

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、鈴木准教授）、併任PIが7名（斉藤教授、青野教授、加藤教授、飯野教授、古賀准教授、小林准教授、正岡准教授）の計10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。

2019年度の特筆すべき研究成果として、キラル分子モーターを利用した電子スピン制御に関する研究（山本グループ）が科学雑誌「*Nature Communications*」に掲載された。その他、階層分子システム解析研究部門の秋山グループからは、「*Nature Chemical Biology*」「*International Journal of Molecular Sciences*」誌等に国内外の大学や研究機関との共同研究成果が発表され、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だ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）

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) KaiC はシアノバクテリア概日時計システムの中核をなす時計タンパク質である。これまでの研究 (*Science* 2015, *BIOPHYSICS* 2015, *Biophys. Physicobiol.* 2016, *Sci. Rep.* 2018) を通して、

- ① KaiC の ATP 加水分解活性 (ATPase) がシステムの発振周期 (約 24 時間) を規定する重要な因子であること、
- ② KaiC の ATPase が抑制的制御を受けて低活性化 (12 ATP d^{-1}) かつ温度補償 (温度非依存) されていること、
- ③ ATPase の遅い時間スケールを分子システム全体に波及させる巧妙な仕組みが整備されていること、

等を明らかにしてきた。しかしながら、これら①～③を実現している構造基盤が KaiC のどこに位置しているのか依然として不明であった。そこで2019年度は、KaiC にアミノ酸置換を網羅的に導入した変異体ライブラリを作製し、そこから上記①～③の項目に影響を及ぼす時計変異体を効率的にスクリーニングする系を構築した。

変異体ライブラリを効率的に調製するための工夫として、変異体 KaiC の発現および精製の手順を大幅に見直した。具体的には、発現系のスケールダウン、並列処理を指向した精製工程のブロック化、アフィニティ・タグの最適化などに取り組み、これらの相乗効果によって複数のライブラリ候補を並列かつ迅速に調製できるようになった。他方、ライブラリから時計変異体を選別するための指標である ATPase 活性についても、計測手法の効率化と高感度化を実施した。これらの創意工夫により、全体として従来比 10 倍以上のスループットを実現し、多数の周期変異体や温度補償変異体を発見するに至った (*Int. J. Mol. Sci.* 2019)。これ以外にも、KaiC の進化系統樹に基づいたライブラリ・スクリーニング系を新たに確立した (*Int. J. Biol. Macromol.* 2019)。両スクリーニング法から得た結果をもとに、アミノ酸変異の「空間配置」と「機能への影響」の相関関係が整理され、①～③を実現している構造基盤が同定されるものと期待される。

- 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 (*Nat. Chem. Biol.* 2019, *Free Radical Biol. Med.* 2019)。

B-1) 学術論文

D. OUYANG, Y. FURUIKE, A. MUKAIYAMA, K. ITO-MIWA, T. KONDO and S. AKIYAMA, “Development and Optimization of Expression, Purification, and ATPase Assay of KaiC for Medium-Throughput Screening of Circadian Clock Mutants in Cyanobacteria,” *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 2789–2800 (2019). doi: 10.3390/ijms20112789

M. OKUMURA, K. NOI, S. KANEMURA, M. KINOSHITA, T. SAIO, Y. INOUE, T. HIKIMA, S. AKIYAMA, T. OGURA and K. INABA, “Dynamic Assembly of Protein Disulfide Isomerase in Catalysis of Oxidative Folding,” *Nat. Chem. Biol.* **15**, 499–509 (2019). doi: 10.1038/s41589-019-0268-8

A. MUKAIYAMA, D. OUYANG, Y. FURUIKE and S. AKIYAMA, “KaiC from a Cyanobacterium *Gloeocapsa* sp. PCC 7428 Retains Functional and Structural Properties Required as the Core of Circadian Clock System,” *Int. J. Biol. Macromol.* **131**, 67–73 (2019). doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.051

B-4) 招待講演 (* 基調講演)

S. AKIYAMA, “Keynote Lecture “Frontiers of the Intermolecular Interactions Analysis of Biomolecules promoted by BioSAS,” PF Workshop, Tsukuba (Japan), September 2019.* (*Keynote Lecture*)

S. AKIYAMA, “ATPase-Based in vitro Screening for KaiC Clock Mutants in Cyanobacteria,” XVI Congress of the European Biological Rhythms Society, Lyon (France), August 2019.

S. AKIYAMA, “Cyanobacterial circadian clock system through the chemistry of rhythm, structure, and evolutionary diversity,” V World Congress of Chronobiology, Suzhou (China), April 2019.* (*Keynote Lecture*)

秋山修志, “Biochemistry and Structure of Circadian Clock Protein, KaiC,” 第 92 回日本生化学会大会, パシフィコ横浜, 横浜, September 2019.

