

領域略称名：分子夾雑化学
領域番号：2904

令和4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）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「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4年6月

領域代表者 京都大学・工学研究科・教授・浜地 格

目 次

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	9
4 研究領域の目的及び概要	10
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	12
6 研究目的の達成度及び主な成果	14
7 研究発表の状況	19
8 研究組織の連携体制	24
9 研究費の使用状況	25
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	27
11 若手研究者の育成に関する取組実績	28
12 総括班評価者による評価	29

研究組織

(令和4年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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 研究科・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
総括班・総括班以外の計画研究 計 10 件（廃止を含む）					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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	1
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	1
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	1
A01 公	18H04546 細胞内オルガネラ膜の分子認識化学の開拓と展開	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	1
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	1
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	1
A01 公	18H04547 生体膜の曲率・脂質パッキング状態変化を誘起する機能性ペプチド	平成30年度 ～ 令和元年度	二木 史朗	京都大学・化学研究所・教授	1
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(廃止) 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	1

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	1
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	1
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	1
A02 公	18H04568 リン酸化酵素の活性・阻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	平成30年度 ～ 令和元年度	喜井 勲	信州大学・学術研究院（農学系）・准教授	1
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	1
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	中曾根 祐介	京都大学・理学研究科・助教	1
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	1

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	1
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	1
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	1
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	1
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	1
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	1
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	1
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	1
A01 公	20H04695 マウス個体内に発現する細胞膜 リセプターの近赤外光操作技術 の開発と展開研究	令和2年度 ～ 令和3年度	小澤 岳昌	東京大学・理学系研究科・ 教授	1
A01 公	20H04716 新規ケモジェネティクス法によ る脳内記憶・学習回路の制御と理 解	令和2年度 ～ 令和3年度	掛川 渉	慶應義塾大学・医学部・准 教授	1
A01 公	20H04703 細胞夾雑系における生理活性蛍 光リガンドを用いた標的分子の 結合様式解析	令和2年度 ～ 令和3年度	北 将樹	名古屋大学・生命農学研究 科・教授	1
A01 公	20H04718 夾雑脂質膜環境における金属ハ イブリッドチャネル分子の動作 機序の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	越山 友美	立命館大学・生命科学部・ 准教授	1

A01 公	20H04694 細胞内代謝過程の摂動による生命現象の理解と制御	令和2年度 ～ 令和3年度	小松 徹	東京大学・薬学研・特任助教	1
A01 公	20H04700 組織夾雑系を可視化する特異的ケミカルプローブの開発戦略	令和2年度 ～ 令和3年度	田井中 一貴	新潟大学・脳研究所・教授	1
A01 公	20H04706 (廃止) 細胞内オルガネラ膜結合分子の拡張と <i>in vivo</i> 展開	令和2年度 ～ 令和3年度	築地 真也	名古屋工業大学・工学系研・教授	1
A01 公	20H04699 細胞内タンパク質-タンパク質相互作用解析を可能とする光ラベル化技術の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	中村 浩之	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授	1
A01 公	20H04704 生体分子夾雑系で機能するD体人工抗体の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	林 剛介	名古屋大学・工学系研・准教授	1
A01 公	20H04707 生体膜の曲率・脂質パッキング状態変化を誘起する機能性ペプチドと展開	令和2年度 ～ 令和3年度	二木 史朗	京都大学・化学研究所・教授	1
A01 公	20H04709 (廃止) 合成生物学的手法による細胞表層糖鎖の形成する分子夾雑の解析と制御	令和2年度 ～ 令和3年度	真鍋 良幸	大阪大学・理学系研・助教	1
A01 公	20H04711 ガン細胞内酵素をトリガーとする自己組織化を利用した選択的抗ガン活性	令和2年度 ～ 令和3年度	丸山 達生	神戸大学・工学系研・教授	1
A02 公	20H04688 (廃止) 分子夾雑環境における酸化的フォールディングのモニタリング法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	奥村 正樹	東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教	1
A02 公	20H04689 水のラマンイメージングによる細胞内夾雑環境の定量評価とその応用	令和2年度 ～ 令和3年度	梶本 真司	東北大学・薬学研・准教授	1
A02 公	20H04719 分子夾雑と生物時計	令和2年度 ～ 令和3年度	北原 亮	立命館大学・薬学部・教授	1
A02 公	20H04686 回転拡散測定による細胞内微環境とタンパク質相互作用の関連解析研究	令和2年度 ～ 令和3年度	金城 政孝	北海道大学・先端生命・教授	1

A02 公	20H04696 線虫C. エレガンスにおける凝集タンパク質および分子夾雑場のX線1分子観察	令和2年度 ～ 令和3年度	倉持 昌弘	茨城大学・理工学研・助教	1
A02 公	20H04722 分子夾雑環境下におけるタンパク質と薬物の動的相互作用解析	令和2年度 ～ 令和3年度	竹内 恒	東京大学・薬学研・教授	1
A02 公	20H04720 (廃止) 分子夾雑系におけるタンパク質凝集の制御	令和2年度 ～ 令和3年度	田中 元雅	理化学研究所脳神経科学研究センター	1
A02 公	20H04708 夾雑微小空間におけるタンパク質の動的挙動－揺らぎ・反応・局在化と機能－	令和2年度 ～ 令和3年度	中曾根 祐介	京都大学・理学研究科・助教	1
A02 公	20H04693 (廃止) 試験管内と細胞内での蛋白質の活性の違いを定量するインセルNMR法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	西田 紀貴	千葉大学・薬学研・教授	1
A02 公	20H04717 細胞サイズ空間特異的な分子夾雑効果の理解	令和2年度 ～ 令和3年度	藤原 慶	慶應義塾大学・理工学部・専任講師	1
A02 公	20H04712 分子夾雑系でのタンパク質提示人工ウイルスキャプシドの自己集合と核酸内包挙動の解析	令和2年度 ～ 令和3年度	松浦 和則	鳥取大学・工学系研・教授	1
A02 公	20H04721 1分子FLIMで明かす神経軸索輸送システムの分子基盤	令和2年度 ～ 令和3年度	毛利 一成	理化学研究所 BDR・研究員	1
A03 公	20H04702 分子夾雑空間の熱力学エンジニアリング	令和2年度 ～ 令和3年度	新井 敏	金沢大学ナノ生命科学研究所・准教授	1
A03 公	20H04690 癌細胞の分子夾雑環境の再構築に基づく難治癌の個別化薬物療法の診断基盤の構築	令和2年度 ～ 令和3年度	内田 康雄	東北大学・薬学研究科・講師	1
A03 公	20H04710 極致イメージング質量分析法による多次元分子夾雑情報の把握	令和2年度 ～ 令和3年度	大塚 洋一	大阪大学・理学研究科・准教授	1
A03 公	20H04714 細胞核・細胞質内分子夾雑系定量評価法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	加地 範匡	九州大学大学院・工・教授	1

A03 公	20H04692 分子夾雑下における生体分子検出法の構築	令和2年度 ～ 令和3年度	神谷 厚輝	群馬大学・理工学府・助教	1
A03 公	20H04705 神経筋組織チップによる生体夾雑系の再構築と疾患創薬研究への応用	令和2年度 ～ 令和3年度	清水 一憲	名古屋大学・工学系研・准教授	1
A03 公	20H04713 分子夾雑環境におけるプロテオフォーム動態のトップダウンプロテオミクス解析	令和2年度～ 令和3年度	武森 信暁	愛媛大学・先端研究・学術推進機構 講師	1
A03 公	20H04691 ナノサイズ分子夾雑環境の構築	令和2年度 ～ 令和3年度	福山 真央	東北大学・多元物質科学研究所・助教	1
A03 公	20H04687 相分離構造体とプロリン異性化の連携機構の解析と可視化ツールの開発	令和2年度 ～ 令和3年度	米田 宏	北海道大学・薬学研・講師	1
A03 公	20H04698 分子夾雑環境で機能するマイクロRNA応答型リキッドバイオプシー	令和2年度 ～ 令和3年度	森廣 邦彦	東京大学・工学系研・助教	1
公募研究 計66件（廃止を含む）					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 29 年度	319,670,000 円	245,900,000 円	73,770,000 円
平成 30 年度	302,315,000 円	232,550,000 円	69,765,000 円
令和元年度	302,445,000 円	232,650,000 円	69,795,000 円
令和 2 年度	311,545,000 円	239,650,000 円	71,895,000 円
令和 3 年度	311,545,000 円	239,650,000 円	71,895,000 円
合計	1,547,520,000 円	1,190,400,000 円	357,120,000 円

