

生命化学研究レター

(2017年7月)

2. 巻頭言

バトンパスを受けて

慶應義塾大学 佐藤 智典

4. 研究紹介

4. 光応答動的基板で細胞を動かしてみる ～Let them move～

物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 中西 淳

10. 間葉系幹細胞を外側から制御・診断するポリマーエンジニアリング

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻・JST さきがけ 吉本 敬太郎

16. 論文紹介「気になった論文」

信州大学 学術研究院農学系 助教 伊原 正喜

鳥取大学 大学院工学研究科 助教 稲葉 央

熊本大学 大学院先端科学研究部 助教 勝田 陽介

九州大学 大学院工学研究府 博士後期課程2年 長尾 匡憲

30. 留学体験記

フロリダ大学留学体験記

熊本大学 大学院先端科学研究部 北村 裕介

34. シンポジウム等会告

第11回 バイオ関連化学シンポジウム、第5回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム、第44回 国際核酸化学シンポジウム (ISNAC 2017)、第27回 バイオ・高分子シンポジウム、17-1 バイオ・高分子研究会、第54回ペプチド討論会

受賞、異動
編集後記



巻頭言

バトンパスを受けて

慶應義塾大学 佐藤 智典

5月30日に本研究会の理事である中島敏博氏の突然の訃報に接しました。中島氏は熊本大学、九州大学総理工学研究科修士課程を経て（財）化学及び血清療法研究所に就職され、第一線で活躍されていました。私とは九州大学大学院で同期でした。その様な関係もあり、2016年1月に長崎県南島原市で開催した第18回生命化学研究会では「実用的な凝固因子成分の組換え発現システム構築の取り組み」の講演を行っていただきました。講演にもあるように、成長著しいバイオ医薬品の開発の現場で活躍されており、誠実に着実に研究開発に取り組んでおられる姿勢は常に尊敬に値するものでした。研究会の頃は、大変な状況でもあり、直前まで講演できるかどうかで連絡を取り合っていました。無事に講演をして頂けたのは、当時も奇跡的な気がしていました。その講演会でお会いするのが最後になろうとは思ってもみませんでした。心よりご冥福をお祈りします。

さて、2017年度より、大阪府立大学の藤井 郁雄さんからバトンを引き継いで、フロンティア生命化学研究会の4期目、生命化学研究会を含めると8期目の会長を拝命させて頂くことになりました。本会が設立された初期には研究会をどのように運営していくかということが何度となく議論されていましたが、20年近い時を重ねてきて、エネルギー的に安定状態(?)に入っているような気がします。これから3年間、皆さんのご意見を頂きながら運営をしていきますので、宜しくお願い致します。

研究会が年を重ねるごとに感じるがあります。本研究会に関係している皆さんのサイエンスやテクノロジーのレベルが高くなり、各自の研究スタイルが確立してきていくことです。昨年、ある理由で、私の専門とする多糖の分野の国際競争力を調べてみました。Web of Scienceで検索した論文数では、主要な多糖（セルロース、キトサン、シクロデキストリン、ヒアルロン酸など）のすべてにおいて、2000年には日本での論文数は米国と1-2位を争っていました。ところが2015年になると、全世界で論文数は約4倍と大きく伸びていたのですが、日本のランキングはすべての多糖において4位以下に低下しており、他のアジアの国に追い抜かれていました。日本での研究が後退しているのではなく、海外の伸びに追いついていないようです。このことは、多糖の分野に限った現象ではないようです。世界の成長に勝つには、研究者人口を増やし、一人当たり

の成果を増やす必要が出てきます。若手のポジションや政策による研究費の充実が求められるのは当然でしょう。それに加えて、大学では学問の面白さを学生に継承して行く努力も必要です。

最近テレビを見ていて気になるコメントがありました。ある音楽家は曲を作っても「同じ感覚を持っていないと伝わらない」と、また、ある事業家は感動というのは「共有して初めて感動になる」と述べていました。学問の分野でも、誰かと議論をしていて話が盛り上がることで研究のアイデアが閃くことが多々あります。議論が噛み合わない、あるいは議論をしないなら、感動や新たな展開が生まれる可能性が減るのかもしれませんが。「同じ感覚」や「共有する」ということは、研究の分野でも共通することかもしれません。若い頃は、何でも良いから成果ができれば良いという我武者羅な気持ちがあったかもしれません。でも、自分の学問スタイルが見えてくると、その面白さを共有して発展させたいという意識も自然と出てくるのでしょうか。

最近興味を持っているキーワードのひとつが「バイオ医薬」です。世界の医薬品の売り上げベスト 10 の中でバイオ医薬品は過半数を超えてきています。大学院の講義で「先端創薬特論」を受け持っていることもあり、「バイオ医薬品」が台頭していることを最初に紹介しています。中島氏が注力されていた遺伝子組換えトロンビンや遺伝子組換えフィブリノゲンの実用的な発現系の構築もバイオ医薬品の開発に貢献するものです。彼もバイオ医薬の分野の発展を期待していた研究者の一人であったことでしょう。彼の関わっていた分野がこれからも発展して行くことを期待しつつ、改めて、心よりご冥福をお祈りします。



研究紹介

光応答動的基板で細胞を動かしてみる

～Let them move～

物質・材料研究機構
国際ナノアーキテクニクス研究拠点
中西 淳
(NAKANISHI.Jun@nims.go.jp)



1. はじめに

熱や電位、光などの外部刺激に応じて表面の細胞接着性が変化する動的基板は、外部刺激に応じて細胞を並べる、動かす、剥がすなど、細胞の人為的な操作が可能のため、生体組織を模倣した細胞の組織化培養を支援する材料として期待されている¹。例えば、東京女子医大グループが提唱した細胞シート工学は、組織化した細胞をシート状にはがし、移植用組織片として用いるもので²、これも動的基板の特徴を活かした良い例である。一方で我々は、世界に先がけて光応答性の動的基板を報告し³、その後さまざまな改良を加えてきた^{4,5}。この基板では、通常の蛍光顕微鏡の光源で光照射を行うことで、基材表面の細胞の接着性を遠隔的に時空間制御できるため、細胞のハンドリングを行いながら容易に細胞を観察できる利点がある。この特徴を活かして、さまざまな生理現象や病態に関与する細胞集団移動現象に注目した研究を進めてきた。ここでは、光応答性の動的基板の開発と改良の経緯を簡単に述べた後で、その応用例を紹介する。

2. 光応答基板の開発および改良

通常、細胞が材料に接着する際には、培地中に含まれるフィブロネクチンやビトロネクチンなどの細胞外マトリクス(ECM)由来のタンパク質が材料の表面に吸着し、そのタンパク質を足掛かりに細胞が接着する。したがって、このタンパク質の吸着を抑えることができれば、細胞の基板上への接着を制御することになる。我々が最初に開発した光応答基板は、2-ニトロベンジル(2-NB)基で保護されたCOOH基を有するシランカップリング剤に基づくものである(図1A)。この基板上に、牛血清アルブミン(BSA)などを物理吸着させ、その後光照射を行うと、COOH基の出現によって表面が親水化する。これに応じて表面からBSAが解離するため、その後フィブロネクチン(FN)を添加すると、光照射領域にFNが交換吸着し、細胞接着面が形成されるという寸法だ(図1B)。この光照射とFN吸着というステップを繰り返すことで異種の一細胞を自在に配置できるようになり、これが最初の論文となった³。ただ、光照射とFN添加という二つのステップを経る必要があることは煩わしいため、表面官能基を変えた検討なども行ったが⁶、そもそも物理吸着させたBSAが次第に血清中のタンパク質と置き換わるため、細胞のパターンは1日程度しか維持されず、お世辞にも実用的に優れたものとは言えなかった。そこで根本的な表面設計の見直しとして、2-NB基に対して、ポリエチレングリコール(PEG)が共有結合で固定化された表面を開発した(図1C)⁷。この基板では、PEGが安定に基板表面に結合しているために光照射していない領域の細胞接着排除能が大幅に改善された。形成され

た細胞のパターンは2週間以上維持し、長時間の研究が可能になった。ただ、この基板も時間窓を大きく延長させたものの、光照射後に露出する官能基が最適化されていなかったため、細胞が接着・伸展するのが遅いという課題を残していた。そこで新たにアミノ基終末表面を修飾し、光照射で除去可能な光分解性PEGを開発した(図1D)^{8,9}。古くからアミノ基は細胞接着に好適な表面とされていたこともあり、光照射後1時間程度で細胞の接着パターンを形成できるようになり、時間分解能が改善された。一方で、細胞応答の分子レベルでの解析を強く意識した基板の開発も行った。これまでの基板は、いずれもPEG解離後に血清中のタンパク質が表面に吸着し、その上に細胞が接着していたため、どのタンパク質(細胞外マトリクス、インテグリンともに)が細胞接着を介在しているのか特定できない。この点を打開する表面設計として、PEGの解離に伴ってHisタグ標識したタンパク質を捕捉する表面を開発した(図1E)¹⁰。一例として、細胞接着ドメインを含むフィブロネクチンの一部(FN III₇₋₁₀)を光応答的に捕捉する基板を作製した。FN III₇₋₁₀はインテグリンの $\alpha_5\beta_1$ ヘテロダイマーと選択的に結合するリガンドであるため、この表面上では特定のインテグリンサブタイプを介した細胞の接着の様子やその相互作用によって発動するシグナル伝達の時空間挙動を議論することが可能になった。

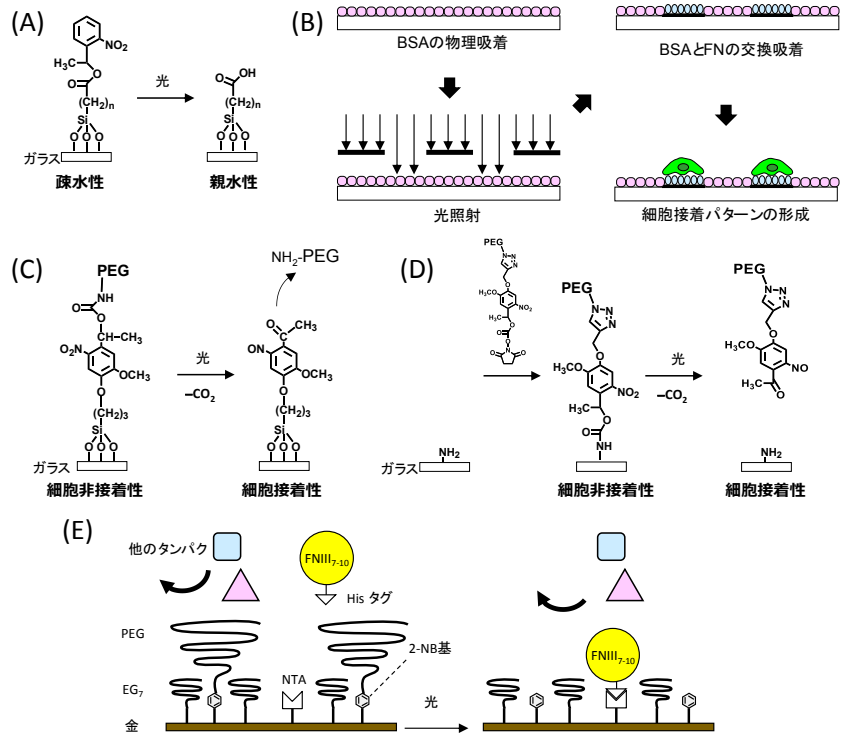


図 1. 光応答性基板の開発の経緯。

3. 細胞集団移動現象における基質との生化学的対話

このように光応答基板のスペックを単純に向上させていく傍らで、より細胞でリアルにおこる現象を踏まえながら必要に応じて材料を開発し、利用していく方向に舵を切ることにした。その際に注目したのが細胞移動現象である。細胞移動は、その名の通り、細胞が自身の居場所を変化させる現象のことであるが、さまざまな生理現象や病態に関わっている。特に、多細胞生物では、細胞間の接着を維持した状態で集団的に移動する集団移動(collective migration)が随所で観察されるため¹¹、単なる一細胞の拡張とは異なるユニークな性質が創発するものとして注目を集めている。上述したように我々が開発した光応答基板のコンセプトは、所詮は界面での現象に基づくために、さまざまな基材に適用可能である。この特徴を活かせば、細胞集団性に関する化学・力学的調節機構を探究できると考えたのが研究のモチベーションである。一般に上皮細胞は集団的に移動し、一方で線維芽細胞などの間葉系の細胞は単独で移動するものと理解されているが、時として細胞は上皮間葉転換(EMT)やその逆反応である間葉上皮転換(MET)を経て、その集団性を変化させる。この集団移動の可塑性とも呼べる現象は、胚発生やがん細胞の浸潤・転移と密接に関わっている。これまでも、EMT や MET については様々な遺伝子や液性因子が関与について研究

が進められてきた。しかしながら ECM の寄与については依然として不明な点が多い。そこで、細胞と ECM 相互作用の寄与を定量的に、しかも分子レベルで制御する目的で、ブロックコポリマーナノソグラフィ法で作成した金ナノ粒子アレイに光応答性を付与することにした(図 2A)。具体的には、図 1E の戦略で、数十 nm 間隔で配列した金ナノ粒子(粒径 10 nm)を、チオールを有する環状 RGD ペプチド(細胞接着性リガンド)と光解離性の PEG で修飾し、残りのガラス領域を PEG2K-silane (trimethoxysilyl-poly(ethylene glycol),

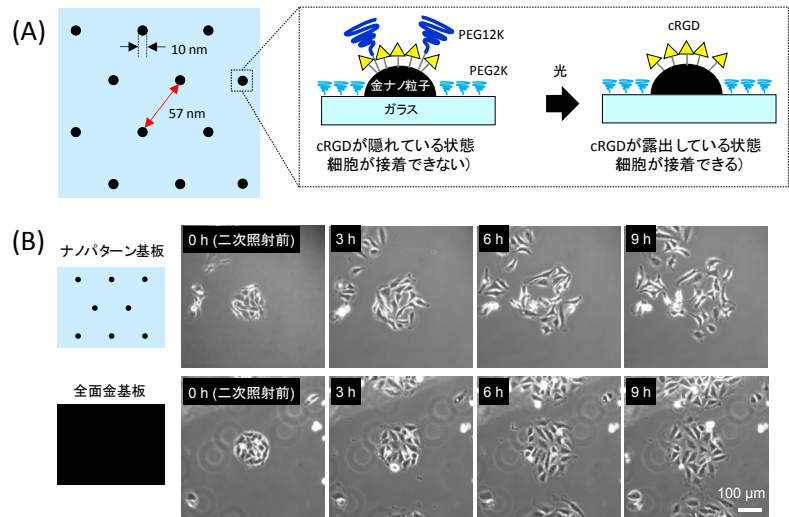


図 2 光応答性ナノパターン基板。(A)アレイ化金ナノ粒子への表面修飾と光応答の原理。(B)ナノパターン基板および全面金基板上でのHeLa細胞の移動挙動。

MW = ca. 2,000) で修飾した。細胞は光応答的にしかもナノ粒子表面だけに接着することができるため、ナノ粒子の間隔を変化させることで、細胞と ECM との相互作用を定量的に調節することができる。しかも、ナノ粒子のサイズはインテグリンヘテロダイマー1分子分の大きさのため、ナノ粒子間隔を調節することはインテグリンの分子レベルでのクラスタリングを制御していることに相当する。この基板上に HeLa 細胞の円形クラスターを形成し、その移動挙動を観察したところ、通常の基板では集団的に移動するのに対して、ナノパターン基板では集団性を失う様子が観察された(図 2B)。つづいて、この変化の原因を探るべくナノパターン基板と参照基板での接着斑キナーゼ(FAK)のリン酸化の違いを調べた。興味深いことに、397 番目のチロシン残基(Y397)のリン酸化量は両者でほとんど違いは見られなかったのに対して、861 番目のチロシン残基(Y861)についてはナノパターン基板上で大幅にリン酸化が抑えられていることが分かった。しかも、Y861 のリン酸化はナノ粒子間距離が大きくなるにつれて次第に減少していた(未発表データ)。Y397 はインテグリンの活性化に伴って最初にリン酸化を受ける部位であり、それに対して Y861 のリン酸化はその下流に位置する。ここで得られた結果から、ナノパターン基板上では金ナノ粒子上の cRGD 分子により、個々のインテグリン複合体を正常に活性化できるが、インテグリンのクラスタリングが不十分であるため、その近傍に役者を集積できていないと考えられる。その結果として接着斑の成熟やインテグリンからカドヘリンに伝わるシグナル伝達が支障をきたし、最終的に集団性の消失という表現型に至ったものと考えられる。この基質のリガンド密度の減少に応じて集団性が低下する傾向は、上皮系の MDCK 細胞でも観察され、しかもその際には初期の EMT 様表現型となることを確認しており¹²、現在、このメカニズムの解析を進めているところである。

4. 細胞集団移動現象における基質との力学的対話

これまでの光応答基板はガラスや金などの基板を基材に用いてきたものであるが、実際の生体軟組織はこれよりはるかに軟らかい力学的特性を有している(ヤング率にして $10^4 \sim 10^6$ くらい違いがある)。細胞移動現象において、周囲の細胞や周囲の ECM との間に働く物理的な「力」が本質的な駆動力となっていることを加味すると、この状況はいただけない。そこで、生体組織に近似する弾性率を有する基材に対して光応答

