



蛋白質研究奨励会

# 量子構造生物学研究会

第2回 研究会（講演会）資料

2025年12月9日（火）

13:30～17:00

ミーティングスペースAP東京八重洲（東京）

**蛋白質研究奨励会・量子構造生物学委員会  
第2回研究会（講演会）プログラム**

**2025年12月9日（火）**

会場：ミーティングスペース AP 東京八重洲  
〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目10-7  
KPP 八重洲ビル 7F

13:30 – 13:40

**はじめに**

中川敦史・代表（JASRI／大阪大学）

**講演**

13:40 – 14:40 （講演1）

司会：山下恵太郎・会員（東京大学）

**人工タンパク質設計による細胞骨格様集合体の創出と構造制御**

京都大学・高等研究院  
鈴木雄太

14:40 – 15:00 休憩

15:00 – 16:00 （講演2）

司会：玉田太郎・会員（量子科学技術研究開発機構，QST）

**統合構造生物学による生命現象の解明とその制御**

横浜国立大学・工学研究院  
児嶋長次郎（会員）

16:00 – 16:05

**おわりに**

中川敦史・代表（JASRI／大阪大学）

16:05 – 17:00 （研究交流会）

**委員・講師間の自由討論**

# 人工タンパク質設計による細胞骨格様集合体の創出と構造制御

## Artificial Protein Engineering for Programmable Cytoskeleton-like Assemblies

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 / JST さきがけ

鈴木 雄 太

Yuta SUZUKI

Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University /  
JST PRESTO

### 1. はじめに

細胞骨格を構成するアクチンフィラメントや微小管、さらにはウイルス殻タンパク質のような生体内高次集合体は、多様な対称性・直径・柔軟性を示しつつ、環境刺激に応じた集合・解離や構造再編成を精密に制御している。これらの天然集合体は、複数のタンパク質サブユニットが特異的かつ協調的に配置されることで、機械的強度と可動性、さらには可逆性を両立しており、細胞の形態維持、力発生、輸送、分裂など生命機能の基盤を支えている。しかし、このような柔軟性・可逆性・階層的多様性を併せ持つ人工タンパク質集合体を、設計的に構築することは依然として大きな挑戦である。

近年、計算設計技術の進展により二成分系のタンパク質集合体（ケージ、シート構造など）が人工的に創出されつつあるものの [1]、複数コンポーネントからなるチューブ状集合体の人工設計はいまだ達成されていない。これは、管状構造の形成がユニット間の角度関係や対称性に強く依存し、さらに自然界の微小管が示すような幅広い直径・対称性や可逆的な集合ダイナミクスを人工的に再現するための設計指針が、まだ十分に一般化されていないためである。

こうした背景のもと本研究では、自然界の構造形成原理を抽出した最小限の人工設計をコンセプトとし、(i) 対称性を持つ足場タンパク質、(ii) 特異的かつ可逆的なヘテロ二量体相互作用、という2つのパーツを組み合わせるアプローチを採用した。これにより、人工設計体でありながら複数対称性の共存、構造ゆらぎに基づく柔軟性、環境応答的な集合・解離、さらには天然細胞骨格に類似したらせん構造の再現など、細胞骨格様の構造と動作性を人工タンパク質で再構築することを目指した [2]。

## 2. 人工二成分チューブの設計と構築

本研究では、PuuE allantoinase (PuuE) を核とした対称性基盤 ( $C_4$ ) と、M3L2/p66 $\alpha$  ヘテロ二量体の方向性を持つ結合特性を組み合わせることで、最小限の設計要素からチューブ状高次構造を誘導する二成分モジュール設計を構築した (図1左)。PuuE は四量体性を持ち、各サブユニットの C 末端が四隅に位置するため、ここに M3L2 または p66 $\alpha$  を融合すると、4本のヘテロ二量体リンクが放射状に配置される構造単位 (PuuE-M / PuuE-p) が得られる。M3L2/p66 $\alpha$  ヘテロコイルドコイルは特異的に対となって結合するため、この二成分ユニットを混合するだけで、角度拘束のかかった“接続点”が形成され、集合体の閉環化が自発的に誘導される。