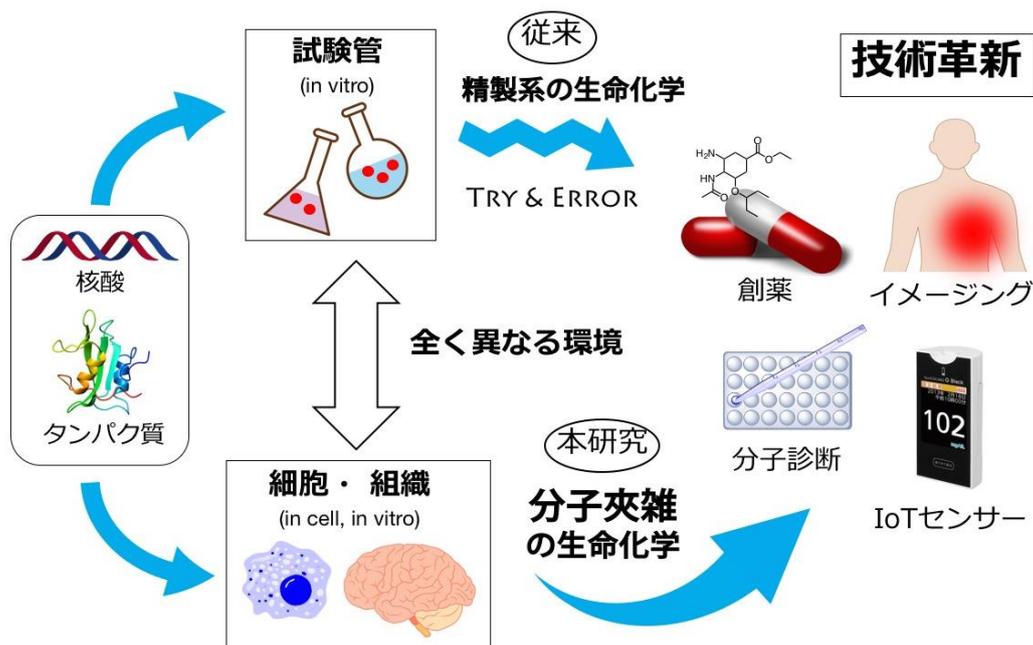
4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

(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まる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。



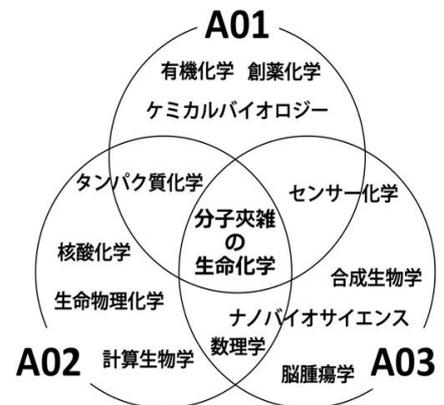
生命の基本単位である細胞は、数万種類以上の様々なサイズや物性の異なった多種多様な生体分子が混在する多成分系である。生命の誕生以来、タンパク質や核酸などの個々の生体分子は、この分子夾雑な細胞環境の中で、その機能や構造を最適化してきた。すなわち、生細胞の分子夾雑環境は、生体分子の機能や構造を決定づける極めて重要な因子であると考えられる。しかしながら、このような特殊な細胞環境を物理化学的に理解し、その解釈に基づいて生体分子の機能・構造解析し、それらの機能制御を可能とする細胞夾雑の生命化学研究は、これまで極めて未成熟な段階に止まっていた。以上の背景から本領域研究では、以下の三つの項目を軸とした異分野融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

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環境へと場を移し、分子夾雑状態にある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 NIH の将来戦略 5 本柱の 1 つとして推進し、過去 10 年以上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を含むライフサイエンス研究が、精力的に展開されている。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、近年では特にスーパーコンピューターや AI 技術を取り入れつつ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。本領域では、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、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構築を目指した研究を展開した。

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進展に伴い、生命化学研究から得られる新たな知見が、創薬、医療診断デバイスなどの産業応用に直結する知的財産としての付加価値を増す状況にある。2015 年に我が国に設立された AMED は、それを象徴するものであり、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。このような背景から、本領域では基礎学問としての分子夾雑の理解と共に、将来のライフサイエンス応用を見据えた研究研究をも包含する広範囲の研究展開を目指した。以上の事から本領域で展開される分子夾雑化学は、将来の我が国のライフサイエンス産業の発展、高いレベルの国際競争力の維持につながる重要な学術基盤となり得る。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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)

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した。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た。このような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、優れた研究成果が出ており、トップジャーナルを含む論文誌に掲載された(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行われ、CIBICを介した領域内の有機的連携が十分に強化された。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)が進められ、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められた。

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。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ものであった。すなわち、ケミカルバイオロジーの分野で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った。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た。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た。実際に領域内連携研究として「植物におけるベータ酸化活性化の蛍光可視化」(A01 萩原-A01 王子田)、「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)の共同研究が行われた。

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になると考えている。具体的には、A02 班により得られた細胞夾雑環境の物理化学な知見を 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理解と発展が計られた。実際の活動として、この理解に基づいて 4 件の A01-A02 間の共同研究が行われた。このような考え方は、本領域の立ち上げ当初からの計画班内の共通認識として、領域会議などを通じて公募班を含めた多数の領域研究者にも広く理解されたと考えている。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

所見 1 : 一部の計画研究の中間報告書では、分子夾雑の概念がほとんど触れられていないケースや分子夾雑との関連性が明確でない事例があるように見受けられる。今一度、分子夾雑という概念を領域内に浸透させる必要がある。

対応状況 : 領域内で分子夾雑化学の概念を改めて共有し、この概念に即した研究展開や連携を行ってもらう事を目的として以下の対応をとった。

- (1) 領域会議において領域代表あるいは班長による講演を行い、領域研究の成り立ちや領域活動の目指す方向性について再度説明、全メンバーに対する周知を図った。
- (2) 領域研究の総括となる書籍出版の企画を立ち上げ、公募班員を含めた14名の領域メンバーより分子夾雑の観点から自身の研究を解説する機会を設けた。
- (3) 若手メンバーについては、若手主導による複数の地区シンポジウムを開催し(主催6件、共催3件)、運営や外部講演者の選出を通じた領域研究の目的について再認識を促した。

所見 2 : 一部の計画研究では、本領域に対する謝辞が付されていない論文が研究成果の発表状況として多数挙げられており、今後改善を求めたい。

対応状況 : 第2期公募班メンバーの参加に際して、領域研究の成果については領域に対する謝辞を必ず含めて論文化する事について、領域事務局より改めて全体に周知を行った。

所見 3 : 一般社会へ向けたアウトリーチについて検討してはどうか、という意見があった。

対応状況 : 領域研究終了後の来年度に領域主催の公開シンポジウムの開催を予定としている(令和4年9月開催予定)。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

【領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか】

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した。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研究を展開した。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した。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事を目指した。

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) 新規リガンド指向性化学の開発と受容体タンパク質のラベル化やコバレントインヒビターへの応用 (**Nat. Commun. 2021, Nat. Commun. 2019, J. Am. Chem. Soc. 2021, Nat. Commun. 2018, Nat. Commun. 2017**, 他 15 報)、(2) 細胞内環境や細胞内オルガネラ特異的に生体分子 (タンパク質、脂質など) をラベル化可能な新反応系の開発と動態イメージング解析への適用 (**Nat. Chem. Biol. 2020, J. Am. Chem. Soc. 2020**, 他 5 報)を行った。加えて、(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生体模倣的かつ人工的にデザインし構築し、超解像共焦点顕微鏡を用いてその場観察する技術や方法論の開発を行い、光照射制御による人工超分子材料上での非平衡パターン形成、タンパク質応答型タンパク質除法システムの開発など、多くの成果を挙げることができた(**J. Am. Chem. Soc. 2021, Nat. Commun. 2020, Nat. Commun. 2020, Nat. Commun. 2020, Nat. Nanotechnol. 2018**, 他 6 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有機化学手法や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)基を有するキナーゼ阻害剤の開発を進めた(**Nature Chemical Biology 2019, ACS Med Chem Lett 2020**)。本研究では、コバレントドラッグの細胞内での反応性を網羅的に評価するケミカルプロテオミクス解析を取り入れた。また、感染症に関するコバレントドラッグ開発については、COVID-19 のメインプロテアーゼ阻害剤の開発を進め、極めて高活性な阻害剤を得ることに成功した (**Chem Sci 2022, 特願 2022**)。(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 (**JACS2020**)。

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た (**Nature Chemical Biology 2018** 他 2 報)。この人工オーキシンと受容体のペアは、標的タンパク質を選択的に分解する手法へ応用可能で、培養細胞や植物個体で有用性の実証に成功した (**Nucleic Acids Res 2020**)。また、サイトカイニンやジベレリンなど、オーキシン以外の植物ホルモンについても Bump-Hole ペアの開発に成功している。(2)の研究においては、ストリゴラクトン受容体に結合して有害植物ストライガの発芽制御や通常植物の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オロジーの成果は、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した。具体的には、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ことを目標とした。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事を目指した。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事を目指す研究を進めた。

