

分子研研究会

「2050年の生体分子科学を語る」

日時：2025年10月21日(火)13時～22日(水)16時

会場：岡崎コンファレンスセンター大隅ホール

■世話人

神取秀樹（名古屋工業大学）石森浩一郎（北海道大学）

水谷泰久（大阪大学）秋山修志（分子科学研究所）

飯野亮太（分子科学研究所）

概要

生体内で繰り広げられる現象や生理的な機能発現について、生体分子の立体構造、電子構造、相互作用、反応挙動などの観点から深く考察し、化学と物理の概念を基に議論する貴重な場を提供してきたのが生体分子科学コミュニティである。本研究会では、生体分子科学の未来を展望するため、生体分子科学に関わる若手研究者に自らの研究を中心として大いに夢を語っていただく。18名の若手招待講演者は、NMR、EPR、蛍光、赤外、ラマン、高速AFMといった計測の研究者から生体無機化学やケミカルバイオロジーの研究者、理論計算や生体分子デザインの研究者を含む。講演者が語る未来の夢をきっかけとして、これまでの生体分子科学コミュニティを牽引してきたシニアの研究者や関心のある研究者が討議に加わり、2050年の生体分子科学を語り合いたい。

なお、本研究会の企画にあたっては、かつて北川禎三先生が中心的な役割を果たされた分子研研究会『2010年の分子科学を語る』（1998. 10/19-21）を参考にさせていただいた。

本研究会の招待講演者は、過去に生体分子科学討論会の世話人を務められた先生方（敬称略：古川良明、林高史、永野真吾、久保稔、重田育照、尾高雅文、野口巧、園山正史、吉澤一成、伊東忍、高橋聡、山本泰彦、右田たい子、齋藤正男、高妻孝光、寺嶋正秀、渡辺芳人、長井雅子、ほか）に候補者を推薦いただいた上で、我々、世話人が決定した。

25年後の生体分子科学について、どのような未来が議論されるのか、楽しみにしたい。

世話人一同

プログラム

10月21日(火) 受付開始 12:15～

◆座長：田原太平（理研）

13:00 - 13:10 はじめに（神取・名工大）

13:10 - 13:35

八木 清（筑波大）「生体分子の非調和振動計算：25年間の歩みと25年後」

13:35 - 14:00

井上圭一（東大）「ロドプシンの鍵はプロトンが握る？—2050年に向けた問題—」

14:00 - 14:25

柴田幹大（金沢大）「タンパク質—分子イメージングで切り拓くナノ生命科学」

Break

◆座長：伊東 忍（阪大）

14:50 - 15:15

北岸宏亮（同志社大）「モデル錯体をつくって考えるヘムタンパク質の分子科学」

15:15 - 15:40

大洞光司（阪大）「タンパク質化学改変が拓く生命を超克する分子システムへの挑戦」

15:40 - 16:05

庄司光男（筑波大）「2050年の生体分子科学の理論研究を予測する」

16:05 -

集合写真、休憩

総合討論 「2050年の生体分子科学をみんなで語る」

話題提供者：

水谷泰久（大阪大学） 古賀信康（大阪大学）

石森浩一郎（北海道大学） 伊東 忍（大阪大学）

18:00 - 20:00

懇親会

Bell timing

本研究会では、講演時間の管理のため、以下のタイミングでベルを鳴らします。

1回目 18分

2回目 20分

3回目 25分

ご協力のほど、よろしくお願いいたします。

10月22日(水)

◆座長：久保 稔（兵庫県立大）

9:00 - 9:25

近藤 徹（基生研） 「物理学・化学・生物学の統合：生体分子科学は生体内での分子科学へ」

9:25 - 9:50

梶本真司（東北大） 「マルチスケール細胞内分光イメージング：木を見て森も見る階層網羅的分光法」

9:50 - 10:15

田村朋則（京大） 「生体分子“化学”の未来」

Break

◆座長：重田育照（筑波大）

10:40 - 11:05

森 俊文（九大） 「生体分子の動きを読み解き、創り、制御する」

11:05 - 11:30

小杉貴洋（分子研） 「創ることと理解することと ～どのように生体分子を設計し何を目指すのか？～」

11:30 - 11:55

新津 藍（理研） 「生体分子システムの解体・再構築から予測可能な書き換えへ」

Lunch

◆座長：古川良明（慶応大）

13:00 - 13:25

梁取いずみ（京大） 「鉄が拓く生命のフロンティア 老いと病を越えて、“鉄制御”が描く未来」

13:25 - 13:50

森本祐麻（東京科大） 「酵素を超えるため酵素から何を学ぶか：分子触媒における構造的拘束のデザイン」

13:50 - 14:15

堀谷正樹（佐賀大） 「明るいEPRで照らす生体分子科学～なぜタンパク質はFeがお好き？～」

Break

◆座長：高橋 聡（東北大）

14:40 - 15:05

齋尾智英（徳島大） 「生命を原子分解能で垣間見る」

15:05 - 15:30

片山耕大（名工大） 「視覚を化学する2050年の分子科学」

15:30 - 15:55

大友章裕（京大） 「生体エネルギー変換の理解と操作」

15:55 - 16:00 おわりに

Abstracts



生体分子の非調和振動計算：25 年間の歩みと 25 年後

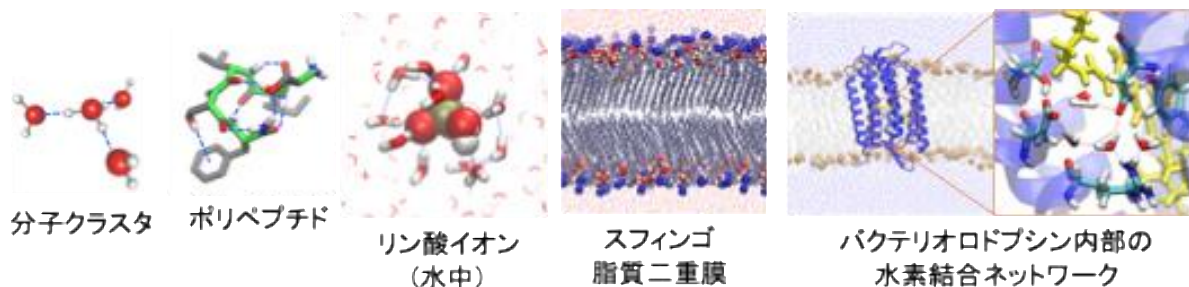
八木 清 (筑波大数物・化学)
kiyoshi.yagi@chem.tsukuba.ac.jp



私は分子振動理論の開発に 20 余年を費やしてきた。そのきっかけとなったのは、2005 年頃にある研究会で聴いた神取先生の講演である。当時、私は全く不勉強で、構造生物の進展をほとんど知らなかったところに、原子解像度バクテリオロドプシンの結晶構造を見せられ、さらに分光スペクトルのパターンからそのダイナミクスまで議論されて、ハンマーで殴られたような衝撃を受けた。それまで、私は小分子の高精度振動計算をしていて、計算した一番大きい分子でも原子数が 10 個もなかった。にも関わらず、「これを絶対計算してやる！」とすっかりその気になってしまった。

しかし、実際に手を動かすと、様々な困難が待ち受けていた。最初の壁は水素結合系である。水素結合系の複雑な振動スペクトルを計算するため、振動 Schrödinger 方程式の高速ソルバーである擬縮退摂動を開発した[1]。さらに、強い非調和性のもとでは振動モードは局所化するという洞察[2]、QM/MM 法により溶媒や生体環境を取り入れること[3]により、徐々に複雑分子を扱える理論へと進化した (図)。そうして、ついにバクテリオロドプシンの水素結合ネットワークの振動バンドを計算できた[4]。現在、局所化振動のアイディアをさらに発展させ、蛋白質アミドバンドの計算に挑戦している。

25 年後はどうなっているだろうか。1 つ言えることは、現状を線形に伸ばした所ではなく、その数段上の世界が広がっているはずである。そこへいたる道は、非線形な曲線なのか、quantum leap なのか、当日議論したい。



理論開発により振動計算が可能となった分子系

[文献]

1. K. Yagi, S. Hirata, and K. Hirao, Phys. Chem. Chem. Phys. **10**, 1781-1788 (2008).
2. K. Yagi, M. Keçeli, and S. Hirata, J. Chem. Phys. **137**, 204118 (2012).
3. K. Yagi, K. Yamada, C. Kobayashi, and Y. Sugita, J. Chem. Theory Comput. **15**, 1924-1938 (2019).
4. K. Yagi and Y. Sugita, J. Chem. Theory Comput. **17**, 5007-5020 (2021).

