

生命化学研究レター

(2015年7月)

2. 巻頭言

つなぐ

東京大学大学院理学系研究科 塩谷 光彦

4. 研究紹介

4. 刺激応答性超分子材料の機能とその動向

大阪大学大学院理学研究科 高島 義徳

10. ナノポアによる生体高分子の1分子解析

早稲田大学創造理工学部、理化学研究所前田バイオ工学研究室

武政 誠、藤田 雅弘、前田 瑞夫

15. 論文紹介「気になった論文」

名古屋大学大学院工学研究科 博士課程2年 荻原 裕佑

熊本大学大学院自然科学研究科 博士課程2年 宮端 孝明

22. 留学体験記

スクリプス研究所留学体験記

東京大学大学院工学系研究科 森本 淳平

26. シンポジウム等会告

第18回 生命化学研究会、第9回 バイオ関連化学シンポジウム、第42回 国際核酸化学シンポジウム (ISNAC 2015)、第25回 バイオ・高分子シンポジウム、15-1 バイオ・高分子研究会

受賞、異動

編集後記



巻頭言

つなぐ

東京大学大学院理学系研究科 塩谷 光彦

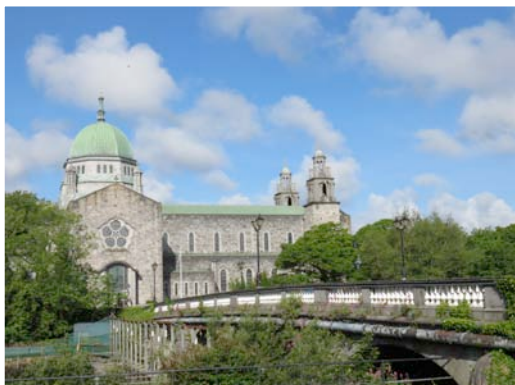
ヨーロッパのほぼ最西端にある、アイルランド(愛蘭土)のゴールウェイに滞在している。東端のダブリン空港から直線距離で約200 km。バスで3時間かかったが、途中で町らしい町はなく、高速道路の両脇には、牛、馬、羊、山羊のための牧草がこれでもかと広がっている。人口密度65人/km²の愛蘭土は、10年程前には、最も住みやすい国に選ばれている。ゴールウェイの近くまで来てやっと人影を確認できたときは、少しホッとした。国を二分する一本の高速道路が、文化的、政治的に異なる背景を持つ両都市を機能的に“つなぐ”背骨の役割を果たしている。



今回は、13th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistryにご招待いただき、オープニングセレモニーで講演を行った。200名程の学会で、ヨーロッパに中心がある。日本からは、阪大の林高史教授と菊地和也教授が招かれており、甚だ心強かった。特に、1861年開業のIrish Barでの、林先生の愛蘭土のウイスキーの蘊蓄と、香り高いグラスを傾けながらのディスカッションは一生の宝物である。

医薬学的アプローチが多い中、日本からの発表は合成化学の香りが強かった。合成化学研究者は、常に失敗の山に埋もれながら、それでも面白い構造や現象に出会うことを楽しみに日々邁進している。自然界に見られる「ものづくり」に魅せられ、コテコテの有機合成と非共有結合による超分子合成の両方を楽しみながら研究を進めている。私自身も、「分子の定量設計」という、故 井口洋夫先生の学恩を銘記しながら、

一方、心の片隅ではセレンディピティーも期待しながら楽しんでいる。今回も、様々な新しい分子や集合体が報告され、生体系の分子システムに少しずつではあるが確実に近づいている。しかしながら、薄目を開けてぼんやり聞いていると、何か物足りない。“つなぎ”がないのである。生体系では、複数の異なる機能が連携している。例えば、光合成では、光吸収から分子変換までの物質とエネルギーのフローは見事につながっている。化学が実現できていない大きな課題である。分子機能をカスケードに“つなぐ”ためには、複数の異なる機能



の間に、構造の整合性、ポテンシャル制御、時間のマッチングが必須である。金属イオンを含めた周期表のすべての元素に目を配り、物質とエネルギーのフローをあらためて考察する必要がある。

機能を“つなぐ”難しさは、同時に想像する楽しさを与えてくれる。ゴールウェイからダブリン空港へのバスは半ば夢うつつであったが、両都市がどのように一体化してきたのか、ますます興味が深くなってきた。

2015年 6月



研究紹介

刺激応答性超分子材料の
機能とその動向大阪大学大学院理学研究科
高分子科学専攻
高島 義徳

(E-mail: takasima@chem.sci.osaka-u.ac.jp)



1. はじめに

生体内では、生体分子同士が緻密な「分子認識」によって自己組織化し、生体組織を形作っている。そのような高次構造体を通して、傷の修復や筋肉の伸縮運動機能などといった生命維持機能を発現している。人工系において、超分子科学にて様々な機能が発見されているが、多くの実施例が低分子レベルでの機能解析に限定され、マクロスケールで機能した実施例は限られる。生体超分子の構造体構築や機能発現においては、高分子側鎖が重要な役割を担っている場合が多く、仮に合成高分子側鎖に分子認識ユニットを導入できれば、分子認識を通して容易に機能性を付与できる。

非共有結合を通した超分子科学の研究は、1990年代に盛んに行われた低分子を用いて培われた分子認識化学の研究が基礎となり、近年では分子認識を通した材料科学の研究へと飛躍的に展開されている。これは共有結合だけで材料を作製することには限界があり、また複数の原料を混ぜて新規材料を作製する状況においても、材料間で働く非共有結合を制御することが安定した品質の機能性材料を供給することに繋がるためである。このような状況の中で、近年、共有結合からなる材料では実現できない機能を可逆的な非共有結合を用いて実現することを目的に新たな機能性超分子材料が数々報告されている。筆者らは非共有結合を用いた材料形成に注目した。

著者のグループは環状多糖のシクロデキストリン (CD、図1) を代表的なホスト分子として用いた、分子認識を通した機能性超分子材料を作製した¹。特にホスト-ゲスト化学に基づいて超分子ヒドロゲルが示す (1) 刺激応答性材料、(2) 自己修復能、(3) 人工筋肉様の伸縮機能など、最近5年間で大きな発展を遂げた超分子材料の設計と機能、応用性について紹介する。

	α -CD	β -CD	γ -CD
グルコースユニット	6	7	8
空孔直径 (nm)	0.47	0.60	0.75
空孔高さ (nm)	0.79	0.79	0.79

図1. シクロデキストリン(CD)の化学構造とその性質

2. CD修飾ポリマーとアゾベンゼン修飾ゲストポリマーにより形成されたヒドロゲルの光刺激応答性

高分子側鎖間の錯体形成によるヒドロゲル形成と自己修復機能を期待して、ポリアクリル酸の側鎖にアゾベンゼン (Azo) を修飾し、水溶性のゲストポリマー (pAA-Azo) を合成した²。

一方で、多糖のカードラン (CUR) の側鎖に α -CDを修飾して、ホストポリマー (CD-CUR) とした。それぞれのホストポリマーとゲストポリマーの水溶液はほとんど粘性が無いが、CD-CUR (40 g/L) と pAA-Azo (12 g/L) を水中で混合することにより、側鎖間での包接錯体の形成による架橋点の形成により、ヒドロゲルの形成が確認された。一方、CD を修飾していないカードラン (CUR) とゲストポリマー pAA-Azo を混合した場合、ゲル形成は確認されなかった。また、ホストポリマーである CD-CUR と Azo を修飾していないポリアクリル酸 (pAA) を混合しても、同様に粘度の上昇は確認されず、ゲルの形成は確認できなかった。これらの結果からポリアクリル酸の側鎖に修飾した α -CD と Azo の多点相互作用することによってヒドロゲルが形成されたと考えられた。

ゲルの光刺激に対する応答性を調べるため、CD-CUR と pAA-Azo から形成されたヒドロゲルに対して紫外光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) を照射した。照射後には粘度が減少し、ゾル状態になった。その後、このゾルに対して、可視光 ($\lambda = 430 \text{ nm}$) を照射したところ、再び粘度の回復し、ゲル形成する挙動が確認された (図 2)。このような光刺激応答性のヒドロゲルの相転移挙動は非共有結合性の架橋点の形成と解離によって調節されている。今後、ゲルの接着が制御できると考えられ、自己修復ゲルへの展開を試みた。

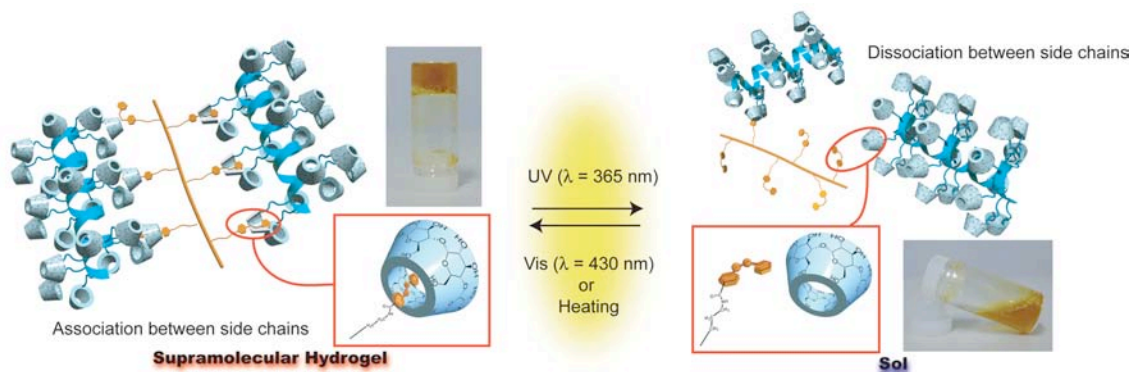


図 2. CD-CUR と pAA-Azo から形成された超分子ヒドロゲルの光および熱刺激応答性。UV 光 (365 nm) を照射することでゲルからゾルへと変化し、可視光 (430 nm) または熱 (60 °C) にてゾルからゲルへと変化した。

3. シクロデキストリンを用いた自己修復性超分子ヒドロゲル

高分子材料が破損や疲労などを受けた場合、材料部品は交換・廃棄されることがほとんどである。高分子材料の耐久性向上は常に要求される課題であり、損傷を生じて自身で回復するような自己修復機能が求められている。このような観点から、可逆的な共有結合や非共有結合を用いて作製された材料は、外部応力などの負荷により破損を生じて、ミクロレベルでの結合の再形成が実現し、マクロレベルでの接着と損傷面の修復が期待される³。筆者らは、CD のような大きな分子は破損面間での錯体形成が優先され、自己修復効率の向上に繋がるのではないかと考えた。

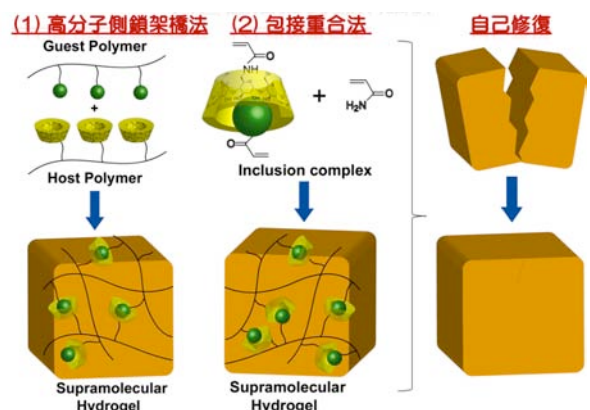


図 3. 包接錯体形成を利用した自己修復材料の調製方法

CD とゲスト分子との包接錯体は包接-解離の平衡状態にあり、外部応力により一旦破断したとしても可逆的に再形成すると考えた。このような CD の包接錯体の特徴を利用した自己修復性ヒドロゲルの調製には、(1) 重合性の包接錯体と主鎖成分のモノマーを混合し重合させる方法、(2) ホスト分子修飾ポリマーとゲスト分子修飾ポリマーを混合させる方法を考えた (図 3)。どちらの作製方法も化学架橋剤を用いないという特徴がある。これらそれぞれについて紹介する。

3.1 ホスト-ゲスト相互作用を用いた自己修復材料の作製とその自己修復能

筆者らは、ホスト-ゲスト錯体を可逆的な架橋剤と見なし、自己修復材料を設計した。CD と相互作用する炭化水素ゲスト分子 (アダマンタン) の包接錯体を用いて超分子ヒドロゲルを調製した。各機能性分子に二重結合を修飾して重合性のモノマーとし、それらを水中にて混合することで包接錯体を形成させた。この均一な溶液に主鎖モノマー、重合開始剤を加えて重合したところ、図 4 a に示すような超分子ヒドロゲルを形成した。粘弾性測定を行ったところ、化学架橋を導入していないにもかかわらず、化学架橋型ゲルに見られる粘弾性特性を示し、ホスト-ゲスト相互作用のみによるヒドロゲルの形成に成功した。

