

領域略称名:発動分子科学

領域番号:8006

令和2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

「発動分子科学 エネルギー変換が拓く自律的機能の設計」

領域設定期間

平成30年度～令和4年度

令和2年6月

領域代表者 東京工業大学・生命理工学院・教授・金原 数

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 研究領域の目的及び概要	6
4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	8
5 研究の進展状況及び主な成果	10
6 研究発表の状況	12
7 研究組織の連携体制	17
8 若手研究者の育成に関する取組状況	18
9 研究費の使用状況・計画	19
10 今後の研究領域の推進方策	20
11 総括班評価者による評価	22

研究組織

(令和2年6月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、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	18H05418 発動分子科学:エネルギー変換が拓く自律的機能の設計(総括)	平成30年度 ～ 令和4年度	金原 数	東京工業大学・生命理工学院・教授	2
A01-1 計	18H05419 エネルギー変換機構を含む発動分子素子の創成	平成30年度 ～ 令和4年度	金原 数	東京工業大学・生命理工学院・教授	3
A01-2 計	18H05420 生体発動分子の創成:自然界の生体分子の改造とゼロからの設計	平成30年度 ～ 令和4年度	古田 健也	情報通信研究機構・未来ICT研究所フロンティア創造総合研究室・主任研究員	3
A01-3 計	18H05421 バクテリオファージに学ぶ発動分子システムの創成	平成30年度 ～ 令和4年度	上野 隆史	東京工業大学・生命理工学院・教授	2
B01-1 計	18H05422 発動分子集積体の光力学機能創出とフィルムデバイスの創成	平成30年度 ～ 令和4年度	宍戸 厚	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授	2
B01-2 計	18H05423 発動分子を合理設計・理論計算するための物理化学評価と構造基盤の確立	平成30年度 ～ 令和4年度	角五 彰	北海道大学・理学研究院・准教授	2
C01-1 計	18H05424 生体・人工発動分子によるエネルギー変換過程の1分子計測法の開発	平成30年度 ～ 令和4年度	飯野 亮太	分子科学研究所・生体分子機能研究部門・教授	2
C01-2 計	18H05425 発動分子を合理設計・理論計算するための物理化学評価と構造基盤の確立	平成30年度 ～ 令和4年度	村田 武士	千葉大学・大学院理学研究院・教授	2
C02-1 計	18H05426 生体発動分子の機能発現に関する構造ダイナミクス研究	平成30年度 ～ 令和4年度	池口 満徳	横浜市立大学・生命医科学研究科・教授	2
C02-2 計	18H05427 発動分子の自律的運動と機能設計のエネルギー論的研究	平成30年度 ～ 令和4年度	前多 裕介	九州大学・理学研究院・准教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)					

[1] 総:総括班、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	19H05376 機械力により駆動する発動分子ペアリング	令和元年度 ～ 令和2年度	松野 太輔	東京大学・理学系研究科・助教	1
A01 公	19H05377 単一鎖に剥離可能なアクチュエータ分子ナノワイヤの発動分子科学	令和元年度 ～ 令和2年度	坂本 良太	京都大学・工学研究科・准教授	1
A01 公	19H05378 リニアモータータンパク質の回転・切断モータータンパク質への機能改変	令和元年度 ～ 令和2年度	矢島 潤一郎	東京大学・総合文化研究科・准教授	1
A01 公	19H05379 新規電位駆動型発動分子を創り、外有毛細胞長伸縮の原理を探る	令和元年度 ～ 令和2年度	島 知弘	東京大学・理学系研究科・助教	1
A01 公	19H05380 生体分子の改造・創成を実現する新規進化分子工学的スクリーニング技術の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	上野 博史	東京大学・工学系研究科・助教	1
A01 公	19H05381 ナノ空間高分子化学で実現する力学応答材料の発動分子科学	令和元年度 ～ 令和2年度	細野 暢彦	東京大学・新領域創成科学研究科・講師	1
A01 公	19H05382 De novo設計による合成ナノポアの構築	令和元年度 ～ 令和2年度	川野 竜司	東京農工大学・工学研究院・准教授	1
A01 公	19H05395 生体高分子の構造変化を分子情報変換のトリガーとする機能スイッチングシステムの構築	令和元年度 ～ 令和2年度	松尾 貴史	奈良先端科学技術大学・先端科学技術研究科・准教授	1
A01 公	19H05396 ロドプシンを起動分子とした「化学・力学・光」エネルギー発動機構の理解と利用	令和元年度 ～ 令和2年度	須藤 雄気	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	1
A01 公	19H05407 光応答性ヘアピン構造の活用による超高速駆動DNAオリガミ光アクチュエータの開発	令和元年度 ～ 令和2年度	葛谷 明紀	関西大学・化学生命工学部・教授	1
B01 公	19H05383 発動分子を用いた1次元分子集合体の創成と機能開拓	令和元年度 ～ 令和2年度	帯刀 陽子	東京農工大学・工学研究院・講師	1

B01 公	19H05385 異方的構造変化を発動する自己集合化有機薄膜の創製と環境応答機能創出	令和元年度 ～ 令和2年度	庄子 良晃	東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授	1
B01 公	19H05388 発動ナノゲルの高次組織化による集団行動システムの人工構築	令和元年度 ～ 令和2年度	鈴木 大介	信州大学・繊維学部・准教授	1
B01 公	19H05391 光異性化分子の集合形態変化を用いた発動分子システム	令和元年度 ～ 令和2年度	松田 建児	京都大学・工学研究科・教授	1
B01 公	19H05400 電気化学駆動でスパズモネームのように伸縮する自立ヒドロゲル発動系構築	令和元年度 ～ 令和2年度	相樂 隆正	長崎大学・工学研究科・教授	1
B01 公	19H05405 分子結晶の発動に基づく新奇固体物性変換機構の開拓	令和元年度 ～ 令和2年度	森本 正和	立教大学・理学部・教授	1
C01 公	19H05386(廃止) 単一分子計測に基づく発動分子におけるエネルギー変換過程の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	木口 学	東京工業大学・理学院・教授	1
C01 公	19H05387 熱エネルギーを電気エネルギーに変換する分子機構の動的解明	令和元年度 ～ 令和2年度	清水 啓史	福井大学・医学部・講師	1
C01 公	19H05389 発動分子の化学ー力学エネルギー変換機構の解明に資する高速AFM技術の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	内橋 貴之	名古屋大学・理学研究科・教授	1
C01 公	19H05392 金銀・ナノ粒子を用いたコンデンシン分子モーターの超高分解能DNAカーテン測定	令和元年度 ～ 令和2年度	寺川 剛	京都大学・理学研究科・助教	1
C01 公	19H05401 人工分子で捉えて観る、タンパク質輸送機械の輸送発動の瞬間	令和元年度 ～ 令和2年度	田中 俊一	京都府立大学・生命環境科学研究科・准教授	1
C01 公	19H05402 発動分子の機能発現過程における1分子・多分子ダイナミクス計測法の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	東海林 竜也	神奈川大学・理学部化学科・准教授	1
C01 公	19H05404 発動分子素子間相互作用の顕微解析	令和元年度 ～ 令和2年度	曾和 義幸	法政大学・生命科学部・准教授	1
C02 公	19H05390 生体発動分子ATPアーゼ活性部位の立体構造比較と分類	令和元年度 ～ 令和2年度	小池 亮太郎	名古屋大学・情報科学研究科・助教	1

C02 公	19H05393 生体発動分子を利用した自己駆動 型人工細胞の開発と理論解析によ る機能の最適化	令和元年度 ～ 令和2年度	宮崎 牧人	京都大学・白眉センター・准 教授	1
C02 公	19H05398 人工的な疑似細胞内非平衡環境に おける並進型発動分子のエネルギ ー論	令和元年度 ～ 令和2年度	有賀 隆行	山口大学・医学系研究科・准 教授	1
C02 公	19H05403 拡張Vicsekモデルによる発動分子 集合体の自己組織化法解明	令和元年度 ～ 令和2年度	住野 豊	東京理科大学・理学部・講師	1
C02 公	19H05410 拡張アンサンブル法と経験的原子価 結合法による生体発動分子の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	櫻庭 俊	量子科学技術研究開発機 構・生体シミュレーショングル ープ・主任研究員	1
公募研究 計 28 件（廃止を含む）					

[1] 総:総括班、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 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。

【研究目的】

本研究領域では、外部エネルギーを受け取ることで機械的な構造変化を起こし、これを利用して別の形のエネルギーへと変換する分子装置を、「発動分子(molecular engine)」と名付け、これを構築するための基礎学理を築くことを目的とする。このため、これまで異分野として独自に活動してきた合成化学、分子生物学、生物物理学、ソフトマター物理学、計測科学の専門家が連携して叡智を結集することで、ナノスケールの分子素子を組み上げ、さらにそれらをミクロスケールに組織化することにより、超高効率エネルギー変換システムの構築を目指す。様々なエネルギー源を利用可能とすることで、社会実装可能なデバイス構築へのマイルストーンを打ち立てる(図1)。