ロドプシンの鍵はプロトンが握る？ —2050 年に向けた問題—

井上 圭一（東大・物性研）
inoue@issp.u-tokyo.ac.jp



微生物ロドプシンは細菌、古細菌（アーキア）、単細胞真核微生物などの幅広い生物種に加え、巨大ウイルスが持つ、光受容型の膜タンパク質ファミリーである。これらは7本の膜貫通ヘリックスの中央に *all-trans* 型のレチナールを結合したコンパクトな共通構造を有し、そこからイオンポンプや、イオンチャネル、酵素反応、走光性センサー、遺伝子発現制御など、多様な機能が光で発現する。

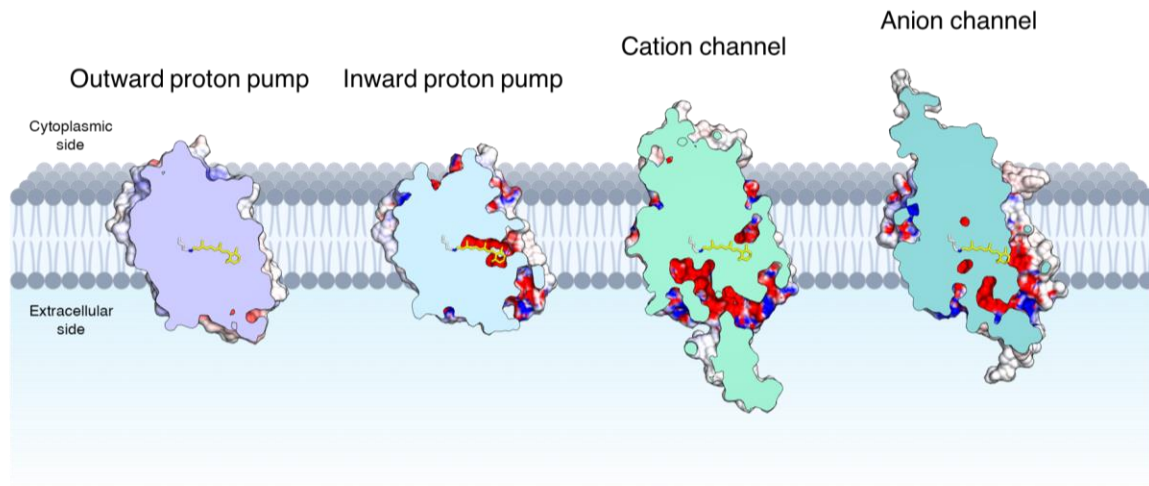
最初の微生物ロドプシンであるバクテリオロドプシン（BR）は、1971年に発見され、光駆動型外向きプロトン（ H^+ ）ポンプとしてはたらく。そして数多くの研究により、レチナールの光異性化に続く5段階の H^+ 移動を介して外向き H^+ 輸送が行われることが明らかとなっている。これに対し、 Na^+ ポンプ型ロドプシンでは、レチナールとタンパク質部分をつなぐプロトン化 Schiff 塩基結合と輸送される Na^+ との間の静電反発を避けるため、前者の H^+ が一時的に隣接するカウンターイオン残基に移動し、 Na^+ 輸送のゲートとして働くことが見出された[1]。

さらに我々は、自然界から内向き H^+ ポンプロドプシンを発見し、BRとは H^+ 移動の数や様式に大きな違いがあることを明らかにした[2]。また、カチオンチャネルロドプシンでは、レチナールの Schiff 塩基結合のプロトン化に伴い、他の微生物ロドプシンでは見られない大きなポリエン骨格のねじれが生じ、それによってチャネルの開閉が起こることが示された[3]。

この様に、多くの微生物ロドプシンで、光反応中の H^+ 移動がそれぞれの分子機能の発現のキープロセスとなっていることが明らかとなってきた一方で、依然として多くの未解決問題が存在する。本講演では、微生物ロドプシンの様々な分子機能の発現において H^+ 移動が果たす役割の多様性を紹介するとともに、その理解の深化に向けた将来的な取り組みについて議論する。

[文献]

1. Inoue, K. et al., *Nat. Commun.* **4**, 1678 (2013)
2. Inoue, K. et al., *Nat. Commun.* **7**, 13415 (2016); Inoue, K. et al., *Sci. Adv.* **6**, eaaz2441 (2020)
3. Shibata, K., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **145**, 10779-10789 (2023)



高速 AFM によるタンパク質の一分子イメージングで 切り拓くナノ生命科学

柴田 幹大 (金沢大・WPI-NanoLSI)
msshibata@staff.kanazawa-u.ac.jp



遺伝情報の複製や細胞分裂といった基本的な生命現象から、免疫反応や記憶・学習・感情といった高次な生命現象まで、ほとんど全ての生命現象はタンパク質のはたらきにより生じる。そのため、これらタンパク質のはたらく姿を実空間（ナノメートルスケール）、かつ、実時間で直接観察することは、タンパク質の作動メカニズムに対する理解を深め、生命科学の発展に大きく貢献できる。高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）は、金沢大学安藤研究室で開発された顕微鏡技術であり、溶液中にある生体分子のナノメートル構造と、数百ミリ秒の動態を同時に検出することが可能である。当研究室は約 10 年に渡り高速 AFM のバイオ応用研究を進めており、直近では、ゲノム編集ツール CRISPR-Cas9 が DNA を切断する瞬間や [1]、ヌクレオソームの DNA スライディング現象 [2]、または、脳機能の記憶形成に関わるタンパク質群のナノ動態 [3] を報告してきた。このように高速 AFM は、生体分子科学において、外部刺激や熱的な揺らぎによるタンパク質の動的な構造変化を一分子レベルで直接可視化し、その機能を生み出す分子作動メカニズムの解明を目指すという立ち位置にある。本研究会では、最近の我々の神経科学における高速 AFM の研究例を紹介する [3]。

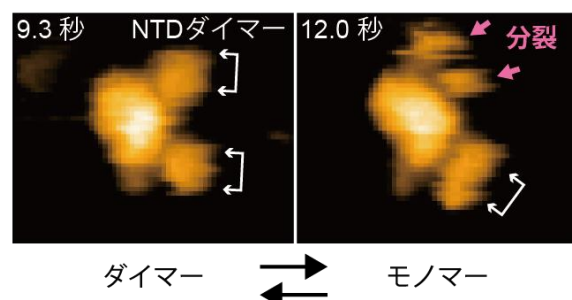
AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA) は、シナプス後細胞に局在し、迅速な興奮性シナプス伝達を担う。AMPA は細胞外側に大きな N 末端ドメイン (NTD) を持ち、この部位がシナプス内での AMPAR のクラスター形成に重要な役割を果たす。しかしながら、NTDs のダイナミクスや、どのようにしてクラスターが形成されるかについては、不明である。そこで本研究では、AMPA の主要サブユニットである GluA2 と補助サブユニットの TARPs との融合タンパク質に高速 AFM を適用し、NTD のナノ動態を直接可視化し、クラスター形成の分子メカニズム解明を試みた。その結果、これまでは NTD は強固な二量体を形成すると考えられていたが、高速 AFM 観察により、一時的に単量体へと分裂する様子が観察された（下図）。さらに、この NTD の二量体分裂と再結合は、隣接する AMPAR 間でサブユニットの交換を引き起こし、橋渡しをするようなクラスター構造を形成するモデルを提唱した。

2050 年の生体分子科学では、動的構造生命科学といえるタンパク質のナノ動態を明らかにする研究分野がさらに台頭すると予想される。高速 AFM も一分子イメージングにより、その一端を担い、AMPA の研究例のように、高速 AFM 観察でしか検出できなかった予想外のタンパク質のナノ動態を発見することで、生命現象を生み出すタンパク質の更なる理解を深めたい。

[文献]

1. Shibata, M. and Nishimasu, H. *et al. Nat. Commun.* **8**, 1430 (2017), and Puppulin, L. *et al. ACS Nano* **17**, 4629-4641 (2023).
2. Morioka, S. *et al. Nano Lett.* **23**, 1696-1704 (2023), and Morioka, S. *et al. Nano Lett.* **24**, 5246-5254 (2024).
3. Tsujioka, S. *et al. Sci. Adv.* **9**, eadh1069 (2023), and Sumino, A. *et al. ACS Nano* **18**, 25018-25035 (2024).