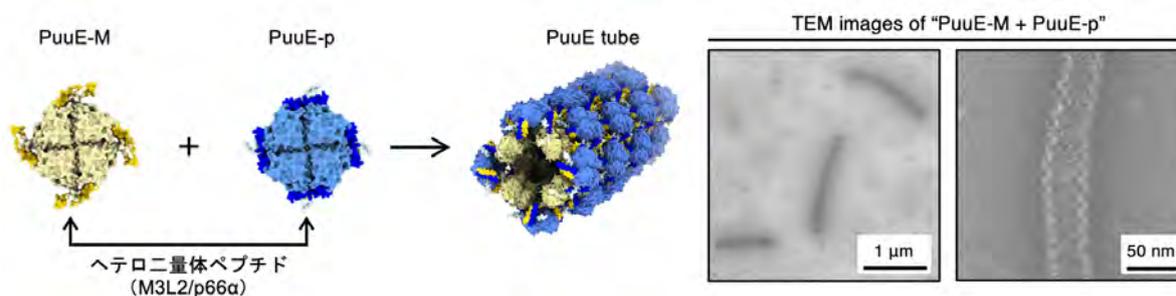


図1 | 二成分人工タンパク質ユニットによるチューブ構造の形成. 左: PuuE の四量体構造に M3L2 (黄色) または p66 $\alpha$  (青色) を融合した二成分ユニットの模式図。これらのユニットを組み合わせることで、特異的なヘテロ二量体相互作用を介してチューブ状の高次構造 (PuuE tube) が形成される。右: 負染色 TEM によって観察された代表的なチューブ像。表面にはユニット配置を反映した周期的パターンが確認される。

実際、PuuE-M と PuuE-p はそれぞれ単独では会合せず、混合し温度・塩濃度などの条件を整えることで、負染色 TEM により明瞭な管状構造(PuuE tube)が多数観察された(図1右)。これらのチューブは均質な外観を示すだけでなく、格子状の周期的パターンが確認され、ユニット配置の規則性を反映していた。

さらに、cryo-EM による高解像度解析により、同一の設計単位から  $C_4 \cdot C_5 \cdot C_6$  に加え、 $C_7 \sim C_{10}$  といったより大きな径の対称性を持つチューブ構造も自発的に形成されることが確認された(図2a)。これらの構造は、単一の設計から複数の幾何学的バリエーションが連続的に現れるという点で興味深い特徴を示す。実際、チューブ径は  $C_4$  (約 29 nm)、 $C_5$  (約 34 nm)、 $C_6$  (約 40 nm) に加え、 $C_7 \sim C_{10}$  ではさらに大きな直径を持つものが観察されており、本設計が広い構造エネルギーランドスケープを内包していることが示唆される。このように、局所的な柔軟性と接続角度のわずかな違いが、複数の対称性へと分岐することで、多様性のあるチューブ構造が単一の人工設計から誘導されうることは、本システムの大きな特徴である。

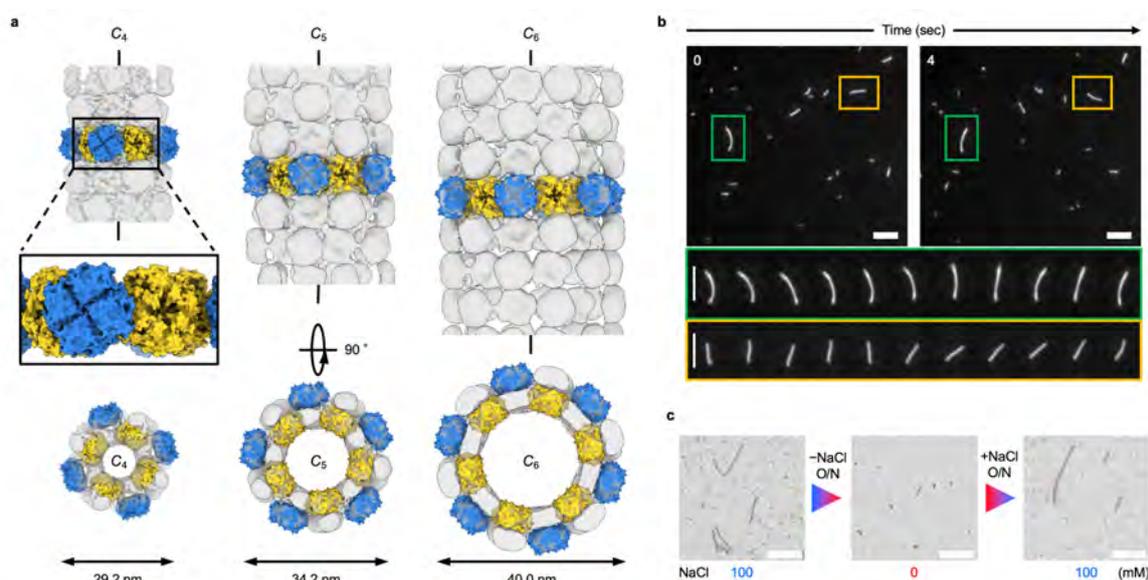


図2 | PuuE tube の構造多様性と動的挙動。(a) cryo-EM により観察された PuuE tube の多様な対称性。 $C_4 \cdot C_5 \cdot C_6$  に加え、より大きな直径をもつ  $C_7 \sim C_{10}$  の構造も確認され、単一設計から複数の幾何学的バリエーションが形成されることが示された。(b) 全反射蛍光顕微鏡 (TIRFM) で捉えられたチューブの熱ゆらぎに伴うランダムベンディング。Scale bar: 5  $\mu$ m。 (c) NaCl 濃度変化に応答したチューブ長の可逆的变化。100 mM で形成されたチューブは低塩条件で短縮し、再び 100 mM に戻すと再伸長する。

