

領域略称名：分子夾雑化学
領域番号：2904

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「分子夾雑の生命化学」

（領域設定期間）

平成29年度～令和3年度

令和元年6月

領域代表者（京都大学・工学研究科・教授・浜地 格）

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究の進展状況	10
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	13
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	23
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	25
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 総括班評価者による評価	27
10. 今後の研究領域の推進方策	29

研究組織 (総：総括班, 計：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	17H06347 分子夾雑の生命化学	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	浜地 格	京都大学・工学研究科・教授	12
A01 計	17H06348 分子夾雑下での生命分子 の直接修飾/機能解析を 実現する有機化学	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	浜地 格	京都大学・工学研究科・教授	3
A01 計	17H06349 生体夾雑系におけるタン パク質不可逆阻害のため の有機化学の開拓と創薬 展開	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	王子田 彰夫	九州大学・薬学研究科・教授	3
A01 計	17H06350 植物機能の理解と制御を 目指した分子夾雑の合成 化学	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	萩原 伸也	国立研究開発法人理化学研究所・分 子生命制御研究チーム・チームリー ダー	2
A02 計	17H606351 細胞夾雑模倣系の構築と 細胞内活性分子設計指針 の構築	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	杉本 直己	甲南大学・FIBER・教授	3
A02 計	17H606352 細胞夾雑系における蛋白 質の異常凝集の原理と制 御	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	後藤 祐児	大阪大学・蛋白質研究所・教授	4
A02 計	17H606353 水を通して見る生体分子 夾雑系の情報熱力学	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	田中 成典	神戸大学・システム情報学研究所・ 教授	5
A03 計	17H606354 がん病態環境の分子夾雑 マッピングデバイスの開 発	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	馬場 嘉信	名古屋大学・工学研究科・教授	2
A03 計	17H606355 夾雑を制御するための細 胞融合デバイス開発	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	田端 和仁	東京大学・工学研究科・講師	2

A03 計	17H606356 分子トレーシングを基盤 としたがんと神経の細胞 標的分子の創成	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	夏目 敦至	名古屋大学・医学研究科・准教授	3
総括・計画研究 計 10 件					
A01 公	18H04544 細胞夾雑系における選択 的タンパク質分解制御方 法の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	伊野部 智由	富山大学・理工学研究部・准教授	1
A01 公	18H04537 細胞膜タンパク質機能を 制御する人工光応答分子 の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	小澤 岳昌	東京大学・理学系研究科・教授	6
A01 公	18H04563 脳内夾雑環境で働く記 憶・学習回路の新規化学 遺伝学的制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	掛川 渉	慶應義塾大学・医学部・准教授	5
A01 公	18H04538 分子夾雑の理解に基づく 癌関連タンパク質のオル ガネラ膜局時局在機構の 解明と制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	小松 徹	東京大学・薬学系研究科・特任助教	1
A01 公	18H04543 組織夾雑系の理解を目的 としたケミカルプローブ の設計戦略	平成 30 年度 ～ 令和元年度	田井中 一貴	新潟大学・脳研究所・特任教授	2
A01 公	18H04546 細胞内オルガネラ膜の分 子認識化学の開拓拓 と展開	平成 30 年度 ～ 令和元年度	築地 真也	名古屋工業大学・工学研究科・教授	2
A01 公	18H04535 分子夾雑場における進化 的ペプチドリガンド探索 手法の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	寺井 琢也	埼玉大学理工学研究科・特任准教授	2
A01 公	18H04542 タンパク質夾雑空間解析 を可能とする光触媒-近 接標識法の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年度	中村 浩之	東京工業大学・科学技術創成研究 院・教授	2
A01 公	18H04547 生体膜の曲率・脂質パッ	平成 30 年度 ～	二木 史朗	京都大学・化学研究所・教授	1

	キンググ状態変化を誘起する機能性ペプチド	令和元年度			
A01 公	18H04556 ガン細胞内での合成脂質の自己組織化制御と細胞死の制御	平成30年度 ～ 令和元年度	丸山 達生	神戸大学・工学研究科・准教授	1
A01 公	18H04536 分子夾雑下ヒストンアシル化による細胞機能制御を可能にする化学触媒システムの開発	平成30年度 ～ 令和元年度	山次 健三	東京大学・薬学系研究科・助教	1
A02 公	18H04561 夾雑環境下でのネイティブ質量分析によるタンパク質相互作用の観測と追跡	平成30年度 ～ 令和元年度	明石 知子	横浜市立大学・生命医科学研究科・准教授	4
A02 公	18H04531 細胞場夾雑系における圧力効果を用いた蛋白質の物理化学的特性解析法の確立と応用	平成30年度 ～ 令和元年度	石森 浩一郎	北海道大学・理学研究院・教授	1
A02 公	18H04540 核磁気共鳴法による分子夾雑系膜環境におけるG蛋白質共役型受容体の機能解明	平成30年度 ～ 令和元年度	上田 卓見	東京大学・薬学系研究科・助教	4
A02 公	18H04533 蛍光一分子分光による分子夾雑環境におけるタンパク質の構造変化追跡	平成30年度 ～ 令和元年度	小井川 浩之	東北大学・多元物質科学研究所・助教	1
A02 公	18H04550 ヒト生細胞の分子夾雑環境における核酸の構造と相互作用の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	片平 正人	京都大学・エネルギー理工学研究所・教授	2
A02 公	18H04557 天然変性蛋白質 α シヌクレインの細胞内夾雑系における凝集解析とその制御	平成30年度 ～ 令和元年度	河田 康志	鳥取大学・工学研究科・教授	6
A02 公	18H04568 リン酸化酵素の活性・阻	平成30年度 ～	喜井 勲	信州大学・学術研究院（農学系）・准教授	2

	害に影響を与える細胞内分子夾雑環境の理解と創薬応用	令和元年度			
A02 公	18H04530 (廃止) 1 細胞ラマン分光イメージングに基づく細胞場の分子データ科学	平成 30 年度	小松崎 民樹	北海道大学・電子科学研究所・教授	1
A02 公	18H04539 piRNA 産生場であるタンパク質-RNA 凝集体 Nuage の形成機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	佐藤 薫	東京大学・理学系研究科・助教	1
A02 公	18H04551 Rheo-NMR による夾雑環境と剪断力がタンパク質の安定性に及ぼす影響の解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	菅瀬 謙治	京都大学・工学研究科・准教授	6
A02 公	18H04552 分子夾雑系におけるタンパク質の動的挙動-揺らぎと反応ダイナミクス	平成 30 年度 ～ 令和元年度	中曽根 祐介	京都大学・理学研究科・助教	2
A02 公	18H04565 分子夾雑ガ引き起こす生命システム動態転移の構成的な理解	平成 30 年度 ～ 令和元年	藤原 慶	慶應義塾大学・理工学部・専任講師	1
A02 公	18H04564 分子夾雑環境におけるタンパク質の金属イオン獲得メカニズム	平成 30 年度 ～ 令和元年	古川 良明	慶應義塾大学・理工学部・准教授	8
A02 公	18H04558 分子夾雑系におけるウイルスキャプシド自己集合の物理化学	平成 30 年度 ～ 令和元年	松浦 和則	鳥取大学・学術研究院工学系・教授	2
A03 公	18H04566 光熱変換色素を用いた分子夾雑空間の温度制御システムの開発	平成 30 年度 ～ 令和元年	新井 敏	早稲田大学・理工学術院・研究院講師	2
A03 公	18H04534 輸送分子夾雑系の再構築に基づくヒト血液脳関門の薬物輸送システムの解明	平成 30 年度 ～ 令和元年	内田 康雄	東北大学・薬学研究科・講師	7

A03 公	18H04555 蛍光超遠心分析法による 分子夾雑環境中での定量的 相互作用解析	平成 30 年度 ～ 令和元年	内山 進	大阪大学・工学研究科・教授	3
A03 公	18H04554 ナノ体積液体を駆使した 極致イメージング質量分 析法による分子夾雑情報 の可視化	平成 30 年度 ～ 令和元年	大塚 洋一	大阪大学・理学研究科・助教	5
A03 公	18H04545 酵素活性に着目した分子 夾雑系定量法の開発	平成 30 年度 ～ 令和元年	加地 範匡	九州大学大学院・工・教授	2
A03 公	18H04541 細胞夾雑系における脱凝 集因子 Hsp104 の特性 解析と神経変性疾患治療 への応用	平成 30 年度 ～ 令和元年	篠原 恭介	東京農工大学・工学府・特任准教授	13
A03 公	18H04559 トップダウンプロテオミ クスによる分子夾雑環境 におけるタンパク質分子 の構造解析	平成 30 年度 ～ 令和元年	武森信暁	愛媛大学・先端研究・学術推進機構 講師	4
公募研究 計 32 件					

研究領域全体に係る事項

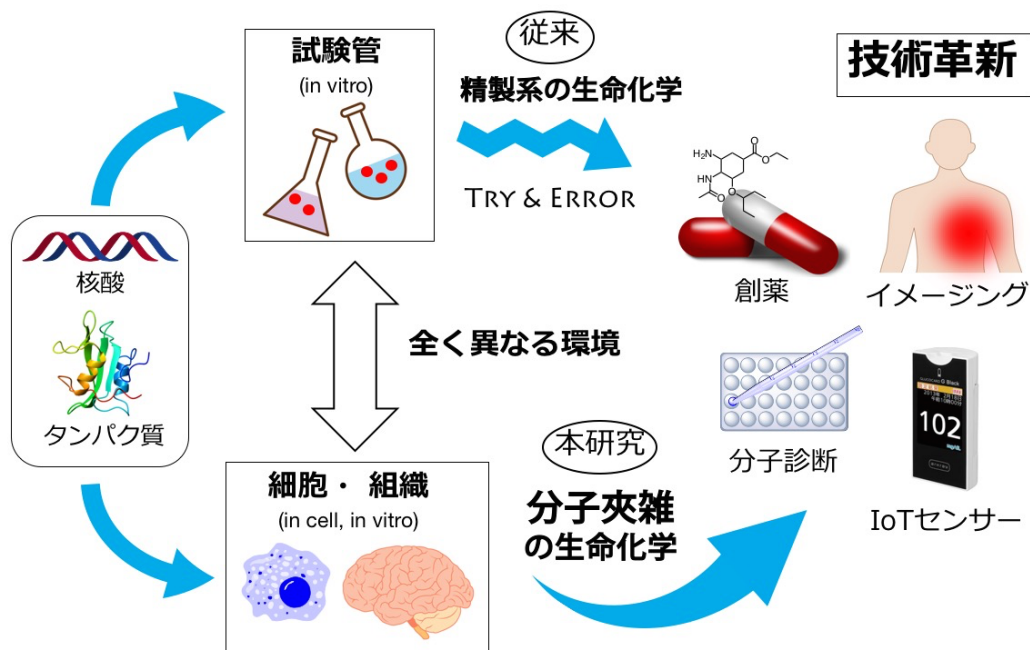
1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

（1）領域研究の学術的背景と全体構想

本領域研究の目的は、細胞や組織など分子夾雑な環境で生体分子の解析や制御を可能とする機能性分子の合理的な設計指針を確立し、これを基軸として創薬や生体イメージング基盤の革新を実現し、新しい疾病診断法や治療法の創出に繋がる新しい学術領域を形成することにある。

これまで、タンパク質、核酸、脂質などの生体分子の構造・機能解析は、もっぱら、少数の精製された分子だけを含む希釈な試験管内で行われてきた。また、これらのイメージングや機能制御を可能とする人工分子の設計や評価も同様な希釈少数分子系で行われてきた。このため、合成された分子の大多数は、実際の細胞系や、さらに複雑な生体システムでは上手く機能せず、多くの試行錯誤を繰り返さざるを得なかった。これは、多様な生体分子が高濃度で混在する細胞における分子の振る舞いが、人工的な試験管内環境とは大きく異なっているためである。従来からの試行錯誤の壁を乗り越えるためには、分子夾雑とも呼ぶべき細胞内や組織環境での個々の分子の振る舞いを理論・物理化学的に正確に理解して記述し、それを基盤として真に有用な生体機能分子を合理的に設計合成し、これらを用いてさらに生体夾雑系の理解を進化させるとともに、医療診断や薬剤設計へと展望できる「分子夾雑」の化学の基盤構築と発展が必要不可欠であるという認識のもと、本領域研究の設立に至った。



