



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)「物質共生」

マテリアル・シンバイオシス のための生命物理化学

「物質共生」

News Letter Vol. 4

June. 2023

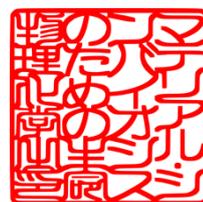
文部科学省科学研究費助成事業

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



News Letter Vol. 4 June 2023



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のための生命物理化学」

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」 後半期を迎えての領域代表・総括班メンバーの目標・意気込み	1	
研究紹介 (公募班)			
<A01 班>			
岡本 行広	大阪大学	大学院基礎工学研究科3
片平 正人	京都大学	エネルギー理工学研究所3
北尾 彰朗	東京工業大学	生命理工学院4
幸福 裕	東京大学	大学院薬学研究科4
林 智広	東京工業大学	物質理工学院5
深井 周也	京都大学	理学研究科5
本田 雄士	東京工業大学	科学技術創成研究院6
森本 雄祐	九州工業大学	大学院情報工学研究院6
<A02 班>			
鬼塚 和光	東北大学	多元物質科学研究所7
神谷 由紀子	名古屋大学	工学研究科7
佐藤 伸一	東北大学	学際科学フロンティア研究所8
橋本 朋子	信州大学	学術研究院繊維学系8
森本 展行	島根大学	学術研究院機能強化推進学系9
<A03 班>			
岡田 智	東京工業大学	科学技術創成研究院9
河本 佑介	京都大学	薬学研究科10
真栄城 正寿	北海道大学	工学研究院10
朴 昭映	大阪大学	免疫学フロンティア研究センター11
山下 忠紘	慶応義塾大学	理工学部11
遊佐 真一	兵庫県立大学	工学研究科12
弓場 英司	大阪公立大学	大学院工学研究科12
報告			
「1 st Material Symbiosis International Symposium/3 rd GI-Core/GSD International Symposium」	13	
編集後記	15	



「物質共生vol4発刊」

巻頭言

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・シンバイオシスのための生命物理化学」(物質共生)
～ 後半期を迎えて ～

「ハピネスと物質共生」

2023年4月、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」は2期目の公募研究を迎え、早くも後半戦がスタートいたしました。2023年5月には、ここ数年、我々人類を大いに混乱させた「新型コロナウイルス感染症」が5類感染症に移行し、同年5月15日～18日に福岡で開催された第3回領域会議は、ハイブリッド形式ながら殆どの班員の対面参加が叶いました。後半戦をこのようにキックオフできたこと、まずは大変嬉しく感じ入っているところであります。

さて、私が最近ハマって、第1回領域会議(& ニュースレター第1号)でも紹介させて頂いた、矢野和男先生(日立製作所)の著作「データの見えざる手」ですが、その後、続編として「予測不能の時代」が刊行されておりますので、ここで少しご紹介させていただきます。この著書「予測不能の時代」では、(コロナ禍がまさにその代表例であります)我々の予測しなかった事態が起りやすく、この世界は以前にも増して移ろいやすく予測不能になったことが述べられており、企業はこれまでのルールに則るだけでは「予測不能の時代」に対応できず、「いかに変化に適応するか」という能力が大事であると書かれております。そして、予測不能な変化に立ち向かえる組織の4原則とは、①実験と学習、②上位目的へのこだわり、③自己完結的な機動力、④前向きな人づくりへの投資、ということが述べられていました。特に④については、前著「データの見えざる手」の中でも「幸せな人は仕事ができる」ということがビッグデータから解析されておりましたが、続編の本著の中でも「幸せな組織では営業の生産性は3割程度、創造性は3倍も高い」ということが、またもやビッグデータから示されておりました。

このことに目を向け、本領域では各研究発表の冒頭に「最近あった嬉しかったコト」を短く紹介して頂くことにしております(実は、私の研究室でも実践しております)。最近では、ここに力を入れてスライドまで作成くださる班員が増えており、時間制限を設けるほどになってきておりますが(笑)、これが結構面白い。研究内容だけ聴いていると判らない班員のの人となりや垣間みたり、これを話題に班員らの会話も増えて交流も深まっているように感じます。

本領域は、班員が心から「楽しい」と思える研究に専念してもらいたいと願っています。そして、その研究内容は、必ずしも「スグに世の中の役に立つ」必要はありません。ぜひベーシックなサイエンスを楽しんでいただき、真の物質共生研究を花開かせていただければと切に願っております。



領域代表

山吉 麻子

長崎大学大学院
医歯薬学総合研究科



後半期を迎えての総括班メンバーの目標・意気込み

- ・ 下記の項目に重点的に取り組む。1) X線結晶構造解析、NMR解析、クライオ電顕解析を駆使して、表面受容体とリガンドの構造決定を班員と連携してさらに進めたい。特に、Cryo-ETの構造解析の手法を汎用性の高いレベルになるように整備したい。2) 受容体結合のメカニズムや化合物スクリーニング等の成果を班員と連携して物質共生の材料設計・作成に活かしたい。最後に、共同研究いつでも welcome です！
- ・ 免疫学領域に主軸を置き、RNA制御を中心とした様々な免疫応答に興味を持ち研究を進めています。RNA結合タンパク質によるRNA認識においても、その相互作用の強さは様々でありまだまだ未解明な領域が多く残されています。本学術研究も後半に入りましたが、このような角度から新しい流れを作っていければと思っています。
- ・ 生体に対して材料を「寛容」させるためのナノ粒子製剤の開発に成功しました（特許出願中、論文投稿中）。第二期はこれをブラッシュアップしつつ、生体と医薬品の共生を達成します。また、生体がステルスポリマーを認識する最初のイベントにおいて、認識機構の一端を明らかにしました（論文準備中）。第二期はこの知見をもとに、認識を「回避」する材料を開発します。
- ・ 少しずつ「物質共生」とは何か？というのが見え始めている気がします。後半期はさらに明確に物質共生を定義できるような仕事をしていければと思います！



