

科研費
KAKENHI

学術変革領域研究(A)

Molecular Cybernetics NewsLetter

分子サイバネティクス ニュースレター

第10号
vol.10

2023.06

第2期公募班研究者紹介
リレーエッセイ
活動報告



Molecular
Cybernetics

参画研究者紹介 / 目次

公募班	松林 英明	02
	馬淵 拓哉	03
	神谷 厚輝	04
	井上 圭一	05
	田仲真紀子	06
	笠井 倫志	07
	千住 洋介	08
	大槻 高史	09
	飯野 亮太	10
	景山 義之	11

公募班

松林 英明 (まつばやし ひであき)

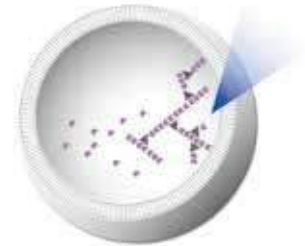


- 所属・職位 東北大学 学際科学フロンティア研究所・助教
- メールアドレス hideaki.matsubayashi.e1@tohoku.ac.jp
- Twitter アカウントなど @Matsubayashi_J @Matsubayashi_E
- 最新の業績がみられるサイト
<https://researchmap.jp/hmatsubayashi>

- 専門分野 細胞運動、アクチン細胞骨格、タンパク質光操作、リポソーム

● その説明

細胞運動は、発生、免疫、ガンの浸潤など、真核生物の多様な機能の基盤をなす生命現象です。細胞運動の主要な駆動力は、細胞先端でのアクチン細胞骨格の重合であると考えられ、ビーズの運動アッセイなどからアクチンによる力発生に必要な因子が明らかにされてきました。細胞サイズのリポソームに、アクチン細胞骨格の因子を封入し、膜変形などを観察した例が多く報告されていますが、細胞運動で見られるような方向性を持ったアクチンの重合をリポソーム内で再現することが難しく、精製した因子を用いた細胞運動の再構成は未解決の課題でした。私たちは、光応答性のタンパク質を応用し、リポソーム内の光照射方向にアクチンの重合誘導できる実験系を構築してきました。この実験系を基盤に、細胞運動の再構成に取り組んでいます。



リポソーム内のアクチン重合を光操作

● 主な業績 公募班

Matsubayashi HT, Mountain J, Yao T, Peterson AF, Roy AD, Inoue T. Non-catalytic role of phosphoinositide 3-kinase in mesenchymal cell migration through non-canonical induction of p85 β /AP-2-mediated endocytosis. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Jan 2:2022.12.31.522383.

Imoto Y, Raychaudhuri S, Ma Y, Fenske P, Sandoval E, Itoh K, Blumrich EM, Matsubayashi HT, Mamer L, Zarebidaki F, Söhl-Kielczynski B, Trimbuch T, Nayak S, Iwasa JH, Liu J, Wu B, Ha T, Inoue T, Jorgensen EM, Cousin MA, Rosenmund C, Watanabe S. Dynamin is primed at endocytic sites for ultrafast endocytosis. *Neuron*. 2022 Sep 7;110(17):2815-2835.e13.

Nihongaki Y, Matsubayashi HT, Inoue T. A molecular trap inside microtubules probes luminal access by soluble proteins. *Nat Chem Biol*. 2021 Aug;17(8):888-895.

Senoo H, Wai M, Matsubayashi HT, Sesaki H, Iijima M. Hetero-oligomerization of Rho and Ras GTPases Connects GPCR Activation to mTORC2-AKT Signaling. *Cell Rep*. 2020 Nov 24;33(8):108427.

Nakamura H, Rho E, Deng D, Razavi S, Matsubayashi HT, Inoue T. Actuator, a molecular tool for generating force in living cells: Controlled deformation of intracellular structures. *bioRxiv* [Preprint]. 2020.03.30.016360

Furusato T, Horie F, Matsubayashi HT, Amikura K, Kuruma Y, Ueda T. De Novo Synthesis of Basal Bacterial Cell Division Proteins FtsZ, FtsA, and ZipA Inside Giant Vesicles. *ACS Synth Biol*. 2018 Apr 20;7(4):953-961.

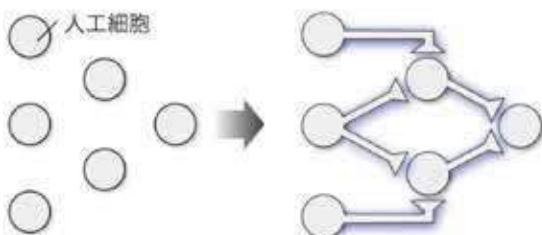
Matsubayashi H, Kuruma Y, Ueda T. In vitro synthesis of the E. coli Sec translocon from DNA. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014 Jul 14;53(29):7535-8.

● 研究課題名

アクチン重合光操作を基盤とした人工細胞ネットワーク自在配線技術の開発

● 研究課題の概要

脳は、複雑多様な神経細胞のネットワークを形成することで、高度な情報処理を可能にしています。もし、このような高次のネットワークを人工細胞の集団で形成できれば、人工細胞に生物を超える情報処理能力を付与できるかもしれません。本研究では、私たちが開発してきたアクチン重合光操作系を応用し、リポソーム型人工細胞の変形を操作することで、人工細胞を自在に配線する技術を構築します。リポソーム内の光照射した位置にアクチン重合核形成促進因子を局在化させることで、軸索伸長過程の生化学的再構成と、変形パターンの光造形を目指します。



公募班

馬淵 拓哉 (まぶち たくや)

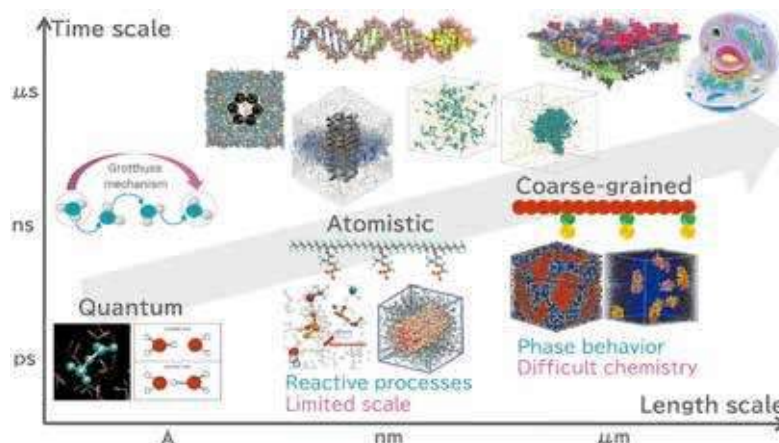


- 所属・職位 東北大学 学際科学フロンティア研究所 / 流体科学研究所 (クロスアポイントメント) ・助教
- メールアドレス mabuchi@tohoku.ac.jp
- Twitter アカウントなど @MabuchiGroup、ホームページ (<https://mabuchigroup.jp/>)
- 最新の業績がみられるサイト
<https://researchmap.jp/mabuchi>
<https://scholar.google.co.jp/citations?user=Rd5tDOQAAAAJ&hl=ja>

