

離合集散する分子の波が生み出す力を計測

—形状や性質が自律変化する材料開発に期待—

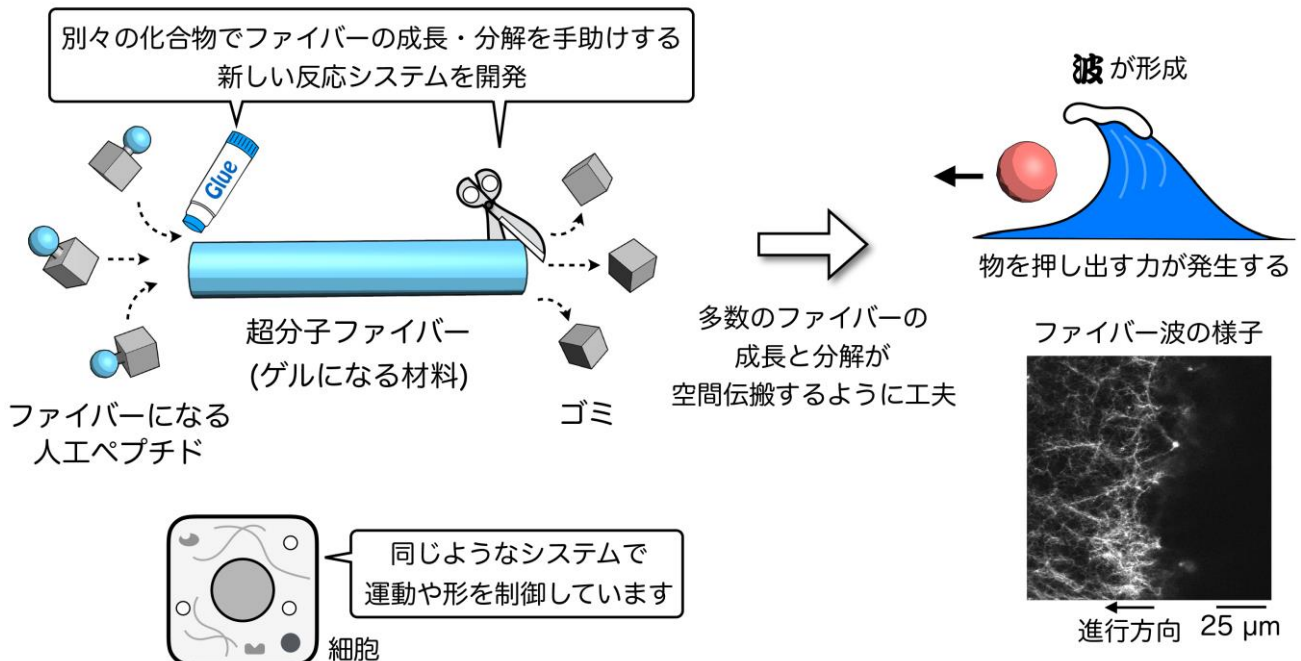
概要

京都大学大学院工学研究科 浜地格 教授、窪田亮 同助教、同大学院理学研究科 市川正敏 講師、同大学高等研究院 田中求 特任教授らの研究グループは、人工超分子からなるファイバーの進行波の発生に成功し、その波が生み出す力を世界で初めて精密計測しました。

細胞内では、細胞骨格と呼ばれる自己組織化したタンパク質の繊維の離合集散が波のような動的パターンを作り出すことで、細胞が動くための力を生み出します。こうした運動パターンを人工分子で真似ることができれば、形や性質が自律変化する新たな材料の開発につながると期待されます。しかし、人工分子で細胞骨格のような動的パターンを再現する方法は、これまで知られていませんでした。今回、本研究グループは、人工超分子のファイバー形成と分解を制御することでファイバーの波を発生させる化学反応システムを開発しました。また、この波がビーズを押し出す様子を最先端の顕微鏡で観察することで、波が生み出す力の計測を行いました。今後は、人工波をゲルのような材料と組み合わせることで、力により形成や性質が自律変化する材料の開発が期待できます。

本成果は、2020年7月15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。

初めて人工超分子ファイバーで波を作り、力が発生することを発見した



1. 背景

細胞は、人工分子では未だ再現できない魅力的な現象に溢れています。その中でも、細胞(もしくは動物)が生み出すパターン(模様)は見た目には美しいだけでなく、生命にとって必須な機能を発揮します。例えば、細胞が運動する場合、アクチンフィラメントと呼ばれるファイバー状に自己組織化した細胞骨格が、空間的に一様に形成・分解を繰り返すことで「進行波」を生み出します。こうした波は細胞膜を押し出す力を発生し、細胞の運動を引き起こすことが可能となります。こうした細胞内現象を人工分子で再現することができれば、形状変化や性質を自律的に変化させる新たな材料の開発につながると期待されます。しかしながら、人工分子を用いて波のような動的パターンを生み出すことは現在でも難しく、その設計指針は今までわかっていませんでした。