具体的には、石油化学由来の化成品を原料とする完全合成によるアプローチと生物由来の天然物を徹底的に改変するアプローチ、また、それぞれを融合するアプローチを駆使し、一分子の精密設計とそれらの階層化を通して、化学結合エネルギー、電気的エネルギー、力学的エネルギー、光エネルギー等の様々なエネルギーを、適切な形の他のエネルギーに高効率で変換する、エネルギー変換分子システムの構築を目指す。さらには、これらのエネルギーを利用して、化学結合の変換やエネルギーの貯蔵などを自律的に行なう、「労働する物質」の開発を目指す。同時に、これまで生体分子を対象に発展してきた一分子計測法、先端的構造解析法を人工分子にも適用し、その特性や作動機構を総合的に詳細解析する手法へとステップアップする。同時に、分子が集積化して機能を発現する機構の解明と理論的解釈を確立することと合わせて、「発動分子科学」として学理を作り上げる。

【研究の学術的背景】

本領域の中核をなすのは「分子機械」という概念である。これは外部刺激を受けて機械的な動きを起こす分子の総称で、昨年のノーベル化学賞受賞対象にもなった。しかしながら、これまで発表されてきた合成分子機械はあくまでも外面的な動きに着目した概念的なもので、社会実装を可能とするような機能の実現には至っていない。本領域では機械という言葉からイメージされる、実際に意味のある「仕事」を取り出すために必要な要素として、分子機械に「エネルギー変換」という機能を取り入れた発展的概念として「発動分子」を提案する。

本領域の提案する、機械的な動きをエネルギー変換に利用する発動分子の概念は、これまで一つの学術領域として体系化されてこなかった革新的な概念である。有機化学、錯体化学、超分子化学、高分子化学を基盤とした人工分子機械の研究、および一分子計測、計算科学、進化工学、構造解析等の先端的手法を用いた生体分子機械の研究の両方において我が国は世界をリードしてきた。しかしながら、これらは個別の専門分野として研究が進められており、人工分子機械と生体分子機械の研究者が連携し、特に機能を実現するための共通原理を見出し、さらに飛躍的に高い機能を持つ人工・生体分子、あるいは両者を融合したハイブリッド型分子の自在設計への展開を目指した研究領域は存在し

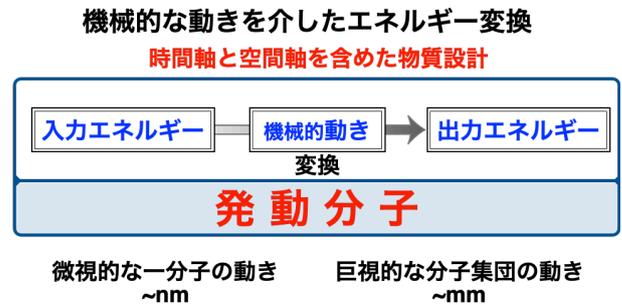


図1 発動分子の概念

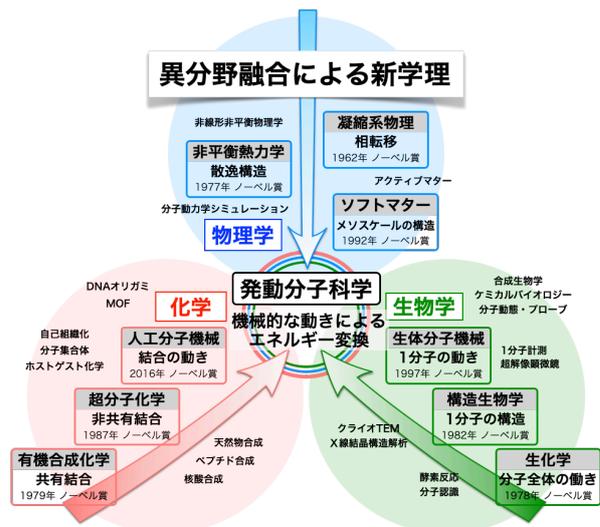


図2 研究の学術的背景

ない。本申請領域では、分子の機械的動きがもたらす機能としてエネルギー変換に焦点をあて、これらの研究を包含する新しい概念として「発動分子科学」を提案し、両研究分野の連携と融合を達成し新たな融合学問領域の創成を目指す。

【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】

本領域研究の推進により、分子という最少の物質単位でエネルギー変換を可能とする、人工・生体・ハイブリッド分子の創造、高機能化、評価の方法論を体系化することができれば、優れたエネルギー変換効率を有する分子素子を自在に創り出す学理を追求する研究領域としての「発動分子科学」の創成・発展に大いに資する。2016年のノーベル化学賞の受賞対象研究が「分子機械」であったように、この分野の学術的な重要性は論を俟たない。一方、これらの研究が基礎科学と位置づけられているように、ここでいう「分子機械」はあくまでも概念的なものである。社会実装の実現が次の課題として強く意識される段階において、分子機械の機能化を可能とするための学理の確立が喫緊に求められている。本領域で提案する「エネルギー変換」は世界で未解決のこの問題に対する瞭然たる解答を与える。機械的な動きを利用したエネルギー変換システムは、蒸気機関、発電機、モーターなど実社会を支える基盤技術であるが、分子レベルの微小サイズでこのような機構を構築・制御できるようになれば、社会全体のパラダイムシフトを引き起こすポテンシャルを有すると期待される。

【領域設定期間終了後に期待される成果等】

まず領域全体としては、「発動分子科学」の概念の確立を目指している。動くことでエネルギー変換機能を発揮する「発動分子」の概念が確立され、それを体系化した学理としての「発動分子科学」が社会に認知されることが期待される。人工発動分子、生体発動分子、ハイブリッド発動分子それぞれにおいて、生体内あるいは生体外で利用可能な新しい設計概念に基づく機能物質の創成が加速され、化学結合エネルギー、電気的エネルギー、力学的エネルギー、光エネルギー等の様々なエネルギーを、他の適切なエネルギーに高効率に変換する、エネルギー変換分子システムが構築されることが期待される。



図3 本領域で期待される成果と波及効果

＝研究期間終了時の達成目標＝

1. エネルギー変換人工分子素子の創成: 生体分子機械が利用している作動機構を取り入れ、巨大分子の動きを精密に制御することで、機械的な動きを利用して、化学エネルギー・光エネルギー・熱エネルギーなどを他のエネルギー形態に変換する分子素子を開発する。具体的には、生体のイオンポンプを模倣して、二分子膜を介した化学エネルギー／電子エネルギー変換を実現する。
2. 生体分子のエンジニアリングによる発動分子創成: 複数の駆動部位を持つリニア発動分子、異なる種類の生体発動分子からなるセグメントを有するキメラ型発動分子を創成する。また、天然型が運べないイオンを能動輸送するV-ATPase等、天然型より優れた機能を持つ生体発動分子を創成する。さらに、ATP以外の化学エネルギーを利用する生体発動分子を創成する。
3. 人工分子と生体分子の利点を併せ持つハイブリッド発動分子の創造: 非天然アミノ酸や人工分子を取り込んだハイブリッド回転・リニア発動分子を創成することで、天然分子では実現不可能な高安定化、人為的操作、高活性化を達成する。
4. 分子の集積化と光力学機能発現: 結晶や液晶の集積化による光－力学エネルギー変換と巨視的物性変化を実現し、生体分子集合体並びに結晶構造体の設計により巨視的運動への力学増幅を実現する。
5. 発動分子の機能を評価する新規1分子計測法の開発: 高速AFMと蛍光1分子計測を融合した複合装置により生体・人工発動分子の構造ダイナミクスと化学反応を同時計測し、さらに力学操作と機能応答を1分子レベルで調べる手法を確立する。蛍光顕微鏡による異方場における動態の一分子観察法を確立する。
6. 発動分子の理論予測: 進化工学を融合した生体発動分子の熱安定化変異体のスクリーニング法を確立する。また、計算シミュレーションにより生体発動分子の作用機序を明らかにする。さらに、発動分子の機能発現機序に関する理論モデルを構築する。
7. 発動分子のエネルギー論: 非平衡物理学の手法から発動分子の運動力学と自律的運動のエネルギー変換効率を明らかにし、高効率な自律的運動を示す分子の設計理論を与える。さらに、集団運動の秩序形成をデバイス機能へと変換する物理的機構を解明し、機能制御のエネルギー論を構築する。

4 審査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。

【所見】

本研究領域は、高効率なエネルギー変換機能を持つタンパク質に着目し、それらの良さを取り入れた分子素子の設計と合成、改変によって、エネルギー変換機能をもつ「発動分子」の創造を目指す挑戦的な提案である。生物に学び、物理で理解し、化学で作るという異分野融合研究であり、分子機械の合成、観察・計測、その動作原理の解明と改造・応用というプロセスを、共同研究により実現する複合系の研究領域として期待される。タンパク質機能の精密理解という点で生物分野でも大きな発展が期待できる。従来分子機械研究のその先を見据えた研究目的の妥当性は高く、新しい原理によるエネルギー産生・蓄積プロセスの開発により、実効性のある分子機械を実現する可能性を秘めた、発展性のある研究領域である。研究領域の構成は、三つの階層からなる計画研究に、化学、生物、物理の研究者が参画する体制になっている。若手研究者を中心とした計画研究に加え、多くの公募研究をオーガナイズしようとしている。積極的な情報交換と交流を促進する組織構成がされており、分野横断的研究の推進により、共同研究、若手育成など、十分なマネジメントが期待される。

