

Bottom-up creation of
cell-free molecular systems:
surpassing nature



Newsletter



文部科学省 科学研究費助成金
令和3年～7年度 学術変革領域研究A

生物を凌駕する
無細胞分子システムのボトムアップ構築学

03

September 2023

令和3年～7年度 学術変革領域研究A

生物を凌駕する
無細胞分子システムの
ボトムアップ構築学



分野融合による学際的研究

Newsletter

03

September 2023

CONTENTS

- 02 はじめに
- 04 公募班
- 16 開催報告
- 24 研究成果

はじめに

D01班の代表をしております油谷です。この度、ニュースレター 3号の巻頭言を書くことになりました。これまで創刊号で松浦総括による当学術変革領域の目指す学術的・研究的な意味、2号でC01班の川野教授から「学術変革領域」という名称に相応しい体制の在り方や、プロジェクトの進め方が述べられてきました。そこで今回は、当学術変革領域が推進している共同研究、融合研究について私見を述べたいと思います。

学際的研究として

2020年ごろから学際的研究、学際領域といった言葉を聞く機会が多くなりました。一般的に「学際的研究」とは「二つ以上の異なる専門性を持つ学問分野が連携や協働し実施する研究」です。最先端の研究課題において、一つの学問分野では解決が困難な研究課題も、複数の学問分野を統合して横断的に推進することで解決することは多々あります。事実、当学術変革領域でも、無細胞分子システムという一つの課題に対し、有機化学、生物工学、合成生物学、電気化学、統計科学、ナノ工学と言った6種類の異なった学問分野が協働して取り組む建付けになっています。

学際的研究には二つの種類があると思います。一つは設定した課題が大きいために、単一の学問分野ではそもそも対応が不可能であり、複合的な視点を持つ学際的研究でのみ解決を目指すことができるものです。例としては、地球温暖化対策のための技術開発とか資源循環型社会実現に向けたなんとかという課題があります。言うまでもなく、これらの課題は複合要因に端を発するものである以上、解決には多くの学問分野が協働する必要があります。

もう一つの学際的研究の種類とは、専門的な学問が行きついた先に他の学問分野と融合せざるを得ない課題がでてきた場合です。ある分野の学問をつきつめていき、そのメカニズムや原理を明らかにしようとしていくと、どうしても物理や数学に近い部分がでてくるが多くなるのは想像に難くないと思います。また、最近の生物系ではビッグデータ化が進んでいることから、情報科学との連携なども必要になってきていることも皆様よくご存じかと思います。生物学をさらに突き詰めていくと、細胞やゲノムも分子として考えるようになりますし、分子を扱うためにも有機化学やナノ工学と言った工学的なアプローチも必要になってきます。

我々の「生物を凌駕する無細胞システムのボトムアップ構築学」は言うまでもなく、後者に位置する学際的研究であると言えます。細胞が持つあるシステムの制御メカニズムへの理解を突き詰めていくと、最終的にはそのシステムを分子という有機物で再現することにつながると思います。これこそが無細胞システムのボトムアップ構築学になるのではないで

から学問分野の創出へ

油谷 幸代

国立研究開発法人産業技術総合研究所
生命工学領域研究企画室長



しょうか。

学際的研究から学問へ

学際的研究を進めていくと、元々異なった学問分野が連携・融合することで、新しい視点が生まれ、新規の解析手法や技術が開発されることは多々あります。また、従来法では不可能だった新規発見も多く行われます。これらの成果が積み重なり、体系的にまとめられた知識として整理されていくと、これは一つの専門性をもった新しい学問の創出となります。松浦総括が常々発言されているかと思いますが、この学術変革領域は新しい学際的研究としてスタートしましたが、無細胞システムという一つの新しい専門分野の創出を目指していると私は思っています。

では、学際的研究から新しい学問分野を創出するために必要なことは一体何でしょう？

融合研究の難しさ

ここからは、私の専門分野を元に学際的研究が学問へと昇華していくために必要な事について考察していきたいと思います。今回の学術変革領域研究でD01班の役割は統計科学的解析となっていますが、本来、私の専門はシステム生物学とか数理生物学という分野です。より一般的な言葉で言えば、バイオインフォマティクスと言った方がわかりやすいかもしれません。日本におけるバイオインフォマティクスの歴史は浅く、本格的に活発化してきたのは2000年前後のヒトゲノム解析時代からであり、精々30年弱の学問分野になります。この分野の特徴として、研究者は基本的にデータ創出を行いません。バイオインフォマティクス研究とは、すでに何らかの形で存在しているデータから、新規の意味抽出をするためのアルゴリズム開発や技術開発、開発した技術を適用した生物学的な新規知見の発見、さらに場合によってはデータ統合のデータベース構築も研究対象になります。このような特徴から、他分野、特にデータを創出する分野との連携や共同研究は前提条件ともいえる学問分野ともいえます。

生命系においてインフォマティクス技術を最初に必要としたのは、先にも記載したようなゲノム解析分野です。2000年前後には指導教官の下で文科省のゲノム特定領域に参画し、様々な先生方と交流させていただきました。その後、バイオインフォマティクス分野の国内2大拠点である東大医科研と京大化研がボストン大学とフンボルト大学と共に立ち上げたゲノム情報科学研究教育機構でバイオスタティスティクス分野の教員として、特に医学系分野の先生方との共同研究を行いました。産総研に異動後も数年はバイオインフォマティクス、生物情報学の専門部署に所属しながら、様々な分野の実験科学の専門家との共同研究をさせていただいてきました。が、いまだに「実験科学と情報科学の融合」と言われています。

「ゲノム解析をやるためには実験と情報を融合させなければ！」と言っていたころから20年経っても、分野によっては情報科学との融合を謳う必要があるくらい実験科学と情報科学は分野として乖離している事を実感しています。

その一方で、医療分野やゲノム解析分野では、今や情報科学が開発したアルゴリズムを搭載したツールやソフトウェアが当然のように使用され、それぞれの分野に適した新しい情報技術や数理モデルなどが日々開発されています。これは、医療分野やゲノム解析分野では実験科学と機械工学（NGS等）と情報科学が真に融合し、専門的な学問分野へと昇華したからこそだと思います。医療分野でもゲノム解析分野も、当初は専門性の違いからくる軋轢は実際にありましたが、場合によっては激しい意見の対立もありました。しかし、新規知見の発見には、実験科学の創出する新しいデータも情報科学が開発する新しい解析技術も両方が絶対に必要であったことから、「情報科学は使えない」とか「実験科学はわかってくれない」という否定ではなく、どうにかして相手を知ろう・わかろうとしてきた結果が現在の学問分野への昇華につながったのではないのでしょうか。

実験科学と情報科学や理論系はそもそも言語が違うので、融合は簡単ではありません。実際に、融合を目指しながらも、残念ながらどうしても情報科学との融合が難しかった分野もあります。もちろん、融合することで素敵な成果を得られた可能性は否定できませんが、融合するまでもなく成果が得られる学問分野も確実に存在します。よって、異分野と融合できなかった、融合しなかった事がその学問分野の重要性や発展性等とは全く関係はありません。逆説的ではありますが、学術的な発見や知見創出のために真に必要なであれば、学問分野の専門性がどんなに離れていて、言葉がどれだけ通じなくても、研究者は自分の興味を満たすために融合研究を実施せざるをえないことになると思っています。融合研究の難しさとは、研究者本人の意識などではなく、実は学問分野として本当に融合すべき必要性があるかどうかにかかっているのではないのでしょうか。

終わりに

最近科研費系PJにほとんど参画していませんでしたが、今回、久しぶりに大型の科研費PJに参画し、学際的研究に携わることになりました。自分の専門性から異分野の研究者と数多く融合研究とか共同研究を実施してきましたが、これだけ多彩な学問分野の研究者と、学術的な興味を中心にした研究を実施するというのは本当に久しぶりになります。個人的には、無細胞システムは理論的に構築し最適化できる制御系として、とても興味深い課題です。うまく学際的研究が融合研究として進み、最終的には無細胞システム構築学という学問へと昇華できることを心から期待しています。

DNAをビルディングブロックとした 酵素の集積状態の構築

生体では様々な物質が組織体を構成することで、多彩で高効率な機能を発揮している。このような生体内システムのように、機能を持った分子を自在に操作して、ユニークな構造体を構築することで、単一分子では発揮することができないような多彩な機能を発揮することができると期待される。そのような効率的な多段階反応を試験管内で実現するために、機能性ビルディングブロックであるタンパク質や酵素を自在に配列することができれば、生体内システムに倣った高い効率の連続反応が実現できると期待される。さらには、その組み合わせ次第で天然には存在しえない物質生産を実現する天然を超越した多段階反応システムが構築できると期待される。また、DNAはその高い自己集合性から、二重らせん構造を基本とした構造予測が容易な構造体であり、設計次第で安定で精密な高次構造体が自在に構築できるため、構造ビルディングブロックとして非常に有用であると期待される。そこで本研究では、我々がこれまでに開発してきたDNAで構築された構造体(DNAナノ構造体)に、複数種類のタンパク質・酵素を迅速かつ定量的に配置することができる技術「DNA結合性アダプター法」を活用して、複数種類の酵素が集積した構造体を構築する。まず、DNAナノ構造体にDNA結合性アダプターを介して複数種類の酵素を配置し、さらにその構造体をDNAの自己集積化能を利用して集積化させることで、規則性を持って酵素を集積させた構造体の構築をおこなう。それらの酵素が関与する連続する酵素反応の効率を集積状態と分散状態で評価する。

研究
代表者

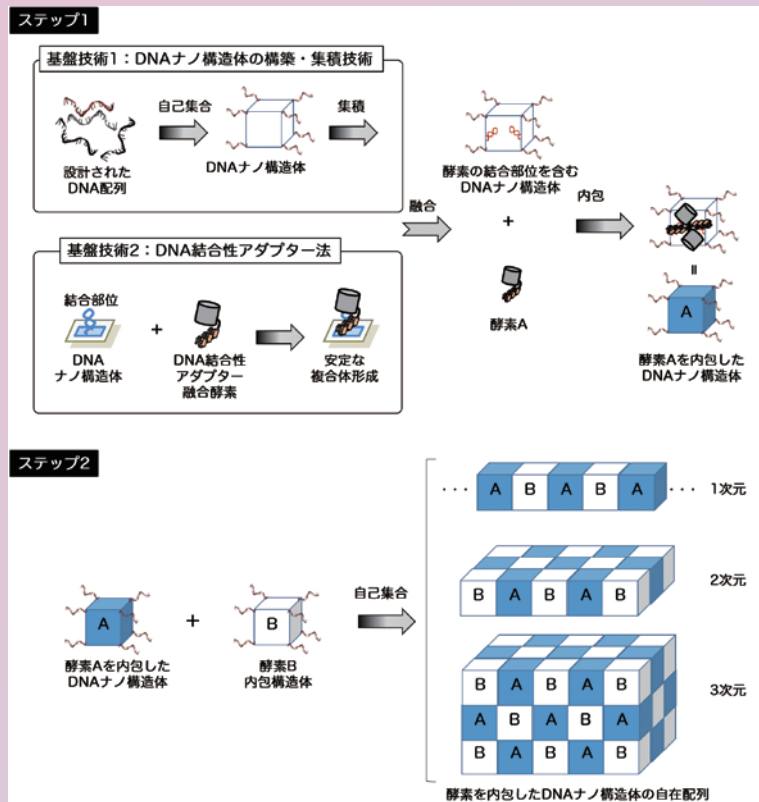


中田 栄司
京都大学・准教授

2005年、九州大学で博士(工学)を取得後、京都大学、スイス連邦工科大学ローザンヌ校(EPFL)、徳島大学を経て、2010年に京都大学エネルギー理工学研究所講師、2017年より同准教授。

関連文献

1. Design of modular protein-tags for the orthogonal covalent bond formation at specific DNA sequences, Thang Minh Nguyen, Eiji Nakata, Masayuki Saimura, Huyen Dinh, Takashi Morii, *Journal of the American Chemical Society*, 139, 8487 (2017)
2. Rational design of a DNA sequence-specific modular protein tag by tuning the alkylation kinetics, Thang Minh Nguyen, Eiji Nakata, Zhengxiao Zhang, Masayuki Saimura, Huyen Dinh, Takashi Morii, *Chemical Science*, 10, 9315 (2019)
3. Tuning the reactivity of a substrate for SNAP-tag expands its application for recognition-driven DNA-protein conjugation, Zhengxiao Zhang, Eiji Nakata, Huyen Dinh, Masayuki Saimura, Arivazhagan Rajendran, Kazunari Matsuda, Takashi Morii, *Chemistry A European Journal*, 27, 18118 (2021)

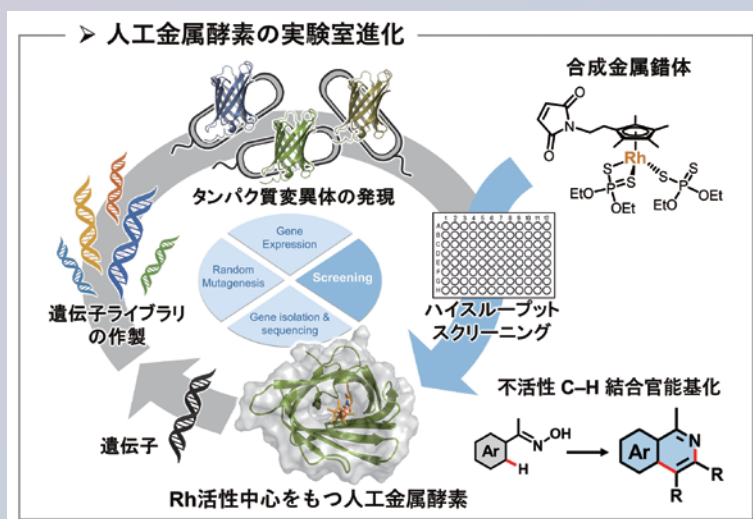


DNAを構造ビルディングブロックとした集積体の構築例(2種類の酵素の場合)。DNAナノ構造体の構築・集積技術と酵素の配置技術を組み合わせて、酵素を自在に配列し(ステップ1)、さらに、その構造体の集積化を制御して酵素を内包したDNAナノ構造体の様々な集積状態を創製する。