得られたゲルを二つに切り、切断面を接触させたところ、5 秒以内には持ち上げられるくらいの接着が確認され、24 時間静置後には破断面が消失した (図 4b)。一方で、ホスト-ゲスト相互作用を阻害するような競争ゲスト分子または競争ホスト分子を切断面に塗布したところ、再接着は確認されなかった。これにより、切断面においてホスト-ゲスト相互作用によってゲルが再接着したことが確認された。

自己修復能の定量的な評価は、傷のない状態のゲルに対してクリープメーターを用いて破断応力 (S_0) を測定し、24 時間接着後に再度接着部位での破断応力 (S_1) を測定した。初期応力からの応力回復率は、接着後 24 時間経過した時点でほぼ 100% となった⁴。

3.2 酸化還元応答性自己修復材料の作製とその自己修復能

材料表面や内部を一度初期化して、材料強度の回復を促進することを目的に、外部刺激に対する応答能を有する自己修復材料を開発した。一例として、酸化還元刺激に反応して自己修復をオン-オフ制御できる材料を紹介する。酸化・還元刺激応答性の自己修復性超分子ヒドロゲルを作製するにあたり、ホスト分子として β CD、ゲスト分子としてフェロセン (Fc) を選択した。Fc は還元状態では β CD と安定な包接錯体を形成するが、酸化状態の Fc^+ は CD と包接錯体を形成しない。 β CD をポリアクリル酸の側鎖に修飾したホストポリマーと Fc を側鎖に修飾したゲストポリマーを水に溶かし、化学架橋型のゲルと同様の流動性のない安定なゲルを形成した (図 5a)。

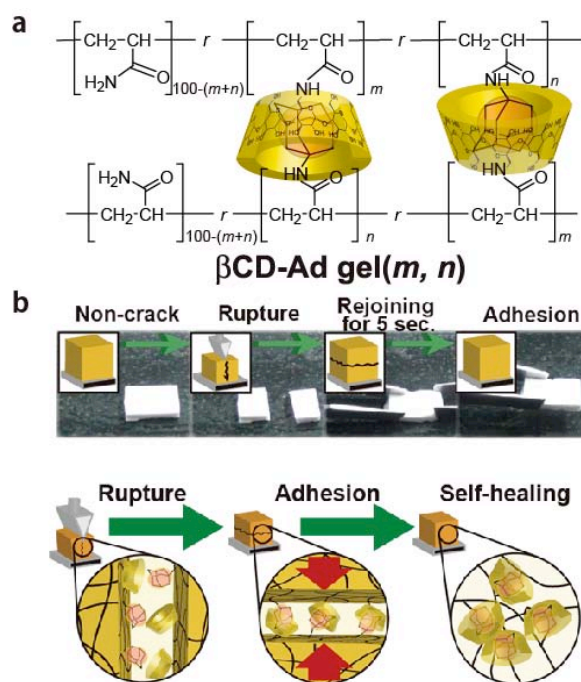


図 4. β CD-Ad の包接錯体形成を利用した自己修復材料の化学構造(a)と破断後の自己修復挙動およびその推定挙動(b)

ゲルを切断し、切断面同士にて再び接合したところ、切断した際の傷が消失し、再接着が確認された。この自己修復能は、ゲル表面での Fc の酸化状態を変化させることにより調節可能であった。ゲルの切断面に酸化剤を塗布し、表面の Fc を Fc^+ としたところ自己修復能の低下が確認された。続いて還元剤を塗布して Fc 部位を中性状態に戻したところ、自己修復能の回復が認められた (図 5b)⁵。以上のように、CD と種々のゲスト分子を導入した水溶性ポリマーを用いて、一度切断してもほぼ元の強度まで回復する材料や、刺激に対する応答性、自己修復性を兼ね備えた機能性材料の作製に成功した⁵。

4. CD を用いた刺激応答性高分子ゲルアクチュエータの作製

筋肉の伸縮運動は生体系における重要な運動機能の一つである。筋繊維のサルコメア構造中では、アクチンフィラメントとミオシンフィラメントが互いの上を滑り、ミクروسケールでの伸縮運動を実現している。入力エネルギーを力学的エネルギーに変換する人工材料は駆動素子 (アクチュエータ) として広く研究されている。高分子を用いたソフトアクチュエータは、その設計の幅広さと高い柔軟性から、生体親和性の高い構成材料として注目を集めている。これまでの高分子アクチュエータは、主として電場・磁場等の物理的な相互作用をその駆動力としていた⁶⁻⁷。一方で、生体系で利用される分子認識を利用したアクチュエータは新たなパラダイムを展開すると期待される。

先の結果より、超分子ヒドロゲルは包接錯体を可逆的な架橋点として、刺激応答性ゲル-ゾル応答材料となった²。このゾル状態では相互作用部位は解離し、個々のポリマーは無遠く離れた状態となる。もし仮に高分子鎖間を化学的に架橋した場合、高分子同士は有限の大きさまでしか広がらず、架橋点数の膨潤が観察されると考えた (図 6)。本項ではこのような材料設計に基づいた光刺激または酸化還元刺激に応答するアクチュエータの開発を紹介する。

4.1 CD を用いた光刺激応答性超分子アクチュエータの作製

光応答性を有する包接錯体として α CD-アゾベンゼン (Azo) に着目した (図 7a)。これらの相互作用部位を修飾し、メチレンビスアクリルアミドにて化学架橋したアクリルアミドゲルを調製した。

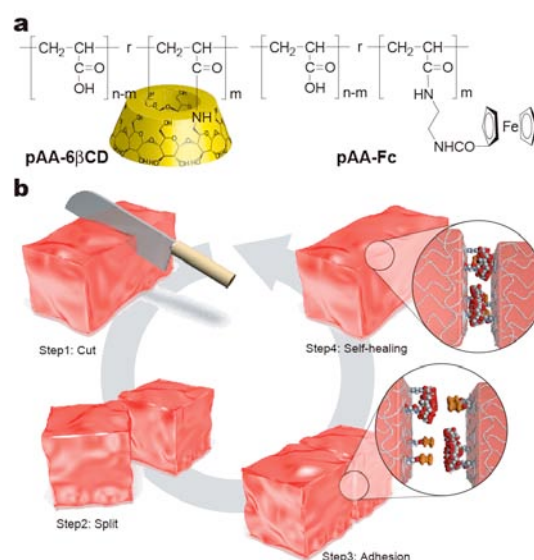


図 5. β CD ポリマーと Fc ポリマーを用いた 酸化還元応答性自己修復材料の化学構造 (a) と推定される自己修復機構 (b)

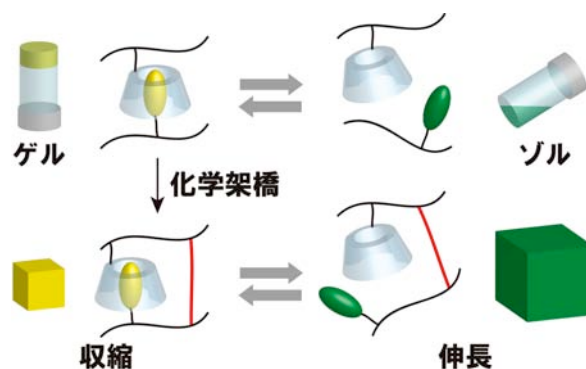


図 6. CD とゲスト分子とを側鎖に修飾したポリマーからなる超分子ヒドロゲルのゾル-ゲルスイッチング、および化学架橋を施した化学ゲルの伸縮の概念図

得られたゲル (α CD-Azo gel) をホスト-ゲスト相互作用が機能する溶媒 (水) で最大膨潤させ、そのサイズを比較した。このヒドロゲルを、包接錯体形成を阻害する競争分子を添加した水溶液中に浸漬したところ、包接錯体形成に対する阻害効果が大きいものを用いた場合ほどゲルが大きく膨潤した。これにより、水中において α CD-Azo 間のホスト-ゲスト相互作用に基づく超分子的な架橋が形成されていることが明らかとなった。

α CD-Azo gel に対して紫外光を照射したところ、ゲルのサイズが増大した。引き続き可視光を照射したところ、ゲルのサイズは元通りになった。このサイズ変化は、Azo 部位の光異性化に伴って α CD と包接錯体を形成する割合が変化し、超分子的な架橋点の数が増減したことに伴う。

短冊状に成型した α CD-Azo gel を水中に吊らし、横方向から紫外光を照射すると、光の当たっている面が優先的に膨潤することで、ゲルは光源と反対方向に大きく屈曲した。続いて可視光を照射すると元の状態に戻った。この変化は何サイクルにも渡って可逆的であった (図 7b) ⁸。

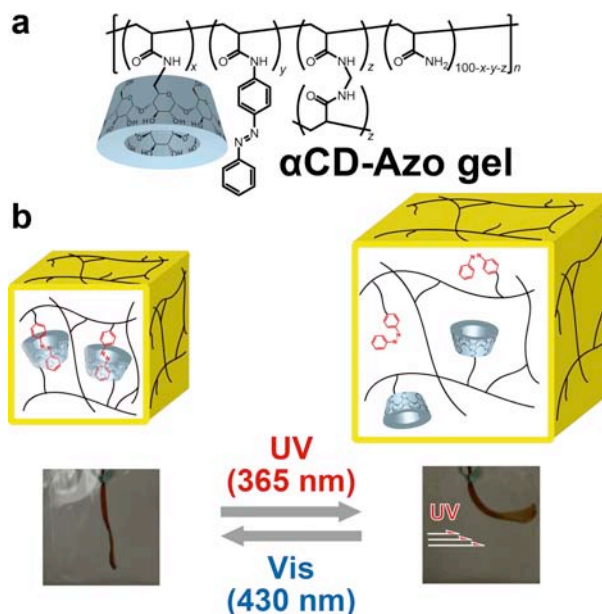


図 7. α CD と Azo を用いた光刺激応答性超分子アクチュエータの (a) 化学構造式、(b) 概念図と実際のゲルの様子

4.2 CD を用いた酸化還元応答性超分子アクチュエータの作製

先と同様の材料設計で β CD および Fc を導入した酸化還元応答性 β CD-Fc gel を作製した (図 8 a)。 β CD-Fc gel を酸化剤水溶液に浸漬したところ、ゲルは Fc 由来の橙色から Fc^+ 由来の緑色へと変色し、同時に膨潤した。引き続き還元すると、ゲルの色とサイズがほぼ元の状態まで戻った。

短冊状に成型した β CD-Fc gel にゲルの自重よりも重いおもりを取り付け、酸化剤への浸漬と還元を繰り返したところ、ゲルは伸長と収縮を繰り返し、収縮の過程で自重よりも重いおもりを持ち上げる力を有していた (図 8 b)。おもりはゲルから力学的な仕事をされたことになり、このゲルが酸化還元のエネルギーを力学的なエネルギーとして取り出すアクチュエータとして機能した ⁹。

以上のように、ホスト-ゲスト相互作用に基づく刺激応答性包接錯体を化学ゲルの架橋点として組み込むことで、架橋点の形成と解離がゲルの動きと

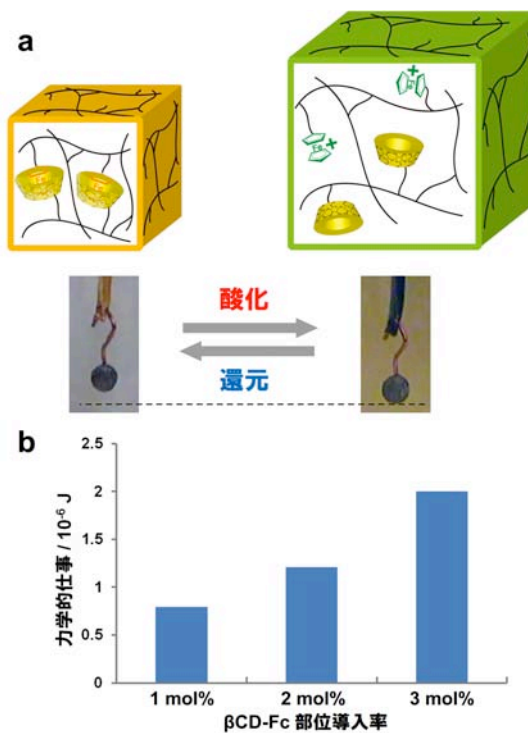


図 8. (a) β CD と Fc を用いた酸化還元応答性超分子アクチュエータの概念図と実際のゲルの様子。(b) β CD-Fc 部位の導入率に応じてゲルがおもりにした力学的仕事が増加した。

