

領域略称名：動的秩序と機能  
領域番号：2501

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」

(領域設定期間)

平成25年度～平成29年度

平成27年6月

領域代表者

(自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授・加藤 晃一)

# 目 次

## 研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 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	13
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	20
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	27
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	30
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	32
9. 総括班評価者による評価	34
10. 今後の研究領域の推進方策	37

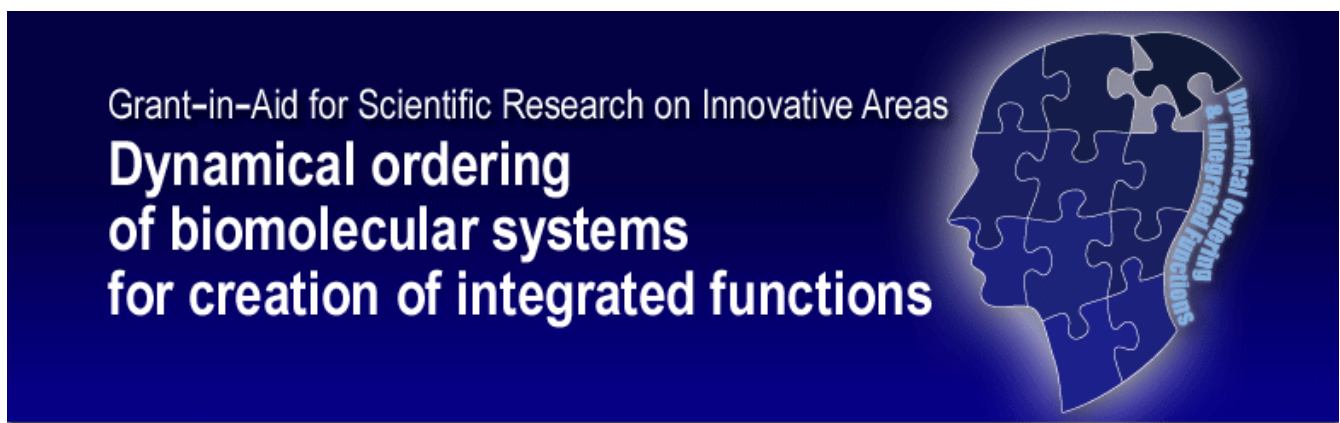
## 研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	25102001 生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現の研究に関する総括	平成 25 年度～ 平成 29 年度	加藤 晃一	自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	9
A01 計	25102002 分子集積と秩序形成の分子理論	平成 25 年度～ 平成 29 年度	佐藤 啓文	京都大学・大学院工学研究科・教授	2
A01 計	25102003 機能を生み出す単位生体分子集団(機能モジュール)の動的秩序の探査	平成 25 年度～ 平成 29 年度	上久保 裕生	奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授	2
A01 計	25102004 動的秩序・崩壊のダイナミクスから観る高次機能発現の分子機構解明	平成 25 年度～ 平成 29 年度	寺嶋 正秀	京都大学・大学院理学研究科・教授	1
A02 計	25102005 分子表面の精密デザインに基づく人工系における自己組織化制御	平成 25 年度～ 平成 29 年度	平岡 秀一	東京大学・大学院総合文化研究科・教授	1
A02 計	25102006 生命分子システムの有機化学的拡張による動的秩序の創出	平成 25 年度～ 平成 29 年度	芳坂 貴弘	北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・教授	1
A02 計	25102007 生体分子系を模倣した動的秩序をもつ人工分子の開発	平成 25 年度～ 平成 29 年度	佐藤 宗太	東北大学・原子分子材料科学高等研究機構・准教授	1
A03 計	25102008 生命分子の動的秩序形成におけるマイクロ-マクロ相関の探査と設計原理の探求	平成 25 年度～ 平成 29 年度	加藤 晃一	自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	5
A03 計	25102009 生体分子集団および人工分子集団の相互作用と大規模構造転換	平成 25 年度～ 平成 29 年度	岡本 祐幸	名古屋大学・大学院理学研究科・教授	1
A03 計	25102010 生体分子素子の自己組織化による細胞の動的秩序形成	平成 25 年度～ 平成 29 年度	稲垣 直之	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授	1
計画研究 計 10 件					
A01 公	26102501 膜孔形成毒素の動的な作用機構の解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	田中 良和	北海道大学・大学院先端生命科学研究科(研究院)・准教授	1
A01 公	26102511 s H s p の動的秩序制御による機能発現の分子機構解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	養玉田 正文	東京農工大学・大学院工学研究院・教授	1
A01 公	26102512 トポロジー変換可能な新規超分子ポリマーの合成と組織化・機能制御	平成 26 年度～ 平成 27 年度	高田 十志和	東京工業大学・大学院理工学研究科・教授	1

A01 公	26102514 ヒトカルシトニンのアミロイド線維形成および阻害の分子機構の解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	内藤 晶	横浜国立大学・大学院工学研究院・教授	2
A01 公	26102515 高速 A F M を用いた K a i タンパク質の複合体形成過程のダイナミクス観察	平成 26 年度～ 平成 27 年度	内橋 貴之	金沢大学・理工研究域・数物科学系・教授	1
A01 公	26102525 キュミュラント粗視化動力学によるタンパク質動的秩序形成過程の理論研究	平成 26 年度～ 平成 26 年度	重田 育照	筑波大学・大学院数理物質科学研究科・教授	1
A01 公	26102526 細菌の細胞分裂ダイナミクスの構造機能相関析	平成 26 年度～ 平成 27 年度	松村 浩由	立命館大学・生命科学部生物工学科・教授	1
A01 公	26102527 脂質ラフトにおける脂質分子の動的秩序解析	平成 26 年度～ 平成 27 年度	松森 信明	九州大学・大学院理学研究院・教授	2
A01 公	26102533 多価カチオンによって媒介される酸性蛋白質間引力の制御と動的秩序構造	平成 26 年度～ 平成 27 年度	秋山 良	九州大学・大学院理学研究院・准教授	1
A01 公	26102534 超分子複合系ソフトマターの秩序構造とダイナミクス	平成 26 年度～ 平成 27 年度	安中 雅彦	九州大学・大学院理学研究院・教授	1
A01 公	26102538 生細胞内の秩序構造が誘起する蛋白質立体構造の安定性	平成 26 年度～ 平成 27 年度	池谷 鉄兵	首都大学東京・理工学研究科・助教	3
A01 公	26102539 量子シミュレーション手法の深化による超分子および生体分子の自己集合機構の解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	立川 仁典	横浜市立大学・大学院生命ナノシステム科学研究科・教授	1
A01 公	26102541 人工脂質二重膜におけるドメイン構造の実験的探究	平成 26 年度～ 平成 27 年度	岩田 耕一	学習院大学・理学部・教授	1
A01 公	26102544 X線小角散乱と液中高速 A F M の相補利用による分子時計の離合集散計測	平成 26 年度～ 平成 27 年度	秋山 修志	自然科学研究機構・分子科学研究所・教授	3
A02 公	26102502 動的秩序形成を利用した化学反応応答システムの開発	平成 26 年度～ 平成 27 年度	佐田 和己	北海道大学・大学院理学研究院・教授	1
A02 公	26102504 コート小胞形成における動的秩序形成メカニズムの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	二井 勇人	東北大学・大学院農学研究科・准教授	1
A02 公	26102507 A T P 駆動サイボーグ回転分子モーターの創生	平成 26 年度～ 平成 27 年度	飯野 亮太	自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	1
A02 公	26102508 ペプチドフォールディングと超分子錯体によるハイブリッド動的秩序形成	平成 26 年度～ 平成 27 年度	澤田 知久	東京大学・大学院工学系研究科・助教	1

A02 公	26102513 人工分子針の細胞膜貫通制御	平成26年度～ 平成27年度	上野 隆史	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授	1
A02 公	26102517 高分子コロイド分散系における動的秩序の構築	平成26年度～ 平成27年度	鈴木 大介	信州大学・繊維学部・准教授	1
A02 公	26102518 DNAを相互作用素子として細胞様運動する人工システムの構築	平成26年度～ 平成27年度	神谷 由紀子	名古屋大学・エコトピア科学研究所・講師	2
A02 公	26102522 生体膜における曲率形成と膜の形態変化を誘導・制御するペプチドツール	平成26年度～ 平成27年度	二木 史朗	京都大学・化学研究所・教授	2
A02 公	26102528 リポソーム内膜タンパク質合成系を用いた細胞膜動態の再構成	平成26年度～ 平成27年度	松浦 友亮	大阪大学・大学院工学研究科・准教授	1
A02 公	26102532 タンパク質分泌システムの精密探査を可能とする新しい再構成系の構築	平成26年度～ 平成26年度	塚崎 智也	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・准教授	2
A02 公	26102540 メタロペプチドの分子認識化学を活用した動的秩序の多段階創生とタイムプログラミング	平成26年度～ 平成27年度	三宅 弘之	大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授	1
A02 公	26102542 動的秩序を示すバイオインスパイアードπ電子系-イオン複合体の創製	平成26年度～ 平成26年度	前田 大光	立命館大学・薬学部・教授	1
A02 公	26102546 感染性の超分子集合体:メカニズムの解明および時間発展の分子論的制御	平成26年度～ 平成27年度	杉安 和憲	独立行政法人物質・材料研究機構・主任研究員	1
A03 公	26102505 アクチン骨格超分子集合体の動的秩序形成機構と細胞遊走、力覚応答における機能	平成26年度～ 平成27年度	水野 健作	東北大学・大学院生命科学研究科・教授	1
A03 公	26102509 細胞内輸送小胞の形成を支える動的秩序の解明	平成26年度～ 平成27年度	佐藤 健	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授	1
A03 公	26102510 鞭毛の振動運動発現に至る動的秩序形成	平成26年度～ 平成27年度	真行寺 千佳子	東京大学・大学院理学系研究科・准教授	1
A03 公	26102516 チャネル蛋白質の構造変化に連携した自己組織化動態:チャネル新規機能発現機構の解明	平成26年度～ 平成27年度	老木 成稔	福井大学・医学部・教授	2
A03 公	26102520 タンパク質物性から振動の理論生物学へ	平成26年度～ 平成27年度	笹井 理生	名古屋大学・大学院工学研究科・教授	1
A03 公	26102524 生体分子集合体が形成する動的平衡の中性子小角散乱による研究	平成26年度～ 平成27年度	杉山 正明	京都大学・原子炉実験所・教授	1

A03 公	26102529 生命分子機能を、時空間を制御して解明する設計分子プローブ	平成 26 年度～ 平成 27 年度	菊地 和也	大阪大学・大学院工学研究科・教授	3
A03 公	26102530 質量分析による蛋白質複合体形成動的メカニズムの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	内山 進	大阪大学・大学院工学研究科・准教授	3
A03 公	26102531 アミロイド伝播核生成相におけるタンパク質分子の集合・秩序化メカニズムの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	茶谷 絵理	神戸大学・大学院理学研究科・准教授	2
A03 公	26102543 時計タンパク質の解離集合による時間自動補正メカニズム	平成 26 年度～ 平成 27 年度	寺内 一姫	立命館大学・生命科学部・准教授	1
A03 公	26102545 ロタウイルスの感染と増殖における構造秩序形成の解析	平成 26 年度～ 平成 27 年度	村田 和義	自然科学研究機構・生理学研究所・准教授	2
A03 公	26102547 細胞膜受容体の動的会合体形成と分子認識反応	平成 26 年度～ 平成 27 年度	佐甲 靖志	独立行政法人理化学研究所	1
A03 公	26102550 親水性／疎水性溶液界面でのアミロイドベータペプチド凝集機構の理論的研究	平成 26 年度～ 平成 27 年度	奥村 久士	自然科学研究機構・分子科学研究所・准教授	3
公募研究 計 40 件					



# 研究領域全体に係る事項

## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

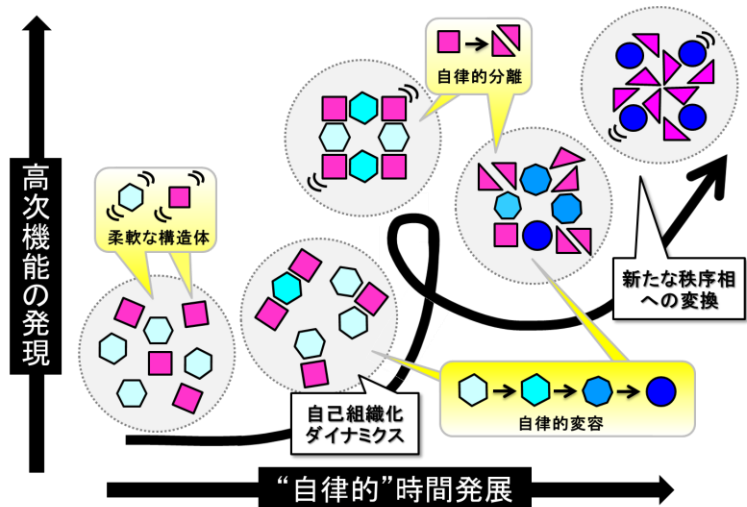
研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

### 研究の学術的背景 着想に至った経緯

生命現象の特徴は、システムを構成する複数の分子素子がダイナミックな集合離散を通じて秩序構造を形成し、それが自律的に時間発展していくことにある。生命体を構成する個々の生命素子は、それぞれが複雑な 3 次元構造と独特の柔構造を有している。すなわち、内的複雑性を秘めた分子素子が多数集積して協奏的に高次秩序系を表現していることが生命体の特質であり、その形成原理を解明することが生命現象の本質的理解につながるはずである。

生命体の秩序は、歴史的には Schrödinger の思索において negentropy という概念で表出され、Prigogine らによって散逸構造の一形態として取り扱われてきた。当然のことながら、こうした概念は今日明らかとなっている生命分子の多様性や複雑性を念頭に置くものではない。前世紀末期に勃興したゲノムサイエンスの潮流は、‘omics’ と称されるアプローチによる生命情報の網羅的集積を推進してきた。実際、今世紀に入りタンパク質の立体構造データは爆発的な勢いで蓄積されており、生命素子間の相互作用ネットワークを基盤とするシステム生物学も急速に発展してきた。しかしながら、それら生命素子がダイナミックな相互作用を通じて時空間的秩序を形成し機能発現する仕組みを分子科学に立脚して理解することを目指した取り組みは驚くほど少ない状況であった。

一方、1990 年代より分子の自己組織化を主題とする超分子化学の研究領域が目覚ましい発展を遂げてきた。これは、巧妙にデザインされた低分子が自発的に集積する性質を利用して一定の空間的秩序を有するナノ構造体の構築を目指すものである。こうした研究は、これまでかならずしも生命システムとの積極的な関連付けを企図して行われてきたわけではないが、自己集積を通じて個々の要素が持ちえない高次機能を創発するという点において生命システムと底通する。但し、いうまでもなく、生命分子の自己組織化は、非生体系の場合と比して遥かに複雑である。それは、上述のように個々の要素分子が複雑な動的な高次構造を有するという点もさることながら、多種類の分子が弱い相互作用を通じて自己集積し、非対称性と可塑性を有する動的秩序構造を形成するという点による。こうした性質は、生命機能の発現と密接に関係している。さらに、生命超分子集合体は、外部環境の変動や超分子集合体間の自律的なコミュニケーションを通じて時空間的発展を遂げる。そのスケールは空間的にはサブミクロン、時間的には日 (day) のオーダーに及ぶこともある。このような生命分子集団の振る舞いについての統合的理解に向けた分子科学的取り組みはポストゲノムがうたわれて久しい今日においても未だ実現しておらず、とりわけ生体分子研究者と非生体系研究者との体系的な知的連携はなされていないのが実情である。



以上の学術的背景のもとに、生命分子が動的な秩序を形成して高次機能を発現する仕組みを分子科学の観点から解き明かし、それを通じた生命現象の本質的理解を目指して本研究を提案する。さらに、先端生命分子科学と超分子化学のアプローチを融合することによって、生命分子システムの特質を具現化した動的秩序系を人工構築することを目指す。

**領域申請の理由 本領域の発展による学術水準の向上 本領域の発展による学術水準の向上**

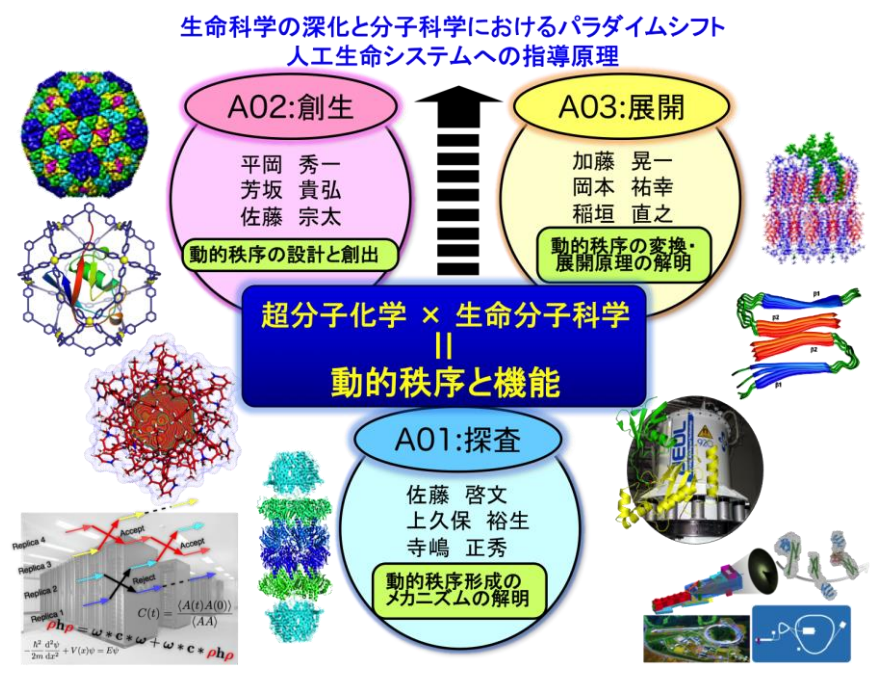
以上の目的を実現するためには、生命超分子系という巨大な森の相の変動を見つめつつ、それを構成する木々の個々の枝葉の振る舞いを捉え、両者を相関づけるアプローチが必要である。そのために、生命分子科学を基軸に、生物物理学、理論・計算科学、合成化学、構造・システム生物学、さらには医学・薬学・工学・環境科学等への応用を見据えた研究体制を構築する。現在、国際的にも生命分子の構造・機能データベースが充実し、我が国においても計算科学と実験科学を支援する大型施設が拡充している。こうした時機を鑑みても、多様なバックグラウンドの研究者が明確な問題意識を共有して叢智を結集し、生命分子の動的秩序形成の理解に向けた分野横断的な研究体制を組むことの意義は大きい。

本研究領域は、生命分子科学と自己組織化の化学の融合により、生命現象の諸相にみられる分子の秩序形成の原理を統合的に理解するとともに、その人工構築を目指すものである。その成果は、創薬をはじめとする応用研究の進展に資するばかりでなく、生命科学一般の深化と分子科学におけるパラダイムシフトをもたらし、人工的な生命システムを創生するための指導原理を導き出すことが期待される。従って、本領域が成功裡に進展することにより、他の研究領域の発展に極めて大きな波及効果をもたらす。

