

領域略称名：物質共生

領域番号：20A205

令和5年度  
科学研究費助成事業「学術変革領域研究（A）」  
に係る中間評価報告書

「マテリアル・シンバイオシスのための生物物理化学」

領域設定期間

令和2年度～令和6年度

令和5年6月

領域代表者 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授・山吉 麻子

# 目 次

## **研究組織**

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	総括班・総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者	3
3	公募研究	6

## **研究領域全体に係る事項**

4	研究領域の目的及び概要	10
5	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	12
6	研究の進展状況及び主な成果	14
7	研究発表の状況	26
8	研究組織の連携体制	31
9	若手研究者の育成に係る取組状況	32
10	アウトリーチ活動に係る取組状況	33
11	研究費の使用状況・計画	34
12	今後の研究領域の推進方策	35
13	総括班評価者による評価	37

**研究組織** (令和5年6月末現在。ただし完了又は廃止した研究課題は完了・廃止時現在。)

**1 総括班及び総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
X00 総	20H05871 マテリアル・シンバイオシスの ための生命物理化学	山吉 麻子	長崎大学・大学院 医歯薬学総合研究科・教授	11
A01 計	20H05872 弱い相互作用の インターフェースの可視化と 生体応答の同時イメージング	大場 雄介	北海道大学・ 医学研究院・教授	1
A01 計	20H05873 細胞表面蛋白質の弱い分子認識の 定量化・構造解析	前仲 勝実	北海道大学・ 薬学研究院・教授	2
A02 計	20H05874 非天然核酸が誘導する免疫惹起 機構と「弱い相互作用」の解明	山吉 麻子	長崎大学・大学院 医歯薬学総合研究科・教授	3
A02 計	20H05875 合成高分子と生体分子との弱相互 作用を起点とする生体応答の解明	白石 貢一	東京慈恵会医科大学・ 医学部・准教授	1
A03 計	20H05876 腸内共生系における弱い相互作用 の理解と材料共生への応用	森 健	九州大学・工学研究院・ 准教授	2
A03 計	20H05877 弱い相互作用を実現する生体模倣 ポリマーの開発と免疫寛容の検証	荏原 充宏	国立研究開発法人物質・ 材料研究機構・高分子・ バイオ材料研究センタ ー・グループリーダー	2
<b>総括班及び総括班以外の計画研究 計 7 件 (廃止を含む)</b>				

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 2 総括班及び総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者

研究項目：X00

研究課題名：マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	山吉 麻子	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	領域代表者、領域運営方針の策定と統括、男女共同参画
分担	白石 貢一	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授	領域運営方針の策定、領域事務局、若手支援、刊行物作成
分担	大場 雄介	北海道大学・医学研究院・教授	領域運営方針の策定、共用設備管理、国際活動支援研究
分担	前仲 勝実	北海道大学・薬学研究院・教授	領域運営方針の策定、国際活動支援研究、共用設備管理
分担	森 健	九州大学・工学研究院・准教授	領域運営方針の策定、広報活動
分担	荏原 充宏	国立研究開発法人物質・材料研究機構・高分子・バイオ材料研究センター・グループリーダー	領域運営方針の策定、国際活動支援
分担	長谷 耕二	慶應義塾大学・薬学部・教授	領域運営方針の策定、国際活動支援
分担	望月 慎一	北九州市立大学・国際環境工学部・准教授	領域運営方針の策定、共用設備管理、刊行物作成 男女共同参画
分担	山本 剛史	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授	若手支援、刊行物作成
分担	植畑 拓也	京都大学・大学院医学研究科・助教	若手支援、刊行物作成
分担	宇都 甲一郎	国立研究開発法人物質・材料研究機構、高分子・バイオ材料研究センター、独立研究者	広報、若手支援
合計 11 名			

**研究項目：A01-1****研究課題名：弱い相互作用のインターフェースの可視化と生体応答の同時イメージング**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	大場 雄介	北海道大学・ 医学研究院・教授	研究の立案・総括 細胞膜におけるマテリアル-生体分子間相互作用解析系 の構築
合計 1 名			

**研究項目：A01-2****研究課題名：細胞表面蛋白質の弱い分子認識の定量化・構造解析**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	前仲 勝実	北海道大学・薬学 研究院・教授	研究の立案・総括、 免疫系表面受容体等のリガンド認識に関する結合 解析と構造解析
分担	望月 慎一	北九州市立大学・国際 環境工学部・准教授	マテリアルの溶液物性の評価・解析
合計 2 名			

**研究項目：A02-1****研究課題名：非天然核酸が誘導する免疫惹起機構と「弱い相互作用」の解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	山吉 麻子	長崎大学・大学院 医歯薬学総合研究科・ 教授	研究の立案・総括、 エクソソーム随伴導入型薬物送達システムによる 薬物免疫反応抑制機構の解明、 抗人工核酸抗体産生系の構築
分担	植畑 拓也	京都大学・ 大学院医学研究科・助教	人工核酸に起因する細胞内免疫反応機構の解明
分担	山本 剛史	長崎大学・大学院 医歯薬学総合研究科・ 准教授	核酸医薬に対する新たな毒性回避法の開発
合計 3 名			

**研究項目：A02-2**

**研究課題名：合成高分子と生体分子との弱相互作用を起点とする生体応答の解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	白石 貢一	東京慈恵会医科大学・ 医学部・准教授	研究の立案・総括 合成高分子 PEG における抗原性、免疫原性の解明 それに基づく新たな分子設計
合計 1 名			

**研究項目：A03-1**

**研究課題名：腸内共生系における弱い相互作用の理解と材料共生への応用**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	森 健	九州大学・工学研究院・ 准教授	研究の立案・総括 免疫寛容誘導性ナノ粒子の作製
分担	長谷 耕二	慶應義塾大学・薬学部・ 教授	免疫寛容誘導性ナノ粒子の評価
合計 2 名			

**研究項目：A03-2**

**研究課題名：弱い相互作用を実現する生体模倣ポリマーの開発と免疫寛容の検証**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	荏原 充宏	国立研究開発法人物質・ 材料研究機構・高分子・ バイオ材料研究センタ ー・グループリーダー	研究の立案・総括、 アポトーシス細胞模倣ポリマーの設計、解析 相互作用の定量解析系の確立
分担	宇都 甲一郎	国立研究開発法人物質・ 材料研究機構、高分子・ バイオ材料研究センタ ー、独立研究者	免疫細胞を用いた抗炎症評価系の構築
合計 2 名			

### 3 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	21H05510 最先端シミュレーションによる「弱い相互作用」がもたらす効果の定量的予測	令和3年度 ～ 令和4年度	北尾 彰朗	東京工業大学・教授	1
A01 公	21H05511 生態環境(夾雑状態)における分子の試行錯誤のリアルタイム1分子観察	令和3年度 ～ 令和4年度	林 智広	東京工業大学・准教授	1
A01 公	21H05519 ヒト生細胞中における核酸の構造と相互作用を解析するインセルNMR法の開発と応用	令和3年度 ～ 令和4年度	片平 正人	京都大学・エネ理研・教授	1
A01 公	21H05528 プレバイオティクス候補物質の評価に向けた乳幼児期腸管モデルの開発	令和3年度 ～ 令和3年度 (R4.3 辞退)	内藤 豊裕	九州大学・工学系研・助教	1
A01 公	21H05532 細胞膜近傍局所pHを指標とした弱い相互作用の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	森本 雄祐	九州工業大学・准教授	1
A02 公	21H05503 低親和性タンパク質網羅的同定のためのケミカルツール開発	令和3年度 ～ 令和4年度	佐藤 伸一	東北大学・助教	1
A02 公	21H05504 非自己核酸が誘発するHLA提示およびISGs発現誘導を介した免疫惹起機構の研究	令和3年度 ～ 令和4年度	柴田 淳史	群馬大学・准教授	1
A02 公	21H05506 免疫チェックポイント阻害剤に対する抗薬物抗体産生のダイバーシティの解明	令和3年度 ～ 令和4年度	畠山 浩人	千葉大学・薬学研・准教授	1
A02 公	21H05509 薬物とGPCRの弱い相互作用が滞在時間に応じて生体応答を制御する機構の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	上田 卓見	東京大学・薬学研・准教授	1
A02 公	21H05523 高分子バイオマテリアルと生体の物質共生パラメーター解析	令和3年度 ～ 令和4年度	橋本 朋子	信州大学・准教授	1
A02 公	21H05524 味覚受容体と物質の弱い相互作用がもたらす生理反応の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	山下 敦子	岡山大学・医歯薬・教授	1

