

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（斉藤教授、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。

2022年度の特筆すべき研究成果として、磁場によるキラル分子の左右分別に関する共同研究（山本グループ）が科学雑誌「*Nature*」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、概日時計振動体の温度補償性、原子分解能構造、同調性に関する共同研究成果が「*Communications Physics, Science Advances, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*」誌に（秋山グループ）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)

向山 厚 (助教)
古池 美彦 (助教)
DUBERN, Lucie (インターンシップ)
LEDOIGT, Magali (インターンシップ)
SIMON, Damien (大学院生)
鷺尾 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 (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.*, *Sci. Adv.* 2022; Furuike *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022; Mukaiyama *et al.*, *Biochem. J.* 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

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.*, *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。

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.* 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 (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。

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、同大学農学部の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.*, *PLoS ONE* 2022)。

- 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 (Okumura *et al.*, *Structure* 2021)。

B-1) 学術論文

Y. FURUIKE, D. OUYANG, T. TOMINAGA, T. MATSUO, A. MUKAIYAMA, Y. KAWAKITA, S. FUJIWARA and S. AKIYAMA, "Cross-Scale Analysis of Temperature Compensation in the Cyanobacterial Circadian Clock System," *Commun. Phys.* **5(1)**, 75 (2022). DOI: 10.1038/s42005-022-00852-z

Y. FURUIKE, A. MUKAIYAMA, D. OUYANG, K. ITO-MIWA, D. SIMON, E. YAMASHITA, T. KONDO and S. AKIYAMA, "Elucidation of Master Allostery Essential for Circadian Clock Oscillation in Cyanobacteria," *Sci. Adv.* **8(15)**, eabm8990 (2022). DOI: 10.1126/sciadv.abm8990

Y. FURUIKE, A. MUKAIYAMA, S.-I. KODA, D. SIMON, D. OUYANG, K. ITO-MIWA, S. SAITO, E. YAMASHITA, T. NISHIWAKI-OHKAWA, K. TERAUCHI, T. KONDO and S. AKIYAMA, “Regulation Mechanisms of the Dual ATPase in KaiC,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **119(19)**, e2119627119 (2022). DOI: 10.1073/pnas.2119627119

A. MUKAIYAMA, Y. FURUIKE, E. YAMASHITA and S. AKIYAMA, “Highly Sensitive Tryptophan Fluorescence Probe for Detecting Rhythmic Conformational Changes of KaiC in the Cyanobacterial Circadian Clock System,” *Biochem. J.* **479(14)**, 1505–1515 (2022). DOI: 10.1042/bsj20210544

B-4) 招待講演

S. AKIYAMA, “Molecular Aspects of Circadian Clock Evolution,” Seminar, Nagoya, 2022年9月.

秋山修志, 「どうして生物の24時間リズムは安定なのか?」, 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ, つくば市, 2023年3月.

秋山修志, 「概日時計システムに夜明けを告げる時計タンパク質の自律的な複合体解離」, 日本化学会第103回春季年会, 野田市, 2023年3月.

古池美彦, 「原子分解能でみた概日時計の朝夕昼夜」, 日本生物物理学会年会 若手奨励賞選考会, 函館, 2022年9月.

古池美彦, 「放射光X線で照らす時計タンパク質KaiCの概日振動メカニズム」, SPring-8 シンポジウム 2022 Young Scientist Award 受賞講演, 兵庫県相生町, 2022年9月.

S. AKIYAMA, “Molecular Aspects of Circadian Clock Evolution Inspired by the Example of Cyanobacteria,” SRBR 2022 Biennial Conference, Amelia Island (USA), May 2022.

S. AKIYAMA, “Autonomous Disassembly of Circadian Clock System at Dawn,” The 60th Annual Meeting of the Biophysics Society of Japan, Hakodate (Japan), September 2022.

B-6) 受賞, 表彰

秋山修志, (公財)長瀬科学技術振興財団 長瀬研究振興賞 (2022).

古池美彦, 日本生物物理学会若手奨励賞 (2022).

古池美彦, 日本結晶学会進歩賞 (2022).

古池美彦, SPring-8 ユーザー協同体 The SPRUC 2022 Young Scientist Award (2022).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本時間生物学会 評議員 (2017–). (向山 厚)

学会の組織委員等

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

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).

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 (2021–2025).

