

領域略称名：発動分子科学
領域番号：8006

令和5年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「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5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	交付決定額	8
4	研究領域の目的及び概要	9
5	審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	11
6	研究目的の達成度及び主な成果	13
7	研究発表の状況	18
8	研究組織の連携体制	23
9	研究費の使用状況	24
10	当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	26
11	若手研究者の育成に関する取組実績	27
12	総括班評価者による評価	28

研究組織

(令和5年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	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 発動分子素子の階層化による自己 秩序機能の創出	平成30年度 ～ 令和4年度	角五 彰	京都大学・大学院理学研究 科・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・生命・錯体 分子科学研究領域・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・大学院生命 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・大学院理学研究 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、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	19H05376 機械力により駆動する発動分子ベアリング	令和元年度 ～ 令和2年度	松野 太輔	東京大学・大学院理学系研究科・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・大学院工学研究科・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・大学院総合文化研究科・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・大学院理学系研究科・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・大学院工学系研究科・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・大学院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・大学院工学研究院・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院大学・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ーの開発	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・大学院工学研究院・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・学術研究院繊維 学系・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・大学院工学研究 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・大学院工学研究 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	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・学術研究院医学 系部門・講師	1
C01 公	19H05389 発動分子の化学-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・大学院理学研 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・大学院理学研究 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・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・大学院情報学 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・ 特定准教授	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・大学院医学系研 究科・准教授(特命)	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・理学部第一 部応用物理学科・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・量子生命科学領域・主 任研究員	1
A01 公	21H00379 相分離タンパク凝集体をほぐす 人工タンパク質の合理的設計	令和3年度 ～ 令和4年度	鎌形 清人	東北大学・多元物質科学研 究所・准教授	1
A01 公	21H00382 大環状錯体内孔での化学反応を 駆動力とする発動分子の創出	令和3年度 ～ 令和4年度	中村 貴志	筑波大学・数理物質系・助 教	1
A01 公	21H00383 (廃止) 発動分子ベアリングの展開:発動 機構多様化と集合体機能	令和3年度	松野 太輔	東京大学・大学院理学系研 究科・助教	1
A01 公	21H00384 金属配位により駆動する塩基対 スイッチングを基盤としたDN A発動分子の開発	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
A01 公	21H00385 多孔性金属錯体への高分子包接 によるエネルギー変換と力学応 答材料の創出	令和3年度 ～ 令和4年度	細野 暢彦	東京大学・大学院工学系研 究科・准教授	1
A01 公	21H00386 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
A01 公	21H00387 外有毛細胞における高効率な電 気-運動エネルギー変換の分子機 構の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	島 知弘	東京大学・大学院理学系研 究科・助教	1

A01 公	21H00388 新規 on-chip スクリーニング技術による分子機械の機能改変	令和3年度 ～ 令和4年度	上野 博史	東京大学・大学院工学系研究科・講師	1
A01 公	21H00390 (廃止) 酵素反応による de novo ペプチドナノポアの開閉制御	令和3年度	川野 竜司	東京農工大学・大学院工学研究院・教授	1
A01 公	21H00395 単一鎖に剥離可能なアクチュエータ分子ナノワイヤ:共同研究による発動分子科学の推進	令和3年度 ～ 令和4年度	坂本 良太	東北大学・大学院理学系研究科・教授	1
A01 公	21H00400 精密合成されたラダーポリマーを基盤とする発動分子科学	令和3年度 ～ 令和4年度	石割 文崇	大阪大学・大学院工学研究科・講師	1
A01 公	21H00404 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3年度 ～ 令和4年度	須藤 雄気	岡山大学・大学院学術研究院医歯薬学域・教授	1
B01 公	21H00391 (廃止) 物質輸送光発動分子システムの構築と応用	令和3年度	村岡 貴博	東京農工大学・大学院工学研究院・教授	1
B01 公	21H00392 発動ナノゲルの高次集積化による自律駆動システムの創成	令和3年度 ～ 令和4年度	鈴木 大介	信州大学・学術研究院繊維学系・准教授	1
B01 公	21H00396 重合した光異性化分子の集積構造形態変化を用いた発動分子システム	令和3年度 ～ 令和4年度	東口 顕士	京都大学・大学院工学研究科・講師	1
B01 公	21H00397 (廃止) 細胞内タンパク質分子集団の自己組織化による結晶マイクロマシンの発動	令和3年度 ～ 令和4年度	中村 秀樹	京都大学・白眉センター・特定准教授	1
B01 公	21H00407 生物を模倣した機構で電極上を這動並進するスマートゲルの発動	令和3年度 ～ 令和4年度	相楽 隆正	長崎大学・大学院工学研究科・教授	1
B01 公	21H00411 光応答性分子結晶の発動に基づくエネルギー変換システムの創出	令和3年度 ～ 令和4年度	森本 正和	立教大学・理学部・教授	1
C01 公	21H00380 翻訳システムの合理的改変による人工制御	令和3年度 ～ 令和4年度	横山 武司	東北大学・大学院生命科学研究所・助教	1

C01 公	21H00393 動態イメージングによるタンパク質膜透過を担う発動分子複合体の作動メカニズムの解明	令和3年度 ～ 令和4年度	内橋 貴之	名古屋大学・大学院理学研究科・教授	1
C01 公	21H00401 蛍光プローブを活用した発動分子の動態・機能イメージング解析	令和3年度 ～ 令和4年度	蓑島 維文	大阪大学・大学院工学研究科・准教授	1
C01 公	21H00402 ATP駆動型回転モーターの設計原理と機能分化	令和3年度 ～ 令和4年度	今田 勝巳	大阪大学・大学院理学研究科・教授	1
C01 公	21H00410 発動分子回転スイッチ機構の顕微解析	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
C02 公	21H00381 アミノ酸置換に基づく生体発動分子の運動制御理論の構築	令和3年度 ～ 令和4年度	吉留 崇	東北大学・大学院工学研究科・助教	1
C02 公	21H00394 生体発動分子ATPアーゼの構造変化と機能発現メカニズムの網羅的解析	令和3年度 ～ 令和4年度	小池 亮太郎	名古屋大学・大学院情報科学研究科・助教	1
C02 公	21H00399 分子モーターの収縮力が細胞の並進運動に変換される仕組みの構成的理解	令和3年度 ～ 令和4年度	宮崎 牧人	京都大学・大学院理学研究科・特定准教授	1
C02 公	21H00405 疑似細胞環境下における発動分子のゆらぎに誘導される運動特性の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	有賀 隆行	山口大学・大学院医学系研究科・准教授(特命)	1
C02 公	21H00409 反応により自己生成するμmスケール自己駆動体の集団挙動の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	住野 豊	東京理科大学・理学部第一部・准教授	1
C02 公	21H00412 膜電位応答型 de novo 設計αヘリックスペプチドチャンネルの創製と機能の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	新津 藍	理化学研究所・開拓研究本部・JSPS 特別研究員	1
公募研究 計 57 件 (廃止を含む)					

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

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 30 年度	318,630,000 円	245,100,000 円	73,530,000 円
令和元年度	308,360,000 円	237,200,000 円	71,160,000 円
令和 2 年度	308,230,000 円	237,100,000 円	71,130,000 円
令和 3 年度	308,100,000 円	237,000,000 円	71,100,000 円
令和 4 年度	308,360,000 円	237,200,000 円	71,160,000 円
合計	1,551,680,000 円	1,193,600,000 円	358,080,000 円

4 研究領域の目的及び概要

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

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した。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、さらにそれらをマイ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にし、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ことを目指した (図1)。

具体的には、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、1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1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とともに、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ことを目的とした。

【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、2016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かった。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須な要素として、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」を提案した。

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1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なかった。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した。

