「トア複合体による細胞応答の仕組みを理解する」オーガナイザー (2023). (小杉貴洋)

学会誌編集委員

生物物理学会誌編集委員 (2022–).

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B), 「多様な形状の新規回転対称多量体タンパク質の合理デザイン」, 古賀信康 (2022 年度–2024 年度).

自然科学研究機構 OPEN MIX LAB (OML) 公募研究プログラム (研究共創型), 「新規タンパク質デザインによる糖鎖修飾ルールの解明」, 古賀信康 (2023 年度).

科学技術振興機構 さきがけ研究, 「タンパク質複合体を合理的に改造し, 細胞内機能を理解・制御する」, 小杉貴洋 (2020 年度–2023 年度).

自然科学研究機構 ExCELLS 若手奨励研究, 「人工設計タンパク質を多量体化することでヘム結合部位を創る」, 小杉貴洋 (2021 年度–2023 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」, 古賀信康 (2022 年–2023 年).

C) 研究活動の課題と展望

これまでの研究活動により様々な形状のタンパク質構造を設計する技術の開発に成功した。蛋白研では, これらの技術を用いて機能タンパク質を設計するとともに, 設計したタンパク質構造をビルディングブロックとして組み合わせ, より巨大かつ複雑な形状のタンパク質を設計する技術開発に取り組む。

倉 持 光（准教授）（2020 年 4 月 1 日着任）

米田 勇祐（助教）

BADARAU, Adrian（インターンシップ）

落合 奎介（大学院生）

神谷 美穂（事務支援員）

A-1) 専門領域：物理化学，超高速分光，非線形分光，超短パルス発生

A-2) 研究課題：

- a) 新規超高速非線形分光法の開発と応用
- b) 単一分子レベルでの新規分光法の開発と応用
- c) 先端的超高速分光による凝縮相複雑分子の機能・構造・ダイナミクスの研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 凝縮相多原子分子の化学反応は多次元的に表現される複雑なポテンシャルエネルギー曲面（PES）上で進行する。近年我々が初めて報告した励起状態の共鳴 2 次元ラマン分光は、振動モード間のカップリングの観測を通じて励起状態 PES の性質に迫ることができる強力な手法である。しかし、その実験は困難を極め、応用は限定されていた。そこで我々は、遅延時間の高速掃引に基づく新しい励起状態選択的共鳴 2 次元インパルス誘導ラマン分光装置を構築することで、計測時間を劇的に短縮し、これまでに無い高い信号雑音比での 2 次元ラマンスペクトル測定を実現した。開発した装置を用いることで、一重項励起子分裂を示す典型分子である TIPS-pentacene の励起状態 2 次元ラマンスペクトルを取得し、電子励起状態における振動モード間のカップリングを明瞭に可視化することに成功した。
- b) 室温・溶液中にある分子の励起エネルギー揺らぎの観測を目的として、単一分子検出感度を有する励起発光分光装置の開発を行った。この手法では、広帯域極短パルス対を励起光として用い、パルス間の遅延時間を掃引しながら分子が発する蛍光を検出する。この信号をフーリエ解析することにより、蛍光励起スペクトルを得る。典型色素に対して得られた励起スペクトルは、バルク溶液に対して得られた蛍光励起スペクトルや吸収スペクトルと良い一致を示しており、広帯域極短パルスを用いた蛍光検出に基づくフーリエ分光によって励起スペクトルが得られることを実証した。また、得られた光子列の相関解析から単一分子検出感度が達成できていることが確認された。より高度な光子相関解析による励起スペクトルの時間揺らぎの可視化に向けた基盤技術を確立した。
- c) 所内外の研究者と共同で、先端的な超高速分光法を用いた新規光機能性分子の励起状態ダイナミクスの研究を推進している。本年は、フェムト秒時間分解インパルス誘導ラマン分光法を用いることで、ペリレンビスイミドが表面に配位した半導体ナノ粒子において光励起直後に起こる超高速電荷移動を、構造学的知見を基に明らかにした。また、10 fs 時間分解吸収分光を用いることで、シクロオクタテトラエン（COT）で繋がれたペリレンビスイミドダイマーの励起状態において起こる超高速な symmetry-breaking charge separation（SBCS）を観測し、その機構を電荷分離状態のエネルギー準位の計算に基づき明らかにした。

