

## 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）

東田 怜（特任研究員）

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) ヒドロゲナーゼ生合成に関与するタンパク質の構造機能相関解明
- b) 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
- c) 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) 水素ガスの酸化反応・プロトンの還元反応を触媒する酵素であるヒドロゲナーゼは活性部位を構成する金属中心の構造から [FeFe] 型, [NiFe] 型, [IFe] 型の3種類に分類される。本研究では, [NiFe] 型ヒドロゲナーゼの活性中心生合成における, 複数のアクセサリタンパク質やシャペロンタンパク質間での複合体形成や, 反応中間体として形成される金属錯体のタンパク質間輸送反応の詳細を明らかにすることを目的として研究を進めている。これまでに, ヒドロゲナーゼ活性中心の構築に必須な CO の生合成反応に関与する HypX の結晶構造を決定し, HypX が補酵素 A (CoA) を補因子として結合していることを明らかにした。得られた構造を基に, 下記に述べるような HypX による CO 生合成反応の反応スキームを提案した。CO 生合成反応ではまず, HypX の N 末ドメイン中で N<sup>10</sup>-formyl-tetrahydrofolate から CoA へのホルミル基転移反応が進行し, formyl-CoA が生成する。生成した formyl-CoA は, ホルミル基が C 末ドメインに位置するよう, 大きくそのコンフォメーションが変化する。その後, C 末ドメイン中で formyl-CoA の脱カルボニル反応が進行し, CO が生成する。formyl-CoA のコンフォメーション変化の過程は, MD シミュレーションによっても検討した。生成した CO を効率よく利用するため, 活性中心の構成ユニットである Fe(CO)(CN)<sub>2</sub> 錯体生合成反応に関与するアクセサリタンパク質 HypC/HypD と HypX が三者複合体を形成することを明らかにした。
- b) 酸素センサータンパク質 HemAT とシグナル伝達タンパク質である CheA, CheW から構成される, 酸素に対する走化性制御システムにおける酸素センシングならびに酸素に依存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っている。好熱性 *Bacillus* 属細菌である *Bacillus smithii* 由来の HemAT, CheA, CheW を単離精製し, CheA/CheW の二者複合体, HemAT/CheA/CheW の三者複合体が溶液中で安定に生成することを明らかにした。クライオ電顕によるこれら複合体の立体構造決定の予備実験として, ネガティブ染色した複合体サンプルの電子顕微鏡像の観測を行ったところ, 直径が 220 ~ 310 Å のサイズが異なるリング状構造が観測された。分子サイズから考え

ると、CheA, CheA/CheW, および HemAT/CheA/CheW それぞれの trimer of dimer が形成されていると考えられる。本酸素センサーシステムにおいては、CheA と CheW がシグナル伝達の足場となるリング状構造を形成し、そこにセンサータンパク質である HemAT が付加した超分子複合体を形成するものと推定される。現在、この仮説を検証するための実験を進めている。

- c) 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て研究を進めている。HRZ の全長タンパク質、および HRZ 中に存在するヘムエリスリン様ドメイン、亜鉛フィンガードメインを大腸菌で発現させた場合、封入体を形成し、可溶性画分には発現しなかった。一方、タンパク質のフォールディングシャペロンとして機能するトリガーファクターとの融合タンパク質として発現させると、可溶性画分に発現することが分かった。現在、結晶構造解析に適用可能な状態の試料調製法確立に向けて検討を進めている。

#### B-1) 学術論文

**M. NISHINAGA, H. SUGIMOTO, Y. NISHITANI, S. NAGAI, S. NAGATOISHI, N. MURAKI, T. TOSHA, K. TSUMOTO, S. AONO, Y. SHIRO and H. SAWAI**, “Heme Controls the Structural Rearrangement of Its Sensor Protein Mediating the Hemolytic Bacterial Survival,” *Commun. Biol.* **4**(1), 467 (12 pages) (2021). DOI: 10.1038/s42003-021-01987-5  
**Y. IKENOUE, Y. O. TAHARA, M. MIYATA, T. NISHIOKA, S. AONO and H. NAKAJIMA**, “Use of a Ferritin L134P Mutant for the Facile Conjugation of Prussian Blue in the Apoferritin Cavity,” *Inorg. Chem.* **60**(7), 4693–4704 (2021). DOI: 10.1021/acs.inorgchem.0c03660

**N. MURAKI, K. TAKEDA, D. NAM, M. MURAKI and S. AONO**, “Structural Characterization of Y29F Mutant of Thermoglobin from a Hyperthermophilic Bacterium *Aquifex aeolicus*,” *Chem. Lett.* **50**(4), 603–606 (2021). DOI: 10.1246/CL.200879

#### B-4) 招待講演

**S. AONO**, “Crystal structure of HypX responsible for CO biosynthesis for the assembly of the active site in NiFe-hydrogenase,” The International Chemistry Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), Honolulu (U. S. A.) (online), December 2021.

**N. MURAKI**, “Structural basis for the heme transfer reaction in the novel bacterial heme uptake system,” Pacifichem 2021, Honolulu (U. S. A.) (online), December 2021.

#### B-7) 学会および社会的活動

学会誌編集委員

*Chemistry Letters*, Section Editor (2013–2021).

その他

総合研究大学院大学物理科学研究科副研究科長 (2020–2022).

豊田理化学研究所審査委員会委員 (2019–).

#### B-10) 競争的資金

科研費新学術領域研究「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–2023年).

科研費基盤研究(C),「NiFe型ヒドロゲナーゼの成熟化における一酸化炭素輸送機構の解明」,村木則文(2020年–2023年).  
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–2023年).

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–2023年).

