

**令和4(2022)年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型)  
中間評価資料(進捗状況報告書)**

## 1. 概要

研究交流課題名 (和文)	柔らかな分子の分子認識機構		
日本側拠点機関名	東京工業大学		
コーディネーター 所属部局・職名・氏名	科学技術創成研究院・教授・藤井正明		
相手国側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属部局・職名・氏名
	ドイツ	ベルリン工科大学	Optics and Nuclear Physics ・ Professor Dr. ・ DOPFER Otto
	フランス	フランス国立科学 研究センター、パ リサクレ大学	ISMO ・ CNRS Research Director (DR1) ・ ZEHNACKER-RENTIEN Anne

## 2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

※新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、申請時に予定していた共同研究の実施、セミナーの開催及び研究者交流等が困難又は延期せざるを得なかった場合、当初目的の達成に向け代替的に行った取組があれば、その成果も含めて記入してください。

## ○申請時の研究交流目標

本事業は、DNA や神経伝達過程などの生体分子や超分子において重要な役割を果たしている柔らかな分子同士の分子認識機構を、日独仏の分子クラスター研究チームにより分子間相互作用の観点から解明することを目標とする。たとえば神経伝達過程の分子認識は「鍵と鍵穴」機構と呼ばれ、受容体のポケットと神経伝達物質の形や電荷の相補性に起因するとされている。しかし、受容体も神経伝達物質も現実の鍵と鍵穴のような剛直な固体ではなく柔軟性を有する分子であり、柔らかな分子同士がなぜ「鍵と鍵穴」と言われるくらいに僅かな分子構造の差を識別できるのか、明確に答えることは難しい。そこで本事業では、分子間相互作用を最も正確に調べられる気相分光法を得意とする日独仏の共同研究チームにより柔らかな分子の分子認識機構を解明する。日独仏の研究チームはそれぞれの得意とする研究手法や現象が相補的であり、共同研究により単独では得られない成果が期待され、自立的かつ継続的な国際交流が期待できる。また、それぞれの研究チームは若手研究者や大学院生を含んでおり、コーディネーター同士の信頼関係のもと国際共同研究に参加することで国際感覚豊かな研究者として成長し次世代に続く国際研究交流が期待できる。特に日本側は昇進から日の浅い若手教授・准教授3名を含んでおり、継続性の高い国際研究交流拠点形成が強く期待できる。

## ○目標に対する達成度とその理由

上記目標に対する1カ年分の計画について

- 十分に達成された  
概ね達成された  
ある程度達成された

□ほとんど達成されなかった

【理由】

**共同研究** 柔らかな分子の分子認識研究では分子認識部位に対応する分子間錯体に対して赤外分光（日独）、紫外分光（仏）、分子動力学計算（仏日）などの様に得意とする手段やトピックスを相補的に実施して分子構造を決定し、これにより柔らかな分子の分子認識の解明を目指す計画である。これを相互訪問と Zoom、Skype 等インターネット活用による日常的討論の両面で実施する予定であったが、コロナ禍継続により相互訪問が不可能な情勢であった。そこで実験・理論解析は個々のチームで実施し、それをほぼ毎週 Zoom による研究討論（Dopfer 教授と 4 5 回の実績など）を行うことで緊密な共同研究を実現し、その結果、独国と 3 報、仏国と 2 報の国際共著論文を英国王立協会 PCCP 誌 (IF=3.676) などの学会誌に発表した。うち 3 報はジャーナルのカバー論文に選ばれ、他の 2 報はエディターによる注目論文に選ばれ、非常に高い評価を得ている。単年度で客観的に高評価の国際共著論文を 5 報出版したことは国際共同研究を目標以上に推進できた証拠と考えている。また、Zoom 等を利用した学会での発表も活発であり、招待講演を含む国際共著での発表は国際学会で 4 件、国内学会で 3 件であり、この点でも十分達成していると考えられる。