性を付与することを試みた¹³。使用した基材はタンパク質の電気泳動などでも良く使われるポリアクリルアミドゲルである。この表面に一旦細胞付着性を付与し且つアミノ基を導入するために、光架橋リンカー（Sulfo-SANPAH）（sulfosuccinimidyl 6-(4'-azido-2'-nitrophenylamino)hexanoate）を介してポリ-D-リジン（PDL）を固定し、つづいて図 1D の戦略で光解離性の活性エステルを有するポリエチレングリコール（PEG）で修飾した（図 3A）。この状態では PDL 表面を PEG が覆っているため、ゲル上に細胞が付着できないが、光照射によって PEG を解離させると PDL が露出し、細胞が付着できるようになるという算段である。今までと同様に光照射で細胞集団の初期形状やその移動する領域などを自在に制御できるが、その基材の弾性率が調節されているために、細胞と基質との力学的対話が読み取れることになる。最初に通常の Wound healing アッセイのような細胞の平行移動挙動の観察を行った。具体的には、ゲルの半面に細胞をパターンニング後に、残りの領域を光照射することでその移動を誘導したわけである。用意した 2 種類のゲルを比較したところ、軟らかいゲル（5 kPa）よりも硬めのゲル（55 kPa）の方がより速く移動した（図 3B）。同様の修飾を施したガラス基板（~GPa）では、移動速度が再び遅くなっている結果と合わせると、細胞は確かに基材の硬さ（ヤング率）を感じ取っており、中間くらいの硬さで最も速く移動することが明らかになった。次に円形クラスターからの拡張の様子を観察した。すると、同じ硬いゲルでは、細胞は波を打つように激しくいろいろな方向に移動したのに対して、軟らかいゲルでは最初は動き出さず、数時間経ってから堰を切ったように、一方向に動き出す様子が観察された（図 3C）。しかも興味深いことに、この基板の上に細胞を薄播きにして一細胞の移動挙動を観察したところ、これらの 2 種類のゲル上での細胞の移動挙動に顕著な違いは見られなかった。すなわち、先に得られた結果は、細胞が集団になることによって初めて創発する力学環境感受性を表していたことを意味するとともに、この基板が細胞移動における力覚（メカノバイオロジー）を研究するうえで有用であることを表している。さらに現在、細胞の化学覚・力覚のデカップリングを目指して化学・力学因子を同時に制御可能な基板の開発を進めているところである。

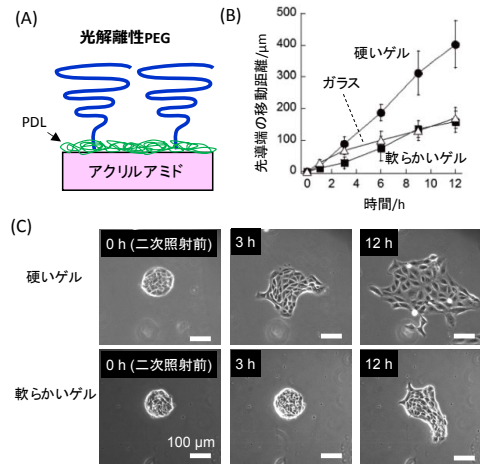


図 3. 光応答ゲル。(A) 原理。(B,C)各種基板上でのMDCK細胞の(B)平行移動および(C)クラスター拡張挙動。

5. 細胞集団移動現象における移動空間との対話

最後に細胞が移動する空間に注目した研究例を紹介する。光応答基板を用いれば、これまでに述べてきたように、観察対象の細胞集団の初期形状を規格化するだけでなく、移動する領域もコントロールすることができる。事実、我々のグループでは、既に線維芽細胞¹⁴の移動挙動や神経細胞¹⁵の突起伸長を一細胞レベルで制御可能なことを示してきているが、対象を細胞集団にすることで、細胞集団性の新たな側面に光を当てることができる。最初に基板の上の長方形領域にMDCK細胞を付着させておき、その後に、そこに接するように複数の細胞が移動できる幅の広い通路（200 μm）、そして大凡一つの細胞が通過できる程度の狭い通路（20 μm）状の領

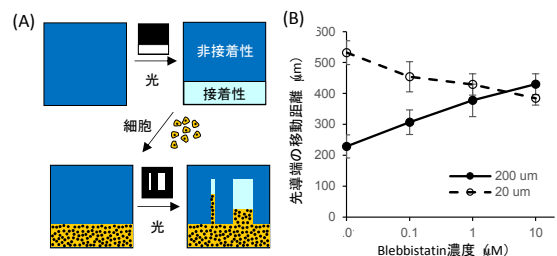


図 4. 細胞移動空間の影響。(A) 実験手法。(B) 通路幅に応じた薬剤応答性の違い。

域に光照射を行い、細胞の移動挙動を観察した(図4A)。すると、狭い通路の方が速く移動する様子が観察された(図4B, Blebbistatin濃度 = 0)。ここにミオシンIIの阻害剤であるブレビスタチンを添加して、その濃度を変えて細胞の収縮力を徐々に弱めていくと、広い通路では、細胞は加速するのに対して、狭い通路では減速するという全く反対の結果が得られた(図4B)。これは移動する空間に応じて、集団内の力学的相互作用を変化させていることを示している。実際にかん細胞などが生体組織内を浸潤する際にコラーゲン繊維などの隙間を縫って移動していくことを考えると、この結果は実に興味深い。それとともに、細胞浸潤の阻害剤を開発する際には、作用点によっては予想に反する結果に帰結する可能性も暗示しており、実に示唆に富む結果と言える。

6. まとめ

このように、光応答基板を用いた我々のグループの最近の取り組みについて紹介した。当初は光で応答する動的基板を開発したいとの一心だけで始めた研究ではあったが、細胞の動きに注目することで、細胞の社会性ともいえる集団移動という興味を掻き立てられるテーマに出会い、その中で化学科出身の私からは縁遠かった力学的な相互作用など新たな視点が得られたのは望外の幸運であった。一体全体、細胞はどのように、どのような力を感じ取りながら動いていて、そこへの化学的相互作用の役割など、考えれば考えるほど奥が深い。それらの疑問に少しずつ答えを出していきたいと決意を新たにしながら、筆をおくことにする。

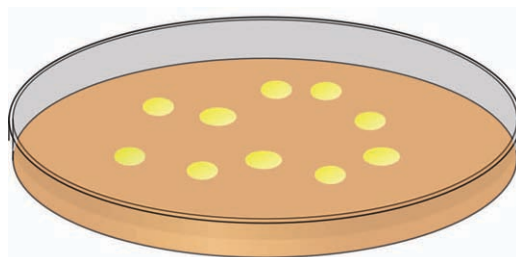
謝辞

本研究は、科研費若手B・基盤B・挑戦的萌芽研究、JSTさきがけおよびWPIプログラムの支援のもと、神奈川大学理学部化学科の山口和夫教授との共同研究で行った。その他共同研究者と合わせ、この場を借りて感謝を申し上げたい。

1. Nakanishi, J., *Chem. Asian J.* **2014**, 9 (2), 406-417.
2. Haraguchi, Y.; Shimizu, T.; Sasagawa, T.; Sekine, H.; Sakaguchi, K.; Kikuchi, T.; Sekine, W.; Sekiya, S.; Yamato, M.; Umezu, M.; Okano, T., *Nat. Protocols* **2012**, 7 (5), 850-858.
3. Nakanishi, J.; Kikuchi, Y.; Takarada, T.; Nakayama, H.; Yamaguchi, K.; Maeda, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (50), 16314-16315.
4. Nakanishi, J., Cell Manipulation Technologies. In *Biomaterials Nanoarchitectonics*, Ebara, M., Ed. Elsevier: 2016; pp 115-135.
5. Nakanishi, J., *Chem. Rec.* **in press**.
6. Kikuchi, Y.; Nakanishi, J.; Shimizu, T.; Nakayama, H.; Inoue, S.; Yamaguchi, K.; Iwai, H.; Yoshida, Y.; Horiike, Y.; Takarada, T.; Maeda, M., *Langmuir* **2008**, 24 (22), 13084-13095.
7. Kikuchi, Y.; Nakanishi, J.; Nakayama, H.; Shimizu, T.; Yoshino, Y.; Yamaguchi, K.; Yoshida, Y.; Horiike, Y., *Chem. Lett.* **2008**, 37 (10), 1062-1063.
8. Kaneko, S.; Nakayama, H.; Yoshino, Y.; Fushimi, D.; Yamaguchi, K.; Horiike, Y.; Nakanishi, J., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13 (9), 4051-4059.
9. Kaneko, S.; Yamaguchi, K.; Nakanishi, J., *Langmuir* **2013**, 29 (24), 7300-7308.
10. Nakanishi, J.; Nakayama, H.; Yamaguchi, K.; Garcia, A. J.; Horiike, Y., *Sci. Technol. Adv.*

Mater. **2011**, *12* (4), 044608.

11. Friedl, P.; Gilmour, D., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2009**, *10* (7), 445-457.
12. Marlar, S.; Abdellatef, S. A.; Nakanishi, J., *Acta Biomaterialia* **2016**, *39*, 106-113.
13. Kamimura, M.; Sugawara, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, K.; Nakanishi, J., *Biomaterials Science* **2016**, *4* (6), 933-937.
14. Nakanishi, J.; Kikuchi, Y.; Inoue, S.; Yamaguchi, K.; Takarada, T.; Maeda, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (21), 6694-6695.
15. Edagawa, Y.; Nakanishi, J.; Yamaguchi, K.; Takeda, N., *Coll. Surf. B* **2012**, *99*, 20-6.



研究紹介

間葉系幹細胞を外側から制御・診断する
ポリマーエンジニアリング

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻
生命環境科学系, JST さきがけ
吉本 敬太郎
(ckeitaro@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp)



1. はじめに

1.1 間葉系幹細胞 (MSC)

研究室を主宰する立場となって7年が経過した。博士取得後、理研と筑波大で合成高分子化学と細胞工学(主に肝臓細胞)の研究に携われたことは、自分の研究の幅を広げる大変幸運な経験であったと同時に、自身が学生時代に過ごした“分析化学”という分野を見つめなおす良い機会でもあった。その後、現所属先に P.I. として赴任し、学生不在のなか 1 年が過ぎ、2 年目には 2 名の学生が、3 年目には学生に加えて学振 PD がラボメンバーとなる幸運などが重なり、徐々に研究室が賑やかになっていった。

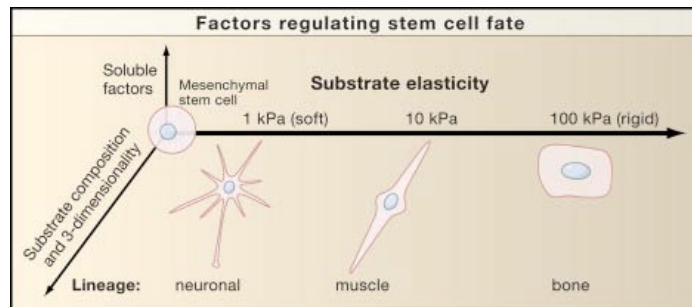
京大の山中先生が iPS 細胞でノーベル賞を受賞されたのが丁度この頃で、天邪鬼な私は「幹細胞を扱う研究は行ってみたいが、iPS 細胞は流行りモノのようで嫌だ」と思い、色々調べているうちに間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells, MSCs)という体性幹細胞なるものが存在することを知った。下は、私が理解している範囲での、各幹細胞の特徴をまとめた表になる。

	ES 細胞	iPS 細胞	MSC
多能性	多能性	多能性	基本的には中胚葉の細胞
分化能	(内・外・中胚葉全て)	(内・外・中胚葉全て)	(外・内肺葉細胞への分化も、一部報告されている)
拒絶反応	あり	なし	なし
倫理的問題	あり	なし	なし
がん化リスク	極めて低い	あり	極めて低い

iPS 細胞を“人工の幹細胞”と表現すれば、MSC は“天然の幹細胞”といえる。iPS 細胞は、成熟皮膚細胞などに外来性の遺伝子を導入することで強制的に未分化状態にした細胞である。外肺葉、内胚葉、中胚葉全ての細胞に分化できる多能性と呼ばれる分化能が魅力的であるが、分化可塑性やがん化の危険性があり、iPS 細胞の実用化は「がん化リスクの低減と未分化細胞の排除」にかかっている。一方、MSC の最大の魅力は安全性にある。骨髄、脂肪組織、筋肉組織などに MSC は存在し、各組織から MSC を抽出・分離するだけで同幹細胞を利用することができる。初期化処理が無いため、がん化のリスクは極めて低い。しかし、既に中胚葉系に分化が進んだ幹細胞であるため、基本的には骨芽、軟骨、脂肪、筋肉などの中胚葉系の細胞に分化先が限定される。しかし、外来性遺伝子の導入に依存しない安全な手法で MSC の分化能を拡大することができれば、iPS 細胞に代わる医用幹細胞ソースとなる可能性がある。

1.2 培養足場を利用する MSC の分化制御

MSC の分化を安全に制御する方法については、2006年の Engler らの報告¹に重要なヒントがある。彼らは同じ材料であるが、異なる硬さをもつ高分子マトリクス表面上で MSC の分化挙動を解析した。その結果、柔らかな表面上では神経細胞(外胚葉)に、硬い表面上では骨芽細胞(中胚葉)に、中間の硬さをもつ表面では筋細胞(中胚葉)に分化方向性が傾くことを発見した(下図)。つまり、細胞の外部環境を造りこむことで MSC の分化制御が可能であることを示しており、特に胚葉が異なる神経細胞への分化が傾いたことは注目に値する。外部環境や足場を造り込んで細胞機能を制御するという手法は、遺伝子操作に大きく依存する従来法よりも安全で、化学専門の研究者が得意とする非生物学的なアプローチである。



※Cell, 126 (4), 645-647 (2006) に掲載された図を、許可のもと転載

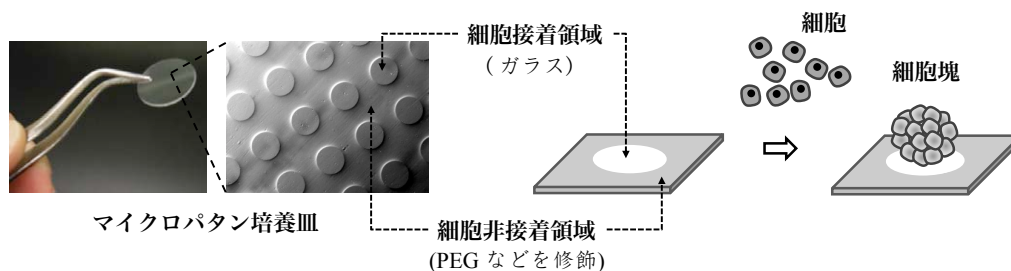
本稿では、我々の最近の成果の中から、主に MSC と関連するものを集めて紹介する。いずれも“細胞の外側からのアプローチ”を利用した高分子工学(ポリマーエンジニアリング)の研究である。

2. 合成高分子修飾マイクロパタン培養皿を用いる MSC の分化制御²

2.1 マイクロパタン培養皿上における脂肪幹細胞 (ADSC) の細胞塊形成

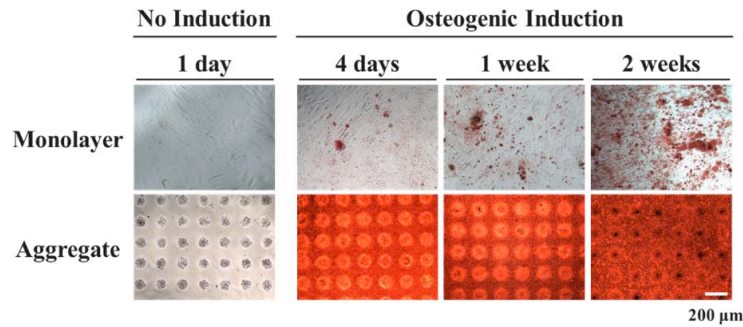
設立 2 年目に研究室に入ってきた学生が、マイクロパタン培養皿を用いて MSC の一つである脂肪幹細胞 (ADSC) の凝集塊形成条件を見つけてくれた。マイクロパタンを用いる凝集塊形成は細胞の三次元培養法の一つであり、生体外で細胞機能を高める常套手段の一つである。筆者は筑波大学時代にマイクロパタンを用いる肝臓系細胞の凝集塊形成に関する研究に携わっていたため³、同培養法を MSC に適用すると、どのようなことが起こるのか興味があった。

マイクロパタン培養皿はポリエチレングリコール(PEG)などのタンパク質吸着抑制能の高い合成高分子を修飾したガラスやポリスチレン基材表面上に、電子線、UV照射、マイクロコンタクトプリント法などを用いてマイクロメートルオーダーの細胞非接着領域を作製したものである。細胞または細胞群の接着形状を任意の形に変形可能な機能性培養皿で、例えば、下図のような細胞接着性領域が円形のマイクロパタン上に細胞濃度をやや高めに設定して播種すると、細胞塊の形成が確認できる。古典的な手法である旋廻培養法やハンギングドロップでも細胞塊は形成可能であるが、マイクロパタン培養法の特長は、小さくて均一な大きさをもつ細胞塊を一度に大量に作製でき、低酸素環境の影響を最小限に抑えられる点にある⁴。