【留意事項】

・池口教授の計画研究 C02「生体発動分子の機能発現に関する構造ダイナミクス研究」に関しては、エネルギー変換機能を持つ分子機械の創製という本研究領域の目標との相関が不十分であることから、本研究領域の目的に貢献できる「発動分子」を対象とする研究内容に修正していく必要がある。

【C02-1 班の研究内容の修正について】

本研究課題は、スーパーコンピュータ等を用いた分子動力学(MD)シミュレーションと NMR 計測実験を相補的に活用し、理論・計測の統合によって発動分子の構造ダイナミクスと機能発現を結びつけ、発動分子科学の確立に貢献することを目的としている。応募時では、課題内の連携に重点を置いた計画となっており、TrkAd5 という生体発動分子とその制御ペプチドを共通ターゲットとした研究を推進した。研究は順調に進展し、TrkAd5 と TP1 ペプチドの複合体 MD 計算を完了し、TrkAd5 の大量発現・精製法の確立、NMR シグナル帰属、結合サイト同定を完了した。MD 計算と NMR 測定的一致は良好であった。このような研究に追加して、さらに、本班が保有する技術の強みを生かし発動分子科学に貢献すべく、応募時の計画では、具体的でなかった領域内共同研究を、下記のように複数発足させた。

(1)人工発動イオンチャネルの MD 計算 (金原 A01 領域代表) : 金原らによって設計・合成された人工発動イオンチャネルについて、モデリングと MD 計算により、脂質二重膜中の人工イオンチャネルに、アゴニストやアンタゴニストが結合した 3 量体モデルを構築した。そのモデルは NMR などの結果と一致した。今後、カチオンの透過には、カチオン- π 相互作用が重要であるという知見が得られたため、それを考慮した力場を開発し、カチオン透過過程のシミュレーション実現を目指す。

(2)人工発動イオノフォアの MD 計算 (金原 A01 領域代表) : A01 金原班で設計・開発されたアニオンを輸送する人工発動イオノフォアの作動機構の解明に向けて、モデリングと MD 計算により、脂質二重膜中の人工発動イオノフォアの構造モデルを構築した。本モデルも実験結果と良好に一致した。今後、アニオンと人工イオノフォアの相互作用を量子計算で検証することで力場を改良し、アニオン輸送過程のシミュレーション実現を目指す。

(3)生体発動分子キネシン-微小管複合体の MD 計算 (角五 B01 計画代表) : B01 角五班で開発が進むキネシンモーター制御の微視的理解に向けて、キネシンと微小管の相互作用を MD 計算により調査した。その結果、微小管の変形によりキネシンと微小管の間に働く相互作用エネルギーが変化することが明らかになった。このことがキネシンの移動速度に関わっていると考えられる。今後は、角五 B01 班で行われる AFM 等の観測結果と合わせ、MD 計算の観点からより詳細なメカニズム解析を行う。

(4)生体発動分子の変異体の安定性変化に関わる MD 計算 (村田 C01 計画代表) : C01 村田班で研究されている耐熱化の理論計算の高度化として、MD 計算による構造ゆらぎ・エントロピーを取り入れた計算法を開発し、いくつかの生体分子系に適用し、実験と一致した結果を得た。

(5) 生体発動回転分子モーターに関わる MD 計算 (村田 C01 計画代表) : C01 村田班で研究されている V 型回転分子モーターについて, C01 で決定された立体構造を用いた MD 計算に基づき, 海外のグループとも共同して, 回転機構を提案した。

(6) 光駆動生体発動分子ロドプシンの機能構造・物性解析 (村田 C01 計画代表、須藤 A01 公募代表) : 共同研究者が発見し, 発現系構築・精製法確立した好熱細菌由ロドプシンを研究対象とすることで, 従来の膜タンパク質系では困難であった原子レベルの構造情報が得られる高分解能な NMR スペクトルが取得できるようになった。また, 立体構造を壊さずに多様な機能改変変異体も作製できることから, 光駆動生体発動分子の構造ダイナミクスを実験的に解明する基盤が整ってきている。

(7) 発動分子安定化に寄与する構造化 PEG の作用機序の解析 (金原 A01 領域代表) : A01 金原班において設計・合成された構造化 PEG により, TrkAd5 における多量体形成抑制効果が見られてきたことから, 構造化 PEG による安定化メカニズム解明に向け, 原子レベルでの相互作用情報が得られる安定同位体利用 NMR 解析を進めている。

以上のように、当初の計画ではなかった、領域内のグループとの複数の共同研究が進展し (図 4), 種々の発動分子 (人工分子・生体分子双方含む) に対して, 本班の強みである MD 計算と NMR 計測を適用することで, 発動分子の構造ダイナミクスと機能発現の関係が明らかになりつつある。

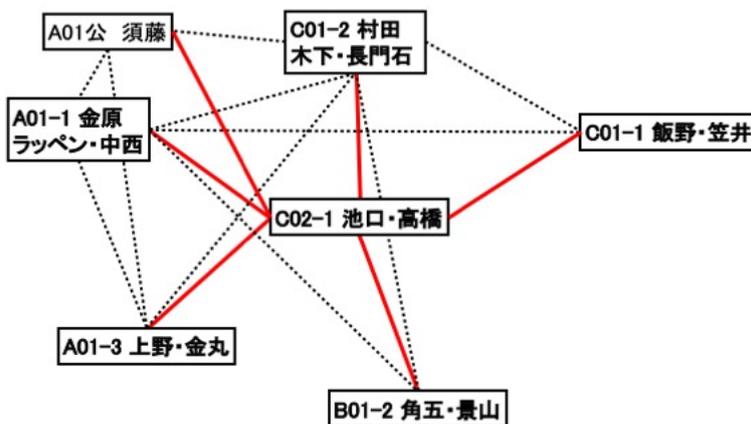


図 4 C02「生体発動分子の機能発現に関する構造ダイナミクス研究」と関連する領域内連携研究。
実線は池口との共同研究、破線はその他の共同研究

5 研究の進展状況及び主な成果

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか、(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。

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか

論文番号は、項目6に記載示したものを示す。

(1-1)【研究項目 A01 エネルギー変換分子素子の合理的設計】

A01 は合成化学によるボトムアップ構築、遺伝子工学的手法による異種分子間の部品交換やキメラ化、進化分子工学、計算科学による合理設計を駆使し、多様なエネルギー源を別のエネルギー形態に変換するエネルギー変換分子素子の創造を行うことを目的としている。また領域内連携により人工-生体ハイブリッド型分子素子の創造も行う。計画研究の課題として、「人工エネルギー変換分子素子の創成」、「合理設計による自然界の生体分子の改造とゼロからの創造」、「巨大分子素子としての人工ハイブリッドタンパク質集合体の構築」を課題とし、公募研究については、計画研究と相補的な人工発動分子素子、生体発動分子素子、ハイブリッド型発動分子素子の開発を目指している。

これまでの主な進捗として、人工発動分子素子については、イオンポンプ構築への重要なステップとなるイオン透過の異方的制御について、生体発動分子を模倣したマルチブロックオリゴマーにより実現に成功した(金原, 論文 A1)。また、回転型の人工発動分子素子として、基板上でギアのようにかみあうロータ型分子(ラッペン, 論文 A5)、気液界面上で羽ばたき型と回転型の運動モードを示すねじれ分子(中西, 論文 A6)、ホスト空孔内で慣性回転する分子複合体(松野, 論文 A9)など、エネルギー変換素子となりうる様々な機械的動きと異方的環境の特性に関して重要な知見を得ることに成功した。

(1-2)【研究項目 B01 エネルギー変換機能を有する分子集団運動の設計】

B01 は結晶、液晶、高分子フィルムなどの分子集合体、凝集系において、人工分子、生体分子、ハイブリッド分子の集積化及び集団運動を利用したエネルギー変換に挑戦する。計画研究の課題として、「分子の合目的集積化と光力学機能創出」「エネルギー変換分子素子の階層化による創発機能の創出」を課題とし、公募研究については、計画研究と相補的な人工発動分子素子、生体発動分子素子、ハイブリッド型発動分子素子を取り入れた分子集団の運動制御とエネルギー変換の実現を目指している。また、A01 との緊密な連携により、双方向で発動分子設計に適用できる知見の共有を行っている。

これまでの進捗として、人工分子の集団運動制御の基本となる分子配向の制御について、ベクトルビームによる分子集団の配向制御(宍戸, 論文 B4)に成功した。また、分子集団における分子の運動性について、熱応答性ヒドロゲルマイクロ粒子中での非熱応答ドメインの動態観察(鈴木, 論文 B10)、偏光情報を運動情報に変換する人工発動分子集団のプロトタイプ構築(景山, 論文 B2)成功している。さらに、入力エネルギー多様化へのアプローチとして、発動分子のエネルギー変換を担うフッ素導入ビオロゲン分子の酸化還元挙動の解明(相楽, 論文 B9)、光にตอบสนองして会合解離を制御できる両親媒性分子集合体の構築(松田, 論文 B8)などに成功した。このように、分子の集積化、運動性、エネルギー源多様化に向けて多くの成果が上がっている。