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、細胞夾雑環境が核酸の安定性や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. 2020, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020, Chem. Commun. 2021 等)。(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、がんなどの疾患遺伝子中の四重らせん構造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, Nat Struct Mol Biol, 2018 等)。また、QFER の情報を活用し、小分子や人工核酸などで、がん細胞中の四重らせん構造を安定化 (または解離) 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 (J. Am. Chem. Soc. 2018, Nature Commun. 2018, J. Am. Chem. Soc. 2021, J. Am. Chem. Soc. 2022 等)。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における凝集機構、(2) アミロイド線維とアモルファス凝集の競争的形成、(3) 生体夾雑系におけるアミロイド形成の解明に取り組んだ。(1) については、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($\beta 2M$)を用いて夾雑系モデルを構築した (Biochemistry 2018, 2019)。可逆的な熱変性 (アンフィインゼンのドグマ) とアミロイド形成の関係を定式化すると共に一般性を検証した (J. Biol. Chem. 2018, 2019; Commun. Biol. 2021)。さまざまな添加剤の効果を明らかにした (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2019; J. Biol. Chem. 2019, 2021; Langmuir 2020; Protein Sci. 2021)。(2) については、 $\beta 2M$ や αSN を用いて、高温でアミロイドが効率的に形成されることを明らかにし、その機構を解析した(J. Biol. Chem. 2018; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2019)。(3) については、 $\beta 2M$ のアミロイド形成を、透析患者の血清を用いて調べた(Nature Commun. under revision; BioRxiv: doi.org/10.1101/2022.02.01.478730)。血清は夾雑系効果によってアミロイド形成を抑制したが、透析患者においては抑制効果が低下することを明らかにした。

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、水溶液中の ATP によるタンパク質凝集の非特異的抑制の微視的メカニズムについて、アミロイド $\beta 42$ ($A\beta_{42}$) タンパク質をモデルとして検証した (J. Phys. Chem. B 2019)。また $A\beta_{42}$ 凝集体が一定のサイズになると解離経路の一部が抑制されて凝集体の形成が促進されうること明らかにした (Proteins 2022)。一方、生体内分子夾雑系において、化学反応による分子種の変化の効果を定量的に記述する手法 (Phys. Chem. Chem. Phys. 2021)、多量体生体分子複合体が解体する順序を高精度で予測する手法 (ACS Omega, 2021, Phys. Chem. Chem. Phys. 2022) を開発した。これらは分子夾雑系で同時多発的に進行する複雑な反応と拡散をシミュレーションで検証するための有効な方法論となりうる。また、細胞温度生物学への応用を念頭に置き、水を含む凝集系におけるナノスケールの温度緩和・熱伝導を定量的に記述する理論・シミュレーション手法の開発も進めた (J. Chem. Phys. 2020, Molecules 2020)。

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した。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標として研究を進めた。一方で、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した。

馬場計画班では、ナノバイオデバイス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、分子夾雑解析デバイスに関する研究を進め、(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デバイスの開発を行った。研究項目(1)では、がん微小環境中の細胞外小胞や細胞を超高速・高感度に単離・センシングできるデバイスを開発した(J. Am. Chem. Soc. 2017, ACS Nano, 2019 他 6 報)。研究項目(2)では、分子夾雑系であるがんオルガノイドを患者腫瘍細胞から再構築することに成功するとともに、がんオ

ルガノイドの分泌細胞外小胞と患者体液中から単離した細胞外小胞の超高性能解析可能なナノバイオ AI デバイスを開発した(**Science Advances 2017, Biosens. Bioelec, 2021** 他 2 報)。さらに、体液中の SARS-CoV-2 等の超高速・超高感度解析とウイルス内ゲノム DNA の単一分子解析ナノバイオ AI デバイス開発 (**Science Advances 2022, Small Methods, 2021** 他 2 報)に成功した。以上のように馬場班では、従来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バイオデバイスを開発する成果を得た。

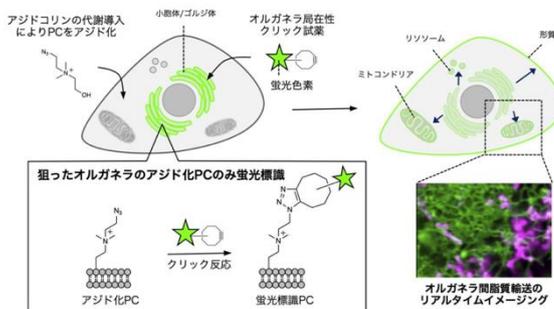
田端計画班では合成生物学、分析化学的なアプローチを用いて細胞内夾雑環境の再構成と制御を目標に研究を行った。まずは細胞内夾雑環境をマイクロチャンバーデバイスの中に再構成するための手法を開発し、細胞質濃度とタンパク合成活性の間に相関がないことを見いだした(**Scientific Reports 2018**)。また、マイクロチャンバーに再構成した細胞内夾雑環境を連続的に変化させることを目的とした溶液交換系の開発し、1 分子のタンパク質や 1 粒子のウイルスに対して連続的に溶液交換を行ってその活性などを測定することに成功している(**Analytical Chemistry 2021**)。一方これら成果から派生して、マイクロチャンバーデバイスへの 1 分子封入における新しい封入方法の開発にも成功した(**Lab on a chip 2022**)。さらに、油中液滴内に 200kb の DNA を封入し、DNA 複製を液滴内で生じさせることにも成功した(**ACS Synthetic Biology 2021**)。DNA のような高分子を微小空間内で増幅させ細胞内夾雑環境を変化させる手法へとつながっている。また、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明らかにすることが出来た(**ACS Synthetic Biology 2019**)。

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 ZnO ナノデバイスを用いて、尿中に含まれる脳腫瘍由来 microRNA を網羅的に解析し、予後不良因子である脳腫瘍の早期診断の開発を行った(**ACS Appl Mater Interfaces. 2021**)。

【領域研究により得られた具体的な成果】

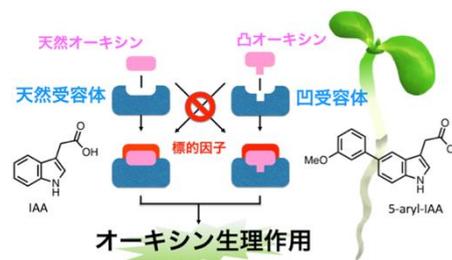
A01 浜地計画班: オルガネラ膜特異的なリン脂質ラベル化法の開発とライブイメージングによるリン脂質動態解析 *Nature Chemical Biology 2020, 16, 1319–1323.*

浜地らは、生きた細胞内で、オルガネラ膜の主要構成成分であるリン脂質 (ホスファチジルコリン, PC) を選択的に蛍光標識し、細胞内での動きをリアルタイムに可視化する新手法を開発した。本研究グループは、オルガネラ特異的に局在するクリック反応性試薬と代謝的 PC アジド化法を組み合わせることで、特定のオルガネラに存在する PC を選択的に蛍光標識することに成功し、本手法をオルガネラ間 PC 輸送のライブイメージングを世界で初めて実現した。さらに、細胞内分解機構の一つであるオートファジー誘導下に出現する膜の起源解明に本手法を適用することで、小胞体膜がオートファゴソームに PC を供給する様子を生細胞内で直接観察することに世界で初めて成功した。この成果は、未解明な点の多い細胞内脂質輸送機構の解明に向けた大きなブレークスルーにつながると期待される。



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.*

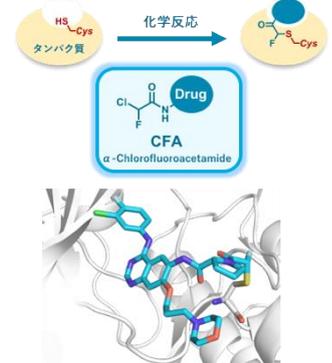
萩原らは、植物の主要ホルモンであるオーキシンによる生理現象の自在操作を可能とする人工ホルモンと受容体の創出に世界で初めて成功した。オーキシンは、植物の光屈性や重力屈性、根・茎・花の形成、イチゴやトマトを含む作物果実の成熟など重要なプロセスを制御している。しかしながら、特定のオーキシン作用だけを自在に操作制御することは不可能であった。今回、研究グループは、bump-and-hole 法 (凸凹法) という分子設計技術を用いて、天然のオーキシン受容体には結合できない合成オーキシン類縁化合物 (凸



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。

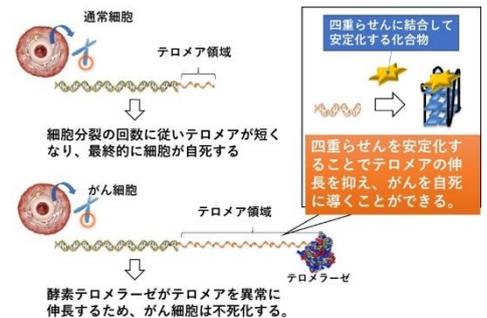
A01 王子田計画班：抗がん剤の機能を高める新しいドラッグデザイン (化学反応で標的タンパク質を高選択的に阻害) *Nature Chemical Biology*, 2019, 15, 250-258. 《A01 浜地計画班と連携》

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。



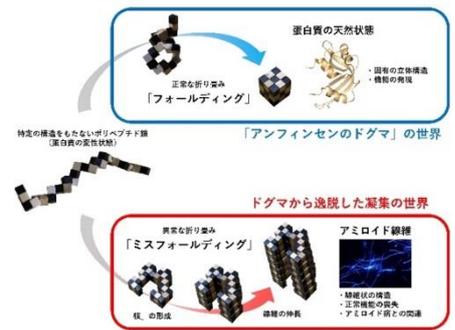
A02 杉本計画班：ヒトの染色体の四重らせん構造に結合し、がん細胞を撲滅する *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, 143, 16458.