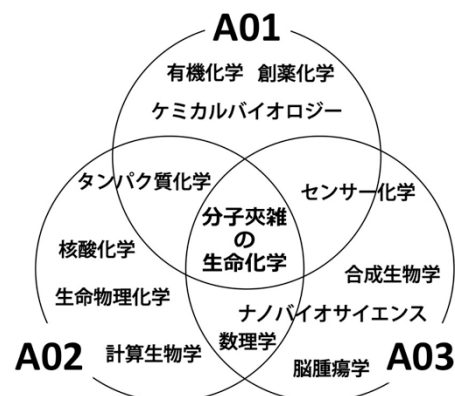
生命の基本単位である細胞は、数万種類以上の様々なサイズや物性の異なった多種多様な生体分子が混在する多成分系である。生命の誕生以来、タンパク質や核酸などの個々の生体分子は、この分子夾雑な細胞環境の中で、その機能や構造を最適化してきた。すなわち、生細胞の分子夾雑環境は、生体分子の機能や構造を決定づける極めて重要な因子であると考えられる。しかしながら、このような特殊な細胞環境を物理化学的に理解し、その解釈に基づいて生体分子の機能・構造解析し、それらの機能制御を可能とする細胞夾雑の生命化学研究は、これまで極めて未成熟な段階に止まっていた。以上の背景から本領域研究では、以下の三つの項目を軸とした異分野融合型の新しい化学領域 “分子夾雑の生命化学” の創成を目指して、総合的な生命化学研究の展開を目指す。

研究項目 1：分子夾雑の合成化学-生体分子を機能解析する人工分子の創成 (A01 班)

研究項目 2：分子夾雑の理論・物理化学-細胞場の定量解析技術の創成 (A02 班)

研究項目 3：分子夾雑の分析・応用化学-細胞場の化学を取り入れたバイオデバイスの創成 (A03 班)

本領域は、合成化学としての A01 班、理論・物理化学としての A02 班、分析・応用化学としての A03 班により構成されている。先に述べたように領域研究では、これまで精製された理想溶液系で行われてきた生命化学研究を細胞夾雑系へと一歩推し進め、分子夾雑場でこそ機能する生体分子システムの本質を化学的手法により理解し、それに基づいて、医療診断、一細胞解析などを可能とするデバイス技術の開発を行うことで、生命化学研究の新時代を切り開くことを目指す。すなわち本領域は、細胞の分子夾雑性に焦点をあて、幅広い化学研究分野を取り込み、生命機能の理解を目指す新興・融合領域の創生を目指す学術研究グループである。



(2) 本領域の重要性ならびに発展性

生きた細胞そのものを解析対象として、化学的手法を駆使して生命システムを解明しようとする生命化学研究は、近年のケミカルバイオロジーの発展に伴って、世界各国の研究者が精力的な研究を展開している状況にある。たとえば米国は、ケミカルバイオロジーをバイオインフォマティクスや構造生物学などとともに NIH の将来戦略 5 本柱の 1 つとして推進し、過去 10 年にわたり世界を先導してきた。この流れは、2013 年からオバマ政権主導のもとに 10 年計画で開始された BRAIN イニシアティブにおいて引き継がれ、分子夾雑システムである脳を対象としたケミカルバイオロジー研究は、さらに加速して進歩していくと予測される。日本を含めたアジア諸国やヨーロッパ各国においても、アメリカの動きに追従する形で過去 10 年にわたりケミカルゲノミクスセンターや脳研究プロジェクトなどを立ち上げ、研究資金と人材とを投入してきた。この潮流の中で、現状における日本の生命化学研究、ケミカルバイオロジー研究の国際的地位は、米国をトップとしてドイツ、イギリスなどの欧州の国々と比肩するレベルにあるといえる。しかし、我が国のこれら研究分野に対する政策的取り組みは世界的にみても中レベルであり、近年の国際競争の激化の中で、我が国の優位性は近年しだいに失われつつある。特に中国やシンガポールに代表されるアジア諸国におけるケミカルバイオロジー研究の学術レベルの向上は近年著しく、研究レベルや研究者人口の点において、すでに我が国を追い抜きつつある。この現状を改善し、本分野における国際競争力を高め、将来にわたって我が国の高い地位を確保していくためには、我が国の生命化学研究の人材を一つに集結させることが重要である。本申請領域のように、ケミカルバイオロジー、生命物理化学、ナノバイオサイエンスなどの異なる研究分野を統合して一つの学術クラスターを形成し、総合的な生命化学研究を展開しようとする動きは、他の国々には見られないユニークなものであり、各々の最先端研究を融合させた新しい生命化学のフロンティアの構築が期待できる。

これまでに生命化学研究は、生物学研究を化学の観点から支える基礎学問として主に発展してきた。しかし、近年のライフサイエンス研究のオープンイノベーション化に伴い、生命化学研究から得られる新たな知見が、バイオデバイス開発、創薬、医療診断などの産業応用に直結する知のシーズ（知的財産）としての付加価値を増す状況にある。この流れは将来にわたって加速していくことは明らかである。生命化学研究に関連する特許ならびに関連する開発・技術アセットは、我が国のライフサイエンス産業をさらに発展させ、高いレベルの国際競争力を維持していくための武器となる重要な知的財産である。以上の観点から、生命化学研究の重要性ならびに競争は、世界レベルで今後ますます高まっていくと予測される。

2. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する] (3ページ以内)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

研究開始から現在までの研究期間では、各計画研究において研究開始時に設定した計画に沿って研究を主に進めた。現状において、いずれの計画班において当初計画した研究は、おおむね順調に進展している。公募研究では、計画研究ではカバーしきれない研究課題を幅広い分野から募り分野横断的な研究体制を構築し、各々の分野で分子夾雑化学を新しい概念として取り入れた研究を進めている。一方で総括班内に設置した統合生命化学研究センター (CIBIC) による研究支援活動を通じて、公募班を含む領域内共同研究や情報交換を積極的に推進し、論文発表を含めた分野融合型の研究成果を生み出すことができた。以上の活動を通じて、これまでに未開拓であったり、明らかにされてこなかった分子夾雑化学の諸課題について新たな発見や研究の道筋を切り拓くことができ、世界レベルで高い評価を受ける複数の研究成果が得られている。以下に、各計画研究の進展状況を中心として領域研究の進展状況を述べる。

A01 班 (分子夾雑の合成化学)

研究目標: A01 班では、生きた細胞や組織中でタンパク質の構造ダイナミクスの可視化や制御を可能とする新しい人工プローブやケミカルツールを開発することを目指す。これらのツールを駆使するケミカルバイオロジー研究を進歩させ、これまで未知である細胞夾雑環境におけるタンパク質等の生体分子機能を解き明かす。一方で、生体機能の制御を目指して、細胞夾雑環境で機能するドラッグデザインに関する新たな指針を得ることにより創薬研究の進展に貢献することを目指す。また、植物のケミカルバイオロジー研究の確立を目指して、分子プローブを用いたライブイメージングや阻害剤スクリーニングにより、植物機能を解析・制御する人工分子を見出す。

浜地計画班では、分子夾雑環境での有機化学の開拓を目指す当初の計画に沿って、細胞内で機能する新しい有機化学反応の探索を行い、その反応特性 (反応速度論、官能基選択性) を明らかにする研究を実施した。具体的には、(1) リガンド指向性化学の開発と応用 (**Nature Commun.** 2019、他 10 報)、(2) 細胞内環境依存的ラベル化技術に適用可能な新反応系の開発 (**J. Am. Chem. Soc.** 2018、他 2 報)を行った。その他に、(3) 多成分複合型超分子自己集合体の利用により分子夾雑系を人工的にデザインし構築する方法論の開発を行い、成果を挙げることができた(**Nature Nanotechnology** 2018、他 2 報)。以上のように浜地らは、従来からの課題である分子夾雑環境で機能する人工分子のデザインについて、複数の新たな指針を提示する成果を得た。

王子田計画班では、創薬有機化学の確立を目指す当初の計画に沿って、(1) ガンならびに感染症を標的とした CFA 基を有するコバレントドラッグの開発、(2) コバレントドラッグに適した新しい反応基の探索と創薬応用についての研究を実施した。(1) の研究においては、A01 浜地班との共同研究により α -クロロフルオロアセタミド(CFA)基を有する EGFR キナーゼ阻害剤のケミカルプロテオミクス解析を実施した。また、キナーゼ阻害剤選択性評価、in vivo 動態試験等を行い CFA 型阻害剤の創薬における潜在的有用性を明らかにすることができた(**Nature Chemical Biology** 2019)。感染症に対するコバレントドラッグ開発については標的となる酵素に対する α -クロロアセタミド(CA)基を有する阻害剤を見出して特許出願を行った。(2)については、ビスクロブタン(BCB)の反応化学について検討を進めコバレントドラッグの反応基として有用であることを明らかとした (論文投稿中)。

萩原計画班では、植物機能の理解と制御法の確立を目指す当初の計画に沿って、(1) 植物オーキシン受容体の応答解析、(2) 植物ストリゴラクトン受容体の機能制御について研究を実施した。(1)の研究においては、Bump-Hole 法によりオーキシン受容体にアミノ酸変異を加えることで特殊な人工オーキシンのみに応答する

植物を作成でき、芽生え伸長促進や着果促進を誘導可能であった (**Nature Chemical Biology 2018** 他2報)。(2)の研究においては、有害植物ストライガのストリゴラクトン受容体に結合してストライガの発芽制御や枝分かれ促進効果を有する人工分子の開発を行い、いずれも高活性な化合物を得ることに成功した(**ACS Central Science 2018**)。これらの植物ケミカルバイロジーの成果は、食糧問題という医薬に匹敵する重要課題に対する答えを導き出すことから、社会的に重要な意義を持つ。

A02 班 (分子夾雑の理論・物理化学)

研究目標：A02 班では、細胞や細胞内小器官の分子環境を、物理化学的パラメーターに基づいて定量的に解析するとともに、分子夾雑環境における核酸やタンパク質の物性・構造・機能の定量的解釈の達成を目指す。アミロイドの生体環境中における構造や凝集機構を解明し、アルツハイマーをはじめとするタンパク質凝集病の発生機序や診断法を提案する。また、生体夾雑環境下での生体分子の挙動を解析できる計算シミュレーション法を確立する。実験系と計算系の結果を比較検討することで、細胞機能と夾雑環境の関係性を世界に先駆けて提示する。

杉本計画班では、分子夾雑環境を生命物理化学の観点から理解する当初の計画に沿って (1) 細胞内夾雑環境を物理化学的に解釈するための細胞模倣実験系の構築、(2) 生体分子の定量的機能-環境定量相関 (QFER) の解明を目指す研究に取り組んだ。(1)については、細胞小器官内部の分子環境を模倣した実験系を構築し、核酸の構造や機能を熱力学的・速度論的手法によって解析した。その結果、細胞夾雑環境が DNA の高次構造に与える影響について新しい知見を得た(**Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2017, Nucleic Acids Res. 2018, Anal. Chem. 2018** など)。(2)の QFER の解明については、分子夾雑環境が核酸構造と遺伝子発現に及ぼす影響について解析を行い、がん遺伝子中の G 四重鎖のトポロジー変化や安定性について新たな知見を得た (**Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2017, J. Am. Chem. Soc. 2018** など)。また、小分子により、がん細胞中の mRNA G 四重鎖を照射により分解し、特定のがん遺伝子の発現を抑制できる新しい技術の開発に成功した (**Nature Commun. 2018**)。以上のように杉本班では、分子夾雑環境が生体分子の機能に与える役割について複数の新たな知見を見出す成果を得た。

後藤計画班では、細胞夾雑系における蛋白質の異常凝集の原理と制御を目指す当初の計画に沿って (1) 試験管内夾雑モデルの構築とタンパク質凝集機構の解明、(2) アミロイド繊維とアモルファス凝集の競争的な形成機構の解明、(3) α シンクレインを過剰発現する線虫モデル系の構築に取り組んだ。(1)については、オバルミン蛋白質が比較的高いアミロイド凝集性を持つこと、この高い凝集性はオバルミン中の 23 残基からなる領域に由来することを見出した (**Biochemistry 2018**)。また、透析アミロドーシスの原因となる $\beta 2$ ミクログロブリンのアミロイド形成についても興味ある知見を得つつある (論文投稿中)。(2)については、 $\beta 2$ ミクログロブリンや α シンクレインを用いてアミロイド繊維とアモルファス凝集の競争的形成機構を調べたところ、中性 pH において高温でアミロイド繊維が効率的に形成される興味ある結果を得た (**Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2019, J. Biol. Chem. 2018**)。(3)については、線虫モデルにおいて蛍光蛋白質で標識した α シンクレインの過剰発現系を構築し、超音波刺激によりアミロイド繊維形成が誘起されることを確認した。今後の細胞内ドロプレットの形成等を含めて詳細な解析を行って行く予定である。