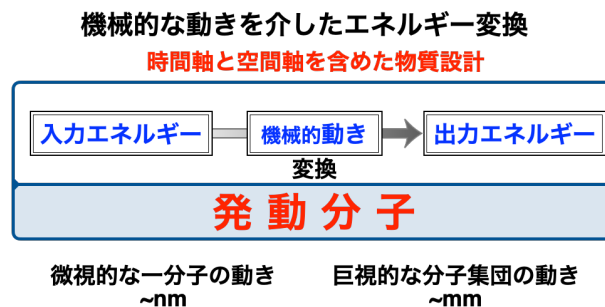


図1 発動分子の概念

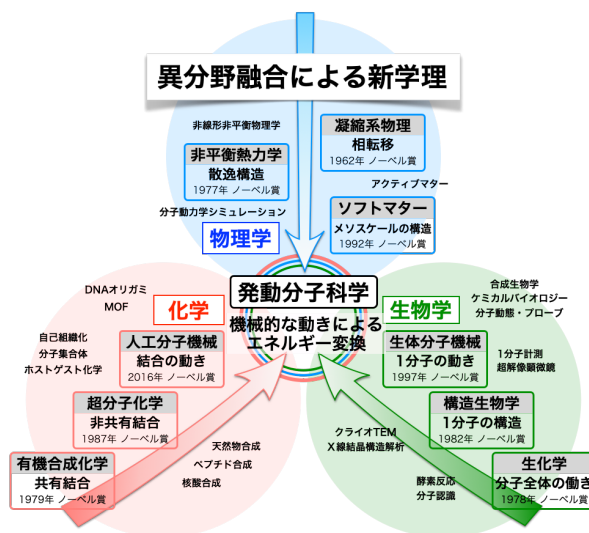


図2 研究の学術的背景

【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またない。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きた。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た。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、光エネルギー等様々なエネルギーを、他の適切な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が構築されることを期待した。

＝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、天然型が運ば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 1 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。



図3 本領域で期待される成果と波及効果

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

【指摘された事項】

・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、多くの成果が得られた。

(1)人工発動イオンチャネルの MD 計算 (金原 A01 領域代表) : A01 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(*Nat. Commun.* 2020 年)。さらに、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、カチオン透過過程の QM/MM シミュレーションを実施した (*J. Am. Chem. Soc.* 2022 年)。

(2)人工発動イオノフォアの MD 計算 (金原 A01 領域代表) : A01 金原らにより設計・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。イオノフォア 2 量体では、アニオンを挟み込むことができ、単量体よりも膜中で安定に相互作用できることがわかった。本モデルも実験結果と良好に一致した(*Chem. Asian J.* 2021 年)。

(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 角五らが開発した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た。角五 B01 班で行われる AFM 等の観測結果と合わせ、論文として発表した(*Sci. Adv.* 2021 年)。

(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 村田らが研究し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(*J. Chem. Phys.* 2019 年他)。

(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 村田らが研究している 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(*Front. Physiol.* 2019 年)。

(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・精製法を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 スペクトルが取得可能となった。その結果、機能発現に重要な水素結合ネットワークを同定するとともに、光活性化状態におけるその変化を追うことが可能となった(*J. Am. Chem. Soc.* 2023 年)。

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を明らかにすることができた。

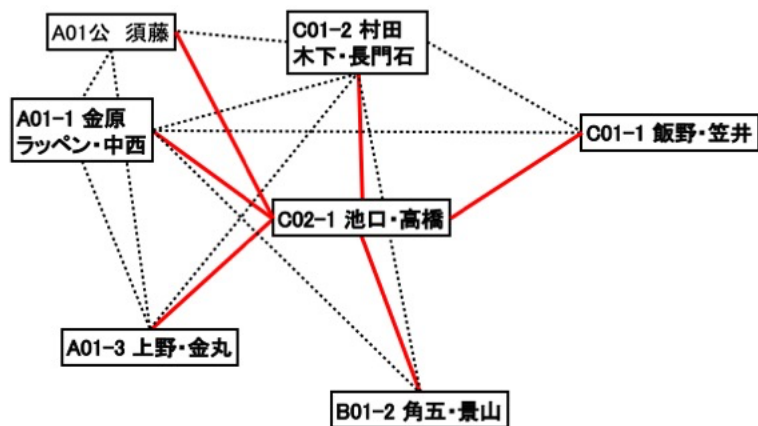


図4 C02「生体発動分子の機能発現に関する構造ダイナミクス研究」と関連する領域内連携研究。
実線は池口との共同研究，破線はその他の共同研究

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

【指摘された事項】

一方、今後の方向性の例としてDNA オリガミについて触れていたが、タンパク質生物学だけでなく、DNA, RNA, 脂質との相互作用を含めた超分子構造の解明まで、領域が広がることを期待したい。研究領域としての方向性を明示し、学理としての「発動分子科学」を広く強く発信するために、より高質でインパクトの大きい論文発表が期待される。

● **タンパク質生物学以外への領域の広がりについて**

タンパク質とDNAを複合化したハイブリッド型発動分子を創成に成功した(A01 古田, B01 角五)。さらに、第二期の公募研究において、DNAと金属錯体のハイブリッド型分子も対象として加えることができた(A01 竹澤)。また、脂質内で超分子構造体を形成することでイオン透過を制御する人工発動分子の開発に成功した(A01 金原, C01 笠井, C02 池口らの共同研究)。さらに、脂質で覆われたメゾ空間を利用した発動分子の集団運動の制御にも成功している(C02 前多, C02 宮崎らの共同研究)。

● **高質でインパクトの大きい論文発表について**

計画研究、公募研究から高インパクト誌に発表された総数を以下にまとめた。中間評価以降に、*Science*誌、*Sci. Robot.*誌、*Nat. Chem.*誌、*Nat. Struct. Mol. Biol.*誌、*Nat. Nanotech.*誌などで、特にインパクトの高い成果を発表した。専門誌だけでなく総合科学誌での発表も多数あり、分野融合領域として十分な成果をあげられた。

総合科学誌

<i>Science</i>	<i>Nature</i>	<i>Nat. Commun</i>	<i>PNAS</i>	<i>Sci. Adv.</i>
1	2	22	13	8

専門誌 (化学)

<i>Nat. Chem.</i>	<i>Chem. Rev.</i>	<i>Acc. Chem. Res.</i>	<i>JACS</i>	<i>ACIE</i>	<i>Chem. Sci.</i>	<i>ACS Central Sci.</i>	<i>Chem</i>
1	1	2	10	16	14	1	1

専門誌 (生物, 物理, その他)

<i>Nat. Struct. Mol. Biol.</i>	<i>Nat. Nanotech.</i>	<i>Sci. Robot.</i>	<i>Adv. Mater.</i>	<i>ACS Nano</i>	<i>Nano Lett.</i>	<i>Small</i>	<i>Matter</i>	<i>Phys. Rev. Lett.</i>	<i>JBC</i>
1	1	1	8	6	3	2	1	2	2

(

6 研究目的の達成度及び主な成果

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

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

論文番号は、項目7に記載したものを示す。

(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構築を目的とした。また, 人工-生体ハイブリッド型分子素子の構築も目指した。具体的に計画研究では, 「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取り入れた研究を実施した。

領域期間における成果としては, 人工発動分子として, 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と複数刺激応答性の実現(金原, 論文 A6), 生体発動分子として, ボトムアップ構築のための多様なビルディングブロックタンパク質の設計(古賀, 論文 A1), ハイブリッド型発動分子として, 天然のタンパク質ドメインを基にした DNA ナノ構造体上を歩く新規リニア型分子モーターの創成(古田, 論文 A3), ハイブリッド型分子針の集合挙動の直接観察とモンテカルロ計算による理解(上野(隆), 論文 A4)など顕著な成果を挙げることができた。対象とする分子も, 合成高分子, 脂質, DNA, タンパク質(須藤, 論文 A9), 金属錯体(細野, 論文 A8), ペプチド(川野, 論文 A10)など多岐にわたる。エネルギー源についても, 化学反応を活用し合成ゲル微粒子集積体の自律駆動化を達成した。特にハイブリッド型発動分子については生体発動分子を凌駕する機能を発揮でき, 当初予想を超えた成果を得ることができた。