(1-3)【研究項目 C01 発動分子の精密分析】

C01 は、高速 AFM、光学顕微鏡 1 分子計測、X線結晶構造解析、物理化学解析による発動分子の精密解析から、分子素子や分子の集団運動によるエネルギー変換機構の理解ならびに細胞外での応用を容易にする耐熱化予測技術の開発を行なっている。計算科学や物理学的手法により、分子素子および分子の集団運動におけるエネルギー変換メカニズムを解明し、発動分子の *de novo* 設計への道筋を開くことを目的とする。計画研究の課題として、「先端1分子計測による生体・人工発動分子素子の構造変化と機能発現機構の解明」、「エネルギー収支の算定、発動分子を合理設計・理論計算するための物理化学評価と構造基盤の確立」を検討するとともに

に、公募研究については、計画研究と相補的な様々な解析手法と解析対象を取り入れた研究課題を実施し、発動分子によるエネルギー変換の本質に迫る。

これまでの主な進捗として、リニア生体発動分子としてキチナーゼ(飯野, 論文 C1-6)あるいはダイニン(飯野, 島, 論文 C1-1)の動作機構を解明し、リニア生体発動分子によるエネルギー変換原理に関して重要な知見を得た。また、回転生体発動分子(V型回転分子モーター)については、構造解析によるエネルギー変換原理の理解に始まり、理論的予測に基づく機能の高度化に至る一連の成果を得た(項目(7)にて後述)。光駆動型の生体発動分子(好熱菌 H⁺輸送性ロドプシン)に関しても、構造決定から高性能化に至る一連の成果を得た(項目(7)にて後述)。また、解析手法の高度化という観点から、高速 AFM による Mre11/Rad50 の動作機構解明(内橋, 論文 C1-8)、光と熱を利用した DNA の単分子操作(東海林, 論文 C1-9)など発動分子のエネルギー変換機構解明につながる多様な解析手法の検討が進んでいる。

(1-4)【研究項目 C02 発動分子の理論解析】

C02 は、計算科学や物理学的手法により、分子素子および分子の集団運動におけるエネルギー変換メカニズムを解明し、発動分子の *de novo* 設計への道筋を開くことを目的としている。計算科学においては、実際の実験データと整合性の合うパラメータの開発も含めて分子動力学法を中心とした経時的なシミュレーションを行なう。また、物理学的立場から、エネルギー変換の定量化と、計画研究の課題として、「分子シミュレーションによる発動分子の機能発現機構の解明」、「非平衡ソフトマター物理学による自律的運動のエネルギー論的研究」、「機能設計の理論的プロトコルの確立」を検討するとともに、公募研究については計画研究と相補的な様々な計算科学や物理学的手法を取り入れた発動分子解析を行なう。

これまでの主な進捗として、分子動力学シミュレーションが生体発動分子のみならず、人工発動分子の機能発現機構の解明に有効であることが明らかになった(非公開部分に記述)。また、生体発動分子の全原子解析がドメインの動きと側鎖の連動した動きの検出に有効であることを見いだした(小池, 論文 C2-10)。これらにより、計算科学的手法が広範な発動分子の解析に適用できることを示した。一方、発動分子集団の物理学的解析については、生体発動分子であるアクトミオシンを細胞サイズの液滴に封入することにより、発動分子複合体が「細胞内の対称性」を決めることを発見し、その仕組みを解明した。パーコレーション転移とよばれる物理現象が発動分子の集団で起こり、集団で生み出す力が細胞スケールの構造形成を制御することを明らかにした(前多, 宮崎, 論文 C2-1)。また、発動分子の集団運動のパターン制御において、キラリティが重要な因子になることを明らかにした(非公開部分に記述)。また、発動分子のエネルギー論については、生体発動分子 F₁-ATPase について、各種変異体がエネルギー変換効率に与える影響を 1 分子熱力学量測定により調べたところ、複合体の構造安定性が高効率のエネルギー変換に重要なことを明らかにした(鳥谷部, 上野, 論文 C2-2)。高効率な人工発動分子実現に向けた重要な設計指針になると期待される。

6 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、一般向けのアウトリーチ活動等の状況。令和2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。

(1) 原著論文・総説解説・Archive（代表的なものを抜粋）

研究項目 A01

計画研究 原著論文（全 24 報）/総説・解説（全 7 報）/Archive（全 1 報）

- A1. “A synthetic ion channel with anisotropic ligand response”, *T. Muraoka, D. Noguchi, R. S. Kasai, K. Sato, R. Sasaki, K. V. Tabata, T. Ekimoto, M. Ikeguchi, K. Kamagata, N. Hoshino, H. Noji, T. Akutagawa, K. Ichimura *K. Kinbara, *Nat. Commun.*, **11**, 2924 (2020), 査読有
- A2. “Collective motility of dynein linear arrays built on DNA nanotubes”, R. Ibusuki, M. Shiraga, A. Furuta, M. Yoshio, H. Kojima, K. Oiwa, *K. Furuta, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **523**, 1014-1019 (2020), 査読有
- A3. “Dynamic behavior of an artificial protein needle contacting a membrane observed by high-speed atomic force microscopy”, *T. Ueno, K. Niwase, D. Tsubokawa, K. Kikuchi, N. Takai, T. Furuta, R. Kawano, T. Uchihashi, *Nanoscale*, **12**, 8166-8173 (2020), 査読有
- A4. “Introduction: Molecular Motors”, *R. Jino, *K. Kinbara, *Z. Bryant, *Chem. Rev.*, **120**, 1-4 (2020), 査読有
- A5. “A chiral molecular propeller designed for unidirectional rotations on a surface”, Y. Zhang, J. P. Calupitan, T. Rojas, R. Tumbleson, G. Erbland, C. Kammerer, T. M. Ajayi, S. Wang, L. A. Curtiss, A. T. Ngo, S. E. Ulloa, *G. Rapenne, *S. W. Hla, *Nat. Commun.*, **10**, 3742 (2019), 査読有
- A6. “Monitoring Fluorescence Response of Amphiphilic Flapping Molecules in Compressed Monolayers at the Air–Water Interface”, *W. Nakanishi, *S. Saito, N. Sakamoto, A. Kashiwagi, S. Yamaguchi, H. Sakai, *K. Ariga, *Chem Asian J.*, **14**, 2869-2876 (2019), 査読有

公募研究 原著論文（全 34 報）/総説・解説（全 5 報）

- A7. “Regioselective Chemical Modification of Cysteine Residues on Protein Surfaces Focusing on Local Environment around the Conjugation Site”, T. Miyale, R. Tamaki, M. Asanuma, Y. Fukada, S. Hirota, *T. Matsuo, *Bioconjug. Chem.*, **31**, 794-802 (2020), 査読有
- A8. “Vectorial proton transport mechanism of RxR, a phylogenetically distinct and thermally stable microbial rhodopsin”, K. Kojima, T. Ueta, T. Noji, K. Saito, K. Kanehara, S. Yoshizawa, H. Ishikita, *Y. Sudo, *Sci. Rep.*, **10**, 282 (2020), 査読有
- A9. “Retarded solid-state rotations of an oval-shaped guest in a deformed cylinder with CH– π arrays”, T. Matsuno, K. Fukunaga, S. Sato, *H. Isobe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 12170-12174 (2019), 査読有

研究項目 B01

計画研究 原著論文（全 30 報）/総説・解説（全 13 報）/Archive（全 1 報）

- B1 “Experimental and theoretical analyses of curvature and surface strain in bent polymer films”, K. Kuwahara, R. Taguchi, M. Kishino, *N. Akamatsu, K. Tokumitsu, *A. Shishido, *Appl. Phys. Express*, **13**, 056502 (2020), 査読有
- B2 “Light-driven flipping of azobenzene assemblies — sparse crystal structures and responsive behavior to polarized light”, *Y. Kageyama, T. Ikegami, S. Satonaga, K. Obara, H. Sato, *S. Takeda, *Chem. Eur. J.*, accepted, DOI: 10.1002/chem.202000701, 査読有
- B3 “Regulation of biomolecular motor-driven cargo transport by microtubules under mechanical stress”, S. R. Nasrin, T. Afrin, A. M. R. Kabir, D. Inoue, T. Torisawa, K. Oiwa, K. Sada, *A. Kakugo, *ACS Appl. Bio Mater.*, **3**, 1875-1883 (2020), 査読有
- B4 “Single-step creation of polarization gratings by scanning wave photopolymerization with unpolarized light”, K. Hisano, M. Ota, M. Aizawa, N. Akamatsu, C. J. Barrett, *A. Shishido, *J. Opt. Soc. Am. B*, **36**, D112-D118 (2019), 査読有