杉本らは、ヒト染色体 DNA 末端の四重らせん構造に強く結合する分子の設計技術を開発した。がん細胞では寿命を司る染色体 DNA 末端のテロメア領域が異常に伸長されることで、不死化状態にあるため、テロメアの伸長を抑える化合物の開発が、がんの薬剤開発として注目されている。本研究では、テロメア DNA が四重らせん構造を形成することに着目し、その四重らせんのトポロジーの違いに対応して強く結合する分子を設計する手法を開発した。その結果、既存のテロメア結合性化合物 (TMPyP4) と比較して、100 倍以上の効率でテロメア DNA の複製を阻害する化合物の開発できた。当該方法を発展させ、四重らせん構造に強力に結合する化合物を合理的に開発し、がんを治療する新規薬剤の開発ができると期待される。



A02 後藤計画班：過飽和によるアミロイド線維形成の抑制を解明—アミロイド病の予防に貢献する新概念 *Communications Biology*, 2021, 4, 1-10.

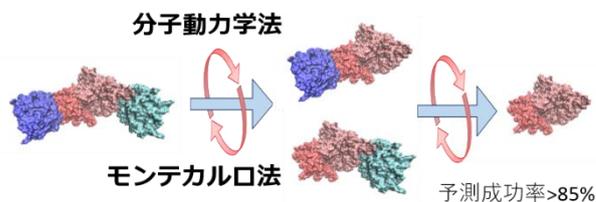
後藤、茶谷らは、アミロイド線維の形成が過飽和によって制御されていることを明らかにした。アミロイド線維は高齢化社会の深刻な問題であるアルツハイマー病やパーキンソン病などアミロイド病の原因物質として研究が進んでおり、クライオ電顕や固体 NMR などの構造解析によって原子レベルの立体構造が明らかになってきている。他方、蛋白質がフォールディングして機能的な構造を形成するか (アンフィンセンのドグマ)、あるいはミスフォールディングしてアミロイド線維を形成するかの分かれ目が、何によって決まっているのかは不明であった。本論文では、フォールディングとミスフォールディングが蛋白質の過飽和によって制御されていること、そして過飽和はアミロイド線維形成を抑制していることを明らかにした。「過飽和はアミロイド線維の形成を抑制する」という新たな概念は、蛋白質の構造物性の理解を広げると共に、アミロイド病の予防や治療の発展に貢献すると期待できる。



A02 田中計画班：多量体タンパク質解離経路の高精度予測手法の開発 (巨大かつ不均一な生体分子複合体の機能発現メカニズム解明に向けた新規手法) *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022, 24, 10575-10587.

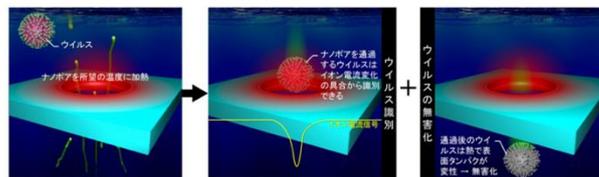
栗崎と田中は、質量分析法などによる実験観測結果と整合して多量体タンパク質の解離順序を予測する分子シミュレーション手法を開発した。まず、基本手法 (hMC/MD 法) の提案とホモ多量体の解離順序の予測に成功し (*ACS Omega*, 2021, 6, 4749)、さらに本研究で、物理化学パラメーター (分子間の塩橋形成数) を用いて解離サブユニットペア選択の重率に用いることで、ヘテロ多量体の解離順序を高精度 (85%以上) で予測できるように手法を汎用化した。転写制御因子のように、構成分子の動的な離合集散が生体機能発現と

密接にかかわることが知られているが、その動態観察は実験でも理論・シミュレーションでも限定的な情報しか得られない。このような複雑な分子システムに対して、本手法を用いることで原子レベルの分子動態をシームレスに調べる事が可能となり、その物理化学的メカニズムの解明につながると期待される。



A03 馬場計画班：ウイルス検出・無害化ナノポアデバイス開発 *Science Advances*, 2022, 8, eabl7002.

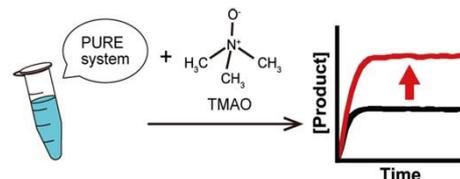
馬場らは、体液中から、SARS-CoV-2 等のウイルスを 10 ミリ秒以内に超高感度検出できるナノポアデバイス開発に成功するのみならず、ナノ熱電対温度計開発により、ナノポアによるウイルス検出中の超微小空間の温度計測・制御に成功した。本デバイスにより、ウイルスを高感度検出しながら、温度制御によりウイルス表面のタンパク質の変性による無害化を同時に実現できる世界初のナノポアデバイスの開発に成功した。



A03 田端計画班：無細胞タンパク質合成系における低分子クラウダーの効果

ACS Synth. Biol. 2019, 8, 3, 557–567

分子クラウディング効果は、細胞内夾雑環境における最も重要な効果の 1 つである。しかしながらその機構は分子の混み合いという単純なものにもかかわらず、関わっている化学物質やタンパク質、核酸の種類が膨大であるため、細胞内夾雑環境の理解を妨げている。そこで、タンパク質無細胞合成系のような単純なシステムに対して、最も単純なクラウダーの 1 つである TMAO とベタインのクラウディング効果の影響を調べた。様々なタンパク質の合成活性を向上させるだけでなく、フォールディングやマチュレーションを促進するようなタンパク質もあった。さらに、37°Cでの反応より、26°Cでの反応の方が効果が高いこともわかった。これらの結果は細胞における細胞内夾雑環境がタンパク質の転写翻訳過程にどのような影響を与えているかを理解する一助となるであろう。



A03 夏目計画班：尿中マイクロ RNA で「脳腫瘍」を早期発見

ACS Appl Mater Interfaces. 2021 Apr 21;13(15):17316-17329.

馬場計画班が開発したナノワイヤを用いて、尿から最も遠隔にあり、血液脳関門が障壁となりえる脳腫瘍において脳腫瘍が診断できるかを検討した。脳腫瘍 119 例を探索コホート、検証コホート、希少脳腫瘍コホートの 3 群に分け、健常者 100 例の尿中マイクロ RNA のプロファイリングを検討した。探索コホートで判定式を構築したあと、検証コホートでの感度、特異度はそれぞれ 1.00, 0.97 であり、希少脳腫瘍コホートにおいても脳腫瘍を正しく診断できた。また、脳腫瘍患者の尿と抽出した脳腫瘍から放出されたマイクロ RNA は約 7 割一致していた。これにより、最も診断が困難とされる脳腫瘍において、このナノワイヤ技術は有用であることが示された。



公募班の代表的な研究成果 (タイトルおよび論文名のみ)

A01 築地公募班：小分子や光に応答してタンパク質活性を隔離・放出する人工非膜オルガネラの開発 *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, 143, 6434–6446.

A01 小松公募班：生きたがん細胞の代謝を制御する薬剤の探索技術の開発と抗がん剤の新たな作用メカニズムの解明 *Cell Reports*, 2021, 36, 109311.

A02 田中公募班：アミロイドの脱凝集メカニズムを解明 *Nat. Chem. Biol.*, 2022, 18, 321-331.

A03 加地公募班：細胞核・細胞質内分子夾雑系定量評価技術を開発 *Analytical Chemistry*, 2021, 93, 14409-14416.

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和4年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

《発表論文》（主要論文を抜粋）

A01 浜地計画班（査読有43件、以下10件を抜粋）

1. Ueda, T.; Tamura, T.; (省略) *Hamachi, I. (7人中7番目) Enhanced Suppression of a Protein-Protein Interaction in Cells Using Small-Molecule Covalent Inhibitors Based on an N-Acyl-N-alkyl Sulfonamide Warhead, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, 143, 4766-4774.
2. Tamura, T.; (省略) *Hamachi, I. (10人中10番目), Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells. *Nature Chem. Biol.*, 2020, 6(12), 1361-1367.
3. Shigemitsu, H.; (省略) *Hamachi, I. (8人中8番目), Protein-Responsive Protein-Release of Supramolecular/polymer Hydrogel Composite Integrating Enzyme Activation Systems *Nature Communications*, 2020, 11:3859.
4. Kubota, R.; Makuta, M.; Suzuki, R.; Ichikawa, M.; Tanaka, M.; *Hamachi, I., Force generation by a propagating wave of supramolecular nano fibers, *Nature Communications*, 2020, 11:3541.
5. Wataru Tanaka, (省略) *Itaru Hamachi (7人中7番目) Post-assembly fabrication of a functional multicomponent supramolecular hydrogel based on a self-sorting double network, *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 4997-5004 (2019).
6. 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).
7. 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).
8. Tomonori Tamura, (省略) *Itaru Hamachi (8人中8番目) Rapid labelling and covalent inhibition of intracellular native proteins using ligand-directed N-acyl-N-alkyl sulfonamide, *Nature Communications*, 9:1870 (2018).
9. Hajime Shigemitsu, (省略) *Itaru Hamachi (7人中7番目) An adaptive supramolecular hydrogel comprising self-sorting double nanofibre networks” *Nature Nanotechnol.*, 13, 165-172 (2018).
10. Tomonori Tamura, (省略) *Itaru Hamachi (7人中7番目) 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22件、以下5件を抜粋）

