

「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」
平成14年度採択研究代表者

徳永 史生

(大阪大学大学院理学研究科 教授)

「分子配列による蛋白モジュールの開発と展開」

1. 研究実施の概要

研究代表者ら研究グループは、これまで蛋白質レベルから細胞レベルまでの広い範囲で自己組織化メカニズムに関心を持って研究を進めてきており、本事業において自己組織化を制御・誘導するという新たな研究の展開をはかる。

生体組織は特定の分子、分子集合体、細胞が特定の配置をすることによって形成されている階層構造を持って機能を発現している。そこで、本事業では、生体組織の人工的構築を目指し、細胞組織化の各階層をモデル化しモジュールを作製する。これらモジュールとは、蛋白質をクラスター化した蛋白モジュール、蛋白モジュールを高度集積化したサブセルラーモジュール、サブセルラーモジュール上で蛋白や細胞が機能性組織として機能するティッシュモジュールである。これら全ての階層をレーザープロセッシング技術によりつなぎ分子制御を行い、ナノ自己組織化からマイクロ自己増殖を実現する。

蛋白モジュール作製では、新規蛋白質結晶化法の開発を進めた。またレーザーによる細胞操作法の開発、リアルタイム計測分光システムの開発も進めており、今後これらを高度に組み合わせることにより蛋白レベルから細胞レベルまでの観測・制御が可能になると考えている。

2. 研究実施内容

生体組織においては特定の分子、分子集合体、細胞が固有の配置、階層構造を持って機能を発現している。本研究では生体組織の人工的構築をはかるため、ナノ自己組織化からマイクロ自己増殖への展開を可能にする技術の開発を目指している(右図1)。各階層をモデル化し、蛋白、サブセルラー、ティッシュの各モジュールを作製する。これらをレーザープロセッシングを用い自由に操り各階層をつなぐことにより機能集積チップ、自己増殖誘導型チップの実現、および臓器再生への貢献を目指している。

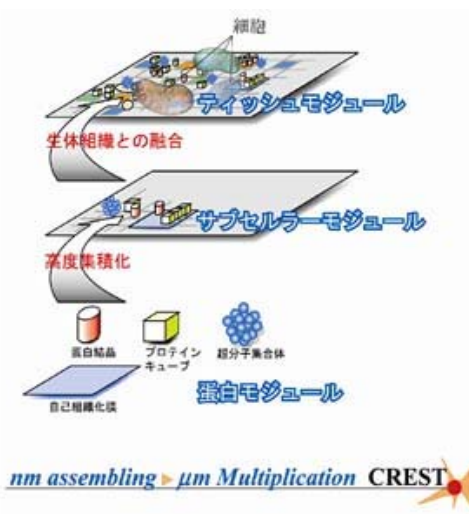


図1 本プロジェクトのイメージ図



図2 結晶化ロボット“TASCAL”

蛋白モジュール作製では、佐々木グループから新たな蛋白質結晶化技術開発がなされフェムト秒レーザーによる蛋白質結晶化に成功したのみならず、これまでの常識を覆し攪拌しながら結晶化する新しい結晶化法も提案した。これは、佐々木グループの中でも安達を中心とし「創晶プロジェクト」となって起業化に向けて動き出している（図2 創晶プロジェクトで企業と共同開発された結晶化ロボット“TASCAL”）。さらに蛋白モジュール作製では、p-cubeによる蛋白質クラスター化も行っている。モジュール作製では、レーザーマニピュレーションによる蛋白モジュール（p-cube）の固定化を行い自由にパターンニングすることに成功した。現在蛋白モジュールからの信号検出を可能にするための技術開発を行っており、高感度蛍光分析による新たな分析法の開発に着手している。蛋白質の特性検出技術としては、光カーゲートを用い超高速分光を可能にした。この光カーゲートを用いることで光受容蛋白質の初期励起からの光物性を詳細に解析中であり蛋白質の振動モード解析への新たなアプローチを試みている（図3）。