- B5 “Adaptation of Patterns of Motile Filaments under Dynamic Boundary Conditions”, D. Inoue, G. Gutmann, T. Nitta, A. M. R. Kabir, A. Konagaya, K. Tokuraku, K. Sada, H. Hess, *A. Kakugo, *ACS Nano*, **13**, 12452-12460 (2019), 査読有
- B6 “Artificial Smooth Muscle Model Composed of Hierarchically Ordered Microtubule Asters Mediated by DNA Origami Nanostructures”, K. Matsuda, A. M. R. Kabir, N. Akamatsu, Ai Saito, S. Ishikawa, T. Matsuyama, O. Ditzer, M. S. Islam, Y. Ohya, K. Sada, A. Konagaya, *A. Kuzuya, *A. Kakugo, *Nano Lett.*, **19**, 3933-3938 (2019), 査読有
- B7 “Light-Powered Self-Sustainable Macroscopic Motion for the Active Locomotion of Materials”, *Y. Kageyama, *ChemPhotoChem*, **3**, 327-336 (2019), 査読有
公募研究 原著論文 (全 17 報) / 総説・解説 (全 1 報)
- B8 “Hydrophobic monomers recognize microenvironments in hydrogel microspheres during free radical seeded emulsion polymerization”, T. Watanabe, Y. Nishizawa, H. Minato, S. Chihong, *K. Murata, and *D. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **59**, 8849-8853 (2020), 査読有
- B9 “A diarylethene annulated isomer as a highly-conductive molecular wire evaluated by the exchange interaction between two nitroxides”, Y. Sumiya, K. Higashiguchi, *K. Matsuda, *Chem. Commun.*, **56**, 2447-2450 (2020), 査読有
- B10 “Non-Thermoresponsive Decanano-sized Domains in Thermoresponsive Hydrogel Microspheres Revealed by Temperature-Controlled High-Speed Atomic Force Microscopy”, Y. Nishizawa, S. Matsui, K. Urayama, T. Kureha, M. Shibayama, *T. Uchihashi and *D. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**, 8809-8813 (2019), DOI:10.1002/anie.201903483, 査読有

研究項目 C01

計画研究 原著論文 (全 23 報) / 総説・解説 (全 9 報)

- C1-1 “Small stepping motion of processive dynein revealed by load-free high-speed single-particle tracking”, J. Ando, T. Shima, R. Kanazawa, R. Shimo-Kon, A. Nakamura, M. Yamamoto, T. Kon & *R. Iino, *Sci. Rep.*, **10**, 1080 (2020), 査読有
- C1-2 “Single-molecule imaging analysis reveals the mechanism of a high-catalytic-activity mutant of chitinase A from *Serratia marcescens*”, A. Visootsat, A. Nakamura, P. Vignon, H. Watanabe, T. Uchihashi, *R. Iino, *J. Biol. Chem.*, **295**, 1915-1925 (2020), 査読有
- C1-3 “Methodology for Further Thermostabilization of an Intrinsically Thermostable Membrane Protein Using Amino Acid Mutations with Its Original Function Being Retained”, S. Yasuda, T. Akiyama, S. Nemoto, T. Hayashi, T. Ueta, K. Kojima, T. Tsukamoto, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, Y. Sudo, *M. Kinoshita and *T. Murata, *J. Chem. Inf. Model.*, **60**, 1709-1716 (2020), 査読有
- C1-4 “Metastable asymmetrical structure of shaftless V1 motor”, S. Maruyama, K. Suzuki, M. Imamura, H. Sasaki, H. Matsunami, K. Mizutani, Y. Saito, F. L. Imai, Y. Ishizuka-Katsura, T. Kimura-Someya, M. Shirouzu, T. Uchihashi, T. Ando, I. Yamato, *T. Murata, *Sci. Adv.*, **5**, eaau8149 (2019), 査読有
- C1-5 “Phospholipid Membrane Fluidity Alters Ligand Binding Activity of a G Protein-Coupled Receptor by Shifting the Conformational Equilibrium”, K. Yoshida, *S. Nagatoishi, D. Kuroda, N. Suzuki, T. Murata, *K. Tsumoto, *Biochemistry*, **58**, 504-508 (2019), 査読有
- C1-6 “Processive chitinase is Brownian monorail operated by fast catalysis after peeling rail from crystalline chitin”, *A. Nakamura, K. Okazaki, T. Furuta, M. Sakurai, *R. Iino, *Nat. Commun.*, **9**, 3814 (2018), 査読有
- C1-7 “Rotational Mechanism Model of the Bacterial V1 Motor Based on Structural and Computational Analyses”, *A. Singharoy, C. Chipot, T. Ekimoto, K. Suzuki, M. Ikeguchi, I. Yamato and *T. Murata, *Front. Physiol.*, **10**, 1-12 (2019), 査読有

公募研究 原著論文 (全 27 報) / 総説・解説 (全 4 報) / Archive (1 報)

- C1-8 “Rad50 zinc hook functions as a constitutive dimerization module interchangeable with SMC hinge”, H. Tatebe, C. T. Lim, H. Konno, K. Shiozaki, A. Shinohara, *T. Uchihashi and *A. Furukohri, *Nat. Commun.*, **11**, 370 (2020), 査読有

- C1-9 “Nanotrafic Lights: Rayleigh Scattering Microspectroscopy of Optically Trapped Octahedral Gold Nanoparticles”, *T. Shoji, M. Tamura, T. Kameyama, T. Iida, Y. Tsuboi, T. Torimoto, *J. Phys. Chem. C*, **37**, 23096-23102 (2019), 査読有
- C1-10 “High-speed AFM reveals accelerated binding of agitoxin-2 to a K⁺ channel by induced fit”, *A. Sumino, T. Sumikama, *T. Uchihashi, *S. Oiki, *Sci. Adv.*, **5**, eaax0495 (2019), 査読有

研究項目 C02

計画研究 原著論文 (全 18 報) / 総説・解説 (全 8 報) / Archive (1 報)

- C2-1 “Tug-of-war between actomyosin-driven antagonistic forces determines the positioning symmetry in cell-sized confinement”, R. Sakamoto, M. Tanabe, T. Hiraiwa, K. Suzuki, S-I. Ishiwata, *Y.T. Maeda and *M. Miyazaki, *Nat. Commun.*, **11**, 3063 (2020), 査読有
- C2-2 “Randomness and optimality in enhanced DNA ligation with crowding effects”, T. Y. Shiraki, K. Kamei and *Y. T. Maeda, *Phys. Rev. Research*, **2**, 013360 (2020), 査読有
- C2-3 “Combination of coarse-grained molecular dynamics simulations and small-angle X-ray scattering experiments”, T. Ekimoto, Y. Kokabu, T. Oroguchi, *M. Ikeguchi, *Biophys. Physicobiol.*, **16**, 377-390 (2019), 査読有
- C2-4 “Structural mechanisms underlying activity changes in an AMPA-type glutamate receptor induced by substitutions in its ligand-binding domain”, *M. Sakakura, Y. Ohkubo, H. Oshima, S. Re, M. Ito, Y. Sugita, and *H. Takahashi, *Structure*, **27**, 1698-1709 (2019), 査読有
- C2-5 “Elimination of Finite-Size Effects on Binding Free Energies via the Warp-Drive Method”, T. Ekimoto, T. Yamane, *M. Ikeguchi, *J. Chem. Theory Comput.*, **14**, 6544-6559 (2018), 査読有
- C2-6 “Evaluation of the Duty Ratio of the Bacterial Flagellar Motor by Dynamic Load Control”, K. Sato, S. Nakamura, Seishi Kudo, *S. Toyabe, *Biophys. J.*, **116**, 1952-1959 (2019), 査読有
- C2-7 “Cooperative ligation breaks sequence symmetry and stabilizes early molecular replication”, S. Toyabe, *D. Braun, *Phys. Rev. X*, **9**, 011056 (2019), 査読有

公募研究 原著論文 (全 2 報) / 総説・解説 (全 3 報) / Archive (4 報)

- C2-8 “Aversion of face-to-face situation of pedestrians eases crowding condition”, S. Yajima, K. Yoshii, Y. Sumino, *arXiv:2003.13992* (2020), 査読無
- C2-9 “Experimental and theoretical energetics of walking molecular motors under fluctuating environments”, *T. Ariga, M. Tomishige, D. Mizuno, *Biophys. Rev.*, published online (2020), DOI:10.1007/s12551-020-00684-7, 査読有
- C2-10 “All Atom Motion Tree detects side chain-related motions and their coupling with domain motion”, *R. Koike, M. Ota, *Biophys. Physicobiol.*, **16**, 280-286 (2019), 査読有

(2) 書籍・学会発表・産業財産権 (件数)

研究項目	書籍	国際学会発表(基調・招待講演)	産業財産権
A01 計画	8	48(30)	3
A01 公募	1	13(6)	2
B01 計画	7	65(36)	3
B01 公募	3	30(10)	0
C01 計画	0	20(18)	0
C01 公募	2	16(6)	1
C02 計画	1	18(6)	0
C02 公募	0	6(2)	0

(3) ホームページ

領域発足直後にホームページ (<http://www.molecular-engine.bio.titech.ac.jp>) を開設し、領域内容の紹介とともに、最新の成果、イベント情報、プレスリリース、受賞情報など積極的に情報発信を行っている。

タイトルページ



領域の紹介等



イベント情報等



成果の公表等



(4) 主催シンポジウム, 共催・協賛シンポジウム

2020年1月に、国際シンポジウム「The 1st Symposium on Molecular Engine」を開催、4名の著名外国人研究者を含む5件のKeynote講演と7件の招待講演、56件のポスター発表により、研究成果の発表とディスカッションを行った。105名の参加者があり、盛会のうちに終わった。今後の国際研究連携に向けて極めて有意義であった。