B-1) 学術論文

H. KURAMOCHI, T. TSUTSUMI, K. SAITA, Z. WEI, M. OSAWA, P. KUMAR, L. LIU, S. TAKEUCHI, T. TAKETSUGU and T. TAHARA, “Ultrafast Raman Observation of the Perpendicular Intermediate Phantom State of Stilbene Photoisomerization,” *Nat. Chem.* **16**(1), 22–27 (2024). DOI: 10.1038/s41557-023-01397-6

R. KIMURA, Y. YONEDA, H. KURAMOCHI and S. SAITO, “Environment-Sensitive Fluorescence of COT-Fused Perylene Bisimide Based on Symmetry-Breaking Charge Separation,” *Photochem. Photobiol. Sci.* **22**, 2541–2552 (2023). DOI: 10.1007/s43630-023-00468-4

D. YOSHIOKA, Y. YONEDA, I. Y. CHANG, H. KURAMOCHI, K. HYEON-DEUK and Y. KOBAYASHI, “Quasi-Reversible Photoinduced Displacement of Aromatic Ligands from Semiconductor Nanocrystals,” *ACS Nano* **17**(12), 11309–11317 (2023). DOI: 10.1021/acsnano.2c12578

Y. YONEDA and H. KURAMOCHI, “Rapid-Scan Resonant Two-Dimensional Impulsive Stimulated Raman Spectroscopy of Excited States,” *J. Phys. Chem. A* **127**(24), 5276–5286 (2023). DOI: 10.1021/acs.jpca.3c02489

B-3) 総説, 著書

米田勇祐, 「先端的非線形分光によって明らかにする光化学系IIの複雑なダイナミクス」, *生物物理*, **63**(3), 171 (2023). DOI: 10.2142/biophys.63.171

B-4) 招待講演

倉持 光, 「数サイクルパルスを用いた複雑分子系の極限時間分解分光」, 自然科学研究機構先端光科学研究分野プロジェクト研究会「放射光の量子性・干渉性に基づく革新的計測手法の探索」, 岡崎, 2023年11月.

米田勇祐, 「先端的非線形分光を用いた電子-構造ダイナミクスの解明」, 第44回光化学若手の会, 淡路, 2023年6月.

H. KURAMOCHI, T. TSUTSUMI, K. SAITA, Z. WEI, M. OSAWA, P. KUMAR, L. LIU, S. TAKEUCHI, T. TAKETSUGU and T. TAHARA, “Catching the Phantom State of Photoisomerization,” Asian Spectroscopy Conference 2023, Niigata (Japan), September 2023.

Y. YONEDA, “Exploring complex reaction dynamics using multidimensional vibrational spectroscopy,” 38th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, Fukuoka (Japan), June 2023.

B-6) 受賞, 表彰

米田勇祐, PCCP Prize (2024).

B-7) 学会および社会的活動

学会の組織委員等

第22回時間分解振動分光学会国際会議 運営委員 (2022–2025).

第61回 (2023年) 日本生物物理学会年会実行委員 (2022–). (米田勇祐)

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

文部科学省研究振興局学術調査官 (2023–2025).

理科教育活動

出前授業「超短パルスレーザー光で観る分子の世界」愛知県立岡崎北高等学校 (2023).

B-8) 大学等での講義, 客員

理化学研究所, 客員研究員, 2022年5月–2024年4月.

B-10) 競争的資金

科研費挑戦的研究(開拓), 「揺らぐ単一光応答性タンパク質の超高速分光」, 倉持 光 (2021年度–2023年度).

科研費基盤研究(B), 「先端のコヒーレント振動分光による反応性ポテンシャルエネルギー曲面形状の実験的探究」, 倉持 光 (2021年度–2023年度).

科学技術振興機構創発的研究支援事業(受託研究), 「室温・溶液中における単一分子の極限時間分解分光」, 倉持 光 (2021年度–2023年度).

科研費若手研究, 「蛍光検出振動分光によるタンパク質発色団構造揺らぎダイナミクスの解明」, 米田勇祐 (2022年度–2023年度).

自然科学研究機構 OPEN MIX LAB (OML) 公募研究プログラム(若手支援型), 「先端の単一分子分光による光合成保護機能の進化戦略の解明」, 米田勇祐 (2023年度).