研究紹介 A01

「脂質ナノドメインとの弱い相互作用解析法に関する研究」

研究概要：

本研究で用いる脂質膜は、分子同士が弱い相互作用で形成されており、しかも分子が秩序配向性を持ち、限定された二次元平面に凝縮されている。このような、溶液とは異なる環境での弱い相互作用の解析法に関する研究を目的とする。細胞膜は不均一な分子分布を示し、相分離(ナノドメイン、ラフト)を呈している。このラフトは、ナノサイズであり、形成・消滅を繰り返すダイナミックな特徴を有し、毒素/ウイルスとの結合による疾患やシグナル伝達をはじめ、多くの生命現象に関与していると報告されている。このため、脂質ナノドメインとの弱い相互作用に関する研究は細胞機能の解明において重要と考えられる。これまで我々は、バルク水相からのアプローチによりナノドメインとの相互作用に関する研究を実施し、ナノドメインのキラル認識能の誘発といった成果を得てきた。本提案では、もう一つの相互作用形態である脂質膜内での側方間での相互作用に関して研究を行い、(i)ドメインの形成/消滅に関係する弱い側方間の相互作用、(ii)ドメインに取り込まれる物質(寛容される)と取り込まれない物質(排除・回避される)の評価を定量的に解析可能とすることを目指す。

自己紹介：

高分子・分析化学・化学工学と所属や研究対象が変化(弱い相互作用? :自分で変えたいわけではなかったのですが・・)してきました。しかし、本申請に際して、『分離分析』を軸に、「相互作用」が自分にとっての大きな課題の一つであり続けていること(強い相互作用)を再認識しました。脂質膜における弱い相互作用の意義を理解するためにも、強い相互作用(粘り強く、共同研究などで)で頑張っていきたいと思えます。よろしくお願ひします。



岡本 行広
大阪大学
基礎工学研究科

研究紹介 A01

「ヒト生細胞中における相互作用の測定・解析手法の開発と応用」

研究概要：

生体高分子の構造・ダイナミクス・相互作用は、希薄な試験管内と分子で込み合った生細胞中とは異なる可能性が高い。我々は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、生細胞中における生体分子の挙動を解析する方法論を開発した。今回 HIV の病因性タンパク質 Tat に対する RNA アプタマーをヒト生細胞に導入し、RNA アプタマーと細胞の状態を同法でモニタリングする事で、双方が健全な状態にある事を検証する。これにより、マテリアル(RNA アプタマー)と生体の「物質共生」が成立している事を確認する。その上で、RNA アプタマーがヒト生細胞中において Tat と効率的に結合して捕捉できるのかを検証すると共に、相互作用様式の実態の解明を行う。また、創薬のターゲットともなっている 4 重鎖核酸構造を安定化ないしは不安定化する低分子化合物・タンパク質をヒト生細胞に導入し、低分子化合物・タンパク質と細胞の状態をモニタリングする事で、マテリアル(低分子化合物・タンパク質)と生体の「物質共生」が成立している事を確認する。その上で、4 重鎖核酸と低分子化合物及びタンパク質との相互作用のヒト生細胞中における実態の解明を行う。

自己紹介：

学術変革のような大きな研究班に参加すると、普段自分が参加する学会では出会う事のない人と出会って刺激を受け、新しい共同研究が始まる事がある。また、参加時には酒を飲んでいただけの仲なのに、何年かしてから共同研究の声を掛けてもらった事もある。時に出会いの奇跡を体感できるのが、研究班のように思う。



片平 正人
京都大学
エネルギー理工学研究所



研究紹介 A01

「最先端シミュレーションによる物質共生に関わる相互作用の定量的予測」

研究概要：

本公募研究では、最先端の分子シミュレーション法を用いて、マテリアルと生体分子間の「弱い相互作用」によって構築される複合体立体構造とその結合親和性を予測し、これらが物質共生にもたらす効果を原子分解能で動的に解明することを目指します。具体的には、超並列計算に最適化した PaCS-MD/MSM 法をマテリアルと生体分子の相互作用研究用に改良し、複合体立体構造予測や結合親和性予測法の開発を進めます。また開発した方法を用いて物質共生の理解に重要な分子間相互作用、例えば PEG と抗 PEG 抗体が形成する複合体などの研究に応用することで、物質共生に関わるマテリアルやリガンドが引き起こす分子レベルの効果を解明します。更にマテリアルなどの微細な分子構造の違いを「弱い相互作用」等を通じて区別する分子認識機構を明らかにします。

自己紹介：

我々が開発してきた分子シミュレーション法は、これまで天然のバイオ分子や薬などにしか応用していませんでした。前回の公募研究よりこの領域に参画させていただく機会をいただくことで PEG と抗 PEG 抗体の相互作用などたくさんの共同研究を開始することができ、おかげさまで研究の視野を大きく広げることができました。今回の公募では、これまでの研究に加えて更に新しい共同研究も進めたいと考えています。