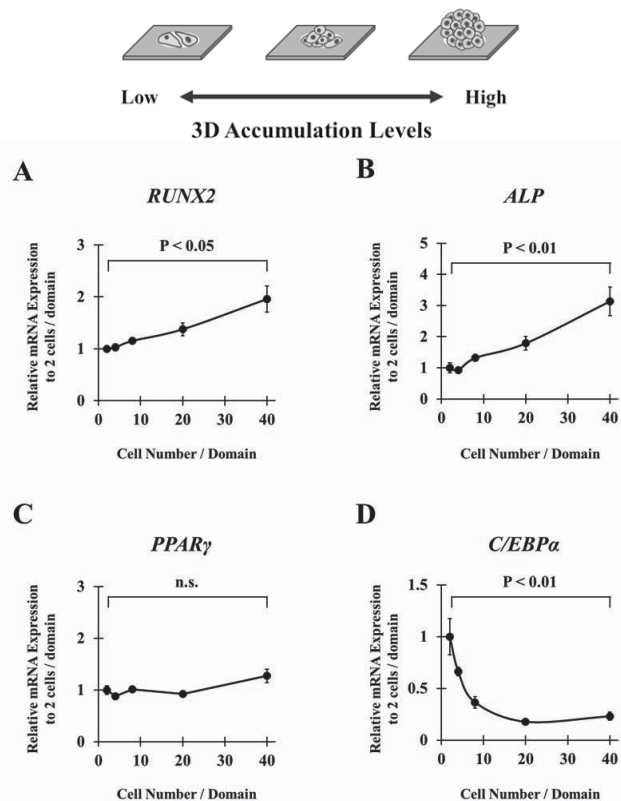
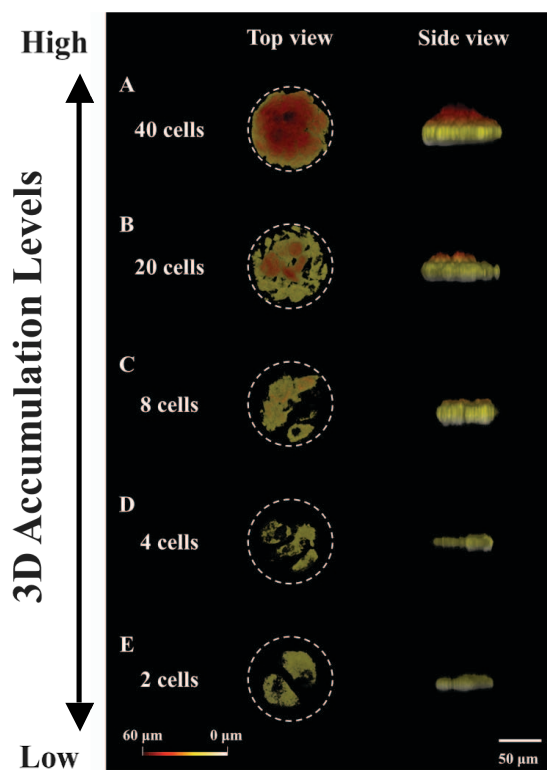
2.2 細胞塊形成による ADSC の骨芽分化誘導時間の短縮化

ADSC の凝集塊形成条件を見つけた学生が、凝集塊形成後に骨芽分化誘導を行ったところ、大変興味深い現象を見出した。下図は、単層培養とマイクロパタン上で細胞塊培養した ADSC を骨芽細胞に分化誘導した後、分化した骨芽細胞が出すカルシウムをアリザリンレッド S で染色した結果である。単層培養だと約 2 週間ほどの誘導期間が必要であるが(下図 Monolayer)、マイクロパタン上で細胞塊を形成させた ADSC は既に 4 日目で大量のカルシウムを放出していることがわかる(下図 Aggregate)。RunX2 などの骨芽関連遺伝子の発現量も増大していたことから、細胞塊になることで ADSC の骨芽分化が遺伝子レベルで大幅に促進されるという、大変興味深い現象をみつけた。



2.3 細胞塊の蓄積レベルが MSC の分化運命を左右する

2.2 の現象をさらに考察するため、凝集塊の分化誘導前の遺伝子発現量を、細胞の蓄積レベルを変化させて調査した。その結果、細胞蓄積量(3D Accumulation Level)が大きくなると骨芽分化関連遺伝子である RunX2 と ALP の発現量が増大し(下図 A・B)、脂肪分化関連遺伝子である PPAR γ と C/EBP α の発現量が変化なし、または減少することがわかった(下図 C・D)。つまり、ADSC 細胞塊の蓄積量を制御することで、誘導前から骨芽細胞分化に有利な遺伝子発現状態を作り出すことができた。本結果は、高分子足場材料を用いて MSC の骨芽細胞分化制御を達成した好例で、幹細胞分化における足場の重要性を再認識させる成果であった。

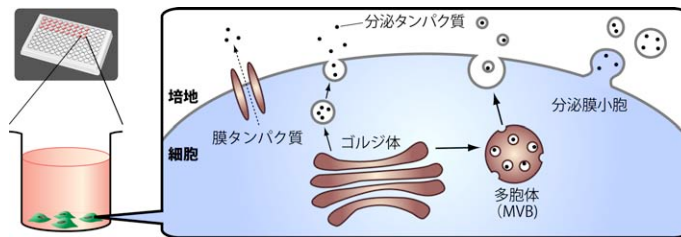


3. セクレトームと酵素/ポリマーコンプレックスの非選択的な応答を利用する MSC の分化診断⁵

3.1 幹細胞の品質管理

幹細胞を再生医療や疾患モデルとして使用する場合、細胞が未分化状態を維持しているか、あるいは目的の細胞に分化が進んでいるかを精度良く管理・把握する必要がある。ウェスタンブロット、免疫染色や RT-PCR のような手法では、マーカー分子・遺伝子の染色や抽出を要するため、有効なマーカー分子が存在しない場合は細胞を適切に評価することができない。加えて、染色や抽出の際に細胞を損傷させてしまうため、評価を行った細胞自体を利用することが困難という問題がある。幹細胞の分化/未分化状態を外側から非侵襲的に診断することができる分析法の開発は、高精度な品質管理を行う上で大きな意義がある。

3.2 セクレトーム



研究室設立 3 年目に学振 PD が幸運にもラボメンバーに加わった。人間的にも研究者としても素晴らしい素養をもった人で、彼と一緒に研究を進めるうちに、細胞分泌液を利用する非侵襲的細胞診断法の可能性を議論するようになった。

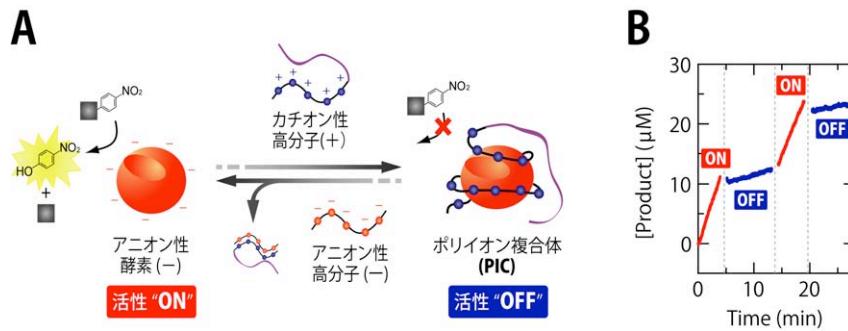
細胞や組織などに存在しているタンパク質の総体をプロテオーム (Proteome) と呼び、特に細胞から分泌されるタンパク質の総体のことをセクレトーム (Secretome) と呼ぶ。例えば、細胞を増殖・伸展させる物質として知られている成長因子は、主に間質系の細胞から分泌されるタンパク質成分である。また、腫瘍細胞から特定のタンパク質が分泌され、血液中に一定量現れるようになる。健康診断の際に用いられる腫瘍マーカーは、この腫瘍からの分泌タンパク質を検出している。つまり、セクレトームは細胞の機能制御に深く関わる液性因子であると同時に、細胞自身の個性を表現する重要な情報源として捉えることができる。

細胞外に放出されるセクレトームを精度良く簡単に分析・診断することができれば、生きた状態のまま特定細胞の同定、さらに異なる環境下におかれた同種細胞間の状態識別が、細胞を破壊 (染色・固定化・すり潰しなどを) することなく可能となる。但し、各細胞に固有の単一タンパク質マーカーが必ず存在する保証はない。その場合、従来一般的なアプローチは、セクレトーム内の複数のタンパク質を分析し、その組成を明らかにするというものであった。タンパク質の分析技術は日々進歩しているものの、二次元電気泳動や質量分析装置を駆使して各細胞固有の分泌タンパク質の同定、さらに複数種の分泌タンパク質間の量的関係性に関する知見をコツコツと蓄積し、細胞情報との相関係数を見出すという作業は、想像以上に多大な労力と時間が必要になる。セクレトームがもつ情報を一度に迅速に抽出・活用するためには、従来のアプローチとは全く異なる視点からの発想が必要であると我々は考えた。

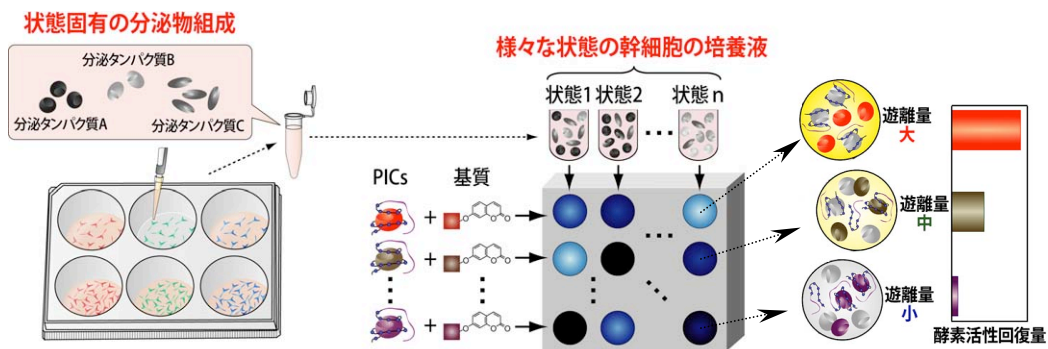
3.3 酵素/PEGポリカチオンポリイオンコンプレックスを利用するセクレトーム分析の提案

細胞が分泌するセクレトームの情報を一般的な機器で短時間のうちに抽出し、細胞を非侵襲的に簡便に識別する分析システムの構築に取り組み始めた。この場合、セクレトームの情報をどのように包括的に読み取るかが鍵となる。我々が利用したのは、“酵素/合成高分子のポリイオンコンプレックスによる非特異的な分子認識”である。イオン性合成高分子であるポリエチレングリコール (PEG) のブロック共重合体を酵素

に作用させると、酵素を凝集・沈殿させることなく、酵素/ポリマーコンプレックスを形成することができる。その際、下図 A に示すように、酵素活性を自在にスイッチすることも可能となる⁶。対の電荷をもつ酵素と PEG ブロック共重合体を選択し、水溶液中で多点的な静電相互作用を介してポリオンコンプレックス (PIC) を形成させる。PIC を形成すると酵素の触媒活性が OFF になるが、ブロック共重合体と反対の電荷をもつイオン性高分子を加えると、酵素が PIC から遊離するために再び酵素活性を ON にすることができる(下図 B)。ラボメンバーとなった学振 PD のポスドクは、学生時代から本原理を利用する酵素活性制御の研究を展開し、また筑波大学時代に私は彼と共同研究を行っていたため、PIC に関する十分な知見があった。



我々が考案した細胞診断の原理はとてもシンプルである。上述した PIC の系で酵素活性を ON にするためのイオン性高分子の代わりにセクレトームを用いれば、同様に酵素活性が一部 ON になるのではないかと考えた。さらに、異なる種類の酵素と合成高分子からなる PIC は、セクレトームに対する親和性の傾向も異なるはずである。つまり、異なる種類の酵素/合成高分子からなる PIC に対して各細胞のセクレトームを反応させることで、各細胞固有の“酵素活性回復量のフィンガープリント”が獲得できると考えた(下図)。酵素と合成高分子を組み合わせて作り出した様々な PIC の非選択的な酵素活性回復量を、汎用機器である吸光分光器で測定後、集約することで細胞固有の指紋情報を獲得する、という戦略である。単一マーカーを探索して選択的に結合する分子を利用する従来法とは、大きく異なるアプローチである。



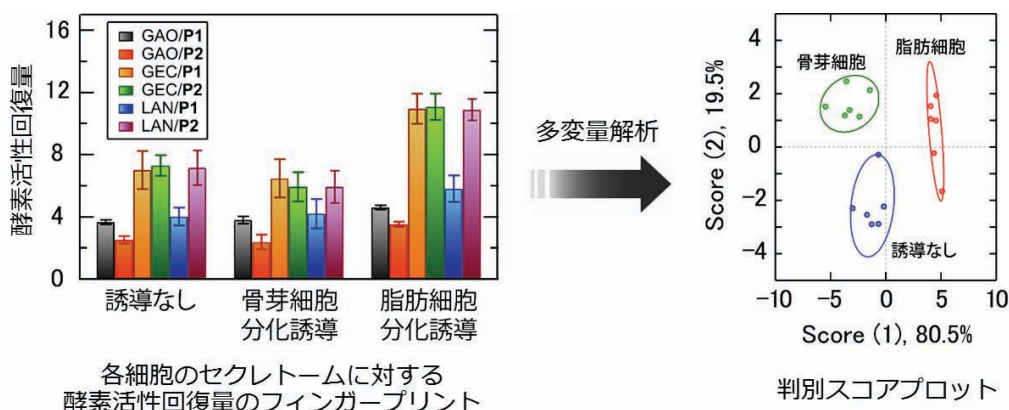
3.4 酵素/PEG PICsと多変量解析を利用する間葉系幹細胞の未分化/分化診断

右図に示すアニオン性の酵素とカチオン性の高分子を適切な濃度で混ぜ、PIC を調製した。計 6 種の PIC 用いて 3.3 で説明した測定原理を、まず様々なタンパク質溶液に対して適用したところ、高い精度でタンパク質溶液の判別ができることがわかった⁷。そこで、ADSC を単層培養で骨芽細胞および脂肪細胞に21日間かけて分化誘導した後に培養液を採取した。この培養液を PIC ライブラリによって分析した結果が次ページ左にある棒グラフになる。各 PIC は、未分化細胞、骨芽誘導細胞、脂肪誘導細胞に対して独特の酵素活性回復量を示し、各細胞に固有

アニオン性酵素		
コウジカビ由来 β -Galactosidase (GAO)	大腸菌由来 β -Galactosidase (GEC)	コウジカビ由来 Lipase (LAN)
Mw: 110 kDa, pf: 5.2	Mw: 465 kDa, pf: 5.1 表面疎水性: 0.310	Mw: 32 kDa, pf: 4.0

カチオン性イオン性高分子	
<chem>[*]([O-])C(=O)OCC[N+](R)(R)R</chem>	P1: m = 35, R = <chem>CC(O)CO</chem> P2: m = 35, R = <chem>c1ccc(cc1)C</chem>
PEG-b-QPAMA	

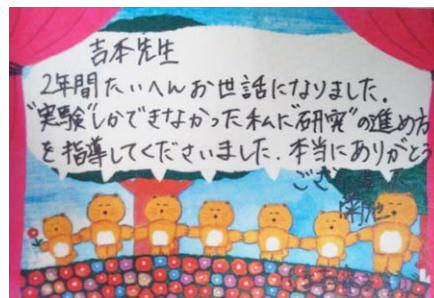
の回復量パターンを示す結果となった。多変量解析の一つである線形判別分析を適用し、6次元からなる同パターンデータの差異を視覚的にわかり易くするため、二次元の判別スコアプロットに変換した。下図右にある判別スコアプロットからもわかるように、ADSCの未分化、骨芽分化、脂肪分化状態を、培養液を用いて識別できることがわかった。本分析法は細胞を破壊・染色せずに、汎用機器である分光器を用いて分析した細胞を、そのまま次の別の実験に用いることができるという点に大きな特長がある。



4. おわりに&謝辞

本原稿で紹介した研究は、MSCを外側から制御・診断するというコンセプトのもと行われたもので、貴重な幹細胞を安全に、また無駄なく利用するために発案されたものです。研究室創設時のメンバーと立ち上げた大変思い入れの深いテーマで、2.2で紹介した骨芽分化促進現象の発見は菊池有夏さん(現・神奈川県高校教員)が、脂肪分化の調査は坂尾美帆さん(現・東大院新領域)が、2.3で紹介した細胞蓄積量に伴う遺伝子発現量変化の発見は古旗祐一君(現・東大院新領域)が行ってくれました。また、3のセクレトームを利用する分化状態の識別に関する研究は、富田峻博博士(現・産総研研究員)との共同研究の成果です。右の写真は、菊池さんから卒業時に頂いたメッセージカードで、当時、自身の指導能力に落胆していた私を大きく励ましてくれました。研究室の立ち上げという難しい環境の中、私と共に成長し、粘り強く研究を進めてくれた彼らに、深く感謝致します。

現在進めている吉本研セカンドシーズンの研究は、今回紹介した研究成果から派生しています。近い将来、本誌で再び紹介させて頂けるよう、メンバーと今まで以上に“研究”を楽しもうと思います。



引用文献

- 1 A. J. Engler, S. Sen, H. L. Sweeney, D. E. Discher, *Cell* 126, 677–689 (2006).
- 2 Y. Furuhashi, T. Yoshitomi, Y. Kikuchi, M. Sakao, K. Yoshimoto, *ACS Appl. Mat. Interfaces*, 9 (11), 9339-9347 (2017).
3. (a) K. Yoshimoto, M. Ichino, Y. Nagasaki, Y., *Lab Chip*, 9, 1286-1289 (2009). (b) R. Kojima, K. Yoshimoto, H. Miyoshi, Y. Nagasaki, *Lab Chip*, 9, 1991-1993 (2009).
4. Y. Furuhashi, Y. Kikuchi, S. Tomita, K. Yoshimoto, *Genes Cells*, 21 (12), 1380-1386 (2016).
5. S. Tomita, M., Sakao, R. Kurita, O. Niwa, K. Yoshimoto, *Chem. Sci.*, 6(10), 5831-5836 (2015).
6. (a) S. Ganguli, K. Yoshimoto, S. Tomita, H. Sakuma, T. Matsuoka, K. Shiraki, Y. Nagasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 6549 (2009). (b) S. Tomita, L. Ito, H. Yamaguchi, G. Konishi, Y. Nagasaki, K. Shiraki, *Soft Matter*, 6, 5320 (2010). (c) S. Tomita, K. Shiraki, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 49, 3835 (2011). (d) T. Kurinomaru, S. Tomita, Y. Hagihara, K. Shiraki, *Langmuir*, 30, 3826 (2014).
- 7 (a) S. Tomita, K. Yoshimoto, *Chem. Commun.*, 49, 10430-10432 (2013). (b) S. Tomita, T. Soejima, K. Shiraki, K. Yoshimoto, *Analyst*, 139(23), 6100-6103 (2014). (c) S. Tomita, S. Yokoyama, R. Kurita, O. Niwa, K. Yoshimoto, *Anal. Sci.*, 32(2), 237 (2016).