**研究の概要**

本領域では、分子が自律的に集合するプロセスについて精密に探査することを可能とする実験と理論の融合研究を実施する（研究項目 A01「動的秩序の探査」）。また、生命分子科学と超分子化学のアプローチを統合することを通じて、生命分子システムの特質を具現化した動的秩序系を人工構築する（研究項目 A02「動的秩序の創生」）。さらに、生命分子の自己組織化系のデザインルールを明らかにするとともに、外的摂動に対するシステムの不安定性とロバストネスを解明することを通じて、高次機能発現に至る時空間的展開の原理を理解する（研究項目 A03「動的秩序の展開」）。

上記各項目において、各メンバーが独自の生命分子システムを対象に研究を進めるとともに、いくつかの特定の対象をターゲットとして、項目横断的な研究連携も推進する。その主な対象としては、細胞内のタンパク質の運命（立体構造形成・輸送・分解）にかかわる超分子マシナリー、細胞表層における糖鎖・脂質・タンパク質からなる超分子系、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患にかかわるタンパク質の会合体形成、概日リズムを司る時計タンパク質複合体などを想定している。また、非生体分子を基盤に構築された人工的な分子集合システムについても、生体分子系と同様に精密な実験計測と理論的アプローチを展開してそのダイナミクスを明らかにし、時空間的非対称性と散逸性を有する動的秩序形成に向けての分子設計上の指針を得る。





## 2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進んでいるのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

### 研究期間内でどこまで明らかにするのか？

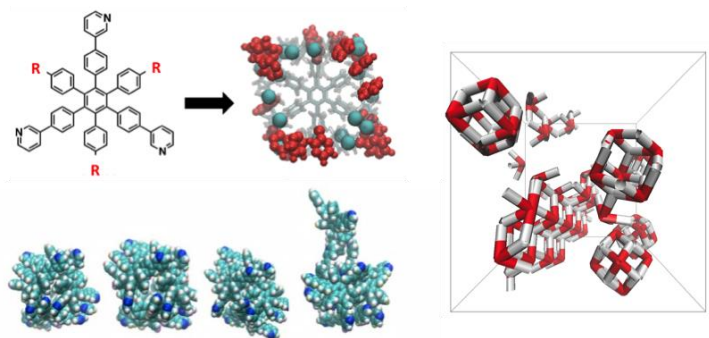
本新学術領域研究の目的を実現するために、様々な時空間スケールにおける生命分子の集合離散プロセスを追跡するとともに、それと各構成要素の原子レベルの内部運動の変化とを対応付ける精密分子科学の方法論を構築する必要がある。超高磁場核磁気共鳴（NMR）法、時間分解レーザー分光法、量子ビーム溶液散乱などを基軸とする実験科学的アプローチと、複雑系を対象とした量子・統計力学を駆使した理論的アプローチを融合することにより、生命分子の動的秩序形成の原子描像に基づいてエナジェティクスを定量的に理解する。その研究対象は、(1)プロテアソームやウイルスなどの巨大な分子複合体の形成プロセス、(2)光感知や概日リズム形成、さらには神経細胞の突起伸長を司るタンパク質群の集合離散、(3)細胞膜のラフト構造や糖鎖クラスターを舞台とする動的秩序形成などを計画している。これらのシステムに対して上記の方法論を適用した研究を実施し、生命分子集団の動的秩序形成におけるマイクロ-マクロ相関を明らかにする。以上の研究を通じて得られる知見を、生命分子の動的秩序形成の本質的特徴を有した人工システムの構築へと展開する。例えば、超分子化学の成果である一義的自己組織化体に、構造揺らぎと分子認識能を賦与することにより、生命分子システムの動的特性と散逸性を備えたダイナミックな秩序形成系を構築する。

本領域の目的を達成するために、生命分子システムにおける「動的秩序の探査」、「動的秩序の創生」、「動的秩序の展開」の3つの項目を研究の柱として設定し、それぞれの項目について化学・物理学・生物学の分野横断的な連携研究と新規方法論の開発を含めた実験と理論の融合研究を実施して順調に成果を挙げている。特筆すべきことは、各項目の枠組みを越えた領域内共同研究が急速な勢いで進展して、既に目に見える成果をおさめていることである。（本報告書では便宜上、A01、A02、A03という項目ごとの記載とする。）

### A01「動的秩序の探査」

生命システムが現有する動的秩序構造を対象にその形成過程を精密観測し、秩序形成のメカニズムを解き明かすことを目的として理論と実験の両面からの研究を実施している。

理論面では、分子の集合過程を理解するために量子力学・統計力学・分子動力学計算など多面的なアプローチを行ってきた。佐藤（啓）は溶液内拡散過程の三次元統計力学理論の開発を手がけるとともに、全原子モデルによる自由エネルギー計算と電子状態計算、マスター方程式に基づく系の時間発展の追跡、粗視化モデルによるアプローチ法などを駆使して、超分子の自己組織化メカニズムの解明に迫る研究を行っている。こうした方法をA02班平岡が開発



理論的アプローチによる分子の超分子の動的秩序形成の探査

した箱型会合体（ナノキューブ）や八面対型カプセル分子の自己集合の研究に応用し、めざましい成果を挙げつつある。また、立川は分子動力学シミュレーションと主成分解析によってナノキューブの安定性と崩壊過程に関する研究成果を報告している。さらに、秋山（良）は液体の積分方程式を用いた計算によりアクチンなどの酸性タンパク質の会合において多価カチオンや溶媒が演じる役割について興味深い知見を得ている。

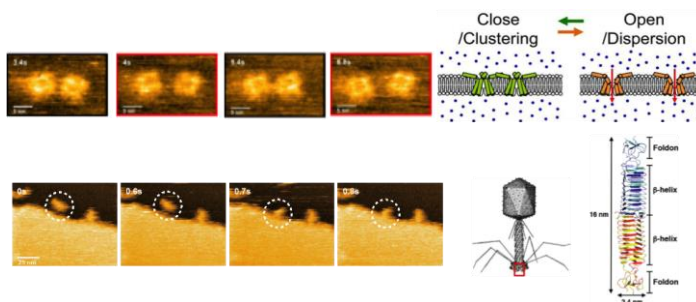
A01班においては分子の離合集散を計測する技術の開発・高度化と応用も研究の重要な要となる。寺嶋は独自に開発を進めてきた過渡的回折格子法に基づく時間分解拡散係数検出により、植物の光受容を担うタンパク質フォトトロピンの過渡的な会合過程を捉え、その熱力学的パラメーターを決定することに成功した。また、シアノバクテリアの光受容タンパク質 TePixD が光照射によって 10 量体から 5 量体へと解離する中間体の等温

圧縮率の時間発展を捉えることにより、オリゴマータンパク質の動的解離は分子揺らぎが支配していることを世界で初めて明らかにした。こうしたアプローチ法は、光応答性 DNA の反応ダイナミクスの計測 (A02 神谷との共同研究)、ロタキサン of 動的構造変換過程の追跡 (高田との共同研究) などの領域内共同研究にも発展している。

上久保は、多成分系の X 線溶液散乱計測データを系統的に 100 から 1000 条件下で収集することを実現する微量自動サンプリングシステムの開発に成功した。これを用いて、光合成細菌の光情報伝達分子複合体が光強度に応じて異なる分子集合状態を形成していることを明らかにしている。

A01 班では、固体 NMR 計測技術を応用することにより、アミロイド線維の形成中間体 (内藤) やラフトモデル膜のドメイン特異的な秩序性と組成分布 (松森) に関する原子レベルの動的構造情報をもたらすことに成功している。前者は、A03 班の奥村・加藤・茶谷らが精力的に行っているアミロイド形成の分子機構の解明のための技術基盤を与えつつあり、また後者は、岩田が取り組んでいるピコ秒時間分解蛍光分光法の膜系への応用 (脂質二重膜中の微視的粘度の見積りに成功) とあわせて、生体膜を舞台とする生命分子の動的秩序形成に関して今後益々重要なアプローチ法を提供することが期待される。さらに、池谷が開発している in-cell NMR 計測技術により、細胞内環境下でのタンパク質の分子ダイナミクスの解析へと NMR の応用範囲は広がりつつある。これらは領域代表が専門とする生命分子の溶液 NMR 計測と相補的な役割を演じており、本領域の進展に重要な貢献を果たしている。

内橋による高速原子間力顕微鏡の応用も本領域の特筆すべき成果の 1 つである。既に、キチン分解酵素、時計タンパク質、細胞膜、人工タンパク質ゲージのダイナミクス観察に成功をおさめ、人工分子針の脂質二重膜への挿入過程 (A02 上野との共同研究)、シャペロンの多量体構造の変動



高速 AFM による膜を舞台とする分子動態の観測：インチャネルの離合集散 (上) と人工分子針の膜挿入過程 (下)

(A02 飯野との共同研究)、TePixD 10 量体の解離・結合過程 (寺嶋との共同研究)、イオンチャネル KcsA 4 量体のダイナミクス観察 (A03 老木との共同研究) などの領域内共同研究も成功裡に進展している。

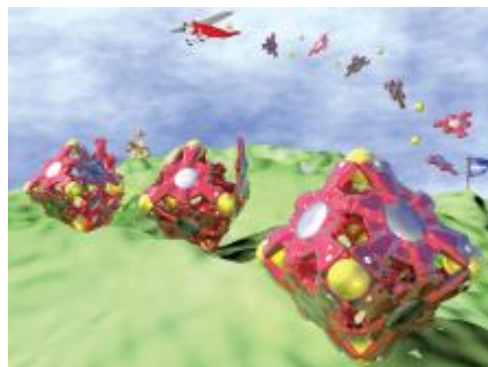
こうした研究に加えて、A01 班では黄色ブドウ球菌毒素タンパク質が集合して膜孔を形成する分子メカニズム (田中) や細胞分裂にかかわるタンパク質のダイナミックな離合集散の仕組み (松村)、細胞が熱ストレスを受けた際にタンパク質の応急手当てをするために働く分子シャペロンの集合状態の解明 (養王田) など、高いレベルの研究成果が続々と発信されている。

このように、ダイナミックな生命分子集団による秩序構造の形成におけるマイクロ-マクロ相関を明らかにし、分子集団の振る舞いと機能発現の連関メカニズムを解明するという本領域の目標は順調に達成されつつある。

## A02 「動的秩序の創生」

A02 班では、実験・理論の両面から生命システムの動的秩序を再構築するとともに、自己集積能を有する非生体系分子に生命分子の特質を賦与することにより、人工的な動的秩序形成系の創生を行うことも目指した研究を行っている。

平岡は自らが開発した自己組織化錯体について、NMR 法を利用して集合過程を追跡する独自の手法を考案した。これを八面対型カプセル状分子の自己集合過程の解析に応用し、超分子形成の律速段階が構造体を完成する最終段階であることを突き止めた。A01 班佐藤 (啓) が理論的アプローチにより得た結果とも見事な一致を



超分子の自己組織化過程を解析する新規実験手法を考案 (論文掲載した Chem. Sci. 誌のバックカバーイラストより)

示している。平岡は、こうした手法を十二核 Pt(II)環状自己集合体の形成機構にも応用している。さらに、金属錯体型自己集合体やナノキューブの形成過程における弱い分子間相互作用の寄与を理論的に評価し (A01 立川との共同研究)、それをもとに自己集合を制御する分子デザインの高度化を実現している。

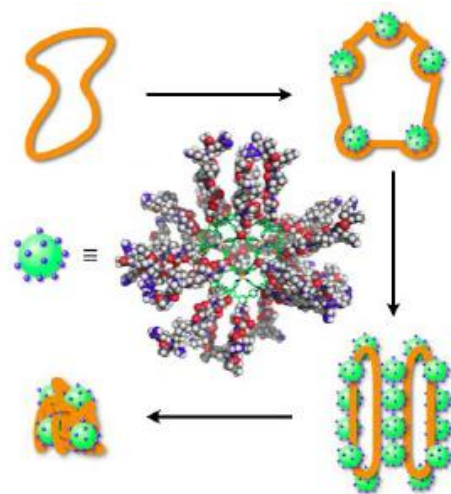
生命分子システムのデザインルールを学び、本来複雑な生命システムの中から抽出した少数の要素のみで動的秩序を再構成することも A02 班の重要な役割である。塚崎はタンパク質の膜挿入装置 YidC の作動機構を解明するために、その 3 次元構造を世界で初めて決定するとともに、本タンパク質に部位特異的に非天然アミノ酸を導入した一連の改変体を作成して光架橋実験を実施し、タンパク質の膜組み込み過程の新たなモデルを提唱し大きな話題を集めている。上野はバクテリオファージ T4 から再構成された三本鎖  $\beta$  ヘリックスからなる人工針タンパク質を設計・作出し、細胞膜貫通反応を応用した外来タンパク質の細胞内分子輸送に応用している。その成果をもとにした領域内共同研究も進行している (A01 池谷、A01 内橋との共同研究)。膜の曲率がペプチドの膜透過 (二木) や黄色ブドウ球菌毒素タンパク質の会合に及ぼす効果 (松浦) も、A02 班の活動を通じて明らかになってきた。

A02 班では、精密な分子設計により制御された、マクロな動的秩序システムの創出にも成功しつつある。佐田は化学反応に応答して凝集状態と溶解状態を繰り返す高分子系を開発し、杉安はアミロイド線維形成メカニズムに通じる、事前にプログラムした通りに組織化が自律的に発展する超分子集合体の創出に成功し大きな注目を集めている。また、鈴木は金属錯体触媒の酸化還元反応に同期し、自律的・周期的に体積や集合状態を変化させるサブミクロンサイズの自律駆動ゲル微粒子の振動機構に迫っている (A03 村田との共同研究)。キラル制御ユニットとして機能するスイッチング分子の開発 (三宅) や、生体色素ユニットを配列した超分子ポリマーの創生 (前田) と分子シミュレーションによる解析 (A01 重田との共同研究) も進展している。これらはいずれも、化学的なアプローチによってモデル生命システムを創生するための重要な構築要素を提供するものと期待される。

生命分子と人工超分子のハイブリッド化によるサイボーグ超分子の設計・創出も A02 班において成功裡に進んでいる。佐藤 (宗) は、ヒストンを模倣したペプチド修飾球状錯体を創生し、これを用いて段階的に DNA を凝集させることに成功している。さらに、細胞膜上で分子認識機能をつかさどる糖鎖クラスターの構造を模倣した糖鎖修飾球状錯体を創出し、アルツハイマー病やパーキンソン病を引き起こす病原タンパク質との相互作用様式を精密解析することに成功している (A03 加藤との共同研究)。神谷は、アゾベンゼン誘導体を導入した人工プロモーターを創生して遺伝子発現の光制御を可能とするとともに、人工核酸を用いて RNA 干渉の選択性を高めることにより遺伝子の発現抑制の制御の精度を格段に向上することに成功している。澤田は人工設計したペプチドのフォールディングと配位結合による自己組織化を組み合わせた超分子構造体を創生し、その内部で糖鎖を認識・包接することも達成している。

本領域のこうした活動を通じて創生した人工分子システムの作動を制御し、評価することも必要となる。既に飯野は、創生した人工マシン 1 個の動きを検出し、操作することを可能とする 1 分子モーションキャプチャ法の開発に成功している。また、A01 班メンバーの計測技術を人工分子システムの作動プロセスの解明に向けて応用した共同研究も領域内で進展している。

A02 班ではこのほかにも、無細胞翻訳系を用いた非天然型膜タンパク質の発現 (芳坂)、薬物送達への応用を視野に入れた細胞分泌小胞 (エクソソーム) の細胞内移行の効率化も進んでおり、上記の技術開発および A03 班で取り組んでいる輸送小胞の試験管内再構成 (A03 佐藤 (健)) や人工細胞モデル系開発 (A03 分担・栗原) と合わせて、動的秩序の創生の取り組みは順調に達成されている。



ヒストンを模倣した超分子錯体による DNA の段階的凝縮

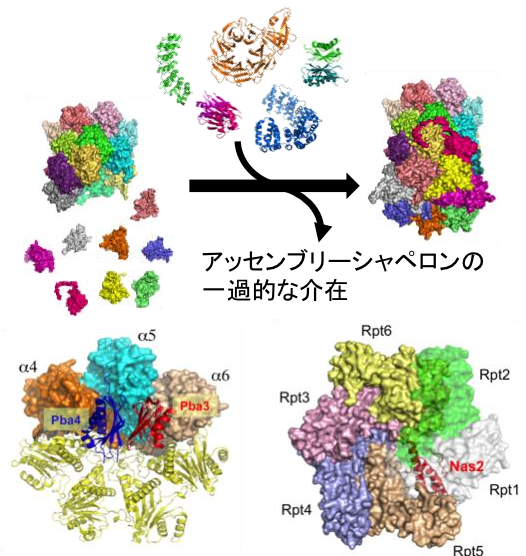
### A03 「動的秩序の展開」

生命分子集団のある秩序相の破綻は乱雑な状態への回帰というよりはむしろ、別の秩序相への転移へと帰結することがままあり、生命体はこうした秩序相間の変換や秩序相に内在する不安定性を積極的に活用して高次機能を巧妙に調節している可能性もある。A03 班は生命分子の自己組織化系のデザインルールを明らかにするとともに、外的摂動に対するシステムの不安定性とロバストネスを解明することを通じて、高次機能発現に至る時空間的展開の原理を理解することを目指した研究を展開している。

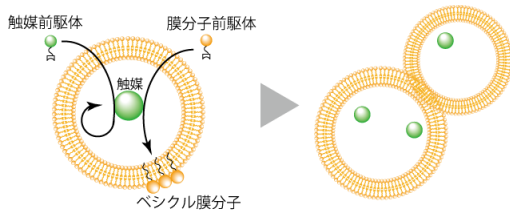
加藤は、プロテアソームとよばれる巨大なタンパク質分解酵素複合体の形成メカニズムを解明しつつある。プロテアソームを構成する多数のサブユニットは自発的には正しい集合体を形成せず、いくつかのシャペロンの助けを受けて集合している。加藤の研究により、これらのシャペロンはプロテアソームの形成プロセスに一過的に関わり、隣接するサブユニットの配置が正しくなるように取り持つ“分子仲人”としての役割や、集合状態が未完成なうちに不良品装置として暴走しないように抑えるチェックポイントとしての役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、内山（タンパク質複合体の超分子質量分析法）および杉山（選択的重水素標識を活用した中性子小角散乱法）との共同研究により、プロテアソームの形成がいったん組み上がったホモ多量体が崩壊してヘテロ多量体へと変換するスクラップ・アンド・ビルドのプロセスを含んでいることを初めて示した。さらに、プロテアソーム集合シャペロンの分子進化的な起源の解明や、集合シャペロンを標的とする創薬を目指した研究も展開している。また、村田は電子線トモグラフィーにより宿主内におけるロタウイルスの三次元構造の解明に成功し、RNAのコアタンパク質への挿入、複製、折り畳みといった一連のプロセスの機構解明につながる成果を得ている。

タンパク質の細胞内運命を決定する動的秩序形成システムについても分子科学のメスを入れた研究が A03 領域を中心に展開されている。特に、小胞体内腔においてフォールディング不完全な糖タンパク質を認識する酵素や、タンパク質の正しいジスルフィド結形成を促して構造形成を助ける酵素について作動機構と分子間ネットワークを明らかとしている（加藤、分担・佐藤（匡）、奥村、A02 神谷の共同研究）。また、正しい立体構造を獲得したタンパク質を小胞体で捕捉し、ゴルジ体へと輸送して積み下ろす積荷受容体の作動メカニズム（細胞内微小環境間の pH の差異を感知して離合集散が行われている）も解明が進んだ（加藤、分担・佐藤（匡）、佐藤（健）の共同研究）。さらに、一定の時間内に正しい立体構造を獲得するのに失敗したタンパク質をプロテアソームによる分解へと導くシステムにおける分子間連携の仕組みの理解を大きく前進させることができた。特に、常磁性効果を利用した NMR 分光法と拡張アンサンブル分子動力学計算を組み合わせることにより、分解標的の目印となる糖鎖のコンフォメーション空間を探索し、その分子認識メカニズムを解明することができた（加藤、岡本、分担・山口の共同研究）。