A02 公	21H05526 物質共生のための人工物質とB細胞の相互作用解析と免疫応答評価	令和3年度 ～ 令和4年度	清水 太郎	徳島大学・医歯薬研・助教	1
A02 公	21H05527 弱い結合による糖の選択的吸収と血糖値の維持	令和3年度 ～ 令和4年度 (R5.7 延長)	藤原 祐一郎	香川大学・医学部・教授	1
A02 公	21H05533 脂質を用いた遺伝子導入ベクターが生体内で共生するための統合理論の構築	令和3年度 ～ 令和4年度	麓 伸太郎	長崎大学・医歯薬・准教授	1
A03 公	21H05513 弱い相互作用を用いた有機-無機複合核酸送達システムによるNASH治療法の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	中川 泰宏	東京工業大学・助教	1
A03 公	21H05514 腸管免疫系の機能解明を志向した磁場による細胞外カルシウム動態制御法の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	岡田 智	東京工業大学・准教授	1
A03 公	21H05516 Molecular Shielding効果による生体分子保護作用の解明と分子設計	令和3年度 ～ 令和4年度	松村 和明	北陸先端科学技術大学院大学・教授	1
A03 公	21H05521 一次元ナノ材料の長さの精密制御に基づく共生型DDSキャリアの開発	令和3年度 ～ 令和4年度	和久 友則	京都工芸繊維大学・准教授	1
A03 公	21H05530 制御性B細胞を用いた物質共生制御	令和3年度 ～ 令和4年度	田中 伸弥	九州大学・生体研・准教授	
A03 公	21H05535 精密に構造制御された双性イオンポリマーと生体膜の相互作用	令和3年度 ～ 令和4年度	遊佐 真一	兵庫県立大学・工学系研・准教授	1
A01 公	23H04055 NMR法を用いたリガンド-受容体間の弱い相互作用によるシグナル伝達制御機構の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	幸福 裕	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教	1
A01 公	23H04058 最先端シミュレーションによる物質共生に関わる相互作用の定量的予測	令和5年度 ～ 令和6年度	北尾 彰朗	東京工業大学・生命理工学院・教授	1
A01 公	23H04059 結合自由エネルギーの原子分解能マッピングによる分子認識経路の探索	令和5年度 ～ 令和6年度	林 智広	東京工業大学・物質理工学院・准教授	1

A01 公	23H04060 分光学的手法と顕微鏡技術を融合させた多点的相互作用観測技術の開発	令和5年度 ～ 令和6年度	本田 雄士	分光学的手法と顕微鏡技術を融合させた多点的相互作用観測技術の開発	1
A03 公	23H04069 物質共生が成立したヒト生細胞中における相互作用の測定・解析手法の開発と応用	令和5年度 ～ 令和6年度	片平 正人	京都大学・エネルギー理工学研究所・教授	1
A01 公	23H04075 脂質ナノ膜場電気泳動法によるナノドメインとの弱い相互作用解析法に関する研究	令和5年度 ～ 令和6年度	岡本 行広	大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授	1
A01 公	23H04082 細胞膜近傍局所 pH に依存した細胞ダイナミクスの計測	令和5年度 ～ 令和6年度	森本 雄祐	九州工業大学・大学院情報工学研究院・准教授	1
A01 公	京都大学・理学研究科・教授 シナプス接着分子と足場タンパク質との弱い相互作用の可視化による結合選択性の解析	令和5年度 ～ 令和6年度	深井 周也	京都大学・理学研究科・教授	1
A02 公	23H04050 近接標識を活用する共生材料の結合タンパク質網羅解析	令和5年度 ～ 令和6年度	佐藤 伸一	東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教	1
A02 公	23H04051 核酸関連分子相互作用の大規模解析と物質共生研究への活用	令和5年度 ～ 令和6年度	鬼塚 和光	東北大学・多元物質科学研究所・准教授	1
A02 公	23H04064 高分子バイオマテリアルの生体との物質共生パラメーター解析	令和5年度 ～ 令和6年度	橋本 朋子	信州大学・学術研究院繊維学系・准教授	1
A02 公	23H04067 人工核酸の安全性・毒性を制御する細胞内相互作用パラメーターの取得	令和5年度 ～ 令和6年度	神谷 由紀子	名古屋大学・工学研究科・准教授	1
A02 公	23H04078 物質と細胞膜との弱い相互作用の機序解明とパラメーター化	令和5年度 ～ 令和6年度	森本 展行	島根大学・学術研究院機能強化推進学系・教授	1
A03 公	23H04049 生体と共生するウイルス模倣エクソソームの開発	令和5年度 ～ 令和6年度	真栄城 正寿	北海道大学・工学研究院・准教授	1
A03 公	23H04061 磁場によるカルシウム感知受容体を介した免疫制御法の開発	令和5年度 ～ 令和6年度	岡田 智	東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授	1
A03 公	23H04072 Toll-like receptor との疎水性相互作用を利用した新規核酸医薬品の開発	令和5年度 ～ 令和6年度	河本 佑介	京都大学・薬学研究科・助教	1

A03 公	23H04076 アミノ酸-核酸ハイブリッド分子を用いたイムノモジュレーターの開発	令和5年度 ～ 令和6年度	朴 昭映	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授	1
A03 公	23H04087 制御性B細胞を誘導するための機能性脂質ナノ粒子の開発と自己免疫疾患治療への展開	令和5年度 ～ 令和6年度	弓場 英司	大阪公立大学・大学院工学研究科・准教授	1
A03 公	23H04088 光で電荷バランスをスイッチング可能なポリアンホライトと細胞膜の相互作用	令和5年度 ～ 令和6年度	遊佐 真一	兵庫県立大学・工学研究科・准教授	1
A03 公	23H04089 足場曲率と細胞結合リガンドのエンジニアリングによる細胞の表現型制御	令和5年度 ～ 令和6年度	山下 忠紘	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・講師	1
公募研究 計 40 件 (廃止を含む)					

[1] 公：公募研究

[2] 公募研究は研究代表者が1名で実施

# 研究領域全体に係る事項

## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させる」ものであるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

生体内では、腸内細菌叢など「非自己」との共生形態が成立し、生命維持の基盤となっている。一方でバイオ医薬品や生体適合材料など様々な機能性分子が開発されているが、これら「非自己物質（マテリアル）」と生体との共生は真の意味で達成されていない。本研究領域は、生体とマテリアルとの共生形態を「マテリアル・シンバイオシス（物質共生）」と定義し、マテリアル-生体分子間に示される弱い相互作用に基づく協同性作用の解明とその時空間的な解析により、物質共生とは何かを解明する。

### 1) 研究の学術的背景と目的

我々の生体内には、「母体と胎児」に代表されるような驚くべき共生形態が存在する。母体は自己（母体）と完全に異なる個体であるはずの胎児を排除しない。胎盤という秀逸なシステムを取り入れつつ、母体と胎児との間には“弱い相互作用”を介した分子間コミュニケーション”が取り入れられることで共生が成立している。また、ヒトと腸内細菌との関係も異物共生状態の好例である。ヒトは独自の腸内細菌叢を形成することにより、“弱い相互作用”を利用して腸内細菌との共生を実現している。一方で近年、バイオ医薬品や生体適合材料など、様々な機能性分子が開発されているものの、これら「非自己物質（マテリアル）」と生体との共生は、真の意味で達成されていない。

