

# 「物質共生」

**News Letter Vol. 2** 

May. 2022

文部科学省科学研究費助成事業

学術変革領域研究(A)

領域番号 : 20A205 領域略称名:物質共生 領域代表者:山吉 麻子





## 目次

# 文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A) 「マテリアルシンバイオシスための生命物理化学」

学術変革領域研究(A)「マテリアルシンバイオシスための生命物理化学」			
巻頭言			
山吉	麻子	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)	• • • • 1
研究紹介			
<a01< th=""><th>. 班&gt;</th><th></th><th></th></a01<>	. 班>		
片平	正人	京都大学 エネルギー理工学研究所	• • • • 2
北尾	彰朗	東京工業大学 生命理工学院	• • • • 2
林	雪広	東京工業大学 物質理工学院	• • • • 3
森本	雄祐	九州工業大学 大学院情報工学研究院	• • • • 3
<a02 班=""></a02>			
上田	卓見	東京大学 大学院薬学系研究科	• • • • 4
佐藤	伸一	東北大学 学際科学フロンティア研究所	• • • • 4
柴田	淳史	群馬大学 未来先端研究機構	• • • • 5
清水	太郎	徳島大学 大学院医歯薬学研究部	• • • • 5
橋本	朋子	信州大学 繊維学部	• • • • 6
畠山	浩人	千葉大学 大学院薬学研究院	• • • • 6
藤原	祐一郎	香川大学 医学部	• • • • 7
麓作	東太郎	長崎大学 医歯薬学総合研究科	• • • • 7
山下	敦子	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科	• • • 8
<a03 班=""></a03>			
岡田	智	東京工業大学 科学技術創成研究院	• • • • 9
田中	伸弥	九州大学 生体防御医学研究所	• • • • 9
中川	泰宏	東京工業大学 物質理工学院	• • • • 10
松村	和明	北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス系	• • • • 10
遊佐	真一	兵庫県立大学 大学院工学系研究科	• • • • 11
和久	友則	京都工芸繊維大学 分子化学系	• • • • 11



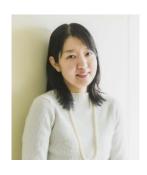


## 巻頭言

## 「運と物質共生と私」

2020年11月(中旬以降)に本領域「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」が発足し、早くも1年半ほど過ぎようとしております。昨年9月からは待望の公募研究班も加わり、ようやく領域らしくなってきたかと、これを書きながら振り返っております。

コロナ禍の中で発足し、申請書作成の打ち合わせもオンライン、ヒアリングもオンライン、キックオフシンポジウムもオンラインと、「オンライン祭



長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 **山吉 麻子** 

り」の本領域でした。そのため、昨年11月に初の領域会議を、(オンライン併用のハイブリッド形式ではありましたが)多くの班員らの対面式参加が叶って出島メッセ長崎で実現できたことは、本当に喜ばしいことでした。オンライン・ツールは確かに便利です。それは疑いようもないことで、その恩恵にあやかっているのも事実です。しかし、これが主流になって思うことは、特にヒトとの交流においては「雑談」の機会が圧倒的に減ったことでしょうか。これまでに、他愛もない「雑談」から思わぬ研究の方向性を見いだせたり、アイデアが生まれたりすることが多くありました。やはり、基礎研究というのは、(上手く言えませんが)ある程度「余裕のある状態」の中から生まれてくるものではないかと実感しております。

さて、上述の記念すべき第1回領域会議の冒頭で、日立製作所の矢野和男先生の著作「データの見えざる手」を紹介いたしました。最近読んだ本の中で、かなり感銘を受けた一冊です。その本の中で矢野先生が、「運が良い」 = 「確率的に自分が必要とする知識や情報を持っている人に出会うこと」、と明確に定義付けらえていたことに度肝を抜かれ感服し、班員の皆さまにも共有したいと思ったのです。矢野先生の定義によると、すなわち 「運」 というものは、多くの場合、「人との交流」より得られるということを示しております。確かに、自身の人生を振り返ってもまさにその通りでした。今の研究者としての私が存在するのは、ご指導いただいた先生方、共同研究者の皆さま、共に研究に携わった学生達など、これまで出会ってきた全ての人々との交流によって、様々な考え方や気づき、そしてチャンスを得ることができたからこそです。本領域研究も、計画班の皆さまとの交流なくしては、着想にすら至らなかったと思います。矢野先生は、私が漠然と感じていたことを、明確に言語化されていたのです。

