

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6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）の計9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。

2021年度の特筆すべき研究成果として、ヘテロヘリセン誘導体のキラリティーと電子的性質に関する共同研究（山本グループ）が科学雑誌「*Journal of Physical Chemistry Letters*」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、概細胞のタンパク質品質管理機構に関する共同研究成果が「*Structure*」誌に（秋山グループ）、主鎖構造「歪み」を考慮したタンパク質構造の人工設計に関する共同研究成果が「*Nature Communications*」誌に発表され（古賀グループ）、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）

向山 厚（助教）

古池 美彦（助教）

欧陽 東彦（特任研究員）

SIMON, Damien（大学院生）

鷺尾 みどり（技術支援員）

高家 マリ（技術支援員（派遣））

杉坂 かな恵（技術支援員）

和田 琴恵（技術支援員）

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.*, *bioRxiv* doi: 10.1101/2021.08.30.457330, Furuike *et al.*, *bioRxiv* doi: 10.1101/2021.08.20.457041, Ito-miwa *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **117**, 20926–20931 (2020); Mukaiyama *et al.*, *Sci. Rep.* **8**, 8803 (2018); Abe *et al.*, *Science* **349**, 312–316 (2015); Murayama *et al.*, *EMBO J.* **30**, 68–78 (2011); Akiyama *et al.*, *Mol. Cell* **29**, 703–716 (2008)）や国際基調講演（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（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（さががけ研究 [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] 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, *Circadian Rhythms in Bacteria and Microbiomes*, 137–145 (2021); S. Akiyama, *Biophys. Rev.* **12**, 237–243 (2020); Mukaiyama *et al.*, *Biol. Rhythms* 29–34 (2019); Akiyama *et al.*, *Biol. Clocks*, 73–77 (2017); S. Akiyama, *Cell. Mol. Life. Sci.* **69**, 2147–2160 (2012)），直近では以下に詳述する波及効果の高い成果（4 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.*, *bioRxiv* doi: 10.1101/2021.08.30.457330）。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。

二つ目は、KaiC の温度補償性に関する成果である (Furuike *et al.*, *bioRxiv* doi: 10.1101/2021.08.20.457041)。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。

三つ目は、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.* **117**, 20926–20931 (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。

四つ目は、概日時計の絶対的な遅さの起源解明である (Abe *et al.*, *Science* **349**, 312–316 (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。

それ以外にも、名古屋大学卓越大学院プログラム (トランスフォーマティブ化学生命融合研究大学院プログラム) との連携活動として、同大学農学部吉村崇教授らとの共同研究を実施して成果を取りまとめた (Maruyama *et al.*, *bioRxiv* doi: 10.1101/2021.09.15.460533)。

- 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 (M. Okumura *et al.* *Structure*)。

B-1) 学術論文

M. OKUMURA, S. KANEMURA, M. MATSUSAKI, M. KINOSHITA, T. SAIO, D. ITO, C. HIRAYAMA, H. KUMETA, M. WATABE, Y. AMAGAI, Y.-H. LEE, S. AKIYAMA and K. INABA, “A Unique Leucine-Valine Adhesive Motif Supports Structure and Function of Protein Disulfide Isomerase P5 via Dimerization,” *Structure* **29**(12), 1357–1370.e6 (2021). DOI: 10.1016/j.str.2021.03.016

M. MARUYAMA, Y. FURUKAWA, M. KINOSHITA, A. MUKAIYAMA, S. AKIYAMA and T. YOSHIMURA, “Adenylate Kinase 1 Overexpression Increases Locomotor Activity in Medaka Fish,” *PLoS One* **17**(1), e0257967 (10 pages) (2022). DOI: 10.1371/journal.pone.0257967

B-3) 総説, 著書

S. AKIYAMA and H. KAMIKUBO, “Beyond Multi-Disciplinary and Cross-Scale Analyses of the Cyanobacterial Circadian Clock System,” *Biophysics and Physicobiology* **18**, 267–268 (2021). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v18.031

S. AKIYAMA, “Reasons for Seeking Information on the Molecular Structure and Dynamics of Circadian Clock Components in Cyanobacteria,” in *Circadian Rhythms in Bacteria and Microbiomes*, 137–145 (2021). DOI: 10.1007/978-3-030-72158-9_8

B-4) 招待講演 (* 基調講演)

秋山修志, 「KaiC 反応サイクルの複雑多様性と単純化」, 2021 年度 iBIX-JAXA-KEK 物構研-QST 合同タンパク質研究会, オンライン開催, 2022 年 2 月.

