

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H02100

研究課題名(和文) 超高速分子ディスプレイを用いた分子知能機械の研究

研究課題名(英文) Intelligent molecular machinery on high speed molecular display

研究代表者

星野 隆行 (Hoshino, Takayuki)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：00516049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体分子の機能(すなわち立体構造)は、周囲環境により変化させることが可能である。そこで分子機能をラピッド・プロトタイピングする原理として、クーロンポテンシャルとイオン濃度パターンを高速に標的分子近傍にプロジェクション・マッピングさせる方法を試みた。本課題において独自に開発した「バーチャル電極ディスプレイ」は、狙った分子近傍の電場を120 nm以下の空間分解能で高速かつ任意の時刻に操作できるものである。この電場ディスプレイを用いて、分子モーター、DNA構造体などから構成される分子機械の機能をその場で操作し、新規の機能を分子機械に重畳した結果を示し分子機械設計の新しい方法論を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の電気化学デバイスでは、分子間相互作用を電気化学的に制御できると考えられるが、その局所性と分子運動への追従性がないため、コンピュータから標的の生体分子を追従・変調し新たな機能を発現させることが困難であった。これに対して、電場と化学種の局在性を可逆的かつ直接的に制御可能とした本手法では、運動している特定の分子モーターの機能をスイッチングするなど分子機能を自在に操作することを可能にした。このような、分子空間に情報空間を接続できる方法論は、分子構造を組み替えなくともその場で生体分子の機能発現を調査することができるようになり、ナノマシンの新しい設計方法・製造技術へ発展できる可能性を持っている。

研究成果の概要(英文)：The biomolecular functions can be modified by the surrounding environmental electrostatic conditions, therefore we have attempted to develop a rapid molecular controlling method with high-speed projection mapping of Coulomb potentials and ion concentration patterns in the vicinity of the target molecules. The "virtual electrode display", we originally developed for this project, can manipulate the electric field in the vicinity on the target molecules with a spatial resolution of 120 nm. The functions of the target molecular machines consisting of protein molecular motors, DNA structures can be manipulated in-situ, and the they expressed additional functions on the molecular machines from the controlling computer,

研究分野：情報理工学

キーワード：バーチャル電極ディスプレイ 電子線 分子モーター 複合現実 電場呈示

1. 研究開始当初の背景

生物の機能はタンパク質など生体分子の 3 次元立体構造とその物質拡散により特徴づけられており、これらの機能発現には分子間/分子内の静電相互作用・ファン・デル・ワールス力、および水素結合が強く関与しており、特に周囲のイオン環境に依存して構造変化し機能変化を生じる。電解質水溶液中の生体分子の構造と機能性は、電場環境・周囲イオン濃度の関数となっており、分子滑走や分子同士の架橋状態をダイナミックに制御している。すなわち、これらの生体分子周囲の電場・イオン濃度を局所的に制御することにより、任意の時刻に任意の空間パターンで機能発現させうることを意味している。そこで、本研究課題では、バイオ環境（電解質水溶液）中のクーロンポテンシャルの計測・制御をナノメートル分解能および高速に行うことを原理とした「分子機械のラピッド・プロトタイピング」(設計技術の基盤研究)と、「分子機械の知能化」を目指し、分子機能をラピッド・プロトタイピングすることにより分子機械を設計する際の時間コストを低減する分子機械の設計論の構築を目指す。

2. 研究の目的

生体分子の機能（すなわち立体構造）は、周囲環境により変化させることが可能である。そこで分子機能をラピッド・プロトタイピングする原理として、クーロンポテンシャルとイオン濃度パターンを高速に標的分子近傍にプロジェクション・マッピングさせる方法を試みる。本課題において独自に開発した「バーチャル電極ディスプレイ」は、狙った分子近傍の電場を 120 nm 以下の空間分解能で高速かつ任意の時刻に操作できるものである。この電場ディスプレイを用いて、分子モーター、DNA 構造体などから構成される分子機械の機能をその場で操作し、新規の機能を分子機械に重畳した結果を示し、分子機械設計の新しい方法論を提案する。

