

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：12605

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04885

研究課題名(和文) 動的多次元場を構築する機能性分子開発

研究課題名(英文) Development of Functional Molecules Constructing Dynamic Multidimensional Media

研究代表者

村岡 貴博 (Muraoka, Takahiro)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70509132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,400,000円

研究成果の概要(和文)：短鎖 ポリエチレングリコール(PEG) の構造精密性と温度変化に応答したコンフォメーション変化を利用した、二次元・三次元場に動的特性を付与する分子開発を行った。PEGは温度上昇に伴い、疎水性を増加させる。この性質を利用し、短鎖PEGを導入した膜挿入型分子を用いて、リン脂質から作られるベシクル膜(二次元場)の加熱による変形に成功した。さらに短鎖PEGを有する環状分子が形成する結晶(三次元場)が、温度変化に伴い結晶結晶相転移し、様々な物理特性をスイッチすることを見出した。短鎖PEGを有する両親媒性分子を基盤として、膜構造変化や動的特性を有する結晶材料の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリエチレングリコール(PEG)は、多くの低分子・高分子材料に広く使われる分子骨格である。一般的に、PEGは水溶性骨格として利用されるが、本研究成果により、脂質二重膜や結晶などの多次元場を機能化する上で有用であることが示された。このことは、機能性物質を開発する新たな設計指針としての学術的意義を有する。ベシクルや結晶は、様々な材料の基盤構造であり、その機能化を可能にする新たな分子を提示した点に、産業面などに資する社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Polyethylene glycol (PEG) is known to change the conformation in response to the temperature changes. Using this thermal response of PEG, we developed PEG-containing molecules functioning in 2D and 3D media. Membrane-embedded molecules containing PEG chains allowed for membrane deformation upon heating. Crystals made of cyclic molecules containing PEG chains showed polymorphic phase transition upon temperature changes to switch various physical properties. On the basis of amphiphilic molecules containing short PEG chains, we successfully developed functional molecules that enable membrane deformation of 2D assemblies and polymorphic phase transition of 3D assemblies.

研究分野：生体関連化学

キーワード：ポリエチレングリコール ベシクル 結晶 両親媒性分子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 水溶性ノニオニック高分子の多くが、温度上昇によって脱水和する下限臨界温度(LCST)型の相挙動を示すことが知られる。poly(N-isopropylacrylamide)や poly(ethylene glycol) (PEG)がこの相挙動を示す代表例である。この現象は、温度上昇に伴い高分子鎖と水分子との水素結合が弱くなることに起因すると理解され、脱水和によって高分子鎖のコンフォメーションが変化する。PEG の場合、脱水和に伴い C-C 結合周りのコンフォメーションが gauche から anti へ変換することが知られる。一般に、この相挙動は高分子特有の性質とみなされており、応用のほとんども高分子を用いて成されている。

(2) 我々は、研究開始当初、すでに tetraethylene glycol (TEG, 分子量 194)や octaethylene glycol (OEG, 同 388)などの低分子量 PEG 鎖を組み込んだ両親媒性低分子でも PEG 鎖由来の熱応答性が見られ、LCST 型の相挙動や、温度変化に伴う水中での分子集合体の形体変化が起きることを見出していた。

2. 研究の目的

PEG の温度上昇に伴い疎水性を増す性質に注目し、多様かつ精密な分子設計が可能な短鎖 PEG を利用した、二次元(膜)・三次元(結晶)中で動的機能を示す機能性分子の開発を目的とした。

(1) 膜中では、側方膜相分離構造である脂質ラフトを形成する分子の開発を目指すこととした。PEG 部の温度応答性(親水-疎水性変化)を利用し脂質ラフトの形成・崩壊を動的操作し、膜タンパク質のラフトへの濃縮を制御する。細胞膜への導入にも挑戦し、膜という「場」からの細胞機能制御に挑戦する。

(2) PEG を含む両親媒性分子が与える結晶が、広く結晶多形熱転移を示す知見に基づき、機能性芳香族団を戦略的に導入し動的結晶材料へ展開することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 膜中で動的機能を示す機能性分子については、膜への挿入を可能にする疎水性部位と、親水部として PEG を導入した分子を開発した。環状構造、非環状構造などの分子構造の違いを比較することで、より効果的に機能を示す分子を開発することとした。