#### 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、外部環境変化に应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应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（助教）

谷中 冴子（助教）

西 栄美子（研究員）

HIRANYAKORN, Methanee（大学院生）

関口 太郎（大学院生）

柚木 康弘（特別共同利用研究員）

與語 理那（特別共同利用研究員）

斉藤 泰輝（特別共同利用研究員）

梅澤 芙美子（特別共同利用研究員）

佐々木 雄大（特別共同利用研究員）

山田 梨乃（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）

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) NMR 分光法をはじめとする物理化学的手法による複合糖質およびタンパク質の構造・ダイナミクス・相互作用の解析
- b) 統合的アプローチによる生命分子の構造機能解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 生体分子，特に糖鎖や糖タンパク質の動的構造と相互作用を調べる手法を大きく進歩させた。糖鎖はさまざまな生物学的システムにおいて多様な役割を果たしているが，内部運動の自由度が非常に高いため，構造的な観点から特性を明らかにすることが難しい。糖鎖の動的構造を明らかにする目的で分子動力学シミュレーションが広く用いられているが，得られた糖鎖のコンフォメーションアンサンブルを包括的に評価する方法は，これまでほとんど存在しなかった。我々は，再生核ヒルベルト空間を介することで，自由エネルギー地形にコンフォーマーを割り当てる理論的アプローチを開発した。この方法は，糖鎖のコンフォメーション空間，さらには高い運動自由度を持つ分子のコンフォメーション空間探索の可能性を広げるものである。さらに，免疫系で機能する糖タンパク質である免疫グロブリン G (IgG) と補体第 1 成分を対象に高速原子間力顕微鏡を用いた相互作用解析を行い，分子の構造の柔軟性が相互作用に及ぼす効果を定量的に可視化することができた。また，逆コントラストマッチング法による中性子小角散乱計測とサイズ排除クロマトグラフィーを組み合わせることで，分子複合体中の IgG の構造を選択的に観測することに成功した。さらに，こうした方法と分子シミュレーションを統合して，時計タンパク質 KaiA-KaiB-KaiC 複合体の構造ダイナミクスの解析に応用した。
- b) 統合的なアプローチを用いて，さまざまな生体分子集合体の特性を明らかにした。低温大気圧プラズマ (CAP) は，バイオテクノロジーや医療の分野で注目されている。そこで我々は，アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) に CAP を照射したときの

影響を、NMR、質量分析、速度論解析により調べ、CAP照射によってA $\beta$ の35位のメチオニン残基が選択的に酸化され、アミロイド線維の形成が抑制されることを明らかとした。また、高速原子間力顕微鏡、電子顕微鏡、NMRといった様々な先端計測技術を駆使して、クマムシの細胞内に豊富に存在するタンパク質CAHS1 (cytosolic-abundant heat-soluble protein 1) の性質を調べた。その結果、乾燥を模倣した条件下では、このタンパク質同士が自然に集まってファイバーをつくることが明らかとなった。細胞に脱水ストレスがかかるとこのタンパク質のファイバーがゲルのような集合体をつくり、ストレスがなくなるとタンパク質の集合体は消失して元に戻る様子を捉えることに成功した。一方、プロテアソームの $\alpha 7$ サブユニットが自己組織化して形成された七員環が2層になったホモ14量体の構造を低温電子顕微鏡で観察した。その結果、 $\alpha 7$ の二重リング構造は、これまでに報告されている結晶学的モデルとは大きく異なり、溶液中で大きく揺らいでいることが示された。さらに、球状の自己組織化錯体に酵素を内包して安定化することで有機溶媒中においても酵素活性を保持できることを見出し (東京大学/分子研 藤田 誠博士との共同研究)、配位結合を介して集合する人工脂質の膜表面における相分離挙動を捉える (九州大学 大谷 亮博士との共同研究) など、超分子化学と生命分子科学の融合研究を展開した。

#### B-1) 学術論文

**S. YANAKA, Y. YAMAGUCHI, T. TAKIZAWA, Y. MIYANOIRI, R. YOGO, I. SHIMADA and K. KATO**, “NMR Assignments of the N-Glycans of the Fc Fragment of Mouse Immunoglobulin G<sub>2b</sub> Glycoprotein,” *Biomol. NMR Assignments* **15**(1), 187–192 (2021). DOI: 10.1007/s12104-020-10004-5

**N. SATO, R. YOGO, S. YANAKA, A. MARTEL, L. PORCAR, K. MORISHIMA, R. INOUE, T. TOMINAGA, T. ARIMORI, J. TAKAGI, M. SUGIYAMA and K. KATO**, “A Feasibility Study of Inverse Contrast-Matching Small-Angle Neutron Scattering Method Combined with Size Exclusion Chromatography Using Antibody Interactions as Model Systems,” *J. Biochem.* **169**(6), 701–708 (2021). DOI: 10.1093/jb/mvab012

**R. OHTANI, Y. ANEGAWA, H. WATANABE, Y. TAJIMA, M. KINOSHITA, N. MATSUMORI, K. KAWANO, S. YANAKA, K. KATO, M. NAKAMURA, M. OHBA and S. HAYAMI**, “Metal Complex Lipids for Fluid–Fluid Phase Separation in Coassembled Phospholipid Membranes,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **60**(24), 13603–13608 (2021). DOI: 10.1002/anie.202102774

**C. SONG, T. SATOH, T. SEKIGUCHI, K. KATO and K. MURATA**, “Structural Fluctuations of the Human Proteasome  $\alpha 7$  Homo-Tetradecamer Double Ring Imply the Proteasomal  $\alpha$ -Ring Assembly Mechanism,” *Int. J. Mol. Sci.* **22**(9), 4519 (9 pages) (2021). DOI: 10.3390/ijms22094519

**T. WATANABE, H. YAGI, S. YANAKA, T. YAMAGUCHI and K. KATO**, “Comprehensive Characterization of Oligosaccharide Conformational Ensembles with Conformer Classification by Free-Energy Landscape via Reproductive Kernel Hilbert Space,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23**(16), 9753–9760 (2021). DOI: 10.1039/d0cp06448c

**K. MIYAZAWA, S. G. ITOH, H. WATANABE, T. UCHIHASHI, S. YANAKA, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO, K. ARAKAWA and H. OKUMURA**, “Tardigrade Secretory-Abundant Heat-Soluble Protein Has a Flexible  $\beta$ -Barrel Structure in Solution and Keeps This Structure in Dehydration,” *J. Phys. Chem. B* **125**(32), 9145–9154 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c04850