2. 研究手法・成果

このような背景をもとに、本研究グループでは、人工超分子ファイバーの形成と分解を化学反応で制御するシステムを合理的に設計することにしました。我々はこれまでに、小分子化合物が自己組織化することで形成するナノファイバーを基盤とするヒドロゲルの研究を行ってきました。そこで、ファイバー状構造の形成と分解を、それぞれ別の化合物で引き起こすことで、進行波を発生できないかと着想しました。

実際、適切な化学反応・実験条件下において、ファイバー形成・分解の挙動を共焦点レーザー顕微鏡によって観察したところ、超分子ファイバーが濃度勾配に従って空間的に一様に形成・分解を起こすことで進行波が発生している様子を、リアルタイムで観察することに成功しました。(図1) また、数値シミュレーションにより、進行波の発生を再現することで、物質の濃度勾配が必須であること、及び超分子ファイバーという構造モチーフが進行波発生に優れていることを明らかとしました。さらに我々は細胞内の進行波が力を発生することに着目し、この人工の進行波でも力が発生しているのではないかと考えました。そこで反応溶液にマイクロメーターサイズのビーズを共存させ進行波を発生させると、ビーズが波の進行方向に沿って移動する様子が観測され、その移動する様子から、進行波による力を見積もることに成功しました。(図2)

3. 波及効果、今後の予定

本成果は、これまで人工分子では難しいと考えられてきた進行波発生のための設計指針を、世界で初めて考案することに成功しました。今回使用した超分子ファイバーは、ヒドロゲルのようなソフトマテリアルを作るための材料となります。今後は、この設計指針を応用し、ヒドロゲル内部でパターン形成や力を発生させ、材料の硬さや性質を自在に変化させることで、自律的に薬物放出を行う材料の構築へ展開したいと考えています。

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>

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。最近では、より空間分解能が高い超解像顕微鏡も開発されている。

<研究者のコメント>

本研究は、超分子化学(浜地・窪田)、非平衡物理(市川・幕田)、生物物理(田中・鈴木)という異分野連携の研究成果です。言葉・慣習の違いに戸惑いながらも、世界に先駆けて新しい研究成果・知見を生み出せたと自負しています。この成果はすぐに日常生活に直結するものではありませんが、細胞が示す現象の解明・模倣や新しい材料の開発のヒントにつながる基礎学問として重要な成果だと考えています。

<論文タイトルと著者>

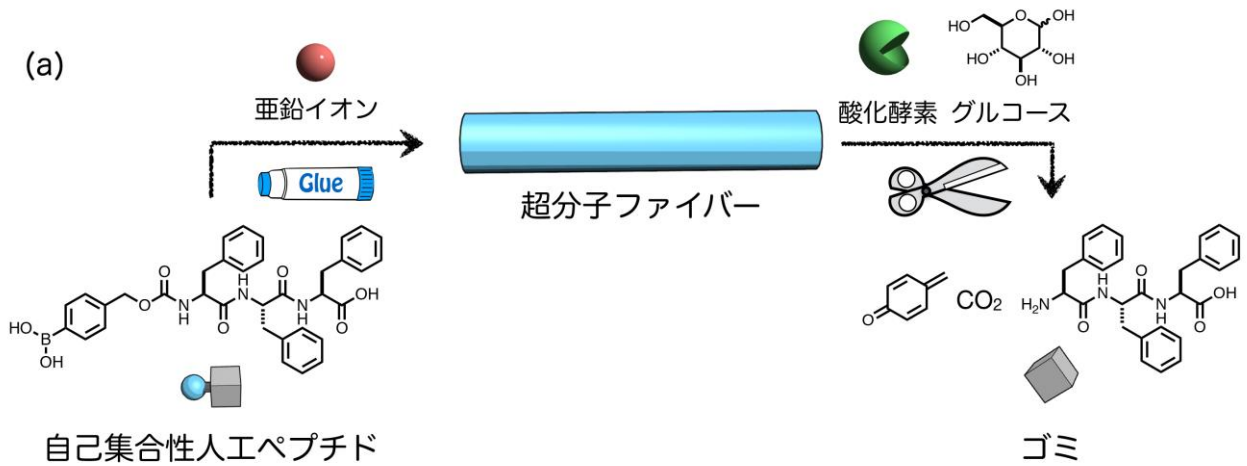
タイトル：Force generation by a propagating wave of supramolecular nanofibers (超分子ナノファイバーの進行波による力発生)