日本蛋白質科学会アーカイブ編集委員 (2017–). (向山 厚)

理科教育活動

港区立みなと科学館講演会講師 (2022). (古池美彦)

B-8) 大学等での講義, 客員

名古屋工業大学, 非常勤講師, 2022年7月-2023年3月.

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)

理化学研究所, 客員研究員, 2021年4月-2024年3月. (向山 厚)

B-9) 学位授与

SIMON, Damien, 「Disassembly Mechanism of Circadian Clock Proteins in Cyanobacteria」, 2022年9月, 博士(理学).

B-10) 競争的資金

長瀬科学技術振興財団研究助成, 「単純化指向型アプローチによるシアノバクテリア概日時計システムの源振動解明」, 秋山修志 (2022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).

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), 向山 厚(研究分担者) (2022年度-2026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).

科研費学術変革領域研究(B), 「時間タンパク質学」(計画研究), 「生命の時間を宿す機能的 KaiC ホモログの探索技術の開発」, 向山 厚 (2021年度-2023年度).

科研費基盤研究(C), 「原始概日時計の試験管内再構成」, 向山 厚 (2022年度-2024年度).

科研費学術変革領域研究(B), 「時間タンパク質学: 時を生み出すタンパク質特性の総括」(代表: 吉種光), 向山 厚(研究分担者) (2021年度-2023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)。2022年度からは, 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], 長瀬科学技術振興財団 2022年度助成 [単純化指向型アプローチによるシアノバクテリア概日時計システムの源振動解明: 2022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, 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～2022年9月30日)*)

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)
鈴木 規子 (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, 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量体につい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。
- 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 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、ATPase 活性測定、cryo 電子顕微鏡構造解析、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。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。

B-1) 学術論文

M. MIYAZAKI and T. KOSUGI, “Uncovering the Design Principles of Supramolecular Assemblies through Manipulation of the Structures, Dynamics, and Functions,” *Biophys. Physicobiol.* **19**, e190031 (2022). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v19.0031

A. OTOMO and T. KOSUGI, “Tackle “Molecular Engine” by Early-Career Researchers,” *Biophys. Physicobiol.* **19**, e190039 (2022). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v19.0039

B-3) 総説, 著書

古賀理恵, 小杉貴洋, 古賀信康, 「タンパク質の新常識 4. de novo デザインタンパク質——生物がもたないタンパク質を設計できる時代」, *実験医学増刊*, **40(12)**, 2046–2054 (2022).

小杉貴洋, 「タンパク質設計技術で目指す未来——特集 現代化学の最前線 2023」, *現代化学*, 2023年1月号 (**662**), 34–36 (2022).

B-4) 招待講演

古賀信康, 「Design principles for proteins and exploration of novel ones」, IPR × RIKEN(BDR) Symposium 2023 「Dive into Data of Life」, 豊中, 2023年2月.

古賀信康, 「新規タンパク質配列空間の探索」, 第25回高速分子動画オンラインセミナー, オンライン開催, 2022年10月.

古賀信康, 「新規タンパク質構造の設計」, WINGS-LST/SPRING-GX コロキウム 2022, 大磯プリンスホテル, 大磯町, 2022年10月.

古賀信康, 「新規タンパク質構造の創出 (2SCP 生体分子の人工設計: タンパク質, RNA, DNA)」, 第60回日本生物物理学会年会, 函館, 2022年9月.

古賀信康, 「タンパク質の合理設計手法の開発: 酵素の耐熱化とゼロからの設計」, キリンホールディングス株式会社 R&D 本部キリン中央研究所, 湘南 iPARK, 藤沢, 2022年8月.

古賀信康,「タンパク質の合理設計：自然界のタンパク質の改造, 新規創成 (WS2発動分子エンジニアリング：タンパク質分子機械をいじり倒して実現する新機能)」, 第22回日本蛋白質科学会年会, つくば国際会議場, つくば, 2022年6月.

小杉貴洋,「機能を持った“新しい”蛋白質の設計」, 第22回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「AlphaFoldの時代の分子シミュレーション」, つくば, 2022年6月.

小杉貴洋,「蛋白質(計算)科学から始まる生物学を目指して」, 第22回日本蛋白質科学会年会シンポジウム「未来の話をしよう!」, つくば, 2022年6月.

小杉貴洋,「人生の選択：その時私が考えたこと」, 蛋白質科学会若手の会第二回研究交流会, つくば, 2022年6月.