A03 班ではアミロイド線維の形成と崩壊のメカニズムに関しても理論と実験の両面から研究が進展している。奥村はハミルトンレプリカ置換分子動力学シミュレーションによるアミロイド  $\beta$  の会合過程を解明するとともに、非平衡分子動力学シミュレーションを応用して超音波によるアミロイド線維の崩壊過程を捉えることに成功した。茶谷は、赤外分光法によりアミロイドの核形成に先駆けて生成する前駆中間体を捕捉することに成功するとともに、核形成相における水の構造変化を明らかにした。特に、杉山との共同研究で量子ビーム溶液散乱計測を実施し、初期集合体の実体に迫っている。また、加藤、分担・矢木は、NMR を利用して様々な分子シャペロンとアミロイド形成タンパク質の相互作用を解析し、さらにアミロイド  $\beta$  を捕捉して排除するタンパク質の分子認識メカニズムの解明に成果をおさめている。



巨大酵素複合体プロテアソームの形成メカニズム

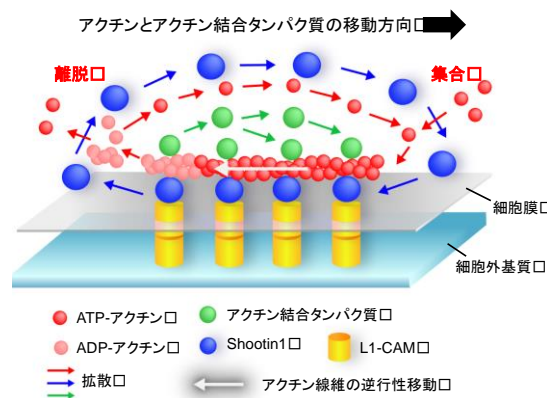


人工細胞モデルの化学的進化

膜系における動的秩序形成に関しても優れた成果が挙げられつつある。老木は原子間力顕微鏡を用いて KcsA カリウムチャネルのゲーティングに伴って膜中で集合離散する動態を初めて明らかにした。一方、佐甲は、蛍光 1 分子可視化計測技術を用いて、上皮成長因子受容体の大域・集団的な分子動態を追跡し、運動停止した高次会合体の形成が機能発現に重要であることを示した。細胞膜上の糖鎖クラスターを舞台とする分子認識に関しても NMR 等を用いた分子科学的解明が進展しており、神経変性疾患を標的

とする創薬の基盤を与えるとともに、神経系の未分化細胞を標的としてアポトーシスを惹起するネオ糖鎖クラスターの開発へと結実している（加藤、分担・山口）。さらに、人工細胞モデル系を開発している分担・栗原との緊密な共同研究を通じて、動的秩序の創生にも貢献している。

生命システムの特質である ATP を利用した動的秩序形成も A03 班の重要な研究対象である。稲垣は、神経細胞の軸索伸長の分子メカニズムの解明を目指した研究を展開して成果を挙げている。このシステムの中核を担うのは、ATP の加水分解とともに進行するアクチン分子の方向性を持った自発的な重合・脱重合である。稲垣は軸索誘引分子によるシグナルがアクチン線維と細胞外基質との連結を高める仕組みを見出し、軸索伸長の駆動力の起源を明らかにすることに成功した。またこれまで、アクチンおよびアクチン結合タンパク質を軸索内で輸送する分子機構は不明であったが、それらが Shootin1 を中核とするタンパク質集合体により軸索内を輸送されることがわかり、モータータンパク質による既知の輸送とは異なる新しい分子輸送機構も明らかとなった（水野との共同研究）。さらに、A03 班の活動ではアクチン骨格の再構築を制御する新たなシグナル伝達機構（水野）や真核生物鞭毛の振動を誘起するダイニン分子が外力に応答した力発生を自律制御する仕組みの存在（真行寺）が見出されている。ATP の結合と加水分解に共役してダイナミックな離合集散を伴うシアノバクテリア時計タンパク質についても領域内での共同研究が活発化している。例えば、寺内は生物時計の中核を担う KaiC 6 量体が安定性の異なる 2 つの状態を形成しており、それぞれ異なる制御タンパク質と相互作用するという、概日振動生成機構を考察するうえで重要な知見を得ている。



タンパク質の離合集散が神経細胞の動きを生み出す仕組み

このように、本領域内では生命分子科学はもとより、生物物理学、理論・計算科学、合成化学、構造・システム生物学などをバックグラウンドとする多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究の推進により、新たな研究展開が次々と実現されている。既に理論と実験の両面から具体的な成果が上がりつつある超分子化学と生命分子科学の融合研究をはじめ、異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、研究領域の発展は目覚ましい勢いで達成されつつある。これにより、既存の学問分野の枠組みを越えた融合領域の創成は着実に進展している。例えば、領域代表所属する岡崎統合バイオサイエンスセンターでは本領域の進展を受けて、そのコンセプトを大きく取り入れた分野融合プロジェクトの一環として生命動秩序形成研究領域が発足して活動を開始している。さらに、こうした異分野融合の成果は、所属機関の将来構想の基盤の 1 つをなすものとして大きな期待を寄せられている。本研究領域は、筋ジストロフィーやアルツハイマー病の分子機構の解明につながる成果を続々と挙げており、さらにプロテアソームの動的集合過程を標的とする新たな抗がん剤の可能性や創薬や再生医療においてリスクとなる未分化細胞を糖鎖のクラスター形成を利用して取り除く方法など（一部は予想以上の成果である）を示しており、医学・薬学・工学など他の研究領域の研究の発展に波及効果をもたらしつつある（25-26 ページ記載の新聞報道等および主な特許出願の項を参照）。

### 3. 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（2 ページ程度）

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、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

本領域の審査結果の所見は以下の通りであった。

「本研究領域は、生命分子システムを構成する多数の素子がダイナミックな集合離散を通じて秩序構造を形成し、それが時間発展して高次機能を発現する仕組みを分子科学の観点から解き明かすことを目指している。生命現象の動的秩序を分子レベルで解明していくことは極めて重要な課題であり、実験から理論に至る広範な研究者が共同して研究することが不可欠である。その目的のため、実力のある実験・理論研究者を交えて「動的秩序系」を探索・創生・展開するといった複数の観点から研究を推進しようとする点は新学術領域としてふさわしい。また、本研究領域は、従来の分子生物学によるアプローチと超分子化学分野の橋渡しを、物理化学に基礎を置いた研究によって融合を図ることで新たな研究領域を開拓するものであり、大きな発展が見込まれる。計画研究のバランスは良く、領域代表者の様々なプロジェクトの運営経験を生かした機能的なマネジメントにより、領域の目的が研究期間内に達成されることを期待する。

一方で、領域内における研究目的の意思統一が課題であり、領域全体として、何をどこまで追求するか具体的な目標をさらに明確にする必要があるとの意見があった。また、異分野の若手研究者交流の推進を図ることが望ましい。」

このように、審査結果の所見は本領域への期待に満ちており、指摘事項は、（1）領域内における研究目的の意思統一と（2）異分野の若手研究者交流の推進の2点であると受け止めている。

#### 領域内における研究目的の意思統一

領域内での意識統一を強化するために、班員間のコミュニケーションを強力に推進した。まずは、計画班を中心とした初年度での活動においては、「動的秩序と高次機能」という概念を恣意的に解釈されることがないように、公開シンポジウムや総括班の打ち合わせの中で徹底的に討議するとともに、公募を検討している可能のある研究者にも研究目標を含めて領域の考え方の周知をはかった。こうした甲斐あって、公募班員も含めた領域構成メンバーは、本領域の趣旨を十二分に理解し、高いレベルの意識共有が実現できているものと自負している。

本領域のような化学・物理学・生物学にわたる学際的な組織では、分野間の垣根（とりわけ“使用言語”や個々のコミュニティの文化の違いに起因する相互理解の壁）がしばしば問題となる。こうした障壁を取り除くために、領域主催のシンポジウムや全体班会議での討議はもちろんのこと、大小さまざまな関連イベントにおいては、領域メンバーが車座になって自由闊達な意見交換をする環境を重視した。また、本領域は独自の計測あるいは計算手法を開発・展開している多彩なメンバーを擁している。一方で、こうした高度に専門化した手法を効果的に活用するためには、それぞれの方法の長所・短所、得意とするターゲット、実施のための必要とされる前提条件等についての予備的知識が必要不可欠である。そこで、「共同研究促進のための計測・計算セミナー」を開催し、それぞれの方法で、「何がわかるのか」「どんな試料・情報を用意したらよいか」「どのくらい大変（簡単）なのか」という具体的なポイントをあげて議論を行い、情報共有を図った。

こうした取り組みは実に効果的であり、異分野領域メンバーの相互作用を通じた当初の予想を越えた知的創発によって、本領域の研究目標（生命分子が動的な秩序を形成して高次機能を発現する仕組みを分子科学の観点から解き明かし、それを通じた生命現象の本質的理解を目指すとともに、先端生命分子科学と超分子化学のアプローチを融合することによって、生命分子システムの特質を具現化した動的秩序系を人工構築することを目指す）を明確に共有したユニークな共同研究が数多く実施されている。これにより、領域発足時に掲げた具体的目標（本報告書 8 ページ「研究期間内で何をどこまで明らかにするのか？」に記載した内容）は全てカバーされた研究活動が些かの問題もなく推進されており、既に目覚ましい成果を挙げている。さらに、成果の産業や創薬への応用展開なども含めて、当初の予想を遙かに越えた広がりや深みを示している。このように、本

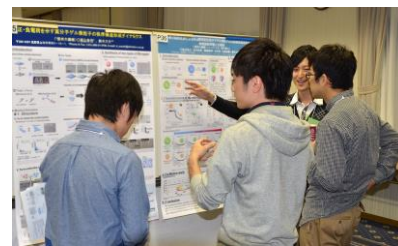
領域はまさに“高いレベルの研究者集団の自己組織化”という理想的な活況を呈している。

### 異分野の若手研究者交流の推進

異分野の若手研究者交流の推進をはかるため、「動的秩序」若手研究会を本領域独自のイベントとして開催している。第1回「動的秩序」若手研究会（2014年9月28～30日）には学部学生を含む50名の参加者があった。既存母体の存在しない、領域内での手作りの若手研究会であるが、学生を主体とする講演のほか、ポスター発表の時間を十分に設け、夜が更けるまで車座で討議するという合宿形式の研究会の特長を活かしたイベントとなった（ニュースレター第15号参照）。特に、ポスターセッションではセッション終了時間が終了しても異分野の研究室の若手同士が随所で熱心な討議を繰り広げてポスターの前の前から動こうとしないという活況であったと報告されている。

全体班会議や公開シンポジウムにおいても本領域の若手は活発に異分野交流を行っている。全体班会議はもとより、公開国際シンポジウムでも著名な講演者に対して多様な聴衆を前にして学部や大学院の学生が英語で質問する光景はシニアの研究者にとっても実に新鮮であり、ポスターセッションでの熱心な討議は海外からの招待講演者にも大変好評であった（「7. 若手研究者の育成に係る取組状況」参照）。

このように学生を主体とする若手の貪欲な好奇心と既存の分野の壁にとらわれない柔軟な吸収力は実に頼もしい限りである。こうした若手が本領域での異分野交流を通じて培った広い視野と人的ネットワークを基盤に、さらにそれらを一層押し広げて、新たな学術領域の創生の着想へと展開していくことが今から楽しみである。



第1回「動的秩序」若手研究会の様子。ポスターセッションでは参加者の間で研究交流が活発に行われた。

さらに海外の若手研究者の異分野交流を推進するために、英語でのサマースクール“Bioorganization”（2013年8月22～24日）を自然科学研究機構との共催により実施した。これには、タイ、台湾、中国、インドといったアジア諸国をはじめとする30名の外国人学生・研究者が参加した。このように本領域の活動を通じた若手研究者の育成と異分野交流は既に国際的な広がりを見せている。



サマースクール2013「Bioorganization」集合写真。海外の若手にも本領域の目指す新しい研究領域開拓の取組みを伝えている。

#### 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

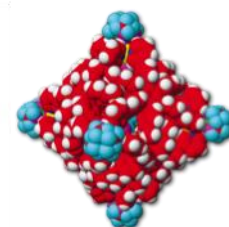
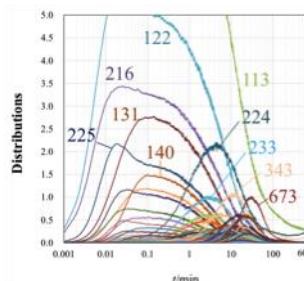
動的秩序形成を探索する分子理論のアプローチ法を開拓した

日本化学会第 95 春季年会 特別企画「生命および人工分子システムにおける動的秩序形成：分子論的理解」(2015)

*Chem. Lett.* **43**, 366–368 (2014)

*Mol. Simulation* DOI:10.1080/08927022.2014.940523 (2014)

理論を担当する A01 佐藤(啓)は、A02 平岡と協力しながら、自己集合過程の物理化学的原理の解明に取り組んでいる。八面体型カプセル分子を対象に、分子の幾何的特徴を排した化学量論的なモデルを導入して中間体を表現し、秩序形成過程



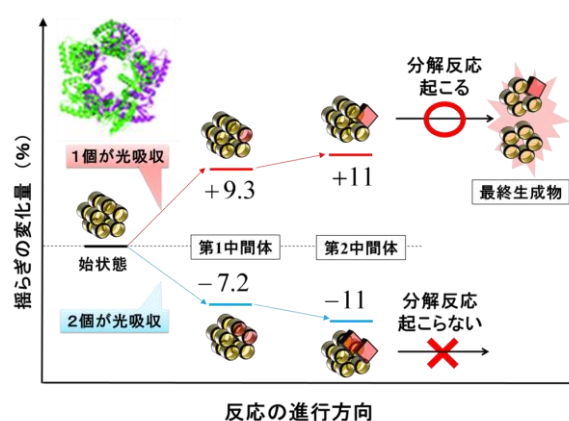
をマスター方程式によって追跡する方法を提案した。従来法では実現不可能な、数十時間にもおよぶ中間体の生成・分解の経時変化を解析することを可能として、自己集合過程の実験的観測を実現した A02 平岡の画期的な成果をサポートするだけでなく、中間状態や形成のメカニズムを明らかにしつつある。また、A01 立川や A01 分担・山本は、高精度量子化学計算や MD 法を駆使しながら、水やアルコール、あるいはそれらの混合溶液中の箱型会合体（ナノキューブ）の安定性や動態を明らかにしている。会合の駆動力は、通常弱い相互作用とされる van der Waals 力だが、こうした弱い相互作用が無数集積することで強大な束縛力を産み出す。しかも溶媒和はこれをほぼ打ち消す程の影響を及ぼし、結果として両者の繊細なバランスの上に箱型構造が保持されていることを見いだしている。

タンパク質の過渡的会合過程を捉えるとともに、動的解離を支配する揺らぎの重要性を明らかにした

*J.Phys.Chem.B*, **118**, 14314–14325 (2014)

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 14764–14769 (2014)

A01 寺嶋は、独自に開発してきた過渡回折格子法を武器に秩序構造のダイナミクスを追跡しており、光や温度・塩などの生体ストレスを感知する YtvA や、光センサータンパク質であるフォトトロピンの分子間相互作用とその時間分解測定に成功している。また、好熱性シアノバクテリアのもつ青色光センサータンパク質 TePixD に関しては、10 量体と 5 量体の動的平衡状態にある基底状態から、光照射によって 5 量体への解離が誘起されるだけでなく、その反応は圧力に対しても顕著な依存性があることを発見している。

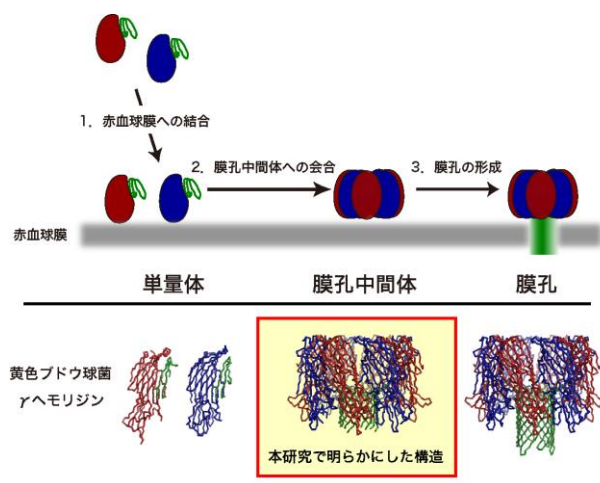


本手法は幅広い生体・人工システムへ適用できることから、光応答性 DNA の動的反応検出 (A02 神谷との共同研究) に成功している他、A01 高田のロタキサン構造をもつ人工系の解離反応ダイナミクス解明にも取り組んでいる。さらに TePixD については A01 内橋や A03 奥村らとの共同研究にも着手している。



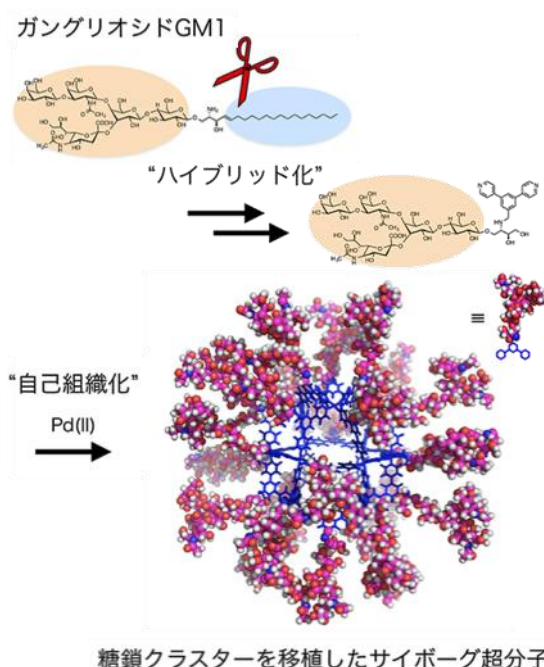
膜を舞台とするタンパク質会合過程の中間体を捉えた  
*Nature Commun.* 5, 4897 (2014)

膜孔形成毒素は単量体として分泌されるが、ターゲット細胞の細胞膜上で多量体化して膜孔中間体を形成した後、劇的な構造変化を起こし、 $\beta$ -バレル型の膜貫通領域を細胞膜中に挿入して膜孔を形成する。A01 田中は、 $\gamma$ -ヘモリジンの多重変異体を用いて膜孔中間体の3次元構造を決定することに挑戦した。その結果、単量体、膜孔中間体、膜孔の全ての過程の原子レベルの構造が明らかになり、黄色ブドウ球菌由来膜孔形成毒素蛋白質の一連の膜孔形成メカニズムを解明することが出来た。