秋山修志, 「地球の自転周期がエンコードされたタンパク質, KaiC」, 第 13 回分子科学討論会, 名古屋大学, 名古屋, September 2019.

B-6) 受賞, 表彰

S. AKIYAMA, The Protein Society Annual Poster Board Award (2002).

S. AKIYAMA, 2006 SAS Young Scientist Prize (2006).

秋山修志, 日本生物物理学会若手奨励賞 (2007).

秋山修志, 平成 20 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2008).

阿部 淳, 日本生物物理学会中部支部優秀発表賞 (2014).

向山 厚, 日本時間生物学会学術大会優秀ポスター賞 (2015).

秋山修志, 日本学術振興会賞 (2016).

秋山修志, 向山 厚, 文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム平成 28 年度利用 6 大成果賞 (2017).

D. OUYANG, V World Congress of Chronobiology (Suzhou, China), The poster presentation award (2019).

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 (2019–2020).

日本生物物理学会委員 (2011–2014).

日本生物物理学会代議員 (2017–2018).

日本生物物理学会分野別専門委員 (2010, 2012, 2015, 2016, 2017).

日本生物物理学会中部支部長 (2013–2015).

学会の組織委員等

第18回日本時間生物学会学術大会実行委員 (2011).

第12回日本蛋白質科学会年会組織委員 (2012).

第50回日本生物物理学会年会実行委員 (2012).

The Winter School of Sokendai/Asian CORE Program (Jan. 13–16, 2015), Organizer (2015).

X線溶液散乱講習会主催 (2015–).

Okazaki Conference 2017 on Grand Challenges in Small-angle Scattering, Organizer (2017).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

SPring-8長期利用分科会委員 (2019–).

SPring-8利用研究課題審査委員会 (2011–2018).

学会誌編集委員

日本生物物理学会「生物物理」会誌編集委員 (2009–2011, 2013–2014).

日本生物物理学会「生物物理」会誌副編集委員長 (2016–2017).

日本放射光学会「放射光」会誌編集委員 (2013–2015).

日本結晶学会「日本結晶学会」会誌編集委員 (2010–2012).

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さきがけ研究, 「時間と共に離合集散を繰り返す分子機械のX線小角散乱・動的構造解析」, 秋山修志 (2005年–2009年).

科研費若手研究(B), 「異常分散・X線小角散乱を利用した無配向生体高分子の2原子間距離計測」, 秋山修志 (2007年–2010年).

科研費若手研究(A), 「時を生み出すタンパク質 KaiC における ATPase 自己抑制・温度補償機構」, 秋山修志 (2010年–2013年).

科研費挑戦的萌芽研究, 「多チャンネル・セルを用いたハイスループットX線小角散乱」, 秋山修志 (2012年–2014年).

科研費若手研究(B), 「溶液中における時計タンパク質 KaiC の動態解析」, 向山 厚 (2013年–2014年).

科研費基盤研究(B), 「時計タンパク質の固有周波数の分子科学的解明」, 秋山修志 (2013年–2015年).

科研費挑戦的萌芽研究, 「時限機能付き薬剤輸送システムの開発」, 秋山修志 (2014年–2016年).

科研費新学術領域研究(研究領域提案型), 「X線小角散乱と液中高速AFMの相補利用による分子時計の離合集散計測」, 秋山修志 (2014年–2016年).

科研費基盤研究(A), 「生物時計システムの周期と温度補償制御ロジックの構造化学的解明」, 秋山修志 (2017年–2019年).

科研費基盤研究(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」, 秋山修志 (2017年–2021年).

C) 研究活動の課題と展望

概日時計システムの第1の性質にあたる遅さの起源については研究の見通しが立った。第2の性質に相当する温度補償性は概日時計に共通して観察される特徴であり、概日リズムが一般的な化学振動子と区別して扱われる理由の一つでもある。化学の世界では、「遅さ」と「温度補償性」は通常相容れない現象であるが、KaiCのATP加水分解反応は極端に遅く (12 d^{-1}) かつ温度補償制御されている ($Q_{10}=1.0$)。基盤研究(S)の計画に沿って温度依存変異体の網羅的スクリーニングや構造ベースでの設計を行い、原子スケールの情報をもとに第1と第2の性質を互いに矛盾なく説明できるモデルを構築したい。