(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および集団運動を利用したエネルギー変換に挑戦した。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た。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なった。

領域期間における成果としては, 人工発動分子の集団運動として光で分子の動きを誘起することによる多彩な構造の作製(宍戸, 論文 B1), 生体発動分子素子の階層化による物質輸送(角五, 論文 B2), 小さな分子性結晶の水中での自律遊泳の実現(景山, 論文 B6)など, 集団運動を利用したエネルギー変換だけでなく, それを利用した機能発現にまで至ることでき, 当初目的以上の成果を成し遂げた。また, 入力エネルギー多様化について, 酸化還元で駆動するハイドロゲルを利用したアクチュエーター(相楽, 論文 B10), 光により駆動する両親媒性人工発動分子集合体(東口, 論文 B9)などの実現に成功した。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を挙げることができた。

(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た。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た。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, 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ととした。

これまでに、リニア生体発動分子としてキチナーゼ（飯野，論文 C1-7）あるいは PET 加水分解酵素（飯野，論文 C1-4）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 によるカドヘリンの動作機構解明（内橋，論文 C1-9）、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だ。

（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た。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い、物理学的立場から、エネルギー変換の定量化に取り組んだ。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った。

これまでの主な成果として、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を明らかにした（池口，項目（5）および（7））。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有効であることを示した。一方、発動分子集団の物理学的解析については、細胞サイズの液滴を用いて、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 C2-8）。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も明らかにした（前多，住野，論文 C2-4）。また、発動分子のエネルギー論については、生体分子モーター F1-ATPase が備えるエネルギー整流機構のメカニズム（鳥谷部，論文 C2-6）、およびバクテリアべん毛モーターが備える協働的で動的なトルク調整メカニズム（鳥谷部，論文 C2-5）を解明した。このように、発動分子素子，集団運動について理論的理解が飛躍的に進んだ。

（2）本研究領域により得られた成果（抜粋）

【A01 計画研究】

- 金原： イオン透過の方向性制御と、複数刺激に対する応答性，イオン種の多様化に成功した（*Nat. Commun.* 2020, *J. Am. Chem. Soc.* 2022 など）（C01 笠井，C02 池口との共同研究）。
- 中西： ねじれ型分子の界面における集合体形成と運動メカニズムを明らかにした（*J. Phys. Chem. C* 2021 など）。
- 古田： 天然のタンパク質ドメインを基に DNA ナノ構造体上を歩く新規リニア型分子モーターを創成した（*Science*, 2022 など）。
- 古賀： 発動分子ボトムアップ構築のための多様なビルディングブロックタンパク質の設計に成功した（*Nat. Struct. Mol. Biol.* 2023）。
- 小杉： 回転型生体発動分子 V1-ATPase に新たなアロステリック部位を設計し，速度を加速することに成功した（*Nat. Chem.* 2023）（C01 飯野との共同研究）。
- 上野(隆)： タンパク質針の集合挙動を直接観察し，モンテカルロ計算で理解することに成功した（C01 内橋，C02 前多らとの共同研究，*Small* 2022）。
- 金丸： 構造蛋白質に異分子を導入したバクテリオファージを創成した（論文準備中）。

【A01 公募研究】

- 矢島： リニアモータータンパク質キネシンチームが螺旋運動する際に自転運動することを見出した（*Commun. Biol.* 2022）。
- 島： 外有毛細胞の側面で裏打ち構造を提供している細胞骨格との結合に寄与している CAMSAP3 タンパク質の分子機能を解明した（*Life Sci. Alliance* 2023）。
- 上野(博)： ATP 合成酵素の F1 モーターの未解明構造状態を明らかにした（*Nat. Commun.* 2021）。
- 須藤： 光をくすりへ！：光アポトーシス（細胞死）誘導法の開発に成功した（*J. Am. Chem. Soc.* 2022）。

- 鎌形： 液-液相分離するペプチドの合理的設計法の開発に成功した (*Sci. Rep.* 2023) (C02 小池との共同研究)。
- 細野： 結晶へ高分子が貫通した動的複合素子の合成に成功した (*Nat. Commun.* 2023)。
- 竹澤： 新規修飾核酸塩基を設計・合成し、金属錯体形成をトリガーとした DNA 二重鎖の可逆な鎖交換反応に成功した (*Chem. Sci.* 2023)。
- 東口： 光刺激応答性シートを撹拌と添加剤だけで大きくした (*Chem. Lett.* 2021)。
- 川野： De novo 設計ペプチドナノポアにより、1 分子 DNA およびポリアミノ酸の検出に成功した (*Nat. Nanotech.* 2022)。

【B01 計画研究】

- 宍戸： 光で分子の動きを誘起し、多彩な構造を作製した (*ACS Appl. Mater. Interfaces* 2023 など)。
- 角五： 発動分子素子の階層化による物質輸送に成功した (*Sci. Robot.* 2022 など) (C02 前多, C01 村田, C01 内橋らとの共同研究)。
- 景山： 小さな分子性結晶の水中での自律遊泳を実現した (*Small* 2021)。

【B01 公募研究】

- 鈴木： 化学反応を活用し合成ゲル微粒子集積体の自律駆動化を達成し、その運動のオンオフを温度変化によりスイッチした (*ACS Appl. Polym. Mat.* 2021)。
- 相樂： 酸化還元で駆動するハイドロゲルの急速収縮とその高速化要因を解明した (*Chem. Rec.* 2021)。
- 森本： 分子結晶と高分子材料からなる複合型光駆動運動材料を創出した (*Chem. Lett.* 2021 など)。

【C01 計画研究】

- 飯野： 回転型イオンポンプのイオン輸送律速回転の可視化に成功した (*PNAS* 2022) (C01 村田, A01 上野(博)らとの共同研究)。
- 村田： 回転生体発動分子の ATP に依存した作動原理を明らかにした (*ACS Cent. Sci.* 2022 など計 6 報) (C01 飯野, C02 池口らとの共同研究)。
- 長門石： 人工改変ロドプシンの安定性メカニズムの解明に成功した (*J. Phys. Chem. B.* 2022, *J. Chem. Inf. Model.* 2020) (C01 村田との共同研究)。
フェリチン多量体形成におけるアミノ酸改変の安定性メカニズムの解明に成功した (*Chem. Eur. J.* 2023) (A01 上野(隆)との共同研究)。
- 笠井： 細胞間接着を担う分子構造の可視化に成功した (*PNAS* 2023) (C01 内橋との共同研究)。

【C01 公募研究】

- 内橋： 微小管の屈曲によるキネシンの滑走速度の変調を見出した (*Sci. Adv.* 2020) (B01 角五, C02 池口らとの共同研究)。
- 曾和： モーター共役イオンを選択圧で変化させた (*Sci. Adv.* 2022)。
- 峯島： 細胞内のタンパク質を標識し、V-ATPase 活性のある酸性オルガネラへの移行を可視化する蛍光プローブを開発した (*Angew. Chem.* 2023)。
- 今田： 輸送 ATPase 複合体の ATP 加水分解に伴う非常に大きな構造変化を明らかにした (論文準備中) (C01 内橋との共同研究)。

【C02 計画研究】

- 池口： イオン選択的人工イオンチャネルの分子シミュレーションを行い、イオン選択機構を明らかにした (*J. Am. Chem. Soc.* 2022) (A01 金原との共同研究)。
- 高橋： NMR 法を活用し生体光発動分子の光活性化後期中間体の検出およびそのキャラクタリゼーションに成功した (*J. Am. Chem. Soc.* 2023) (C01 村田, A01 須藤らとの共同研究)。
- 前多： 発動分子の集団運動を自在制御する物理的ルールを明らかにした (*PNAS* 2021 など) (B01 角五, C02 住野らとの共同研究)。
- 鳥谷部： 生体分子モーター F1-ATPase が無駄なエネルギー消費を抑える整流機構を明らかにした (*Phys. Rev. Lett.* 2021)。

