

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	Membranome に基づく革新的バイオテクノロジーの創成
研究機関・部局・職名	大阪大学・大学院 基礎工学研究科・教授
氏名	馬越 大

【研究目的】

現代社会は、「物質≒モノづくり」によって支えられている。ファインケミカルやバイオ医薬など、高付加価値物質を生産する基盤となるのが「化学/バイオプロセス」である。一方で、多種多様な生体触媒をマイクロ空間に凝縮した生体細胞も一種のモノづくりプロセスとみなせる（「生体プロセス」）。両プロセスを、各々、システムとして理解した場合、Missing Link は、環境変動により顕在化される「生体膜(脂質膜)」の潜在機能である。脂質膜の潜在機能を理解し、積極的に活用することにより、生命-環境に調和する革新的グリーンテクノロジーの開発が期待できる。「**Membranome**」とは、生命-生体系の潜在機能が、リン脂質の自己組織的集合体であるモデル生体膜にあることを根本とする学問体系である。Membranome で目指すべきなのは、環境の変動に応じて、ダイナミックに集合/分散や構造組換えを経て応答する現象の制御機構を明らかにすることである。それにより、エンタルピー（≒エネルギー）依存的な従来工業プロセスを、エントロピー駆動型の革新的工業プロセスへと展開可能であると期待される。本プロジェクトでは、モデル生体膜の潜在機能を活用して、生命-生体系自身が持つ「自己組織化能力」を推進力とした革新的バイオテクノロジーの創成を目標とする。具体的には、Membranomics 情報に基づいて、リポソームと言われるモデル生体膜材料をコア材料とした、生命-環境に調和した分離/反応基材を開発する手法を確立する。即ち、以下の3つの Membranome テクノロジーについて検討し、次世代産業に繋げるための方法基盤を確立する。(1) LIP0zyme 触媒 (酵素様活性(Enzyme)を持ったリポソーム(Liposome)) / (2) LIP0zyme 固定化材料 (膜モジュール型/ハイドロゲル型) / (3) Membrane Chip (LIP0zyme 膜表層状態の解析手法・データベース)。様々な切り口があるが、「(A)不斉合成 LIP0zyme」(光学異性体を高度分離し、それを変換・高分子化する触媒)ならびに「(B)細胞 Free タンパク質生産 LIP0zyme」(必須成分のみをリポソーム表層に提示させて、膜の状態に応じて生産を制御できる触媒)の開発に集中する。[リポソーム表層の特徴] - [表層分離群の構造状態] - [LIP0zyme 活性]、相互の相関を明らかにして、反応制御するための方法論を確立する。これを突破すれば、膜モジュール材料/ハイドロゲル材料を活用したシンプルプロセスの開発は自明である。

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>本プロジェクトでは、モデル生体膜の潜在機能を活用して、生命-生体系自身が持つ「自己組織化能力」を推進力とした Membranome テクノロジーに基づき革新的バイオテクノロジーの創成を目標とするものである。本プロジェクトでは「(A) 不斉合成 LIP0zyme」(光学異性体を高度分離し、それを変換・高分子化する触媒)、「(B) 細胞 Free タンパク質生産 LIP0zyme」(必須成分のみをリポソーム表層に提示させて、膜の状態に応じて生産を制御できる触媒)の開発に集中した。その結果、上記(A)-(B)に必須不可欠な要素分子のリポソーム膜における振舞いに関する基礎的知見を得た。人工細胞膜の広範な利用技術の可能性を示唆する研究成果が挙げられており、世界的にも注目される結果である。しかし、Membranome 産業への展開への基礎を与えたが、具体的な展開には更なる研究開発が必要である。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・ 所期の目的が <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p>	
<p>本プロジェクトでは「(A) 不斉合成 LIP0zyme」(光学異性体を高度分離し、それを変換・高分子化する触媒)、「(B) 細胞 Free タンパク質生産 LIP0zyme」(必須成分のみをリポソーム表層に提示させて、膜の状態に応じて生産を制御できる触媒)の開発に集中した。その結果次のような成果を得た。(A) <u>不斉合成 LIP0zyme</u> : 多種のアミノ酸や医薬品ラセミ体を対象として、リポソーム膜によるキラル認識(L 体のみを吸着)のケーススタディを蓄積し、その鍵因子を明らかにした。さらに、上記の知見に基づいて、リポソーム膜系(凝縮系)の物理化学的振舞いを明らかにした。(B) <u>細胞 Free タンパク質生産 LIP0zyme</u> : 無細胞タンパク質生産においては、DNA → RNA → タンパク質の経路に従う。化学工学的な手法を活用して、上記の素過程を解析した結果、最後の素過程が全反応に影響を及ぼすことを明らかにした。</p> <p>以上の成果のカギを握るのは、「分子認識・変換」のためのリポソーム膜(自己組織系)デザイン法の確立であり、解析のための基盤を確立することであり、これに関しても一定の成果を得た。よって、Membranome 産業への展開への基礎を与えた。</p>	