気になった論文

伊原 正喜(いはら まさき)
 信州大学学術研究院農学系 助教
 m_ihara@shinshu-u.ac.jp

この度は、生命化学研究レター「気になった論文」への執筆機会を頂きまして、大神田淳子先生や井原敏博先生をはじめ、編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。筆者は、岡山大学宍戸昌彦先生の研究室を卒業後、京都大学森嶋績先生の下で学位を取得し、東京工業大学大倉一郎先生、理化学研究所前田瑞夫先生、東京大学上田宏先生(現、東京工業大学)に学ばせて頂きました。7年前から信州大学農学部に在籍し、藻類やバクテリアを改良して、物質生産に応用したいと思って研究を進めています。しかし、自然界の微生物は、そんな浅はかな試みのはるか上を行く驚くべき能力をまだ隠しているようです。特に、この数年、微生物個体間での“直接的な”物質や電子の受け渡しについて、次々と明らかになっていきます。このトレンドを追体験して頂きたいと思い、先駆的な仕事となった2011年のCell誌に掲載された論文を紹介した上で、最新の成果に関する2報を紹介したいと思います。これまでに、このコーナーで扱われてきた分野と少し異なりますが、読者の皆様の多くは“化学の力で生命を理解し制御”するための様々な技術をお持ちだと思いますので、バクテリアの技術と融合させることで、思いがけない展開が期待できると思っております。

Intercellular nanotubes mediate bacterial communication

Gyanendra P. Dubey, Sigal Ben-Yehuda, *Cell*, 2011, 144, 590–600

自然界のバクテリアは、バイオフィルム内にコミュニティを形成し、同種間だけでなく、異種間においても遊離の低分子を用いた情報交換していること(クオラムセンシング)はよく知られています。一方で、高等植物や哺乳類では、ナノチューブとよばれるトンネル状の構造物を用いた情報伝達や物質輸送が知られています。そこで、論文の著者らは、バクテリア個体間の直接的な物質輸送について調べるために、GFPを発現している*Bacillus subtilis*(*B. Subtilis*)と発現していない*B. Subtilis*を寒天培地上で接触させたところ、GFPを発現していない*B. Subtilis*からもGFP蛍光が発せられることを明らかにしました。また、電子顕微鏡観察では、細胞間架橋構造(ナノチューブ)が確認されました(図1)。さらに、ナノチューブは、*B. Subtilis*同種間のみならず、*B. Subtilis*と大腸菌といった異種間でも形成される事がわかりましたが、液体培地中では形成されないようです。さらに、ナノチューブを通して、転写産物も輸送されるため、薬剤耐性といった形質も伝播する事も明らかとなりました(図1)。まだ、ナノチューブの構造や形成条件などは未解明のままですが、バクテリア間の物質移動だけでなく、遺伝子水平伝播や進化にもナノチューブは大きく関わっていると考えられ、バクテリアコミ

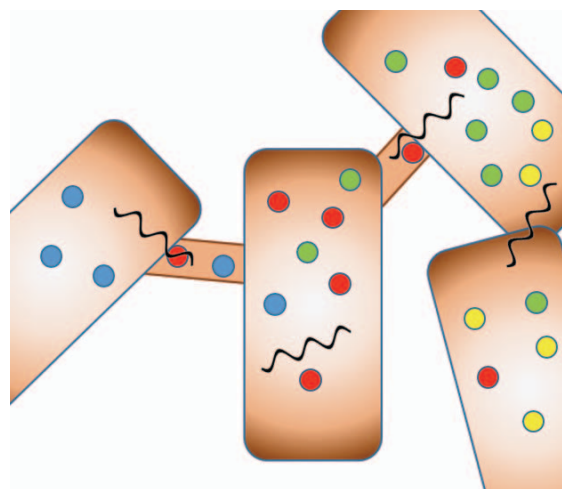


図1. バクテリア個体間で形成されたナノチューブと蛋白質や転写産物の伝播

コミュニティに対する考え方が一新されることになりました。

Nutritional stress induces exchange of cell material and energetic coupling between bacterial species

Saida Benomar, David Ranava, María Luz Cárdenas, Eric Trably, Yan Rafrafi, Adrien Ducret, Jérôme Hamelin, Elisabeth Lojou, Jean-Philippe Steyer, Marie-Thérèse Giudici-Ortoni, *Nat. Commun.*, **2015**, 6, 6283

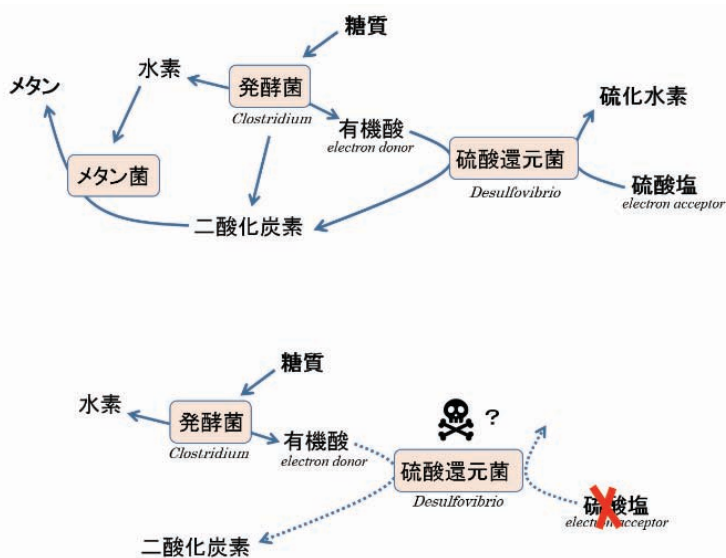


図 2. 嫌気環境下での物質循環（上）と、著者らが試みた *C. acetobutylicum* と *D. vulgaris* の共培養系

嫌気環境下では、バクテリア間で代謝物が有効に利用されています。たとえば、*Clostridium*などの発酵菌が、糖質を分解し、乳酸などの有機酸や水素を放出しますが、*Desulfovibrio*などの硫酸還元菌は、その有機酸を電子ドナー、硫酸塩を電子アクセプターとして利用してエネルギーを獲得しています(図2上)。また、メタン菌は、二酸化炭素と水素からメタンを生成してエネルギーを得ています(図2上)。著者らは、*Clostridium acetobutylicum* (*C. acetobutylicum*) と *Desulfovibrio vulgaris* (*D. vulgaris*)の2種のバクテリアで人工的な共培養系を構築し、両者の関係について調べました。その際に用いた液体培地

は、グルコースが含まれていますので *C. acetobutylicum* は増殖できますが、硫酸塩が含まれていないため *D. vulgaris* は増殖できないはずですが(図2下)。しかし予想に反して、*D. vulgaris* は増殖することが明らかになりました。一方で、透析膜で2株を隔離して培養した場合には *D. vulgaris* は増殖できず、*C. acetobutylicum* が培地中に分泌した成分ではなく、“直接的な”物質のやり取りによって *D. vulgaris* が生かされている事が示唆されました。そして、この場合でも、両者の間に架橋構造(ナノチューブ)や接触が確認されました(図3左)。興味深いことに、ナノチューブは、硫酸存在下では確認できず、*D. vulgaris* の飢餓状態に依存して形成されることが示唆されました。実際に、大腸菌と *C. acetobutylicum* の共培養(いずれも増殖可能)においては、ナノチューブは観察されず、大腸菌と飢餓状態にある *D. vulgaris* の共培養で、ナノチュ

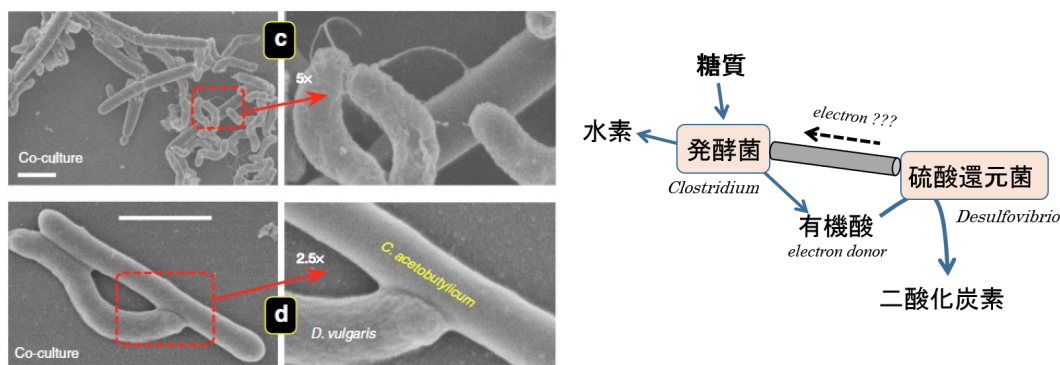


図 3. *C. acetobutylicum* と *D. vulgaris* の間で形成されたナノチューブと接触(左) (*Nat. Com.* 6: 6283 (2015). Fig. 2 より許可を得て抜粋) と、著者らが考える *C. acetobutylicum* と *D. vulgaris* の共生関係(右)

ープが観察されます。さらに、興味深い事に、*D. vulgaris*とのナノチューブ形成によって、*C. acetobutylicum*内の遺伝子発現が変化しており、他種である*Desulfovibrio*の危機状況をわざわざ救ってあげているようにも見えます。现阶段では、どのような物質が輸送されているか未解明ですが、著者らは、硫酸塩の代わりになる電子受容体が必要であることから、フェレドキシンなどの電子キャリアー蛋白質ではないかと考えています(図3右)。実際に、*C. acetobutylicum*からの水素の発生が2倍近く増加しており、電子キャリアー蛋白質は、ヒドロゲナーゼに電子を送ることでプロトンが水素に変換され、自らは酸化型となって*D. vulgaris*から電子を受容していると考えています。

Syntrophic anaerobic photosynthesis via direct interspecies electron transfer

Phuc T Ha, Stephen R Lindemann, Liang Shi, Alice C Dohnalkova, James K Fredrickson, Michael T Madigan, Haluk Beyenal, *Nat. Commun.*, 2017, 8, 13924

以上の2報で、バクテリア間でナノチューブが形成され、遺伝子や蛋白質の交換、栄養素の供給(搾取?)や、代謝変化が引き起こされることが示されてきましたが、3報目の論文では、光合成細菌と従属栄養細菌との間で、“直接的”光駆動電子伝達が起きている事が示されました。

著者は、バイオフィーム内での直接的バクテリア間電子伝達(direct interspecies electron transfer, DIET)が明らかになったことにインスピレーションを受け、非酸素発生型光合成細菌でもDIETが起これると考えました。非酸素発生型光合成細菌は、植物などの酸素発生型の光合成とは異なり、水分子から電子を引き抜くことができませんので、硫化物イオンや2価の鉄イオンなど多様な電子ドナーを利用しています。まず、彼らは、温泉から採取したバクテリアマットに電極を差し込み、十数日間光照射したところ、緑色硫黄細菌*Prosthecochloris aestaurii*(*P. aestaurii*)が優勢種になることを突き止めました。単離した*P. aestaurii*は、-600 mV Ag/AgCl に印加したカソード上にバイオフィームを形成し、光依存的な電流を誘起させました(図4左)。この電流は、可溶性の電子シャトルなしでも起こることが確認されていますので、電極から*P. aestaurii*への直接的な電子伝達であると結論付けられています。

続いて、酢酸を電子ドナーとして利用し、且つ電極への電子供与可能である*Geobacter sulfurreducens*(*G. sulfurreducens*)との共培養を試みました。栄養源として酢酸のみを添加し、光照射培養を行った結果、それぞれ単独培養では増殖できないにも関わらず、共存下では両者ともに増殖が確認できました。この増殖は、透析膜で仕切られた場合には確認できず、また、電子顕微鏡観察において両者の接触が確認できたため(図4右)、*G. sulfurreducens* から*P. aestaurii*へDIET(図4左)であると結論されています。さらに、著者は、*G. sulfurreducens*の細胞表面に存在する膜貫通ヘム蛋白質が、上記のDIETに関わっている事を遺

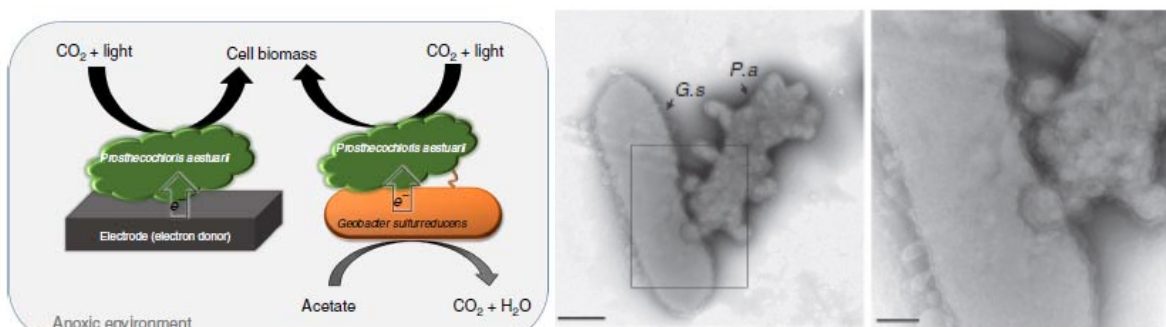
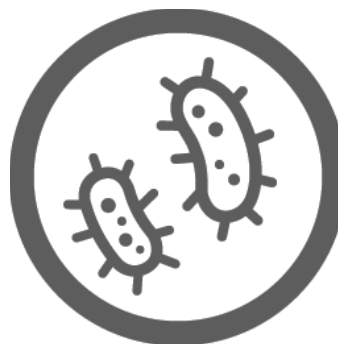


図4. 電極及び *G. sulfurreducens* から“直接的に”電子供与を受けて生育する *P. aestaurii* (左) と、*G. sulfurreducens* と *P. aestaurii* の接触の様子 (右) (*Nat. Com.*, 8: 13924 (2017). Fig. 2, 5 より抜粋 (Creative Commons Attribution 4.0 International License))

伝子破壊実験から証明にしており、分子機構の一端を明らかにしました。ただし、筆者が想像するに、図4右に示される接触が特異的で強固な連結であるかどうかは、やや証拠が弱く、今後の課題であると感じます。

いずれの論文においても、バクテリア単独よりもコミュニティとして、再生可能エネルギー生産や廃液利用技術などに応用する方が、ロバストで効率的な系を構築できるかもしれないと提案しています。筆者としましては、今後はバクテリアコミュニティ間の関係強化や、感染症制御、遺伝子シャッフリングによるバクテリアの育種を可能とする化学ツールの開発が進むことを期待しています。



気になった論文

稲葉 央 (いなば ひろし)
鳥取大学大学院工学研究科 助教
hinaba@chem.tottori-u.ac.jp

この度は「気になった論文」の執筆機会をいただき、感謝申し上げます。私は京都大学大学院工学研究科(北川進研究室)で博士号を取得後、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校化学科での博士研究員を経て、現在は鳥取大学大学院工学研究科(松浦和則研究室)で助教を務めております。留学時のことは生命化学研究レターNo. 51に載っていますので、宜しければご参照ください。これまでにペプチドやタンパク質を骨格としたバイオマテリアルの創製を目指して研究を進めてきました。この分野では、生体分子を鋳型として新たな材料を作るという試みから、近年はいかにして天然の構造・機能をミックスした新規構造体を作るか、という流れにシフトしているように思います。今回はそのような観点のもと、ペプチド、タンパク質の分子設計によって天然の機能を模倣する合成戦略について、最新の研究を紹介したいと思います。