本領域は、班員の皆さまにとって、なにかしら「運」を得る場となるよう、作り上げたいと思っております。班員の皆さまに、分野の垣根を越えて、余裕を持って楽しみながら共同研究に取り組んでもらい、様々な物質共生学研究を芽吹かせてくれたなら本望です。そのような場にすべく、領域代表として、全力を尽くす所存です。

学術変革領域(A) 「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」 領域代表 山吉麻子







## 研究紹介 A01 班

# 「ヒト生細胞中における核酸の構造と相互作用を解析するインセル NMR 法の開発と応用」

## 研究概要:

核酸は2重鎖構造に加えて、3重鎖構造、4重鎖構造等の非標準型構造を形成する。 非標準型構造形成の原動力は、塩基対の水素結合及び塩基と金属の配位結合といった 「弱い相互作用」である。非標準型構造の形成は遺伝子の発現に影響を与える事が知 られており、非標準型構造を形成・安定化する外来の核酸ないしは低分子化合物は、 創薬に向けた候補分子となり得る。この際の安定化も「弱い相互作用」によって引き



**片平 正人** 京都大学 エネルギー理工学研究

起こされる。これまで核酸の構造と相互作用の解析は試験管内(in vitro)の希薄溶液下で為されてきたが、 混雑した環境にある生細胞内における核酸の構造と相互作用がこれと同一である保証はない。最近、ヒト 生細胞中の核酸の NMR シグナルを観測する事に、世界で初めて成功した。本研究では、この in-cell NMR (インセル NMR)法によって、ヒト生細胞内における核酸の構造と低分子化合物・タンパク質との相互作 用を原子レベルの分解能で観測・解析する方法論を確立する。また、非標準型構造を形成する核酸と低分 子化合物・タンパク質との相互作用を生細胞中で観測・解析する。以上により生細胞内における「弱い相 互作用」の実態に迫り、「弱い相互作用」を介した物質共生の実現に向けた基盤確立に寄与する。

#### 自己紹介:

NMR 等の生物物理学的な手法を用いて、核酸とタンパク質の立体構造及び相互作用に関する研究を行っています。核酸には特に愛着があります。NMR は弱い相互作用を研究するのに適した手法だと思います。本領域に参加する事で、新しい共同研究が開始できればと期待しています。

#### 研究紹介 A01 班

「最先端シミュレーションによる「弱い相互作用」がもたらす効果の定量 的予測 |

#### 研究概要:

本研究では、先端的な分子シミュレーションを用いて、生体内で「弱い相互作用」によって形成される分子複合体を予測する方法を開発し、リガンドやナノマテリアルが細胞表面受容体などと形成する複合体立体構造予測に応用します。また先端的な分子シミュレーションを用いて、結合自由エネルギーや結合・解離速度定数などを予測することで「弱い相互作用」を定量的に評価する方法を確立し、この領域で実験研究の対象となる複合体の結合親和性を予測します。更に予



**北尾 彰朗** 東京工業大学 生命理工学院

測された複合体の分子シミュレーションから、「弱い相互作用」が及ぼす分子レベルでの効果を予測する方法を開発し、リガンドやナノマテリアルが細胞表面受容体やその下流に与える影響を解明することを目指しています。具体的には、ヘルペスウイルスの glycoprotein B と PILR  $\alpha$  の相互作用、物質共生に大きくかかわる PEG-PEG 抗体の弱い相互作用、味覚受容体のアミノ酸認識、GLUT や SGLT による糖の選択的認識、アデノシン A2A 受容体と低分子化合物の相互作用などの研究を、領域内の共同研究者の実験データと比較しながら展開します。

#### 自己紹介:

これまでは主にタンパク質となどの生体分子を主な研究対象として、分子シミュレーション法の開発と応用を行ってきましたが、これらがナノマテリアルの研究にも役立てられるように改良や応用を進めていきたいと考えています。





## 研究紹介 A01 班

## 「生態環境(夾雑状態)における分子の試行錯誤のリアルタイム 1 分子観察」

#### 研究概要:

本研究では高時間分解能・単一分子力学測定技術を用いて、分子の会合~結合形成~解離の一連のプロセスをナノ秒スケール・1分子レベルで解析する。これにより、微視的に観察される分子会合・結合形成ダイナミクス(ピコ~ナノ秒)と巨視的に観察される結合キネティクス(秒~時間)を双方向に議論可能な学理を構築する。さらに、生体環境に代表される分子夾雑状態の結合キネティクスへの影響を、微視的分子シミュレーション、巨視的反応速度論で定量的に取り扱うための方法論を確立する。



