

領域略称名：分子サイバネ
領域番号：20A403

令和5年度
科学研究費助成事業「学術変革領域研究（A）」
に係る中間評価報告書

「分子サイバネティクス
—化学の力によるミニマル人工脳の構築」

領域設定期間

令和2年度～令和6年度

令和5年6月

領域代表者 東北大学・大学院工学研究科・教授・村田 智

目 次

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	総括班・総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者	3
3	公募研究	5

研究領域全体に係る事項

4	研究領域の目的及び概要	10
5	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	12
6	研究の進展状況及び主な成果	13
7	研究発表の状況	24
8	研究組織の連携体制	29
9	若手研究者の育成に係る取組状況	30
10	アウトリーチ活動に係る取組状況	31
11	研究費の使用状況・計画	32
12	今後の研究領域の推進方策	33
13	総括班評価者による評価	35

研究組織

(令和5年6月末現在。ただし完了又は廃止した研究課題は完了・廃止時現在。)

1 総括班及び総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
X00 総	分子サイバネティクス の運営・広報・ 国際活動支援	村田 智	東北大学 大学院工学研究科 教授	7人
A01 計	分子デバイス統合による ミニマル人工脳の構築 とその社会的イノベーション	豊田 太郎	東京大学 大学院総合文化研究科 准教授	5人
B01 計	ミニマル人工脳のための 情報伝達分子デバイスの 開発	野村 慎一郎	東北大学 大学院工学研究科 准教授	4人
C01 計	ミニマル人工脳のための 記憶・学習分子回路の 開発	中荃 隆	九州工業大学 大学院情報工学研究院 教授	4人
D01 計	ミニマル人工脳のための 分子アクチュエーション システムの開発	葛谷 明紀	関西大学 化学生命工学部 教授	4人
総括班及び総括班以外の計画研究 計 5 件 (廃止を含む)				

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究

[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 総括班及び総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者

研究項目：X00

研究課題名：分子サイバネティクスの運営・広報・国際活動支援

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	村田 智	東北大学・工学研究科・教授	全体のとりまとめ インテグレーション拠点担当
分担	豊田 太郎	東京大学・総合文化研究科・准教授	事務・国際・インテグレーション拠点担当
分担	野村 慎一郎	東北大学・工学研究科・准教授	広報・国際担当
分担	中荃 隆	九州工業大学・情報工学研究院・教授	広報担当
分担	葛谷 明紀	関西大学・化学生命工学部・教授	事務・単分子観察拠点担当
分担	松浦 和則	鳥取大学・工学研究科・教授	ペプチド合成拠点担当
分担	村山 恵司	名古屋大学・工学研究科・助教	人工核酸合成拠点担当
合計 7 名			

研究項目：A01

研究課題名：分子デバイス統合によるミニマル人工脳の構築とその社会的イノベーション

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	豊田太郎	大学院総合文化研究科・准教授	総括、マイクロ流体デバイス実験、データ解析
分担	村田 智	東北大学・工学研究科・教授	マイクロ流体デバイス実験、データ解析
分担	東 俊一	京都大学・情報学研究科・教授	学習システムの理論
分担	磯川悌次郎	兵庫県立大学・工学研究科・准教授	群形成エージェントモデルによる理論
分担	田中幹人	早稲田大学・政治経済学術院・教授	分子サイバネティクスの ELSI
合計 5 名			

研究項目：B01 野村

研究課題名：ミニマル人工脳のための情報伝達分子デバイスの開発

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
-----------	-------	-------------	------

代表	野村 慎一郎	東北大学・工学研究科・准教授	研究総括, 分子デバイス設計と SPA ユニットへの実装および評価
分担	松浦 和則	鳥取大学・工学研究科・教授	ペプチド分子デバイスの設計と評価
分担	村山 恵司	名古屋大学・工学研究科・助教	人工核酸分子デバイスの設計と評価
分担	佐藤 佑介	九州工業大学・大学院情報工学研究院・准教授	ハイブリッド分子デバイスの設計と評価
合計 4 名			

研究項目 : C01 中荃

研究課題名 : ミニマル人工脳のための記憶・学習分子回路の開発

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	中荃 隆	九州工業大学・大学院情報工学研究院・教授	班の統括, 可塑的な記憶・学習分子回路の開発
分担	嶋田 直彦	東京工業大学・生命理工学院・助教	分子ブースターの開発
分担	小宮 健	国立研究開発法人海洋研究開発機構・超先鋭研究開発部門・研究員	光リセットシグナル増幅回路の開発
分担	川又 生吹	東北大学・工学研究科・助教	可塑的な記憶・学習分子回路の開発
合計 4 名			

研究項目 : D01 葛谷

研究課題名 : ミニマル人工脳のための分子アクチュエーションシステムの開発

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	葛谷 明紀	関西大学・化学生命工学部・教授	班の統括, 分子情報出力機構の開発
分担	瀧口 金吾	名古屋大学・理学研究科・講師	アクチンフィラメントを活用した分子アクチュエーションシステムの開発
分担	上杉 薫	茨城大学・理工学研究科・助教	アクチュエータ細胞の微小力学特性解析系の構築
分担	コビル アリフ	北海道大学・理学研究院・特任助教	微小管を活用した分子アクチュエーションシステムの開発
合計 4 名			

3 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]
公	21H05863 光刺激に応答して基板上で集合状態が変わる金ナノロッドアレイの創製	令和3年度 ～ 令和4年度	三友 秀之	北海道大学・電子科学研究所・准教授	1
公	21H05864 モジュラーなDNAアクチュエータシステムで拓く脂質膜変形の新機構	令和3年度 ～ 令和4年度	鈴木 勇輝	三重大学・工学研究科・准教授	1
公	21H05866 金属イオンを入力シグナルとしたDNA情報伝達回路の構築	令和3年度 ～ 令和4年度	竹澤 悠典	東京大学・大学院理学系研究科・助教	1
公	21H05867 人工多細胞型ゲノム複製システムの構築	令和3年度 ～ 令和4年度	水内 良	早稲田大学・理工学術院・専任講師	1
公	21H05868 細胞骨格依存的に変形する人工細胞モデルの作成	令和3年度 ～ 令和4年度	矢島 潤一郎	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授	1
公	21H05869 アクティブ・ネマティックに基づく分子ロボットの逆運動学理論の構築	令和3年度 ～ 令和4年度	宮廻 裕樹	東京大学・大学院情報理工学系研究科・助教	1
公	21H05870 ルテニウム錯体を用いたシャープな電位応答と分子情報・電気信号変換技術	令和3年度 ～ 令和4年度	山田 鉄兵	東京大学・大学院理学系研究科・教授	1
公	21H05871 高分子配向波の細胞間伝播による人工ニューロンの創成	令和3年度 ～ 令和4年度	柳澤 実穂	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授	1
公	21H05872 細胞表面受容体タンパク質を模倣した人工分子トランスデューサーの開発	令和3年度 ～ 令和4年度	佐藤 浩平	関西学院大学・理学部・准教授	1
公	21H05873 剛体折り紙モデルに基づく機械受容分子デバイスの創製と力学的駆動実証	令和3年度 ～ 令和4年度	石川 大輔	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・講師	1
公	21H05874 人工細胞膜プローブによる分子回路診断システム	令和3年度 ～ 令和4年度	庄司 観	長岡技術科学大学・工学研究科・准教授	1

公	21H05876 可逆的超高速 DNA 光クロスリンクを用いた DNA 鎖交換反応の光制御	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	藤本 健造	北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授	1
公	21H05879 アクチュエータ群の戦略的集団運動による分子ロボットの遊泳メカニズムの構築	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	松永 大樹	大阪大学・基礎工学研究科・准教授	1
公	21H05880 自己組織化人工サルコメアによる分子機械融合マイクロシステムの力学機能創発	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	森島 圭祐	大阪大学・工学研究科・教授	1
公	21H05881 人工細胞の刺激応答計測用プラットフォームの構築と応用	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	小嶋 勝	大阪大学・基礎工学研究科・准教授	1
公	21H05883 脂質ナノディスクをプラットフォームとする分子情報処理システム	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	安原 主馬	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授	1
公	21H05884 大きな構造変化と熱安定性を両立した分子マシンによる DNA の構造と機能の精密光制御	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	今任 景一	広島大学・先進理工系科学研究科・准教授	1
公	21H05886 細胞の極性形成機構を模倣した神経細胞型分子ユニットの開発	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	井上 大介	九州大学・芸術工学研究院・助教	1
公	21H05887 脂質二重膜で機能するヘリックスペプチドを利用したミニマルインターフェイスの構築	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	平 順一	九州工業大学・大学院情報工学研究院・准教授	1
公	21H05889 再帰性と可塑性を有する分子学習モジュールのシステム設計理論	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	堀 豊	慶應義塾大学・理工学部・准教授	1
公	21H05890 マイクロ流体デバイスと自己組織化による人工多細胞体モデルの構築	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	津金 麻実子	中央大学・理工学部・共同研究員	1
公	21H05891 アクチン線維と長鎖 DNA の相分離配向現象を用いた細胞サイズリポソームの大変形制御	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	林 真人	法政大学・生命科学部・助手	1
公	21H05892 細菌べん毛多型変換能によるリポソームの変形誘導	令和 3 年度 ～ 令和 4 年度	曾和 義幸	法政大学・生命科学部・教授	1

公	21H05894 リソース競合とボトルネック効果を加味した多数分子多段システムデザイン戦略の確立	令和3年度 ～ 令和4年度	木賀 大介	早稲田大学・理工学術院・教授	1
公	21H05898 DNA ナノ構造体を直接駆動する分子モーターモジュールの開発	令和3年度 ～ 令和4年度	酒井 雄介	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員	1
公	23H04392 踊るケミカル AI の計算間違いを量る	令和5年度 ～ 令和6年度	景山 義之	北海道大学・理学研究院・助教	1
公	23H04396 人工 DNA チャンネルを用いたプロトン透過および膜貫通制御システムの分子論的設計	令和5年度 ～ 令和6年度	馬淵 拓哉	東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教	1
公	23H04397 アクチン重合光操作を基盤とした人工細胞ネットワーク自在配線技術の開発	令和5年度 ～ 令和6年度	松林 英明	東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教	1
公	23H04398 リン脂質タンパク質非対称膜ベシクルによる高効率な分裂・サイズ回復システムの構築	令和5年度 ～ 令和6年度	神谷 厚輝	群馬大学・理工学研究科・助教	1
公	23H04399 金属イオンを入力シグナルとした DNA 情報伝達回路の構築	令和5年度 ～ 令和6年度	竹澤 悠典	東京大学・大学院理学系研究科・助教	1
公	23H04401 モータータンパク質駆動型アクチュエータの作成	令和5年度 ～ 令和6年度	矢島 潤一郎	東京大学・総合文化研究科・准教授	1
公	23H04403 人工多細胞におけるゲノム複製の時空間制御	令和5年度 ～ 令和6年度	水内 良	早稲田大学・理工学術院・専任講師	1
公	23H04404 微生物ロドプシンを用いた光による人工細胞への高速刺激入力法の開発	令和5年度 ～ 令和6年度	井上 圭一	東京大学・物性研究所・准教授	1
公	23H04406 分子計算とトポロジカル欠陥運動の融合による分子ロボット制御理論の確立	令和5年度 ～ 令和6年度	宮廻 裕樹	東京大学・情報理工学研究科・助教	1
公	23H04408 人工細胞へのエネルギー供給を可能にする膜間 ATP 輸送体の開発	令和5年度 ～ 令和6年度	佐藤 浩平	関西学院大学・理学部・准教授	1

公	23H04409 短鎖 DNA の集合制御による高効率電子シグナル伝達システムの創出	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	田仲 真紀子	電気通信大学・情報理工学研究科・准教授	1
公	23H04411 精密な化学反応回路構築に向けた超高速 DNA 光架橋による DNA 鎖交換反応の光制御	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	藤本 健造	北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授	1
公	23H04414 細胞由来膜小胞を用いた、脂質間相互作用で制御される機能性リポソームの構築	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	笠井 倫志	国立がん研究センター研究所ユニット長	1
公	23H04416 リコンフィギュラブルな DNA ナノポアクラスターの創出	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	鈴木 勇輝	三重大学・工学研究科・准教授	1
公	23H04418 微小物体の形状制御による流体駆動・物質輸送理論の構築	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	松永 大樹	大阪大学・基礎工学研究科・准教授	1
公	23H04421 人工細胞間の情報伝達を担うナノポア形成分子の開発	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	安原 主馬	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授	1
公	23H04422 光制御可能な相分離顆粒デバイスの開発	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	大槻 高史	岡山大学・ヘルスシステム統合科学学域・教授	1
公	23H04423 膜突起を駆動する最小マシナリーのボトムアップ構築	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	千住 洋介	岡山大学・異分野基礎科学研究所・研究准教授	1
公	23H04425 ミニマル人工脳の構築に向けた、細胞骨格制御ツールボックスの開拓	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	井上 大介	九州大学・芸術工学研究院・助教	1
公	23H04427 細胞接着をモデルとしたリポソームの組織化技術の開発	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	平 順一	九州工業大学・大学院情報工学研究院・准教授	1
公	23H04429 細菌べん毛多型変換・集合化制御によるリポソーム変形	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	曾和 義幸	法政大学・生命科学部・教授	1
公	23H04430 DNA 信号をトリガーとした相分離アクチュエータ・リポソームの高感度高速変形	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	林 真人	法政大学・生命科学部・助手	1
公	23H04431 試験管内転写翻訳系による小分子生産を介した化学多層ニューラル	令和 5 年度 ～ 令和 6 年度	木賀 大介	早稲田大学・理工学術院・教授	1

	ネットワークの構築				
公	23H04434 生体分子モーターに匹敵する速さ で動き制御可能な人工分子モーター をつくる	令和5年度 ～ 令和6年度	飯野 亮太	分子科学研究所・生命・錯体 分子科学研究領域・教授	1
公	23H04435 DNA ナノ構造体のための汎用分 子モーターモジュールの開発	令和5年度 ～ 令和6年度	酒井 雄介	理化学研究所・生命機能科 学研究センター・研究員	1
公募研究 計 50 件 (廃止を含む)					

[1] 公：公募研究

[2] 公募研究は研究代表者が1名で実施

研究領域全体に係る事項

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「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させる」ものであるか、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。

【本領域の目的】

本領域の目的は、多種多様な機能をもつ複数種の分子を、厳密な設計に基づいて関係させ、化学の原理で作動する微小な知的エージェントを構築する方法論を開発することである。これにより、単独の化合物では実現しえない複雑かつ高度な機能を発現する「分子システム」を設計・構築するための新たな学理「分子システム工学」を創出することにある。