人工金属酵素の実験室進化を実現する 無細胞分子システムのボトムアップ構築

持続可能な社会の実現に向け、酵素や微生物などの生体触媒を用いた化学合成プロセスに注目が集まる昨今、これら生体触媒の反応適用範囲を本来の生体反応だけでなく、非天然の化学反応にまで拡張する試みが、近年、精力的に行われている。その試みの一つに、非天然の合成金属錯体とタンパク質を組み合わせた「人工金属酵素」の開発が挙げられる。自然界には見られないユニークな反応性を有する合成金属錯体を、人工の補因子としてタンパク質独自の化学反応場へと導入することで、人工金属酵素は、非生物学的な化学反応において優れた触媒活性を発揮する。本公募研究では特に、有機化合物に数多く存在するC-H（炭素-水素）結合を直接的に変換可能な「後周期遷移金属による不活性C-H結合官能基化反応」に着目し、無細胞分子システムを基盤とした実験室進化により、不活性C-H結合の位置選択的官能基化を実現する新規人工金属酵素の創製に着手する。

代表者らはこれまでに、芳香族C-H結合活性化を経由するアセトフェノンオキシムとアルキンの付加環化反応において有望な触媒活性を示す「ロジウム錯体含有人工金属酵素」の構築を報告した。さらに、このロジウム錯体人工金属酵素に対して、独自のアフィニティークロマトグラフィー技術を基盤とした無細胞条件下での実験室進化（下図）を実施することで、その触媒反応効率（kcat/KM）を35倍以上に向上させることに成功した（J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 8285）。本進化実験により獲得された人工金属酵素は、不活性な芳香族C-H結合の直接的官能基化という酵素が本来実行しない非生物学的な化学反応を実現する生体触媒であり、既存の生合成経路に対して新規な非天然の物質変換を組込む可能性を秘めている。また現在、領域内の他の計画班・公募班との共同研究を通して、より迅速かつ高正確な酵素のハイスループットスクリーニングを実現する新規無細胞分子システムの構築にも着手している（Angew. Chem. Int. Ed. 2023, in press）。今後、本無細胞分子システムを人工金属酵素の実験室進化へと適応することで、より高難度かつ挑戦的な不活性C-H結合官能基化反応を実現する新規人工金属酵素の創製をめざす。



非天然の合成金属錯体を活性中心に有する人工金属酵素の実験室進化：ランダム変異導入によって作成したタンパク質変異体ライブラリに対して、合成金属錯体を複合化しハイスループットスクリーニングことで、非生物学的な芳香族C-H結合官能基化に対して高い触媒活性を示す人工金属酵素を獲得する。



研究
代表者

加藤 俊介
大阪大学・助教

2021年3月に大阪大学大学院・工学研究科にて博士（工学）を取得。在学中にアーヘン工科大学・バイオテクノロジー研究所に8カ月間留学。2021年4月より、大阪大学大学院・工学研究科にて助教に就任。

関連文献

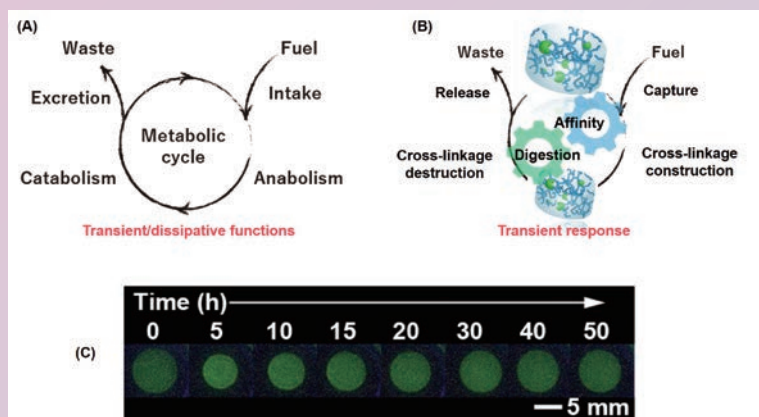
1. Chitin- and Streptavidin-Mediated Affinity Purification Systems: A Screening Platform for Enzyme Discovery, Shunsuke Kato*, Koki Takeuchi, Motonao Iwaki, Kentaro Miyazaki, Kohsuke Honda, Takashi Hayashi*, **Angewandte Chemie International Edition**, in press (2023)
2. Evolutionary Engineering of a Cp*Rh(III) Complex-Linked Artificial Metalloenzyme with a Chimeric β -Barrel Protein Scaffold, Shunsuke Kato, Akira Onoda*, Ulrich Schwaneberg, Takashi Hayashi*, **Journal of the American Chemical Society**, 145, 8285 (2023)
3. Directed Evolution of a Cp*Rh(III)-Linked Biohybrid Catalyst Based on a Screening Platform with Affinity Purification, Shunsuke Kato, Akira Onoda*, Naomasa Taniguchi, Ulrich Schwaneberg, Takashi Hayashi*, **ChemBioChem**, 22, 679 (2021)

合成ハイドロゲルを材料基盤とした シグナル伝達システムの構築

生命は外部環境との継続的な物質・エネルギーのやりとりを伴いながら駆動する無数の代謝反応のカスケード化により維持される非平衡系である（図A）。この非平衡的性質が物質分泌、細胞増殖、組織体構築を始めとする分子から細胞、組織ひいては個体レベルまでの種々の生命機能の寿命、修復性、堅牢性において重要な役割を担う。対照的に、従来の人工材料は熱力学平衡論に基づいた機能・システムの設計が一般的であり、生体のように非平衡条件下においてダイナミックに機能する材料の例は少ない。

我々は、これまでに報告してきたタンパク質や細胞などの生体分子を認識し、その機能を制御する高分子材料の設計戦略を複合化することで、生体分子を燃料として非平衡機能を示すハイドロゲル材料に関する研究を展開している（図B）。具体的には、カチオン性ポリペプチド（ポリリシン）認識および分解の2種の機能を同化および異化経路として連結した閉回路機能をゲル内に設計することで、ポリリシンを燃料として非平衡条件下における過渡的応答を示す『代謝回路インスパイアードゲル』を報告した。本ハイドロゲルは静電的相互作用によりポリリシンを燃料として摂取し、ゲル内架橋構造を構築することで体積収縮を示した後に、次いで生じる燃料の分解および老廃物の放出により自律的に初期状態へ戻ることが明らかとなっている（図C）。加えて、燃料摂取・消費に伴う過渡的体積変動を利用してハイドロゲル内に担持した物質の過渡的かつ繰り返しの徐放も可能であった。

本公募研究では『代謝回路インスパイアードゲル』の設計指針を技術基盤として、標的酵素を燃料として非平衡機能を示す『Enzyme-fueled代謝回路インスパイアードゲル』の開発および酵素を燃料として非平衡材料機能もしくは他酵素反応へと変換する『無細胞シグナル伝達システム』の構築を志向した研究を行っている。これまでに、カチオン性酵素（リゾチーム）を燃料モデルとして、負電荷部位およびタンパク質分解酵素トリプシンを導入したハイドロゲルが、リゾチームを摂取・消費することで過渡的な体積変動および機械的強度変化を示すことを見出している。いうまでもなく、酵素は多くの代謝プロセスに密接に関与していることから、本技術は非平衡生命現象にダイナミックに介入し抑制または活性化するバイオマテリアルや酵素反応をカスケード化したデバイスなどのへの応用が期待される。併せて、アミノ酸誘導体を燃料として、ペプチド縮合および分解反応からなる回路をハイドロゲルナノ粒子内に構築することによる燃料駆動の散逸応答を示す人工材料に関しても研究を展開している。これらの研究を通して、生命のようにダイナミックに躍動する人工分子システムの実現を目指す。



(A) 生体システムの非平衡的性質 (B) 代謝回路インスパイアードハイドロゲルの設計概念 (C) ポリリシンを燃料としたハイドロゲルの過渡的体積変動

研究
代表者



仲本 正彦
大阪大学・助教

九州大学・大学院工学研究科で博士の学位を取得後、カリフォルニア大学アーバイン校化学科の博士研究員を経て2020年より大阪大学・大学院工学研究科・助教。

関連文献

1. Fabrication of a Polymeric Inhibitor of Proximal Metabolic Enzymes in Hypoxia for Synergistic Inhibition of Cancer Cell Proliferation and Migration, Yuki Koba, Masahiko Nakamoto*, Michiya Matsusaki*, **ACS Applied Material Interfaces**, 14, 51790 (2022)
2. Biomacromolecule-fueled Transient Volume Phase Transition of a Hydrogel, Masahiko Nakamoto*, Siro Kitano, Michiya Matsusaki*, **Angewandte Chemie International Edition**, 61, e202205125 (2022).
3. Abiotic Mimic of Endogenous Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Engineering Synthetic Polymer Nanoparticles for Use as a Broad-Spectrum Metalloproteinase Inhibitor, Di Zhao, Olivia Rose Benice, Shih-Hui Lee, Kenneth J. Shea, **Journal of the American Chemical Society**, 142, 5, 2338 (2020).

光物理作用による 超越分子システムのボトムアップ構築

本公募班では、レーザーの物理作用（電場・熱等）を駆使することで様々な有機・生体分子の凝集・配列を時空間制御し、超越分子システムをボトムアップ構築することを目指している。

本学術変革領域の主な対象である有機・生体物質の多くは、弱い分子間引力を結晶化や自己組織化の駆動力としており、これは生物が示す多様かつ動的な機能の起源である。一方、有機・生体物質は、その弱い分子間引力が原因となり、濃度や温度などのパラメータを網羅的に変えたとしても、所望の構造・形状・サイズ・機能の集合体を作製することは容易ではない。近年では、このようなパラメータ制御の煩雑さをさけるために、分子構造の化学的改変により分子間引力を増強する化学的アプローチが提唱されている。一方分子構造の改変は、分子が本来有する構造・機能を損ねることが避けられず、また多種多様な有機・生体物質に応用するのは限界がある。

一方これまで本公募班代表者の吉川は、レーザーを用いた結晶化（核発生・成長）制御法の開発に取り組み、自発的には得られない（得ることが難しい）構造・形状・サイズ・品質の結晶が得られることを示してきた（関連文献参照）。本手法はレーザーの物理作用（電場・熱等）を外部刺激として、分子間引力を調節することに基づいている。例えば、本公募班代表者は、超短パルスレーザーを集光照射することで発生する力学的な刺激を駆使して、結晶の核発生や成長を時空間制御で見出ししてきた。これまでに本手法を用いて、タンパク質、医薬品化合物、電気光学材料など、様々な有機・生体物質に対して、その結晶核発生の時空間制御、結晶形状制御、結晶の大型化などが実現できることを示しており、本公募研究でも有機・生体物質の集光構造形成を制御するための基盤技術の一つとして利用する。また別のレーザー技術として、光ピンセット技術も駆使する。光ピンセット技術は、レーザーを高開口数の対物レンズで集光し、光電場由来する圧力（勾配力）により微小粒子を集光領域に捕捉するものである。本手法は微粒子の操作手法として広く使用されており、近年では、本手法を基盤として集光領域での分子を濃縮し結晶化を誘導することも報告されている。

本研究では、以上のレーザーの物理作用を利用した結晶化制御の手法論を、本領域の研究者が有する様々な生体分子の凝集・配列の制御に応用することで、超越分子システムのボトム

アップ構築における物理的なアプローチを提示する。これら手法は光物理作用に基づくため、特異な光化学的反應を経由せず、多種多様な有機・生体物質に応用することができる。既に公募班として本領域に参画した後に、多様な領域共同研究の推進により興味深い結果が得られつつあり、今後順次紹介できることを期待している。

本公募領域では、レーザーの物理作用（電場・熱等）により分子を自在に集める・並べることで、特殊な構造・機能を有する超越分子システムをボトムアップ構築することを目指している。本目的達成のため、本公募班代表者が独自開発してきた様々なレーザー結晶化法を基盤技術とし、本領域が有する様々な有機・生体物質の系に応用する。

研究
代表者



吉川 洋史
大阪大学・教授

大阪大学工学研究科で学位を取得。大阪大学特任研究員、ハイデルベルグ大学博士研究員、埼玉大学助教、准教授、教授等を経て、2021年4月から大阪大学大学院工学研究科の教授

関連文献

1. Spatiotemporal Control of Ice Crystallization in Supercooled Water via an Ultrashort Laser Impulse, Hozumi Takahashi, Tatsuya Kono, Kosuke Sawada, Satoru Kumano, Yuka Tsuru, Mihoko Maruyama, Masashi Yoshimura, Daisuke Takahashi, Yukio Kawamura, Matsuo Uemura, Seichiro Nakabayashi, Yusuke Mori, Yoichiro Hosokawa*, Hiroshi Y. Yoshikawa*, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 14, 4394-4402 (2023).
2. Promotion of protein crystal growth by actively switching crystal growth mode via femtosecond laser ablation, Yusuke Tominaga, Mihoko Maruyama*, Masashi Yoshimura, Haruhiko Koizumi, Masaru Tachibana, Shigeru Sugiyama, Hiroaki Adachi, Katsuo Tsukamoto, Hiroyoshi Matsumura, Kazufumi Takano, Satoshi Murakami, Tsuyoshi Inoue, Hiroshi Y. Yoshikawa*, Yusuke Mori, *Nature Photonics*, 10, 723-726 (2016).
3. Laser ablation for protein crystal nucleation and seeding, Hiroshi Y. Yoshikawa*, Ryota Murai, Hiroaki Adachi, Shigeru Sugiyama, Mihoko Maruyama, Yoshinori Takahashi, Kazufumi Takano, Hiroyoshi Matsumura, Tsuyoshi Inoue, Satoshi Murakami, Hiroshi Masuhara, Yusuke Mori, *Chemical Society Reviews*, 43, 2147-2158 (2014).