C) 研究活動の課題と展望

我々は先端的な超高速分光法を用いることで, 凝縮相分子の機能・構造・ダイナミクスの解明に取り組んでいる。特に, (アンサンブル平均を観る) バルク溶液・固体に対する先端的な超高速分光法と, 新たに開発を進めている室温・溶液中の単一分子レベルでの各種分光法を相補的に用いることで, 複雑分子系の反応ダイナミクス研究に新たな途を拓くことを目指している。最近, 我々は単一分子検出感度による励起発光分光を実現したが, 今後は本手法をさらに発展させることで, マイクロ～ミリ秒スケールで起こる励起スペクトル揺らぎの可視化を実現する。光合成系をはじめとする光応答性タンパク質に応用し, これらタンパク質の色素(発色団)分子の電子状態が, タンパク質特有の遅い自発的構造揺らぎといかに関連しているのか紐解く。さらに, 単一分子レベルでの振動分光法, ポンプ・プローブ分光法の開発に取り組み, 電子状態・局所構造・超高速反応ダイナミクスの観点から, 揺らぎが光応答性タンパク質の光–エネルギー変換に果たす役割の本質的理解を目指す。

機能分子システム創成研究部門

山 本 浩 史（教授）（2012 年 4 月 1 日着任）

AVARVARI, Narcis（外国人研究職員）

佐藤 拓朗（助教）

WU, Dongfang（特任研究員）

加藤 雄介（特別訪問研究員）

戸川 欣彦（特別訪問研究員）

佐藤 琢哉（特別訪問研究員）

岸根 順一郎（特別訪問研究員）

楠瀬 博明（特別訪問研究員）

DRESSOUDIRAM, Elodie（インターンシップ）

相澤 洋紀（大学院生）

URBAN, Adrian（大学院生）

MALATONG, Ruttapol（大学院生）

楠本 恵子（大学院生）

村田 了介（技術支援員）

石川 裕子（事務支援員）

A-1) 専門領域：分子物性科学

A-2) 研究課題：

- a) キラル有機超伝導体を用いたスピントロニクス
- b) キラル分子によるスピン偏極の理論構築
- c) 有機半導体ラセン結晶の磁性基板によるキラル分割

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 有機キラル超伝導体である κ -(BEDT-TTF)₂Cu(NCS)₂ 塩の薄膜単結晶を用いたスピントロニクスデバイスを作製し、その電気的磁気的特性を測定した。その結果、超伝導転移点付近で交流による励起を行うと、磁性電極上に偏極スピンの蓄積が見出された。これは超伝導結晶のキラルな空間群に基づくスピン流生成が原因であると考えられるが、その大きさを見積もると、有機超伝導体が有するスピン軌道相互作用エネルギーから得られるスピン偏極の1000倍以上に達する巨大なスピン蓄積が生じていることが明らかとなった。また、シグナルの磁場角度依存性から、スピン蓄積が結晶の上下で反転していることが明らかとなった。（BEDT-TTF = Bis(ethylenedithio)tetrathiafulvalene）
- b) CISS（Chirality-Induced Spin Selectivity）効果はキラル分子に対してトンネル電流を流すと、分子を通過してきた電子のスピンが電流と平行あるいは反平行に偏極する現象であり、近年新たな有機スピントロニクス的手段として注目されつつある。我々は、CISS 効果の根本的なメカニズムを解明するために、キラル物質の量子論的理解に取り組んだ。その結果、電子の量子状態を多極子展開することにより、キラリティの秩序変数を表現することが可能となり、分子のキラリティを量子力学的に表現するためにはスピンの本質的な役割を果たすことを明らかにした。この事実は、キラル分子が巨大なスピン偏極を生み出す CISS 効果と、根本的なところでつながっている可能性がある。

- c) CISS 効果の適用範囲はスピン偏極電流を生み出すことに限定されず、キラルな構造を有する材料のキラル分割にも拡張可能であることが明らかとなりつつある。我々はコバルトフタロシアニン錯体が PVD (Physical Vapor Deposition) によってメゾスケールのらせん結晶を生成することに着目し、CISS 効果によるそのキラル分割を試みた。その結果、垂直磁化した磁性基板上で結晶成長を行い、磁化の向きによってらせんの右巻き・左巻きの比を逆転させることに成功した。この成果は、共有結合によらないキラリティであっても、CISS 効果による左右の区別が可能であることを示している。