**杯智広** 東京工業大学 物質理工学院

これによって分子シミュレーションにおける分子夾雑の表現技術に加え、分子夾雑状態で弱い非共有結合性相互作用を利用するバイオセンサー、ドラッグデリバリーのキャリアなどのデバイスを、経験則に頼らない、実験的かつ理論的裏付けのある設計を可能とする学術基盤を確立する。

#### 自己紹介:

プローブ顕微鏡・レーザ分光・機械学習などを組み合わせ、界面における生体分子の振る舞いの解析を行っております。ハード・ソフトウェア双方からオリジナリティーの高い解析手法の開発を目指しています。1分子力学測定・表面間力測定などのナノ力学測定、振動分光法による解析など必要でしたら、気軽にお声がけください。

### 研究紹介 A01 班

## 「細胞膜近傍局所 pH を指標とした弱い相互作用の解析」

#### 研究概要

本研究課題では、細胞機能に必須の構成要素である膜タンパク質が存在する局所的な環境を正確に把握するために、細胞膜近傍の局所的なイオン濃度、特に細胞内pHを 100 nm 以下の精度によって 1 細胞局所で計測可能なナノ pH メーター技術を確立させます。細胞内はさまざまなイオンやタンパク質が混在していることから、タンパク質相互作用へのイオンの影響を調べる手段としては、生体外の実験系が有力な手法として主に用いられているのが現状です。生細胞内における膜近傍の環境がどのような状態にあるのかを 1 細胞局所レベルで計測できる手法は十分には確立されていません。そこで本研究により、創薬ターゲットの膜近傍環境を定量す



森本 雄祐 九州工業大学大学院 情報工学研究院

ることができるようになれば、効率的な医薬品開発プロセスを実現することになります。また、生命科学研究において大きな壁となっている生体内と生体外での計測結果の差異について、直接的な橋渡しをすることを目指します。

#### 自己紹介:

これまで、バクテリアや微生物をターゲットとした細胞内イオン濃度イメージング手法の確立を行ってきました。微生物利用の利点をアピールしたりもしながら、開発してきた計測技術を応用させ、領域や学問の発展に貢献していきたいと思います。





# 「薬物と GPCR の弱い相互作用が滞在時間に応じて生体応答を制御する機構の解明」

#### 研究概要:

GPCRと薬物は非共有結合により弱く相互作用して、結合・解離を繰り返します。薬物が GPCR に滞在する時間 (滞在時間) は、創薬上重要な物理化学的シンバイオティック・パラメーターです。 GPCR の静的な結晶構造は薬物と GPCR の間で形成される相互作用を示していますが、滞在時間を説明できません。これまでに我々は、アデノシン  $A_{2A}$  受容体  $(A_{2A}AR)$  をはじめとする GPCR の膜貫通領域の



**上田 卓見** 東京大学大学院 薬学系研究科

構造を NMR 法により解析して、完全作動薬結合状態の GPCR の構造を可視化した上で、不活性型と活性型に対応する複数の構造間の平衡にあること、および活性型割合が薬効度を規定することを明らかにしました。本研究では、A2AAR の薬物の滞在時間を規定する、薬物結合部位近傍の構造が、滞在時間を変える変異や滞在時間が異なる薬物によりどのように変調するかを明らかにして、GPCR と薬物の滞在時間の制御機構を解明することを目的とします。本研究により、望ましい滞在時間の薬物を合理的に設計する指針の提示が可能となることが期待されます。

#### 自己紹介:

NMR を利用して、GPCR をはじめとする創薬標的タンパク質の活性を規定する動的構造を解明する研究、および得られた知見を細胞のリアルタイム観測のデータと統合して、生命現象の全体像を統合的に理解する研究を進めてきました。本領域では、積極的に交流を深めて、領域の発展に貢献するとともに、研究の幅を広げていきたいと思います。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

## 研究紹介 A02 班

## 「低親和性タンパク質網羅的同定のためのケミカルツール開発」

#### 研究概要:

マテリアルに相互作用するタンパク質を親和性の強弱に関わらず同定できる手法を開発します。それを領域内共同研究に活かし、「物質共生を達成しうるマテリアルがどのようなタンパク質に認識されているのか?」「物質共生を達成するためにどのようなタンパク質認識が邪魔になっているのか?」を明らかにすることを目指します。