1. Daiki Yamane, (省略) Naoya Shindo, *Akio Ojida (10人中10番目) Selective covalent targeting of SARS-CoV-2 main protease by enantiopure chlorofluoroacetamide, *Chemical Science*, 13, 3027-3034 (2022)
2. Keisuke Tokunaga, (省略) Naoya Shindo, *Akio Ojida (10人中10番目) Bicyclobutane Carboxylic Amide as a Cysteine-Directed Strained Electrophile for Selective Targeting of Proteins, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 43, 18522-18531 (2020).
3. N. Shindo, (省略) M. Ono, *A. Ojida (25人中25番目) Selective and Reversible Modification of Kinase Cysteines with Chlorofluoroacetamides, *Nature Chem. Biol.*, 2019, 15, 250-258.
4. Naoya Shindo, (省略) Mayumi Ono, *Akio Ojida (13人中13番目) Selective Covalent Targeting of Mutated EGFR(T790M) with Chlorofluoroacetamide-Pyrimidines, Mami Sato, Hirokazu Fuchida, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11, 1137-1144 (2020).
5. Shigekazu Tabata (省略) *Akio Ojida (13人中13番目), Electron Microscopic Detection of Single Membrane Proteins by a Specific Chemical Labeling, *iScience*, 22, 256-268 (2019).

A01 萩原計画班（査読有12件、以下4件を抜粋）

1. Kusano, S.; Nakamura, S.; Izumi, M.; *Hagihara, S. Development of 1,8-naphthalimide dyes for rapid imaging of subcellular compartments in plants, *Chem. Commun.*, 2022, 58, 1685-1688.
2. Fendrych, M.; (省略) Hagihara, S. (9人中5番目); Takahashi, K.; Uchida, N.; Torii, U. K.; Friml, J., Rapid and reversible root growth inhibition by TIR1 auxin signalling, *Nature Plants.*, 2018, 4, 453-459.
3. Masahiko Yoshimura, (省略) *Shinya Hagihara (8人中8番目), Discovery of shoot branching regulator targeting strigolactone receptor DWARF14, *ACS Cent. Sci.*, 2018, 4, 230-234.

4. Naoyuki Uchida, (省略) Kenichiro Itami, *Shinya Hagihara (14人中13番目), *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53件、以下7件を抜粋)

1. Kane T. (省略) Naoki Sugimoto (10人中9番目) Christine J. Cardin, Ruthenium Polypyridyl Complex Bound to a Unimolecular Chair-Form G-Quadruplex, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 5956-5964 (2022).
2. S. Takahashi, (省略) *N. Sugimoto (10人中10番目) Chemical Modulation of DNA Replication along G-Quadruplex Based on Topology-Dependent Ligand Binding, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 16458-16469 (2021).
3. S. Ghosh, S. Takahashi, T. Ohyama, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, and N. Sugimoto, Universal Nearest-Neighbor Parameters for DNA Duplex Stability under Molecular Crowding Conditions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 117, 14194-14201 (2020)
4. K. Kawauchi (省略) H. Tateishi-Karimata, *N. Sugimoto (11人中10番目), *D. Miyoshi, An anionic phthalocyanine decreases NRAS expression by breaking down its RNA G-quadruplex, *Nat. Commun.*, 9, 2271 (2018).
5. 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].
6. 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].
7. 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37件、以下5件を抜粋)

1. Yamaguchi, K.; Hasuo, K.; So, M.; Ikenaka, K.; Mochizuki, H.; *Goto, Y., Strong acids induce amyloid fibril formation of β 2-microglobulin via an anion-binding mechanism, *J. Biol. Chem.*, 297, 101286 (2021).
2. Araki, K.; (省略) Goto, Y. (9人中8番目); Mochizuki, H., Parkinson's disease is a type of amyloidosis featuring accumulation of amyloid fibrils of α -synuclein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 116, 17963-17969 (2019).
3. Zhang, C. (省略) *Goto, Y. (10人中10番目), Possible mechanisms of polyphosphate-induced amyloid fibril formation of β 2-microglobulin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 116, 12833-12838 (2019).
4. Adachi, M. (省略) *Goto, G. (7人中7番目) Aggregation-phase diagrams of β 2-microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates, *J. Biol. Chem.*, 293, 14775-14785 (2018).
5. 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, 5415-5426 (2018).

A02 田中計画班 (査読有37件、以下5件を抜粋)

1. I. Kurisaki and *S. Tanaka, Remarkable suppression of $A\beta_{42}$ protomer-protomer dissociation reaction elucidated by molecular dynamics simulation, *Proteins*, 1-9 (2022).
2. I. Kurisaki and *S. Tanaka, Elucidating Microscopic Events Driven by GTP Hydrolysis Reaction in the Ras-GAP System with Semi-Reactive Molecular Dynamics Simulations: The Alternative Role of a Phosphate Binding Loop for Mechanical Energy Storage, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23, 26151-26164 (2021).
3. I. Kurisaki and *S. Tanaka, Reaction Pathway Sampling and Free Energy Analyses for Multimeric Protein Complex Disassembly by Employing Hybrid Configuration Bias Monte Carlo/Molecular Dynamics Simulation, *ACS Omega*, 6, 4749-4758 (2021).
4. S. Tanaka, K. Shimamura, Temperature Relaxation in Binary Hard-Sphere Mixture System: Molecular Dynamics and Kinetic Theory Study, *J. Chem. Phys.*, 153, 034114, (2020).
5. I. Kurisaki and *S. Tanaka, ATP Converts $A\beta_{42}$ Oligomer into Off-Pathway Species by Making Contact with Its Backbone Atoms Using Hydrophobic Adenosine, *J. Phys. Chem. B*, 126 9922-9933 (2019).

A03 馬場計画班 (査読有87件、以下7件を抜粋)

1. Makusu Tsutsui, Akihide Arima, Kazumichi Yokota, Yoshinobu Baba, Tomoji Kawai, Ionic heat dissipation in solid-state pores, *Science Advances*, 8, eabl7002 (2022).
2. T. Yasui, (省略) *Y. Baba (15人中15番目) Molecular profiling of extracellular vesicles via charge-based capture using oxide nanowire microfluidics, *Biosens. Bioelec.*, 194, 113589 (2021).
3. M. Tsutsui, K. Yokota, A. Arima, T. Washio, Y. Baba, T. Kawai, Detecting Single Molecule Deoxyribonucleic Acid in a Cell Using a Three-Dimensionally Integrated Nanopore, *Small Methods*, 5, 2100542-2100542 (2021)
4. T. Yasui, (省略) *Y. Baba (16人中16番目) Engineering Nanowire-Mediated Cell Lysis for Microbial Cell Identification, *ACS Nano*, 13, 2262-2273 (2019).
5. 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).

6. Yasaki H, (省略) *Baba Y (7人中7番目) 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, (省略) *Baba Y (18人中18番目) Unveiling massive numbers of cancer-related urinary-microRNA candidates via nanowires, *Science Advances*, 3, e1701133 (2017).

A03 田端計画班 (査読有 11 件、以下 5 件を抜粋)

1. Yaginuma, H., Ohtake, K., Akamatsu, T., Noji, H., *Tabata, K.V., A microreactor sealing method using adhesive tape for digital bioassays, *Lab on a chip*, 22, 2001-2010 (2022).
2. Ueno, H., Sawada, H., Soga, N., Sano, M., Nara, S., Tabata, K.V., Su'etsugu, M., Noji, H., Amplification of Over 100 kbp DNA from Single Template Molecules in Femtoliter Droplets, *ACS Synthetic Biology*, 10, 2179-2186. (2021).
3. Honda, S., Minagawa, Y., Noji, H., *Tabata, K.V., Multidimensional Digital Bioassay Platform Based on an Air-Sealed Femtoliter Reactor Array Device, *Analytical Chemistry*, 93, 5494-5502. (2021).
4. Moriizumi Y.; Tabata KV.; Miyoshi D.; Noji H., Osmolyte-Enhanced Protein Synthesis Activity of a Reconstituted Translation System, *ACS Synth. Biol.*, 8, 557-567 (2019).
5. Tabata KV.; Sogo, T.; Moriizumi, Y.; Noji H., Regeneration of *Escherichia coli* giant protoplasts to their original form, *Life*, 9, 24 (2019).

A03 夏目計画班 (査読有 90 件、以下 5 件を抜粋)

1. Kitano Y, (省略) Baba Y, Yasui T, *Natsume A (19人中19番目) Urinary MicroRNA-Based Diagnostic Model for Central Nervous System Tumors Using Nanowire Scaffolds., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 13, 17316-29, 2021.
2. Aoki K, (省略) *Natsume A (31人中31番目) Mathematical Modeling and Mutational Analysis Reveal Optimal Therapy to Prevent Malignant Transformation in Grade II IDH-Mutant Gliomas. *Cancer Res.*, 8, 4861-4873, 2021.
3. Motomura K, (省略) *Natsume A (11人中11番目) Intraoperative seizure outcome of levetiracetam combined with perampanel therapy in patients with glioma undergoing awake brain surgery, *J. Neurosurg.*, 1-10, 2021
4. Ranjit M, (省略) *Natsume A, (17人中17番目) Aberrant Active cis-Regulatory Elements Associated with Downregulation of RET Finger Protein Overcome Chemoresistance in Glioblastoma. *Cell Rep.* Feb 26;26(9):2274-2281.e5, 2019.
5. 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.