B-1) 学術論文

- Y. OSHIMA, T. TAKENOBU, J. PU, K. ISHIGURO, R. KATO, H. M. YAMAMOTO and T. KUSAMOTO**, “A Memristive Oscillator,” *Adv. Phys. Res.* **3**, 2300117 (2023). DOI: 10.1002/apxr.202300117
- H. AIZAWA, T. SATO, S. MAKI-YONEKURA, K. YONEKURA, K. TAKABA, T. HAMAGUCHI, T. MINATO and H. M. YAMAMOTO**, “Enantioselectivity of Discretized Helical Supramolecule Consisting of Achiral Cobalt Phthalocyanines via Chiral-Induced Spin Selectivity Effect,” *Nat. Commun.* **14**(1), 4530 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-40133-z
- A. J. URBAN and H. M. YAMAMOTO**, “Strong and Tunable Near-Infrared Circular Dichroism in Helical Tetrapyrrole Complexes,” *Chem. –Eur. J.* **29**(43), e202300940 (2023). DOI: 10.1002/chem.202300940
- R. MALATONG, T. SATO, J. KUMSAMPAO, T. MINATO, M. SUDA, V. PROMARAK and H. M. YAMAMOTO**, “Highly Durable Spin Filter Switching Based on Self-Assembled Chiral Molecular Motor,” *Small* **19**(32), 2302714 (2023). DOI: 10.1002/sml.202302714
- Y. KAWASUGI, H. SUZUKI, H. M. YAMAMOTO, R. KATO and N. TAJIMA**, “Strain-Induced Massless Dirac Fermion State of the Molecular Conductor α -(BEDT-TTF) $_2$ I $_3$,” *Appl. Phys. Lett.* **122**(12), 123102 (2023). DOI: 10.1063/5.0141023
- R. YAMADA, J. FUJIOKA, M. KAWAMURA, S. SAKAI, M. HIRAYAMA, R. ARITA, T. OKAWA, D. HASHIZUME, T. SATO, F. KAGAWA, R. KURIHARA, M. TOKUNAGA and Y. TOKURA**, “Field-Induced Multiple Metal–Insulator Crossovers of Correlated Dirac Electrons of Perovskite CaIrO_3 ,” *npj Quantum Mater.* **7**(1), 13 (2022). DOI: 10.1038/s41535-021-00418-2
- T. SATO, W. KOSHIBAE, A. KIKKAWA, Y. TAGUCHI, N. NAGAOSA, Y. TOKURA and F. KAGAWA**, “Nonthermal Current-Induced Transition from Skyrmion Lattice to Nontopological Magnetic Phase in Spatially Confined MnSi,” *Phys. Rev. B* **106**(14), 144425 (2022). DOI: 10.1103/physrevb.106.144425

B-4) 招待講演

- 山本浩史, 「キラリティ誘起スピン選択制 (CISS) とスピントロニクス」, 応用物理学会シンポジウム「ハイブリッド材料・システムによる革新的光・スピン計測」, 第 71 回応用物理学会春季学術講演会, 東京, 2024 年 3 月.
- 山本浩史, 「分子性量子デバイスにおける時空間反転対称性の破れ」, 物理学会シンポジウム「物質科学が拓く新原理デバイス」, 日本物理学会 2024 年春季大会, オンライン開催, 2024 年 3 月.
- 山本浩史, 「有機強相関電子デバイスの現状と今後の展開」, 応用物理学会クロスオーバーシンポジウム「有機エレクトロニクスの開拓と未来展望」, 第 84 回応用物理学会秋季学術講演会, 熊本, 2023 年 9 月.
- H. M. YAMAMOTO**, “Engineering of crystals directed toward molecular science,” 分子性固体科学研究会, 松山, 愛媛(日本), March 2024.
- H. M. YAMAMOTO**, “Chirality and its relation to time-reversal symmetry breaking,” OML workshop “Chirality in its shape and motion at quantum levels,” Okazaki, Aichi (Japan), March 2024.

H. M. YAMAMOTO, “Chiral metals and superconductors for novel spintronics,” The 426th Zhong-Guan-Cun Forum on Condensed Matter Physics, Beijing (China), February 2024.

H. M. YAMAMOTO, “Chiral metals and superconductors for novel spintronics,” Molecular Science Frontier Lecture, Beijing (China), February 2024.

H. M. YAMAMOTO, “Chiral metals and superconductors for novel spintronics,” The Joint Symposium on Spin, Chirality, Superconductivity, and Related Phenomena, Tianjin (China), February 2024.

H. M. YAMAMOTO, “On the definition of chirality and enantioselective fields—from experimental point of view—,” MRM2023, Kyoto (Japan), December 2023.

H. M. YAMAMOTO, “Magnetic Enantioseparation and Chirality-Induced Spin Selectivity,” Nano Thailand 2023, Pattaya (Thailand), November 2023.