小杉貴洋,「アロステリック部位を設計して回転分子モーターを制御する」, 第6回学術変革(B) SPEED journal club, オンライン開催, 2022年5月.

小杉貴洋,「高次構造体の協奏的機能を合理的に制御することを目指して」, 第60回日本生物物理学会年会JST さきがけ「細胞の動的な高次構造体」共催シンポジウム「高次構造体を自在に操る」, 函館, 2022年9月.

小杉貴洋,「タンパク質設計技術を用いて生体内化学反応を理解・制御する」, 化学反応のポテンシャル曲面とダイナミックス, 京都, 2022年12月.

N. KOGA, “De novo design of protein structures,” iNANO-IMS-ExCELLS Interdisciplinary Nanoscience Joint Meeting, Okazaki (Japan), December 2022.

N. KOGA, “De novo design of novel protein structures,” Advances In Protein Folding, Evolution, and Design 2022, Bayreuth (Germany), April 2022.

T. KOSUGI, “Allosteric control of rotary molecular motor by redesigning non-catalytic interface,” Sendai2022 Workshop, Sendai (Japan), August 2022.

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60回日本生物物理学会年会シンポジウム「生体分子の人工設計：タンパク質, RNA, DNA」オーガナイザー (2022).

第60回日本生物物理学会年会シンポジウム「高次構造体を自在に操る」オーガナイザー (2022). (小杉貴洋)

第60回日本生物物理学会年会シンポジウム「発動分子科学への若手研究者による挑戦」オーガナイザー (2022). (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).

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-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,「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年度-2022年度).

B-11) 産学連携

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

C) 研究活動の課題と展望

2022年10月に大阪大学蛋白質研究所に着任した。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。

*) 2022年10月1日大阪大学蛋白質研究所教授

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)

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) 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
- b) 極限時間分解分光計測のための先端光源開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 室温・溶液中において分子はさまざまな時間スケールで起こる揺らぎの影響下にあり、分子の状態は時々刻々と変化する。こうした揺動する分子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。われわれは単一分子検出感度を有する新しい超高速分光法を開発し、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。特に本年は、新たに導入した高繰り返し高出力ファイバーレーザー増幅器に基づいて、その出力を波長変換し励起光として用いる自作の共焦点蛍光顕微鏡を構築した。蛍光光子相関解析を用いることで視野内に1分子以下の条件であることを確認し、蛍光検出に基づく単一分子検出感度での時間分解分光計測に成功した。平行して開発を進めている高繰り返しサブ10 fs パルス光源を用いることで、極限的な時間分解能により室温・溶液中における単一分子レベルの超高速分光計測を行う技術的基盤が整いつつある。
- b) 顕微時間分解分光は光機能性物質・材料の時空間ダイナミクスや、単一分子の反応ダイナミクスを調べる上で強力な手法である。これらの測定においては、高い信号雑音比を得るために高い繰り返し周波数を持つパルスレーザー光源を用いることが重要となるが、これまで高い繰り返し周波数で波長可変な極短パルス光を発生させることは困難であった。そこで、われわれは顕微鏡下で単一分子検出感度を有する超高速分光を実現するための、高繰り返し波長可変極短パルス光源の開発に取り組んだ。MHz周波数で発振するYbファイバーレーザー増幅器をベースとして、非線形光学過程を用いた波長変換を行い、さらに自作のパルス整形器を用い分散補償を行うことで、可視光領域全域で波長可変なサブ10 fs パルス光を得た。実際にこの広帯域パルス光を自作の顕微鏡に導入し、単一分子検出感度での顕微分光に成功した。本光源を用いることで、極限的な時間分解能による単一分子レベルでの超高速分光を今後展開する。

B-1) 学術論文

M. IWAMURA, R. URAYAMA, A. FUKUI, K. NOZAKI, L. LIU, H. KURAMOCHI, S. TAKEUCHI and T. TAHARA,
“Spectroscopic Mapping of the Gold Complex Oligomers (Dimer, Trimer, Tetramer, and Pentamer) by Excited-State Coherent Nuclear Wavepacket Motion in Aqueous Solutions,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **25**, 966–974 (2023). DOI: 10.1039/D2CP04823J