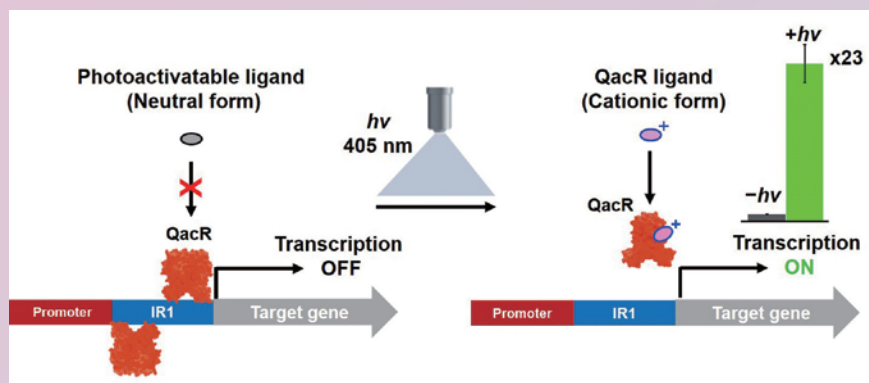


合成分子と生体分子によって超越する 遺伝子発現光制御システムの構築

細胞内における遺伝子発現は転写調節因子とよばれるタンパク質によって発現量が巧妙に調節されており、細胞機能を維持するための基盤となるシステムといえる。そのため、遺伝子発現機能の再構築は生命機能のシステムを理解するために重要視されている。外部刺激を利用した転写量の自在な制御法を再構築できれば、無細胞も含めたさまざまな遺伝子発現系を任意に動かすことが可能となる。光は範囲、時間、量を選択して照射することができるため、時間空間的な操作が可能な外部刺激源として生命活動の制御に利用されている。その一方で、既存の遺伝子発現システムの光制御法においては、光応答による発現量の差、利用できる波長、可逆性などの観点で課題がある。

本研究では、光応答性のリガンドを利用した遺伝子発現の光制御システムの開発を行うことを目的としている。近年、Si-キサントン系の化合物が光照射による構造変換によって、大きく蛍光が上昇し、超解像イメージング等へ応用されている。われわれはこの構造変換において色素が中性からカチオン性になること、および、細菌 (*S. aureus*) 由来の薬剤排出に関わる転写因子、QacRの機能に着目し、光応答性の遺伝子発現制御システムの構築に取り組んだ。QacRは通常は対応するDNA配列 (IR1配列) に結合することで薬剤排出に関連する遺伝子を制御するリプレッサーとしてはたっている。ここにリガンドが結合すると、QacRはIR1配列から解離し、下流の遺伝子発現が活性化される。リガンドとして芳香環を有するカチオン性の化合物が報告されており、これらの化合物間における構造の類似性は低い。そこで、光照射によってカチオン性を示すSi-キサントン系の化合物をリガンドとして利用できるのではないかと考えた。

上記のデザインに基づき、光応答性リガンドとなるSi-キサントンを合成した。光照射を行ったところ速やかに変換が起こり、発色団の形成に伴い蛍光の大幅な増大が確認された。光照射前後におけるQacRとの結合を評価したところ、光照射後の化合物はQacRに強く結合することが確認された、続いて無細胞転写系による遺伝子発現量を評価したところ、光照射後ではmRNA量の増加が見られ、本遺伝子発現制御システムの光駆動化に成功した。本系は既存のケージド化合物を用いた系で見られる副生成物が発生せず、光変換は短時間で効率よく起こるため、長時間の紫外線照射を必要としない。加えて、この光応答性のリガンドは光照射により蛍光性を持つため、発光性のレポーターがなくても照射した部分を可視化検出できるという利点を有している。



本手法による光転写制御システムのスキーム。左側の活性化前においてリガンドはリプレッサー (QacR) に結合せず、転写は抑制されている。光照射によってリガンドはカチオン性の蛍光性化合物へと変換されQacRに結合し、DNAからリプレッサーが解離し、下流の転写が活性化される。



研究
代表者

藪島 維文
大阪大学・准教授

2010年京都大学にて博士の学位を取得。東京大学特任助教、大阪大学特任助教、助教を経て2022年から同大学准教授に。2022年よりJSTさきがけ研究者を兼任。

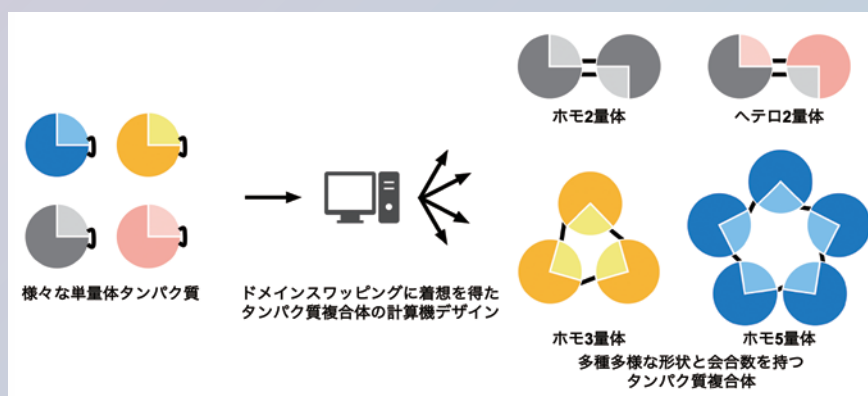
関連文献

1. A Photodeactivatable Antagonist for Controlling CREB-Dependent Gene Expression, Takuma Imoto, Masafumi Minoshima, Tatsushi Yokoyama, Ben P. Emery, Steven, D. Bull, Haruhiko Bito, Kazuya Kikuchi*, *ACS Central Science*, 6, 1813 (2020)
2. Efficient visible/NIR light-driven uncaging of hydroxylated thiazole orange-based caged compounds in aqueous media, Ryu Hashimoto, Masafumi Minoshima, Souhei Sakata, Fumihito Ono, Hirokazu Ishii, Yuki Watakabe, Tomomi Nemoto, Saeko Yanaka, Koichi Kato, Kazuya Kikuchi*, *Chemical Science*, 12, 7462 (2022)
3. Development of a Versatile Protein Labeling Tool for Live - Cell Imaging Using Fluorescent β -Lactamase Inhibitors, Masafumi Minoshima, Taro Umeno, Kohei Kadooka, Margaux Roux, Namiko Yamada, Kazuya Kikuchi*, *Angewandte Chemie International Edition*, 62, e202301704 (2023)

二次構造モチーフに着目したデザイン戦略によるタンパク質複合体のボトムアップ構築

自然界の多くのタンパク質は、秩序だった形を持つ複合体構造を形成することで高度な機能を発揮し、生命システムを支えている。レゴブロックを組み立てるように複合体構造を人工的にデザインし、望みの形を持つタンパク質複合体構造を自在につくり上げることができれば、効率的な触媒反応が可能な新規酵素複合体や遺伝子発現を人工的に制御する調節タンパク質複合体のデザイン、ウイルス様複合体の設計による人工ワクチン開発、シグナル伝達ネットワークを統制するタンパク質複合体開発による細胞制御、タンパク質が持つ高度な分子認識と自己組織化能力を生かした自己集積技術による新規マテリアル開発など、天然の生体分子システムを凌駕した様々な応用が期待できる。これまでに報告されている人工的にタンパク質複合体構造をデザインする方法には、オリゴマー形成する既知のタンパク質を融合する方法、ドメインスワッピングを利用する方法、シンプルなコイルドコイル形成ペプチドの自己組織化能を利用する方法、金属イオンへの配位結合を利用する方法、新規にタンパク質-タンパク質相互作用面を設計する方法などがある。しかしながら、あらゆるタイプのタンパク質に対して適用でき、様々な形状や会合数を持つタンパク質複合体構造を自在につくり出すことができる汎用性の高い方法論はいまだにない。

そこで本研究では、ドメインスワッピングに着想を得た新しいタンパク質複合体構造の計算機デザイン戦略を開発し、様々な種類のタンパク質からボトムアップにタンパク質複合体構造を創出する汎用的なデザイン手法の確立を目指す。ドメインスワッピングは、同一のタンパク質が分子間で同じ構造領域を互いに交換することで複合体構造を形成する現象である。ドメインスワッピングは、モノマー構造の折りたたみに関わる分子内相互作用が分子間相互作用として利用されて複合体形成されるため、原理的に特定の立体構造に折りたたまれるタンパク質であれば、どんなタンパク質でもドメインスワッピングにより複合体形成させることが可能である。実際に、天然のタンパク質にはドメインスワッピングによりタンパク質複合体を形成しているタンパク質が数多く見られ、タンパク質構造データベースに登録されている。本研究では、タンパク質の局所構造モチーフに着目してタンパク質を改造する独自のタンパク質複合体デザイン戦略によって、あらゆる種類のタンパク質から多種多様な形状及び会合数を持つタンパク質複合体の創製を試みている。



本研究の概要：様々な単量体タンパク質に対し、ドメインスワッピングに着想を得たタンパク質複合体デザインを適用することで、多種多様な形状と会合数を持つタンパク質複合体を創出する。



研究
代表者

小林 直也

奈良先端科学技術大学・助教

2016年 信州大学大学院博士課程単位取得退学、2017年 博士（工学）信州大学。分子科学研究所および生命創成探究センター 特任研究員、学振特別研究員(PD)を経て、2021年より奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 物質創成科学領域 機能超分子化学研究室 助教。

関連文献

1. Self-assembling nano-architectures created from a protein nano-building block using an intermolecularly folded dimeric de novo protein, Naoya Kobayashi, Keiichi Yanase, Takaaki Sato, Satoru Unzai, Michael H. Hecht, Ryoichi Arai, **Journal of American Chemical Society**, 137, 11285 (2015)
2. Self-Assembling Supramolecular Nanostructures Constructed from de Novo Extender Protein Nanobuilding Blocks, Naoya Kobayashi, Kouichi Inano, Kenji Sasahara, Takaaki Sato, Keisuke Miyazawa, Takeshi Fukuma, Michael H. Hecht, Chihong Song, Kazuyoshi Murata, Ryoichi Arai, **ACS Synthetic Biology**, 7, 1381 (2018).
3. Use of 3D domain swapping in constructing supramolecular metalloproteins, Shun Hirota, Tsuyoshi Mashima, Naoya Kobayashi, **Chemical Communications**, 57, 12074 (2021)

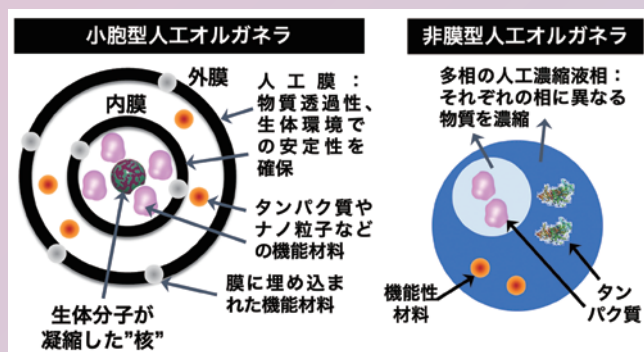
超越分子システムとしての機能共生型人工オルガネラ創製と実用化に向けた機能実証

細胞機能への介入は遺伝子工学的・分子生物学的観点から発展が続いてきたが、これらの概念の中だけで生体分子システムを扱っているだけでは、生物が持つ枠組みを超えることはできない。一方、ナノテクノロジーやバイオマテリアル技術の進歩に伴い、生体分子と親和性を持ち生体分子と効果的に組み合わせることが可能な人工材料の開発も進んでいる。細胞内の機能システムとして興味深いものにオルガネラがある。典型的なオルガネラはエンドソームなどの単純な小胞だが、ミトコンドリアや葉緑体などは、細胞に対し別の生命体が「共生」することにより獲得され進化したオルガネラと考えられる。また、最近では、膜を持たない非膜オルガネラ（細胞内液液相分離、細胞内液滴）も注目を集めており、このような濃厚液相をダイナミックな分子システムとして捉え、超越分子システムを構築するプラットフォームとすることも魅力的である。

我々は、細胞内のオルガネラから着想を得、生体分子と人工材料が共生する人工オルガネラを作製することでより高性能・高機能な超越分子システムの構築を目指している。これまで、その要素技術として、合成ポリペプチドをもとにした高分子小胞（ベシクル）や人工的な非膜オルガネラとして活用ができるコアセルベートの開発をしてきた。また、これらの素材とタンパク質や核酸などの機能性生体高分子を複合化させることにも成功してきた。例えば、我々が開発した高分子ベシクルPICsomeは、100 nm程度の直径で水中で簡単に作れ、内部に酵素を封入し、ナノサイズのリアクターとして活用できる。従来のPICsomeはユニラメラ型であるが、最近、複数枚の膜を持った構造に導いたり、ベシクル内部にタンパク質を集積させた“核”をもつ構造体とすることもできるようになってきた。また、オリゴ核酸も構成要素にできることから、複数の生理機能を共生させる人工オルガネラ創製も可能である。

天然の細胞内液液相分離をヒントに、人工的なコアセルベートに、非膜オルガネラが持つような「タンパク質集積機能」をもたせることにも成功している。細胞内では、それほど荷電密度が高くない天然変性タンパク質が多いことから、荷電密度を下げた合成ポリペプチド型高分子電解質を合成したところ、比較的分子量が大きく荷電残基が多いタンパク質を効果的に取り込む機能を付与できることを見出した。さらに、ポリ-L-リシン（PLL）とATPから得たコアセルベートが内部に α ヘリックス形成を伴うことをヒントに、PLLに非荷電の高分子PEGを連結させたブロック共重合体を用いたところ、従来は濃縮液相だったものをヘリックスの集積したナノシート構造として取り出すことにも成功した。

我々は、これらの人工オルガネラ形成技術をプラットフォームとして、合成生物学的な手法、生物工学的な手法、及び、その他の材料・テクノロジーと融合させ、生物を超える機能を持つ超越分子システムを構築できると考えており、現在研究に取り組んでいるところである。



複数の機能を共生させるための人工オルガネラ型超越分子システムの概念図。複数の膜で仕切られたコンパートメント内に生体分子が凝縮した“核”を持つ例（左）とダイナミックな物質のやりとりや構造変化などの応答も期待できる多相液相の例（右）。複数の酵素や機能性ナノ粒子を連携させる系や、生細胞内などで遠隔制御できるシステムへの展開を狙っている。

研究
代表者



岸村 顕広
九州大学・准教授

2005年、東京大学大学院工学研究院にて博士の学位を取得。その後、東京大学ナノバイオ・インテグレーション研究拠点特任助手、東京大学大学院工学系研究科助教を経て、2013年3月より九州大学大学院工学研究院の准教授。

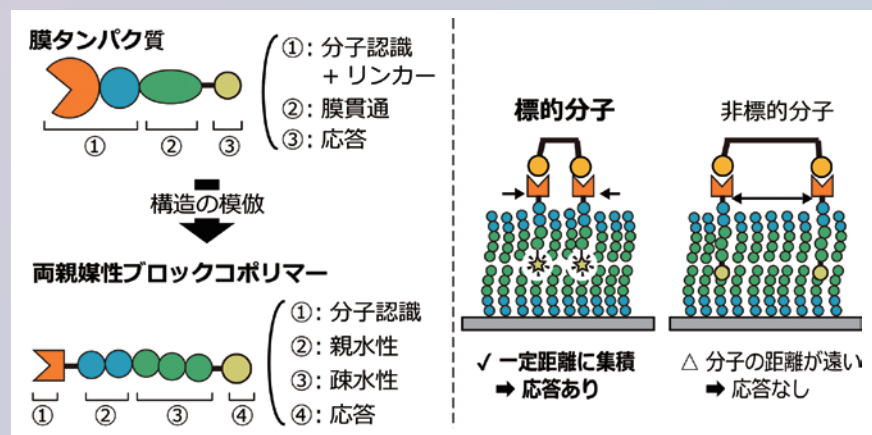
関連文献

1. Dynamic frustrated charge hotspots created by charge density modulation sequester globular proteins into complex coacervates. Biplab K C, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiaki Katayama and Akihiro Kishimura*, **Chemical Science**, 14, 6608 (2023).
2. Increased Enzyme Loading in PICsomes Via Controlling Membrane Permeability Improves Enzyme Prodrug Cancer Therapy Outcome. Akinori Goto, Yasutaka Anraku, Shigeto Fukushima and Akihiro Kishimura*, **Polymers**, 15, 1368 (2023).
3. Facile preparation of hexagonal nanosheets via polyion complex formation from α -helical polypeptides and polyphosphate-based molecules. Asmariah Ahmad, Tomoki Maruyama, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiaki Katayama, and Akihiro Kishimura*, **Chemical Communications**, 59, 1657 (2023).