- M. YAGI-UTSUMI, K. AOKI, H. WATANABE, C. SONG, S. NISHIMURA, T. SATOH, S. YANAKA, C. GANSER, S. TANAKA, V. SCHNAPKA, E. W. GOH, Y. FURUTANI, K. MURATA, T. UCHIHASHI, K. ARAKAWA and K. KATO**, “Desiccation-Induced Fibrous Condensation of CAHS Protein from an Anhydrobiotic Tardigrade,” *Sci. Rep.* **11**(1), 21328 (9 pages) (2021). DOI: 10.1038/s41598-021-00724-6
- S. RATANABUNYONG, S. SEETAHA, S. HANNONGBUA, S. YANAKA, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO, A. PAEMANEE and K. CHOOWONGKOMON**, “Biophysical Characterization of Novel DNA Aptamers against K103N/Y181C Double Mutant HIV-1 Reverse Transcriptase,” *Molecules* **27**(1), 285 (14 pages) (2022). DOI: 10.3390/molecules27010285
- S. YANAKA, H. YAGI, R. YOGO, M. ONITSUKA and K. KATO**, “Glutamine-Free Mammalian Expression of Recombinant Glycoproteins with Uniform Isotope Labeling: An Application for NMR Analysis of Pharmaceutically Relevant Fc Glycoforms of Human Immunoglobulin G1,” *J. Biomol. NMR* **76**, 17–22 (2022). DOI: 10.1007/s10858-021-00387-5
- Y. MURALI, M. YAGI-UTSUMI, M. FUJIWARA, S. TANAKA, M. TOMITA, K. KATO and K. ARAKAWA**, “Multiomics Study of a Heterotardigrade, *Echiniscus testudo*, Suggests the Possibility of Convergent Evolution of Abundant Heat-Soluble Proteins in Tardigrada,” *BMC Genomics* **22**(1), 813 (14 pages) (2021). DOI: 10.1186/s12864-021-08131-x
- F. YAMASAKI, F. UMEZAWA, T. SENSUI, M. ANZO, H. ABO, C.-W. KUO, K.-H. KHOO, K. KATO, H. YAGI and H. KAWASHIMA**, “Establishment of a Novel Monoclonal Antibody against Truncated Glycoforms of  $\alpha$ -Dystroglycan Lacking Matriglycans,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **579**, 8–14 (2021). DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.09.043
- G. GEORGE, S. NINAGAWA, H. YAGI, J.-I. FURUKAWA, N. HASHII, A. ISHII-WATABE, Y. DENG, K. MATSUSHITA, T. ISHIKAWA, Y.P. MAMAHIT, Y. MAKI, Y. KAJIHARA, K. KATO, T. OKADA and K. MORI**, “Purified EDEM3 or EDEM1 alone Produces Determinant Oligosaccharide Structures from M8B in Mammalian Glycoprotein ERAD,” *eLife* **10**, 1–39 (2021). DOI: 10.7554/eLife.70357
- D. FUJITA, R. SUZUKI, Y. FUJII, M. YAMADA, T. NAKAMA, A. MATSUGAMI, F. HAYASHI, J.-K. WENG, M. YAGI-UTSUMI and M. FUJITA**, “Protein Stabilization and Refolding in a Gigantic Self-Assembled Cage,” *Chem* **7**, 2672–2683 (2021). DOI: 10.1016/j.chempr.2021.08.005
- S. YANAKA, S. NISHIGUCHI, R. YOGO, H. WATANABE, J. SHEN, H. YAGI, T. UCHIHASHI and K. KATO**, “Quantitative Visualization of the Interaction between Complement Component C1 and Immunoglobulin G: The Effect of C<sub>H1</sub> Domain Deletion,” *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 2090 (10 pages) (2022). DOI: 10.3390/ijms23042090
- Y. YUNOKI, A. MATSUMOTO, K. MORISHIMA, A. MARTEL, L. PORCAR, N. SATO, R. YOGO, T. TOMINAGA, R. INOUE, M. YAGI-UTSUMI, A. OKUDA, M. SHIMIZU, R. URADE, K. TERAUCHI, H. KONO, H. YAGI, K. KATO and M. SUGIYAMA**, “Overall Structure of Fully Assembled Cyanobacterial KaiABC Circadian Clock Complex by an Integrated Experimental-Computational Approach,” *Commun. Biol.* **5**, 184 (12 pages) (2022). DOI: 10.1038/s42003-022-03143-z

B-3) 総説, 著書

- H. YAGI, S. YANAKA and K. KATO**, “Structural and Functional Roles of the N-Glycans in Therapeutic Antibodies,” in *Comprehensive Glycoscience, 2nd edition*, J. BARCHI, Ed., Elsevier; Oxford, **vol. 5**, pp. 534–542 (2021). DOI: 10.1016/B978-0-12-819475-1.00044-4
- 矢木真穂, 加藤晃一, 「膜環境におけるアミロイドβの分子集合に関する構造的知見」, *膜*, **46**(1), 2–6 (2021). DOI: 10.5360/membrane.46.2

矢木宏和, 加藤晃一, 「糖タンパク質の小胞体からゴルジ体への輸送効率を高めるペプチド配列の発見と応用」, バイオサイエンスとバイオインダストリー, **79**, 472–476 (2021).

**K. KATO, T. YAMAGUCHI and M. YAGI-UTSUMI**, “Experimental and Computational Characterization of Dynamic Biomolecular Interaction Systems Involving Glycolipid Glycans,” *Glycoconj. J.* **39**, 219–228 (2022). DOI: 10.1007/s10719-022-10056-w

#### B-4) 招待講演

**K. KATO, S. YANAKA, T. WATANABE, T. SUZUKI, R. YOGO, T. SATOH, T. YAMAGUCHI and H. YAGI**, “Dynamic Views of Oligosaccharides and Glycoproteins Provided by Experimental and Computational Observations,” 3<sup>rd</sup> Australasian Glycoscience Symposium (3<sup>rd</sup> AGS), online, 2021年6月.