本研究領域は、生体とマテリアルの共生形態を「物質共生（マテリアル・シンバイオシス）」と定義し、「物質共生とは何か？」という問いを解明するために、これまで「拒絶」・「回避（ステルス）」・「寛容」と呼称されていた生体応答を、“弱い相互作用”を主軸とした物理化学的観点から考察し、真の物質共生を実現するための基盤を構築することを目的とする（**図1**）。これにより、従来型の「生体機能に打ち勝つ」機能性分子の分子設計指針に新たな学術的変革をもたらすことで、「マテリアル・シンバイオシスのための学問分野」を新たに切り拓くことを目指す。

### 2) 本研究領域の全体構想

本研究領域では、物質共生を解明する学問分野を切り拓くために、生体が「弱い相互作用」を介してマテリアルを認識するメカニズムを解明し、物質共生を可能とする新たなマテリアル創製へ展開することを目標とする。目標達成のため、まずはこれまで弱い相互作用ゆえに定量的、時空間的解析が困難であったという課題を解決するため、弱い相互作用の測定拠点として A01 班を設置した。また、弱い相互作用がマテリアルの化学構造によってどの様に変化し、生体分子による認識がどの様に変化するかを定量評価するために、弱い相互作用の現象解明拠点として A02 班を設置した。さらに、弱い相互作用を実現する機能性分子の開発と生体応答の解明を目指し、弱い相互作用を実現するマテリアル創製拠点として A03 班を設置した。

#### A01 班(弱い相互作用の測定拠点)

弱い相互作用を解析するための新たな方法論による定量手法、イメージング法開発に特化した班である。超解像イメージングを例として、①細胞外における細胞外分子と細胞膜

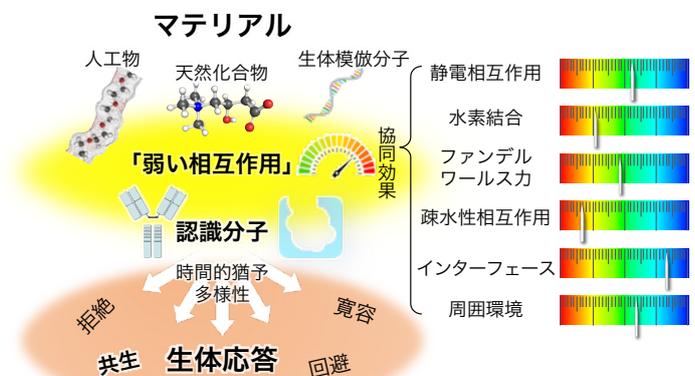


図1 本領域で解明を目指す物質共生のための「弱い相互作用」

上タンパク質との間に起こる弱い相互作用に基づくダイナミックな揺らぎ挙動と、その結果細胞内に起こる②シグナル伝達挙動とその細胞自身への挙動について高分解能解析に特化した装置を整備した。また、①の超解像イメージで得られた情報に加えてITCやクライオ電子顕微鏡、大型放射光施設(SPring-8)のビームラインを用いた手法を組み合わせ使用し、細胞膜受容体とリガンドとの弱い相互作用を多角的に解析する。

#### **A02 班(弱い相互作用の現象解明拠点)**

様々なマテリアルと生体分子との相互作用解析を進めることにより物質共生に必要な物理化学的パラメーターを抽出し、「物質共生パラメーター」として体系化することを目指す。物質共生の基盤となるマテリアルの候補としては、独自のマテリアルから天然分子まで幅広く取り扱う。多種類の分子を用いて網羅的に評価することだけでなく、一種類の分子を起点として物理化学的性質をシームレスにつなげる系を構築し、マテリアル—生体分子間に起こる弱い相互作用の変動を定量解析する。A01 班と協力し、A01 班が設置する測定拠点の機器・技術を駆使して目的を達成する。

#### **A03 班(弱い相互作用を実現するマテリアル創製拠点)**

弱い相互作用を活用することにより物質共生を可能とするマテリアルの開発を目指し、そのマテリアルがもたらす物質共生機構の解明にも注力する。具体的には、腸管免疫における免疫寛容のメカニズムよりタンパク質性材料に対する免疫寛容を誘導する免疫制御ナノ粒子『トレロソーム』の開発や、細胞膜成分のフォスファチジルセリン含有高分子のもつ抗炎症性作用を利用した抗炎症性マテリアルの創製が成功例として挙げられる。さらに、A01 班、A02 班によって見出された物質共生パラメーターを新たなマテリアル設計に随時活用し、新たなシンバイオティック・マテリアルの開発を目指す。

### **3) どのような点で革新的であり、独創的な学術研究の発展が期待されるのか**

弱い相互作用は生体におけるあらゆる分子認識機構の要となっているが、生体分子間の弱い相互作用の研究は多くの報告例があるものの、マテリアル—生体分子間の「弱い相互作用」に着目し、物質共生のために必要な「弱い相互作用」とは何かを、物理化学的観点から考察しようという例は殆どない。また、弱い相互作用ゆえ、その時空間的解析は非常に困難であり、弱い相互作用における協働性作用を時空間的に解析することは、生命現象に新たな切り口を与えると考えられる。近年の科学技術の進歩により、臓器によっては他家移植さえ決して困難ではなくなってきたが、マテリアル創製分野では、機能こそ多様に放ったものの、生体において真の意味で物質共生できるマテリアルの開発には至っていない。これは先述の様に、従来型のマテリアルの分子設計が、生体に打ち勝ち、生体機能を凌駕することを目指してきたからである。一方で、マテリアルに対する免疫応答については多く報告例があるものの、そのほとんどが抗体やサイトカイン産生などに代表される最終応答のみを解析することに終始している。すなわち、なぜそのマテリアルが免疫原性を持つかという作用機序解明には目が向けられていない。したがって現時点では、物質共生を実現するための分子設計指針が存在しない以前に、「物質共生とは何か」という定義すら存在しないのである。本領域は、まさにこの「物質共生とは何か」を世界にさきがけて解明し定義することを目指すものであり、極めて革新的であるといえる。

### **4) 領域設定期間終了後に期待される成果**

本領域では、従来型の「生体機能に打ち勝つ」という機能性分子の分子設計指針を見直し、「生体と物質共生する」という新たな視点をマテリアル創製にもたらすものである。これまでのマテリアルは、この様な視点が考慮されていないために生体の免疫センサーに感知される運命を強いられてきたが、本領域目標が達成されることで、以下のような項目が実現すると期待される。

- mRNA ワクチン投与によるアナフィラキシーショックの原因解明と解決（ワクチン製剤に含まれる生体適合性材料（PEG）が原因であるという報告がなされている）
- 乳房再建や豊胸手術のための人工乳房（インプラント）を使った女性の一部に特殊なリンパ腫が発生する課題の克服
- ヒト化された抗体医薬に対してさえ抗体産生が誘導される問題の解決

## 5 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

指摘された事項について、下記の通り対応するとともに、令和3年度にフォローアップ報告書に纏め報告した。尚、フォローアップ報告書の提出以降、さらなる指摘事項は受けていない。

### 1. 「審査結果の所見」において求められた事項

該当なし

### 2. 「留意事項」において求められた事項

#### 「弱い相互作用」とは何か、きちんと定義されていない

本領域では、「物質共生とは何か」を解明するため、マテリアル-生体分子間に働く「弱い相互作用」に焦点を置き、この「弱い相互作用」を解析することで物質共生を物理化学的な観点から理解しようということを目標としている。審査結果の留意事項において、マテリアル-生体分子間に働く「力」を理解し、「相互作用」をデザインする戦略が弱く、コアとなる概念をもう少し学術的に詰めて考え提示すべきであるとご指摘を頂いた。