新学術領域「ソフトロボット創成学」とのジョイントワークショップを2020年3月に企画した（新型コロナウイルスによる活動自粛のため延期）。新学術領域間連携により研究領域のさらに大きな拡がりを見せることが期待される。

主催国際シンポジウム			
2020/1/8	The 1st Symposium on Molecular Engine	千葉大学 けやき会館 けやきホール	A01-1 金原
2020/1/7	Workshop on Physics of Soft, Active and Living Matter	千葉大学 けやき会館	C02-2 前多
2020/1/7	Workshop "Supramolecular approaches to synthetic molecular engines"	千葉商工会議所第2ホール	A01-1 金原
主催シンポジウム			
2019/5/23	Collective motion and functional dynamics in molecular engines	九州大学 築紫キャンパス	C02-2 前多
共催・協賛シンポジウム			
2019/12/20 ~ 2019/12/22	日本生体エネルギー研究会 第45回討論会	九州大学戸畑キャンパス	A01-2 中村
他8件			
共催・協賛 国際シンポジウム・ワークショップ			
2019/6/23~ 2019/6/28	ICMAT 2019(10th International Conference on Materials for Advanced Technologies)(協賛)	Marina Bay Sands, Singapore	A01-1 金原 A01-3 上野
他6件			A01-3 上野
学会企画・その他			
2019/10/31~ 2019/11/1	第34回 高分子学会関東支部茨城地区若手の会交流会	つくばセミナーハウス	A01-1 中西
他3件			

(5) アウトリーチ活動

1) 小・中・高校生を対象にした活動は、オープンキャンパス、その他セミナーを合わせ、現在までに 17 件、一般市民向けイベントでの講演 31 件の計 48 件。また、領域ウェブサイトでは、領域の活動、成果等の情報を発信している。さらに、国内 26 件、海外 10 件のプレスリリースを行った。

2) 領域の研究内容を一般向けに紹介するパンフレットを作成した(下図)。



3) 年度ごとの領域の研究成果発信のためのニュースレターを発行した。

2018年度

2019年度



(6) メディア掲載

国内メディア 新聞 19 件, 雑誌 5 件, TV 2 件, その他 2 件
海外メディア 雑誌 1 件, ネットニュース 1 件, その他 5 件

(7) その他

発動分子科学の概念と領域の研究成果を紹介することを目的とする特集号や解説記事を、国内外の著名な論文誌、学会誌において企画した。

- 1) *Chemical Reviews* 誌(アメリカ化学会)(右図)
January 8, 2020 (Vol. 120, Issue 1, pp 1–460)
Molecular Motor 特集号 (Guest editors: A01 金原, C01 飯野)
- 2) S. Toyabe, C.-B. Li, and K. Kinbara “Session 2SDA—Nonequilibrium energetics of biological molecular machines”
Biophysical Reviews **12**, 273–274 (2020) (A01 金原, C02 鳥谷部).
- 3) 化学と工業誌(日本化学会) 2020年6月号
特集記事「分子が発動するサイエンス」(C01 長門石)



7 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。

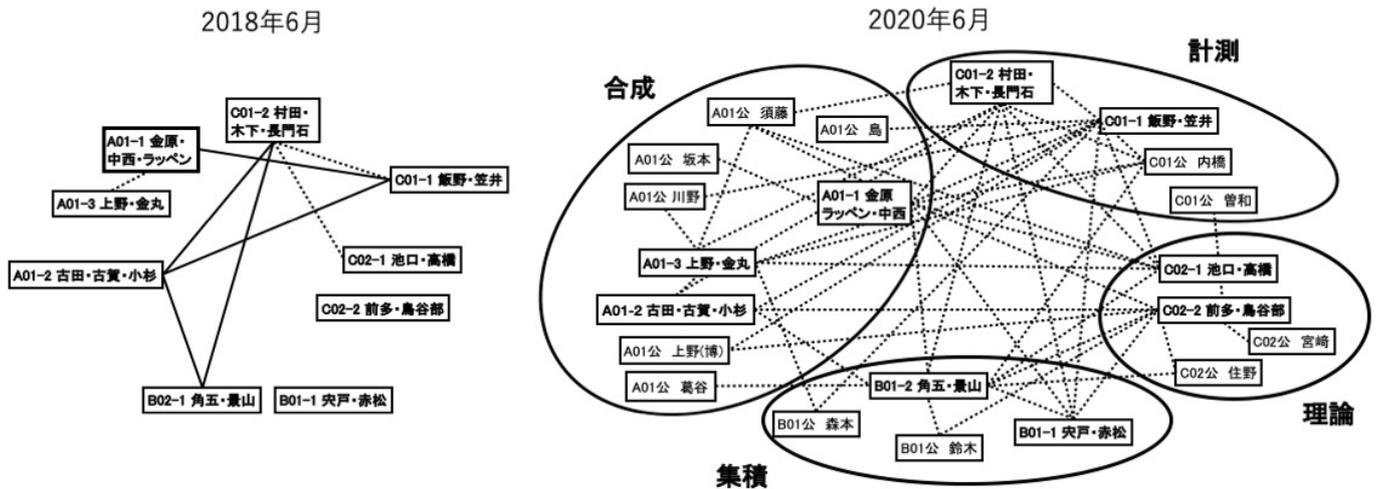


図5 研究計画グループごとの研究連携の様子(領域発足時点と2020年6月時点の比較)

研究連携については、いずれの項目においても計画研究をコアとする形で研究連携のネットワークが構築されている。領域発時点の8件から、41件と飛躍的に増加した。すでに領域内共同研究論文も20件発表している。

【複数の研究項目間での具体的な連携研究成果】

- (1) 脂質二分子膜中で非対称ナリガンド応答性を示す人子発動分子(イオンチャネル)の構築に成功: 人工発動分子の合成・設計を金原(A01)が行ない, 細胞膜上での単分子観察を笠井(C01), 分子動力学シミュレーションにより動作原理について考察を行った(C02 池口)(論文 A1)。人工イオンポンプの実現に大きく近づく成果と言える。(A01-C01-C02 の連携)
- (2) 自律的に細胞膜を貫通する生体ハイブリッド分子針の膜貫通メカニズム解明に成功: 生体ハイブリッド分子針の合成・設計を上野(A01)が行ない, モデル膜との相互作用の単分子観察を内橋(C01 公募), ドライビングフォースとなる膜電位との関係を川野(A01 公募)が実験的に示した(論文 A1)。自律的なハイブリッド発動分子の実現に大きく近づく成果と言える。(A01-C01 の連携)
- (3) 集積化した人工および生体発動分子素子(微小管・キネシン)による巨視的な収縮運動を実現: 人工および生体発動分子素子の合成・設計を角五(B01)が行い, 人工発動分子(DNA)の合成を葛谷(A01)が行った(論文 B6)。集積化した人工および生体発動分子素子による巨視的力学運動が実現に近づく成果と言える。(A01-B01 の連携)
- (4) 回転生体発動分子の動作機構を解明し耐熱化に成功: 理論解析により回転生体発動分子(V_1 モーター)の回転運動に関わる部位の決定と, その構造基盤の確立を X 線結晶構造解析等により村田(C01)が行った(論文 C1-7)。さらに, 1分子回転計測を飯野(C01)や上野(A01 公募), 高速 AFM 観察を内橋(C01), 計算機シミュレーションを池口(C02)が行なうことによりそのダイナミクスを明らかにした(論文 C1-4)。さらに得られた分子メカニズムと合成設計指針に基づき, 回転の高速化と制御を小杉(A01), 古賀(A01), 飯野(C01)らが実現した(論文投稿中)。(A01-C01-C02 の連携)
- (5) 光応答性生体発動分子動作機構の解明と, 耐熱化に成功: 光駆動生体発動分子(好熱菌 H^+ 輸送性ロドプシン)に関して, 構造基盤を村田(C02)が確立し, NMR や理論解析, 計算機シミュレーションによるダイナミクスの解明を村田(C02)および須藤(A01)が行った後, 理論的耐熱化変異体予測法を確立し, 村田(C02), 長門石(C01), 須藤(A01)らが変性中点温度が最大で7度上昇($T_m = 100^\circ\text{C}$)した耐熱化ロドプシンの創成に成功した(論文 C1-3)。(A01-C01-C02 の連携)
- (6) 自律的に集団運動する人工および生体発動分子素子の開発に成功: 人工および生体発動分子素子の合成・設計を角五(B01)が行い, 自律的に情報を授受する人工発動分子(DNA)の合成を葛谷(B01)が行った。自律駆動するソフトロボットの實現に近づく成果と言える(論文投稿中)。(A01-B01 の連携)

8 若手研究者の育成に係る取組状況

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2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。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

若手研究者の育成，将来の研究者ネットワーク構築を促進するため若手会を組織し，若手ならではの視点から，以下に示す7つの取り組みを行った。

- (1) 発動ミニスクール: 学生やポスドクが参加する若手異分野意見交換と共同研究の足がかりとして「発動分子科ミニスクール」を各地で開催した。実際の研究現場を見学し，実験の進め方の具体的なイメージの醸成に大きく役立っている。

