

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



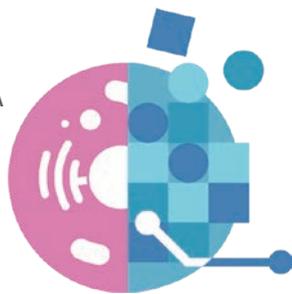
Newsletter



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

05
December 2024



折り返し地点を過ぎて

Newsletter

05

December 2024

CONTENTS

- 02 はじめに
- 04 公募班
- 29 開催報告
- 38 研究成果一覧

はじめに

A01計画班代表の築地です。早いもので本領域が発足してすでに折り返し地点を過ぎ、領域の終わりや、領域としての成果を強く意識し始めております。この巻頭言では、私が本領域に参画させていただいて以降、個人的に思っていることや、残りの期間への目標を書かせていただきます。本領域の多くの先生方とは異なる意見を含むかも知れませんが、ご異論などあれば是非ご指摘いただき、議論のきっかけとなれば幸いです。

トップジャーナルを目指そう

“詐欺みたくない領域にしないように”。これは、本領域が採択され、私が計画班代表として参画していることを知った年配の先生複数名からいただいた言葉です。私は大変ありがたいことに、私のことを学生時代から厳しく（時に優しく）ご指導してくださる先生方に恵まれており、このような厳しくも重要なご助言をこれまでにも多く頂いております。その中でも、本領域採択後にいただいたこの言葉は、この三年間ずっと私が意識してきた言葉です。説明するまでもなく、この言葉は、“申請時点ではいい事ばかり言っておきながら、採択後は大した成果を上げないような領域にするなよ”という意味で、この学術変革領域研究の研究費に限らず、あらゆる研究費をいただく際に当てはまること（肝に命じるべきこと）として捉えております。

以下、私見です。これまで取り組んできた研究を発展させ、それをとにかく（ジャーナルのレベルは問わず）論文として形にしていくことはきわめて重要です。一方、それだけではやはり十分ではなく、本学術変革領域研究が真に成功したと言えるかどうかの鍵は、トップジャーナルに論文を十分な数出せるかだと思っています。「超越分子システム」という学術領域のプレゼンスを世界に発信し、“日本で新しい面白い研究領域が始まっているな”という評価を海外研究者から得られるレベルを目指す必要があると思っています（これは、過去にいくつかの新学術領域研究に参画させていただいた経験を元にそう考えています）。そのためにはやはりトップジャーナルへの論文掲載が必要であり、最も効果的です。では、そのためには何をすべきか。現時点で見えているルールの上を着実に進むだけでなく、ルールをジャンプするようなテーマ設定や、ルールのないところにルールを作りに行くような挑戦的テーマ設定が必要です。欧米

築地 真也

名古屋工業大学・教授



研究者の後追いではない日本発の方法論やコンセプトを切り拓く必要もあります。本領域の大きな特徴・売りの一つが「共同研究」ですが、これも「1+1=2」（これとこれを合わせたらこうなるよね）の共同研究ではなく、1+1が5にも10にも100にもなるような共同研究を目指したいです。と、偉そうなことを書きましたが、言うは易く行うは難し。私自身まだまだ全然足りません。だからこそ、これからもこのマインドセットを有言実行できるように頑張りたいと思います。

インパクトファクターに関する議論を含め、ジャーナルのランクを重要視するか否かに関しては賛否両論あるのも事実です。とはいうものの、“トップジャーナルを目指す”という意識は、自分の研究テーマを必死に考えるきっかけとなるはずで、研究者としてのレベルアップのために重要だと思っています。特に、日本の現状の大学システムでは、年齢が上がれば上がるほど、研究テーマをじっくり考えるための時間がとれなくなってきました（私もこの点をかなり悩んでいます）。ですので、本領域に参画している若手の方々には是非とも（今のうちに）トップジャーナルを目指して、自分の研究テーマと必死に向き合ってもらえればと思います。本領域でできた共同研究者や仲間を巻き込んで、トップジャーナルを積極的に狙っていきましょう。掲載されれば素晴らしい業績となりますし、掲載されなくてもその必死に考える（あがく）プロセスが必ず研究者としてのレベルアップにつながると考えています。

壁をなくすための「さん付け」活動

公募第二期から参画されたの方々の中には、私からのメールの宛名が「さん」付けになっていることに、戸惑いを感じた方や、築地は失礼な人だなどと思われた方もおられるかも知れません。すみません。実はこれは、二年前に開催された第2回領域会議での経緯を元に意図的にそうさせていただいています。以下、ニュースレター vol.2に掲載された出羽さんの「第2回領域会議に参加して」の記事からの抜粋です。

さて、ここで領域アドバイザーの野地博行「先生」からの重要提言を記載させていただきます。「お互いを呼び合うのに、〇〇先生というのはやめにして、〇〇さんと呼び合うべきだ。」かなり年長の（大）先生に「さん」は流石にムリですが、一緒に頑張っていこうとする間柄ですと「さん」の方が心の壁が取り払われると思います。それぞれの学術分野やお土地柄もあろうかと思いますが、少なくとも本領域内では「野地さん」（など）ということで、きっと私を含む全ての方が賛

同されましたよね（?）。

「先生」付けで呼ばれる場合／呼ぶ場合、いずれも相手との心の壁を少なからず感じるのは、私だけではないかと思えます。一方、「さん」付けだとその壁が一気になくなる気がします。第2回領域会議での懇親会以降、私にとって大御所の先生であった、野地先生、上杉先生、出羽先生が、野地さん、上杉さん、出羽さんとなり、メールなどでもかなり気楽に連絡・意見交換しやすくなりました。

ニュースレター vol.2での川野さんの巻頭言にあるように、本領域にはいわゆる「大御所」の先生がおりません。これは不利な点も多いのですが、本領域はこれを武器にしていきたいと思っています。計画班・公募班の区別なく、シニア・若手の区別なく、参画メンバー全員でとにかくいい研究をしていきたい。特に、本領域が力を入れている「領域内共同研究」を大きく発展させる上で、心の壁は不要です。野地さんが提唱された「さん」付け活動は、壁をとりはらう上で大変有効で、私も本領域内では積極的にそうさせていただいています。もちろんいろいろなご意見があると思いますので、ご判断は皆さんにお任せしますが、経緯と狙いについてご理解いただくと幸いです。

とはいうものの、私自身まだ「さん」付けでお呼びできない大先生が領域内に数名おりますので、本領域が終わるまでにその先生方を「〇〇さん」と呼べるようになりたいと思っています。

さいごに

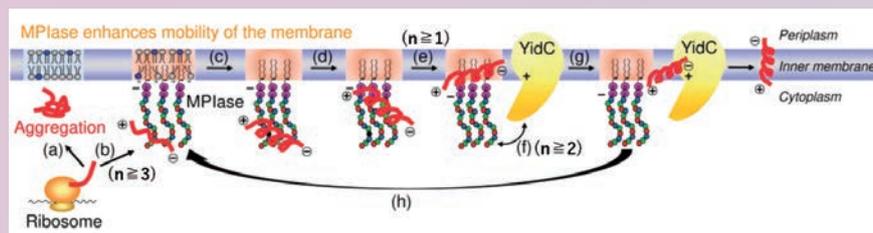
本領域にはさまざまなバックグラウンドや分野の方が集まっており、専門性だけでなく、研究に対する考え方や個々のコミュニティの文化はかなり多様かと思えます。今回、本領域に参画して以降に私個人が考えていることを忌憚なく書かせていただきましたが、何かしら考えるきっかけになれば幸いです。最後に改めてお伝えしたいのは、とにかく本領域からいろいろな新しいことを吸収して、みんなで連携して、いい研究をしましょう。そしてレベルアップを目指しましょう。この「超越分子システム」という学術変革領域が今後、日本のサイエンスの一つとして根付き、大きく発展することを願い、私自身もっと尽力していきたいと思っています。皆さん、引き続き、どうぞよろしくお祈りします！

機能的膜タンパク質のセル・フリー合成・再構成システムの開発と社会実装

膜タンパク質は、生体膜を介した物質輸送、情報伝達、エネルギー変換等、多くの生命活動のプログラムに必須の役割を果たしているうえ、市販の薬剤の半数以上は膜タンパク質を標的にしたものである。生体膜や膜タンパク質のバイオジェネシスの理解は細胞生物学的に最も重要な課題であるだけでなく、新規薬剤開発といった応用面でも喫緊の課題である。膜タンパク質の構造・機能解析のためには膜タンパク質の精製やプロテオリソソームへの再構成が欠かせないが、膜タンパク質はその疎水的な性質から取り扱いが極めて困難である。

我々は、モデル生物大腸菌を用いてタンパク質膜挿入・膜透過因子の依存性をすべて再現したタンパク質膜挿入・膜透過の再構成系を構築し、タンパク質膜挿入にはMPlaseと命名した糖脂質が必須であることを発見した。MPlaseは基質膜タンパク質と直接相互作用して可溶化し、続いて膜表面の構造を変化させて膜挿入反応を開始させる。続いて、タンパク質性の膜挿入因子であるSecYEGやYidCと協働して膜挿入反応を円滑に進行させる。SecYEGやYidCとMPlaseを共再構成したプロテオリソソームを用意したところ、調べたすべての膜タンパク質（約20種類）の膜挿入が観察された。したがって、これらの因子群を用意すれば、汎用的な膜タンパク質合成システムが構築可能であると期待できる。しかし、MPlaseは低発現糖脂質である（大腸菌100Lカルチャーから約5mgのMPlaseが得られる）ため、社会実装を見越した膜タンパク質合成システムとするのは現実的ではない。さらに、リソソームは生体膜に比べると化学物質に対する耐性度や物理的強度が著しく低い。我々は、生体膜には化学物質に対する耐性度や物理的強度を与える物質(BPF; Biomembrane-Protecting Factor)が存在すると考え、BPFの精製を行った。その結果、BPFはMPlaseと同一であることが判明した。

MPlaseの構造と機能の関係をより精密に解析するため、MPlaseの部分化学合成標品(mini-MPlase)を調製し、膜挿入活性や膜タンパク質との相互作用、膜保護活性(BPF活性)を調べた。MPlaseの糖鎖は3種のN-アセチル化アミノ糖からなるユニットが10程度繰り返しているが、繰り返しが $n=1$ のmini-MPlaseであっても膜挿入活性が検出され、 $n=2, 3$ と長くなるにつれ膜挿入活性が上昇した。YidCとの協働に関しては、 $n=2$ 以上で観察された。一方、基質膜タンパク質の可溶化には $n=3$ 以上の糖鎖が必要であった。mini-MPlaseのBPF活性を調べたところ、 $n=1$ でも明らかなBPF活性が検出され、 $n=2, 3$ と長くなるにつれBPF活性も上昇した。MPlaseのGlcNAcの6位のOH基は一部アセチル化されている。膜挿入活性にはこのO-アセチル基が重要であるが、BPF活性はO-アセチル基がない方が高かった。これらのことから、GlcNAcにO-アセチル基をもつmini-MPlaseとまたないmini-MPlaseをSecYEGやYidCとともに再構成すれば、頑強な膜環境への効率の良い膜挿入を達成し、汎用的で社会実装可能な試験管内膜タンパク質合成システムの構築が可能であると考えられる。



Mini-MPlaseによるタンパク質膜挿入。膜タンパク質新生鎖はMPlaseと相互作用しないと凝集する(a)が、MPlaseにより凝集を免れる(b-c)。このとき、 $n \geq 3$ の糖鎖が必要である。膜挿入(d-e)は $n=1$ の糖鎖長でも反応が進行するが、糖鎖長の増加により反応が促進される。膜挿入途中の基質はYidCに受け渡され(f)、MPlaseは基質から解離し(g)、YidCの作用で膜挿入が完了する。このとき $n \geq 2$ の糖鎖長が必要である。MPlaseは次のサイクルを触媒する(h)。



研究
代表者

西山 賢一
岩手大学・教授

1994年、東京大学大学院農学系研究科で学位を取得。学振特別研究員、EMBO Long-term Fellow (フライブルク大学)、東大分生研助手・助教授／准教授を経て2010年1月から岩手大学農学部教授。

関連文献

- MucA is a small peptide encoded by an overlapping sequence with *cdsA* that upregulates the biosynthesis of glycolipid MPlase in the cold, Runa Hikage, Yuta Tadika, Haruka Asanuma, Youjung Han, Ken-ichi Nishiyama*, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 721, 150148 (2024)
- Structural requirements of a glycolipid MPlase for membrane protein integration, Kohki Fujikawa, Youjung Han, Tsukiho Osawa, Shoko Mori, Kaoru Nomura, Maki Muramoto, Ken-ichi Nishiyama*, Keiko Shimamoto*, **Chem. Eur. J.**, 29, e202300437 (2023)
- MPlase is a glycolipozyme essential for membrane protein integration, Ken-ichi Nishiyama*, Masahide Maeda, Kayo Yanagisawa, Ryohei Nagase, Hajime Komura, Takashi Iwashita, Tohru Yamagaki, Shoichi Kusumoto, Hajime Tokuda, Keiko Shimamoto*, **Nat. Commun.**, 3, 1260 (2012)

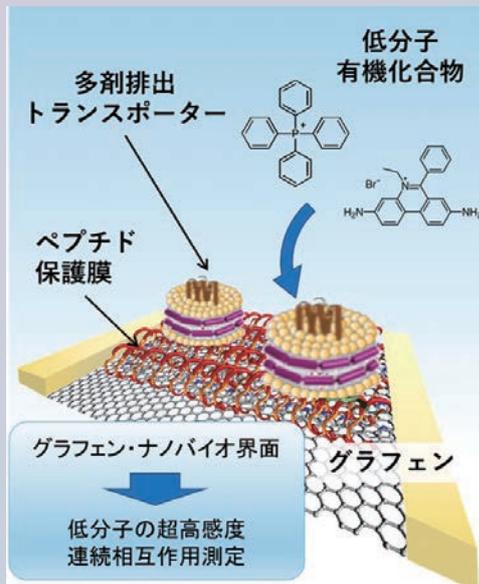
グラフェン・バイオセンサによる機能性タンパク質の中低分子結合能評価システムの構築

本公募班では、トランスポーター・タンパク質などの生体分子の挙動を、グラフェン・バイオセンサーを用いて電氣的に計測するシステムの構築を目的としている。生物学とエレクトロニクスの界面に関する研究は、生体分子の活動を電子信号に変換するバイオセンサー開発においては重要である。バイオセンサーの実現には、生体分子の構造と固体表面の電子状態の同時理解が必要である。私たちは、代表的なナノ材料であるグラフェンを使用して、この課題に取り組む。

自己組織化ペプチドは、グラフェンやMoS₂といった2次元材料上で秩序構造を形成することが知られており、バイオセンサーの分子足場として期待されている。しかし、ペプチドの構造が水中でも安定であるかは不明であった。私たちは、絹タンパク質のアミノ酸配列を模倣し、超純水で洗浄後も秩序的な構造を維持する自己組織化ペプチドを開発した。このペプチドは、電圧を印加しても構造が安定しており、バイオセンシングに使用できる分子足場としての有用性が高い。さらに、このペプチドを基にバイオセンサー用のプローブ分子を結合した設計も行った。この技術により、標的分子の選択的捕捉だけでなく、非特異的な吸着の抑制にも成功した。自己組織化によってバイオセンサーを簡単に作製できるため、2次元材料をバイオセンサーへと変える新たな方法となる。

これらのペプチドを利用し、匂い分子を検出するデバイスである匂いセンサーの開発にも取り組んでいる。従来のガスクロマトグラフィー質量分析 (GC-MS) と比較して、小型で高感度な匂いセンサーを開発するため、グラフェン電界効果トランジスタ (GFET) を用いた匂いセンサーを構築した。このセンサーは、自己組織化ペプチドを基盤にし、リモネンなどの匂い分子を選択的に検出することに成功している。今後、マルチアレイ化や機械学習との組み合わせにより、人間の嗅覚に近い分類が可能になると期待されている。さらに、最近では酵素センサーの分野でも研究を行っている。自己組織化ペプチドを利用した人工酵素センサーを開発し、高い触媒反応効率の実現に成功した。

以上の知見をもとに、本研究ではグラフェン・バイオセンサー表面に人工細胞膜を構成し、トランスポーター・タンパク質の活動を電氣的に計測する。



グラフェン・バイオセンサーの表面を自己組織化ペプチドによって機能化し、人工脂質膜をその上部に自発的に固定化させる。人工脂質膜に埋め込まれたトランスポーター・タンパク質の挙動を電気信号として高感度に検出し、その連続測定の実現を目指す。



研究
代表者

早水 裕平
東京科学大学・准教授

2005年、東京大学大学院理学系研究科物理学専攻で博士(理学)を取得後、産業技術総合研究所、ワシントン大学を経て、2012年から東京工業大学に所属。2024年、大学の統合に伴い、現在、東京科学大学物質理工学院にて准教授。

関連文献

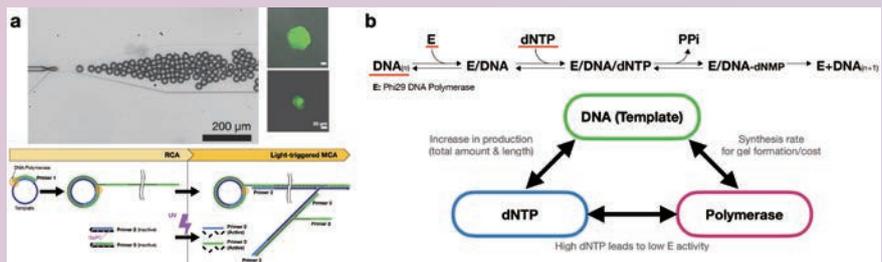
1. Enantioselective Detection of Gaseous Odorants with Peptide-Graphene Sensors Operating in Humid Environments, Yui Yamazaki, Tatsuru Hitomi, Chishu Homma, Tharatorn Rungreungthanapol, Masayoshi Tanaka, Kou Yamada, Hiroshi Hamasaki, Yoshiaki Sugizaki, Atsunobu Isobayashi, Hideyuki Tomizawa, Mina Okochi, Yuhei Hayamizu, **ACS Appl. Mater. Interfaces**, 16, 18564–18573 (2024).
2. Designable peptides on graphene field-effect transistors for selective detection of odor molecules, Chishu Homma, Mirano Tsukiwa, Hironaga Noguchi, Masayoshi Tanaka, Mina Okochi, Hideyuki Tomizawa, Yoshiaki Sugizaki, Atsunobu Isobayashi, Yuhei Hayamizu, **Biosens. Bioelectron.** 224, 115047 (2023).

DNAマイクロゲルプラットフォームによる 多成分ハイブリッド材料創成

本研究は、DNAハイドロゲルを基軸とし、これを各種無機・有機分子と組み合わせた機能性ハイブリッド材料の創成基盤を構築することを目的とする。DNAを素材とした材料作製は、配列設計を通じて分子内の折りたたみ構造による機能性実装や分子間相互作用の制御、さらに酵素反応を利用した動的システムの構築も可能となる。これらの特徴を活用した「プログラマブル材料」の実現が期待される一方、従来のアプローチではこれらの特徴を活かしたバルクスケール材料を作る実用的手法が不足していたため、実装は困難とされてきた。

この課題を解決するため、我々はDNAポリメラーゼ反応を利用して作成するDNA物理ゲルに注目し、材料・ロボティクス・医療応用を視野に入れたシステム構築を進めている。このゲル作製系では、環状テンプレートに相補となる配列を繰り返し持つ長鎖DNAが酵素反応で合成されることで、これらが自発的に絡み合い分子間相互作用によってゲル化する「成長するゲル」を実現している。まさに、配列設計に基づいたバルクDNA材料のスケラブルな作製手法といえる。様々な応用を検討する中で、我々は、この系自体が酵素・dNTP・テンプレートや溶液条件など複数要素が相互に影響する複雑なシステムであることを見出した。また、他の分子と組み合わせた機能性材料を創出するには、さらなる多要素が絡み合った分子システムの最適化が不可欠であり、本研究テーマに至った。

前期公募班では、マイクロ流路を利用して均一粒径の油中水滴を形成し、その内部でゲルを成長させるDNAマイクロゲル作製系を構築した(図a)。また、油中水滴内部での指数関数的なDNA増幅を実現するための光トリガー法を考案し、これを利用した単一テンプレートからのマイクロゲル作製系の実装に成功した。後期公募班でも引き続きこの技術の活用を予定している。さらに本研究では、新たにバルクフォーマットを用いた探索・最適化基盤構築に領域内共同研究(松浦G, 木賀G)を通じて取り組む。具体的には、超音波微量自動分注機Echoを活用し、DNAゲル成長に関連する多パラメータの最適化や、配列依存の機能性探索、および他分子とのハイブリッド材料の最適化などを旨とする。前期に構築したマイクロゲル作製系は、多様なバリエーションを生成しう一方、物性計測をはじめとするフォーマット依存の制約や実験的習熟が必要であった。対照的に、従来の手動バルクゲル作製法は計測が容易で実用フォーマットに近い一方、コストと手間のため多様なバリエーションの作製が困難であった。そのような状況の中、Echoによる正確な自動分注が可能となったことで、バルクフォーマットでも多要素の探索が十分可能なバリエーションを達成しうる「バランスの良い」ゲル作製系が実現した。Proof of conceptとして、我々は現在DNA合成系に関わる複数要素に注目した探索・最適化実験に取り組んでいる(図b)。プレリミナリーな結果ではあるものの、すでに従来法では得られなかった多次元パラメータによるゲル化ランドスケープを取得し、これを活用したゲル作製系の最適化に成功した。今後も本基盤の構築とその活用により、ハイブリッドDNA材料創成の第一歩を踏み出すことを目指す。



a) 前期公募班で構築した(上) DNAマイクロゲル作製系と(下) 光トリガーを利用した2次・3次増幅系。b) 現在取り組んでいるEchoを利用した探索・最適化実験の対象としたDNA合成系と関連したパラメータの概略。

