

伊藤ナノ医工学研究室

Nano Medical Engineering Laboratory

主任研究員 伊藤 嘉浩
ITO, Yoshihiro

当研究室では、化学的手法と生物工学的手法を融合させた「バイオものづくり」の方法論の確立と、それによる機能性材料の開発を目指している。方法論として、コンビナトリアル・ケミストリー、進化分子工学、高分子工学、有機合成化学、核酸科学、パイブリッド材料工学、遺伝子・タンパク質工学、微細加工学、ナノテクノロジーなどの手法を駆使して新しい材料、方法論を生み出し、その性能を評価するとともに、再生医療、遺伝子診断、遺伝子治療、ナノメディシン、バイオチップ、バイオエレクトロニクス、人工酵素、人工抗体、バイオマテリアルへの応用展開を図っている。

1. 診断用ナノ医工学

(1) マイクロアレイ・バイオチップの開発 (伊藤、和田、田代*1、櫻木*3、松平*4、続*4、松下*8)

本研究では、様々な生体高分子をマイクロアレイ固定化したバイオチップの作成を行い、疾患診断用として役立てることを目標に研究を進めた。具体的には、自己免疫疾患診断用としての性能の評価を従来の測定法との比較として行い、高い相関性を明らかにした。マイクロチップの小型化を図るとともに、新規に多サンプル並行処理のための自動化学発光測定器を設計・製作し、臨床応用を主眼にヒト・サンプルでの評価を行った。DNA マイクロアレイによる遺伝子発現検出や、細胞移動評価チップについての検討も行った。

(2) 化学的DNA連結反応を用いた生細胞内遺伝子検出法 (伊藤、阿部、柴田*3、戸田*3、王*3、古川*7)

DNA プローブに化学反応基を修飾することにより、鋳型配列特異的に2つのDNA プローブの化学的連結反応を起こすことができる。本反応を用いて、遺伝シグナルの検出・増幅に成功した。さらに、細胞内イメージングのための新規蛍光化合物を合成した。

2. 治療用ナノ医工学

(1) 再生医療用幹細胞の調製 (伊藤、Gong*3、今中*9、藤城*9)

核移植法やiPS細胞の作成以外の方法論で体細胞クローン化ES様細胞の調製を目指して検討を行った。具体的には、細胞融合法で作成される4倍体の体細胞由来ES様細胞からの脱核の方法を種々検討した。

(2) 結合性成長因子の創成 (伊藤、阿部、和田、北嶋*3、加賀原*9、白井*9)

組織接着性の成長因子、サイトカインを合成し、その組織接着性の評価を行うとともに細胞増幅の促進を評価した。また、無機・金属材料表面に結合する成長因子の合成のために新しい有機合成法と遺伝子組み換え法を融合したタンパク質合成法の開発、材料表面の処理方法について検討を行った。

(3) 化学合成核酸によるRNA干渉技術 (伊藤、阿部、阿部奈保子*6)

ダンベル型の生体内安定性の高いRNA分子の合成に成功した。さらに、合成したRNA分子を用いてRNA干渉効果の最適化を検討している。

(4) バイオ接着材料の創成 (伊藤、孫*5、小布施*8)

タンパク質や多糖のような生体高分子を主成分とする誘導体を合成し、その接着剤としての性能評価を行った。

3. シンセチック・バイオロジー手法による機能性分子の創製研究

(1) 光応答性分子認識核酸アプタマーの合成 (伊藤、阿部、劉*2、加賀原*9)

側鎖にアゾベンゼンをもつヌクレオチドを用いた進化分子工学の適用を可能にし、ターゲット分子に結合し、光に応答して吸脱着するアプタマーの合成に成功した。

(2) 有機合成用触媒の開発 (伊藤、阿部、阿部奈保子*6、劉*2)

オリゴ核酸を用いて部位特異的や光学活性な化合物を有機合成するためのテラーメイド型触媒を創成することを目指した。オリゴ核酸をポリエチレングリコールで修飾すると有機溶媒に可溶化して、有機溶媒中で水中とは異なるコンフォメーションを形成することが明らかとなった。