佐藤伸一 東北大学 学際科学フロンティア

私たちは、触媒を用いたタンパク質化学修飾反応を研究しており、触媒の周辺のナ ノメートルスケールの近接空間で選択的にタンパク質を共有結合により標識できる

独自手法を開発してきました。本研究では一重項酸素(<sup>1</sup>O<sup>2</sup>)を活用した触媒近接標識とケミカルプロテオミクスによるノンバイアスなタンパク質同定技術により、未知の「弱い相互作用」を網羅的に同定する技術を開発します。

#### 自己紹介:

コロナ禍でなかなか飲みに行けないご時世ですが、東北の美味しいの日本酒研究も進めてます。領域の先生方、共同研究して仙台にお越し下さい。セリ鍋、ホヤ、牡蠣、牛タン、仙台牛、準備してます。皆様との強い相互作用により「弱い相互作用」解明に取り組みます。

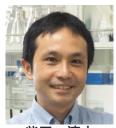




# 「非自己核酸が誘発する HLA 提示および ISGs 発現誘導を介した免疫惹起機構の研究 |

#### 研究概要:

核酸医薬に用いられる人工核酸は、細胞にとって異物として認識され、免疫除去機構を活性化してしまうことがあります。そのため、薬効を維持したまま不要な免疫反応を沈静化することが非常に重要です。核酸医薬投与後の免疫反応は複数の経路で活性化されている可能性があり、またそれぞれの反応は非常に微弱であることから検出が難しく、その分子機構は未だ多くが解明されていません。一



**柴田 淳史** 群馬大学 未来先端研究機構

方、私がこれまで専門としてきた DNA 修復研究分野において、近年、DNA 損傷が免疫応答を活性化することが分かってきました。細胞に人工核酸が導入された場合、細胞が DNA 損傷を受けた場合、全く異なる応答が起こると思われるかもしれませんが、これまでの予備実験から、これらのシグナル伝達には共通性がある可能性が出てきました。本研究では、DNA 損傷から生じる免疫応答の知見を基に、核酸医薬投与時に生じる微弱な免疫応答の分子機構解明を目指します。細胞と外来核酸を上手に共生させ、核酸医薬の薬効を最大限に発揮することに貢献したいと思います。

#### 自己紹介:

これまで DNA 修復の研究を行ってきました。今回の研究では「核酸医薬が細胞内に導入された際、細胞が DNA 損傷シグナルと類似の伝達機構を使って免疫副作用を示してしまうのではないか」と仮説を立てて研究を行っています。これらの反応は微弱で検出が難しいですが、「塵(弱い反応)も積もれば山(副作用)となる」かもしれない免疫反応を上手に沈静化する方法を見つけ、核酸医薬の発展に貢献したいと思います。

#### 研究紹介 A02 班

## 「物質共生のための人工物質とB細胞の相互作用解析と免疫応答評価」 研究概要:

本研究では、未解明な部分が多い非タンパク性物質に対する免疫応答に焦点を当て、現在盛んに臨床応用されている人工高分子や核酸に対する抗体誘導を引き起こす因子を明らかにすることを目的としています。人工高分子であるポリエチレングリコール(PEG)や生体由来物質である核酸は免疫原性が低いと長年考えられていましたが、これらを含む医薬品の投与時に抗 PEG 抗体や抗核酸抗体が誘導されることが報告されています。新型コロナワクチン(mRNA 搭載 PEG 修



**清水 太郎** 徳島大学 大学院医歯薬学研究部

飾脂質ナノ粒子)の投与によってもこれらの抗体が誘導され、有効性の低下や副反応を引き起こす可能性があります。個々の人工物質が免疫系と弱い相互作用を示したとしても、ナノ粒子上に提示されると多数の作用点で結合することで強い相互作用となって免疫系が活性化される可能性があります。本研究では、人工物質のパラメータ(サイズ、抗原密度、親和性など)が免疫系に与える影響を体系化できるように、領域研究者と協働して研究を推進していきたいと考えています。

#### 自己紹介:

これまで薬物送達システムに対する免疫応答に関する研究を進めてきました。本領域の研究成果を基に生体と共生可能な薬物送達システムを最終的には構築したいと考えています。