研究
代表者



浜田 省吾
東京科学大学・
テニュアトラック助教

東北大学助教 (2011-2013)、米コーネル大学カブリ研究所 Kavli Postdoctoral Fellow (2013-2016)、同生物・環境工学科 Research Associate (2016-2020) および講師 (2018-2020、兼任)、東北大学工学研究科特任講師(研究) (2021-2023) を経て、2023年7月より東京工業大学情報理工学助教授、2024年4月より同テニュアトラック助教。(株)ダッシュマテリアルズ取締役 CTO (兼業)。

関連文献

- (解説)「人工」代謝系をもつ DNA ゲルロボットの開発、浜田省吾、*生物物理* 64(1) 17-20 (2024).
- Interfacing DNA hydrogels with ceramics for biofunctional architectural materials, Yehudah A. Pardo, Kenneth G. Yancey, David S. Rosenwasser, David M. Bassen, Jonathan T. Butcher, Jenny E. Sabin, Minglin Ma, Shogo Hamada*, Dan Luo, *Materials Today*, 53, 98–105 (2022)
- Dynamic DNA material with emergent locomotion behavior powered by artificial metabolism, Shogo Hamada*, Kenneth Gene Yancey, Yehudah Pardo, Mingzhe Gan, Max Vanatta, Duo An, Yue Hu, Thomas L. Derrien, Roanna Ruiz, Peifeng Liu, Jenny Sabin, Dan Luo, *Science Robotics*, 4 (29), eaaw3512 (2019)

レーザー濃縮による 分子システムの超越的機能発現

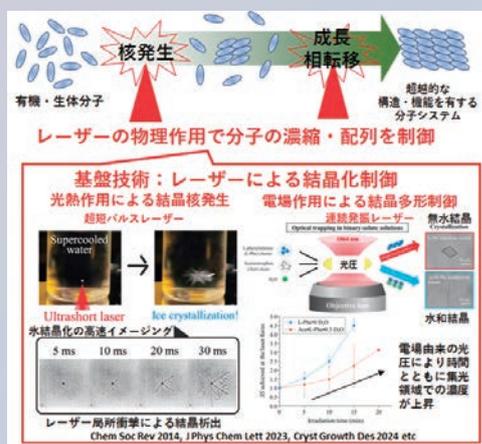
本公募班では、レーザーの物理作用（電場・熱等）を駆使することで様々な有機・生体分子の濃縮・配列を時空間制御し、超越的な機能を有する分子システムをボトムアップ構築することを目指している。

生体内では様々な生体分子が自律的に集合・配列することで、様々な生命機能が発現している。近年では、このような生体分子の自己組織化を生体外で再現し、人工的な細胞システムを作製する研究が盛んになっている。一方、タンパク質をはじめとする生体分子の多くは、弱い引力（例：ファンデルワールス力、水素結合など）により集合・配列するため、温度・濃度・添加剤などの環境条件の網羅的探索をしたとしても、分子の性質任せの自己組織化プロセスのみではターゲットとする構造・機能の獲得が困難であることが多い。そこで近年では、結合種の改変により分子間引力を増強することで特異な秩序構造を作る合成化学的アプローチも行われるようになった。しかし、構成要素の分子構造自体を改変することは、その原理からして物質本来の構造や機能を損ねることを避けられず、また、個々の分子種に固有の性質に根差す方法となりがちであるため、多種多様な生体分子系全体に応用するには限界がある。

レーザーの物理作用（電場・熱など）分子間引力を厳密に調節することで、結晶化（結晶核発生・結晶成長）を時空間制御する手法の開発に取り組んできた。これまでに、本手法を用いることで、自発的には得られない（得ることが難しい）構造・形状・サイズの結晶を作製することにも成功している（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の集光照射による局所刺激を駆使して、結晶の核発生や成長を時空間制御できることを見出している（図左下）。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きた。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できることも明らかとなっている（図右下）。

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濃縮・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。既に第一期公募班としての様々な領域

共同研究を通して、興味深い知見が得られつつあり、第二期ではこれらの体系的な実験を通して超越分子システム構築の達成を目指す。



本公募領域では、レーザーの物理作用（電場・熱等）に基づく分子濃縮・配列手法を駆使し、超越的な構造・機能を有する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、本公募班代表者が開発してきた様々なレーザー結晶化法を基盤技術（図下の代表例参照）とし、本領域が有する様々な有機・生体分子系に応用する。



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

- Optical Trapping Controlled Cocrystallization Dynamics of Acetaminophen and L-Phenylalanine, Wen-Chi Wang, Kazuki Okano, Hiroshi Y. Yoshikawa, Teruki Sugiyama* *Crystal Growth & Design*, 14, 6028 (2024)
- 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, Seiichiro Nakabayashi, Yusuke Mori, Yoichiro Hosokawa*, Hiroshi Y. Yoshikawa* *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 14, 4394 (2023)
- 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 (2014)

生体分子凝縮体に基づく人工オルガネラ構築と物質生産超越分子システムへの活用

我々の研究グループでは、設計された荷電性合成ポリペプチドを用いて構造が精緻に制御された分子集合体を作製してきた。最近、合成ポリペプチドを人工の天然変性鎖とみなしてスキャホールドとして用い、タンパク質や核酸を集積させ、細胞に類似した階層構造を形成させることに取り組んでいる。特に、荷電密度が非対称なポリアニオンとポリカチオンの対、つまり、一方の荷電密度が高く、もう一方の荷電密度が低い組み合わせから作製した人工生体分子凝縮体は、様々なタンパク質を自発的に取り込むことができることを見出した (図A; *Chem. Sci.*, **14**, 6608 (2023))。本研究では、この人工凝縮体の機能開拓を行い、生体高分子が働くプラットフォームとして活用し、物質生産の反応場として超越分子システムを開発することを目指している。初期の人工生体分子凝縮体では、高荷電密度のポリカチオン (ポリ-L-リシン (PLys)) と低荷電密度のポリアニオン (ポリアスパラギン酸 (PAsp)) の側鎖を修飾して荷電密度を下げたもの; 修飾 PAsp) の組み合わせから作製していたが、最近では逆の組み合わせも可能であることを見出している。これは高荷電密度のポリアニオンとして核酸を用いることができることを意味しており、さらなる展開を考えている。

加えて、タンパク質濃縮コンパートメントを擁する階層構造の構築を進めている (図B)。図Aではポリカチオンとポリアニオンを一種類ずつ用いていたが、荷電的に中性で水に馴染みやすいポリエチレングリコール (PEG) を修飾 PAsp に連結したポリマー、荷電密度の高いポリカチオン (PLys) とポリアニオン (突出末端を持つ二本鎖 RNA; siRNA) の三元系とすると、siRNA と PLys からなる μm スケールのディスクが人工凝縮体 (液滴) の表面を被覆するコア-シェル構造体が得られる (図B-i)。このとき、コアの液滴とシェルのディスクにそれぞれ異なるタンパク質を配置することが可能であることがわかってきた。

PEG-PAsp (高荷電密度) と修飾 PAsp (PEG なしで低荷電密度) と PLys (高荷電密度) の三元系では、片方が相手方を包含する二相凝縮体を生じる。このとき、PEG と PAsp の連結を還元剤により開裂するジスルフィドリンカーでつなげた PEG-SS-PAsp を用いたところ、還元環境下で内相と外相を反転させることができた (図B-ii; 還元前は、内相が修飾 PAsp と PLys、外相が PEG-PAsp と PLys)。さらに、還元処理前には内相にのみタンパク質を濃縮できるが、還元による相反転に伴いタンパク質も外相に移動させられた。この機能のある種のスイッチングに使えないかと考えている。

以上のようなタンパク質濃縮型人工凝縮体を活用して領域内共同研究を開始しているが、さらに増やしていきたい。興味を持った方はお気軽にお声掛けください。

研究
代表者

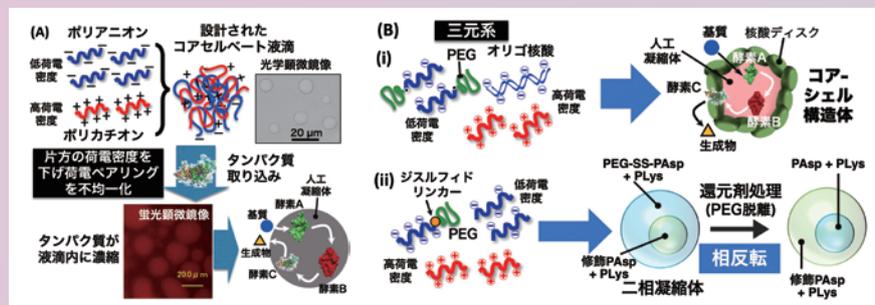


岸村 顕広
九州大学・准教授

2005年3月、東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 博士課程修了、博士 (工学) 取得。2013年3月より九州大学大学院工学研究院応用化学部門、九州大学分子システム科学センター 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, Yoshiki Katayama and Akihiro Kishimura*, *Chemical Science*, **14**, 6608 (2023).

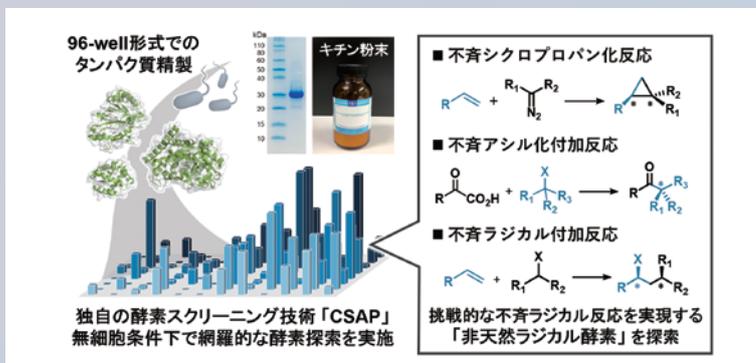


タンパク質を取り込む人工生体分子凝縮体の概念図: (A) 低荷電密度ポリアニオンと高荷電密度ポリカチオンから作製した例。酵素を複数内包した活用案 (右下)。 (B) 三元系集合体の概念図。 (i) 1種の低荷電密度分子 (修飾 PAsp) と2種の高荷電密度分子 (オリゴ核酸と PLys) からなるコア-シェル構造体。 (ii) PEGが脱離可能な二相凝縮体。

無細胞スクリーニング技術に基づく 非天然ラジカル酵素の開発

近年の著しいバイオテクノロジー分野の発展に伴い、酵素や微生物などを利用した物質変換技術「バイオプロセス」は、従来の化学合成プロセスを補完・代替する次世代の反応技術として、工業・医療・農業分野の産業構造を大きく変革する新たな潮流を形成している。しかしながら、既存の酵素や微生物を用いたバイオプロセスでは、現在の化学合成プロセスで必要とされる物質変換の全てを代替できないことも事実である。現に化学者がこれまでに発見したフラスコ内の有機化学反応と比較すると、天然の酵素が実行可能な化学反応の種類は圧倒的に少なく、ゆえにバイオプロセスにより生産可能な化合物は一定の天然物群に限定的されている。もしも、有機合成化学的に有用な「非天然の化学反応」を実行する酵素を自然界から発見することが出来れば、バイオプロセスにより実行可能な物質変換反応の種類は飛躍的に拡大するはずである。

このような着想のもと、本研究では、バイオプロセスにより実行可能な物質変換反応の拡張をめざし、独自の無細胞分子システムを駆使した網羅的な微生物酵素の探索を実施し、特に自然界では見られない挑戦的な不斉ラジカル反応を実現する「非天然ラジカル酵素」を開発することをめざす。現在までに我々は、無細胞条件下での効率的な酵素探索を実現する独自のスクリーニング技術「CSAP」を本学術変革領域内の共同研究により開発した (S. Kato *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202303764)。本スクリーニング技術は、安価なキチン粉末を用いた 96-well 形式での高効率な酵素ライブラリの精製と、高精度な酵素活性評価を実現する唯一無二の技術である。本研究では、この無細胞条件下での酵素スクリーニング技術「CSAP」を最大限に活用し、高精度な微生物酵素のスクリーニングを網羅的に実施することで、自然界には見られない高難度な不斉ラジカル反応、特に (i) 不斉シクロプロパン化反応、(ii) 不斉アシル化反応、(iii) 不斉ラジカル付加反応を実行する「非天然ラジカル酵素」の探索を実施する (下図)。これらの不斉ラジカル反応に対して触媒活性を示す酵素は自然界から未だに発見されておらず、これらの非生物学的な不斉ラジカル反応を実現する「非天然ラジカル酵素」を発見することができれば、バイオプロセスにより実行可能な物質変換反応のレパートリーが飛躍的に拡張することが期待される。さらに、本研究では、この非天然ラジカル酵素を既存の生合成経路と組み合わせることで、非天然の化学反応を含む「人工生合成経路」をボトムアップ構築し、バイオプロセスにより生合成可能な光学活性化合物群を拡張することもめざす。



無細胞分子システムによる「非天然ラジカル酵素」の開発。独自の酵素スクリーニング技術CSAPを駆使し、無細胞条件下で網羅的な微生物酵素の探索を実施することで、自然界には見られない高難度な不斉ラジカル反応を実行する「非天然ラジカル酵素」の開発をめざす。



研究
代表者

加藤 俊介
大阪大学・助教

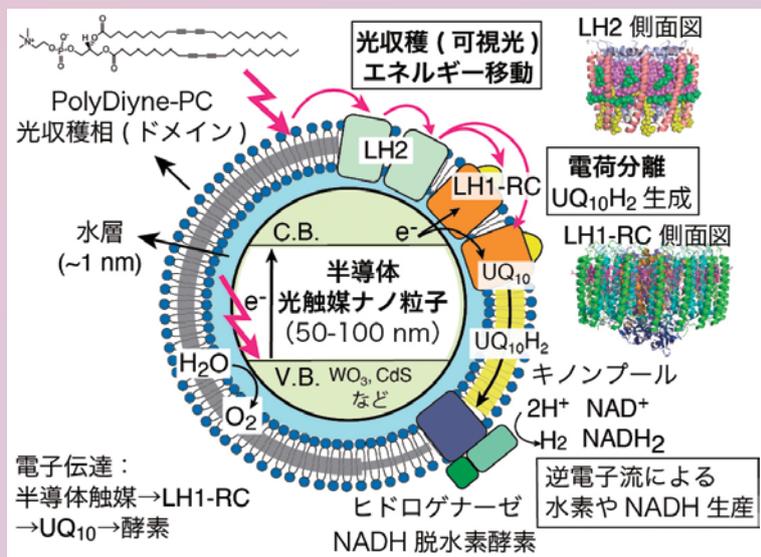
2021年3月に大阪大学大学院・工学研究科にて博士(工学)を取得。在学中にアーヘン工科大学・バイオテクノロジー研究所に8カ月間留学。2021年4月より、大阪大学大学院・工学研究科にて助教に就任。

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*, 62, e202303764 (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. Reconstitution of Myoglobin with Iron Porphyrine Generates an Artificial Aldoxime Dehydratase with Expanded Catalytic Activities, Shunsuke Kato*, Miteki Abe, Harald Gröger, Takashi Hayashi*, *ACS Catalysis*, 14, 13081 (2024)

半導体光触媒—光合成膜タンパク質 ハイブリッドによる光エネルギー変換人工オルガネラ

光合成は太陽光エネルギーを化学エネルギーに変換する極めて効率の良いシステムで、複数の膜タンパク質（光収穫系:LH、光化学反応中心:RC、酵素群）が光合成膜中で機能的な集合体を形成しています。クリーンで高効率な光エネルギー変換系のボトムアップ構築のためには水を電子供給源（水の光酸化分解）として利用する事が必要不可欠です。植物の光合成系では光化学系II複合体（PSII）がこの役割を担っています。PSII内の Mn_4CaO_5 クラスターがその触媒活性部位として機能しており、非常に優れた光触媒なのですが、PSII自体の安定性は低く、天然の部品を用いる「半人工光合成系」の部品としては利用できません。一方、紅色光合成細菌中では水の光酸化分解反応を行わない（酸素を発生しない）RCがPSIIと類似の光化学反応（有機物を電子源として還元型キノンを生成）を触媒しています。このRCは安定で、「半人工光合成系」の部品として有力です。私たちは、天然のままではできない事を人工的に可能にする「超越分子的」アプローチとして、人工物と天然系を組み合わせる「バイオハイブリッド」戦略を展開してきました。本研究では、半導体光触媒（ WO_3 など）を水分解触媒としてRCとハイブリッド化することで、本来水を光酸化分解できないRCにその機能を付加することに挑戦します。本研究では光収穫系（LH）と一体化したRCであるLH1-RCを用いて、図に示すような半導体光触媒とのハイブリッド化を脂質膜を用いて行います。半導体光触媒による水の光酸化により電子がLH1-RCに供給され、還元型キノン（ $UQ_{10}H_2$ ）を生成します。過剰に生成した還元型キノンはNADH脱水素酵素やヒドロゲナーゼを駆動させ、高エネルギー物質であるNADHや水素を生産させることを可能にします。NADHは多くの酵素系を駆動させるエネルギー源となる有用な物質です。これらの酵素群を脂質膜系でボトムアップ構築することにより、天然の光合成膜では不可能な高効率なエネルギー生産人工オルガネラの構築を目指します。



水を電子源とするクリーンな光エネルギー変換人工オルガネラの模式図。水分解触媒のナノ粒子表面に光合成タンパク質を組み込んだ脂質二分子膜を形成する。可視光照射によりエネルギー伝達・電荷分離反応を経由し、ヒドロキノンを膜中で生成し、酵素を駆動することにより高エネルギー物質を生産する。



研究
代表者

出羽 毅久
名古屋工業大学・教授

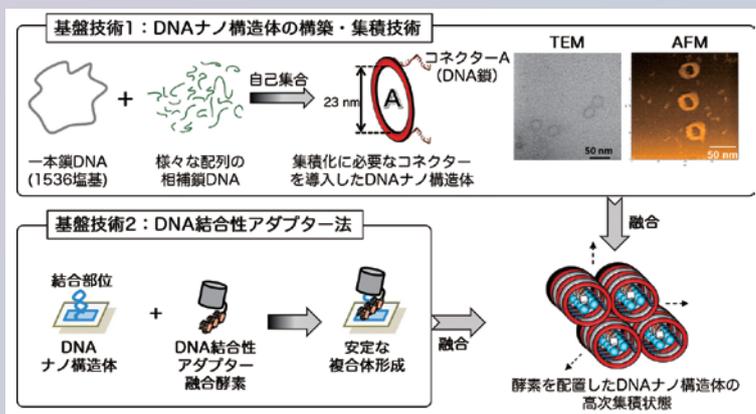
1994年東京工業大学（高分子工学専攻）で学位取得。米国Lehigh大と九州大（CREST）での博士研究員を経て、2001年名古屋工業大学助手、2016年より現職。その間さきがけ研究員（「組織化と機能」「光エネルギーと物質変換」）兼任。

関連文献

1. Extension of Light-Harvesting Ability of Photosynthetic Light-Harvesting Complex 2 (LH2) through Ultrafast Energy Transfer from Covalently Attached Artificial Chromophores, Yusuke Yoneda, Tomoyasu Noji, Tetsuro Katayama, Naoto Mizutani, Daisuke Komori, Mamoru Nango, Hiroshi Miyasaka, Shigeru Itoh, Yutaka Nagasawa*, Takehisa Dewa*, *J. Am. Chem. Soc.*, 137, 13121 (2015)
2. Ultrafast Photodynamics and Quantitative Evaluation of Biohybrid Photosynthetic Antenna and Reaction Center Complexes Generating Photocurrent, Yusuke Yoneda, Akari Goto, Nobutaka Takeda, Hiromi Harada, Masaharu Kondo, Hiroshi Miyasaka, Yutaka Nagasawa*, Takehisa Dewa*, *J. Phys. Chem. C*, 124, 8605 (2020)
3. Functional Coupling of Biohybrid Photosynthetic Antennae and Reaction Center Complexes: Quantitative Comparison with Native Antennae, Takehisa Dewa*, Komei Kimoto, Genki Kasagi, Hiromi Harada, Ayumi Sumino, Masaharu Kondo, *J. Phys. Chem. B*, 127, 10315 (2023)

DNA-酵素ハイブリッド構造体による 酵素集積状態の構築

生体内で見られるような高効率に進行する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酵素を自在に配列して集積する方法論とその機能評価をおこないます。これが実現できれば、生体内システムに倣った高い効率の連続反応、さらにはその組み合わせでは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の試験管内での構築が期待されます。しかしながら、いまだにその知見は乏しいのが現状です。これは、酵素を分子レベルで自在に制御して配置する技術が乏しかったこと、その配置した酵素をさらに高集積させた状態を構築することが困難であったことに要因があると考えられます。この問題を解決する基幹技術として、我々はDNAで構築された構造体（DNAナノ構造体）に注目しています。DNAはその高い自己集合性から、設計次第で安定で精密な高次構造体が自在に構築できます。我々は、これまでにDNAナノ構造体へのタンパク質を配置する技術「DNA結合性アダプター法」を開発してきています。この技術では、DNA結合性アダプターとして設計したタグタンパク質モジュールを標的タンパク質に融合した状態で発現調製することで、DNAナノ構造体上の任意の位置に導入した結合部位に迅速かつ高収率で標的タンパク質を配置することが可能になります。本研究では、この技術を用いて、酵素を配置するのに適切なサイズに設計したDNAナノ構造体に複数種類の酵素を配置し、その構造体をさらに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います。本手法が確立できれば、同濃度の酵素条件のもとで、分散した状態と集積した状態を任意に作り分けられることから、構造体内での多段階反応をそれぞれの状態で評価することができる。これらの集積状態の違いが反応系に与える影響を調査しながら、天然にはない新規化合物を生産する連続反応システムの構築を目指します。



機能性ビルディングブロックである酵素をDNAナノ構造体を構造ビルディングブロックとして高次集積化する本戦略の概要。酵素の分子サイズを考慮して設計したDNAナノ構造体（基盤技術1）に迅速かつ定量的に酵素を配置可能なDNA結合性アダプター法（基盤技術2）で酵素を配置し、さらに、その構造体の集積化を制御して酵素の高集積状態を構築する。