【本領域による学術の変革】

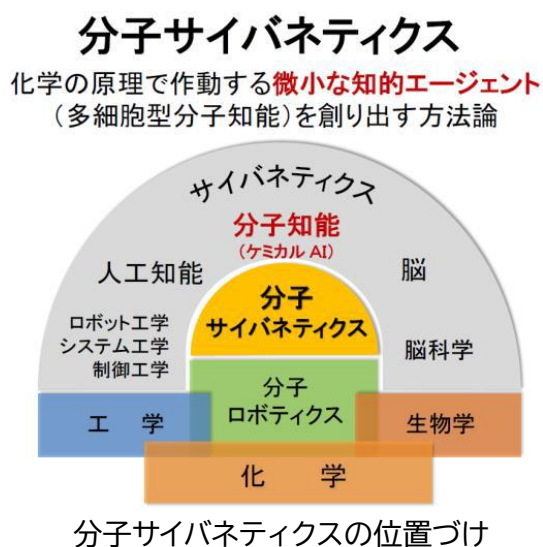
本領域の意義は、単一の分子を設計するこれまでの化学から、高度な機能をもつ分子のシステムを合目的に設計することのできる「分子システム工学」へ学術を変革することである。本領域では、新学術領域「分子ロボティクス」で実現した、単一の人工細胞内の分子デバイス統合技術を多細胞型に発展させ、拡張性の高い分子デバイスのシステムインテグレーション技術として確立する。具体的なインテグレーションの課題として、センシング、情報処理、アクチュエーション機能をもつ人工細胞を統合した「ケミカル AI」の構築に取り組む。これは化学の原理によってサイバネティクス（人工知能学）を再構築することでもある。さらに言うならば、分子サイバネティクスは、システム工学のアプローチが、ついに分子・物質のレベルに到達するということを意味しており、我々の物質観や生命観そのものを革新してしまう可能性を秘めている。

【学術的背景】

1948年にノーベルト・ウィナーが著した「サイバネティクス」は、生物と人工物に共通する通信と制御の仕組みを議論したもので、後の制御工学やシステム工学、ロボット工学の出発点となった。そこには、フィードバックをはじめとする制御構造や、脳神経系のモデルであるニューラルネットワークの原型などが示されている。

ちょうど同じ頃から分子生物学が大発展を遂げ、DNA やタンパク質といった生体を構成する分子とその働き、すなわち、生命現象の物質的基盤が明らかになった。その中で、情報システムとしての生物の理解も進み、生物における通信と制御は、シグナル伝達システムとよばれる複雑な生化学反応系が担っていることが明らかになった。シグナル伝達は、外界からの情報が多くの情報分子に伝えられ、それらが相互作用することで、ノイズの中から意味のある信号を選択し、判断し、最終的には遺伝子の発現制御を行う仕組みである。これは膨大な分子で実現された「化学の原理」による、高度な情報処理システムであると言える。

今世紀に入ると、さまざまな分子デバイスを設計することが可能になってきた。その最前線のひとつが DNA ナノテクノロジーで、塩基配列を設計した合成 DNA により、大規模な分子コンピュータや複雑なナノ構造が作れるようになってきている。新学術領域「分子ロボティクス」では、こうした分子デバイスの設計技術の進展を背景に、さまざまな機能をもつ分子を組み合わせる「ロボット」と呼べるような分子のシステムを組み立てることを目標とした。そこで開発したアメーバ型分子ロボットは、光センサ、シグナル増幅系、分子クラッチ、分子モータといった異なるデバイスを、リポソームと呼ばれる単一の人工細胞の中で統合したもので、そのマクロな変形運動の制御に成功したものである（事後評価 A+）。つまり、サイバネティクスの提唱から 70 年を経て、分子デバイスをデザインし、システムとして組み立てる方法論は一定のレベルに達したといえる。単細胞の分子ロボティクスを



多細胞に拡張し、分子システムによる情報処理に重点を置くのが分子サイバネティクスである。

【本領域の全体構想】

本領域では、「知能」を有する最小の分子システム「ケミカル AI」の構築に挑む。生物最小の脳は、302 個の神経細胞からなる線虫の脳である。線虫はこの小さな脳で捕食から生殖まであらゆる行動を制御している。本領域で目指すケミカル AI は、これをさらに単純化したもので、線虫脳の入力層、中間層、出力層に対応する 3 個の人工細胞からなる。これらはそれぞれ、化学入力を受容と増幅、記憶・学習の演算、変形による細胞ネットワークの展開という機能をもつ。

分子知能の課題としては、最も単純な知能の原型として、条件反射すなわち「パブロフの犬*」を考える。そのために必要な分子デバイス群の開発、反応回路の設計、システムインテグレーション技術の開発が本領域の主要な課題となる。ケミカル AI は、細胞数を増やしてネットワーク展開することによって、より高度な知能の実現も可能である。本領域では、そうした拡張のために必要な技術の研究開発にも取り組む。

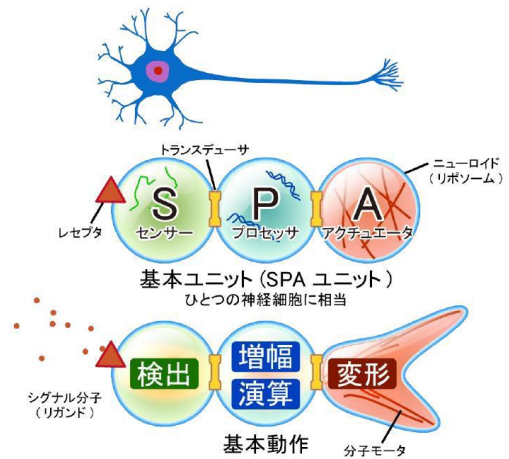
*パブロフの犬: 犬に鈴の音を聞かせてからえさを与えると、えさを食べながら唾液を出す。これを繰り返すと、犬は鈴の音を聞いただけで、唾液を出すようになるという実験。経験により後天的に反射行動を獲得すること。条件反射。

【本領域で取り組む研究開発課題】

生物の神経細胞（ニューロン）は電気パルスで情報を伝えるが、本領域で開発する人工細胞は、物質拡散で情報を伝える。ケミカル AI では、DNA コンピューティング技術で設計した人工細胞内部の化学反応を物質拡散を介してネットワーク化することで、知的な情報処理を実現する。

ケミカル AI は、外から与えられるシグナル分子を受容・増幅するセンサ人工細胞(S)、記憶・学習反応を行うプロセッサ人工細胞(P)、他の人工細胞と結合（シナプス）を形成するための分子アクチュエータ人工細胞(A)で構成される（これを SPA ユニットと呼ぶ。右図）。

分子デバイスごとに別の容器に分けることで、それぞれのデバイスに適した反応場を用意することができ、拡張性の高い分子デバイスのシステムインテグレーションが可能になる。そのためには、容器の脂質膜を介して（溶液は混ぜずに）情報だけを伝達するレセプタやトランスデューサの開発が必要になる。また、パブロフ条件反射の課題では、刺激の提示と学習反応を繰り返すため、状態をリセットできるシステムが必要になる。このために、受容・増幅・演算の各プロセスを何度でもリセット可能なリユーズブル分子素子および分子反応回路を開発する。さらに、神経細胞の軸索伸長に対応して、出力層細胞を大変形させることにより、複数の SPA ユニットをつないでより大きなネットワークに展開する技術を開発する。



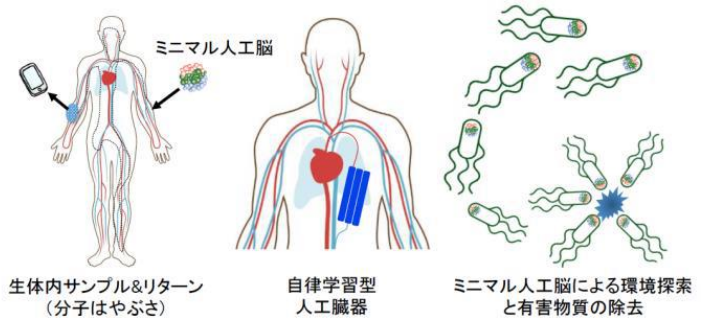
ケミカル AI(SPA ユニット)

これら一連の要素技術を組み合わせるための統合プラットフォームの開発や、より高度な学習実現のための理論・シミュレーション研究が必要である。また、社会の中で責任ある研究開発を進めていくために、RRI の活動にも取り組む。

生体内や自然環境に適応し、自律的に判断する分子知能

【領域設定期間終了後に期待される成果】

ケミカル AI は、生物脳のコネクトームを再現する実験プラットフォームとして脳科学の研究に貢献できる。また、ケミカル AI を血流に載せて体内の状況を記憶し、必要なら分子サンプルを採取し、体外までもって帰ってくる分子サンプル&リターン（分子はやぶさ）が考えられる。細胞が作る組織の隙間にケミカル AI を埋め込み、周囲の mRNA の発現状況に応じて必要な薬物を出したり、周りの細胞を制御したりする自律型人工臓器も考えられる。さらに、ケミカル AI を備えた微小なロボットを水中に拡散させたのちに回収することにより、環境ホルモンなどの有害物質を検知・除去することが可能になる。



ケミカル AI の応用

5 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。

(審査結果の所見)

本研究領域は、「化学の力によるミニマル人工脳の構築」という副題を掲げており、従来の研究では達成できていない「化学の原理で作動する微小な知的エージェントを構築する」ことを目標としている。研究計画は、新学術領域研究「分子ロボティクス」(領域代表:萩谷 昌己、2012-2016年度)の研究実績を踏まえて、精緻に練られている。具体的には、センサー(S)、プロセッサ(P)、アクチュエータ(A)の要素を持つ基本ユニットをミセル内に構築し、各ユニットの配列を制御する研究(研究項目A01:統合班)、各ユニット間の情報伝達を開発する研究(研究項目B01:伝達班)、分子回路を設計する研究(研究項目C01:学習班)、外部刺激に対して大変型するユニットを構築する研究(研究項目D01:展開班)である。そして、研究実施体制は、上記の4つのグループに加えて、領域内で密に共同研究を推進すべく4つの拠点で総括班の管理の下、設定されている。以上のように、化学の力で人工的にSPAユニットを組み立て、学習機能を持つ分子システムを創成する試みは世界的に見ても例はなく、学術変革領域にふさわしい研究提案である。また、研究遂行能力、緻密に計画された研究内容、それを実施する研究体制、いずれの点から見ても本研究領域の推進は大いに期待される。

本研究領域の計画研究の構成員は、先の新学術領域研究「分子ロボティクス」アメーバ班の構成員を中心とした構成となっており、分子システムに関する豊富な開発実績と経験を有していることは理解できる。しかし、学術領域の発展性という観点からは、若手研究者を含めた新たな人材を積極的に登用することが望まれる。

【対応状況】

- ・公募研究においては、5つのカテゴリー(R01 新機能の実現, R02 革新的理論開拓, R03 分子システム実装・計測制御技術, R04 応用開拓, R05 人文社会科学研究)を設け、それぞれについてたくさんのキーワードを提示し、幅広く研究者を公募した。
- ・公募要領に「公募研究者は、化学修飾したDNAなどの核酸およびペプチドのカスタム合成サービスが利用できるほか、単分子観察拠点における各種AFM、超解像顕微鏡や、統合実験拠点におけるマイクロ流体デバイスを用いた評価システムが利用できる。分子コンピューティングやリポソーム作製法等、領域で共有すべき技術に関する講習会を開催するほか、国際共同研究のための旅費支援なども用意している。子育て世代の研究者のために領域会議時には託児室を設けるなどの支援を行う。」と明記することにより若手研究者の応募を促した。

こうした公募に対して、第1期、第2期ともに多くのご応募をいただいた。当領域としては、参画研究者の多様性を増すべく、女性研究者や人文社会科学系の研究者にもお声がけしていたが、結果として採択された女性研究者は、前期2名、後期1名にとどまっている。また、人文社会科学研究のカテゴリーでは1件も採択されるにいたらなかった。このことについては、審査がすべて書面でおこなわれ、審査員の合議の機会が設けられていないことも影響しているのではないかと考える。多様性を増すという観点から審査プロセスの改善等についても検討していただければありがたい。

(留意事項 その1)

副題ともなっている「人工脳」という表現には、違和感を覚える審査員も少なからずいた。本研究領域は、化学物質で構成された単一の機能を持つユニットをつなぎ合わせ、外場に対する応答を観測するシステムを目指している。そして、このシステムが目指す機能の1つを、比喩的に「パブロフの犬」と表現している。しかし、これらのシステム・機能は、生物学的な「脳」のイメージとは大きな乖離がある。脳科学の研究者にとっては、本領域の目指すシステムが完成したとしても、「人工脳」としては受け入れがたいであろう。一方、情報を伝達するシステムを構築するという点では、AIなどの工学・情報学的な「脳」のイメージに近いとも言える。実際、本研究領域では「ケミ

カル AI」という表現をしており、生物学的な「脳」とは区別している。今後、研究領域内の構成員、特に、今後募集する公募研究の構成員には、本研究領域の目指す学問・研究内容が正しく享受されることを強く期待する。アウトリーチ活動においても、表面的に魅力的であるという点で、不用意に「脳」という言葉を使用せず、学問・研究内容を精確に伝えることを心掛けていただきたい。

【対応状況】

・公募研究の説明会以降、本領域の目指す化学による情報処理についてその定義を領域内で共有するとともに、「ミニマル人工脳」という表現を廃し、「ケミカル AI」で統一している。ウェブサイトや領域外向けの講演会・セミナーなどにおいても「ケミカル AI」という用語を用いている。

(留意事項 その2)

生物学・化学分野では比較的多くの女性研究者が潜在的にいるにも関わらず、本研究領域の計画研究の構成員には1人もいない。今後募集する公募研究の構成員や研究協力者には、ダイバーシティの観点から、若手研究者や女性研究者を積極的に採用し、新たな研究ネットワークを構築するように努めていただきたい。