北尾 彰朗
東京工業大学
生命理工学院

研究紹介 A01

「NMR 法を用いたリガンド-受容体間の弱い相互作用によるシグナル伝達制御機構の解明」

研究概要：

免疫応答は、多様なリガンドと免疫系受容体間の動的で「弱い相互作用」を起点とし、多段階、多点での相互作用を伴いながら開始されます。私たちは、核磁気共鳴 (NMR) 法を用いて、受容体とリガンドの相互作用を構造生物学的に解明する研究、および受容体の動的な構造変化が、どのようにシグナル伝達の強度や特性と関わっているかを解明する研究を推進してきました。本研究では、これらの実績を統合的に活かすことで、多段階、多点での「弱い相互作用」が、どのように受容体の動的な構造変化と共役するか、その結果、シグナル伝達などの細胞応答をどのように制御するか、を構造生物学的に解明することを目指します。特に、受容体とリガンドの相互作用のわずかな違いにより、なぜ大きくシグナル伝達活性が変化するのか、そのメカニズムを明らかにします。これにより、リガンド-受容体間の「弱い相互作用」による細胞応答制御の解明に向けて、新たな方法論を確立していきます。

自己紹介：

専門は、核磁気共鳴 (NMR) 法を用いた構造生物学で、これまで、主に膜タンパク質の解析を進めてきました。領域内でのコミュニケーションにより、新たな視点を取り入れ、また、新たな課題にも挑戦することで、領域の発展に貢献していきたいと考えております。



幸福 裕
東京大学
大学院薬学系研究科



研究紹介 A01

「結合自由エネルギーの原子分解能マッピングによる分子認識経路の探索」

研究概要：

本研究では、生体分子の特異的な分子認識プロセスにおける、生体分子表面の官能基の配置、局所的な構造の役割の解明を目指します。単一分子力学測定法を用い、特異的相互作用を示すリガンド、非特異的相互作用のみを示す非リガンド分子、それぞれに対する結合自由エネルギー地形図を原子スケールで得ることで、ランダムな分子会合体から、完全結合状態に至る分子認識プロセスにおける分子表面の役割を明らかにします。従来、生体内の分子認識は「立体配座選択」、「誘導適合」のコンセプトの組み合わせで考えられることが多かったのですが、本研究で得られる生体分子表面全体の結合自由エネルギー地形図、タンパク質の高精細立体構造データ、分子シミュレーションを組み合わせることによって、進化の過程で最適化されてきた、高効率な分子認識の機構を明らかにしたいと考えています。

自己紹介：

もともとは固体物理研究分野で計測装置の開発を行っていましたが、博士研究員時代に材料を認識するペプチドの研究に携わって以来、細胞・生体分子の多彩な機能に感銘を受け続けています。本領域での交流・共同研究を通じて、生命の不思議さ、さらには物質共生に深くのめり込んでいきたいと考えております。



林智広

東京工業大学
物質理工学院

研究紹介 A01

「シナプス接着分子と足場タンパク質との弱い相互作用の可視化による結合選択性の解析」

研究概要：

神経細胞は、信号伝達に特化した接着構造であるシナプスを介してつながって回路を形成します。シナプス接着タンパク質群 (Synaptic Cell Adhesion Molecules; SynCAM) は接着構造を構成する分子で、シナプスの形成や維持などの重要な役割を担います。SynCAM は、細胞外で別の SynCAM と相互作用すると同時に、細胞内では足場タンパク質である Membrane Associated Guanylate Kinase (MAGUK) タンパク質群と相互作用します。本公募研究では、SynCAM 群の細胞内領域と MAGUK タンパク質群との相互作用様式を解析することで、シナプスの形成・維持に重要な分子機構の一端を明らかにします。細胞内での分子間相互作用を可視化する Fluoppi 法を利用して、複雑な相互作用を解析し、特異性や結合能を評価します。新たに見出される分子機構は、物理化学的手法を利用した分子間相互作用測定によって検証し、立体構造解析によって原子レベルで理解します。これらの研究を通じて、本領域における「弱い分子間相互作用のイメージングと定量的測定手法の開発」に貢献します。

自己紹介：

構造生物学者が専門ですが、本公募研究では、神経シナプスの細胞接着分子と足場タンパク質との分子間相互作用を細胞内で可視化する解析を軸とした研究を行います。多様な分野の専門家が集まった領域でするので、これまでに気付かなかった新たな視点が発見できることを期待しています。



深井 周也

京都大学
大学院理学研究科



研究紹介 A01

「分光学的手法と顕微鏡技術を融合させた多点的相互作用観測技術の開発」

研究概要：

本計画研究では、分光学的手法と顕微鏡観察技術を駆使することでナノ粒子に複数搭載された標的指向性(リガンド)分子と細胞表面の受容体の多点的相互作用を直接的に解明します。ドラッグデリバリーシステムなど研究においてリガンド分子(抗体やペプチドなど)を用いたアクティブターゲティングは腫瘍など目的の疾病箇所に選択的かつ高効率で薬剤およびナノ粒子を集積できることから、長年に渡り世界中で研究されています。その中で高分子およびナノ粒子にリガンド分子を複数導入することで受容体と多点的な結合を可能にさせる多点的相互作用は標的細胞との結合力を飛躍的に向上させる有効な1つのアプローチとして知られています。一方、これまで複数リガンド分子を導入することで結合力および取り込み量の向上は確認できているものの細胞上の受容体とナノ粒子の多点的相互作用を直接的に証明・観察することはできていません。そこで本計画研究では、近年進歩が著しい分光学的手法と顕微鏡技術を駆使することで、受容体と標的指向性分子の多点的相互作用を直接的に観測することを目的とし、この新しい観測技術の開発をとおして領域目標の達成に貢献していきます。