してアウトプットされた。これらのゲルは実際に外部刺激のエネルギーを力学的エネルギーとして取り出す新しい駆動原理のアクチュエータとして機能した。

7. 結言

以上のように、非共有結合を用いて材料を作製することにより、従来の共有結合のみから構築された材料にはない多彩な機能を創出することができた。本研究紹介においては、ゾル-ゲル変換材料や自己修復、刺激応答性アクチュエータに注目して紹介させて頂いた。共有結合と非共有結合を織り交ぜた材料間の接合についても検討しており、このような接合方法を用いることで結合の自己修復機能も期待できる。分子認識を通じた材料間の接着・接合と自己修復機能は非常に共通するところが多く、どちらも可逆的な結合を選択している。今回、紹介できなかったが、分子認識を通してホストゲルとゲストゲルの接着にも成功している¹⁰。このような分子認識を通じた接着の大きな特徴として、接着剤などの第三成分を加えることなく接着を実現している点がある。製造工程を一工程減らすことが出来た、とも考えられる。また材料表面および界面での錯体形成により接着機能が生み出されるが、材料内部での可逆的な包接錯体の制御においては、アクチュエータ機能や靱性機能を生み出すことができる¹¹。今後、これらの超分子材料の実用化が期待される。

8. 参考文献

本研究の実施に当たり、多大な御指導を頂きました阪大院理 原田明教授、山口浩靖教授、橋爪章仁准教授に厚く御礼申し上げます。粘弾性測定や引張試験におきましては阪大院理 井上正志教授、東京農工大 四方俊幸教授にお世話に成り、心から御礼申し上げます。実施致しました研究内容は原田研究室の学生の弛まぬ努力が結集されたものであり、研究に携わった一人一人に心から感謝致します。

9. 参考文献

1. A. Harada, A. Hashidzume, H. Yamaguchi and Y. Takashima: *Chem. Rev.* **109**, 5974 (2009).
2. S. Tamesue, Y. Takashima, H. Yamaguchi, S. Shinkai and A. Harada: *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 7461 (2010).
3. S. D. Bergman and F. Wudl: *J. Mater. Chem.* **18**, 41 (2008).
4. T. Kakuta, Y. Takashima, M. Nakahata, M. Otsubo, H. Yamaguchi and A. Harada: *Adv. Mater.* **25**, 2849 (2013).
5. M. Nakahata, Y. Takashima, H. Yamaguchi and A. Harada: *Nat. Commun.* **2**, 511 (2011).
6. M. V. Gandhi and B. S. Thompson : *Smart Materials and Structures*, Chapman & Hall, London (1992).
7. W. U. Marek: *Handbook of Stimuli-Responsive Materials*, Wiley-VCH, Weinheim (2011).
8. Y. Takashima, S. Hatanaka, M. Otsubo, M. Nakahata, T. Kakuta, A. Hashidzume, H. Yamaguchi and A. Harada: *Nat. Commun.* **3**, 1270 (2012).
9. M. Nakahata, Y. Takashima, A. Hashidzume and A. Harada: *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 5731 (2013).
10. A. Harada, R. Kobayashi, Y. Takashima, A. Hashidzume and H. Yamaguchi: *Nat. Chem.* **3**, 34 (2011).
11. A. Harada, Y. Takashima, M. Nakahata: *Acc. Chem. Res.* **47**, 2128–2140 (2014).

研究紹介

ナノポアによる生体高分子の1分子解析

¹早稲田大学創造理工学部²理化学研究所前田バイオ工学研究室武政 誠^{1,2}, 藤田 雅弘², 前田 瑞夫²

takemasa@physics.soft-matter.org

1. はじめに

分岐構造は高分子において一般的に見られる構造(図 1a、b)である。多くの生体高分子でも見られる構造であり、特に糖鎖関連高分子では一般的である。例えばタンパク質の約半数以上は糖鎖修飾された糖タンパク質として分岐を有し、また多糖類においても広く分岐構造が見られるなど、自然界において多種多様な分岐高分子が知られている。糖鎖関連高分子では、その分岐構造が生理活性や物理化学的性質に重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、分岐構造の分析は現在でも困難を極めるため、機能解析などの研究が滞っている。例えば糖タンパク質の場合、**主鎖**であるポリペプチド鎖のアミノ酸配列が同一でも、**側鎖**の糖鎖は翻訳後修飾で結合するために、一般に1分子毎に異なる分岐構造を持つ(図 1c、d)。現在の技術では、感度面などから分岐構造は多数分子の平均としてしか分析できず、1分子内に複数存在する**側鎖**各々の構造同士に相関があるかどうか、などの詳細な情報は得られない。側鎖を持つ生理活性の探求には、平均構造の分析ではなく、1分子単位での分岐構造の分析が不可欠である。合成高分子においても、機能付与や物性制御のために分岐高分子は重要であり、工業的にも広く利用されているが、一般には様々な分岐構造の混合物として活用されている。

このように分岐高分子は、自然界及び産業界のいずれにおいても広く存在し、また利用されているにも関わらず、分析手法の欠如のために我々はその機能を真に理解、また活用する事ができていないのではないだろうか？分岐高分子における機能と構造の相関に迫るためにはより詳細な分析手法、具体的には1分子内での分岐構造を検出可能な手法が必須とな

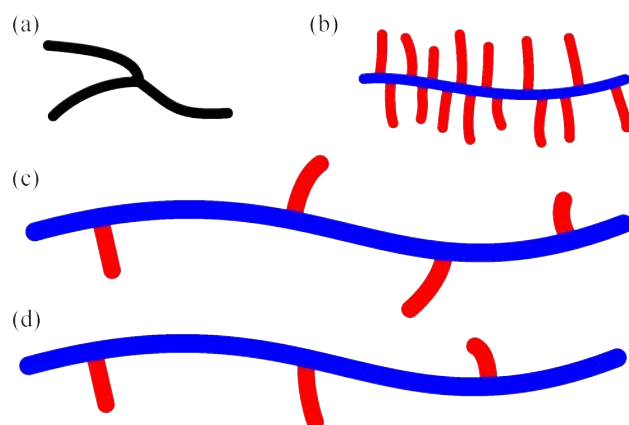


図1 分岐構造を持つ高分子の例。(a)スター型分子の構造例。通常、アーム本数や各アーム長は一定でなく分布を持ち、この分布が直鎖高分子と比べて分析を著しく困難にする。(b)ボトルブラシ型分岐高分子の例。前述のスター型高分子と同様に**側鎖**の鎖長の均一性と、各側鎖の**主鎖**に対する結合位置は分子毎に異なる(→c、d)ために分析は困難である。糖タンパク質や多糖類ではおおまかには(b)のような構造が一般的である。**主鎖**が同一アミノ酸配列のタンパク質においても、**側鎖**の結合位置と構造(より単純には側鎖のサイズ)が、各分子毎に一般に異なる。従来1分子単位での構造解析は、特に生体高分子に対してはほぼ不可能であったため、構造に分布がある混合物に対する平均構造としてしか解析できなかった。

る。

我々は分岐構造の精密分析が可能な方法を模索し、新規手法開発に取り組んでいる。ここで紹介するのは、ナノポアを用いた分析手法である。分析対象は「主鎖の長さが側鎖のそれよりも十分長い構造の分子」とし、まず「分岐高分子内での分岐の位置、及び各側鎖の長さ (図2) を1分子毎に評価する」事に焦点を絞り、分析手法の開発を行っている。

2. 試料と実験手法

種々の分岐高分子の中でも多糖類や糖タンパク質など、糖鎖関連高分子の解析は難易度が高く、既存手法での単分子解析はほぼ不可能であった。我々はこれらの糖鎖関連高分子を計測対象としている。分析が困難な理由は、(1) 高分子の繰り返し構造となる糖の種類がアミノ酸等よりも多数存在する、(2) 分岐の種類が多く複雑な構造を有する、(3) 多種多様な糖鎖が共存するため天然物からの精製が比較的困難、(4) 1 分子毎に異なる構造の糖鎖が異なる位置に修飾されている、など複合的な要因が存在し、既存の分析手法が使えないケースが多いため、取り組む価値が高いと考えた。

本研究では、コールター原理 ([1]、後述) を利用して高分子の内部構造、特に分岐構造の分析に取り組んでいる。ナノポア (数 nm の穴を薄膜に一つ形成) を通過する高分子を、膜間電流の変化として検出する事により、各分子の通過を検出することができる (図3) [2, 3]。

薄膜で二分したセルに電解質溶液 (KCl 水溶液等) を満たし膜間に一定電圧を印加する (図3a) と、時間に対して一定の電流が観測される (図3b)。これは、穴 (ナノポア) を経由するイオン電流、つまり電解質溶液中の低分子イオン (K^+ や Cl^- 等) の移動に起因する。膜間に一定電圧を印加する条件下では電流は穴 (ナノポア) の実効的断面積に比例するので通過電流の減少幅 (パルスの振幅) は、通過中の物体の断面積を直接反映する (コールター原理) と考えられる。物体の通過 (を反映した電流パル

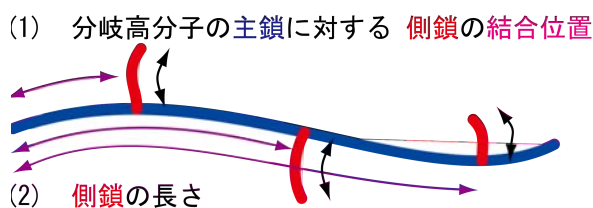


図2 計測対象の分子構造。分岐高分子の(1) 各側鎖の結合位置及び (2) 各側鎖の長さ、を 1 分子単位で計測する事を目指している。

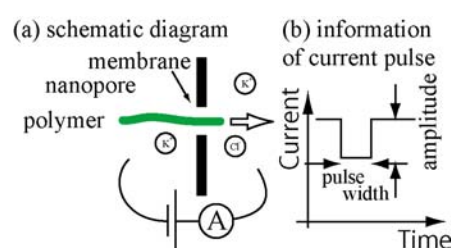


図3 コールター原理による単一分子計測の原理図。(a) 膜で二分した電解質水溶液の両区画間に電圧を印加する。膜中に穴があれば穴を經由して移動するイオンにより一定電流が観測される。低分子イオン以外の電解質が穴を通過する際には、通過中の分子によって穴の断面積が一部遮断されるために電流が低下する (コールター原理)。穴を分子径程度 (~ 数 nm) とし、膜に穴が1つしかない条件で実験を行う事で、分子内の断面積変化もイオン電流で計測する事が可能となる。(b) 電流パルスの振幅は通過分子の断面積を、パルス幅は通過時間 (分子の全長に比例) を反映する。

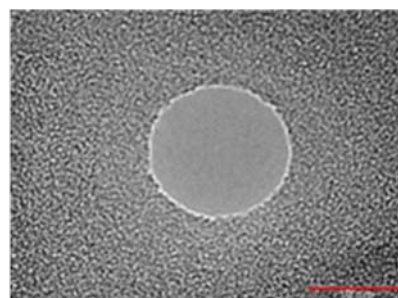


図4. SiN 薄膜に集光電子線で開けたナノポア ($\phi 13$ nm)。図中のスケールバーは 10 nm。直径 2 nm~50 nm 程度まで形成可能。

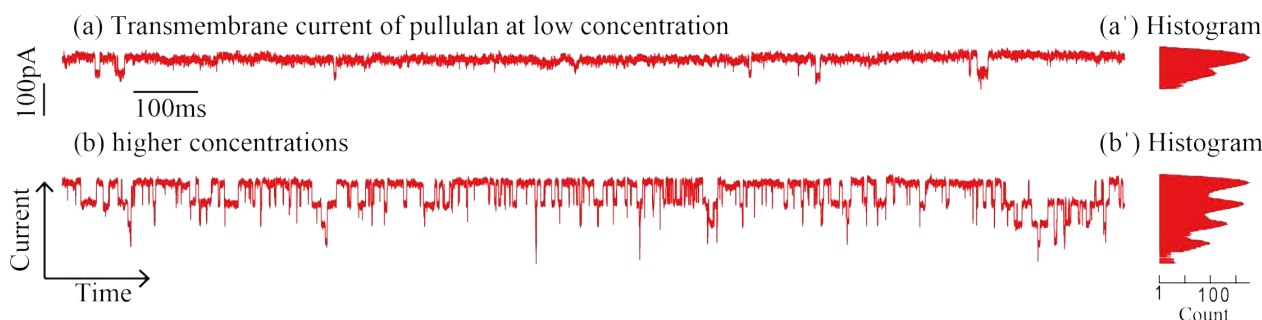


図5 ナノポアでの 1 分子計測例。直鎖高分子のプルランを(a)低濃度で計測した場合には振幅一定のパルスが計測された。(b)高濃度では低分子で観測された振幅の整数倍の振幅のパルスが観測された。(a)及び(b)の各電流データから作成された電流のヒストグラムを(a')及び(b')に示す。ヒストグラム中に見られる各ピークは等しい電流間隔で観測された。