【対応状況】

- ・上述のとおり、公募研究において、多様な研究者に対する呼びかけに努めたが、結果として女性研究者の採択は少なかった。
- ・研究者ネットワークの構築については、領域会議、領域ミーティング、領域内セミナー、各種ブートキャンプ、ラボビジット、Slackによる情報交換など、さまざまな交流チャンネルを設けている。
- ・領域外へのネットワーク展開としては、新学術領域「発動分子科学」や学術変革領域(A)「超分子システム」など、関連の深い領域とのジョイントシンポジウムを行うとともに、各種学会等における各種企画シンポジウムを主催している。海外に向けては、レビュー論文や教科書の出版を行うとともに、分子サイバネティクスに関する国際ワークショップ(International Workshop on Molecular Cybernetics 2022)を主催して海外研究者と交流したほか、国際会議の共催(ゲルシンポジウム, DNA29)などを通して、国際的なネットワーク構築に努めている。

主催シンポジウム：

International Workshop on Molecular Cybernetics, 2022年3月14-15日(オンライン)

共催シンポジウム：

GelSympo2022, 2022年9月2-4日(北海道トマム),

International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (DNA29), 2023年9月11-15日(東北大学) 他5件

共催ワークショップ：

新学術領域 発動分子科学×分子サイバネティクス共催ワークショップ,
2022年3月4日(オンライン)

学術変革領域(A) 超越分子システム×分子サイバネティクス共催ワークショップ,
2023年3月27日(東京工業大学)

6 研究の進展状況及び主な成果

(1) 及び(2)について、計画研究及びそれと連携している公募研究ごとに、具体的かつ簡潔に記述すること。(一つの計画研究及び連携する公募研究で2頁以内)

(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) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果について、(計画研究・連携する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。)

A01 班 分子デバイス統合によるミニマル人工脳の構築とその社会的イノベーション

(1) 中間目標および領域終了時の目標とこれまでの進捗状況

【領域設定期間内の目標】

ケミカル AI 創成のための実験システムおよび理論モデルを開発し、科学技術社会論的な見地から責任ある科学・イノベーション (Responsible Research and Innovation, RRI) を実践すること。

●課題1 マイクロ流体デバイスを用いた人工細胞リポソムの操作配列技術の開発 (豊田, 村田)

共同研究や RRI 実践のために東北大学にインテグレーション拠点を構築し、機能化したリポソムをマイクロ流体デバイス内で3個連結し、その動態を遠隔・自動記録する技術を確立する。

●課題2 ケミカル AI とその大規模化のための理論構築 (東, 磯川)

SPA ユニットを特定の順序に並べたシステムの学習について理論モデルを構築し、さらにそれを多数結合した大規模なケミカル AI のもつ学習能力を検討し、実験とリンクさせる。

●課題3 分子サイバネティクスの RRI (田中)

責任ある科学・イノベーション (RRI) のロールモデルとして、一般市民に向けた分子サイバネティクスのアウトリーチを通して研究者の意識改革を促す。

【中間評価実施時までの達成目標と進捗状況】

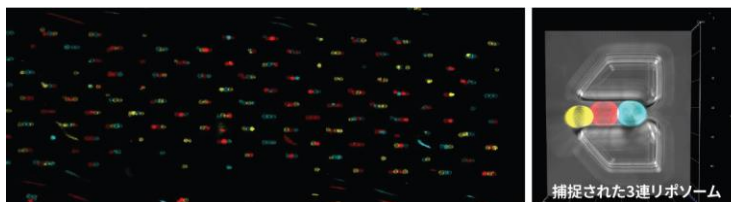
●課題1 各種リポソムの導入量や導入タイミングを制御しつつ、S-P-A の順序でリポソムを捕捉する鍵穴型のトラップを多数配置したマイクロ流路を開発する。トラップされたリポソムに対して刺激入力を繰り返し提示し、それに対する SPA ユニットの応答を自動記録する。配列が S-P-A とならなかったものを修正する方法も開発する。

東北大学にインテグレーション拠点を立ち上げ、マイクロ流体デバイスの作製プロセス、高速共焦点レーザー走査型蛍光顕微鏡や圧力制御型ポンプ等の機器を組み込んだ実験システムを構築する。パブロフ条件反射の定量的な評価を行うとともに、S→P→A の刺激伝達により、A の変形が次の SPA ユニットの S に接合する、複数 SPA ユニット間の結合実験を行う。また、これらの実験を学外からの遠隔操作で行えるシステムを構築することで、共同研究および情報発信を促進する基盤とする。

○進捗状況 豊田が開発した決定論的横置換法によるリポソムの粒径選別配置デバイスをもとに、3連リポソムのユニットを多数補足するマイクロ流体デバイスの開発に成功した (右図)。

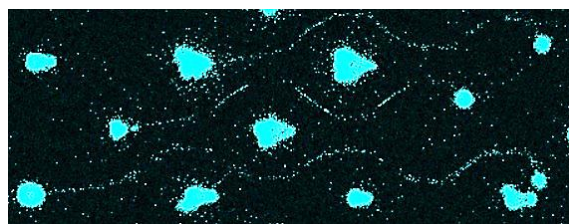
このデバイスは、リポソムの粒径を $12\mu\text{m}$ (変動係数10%) に調整したうえで、一度に100を超えるSPAユニットを

捕捉することができる。また、異なる性質を持つリポソム2個を補足した後、流路にかける流圧・



リポソム粒径選別配置デバイス内で多数捕捉された3種の隣接リポソム (3 連リポソム) の蛍光顕微鏡像

浸透圧を調整することにより、誤った配列のユニットを修正する方法の原理検証を終え、意図通りの配列を総数に対して70%まで向上できることを実証した。一方、村田は東北大学でインテグレーション拠点を立ち上げ、マイクロ流体デバイスの作製からリポソーム調製、顕微鏡観測までをその場でできる実験環境を構築し、さらに豊田とともにMQTTプロトコルを用いて接続し、インターネット上で実験の遠隔操作ができるシステムを開発した。そして、滝口（D01班）、松浦（B01班）、林（公募班）、井上（公募班）と協同して、それぞれのアクチュエータ型人工細胞をマイクロ流体デバイスに封入し、熱や浸透圧などの外部刺激でリポソームの形態変化を誘導する実験に成功した（上図）。この形態変化は、アスペクト比が10を超える大変形であり、また、刺激のON/OFFに対して可逆であることから、SPAユニット間でネットワーク様の構造を形成できる可能性が示唆された。また、これと並行して、津金（公募班）らが開発してきた均一粒径リポソーム作製デバイスの統合プラットフォームへの組み込みも進めている。



リポソーム粒径選別配置デバイス内で化学刺激にตอบสนองしてチューブを伸長したアクチュエータ・リポソームの蛍光顕微鏡像

●課題2 SPA ユニットの素子とするネットワークの数理モデルを開発する。このモデルをもとに、ユニットの数、ネットワークトポロジー、学習能力の関係を明らかにする。また、ユニット自体が周囲の環境に及ぼす作用や SPA ユニット同士の相互作用とユニットそのものの代謝（分解消滅）という観点から、エージェントベースのモデル構築を行う。さらに、このエージェント群の計算能力および SPA ユニット群が作るネットワークの能力について評価する。これらの結果を実験的研究へフィードバックし、実験系の性能向上に資するとともに、数理モデルの精緻化を図る。

○進捗状況 東は、単純なパブプロフ型の学習能力（入力により YES 演算が OR 演算に変わる）のみを仮定した SPA ユニットの素子とする木構造のネットワークが任意の論理関数を学習するアルゴリズムを構築し、その学習容量を導いた。また、これとは別に、生化学反応ネットワークの平衡状態を思い通りに遷移させる入力を設計する問題を解いた。これらの成果は、プロセッサ人工細胞（P リポソーム）の設計とチューニングに対し一定の指針を与える。一方、磯川は、ブラウン回路をもちいた非同期セルオートマトンにおいて、一部のセルが代謝する状況でも計算万能性を維持する方法を見出した。さらに、マイクロ流体デバイス内の環境を仮定して、リポソームの集団をエージェントとする新たな計算モデルを開発した。

●課題3 市民参加型イベント（公開講座、オープンラボ、体験実験プログラム）や本領域の研究に対するメディアの反応の分析等を通じて、ケミカル AI 創成の責任ある研究・イノベーション（RRI）について取り組む。インテグレーション拠点の完成後は、市民が参加できるオンサイト協創型研究のイベントを開催し、これらの研究者・市民の反響や研究成果に対するメディア分析を通じて分子サイバネティクス RRI のあり方を提言する。我が国において RRI に則った協創型の物質-情報学研究のモデルを確立する。

○進捗状況 田中は、国内では実践例が乏しい Journalist in Residence を開始し、3名のジャーナリスト（SF 作家、サイエンスライター、新聞記者）を起用して、研究者とジャーナリストの協同作業となるシンポジウムセッション（2022年分子ロボティクス年次大会）を行った。SF 作家の藤崎氏は研究室ポヤやそれに発想を得た SF 短編小説の発信（講談社ウェブサイト）を行った。ジャーナリストの森は、WIRED 日本版に分子サイバネティクス研究の哲学的意義を問う記事を執筆した（2023年公開予定）。磯川は、マイクロ流体デバイス内で捕捉し操作する人工細胞のシミュレータを開発し、2023年の国際ナノテク展で公開した。ただ、こうした発信に対するメディアの反響がそれほど多くなかったため、直接分析できる規模のデータは取得できていない。一方、シンポジウムの参加者の反応やナ

ノテク展での反応, また, 類似分野の事例などから, 非科学者層からのリアクションは一定程度収集できており, これらを手掛かりに今後の活動を展開していく.

(2) 計画班の成果, 公募班との連携による成果

A01 班全体として, 2020 年 11 月~2023 年 3 月までに, 学術論文 22 報 (内, 他の計画班との共著 2 件を含む), 国際会議論文 (査読付) 3 報, 口頭発表 15 回, 招待講演 10 回, 書籍 3 冊を発表している. 以下に, 主な成果について述べる.

豊田は, マイクロ流体デバイスで捕捉したリポソームにおいて, 濃度勾配に逆らって陰イオン性分子が透過・濃縮する現象について, リポソームの膜表裏における酸性リン脂質の非対称な分布が要因であることを明らかにした (*Langmuir* 2022). また, 人工細胞を調製して評価する手法のスタンダード化を進め, 国内外の研究動向とあわせて標準実験プロトコルをまとめ公開した (*分析化学* 2022, *Membranes* 2023). さらに, 生体へケミカル AI を導入するプロトタイプ研究として, 千葉大学の林秀樹らと共同して, 2 種の異なる機能性造影剤を組み合わせると, 造影能にシナジー効果があらわれる現象を見出した (*Sci.Rep.* 2022). 東は, 上記の理論研究とは別に, 理論系の研究者がケミカル AI 研究のウェット実験をはじめめるための分子サイバネティクス入門キットの開発に取り組んだ. 田中は, ジャーナリスト・イン・レジデンスの活動を通して, ジャーナリストと研究者との対話を蓄積できしており, これを材料に科学とメディアの関係性を再考する研究を進めている. 浜田 (A01 班研究協力者) は, 米国コーネル大学の研究者らと共同して, ローリングサークル増幅法によって DNA をセラミック材料に固定し, その場で無細胞翻訳反応で蛍光タンパク質を発現させる実験に成功した. これによりケミカル AI の建築資材への応用の先鞭をつけた (*Materials Today* 2022). また, 豊田・野村 (B01 班) は, 両親媒性高分子を充填したキセロゲルを電解質溶液に浸すことで, ジャイアントベシクル多胞体を構成する手法を開発し, さらにその浸潤状態を制御する装置を自作して多胞体の構造を制御する方法論を開発した (*ChemSystemsChem* 2022).

B01 班 ミニマル人工脳のための情報伝達分子デバイスの開発

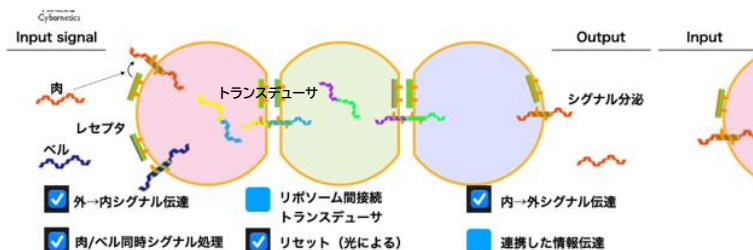
(1) 中間目標および領域終了時の目標とこれまでの進捗状況

【領域設定期間内の目標】

ケミカル AI の素子となる連結した 3 種のリポソームに対して, その情報伝達を担う分子デバイス, すなわち, レセプタとトランスデューサを実現する.

●課題 1 情報伝達分子デバイスとして, 外部から加えられるシグナル分子を受容し内部に伝達するレセプタと, 隣接するリポソームの内部同士で伝達を行うトランスデューサ, そして内部の情報を外部へと伝達する逆レセプタを開発する. さらに, 繰り返し刺激による学習を実現するために, 再利用可能 (リユースブル, 状態リセットが可能) な分子デバイスを設計する.

●課題 2 他の計画班や公募班と連携し, 分子情報伝達機構を介して一連の反応系として動作するシステムの開発に取り組む. そのため, 領域全体で運用するペプチド合成拠点 (松浦拠点長・鳥取大) と人工核酸合成拠点 (村山拠点長・名大) を活用して多様な分子構造を検討し, 班間連携によって人工ペプチド, 人工核酸, およびそれらのハイブリッドによるシステムの実現を目指す.



B01 伝達班の課題とその達成状況

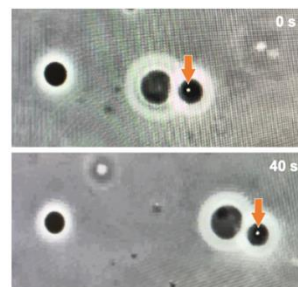
【中間評価実施時までの達成目標と進捗状況】

●課題1 3つの要素技術, 1) 人工(逆)レセプタ, 2) 人工トランスデューサ, および3) これらの分子デバイスをリセット可能(リユーサブル)にする機構を実現する.

○進捗状況 要素技術のそれぞれについて, 以下に進捗状況を示す.

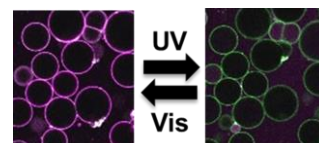
1) 人工レセプタ: 外部から添加したシグナルを膜透過させリポソームの内側に伝達する人工チャネル分子として, DNA オリガミを用いたサイズ選性をもつナノポアを報告した(野村・A01 班村田他, *Chem.Comm.* 2021). また, 直接物質を透過させず, リポソーム膜越しに状態変化を伝えるために, DNA 配列刺激による可動機構を有する DNA 膜デバイスを設計し, その動作を支持する結果が得られた(野村・佐藤). よりシンプルな機構として, シグナル ssDNA の添加により形成される疎水化 dsDNA 分子が膜を貫通し, シグナル配列がリポソーム内部で検出されること, 逆にリポソーム内部から外部への配列の伝達も可能であることを示した(逆レセプタ). この設計に基づき, C01 班の学習回路に適合させたレセプタ分子の稼働も確認している(野村・佐藤).