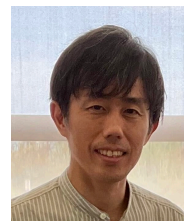
GluA2-γ2, オープン/活性化状態（グルタミン酸結合）



モデル錯体をつくって考えるヘムタンパク質の分子科学

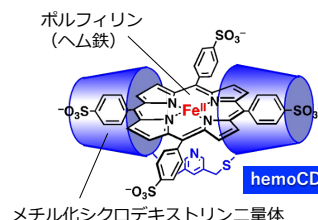
北岸 宏亮 (同志社大理工)

hkitagis@mail.doshisha.ac.jp



物理学者ファインマンは”What I cannot create, I do not understand”という言葉を残した。意識すると「つくること＝理解すること」だ。彼は少年期にラジオの分解にはまり、その後は(変わり者ながら)ラジオ修理人として近隣住人から厚く信頼されていたそう(「ご冗談でしょう、ファインマンさん」より)。これを身近に例えると、用意された料理をただ食すのみでは、「うまい」「まずい」くらいしか感想が出ないが、自分で作ってみると素材や味付け、調理法などを機微にわたって理解し、その上で同じものを食せば全く異なる感想が出るだろう。またもう少し拡大解釈すると、我々人類は生命体を人工的に造れておらず、すなわち生命の本質的な理解には未だ道半ばと言える。

私はこれまでバイオミメティック化学研究として、人工ミオグロビン・ヘモグロビンモデル錯体(右図)を中心に研究してきた。研究をはじめた当初(2003年くらい)は、複雑な生体分子の要素のみを抽出したモデル錯体を用いて、分光学的性質を明らかにする、といった大義名分があったが、研究技術が発達した現在では、そのような理屈は成り立たない。それでモデル錯体はバイオ・インスパイアード錯体として、応用研究に舵を切らざるを得ず、私も現在もっぱら hemoCD の医薬分野での応用研究にいそしんでいる。



しかし今回の研究会のお題を受けて、ふと「モデル錯体をつくって研究しながら、いくつか気付いた重要な点があるのではないか」と考え始めた。当然ながら、モデル錯体を合成し、それが天然系と同じ分光学的性質を示せば、その研究は一般的には成功と言えよう。しかし実は「予想したような物性を示さなかった」モデル錯体にこそ価値があり、天然のメカニズムを理解する上で重要な示唆を含んでいるように思う。hemoCD の系で例えると、「水中でヘモグロビンと同じように酸素結合するが、なぜ他のモデル錯体は水中で機能しないのか、CO 親和性が異常に高いのはなぜか、動物に hemoCD を注射すると、すべて尿として排泄されてしまうのはなぜか」などであり、この観点によって新たな研究の種も生まれてきた。また、応用研究を通じて、酸素や CO などのヘム結合性ガス分子の性質や機能(毒性 vs 生理機能)、血液中におけるヘモグロビンの本質的な役割などについて、モデル錯体の研究を続けてきたからこそ新たに気付いたことがあり、この機会に披露してみようと思う。

正直なところ、いまから研究テーマを大きく変更する勇気もなく、バイオミメティック化学研究の意義と言いながら、これまで続けてきた研究を今後も続けるための「言い訳」を探しているにすぎない。しかし案外、研究とはそんなものかもしれないとも思う。2050 年の生体分子科学については、大それたことを提言するつもりはないが、個人的な夢としては、細胞工学では出来ない形での「人工血液」「人工肝臓」を、モデル錯体で実現してみたいと考えている。

[文献]

1. A. Nakagami et al., *Inorg. Chem.* 64, 13973–13985 (2025).
2. Q. Mao, et al., *Chem. Lett.* (Highlight Review), 53, 11, upae203 (2024).
3. Q. Mao, et al., *PNAS*, 120, e2209924120 (2023).

タンパク質化学改変が拓く生命を超克する 分子システムへの挑戦

大洞 光司 (阪大院工)
oohora@chem.eng.osaka-u.ac.jp

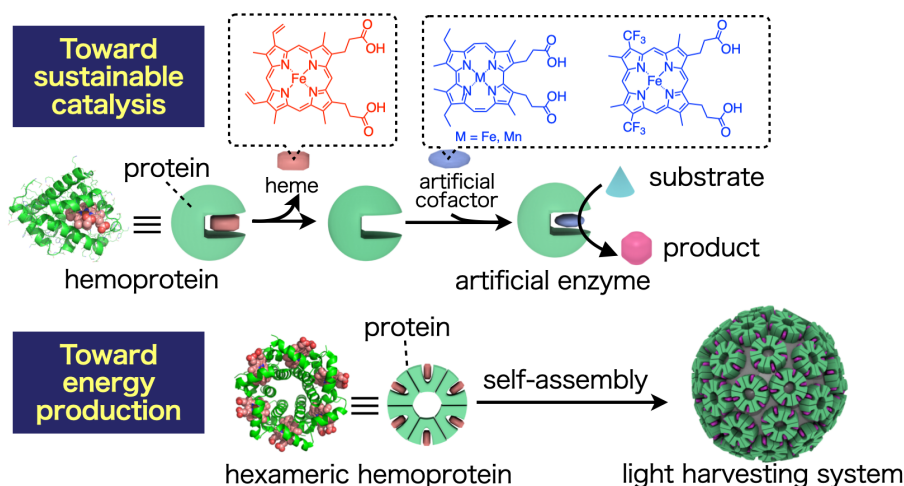


生命現象を超える機能をもつ分子システムへの挑戦は、生体分子科学がこれまで蓄えてきた知見や技術の活用が必須である。私はこれまで、タンパク質の化学改変を通じて、人工金属酵素や人工タンパク質集合体の開発に取り組んできた(下図参照)¹⁻³。特に、非天然ポルフィリノイドを導入した改変型ミオグロビンを用いた研究では、補因子の酸化還元電位に着目することでカルベン移動反応の反応性を大きく変化させられることを示した²。例えば、トリフルオロメチル基を導入した鉄ポルフィリンを補因子とするミオグロビンでは酸化還元電位が正にシフトし、脂肪族オレフィンなど不活性な基質に対しても高効率なシクロプロパン化が可能となることを明らかにした。一方で、鉄ポルフィセンを組み込んだ場合には、より負の電位になり、中間体形成が大きく加速し、反応性の性質が異なることも分かった。これらの結果は、金属補因子のレドックス設計が人工ヘムタンパク質触媒の反応選択性を左右する重要因子であることを示している。

また、六量体ヘムタンパク質 (HTHP) を素材にした人工集合体の研究では、熱応答性高分子 PNIPAAm で修飾することで温度応答的に球状集合体を形成させ、光増感剤 Zn ポルフィリンを導入することで人工的な光捕集系を構築した³。この集合体は高速原子間力顕微鏡観察によりタンパク質が球状粒子表面を覆っていることが確認され、光励起された Zn ポルフィリン間で連続的なエネルギー移動が生じることも実証された。これは天然光合成の光捕集システムを模倣しつつ、それを超越する設計可能性をもつ分子集合体の一例である。

私の研究は、タンパク質を「素材」として再設計することで、生体が有するシステムを凌駕する触媒システムやエネルギー変換機能を実装することをめざしている。将来的に、これらの研究が次世代のエネルギー利用や持続可能社会の基盤技術として展開し、生体分子科学が生命現象の理解にとどまらず、人類の未来を切り拓く分野となるよう貢献していきたい。

1. Oohora K., *J. Inorg. Biochem.* **273**, 113026 (2025).
2. Kagawa, Y., Oohora, K., Hayashi T., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **63**, e202403485 (2024).
3. Hirayama, S., Oohora K., Uchihashi, T., Hayashi T., *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 1822-1831 (2020).



2050 年の生体分子科学の理論研究を予測する

庄司光男（筑波大学・計算科学研究センター）

mshoji@ccs.tsukuba.ac.jp



2050 年の生命分子科学の理論研究領域を予測してみたいと思います。過去と現在を比べ、外挿することで予測してみたいと思いますので（外挿法）、まず私のこれまでの研究歴について振り返りさせてください。

私にとって最も過去は 2002 年の卒業研究です。大阪大学の山口兆先生の研究室に配属となり、鉄酵素の電子状態計算について取り組みました。当時は、まだ大きな原子系を計算することができなかったため、ヘモグロビンの酸素結合能について理論研究するとなると、ヘムをアンモニアを配位させた鉄原子で置き換えることで理論モデルとし、酸素結合ポテンシャルを計算しました。凄いことに、それでもちゃんと、鉄の高スピン状態と低スピン状態が再現でき、電子配置を確かめることができました。

次は紙面の都合上、2007 年の博士研究内容に飛びます。鉄多核活性中心の電子状態と磁性解析の量子化学(QM)計算を研究しました。最も複雑な計算系として、ニトロゲナーゼ[8Fe-7S]クラスターモデル錯体の電子状態解析を行いました[1]。

大阪大学で博士号を取得後は、学振 PD となり、名古屋大学の岡崎進先生の下、半古典量子動力学について研究しました。2010 年から、筑波大学の館野賢先生に助教として採用していただき、生命物理分野に本格的に取り組むことになりました。量子古典混合計算(QM/MM)法を用いて、Mn 4 核で構成される光化学系酸素発生中心やモデル錯体の電子状態帰属や反応解析を行いました[2]。より最近(2022 年)ではミオグロビン M のラマン吸収バンドの帰属や銅含有アミン酸化酵素の反応機構解析を行いました[3, 4]。特に実験結果と対応させることで、理論結果の正しさを検証してきました。現在は卒業研究から、25 年ぐらいが経っています。

以上のことから、25 年後の 2050 年を考えます。まず、計算モデルが格段に大きくなります。タンパク質を含む機能の理論解明が正確にできるようになると思います。現在既に錯体ならば QM で完全に（フルモデルで）、自然系ならば、QM/MM で、タンパク質環境を取り込んだ計算ができます。よって、25 年後ならば、タンパク質複合体をフルに機能解析することができると思われます。つぎに計算手法が変わる or 複合的になると思います。それは、機械学習かもしれないし、量子計算が使えるのかもしれませんが。時間発展に対しても、より長い時間スケールの現象を追うことができるようになるでしょう。そのような世界では、研究対象が、格段に広がり、分子スケールを自在に制御および設計することができるようになると思います。自然系を解析するだけでなく、人類が自在に酵素を設計できれば、自然系に迫いつき、現在の深刻な環境問題の多くが根本的に解決されること（人工光合成、CO₂ 固定、燃料合成の実現）を私は夢見ています。

[文献]

1. M.Shoji, T.Saito, K.Yamaguchi(8) *et al.*, *Chem.Phys.Lett.* **446**, 228-232 (2007).
2. M.Shoji, H.Isobe, K.Yamaguchi (4) *et al.*, *Phys.Chem.Chem.Phys.* **18**, 11330-11340 (2016).
3. S.Nagatomo, M.Shoji, T.Kitagawa(9) *et al.*, *Biophys.J.* **121**, 2767-2780 (2022).
4. M.Shoji, T. Murakawa, S.Nakanishi, *et al.*, *Chem.Sci.* **13**, 10923-10938 (2022).