(2) 結晶中で動的機能を示す機能性分子としては、PEG を柔軟部として利用し、剛直な部位と連結した骨格を基盤とした設計を行った。

4. 研究成果

(1) 二次元場での動的分子機能制御として、脂質二分子膜中の分子集合体である脂質ラフトを形成する人工分子の開発を行った。芳香族性骨格と、アルキル鎖の 2 種類の異なる疎水部を持ち、リン酸エステル基を介してオリゴエチレングリコールで連結した環状分子を新たに開発し、リン脂質から成るベシクル膜に添加した。室温での添加直後は、膜中に環状分子が分散していることが、蛍光顕微鏡観察や各種分光スペクトル解析から示唆された。加熱に伴い環状分子が膜中で集合化し、ラフト状構造体を形成することを見出した。さらに興味深いことに、加熱後の冷却過程において、集合部分が膜変形し、ベシクルバディンク・膜陥入が生じた。この現象は、膜中での環状分子の濃度に依存したことから、環状分子の自己集合が重要な要素であることが考えられる。オリゴエチレングリコール部位は、加熱に伴い立体構造を変化させることが知られる。この部分的な構造変化によって、環状分子全体の立体構造変化が起きることで、膜の曲率が変化し、膜変形を生じたと考えられる。

(2) 二次元場での動的分子機能制御として、脂質二分子膜中での分子集合体を形成する人工分子の開発を行った。特に、有限個の分子集合体形成によるイオンチャンネル形成を目指した。タンパク質のイオンチャンネルに見られる複数回膜貫通型構造を形成するマルチブロック型両親媒性分子を合成した。芳香族性アミン類をリガンドとして認識する部位を導入した。期待通り、芳香族性アミン類との相互作用が見られ、円偏光二色性スペクトルなどの測定から、リガンド結合により膜中でのコンフォメーション変化が起きることが示唆された。ここで興味深いことに、リガンドとの結合によりイオン透過性が発現する応答性を確認した。定量的な評価から、超分子イオンチャンネルの形成が示唆されている。この応答性は、人工の脂質二分子膜中だけでなく、生きた細胞の細胞膜中でも確認され、細胞中で機能する合成分子として位置づけられる。

(3) 膜貫通部位の構造を変えることで、膜張力に応答してイオン透過性をスイッチするイオンチャンネルの開発にも成功した。天然のメカノイオンチャンネルと同等の感度で張力に応答することが確認され、張力感知センサーなどとしての応用が期待される。

(4) 三次元場での動的機能制御として、これまでに開発した結晶多形熱転移を示す化合物が有するオリゴエチレングリコールと芳香族性部位から成る環状構造を基盤とした機能展開を行っ