2) 人工トランスデューサ: 上記レセプタを連動させ, リポソーム内部から隣接するリポソーム内部への情報伝達について, 現在試験中である(佐藤・野村). 関連して, リポソーム同士を接合させる人工ペプチドを設計し動作確認を行った(野村・松浦・佐藤, 右図上). このペプチドを添加されたリポソームは光ピンセットによる捕捉と別のリポソームへの接触, 移動に対して応答した.



人工ペプチドで接合されたリポソームのペアが光ピンセットで共に移動する

3) リセット機構: 村山らはアゾベンゼンを含む疎水化 DNA デバイスを設計・合成してリポソーム膜に添加し, シグナル DNA 信号の入力を行った際に, 光入力によって複数回の ON/OFF 反応が実現可能であることを確認した(右図下). これらは論文作成中である.



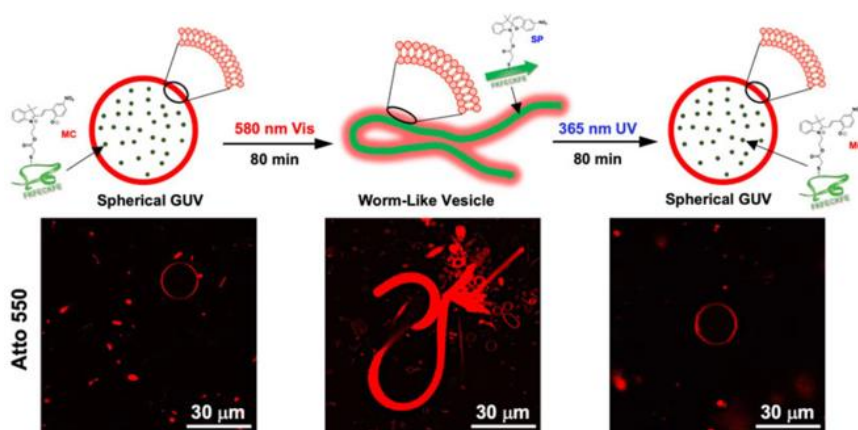
リポソーム膜上で光信号に反応し結合/乖離(リセット)する DNA 分子

●課題2 課題1で開発した分子情報伝達機構を介して, 連結したリポソーム上で一連の反応系として動作するシステム(SPA ユニット)の動作確認を行う.

○進捗状況 レセプタから入力される信号を用いて, C01 班が開発する DNA 増幅回路を駆動する実験を進めている. 現在までのところ, レセプタからの入力に対して, 実際に信号が増幅されるリポソームは全体の 10%程度である(この値は, 申請時に目標としたレセプタの情報伝達効率を達成している). A01 班との班間連携として, A01 班がマイクロ流路内で整列させたリポソームに対して, レセプタ・逆レセプタを作用させる実験を開始している.

(2) 計画班の成果, 公募班との連携による成果

松浦らは, 人工設計ペプチドを利用した様々な分子システムを創製した. 主な成果として, コネキシン搭載エンベロープ型ウイルスレプリカによる細胞への分子輸送(*RSC Chem. Biol.* 2022), スピロピラン修飾ペプチドナノファイバーの光異性化による可逆的かつ劇的なリポソーム変形(*Front. Mol. Biosci.* 2023)を発見した(右図). その他9件の論文発表を行っている.



ペプチドアクチュエータによるリポソーム大変形
光照射により, 球状のリポソームがチューブ状に変化し, もとに戻る様子.

これらの成果が認められ、松浦は鳥取大学工学部「未来の工学賞」を受賞した。現在、シグナル伝達によるリポソーム変形成子の開発を進めている。また、班間連携として、D01 班 Kabir らと共同で微小管内部に結合する人工ペプチドを設計し、これを用いて、微小管の人為的機能化に関する共同研究成果を発表している。

村山らは、当初予期しなかった新たな光応答性人工核酸 (*Chem. Eur. J.* 2021), 人工核酸の高効率な連結法と非酵素的鎖伸長反応 (*Nat. Commun.* 2021, Featured article), 人工核酸の直交性回路 (*J. Am. Chem. Soc.*, 2022, Supplementary cover) について論文発表を行った。さらに、人工核酸 L-aTNA 骨格のメチル基に疎水性基を導入した新規人工核酸を創出し (*Org. Biomol. Chem.*, 2022 右図上), その三重鎖を膜貫通ドメインとして動作させることに成功した。これは膜を貫通させる構造分子として人工核酸を利用するもので、波長の異なる光による制御が可能であることから、今後の発展が期待される。村山による期間内の発表論文数は計画班間の共同研究 3 件を含む計 10 件であった。これらの成果が認められ、村山は日本化学会第 72 回進歩賞を受賞した。

佐藤らは、上述の人工疎水性ペプチドによるリポソーム接合の際、光ピンセットを用いて隣接させたリポソームが、DNA ナノデバイスによって結合し、その内部状態が伝わることを示唆される結果を得た (論文作成中)。また、細胞のシグナル伝達と関連のある膜裏打ち構造に着想を得て、DNA 相分離裏打ち構造の実装 (*JACS Au* 2022, Front cover) と相分離構造の物性調節に関して論文発表を行なった (*Nanoscale Adv.* 2023, Front cover)。これらの成果に対し、佐藤は手島精一記念研究賞を受賞した。さらに、佐藤と野村は、これら膜で動作する疎水化 DNA ナノテク製人工分子デバイスを用いる過程で不可欠な、単離・精製手法を確立した (*ChemBioChem* 2023 右図中)。これは不活性な凝集体生成を抑制するシンプルな手法であり、今後の膜貫通分子取り扱いのスタンダードとなり得ると評価されている (Very Important Paper に選定)。

野村らは、人工細胞が多数連結した、人工多細胞体を簡便かつ大量に生産する手法を報告した (*ChemSystemsChem* 2022, *Langmuir* 2023, 右図下)。自己集合反応により形成され、cm スケールに及ぶこの構造は、本課題で設計された膜分子デバイスを利用することで隣接する区画間での分子情報伝達が期待でき、現在その検証を行っている。



C01 班 ミニマル人工脳のための記憶・学習分子回路の開発

(1) 中間目標および領域終了時の目標とこれまでの進捗状況

【領域設定期間内の目標】

C01 班の目標は、記憶と学習能力を持つ可塑的な学習分子回路を開発することである。ケミカル AI の基本単位として、内部に化学反応回路溶液を内包した人工細胞 (リポソーム) を用いて、条件反射を獲得する。その際の学習 (反復訓練) は任意のタイミングで与えられる光照射「光クロック」に同期して行うものとする。

●課題 1 光リセットシグナル増幅機構: 化学反応回路に印加される微小な入力刺激 (濃度) を数万倍の利得で増幅する機構を開発する。また、この増幅機構の光クロックによるオン・オフ切り替えを実現する。

●課題 2 条件反射獲得機構: 入力刺激の履歴に応じて内部状態を動的に更新し、条件反射を獲得する機構を開発する。入力刺激 (「肉」を表す DNA 鎖) に対して、出力シグナル (「よだれ」を表す DNA 鎖) を生成する DNA 反応系 (YES 回路) に対して、学習条件を満たす入力刺激を繰り返し印加することで、学習後に入力刺激 (「ベル」を表す DNA 鎖) の呈示のみでも出力シグナルが生成される DNA 反応系 (OR 回路) へと変

化させる。

●課題3 反応加速機構：それぞれの機構に対応して、DNAの反応を100倍加速するカチオン性グラフト高分子(分子ブースター)を開発し、化学反応回路全体の情報処理速度を飛躍的に向上させる。

【中間評価実施時までの達成目標と進捗状況】

●課題1 1) シグナル増幅機構の基礎検討：小宮らの手法(*Org. Biomol. Chem.* 2019)を発展させ、リポソーム内において数万倍のシグナル増幅を達成する。そのために、適切な反応液の組成や非特異増幅を抑制する機構を検討する。2) シグナル増幅機構の光リセット化の基礎検討：光応答性の人工核酸を導入し、シグナル増幅の開始・停止を制御する機構を検討する。また、UV照射によるシグナル増幅反応のリセットに向けて、核酸分解酵素の導入や、一定の割合でシグナルが消去される動作を試験管内で実現する。

○進捗状況 1) 当初計画していた鋳型DNAに人工核酸を導入する手法では他班の様々な反応系との統合が困難であること、また、リポソーム内のような微小空間では非特異増幅が容易に起こることが明らかになったため、反応機構を改良した。その結果、試験管内において、人工核酸なしで非特異増幅を抑制しつつ、90分以内10万倍の増幅を達成した。現在、B01班の野村らとともにリポソーム内での性能検証を行っているところである。2) 光リセットについては、反応系に核酸分解酵素を共存させて動作させることに成功し、B01班の野村らとともに、UV照射でシグナル増幅を開始する機構と統合し、リポソーム内での動作に取り組んでいる。一定の割合でシグナルが消去される動作についても試験管内での検証を進めている。

●課題2 1) 記憶機能を備えたDNA分子回路の開発：入力DNAを加える度に、内部状態が更新され、所定の回数以上の入力DNAが加えられると、出力DNAを放出する分子カウンタを設計する。2) 条件反射機構の基礎検討：可塑的な化学反応回路に求められる基本仕様は、主応答である学習結果を生成する機構と内部状態の初期化・更新・忘却機能である。これらについて、数理解析、シミュレーション、実験レベルで検討し、条件反射機構を試験管内で実現する。

○進捗状況 1) 記憶機能を備えた回路(分子カウンタ回路)の設計、および実験による機能検証に成功した。実験において、入力DNAを所定の回数加えた場合にだけ蛍光強度の増加が観察され、カウンタとしての機能を実証できた。2) DNA鎖置換反応をベースとする条件反射機構を2種類考案した。プランAでは光応答性分子アゾベンゼンを利用し、反応系の初期化と更新を可能とする(B01班との共同研究)。これについては、数理・シミュレーションレベルでの動作検証は完了し、初期化機構について実験検証が完了している。プランBでは、分解酵素を利用し、反応の初期化・更新・忘却を可能とする。数理・シミュレーションレベルでの動作検証に加え、実験レベルでも動作している。現在、学習効率向上のための最適化と、増幅回路・トランスデューサ連動の基礎実験を進めている。

これと平行して、DNA伸長酵素による状態遷移を利用した条件反射機構回路の開発も進めており、現在シミュレーションによる検討を完了し、予備実験において、内部状態の更新などを確認したところである。今後は条件反射機能の実験的検証に取り組む。

●課題3 1) 分子ブースターの基礎検討：DNA鎖置換反応を100倍加速するカチオン性グラフト高分子を開発する。2) 分子ブースターの光リセット化の基礎検討：任意のタイミングで加速化を行うために、光照射に応答して機能化するカチオン性グラフト高分子を新規に開発する。

○進捗状況 1) ブースター分子の主鎖骨格と側鎖骨格を最適化することで、従来ブースターに比べDNA鎖置換反応を100倍以上加速させることに成功した。これは、ブースター分子が存在しない時と比べ3000倍以上の加速効果である。2) ブースターの光リセットのために、ケージド化合物を分子ブースターに修飾した光応答性分子ブースターを開発した。これにより、光照射によって分子ブースターの機能をONにすることが可能となった。

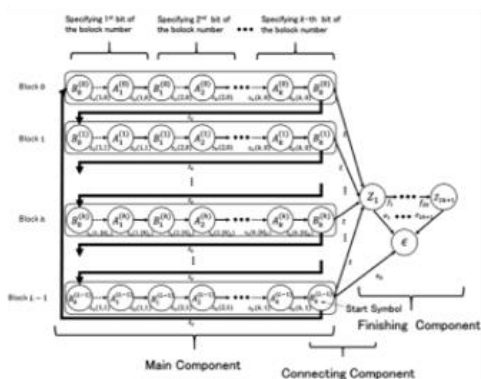
(2) 計画班の成果, 公募班との連携による成果

C01 班全体では, 2020 年 11 月~2023 年 3 月に, 学術論文 24 報 (内, 公募班との共著 4 件を含む), 国際会議論文 (査読付) 3 報, 口頭発表 46 回, 書籍 1 冊を発表している. この中で, 公募班との共著論文 1 報を投稿予定である.

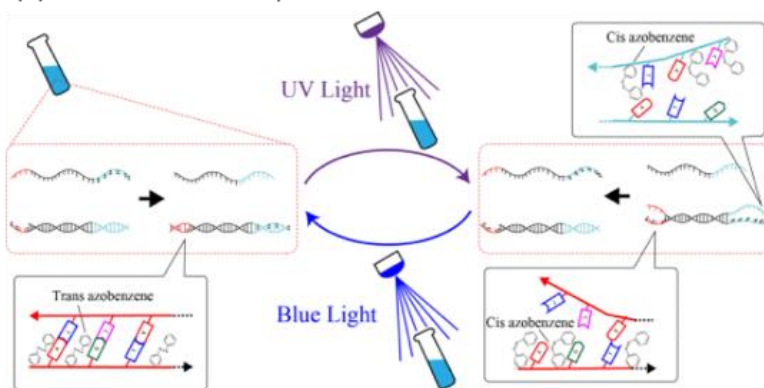
小宮は, 試験管内において, 人工核酸なしで非特異増幅を抑制しつつ, 90 分以内 10 万倍の増幅を達成した. 現在, B01 班の野村らとともにリポソーム内での性能検証を推進している. また, 小宮と公募班の藤本は, 光等で入力する DNA の反応が持つ計算能力を検証した論文を発表した (*Theoretical Comp. Sci.* 2021, *New Gen. Comp.* 2022). さらに, 小宮らは, オンライン百科事典 (*Encyclopedia of Robotics* 2022) や, 「責任ある研究」の潮流を先導する本領域の研究者らの取り組みについて論文発表した (*SN App. Sci.* 2022) (下図 A). また, リポソーム内でのシグナル増幅に関連する学術論文 1 報を投稿予定である.