物理学・化学・生物学の統合： 生体分子科学は生体内での分子科学へ

近藤 徹（基生研・ExCELLS 光物理生物学研究部門）

tkondo@nibb.ac.jp

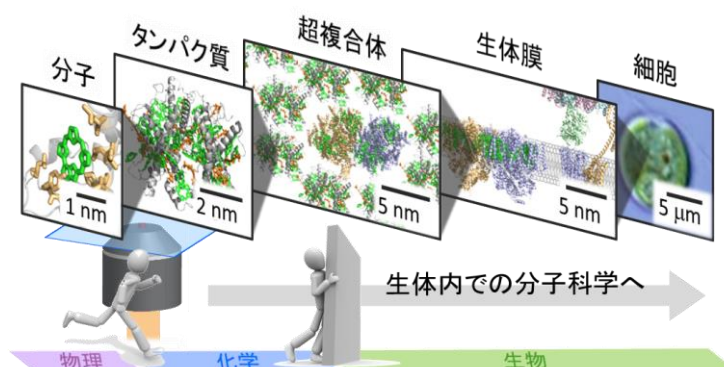


生物は多種多様な生体分子によって構成されている。生化学手法の発展により、核酸、タンパク質、脂質などの個々の要素を個別に抽出できるようになり、構成部品を1つ1つ個別に解析することが可能となった。X線結晶回折やクライオ電顕などの構造解析手法、各種分光法などを用いた物性評価手法、複雑系を記述するための物理化学や量子化学および統計物理学などの理論解析手法など、ミクロな視点から生体系を理解するための強力なツールが創出され、個々の生体分子の性質や挙動が徐々に明らかになってきた。我々も1分子分光法を用いて光合成色素タンパク質を測定し、1分子レベルで観察される確率的な揺らぎに着目した解析を行ってきた[1-3]。従来の静的な物性評価から、動的な挙動まで含めた機能解析へと議論を発展させ、生体分子の理解に微力ながら寄与してきた。

一方で、物理学や化学を基盤とした生体系の駆動原理の理解が精力的に進められる中、相変わらず“生物”の前には大きな壁が立ちはだかっている（下図）。ここで、壁は2つ存在すると考えられる。1つ目は、単純に技術的な壁である。現実の生体系にみられる超-複雑環境において、生体分子ごとの物性や機能を評価するのは容易ではなく、実験的な解析手法は確立されていない。2つ目の壁は、物理学や化学と生物学の間にある価値観の違いと考えられる。生物を考える上で重要なのは、生きるために根幹的に必須かどうか？、である。正直なところ、タンパク質構造が揺らごうが、電子がトンネルしようが、量子状態が長寿命コヒーレンスを保とうが、超高速で分子構造が応答しようが、知ったこっちゃない！、という捉え方もあり得る。珍奇な現象に惑わされず、真に生物にとって重要な物理・化学現象とは何ぞや？、という問いに答えていくのも生体分子科学の重要な役目である。そのためにはやはり、生体内での *in vivo* もしくは *in situ* における観測と解析は避けては通れない。ここで再び技術的な壁に突き当たってしまう。そこで本講演では、25年後の未来を語る、という特殊なテーマを鑑み、また、未来の自分にエールを送る意味も込め、敢えて、これまで行ってきた研究が如何に不十分であるかという自虐的な視点から話を進めたいと考えている。

[文献]

1. 近藤徹, 光合成研究 **34**, 40-53 (2024).
2. Kondo, T., et al., *J. Phys. Chem. Lett.* **11**, 3980–3986 (2020).
3. Kondo, T., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **116**, 11247–11252 (2019).



マルチスケール細胞内分光イメージング： 木を見て森も見る階層網羅的分光法

梶本 真司（東北大院・薬）

kajimoto@tohoku.ac.jp

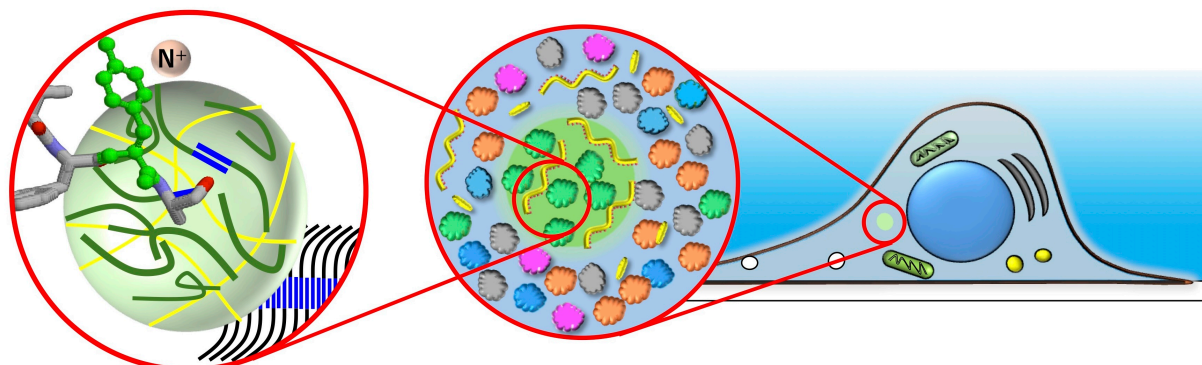


細胞の中は、タンパク質や核酸、脂質など多種多様な生体分子が高濃度に混み合った、いわゆる分子クラウンディング環境にある。この一見無秩序に見える細胞内において、様々な生体分子が複雑に絡み合いながらも秩序だって振る舞い、必要な時に必要な場所で、必要な反応が正確に進行し、生物として機能している。この秩序だった反応を可能にしているのが細胞内区画化であり、核やミトコンドリアなど脂質膜で覆われた各オルガネラの中で異なる反応が交差することなく進行している。また、液液相分離による液滴形成も区画化の一端を担っていると考えられている。相分離液滴は、時に「膜のないオルガネラ」と呼ばれ、特定の生体分子が集合・分散することで夾雑な環境の中で動的に分離された反応場を提供している。このような動的で不均一な細胞内こそが生命を支える化学反応の反応場である。

このため、細胞内で起こる生理現象を理解し、制御するためには、個々の反応に伴う分子構造の変化を追跡するだけではなく、その反応が起こる局所的な反応場の化学組成や濃度、さらにはその反応場形成を可能にするミクロな分子間相互作用を追跡し、理解する必要がある。また、細胞内の温度や粘弾性といったマクロな物性の分布も反応の進行を決める重要な因子となる。我々は、細胞内外に豊富に存在する水をラマン顕微鏡によって直接観測することで、細胞内の濃度^{1,2}や温度³を定量することに成功した。さらには、ブリルアン顕微鏡と組み合わせることで、ヘテロクロマチンにおける局所的な粘弾性とその背景にある分子間相互作用について明らかにした⁴。本発表では、これらの手法をさらに深化させ、ミクロな分子間相互作用がどのようにメゾスコピックな構造形成を可能にし、細胞内のマクロな物性を決定しているか、また、その局所的な反応場の中でどのように反応が進行するかといった、細胞内の階層性を網羅的に可視化する分光法の可能性について議論したい。

[文献]

1. Takeuchi, M., Kajimoto, S., Nakbayashi, T. *J. Phys. Chem. Lett.* **8**, 5241-5245 (2017).
2. Shibuya, R., *et al.*, *Anal. Chem.* **96**, 17078-17085 (2024).
3. Sugimura, T., Kajimoto, S., Nakbayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 7755-7760 (2020).
4. Machida, M., *et al.*, *bioRxiv* (DOI: 10.1101/2025.02.26.640449) (2025).