Designed multi-stranded heme binding β -sheet peptides in membrane

Areetha D'Souza, Mukesh Mahajan and Surajit Bhattacharjya

Chem. Sci., 2016, 7, 2563–2571

ヘムタンパク質は、酵素活性や電子伝達などの多機能を有します。本論文では、ヘム結合ペプチドを合成することでヘムタンパク質の活性の再現が試みられました。シトクロムなどの重要なヘムタンパク質の多くは膜結合型であるため、膜を模倣した環境で溶解し、かつヘムに結合するペプチドが求められます。著者らは、 β -sheetタンパク質が膜環境で可溶なことに着目しました。 β -sheet形成を誘起するために4つの β -strand配列に屈曲点として^DPro-Glyを導入し、さらにその途中に2つのHisを入れることで、これらがヘムに軸配位するペプチドを設計しました(Figure 1a)。全ての実験は膜環境を模倣するためにdodecylphosphocholineを含む水溶液で行われました。配列中のX₉には、^DPro-Glyの代わりにより柔軟性の高い β アミノ酸である β -Alaを用いることで、設計通りbis-Hisでヘムに配位した構造体の構築に成功しています($K_d = 2.7 \mu\text{M}$)。X₉のアルキル鎖の長さを4~7に伸長したペプチドを用いた所、長いほどより強くヘムに結合し、最も長いもので $K_d = 0.4 \mu\text{M}$ となりました。モデル構造から、設計通りヘムがbis-His型で結合していることが示唆されています(Figure 1b)。紙面の都合上割愛しますが、同様の設計によってヘムが2つ結合するペプチドの開発にも成功しています。

ヘム複合ペプチドの活性は、ペルオキシダーゼ活性及びシトクロムcへの電子伝達反応によって評価されました。全てのヘム複合ペプチドはペルオキシダーゼ活性を有し、より強くヘムに結合したペプチドほど活性が低下するという結果が得られました。これは、ヘムに対してHisが強く配位することで、基質であるH₂O₂のアクセスが阻害されたためだと推測されています。その活性は天然のペルオキシダーゼよりも大幅に低く、ヘム周辺の配位構造の違いが示唆されています。また、還元型のヘム複合ペプチドと酸化型のシトクロムcを混合すると、還元型のシトクロムcに対応する吸収スペクトルが観測され、ヘム複合ペプチドから

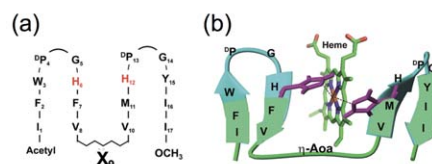


Figure 1. (a) ヘムへの結合を目的としたペプチド。(b) ヘム複合ペプチドのモデル構造。論文より抜粋、一部変更。

シトクロムcへの電子移動が確認されました。

活性は低いものの、わずか18残基程度のペプチドで膜環境においてヘムタンパク質と同様の活性を示したのは興味深く思います。今後の機能性ペプチドの分子設計に役立つと考えられ、またアミロイド形成などの生体内のヘム- β -sheet複合体のモデル構造としての利用が期待されています。

Stabilization, assembly, and toxicity of trimers derived from A β

Adam G. Kreutzer, Stan Yoo, Ryan K. Spencer, and James S. Nowick

J. Am. Chem. Soc., 2017, 139, 966–975

アミロイド β ペプチド (A β)は、その三量体やより高次な構造体がアルツハイマー病の初期において重要な役割を果たすことが明らかとなってきました。著者らは先行研究で、 β -hairpinからなる環構造を形成するA β の一部(17-36残基)をミミックした環状ペプチド**1**、**2**を合成し(**1**と**2**の違いはランダム

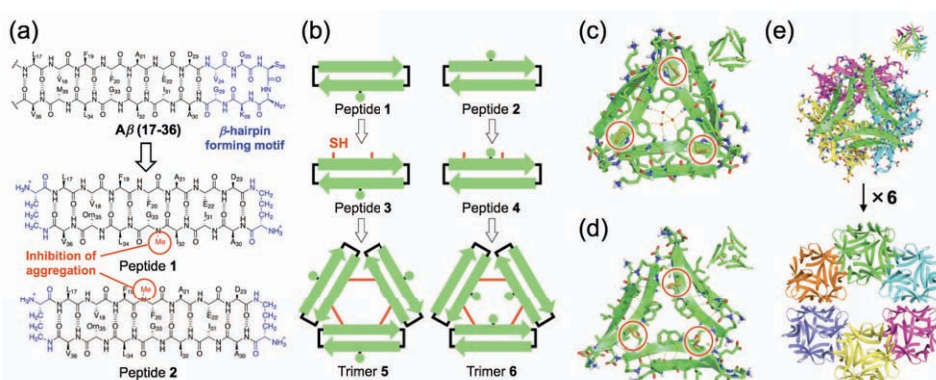


Figure 2. (a) A β から設計されたペプチド**1**、**2**。(b) **1**、**2**にシステインを導入したペプチド**3**、**4**及びそれらのジスルフィド結合形成によって作られる三量体**5**、**6**。(c) **5**及び (d) **6**の結晶構造。赤丸で囲まれたのがジスルフィド結合。(e) **6**が結晶構造中で形成する12量体及び細孔。論文より抜粋、一部変更。

な凝集を阻害するメチル基の位置)、結晶中での三量体構造を報告しています (Figure 2a; *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 5595)。しかし、**1**、**2**は溶液中でモノマーと三量体の平衡にあり、三量体のみ特性を評価するには至っていません。そこで本論文では、**1**、**2**の結晶構造から三量体形成時に近接する位置にシステインを導入したペプチド**3**、**4**を設計し、酸化によるジスルフィド結合形成によって安定な三量体**5**、**6**の構築が報告されました (Figure 2b)。著者らは**3**、**4**を20% DMSO水溶液中で酸化し、次に水で希釈して静置する、という手法を取り、逆相HPLCで精製することで目的の**5**、**6**を得ています。X線結晶構造解析から、**5**、**6**のどちらも設計通りジスルフィド結合で連結した三量体を形成していることが明らかとなりました (Figure 2c, d)。**5**は**1**、**2**の結晶構造と類似した構造であり、疎水性相互作用により3量体が重なったサンドイッチ型の6量体を形成しています。一方**6**は**5**とは異なり、ペプチド間の水素結合によって三量体が4つ集まったボール型の12量体を形成し、この12量体は結晶格子中で細孔を形作っています (Figure 2e)。**5**と**6**が形成する6量体、12量体は溶液中でも同様の高次構造を取ることがSDS-PAGEやゲルろ過で示唆されています。

細胞傷害によって脱水素酵素であるLDHが放出されることを利用した細胞毒性アッセイでは、**1**や**2**ではほとんどLDHの放出が見られなかったのに対し、**5**、**6**ではLDHの放出が確認されました。特に**6**では天然のA β_{42} よりも高い活性が見られ、**6**が形成する細孔による細胞膜の破壊が示唆されています。また、A β はcaspase-3を介したアポトーシスによって細胞毒性を示すことから、caspase-3活性評価が行われた結果、**1**や**2**では活性が見られず、**5**、**6**では市販の活性剤であるstaurosporineと同程度の活性が見られました。従って、A β のモノマーではなく三量体及びその高次構造が細胞毒性に寄与することが示唆されました。

本論文によってA β 三量体とその高次構造の重要性がクリアになりました。A β の三量体形成を阻害することでその細胞毒性を抑制する薬剤や、三量体を標的とするプローブの開発などに繋がり、その意義は大き

いと考えられます。

Precise and reversible protein-microtubule-like structure with helicity driven by dual supramolecular interactions

Guang Yang, Xiang Zhang, Zdravko Kochovski, Yufei Zhang, Bin Dai, Fuji Sakai, Lin Jiang, Yan Lu, Matthias Ballauff, Xueming Li, Cong Liu, Guosong Chen, and Ming Jiang

J. Am. Chem. Soc., **2016**, *138*, 1932–1937

上の2つの論文は、ペプチドを用いて天然の構造(機能)を模倣するという共通点がありました。この論文ではスケールが一段大きく、タンパク質からなる天然の超分子である微小管を真似た構造体を報告しています。微小管は細胞骨格の一つであり、チューブリンタンパク質が重合して形成されるチューブ構造体です。その特徴の一つとして、動的に重

合・脱重合を繰り返すこと(動的不安定性)が挙げられますが、この特性を有するチューブの構築は困難でした。著者らは、タンパク質を比較的弱い超分子相互作用で連結することで人工微小管の構築を試みました。その部品として、四量体を形成し、各モノマーが糖結合部位を持つsoybean agglutinin (SBA)が用いられました(Figure 3a)。SBAを連結するために、SBAに結合する糖部位と π - π スタッキングによって二量化するRhodamine B (RhB)をリンカーで繋げたりガンドが設計されました(Figure 3b, c)。SBA四量体の各糖結合部位は同じ平面上にないことから、一次元的なファイバー形成は阻害されると考えられます。SBA四量体とリガンドを反応点が1:1となるように反応させた結果、Cryo-EMでチューブ構造が観測され、TEMやAFMでも同様の構造が見られました。一方RhBを持たないリガンドを用いた場合、チューブは確認されませんでした。Cryo-EMで得られた解像度7.9Åの電子密度マップにSBAを再構成することで、(1)ねじれたらせん構造からなるチューブであること、(2)9個のSBA四量体で一巻きの周期的な構造であること、(3)内径約20 nmの中空構造であること、などが示唆されました(Figure 3d)。

この人工チューブを用いて微小管の特性である重合・脱重合が再現されました。RhBを包接するホストである β -シクロデキストリン(β -CD)を加えると、SBAを連結しているRhBがキャップされることでチューブの崩壊が見られました。そこにより強く β -CDに結合するゲストである1-adamantane (Ada)を加えると、 β -CDからRhBが外れてチューブの再形成が見られ、可逆的なチューブの形成・解離が観測されました(Figure 3e)。

今回のようなシンプルな設計で微小管に類似したらせん状のチューブ構造が形成されるのは興味深いですが、その形成機構は不明な点も多く、より詳細な解析が期待されます。彼らは別のタンパク質を用いた類似の設計で三次元結晶の形成も報告しており(*Nat. Commun.*, **2014**, *5*, 4634)、SBA四量体が人工微小管形成に適した構造やパッキング、糖結合部位の位置関係であったのだと考えられます。

近年人工タンパク質の*de novo*設計の発達は著しく、望みの構造やサイズを有するタンパク質合成が可能となりつつあります。一方で今回紹介したように、タンパク質の機能部位を細分化し、目的のための必要

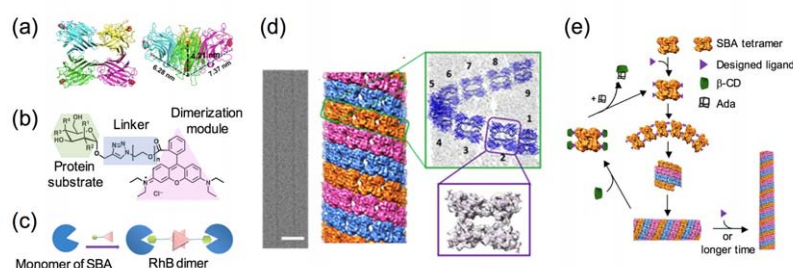


Figure 3. (a) SBA 四量体の構造。(b) SBA 連結のためのリガンド。(c) 糖と SBA の結合及び RhB の二量化を利用した SBA の連結。(d) SBA チューブの Cryo-EM 像とその電子密度マップから再構成した構造。(e) 可逆的なチューブ形成の推定機構。論文より抜粋、一部変更。

最低限の構造を持つペプチドやタンパク質の設計も最近の流れの一つです。*de novo*設計とこのような生体模倣設計を組み合わせることで、天然を凌駕するような生体材料開発が期待されます。最後になりましたが、本原稿の執筆機会を与えてくださった熊本大学の井原敏博先生、松浦先生に感謝申し上げます。



気になった論文

勝田 陽介(かつだ ようすけ)
 熊本大学大学院 先端科学研究部 助教
 katsuda2243@kumamoto-u.ac.jp

この度は生命化学研究レター「気になった論文」への執筆機会をいただき、誠にありがとうございます。私は2012年京都大学大学院理学研究科・杉山弘先生のご指導の下、博士学位を取得後、同大、物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)・上杉志成研究室にて特定研究員として研鑽し、本年4月より熊本大学大学院先端科学研究部・井原敏博研究室の助教として勤務しております。

私は学生時にはDNAを素材として扱う「DNAオリガミ法」により作製したナノ構造体を利用して、生体分子の動的挙動を観察する研究に取り組んでおりました。この経験を通して、核酸と生命現象の関連性に強く興味をもち、博士研究員時から現在に至るまで、細胞中での非ワトソン・クリック塩基対に基づくRNA高次構造と生体反応の関連を調べる研究を進めています。

本稿において紹介させていただきたい論文は以下の2報になります。1報目は「細胞の中でナノ構造体を作る」という一つの大きな壁を越えうる“きっかけ”になる可能性を秘めた技術を報告した論文、2報目は博士研究員時に強く興味をもった「核酸構造を生細胞内のセンサーにする」というリボスイッチを応用した論文です。両論文に直接的な研究内容の関連性はありませんが“本当に”気になった論文なので紹介させていただきたいと思います。

Self-assembly of genetically encoded DNA-protein hybrid nanoscale shapes

F. Praetorius and H. Dietz, *Science*, 2017, 355, eaam5488

2006年P. W. RothemundによってDNAオリガミ法が報告されて以降、多くの研究者がこぞって様々なナノ構造体を作製し、それらに対して機能を与えるような研究が進められています。私も学生時には「DNAフレーム」というナノ構造体を作製し、この構造体を利用して生体分子の1分子観察を行ってきました。このようなテーマに携わったことがある研究者の多くは「細胞の中でナノ構造体を作ることができないかな」とか「ナノ構造体を細胞の中に入れるにはどうしたらいいだろうか」など、生命現象を解き明かすようなツール開発を目指して思いを馳せたことがあるのではないかと推測します。

では細胞の中でナノ構造体を作るにあたり何が支障になるのでしょうか。私は、1. 長い1本鎖DNAと設計した通りの形にするために200本程度からなる短いDNA鎖 (Staple) を加熱 (95°C程度) し、その後冷却する必要があること。2. そもそも任意の1本鎖DNAを生細胞内で利用することが困難であること。この2点に集約されるのではないかと思います。

今回ご紹介する論文において、著者らのグループでは短いDNA鎖をStapleとするのではなく、Transcription

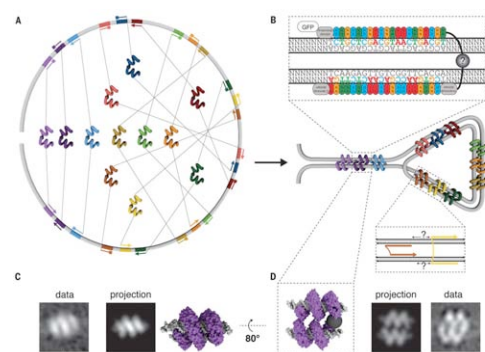


Fig. 1 結合させたい DNA 配列を認識するように TAL エフェクタータンパク質を発現させ、Staple として扱う。その結果、DNA オリガミ法のように簡単に設計した通りの構造体を作製することができる。

Activator-Like (TAL) エフェクタータンパク質をStapleとして用い、任意のナノ構造体を作ることに成功しています。そもそもTAL エフェクタータンパク質は、34アミノ酸が繰り返した構造部分を持ち、DNAのひとつの塩基を認識します。これは核酸の分子認識能に勝るとも劣らないものであり、かつ、2本鎖DNAを認識することが可能です。もちろん、本機構はタンパク質・DNA鎖の分子認識ですから、加熱・冷却のプロセスも不要になっています。これらの事実は私が最初に列挙した“支障”をクリアすることになります。

さらに、試験管レベルの実験では複数種類のタンパク質を同時に発現することが容易にできるので、著者のグループではFig. 2

にあるように構造体を形成するのに必要なたんぱく質を発現する12種類のベクターを用意し、in vitro transcription & translationを行うことでself-assemblyを誘導し目的のナノ構造体を作ることに成功しています。

もちろん、細胞内で目的の二本鎖DNAを効率よく発現させる技術など、まだまだ超えるべき壁は存在しているのは事実だと思いますが、間違いなく細胞内でナノ構造体を作製するという目標に立ちはだかつていた、一つの壁を超えた報告だと思います。

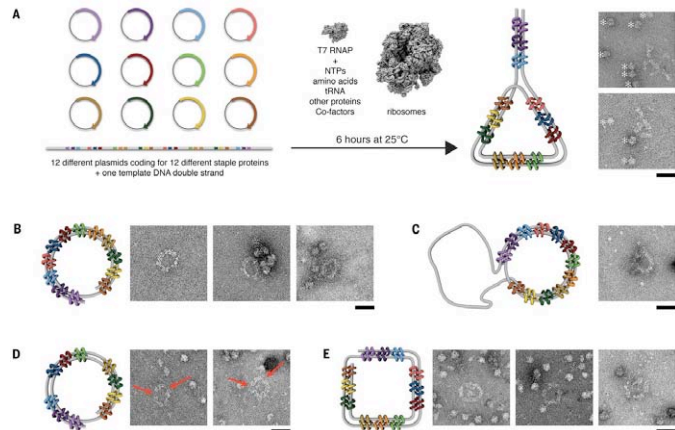


Fig. 2 目的のナノ構造体を作るために設計された Staple タンパク質を発現させるために 12 種類のベクターを用意し、転写・翻訳反応を行った。その結果設計通りの形をしたナノ構造体を作ることに成功している。

Imaging metabolite dynamics in living cells using a Spinach-based riboswitch

Mingxu You, Jacob L. Litke, and Samie R. Jaffrey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, 2756-2765

この論文は決して最新の論文ではないのですが、様々な内在性小分子のイメージングが可能になる技術なので紹介させていただきたいと思います。本ニュースレターを読まれている方は既にご存知かとは思いますが、著者らのグループは、“Spinach”と称される RNA アプタマー、及び Spinach に結合することで蛍光を発するプローブ (DFHBI : 3',5'-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジリデンイミダゾリノン)を開発しました。この技術を使って、例えばRNAをイメージングしたいと考えるなら標的遺伝子配列の近傍に Spinach を組み込み、培地に DFHBI を添加することで、自分の興味あるRNA(正確に言えば Spinach という余分な配列もついています)を細胞内でイメージングをする