我々は、物質共生の解明において鍵となる「弱い相互作用」を、非常に弱い結合親和性（解離定数  $K_d$  の概念で言うと  $\mu M$  オーダー以上）を示しつつも「特異的に」そのマテリアルを認識する **driving force** となるものと想定している。例えば、生体親和性材料の一つであるポリエチレングリコール（PEG）に対して抗体産生が誘導される現象について、PEG に対する免疫原性が、PEG 自身に対しては起こらず、PEG を修飾（リポソーム、タンパク質）した場合にはじめて起こることが確認されている。すなわち、PEG と抗 PEG 抗体との間の相互作用は非常に弱く（ $K_d > 100 \mu M$ ）、B 細胞に対して強い結合親和性を示さないが、一方でその弱い相互作用は抗 PEG 抗体との結合における起点として働くことを示している（Shiraishi, K., *J. Control Rel*, 234 (2016) 59-67）。しかしながら、このような相互作用は弱いがゆえに、その定量解析はこれまで困難であった。また、既存の結合親和性の指標となるパラメーター（ $K_d$  など）では説明が難しく、新たなパラメーターを見出す必要も考えられた。

そこで、頂いたご指摘に答えるべく、第一に、A01 計画班が中心となってマテリアルと生体間の「弱い相互作用」を読み解くための新規技術を導入し、これらの新規技術を、全ての本領域研究者が利用できる測定拠点を設置した。この測定拠点には様々な測定・分析機器が設置されており、中でも A01-1 計画班が有する高速 AFM は、本領域の要となる「生きた細胞の膜表面でおこる弱い相互作用の定量・時空間的解析」を遂行するために不可欠の機器である。この機器は世界に数台しか存在しないが、そのうち2台を本領域が有しており、まさに世界屈指の測定技術であると言える。また A01-2 計画班では、免疫細胞受容体とマテリアルとの「弱く、速い」動的な相互作用を解析するため、複数の物理化学的測定と X 線結晶構造解析、小角 X 線散乱、クライオ電子顕微鏡等を補完的に組み合わせることで、物質共生に必要な構造的・物理化学的特徴を抽出するための測定系の構築を行っている。

次に A02 計画班では、物質共生の要となる「弱い相互作用」を解明するため、核酸医薬に代表される人工核酸や、新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンに用いられているポリエチレングリコール（PEG）に特化し、先述の測定拠点を利用しながら共同研究を進めている。A02-1 計画班では、生体内に存在する分子輸送システム（エクソソーム）を利用することで「人工核酸の物質共生を実現する薬物送達システム」の開発に成功しており、A01 班・測定拠点との連携により、この人工核酸が細胞内導入される様子を世界で初めて観察することに成功した。現在、その細胞内取込に係る物理化学的パラメーターの抽出を行っているところである。また、A02-2 計画班は A01・A03 公募班との共同によって、上述の PEG 鎖と抗 PEG 抗体の 1 分子間の結合に示されるポテンシャルエネルギーを測定する系を立ち上げ、それをふまえた新たな分子デザインに取り組んでいる。さらに、A02 公募班より多岐に渡る「弱く、かつ特異的な相互作用を示す分子」が提案され、同様に測定拠点を利用した研究を進めている。

そして A03 班では、以上で明らかになった物質共生パラメーターや化学構造の特徴を取り入れることで、様々な物質共生マテリアルの開発を達成している。また、新しいマテリアルを開発するだけでなく、A01・A02 班と協働して、そのメカニズム解明にも注力している。例えば A03-2 計画班では、細胞膜を構成する脂質（フォスファチジルセリン）のヘッドグループをポリマー化したアポトーシス細胞模倣が

リマーの開発に成功しているが、この抗炎症メカニズムを物理化学的に定量解析することで、弱い相互作用の鍵となる分子間相互作用を解明しようと奮闘している（A03-1 計画班については詳細後述）。

さらに上記に加え、領域内の共同研究を推進するため、総括班から計画班・公募班へ共同研究支援を行い、必要な消耗品などを提供しサポートするシステムを構築した。

以上の領域体制を以て、「弱い相互作用」の測定→分子レベルでの解析→マテリアル創製へと、シームレスに連携することが可能となった。遅くとも領域終了時までには、物質共生に必要な「弱い相互作用」とは何かという命題に、必ず答えを出せると確信している。

### **公募班の採択件数を（各々の配分を減らしてでも）原案以上に増やすべきである**

申請時は 15 件（400 万円/件）を予定していたが、ご助言に従い、20 件（300 万円/件）に採択件数を増大した。2021 年度には 110 件の申請があり、特に上記留意事項で指摘いただいた「弱い相互作用」とは何かに答えるべく、A02 班の採択件数を多く設定した。

### **3. 「参考意見」におけるコメント等**

#### **計画研究 A03-1「腸内共生系における弱い相互作用の理解と材料共生への応用」については、研究計画調書から判断される研究遂行能力に比べて要求予算が過大であるという意見があり、充足率を下げている**

A03-1 計画研究は、腸管粘膜における弱い相互作用の理解を通じて、物質と生体の共生を促す次世代経口免疫製剤『トレロソーム』の創製を目指すものである。頂いたコメントにもある様に、本計画研究は、マテリアルデザインから免疫寛容機構まで一貫通貫で取り組む重要課題であり、本領域の本丸とも位置づけられるものである。本計画班は領域発足後から現時点までの約二年間半で、既に一定以上の業績を蓄積し（原著論文 8 報、特許 1 件、受賞 1 件）、要となる『トレロソーム』の開発にも成功している。この『トレロソーム』は、本計画研究・代表者である森（九州大学）が、腸管免疫系への取込みに適した表面物性と粒径内包される分子を模索して構築し、その内部に、本計画研究・分担者・長谷（慶應義塾大学）が見出した T 細胞誘導因子（*Nature*, 2013）を含む革新的な分子となる。今後の中間評価等で成果が認められた場合には、充足率回復の再検討を強く願う次第である。

#### **総括班のテレビ会議は、その必要性について総括班で慎重に検討することを期待する**

本領域の申請当時には、Zoom など汎用会議アプリでの会議における、いわゆる「のっとり」等の被害がしばしば生じることが報道等で周知されていた。よってこの様な問題を回避するため、テレビ会議システムを総括班経費として計上していた。しかし、領域採択時には、Zoom などのセキュリティ問題もかなり解決しており、ご助言に従い、総括班におけるテレビ会議システムの購入は控えたことをご報告申し上げます。

## 6 研究の進展状況及び主な成果

(1) 及び(2)について、計画研究及びそれと連携している公募研究ごとに、具体的かつ簡潔に記述すること。  
(一つの計画研究及び連携する公募研究で2頁以内)

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか

(2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果について、(計画研究・連携する公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。)

### A01-1 計画研究：弱い相互作用のインターフェースの可視化と生体応答の同時イメージング

#### 1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか

本計画研究においては、マテリアルが最初に接触する生体要素、すなわちマテリアルと生体とのインターフェースである「細胞膜」において、高速ライブセル原子間力顕微鏡 (atomic force microscopy, AFM) を用いてマテリアル、細胞膜分子、細胞膜そのものをまとめて「まるごと」観察し、そのナノレベルでの動態を明らかにすることを目指している。本計画研究は研究領域内の測定拠点としての役割も担っており、上記解析を実行するための基盤整備が大きなミッションとして挙げられた。研究開始初年度及び次年度(実質1年3ヶ月)はその実現に多くの取り組みを行い計画通りの観察・解析のための拠点形成が達成された。中間評価実施時までの進捗状況について、各々の項目毎に報告する。

#### 中間評価実施時までの主な目標と進捗状況

##### A) 領域内測定拠点の基盤構築

初年度は11月からの研究期間であったが、本研究で実施する、細胞表面で生じるマテリアルと細胞表面タンパク質の「弱い相互作用」が生じている現場である細胞膜の動態観察を実現するために必要な、高速ライブセル AFM および蛍光顕微鏡による相関イメージング (correlative light and atomic force microscopy, CLAM) を実装した。また、翌年度以降領域内の測定拠点としての活動が円滑に行えるように、体制整備および予備実験を行った。これらの活動により、マテリアル-生体の「弱い相互作用」の現場の「まるごと」観察が、第二年度早々から可能となった。実際に、2年目からは領域内の測定拠点としての活動が円滑に行えるように、体制整備および予備実験が完了した。