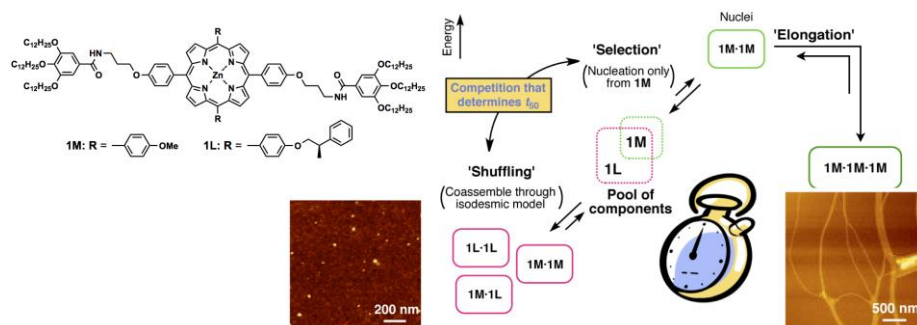
サイボーグ超分子を創生して神経変性疾患病因タンパク質と糖鎖クラスターの相互作用の観測に成功した  
*Angew. Chem. Int. Ed.* in press (2015)

アルツハイマー病など神経変性疾患の発症の引き金となるのは、神経細胞膜の上で高密度に集まってクラスター化した糖脂質（糖鎖クラスター）が、凝集性タンパク質を捕まえる現象である。A02 佐藤（宗）と A03 加藤は、球状の巨大自己組織化分子に、生体由来の糖脂質 GM1 ガングリオシドの糖鎖部分をハイブリッド化したサイボーグ超分子を創生した。GM1 の疎水性脂肪鎖を切り取ることで、タンパク質が捕捉されてしまう疎水性部位がない独自の糖鎖クラスターを創り出すことができた。このような分子設計によるサイボーグ超分子を用いることで、アルツハイマー病の発症因子であるアミロイド  $\beta$  ペプチドやパーキンソン病に関わる  $\alpha$ -シヌクレインと GM1 糖鎖クラスターとの相互作用の初期過程を NMR によって詳細に解析することに初めて成功した。



非平衡系における超分子集合体形成の時間発展プログラミングに成功した  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 14363-14367 (2014)

生命系における分子システムでは、非平衡系において複雑かつ精巧な自己組織化体が生成し、これが平衡系もしくは別の非平衡系へ至ることで、構造変換や機能変化といった動的な秩序形成が作り出されている。近年、超分子化学においても、熱力学平衡下から離れた速度論的な挙動や自己組織化の機構解明により、これまでにない物質および分子システムの開発が可能となるが、このような非平衡系に対する理解やその制御は困難な問題である。A02 杉安は人工系の超分子集合体を利用し、非平衡系における自己組織化の制御を達成した。



ポルフィリン誘導体(1M)は、有機溶媒に分散させると速度論的に安定なナノ粒子状集合体を形成するが、一定のラグタイムの後に自己触媒的に熱力学的に安定なナノファイバー状集合体へと形態転移した。一方、より大きな置換基を有する 1L は、立体障害によりナノ粒子状集合体からナノファイバー状集合体に転移できないことが明らかとなった。さらに、1M と 1L を混合すると、共集合し、準安定なナノ粒子状集合体を形成し、ラグタイムの後、1M のナノファイバー状集合体と 1L のナノ粒子状集合体へ時間発展した。興味深いことに、1M と 1L の混合比によって転移のラグタイムをプログラムできることが明らかとなり、自律的に機能するスマートマテリアルの創生につながると期待される。

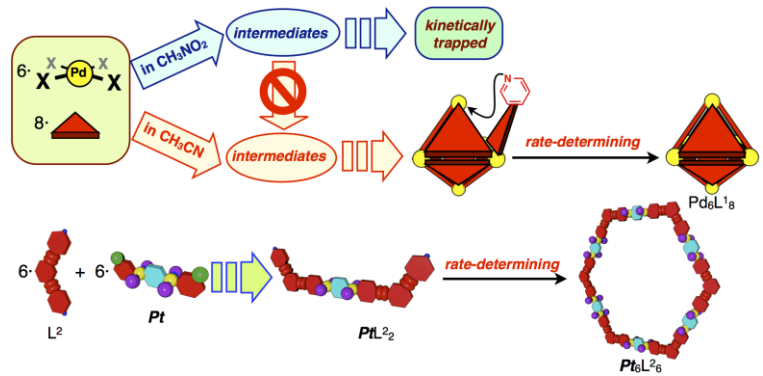
自己集合のメカニズムを明らかにする新手法を開拓し、金属錯体型分子カプセルの形成における律速段階を解明した

*J. Am. Chem. Soc.* in press (2015)

*Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 155-158 (2015)

*Chem. Sci.* 5, 4167-4172, (2014)

人工系の単純な自己集合であっても、自己集合過程で生成するすべての中間種を同定、定量することは不可能である。A02 平岡は、原系と生成系の差分から得られる中間種の平均組成の時間変化から金属錯体型自己集合体の形成機構を解析する手法( $n-k$  解析)を



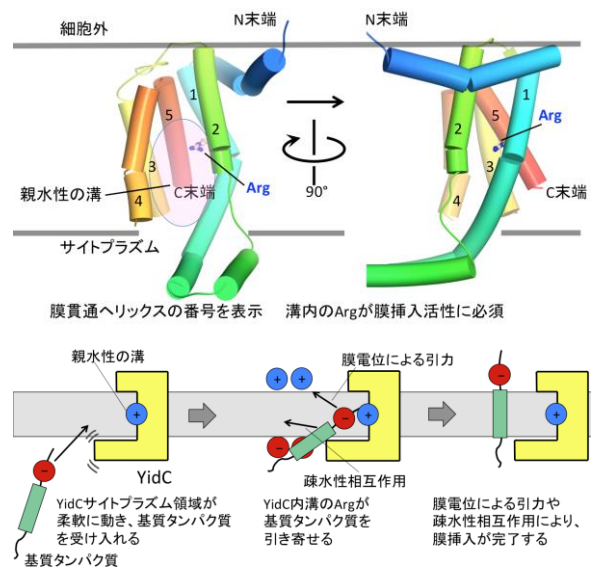
独自に開発した。配位子  $L^1$  および Pd(II)イオンから成る  $M_6L^1_8$  カプセル型錯体の自己集合では最終段階が律速段階であることを突き止め、これが隣接する配位子間の相互作用および Pd(II)イオン上における配位子交換機構に由来することを明らかにした。さらに、溶媒が自己集合の極めて早い段階で経路を決定し、その後溶媒を交換しても経路が変化しないことや、自己集合体の構成成分に含まれない配位子も自己集合過程を支配し得ることが明らかとなった (A01 立川との共同研究)。さらに、Pt(II)環状錯体の自己集合では、金属錯体(Pt)と配位子  $L^2$  からなる  $PtL^2_2$  錯体が観測可能な唯一の中間体で、この反応が環状体形成の律速段階であることが明らかとなった。このように、自己集合過程の解明により、自己集合経路に基づくあらたな物質開発が期待される。

また、A02 佐藤 (宗) は、自己組織化過程で中間体が生成した時点で秩序化を止め、幾何学的に制御された中間体構造を発見した。これらの構造決定に基づき、時間展開する動的な秩序化の過程において、いったん生成した結合の解離を伴う構成分子の再編成がおり、段階的に秩序化が進むことが明らかになった。

タンパク質の膜挿入過程のダイナミクスを解明した

*Nature*, 509, 516-520 (2014)

細菌におけるタンパク質のサイトプラズム膜への挿入は、真核生物にも保存されている Sec トランスロコン複合体または膜挿入装置 YidC を介して起こる。A02 塚崎は、タンパク質の膜挿入装置 YidC の 3 次元構造を X 線結晶構造解析により世界で初めて決定し、その作動メカニズムの解明に成功した。結晶構造に基づく分子動力学シミュレーションの結果、YidC は 5 本の膜貫通ヘリックスによって形成された溝を開いた構造体を保ったまま膜内に安定に存在しており、この溝のサイトゾル側の領域にお

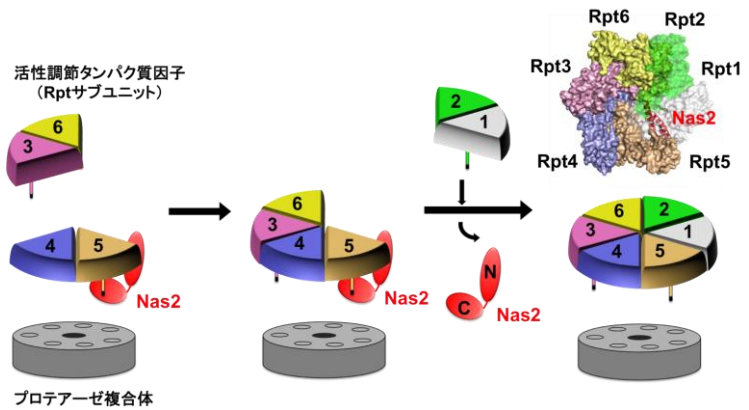


いて構造揺らぎが大きいことが示された。このことが多彩な基質との認識に参与しているものと考えられる。さらに、部位特異的に光架橋性を有する非天然アミノ酸を導入した一連の YidC 改変体を作製して光照射による *in vivo* における架橋産物の検出を行った結果、溝の内側においてのみ、基質タンパク質との架橋産物が形成されることが判明した。以上の結果を統合して、YidC が基質膜タンパク質を親水性の溝にいったん取り込み、その後膜へ挿入するという新たなモデルを提唱した。

**アッセンブリーシャペロンが介助するプロテアソームの分子集合メカニズムを解明した**  
*Structure* 22, 731-743, (2014)

*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 450, 1110–1114 (2014)

プロテアソームを構成するサブユニットは自発的には正しい集合体を形成せず、これを補助するいくつかのシャペロン分子の助けを受けて集合している。A03 加藤は、集合シャペロン Nas2 がプロテアソーム調節粒子が正しく組み上がるまでの間、その機能をマスクし未完成な部品からなる不良品装置による暴走を抑えるチェックポイントの役割を果たすことを明らかにした。X線結晶構造解析を基軸とした物



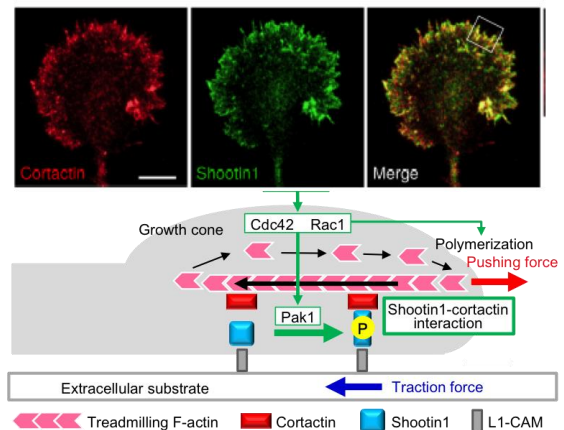
理化学計測の結果、これらの集合シャペロンは、プロテアソームの構造が組み上がっていく過程で立体障害を生じ、一過的に介入しては離脱していくことが示唆された。一方、タンパク質 Pba3-Pba4 ヘテロ 2 量体がプロテアソームコア粒子の特定のサブユニットが正しく配置することを促す“分子仲人”として働いていることを明らかにした。さらに、超分子質量分析や量子ビーム溶液散乱を用いて、プロテアソームの構成サブユニットがホモオリゴマーからヘテロ 7 量に組み代わっていくメカニズムを探索し、生命超分子複合体形成におけるスクラップ&ビルド過程の一端が明らかになりつつある。(A03 内山、A03 杉山、A03 加藤による共同研究)

**タンパク質の集合・離脱による新規軸索輸送機構を解明し、シグナル伝達を力に変換するタンパク質相互作用を突止めた**

*Cell Reports*, in press (2015)

*J. Cell Biol.* in press (2015)

神経細胞は、脳内の分子の濃度勾配に導かれて軸索を伸ばし、適切な神経細胞と結合することで脳の活動に必要な神経ネットワークを作る。アクチンは、細胞骨格を構成する主要なタンパク質のひとつであり、軸索伸長にも重要な役割を果たす。A03 稲垣、A03 水野らは、神経軸索内を移動するアクチンの塊に着目し、アクチン線維が方向性を持った重合・脱重合を繰り返しながら細胞外基質に連結することで駆動力を生み出し、軸索内を移動することを明らかにした。本共同研究により、既知のモータータンパク質による輸送とは異なる新しい細胞内分子輸送機構が明らかとなった。また A03 稲垣は、細胞が生み出す力を計算する



するアルゴリズムを確立するとともに、細胞移動を引き起こす生命分子集団の相互作用が牽引力を発生させ、軸

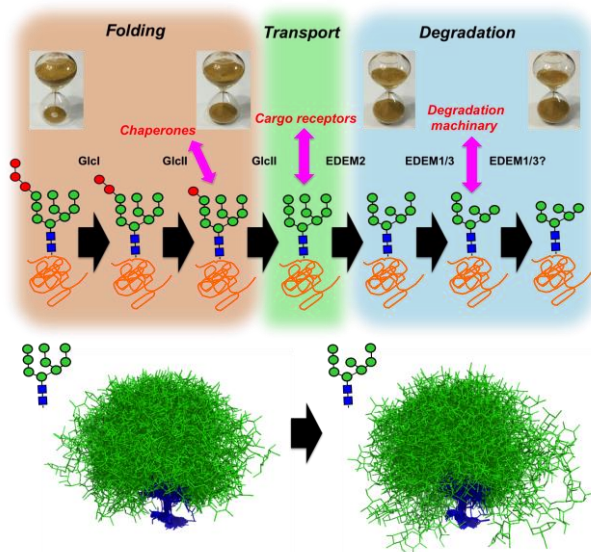
索の伸長を引き起こすことを明らかにした。さらに、A01 上久保、A03 稲垣、A03 内山、A03 加藤らの共同研究により、軸索伸長に関わるタンパク質群の集合様式が明らかになりつつある。

### タンパク質の細胞内運命を決定する糖鎖の3次元構造ダイナミクスが展開する仕組みを解明した

*Angew. Chem. Int. Ed.* 126, 11121-11124, (2014)

*J. Cell Biol.* 206, 347-356 (2014)

細胞内で新たに作られたタンパク質が小胞体において立体構造を形成する際や、固有の立体構造獲得後にゴルジ体へと移る際、あるいは不要となったタンパク質が分解処理されるプロセスには、糖鎖をはじめとする多数の生命分子素子が発関している。A03 岡本は、レプリカ交換分子動力学シミュレーションによって、複雑な分岐構造を有するオリゴ糖鎖の配座空間を探索した。こうした理論的アプローチに、A03 加藤が開発してきた常磁性 NMR 法による精密実験データを組み合わせることにより、輸送や分解といったタンパク質の運命を規定する糖鎖の立体構造のダイナミクスや、タンパク質によって糖鎖が認識されるプロセスを明らかにすることに成功した。一方、細胞レベルでの糖鎖プロファイリングの結果に基づき、小胞体内の不良品糖タンパク質を分解機構へと導くための一連の酵素の秩序だった役割分担が明らかになってきた (A03 加藤、A02 神谷らによる共同研究)。



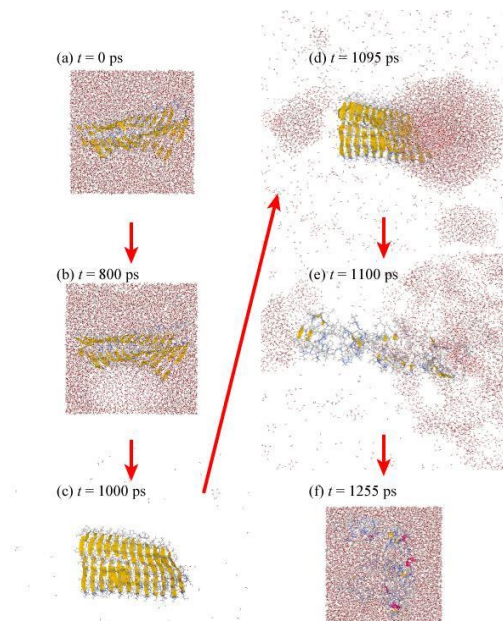
### アミロイドの形成と崩壊の分子動力学シミュレーションを達成した

*J. Am. Chem. Soc.*, 136, 10549-10552 (2014)

*J. Phys. Chem. B*, 118, 11428-11436, (2014)

*J. Biol. Chem.* 289, 10399-10410 (2014)

アミロイド線維は、アルツハイマー病などの数多くの疾患に関与することで知られるタンパク質の超分子集合体である。A03 奥村は、独自開発したハミルトニアンレプリカ置換分子動力学計算手法により、アミロイド  $\beta$  ペプチドの線維化初期段階におけるシミュレーションを行い、分子間  $\beta$  シート構造形成による2量体形成過程を観測することに成功した。さらに、外部刺激による線維破壊のメカニズムを明らかにするとともに、線維伸長の方向が制御されるメカニズムを解明しつつある (A03 加藤、A03 村田との共同研究)。一方、A03 茶谷はアミロイド線維核構造が形成される以前の線維前駆中間体を実験的に捕捉観察することに成功し、線維化が自己触媒的に成長・増殖する機構に迫っている。さらに、A03 茶谷と A03 杉山の共同研究では、維形成反応の開始に同期させた時分割小角 X 線散乱測定を実施し、タンパク質の初期集合体の形状や、徐々に肥大成長しながら成熟線維へと構造発達する様子を捉えることに成功している。



## 5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

**ホームページ**：広く国内外の研究者に領域の認知と啓蒙を行うための領域ホームページを立ち上げ、その周知を図った。また、研究成果や各種会議の成果を掲載したニュースレターを 2013 年 9 月より毎月発行し、領域活動と研究進捗状況に関する情報発信を行っている。

（日本語版）<http://seimei.ims.ac.jp/> （英語版）[http://seimei.ims.ac.jp/index\\_e.html](http://seimei.ims.ac.jp/index_e.html)