スの観測) 頻度は溶質濃度を、物体の通過時間は物体の長さを反映する。この原理に基づいて赤血球濃度を計測する装置 (コールターカウンター) が 60 年以上前に開発されて以来 [1]、現在でも血液検査等で広く利用されている。計測精度、特に物体の断面積測定における分解能は、穴のサイズと通過する物体のサイズの比率によって決まる。穴を小さくして行き、分子 1 本がやっと通過できるサイズのナノポア (図 4) にする事で、1 分子計測も可能となる[2, 3]。現在では、DNA の分析に関しては、1 分子シーケンサーに向けた一連の技術が開発され [4-6]、製品プロトタイプが配布されるまでに至っており [7, 8]、ナノポアを利用した分析技術に注目が集まっている。DNA シーケンサーとしてナノポアを利用するケースでは、4種類の各塩基をイオン電流で区別する必要があり、電流の計測精度向上のためには、極限まで小さな穴径が求められる。具体的には 1 本鎖 DNA がかりうじて通れるほど小さな穴 (~1.5 nm) が必須となる。糖鎖などの分岐高分子では構造により分子断面積が 2~10 nm と大きくなる事が一般的であり、DNA シーケンサー用に利用されるナノポア (膜たんぱく質) を分岐高分子が通過できない。また、分子のナノポア通過速度を制御するための仕組み (phi29 DNA ポリメラーゼを利用など [4]) は、DNA 以外では利用できない。つまり、ナノポアとして利用する膜たんぱく質も含めて、DNA シーケンサー用に開発された分析システムをそのまま、他の分子に流用する事はできない。我々はこれらの技術を応用して、DNA 以外の分子、例えば分岐高分子における分岐構造の分析を可能にした。

分岐高分子を対象とするため、穴径を調整可能な方法が必要となる。今回は SiN 薄膜 (厚み 15 nm) に集光電子線を照射する手法により 2 nm~50 nm の穴 (ナノポア、図 4) を作成した [9]。膜の両側を 1 M KCl 水溶液で満たし、Ag/AgCl 電極を用いてナノポアの両側に定電圧を印加して電極間の電流をモニターした。電流アンプ (pA メータ) でナノポアを通過したイオン電流を増幅して PC で記録、解析を行った。

計測対象分子をナノポアへと誘導するために、中性分子については電荷を化学的に導入した。多糖類の場合では還元末端選択的反応で片末端に電荷を導入した。これにより、ナノポアを有する膜間に電圧を印加する事で、電気泳動力によりナノポアに分子を誘導する事が可能となった。

[結果と考察]

直鎖高分子であるプルラン (分子量 20 万、片末端に電荷を導入済) をセルに添加し、プルランがナノポアを通過する方向に電圧を印加すると、多数のパルスが観測される (図 5a)。パルスの振幅がほぼ一定となる事 (図 5a' の電流ヒストグラムより)、またナノポアの直径が分子径の数倍程度しかない (TEM で確認) 事を考えると、各パルスはプルランが 1 分子ずつ通過した際に、ナノポアの断面積が部分的に遮断されイオ

ン電流が減少した事に起因していると考えられる。つまり電流パルスの電流振幅値を I_1 とすると、 I_1 はプルラン分子の断面積を直接反映していると考えられる。

より大きな穴 (~10 nm 程度) で、また高濃度で実験した場合には、各パルスの途中で振幅が変化する現象 (図 5b、以下、多段パルス) が観測された。この電流値のヒストグラムには複数のピークが観測され、各ピーク間の電流値は一定であった (I_1 の整数倍)。最も単純な解釈としては、複数本のプルラン分子が同時に (大きめの) ナノポアを通過した現象に対応すると思われる。つまり、通過した本数に比例した断面積に対応する電流が観測された結果であろう。

次に、一部が分岐高分子であるデキストランをナノポアに通した場合においても、ほとんどの電流パルスは一定振幅であった (図 6)。大半の分子は直鎖構造であることを反映した結果であると考えられた。

プルラン、デキストランともに、低濃度かつ小さい穴を利用した場合においても、多段パルスが一定確率で観測された (図 7a)。穴径が小さければ、複数分子が同時にナノポアを通過する確率は低いと考えられる。そのような条件下においても、特に鎖長が長い分子の場合では、パルスの途中で電流値が変化する現象が DNA でも報告されている [3]。直鎖状高分子が末端部分から穴に入る場合では、穴を通過する分子の断面積は一定と期待される。一方、分子の末端からではなく、途中から穴に入った場合では、分子の通過中に実効的な断面積が変化すると考えられる (図 7a)。このような分子内での折り畳みとも言える現象は、鎖長が長いほど容易に発生する、と期待される。実験では、電流振幅の増大位置 (時間) がパルスの初期、つまり分子がナノポアに入った直後に最も多く観察された。逆にパルスの後半部分の電流振幅が増加するケースは、直鎖高分子ではほとんど観測されなかった。これらの結果からも、パルス初期に I_1 の整数倍となるイベントは、1分子の折りたたみ構造を反映した結果であると考えられる。つまり、ナノポアを利用する事で、多糖類の分子断面積を、高分解能で見積もり可能であった。具体的には分子を 1 本単位でカウント可能な分解能であった。また、1 分子内での断面積変化についても、計測可能であった。例えばプルランの場合ではプルラン分子 1 本単位、つまりグルコース 1 個単位でカウントする能力がある程高い事が確認された。

電流が多段階となるパルスは、プルランのような直鎖高分子においては、図 7a のように初期部分の振

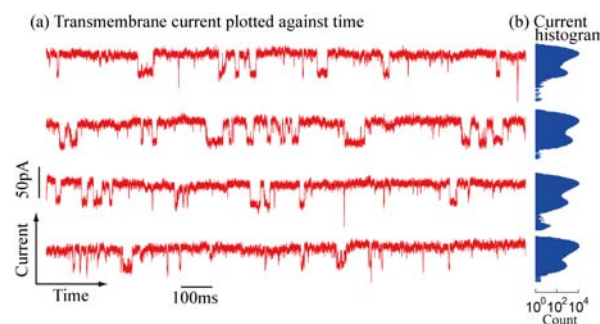


図 6 デキストランのナノポア通過電流測定結果

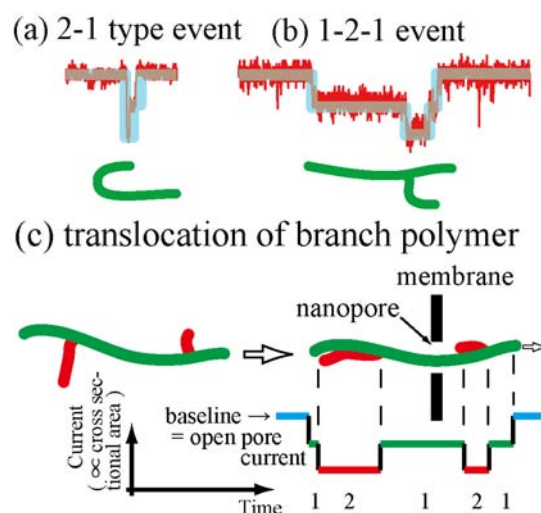


図 7 ナノポア通過電流による 1 分子観測において 1 パルスの途中で振幅が変化する例。(a)パルスの初期部分が基本電流振幅 I_1 (本文参照) に対して 2 倍の電流振幅変化となった例。直鎖状高分子が分子の中間部分からナノポアに入ったと考えられる。(b)パルスの途中において、基本電流振幅 I_1 の 2 倍になり、パルスの初期と後半の電流振幅 I_1 に戻るタイプのイベント。この場合は 2 本の分子が同時にナノポアを通過したか、もしくは分岐を反映したと考えられる。(c)分岐高分子一般で期待される電流変化。実際には側鎖は折りたたまれた状態でナノポアを通過すると考えられる。

幅が増大するケースが多いが、デキストランでは、パルスの途中で振幅が増大するケース(図 7b)も一定確率で観測された。このようなタイプのイベントは、低濃度、かつポアサイズが小さい条件においても観測されたことから、複数分子がナノポアを同時に通過するだけでなく、分岐構造を反映した測定結果であると考えられる(図 7c)。分岐を反映すると考えられるパルス形状の観測頻度は、他の手法で見積もられたデキストランの分岐頻度と同程度 (~数%) であることから、ナノポアによって分岐高分子の1分子計測が可能となったと考えられる。

同様のことが、キサンタンガムやキシログルカン等多種類の天然多糖類でも観測できることから [10]、多糖類一般に対して1分子単位で、かつ分子内断面積が評価可能な手法として、ナノポアを利用したイオン電流計測が有用であると言えるだろう。

現状の問題点としては、分子の通過速度が一定でないために長軸方向の分解能が低い(断面積方向に対して数十分の一)点があげられる。前述の1分子DNAシーケンサーとして開発が進められている、膜タンパクを利用した手法では、ポリメラーゼ等を利用することで、分子の通過速度を低速化、また一定速度化する事に成功しているが、シリコンベースのナノポアを利用する場合には、各分子の通過速度が速すぎる、また一定でないといった共通の問題が存在する。1分子内での側鎖修飾位置や各位置での側鎖の大きさを、今後より精緻に分析するためには、分子がナノポアを通過する速度をより低速化する必要がある。分子の通過速度制御、及び引加電圧制御により同一分子を複数回、ナノポアを通過させる事により精度向上を図るなど複数のアプローチで取り組んでいる。

References

- [1] Coulter WH, US 2656508, 1953. [2] Akeson M et al., *Biophysical Journal*, 77 (6), 1999, 3227-33. [3] Storm AJ et al., *Physical Review E* 71, 2005, 051903. [4] Lieberman K et al., *Journal of American Chemical Society*, 132(50), 2010, 17961-17972. [5] Timp W et al., *Biophysical Journal*, 102(10), L37-L39. [6] Manrao EA et al, *Nature Biotechnology*, 30 (4), 2012, 349-354. [7] Oxford nanopore technologies, <https://nanoporetech.com/> [8] Quick J et al., *Gigascience*, 2014, 3:22. [9] Storm AJ et al., *Nature Material* 2, 2003, 537-540. [10] Takemasa M et al., *Nanopores for Bioanalytical Applications*, Proceedings of the International conference, 2012, 89-92.

気になった論文

荻原 裕佑 (おぎはら ゆうすけ)

名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 博士後期課程 2年

ogihara.yusuke@a.mbox.nagoya-u.ac.jp

この度は、生命化学研究レター「気になった論文」への執筆機会を与えていただき、誠にありがとうございます。私は2014年の3月に福井大学大学院工学研究科ファイバーアミニティ工学専攻にて修士課程を修了後（藤田聡助教授）、同年の4月から名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻の博士課程後期課程に入学し、馬場嘉信教授の指導のもと、再生医療における生体内イメージングツールの作製に携わっております。再生医療において、移植した幹細胞や臓器の状態（分化・がん化）を確認することは安全性の点から最も重要なことでもあります。近年、高輝度蛍光材料である量子ドットといったイメージングツールを用いた生体内イメージングにおいては、位置情報の取得のみならず、薬剤放出などの多機能な機構（マルチモーダルシステム）が求められてきています。このマルチモーダルシステムにより、患者への負担の軽減を狙って、1度の工程で様々な効果を発揮させる研究がすすめられていることから、本稿では、生体内イメージングと、マルチモーダルシステムに関するいくつかの先駆的な研究を紹介したいと思います。

Cell-Penetrating Nanobiosensors for Pointillistic Intracellular Ca²⁺-Transient Detection

A. I. Zamaleeva, M. Collot, E. Bahembera, C. Tisseyre, P. Rostaing, A. V. Yakovlev, M. Oheim, M. de Waard, J.-M. Mallet, and A. Feltz, *Nano. Lett.* **2014**, *14*, 2994-3001.