自己紹介：

学部4年生のとき、大学院のオープンキャンパスで目的の研究室見学終わった後に、全然興味も知識も無かった DDS 研究をしていた西山伸宏教授の部屋の門を叩いたのが2013年、気がついたら修士・博士課程を西山研究室を過ごし、更には助教になっていました。偶発的な人と人とのつながり自体は弱い相互作用ですが、そこに時間というファクターが加わることで強固な多点的相互作用になり、ネットワーク構築に繋がるのではないかと考えています。



本田 雄士

東京工業大学
科学技術創成研究院

研究紹介 A01

「細胞膜近傍局所 pH に依存した細胞ダイナミクスの計測」

研究概要：

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まだ十分に確立されていません。また、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。本研究課題では、前回の公募研究で開発した技術を発展させることで、細胞内 pH を1細胞局所レベルでタイムラプス計測可能なナノ pH モニター技術を確立させ、1細胞内の局所 pH 勾配ダイナミクスが膜タンパク質機能に与える影響を明らかにすることを目的とします。これにより、膜タンパク質の基質との相互作用の環境場を正確に知ることができ、膜タンパク質が細胞膜近傍においてどのようなイオン環境を感知してダイナミックに機能しているかを知ることができます。本研究により、創薬ターゲットの膜近傍環境を定量す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：

細菌や微生物を計測対象として、細胞内の各種イオンやシグナルのダイナミクスを可視化する手法の確立を行っています。計測が容易な微生物を利用することで、マテリアル研究との橋渡しになるようなことを提案できればと思いながら、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です。



森本 雄祐

九州工業大学
大学院情報工学研究



研究紹介 A02

「核酸関連分子相互作用の大規模解析と物質共生研究への活用」

研究概要：

RNA 動的・高次構造・RNA-タンパク質複合体形成の包括的な理解は、未知の細胞内 RNA 機能を発見・解明していくために極めて重要です。また、オリゴ核酸-タンパク質間相互作用を大規模に解析する技術は核酸医薬品候補の機能理解・未知なる機能の発見にとって極めて重要です。本研究では、研究①：核酸-タンパク質間相互作用大規模解析、研究②：RNA-低分子間相互作用大規模解析を行い、RNA や核酸医薬品候補に関連する様々な相互作用大規模情報を一過性、弱い相互作用のものも含め取得することを目指します。さらにその大規模情報を活用することで、特定の高次構造（主に G4 重鎖構造）や核酸医薬品候補に結合するタンパク質の同定・機能解明（研究①）、動的・高次構造モチーフの探索とマッピング（研究②）を目指します。結合部位周辺で進行する共同研究グループ独自の光触媒ラベル化反応を利用することで、既存の情報と比較して、一過性、弱い相互作用を見逃さない大規模情報を構築し、さらにその情報を活用したデータ駆動型研究を、事例をもって示すことで、核酸が関連する多くの物質共生・生命科学への大きな貢献を目指します。

自己紹介：

有機化学を基盤に様々な核酸関連技術の開発に取り組んでいます。生体分子（特に核酸）の化学反応を好んで研究しています。今回の研究内容はすでに多くの共同研究者のサポートから成り立っているものですが、領域内でさらに研究交流を深めることで、たくさんの共同研究ができればうれしいです。どうぞよろしくお願いいたします。



鬼塚 和光

東北大学
多元物質科学研究所

研究紹介 A02

「人工核酸の安全性・毒性を制御する細胞内相互作用パラメーターの取得」

研究概要：

皆様ご存知のように核酸医薬品は、DNA や RNA の類似した化学構造をもつ核酸様分子（人工核酸）からなる化合物であり、これが、生体内、細胞内を通過し、標的である核酸分子（主に RNA）に作用することで機能を発揮します。生体・細胞にはタンパク質や脂質などの様々な生体分子が存在しており、これらの分子が核酸医薬品の送達を補助することもあれば、核酸医薬品にとって障壁となる場合もあります。なかでも、核酸医薬品における重要課題である毒性や細胞取り込みにおいては、まさに生体分子と核酸医薬品の相互作用がカギとなっています。私たちのグループでは、核酸医薬品の基盤分子である人工核酸の化学構造に基づき、人工核酸と細胞および生体分子との間の相互作用情報を抽出し、相互作用のパラメーター制御による核酸医薬品設計の高度化を目指します。具体的には、核酸医薬品の基盤である人工核酸の化学的特徴（化学構造、立体構造）に着目し、人工核酸の細胞内輸送の分子機構と人工核酸の化学構造の連関の解明、核酸医薬品の構造（化学構造と配列情報）に起因する細胞内毒性の制御法の開発、また毒性予測を可能にする手法開発も試みたいと思っております。