生体分子“化学”の未来

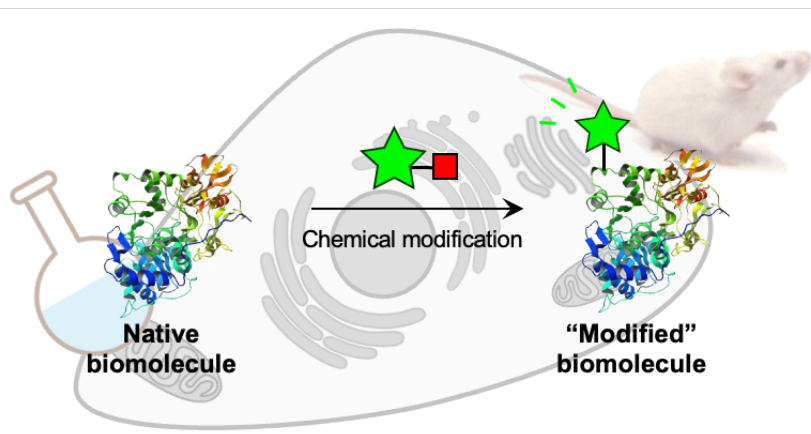
田村 朋則（京大院・工）

tamura@sbchem.kyoto-u.ac.jp

未だ学問の道半ばにいる私が生体分子“科学”の未来を論じるのも烏滸がましいので、本研究会ではもう少し焦点を絞って私の専門である生体分子“化学”（生物有機化学あるいはケミカルバイオロジー）を中心に議論したい。現在（2025 年）から 25 年後の未来を予想する上で、2000 年代初頭を起点にこの 25 年間で生体分子化学においてどのような進展があったのかを振り返ることは有効かもしれない。2000 年前後は、学問として成熟しつつあった生化学や生物有機化学（生体分子の反応を有機化学の視点で理解しようとする分野）から、新しくケミカルバイオロジーというコンセプト（化学的方法論や分子ツールを用いて生物学的現象を解明・制御しようとする分野）が生まれた時代である。ケミカルバイオロジーではその黎明期から、タンパク質、核酸、代謝物といった様々な官能基を持つ生体分子を複雑な生細胞環境でどのように化学的に取り扱うか、という点に主眼が置かれていた。こうした生物学と有機化学のまさに境界領域で生まれたイノベーションの一つが **Bioorthogonal chemistry**（生体直交性化学: 2022 年ノーベル化学賞）であり、生物が本来持たない官能基同士の反応（e.g., アジド-アルキンの環化付加）を利用することで狙った生体分子の選択的な標識や機能化が可能になった¹。一方、このアプローチでは遺伝子工学や代謝工学を利用して事前に非天然官能基を生体分子に導入する必要がある、完全に天然の（内在的に存在する）生体分子には適用できないという制約があった。私はここに生体分子化学が次の四半世紀にかけて取り組むべき課題と大きな展望があると考えている。すなわち、高い選択性（ここでは分子種選択性、官能基選択性、部位選択性、細胞内空間選択性を含む）と迅速な反応速度論で対象となる天然生体分子を自在に化学変換する、そうした究極の生体分子化学が実現すれば、ヒトへの応用も含めた、これまでにない生体分子の解析や機能制御が可能になるだろう。

本発表では、この究極の生体分子化学の実現に向けた我々のこれまでの取り組みと今後の可能性について概説する^{2,3}。特に、「分子認識と反応のカップリング」、「近接効果による反応促進」、「特定の細胞内領域

（集合体）への分子濃縮」、「化学的環境変化に対する応答」といった、生物が進化の過程で採用するに至った反応様式を化学プローブの分子設計に落とし込むことで切り拓かれる化学変換技術と、これによって達成される新しい分子解析法について議論したい。



[文献]

1. Prescher, J.A., Bertozzi, C.R., *Nat. Chem. Biol.*, **1**, 13–21 (2005).
2. Tamura, T., Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 2782–2799 (2019).
3. Takato, M., Tamura, T., *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **21**, 109–119 (2025).

生体分子の動きを読み解き、創り、制御する

森 俊文 (九大・先導研)
toshi_mori@cm.kyushu-u.ac.jp



タンパク質をはじめとする生体分子は各々特有の構造をとり、その構造が機能に直結する。そのため、構造研究が盛んに行われてきた。近年では、人工知能(AI)モデルの発展により、アミノ酸配列からの立体構造予測がかなりの精度で行えるようになり、タンパク質のフォールディング問題は解決したとさえ言われる。さらに、クライオ電顕など実験手法が発達したことで、生体分子複合体の高精度立体構造の解明も進み、近い将来には、生体分子複合体の立体構造予測も手軽なものになることが期待される。

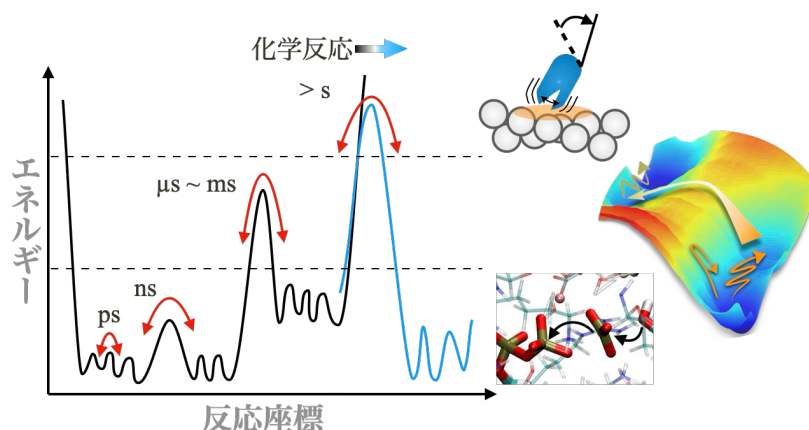
同時に、生体分子の動きが機能に本質的に重要であり、動きの研究も数多く行われてきた。特に、一分子測定により生体分子の不均一なダイナミクスが明らかになり、結晶構造で見られる立体構造の裏に、幅広い時間・空間スケールにわたるダイナミクスが隠れていることも明らかになっている。分子動力学シミュレーションは、分子レベルで生体分子の動きを追跡でき、計算機の発達とともに、扱える時間スケールは今後も伸びると予想される¹。

また、生体分子は実際には、複数の分子が結合した複合体など、個々の分子よりも大きなスケールで機能する。そのため、生体分子単体でなく、複合体としてどのように動いているかを調べるのが、機能の理解に必須である。一方で、機能の制御は分子のスケールで決まる。生体分子には、collectiveに動く比較的rigidなところと、選択性・制御に関わるfragileなところが混在している。そのため、分子レベルの動きがどのように起こり、動きが機能に関わる構造変化につながるのかを理解することが求められている²。我々の研究では、生体分子における遅い構造変化と、素早い稀にしか起こらない化学反応とがどのように組み合わせることで酵素反応が進行するかのダイナミクスを明らかにしてきた³。そのような時間・空間的に大きく異なる動きが進行する仕組みをより幅広い過程で明らかにしていく必要がある。

そのため、機能が創出される複合体・集合体スケールでの動きと、機能の制御に関わる分子レベルでの動きをつなげて、統一的に理解することが今後の課題となる。それには、自由エネルギー面や遷移状態理論で前提としている速い動きが平均化された描像のみでなく、動きの因果関係を扱う理論の構築が求められる。生体分子の動きを分子レベルでコントロールできれば、複合体としての機能を制御・創出できると期待されるが、それを実現するために、(生体)分子科学として何ができるかを考えてみたい。

[文献]

1. Dror, R. O. et al. *Annu. Rev. Biophys.* **41**, 429–452 (2012).
2. Schanda, P., Haran, G. *Annu. Rev. Biophys.* **53**, 247–273 (2024).
3. Mori, T., Saito, S. *J. Phys. Chem. Lett.* **10**, 474–480 (2019).



創ることと理解すること ～どのように生体分子を設計し何を目指すのか？～

小杉 貴洋 (分子研・CIMoS)
takahirokosugi@ims.ac.jp



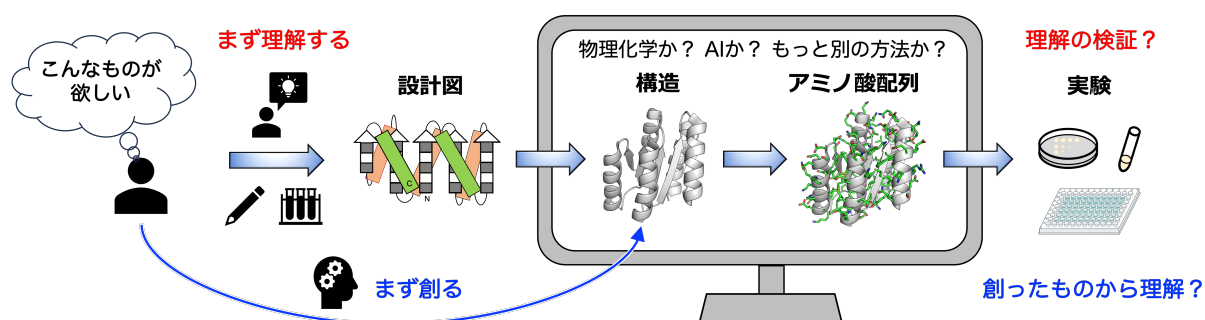
最近では研究だけでなく日常生活においても毎日のように AI という言葉を耳にするようになった。この状況を（少なくとも私は）25 年前に想像できていなかったことを考えると、現在から 25 年後を想像することがいかに困難なことであるかと思う。ただ、このような素晴らしい機会を与えていただけたので、これからの自身の研究の目標を整理し、目指したい未来について考えてみたいと思う。