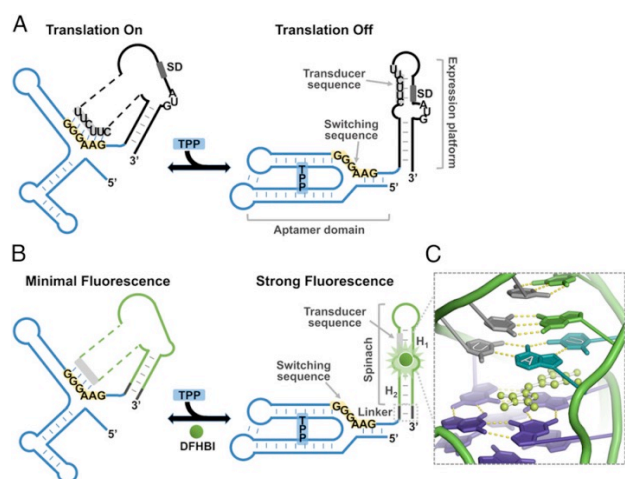


Fig. 3 結合することで蛍光を発する小分子 (DFHBI) を認識する Spinach とリボスイッチを組み合わせたツール。TPP が存在する場合において強い蛍光を発する。

ことが可能になります。

本論文では、このSpinach・DFHBIコンビネーションの技術を、細胞内に存在する内在性小分子のセンサーに応用しています。

方法は非常に単純です。Spinachを形成するアプタマー配列と標的内在性小分子(今回の例ではTPP)を捕捉するリボスイッチを組み合わせるだけです(Fig. 3)。この設計において重要なポイントはTPPのリボスイッチ配列を可能な限り“拝借”するということです。

TPPのリボスイッチの場合、TPP存在下ではTransducer SequenceというFig. 3の灰色で示された配列がシャイン・ダルガノ(SD)配列をマスクしてしまうのですが、TPP非存在時には黄色で示されているSwitching Sequence(黄色)とTransducer Sequence(灰色)が結合し、SD配列がむき出しになることで下流遺伝子が発現します(Fig. 3A)。

この機構を可能な限りそっくりそのまま“拝借”しSD配列の周辺部をSpinachに置き換えると本論文で提唱するTPPセンサーが構築できます。つまりTPPが存在しない状況においては(Fig. 3B左)Spinachに組み込まれたTransducer Sequence(灰色)がSwitching Sequence(黄色)に結合してしまうのでSpinachが“きちんと”構築することができず、DFHBIを加えても強い蛍光を発しません。しかし、TPP存在下では(Fig. 3B右)Transducer SequenceとSwitching Sequenceが解離し、SpinachがDFHBIを捕捉できるような“きちんとした”二次構造を形成することができるため蛍光を発することができるのです。

Fig. 4は実際に本センサーを用いてTPPをイメージングした結果です。Fig. 3Bで示した設計のRNAが発現するようなDNAを大腸菌に導入し、DFHBIを培地に加えます。その結果、数時間でTPPをイメージングできていることがわかります。

本論文ではTPP以外にもGuanine・Adenine・SAM-Iといった内在性小分子のリボスイッチを使って、本機構の有用性を示していますが、近年ではこれらの内在性小分子に限らず様々なリボスイッチが見出されてきています。つまり理論上ではありますが、本手法を利用することで、どのようなものであれ内在性小分子に対するリボスイッチが見つかれば同時にその小分子を細胞内でイメージングすることができるということになります。もちろん対象小分子とリボスイッチの親和性やSpinachの感度など様々な点において改良する必要がありますが、今後発展していく技術になるのではないかと思います。

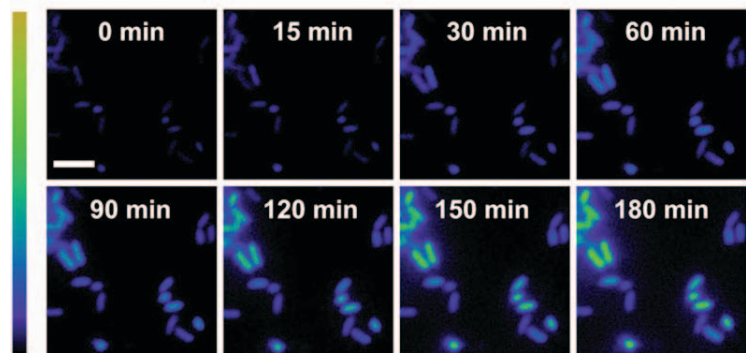


Fig. 4 大腸菌を用いたTPPのイメージング結果。Spinachを発現後2時間程度で観察することができる。

気になった論文

長尾 匡憲 (ながお まさのり)

九州大学大学院工学府 博士課程 2 年

3te16026e@s.kyushu-u.ac.jp

このたびは生命化学研究レター「気になった論文」への執筆機会を与えていただき、ありがとうございます。私は現在、九州大学大学院工学府において三浦佳子教授および星野友准教授のご指導のもと、糖鎖高分子の精密設計についての研究をしています。我々の生命活動に大きく関わっている糖鎖を側鎖にもつ糖鎖高分子は、タンパク質をはじめとする種々の標的と特異的な相互作用を発揮することができる人工材料です。近年さかんに報告されている高分子の精密重合方法を用いることで糖鎖高分子の構造をより自在に設計し、標的となる生体分子の構造に最適な構造をもった糖鎖高分子の合成を目指しています。自身の研究が高分子を主体にしているため、今回は糖鎖高分子と生体分子の相互作用についての論文を 2 報、合成高分子による生体構造の模倣についての論文を 1 報紹介します。

Synthetic mucus nanobarriers for identification of glycan-dependent primary influenza a infection inhibitors

Miriam Cohen, Hooman P. Senaati, Christopher J. Fisher, Mia L. Huang, Pascal Gagneux and Kamil Godula, *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 710–714.

糖鎖高分子の魅力の一つは、糖鎖のもつ結合選択性の高さによってウイルスやバクテリアといった実用的な標的を設定できる点にあります。なかでもインフルエンザウイルスはその病理学的重要性からよく研究されているウイルスであり、インフルエンザウイルスを標的とした糖鎖高分子の開発は以前から行われてきました。本論文では糖鎖高分子によって個々のウイルスの周囲に疑似粘膜構造を形成し、種々のノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤と組み合わせることで実際にウイルスの感染を阻害する設計が行われています。

著者らはまず、精密重合法により分子量および組

成がよく定義された糖鎖高分子を作製しました。糖鎖として、インフルエンザウイルスのもつ hemagglutinin (HA) と結合する 6'-あるいは 3'-sialyllactose (6'- or 3'-Sia) が導入されました。さらにこのとき高分子鎖の片側の末端に脂質を、もう片方の末端に色素 (AF488) を導入しています。糖鎖高分子がウイルスの HA と結合した際、導入された脂質がウイルスの膜に受動的に挿入されることで、それがない場合と比較して糖鎖高分子がウイルスの表面近傍により多く留まることができます。このことは末端の色素、抗体および金ナノ粒子を組み合わせることで、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察により示されています (Figure 1)。

次に oseltamivir のような NA 阻害剤とこの糖鎖高分子を組み合わせ、細胞へのウイルス感染阻害効果を

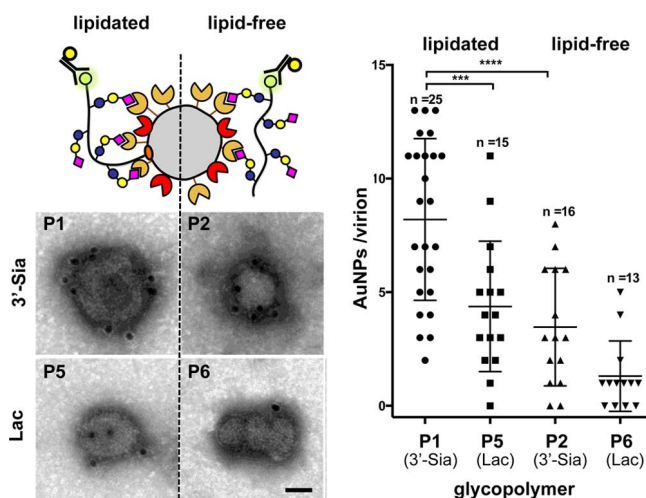


Figure 1. 金ナノ粒子および AF488 抗体により標識化された AF488 修飾糖鎖高分子のウイルス膜への結合の TEM 観察による可視化。

検証しました。HA と結合しウイルスの周囲で疑似的な粘性膜のようにふるまう糖鎖高分子はウイルスが細胞に侵入するのを物理的に阻害する、ということが期待されました。通常ならウイルスのもつ NA によって糖鎖高分子の Sia が切断されてしましますが、NA 阻害剤を同時に加えることで糖鎖高分子がウイルス周囲にとどまることができます。結果として、糖鎖高分子

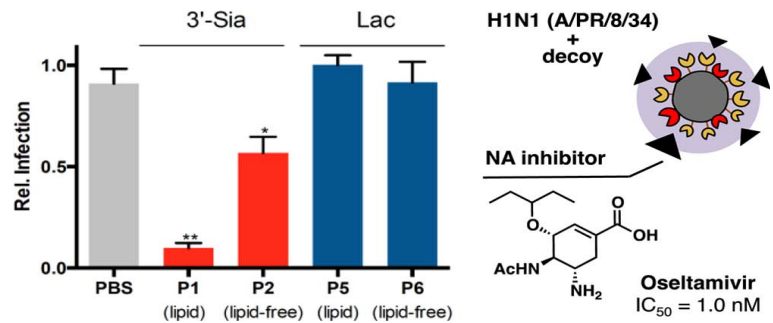


Figure 2. Oseltamivir 存在下での糖鎖高分子によるインフルエンザウイルス感染阻害。

および NA 阻害剤の組み合わせはウイルスの感染を阻害しました (Figure 2)。また高分子末端に脂質を導入したものは脂質をもたないものと比較して大きい阻害効果を示し、糖鎖高分子がウイルスの周囲に滞留することで感染が阻害されていることがわかります。

著者らはこの機構を用いてその他の NA 阻害剤の効能も検証しており、薬剤の効能を検証するための機構となりうると考えられています。この研究では糖鎖高分子が単なる結合リガンドとしてはたらくだけでなく高分子構造であることを活かしてウイルスの生理活性に作用している点が興味深いです。

Trehalose glycopolymer enhances both solution stability and pharmacokinetics of a therapeutic protein

Yang Liu, Juneyoung Lee, Kathryn M. Mansfield, Jeong Hoon Ko, Sahar Sallam, Chrys Wesdemiotis, and Heather D. Maynard, *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 836–845.

様々なはたらきをもつタンパク質は医療にも応用されています。熱などの外部刺激により容易に変性・凝集してしまうタンパク質を安定化するため、高分子を修飾する研究が行われています。生体適合性の高分子材料としてよく知られている poly(ethylene glycol) (PEG) をタンパク質に結合させることで、タンパク質の血中滞留性が向上することがわかっています。この論文では新たに trehalose からなる糖鎖高分子をタンパク質に修飾することで、PEG よりも優れた安定性をタンパク質に付与しています。

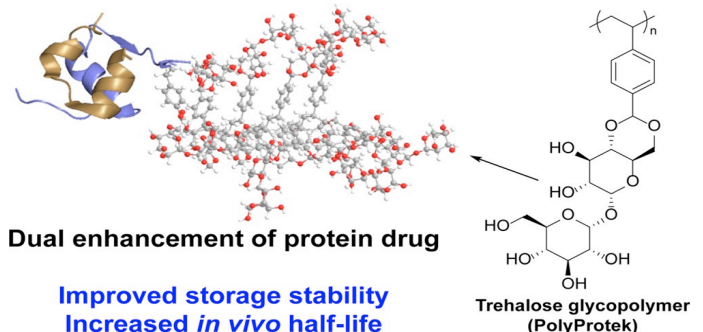


Figure 3. Insulin-trehalose glycopolymer 結合体。Insulin の構造は PDB: 4INS より。

著者らはまず、既存の trehalose polymer を insulin 溶液に添加し、insulin の熱的安定性および力学的負荷に対する安定性を評価しました。その結果、insulin の熱力学的安定性は PEG を添加した場合と同様に向上し、力学的負荷に関しては PEG よりも高い安定性を示しました。そこで著者らは高分子の精密重合法を用いて、タンパク質に結合可能な trehalose polymer を作製しました。作製された trehalose polymer は末端にベンズアルデヒド基をもち、NaCNBH₃と組み合わせることで insulin のもつ一級アミンと反応し結合できます (Figure 3)。

マウスを用いて Insulin-trehalose polymer 結合体の血中滞留性を未修飾の insulin と比較した結果、PEG を結合したものと同様明らかな血中滞留性の向上が見られ

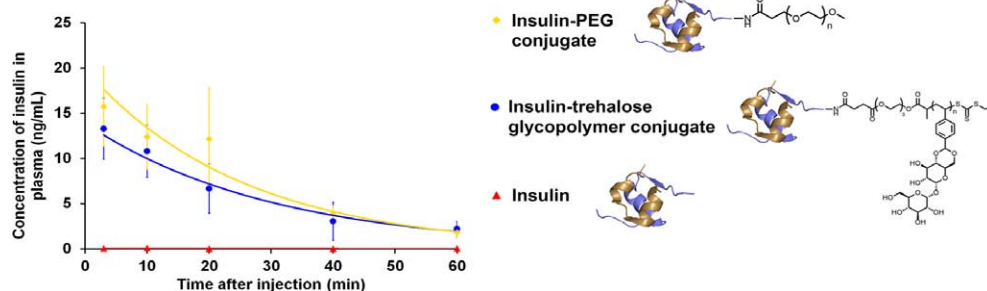


Figure 4. Insulin-polymer 結合体の薬物動態評価 (PDB: 4INS)。

ました (Figure 4)。しかしながら血中糖濃度を比較すると、未修飾の insulin の効能に比べほとんど機能していないという結果が得られました。これは高分子をタンパク質に修飾する際によくみられる現象で、修飾する部位を制御していないためにタンパク質本来のはたらきを阻害してしまっているためです。

この論文では insulin の保存安定性の向上および生理的活性の保持を両立できませんでしたが、次なる課題として「trehalose polymer をタンパク質の望む部位に選択的に結合させる」ことが述べられています。これが実現できれば、タンパク質の活性を維持しつつ外的要因への安定性も向上させることができ、医療の分野にも大きな貢献が期待できます。

Evolved colloidosomes undergoing cell-like autonomous shape oscillations with buckling

Ryota Tamate, Takeshi Ueki and Ryo Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5179–5183.

生体分子の模倣というカテゴリーには、生体分子に類似した構造の作製や生体機能の再現など多くの例が含まれると思います。この論文では生体分子のもつ「挙動」に注目し、外部からエネルギーを与えることなく自己振動する高分子集合体が報告されています。自発的に一定時間周期的な運動を繰り返す様子はまるで高分子が生きているようで、生体模倣材料のひとつとして非常に面白いと思います。

著者らのグループでは以前より、高分子の側鎖に Ru (bpy)₃ を結合させ Belousov-Zhabotinsky (BZ) 反応によって自己振動する材料が報告されています。この高分子を用いて分子集合体を作製し、

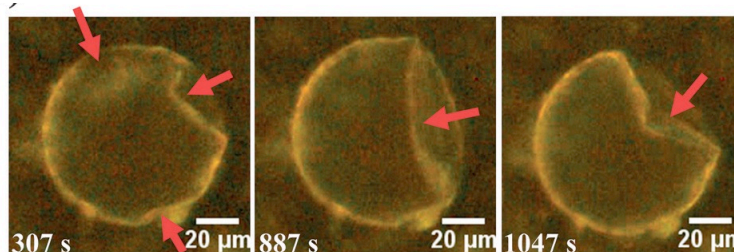


Figure 5. 大型コロイドソームによる自己振動挙動。複数の屈曲運動を行っており、矢印はその箇所を示す。

さらにそれらを架橋剤によって結合させることで細胞程度の比較的大きな構造体 (コロイドソーム) を形成しました。このコロイドソームの自己振動挙動を観察すると、いったんへこみ再び元の状態に戻る屈曲運動を示すことがわかりました (Figure 5)。この挙動は時間経過とともに繰り返されています。またひとつのコロイドソームの表面上で屈曲する箇所はランダムに移動することもわかりました。

合成高分子を用いて生体分子を模倣しようとする研究はこれからも盛んに行われていくと思います。天然の生体分子にみられる秩序、構造の美しさ、そしてその複雑な相互作用のメカニズムにはまだ到底及びませんが、合成した材料によってそれらを少しずつ再現していくところにたいへん興味を感じます。

留学体験記

フロリダ大学留学体験記

熊本大学大学院先端科学研究部

北村 裕介

(E-mail: ykita@kumamoto-u.ac.jp)



はじめに

熊本大学の井原敏博先生の研究室にて助教を務めております北村裕介と申します。教員の立場となっておりますのでチャンスはあまりないであろうと思っておりましたが、機会に恵まれて University of Florida (フロリダ大学) に短期ですが、留学させて頂きました。その際の体験記を書かせて頂きたいと思います。