加えて、全反射蛍光顕微鏡 (TIRFM) による力学測定では、チューブが熱揺らぎに応じて曲率を変化させるランダムベンディング挙動が観察され、得られた持続長 ( $L_p \approx 20 \mu\text{m}$ ) はアクチンフィラメント ( $L_p \approx 9\text{--}20 \mu\text{m}$ ) と同程度であった (図 2b)。これは、本設計が単に形態を再現しただけでなく、細胞骨格が示す“適度な硬さと柔軟性”という力学的特性までも再現していることを示している。また、塩濃度を可逆的に操作すると、チューブが短縮・再伸長する動的変化も観察され (図 2c)、人工タンパク質集合体でありながら、可逆的な集合・解離を制御できる環境応答性が備わっていることが示された。

さらに、M3L2/p66 $\alpha$  ヘテロ二量体リンカーの安定性を AI(ThermoMPNN) に基づいて精密に調整する設計手法についても、我々は別途体系的な検討を進めている [3]。これにより、単一アミノ酸置換という最小限の改変であっても、チューブ形成に関わる相互作用エネルギーのわずかな変化が集合体の幾何学へ反映され、チューブ径が連続的に変化するだけでなく、多層化 (tube-in-tube) のような階層的構造も再現性高く誘導できることが明らかとなった。こうした結果は、本二成分設計フレームワークが、局所相互作用の微調整によって広い構造空間へと拡張可能であることを示している。

### 3. アクチン由来モチーフの再配置による高次構造化と応答性の付与

細胞骨格様の構造多様性をさらに拡張するため、アクチンフィラメントのらせん構造形成に関与する D-loop 配列を人工チューブに導入するアプローチを行った。PuuE の背面側には疎水性の凹部が存在し、これはアクチン D-loop が天然系で関与する疎水性ポケットに相当する。そこで、この部位に D-loop を移植した PuuE(D-loop)-M を設計したところ、PuuE-p と混合するだけで、二本あるいは三本のチューブがより合う特徴的ならせん束構造が形成されることが負染色 TEM で明瞭に観察された (図 3)。このらせん束は、D-loop を導入しない通常の PuuE tube では見られない新たな高次構造であり、天然モチーフの局所的な再配置が集合体の構造階層を大きく変化させうることを示している。

さらに、D-loop を導入したチューブは、温度変化に応じた可逆的構造変化を示した。0 °C で束構造が部分的にほぐれ、30 °C に戻すと再びらせん束として再集合することが確認され、人工設計体でありながら、環境刺激に応答した集合・解離の切り替えが可能となった。この温度可逆性は、人工タンパク質集合体に自然界の細胞骨格が示す「熱ゆらぎを利用した構造再編成」の性質を取り込んだものであり、本設計が単なる形態模倣を超えて、動的応答性の付与に成功したことを示す重要な成果である。

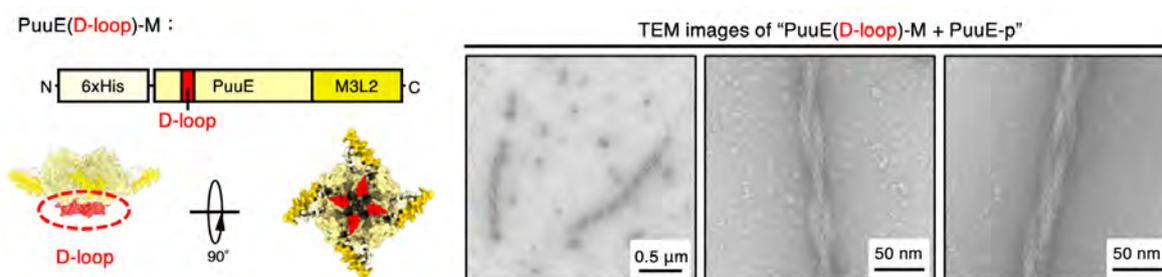


図 3 | D-loop を導入した PuuE(D-loop)-M によるチューブの高次らせん束構造の形成. 左：アクチンフィラメントに由来する D-loop 配列（赤）を、PuuE の背面側ループに移植した PuuE(D-loop)-M の模式図および構造モデル。右：PuuE(D-loop)-M と PuuE-p を混合して形成されたチューブの負染色 TEM 像。複数本のチューブがより合う特徴的ならせん束構造（二本束・三本束）が観察され、D-loop の導入によって従来の PuuE tube では見られない高次集合体が誘導されていることが示される。