### 主な開催シンポジウム・会議等

第 1 回公開シンポジウム、2013 年 10 月 2 日、岡崎コンファレンスセンター（愛知県岡崎市）

第 2 回国際シンポジウム、2014 年 1 月 11-12 日、キャンパスプラザ京都（京都府京都市）

第 3 回国際シンポジウム、2015 年 1 月 10-11 日、合歓の郷（三重県志摩市）

平成 26 年度 全体班会議、2014 年 8 月 4-7 日、栗津温泉おびし荘（石川県小松市）

第 1 回若手研究会、2014 年 9 月 28-30 日、ラフォーレ蔵王（宮城県刈田郡）

共同研究促進のための計測・計算セミナー、2015 年 1 月 9 日、合歓の郷（三重県志摩市）

**研究成果発表**（成果発表が多数にわたり限られた紙数の中に記載しきれないため、領域ホームページの業績リストも是非参照していただきたい。）

雑誌論文（査読有り）**310**件、雑誌論文（査読無し）**20**件、図書**55**件、特許出願**12**件

主な雑誌論文（すべて査読有り）

【A01・計画研究 計**26**件】

- ◎T. Miyamori, Y. Nakasone, K. Hitomi, J. M. Christie, E. D. Getzoff, \*M. Terazima, “Reaction dynamics of the UV-B photosensor UVR8”, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **14**, 995 – 1004 (2015)
- ◎\*M. Terazima, “Photo-induced inter-protein interaction changes in the time domain; a bluelight sensor protein PixD”, *Rapid Comm. Photosci.*, **4**, 1-8 (2015)
- ◎S. Nagao, M. Ueda, H. Osuka, H. Komori, H. Kamikubo, M. Kataoka, Y. Higuchi, \*S. Hirota, “Domain-Swapped Dimer of Pseudomonas Aeruginosa Cytochrome c551: Structural Insights into Domain Wapping of Cytochrome c Family Proteins”, *PLoS ONE*, **10**, e0123653 (2015)
- ◎K. Kasahara, \*H. Sato, “Development of Three-dimensional Site-site Smoluchowski- Vlasov Equation and Application to Electrolyte Solutions”, *J. Chem. Phys.*, **140**, 244110 (2014)
- ◎T. Inagaki, S. Aono, H. Nakano, \*T. Yamamoto, “Like-Charge Attraction of Molecular Cations in Water: Subtle Balance between Interionic Interactions and Ionic Solvation Effect”, *J. Phys. Chem. B*, **118**, 5499-5508 (2014)
- ◎K. Kuroi, K. Okajima, M. Ikeuchi, S. Tokutomi, \*M. Terazima, “Transient Conformational Fluctuation of TePixD During a Reaction”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 14764-14769 (2014)
- ◎Y. Nakasone, Y. Kawaguchi, S-G. Kong, M. Wada, \*M. Terazima, “Photo-Induced Oligomerization of Arabidopsis Thaliana Phototropin 2 LOV1”, *J. Phys. Chem. B*, **118**, 14314–14325 (2014)
- ◎T. Inagaki, \*T. Yamamoto, “Critical Role of Deep Hydrogen Tunneling to Accelerate the Antioxidant Reaction of Ubiquinol and Vitamin E”, *J. Phys. Chem. B*, **118**, 937-950 (2014)
- ◎K. Suda, M. Terazima, H. Sato, \*Y. Kimura, “Excitation Wavelength Dependence of Excited State Intramolecular Proton Transfer Reaction of 4'-N,N-Diethylamino-3-hydroxyflavone in Room Temperature Ionic Liquids Studied by Optical Kerr Gate Fluorescence Measurement”, *J. Phys. Chem. B*, **117**, 12567-12582 (2013)
- ◎K. Takeda, Y. Nakasone, K. Zikihara, S. Tokutomi, \*M. Terazima, “Dynamics of the Amino-Terminal and Carboxyl-Terminal Helices of Arabidopsis Phototropin 1 LOV2 Studied by the Transient Grating”, *J. Phys. Chem. B*, **117**, 15606-15613 (2013)

【A01・公募研究 計97件】

1. ©Y. Kanematsu and \*M. Tachikawa, “Performance Test of Multicomponent Quantum Mechanical Calculation with Polarizable Continuum Model for Proton Chemical Shift”, *J. Phys. Chem. A*, in press (2015)
2. ©D. Aoki, S. Uchida, \*T. Takata, “Star/Linear Polymer Topology Transformation Facilitated by Mechanical Linking of Polymer Chains” *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press (2015)
3. ©T. Yasuda, H. Tsuchikawa, M. Murata, \*N. Matsumori, “Deuterium NMR of Raft Model Membranes Reveals Domain-specific Order Profiles and Compositional Distribution.” *Biophys. J.*, in press (2015)
4. ©A. Mukaiyama, M. Osako, T. Hikima, T. Kondo, \*S. Akiyama, “A Protocol for Preparing Nucleotide-free KaiC Monomer”, *BIOPHYSICS*, **11**, 79 (2015)
5. ©T. Ogawa, N. Usuki, K. Nakazono, Y. Koyama, \*T. Takata, “Linear–cyclic Polymer Structural Transformation and its Reversible Control Using a Rational Rotaxane Strategy”, *Chem. Commun.*, **51**, 5606-5609 (2015)
6. ©Y. Tasei, T. Yamakami, I. Kawamura, T. Fujito, K. Ushida, M. Sato, \*A. Naito, “Mechanism for Microwave Heating of 1-(4'-cyanophenyl)-4-propylcyclohexane Characterized by in Situ Microwave Irradiation NMR Spectroscopy”, *J. Magn. Reson.*, **254**, 27-34 (2015)
7. ©T. Kawasaki, T. Saka, S. Mine, E. Mizohata, T. Inoue, \*H. Matsumura, T. Sato, “The N-terminal Acidic Residue of the Cytosolic Helix 8 of an Odorant Receptor is Responsible for Different Response Dynamics via G-protein”, *FEBS Lett.*, **589**, 1136 (2015)
8. ©Y. Nakagawa, Y. Umegawa, K. Nonomura, N. Matsushita, T. Takano, H. Tsuchikawa, S. Hanashima, T. Oishi, \*N. Matsumori, \*M. Murata, “Axial Hydrogen at C7 Position and Bumpy Tetracyclic Core Markedly Reduce Sterol's Affinity to Amphotericin B in Membrane”, *Biochemistry*, **54**, 303 (2015)
9. ©Y. Fukutani, A. Hori, S. Tsukada, R. Sato, J. Ishii, A. Kondo, H. Matsunami, \*M. Yohda, “Improving the Odorant Sensitivity of Olfactory Receptor-expressing Yeast with Accessory Proteins”, *Anal. Biochem.*, **471**, 1 (2015)
10. ©S. Maekawa, T. Matsui, K. Hirao, \*Y. Shigeta, “A Theoretical Study on Reaction Mechanisms of Nitrite Reduction in Copper Nitrite Complexes as Models for the Copper Nitrite Reductase”, *J. Phys. Chem. B*, **119**, 5392-5403 (2015)
11. ©S. Fujihara, \*R. Akiyama, “Attractive Interaction between Macroanions Mediated by Multivalent Cations in Biological Fluids”, *J. Mol. Liq.*, **200**, 89-94 (2014)
12. ©Y. Nojima, \*K. Iwata, “Viscosity Heterogeneity Inside Lipid Bilayers of Single-Component Phosphatidylcholine Liposomes Observed with Picosecond Time-Resolved Fluorescence Spectroscopy”, *J. Phys. Chem. B*, **118**, 8631-8641 (2014)
13. ©S. Suzuki, K. Matsuura, K. Nakazono, \*T. Takata, “Effect of a Side Chain Rotaxane Structure on the Helix-Folding of Poly(*m*-phenylene diethynylene)”, *Polym. J.*, **46**, 355-365 (2014) (表紙に採択)
14. ©T. Mashiko, K. Yamada, S. Hiraoka, U. Nagashima, \*M. Tachikawa, “Molecular Dynamics Simulations of Self-assembled Nanocubes in Methanol”, *Mol. Sim.*, (2014)
15. ©Y. Oba, \*M. Tachikawa, “Theoretical Investigation of a Positron Binding to an Aspartame Molecule Using the ab Initio Multicomponent Molecular Orbital Approach”, *Int. J. Quant. Chem.*, **114**, 1146-1149 (2014) (表紙に採択)
16. ©\*T. Udagawa, \*M. Tachikawa, “Why is N...Be Distance of NH<sub>3</sub>H<sup>+</sup>...DBeH Shorter than that of NH<sub>3</sub>D<sup>+</sup>...HBeH? Paradoxical Geometrical Isotope Effects for Partially Isotope-substituted Dihydrogen-bonded Isotopomers”, *J. Comput. Chem.*, **35**, 271-274 (2014) (表紙に採択)
17. ©D. Yamashita, T. Sugawara, M. Takeshita, J. Kaneko, Y. Kamio, I. Tanaka, \*Y. Tanaka, M. Yao, “Molecular Basis of Transmembrane Beta-barrel Formation of Staphylococcal Pore-forming Toxins”, *Nature Commun.*, **5**, 4897 (2014)
18. ©H. Yomoda, Y. Makino, Y. Tomonaga, T. Hidaka, \*I. Kawamura, T. Okitsu, A. Wada, \*Y. Sudo, \*A. Naito, “Color-Discriminating Retinal Configurations of Sensory Rhodopsin I by Photo-Irradiation Solid-State NMR Spectroscopy”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 6960-6964 (2014)
19. ©K. Ishibashi, Y. Kezuka, C. Kobayashi, M. Kato, T. Inoue, T. Nonaka, M. Ishikawa, \*H. Matsumura, \*E. Katoh, “Structural Basis for the Recognition-evasion Arms Race between Tomato Mosaic Virus and the Resistance Gene Tm-1”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, E3486 (2014)
20. ©Y. Yamamoto, Y. Abe, K. Moriya, M. Arita, K. Noguchi, N. Ishii, H. Sekiguchi, Y. C. Sasaki, \*M. Yohda, “Inter-ring

【A02・計画研究 計22件】

1. A. Baba, T. Kojima, \*S. Hiraoka, “Self-Assembly Process of Dodecanuclear Pt(II)-Linked Cyclic Hexagon”, *J. Am. Chem. Soc.*, in press (2015)
2. ©\*S. Sato, Y. Yoshimasa, D. Fujita, M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, \*K. Kato, \*M. Fujita, “Self-Assembled Spherical Complex Displaying a Gangliosidic Glycan Cluster Capable of Interacting with Amyloidogenic Proteins”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press (2015)
3. ©\*S. Sato, R. Takeuchi, M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, Y. Yamaguchi, K. Kato, \*M. Fujita, “Self-Assembled,  $\pi$ -Stacked Complex as a Finely-Tunable Magnetic Aligner for Biomolecular NMR Applications”, *Chem. Commun.*, **51**, 2540-2543 (2015)
4. D. Fujita, H. Yokoyama, Y. Ueda, S. Sato, \*M. Fujita, “Geometrically Restricted Intermediates in the Self-Assembly of an  $M_{12}L_{24}$  Cuboctahedral Complex”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 155-158 (2015)
5. \*T. Kojima, \*S. Hiraoka, “Mesityllithium and *p*-(dimethylamino)Phenyllithium for the Selective Alternate Trilithiation of the Hexaphenylbenzene Framework”, *Chem. Commun.*, **50**, 10420-10423 (2014)
6. T. Mashiko, K. Yamada, T. Kojima, S. Hiraoka, U. Nagashima, \*M. Tachikawa, “Molecular Dynamics and Principal Component Analysis for a Self-assembled Nanocube in Aqueous Solution” *Chem. Lett.*, **43**, 366-368 (2014)
7. Y. Tsujimoto, T. Kojima, \*S. Hiraoka, “Rate-determining Step in the Self-assembly Process of Supramolecular Coordination Capsules”, *Chem. Sci.*, **5**, 4167-4172 (2014) (Back Cover に採択)
8. ©S. Sato, T. Yamasaki, \*H. Isobe, “Solid-state Structures of Peapod Bearings Composed of Finite Single-wall Carbon Nanotube and Fullerene Molecules”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **111**, 8374-8379 (2014)
9. ©T. Kikuchi, S. Sato, D. Fujita, \*M. Fujita, “Stepwise DNA Condensation by a Histone-mimic Peptide-coated  $M_{12}L_{24}$  Spherical Complex”, *Chem. Sci.*, **5**, 3257-3260 (2014)
10. ©Y. Ito, \*T. Hohsaka, “Incorporation of Fluorescent Nonnatural Amino Acid into Sialic Acid-Binding Lectin for Fluorescence Detection of Ligand-Binding”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **86**, 729-735 (2013)

【A02・公募研究 計64件】

1. ©T. Takeuchi, M. Suzuki, N. Fujikake, H. A. Popiel, H. Kikuchi, S. Futaki, K. Wada, \*Y. Nagai, “Intercellular Chaperone Transmission via Exosomes Contributes to Maintenance of Protein Homeostasis at the Organismal Level”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press (2015)
2. ©N. Shimokawa-Chiba, K. Kumazaki, T. Tsukazaki, O. Nureki, K. Ito, \*S. Chiba, “Hydrophilic Microenvironment Required for the Channel-independent Insertase Function of YidC Protein”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press (2015)
3. ©H. Tabe, K. Fujita, S. Abe, M. Tsujimoto, T. Kuchimaru, S. Kizaka-Kondoh, M. Takano, S. Kitagawa, \*T. Ueno, “Preparation of a Cross-linked Porous Protein Crystal containing Ru carbonyl complexes as a CO-releasing Extracellular Scaffold”, *Inorg. Chem.*, **54**, 215-220 (2015)
4. ©\*H. Asanuma, M. Akahane, R. Niwa, H. Kashida, Y. Kamiya, “Highly Sensitive and Robust Linear Probe for Detection of mRNA in Cells” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **15**, 54, 4315-4319 (2015)
5. ©Y. Shibafuji, A. Nakamura, T. Uchihashi, N. Sugimoto, S. Fukuda, H. Watanabe, M. Samejima, T. Ando, H. Noji, A. Koivula, K. Igarashi, \*R. Iino, “Single-molecule Imaging Analysis of Elementary Reaction Steps of *Trichoderma reesei* Cellobiohydrolase I (Cel7A) Hydrolyzing Crystalline Cellulose Ia and III”, *J. Biol. Chem.*, **289**, 14056-14065 (2014)
6. ©H. Ueno, Y. Minagawa, M. Hara, S. Rahman, I. Yamato, E. Muneyuki, H. Noji, \*T. Murata, \*R. Iino, “Torque Generation of *Enterococcus hirae* V-ATPase” *J. Biol. Chem.*, **289**, 31212-31223 (2014)
7. ©H. Tabe, S. Abe, T. Hikage, S. Kitagawa, \*T. Ueno, “Porous Protein Crystals as Catalytic Vessels for Organometallic Complexes” *Chem. Asian J.*, **9**, 1373-1378 (2014) (表紙に採択)
8. ©K. Fujita, Y. Tanaka, T. Sho, S. Ozeki, S. Abe, T. Hikage, T. Kuchimaru, S. Kizaka-Kondoh, \*T. Ueno, “Intracellular CO Release from Composite of Ferritin and Ruthenium Carbonyl Complexes”, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 16902-16908 (2014)
9. ©Y. Kamiya, J. Takai, H. Ito, K. Murayama, H. Kashida, \*H. Asanuma, “Enhancement of Stability and Activity of siRNA by

Terminal Substitution with Serinol Nucleic Acid (SNA)", *ChemBioChem*, **15**, 2549-2555 (2014)

10. ©S. Ninagawa, T. Okada, Y. Sumitomo, Y. Kamiya, K. Kato, S. Horimoto, T. Ishikawa, S. Takeda, T. Sakuma, T. Yamamoto, \*K. Mori, "EDEM2 Initiates Mammalian Glycoprotein ERAD by Catalyzing the First Mannose Trimming Step", *J. Cell Biol.*, **206**, 347-356 (2014)
11. ©T. Yamada, K. Kokado, Y. Higaki, A. Takahara, \*K. Sada, "Preparation and Morphology Variation of Lipophilic Polyelectrolyte Brush Functioning in Non-Polar Solvents", *Chem. Lett.*, **43**, 1300-1302 (2014)
12. ©\*T. Sawada, A. Matsumoto, \*M. Fujita, "Coordination-Driven Folding and Assembly of a Short Peptide into a Protein-like Two-Nanometer-Sized Channel", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 7228-7232 (2014)
13. T. Sawada, H. Hisada, \*M. Fujita, "Mutual Induced Fit in a Synthetic Host-Guest System", *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 4449-4451 (2014)
14. ©S. Ogi, T. Fukui, M. Jue, \*M. Takeuchi, \*K. Sugiyasu "Kinetic Control over Pathway Complexity In Supramolecular Polymerization through Modulating the Energy Landscape by Rational Molecular Design", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 14363-14367 (2014)
15. ©C. Pan, \*K. Sugiyasu, J. Aimi, A. Sato, M. Takeuchi "Picket-Fence Polythiophene and its Diblock Copolymers that Afford Microphase Separation Comprising a Stacked and an Isolated Polythiophene Ensemble", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 8870-8875 (2014)
16. ©\*D. Suzuki and C. Kobayashi, "Raspberry-shaped Composite Microgel Synthesis by Seeded Emulsion Polymerization with Hydrogel Particles", *Langmuir*, **30**, 7085-7092 (2014)
17. ©Y. Azuma, T. Kükenhöner, G. Ma, J. Yasunaga, M. Imanishi, G. Tanaka, I. Nakase, T. Maruno, Y. Kobayashi, \*K. M. Arndt, \*M. Matsuoka, \*S. Futaki, "Controlling Leucine-zipper Partner Recognition in Cells Through Modification of *a-g* Interactions", *Chem. Commun.*, **50**, 6364-6867 (2014)
18. ©H. Soga, S. Fujii, T. Yomo, Y. Kato, H. Watanabe, \*T. Matsuura, "In Vitro Membrane Protein Synthesis Inside Cell-sized Vesicles Reveals the Dependence of Membrane Protein Integration on Vesicle Volume", *ACS Synth. Biol.*, **3**, 372-379 (2014)
19. ©\*H. Miyake, "Supramolecular Chirality in Dynamic Coordination Chemistry", *Symmetry*, **6**, 880-895 (2014)
20. ©K. Kumazaki, S. Chiba, M. Takemoto, A. Furukawa, K. Nishiyama, Y. Sugano, T. Mori, N. Dohmae, K. Hirata, Y. Nakada-Nakura, AD. Maturana, Y. Tanaka, H. Mori, Y. Sugita, F. Arisaka, K. Ito, R. Ishitani, \*T. Tsukazaki, \*O. Nureki, "Structural Basis of Sec-independent Membrane Protein Insertion by YidC", *Nature*, **509**, 516-520 (2014)
21. R. Sekiya, Y. Tsutsui, W. Choi, T. Sakurai, \*S. Seki, Y. Bando, \*H. Maeda, "Ion-based assemblies of planar anion complexes and cationic PtII complexes", *Chem. Commun.*, **50**, 10615-10618 (2014)

#### 【A03・計画研究 計49件】

1. ©Y. Kubo, K. Baba, M. Toriyama, Y. Minegishi, T. Sugiura, S. Kozawa, K. Ikeda, \*N. Inagaki, "Shootin1-cortactin interaction mediates signal-force transduction for axon outgrowth", *J. Cell Biol.*, in press (2015)
2. ©H. Katsuno, M. Toriyama, Y. Hosokawa, K. Mizuno, K. Ikeda, Y. Sakumura, \*N. Inagaki, "Actin migration driven by directional assembly and disassembly of membrane anchored actin filaments", *Cell Reports*, in press (2015)
3. ©Y. Sakae, T. Hiroyasu, M. Miki, K. Ishii, and \*Y. Okamoto, "Conformational search simulations of Trp-cage using genetic crossover", *Mol. Simul.*, **41**, in press (2015)
4. ©K. Inagaki, T. Satoh, S. G. Itoh, H. Okumura, \*K. Kato, "Redox-dependent Conformational Transition of Catalytic Domain of Protein Disulfide Isomerase Indicated by Crystal Structure-based Molecular Dynamics Simulation", *Chem. Phys. Lett.*, **618**, 203-207 (2015)
5. ©Y. Kitago, M. Nagae, Z. Nakata, M. Yagi-Utsumi, S. Takagi-Niidome, E. Mihara, T. Nogi, K. Kato, \*J. Takagi, "Structural Basis for Amyloidogenic Peptide Recognition by SorLA", *Nature Struct. Mol. Biol.*, **22**, 199-206 (2015)
6. ©Y. Kamiya, T. Satoh, \*K. Kato, "Recent Advances in Glycoprotein Production for Structural Biology: Toward Tailored Design of Glycoforms", *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **26**, 44-53 (2014)
7. ©K. Takagi, Y. Saeki, H. Yashiroda, H. Yagi, A. Kaiho, S. Murata, T. Yamane, K. Tanaka, T. Mizushima, \*K. Kato, "Pba3-Pba4 Heterodimer Acts as a Molecular Matchmaker in Proteasome  $\alpha$ -ring Formation", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **450**,