膜タンパク質を模倣した精密合成高分子による 集積応答型膜システムの構築

私たちの体は細胞から成り立っており、非常に多様な種類の化合物が互いに相互作用することで生命活動が維持されている。このような分子システムの一例として、膜タンパク質の存在が挙げられる。タンパク質はアミノ酸が連なった高分子であり、線形な一次構造が側鎖同士の分子内相互作用により次第に折りたたまれ、最終的に三次元構造をとる。膜タンパク質はこの三次元構造の一部に疎水的な表面をもち、細胞膜のリン脂質二重膜に挿入されることで安定に存在する。膜タンパク質の中には Siglec に代表されるように、細胞外部に存在する物質と結合することで細胞の免疫応答を誘導するものを存在する。この精巧な分子システムは分子認識能をもつタンパク質が膜という二次元的環境に存在し、かつ横方向への流動性をもつことに由来している。天然に存在するこの優れた分子システムを合成材料で再現できれば、流動性を設計した分子認識界面の開発、さらにはより精密な機能をもつ人工細胞の創製につながる。しかしこれまで合成高分子による膜タンパク質の作用機構の模倣はほとんど行われていなかった。

本研究では合成高分子による基板上での二重膜形成、および高分子膜と生体分子との相互作用解析を行う。長尾はこれまで、合成高分子を精密重合法（リビング重合）により作製することでその構造（分子の長さや組成、トポロジー）を設計し、標的分子との結合という機能を制御してきた。リビング重合を用いることでブロックコポリマーの合成が可能であり、親水部位および疎水部位を分子内に有する両親媒性の合成高分子が得られる。両親媒性のブロックコポリマーはリン脂質と同様に、水中でミセルやベシクルといった集合体を形成する。本研究では QCM-D のガラス基板上に合成高分子による二重膜を形成し、タンパク質に対する結合を測定する。合成高分子の構造がその膜の流動性や分子認識に与える影響を明らかにすることで、標的分子の構造に応答した挙動を示す分子システム界面の開発へとつながる。



(左) 合成高分子による、膜タンパク質構造の模倣。(右) 流動性をもった合成高分子膜による、標的認識挙動の模式図。



長尾 匡憲
九州大学・助教

2019年3月に九州大学工学府化学システム工学専攻で博士(工学)を取得。同年4月より株式会社DIC技術部門にて製品開発業務に従事。2021年2月より、現職である九州大学大学院工学研究院の助教に就任。

関連文献

1. Correlation between Self-Folding Behavior of Amphiphilic Polymers and their Molecular Flexibility, Masanori Nagao*, Yoshiko Miura*, *ACS Macro Lett.*, 12, 733 (2023)
2. Synthesis of well-defined cyclic glycopolymers and the relationship between their physical properties and their interaction with lectins, Masanori Nagao*, Yu Hoshino, Yoshiko Miura*, *Polymer Chemistry*, 13, 5433 (2022)
3. De Novo Design of Star-Shaped Glycoligands with Synthetic Polymer Structures toward an Influenza Hemagglutinin Inhibitor, Masanori Nagao*, Ai Yamaguchi, Teruhiko Matsubara, Yu Hoshino, Toshinori Sato, Yoshiko Miura*, *Biomacromolecules*, 23, 1232 (2022)

社会で実用可能な超越分子システムとしての人工細胞発酵法の確立

近年、細胞や化学触媒系で困難な反応を実現する「酵素のカスケード反応による化合物合成」に注目が集まってきているが、小さな空間で密に酵素が存在する細胞内反応を超越した反応を行うことは容易ではない。本研究では、酵素カスケード反応系を人工細胞に内包して物質合成を行う人工細胞発酵を拡張し、社会実装可能なレベルに押し上げる基盤を構築することを目的としている。

取り組んでいる研究内容は(1)コストの改善、(2)複雑な化学反応の実現手段、(3)モジュール化による高機能化である。これらの3点の実現により、微生物による発酵生産を超越した応用可能・社会実装に資する分子システムがボトムアップ構築可能となる。本研究は、微生物発酵や化学触媒系の利点を組み合わせた細胞を超越する新しい物質生産システムの確立と、理学に重きが置かれていた人工細胞研究が社会実装可能な超越分子システムへと転換するための学理の確立に貢献するものである。

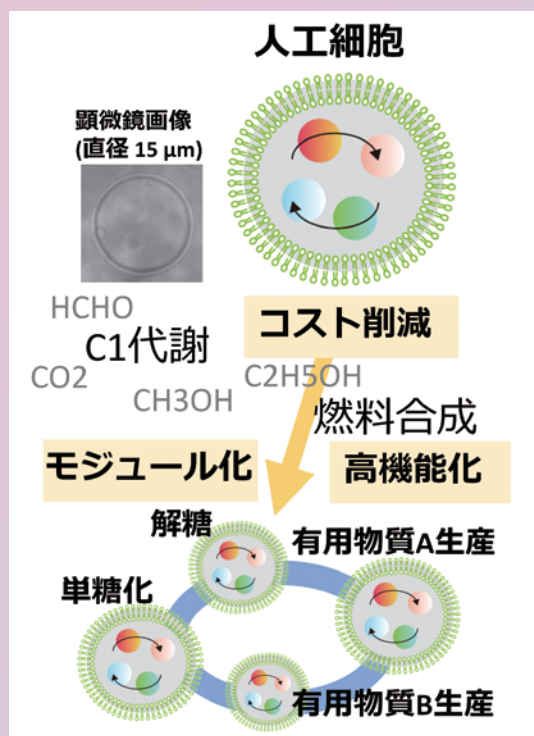
(1) 人工細胞発酵法にかかるコストは人工細胞形成に用いる脂質、酵素と反応基質の価格がほぼ全てである。この課題に先行研究を踏まえた人工細胞作製法の改良検討、原理が類似したポリマーソームや人工細胞骨格の導入による安定化などの視点から取り組んでいる。

(2) これまで酵素法により数多くの代謝経路が試験管内で構築されているが、このうち既報の経路の中でも産業・環境的なインパクトが大きい、解糖系を経由した燃料の生産、二酸化炭素からの有用物質生産を2つの柱として研究を行っている。既報の経路を利用し、二酸化炭素から変換可能であるメタノールからエタノールの合成が可能かを検討している。

(3) 日本酒の醸造過程においては、麹菌によるデンプンの分解と酵母によるエタノールの合成を組み合わせることでビールやワインのような酵母単独の発酵と比較し高濃度のエタノールが合成される(並行複発酵)。人工細胞は内包物を変化させることで機能の異なるモジュール

を簡単に構築できるため、人工細胞発酵でも並行複発酵のようなモジュールの組み合わせ合成が可能なはずである。そこで、デンプンやセルロースを分解する人工細胞と、解糖系を担う人工細胞、解糖系産物を有用化合物へと変換する人工細胞を別々に作製し、人工細胞間での化合物コミュニケーションを利用した人工細胞発酵の実現に挑戦している。

細胞の空間を模倣した人工細胞により、微生物が行う発酵生産のような有用分子を効率的に合成するシステムを築き上げることを目的としている。社会実装に向け、人工細胞調製コストの削減、様々な社会問題を解決しうる高機能な生化学システムの内包、組み合わせを利用した多様化を可能とするモジュール化や人工細胞コミュニケーションの実現を目指している。



研究者
代表者

藤原 慶
慶應義塾大学・准教授

東京大学農学生命科学研究科にて修士、新領域創成科学研究科にて博士を取得。日本学術振興会特別研究員、京都大学 iCeMS 特定研究員などを経て、2014 年より慶應義塾大学理工学部生命情報学科。助教、専任講師を経て、現職。

関連文献

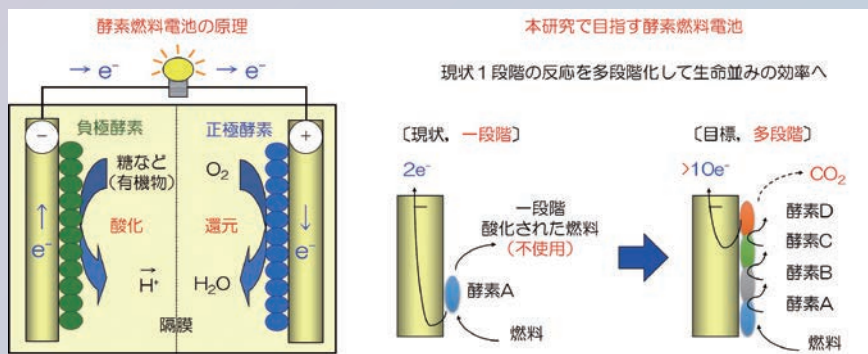
1. Controlling the periodicity of a reaction-diffusion wave in artificial cells by a two-way energy supplier, Sakura Takada, Natsuhiko Yoshinaga, Nobuhide Doi, Kei Fujiwara*, *ACS Nano*, 16, 16853 (2022)
2. Transcription-translation of Escherichia coli genome within artificial cells, Tatsuki Deyama, Yukino Matsui, Yuhei Chadani, Yasuhiko Sekine, Nobuhide Doi, Kei Fujiwara*, *Chemical Communications*, 57, 10367 (2020)
3. Artificial cell fermentation as a platform for highly efficient cascade conversion, Kei Fujiwara*, Takuma Adachi, Nobuhide Doi, *ACS Synthetic Biology*, 7, 363 (2018)

生命代謝の再構成による高効率な酵素発電

近年、安全でクリーンなエネルギーの生産がますます求められている。その中で最近注目を集めているのが酵素バイオ燃料電池（酵素燃料電池）である。生命は有機物を摂取し、その代謝過程で驚くべき効率でエネルギーを生産している。具体的には、様々な酸化還元酵素が主に有機物を酸化、還元することにより巧みに生命活動に必要なエネルギーを生み出している。酵素燃料電池はこの過程を模倣した電池であり、酸化酵素と還元酵素を組み合わせることにより有機物の化学エネルギーを直接電気エネルギーに転換する（図左）。そのエネルギー転換効率も高く、バイオ燃料電池は安全、クリーン、高効率の未来のエネルギーと言え、その実用化に向けての研究が進められている。

バイオ燃料電池の実用化に向けて考えるべき案件は大きく分けて2つあり、ひとつはいかに高出力化を図るかであり、もうひとつはいかに高容量化を図るかである。そして、数年前まではバイオ燃料電池にはその高容量化以前に出力面で問題があり、実用化には程遠い状態であった。私は本問題に東京理科大の四反田准教授や筑波大の辻村准教授と共に取り組み、酵素燃料電池の出力を飛躍的に上げることに成功してきた（J. Power Sources, 489, 229533 (2021), J. Power Sources, 436, 226844 (2019)）。その結果、現在の酵素燃料電池は出力面では既存の電池と比べて遜色のないレベルになっている。

残る課題は高容量化であり、本研究ではこの問題の解決を試みている。実は酵素燃料電池の理論容量はリチウムイオン電池と比較しても遥かに大きい。グルコースを燃料とした場合では3,927 Wh/kgであり、リチウムイオン電池の544 Wh/kgを大きく上回る。しかしながら、既存の酵素燃料電池ではグルコースを1段階酸化して2電子引き抜くのみで残った酸化物は捨ててしまっている（通常、酵素燃料電池では1段階の反応で2電子を引き抜くことが可能である）。そのため、どれだけ効率を上げても327 Wh/kg以上の容量は得られない。生命並みの効率で有機物からエネルギーを取り出すのであれば、代謝経路のようにグルコースを多段階の酵素反応で酸化していく必要があるのである。そこで、本研究では酵素燃料電池に特化した人工的な解糖系「超越解糖系」を構築し、生命並みに高効率な酵素燃料電池の研究開発を行っている。そして、これまでにない高容量の酵素燃料電池の実現を目指し、酵素燃料電池の実用化へのブレークスルーとしたいと考えている。



左）酵素燃料電池の原理。正極側には酸素を還元するラッカーゼなどの酵素を使用する。負極側には燃料として使用する有機物に応じて適した酸化酵素を選択する。例えば、グルコースを燃料とする場合にはグルコース酸化酵素を負極側の酵素として使用する。右）本研究で目指す酵素燃料電池。燃料となる有機物からできるだけ多くの電気エネルギーを取り出す。



美川 務
理化学研究所・専任研究員

1999年大阪大学大学院理学研究科にて博士（理学）の学位を取得。同年、理化学研究所に基礎科学特別研究員として入所。翌2000年に研究員に採用され、2008年から現職（理化学研究所・専任研究員）。

関連文献

1. Activation of L-lactate oxidase by the formation of enzyme assemblies through liquid-liquid phase separation, Tomoto Ura, Ako Kagawa, Nanako Sakakibara, Hiromasa Yagi, Naoya Tochio, Takanori Kigawa, Kentaro Shiraki, and Tsutomu Mikawa*, **Scientific Reports**, 13, 1435 (2023)
2. Air-bubble insensitive microfluidic lactate biosensor for continuous monitoring of lactate in sweat, Isao Shitanda*, Yuro Ozone, Yuki Morishita, Hiroyuki Matsui, Noya Loew, Masahiro Motosuke, Takahiro Mukaimoto, Momoko Kobayashi, Taketo Mitsuhara, Yamato Sugita, Kensuke Matsuo, Shinya Yanagita, Tatsunori Suzuki, Tsutomu Mikawa, Hikari Watanabe, and Masayuki Itagaki, **ACS Sensors**, 8, 2368-2374 (2023)
3. Transient formation of multi-phase droplets caused by the addition of a folded protein into complex coacervates with an oppositely charged surface relative to the protein, Nanako Sakakibara, Tomoto Ura, Tsutomu Mikawa, Hiroka Sugai, and Kentaro Shiraki*, **Soft Matter**, 19, 4642-4650 (2023)