研究
代表者

中田 栄司
京都大学・准教授

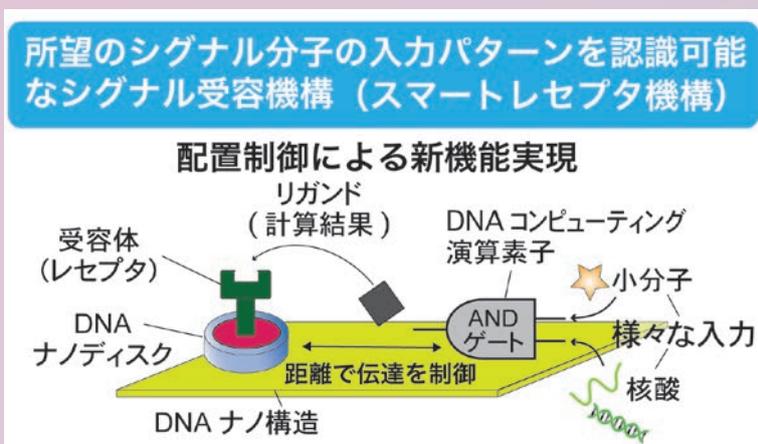
2005年、九州大学で博士（工学）を取得後、京都大学、スイス連邦工科大学ローザンヌ校（EPFL）、徳島大学を経て、2010年に京都大学エネルギー理工学研究所講師、2017年より同准教授。

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. An Artificial Liposome Compartment with Size Exclusion Molecular Transport, Shiwei Zhang, Eiji Nakata, Peng Lin, Takashi Morii, *Chemistry A European Journal*, e202302093 (2023)

分子の自在配置制御による スマートレセプタ機構の創出

細胞の機能を越えた社会実装に資する「超越分子システム」を構築するためには、構成要素の相互作用を自在に設計・制御することが重要であり、そのためには分子の配置を自在に制御することが有効である。分子の配置を設計・制御することで分子間の相互作用を操作することが可能となり、細胞が持たない新たな機能を創出することや、そのための基本的な方法論を開拓することにつながると思われる。細胞が有する優れた機能性分子の1つに、受容体（レセプタ）がある。細胞膜に埋め込まれている受容体は、細胞外からやってくるシグナル分子（リガンド）を認識し、認識した情報を下流の生化学反応へと伝える。しかし、例外はあるものの1種類の受容体が認識するリガンド分子は基本的に1種類しか存在しない。もし、人間が設計した通りのシグナルに応答する機構を構築することができれば、まさに細胞機能を超越したシグナル伝達機構であり、環境モニタリングや病気の診断など、社会実装に資する分子システムの構築への発展が期待できる。このような機能拡張を実現するためには、受容体などの疎水分子を含めた様々な分子を適切に配置し、連携して機能させることが必要であると考えられる。そこで本研究では、所望のシグナル分子の入力パターンを認識可能なシグナル受容機構、すなわちスマートレセプタ機構を創出することを試みる（図）。ここでの「所望のシグナル分子の入力パターン」とは、シグナル分子AとBが両方存在する場合や、AあるいはBのいずれかが存在する場合のみ信号を伝達することを意味する。これは、論理演算のANDゲートやORゲートなどに相当する。スマートレセプタ機構を創出するために、天然の受容体と所望のシグナルパターンを認識し受容体に伝達する演算素子をナノ構造上に配置し（図）、その機能を実証する。これにより、細胞が本来認識し得ないシグナルパターンを受容可能な超越分子システム構築の技術基盤を確立することを目指す。そのために、本研究では分子を用いた論理演算技術として円熟しているDNAコンピューティング技術との融合を行う。そのために、前期公募研究で遂行した疎水分子の配置制御という独自の技術を開発させ、疎水性のため水溶液中での取り扱いが困難な受容体と、DNAからなる情報処理の論理演算素子をナノ構造上に精密に配置することに挑戦する。本研究から生み出される成果はがん細胞のmiRNA発現パターンの認識や環境の汚染状況の検査が可能なる人工分子システムへの応用発展が期待され、新たな技術の創造につながると思われる。



スマートレセプタ機構の概念図。DNAナノ構造上に受容体とDNAコンピューティング素子を精密に配置し、所望のシグナル分子の入力パターンを認識可能な機構を実現することに挑む。受容体の配置には、前期公募研究で取り組んだDNAの疎水化をベースとしたDNAナノディスクを用いる。



研究
代表者

佐藤 佑介
九州工業大学・准教授

2018年東北大院博士課程修了。博士(工学)取得。学振特別研究員 (SPD)、ケント州立大学客員研究員、東北大学国際科学フロンティア研究所助教などを経て2022年より九州工業大学で准教授として研究室主催。

関連文献

1. Artificial Molecular Systems for Complex Functions Based on DNA Nanotechnology and Cell-Sized Lipid Vesicles, Yusuke Sato*, *ChemSystemsChem*, 6, e202400021 (2024)
2. Surfactant-Assisted Purification of Hydrophobic DNA Nanostructures, Shoji Iwabuchi, Shin-ichiro M. Nomura*, Yusuke Sato*, *ChemBioChem*, 24, e202200568 (2023)
3. Micrometer-sized molecular robot changes its shape in response to signal molecules, Yusuke Sato, Yuichi Hiratsuka, Ibuki Kawamata, Satoshi Murata, Shin-ichiro M. Nomura*, *Science Robotics*, 2, eaa13735 (2017)

機械学習を用いた再構成無細胞翻訳系における遺伝子発現量予測と理解

再構成型無細胞翻訳系 (PURE system) は、大腸菌から精製された約 100 種類の RNA とタンパク質からなる分子システムである。PURE system を使えば、任意の遺伝子からタンパク質を発現させることができるため、ボトムアップで分子システムを創る際の主要なプラットフォームとして使われている。しかしながら、PURE system における発現量は、たとえプロモーターや上流配列が同じであったとしても、遺伝子配列によって 100 倍以上異なり、配列によっては、ほとんど活性のある形で発現させることができないという問題がある。未だどんな配列が PURE system での発現量を決定しているのかは明らかでない。そこで本研究では、機械学習を使って、遺伝子配列から PURE system での発現量を予測するモデルを構築し、さらに学習後のモデルを解釈することにより、PURE system における発現量を決定する配列要因を理解することを目指す。これにより、データベース上の未利用遺伝子や人工設計した遺伝子など、任意の遺伝子を PURE system で効率良く発現させることができるようになり、人工分子システム構築の基盤技術となることが期待される。

学習のためのデータとしては過去の研究で取得された大腸菌の約 3000 遺伝子の発現量データ (Niwa et al 2009)、および大腸菌内での翻訳量に影響を及ぼすとされている要因 (5' 側の非翻訳領域の配列と長さ、N 末端領域の AT 率や 3 塩基目の U の数、リボソーム結合配列に近い配列の有無、プロリンの連続配列の有無、同一コドンの連続回数、コドン使用率の最適化など) をわざと変えた配列を用意し、それぞれの効果を定量する。定量には大きなダイナミックレンジを持つ HiBIT タグを使った方法を導入する。得られたデータは、ニューラルネットワーク、および大腸菌の発現量予測で使われているアルゴリズム (Boël et al. 2016) を用いる予定である。すでに先行研究 (Niwa et al. 2009) で得られたデータを使ってニューラルネットワークによる機械学習を行った結果、配列情報から約 0.6 μ M の誤差で予想ができることを確かめている (図)。さらに精度を上げるには、データの質を上げる必要があると考える。そこで本研究では、前述のように翻訳に影響を与えることがわかっている要素を選択的に変えた配列を用意し、その発現量を測定する。これにより、より高い精度での発現量予測ができること期待している。また得られた学習モデル、あるいはアルゴリズムを解析することによって、PURE system での発現量に影響する要因を定量的に理解できるようになるはずである。



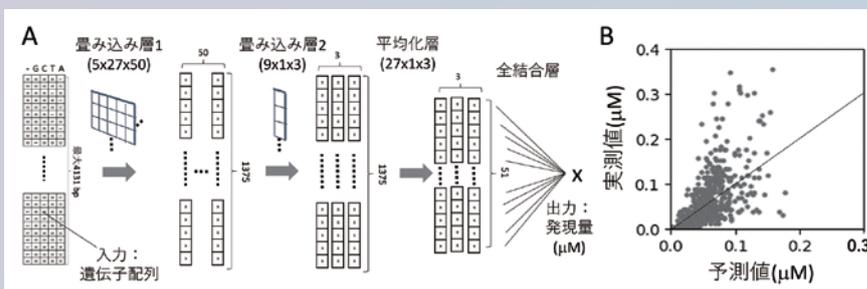
研究
代表者

市橋 伯一
東京大学・教授

岐阜県岐阜市出身、2006 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了後、科学技術振興機構博士研究員、大阪大学大学院情報科学研究科特任助教、同准教授をへて 2019 年より現職、専門分野は進化合成生物学

関連文献

1. Investigation of Compatibility between DNA Replication, Transcription, and Translation for in Vitro Central Dogma, Kaito Seo, Norikazu Ichihashi*, *ACS Synthetic Biology*, 12, 1813–1822 (2023)
2. In vitro transcription/translation-coupled DNA replication through partial regeneration of 20 aminoacyl-tRNA synthetases, Katsumi Hagino, Norikazu Ichihashi*, *ACS Synthetic Biology*, 12, 1252–1263 (2023)
3. Transfer RNA Synthesis-Coupled Translation and DNA Replication in a Reconstituted Transcription/Translation System, Ryota Miyachi, Yoshihiro Shimizu, Norikazu Ichihashi*, *ACS Synthetic Biology*, 11, 2791–2799 (2022)



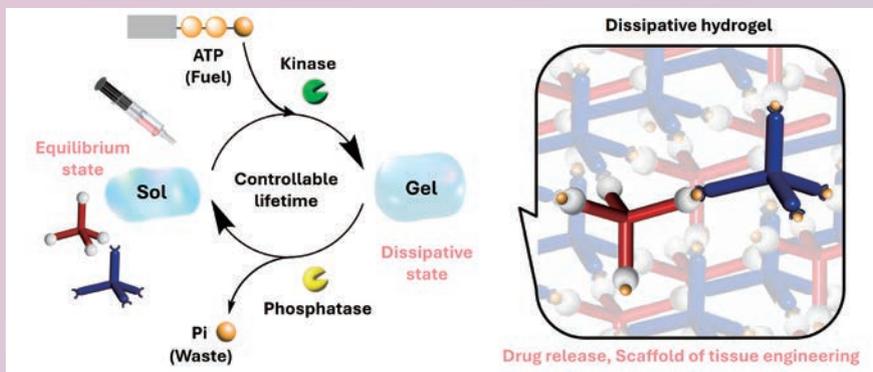
これまでに構築した機械学習モデルによる予測

A) モデルの模式図。本モデルは 2 層の畳み込み層、1 層の全結合層からなる。B) 学習後のモデルを使ったテストデータの予測。直線は予測と実測が一致するラインを示している。現状で平均誤差 0.6 μ M での予測ができています。

リン酸化/脱リン酸化反応を駆動力とした 散逸ハイドロゲルシステムの構築

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開放系（散逸系）である。生体システムの散逸的性質は物質分泌、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、これまでに生体分子を燃料として非平衡条件下において過渡的応答を示すハイドロゲル材料に関する研究を行ってきた。これらハイドロゲルは静電的相互作用によりカチオン性ポリペプチドや酵素を燃料として摂取し、ゲル内架橋構造を構築することで過渡的な体積収縮・機械的強度増加を示した後に、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。

本研究では代謝サイクルから着想を得た非平衡機能を有するハイドロゲル材料の設計指針をインジェクタブルハイドロゲルの機能設計へ導入することで、生命現象において重要であることが広く認められているにもかかわらず、その複雑性から制御が困難である生体物質の散逸的ふるまいを制御する分子システムの構築を目指す。具体的には、代謝反応において重要な役割を担うリン酸化・脱リン酸化反応を素反応として、栄養供給によりハイドロゲルへ“成長”し、必要とされる時間スケールでその構造・機能を“維持”し、役目を終えた際には再構築可能なゾル状態へと“還る”インジェクタブルハイドロゲルシステムを開発する。まずはリン酸化・脱リン酸化反応基質ペプチドもしくはリン酸エステルリガンドを末端に修飾した2種の4分岐型ポリエチレングリコール（PEG）を材料基盤として用い、栄養素（燃料）であるアデノシン三リン酸（ATP）の供給に伴うキナーゼ・ホスファターゼによる基質PEGのリン酸化・脱リン酸化反応の速度論的バランス制御による散逸的ハイドロゲルネットワークの構築・崩壊経路の寿命プログラムに取り組む（図）。更に、本ハイドロゲルへ機能性生体分子（タンパク質・酵素等）を内包し、その機能を制御（徐放、活性制御および区画化）する分子システムとして薬物徐放システム、細胞培養足場やタンパク質精製材料として実社会に質する応用性を実証する。本研究課題で提案する人工材料のボトムアップエンジニアリングによる非平衡機能を有する分子システムは、生物学的プロセスにダイナミックに介入する人工材料に向けた革新的な設計概念となる。



ATPを燃料とした散逸ハイドロゲルシステム



研究
代表者

仲本 正彦
大阪大学・講師

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2020-2024年まで大阪大学・大学院工学研究科・助教。2024年より同左講師。

関連文献

1. Intrinsic synergy and selectivity for the inhibition of cancer cell growth generated by a polymer ligand of proximal enzymes, Yuki Koba, Masahiko Nakamoto*, Masanori Nagao, Yoshiko Miura, Michiya Matsusaki*, **Nano letter**, <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.4c03334> (2024)
2. Engineering metabolic cycle-inspired hydrogels with enzyme-fueled programmable transient volume changes, Young Kyoung Hong, Masahiko Nakamoto*, Michiya Matsusaki*, **Journal of Material Chemistry B**, 11, 8136 (2023).
3. Biomacromolecule-fueled Transient Volume Phase Transition of a Hydrogel, Masahiko Nakamoto*, Siro Kitano, Michiya Matsusaki*, **Angewandte Chemie International Edition**, 61, e202205125 (2022).

分子応答系とシグナル増幅系を最適空間配置した超越細胞型センサーのボトムアップ構築

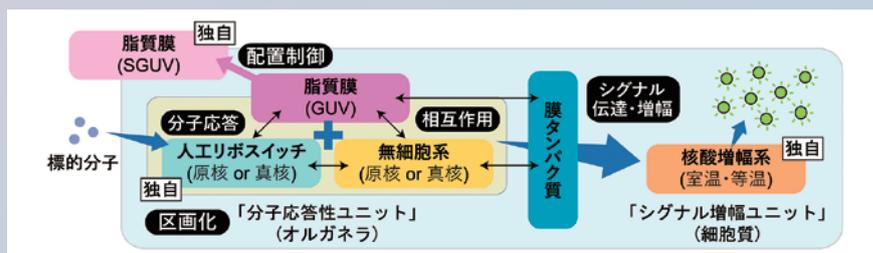
生命システムの一部を逆ミセル液滴やリボソームのような微小容器に封入することで、「天然細胞の特定機能を模倣する人工細胞」を構築する研究が近年盛んに行われている。合成生物学の核を形成するこの種の研究は、「細胞をボトムアップ構築することによって、その動作原理を解明する」ことを目的としたものが多く、天然細胞機能の超越や応用・社会への実装を目指した研究は少ない。

一方、最近、分子応答性を有する人工細胞をバイオセンサーとして利用する研究に注目が集まっている。このような人工細胞センサーは、生細胞基盤センサーに比して、生命倫理やバイオハザードの問題をクリアできる事もさることながら、調製・ハンドリングの容易さ、応答時間の短さ、高い特異性、高い安定性、毒性分子検出や柔軟性の高い回路設計が可能、など多くの利点がある。中でも、分子応答性の遺伝子発現性を有する人工細胞は有望で、標的分子依存的に蛍光タンパク質の発現を制御すれば、リアルタイム分子検出が実現できる。また、細孔形成膜タンパク質や特定の反応を触媒する酵素の発現を制御することで、標的分子に応答した分子放出や分子変換も可能である。

しかし、上記の人工細胞センサーは、単に分子応答性の遺伝子発現性を実装させただけで、天然細胞の模倣の域を越えているとは言い難い。天然細胞を超越するためには、天然細胞の特長を活かしつつも天然細胞が持たない（自然界の進化過程では持つ必要がなかった）人工システムを実装させる必要がある。

天然細胞を超越した人工細胞センサーを構築するために私が考案したのは、人工細胞内における分子応答性ユニットおよびシグナル増幅ユニットの区画化と最適な空間配置である。物理的な（ハードな）マクロセンサーは、検知ユニットを界面に集積化、信号増幅ユニットを内部に格納することで、センサー能力を高めている。この仕組みを化学的な（ソフトな）マイクロセンサーに導入できれば、天然細胞のセンサー能力を超越する可能性が高い。そこで本研究では、分子応答性ユニット・シグナル増幅ユニットを、それぞれオルガネラ・細胞質として人工細胞内で区画化し、適切な位置に配置することで（特に前者を人工細胞の内膜 [= 外界との界面近傍] に集積化することで）、天然細胞とは一線を画した（=天然細胞の機能を凌駕する）「超越細胞型バイオセンサー」の創製を試みる。

当該センサーは、脂質膜（SGUVおよびGUV）、膜タンパク質、無細胞系、人工リボスイッチ、核酸増幅系という5つのコア成分で構成されており、各コア成分は基本的には生体高分子の集合体である。これらの生体分子の最適な組み合わせを（領域研究者らとも連携して）探索しながらボトムアップに組み立てることで、本研究の目的を達成できれば、研究領域全体の目標である『分子・材料からボトムアップ的に分子システムを創るための新しい学理の創生』の一翼を担える。



超越細胞型バイオセンサー。直径1 mm 超の「超巨大リボソーム (SGUV)」の内膜に、直径10 μ m 程の「巨大リボソーム (GUV)」を集積化する。後者には「無細胞系」と「リボスイッチ」が実装されており、『分子応答性ユニット』として機能する。標的に応答して発現した「膜タンパク質」により伝達されたシグナルを『シグナル増幅ユニット』=「核酸増幅系」が増幅する。



研究
代表者

小川 敦司
愛媛大学・准教授

2006年に京都大学で博士（工学）を取得後、理化学研究所の基礎科学特別研究員を経て、2008年から愛媛大学にてテニュアトラック教員として研究室を主宰（独立）。2013年からテニュア准教授（現職）。

関連文献

1. Rational design of eukaryotic riboswitches that upregulate IRES-mediated translation initiation with high switching efficiency through a kinetic trapping mechanism in vitro, Hajime Takahashi, Masahiro Fujikawa, Atsushi Ogawa*, *RNA*, 29, 1950 (2023)
2. Preparation of a Millimeter-Sized Supergiant Liposome That Allows for Efficient, Eukaryotic Cell-Free Translation in the Interior by Spontaneous Emulsion Transfer, Hajime Takahashi, Masahiro Fujikawa, Atsushi Ogawa*, *ACS Synthetic Biology*, 9, 1608 (2020)
3. Isothermal Sensitive Detection of MicroRNA Using an Autonomous DNA Machine Recycling Output as Input, Atsushi Ogawa*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 6056 (2010)

超越バイオリアクターとしての 均一非脂質ソームシステムの開発

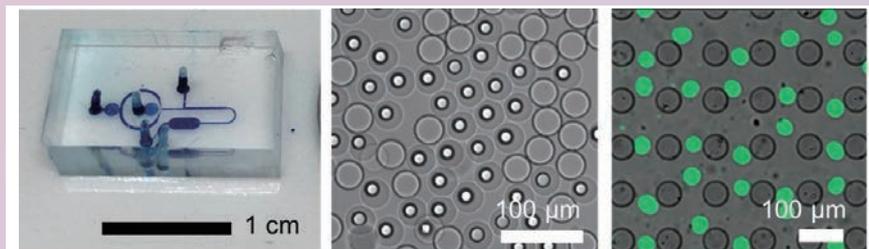
物理・化学・生物などの理学分野において新しい発見があっても、それを効率よく製造したり普及させたりする工学技術・装置の開発は同様に重要である。新しい機能性分子やDNAナノテクノロジーがより複雑化し、階層性を持つ構造や機能を発揮させるには、これらの分子をマイクロからマクロスケールで再現性良く構築する技術が必要となる。

私は、人工細胞や細胞モデルのボトムアップ構築の分野において、その筐体としてのリポソーム（巨大脂質膜小胞）の製造法や特性解析の研究に従事してきた。リポソームは、サイズ数ナノメートルの脂質分子がマイクロスケールの構造をかたちづくる典型的な例であり、分子の自己組織化のみに頼って均一な構造体を得ることができない。近年、水性相分離（LLPS）による高分子凝集体の研究が広く注目されているが、これも、その生成プロセスを制御することは一般的に困難である。

約30年前に、半導体加工技術からマイクロ流路の製造技術とマイクロ流体工学が派生し、細胞の操作や分析への応用が大きく発展した。細胞は、細胞骨格や内部構造を有するため、力学的にも安定で操作が比較的容易である。一方、ボトムアップで構築されるシンプルな人工細胞は、天然物に比べて力学的に不安定で頼りない。そのため、マイクロ流体工学をもってしても、その製造や操作は比較的困難であった。

近年、複数のグループが、いわゆるダブルエマルジョン（脂質を安定化剤としてできたオイル層のマイクロカプセル状構造）をテンプレートとして均一な巨大リポソームを製造する方法を開発した。私たちは、それらを改良し、人工細胞の筐体としての均一巨大リポソームをより再現性良く製造するマイクロ流体システムを開発した。この筐体の中で、もう一つのボトムアップ再構成分子システムである転写翻訳系（PUREsystem）を封入し、タンパク質合成や、DNA液滴の生成が可能であることを示した。私たちはさらに、振動誘起流れと呼ばれるマイクロスケールの流体制御技術により、流れ場をテンプレートとした均一なLLPS液滴の生成法の開発にも成功している。これらの技術を、本領域の研究者が有する様々な分子システムを再現性良く利用できるプラットフォームとして発展させ、汎用的な標準技術にまで昇華させることを目指す。