遊離カルシウムイオンは生体内のシグナル経路においてセカンドメッセンジャーとして働き細胞の代謝、遺伝子発現、エキソサイトーシスなど、様々な細胞内の現象に関与していることが知られています。そのため、カルシウムの局在化を調べることは生体内の現象を解析するために必要なことであり、細胞内のカルシウムの濃度勾配や局在化の経時変化を解析できるイメージングツール（ナノバイオセンサー）が求められています。これまでも、細胞内のカルシウムの濃度勾配や局所化を調べるための様々な蛍光試薬が存在していましたが、本論文では蛍光スイッチング能力を持つ量子ドットを新しい基材として用いました。量子ドットは高輝度、高い光安定性、狭い発光スペクトルを持ち、単一粒子のイメージング技術に応用できるとして、研究が進められてきました。現在、量子ドットは主に酵素反応やエンドサイトーシスによって取り込まれた小胞の追跡や、標識したレセプターの膜拡散を追跡する分子標識として使用されています。また、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を介して、より高感度かつ高精度に物質の局在化情報を得ることができるため、毒性検出や細胞生理学、病理学への貢献が期待されています。

しかしながら、FRETに基づいたナノバイオセンサーとしての利用方法はまだ、発展途上なのが現状です。これまでに、量子ドットを用いた高感度な検出機能をもつナノバイオセンサーは報告されておらず、そのようなナノバイオセンサーの合成のためには量子ドットを水溶性にし、カルシウムに特異的に結合でき、さらに、細胞膜を透過できる機能を持たせなければならないという問題が

ありました。

そこで、著者らはこれらの問題を解決できる、FRETに基づいた高感度にカルシウムを検出できるナノバイオセンサーの開発を試みました。表面をチオール基で修飾し、緑の蛍光を有する量子ドットをドナーとして、赤の蛍光を有するカルシウム指示薬 (CaRuby) を結合させることで、カルシウムイオンの検出を蛍光波長のスイッチングによって検出できる機能を持たせました (図 1a-b)。細胞への導入の際、非侵襲性陽イオンリポソームは一般的に低い導入率を示し、細胞へストレスを与えます。そこで、細胞膜の透過を容易にするため、サソリの毒素由来の膜透過性ペプチドである H11 CPP を量子ドットに結合させ、細胞への導入を行いました。

細胞内のカルシウムの局在化を観察するため、ナノバイオセンサーを N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) を持つハムスター腎細胞 (BHK 細胞) に導入し、実験を行いました。ナノバイオセンサーを可視化するため、量子ドットをとりこませた BHK 細胞は全反射照明蛍光顕微鏡 (TIRF) を用いて観察を行いました。これにより、BHK 細胞の基底膜の近くに存在するナノバイオセンサーの発する蛍光 1 つ 1 つの可視化を可能にし、より詳細な細胞内のカルシウム局在化を生きた細胞内で行うことが可能だということが示唆されました (図 2)。

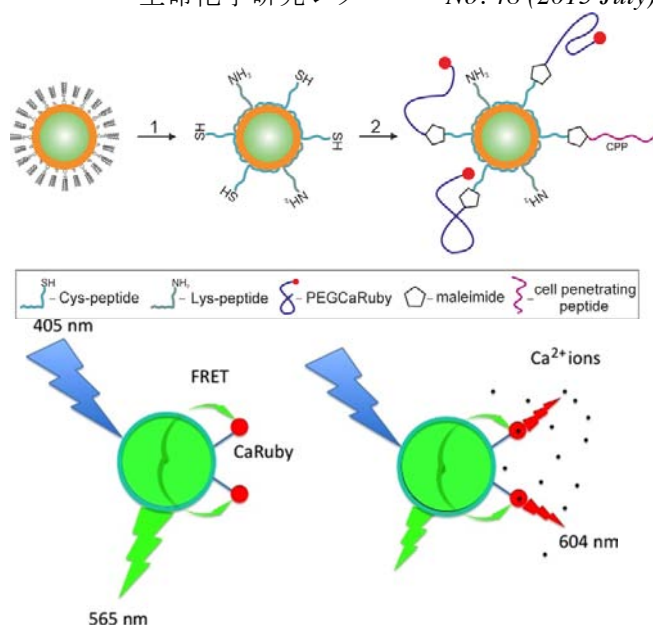


図 1 (a) 蛍光スイッチング能力をもつ量子ドット構造と (b) カルシウムイオン検出原理 (論文より抜粋・一部改変)

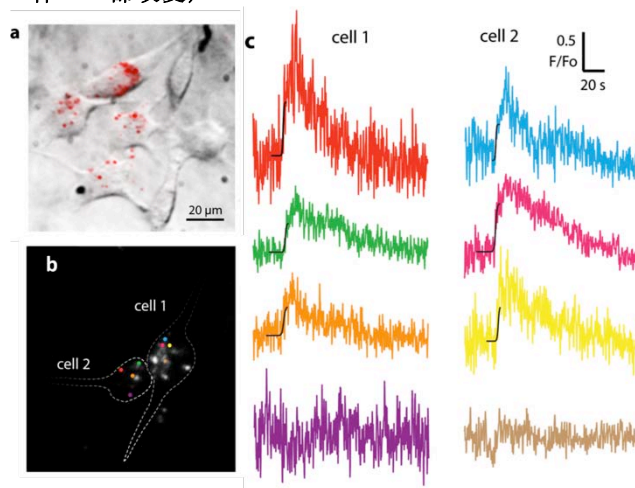


図 2 (a) ナノバイオセンサーを導入した BHK 細胞の TIRF イメージ (b) BHK 細胞内のカルシウムイオンの局所化イメージと (c) (b) で示している、それぞれの色に対応した点の緑色から赤色への蛍光強度変化率 (論文より抜粋・一部改変)

High-Throughput Synthesis of Single-Layer MoS₂ Nanosheets as a Near-Infrared Photothermal-Triggered Drug Delivery for Effective Cancer Therapy

W. Yin, L. Yan, J. Yu, G. Tian, L. Zhou, X. Zheng, X. Zhang, Y. Yong, J. Li, Z. Gu, and Y. Zhao, *ACS Nano* **2014**, *8*, 6922-6933.

がんの変異や転移などといった多くの未解明の現象により、がんは日本人の死亡原因の1位になっています。化学療法が現在、がん治療の主流として臨床的に行われていますが、使用されている薬剤の問題点として水溶性である薬剤が少ない点や、細胞への導入率が低い点、正常細胞へのダメージと言った副作用の点があげられます。通常の化学療法と比較して、刺激反応性のナノ粒子を用いた技術が現在、細胞への取り込みを容易にするだけでなく、薬剤を放出する時間と場所を制御できる新技術 (ドラッグデリバリーシステム) として注目されています。そのなかでも最近、近赤

外光による光熱応答性を利用した薬剤放出制御が、低侵襲な技術として広まりつつあります。この技術のもっとも重要な点は、近赤外光による温熱療法（ハイパーサーミア）と光熱応答性による局所的薬剤放出の相乗的な効果が期待できる点にあります。しかし、この技術は発展途上であり、低コストかつ、高いがん治療効果を有する光熱応答性の薬剤放出技術の開発が進められています。

2次元のハチの巣状の格子を持つ炭素原子からなるグラフェンは、エレクトロニクス、エネルギー、化学、そして生物医学分野での利用への関心が高まっています。その特異的な形状からくる顕著な特徴をもとに、超薄の2次元層を持つ、グラフェン類似体の研究が試みられています。

現在、グラフェン類似体の一つとして、金属である二硫化モリブデン（ MoS_2 ）が幅広く研究されており、エレクトロニクスや触媒作用の分野で応用されています。 MoS_2 は近赤外領域に高い吸光度をもっていることから、近赤外光をトリガーとするドラッグデリバリーシステムとしての利用が期待されています。しかしながら、サイズコントロールの難しさ、単一層の MoS_2 の収率の低さ、また、精製のプロセスの複雑さが問題となっていたため、簡易に低コストで、大量に MoS_2 ナノシートを作製できる技術を開発する必要があります。

本論文で筆者らは、 MoS_2 ナノシートのサイズを調整することができ、簡易に、高い生産性で、低コストに合成できる方法を紹介しました。発煙硫酸処理により MoS_2 ナノシートの厚さを均一に調整する方法を考案し、これをナノメートルサイズのドラッグデリバリー

システムに応用することを目指しました。生理的安定性と生体適合性を付与するため、多糖類のキトサンを官能基とした MoS_2 ナノシート($\text{MoS}_2\text{-CS}$)を、キトサンと MoS_2 を混合した溶液を超音波処理することによって作製しました。キトサンに薬剤を結合させることで、近赤外光をトリガーとするドラッグデリバリーシステムへと応用が可能になり、同時に、近赤外光によるハイパーサーミアによる治療も可能になりました(図3)。また、 MoS_2 は造影剤としての使用も可能であり、これにより、

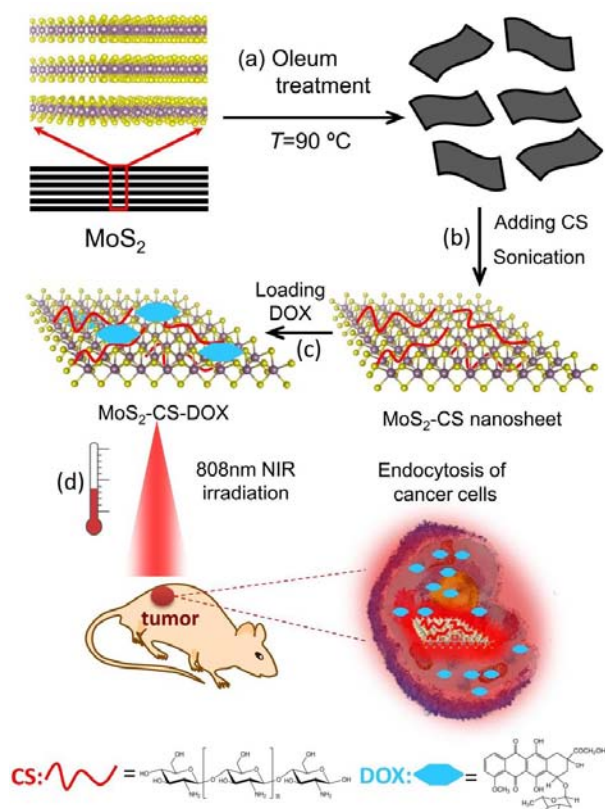


図3 薬剤放出とハイパーサーミア効果を併せ持つナノシートの作製方法(論文より抜粋)

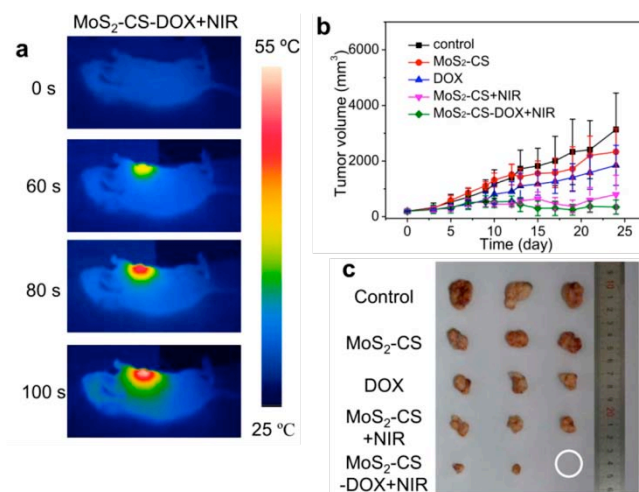
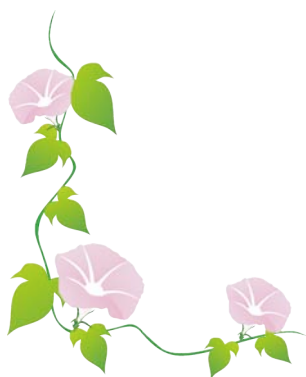


図4 (a)生体内における赤外光を照射した際の MoS_2 ナノシートの温度上昇のイメージング (b)5つの条件下における腫瘍の成長曲線グラフ、及び (c) 24日後の腫瘍の写真(論文より抜粋・一部改変)

薬剤の集積箇所をイメージングすることも可能になりました。腫瘍を移植したマウスに、抗悪性腫瘍薬であるドキソルビシンを結合させた MoS_2 ナノシート ($\text{MoS}_2\text{-CS-DOX}$) を腫瘍部位に投与、近赤外光を照射し、治療効果を調べたところ、ハイパーサーミアと、光熱応答性による局所的薬剤放出の相乗的な効果により、腫瘍の消失が確認されました (図4)。

この研究は、薬剤放出箇所のコントロール、ハイパーサーミア、位置情報の検出を一つの新規基材によって可能にしており、画期的な成果であると思います。これにより、副作用を伴わない低侵襲ながん治療法が提供できると期待されます。



気になった論文

宮端 孝明 (みやはた たかあき)

熊本大学大学院 自然科学研究科 博士後期課程 2年

127d8345@st.kumamoto-u.ac.jp

私は、熊本大学大学院自然科学研究科の井原敏博教授のご指導の下で研究を行っている宮端孝明と申します。この度、生命科学研究レター「気になった論文」への寄稿の機会をいただきたいへん光栄に思います。近年、意図した構造を自在にプログラムできるという、核酸の特徴を利用したバイオセンサーや分子マシンの開発が注目されています。また、核酸に様々な化合物を修飾したコンジュゲートや、DNA アプタマー、DNAzyme など、様々な機能を持つ機能性核酸が広く研究されています。ここでは、これらの機能性核酸を用いて、*in vivo* で多様な生体反応を容易にコントロールする最新の研究を3報紹介します。

Conditional Control of Alternative Splicing through Light-Triggered Splice-Switching Oligonucleotides

J. Hemphill, Q. Liu, R. Uprety, S. Samanta, M. Tsang, R. L. Juliano, and A. Deiters, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3656–3662.