**S. YANAKA, R. YOGO, H. YAGI and K. KATO**, “Stable isotope-assisted NMR analysis of dynamics and interactions of the Fc region of immunoglobulin G as glycoprotein,” ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, online, 2021年8月.

**K. KATO, T. SUZUKI, M. HIRANYAKORN, S. YANAKA, T. SATOH, T. YAMAGUCHI, H. YAGI and M. YAGI-UTSUMI**, “NMR characterization of conformational dynamics of carbohydrate and ubiquitin chains as post-translational protein modifiers,” ISMAR-APNMR-NMRSJ-SEST 2021, online, 2021年8月.

谷中冴子, 「抗体の3次元構造ダイナミクスと相互作用のダイナミクスをみる」, PPF2020/2021 第18回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム, オンライン開催, 2021年9月.

谷中冴子, 「真核生物における安定同位体標識法」, 第21回若手NMR研究会, オンライン開催, 2021年9月.

**M. YAGI-UTSUMI**, “Cold atmospheric plasma modification of amyloid  $\beta$ ,” The 30<sup>th</sup> International Toki Conference on Plasma and Fusion Research, online, 2021年11月.

**M. YAGI-UTSUMI**, 「Molecular assembly of amyloid- $\beta$  in membrane environments」, 第59回日本生物物理学会年会, オンライン開催, 2021年11月.

加藤晃一, 「糖鎖生合成アトラスの編纂に向けて: 生命創成探究センターにおける糖鎖研究の取り組み」, ヒューマングリコームプロジェクト特別シンポジウム 2021, 名古屋大学(名古屋), 2021年12月.

**M. HIRANYAKORN, S. YANAKA, T. SATOH, T. WILASRI, B. JITYUTI, M. YAGI-UTSUMI and K. KATO**, “NMR characterization of conformational interconversions of Lys48-linked ubiquitin chains in solution,” The 3<sup>rd</sup> International Conference on Materials Research and Innovation (3<sup>rd</sup> ICMARI), online, 2021年12月.

**M. YAGI-UTSUMI, M. HIRANYAKORN, S. YANAKA, T. SATOH and K. KATO**, “Quantitative characterization of conformational interconversions of Lys48-linked ubiquitin chains in solution,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), Honolulu (U. S. A.) (online), 2021年12月.

**K. KATO**, “NMR characterization of conformational dynamics of oligosaccharides and glycoproteins for improving their functionality,” Pacifichem 2021, Honolulu (U. S. A.) (online), 2021年12月.

#### B-6) 受賞, 表彰

矢木真穂, 自然科学研究機構若手研究者賞 (2021).

山田梨乃, 令和3年度日本生化学会中部支部支部長賞 (2022).

## 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–).

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–).

Advisory Board of the Universal Scientific Education and Research Network (USERN) (2021–).

### 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–).

### 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 (2009–).

生物系特定産業技術研究支援センター イノベーション創出基礎的研究推進事業 書類審査専門委員 (2009–).

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–).

公益財団法人水谷糖質科学振興財団選考委員 (2016–).

日本学術会議連携会員 (2017–).

先端科学 (FoS) シンポジウム事業委員会委員 (2018–).

### 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–).

### その他

出前授業「第3の生命鎖=糖鎖の話」愛知県立岡崎北高等学校コスモサイエンスコース (2021).

## B-8) 大学での講義, 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, 「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, 「創薬生命科学基礎II」「生命分子構造学特論」, 2015年–.

## B-9) 学位授与

HIRANYAKORN, Methanee, 「Characterization of Conformational Dynamics of Lys48-Linked Ubiquitin Chains as Design Frameworks for Creating Allosterically Controllable Multidomain Proteins」, 2021年9月, 博士(理学).

## 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関連機構の解明」, 加藤晃一(2019年-2022年).

科研費基盤研究(C), 「タンパク質分子を取り巻く環境を考慮した構造解析によるアミロイド形成機構の解明」, 矢木真穂(2019年-2021年).

科研費挑戦的研究(萌芽), 「パスポート配列の導入による糖タンパク質の分泌経路と糖鎖修飾の制御」, 加藤晃一(2020年-2021年).

科研費若手研究, 「糖鎖とタンパク質が織りなす抗体のアロステリックネットワークの探査」, 谷中冴子(2020年-2021年).  
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査と変化を通じた次世代抗体創成の基盤構築)」, 谷中冴子(2021年-2025年).

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-2022年).

AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業, 「NMRと計算技術の統合による糖鎖の3次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発」(代表: 矢木宏和), 加藤晃一(研究分担者)(2016年-2021年).

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-2023年).

科研費基盤研究(S), 「新世代中性子構造生物学の開拓」(代表: 杉山正明), 矢木真穂(研究分担者)(2018年-2022年).

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-2025年).

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査と変化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-2025年).

## 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。

## 飯野 亮太 (教授) (2014年6月1日着任)

大友 章裕 (助教)

KIM, Ju-Young (特任研究員)

VISOOTSAT, Akasit (特任研究員)

KEYA, Jakia Jannat (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) V-ATPase のエネルギーカップリング機構の高速高精度1分子計測
- b) 生体・人工ハイブリッドキネシンの創成と高速高精度1分子計測による特性解析
- c) PET 分解酵素の熱安定性および PET 分解活性の向上と機構解明