- 専門分野 分子シミュレーション、生体分子や高分子の相分離、イオン輸送

● その説明

生体分子や高分子の高次構造形成ダイナミクスやその複雑な構造内におけるナノスケールのイオン輸送現象をマルチスケール分子シミュレーションによって解明し、理論設計による創薬・材料開発への展開を目指しています。特に近年は、これまでの高分子材料の研究を通して培った技術・知見を活用して、人工 DNA や人工タンパク質などの生体分子材料を用いたイオン輸送および相分離現象の制御を目指しています。



マルチスケールシミュレーションの概念図

● 主な業績 公募班

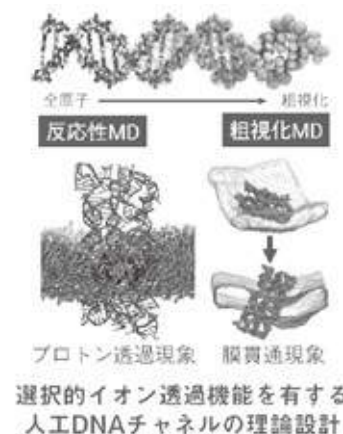
- T. Mabuchi*, J. Kijima, Y. Yamashita, E. Miura, and T. Muraoka*, “Coacervate Formation of Elastin-like Polypeptides in Explicit Aqueous Solution Using Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations”, *Macromolecules*, 56, 794-805 (2023).
- T. Mabuchi*, “Revealing the anticorrelation behavior mechanism between the Grotthuss and vehicular diffusions for proton transport in concentrated acid solutions”, *Journal of Physical Chemistry B*, 126, 3319-3326 (2022).
- T. Mabuchi*, S. F. Huang, and T. Tokumasu, “Dispersion of Nafion Ionomer Aggregates in 1-Propanol/Water Solutions: Effects of Ionomer Concentration, Alcohol Content, and Salt Addition”, *Macromolecules*, 53, 3273-3283 (2020).

● 研究課題名

人工 DNA チャンネルを用いたプロトン透過および膜貫通制御システムの分子論的設計

● 研究課題の概要

本研究提案では、DNA ナノテクノロジーを活用し、分子シミュレーションを用いてイオン透過メカニズムを明らかにし、選択的イオン透過機能を有する人工 DNA チャンネルの理論設計に挑戦する。さらに、膜貫通を駆動する DNA チャンネルと脂質二重膜間の相互作用特性との相関を系統的に評価し、膜貫通プロセスの最適化についても検討を行う。



公募班

神谷 厚輝 (かみや こうき)



- 所属・職位 群馬大学 大学院理工学府 分子科学部門・助教
- メールアドレス kamiya@gunma-u.ac.jp
- Twitter アカウントなど @KamiyaLab_GU
- 最新の業績がみられるサイト
<http://kamiya.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/index2.html>

- 専門分野 生体関連化学、タンパク質工学、生物物理学、マイクロデバイス

● その説明

化学、生物学、機械工学の技術を組合せることで、膜タンパク質をはじめとする生体分子をリポソーム等の人工細胞膜に組込むことで人工細胞モデルをボトムアップ的に構築しています。例えば、マイクロデバイスを用いて、真核細胞の細胞膜を模倣したリン脂質非対称膜リポソームの形成やリン脂質非対称膜の役割に関する研究を行ってきました。さらに、必要な生体分子の機能を最大限得るために、生体分子の改変研究も行っています。そして、細胞膜近傍を精密に模倣した人工細胞膜や細胞膜機能を凌駕した人工細胞膜を構築することで、自発的に機能発現する人工細胞モデル、細胞内における生命現象の理解、有用産物の効率的な物質生産を目指しています。

● 主な業績 公募班

M. Suzuki, *K. Kamiya, Cell-sized asymmetric phospholipid–amphiphilic protein vesicles with growth, fission, and molecule transportation, *iScience*, 26, 106086, (2023)

A. Miwa, *K. Kamiya, Control of Enzyme Reaction Initiation Inside Giant Unilamellar Vesicles by the Cell-Penetrating Peptide-Mediated Translocation of Cargo Proteins, *ACS Synthetic Biology*, 11, 3836-3846, (2022)

*K. Kamiya, Formation and function of OmpG or OmpA-incorporated liposomes using an in vitro translation system, *Scientific Reports*, 12, 2376, (2022)

S. Ohnishi, *K. Kamiya, Formation of giant lipid vesicle containing dual functions facilitates outer membrane phospholipase, *ACS Synthetic Biology*, 10, 1837-1846, (2021)

K. Kamiya, R. Kawano, O. Toshihisa, K. Akiyoshi, S. Takeuchi, Cell-sized asymmetric lipid vesicles facilitate the investigation of asymmetric membranes, *Nature Chemistry*, 8, 881-889 (2016)

● 研究課題名

リン脂質-タンパク質非対称膜ベシクルによる高効率な分裂・サイズ回復システムの構築

● 研究課題の概要

これまでに、外膜：リン脂質、内膜：両親媒性タンパク質から形成されるリン脂質-タンパク質非対称膜ベシクルは、リン脂質二重膜から形成されるリポソームに比べ分裂しやすいことを明らかにしている(図1)。本研究課題では、分裂後の非対称膜小胞膜の疎密等を感知して自発的にサイズ回復と再分裂をする人工細胞モデルを構築する。そして、分裂を基盤としたベシクル内反応の伝搬、分子通信、ドラッグデリバリーシステム等への活用を目指す。

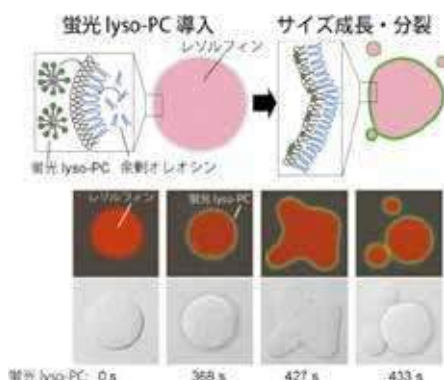


図1. リン脂質-タンパク質非対称ベシクルの分裂
顕微鏡像の時間は、蛍光 lyso-PC の添加時間を示す。時間が経過すると膜上に蛍光 lyso-PC 由来の蛍光を観察。

公募班

井上 圭一 (いのうえ けいいち)