真核生物のスプライシングは、mRNA前駆体と様々なタンパク質がスプライソソームと呼ばれる構造体を形成することで進行します。これらのタンパク質の結合を阻害するアンチセンス鎖 (Splice-Switching Oligonucleotide, SSO) が存在すると、スプライソソームが形成されず、スプライシングが進行しなくなることが知られています。Deitersらのグループは、SSOに光反応性の化合物を導入することで、スプライシング反応の光によるスイッチングを試みました。

具体的には、SSO中のウラシル塩基に6-nitropiperonyloxymethyl (NPOM) 基を導入した人工核酸 (Light-activated SSO, LASSO) を合成しました (図1a)。照射前のLASSOは、NPNO基がmRNA前駆体との二本鎖形成を阻害するため、スプライソソームの形成を阻害しません (図1b) が、照射によってNPNO基が脱離することで、はじめて通常のSSOと同様の阻害効果が現れます (図1c)。

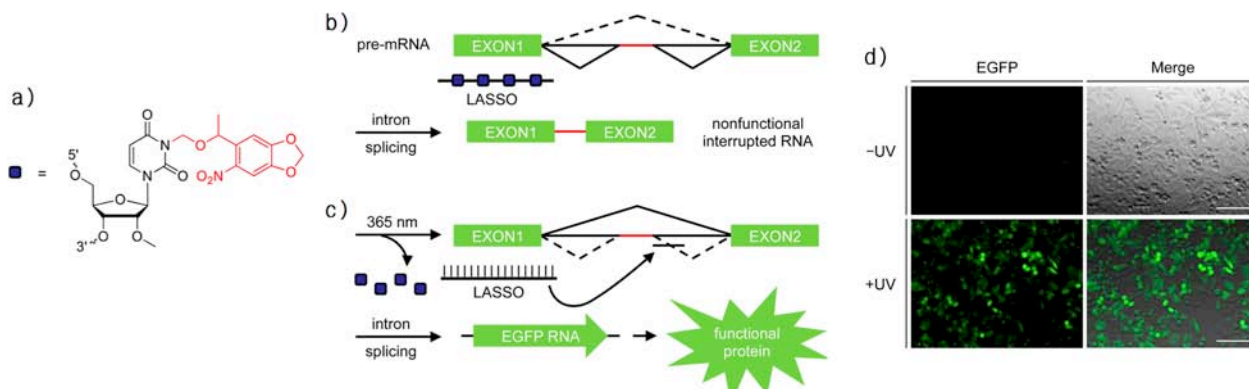


図1 (a) NPOM基を修飾した人工核酸の構造。赤色の部分が照射によって脱離する。(b) LASSOを用いたスプライシング反応の光制御。照射によってNPOM基が脱離した場合にのみ、LASSOがスプライソソームの形成を阻害し、GFPが発現する。(c) LASSOを導入した細胞の顕微鏡写真。UVを照射した場合にのみ、GFP由来の発光が観察された。(論文より抜粋・一部改変)

この実験は、SSOがスプライソソームの形成を阻害した場合にのみ、適切なアミノ酸配列を有するGFPが発現するように設計されているため、LASSOをインジェクトした細胞のうち、光を照射した細胞のみが選択的に発光しました（図1d）。

また、本手法は、スプライシング反応に限らず、アンチセンス鎖によって制御される様々な生体现象にも応用可能であり、将来的には、光照射によって狙った細胞のみに何らかの機能を付与する光スイッチング技術の開発につながるものであると言えます。

Antibody Activation using DNA-Based Logic Gates

B. M. G. Janssen, M. van Rosmalen, L. van Beek, and M. Merkx, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2530-2533.

核酸による配列特異的な二本鎖形成を利用することで、特定の化合物どうしの距離をorthogonalに制御可能な分子マシンを開発することができます。Merkxらのグループは、ある抗体と結合するペプチドを修飾したDNAコンジュゲートを合成し、DNA鎖交換反応によって抗原抗体反応を制御するユニークなシステムを考案しました。

実験には、細菌の細胞への侵入に関わるタンパク質であるヘマグルチニン（HA）とanti-HA抗体を用いました。HAのエピトープを修飾したDNAコンジュゲートは、DNAによってエピトープどうしが繋がれていることによる協同性効果によって、抗体と強く結合できます。DNAコンジュゲートとより安定な二本鎖を形成できるDNAを加えると、DNA鎖交換反応が生じ、2つエピトープがそれぞれ独立して抗体と結合した状態になります。すると、エピトープが脱離しやすくなり、抗体は細胞表面上のHAと結合できるようになります（図2a）。

実際、フローサイトメトリーを用いることで、鎖交換反応が起こった場合にのみ、蛍光色素（Alexa647）でラベル化したanti-HA抗体が、酵母細胞上のHAに結合していることが確認されました（図2b）。

本手法は、配列特異的に構造を制御できるというDNAの特性を巧みに利用した研究であり、ある特定のmRNA存在下でのみ抗原抗体反応を進行させるようなシステムの開発につながります。また、DNAコンジュゲートの設計を工夫し、DNAアダプターなどと組み合わせることで、その応用範囲はさらに広がると言えます。

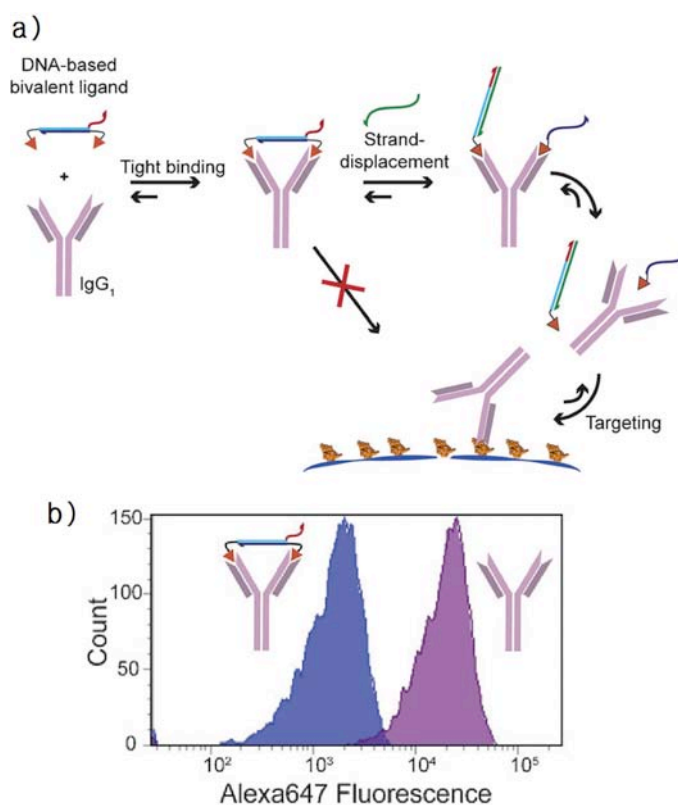


図2 (a) DNA鎖交換反応を用いた抗原抗体反応の制御の模式図。(b) フローサイトメトリーによる抗原抗体反応の評価。(論文より抜粋・一部改変)

A Smart DNAzyme-MnO₂ Nanosystem for Efficient Gene Silencing

 H. Fan, Z. Zhao, G. Yan, X. Zhang, C. Yang, H. Meng, Z. Chen, H. Liu, and W. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4801-4805.

近年、リボザイムやDNAzymeのRNA切断能を利用した遺伝子サイレンシング技術が注目されていますが、DNAzyme等を効率よく細胞内まで輸送する手法の開発が求められています。その候補として、酸化グラフェンに代表されるような、一本鎖DNA吸着能を持つナノシートを用いる方法が挙げられます。Tanらのグループは、そのようなナノシートの一つである二酸化マンガン (MnO₂) ナノシートにDNAzymeを吸着させ、細胞内に導入することで、ガンの増殖に関わる遺伝子 (EGR-1) のサイレンシングに成功しました。

塩基部位とナノシート表面との間の疎水性相互作用によりMnO₂ナノシートに吸着したDNAzymeは、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれます。すると、細胞中のグルタチオンによってMnO₂がMn²⁺へと酸化されるため、ナノシートが分解されてDNAzymeが放出されます。

この時、発生したMn²⁺がDNAzymeによる触媒反応のコファクターとしてはたらき、効率よくmRNA切断反応が進行します。さらに、本論文で用いるDNAzymeの末端にはchlorin e6 (Ce6) が修飾されており、光線力学療法への応用も可能です。細胞に光を照射すると、Ce6が光増感剤として作用して活性酸素が発生するため、細胞が死滅します。また、Ce6の発光をモニターすることで、DNAzymeの細胞中への導入量を評価することができます。なお、DNAzymeがMnO₂ナノシートに吸着された状態では、MnO₂の優れた消光能によってCe6の発光と活性酸素の発生が抑制されます (図3a)。

すなわち、本論文ではMnO₂ナノシートを、(1) DNAzymeを細胞内に効率よく導入するためのcarrier、(2) DNAzymeによるRNA切断反応を促進するMn²⁺を供給するprovider、(3) 細胞外でのCe6の発光と活性酸素の発生を抑制するquencher、として有効活用しています。シンプルな系でありながら、顕著な遺伝子サイレンシング効果 (図3b) とガン抑制効果 (図3c) も確認されており、今後の応用が期待されます。

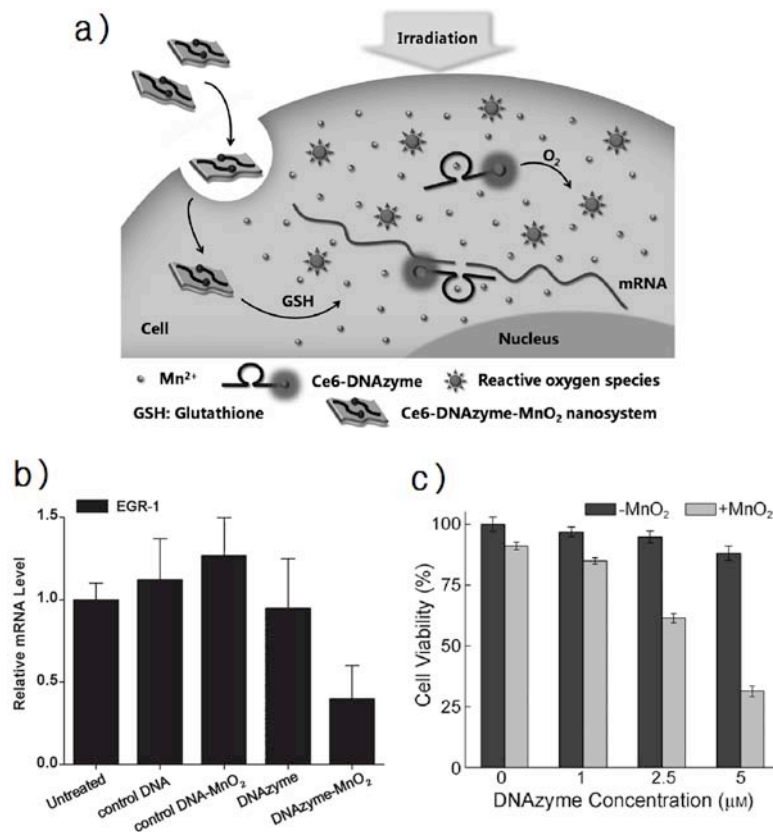


図 3 (a) DNAzyme および MnO₂ ナノシートを用いた遺伝子サイレンシングの模式図。(b) DNAzyme 導入後の EGR-1 発現量。DNAzyme を MnO₂ ナノシートと共に導入した場合にのみ、顕著なサイレンシング効果が確認された。(c) 照射後の細胞生存率。DNAzyme 濃度が高いほど、多くのガン細胞が照射によって死滅している。(論文より抜粋・一部改変)

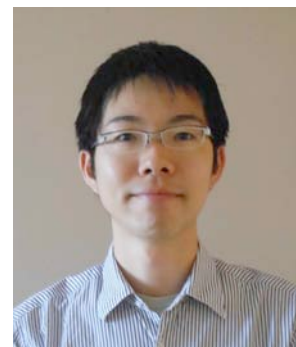
留学
体験
記

スクリプス研究所留学体験記

東京大学大学院 工学系研究科

森本 淳平

(jmorimoto@chembio.t.u-tokyo.ac.jp)



私は2012年4月から2015年3月までほぼ丸3年間にわたってアメリカで研究を行いました。その経験をこの生命化学研究レターに書かせていただく機会をいただいたので、これから留学を考えているみなさんにその楽しさをお伝えできればと思います。