**セミナー** 当初計画では相互に訪問して東工大およびベルリン工科大でキックオフセミナーを合計 2 回開催する予定であったが、コロナ禍により渡航困難であったため、インターネットを利用して 50 人規模の国際セミナーを 2 回実施した。

**若手育成** 当初計画では若手研究者と大学院生のペアをベルリン工科大およびパリサクレ大に派遣する計画であったが、コロナ禍により渡航困難であったため中止し、代わりにほぼ毎週実施しているベルリン工科大、パリサクレ大 2 グループとの Zoom による研究討論に大学院生を参加させて毎週進捗を報告させて討論への参加を促した。この結果、留学を志す学生も出るなど若手の国際経験を大きく向上させた。以上のようにコロナ禍による対面交流の中断という条件下で想定した最善の結果を得ており、この 1 年の目標は十分に達成している。一方で、本事業の本来の目的である研究交流、国際的な研究拠点確立に対しては独仏国との相互訪問による共同研究やセミナー、若手派遣は不可欠である。従って本来の目的を達成するには相互訪問が不可能であった 1 年分を補正できる何らかの方法（例えば事業委託期間延長）を導入することが極めて望ましいと思われる。

### 3. これまでの研究交流活動の進捗状況

※新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、申請時に予定していた共同研究の実施、セミナーの開催及び研究者交流等が困難又は延期せざるを得なかった場合、代替的に行った取組があれば、その内容及び成果も含めて記入してください。

(1) これまでの研究交流活動について、

「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。

※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

#### ○共同研究

【概要】 柔らかな分子の分子認識研究では分子認識部位に対応する分子間錯体に対して赤外分光（日独）、紫外分光（仏）、分子動力学計算（仏日）などの様に得意とする手段やトピックスを相補的に実施して分子構造を決定し、これにより柔らかな分子の分子認識の解明を目指す計画である。これを研究者派遣と受け入れによる相互訪問と Zoom、Skype 等インターネット活用による日常的討論の両面で実施する予定であったが、コロナ禍継続により相互訪問が不可能であった。

そこで実験・理論解析は個々のチームで実施し、それをほぼ毎週 Zoom による研究討論（Dopfer 教授と 4

5回の実績など)を行うことで緊密な国際共同研究を実現した。その結果、初年度に独国と3報、仏国と2報の国際共著論文を英国王立協会 PCOP 誌 (IF=3.676)などの学会誌に発表することができた。具体的には独国との共著は独国コーディネーターである O. Dopfer 教授と日本側コーディネーターである藤井との共著が1報、日本側参加研究者であるお茶の水女子大准教授を含む3グループによる国際共著論文が2報であり、中堅研究者を含むネットワーク構築による成果である。また、仏国との共著は参加研究者であるパリサクレ大の研究者と藤井との共著であるが2報とも日本側若手研究者が第一著者である。これらの論文のうち3報はジャーナルのカバー論文となり、他の2報はエディターによる注目論文に選ばれて、非常に高い評価を得ている。単年度で高評価の国際共著論文を5報出版したことは国際共同研究を目標以上に推進できた証拠と考えている。2年目となる2022年度も国際共同研究は順調に進展している。仏国参加研究者(パリサクレ大グループ)との国際共著論文を1報出版し、現在2報目の共著を進めている。仏国コーディネーターである A. Zehnacker-Rentien 教授との共著も1報投稿中、1報準備中である。また、独国コーディネーターである O. Dopfer 教授とは現在3報の国際共著論文の執筆が進んでいる。Zoom等を利用した学会での発表も活発であり、招待講演を含む国際共著での発表は国際学会で4件、国内学会での発表が3件である。国内発表は大学院生・若手研究者を第一著者(発表者)としたものであり、若手育成に関しても寄与している。