た。様々な光学的、電気化学的特性が期待される屈曲分子骨格からなる芳香族性部位を導入した分子においても結晶多形熱転移が見られ、基盤構造の適用範囲を広げることができた。この構造を利用して、光学特性の 1 つであるレタデーションをスイッチする結晶材料を開発することに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nana Tsuchiya, Yunosuke Ryu, Takahiro Muraoka, and Hiroki Oguri	4. 巻 16
2. 論文標題 Design of C2-Symmetric Alkaloidal Chiral Amphiphiles and Configurational Effects on Self-Assembly	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 9305-9313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8OB02287A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro Muraoka, Tatsuya Shima, Takashi Kajitani, Norihisa Hoshino, Estelle Morvan, Axelle Grelard, Erick J. Dufourc, Takanori Fukushima, Tomoyuki Akutagawa, Kota Nabeya, and Kazushi Kinbara	4. 巻 14
2. 論文標題 Heat-Triggered Crystallization of Liquid Crystalline Macrocycles Allowing for Conductance Switching through Hysteretic Thermal Phase Transitions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Asian J.	6. 最初と最後の頁 141-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201801372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shunsuke Okada, Motonori Matsusaki, Kenta Arai, Yuji Hidaka, Kenji Inaba, Masaki Okumura, and Takahiro Muraoka	4. 巻 55
2. 論文標題 Coupling Effects of Thiol and Urea-Type Groups for Promotion of Oxidative Protein Folding	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 759-762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC08657E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazushi Kinbara, Kaori Umetsu, Hiroki Sonobe, Takahiro Muraoka, Naofumi Shimokawa and Masahiro Takagi	4. 巻 209
2. 論文標題 Localization of Transmembrane Multiblock Amphiphilic Molecules in Phase-Separated Vesicles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Faraday Discuss.	6. 最初と最後の頁 315-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8FD00022K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kota Nabeya, Takahiro Muraoka, Norihisa Hoshino, Miho Aizawa, Takashi Kajitani, Tomoyuki Akutagawa, Atsushi Shishido, Takanori Fukushima, and Kazushi Kinbara	4. 巻 2
2. 論文標題 Thermal and Optical Properties of Multiblock Macrocycles with Hysteretic Polymorphic Transition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mater. Chem. Front.	6. 最初と最後の頁 969-974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7QM00621G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Adam Marcin Wawro, Yusuke Aoki, Takahiro Muraoka, Kouhei Tsumoto, and Kazushi Kinbara	4. 巻 54
2. 論文標題 Enzymatically Cleavable Traceless Biotin Tag for Protein PEGylation and Purification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Common.	6. 最初と最後の頁 1913-1916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC05814D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro Muraoka, Tatsuya Shima, and Kazushi Kinbara	4. 巻 3
2. 論文標題 Multifarious Polymorphism of Multi-Block Amphiphilic Macrocycle Bearing Thermally Responsive Polyether Segment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 414-418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.7b01737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro Muraoka	4. 巻 41
2. 論文標題 Bio-inspired Multiblock Molecules for Membrane Functionalization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 294-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro Muraoka, Kaori Umetsu, Kazuhito V. Tabata, Tsutomu Hamada, Hiroyuki Noji, Takashi Yamashita, and Kazushi Kinbara	4. 巻 139
2. 論文標題 Mechano-Sensitive Synthetic Ion Channels	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 18016-18023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b09515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rui Li, Takahiro Muraoka, and Kazushi Kinbara	4. 巻 53
2. 論文標題 Thermally-Induced Lateral Assembly of PEG-Containing Amphiphile Triggering Vesicle Budding	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 11662-11665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC06489F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hisae Tateishi-Karimata, Tatsuya Ohyama, Takahiro Muraoka, Peter Podbevsek, Adam M. Wawro, Shigenori Tanaka, Shu-ichi Nakano, Kazushi Kinbara, Janez Plavec, and Naoki Sugimoto	4. 巻 45
2. 論文標題 Newly Characterized Interaction Stabilizes DNA Structure: Oligoethylene Glycols Stabilize G-Quadruplexes CH-; Interactions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 7021-7030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx299	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 生体親和性分子を用いた酵素安定化技術の開発
3. 学会等名 第19回酵素応用シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 有機合成化学を基盤とするタンパク質・細胞操作