##### B) 細胞膜上における領域内独自マテリアルの高速 AFM 解析

応募時に設定した観察対象は、非天然核酸 (A02-1 山吉)、PEG 等の合成高分子 (A02-2 白石)、腸内細菌とトレロソーム (A03-1 森)、MPS ポリマー (A03-2 荏原) と公募研究が取り組む題材である。計画研究分に関しては A02-1 山吉の非天然核酸およびその担体であるエクソソーム、A03-1 森の開発したナノパーティクルの観察を開始済みで、A03-2 荏原の MPS ポリマーの観察についてはディスカッションを完了し観察開始直前である。さらに、A03-1 は長谷らともマテリアルの細胞内取り込みの1経路であるエンドサイトーシス制御因子のイメージング解析を別途展開中である。公募研究の中では A01 森本(九工大) と pH と細胞膜ナノ動態解析を開始した。また A01 岡本ともリポソームと細胞膜の相互作用解析についてディスカッションを開始し、早期に観察を開始する予定である。以上の通り中間地点(研究開始後2年3ヶ月)で計画の半数以上の取り組みに着手できており、順調と言える。AFM については、ウイルスや種々の外来因子を用いて、柔らかい細胞膜上の  $6.0\ \mu\text{m} \times 4.5\ \mu\text{m} \times 1.0\ \mu\text{m}$  の範囲において、xyz すべての方角に対して 10 nm の等方性空間分解能、また 0.5 フレーム/秒 (2秒に1枚の撮像) の時間分解能を両立した観察系を複数セットアップした。これらの性能確認についても完了し、予定通りのスペックが出ていることを確認した。

分子同定や細胞応答の可視化に欠かせない蛍光顕微鏡については、その分解能を向上するために超解像技術を導入した顕微鏡セットを導入・整備した。また、薄層斜光照明法 (highly inclined and laminated optical sheet microscopy, HILO) により細胞膜頂端膜の一分子イメージングの系を確立し、上記高速ライブ

セル AFM に実装することで、ナノレベルの CLAM 関連イメージング系を確立した。さらに、「弱い相互作用」を CLAM 上でどのように可視化するかについて予備的検討を、ウイルス粒子と細胞膜との関係をモデルに行った。その結果、相互作用がない場合には粒子は細胞膜上にとどまることができないこと、相互作用の強弱により側方拡散係数 (lateral diffusion coefficient あるいは平均 2 乗変位 [mean square displacement; MSD]) が異なることを新たに見出した (論文投稿準備中)。これによりマテリアル一つの解像度で「弱い相互作用」を定量解析する準備が整った。その他、高速ディスク式共焦点顕微鏡 3 機 (うち 2 機は 2 波長同時画像取得可能、2 機は超解像ユニット実装)、全反射顕微鏡 1 機、広視野顕微鏡 1 機も稼働している。これらの機器を活用した共同研究実績は、領域内外で 20 件に及んだ。また、領域共催でこれらの機器を活用し研究のさらなる進展を目指したイメージング講習会を開催した。R5 年度も開催予定。これらの活動を通じて整備したイメージング機器を用いた弱い相互作用の定量解析を継続的に実施し、マテリアル—生体の「弱い相互作用」の現場の「まるごと」観察を加速したい。

## 2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果

### A) 領域内測定拠点の基盤構築

- 全反射顕微鏡を用いて、インスリン分泌を促進するインクレチン GLP-1 放出の瞬間世界で初めて捉えた (*J Diabetes Investig* 2022)。本成果は社会的インパクトも大きく、NHK「あしたが変わるトリセツショー」(2022 年 9 月 29 日 (木)) に出演した (A01 大場)。
- 細胞内共生体ミトコンドリアが、別の細胞内小器官エンドソームとの弱い相互作用を介してエンドソームを成熟化していること、およびその分子機構を解明した (A01 大場: *Cell Rep* 2023、図 2、プレスリリース)。
- 細胞膜近傍局所 pH の計測とその役割解明を目的に、独自開発した膜電位プローブを用いた細胞内 pH 勾配の計測と、イオン耐性株の単離などを通じ、細胞質膜に近いほど pH が高いことを見出した。また、pH 変化による膜動態変化観察を開始した (A01 森本・連携: A01 大場)。

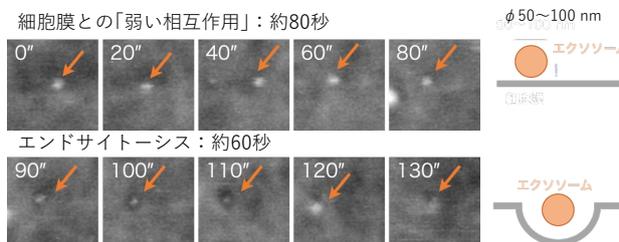
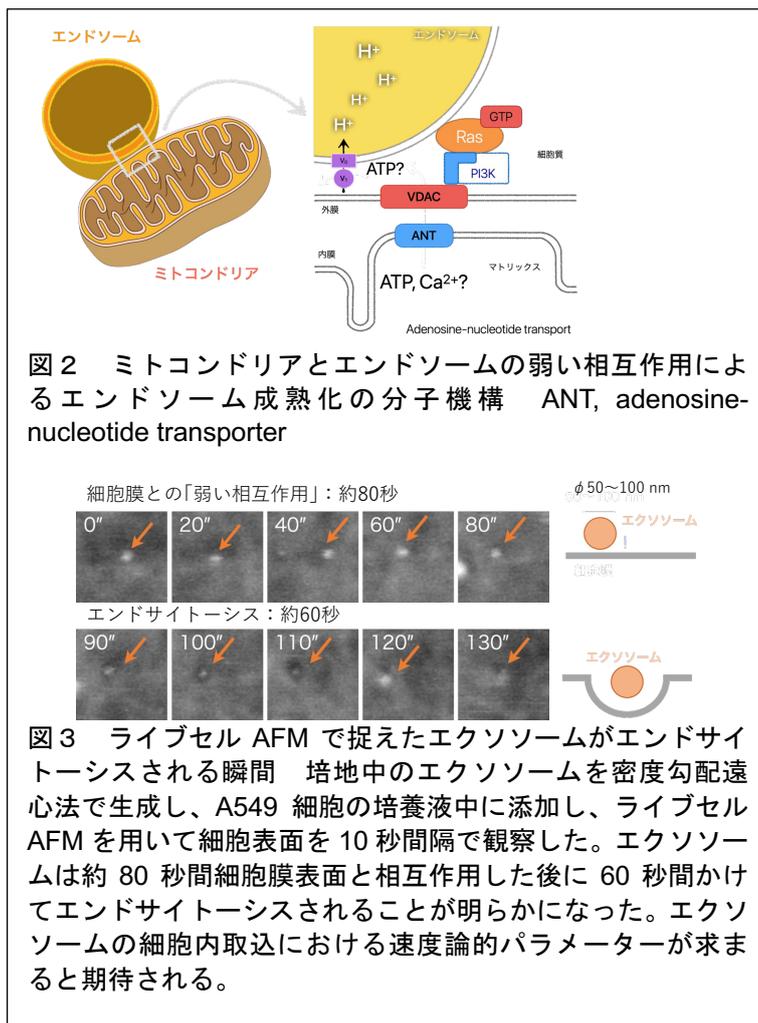


図 3 ライブセル AFM で捉えたエクソソームがエンドサイトーシスされる瞬間 培地中のエクソソームを密度勾配遠心法で生成し、A549 細胞の培養液中に添加し、ライブセル AFM を用いて細胞表面を 10 秒間隔で観察した。エクソソームは約 80 秒間細胞膜表面と相互作用した後に 60 秒間かけてエンドサイトーシスされることが明らかになった。エクソソームの細胞内取込における速度論的パラメーターが求まると期待される。