留学開始まで

東京大学の菅裕明先生の研究室で博士課程の研究を行っていた私は、博士2年の終わり頃(2011年1~2月)ごろに卒業後の行き先として、海外の研究室のポストクポジションを探し始めました。留学をしようと考えた理由としては、海外のケミカルバイオロジー分野の研究者たちがどのような考えのもとで化学と生物の境界領域の研究テーマを設定し実行しているのかを知りたい、ということが大きかったと思います。また、私は英語の勉強が昔から好きだったので、海外の人たちの中で生活してみることで、英語でコミュニケーションする能力を高めたい、という語学留学をされる方々のようなモチベーションもありました。

ポストクポジションを探すにあたり、まずケミカルバイオロジー分野で面白い研究を行っている研究者を十数人リストアップした後、菅先生のご助言もいただいて、スクリプス研究所のThomas Kodadek先生の研究室へ応募することを決めました。手紙と電子メールで連絡をとると、Kodadek先生から推薦状を3通送ってくれとの連絡がありました。そこで、菅先生に加え、学部生のときに1年間お世話になった小宮山真先生と、菅研究室で修士課程の間お世話になっていた村上裕先生に推薦状を書きいただきました。これをKodadek先生にお送りすると、しばらくのちに、「電話で話しましょう」という旨のメールが送られてきて、Phone Interviewを行う手筈となりました。今となっては何を話したかほとんどのことは覚えていませんが、電話の始めにKodadek博士が東日本大震災の影響について心配し話を聞いてくださったお心遣いが印象に残っています。電話の数日後には正式にオファーをいただき、卒業後の進路が決まりました。

この電話から約1年後の2012年2月に博士課程からの卒業が無事に決まった私は、留学の準備を始め、3月31日の便で成田からアメリカへと向かいました。

スクリプス研究所フロリダキャンパスとそれを取り巻く環境

Kodadek博士が研究室を構えるのは、スクリプス研究所(The Scripps Research Institute)です。スクリプスというとカリフォルニア州のLa Jollaのキャンパスを想像される方がほとんどかと思いますが、Kodadek研究室があるのは、フロリダ州はJupiterにあるもう一つのキャンパスです。この辺りは、年中暖かい気候で、寒くなる

ことはほとんどありません。そのため、一年を通して過ごしやすい気候で、また、周りに自然が多く、気持ち良く生活ができる地域です。研究所の周りには貸家の住宅街が広がっており、スクリプスで働く研究員たちは、徒歩で通える所、もしくは車で20分以内の場所に住んでいる人がほとんどでした。かくいう私も、スクリプスまで徒歩5分というアクセスのよい場所に幸い部屋を借りることができました。この辺りからは15分ほど歩けば、Publixという大型のスーパーマーケットがあるので、車なしで生活することも可能です。また、車があれば、10-20分で、ショッピングモールやレストラン、さらにはアジアマーケットなどにも行くことができ、不自由なく生活できます。治安も非常によく、実験で夜中まで研究所に残ってしまっても、なんの心配もなく歩いて帰宅することができました。このように、スクリプス研究所フロリダキャンパスは、外国人でも不自由なく安心して生活することができ、研究に専念できる、良い環境であると思います。



自宅前。緑が多く静かな地域だった。家賃は、1ベッドルームで1,000ドル前後と少し高め。



近くのレストランからの風景。海が近く水辺が多い。右奥に灯台が見える。

さて、このスクリプス研究所のフロリダキャンパスは、非営利の私立研究所で、Biomedicalに特化した研究が行われています。そのため、ほとんどの研究室がなんらかの疾患の新規診断・予防・治療技術の開発のようなどにかく医療分野への応用を見据えた研究に取り組んでいるような印象でした。研究所全体を包むこのムードには私もかなり影響を受けました。学生の頃は、自分が行っている基礎的な研究が将来どのような応用へと繋がっていくかという考えが希薄でしたが、留学を通して、自分の研究が将来的に様々な疾患の早期診断や治療につながればと思う気持ちが随分強くなったように思います。

スクリプスは、大学ではなく研究所であるため、研究所の構成員のほとんどはポスドクでした。大学院のプログラムも行っているため、学生も若干ながら在籍していますが、例えば私が在籍した当初で言えばKodadek研究室の20名ほどの研究者のうち、学生はわずか3名という少なさでした。

研究室間の交流は活発で、La Jollaの研究室も含めたスクリプス研究所内での共同研究が多数見受けられました。一方、スクリプスの周りには他の研究所、大学、企業、病院などが少ないため、研究所外との交流についてはやや難しいような印象を受けました。ただし、フロリダ州での研究活動は次第に活発化しているという印象があります。スクリプス研究所の隣には、すでにMax Planck InstituteとFAU Honors Collegeがあり、連携が活発化してきていますし、周辺にさらに新たな企業や研究所、病院などが建設され始めているという話もききました。今後、フロリダ地区がアメリカの新たな研究拠点としてどのように発達していくかということは、個人的にはとても興味深く思います。

研究生活

スクリプスでの3年間の研究生生活を通じて、研究の立案から論文発表に至る研究生生活の一連の流れの

中で様々なことを学びました。研究立案の段階ではまず、Kodadek先生がかなりの時間を割いて数回の個人面談をしてくださいました。始めに、Kodadek先生が研究室内で進行中の複数のプロジェクトについて説明をしてくださり、その後で、私の興味に合わせてじっくりと研究テーマの設定について話し合いました。Kodadek研究室は、コンビナトリアルケミストリーを利用したペプチドミメティクスのライブラリ構築法およびスクリーニング法を基盤技術としていますので、それをベースとした様々な研究テーマを考え議論しました。1週間ほどのちには話し合いを終え、新しい化合物ライブラリの構築およびそれを用いたアルツハイマー病の早期診断・治療に関わるプロジェクトをスタートさせることとなりました。ちなみに、研究室内ではアルツハイマー病以外にも実に多岐に渡る疾患を対象としたプロジェクトが進行しており、私も後に白血病のプロジェクトに関わりましたし、周りのメンバーは、糖尿病、視神経脊髄炎、多発性骨髄腫やアレルギーなどの疾患を対象としたバラエティー豊かな研究を行っていました。このように自分の持つコア技術を軸に、様々な研究者と協力して新たな研究を次々と展開していくKodadek先生のやり方は、今後の自分の研究展開を考えていく上で参考になりました。研究テーマを決めたのちは、Kodadek先生はあまり細かな指示はなさらず、具体的な研究の進め方は、基本的に私の自由に任されていました。研究室内の誰に対しても基本的にこのように、初めにじっくり話をして達成したい目標だけを一緒に決定し、具体的な実験計画はそれぞれに任せて実行させていく、というスタイルをとっていたように思います。すでに研究者としてある程度成熟しているポスドクを多く抱え、教育を必要とする学生が少ない、研究所ならではの研究スタイルといえると思います。研究室では、隔週ごとに報告会があり、そこでポストと研究室内の一部のメンバーに自分の研究の進捗状況を共有することになります。さらに、年に一度はまとまった研究成果を研究室全体の前で発表する機会があります。この際には、IntroductionからAcknowledgementまできっちりと発表を準備して行い、研究内容についてはもちろん、スライドの作り方や発表の仕方に至るまで、様々なフィードバックを受けます。Kodadek先生は研究のプレゼンテーションが実にうまい人なので、そのようなプレゼンのプロから助言を受けられることはよい勉強になりました。留学2年目の終わり頃には、プロジェクトのうちの一つでまとまった結果が得られていたので、Kodadek先生の指導を受けながら論文を書く機会を得ることができました。まず自分で書いた論文の草稿をKodadek先生に渡し、修正していただいたものを受け取ったら、さらに加筆・修正して再びKodadek先生に渡す、というサイクルを数度繰り返して仕上げていく、という流れです。スタンダードなやり方だとは思いますが、トップジャーナルに論文掲載された経験のある英語ネイティブの先生に直接指導を受けながら論文を書く経験は私にとって大きな財産となりました。(1度目は本当にかかなりの修正を受け、特にイントロダクションは跡形もないほど修正されて戻って来ました…。いい経験です。)

Kodadek研究室はDepartment of ChemistryとDepartment of Cancer Biologyの両方に属していたので、これらに所属する他研究室の面々と話をし、スクリプス内の他研究室の研究内容を知る機会もありました。個人的な印象では、日本に比べるとアメリカでは研究室の垣根を越えて話をする雰囲気が高く、このおかげで様々な研究室の研究員達とたくさん話をし、視野を広げられたように思います。また、スクリプス内外の研究者による1時間程度の講演会が毎週あったため、これに参加することで、スクリプスだけにとどまらず、アメリカの各地で活躍する研究者たちの最新の研究内容を知ることができました。講演会の後、研究室の同僚たちとその日の講演についてああでもないこうでもない意見を交わすのも、また楽しい時間でした。

研究以外の生活について

Kodadek先生は家族を大変大切にされる方で、そのため、我々ポスドクが休暇を取り私生活を充実させることに非常に理解のある方でした。そのおかげで、私も夏やクリスマスに数日の休暇をとってフロリダを中心

にアメリカ国内を少し旅することができました。特に、アメリカ最南端のキーウエストに向かったときにドライブした、海の真ん中を走るような美しい道はとても印象に残っています。

月に一度は、スクリプスのポstdクと学生が集まる飲み会があり、私も数ヶ月に一度は参加しました。また、クリスマスには、Kodadek先生が研究室全員を自宅に招いてくださり、研究室のメンバーと食事をする機会がありました。それ以外にも、研究所内のバレーボールコートでバレーボールをしたり、ボウリング場に繰り出したり、ビーチでバーベキューをしたりと、研究室全体で行う行事がたくさんありました。日本にいて周りほとんど日本人という環境に慣れている身としては、様々な人種の間人たちが垣根なく交流しているアメリカの研究室の環境は、新鮮で楽しく刺激的でした。



自宅でのホームパーティーにて、友人たちと。

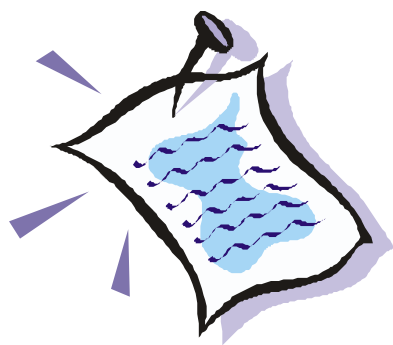


キーウエストへつながるセブンマイルズブリッジからの美しい風景。

留学を終えて思うこと

日本の研究レベルが世界トップレベルである今、他国に留学して研究を行うことで、研究遂行上何か大きなアドバンテージが得られる、ということはありません。それよりも、日本と他の国の研究者たちの研究に対する考え方やスタイルの違いを知ることができるというのが、留学の醍醐味だと思います。アメリカ人研究者に関しては、新しいアイデアを次々と生み出し、それを論文の形にまとめあげることが実にうまくそのスピードが速い、という印象を受けました。特に、トップジャーナルへの掲載が狙えるようなアイデアを次々と生み出し形にしていくKodadek先生の研究の進め方は、非常に勉強になりました。3年間の間に、インド、韓国、中国、ベトナム、バングラデシュ、スリランカ、イタリア、ドイツ、ポルトガル、メキシコといった実に様々な国からきた研究者たちと話をしましたが、そうした経験を通じてアメリカ人以外にもいろいろな国の人たちの、日本人とは異なる研究への考え方やスタイルを垣間見ることができました。こうした多様な国籍の人たちとの交流ができるのは、アメリカならではのことでないかと思えます。アメリカの中でもフロリダは、まだ日本からの留学者が少なく、そのため、必然的に外国人と交流する機会が一層多いように思えます。これから留学を考えている皆さん、フロリダを行き先の候補の一つとしてみてはいかがでしょうか。

最後になりましたが、この生命化学研究レターに留学体験記を書く機会を与えてくださった熊本大学の井原敏博先生に感謝申し上げます。また、留学にあたり推薦状を書いてくださった菅先生、小宮山先生、村上先生、そして心よく私を研究室に受け入れてくださったKodadek先生にこの場を借りて、改めて感謝を申し上げます。アメリカ滞在中、様々な国からきたポstdクの友人から、「最近ではアメリカでのポstdクポジションを見つけるのが難しい」、という話をよくききました。このような状況の中、私がアメリカへ留学できたのは、ひとえにこれら4名の先生方のおかげです。



シンポジウム等会告

第18回 生命化学研究会 ～窮理学 Natural Philosophy を目指して～

<http://res.tagen.tohoku.ac.jp/FBC/>

主催：日本化学会フロンティア生命化学研究会

会期：2016年1月8日（金）14時～9日（土）13時

会場：石川屋旅館（ウエディング石川）

〒859-1503 長崎県南島原市深江町丙 760 TEL: 0957-72-2031

アクセス：

1. 長崎空港よりリムジンバスで島原港（1時間45分）、島原港から車（15分）もしくはバス（深江船津下車、20分）。バス停から徒歩2分。
2. 博多駅からJRで諫早駅（1時間35分）、諫早駅から島原鉄道で島原駅（1時間）。島原駅から車（20分）もしくはバス（深江船津下車、30分）。
3. 熊本駅からバスで熊本港（25分）、熊本港からフェリーで島原港（30分）。島原港から車（15分）もしくはバス（深江船津下車、20分）。バス停から徒歩2分。
4. 長崎空港から車（約1時間30分）。
5. 研究会当日は、会場と島原駅および島原港間の送迎バスを運行します。バスの運行時刻については参加者に個別に連絡します。