古 賀 信 康（准教授）（2014 年 4 月 1 日着任）

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) $\alpha\beta$ 型タンパク質構造のデザイン；これまでに2次構造パターンと3次構造モチーフの整合性に関するルールを発見し，これらのルールを用いることで100残基以下の様々な形状の $\alpha\beta$ 型タンパク質構造のデザインに成功してきた。これらのルールがより大きなサイズのタンパク質デザインにも適用可能かどうか検証するため，100残基以上のサイズのタンパク質構造のデザインに取り組んだ。その結果，これらルールに加えて，ルールを用いて描いた主鎖構造設計図と，実際に主鎖構造を組み立てたときの全体構造との整合性，すなわち，2次構造パターン－3次構造モチーフ－全体構造の間の整合性が重要であることを明らかにした。これらを考慮して5本ストランドの $\alpha\beta$ 型タンパク質を新たにデザインし，大腸菌に組み込み発現・精製し，生化学実験により折り畳み能を調べたところ，デザインは安定な構造を形成し，NMRにより決定された構造は，計算機モデルとよく一致していた。現在は，6本ストランドの $\alpha\beta$ 型タンパク質をデザインすることで，発見したデザイン原理の有効性を検証中である。
- b) α ヘリカルタンパク質構造のゼロからのデザイン；複数の α ヘリックスが集まった α ヘリカル構造は，極めて多様な構造を生み出すことができ，加えてそれらの構造は柔軟であるため，機能発現に重要な役割を果たす。そこで様々な 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することで，ヘリックス同士をつなぐループに典型的なループパターンが18種存在することを明らかにした。次に，これらのループパターンを組み合わせることで，計算機上で多様な形状の α ヘリカル構造の構築に成功した。計算機でデザインした典型的な全てのループパターンを網羅した5つの異なる形状の α ヘリカルタンパク質について，折り畳み能を生化学実験により調べたところ，これらデザインしたタンパク質は安定な構造を形成していた。これまでに，そのうちの3つに対してNMR構造解析を行ったところ，計算機モデルはNMR構造とよく一致していた。今後は，多様な α ヘリカル構造を用いることで，機能性タンパク質のデザインを行う。また，これら5つの異なる形状のデザインとは別に，計算機で長さ70残基，形状約800種類，配列約8000種類もの大量のデザイン配列を作り出すことに成功した。今後は，これら大量のデザイン配列を折りたたみ能や機能でスクリーニングする。
- c) デザインタンパク質の安定化機構の解明；デザインしたタンパク質の多くは，100℃でも変性しないという極めて興味深い特性を有する。この異常に高い安定性は，タンパク質の主鎖を局所的に制限することによって探索すべき構造空間を小さくしたことに起因するのか，あるいは，疎水性コアパッキングのような非局所相互作用によるものなのかを，疎水性コアのLeu, IleをValに変えてパッキングを損なうことにより調べた。その結果，全部で10残基のLeu, IleをValに変えても，タンパク質は同じトポロジーへと折りたたみ，かつ，まだ100℃以上の安定性を示した

ことから、タンパク質の主鎖を望みのトポロジーに折りたたみやすいうように制限することがデザインタンパク質の極度な安定性を生み出していることが示唆された。

- d) 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。続いて、生化学実験によりデザインタンパク質の ATP 結合親和性の測定を行ったが、ATP に対して高い結合親和性を示さなかった。現在は、b) でデザインした α ヘリカル構造を融合してアデニン環結合部位を作ることにより、高い ATP 結合親和性を示すタンパク質設計に取り組んでいる。
- e) 自然界のタンパク質構造を改造して創るヘム結合タンパク質：ヘムを例としてこれに結合するタンパク質をデザインすることで、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った。自然界のタンパク質をベースとして、その構造に大きなポケットを持つように計算機デザインで改造し、生化学実験によりデザインタンパク質のヘム結合能を調べた。その結果、デザインはヘムに結合していることが明らかになった。現在は、結合の親和性を向上させるべく再設計を行っている。
- f) 動的機能を発現する自然界のタンパク質 F-ATPase および 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 F-ATPase および V-ATPase を改造することで、そのメカニズムに迫った。分子動力学シミュレーション、1分子観測、結晶構造解析等あらゆる手法を駆使して、構造変化のメカニズムに迫ったところ、F-ATPase の構造変化に重要な部位を特定し、V-ATPase の動的機能発現における非触媒部位のアロステリックな役割を明らかにした。
- g) 自然界に存在しないトポロジーのデザイン：簡単な理論計算では考えることができるが、自然界には現存しないトポロジーが多数あることが示唆されている。本研究では、自然界に現存しない新規トポロジーを持つタンパク質分子を創ることで、新規トポロジーは物理化学的に立体構造形成することが困難なために存在していないのか、それとも偶然生物が見つけないだけなのか、これらの謎に迫る。網羅的なタンパク質立体構造データベース検索を行い、8つの新規トポロジーを同定した。これら新規トポロジーの計算機デザイン及び生化学実験による折りたたみ能の検証を行ったところ、デザインしたタンパク質は安定な構造を形成していた。そこで、NMR 構造解析を行ったところ、計算機モデルは NMR 構造とよく一致していた。とりわけ、8つのうちの1つのトポロジーは、両端を引っ張ったときに結び目を形成するという極めて特異な構造であり、折りたたみが難しそうな自然界に現存しない新規トポロジーを持つタンパク質をも人工的に創り出すことに成功したという事実は、これら8つの新規トポロジーは偶然生物が見つけないで、あるいは、進化の過程で淘汰されたということを示唆している。
- h) 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、バイオマス糖化に重要な β グルコシダーゼおよび PET 製品のバイオリサイクルに重要な PET 分解酵素の耐熱化を行っている。また、デザインタンパク質が極めて安定であることを利用して、デザインタンパク質そのものを融合する手法を使って創薬ターゲットの一つである GPCR の耐熱化も行っている。