#### 4. まとめと展望

本研究は、自然界の細胞骨格が示す構造的・力学的特性を、最小限の人工設計要素からなる二成分タンパク質ユニットにより再構成できることを示した点に大きな意義を有する。四量体性足場タンパク質とヘテロ二量体相互作用というモジュールの組合せのみで、 $C_4 \sim C_{10}$  に至る多様な対称性を持つチューブ構造が自発的に形成され、さらに熱ゆらぎに応じた曲げ挙動や、イオン強度に対する可逆的な構造変化が実現されたことは、人工タンパク質集合体においても、自然界の集合体を持つ“構造多型性”と“動的応答性”を導入できることを明確に示している。また、アクチン由来の D-loop 配列を再配置するだけで二本束・三本束の

らせん構造が誘導されるという結果は、天然モチーフの局所的な導入が集合階層の大幅な変化を誘起し得ることを示すものであり、人工タンパク質設計が細胞骨格様の高次性を獲得しうることを示す重要な知見である。

加えて、我々が並行して進めている M3L2/p66 $\alpha$  ヘテロ二量体リンカーの安定性チューニング研究では、単一アミノ酸置換という最小編集のみでチューブ径の連続的变化や多層化 (tube-in-tube) が系統的に誘導されることも明らかにしており、本研究の二成分設計フレームワークが、局所相互作用の微調整を通じて広い設計空間へ拡張できることを示している。これらの結果を総合すると、本研究の体系は、構造多様性 (多対称性)、高次階層化、力学的柔軟性、温度・塩濃度応答性といった複数の特徴を単一の設計基盤上で扱える点で、人工タンパク質による“動作する高次構造体”の創出へ向けた重要な基盤技術となりうる。

今後は、チューブ内部空間の反応場化、核酸・薬剤の内包による送達システム、外部刺激 (イオン強度、温度、光、pH など) に応答する動的マテリアルへの展開が見込まれる。また、複数ユニットの組み合わせ、核酸や脂質との複合化、さらには細胞内環境に近い場での挙動解析を進めることで、人工細胞骨格ネットワークや人工細胞内輸送システムといった新たな研究領域の創成に寄与できると期待される。本研究で確立した二成分モジュール設計は、自然界の集合体の多様性原理を人工系へと拡張するための基盤となり、将来的な機能創発へ向けた強固なプラットフォームとなる。

- 
1. ケージ構造 : King, N. P. *et al. Nature* **510**, 103-108 (2014)., Bale, J. B. *et al. Science* **353**, 389-394 (2016). シート構造 : Ben-Sasson, A. J. *et al. Nature* **589**, 468-473 (2021).
  2. Noji, M., Sugita, Y., Yamazaki, Y., Miyazaki, M., Suzuki, Y. *Nat Commun* **16**, 6738 (2025).
  3. Noji, M., & Suzuki, Y. *bioRxiv* 2025, doi: <https://doi.org/10.1101/2025.11.24.689909>

NMR を中心とした統合構造生物学による生命現象の解明とその制御

Elucidation and Control of Life Phenomena  
through Integrated Structural Biology Using NMR

横浜国立大学 大学院 工学研究院

児 嶋 長 次 郎

Chojiro KOJIMA

Graduate School of Engineering Science, Yokohama National University

## 1. はじめに

統合構造生物学による生命現象の解明とその制御に関する代表的な研究例として、植物花成ホルモン蛋白質の構造・機能研究がある。この研究では児嶋が構造解析で寄与したので、その経緯とともに、統合構造生物学研究がいかに関与して生命現象の解明や機能制御に貢献するか、簡単に説明する。また、近年、核酸標的的低分子創薬が注目を集めている。児嶋は NMR を中心とした構造研究を推進してきたこともあり、大学院生時代から継続的に核酸を標的とした低分子創薬研究を推進してきたので、核酸標的的低分子創薬の現状についても簡単に説明する。最後に、NMR の装置環境、特に 1 GHz 超級の超高磁場 NMR の開発状況と装置導入において日本が取り残されつつある現状について説明する。

## 2. 植物花成ホルモン蛋白質（フロリゲン）の統合構造生物学研究

植物花成ホルモン蛋白質（フロリゲン）の統合構造生物学研究を開始したのは奈良先端大の島本教授を代表とする研究提案が「ターゲットタンパク研究プログラム」の個別研究プログラムに採択された 2007 年である。植物花成ホルモン蛋白質（フロリゲン）とは、植物が日長や気温などの環境の変化の刺激を受けて葉で作られ、花を作る組織である茎の先端部に移動し、花を咲かせるホルモンで

ある。長い間正体不明の幻のホルモンと呼ばれていたが、研究開始直前に奈良先端大の島本教授らによってフロリゲンの正体が Hd3a(FT と呼ぶ)と呼ばれる蛋白質であることが発見された (Tamaki S et al. Science, 2007)。しかし、研究開始時にはフロリゲンが細胞内で作用し、花を咲かせるしくみや、フロリゲンと細胞内で結合する受容体の存在についてはこれまでほとんど分かっていなかった。