【C02 公募研究】

- 小池： アクチンの ATP 加水分解反応メカニズムを解明した (*PNAS* 2022)。
- 有賀： キネシンがゆらぎによって加速する現象を発見した (*Phys. Rev. Lett.* 2021 など)。
- 住野： 分子モーターを混合した水性二相分離の液滴内部で対流生成できることを示した (*Commun. Chem.* 2023)。
- 吉留： タンパク質周りの水和分布を高速に予測する深層学習モデルを開発した (*J. Chem. Inf. Model.* 2022) (C02 池口との共同研究)。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和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。

(1) 原著論文・総説解説・Archive（代表的なものを抜粋）

領域全体の成果として、合計で原著論文 592 報、総説・解説 132 報、Archive 18 報を発表した。

研究項目 A01

計画研究 原著論文（全 88 報）/総説・解説（全 20 報）/Archive（全 4 報）

- A1. “Exploration of Novel $\alpha\beta$ -Protein Folds through De Novo Design”, S. Minami, N. Kobayashi, T. Sugiki, T. Nagashima, T. Fujiwara, R. Koga, G. Chikenji, *N. Koga, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, *in press* (2023), DOI: 10.1038/s41557-023-01256-4, 査読有
- A2. “Design of Allosteric Sites into Rotary Motor V1-ATPase by Restoring Lost Function of Pseudo-Active Sites”, *T. Kosugi, T. Iida, M. Tanabe, R. Iino, *N. Koga, *Nat. Chem.*, *in press* (2023), DOI: 10.1038/s41557-023-01256-4, 査読有
- A3. “Programmable Molecular Transport Achieved by Engineering Protein Motors to Move on DNA Nanotubes”, R. Ibusuki, T. Morishita, A. Furuta, S. Nakayama, M. Yoshio, H. Kojima, K. Oiwa, *K. Furuta, *Science*, **375**, 1159–1164 (2022), 査読有
- A4. “Protein Needles Designed to Self-Assemble through Needle Tip Engineering”, K. Kikuchi, T. Fukuyama, T. Uchihashi, T. Furuta, Y. T. Maeda, *T. Ueno, *Small*, **18**, 2106401 (2022), 査読有
- A5. “The Emergence of Multiple Coordination Numbers in Gold–Cyanoarene Complexes: A Study of the On-Surface Coordination Mechanism”, *W. Nakanishi, *A. Nakata, P. Perez, M. Takeuchi, C. Joachim, *K. Sagisaka, *J. Phys. Chem. C.*, **18**, 9937–9946 (2021), 査読有
- A6. “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
- A7. “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

公募研究 原著論文（全 150 報）/総説・解説（全 26 報）/Archive（全 3 報）

- A8. “An approach to MOFnanos by threading ultralong polymers through metal–organic framework microcrystals”, T. Iizuka, H. Sano, B. L. Ouay, *N. Hosono, *T. Uemura, *Nat. Commun.*, **14**, (2023), DOI: 10.1038/s41467-023-38835-5, *in press*, 査読有
- A9. “Phototriggered Apoptotic Cell Death (PTA) Using the Light-Driven Outward Proton Pump Rhodopsin archaerhodopsin 3”, S. Nakao, K. Kojima, *Y. Sudo, *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 3771–3775 (2022), 査読有
- A10. “De novo Design of a Nanopore for Single-Molecule Detection that Incorporates a β -Hairpin Peptide”, K. Shimizu, B. Mijiddorj, M. Usami, I. Mizoguchi, S. Yoshida, S. Akayama, Y. Hamada, A. Ohyama, K. Usui, I. Kawamura, *R. Kawano, *Nat. Nanotechnol.*, **17**, 67–75 (2022), 査読有

研究項目 B01

計画研究 原著論文（全 74 報）/総説・解説（全 25 報）/Archive（全 2 報）

- B1 “Direct Surface Patterning of Microscale Well and Canal Structures by Photopolymerization of Liquid Crystals with Structured Light”, S. Hashimoto, N. Akamatsu, Y. Kobayashi, K. Hisano, M. Aizawa, *S. Kubo, *A. Shishido, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **15**, 14760–14767 (2023), 査読有
- B2 “Cooperative Cargo Transportation by a Swarm of Molecular Machines”, M. Akter, J. J. Keya, K. Kayano, A. M. R. Kabir, D. Inoue, H. Hess, K. Sada, A. Kuzuya, H. Asanuma, *A. Kakugo, *Sci. Robot.*, **7**, abm0677 (2022), 査読有

- B3 “A Deformable Low-Threshold Optical Limiter with Oligothiophene-Doped Liquid Crystals”, K. Usui, K. Matsumoto, E. Katayama, N. Akamatsu, *A. Shishido, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, 23049-23056 (2021), 査読有
- B4 “Controlling Collective Motion of Kinesin-Driven Microtubules via Patterning of Topographic Landscapes”, S. Araki, K. Beppu, A. M. R. Kabir, *A. Kakugo, *Y. T. Maeda, *Nano Lett.*, **21**, 10478–10485 (2021), 査読有
- B5 “Deformation of Microtubules Regulates Translocation Dynamics of Kinesin”, S. Rubaiya Nasrin, C. Ganser, S. Nishikawa, A. M. R. Kabir, K. Sada, T. Yamashita, M. Ikeguchi, T. Uchihashi, H. Hess, *A. Kakugo, *Sci. Adv.*, **7**, eabf2211 (2021), 査読有
- B6 “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.*, **26**, 10759–10768 (2020), 査読有
- B7 “Artificial Smooth Muscle Model Composed of Hierarchically Ordered Microtubule Asters Mediated by DNA Origami Nanostructures”, K. Matsuda, A. M. R. Kabir, N. Akamatsu, A. 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

公募研究 原著論文 (全 57 報) / 総説・解説 (全 2 報)

- B8 “Adsorption Races of Binary Colloids with Different Softness at the Air/water Interface of Sessile Droplets”, H. Minato, Y. Sasaki, K. Honda, T. Watanabe, *D. Suzuki, *Adv. Mater.*, **9**, 2200879 (2022), 査読有
- B9 “Re-entrant Photoinduced Morphological Transformation and Temperature-Dependent Kinetic Products of a Rectangular-Shaped Amphiphilic Diarylethene Assembly”, Y. Kotani, H. Yasuda, *K. Higashiguchi, *K. Matsuda, *Chem. Eur. J.*, **27**, 11158–11166 (2021), 査読有
- B10 “Enhancement of Deformation of Redox-Active Hydrogel as an Actuator by Increasing Pendant Viologens and Adding Filler or Counter-Charged Polymer”, B. Wang, H. Tahara, *T. Sagara, *Sens. Actuators B Chem.*, **331**, 129359 (2021), 査読有

研究項目 C01

計画研究 原著論文 (全 62 報) / 総説・解説 (全 22 報) / Archive (全 2 報)

- C1-1 “Antiparallel Dimer Structure of CELSR Cadherin in Solution Revealed by High-Speed-Atomic Force Microscopy”, *S. Nishiguchi, *R. S. Kasai, *T. Uchihashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **120**, e2302047120 (2023), 査読有
- C1-2 “Direct Observation of Stepping Rotation of V-ATPase Reveals Rigid Component in Coupling between Vo and V1 Motors”, A. Otomo, T. Iida, Y. Okuni, H. Ueno, T. Murata, *R. Iino, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119**, e2210204119 (2022), 査読有
- C1-3 “Development of an Outward Proton Pumping Rhodopsin with a New Record in Thermostability by Means of Amino-Acid Mutations”, S. Yasuda, T. Akiyama, K. Kojima, T. Ueta, T. Hayashi, S. Ogasawara, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, N. Kunishima, Y. Sudo, *M. Kinoshita, *T. Murata, *J. Phys. Chem. B.*, **126**, 1004–1015 (2022), 査読有
- C1-4 “Positive Charge Introduction on the Surface of Thermostabilized PET Hydrolase Facilitates PET Binding and Degradation”, *A. Nakamura, N. Kobayashi, N. Koga, *R. Iino, *ACS Catal.*, **14**, 8550–8564 (2021), 査読有
- C1-5 “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
- C1-6 “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
- C1-7 “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