B-1) 学術論文

S. BASAK, R. P. NOBREGA, D. TAVELLA, L. M. DEVEAU, N. KOGA, R. TATSUMI-KOGA, D. BAKER, F. MASSI and C. R. MATTHEWS, “Networks of Electrostatic and Hydrophobic Interactions Modulate the Complex Folding Free Energy Surface of a Designed $\beta\alpha$ Protein,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **116**, 6806–6811 (2019).

H. MURAKOSHI, H. HORIUCHI, T. KOSUGI, M. ONDA, A. SATO, N. KOGA and J. NABEKURA, “ShadowR: A Novel Chromoprotein with Reduced Non-Specific Binding and Improved Expression in Living Cells,” *Sci. Rep.* **9**, 12072 (11 pages) (2019).

B-3) 総説, 著書

R. KOGA and N. KOGA, “Consistency principle for protein design,” *Biophys. Physicobiol.* **16**, 304–309 (2019).

小杉貴洋, 古賀理恵, 古賀信康, 「合理デザインによる新規タンパク質の創出：現状とその可能性」, *実験医学*, 羊土社, **37(18)**, 11月号, 3089–3095 (2019).

B-4) 招待講演

古賀信康, 「タンパク質構造の合理的耐熱化法の開発」, ImPACT 野地プログラム最終成果報告会——人工細胞リアクタが拓くイノベーション——, 東京, 2019年3月.

古賀信康, 「タンパク質分子の合理設計：ゼロからの創成と天然物の改造」, 酵素工学会第81回講演会, 京都大学北部総合教育棟益川ホール, 京都, 2019年4月.

古賀信康, 「Generation of de novo designed protein structure library」, 沖縄科学技術大学院大学, 沖縄, 2019年7月.

古賀信康, 「合理的設計による新規タンパク質配列空間の探索」, 理化学研究所, 横浜, 2019年7月.

古賀信康, 「人工タンパク質構造ライブラリーの創出」, 第71回日本生物工学会大会シンポジウム「タンパク質工学におけるドライウエット技術融合の新展開」, 岡山, 2019年9月.

古賀信康, 「De novo design protein structure library」, 金沢大学ナノ生命科学研究所, 金沢, 2019年11月.

T. KOSUGI, “Design of Allosteric Site to Regulate Rotary Molecular Motor V_1 -ATPase,” Frontier Bioorganization Forum 2019, KIAS, Soul (Korea), 2019年7月.

T. KOSUGI, “Allosteric Regulation of V_1 -ATPase by Designing Walker Motif in Non-catalytic Interface,” The 2nd Tokyo ATPase Workshop, 東京大学, 東京, 2019年9月.

S. MINAMI, “Design of new fold proteins yet-unexplored in nature,” 分子研研究会「New Frontier in Protein Design & Engineering」, Okazaki, 2019年3月.

N. KOBAYASHI, “Cumulative thermostabilization of β -glucosidase with structure-based sequence profile information,” 分子研研究会「New Frontier in Protein Design & Engineering」, Okazaki, 2019年3月.

B-6) 受賞, 表彰

古賀信康, 第13回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞 (2013).

古賀信康, 第51回日本生物物理学会年会若手奨励賞 (2013).

古賀信康, 分子科学研究奨励森野基金 (2018).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会平成 27-29 年度分野別専門委員：タンパク質設計・ドラッグデザイン (2015-2019).

学会の組織委員等

分子研研究会「New Frontier in Protein Design & Engineering」(岡崎)オーガナイザー, 座長 (2019.3.15).

その他

第 48 回若手ペプチド夏の勉強会(大学セミナーハウス(八王子))講師 (2016.7.31-8.2).

第 56 回生物物理若手の会夏の学校(支笏湖ユースホステル(千歳市))講師 (2016.9.4).

第 111 回分子科学フォーラム特別編「分子をデザインする」講師 (2017.2.3).

創価大学大学院工学研究科勉強会(創価大学大学院(東京八王子市))講師 (2017.6.30).