3. 研究の方法

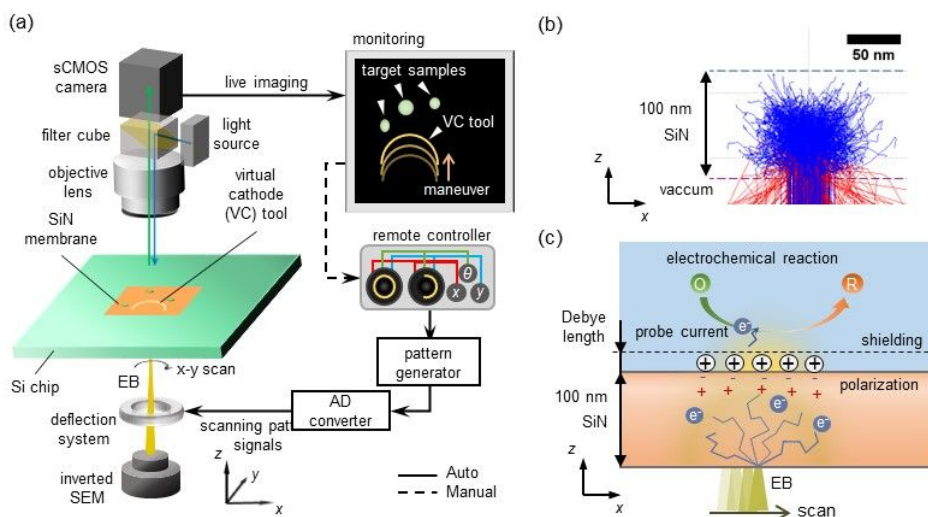


図1 バーチャル電極ディスプレイ . *Jap. J. Appl. Phys.*, 61, SD, SD1037, 2022 より引用 .

図1に示すバーチャル電極ディスプレイを用いて、バーチャル電極(VC)のパターンを高速描画し、窒化シリコン薄膜(SiN)上で動作する標的分子に局所電場を呈示した。

ディスプレイ面となる厚さ 100 nm の SiN 薄膜の表面にキネシンを固定し、蛍光標識された微小管の滑走を評価した。SiN 薄膜の下面以下のチャンバーは、高真空に引かれており、電子線鏡筒と直結している。薄膜下方より低加速の電子線を集束させて照射し、SiN 薄膜表面に VC を誘起させる。電子線を高速に走査することで、動的な VC パターンを描画することができ、そのパターンを変化、平行移動、回転移動させることができる。滑走する微小管の応答は、上部に取り付けられた蛍光顕微鏡を用いて記録、リアルタイムで観察することができる。SiN 薄膜に入射した一次電子の軌跡は図 1 (b) のように窒化シリコン内に入射し、原子と衝突し散乱しながらほぼ全ての運動エネルギーを SiN 内で失い、薄膜表面まで到達せず溶液中には放出されない。従って、SiN 薄膜の表面では、一次電子により電離作用はなく、電荷による効果だけが現れ、図 1 (c) に示すような、電場の形成とリーク電流に伴う電気化学反応に変換される。これらの効果を用いて、標的分子近傍のクーロンポテンシャルを制御することで、分子機能を制御することが本システムの原理である。

4. 研究成果

キネシンによる微小管の滑走運動は、ATP を加水分解し、細胞性細胞質分裂および細胞輸送に対するそれぞれの生体内での機能に関するモータータンパク質である。本課題では、バーチャル電極ディスプレイにより局所電場を呈示し、標的の微小管の滑走運動を一時的に停止させることを実証した。電場呈示した領域と非呈示領域における微小管の滑走運動を解析したところ、バーチャル電極呈示範囲内の滑走運動を一時停止したのに対して、領域外の運動は持続していた。この結果は、バーチャル電極ディスプレイによる微小管滑走制御には、標的の微小管を選択的に制御できる局所性を有しており、単一の微小管制御が可能ほど高いことを示している。

さらにバーチャル電極呈示による分子操作の局所性を高さ方向へ拡張した実験を行ったところ、高さ方向の位置が異なるキネシンと微小管の活性を個別に操作できることが分かった。これは電解溶液中の表面電場がデバイ遮蔽によりナノメートルスケールで遮蔽されることにより、ディスプレイ界面からの距離によって標的分子に作用する電気化学作用が異なることを利用している。ディスプレイ界面により近いキネシンにのみアブレーション作用が生じる一方、微小管の活性は維持できるような深さ方向の局所性があることを示している(図2)。この作用は、入射電子線の加速電圧を調整することで作用範囲を変えることが可能である。