計算により、タンパク質の立体構造の予測を高い精度で行うことや、望んだ形・機能を持つタンパク質をある程度自在に創り出すことができるようになってきた。私もタンパク質デザインを基盤とした研究を進めている。最近では、生体のエネルギー通貨である ATP を加水分解する酵素を主鎖構造を含めゼロから設計 (De Novo 設計) することに成功した¹。さらに、回転型モータータンパク質の失われた機能を復活させることでアロステリック部位を設計し、回転を加速することにも成功した²。タンパク質の複合体状態を制御し、これまで同じだと考えられていた二つの複合体状態が細胞内で異なる役割を果たしていることを見出す³ など、細胞内におけるタンパク質複合体の機能に迫る研究も行った。

2050 年には、これまで以上に多様な生体分子が人工的に創り出され、生体分子の世界がますます広がり、様々な応用が進んでいることは間違いないだろう。では、その創り方はどうだろうか。例えば、計算によるタンパク質デザインにおいては、その発展とともに方法も変化してきた。当初は、理解に基づいて創るという考えから、実験・理論研究により物理化学的にタンパク質の構造・機能を理解した上で、タンパク質をデザインすることが主流であったと思われる。一方で、近年では深層学習の利用により、必ずしも創るために理解は必要ではない（創られたものから理解は可能だろうと思う）。方法はどのように理解する（したい）のかと密接に関わっている。今後も物理化学計算は重要なのか、深層学習がさらに発展するのか、それとも全く新しい方法が生み出されているか分からないが、私も技術の発展に貢献していきたいと思う。そして、最終的に、試行錯誤の繰り返しや事前に大量のデータを取得する必要性から脱却し、確かな原理に基づいた設計に辿り着きたいと考えている。

[文献]

1. Kosugi, T. *et al.*, *Protein Sci.* **34**, e70132 (2025).
2. Kosugi, T., *et al.*, *Nature Chem.* **15**, 1591-1598 (2023).
3. Kamada, Y. *et al.*, *J Cell Sci.* **137**, jcs261625 (2024).



生体分子システムの解体・再構築から予測可能な書き換えへ

新津 藍 (理研・生命医科学研究センター)

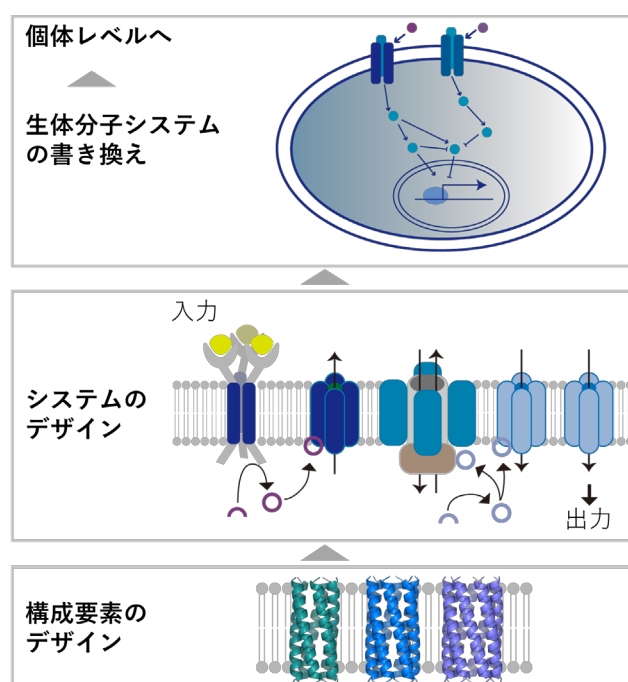
ai.niitsu@riken.jp



私たちの身体を形作る生体分子は、生命現象においてそれぞれが関わりあって機能するシステムを持つ。例えば細胞の情報伝達においては膜タンパク質が膜外のリガンド結合や膜電位変化などの刺激を構造変化を介して膜内に伝え、エフェクタータンパク質を活性化して二次メッセンジャーを生成し、多数の生体分子の活性を調節しながら最終的に転写・翻訳の制御に及ぶ。これまでの構造生物学、生物物理学の発展によってこのようなシステムの個々の分子メカニズムは徐々に明らかになっている。一方で、多数の動的分子の関わりを予測可能なレベルまで理解するために、新たに取りられているアプローチが合成生物学である。生体分子システムを解体し制御可能な範囲で再構築する合成生物学においては、各構成分子を人工設計して構造と機能を予測可能な範囲に落とし込むプロセスが重要な役割を持つ。情報伝達の起点となる膜タンパク質のデザインにおいてもこの試みは続いており、我々の研究を例にとれば、イオンを透過し、安定な構造をとる最もシンプルな膜貫通ペプチドバレルの理論設計が可能となった[1-3]。これらの設計ペプチドでは、膜電位に応答した動的な構造変化が起こることが計算と実験の双方で示された。これは今後 5~10 年で膜タンパク質のダイナミクスを予測してデザインする研究が進展していくひとつのきっかけとなると考えられる。さらに 25 年というスパンでは、合成生物学により再構築した人工生体分子システムの調節メカニズムが分子・原子レベルで定量的に理解され、それを基盤として天然生体分子システムのネットワークを予測しつつ合理的な書き換え・組み換えが可能になることが期待される。

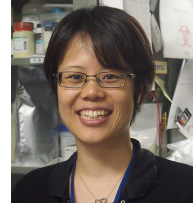
[文献] † contributed equally

1. Mahendran, K.R.†, Niitsu, A.†, *et al.*, *Nat. Chem.* **9**, 411–419 (2017)
2. Scott, A.J.†, Niitsu, A.†, *et al.*, *Nat. Chem.* **9**, 411–419 (2021)
3. Niitsu, A., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **147**, 11741–11753 (2025)



鉄が拓く生命のフロンティア 老いと病を越えて、“鉄制御”が描く未来

築取 いずみ（京大院医・細胞機能制御学）
yanatori@mcp.med.kyoto-u.ac.jp



鉄は生体に不可欠な元素でありながら、過剰や局在の異常によって毒性を持つ¹。この“両刃の剣”としての鉄の性質は、がんや神経変性、代謝異常に加え、老化においても重要な意味を持つことが明らかになりつつある。とくに老化細胞における鉄の異常蓄積は、酸化障害の引き金である一方、生存や代謝適応の戦略と捉える見方も出てきており、その動的な振る舞いをどう理解し、制御するかが問われている。

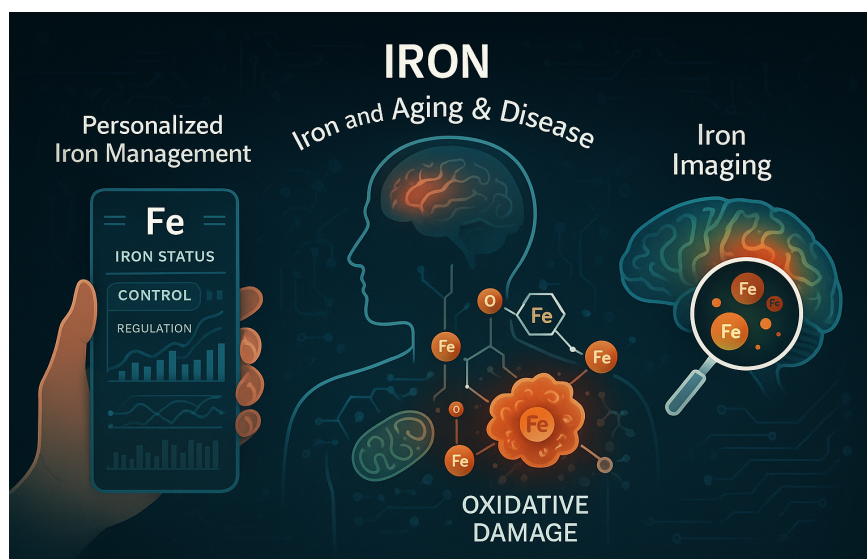
近年、鉄の機能を時空間的にとらえる技術が進歩し、細胞や個体における鉄代謝の「見える化」が加速している。これにより、鉄を軸とした健康モニタリングや疾患予防の可能性が大きく広がりつつある²。

将来的には、年齢や性別、生活環境、疾患リスクに応じて鉄の摂取や代謝をきめ細かく調整する“個別化鉄管理”が、日常生活に組み込まれていくことを目指したい。センサー技術やAIと連動した鉄状態の可視化と制御により、鉄が未来のヘルスケアの中核を担う時代が来ると信じている。

本講演では、鉄と老化・疾患の関係に焦点を当てつつ³、医学、生物学、化学、工学といった異分野との連携によって拓かれる鉄研究の新しい可能性について議論したい。次の25年に向けて、鉄という古くて新しい元素を、より創造的に、より社会実装に近いかたちで活用する時代を思い描いている。

[文献]