無細胞分子システムを支える 汎用膜貫通ペプチドモジュールの理論設計

無細胞分子システムの構成部品として、特定の場所に決まった数の機能性モジュールを配置するための”土台”となるモジュールは有用である。特に脂質などの膜上に酵素や有機分子を局在させることで、固定化による酵素の安定化、反応系の局在・集積による化学反応効率の向上、膜内外でのシグナル伝達などを実現できると期待される。ここでは、モジュールの会合数や結合親和性を精度良く制御することが重要となるが、天然由来の膜タンパク質・ペプチドを改変して利用するアプローチでは主に立体構造の不安定性に起因して自在な制御は困難であった。一方で天然のタンパク質が持つ構造スペースと安定性を超越する分子を得る手段として近年、タンパク質をゼロから設計する *de novo* 設計法の開発が進んでいる。しかしながら未だ黎明期にある膜タンパク質の *de novo* 設計法では、最も基本的な膜貫通 α ヘリックス会合体についても、ヘテロ会合体形成や結合解離定数の制御といった無細胞分子システムで有用な設計は非常に挑戦的である。ここでのボトルネックは、水・脂質・ α ヘリックスの集団が動的に相互作用して起こる会合のメカニズムが部分的にしか理解されていない点にある。そこで本研究では、*de novo* 設計 α ヘリックスペプチドを基盤とし、全原子分子動力学計算を利用した会合メカニズムに基づくペプチド配列設計によりこの課題を解決することを試みる。

新津はこれまでに膜貫通 α ヘリックスに焦点を当て、大腸菌外膜タンパク質の膜内領域のアミノ酸配列の合理的な改変による安定なペプチド8量体ポアの構築（1）や、通常は水溶性タンパク質を標的とする設計法を経由した、脂質二重膜中で安定なイオンチャネルを形成する新規 α ヘリックスペプチド会合体の *de novo* 設計（2）に成功した。さらにMD計算と実験結果を相補的に用いたタンパク質モデリングやタンパク質設計法との融合にも取り組んでいる（3）。本研究では、これらの技術を統合して、ペプチド会合体の設計、分子動力学計算による会合動態の予測、実験による構造機能分析からの理論設計へのフィードバック、のサイクルを通して膜ペプチドモジュールの開発・最適化を推進する。特に事前検討で得られた新しい膜ペプチド会合体を出発点に、2種類以上の配列からなるヘテロ会合体、解離定数の異なる会合体群、の二つを設計目標に定める。これにより超越分子システム構築のツールを提供するだけでなく、新しい膜ペプチド会合体の配列—構造相関の知見を得ることで、より複雑な人工膜タンパク質設計への道を拓く。



本研究では天然タンパク質を超越した汎用性を持った、自己会合する膜貫通ペプチドモジュールを開発する。事前検討で得た *de novo* 設計ペプチドを出発点として、動的なペプチド会合過程の分子動力学計算、構造機能計測、それらの結果を基にした信頼性の高いペプチドモジュールの合理的設計を協調的に実施する。

研究者
代表者

新津 藍
理化学研究所・
JST さきがけ専任研究員

2012年東京大学大学院理学系研究科化学専攻で学位取得後、英Bristol大学化学科博士研究員、2016年より理化学研究所にて特別研究員、基礎科学特別研究員、日本学術振興会特別研究員 RPD を経て2022年より現職。

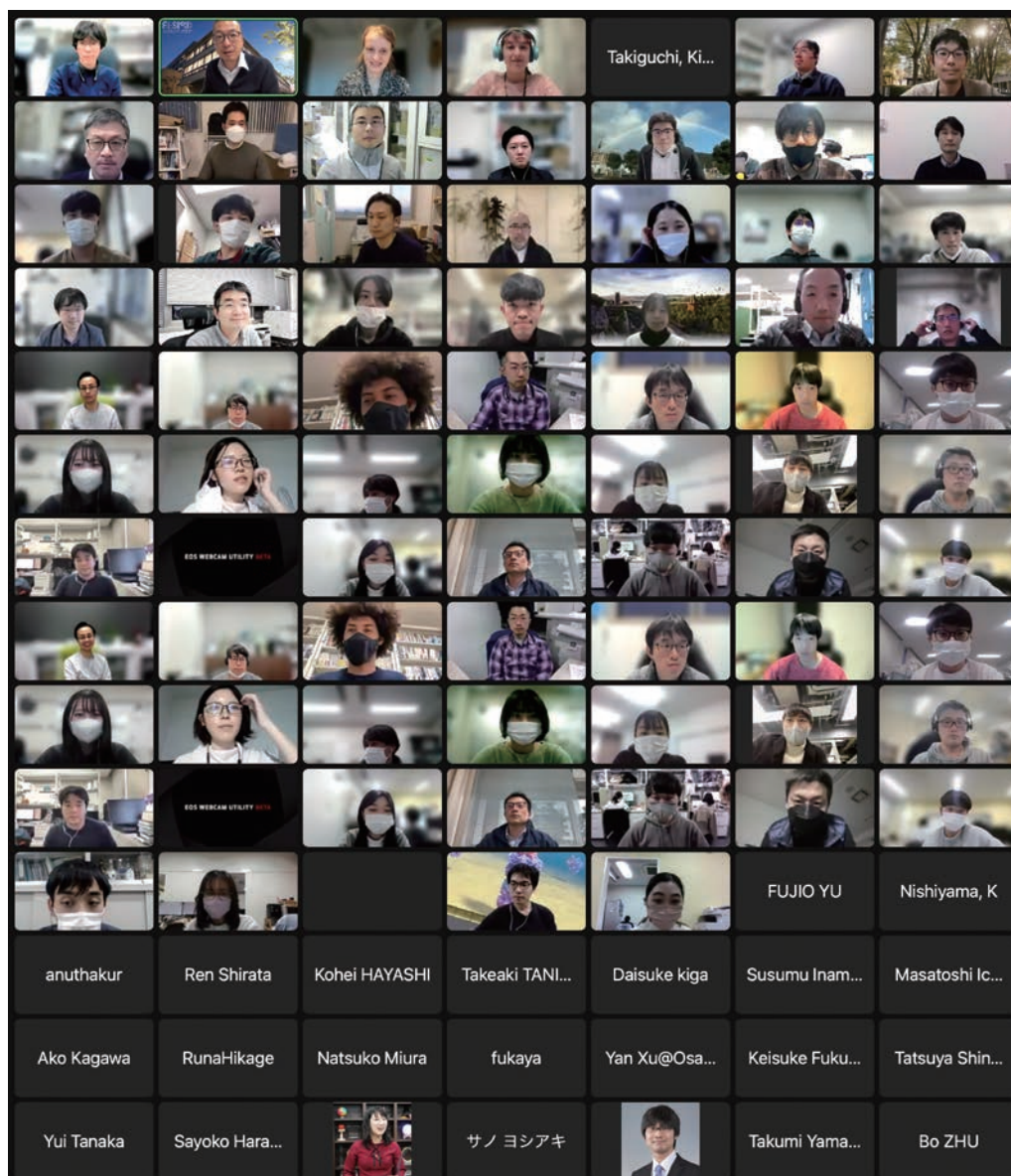
関連文献

1. A monodisperse α -helical peptide barrel, Kozhinjampara R Mahendran, Ai Niitsu, Lingbing Kong, Richard B Session, Andrew R Thomson, Derek N Woolfson, and Hagan Bayley, *Nat. Chem.* 9, 411(2017)
2. Constructing ion-channels from water-soluble α -helical barrels, Alistair J Scott, Ai Niitsu, Huong T Kratochvil, Eric JM Lang, Jason T Sengel, William M Dawson, Kozhinjampara R. Mahendran, Marco Mravic, Andrew R Thomson, Leo R Brady, Lijun Liu, Adrian J Mulholland, Hagan Bayley, William F DeGrado, Mark I Wallace and Derek N Woolfson, *Nat. Chem.* 13, 643 (2021)
3. (Review) Towards *de novo* design of transmembrane α -helical assemblies using structural modelling and molecular dynamics simulation, Ai Niitsu and Yuji Sugita, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 25, 3595 (2023)

第2回超越分子システムセミナー開催報告

松浦 友亮 (B02計画班)

2023年1月12日、ドイツ・University of HeidelbergのKerstin Goepfrich 教授にお願いして、オンラインセミナーを開催しました。新進気鋭の若手研究者である先生のお話しは、有機化学や材料科学などを取り込んで高機能化した人工細胞（無細胞分子システムの一つ）を作っている研究成果に関するものでした。特に3Dプリンターを用いた分子システムのデザインには多くの方が興味を持っていました。素晴らしい業績を多数、すごいスピードで発表されていることに驚きを隠せなかったです。100名近い参加もあり、また質問も途切れることなくあり、大いに盛り上がりました。現在、計画班代表者の松浦の無細胞での進化分子工学と教授の人工細胞構築技術を組み合わせて、面白い研究を進めているところです。



第3回超越分子システムセミナー開催報告

本田 孝祐 (D01計画班)

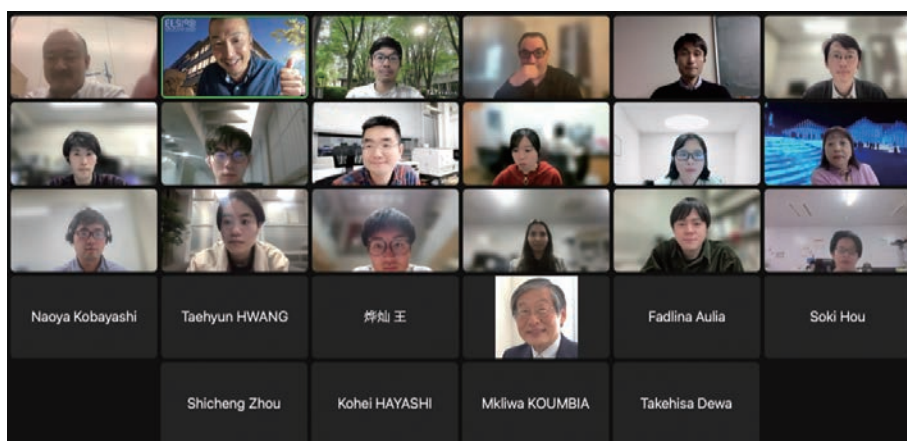
2023年2月10日、ドイツ・University of BielefeldよりHarald Gröger教授を講師にお招きしてオンラインシンポジウムを開催いたしました(講演タイトルOrganic synthesis through chemo- and enzymatic cascades)。Gröger教授は、金属触媒と生体触媒(酵素)を組み合わせ、多段階の触媒反応をワンポットで実現するchemo- and enzymatic cascadeの構築で優れた実績を有します。触媒の研究に従事された後、民間企業でバイオテクノロジー分野の研究に携わられた経験を活かして、これらを融合した新しい研究領域を開拓された経験をお持ちで、実用化に至った研究成果も少なくありません。Gröger教授の研究は、生体分子に多様な材料を組み合わせ、社会実装に資する分子システムの創出を目指す本領域のゴールの一端を体現したものとも言えます。日本の研究者との共同研究も数多く実施されるなど、親日家としても知られる先生であり、今回のセミナーも終始和やかな雰囲気で開催されました。



第4回超越分子システムセミナー開催報告

松浦 友亮 (B02計画班)

2023年3月23日、フランスMICALIS Institute, INRAeのJean-Loup Faulon教授を講師にお招きしてオンラインセミナーを開催いたしました。教授は、機械学習とバイオテクノロジーを組み合わせた研究を展開しておられ、現在の潮流であるアクティブラーニングで、無細胞翻訳系の最適化や微生物を生育する培地成分の最適化などについてお話されました。数理の部分は後ほど論文をジックリと読まないとわからなかったのですが、見事に数理とバイオテクノロジーを融合して物作りや微生物育種に活かされており、大変刺激になりました。非常に陽気な先生で、フランスの最近の時事ネタなども放り込んで大変楽しいセミナーでした。日本では全く見かけないタイプの研究です。本領域メンバーで学んで更に彼らの研究を超えるような理論・実験手法を開発したいと強く感じました。



学術変革領域(A)

「分子サイバネティクス」・「超越分子システム」
合同シンポジウム2023 開催報告

川野 竜司 (C01計画班)

2023年3月27日(月) 満開の桜の花舞い上がる東工大岡山キャンパスにて分子サイバネティクスと超越分子システムの合同シンポジウムを開催した。どちらの領域にも2017年に終了した「新学術領域 分子ロボティクス」に関連する研究者が所属しており、その後発足した「分子サイバネティクス」、「超越分子システム」領域で共催したシンポジウム@「細胞を創る」研究会15.0(2022年)が大変な盛り上がりを見せた。これを踏まえ、より長い時間をかけてディスカッションを行うことで、技術や知識を共有し、互いの学理を深いレベルで融合する、という趣旨により今回の開催に至った。分子サイバネ側として東大・豊田太郎さん、超越分子側として私(川野)と会場等を準備していただいた松浦研でオーガナイズを行った。

講演は朝9:45から、東工大・早水さん(超越)のペプチド修飾グラフェンによる高感度バイオセンシングのお話で開幕し、東大・柳澤さんの夾雑人工細胞、横国大・川村さんの脂質膜固体NMR計測、東工大・嶋田さんのポリカチオンによりDNA計算の高速化、と午前中は怒涛の講演であった。お昼休憩を挟み午後最初のセッションでは、岡山大・浦野さんのウイルス膜タンパク質のMDシミュレーション、鳥取大・松浦さんのペプチド人工ウイルスカプシド、大阪公大・三浦さんの酵素集合体METAbodyの講演で活発なディスカッションが行われた。続いてのセッションでは、阪大・小嶋さんによる人工細胞計測プラットフォーム、名工大・築地さんの細胞を操作する分子ツール、最後は奈良先端大・安原さんの合成高分子による膜活性ペプチドミメティクスのお話で締めくくられた。

口頭の講演に続き、若手研究者、学生さんを中心としたポスター発表も行われ、久しぶりの対面でのポスターを前にしたディスカッションが行われた。その後ほぼ参加者全員が出席した交流会も催され、研究だけではなく心の交流も行われ、事前の予想以上に盛会であったと感じた。