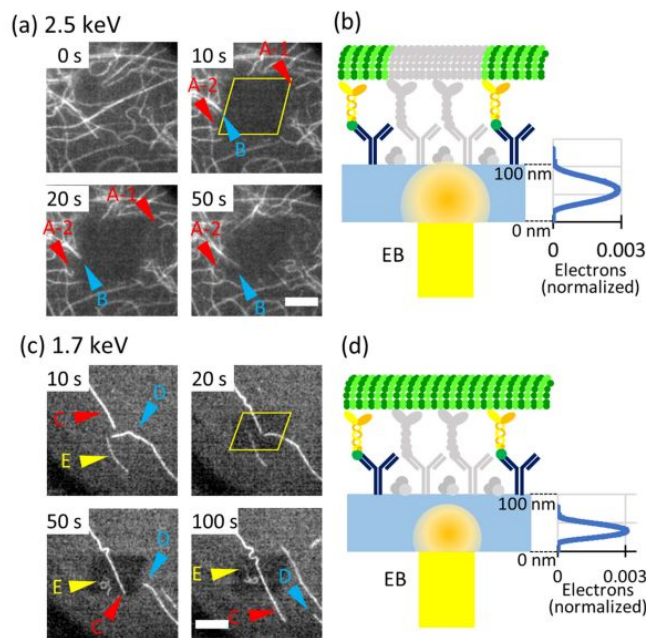


図2 キネシン-微小管滑走アッセイの高さ方向の局所制御。微小管とキネシンに対する加速電圧の影響とその物理モデル。(a) 2.5 keV, (c) 1.7 keV のときの微小管の応答と, (b), (d) それぞれに対応するバーチャル電極の作用範囲。黄色の多角形はバーチャル電極領域。スケールバーは 10 μm 。 *Biomicrofluidics*, 16(6), 064105, 2022. より引用。

また、ディスプレイ界面のゼータ電位を調整することにより、バーチャル電極パターン近傍で生じる電気泳動現象や電気浸透流の生成パターンを制御でき、分散粒子の濃縮・堆積・分散(濃度制御)が可能である。本研究で明らかになったこれらバーチャル電場ディスプレイの作用は、稼働中の分子運動に動的な電場パターン(図3)をプロジェクション・マッピングして新たな分子機能を重畳できることを示しており、新たな分子機械設計・制御のための分子・コンピューター・インターフェースとしての可能性を示している。

