

自己組織化する分子繊維のネットワークを 種形成の制御で作り分けることに成功

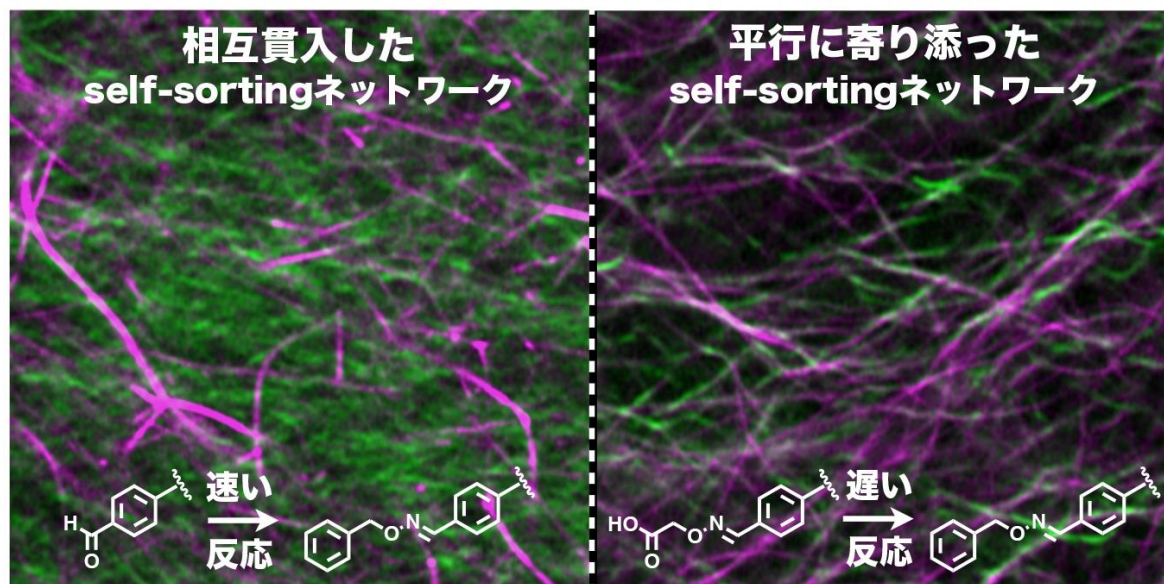
—人工スマートマテリアル設計の新機軸として期待—

概要

京都大学大学院工学研究科 浜地格 教授、窪田亮 同助教、長尾和俊 同修士課程学生、田中航 同博士課程学生、京都工芸繊維大学大学院 浦山健治 教授らの研究グループは、2種類の自己組織化分子が独立に形成する2種類の異なった超分子繊維によって形成されるネットワーク様式の作り分けに成功しました。

細胞内では、アクチンや微小管タンパク質に代表される複数種の細胞骨格(生体超分子ファイバー)が独立に存在し、それぞれの生命機能を担っています。近年、細胞骨格は互いに相互作用することで、単独では実現できない新しい働きをすることも明らかになってきています。人工分子においても、性質の異なる超分子ファイバー間の相対位置や連携を制御できれば、これまでにない柔軟で自律性のある材料を生み出せると考えられていました。しかしながら、人工超分子ファイバーの相対位置を制御することは困難で、有効な方法論はありませんでした。本研究グループは、種形成に依存した超分子ファイバーの生成速度を制御することで、2種類のファイバーが相互に入り組んだり、平行に寄り添ったりするネットワーク構造の作り分けと直接観測に世界で初めて成功しました。このような超分子繊維ネットワークの作り分け技術は、スマートなソフトマテリアル設計の新機軸になると期待されます。