S. AKIYAMA, “Screening and Characterization of Temperature-dependent Circadian Clock Mutants in Cyanobacteria,” 5th Asian Forum on Chronobiology, Kaifeng (China) (online/hybrid), July 2021.*

秋山修志, 「Cyanobacterial circadian clock system through the chemistry of rhythm, structure, and evolutionary diversity」, バイオ単分子研究会, オンライン開催, March 2021.*

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 (2019–2021.6).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学会会議連携会員 (2020.10–).

SPRING-8 長期利用分科会委員 (2019–).

学会誌編集委員

Biophysics and Physicobiology, Editorial Board Members (2021–).

B-10) 競争的資金

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

in vivo スクリーニング系を独自開発して論文化し (*Int. J. Mol. Sci.* 2019), *in vivo* スクリーニング系との相補的利用により数多くの変異体を同定した。これらの研究資産は我々の研究室を含めた研究コミュニティに供されており, 現在, 概日時計システムの機能構造解析が強力に推進されている。他方, KaiC ホモログ群を対象とした研究は, 我々が独自整備した基盤技術 (*Int. J. Biol. Macromol.* 2019) により最大の難所を超え, あと半年以内に論文投稿できる見込みである。Kai タンパク質の構造解析についても著しい進捗が見られた。必要な実験はほぼ完了しており, 現在, 論文執筆中である。

Kai タンパク質時計の普遍性と多様性の解明, および ATPase / リン酸化構造基盤の解明, いずれにおいても当初の目標を上回る新発見があっただけでなく, 更に深い奥行きと広がりを感じさせるものであった。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（准教授）（2014 年 4 月 1 日着任）

小杉 貴洋（助教）
古賀 理恵（特任研究員）
南 慎太郎（特別協力研究員）
三本 齊也（大学院生）
海田 新悟（大学院生）
鈴木 博子（事務支援員）

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，5本あるいは6本ストランドから成る100残基以上のサイズの $\alpha\beta$ 型タンパク質構造のデザインに取り組んだ。しかし，NMRにより決定された構造では，内部のストランドの順番が入れ替わってしまっていた。計算機モデルとNMRによる実験構造を比較・解析することにより，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。これらを考慮して新たにデザインし，NMRにより構造を決定したところ，設計した通りのストランドの並びを有しており，発見したデザイン原理の有効性が示された。
- b) 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。
- c) 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，3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が形成されるか計算機シミュレーションを行い調べている。
- 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。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。今後は、結晶化して構造を解くことにより、ATP が設計した通りに結合しているのかを確認する。

- e) 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た。また、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。
- f) 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、重要な創薬ターゲットである GPCR のうちアデノシン A_{2A} 受容体について、状態選択的に安定化することに成功した。また、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。
- g) 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ループに典型的なループパターン 18 種を明らかにした。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。これらのうち5つの異なる形状の α ヘリカルタンパク質をデザインしたところ、NMR で決定された構造は計算機モデルとよく一致していた。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 300 種類、配列 7350 種類の大量のデザイン配列を作り出した。
- h) 自然界に存在しないトポロジーのデザイン: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を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出していないだけなのか、これらの謎に迫った。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。次に、これら新規トポロジーを持つタンパク質のデザインを行ったところ、8個全てのトポロジーについてデザインに成功した。これらの結果は、8個の新規トポロジーは偶然生物が見つけ出していなかったことを示す。

B-1) 学術論文

N. KOGA, R. KOGA, G. LIU, J. CASTELLANOS, G. T. MONTELLIONE and D. BAKER, “Role of Backbone Strain in De Novo Design of Complex α/β Protein Structures,” *Nat. Commun.* **12(1)**, 3921 (12 pages) (2021). DOI: 10.1038/s41467-021-24050-7