これらの技術は、引いた視点から見ると、やわらかい材料をマイルドに再現性良く操作することを実現してきたものであるといえる。しかし、できてきたものは、天然細胞と比べるとまだまだ不安定で頼りない。超越分子システムという、とてもカッコよく魅力的な領域に参加させていただいた以上、超越と呼ぶにふさわしい人工分子システムを構築したいと考えている。しかし、単なる物理的な安定化を求めれば、胞子のように機能が制限されたものになってしまう。細胞は、変化と安定性という相反する性質をバランスよく共存させている存在であり、ボトムアップ系の構築において、やはり大きく学ばなければならない存在であると考えている。



(左) 均一な巨大リポソームを製造するためのPDMS製マイクロ流体デバイス。(中央) 生成された均一リポソーム。(右) 振動誘起流れにより調整された均一DNA液滴。

研究
代表者



鈴木 宏明
中央大学・教授

2003年に東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻において博士の学位を取得後、同大学生産技術研究所助教、大阪大学大学院情報科学研究科准教授を経て、2013年より中央大学理工学部精密機械工学科准教授、2016年より教授。

関連文献

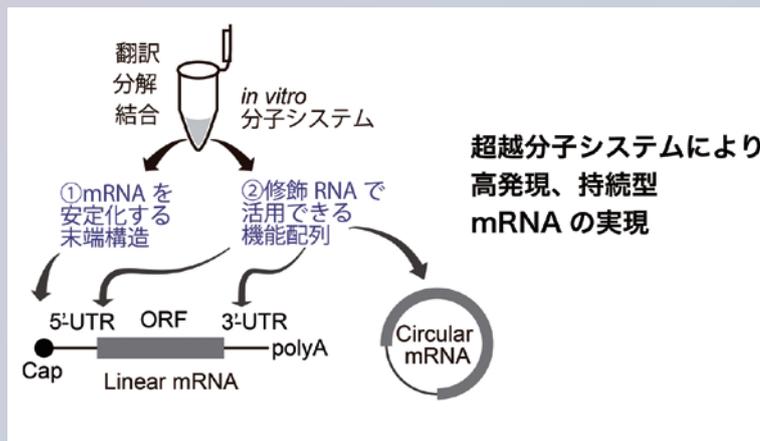
1. Identifying condition for protein synthesis inside giant vesicles using microfluidics toward standardized artificial cell production, Ryota Ushiyama, Satoshi Nanjo, Mamiko Tsugane, Reiko Sato, Tomoaki Matsuura, Hiroaki Suzuki*, **ACS Synthetic Biology**, 13, 68-76 (2024)
2. Plug-and-Play Microfluidic Production of Monodisperse Giant Unilamellar Vesicles Using Droplet Transfer across Water-Oil Interface, Ryota Ushiyama, Keiichiro Koiwai, Hiroaki Suzuki*, **Sensors and Actuators B: Chemical**, 355, 131281 (2022)
3. Preparation of Monodisperse DNA Gels Using Vibration-Induced Flow, Zhitai Huang, Kanji Kaneko, Ryotaro Yoneyama, Takeshi Hayakawa, Masahiro Takinoue, Hiroaki Suzuki, The 27th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2023), Katowice, Poland (2023)

天然を超えるmRNAを 創出するための分子システム

mRNAは、翻訳により細胞内でタンパク質を産生できることから、ワクチン・酵素補充療法・再生医療などさまざまな応用が期待される。またmRNAはDNAと比較してゲノムへの挿入リスクが低く、安全とされている。一方で、mRNAには大きな課題として発現量、持続時間の向上が挙げられている。これまでに、mRNAを機能化するために、天然のRNAの中から機能性エレメントを見つけ出し、それをmRNAに導入するというアプローチが行われてきた。生物は長い進化の過程において、機能を持ったRNA配列を生み出してきたため、このようなアプローチはA, U, G, CからなるRNAに対しては非常に有効な手段であった。一方で、mRNAを遺伝子発現担体として利用する際、化学修飾された塩基を用いることが多い。これは、非修飾のものと比較して、化学修飾された塩基を用いた場合に免疫応答が抑制されるためである。このような修飾mRNAに対して、上記のRNA機能化のアプローチでは不十分なケースが多い。また、目的の機能を持った配列が、天然に存在しない場合もありうる。mRNAの機能化においても一つ重要なのは5'-末端の構造である。5'-末端はキャップ構造を有しているが、この構造は翻訳の開始、分解抑制、免疫応答の回避といったさまざまな機能を持っている。そのため、高機能な5'-末端の構造を探索することも重要である。

本公募研究では、合成化学・進化分子工学を駆使することで、mRNAの機能に重要な現象（翻訳、分解、タンパク質との結合）について、大規模に評価するための超越分子システムを創成する。これを利用して、生物のダーウィン進化過程では得られない機能性RNAモチーフや末端構造を探索する。得られた配列や構造を直鎖mRNAや環状RNAに導入することにより、高発現、長時間持続するmRNAを実現する。

本研究では新たな分子システムを創出することにより、RNAエンジニアリングにおいて、これまで探索されてこなかった配列空間や化学空間にアプローチする。このような生物を超えるシステムにより、RNAの社会実装を目指したい。



本研究の概要：mRNAの機能に重要な現象（翻訳、分解、タンパク質との結合）について、大規模に評価するための超越分子システムを創成する。これを利用して、高機能な構造や配列を見つけ出す。得られた配列を直鎖mRNAや環状RNAに導入することにより、高発現、長時間持続するmRNAを実現する。



研究
代表者

吉井 達之
東京大学・講師

2014年9月に京都大学大学院工学研究科にて博士（工学）を取得。日本学術振興会特別研究員、名古屋工業大学助教、京都大学特定助教を経て、2024年5月より、東京大学定量生命科学研究所 講師に就任。

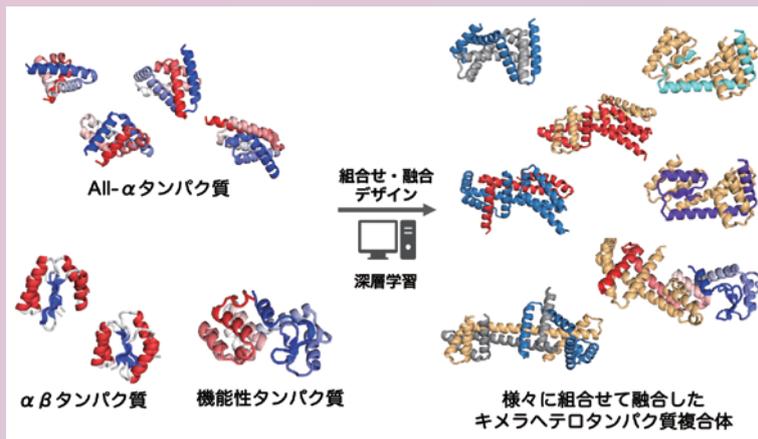
関連文献

1. Chemo-optogenetic protein translocation system using a photoactivatable self-localizing ligand, Tatsuyuki Yoshii, Choji Oki, Rei Watahiki, Akinobu Nakamura, Kai Tahara, Keiko Kuwata, Toshiaki Furuta, Shinya Tsukiji*, **ACS Chemical Biology**, 16, 1557 (2021)
2. Light-controllable RNA-protein devices for translational regulation of synthetic mRNAs in mammalian cells H. Nakanishi, T. Yoshii, S. Kawasaki, K. Hayashi, K. Tsutsui, C. Oki, S. Tsukiji, H. Saito **Cell Chemical Biology**, 28, 662 (2021)
3. A protocol to construct RNA-protein devices for photochemical translational regulation of synthetic mRNAs in mammalian cells, Hideyuki Nakanishi, Tatsuyuki Yoshii, Tsukiji, Hirohide Saito*, **STAR protocols**, 3, 101451 (2022)

異種タンパク質の自在な組合せを可能にする キメラ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。

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。そこで本研究では、ドメインスワッピングに着想を得た独自のキメラタンパク質複合体デザイン戦略をとることで、あらゆる種類のタンパク質からボトムアップに多種多様な形状及び会合数を持つキメラタンパク質複合体の創出を可能にする。



本研究の概要：ドメインスワッピングに着想を得た独自のキメラタンパク質複合体デザイン戦略により多種多様な形状及び会合数を持つキメラタンパク質複合体を創製する。



研究者
代表者

小林 直也

奈良先端科学技術大学院大学・
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, Nanya 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)

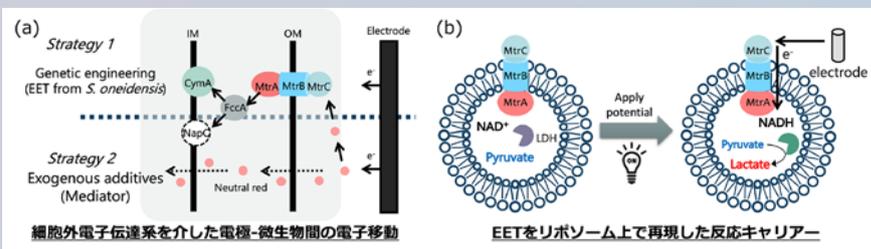
細胞外電子伝達系をリポソーム上で再現した新規反応キャリアーの構築

金属還元菌は、細胞外電子伝達機構 (EET) とよばれるタンパク質群をもち金属や電極を酸化還元することができる。この性質を利用して、都市鉱山中の貴金属や排水中の有害金属の回収などへの応用が検討されている。しかしながら、単離された背景から金属還元菌の多くは利用できる栄養源が限定的であり生育が遅い、または、遺伝子操作技術が十分に確立されていないといった問題があり、それらの解決を図るための研究が盛んに行われてきた。

大腸菌は、金属還元菌における現状の問題点を全てクリアしているが、EETを持たないため金属や電極との直接的な電子伝達をほとんど行うことができない。そこで、大腸菌に金属還元菌由来のEETを移植することで、金属や電極と直接電子伝達が可能な大腸菌を開発しようとする試みが行われている。我々の先行研究においても、*Shewanella oneidensis* 由来のEETに関連する遺伝子群を大腸菌で発現させることで、電極と直接電子伝達が可能な大腸菌の構築に成功している。実際に、本大腸菌株を用いた電気発酵による有用物質生産を試みた。先行研究では、生産する際に、還元エネルギーを必要とするメバロン酸の生産能向上を図り、培養時に還元電位を与えた。EETを導入したことで、大腸菌が電極から直接電子を受け取ることが可能になり、電圧印加を介して細胞を意図的に還元状態 (NADPHの細胞内濃度が増加) にし、メバロン酸の生産を改善することに成功した (*Biochem. Eng. J.*2023;189:108772)。

一方で、EETに関連する遺伝子は多数存在し、大腸菌で再現する場合、どの遺伝子が必須なのか、EET関連タンパク質が実際に機能しているのかは実は詳細には調べられていない。また、複雑な代謝反応を伴う電気発酵では、与えた電気エネルギーが物質生産に寄与する割合を定量的に評価することが難しいという課題があった。

よって、EETを大腸菌で機能させる上で必要最小限の構成要素を見出し、定量的な評価を行うにはより簡易な系の構築が必要になる。そこで、本研究では、リポソームを擬似的な細胞膜とらえEETをリポソーム上で再構成することにより、電圧印加により内部の酸化還元状態を制御できる反応キャリアーが構築できるのではと着想した。更には、酸化還元酵素を内包することで、EETを介して内部の酵素反応を制御可能なシステムの開発につながるという仮説を立てた。本キャリアーを用いると、外部から電極を介して電子を供給することでリポソーム内の反応場の酸化還元状態を制御することが可能になる。電極を介した電子移動により、色素分子や金属の酸化還元、酵素反応を精密制御することに挑戦することで、新規反応キャリアーの有用性を示すことを目的とする。



(a) 大腸菌で再構築した細胞外電子伝達系 (EET)。1. *S. oneidensis* 由来のEETタンパク質の異種発現および電子伝達。2. メディエータを介した電子伝達。(b) EETを介した電子移動により、リポソーム内の酵素反応を制御するシステムの模式図。



研究
代表者

松本 拓也
大阪公立大学・准教授

2013年9月に神戸大学大学院工学研究科にて博士(工学)を取得、その後同大学自然科学系先端融合研究環境助教などを経て、2018年より大阪府立大学大学院工学研究科助教(現大阪公立大学)として着任。2024年から准教授に昇任し、現在に至る。

関連文献

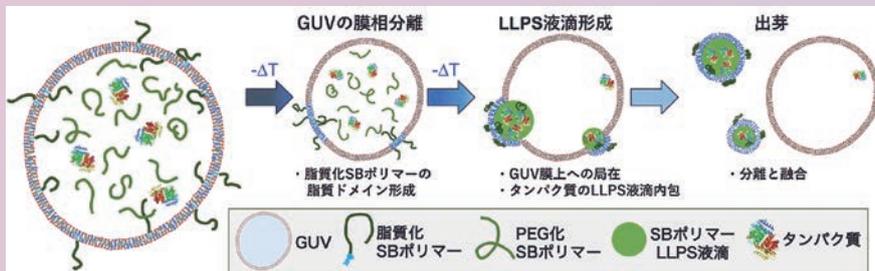
1. Mevalonate production by Electro-fermentation in *Escherichia coli* via Mtr-based electron transfer system, Takuya Matsumoto*, Kazuki Higuma, Ryosuke Yamada, Hiroyasu Ogino, **Biochemical Engineering Journal**, 191, 108772 (2023)
2. Engineering acyl-ACP reductase with fusion tags enhances alkane synthesis in *Escherichia coli*, Jiahui Han, Koki Asano, Takuya Matsumoto*, Ryosuke Yamada, Hiroyasu Ogino, **Enzyme and Microbial Technology**, 168, 110262 (2023)
3. Streptavidin-hydrogel prepared by sortase A-assisted click chemistry for enzyme immobilization on an electrode, Takuya Matsumoto, Yuki Isogawa, Tsutomu Tanaka, Akihiko Kondo, **Biosensors and Bioelectronics**, 99, 56 (2018)

ポリマー相分離液滴による人工ベシクルの 出芽誘起と操作技術開発

生細胞では、脂質二分子膜をもたないメンブレンレスオルガネラが多成分系の液-液相分離 (LLPS) 液滴を形成して細胞機能の調節を、またリン脂質二分子膜構造からなるエクソソームの放出・取り込みから細胞間での物質送達を行っている。これに対して人工細胞研究においても、基本構成膜として細胞サイズリポソーム (GUV) を利用して出芽や融合、自己再生産反応や遺伝子発現系を組み込んだ自己複製反応などを可能としてきた。しかし単独の GUV 内部での機能制御や、GUV 間コミュニケーションのための内包物を伴った出芽や、その出芽ベシクルと GUV との融合に対応するシステム設計については発展の余地を多く残している。GUV 内における物質の選択的分離や機能制御、また GUV 間の物質授受を可能とすれば、ナノリアクターやセンサーをはじめ応用を意図した超越分子システムの構築に有用なツールになると期待できる。

森本はこれまでに温度応答性モノマーを含有した機能性ポリマーの設計から、ナノ～マイクロメートルサイズの会合体形成と温度刺激による会合状態の制御にともなうバイオ機能化について研究してきた。その中で、ツビッターイオン構造をもつスルホベタイン (SB) ポリマーの温度刺激により LLPS 液滴の形成・解離を制御し、それに伴う内部への核酸や荷電性分子の内包・放出を可能としてきた。さらに、これまでの SB ポリマーでは困難であった生理塩条件下での LLPS 液滴の調製とタンパク質の安定化に成功している。これらの SB ポリマーを用いた LLPS 液滴形成・操作技術を GUV へと適用し、出芽時のタイミングと出芽ベシクルへの目的物質の内包とを制御するとともに、その出芽ベシクルを異なる GUV へと融合させることで超越分子システムの構築へと繋げることができると考えた。

生細胞では機能調節を司る LLPS 液滴と物質送達を司るエクソソームの独立した機能に対し、本研究では LLPS 液滴とベシクルの出芽を協働させたシステムを人工細胞に搭載しようと試みる。すなわち、GUV 二分子膜表面で物質内包を伴う LLPS 液滴形成からのベシクル出芽の誘起、および出芽ベシクルの分離・融合操作技術の開発、からナノ反応制御システムへの応用を目的とする。ここでは、(i) GUV 膜表面で LLPS 液滴形成の起点となるアンカリングのための脂質化 SB ポリマー、および (ii) GUV 中での物質分配と LLPS 液滴を形成するポリエチレングリコール (PEG) 化 SB ポリマー、の2種類の SB ポリマーを調製、膜相分離するリン脂質組成からなる GUV 中に内包して、その刺激応答挙動の検証からシステム設計を進めていきたい。



GUV 内での SB ポリマー LLPS 液滴の形成とベシクル出芽誘起

膜にアンカリングされた SB ポリマーとフリーの SB ポリマーをタンパク質とともに相分離構造をもつリン脂質組成からなる GUV へ内包する。温度刺激による GUV 内膜上での LLPS 液滴の形成においてタンパク質との複合化を誘導し、出芽へとつなげるシステムの構築を行う。



研究
代表者

森本 展行
島根大学・教授

1999年東京医科歯科大学生体材料工学研究所・助手、その間、博士(学術)取得、モントリオール大学・パデュー大学客員研究員、2009年より東北大学工学研究科材料システム工学専攻・准教授、2022年10月より島根大学機能強化推進学系・教授

関連文献

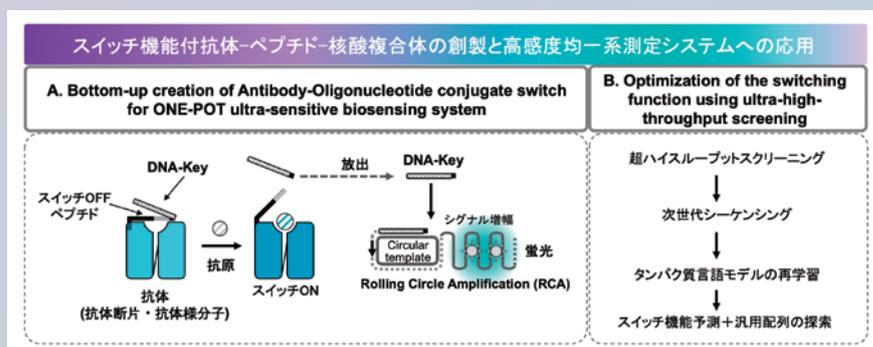
1. Design of an LCST-UCST-Like Thermoresponsive Zwitterionic Copolymer, Nobuyuki Morimoto*, Masaya Yamamoto*, *Langmuir*, 37, 3261 (2021).
2. Heat-Induced Flower Nanogels of Both Cholesterol End-Capped Poly (N-isopropylacrylamide)s in Water, Nobuyuki Morimoto*, Florence Segui, XingPing Qiu, Kazunari Akiyoshi, Françoise M. Winnik, *Langmuir*, 38, 5218 (2022).
3. Trading Polymeric Microspheres: Exchanging DNA Molecules via Microsphere Interaction. Nobuyuki Morimoto*, Kanna Muramatsu, Shin-ichiro M. Nomura, Makoto Suzuki. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 128, 94 (2015).

スイッチ機能付抗体-ペプチド-核酸複合体の創製と高感度均一系測定システムへの応用

Proteins with conformational switching functions exist in nature, which can be triggered by signal events, e.g., ligand binding and environmental change, to regulate biological processes. The natural conformational switching proteins have been engineered into biosensors, for example, the G protein-coupled receptor-based sensors (*Nat. Biotechnol.*, 2018, 36, 726–737). In addition to the usage of natural proteins with switching functions for the development of biosensors and regulatory tools, the de novo design of artificial switch protein triggered by pH changes has also been reported (*Science*, 2019, 364, 658–664).

Antibody is a powerful affinity agent in both biosensing and biomedicine development fields benefiting from its wide target spectrum and good biocompatibility. An antibody-dye conjugate Quenchbody with dye-repositioning function upon antigen-binding was reported as a biosensor (*J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 17386–17394). However, the universal design methodology of the modified antibody with programmable switching functions has not been well discussed. And the signal amplification of the antigen-binding signal is hard to achieve for the examples above.

In this study, I aim to build an ultra-sensitive homogeneous detection system by the bottom-up creation of antibody-peptide-oligonucleotide conjugates with switching functions, which show antigen-binding-triggered DNA release. The DNA key then initiates a robust signal amplification process, such as rolling circle amplification (RCA). Additionally, the peptide linker/antibody framework sequences that result in the most efficient switching functions will also be identified by ultra-high-throughput screening, and transformer-based deep learning techniques will be used for predicting sequences with surpassing switching functions and suggesting universal designs for this system.