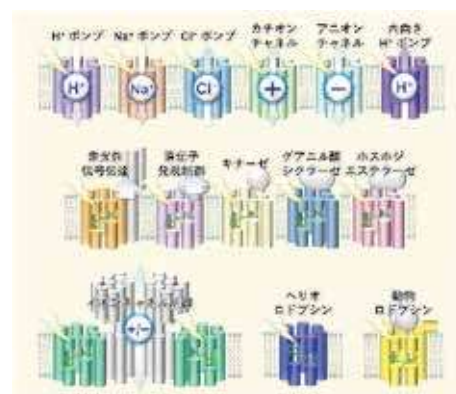
- 所属・職位 東京大学物性研究所・准教授
- メールアドレス inoue@issp.u-tokyo.ac.jp
- Twitter アカウントなど @LabInoue
- 最新の業績がみられるサイト
<https://inoue.issp.u-tokyo.ac.jp/>

- 専門分野 生物物理学・光受容タンパク質

● その説明

ロドプシンは、ヒトから細菌まで極めて広範な生物種が持ち、ビタミン A の誘導体であるレチナールを発色団とする光受容型の膜タンパク質の総称です。このうち、動物の網膜などに存在する動物ロドプシンは G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の一種として光依存的にヘテロ三量体 G タンパク質を活性化するのに対し、単細胞微生物や巨大ウイルスが持つ微生物ロドプシンはイオン輸送や酵素反応などを光エネルギーを用いて駆動します。私たちは生物物理学的な観点から、これらロドプシンが共通の膜貫通構造とレチナール発色団を用いて、どのように光エネルギーを多様な生命機能へと変換しているのか、その分子メカニズムを明らかにするための研究を行っています。

またそれらの知見をもとに、より新しい機能性を付与するための改変を分子に施すことで、オプトジェネティクスなど様々な应用到に資する分子ツールセットの開発にも取り組んでいます。そして最近では、より高次な分子デザインのため、アミノ酸配列のみから分子の機能が予測可能な機械学習法の創出に挑んでいます。



● 主な業績 公募班

- 1) K. Shibata, K. Oda, T. Nishizawa, Y. Hazama, R. Ono, S. Takaramoto, R. Bagherzadeh, H. Yawo, O. Nureki, K. Inoue*, H. Akiyama*, “Twisting and protonation of retinal chromophore regulate channel gating of channelrhodopsin C1C2”, *J. Am. Chem. Soc.*, 145, pp. 10938-10942 (2023).
- 2) K. Inoue[†]*, M. Karasuyama[†], R. Nakamura, M. Konno, D. Yamada, K. Mannen, T. Nagata, Y. Inatsu, H. Yawo, K. Yura, O. Béjà, H. Kandori, I. Takeuchi*, “Exploration of natural red-shifted rhodopsins using a machine learning-based Bayesian experimental design”, *Commun. Biol.*, 4, 362 (2021).
- 3) K. Inoue*, S. P. Tsunoda, M. Singh, S. Tomida, S. Hososhima, M. Konno, R. Nakamura, H. Watanabe, P.-A. Bulzu, H. L. Banciu, A.-Ş. Andrei, T. Uchihashi, R. Ghai, O. Béjà, H. Kandori*, “Schizorhodopsins: A novel family of rhodopsins from Asgard archaea that function as light-driven inward H⁺ pumps”, *Sci. Adv.*, 6, eaaz2441 (2020).
- 4) A. Pushkarev[†], K. Inoue[†], S. Larom, J. Flores-Uribe, M. Singh, M. Konno, S. Tomida, S. Ito, R. Nakamura, S. P. Tsunoda, A. Philosofof, I. Sharon, N. Yutin, E. V. Koonin, H. Kandori*, O. Béjà*, “A distinct abundant group of microbial rhodopsins discovered via functional metagenomics”, *Nature*, 558, 595-599 (2018).

● 研究課題名

微生物ロドプシンを用いた光による人工細胞への高速刺激入力法の開発

● 研究課題の概要

生物の細胞では、Na⁺ および K⁺ の流入による神経細胞の興奮や、Ca²⁺ の流入による Ca²⁺ シグナリング、H⁺ 濃度勾配による ATP 合成など、根源的なイベントが多様なイオンの動態によって制御されています。しかし、同様のシステムは、いまだ人工細胞など非生物系では実現されていません。そこで本研究では、光開閉式イオンチャネルや光駆動型イオンポンプなど、光依存的に細胞内外へ様々なイオンを輸送することができる微生物ロドプシンを、人工的なリボソーム無細胞合成系を用いて発現させることで、人工細胞内のイオン組成を光で制御する技術の開発に挑みます。これにより、光によって生物の細胞と同様のイオンの動きを人工細胞内に自在に作り出すことで、活動電位や細胞内シグナリング制御、エネルギー生産など、高度な機構を組み込む技術的基盤がもたらされ、本領域においても、ケミカル AI による演算の高速化をもたらす刺激入力を可能とします。



公募班

田仲 真紀子 (たなか まきこ)

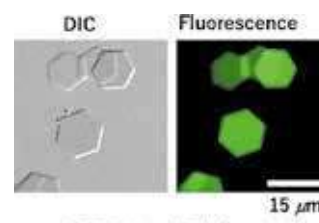
- 所属・職位 電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻・准教授
- メールアドレス makiko.tanaka@uec.ac.jp
- Twitter アカウントなど @mtanaka_u
- 最新の業績がみられるサイト
<https://researchmap.jp/7000017742>



- 専門分野 核酸化学、生体関連化学、分析化学

● その説明

DNA 内電子移動特性や DNA の光損傷の研究など、主に光を用いた DNA 研究を行ってきました。環境応答性の核酸蛍光プローブの開発や人工ペプチド核酸プローブの開発など、各種の修飾核酸の開発も経験があります。分子混雑モデル系での DNA 内電子移動研究を進める過程で、分子が高濃度で夾雑した特定の条件下では、六角形プレート型液晶をはじめ、短鎖の二本鎖 DNA が自己集合によりマイクロメートルスケールのさまざまな集合状態を取ることを見出しました。DNA が分子混雑環境で可逆に離合集散する性質を利用することで、単純な生体分子をビルディングブロックとする新しい機能を持つマテリアルを創生できるのではないかと期待しています。



二本鎖DNAの自己集合による六角形プレート型液晶

● 主な業績 公募班

T. Makino, D. Nakane, M. Tanaka, Self-assembled micro-sized hexagons built from short DNA in a crowded environment, *ChemBioChem*, 23, e202200360 (2022).

Y. Taketomi, Y. Yamaguchi, S. Sakurai, M. Tanaka, Evaluation of DNA-mediated electron transfer using a hole-trapping nucleobase under crowded conditions, *Org. Biomol. Chem.*, 20, 2043-2047 (2022).

S. Sakurai, M. Esumi, M. Tanaka, Drastic promotion of guanine oxidation via electron transfer in Ψ -type DNA, *Chem. Commun.*, 55, 7695-7698 (2019).

