

機関番号：12608
領域設定期間：2018～2022年度
領域番号：8006
研究領域名（和文） 発動分子科学：エネルギー変換が拓く自律機能の設計
研究領域名（英文） Molecular Engine: Design of Autonomous Functions through Energy Conversion
領域代表者
金原 数 (KINBARA Kazushi)
東京工業大学・生命理工学院・教授
研究者番号：30282578
交付決定（予定）額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,193,600,000円

研究の概要

本研究領域では、外部エネルギーを受け取ることで機械的な構造変化を起こし、これを利用して別の形のエネルギーへと変換する分子装置を、「発動分子 (molecular engine)」と名付け、これを構築するための基礎学理を築くことを目的とする。このため、これまで異分野として独自に活動してきた合成化学、分子生物学、生物物理学、ソフトマター物理学、計測科学の専門家が連携して叡智を結集することで、ナノスケールの分子素子を組み上げ、さらにそれらを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。

本領域では石油化学由来の化成品を原料とする完全合成によるアプローチと生物由来の天然物を徹底的に改変するアプローチ、また、それぞれを融合するアプローチを駆使し、一分子の精密設計とそれらの階層化を通して、化学結合エネルギー、電気的エネルギー、力学的エネルギー、光エネルギー等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。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。分子が集積化して機能を発現する機構の解明と理論的解釈を確立することと合わせて、「発動分子科学」として学理を作り上げる。

研究分野： 化学、生物学、物理学、理論科学

キーワード： 分子機械：外部から刺激を加えることにより機械のように物理的に動く分子

1. 研究開始当初の背景

ナノスケールで機械のように動く分子、すなわち「分子機械」は、1960年代に Feynman がその概念を提唱して以来、ナノテクノロジーの究極の目標とされてきた。2016年のノーベル化学賞の受賞研究は「分子機械の設計と合成」であったが、半世紀を経てようやく合成分子に機械的な動きを起こさせる手法が確立した。一方で、これまで開発された人工分子機械は、「動く」というコンセプトの実現に焦点が当てられており、機械的な動きがもたらす独自機能については、いまだに決定的な実証例がなかった。他方、分子生物学や生物物理学の発展に伴い、我々の体の中には機械的な動きを起こす「生体分子機械」と呼ばれるタンパク質が多数存在し、生命活動の多くをこれらの分子の機械的な動きが支えていることが明らかになった。これらは主に化学物質であるATPの加水分解エネルギーを利用して「分子の機械的な動き」を起こし、これを「別の形のエネルギーに変換する」働きを担っている。これらを背景に本領域では、人工分子機械と生体分子機械を概念的に融合したエネルギー変換素子として「発動分子」を提案する。生体分子機械によるエネルギー変換効率は100%近くに達しているとされるものもあり、このような高効率変換実現のためには物理学的にも分子サイズでのダイナミクス制御が重要であるとされている。しかしながら、これまでの分子機械研究は動作原理や生物学的役割の理解を主目的としており、機能の改変や人為的制御などを通じたエネルギー変換素子という観点での研究は皆無であった。これらを背景に、物理、化学、生物の異分野研究連携により、分子という微小な素子により高効率でのエネルギー変換が可能となる「発動分子」を構築する学理を創出できれば、究極的には、エネルギー問題に対する革新的アプローチを提示することができ、その意義は学術分野に留まらず、社会的にも極めて高いと考えられる。

2. 研究の目的

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

3. 研究の方法

本領域では、「発動分子科学」の概念を確立するために、比較的単純な構造の小分子、タンパク質のような高次構造形成可能な高分子、これらを集積化した分子集合体、というスケールの異なるそれぞれの階層において、機械的な動きを介したエネルギー変換、すなわち「発動」を実現するための論理の構築を目指す。この目的のため、人工分子機械、生体分子機械、分子集合体研究において実験、計算、理論の各専門分野で実績を挙げている研究者を対象として、**A01**: エネルギー変換分子素子の合理的設計、**B01**: エネルギー変換機能を有する分子集団運動の設計、**C01**: 発動分子の精密分析、**C02**: 発動分子の理論解析の4つの研究項目を設定した。**A01** 班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などにより、多様なエネルギー源を別のエネルギー形態に変換するエネルギー変換分子素子の創造を行なう。**B01** においては結晶、液晶、高分子フィルムなどにおいて、人工分子、生体分子、ハイブリッド分子の集積化及び集団運動を利用したエネルギー変換に挑戦する。**C01** においては高速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う。**C02** において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。