This project includes the bottom-up creation of the antibody-peptide-oligonucleotide conjugates with switching functions for ultra-sensitive homogeneous analyte detection (A) and the screening and deep-learning-based methodology discovery of the antibody-based switch system (B)



研究
代表者

朱 博
東京科学大学・助教

2016年3月名古屋大学大学院生命農学研究科にて博士号を取得。米・ミネソタ大学BioTechnology Institute 博士研究員、神戸大学学術研究員を経て、2020年5月より現職。

関連文献

1. Customizable OpenGUS immunoassay: a homogeneous detection system using β -glucuronidase switch and label-free antibody, Bo Zhu, Yukihiko Yamasaki, Takano Yasuda, Cheng Qian, Zhirou Qiu, Mitsue Nagamine, Hiroshi Ueda, Tetsuya Kitaguchi*, *Biosensors and Bioelectronics*, 267, 116796 (2025)
2. Rapid and sensitive SARS-CoV-2 detection using a homogeneous fluorescent immunosensor Quenchbody with crowding agents, Bo Zhu, Nobuyuki Nosaka, Shuji Kanamaru, Jinhua Dong, Yancen Dai, Akihito Inoue, Yinghui Yang, Kaori Kobayashi, Tetsuya Kitaguchi, Hiroshi Iwasaki, Ryuji Koike, Kenji Wakabayashi, Hiroshi Ueda*, *Analyst*, 147, 4971-4979 (2022)
3. Increasing cell-free gene expression yields from linear templates in *Escherichia coli* and *Vibrio natriegens* extracts by using DNA-binding proteins, Bo Zhu, Rui Gan, Maria D Cabezas, Takaaki Kojima, Robert Nicol, Michael C. Jewett*, Hideo Nakano*, *Biotechnology and Bioengineering*, 117, 3849-3857 (2020)

軽油相当のアルカンを大量生産可能な 無細胞バイオ燃料生産システムのボトムアップ構築

石油に代わる再生可能エネルギーを効率的に生産できる基盤技術の開発は、人類の永続的繁栄のために必須の課題である。特に軽油相当のアルカンはドロップイン燃料として航空機やエンジンなどにそのまま使用できることから、生物を用いたアルカンの大量生産が期待されている。シアノバクテリア（ラン藻）は、アルデヒド脱ホルミル化オキシゲナーゼ（ADO）という酵素を使って軽油相当のアルカンを合成できる。しかし、シアノバクテリアはアルカンを細胞外に分泌できないという問題がある。一般に、細胞を用いた物質生産では、細胞重量以上の生産物を分泌しなければ大量生産は実現できないとされている。したがって、アルカンの大量生産を実現するためには、シアノバクテリアそのものを用いるのではなく、シアノバクテリア由来の ADO を利用した無細胞バイオ燃料生産システムを開発する必要がある。そこで本研究では、安価な物質を原料にした人工アルカン合成経路を作製し、無細胞システムと組み合わせることで研究を進め、軽油相当のアルカンを生産可能な「無細胞バイオ燃料生産システム」をボトムアップ構築することを目標とする。

人工的な物質生産システムを作製する際には、酵素を本来の立体構造へと効率的にフォールディングさせることや、高い安定性を保持させること、高い活性を持たせることなども必要になる。我々は最近、タンパク質の天然構造情報に基づいて、タンパク質が変性状態から天然状態までフォールディングするプロセスを正確に予測可能な物理学理論 (WSME-L モデル) の構築に成功した。この理論は Ising モデルに類似した統計力学モデルであり、タンパク質の変性状態から天然状態までの自由エネルギー地形を短時間で計算できる。この地形図があれば、フォールディングの反応経路、中間体や遷移状態の構造、反応速度などを包括的に予測可能になる。また、アミノ酸置換変異体についても同様の情報を得ることができるため、フォールディング反応を効率化させた変異体や、タンパク質を安定化させた変異体などの設計にも応用できる。

この他に我々は、酵素反応を合理的に高活性化させる理論的手法の開発や、タンパク質間相互作用を阻害する中分子ペプチドの新規設計などを行っている。これらの理論的設計には、物理学ベースの手法 (Rosetta など) や深層学習ベースの手法 (RFdiffusion, ProteinMPNN, LigandMPNN, AlphaFold2 など) を用いている。以上のような理論的手法を駆使することで、本研究に必要な酵素を最適化していく予定である。また、これらの技術はさまざまなタンパク質にも適用可能なため、領域内のメンバーと積極的に共同研究を行っていきたく考えている。



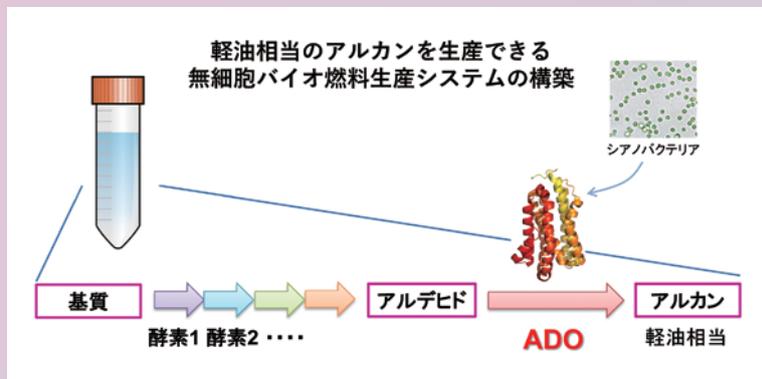
研究
代表者

新井 宗仁
東京大学・教授

東京大学大学院理学系研究科物理学専攻で博士 (理学) 取得、同助手。米国スク립ス研究所博士研究員、産業技術総合研究所蛋白質デザイン研究グループ長を経て、2010年に東京大学大学院総合文化研究科准教授、2017年より同教授。物理学専攻教授を兼任。

関連文献

1. Accurate prediction of protein folding mechanisms by simple structure-based statistical mechanical models. Koji Ooka, Munehito Arai*, *Nature Communications*, 14, 6338 (2023)
2. Recent advances in the improvement of cyanobacterial enzymes for bioalkane production. Yuuki Hayashi, Munehito Arai*, *Microbial Cell Factories*, 21, 256 (2022)
3. Cyanobacterial enzymes for bioalkane production. Munehito Arai*, Yuuki Hayashi, Hisashi Kudo, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1080, 119-154 (2018)



シアノバクテリア由来のアルカン合成酵素 ADO や、その基質であるアルデヒドを合成できる酵素を混合することで人工的なアルカン合成経路を作製し、これを無細胞システムと組み合わせることで、軽油相当のアルカンを生産できる「無細胞バイオ燃料生産システム」のボトムアップ構築を目指す。

巨大リポソームの変形と運動を誘導する人工細胞骨格発生の時空間制御

人工的に細胞をつくることを目指した研究が活発に進んでいる。生細胞と同様にリン脂質二重膜で覆われた直径数十 μm の区画内（巨大リポソーム）で、遺伝子複製～翻訳系や代謝系の一部が再現されてきた。他方では、細胞移動や細胞分裂のための細胞形状変化（細胞変形）の誘導方法が活発に研究されている。生細胞内では、特定の繊維状構造体（＝細胞骨格）が細胞膜と相互作用することで細胞形状の維持または変形、そして走化性を獲得している。人工細胞においても天然の細胞骨格因子を用いて細胞変形の再現が試みられているものの、細胞移動や細胞分裂を誘発する細胞変形の再現は未だ重要な課題である。

本研究では、巨大リポソーム（GUV）の変形を誘導する人工細胞骨格に化学合成した自己集合性分子を用いることで「動く人工細胞モデル」をボトムアップ的に構築する。特定の化学構造を有する分子同士は弱い相互作用により秩序高く集まり（自己集合）、繊維状やシート状など顕微鏡で可視化できる大きさの構造体へと成長することが超分子化学としてよく知られている。これまでに我々の研究グループを含め世界中で様々な自己集合性分子が開発されており、特定の構造体構築を目的とした分子設計自体は徐々にハードルが下がってきたように感じる。さらに、合理的な分子設計により化学合成も容易なものも多く、自己集合や崩壊を外部刺激（刺激の例：光、酵素、酸化還元、pH等）で誘導することや、自己集合能を維持したままの機能性分子の付加も可能である。そして、生体適合性の高い自己集合性分子から構築されたナノファイバーは網目構造を取ると水分子を内包することでゲル状態を形成でき、細胞やバイオ医薬を内包できるように生体材料への応用が多く試されている。実際に我々も天然に豊富に存在するアミノ糖：グルコサミンに特定の還元脱離型芳香族置換基を修飾した分子（グルコサミン誘導体）は水溶液中で自己集合し、水を多量に含むゲルを形成すること、還元剤に反応してそのゲルが溶けることを見出した。本研究では、外部刺激に反応して剛直なナノファイバーを構築するグルコサミン誘導体を新たに設計・開発し、GUVの変形を促す人工細胞骨格を構築する。外部刺激には金属酵素を使用する分子設計とした。これまでに我々は、apo型金属酵素を内包したGUV膜に特定のイオン透過担体（イオノフォア）を担持させると対応する金属イオンがGUV外部から内部へ輸送され、apo型金属酵素が活性化されることを実証してきた。本手法を応用し、金属酵素の活性化が人工細胞骨格構築のトリガーとなるシステム構築を計画している。本研究の重要な研究指針として、天然の細胞骨格構築系は用いずに化学合成した自己集合性分子を用いる。GUVの変形または安定性の向上に寄与する人工細胞骨格についての知見を得ることを目的に、自己集合性分子（グルコサミン誘導体）の分子構造を様々に検討することで人工細胞骨格となるナノファイバーの剛直性の調節を試みる。



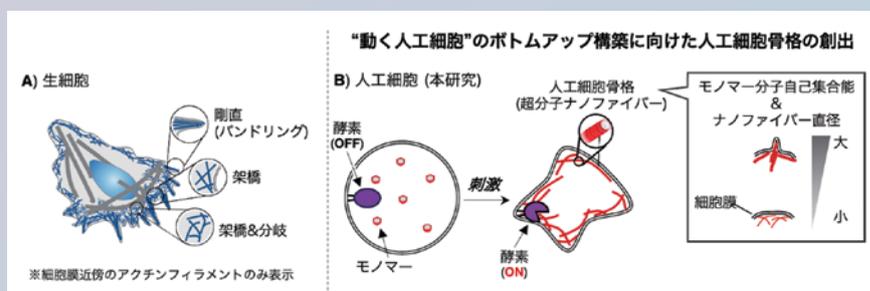
研究
代表者

東 小百合
岐阜大学・特任助教

2021年3月に岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科で博士（工学）を取得後、ドイツ・ミュンスター大学での博士研究員（約2年間）を経て、2023年4月より岐阜大学高等研究院で特任助教として勤めている。

関連文献

1. Adaptive Metal Ion Transport and Metalloregulation Drive Fate Differentiation in Pluripotent Synthetic Cells, Sayuri L. Higashi†, Taniya Chakraborty†, Yanjun Zheng, Azadeh Alavizargar, Andreas Heuer, Seraphine V. Wegner, *Research Square* (preprint), DOI: 10.21203/rs.3.rs-3183566/v12023 (2023). (†: equal contribution)
2. Development of an amino sugar-based supramolecular hydrogelator with reduction responsiveness, Sayuri L. Higashi and Masato Ikeda, *JACS Au*, 1(10), 1639 (2021).
3. (Review) Installing reduction responsiveness into biomolecules by introducing nitroaryl groups, Sayuri L. Higashi, Yuki Shintani, Masato Ikeda, *Chemistry – A European Journal*, 28(48), e202201103 (2022).



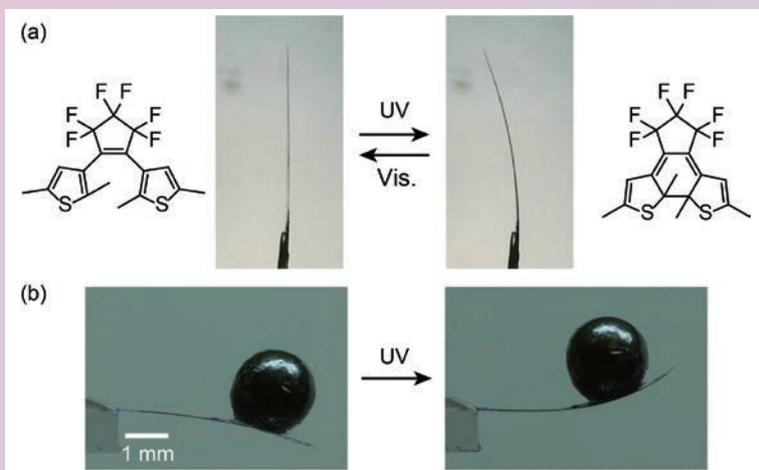
A: 生きた細胞内では剛直なアクチンフィラメントによる突起形成が細胞移動の方向決定に関与しており、アクチンフィラメント同士の結合によるバンドリングが重要な因子として知られている。B: 本研究では、刺激（金属イオン輸送による金属酵素の活性化）に反応して自己集合する超分子ナノファイバーをGUV変形を誘起する人工細胞骨格に応用する。

フォトメカニカル複合材料に基づく 超越分子システムのマクロスケール実動機能

生物では、タンパク質がナノマシンとして駆動し、そのナノメートルスケールの構造変化が階層的に発展することでマクロスケールの機能が発現している。例えば、運動系に関しては、アクチン・ミオシンタンパク質のナノメートルスケールの並進運動が筋肉のマクロスケールの動きに繋がっている。一方、有機化学者たちは、化学反応や立体配座変化に伴い並進や回転などの動きを示す合成有機分子マシンをつくる研究を行ってきた。分子マシンのナノメートルスケールの動きは溶液のNMR分光法などにより観測・実証されてきたが、それをマクロスケールの実動機能へ繋げる研究は発展途上である。

我々はジアリールエテン系フォトクロミック分子の結晶が光照射により可逆的に変形することを報告してきた。このような分子結晶のフォトメカニカル効果の変形機構について、光異性化反応に伴う分子のナノメートルスケールの幾何構造変化により結晶格子が変形し、それにより結晶のマクロスケールの変形が起こることを明らかにした。また、光照射によりピエゾ素子に匹敵する大きな応力を発生する、光照射後5マイクロ秒以内に高速変形する、4～370 Kの幅広い温度範囲で変形する、1000回以上の繰り返し変形が可能であるなど、生物を凌駕し得る優れた運動機能を示すことを見いだした。さらに、この光誘起結晶変形を利用して、自重の270倍の重さの金属球を持ち上げるといった光駆動アクチュエーターとしての機能を発現させることもできた。これらの観測結果は、分子が周期的に規則正しく、密に充填して配列した結晶が、分子のナノメートルスケールの構造変化をマクロスケールの実動機能へ発展させるための理想的な分子集合形態の一つであることを示唆している。

本研究では、フォトメカニカル分子結晶のさらなる高次機能化へ向けて、分子結晶と高分子材料を構成要素として用い、それらをボトムアップ材料複合法により集積することで、光エネルギーの入力によるマクロスケール運動機能と高分子機能を併せ持つ機能複合型超越分子システムを創出することを目的としている。独自の材料複合法によりフォトメカニカル分子結晶と電子機能や光学機能を示す機能性高分子材料からなる複合材料を作製し、それらの複合構造や光誘起変形現象の観察・評価を行うことで、分子結晶特有の光誘起運動機能と高分子機能を両立させた多重機能材料を開発する。このような研究を通して、人の目に見えるマクロスケールで動くフォトメカニカル複合材料のボトムアップ製造・駆動プロセスを確立し、超越分子システムの新しい機能・価値を創出することを目指す。



ジアリールエテン分子結晶のフォトメカニカル機能 (a) 光誘起屈曲変形 (b) 結晶が屈曲して自重の270倍の重さの金属球を持ち上げる



研究
代表者

森本 正和
立教大学・教授

2006年3月に九州大学で博士（工学）の学位を取得。2006年4月東北大学博士研究員、2007年4月立教大学助教、2010年4月同准教授を経て、2017年4月より現職。

関連文献

1. A diarylethene cocrystal that converts light into mechanical work, Masakazu Morimoto, Masahiro Irie*, *Journal of the American Chemical Society*, 132, 14172 (2010)
2. Light-driven molecular-crystal actuators: rapid and reversible bending of rodlike mixed crystals of diarylethene derivatives, Fumitaka Terao, Masakazu Morimoto, Masahiro Irie*, *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 901 (2012)
3. Stepwise assembly of ultrathin poly(vinyl alcohol) films on photoresponsive diarylethene crystals, Hiroka Chiba, Masakazu Morimoto, Masahiro Irie*, *Chemistry Letters*, 50, 84 (2021)

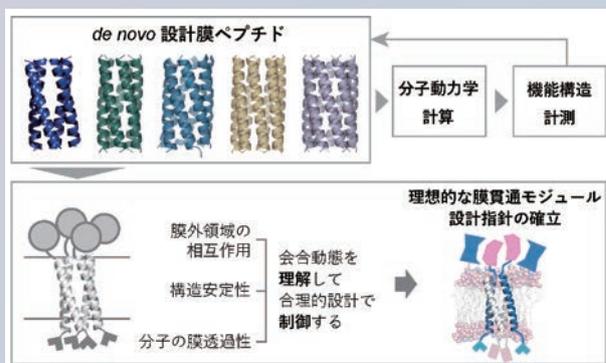
無細胞分子システムで機能する 膜貫通タンパク質モジュールの理論設計

無細胞分子システムをボトムアップに構築する際には、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必要がある。例えば、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、膜内外のシグナル伝達などを実現できる。そこで不可欠となるのが、会合数や結合親和性が精密に制御可能かつ機能性モジュールと連結可能な“土台”モジュールである。

脂質膜上に局在する土台の候補としては、膜タンパク質が挙げられる。これまで天然由来の膜タンパク質・ペプチドを改変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会合数の制御は困難であった。そこ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おらず、既存の設計法にも十分反映されていない点にある。

そこで本研究では、事前検討で得た *de novo* 設計 α ヘリックスペプチド4~7量体を起点とし、全原子分子動力学 (MD) 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の解決を試みる。これにより、膜貫通 α ヘリックスが会合するメカニズムの普遍的なルールを発見し、(A) 膜に自発的に挿入し決まった会合数をとる (第一期課題)、(B) 膜外の機能性分子に影響されずに、もしくは協調的に会合する (第二期課題)、(C) 膜の両端に機能性分子を接続できる (第二期課題)、の3点を満たす理想的な膜貫通ペプチドモジュールの設計指針を確立することを目指す。

新津はこれまでに膜ペプチド・タンパク質デザインの分野において、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)、水溶性 *de novo* 設計 α ヘリックスペプチド6量体の合理的改変から膜貫通ペプチドチャンネルの作製 (2)、また実験と分子シミュレーションを相補的に用いることで、膜ペプチドチャンネルの5, 6, 7量体の作り分けとその詳細な機能解析に成功している (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。



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。第一期で得られた異なる会合数の *de novo* 設計膜貫通ヘリックスを基盤として、第二期では膜外の機能性モジュールが設計膜ドメインと共に会合する分子動態を理解し、制御するための設計指針確立を目指す。



研究
代表者

新津 藍
理化学研究所・チームリーダー

2012年東京大学大学院理学系研究科化学専攻で学位取得。英Bristol大学化学科博士研究員、2016年より理化学研究所にて基礎科学特別研究員、JSPS特別研究員、JST さきがけ専任研究員などを経て2024年より現職。

関連文献

1. A monodisperse α -helical peptide barrel, Kozhinjampara R Mahendran¹, Ai Niitsu¹, Lingbing Kong, Richard B Session, Andrew R Thomson, Derek N Woolfson¹, and Hagan Bayley¹, *Nat. Chem.* 9, 411(2017)
2. Constructing ion-channels from water-soluble α -helical barrels, Alistair J Scott¹, Ai Niitsu¹, 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 Woolfson¹, *Nat. Chem.* 13, 643 (2021)
3. De novo design of α -helical peptide channels with designer stoichiometry, Ai Niitsu¹, Andrew R Thomson, Alistair J Scott, Jason T Sengel, Jaewoon Jung, Kozhinjampara R Mahendran, Mikiko Sodeoka, Hagan Bayley, Yuji Sugita, Derek N Woolfson¹, Mark I Wallace¹, *bioRxiv*, doi: 10.1101/2024.10.05.616771

数理モデルを用いた分子システム適応度地形のデザイン原理の解明

本研究の目的は、多数の構成要素が複雑に絡み合う超越分子システムが、より高い機能を発揮するための最適化手法を計算機シミュレーションを通じて構築することである。

複雑な分子システムの構築においては、収率などの目的とする機能がプロトタイプの段階で十分に高いことは珍しく、システム構築後に最適化を行う必要がある。システムの最適化は、構成要素の混合割合を変化させるだけで完了する場合もあれば、タンパク質の構造変化が必要になる場合など、実験的なコストが大きい場合もある。

分子システムの最適化における大きな困難のひとつに構成要素同士の非線形な相互作用が挙げられる。もしも分子システムを構成する要素同士の相互作用が線形であれば、ある分子の量を2倍にすれば最終収量も2倍、といったように、実験的操作から結果を容易に予測することが可能であり、分子システムの設計は極めて容易になる。しかし現実の化学反応系では構成要素同士が複雑に相互作用し合っているため、直感に反することも発生し得る。例えば、特定の分子AとBの量を独立に増やした結果、むしろ収量が減ってしまうが、それら2種の分子濃度を同時に増やした場合には収量が増大するなどといった、エピスタシスと呼ばれる現象がその一例である。分子システムのどの要素を、どのように変更すれば機能を上昇させられるのかという指標を、数理的アプローチによってあらかじめ推測することが出来れば、超越分子システムの構築の効率は大幅に改善すると考えられる。

このような課題に対しては、進化生物学分野で発展した適応度地形という概念が極めて有用であると考えられる。進化生物学において適応度地形とは、適応度（次世代に残せる子孫の数）を遺伝子のタイプを変数として描いた高次元の関数であるが、適応度を分子システムの機能に、遺伝子タイプを酵素量や反応速度定数などのパラメーターに置き換えることで、分子システムの機能を理解する手法として用いることができる。図1には2つのパラメーターで適応度地形を概念的に示した。この適応度地形には2つの局所最適状態があり、ほぼ同じパラメーターからシステム最適化を行ったとしても、適応度地形に関する大域的な情報なしに局所情報のみを用いて最適化を行うと、容易に局所最適解（図では左の山）にトラップされて真の最適解（右の山）に到達できない場合があることが分かる。

そのため、超越分子システムの最適化において適応度地形の情報をあらかじめ知っておくことは最適化プロセスを加速するだけでなく、局所最適解に陥ってしまうことを未然に防ぐという意味でも極めて重要であると考えられる。また、適応度地形の凹凸具合の多さは、構成要素同士の相互作用の複雑さを反映していると考えられるため、分子システムの複雑さを定量化する手段としても有用である。本研究では、分子システムの適応度地形を、動力学モデルや機械学習を用いて推定するプラットフォームの開発を行う。

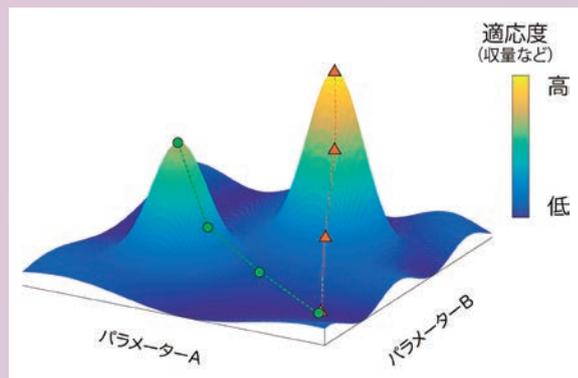


図1 適応度地形の概観。緑丸と橙三角の点はそれぞれ、ほぼ同一のパラメーターから分子システムの最適化を行った際にあり得る結果について示している。実際の超越分子システムの適応度地形はより多くのパラメーターを軸とした超高次元の地形となる。