1. Shiro Y, Sawai H, Tosha T, eds. Iron in Biology: Molecular Structures, Cellular Processes and Living Systems *Royal Society of Chemistry* (2025)
2. Liao, F., *et al.*, *Curr. Issues Mol. Biol.* **46**, 2798-2818, 2024
3. Toyokuni, S., Yanatori, I. *et al.*, *Cancer sci.* **111**, 2665-2671, 2020



酵素を超えるため酵素から何を学ぶか： 分子触媒における構造的拘束のデザイン

森本 祐麻 (東京科学大学・理学院)
yuma.morimoto@chem.sci.isct.ac.jp



生体がもつ精緻な分子変換能力は、化学者が目指す理想の一つである。ビタミン B₁₂ やパリトキシシンの全合成に代表されるように、生体が合成する分子の多くは、コストを度外視すれば人工的に合成できるようになった。逆にいえば、コストを考慮すれば、人類の分子変換技術は未だ生物の足元にも及ばない。生体は、常温・常圧・中性 pH といった強い制約条件のもとで反応系を構築し、触媒として利用する金属元素も地殻中に豊富なものに限定されている。さらに、酸化剤や還元剤の電位幅、基質の純度、単位時間あたりに取り込める物質質量・エネルギー量など、厳しい制約を受けながら生体は生命”反応”活動を行っている。

生物の持つ機能に近づき、さらには凌駕しようとする試みは、一見すると趣味的に見えるかもしれない。しかし人類の持続可能性の観点からも、これはきわめて重要な挑戦である。上述の制約下で動作する反応系とは、言い換えればエネルギー消費や環境負荷の小さい反応系であり、この点で人類はなお生体から学ぶべきことが多い。特に「分子を変換する分子」、すなわち触媒分子の設計においては重要な示唆を与えてくれる。私は中でも、生体が行う小分子（分子量 <100）の活性化に関心をもっている。

酸素、窒素、炭素、水素から成る小分子、例えば O₂ や CO₂ といった分子を変換する場合、酵素と基質分子の間に多点での相互作用を設計するのは困難である。そのため、これらの変換を担う金属酵素の活性中心は、基質ポケットの精緻な設計に加え、酵素反応に最適化された電子状態を備えた金属中心を有している。適切に配置された水素結合点に加え、複数の金属元素が集積した複雑な構造も観察される。さらに、金属酵素の活性中心は、金属イオンが好む高対称で安定な構造から歪んだ配位構造をとることが多い。この歪みは、反応サイクルにおいて複数の電子状態を行き来する際に有利な中間構造を実現していると考えられている。また、反応サイクルの中で金属イオン自体の位置が変化する例も知られており、適度な構造柔軟性も酵素の大きな特徴である。

こうした構造歪や構造柔軟性を取り込んだ触媒設計は、まだ発展途上にある。私はそこにこそブレイクスルーの可能性があると考えている。生体を用いる反応系構築のエッセンスを十分に理解できたとき、人工系の自由度と組み合わせることで、自然界を凌駕する反応系を創出できるはずである。本講演では、二核ニッケル錯体を用いた酸化反応系において、構造歪が与える効果について紹介する。

[文献]

1. Y. Morimoto, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 5867–5870.
2. Y. Morimoto, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 7640–7643.

金属酵素反応の特徴

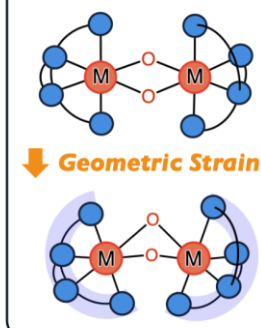
- 高い反応効率 (低過電圧, 高回転数)
- 狭い反応条件 (常温, 常圧, 中性pH)
- 地殻中に豊富な元素を利用

強い制約下で進行 > サステイナブルな反応

金属中心設計のエッセンスはなにか？

- ドナー原子の数, 種類
- 複数要素の集積 (水素結合, 複核)
- 蛋白質骨格に誘起された配位構造歪
- 構造柔軟を含めた設計

本講演 錯体触媒への構造規制導入



明るい EPR で照らす生体分子科学 ～なぜタンパク質は Fe が好き？～

堀谷 正樹 (佐賀大・農、鹿児島大・連合農)

horitani@cc.saga-u.ac.jp



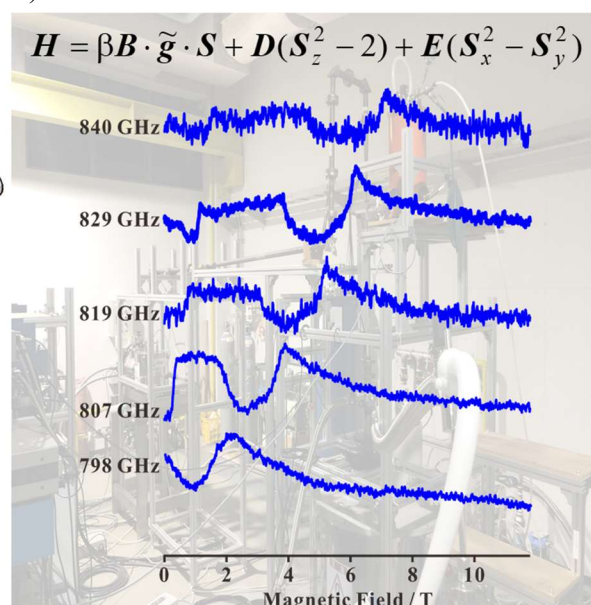
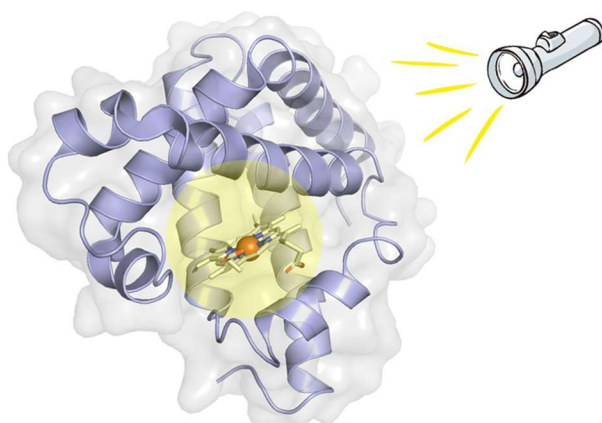
太古の地球には鉄、硫黄が豊富に存在しており、生命はそれらをタンパク質の補因子として利用することで多様な進化を遂げてきたと考えられている。なかでも、鉄イオン (Fe) は生命の誕生から金属タンパク質の活性中心として利用されてきた。電子常磁性共鳴法 (EPR) はこうした金属タンパク質の電子状態解明において重要な役割を果たしてきた。

Fe^{3+} をもつヘムタンパク質では半整数スピンとなり EPR 信号は市販装置で観測され、多数の研究が蓄積している。一方、 Fe^{2+} は 1936 年に Pauling らによってデオキシヘモグロビン (Fe^{2+}Hb) の磁化率が測定され¹、理論計算によりスピン量子数は $S=2$ であることが示されている²。整数スピン系ではゼロ磁場分裂が大きく、市販装置では信号を検出できない。このため研究は長らく停滞していたが、近年の高周波数・強磁場 EPR 装置の開発により再び注目されるようになった。我々も同様の装置を開発し、まず Mn^{3+} ミオグロビン ($S=2$) を作成し、EPR 測定を行った。その結果、 Mn^{3+} ミオグロビンの電子状態はスピンハミルトニアンに基づく解析が有効であることを示した。続いて Fe^{2+}Hb を測定し、多周波数領域で EPR 信号の観測に成功したが、電子状態は $S=2$ のスピンハミルトニアンでは説明できなかった。これまでに様々な解析方法を適用しているが、いずれの方法によっても Fe^{2+}Hb の電子状態を特定することができていない。この理由は不明であるが、 Mn^{3+} 、 Fe^{3+} と異なり、 Fe^{2+} では配位子場分裂、スピン軌道相互作用、ゼーマン分裂のエネルギー関係が特異である可能性があり、この特殊性が多様な金属タンパク質機能の起源となったと考えられる。現在我々はジャイロトロンを用いたテラヘルツ EPR 装置の開発を進めており、2050 年までに Fe^{2+} および FeS タンパク質の電子状態を網羅的に解明することを目指している。本講演ではその現状と展望を紹介する。

[文献]

1. Pauling, L., Coryell, C. D., *PNAS* **22**, 210-216 (1936).
2. Kotani, M. *Prog. Theo. Phys. Suppl.* **17**, 4-13 (1961).