田中計画班では、計算生物学の立場から分子夾雑系の役割の解釈を目指す当初の計画に沿って、細胞内など生体内分子夾雑効果を定量的に記述し理論化・シミュレーションできる計算科学的手法を開発して、これを実際の科学的に重要な問題に適用する複数の課題に取り組んだ。フラグメント分子軌道 (FMO) 法の研究開発を特に精力的に進め、ポアソン・ボルツマン方程式に基づいた溶媒効果の取り入れや、タンパク質-リガンド間の結合エネルギー計算に基づく *in silico* スクリーニングの精度を向上するための情報科学的解析手法の開発に関して複数の成果が得られた (**J. Phys. Chem. B 2018 & 2019, Theor. Chem. 2018, J. Comput. Chem.**

2019、他3報)。また、A02 杉本班との共同研究により、水中の非標準核酸四重鎖構造の安定性化の分子メカニズムについて分子シミュレーションにより解析し議論した (**Nucleic Acids Res.** 2018)。

A03 班 (分子夾雑の分析・応用化学)

研究目標：A03 班では、細胞場を人工的に再現するナノバイオデバイス工学に分子夾雑の要素を取り入れた微小環境計測デバイスを開発し、生体試料中の極微量成分・相互作用・薬物を高感度かつ迅速に検出することを目指す。特に生体試料中のがん細胞や細胞外小胞を解析できるデバイス開発と分子夾雑に対する多成分解析と機械学習を結びつけることで疾患分子診断 新たながんマーカー診断や IoT センサー等の開発を目指す。また、分子夾雑の要素を取り入れた細胞融合デバイスを構築して細胞内で起こっている生命システムを人工的に再現する合成生物学研究を展開する。

馬場計画班では、ナノバイオデバイス工学による生体微量成分の分離分析を目指す当初の計画に沿って、がん細胞における分子夾雑解析デバイス構築に向けた検討を実施した。具体的には、(1) がん微小環境計測ガラスデバイスの開発、(2) 分子夾雑人工知能解析の開発について検討を行った。研究項目(1)では、ガラスデバイスの作製プロセスおよびガラスのナノ構造表面にエクソソームを効率的に分離捕捉するナノ構造の孔径を検証し、miRNA 定量計測に基づいて、エクソソームのラマン信号を取得可能にする分離プロトコルを確立できた(**ACS Sensors** 2018, **J. Am. Chem. Soc.** 2017 他4報)。研究項目(2)では、アミド結合のラマン散乱ピークのマッピング計測系を確立することにより、タンパク質の分布に基づいてがん細胞株を高精度にイメージングすることに成功した。一方で、エクソソームの計測と成分解析に向けて、がん細胞の培養状態に合わせたラマン散乱計測とデータベース構築を実施した。その結果、スペクトルデータの類似度識別に有効な主成分抽出が可能であった。また、エクソソームが含有する化学成分の網羅的評価を産生細胞と比較して行うプロトコルを確立できた(**Science Advances** 2017)。以上のように馬場班では、従来では困難であった分子夾雑環境中にある微量生体成分を単離・解析できる複数の新しいナノデバイスを開発する成果を得た。

田端計画班では合成生物学の立場から細胞デバイスを確立と応用を目指す当初の計画に沿って、(1) マイクロチャンバーとバクテリアを融合させた融合細胞を使用してタンパク質合成活性と細胞質の希釈状態の関係について評価を行った。その結果、細胞質の希釈倍率とタンパク質合成活性の相関は見られないことを明らかとした (**Scientific Reports** 2018)。一方、(2) 大腸菌プロトプラストを巨大化し、そのサイズ依存的なタンパク質合成活性や分裂能についての評価を行った。その結果、大腸菌プロトプラストの細胞代謝システムは1000倍程度まで巨大化しても破綻することなく機能するが、細胞分裂は体積が460倍程度増加すると起きなくなる上限があることを明らかとした(**Life** 2019)。また、(3) A02 杉本班との共同研究として、*in vitro* タンパク質転写翻訳系である *pure system* に対する分子夾雑環境模倣系の効果を調べた。その結果、オスモライトである TMAO やベタインが、タンパク質合成活性を向上させることが分かった(**ACS Synthetic Biology** 2019)。本結果は、安価なオスモライトがタンパク質合成活性を向上させることを見いだした初めての例であり、合成生物学分野への貢献は大きい。

夏目計画班では、脳腫瘍発症の新規メカニズムの解明とデバイス検出を目指す当初の計画に沿って、(1) 細胞の夾雑環境下におけるスーパーエンハンサーDNA 配列の機能解明、(2) 脳腫瘍バイオマーカーの探索とイメージングを目指す研究を実施した。研究項目(1)については、テモゾロミド(TMZ)が効かない膠芽腫由来の複数の細胞系列においてHDACと相互作用するRET finger protein (RFP)の発現が有意に高くなっていることを新たに発見した(**Cell Reports** 2019)。次世代シーケンサーを用いた解析により、RFP阻害によるTMZ抵抗性改善のメカニズムを検証したところ、RFP阻害により広範なヒストン修飾(H3K27ac)の変化が起き、それに伴って近傍の遺伝子発現も変化していることが明らかとなった。研究項目(2)については、A03 馬場班との共同研究により開発したデバイスを用いて、予後不良因子であるPI3K1変異、CDK4増幅を*ex vivo*で検出するための検討を進めている段階にある。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

審査結果の所見においては3つの項目について指摘を受けた。以下にそれぞれの項目に対する領域での取り組みを記述する。

所見1：本領域の目標を達成するためには領域内の有機的連携を強化する必要がある。例えば、プローブ分子の開発には細胞内の水を考慮する必要があるため、計画研究「水を通して見る生体分子夾雑系の情報熱力学」は研究項目A01とも協働しプローブ分子の開発研究にフィードバックすることが重要と考えられる。

対応状況：領域内の有機的連携を強化する柱として総括班内に統合生命化学研究センター(CIBIC)を設置して運営を行ってきた。本センターは、計画班メンバーが所属する研究センター等と連携することで、領域内に機器解析のネットワークを形成し、総合的な機器共同利用システムを領域内に整備することを目的とする。また、領域内で相互利用可能な測定機器や実験技術に関する共同利用ネットワークを構築し、これを運営することによって領域内の共同・連携研究を促進すると同時に、研究領域内で共用するための設備・装置運用、実験・資材の提供などの研究支援活動を行っている。これまでに研究領域内での測定機器共同利用により、CIBICに導入した高分解能フーリエ変換型質量分析装置と共焦点レーザー顕微鏡を用いて、すでに優れた研究成果が出てきており、トップジャーナルを含む論文誌に掲載されている(Shindo, N. *et al.*, *Nature Chemical Biology* 2019など)その他にも、同装置活用による「タンパク質同位体標識部位の決定」(A01 浜地-A02 菅瀬)、領域班員間の資料・技術提供による「生理活性化化合物ライブラリ提供による新規質量分析手法の開発」(A01 浜地-A02 明石)、「がん超早期診断に向けたエクソソーム解析と分子クラウディングの活用」(A01 浜地-A02 杉本-A03 馬場)等、計15件の領域内連携研究が進行中もしくは打ち合わせ中であり、CIBICを介した領域内の有機的連携が十分に強化されている。計画班研究「水を通して見る生体分子夾雑系の情報熱力学」(A02 田中)と研究項目A01との連携については、「分子夾雑環境下におけるタンパク質ラベル化の定量物理化学解析」(A01 浜地-A02 田中-A02 杉本)および「夾雑環境下におけるコバレントドラックの非共有結合・共有結合能の相関解明」(A01 王子田-A02 田中-A02 杉本)が現在進行中であり、計算生物学から得られる知見を活かした反応性プローブ分子の開発研究が進行中である。

所見2：計画研究「植物機能の理解と制御を目指した分子夾雑の合成化学」は独立に推進可能な計画であり、領域内でどのような連携をしたいのか具体的な構想が見えない。本領域の推進にどのように貢献するのかを明確にして、連携のあり方をより一層具体化することが望まれる。

対応状況：計画研究「植物機能の理解と制御を目指した分子夾雑の合成化学」(A01 萩原)は、植物を対象としたケミカルバイオロジー研究であり、通常の動物(細胞)を対象としたケミカルバイオロジー研究とは異なる特色を持つ。今後本計画研究を植物生理システムの包括的な理解・制御へ繋げるためには、領域研究者との連携が欠かせない。すなわち、ケミカルバイオロジーの分野で世界のトップレベルにある研究者との情報共有により、新たなプローブ分子設計や実験系のアイデアが得られると同時に、より幅広い視点に立って植物ケミカルバイオロジーの研究課題を創出することが可能となる。一方で、

植物個体レベルで研究を進めることのできる本研究は、動物個体を用いた試験研究が容易でない他分野の領域研究者に新しい実験系を提示できる。このように、共同研究を通じて領域研究者を植物ケミカルバイオロジーの分野に引き込むことで、相乗的に本領域の活性化が促されると期待できる。実際に領域内連携研究として「植物活性ライブラリーを用いた分子夾雑環境で機能する核酸リガンドの探索」(A01 萩原-A02 杉本-A03 馬場)、および「細胞融合デバイスを用いた植物細胞の機能解析と制御」(A01 萩原-A03 田端)の二件の共同研究が進行中である。

所見 3 : 分子夾雑系の把握の仕方について研究項目 A01 と A02 では、その次元が異なると思われるため、領域代表のリーダーシップにより領域内の意思疎通を図り、共通認識のもとで本研究領域を推進されるようにして頂きたい。

対応状況 : 人工分子の細胞系への応用を目指す A01 班と、細胞場自体の定量的解析と理解を目指す A02 班は、一見して異なる研究ベクトルを持つと捉えられるが、両者は分子夾雑化学を発展させる上において必須の研究項目であると同時に、両者の相互連携が新しい生命化学研究を発展させるための重要な鍵となることは明らかである。例えば、A02 班により得られた細胞夾雑環境の物理化学的な知見を A01 班の機能性分子開発にフィードバックする、逆に A01 班での機能性分子を A02 班で行う細胞夾雑の物理化学的計測へ用いるなどの双方向の領域内連携を行うことで、これまでに未発達であった分子夾雑化学の深化と発展が計られていくであろう。この考えは、本領域の立ち上げ当初からの目標として計画班内の共通認識として十分に理解されている。実際に、この考えに基づいて4件の A01-A02 間の共同研究や情報交換がさかんに行われている状況にある。公募班メンバーにおいても、これまでに開催した領域会議、シンポジウム等を通じて同様の共通認識が構築されつつあり、分子夾雑化学の概念を取り入れた連携融合が領域内にしだいに構築されつつある。

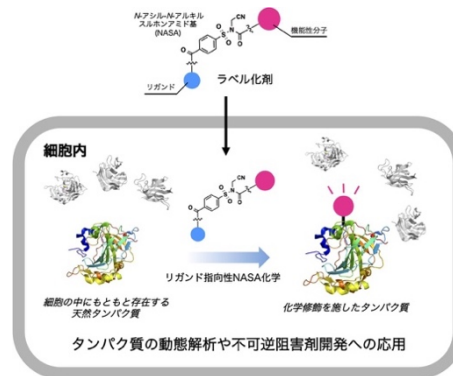
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

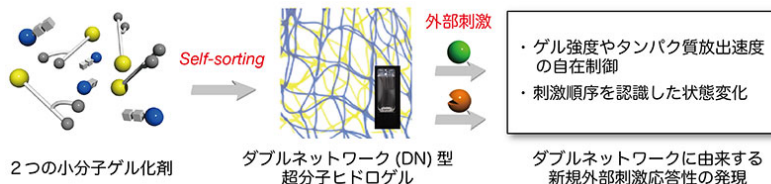
A01 浜地計画班：細胞内の狙った天然タンパク質を迅速に化学修飾する分子技術を開発（不可逆阻害剤開発のための新しい戦略）*Nature Communications*, 2018, 9, 1870.

浜地らは、生きた細胞内の狙った天然タンパク質を高速かつ高選択的に化学修飾可能な新たな手法を開発した。本研究グループは新たに、酵素反応に匹敵するくらい高速の化学修飾が可能な「リガンド指向性 *N*-アシル-*N*-アルキルスルホンアミド(NASA)化学」を開発した。詳細な解析の結果、この NASA 化学は、従来法より数十倍から数千倍以上速く反応が進行し、タンパク質表面のリジン残基を選択的に修飾できることがわかった。さらに本手法は、標的タンパク質の活性のコントロールにも応用可能であった。具体的には、がんの創薬ターゲットである熱ショックタンパク質 90(Hsp90)の不可逆阻害剤の開発に世界で初めて成功した。NASA 化学は、分子設計次第で他の様々な種類のタンパク質へと適用可能であり、今後不可逆阻害剤開発のための一般性の高い戦略として創薬研究を加速することが期待される。



A01 浜地計画班：特定の刺激でタンパク質放出速度を制御できるスマート超分子ヒドロゲルの開発 *Nature Nanotechnology*, 2018, 13, 165-172.