A. NAKAMURA, N. KOBAYASHI, N. KOGA and R. IINO, “Positive Charge Introduction on the Surface of Thermostabilized PET Hydrolase Facilitates PET Binding and Degradation,” *ACS Catal.* **11(14)**, 8550–8564 (2021). DOI: 10.1021/acscatal.1c01204

K. SAKUMA, N. KOBAYASHI, T. SUGIKI, T. NAGASHIMA, T. FUJIWARA, K. SUZUKI, N. KOBAYASHI, T. MURATA, T. KOSUGI, R. KOGA and N. KOGA, “Design of Complicated All- α Protein Structures,” *bioRxiv* 2021.07.14.449347 (2021). DOI: 10.1101/2021.07.14.449347

S. MINAMI, N. KOBAYASHI, T. SUGIKI, T. NAGASHIMA, T. FUJIWARA, R. KOGA, G. CHIKENJI and N. KOGA, “Exploration of Novel $\alpha\beta$ -Protein Folds through De Novo Design,” *bioRxiv* 2021.08.06.455475 (2021). DOI: 10.1101/2021.08.06.455475

H. MURATA, H. IMAKAWA, N. KOGA and G. CHIKENJI, “The Register Shift Rules for $\beta\alpha\beta$ -Motifs for De Novo Protein Design,” *PloS One* **16(8)**, e0256895 (24 pages) (2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0256895

M. MITSUMOTO, K. SUGAYA, K. KAZAMA, R. NAKANO, T. KOSUGI, T. MURATA and N. KOGA, “State-Targeting Stabilization of Adenosine A_{2A} Receptor by Fusing a Custom-Made De Novo Designed α -Helical Protein,” *Int. J. Mol. Sci.* **22(23)**, 12906 (13 pages) (2021). DOI: 10.3390/ijms222312906

B-3) 総説, 著書

古賀理恵, 古賀信康, 「タンパク質の合理設計技術開発」, *化学と工業*, **74(8)**, 576–587 (2021).

B-4) 招待講演

古賀信康, 「合理設計による新規タンパク質配列空間の探索」, Cell Biology Center Colloquium, 東京工業大学, オンライン開催, 2021年10月.

古賀信康, 「Exploration of novel protein structures by de novo design」, OIST Mini Symposium “New Protein by Evolution and Engineering,” オンライン開催, 2021年11月.

古賀信康, 「自然に観測されないトポロジーを持つタンパク質の人工設計」, 第4回ExCELLSシンポジウム, オンライン開催, 2021年12月.

古賀信康, 「整合性原理と新規タンパク質デザイン」, 自然科学研究機構計算科学研究センタースーパーコンピュータワークショップ2021「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」, オンライン開催, 2022年1月.

古賀信康, 「創って理解する 生命現象をつかさどる分子「タンパク質」」, 第33回自然科学研究機構シンポジウム「宇宙と、分子と、私たち」, オンライン開催, 2022年3月.

B-6) 受賞, 表彰

小杉貴洋, 日本蛋白質科学会若手奨励賞優秀賞 (2021).

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–令和2年度分野別専門委員：タンパク質設計・ドラッグデザイン (2015–2022).

学会誌編集委員

生物物理学会誌2022年度編集委員 (2022–).

B-8) 大学での講義, 客員

東京大学大学院, 集中講義「タンパク質分子の基礎から合理設計まで」, 2021年10月25日-26日.

B-9) 学位授与

三本齊也, 「State-selective stabilization of adenosine A2A receptor by de novo design of protein structures」, 2022年3月, 博士(理学).

B-10) 競争的資金

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-2024年).

自然科学研究機構ExCELLS 若手奨励研究, 「二つのドメインからなるヘム結合タンパク質の合理設計」, 小杉貴洋 (2020年-2021年).

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-2022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-2021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, 「タンパク質機能制御技術を用いた細胞生物学の創出」, 小杉貴洋 (2021年-2022年).

科研費新学術領域研究, 「生体発動分子の創成: 自然界の生体分子の改造とゼロからの設計」研究計画班 (代表: 古田健也), 古賀信康, 小杉貴洋 (研究分担者) (2018年-2023年).