本成果は2020年8月14日に英国の国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載されました。



1. 背景

細胞内において、アクチンや微小管に代表される細胞骨格は、セルフソーティング（自己認識・他者排除）することで混ざり合わない独立な超分子ファイバー構造を形成します。こうした独立な生体超分子ファイバーは、互いに干渉することなく独自の生命機能を発揮します。近年、細胞骨格は互いに相互作用することで、単独では発揮できない新たな機能を発揮できることがわかってきています。人工系でもセルフソーティングした異なる超分子ファイバーを相互作用させることができれば、超分子ファイバーからなるヒドロゲル等の人工材料の物性や機能を精密制御する新たな手法になると期待されます。しかしながら、このようにセルフソーティングをより高次の概念で制御する手法は未だ確立されていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究グループではこれまでに、ゲル化剤と呼ばれる有機小分子が水中にて自己組織化することで形成される超分子ファイバーの研究を行ってきました。最近、我々は独自に開発したペプチド型ゲル化剤と脂質型ゲル化剤が水中においてセルフソーティング現象を示すペアであることを見出しています。そこで本研究では、人工超分子ファイバーのネットワーク構造を制御するため、アルデヒド基を持つペプチド型ゲル化剤を新たに設計しました(図1)。

このゲル化剤は、ヒドロキシルアミン化合物の添加により、自己集合能を制御することが可能です。実際、脂質型超分子ファイバーとペプチド型ゲル化剤を含む粘性溶液に対して、*O*-ベンジルヒドロキシルアミンを添加したところ、ペプチド型と脂質型ファイバーの間に相関がない相互貫入型セルフソーティングネットワーク(interpenetrated network)が構築されることを、共焦点レーザー顕微鏡観察により明らかとしました(図2a,b)。興味深いことに、この interpenetrated network の形成過程を観察したところ、形成初期において脂質型ファイバーの表面でペプチド型ファイバーが形成・成長し、その後脂質ファイバーがない水相にて形成が進行することが明らかとなりました(図2c)。この結果は、脂質ファイバー表面でのファイバー形成の速度が水相における速度よりも大きいことを示しています。

そこで、ペプチド型ファイバーの形成速度を遅くすることで、ペプチド型ファイバーが脂質型ファイバー表面上にて選択的に形成するのではないかと考えました。実際、オキシム結合の交換反応を利用することで、ペプチド型と脂質型ファイバーが平行に寄り添ったセルフソーティングネットワーク(parallel network)を構築することに成功しました(図3a,b)。また parallel network の形成過程を観察したところ、予想通りペプチド型ファイバーが脂質型ファイバー表面上で形成していること、及びペプチド型ファイバーがまるで細胞骨格のように揺らぎを伴いながら動的に形成している様子も捉えることに成功しました(図3c)。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で提案したセルフソーティングネットワークの作り分け技術は、ヒドロゲルなどの人工ソフトマテリアルの性質を制御する新たな方法論になると期待されます。今後は、このようなネットワークの違いによりソフトマテリアルの物性や薬物放出挙動を変化させることで、薬物放出担体や再生医療へ展開できる細胞培養基盤としての応用展開を目指します。

4. 研究プロジェクトについて

(1) 科学研究費助成事業「新学術領域研究(研究領域提案型)」(文部科学省)

「分子夾雑の生命化学」(領域代表者: 浜地 格 京都大学 教授)

研究課題名: 「分子夾雑下での生命分子の直接修飾/機能解析を実現する有機化学」

研究者: 浜地 格 (京都大学 工学研究科 合成・生物化学専攻 教授)

研究期間: 2017 年度～2021 年度

(2) 科学研究費助成事業「若手研究」(文部科学省)

研究課題名: 「細胞内シグナルネットワークを解読する Metallo-chemogenetics」

研究者: 窪田 亮 (京都大学 工学研究科 合成・生物化学専攻 助教)

研究期間: 2018 年度～2019 年度

(3) 科学研究費助成事業「若手研究」(文部科学省)

研究課題名: 「前生命環境の超分子化学」

研究者: 窪田 亮 (京都大学 工学研究科 合成・生物化学専攻 助教)

研究期間: 2020 年度～2021 年度

<用語解説>

セルフソーティング: 複数の化合物が共存する環境の中で、ある化合物が自己と同じ種類の化合物を認識し、その化合物のみで自己組織化する現象。

超分子: 構成要素である分子が非共有結合性の相互作用を介して自己集合(自己組織化)することで形成する高次構造体。個々の分子単独では発揮されない性質や機能を示す。

ヒドロゲル: 寒天やこんにゃく等に代表されるゼリー状物質の総称。紐状の高分子・超分子が互いに架橋したネットワークにより水が固定化されることで形成する。薬物担持や細胞培養基盤としてのバイオ応用が期待されている。