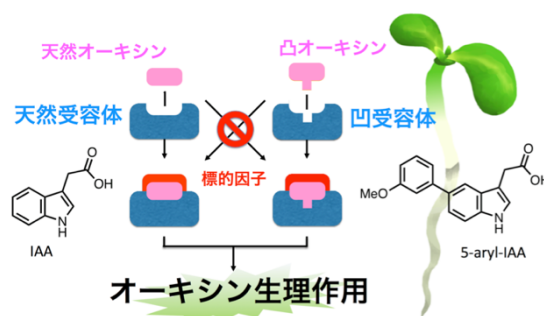
浜地らは、生体を構成する天然のソフトマテリアルである「細胞」をヒントに、異なる刺激応答性を有する2種類のナノ繊維からなるネットワーク構造を基盤とする、刺激応答性の超分子ヒドロゲルを開発した。



このヒドロゲルは、それぞれのナノ繊維の特徴を反映し、特定の2種類の刺激に応じてゲルの強度を自律的に変え、タンパク質放出速度の制御が可能であることを明らかにした。さらに、このヒドロゲルは刺激を受ける順序を認識して物質の取り込み挙動を自ら制御することも明らかにした。今後、本研究で示した刺激応答性超分子の複合化が、刺激応答性や自律応答性を有する新奇スマートマテリアルの創出における重要な戦略であることが認知され、新たな診断材料や薬物徐放担体などの開発が加速することが期待される。

A01 萩原計画班：有機合成と合成生物学を駆使して植物ホルモンの作用をハイジャック（化学の力で見つけた植物の運動の謎に迫る）*Nature Chemical Biology*, 2018, 14, 299-305.

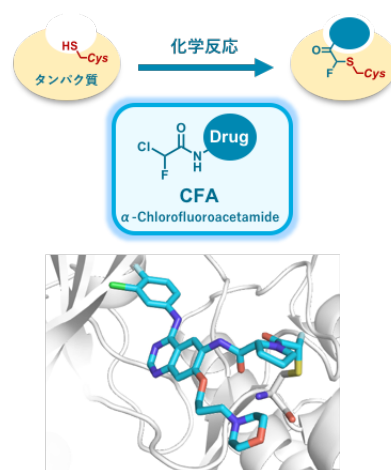
萩原らは、植物の主要ホルモンであるオーキシンによる生理現象の自在操作を可能とする人工ホルモンと受容体の創出に世界で初めて成功した。オーキシンは、植物の光屈性や重力屈性、根・茎・花の形成、イチゴやトマトを含む作物果実の成熟など重要なプロセスを制御している。しかしながら、特定のオーキシン作用だけを自在に操作制御することは不可能であった。今回、研究グループは、bump-and-hole 法（凸凹法）という分子設計技術を用いて、天然のオーキシン受容体には結合できない合成オーキシン類縁化合物（凸オーキシン）および



凸オーキシンのみに結合する改変受容体（凹受容体）を創出した。さらに、この人工ホルモン・受容体ペアを用いて、進化論で有名なダーウィンが、オーキシンの存在を予言するきっかけとなった植物の伸長生長について、その仕組みの一端を明らかとした。今回、創出した凸オーキシンは、自然界の植物には作用をおよぼさないと考えられるため、凹受容体と組み合わせることで、特定の栽培植物の組織・器官に的を絞った成長促進剤や、生態系を攪乱しない除草剤としての利用が期待される。

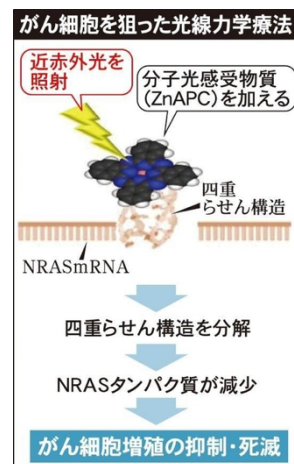
A01 王子田計画班：抗がん剤の機能を高める新しいドラッグデザイン（化学反応で標的タンパク質を高選択的に阻害） *Nature Chemical Biology*, 2019, 15, 250-258. 《A01 浜地計画班と連携》

王子田らは A01 浜地班との共同研究により、化学反応でタンパク質機能を阻害するコバレントドラッグの新しい分子デザインを見出し、これを応用して強い薬効と高い安全性を併せ持つ抗がん剤が開発できることを発見した。本研究では、コバレントドラッグの非特異反応による副作用のリスクを軽減できる新しい α -クロロフルオロアセタミド(CFA)基を見出し、これを抗がん剤開発に応用した。得られた抗がん剤は、細胞内の分子夾雑環境で高選択的に標的タンパク質と反応して、その機能を特異的に阻害した。また、CFA 基が広い濃度範囲にわたって標的タンパク質に対する反応特異性を維持すること、非特異反応が可逆的であることなどを見出した。本研究で開発された CFA 基を用いるコバレントドラッグデザインは、今後、様々な疾患を対象とした創薬へ応用することが期待される。



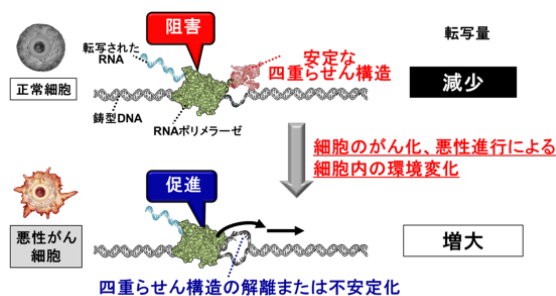
A02 杉本計画班：がん細胞の増殖や転移を促進する分子だけを狙って破壊する新しい光線力学治療法の開発 *Nature Communications*, 2018, 9, 2271.

三好、建石、杉本らは、RNA が形成する特殊な G 四重鎖構造に結合する分子光感受物質(ZnAPC)を同定し、これに光照射することで RNA を分解できることを発見した。さらに本手法を応用してがん細胞を選択的に死滅させることができる分子標的型光線力学療法を開発した。がん細胞の生存や転移を促進する RAS タンパク質を狙った医薬品の開発は長年行われてきたが、いまだに臨床の場で使われているものがない。本研究では、がん細胞に ZnAPC を導入し、光を照射することで、標的となる RAS タンパク質をコードする mRNA と、そこから作り出されるタンパク質の量を大幅に減少させ、さらに、がん細胞をほぼ完全に死滅させることに成功した。本研究において開発した方法は、RNA を標的とした分子標的型光線力学療法であり、選択性を向上させることが可能な新しい療法として注目される。また、RNA の構造を標的にした医薬品は例がないことから、本成果をもとにして、新しい仕組みの医薬品開発が加速すると期待される。



A02 杉本計画班：がん細胞内における DNA の構造変化に応じた新規の遺伝子発現制御機構を解明 *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, 140, 642-651.

建石、杉本らは、遺伝子中に形成された四重らせん(G4)構造が、細胞のがん化やがんの悪性進行による細胞内の環境変化に応じて、がん遺伝子を活性化する新規のメカニズムを見出した。本研究では、G4 構造をもつ DNA から転写される RNA の生産量を正常細胞、がん細胞、悪性がん細胞内で比較した。その結果、正常細胞内において G4 構造をもたない DNA と比べて G4 構造をもつ DNA から

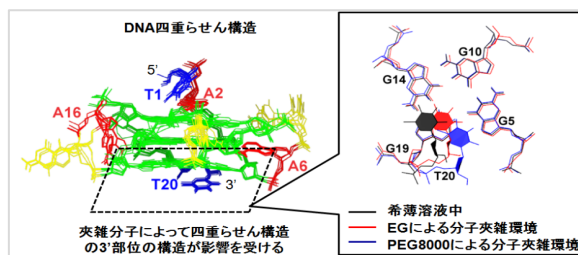


から転写される RNA は非常に少なく、G4 構造によって転写が抑制されている一方で、がん細胞、悪性がん細胞中では、G4 構造をもつ DNA から転写量が徐々に増大することを見出した。さらに、細胞内で

形成される G4 構造は、細胞の悪性がん化によって減少することも見出した。本研究によって見出された新規の G4 構造による遺伝子発現制御機構は、がん遺伝子の発現機構を解明できるだけでなく、がん遺伝子を標的とした薬剤の設計にも非常に重要である。

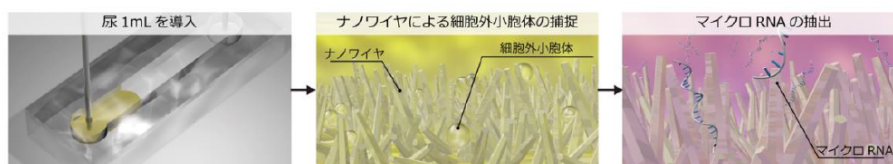
A02 杉本計画班：分子夾雑環境下による G 四重らせん構造の安定化機構を解明 *Nucleic Acids Research*, 2018, 46, 4301-4315. 《A02 田中計画班と連携》

建石、杉本らは、A02 田中班との共同研究により、遺伝子発現制御に重要な DNA 四重らせん (G4) 構造の分子夾雑環境下における安定化機構を解明した。本研究では、EG や PEG8000 によって誘起される分子夾雑環境において、G4 構造の挙動を熱力学的解析、NMR、分子動力学計算によって解析した。その結果、G4 構造は、チミン塩基のスタッキング状態の変化などにより、希薄溶液中よりも分子夾雑環境下で安定化することがわかった。本研究成果により明らかになった G4 構造の安定化機構は、G4 構造を標的とした薬剤の開発に重要である。



A03 馬場計画班：尿中マイクロ RNA から「癌」を特定 *Science Advances*, 2017, 3, e1701133.

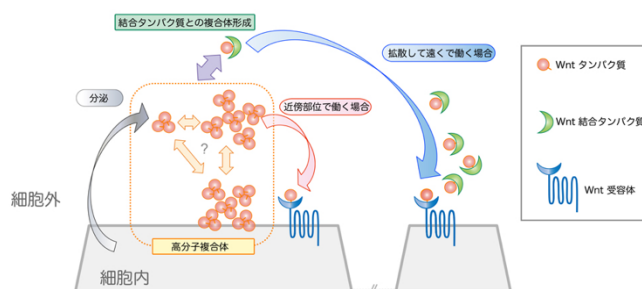
馬場らは、尿 1mL から、がん (肺、膵臓、肝臓、膀胱、前立腺) を特定する技術を新たに発見した。本研究では、ナノスケールの棒 (ナノワイヤ) を用い



て、尿中の細胞外小胞体を捕捉する新しい技術を構築し、ナノワイヤが尿中細胞外小胞体を 99%以上捕捉する新しい素材であることを発見した。また、このナノワイヤで捕捉した尿中細胞外小胞体の内部のマイクロ RNA を解析すると 1000 種類以上のマイクロ RNA が尿中に存在していることも世界で初めて発見した。さらに、がん患者/非がん患者の尿を用いた解析を行うことで、がん患者/非がん患者で特異的に発現しているマイクロ RNA が存在することを明らかにした。

A03 内山公募班：Wnt タンパク質複合体の凝集と解離が情報の拡散範囲を規定する (細胞の社会の中で情報が拡散するためには) *Communication Biology*, 2018, 1, 165.