③ 研究の成果
<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)
<ul style="list-style-type: none"> ・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/>創出された ・ <input type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)
<p>人工細胞膜の広範な利用技術の可能性を示唆する先進的、革新的研究成果が挙げられており、世界的にも注目される結果である。広範な分野での展開が期待されるが、とりわけ分離工学的観点での分離場設計の可能性を示唆する結果は特筆すべき成果の一つである。また、ナノサイズ反応場設計の可能性を示唆する成果も注目すべき成果であり、人工細胞膜の触媒作用も重要な研究成果である。膜のデザインと機能評価を通じ、実用化に向けた新知見を集積しつつある膜物性などの基礎的な解析法の確率に向けた進展も期待できる。</p> <p>以上、分子認識、触媒機能、無細胞物質生産、機能物質の固定化など、膜（生体膜・人工膜）の機能開拓で先進的な知見を得ており、本分野に於けるブレークスルーとなる成果が挙げられている。</p> <p>ナノサイズ反応場設計の可能性を示唆する成果も注目すべき成果であり、人工細胞膜の触媒作用も重要な研究成果で、当初の目的になかったものである。</p>

④ 研究成果の効果
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<p>ラセミ混合物の分離精製法については新規分離システムの開発を促す可能性があり、細胞膜構成物質の触媒作用については従来のドラッグデリバリー技術に関連して有益なヒントをもたらすと考えられる。</p> <p>分子認識と触媒能をもつ膜は、多様な物質変換に利用できる可能性が高く、応用研究としては、アルツハイマー病治療など社会的にも注目すべき課題に意欲的に取り組んでおり、社会的にもまた経済的にも大きな貢献が見込まれる。また、プラント規模のプロセスを構築できれば、ファインケミカル市場の刷新につながると考えられる。</p> <p>しかし、本研究課題の成果は基礎的段階のものが大部分を占めるので、社会的貢献等に至るまでには長時間を要すると予想される。</p>

⑤ 研究実施マネジメントの状況
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われた ・ <input type="checkbox"/>行われなかった)
<p>本研究代表者及び研究スタッフをコアとして、学内、学外組織との共同研究体制を構築し、また、リポソーム膜研究の活発な欧州地域の窓口として、ETH Zurich P. Walde 教授を窓口として、最新情報を獲得するとともに研究情報の交換をするなど、</p>

適切に研究実施がされている。また、学術論文 34 件、学会発表 181 件(招待 9 件)、総説 8 件、特許 1 件があり、成果の公表は適切に行われている。また、国民との科学技術対話に関して、ラボカフェ(「生体膜×化学の工場」)(1 回)、大学祭(4 回)、高校生向け講義(1 回)、完全異分野の企業関係者向け交流会(1 回)、FIRST シンポジウム(早稲田総研イニシアチブ)にて、当該研究プロジェクトのアウトリーチ活動を行っており、適切に実施されている。