さらにフェムト秒レーザーを用い、衝撃波を発生させ生きた細胞を細胞皿から引き剥がすことに増原グループでは成功した（図4）。この細胞は、また細胞皿に引付き生きていることが確認された。これら技術を組み合わせることにより細胞に対し時間的にも空間的にも自由にアプローチできる手法の開発につながると考えている。

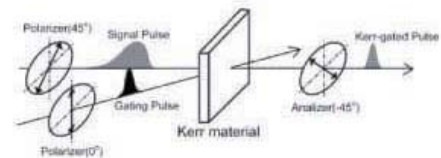
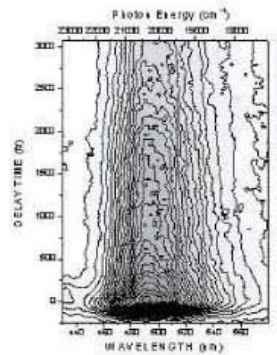


図3 カーゲートシステム（右）と得られた蛍光スペクトル（左）

さらにフェムト秒レーザーを用い、衝撃波を発生させ生きた細胞を細胞皿から引き剥がすことに増原グループでは成功した（図4）。この細胞は、また細胞皿に引付き生きていることが確認された。これら技術を組み合わせることにより細胞に対し時間的にも空間的にも自由にアプローチできる手法の開発につながると考えている。

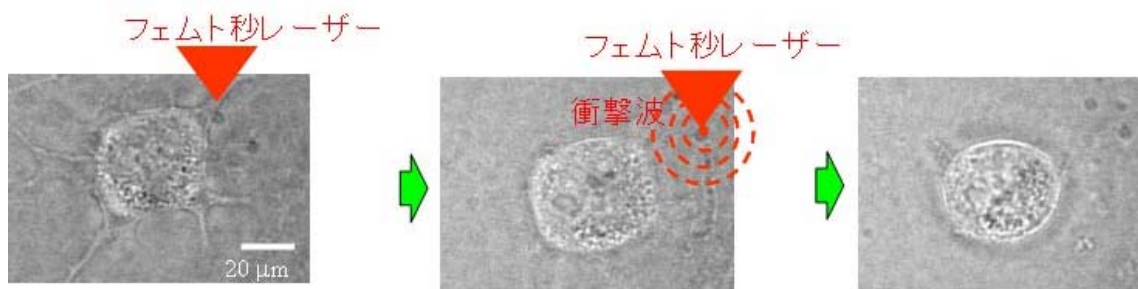


図4 基板に接着した細胞の単一操作

3. 研究実施体制

蛋白モジュール作製グループ：

佐々木 孝友（大阪大学大学院工学研究科 教授）

シグナル因子である蛋白質の微結晶の作製

モジュール作製グループ：

増原 宏（大阪大学大学院工学研究科 教授）

光圧特有の蛋白質集合体の形成と配列制御およびレーザー操作
による細胞・蛋白質の空間制御

モジュール機能発現グループ：

徳永 史生（研究代表者・大阪大学大学院理学研究科 教授）

モジュールの高度な機能評価

細胞増殖誘導グループ：

開 祐司（京都大学再生医科学研究所 教授）

細胞を用いたマイクロ自己増殖誘導

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

○ “Laser Irradiated Growth of Protein Crystal”

Adachi Hiroaki, Kazufumi Takano, Youichiroh Hosokawa, Tsuyoshi Inoue,
Yusuke Mori, Hiroyoshi Matsumura, Masashi Yoshimura, Yasuo Tsunaka, Masaaki
Morikawa, Shigenori Kanaya, Hiroshi Masuhara, Yasushi Kai, Takatomo Sasaki
Japanese Journal of Applied Physics, Vol.42, Part.2, No.7B, pp.L798-800

(2) 特許出願

H15年度特許出願件数：1件（CREST研究期間累積件数：1件）