Wnt は動物の発生、細胞の分化、幹細胞の維持、がん化など様々な生命現象において重要な働きをするシグナルタンパク質として、これまで大きな注目を集めてきた。しかしながら、発見後 40 年を経てもなお、Wnt タンパク質の高次構造や拡散機構は未解決の重要課題として残されてきた。内山らは、蛍光検出器を搭載した超遠心分析法などの方法を組み合わせることにより、細胞外に分泌された Wnt タンパク質が 3 量体を最小ユニットとする複合体を形成することを明らかにするとともに、Wnt タンパク質複合体の凝集と解離のバランスによって Wnt が拡散する範囲が決まるという新しい考え方を提唱した。本研究は、Wnt の拡散範囲を決める基本的なしくみを明らかにしたものであり、組織や器官の形成や維持の基盤となる細胞間コミュニケーションの分子機構を解明する上で重要な発見である。



5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、**corresponding author** には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

《発表論文》（主要論文を抜粋）

A01 浜地計画班（査読有15件、以下8件を抜粋）

- ▲Wataru Tanaka, Hajime Shigemitsu, Takahiro Fujisaku, Ryou Kubota, Saori Minami, Kenji Urayama, *Itaru Hamachi “Post-assembly fabrication of a functional multicomponent supramolecular hydrogel based on a self-sorting double network” *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 4997–5004 (2019).
- ▲Tomonori Tamura, *Itaru Hamachi “Chemistry for Covalent Modification of Endogenous/Native Proteins: From Test Tubes to Complex Biological Systems” *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 7, 2782–2799 (2019).
- ▲Alma Fujisawa, Tomonori Tamura, Yuki Yasueda, Keiko Kuwata, *Itaru Hamachi “Chemical profiling of the endoplasmic reticulum proteome using designer labeling reagents” *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 17060-17070 (2018).
- ▲Tomonori Tamura, Tsuyoshi Ueda, Taiki Goto, Taku Tsukidate, Yonatan Shapira, Yuki Nishikawa, Alma Fujisawa, *Itaru Hamachi “Rapid labelling and covalent inhibition of intracellular native proteins using ligand-directed N-acyl-N-alkyl sulfonamide” *Nature Commun.*, 9:1870 (2018).
- ▲Yousuke Takaoka, Shohei Uchinomiya, Daichi Kobayashi, Masataka Endo, Takahiro Hayashi, Yoshiaki Fukuyama, Haruko Hayasaka, Masayuki Miyasaka, Takumi Ueda, Ichio Shimada, *Itaru Hamachi “Endogenous membrane receptors labeling by reactive cytokines/growth factors to chase their dynamics in live cells” *Chem*, 4, 1451-1464 (2018).
- ▲Hajime Shigemitsu, Takahiro Fujisaku, Wataru Tanaka, Ryou Kubota, Saori Minami, Kenji Urayama, *Itaru Hamachi “An adaptive supramolecular hydrogel comprising self-sorting double nanofibre networks” *Nat. Nanotechnol.*, 13, 165-172 (2018).
- ▲Kazuya Matsuo, Yuki Nishikawa, Marie Masuda, *Itaru Hamachi “Live-cell Protein Sulfonylation Based on Proximity-driven N-Sulfonyl Pyridone Chemistry” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 659-662 (2018).
- ▲Tomonori Tamura, Zhining Song, Kazuma Amaike, Shin Lee, Sifei Yin, Shigeki Kiyonaka, *Itaru Hamachi “Affinity-guided oxime chemistry for selective protein acylation in live tissue systems” *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 14181-14191 (2017).

A01 王子田計画班（査読有6件、以下3件を抜粋）

- ◎▲N. Shindo, H. Fuchida, M. Sato, K. Watari, T. Shibata, K. Kuwata, C. Miura I, K. Okamoto, Y. Hatsuyama, K. Tokunaga, S. Sakamoto, S. Morimoto, Y. Abe, M. Shiroishi, J. M. M. Caaveiro, T. Ueda, T. Tamura, N. Matsunaga, T. Nakao, S. Koyanagi, S. Ohdo, Y. Yamaguchi, I. Hamachi, M. Ono, *A. Ojida, Selective and Reversible Modification of Kinase Cysteines with Chlorofluoroacetamides, *Nature Chem. Biol.*, 2019, 15, 250-258.
- ◎▲N. Zenmyo, H. Tokumaru, S. Uchinomiya, H. Fuchida, S. Tabata, I. Hamachi, R. Shigemoto, *A. Ojida, Optimized Reaction Pair of the CysHis Tag and Ni(II)-NTA Probe for Highly Selective Chemical Labeling of Membrane Proteins, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2019, 92, 995-1000.
- ▲A. Nishimura, T. Shimauchi, T. Tanaka, K. Shimoda, T. Toyama, N. Kitajima, T. Ishikawa, N. Shindo, T. Numaga-Tomita, S. Yasuda, Y. Sato, K. Kuwahara, Y. Kumagai, T. Akaike, T. Ide, A. Ojida, Y. Moro, M. Nishida*, Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence, *Science Signaling*, 2018, 11, eaat5185.

A01 萩原計画班（査読有10件、以下3件を抜粋）

- ▲Ryotaro Yamada, Keiichiro Murai, Naoyuki Uchida, Koji Takahashi, Rie Iwasaki, Yasuomi Tada, Toshinori Kinoshita, Kenichiro Itami, Keiko U. Torii, *Shinya Hagihara, A super strong engineered auxin-TIR1 pair, *Plant. Cell. Physiol.*, 2018, 59, 1538-1544.

- ▲ Masahiko Yoshimura, Ayato Sato, Keiko Kuwata, Yoshiaki Inukai, Toshinori Kinoshita, Kenichiro Itami, Yuichiro Tsuchiya, *Shinya Hagihara, Discovery of shoot branching regulator targeting strigolactone receptor DWARF14, *ACS Cent. Sci.*, 2018, 4, 230-234.
- ▲ Naoyuki Uchida, Koji Takahashi, Rie Iwasaki, Ryotaro Yamada, Masahiko Yoshimura, Takaho A. Endo, Seisuke Kimura, Hua Zhang, Mika Nomoto, Yasuomi Tada, Toshinori Kinoshita, Kenichiro Itami, *Shinya Hagihara, *Keiko U. Torii, Chemical hijacking of auxin signaling with an engineered auxin-TIR1 pair, *Nat. Chem. Biol.*, 2018, 14, 299-307.

A02 杉本計画班 (査読有 11 件、以下 7 件を抜粋)

- ▲ K. Kawauchi, W. Sugimoto, T. Yasui, K. Murata, K. Itoh, K. Takagi, T. Tsuruoka, K. Akamatsu, H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, and *D. Miyoshi, An anionic phthalocyanine decreases NRAS expression by breaking down its RNA G-quadruplex, *Nat. Commun.*, 9, 2271 (2018).
- ▲ A. B. Rode, T. Endoh, *N. Sugimoto, Crowding Shifts the FMN Recognition Mechanism of Riboswitch Aptamer from Conformational Selection to Induced Fit, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 23, 6868-6872 (2018).
- ▲ S. Takahashi, K. T. Kim, P. Podbevšek, J. Plavec, B. H. Kim, *N. Sugimoto, Recovery of the formation and function of oxidized G-quadruplexes by a pyrene-modified guanine-tract, *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 17, 5774-5783 (2018) [Selected as a Supplementary Cover].
- ◎▲ M. Trajkovski, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, S. Tanaka, *J. Plavec, *N. Sugimoto, Pursuing origins of (poly)ethylene glycol-induced G-quadruplex structural modulations, *Nucleic Acids Res.*, 46, 8, 4301-4315 (2018).
- ▲ E. Natan, T. Endoh, L. Haim-Vilmovsky, T. Flock, G. Chalancon, J. T. S. Hopper, B. Kintszes, P. Horvath, L. Daruka, G. Fekete, C. Pál, B. Papp, E. Oszi, Z. Magyar, J. A. Marsh, A. H. Elcock, M. N. Babu, C. V. Robinson, N. Sugimoto, *S. A. Teichmann, Cotranslational protein assembly imposes evolutionary constraints on homomeric proteins, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 25, 279-288 (2018).
- ▲ H. Tateishi-Karimata, K. Kawauchi, *N. Sugimoto, Destabilization of DNA G-quadruplexes by chemical environment changes during tumor progression facilitates transcription, *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 642-651 (2018) [Selected as a Supplementary Cover].
- ▲ S. Takahashi, J. A. Brazier, *N. Sugimoto, Topological impact of noncanonical DNA structures on Klenow fragment of DNA polymerase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 114, 9605-9610 (2017).

A02 後藤計画班 (査読有 11 件、以下 3 件を抜粋)

- ▲ Zhang, C., Yamaguchi, Y., So, M., Sasahara, K., Ito, T., Yamamoto, S., Narita, I., Kardos, J., Naiki, H., *Goto, Y. Possible mechanisms of polyphosphate-induced amyloid fibril formation of β 2-microglobulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA in press*.
- ▲ Adachi, M., Noji, M., So, M., Sasahara, K., Kardos, J., Naiki, H., *Goto, G. Aggregation-phase diagrams of β 2-microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates, *J. Biol. Chem.* 293(38) 14775-14785 (2018).
- ▲ Noji, M., So, M., Yamaguchi, K., Hojo, H., Onda, M., Akazawa-Ogawa, Y., Hagihara, Y., *Goto, Y. Heat-induced aggregation of hen ovalbumin suggests a key factor responsible for serpin polymerization, *Biochemistry* 57(37), 5415-5426 (2018).

A02 田中計画班 (査読有 8 件、以下 3 件を抜粋)

- ▲ F. Xu, S. Tanaka*, H. Watanabe, Y. Shimane, M. Iwasawa, K. Ohishi, and T. Maruyama, Computational Analysis of the Interaction Energies between Amino Acid Residues of the Measles Virus Hemagglutinin and Its Receptors, *Viruses* 10 (2018) 236 (18 pages)
- ▲ K. Maruyama, Y. Sheng, H. Watanabe, K. Fukuzawa, and S. Tanaka*, Application of Singular Value Decomposition to the Inter-Fragment Interaction Energy Analysis for Ligand Screening, *Comput. Theor. Chem.* 1132 (2018) 23-34.
- ▲ Y. Sheng, H. Watanabe, K. Maruyama, C. Watanabe, Y. Okiyama, T. Honma, K. Fukuzawa, and S. Tanaka*, Towards Good Correlation between Fragment Molecular Orbital Interaction Energies and Experimental IC50 for Ligand Binding: A Case Study of p38 MAP Kinase, *Comput. Struct. Biotech. J.* 16 (2018) 421-434.

A03 馬場計画班 (査読有 10 件、以下 7 件を抜粋)

- ◎*Yasaki H, Shimada T, Yasui T, Yanagida T, Kaji N, Kanai M, Nagashima K, Kawai T, *Baba Y. Robust Ionic Current Sensor for Bacterial Cell Size Detection”, *ACS Sensors*, 3(3), 574-579 (2018).
- ◎*Shimada T, *Yasui T, Yokoyama A, Goda T, Hara M, Yanagida T, Kaji N, Kanai M, Nagashima K, Miyahara Y, Kawai T, *Baba Y. Biomolecular recognition on nanowire surfaces modified by the self-assembled monolayer, *Lab on a Chip*, 18(21), 3225-3229 (2018).
- ◎*Yukawa H, Suzuki K, Aoki K, Arimoto T, Yasui T, Kaji N, Ishikawa T, Ochiya T, *Baba Y. “Imaging of angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by uptake of exosomes secreted from hepatocellular carcinoma cells”, *Scientific Reports*, 8, 6765 (2018).

4. ©*Zeid A.M, Kaji N, Nasr J. J. M, Belal F, Walash M.I., Baba Y, Determination of baclofen and vigabatrin by microchip electrophoresis with fluorescence detection: application of field-enhanced sample stacking and dynamic pH junction, *New Journal of Chemistry*, 42(12), 9965-9974 (2018).
5. © Wu Q, *Kaji N, Yasui T, Rahong S, Yanagida T, Kanai M, Nagashima K, Tokeshi M, Kawai T, Baba Y, A millisecond micro-RNA separation technique by a hybrid structure of nanopillars and nanoslits, *Scientific Reports*, 7, 43877 (2017).
6. *Yasaki H, *Yasui T, *Yanagida T, Kaji N, Kanai M, Nagashima K, *Kawai T, *Baba Y, Substantial Expansion of Detectable Size Range in Ionic Current Sensing through Pores by Using a Microfluidic Bridge Circuit, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 14137-14142 (2017).
7. *Yasui T, *Yanagida T, Ito S, Konakade Y, Takeshita D, Naganawa T, Nagashima K, Shimada T, Kaji N, Nakamura Y, Thiodorus I. A, Yong H, Sakon R, Kanai M, Yukawa H, Ochiya T, *Kawai T, *Baba Y, Unveiling massive numbers of cancer-related urinary-microRNA candidates via nanowires, *Science Advances*, 3(12), e1701133, (2017).

A03 田端計画班 (査読有 3 件)

1. ▲*Tabata KV, Sogo T, Moriizumi Y, Noji H, Regeneration of *Escherichia coli* giant protoplasts to their original form, *Life* (Basel). 2019 Mar 1;9(1).
2. ©▲Moriizumi Y, *Tabata KV, Miyoshi D, Noji H, Osmolyte-Enhanced Protein Synthesis Activity of a Reconstituted Translation System, *ACS Synth Biol*. 2019, 8, 557-567.
3. Moriizumi Y, *Tabata KV, Watanabe R, Doura T, Kamiya M, Urano Y, Noji H, Hybrid cell reactor system from *Escherichia coli* protoplast cells and arrayed lipid bilayer chamber device., *Sci Rep*. 2018 Aug 6;8(1):11757.