M. Tanaka, N. Shigi, J. Sumaoka, M. Komiyama, Thiazole orange-conjugated peptide nucleic acid for fluorescent detection of specific DNA sequences and site-selective photodamage, *RSC Adv.*, 4, 63533-63538 (2014).

M. Tanaka, K. Oguma, Y. Saito, I. Saito, Drastic enhancement of excess electron-transfer efficiency through DNA by inserting consecutive 5-phenylethynyl-2'-deoxyuridines as a modulator, *Chem. Commun.*, 48, 9394-9396 (2012).

● 研究課題名

短鎖 DNA の集合制御による高効率電子シグナル伝達システムの創出

● 研究課題の概要

本研究課題では、DNA が自己集合することで獲得する新たな機能に着目した。申請者らにより発見された DNA 液晶内では二本鎖 DNA が束になって一方向に並んでいる構造が示唆されたことから、短鎖の二本鎖 DNA が分子混雑環境でマイクロサイズの液晶へ自己集合することで、電子シグナル伝達機能の飛躍的な上昇が見込まれる。周辺環境変化により離合集散する DNA マイクロ集合体には化学合成により自在に機能を追加することが可能であり、さらに光操作によって選択的な集合体間の情報伝達を試みる。単純な生体分子である短鎖 DNA が集合することで、どこまで人工的な生命に近づける可能性を持っているかという視点から、DNA マイクロ集合体の未知の機能を探索する。

公募班

笠井 倫志 (かさい りんし)



- 所属・職位 岐阜大学糖鎖生命コア研究所・特任准教授
- メールアドレス kasai.rinshi.e6@f.gifu-u.ac.jp
- 最新の業績がみられるサイト
<https://researchmap.jp/HP00660066>

- 専門分野 生物物理学、蛍光1分子観察、膜タンパク質の組織化機構、
Gタンパク質共役型受容体のメソスケール生理学

● その説明

Gタンパク質共役型受容体などの膜タンパク質や、細胞内の様々な分子は、ダイマーやオリゴマーなど、メソスケールの構造体を構成して機能の制御を行っています。こうした構造体を制御する仕組みの幾つかは、膜脂質ラフトや、液-液相分離、エクソソームなどとして知られていますが、これらの実態や、実際にどのように分子を制御するかは不明です。そこで、細胞内蛍光1分子観察法を用いて、これらの分子複合体を直接可視化して作動原理を解明する研究を行っています。最近、シグナル分子を内包した脂質二重層膜構造をもつ膜小胞体=膜小胞 Bleb の中で、GPCR を介したシグナル伝達過程をミニマルに再現することに成功しつつあります。そこで、膜小胞 Bleb を用いて、分子の組織化機構の解明を進める研究と、さらに、膜小胞 Bleb を基盤として、膜脂質ラフトを介したシグナル入力操作を誘導するなど、共同的な分子操作の実現を目指す研究も行っています。

● 主な業績 公募班

1. *Nishiguchi S, ***Kasai RS**, *Uchihashi T. Antiparallel dimer structure of CELSR cadherin in solution revealed by high-speed atomic force microscopy. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2023) doi: 10.1073/pnas.2302047120.
2. Yamamoto T#, Yasuda S#, **Kasai RS**, Nakano R, Hikiri S, Sugaya K, Hayashi T, Ogasawara S, Shiroishi M, Fujiwara TK, *Kinoshita M, *Murata T. A methodology for creating mutants of G-protein coupled receptors stabilized in active state by combining statistical thermodynamics and evolutionary molecular engineering. Protein Sci. (2022) doi: 10.1002/pro.4425. (#Equally Contributed)
3. Nagai R, Sugimachi A, Tanimoto Y, Suzuki KGN, Hayashi F, Weikert D, Gmeiner P, ***Kasai RS**, *Morigaki K. Functional reconstitution of dopamine D2 receptor into a supported model membrane in a nanometric confinement. Adv. Biol. doi: 10.1002/adbi.202100636 (2021)
4. Koyama-Honda I, Fujiwara TK, **Kasai RS**, Suzuki KGN, Kajikawa E, Tsuboi H, Tsunoyama TA, *Kusumi A. High-speed single-molecule imaging reveals signal transduction by induced transbilayer raft phases. J. Cell Biol. doi: 10.1083/jcb.202006125 (2020)
5. *Muraoka T, Noguchi D, **Kasai RS**, Sato K, Sasaki R, Tabata K, Ekimoto T, Ikeguchi M, Kamagata K, Hoshino N, Noji H, Akutagawa A, Ichimura K, *Kinbara K. A synthetic ion channel with anisotropic ligand response. Nat. Commun. 11: 2924 (2020)
6. Tsunoyama TA, Watanabe Y, Goto J, Naito K, **Kasai RS**, Suzuki KGN, Fujiwara TK, *Kusumi A. Super-long single-molecule tracking reveals dynamic-anchorage-induced integrin function. Nat. Chem. Biol. 14: 497-506 (2018)
7. **Kasai RS**, Ito SV, Awane RM, Fujiwara TK, *Kusumi A. The Class-A GPCR dopamine D2 receptor forms transient dimers stabilized by agonists: detection by single-molecule tracking. Cell Biochem. Biophys. 76: 29-37 (2018)
8. **Kasai RS**, Suzuki KGN, Prossnitz ER, Koyama-Honda I, Nakada C, Fujiwara TK, *Kusumi A. Full Characterization of GPCR Monomer-Dimer Dynamic Equilibrium by Single Molecule Imaging. J. Cell Biol. 192: 463-480 (2011)

● 研究課題名

細胞由来膜小胞を用いた、脂質間相互作用で制御される機能性リポソームの構築

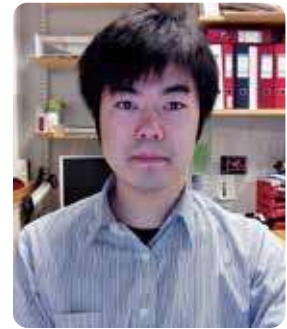
● 研究課題の概要

タンパク質などの分子をデバイスとし、システムとして組み上げるには、リポソームの膜や内部に機能分子を組み込む必要がある。一方、これまで膜タンパク質の向きや濃度を制御し、任意の細胞質性タンパク質と同時に組み込むことは難しかった。また、膜をまたぐ情報伝達の制御原理も十分確立していなかった。

本研究は、細胞膜由来の膜小胞 Bleb を用い、これらの困難を解決する新たな機能性リポソームの開発を目指す。膜の表裏の脂質分子を介した分子操作原理を開発し、極性や膜変形をパラダイムとしたアクチュエータの構築にも挑む。タンパク質の自在組み込みによる機能性リポソームを実現し、分子サイバネティクスに必要な基盤技術を創出する。

公募班

千住 洋介 (せんじゅう ようすけ)