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。我々は、独自に開発した高速高精度1分子計測を用い、イオン輸送時の  $V_0V_1$  複合体の回転運動の素過程を可視化することに初めて成功した。その結果、 $V_0$  は10回対称、 $V_1$  は3回対称という構造対称性の不一致 ( $10/3 = 3.3$ ) を持つにも関わらず、両モーター間の結合は“硬く”、繋がった  $V_0V_1$  の回転子や固定子サブユニットが大きく振じれることなく、スムーズに回転できることを明らかにした (論文投稿中)。
- 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) プラスチックの完全リサイクルやプラスチックによる環境汚染の解決策としてプラスチック分解酵素が注目されている。我々は、ポリエチレンテレフタレート (PET) 分解酵素を改変することにより熱安定性および PET 分解活性を大幅に向上させ、X線結晶構造解析を用いて熱安定性向上の構造的基盤を明らかにするとともに、1分子蛍光イメージングを用いて PET 分解活性向上のメカニズムを明らかにした (*ACS Catalysis* 2021; 特願 2021-168388)。本成果に基づき、2022年1月から自然科学研究機構、キリンホールディング、静岡大学の3者で共同研究契約を結び、PET 分解酵素を用いた PET リサイクルの実用化に向けた共同研究を推進している。

B-1) 学術論文

- J. ANDO, H. KAWAGOE, A. NAKAMURA, R. IINO and K. FUJITA**, “Label-Free Monitoring of Crystalline Chitin Hydrolysis by Chitinase Based on Raman Spectroscopy,” *Analyst* **146(12)**, 4087–4094 (2021). DOI: 10.1039/d1an00581b
- 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
- T. KOSUGI, T. IIDA, M. TANABE, R. IINO and N. KOGA**, “De Novo Design of Allosteric Control into Rotary Motor  $V_1$ -ATPase by Restoring Lost Function,” *bioRxiv* 2020.09.09.288571 (2020). DOI: 10.1101/2020.09.09.288571
- T. UMAKOSHI, S. FUKUDA, R. IINO, T. UCHIHASHI and T. ANDO**, “High-Speed Near-Field Fluorescence Microscopy Combined with High-Speed Atomic Force Microscopy for Biological Studies,” *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1864(2)**, 129325 (2020). DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.03.011
- T. URUI, M. MIZUNO, A. OTOMO, H. KANDORI and Y. MIZUTANI**, “Resonance Raman Determination of Chromophore Structures of Heliorhodopsin Photointermediates,” *J. Phys. Chem. B* **125(26)**, 7155–7162 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c04010

B-3) 総説, 著書

- 飯野亮太, 「はたらく分子マシン 10 : 生体分子モーターの予想外の動きを観る」, *現代化学*, 7月号, 19–23 (2021).
- 金原 数, 飯野亮太, 竹内正之, 前多裕介, 「はたらく分子マシン: ナノの世界のエネルギー変換へ」, *現代化学*, 3月号, 46–50 (2022).
- J. J. KEYA, A. KUZUYA and A. KAKUGO**, “Molecular Swarm Robot Realized by the Intelligence of a Biomolecular Motor System and DNA,” *生物物理 (SEIBUTSU BUTSURI)*, **61(5)**, 330–331 (2021).

B-4) 招待講演 (\* 基調講演)

- R. IINO**, “Watching dynamic motions of individual protein motors,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), “Molecular engines based on energy conversion: From design to autonomous functions,” Honolulu (U. S. A.) (online), December 2021.
- R. IINO**, “Engineering linear molecular motor kinesin-1,” 3<sup>rd</sup> Conference on Biomotors, Virus Assembly, and Nanobiotechnology Applications, Ohio (USA) (Online), December 2021.
- J. J. KEYA, A. VISOOTSAT, A. OTOMO, S. HAN, K. KINBARA and R. IINO**, “Engineering of hybrid kinesin-1 dimer with synthetic linker by tuning the neck linker length,” Japan-US symposium on cytoskeletal motor proteins and their associated proteins, the 59<sup>th</sup> annual meeting of the Biophysical Society of Japan, Sendai (Japan) (Online), November 2021.
- R. IINO**, “Visualization and Engineering of the Motions of Protein Molecular Motors,” Seminar at Mechanobiology Institute, National University of Singapore, Singapore (Online), July 2021.
- R. IINO**, “Watching dynamic motions of natural and engineered molecular motor proteins,” Workshop on single-molecule biophysics, the School of Pharmacy, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (China) (Online), September 2021.
- 飯野亮太, 「話題提供 : 生命科学の立場から」, 公開シンポジウム : アト秒レーザー科学研究施設 (ALFA) 計画の現状と展望, 分子研, オンライン開催, 2022年3月.

飯野亮太,「マクロな機械とナノサイズの分子機械に共通な仕組みはあるか」, ソフトロボット×発動分子科学ジョイントシンポジウム, 東工大, オンライン開催, 2022年2月.

飯野亮太,「レーザー暗視野顕微鏡を用いた高速高精度生体1分子イメージング」, レーザー学会学術講演会第42回年次大会, 神戸(オンライン開催), 2022年1月.

飯野亮太,「タンパク質分子モーターを観る, 壊す, 創る」, 第5回分子ロボティクス年次大会, 仙台(オンライン開催), 2021年11月.\*

大友章裕,「1分子計測法で明らかにする回転型V-ATPaseのイオン輸送と共役した回転機構」, 名古屋工業大学生命・応用化学専攻神取研究室外部招聘セミナー, 名古屋, 2021年5月.

飯野亮太,「生体分子モーターを観る, 壊す, 創る」, 新学術「生命金属科学」領域会議, ウィンクあいち, 名古屋, 2021年4月.

#### 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,「蛋白質, 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-6) 受賞, 表彰

大友章裕, 日本生物物理学会中部支部令和2年度講演会最優秀発表賞 (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 (2019.6–2023.5).

日本生物物理学会中部支部長 (2019.5–2021.4).

学会誌編集委員

米国生物物理学会誌 *Biophysical Journal*, Editorial Board Member (2020–2022).

その他

岡崎市小中学校理科作品展「未来の科学者賞」選考委員 (2021). (大友章裕)

#### B-10) 競争的資金

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–2024年).

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–2023年).

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–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,「ナトリウムイオン輸送型 EhV-ATPase の動的分子機構の解明」(代表: Song Chihong), 大友章裕(研究分担者)(2020年-2022年).