### B) 細胞膜上における領域内独自マテリアルの高速 AFM 解析

- ライブセル AFM でエクソソームがエンドサイトーシスされる瞬間を世界で初めて捉えることに成功した (A01 大場・連携: A02 山吉、図 3、論文投稿準備中)。
- SARS-CoV2 が細胞内へ取り込まれる過程のリアルタイム観察に成功した (論文投稿準備中)。
- 分子夾雑状態における分子の試行錯誤のリアルタイム 1 分子観察により、生体分子の分子認識システムを微視的解析 (AFM) と巨視的解析 (水晶振動子マイクロバランス法) を同時に行い、両者の結果からタンパク質の堆積状態を議論することに成功した (A01 林)。





1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までに何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにどこまで研究が進展しているのか

核酸医薬は、従来の医薬品では標的にできなかった遺伝子そのものを直接標的に出来るという点で、新たな創薬モダリティとして注目されている。本計画研究ではマテリアルとして「核酸医薬（非天然核酸）」に着目し、核酸医薬が「なぜ免疫原性を示すのか？」について分子レベルで解明することを目指す。領域設定期間内に下記の研究項目を達成し、非天然核酸の物質共生とは何かを解明する。中間評価実施時までの進捗状況について、各々の項目毎に報告する。

中間評価実施時までの主な目標と進捗状況

A) 非天然核酸が免疫原性を引き起こしうる生体間相互作用の精査と定量解析

2012年にFDAに承認された初の全身投与型核酸医薬 Mipomersen は、内在性の核酸センサーに触れないように化学修飾が施された人工核酸が搭載されている。しかし、厳しい安全性試験をクリアしたにも関わらず、自然免疫応答に起因すると考えられる「炎症反応」や「抗核酸物抗体の産生」が確認され、欧州では承認に至らなかった。そこで中間評価実施時までの目標として、以下について検討した。

**非天然型核酸（Mipomersen）を認識する核酸センサー分子の同定：**Mipomersen を認識しうる核酸センサーが明らかとなっていないため（図6）、この探索と同定を目指した。まず、野生型マウス由来線維芽細胞に対して Mipomersen を細胞内導入し、I型インターフェロンをはじめとする自然免疫応答をqPCRにより検証した結果、RIG-IやMDA5（RNAセンサー）やcGAS（二重鎖DNAセンサー）が候補として示された。さらにこれら核酸センサーの遺伝子欠損マウスから線維芽細胞を樹立し、この細胞に対して前述と同様に Mipomersen を細胞内導入したところ、cGAS欠損およびSTING（cGASの下流でcGAMPによって活性化）欠損細胞によってもI型インターフェロン応答が欠如した。cGASは二重鎖DNAを典型的なリガンドとして認識することが知られていたが、我々の研究から Mipomersen と標的RNAによって形成される人工核酸・RNAハイブリッド2重鎖核酸が新たなcGASのリガンドとなることが初めて見出された。今後さらに、cGASと人工核酸・RNAハイブリッド核酸との弱い相互作用の解析を推進し、研究期間内に副作用低減のための核酸認識回避モデルを提唱したい。

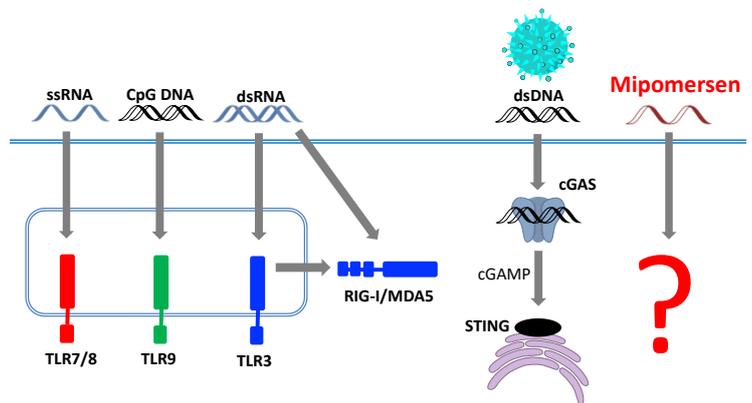


図6 細胞内に存在する核酸センサー

**Mipomersen に対する抗体産生系の構築：**非天然核酸に対する抗体産生の作用機序ならびに責任分子の同定のため、Mipomersen を認識する抗体の産生系の構築を行った。既報（*J. Clin. Invest.* 1996）を参考に様々な化学修飾核酸を合成し準備した。さらに、PEGリポソームやメチル化BSAを核酸輸送担体とした投与方法についても検討した。その結果、Mipomersen 単独を皮下あるいは皮内に長期（数ヶ月以上）に渡って投与した場合にのみ、抗 Mipomersen 抗体の産生が認められた。抗 Mipomersen 抗体を産生するハイブリドーマの獲得にも成功したため、今後、抗 Mipomersen 抗体が非天然核酸の「何を」を認識しているのか、詳細に検討予定である。

B) エクソソーム膜表面に存在する HLA-G が入力する免疫抑制シグナルの解明

細胞外小胞の一種であるエクソソームの膜上には、HLA-G と呼ばれるテトラスパニンが存在する。HLA-G は胎盤に発現している主要組織適合遺伝子複合体（MHC）の一種であり、免疫抑制シグナルを入力する「免疫受容体抑制性チロシンモチーフ（ITIM）」を下流に有することが知られている。我々はこの ITIM シグナルを利用することで、「免疫原性の高い核酸」であっても免疫反応を惹起せずに細胞内への導入を可能とする「エクソソーム随伴導入型・薬物導入システム」を開発した（*Pharmaceutics* 2020、特許第7193083号）。中間評価実施時までの目標として、以下について検討した。

**HLA-G のリガンド探索**：一般的に HLA-G はリガンドタンパク質と  $\mu\text{M}$  オーダーの「弱い相互作用」を介して結合していることが知られている。HLA-G のリガンドとして様々なタンパク質が報告されているが、エクソソーム膜表面に存在する HLA-G に対して免疫抑制シグナルを入力するリガンド分子は報告されていない。このため、そのリガンドの探索を行った。HLA-G のリガンドとして報告されている様々なタンパク質のリコンビナント体を用い阻害実験を行った結果、LILAB1/B2 を用いた場合に免疫抑制シグナルが阻害されることが見出された。今後、両者のより詳細な結合形態を物理化学的に解析し、HLA-G が入力する免疫抑制シグナルを解明する。

### C) 人工核酸の物質共生を達成する新たな技術の創出

核酸医薬の物質共生の達成のため、中間評価実施時までの目標として、以下について検討した。

**免疫細胞の活性化状態を調整することが可能な核酸医薬の開発**：mRNA 分解酵素である Regnase-1 は炎症に関連する遺伝子を標的とし、免疫細胞の活性化抑制に必須の分子であることから、免疫制御の治療標的であると考えられている。しかしながら、Regnase-1 がどのように標的配列と相互作用しその分解を誘導するかについては不明な点が多い。本項目では新たに Regnase-1 mRNA の 5' 上流に存在する UAUU モチーフが mRNA 不安定性要素であることを見出した。さらに、これまで困難であった全長 Regnase-1 タンパク質の精製に成功し、このタンパク質が mRNA 分解能を発揮することを確認した。今後、タンパク質-RNA 相互作用を詳細に解析し、Regnase-1 による内因性 mRNA の分解機構の解析を推進する