A01 公募班 (査読有 131 件、以下 8 件を抜粋)

1. Nakane, K.; Sato, S.; Niwa, T.; Tsushima, M.; Tomoshige, S.; Taguchi, H.; Ishikawa, M.; *Nakamura, H., Proximity Histidine Labeling by Umpolung Strategy Using Singlet Oxygen, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 20, 7726-7731 (2021)
2. Yoshikawa, M.; Yoshii, T.; Ikuta, M.; *Tsukiji, S., Synthetic protein condensates that inducible recruit and release protein activity in living cells, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 6434-6446 (2021)
3. Shirakawa, A.; Manabe, Y. (8人中2番目); (省略) Fukase, K. Chemical Synthesis of Sialyl N-Glycans and Analysis of Their Recognition by Neuraminidase. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, 24686-24693 (2021).
4. Ogihara S.; Komatsu, T. (8人中2番目) (省略); Urano, Y., Metabolic Pathway-oriented Screening Targeting S-Adenosyl-L-methionine Reveals the Epigenetic Remodeling Activities of Naturally Occurring Catechols, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 1, 21-26 (2020).
5. Susaki, E.A.; Shimizu, C.; Kuno, A.; Tainaka, K. (26人中4番目) (省略) Ueda, H.R., Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues, *Nat. Commun.*, 11, 1982 (2020).
6. Nishiguchi, T.; Yoshimura, H.; Kasai, R.S.; Fujiwara, T.K.; *Ozawa, T., Synergetic roles of Formyl Peptide Receptor 1 oligomerization in ligand-induced signal transduction. *ACS Chem. Biol.*, 18, 2577-2587 (2020)
7. Kaneko, K.; Hara, M.; Nishino, T.; *Maruyama, T., One-step biotinylation of cellulose paper by polymer-coating to prepare a paper-based analytical device, *Anal. Chem.*, 92, 1978-1987 (2020)
8. Azuma, Y.; Imai, H.; Kawaguchi, Y.; Nakase, I.; Kimura, H.; *Futaki, S., Modular Redesign of a Cationic Lytic Peptide to Promote the Endosomal Escape of Biomacromolecules, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 57, 12771-12774 (2018)

A02 公募班 (査読有 93 件、以下 8 件を抜粋)

1. Nakagawa Y, (省略) *Tanaka M. (16人中16番目) Amyloid conformation-dependent disaggregation in a reconstituted yeast prion system, *Nat Chem. Biol.*, 18, 321-331 (2022)
2. Tokonami, S.; Onose, M.; Nakasone, Y.; Terazima, M. Slow Conformational Changes of Blue Light Sensor BLUF Proteins in Milliseconds, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144, 4080 (2022)
3. Kentarou Sakamoto, (省略) *Shiroh Futaki (7人中7番目) Artificial nanocage formed via self-assembly of β -annulus peptide for delivering biofunctional proteins into cell interiors, *Bioconj. Chem.*, 2022, 33, 311-320 (2022)
4. Ryo Kitahara (7人中1番目) (省略) Takuya Yoshizawa, Pressure-Jump Kinetics of Liquid-Liquid Phase Separation: Comparison of Two Different Condensed Phases of the RNA-Binding Protein, Fused in Sarcoma, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 19697-19702, (2021)

- Murakami, K.; Kajimoto, S.; Shibata, D.; Kuroi, K.; Fujii, F.; Nakabayashi, T., Observation of liquid-liquid phase separation of ataxin-3 and quantitative evaluation of its concentration in a single droplet using Raman microscopy, *Chemical Science*, 12, 7411-7418 (2021)
- Ninagawa, S.; Tada, S.; Okumura, M.; (16人中3番目) (省略) Mori, K., Antipsychotic olanzapine-induced misfolding of proinsulin in the endoplasmic reticulum accounts for atypical development of diabetes, *eLife*, 9, e60970 (2020)
- Iida, M.; Mashima, T.; Yamao, Y.; So, M.; Nagata, T.; *Katahira, M., The anti-prion RNA aptamer R12 disrupts the Alzheimer's disease-related complex between prion and amyloid β , *FEBS J.*, 286, 2355-2365 (2019)
- Yoshida, A.; Kohyama, S.; Fujiwara, K.; Nishikawa, S.; Doi, N., Regulation of spatiotemporal patterning in artificial cells by a defined protein expression system, *Chemical Science*, 10, 11064-11072 (2019)

A03 公募班 (査読有 70件、以下8件を抜粋)

- Otsuka, Y.; Kamihoriuchi, B.; Takeuchi, A.; Iwata, F.; Tortorella, S.; Matsumoto, T., High-Spatial-Resolution Multimodal Imaging by Tapping-Mode Scanning Probe Electro Spray Ionization with Feedback Control, *Analytical Chemistry*, 93, 2263-2272 (2021)
- M. Terada, S. Ide, T. Naito, N. Kimura, M. Matsusaki, *N. Kaji, Label-free cancer stem-like cell assay conducted at a single cell level using microfluidic mechanotyping devices, *Analytical Chemistry*, 93, 14409-14416 (2021)
- S. Ohnishi, *K. Kamiya, Formation of giant lipid vesicle containing dual functions facilitates outer membrane phospholipase, *ACS Synthetic Biology*, 10, 1837-1846 (2021)
- S. Ohnishi, *K. Kamiya, Formation of giant lipid vesicle containing dual functions facilitates outer membrane phospholipase, *ACS Synthetic Biology*, 10, 1837-1846 (2021)
- Takemori, A. (15人中1番目) (省略) Takemori, N., PEPPI-MS: Polyacrylamide-Gel-Based Prefractionation for Analysis of Intact Proteoforms and Protein Complexes by Mass Spectrometry, *J. Proteome Res.*, 19, 3779-3791 (2020)
- Tezuka K, Suzuki M, Sato R, Kawarada S, Terasaki T, Uchida, Y. Activation of Annexin A2 signaling at the blood-brain barrier in a mouse model of multiple sclerosis, *J. Neurochem.* 2022;160, 662-674 (2020)
- S. Arai, (15人中1番目) (省略) T. Kitaguchi, RGB-Color Intensiometric Indicators to Visualize Spatiotemporal Dynamics of ATP in Single Cells, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 10873-10878 (2018)
- Uchihashi, T.; (省略) Uchiyama, S. (12人中8番目) Song, C.; Murata, K.; Iino, R.; Ando, T., Dynamic structural states of ClpB involved in its disaggregation function, *Nature Communications*, 9, 2147 (2018)

《成書》(主なもの6件 その他35件)

- 馬場嘉信、安井隆雄、有馬彰秀、ナノバイオデバイスによる単一生体粒子分析、『医用工学ハンドブック』佐久間一郎、秋吉一成、津本浩平 編集、エヌ・ティー・エス、2022, pp. 250-261.
- S. Tanaka, Comparison of Various Fragmentation Methods for Quantum Chemical Calculations of Large Molecular Systems, in "Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method: Enhanced Performance and Applicability", edited by Y. Mochizuki, S. Tanaka, and K. Fukuzawa (Springer, Singapore) pp. 15-27 (2021).
- Naoya Shindo, Akio Ojida, In vivo targeting endogenous proteins with reactive small molecules, Handbook of In Vivo Chemistry in Mice. From Lab to Living System, Tanaka, K., Vong, K. Eds. Wiley-VCH, pp. 281-307 (2020).
- 馬場嘉信、岩波新書、医の希望、ナノバイオデバイスが拓く未来医療、2019, 63-102.
- T. Yamauchi, N. Sugimoto, Development and Application of a Highly Efficient Protein Synthesis Technique Using Riboswitches in Microorganisms, *Applied RNA Bioscience* (Springer) pp. 33-46 (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.

《解説・総説》(主なもの28件 その他84件)

- 1~13. 浜地 格 他、分子夾雑 effect: 見えてきた疾患や創薬との繋がり、月刊「細胞」2021年5月臨時増刊号、2021、ニューサイエンス社 (領域メンバーにより分担執筆)。
- 14~19. 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)。
- 20~24. 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)。
25. Daisuke Onoshima, Yoshinobu Baba, Cancer diagnosis and analysis devices based on multimolecular crowding, *Chem. Comm.*, 57, 13655-13661 (2021).
26. K. Shiraiwa, R. Cheng, H. Nonaka, T. Tamura, I. Hamachi, Chemical Tools for Endogenous Protein Labeling and Profiling, *Cell Chemical Biology*, 27, 8, 970-985(2020).
27. H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, Biological and nanotechnological applications using interactions between ionic liquids and nucleic acids, *Biophys. Rev.*, 10, 931-940 (2018).
38. H. Yukawa, Y. Baba, In vivo fluorescence imaging and the diagnosis of stem cells using quantum dots for regenerative medicine,

Anal. Chem., 89, 2671-2681 (2017).