研究
代表者



姫岡 優介
東京大学・助教

東京大学大学院総合文化研究科博士課程修了。コペンハーゲン大学 ニールス・ボーア研究所（デンマーク）博士研究員を経て現職。博士（学術）。

関連文献

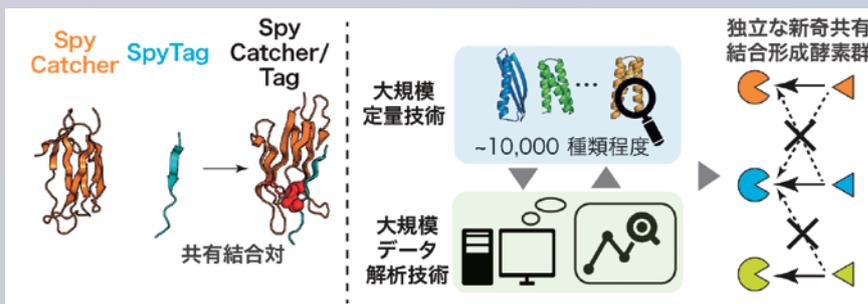
1. Perturbation-Response Analysis of in Silico Metabolic Dynamics in Nonlinear Regime: Hard-Coded Responsiveness in the Cofactors and Network Sparsity, Yusuke Himeoka, Chikara Furusawa, *eLife*, <https://doi.org/10.7554/elife.98800.1>, (2024)
2. Roles of Network Topology in the Relaxation Dynamics of Simple Chemical Reaction Network Models, Yusuke Himeoka, Julius B. Kirkegaard, Namiko Mitarai, and Sandeep Krishna. 2024. *Scientific Reports* 14 (1): 1–17., (2024)
3. Emergence of Growth and Dormancy from a Kinetic Model of the Escherichia Coli Central Carbon Metabolism, Yusuke Himeoka, Namiko Mitarai, *Physical Review Research* 4 (4): 043223, (2022)

自然を超える、「新奇」共有結合形成酵素の創成

機械を構築する際に、複数の部品を組合せるためには、ボルト固定などの可逆的な方法と金属接合などの不可逆的な方法の双方を合理的に組合せることが求められる。同様に、分子システムをボトムアップに構築するためには可逆的な相互作用と不可逆的な相互作用の双方が必要だと考えられるが、タンパク質や核酸、脂質などの生体分子の場合には可逆的な非共有結合がほとんどで、不可逆的な共有結合を利用している例は少ない。月・年単位で長期間安定に複数の分子部品をつなぎ合わせるためには、不可逆的な共有結合がより望ましい。例えば、規則正しく並んだ足場分子に、必要な機能を持つ酵素を不可逆的に結合させることなどが可能となる。

そのような不可逆的な共有結合を自発的に形成する酵素として、SpyTag-SpyCatcher (Zakeri *PNAS* 2012; 図左) や SnoopTag-SnoopCatcher (Veggiani *PNAS* 2016) が知られている。しかしながら、90アミノ酸程度とやや大型であり、独立に共有結合を形成できる酵素ペアは上記の二種類だけであるため、分子システム中の複数の部品を任意の形でつなぎ合わせるには役不足である。そこで、より小型で、より反応効率が高く、独立に反応させることが可能な「新奇」共有結合形成酵素システムを人工的に複数設計することを目指す。

この目標のために、大規模定量技術と大規模データ解析技術を組合せることで、既存システムの共有結合形成活性を正確に理解し、その理解をもとに天然酵素を超えるような新奇酵素を設計する(図右)。まずはSpyTag-SpyCatcherシステムの共有結合形成活性の全容を解明し、共有結合形成に関する必要条件を明らかにする。その条件をもとに、本システムを合理的に改造・設計し、全く新しい構造を持つ共有結合形成酵素の合理設計を目指す。その上で、更にそれぞれ独立で混線しない共有結合酵素システムを複数構築し、分子システム構築の基礎となるタンパク質ブロックを任意の形で構築できるようなパイプラインの構築を最終的な目標とする。そのような超小型で高活性な新奇酵素は、分子システムに容易に組み込むことが可能であり、生物を超越した分子システム創造の基礎となることが期待される。



図左: SpyCatcherとSpyTagシステムの概要、図右: 本研究概要、大規模定量技術と大規模解析技術を組み合わせることで、Spyシステムを合理改造する、最終的には複数の直交なSpyシステムを構築したい



研究
代表者

坪山 幸太郎
東京大学・講師

2016年東京大学医学部医学科卒業、2019年東京大学新領域創成科学研究科修士、2019年東京大学定量生命科学研究所 日本学術振興会 特別研究員、2020年 ノースウェスタン大学 日本学術振興会 特別研究員、2021年同大学 Human Frontier Science Program フェローを経て、2022年 JST さきがけ 研究者 (兼任)、2023年より東京大学 生産技術研究所 講師 (研究室主宰者)。

関連文献

1. Mega-scale experimental analysis of protein folding stability in biology and protein design, *Nature*, 620, 434–444, 2023, Kotaro Tsuboyama (1/9; 単独筆頭著者), Gabriel J Rocklin*
2. Dissecting the stability determinants of a challenging de novo protein fold using massively parallel design and experimentation, *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 119 (41), e2122676119, 2022, Tae-Eun Kim#, Kotaro Tsuboyama# (2/8; 共同筆頭著者), Gabriel J Rocklin*

タンパク質インシリコ分子進化法の開発と応用

酵素機能を目的に応じて自在に制御することは、研究者が思い描く夢の一つである。近年の構造生物学や分子生物学に代表される実験科学分野の技術革新は、数多くの天然由来の酵素機能を分子レベルで解明し、それらの応用利用を可能にしてきた。酵素機能に関する分子化学的知見や理論は、それらの高機能化を目指したデザインツールの開発に生かされている。これまでに開発されたツールの多くは、鋳型酵素の構造安定化エネルギー値を低下させる変異を探索・蓄積することで設計を完了する。この方法は与えられた酵素構造を更に安定化することができ、例えば耐熱性向上や分子間相互作用強化に効果的である。一方で準安定構造や動的構造変化といったパラメータに起因して発現する機能を制御した設計は難しい。「超越分子システム」を構築するための分子部品、特に酵素分子の設計には、フォールディングや酵素活性といった後者のパラメータに起因する機能の向上を要するものが多い。本ニーズに対応できる新規な高機能化酵素設計ツールの開発が求められている。

本研究では、これまで酵素応用分野で広く利用されている進化分子工学法をコンピュータ内にて再現することで高機能化酵素をデザインする、いわゆる酵素バーチャル進化法「GAOptimizer法 (<https://zenodo.org/records/10208126>)」の開発とその高度化に関する研究を行う。GAOptimizer法は遺伝的アルゴリズムを用いた変異組み合わせ最適化法を採用しており、例えばアミノ酸疎水性度や抗原性スコアといった酵素の立体構造安定性に依存しない多様なパラメータを選択圧として採用できる (H. Ozawa et al., *Cell Rep. Phys. Sci.*, 2024)。このアルゴリズムによりGAOptimizer法は、選択圧依存的に異なる質を有する変異を選抜しつつ、その組み合わせを最適化して目的酵素に蓄積することができる。開発した手法を用いて、これまでに3つの異なるファミリーに属する酵素の高機能化 (アルカリホスファターゼ、L-スレオニン 3-脱水素化酵素、S-ヒドロキシニトリルリアーゼ) に成功した。GAOptimizer法でデザインした酵素群は、例えば耐熱性・生産性・酵素活性 (k_{cat} , K_m) が大きく向上するなど、手法の有用性を実験的に証明できている。今後はアルゴリズムの更なる高度化のため、アミノ酸の物理化学的性質を示す各種指標、及び各種酵素機能を評価する目的で開発された学習器から算出されるパラメータを選択圧として導入し、ツールの機能拡張を目指したい。このとき構造安定化エネルギー値は、与えた選択圧下で酵素をバーチャル進化させた際に導入された変異が、鋳型となる酵素構造を不安定化しない変異であることを判断するための指標として用いる。新たに定義した選択圧の有用性について、モデル酵素群に本法を適用しつつその構造機能解析を通して証明する。領域内外の共同研究を通して、筆者らが対象とするモデル酵素以外に広く開発したデザイン法を適用し、その有用性を実験的に証明していきたい。



GAOptimizer法の概要。本法は入力データとして、鋳型構造のPDBデータ (図中の Template structure) とそのホモログからなる複数のライブラリ (図中の Library 1, ... M) を要求する。これら入力データを用いて選択圧依存的に選抜された変異を鋳型構造に導入・蓄積し、各世代ごとのエリート構造を選抜することで、酵素バーチャル進化を完了する。右図はGAOptimizer法のイメージ図である。



研究
代表者

中野 祥吾
静岡県立大学・准教授

2012年広島大学大学院理学研究科にて博士 (理学) の学位を取得。その後ERATO 浅野酵素活性分子プロジェクト 博士研究員、静岡県立大学食品栄養科学部助教を経て2021年より現職。その間にさきがけ研究員「原子・分子の自在配列と特性・機能」を兼任。

関連文献

1. Development of evolutionary algorithm-based protein redesign method, Hiroki Ozawa, Ibuki Unno, Ryohei Sekine, Taichi Chisuga, Sohei Ito and Shogo Nakano, *Cell Reports Physical Science*, 5, 101758 (2024)
2. Design of Ancestral Sortase E that is Applicable in Protein Biomaterial Synthesis, Azusa Miyata, Taichi Chisuga, Akira Kambe, Ryo Miyata, Yui Kawamura, Hiroyuki Takeda, Sohei Ito and Shogo Nakano, *ACS Catalysis*, 14, 3514-3523 (2024)
3. Structural and functional analysis of hyper thermostable ancestral L-amino acid oxidase that can convert Trp derivatives to D-forms by chemo-enzymatic reaction, Yui Kawamura, Chiharu Ishida, Ryo Miyata, Azusa Miyata, Seiichiro Hayashi, Daisuke Fujinami, Sohei Ito and Shogo Nakano, *Communications Chemistry*, 6, 200 (2023)

第7回分子ロボティクス年次大会内特別セッション 「超越分子システムの開発と応用」に参加して

中田 栄司 (公募班)

2024年3月13日(水)～14日(木)に、東京大学駒場キャンパスにて第7回分子ロボティクス年次大会が、CBI学会分子ロボティクス研究会の主催で東京大学准教授 豊田太郎 大会実行委員長のもと開催されました。この大会中に、本学術変革領域研究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：超越分子システム」の協賛のもと、特別セッション2「超越分子システムの開発と応用」(座長：東工大 教授 松浦 友亮, 海洋研究開発機構 研究員 小宮 健)が企画されました。

まず、本特別セッションの趣旨説明を兼ねて、東工大教授 松浦 友亮 領域代表が、当該学術変革研究領域が目指す超越分子システムの開発の背景や目的とその現状について端的に説明されました。引き続いて、超越分子システムの第一期公募班メンバーである4名の演者(下記参照)がそれぞれの研究テーマについて現在までの研究成果を踏まえて紹介しました。ここでは、その詳細については割愛しますが、いずれも約2年間の領域内での研究活動を通して得られた興味深い研究成果であり、会場からも多くの活発な質疑が寄せられ、当初の予定時間を越えた白熱した議論が展開されました。

私自身は、これまで分子ロボティクス研究会に参加する機会に恵まれなかったのですが、今回参加して特に印象深く感じたのは、同じく海洋研究開発機構の小宮先生が取りまとめをされていた分子ロボティクス倫理セッションについてです。様々な研究分野で、技術の実用化に向けた環境整備は大小の差はあってもおこなわれていますが、分子ロボティクス研究会では、研究会全体がその先で直面するであろう倫理・社会的課題について先駆的に取り組む姿勢を打ち出しており、研究会の結束の強さと実用化に向けた研究会全体の情熱を強く感じました。

このような素晴らしい特別セッションを企画してくださった松浦 友亮 先生、小宮 健先生、また、第7回分子ロボティクス年次大会全体を企画運営してくださった豊田 太郎 先生をはじめとする実行委員の皆様には感謝申し上げます。

—プログラム詳細(特別セッション2のみ)—

2024年3月14日(木) 9:00-10:30 特別セッション2「超越分子システムの開発と応用」

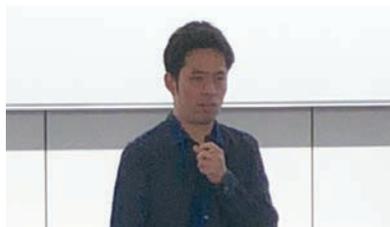
松浦 友亮 (東京工業大学) 「超越分子システムの開発と応用：趣旨説明」

中田 栄司 (京都大学) 「DNA ナノ構造体を足場とした機能性分子の精密配置」

小宮 健 (海洋研究開発機構) 「状態遷移機械の多数並列演算に向けた鎖置換駆動型 WPCR 反応の検証」

早水 裕平 (東京工業大学) 「ペプチド修飾したグラフェン・バイオセンサの新展開」

仲本 正彦 (大阪大学) 「生体高分子を燃料としたハイドロゲルの過渡的応答エンジニアリング」



超越分子システム オンライン勉強会開催報告

木賀 大介 (B02計画班)

4/30-5/2の各日15時から18時ごろまで、本領域のこれまでのメンバーに加え、新たに加わった10名の公募班の先生方および関連の方々を含めたオンライン勉強会が行われた。これは、バイオ分子、計算科学、人工材料といった、組み合わせた際にサイエンスから社会実装までが想定される幅広い分野からなる本領域内の共同研究を多様化・深化させるために、皆様の状況や共同研究の素材を共有することを目的としている。そこで、新規公募班の先生には提案内容のみならず、これまでの代表作なども中心にご紹介いただき、いち早く領域内での共同研究開始に繋がるご発表をお願いした。また、昨年度以前から参画の計画班・公募班の先生方には、共同研究の推進状況を主として、また一部、共同研究に資する実験について、ご紹介をいただいた。

さらに、この勉強会には、発表の先生以外の参画の皆様を含めた136名の方々が参加してくださり、質疑応答が非常に活発であったことを特筆したい。この質疑応答では、オンラインで共有したドキュメントへの質問の書き込みとこちらへの返答を行ったため、スケジュールが限られた中でも、深いディスカッションが可能になった。私自身、秋の領域会議で直接お目にかかる前に多くの先生方と交流できたこと、大変ありがたかったと感じている。年度開始直後の短期日での設定であったにもかかわらず、全ての先生に発表をいただくことが叶い、参加の皆様、また、司会を分担いただいた松浦さん、築地さんに改めて御礼申し上げる。

井上先生セミナー開催報告

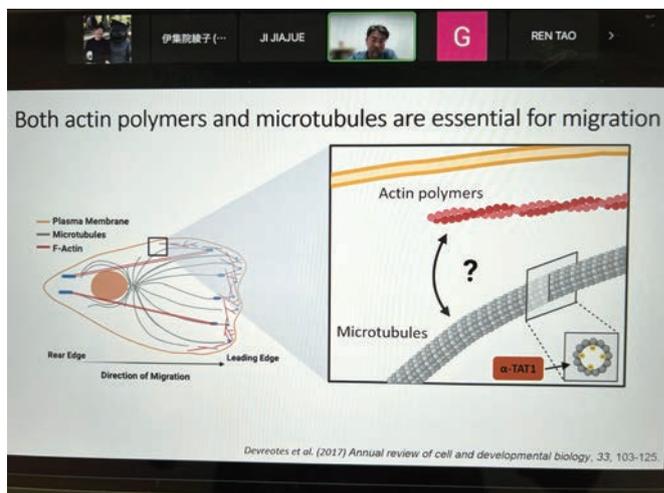
川野 竜司 (C01計画班)

7月25日にジョンズホプキンス大学(米)の井上尊生先生をお迎えして超越分子-GIRオンラインセミナー「Crosstalk among cytoskeletons during cell migration (細胞移動における細胞骨格間のクロストーク)」を開催した。井上先生は細胞生物学を専門としており、合成生物学分野において世界を牽引するトップリーダーの一人である。今回のセミナーでは細胞移動における微小管とアクチンの協働に着目して解説頂いた。

細胞移動は、器官の発達、創傷治癒、自然免疫、血管新生に重要な役割を果たす。アクチンや微小管などの細胞骨格が細胞移動の極めて重要な分子である一方で、効率的な細胞移動のために、それらがどのように協調しているのかについてはほとんど知られていない。アクチン細胞骨格の制御における微小管修飾の役割を調べるためにわれわれは最近微小管のアセチル化を制御する光遺伝学的ツールを開発し、生きた細胞内で微小管のアセチル化を迅速に誘導する

ことに成功した。この分子ツールを用いて、微小管のアセチル化が、アクチンに基づく細胞内組織の再編成を通じて、移動する細胞の方向持続性を安定化させることを示した。この研究は、細胞骨格構成要素間の、これまで明らかにされていなかった分子クロストークを明らかにするものである。

今回のセミナーは学変A「超越分子システム」と東京農工大学GIR研究院の融合セミナーということもあり非常に多くの方にご参加いただき、終了後には意見交換も活発に行われ、教員だけでなく学生たちにとっても大変興味深い貴重な時間となった。



第24回 日本蛋白質科学会年会 ワークショップ開催報告

西山 賢一 (公募班)

2024年6月11日(火)午後、札幌コンベンションセンターで開催された第24回 日本蛋白質科学会年会において、本領域共催ワークショップ「無細胞タンパク質合成系を用いた超越分子システムの創生」(Cell-free protein synthesis based molecular systems for new protein science)を領域代表・松浦さんと西山でオーガナイズしました。

本領域でもおなじみの無細胞タンパク質合成系(CFPS)は、試験管内でタンパク質を合成できるシステムです。CFPSを用いたスクリーニング、進化分子工学、タンパク質の機能解析、翻訳機構の解明など幅広い演題を企画しました。プログラムは以下の通りです。

1. 「社会実装を目指した汎用的セル・フリー膜タンパク質合成システムの開発」
西山賢一(岩手大・農)
2. 「1分子を検出可能な疎水性βバレルナノポア形成ペプチドの無細胞合成」
藤田祥子(農工大・川野グループ)
3. 「リボソームディスプレイ法を用いたGタンパク質共役型受容体の機能改変」
松浦友亮(東工大・ELSI)
4. 「膜タンパク質の完全インビトロ機能再構成系構築への試行錯誤から得られたもの」
戸澤譲(埼玉大院・理工)
5. 「翻訳促進ペプチドによるタンパク質生産効率化」
加藤晃代(名大・生命農)
6. 「TRAPディスプレイを用いた鏡像タンパク質抗体の創生」
林剛介(名大・工)

最初の3題は本領域のメンバーによる発表です。ワークショップは松浦さんによる本ワークショップの簡単な趣意説明のあと、前座として西山がタンパク質膜挿入の再構成系の構築や膜挿入に関わる糖脂質MPlaseの構造・機能、汎用的な膜タンパク質合成系の開発について発表しました。続いて、川野グループの藤田さんがβバレルナノポアを形成するβヘアピンペプチドSVG28を用いたタンパク質のシーケンシングに向けた研究に関する発表でした。大学院生とは思えぬ立派な発表が印象的でした。次は松浦さんのリボソームディスプレイ法を用いた進化工学に関する発表でした。アプタマーRNAの開発から膜タンパク質GPCR

の解析まで幅広い発表がありました。nanodiscの有用性が再確認されました。戸澤さんは「CFPSのおにいさん」として、試験管内タンパク質合成の歴史を紹介してくれた後、天然ゴムの生合成に関する最新の知見についての発表がありました。加藤さんは、タンパク質合成効率を著しく促進する「SKIK」配列の紹介がありました。まだ配列は公表されません

でしたが、さらに翻訳効率を上昇させる配列のスクリーニングが展開されているとのことです。翻訳促進のメカニズムの解明が期待されます。最後の発表は、林さんによる天然アミノ酸の鏡像異性体であるD-アミノ酸からなる「鏡像タンパク質」を抗体として利用する研究でした。D-アミノ酸からなるペプチドを化学合成し、抗体作製に巧みに応用する技術が斬新な印象を受けました。会場はほぼ満席となり、持ち時間を大幅に超過するほどの活発な討論が展開されました。本領域の将来性を実感させられるワークショップになったと考えています。



第4回領域会議開催報告

吉本 将悟・堀 克敏 (B01計画班)

2024年9月26日から28日に、北海道ルスツリゾートホテル&コンベンションにて第4回学術変革領域研究(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(超越分子システム)」の領域会議を開催した。本会議は、今年度から加わった第二期公募班の班員を含む全班員が集まる初めての機会であった。これまでと異なり若手会を別日程で開催することになったにもかかわらず、多くの学生・若手研究者に参加いただき、計107名(オンライン1名)での参加者により口頭発表・ポスター発表ともに活発な討論が繰り上げられた。「超越分子システム」領域では、自身が参加している学会では出会わない研究者と交流を深め、これまでの研究の延長に留まらず新たな研究を展開することが期待されており、本会議がそのきっかけとなれば幸いである。

2年ぶり2回目のルスツでの開催ということで、これまでの反省を踏まえ運営にあたって以下のような工夫をした。①夜の討論会の時間にもポスターを見ながら心ゆくまで議論できるようにポスター発表(図1)を1日目と2日目の夕方に設定、②口頭セッションで議論しきれなかった内容を深掘りできるようにコーヒープレイクの時間を30分と長めに確保、③メンバー同士の交流およびリフレッシュのため2日目昼にエクスカージョン(図2)を設定、④領域の若手研究者・学生を鼓舞するため「ポスターセレクション」のセッションを設定し、口頭発表ののち班員の投票により選ばれた発表を表彰した。④のポスターセレクションは本領域会議では全く新しい試みであったが、発表要旨を基に選ばれた5件の発表はすべて非常に素晴らしく、特に上位2件は同数の得票となったため、2件を「ベストプレゼンテーション賞」として表彰した。もし次回もこのような企画があれば、自身の研究内容を領域全てのメンバーに知ってもらえるよい機会なので、若手の皆様にはぜひ挑戦いただければと思う。