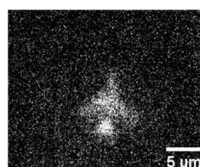


図3 バーチャル電極ディスプレイで提示された動的パターン(マイクロ飛行機)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyazako Hiroki, Hoshino Takayuki	4. 巻 220
2. 論文標題 Rapid pattern formation in model cell membranes when using an electron beam	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 112967 ~ 112967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2022.112967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyazako Hiroki, Kawamura Ryuzo, Hoshino Takayuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Surface-limited reactions for spatial control of kinesin?microtubule motility assays using indirect irradiation of an electron beam	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomicrofluidics	6. 最初と最後の頁 064105 ~ 064105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0124921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawamura Ryuzo	4. 巻 62
2. 論文標題 Integration of nanometric motor proteins towards a macroscopic power tool	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SG0807 ~ SG0807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/acbfbf	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki Ken, HOSHINO Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Dielectric characteristics of deformable and maneuverable virtual cathode tool displayed by indirect electron beam drawing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac61ac	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazako Hiroki, Mabuchi Kunihiro, Hoshino Takayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Multi Scale Lipid Membrane Flow by Electron Beam Induced Electrowetting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Materials Interfaces	6. 最初と最後の頁 2100257 ~ 2100257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/admi.202100257	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazako Hiroki, Mabuchi Kunihiro, Hoshino Takayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 [Inside Back Cover] Multi Scale Lipid Membrane Flow by Electron Beam Induced Electrowetting (Adv. Mater. Interfaces 18/2021)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Materials Interfaces	6. 最初と最後の頁 2170101 ~ 2170101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/admi.202170101	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Meguriya Keisuke, Kikuchi Shiori, Kobayashi Naritaka, Yoshikawa Hiroshi Y., Nakabayashi Seichiro, Kawamura Ryuzo	4. 巻 58
2. 論文標題 Reversible surface functionalization of motor proteins for sustainable motility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SDD101 ~ SDD101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab17ca	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatazawa Kenta, Miyazako Hiroki, Kawamura Ryuzo, Hoshino Takayuki	4. 巻 514
2. 論文標題 Pause of the target gliding microtubule on the virtual cathode	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 821 ~ 825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino Takayuki, Tooyama Wataru, Miyazako Hiroki	4. 巻 333
2. 論文標題 Electrochemical imaging of contact boundary by using electron-beam addressing of a virtual cathode display	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators B: Chemical	6. 最初と最後の頁 129558 ~ 129558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2021.129558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計32件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Molecular Mixed Reality Using Nano Resolution Virtual Cathode Display
3. 学会等名 The 17th IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (IEEE NEMS 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 星野 隆行
2. 発表標題 電子線励起バーチャル電極ディスプレイを用いた生細胞への電気刺激と生体計測制御
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会 シンポジウム T9 細胞運命を制御する応用物理：プラズマ・バイオ研究の融合による革新 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Kawamura, N. Tsuji, N. Kobayashi, T. Matsuzaki, and YH. Yoshikawa
2. 発表標題 Observation of cross-linked microtubules transmitting integrated forces of multiple kinesin motors in vitro
3. 学会等名 第60回生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 R. Kawamura
2. 発表標題 Integration of driving forces from motor proteins toward active materials
3. 学会等名 International Workshop “Advanced Engineering Materials” (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 R. Kawamura
2. 発表標題 Integrative work of nanometric motor proteins toward macroscopic power tool
3. 学会等名 The 35th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuki Nomura, Yoshiki Osanai, and Takayuki Hoshino
2. 発表標題 MICROSCALE ELECTROPHORETIC DEPOSITION BY USING THE VC DISPLAY
3. 学会等名 The 35th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Sasaki, and Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Transient Responses of Lambda DNA/YOYO-1 Complex Induced by Dynamic Virtual Cathode
3. 学会等名 The 35th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村 建樹, 星野 隆行
2. 発表標題 バーチャル電極を用いた電気泳動堆積による酸化グラフェン薄膜構造物の可逆的制御
3. 学会等名 第70回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木 建, 星野 隆行
2. 発表標題 バーチャル電極によるYOYO-1標識DNAの蛍光増強