## 「高分子バイオマテリアルと生体の物質共生パラメーター解析」

## 研究概要:

数多くの高分子バイオマテリアルが医療機器を構成し、病態の改善、治癒、組織再生を担っています。本研究では、塊の状態で存在する高分子バイオマテリアルと生体との「物質共生」を【バイオマテリアルが治療目的で生体内に留置された後、一定の免疫応答を惹起するものの、徐々に沈静化するとともに生体に受け入れられ、治癒や組織構築、開存維持など、役割を全うできる弱い相互作用を示すこと】と定義し、既存医療機器で用いられている各種高分子バイオマテリアル



橋本 朋子 信州大学 繊維学部

の「材料特性」と「材料—生体(細胞)間の弱い相互作用」の関係を調べることを目指します。材料表面の高次構造や結晶性が物質共生に寄与するのではないかと考え、特性の異なる各高分子バイオマテリアルを作製し、これら材料と生体との間に働く弱い相互作用を、調べていきます。得られた結果をまとめ、物質共生を叶える高分子バイオマテリアルの表面特性パラメーターの一端を把握したいと考えています。

#### 自己紹介:

これまで高分子由来遺伝子キャリアー、シルクフィブロイン由来バイオマテリアルに関する研究に携わってきました。体内で働いてくれる高分子材料の物質共生パラメーターを少しでも解明したいと思っています。

#### 研究紹介 A02 班

「免疫チェックポイント阻害剤に対する抗薬物抗体産生のダイバーシティ の解明」

#### 研究概要:

抗 PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は、従来治療が困難だった進行性のがんにも効果を示すがん免疫療法として大きな期待が寄せられています。一方で、従来の化学療法とは異なる副作用は臨床的に問題となっていますが発症機序は不明な点が多いのが現状です。我々は、ICI に対して致死的なアナフィラキシーが発症する担癌モデルマウスを見出しました。この有害事象の発症



**畠山 浩人** 千葉大学大学院 薬学研究院

は、投与した ICI が抗原と認識されることで産生される抗薬物抗体(ADA)が要因で、さらにがん病態 の進行に伴う変化や ICI の種類によってこの ADA 産生が大きく異なることがわかりました。

ICI が異物として免疫細胞に認識され、様々な免疫細胞が相互作用することで ADA が産生しますが、 ADA 産生に大きな違い(ダイバーシティ)が生じるには、これらの相互作用のどこかが強くなったり弱くなったりしていると考えられます。この相互作用の違いを解明することで、ADA 産生を介するための弱い相互作用とは何か、また ICI や抗体医薬がヒトとの共生するために必要な性質を明らかにしていきたいと考えています。

#### 自己紹介:

この研究は学生がある日「免疫チェックポイント阻害剤を投与したら、マウスがみんな急死してしまいました」という予期せぬ出来事がきっかけでした。こんなことがヒトで起こってしまってはとの思いで研究に着手しましたが、わからないことだらけです。本領域での共同研究を通じて、メカニズムを解明していきたいと思っています。





## 「弱い結合による糖の選択的吸収と血糖値の維持 |

#### 研究概要:

生命活動に必須の糖分は摂食・排泄の過程で外界から上皮細胞を経由して血液中に取り込まれ、血糖値(80-139mg/dl=4.4-7.7mmol/L)が維持されています。血糖値が高すぎても低すぎても病気を発症します。このちょうど良いレンジを維持しているのが、グルコーストランスポーター群と糖との弱い相互作用(Km:3-20mmol/L)です。グルコーストランスポーター群は、この弱い相互作用を基盤として、我々が口にする自然界の種々の糖類から、糖と類似した毒を排除し体に必



**藤原 祐一郎** 香川大学 医学部

須の糖類と選択的に結合して体内へ吸収し臓器に分配します。本研究では、上皮細胞の膜で糖の輸送を担う、Na/グルコース共輸送型トランスポーター(SGLT)およびグルコーストランスポーター(GLUT)が、種々の糖の中から目的の糖を選別し輸送する動作原理を解明します。種々の機能解析手法を用いて、糖と輸送体の弱い相互作用の源泉となる力学の体系化、構造情報に基づいた相互作用因子を明らかにします。

#### 自己紹介:

専門はイオンチャネル、主に日本生理学会で活動。本領域に参加して、分子間相互作用の理解が深まりました。⇒多分野集合の中、私と比較的 affinity 高い分野の方とはすでに頻回に相互作用しております。今後は、多くの異分野の方々と共生して積極的に相互作用し、領域の発展に貢献したいです。