この有意義なイベントを継続、拡大するため、本年9月25日、26日東大駒場キャンパスで開催の「細胞を創る」研究会16.0にて、分子サイバネティクス、超越分子システム、マテリアル・シンバイオシスの3領域共催のシンポジウム「非天然化合物で生命・細胞に迫る分子システム」を開催予定です(オーガナイザ：九大・若林里衣さん、長崎大・山吉麻子さん、東大・豊田太郎さん)。皆様のご参加をお待ちしております！



学術変革領域研究(A)
分子サイバネティクス・超越分子システム
合同シンポジウム2023

Molecular Cybernetics

講演者

- 早水裕平 (超越・東京工業大学)
- 柳澤実穂 (サイバネ・東京大学)
- 川村出 (超越・横浜国立大学)
- 嶋田直彦 (サイバネ・東京工業大学)
- 浦野諒 (超越・岡山大学)
- 松浦和則 (サイバネ・鳥取大学)
- 三浦夏子 (超越・大阪公立大学)
- 小嶋勝 (サイバネ・大阪大学)
- 築地真也 (超越・名古屋工業大学)
- 安原主馬 (サイバネ・奈良先端科学技術大学院大学)

2023年 3月27日(月) 9:45~17:40 (受付開始: 9:15)

講演・ポスター会場: 地球生命研究所ELSI棟

東京工業大学 大岡山キャンパス 地球生命研究所ELSI棟
〒048-1711 東京都目黒区大岡山2丁目12-1 11E

主催: 学術変革領域研究(A) 分子サイバネティクス/超越分子システム
問い合わせ先: 東大 豊田太郎 (ttoyota@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp)・東工大 川野竜司 (rkawano@cc.tuat.ac.jp)



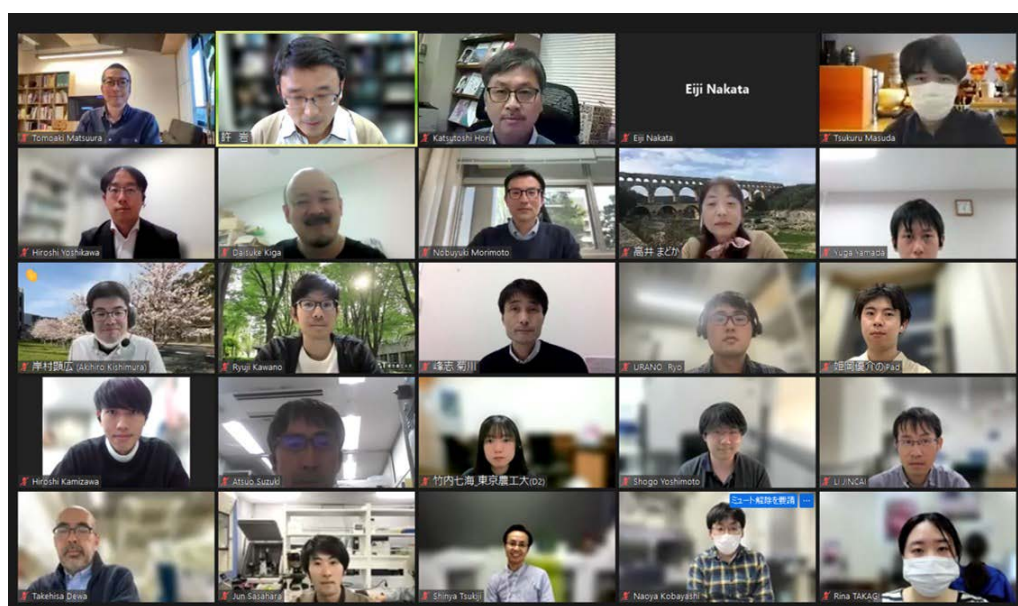
第5回超越分子システムセミナー開催報告

許岩 (E01計画班)

2023年4月13日(木)に第5回超越分子システムセミナー・超越分子システムテクニカルセミナーシリーズがオンラインで開催されました。このセミナーは、領域内の共同研究を促進し、超越分子システムの構築のための新たなアイデアを創出することを目指して企画されました。当日は領域内から65名の研究者と学生が参加しました。

今回のセミナーでは、公募班の大阪大学の吉川洋史先生、計画班の早稲田大学の木賀大介先生(B02班)、そして大阪公立大学の許岩先生(E01)を招き、それぞれが保有する技術とその最前線について熱く語りました。吉川先生は、「レーザー物理作用を駆使した分子操作技術」について講演し、集光レーザーの物理作用による特異的な光化学反応を経ずに多種多様な分子の集合・配列を時空間制御する新たな技術を紹介しました。次に、木賀先生は「チップを使用しない微量分注機を用いた無細胞反応条件の探索と細胞配置」について述べ、自動分注ロボットを用いた微量体積・位置精度の操作とその活用可能性を提唱しました。最後に、許先生は「単一ナノ物質・1分子のプロセッシングが可能なナノ流体デバイス技術」を紹介し、ナノスケールの極微小化学・バイオ実験環境を構築したナノ流体デバイスの特性と1分子プロセッシングへの応用について語りました。

このセミナーを通じて、参加者間で活発な議論が展開され、それぞれの研究へ新たな視点をもたらしたり、超越分子システムの創出を目指した共同研究の可能性を模索する貴重な機会となりました。



第6回超越分子システムセミナー開催報告

築地 真也 (A01計画班)

2023年5月18日にオンラインにて第6回超越分子システムセミナーを開催しました。今回は我が松浦領域代表と、岐阜大学の東小百合先生にご講演頂きました。松浦領域代表からは「無細胞タンパク質合成系の要素間相互作用解析と最適化」という演題のもと、PUREシステムを用いた無細胞タンパク質合成系の基礎から最近のデータまでお話し頂きました。東先生は、岐阜大学の池田将先生の研究室で学位を取得後、今年の3月までドイツ・ミュンスター大学のSeraphine Wegner研究室で博士研究員をしており、この4月から岐阜大学高等研究院のG-YLC特任助教としてアカデミックキャリアをスタートしたばかりの新進気鋭の若手女性研究者です。東先生からは「生体分子を用いた機能性材料の開発」という演題で、生体分子を用いた環境応答性超分子材料に関する内容と、Wegner研で行っていた環境応答性人工細胞のボトムアップ構築に関する内容をお話し頂きました。東先生のご研究は、DNAやリポソームなどを利用したユニークな超分子材料開発ということで、領域関係者からも多くの質問があり、大変活気のあるセミナーとなりました。ありがとうございました。



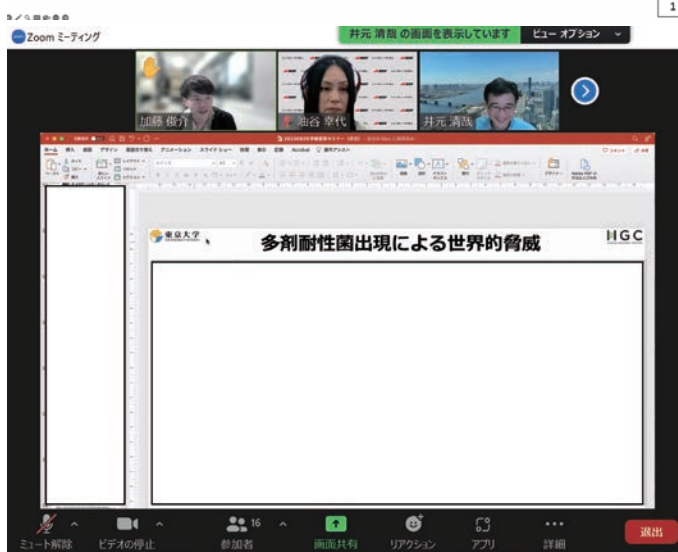
第7回超越分子システムセミナー開催報告

油谷 幸代 (D01計画班)

6月29日(木)の16時から第7回超越分子システムセミナーを開催いたしました。今回は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長の井元清哉教授を迎えて、「メタゲノム解析に基づく画期的ファージ療法の開発」と題した講演を行っていただきました。井元先生は、医学分野と情報科学分野の融合に草創期から携わっておられ、実際に現在では厚生労働省や東京都からも医学情報・医療データ解析分野のスペシャリストとして頼られている第一人者です。本学術変革領域も、異なった学問分野の融合による新たな学問分野の創出を目指していることから、融合研究の成功例として井元先生がこれまでに実際に医学系研究者と一から始めた研究と成果の紹介をしていただきました。

内容がメタゲノム解析ということで、少し本学術変革領域との関連性がわかりにくかったせいか、当日の受講者は20名程度と少な目でしたが、1時間以上の講演にも関わらず、講演中に退席する受講者はほぼいませんでした。井元先生は医学的な背景の話から実際に社会課題としての研究の必要性などを丁寧に説明してくれたため、受講者にとっては、完全に分野外の話であっても「なぜその解析が必要だったのか」が明確化され、終始興味深く聴講することができたのではないかと思います。

17時15分ごろにご講演が終了したのは、会場から2名の受講者が質問をしました。最初の質問者は情報解析系の研究者からで、課題設定の方針等について特に詳しく井元先生に質問をしていました。また二人目の質問者は実験系の研究者で、メタゲノム解析における実験的な問題点等について質問していました。すべての質問に井元先生は丁寧に回答され、予定していた18時近くまでほぼ本講演と質疑応答で終わりました。現在、井元先生は東大でも要職に就かれており、先に記載したように厚労省や東京都の各種委員等も数多くされているため、中々これだけの長い時間を確保することは難しいのですが、本セミナーでは2時間しっかりと講演や質疑応答への回答をしていただくことができ、大変勉強になりました。



超越分子システム×SPEED 合同ワークショップに参加して

加藤 俊介 (大阪大学)

2023年7月3日に開催された「超越分子システム×SPEED 合同ワークショップ」に参加させていただきました。学術変革領域 (B) SPEEDとの共催で開催された本ワークショップでは、テキサス大学オースティン校のAndrew Ellington教授をはじめ、進化分子工学・合成生物学の分野でご活躍される8名の研究者が研究発表を行いました。一言で感想を述べると、講演者の先生方の素晴らしい研究成果にただ圧倒されました。

一番目のEllington教授のご講演では、DNAポリメラーゼの指向性進化から、人工核酸・人工アミノ酸の転写と翻訳、機械学習を用いたタンパク質改変など、幅広い研究内容を紹介いただき、その成果に感銘を受けるとともに、進化分子工学・合成生物学のこれからの可能性を強く感じました。続いて、佐藤守俊先生（東京大学）が光操作によるゲノム編集技術のご講演をされ、次のセッションでは、水内良先生（早稲田大学）のRNA自己複製システムの進化実験、山上龍太先生（愛媛大学）の生体中におけるRNA分子の構造予測、私の人工金属酵素の指向性進化に関する講演で活発なディスカッションが行われました。さらに続くセッションでは、藤田大士先生（京都大学）がタンパク質を内包する巨大分子ケージについて、菅井祥加先生（東京工業大学）が味覚を模倣したバイオセンシング技術について、加藤一希先生（東京大学）が新規CRISPR-Cas機構について大変興味深いご講演をされました。本ワークショップで拝聴させていただいたどの講演も非常にハイレベルで、タンパク質・核酸・その他生体分子を工学することで、そんな夢のようなことまで実現するのかと、私の想像の遥か先を行く研究成果の数々に驚きと感動を覚えました。

また、ワークショップの後には、大学近くの割烹で懇親会も開催していただき、ワークショップに参加されていた研究者の方々と、食事と談話を楽しみました。やはり、懇親会の中でも研究のディスカッションは白熱し、様々な意見や質問が飛び交っていたのがとても印象に残っています。かくいう私も、Ellington教授をはじめ多くの方から様々な着眼点のアドバイスをいただき（Ellington教授が有機化学についても博識で衝撃を受けました）、改めてこのような異分野融合のワークショップで意見交換を行う重要性を実感しました。

最後に、このような素晴らしいワークショップをご企画くださった寺坂尚紘先生、松浦友亮先生、東京工業大学 ELSIのみなさまに感謝申し上げます。

SPEED×Bottom-up Biotech×ELSI joint workshop
— Biomolecular engineering and evolution —

Date and Time
July 3rd, 2023, 13:00 - 18:00
The hall opens at 12:30

Location
Mishima Hall in ELSI-1 (Ishikawadai Bldg. 7)
Ookayama campus, Tokyo Institute of Technology

Invited Speakers:
Dr. Andrew Ellington (University of Texas, Austin)
"Accelerating Protein Design and Engineering: Applications to Polymerization and Diagnostics"
Dr. Moritoshi Sato (The University of Tokyo)
"Manipulating biological processes by light"
Dr. Kazuki Kato (The University of Tokyo)
"CRISPR-Cas7-11 is a target RNA-guided RNase/Protease and its application to cell biology"
Dr. Daishi Fujita (Kyoto University)
"TBA"
Dr. Ryo Mizuuchi (Waseda University)
"RNA replication systems and evolution: for understanding the origins of life"
Dr. Ryota Yamagami (Ehime University)
"Prediction of in vivo RNA Structure: Mutational Profiling and Its Applications"
Dr. Shunsuke Kato (Osaka University)
"Evolutionary engineering of artificial metalloenzymes for abiotic transformations"
Dr. Hiroka Sugai (Tokyo Institute of Technology)
"Characterization of cultured cells based on chemical tongues with amino acid or peptide derivatives"

Chair: Naohiro Terasaka, Tomoaki Matsuura (Tokyo-Tech, ELSI)
Hosted by: Transformativa Research Area (SPEED, Bottom-up Biotech)
Earth-Life Science Institute

Contact Information: nterasaka@elsi.jp

Registration
QR code

SP
ELSI
Earth-Life Science Institute

Image generated by Bing image creator



論文

2022.12.08

公募班 内田グループ

Marie-Pierre Dehouck, Masanori Tachikawa, Yutaro Hoshi, Kotaro Omori, Claude-Alain Maurage, Guillaume Strecker, Lucie Dehouck, Marie-Christine Boucau, Yasuo Uchida, Fabien Gosselet, Tetsuya Terasaki, Yannis Karamanos, Quantitative targeted absolute proteomics for better characterization of an in vitro human blood-brain barrier model derived from hematopoietic stem cells. **Cells**. 2022, 11, 3963.

