

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	バイオ固体材料の生体ガス分子応答による細胞機能制御
研究機関・部局・職名	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授
氏名	上野 隆史

## 【研究目的】

本研究では、生体ガス分子の吸脱着能をもつ多孔性材料を、昆虫細胞内のウイルス封入体結晶を利用した完全生合成により作製し、細胞機能制御へと利用する新しいバイオ固体材料の開発を目指す。具体的には、申請者が開発してきた人工金属酵素の構築、蛋白質集合体や蛋白質結晶細孔を用いた機能分子集積や触媒作製の技術と多角体結晶の特異な性質を融合し、(1)多角体結晶内部の細孔設計法、(2)多角体結晶内部への化学機能化法、(3)多角体結晶表面の化学機能化法の開拓による多角体結晶機能化の基礎技術確立から、(4)多角体結晶からの生体ガス分子吸脱着による細胞機能制御を目指す。

特に、有効な輸送システムが確立されておらず、未だに不明な点が多い、一酸化炭素(CO)の生体作用機構に着目し、CO 放出多角体結晶による細胞評価から、高効率なCO 輸送システムの確立と分子メカニズムの解明、さらには、細胞機能制御材料の作成へとつなげる。

## 【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

タンパク質多角体結晶化を用いた複合材料の設計およびガス放出材料の創製と細胞機能制御という独創的な課題が提案され、研究は順調に進捗しており、すでに予定した以上の成果も得られている。さらに、当初計画以上の目標を目指した新たな研究課題も設定し、研究成果が着実にあがった。次期研究への展開の鍵となる「COの細胞内挙動の分子メカニズム解明」を目指した研究遂行のための新たな研究体制（細胞研究の専門家との共同研究体制）を構築し研究を行った。このように所期の目標はほぼ達成されたが、ブレークスルーにつながるような画期的な成果は上がっていない。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題は、生体ガス分子の吸脱着機能を有する多孔性材料を、昆虫細胞内のウイルス封入体結晶を利用した完全生合成により作製し、細胞機能制御に利用することを目的としている。これまでに、タンパク質結晶に、カルボニル化錯体を集積し CO 放出材料を合成した。更に、細胞膜貫通性の針状蛋白質を、細胞内に CO を輸送するための分子としてもちい、転写因子 NF- $\kappa$ B を活性化した。また、多面体結晶に外来酵素を取り込ませることに成功した。更に、多角体結晶表面の化学修飾と細胞接着制御にも成功した。次期研究への展開の鍵となる「CO の細胞内挙動の分子メカニズム解明」を目指した研究遂行のための新たな研究体制（細胞研究の専門家との共同研究体制）を構築し研究を行った。このように所期の目標はほぼ達成された。

## ③ 研究の成果

・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

(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が

(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

蛋白質結晶へのカルボニル錯体集積による CO 放出材料の作製と転写因子の活性化などですでに先進的なデータが出ている。細胞外マトリックスからの CO 放出による転写因子の活性化は、これまで前例がない。また、蛋白質結晶からの CO 放出も大変ユニークな成果である。本来 pH10 で溶解する多角体結晶にアミノ酸置換を行うことで、比較的温和な pH8 という条件で溶解する多角体結晶をえる手法を確立し、内包した酵素の放出制御に成功している。このシステムは、様々な酵素の単離、長期保存と放出活性化に利用出来る従来にない特筆すべき成果といえる。

当初の目的の他に得られた成果として、細胞膜貫通性の針状タンパク質に CO を輸送する分子を複合化して細胞内 CO 徐放システムを開発し、従来のシステムでは不可能であった CO による細胞内シグナル伝達制御に関する新たな知見を得る成果が挙げている。しかしながら期待されたブレークスルーにつながるような画期的な成果は上がっていない。

## ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

成果である新しい機能性生体材料を用いることにより、生体機能関連科学分野のみならず、医療材料分野などの研究材料として使用でき、これら分野の進展に寄与が見

込まれる。しかしながら、現状の成果では、まだ社会的、経済的課題解決へ貢献できる段階には至っていないと思える。社会的課題などへの貢献度を判断するためには、開発した生体材料の有用性を評価、確認する十分な研究の成果を得る必要がある。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

補助事業期間途中で京大から東工大への異動があったが、適切な研究マネジメントにより、研究を大きな遅延なく進捗させた。また、異動後には、研究展開に有効な細胞研究の専門家を共同研究者に加えた研究体制の構築もできている。研究途中の異動のため、当初の助成金執行計画とは異なったところもあったが、その後の研究遂行のために有効に活用できている。

指摘事項への対応から、生体ガス分子の一つである CO にターゲットを絞ったことにより、研究内容を深くでき、さらに、CO による細胞制御機構の解明を進めるにあたり、多角体結晶とは別に、細胞内に CORM を安定に送り込む蛋白質を独自に開発し、これまで不明だった CO の新しい機能を見出し、機能解明まで展開することができた。

学会発表や論文発表は積極的に遂行し、多数発表できていることは評価できる。また、特許出願なども 2 件行われた。

また成果の発信に関してはテレビ報道や新聞報道もなされて、国民との対話の部分についても積極的に行われた。