講師【敬称略】：王子田 彰夫（九州大学）、片山 佳樹（九州大学）、樺山 一哉（大阪大学）、櫻井 和朗（北九州大学）、中島 敏博（(財)化学及血清療法研究所）、長谷川 健（京都大学）

会費：参加登録費 一般8,000円・学生4,000円（予定）、宿泊費4,500円、懇親会費8,500円

参加申込方法：氏名、所属、役職（学年）、性別、E-mail アドレス、8日および9日の昼食（700円）の要・不要、送迎バスの要・不要を明記の上、11/18（水）までに下記の連絡先へ申し込みください。

定員：45名

要旨締切：11/18（水）ポスター発表希望者はA4 白黒半ページで作成してください。

テンプレートは生命化学研究会ホームページ（<http://res.tagen.tohoku.ac.jp/FBC/>）よりダウンロードできます。なお、題目は出来るだけ能動態で動的なタイトルをつけて下さい。（例：__は__である。__は__する。）

問い合わせ・申込先：〒223-8522 神奈川県横浜市港北区日吉 3-14-1

慶應義塾大学理工学部生命情報学科 佐藤 智典（TEL：045-566-1771）

E-mail：sato@bio.keio.ac.jp（@の前後のスペースは削除してください。）

第9回 バイオ関連化学シンポジウム

(第30回 生体機能関連化学シンポジウム、第18回 バイオテクノロジー部会シンポジウム)

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

会期：2015年9月10日(木)～12日(土)

会場：熊本大学工学部 黒髪南地区キャンパス

(〒860-8555 熊本市中央区黒髪2-39-1、熊本市中心部(通町筋、水通町)からバスで15分)

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：日本薬学会、高分子学会、電気化学会、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、熊本大学拠点形成研究B

協賛：有機合成化学協会

内容：全国のバイオ関連化学の研究者、学生による研究発表および討論を行い、ペプチド・タンパク質・酵素、分子認識・超分子・モデル系、遺伝子関連など、幅広いバイオ関連化学のための情報交換の場を提供する。若手研究者、学生の育成のため講演賞、およびポスター賞の授与も行う。

発表申込締切：7月1日(水)(6月24日から1週間延長)

予稿原稿締切：7月17日(金)

参加登録(予約)締切：7月24日(金)

参加申込方法：WEBサイト(<http://jointsympo.csj.jp/>)から発表申込(下記各賞へのエントリーを含む)、予稿原稿の提出、参加登録のすべての手続を行う。

発表形式：口頭ならびにポスター(*登壇者は発表申込時点で両主催部会いずれかの会員に限る)。

口頭発表(15分発表+5分質疑、3会場)は原則として1研究室1件まで。ただし、申込は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。

部会講演賞：受賞時40才以下で学位(博士)を有し、両主催部会に入会して1年以上が経過した部会員が対象。一般講演同様、最新の研究成果を中心とした発表であること。賞応募申請は発表申し込み時点で受付を行う(詳細はWEBサイト参照)。

ポスター賞(新設)：両主催部会のいずれかの部会員の学生が対象。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。賞応募申請は発表申し込み時点で受付を行う。申込多数の場合、事前審査で選考されたもののみ本審査を行う(詳細はWEBサイト参照)。

参加登録費：

7月24日(参加登録(予約)締切)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

7月25日以降・・・上記の各参加種別に2,000円プラス。

*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：9月11日(金) ホテル日航熊本(中央区通町筋)

参加費 7,000円

連絡先：井原敏博 第9回バイオ関連化学シンポジウム実行委員長

熊本大学大学院自然科学研究科 教授

Tel: 096-342-3873、Fax: 096-342-3679、E-mail: toshi@chem.kumamoto-u.ac.jp

第 42 回 国際核酸化学シンポジウム

The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2015)

<http://www.snk-travel.com/isnac2015/>

会期：2015 年 9 月 23 日（水）～25 日（金）

会場：イーグレひめじ あいめっせホール（姫路市本町 68 番 290）

シンポジウムテーマ：Chemistry of Nucleosides, Nucleotides, and Their Analogues

Medicinal Chemistry of Nucleosides and Oligonucleotides

DNA/RNA Chemistry and Biochemistry

DNA/RNA Structure and Recognition

Ribozymes, siRNAs, and miRNAs

DNA/RNA Materials and Diagnostics

Drug Delivery Systems and Nanotechnology of Oligonucleotides

DNA sensor & the related technologies

Others

発表申込締切：2015 年 7 月 3 日（金）

要旨投稿締切：2015 年 7 月 21 日（火）

事前参加登録締切：2015 年 8 月 21 日（金）

連絡先：山名一成 第 42 回国際核酸化学シンポジウム実行委員長
兵庫県立大学大学院工学研究科 教授
〒671-2280 姫路市書写 2167 Tel: 079-267-4895
E-mail: yamana@eng.u-hyogo.ac.jp

ISNAC2015
The 42nd International Symposium on
Nucleic Acids Chemistry

Venue Egret HIMEJI (I-messae hall), Himeji, Hyogo, Japan

Period September 23 (Wed.) – 25 (Fri.), 2015

Symposium Chair Prof. Kazushige Yamana (University of Hyogo)

Invited Speakers
Prof. Byeang Hyeon Kim (Pohang University of Science and Technology)
Prof. Roland Winter (TU Dortmund University)
Prof. Hanbin Mao (Kent State University)
Prof. Christopher E. Pearson (University of Toronto)
Prof. Danith H. Ly (Carnegie Mellon University)
Prof. Keith R. Fox (University of Southampton)
Prof. Akira Matsuda (Hokkaido University)

Important Dates

- Paper Application July 3 (Fri.) 2015
- Abstract Submission July 21 (Tue.) 2015
- Early Registration August 21 (Fri.) 2015

Visit the following website for the detail
<http://www.snk-travel.com/isnac2015/>

第 25 回 バイオ・高分子シンポジウム

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

主 催：高分子学会バイオ・高分子研究会

協 賛：日本化学会、日本薬学会、有機合成化学協会、日本生物物理学会、
日本化学会フロンティア生命化学研究会

日 時：平成 27 年 7 月 23 日（木）、24 日（金）／懇親会 23 日（木）

会 場：東京工業大学西 9 号館 2 階デジタル多目的ホール（目黒区大岡山 2-12-1）

<http://www.titech.ac.jp/maps/ookayama/index.html>

交 通：東急目黒線・東急大井町線大岡山駅下車徒歩約 3 分

プログラム：7 月 23 日(木) 10:00～18:10 / 懇親会 18:20～20:00

<10:00～16:00> 一般研究発表・若手研究者奨励発表 1 件 20 分 (研究発表 12 分・討論 8 分)

<16:10～18:10> 学生奨励ポスター発表・一般ポスター発表

<18:20～20:00> 懇親会

7 月 24 日(金) 9:40～17:00

<9:40～12:00> 一般研究発表 1 件 20 分 (研究発表 12 分・討論 8 分)

<13:00～13:40> 特別発表 シクロデキストリン化学の新展開 (阪大院工)木田 敏

<13:40～17:00> 一般研究発表 1 件 20 分 (研究発表 12 分・討論 8 分)

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

参加申込期間：2015年04月20日～2015年07月22日 定員200名

参加費：①企業・大学・官公庁 7,560 円 ②バイオ・高分子研究会メンバー 5,400 円

③学生 3,240 円 ④名誉・終身・フェロー・ゴールド・シニア会員 3,240 円

申込方法：Web にてお申込の上、参加費を 7 月末日までに送金下さい。参加証、請求書（希望者のみ）を順次送付いたします。

振込先：銀行振込 <三菱東京 UFJ 銀行 銀座支店 (普通) 1126232 (公社)高分子学会>

郵便振替 <00110-6-111688 (公社)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。

懇親会：7 月 23 日(木) 懇親会参加費 学生以外 5,000 円、学生 2,500 円

*懇親会は開催 3 日前までのお申込みにご協力をお願いします。参加申込をお済みの方はメール等で懇親会の予約をすることも可能です。

問合先：〒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 第 25 回バイオ・高分子シンポジウム係

TEL 03-5540-3770 FAX 03-5540-3737

15-1 バイオ・高分子研究会 バイオ高分子を科学する

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

趣 旨：生体内、細胞内でタンパク質や核酸、糖鎖、脂質などのバイオ高分子の局在化や機能発現過程を観測・解析し、理解・応用することは非常に重要な課題です。最近、細胞系など複雑で夾雑物が多数存在する系における選択的・特異的な化学修飾法の開発や化合物の機能解析、複雑系での標的化合物の同定と機能同定法開発、生きた状態での細胞機能観察や機能制御、そして機能分子の高効率迅速解法開発など興味深い研究が注目され、推進されています。今回のバイオ・高分子研究会では、これら分野の第一線でご活躍されている先生方に最新の研究成果をご講演頂きます。“科学する”をキーワードに最先端研究の現状をご紹介頂くと共に、今後の展望、研究の方向性についてもご講演頂き、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：東北大学多元物質科学研究所、物質・デバイス領域共同研究拠点
ナノマクロ物質・デバイス・システム創製アライアンス

日 時：平成 27 年 9 月 17 日(木)19:00～18 日(金)13:00

会 場：秋保温泉 ホテルニュー水戸屋 (〒982-0241 仙台市太白区秋保町湯元薬師 102)

TEL: 022-398-2301 URL: <http://www.mitoya-group.co.jp/>

交 通：[行き] 高分子討論会会場 東北大学川内キャンパスから送迎バス (約 25 分)

[帰り] JR 仙台駅まで送迎バス (約 30 分)

プログラム：

第 1 日 9 月 17 日(木) <19:00～> 意見交換会

第 2 日 9 月 18 日(金)

< 8:50～ 9:35> 1. 天然物と相互作用するタンパク質のケミカルバイオロジー (東北大院理) 上田 実

< 9:35～10:20> 2. 膜蛋白質の生細胞有機化学と超分子化学 (京大院工) 浜地 格

<10:40～11:25> 3. 生きた細胞内の分子を観る・操作する新たな光技術 (東大院理) 小澤 岳昌

<11:25～12:10> 4. トンネル電流による DNA・RNA・ペプチドの 1 分子識別 (阪大産研) 谷口 正輝

<12:20～13:00> 昼食

<13:10> 送迎バス出発 (13:45 頃 JR 仙台駅到着予定)

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 3 食付・当日支払い)：16,000 円、学生 14,000 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 17 日からご参加ください。9 月 10 日(木)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) 申込締切 8 月 21 日(金)

6) 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：東北大学多元物質科学研究所 和田健彦 E-mail: hiko@tagen.tohoku.ac.jp

TEL/FAX: 022-217-5608

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 15-1 バイオ・高分子研究会係

TEL 03-5540-3770 FAX 03-5540-3737



行事参加申込 QR コード

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

受賞



三原 久和(東京工業大学 教授)
平成26年度 第32回 日本化学会学術賞
「立体構造のデノボデザインに基づく機能性ペプチドの創成研究」
(2015年3月)

異動



金原 数
東京工業大学大学院生命理工学研究科 生体分子機能工学専攻 生体材料設計講座 教授
2015年4月1日付
〒226-8501 神奈川県横浜市緑区長津田町4259 B58
E-mail: kkinbara@bio.titech.ac.jp

村上 裕
名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 応用化学分野 教授
2015年4月1日付
〒464-8603 愛知県名古屋市千種区不老町
E-mail: murah@apchem.nagoya-u.ac.jp



編集後記

今年も力作ぞろいの夏号(No. 48)をお届けすることができました。お忙しい中、執筆して下さった皆さんには心からお礼申し上げます。

学生の就職活動、いつ終わるのでしょうか。活動開始はやや遅くはなったものの、それぞれの企業の採用方法が多様化して全体的に活動期間が長くなったように感じます。梅雨のジメジメと重なって気持ちが曇ります。9月10-12日に熊本でバイオ関連化学シンポジウムが開催されます。学生さん達には、進路も決まって晴れ晴れとした顔で参加して頂きたいと思います。頑張ってください。

次号(No. 49)は、松浦さんの担当により、2015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27年6月29日

井原敏博

熊本大学大学院自然科学研究科
(toshi@chem.kumamoto-u.ac.jp)

編集担当

大神田淳子(京都大学)
松浦和則(鳥取大学)