自己紹介：

本年 4 月に神戸薬科大学へ異動したばかりで現在絶賛研究室の立ち上げ中でございます。本領域に参加されている核酸化学の先生方、バイオマテリアル研究や構造解析・イメージング解析を専門となさっている先生方との交流を楽しみにしております！



神谷 由紀子

神戸薬科大学
薬学部



研究紹介 A02

「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、「物質共生を達成す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。

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、触媒の周辺の数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。本研究では第一期に開発した(1)共生材料の機能を損なわずに導入化可能な光触媒構造、(2)一重項酸素(1O_2)を活用した光触媒の近傍約十ナノメートルの空間で完結するタンパク質化学標識法、(3)標識タンパク質を同定できるプロテオミクス技術、を組み合わせた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：

お酒の美味しい東北にコロナ禍で引っ越してきて、本格的な日本酒研究が停滞していましたが、ようやく本格的な活動ができております。肝臓を傷めすぎないように気を付けて研究を楽しみたいと思います。共同研究者の先生方、来仙をお待ちしております。



佐藤伸一

東北大学 学際科学フロンティア研究所

研究紹介 A02

「高分子バイオマテリアルの生体と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が生体と「物質共生」するための材料側の表面特性パラメーター解明を目指します。材料特性の中でも高次構造や結晶性といった各高分子がそれぞれ示す表面特性が、細胞や組織との間の相互作用に寄与するのではないかと考えています。表面特性のみ異なる各高分子バイオマテリアルを作製し、細胞・組織と接触させた際の生体側の反応を多角的に調べ、物質共生を左右する高分子バイオマテリアルの表面特性パラメーターを把握したいと考えています。

自己紹介：

これまで遺伝子キャリアーや創傷被覆材、吸収性縫合糸などへの展開を指向した高分子バイオマテリアルに関する研究に携わってきました。引き続き、体内で有効に働いてくれる高分子バイオマテリアルの生体との物質共生パラメーターに関わる知見を積み上げ、本領域の発展に少しでも寄与すること、また今後の新規材料開発につなげることを目指して精進いたします。



橋本 朋子

信州大学
学術研究院繊維学系



研究紹介 A02

「物質と細胞膜との弱い相互作用の機序解明とパラメーター化」

研究概要：

物質-細胞膜間における相互作用は、概ね弱いながらも影響力は高く、その理解と調節が免疫応答制御を実現する次世代の薬物およびナノキャリア創製に必要な要素であると考えられる。本研究では、(i)人工細胞膜としてリン脂質組成とサイズをコントロールできるリポソーム、(ii)ツビッターイオン型ポリマーやポリエチレングリコール(PEG)などのバイオイナートポリマー、の組み合わせから、それぞれの溶液特性評価とともに各種の蛍光法を駆使することで、関連するパラメーターの抽出・多元系相図の作成により弱い相互作用の解明を試みる。さらに細胞内への移行挙動との相関性を精査することで、「バイオイナートさとは何か」を細胞膜との相互作用における定量的な観測から再定義し、バイオイナートさとバイオアクティブさを併せもつ物質共生材料創製に有効な指針を構築していきたいと考えています。

自己紹介：

水溶性・刺激応答性・ツビッターイオン型などの高分子を用いた自己組織化ナノ粒子の設計や制御、細胞内ナノキャリアとしての応用を目指した研究を行ってきました。領域内の専門の異なる先生方とのインターアクションや測定拠点の利用から新たな展開が生まれてくるものと楽しみにしております。これからどうぞよろしくお願いたします。



森本展行

島根大学

材料エネルギー学部

研究紹介 A03

「磁場によるカルシウム感知受容体を介した免疫制御法の開発」

研究概要：

生体内カルシウムイオン (Ca^{2+}) の濃度は、Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) であるカルシウム感知受容体 (CaSR) によって調節されています。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おり、細胞外 Ca^{2+} 濃度や免疫応答の制御に関わ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、腸管バリア形成によって、腸内細菌と宿主の共生に関与することが示唆されています。その一方で、CaSRの詳細な機能解明はほとんど進んでいません。そこで本研究では、物質共生第1期目の公募研究の成果に基づき、磁場に応じて Ca^{2+} に対する親和性が変化する磁性ナノ粒子を開発します。磁性ナノ粒子と磁場照射の組み合わせにより Ca^{2+} 濃度を変化させ各種細胞の CaSR を活性化・不活化することで、磁場によって生体免疫応答を制御する技術を確立することを目指します。

自己紹介：

第1期に引き続き、研究させて頂けることになりました。本研究は、私の専門分野であるMRI造影剤などにも応用可能であり、生体分子の相互作用を *in vivo* イメージングもしくは NMR relaxometry で計測する上で有用です。1期目はあまり共同研究ができませんでした。2期目は共同研究を通じて皆さまと共生し、領域貢献させて頂けると幸いです。



岡田 智

東京工業大学

化学生命科学研究所



研究紹介 A03

「Toll-like receptor との疎水性相互作用を利用した新規核酸医薬品の開発」

研究概要：

核酸分子の疎水性修飾は、その細胞内送達の促進や、標的タンパク質との親和性を向上させることが知られており、核酸医薬の機能向上に使われることが期待されています。また核酸分子が Toll-like receptor (TLR) に結合して自然免疫応答を誘導することを利用したワクチンのアジュバントの研究が進められてきました。しかし、核酸分子上の疎水性修飾が TLR との相互作用、及び自然免疫応答に与える影響はまだ十分には解明されておられません。