2022.12.28

E01 班 許グループ

Review

Nattapong Chantipmanee, Yan Xu, Toward nanofluidics-based mass spectrometry for exploring the unknown complex and heterogeneous subcellular worlds, **View**, 2022, 4, 20220036.
表紙に採用

2023.01.09

B01 班 堀グループ/公募班 石川グループ

Shogo Yoshimoto, Sota Aoki, Yuki Ohara, Masahito Ishikawa, Atsuo Suzuki, Dirk Linke, Andrei N. Lupas, Katsutoshi Hori, Identification of the adhesive domain of AtaA from *Acinetobacter* sp. Tol 5 and its application in immobilizing *Escherichia coli*, **Front. Bioeng. Biotechnol.**, 2023, 10, 1095057.

2023.01.10

D01 班 白井グループ

Nunthaphan Vikromvarasiri, Shuhei Noda, Tomokazu Shirai, Akihiko Kondo, Investigation of two metabolic engineering approaches for (R,R)-2,3-butanediol production from glycerol in *Bacillus subtilis*, **J. Biol. Eng.**, 2023, 17, 3.

2023.01.12

公募班 岸村グループ

Asmariah Ahmad, Tomoki Maruyama, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, and Akihiro Kishimura, Facile preparation of hexagonal nanosheets via polyion complex formation from α -helical polypeptides and polyphosphate-based molecules, **Chem. Commun.**, 2023, 59, 1657–1660.

2023.01.13

公募班 菊川グループ

Yuchi Song, Yi Wang, Shaonan Yan, Kiminori Nakamura, Takashi Kikukawa, Tokiyoshi Ayabe, Tomoyasu Aizawa, Efficient recombinant production of mouse-derived cryptidin family peptides by a novel facilitation strategy for inclusion body formation, **Microb. Cell Factories**, 2023, 22, 9.

2023.01.16

公募班 中田グループ

Hiroaki Konishi, Eiji Nakata, Futa Komatsubara, Takashi Morii, Controlled assembly of fluorophores inside a nanoliposome, **Molecules**, 2023, 28, 911.

2023.01.16

B01 班 堀グループ/公募班 石川グループ

Masahito Ishikawa, Hajime Nakatani, Katsutoshi Hori, Growth phase-dependent production of the adhesive nanofiber protein AtaA in *Acinetobacter* sp. Tol 5, **J. Biosci. Bioeng.**, 2023, 135, 224–231.

2023.01.17

公募班 中田グループ

Peng Lin, Huyen Dinh, Yuki Morita, Eiji Nakata, Takashi Morii, Dynamic assembly of cascade enzymes by the shape transformation of a DNA scaffold, **Adv. Funct. Mater.**, 2023, 33, 2215023.

2023.01.17

公募班 新津グループ

Review

Ai Niitsu, Yuji Sugita, Towards de novo design of transmembrane alpha-helical assemblies using structural modelling and molecular dynamics simulation, **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 2023, 25, 3595–3606.

2023.01.25

公募班 阿部グループ

Daigo Terutsuki, Reiji Segawa, Shinya Kusama, Hiroya Abe, Matsuhiro Nishizawa, Frustoconical porous microneedle for electroosmotic transdermal drug delivery, **J. Control. Release**, 2023, 354, 694–700.

2023.01.25

公募班 美川グループ

Tomoto Ura, Ako Kagawa, Nanako Sakakibara, Hiromasa Yagi, Naoya Tochio, Takanori Kigawa, Kentaro Shiraki, Tsutomu Mikawa, Activation of L-lactate oxidase by the formation of enzyme assemblies through liquid–liquid phase separation, **Sci. Rep.**, 2023, 13, 1435.

2023.01.31

A01 班 築地グループ

Review

Fubito Nakatsu, Shinya Tsukiji, Chemo- and opto-genetic tools for dissecting the role of membrane contact sites in living cells: recent advances and limitations, **Curr. Opin. Chem. Biol.**, 2023, 73, 102262.

2023.02.02

C01 班 川野グループ

Kayano Izumi, Chihiro Saito, Ryui Kawano, Liposome deformation induced by membrane-binding peptides, **Micromachines**, 2023, 14, 373.

プレスリリース：細胞膜に結合するペプチドによって人工細胞の変形を誘起することに成功！, 東京農工大学
メディア報道：ペプチド1分子、検出容易に, 日経産業新聞

2023.02.02

C01 班 川野グループ

Shoko Fujita, Izuru Kawamura, Ryui Kawano, Cell-free expression of de novo designed peptides that form β -barrel nanopores, **ACS Nano**, 2023, 17, 4, 3358–3367.
プレスリリース：オノポアを形成する新規ペタシートペプチドを無細胞合成しオリゴペプチドの検出と識別に成功～1分子をラベルフリーに検出可能なバイオセンシング技術への応用に期待～, 東京農工大学
メディア報道：ペプチド1分子、ナノサイズの穴で検出 東京農工大など, 日経電子版

2023.02.02

B01 班 堀グループ/公募班 石川グループ

Yan-Yu Chen, Masahito Ishikawa, Katsutoshi Hori, A novel inverse membrane bioreactor for efficient bioconversion from methane gas to liquid methanol using a microbial gas-phase reaction, **Biotechnol. Biofuels**, 2023, 16, 16.

2023.02.07

A01 班 寺井グループ

Review

Yoshinobu Konishi, Kenta Terai, In vivo imaging of inflammatory response in cancer research, **Inflamm. Regen.**, 2023, 10, 43.

2023.02.08

A01 班 築地グループ

Neal K. Devaraj, Shinya Tsukiji, Editorial overview: Synthetic biomolecules for probing lipid membranes, **Curr. Opin. Chem. Biol.**, 2023, 73, 102271.

2023.02.14

公募班 佐藤グループ

Yusuke Sato, Masahiro Takinoue, Sequence-dependent fusion dynamics and physical properties of DNA droplets, **Nanoscale Adv.**, 2023, 5, 1919–1925.
表紙に採用

2023.02.24

公募班 新津グループ

Cheng Tan, Ai Niitsu, Yuji Sugita, Highly charged proteins and their repulsive interactions antagonize biomolecular condensation, **JACS Au**, 2023, 3, 834–848.

2023.03.02

C01 班 川村グループ

Sui Arikawa, Teppei Sugimoto, Takashi Okitsu, Akimori Wada, Kota Katayama, Hideki Kandori, Izuru Kawamura, Solid-state NMR for the characterization of retinal chromophore and Schiff base in TAT rhodopsin embedded in membrane under weakly acidic conditions, **BPPB**, 2023, 20, e201017.

2023.03.03

公募班 養島グループ

Shinya Yari, Junichi Kikuta, Hotaka Shigyo, Yu Miyamoto, Daisuke Okuzaki, Yuki Furusawa, Masafumi Minoshima, Kazuya Kikuchi, Masaru Ishii, JAK inhibition ameliorates bone destruction by simultaneously targeting mature osteoclasts and their precursors, **Inflamm. Regen.**, 2023, 43, 18.

2023.03.05

C01 班 川村グループ

Shibuki Suzuki, Sari Kumagai, Toshio Nagashima, Toshio Yamazaki, Takashi Okitsu, Akimori Wada, Akira Naito, Kota Katayama, Keiichi Inoue, Hideki Kandori, Izuru Kawamura, Characterization of retinal chromophore and protonated Schiff base in Thermoplasmatales archaeon heliorhodopsin using solid-state NMR spectroscopy, **Biophys. Chem.**, 2023, 296, 106991.

2023.03.06

E01 班 許グループ

Hirotto Kawagishi, Shun-ichi Funano, Yo Tanaka, Yan Xu, Flexible glass-based hybrid nanofluidic device to enable the active regulation of single-molecule flows, **Nano Lett.**, 2023, 23, 2210–2218.

プレスリリース：産業用材料から医療診断技術まで 極微バブルで1分子の流れの制御に成功ー化学・生化学合成のパラダイムシフトに期待ー, 大阪公立大学, 理化学研究所
メディア報道：公大ら、極微バブルで1分子の流れを制御, OPTRONICS ONLINE, 大阪公立大など、ナノバブルで1分子制御 医療材料に, NIKKEI Tech Foresight, 大阪公立大などが極微バブルで1分子の流れを制御, 医療・産業用材料に, 日経クロステック, 大阪公立大と理研 極微バブルで一分子の流れを制御, 日刊ケミカルニュース

2023.03.07

C01 班 川村グループ

Noriko Kanai, Scott A Willis, Abhishek Gupta, Izuru Kawamura, William S. Price, Evaluating the stability of cellulose nanofiber pickering emulsions using MRI and relaxometry, **Langmuir**, 2023, 39, 3905–3913.

2023.03.07

公募班 養島グループ

Masafumi Minoshima, Taro Umeno, Kohei Kadooka, Margaux Roux, Namiko Yamada, Kazuya Kikuchi, Development of a versatile protein labeling tool for live - cell imaging using fluorescent β -lactamase inhibitors, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2023, 62, e202301704.

2023.03.09

公募班 加藤グループ

Shunsuke Kato, Akira Onoda, Ulrich Schwaneberg, Takashi Hayashi, Evolutionary engineering of a Cp*Rh(III) complex-linked artificial metalloenzyme with a chimeric b-barrel protein scaffold, **J. Am. Chem. Soc.**, 2023, 145, 8285–8290.

2023.03.09

公募班 岸村グループ

Akinori Goto, Yasutaka Anraku, Shigeto Fukushima and Akihiro Kishimura, Increased enzyme loading in PICsomes via controlling membrane permeability improves enzyme prodrug cancer therapy outcome, **Polymers**, 2023, 15, 1368.

2023.03.10

公募班 西山グループ

Kohki Fujikawa, Youjung Han, Tsukiho Osawa, Shoko Mori, Kaoru Nomura, Maki Muramoto, Ken-ichi Nishiyama, Keiko Shimamoto, Structural requirements of a glycolipid MPlase for membrane protein integration, **Chem. Eur. J.**, 2023, 29, e202300437.

2023.03.11

公募班 内田グループ

Hiromu Ishiguro, Tadahaya Mizuno, Yasuo Uchida, Risa Sato, Hayate Sasaki, Shumpei Nemoto, Tetsuya Terasaki, Hiroyuki Kusuhara, Characterization of proteome profile data of chemicals based on data-independent acquisition MS with SWATH method, NAR Genom. **Bioinform.**, 2023, 5, lqad022.

2023.03.17

公募班 出羽グループ

Masayuki Morimoto, Haruna Hirao, Masaharu Kondo, Takehisa Dewa, Yukihiro Kimura, Zheng-Yu Wang-Otomo, Hitoshi Asakawa, Yoshitaka Sagi, Atomic force microscopic analysis of the light - harvesting complex 2 from purple photosynthetic bacterium Thermochromatium tepidum, **Photosynth. Res.**, 2023, 157, 13–20.

2023.03.27

公募班 浜田グループ

Richard J. Archer, Shogo Hamada, Ryo Shimizu, and Shin-Ichiro M. Nomura, Scalable synthesis of planar macroscopic lipid-based multi-compartment structures, **Langmuir**, 2023, 39, 4863–4871.

2023.04.12

公募班 菊川グループ

Runze Lin, P. K. Hashim, Saugata Sahu, Ammathnadu S. Amrutha, Nusaiba Madappuram Cheruthu, Shakkeeb Thazhathethil, Kiyonori Takahashi, Takayoshi Nakamura, Takashi Kikukawa, Nobuyuki Tamaoki, Phenylazothiazoles as visible-light photoswitches, **J. Am. Chem. Soc.**, 2023, 145, 9072–9080.

2023.04.13

公募班 市橋グループ

Katsumi Hagino, Norikazu Ichihashi, In vitro transcription/translation-coupled DNA replication through partial regeneration of 20 aminoacyl-tRNA synthetases, **ACS Synth. Biol.**, 2023, 12, 1252–1263.

2023.04.13

B02 班 三浦グループ

Ryotaro Utsumi, Yuki Murata, Sayoko Ito-Harashima, Misaki Akai, Natsuko Miura, Kouichi Kuroda, Mitsuyoshi Ueda, Michihiko Kataoka, Foci-forming regions of pyruvate kinase and enolase at the molecular surface incorporate proteins into yeast cytoplasmic metabolic enzymes transiently assembling (META) bodies, **PLOS ONE**, 2023, 18, e0283002.

2023.04.23

公募班 阿部グループ

Tomoki Saizaki, Mahiro Kubo, Yuichi Sato, Hiroya Abe, Tomokazu Ohshiro, Hajime Mushiaki, Fabien Sorin, and Yuanyuan Guo, The development of aptamer-coupled microelectrode fiber sensors (apta- μ FS) for highly selective neurochemical sensing, **Anal. Chem.**, 2023, 95, 17, 6791–6800.

2023.04.25

A01 班 築地グループ

Shunsuke Sawada, Masaru Yoshikawa, Keita Tsutsui, Tomoki Miyazaki, Keiko Kano, Emi Mishiro-Sato, Shinya Tsukiji, Palmitoylation-dependent small-molecule fluorescent probes for live-cell Golgi imaging, **ACS Chem. Biol.**, 2023, 18, 1047–1053.

2023.04.25

C01 班 川村グループ

Review

Akira Naito, Izuru Kawamura, Dynamic membrane interaction and amyloid fibril formation of glucagon, melittin and human calcitonin, **Biophys. Chem.**, 2023, 298, 107025.

2023.04.26

公募班 市橋グループ

Review

Kohtu Yukawa, Ryo Mizuuchi, Norikazu Ichihashi, How prebiotic complexity increases through Darwinian evolution, **Curr. Opin. Syst. Biol.**, 2023, 34, 100456.

2023.04.27

公募班 内田グループ

Keita Iio, Kyo Hashimoto, Yasuyuki Nagumo, Mao Amezawa, Taisei Hasegawa, Naoshi Yamamoto, Noriki Kutsumura, Katsuhiko Takeuchi, Yukiko Ishikawa, Hikari Yamamoto, Akihisa Tokuda, Tetsu Sato, Yasuo Uchida, Asuka Inoue, Ryui Tanimura, Masashi Yanagisawa, Hiroshi Nagase, Tsuyoshi Saitoh, Design and synthesis of orexin 1 receptor-selective agonists, **J. Med. Chem.**, 2023, 66, 5453–5464.

2023.05.08

公募班 吉川グループ

Hozumi Takahashi, Tatsuya Kono, Kosuke Sawada, Satoru Kumano, Yuka Tsurui, Mihoko Maruyama, Masashi Yoshimura, Daisuke Takahashi, Yukio Kawamura, Matsuo Uemura, Seichiro Nakabayashi, Yusuke Mori, Yoichiro Hosokawa, and Hiroshi Y. Yoshikawa, Spatiotemporal control of ice crystallization in supercooled water via an ultrashort laser impulse, **J. Phys. Chem. Lett.**, 2023, 14, 4394–4402.