#### ○セミナー

	令和3年度
国内開催	2回
海外開催	0回
合計	(インターネット)2回

【概要】当初計画では相互に訪問して東工大およびベルリン工科大でキックオフセミナーを合計2回開催する予定であったが、コロナ禍により渡航困難であったため、インターネットを利用して50人規模の国際シンポジウムを2回実施した。2021年10月26日ヨーロッパ時間9時-12時(日本時間16時-19時)に開催した第1回国際シンポジウムは全員が相互に知り合うことを重視し、ごく短い講演を16件 Zoomで行い、その後、自由に任意の相手と会話できる Spatial Chat を用いてポスターセッションを実施した(ポスター発表28件)。ポスター発表は大学院生を中心として行い、コロナ禍で対面での交流ができない大学院生に対して国際会議での発表経験を提供した。2022年3月10日-11日に第2回国際シンポジウムを同じ時間帯で2日に渡り実施し(合計6時間)、個々の講演も30分程度の講演時間を確保して内容に関して集中的な討論を行った。大学院生にとっては講演時間が長いため背景の説明が充実して理解が進んだようである。これら2回の国際シンポジウムによる相互理解は対面でのセミナーには及ばないものの、新たな共同研究の端緒が得られた。たとえば日本側コーディネーター(藤井)と仏国参加研究者である博士のグループの共同研究、日本側参加研究者である静岡大准教授と独国側コーディネーターである O. Dopfer 教授の共同研究が開始している。対面での相互理解には及ばないかもしれないが、インターネットでの交流という制約下で実現しうる、最大級の効果を得たと考えられる。

#### ○研究者交流

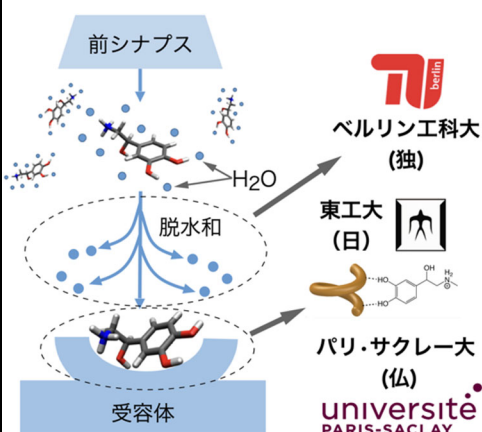
【概要】当初計画では若手研究者と大学院生のペアをベルリン工科大およびパリサクレ大に派遣する計画であったが、コロナ禍により渡航困難であったため中止し、代わりにほぼ毎週実施しているベルリン工科大、パリサクレ大の2グループとの Zoomによる研究討論に大学院生を参加させた。大学院生には毎週共同研究に関する進捗を報告させて討論への参加を促し、自身の研究計画にもフィードバックさせて可能な限り国際共同研究に関与させるようにした。英語による討論に不慣れな学生もいたが、回を重ねるご

とに応答も良くなり、国際共同研究の経験を着実に積み上げていることが実感できた。この結果、留学を志す学生も出るなど、若手の国際経験を大きく向上させることができ、交流がインターネットに限定されている状況下で望みうる十分な成果を上げることができた。

(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、以下の観点から記入してください。

## ○日本側拠点機関及び相手国拠点機関の交流によってえられた、世界的水準の国際研究交流拠点となりうる

### ような学術的価値の高い成果



神経伝達物質と受容体のような柔らかな分子どうしの分子認識に対し、相互作用している部分構造（たとえば神経伝達物質と受容体の分子認識ポケット）を切り出してその構造を明らかにすることで認識機構を論じるという全く新たなアプローチ（ボトムアップアプローチ、*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018 など、パリサクレ大との共著）をパリサクレ大・ベルリン工科大と共に実証しつつあり、これが世界水準の研究交流拠点の核となる学術成果である。