- 所属・職位 岡山大学 異分野基礎科学研究所・研究准教授
- メールアドレス yosuke.senju@okayama-u.ac.jp
- Twitter アカウントなど @YosukeSenju
- 最新の業績がみられるサイト
<https://researchmap.jp/senju>

- 専門分野 生物物理学、アーキア生物学、分子進化

● その説明

ソフトマターと呼ばれる生体膜や細胞骨格・運動を制御するタンパク質の構造を、X線結晶構造解析などを用いて明らかにしています。さらに、同定されたタンパク質の機能発現を、リポソームを用いたボトムアップアプローチで再構成することで、生命現象の普遍的な理解を目指しています。

● 主な業績 公募班

- 1: Tsai FC¹, Henderson JM¹, Jarin Z², Kremneva E², **Senju Y**², Pernier J, Mikhajlov O, Manzi J, Kogan K, Le Clairche C, Voth GA, Lappalainen P, Bassereau P. Activated I-BAR IRSp53 clustering controls the formation of VASP-actin-based membrane protrusions. *Sci Adv.* 2022 Oct 14;8(41):eabp8677. ^{1,2} equally contributed
- 2: Akil C, Tran LT, Orhant-Prioux M, Baskaran Y, **Senju Y**, Takeda S, Chotchuang P, Muengsaen D, Schulte A, Manser E, Blanchoin L, Robinson RC. Structural and biochemical evidence for the emergence of a calcium-regulated actin cytoskeleton prior to eukaryogenesis. *Commun Biol.* 2022 Aug 31;5(1):890.
- 3: **Senju Y**, Lappalainen P. Regulation of actin dynamics by PI(4,5)P₂ in cell migration and endocytosis. *Curr Opin Cell Biol.* 2019 Feb;56:7-13.
- 4: **Senju Y**, Kalimeri M, Koskela EV, Somerharju P, Zhao H, Vattulainen I, Lappalainen P. Mechanistic principles underlying regulation of the actin cytoskeleton by phosphoinositides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 24;114(43):E8977-E8986.
- 5: Saarikangas J, Kourdougli N, **Senju Y**, Chazal G, Segerstråle M, Minkeviciene R, Kuurne J, Mattila PK, Garrett L, Hölter SM, Becker L, Racz I, Hans W, Klopstock T, Wurst W, Zimmer A, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hrabě de Angelis M, von Ossowski L, Taira T, Lappalainen P, Rivera C, Hotulainen P. MIM-Induced Membrane Bending Promotes Dendritic Spine Initiation. *Dev Cell.* 2015 Jun 22;33(6):644-59.
- 6: Kostan J, Salzer U, Orlova A, Törö I, Hodnik V, **Senju Y**, Zou J, Schreiner C, Steiner J, Meriläinen J, Nikki M, Virtanen I, Carugo O, Rappsilber J, Lappalainen P, Lehto VP, Anderlüh G, Egelman EH, Djinić-Carugo K. Direct interaction of actin filaments with F-BAR protein pacsin2. *EMBO Rep.* 2014 Nov;15(11):1154-62.

● 研究課題名

膜突起を駆動する最小マシナリーのボトムアップ構築

● 研究課題の概要

細胞膜の形態は細胞骨格によって支えられており、細胞膜と細胞骨格の協調によって細胞の形態は形成されています。本研究では、細胞膜の曲率を形成する BAR ドメインタンパク質やアクチン細胞骨格などの分子進化を構造生物学を用いて明らかにすることで、シナプス形成などに見られる膜突起を駆動する最小マシナリーを同定します。そして、このシステムをリポソームに実装し、ボトムアップアプローチを用いて再構成することで、シナプス形成や脂質膜を介した分子情報伝達機構における構造機能相関を理解できるアクチュエータの開発を目指します。

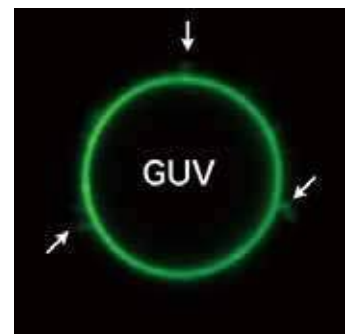


図. BAR ドメインタンパク質の曲率を持った立体構造と、GUV に再構成された膜突起 (矢印)。

公募班

大槻 高史 (おおつき たかし)



- 所属・職位 岡山大学ヘルスシステム統合科学研究科・教授
- メールアドレス ohtsuk@okayama-u.ac.jp
- 最新の業績がみられるサイト
<http://www.okayama-u.ac.jp/user/ohtsuki/publications.htm>

● 専門分野 生体分子工学

● その説明

タンパク質、ペプチド、RNA などの生体分子をベースにした新規機能分子や分子ツールを創り、生命現象の解明や細胞機能の制御に役立てるとともに、医療応用も目指しています。興味を持っている生命現象は、タンパク質合成系、ストレス応答機構、細胞周期、細胞分化、初期発生、アポトーシス、エンドサイトーシスなどです。広く生命科学に役立つ分子ツールや基盤的な技術を開発しようとしており、特に光や超音波などの外部刺激に応答して細胞内で働く分子ツール(例：図1)を創っています。

● 主な業績 公募班

Watanabe, K., Nawachi, T., Okutani, R., Ohtsuki, T., Photocontrolled apoptosis induction using precursor miR-664a and an RNA carrier-conjugated with photosensitizer. *Sci. Rep.* 11, 14936 (2021)

Kim, H., Watanabe, S., Kitamatsu, M., Watanabe, K., and Ohtsuki, T., Cell cycle dependence of apoptosis photo-triggered using peptide-photosensitizer conjugate. *Sci. Rep.* 10, 19087 (2020)

Miyoshi, Y., Kadono, M., Okazaki, S., Nishimura, A., Kitamatsu, M., Watanabe K., Ohtsuki, T., Endosomal escape of peptide-photosensitizer conjugates is affected by amino acid sequences near the photosensitizer. *Bioconjug. Chem.* 31, 916–922 (2020)

Shiraga, K., Soe, T. H., Matsumoto, S., Watanabe, K., Ohtsuki, T., Red and near-infrared light-directed cytosolic delivery of two different RNAs using photosensitive RNA carriers. *Bioconjug. Chem.* 29, 3174-3179 (2018)

Ohtsuki, T., Kanzaki, S., Nishimura, S., Kunihiro, Y., Sisido, M., Watanabe, K., Phototriggered protein syntheses by using (7-diethylaminocoumarin-4-yl)methoxycarbonyl-caged aminoacyl tRNAs. *Nature Communications*, 7, 12501 (2016)