3. 学会等名 NCNP-TUAT若手研究シンポジウム2018夏（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 地球環境を支える希少微生物を 生きたまま解析し保存する基盤技術の開発
3. 学会等名 平成 30 年度公益信託『エスベック地球環境研究・技術基金』授与式（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 生体分子を模倣し操作する超分子化学
3. 学会等名 造形コロキウム（防衛大学校）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田隼輔、松崎元紀、荒井堅太、日高雄二、稲葉謙次、奥村正樹、村岡貴博
2. 発表標題 ウレア骨格を有するチオール化合物の酸化的タンパク質フォールディング促進効果
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 SATO, Kohei; NABEYA, Kota; MURAOKA, Takahiro; HOSHINO, Norihisa; AKUTAGAWA, Tomoyuki; KINBARA, Kazushi
2. 発表標題 Development of multiblock arene-perfluoroarene macrocycle
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 AOKI, Yusuke; UI, Mihoko; MATSUI, Takashi; TANAKA, Yoshikazu; MURAOKA, Takahiro; SATO, Kohei; KINBARA, Kazushi
2. 発表標題 Protein Cyborgization by Main Chain Substitution
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 TSUCHIYA, Nana; RYU, Yunosuke; MURAOKA, Takahiro; OGURI, Hiroki
2. 発表標題 Design and Synthesis of C2-Symmetric Alkaloidal Chiral Amphiphiles and Configurational Effects on Self-Assembly
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田隼輔、松崎元紀、稲葉謙次、奥村正樹、村岡貴博
2. 発表標題 タンパク質酸化のリフォールディング促進剤の開発
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田隼輔、松崎元紀、稲葉謙次、奥村正樹、村岡貴博
2. 発表標題 タンパク質酸化的リフォールディングを促進する還元剤の新たな分子デザイン
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村岡貴博、岡田隼輔、松崎元紀、荒井堅太、日高雄二、稲葉謙次、奥村正樹
2. 発表標題 グアニジル基を用いた蛋白質酸化的フォールディング促進剤の開発
3. 学会等名 第18回東北大学多元物質科学研究所 研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠勇之介、下川直史、高木昌宏、村岡貴博
2. 発表標題 単結合ねじれ運動を利用した分子集合体形状変換
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田敦也、味岡逸樹、渡辺豪、村岡 貴博
2. 発表標題 新規刺激応答性自己組織化ペプチドの設計
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上豪、豊原大智、モリテツシ、村岡貴博
2. 発表標題 大腸菌の膜透過性を有するペプチドの探索と評価
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Muraoka
2. 発表標題 Stimuli-Responsive Multiblock Molecules in Membrane and Crystal
3. 学会等名 -EJ 2018, European-Japanese Workshop 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunsuke Okada, Motonori Matsusaki, Kenji Inaba, Masaki Okumura, Takahiro Muraoka
2. 発表標題 Development of Reducing Agents Accelerating Protein Folding
3. 学会等名 -EJ 2018, European-Japanese Workshop 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunsuke Okada, Motonori Matsusaki, Kenta Arai, Kenji Inaba, Masaki Okumura, Takahiro Muraoka
2. 発表標題 Thiol-containing Compounds for Acceleration of Protein Folding
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Muraoka
2. 発表標題 Development of Multi-block Amphiphiles for Bio-related Functions
3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Muraoka
2. 発表標題 Bio-Inspired Multi-Block Amphiphiles
3. 学会等名 Celebrating Four Decades of Research on Self-Assembling Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 タンパク質から学ぶマルチブロック型分子の開発と機能展開
3. 学会等名 関東高分子若手研究会サマーキャンプ (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 化学と生物の接点で展開する機能性分子の開発
3. 学会等名 The 2nd FRIS Retreat / 若手研究者学際融合領域会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Muraoka
2. 発表標題 Stimuli Responses of Multiblock Molecules with Aromatic and PEG Units
3. 学会等名 -System Figuration, German-Japanese Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Muraoka
2. 発表標題 Multiblock Molecules for Membrane Functionalization
3. 学会等名 Symposium on Frontier of Biofunctional Chemistry, ISBC 2017 Pre-Symposium Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 タンパク質から発想する機能性分子開発
3. 学会等名 第4回 造形科学若手研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 タンパク質模倣から着想する機能性分子開発
3. 学会等名 多元研若手研究者交流講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 膜タンパク質模倣からデザインする人工イオンチャネルの開発
3. 学会等名 応用物理学会分子バイオエレクトロニクス分科会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村岡貴博
2. 発表標題 光応答性両親媒性ペプチドを用いた細胞接着制御
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 タンパク質のリフォールディング剤、タンパク質のリフォールディング方法及びタンパク質の再生方法	発明者 村岡貴博、岡田隼輔、奥村正樹、稲葉謙次、松崎元紀	権利者 東京農工大学、東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-109769	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 自己集合性、光学活性、構造拡張可能性、多様な構造修飾可能性を有するスキャフォールドの創製	発明者 大栗博毅、村岡貴博、土屋菜奈、笠勇之助	権利者 東京農工大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-206817	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 自己組織化ペプチド	発明者 村岡貴博、石田敦也、味岡逸樹、渡辺豪	権利者 東京農工大学、東京医科歯科大学、北里研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-028845	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 微生物膜透過性物質	発明者 村岡貴博、モリテツシ、井上豪、豊原大智	権利者 東京農工大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-033167	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----