H. M. YAMAMOTO, “Supramolecular machines and chiral spintronics,” ChePhyMoSS: Symposium celebrating 75+ birthday of Patrick Batail, Angers (France), November 2023.

H. M. YAMAMOTO, “Chirality at the quantum scale,” hirality@The Nanoscale 2023, Angers (France), October 2023.

H. M. YAMAMOTO, “Truly chiral superconductors for novel spintronics,” Superconducting spintronics 2023, Online, September 2023.

H. M. YAMAMOTO, “Giant spin polarization and a pair of antiparallel spins in a chiral superconductor,” KUJI QMAT Online Journal Club, Online, July 2023.

H. M. YAMAMOTO, “T-even chirality and T-odd chirality,” Gordon Research Conference, Electron Spin Interactions with Chiral Molecules and Materials “Chiral Spin Filtering and its Manifestations From Molecules to Devices,” Manchester (USA), July 2023.

B-5) 特許出願

登録

1698360, “Chirality Detection Device, Chirality Detection Method, Separation Device, Separation Method, and Chiral Substance Device,” Y. TOGAWA, H. SHISHIDO and H. YAMAMOTO (University Public Corporation Osaka; National Institutes of Natural Sciences)(登録日2023年7月11日).

B-6) 受賞, 表彰

佐藤拓朗, 日本物理学会若手奨励賞 (2024).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

分子科学会幹事 (2020–), 総務委員長 (2022–2024).

学会の組織委員等

分子科学会運営委員 (2018–).

MRM2023 セッションオーガナイザー (2023).

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 世界トップレベル研究拠点プログラム委員会拠点作業部会委員 (2023–2028).

日本学術会議事務局連携会員 (2023–2027).

その他

凝縮系科学賞審査委員 (2019–).

森野基金推薦委員 (2021–).

ELASTO-Q-MAT (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Scientific Advisory Board (2022–).

Asian Young Scientist Fellowship (physical science), Selection Committee member (2022–).

B-8) 大学等での講義, 客員

理化学研究所, 客員主管研究員, 2023 年 4 月–2026 年 3 月.

理化学研究所, 客員研究員, 2022 年 10 月–2025 年 3 月. (佐藤拓朗)

B-9) 学位授与

友田美沙, 「Development of Pentanuclear Metal Complexes with Sterically Isolated Brønsted Acid/Base Sites and Their Functions」, 2023 年 3 月, 博士 (理学).

相澤洋紀, 「磁性基板による Co(II) フタロシアニン螺旋超分子のキラル分割について」, 2023 年 9 月, 博士 (理学).

MALATONG, Ruttapol, “Development of Switchable Spin Selectivity Based on Controllable Organic Chirality,” 2023 年 9 月, 博士 (理学).

URBAN, Adrian Joe, “Towards Benchmarking Chirality-Induced Spin Selectivity: The Case of Chiral Tetrapyrroles,” 2023 年 9 月, 博士 (理学).

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究 (A), 「キラル伝導体を用いた巨大スピン偏極デバイスの開発」, 山本浩史 (2023 年度–2026 年度).

科学技術振興機構さきがけ研究 (受託研究), 「キラルな分子性物質を舞台にした強相関スピントロニクスの開拓」, 佐藤拓朗 (2023 年度–2024 年度).

科研費基盤研究 (B), 「カイラリティが誘導するフォノン・スピン・フォトン交差結合の理論」 (代表: 岸根順一郎), 山本浩史 (研究分担者) (2021 年度–2024 年度).

科研費基盤研究 (A), 「カイラル物質が誘導する非局所スピン偏極の解明と基礎学理の構築」 (代表者: 戸川欣彦), 山本浩史 (研究分担者) (2023 年度–2026 年度).

三菱財団自然科学研究助成, 「キラル超伝導体を用いたスピントランジスタの開発」, 山本浩史 (2023 年度–2024 年度).

C) 研究活動の課題と展望

キラリティによるスピン流生成は, 近年益々注目されるようになっている。どちらかと言うと化学分野で注目されている CISS のみならず, 物性物理分野でも反転対称性を失った物質構造に基づく新たな物性発現が盛んになされており, 両者の共通点と相違点を検討しながら実験を進めていく必要があると考えられる。本年の成果により, キラル分子の量子状態が本質的にスピン構造を内包した電気トロイダルモノポールによって表現されることが明らかとなってきた。このようなキラル物質特有の性質と, CISS 効果との関係性解明を進めると同時に, 様々な外場によるスピン流の制御に取り組むなど, より広い視点での展開を実現していきたい。