

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要
〔令和5年度事後評価用〕

令和5年6月30日現在

機関番号：12608
領域設定期間：平成30年度～令和4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
交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,193,600千円

研究成果の概要

本領域では、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、これまで個別の専門分野として研究が進められてきた人工分子機械と生体分子機械の研究者が連携することで、化学・生物・物理の3分野の連携と融合を達成し新たな融合学問領域を創成することを目指した。発動分子の構築原理を理解し、これまで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、その学理の確立に取り組んだ。その結果、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、応用を見据えた具体的な将来展望を拓くことができた。具体的な成果として、原著論文592報（うち領域内共同研究論文49報）、総説・解説（132報）等を発表した。総括班においては、領域会議の開催（計11回）、国際・国内シンポジウムの主催（計10回）、学会における共催・協賛シンポジウムの開催（計29回）、研究手法などの支援を行う発動分子 Hub の設置などを通じて、異分野連携を積極的に推進し、大きな成果を得ることができた。

研究分野：構造有機化学および物理有機化学関連、生物物理学関連、生物物理、化学物理およびソフトマターの物理関連

キーワード：発動分子、分子機械、エネルギー変換、集団運動、アクティブマター

1. 研究開始当初の背景

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、そ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要な要素として、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、そ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、および一分子計測、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

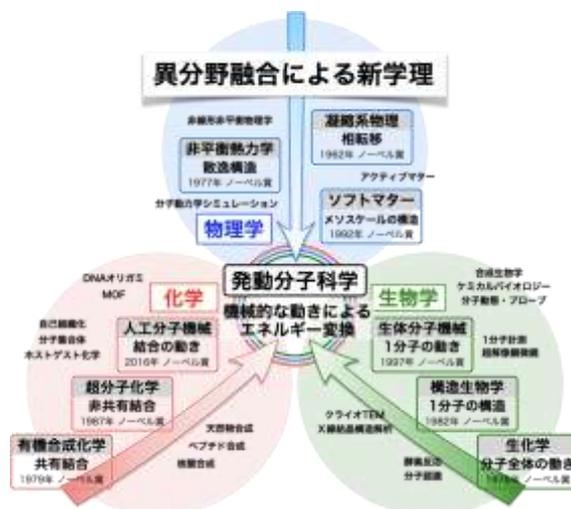


図1 本領域の学術的背景

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（図 1）。本領域では、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。

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、さらにそれらをミクロスケールに組織化することにより、様々なエネルギー源を利用した超高効率エネルギー変換システムの構築を可能にし、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 2）。

具体的には、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した。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」の開発を目指した。同時に、これまで生体分子を対象に発展してきた一分子計測法、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な解釈を合わせて、「発動分子科学」の学理を確立することを目的とした。



図 2 発動分子の概念

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した。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目的とした。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および集団運動を利用したエネルギー変換に挑戦した。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った。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の解明を目的とした。これらを統合し、発動分子の *de novo* 設計への道筋を開くことを目指した。

4. 研究の成果

【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」等を課題とし、公募研究では、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行った。

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-池口，論文1），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2），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3），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-内橋-前多，論文4）など顕著な成果を挙げた。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5），金属錯体（細野，論文6），ペプチド（川野，論文7）など多岐にわたる。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。

【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光学機能創出」「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。

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（穴戸，論文8など），生体発動分子素子の階層化による物質輸送（角五-葛谷，論文9など），小さな分子性結晶の水中での自律遊泳の実現（景山，論文10）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（相樂，論文11），光により駆動する両親媒性分子発動分子集合体（東口，論文12）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。

【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13）あるいは PET 加水分解酵素（飯野-古賀，論文14）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（村田-内橋，論文15など）。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（村田-高橋-須藤，論文16など）。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（笠井-内橋，論文17），光と熱を利用した DNA の単分子操作（東海林，論文18）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。

【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-金原，論文1）。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19）。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20）。さらに，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21）。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22），および，バクテリアべん毛モーターが備える協動的で動的なトルク調整メカニズム（鳥谷部，論文23）を解明した。このように，