中荻と村山 (B01 班) は DNA 鎖置換反応をベースとする条件反射機構について, プラン A の初期化機構の実験検証を達成した (*micromachines* 2022, 下図 B). さらに, この手法を DNA 回路の再生造化法として一般化して発表した (*New Gen. Comp.* 2021). 中荻らは, プラン B の設計手法について, 数理・シミュレーションレベルでの原理検証を達成した (学術論文として投稿済み; 国際共同研究). 一方, 川又らは, 酵素駆動される DNA カウンタ回路およびパプロフ回路と同様の仕組みを持つ DNA 順序回路 (*New Gen. Comp.* 2021) と DNA 反応拡散系 (*Soft matter* 2021) を報告した (下図 C). また, 川又は分子サイバネティクスに関する招待講演を複数回行った (*IWMC:TCAI* 2022, *LIMMS* 2022, *SLJP* 2023). さらに領域代表の村田および公募班の鈴木と DNA オリガミに関する書籍の出版 (オーム社 2021 年) や, 学術論文の発表 (*Bioconjugate Chemistry* 2021, *iScience* 2022, *ACS Nano* 2022) を行った. 村田とはさらに, 分子サイバネティクスに必要な技術について, 国際会議での報告 (*PDAA* 2022)

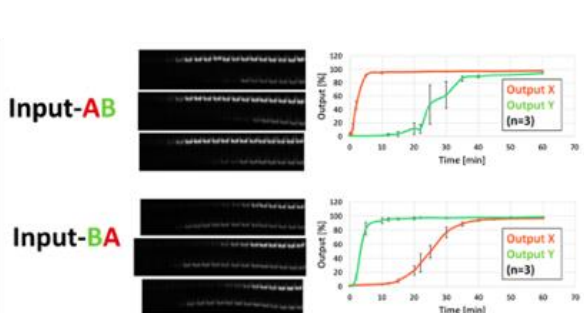
(A) *Theoretical Comp. Sci.* 2021



(B) *micromachines*, 2022



(C) *New Gen. Comp.* 2021



(D) *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2022

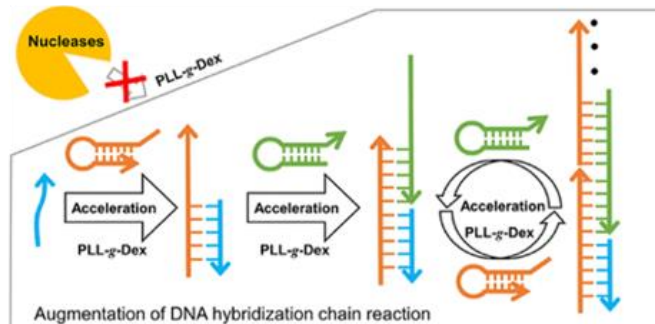


図 C01班の計画班の成果, 公募班との連携による成果

や、学術論文としての発表 (*Chem-Bio Informatics Journal* 2021) を行った。

嶋田らは、DNA 演算に用いられる HCR 反応に対して分子ブースターを添加することで大幅な反応加速を達成した (*ACS Appl. Mater. Interfaces* 2022, 前項図 D)。タンパク質を高分子液滴内に内包させることでその機能の制御に成功した (*Macromol. Biosci.* 2021)。また光照射によって生体分子を液滴内にリクルートさせる分子設計を行った (*ACS Appl. Mater. Interfaces* 2021, B01 班と共同研究)。

D01 班 ミニマル人工脳のための分子アクチュエーションシステムの開発

(1) 中間目標および領域終了時の目標とこれまでの進捗状況

【領域設定期間内の目標】

本計画研究では、SPA ユニットからの出力を別の SPA ユニットに接続することによって、生物の脳の可塑性を模倣した機能 (シナプス) をケミカル AI に付与することを目的とする。このために、分子情報の入力をトリガーとして大変形するアクチュエータ細胞 (A ユニット) を開発する。具体的には下記の 3 つの課題に取り組む。

●課題 1 微小管/キネシン系分子アクチュエータのリポソーム封入と駆動：領域発足までに葛谷とコビルらによって既に開発されている「微小管/キネシン系分子アクチュエータを活用した分子人工筋肉 (*Nano Lett.* 2019, 19, 3933)」をリポソーム内に封入し、その内部で駆動させる。

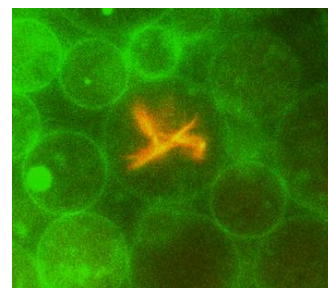
●課題 2 アクチンフィラメントを活用したリポソーム変形機構の DNA 制御：高濃度に封入したアクチンフィラメントの配向を外部の圧力などにより制御することで、これまでにもリポソーム大変形に成功していた系に、DNA の分子情報への応答性の付与を目指す。

●課題 3 リポソームの力学特性解析デバイスの開発：リポソームのように微小 ($\sim 10 \mu\text{m}$) かつ柔らかい構造物の変形に伴う力学的パラメータを精密に測定する装置を開発し、課題 1, 2 で得られるアクチュエータ細胞の特性解析を行う。

【中間評価実施時までの達成目標と進捗状況】

●課題 1 1) 膜変形を誘導するための微小管のリポソーム内膜へのアンカリング、および 2) 分子人工筋肉の構成要素である微小管アスター構造のリポソーム封入の 2 つを目標とした。いずれについても界面通過法を活用して微小管をリポソーム内に包させることがポイントとなる。

○進捗状況 1) DNA で一部修飾した微小管をコレステロール修飾 DNA の共存下でリポソーム内に包させることにより、微小管に導入した蛍光がリポソーム膜に局在化することが確かめられている。2) 溶液中であらかじめ形成したアスター構造を界面通過法の内液に加えておくことで、収率は低いながらもアスター構造を内包したリポソームの観察に成功した (右図)。



アスター構造を内包したリポソーム。

●課題 2 リポソーム外の開いた溶液系で、アクチンフィラメントの挙動を DNA の分子情報で制御することを目標とする。その方法として、高いアクチン結合能が知られている 17 mer のペプチド配列 LifeAct を活用する。

○進捗状況 葛谷はペプチド合成拠点で合成した C 末端アジド化 LifeAct を DBCO 修飾した化学合成 DNA と銅フリー・クリック反応させることで、DNA オリゴマーの 5'末端に効率良く LifeAct を導入する条件を確立した。滝口によるこれを用いた予備的検討により、この LifeAct-DNA 複合体が存在するときのみ、アクチンフィラメントが束化する現象が観察されている (未発表)。今後はリポソーム内に両者を封入することで、高濃度のアクチンフィラメント封入によるリポソームの大変形を DNA 二本鎖の形成・解離により制御することを試みる。

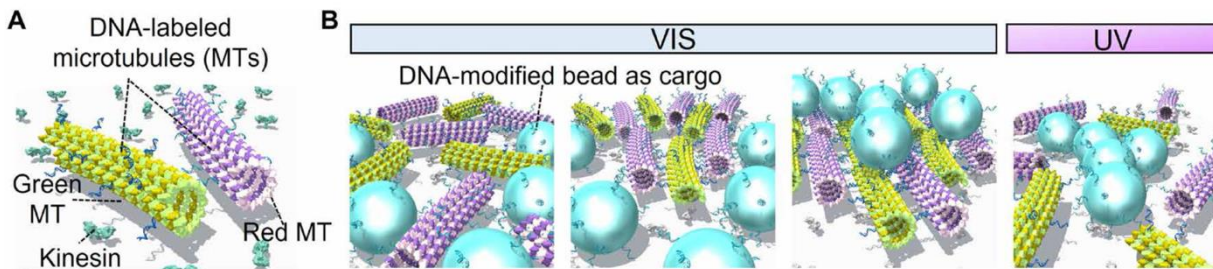
●課題 3 リポソームの力学特性解析を行うためのデバイスを開発する。

○進捗状況 マイクロピペット型、マイクロ流路型の二種のデバイスを作成して実際にリポソームの解析を開始した。

以上、課題 1～3 について、おおむね中間評価までの計画を達成している。

(2) 計画班の成果、公募班との連携による成果

コビルは葛谷と共同して、微小管/キネシン系の分子アクチュエータを DNA の分子情報で制御する手法を飛躍的に高度化することに成功した。具体的には、領域設定までに共同で開発していた、キネシンで被覆した基板における微小管の集合・解離運動を DNA、およびそこに導入した光応答性分子で自在に制御する「分子群ロボット」について、マイクロビーズの運搬という「分子ロボットに仕事をさせること」を目標として検討を行った。その結果、分子群ロボット単体では 3 μm 程度の距離しかビーズを運ばないのに対し、約 100 万体の分子群ロボットが集合して協同的に仕事をすることで、輸送能が約 10 倍まで向上することを見いだした。さらに分子群ロボットの集合と解離に加えて局所的にビーズの積み下ろしを制御する光照射を行うことで、ビーズを任意の場所に集めることに成功し、世界で初めて「分子群ロボットによる仕事」の人為的な制御を実現した。この成果は 2022 年に *Science Robotics* 誌に掲載され、新聞報道も複数回なされた。



分子群ロボットによる仕事の人為的制御(コビル・葛谷ら, *Sci. Robot.* 2022)

一方、葛谷らは、ペプチド修飾 DNA のさらなる活用法として、発光タンパク質による生物発光を DNA の分子情報で精密に制御する「DNA 足場生物発光素子」を開発した (特願 2021-132865)。この素子は、DNA 末端に修飾した発光タンパクのスプリット体から、DNA の 2 重らせん上に配置した蛍光色素群へ効率的に生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) を誘導することができるもので、蛍光色素の数と種類を適切に選択することにより、電気エネルギーを使用せず、化学エネルギーに基づくフルカラー発光が実現されるだけでなく、DNA コンピューティングを活用した分子回路による厳密な制御の可能性も秘めている。使い捨てコンタクトレンズなどのウェアラブルデバイスにおける表示機構としての応用に加えて、DNA 末端の発光タンパク質を単分子の局在化光源として利用することで、DNA 二本鎖を足場としたエネルギー伝送系を構築することにも成功しており (特許出願予定)、量子コンピュータの配線や分子光通信回路への応用も考えられる。脂質 2 重膜を超えて光エネルギーを伝送するトランスデューサや、A ユニットの大幅な変形による物理的な接触を補完する SPA ユニットからの出力として、生物発光という間接的な情報伝達を活用することも視野に入れている。



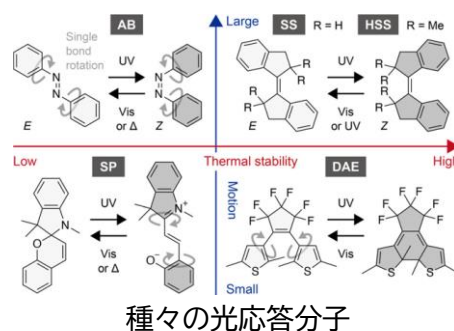
RGB 各生物発光素子の混合による Web セーフカラー作成の予備的検討結果。384 well プレート中の溶液を iPhone で撮影。

瀧口は、リポソーム内に高濃度のアクチンを封入する従来の系に、マイクロビーズなどの異物を混入させるだけで、その位置からアクチンファイバーの異方性を誘起し、結果としてリポソームを大幅に変形させることを見いだした (未発表)。

上杉は、界面通過法でリポソームを調整する際、得られるリポソームの粒径分布や収率が実験者当事者の手技によってかなりばらつくことに着目し、これを解決する手段として、実験に使用するプラスチックチューブを一定の力・周期で弾くことができるデバイスを設計・製作した (特許出願予定)。プラスチックチューブの固定法などの最適化を行った結果、非常に再現性よく一定サイズのリポソームを調整することができるようになっている。権利化後、速やかに論文投稿を行う予定である。

D01 班と公募班の連携の代表的な成果としては、葛谷と公募班の今任による、従来の DNA 二本鎖形成の光制御の問題点を克服する光応答性分子がある。これまで同様の目的には光照射によってシス-トランス異性化するアゾベンゼン (AB) 分子が広く用いられてきた。しかしながらアゾベンゼンは光異性化だけでなく熱異性化もおこすため、紫外線照射によりシス体に異性化したアゾベンゼンによって不安定化した DNA 二本鎖も、長時間が経過するとトランス体への逆異性化により再度形成されてしまうことが問題となる可能性がある。これに対して今任らは、置換基の立体反発により熱異性

化をほとんど考慮しなくて良い、新しい光応答性分子である HSS (Hindered Stiff Stilbene)を開発した (*J. Org. Chem.* **2022**). 公募研究ではこの HSS に水溶性を付与して DNA 二本鎖との相互作用が主に解析されたが、並行して葛谷はこの HSS を DNA 固相合成用のモノマーとして活用するために必要な化学修飾を行い、化学合成 DNA の主鎖内に HSS を挿入し、DNA の分子内へアピン形成を光制御することに世界で初めて成功した (論文投稿予定).