#### 研究紹介 A02 班

## 「脂質を用いた遺伝子導入ベクターが生体内で共生するための統合 理論の構築」

#### 研究概要:

本研究では、カチオン性リポソームなどの脂質を用いた遺伝子導入ベクターの機能、すなわち「遺伝子発現期間」を長期に持続させるためにはどうすれば良いか?という疑問に焦点を当てます。これまでに、カチオン性リポソーム・DNA 複合体のマウス静脈内投与後の肺における遺伝子導入効率について、「ブラウン運動」が一役買っている可能性を見出しております。遺伝子導入過程は搭載した遺伝子が標的細胞の



**麓伸太郎** 長崎大学 医歯薬学総合研究科

核にまで到達して遺伝子発現するまでの長旅ですが、道中、異物として認識されて炎症反応を惹起するなど波乱に満ちており、一筋縄では行きません。この複雑な遺伝子導入過程の中で、「ブラウン運動」がどのような役割を担っているのかについて解明することで、遺伝子導入ベクターにより導入された外来遺伝子が生体内で共生するための統合理論を構築します。

#### 自己紹介:

大学4回生の時から脂質を用いた遺伝子送達法について研究してきました。24年が経ちます。非ウイルスベクターによる遺伝子発現は何故一過性(しかも極端に短い)なのか、ずっと疑問を持ち続けてきました。本研究を通して長期遺伝子発現の実現を目指します。何事も「適度」なことが重要と思っています。物質共生における弱い相互作用にも「適度」が付くのではないかと妄想しています。





## 「味覚受容体と物質の弱い相互作用がもたらす生理反応の解析」

#### 研究概要:

味覚受容体は、食物中に含まれる栄養素などの幅広い化学物質を、「弱い相互作用」で認識して味覚を引き起こす、センサータンパク質です。実は味覚受容体は、口腔内だけでなく、生体内の様々な器官にも発現しており、味覚以外の多様な生理機能に関与する可能性が示唆されています。一方、「味覚受容体が生体内のいつ、どこで、何の物質を感知し、どのような生理反応に関わるか」についての詳細は、全貌が解明されているとはいえません。私たちは、モデル実験動物の1つであるメ



**山下 敦子**岡山大学
医歯薬学域

ダカについて、甘味受容体やうま味受容体に該当する味覚受容体の味物質認識領域タンパク質の立体構造を解明しており、独自の分子レベル機能・構造解析系を確立しています。そこで本研究では、これらの解析系を活用し、生体内の様々な器官で味覚受容体が関わる生理反応について、分子レベルから個体レベルにまたがった包括的解析プラットフォームを構築し、これを用いたケーススタディーを行います。

#### 自己紹介:

専門は構造生物学です。本領域でいろいろ勉強させていただくことで、研究を深化させたいです。研究室 HP: https://www.pharm.okayama-u.ac.jp/lab/a\_yama/Structure/Top.html 心に共生する歌は「ガラスのブルース」です。





## 研究紹介 A03 班

「腸管免疫系の機能解明を志向した磁場による細胞外カルシウム動態制御 法の開発|

#### 研究概要:

本研究では、腸管上皮細胞に発現するカルシウム感受性受容体(CaSR)の活性を、磁場で制御するナノ粒子の開発に取り組みます。カルシウムイオンをリガンドとする CaSR は、甲状腺細胞、海馬神経細胞、免疫細胞、腸管上皮細胞など、生体内に幅広く発現することが知られています。中でも、腸管上皮細胞に発現する CaSR は免疫寛容を担い、腸内細菌との共生バランスを調節することが示唆さ



**岡田 智** 東京工業大学 科学技術創成研究院

れています。実際に、CaSR機能不全マウスは、腸内細菌の組成が野生型から大きく変化しており、潰瘍性大腸炎を発症することが報告されています。本研究では、磁性ナノ粒子と磁場を用いて、腸内CaSRの活性を制御し、宿主と腸内細菌の共生メカニズム解明と炎症性腸疾患治療につながる技術の開発を目指します。

#### 自己紹介:

今でこそ分子プローブの合成と応用研究に携わっていますが、私の研究人生は、フィリピンの伝統発酵食品「Burong Isda」から単離された乳酸菌の研究がスタートでした。それから紆余曲折 15 年経過し、これまでに培った技術で、腸内細菌との共生関係を明らかにしていければと思います。