そこで、イネの花成ホルモン蛋白質 (フロリゲン) の実体である Hd3a 蛋白質が複数の蛋白質と結合して花を咲かせると考え、どのような蛋白質と結合しているのかを調べた。その結果 Hd3a は、真核生物に広く保存されている 14-3-3 蛋白質や、DNA 結合蛋白質の OsFD1 と共に、Hd3a-14-3-3-OsFD1 の 3 つの蛋白質からなる複合体 (フロリゲン活性化複合体) を形成することを発見した。この複合体の立体構造を NMR 解析及び X 線結晶構造解析によって明らかにし、精密なモデリング技術で解析したところ、複合体は 6 量体であり、左右対称な W 字型となって DNA 上に結合していることが分かった。さらに複合体が細胞内でどのように構築されるのかをバイオイメージング技術を用いて解析したところ、フロリゲンは、細胞質で 14-3-3 蛋白質に受容され、その後 Hd3a-14-3-3 複合体として細胞質から核内へと移動し、OsFD1 とさらに高次のフロリゲン活性化複合体を形成し、初めて花芽形成遺伝子を活性化できることが明らかになった。

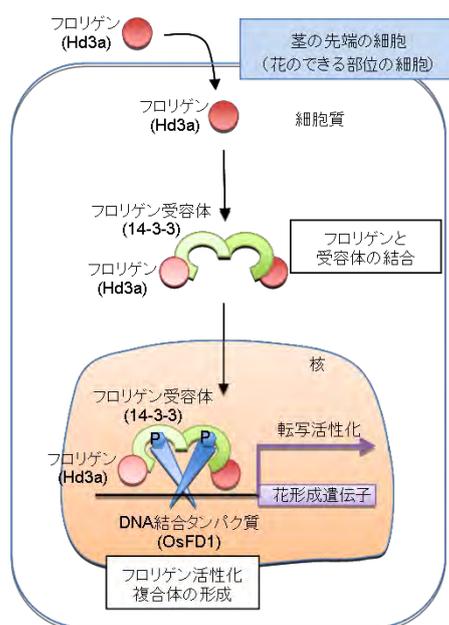


図1

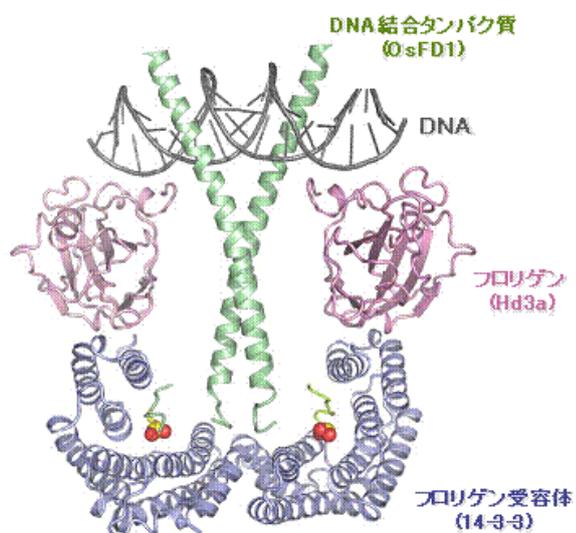


図2

この結果により、花咲かホルモン（フロリゲン）Hd3a 蛋白質の細胞内受容体は 14-3-3 であり、Hd3a-14-3-3-OsFD1 複合体（フロリゲン活性化複合体）がフロリゲン機能の実体であることが示された [1]。

当時、3つの蛋白質が複合体を形成することを示すのは非常に困難であるとされてきたが、X線結晶構造解析や新しいバイオイメージングなどの高度な技術を駆使することで証明することができた。さらに、フロリゲン活性化複合体の機能を明らかにするために植物への遺伝子の導入と精密な遺伝子発現の解析が必要であったが、これらの解析技術の進歩も貢献した。つまり、蛋白質の構造と機能を解析する実験方法の進歩が当時の発見をもたらしたと言える。奈良先端大は設立当初より植物研究に強みを持っており、この研究を開始するまでに見嶋は RuBisCO の酵素学的研究や植物耐病性研究などで植物研究者との共同研究で成果 [2,3] を挙げていたが、この研究が決定的な転機となって、分子生物学、構造生物学、細胞生物学、バイオイメージングなどさまざまな最新の実験手法を用いた統合構造生物学の手法が植物研究にブレークスルーをもたらすとの認識が広まり、その後の植物分野での長期的な共同研究につながった [4-6]。