X00班 分子サイバネティクスの運営・広報・国際活動支援

総括班の企画として、ケミカル AI の先駆的研究を行った Pier Luigi Gnetili (ペルージャ大), RNA オリガミの Ebbe Sloth Anderson (オーフス大), リポソーム工学の Kerstin Gopfrich (マックスプランク研究所), DNA ナノテクノロジーの Rebecca Schulman (ジョンズホプキンス大), マイクロ流体デバイスの Yalikul Yaxiaer (奈良先端)などを招聘して、2022年3月14-15日に、International Workshop on Molecular Cyberneticsを開催した。また、2023年9月に予定しているDNA29国際会議(東北大学)でも分子サイバネティクスセッションを開催する予定である。また総括班の成果発信として、分子サイバネティクスの概念をまとめたレビュー論文2件 (*Advanced Functional Materials* 2022 (採録), *IEEE Nanotechnology* (査読中))のほか、多くの領域メンバーが執筆した教科書「Molecular Robotics -An Introduction」(Springer 2022)を出版した。また、日本科学振興会(JAAS)キックオフミーティングにおいて分子サイバネティクス領域紹介の発表を行い(2022)、国際ナノテクノロジー総合展・技術会議では、これまでの成果をまとめた大型パネル展示を行った(東京ビッグサイト 2022, 2023)。

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、主催シンポジウム等の状況。令和5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。

計画研究：

A01 班

1. *Murata, S., Toyota, T., Nomura, S. I. M., Nakakuki, T., & Kuzuya, A. (2022). Molecular Cybernetics: Challenges toward Cellular Chemical Artificial Intelligence. *Advanced Functional Materials*, 32(37), 2201866. (2022.06) (領域内共同研究：ポジションペーパー, IF: 16.8)
2. *Nomura, S. I. M., Shimizu, R., Archer, R. J., Hayase, G., Toyota, T., Mayne, R., & Adamatzky, A. (2022). Spontaneous and Driven Growth of Multicellular Lipid Compartments to Millimeter Size from Porous Polymer Structures. *ChemSystemsChem*, 4(5), e202200006. (2022.04) (領域内共同研究)
3. *村田 智, 葛谷 明紀, 藤原 慶, 平 順一, 川又 生吹, 佐藤 佑介, 瀧ノ上 正浩, 野村 M. 慎一郎, 角五 彰, 堀 豊, 安部 桂太. (2021). 大学の枠を越えたオンライン生体分子デザインコンペティションの取り組み. *工学教育*, 69(4), 4_31-4_39. (2021.07) (領域内共同研究)
4. Abe, K., Murata, S., & *Kawamata, I. (2021). Cascaded pattern formation in hydrogel medium using the polymerisation approach. *Soft Matter*, 17(25), 6160-6167.(2021.06) (領域内共同研究)
5. Yamashita, Y., Watanabe, K., Murata, S., & *Kawamata, I. (2021). Web server with a simple interface for coarse-grained molecular dynamics of DNA nanostructures. *Chem-Bio Informatics Journal*, 21, 28-38. (2021.04) (領域内共同研究)
6. Pardo, Y. A., Yancey, K. G., ..., Hamada, S. & *Luo, D. (2022). Interfacing DNA hydrogels with ceramics for biofunctional architectural materials. *Materials Today*, 53, 98-105. (2022.03) (IF: 26.4)

B01 班

7. *Archer, R. J., Hamada, S., Shimizu, R., & *Nomura, S. I. M. (2023). Scalable Synthesis of Planar Macroscopic Lipid-Based Multi-Compartment Structures. *Langmuir*. (2023/03/27) (領域内共同研究)
8. Inaba, H., Sakaguchi, M., Watari, S., Ogawa, S., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., ... & *Matsuura, K. (2023). Reversible Photocontrol of Microtubule Stability by Spiropyran - Conjugated Tau - Derived Peptides. *ChemBioChem*, e202200782. (2023.03) (領域内共同研究)
9. Iwabuchi, S., *Nomura, S. I. M., & *Sato, Y. (2023). Surfactant - Assisted Purification of Hydrophobic DNA Nanostructures. *ChemBioChem*, 24(4), e202200568. (2022.12) (領域内共同研究)

10. Ishii, S., Akter, M., Murayama, K., Kabir, A. M. R., Asanuma, H., Sada, K., & *Kakugo, A. (2022). Kinesin motors driven microtubule swarming triggered by UV light. *Polymer Journal*, 54(12), 1501-1507. (2022.12) (領域内共同研究)
11. 岩淵祥璽, 深見実希, 佐藤佑介, *野村慎一郎. (2022). 人工細胞型分子ロボットへの道. *生物物理*, 62(3), 178-180. (2022) (領域内共同研究)
12. *Inaba, H., Sueki, Y., Ichikawa, M., Kabir, A. M. R., Iwasaki, T., Shigematsu, H., ... & *Matsuura, K. (2022). Generation of stable microtubule superstructures by binding of peptide-fused tetrameric proteins to inside and outside. *Science Advances*, 8(36), eabq3817. (2022.09) (領域内共同研究, IF: 12.8)
13. *Nakakuki, T., Murayama, K., & Asanuma, H. (2022). DNA Concentration Regulator That can be Driven for a Long Time. *New Generation Computing*, 40(2), 681-702. (2022.05) (領域内共同研究)
14. *Inaba, H., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., & *Matsuura, K. (2022). Structural Changes of Microtubules by Encapsulation of Gold Nanoparticles Using a Tau-derived Peptide. *Chemistry Letters*, 51(4), 348-351. (2022.04) (領域内共同研究)
15. *Nomura, S. I. M., Shimizu, R., Archer, R. J., Hayase, G., Toyota, T., Mayne, R., & Adamatzky, A. (2022). Spontaneous and Driven Growth of Multicellular Lipid Compartments to Millimeter Size from Porous Polymer Structures. *ChemSystemsChem*, 4(5), e202200006. (2022.04) (領域内共同研究)
16. Chen, Y., Nagao, R., *Murayama, K., & *Asanuma, H. (2022). Orthogonal amplification circuits composed of acyclic nucleic acids enable RNA detection. *Journal of the American Chemical Society*, 144(13), 5887-5892. (2022.03) (IF: 14.7)
17. *Kawamata, I., Nomura, S. I. M., & Murata, S. (2022). Autonomous and Programmable Strand Generator Implemented as DNA and Enzymatic Chemical Reaction Cascade. *New Generation Computing*, 40(2), 723-736. (2022.02) (領域内共同研究)
18. Tamba, M., Murayama, K., Asanuma, H., & *Nakakuki, T. (2022). Renewable DNA proportional-integral controller with photoresponsive molecules. *Micromachines*, 13(2), 193. (2022.01) (領域内共同研究)
19. Watari, S., *Inaba, H., Tamura, T., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., ... & *Matsuura, K. (2022). Light-induced stabilization of microtubules by photo-crosslinking of a Tau-derived peptide. *Chemical Communications*, 58(66), 9190-9193. (2021.07) (領域内共同研究)
20. *Sato, Y., & *Suzuki, Y. (2021). DNA nanotechnology provides an avenue for the construction of programmable dynamic molecular systems. *Biophysics and Physicobiology*, 18, 116-126. (2021.04) (領域内共同研究)

21. *Murayama, K., Okita, H., Kuriki, T., & *Asanuma, H. (2021). Nonenzymatic polymerase-like template-directed synthesis of acyclic L-threoninol nucleic acid. *Nature Communications*, 12(1), 804. (2021.02) (IF: 12.1)
22. Iwabuchi, S., Kawamata, I., Murata, S., *Nomura, S.I.M. (2021). A large, square-shaped, DNA origami nanopore with sealing function on a giant vesicle membrane. *Chemical Communications*, 57(24), 2990-2993. (2021.02) (領域内共同研究)

C01 班

23. *Komiya, K., *Shineha, R., & Kawahara, N. (2022). Practice of responsible research and innovation in the formulation and revision of ethical principles of molecular robotics in Japan. *SN Applied Sciences*, 4(11), 305. (2022.10) (研究領域の社会受容調査)
24. Elonen, A., Natarajan, A. K., Kawamata, I., Oesinghaus, L., Mohammed, A., Seitsonen, J., Suzuki, Y., ... & *Orponen, P. (2022). Algorithmic design of 3D wireframe RNA polyhedra. *ACS nano*, 16(10), 16608-16616. (2022.09) (領域内共同研究, IF: 14.6)
25. *Suzuki, Y., Kawamata, I., Watanabe, K., & Mano, E. (2022). Lipid bilayer-assisted dynamic self-assembly of hexagonal DNA origami blocks into monolayer crystalline structures with designed geometries. *Science*, 25(5), 104292. (2022.05) (領域内共同研究)
26. Yako, R., Ise, D., Komiya, K., Fujimoto, K., & *Kobayashi, S. (2022). Monotone Control of R Systems. *New Generation Computing*, 40(2), 623-657. (2022) (領域内共同研究)
27. Abe, K., Murata, S., & *Kawamata, I. (2021). Cascaded pattern formation in hydrogel medium using the polymerisation approach. *Soft Matter*, 17(25), 6160-6167.(2021.06) (領域内共同研究)
28. Karna, D., Stilgenbauer, M., Jonchhe, S., Ankai, K., Kawamata, I., Cui, Y., ... *Suzuki, Y. & *Mao, H. (2021). Chemo-mechanical modulation of cell motions using DNA nanosprings. *Bioconjugate chemistry*, 32(2), 311-317. (領域内共同研究)
29. Kimoto, N., Nakamura, S., Komiya, K., Fujimoto, K., & *Kobayashi, S. (2021). Reducing control alphabet size for the control of right linear grammars with unknown behaviors. *Theoretical Computer Science*, 862, 193-213. (2021) (領域内共同研究)
30. Ikeuchi, N., Komachi, T., Murayama, K., Asanuma, H., *Maruyama, A., & *Shimada, N. (2021). Light-Regulated Liquid-Liquid Phase Separation for Spatiotemporal Protein Recruitment and Cell Aggregation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(4), 5652-5659. (2021.01) (領域内共同研究)

D01 班

31. 瀧口金吾, 作田浩輝, 林真人, 和泉達幸, 湊元幹太, & 吉川研一. (2023). 液液相分離が見せる細胞骨格と核酸と脂質の離合集散. *生物物理*, 63(1), 5-11. (2023.01) (領域内共同研究)
32. Akter, M., Keya, J. J., Kayano, K., Kabir, A. M. R., Inoue, D., Sada, K., Hess, H., Kuzuya, A., Asanuma, H., & *Kakugo, A. (2022). Cooperative cargo transportation by a swarm of molecular machines. *Science Robotics*, 7(65), eabm0677.(2022/04/20) (領域内共同研究)

33. Islam, M. D., Hidaka, K., Suzuki, Y., Sugiyama, H., Endo, M., Matsumura, S., & *Ikawa, Y. (2022). Box-shaped ribozyme octamer formed by face-to-face dimerization of a pair of square-shaped ribozyme tetramers. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 134(3), 195–202. (領域内共同研究)
34. Jonchhe, S., Pandey, S., Beneze, C., Emura, T., *Sugiyama, H., *Endo, M., & *Mao, H. (2022). Dissection of nanoconfinement and proximity effects on the binding events in DNA origami nanocavity. *Nucleic Acids Research*, 50(2), 697–703. (IF: 11.5)
35. Waizumi, T., Sakuta, H., Hayashi, M., Tsumoto, K., *Takiguchi, K., & Yoshikawa, K. (2021). Polymerization/depolymerization of actin cooperates with the morphology and stability of cell-sized droplets generated in a polymer solution under a depletion effect. *The Journal of Chemical Physics*, 155(7), 075101. (2021.08)
36. Takusagawa, M., Kobayashi, Y., Fukao, Y., Hidaka, K., Endo, M., Sugiyama, H., Hamaji, T., Kato, Y., Miyakawa, I., Misumi, O., Shikanai, T., & *Nishimura, Y. (2021). HBD1 protein with a tandem repeat of two HMG-box domains is a DNA clip to organize chloroplast nucleoids in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(20), e2021053118. (IF: 9.41)

公募研究:

37. *Mizuuchi, R., Furubayashi, T., & *Ichihashi, N. (2022). Evolutionary transition from a single RNA replicator to a multiple replicator network. *Nature Communications*, 13(1), 1460.(2022.03) (IF: 12.1)
38. Imato, K., Momota, K., Kaneda, N., Imae, I., & *Ooyama, Y. (2022). Photoswitchable Adhesives of Spiropyran Polymers. *Chemistry of Materials*, 34(18), 8289-8296.2022.09) (IF: 10.2)
39. *Itoh, Y., Chen, S., Hirahara, R., Konda, T., Aoki, T., Ueda, T., ... *Sato, K., & *Aida, T. (2022). Ultrafast water permeation through nanochannels with a densely fluorinated interior surface. *Science*, 376(6594), 738-743. (IF: 41.8)
40. *Sato, K., Sasaki, R., Matsuda, R., Nakagawa, M., Ekimoto, T., Yamane, T., ... , & *Kinbara, K. (2022). Supramolecular mechanosensitive potassium channel formed by fluorinated amphiphilic cyclophane. *Journal of the American Chemical Society*, 144(26), 11802-11809. (2022.06) (IF: 14.6)
41. *Hiraiwa, T., Akiyama, R., Inoue, D., Kabir, A. M. R., & Kakugo, A. (2022). Collision-induced torque mediates the transition of chiral dynamic patterns formed by active particles. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24(47), 28782-28787. (2022) (領域内共同研究)
42. Zhou, H., Inoue, H., Ujita, M., & *Yamada, T. (2023). Advancement of Electrochemical Thermoelectric Conversion with Molecular Technology. *Angewandte Chemie International Edition*, 62(2), e202213449. (2022.10) (IF: 13.0)

43. *Wang, Y., Nitta, T., Hiratsuka, Y., & *Morishima, K. (2022). In situ integrated microrobots driven by artificial muscles built from biomolecular motors. *Science Robotics*, 7(69), eaba8212. (2022.08) (IF: 19.4)
44. Lin, H., *Mitomo, H., Yonamine, Y., *Guo, Z., & *Ijro, K. (2022). Core-Gap-Shell Nanoparticles@ Polyaniline with Tunable Plasmonic Chiroptical Activities by pH and Electric Potential Dual Modulation. *Chemistry of Materials*, 34(9), 4062-4072. (2022.05) (IF:10.2)

学会発表：

Taro Toyota, Asia Pacific Symposium on Ion Analysis 2022, Dec. 01 (招待講演)

Nomura, S.-i. M., PacifiChem2021, Dec. 16-21 (招待講演)

Kuzuya, A., PacifiChem2021, Dec. 16-21 (招待講演)

Nakakuki, T., PacifiChem2021, Dec. 16-21 (招待講演)

他, 計画班 136 件, 公募班 90 件

書籍：

1. Murata, S. ed. "Molecular Cybernetics -An Introduction", 2022, Springer. (本領域内より著者多数)
2. S. Hamada ed. Molecular Robotics, on Encyclopedia of Robotics, 2021- Springer. (本領域内より著者多数)
3. 川又 生吹, 鈴木 勇輝, 村田 智 "DNA origami 入門: 基礎から学ぶ DNA ナノ構造の設計技法", 2021 年, オーム社

産業財産権：

特になし.