3. 学会等名 第70回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ken Sasaki, Tatsuki Nomura, Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Design of Scanning Path for Dynamic Virtual Cathode tool
3. 学会等名 34th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Miyazako, Kai Uemura, Ryuzo Kawamura, Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Speed switching of gliding microtubule motility by an electron beam
3. 学会等名 34th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Biorobotics and Living Machine
3. 学会等名 Study in Japan Virtual Education Fair (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村 建樹, 星野 隆行
2. 発表標題 バーチャル電極による液中酸化グラフェンプレートの変形とマニピュレーション
3. 学会等名 第69回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 建, 星野 隆行
2. 発表標題 時空間的なバーチャル電極の駆動によって誘導される電場の計算
3. 学会等名 第69回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 N. Tsuji, N. Kobayashi, S. Nakabayashi, H.Y. Yoshikawa, R. Kawamura.
2. 発表標題 Measurement on integrated forces of multiple kinesin motors through cross-linked microtubules with a glass microneedle
3. 学会等名 第59回 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuzo Kawamura
2. 発表標題 Enhanced movement of kinesin-driven microtubules by crosslink and the application as active materia
3. 学会等名 International Workshop on Emergence of Life-Nano-Bio Science (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuzo Kawamura, Keisuke Meguriya, Tsuyoshi Yokoyama, Daiki Uehara, Naritaka Kobayashi, Seiichiro Nakabayashi, Hiroshi Y. Yoshikawa
2. 発表標題 Active network of motor proteins as artificial dynamic microenvironment for cells
3. 学会等名 ISAGMSM (The 3rd International Symposium for Advanced Gel Materials & Soft Matters) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keisuke Meguriya, Tsuyoshi Yokoyama, Naritaka Kobayashi, Hiroshi Y. Yoshikawa, Seiichiro Nakabayashi and Ryuzo Kawamura
2. 発表標題 Construction of Kinesin-Driven Active Substrate with Improved Uniformity and Reproducibility toward Quantitative Analysis
3. 学会等名 Microprocess and Nanotechnology Conference 2019 (MNC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuzo Kawamura
2. 発表標題 ATP-fueled active network of microtubules as a dynamic environemnt for cells
3. 学会等名 2nd GLowing Polymer Symposium in KANTO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川村隆三
2. 発表標題 細胞骨格タンパク質を利用した動的ゲル材料の開発
3. 学会等名 高分子埼玉地区懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Sasaki, Kenta Hawazawa, and Takayuki Hoshino
2. 発表標題 REALTIME MECHANICAL RESPONSES OF LAMBDA DNA ON THE PROGRAMABLE ELECTRIC FIELD APPLIED BY VIRTUAL CATHODE
3. 学会等名 The 34th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenta Hatazawa, Ryuzo Kawamura, and Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Selective Electrical Switching of Molecular Motors by Dynamic Virtual Cathode
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (micro TAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 J.M. Nakamura, K. Hatazawa, R. Kawamura, and T. Hoshino
2. 発表標題 Pinpoint Control of a Microtubule Movement by Using Local Vertical Electric Field
3. 学会等名 32nd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenta Hatazawa, Ryuzo Kawamura, Masahiro Nakamura, and Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Detachment of the Biomolecule Bindings between the Microtubules and Kinesins
3. 学会等名 2019 MRS Fall Meeting & Exhibit (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Hoshino
2. 発表標題 What 's living robotics
3. 学会等名 奈良先端科学技術大学院大学 第454回光ナノサイエンス特別講義(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畑澤 研太, 川村 隆三, and 星野 隆行
2. 発表標題 バーチャル電極により一時停止する微小管滑走の過渡応答評価
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 建 and 星野 隆行
2. 発表標題 DNA構造操作におけるバーチャル電極マニピュレータの特性評価
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畑澤 研太, 川村 隆三, and 星野 隆行
2. 発表標題 微小管滑走に対する電場の時空間的变化の影響
3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村正啓, 畑澤研太, 川村隆三, and 星野隆行
2. 発表標題 微小管再滑走時の方向変化に対する座屈の影響
3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenta Hatazawa, Ryuzo Kawamura, and Takayuki Hoshino
2. 発表標題 Controlling fundamental functions of the kinesin-microtubule by the electrical field on the virtual cathode
3. 学会等名 The 58th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (第58回日本生物物理学会年会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畑澤 研太, 宮廻 裕樹, 川村 隆三, and 星野 隆行
2. 発表標題 バーチャル電極ディスプレイによる微小管滑走制御の局所性評価
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野 隆行
2. 発表標題 リアル分子と情報世界を繋ぐバーチャル電極ディスプレイの提案
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

人工細胞膜の流れや機能をコンピューターから自在に書き換え ~ ナノディスプレイを使って自由自在
<https://www.hirosaki-u.ac.jp/topics/80875/>
 【プレスリリース】電気のはたらきで脂質二重膜を押し引きし自在に形を制御 ~
<https://www.hirosaki-u.ac.jp/topics/58944/>
 ドイツの学術誌に掲載され、表紙 (Inside Back Cover) に選ばれました
<https://www.hirosaki-u.ac.jp/59718/>
 FMアップルウェーブ りんご王国こうぎょくカレッジ 合成怪物のぎゃくしゅう
<https://chiiki.hirosaki-u.ac.jp/202108-3717/>
 プレスリリース】ナノ接触界面の電気化学的な3次元観察に成功について (理工学研究科) 弘前大学
<https://www.hirosaki-u.ac.jp/54065.html>
 生体分子制御のためのバーチャル電極ディスプレイ
<https://sites.google.com/view/hoshino-lab/researches/display>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	川村 隆三 (Kawamura Ryuzo) (50534591)	埼玉大学・理工学研究科・助教 (12401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------