1110-1114 (2014)

8. ©T. Yamaguchi, Y. Sakae, Y. Zhang, S. Yamamoto, Y. Okamoto, \*K. Kato, “Exploration of Conformational Spaces of High-Mannose-Type Oligosaccharides by an NMR-Validated Simulation,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 10941-10944 (2014)
9. ©\*Y. Okamoto, H. Kokubo, T. Tanaka, “Prediction of Ligand Binding Affinity by the Combination of Replica-exchange Method and Double-decoupling Method”, *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 3563-3569 (2014)
10. ©M. Sugiyama, H. Yagi, T. Yamaguchi, K. Kumoi, M. Hirai, Y. Oba, N. Sato, L. Porcar, A. Martel, \*K. Kato, “Conformational Characterization of a Protein Complex Involving Intrinsically Disordered Protein by Small-angle Neutron Scattering Using the Inverse Contrast Matching Method: a Case Study of Interaction between  $\alpha$ -synuclein and PbaB Tetramer as a Model Chaperone”, *J. Appl. Cryst.*, **47**, 430-435 (2014)
11. ©T. Satoh, Y. Saeki, T. Hiromoto, Y. H. Wang, Y. Uekusa, H. Yagi, H. Yoshihara, M. Yagi-Utsumi, T. Mizushima, K. Tanaka, \*K. Kato, “Structural Basis for Proteasome Formation Controlled by an Assembly Chaperone Nas2”, *Structure*, **22**, 731-743 (2014)

【A03・公募研究 計52件】

1. ©H. Abiko, S. Fujiwara, \*K. Ohashi, R. Hiattari, T. Mashiko, N. Sakamoto, M. Sato, \*K. Mizuno, “Rho Guanine Nucleotide Exchange Factors Involved in Cyclic-stretch-induced Reorientation of Vascular Endothelial Cells”, *J. Cell Sci.*, in press (2015)
2. ©S. Totoki, G. Yamamoto, K. Tsumoto, \*S. Uchiyama, K. Fukui, “Quantitative Laser Diffraction Method for the Assessment of Protein Subvisible Particles”, *J. Pharm. Sci.*, **104**, 618-626 (2015)
3. ©U. Ohto, T. Shibata, H. Tanji, E. Krayukhina, S. Uchiyama, K. Miyake, \*T. Shimizu, “Structural Basis of CpG and Inhibitory DNA Recognition by Toll-like receptor 9”, *Nature*, **520**, 702-705 (2015)
4. ©M. Iwamoto, and \*S. Oiki, “Contact Bubble Bilayers with Flush Drainage”, *Sci. Rep.*, **5**, 9110 (2015)
5. ©T. Nakamura, H. Matsushita, F. Sugihara, Y. Yoshioka, S. Mizukami, \*K. Kikuchi, “Activatable  $^{19}\text{F}$  MRI Nanoparticle Probes for the Detection of Reducing Environments”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 1007-1010 (2015)
6. ©H. Iwasaki, T. Yorimitsu, \*K. Sato, “Distribution of Sec24 Isoforms to each ER Exit Site is Dynamically Regulated in *Saccharomyces Cerevisiae*”, *FEBS Lett.*, **589**, 1234-1239 (2015)
7. ©M. Iwamoto, S. Matsunaga, \*S. Oiki, “Paradoxical One-ion Pore Behavior of a Long  $\beta$ -helical Peptide of Marine Cytotoxic Polytheonamide B”, *Sci. Rep.*, **4**, 3636 (2014)
8. ©A. Sumino, D. Yamamoto, M. Iwamoto, T. Dewa, \*S. Oiki, “Gating-Associated Clustering-Dispersion Dynamics of the KcsA Potassium Channel in a Lipid Membrane”, *J. Phys. Chem. Lett.*, **5**, 578-584 (2014) (ACS Live Slides)
9. ©S. G. Itoh, \*H. Okumura, “Dimerization Process of Amyloid- $\beta$ (29-42) Studied by the Hamiltonian Replica-permutation Molecular Dynamics Simulations”, *J. Phys. Chem. B*, **118**, 11428-11436 (2014)
10. ©\*H. Okumura, S. G. Itoh, “Amyloid Fibril Disruption by Ultrasonic Cavitation: Nonequilibrium Molecular Dynamics Simulations”, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 10549-10552 (2014)
11. ©S. Okada, S. Mizukami, T. Sakata, Y. Matsumura, Y. Yoshioka, \*K. Kikuchi, “Ratiometric MRI Sensors Based on Core-Shell Nanoparticles for Quantitative pH Imaging”, *Adv. Mater.*, **26**, 2989-2992 (2014)
12. ©H. Matsushita, S. Mizukami, F. Sugihara, Y. Nakanishi, Y. Yoshioka, \*K. Kikuchi, “Multifunctional Core-shell Silica Nanoparticles for Highly Sensitive  $^{19}\text{F}$  MRI”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 1008-1011 (2014)
13. ©H. Shinohara, M. Behar, K. Inoue, M. Hiroshima, T. Yasusda, T. Nagashima, S. Kimura, H. Sanjo, S. Maeda, N. Yumoto, S. Ki, S. Akira, Y. Sako, A. Hoffman, T. Kurosaki, \*M. Okada-Hatakeyama, “Positive Feedback within a Kinase Signaling Complex Functions as a Switch Mechanism for NF- $\kappa$ B Activation”, *Science*, **344**, 760-764 (2014)
14. ©T. Inanami, T. P. Terada, \*M. Sasai, “Coupling of Lever Arm Swing and Biased Brownian Motion in Actomyosin”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 15969-15974 (2014)
15. ©C. Kodera, T. Yorimitsu, \*K. Sato, “Sec23 Homolog Nell1 is a Novel GTPase-activating Protein for Sar1 but Does Not Function as a Subunit of the COPII Coat”, *J. Biol. Chem.*, **289**, 21423-21432 (2014)
16. ©\*E. Chatani, H. Imamura, N. Yamamoto, \*M. Kato, “Stepwise Organization of the  $\beta$ -structure Identifies Key Regions Essential for the Propagation and Cytotoxicity of Insulin Amyloid Fibrils”, *J. Biol. Chem.*, **289**, 10399-10410 (2014)
17. ©\*E. Chatani, Y. Tsuchisaka, Y. Masuda, \*R. Tsenkova “Water Molecular System Dynamics Associated with Amyloidogenic

- Nucleation as Revealed by Real Time Near Infrared Spectroscopy and Aquaphotomics”, *PLoS ONE*, **9**, e101997 (2014)
18. ©K. Ohashi, K. Sampei., M. Nakagawa, N. Uchiyumi, T. Amanuma, S. Aiba, M. Oikawa, \*K. Mizuno, “Damnacanthal, an Effective Inhibitor of LIM-kinase, Inhibits Cell Migration and Invasion”, *Mol. Biol. Cell*, **25**, 828-840 (2014)
  19. ©Y. Homma, S. I. Kanno, K. Sasaki, M. Nishita, A. Yasui, T. Asano, K. Ohashi, \*K. Mizuno, “Insulin Receptor Substrate-4 Binds to Slingshot-1 and Promotes Cofilin Dephosphorylation”, *J. Biol. Chem.*, 289, 26302-26313 (2014)
  20. ©N. Miyazaki, M. Esaki, T. Ogura, \*K. Murata, “Serial Block-face Scanning Electron Microscopy for Three-dimensional Analysis of Morphological Changes in Mitochondria Regulated by Cdc48p/p97 ATPase”, *J. Struct. Biol.*, **187**, 187-193 (2014)

学会発表 国際 548件、国内 1585件、うち招待講演 292件

主な基調講演

1. T. Uchihashi, “Visualization of single molecule dynamics at work with high-speed atomic force microscopy”, The 7th Biennial Australian Colloid & Interface Symposium, Hobart, Tasmania (Australia), 2015.2.1-5
2. K. Kato, “NMR exploration of dynamic conformations and interactions of oligosaccharides and glycoconjugates,” The 6th Iberoamerican NMR meeting // IV Iberian NMR meeting // VII Reunion Bienal del GERMN, Alcala de Henares (Spain), 2014.9.24
3. T. Ueno, “Design of Confined Space of Protein Assembly” The 3rd International Supramolecular System Symposium, Changchun (China), 2014.8.26
4. K. Iwata, “Characterizing molecular assemblies with time-resolved Raman spectroscopy - lipid bilayer membranes, ionic liquids and loose electrons”, 24th International Conference on Raman Spectroscopy, Jena (Germany), 2014.8.14
5. Y. Okamoto, “Enhanced configurational sampling methods for spin systems and biomolecular systems” XXVI IUPAP Conference on Computational Physics, CCP2014, Boston, Massachusetts (USA), 2014.8.11-14
6. T. Takata, D. Aoki, and S. Uchida, “Transformable Polymer Architectures Functioned by Movable Linkages- Role of Rotaxane Linkage for Polymer Topology Change –“, High Tech Polymer Materials (HTPM) 2014, Chinese Academy of Sciences, Beijing (China), 2014.07.01-04,
7. M. Terazima, “Time resolved measurements of thermodynamic properties during chemical reactions of bio-molecules”, Thermophysical and mechanical properties of advanced materials, Cesme-Izmir (Turkey) 2014. 6.12-15,

新聞報道等 30件

主な報道

1. 財経新聞「サイボーグ超分子がときあかす病原物質の起源」佐藤宗太 (A02)、加藤晃一 (A03) 2015.5.29
2. 科学新聞「電気刺激による生体分子を観察可能な電気化学高速AFM装置を開発」内橋貴之 (A01) 2015.3.6
3. 日刊工業新聞「体内免疫機構が侵入微生物のDNA感知し免疫を働かせる仕組み解明」内山進 (A03) 2015.2.11
4. 日本経済新聞「アルツハイマー病の原因物質を「掃除」するタンパク質の立体構造を解明」加藤晃一 (A03) 2015.2.3
5. 医療技術新聞「世界初、分子の自己組織化の時間制御に成功」杉安和憲 (A02) 2014.12.9
6. 読売新聞「ドキ★ワク先端科学」稲垣直之 (A03) 2014.11.18
7. 中日新聞「体内タンパク質動いて反応」寺嶋正秀 (A01) 2014.10.19
8. 日経産業新聞「病原菌が赤血球を破壊する仕組みを解明」田中良和 (A01) 2014.10.8
9. 科学新聞「水中で絶え間なく揺らいでいる糖鎖の立体構造を描き出す」加藤晃一 (A03) 2014.9.26
10. 中日新聞他「構造異常糖タンパク質の分解に必須な糖鎖刈り込み機構を解明」加藤晃一 (A03) 2014.9.3
11. 日刊工業新聞「1ナノメートルの人工分子マシン1個を「見て、触る」ことに成功：光学顕微鏡による1分子モーションキャプチャ」飯野亮太 (A02) 2014.7.10
12. 北國新聞「分解酵素にとって結晶性キチンは双方向の高速道路だった」内橋貴之 (A01) 2014.6.7
13. 化学工業新聞「タンパク質を細胞膜に組み込むメカニズムを解明-バクテリアから人まで共通した基本的な生命現象の理解-」塚崎智也 (A02) 2014.4.23
14. 日経バイオテク「人工物質ナイロンオリゴマー分解酵素の反応の仕組みをスパコンで解明」重田育照 (A01) 2014.4.19
15. 科学新聞「細胞の中の「タンパク質分解装置」が出来上がる新たな仕組みを解明」加藤晃一 (A03) 2014.4.11

16. NHK 総合 「ためしてガッテン」 「あなたも！ 新型鉄不足 肌荒れ不眠、うつ状態」 上野隆史 (A02) 2014.4.9
17. 中日新聞 「先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子の機能を解明」 加藤晃 (A03) 2013.11.22

## アウトリーチ活動

一般向けセミナー等 17 件、出前授業等 26 件、サイエンスカフェ 13 件、イベント出展等 75 件

主なアウトリーチ活動

1. 自然科学カフェの集い「私たちの内なる「膜」の不思議 ～生体膜は化学反応にとってどのような場所か？」 岩田耕一 (A01) 2015.5.
2. 女子中高生のためのサイエンスカフェ「物理や化学で紐解く生命科学の魅力～女性研究者と考えよう～」, 神谷由紀子 (A02)、真行寺千佳子 (A03)、茶谷絵理 (A03)、矢木真穂 (A03) ほかに学生 7 名, 2015.3.
3. 出前授業「ゲノム解析 技術開発と近未来」 多摩科学技術高校, 養王田正文 (A01) 2015.3.
4. 自然科学カフェの集い「貫通構造と動的特性をもたらす分子・材料科学 –輪とひもがつくる新しい分子世界–」, 高田十志和 (A01) 2015.2.
5. 一般向け講演会「動的分子」 三宅弘之 (A02) 2015.2.
6. 自然科学カフェの集い「生命分子システムに学ぶ機能分子設計：Biomimetic Chemistry」 杉安和憲 (A02) 2015.1.
7. 一般向け講演会「脂質膜の統合分析を目指して」 松森信明 (A01) 2014.12.
8. 一般向け講演会「回るたんぱく質、歩くたんぱく質の仕組みを探る」 飯野亮太 (A02) 2014.11.
9. 出前授業「酵素の働き～体の調子をととのえるしくみについて」 仙台市立青陵中等教育学校, 二井勇人 (A02) 2014.11.
10. 出前授業「生命と化学と物理」 香川県高松西高等学校, 寺嶋正秀 (A01) 2014.11.
11. 自然科学カフェの集い「分子の自己集合：なぜ？そしてどうやって？集まるのか」 平岡秀一 (A02) 2014.10.
12. 一般向け講演会「薬を患部に運ぶには？」 二木史朗 (A02) 2014.10.
13. 出前授業「バイオハイドロゲルの世界」 佐賀東高校, 安中雅彦 (A01) 2014.10.
14. 一般向け講演会「超臨界水と van der Waals の夢」 秋山良 (A01) 2014.8.
15. 一般向け講演会「分子の形をみるとわかること」 田中良和 (A01) 2014.8.
16. 出前授業「生物物理学と計算機シミュレーション」 愛知県立時習館高等学校, 岡本祐幸 (A03) 2014.7.
17. 出前授業「シアノバクテリアの体内時計」 南山高校, 寺内一姫 (A03) 2014.6.
18. 一般向け講演会「第 19 回高山サイエンスフェスティバル・親子科学教室「タンパク質の性質を知ろう～牛乳から取り出したタンパク質でチーズができる！？～」 稲垣直之 (A03) 2013.11
19. 出前授業「理系の進路とは？～最先端の化学研究から見えてくる～」 東京都立武蔵高等学校, 佐藤宗太 (A02) 2013.11.
20. 一般向け講演会「糖鎖が担うタンパク質社会の秩序維持」 加藤晃一 (A03) 2013.9

## 主な受賞

- 佐藤宗太 (A02) 平成 27 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞(2015)
- 菊地和也 (A03) 第 47 回 (平成 26 年度) 市村学術賞(2015)
- 前田大光 (A02) 長瀬研究振興賞 (2015)
- 佐藤宗太 (A02) 平成 26 年度錯体化学会 研究奨励賞(2014)
- 奥村久士 (A03) 分子シミュレーション研究会学術賞(2014)

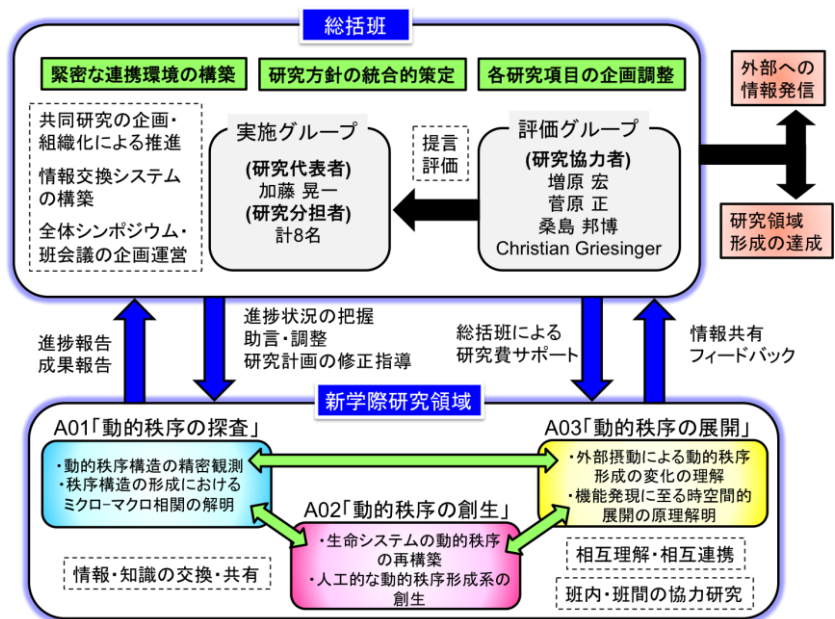
## 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

### 研究組織

本領域は、化学・物理学・生物学の分野横断的な連携を通じて、内的複雑性を秘めた生命分子素子が動的な秩序を形成して高次機能を発現する仕組みを分子科学の観点から解き明かすことを目指すものである。これを達成するため、分子が自律的に集合するプロセスについて精密に探査することを可能とする実験と理論の融合研究を実施する（研究項目 A01「動的秩序の探査」計画研究代表者 3 名、公募研究代表者 13 名、班友 1 名）。また、生命分子科学と超分子化学のアプローチを統合する

ことを通じて、生命分子システムの特質を具現化した動的秩序系を人工構築する（研究項目 A02「動的秩序の創生」計画研究代表者 3 名、公募研究代表者 11 名、班友 2 名）。さらに、生命分子の自己組織化系のデザインルールを明らかにするとともに、外的摂動に対するシステムの不安定性とロバストネスを解明することを通じて、高次機能発現に至る時空間的展開の原理を理解する（研究項目 A03「動的秩序の展開」計画研究代表者 3 名、公募研究代表者 13 名）。一方、総括班は、領域代表者を含む計画研究代表者（9 名）と研究評価委員（4 名）から構成され、それぞれの研究項目の代表としてその項目内の研究推進を図るとともに、班内研究を領域内に広く知らしめ、班間研究の連携を強めるための企画・運営を行っている。



### 異分野融合の促進

分野横断的な研究領域の創成を行うためには、既存の学問体系の枠組みを越えた研究者が問題意識を共有し、異なった分野・発想を行う研究者の協力体制を強固に築くことが重要となる。とりわけ、従来の研究では十分に達成されてこなかった、生体分子研究者と非生体系研究者との体系的な知的連携は、本領域の目的達成のために不可欠である。化学・物理学・生物学の分野横断的な連携研究ならびに実験と理論の融合研究を実現するために、総括班は各研究情報の共有と共同研究の推進を図っている。