本研究では修飾核酸の合成技術を用いて、疎水性修飾を有する核酸分子と TLR との相互作用の構造活性相関と、それが免疫応答の制御に与える影響を解明して、免疫制御性核酸医薬による免疫治療の効果の向上を目指します。さらに他の核酸医薬の免疫原性を制御する手法の開発を目指します。

自己紹介：

これまで核酸化学をベースとしたケミカルバイオロジー、DDS の研究に取り組んできました。本領域への参画により、学生時代からの憧れで、また私がアカデミックに飛び込むきっかけとなった先生方と肩を並べて研究ができる機会をいただけ、大変嬉しく思います。本領域を通して核酸医薬品の研究・開発に新たなスタンスで貢献したいと思えます。



河本 佑介
京都大学大学院
薬学研究科

研究紹介 A03

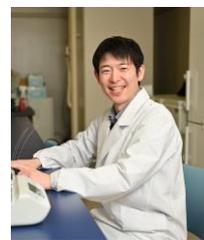
「生体と共生するウイルス模倣エクソソームの開発」

研究概要：

本研究では、細胞外小胞であるエクソソームと生体との共生関係の関わりを取り組み、新たな核酸送達マテリアルの創成を目指します。エクソソームは、細胞から放出される 50~200 nm 程度の脂質で構成されたナノ粒子で、細胞間のコミュニケーションツールとして診断および創薬分野で注目されています。また、最近では、COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種者の血中から、スパイクタンパク質 (S タンパク質) を表面に提示したエクソソームが検出されており、S タンパク質提示エクソソームは、生体と共生している可能性が示唆されています。また、エクソソームの表面には、テトラスパニンファミリーやインテグリン、MHC 分子など、さまざまなタンパク質が提示されており、臓器指向性や細胞接着などの役割を担っています。本研究では、S タンパク質を提示したエクソソームを人工的に作製し、エクソソームの物理的・生化学的な特徴が核酸送達能に与える影響を解明します。これによって、天然の S タンパク質提示エクソソームと生体との共生関係を理解し、新たな核酸送達マテリアルを創成します。

自己紹介：

分析化学やマイクロ流体デバイスに関する研究に携わってきました。最近では、マイクロ流体デバイスを用いた脂質ナノ粒子作製技術の開発に関する研究を主に進めています。放射光を利用した自分割測定や免疫測定デバイスなど、様々な分析手法も提供できますので、領域の皆様とうまく共生して、研究領域の発展に貢献したいと思えます。



真栄城 正寿
北海道大学
大学院工学研究院



研究紹介 A03

「アミノ酸-核酸ハイブリッド分子を用いたイムノモジュレーターの開発」

研究概要：

本研究では、アミノ酸と核酸を融合したバイオハイブリッド分子 (Amino acid-Nucleic acid Hybrids, ANHs) を用いて分子標的薬を開発することによって、生体内免疫反応の制御やそのメカニズムを解明することを目的とします。アミノ酸と DNA が持つ優れた特徴 (多様な高次構造、金属配位能、ルイス酸触媒機能など) に着目し、二つの生体分子を融合・精密制御することでシンバイオティックマテリアライブラリーを構築し、免疫反応を制御するタンパク質を標的とするイムノモジュレーター (Immunomodulator) の開発を目指します。また、生体分子であるアミノ酸を導入することにより、核酸分解酵素耐性や血清中安定性など現在核酸医薬が直面している問題の解決に挑戦します。核酸の高次構造内にアミノ酸を積み上げる技術は DNA ナノテクノロジーと融合することにより生体内で細胞の運命を制御するナノ酵素への応用が期待できます。本研究を通じて生体分子間の弱い相互作用に着目した機能性ハイブリッド分子プラットフォームを構築し、最先端医薬品や生体内機能性材料の開発を支援する基盤技術を確立します。

自己紹介：

DNA 金属酵素や蛍光性核酸など化学修飾核酸の開発と応用に関して研究を進めています。新しい研究分野に飛び込むことが好きで、これから多様な分野の先生たちと交流を行い、共同研究できることを楽しみにしております。今後ともどうぞよろしくお願い致します。



朴 昭映

大阪大学

免疫学フロンティア研究
センター

研究紹介 A03

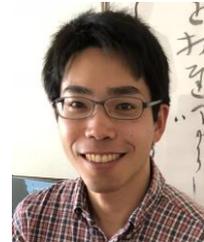
「足場曲率と細胞結合リガンドのエンジニアリングによる細胞の表現型制御」

研究概要：

本研究計画は、「足場の曲がり具合を使って、細胞の表現型を積極的に操作できないか？」という問いを追求します。プラスチック製の平坦な細胞培養皿は、研究者達が膨大な努力の末に辿り着いた、細胞培養技術のゴールドスタンダードです。一方で近年、バイオマテリアルの設計・加工技術が発展するにつれて、立体的な環境で培養された細胞が、平面上とは異なる振る舞いを示すことが明らかになってきました。細胞は、足場の形状をどのような情報として扱うのか？その詳細はよく分かっていません。本研究は、足場の形状を「曲率」という比較的単純な幾何パラメータで規定し、様々なスケールの曲がり具合を持ったハイドロゲル製培養足場を作製します。さらにハイドロゲル表面に、細胞が接着できる様々な結合モチーフを導入します。そして、様々な曲率・結合モチーフを持つハイドロゲル足場の上で細胞を培養し、その内部で起こるシグナル伝達を解析します。このような試みを通じて、形状と化学組成を組み合わせた、細胞内部のシグナルに働きかける新しいバイオマテリアルの設計可能性を追求し、物質共生という新しい学理の樹立に貢献したいと思います。