科研費基盤研究(B), 「物理的に設計可能な蛋白質フォールド空間の解明: 理論と実験的検証」 (代表: 千見寺浄慈), 古賀信康 (研究分担者) (2019年-2022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, 「全身性代謝制御機構解明のための *in vivo* 微量必須栄養素イメージング法の開発」 (代表: 中島健一郎), 古賀信康 (連携研究者) (2018年-2021年).

B-11) 産学連携

キリンホールディングス(株), 「PET 分解酵素の開発」, 古賀信康, 飯野亮太, 中村彰彦 (2022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。今後は, 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）

伊藤 敦子（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) 超高速ラマン分光による機能性複雑分子の構造・ダイナミクスの研究
- b) 極限時間分解分光計測のための先端光源開発
- c) 電子状態間遷移を生き残る振動コヒーレンスの起源の解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 先端的な超高速分光法を駆使することで機能性複雑分子の構造・ダイナミクスを明らかにし，その機能発現を担う精緻な分子機構の解明に取り組んでいる。今年度は蛍光タンパク質の発光特性を決定づけるフェムト秒構造ダイナミクスについて報告した。LSSmOrange はオレンジ色の蛍光を発する，マルチカラーバイオイメージングに広く用いられる蛍光タンパク質である。LSSmOrange の蛍光は発色団が励起状態で起こす超高速プロトン移動反応に由来するが，そのダイナミクスは複数の時定数を含むなど極めて複雑であり，より高い機能を有する蛍光タンパク質創製のためにその機構の解明が望まれていた。我々は時間分解インパルス誘導ラマン分光法を用いフェムト秒スケールで起こる構造変化を追跡し，この複数の時定数が *trans* と *cis*，2つの異なる発色団の異性体に由来することを突き止め，この構造異性によってプロトン移動の速度が一桁も異なることを明らかにした。得られた知見はより明るい蛍光タンパク質のデザインに重要な指針を与えると期待される。
- b) 化学反応の本質的な理解には，反応に伴う分子の電子状態や構造の変化を可能な限り高い時間分解能をもって時々刻々観測することが必要とされる。我々は独自の極短パルス光源を開発し，これに基づく先端的な超高速分光・非線形分光法を駆使することで，従来の方法論では得られない化学反応の描像に迫ろうとしている。本年度は，極限的な時間分解能による超高速分光・非線形分光計測を実現するための，広帯域波長可変極短パルス光源の開発に取り組んだ。Yb レーザー再生増幅器をベースとし，自己位相変調，光パラメトリック増幅など，様々な非線形光学過程を用いる事で紫外～近赤外領域（300–1400 nm）において波長可変なサブ 10 fs パルス光の発生に成功した。また，最短パルスとして近紫外–近赤外領域に渡るサブ 2 サイクル（~4.5 fs）パルスを得た。今回開発した広帯域波長可変極短パルス光源を用いることで，今後多様な分子系の超高速ダイナミクスやコヒーレント現象の観測と解明が可能になると期待される。
- c) 近年，視覚の初期過程をはじめとする様々な超高速光化学過程が，その前後で特定の分子振動の位相が保たれるコヒーレントな過程であることが提案されている。これら電子状態間遷移を生き残る振動コヒーレンスは，円錐公差を形成する振動モードなどに関する重要な知見を与えうることから大きな注目を集めるが，その真偽は明らかではない。我々は，振動コヒーレントな過程であると提案されている一重項励起子分裂過程に着目し，その実験的な検証に取り組んだ。TIPS-pentacene 薄膜の 10 fs 時間分解ポンプ–プローブ測定を行ったところ，80 fs で起こる一重項励起子分裂，さらに一重項励起子分裂により生じる三重項状態に由来すると思われる振動コヒーレンスが観測され，一重

項励起子分裂過程が振動コヒーレントな過程であることが示唆された。この観測をより詳細に検証すべく、三重項状態生成過程を選択的に追跡するフェムト秒時間分解振動分光測定を進めている。