P. KUMAR, H. KURAMOCHI, S. TAKEUCHI and T. TAHARA, “Photoexcited Plasmon-Driven Ultrafast Dynamics of the Adsorbate Probed by Femtosecond Time-Resolved Surface-Enhanced Time-Domain Raman Spectroscopy,” *J. Phys. Chem. Lett.* **14**, 2845–2853 (2023). DOI: 10.1021/acs.jpcclett.2c03813

Y. YONEDA, E. A. ARSENAULT, S. JR YANG, K. ORCUTT, M. IWAI and G. R. FLEMING, “The Initial Charge Separation Step in Oxygenic Photosynthesis,” *Nat. Commun.* **13(1)**, 2275 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-29983-1

B-3) 総説, 著書

倉持 光, 田原太平, 「フェムト秒時間分解時間領域ラマン分光で観る光化学反応の超高速構造ダイナミクス」, *光化学*, **53(3)**, 132–137 (2022).

B-4) 招待講演

米田勇祐, 「先端的分光解析で解さほぐす光化学系IIの複雑な励起状態ダイナミクス」, 第29回「光合成セミナー2022」, オンライン開催, 2022年6月.

米田勇祐, **E. A. ARSENAULT, S. JR YANG, K. ORCUTT, M. IWAI and G. R. FLEMING**, 「励起子電荷分離混成が酸素発生型光合成を駆動する」, 第60回日本生物物理学会年会, 函館, 2022年9月.

H. KURAMOCHI, “Mapping Multi-Dimensional Excited-State Dynamics Using Nonlinear Electronic and Vibrational Spectroscopy,” JPCL summit, Tokyo (Japan), September 2022.

B-6) 受賞, 表彰

米田勇祐, 日本生物物理学会若手奨励賞 (2022).

B-7) 学会および社会的活動

学会の組織委員等

第8回アジア分光国際会議 (8th Asian Spectroscopy Conference, ASC2022) 運営委員 (2020–2023).

理科教育活動

「科学三昧 in あいち 2022」ポスター指導 (2022). (米田勇祐)

その他

分子科学若手の会夏の学校講師 (2022).

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.

総合研究大学院大学物理科学研究科, 「構造物性科学」, 2022年11月–2022年12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), 「先端的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).

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年度-2022年度).

C) 研究活動の課題と展望

われわれはバルク溶液・固体に対する(アンサンブル平均を観る)先端的な超高速分光と,新たに開発を進めている室温・溶液中における単一分子レベルでの超高速分光を相補的に用いることで,凝縮相複雑分子系の反応ダイナミクスの研究に新たな途を拓くことを目指している。バルク溶液・固体系の超高速分光に関しては,世界最高性能を有する分光装置と光源を構築・整備した。これら装置を用いることで,所内外の共同研究者と連携しながら,多様な機能性複雑分子の超高速電子・構造ダイナミクスの解明に現在取り組んでいる。単一分子レベルの超高速分光に関しても,顕微分光装置・光源開発が順調に進んでいる。今後光受容タンパク質の時間分解分光計測へと展開し,光-エネルギー変換を決定づける超高速過程と,マイクロ秒~ミリ秒スケールで起こる構造揺らぎの相関を紐解く。

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 (特任専門員)
CABRIERES, Marc (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)
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) 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スピントロニクスデバイスを作製し、その電氣的磁氣的特性を測定した。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。また、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、キラリティの量子力学的再定義が可能であることを明らかにした。

- 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。我々はこれまで無機キラル金属に電流を通じることによって CISS 効果の発現を行ってきた。本年度は無機キラル半導体である単体テルルの薄膜に注目し、電界効果トランジスタによるゲート操作で非相反伝導性の変調を試みた。その結果、ゲート電界によって電子注入をした場合、100 倍以上の非相反伝導係数の増大を観測することに成功した。