主催シンポジウム：

1. International Workshop on Molecular Cybernetics, March 14-15, 2022 (Online)
2. 分子サイバネティクス キックオフシンポジウム, 2020 年 12 月 19 日 (オンライン)

共催シンポジウム：

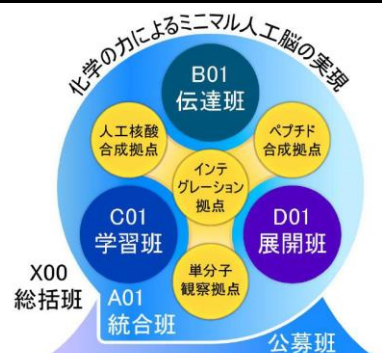
3. 第 6 回分子ロボティクス年次大会, 2022 年 11 月 12-13 日 (東北大学, 一部オンライン)
4. GelSympo2022 国際シンポジウム, 2022 年 9 月 2-4 日 (北海道トマム)
5. 発動分子科学 x 分子サイバネティクス共催ワークショップ, 2022 年 3 月 4 日 (オンライン)
6. 「細胞を創る研究会」15.0, 2022 年 10 月 17-18 日 (東京工業大学)
7. 第 59 回日本生物物理学会年会, 2021 年 11 月 25 日 (オンライン)
8. 環太平洋国際化学会議 2021(Pacifichem), 2021 年 12 月 19 日 (ホノルル, オンライン)
9. 第 5 回分子ロボティクス年次大会, 2021 年 11 月 6-7 日 (オンライン)
10. 「細胞を創る研究会」14.0, 2021 年 11 月 4-5 日 (オンライン)
11. 超越分子システム x 分子サイバネティクス共催シンポジウム, 2023 年 3 月 27 日 (東工大)

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。

本領域の研究組織

本領域の研究組織は4つの計画班と公募班そして4つの共有拠点からなる。B01 伝達、C01 学習、D01 展開の計画班は、それぞれケミカルAIの構成要素に対応しており、それをA01 統合班により統合することになっている。その意味で、計画班間の連携体制は明確である。また、4つの共有拠点は4つの計画班と公募班に対して、人工核酸やペプチドなどの材料を提供し、単分子観察手段を提供し、またこれらを統合する場を提供する。



領域共有拠点

領域メンバーに対して修飾DNAおよびペプチドを合成し、供給する、核酸合成拠点村山恵司、名古屋大学)、ペプチド合成拠点(松浦和則、鳥取大学)を開設した。利用者は無料で合成分子の提供を受ける代わりに、拠点研究者との共同研究を行うこととしたことも手伝い、多くの共同研究が行われている。また、単分子観察拠点(葛谷明紀、関西大学)においては、各種の高性能顕微鏡の利用環境を整えたため、ここでも多くの共同研究が実施されている。インテグレーション拠点(村田智、東北大学)においては、デモンストレーション実験に関わる計画班・公募班の研究者が頻繁に東北大学を訪れて、各種の実験を行っている。そこから多くの成果が上がっている。

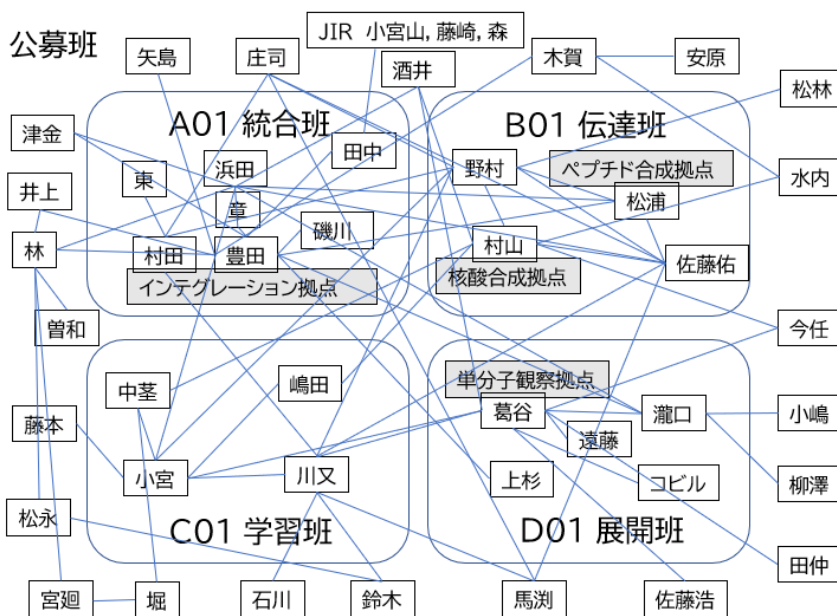
学術変革領域 分子サイバネティクス

ブートキャンプ

A01 班代表の豊田は本領域共通の基盤技術の一つであるリポソーム作製法の講習会をオンラインおよび個別の受講者を訪問したオンサイトで繰り返し実施している。その効果で、これまでリポソームを使った実験をしたことのなかった研究者が、リポソーム作製やリポソーム内反応の実験に取り組むようになってきている。

計画班間、計画班—公募班間の連携状況

領域発足後、すぐに領域ミーティングを開催し、段階的に研究を進めるロードマップを策定した。そこでは、1) バルク溶液における個別の分子反応 2) 油中水滴環境における個別の分子反応 3) リポソーム環境における分子デバイス実装 4) 複数リポソームを連結したシステム、の順に研究開発を進めることとしたが、必ずしもこの段階を追って研究が進捗しているわけではない。実際には、マイクロ流体デバイス中で複数リポソームを連結したシステムを構築する研究が先行し、リポソーム間を結合するデバイスの開発や、それを用いたリポソーム内反応の実装が続いている状況である。これを反映して、現在、当初想定したロードマップのそれぞれの段階の共同研究が同時多発的に実施されている。特にD01班が担当するリポソーム変形技術については、多くの公募研究者がインテグレーション拠点で精力的に実験を行い、全く予想しなかった大変形現象を発見するに至っている。ただ、公募研究者間の共同研究はさほど多くないため、さらなる連携を促していきたい。



分子サイバネティクス領域内の連携状況

9 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（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。なお、本研究領域が育成に取り組んだ「若手研究者」の定義を始めに示すこと。

（以下では、若手研究者を42歳以下の研究者と定義する。）

- ・全公募研究者がひとりずつオンラインセミナーを行い、自己紹介を兼ねた研究プレゼンを通して領域コミュニティになるべく早く溶け込めるように配慮している。
- ・領域 Slack に、「実験の Tips を分かち合う場」、「喜びを分かち合う場—受賞や論文採択」などを設けて、自由な情報交換の場を提供している。ここではしばしば非常に活発な情報交換が行われる。
- ・新学術領域「発動分子科学」や学術変革領域(A)「超越分子システム」と合同ワークショップを開催し、互いの領域の若手研究者同士の交流の場を提供している。
- ・「分子ロボティクス夏の学校」を毎年7～8月の2か月間開催し、ここでDNA ナノテク、分子コンピューティング、分子デザインなどの講義、および各種の設計ソフトウェアの使い方の講習を学部学生から一般社会人までの幅広い受講者に向けて提供している。この講義・講習はすべて若手の研究者や大学院生に担当いただき、この分野の底上げに貢献している。
- ・随時、領域代表者および班代表によるラボビジットを行い、若手研究者にアドバイスしている。
- ・研究スケジュールの調整などによりD01班分担者上杉薫の育児休業取得を支援することができた。
- ・分子ロボティクス研究会を後援して、主に博士課程の学生が定例研究会を企画運営している。
- ・2023年には若手研究者が中心となり国際ナノテクノロジー展で大規模なパネル展示を行った。
- ・学部生に対する啓蒙活動として、国際学生分子デザインコンペ(BIOMOD)を支援している。
- ・分子ロボティクス研究奨励賞を設定し、毎年10名程度の若手研究者・学生に授賞している。
- ・当領域の若手研究者や学生の活性を示すものとして、多数の受賞がある。

若手領域メンバーの主な受賞

公募班	鈴木勇輝	文部科学大臣表彰若手科学者賞	2022
公募班	水内 良	文部科学大臣表彰若手科学者賞	2023
計画班	村山恵司	日本化学会進歩賞	2021, 高分子学会研究奨励賞 2023
公募班	井上大介	Les Grandes Avancées Françaises en Biologie	2021
公募班	柳澤美穂	The Michèle Auger Award for Young Scientists	2022
公募班	竹澤悠典	SHGSC Japan Award of Excellence	2023
公募班	安原主馬	NAIST 学術賞	2023

学生等の受賞

2020–2021年度 森 圭太（公募班竹澤研（東大））

第48回国際核酸化学シンポジウム／日本核酸化学会第5回年会ポスター賞（他11件）

2022年度 古川寛人，渡 宗英（B01班松浦研（鳥取大））

第71回高分子討論会 優秀ポスター賞（他13件）

2023年度 小塚太資（公募班・堀研（慶大）），システム制御情報学会研究発表講演会奨励賞

10 アウトリーチ活動に係る取組状況

研究領域全体を通じ、一般向けのアウトリーチ活動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。

本領域では、一般向けのアウトリーチとして、さまざまな取り組みを行っている。

- ・領域ニュースレター (NL) を年4回発行し、各方面に配布している。最新成果を紹介するだけでなく、研究者のリレーエッセイやインタビューなど、一般の読者向けの情報発信にも努めている。
- ・領域ウェブサイトで、領域概要、各種イベント告知、NL等を公開している。
- ・主な成果については、プレスリリースを行い、領域ウェブサイト、NL、SNSでも紹介している。Archer (B01 班野村研) *Langmuir* 2023, Iwabuchi (B01 班野村研) *ChemBioChem* 2023, Inaba (B01 班松浦研) *Science Advances* 2022, Murayama (B01 班分担者) *Nature Communications* 2021, Komiya (C01 班分担者) *Applied Sciences* 2022, Akter (D01 班協力者角五研) *Science Robotics* 2022, Mizuuchi (公募班) *Nature Communications* 2022, Watanabe (公募班柳澤研) *ACS Material Letter* 2022, Sugawa (公募班矢島研) *Communications Biology* 2022, Marumo (公募班矢島研) *Communication Biology* 2021, Igarashi (公募班庄司研) *ACS Nano* 2023, Inoue (公募班) *ACS Synthetic Biology* 2023 (全12件)。
- ・学部生から一般まで誰でもオンラインで参加できる「分子ロボティクス夏の学校」を毎年主催し、この分野の基礎知識の講義や関連するソフトウェアの講習を通じた啓蒙に努めている。2か月間の週2回の講義・講習に対して、日本全国および海外から60名以上の参加がある。
- ・学部生を対象とする「生体分子デザインコンペティション (BIOMOD)」を後援している。この大会は、2011年からハーバード大学その後カリフォルニア大学サンフランシスコ校に会場を移して毎年開催されていたが、コロナ禍により中断されていた。その間も、本領域メンバーを中心とする実行委員会により BIOMOD JAPAN OPEN (オンライン開催) が継続されていた。2023年度は正式な BIOMOD として東京大会 (東工大大岡山キャンパス) を実施予定である。

本領域ならではの取り組みとして、ジャーナリストと領域内の研究者が長期間にわたって様々な意見交換をしながら、社会と研究現場の橋渡しをする **Journalist in Residence (JIR)** がある (とりまめは A01 班田中幹人 (科学技術社会論))。領域発足後すぐに公募を行って、小宮山亮磨 (朝日新聞記者)、藤崎慎吾 (SF作家)、森旭彦 (サイエンスライター) の3名を選出し、JIRの称号を与えて活動いただいている。JIRは領域関係のシンポジウムや研究会に参加できるだけでなく、ラボビジットや懇親会等、研究者と直接対話する機会が多く与えられており、領域の研究について単なる第三者以上の知識と理解をもっており、本領域のさまざまな広報活動にも参画している。

JIRの主な活動は以下の通りである。

- ・SF作家の藤崎は、領域内の研究室を訪問取材して、一般向けのルポ記事を執筆するとともに、取材内容にインスピレーションを得た連作SF短編小説を執筆し、本領域および講談社ブルーバックスのウェブサイトに掲載している。その内容は各種SNSへも展開され、一般の方からもさまざまな反響を得ている。このSF短編小説をまとめた冊子を国際ナノテク展で配布し好評を得ている。
- ・分子ロボティクス年次大会 (2022年11月) における本領域公開セッションに著名VTuberの彩恵りり氏を招へいしてJIRセッション「バズるサイエンスの向こうにあるもの」を企画し、サイエンスコミュニケーションのおもしろさや難しさについて議論している。
- ・領域メンバーに対して、プレスリリースのノウハウなど広報に関する実践的な講習会 (メディアトレーニング) を開催した (2023年6月東大)。
- ・サイエンスライターの森は *WIRED* 誌に分子ロボティクス・分子サイバネティクスの最新動向を発表予定である。
- ・DNA29国際会議 (2023年9月東北大) でJIRの活動を紹介する公開セッションを開催予定である。
- ・本領域の連携プロジェクトとして、C01班の小宮は、分子ロボティクスの社会実装に関する調査研究を行っている (RISTEX (JST))。ここでは、文系研究者とも協力して、一般向けのバイオナノテクノロジーの解説パンフの作成や、実際の農業者と分子ロボティクスの未来応用について語るイベントなどを行って、研究成果の社会受容に関する知見を蓄積している。



11 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、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、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1頁以内で記述すること。

A01 班+インテグレーション拠点

共焦点レーザー走査型蛍光顕微鏡（東北大学）：インテグレーション拠点の要として計画班・公募班の共同実験のために利用しており、現在、計画班3件、公募班3件の共同研究を進めている。さらに遠隔操作が可能なソフトウェアを開発し、市民との協働的研究を可能として先端化学研究のRRIの実践に展開していく。

圧力制御ポンプ（東北大学・東京大学）、LED光源（東京大学）：インテグレーション拠点での統合プラットフォームで活用するマイクロ流体デバイスのプロトタイプ開発のために使用している。

人件費：村田Gで特任講師を1名、豊田Gで博士研究員を1名、研究補佐員を1名雇用し、A01班およびインテグレーション拠点での円滑な研究を支援している。



統合プラットフォーム

B01 班+ペプチド/核酸合成拠点

ペプチド合成装置（鳥取大学）：信号伝達およびリポソーム変形のためのペプチド材料を効率的に合成するために利用し、拠点として現在3件の共同研究を進めている。

核酸合成装置・核酸精製用HPLC, NanoDrop（名古屋大学）：人工核酸を供給するために使用している。すでに30配列以上を提供しており、6件の共同研究が現在進行中である。



ペプチド合成装置

核酸合成装置

光ピンセット、顕微鏡用電動ステージ：リポソームを任意位置に配置した信号伝達検証や、信号に対する時間変化の自動観察に使用している。

HPLC：分子デバイス開発のための化学修飾分子の精製に使用している。

人件費：2022年度から本研究に関わる研究を遂行する博士研究員を松浦Gと佐藤Gで雇用し、また野村Gでは技術補佐員を雇用し研究を進めている。

C01 班

自動分注装置（九工大、小宮の異動により東工大→海洋研究開発機構に譲渡）、マイクロプレートリーダー（九工大）、リアルタイムPCR装置（東北大）、自動電気泳動装置（東北大）、分光光度計（東工大）：反応系設計等における条件検討を網羅的かつ効率的に実施するため利用している。