第 114 回国研セミナー「合理設計で探索する広大なタンパク質配列空間」(岡崎市立小豆坂小学校)講師 (2019.7.30).

情報機構「タンパク質のデザイン技術——現状と今後の展望」(東京)講師 (2019.9.13).

B-8) 大学での講義, 客員

東京医科歯科大学,「大学院特別講義」, 2019 年 6 月 21 日.

京都大学理学部, 客員准教授,「化学特別講義 2」, 2019 年 12 月 9 日-11 日.

名古屋大学工学部,「応用物理学特論」,「応用物理学特別講義」, 2019 年 12 月 16 日-18 日.

B-10) 競争的資金

自然科学研究機構アストロバイオロジーセンタープロジェクト研究,「地球上に存在しないトポロジーを持つタンパク質分子の合理設計」, 古賀信康 (2017 年-2019 年).

自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンターオリオン公募研究,「創って理解するモータータンパク質の動作原理」, 古賀信康 (2016 年-2019 年).

内閣府革新的研究開発推進プログラム (ImPACT),「タンパク質構造の合理的安定化手法の開発: β グルコシダーゼの耐熱化」, 古賀信康 (2018 年-2019 年).

科研費若手研究(A),「改造して理解するモータータンパク質 F₁-ATPase の動作原理」, 古賀信康 (2015 年-2019 年).

科学技術振興機構さがしがいけ研究,「細胞機能の制御・設計に向けたアロステリックタンパク質の人工設計」, 古賀信康 (2014 年-2017 年).

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,「世界最小蛍光タンパク質の創生——計算機科学と生体イメージングを繋ぐ——」, 小杉貴洋 (2018 年-2019 年).

C) 研究活動の課題と展望

今年度は総勢 9 名で活動を行なった。前年度からの課題として, ①タンパク質デザイン手法を洗練させることで計算機デザインをより高速化すること, ②デザインしたタンパク質の折りたたみ能および機能発現能を, 大量かつ高速に検証する生化学実験手法を構築すること, に今年度も取り組んできた。結果として①について, ある程度手法を確立することができた。今後は②について, より注力していきたい。

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）

A-1) 専門領域：分子物性科学

A-2) 研究課題：

- a) 有機モットFET（FET＝電界効果トランジスタ）
- b) 有機超伝導FET
- c) カイラル伝導体によるスピン偏極デバイス

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 有機モット絶縁体 κ -(BEDT-TTF)₂Cu[N(CN)₂]₂X (X = Cl, Br) の薄膜単結晶を用いたFETを作製し、その電気的特性を測定した。モット絶縁体中では電子間に働くクーロン反発と格子整合のために本来金属的であるべきキャリアの伝導性が極端に低い状態が実現しているが、トランジスタのゲート電界により静電キャリアドーピングが行われると実効的なクーロン反発が遮蔽されて金属的な伝導性が復活する。こうした原理による伝導性スイッチングはこれまでの半導体デバイスではほとんど使われてこなかったが、我々のグループが世界に先駆けて原理検証したものである。本年はモットFETの室温動作を目的として液晶性ドナー分子による単分子膜デバイスを作製し、さらに光反応による単分子膜の熱安定性向上を検討した。
- b) 上記モット絶縁体のモットハバードギャップを歪みや静電キャリアドーピングで小さくしていくと、低温において超伝導状態が実現することがこれまでの研究で明らかとなっている。基板からの歪みや冷却速度を制御することによって電荷ギャップを小さくしたFETあるいは電気二重層トランジスタを作製し、これにゲート電圧を印加することによって、電界誘起超伝導相とその周辺相に関する計測を行った。その結果、バンド幅とバンドフィリングをパラメーターとした時の基底状態相図において、バンドフィリングがちょうど 0.5 の時だけに現れる超伝導相など、これまで予想されていたものとは異なる点が多数見出された。また超伝導相近傍の異常金属相についても様々な知見を得ることができた。
- c) 有機モット絶縁体の中には、分子構造あるいは結晶構造に起因するカイラルな伝導体が存在する。また分子モーターは芳香族系の伝導性分子であるが、モーターの回転に伴って分子のカイラリティが交互に反転することが知られている。これらの伝導性とカイラリティが共存する系においては、伝導電子の運動方向に依存したスピン選択性（Chirality-Induced Spin Selectivity）が表れることが期待されるため、磁性電極を用いたスピン流検出に取り組んだ。その結果、いくつかの系で分子や結晶構造のカイラリティに由来すると思われる磁気抵抗効果を見出した。

B-1) 学術論文

M. SUDA, Y. THATHONG, V. PROMARAK, H. KOJIMA, M. NAKAMURA, T. SHIRAOGAWA, M. EHARA and H. M. YAMAMOTO, “Light-Driven Molecular Switch for Reconfigurable Spin Filters,” *Nat. Commun.* **10**, 2455 (7 pages) (2019).

