

## 中長期テーマ「次世代分子システムの化学」

藤井正明

中央大学研究開発機構・機構教授

### 1. 企画趣旨

化学のフロンティアは分子が複雑な集合体を形成することにより立ち現れる顕著な分子機能の理解と創成へと広がっている。この潮流は、次世代の新規物質機能の開発において、従来の個々の単体分子機能に特化した物質開発とは異なる新たなアプローチの可能性を開いている。それは、複数の異なる機能を有する分子を組み合わせることによる分子機能のシステム化である。このアプローチでは、高度にシステム化された分子集合体である生物体のように、分子の組み換えと改変により、効率的で大幅な機能拡張や多様化が可能となると期待される。本中長期テーマ企画では、機能性分子集合体に対して最先端の合成・計測・理論研究を行っている研究者により、分子システムの化学の確立への展望を議論する。本テーマのサブトピックスとしては以下の5項目をとそれぞれのキーワードとともに想定した。

- 1) 分子システム原理 (超分子間相互作用、分子集合体形成ダイナミクス、タンパク質フォールディング、光エネルギー伝達/制御、アロステリー酵素ダイナミクス、分子進化)、
- 2) 分子システム計測 (超高速分光、プローブ顕微鏡、イオントラップ分光、光化学反応、分子認識、表面・界面)
- 3) 分子システム創出 (超分子化学、分子カプセル、生体超分子、分子性結晶、光機能性分子集合体、生体機能改変)
- 4) 分子システムデザイン (計算化学、励起状態理論化学、マルチスケールシミュレーション、機械学習・データ同化、*de novo* タンパク質構造設計、指向的分子進化法)
- 5) 分子システム機能 (アロステリー化学、機能性光エネルギー変換、超分子間情報伝達、非天然再構成系酵素、機能性超分子ネットワーク、化学的相転移制御)

すなわち、分子が集合して高度な機能を発揮する原理やその機能を追求するために分子システムのための計測、創出 (合成)、デザイン (理論計算) という項目を立て、シンポジウムを推進した。

### 2. 各中長期テーマ企画のシンポジウムの概要説明

第100春季年会 (2020) 中長期テーマシンポジウム

「次世代分子システムが拓く未来の化学」(担当・東北大学・高橋聡)

第1回シンポジウムであり、趣旨を強調できる演者を依頼したが、年会そのものがコロナ禍により中止となってしまったため開催できなかったが、準備のための意見交換は有意義な

もので合った。

第101 春季年会（2021）「次世代分子システムが拓く未来の化学—協奏的機能連動」（座長・企画担当、林重彦（京大）、北尾彰朗（東工大）、高橋聡（東北大））

前年のシンポジウムがコロナ禍により中止となったことを踏まえ、感染予防に努めつつ分子システムを最もよく表すトピックスとして協奏的機能連動を選び、これに沿って8名の演者が講演した。内容はタンパク質機能設計と合成、冷却イオン分光によるイオン認識と水和の関係、超分子ナノ空間による分子認識、アルブミンによる機能分子創生、液液相分離によるオルガネラ生成、細胞核内ゲノムアーキテクチャに対する分子動力学モデル、アクトミオシン制御という創生・計測・理論を横断する内容であり、実質的な第一回シンポジウムとして大いに盛り上がった。

第102 春季年会（2022）「次世代分子システム化学のフロンティア—協奏的機能の創出と計測」（座長・企画担当、石井邦彦（理研）、石内俊一（東工大））

前回は分子システム創生や設計に比較的ウエイトがあったため、この会は計測を中心とする講演が行われた。ホストゲスト分子の気相極低温分光、化学センサーによる増幅計測、生体光反応といった内容に加えて分子ケージ、タンパク質複合体制御、緑藻ボルボックスでの多細胞集合挙動など先鋭的トピックスが発表・議論された。