(3) リボソーム・ディスプレイ法を用いた新しいペプチドアプタマーの開発 (伊藤、和田、阿部、劉*2、白井*9)

非天然アミノ酸を導入したペプチドアプタマーを、リボソーム・ディスプレイ法を用いて作成する方法論について、新しい可能性を検討した。

4. ソフトナノテクノロジーの基盤研究

(1) BZ反応で自励振動する分子材料の研究 (伊藤、上田*3)

東京大学大学院工学系研究科吉田亮研究室と共同で、自励化学反応として知られるBZ反応の触媒であるルテニウム錯体をもつ温度応答性高分子のゲルとしての振動現象を物理化学測定により明らかにするとともに微細加工による新しい自励振動システムの構築を行った。

(2) 生体不活性表面を創出する両性高分子の合成 (伊藤、櫻木*3、続*4)

両性イオンをもつビニルモノマーと光反応性基をもつビニルモノマーを共重合し、両性電解質で光反応性の高分子を合成した。合成した高分子は様々な基材表面へ共有結合固定化が可能で、光リソグラフィ法でマイクロパターンニングを行うことができた。高分子

で修飾した表面は、タンパク質吸着や細胞接着を阻害することができた。

*1客員主管研究員、*2基礎科学特別研究員、*3協力研究員、*4協力技術員、*5客員研究員、*6訪問研究員、*7JRA、*8パートタイマー、*9人材派遣

In this laboratory the aim is to create new functional materials by a new method which will be developed by combination of chemical and biotechnological methodology. We use combinatorial chemistry, molecular engineering, polymer engineering, hybrid materials engineering, gene and protein engineering, micro-fabrication technology, and nanotechnology to synthesize new materials and the systems for development of regenerative medicine, artificial organs, drug delivery systems, nano-medicine, biochips, bioelectronics, artificial enzymes, and artificial antibodies.

1. Diagnosis by nano medical engineering

(1) Development of microarray biochip

In order to develop a new diagnostic system using micro-array biochip, we devised a pho-immobilization method. By this method various types of biopolymers were covalently micro-arrayed on a chip. For example, auto-antigens were micro-arrayed for diagnosis of auto-immuno diseases. Automated measurement machine was also developed and patient sera was measured by this machine. DNA micro-microarray for detection of gene expression and chip for detection of cell movement were investigated.

(2) DNA chemical ligation method for sensing nucleic acids in living cells

DNA probes ligate in the presence of target oligonucleotide without any enzymes or reagent, where probes have reactive functional groups. We successively applied the DNA chemical ligation method for sensing and amplifying target oligonucleotide. Recently, we developed new fluorescent compound for imaging gene expression in living cells.

2. Therapy by nano medical engineering

(1) Preparation of stem cells for regenerative medicine

In order to prepare stem cells derived from somatic cells, some methods using cell fusion of embryonic stem cells with somatic cells, without using the nuclear transfer or iPS method.

(2) Synthesis of fusion protein for regenerative medicine.

Cell-adhesive growth factor proteins or cytokines were prepared by protein engineering and they were complexed with artificial matrix.

(3) RNA interference method using chemically modified RNA molecule

Dumbbell-shape RNA molecule was synthesized to enhance the tolerance against enzymatic degradation. Some chemical modifications of the RNA molecules are under investigation for enhancing the activity.

(4) Bio-adhesive derived from biopolymers

Bio-adhesives were investigated by chemical modification of proteins or polysaccharides.

3. Creation of functional molecules by synthetic biology

(1) Synthesis of photo-responsive oligonucleotide aptamers

A nucleotide carrying azobenzene moiety was synthesized and it was employed for *in vitro* selection method. By this methodology, some oligonucleotides which bound to a target molecule in response to photo-irradiation were developed.

(2) Development of catalysis for organic synthesis

By using the combinatorial bioengineering tailor-made catalysis for site-specific or optically active organic synthesis was aimed. It was found that oligonucleotide carrying polyethylene glycol was soluble in organic media and have a specific conformation, which is different from that in water.