A03 夏目計画班 (査読有 1 3 件、以下 3 件を抜粋)

1. ▲Ranjit M, Hirano M, Aoki K, Okuno Y, Ohka F, Yamamichi A, Kato A, Maeda S, Motomura K, Matsuo K, Enomoto A, Ino Y, Todo T, Takahashi M, Wakabayashi T, Kato T, *Natsume A, Aberrant Active cis-Regulatory Elements Associated with Downregulation of RET Finger Protein Overcome Chemoresistance in Glioblastoma. *Cell Rep*. 2019 Feb 26;26(9):2274-2281.e5.
2. ▲Krishnan H, Rayes J, Miyashita T, Ishii G, Retzbach EP, Sheehan SA, Takemoto A, Chang YW, Yoneda K, Asai J, Jensen L, Chalise L, *Natsume A, Goldberg GS, Podoplanin: An emerging cancer biomarker and therapeutic target, *Cancer Sci*, 109, 1292-9, 2018.
3. ▲Hirano M, Ohka F, Maeda S, Chalise L, Yamamichi A, Aoki K, Kato A, Tanahashi K, Motomura K, Nishimura Y, Hara M, Shinjo K, Kondo Y, Wakabayashi T, *Natsume A, A novel high-sensitivity assay to detect a small fraction of mutant IDH1 using droplet digital PCR, *Brain Tumor Pathol*, 35, 97-105, 2018.

A01 公募班 (査読有 1 9 件、以下 6 件を抜粋)

1. ▲Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR, Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents, *Cell Reports*, 2018, 24, 2196-2210.
2. ▲*Terai T, Anzai, H, *Nemoto, N., Selection of Peptides that Associate with Dye-Conjugated Solid Surfaces in a pH-Dependent Manner Using cDNA Display, *ACS Omega*, 2019, 4, 7378-7384.
3. ▲Kakegawa, W.; Katoh, A.; Narumi, S.; Miura, E.; Motohashi, J.; Takahashi, A.; Kohda, K.; Fukazawa, Y.; Yuzaki, M.; Matsuda, S., Optogenetic control of synaptic AMPA receptor endocytosis reveals roles of LTD in motor learning, *Neuron*, 2018, 99, 985-998.
4. ▲ Unique Roles of β -Arrestin in GPCR Trafficking Revealed by Photoinducible Dimerizers. O Takenouchi, H. Yoshimura and T. Ozawa, *Sci. Rep.*, 8, 677 (2018).
5. ▲ Watanabe, R.; Komatsu, T.; Sakamoto, S.; Urano, Y.; Noji, H., High-throughput single-molecule bioassay using micro-reactor arrays with a concentration gradient of target molecules, *Lab on a Chip*, 19, 2849-2853, 2018.
6. ▲ S. Sato, K. Hatano, M. Tsumura, *H. Nakamura, 1-Methyl-4-aryl-urazole (MAUra) Labels Tyrosine in Proximity to Ruthenium Photocatalyst, *Chemical Commun*, 2018, 54, 5871-5874.

A02 公募班 (査読有 1 6 件、以下 6 件を抜粋)

1. ▲*Yoshiaki Furukawa, Carolyn Lim, Takehiko Tosha, Koki Yoshida, Tomoaki Hagai, Shuji Akiyama, Shoji Watanabe, Kenta Nakagome, and Yoshitsugu Shiro; "Identification of a novel zinc-binding protein, C1orf123, as an interactor with a heavy metal-associated domain" *PLOS ONE*, 2018, 13, e0204355. DOI: 10.1371/journal.pone.0204355.

- ▲ Saikusa, K.; Osakabe, A.; Kato, D.; Fuchigami, S.; Nagadoi, A.; Nishimura, Y.; Kurumizaka, H.; *Akashi, S., Structural Diversity of Nucleosomes Characterized by Native Mass Spectrometry, *Analytical Chemistry*, 2018, 90, 8217-8226.
- ▲ *Matsuura, K. Synthetic Approaches to Construct Viral capsid-like Spherical Nanomaterials, *Chem Commun* 2018, 54, 8944 - 8959. [feature article, back cover]
- ▲ Yoshida*, S.; Kuribara, T.; Ito, H.; Meguro, T.; Nishiyama, Y.; Karaki, F.; Hatakeyama, Y.; Koike, Y.; Kii, I.; Hosoya*, T., A facile preparation of functional cycloalkynes via an azide-to-cycloalkyne switching approach. *Chem Commun*, 2019, 55, 3556-3559.
- ▲ Nakasone, Y.; Kikukawa, K.; Masuda, S.; Terazima, M. Time-Resolved Study of Interprotein Signaling Process of a Blue Light Sensor PapB-PapA Complex. *J Phys Chem B*, 2019, 123, 3210-3218.
- ▲ Meguro, T.; Terashima, N.; Ito, H.; Koike, Y.; Kii, I.; Yoshida*, S.; Hosoya*, T., Staudinger reaction using 2,6-dichlorophenyl azide derivatives for robust aza-ylide formation applicable to bioconjugation in living cells. *Chem Commun*, 2018, 54, 7904-7907.

A03 公募班 (査読有 6件、以下3件を抜粋)

- ▲ Hattori, Y.; Shimada, T.; Yasui, T.; Kaji, N.; Baba, Y., Micro- and Nanopillar Chips for Continuous Separation of Extracellular Vesicles. *Analytical Chemistry*, 2019. *in press*.
- ▲ Takemori, A.; Nakashima, T.; Ômura, H.; Tanaka, Y.; Nakata, K.; Nonami, H.; *Takemori, N., Quantitative assay of targeted proteome in tomato trichome glandular cells using a large-scale selected reaction monitoring strategy, *Plant Methods*, 2019, 15:40.
- ▲ Takada, R., Mii, Y., Krayukhina, E., Maruyama, Y., Moriya, T., Pack, C-G, Sako, S., Sato, C., Uchiyama, S., and Takada, S., Oligomerization-based assembly restricts Wnt protein diffusion. *Communications Biology*, 2018, 1:165.

《成書》(主なもの8件 その他9件)

- N, Kaji, T. Yasui, M. Tokeshi, Y. Baba, Nanopillars, Nanowires and Nanoballs for DNA and Protein Analysis, *Nanofluidics*, 2nd Ed, J. Edel, A. Ivanov, M. Kim (Ed.), Royal Society of Chemistry, 2017, Chap. 3, 76-98.
- Toshihiro Kasama, Noritada Kaji, Manabu Tokeshi and Yoshinobu Baba, Fabrication and evaluation of microfluidic immunoassay devices with antibody-immobilized microbeads retained in porous hydrogel micropillars *Methods in Molecular Biology, Microchip Diagnosis*, V. Taly, J.L. Viovy, S. Descroix (Eds.), Springer Science + Business Media LLC, New York, 2017, Chapter 4, 49-56.
- Daisuke Onoshima and Yoshinobu Baba, Microfluidic DNA Stretching Device for Single-Molecule Diagnostics, *Methods in Molecular Biology, Microchip Diagnosis*, V. Taly, J.L. Viovy, S. Descroix (Eds.), Springer Science + Business Media LLC, New York, 2017, Chapter 8, 105-112.
- T. Yamauchi, N. Sugimoto, Development and Application of a Highly Efficient Protein Synthesis Technique Using Riboswitches in Microorganisms, *Applied RNA Bioscience*, Springer, 33-46 (2018).
- 建石寿枝, 杉本直己, 第4章 遺伝子診断の新技术, *CSJ カレントレビュー 「医療・診断・創薬の化学」* (化学同人), 24, 69-77 (2017).
- 建石寿枝, 杉本直己, 15章 新しい核酸医薬システムの構築, *CSJ カレントレビュー 「生命機能に迫る分子化学」* (化学同人), 30, 136-143 (2018).
- 田中成典, 計算分子生物学: 物質科学からのアプローチ, 物質・材料テキストシリーズ No.13, 内田老鶴圃 (2018).
- 田中成典, スーパーコンピュータによるウイルス変異のメカニズム解析, 「In silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術」第2章第5節, 168-176, 技術情報協会 (2018).

《解説・総説》(主なもの14件 その他18件)

- 1~6. 浜地 格 他, 分子夾雑の生命化学 (1)~(6), 現代化学, 2019, 1月号~6月号, 東京化学同人 (領域メンバーの執筆により毎号連載 計12回を予定)
- 7~11. 浜地 格 他, 特集 分子夾雑化学-生命の理解・制御を加速する新しいコンセプト1-5, 化学と工業, 2019, 72, 398-412, 日本化学会 (領域メンバーにより分担執筆)
12. H. Yukawa, Y. Baba, *In vivo* fluorescence imaging and the diagnosis of stem cells using quantum dots for regenerative medicine, *Anal. Chem.*, 2017, 89, 2671-2681.

13. Hiroshi YUKAWA and Yoshinobu BABA, In Vivo Imaging Technology of Transplanted Stem Cells Using Quantum Dots for Regenerative Medicine, *Anal. Sci.*, 2018, 34, 5, 525-532.
14. H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, Biological and nanotechnological applications using interactions between ionic liquids and nucleic acids, *Biophys. Rev.*, 10, 931-940 (2018).

《プレスリリース》

1. 抗がん剤の機能を高める新しいドラッグデザイン（化学反応で標的タンパク質を高選択的に機能阻害）を開発（2019年1月15日、A01計画班 王子田、浜地、小野、進藤）
2. Wnt タンパク質複合体の凝集と解離が情報の拡散範囲を規定する～細胞の社会の中で情報が拡散するためには～（2018年10月12日、A03公募班 内山）
3. 細胞中でも使える分子連結法の開発に成功（2018年5月22日 A02公募班 喜井）
4. がん細胞の増殖や転移を促進する NRAS を狙って破壊する「分子標的型光線力学治療法」を開発（2018年6月8日、A02計画班 杉本、建石、三好）
5. 細胞内の狙った天然タンパク質を迅速に化学修飾する分子技術を開発～不可逆阻害剤開発のための新しい戦略～（2018年5月16日、A01計画班 浜地）
6. 幹細胞ラベリング用超低毒性量子ドット「Fluclair™」試薬の開発（2018年3月19日、A03計画班 馬場）
7. 有機化学と合成生物学を駆使して植物ホルモンの作用をハイジャック（2018年1月23日、A01計画班 萩原）
8. タンパク質放出速度を制御できるスマート超分子ヒドロゲルを開発（2018年1月10日、A01計画班 浜地）
9. 尿中マイクロ RNA から「癌」を特定！（2017年12月16日、A03計画班 馬場）
10. DNA の四重らせん構造が遺伝子の複製を阻害する仕組みを解明（2017年8月22日、A02計画班 杉本）

《主催学会》

1. 分子夾雑の生命化学 第三回領域会議（福岡山の上ホテル、2019年5月21-23日、参加人数 50名）
2. 新学術領域「分子夾雑の生命化学」第1回関東シンポジウム（理化学研究所和光キャンパス、2018年12月7日、参加人数 44名）
3. 新学術領域「分子夾雑の生命化学」「反応集積化が導く中分子戦略」ジョイントシンポジウム（大阪大学豊中キャンパス、2018年9月8日、参加人数 89名）
4. 分子夾雑の生命化学 第二回領域会議（福岡マリノアリゾート、2018年5月22-24日、参加人数 50名）
5. First International Symposium on Chemistry for Multimolecular Crowding Biosystems (CMCB2017)（神戸ポートピアホテル、2017年12月12,13日、参加人数 50名）
6. 分子夾雑の生命化学 第一回公開シンポジウム（東京大学医学部、2017年9月6日、参加人数 90名）