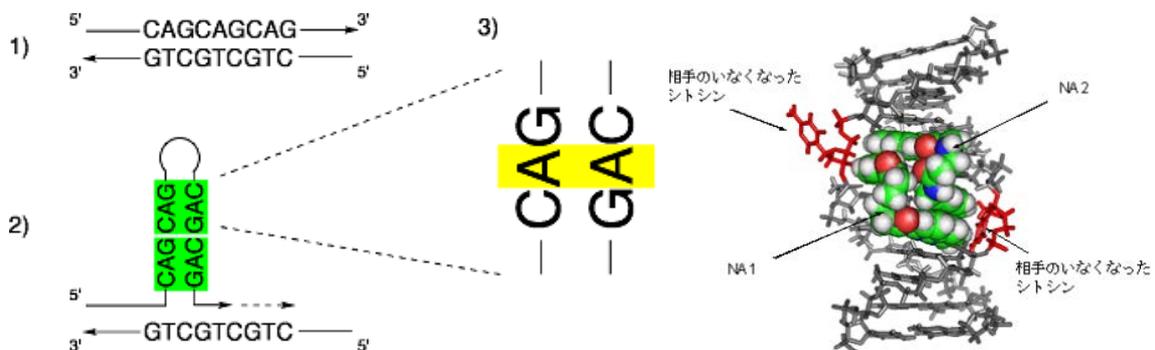
植物花成ホルモン蛋白質（フロリゲン）の統合構造生物学研究は、その後、「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業（PDIS）」「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）」「生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS）」の支援を受け、フロリゲンの受容を増強もしくは阻害する物質の探索研究に進み、化合物スクリーニングによってフロリゲンの受容を阻害する物質を取得した。これらの化合物によって、ウキクサの花成、イネの枝数を増加、ジャガイモの塊茎形成、などの機能阻害に成功した。この研究は、まだ実用化レベルには至っていないものの、フロリゲン活性化複合体をターゲットとした低分子化合物によって植物機能の制御が可能であることを証明しており（PoC）、農学分野の生命機能制御における統合構造生物学の重要性を示している [7]。また、フロリゲンの受容を増強もしくは阻害する物質の開発研究を進める過程で、フロリゲン活性化複合体が花成を誘導する組織である茎頂分裂組織（SAM）において液滴を形成することも発見した [8]。さらに、この液滴形成を加速・抑制する化合物を発

見しており、「花咲か爺」の灰の創出まであと一步という段階にある。

### 3. 核酸標的的低分子創薬研究

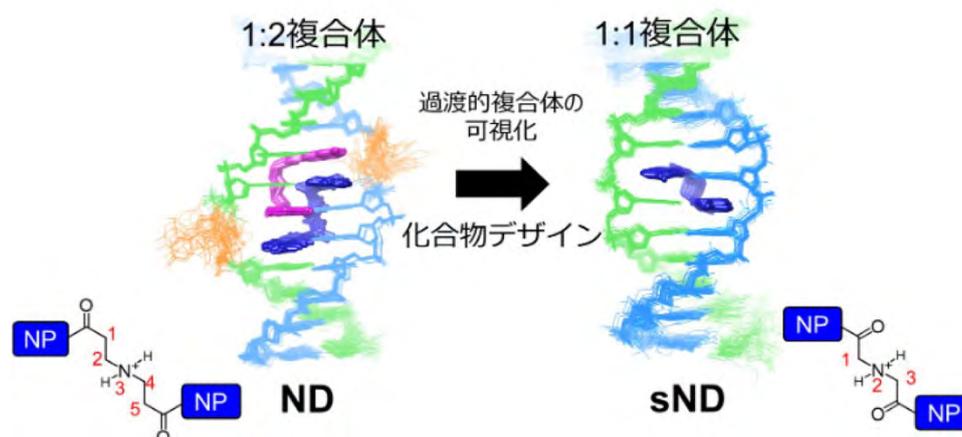
核酸は比較的柔らかい構造を持つことが知られており、その結晶構造は結晶化による水和状態の変化やパッキングコンタクトの影響を受けやすい。このため、NMR 構造解析が今も盛んに行われており [9-14]、核酸の二重らせん領域 (RNA のステム領域など) が蛋白質のループ構造と同等の運動性を持つことや、RNA で構造多形が存在することが知られている。ここでは核酸の立体構造に基づく核酸標的的低分子創薬研究に話題を絞る。

本研究でターゲットとしたのは、ハンチントン病などのトリプレットリピート病である。ハンチントン病は遺伝性の神経変性疾患で、遺伝子の CAG リピートの長さが異常に長くなると発症することが知られている。CAG リピートとは、遺伝子の構成物質であるシトシン (C)、アデニン (A)、グアニン (G) の三つを一単位とする繰り返し配列 (トリプレットリピート) のことで、健常者では 6 ~ 39 回程度の繰り返しだが、ハンチントン病を発症した人では最長 121 回程度にまで伸びている。また、遺伝子の CAG リピートは、健常者であっても「まっすぐな構造」と折り畳まれた「ヘアピン構造」のどちらでも存在しているが、CAG リピートの繰り返しが長くなればなるほど、折り畳まれやすくなる。