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,「超高速・超広帯域近接場光顕微鏡による機能性材料および生体材料の先端的ナノスケール顕微分光」(代表: 西田 純), 大友章裕(研究分担者)(2021年-2022年).

自然科学研究機構分野融合型共同研究事業,「生体機能を凌駕するサイボーグ型分子機械の構築」(代表: 金原 数), 飯野亮太(研究分担者)(2020年-2021年).

#### 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細胞内で働く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, ブラウン運動の克服や活用等, 全く異なる作動原理で働く。今後は, 天然の分子モーターを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する。例えば, これまでに作製した非天然型キネシンに, 我々が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仕組みをさらに深く理解する。また, 改変体の高速高精度1分子計測を進めることで, 回転分子モーター V-ATPase における ATP 加水分解モーター  $V_1$  とイオン輸送モーター  $V_0$  のエネルギー変換カップリングの機構の理解を深める。さらに, 天然型の V-ATPase だけでなく, 異種のイオンを輸送する V-ATPase や, 1回転で2倍のイオンを輸送する V-ATPase をつくることで, そのエネルギー変換機構の設計原理を理解する。

## 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))  
新見 涼子 (大学院生)  
ZHANG, Kaili (大学院生)  
高橋 輝気 (大学院生)  
鳥居 薫 (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

**H. BAEK, T. SATO, Y. UOZUMI and Y. M. A. YAMADA**, "Highly Reusable and Active Nanometal-Silicon-Nanowire Array Hybrid Catalysts for Hydrogenation," *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021(8)**, 708–712 (2021). DOI: 10.1002/ejic.202001006  
**S. KOSHINO, S. HATTORI, S. HASEGAWA, N. HARAGUCHI, T. YAMAMOTO, M. SUGINOME, Y. UOZUMI and Y. HAYASHI**, "Amphiphilic Immobilized Diphenylprolinol Alkyl Ether Catalyst on PS-PEG Resin," *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **94(3)**, 790–797 (2021). DOI: 10.1246/BCSJ.20200355

**T. SUZUKA, R. NIIMI and Y. UOZUMI**, “Cyanide-Free Cyanation of Aryl Iodides with Nitromethane by Using an Amphiphilic Polymer-Supported Palladium Catalyst,” *Synlett* **33(1)**, 40–44 (2022). DOI: 10.1055/a-1675-0018

**M. KAWASE, K. MATSUOKA, T. SHINAGAWA, G. HAMASAKA, Y. UOZUMI, O. SHIMOMURA and A. OHTAKA**, “Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction with Potassium Aryltrifluoroborate in Pure Water Using Recyclable Nanoparticle Catalyst,” *Synlett* **33(1)**, 57–61 (2022). DOI: 10.1055/a-1661-3152

**S. HIRATA, T. OSAKO and Y. UOZUMI**, “Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Aryl Halides with *N,N*-Dialkylformamide Acetals,” *Helv. Chim. Acta* **104(11)**, e2100162 (6 pages) (2021). DOI: 10.1002/hlca.202100162

**S. OKUMURA and Y. UOZUMI**, “Photocatalytic Carbinol Cation/Anion Umpolung: Direct Addition of Aromatic Aldehydes and Ketones to Carbon Dioxide,” *Org. Lett.* **23(18)**, 7194–7198 (2021). DOI: 10.1021/acs.orglett.1c02592

#### B-4) 招待講演

**Y. UOZUMI**, “Polymer-supported transition metal catalysts: Design, preparation, and their use under aqueous conditions,” Symposium on Development of New Reactions and Technologies Adaptable to Process Chemistry, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), Honolulu (U. S. A.) (online), December 2021.

#### B-6) 受賞, 表彰

奥村慎太郎, 有機合成化学協会 富士フィルム研究企画賞 (2022).

#### 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–).

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

日本学術振興会第 116 委員会委員 (1998–2021).

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–).

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–).

#### B-9) 学位授与

新見涼子, 「両親媒性ポリマー担持銀, パラジウム触媒を用いた環境調和性の高い水中有機分子変換反応の開発: カルボニル選択的水素化反応, Cyanide-free シアノ化反応, ニトリルの水和反応」, 2022 年 3 月, 博士 (理学).

#### 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–2023 年).

### 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), 稀少元素の元素循環・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)  
藤波 武 (特任研究員)  
堀 達暁 (大学院生)  
大石 峻也 (大学院生)  
加藤 雅之 (大学院生)  
小谷 駿輔 (大学院生)  
西岡 雪奈 (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nstेट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nstेट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投稿し、編集長から論文改訂依頼を受けた。追加実験および追加計算、論文改訂作業を概ね完了し、現在、改訂論文の投稿の段階に進んでいる。
- 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。次年度内の掲載決定に向け、追加実験をもとに論文改訂作業を進めている。
- 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。

- 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ジドの合成と単結晶X線回折に成功した。合成した錯体が、向山アルドール反応や細見-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。これらの成果を2報の学術論文にまとめ、論文を投稿した。論文審査コメントにおいて、提案した反応機構の追加実験を求められ、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。追加実験および追加計算、論文改訂作業が概ね完了し、現在、改訂論文の投稿直前の段階に進んでいる。
- 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、メタ位をヨウ素置換した全フッ素ヨウ化ペリレンの合成および単結晶X線構造解析に成功した。全フッ素ヨウ化ペリレンおよびその誘導体が、市販の全フッ素ヨウ化ベンゼンとは異なる分子配列を形成し、従来よりも強力なハロゲン結合供与能を有することを明らかにした。現在、合成と構造に関する論文とハロゲン結合供与能に関する論文を執筆中である。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、論文を執筆予定である。
- 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の迅速化を目的として、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に着手した。具体的には、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、開発したハロニウム錯体触媒の適用範囲の拡充に向けて、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。構築したモデルにより Mayr の求核性パラメータ N 値を予測することが可能になった。現在、触媒化学空間の可視化にもとづき、求核剤の拡充を進めている。