G. KAWAGUCHI, A. A. BARDIN, M. SUDA, M. URUICHI and H. M. YAMAMOTO, “An Ambipolar Superconducting Field-Effect Transistor Operating above Liquid Helium Temperature,” *Adv. Mater.* **31**, 1805715 (6 pages) (2019).

H. ITO, Y. EDAGAWA, J. PU, H. AKUTSU, M. SUDA, H. M. YAMAMOTO, Y. KAWASUGI, R. HARUKI, R. KUMAI and T. TAKENOBU, “Electrolyte-Gating-Induced Metal-Like Conduction in Nonstoichiometric Organic Crystalline Semiconductors under Simultaneous Bandwidth Control,” *Phys. Status Solidi PRL* **13**, 1900162 (6 pages) (2019).

T. CHOOPPAWA, M. SUDA, M. URUICHI, M. KUNASETH, S. NAMUANGRUK, P. RASHATASAKHON and H. M. YAMAMOTO, “Development of Highly Soluble Perylenetetracarboxylic Diimide Derivative for n-Type Monolayer Field-Effect-Transistor,” *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **669**, 94–105 (2019).

Y. KAWASUGI, K. SEKI, S. TAJIMA, J. PU, T. TAKENOBU, S. YUNOKI, H. M. YAMAMOTO and R. KATO, “Two-Dimensional Ground-State Mapping of a Mott-Hubbard System in a Flexible Field-Effect Device,” *Sci. Adv.* **5**, eaav7282 (9 pages) (2019).

D. HIROBE, M. SATO, M. HAGIHARA, Y. SHIOMI, T. MASUDA and E. SAITOH, “Magnon Pairs and Spin Nematic Correlation in the Spin Seebeck Effect,” *Phys. Rev. Lett.* **123**, 117202 (7 pages) (2019).

B-4) 招待講演

H. M. YAMAMOTO, “Light-driven Molecular Switch for Reconfigurable Spin Filters,” Chirality @ The Nanoscale, Ascona (Switzerland), October 2019.

H. M. YAMAMOTO, “Spin Filter Driven by Molecular Motor,” 5th Japan-Thai workshop on TCC2019, Yokohama, October 2019.

H. M. YAMAMOTO, “Band-filling and Band-width control for κ -(BEDT-TTF)₂Cu[N(CN)₂]X embedded in field effect devices,” ISCOM2019, Tomar (Portugal), September 2019.

H. M. YAMAMOTO, “Light-driven molecular switch for reconfigurable spin filters,” 17th Japan-Korea Symposium on Molecular Science, Nagoya, July 2019.

H. M. YAMAMOTO, “Light-driven molecular switch for reconfigurable spin filters,” ANSCSE2019, Chiang Mai (Thailand), June 2019.

須田理行, 「機能性有機単分子膜を利用した固体物性の外場制御」, 第10回分子アーキテクトニクス研究会, 福岡(日本), 2019年11月.

M. SUDA, “Photo-control of Solid-state Electronic Properties by Interface Molecular Engineering,” Colloquium on Advanced Molecular Materials, Wako (Japan), July 2019.

M. SUDA and H. M. YAMAMOTO, “Light-driven Molecular Switch for Reconfigurable Spin Filters,” The 80th Okazaki Conference “Chirality-induced spin selectivity and its related phenomena,” Okazaki (Japan), May 2019.

須田理行, 「分子キラリティ制御に基づくスピン偏極電流の生成と外場制御」, 早稲田大学高等研究所「Top Runner's Lecture Collection of Science—物質の構造と対称性がもたらす電磁交差応答の最前線: マルチフェロイクスとスピントロニクス—」, 早稲田大学, 東京(日本), 2019年4月.

須田理行, 「界面光異性化分子を用いた電子物性の光制御」, 日本物理学会第74回年次大会シンポジウム「有機分子と表面の出会いがもたらす多体相関物性」, 福岡(日本), 2019年3月.

D. HIROBE, “Spin Seebeck Effects in One-dimensional Spin Liquids,” Spintronics Meets Topology in Quantum Materials, Santa Barbara (U.S.A.), November 2019.

B-5) 特許出願

特願 2019-092958,「キラリティ検出装置, キラリティ検出方法, 分離装置及び分離方法」, 戸川欣彦, 宍戸寛明, 山本浩史(大阪府立大学, 自然科学研究機構), 2019年.

特願 2019-092959,「キラリ物質装置」, 戸川欣彦, 宍戸寛明, 山本浩史(大阪府立大学, 自然科学研究機構), 2019年.

B-6) 受賞, 表彰

H. M. YAMAMOTO, CrystEngComm Prize (2009).

山本浩史, 分子科学会奨励賞 (2009).