自己紹介：

「お前たち、曲面と共生してくれないか…？」毎日そう問いかけながら、血管平滑筋細胞を曲がった材料の上で培養してきました。彼らは生体内で管を作っているくせに、99%曲面とは共生してくれません (特に凹面が嫌い)。そんな彼らを曲面と共存させるため、あれやこれやと 10 年くらい頭を捻っています。「悔しいけれど、気になるアイツ」血管平滑筋細胞を、曲率とリガンドを使って意のままにデレさせたいと思います。よろしくお願いします！



山下忠紘

慶應義塾大学



研究紹介 A03

「光で電荷バランスをスイッチング可能なポリアンホライトと細胞膜の相互作用」

研究概要：

一般的に双性イオン型の高分子と細胞膜の静電相互作用は、極めて弱いとされています。しかし電荷の配置によっては、両者の相互作用が強くなる場合が報告され、不明な点が多い分野です。本研究では、光で電荷の状態を制御できるポリアンホライトと、ホスホリルコリン (PC) 基を表面に持つ細胞膜の相互作用を調べることで、マテリアルの電荷状態が生体との相互作用に及ぼす影響を調べることを目的としています。具体的には、四級アンモニウム塩とリン酸イオンをランダムに側鎖結合したポリアンホライトに、光照射で電荷を生じるモノマーを少量共重合することで、電荷バランスを光で制御可能なポリアンホライトを合成します。この光応答性ポリアンホライトと、PC 基を側鎖結合した双性イオンポリマー、ベシクル、細胞等との相互作用を調べる予定です。この研究成果により、生体とマテリアルの相互作用の強さを光で制御できるようになると期待されます。

自己紹介：

ほぼ毎週末、近所のサウナに出かけています。コロナが収まってから、出張の度に新しいサウナと出会うことを楽しみにしています。研究方面では、私は高分子合成を専門としていますので、領域のみなさまが必要とする高分子材料を提供できればと思っています。サウナにご興味のある方や、必要な高分子のある方は、ぜひ気軽に声をかけてください。新たなコラボレーションを楽しみにしています。



遊佐 真一
兵庫県立大学
工学部

研究紹介 A03

「制御性 B 細胞を誘導するための機能性脂質ナノ粒子の開発と自己免疫疾患治療への展開」

研究概要：

自己免疫疾患の発症には、マクロファージ、制御性 T 細胞、Th17 細胞など様々な免疫細胞が関わっているが、最近、B 細胞の一群、制御性 B 細胞が、自己免疫疾患における免疫応答の制御に関わっていることが明らかになってきた。制御性 B 細胞は、制御性 T 細胞の誘導、自己反応性ヘルパー T 細胞の抑制、マクロファージの免疫抑制型への極性化を促進できることから、制御性 B 細胞を効果的に誘導することができれば、自己免疫疾患の画期的な治療法につながる可能性が示唆されている。本研究では、制御性 B 細胞の分化誘導に関わるリガンド分子を集積化した脂質ナノ粒子を開発し、その制御性 B 細胞誘導機能を検証するとともに、リガンド集積化の効果を明らかにする。また、機能性脂質ナノ粒子を用いた自己免疫疾患マウスモデルに対する治療作用と、生体内で引き起こされる免疫応答を調べることで、マテリアルと免疫の間の相互作用に関する基礎的知見を得ることを目指す。

自己紹介：

これまでは、機能性高分子・脂質を用いたがん免疫誘導のためのバイオマテリアルの研究を進めてきました。今回は逆に免疫応答を抑えるための材料について研究を行います。本領域内の先生方と議論しながら、材料科学と免疫学に関する理解を深めてまいりたいと思います。



弓場英司
大阪公立大学
工学研究科



1st International Symposium of Material Symbiosis の開催報告

九州大学 森 健

2023年3月30日に標記のシンポジウムを北大薬学部で開催した。コロナが世界的に終息に向かう中、久しぶりに海外から講演者をお呼びすることができた。マスクを外した講演者が生きいきと発表する姿を見るのは久しぶりであった。直前まで薬学会が同大学で行われており、一日、間をおいての開催となった。北大の生命科学系の研究拠点である GI-CoRE との共催であり、会の運営の面でもご支援いただいた。基調講演は以下の4名の海外で活躍される先生にお願いした。また、本領域からの招待講演者として、山吉先生、大場先生にご講演いただいた。山吉先生からは、本領域の目玉の一つであるエクソソーム随伴型 DDS をご紹介いただき、大場先生からは、PI3K-AKT 経路のイメージング技術を駆使した解析についてご紹介いただいた。さらに領域の若手企画として、6名の若手教員と学生の皆さん（北大 小畑さん、長崎大 寺田さん、北大 勝山先生、東工大 中川先生、北大 藤岡先生、九工大 森本先生）にご講演いただいた。以下、基調講演の4名の皆様の講演を振り返ってみた。

Prof. Michael Rod Zalutsky (Duke 大学)

Dr. Steve Roffler & Ms. Bing-Mae Chen (Academia Sinica)