#### B-1) 学術論文

**N. MOMIYAMA, Y. HONDA, T. SUZUKI and C. JONGWOHAN**, “Computational Studies on Reaction Mechanisms and Origin of Stereoselectivity in the [1,3]-Rearrangement of Ene-Aldimines,” *Asian J. Org. Chem.* **10**, 2205–2212 (2021). [Special Collection on the Topic of Organocatalysis, invitation only] DOI: 10.1002/ajoc.202100302

**N. MOMIYAMA, A. IZUMISEKI, N. OHTSUKA and T. SUZUKI**, “Correlations between Substituent Effects and Catalytic Activities: A Quantitative Approach for the Development of Halogen-Bonding-Driven Anion-Binding Catalysts,” *ChemPlusChem* **86**, 913–919 (2021). [Special Issue for ISXB-4, invitation only] DOI: 10.1002/cplu.202100147

**K. TAKAHASHI, S. IZAWA, N. OHTSUKA, A. IZUMISEKI, R. TSURUTA, R. TAKEUCHI, Y. GUNJO, Y. NAKANISHI, K. MASE, T. KOGANEZAWA, N. MOMIYAMA, M. HIRAMOTO and Y. NAKAYAMA**, “Quasi-Homoepitaxial Junction of Organic Semiconductors: A Structurally Seamless but Electronically Abrupt Interface between Rubrene and Bis(trifluoromethyl) dimethylrubrene,” *J. Phys. Chem. Lett.* **12(46)**, 11430–11437 (2021). DOI: 10.1021/acs.jpcclett.1c03094

**K. TANAKA, M. KISHIMOTO, Y. TANAKA, Y. KAMIYAMA, Y. ASADA, M. SUKEGAWA, N. OHTSUKA, T. SUZUKI, N. MOMIYAMA, K. HONDA and Y. HOSHINO**, “Moderately Oxidizing Thioxanthylum Organophotoredox Catalysts for Radical-Cation Diels–Alder Reactions,” *J. Org. Chem.* **87**, 3319–3328 (2022). DOI: 10.1021/acs.orglett.1c02972

B-6) 受賞, 表彰

加藤雅之, 第 24 回ヨウ素学会シンポジウム優秀ポスター賞 (2021).

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).

有機合成化学協会将来計画検討ワーキンググループ (2021).

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).

学会誌編集委員

有機合成化学協会編集協力委員 (2020, 2021).

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–2025 年).

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–2025 年).

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。2020 年度後期から 2021 年度前期にかけて, 投稿した論文の審査コメントをもとに追加実験を実施し, 論文 2 報が学術誌に掲載された。また, 2021 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。引き続き, 修正および追加実験を依頼されている論文 4 報の改訂作業を行い, 2022 年度中の論文掲載を目指す。さらに, これら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、有機フッ素ハロゲン分子建築の学理を確立する。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日着任)

松岡 亮太 (助教)  
水野 麻人 (特任研究員)  
壬生 託人 (特任専門員)  
中貝 梢 (技術支援員 (派遣))  
増田 道子 (事務支援員)  
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：

- a) 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
- b) 三回対称構造を有するラジカルに基づく物質開拓
- c) 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

- a) 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、閉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。
- b) 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 $\leftrightarrow$ 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。
- c) 閉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

**R. MATSUOKA, S. KIMURA and T. KUSAMOTO**, “Solid-State Room-Temperature Near-Infrared Photoluminescence of a Stable Organic Radical,” *ChemPhotoChem* **5**(7), 669–673 (2021). DOI: 10.1002/cptc.202100023

**Y. HATTORI, S. TSUBAKI, R. MATSUOKA, T. KUSAMOTO and H. NISHIHARA and K. UCHIDA**, “Expansion of Photostable Luminescent Radicals by Meta-Substitution,” *Chem. –Asian J.* **16**(17), 2538–2544 (2021). DOI: 10.1002/asia.202100612

**S. KIMURA, R. MATSUOKA, S. KIMURA, H. NISHIHARA and T. KUSAMOTO**, “Radical-Based Coordination Polymers as a Platform for Magnetoluminescence,” *J. Am. Chem. Soc.* **143**(15), 5610–5615 (2021). DOI: 10.1021/jacs.1c00661

**S. MATTIELLO, F. CORSINI, S. MECCA, M. SASSI, R. RUFFO, G. MATTIOLI, Y. HATTORI, T. KUSAMOTO, G. GRIFFINI and L. BEVERINA**, “First Demonstration of the Use of Open-Shell Derivatives as Organic Luminophores for Transparent Luminescent Solar Concentrators,” *Mater. Adv.* **2**(22), 7369–7378 (2021). DOI: 10.1039/d1ma00659b

**R. MATSUOKA, T. YOSHIMOTO, Y. KITAGAWA and T. KUSAMOTO**, “Structural and Magnetic Studies on Nickel(II) and Cobalt(II) Complexes with Polychlorinated Diphenyl(4-pyridyl)methyl Radical Ligands,” *Molecules* **26**(18), 5596 (8 pages) (2021). DOI: 10.3390/molecules26185596

**Y. HATTORI, R. KITAJIMA, R. MATSUOKA, T. KUSAMOTO, H. NISHIHARA and K. UCHIDA**, “Amplification of Luminescence of Stable Radicals by Coordination to NHC–Gold(i) Complex,” *Chem. Commun.* **58**, 2560–2563 (2022). DOI: 10.1039/D1CC06555F

**T. KUSAMOTO, C. OHDE, S. SUGIURA, S. YAMASHITA, R. MATSUOKA, T. TERASHIMA, Y. NAKAZAWA, H. NISHIHARA and S. UJI**, “An Organic Quantum Spin Liquid with Triangular Lattice: Spinon Fermi Surface and Scaling Behavior,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **95**(2), 306–313 (2022). DOI: 10.1246/bcsj.20210411

#### B-3) 総説, 著書

**T. KUSAMOTO and S. KIMURA**, “Photostable Luminescent Triarylmethyl Radicals and Their Metal Complexes: Photofunctions Unique to Open-Shell Electronic States,” *Chem. Lett.* **50**(7), 1445–1459 (2021). DOI: 10.1246/cl.210201

#### B-4) 招待講演

草本哲郎, 「開殻電子系分子の開発を基とする発光・磁気機能創出」, 第6回分子性固体オンラインセミナー, オンライン開催, 2021年4月.