普通DNA ではアデニンはチミンとペアを組むが、大阪大学の中谷教授らが開発した分子 NA は、この遺伝子の CAG リピートがヘアピン型に折り畳まれる際に生じるアデニンとアデニンのペア (ミスマッチ) に結合する [11]。NA と CAG

ミスマッチを持つ DNA との複合体の NMR 構造解析を行ったところ、NA はアデニンとアデニンのペアと結合すると同時に、両隣のグアニンとシトシンのペアからグアニンを奪い去り、相手のいなくなったシトシンを DNA の外側に放り出す（フリッピングアウト）ことが明らかになった。このようなフリッピングアウトを伴う結合様式は、タンパク質が遺伝子の傷を修復する際の機構では知られてはいたが、人工の化合物でこのような結合様式をとることを明確に観察できたのは、この NA が初めてである。この低分子化合物 NA はモデルマウスを用いた実験においてトリプレットリピート短縮効果が示されており（Nakamori M et al. Nat Genet, 2020）、化合物による遺伝子治療の道を切り拓きつつある。また、最近、我々は CGG リピートに結合する低分子化合物 ND/NCD/sND の精密構造解析に成功し、立体構造に基づく論理的創薬の新たなアプローチを提案している [14]。

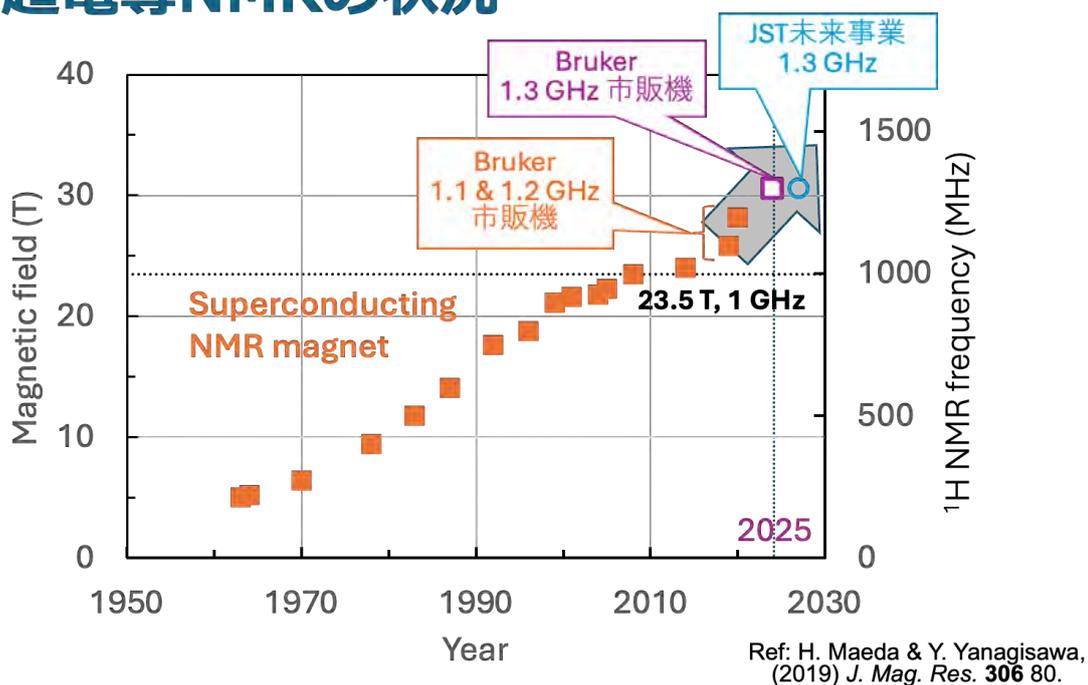


#### 4. 1 GHz 超級の超高磁場 NMR の開発・装置導入状況

NMR 装置は磁場が高い方が感度も分解能も高いため、高磁場化は NMR 装置開発の主題の一つである。高磁場 NMR には超伝導マグネットが用いられるが、2000 年頃から約 20 年間、磁石開発において 1GHz (23 T) 近傍に壁があった。この壁が破られたのが 2020 年の 1.2 GHz NMR (ブルカー社) 導入であり、2025 年には 1.3 GHz NMR (ブルカー社) が導入された。世界の主要 NMR メーカーはブルカー社と日本電子社の 2 社であるが、市販機ではブルカー社が大きく先行しており、現在の技術のまま 1.4 GHz NMR の市販機の開発が可能であるとさ

