

伊藤ナノ医工学研究室

主任研究員 伊藤 嘉浩 (D.Eng.)



(0) 研究分野

分科会: 化学、工学

キーワード: 生体材料、進化分子工学、バイオ直交化学、バイオチップ

(1) 研究背景と研究目標

様々な科学技術の発展とともに、それらを融合した新しい学際領域が生まれてきました。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新しい「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す。方法論として、有機合成化学、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、遺伝子・タンパク質工学、微細加工技術、ナノテクノロジーなどの手法を用い、新しい材料を生み出し、その機能性を評価するとともに、再生医療、人工臓器材料、ドラッグ・デリバリー・システム、ナノメディシン、分子イメージング、バイオチップ、バイオエレクトロニクス、人工酵素、人工抗体への応用展開を図る。

(2) 2021年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

i) 生理活性をもつ生体材料の創成

成長因子を材料上に固定化して細胞増殖、分化などの生理活性を付与する。2021年度は、光反応性ゼラチン固定化シリコンラバーを用い、周期的な力学的伸展下での細胞挙動の変化について詳細に検討するとともに、物理刺激として超音波を用いる細胞培養系の確立を行った。また成長因子の固定化のマトリックスの影響について調べ、接着と成長の関係を明らかにした。骨形成タンパク質に関しては、チタン製のワイヤーはネジへ固定化して動物実験で良好な成績が得られた。

今後は、超音波や機械的な刺激と成長因子固定化との複合化による新しい生体材料システムについて詳細な検討と応用展開を行う。

ii) 進化分子工学による新しい検出用、治療用ペプチドの創成

進化分子工学を用いて非天然アミノ酸を組み入れたペプチドアダプターの開発を行う。環境変化によって蛍光を発生する蛍光基や低分子阻害剤などをアミノ酸に結合し、tRNAに付加して、翻訳し、ランダムペプチドライブラリーを調製し、その中から標的物質に結合するペプチドを選別する方法を開発してきた。2021年度は、感染症ウイルスタンパク質に結合して蛍光を発生するペプチドアダプターについて検討を行った。免疫チェックポイント阻害剤として知られる低分子化合物を用いてPD-1/PD-L1相互作用を阻害するペプチド探索を行い、得られたペプチドの評価を進めた。また、癌細胞を標的としたペプチドアダプターの選別についても進めており、候補となるペプチドが得られた。

今後は、感染症ウイルス検出のためのペプチドアダプターを使ったアッセイ系の確立、治療用では、癌細胞を標的としたペプチドアダプター、免疫チェックポイント阻害剤となるペプチドアダプターの評価を計画している。

iii) 超分子化学によるナノ組織体の創成

ペプチドのブロック共重合体による様々な形状のナノ構造体を調製し、ドラッグデリバリーなどへの応用を行う。2021年度は、二種の両親媒性ポリペプチドの組み合わせによりキューブ状集合体を得ることに成功し、薬剤内包性などを有することを明らかにした。また、両親媒性ポリペプチドの水溶液に有機小分子を加えることで、疎水性部位が集まって安定化する疎水性相互作用の強弱を変化させ、ソフトマテリアルとしての「分子集合体」の形成を制御できることを明らかにし、研究をさらに発展させた。

今後は、DNA折り紙などの新たな素材との融合、さらに、用途に応じた構造の多様化や新たな機能化を図る。

iv) 細胞機能を制御するシステムの創成

再生医療で必要とされる幹細胞の生み出す方法論の検討を行った。現在、iPS細胞作成は体細胞に遺伝子を導入して行われたため、遺伝子が核内でゲノム改変につながる可能性があり、がん化の可能性がある。そのため、タンパク質あるいは細胞質成分を導入することで初期化を可能にする研究が行われているが、安定にこれらを導入することは難しい。そこで、細胞融合の際に細胞間に壁を作り、細胞質だけが移動できる隙間を作り細胞融合を行う、細胞質融合の技術をこれまで開発してきた。2021年度は、直孔膜で二つの細胞を隔て融合するシステムを構築し、細胞質の移動を観測することができた。

今後、細胞融合システムとしてマイクロ加工技術を用いたさらなる検討を行う。

v) バイオチップの創成

光反応性高分子を用いた新たなマイクロアレイ型バイオチップを開発した。このような光反応性高分子は、様々な生体分子を共有結合で固定化できるため、様々なコンテンツのバイオチップの開発に利用することができるため、SARS-CoV-2ウイルスの変異株のタンパク質の固定化を行い、短時間で定量的に抗体検出ができることを明らかにした。

今後、構築してきたアレルギー検査システムを用いてマイクロアレイの多項並列測定の特徴を生かして、AI機能を付加したシステムを開発することによる応用展開を検討する。

(3) 研究室メンバー

(2021年度)

(主任研究員)

伊藤嘉浩

(専任研究員)

磯島隆史、宮武秀行、川本益揮、
鶴澤尊規、上田一樹

(研究員)

Avanashiappan Nandakumar

(基礎科学特別研究員)

Hei Man Leung

(特別嘱託研究員)

森島信裕

(訪問研究員)

板垣亮、Eunhye Kim

(大学院生リサーチ・アソシエイト)

Mohammed Abosheasha

(国際プログラム・アソシエイト)

Fang Kun、Mohamed Elafify

(研旧パートタイマーII)

永栄文晴

(研修生)

Xueli Ren、Boyang Ning、

Wu Liang-Chun、Shin Woong Kim

Mahmoud Othman、DianDian Dong

関戸翔平、藤澤瑞生、高橋健

(アシスタント)

山中恭子

(4) 発表論文等

1. "Tubular Assembly Formation Induced by Leucine Alignment along the Hydrophobic Helix of Amphiphilic Polypeptides", Mohammed A. Abosheasha, Toru Itagaki, Yoshihiro Ito, and Motoki Ueda, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(21), 12075 (2021)
2. "SARS-CoV-2 proteins microarray by photoimmobilization for serodiagnosis of the antibodies", Hiroharu Kashiwagi, Nobuhiro Morishima, Sei Obuse, Takashi Isoshima, Jun Akimoto, and Yoshihiro Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 94, 2435-2443 (2021)
3. "Etherified pullulan-polyethylenimine based nanoscaffolds improved chemosensitivity of erlotinib on hypoxic cancer cells", Hriday Bera, Mohammed A. Abosheasha, Yoshihiro Ito, and Motoki Ueda, *Carbohydr. Polym.*, 271, 118441 (2021)
4. "Versatile mitogenic and differentiation-inducible layer formation by underwater adhesive polypeptides", Seiichi Tada, Xueli Ren, Hongli Mao, Yun Heo, Shin-Hye Park, Takashi Isoshima, Liping Zhu, Xiaoyue Zhou, Reiko Ito, Shino Kurata, Megumi Osaki, Eiry Kobatake, and Yoshihiro Ito, *Adv. Sci.*, 2100961 (2021)
5. "Development of a non-IgG PD-1/PD-L1 inhibitor by in silico mutagenesis and an in-cell protein-protein interaction assay", Boyang Ning, Xueli Ren, Kyoji Hagiwara, Shinji Takeoka, Yoshihiro Ito, and Hideyuki Miyatake, *ACS Chem. Biol.*, 16, 3161-323 (2021)

Laboratory Homepage

https://www.riken.jp/research/labs/chief/nano_med_eng/index.html

<http://www2.riken.jp/nano-med.eng.lab/index.html>