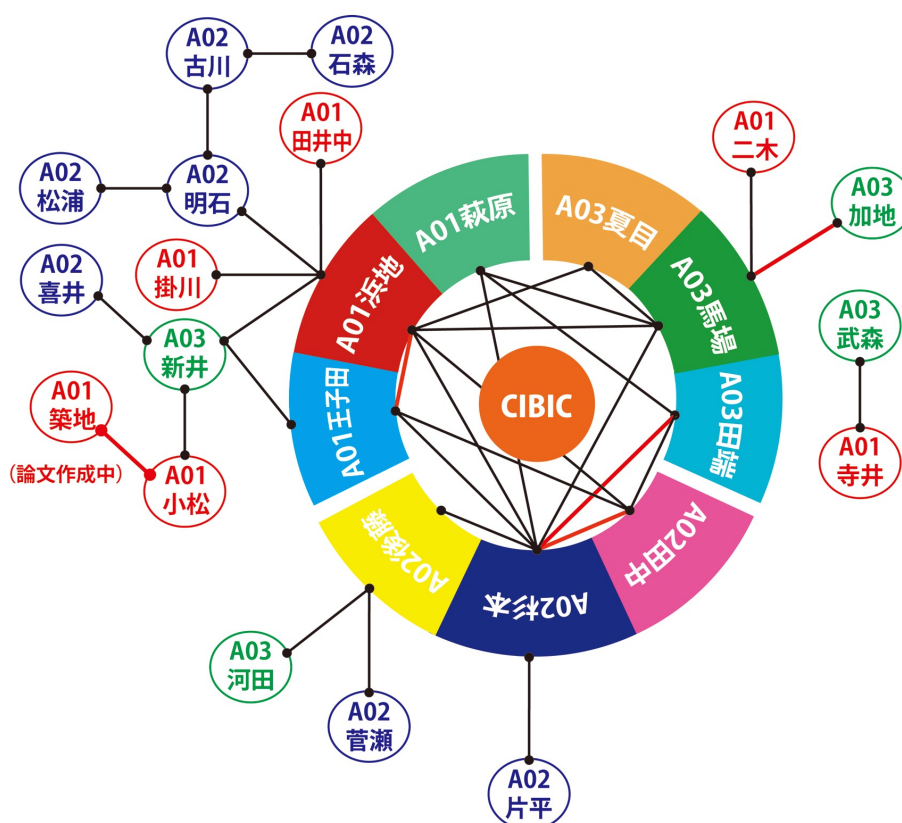
《アウトリーチ活動等》

1. 招待講演 合計 158 件（領域全体の合計）
2. 一般口頭講演 合計 116 件（領域全体の合計）
3. 受賞（主なもの9件 その他、学会発表賞など10件）
 1. 第70回日本化学会賞 細胞夾雑系有機化学の開拓（A01計画班 浜地）
 2. 第17回インテリジェント・コスモス奨励賞（A03公募班 内田）
 3. 第7回三島海雲学術賞（A01計画班 萩原）
 4. 平成30年度日本プロテオーム学会奨励賞（A03公募班 武森）
 5. The Imbach-Townsend Award（A02計画班 杉本）
 6. 平成30年度東北大学大学院薬学研究科長賞（A03公募班 内田）
 7. 安藤博記念学術奨励賞（A03計画班 安井）
 8. 日本化学会 第7回女性化学者奨励賞（A02計画班 建石）
 9. 日本化学会第68回進歩賞（A03計画班 安井）

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

現時点での領域内での共同研究の連携状況を以下の図にまとめた。計画班内では、領域立ち上げ当初から複数の共同研究課題を設定し、異分野連携型の研究をいち早くスタートさせた。現時点での計画研究内での共同研究は 10 件にのぼる。また、これらの進行中の共同研究以外にも、現時点で打ち合わせ中の連携研究テーマが 5 件ある。その中で、3 つの連携研究については、研究結果がまとまり論文発表の成果に結びつけることができた。また、昨年度より領域研究に参画した公募研究班については、領域会議やシンポジウムなどを通じて各グループの研究テーマを認知していただいた上で、領域内での積極的な共同研究の推進を奨励してきた。その結果、現時点で公募班が参画している公募班－計画班ならびに公募班－公募班間の領域内共同研究は 16 件に上る。この中には、論文発表の成果に結びついた共同研究が 1 件、論文作成中の共同研究（A01 築地班－A01 小松班の共同研究）がある。



領域内共同研究の連携図（赤線の連携は論文発表の成果に結びついた共同研究）

《論文成果に結びついた領域内連携》

連携 1：細胞夾雑系におけるコバレントドラッグの非特異反応に関するプロテオミクス解析
A01 王子田班－A01 浜地班 *Nature Chemical Biology*, 2019, 15, 250-258.

本連携では、コバレントドラッグの細胞内タンパク質に対する非特異反応特性をケミカルプロテオミクスの手法を用いて解析を行った。王子田らは、標的タンパク質特異的なラベル化反応を可能とする α -クロロフルオロアセタミド(CFA)基を見出し、これを抗がん剤開発に応用した。浜地らは質量分析によるケミカルプロテオミクスの手法を用いて、開発した抗がん剤が優れた標的タンパク質特異性を有することを定量的に証明した。本成果は、総括班内に設置した統合生命化学研究センター(CIBIC)に導入された質量分析システムを用いて得られた成果であり、領域内連携がうまく機能した例である。

連携2：夾雑模倣系におけるタンパク質翻訳活性評価

A03 田端班－A02 杉本班 *ACS Synthetic Biology*, 2019, 8, 557-567.

本連携では、細胞内夾雑環境がタンパク質転写翻訳系の活性に与える影響について共同で解析を行った。杉本班により構築された低分子オスモライトを用いた夾雑模倣環境系を活用して、これらの環境下での *in vitro* タンパク質転写翻訳系である *pure system* におけるタンパク質合成活性を調べた。その結果、添加したオスモライトは、すべてのタンパク質合成の活性を向上させる効果があることがわかった。さらに得られた結果について、杉本班より物理化学的観点から考察を行った。本結果は、安価な低分子オスモライトを加えるだけで *in vitro* タンパク質合成系の活性を向上させることを見いだした初めての例であり合成生物学分野への貢献は大きい。

連携3：分子夾雑環境下による G 四重らせん構造の安定化機構の解明

A02 杉本班－A02 田中班 *Nucleic Acids Research*, 2018, 46, 4301-4315.

本連携では、遺伝子発現制御に重要な DNA 四重らせん (G4) 構造の分子夾雑環境下における安定化機構の解明を目指して共同研究を行った。杉本班は実験系を担当し、PEG や PEG8000 によって誘起される分子夾雑環境における G4 構造の挙動を熱力学的解析、NMR 等により解析した。その結果、G4 構造は、チミン塩基のスタッキング状態の変化などにより、希薄溶液中よりも分子夾雑環境下で安定化することがわかった。この結果は、田中班で分子動力学計算により論理的に支持された。本研究成果により明らかになった G4 構造の安定化機構は、G4 構造を標的とした薬剤の開発に重要である。

連携4：がん病態環境の分子夾雑定量マッピングデバイスの開発

A03 馬場班－A03 加地班 *Analytical Chemistry*, 2019, 91, 6514-6521.

本連携では、がん病態環境に重要な役割を果たしている細胞外微粒子を、分子夾雑環境下において定量的にマッピングするためのナノバイオデバイス開発を目指して共同研究を行った。馬場班は、超微細加工技術によるナノバイオデバイスの加工および超解像顕微鏡によるナノ流体の挙動解明を担当した。また、加地班はこのナノデバイスを用いて、ナノ粒子と細胞外微粒子の高精度分離手法の確立を担当した。その結果、50, 100, 200 nm のナノ粒子を精密に分離することを可能とただけでなく、がん細胞が放出する細胞外微粒子をも大きさに基づいて分離することに成功した。本研究成果は、多種多様な細胞外微粒子が混在するがん病態環境を定量的に扱っていくための基礎技術となることから、がん病態の解明に大きく貢献することが期待される。

《そのほかの公募班を含む連携（全16件の中から代表例を抜粋）》

連携1：夾雑環境下のネイティブ質量分析によるタンパク質相互作用の観測と追跡

A02 明石班（公募）－A01 浜地班（計画）

連携2：局在性リガンドの細胞内分解酵素の同定（論文作成中）

A02 築地班（公募）－A02 小松班（公募）

連携3：二次元核磁気共鳴法による銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼの構造解析

A02 古川班（公募）－A02 石森班（公募）

連携4：アミロイド線維形成のメカニズム解明に関する共同研究

A02 河田班（公募）－A02 後藤班（計画）

連携5：Rheo-NMRによるβ2ミクログロブリンのアミロイド線維化過程のリアルタイム計測

A02 菅瀬班（公募）－A02 後藤班（計画）

連携6：細胞内代謝のマルチ蛍光イメージング

A02 新井班（公募）－A01 王子田班（計画）

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

（1）若手研究者の積極的な参画と採択

計画研究班においては、研究代表者として 40 歳代前半の研究者 3 名、研究分担者・研究協力者としては 30 歳代～40 歳代前半の若手研究者 12 名が領域研究に参画している。公募研究班では、領域研究に必要な課題を厳選しつつ 30 歳代～40 歳代前半の若手研究者 20 名を採択できた。このように多くの若手研究者を積極的に本領域に取り込んだことは領域の活性化に極めて有効であった。すなわち、若手研究者は研究に対する興味の範囲が広く、共同研究にも積極的に取り組んでいる。また、全体会議や若手研究会セミナーにおける活発な議論など、将来の本研究領域を牽引する人材が多いことを十分に認識できた。

（2）若手主催のシンポジウムの開催

本領域の計画研究代表者である萩原、田端、公募班員である小松らの若手メンバーが世話人となり、平成 30 年度に関東地区若手シンポジウムを開催した。本シンポジウムでは、当領域から 6 名の若手研究者が講演を行い、分子夾雑化学に関する研究成果の共有と若手コミュニティの形成が促された。同様の若手主導のシンポジウムを今年度秋に関西にて開催の予定である。また、今年度秋には、新学術領域「共鳴誘導で革新するバイオイメージング」とのジョイントシンポジウムを若手の計画研究代表者である田端が開催することとなっている。この他にも平成 30 年度に本領域が共催する形で、A02 計画班の後藤、宗には若手育成ワークショップ「蛋白質の CD 測定と二次構造解析」、A02 計画班の茶谷、建石が「なでしこ Scientist トーク」の開催に取り組んだ。

（3）若手研究者海外派遣に対する支援

優秀な若手研究者（若手教員、ポスドク、学生）の海外機関への中短期派遣を支援した。これにより、国際共同研究の推進と国際性のある若手の育成することで、将来のための継続的・発展的なネットワークの構築を行った。現在までに計画班および公募班から 5 名の若手研究者が本領域からの支援により海外での共同研究の推進、技術習得、講演を行った。

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

【設備利用について】

計画研究班（総括班を含む）において本領域研究の物品費より購入した高額機器類（100万円以上）の一覧を以下に示す。この中で、総括班で運営する統合生命化学研究センター（CIBIC）を通じて領域内で共通利用可能な機器として指定されているものに▲印を付した。この中で特に CIBIC に導入したフーリエ変換型質量分析システムと超高感度共焦点レーザー顕微鏡については、これらの機器を活用することで、すでに優れた研究結果が得られており、トップジャーナルを含む論文誌に成果が掲載された (Fujisawa, A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2018, Tamura, T. *et al.*, *Nature Communications* 2018, Shigemitsu, H. *et al.*, *Nature Nanotechnology* 2017)。また、フーリエ変換型質量分析システムは領域内での複数の共同研究による使用実績があり、論文発表の成果 (Shindo, N. *et al.*, *Nature Chemical Biology* 2019)にも結びついた。

総括班

- ▲ フーリエ変換型質量分析システム
- ▲ 超高感度共焦点レーザー顕微鏡
- ※ 両機器ともに統合生命化学研究センター（CIBIC, 京都大学工学研究科内）に設置

A01 班

- ▲ 超高感度共焦点レーザー顕微鏡（京都大学）
- ▲ 超解像検出器（京都大学）
- ペプチド合成器（京都大学）
- 超高感度共焦点レーザー顕微鏡（九州大学）
- フラッシュ自動精製システム（名古屋大学）、リサイクル HPLC（名古屋大学）

A02 班

- マイクロインジェクション装置（甲南大学）
- ▲ ラベルフリー生体分子間相互作用解析装置（甲南大学）
- 蛍光顕微鏡（甲南大学）、デジタル CMOS カメラ（甲南大学）、キセノン光源（甲南大学）
- ハイブリッドセルカウント（甲南大学）
- 夾雑系解析システム（神戸大学）
- 正弦波形発生システム（大阪大学）
- マイクロプレートリーダー（大阪大学）
- インジェクション・フラクシオンコレクター（大阪大学）
- 蛍光分光光度計（大阪大学）

A03 班

- ラマン顕微鏡（名古屋大学）
- 超微量分光光度計（名古屋大学）
- 蛍光顕微鏡（名古屋大学）

【人件費について】

総括班において CIBIC 運営のための特定助教を一名雇用した。その他、計画班において研究員（ポストドク以上）を計 7 名（平成 29 年度）、計 11 名（平成 30 年度）雇用して領域研究を促進した。

【会議費について】

本新学術領域を発展・拡張するために関連学会との共催シンポジウムや若手ワークショップ等の開催は重要である。そのための開催費用の一部を総括班より支援した。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