公募研究 原著論文 (全 90 報) / 総説・解説 (全 10 報)

- C1-8 “Development of a Versatile Protein Labeling Tool for Live-Cell Imaging Using Fluorescent β -Lactamase Inhibitors”, M. Minoshima, T. Umeno, K. Kadooka, M. Roux, N. Yamada, *K. Kikuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62**, e20231704 (2023), 査読有
- C1-9 “Multiple Dimeric Structures and Strand-Swap Dimerization of E-cadherin in Solution Visualized by High-Speed Atomic Force Microscopy”, *S. Nishiguchi, T. Furuta, *T. Uchihashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119**, e2208067119 (2022), 査読有
- C1-10 “Nanotraffic 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

研究項目 C02

計画研究 原著論文 (全 50 報) / 総説・解説 (全 16 報) / Archive (全 4 報)

- C2-1 “NMR Detection of Hydrogen Bond Network in a Proton Pump Rhodopsin RxR and its Alteration during the Cyclic Photoreaction”, R. Suzuki, T. Nagashima, K. Kojima, R. Hironishi, M. Hirohata, T. Ueta, T. Murata, T. Yamazaki, Y. Sudo, *H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, accepted (2023), 査読有
- C2-2 “Geometric Trade-Off between Contractile Force and Viscous Drag Determines the Actomyosin-Based Motility of a Cell-Sized Droplet”, R. Sakamoto, Z. Izri, Y. Shimamoto, M. Miyazaki, *Y. T. Maeda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119**, e2121147119 (2022), 査読有
- C2-3 “3D-RISM-AI: A Machine Learning Approach to Predict Protein-Ligand Binding Affinity Using 3D-RISM”, K. Osaki, T. Ekimoto, T. Yamane, *M. Ikeguchi, *J. Phys. Chem. B.*, **126**, 6148–6158 (2022), 査読有
- C2-4 “Edge Current and Pairing Order Transition in Chiral Bacterial Vortices”, K. Beppu, Z. Izri, T. Sato, Y. Yamanishi, Y. Sumino, *Y. T. Maeda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2107461118 (2021), 査読有
- C2-5 “Cooperative Stator Assembly of Bacterial Flagellar Motor Mediated by Rotation”, KI. Ito, S. Nakamura, *S. Toyabe, *Nat. Commun.*, **12**, 3218 (2021), 査読有
- C2-6 “Optimal Rectification without Forward-Current Suppression by Biological Molecular Motor.”, Y. Nakayama, *S. Toyabe, *Phys. Rev. Lett.*, **126**, 208101 (2021), 査読有
- C2-7 “State Transitions of a Confined Actomyosin System Controlled through Contractility and Polymerization Rate”, *R. Sakamoto, M. Miyazaki, *Y. T. Maeda, *Phys. Rev. Lett.*, **5**, 013208 (2023), 査読有

公募研究 原著論文 (全 21 報) / 総説・解説 (全 11 報) / Archive (全 3 報)

- C2-8 “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, *M. Miyazaki, *Nat. Commun.*, **11**, 3063 (2020), 査読有
- C2-9 “Noise-Induced Acceleration of Single Molecule Kinesin-1”, *T. Ariga, K. Tateishi, M. Tomishige, D. Mizuno, *Phys. Rev. Lett.*, **127**, 178101 (2021), 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	14	76(52)	7
A01 公募	7	47(20)	7
B01 計画	17	135(70)	4
B01 公募	8	67(19)	2
C01 計画	3	33(30)	2
C01 公募	7	22(10)	6
C02 計画	4	26(13)	0
C02 公募	2	13(6)	1

(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なった。

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

主催国際シンポジウム			
2022/2/7	The 2nd International Workshop on Molecular Engine	オンライン	A01-3 上野(隆) B01-1 宍戸 A01-1 金原
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
他 1 件			
主催シンポジウム			
2023/3/22	日本化学会第 103 春季年会併催シンポジウム 「発動分子科学」成果報告会～分子の発動が拓く次世代の化学～	東京理科大学 野田校舎 7号館 6階講堂	B01-2 景山
他 6 件			
共催・協賛シンポジウム			
2022/9/29	第 60 回日本生物物理学会年会 発動分子科学への若手研究者による挑戦	函館アリーナ・函館市民会館 C 会場 (函館アリーナ 武道館 C)	A01-2 小杉
他 19 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(隆)
他 8 件			
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			

- 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。そこで培った国際ネットワークを活用して「The 2nd International Workshop on Molecular Engine」を開催した。
- 新学術領域「ソフトロボット学」とのジョイントワークショップを 2020 年 11 月および 2022 年 2 月の 2 回にわたり開催した。さらに、学術変革領域「分子サイバネティクス」とのジョイントワー

クシヨップを2022年3月に開催した。これらの領域間連携により、発動分子科学の研究領域の将来的な方向性に関して、極めて有意義なディスカッションと情報共有ができた。

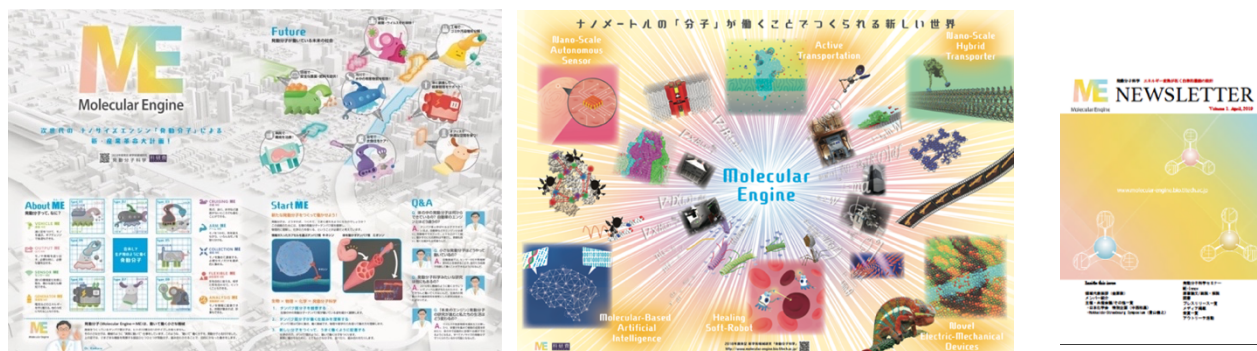
(5) アウトリーチ活動

- 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44件、一般市民向けイベントでの講演40件の計84件となった。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た。さらに、国内80件、海外19件のプレスリリースを行った。

C02 宮崎が実施した小学生向けアウトリーチ活動については、成果が国際的教育専門誌で発表された。

“Analysis of Brownian Motion by Elementary School Students”, M. Miyazaki, Y. Yamazaki, *Y. Hasegawa, *Physics Teacher*, **60**, 478-483 (2022), 査読有

- 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(下図左)。



- 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(上図右)(計5回)。

(6) メディア掲載

NHK WORLD (A01 須藤), NHK Eテレ「サイエンス ZERO」(A01 葛谷), NHK コズミックフロント〜カーボンプラネット (A01 中西) など、テレビ放送をはじめとする各種メディアで研究成果を紹介した。

