

「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創製」  
平成20年度採択研究代表者

H23 年度 実績報告
----------------

浜地 格

京都大学大学院工学研究科・教授

動的応答特性を有するナノ構造体の構築と精密バイオ機能化

## §1. 研究実施体制

(1) 浜地グループ

研究代表者: 浜地 格 (京都大学工学研究科、教授)

① 研究項目

- ・細胞機能を評価可能なプローブ分子の開発
- ・細胞内包を指向した刺激応答性超分子ヒドロゲルの開発と機能化
- ・細胞内包マイクロゲルの開発
- ・超分子集合体のマイクロ加工

## § 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

本研究では、(1)細胞／組織バイオイメーシングを目指したボトムアップ型ナノ構造体の創製、(2)トップダウンと連携した細胞固定・制御を目指したソフトマテリアルの開発を目標に研究を進めている。本年度から、竹内グループのMEMS関連技術に関しても浜地研究室で研究を担った。

本年度は、(1)に関して、前年度までに発見したこれまでにない新しいMRIシグナルスイッチング原理：ナノサイズの自己集合型ナノクラスターのタンパク質選択的な崩壊に伴う $^{19}\text{F}$ -NMRシグナルのスイッチングと $^{19}\text{F}$ -MRIのturn-onイメージングのスイッチングメカニズム解明を基にして、より短時間で明確な $^{19}\text{F}$ -NMR/MRIイメージングを得られるような分子プローブの設計と改良に成功した。具体的には、イメージングプローブは、(i)特定のタンパク質／酵素を認識できるリガンド部位、(ii)自己組織化能を担う部位および(iii)F核を組み込んだ化合物からなるが、F核の個数を増やししながら、オフオン型の会合特性を維持できるナノ集合体の構築が重要であることを見いだした。実際に、炭酸脱水酵素(CA)のターゲットとするF核を12個含むプローブの会合特性をスペーサー構造によって調節することにより、15分程度の短時間でCAの存在をイメージング(ファントム実験)できるナノプローブを構築した。今後は、これまでの設計指針を基盤として、炭酸脱水酵素だけでなく、ガンなどの疾病バイオマーカーとなるタンパク質酵素を標的としたナノプローブ創製に展開していく予定である。

(2)に関しては、これまでに開発したヒドロゲル材料への細胞内包評価を大きく進展させた。具体的には、三年目に開発した高強度超分子ヒドロゲルの光応答性を応用することで、そのヒドロゲル内部にマイクロ流路を作成できることを明らかにした。さらに、細胞をコラーゲンゾルに分散させた溶液を作成したマイクロ流路に流し込むことで、流路のマイクロ構造を鋳型に細胞内包マイクロゲルを創製できることを実証した。この成果は、新たな細胞内包ヒドロゲル複合マトリックスとして今後の展開が期待される。今後、成長因子などを添加することによる効果を詳細に調べる予定である。さらに、生体適合性が高いと期待されるペプチドを基本骨格とした超分子ヒドロゲルの開発にも成功し、バイオ関連物質に対する応答を合理的に発現させることに成功した。また、ヒドロゲル内部の動的マルチコンパートメント化による高機能化の一環として、無機層状化合物であるモンモリロナイト(MMT)を超分子ヒドロゲルドロップレットに組み込んだ。MMTのカチオン交換特性と超分子ファイバーの疎水性化合物取り込み機能を組み合わせることによって、ポリカチオン種であるスペルミンなどの生理活性ポリアミン種の目視蛍光色センシングが可能なMMT/超分子ゲルハイブリッドセンサー材料の創製に成功した。このような超分子ヒドロゲルとの複合化は、今後の細胞固定化後のセンシングなどに応用できると期待される。

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### ●論文詳細情報

1. Masato Ikeda, Tatsuyuki Yoshii, Toshihiro Matsui, Tatsuya Tanida, Harunobu Komatsu, Itaru Hamachi, “Montmorillonite-Supramolecular Hydrogel Hybrid for Fluorocolorimetric Sensing of Polyamines” *Journal of the American Chemical Society*, 133, 1670-1673 (2011) (DOI: 10.1021/ja109692z)
2. Harunobu Komatsu, Masato Ikeda, Itaru Hamachi, “Mechanical Reinforcement of Supramolecular Hydrogel Through Incorporation of Multiple Non-covalent Interactions” *Chemistry Letters*, 40, 198-200, (2011) (DOI:10.1246/cl.2011.198)
3. Masato Ikeda, Tatsuya Tanida, Tatsuyuki Yoshii, Itaru Hamachi, “Rational molecular design of stimuli-responsive supramolecular hydrogel based on dipeptide” *Advanced Materials*, 23, 2819-2822 (2011) (DOI: 10.1002/adma.201004658)
4. Harunobu Komatsu, Shinya Tsukiji, Masato Ikeda, Itaru Hamachi, “Stiff and Multi-Stimuli Responsive Supramolecular Hydrogel as Unique Molds for 2D/3D Micro-architectures of Live Cells” *Chemistry -An Asian Journal*, 6, 2368-2375 (2011) (DOI: 10.1002/asia.201100134)
5. Yousuke Takaoka, Keishi Kiminami, Keigo Mizusawa, Kazuya Matsuo, Michiko Narazaki, Tetsuya Matsuda, Itaru Hamachi, “Systematic Study of Protein Detection Mechanism of Self-assembling 19F NMR/MRI Nanoprobes toward Rational Design and Improved Sensitivity”, *Journal of the American Chemical Society*, 133, 11725-11731 (2011) (DOI: 10.1021/ja203996c)
6. Daisuke Kiriya, Masato Ikeda, Hiroaki Onoe, Masahiro Takinoue, Harunobu Komatsu, Yuto Shimoyama, Itaru Hamachi, Shoji Takeuchi, “Meter-Long and Robust Supramolecular Strands Encapsulated in Hydrogel Jackets” *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 1553-1557 (2012) (DOI: 10.1002/anie.201104043) (表紙に採択)

#### (3-2) 知財出願

- ① 平成 23 年度特許出願件数(国内 0件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 1 件)