第103 春季年会（2023）「次世代分子システム化学のフロンティア—協奏的機能発現のメカニズム」（座長・企画担当、石内俊一（東工大）、石井邦彦（理研））

前年の座長と担当者が役割を入れ替え、従来カバーできていない生命現象を中心に引き上げて議論した。タンパク質分子モーターによる輸送、シアノバクテリアの概日時計機構がその代表であり、加えてAFMによる生体1分子動態観察や金属錯体の超高速ダイナミクス、光駆動振動結晶も議論された。

第104 春季年会（2024）「次世代分子システム化学のフロンティア—協奏的機能発現の素過程的理解」（座長・企画担当、藤井朱鳥（東北大））

再び分子システムをターゲットとした計測にフォーカスし、また、前回カバーした生体系ではなく人工分子システムをターゲットとし、イオン認識超分子の協奏的水和効果、孤立超分子での構造揺らぎ計測、ガラス吸着水構造が論じられた。加えて振動回転ダイナミクスの動画計測や大きな分子システムで必須となる実測と理論計算の合理的な解析法も論じられた。

第105 春季年会（2025）「次世代分子システム化学のフロンティア—協奏的機能発現の素過程的理解」（座長・企画担当、清中 茂樹（名大）、林 重彦（京大））

最終回となるシンポジウムではタンパク質などを対象にどこまで素過程的理解を進められるか、講演とパネルディスカッションが行われた。タンパク質設計、AI と分子動力学の結合、X線自由電子レーザーによる動画解析、時間分解赤外分光法による酵素反応中間体捕捉、酵素の機能創出、タンパク質と低分子による蛍光センサー、細胞膜受容体の機能デザインなど理論と計測・創出のインタープレイの成果が述べられ大いに盛り上がった。

### 3. 将来の予測と可能性

分子システムとは複数の分子が協奏的に連動して高度な機能を発揮するものであり、生態系の身ならず近年の超分子化学の発展から人工系としての重要性もますます高まっている。一方、単分子では威力を発揮する量子化学計算も分子システムとなるとそのサイズによる計算規模の拡大に加え、複数の分子の多様な配向を完全に網羅する問題や弱い分子間相互作用や励起状態ダイナミクスの正確な評価といった問題があり自動的な解を与えるには至っていない。一方、最終回ではこの状況下でタンパク質の機能解析どころか機能の予言に成功した例が紹介された。このポイントは機能発現時の構造などを計測可能となり理論がフォーカスすべきポイントが徐々に明確化されてきたことであろう。構造の網羅問題は計算速度のみならず AI など急速に進歩しているアルゴリズムの取り入れが重要になるであろうが、その検証にも計測と実際の合成が不可欠である。今後の分子システムのための化学は理論計算グループが従来よりも全面に出つつ計測や合成研究者と緊密な連携で飛躍的発展が図れると期待する。

### 4. まとめ・著者紹介

物理化学分野から提案した中長期テーマであるが化学としての将来を見据え、有機・無機・生化学・材料創生などへの波及効果が大きな「分子システム」をテーマとできたことは極めて有意義であった。個々のシンポジウムではこのテーマのもと物理化学（計測、理論、計算）のみならず合成化学、無機化学、超分子化学、生化学、光化学、はては生物物理を中心に活動する研究者まで包括して議論し、化学を中心として「分子システム」に関する相互のネットワークができたことは極めて有意義であり、本中長期テーマ企画が今後の大きな発展の礎となると期待する。

#### 著者

藤井正明 中央大学研究開発機構・機構教授、東京工業大学名誉教授、分子科学研究所名誉教授、総合研究大学院大学名誉教授、理学博士、1982年東北大・理・化卒、1988年学位取得、早稲田大学、分子科学研究所、東京工業大学を経て2024年より現職。2014年日本化学会学術賞、2015年日本分光学会賞、2018年分子科学会賞、2019年 Humboldt 賞受賞  
[専門] 分子分光学、レーザー分光とその応用