テラヘルツEPR装置開発と 金属タンパク質研究への展開



生命を原子分解能で垣間見る

齋尾 智英 (徳島大・先端酵素)

saio@tokushima-u.ac.jp

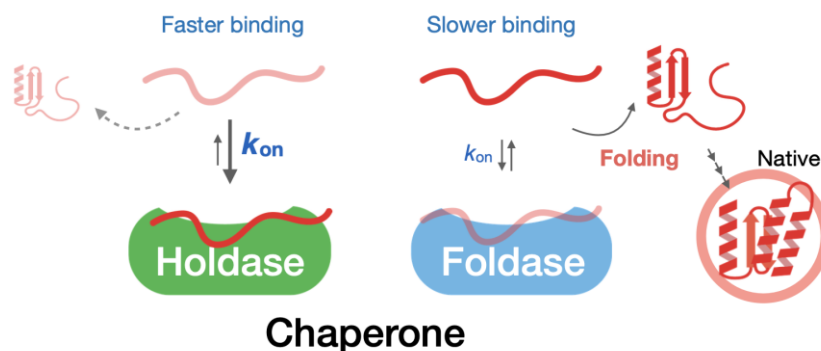


生命の原理を原子・分子の視点から解き明かすことは、生命科学における理想の一つである。結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡解析を基盤とした構造生物学の発展により、多数の生体分子、特にタンパク質の立体構造が高精度・高分解能で決定され、生命科学・創薬分野など、幅広い分野に革新をもたらした。さらに、計算科学の発展により、タンパク質の構造予測精度は原子分解能にまで到達し、タンパク質の構造情報は専門分野を問わず多くの研究者にとって身近なものになった。しかし、現状ではタンパク質の構造情報の大部分はスナップショットであり、その「動き」に関する情報は限定的である。生体内、および溶液中のタンパク質は $\text{ps} \sim \text{s}$ という幅広い時間スケールにおいて動的であり、常に揺らぎ、また機能発現の際には多段階の過渡的な構造変化を伴う。しかし、そのような動的なタンパク質の姿を高い分解能で観測することは容易ではない。

本研究では、溶液中の分子を原子分解能で観測することができる核磁気共鳴 (NMR) 法を用い、タンパク質の動的な姿を捉え、メカニズムを理解することに取り組んでいる。具体的には、タンパク質の折りたたみの制御や、液-液相分離 (LLPS) などのタンパク質集合の制御を担うタンパク質である「シャペロン」を対象とし、その作用機序を解明することに取り組んでいる。本発表では、弱く動的な相互作用による基質認識や [1,2], 揺らぎによる活性発現など [3], これまでの研究成果を紹介するとともに、NMR 研究の将来展望についても議論する。

[文献]

1. Saio, T., Guan, X., Rossi, P., Economou, A., *Kalodimos, CG. Structural Basis for Protein Anti-Aggregation Activity of the Trigger Factor Chaperone. *Science* **344**, 1250494 (2014).
2. Huang, C., Rossi, P., Saio, T., *Kalodimos, C.G. Structural Basis for the Antifolding Activity of a Molecular Chaperone. *Nature* **537**, 202-206 (2016).
3. Hattori, Y., Kumashiro, M., Kumeta, H., Kyo, T., Kawagoe, S., Matsusaki, M., *Saio, T. A Disease-Associated Mutation Impedes PPIA through Allosteric Dynamics Modulation. *Biochemistry* **64**, 2971-2975 (2025)



『視覚を化学する 2050 年の分子科学』

片山 耕大 (名工大院工・生命応用化学)

katayama.kota@nitech.ac.jp



「色の知覚」とは何か。ヒトを含む動物にとって色は、食物の探索、危険の回避、社会的コミュニケーションなど、生命活動のあらゆる局面で欠かせない情報源である。なかでもヒトの三色覚は、赤・緑・青の錐体視物質を基盤とし、わずかな数残基のアミノ酸差が色彩世界の豊かさを支えている。この驚異的な仕組みは、発色団レチナールとタンパク質環境の微妙な相互作用によって成立しているが、その本質は長らくブラックボックスに包まれていた。

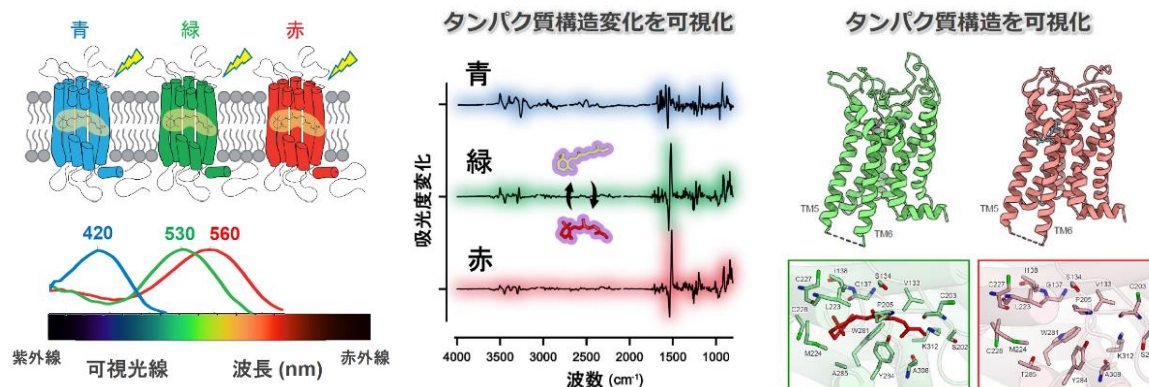
私はこの謎に挑むべく、分光学・構造生物学・計算科学を統合するアプローチにより、錐体視物質の構造機能相関を徹底的に解析してきた。赤外分光による光誘起差スペクトル解析から、赤・緑視物質では疎水部位での極性相互作用、青視物質ではレチナール近傍の水分子が波長選択の鍵を握ることを明らかにした (文献 1,2)。さらに、熱安定化変異の導入 (文献 3) や人工レチナールの利用 (文献 4,5)、AI を駆使したモデル化を経て、ついに赤および緑視物質の立体構造決定に成功した。これは 2000 年にロドプシン構造が解明されて以来、四半世紀ぶりの視物質研究の大きな飛躍である。

構造解析の結果、たった一つの極性アミノ酸残基がレチナールに双極子を形成し、それが赤と緑の錐体視物質の吸収波長を 30 nm も隔てることに大きく貢献することを初めて実証した。さらに、塩化物イオンや水素結合ネットワークの差異が赤外分光の知見と見事に呼応したことは、「分光・構造・理論」の三位一体で視覚を解き明かす意義を鮮やかに示した。

私はこれまで、「なぜヒトは色を見分けられるのか」という根源的問いを軸に研究を進めてきた。しかし、これは始まりに過ぎない。今後は、視覚という感覚現象そのものを分子レベルで化学し、「見る」という営みを科学の言葉で語る挑戦を続けたい。2050 年の分子科学がどのような新しい展望を切り開くのか、私はその進展を単なる傍観者ではなく、「視覚を化学する」探究者として見届けたい。

[文献]

1. Katayama, K., et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 891-894 (2010).
2. Katayama, K., et al., *Sci. Rep.* **7**, 4904-4914 (2017).
3. Katayama, K., et al., *Biochemistry*. **58**, 2944-2952 (2019).
4. Gulati, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **114**, E2608-E2615 (2017).
5. Katayama, K., et al., *J. Biol. Chem.* **294**, 6082-6093 (2019).



生体エネルギー変換の理解と操作

大友 章裕 (京大院・理)
otomoa@kuchem.kyoto-u.ac.jp



生命現象を分子レベルで理解するうえで、生体エネルギーの流れとその変換は中心的なテーマである。近年はこのエネルギーという視点が、生命の成立や進化の問題を考えるうえで欠かせない軸として位置づけられている¹。

私はこれまで、ロドプシンや回転分子モーターといった生体エネルギー変換を担う代表的なタンパク質を対象として研究をしてきた。とりわけこれらに共通するナトリウムイオン輸送機能に注目し、時間分解分光法や1分子観察法、さらにタンパク質工学手法を駆使して、イオン輸送機構やイオン選択機構の一端を解明してきた^{2,3}。

これまでの研究を通じて、個々の分子機構の理解を超えて、なぜ生命がこのような仕組みを選び取ってきたのかということに関心が広がってきた。なぜ生命のエネルギー変換が主にプロトンに、そしてときにナトリウムに依存しているのかという問いは、生命の起源や進化を考えるうえで重要な視点を与える。この問いに迫るため、現在は1分子レベルでイオン輸送イベントを直接可視化する研究を進めている。

さらに、分子機能は理解するだけでなく、意図的に組み替えて操作することによって新たな可能性を引き出せると考えている。現在、新しいエネルギー変換経路を組み合わせた人工的な系の構築を進めており、光や熱といった外部入力による生体分子機能の制御に取り組んでいる。こうした試みは、人工細胞をはじめとするボトムアップ型の生命モデルの設計にもつながり、生体分子科学の応用可能性を大きく広げるだろう。

講演では、これまでの研究の延長として見えてきた問いと、そこから広がる展望を中心に、生体エネルギー変換を理解し操作するという観点から議論を進めたい。

[文献]

1. ニック・レーン 生命、エネルギー、進化 —Why is Life the Way it is? みすず書房 (2016).
2. Otomo, A., *et al.*, *PNAS* **e2210204119** (2022).
3. Otomo, A., *et al.*, *J. Biol. Chem.* **301**(4), 108422 (2025).