本会議を開催するにあたっては、東京工業大学(現 Science Tokyo)松浦研究室の松岡真由美氏には会場手配、会計、受付運営で、東京大学の姫岡優介先生には討論会運営で、名古屋大学堀研究室の学生の皆様には準備から当日運営まで全面的にサポートいただいた。運営に関わった皆様、そして会議に参加し盛り上げてくださった皆様に、改めて厚く感謝申し上げたい。



図1. ポスター発表の様子。夜の討論会でも引き続き熱い議論が交わされた。



図2. エクスカージョンにて丘の上から見下ろす領域会議会場。

領域会議に参加して

若林 里衣 (B01計画班)

2024年9月26日から28日の2泊3日で開催された学術変革領域研究(A)「超越分子システム」第4回領域会議に参加しました。会場は2年ぶり2回目となる北海道ルスツリゾートで、少し懐かしい気持ちも感じながらの参加となりました。会議では、全研究代表者によるオーラル発表や学生さんも含めたポスター発表、そして交流会が毎日予定されており、最新の研究成果や共同研究の種になる話など、熱のこもった発表と議論が繰り広げられました。本領域は、研究を心から楽しむ人々の集まりであると改めて感じるとともに、学生さんも含めた参加者が生き生きと議論に没頭する姿に、それぞれが異なる背景を持ちながらも共通の領域目標に向かって進む大きな活力を感じました。私自身も、多くの方から貴重なアドバイスやヒントをいただき、また悩みを共有する機会が得られ、大変充実した3日間でした。

なお、本会議には4歳の息子を同行しました。ホテル内には宿泊客やスタッフが利用できる保育施設が併設されており、8:30~18:30の間、息子を安心して預けることができたため、ほとんどのプログラムに支障なく参加できました。また、託児費用も領域の総括班予算から補助をいただき、感謝しております。今回は他にもお子様を同行されていた研究者がいらっしや、子どもたちが一緒に仲良く保育園に通ってくれました。保育園では楽しい時間を過ごしたようで、毎朝楽しみに登園してくれる様子に、2年前、2歳だった頃の息子が不安そうに泣いていた姿を思い出し、成長を嬉しく思うとともに少し寂しさも感じた数日でもありました。

さらに、今回の会議には、自身の研究グループから学部生を含む5名の学生さんも参加させていただきました。皆が「楽しかった!」と口を揃えて言ってくれたことがとても嬉しく、共に参加して本当に良かったと感じています。領域会議の運営方針は領域によって様々だと思いますが、このように幅広い参加を促していただける本領域だからこそ、フラットで活発な議論が生まれ、若いエネルギーに溢れているのだと感じました。会議の開催にあたりご尽力いただいた領域代表の松浦先生をはじめ、細やかなご準備と運営をいただきました名古屋大学の堀先生、吉本先生ならびに堀研究室の皆さま、領域事務局の松岡さま、その他多くの関係者の皆さまに深く感謝申し上げます。



第4回領域会議に参加して

鈴木 宏明 (公募班)

2024年9月26日～28日の二泊三日で、北海道ルスツにおいて開催された、第4回領域会議に参加いたしました。私は、第二期からの公募班として採用していただき、初の領域会議参加でした。本領域は、領域代表をはじめPIの平均年齢が若く、ソロ運営している研究室が多いのが特徴だと思います。そのため、機動性があり、共同研究に対する敷居が低いのが大きな利点です。若手研究者や学生さんたちの参加も多く、とても活気のある領域会議でした。参加者は総勢105名だったそうです。

新千歳空港に到着後、チャーターバスでルスツリゾートに移動。途中、定番の「きのこ王国」での休憩をはさみ、ホテル会場に到着。その後、計画班および公募班の研究者の15分ずつの進捗発表と、フラッシュプレゼンを含むポスター発表がありました。二日目と三日目も、およそ同様のスケジュールで、それぞれの研究者が取り組む超分子およびそのシステムに関するたくさんの充実した研究内容を聞くことができました。

新学術領域では、普段の学会活動では会わないたくさんの研究者と出会い、密な議論をかわすことができます。大きな学会では、専門が少し異なると内容の理解が困難だったり興味がわかなくなったりしますが、新学術領域では、様々な学会の中で関連を持つ研究者が抽出され、「横串を刺す」ことができることが最大の特徴であり、科学界への貢献だと思います。ただし、内容の関連があるので、初めて会う研究者でも、共通の知人を介してすぐに話がつながります。スモールワールドネットワークで、これまで接続されていなかった近傍点がどんどん線で結ばれていく感覚です。本領域会議でも、まさに、このような体験を十分に堪能することができました。ここから、多くのシナジーが生まれてくることは間違いありません。

一方、私は公募班の立場で大変楽しく参加させていただきましたが、領域会議を企画運営された代表および計画班の方々のご努力に、本当に感謝いたします。研究発表だけでなく、バスのチャーター、連絡、会計、領収書等の発行、特別リクエストへの対応など、ここに書ききれないほどのあらゆる雑務が生じます。すべての時間は、論文を執筆できる時間との引き換えになってしまいます。日本の論文数や質の国際競争力の低下が叫ばれていますが、本質に集中できる環境づくりが本当に大切です。

話がそれてしまいましたが、このような努力の上、大変貴重で有意義な領域会議を実現していただき、本当にありがとうございました。来年度(最終年度)の集大成に向けて、ホップ・ステップ・ジャンプの大ジャンプに向けての踏みきりの勢いを感じさせていただいたとともに、私自身もこの一員として生物を凌駕する分子システムの構築に向けて精進したいと思います。



第3回超越分子システム若手の会開催報告

若手の会 運営代表 筒井 啓太 (築地研究室)

2024年10月11日に、名古屋工業大学4号館ホールにて「第3回若手の会」が開催された。本若手の会はこれまでとは異なり、本会議とは別日程での開催となった。また、本会は名古屋工業大学の築地研究室が中心となり準備を進めた。当日は、計画班・公募班、領域外からの参加者も含め過去最多となる78名（領域内[学生：62名、教員：12名、PD：1名]、領域外[学生：2名、教員：1名]）が一堂に会し、ポスター発表や招待講演・交流会など、盛りだくさんの1日となった。まず、招待講演セッションでは当領域でご活躍されている若手研究者の先生方にご登壇いただいた。午前中のセッションでは中田栄司先生（京都大学）に「DNAナノ構造体を足場とした機能性分子の配置—多元同時蛍光センサーの構築—」というタイトルでお話いただいた。DNAナノ構造体に複数種類の蛍光プローブを導入し、幅広いpH感受性を持った蛍光センサーを開発する研究は、自身の研究分野と密接に関わっている部分もあり、非常に興味深かった。会場からは講演時間をオーバーするほどたくさんの質問が寄せられ、熱気あふれるセッションとなった。午後のセッションでは佐藤佑介先生（九州工業大学）に「DNAナノテクノロジーが拓く世界」というタイトルでご講演いただいた。佐藤先生がこれまで行ってきたプラズマを用いた研究やDNA液滴に関する研究を当時の心境や経験談を踏まえてお話いただいた。さらには、留学での体験談や博士のキャリアパスに関するセミナーなどについてもご紹介いただき、博士課程や留学を志す学生にとって非常に有意義な時間となった。招待講演セッションの最後には、領域外から水野稔久先生（名古屋工業大学）をお招きし、「蛋白質固定化不織布作製の新手法開拓と蛋白質機能の新たな工学的利用法の提案」というタイトルでお話いただいた。タンパク質を不織布に固定化することによる、新たな機能開発や社会実装に向けた応用展開などは、まさに当領域に深く関連する内容であり、多くの参加者が身を乗り出して講演に聞き入った。議論も白熱し、多くの質問が飛び交う活発なセッションとなった。ポスターセッションでは、様々な研究分野から52件のポスター発表があり、どのポスターでも熱のこもった議論が繰り広げられ、今後の共同研究の可能性が大いに広がった。特に優秀な発表にはポスター賞が授与され、7名が受賞した（受賞者一覧は末尾）。招待講演とポスター発表が終了した後は、会場ホワイエにて交流会を行った。今回は第2期公募班から新たにご参画された研究室を迎えて初めての若手の会であったため、研究分野や学生・教員の垣根を超えて活発に交流が行われていたことが印象深い。私自身も多くの方と交流でき、非常に充実した交流会であったと感じた。全体を通して、学生や若手研究者の研究に対する情熱やエネルギーで満ち溢れており、今後、当領域がさらに発展していくことを確信させる若手の会となった。

講演者の先生方、ポスター審査にご協力いただいた先生・PDの方々、若手の会にご参加いただいた学生の皆様、この度は本当にありがとうございました。このような素晴らしい会に運営代表として携わらせていただけたことを光栄に思います。また皆様にお会いできる日を心待ちにしています。



ポスター賞受賞者

筒井啓太さん (名古屋工業大学・築地G)

「疾患バイオマーカーを検知して光る細胞サイズリポソームセンサー」

樋口亜也斗さん (九州大学・若林G)

「酵素反応性ペプチド集合体を用いた抗原-アジュバント一体型 Oil-in-Water (O/W) エマルションワクチンの創製」

伊集院綾子さん (東京農工大学・川野G)

「トップドメイン構造をもつ Epx4 ナノポアによる1分子検出」

藤田祥子さん (東京農工大学・川野G)

「凝集性膜ペプチドをリポソーム添加無細胞合成を用いて合成する」

渡邊紗梨さん (九州大学・岸村G)

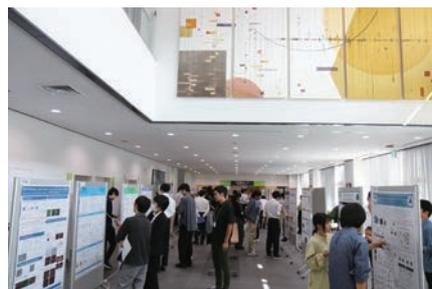
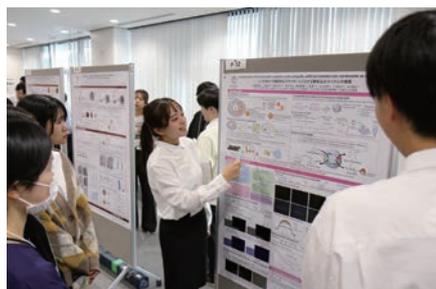
「人工生体分子凝縮体をスキャフォールドとする酵素反応サイクルの構築」

小松原風汰さん (京都大学・中田G)

「DNA ナノ構造体を足場としたナノリポソームの構築と酵素配置の検討」

新谷勇喜さん (岐阜大学・東G)

「過酸化水素に応答しゲル-ゾル-ゲル相転移挙動を示す超分子ヒドロゲル」



超越分子 若手の会に参加して

東 小百合 (公募班)

特任助教に着任して2年目の今年は、ありがたいことに学術変革領域(A)の公募班に加えていただいたおかげで、領域会議・若手の会に参加する機会を得ることができました。本頁では、若手の会に参加して感じたことを中心に自由に記させていただきます。領域会議・若手の会という二大イベントは、公募班員に採択されてから待ち遠しくも、少し不安な気持ちもあったのが正直なところですが、実際に参加してみると、どちらも通常の学会とは良い意味で異なり、リラックスした雰囲気の中で多くの方々と交流できました。そして、新しい学びはもちろんのこと、自分の研究に対して新たな視点でのご意見や鋭いご指摘をいただくことができ、とても充実した時間を過ごしました。若手の会には所属研究室から私を含めて3名の学生さん(博士課程1名、修士過程2名)と参加しました。先の領域会議には私一人がど緊張して参加後、実際の良い雰囲気を伝え忘れていたために、上記の学生さんたちは大きな不安を抱えて若手の会に参加していたそうです(申し訳ない)。しかし始めてみると、中田先生によるDNAオリガミを使用した分子の精密配置に関するご講演や、佐藤先生によるDNAや脂質を用いた分子ロボットおよびキャリアパスに関するご講演、水谷先生によるタンパク質固定へのナノファイバー不織布の利用に関するご講演、と惹き込まれる内容ばかりですぐに緊張はほぐれ、ワクワクしながらメモをとっていたと思います。その後のポスターセッションと懇親会では、私ができる限り多くのポスター発表を聞きに回り、学生さんの研究成果についていろいろと教えてもらいました。そして驚いたことには、領域会議や昨年のオンラインセミナーで私がお話した研究内容について学生さんから逆に質問を受けることもあり、覚えてくれていることに嬉しさと感謝の気持ちでいっぱいでした。また、個人的には、私がD3の頃にB4で研究室に配属した後輩が今はD2になり、若手の会でポスター賞を受賞した姿を見ることができ、(私自身は何もしていないのですが)非常に誇らしく感じました。受賞は本人はもちろん、その周りのモチベーションも高める素敵なイベントですね!

最後に、活気あふれる若手の会を運営してくださった名工大築地研の皆様にご心より感謝いたします。そして、皆さまとまたお会いできる日を楽しみにして、研究を頑張り(楽しみ)ます!



論文

2023.12.15

公募班 出羽グループ

Kousuke Takahashi, Taiki Nishiyama, Naoki Umezawa, Yasumichi Inoue, Isamu Akiba, Takehisa Dewa, Atsushi Ikeda, Toshihisa Mizuno, Delivery of external proteins into the cytoplasm using protein capsules modified with IgG on the surface, created from the amphiphilic two helix-bundle protein OLE-ZIP, *Chem. Commun.*, 2023, 60, 968–971.

2024.01.15

公募班 東グループ

Shintaro Sugiura, Yuki Shintani, Sayuri L. Higashi, Aya Shibata, Masato Ikeda, Dihydroxylglucosone (Cyrene) as a biobased green alternative to organic solvents for the preparation of supramolecular gels consisting of self-assembling dipeptide derivatives, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2024, 12, 1420–1426.

2024.01.19

Review

B02班 松浦グループ

C01班 川野グループ

Zugui Peng, Shoji Iwabuchi, Kayano Izumi, Sotaro Takiguchi, Misa Yamaji, Shoko Fujita, Harune Suzuki, Fumika Kambara, Genki Fukasawa, Aileen Cooney, Lorenzo Di Michele, Yuval Elani, Tomoaki Matsuura, Ryuji Kawano, Lipid vesicle-based molecular robots, *Lab Chip*, 2024, 24, 996–1029.

2024.01.20

公募班 岸村グループ

Fadlina Aulia, Hiroaki Matsuba, Shoya Adachi, Takumi Yamada, Ikuhiko Nakase, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiaki Katayama, Akihiro Kishimura, Effective design of PEGylated polyion complex (PIC) nanoparticles for enhancing PIC internalisation in cells utilising block copolymer combinations with mismatched ionic chain lengths, *J. Mater. Chem. B*, 2024, 12, 1826–1836.

2024. 01.23

公募班 吉川グループ

Takahisa Matsuzaki, Ryuzo Kawamura, Akihisa Yamamoto, Hozumi Takahashi, Mai Fujii, Shodai Togo, Yosuke Yoneyama, Fumihiro Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi, Masami Suganuma, Seiichiro Nakabayashi, Shivani Sharma, James K. Gimzewski, Hiroshi Y. Yoshikawa, Advanced interferometry with 3-D structured illumination reveals the surface fine structure of complex biospecimens, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2024, 15, 1097–1104.

2024.01.26

A01班 寺井グループ

Tetsuya Watabe, Shinya Yamahira, Kanako Takakura, Dean Thumkeo, Shuh Narumiya, Michiyuki Matsuda, Kenta Terai, Calcium transients trigger switch-like discharge of prostaglandin E2 in an extracellular signal-regulated kinase-dependent manner, *eLife*, 2024, 12, RP6727.

2024.01.30

公募班 長尾グループ

E01班 高井グループ

Masanori Nagao, Tsukuru Masuda, Madoka Takai, Yoshiko Miura, Preparation of cellular membrane-mimicking glycopolymer interfaces by a solvent-assisted method on QCM-D sensor chips and their molecular recognition, *J. Mater. Chem. B*, 2024, 12, 1782–1787.

2024.02.05

B01班 堀グループ

E01班 高井グループ

Shogo Yoshimoto, Satoshi Ishii, Ayane Kawashiri, Taishi Matsushita, Stephan Göttig, Volkhard Kempf, Madoka Takai, Katsutoshi Hori, Adhesion preference of the sticky bacterium *Acinetobacter* sp. Tol 5, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2024, 12, 1342418.

2024.02.13

公募班 菊川グループ

Tomotsumi Fujisawa, Kouta Kinoue, Ryouhei Seike, Takashi Kikukawa, Masashi Unno, Configurational changes of retinal Schiff base during membrane Na⁺ transport by a sodium pumping rhodopsin, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2024, 15, 1993–1998.

2024.02.13

公募班 西山グループ

Runa Hikage, Yusei Sekiya, Katsuhiko Sawasato, Ken-ichi Nishiyama, CdsA, a CDP-diacylglycerol synthase involved in phospholipid and glycolipid MPlase biosynthesis, possesses multiple initiation codons, *Genes Cells*, 2024, 29, 347–355.

2024.02.22

C01班 川野グループ

Kayano Izumi, Jiajue Ji, Keiichiro Koiwai, Ryuji Kawano, Long-term stable liposome modified by PEG-lipid in natural seawater, *ACS Omega*, 2024, 9, 10958–10966.

プレスリリース：海中で長期間安定に存在できる超小型脂質二分子膜カプセルの作製に成功！（東京農工大学、東京海洋大学）
メディア報道：養殖魚へ薬届ける微粒子開発 海水向け、東京農工大（日経電子版）

2024.02.29

B01班 若林グループ

Ryutaru Ariyoshi, Takashi Matsuzaki, Ryo Sato, Kosuke Minamihata, Kounsuke Hayashi, Taisei Koga, Kensei Orita, Riko Nishioka, Rie Wakabayashi, Masahiro Goto, Norihiro Kamiya, Engineering the propeptide of microbial transglutaminase zymogen: enabling substrate-dependent activation for bioconjugation applications, *Bioconjugate Chem.*, 2024, 35, 340–350.

2024.03.01

B01班 若林グループ

Rashedul Islam, Fahmida Habib Nabila, Rie Wakabayashi, Norihiro Kamiya, Muhammad Moniruzzaman, Masahiro Goto, Ionic liquid-based patch formulation for enhanced transdermal delivery of sparingly soluble drug, *J. Mol. Liq.*, 2024, 397, 124184.

2024.03.03

公募班 森本展行グループ

Nobuyuki Morimoto, Atsuki Murata, Yuta Yamamoto, Fumio Narita, Masaya Yamamoto, Adhesive sulfobetaine polymer hydrogels for the sandwich cell culture, *ACS Omega*, 2024, 9, 11942–11949.

2024.03.06

B01班 若林グループ

Fahmida Habib Nabila, Rashedul Islam, Rie Wakabayashi, Norihiro Kamiya, Muhammad Moniruzzaman, Masahiro Goto, Ionic liquid-mediated ethosome for transdermal delivery of insulin, *Chem. Commun.*, 2024, 60, 4036–4039.

2024.03.18

C01班 川野グループ

Toshihisa Osaki, Koki Kamiya, Ryuji Kawano, Kaori Kuribayashi-Shigetomi, Shoji Takeuchi, Controlled self-assembly of vesicles by electrospray deposition, *Small Struct.*, 2024, 5, 2300543.

2024.03.22

B01班 若林グループ

Hendra Saputra, Muhammad Safaati, Pugoh Santoso, Rie Wakabayashi, Masahiro Goto, Toki Taira, Norihiro Kamiya, Design of protease-responsive antifungal liposomal formulation decorated with a lipid-modified chitin-binding domain, *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, 25, 3567.

2024.03.27

公募班 長尾グループ

Wenkang Jin, Masanori Nagao, Yusuke Kumon, Hikaru Matsumoto, Yu Hoshino, Yoshiko Miura, Effects of cyclic glycopolymer molecular mobility on their interactions with lectins, *ChemPlusChem*, 2024, 89, e202400136.

2024.04.02

公募班 佐藤グループ

Kenta I. Ito, Yusuke Sato, Shoichi Toyabe, Design of artificial molecular motor inheriting directionality and scalability, *Biophys. J.*, 2024, 123, 858–866.

2024.04.15

公募班 鈴木グループ

Kanji Kaneko, Yosuke Hasegawa, Takeshi Hayakawa, Hiroaki Suzuki, Numerical investigation of induction of chaotic micromixing via vibration switching, *J. Appl. Phys.*, 2024, 135, 154702.

2024.04.21

C01班 川野グループ

Noriko Kanai, Scott A. Willis, Izuru Kawamura, William S. Price, Droplet size distribution of oil-in-water Pickering emulsions stabilized by cellulose nanofibers using restricted diffusion NMR, *J. Mol. Liq.*, 2024, 403, 124793.

2024.04.23

B01班 若林グループ

Diah Anggraini Wulandari, Kyosuke Tsuru, Kosuke Minamihata, Rie Wakabayashi, Go Egami, Yoshinori Kawabe, Masanichi Kanihira, Masahiro Goto, Norihiro Kamiya, Design and validation of functionalized redox-responsive hydrogel beads for high-throughput screening of antibody-secreting mammalian cells, *J. Biosci. Bioeng.*, 2024, 138, 89–95.

2024.04.24

A01班 築地グループ

Moeka Ajiki, Masaru Yoshikawa, Tomoki Miyazaki, Asami Kawasaki, Kazuhiro Aoki, Fubito Nakatsu, Shinya Tsukiji, ORP9-PH domain-based fluorescent reporters for visualizing phosphatidylinositol 4-phosphate dynamics in living cells, *RSC Chem. Biol.*, 2024, 5, 544–555.

2024.04.25

C01班 川村グループ

Sari Kumagai, Izuru Kawamura, Solid-state NMR of the retinal protonated Schiff base in microbial rhodopsins, *Magn. Reson. Lett.*, 2024, 4, 200132.

2024.05.08

公募班 養島グループ

Masafumi Minoshima, Shahi Imam Reja, Ryu Hashimoto, Kohei Iijima, Kazuya Kikuchi, Hybrid small-molecule/protein fluorescent probes, *Chem. Rev.*, 2024, 124, 6198–6270.