## 研究紹介 A03 班

「制御性 B 細胞を用いた物質共生制御 |

## 研究概要:

近年、ガンをはじめとして様々な疾患の治療に、バイオ医薬品が用いられていますが、その投与によって、抗薬物抗体が産生されることにより、治療効果が低減されるなど問題が生じています。それに対し、バイオ医薬品に免疫学的寛容を誘導することが一つの解決策であると考えられます。一方で、免疫系全体を抑制してしまうと易感染症やガン発症のリスクを誘発しますし、抗薬物抗体を産生す



田中伸弥 九州大学 生体防御医学研究所

るのは B 細胞ではありますが、非自己であるバイオ医薬品の一部を外来抗原として提示する細胞に対しては、同抗原を認識する T 細胞が活性化し、攻撃を加えること、また他の免疫細胞が活性化することにより不要な炎症を生じるリスクも生じえます。従って、理想的にはバイオ医薬品を認識するこれら B 細胞、T 細胞を特異的に抑制すること、すなわちバイオ医薬品のみに寛容を誘導することが求められます。本研究計画においては、特定の抗原特異性を持つ B 細胞を選択的に標的化し制御性に転換すること、抗原の認識連関という免疫学の基礎的概念に基づき、この制御性 B 細胞をもって T 細胞を抑制することを基本的な戦略として用います。それにより特定の抗原に対する寛容を誘導すること手法を樹立することで、バイオ医薬品、特に抗体医薬と生体の"共生"を目指します。

#### 自己紹介:

これまで、免疫学の基礎研究に従事し、主に T 細胞、B 細胞といったリンパ球の分化、制御、それらの相互作用について明らかにしてまいりました。本領域に参画される異分野の様々な研究者の方々と領域内において"共生"し、"相互作用"することを通じて、物質共生の実現に貢献できるよう努めたいと思います。その結果、自身のサイエンスの幅が広がることを期待しています。



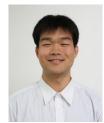


## 研究紹介 A03 班

## 「弱い相互作用を用いた有機 – 無機複合核酸送達システムによる N A S H 治療法の開発 |

#### 研究概要:

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は先進国で患者数が急増しており、進行すると肝硬変や肝臓がんを誘導する基礎的疾患である。NASHの基盤病態は炎症であり、特に肝組織マクロファージであるクッパー細胞による炎症性サイトカインの産生や血中マクロファージの誘引が NASH 進行の要因である。本研究では、アポトーシス細胞が提示するホスファチジルセリン(PtdSer)が弱い相互作用を介してマクロファージ系細胞の



中川 泰宏 東京工業大学 物質理工学院

発現型を制御し、炎症性サイトカインの産生を抑制するという機能を応用し、肝組織修復機能を有する核酸医薬と組み合わせた新奇治療法の開発に取り組む。貪食系細胞(クッパー細胞)への核酸送達はエンドソームによる消化を効率的に回避することが重要であるという背景のもと、エンドソーム内で自己崩壊しpH低下を防ぎつつ(核酸医薬の消化を防ぎつつ)核酸を放出可能な材料として、中空状にナノ構造を制御した水酸アパタイト粒子を核酸担持部位として選択した。本研究は、アポトーシス細胞-貪食系細胞間の弱い相互作用を介した免疫改質現象を高分子材料での再現を試みるものであり、材料であるがゆえにその構造・機能の最適化や、将来的には具体的な弱い相互作用の特定に寄与できると考えられる。

### 自己紹介:

私はもともと高分子バイオマテリアルの研究をしておりましたが、現所属では無機バイオマテリアルの研究も進めております。本研究領域の目的に「生体とマテリアルとの共生」とありますが、私の研究課題では「有機材料と無機材料の共生」の実現も同時に挑戦するものであります。様々な物質共生の実現に取り組む事で、本研究領域へ貢献できるよう邁進いたします。

## 研究紹介 A03 班

「Molecular Shielding 効果による生体分子保護作用の解明と分子設計」

#### 研究概要

両性電解質高分子に、細胞の凍結保護活性やタンパク質の凝集抑制活性があることを報告してきました。凍結時には氷晶の形成に伴う濃縮が起こり、細胞が脱水されます。またタンパク質の凝集は、水和構造が破壊されることにより起こるといわれています。つまり、どちらの保護作用も脱水ストレスの抑制効果であると考えられますが、共通したメカニズムは解明されていません。高分子がどのように細胞やタンパク質を脱水などの高ストレス条件下から保護しているかを、分子間の弱い相互作用の観点から追求していきたいと考えています。極限環境生物と呼ばれる生物が持つ特殊なタンパク質では、乾燥時に細胞膜やタンパク質に覆い被さるような形で保護する Molecular Shielding 効果が報告されています。その効果がどのような構造の高分子で起こるのか、どの程度の強さで相互作用しているのか、などについ