(3) Development of novel *in vitro* selection system for creation of functional peptides

In vitro selection system of functional peptides was investigated by ribosome display technology and combinatorial peptide libraries containing non-natural amino acids.

4. Fundamental investigation on soft nanotechnology

(1) Self-oscillating polymer material

Poly(N-isopropylacrylamide) containing ruthenium complex was synthesized and the nano-level of oscillation in the solution and in the gel was investigated by physically chemical methods. By micro-fabrication techniques a new self-oscillating system was investigated.

(2) Synthesis of polyzwitterion for bioinert surface

By copolymerization of vinyl monomers containing zwitterion residues and photo-reactive moiety, photo-immobilizable polymers were synthesized. Photo-immobilization of the polymers reduced protein adsorption or cell adhesion onto modified materials.

Staff

Head

Dr. Yoshihiro ITO

Members

Dr. Hiroshi ABE

Dr. Akira WADA

Dr. Mingzhe LIU*1

Dr. Aya SHIBATA *2

Dr. Jiansheng GONG*2

Dr. Jin WANG*2

Dr. Makoto SAKURAGI *2

Dr. Masanori UEDA *2

Dr. Masaya TODA *2

Dr. Takashi KITAJIMA *2

Ms. Saki TSUZUKI*3

Mr. Takahiro MATSUDAIRA *3

Mr. Kazuhiro FURUKAWA*4

Ms. Xiaoshan YUE*5

Mr. Haruhiko MATSUSHITA *6

Mr. Hisashi MURASE*6

Ms. Reiko TAKEUCHI*6

Ms. Satoko TAMAI*6

Ms. Sei OBUSE*6

Ms. Yaeko YAZAKI*6

Ms. Yuko KONDO*6

*1 Special Postdoctoral Researcher

*2 Contract Researcher

*3 Contract Technical Scientist

*4 Junior Research Associate

*5 International Program Associate

*6 Temporary Employee

in collaboration with

Prof. Akira SUWA (Tokai Univ.)

Prof. Ann-Christine ALBERTSSON (Royal Institute of Technology, Sweden)

Prof. Guoping CHEN (National Institute of Materials Sciences)

Prof. Hitoshi KOHSAKA (Tokyo Medical and Dental Univ.)

Prof. Inn-Kyu KANG (Kyungpook National University, Korea Prof. Kanji MIYAMOTO (Tokyo Metropolitan Univ.)

Prof. Kanji MIYAMOTO (Tokyo Metropolitan Univ.)

Prof. Kyoko AIKAWA (Ochanomizu Univ.)

Prof. Mario CASOLARO (Siena University, Italy)

Prof. Oh Hyon KWON (Kumoh National Institute of Technology, Korea)

Prof. Ryo YOSHIDA (Univ. Tokyo)

Prof. Satoshi TSUNEDA (Waseda Univ.)

Prof. Yasuhiro YOSHIDA (Okayama Univ.)

Dr. Atsushi MIYAWAKI (BSI, RIKEN)

Dr. Katsumi MIDORIKAWA (DRI, RIKEN)

Dr. Shinichi NISHIKAWA (CDB, RIKEN)

Visiting Members

Prof. Eng Tan KANG (JSPS)

Prof. Gee Koon NEOH (JAAME)

Prof. Tae Il Son (JSPS)

Dr. Hideo TASHIRO

Ms. Haruna SHIRAI

Mr. Hiroshi IMANAKA

Mr. Makoto KAGAHARA

Ms. Naoko ABE (JAAME)

Ms. Naoko FUJISHIRO

Trainees

Mr. Hirotaka YUYAMA (Dept. Mat. Chem. Eng., Nihon Univ.)

Mr. Kazuma OKI (Dept. Chem. Eng., Waseda Univ.)

Mr. Kenji MATOBA (Dept. Eng, Soka Univ.)

Ms. Mika ITO (Dept. Mat. Chem. Eng., Nihon Univ.)

Mr. Mitsuru HARADA (Dept. Chem. Eng., Waseda Univ.)

Ms. Miwako UDA (Dept. Chem. Eng., Waseda Univ.)

Ms. Shoko ABE (Dept. Mat. Chem. Eng., Nihon Univ.)