発動分子素子の集団運動について理論的理解が飛躍的に進んだ。

【総括班の活動】

総括班においては、領域における研究連携が円滑に進行するよう支援するため、以下の活動を行った（図3）。

- (1) 領域会議の開催：領域全体での進捗を報告し、班員の積極的な交流と連携を促進するため領域会議を述べ11回（対面5回，オンライン6回）開催した。
- (2) シンポジウムの開催，国内学会・研究会の支援：最新の研究動向を探り，領域の研究成果を広く公開するため，関連分野で活躍する研究者を招待し，シンポジウムを主催した（国際3回，国内7回）。さらに，本領域と関連が深い日本化学会，日本生物物理学会，日本蛋白質科学会，日本物理学会等でシンポジウム等を共催・協賛し（国際9回，国内20回），関連研究者との交流を深めた。
- (3) 発動分子ハブ（Hub of Molecular Engines (ME-Hub)）の設置・運営：東京工業大学内の共同研究スペースに連携研究支援組織として発動分子ハブを設置した。共通機器として高速AFMを整備するとともに，常駐の研究補助員を雇用し組織的に以下の活動を支援した。
 - ① 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
 - ② 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伝授
 - ③ 計測・理論研究支援：高い時空間分解能で発動分子が有する動きの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
 - ④ 生体・人工合成研究支援：タンパク質工学的的手法および有機合成化学的手法を中心にした，発動分子の合成支援
- (4) 発動分子科学産官学連携イノベーションスクール（ME-Innov）：研究成果の社会実装へのロードマップを作成するため，見識のある企業関係者によるセミナーを開催し，具体的な課題とその解決策，産官学連携への取り組み方について情報交換を行った（参画企業数9社，計9回）。
- (5) 若手研究者育成支援：若手研究者の育成，将来の研究者ネットワーク構築を促進するための若手会を組織し，分野横断型研究の経験が積めるよう積極的に支援した。短中期滞在型共同研究の推進，若手研究者の海外での武者修行を推奨し旅費を支援した。
- (6) 領域活動の取りまとめと広報：領域HPの開設・運営，出版物の編集・発行を行なった。プレスリリースを利用した成果の社会への発信も支援した。
- (7) アウトリーチ活動：班員による出張講義，オープンキャンパスでの成果の発信，市民講座での講演等を支援し，本領域が対象とする研究分野を担う次世代の研究者の育成に取り組んだ。
- (8) 国際活動支援：国際研究ネットワーク（ME-Net）構築のため国際連携活動を支援した。

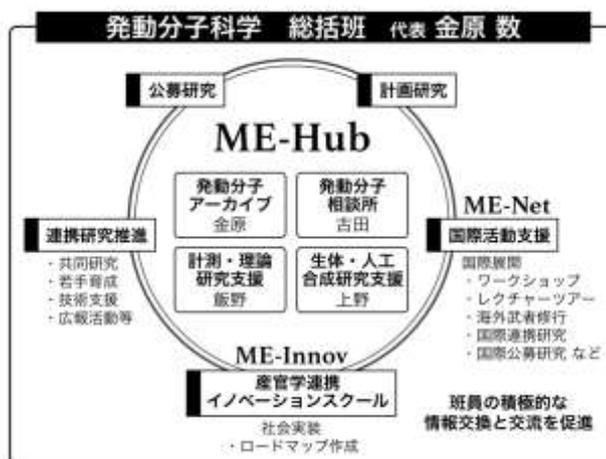


図3 総括班の構成

5. 主な発表論文等（受賞等を含む）

領域全体の成果：原著論文（全592報）/総説・解説（全132報）/Archive（全18報）

(1) 原著論文（抜粋）

1. “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
2. “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
3. “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
4. “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
5. “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
6. “An approach to MOFaxes 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
 7. “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
 8. “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
 9. “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
 10. “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
 11. “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
 12. “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
 13. “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
 14. “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
 15. “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
 16. “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
 17. “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
 18. “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
 19. “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
 20. “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
 21. “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
 22. “Cooperative Stator Assembly of Bacterial Flagellar Motor Mediated by Rotation”, KI. Ito, S. Nakamura, *S. Toyabe, *Nat. Commun.*, **12**, 3218 (2021), 査読有
 23. “Optimal Rectification without Forward-Current Suppression by Biological Molecular Motor.”, Y. Nakayama, *S. Toyabe, *Phys. Rev. Lett.*, **126**, 208101 (2021), 査読有

(2)受賞等：

文部科学大臣表彰 科学技術賞：1名
文部科学大臣表彰 若手科学者賞：4名
日本化学会 進歩賞：3名
他 179件

ホームページ等

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