**核酸医薬の毒性低減のための新たな技術開発(BROTHERS 技術)**：核酸医薬における毒性の原因として、I) タンパク質との非特異的相互作用に代表されるハイブリダイゼーションに依存しない相互作用と、II) 核酸医薬が無関係な RNA に結合するハイブリダイゼーション依存性の相互作用、この2つのオフターゲット相互作用が要に存在する。そこで、これらいずれのオフターゲット相互作用をも同時に低減可能な「BROTHERS 技術」の開発に成功した。BROTHERS 核酸は核酸医薬に対して「弟鎖」と呼ばれる特殊な相補鎖を添えたナノ構造体であり、核酸の非平衡熱力学を利用して2つのオフターゲット機序の同時回避を実現した。

## 2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果

### A) 非天然核酸が免疫原性を引き起こしうる生体間相互作用の精査と定量解析

- cGas が Mipomersen を認識する核酸センサーであることを見出されたため、他の非天然核酸についても当てはまるか検証し、データを速報として纏めている (A02 山吉・植畑)。
- 抗 Mipomersen 抗体の産生系の構築とハイブリドーマの獲得に成功した。抗 Mipomersen 抗体を得た後、X 線結晶構造解析により、抗 Mipomersen 抗体が Mipomersen のどの化学構造を認識しているか明らかにしようとしている (A02 山吉・連携：A02 清水)。
- 物質共生に関与する遺伝子制御機構解明のため、1 細胞レベルでの光遺伝子編集を可能とする様々な新規光架橋性核酸を開発し、国際学術雑誌に研究成果を報告した (A02 山吉: *ChemBioChem* 2023, *Chem. Pharm. Bull* 2022、特願 2022-206081 など)。

### B) エクソソーム膜表面に存在する HLA-G が入力する免疫抑制シグナルの解明

- HLA-G とリガンド分子 (LILA B1/B2) との相互作用の物理化学的な解析を進めている (A02 山吉・連携：A01 前仲)。
- エクソソーム上の HLA-G と リガンド分子 (LILAB1/B2) との相互作用を測定可能とする AFM 装置を構築している (A02 山吉・連携：A01 大場)。

### C) 人工核酸の物質共生を達成する新たな技術の構築

- 転写調節因子である *Nfkbiz* mRNA が、Regnase-1 と Regnase-3 の最も重要な標的遺伝子であり、上述のステムループ構造を同定することにより、その 2 次構造の破壊を誘導する核酸医薬を考案した (A02 植畑： *Sci. Transl. Med.* 2022、特願 2022-088931, Manuscript under revision)。
- 「BROTHERS 技術」の開発により、核酸医薬のオフターゲット機序を回避することを実現した (A02 山本： *Preprint from Research Square* 2023、特願 2021-198890)。

1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時まで  
にどこまで研究が進展しているのか

本研究では、特異的かつ低親和性相互作用を起点とする生体応答を解明することにより、物質共生とは何かを紐解くことを目指す。その中で、合成高分子ポリエチレングリコール (PEG) と抗 PEG 抗体に着目し、**特異的相互作用を起点として、マテリアルと生体との協働的な分子認識作用を明らかにすることが重要**と考えている。すなわち、生体認識の分子認識作用はリガンド—受容体、抗原—抗体といった言葉に集約されてきたが、本研究では、**特異的相互作用が生じることによりもたらされる微小領域の界面現象に着目し、その結果引き起こされる新たな分子認識作用の理解と生体応答と結ぶことで新たな学術領域を拓く**と考えている。この微小空間を「物質共生の場」として定義し、物質共生の場の観点から物質共生を物理化学的な相互作用として記述する。実施状況、進捗状況について下記 2 点に述べる。

**中間評価実施時までの主な目標と進捗状況**

A) PEG に示される特異的、かつ弱い相互作用の特徴の解明

- 1 **PEG が抗 PEG 抗体に示す作用** 様々な抗 PEG 抗体 (抗体クラス、認識部位) を用い、PEG と抗 PEG 抗体との相互作用を評価し、PEG と抗 PEG 抗体の基となる相互作用は疎水性相互作用であることを確認した。PEG に示される疎水性相互作用は非 PEG 免疫性 IgM 抗体に対しても抗 PEG IgM 抗体と同等の低い親和性をもって作用することを見出した。これは、**抗原結合部位以外に汎用性の高い (選択幅の広い) 作用が関与していることを示唆している。**
- 2 **抗 PEG 抗体に対する PEG 分子量依存性と多価の影響** 抗 PEG 抗体と分子量 2k~1,000k の PEG との相互作用評価より、分子量依存的に結合親和性が高くなることが示された (図 7)。また、抗 PEG IgG 抗体は PEG に対して、抗 PEG IgM 抗体よりも高い親和性を示した。一方、抗 PEG 抗体と PEG との X 線構造解析により両分子の接触面積が狭く (5-600 Å<sup>2</sup>)、結合親和性が低いことが示されていることから、同抗体と PEG との結合親和性の向上が単位接触面積あたりのエネルギー密度の増加よりも、**高分子量 PEG が多価的に作用し、見かけ上の結合親和性が高くなっていると考えられた。**また、解離が速く免疫複合体形成が認められないことを確認した。1、2 から得られる低親和性という特徴を利用し、血清から PEG と相互作用する抗体抽出法を確立した。

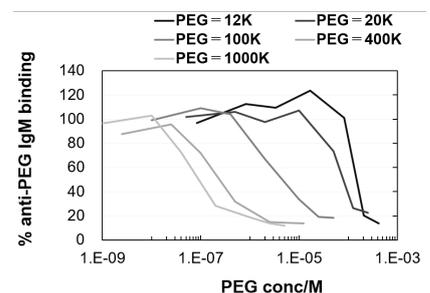


図 7 異なる分子量 PEG による抗 PEG IgM 抗体の結合阻害実験 \*PEG 添加無し=100%結合とした。(高分子量 PEG は阻害効果が高い。)



### 1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までに何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにどこまで研究が進展しているのか

本研究では、物質共生を実現するメカニズムとして「免疫寛容」の誘導に注目した。研究の対象として、体内で最大かつ免疫寛容を誘導しやすい免疫系として知られる腸管免疫系を選んだ。腸管免疫系において、免疫寛容を誘導する際に働く、物質と免疫系の「弱い相互作用」の実体を明らかにするとともに、これを物質共生に活用した製剤「トレロソーム」の開発を行った。中間評価実施時までの進捗状況について、各々の項目毎に報告する。

#### 中間評価実施時までの主な目標と進捗状況

##### A) 可溶性タンパク質および微粒子ライブラリーの腸管上皮の取り込み経路の評価

樹状細胞やマクロファージには、マンノースに対する受容体として、CD206（マンノース受容体）と CD209a（DC-SIGN）が存在する。最近、マンノースのポリマーであるマンナンにより、樹状細胞を刺激すると、免疫寛容性の樹状細胞が誘導されることが報告された。マンノースは、自己タンパク質の N 型糖鎖に含まれており、N 型糖鎖が脱シアル化された際に現れる。細胞外タンパク質は、その寿命を終えるまでの間に、Lys の糖化や Asn の脱アミノ化をはじめとする種々の化学修飾が起こる。これらの「劣化した」自己タンパク質に対して、免疫が活性化しないための安全装置として、マンノースに対する免疫寛容が誘導されるのは合理的であろう。食物抗原タンパク質にはマンノースを含むものがある。そこで、マンノースは経口免疫寛容を誘導する鍵ではないかと仮説を立てた。マンノースからなるタンパク質微粒子の調製法として、酵母細胞壁に由来するマンノプロテインと任意のタンパク質を加熱変性に伴う自己組織化によりナノ粒子化する方法を開発した（項目 B 参照）。得られたマンノプロテイン被覆ナノ粒子について、*in vivo* で取り込みの責任細胞の同定を試みた。その結果、小腸下部の粘膜固有層に存在する樹状細胞のサブセットである CD11c<sup>hi</sup>MHCII<sup>hi</sup> および CD11c<sup>int</sup>MHCII<sup>int</sup> 細胞への取り込みが観察された。