れている。日本電子も 1.3 GHz NMR の開発に取り組んでいる（2027 年完成予定）が、ブルカー社が 1.5 GHz NMR の開発を視野に入れつつあることを考えると、現状では到達レベルに差があると思われる。一方、超伝導マグネット用の線材には日本のフジクラ社が開発したレアアース系高温超電導線材（REBCO）が用いられている。これらの線材は臨界電流密度的に 1.8 GHz NMR 用の超伝導マグネットで使用可能であることから、今後も比較的早いペースで超高磁場化が進んでゆくものと予想される。1.2 GHz NMR は世界で 14 台市販機が導入されており、欧州 12 台、米国 1 台、韓国 1 台、である。日本は理研に 1 GHz NMR が 1 台導入済で、前述の 1.3 GHz NMR の開発プロジェクトが進みつつある。日本や米国の NMR 分野における国際的な貢献を考えると、日・米の 1 GHz 超級の超高磁場 NMR の導入は大きく遅れている状況にある。

## 超電導NMRの状況



(理化学研究所 木川博士提供)

## 5. まとめと展望

ここでは、NMR を中心とした統合構造生物学がいかに生命現象の解明や機能制御に貢献するか、幾つか例を示した。特定の手法に限定した研究には限界があ

り、高いレベルで研究を進めるためには多数の手法を用いることが必須となっている。一方、多数の手法を用いて研究を進めるには、拠点となる施設、共同研究のための予算、専門性の高い共同研究者の確保、が必須である。つまり、統合構造生物学研究には熱意だけではどうにもできない「贅沢な（面倒な？）」側面がある。

職人気質の日本人は特定の手法に集中する技術偏重研究と相性が良いので、これらの専門家をいかにパッケージングしてゆくかが最大の課題となる。少なくとも、拠点となる施設の更新・維持＝基礎体力、「ターゲットタンパク研究プログラム」の個別研究プログラムのような比較的長期的な予算的なパッケージング＝強制力、物理系の大型プロジェクトや医学系の大規模研究のように多数の著者が効率的に分担して研究を進める文化の醸成（裾野を広げる人材育成）＝空気感、などが必須だと思われる。

-----

1. Taoka K *et al.* 14-3-3 proteins act as intracellular receptors for rice Hd3a florigen. *Nature*, **476**, 332-335 (2011).
2. Ashida H *et al.* A functional link between RuBisCO-like protein of Bacillus and photosynthetic RuBisCO. *Science*, **302**, 286-290 (2003).
3. Wong HL *et al.* Regulation of rice NADPH oxidase by binding of Rac GTPase to its N-terminal extension. *Plant Cell*, **19**, 4022-4034 (2007).
4. Ishikawa K *et al.* Bacterial effector modulation of host E3 ligase activity suppresses PAMP-triggered immunity in rice. *Nat Commun*, **5**, 5430 (2014).
5. Ichimaru K *et al.* Cooperative regulation of PBI1 and MAPKs controls WRKY45 transcription factor in rice immunity. *Nat Commun*, **13**, 2397 (2022).
6. Li Y *et al.* An NLR paralog Pit2 generated from tandem duplication of Pit1 fine-tunes Pit1 localization and function. *Nat Commun*, **15**, 4610 (2024).
7. Taoka K *et al.* Multifunctional chemical inhibitors of the florigen activation complex discovered by structure-based high-throughput screening. *Plant J*, **112**, 1337-1349 (2022).
8. Taoka K *et al.* Liquid-liquid phase separation of florigen activation complex induces flowering. *bioRxiv* (2021).

9. Tanaka Y *et al.* Identification of the Metal Ion Binding Site on an RNA Motif from Hammerhead Ribozymes using  $^{15}\text{N}$ -NMR Spectroscopy. *J Am Chem Soc*, **124**, 4595-4601 (2002).
10. Tanaka Y *et al.* Nature of the chemical bond formed with the structural metal ion at the A9/G10.1 motif derived from hammerhead ribozymes. *J Am Chem Soc*, **126**, 744-752 (2004).
11. Nakatani K *et al.* Small molecule ligand induces nucleotide flipping in (CAG)<sub>n</sub> trinucleotide repeats. *Nat Chem Biol*, **1**, 39-43 (2005).
12. Tanaka Y *et al.*  $^{15}\text{N}$ - $^{15}\text{N}$  J-coupling across Hg<sup>II</sup>: Direct observation of Hg<sup>II</sup>-mediated T-T base pairs in a DNA duplex. *J Am Chem Soc*, **129**, 244-245 (2007).
13. Furuita K *et al.* Structural feature of bent DNA recognized by HMGB1. *J Am Chem Soc*, **133**, 5788-5790 (2011).
14. Sakurabayashi S *et al.* NMR-Based Rational Drug Design of G:G Mismatch DNA Binding Ligand Trapping Transient Complex via Disruption of a Key Allosteric Interaction. *J Am Chem Soc*, **147**, 14254-14269 (2025).