山本浩史, 理研研究奨励賞 (2010).

山本浩史, 科学研究費審査委員表彰 (2016).

山本浩史, 日本化学会学術賞 (2019).

須田理行, 分子科学討論会優秀講演賞 (2013).

須田理行, PCCP Prize (2016).

須田理行, 分子科学会奨励賞 (2016).

須田理行, 名古屋大学石田賞 (2016).

須田理行, 日本化学会進歩賞 (2017).

須田理行, 自然科学研究機構若手研究者賞 (2017).

須田理行, 分子科学研究奨励森野基金 (2017).

須田理行, 凝縮系科学賞 (2017).

須田理行, 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2018).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

物理学会領域7副代表 (2018).

物理学会領域7代表 (2019-).

日本化学会東海支部常任幹事 (2015-2016).

日本化学会プログラム編集委員幹事 (2013).

日本化学会物理化学ディビジョン幹事 (2014-2017).

分子科学会企画委員 (2012-2016), 運営委員 (2018-).

学会の組織委員等

The 80th Okazaki conference 議長 (2019).

The 12th International Symposium on Crystalline Organic Metals, Superconductors and Magnets (ISCOM2017) 事務局長 (2017).

アジア科学セミナー組織委員 (2014-2015).

第13回分子科学討論会組織委員(渉外) (2018-).

MRM2019組織委員 (2018-).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会情報科学用有機材料第 142 委員会運営委員 (2007–).

日本学術振興会情報科学用有機材料第 142 委員会 B 部会主査 (2014–2017).

学会誌編集委員

Molecular Science 編集委員 (2010–2011).

その他

総合研究大学院大学物理科学研究科構造分子科学専攻副専攻長 (2017).

理化学研究所研究員会議代表幹事 (2009–2010).

B-8) 大学での講義, 客員

東東北大学大学院理学系研究科, 「強相関電子物理学特論」, 2019 年 12 月.

東北大学大学院理学系研究科, 委嘱教授, 2015 年 4 月–.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究 (A), 「有機強相関電子デバイスによる伝導性と磁性の制御」, 山本浩史 (2019 年–2022 年).

科学技術振興機構さきがけ研究「電子やイオンの能動的制御と反応」, 「スピン角運動量の能動的制御による革新的電気化学反応の創出」, 須田理行 (2019 年–2022 年).

科研費基盤研究 (B), 「有機結晶表面への光キャリア注入と光誘起二次元超伝導の創出」, 須田理行 (2019 年–2021 年).

大幸財団自然科学系学術研究助成, 「キラル分子モーター修飾ナノ粒子を利用した高スピン偏極電流の生成と外場制御」, 須田理行 (2019 年–2020 年).

科研費挑戦的研究 (萌芽), 「表面修飾ダイヤモンドにおける電界誘起超伝導の実現」, 須田理行 (2019 年–2020 年).

科研費新学術領域研究 (研究領域提案型) (公募研究), 「キラル配位子修飾金属ナノ粒子ネットワークに基づく新奇スピントロニクス素子の創出」, 須田理行 (2019 年–2020 年).

徳山科学技術振興財団研究助成, 「ポテンシャル乱れを排除した表面修飾ダイヤモンドにおける電界誘起高温超伝導の実現」, 須田理行 (2019 年).

野口遵研究助成金, 「キラル分子の利用による“磁性体と磁場を必要としない”新奇スピントロニクス素子の開発」, 須田理行 (2018 年–2019 年).

科研費新学術領域研究 (研究領域提案型) (公募研究), 「 π 電子系単分子膜 FET における歪み誘起相転移現象の探索」, 須田理行 (2017 年–2018 年).

科研費研究活動スタート支援, 「カイラル化合物による電流–スピン流相互変換」, 廣部大地 (2018 年–2020 年).

科研費基盤研究 (B), 「溶液プロセスによる二次元単分子層接合デバイスの創成」, 山本浩史 (2016 年–2018 年).

科研費若手研究 (A), 「光誘起電気二重層を利用した新奇超伝導トランジスタの開発」, 須田理行 (2016 年–2018 年).

科研費新学術領域研究 (公募研究), 「 π 電子系強相関物質を用いた歪み制御型相転移デバイスの開発」, 須田理行 (2015 年–2017 年).

科研費若手研究 (B), 「有機単分子膜モット FET の開発」, 須田理行 (2013 年–2015 年).

科学技術振興機構さきがけ研究, 「電子相関を利用した新原理有機デバイスの開発」, 山本浩史 (2009 年–2013 年).

科研費若手研究 (A), 「超分子ナノワイヤーの冗長性拡張による金属化」, 山本浩史 (2008 年–2011 年).