著者：窪田亮、幕田将宏、鈴木量、市川正敏、田中求、浜地格

掲載誌：Nature Communications

DOI：s41467-020-17394-z

< 参考図表 >



(b)

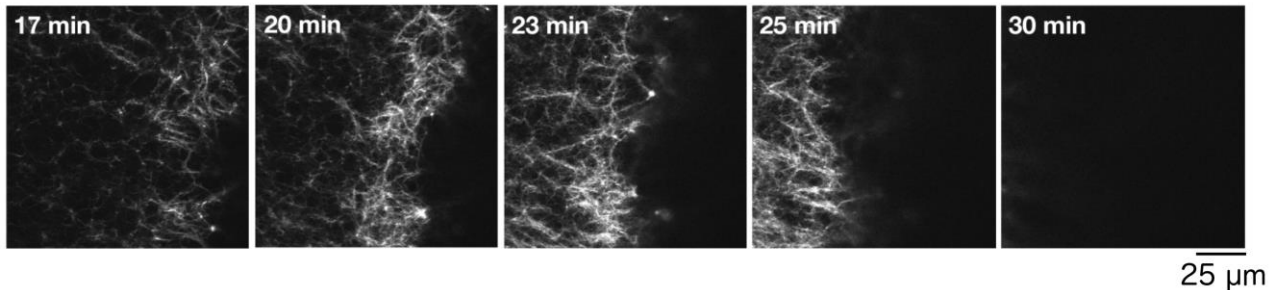


図 1. (a) 本研究で開発した超分子ファイバーで進行波を発生させるための反応システム。亜鉛イオンにより人工ペプチドが自己集合しファイバーを形成する。一方で、酸化酵素(グルコースオキシダーゼ)とグルコースにより発生する過酸化水素によりペプチドが分解しファイバーが分解する。(b) 共焦点レーザー顕微鏡により観察された超分子ファイバー進行波の実際の様子。

(参考動画：<https://nextcloud.rd.iimc.kyoto-u.ac.jp/s/GJQCWjBrfEACjqm> 提供：窪田亮)

(a) 超分子ファイバーの

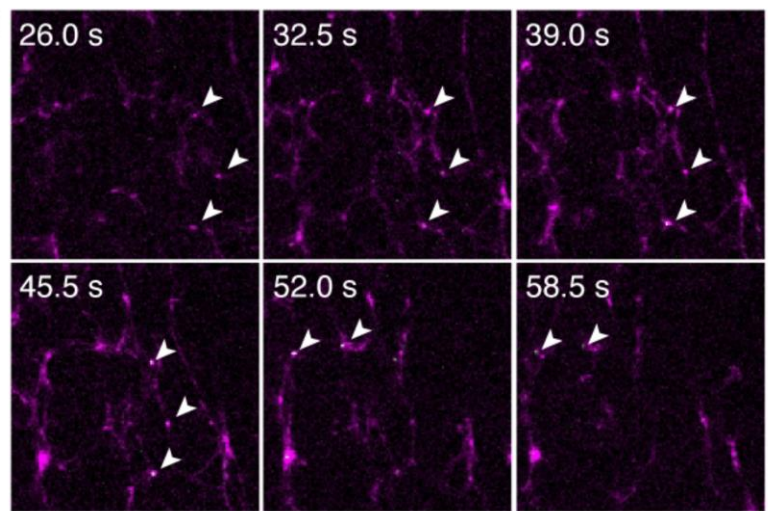
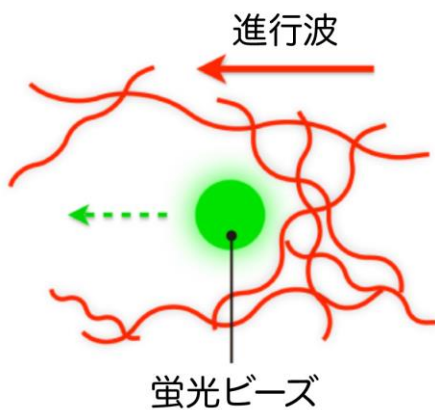


図 2 (a) 超分子ファイバーの進行波によって蛍光ビーズが押し出される模式図。(b) 共焦点レーザー顕微鏡により観察された蛍光ビーズが進行波と共に画面左に移動する様子。白矢印が蛍光ビーズの位置を示す。