具体的には、宿泊形式での全体班会議や公開シンポジウムを実施するのは勿論のこと、グループ討議を行う機会を積極的に設けている。その際には、理論と実験の立場からの見解をぶつけあい、専門分野の垣根を越えたディスカッションが進展することを心がけている。例えば、「共同研究促進のための計測・計算セミナー」を開催し、領域内連携を一層強化した。本領域に参画している研究者の多くは、独自の計測あるいは計算手法を開発・展開しているが、これらに基づいた連携を幅広く進めることで、生命分子システムに対する従来とは全く異なる視座が開けることが大いに期待できる。一方で、これら高度に専門化した手法を実際に利用するためには、各方法が得意とするターゲット、遂行のための必須条件等々についての予備的知識が不可欠である。そこで、「何がわかるのか」「どんな試料・情報を用意したらよいか」「どのくらい大変（簡単）なのか」という具体的なポイントをあげて議論を行い、こうした情報を共有することで、真に分野横断的な共同研究の推進を図った。また、公開シンポジウムの開催後はアンケート調査を実施し、領域の活動に対して広く意見を集めている。

## 共同研究の実施状況

前述のような取組みのもと、A01-03の各班が研究分野の垣根を越えて緊密に連携する環境を構築することができている。その結果、数多くの研究者が緊密に連携を保ちながら共同研究を実施し、新しい研究領域の開拓・確立に取り組んでいる。

### 実施中の領域内共同研究

研究項目内共同研究	A01 探査	15	研究項目間共同研究	A01/A02	23
	A02 創生	7		A01/A03	23
	A03 展開	17		A02/A03	17
	小計	39		小計	63
計		102 件			

本研究の理念を具現化するにあたり、特に、異分野融合や若手研究者を基軸とする共同研究を重視し、領域内共同研究にかかる経費の一部を総括班経費で負担し、支援している。

その結果、例えば、超分子複合体の秩序形成過程の自由エネルギーランドスケープの記述（A01 佐藤・理論化学、A02 平岡・超分子化学）ジャイアントリポソームを用いた解析系を応用した輸送小胞の動態観察（A02 二井・分子生物学、A02 二木・生物有機化学）、レプリカ置換法を活用した生命分子の NMR 新規構造解析法の開発（A01 池谷・分子分光化学、A03 奥村・理論生物物理学）、ロタキサンの動的構造変換過程の追跡（A01 寺嶋・物理化学、A01 高田・高分子化学）、自己組織化錯体分子の動的秩序構造の解析（A02 佐藤・錯体化学、A03 杉山・量子ビーム科学）、ポリスチレン複合ゲル微粒子のクライオ電子顕微鏡観察（A02 鈴木・材料化学、A03 村田・構造生物学）、水溶液中の生命分子の溶媒和に関する精密解析（A01 立川・量子化学、A02 神谷・生体関連化学、A03 加藤・生体分子科学）、動的な分子構造を組み込んだ機能性材料をモデルとした生命機能との関連解明（A01 高田・高分子化学、A02 鈴木・材料化学）、高速 AFM による人工分子の脂質二重膜への挿入過程の観察（A01 内橋・生物物理学、A02 上野・機能物質化学）、鞭毛の振動運動発現に伴う鞭毛軸糸の構造解析（A03 真行寺・生理学、A03 村田・構造生物学）、電子・光機能の制御を目指した  $\pi$  電子系の動的構造変化の検証（A01 重田・物理化学、A02 前田・有機化学）など、これまで異なるフィールドで活躍してきた科学者の学際的な連携が極めて順調に進んでいる。

さらに、論文発表済、または執筆／投稿中の共同研究は 22 件にのぼる。既に学術雑誌に論文発表した主な共同研究成果の例を以下にあげる。

- “Self-Assembled Spherical Complex Displaying a Gangliosidic Glycan Cluster Capable of Interacting with Amyloidogenic Proteins”, *Angew. Chem. Int. Ed.* in press (2015) サイborg超分子を使って病因として知られる凝集性タンパク質認識の観測に成功（A02 佐藤(宗)、A03 加藤ら）
- “Actin migration driven by directional assembly and disassembly of membrane anchored actin filaments”, *Cell Reports*, in press (2015) タンパク質の集合・離脱による新規軸索輸送機構の解明（A03 稲垣、A03 水野ら）
- “Redox-dependent Conformational Transition of Catalytic Domain of Protein Disulfide Isomerase Indicated by Crystal Structure-based Molecular Dynamics Simulation”, *Chem. Phys. Lett.* **618**, 203-207 (2015) 理論と実験の連携による酵素触媒ドメインの酸化還元依存した構造転移の解析（A03 加藤、A03 奥村ら）
- “Self-Assembled,  $\pi$ -Stacked Complex as a Finely-Tunable Magnetic Aligner for Biomolecular NMR Applications”, *Chem. Comm.* **51**, 2540-2543 (2015) 二段階の秩序化により構築した  $\pi$ -スタック錯体の一次元集積体を生体分子の NMR 解析に応用（A02 佐藤(宗)、A03 加藤ら）
- “Conformational dynamics of oligosaccharides characterized by paramagnetism-assisted NMR spectroscopy in conjunction with molecular dynamics simulation”, *Adv. Exp. Med. Biol.* **842**, 217-230 (2015) 分子シミュレーションと NMR 法による糖鎖の動的構造へのアプローチ（A02 神谷、A03 岡本、A03 加藤ら）
- “Molecular Dynamics Simulation of Self-assembled Nanocubes in Methanol”, *Mol. Simulation* (2014) 自己組織化超分子の

崩壊過程への理論的アプローチ (A01 立川、A02 平岡ら)

- “Exploration of Conformational Spaces of High-Mannose-Type Oligosaccharides by an NMR-Validated Simulation”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 10941-10944 (2014) NMR法とレプリカ交換分子動力学計算による糖鎖の3次元構造ダイナミクスの描象 (A03 岡本、A03 加藤ら)
- “EDEM2 Initiates Mammalian Glycoprotein ERAD by Catalyzing the First Mannose Trimming Step,” *J. Cell Biol.* **206**, 347-356 (2014) 小胞体の糖鎖マンノーストリミングの分子機構の解明 (A02 神谷、A03 加藤ら)
- “Single-molecule Imaging Analysis of Elementary Reaction Steps of *Trichoderma reesei* Cellobiohydrolase I (Cel7A) Hydrolyzing Crystalline Cellulose I<sub>a</sub> and III<sub>1</sub>”, *J. Biol. Chem.* **289**, 14056-14065 (2014) 1分子計測によるセルロース分解酵素の分子機構の解明 (A01 内橋、A02 飯野ら)
- “Molecular Dynamics and Principal Component Analysis for a Self-assembled Nanocube in Aqueous Solution” *Chem. Lett.* **43**, 366-368 (2014) 水溶液中で自己集合したナノキューブに対する分子動力学シミュレーションおよび主成分解析 (A01 立川、A02 平岡ら)
- “Conformational Characterization of a Protein Complex Involving Intrinsically Disordered Protein by Small-angle Neutron Scattering Using the Inverse Contrast Matching Method: a Case Study of Interaction between  $\alpha$ -synuclein and PbaB Tetramer as a Model Chaperone”, *J. Appl. Cryst.* **47**, 430-435 (2014) 逆コントラストマッチング中性子小角散乱法による複合体形成中の天然変性タンパク質の構造解析 (A03 加藤、A03 杉山ら)

### 研究情報の発信・共有

こうした研究の進捗状況は、毎月発行しているニュースレターに掲載し、領域ホームページでの情報公開とあわせ速やかに発信・共有している。また、日本蛋白質科学会年会、日本薬学会年会、日本化学会年会などの関連学会において本領域の共催ワークショップを開催し、議論を領域外へと拡張することを促している。

### 領域主導によるアウトリーチ活動

領域メンバーが協力し、一般の方を広く対象としたアウトリーチ活動「女子中高生を対象としたサイエンスカフェ」「自然科学カフェの集い」を企画・開催し、研究領域の認知と啓蒙、広く国民への研究成果の発信に努めた。

女子中高生のためのサイエンスカフェ

「物理や化学で紐解く生命科学の魅力-女性研究者と考えよう-」

A03 茶谷絵理、A03 真行寺千佳子、A02 神谷由紀子、A03 矢木真穂、ほか学部・大学院学生7名 (2015年3月21日)

自然科学カフェの集い

「分子の自己集合：なぜ？そしてどうやって？集まるのか」

A02 平岡秀一 (2014年10月18日)

「生命分子システムに学ぶ機能分子設計：Biomimetic Chemistry」 A02 杉安和憲 (2015年1月17日)

「貫通構造と動的特性がもたらす分子・材料科学 -輪とひもがつくる新しい分子世界-」

A01 高田十志和 (2015年2月28日)

「私たちの内なる「膜」の不思議 ~生体膜は化学反応にとってどのような場所か?」

A01 岩田耕一 (2015年5月23日)

以下、予定

「ひとりでに組み上がる分子~分子でつくる多面体~」 A02 澤田知久 (2015年8月8日)

A03 佐藤健、A02 上野隆史、A01 立川仁典 (いずれも2015年度内)

上記に加えて、領域全体で一般向けセミナー17件、出前授業26件などのアウトリーチ活動に取り組んできた。



本領域のサイエンスカフェには毎回多くの方にご参加いただき、好評を博している

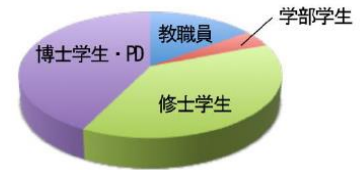
## 7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域が目指す学際的研究を展開するためには、専門分野に縛られることのない若手研究者の柔軟な発想を重視すべきであることは言うまでもない。研究活動を実際に推進する若手研究者の視野を広げ、共同研究活動と成果発表の舞台を与えるための支援活動に取り組んでいる。

### 若手研究会の開催

研究の最前線で活躍する学生や博士研究員など若手研究者の相互理解を深める企画として第1回「動的秩序」若手研究会（2014年9月28～30日）を開催した。研究会には学部学生を含む50名の参加者があった。博士課程学生による講演のほか、ポスター発表の時間を十分に設け、研究の発見の現場にいる若手が新分野の理解を深め、思いもしなかったアプローチに気づいて研究を力強く展開することを促した。また、発表だけでなく、若手研究者自身にニュースレターへのレポートや運営補助など様々な側面から加わってもらうことで、所属学会も違い本領域以外ではおそらく出会うことのない参加者同士の相互理解を深めるように努めた。参加者からは非常に好評を得ており、2015年10月には第2回「動的秩序」若手研究会の開催を予定している。



第1回「動的秩序」若手研究会の参加者内訳

また、自然科学研究機構との共催によるサマースクール（2013年8月22～24日）を実施した。本会では「Bioorganization」を主題に、学際的な生命科学研究に対応できる研究者の育成を目的として、国内外の大学院生や若手研究者を対象に多彩な講義や参加者相互の交流会を企画した。参加者には、タイ、台湾、中国、インドといった国外からの参加者をはじめ、マレーシア、フィリピン、バングラデシュ、インドネシア、ウズベキスタンなど30名の外国人学生・研究者が含まれ、アジア諸国との連携も深めることができた。

### 若手によるアウトリーチ活動

本領域の女性若手研究者が中心となり、「女子中高生のためのサイエンスカフェ 物理や化学で紐解く生命科学の魅力-女性研究者と考えよう-」（2015年3月21日、東京）を企画・開催した。さらに、領域内グループの学部学生・大学院生7名もTAとして参加し、研究職に関する疑問に答えたり、その魅力や苦勞についての紹介などを交え、一般参加者（28名の中高生と9名の保護者の方）との交流を行った。参加していただいた方々からも、実際の経験をもとにした話を聞くことができ良かった、聞きたい事をたくさん聞けた、具体的な研究者の様子などがわかった、など好評を博した。



サイエンスカフェにて一般参加者からの質問に回答する大学院生ら

### Poster Presentation Award の創設

第3回国際シンポジウム（2015年1月10～11日）において、若手研究者の育成促進・奨励することを目的として、大学院生を含む若手研究者を対象とした Poster Presentation Award を創設した。35件の審査申込があり、そのうち4件の受賞者を決定した。また、国際会議での経験を積む良い機会と捉え、審査には外国人招待講演者にも分担をお願いした。学生側からも、「〇〇先生が来て下さった」「自身の進める研究に対して有意義なアドバイスを貰えた」など、大変好評であった。

次頁に外国人招待講演者からの感想を抜粋する。

### Professor Anthony J. Koleske (Yale University, USA)

The poster presenters gave short previews of their work (a great idea that I hope to employ for our department retreat next year) and plenty of time was allotted to visit all of the posters. Students were very patient in communicating in English, which was appreciated by the non-Japanese speaking visitors. It would have been nice to have more poster prizes, as I felt that there were about 15 worthy posters, but I guess not everyone can win a prize all the time.

### Professor Frans A. A. Mulder (Aarhus University, Denmark)

The poster session worked especially well. All participants participated in visiting it, there was ample time set aside for it, and it worked well in alternating with talk sessions. The students were very excited and eager to present their work, and tried very hard to explain their poster. The quality of the work was high, and posters were well prepared. Senior researchers were willing to aid the young researchers with suggestions on their research topic and approach. This was certainly one of the highlights of the symposium, in my view.

### Professor Hajin Kim (Ulsan National Institute of Science and Technology, Republic of Korea)

For such purpose of interdisciplinary, in-depth interactions, the meeting was appropriately sized, with about two dozens of professors and about a hundred students. Even though the participants did not share the primary language, the question and discussion sessions were very lively. Thanks to the devotion of the students, the poster sessions turned out to be a great success, allowing many cross-interested scientists to talk to each other.

### 若手研究者の受賞

若手研究者の受賞 87件 (うちシンポジウム等における学生の受賞 71件)

主な受賞

A02 佐藤宗太 平成27年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2015)

A02 佐藤宗太 平成26年度錯体化学会研究奨励賞 (2014)

A03 奥村久士 分子シミュレーション研究会学術賞 (2014)

### 研究者のプロモーション

本領域に関わる若手研究者のプロモーションを以下にまとめる。

学生 → ポスドク	19名	助教、研究員 → 講師、准教授	5名
学生、ポスドク → 助教	9名	准教授 → 教授	5名

### 研究代表者のプロモーション

A01 内橋 貴之 (金沢大学理工研究域・准教授) → 教授

A01 松村 浩由 (大阪大学大学院工学研究科・准教授) → 立命館大学生命科学部・教授

A01 松森 信明 (大阪大学大学院理学研究科・准教授) → 九州大学大学院理学研究院・教授

A02 飯野 亮太 (東京大学大学院工学系研究科・准教授) →

自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授

A03 稲垣 直之 (奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・准教授) → 教授



## 8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

### 設備備品

本研究を実現するためには、分子集団の動態を *in vivo*、*in vitro*、および *in silico* で精密に計測・解析する必要がある。平成 25 年度および 26 年度は計画班員に研究費を集中的に投下し、先端的な実験機器と計算機の整備を行い、研究の迅速な立ち上げを図った。

上久保、寺嶋は、独自技術を基盤としたマイクロ流路型極微量試料自動溶液散乱測定システムや過渡回折格子実験装置の開発・改良を行い、高感度物理化学計測法を発展させた。これにより、生体分子や人工分子を対象に、多成分平衡状態の解析や分子間相互作用の時間分解検出が可能となってきた。

#### 購入した主な備品

- ・高速 2 次元半導体検出器システム、PILATUS200K/NV（奈良先端科学技術大学院大学）
- ・4CH フローコントロールシステム、マイクロ化学技研社製 MFCS-EZ（奈良先端科学技術大学院大学）
- ・高速バルブマニホールドシステム マイクロ流体システム工房製（京都大学）
- ・オシロスコープ、アジレント製 DS09054H（京都大学）

佐藤（啓）、岡本は、大規模な量子化学計算や全原子シミュレーションを行うための計算システムを整備した。一般的な計算手法で扱うには非常に大きな系である人工超分子や複雑な生体分子を対象とした共同研究が成功裡に進行しつつある。

#### 購入した主な備品

- ・ワークステーション UNI-XW-E5HS（京都大学）
- ・シミュレーション用計算システム 日立製作所製 HA8000-tc/HT210（名古屋大学）
- ・並列計算機システム HPC システムズ HPC5000-XS432R2S（名古屋大学）

平岡、佐藤（宗）は主に合成分子や自己組織化超分子のキャラクタライズを行うための設備を整えた。また、芳坂、加藤、稲垣は生体分子の構造・ダイナミクス・相互作用観測に必要な装置群を整備した。

#### 購入した主な備品

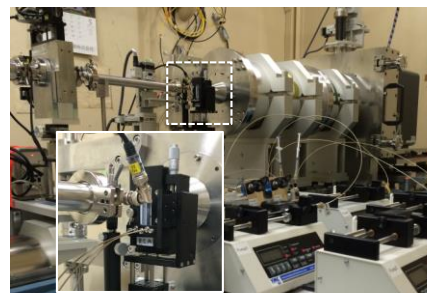
- ・分子構造解析用単結晶 X 線解析装置 アジレントテクノロジー製（東京大学）
- ・高感度飛行時間型質量分析計 Xevo G2-S System（東京大学）
- ・高性能ガスクロマトグラフ質量分析計 JMS-Q1050GC（東北大学）
- ・高速液体クロマトグラフシステム 日本分光製（東北大学）
- ・バイオイメージングナビゲータ オリンパス社 FSX100-Basic（北陸先端科学技術大学院大学）
- ・デジタル NMR 装置 ブルカーバイオスピン製 AVANCE III HD（自然科学研究機構）
- ・フィルター方式プレートリーダー TECAN 製 Infinite F200Pro（自然科学研究機構）
- ・電動倒立顕微鏡 カールツァイスマイクロコピー製 Axio Observer Z1（奈良先端科学技術大学院大学）

### 装置の開発・運用による共同研究の事例

#### マイクロ流路を用いた自動サンプリングシステムの開発

A01 計画研究代表者上久保は、タンパク質などの分子レベルの作動機構と細胞レベルの生理機能という、2 つの階層を結びつけることを念頭に、量子ビーム溶液散乱を基軸とした新規手法を開発し、実在の系へ展開している。細胞内のタンパク質集団は、各構成要素が協奏的に影響しあいながら会合・離散することで系の動的

秩序が形成されている。こうした秩序を理解するためには、1000にもおよぶ条件下での X 線散乱測定を用いた多次元滴定実験を行ってタンパク質間の相互作用を定量化し、集団の複雑な多成分平衡状態を解析することが必要となる。上久保は、非常に高い精度でこれを実現する極微量試料自動溶液散乱測定システムの開発に成功した。本装置を用いることで、A03 稲垣と協力して神経細胞軸索伸張に関与するタンパク質分子集団の解析を進めており、滴定溶液散乱に基づいて shootin1 の概形を明らかにした。さらに、本システムを利用した領域内共同研究のネットワークが広がりつつある。



本領域で開発した極微量試料自動溶液散乱測定システム

### 共同研究推進のための援助

一方、総括班においては、共同研究のための備品・消耗品等の購入の必要が生じたときは、総括班の経費から資金援助を行い、効果的に研究推進を図っている。また、共同研究成果の出版にかかる費用や、共同研究のための大型研究施設の利用料金や旅費など、領域内共同研究にかかる経費の一部を総括班で支援している。さらに、領域メンバーが企画・参画する、異分野融合のための関連セミナーやワークショップの開催に係る経費（会場費や招待講演者の旅費など）の支援に研究費を活用し、研究領域の発展に努めている。

### 主な共催シンポジウム

サマースクール 2013 “Bioorganizaton” (2013 年 8 月 22-24 日、岡崎)

Korea-Japan Seminars on Biomolecular Science: Experiments and Simulation

(2013 年 11 月 25-27 日、岡崎および 2014 年 11 月 26-28 日、Seoul)

機能超分子化学ミニシンポジウム-分子自己組織化の制御と機能発現 (2014 年 3 月 11 日、東京)

IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and Biomolecular Systems 2014 および Nagoya Symposium on Depletion Forces: Celebrating the 60th Anniversary of the Asakura-Oosawa Theory

(2014 年 3 月 12-15 日、名古屋)

第 14 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「蛋白質における動的秩序形成と高次機能発現」

(2014 年 6 月 26 日、横浜)

分子システム研究における溶液散乱研究会 (2014 年 12 月 20 日、岡崎)

生命分子ダイナミクスの探求を目指す次世代 NMR 研究会 (2015 年 1 月 13 日、岡崎)

Yonsei-IMS Joint Workshop: “Multilateral approaches for investigating biomolecular structures and functions”

(2015 年 1 月 30 日-2 月 1 日、箱根)

日本薬学会第 135 年会一般シンポジウム「タンパク質の会合・凝集:計測、メカニズムから制御まで」

(2015 年 3 月 26 日、神戸)

日本化学会第 95 春季年会特別企画「生命および人工分子システムにおける動的秩序形成：分子論的理解」

(2015 年 3 月 26 日、船橋)

### 研究情報の共有

総括班では、緊密な相互情報交換を行うための Web 会議システムを構築し、研究の進捗状況の確認や研究項目間の連携推進、領域全体の活動方針の策定に活かしている。また、研究や会議の成果を迅速に国内外に発信し、各研究情報を共有するためのホームページの運営を行うとともに、ニュースレターのとりまとめに係る費用などを計上している。

## 9. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

本新学術領域研究の総括班 研究評価グループメンバーは以下の4名の方々である。

増原 宏博士 台湾国立交通大学・講座教授

菅原 正博士 神奈川大学理学部・特任教授

桑島 邦博博士 東京大学大学院理学系研究科・名誉教授

Christian Griesinger 博士 Max Planck Institute for Biophysical Chemistry・Professor, Director

合同班会議、国際シンポジウムなどに評価委員の先生方もお招きして、本領域研究の活動状況、班員の発表などを直接見ていただき、領域形成の達成に向けて全体の進展状況についてアドバイス・提言をいただいている。また、国際シンポジウムに加え、英語での総括班会議を行い、国際評価委員の Christian Griesinger 博士にも参加していただき、世界的な動向を含めたアドバイスや評価を得ている。

以下に、本領域に対する評価コメントを記述する。

### 増原 宏博士



本領域は、内的複雑性を秘めた生命分子素子が動的秩序を形成して高次機能を発現する仕組みを、分子科学の観点から解き明かすことを目指している。化学・物理学・生物学の分野の研究者が班員となって、横断的な研究を展開している。一般的には別々の学会、研究分野に属していると認識されていた班員が、連携し統合を図り、たゆみない努力を続けている。研究方向は初期に設定された目標に向いており、研究推進は順調に図られている。

論文としての研究成果は、タンパク質分野と超分子分野の研究者がまだ別々に出版している感はある。ただ研究展開の視点、議論の中の言葉遣いから判断して、今後両分野の統合を果たして論文出版に至る状況は整いつつあると考えられる。2年たったところでの班員の努力は高く評価されるもので、本中間評価段階では極めて順調に展開しているといえる。私流に今後の成果を理解すると、例えば蛋白質の複雑反応のいくつかのプロセスを人工超分子で制御することにあるかと思うが、そのような可能性を具体的に示すデータも出始めており、今後の展開が大いに期待できる。

共同研究についての領域代表、事務局の努力は十分であり、班員も共同研究の重要性を理解し積極的取り組んでいるとみている。今後多数の共著論文の出版が期待される。

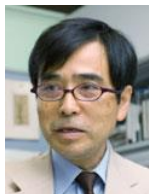
全体会議、班会議、国際会議などはきちんと組織化され、その開催運営は極めて合理的である。これらの会議を通じて本新学術領域の目指すところを班員は繰り返し再確認しており、また領域代表と事務局の意向は班員に伝達されている。今後も全班員の積極的参加を維持するよう工夫を続けてほしい。

新しい研究ほど時間はかかるので、次の世代の育成が重要になる。若い人への期待が大きくなるが、若い人は大胆であるがまた臆病でもある。特に目に見える成果を要求される現代にあって、すぐ論文を書きやすい仕事にシフトする誘惑にかられやすい。そのような若い人をエンカレッジし、新しい試みである本新学術の目標に向けて、いかに強い精神を培っていくかは極めて重要と考えられる。その視点からも Young Researchers' Meeting の開催はいい企画と評価される。このように人材育成を目指した試みもまた順調に展開していると思われる。

新しい成果、素晴らしい活動を広く伝える広報は重要である。ニュースレターは充実しており、発刊回数も多く、本領域の情報はプロジェクト内外にいきわたっていると判断している。

さらなる社会への還元としてアウトリーチ活動が必要と言われている。とくに昨今の社会状況下ではこのような貢献もまたしておかないといけないと思っている。研究者に負担をかけてしまうことが一番の問題であるが、代表、事務局はこの負担を少なくするべく工夫を凝らしていると感じている。

## 菅原 正博士



加藤晃一教授を領域代表とする新学術「動的秩序形成と機能」が中間点を迎えるに当たり、これまでの活動状況に関して私見を述べる。

この領域の目的は「内部に複雑性を秘めた生命分子が動的な秩序を形成し、さらにその秩序構造体が自律的に時間展開することで、高次機能を発現する仕組みを、分子レベルで解き明かすこと」とされている。生命の高次な機能が分子レベルで解明できる状況が整ってきた現在、時宜を得た課題設定といえる。領域内の生命系を対象とする探査班、展開班では、佐藤、寺嶋、加藤、稲垣らを中心に、生命の本質をミクロな階層で解明するというアプローチで、すでに卓越した研究成果を挙げているので、ここでは、領域内で展開されている以下の特色ある二つの研究の方向性に関して見解を述べることにする。

本領域内で、独創的測定手段を用いて生命機能の本質に迫る研究で、顕著な成果が挙げられている点に注目したい。例えば、時間分解拡散係数法を用いて、タンパク質が反応している最中の等温圧縮率を測定し、揺らぎと相関のある圧縮率の変化から、中間体の揺らぎが大きくなると反応に結びつくという結果が得られている。また、水溶液中で一定のコンフォメーションをとっていない糖鎖の配座解析が、常磁性プローブを用いた NMR 解析やシミュレーションの併用で可能となり、糖鎖を介した分子間相互作用に関して、分子レベルでの議論が可能になりつつある。公募研究で参加した内橋らは、高速原子間力顕微鏡を用いて、体内時計タンパク質の構造変化の時間展開について重要な知見が得ており、領域内の関連研究とも相俟って、特色ある成果に結びつくものと期待される。

筆者が本領域でもっとも注目しているのは、「動的秩序の創生」班から、超分子化学と生命システムを真に繋ぐ成果が誕生するかという点である。超分子化学は、分子を集合化して特定の構造体を構築する手法に関しては、大変高い水準にあるが、生命機能の理解に迫るには、いったん組みあがった構造体に、自律的に変容を遂げる仕組みを組み込んでおく必要がある。その方法論が確立すれば、本領域の最大の成果となると言っても過言ではなかろう。その方向性と関連して、平岡らは、金属錯体型ユニットの自己集合化において、ある時刻に存在する各種フラグメントの平均組成を分光学的に求め、その時間変化を追跡することで、律速段階が構造体形成の最終段階であることを明らかにした。さらに、分子系の統計力学理論の専門家である佐藤らが、この系のダイナミクスの解明に取り組み、その本質に迫りうる成果を挙げつつあることは特記される。この班には若手の優秀な研究者が多いので、今後一層の展開があることを期待している。

なお、本領域で確立しつつある「動的秩序と機能」という研究領域の広報活動に関しては、十分な取り組みがなされていると評価できる。

## 桑島 邦博博士



前世紀末に勃興したゲノム科学とシステム生物学の進展により、生命体を構成する分子素子をノードとする網羅的な情報ネットワークの解析が進められてきた。本新学術領域研究は、このような現状を踏まえた上で、これらの生命素子が自律的に柔軟かつロバスタな高次生命秩序を形成するメカニズムを、化学・物理学・生物学の分野横断的な連携を通して、解き明かすことを目指しており、まことに時宜にかなったチャレンジングなプロジェクトである。以下に、(1) 研究の進展状況、(2) これまでの研究成果、(3) 研究組織、(4) 今後の推進方針、の4項目に分けて、本新学術領域研究の評価を報告する。

### (1) 研究の進展状況

当初の研究目標に沿って順調に計画が遂行されている。今後の研究推進上、特に問題となる点はないが、本領域研究を構成する研究者の研究分野が極めて多岐にわたるので、計画研究の主だったメンバーが中心となって、本領域研究として目指すべき目標を明確に示してゆくことが大切である。

### (2) これまでの研究成果

計画班のメンバーを中心に国際的な高いレベルの研究が活発に行われており、これらの研究成果が、論文、国際シンポジウム、共催の学術イベント、月1回の頻度で刊行されるニュースレターなどに公表されている。研究成果の公表と普及は十分に行われていると判断する。また、サイエンスカフェなどのアウトリーチ活動を通して、一般社会に向けた学術の普及に努めていることも高く評価される。

### (3) 研究組織

計画班は生命分子科学と超分子化学の分野の研究者により構成されており、公募研究は、計画班のみではカバーしきれない研究課題、研究者を含む構成となっている。妥当な研究組織体制であると評価する。幅広い分野の分野横断的な連携を通して生命分子システムの秩序形成と機能発現を解き明かすという本領域研究の特色を

反映して、化学、物理学、生物学のみならず、工学、農学、薬学、医学など様々な分野の研究者が、本領域研究に参加している。

#### (4) 今後の推進方針

上に示した通り、本新学術領域研究の目指す目標は、時宜にかなったチャレンジングなものであるが、今後の生命科学における極めて大きな課題でもあり、今後数年間ですべて解決し終えるようなものではない。本領域研究に参加している、幅広い異なる分野の研究者間、特に若手研究者間の研究交流と連携をより一層深めて行き、本領域研究終了後も見据えた、将来における研究の展開も展望できることが極めて重要である。そのためには、本領域研究として、このような研究交流と連携を支援するような仕組みを取り入れることも考えられる。また、本領域研究で実施されている「若手研究会」等の活動をより一層推進し、若手研究者の育成にも努めてゆくことが期待される。

#### Christian Griesinger 博士



The design of molecular or material's function is at the core of chemistry and biology and constitutes an ambitious goal for a consortium of researchers put together in this cooperative research endeavor. At the last meeting in January 2015, but also in the previous meeting in January 2014, I saw a group of enthusiastic scientists from synthetic organic chemistry, structural biology and methods developers in analytical techniques ranging from molecular dynamics simulations, density functional theory, over NMR spectroscopy over mass spectrometry, femtosecond Time-Resolved Near-IR Absorption and Stimulated Resonance Raman, Picosecond Time-Resolved Fluorescence Spectroscopy. It is very impressive to see how organic chemists and materials chemists cooperate with structural and functional biologists almost seamlessly thus also making evident that the ordering rules in chemistry and biology are similar and can be investigated with similar techniques. Very impressive results have been published in the most respected journals in this field (Nature journals, Science, PNAS, Angewandte Chemie). To name just a few: Environment sensing nanoparticles have been made for  $^{19}\text{F}$  detected MRI for example for pH sensing. The self assembly of metal complexes could be kinetically studied by a combination of synthesis of designed ligands and X-ray as well as NMR spectroscopy. Another selfassembly was studied when small peptides got structured in nanotubes by spatial restriction. Not only peptides can be incorporated into nanotubes, but also fullerenes, to form peapods shown in another study. Self assembly on the other hand is also linked to diseases and it by no surprise that this topic is prominently represented in the scientific output of the consortium. For example Abeta (Alzheimer's disease) binding to sortilin studied by X-ray crystallography or the modulation of polyglutamine aggregation (Huntington's disease). A very challenging topic which is not touched by many researchers are oligosaccharides which are studied in this consortium structurally as well as dynamically. Dynamics are studied also for many other biomolecular systems including blue light sensors and their dynamics. Microphase separation was studied in polythiophenes a topic that has attracted a lot of interest in the biological field with membrane free liquid liquid separation recently. Visualizing the step wise function of molecular motors (ATPase) was used some years ago with fluorescent microscopy. This has been possible now also for a much smaller organic molecule based motor, a very nice study from this consortium.

Methodologically, I was very much impressed by the liposome display technique proposed to do directed evolution on membrane proteins which is a major accomplishment given the fact that very few scientists have been able to achieve this. Another highlight of the consortium is the kinetic and mathematical modelling study of NFkappaB signaling which has direct impact in cancer development. Such studies on the kinetics of biomolecular networks pave the way to understanding the function of a system based on the interactions of several binding partners and complexes. Impressive is also the work on the sec independent membrane translocation published in the journal Nature in the reporting period.

The consortium is not only active scientifically but is also managed in an applaudable way by the managing committee headed by Koichi Kato. It is impressive how under his guidance a multitude of disciplines and researchers come together and collaborate for a common most interesting topic. In the poster sessions, there were very lively discussions with the PIs of the research projects but also the students and postdocs involved. It was impressive to see how the young researchers were able to communicate and discuss on a very high scientific level with their colleagues and external invited speakers at the symposia.

All in all, the project deserves all support also for future years. More exciting science is expected to result from this activity and I am already very much looking forward to the next symposium to see even more integration of the multitude of disciplines and techniques supported in the JSPS funding scheme.

## 10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

ここまで述べたように、本領域は異分野連携・融合を基軸とした学術の推進、若手研究者の人材育成、論文発表をはじめマスメディア報道やアウトリーチ活動による研究成果発信、さらには特許出願にも反映される実用・応用展開など、いずれの面においても順調に進展しているものと考えている。この勢いをとどめることなく更なる領域の発展を図るために、以下の推進方策を計画している。

### 異分野連携のさらなる推進と組織の強化

既に本領域では化学・物理学・生物学の各分野の第一線の研究者が集結しており、異分野融合が急速な勢いで進んでいるが、こうした流れをさらに加速するために領域内での連携を強化する一方で、領域外との連携も深めていきたい。領域内では、全体班会議やシンポジウムはもとより、より小規模のセミナーや勉強会をこれまで以上に頻繁に開催する計画である。例えば、「ATPに依存した生体分子の離合集散を超分子化学的に再構成しよう」という特定の挑戦的課題に対して、それを直接のテーマとしていない班員も合宿形式で参加して、化学・物理学・生物学の多様な観点からの叡智を結集して議論を深めるといったインフォーマルな合宿などは、こうした領域活動を通じでないと、なかなか行うことの難しいイベントであり、このことはまた、本領域で研究を展開するメンバーにとっての強みであり、醍醐味であろう。また、多くの領域メンバーから極めて好評であった「共同研究促進のための計測・計算セミナー」は是非今後とも継続していきたい。特に、今後は実際の装置や試料を前にしての実践的トレーニングコースとしての面も強化していきたいと考えている。

組織の強化という意味では、本領域と相互的な関係にある国内外の研究者との連携も重要である。例えば、領域代表の所属機関では本新学術領域が成功裡に進展していることをうけ、本領域のコンセプトを取り入れたプロジェクトが立ち上がり、組織改組も含めた展開を遂げつつある。これはダイナミックな秩序形成による細胞ネットワークや組織・個体の形成を含むものである。このような本領域の活動と相補したプロジェクトに属する神経生理学や発生生物学を専門とする領域外研究者との連携を強化することによって、分子レベルから細胞・組織・個体レベルに至る超階層的な生命システムの研究発展が期待される。

また、本領域の公募班員のうち下記3名が新たに立ち上がった2つの新学術領域の計画研究代表者としてそれぞれ巣立って行っている（A01 重田、A02 前田 → 「高次複合光応答分子システムの開拓と学理の構築」、A02 塚崎 → 「動的構造生命科学を拓く新発想測定技術」）。彼ら3名の元班員には、引き続き本領域の班友として緊密な連携支援をしていただいているが、このように本領域のメンバー経験者が新たな新学術領域や大型プロジェクトの中核として活動展開をするという流れは今後とも予想される。こうした研究プロジェクトの活動の一部は、本領域とも密接な関わりがあるものと考えられ、領域間相互作用によって我が国の学術にさらなる広がりをもたらす可能性が期待される。したがって、これらの新学術領域間の連携にも積極的に取り組んでいきたい。

### 若手の育成と男女共同参画

本領域として若手の人材育成にも一層の力を注ぐことは言うまでもない。好評を博した若手研究会は既に10月に開催される予定の次回の企画が、若手が主体となって積極的に進められている。国際公開シンポジウムでの若手の発表機会とポスター賞授与などの企画も充実させていきたいと考えている。これらは異分野の若手交流という意味では既に大きな効果を上げているが、さらにそうした取り組みを前進させるために、異分野の研究の現場に若手を積極的参画させることも必要であろう。先に述べた「共同研究促進のための計測・計算セミ

ナー」には学生をはじめとする若手も積極的に参加しているが、その実践版ともいえるトレーニングコースを領域イベントとして企画していく。さらに、領域内の若手が、自身の所属研究室は異なる分野の研究室に滞在して共同研究やラボ体験などに参加する機会が得られるよう総括班として支援する。若手による異分野融合型の共同研究の企画を推奨する試みなども行ってさいきたい。

本領域では、男女共同参画の観点から、特に女性研究者の支援と育成にも力を注いでいきたい。本領域には5名の女性研究者が班員（公募研究代表者4名、計画研究分担者1名）として精力的に活動している。班員の研究室スタッフや博士研究員、学生を含めるとさらに多くの女性研究者が実質的に領域活動に関わっている。こうした女性研究者の層は、本領域が目指す既成の枠組みにとらわれない分野融合を実質的かつ強力に推進する力を秘めていると確信する。幸いなことに、先の5名の女性班員は先輩研究者として後進の女性研究者のロールモデルとしての役割を果たしている。例えば、本領域主催の「女子中高校生のためのサイエンスカフェ」はこのような特長が十分に活かされたイベントとなり、確実な手ごたえを生んでいる。こうした活動には今後とも力を注いでいく計画である。

なお、次回の公募研究の選定にあたっては、若手研究者と女性研究者の積極的な参画を希望することは言うまでもない。

### 海外との連携

本領域で実践している分野融合の試み（例えば超分子化学と生命分子科学の組織的なコラボレーション）は欧米をはじめとする海外においても類例がない。そのため、本領域の活動は分野融合の理想的モデルケースとして海外でも高く評価され始めている。領域の活動としては、既にサマースクールを通じて海外の若手の啓発を図るとともに、日韓生体分子科学セミナーを2回共同開催して組織強化につながる人的交流を深めてきた。こうした動きをさらに推進するために、本領域の主題を中国研究者と討議するアジア連携研究会"Supramolecular Dynamics at the Interface of Chemistry and Biology"の開催を皮切りに、東南アジアや欧米にも本領域の趣旨を共有する研究者連携を今後広げていく計画である。本領域の活動に貢献することが期待される海外研究者の招聘や共同研究、若手研究者の海外への派遣には総括班としてできるだけ支援をしたいと考えている。

### 広報活動

ニュースレターやホームページでの情報発信、マスメディアでの報道や放送番組出演、様々なアウトリーチ活動を通じてこれまで充実した広報活動を行ってきたが、今後は研究成果発信の機会が更なる勢いで増大するものと期待される。こうした状況に十分に対応できるよう、広報体制の強化を図る。