留学に至った経緯

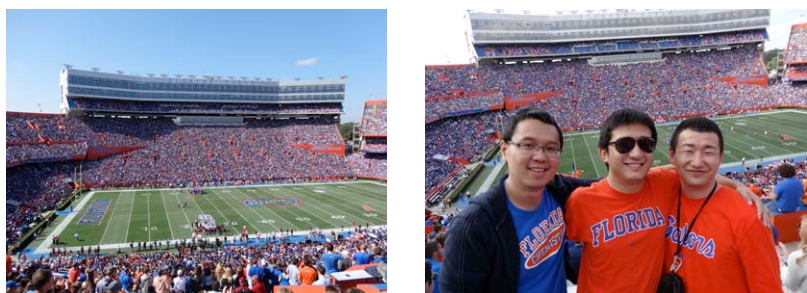
学内のとある先生から「一緒にJSPSの“頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム”に申請してみないか？ただし、1、2週間程度で研究立案、申請書作成、滞在先の確定の作業をやってもらいたい」とお誘いを受けたのが事の始まりです。上司の井原先生にお伺いしたところ、「若いうちに行けるなら行っておきなさい」と快諾を頂いたので、急ぎ、申請内容を確定させるために渡航先探しから始めました。当時、分子をラショナルにデザインするという研究を行いながらも、対極的に(ライブラリーの中からの)セレクションにより目的分子を得るような手法を学びたい、また作った分子が細胞上、細胞内で実際にどのように動作するか確認するために、細胞を取り扱った仕事にも携わってみたいという願望がありました。そこで目に留まったのがUniversity of Florida (以下UFと略す)のWeihong Tan先生です。Tan研究室は、ケミストリー色が強いMolecular Engineering & BioNanoTechnologyグループとCell-SELEX (SELEXにより、細胞特異的な核酸アプタマーを取得する手法)を中心とした研究を行なっているChemical Biologyグループから構成されています。自身の知識量が乏しいバイオロジー要素が強い研究室に短期間飛び出すというのはリスクが高いと考えていましたが、Tan研の前者のグループとは自分のフィールドで深くディスカッションができ、後者のグループからは色々新しいことを学ばせて頂けるのではないかと考えました。Tan先生と面識はありませんでしたが、早速お伺いを立てましたところ、受け入れの快諾を頂きましたので、渡航先を確定することができました。その後、同プログラムに無事採択され、留学する機会を得たのが、平成26年秋頃のことです。

ちょうど平成27年にバイオ関連化学シンポジウム、平成28年に国際核酸化学シンポジウムを上司の井原先生が世話人となり運営することがわかっていましたので、その運営に極力支障がない時期を選び、Tan研に平成26年度に約2ヶ月間(11月、12月)、27年度に約4ヶ月間(11月から4月の頭まで)、平成28年度に約3ヶ月間(12月末から3月中旬)滞在しました(同プログラムでは3年間で300日以上渡航するシステムになって

おりますが、熊本地震からの復旧の影響で最終年に渡航を1ヶ月短縮せざるを得なくなり、実質269日間の渡米期間でした。以下、その間体験したお話をさせて頂きたいと思います。

ゲインズビルとUF

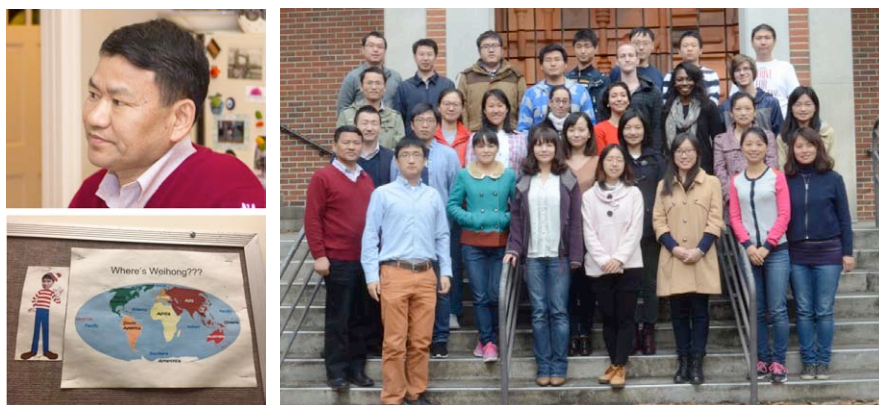
UFはフロリダ州のゲインズビルという町にあります。ディズニーランドなどで有名な観光地であるオーランドから北に車を走らせること約2時間で到着します。ゲインズビルは田舎町ということもあったせいか、気候と同様、住人の気質は温厚で、見知らぬ方々が気さくに挨拶してくれたり、笑顔で話かけてきてくれたりしましたので、リラックスした生活を送ることができました。UFはアメリカでも3番目に大きい大学(総面積8.1 km²、熊本大学の黒髪南キャンパスの約70倍、東京ドームの174個分)であり、学生数は学部生で約35000名、大学院生も合わせれば約50000名に達します。よって街の中に大学があるというより、大学の中に街があるのではと錯覚するほどでした。大学と住人の生活は非常に密着しており、大学関係で多くの雇用が生まれているようでした。学生とバスの運転手は友達のように、終わったばかりのパーティーの話題から、互いの最近の生活の様子まで会話がつきることはありません。アメフト部の試合があろうものなら、学生、住人の方々が9万人程度収容可能なスタジアムを埋め尽くして応援しておりました。バーも当日は画面越しに応援しながら飲んでいる人で大にぎわいです。フロリダ大学のスポーツチームはGatorsと呼ばれております(野生のワニがそこら中に生息しているため、大学のシンボルでもある)。道行く多くの人々がGatorsのロゴがあしらわれたシャツを着ており、行き交う車にはロゴステッカーが貼られ、誇らし気にGatorsの旗が掲げられておりました。大学や学生が地域からとても愛されていることが一目でわかりました。我々の熊本大学も一層、地域に密着し、地域の方々により愛される大学にしていきたいと思った次第です。因みにみなさんがよくご存知であろうゲータレードというスポーツドリンクは、UFの先生が過去にGatorsのために開発したものであり、その収益金の一部はUFの懐に入っているようです。



UFの Ben Hill Griffin Stadium にて行われた Gators の試合をラボメンバーと観戦した際の写真。

Tan研究室における生活

Tan先生は、中国の湖南大学 (Hunan University) にも巨大な研究グループ(22名のスタッフと80名以上の学生)を持たれおり、同大学においても講義をもたれているため、2週間毎に米国と中国を行き来するような生活をされており、多忙を極めています。現在は



Weihong Tan 先生 (左上) と Tan 先生が世界のどこにいらっしゃるかを知るための Where's Weihong?? (左下) とラボの集合写真 (右)。

JACSのeditorにもなられ、一層お忙しい様子です。余談ですが、たまに室内でもサングラスをかけられてお

られます。周りに理由を聞くと、光の刺激が辛いからとのことです。2週間毎に昼夜逆転という生活の影響からかもしれませんが、私には到底真似できないなと思いました。

先に述べたように、Tan研究室はMolecular Engineering & BioNanoTechnologyグループ(2017年現在:9名の学生、1名の中国からの留学教員、1名の技術補佐委員、2名のポスドク)とChemical Biologyグループ(2017年現在:9名の学生とポスドク1名)の二つのサブグループから構成されます。前者はUFの化学科にて、後者はそこからバスで5分ぐらいの距離にあるCancer & Genetic Research Complex(以下CGRCと略す)にて研究活動をしています。因みに奥様もCGRCに属する別のラボでラボマネージャーのような立場で働かれております。私は後者のグループに加入し、おもにCGRCにて研究活動を行なっておりました。全体でのミーティングと、サブグループでのミーティングがそれぞれ週に1度ずつ開催されていましたが、限られた時間の中、極力多くを学びたいと思いましたので、全てのミーティングに参加させてもらいました。サブグループミーティングでは、単なる研究の進捗報告だけではなく、新しい研究分野の開拓、最近のトレンド情報の共有、自身の研究分野が抱えている課題点へのアプローチ、サブグループ全体が直面している問題点の克服などをテーマに活発に議論されており、非常に興味深いものでした。

Tan先生は一昨年、中国科学院の院士となられております。院士となると国に対して科学技術成長戦略の提言ができるアドバイザーのような立場になります。また、大学に所属する院士の数で大学のランクが決まるようで、大学から見ても国から見てもたいへん重要な人材であるといえます。UFのラボにはアメリカ人やヨーロッパからの留学生もいましたが、Tan先生を慕って北京大学などを卒業した優秀な中国人の学生、教員もたくさんラボに集まって来ていました。興味深いのがそのバックグラウンドです。ナノテクノロジーが専門のケミストからバイオロジスト、メディカルドクターと多様な人材が集まっていました。よって、ミーティングでもそれぞれの専門の見地、観点から多角的な議論が行われていてたいへん楽しい時間でした。

研究室生活で非常に印象深かったのが、学生が皆、学部を卒業した身である自分達は既に一人前の化学者であるという強い自負を持って主体的に研究に取り組んでいたことです。無論、Tan先生の方から詳細なプロジェクトが提案されることもありましたが、Tan先生が示す次に追求すべきトレンドや方向性を手がかりに学生からも新しいプロジェクトが次々に提案され、それに対して研究室全体で活発に議論がなされておりました。学生さん一人一人が研究室のメインプレイヤーとしての強い自覚を持ち、研究室に対する帰属意識がとても高かったように見えました。日々学生さんから、研究室運営に関しても改善案が出され、問題点が見えてくるとすぐにボランティアが現れ、改善活動に取り組んでいる様子を見かけました。お互いを尊重し、助け合いながら、真摯に勉学に勤しみ、研究に情熱を持って没頭している彼等の様子を見るにつけ、教育者としての観点からも色々と考えさせられるものがありました。このように素晴らしい環境の中、学位を取り、中国に帰国し、湖南大学のTan研のスタッフとなる方もいるようでした。また、そこで鍛え上げられた学生さんがUFに留学するという人材育成の循環サイクルができあがっているようでした。世界規模でラボを展開し、巨大研究グループをマネジメントされている様子にたいへん驚かされた次第です。



左から現化学科棟 (Leigh Hall)、新化学科棟 (2016年完成)、CGRC、CGRCの玄関に設置してあるDNAのモニュメント。

他にもTan先生のご自宅にて定期的開催されるパーティーや研究室のアクティビティーにも参加する機会に恵まれ、私にとっては夢のような時間を過ごすことができました。また、Northwestern大学の



Tan 先生のプロリダのご自宅にて行われた旧正月を祝うパーティー（左）、Tan 先生の湖南大学のラボにて（右）。中心に立つのは Eric V. Anslyn 先生。

Chad A. Markin 先生(湖南大学の名誉教授)らと共に湖南大学にて定期的開催されているシンポジウムにも招待頂き、様々な研究者と話す機会もたくさん頂きました。

研究の合間を縫って余暇を使い、ケネディースペースセンターやエバーグレイズ国立公園、マイアミビーチ、キーウェストに遊びに行ったのも良い思い出です。



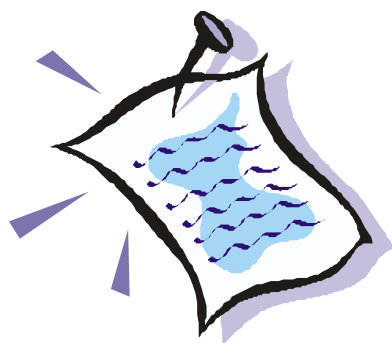
左からケネディースペースセンターにてアトランティス号と、エバーグレイズ国立公園のアリゲーターくん達、キーウェストにあるアメリカの最南端地点にて。

おわりに

研究においても人生においても新しいことに触れ、多くを学んだこの総計1年近くの経験は私にとって非常に貴重なものとなりました。学会などで何度も行ったアメリカも、やはり住んで生活をしてはじめてわかることがたくさんありました。最初は、生食用ではないキャベツの存在を知らずに生で食べたり、安い自転車を買って乗っていたら漕いでいる途中で分解したりといろいろなできごとにも遭遇しましたし、多様な価値観、文化に触れ、日々が新たな発見の連続でした。また、世界的に著名な研究室に在籍し、知識や技術を身につけること、その雰囲気、考え、ポリシーに触れること、人的ネットワークを構築できたことは、私の人生において大きな財産となりました。若い方々にも、機会があれば是非できるだけ早い時期に海外に積極的に飛び出して行って頂き、肌で色々なことを感じて頂きたいと思っております。

謝辞

末筆ではございますが、本留学に関しまして、学会運営や震災対応の大変な時期に快く送り出して頂いた井原敏博先生に心よりお礼申し上げます。また、経済的に支援して頂きましたJSPSにこの場を借りてお礼申し上げます。最後になりますが、快く受け入れて頂きましたWeihong Tan教授、研究生活を支えてくれたラボメンバー、ならびに出産前後の大変な時期に日本より応援してくれました妻に感謝します。



シンポジウム等会告

第 11 回 バイオ関連化学シンポジウム

(第 32 回 生体機能関連化学シンポジウム、第 20 回 バイオテクノロジー部会シンポジウム)

<http://jointsympo.csj.jp/>

- 主催**：日本化学会-生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会
共催：日本化学会、日本薬学会、日本化学会-生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン、フロンティア生命化学研究会、ホスト-ゲスト・超分子化学研究会
会期：2017年9月7日(木)～9日(土)
会場：東京大学 弥生キャンパス (東京都文京区弥生1-1-1)
[交通] 東京メトロ 東大前駅 (南北線) 徒歩1分
東京メトロ 根津駅 (千代田線) 徒歩8分
発表申込締切：~~6月22日(木)~~ → 6月29日(木) に延長
予稿原稿締切：7月14日(金)
参加登録予約申込締切：7月21日(金)
討論主題：ペプチド・タンパク・酵素、分子認識・超分子・モデル系、遺伝子関連などが関連する幅広いバイオ関連化学 ※本シンポジウムでは、英語での発表を推奨しております。
申込分類：1) 分子認識・超分子・モデル系、2) ペプチド・蛋白・酵素、3) 核酸関連、4) 糖・脂質、5) メディカルバイオ、6) 環境バイオ、7) 分析・計測・センサー・デバイス
発表資格：登壇者は両主催部会いずれかの会員である必要があります。
現在未入会の方は、締切日の 10 日前を目安に、入会手続き (WEB でのお申込と初年度会費の納付) を完了させて下さい。※講演申込時に、ご自身の会員番号の入力が必要となります。入金後、1 週間程度で正式な会員番号がお手元に届きます。
※講演申込締め切りまでに会員番号が届かない可能性がある場合は、部会の会員申込の際に発行された仮番号 (ME ではじまる) にてご登録をお願いします。
■両主催部会・生体機能関連化学部会 ⇒ <http://seitai.chemistry.or.jp/index.html>
・バイオテクノロジー部会 ⇒ <http://bio.chemistry.or.jp/index.html>
■部会へ入会するには ⇒ <http://www.chemistry.or.jp/application/admission/index.html>
発表形式：口頭発表およびポスター発表
口頭発表 全日で 15 分発表、5 分質疑。
※ 英語でのスライド作成を推奨しております。
※ 口頭発表は原則として 1 研究室 1 件まで。但し、申し込みは 2 件まで可。この場合は発表

優先順位をつけ、2 件目の採否は実行委員会の判断による。

ポスター発表 原則、一日目および二日目。ただし、発表件数が多い場合はその限りではない。

※ 英語でのポスターパネル作成を推奨しております。

参加および発表申込方法 : 「発表申込」、「予稿原稿の提出」、「事前参加登録」はすべて、本 WEB サイトより行う。

ユーザー登録を行う ⇒ <http://jointsympo.csj.jp/reg16/entry.php>

ユーザー登録とは ⇒ http://jointsympo.csj.jp/guide_lecture.php

ログインをして申込 ⇒ <http://jointsympo.csj.jp/reg16/login.php>

部会講演賞 : 1) 受賞時 40 歳以下で学位(博士)を有し、両主催部会のいずれかに入会して一年以上が経過した部会員が対象。2) レビュー講演のような内容ではなく最新の研究成果を中心とした発表を審査対象とする。3) 賞応募申請は発表申し込み時点で受付を行う。

学生ポスター賞 : 1) 両主催部会のいずれかの部会員の学生が対象。2) 申込は 1 研究室 2 件を上限とし、教員の推薦を受けられるものに限る。3) 賞応募申請は発表申し込み時点で受付を行う。

※ただし、申込多数の場合、予稿を用いた事前審査で選考されたもののみ本審査を行う。

参加登録費 : 1) 事前参加登録: 7 月 21 日(金)まで...部会員: 一般 5,000 円、学生 3,000 円、非部会員: 一般 7,000 円、学生 4,000 円 2) 当日参加登録: 7 月 22 日(土)以降...※当日会場にて受付 部会員: 一般 7,000 円、学生 5,000 円、非部会員: 一般 9,000 円、学生 6,000 円

※いずれの価格にも予稿集代金が含まれています。

※予稿集の事前送本は予定していません。

懇親会 : 日程 9 月 8 日(金)夕刻開催、参加費 4,000 円(事前予約)、5,000 円(当日)。会場 東京大学本郷第二食堂

問い合わせ先 : 連絡先 第 11 回バイオ関連化学シンポジウム事務局

Tel: 03-5841-8902、E-mail: bio11@chembio.t.u-tokyo.ac.jp

第5回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム

(第32回生体機能関連化学部会若手フォーラム・第5回バイオテクノロジー部会若手フォーラム)