B-1) 学術論文

P. KUMAR, E. FRON, H. HOSOI, H. KURAMOCHI, S. TAKEUCHI, H. MIZUNO and T. TAHARA, “Excited-State Proton Transfer Dynamics in LSSmOrange Studied by Time-Resolved Impulsive Stimulated Raman Spectroscopy,” *J. Phys. Chem. Lett.* **12**(31), 7466–7473 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpclett.1c01653

W. KIM, S. TAHARA, H. KURAMOCHI, S. TAKEUCHI, T. KIM, T. TAHARA and D. KIM, “Mode-Specific Vibrational Analysis of Exciton Delocalization and Structural Dynamics in Conjugated Oligomers,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **60**(31), 16999–17008 (2021). DOI: 10.1002/anie.202102168

H. KURAMOCHI, S. TAKEUCHI, H. KAMIKUBO, M. KATAOKA and T. TAHARA, “Skeletal Structure of the Chromophore of Photoactive Yellow Protein in the Excited State Investigated by Ultraviolet Femtosecond Stimulated Raman Spectroscopy,” *J. Phys. Chem. B* **125**(23), 6154–6161 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpcb.1c02828

C.-F. CHANG, H. KURAMOCHI, M. SINGH, R. ABE-YOSHIZUMI, T. TSUKUDA, H. KANDORI and T. TAHARA, “A Unified View on Varied Ultrafast Dynamics of the Primary Process in Microbial Rhodopsins,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **61**(2), e202111930 (9 pages) (2022). DOI: 10.1002/anie.202111930

B-3) 総説、著書

H. KURAMOCHI and T. TAHARA, “Tracking Ultrafast Structural Dynamics by Time-Domain Raman Spectroscopy,” *J. Am. Chem. Soc.* **143**(26), 9699–9717 (2021). DOI: 10.1021/jacs.1c02545

倉持 光, 「数サイクルパルスを用いた極限分光計測による複雑分子系のフェムト秒構造化学研究」, *Mol. Sci.* **15**, A0117 (12 pages) (2021).

倉持 光, 竹内佐年, 岩村宗高, 田原太平, 「フェムト秒時間分解インパルス誘導ラマン分光による光誘起結合生成ダイナミクスの実時間構造追跡」, *光学*, **51**(1), 8–14 (2022).

B-4) 招待講演

倉持 光, 「数サイクルパルスで観る機能性複雑分子の超高速電子・構造ダイナミクス」, 応用物理学会有機分子・バイオエレクトロニクス (M&BE) 分科会新分野開拓研究会 2021 「有機材料・デバイス中のダイナミクスを探る計測技術の最前線」, オンライン開催, 2021 年 9 月.

倉持 光, 「数サイクルパルスを用いた極限分光計測による複雑分子系のフェムト秒構造化学研究」, 第 15 回分子科学討論会, オンライン開催, 2021 年 9 月.

倉持 光, 「Mapping Structural Dynamics in Photochemistry with Ultrafast Nonlinear Spectroscopy」, 日本化学会第 102 春季年会 (2022) Asian International Symposium—Photochemistry—, オンライン開催, 2022 年 3 月.

B-7) 学会および社会的活動

学会の組織委員等

第 8 回アジア分光学会国際会議 (8th Asian Spectroscopy Conference, ASC2022) 運営委員 (2020–2022).

B-8) 大学での講義, 客員

城西大学化学科,「化学科コロキウム」, 2021年 7月 28日.

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さきがけ研究,「極限的電子分光法の開発による反応研究の革新」, 倉持 光 (2017年–2021年).

科学技術振興機構創発的研究支援事業,「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–2028年).

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–2024年).

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–2024年).

科研費研究活動スタート支援,「過渡2次元赤外分光による光合成励起・電子移動経路マッピング」, 米田勇祐 (2021年–2023年).