川合知二（大阪大学招へい教授、NEDO 技術戦略研究センターフェロー、東京都市大学特別教授）

第1回、2回、3回全体会議出席

生体の基本構成要素である“細胞“は、多種多様な分子が高濃度に凝集した”分子夾雑“な系であるにもかかわらず、これまでの多くの研究では、精製された生体分子を用いて試験管内環境での実験が主流であった。本新学術領域（分子夾雑化学）は、この問題に正面から取り組み分子夾雑系の本質を明らかにしようとしている。このプロジェクトが進むに従い、今までの生命科学が大きく変わることが期待できる。領域としてのアプローチは、分子夾雑系の合成化学、分子夾雑の物理・計算科学、分子夾雑の分析・応用化学の3つのグループからなっており、全体会議に出席して現象の解明、分子合成、計測グループがそれぞれ連携しながら分子夾雑系の本質に迫ろうとしている姿勢が理解できた。

我が国の人口減少に伴う若手研究者の高度な育成と彼らへの応援は今の日本の科学界にとって喫緊の課題である。3回の全体会議へ出席して、この課題に対して良き例を感じることができた。本領域では、特異な技能と見識・知識および意欲を持った若手研究者が分子夾雑の化学・物理という本課題に対して、極めて高いモチベーションで取り組んでいることが発表の姿勢から読み取れた。数年後にこの領域から多くの優れた若手研究者が大成していくことが期待される。

様々な分子が夾雑しながら、かつ、秩序だって連携し情報交換をしている細胞の世界はミクロの大きさに凝集された大きな宇宙とも言える。細胞はいくつかの小器官によって区画化され、様々な分子が時空間的に不均一に揺らいでいる世界である。全体会議の各班からの発表では、ある特定の機能や小器官に絞って研究された成果が発表されていたが、これらの小器官をまたぐ分子夾雑な細胞全体での情報伝達や機能発現の原理がこの新学術領域共同研究を通して網羅的かつ定量的な動態解析により明らかにされ、領域終了までの期間に、新たなパラダイムが築かれることを大いに期待したい。

吉川研一（同志社大学・教授）

キックオフ国際シンポジウム(CMCB2017)にて講演および、第2回領域会議に出席。

細胞内には、1g中、300-500mg（30-50重量%の有機物や生体高分子が存在して、生命活動を営んでいる。近年、分子レベルでの情報が加速的に増大し、生命の部品レベルでの研究が進んできている。しかしながら、細胞内に見られるような多種多様な化学物質がどのようなメカニズムでもって自律的に構造や機能を創り出しているのかといった課題は、まだ極めて初歩的な段階に留まっている。本新学術領域は、個々の分子に注目してきたこれまでの化学研究に、分子夾雑環境といった視点を導入して、新規性が高くかつ学問的に重要な新規な学術研究の流れを、世界をリードする形で創り出すことを志向したものととなっている。

これまでの3年間の研究を通して、数多くの注目すべき研究成果が出されてきている。A01班では、細胞内の特定のタンパク質を化学修飾できる、新規な分子技術を開発している。さらに興味深いことに、細胞のソフトマテリアルとしての特質に着眼して、特定の刺激をあたえることによりたんぱく質を自在に放出できるようなゲルシステムの構築にも成功している。A02班では、近赤外に対して感受性のある分子光感受物質を開発し、これが、がん細胞の増殖や転移の阻害に有効であることを実験的に示すといった重要な成果を挙げてきている。これは、DNA 4重らせん構造について進めてきたこれまでの研究成果を質的に発展させたもので、国際的にみてもその新規性は高い。A03班では、尿中のマイクロRNAから

ガンを特定できることを、世界で初めて見出している。この研究も、これまでのマイクロRNAの基礎研究の基盤の上で得られた、重要な研究成果である。

これ以外にも、ユニークな研究が進んできている。なかでも、本領域の大きな特長として、化学分野の基礎研究と、医療・生物生産・応用化学などの応用研究がシームレスにつながっているという、わが国でこれまであまり成功してこなかった科学研究のスタイルと創り出していることが挙げられる。また、公募班には若手研究者が、型にはめられた形の研究ではなく、自由奔放な発想で、新規な課題にチャレンジしていることが注目される。これからは更に、化学研究の枠を乗り越えて、医学・生命科学・物理学・数理情報などの分野とも共同して、本新学術領域研究が更なる発展を遂げることが大いに期待される。

浦野泰照（東京大学大学院薬学系研究科・教授、東京大学大学院医学系研究科・教授）

第一回と第三回領域会議に出席し、本新学術領域研究の目指す研究の方向性と最初の2年の成果を拝聴した。これまでの化学研究は有機溶媒中での反応開発・解析が主であり、近年ではグリーンケミストリーなど水系溶媒中での反応開発も活発となっているが、それでも反応に関与する分子のみが存在するきれいな系での反応である。一方で細胞内環境はこれとは大きく異なり、多種多様な分子が高濃度で混在する環境でありながら、選択的な化学反応による情報伝達や生命活動を達成しており、本新学術領域ではこの細胞内環境（分子夾雑環境）という特殊な場における化学反応の理解、活用の達成を目指している。本目的に向けて、合成化学-生体分子を機能解析する人工分子の創成（A01 班）、分子夾雑の理論・物理化学（A02 班）、分子夾雑の分析・応用化学（A03 班）が、それぞれの研究を進めつつも班間での共同を密に行い、全体目標の達成を図る。この観点において、計画班ではカバーできない分野研究を遂行する、主に若手を中心とする公募班員が多数参画している現状は、今後の大きな成果を大いに期待させるものとなっており、評価に値する。さらに領域会議において、各班の班長が公募班の直近の研究に関して、その直接的な成果内容だけでなく、A01-03班の全体目標に対して果たす役割という視点からの質問や意見を出していたことが大変印象深かった。このように新学術領域の全体の目標達成に対する強い意識を持って運営がなされている印象を強く持った。

この2年間の成果に関しても、まず発表論文やメディア報道はこれまでに総計で100報、100件を越えており、新学術領域研究として良いスタートを切ることができていると判断される。またアウトリーチ活動も、一般向けセミナー・小中高向け授業・プレスリリース件数も十分であり、競雑系での化学という分野の重要性を積極的に発信していると判断できる。さらに主に若手向けの技術を学ぶための短期海外派遣プログラムやレクチャーツアーが、非常にうまく機能していることも特筆すべき内容と感じた。現在のところたまたま特定の班のみでの活用となっているが、今後は全体でこの枠組みを活用して、若手の育成を進めてほしい。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

本新学術領域研究「分子夾雑の生命化学」の目的は、細胞や組織など分子夾雑な環境で生体分子の解析や制御を可能とする機能性分子の合理的な設計指針を確立し、これを基軸として創薬や生体イメージング基盤の革新を実現し、新しい疾病診断法や治療法の創出に繋がる新しい学術領域を形成することにある。研究期間の前半において、複数回の総括班会議において領域運営や企画に関する様々な議論を行い、本領域の活動を活性化する方針を策定してきた。前述の「2. 研究の進展状況」や「4. 主な研究成果」の欄に記載したとおり、これまでに研究領域全体として、細胞夾雑環境の分子化学、細胞夾雑環境の生命物理化学、細胞夾雑環境のデバイス分析化学の三研究分野において、これまでに未発達であった分子夾雑化学に関する新しい知見や方法論の開発が各班の研究活動から成果と順調に得られている。この中には、世界レベルで高い評価を受ける研究成果も含まれている。また、計画研究班と公募研究班の研究内容については重複なく、お互いを補完しながら生命化学研究を広くカバーする学際体制を整えることができ、領域内で複数の共同研究が活発に進められている状況にある。領域研究の後半については、各研究分野における、さらなる研究基盤の強化と、分野間の積極的な共同研究の実施を念頭に入れた研究計画を遂行する。また、研究期間の後半では、領域研究の成果発表、学術出版、アウトリーチ活動等をさらに活発化させ、本領域研が目指す新しい生命化学研究の概念の普及と浸透を目指す。

（1）計画研究について

現時点で、すべての計画班において当初に計画した研究がおおむね順調に進行しており、今後も各研究分野で高い評価を受ける成果が期待できる。また、当初計画した研究から派生した新たな課題を発想して研究をさらに拡大・深化させていく予定の計画班も複数ある。これらの新しい動きは領域研究の今後のさらなる活性化に重要であるため、各計画班には積極的な研究の拡大推進を要請する。一方で各計画班には、個別の研究のみでなく、領域内外の融合研究や共同研究を進めるにあたり、その核となることを積極的に働きかける。計画班メンバーの学問分野は、分子化学から生命物理化学、ナノデバイスおよび医療系と多岐にわたっているが、これらの異分野研究を分子夾雑の生命化学として連携・統合させ、我が国独自の学際性(interdisciplinarity)の高い生命化学研究領域を確立することを目指す。すでに領域開始の時点から複数の共同研究が開始され、それらの成果が論文として出始めている。領域研究の後半期間においては、論文成果のみならず、生体イメージング、創薬、疾病診断法の応用創出に繋がる機能分子、測定技術、デバイス等の具体性あるアウトプット輩出を目指した取り組みも重視していきたい。また、領域内外の3つ以上の研究グループから構成される高度融合型(multidisciplinary)の共同研究を積極的に後押ししたいと考えている。近年、分野融合研究を重要視した新しいタイプのサイエンスジャーナルが、アメリカ化学会や Cell Press 社から次々と創刊されている。本領域においても、基礎研究、応用開発研究の双方において、この潮流にマッチした高度な学際性を有する研究成果の輩出を目指す。

（2）公募研究について

第一期の公募研究については、計画研究を補完し、領域研究を一層発展的なものとする研究テーマを応募課題の中から採択した。申請時の応募課題の総数は非常に多く、採択した32件の研究課題は幅広い領域から厳選されたものとなっているが、領域研究の全体像や計画研究との関連性を考えた場合、公募研究として十分にカバーされていない研究分野も散見される。第二期の公募研究については、これらの分野からの研究テーマを採択することで領域研究のさらなる活性化と分野横断性の拡大を図りた

い。一方で、第一期と第二期の公募研究の橋渡しを、採択課題ならびに人的交流の観点から推進する。具体的には、第一期においてすぐれた業績を挙げ、今後も領域研究の推進に大きく貢献できると判断できる課題については、第二期においても継続して公募研究として参画していただけるように配慮する。また、特にすぐれた研究課題については、新規課題か継続課題かを問わず、研究費を増額配分して支援することで、公募研究からの代表的な研究成果の輩出を促す。人的交流に関しては、今後に行われる本領域主催の学術集会や領域会議に第一期の公募班員にも積極的な参加を促し、本領域が核となる研究コミュニティの確立を促す。

(3) 若手研究者の育成について

若手研究者の育成は、研究領域の活性化および研究期間終了後の将来の発展には欠かすことができない。研究期間前半においては、A02 計画班の萩原、A03 計画班の田端をはじめとして、公募研究員として複数の若手研究者が本領域研究で活躍し、すぐれた成果を挙げた。また、これらの若手研究者は、研究に対する興味の範囲が広く、共同研究にも積極的に取り組むことができた。全体会議や若手研究会セミナーにおける議論等も活発であり、将来の研究領域を牽引する優れた人材であると判断できた。研究期間後半においても、この好ましい状況を継承するため、若手研究者を公募研究班として積極的に参画させたい。また、若手研究者主導によるセミナーの開催や、領域主催の国際シンポジウムでの若手セッションを開催してもらうことで、若手研究者のコミュニティ形成を促すとともに、将来にわたり本領域研究を牽引できる次世代リーダーの育成を狙う。若手研究者の支援に関しては、統合生命化学研究センター (CIBIC)を通じた研究設備や計測装置の相互利用の斡旋や、総括班が推進する海外研究派遣プログラムへの積極的な参加を促すことで国際性を兼ね備えた研究者の育成に努める。

(4) アウトリーチ活動について

分子夾雑化学は、国際的にも新しい独自のコンセプトであるため、これを広めるためのアウトリーチ活動としてシンポジウムを様々な学会で積極的に開催する予定である。すでに今年度中には、生化学会で新学術領域「共鳴誘導で革新するバイオイメージング」とのジョイントシンポジウム、蛋白質科学会、生物物理学会、日本化学会 CSJ 化学フェスタでの領域研究シンポジウムの開催が予定されている。国際学会としても、本領域が中心メンバーとなって企画するイギリス化学会(RSC)と日本化学会 (CSJ)の合同日英シンポジウムを今年度秋に開催する予定である。また、領域研究の最終年度には、領域主催の第二回国際シンポジウムを開催する予定である。出版事業としては、月刊誌「現代化学」(東京化学同人)において領域メンバーの執筆による分子夾雑化学の研究紹介事業がスタートしており、今年一年にわたり連載が行われる。その他、国際化学雑誌に本領域研究の特集企画を組むことや、海外の出版社を通じて領域研究をまとめた成書を出版することにより本領域の国際普及に努める予定である。