発動分子科学ミニスクール 実施状況				
月日		開催	場所	責任者
2019/12/16 ～12/18	第6回	大腸菌によるタンパク質精製実習	東京工業大学 生命理工学院	A01-3 上野
2019/10/26	第5回	蛍光顕微鏡観察	京都大学 ウイルス再生医科学研究所	C01-1 笠井
2019/ 9/25	第4回	生理電気化学測定の説明とデモンストレーション	福井大学医学部	公募 C01 清水
2019/ 9/5	第3回	高速原子間力顕微鏡のデモンストレーション	名古屋大学理学研究科	公募 C01 内橋
2019/ 9/5	第2回	1分子ダイナミクス観察のデモンストレーション	東北大学 大学院工学研究科	C02-2 鳥谷部
2019/ 8/29	第1回	有機合成実習	北海道大学理学部	B01-2 景山 公募 C02 住野

- (2) ME-Hub 異分野交流: 鈴木(B01 公募)グループの学生が東京工業大学に構える ME-Hub を訪問し、金原(A01)、上野(A01)各グループの学生からバイオ、ハイブリッド有機分子合成の説明を受け、交流を深めた。
- (3) 若手会アウトリーチパンフレット作成: 「発動分子科学」の啓蒙にむけ、若手研究者を中心に、一般・学部学生を対象とした A2 見開きパンフレットを作成した(2020年3月26日開催の日本化学会特別企画で配布予定だったが、新型コロナウイルスの影響により中止、2020年10月CSJフェスタで配布予定)
- (4) 学会共催による若手活動の支援: 領域メンバーが幹事をつとめる関係学会の若手会を共催し、その活動を支援した(高分子学会関東支部茨城地区若手の会交流会、日本化学会特別企画など)。

9 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、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、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

【設備等の活用状況】

- (1) 高速 AFM:
高速 AFM は、発動分子のダイナミクスの計測に極めて有効であり、既にこれを利用した成果があがっている(A01 上野ら, *Nanoscale*, 2020 など)。高速 AFM を利用した共同研究も複数立ち上がっており、連携研究の進捗に伴い利用者のさらなる増加が見込まれる。
- (2) ME-Hub:
ME-Hub については、生体・人工合成研究支援を利用した、共同研究用タンパク質の調整実験画実施されている(A01 ラッペン)。また、ハイブリッドタンパク質調製やタンパク質安定化のための人工分子骨格として PEG 誘導体の合成を技術支援員が行ない、古田(A01)、須藤(A01)、飯野(C01)、村田(C01)、高橋(C02)らの領域内共同研究のために提供している。

【総括班経費の効果的使用について】

- (1) 研究費の使用状況
共用機器の導入は終えている。また、ME-Hub として整備した、生物系および合成系実験設備についても、基本的な実験に必要な機器の導入は終えている。今後は、実験・測定を継続的に支援するための経費を計上する予定である。高速 AFM 導入費用が当初予定より大幅に下がったため、一部は ME-Hub 設備の充実のために使用し、残りは繰り越しをした。
- (2) 今後の使用計画
《人件費》
前述した繰り越し分を利用して、ポスドクおよび技術支援員の更なる拡充をはかり、領域内連携研究の一層の推進のため活用する。
《旅費》
新型コロナウイルス感染状況により国内外への出張が大きく制限される可能性がある。特に海外出張については、1年くらいの間は大きく制約される可能性が高いと見込まれる。このため、旅費として計上した予算の一部については、オンライン会議開催費等へ変更する可能性がある。
《その他》
 - 1) レクチャーツアーの一環として訪問した英国ブリストル大学において、分子動力学シミュレーションをそのままバーチャルリアリティ(VR)として体験できる優れたシステムを紹介された。分子の動きを3次的に可視化できるという点で、研究の推進に極めて有効であると考えられる。上記の繰越金を利用して導入を検討している。
 - 2) 上記に述べたように、今後の成果発表、成果の発信、共同研究の推進は主としてオンライン会議等で進めざるを得ない可能性がある。このため、当初旅費として計上した費用を減額し、オンライン会議開催費を新たに計上することを検討している。

10 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「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2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後公募する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

「革新的・創造的な学術研究の発展」に対する方策

本領域では、これまで別々の研究分野とされてきた、化学、物理、生物の研究者の連携による新しい「発動分子科学」の学理を打ち立てることを目指しているが、イオンチャネルや回転型発動分子など、異分野連携により具体的な成果もあがりつつある。また、計画研究メンバーが構築した研究連携ネットワークの中に、公募研究メンバーが非常に良い形で取り込まれており、数々の新しい連携研究が立ち上がってきた(項目7:研究組織の連携体制参照)。今後は、これらの異分野連携の芽を確実に成果へと結実させるための領域運営に力を入れる。特に化学、物理、生物の3分野の研究者が関与する異分野連携を積極的に支援する。また、本領域で目的の一つとしているハイブリッド型発動分子は、物質としての新規性が極めて高く、大きなインパクトが期待される。本領域では、研究連携を支援する ME-Hub、国際活動を支援する ME-Net、産官学連携を推進するための ME-Innov の三つの取り組みを推進しており、今後はこれらをさらに発展的に活用する。

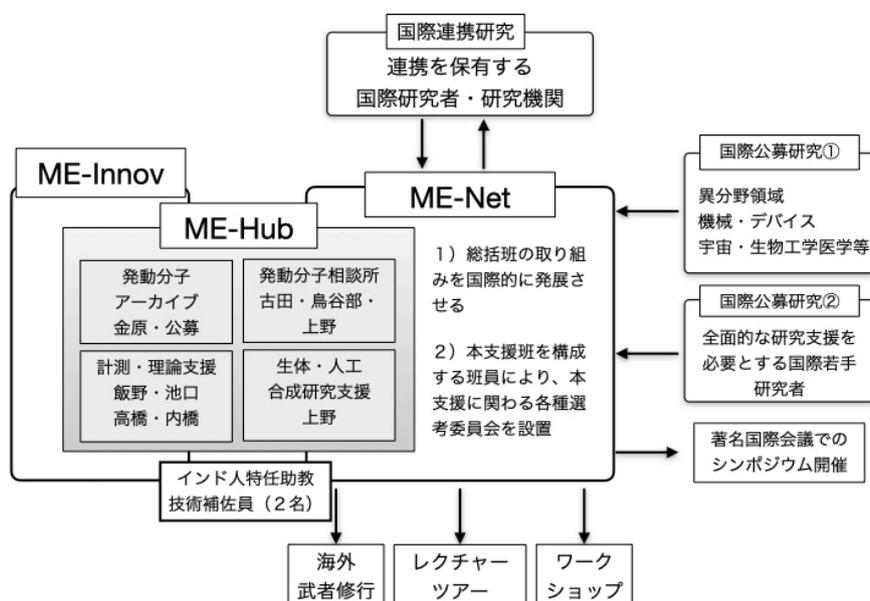


図6 総括班組織図と領域における各種の取り組み

1. 領域運営上の方策

1)【ME-Hub の活用】

ME-Hub として東工大内に生物系実験、化学系実験を実施する連携支援施設(上図:生体・人工合成研究支援)、ならびに高速 AFM を初めとする分析機器(同:計測・理論支援)も整備されており、雇用した特任助教、技術支援員による専門的支援を受けられる体制は整っている。領域構成員による ME-Hub の積極的な利用を推進する。また、研究連携を推進するため発動分子相談所により積極的なアドバイスをこなう。発動分子アーカイブについては、研究成果が蓄積されてきたため、公募研究(CO2 櫻庭)の協力により構築に取り組む。

2)【発動分子ミニスクール】

関連学会出席の機会を利用したミニスクールを開催するとともに、オンラインを利用することで、多様な分野の講師によるミニスクールを実施する。これをもとに、若手を中心とした研究連携ネットワークの一層の拡大に取り組む。

3)【新学術領域「ソフトロボティクス学の創成」との連携】

本領域は分子～分子集合体スケールの現象を主とした対象としているが、同年度に発足した新学術領域「ソフトロボティクス学の創成」と連携することにより、マクロスケールの事象までを含めた全スケール領域でのエネルギー変換をカバーすることができる。このため、新学術領域間の連携と情報共有を推進する。

4)【新学術領域「生命の情報物理学」との連携】

本領域は生体発動分子のエネルギー変換とその自律的運動の理論研究を研究項目に設定しているが、翌年度に発足した新学術領域「生命の情報物理学」と連携することにより、具体的な生命現象に関連する多様なエネルギー変換をカバーすることができる。本年度内に分子モーター討論会を共同共催で開催する予定である他、新学術領域間の連携と情報共有を推進する。

2. 今後公募する公募研究の役割

公募研究については計画研究がカバーしていない人工分子、生体分子、分子集合体、機能評価法、構造評価法を補完する重要な役割を持つ。分子サイズ、集積状態、変換するエネルギーに関する多様性を重視する。特に、人工分子と生体分子を融合するような、有機的連携をもたらす課題を積極的に取り入れる。1年目の公募(28件)においては、これまでに、12件の公募メンバーが計画班メンバーとの共同研究を実施している。各項目については、特に今後の公募研究については以下を担うことを期待する。