松村和明 北陸先端科学技術大学院 大学 マテリアルサイエンス系

て分光学的手法や熱測定により定量的に解析し構造活性相関を明確にしたいと思っています。生体分子の 保護作用という観点から物質と材料の共生について学びながら研究を進めていきたいと考えています。

## 自己紹介:

高分子を用いたバイオマテリアルを研究してきました。細胞や生体物質保護作用のある高分子を見つけたときはとてもわくわくしました。あのわくわくをもう一度と常々考えながら研究を続けていますが、今回、弱い相互作用というキーワードを見つけたときは、まさにこれだと思いました。是非一緒に楽しく研究させて下さい。





### 研究紹介 A03 班

## 「精密に構造制御された双性イオンポリマーと生体膜の相互作用」

### 研究概要:

一般的に相互作用が弱いとされる双性イオンポリマーと細胞膜表面の相互作用について調べることを本研究の目的としています。特に、双性イオンポリマーの化学構造および、温度、塩濃度、塩の種類などの環境の変化により細胞膜表面との相互作用がどのように変化するのかを調べます。具体的には、細胞膜の最表面に存在している親水性のホスホリルコリン(PC)基に類似した構造を持ち、できるだけシンプルな構造のアミノ基とリン酸をランダムに側鎖結合したポリアンホライトをデザイン・合



**遊佐真一** 兵庫県立大学 工学研究科

成します。このポリアンホライトと PC 基との相互作用について NMR や散乱法を用いて調べています。しかし合成したポリアンホライトと実際の細胞膜の相互作用を調べるのは複雑なので、まずは細胞膜の最表面を単純化したモデルとしてポリ(2-メタクリロイロキシエチルホスホリルコリン)(PMPC)とポリアンホライトの相互作用を調べます。次に表面に PC 基を表面に持つベシクルとの相互作用、さらに赤血球などの細胞との相互作用を評価します。

#### 自己紹介:

高分子の精密ラジカル重合に関する研究と、水溶性高分子の会合挙動について調べています。さまざまなバックグラウンドを持つ研究者が集う「物質共生」の中で、多くの共同研究を行えることを楽しみにしています。なるべく関連性無さそうな事象を、組み合わせることで斬新なアイデアが生まれると思っています。高分子合成やキャラクタリゼーションでお困りの方は、ぜひ声をかけてください。

#### 研究紹介 A03 班

「一次元ナノ材料の長さの精密制御に基づく共生型DDSキャリアの開発」

#### 研究概要:

ドラッグデリバリーキャリアに用いる材料にも、生体との共生が求められます。ドラッグデリバリーキャリアには一般的に球状形態の材料が用いられますが、免疫系細胞によるナノキャリアの認識には、キャリアの形態が大きく影響を与えることが報告されています。特に、フィラメント状の材料やナノファイバーなどの一次元ナノ材料は免疫系による認識を回避し得ることが見出されています。しかし、『長さ』と『生体-材料間相互作用』との相関関係に関する情報は少なく、生体と共生することのできる材料の設計指針は明確ではありま



和久友則 京都工芸繊維大学 分子化学系

せん。その原因のひとつは、『長さ』の異なる一次元ナノ材料を精密に作り分ける手法がなかったためであると考えました。そこで本研究では、ペプチドナノファイバーの線維長をナノメートルオーダーで精密に制御するための新たな方法を新たに開発し、『生体-材料間相互作用』を系統的に調査します。最終的には、形の制御というアプローチに基づき、生体と共生することのできる材料を開発したいと考えています。

#### 自己紹介:

ペプチドやタンパク質をベースとするナノ材料を用いたドラッグデリバリーシステムの開発に取り組んでいます。専門の異なる研究者の方々と交流・共同研究させて頂けることを楽しみにしております。 どうぞよろしくお願いいたします。





## 「物質共生」News Letter vol.2

発行日2022 年 5 月 発行発行責任者山吉 麻子 (長崎大学)

編集責任者 白石 貢一(東京慈恵会医科大学)

令和 2~6 年度文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)

「マテリアルシンバイオシスための生命物理化学」(物質共生)

領域 HP <a href="https://material-symbiosis.jp/">https://material-symbiosis.jp/</a>
連絡先 material.symbiosis.2020@gmail.com