● 研究課題名

光制御可能な相分離顆粒デバイスの開発

● 研究課題の概要

近年、液-液相分離によってコアセルベートを形成するペプチド (self-coacervating peptide; SCP) が注目されています。最近、私の研究室では、この SCP の中央に光分解性保護基の付いたアミノ酸残基を挿入したケージド SCP が、水溶液中でコアセルベートを形成すること、照射により脱保護されること、脱保護された状態ではコアセルベートを形成しないこと、などを見いだしました。本研究では、このコアセルベートの光応答性非膜型オルガネラとしての利用可能性を検討し、これを生細胞/人工細胞への分子供給ツールとしても使えるようにしたいと思います。

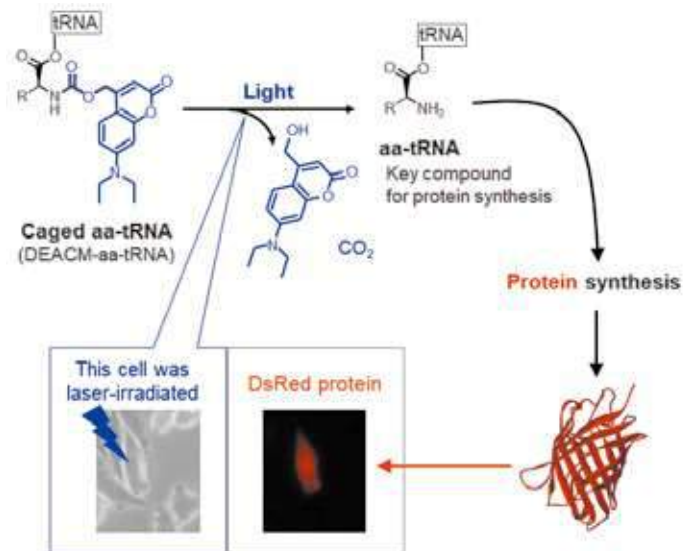


図1. ケージド -aa-tRNA を用いた翻訳の光制御(Nat.Commun.2016)

● 研究課題名

光制御可能な相分離顆粒デバイスの開発

● 研究課題の概要

近年、液-液相分離によってコアセルベートを形成するペプチド (self-coacervating peptide; SCP) が注目されています。最近、私の研究室では、この SCP の中央に光分解性保護基の付いたアミノ酸残基を挿入したケージド SCP が、水溶液中でコアセルベートを形成すること、照射により脱保護されること、脱保護された状態ではコアセルベートを形成しないこと、などを見いだしました。本研究では、このコアセルベートの光応答性非膜型オルガネラとしての利用可能性を検討し、これを生細胞/人工細胞への分子供給ツールとしても使えるようにしたいと思います。

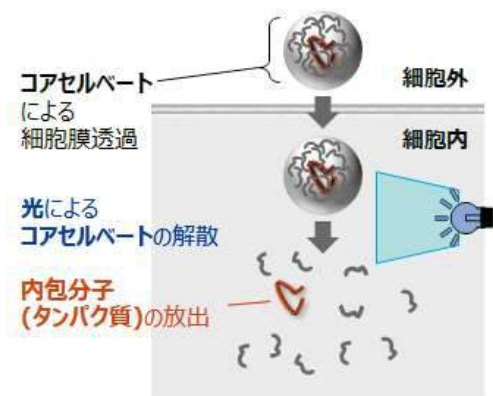


図2. ケージド SCP を基材とするコアセルベート

公募班

飯野 亮太 (いいの りょうた)

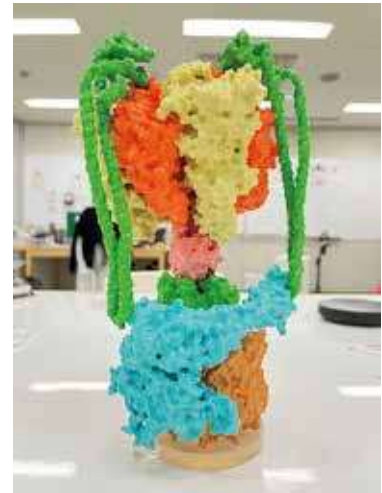


- 所属・職位 自然科学研究機構 分子科学研究所 生命・錯体分子科学研究領域 教授
- メールアドレス iino@ims.ac.jp
- Twitter アカウントなど @ryotaiino
- 最新の業績がみられるサイト
https://groups.ims.ac.jp/organization/iino_g/index.html

- 専門分野 生物物理学、分子モーター、1分子計測、タンパク質工学

● その説明

タンパク質分子モーターは生命の活動を支えています。生体分子機械であるタンパク質分子モーターは、人工の分子機械よりも遥かに優れた性能を発揮します。私たちは、生体分子モーターの動きや形をみる、天然にない特性を持つ生体分子モーターをつくる、生体分子に迫る性能を持つ人工分子モーターをつくる、といったアプローチで、その作動原理と設計原理を明らかにします。



● 主な業績 公募班

Otomo A, Iida T, Okuni Y, Ueno H, Murata T, *Iino R, Direct observation of stepping rotation of V-ATPase reveals rigid component in coupling between V_0 and V_1 motors, *Proc Natl Acad Sci USA*, 119, e2210204119 (2022)

*Iino R, *Kinbara K, *Bryant Z, Introduction: Molecular Motors, *Chemical Reviews*, 120: 1-4 (2020)

*Ando J, Nakamura A, Yamamoto M, Song C, Murata K, *Iino R, Multicolor high-speed tracking of single biomolecules with silver, gold, silver-gold alloy nanoparticles, *ACS Photonics*, 6, 2870-2883 (2019)

Iida T, Minagawa Y, Ueno H, Kawai F, Murata T, *Iino R, Single-molecule analysis reveals rotational substeps and chemo-mechanical coupling scheme of *Enterococcus hirae* V_1 -ATPase, *J Biol Chem*, 294, 17017-17030 (2019)

#Ando J, #Nakamura A, Visootsat A, Yamamoto M, Song C, Murata K, *Iino R, Single-nanoparticle tracking with angstrom localization precision and microsecond time resolution, *Biophys J*, 115: 2413-2427 (2018)

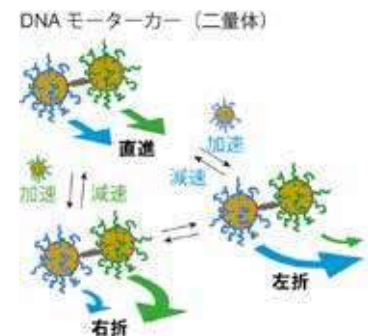
*Nakamura A, Okazaki K, Furuta T, Sakurai M, *Iino R, Processive chitinase is Brownian monorail operated by fast catalysis after peeling rail from crystalline chitin, *Nat Commun*, 9: 3814 (2018)