C) 研究活動の課題と展望

凝縮相において分子の置かれる環境やその構造は熱的に揺らいでおり, それは個々の分子の性質・反応性に多大な影響を与えている。こうした揺動する分子の一つ一つの個性を反映した, 一つの分子本来の反応性を明らかにし, その多様性の起源を解明することは複雑分子系の化学反応の機構を最も基礎的なレベルで理解するために必須である。これに対し, 我々は単一分子検出感度を有する新しい超高速分光法と, それを実現するための新規極短パルス光源の開発に取り組んでおり, 分子一つ一つの個性を反映した反応ダイナミクスとその変遷(揺らぎ)を直接観測することを目指している。特に, タンパク質などの生体分子を対象とし, これらの系に特有な大きな構造揺らぎの元で内包分子の反応性がどのように制御されるのか, 実験的に解明する。

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）

広部 大地（助教）

佐藤 拓朗（助教）

PACHARIYANGKUN, Anna（インターンシップ）

CHAIWAI, Chaiyon（インターンシップ）

相澤 洋紀（大学院生）

鍋井 庸次（大学院生）

中島 良太（大学院生）

URBAN, Adrian（大学院生）

MALATONG, Ruttapol（大学院生）

友田 美紗（大学院生）

村田 了介（技術支援員）

鈴木 愛（事務支援員）

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) 無機キラル金属における電流誘起スピン偏極

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電界効果デバイスを作製し、その電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することが見出された。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。(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や光学分割の手段として注目されつつある。我々はこのようなスピン偏極が、分子振動と電子の運動との強い結合によって生み出されるのではないかと考え、動的ヤーンテラー効果による理論的説明を試みた。その結果、スピン軌道相互作用が十分弱い場合においても、核と電子の並進・回転運動が同時に量子化されることによって、キラル分子を通過する電子に高いスピン偏極率が生み出される仕組みを提案することに成功した。
- c) CISS 効果は有機分子に限定されるものではなく、キラルな構造を有する無機材料でも発現可能であると考えられる。我々はこれまで一軸性のキラル金属である CrNb₃S₆ に着目し、これに電流を通じることによって生じるスピン偏極をいくつかの手法で検出した。本年度は TaSi₂ や NbSi₂ などの新たな無機キラル材料を、微細加工でマイクロストリッ

プに加工した上でタンダステン電極を貼り付け、このサンプルに電流を通じることによって CISS 効果の発現を試みた。その結果、表面に蓄積したスピン偏極を逆スピンホール効果で検出することに成功した。また、スピン励起用電極とスピン検出用電極を空間的に分離することによって非局所測定を行い、CISS 効果によるスピン伝達距離が非常に長いことを見出した。

B-1) 学術論文

Y. KAWASUGI, H. MASUDA, M. UEBE, H. M. YAMAMOTO, R. KATO, Y. NISHIO and N. TAJIMA, “Pressure-Induced Phase Switching of Shubnikov-de Haas Oscillations in the Molecular Dirac Fermion System α -(BETS) $_2$ I $_3$,” *Phys. Rev. B* **103**(20), 205140 (6 pages) (2021). DOI: 10.1103/PhysRevB.103.205140

Y. KAWASUGI, H. MASUDA, J. PU, T. TAKENOBU, H. M. YAMAMOTO, R. KATO and N. TAJIMA, “Electric Double Layer Doping of Charge-Ordered Insulators α -(BEDT-TTF) $_2$ I $_3$ and α -(BETS) $_2$ I $_3$,” *Crystals* **11**(7), 791 (10 pages) (2021). DOI: 10.3390/cryst11070791

F. POP, C. MEZIERE, M. ALLAIN, P. AUBAN-SENZIER, N. TAJIMA, D. HIROBE, H. M. YAMAMOTO, E. CANADELL and N. AVARVARI, “Unusual Stoichiometry, Band Structure and Band Filling in Conducting Enantiopure Radical Cation Salts of TM-BEDT-TTF Showing Helical Packing of the Donors,” *J. Mater. Chem. C* **9**(33), 10777–10786 (2021). DOI: 10.1039/D1TC01112J

D. SAKAMAKI, S. TANAKA, K. TANAKA, M. TAKINO, M. GON, K. TANAKA, T. HIROSE, D. HIROBE, H. M. YAMAMOTO and H. FUJIWARA, “Double Heterohelices Composed of Benzo[b]- And Dibenzo[b,i]phenoxazine: A Comprehensive Comparison of Their Electronic and Chiroptical Properties,” *J. Phys. Chem. Lett.* **12**(38), 9283–9292 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpclett.1c02896