2024.05.08

公募班 藤原グループ

Gaku Sato, Saki Kinoshita, Takahiro G. Yamada, Satoshi Arai, Tetsuya Kitaguchi, Akira Funahashi, Nobuhide Doi, Kei Fujiwara, Metabolic tug-of-war between glycolysis and translation revealed by biochemical reconstitution, *ACS Synth. Biol.*, 2024, 13, 1572–1581.

2024.05.09

B01班 堀グループ

公募班 石川グループ

Masahito Ishikawa, Katsutoshi Hori, The elimination of two restriction enzyme genes allows for electroploration-based transformation and CRISPR-Cas9-based base editing in the non-competent Gram-negative bacterium *Acinetobacter* sp. Tol 5, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2024, 90, e0040024.

2024.05.10

Review

公募班 佐藤グループ
Yusuke Sato, Artificial molecular systems for complex functions based on DNA nanotechnology and cell-sized lipid vesicles, *ChemSystemsChem*, 2024, 6, e202400021.

2024.05.10

公募班 岸村グループ

Akinori Goto, Yasutaka Anraku, Shigeto Fukushima, Akihiro Kishimura, Polyion complex vesicles containing viscosity enhancer for sustained release of water-soluble low-molecular-weight drugs, *Chem. Lett.*, 2024, 53, upae070.

2024.05.14

B02班 松浦グループ

Natsumi Noda, Kohei Nomura, Naho Takahashi, Fumitaka Hashiya, Hiroshi Abe, Tomoaki Matsuura, Slow freeze-thaw cycles enhanced hybridization of kilobase DNA with long complementary sticky ends, *ChemSystemsChem*, 2024, 6, e202400025.

2024.05.16

B02班 松浦グループ

Yuta Ishii, Keisuke Fukunaga, Aileen Cooney, Yohei Yokobayashi, Tomoaki Matsuura, Switchable and orthogonal gene expression control inside artificial cells by synthetic riboswitches, *Chem. Commun.*, 2024, 60, 5972–5975.

2024.05.20

公募班 養島グループ

Yue Wu, Masafumi Minoshima, Kazuya Kikuchi, Development of elliptic core-shell nanoparticles with fluorinated surfactants for ¹⁹F MRI, *Front. Chem.*, 2024, 12, 1408509.

2024.05.20

B02班 木賀グループ

Toshihiko Enomoto, Kazumasa Ohtake, Naoko Senda, Daisuke Kiga, Correlation between in vitro and in vivo gene-expression strengths is dependent on bottleneck process, *New Gener. Comput.*, 2024, 42, 271–281.

2024.05.24

B02班 松浦グループ

Wancheng Zhang, Yuta Uei, Tomoaki Matsuura, Atsushi Maruyama, Characterization and regulation of 2D-3D convertible lipid membrane transformation, *Biomater. Sci.*, 2024, 12, 3423–3430.

2024.05.24

Review

公募班 西山グループ

Keiko Shimamoto, Kohki Fujikawa, Tsukiho Osawa, Shoko Mori, Kaoru Nomura, Ken-ichi Nishiyama, Key contributions of a glycolipid to membrane protein integration, *Proc. Jpn. Acad., ser. B*, 2024, 100, 387–413.

2024.05.24

B01班 若林グループ

Hendra Saputra, Muhammad Safaati, Kazuki Uchida, Pugoh Santoso, Rie Wakabayashi, Masahiro Goto, Toki Taira, Norihiro Kamiya, Exploring the molecular structure of lipids in the design of artificial lipidated antifungal proteins, *RSC Pharm.*, 2024, 1, 372–378.

2024.05.31

公募班 佐藤グループ

Ibuki Kawamata, Kohei Nishiyama, Daiki Matsumoto, Shosei Ichiseki, Jakia J. Keya, Kohei Okuyama, Masatoshi Ichikawa, Arif Md. Rashedul Kabir, Yusuke Sato, Daisuke Inoue, Satoshi Murata, Kazuki Sada, Akira Kaguro, Shin-ichiro M. Nomura, Autonomous assembly and disassembly of gliding molecular robots regulated by a DNA-based molecular controller, *Sci. Adv.*, 2024, 10, eadn4490.

2024.06.01

D01班 白井グループ

Shuhei Noda, Yutaro Mori, Yuki Ogawa, Ryosuke Fujiwara, Mayumi Dainin, Tomokazu Shirai, Akihiko Kondo, Metabolic and enzymatic engineering approach for the production of 2-phenylethanol in engineered *Escherichia coli*, *Bioresour. Technol.*, 2024, 406, 130927.

2024.06.20

公募班 吉川グループ

Hozumi Takahashi, Hiroshi Y. Yoshikawa, Teruki Sugiyama, Raman spectroscopic study of concentration dynamics in glycine crystallization achieved by optical trapping, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 2024, 456, 115845.

2024.06.24

公募班 小川グループ

Atsushi Ogawa, Masahiro Fujikawa, Kazuki Onishi, Hajime Takahashi, Cell-free biosensors based on modular eukaryotic riboswitches that function in one pot at ambient temperature, *ACS Synth. Biol.*, 2024, 13, 2238–2245.

2024.06.24

公募班 吉川グループ

Hozumi Takahashi, Yusuke Takaoka, Satomi Ebihara, Yuka Tsuru, Mihoko Maruyama, Masashi Yoshimura, Yusuke Mori, Hiroshi Y. Yoshikawa, Pseudopolymerism of sodium acetate in supersaturated aqueous solution induced by focused irradiation with ultrashort laser pulses, *J. Phys. Chem. C*, 2024, 128, 11046–11053.

2024.06.24

B01班 若林グループ

Rashedul Islam, Fahmida Habib Nabila, Rie Wakabayashi, Yoshiro Kawaguchi, Norihiro Kamiya, Muhammad Moniruzzaman, Masahiro Goto, Ionic liquid-based immunization patch for the transdermal delivery of antigens, *Molecules*, 2024, 29, 2995.

2024.06.25

公募班 東グループ

Onaza Ali, Bioru Okumura, Yuki Shintani, Shintaro Sugiura, Aya Shibata, Sayuri L. Higashi, Masato Ikeda, Oxidation-responsive supramolecular hydrogels based on glucosamine derivatives with an aryl sulfide group, *ChemBioChem*, 2024, 25, e202400459.

2024.06.29

C01班 川村グループ

Noriko Kanai, Kohei Yamada, Chika Sumida, Miyu Tanzawa, Yuto Ito, Toshiaki Saito, Risa Kimura, Miwako Saito-Yamazaki, Toshiyuki Oyama, Akira Isogai, Izuru Kawamura, Mannan-rich holocellulose nanofibers mechanically isolated from spent coffee grounds: structure and properties, *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.*, 2024, 8, 100539.

2024.06.29

公募班 吉川グループ

Wen-Chi Wang, Kazuki Okano, Hiroshi Y. Yoshikawa, Teruki Sugiyama, Optical trapping controlled cocrystallization dynamics of acetaminophen and I-Phenylalanine, *Cryst. Growth Des.*, 2024, 24, 6028–6035.

2024.07.29

公募班 佐藤グループ

Nagi Yamashita, Yusuke Sato, Yuki Suzuki, Daisuke Ishikawa, Masahiro Takinoue, DNA-origami-armed DNA condensates, *ChemBioChem*, 2024, 25, e202400468.

2022.08.10

公募班 市橋グループ

Kaito Seo, Kensei Okada, Norikazu Ichihashi, Mutagenic effect of ultraviolet radiation and trimethyl psoralen in *Mycoplasma* towards minimal genome, *Genes Genet Syst.*, 2024, 99, 24–00061.

2024.08.13

公募班 中野グループ

Yui Kawamura, Sayaka Sugiura, Hayato Araseki, Taichi Chisuga, Shogo Nakano, Structural and functional analysis of L-methionine oxidase identified through sequence data mining, *J. Biosci. Bioeng.*, 2024, 138, 391–398.

2024.08.16

公募班 加藤グループ

Shunsuke Kato, Miteki Abe, Harald Gröger, Takashi Hayashi, Reconstitution of myoglobin with iron porphyrine generates an artificial aldoxime dehydratase with expanded catalytic activities, **ACS Cat.**, 2024, 14, 13061–13067.

2024.08.20

公募班 西山グループ

Runa Hikage, Yuta Tadika, Haruka Asanuma, Youjung Han, Ken-ichi Nishiyama, MucA is a small peptide encoded by an overlapping sequence with cdsA that upregulates the biosynthesis of glycolipid MPlase in the cold, **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 2024, 721, 150148.

2024.08.28

公募班 森本正和グループ

Ryotaaro Shiromae, Yuma Nakagawa, Shota Watanabe, Ryo Nishimura, Masakazu Morimoto, Satoshi Yokojima, Shinichiro Nakamurae, Kingo Uchida, Reversible change of luster color from pale yellow to wine red in microcrystalline film by photochromic diarylethene having a naphthyl group, **CrytEngComm**, 2024, 26, 5090–5098.

2024.09.09

B01班 堀グループ

公募班 石川グループ

Shogo Yoshimoto, Sota Aoki, Masahito Ishikawa, Atsuo Suzuki, Katsutoshi Hori, Size-dependent ability of AtaA to immobilize cells in Actinobacter sp. Tol 5, **Sci. Rep.**, 2024, 14, 21039.

2024.09.11

公募班 森本正和グループ

Ryo Nishimura, Naoki Kaisho, Masakazu Morimoto, A visible-light-responsive fluorescent diarylethene having a betaine structure, **Chem. Eur. J.**, 2024, in press.

2024.09.17

Review

E01班 菅グループ

Nattapong Chantipmanee, Yan Xu, Nanofluidic manipulation of single nanometric objects: current progress, challenges, and future opportunities, **Engineering**, 2024, in press.

2024.09.18

公募班 朱グループ

Bo Zhu, Yukihiko Yamasaki, Takanobu Yasuda, Cheng Qian, Zhirou Qiu, Mitsue Nagamine, Hiroshi Ueda, Tetsuya Kitaguchi, Customizable OpenGUS immunoassay: A homogeneous detection system using β -glucuronidase switch and label-free antibody, **Biosens. Bioelectron.**, 2025, 267, 116796.
プレスリリース：抗体と混ぜるだけで洗浄不要の免疫測定法を実現する新たな測定素子を開発 (東京科学大学, 株式会社バイオダイナミクス研究所)
プレスリリース：Novel customizable immunoassay may revolutionize diagnostics and on-site assessments! (Eureka!er.org)

2024.09.19

A01班 築地グループ

Myu Nagatani, Masaru Yoshikawa, Shinya Tsukiji, Masahiro Higuchi, Hitoshi Tamiaki, Shogo Matsubara, Acid-activatable photosensitizers for photodynamic therapy using self-aggregates of chlorophyll-peptide conjugates, **Polym J**, 2024, in press.

2024.09.27

公募班 堀岡グループ

Yusuke Himeoka, Julius B. Kirkegaard, Namiko Mitarai, Sandeep Krishna, Roles of network topology in the relaxation dynamics of simple chemical reaction network models, **Sci Rep**, 14, 22187.

2024.09.30

C01班 川村グループ

Miyu Tanzawa, Noriko Kanai, Takahiro Sakai, Kohei Yamada, Sari Kumagai, Batsaikhan Mijiddorj, Izuru Kawamura, Enhancing emulsion stability and adsorption of Pickering emulsions using alkylated cellulose nanofibers, **Carbohydr. Polym. Technol. Appl.**, 2024, 8, 100574.

2024.10.01

Review

公募班 中田グループ

Peng Lin, Shiwei Zhang, Futa Komatsubara, Hiroaki Konishi, Eiji Nakata, Takashi Morii, Artificial compartments encapsulating enzymatic reactions: towards the construction of artificial organelles, **ChemPlusChem**, 2024, in press.

2024.10.10

公募班 仲本グループ

公募班 長尾グループ

Yuki Koba, Masahiko Nakamoto, Masanori Nagao, Yoshiko Miura, Michiya Matsusaki, Intrinsic synergy and selectivity for the inhibition of cancer cell growth generated by a polymer ligand of proximal enzymes, **Nano Lett.**, 2024, in press.

2024.10.14

公募班 中野グループ

Yusuke Hagiwara, Yasuhiro Mihara, Tomoharu Motoyama, Sohei Ito, Shogo Nakano, Design of ancestral mammalian alkaline phosphatase bearing high stability and productivity, **Appl. Env. Microbiol.**, 2024, in press.

2024.10.22

公募班 東グループ

Shintaro Sugura, Sayuri L. Higashi, Yuki Shintani, Aya Shibata, Koichiro M. Hirotsawa, Kenichi G N Suzuki, Masato Ikeda, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)-modified taurine as a hydrogelator bearing sulfonate group, **Chem. Lett.**, 2024, 53, upae189.

2024.10.29

Review

C01班 川野グループ

Sotaro Takiguchi, Nanami Takeuchi, Vasily Shenshin, Guillaume Gines, Anthony J. Geno, Jeff Nivala, Yannick Rondelez, Ryuji Kawano, Harnessing DNA computing and nanopore decoding for practical applications: from informatics to microRNA-targeting diagnostics, **Chem. Soc. Rev.**, 2024, in press.

日本語解説記事など

2024.01.10

B01班 堀グループ

吉本将悟, 堀克敏, 小型化接着タンパク質による大腸菌の固定化と微生物反応への応用, **バイオサイエンスとインダストリー**, 2024, 82(1), 20–24.

2024.01.10

公募班 森本展行グループ

戸井田さやか, 森本展行, バイオ応用を目指した双性イオンポリマーゲルの設計, **ネットワークポリマー論文集**, 2024, 45(1), 3–12.

2024.01.25

B02班 木質グループ

日経サイエンス, 合成生物学のロボコン「iGEM」世界の学生が競うアイデア, 2024, 3, 54–57.

2024.02.05

C01班 川野グループ

藤田祥子, 川野竜司, 無細胞合成系による de novo ペプチドナノポアの迅速合成, **化学工学**, 2024, 88(2), 73–76.

2024.04.16

公募班 岸村グループ

岸村顕広, ポリオンコンプレックス形成から考える生命現象理解と生体材料設計への合理的アプローチ, **バイオマテリアル**, 2024, 42(2), 134–139.

2024.05.02

C01班 川村グループ

金井典子, 川村出, 農業・食品廃棄物由来セルロースナノファイバーのピッカリングエマルション乳化安定剤への展開, **オレオサイエンス**, 2024, 24(5), 191–195.

2024.05.28

公募班 堀岡グループ

堀岡優介, 大腸菌の代謝力学モデルにおける成長状態と休眠状態の出現, **生物物理**, 2024, 64(3), 147–150.

2024.06.01

公募班 新井グループ

大岡 紘治, 新井 宗仁, タンパク質のフォールディング過程を正確に予測する方法, **バイオサイエンスとインダストリー**, 2024, 82(3), 306–307.

2024.06.19

公募班 新津グループ

新津藍, AlphaFold3, その正体を探る：分子シミュレーション, タンパク質設計への影響, **現代化学**, 2024, 640, 20–21.

2024.06.20

A01班 築地グループ

築地真也, 細胞内シグナル分子の活性化を簡便・特異的・可逆的に誘導する SLIPT-PM 法, **実験医学**, 2024, 42(11), 1750–1756.

2024.08.01

公募班 吉川グループ

高橋秀実, 細川陽一郎, 吉川洋史, 氷の結晶を狙った時間・場所で発生させるためのレーザー技術, **光アライアンス**, 2024, 35, 40–44.

2024.09.04

B01班 堀グループ

公募班 石川グループ

石川 聖人, 堀 克敏, 「環境にあってはならない物質」に依存させる生物学的封じ込め, **環境バイオテクノロジー学会誌**, 2024, 24(1), 27–32

2024.10.01

E01班 菅グループ

許若, ナノ流体デバイスを基盤とするナノ化学システム工学の創成, **化学とマイクロ・ナノシステム**, 2024, 23(2), 10–11.

2024.10.07

B02班 松浦グループ

公募班 鈴木グループ

南條哲至, 津金麻実子, 松浦友亮, 鈴木宏明, マイクロ流路で作製した単分散ベシクル内での無細胞転写翻訳系によるタンパク質合成, **電気学会論文誌E**, 2024, in press.

書籍

2024.02.26

B01班 若林グループ

Riko Nishioaka, Ryo Sato, Kazuki Uchida, Rie Wakabayashi, Noriho Kamiya, Microbial transglutaminase in drug development, **Transglutaminase Fundamentals and Applications**, Eds. Yi Zhang, Benjamin K. Simpson, Academic Press, ISBN: 9780443191688.

2024.03.19

公募班 出羽グループ

出羽毅久, 近藤政晴, 第6章 人工光合成：カロテノイドを利用した光エネルギー変換系, **カロテノイドの科学—基礎, 研究の新展開, 生理活性—**, 高市真一編, シーエムシー出版, ISBN: 9784781317984.

2024.05.01

公募班 鈴木グループ

鈴木宏明, 5-14 生体膜の役割, **生命起源の事典**, 藪田ひかる, 川村邦男, 赤沼哲史, 木賀大介, 根本直人, 古川善博, 横堀伸一編, 朝倉出版, ISBN: 9784254160789C3544.

2024.10.20

公募班 岸村グループ

Fadlina Aulia, Akihiro Kishimura, Recent Progress of Polyion Complex Vesicles (PICsomes) for Biomedical Applications, **Nanomedicines for Effective Cancer Therapy. Nanomedicine and Nanotoxicology**, Eds. Hitoshi Kasai, Hiroshi Uji-I, Johan Hofkens, Springer, ISBN: 9789819752881.

受賞

2024.04.01

許若, 公益財団法人旭硝子財団「研究奨励」
受賞タイトル：ナノ流体デバイスをを用いたエクソソームの不均一性の解明

2024.06.01

許若, 2023年度化学とマイクロ・ナノシステム学会「奨励賞」
受賞タイトル：ナノ流体デバイスを基盤とするナノ化学システム工学の創成

2024.06.26

鈴木宏明, APCOT 2024, The Professor Wen Ko' s Best Paper Award
Second Prize
受賞タイトル：Large-scale and Paired Particle Trapping and Arraying in Open Microfluidics

2024.08.04

許若, The 1st International Conference on AI Sensors & The 10th International Symposium on Sensor Science, Best Invited Talk Award
受賞タイトル：Nanofluidics: Evolving and Pioneering the Future of Sensing

2024.09.13

加藤俊介, 第18回バイオ関連化学シンポジウム 講演賞
受賞タイトル：二置換シクロプロパンの Stereodivergent 合成を目的とした微生物へム依存性酵素の探索

2024.09.30

鈴木宏明, 日本機械学会 マイクロ・ナノ工學部門 貢献表彰

2024.10.09

三浦夏子, 第8回バイオインダストリー奨励賞
受賞タイトル：出芽酵母細胞内における解糖系酵素集合体の発見とその解析・利用に関する研究

アウトリーチ活動

2024.03.22

公募班 中田グループ

京都光華中学校見学会

2024.10.19–20

公募班 中田グループ

「宇治にきらめく科学のカタラあつめて開く知のトビラ」公開ラボ

異動・昇任

2024.04.01

川村出, 横浜国立大学大学院工学研究院 准教授から教授へ昇任

2024.04.01

油谷幸代, 産業技術総合研究所 研究企画室長から研究部門長へ昇任

2024.04.01

浜田省吾, 東京科学大学情報理工学院 デュオトラック助教に配置換

2024.05.01

吉井達之, 東京大学定数生命科学研究所 講師に着任

2024.06.01

仲本正彦, 大阪大学大学院工学研究科 助教から講師へ昇任

社会実装 (実用化・特許など)

2024.03.01

公募班 養島グループ

養島維文, Li Jiatong, 菊地和也「タンパク質間相互作用を可視化する方法」特願2024-31686

2024.04.09

B01班 堀グループ

野場考策, 古澤直子, 堀克敏, 吉本将悟「予測装置の粒径分布予測方法、および粒径分布予測プログラム」特願2024-62574

2024.04.24

A01班 築地グループ

築地真也, 吉井達之, 中村彰伸, 沖起二, 鈴木祥央, 生田雅裕「細胞膜又はゴルジ体に局在する化合物とその使用」特許第7478412号

2024.04.26

公募班 小林グループ

加藤英明, 小島朝翔, 松井俊貴, 小林直也「標的タンパク質に付加されるためのタンパク質」特願2024-72890

2024.05.09

B02班 三浦グループ

三浦夏子, 伊藤里緒子, 片岡道彦「ポリペプチドの集合体形成能を評価する方法及び当該方法に用いるペクター」特願2024-076521

2024.05.20

公募班 仲本グループ

仲本正彦, 松崎典弥「ハイドロゲル」特願2024-081992

2024.08.23

C01班 川野グループ

江村聡馬, 竹内七海, 川野竜司「情報処理方法及び情報処理プログラム」特願2024-141957

その他のメディア報道

2024.05.01

公募班 新津グループ

リガクル：99%の苦しさを乗り越えた先にある1%の瞬間

2024.05.29

B02班 木質グループ

毎日新聞：試験管で新生命創造

2024.07.06

公募班 新井グループ

NHK BSプレミアム番組「ヒューマニエンス 40 億年のたくらみ」：たんばく質～あたの知らない生命の“本性”

2024.10.04

公募班 新津グループ

山梨新報：人 ひと

今後の予定

超越分子システム九州リージョン企画

日時：2025年1月24-25日

場所：九州大学

Nanopore Meeting Tokyo 2025

日時：2025年3月14-15日

場所：東京農工大学

超越分子システム第5回領域会議

日時：2025年4月3-5日

場所：東京科学大学（大岡山キャンパス）デジタルホール・メディアホール

超越分子システム国際シンポジウム

日時：2025年11月3-6日

場所：沖縄科学技術大学院（OIST）

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5号 2024年12月発行

編集人 ◆ 築地 真也（名古屋工業大学）
筒井 啓太（名古屋工業大学）

発行人 ◆ 松浦 友亮（東京科学大学）

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
東京科学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2-12-1-17E-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>