- 国内メディア 新聞47件、雑誌10件、TV4件、その他19件
- 海外メディア 雑誌1件、ネットニュース他11件

(7) 発動分子科学セミナー・発動分子科学サロン

国内外から発動分子科学の研究に関わる研究者を積極的に招へいし、単独の講演会である発動分子科学セミナー(計43回)、複数の講師による発動分子科学サロン(計5回)を開催した。若手研究者、学生の参加を積極的に推進、活発な議論を行える場を提供した。

(8) 産官学連携イノベーションスクール

発動分子の将来的な応用可能性について企業関係者と意見交換する場として、発動分子科学産官学連携イノベーションスクールを延べ9回(対面4回、オンライン5回)にわたって開催した。

(9) 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)
- 4) 現代化学誌 (東京化学同人) 2020年10月号~2022年3月号
特集記事「はたらく分子マシン」(A01 金原他14名)



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。

本領域では、化学、物理、生物という分野の異なる研究者による異分野連携を積極的に推進してきた。その結果、いずれの研究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た。その具体的な成果として、領域内共同研究論文を、*Science Robotics* 誌(B01角五-A01葛谷)、*Nature Chemistry* 誌(A01古賀・小杉-C01飯野)、*Nature Communications* 誌(A01金原-C01笠井-C02池口、C02前多-C02宮崎)などインパクトの高い国際的学術誌に発表した。共同研究論文の総数は49件に達している。

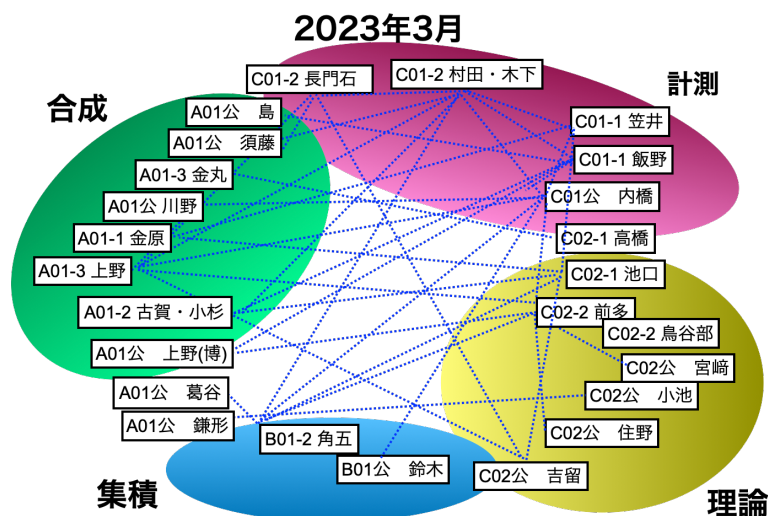


図5 領域内共同研究を論文発表した研究連携

【複数の研究項目間での具体的な連携研究成果】

- (1) **脂質二分子膜中で複数刺激に応答する人子発動分子（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 A01 金原が行ない、細胞膜上での単分子観察を C01 笠井、分子動力学シミュレーションにより動作原理について C02 池口が考察を行った（論文 A1）。人工イオンポンプの実現に大きく踏み出す成果と言える。（A01-C01-C02 の連携）
- (2) **自律的に二次元表面で格子状、バンドル状に集合する生体ハイブリッド分子針の構築に成功:** 生体ハイブリッド分子針の合成・設計を A01 上野(隆)が行ない、二次元表面での分子針の高速挙動の単分子観察を C01 内橋、その自律的集団構造の形成をモンテカルロシミュレーションを用いて、C02 前多が理論的に解明した（*Small* 2022）。今までに困難と考えられてきた、数十ナノサイズの発動タンパク質の自律運動制御システム構築の実現に大きく近づく成果と言える。（A01-C01-C02 の連携）
- (3) **人工および生体発動分子素子（微小管・キネシン）を合理的に集積化・集団化する方法論を確立することで巨視的な収縮運動や物質輸送を実現:** 人工および生体発動分子素子の合成・設計を B01 角五が行い、人工発動分子（DNA）の合成を A01 葛谷が行った（論文 B7）。さらに合理的に集積化・集団化する方法論は C02 前多らとともに確立した（論文 B4）。物質輸送に関しては C02 池口、C01 内橋らとともに実装した（論文 B2, B5）。さらに社会実装を見据えた生体発動分子素子の耐熱化は C01 村田らとともに実現した。（A01-B01-C01-C02 の連携）
- (4) **回転生体発動分子の作動機構を解明し回転の高速化と制御に成功:** イオンポンプ V-ATPase の回転運動の構造基盤を X 線結晶構造解析（論文 C1-6）およびクライオ電子顕微鏡単粒子解析（論文投稿中）により C01 村田が解明した。さらに、1 分子回転計測を C01 飯野や A01 上野(博)（論文 C1-2, C1-5）、高速 AFM 観察を C01 内橋、計算機シミュレーションを C02 池口が行なうことにより回転運動のダイナミクスを明らかにした。さらに得られた作動機構に基づき、回転の高速化と制御の計算機合理設計を A01 小杉、A01 古賀、C01 飯野らが実現した。（A01-C01-C02 の連携）（論文 A2）
- (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⁺排出ロドプシン）に関して、構造基盤を C01 村田が確立し、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 C01 村田、C02 高橋、A01 須藤らが行った後、理論的耐熱化変異体予測法を確立し、C01 村田、C01 長門石、A01 須藤らに変性中点温度が最大で 12 度上昇（T_m = 105 °C）した世界で最も耐熱性の高い光駆動生体発動分子の創成に成功した（論文 C1-3）。（A01-C01-C02 の連携）

9 研究費の使用状況

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

【総括班の活動に関わる研究費の効果的利用】

総括班の活動としては、以下の8つの項目を計画し、領域内融合研究の推進と、研究成果の発信、人材育成、国際ネットワーク形成育成などに活用してきた。

- ① 班会議の開催、シンポジウムの開催、② 国内学会・研究会の支援、
- ③ 発動分子ハブ（Hub of Molecular Engine (ME-Hub)）の設置・運営、
- ④ 産学連携イノベーションスクールの開催、⑤ 領域内共同研究の提案、
- ⑥ 領域活動の取りまとめと広報、⑦ 教育現場へのアウトリーチ、⑧ 国際活動支援

具体的な領域内融合研究の推進のため、東京工業大学すずかけ台キャンパス内に ME-Hub を設置した。ME-Hub においては、以下の活動を通じて本領域の研究活動を支援した。

- 発動分子アーカイブ：領域で創成した発動分子の情報や遺伝子ソースの共有化
- 発動分子相談所：人工分子、生体分子およびハイブリッド発動分子創成のためのノウハウの伝授および、班員連携による発動分子創成の支援
- 計測・理論研究支援：高い時空間分解能で発動分子が示す動きと機能を解析する高速 AFM を中心とした各種計測手法の開発と、その理論的解析の支援
- 技術支援セミナー：合理設計、進化学、有機合成、構造解析、分子シミュレーション、理論モデル解析等をトピックスとしたセミナーの開催

(1) ME-Hub 関連設備および人件費：

ME-Hub には生物系および合成系実験設備を整備した。実験・測定を継続的に支援するためにポスドクおよび研究支援員を雇用し、実験用消耗品等の経費も計上しことにより、共同研究用タンパク質の調製実験（A01 ラッペン）などを実施することができた。また、雇用した技術支援員が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用いる PEG 誘導体を合成し、A01 古田、A01 須藤、C01 飯野、C01 村田、C02 高橋らとの領域内共同研究のために提供した。また、外国人ポスドクを雇用したことにもより、領域内の共同研究（特に高速 AFM 観察に関する研究：以下（2）で詳述）が飛躍的に進んだ。さらに、領域外の国際共同研究も精力的に進めることができた。具体的には、精華大学（4 報）、TATA Institute for Fundamental Research（2 報）、ナポリ大学（1 報）等。このように、外国人ポスドクの雇用により、Covid19 禍での対面国際交流が困難な状況においても、継続的な国際共同研究の実施を可能とすることに大きく貢献した。