共焦点レーザー顕微鏡: 試料からの蛍光を画像化する蛍光顕微鏡の一種。光源にレーザーを使用し、検出器手前にピンホールを配置することで、高感度かつボケの少ない画像を得ることができる。

オキシム結合: アミンとアルデヒド/ケトンの脱水縮合反応によって生じる結合。

<研究者のコメント>

我々が研究を行っている水中でのセルフソーティング(自己認識と他者排除による自己組織化現象)は、生物の細胞内ではごく自然に観察されますが、人工分子では現在の知識・技術を駆使しても未だ実現・制御が極めて難しい分子レベルの現象です。本研究では、セルフソーティング現象で形成した超分子ファイバーの相対位置を制御するという、より高次元での多成分系分子の構造コントロールとその直接観察に成功しました。このようなネットワーク制御は人工系では未到達の成果であり、ヒドロゲルやエラストマーといったソフトマテリアル設計に貢献すると期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Control of seed formation allows two distinct self-sorting patterns of supramolecular nanofibers
(種形成制御による超分子ナノファイバーのセルフソーティングパターンの制御)

著 者：窪田亮、長尾和俊、田中航、松村亮太郎、青山拓磨、浦山健治、浜地格

掲 載 誌：Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-020-17984-x

< 参考図表 >

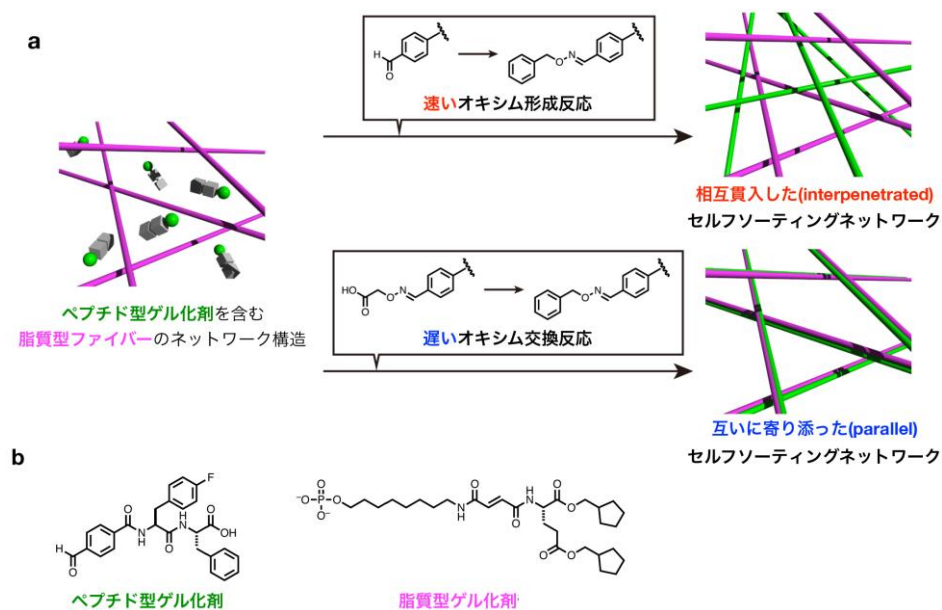


図 1. (a) オキシム結合形成と交換反応を用いたセルフソーティングネットワークの制御。(b) 実際に使用したペプチド型ゲル化剤と脂質型ゲル化剤の分子構造。

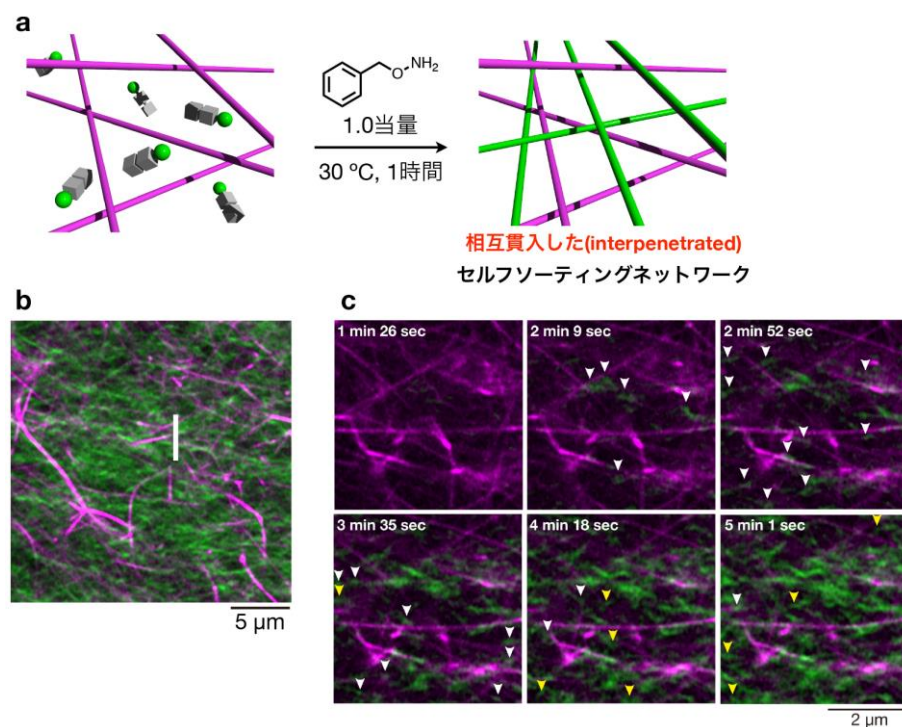


図 2. (a)オキシム形成反応による相互貫入型セルフソーティングネットワーク構築の模式図。(b)構築した相互貫入型セルフソーティングネットワークの共焦点顕微鏡画像。(c) 相互貫入型セルフソーティングネットワークの形成過程。ペプチドファイバーは、反応初期には脂質型ファイバー表面上で形成したのち(白矢印)、続いて脂質型ファイバーのない水相でファイバー形成し始める。

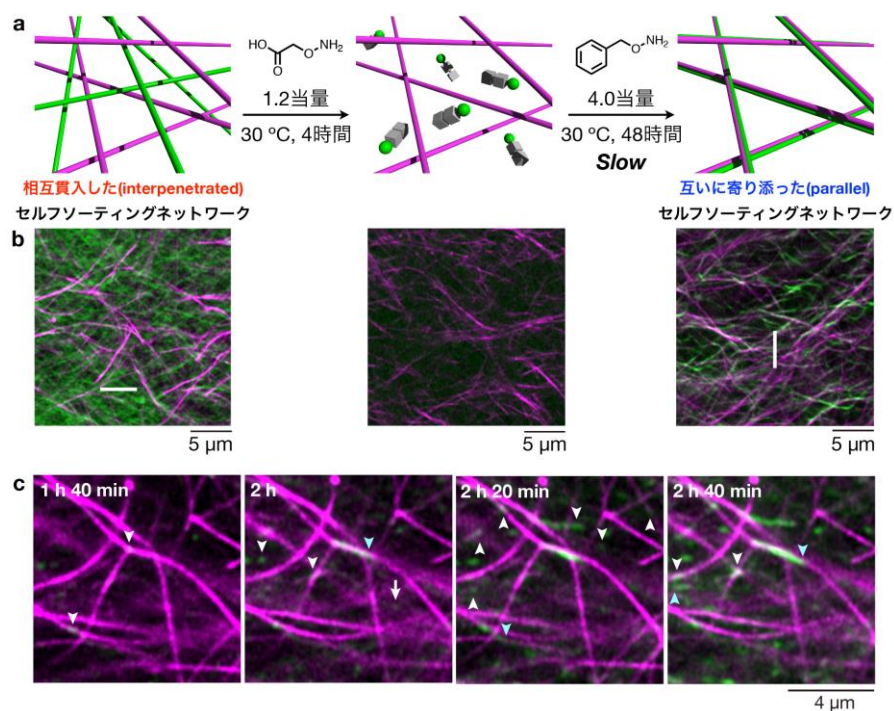


図3. (a)オキシム交換反応による互いに寄り添ったセルフソーティングネットワーク構築の模式図。(b)各反応ステップにおける共焦点顕微鏡画像。左：相互貫入型セルフソーティングネットワーク、中央：脂質型ネットワーク、右：互いに寄り添ったセルフソーティングネットワーク。(c) 互いに寄り添ったセルフソーティングネットワークの形成過程。ペプチドファイバーは、選択的に脂質ファイバー表面上で形成する。