草本哲郎, 「発光性有機ラジカルに基づく磁気・光機能開拓」, 日本磁気科学会令和3年物理化学分科会「電子スピンの検出と応用——磁場効果現象における物理化学と学際的磁気科学」, オンライン開催, 2021年10月.

草本哲郎, 「有機ラジカルが示す発光特性の磁場効果」, 強磁場オンライン研究会 2021, オンライン開催, 2021年11月.

草本哲郎, 「有機ラジカルで挑むトポロジカル物質開拓と光機能創出」, さきがけ・CREST トポロジー合同第1回インフォーマルミーティング「高分子が拓くトポロジカル科学」, オンライン開催, 2021年12月.

## 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-).

錯体化学会ホームページ委員長 (2019-).

錯体化学若手の会 中部・東海支部世話人 (2019-).

錯体化学会 将来計画委員会委員 (2017-2019).

### 学会の組織委員等

分子研研究会「錯体化学から始まる学術展開の可能性」所内対応 (2021).

### その他

錯体化学若手の会第10回ウェブ勉強会主催 (2021).

## B-8) 大学での講義, 客員

名城大学理工学部, 非常勤講師, 「錯体化学」, 2021年9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-2024年).

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-2022年).

## 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。

## 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)  
渡邊 幸佑 (特別共同利用研究員)  
中野 さち子 (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：

- 3次元幾何構造をもつ機能性有機構造体の合成と機能解明
- 分子の概念を拡張する新たな分子トポロジーの確立
- 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

- 湾曲構造をもつ $\pi$ 共役有機分子の合成と構造解析を行った。大環状に $\pi$ 共役が繋がった分子「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プレプリントを公開した (*ChemRxiv* 2021, DOI: 10.33774/chemrxiv-2021-7kd63)。また、負の曲率をもつ芳香族炭化水素「ワーブドナノグラフェン」について、1~3電子還元体の単離および構造決定を行い、電荷と構造の関係を明らかにした。(学術論文リスト1)
- 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プレプリントを公開した (*ChemRxiv*, DOI: 10.26434/chemrxiv-2021-w09lc)。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、プレプリントを公開した (*ChemRxiv*, DOI: 10.26434/chemrxiv-2022-jqv2)。
- [1] ベンゾチエノ [3,2-*b*][1] ベンゾチオフェン (BTBT) を2つの異なる置換基、すなわちフェニルエチニル (PE) とアルキルとで非対称化することに基づく独自の溶液処理可能な有機半導体を開発した。スメクチック液晶相に類似した特徴的な層状液晶相が置換基の長さがほぼ同じである  $n=6$  の PE-BTBT- $C_n$  で得られた。BTBT 部分は、剛体の層状ヘリンボーン (LHB) パッキングを維持するが、分子の長軸は完全な配向の乱れを示した。その独特の形状は、微結晶電子回折 (MicroED) によって解析に成功し、分子間コア間相互作用は d-LHB パッキングを安定させ、約  $3 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$  の比較的高い電界効果移動度を可能にした。(学術論文リスト2)

B-1) 学術論文

**S. N. SPISAK, Z. ZHOU, S. LIU, Q. XU, Z. WEI, K. KATO, Y. SEGAWA, K. ITAMI, A. Y. ROGACHEV and M. A. PETRUKHINA**, "Stepwise Generation of Mono-, Di-, and Triply-Reduced Warped Nanographenes: Charge-Dependent Aromaticity, Surface Nonequivalence, Swing Distortion, and Metal Binding Sites," *Angew. Chem., Int. Ed.* **60(48)**, 25445–25453 (2021). DOI: 10.1002/anie.202110748

S. INOUE, K. NIKAIDO, T. HIGASHINO, S. ARAI, M. TANAKA, R. KUMAI, S. TSUZUKI, S. HORIUCHI, H. SUGIYAMA, Y. SEGAWA, K. TAKABA, S. MAKI-YONEKURA, K. YONEKURA and T. HASEGAWA, "Emerging Disordered Layered-Herringbone Phase in Organic Semiconductors Unveiled by Electron Crystallography," *Chem. Mater.* **34**(1), 72–83 (2021). DOI: 10.1021/acs.chemmater.1c02793

B-4) 招待講演

瀬川泰知, 「曲がった  $sp^2$  炭素の有機合成化学」, 第 33 回万有札幌シンポジウム, オンライン開催, 2021 年 6 月.

瀬川泰知, 「曲がったパイの盛り合わせセットで」, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ, オンライン開催, 2021 年 10 月.

瀬川泰知, 「湾曲した芳香族炭化水素にトポロジーを」, 令和 3 年度東北地区先端高分子セミナー, オンライン開催, 2022 年 3 月.

B-6) 受賞, 表彰

瀬川泰知, Thieme Chemistry Journals Award (2022).

瀬川泰知, Chemist Award BCA (2021).

B-10) 競争的資金

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).

大幸財団自然科学系学術研究助成, 「革新的構造解析手法に基づく有機半導体材料の開発」, 瀬川泰知 (2020 年度–2021 年度).

豊秋奨学会研究費助成, 「ナノ構造制御を鍵とする有機超分子繊維材料の開発」, 瀬川泰知 (2020 年度–2021 年度).

科研費基盤研究(B), 「トポロジカル  $\pi$  共役化学の開拓」, 瀬川泰知 (2019 年度–2021 年度).

C) 研究活動の課題と展望

本年は 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。また東京大学や理化学研究所らとの共同研究によって, 電子回折を利用した有機半導体薄膜の構造解析に成功した。これは電子回折結晶構造解析が有機機能性材料開発を今後強力に推進できる新技術であることを示している。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。