(2) 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、本領域における中心的な共用設備として活用された。超広域型スキャナを導入したことにより、これまで観察が困難だった、巨大な発動分子を観察することが可能となった。これを利用した共同研究成果も複数得られている（A01 上野(隆)ら、*Nanoscale*, 2020 など）。

(3) 成果発信：

成果の発信に関する研究費の使用については、初期に HP を立ち上げただけでなく、成果発表のための公開シンポジウム主催（国際 3 回、国内 7 回）、各種学会で共催・協賛シンポジウム（20 回）、協賛・共催国際シンポジウム・ワークショップ（9 回）などを積極的に開催することで有効に活用した。

(4) 国際研究活動の支援：

Covid 19 禍が始まる前までに、フランス（2018 年 10 月）スイス（2019 年 2 月）、イギリス（2019 年 10 月）、においてレクチャーツアーを実施し、発動分子科学のコンセプトを国際的に周知する活動を行った。さらに、2020 年 1 月には国際シンポジウムを主催し、複数名の著名研究者を招待することで、本領域の活動範囲を大きく広げることができた。これらにより、個々の研究者

レベルで密な関係を構築できたため、Covid 19 禍の中でのオンライン形式での国際活動にスムーズに対応できた。

【個別の研究課題における研究費の有効活用例】

領域内共同研究等へと有効活用された具体例を挙げる。

- (1) 共焦点スキャナユニット (C02 前多) :
共焦点顕微鏡を用いた観察ができるようになったため、バクテリア集団運動のキラル流れ、アクトミオシン細胞骨格の詳細な解析を行うことができ、*Nat. Commun.*, *PNAS* などの領域内共同研究の成果として論文出版に直結した。
- (2) 科学技術計算用計算機システム・ファイルサーバー (C02 池口) :
バーチャルリアリティの機材の導入により、発動分子の3次元構造の空間把握に役立つとともに、関連する総括班活動の支援も行った。
- (3) プレハブ冷蔵庫等 (C01 飯野) :
タンパク質資料の調製の一連の作業をすべて低温で行うことが可能となり、ハイブリッド型発動分子の調製など、領域内共同研究の遂行に大いに役立った。
- (4) 偏光カメラ (A01 島) :
高速かつ広範囲におけるタンパク質の向きを検出できるようになっただけでなく、タンパク質集合体の構造多型遷移の動態も識別できることが分かり、その後の研究の柱となる技術開発に役立った。領域内共同研究の成果も生まれつつある。
- (5) 国内旅費 (C02 住野) :
B01 角五, B01 景山との共同研究において、学生が長期滞在し実験を遂行することができた。
- (6) 人件費 :
本領域の研究費で雇用されたポストドクのうち4名はアカデミアポジションを獲得し、RA 経費の支援を受けた学生のうち1名はアカデミアポジション、5名はポストドクのポジションを得ることができた。融合分野で活躍できる人材をアカデミアに輩出する上で大いに貢献することができた。

【領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究】

- (1) 総括班 金原
当初の予定では、R5 年 3 月に成果公開のシンポジウムを対面形式で開催する予定であったが、Covid 19 の感染状況が悪化していたため、R5 年 9 月開催に延期することとした。そのための研究費の繰越しが承認された。
- (2) A01 古田
当初の予定では、R5 年 3 月に評価が高かった設計変異体の生化学実験を行う予定であったが、計算機センターの停止により、3 か月遅れることになった。そこで、大規模計算機実験で評価してから生化学実験のための試料を購入することが必須なため、R5 年度に生化学実験に使用する試料・試薬等を購入するための費用と、その他、実験を行う人件費その他を繰り越すこととし承認された。
- (3) B01 角五
動作確認実験の検証方法調整を行っていたところ、使用していた顕微鏡システムに不測の故障が生じたため、調整を中断せざるを得なくなった。そのための研究費の繰越しが承認された。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

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

① 既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの

本領域では、構成分子、分子の動き、利用するエネルギーという観点から人工発動分子の多様性を拡げることによって成功した。構成分子については、有機小分子、高分子、有機金属錯体など、分子の動きについては、ねじれ運動、回転運動など、様々な分子の多様な動きを実現した。これらにより、光刺激、電気的刺激、膜張力などの種々のエネルギーを入力としたエネルギー変換を可能とした。また、これらの人工分子の挙動解析において、1分子分光、高速AFM、分子動力学シミュレーションなど、これまで生物物理学分野で発展してきた様々な手法が、有効であることが実証された。融合領域であるが故の独自の成果といえる。今後、発動分子に限らず様々な人工分子の解析へと展開されることが期待される。

生体発動分子の中心をなす、リニア型および回転型発動分子についても以下に述べるような非常に大きな成果が得られた。リニア型発動分子については、生体分子を対象として研究を推進してきた生物物理学者が有機合成化学者と連携することで、生体・人工ハイブリッドキネシンの創生およびその運動素過程の詳細な解析を達成し、天然型分子に匹敵すると特性の発現がハイブリッド分子でも可能であることを実証した。本成果は、リニア型発動分子の設計原理および作動原理への理解を大きく深めたという点で基礎研究として重要であり、さらに、リニア型発動分子の生体外での活用の可能性を高めたという点で応用的にも重要である。回転型発動分子については、回転型イオンポンプV-ATPaseのV1モーター部分を対象として計算化学者、構造生物学者、生物物理学者が連携することで、天然型を凌駕する速度で回転する非天然型分子の創生に成功し、さらに、低分子可能物の結合で引き起こされるタンパク質のアロステリック機構を利用した速度制御を達成した。本成果は、タンパク質の計算機合理設計で機能を亢進可能なことを実証した点で基礎研究として重要であり、低分子可能物による細胞や生物個体活動の制御に繋がると期待できる点で応用的にも重要である。

このように本領域の成果として、発動分子素子というレベルで、分子の動きとエネルギー変換の仕組みに対する理解が飛躍的に進み、様々な分野への展開を見据えた具体的な将来展望が拓けたと言える。

発動分子の集団運動については、生体分子モーターを材料とする化学者とアクティブマターを研究する物理学者が連携することで、キネシンに駆動される微小管の集団運動の精密な制御を達成し、この制御法を利用して細胞内にみられるような細胞骨格の壁構造を作り出すことに成功した。発動分子の群れを操る基本的なルールの解明を化学エネルギーで動作する物質輸送デバイスの設計に結びつける成果という点で、化学・物理学・工学の有機的な融合研究の成果といえる。発動分子集団による機能発現については、細胞骨格と分子モーターを研究する細胞生物学者、生物物理学者とソフトマターを研究する物理学者が連携することで、分子モーターの力で自発的に運動する細胞サイズの液滴や脂質小胞の構築に成功した。本成果は、タンパク質の力だけで細胞の非対称性や動きを統合的に制御できることを示した点に重要性があり、発動分子の力と機能発現という文脈で生命現象を理解し、疾患病態の予防につながるというインパクトがあり、他分野への波及効果が期待される。

人工発動分子の実現には、生命が長い進化によって生み出した精巧な動作機構に学び、その本質的な機序をモデル化し、物理的な手法で咀嚼して理解するというプロセスが肝心である。この複合領域が保有する精密な1分子計測制御技術と物理理論に基づいた解析を組み合わせることで、発動分子にとって本質的であるエネルギー入出力に焦点を当てて研究を発展させることができた。特に、これまで注目されてきたエネルギー変換機構の効率だけでなく、無駄な「エネルギー消費」を抑えることの重要性を明らかにした。具体的には、生体分子モーターF1-ATPaseが備えるエネルギー整流機構のメカニズムおよびバクテリアべん毛モーターが備える協働的で動的なトルク調整メカニズムを解明した。本研究は効率的な人工発動分子設計のための基本的な指針を与える極めて重要な成果といえる。