● 研究課題名

生体分子モーターに匹敵する速さで動き制御可能な人工分子モーターをつくる

● 研究課題の概要

タンパク質分子モーターに触発されて開発された DNA 人工分子モーターは設計の自由度が高く、DNA の塩基配列や長さを変えることで足場との結合の親和性や選択性を制御できる。しかし、先行研究の DNA 人工分子モーターの運動速度は数 nm/s 程度であり、10-1000 nm/s で動くタンパク質分子モーターに比べて大きく劣る。本研究では、DNA 修飾金ナノ粒子、RNA 修飾足場、DNA 依存的 RNA 分解酵素で構成される DNA ナノ粒子モーターの律速過程を高速高精度 1 粒子追跡とシミュレーションで特定・改善し、タンパク質分子モーターに匹敵する 100 nm/s 以上の運動速度を達成する。さらに、ヘテロな塩基配列を有する DNA ナノ粒子モーターを二量体化し、外部からの DNA 添加で運動方向の制御を可能にする。これらの取り組みで、センサー機能とアクチュエーター機能を兼ね備えた高速高制御人工分子モーターを創製する。



公募班

景山 義之 (かげやま よしゆき)



- 所属・職位 北海道大学 大学院理学研究院 化学部門 物理化学分野 助教
- メールアドレス y.kageyama@sci.hokudai.ac.jp
- Twitter アカウントなど @syschem_yk
- 最新の業績がみられるサイト
<https://www.sci.hokudai.ac.jp/~y.kageyama/public/>

- 専門分野 超分子化学、システムズケミストリー

● その説明

一定のエネルギー供給のある定常的な環境で、何かをし続ける分子システムの構築を行っています。何かをし続ける、といっても、分子内や分子間で反応を定常的に続けているだけの分子システムはどこにでもあります。生命体のように、化学反応によって機械的ないし情報的な力学機能を繰り返し実現する「平衡から遠く離れた分子システム」の構築を通じて、その鍵となる原理の導出と理解深化へとつなげ、合成化学的に自在構築できるような技術構築を狙っています。

● 主な業績 公募班

Y. Kageyama*, M. Matsuura, D. Yazaki, Modulation in the motion of an autonomous molecular-machine assembly caused by the hysteresis in response to the directionality of the applied light, *arXiv* 2301.09873 (2023).

G. Lee, Y. Kageyama*, S. Takeda, Site-selective spin-probe with a photocleavable macrocyclic linker for measuring the dynamics of water surrounding a liposomal assembly, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 95, 909-921 (2022).

K. Obara, Y. Kageyama*, S. Takeda, Self-propulsion of a light-powered microscopic crystalline flapper in water *Small* 2105302 (2022).

T. Ikegami, Y. Kageyama*, K. Obara, S. Takeda* Dissipative and autonomous square-wave self-oscillation of a macroscopic hybrid self-assembly under continuous light irradiation, *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 8239-8243 (2016).

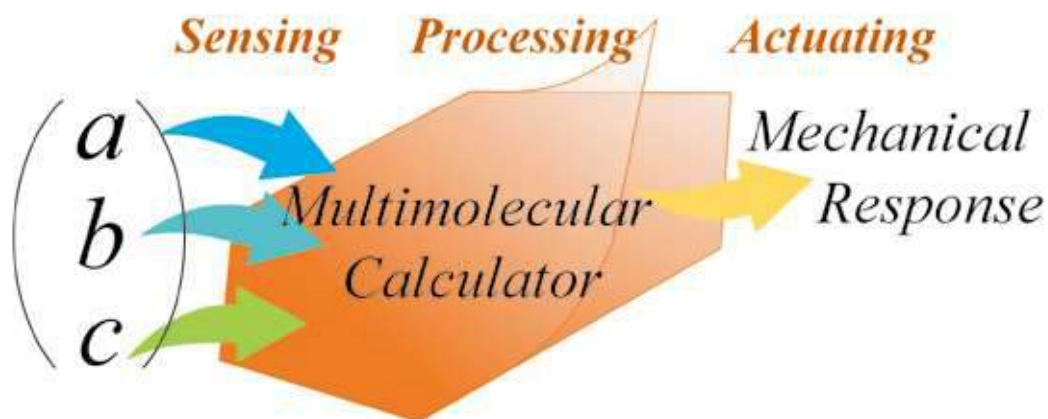
H. Takahashi, Y. Kageyama, K. Kurihara, K. Takakura, S. Murata, T. Sugawara* Autocatalytic membrane-amplification on a pre-existing vesicular surface, *Chem. Commun.* 46, 8791-8793 (2010).

● 研究課題名

踊るケミカルAIの計算間違いを量る

● 研究課題の概要

自律型の力学挙動を示す超分子システムが、情報処理を実現できることを実証し、その特徴を明示することを目的とする。参画者らが発表している「光駆動自励振動結晶」の中には、結晶学的に異なる複数の光異性化分子が存在する。このうち、一つの光異性化分子は Actuator(A) であり、青色光を受光し、自己継続的な振動を誘起する。残りのいくつかの光異性化分子は、Sensor(S) として緑色光を受光し、情報変換過程 (P) を経て、結晶の運動形態を変調する。すなわち、光駆動自励振動結晶は、一塊の結晶として SPA ユニットをもったケミカルAIである。この研究では、この「踊るケミカルAI」の計算結果の多様性を、速度論的解析と計算、実験を組み合わせることで定量的に評価し、ケミカルAIの特性を理解する。



一期一会@オープンワールド

野村 M. 慎一郎 東北大学

ぼくらの知っていることは少ない。大学の教員という立場になって干支が一周し、講義やゼミで学生相手につい偉そうなことを言ってしまう（ことを期待されている？）くせに、ものを聞かれてから慌てて調べるケースは学生時代と比べてもべらぼうに増えた。前言撤回、ぼくの知っていることは少ない。なので、当然知っているはず、知っているのが当たり前のはずなことも警戒は欠かせないのだ（ビニールゴミの日は本当に木曜だけ？）。その頼りないぼんこつをサポートしてくれる自分以外の知性体というか、外部記憶というか、共同研究者というか、ラボスタッフに学生諸氏というか、秘書さんに事務の皆様方というか、家族親族友人ご近所様方というか、僕は本当にまわりの人に恵まれていて、お世話になりっぱなしである（分子サイバネの皆様はいうまでもなく！）。人だけではない。こんなことがあった。