Dr. Takashi Kei Kishimoto (Selecta Biosciences)

Prof. Jun Ishihara (Imperial College London)

Zalutsky 先生は、GI-CoRE の小川美香子先生が招かれた基調講演者である。あいにく日程が合わず、オンラインでのご参加となった。アスタチンの同位体 (^{221}At) をがんの放射線治療に用いる内容であり、豊富なデータをもとにご説明いただいた。 ^{221}At は、ベータ線よりも飛程が短く安全な放射線であるアルファ線を放出し、崩壊過程が単純で制御しやすく、さらに入手が比較的容易であるという特徴のため、現在、放射線治療分野で注目される元素である。これを低分子やミニ抗体などのがん標的リガンドに修飾して、前立腺がん、乳がんに対する特異性を付与した。これにより安全性と効果を両立することに成功した。

残る3名の先生は、私がお招きさせていただいた。本領域の趣旨に合う方を私自身の興味に基づいて選ばせていただき、大変ありがたく思った。Roffler 先生は、PEG 抗体の分野の巨人である。PEG 抗体との出会い(DDS 研究の失敗が発端)に始まり、そのユニークな DDS への活用法の提案、コロナワクチン後に懸念される PEG に対するアナフィラキシー応答について、豊富な成果をご説明いただいた。講演のタイトルを「続・夕陽のガンマン」から取るなど、西海岸の大学で学位を取られたのち、現在、台湾の国立研究所で PI をされているという経歴が物語るように、陽気なお人柄の現れたご発表と感じた。PEG 抗体はロシュに相当な額でライセンスされたとのことであり、失敗を失敗で終わらせないポジティブさとタフさを教えていただいた。



岸本先生は、ボストンのバイオベンチャーの研究者であり、寛容を誘導するナノ粒子製剤のアイデアを 2015 年に提案された（研究開始は 2011 年とのこと）。現在、取り組んでおられる酵素製剤やウイルス製剤に対する免疫寛容の誘導について、臨床試験の結果をお示しいただいた。アイデアの発端はハーバード大医学部の研究者にあり、それを短期間で実用化間近まで持つていくことのできる米国の実用化研究のダイナミズムを感じた。岸本先生は、日本でお生まれになってすぐに米国に移住されたため、日本語はほとんどお出来にならない。東海岸の大学を卒業されたのち、ボストンでバイオベンチャー 3 社を渡り歩いてこられた。飾り気のない控えめなお人柄であるが、実用化研究の厳しさを味わってこられたことと思った。実は、長谷先生と私も 2015 年ごろに、同様のアイデアで研究を始めようと考えていた。岸本先生の論文を見つけてがっかりした一方で、手本のような研究の展開に脱帽したものである。

最後に石原先生である。石原先生は、東大で学位を取られたのち、スイス、米国で PD を経て、数年前に英国の一流大学で独立された気鋭の若手研究者である。腫瘍に共通の性質（細胞外マトリックスの露出）を標的にしたがん免疫の活性化剤（サイトカイン、免疫チェックポイント阻害剤）についてご説明いただいた。一方で、アルブミンをリンパ節標的化のリガンドとして利用した免疫寛容の誘導剤（サイトカイン）もご説明いただいた。活性化も抑制も運ぶ物質次第である免疫の面白さを感じた。またいずれも実用化を強く志向した研究であった。

4 名の先生の研究は、いずれもご自身で基礎から作り上げた実用化研究であるとの印象を持った。物質共生という研究領域を成功に導くためのロールモデルとなるであろう。幸い私たちは、基礎から応用までの幅広い研究者で構成されている。本気になりさえすれば、面白い研究のアイデアが出せるはずである。残り 2 年間で、本領域の研究者が協力して基礎と応用をつなぐ魅力的な成果を出さなければならないと改めて思った。

最後に、薬学会と連続で、本シンポジウムをお世話いただいた北大の皆様、特に、前仲研究室の皆様に感謝申し上げます。





【編集後記】

学術変革領域研究 (A)「物質共生」News Letter も vol4 を迎えました。今回は、後半期を迎えての領域代表および総括班からの意気込み、今年度より領域を一緒に盛り上げていく公募班の紹介とともに、領域主催の国際シンポジウムの報告を掲載しています。読んで頂き、何かお気づきの点や感想を頂ければ、次回以降に反映させていただきます。

5月8日より新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけが5類に変更となったタイミングで、福岡で対面式を主とした領域会議が開かれました。今回は新公募班が加わってからの最初の領域会議でした(会議の様子は改めて次回の News Letter で報告する予定です)。1期とはまた異なる感じで、領域内に新しい風が吹き始めているのを感じました。会議中は、まだお互い遠慮している感はありますが、今後少しずつ強い相互作用を生み、共同研究を経ての面白い成果を期待しております。新しい風を背に「物質共生」が2年後、どのような地(学術)に辿り着くのか、非常に楽しみです(私も頑張ります!)

次回の News Letter も別の編集責任者の元、趣向を凝らした内容でお届けすると思いますので、引き続き楽しんでいただければと思います。

望月 慎一

「物質共生」News Letter vol. 4

発行日	2023年6月 発行
発行責任者	山吉 麻子 (長崎大学)
編集責任者	望月 慎一 (北九州市立大学)
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	https://material-symbiosis.jp/
連絡先	material.symbiosis.2020@gmail.com