《プレスリリース》(主なもの10件 その他19件)

1. イオンを流すとナノポアが加熱！ ウイルスの検出と無害化を同時に行えるナノポアセンサ開発へ (2022年2月14日、A03計画班 馬場)
2. ヒトの染色体末端に強力に結合する分子の設計手法が開発された～DNA 四重らせんを化学的に安定化し、がん細胞を撲滅する～ (2021年10月15日、A02計画班 杉本、建石)
3. 分子夾雑環境においてエクソソームの性能を向上させる核酸—高分子ハイブリッドの修飾法 (2021年8月11日、A02計画班 杉本)
4. 狙った細胞内小器官脂質の可視化に成功 —オートファゴソーム形成機構解明に貢献— (2020年9月28日、A01計画班 浜地)
5. 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)
6. 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)
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》(その他に領域会議を6回開催)

1. 第2回分子夾雑化学国際会議 (CMCB2022) : オンライン開催 (2022年1月26-27日、参加人数 70名)
2. 「分子夾雑の生命化学」関西シンポジウム : ハイブリッド開催 (2021年12月21日、参加人数 54名)
3. 「分子夾雑」・「生命金属」・「シンギュラリティ」合同シンポジウム: ハイブリッド開催 (2021年11月22-23日、参加人数 118名)
4. 「分子夾雑の生命化学」第2回CIBICワークショップ: オンライン開催 (2021年1月28日、参加人数 40名)
5. 「分子夾雑の生命化学」第1回東海シンポジウム : ハイブリッド開催 (2020年10月26日)
6. 「分子夾雑の生命化学」第2回関西地区シンポジウム (2019年12月17日、参加人数 43名)
7. 新学術領域研究「分子夾雑の生命化学」第2回関東地区シンポジウム (2019年10月16日、参加人数 70名)
8. 「分子夾雑の生命化学」第1回関東シンポジウム (2018年12月7日、参加人数 44名)
9. 「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 (2018年9月8日、参加人数 89名)
10. 第1回分子夾雑化学国際会議 (CMCB2017)(2018年12月12-13日、参加人数 50名)
11. 分子夾雑の生命化学 第一回公開シンポジウム (2017年9月6日、参加人数 90名)

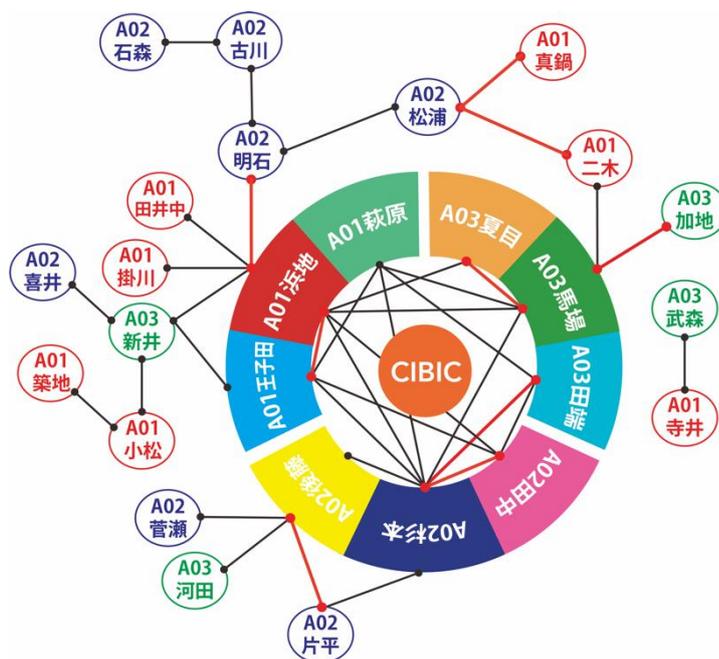
《アウトリーチ活動等》

1. 招待講演 合計462件 (領域全体の合計)
2. 受賞 (主なもの八件 その他、奨励賞、講演賞など93件)
 1. 令和3年秋の褒章 紫綬褒章 (A03 馬場)
 2. 第73回日本化学会賞 ナノバイオデバイスによるバイオ計測化学・バイオ医工学の革新 (A03計画班 馬場)
 3. 第72回日本化学会賞 分子クラウド環境における非二重らせん核酸の化学 (A02計画班 杉本)
 4. 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)
 5. The Imbach-Townsend Award (A02計画班 杉本)
 6. 2020年度日本薬学会賞 (A01公募班 二木)
 7. 日本化学会 第7回女性化学者奨励賞 (A02計画班 建石)
 8. 日本化学会第68回進歩賞 (A03計画班 安井)

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

研究期間中に行われた領域内での共同研究を右図にまとめた。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、異分野連携の研究をいち早くスタートさせた。最終的に計画研究内での共同研究は16件にのぼる。その中で、4つの連携研究については論文発表の成果に結びつけることができた。また、領域研究に参加した公募研究班については、領域会議や主催の国際会議の折に、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、公募班が参加した公募班－計画班ならびに公募班－公募班間の領域内共同研究は合計で20件にのぼる。この中で2022年4月の時点で論文発表の成果に結びついた共同研究は10件となる。以下に研究期間内の共同研究によって得られた具体的な論文成果の詳細を記載する。



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)

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.

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.

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.

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.

連携5：エクソソーム捕捉ナノワイヤを用いた尿と血清でのがんリキッドバイオプシーの研究開発

A03 馬場-A03 夏目 *ACS Appl. Mater Interfaces*, 2021, 13, 17316-17329, *Nanomaterials*, 2021, 11, 1768.

連携6：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-A03 加地 *Anal. Chem.*, 2019, 92, 2483-2419.

連携7：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

A01 浜地-A02 明石 *Anal. Bioanal. Chem.*, 2020, 412, 4037-4043.

連携8：ノンコーディングRNAによるFUS凝集の抑制

A02 後藤班-A02 片平班 *Scientific Reports*, 20221, 11, 9523.

連携9：脂質化ペプチド抗原と新油性アジュバントの共集合による乳がんワクチンの創製と免疫学的評価

A01 真鍋班-A02 松浦班 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 2020, 59, 17705-17711.

連携10：タンパク質をサイトゾルに効率的に送達するHAad修飾人工ウィルスキャプシド

A01 二木班-A02 松浦班 *Bioconjug. Chem.*, 2022, 33, 311-320

9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

【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、トップジャーナルを含む論文誌に成果が掲載された（Tamura, T. *et al.*, *Nature Commun.* 2018, Kubota, R. *et al.*, *Nature Commun.* 2020, Tamura, T. *et al.*, *Nature Chem. Biol.* 2020）。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 Chem. Biol.* 2019、Tokunaga, Y. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2020）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）
- HPLC 分取クロマトグラフィーシステム（九州大学）
- フラッシュ自動生成装置（九州大学）

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）
- 蛍光顕微鏡マルチスタックモジュール（甲南大学）
- 紫外可視分光光度計（甲南大学）
- 蛍光顕微鏡タイムラプスモジュール（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・フラクションコレクター（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）
- 実験台一式（東京大学）
- 画像解析システム（東京大学）

【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7名（平成29年度）、11名（平成30年度）9名（令和元年度）、10名（令和2年度）、11名（令和3年度）雇用して領域研究を促進した。

【会議費について】

本領域研究の進展のために毎年の領域会議および2回の領域主催のシンポジウムを開催したため、そのための開催費用を総括班より支援した。また、領域研究の普及のため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を研究期間内において計11回開催した。そのための開催費用を総括班より支援した。

【国際支援について】

若手研究者の若手研究者（若手教員、ポストドク、学生）の海外機関への中短期派遣を支援した。しかしながら、領域研究の後半では、コロナ感染の影響を受けて海外派遣事業が実施不可能な状況となった。最終的には領域研究の全期間を通じて、6名の若手研究者の海外での共同研究、技術習得を支援した。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域研究では、既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域である分子夾雑化学の創成を目指して、A01 から A03 の3つの計画班を設定して、平成29年度から5年間にわたって研究を進めた。公募研究では、期間内で合計66件の研究課題を関連する幅広い分野から採択、分野横断的な領域体制を構築して分子夾雑化学の発展と概念の普及を目指した。