B-1) 学術論文

- A. KATO, H. M. YAMAMOTO and J. KISHINE**, “Chirality-Induced Spin Filtering in Pseudo Jahn-Teller Molecules,” *Phys. Rev. B* **105(19)**, 195117 (2022). DOI: 10.1103/PhysRevB.105.195117
- D. HIROBE, Y. NABEI and H. M. YAMAMOTO**, “Chirality-Induced Intrinsic Charge Rectification in a Tellurium-Based Field-Effect Transistor,” *Phys. Rev. B* **106(22)**, L220403 (2022). DOI: 10.1103/PhysRevB.106.L220403
- R. NAKAJIMA, D. HIROBE, G. KAWAGUCHI, Y. NABEI, T. SATO, T. NARUSHIMA, H. OKAMOTO and H. M. YAMAMOTO**, “Giant Spin Polarization and a Pair of Antiparallel Spins in a Chiral Superconductor,” *Nature* **613(7944)**, 479–484 (2023). DOI: 10.1038/s41586-022-05589-x
- T. THOMAS, T. THYZEL, H. SUN, J. MÜLLER, K. HASHIMOTO, T. SASAKI and H. M. YAMAMOTO**, “Comparison of the Charge-Crystal and Charge-Glass State in Geometrically Frustrated Organic Conductors Studied by Fluctuation Spectroscopy,” *Phys. Rev. B* **105(20)**, 205111 (2022). DOI: 10.1103/PhysRevB.105.205111
- K. HASHIMOTO, R. KOBAYASHI, S. OHKURA, S. SASAKI, N. YONEYAMA, M. SUDA, H. M. YAMAMOTO and T. SASAKI**, “Optical Conductivity Spectra of Charge-Crystal and Charge-Glass States in a Series of θ -Type BEDT-TTF Compounds,” *Crystals* **12(6)**, 831 (2022). DOI: 10.3390/cryst12060831

B-3) 総説, 著書

- J. KISHINE, H. KUSUNOSE and H. M. YAMAMOTO**, “On the Definition of Chirality and Enantioselective Fields,” *Isr. J. Chem.* **62(11-12)**, e202200049 (2022). DOI: 10.1002/ijch.202200049

B-4) 招待講演 (* 基調講演)

山本浩史, 「フィルムを使った超伝導物性探索」, 新機能性材料展 2023, 東京, February 2023.

H. M. YAMAMOTO, “Symmetry considerations on the CISS effect,” Wilhelm und Else Heraeus-Stiftung meeting, Bad Honnef (Germany), December 2022.

H. M. YAMAMOTO, “Polarized Spins in Chiral Materials,” Andre Collet meeting, Biarritz (France), October 2022. * (Plenary)

H. M. YAMAMOTO, “Detection of CISS Effects in Solid State Materials,” Telluride meeting, Telluride (USA), June 2022.

H. M. YAMAMOTO, “Chiral metals and superconductors for spin generation,” MRS Thailand 2023, Ubon Ratchathani (Thailand), March 2023. * (Keynote)

B-5) 特許出願

US2022214308, “Chirality Detection Device, Chirality Detection Method, Separation Device, Separation Method, and Chiral Substance Device,” Y. TOGAWA, H. SHISHIDO and H. YAMAMOTO, 2020年.

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–), 顕彰委員長 (2020–2022), 総務委員長 (2022–2024).

日本物理学会第 77 期・第 78 期代議員 (2021–2023).

学会の組織委員等

分子科学会運営委員 (2018–).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 (2021–2022).

その他

凝縮系科学賞審査委員 (2019–).

森野基金推薦委員 (2021–).

Scientific Advisory Board member for the ELASTO-Q-MAT (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2022–).

Selection Committee member for Asian Young Scientist Fellowship (2022–).

B-8) 大学等での講義, 客員

公立大学法人大阪, 非常勤講師, 2022 年 4 月–2022 年 9 月.

理化学研究所, 客員主管研究員, 2020 年 12 月–2023 年 3 月.

理化学研究所, 客員研究員, 2022 年 4 月–2025 年 3 月. (佐藤拓朗)

B-9) 学位授与

鍋井庸次, 「Study of Chirality-induced Spin Polarization and Spin-dependent Photocurrent Response」, 2023 年 3 月, 博士(理学).

中島良太, 「CISS (Chirality-Induced-Spin-Selectivity) Effect in Chiral Molecular Superconductor」, 2023 年 3 月, 博士(理学).

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 年度–2022 年度).

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 年度–2022 年度).

大幸財団研究助成, 「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 年度–2022 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).

B-11) 産学連携

共同研究, (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 (2021 年度–2022 年度).

共同研究, 兼藤産業(株), 「既存する緊急告知防災ラジオと連動して動く防災システムに関する開発研究」, 山本浩史 (2020 年度–2022 年度).

共同研究, (株) アステム, 「アイ・ドラゴン 4 の機能を広範囲に警報周知するシステムへと機能を拡張する可能性に関する共同研究」, 山本浩史 (2022 年度-2023 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。