科研費特定領域研究(公募研究),「電極との直接反応によるDCNQIナノ単結晶作成とその機能探索」, 山本浩史 (2006年-2008年).

C) 研究活動の課題と展望

カイ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, 物性物理分野でも同じような対称性に基づく議論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。CISSはこれまで薄膜トンネルデバイスでしか観測されていない現象であるため, これがバルクになった場合にも観測可能な現象なのかどうかといった点や, 線形応答領域での計測を検証する必要がある。同時に, なぜ軽元素のみの化合物で巨大なスピン軌道相互作用が生じるのか, その詳細なメカニズムの解明にも, 理論・計算化学との共同研究によって取り組みたい。

鈴木 敏 泰 (准教授) (1998 年 1 月 1 日～2019 年 3 月 31 日)*)

A-1) 専門領域：有機合成化学

A-2) 研究課題：

- a) ペリレン化合物のフッ素化とオプトエレクトロニクスへの応用
- b) DFT 計算による反応メカニズムの解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 芳香族化合物の完全フッ素化は、すべての水素をフッ素に変換するシンプルな手法であり、p 型半導体を n 型半導体に変換できる。これにより、分子量は大きく増加するが、融点、昇華温度、安定性などはあまり変化しない。また、ペンタセン ($C_{22}H_{14}$) とフッ素化ペンタセン ($C_{22}F_{14}$) のように、分子のサイズや対称性もよく似ている。このため、比較研究が容易で、高精度な光電子分光などを通じて、固体物性の深い理解に寄与している。本研究では、新たなターゲットとして、ペリレン化合物の完全フッ素化を目指している。今年度は、フッ素化ペリレン ($C_{20}F_{12}$) の前駆体である $C_{20}F_8(OMe)_4$ 、 $C_{20}F_8H_4$ 、 $C_{20}F_8I_4$ の合成に成功した。また、 $C_{20}F_8(OMe)_4$ および $C_{20}F_8I_4$ については、単結晶 X 線構造解析を行うことができた。DFT 計算から予想されたように、ペリレンのナフタレン環は、フッ素原子の立体反発により 25 度から 27 度ねじれている。完全にハロゲン化された $C_{20}F_8I_4$ では、2 次元のブリック状の π スタックが見られ、さらにシート間ではフッ素とヨウ素間に 3.01 Å のハロゲン結合が存在する。このユニークな結晶構造が有機半導体の性能にどう影響するか興味深い。現在、所内外の物性研究者に提供すべく、収率の向上と大量合成に取り組んでいる。
- b) 最近、榎山グループはアルジミンの特異な [1,3]-転位反応を発見し、これが極めて高い不斉転写で進行することを見出した。昨年度、SMD/M06-2X-D3/6-311+G(d,p) レベルでの DFT 計算を行い、[1,3]-転位反応における二つの多段階ルートを提案した。今年度は、[3,3] シグマトロピー転位における立体化学について、詳細な DFT 計算を行った。その結果、キラルプレンステッド酸触媒による不斉転位反応において、イオン対の形成が特に重要であることがわかった。

B-1) 学術論文

C. JONGWOHAN, Y. HONDA, T. SUZUKI, T. FUJINAMI, K. ADACHI and N. MOMIYAMA, “Brønsted Acid-Initiated Formal [1,3]-Rearrangement Dictated by β -Substituted Ene-Aldimines,” *Org. Lett.* **21**, 4991–4995 (2019).

Y. NAKAYAMA, R. TSURUTA, N. MORIYA, M. HIKASA, M. MEISSNER, T. YAMAGUCHI, Y. MIZUNO, T. SUZUKI, T. KOGANEZAWA, T. HOSOKAI, T. UEBA and S. KERA, “Widely Dispersed Intermolecular Valence Bands of Epitaxially Grown Perfluoropentacene on Pentacene Single Crystals,” *J. Phys. Chem. Lett.* **10**, 1312–1318 (2019).

C) 研究活動の課題と展望

4月より機器センター・合成チームのチームリーダーとなり、主にナノプラット協力研究の有機合成支援を担当することとなった。今年度は、石川県警科学捜査研究所(ヒト肝ミクロソームを用いた α -PPPの光学活性代謝物の生成量評価)、横浜国立大学(新規触媒的不斉環化反応の開発を目指したスピロ型ビスヒドロキサム酸塩およびキラルチオキサンチリウム塩の合成)、慶応義塾大学(フッ素化有機n型半導体の開発)の申請を受け入れ、榎山グループの支援の下、それぞれ期待された成果を上げることができた。また、ペリレン骨格の全ハロゲン化に成功したので、分子・物質合成プラットホームを通じて、大学や企業の研究者にサンプルを提供していきたい。

*) 2019年4月1日分子科学研究所機器センターチームリーダー