このように、本領域は既存の研究分野を超えた様々な異分野融合を実現し、「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」という目的は十分達成することができた。ここで得られた成果は、化学、生物、物理の関連分野に留まらず、工学、医学など他分野へと波及することが期待される。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和5年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

(1) アカデミアポジションの獲得

本領域では卓越した成果を出した若手研究者が多数参画しており、その結果、以下の若手教員の昇進、ポジション獲得があった。

助教・講師→准教授：3名、学生・ポスドク→助教：3名

(2) 受賞

文部科学大臣表彰若手科学者賞：3名（A01 細野，A01 中村，C02 宮崎）、日本化学会進歩賞：3名（A01 松野，A01 細野，A01 石割）など、若手研究者の登竜門的な賞の受賞者を複数輩出した。学生等も含めた若手研究者の受賞は157件に達した。

(3) 若手研究者の育成、将来の研究者ネットワーク構築の促進のため、以下に示す取り組みを行った。

● 発動分子科学研究会(2021～2023年、対面形式1回、オンライン形式2回開催)

領域会議の翌日に発動分子科学研究会を開催し、成果を挙げている若手研究者による発表機会を設けた。優秀な発表を行った発表者を表彰するとともに、次の研究会で発表機会を与えるなどビジビリティを高め、自立した研究者としての意識の醸成を促した。

● 若手交流会(2021年、オンライン形式5回開催)

2021年に入ってから、Covid19禍で、領域会議やシンポジウムがオンラインでの開催となり、直接意見交換する場が減ってしまったことから、異分野の若手間のネットワークづくりや研究連携を後押しすることを目的に若手交流会を実施した。若手企画担当者（A01 中西/B01 景山/C01 長門石/C01 笠井）が中心となり、若手研究者が様々なトピックで意見交換を活発に行うことのできる、有意義な時間を設けることができた。

● 若手異分野交流:MD シミュレーション勉強会(2020～2021年、オンライン形式3回開催)

B01 角五が中心となり MD に関する若手研究者向けの勉強会を実施した。勉強会には領域内外の若手研究者が参加した。

● 発動分子科学ミニスクール(2019～2021年、対面形式6回、オンライン形式2回開催)

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、以下からなる「発動分子科ミニスクール」を各地で開催した。領域内メンバーの学会参加の機会を利用し、会場近辺のメンバーのラボを訪問する形で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た。

- 1) ホスト研究者のレクチャーとラボ設備の理解
- 2) 学生やポスドクが参加した若手異分野意見交換
- 3) 共同研究を意識した複数ラボ間のミニ交流会
- 4) 研究室バーチャルラボツアー

● 学会活動支援(2021～2022年、対面形式3回開催)

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）。

12 総括班評価者による評価

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

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きたが、それぞれの分野の第一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・東京大学、化学）、難波啓一教授（大阪大学大学院生命機能研究科、生物）、杉田有治主任研究員（理化学研究所開拓研究本部、計算科学）、佐野雅己教授（東京大学名誉教授・上海交通大学自然科学研究所物理・天文学院、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（理化学研究所創発物性科学研究センター副センター長・東京大学卓越教授、化学）

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きた。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た。実際、5年間の領域活動を通して、化学、生物、物理の分野融合は大きく進展した。領域内共同研究の具体的な成果として、国際的一流紙に論文が多数発表されている。計画研究メンバーと公募研究代表者との研究連携の成功例も多数見られるように、分野融合が領域全体に広がったことは高く評価できる。ハイブリッド型発動分子など、これまでに存在しなかった新たな分子設計例も実現されるとともに、従来は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も適用できるようになったことは、今後の本分野の発展ために極めて重要である。

Covid19により領域の運営にも困難があったと思われるが、領域会議、セミナー、懇談会などオンラインの利点をうまく活用して、却って活動の幅が広がった感がある。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、これらは、領域代表の力強いリーダーシップによって成されたものと評価される。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。将来的に、分野融合研究をリードすることが期待される人材も複数輩出されている。

難波 啓一（大阪大学大学院生命機能研究科教授、生物）

本領域は、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の確立という、極めて挑戦的で意欲的な課題の実現を目指した領域である。本領域の特徴は、2つの大きく異なる軸に沿った研究推進の方針である。一つの軸は合成化学的なアプローチによる人工発動分子の設計、もう一つの軸は発動機械として働くタンパク質分子のアミノ酸主鎖を人工分子で置き換えた人工・生体ハイブリッド発動分子の設計である。本領域はこの2つの大きな研究方針を軸とし、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の創成に挑戦した。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9つの計画研究班グループに公募研究28グループが加わり、それぞれの情熱溢れる研究活動によって本領域の研究プロジェクトは頼もしく進められ、数多くの興味深い成果が得られた。生体中で働く分子機械の構造解析や動態計測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、開始以来5年間の研究期間に数多くの大きな成果となって結実し、本領域は目覚ましい展開を見せた。

2018年秋の研究開始からわずか1年半で新型コロナ感染が拡大し、領域会議もオンライン開催とせざるを得ない困難な状況の中でも、メンバー研究者間の連携促進のため、定期開催の領域会議に加え、関係分野の研究者を招いての発動分子科学セミナー開催、関連学会でのシンポジウム主催・共催などによ

り、領域内外の関連分野研究者間による議論の機会をできるだけ多く確保するよう努めた。また国際連携研究の推進活動として国内での国際会議主催や海外国際会議でのシンポジウム共催など、国際的に本領域の認知度を高める活動を積極的に推進したことも高く評価できる。若手交流会の開催などにより若手研究者の育成にも努めつつ、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も力を入れた。これらも大いに評価したい。

杉田 有治（理化学研究所開拓研究本部主任研究員，計算科学）

本領域は、化学・生物学・物理学の研究者による様々な共同研究を通して、外部刺激を受けて機械的な動きを引き起こす「分子機械」に「エネルギー変換」の機能を取り入れた発展概念としての「発動分子」に関する学理を新たに作り上げることを目指した挑戦的な課題である。11回の領域会議や主催・共催の国際シンポジウム、さらに、発動分子科学セミナー・および懇談会等を通して、領域内でよく意見交換を行い、その結果として多数の共同研究とそれによる科学的成果が多数生まれたことは評価できる。特に、コロナ禍でありながら、オンラインでできる事を着実に積み上げて、実験科学と計算科学を組み合わせた共同研究も多数行われ、MD計算を活かすことで発動分子の作動メカニズムの詳細に迫ることができた。「発動分子」の概念を活かした機能物質の創生を加速するためにも、理論モデルの構築と発動分子の機能発現メカニズムのさらなる理解と予測を目指した研究が発展することを期待する。

佐野 雅己（東京大学名誉教授・上海交通大学自然科学研究所物理・天文学院教授，物理学）

本研究領域は、高効率のエネルギー変換を行う発動分子（molecular engine）の新規合成や集積、測定評価の手法を確立することを主目的として、生物、化学、物理など分野の異なる3つの研究グループを相互作用させることで、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を目指した意欲的な研究プロジェクトであった。発足時は、各計画研究の代表者がほぼ全員30~40歳代であり、領域代表の金原氏を中心に、それぞれの分野で活躍する人材を集めて組織されたことは最大の強みであったと考える。発足後まもなくコロナ禍での活動となり、多くの困難があったと思われるが、発動分子科学セミナーや定期懇談会、意見交換会などの工夫を凝らした取り組みにより、領域内の議論と交流が図られていたと推察する。その中で、5年間にわたり数々の成果を生み出すことに成功した。中でも、イオン透過の異方的制御と複数刺激応答性の実現、遺伝子組み換えを用いたDNAナノ構造体上を歩く合成分子モーターの創生、人工細胞を模した系や自己駆動系における集団運動を制御する物理的ルールを明らかにしたことなどは特筆すべき成果と考える。また、これらの成果を様々なメディアを使い、社会に向けて情報発信を行ってきたことは高く評価される。本領域で生み出された成果や共同研究が今後さらに新たな展開につながることを期待してやまない。