本事業での2021年度の進展を述べる。この分子認識過程の最初の段階は溶液中の信号分子（神経伝達物質など）が脱水和していく過程であり、水和と分子認識に直接影響を与える柔らかな分子のコンフォメーションの関係を明らかにする必要があるが、水和した柔らかな分子は自由度が極めて多くて構造解析が容易ではなく、研究上の課題であった。この問題を解消できる新しい測定手段 (Collision-assisted stripping infrared spectroscopy) を2021年度にベルリン工科大と東工大の共同研究で開発し、複雑な分子の水和によるコンフォメーション決定に道を開いた（平田・石内・藤井(東工大)、Haddad・Dopfer (ベルリン工科大), *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 5774 (2022)）。さらに溶媒の運動に注目したダイナミクス研究が参加研究者（お茶の水女子大）と Dopfer の間で進展し2報の論文として発表できた (*J. Phys. Chem. A*, 125, 9969 (2021), *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 5774 (2022)）。

水和した信号分子の光励起ダイナミクスにも画期的な発見があり、仏国参加研究者と東工大グループの共同研究により、完全脱水及び水2分子までの水和ドーパミン分子は光化学反応を回避できる高速緩和を有するが、水3分子で水和させるとこの緩和が突然ブロックされることを見いだした。つまり、受容体内の脱水和状態のドーパミンは光損傷を受けにくいことを初めて明らかにした (*J. Chem. Phys.*, 155, 151101 (2021), *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 10737 (2022)）。

受容体側の認識機構に関するパリサクレ大との共同研究も大きな進展があった。従来 $\beta$ 2-アドレナリン受容体のみに着目していたが、 $\alpha$ 1A~ $\beta$ 3受容体では分子認識ポケットのアミノ酸シーケンスに共通点と相違点があることに着目し、ポケットを切り出した部分ペプチドでもこれに準じてシーケンスを変化させてアドレナリン認識能力の差を測定した。この結果、直接アドレナリンをトラップしないアミノ酸残基が分子認識に大きく影響を与えていることを明らかにした。現在、A. Zehnacker-Rentien 教授と共著を準備中である。加えて同教授と光学異性ペプチド構造に対するプロトン付加効果の共著論文を投稿中である。

以上のように、日独仏国際共同研究で推進した柔らかな分子の分子認識機構を解明するボトムアップアプローチは国際的に注目を集めており、世界水準の研究交流拠点の核となる学術成果である。

#### ○研究交流活動の成果から発生した波及効果

2021年10月26日に実施した第1回国際シンポジウムでは Spatial Chat というプログラムを用いるポスターセッションを実施したが、その中で大学院生（東工大）の水和マグネシウムクラスターに関するポスター発表が仏国参加研究者である博士および教授（パリサクレ大）の強い興味を引き、新たな共同研究に発展した。具体的には酢酸マグネシウム、酢酸カルシウムという塩の水和がマグネシウムを細胞の内外で輸送するマグネシウム・カルシウムチャンネルと関係するのではないかという意外性に満ちた着想であり、水和マグネシウム・カルシウム塩の赤外スペクトル計測を東工大、仏国参加研究者の博士らが理論計算を行い、2022年度初頭にカルシウムイオンに関する国際共著論文を発表することができた (*Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 12121 (2022))。マグネシウムイオンに関する論文は現在共著を進めている。水和した二価イオンを透過させるイオンチャンネルのイオン選択機構に対する新たな分子論的なアプローチであり、さまざまなイオンチャンネルのイオン選択機構に対する発展が期待される。

2022年3月10日-11日に実施した第2回国際シンポジウムにおいて参加研究者である准教授（静岡大）がピロールダイマーカチオン及びその水和クラスターの赤外スペクトルに関して発表したところ、独国コーディネーター・Dopfer 教授の強い興味を惹き、興味深い議論に発展した。芳香族は芳香環どうしの相互作用によりヘリックス構造など生体分子の2次構造を安定化させる作用があり、その安定化と水和の関係に関して、赤外スペクトルに加えて理論解析やダイマーに特有の近赤外遷移を利用する研究が提案され、現在両方で新たな国際共同研究として進展している。