K. SHIOTA, A. INUI, Y. HOSAKA, R. AMANO, Y. ONUKI, M. HEDO, T. NAKAMA, D. HIROBE, J. OHE, J. KISHINE, H. M. YAMAMOTO, H. SHISHIDO and Y. TOGAWA, “Chirality-Induced Spin Polarization over Macroscopic Distances in Chiral Disilicide Crystals,” *Phys. Rev. Lett.* **127**(12), 126602 (5 pages) (2021). DOI: 10.1103/PhysRevLett.127.126602

B-3) 総説, 著書

須田理行, 山本浩史, 「光応答性キラル分子モーターを利用したスピンフィルター」, *日本磁気学会誌まぐね* **16**(2), 81–85 (2021).

Y. KAWASUGI and H. M. YAMAMOTO, “Simultaneous Control of Bandfilling and Bandwidth in Electric Double-Layer Transistor Based on Organic Mott Insulator κ -(BEDT-TTF) $_2$ Cu[N(CN) $_2$]Cl,” *Crystals* **12**(1), 42 (15 pages) (2022). DOI: 10.3390/cryst12010042

H. M. YAMAMOTO, “Phase-Transition Devices Based on Organic Mott Insulators,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **94**(10), 2505–2539 (2021). DOI: 10.1246/bcsj.20210256

山本浩史, 「『本当の』有機超伝導トランジスタができるまで」, *化学と工業*, **74**(5), 364 (2021).

B-4) 招待講演 (* 基調講演)

H. M. YAMAMOTO, “Flexible Electronics for Organic Strongly Correlated Electron Systems,” MRM2021, Yokohama (Japan), December 2021.* (**Keynote Speech**)

H. M. YAMAMOTO, “Spin Selectivity in Chiral Materials,” SECRETS kickoff meeting, Angers (France), October 2021.

山本浩史,「有機超伝導トランジスタとモット転移」, WPI-MANA Virtual City of Workshops, Online, November 2021.

B-5) 特許出願

特願 2021-083466,「スピン偏極電流を生成する導電性構造体, それを用いた電極及び方法」, 須田理行, 山本浩史(自然科学研究機構), 2021 年.

B-6) 受賞, 表彰

廣部大地, 山本浩史(実施機関担当者), 文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム令和3年度「秀でた利用成果」優秀賞(ユーザー氏名:乾 皓人, 青木瑠也, 塩田航平, 高阪勇輔, 宍戸寛明, 大江純一郎, 岸根順一郎, 戸川欣彦)(2022).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

分子科学会運営委員(2018-), 幹事(2020-), 顕彰委員長(2020-).

学会の組織委員等

MRM2021組織委員(2020-2021).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会世界トップレベル研究拠点プログラムメールレビュー(2021).

その他

凝縮系科学賞審査委員(2019-).

森野基金推薦委員(2021-).

B-8) 大学での講義, 客員

神戸大学理学研究科,「無機化学特論A」, 2021年8月.

B-10) 競争的資金

科研費挑戦的研究(萌芽),「キラル有機結晶における静的-動的キラリティ変換を用いたスピン流生成の開拓」, 広部大地(2020年-2021年).

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がけ研究「トポロジカル材料科学と革新的機能創出」,「chiral-induced spin selectivity の幾何学的性質と分子スピン・光機能の探求」, 広部大地(2020年-2023年).

科研費基盤研究(B),「電流駆動された磁気スキルミオン系における新奇非平衡相の開拓」, 佐藤拓朗(2020年-2022年).
大幸財団 2021 年度第 31 回自然科学系学術研究助成,「精密電流揺らぎ測定を用いたキラル有機分子における巨大スピン偏極伝導機構の微視的理解と制御」, 佐藤拓朗(2021年-2023年).

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-2024年).

B-11) 産学連携

(株) 島津製作所, 「小型検出器に関わる要求仕様の確認と, 試作機による評価」, 山本浩史 (2022 年).

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, スピン軌道相互作用の小さい有機分子においても何らかの増強作用が働くことによって, 巨大なスピン偏極応答が生じうることが明らかとなってきた。このような CISS 効果特有のメカニズム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。