エマルション生成装置（海洋研究開発機構）：シグナル増幅回路等を封入するサイズの揃ったエマルションおよびリポソームの効率的な作製のために使用している。

蛍光顕微鏡（東工大）：リポソーム内での光照射実験に使用している。

人件費：2021年度から本研究に関わる研究を遂行する研究員を小宮Gで雇用し、また中茎G、川又Gでは技術補佐員を雇用し研究を進めている。

D01 班+単分子観察拠点

スピニングディスク型超解像共焦点顕微鏡（関西大学）：単分子観察拠点の主要機材として、特に高い時間分解能を有する観察に領域全体で共同利用している。

原子間力顕微鏡高速化対応ソフトウェア（関西大学）：単分子観察拠点の機材として、DNAナノ・マイクロ構造体の観察のために領域全体で共同利用している。

マイクロマニピュレーター（茨城大学）：リポソームの力学特性解析システムで利用している。

人件費：DNAオリガミの世界的権威である特別任命教授を1名雇用し、D班の5人目のメンバーとして活躍してもらっている。



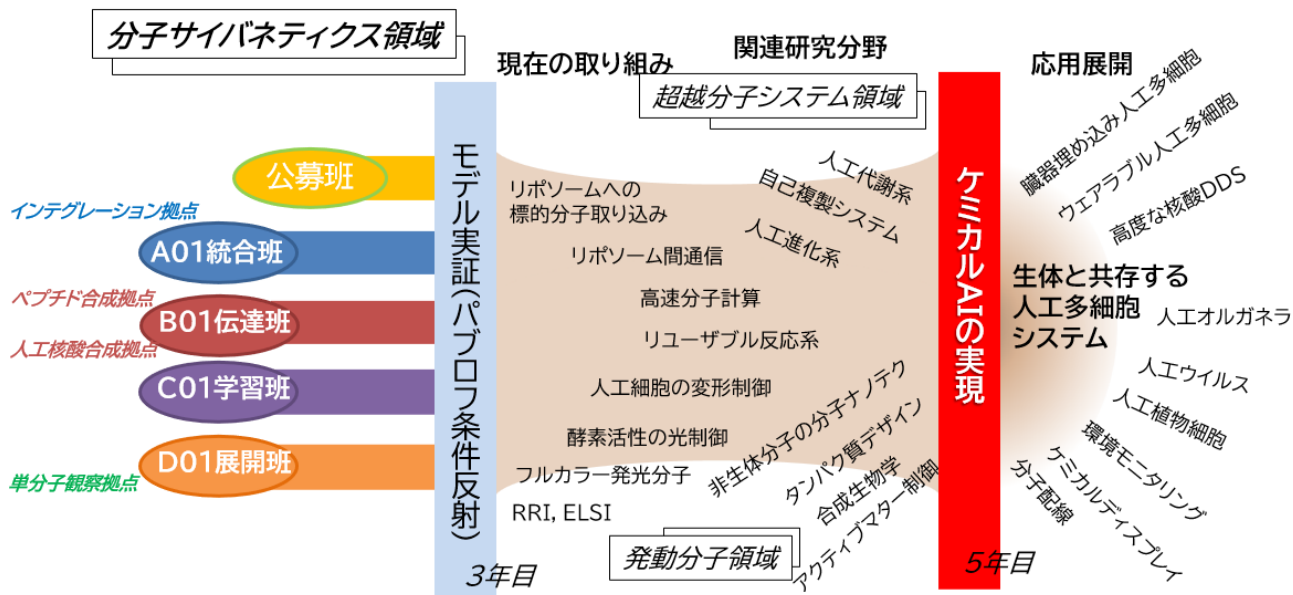
超解像共焦点顕微鏡

12 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、「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」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、今後実施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。

研究領域の推進方策

2年足らずとなった残りの設定期間においては、各計画班の要素技術の完成度を上げるとともに、班間の連携によりそれらの統合を進め、インテグレーション拠点におけるデモンストレーション実験によりケミカルAIの機能を実証する。また、当初予想していなかった成果についても、計画班や公募班の他の技術と統合することにより、新たな方法論の提案、応用の提案を目指す。



本領域からの応用展開

今年5月に行った領域メンバーに対するアンケート結果によれば、本領域の展開の方向として、「生体と共存する人工多細胞分子システム」のイメージが鮮明になりつつある。これは、本領域がさまざまな分子デバイスを人工細胞(リポソーム)に実装する技術に重点を置いていることに対応していると考えられる。

具体的な応用としては、まず、分子による高度な情報処理技術の開発が期待される。特に計画班と公募班の連携により見出されたリポソームから軸索状の突起を自在に形成する技術を用いた人工神経細胞の開発が期待される。これは本領域の究極の目標である本格的な化学的な人工知能に発展する可能性を秘めている。その次に、こうした分子レベルの情報処理を行う人工多細胞体の応用が考えられる。すなわち、人工多細胞体を用いた臓器の制御、絆創膏のように表皮に張り付けて機能するウェアラブル人工多細胞、人工多細胞体にさまざまな核酸医薬を格納して、診断結果に応じて投薬する高度な核酸DDS、また生体細胞内に人工多細胞体を埋め込む人工オルガネラなどが考えられる。また、植物には免疫がないことから、人工多細胞と植物の融合の研究が先行する可能性がある。また、本領域からのスピナウト技術が多数あり、これらを発展させることも重要である。人工ウイルス、フルカラー発光する分子素子などがそれにあたる。タンパク質デザインや合成生物学などAI援用による急速な進展が始まっている分野との連携や融合などが考えられる。

現在進行中の取り組み

- ・火曜ミーティング(オンライン): 領域で開発中の要素技術について、具体的な組み合わせをいくつか設定し、それらの統合化を進めている。毎週火曜日に、担当者の進捗報告があるほか、各計画班からのトピック紹介、領域関係者の飛び入り研究紹介も行っている。
- ・領域主催イベント: 領域会議などの他にも、今後もさまざまなイベントを予定している。

6月20日 領域ミーティング(東大駒場): 公募班の研究紹介、メディアトレーニング、懇親会

7月25日 量子科学技術機構 (QST)とのジョイントワークショップ (オンライン)

9月15日 DNA29 国際会議分子サイバネティクスセッション

11月11日 第3回領域会議

- ・ラボビジット: 領域代表・班代表が各研究室を回るラボビジットをすでに3回実施している(東大, 東工大・法政大, 奈良先端大・関大・阪大)。今後, 8月に4回目(関西)と5回目(東京)を予定している。
- ・ブートキャンプ: リポソーム作製法, DNAオリガミ設計法などについて随時講習会を開いている。
- ・Slackによる情報交換: 領域Slackにおいて, 様々なチャンネルで活発な議論が交わされており, 前期だけ参加した公募研究者も班友として継続的に参加している。

この他, 最終年度となる2024年には国際分子サイバネティクスシンポジウムを開催予定である。また, 得られた成果を体系化し, 英文教科書としてSpringer社から出版する企画が進行中である。さらに, 分子サイバネティクスの研究コミュニティの維持発展のため, 領域終了後も,

- ・分子ロボティクス研究会を中心とした研究活動
- ・夏の学校, BIOMODなどによる若手層の育成, 研究の面白さを伝えるアウトリーチ活動
- ・ELSI関連の活動
- ・ジャーナリストとの連携

など, 継続的に活動を続けていきたい。

国際的なネットワーク構築の取り組み

2023年度は本領域がホストとなって, 東北大学で開催するDNA29国際会議において, 本領域の取り組みをこの分野の研究者に向けて発信する予定である。また, 来年3月には国際生物物理学会IUPABが日本で開催される予定であり, そこでも分子サイバネティクスのシンポジウムを企画している。このほかにも, Akebonoコンファレンス(日独ペプチド科学会議), Royal College of Artとのワークショップなどを開催する予定である。

領域メンバーがエディタやゲストエディタを務めている雑誌が多数あり, 特別企画などを通して, 本領域の成果を発信するとともに海外の関連研究者とのつながりをつくっていく。

メンバーがエディタを務める雑誌: *ChemSystemsChem* (A01班 豊田),

Biophysical Journal (公募班 飯野),

Amino acids, Peptides and Proteins (RSC) (B01班 松浦)

メンバーがゲストエディタを務める雑誌: *New Generation Computing* (公募班 堀, C01班 中荃),

Nanomaterials (公募班 三友), *Journal Integrative Bioinformatics* (公募班 井上),

Membranes (公募班 千住, B01班 佐藤佑介),

Springer Nature Applied Sciences (A01班 協力者 浜田) 他

また, 現在多数の国際共同研究が進行中であり, 海外渡航の制約緩和により, 今後さらに増える見込みである。領域としても博士学生を含む若手研究者の渡航支援をする予定である。

13 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。

萩谷昌己先生（東京大学 Beyond AI 研究推進機構）

2022年11月の領域会議にて「全体としては、中間デモにむけて着実に研究が進んでいると感じた。それは一方で予定調和的であるということでもあり、それにはまらない成果も期待したい。」とコメントしたが、まさに予定調和に納まらない研究が進展している。計画通りに進んでいる研究、計画以上に進んでいる研究、計画よりやや遅れている研究に加えて、全く予期していなかった研究の成果も出てきており、学術変革領域研究としては理想的に進展していると考えられる。特にリポソームの変形については、D01班の当初の計画の一部が中止している代わりに、A01班の化学刺激による形態変化やB01班の光異性化ペプチドによる変形が報告されており、領域全体としては全く予期しない方向で研究が進展している。今後、本領域の主要な成果の一つとなる可能性が大きい。リポソーム間の情報伝達については、B班の計画がやや遅れているところで、D01班で発光タンパクを光源とするエネルギー移動の研究が進展しており、光を介しての化学反応の連鎖によってリポソーム間の情報伝達が実現される可能性が出てきている。それに留まらず、この技術により分子コンピューティングやナノテクノロジーの新たな展開を期待したい。

A01班を中心としたインテグレーション拠点の開発と活用は高く評価できる。同様のアイデアは新学術・学術変革の多くの領域にあったかと思うが、実質的にも共有の拠点を稼働させている領域は初めてではないだろうか。RRIについての自己評価は低いですが、RRIの考え方を領域全体に浸透させたことは評価すべきだろう。

前田瑞夫先生（国立研究開発法人理化学研究所）

人工生命体への始原的なアプローチとして、化学反応のシステムインテグレーションを究めるとい方向が考えられよう。本学術変革領域「分子サイバネティクス」は、システム工学を分子・物質に適用することで、物質に根差した新たな生命観を提示しようとしている。これは単に、新しい機能分子や精巧な分子システムを羅列するだけでは達成できず、それらを有機的に協働させる革新的な原理が必要である。一方で、システム工学者に操作可能な形で、化学者が新たな観点から分子を機能設計することも併せて重要である。

本領域では、センサ、プロセッサ、アクチュエータの3要素を連携させることで、ケミカルAI（化学の原理で動作する微小な知的エージェント）を具現化しようとしている。当然ながら、化学者・生物学者とシステム工学者の相互理解が不可欠であり、予測可能な合理的設計論にとどまらない新たな発想や発見が求められる。

これらの点について、領域会議、領域ミーティング、領域内セミナー、各種ブートキャンプ（集中的講習会）、ラボビジット、Slackの活用、などを通じて細やかな情報交換や討論を積み重ねている様子が窺われ、総括班による領域設計が奏功していることが認められる。特に領域代表者が化学・生物学者に、明瞭な形でビジョンを示し、それらの課題や目標が領域内で共有されていることが中間報告書からよく理解できる。各研究項目の代表者を比較的若い研究者が務めており、敷居の低い率直な意見交換に基づく領域運営が進んでいることは大変好ましく、この点でも領域代表者の指導性は高く評価できる。

一方で、化学要素は核酸とペプチド、システム要素はリポソーム、微小流路、細胞骨格などに限られ、やや意外性に乏しい印象が残る。システム工学的には合理的なアプローチが好まれることと思うが、意外な発見や野心的な着想も大事にしていただければありがたい。

中島秀之先生（札幌市立大学）

全体的に着実に（予定調和ではなく、研究として予想外の進展を含み）進んでいるという印象を受けた。分子生物学的には順調だが、システム論としては一層の飛躍を期待したいところだ。

パブロフの条件反射デモに向けて努力されているが、あらかじめ想定された特定の刺激との結合というのは本来の条件反射とは異なる、任意の刺激に対して学習が行われるのが本来の姿である。こ

の実現方法は今のところ見えていないようである。「任意の」が遠い目標であるとする、もう少し近くに「数種類の」刺激を扱えるようにならないだろうか？これもあらかじめ想定した刺激群では本質を外すので、何らかの学習機能（C01 班の学習テーマの一般化）を持たせる必要があると思う。可能性としては複数の特徴量を用意し（特徴量は既定で良い）、それらの組み合わせで学習するという方式が考えられないだろうか？
分子サイバネティクスに向けたもう一步の一般化を期待している。

小長谷明彦先生（恵泉女学園大学）

単独の化合物では実現しえない複雑かつ高度な機能を発現する「分子システム工学」の創出に向けて着実に進展しているという印象を得た。特に、当初計画になかった、「光異性化ペプチドによる可逆的リポソーム変形」や「cm 規模の巨大人工多細胞体」、「生物発光タンパク質によるエネルギー伝送路」などの新規技術は次世代分子システム工学の中核になりえる技術であり、今後の発展を期待したい。

A01 統合班に関しては、人工細胞統合プラットフォーム開発が稼働したのは朗報であり、SPA ユニットの研究開発が今後加速化されることを望む。ケミカル AI の計算・学習理論も順調に成果がでており、今後の楽しみである。RRI の推進は、社会科学系の研究者およびジャーナリストが関わっていること自体が重要であり、この点をもっとアピールしてほしい。

B01 伝達班に関しては、リポソーム間情報伝達分子デバイスの開発が要であり、個々の技術が素晴らしいことは理解したが、残された課題を抽出するためにレセプタ、トランスデューサー、逆レセプタ、状態リセットの観点から、開発目標と達成状況を整理してみしてほしい。

C01 学習班に関しては、シグナル増幅機構、記憶学習回路、分子ブースターの研究開発が順調に進んでいるという印象を得た。各技術において「光クロック」が重要な役割を果たしているが、同一の光クロックで連携動作できるかどうかについて、検討してほしい。

D01 展開班に関しては、アクチンフィラメントを活用したリポソーム変形機構や力学特性解析機構は着実に成果がでてきている。微小管/キネシン系アクチュエータのテーマが班員の転出により計画研究から外れたのは大変残念ではあるが、これを機会に SPA ユニットからの情報出力機構の開発に必要な機能とは何かについて議論してほしい。

班間連携、公募班との連携、他の領域との連携、国際連携も進んでおり、今後の発展が楽しみです。