ぼくは滋賀県で育って、高校・大学で琵琶湖に三保の松原にとヨット競技に明け暮れていた。キッチンもトイレもある加山雄三的豪華船ではなく、競技専用の小舟で、風呂桶に12畳敷くらいの帆が立っている様子を想像してもらえるとだいたい合っている。5mm厚のプラ板のむこうは人の住めない水の世界、風があったら転けるし無かったら動かないしで、なかなかマゾヒスティックなスポーツだ。とはいえしかし、ばたつくセイルを固定して風を綺麗に流すと、艇が水と空気の間を縫って音もなく滑り出すのは他では味わえない快感なのだ。新入生にその素晴らしさをぜひとも味わってほしい（のと重い船を持ち上げるのとしょっちゅう壊すパーツ代金の頭割り稼ぎたいのとで部員がたくさん欲しい）ので、ヨットの試乗会というのを開いていた。その日はちょうど今頃の、梅雨前のからりと晴れた海日和で、新入生を数人ずつ乗せた船を出していた。その周りを滑るレギュラーの数隻が、シンクロさせた操船技術を見せつけてかっこつける役回りだ。ところがしばらくして、試乗会の一艇がコケて新入生が海に落ちてしまった。ライフジャケットを着て船につかまっているし、陸も近いしで危険はほとんどないのだが、コケた船を起こすには技術がいる。ずぶ濡れた新入生は入部してくれないだろうな…とメンバーにガッカリ感が漂ったときに、それは起きた。

黒い三角形のヒレが海の上に突き出して、浮いている学生達に向かって動き出したのだ。

緊張が走る。「サメサメサメサメサメ」「アカンアカンアカンアカン」「船を間に入れる」「ぼぼぼく落ちて攪乱しましょか」「やめとけアホか」慌てて新入生とサメとの間に船を入れて守る姿勢をとった。

しかし、様子がおかしい。スピルバーク監督のあれのように突進してこない。それどころかヒレはばたん、ぺたん、と横倒しを繰り返して、どうにもやる気が感じられない。のぞき込むとテニスボール大の目が睨み返してきて、その本体は軽自動車ほどもある平べったい、マンボウだった。

場が一気に和んで皆笑い出し、パドルでつつきだす奴までいた。そんな中、ぼくは一人衝撃から立ち直れないでいた。ほんとか。ほんっつとに大丈夫か。この個体が人食いじゃない保証はどこにあるのか。超でかいぞ口。学研まんがひみつシリーズ「魚のひみつ」のピポ君は、クラゲをたべる大人しい生き物ですと教えてくれたが、水族館の水槽の中の、ではない、野生のマンボウに会うのは人生で初めてだ。おぼえた知識は、一般論とされるご意見はこのぼけの相手にそのまま採用して良いのか…？名前のつかない感情のまま周りをぐるぐる回っているうちに「ごん」と鈍い音がして、その巨大魚はぼくの船にぶつかって見えなくなってしまった（その船には後に、小さいマンボウの絵とバッテン印が描かれた）。クラゲ食いか人食いかは結局わからずじまいだった。最近スペイン沖のシャチの間で、ヨットに体当たりして沈める遊びが流行っていると聞かすが、このときのマンボウがそんなのでなくて本当に良かったと思う。

膨大な知識を背景に、統計的に予測して対策する…のは姿勢として推奨されるけれど、ガチのマジの野生の初見を相手に生命体 vs 生命体として対面したときに、その姿勢で本当に生き残れるのだろうか、無理じゃないか、といまでも疑っている。慎一郎の慎は氏より育ちだ。三保のマンボウはそれを教えてくれた。いま思い出してもあの眼は、たいへんに怖い。おまえ本当に大丈夫か？その判断で良いんだな？と詰めてくる。たとえばぼくらの商売道具である分子の反応は、錬金術時代から連続と蓄えられた膨大な文献・データと、それにモル数という莫大な数が相手なので、およその挙動を予測して安心気味に扱える。ちょっと条件を変えて結果が出なくても戻せば上手くいく。実家のような安心感。しかしそれは、ビーカーの中、チューブの中、ベシクルの中でのデータだ。ワクを決めきれない外の世界はほんでもなく怖い。怖いのは、知らないからだろう。

ぼくは、研究を通して、その成果をもって、オープンワールドに出て行きたいと思っている。近頃の自由度の高い箱庭テレビゲームの意味ではなくて、マジのガチで開放系の実世界のそれだ。範囲を絞ったフィールド調査よりも遠くへ、機材を現地調達してもっと先へ、そこで会うのは草食のサメか肉食のマンボウかわからないけれど、謎の分子や謎の生き物がたっぷりだろう。分子サイバネを経由した実体のある人工知性体の、どこか抜けていても信頼できるバディと一緒に、怖い世界へ知りに行きたいと夢見ている。きっと面白いだろう。

分子サイバネティクス・ 超越分子システム合同シンポジウム 2023

2022年「細胞を創る」研究会 15.0にて、東京農工大の川野竜司先生と私は「分子材料からシステムを創る」（「分子サイバネティクス」「超越分子システム」共催によるセッション）のオーガナイザーを仰せつかりました。このシンポジウムが大変な盛り上がりを見せたことから、川野先生と私とで相談して企画し、両領域の総括である村田智先生と松浦友亮先生（東工大）にご承認いただき開催に至ったのが本シンポジウムとなります。

2023年3月27日、天候にも恵まれて桜はほぼ満開という中、本合同シンポジウムは東京工業大学の ELSI 棟で開催されました。まずは、当日ご登壇いただいた下記の先生方、ポスター発表をしてくださった方々に心より御礼申し上げます（村田研の学生さんにお手伝いいただき、ナノテク展 2023 の特大パネルも設置できました）。

本シンポジウム開催の目的は、領域間での共同研究を促進し次の「学術変革」を共に考える交流の場をもつことでした。まさに現在進行形の貴重な研究内容を皆様によりわかりやすくお話いただいたことで、会場では質問が相次ぎ、「細胞を創る」研究会を凌ぐ大盛況のうちに終わることができました。川野研の皆様ならびに松浦研の皆様におかれましては、ハイブリッド形式にもかかわらずスムーズな会場運営にご尽力頂きましたことにこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

最後になりますが、「細胞を創る」研究会 16.0 が、2023年9月25日・26日に東京大学駒場 I キャンパスにて開催予定です。「分子サイバネティクス」「超越分子システム」「マテリアル・シンバイオシス」の3領域共催のシンポジウム「非天然化合物で生命・細胞に迫る分子システム」を企画しております（オーガナイザー：若林里衣先生（九大）・山吉麻子先生（長崎大）・豊田太郎）。どうぞ皆様ふるってご参加ください。よろしくお願いいたします。





登壇者

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

著者情報 **豊田 太郎** Taro Toyota 東京大学



科研費
KAKENHI

学術変革領域研究(A)

Molecular Cybernetics NewsLetter

分子サイバネティクス ニュースレター

第10号 2023年6月26日発行

発行：学術変革領域研究(A)[分子サイバネティクス]

領域代表：村田 智(東北大学 satoshi.murata.a4@tohoku.ac.jp)

事務担当：葛谷 明紀(関西大学 kuzuya@kansai-u.ac.jp)

豊田 太郎(東京大学 cttoyota@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp)

広報担当：野村 M. 慎一郎(東北大学 nomura@molbot.mech.tohoku.ac.jp)

中萓 隆(九州工業大学 nakakuki@ces.kyutech.ac.jp)

領域ウェブサイトURL：<https://molcyber.org>