4. 研究の進展状況及び成果

(1) 研究項目 A01 エネルギー変換分子素子の合理的設計

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

(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

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

(3) 研究項目 C01 発動分子の精密分析

リニア生体発動分子としてキチナーゼあるいはダイニン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。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。また、解析手法の高度化という観点から、高速AFMによる生体発動分子の動作機構解明、光と熱を利用したDNAの単分子操作など発動分子のエネルギー変換機構解明につながる多様な解析手法の検討が進んでいる。

(4) 研究項目 C02 発動分子の理論解析

分子動力学シミュレーションが生体発動分子のみならず、人工発動分子の機能発現機構の解明に有効であることが明らかになった。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。これらにより、計算科学的手法が広範な発動分子の解析に適用できることを示した。一方、発動分子集団の物理学的解析については、生体発動分子であるアクトミオシンを細胞サイズの液滴に封入することにより、発動分子複合体が「細胞内の対称性」を決めることを発見し、その仕組みを解明した。パーコレーション転移とよばれる物理現象が発動分子の集団で起こり、集団で生み出す力が細胞スケールの構造形成を制御することを明らかにした。また、発動分子のエネルギー論については、生体発動分子 F₁-

ATPase について、各種変異体がエネルギー変換効率に与える影響を 1 分子熱力学量測定により調べたところ、複合体の構造安定性が高効率のエネルギー変換に重要なことを明らかにした。高効率な人工発動分子実現に向けた重要な設計指針になると期待される。

5. 今後の研究計画

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

6. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

原著論文 (全 158 報) / 総説・解説 (全 47 報) / Archive (全 6 報)

1. “Tug-of-war between actomyosin-driven antagonistic forces determines the positioning symmetry in cell-sized confinement”, R. Sakamoto, M. Tanabe, T. Hiraiwa, K. Suzuki, S-I. Ishiwata, *Y.T. Maeda and *M. Miyazaki, *Nat. Commun.*, **11**, 3063 (2020), 査読有
2. “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
3. “Rad50 zinc hook functions as a constitutive dimerization module interchangeable with SMC hinge”, H. Tatebe, C. T. Lim, H. Konno, K. Shiozaki, A. Shinohara, *T. Uchihashi and *A. Furukohri, *Nat. Commun.*, **11**, 370 (2020), 査読有
4. “Introduction: Molecular Motors”, *R. Jino, *K. Kinbara, *Z. Bryant, *Chem. Rev.*, **120**, 1-4 (2020), 査読有
5. “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
6. “Artificial Smooth Muscle Model Composed of Hierarchically Ordered Microtubule Asters Mediated by DNA Origami Nanostructures”, K. Matsuda, A. M. R. Kabir, N. Akamatsu, Ai Saito, S. Ishikawa, T. Matsuyama, O. Ditzer, M. S. Islam, Y. Ohya, K. Sada, A. Konagaya, *A. Kuzuva, *A. Kakugo, *Nano Lett.*, **19**, 3933-3938 (2019), 査読有
7. “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
8. “Processive chitinase is Brownian monorail operated by fast catalysis after peeling rail from crystalline chitin”, *A. Nakamura, K. Okazaki, T. Furuta, M. Sakurai, *R. Jino, *Nat. Commun.*, **9**, 3814 (2018), 査読有

受賞等

1. 古田健也 令和 2 年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞
2. 細野暢彦 日本化学会 第 69 回進歩賞
3. 鈴木大介 平成 31 年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞
4. 坂本良太 第 14 回わかしゃち奨励賞・最優秀賞 など

ホームページ等

<http://www.molecular-engine.titech.ac.jp>