以上のように、インターネット経由という限定的な環境であったが、柔らかな分子の分子認識機構というモチーフに対してさまざまな発展性が議論され、上のように新たな共同研究を生み出す波及効果が得られた。これは柔らかな分子の分子認識機構が国際的にみても魅力的なトピックスであり、国際共同研究の中心テーマに据えても大きな発展性が期待できることを示したものである。

#### ○若手研究者育成への貢献

- ・若手研究者が身につけるべき能力・資質等の向上に資する育成プログラムの実施及びその効果

海外の研究室で共同測定に従事し、先方の研究者や大学院生と共に働くことこそ若手研究者が身につけるべき能力を伸ばす最善の方法である。その目的のため、当初計画では若手研究者と大学院生のペアをベルリン工科大およびパリサクレ大に派遣する計画であったが、コロナ禍により渡航困難であったため中止し、代わりにほぼ毎週実施しているベルリン工科大、パリサクレ大の2グループとの Zoom による研究討論に若手研究者・大学院生を参加させた。大学院生には毎週共同研究に関する進捗を報告させて討論への参加を促し、自身の研究計画にもフィードバックさせて可能な限り国際共同研究に関与させるようにした。英語による討論に不慣れな学生もいたが、回を重ねるごとに応答も良くなり、国際共同研究の経験を着実に積み上げていることが実感できた。この結果、留学を志す学生も出るなど、若手の国際経験を大きく向上させることができ、交流がインターネットに限定されている状況下で望みうる十分な成果を上げることができた。若手研究者に関しては国際共同研究に関してより明確に役割を割り振り、研究成果を順次報告して議論すると共に国際共著に関しても初期原稿執筆の機会を与えた。これは極めて効果的であり、

昨年度、国際共著論文を5報出版することができたが、若手研究者の活躍による貢献は大きい。海外の共同研究者も納得する貢献で第1著者にもなっており、若手研究者に関しては大学院生以上に育成の実が上がっている。

もちろん、若手研究者も大学院生も現地に赴き、共に実験室で働くことが極めて望ましいのは明らかであり、海外との相互交流が可能になった時点で積極的に派遣すると共に、2021年度丸一年以上派遣ができなかった点を、事業委託期間延長などで取り戻すことが極めて望ましいと考えられる。

・日本と交流相手国における次世代の中核を担う若手研究者の研究ネットワーク構築状況

当初の計画どおり若手研究者と大学院生のペアをベルリン工科大およびパリサクレ大に派遣し海外の研究室で共同測定に従事し、先方の研究者や大学院生と共に働くことで若手研究者・大学院生の資質を育成しつつ、受け入れ研究室の研究者、博士研究員や大学院生と日常的な交流・研究討論をおこなって次世代の中核を担う若手研究者の研究ネットワークの構築を推進する計画であった。しかし、繰り返しになるが、コロナ禍により渡航困難であったためこの計画は実施することができず、代わりにほぼ毎週実施しているベルリン工科大、パリサクレ大の2グループとのZoomによる研究討論に若手研究者・大学院生を参加させた。インターネット経由であるがほぼ毎週相手の研究者の顔を見て自身の研究進展を説明し、討論に参加、若手研究者はさらに国際共著論文執筆にも貢献したことで先方の研究者に強い印象を与えることができている。その貢献に対する評価は高く、若手研究者を第一著者にすることや、修士学生であっても著者の中に入れることを快諾されていることから評価の高さがわかり、次世代研究者としてしっかりとした認識を得た。彼らにとって独仏の海外研究者は初対面であり、インターネットを利用したネットワーク構築としては望みうる最大の効果を上げたと考えている。

もちろん、いうまでもなく直接訪問し、最低2週間程度の期間、共に実験室で働き、食事を共にして交流することは一段と高いレベルの研究ネットワーク構築が可能となるため、海外との相互交流が可能になった時点で積極的に派遣すると共に、2021年度丸一年以上派遣ができなかった点を、事業委託期間延長などで取り戻すことが極めて望ましいと考えられる。

以上