<http://www.skn.bio.titech.ac.jp/bio-wakate2017/>

生体機能関連化学部会 若手の会、バイオテクノロジー部会 若手の会では、東京大学で開催されます。

第11回バイオ関連化学シンポジウムの前日に「若手フォーラム」を開催します。バイオ関連化学の分野において第一線でご活躍されている6名の先生方にご講演いただく予定です。また、ポスドク、学生など若手研究者の発表、交流の場として、ポスターセッションと懇親会を行います。フロンティア生命化学研究会、ホスト-ゲスト・超分子化学研究会の方々からも、広く発表を募集致します。このフォーラムを機に若手研究者および学生の方々の刺激を得るために是非とも声をかけて頂き参加を促して頂けましたら幸いです。

■ 開催案内

主催：日本化学会生体機能関連化学部会若手の会、日本化学会バイオテクノロジー部会若手の会

共催：日本化学会、日本化学会生体機能関連化学部会、日本化学会バイオテクノロジー部会、フロンティア生命化学研究会、ホスト-ゲスト・超分子化学研究会

会期：2017年9月6日(水) 13:00~21:00(懇親会 19:00~21:00)

会場：東京大学 理学系研究科化学講堂(講演会場)、山上会館(ポスター発表、懇親会) 東京都文京区本郷 7-3-1

(アクセス) 東京大学HPをご参照ください

理学系研究科化学講堂：<https://www.s.u-tokyo.ac.jp/ja/map/map10.html>

山上会館：http://www.u-tokyo.ac.jp/campusmap/cam01_00_02_j.html

発表申込締切：2017年7月31日(月)

参加登録締切：2017年7月31日(月)

発表形式：招待講演およびポスター発表

■ 招待講演者 (※50音順、敬称略)

浅井禎吾(東京大学)、安楽泰孝(東京大学)、小山内 崇(明治大学)、原野幸治(東京大学)、藤枝俊宣(早稲田大学)、布施新一郎(東京工業大学)

■ 参加および発表申込方法 (ポスター発表)

Website：<http://www.skn.bio.titech.ac.jp/bio-wakate2017/>

参加希望の方は、上記ウェブサイト内の参加登録フォームより必要情報をご記入の上、お申込み下さい。その際、ポスター発表希望の有無をご明記下さい。

参加登録費：学生 1,000円(参加費無料・懇親会費1,000円)、一般 3,000円(うち懇親会費1,500円)
(参加登録費および懇親会費は当日受付にてお支払いください)

■ 問い合わせ先

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院薬学系研究科

小松徹 (E-mail: tkomatsu@mol.f.u-tokyo.ac.jp)

世話人 (50音順)：後藤佑樹、小松徹、竹澤悠典、長門石曉、細川正人、前田義昌、正木慶昭

第 44 回国際核酸化学シンポジウム/日本核酸化学会第 1 回年会
The 44th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, ISNAC2017
<http://web.apollon.nta.co.jp/isnac2017>

日時 2017 年 11 月 14 日(火)～16 日(木)

会場 東京理科大学 葛飾キャンパス図書館大ホール(東京都葛飾区)

主催 日本核酸化学会

討論主題 核酸関連化合物の合成、関連する現象および工学の基礎から応用研究まで(ヌクレオシド、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチドならびに核酸関連化合物の有機化学、医薬化学、物理化学、分析化学、生化学、分子生物学、バイオテクノロジー、およびそれらの融合研究)

発表形式 招待講演、一般口頭発表、ポスター発表(すべて英語)

申込方法 下記 HP より申込み

参加費 事前登録:一般 30,000 円^{*}、学生 10,000 円^{*}、学生(推薦)9,000 円^{**}

当日登録:一般 35,000 円^{*}、学生 15,000 円^{*}、学生(推薦)14,000 円^{**}

^{*} 日本核酸化学会年会費(正会員 5,000 円、学生会員 1,000 円)含む

^{**} 指導教員(入会予定)の推薦を受けた学生の年会費は無料

懇親会 会期中に実施(詳細は下記年会 HP をご覧ください)

発表申込締切 8 月 21 日(月)

予稿原稿締切 9 月 4 日(月)

事前参加登録締切 10 月 16 日(月)

問合せ先

ISNAC 2017/日本化学会第 1 回年会事務局

東京理科大学 薬学部生命創薬科学科

和田猛 Tel/Fax 04-7121-3671

E-mail isnac2017@rs.tus.ac.jp

年会 HP <http://web.apollon.nta.co.jp/isnac2017>

第 27 回 バイオ・高分子シンポジウム

<http://www.spsj.or.jp/entry/annaidetail.asp?kaisaino=1233>

主 催 高分子学会バイオ・高分子研究会
協 賛 日本化学会
会 期 平成 29 年 7 月 27 日(木)、28 日(金)
会 場 東京工業大学大岡山キャンパス 西 9 号館デジタル多目的ホール (東京都目黒区大岡山 2-12-1)
交 通 東急目黒線・東急大井町線 大岡山駅下車徒歩 3 分

参加申込締切 7 月 26 日 (水) 午前

内 容 : バイオ・高分子についての基礎および応用に関する研究。次の分野については特に重点をおく。

- (1) ポリペプチド、タンパク質の人工機能化、酵素の機能改変
- (2) 核酸と関連化合物
- (3) 多糖および糖質が関与する機能高分子
- (4) 生体膜、人工膜
- (5) 人工分子組織体
- (6) 細胞機能の制御、細胞と高分子の相互作用

プログラム

第 1 日 = 7 月 27 日(木)
口頭発表 1 件 20 分(研究発表 12 分・討論 8 分)
ポスター発表

懇親会

第 2 日 = 7 月 28 日(金)
口頭発表 1 件 20 分(研究発表 12 分・討論 8 分)

参加費 (税込) 主催・協賛団体会員 一般 7,560 円、学生 3,240 円

懇親会 7 月 27 日(木)18:20~20:00

懇親会費 (税込) 一般 5,000 円、学生 2,500 円

申込方法 下記 HP よりお申込み下さい。

申込先/問合先

104-0042 東京都中央区入船 3-10-9 新富町ビル 6F 公益社団法人高分子学会

TEL 03-5540-3771 FAX 03-5540-3737 jigyo@spsj.or.jp

<http://www.spsj.or.jp/entry/>

17-1 バイオ・高分子研究会

主題：生命を操るバイオ高分子設計

<http://www.spsj.or.jp/entry/annaidetail.asp?kaisaino=1251>

<趣 旨> 生命科学における高分子化学の役割は、「生命現象を理解する」だけでなく、「生命現象を人工的に操作する」高分子を開拓することになりつつあります。そのような生命現象を操作する高分子を設計・合成することで、リポソームや細胞の動的挙動の制御、遺伝子発現制御、酵素のカスケード反応システムの構築、アミロイド線維などのペプチド集合体の制御などが可能となってきています。今回のバイオ・高分子研究会では、このような生命現象を人工的に操作する新たなバイオ高分子システムを創製されている先生方に最新の研究成果をご講演頂きます。今後の展望・方向性についてもご講演頂き、「生命を操るバイオ高分子設計」について皆様と議論できればと思います。多数の皆様のご参加をお待ちしております。

主 催 高分子学会 バイオ・高分子研究会
共 催 高分子学会 中国四国支部
日 時 平成 29 年 9 月 22 日(金)19:00~23 日(土)13:00
会 場 道後温泉 ホテル椿館 (〒790-0836 愛媛県松山市道後鷺谷町 5-32)
TEL: 089-945-1000 URL: <http://www.tsubakikan.co.jp/>
交 通 伊予鉄道 市内電車 道後温泉駅下車 徒歩 8 分
駐車場有り (100 台) 1 泊 500 円
(*現地集合、解散の予定です)

プログラム

第 1 日 9 月 22 日(金)

<19:00~> 意見交換会

第 2 日 9 月 23 日(土)

<8:50~9:35> 1. アメーバ型分子ロボットの構築 (東北大学大学院工学研究院) 野村 慎一郎
<9:35~10:20> 2. 酵素触媒架橋反応による複合バイオ材料の設計と応用 (九州大学大学院工学研究院) 神谷 典穂
<10:40~11:25> 3. ナノ粒子の表面設計による高感度バイオ分子検出 (愛媛大学大学院理工学研究院) 座古 保
<11:25~12:10> 4. 細胞内デリバリーペプチドの膜との相互作用 (京都大学化学研究所) 二木 史朗

参加要領

- 1) 定員 70 名
- 2) 参加費 (税込・振込) ①企業 5,400 円 ②大学・官公庁 3,240 円 ③学生 2,160 円 ④名誉・終身・フェロー・ゴールド・シニア会員 2,160 円 ⑤バイオ・高分子研究会メンバー：無料
- 3) 宿泊費 (1 泊 2 食付・当日支払い) : 19,000 円、学生 16,000 円
意見交換会は研究会の前日に開催しますので、できるだけ 9 月 22 日からご参加ください。
なお、9 月 18 日以降はキャンセル料が発生します。
- 4) 申し込み方法：高分子学会ホームページ (<http://www.spsj.or.jp/entry/>) からの申し込みの上、参加費のみをご送金下さい。**宿泊費は当日徴収**いたします。プログラムは変更になることがございます。最新情報は HP でご確認ください。
- 5) 申し込み締め切り 8 月 18 日(金)
- 6) 参加費振込先：銀行振込<三菱東京 UFJ 銀行 銀座支店 (普通) 1126232 公益社団法人高分子学会>
郵便振替 <00110-6-111688 公益社団法人高分子学会>
振込手数料は振込人にてご負担くださいますようお願いいたします。
銀行・郵便振替の領収書を持ちまして本会からの領収書にかえさせていただきます。

連絡先 鳥取大学大学院工学研究科 松浦 和則 E-mail: ma2ra-k@chem.tottori-u.ac.jp
TEL: 0857-31-5262

申込先 〒104-0042 東京都中央区入船 3-10-9 新富町ビル
公益社団法人 高分子学会 16-1 バイオ・高分子研究会係
TEL 03-5540-3770 FAX 03-5540-3737

第 54 回ペプチド討論会

<https://www.peptide-soc.jp/jps54/>

日時: 2017 年 11 月 20 日(月)～22 日(水)

会場: 大阪府立大学 中百舌鳥キャンパス(大阪府堺市中央区学園町 1-1)

討論会ホームページ: <https://www.peptide-soc.jp/jps54/>

主催: 日本ペプチド学会

共催: 日本化学会・日本薬学会・日本農芸化学会・日本蛋白質科学会

討論主題: 1 アミノ酸およびペプチドの化学

2 生理活性ペプチドの単離, 構造決定および合成

3 ペプチド合成の新規な戦略と方法論

4 ペプチドの構造-機能相関

5 ペプチドの医学・薬学的研究

6 ペプチドに関連したケミカルバイオロジー

7 ペプチドを用いる材料科学的研究

8 その他広くペプチド科学に関する研究

発表形式: 一般口頭, 若手口頭(ともに基本的に英語)とポスター(英語)

発表申込方法: ペプチド討論会専用ページから

発表・要旨申込: 2017 年 7 月 1 日(土)～8 月 31 日(木)

参加費: 事前登録(10 月 10 日(火)まで)

一般: ペプチド学会員・共催学会員 6,000 円

学生: ペプチド学会員・共催学会員 3,000 円

非会員: (一般) 13,000 円, (学生) 6,000 円

当日申込は一般 2,000 円, 学生 1,000 円高くなります。

懇親会: ホテル・アゴーラ リージェンシー堺(旧リーガロイヤル堺) 11 月 21 日(火) 19:30

問い合わせ先: 第 54 回ペプチド討論会事務局

〒599-8531 大阪府堺市中央区学園町 1-1

大阪府立大学大学院理学系研究科(世話人代表: 藤井 郁雄)

TEL/FAX: 072-254-9834

E-mail: jps54@b.s.osakafu-u.ac.jp



M&BE 新分野開拓研究会 2017

「有機・バイオエレクトロニクスにおける先端計測技術の進展」

<http://annex.jsap.or.jp/support/division/MandBE/whatsnew/seminar/631/>

先端計測技術の発展は、有機・バイオエレクトロニクス分野における様々な物理・化学・生命現象の解明や材料開発を牽引してきました。計測技術は基礎研究と応用研究をつなぐ架け橋であり、新分野開拓の原動力としても必要不可欠となっています。本研究会では、超高速、超高感度、オペランド、一分子計測など、有機・バイオエレクトロニクス分野において独自の計測技術をお持ちの講師の方々に、その基礎と最新の研究内容についてご講演頂きます。本技術を学ぶとともに今後の可能性や、研究開発の方向性について議論します。

日時：2017年8月24日（木）13:00～17:00

主催：応用物理学会 有機分子・バイオエレクトロニクス分科会

協賛：高分子学会、日本分析化学会、分子科学会、日本生物物理学会

場所：明治大学 駿河台キャンパス グローバルフロント グローバルホール

〒101-8301 東京都千代田区神田駿河台 2-1

交通アクセス：http://www.meiji.ac.jp/koho/campus_guide/suruga/access.html

プログラム（予定）：

ラマン分光法による高分子デバイスにおけるキャリアの直接観測

古川 行夫（早稲田大学）

複合電磁波分光法による電子伝導機構の包括的評価

関 修平（京都大学）

高感度光電子分光による有機材料薄膜・界面の微弱準位の計測

石井 久夫（千葉大学）

マイクロ・ナノデバイスを用いた生体分子の機能解析と有用遺伝子の探索・回収

船津 高志（東京大学）

表面化学を利用した生体分子計測法の開発とそのデバイス化

栗田 僚二（産業技術総合研究所）

参加費（テキスト代別）：M&BE 分科会 会員 1,000 円、応物会員（一般）・M&BE 賛助会員 3,000 円、一般 4,000 円、学生 1,000 円

本参加費は、M&BE 分科会会員の年会費と同額です。この機会にご入会頂ければ、分科会誌(年4回発行)や関連研究会の参加費減額などのサービスを受けることができますので、応用物理学会、M&BE 分科会への入会を是非ご検討ください。

参考：<http://www.jsap.or.jp/join/kojin.html>

テキスト代：1,000 円（M&BE 会員は分科会誌 No. 3 を持参すれば無料）

定員：70 名

参加申し込み方法：E-mail、件名と本文に下記内容を明記の上、世話人宛にメールをお送りください。

◇件名：M&BE 新分野開拓研究会 2017 参加予約

◇本文記載内容：参加者名、所属・住所・Tel・E-mail、参加区分、会員は会員番号記載（仮番号可）、テキスト（分科会誌 No. 3）の要・不要 *当日参加も受け付けますが、可能な限り事前予約下さい。

事前予約申込先：野口 裕（明治大学）E-mail: noguchi@meiji.ac.jp

世話人：野口 裕（明治大学）、横山 大輔（山形大学）、南 豪（東京大学）



受賞

稲葉 央(鳥取大学 助教)

日本化学会第97春季年会 優秀講演賞(学術)

「Construction of Phototactic Liposomes Based on Photo-induced Growth of Peptide Nanofibers」

(2017年3月)

南 豪(東京大学 講師)

日本化学会第97春季年会 優秀講演賞(学術)

「Fabrication of Fluorescent Chemosensor Arrays with Molecular Self-assemblies」

(2017年3月)

南 豪(東京大学 講師)

化学とマイクロ・ナノシステム学会 若手優秀賞

「有機薄膜トランジスタを用いた化学センサデバイスの開発」

(2017年5月)

南 豪(東京大学 講師)

新化学技術推進協会 第6回 新化学技術研究奨励賞

「交差応答的な分子認識情報の並列処理を指向した有機トランジスタ型センサアレイシステム」

(2017年6月)

南 豪(東京大学 講師)

安藤研究所 第30回安藤博記念学術奨励賞

「自己組織化単分子膜修飾電極を有する有機トランジスタ型化学センサの研究」

(2017年6月)

異 動

円谷 健

大阪府立大学大学院理学系研究科 教授

2017年4月付

E-mail: tsumu@b.s.osakafu-u.ac.jp



石川 文洋

近畿大学薬学部 講師

2017年4月付

E-mail: ishikawa@phar.kindai.ac.jp



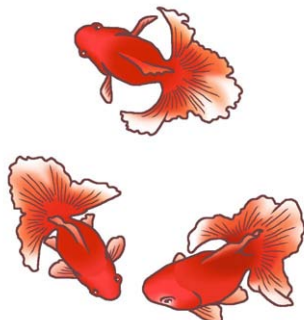
編集後記

本格的に暑くなってきました。会員の皆様におかれましてはいかがお過ごしでしょうか。さて、大学の設置認可に関する文科省と内閣府の確執に世間の注目が集まっています。獣医学部のことではありますが、同じ大学という狭い世界で暮らしている身には無関係ではないので傍観者以上の関心をもっていています。この問題を象徴する多様なキーワードの数々、大学の生残り戦略、天下り、官僚組織、岩盤規制、需要予測、獣医学会、第三の矢、忖度、お手盛り行政、倒閣、報道のあり方...などは異なる角度から切り取った現代日本のいろいろなカタチ（問題）を浮き彫りにしてくれているようで興味深いです。

今回も、興味をかき立てる内容満載の夏号（No. 54）をお届けすることができます。お忙しい中、素晴らしい内容の論文を執筆下さった皆さんには心からお礼を申し上げます。次号（No. 55）は、松浦さんの担当により、2017年10月頃の発行を予定しております。ニュースレター改善のため、皆さんからのご要望、ご意見等をお待ちしております。下記編集担当までご連絡をいただければ幸いです。

平成 29年 6月 29日

井原 敏博
熊本大学大学院 先端科学研究部
(toshi@chem.kumamoto-u.ac.jp)



編集担当
大神田 淳子(山梨大学)
松浦 和則(鳥取大学)