【研究項目 A01】

変換するエネルギーの多様化、発動運動の多様化。領域内連携によるハイブリッド発動分子の構築。

【研究項目 B01】

変換するエネルギーの多様化、分子集積場の多様化、領域内連携によるハイブリッド発動分子の構築。

【研究項目 C01】

機能・構造評価手法の多様化、領域内連携による人工発動分子・ハイブリッド発動分子の精密解析

【研究項目 C02】

計算手法の多様化、人工発動分子の集団運動制御、自律的エネルギー変換の情報熱力学。

3. 「国際的なネットワークの構築」に対する方策

本領域活動前半では計画班構成員を中心に、国際連携の推進を行ってきた。今後は、国際ネットワーク拡張を目指す領域の全構成員を含め、国際連携活動への支援を行なう。この際、新型コロナウイルス感染状況を考慮し、オンラインによる活動の可能性も積極的に検討する。

【国際共同研究】

すでに共同研究を開始している、MIT、ボルドー大、プリンストン大、ミネソタ大、UC Berkley、TIFR、清華大学、NTUなどの連携を強化し、着実に論文発表などの成果に結びつける。

【海外武者修行】

海外研究者と連携し、助教、博士研究員、学生(審査を通過した場合)の相互派遣(数週間～数ヶ月)により共同研究を推進し、海外での武者修行(著名研究者訪問やセミナー)の旅費を支援する。

【レクチャーツアー】

発動分子科学の概念の認知度向上と国際連携ネットワーク構築のためレクチャーツアーを実施する。

【ワークショップ開催】

海外の研究者を日本に招聘した国際研究会、国際シンポジウムの継続的な開催を行う。これまでに、2020年12月に開催される Pacificchem2020 において、2名のノーベル賞受賞者を招待したシンポジウムを開催することが決定している(オーガナイザー金原(A01)、ラッペン(A01)、中西(A01))。

【国際公募研究】

本領域への異分野からの参入と融合、新興国研究者の支援を目的として海外研究者に対し国際公募研究を実施し、発動分子ハブを利用した共同研究を支援する。

11 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。

本領域では、化学、生物、計算科学、物理の学問分野を融合した新学理の創成を目指しているが、それぞれの分野の第一人者である相田卓三教授(理化学研究所創発物性科学研究センター, 化学), 難波啓一教授(大阪大学大学院生命機能研究科, 生物), 杉田有治教授(理化学研究所基幹研究所, 計算科学), 佐野雅己教授(東京大学国際高等研究所・東京カレッジ, 物理), に総括班評価者としてご参画いただいた。以下に評価コメントを記載する。

相田卓三教授

本領域は、機械な動きを起こす分子機械の機能としてエネルギー変換に着目し、化学、生物、物理の異分野連携によりこれを合理的に設計するための学理の構築を目指すという、複合領域に相応しい分野横断的課題に挑戦している。計画研究には、単独分子および分子集合体という2つの階層におけるエネルギー変換を、人工分子および生体分子を用いたアプローチにより実現を目指すグループがバランスよく含まれている。ここに、分子構造およびその動的挙動を精密解析するグループ、計算科学や物理学的手法により、理論的にエネルギー変換原理を解析するグループが加わることで、目的とする新学理構築に向けて万全の体制が構築されている。実際、領域申請時に提示された達成目標も順調に実現されている。また、領域内の研究連携は順調に進んでおり、論文として発表された領域内共同研究の成果も多数出ている。公募研究代表者の中にも、複数の領域内共同研究を成果をあげている者が数名おり、研究連携が領域全体に広がっていることをよく示している。これまで生体分子に適用されてきた計測手法や計算科学的手法が、人工分子に数多く適用されつつあるが、今後どのような革新的な成果が得られるか楽しみである。

領域の運営は、領域代表の力強いリーダーシップによって円滑に進んでいる。領域会議等における議論は常に非常に活発に行われており、公募研究も含めて異分野の研究者間の相互理解も深まっている。また、領域会議にはポスドクや学生も多数参加しており、ポスター発表やなどを通じて若手育成にも大きく貢献している。また、ミニスクールやイノベーションスクールなどはユニークな取り組みであり、領域活動の幅を広げるのに大いに貢献している。

難波啓一教授

本領域では、様々なタイプの入力エネルギーを活用して効率的なエネルギー変換により動作する様々な人工発動分子の設計指針を確立を目指している。本領域の特徴は大きな2つの軸に沿って研究を推進するその方針であり、合成化学的なアプローチによる人工発動分子の設計を1つの主軸とし、発動機械として働く生体分子の主鎖を人工分子で置き換えた主鎖置換型の人工・生体ハイブリッド発動分子の設計をもうひとつの主軸とする。この2つの方針を軸として、機械的な動きを介してエネルギー変換を行なう様々な発動分子素子を創成するという、きわめて意欲的で挑戦的な課題である。生体中で働く分子機械の構造や動態を通して得られた動作メカニズムの理解の上に、異分野融合により化学、生物学、物理学の密な連携を図ることで発動分子を人工的に構築するという壮大な計画は、金原領域総括の強いリーダーシップのもと、様々なバックグラウンドを持つ計画研究9グループに加えて公募研究28グループの研究者の、それぞれの情熱溢れる研究活動によって頼もしく進められ、それぞれに興味深い成果が得られている。

定期開催の領域会議におけるメンバー研究者間の連携促進のみならず、関係分野の研究者を招いてのセミナー開催や関連学会でのシンポジウムの主催・共催により領域内外の関連分野の研究者間で議論の機会を増やし、また国際連携研究の推進活動として国内で国際会議を開催し、国外での国際会議でシンポジウムを共催するなど、国内外で本領域の認知度を高める活動を積極的に推進しており、その積極的な研究連携推進活動および情報発信活動は高く評価できる。また、発動分子科学の将来展望を探るための情報収集活動として複数の企業研究者と領域メンバーによる意見交換会を持つなど、産学連携に力を入れていることも大いに評価したい。

杉田有治教授

本研究領域は、物理・化学・生物を融合して、タンパク質の効率的なエネルギー変換機能の良さを取り入れた分子素子の設計と合成を行い、新たに「発動分子」とも呼ぶべき高効率なエネルギー変換機能を創造するというチ

チャレンジな課題である。異分野融合と言葉で書くのは簡単であるが、異なる理論・実験手法、異なる研究対象を基盤とする研究者を集め、挑戦的な課題に取り組むことは容易ではない。本研究領域は、研究代表者の優れたリーダーシップのもとで計画班および公募班の研究者が活発な議論を交わすことで、「機械的な動きをエネルギー変換に利用する発動分子」の概念を着実に捉えようとしている。そのために重要な役割を果たしているのは、主催・共催した国際シンポジウムやワークショップの開催であり、比較的若いメンバーで構成されている本研究領域の良さが発揮され、活発な議論が展開されてきた。研究発表についても着実に進展しており、その中にはすでに領域内の共同研究が共著論文として発表されている例もあり、領域内の研究交流が活発に行われていることを示唆している。あえて言うならば、計画班の発表論文がやや技術的な内容に偏りがあるように思えたが、研究期間の前半に理論・実験手法などの地盤を固めるという意図があったとしたならばむしろ良い傾向であり、大きな問題ではない。その一方で、公募班からインパクトの高い一般誌に積極的に論文発表されていることは興味深い。この利点を生かし、本研究領域が掲げた高い目標を達成するために、後半の研究期間においても、活発な研究交流を行って、さらなる共同研究の発展につなげてほしい。達成目標に対する進捗状況が分かりやすい形で報告書に示されており、実現可能性：大の目標はおおよそ完了している一方で、実現可能性：中や大の目標の中には検討初期というものも存在する。今後の限られた期間を考えると全てを実現することが難しいのであれば、問題を精査して、この研究領域内で達成すべき問題を絞り込むことも検討すべきではないか。審査の過程で留意事項として計画班における理論研究とその他との関わりが指摘されていたが、実際には複数の理論・計測の共同研究が領域内で発足して、成果をあげつつあり、適切な修正がなされていると考えられる。

佐野雅己教授

本研究領域は、高効率のエネルギー変換を行う分子装置(発動分子:molecular engine)の新規合成、集積、測定評価の手法を確立し、発動分子の運動力学や自律的運動のエネルギー論的理解につなげようとする、極めて意欲的な研究プロジェクトである。発動分子の創生と物理的理解というテーマに鋭くフォーカスした研究計画と、その目標に合わせて組織された生物、化学、物理の3つのグループ構成は本領域の優れた特徴を良く表しています。何よりも、各計画研究の代表者がほぼ全員 30~40 歳代であり、今まさにこの分野で大活躍している人材を集めて組織されたことは最大の強みであると思います。領域会議や国際会議でも領域代表の金原氏を中心に、自律的に動く分子機械やその集合体を研究する若手研究者達の活躍を知ることができ、この領域研究から何か新しいものが生まれて来る予感を感じさせます。これまでも、イオンポンプや分子ギヤにつながる分子合成や生体分子を組み合わせたリア発動分子の合成などに成功しており、集積化では、分子集団の配向制御や生体分子の階層配列制御など着々と研究が進展していることがうかがえます。また、発動分子の集団運動に関して、回転対称性や鏡像対称性の破れが発動分子集合体の構造形成や集団運動を決定するという物理的理解が得られつつあり、今後の展開に大いに期待が持てると評価します。