プレスリリース：レーザーが咲かせる氷の花 氷の結晶を狙った時間・場所に発生させるための新技術, 大阪大学
メディア報道：<氷の花>レーザーで咲いた...大阪大など結晶の「種」を作製 食品の冷凍保存向上に期待, 読売新聞, 青鉛筆, 朝日新聞, Ice crystallization initiated by ultrafast laser pulses caught on camera, Chemistry World

2023.05.08

B01 班 堀グループ/ B02 班 松浦グループ

Kosaku Noba, Shogo Yoshimoto, Yoshikazu Tanaka, Tomoaki Matsuura, Katsutoshi Hori, Simple method for the creation of a bacteria-sized unilamellar liposome with different proteins localized to the respective sides of the membrane, **ACS Synth. Biol.**, 2023, 12, 1437–1446.

2023.05.10

公募班 菊川グループ

Akiko Omori, Shotaro Sasaki, Takashi Kikukawa, Kazumi Shimono, Seiji Miyauchi, Elucidation of a thermodynamic feature attributed to substrate binding to the prokaryotic H⁺/oligopeptide cotransporter YdgR with calorimetric analysis: The substrate binding driven by the change in entropy implies the release of bound water molecules from the binding pocket, **Biochemistry**, 2023, 62, 1608–1618.

2023.05.11

A01 班 築地グループ

Toshiki Kondo, Motoharu Inagaki, Shohei Tanaka, Shinya Tsukiji, Kenta Motobayashi, Katsuyoshi Ikeda, Revisit of the plasmom-mediated chemical transformation of para-aminothiophenol, **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 2023, 25, 14618–14626.

2023.05.17

公募班 長尾グループ

Masanori Nagao, Yoshiko Miura, Correlation between self-folding behavior of amphiphilic polymers and their molecular flexibility, **ACS Macro Lett.**, 2023, 12, 733–737.

2023.05.18

公募班 菊川グループ

Masaiku Ohya, Takashi Kikukawa, Junpei Matsuo, Takashi Tsukamoto, Ryota Nagaura, Tomotsumi Fujisawa, Masashi Unno, Structure and heterogeneity of retinal chromophore in chloride pump rhodopsins revealed by Raman optical activity, **J. Phys. Chem. B.**, 2023, 127, 4775–4782.

2023.05.19

公募班 岸村グループ

Biplab K C, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiaki Katayama and Akihiro Kishimura, Dynamic frustrated charge hotspots created by charge density modulation sequester globular proteins into complex coacervates, **Chem. Sci.**, 2023, 14, 6608–6620.

2023.05.22

公募班 美川グループ

Isao Shitanda, Yuro Ozono, Yuki Morishita, Hiroyuki Matsui, Noya Loew, Masahiro Motosuke, Takahiro Mukaimoto, Momoko Kobayashi, Taketo Mitsuahara, Yamato Sugita, Kensuke Matsuo, Shinya Yanagita, Tatsunori Suzuki, Tsutomu Mikawa, Hikari Watanabe, and Masayuki Itagaki, Air-bubble-insensitive microfluidic lactate biosensor for continuous monitoring of lactate in sweat, **ACS Sens.**, 2023, 8, 2368–2375.

2023.05.25

公募班 出羽グループ

Kohhei Otomo, Takehisa Dewa, Michio Matsushita, Satoru Fujiyoshi, Cryogenic single-molecule fluorescence detection of mid-infrared response of an intrinsic pigment in light-harvesting complex, **J. Phys. Chem. B**, 2023, 127, 4959–4965.

2023.05.25

C01班 川村グループ

Asuka Kanno, Yosuke Ugata, Issei Ikeuchi, Mitsuhiro Hibino, Kensuke Nakura, Yuka Miyaoka, Izuru Kawamura, Daisuke Shibata, Toshiaki Ohta, Naoaki Yabuuchi, Durable manganese-based Li-excess electrode material without voltage decay: Metastable and nanosized Li2MnO1.5F1.5, **ACS Energy Lett.**, 2023, 8, 2753–2761.

2023.06.04

公募班 市橋グループ

Kaito Seo, Norikazu Ichihashi, Investigation of compatibility between DNA replication, transcription, and translation for in vitro central dogma, **ACS Synth. Biol.**, 2023, 12, 1813–1822.

2023.06.06

公募班 加藤グループ

Shunsuke Kato, Koki Takeuchi, Motonao Iwaki, Kentaro Miyazaki, Kohsuke Honda, Takashi Hayashi, Chitin- and streptavidin-mediated affinity purification systems: a screening platform for enzyme discovery, **Angew. Chem. Int. Ed.**, in press.

2023.06.06

C01班 川野グループ

Asuka Tada, Nanami Takeuchi, Kan Shoji, and Ryuji Kawano, Nanopore filter: a method for counting and extracting single DNA molecules using a biological nanopore, **Anal. Chem.**, 2023, 95, 9805–9812.

2023.06.07

公募班 阿部グループ

Hiroya Abe, Tomoya Ina, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Mussel-inspired interfacial ultrathin films for cellular adhesion on the wrinkled surfaces of hydrophobic fluids, **Polym. J.**, 2023, in press.

2023.06.08

公募班 美川グループ

Nanako Sakakibara, Tomoto Ura, Tsutomu Mikawa, Hiroka Sugai, and Kentaro Shiraki, Transient formation of multi-phase droplets caused by the addition of a folded protein into complex coacervates with an oppositely charged surface relative to the protein, **Soft Matter**, 2023, 19, 4642.

2023.06.13

B01班 堀グループ

Seira Takahashi, Fumiko Taguchi, Katsutoshi Hori, Contribution of the Fenton reaction to the degradation of carbon nanotubes by enzymes, **Front. Environ. Sci.**, 2023, 11, 1184257.

2023.06.23

E01班 許グループ

Jinbin Yang, Hiroki Kamai, Yan Xu, Nanofluidic aptamer nanoarray to enable stochastic capture of single proteins at normal concentrations, **Small**, 2023, 2301013.
プレスリリース：ナノ流体デバイスでタンパク質を1つずつ計測！～未来の精密医療の基盤へ～ 大阪公立大学
メディア報道：大阪公立大、タンパク質を1分子ずつ計測 精密医療向け, NIKKEI Tech Foresight

2023.06.27

A01班 築地グループ

Ayaka Isogami, Sayuri L. Higashi, Bioru Okumura, Aya Shibata, Koichiro M. Hirosawa, Kenichi G. N. Suzuki, Shinya Tsukiji, Kazunori Matsura, Masato Ikeda, Hierarchical supramolecular structure comprising reduction-responsive DNA microspheres and semi-artificial glycopeptide-based micro-asters, **Polym. J.**, 2023, in press.

2023.07.05

B01班 若林グループ

Kiyohiro Toyofuku, Rie Wakabayashi, Norihiro Kamiya, Masahiro Goto, Non-invasive transdermal delivery of antisense oligonucleotides with biocompatible ionic liquids, **ACS Appl. Mater. Interfaces**, 2023, 15, 28, 33299–33308.

2023.07.07

公募班 中田グループ

Hisaaki Hirose, Eiji Nakata, Zhengxiao Zhang, Yuya Shibano, Masashi Maekawa, Takashi Morii, Shiroh Futaki, Macropinoscope: Real-time simultaneous tracking of pH and cathepsin B activity in individual macropinosomes, **Anal. Chem.**, 2023, 95, 11410–11419.

2023.07.11

公募班 吉川グループ

Hozumi Takahashi, Megumi Shiraiwa, Valynn Katrine Mag-usara, Ruochen Dai, Verdad Agulto, Kosaku Kato, Makoto Nakajima, Mayu Yamaji, Seichiro Nakabayashi, Mihoko Maruyama, Yusuke Mori, Masahi Yoshimura, Hiroshi Y. Yoshikawa, Production of single crystalline seeds of organic nonlinear optical materials via laser ablation, **J. Phys. Chem. C**, 2023, in press.

2023.10.15

E01班 許グループ

Jinbin Yang, Hiroki Kamai, Yan Xu, A simple chemical method to nondestructively regenerate functional nanochannels for single-molecule studies, **Sens. Actuators B Chem.**, 2023, 393, 134106.

日本語解説記事など

2023.02.10

E01班 許グループ

小林文, 許岩, 先端的分析化学のためのナノ流体デバイスの作製技術, **ぶんせき**, 2023, 2, 57–58.

2023.04.01

公募班 内田グループ

内田康雄, 次世代型定量プロテオミクスによる中枢関門トランスポーター研究, **薬剤学**, 2023, 83(2), 72–77.

2023.05.15

C01班 川村グループ

金井典子, 川村出, ビックリリングエマルションの粒子安定剤としての農業/食品廃棄物由来セルロースナノファイバーの利用, **繊維学会誌**, 2023, 79(5), 145–149.

2023.05.29

A01班 築地グループ

吉井 達之, 築地 真也, 光-化学遺伝学による細胞内タンパク質の局在操作, **Chemical Biology**, 2023, 16, 7–9. (日本ケミカルバイオロジー学会機関誌)

書籍

2022.12.02

C01班 川野グループ

Kayano Izumi, Batsaikhan Mijiddorj, Chihiro Saito, Izuru Kawamura, Ryuji Kawano, Peptide structure: electrophysiological analysis, nuclear magnetic resonance analysis, and molecular dynamics simulation of direct penetration of cell-penetrating peptides through bilayer lipid membranes, **Cell-penetrating peptides: Design, development and applications**, Makoto Oba, Yosuke Demizu, WILEY-VCH, ISBN: 978-3-527-35011-7.

2023.01.31

E01班 高井グループ

高井まどか, 終章 化学の仕事 体に適する医療材料を生み出す, **文部科学省検定済 教科書 高等学校理科用 化学**, 数研出版株式会社

2023.01.31

E01班 高井グループ

高井まどか, 終章 Interview 化学の仕事 体に適する医療材料を生み出す, **文部科学省検定済 教科書 高等学校理科用 新編 化学**, 数研出版株式会社

2023.01.24

C01班 川野グループ

Sotaro Takiguchi and Ryuji Kawano, MicroRNA detection at femtomolar concentrations with isothermal amplification and a biological nanopore, **MicroRNA Detection and Target Identification (Methods in Molecular Biology book series)**, Tamas Dalmay, Humana, ISBN: 978-1-0716-2981-9.

2023.04.28

E01班 許グループ

Yutaka Kazoe, Kenji Sueyoshi, Sasikarn Seetasang, Yan Xu, Nanofluidic technologies for drug screening and drug delivery, **Nano-and Microfabrication Techniques in Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects**, Dimitrios Lamprou, Springer Nature, ISBN: 978-3-031-26907-3.

2023.05.12

公募班 中田グループ

Eiji Nakata, Huyen Dinh, Peng Lin, Takashi Morii, Enzyme cascade reactions on DNA origami scaffold, **DNA and RNA Origami (Methods in Molecular Biology book series)**, Julián Valero, Humana, ISBN: 978-1-0716-3027-3.

2023.06.13

公募班 市橋グループ

Kaito Seo, Katsumi Hagino, Norikazu Ichihashi, Progresses in cell-free in vitro evolution, **Advances in Biochemical Engineering/ Biotechnology**, Springer, Berlin, Heidelberg. ISSN: 0724-6145.

受賞

2022.03.14

佐藤佑介, 手島精一記念研究賞
受賞タイトル：Sequence-based engineering of dynamic functions of micrometer-sized DNA droplets

2022.03.17

三浦夏子, 農芸化学若手女性研究者賞
受賞タイトル：低酸素条件下における代謝酵素群による集合体形成の発見およびその制御機構の解析

2023.04.04

松浦友亮, Human Frontier Science Project, Grant award
受賞タイトル：Autonomous evolution of synthetic cells under non-equilibrium conditions

2023.04.19

内田康雄, 令和5年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰「若手科学者賞」
受賞タイトル：ヒト組織定量プロテオミクスの開発に基づくヒト中枢関門研究

2023.06.26

浜田省吾, 第12回新化学技術研究奨励賞
受賞タイトル：代謝するDNAハイドロゲルによるインテリジェント人工細胞外マトリックスの開発

2023.07.06

浜田省吾, 双葉電子記念財団 自然科学研究助成
受賞タイトル：DNAと微小管による動的ネットワーク材料システムの構築

その他（実用化・特許など）

2023.03.06

公募班 養島グループ

養島維文「タンパク質を蛍光標識する手法」特願2023-34762

今後の予定

第75回日本生物工学会大会

国際シンポジウム：多様な生体分子を基盤とした分子ピタゴラ装置の創出（共催）

オーガナイザー：本田孝祐・木賀大介・松浦友亮

日時：2023年9月4日

場所：名古屋大学東山キャンパス

Korea-Japan joint workshop of Bottom-up Synthetic Biology（共催）

日時：2023年9月6日

場所：東京工業大学・地球生命研究所

第3回超越分子システム領域会議

日時：2023年9月21～23日

場所：高野山大学・松下講堂黎明館（和歌山）

第2回超越分子システム若手会

日時：2023年9月23～24日

場所：大阪公立大学 I-site なんば（大阪）

「細胞を創る」研究会 16.0

セッション2「非天然化合物で生命・細胞に迫る分子システム」（分子サイバネティクス、超越分子システム、物質共生との共催）

オーガナイザー：若林里衣

日時：2023年9月25日

場所：東京大学駒場キャンパス 21KOMCEE East（東京）

第61回日本生物物理学会年会

超越分子シンポジウム：基礎研究を超越し社会実装へつなげる（共催）

オーガナイザー：川野竜司・川村出

日時：2023年11月15日

場所：名古屋国際会議場

文部科学省 科学研究費助成金
令和3年～7年度 学術変革領域研究A

生物を凌駕する無細胞分子システムのボトムアップ構築学

ニュースレター 第3号 2023年9月発行

編集人 ◆ 築地 真也（名古屋工業大学）
吉川 優（名古屋工業大学）

発行人 ◆ 松浦 友亮（東京工業大学）

発行所 ◆ 学術変革領域研究A「超越分子システム」領域事務局
東京工業大学地球生命研究所 松浦研究室
〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1-I7E-322

TEL ◆ 03-5734-2165

E-MAIL ◆ bottomup_biotechadm@elsi.jp

印刷所 ◆ 株式会社トライス

<https://bottomup-biotech.elsi.jp>