まず、計画班においても計画した各研究はいずれも、おおむね順調に進展し、その結果として、国内外で十分に高い評価を得る研究成果を残した。また、公募班においても活発な研究活動が展開され、優れた研究成果を輩出するグループも複数現れた。以上の研究活動により、世界トップレベルで高い評価を受け、関連分野において大きなインパクトを残す複数の研究成果が得られた。具体的には、原著論文583報 (Impact Factor 10以上の論文誌47報、うちNature姉妹誌14報)、書籍出版43件、招待講演462件 (うち海外基調講演20件)、一般講演455件などである。また、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、領域内共同研究を積極的に推進し、分野融合型の研究成果を生み出すことにも成功した。具体的には、CIBICを通じて20以上もの領域内共同研究が実施され、この中から論文掲載に結びついた成果は10報に登る。さらに国際シンポジウム(ICBN2017, CMCB2017, CMCB2022)の開催、海外派遣活動、イギリス化学会誌 (*Chemical Communications*, *RSC Chemical Biology*)での「分子夾雑化学」のThemed collectionの特集を組む事などにより、本領域活動の国際的なアピールを継続して行ってきた。以上の活動を通じて、我が国独自の分子夾雑化学の国際的な認知度の向上が達成されたと考えている。これに加えて、学会横断型シンポジウムの開催(4回)や、他の新学術領域とのジョイントシンポジウムの開催(3回)によって、周辺関連分野との新たなネットワーク形成や研究成果の情報交換が図られた。また、総括班が主導するアウトリーチ活動として、領域ニューズレター発行(年2回)、一般化学雑誌や学会誌に「分子類雑の生命化学」に関する特集を行い、本領域研究の意義を国民や社会に向けて広く発信し普及させた。

以上の5年間にわたる研究活動を通じて、当初の目標である新興学術研究としての分子夾雑化学の分野形成、分子夾雑化学の概念の普及・浸透は、ほぼ予定通りに達成できたと自負している。実際に2019年度における領域の中間評価においても高い評価を受けている(評価:A「研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる」)。また、本領域研究を通じて、これまで未開拓であったり、明らかにされてこなかった生命化学の諸課題について複数の新たな知見が得られた。これらは、今後の本領域研究のさらなる発展の道筋を切り拓く価値ある成果である。また、本領域の活動を通じて、異なる学問領域にある多くの研究者が、分子夾雑化学の意義や重要性について理解を深めた事は、我が国の今後の生命化学研究の発展、学際的研究の活性化、異分野間人的ネットワークの基盤構築に貢献する成果であると考えている。

一方では、領域研究期間の後半に発生したCOVID-19感染拡大の影響のため、ほとんどの領域会議やシンポジウムがオンライン開催となり、また、海外派遣などの国際活動も大きく制限された。このため、領域メンバーとの直接の人的交流、国内外に向けた分子夾雑化学の概念普及が妨げられてしまった事は事実である。この点を補う領域活動として、令和4年度に公開シンポジウムを本領域で主催し、領域研究者間の人的交流を強化するのみならず、他分野の研究者や一般市民を含めた幅広い層を対象として分子夾雑化学の重要性、今後の本学問分野の発展について理解を深めてもらう事を計画している。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和4年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

（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、研究開始当初に研究代表者として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た。公募研究班では、領域研究に必要な課題を厳選しつつ第1期および第2期を合わせて30歳代～40歳代前半の若手研究者32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

計画研究代表者である萩原、田端、公募班員である小松、築地らの若手メンバーが世話人となり、領域研究開始時より毎年、若手主催のシンポジウムを開催し、分子夾雑化学に関する研究成果の共有と領域内外の若手コミュニティの形成を促した。以下にその具体的な実績を記載する。

1. 「分子夾雑の生命化学」関西シンポジウム（2021年12月21日、担当：A02班 三好）
2. 「分子夾雑」・「生命金属」・「シンギュラリティ」合同シンポジウム：ハイブリッド開催（2021年11月22-23日、担当：A03班 田端）
3. 「分子夾雑の生命化学」第1回東海シンポジウム（2020年10月26日、担当：公募班 築地）
4. 「分子夾雑の生命化学」第2回関東地区シンポジウム（2019年10月16日 担当：公募班 築地）
5. 「分子夾雑の生命化学」第1回関東シンポジウム（2018年12月7日、担当：A01班 萩原）

（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。しかしながら、領域研究の後半では、コロナ感染の影響を受けて海外派遣事業が実施不可能な状況となった。最終的には領域研究の全期間を通じて、計画班および公募班から6名の若手研究者が領域からの支援により、海外での共同研究、技術習得を行った。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

吉川研一（京都大学・特任教授、京都府立医大・客員教授）

本研究領域では、細胞内環境が多種類の化合物を30–50%の高濃度で混在させていることに注目し、このような夾雑系の有する特質を明らかにすることにより、生命現象の本質に迫るとともに、従来の化学の枠を越えた新時代の化学分野の創出を目指して、研究が展開されてきた。分野的には、近年伸展してきているケミカルバイオロジーに近接しているといった面があるが、本領域では、有機化学、物理化学、合成生物学、創薬化学、医科学、計算生物学などの個々の研究領域を統合して、新時代の学問として分子夾雑系を確立し、文字通り学際的な研究を行ってきた。この分子夾雑系は、2030年までの人類の到達目標として設定されているSDGsを学問に支えるものとなっており、当初の研究目標を上回る学問領域を創成してきていると言えるであろう。分野の壁を乗り越えた領域内での共同研究も、年を追うごとに盛り上がり、公募の研究者がこの領域に参画することにより、文字通り新しい学術研究の開拓の担い手となってきたことが注目される。

A01班では、細胞内リン脂質動態の可視化手法の開発、ホルモン作用を示す合成生物学的研究、ガン細胞に特異的に作用するドラッグデザインなど、従来のケミカルバイオロジーの枠組みを越えた成果が挙げられている。A02班では、4重らせんDNAに関する基礎的・創造的な研究成果に立脚することにより、テロメア複製阻害を標的とする新規薬剤が創出されている。アミロイド繊維がタンパク質過飽和条件下で抑制されるといった従来の常識を覆すような成果が挙げられており、さらには、多量体タンパクの動態を高精度で予測できる新規なシミュレーション手法の開発も進んでいる。A03班では、ウイルスの高感度検出や無毒化に関する新規デバイスの開発の成功、低分子混雑環境での無細胞タンパク発現の促進効果、マイクロRNAプロファイリングによる脳腫瘍の早期かつ簡便な診断手法の開発など、当初の予想を越える成果が得られている。これらの計画班を核とする研究の大いなる伸展と相伴って、公募班からも基礎研究から医療や応用化学などへの応用研究まで、多様で新規性の高い研究成果が得られている。

以上のように、「分子夾雑の生命化学」は、化学分野のみならず、医療分野・薬剤開発・生物生産さらには、SDGsを支えるこれらの時代の化学的手法の提案など、多彩な方面に、新しい視点を提供するものとなっている。このような成果を基盤に、このような学際的な分野が、世界に向けて大きく発展するものと大いに期待される。

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）

細胞は種々の分子が高濃度で凝縮した分子夾雑な系であり、この分子夾雑系の本質・特質を実験結果をもって明らかにするのが本領域の研究目標である、と評価者は認識してこの5年間の成果を見守ってきた。

この5年間の特筆すべき成果としては、①分子夾雑系の本質を明らかにした重要な成果がいくつか出てきたことと、②この研究領域の研究者のつながりを大きく広げたことの2点があげられる。浜地らは、分子夾雑環境で機能する有機化学手法や人工分子のデザインについて新たな指針を提示する成果を数多くNature系の学術雑誌に発表、杉本らは細胞夾雑環境が核酸の安定性や高次構造に与える影響についてきわめて興味深い新しい知見を得た、など分子夾雑系における特徴的な現象が本領域の研究で抽出された。関連して、領域構成研究者による数多くの研究成果が著名な学術誌に掲載された。

本領域は合成、計測、分析など異なる分野の若手の研究者が参加しており、この5年間で多くの共同研究が進み、斬新な成果を得た。この研究者同士の広がりとは本新学術領域研究の大きな成果と言える。

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)

国際的な化学者・化学会の連合組織であり、化合物の命名という有機化学の最も重要なルールを決める組織である IUPAC は、International Union of Pure and Applied Chemistry の略称であり、ここからも分かるとおり、化学という学問分野において“pure”であることは絶対の正義であり、夾雑物・不純物を含むことはマイナス評価以外の何ものでもない。よって化学者が中心となって、この「夾雑」という概念を中心的課題として掲げて立ち上がった本新学術領域は、その誕生自体が驚くべき事であるが、一方で全く新たな挑戦しかない本領域は、新たな学理の創成という観点からは極めて期待が大きな領域である。本領域で生まれる新たな学理は、夾雑系が大前提の細胞を最小単位して成立している生命の理解に大きな貢献をすることは間違いなく、ケミカルバイオロジー学問分野の進展を強く牽引することも大いに期待された。

実際に本領域で遂行され、合成化学-生体分子を機能解析する人工分子の創成(A01)、分子夾雑の理論・物理化学研究(A02)、分子夾雑の分析・応用化学研究(A03)で挙げられた先導的な成果が、Nature 系雑誌を含む高インパクトファクター雑誌に数多く掲載されたことから、新学術研究として十分な科学的成果が得られたと評価できる。さらに計画班・公募班間での共同研究も活発に行われ、分野融合で生まれる新たな科学研究が誕生したことも大いに評価できる。さらにコロナ禍によって2020年度以降は活発には活動できなかったが、若手公募班員が多数参画し、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たこと、アウトリーチ活動として一般向けセミナー・小中高向け授業・プレスリリースが数多く行われたことも、特筆すべき本領域の成果であると言える。本領域で醸成された研究者間の繋がり、学問分野間での横断研究が、今後さらに大きく展開され、世界をリードする研究成果が数多く挙げられることも大いに期待される。