一方で、パイエル板にもこれらの細胞は存在するが、ナノ粒子の取り込みはほとんど観察されなかった。パイエル板に存在する M 細胞は、マイクロメートルオーダーの微粒子を取り込む経路であることが知られている。本研究では 100 nm 程度のナノ粒子を用いているため、パイエル板 M 細胞経路ではなく、腸上皮細胞の間隙から樹状突起を伸ばす CX3CR1<sup>high</sup> マクロファージを介して、上記の樹状細胞サブセットに管腔抗原を受け渡す経路の重要性が示唆された。そこで、これを *in vitro* で検証するために CX3CR1<sup>high</sup> マクロファージの培養系を確立した。すなわち、骨髄由来血球系細胞を RXR リガンドで処理することで、CX3CR1<sup>high</sup> マクロファージが効率良く分化誘導することを見出した。

以上、本項目は当初計画どおりに進んでいる。今後は、マンノプロテイン被覆ナノ粒子の CX3CR1<sup>high</sup> マクロファージによる取り込みおよび免疫寛容性樹状細胞の誘導において、いずれの受容体が関与しているかを明らかにする。これにより、免疫寛容誘導の際の「弱い相互作用」の実体の一つを明らかにする。

##### B) 効率的な免疫寛容を誘導する「トレロソーム」の開発と、物質共生に対する有用性の検証

腸管で免疫寛容を誘導するトレロソームとして、①ポリビニル酪酸ナノ粒子、②マンノプロテイン被覆ナノ粒子に加えて、さらに 3 種（特許出願前のため伏せる）の合計 5 種を検討している。

①ポリビニル酪酸ナノ粒子について顕著な成果を得た。酪酸は腸内細菌の代謝物として腸内に高濃度で存在し、腸管において、寛容誘導の促進や抗炎症に寄与することが知られている。しかし、酪酸は標的となる腸管のリンパ節への送達が困難であった。我々は、酪酸をポリビニル酪酸としてナノ粒子化することによりこれを解決した。ナノ粒子化により、消化液に対する耐性が付与されるとともに、腸管において、酪酸を適度な濃度で徐放させることに成功した。この粒子を炎症性腸疾患のモデルマウスに経口投与したところ、抗炎症効果を示すことがわかった。また、ナノ粒子に抗炎症ビタミンを内包したところ、その効果が増強することが示された。

②マンノプロテイン被覆ナノ粒子について顕著な成果を得た（図 9）。マンナンは、樹状細胞上に存在する受容体により認識され、免疫寛容性の樹状細胞を誘導することが知られている。本研究では、出芽酵

母の細胞壁に由来するマンノプロテインについて、抗原タンパク質との混合ナノ粒子を作製する方法を確立した。本法はタンパク質の加熱・変性に伴う自己組織化を利用しており、粒径の揃ったナノ粒子を簡便かつ大量に得ることができる。また、本法は種々の抗原タンパク質に適用可能という一般性がある。得られたナノ粒子は、*in vitro* および *in vivo* で抗原特異的に制御性 T 細胞を誘導した。そこで、このナノ粒子の免疫寛容誘導能を喘息モデルマウスの治療効果として評価したところ、素抗原では有意な効果が見られなかったが、本研究項目で開発したナノ粒子では、顕著な治療効果が確認された。また、血中 IgE の低下、肺液中の Th2 サイトカインの低下および炎症細胞（好酸球、好中球）の遊走数の低下が見られ、Th2 経路の抑制と制御性 T 細胞の誘導により、治療効果を示すことがわかった。以上より、マンノプロテイン被覆ナノ粒子は、抗原タンパク質との「物質共生」を達成する方法として有効であることが示された。

当初計画以上の成果が得られた。今後、トレロソームの作用機序を詳しく調べることでより強い免疫寛容誘導を目指すとともに、トレロソームの免疫寛容誘導剤としての実用化を目指す。

## 2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果

### A) 可溶性タンパク質および微粒子ライブラリーの腸管上皮の取り込み経路の評価

- ▶ マンノプロテイン被覆ナノ粒子について、*in vivo* におけるナノ粒子取り込みの責任細胞を同定した。成果は論文二報にまとめ、一つは受理され (*J Coll Interf Sci* (IF 9.97))、二つ目は査読結果を受け修正中である (*Biomaterials* (IF12.5))。また、関連特許を国内出願した。

### B) 効率的な免疫寛容を誘導する「トレロソーム」の開発と、物質共生に対する有用性の検証

ポリビニル酪酸ナノ粒子について、それ自体が炎症性腸疾患モデルに対して抗炎症効果のあることを示した。成果は、論文 3 報にまとめた (*Prog. Nat. Sci. Mater. Int.* 2020; *ACS Applied Bio Mater.* 2021; *polymers* 2021)。

- ▶ B 細胞を標的とした免疫寛容誘導に取り組んでいる。すなわち、病原性 B 細胞をクローン特異的に傷害するタンパク質製剤である。B 細胞を傷害するために抗がん剤を用いることを考えた。病原性のナイーブ B 細胞およびメモリー B 細胞は、静止期にあるため、細胞周期に依存する抗がん剤は効かない。そこで、まず前段階として、B 細胞が抗原刺激により静止期から追い出されて、抗がん剤感受性となることを *in vitro* で証明した (*Biol. Pharm. Bull.* 2022)。(連携：A03 田中)
- ▶ ナイーブ B 細胞受容体の PEG 認識機構に関する研究で顕著な成果を得た。これまで 3 種の抗 PEG 抗体について、PEG 認識のメカニズムの結晶構造が報告されているが、いずれも抗体は親和性成熟のプロセスを経て得られた PEG に対して「強い相互作用」をする抗体である。物質共生を達成するためには、抗体を産生せず、免疫系に「無視」されるポリマーが必要であるが、その分子設計の指針は不明である。我々は親和性成熟する前のナイーブな B 細胞受容体が PEG を「弱い相互作用」で認識する機構を明らかにすることを目指した。T 非依存的に産生された抗 PEG 抗体は、ナイーブ B 細胞受容体と同一の構造のはずである。そこで、タンパク質を含有しな PEG リポソームでマウスに抗体を産生させたところ、得られた抗体の配列には変異がなく、ナイーブ B 細胞受容体の配列と同一であることがわかった。これが PEG を認識するメカニズムを結晶構造と MD シミュレーションから明らかにした。B 細胞受容体の認識を回避するポリマーの分子設計の戦略を示すことができ、論文投稿中である (連携：A01 北尾、林、前仲、A02 白石、清水)。

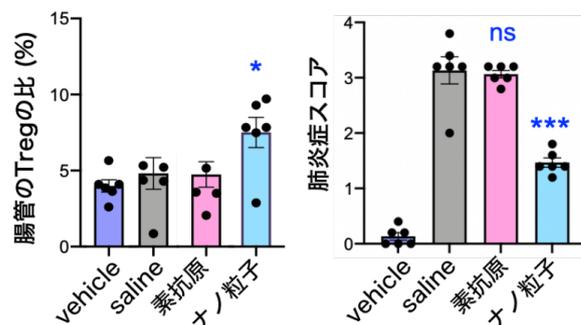
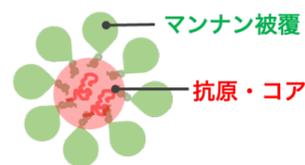


図9. マンノプロテイン被覆ナノ粒子の構造 (上) と、マウスに経口投与した際の免疫寛容誘導効果 (下) (Treg の誘導と、肺炎モデルの治療効果)。

1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までどこまで研究が進展しているのか

本研究では、アポトーシス細胞が有する免疫寛容効果において、細胞膜リン脂質成分の一つであるフォスファチジルセリンが担う役割を明らかにする。具体的には、合目的にフォスファチジルセリンを模倣した新規高分子材料を設計し、免疫細胞との相互作用と抗炎症メカニズムを明らかにする計画である。そのために、フォスファチジルセリン模倣分子の一次構造（モノマー設計）、二次構造（ポリマー設計）、三次構造（粒子設計）を精密に設計・制御し、免疫細胞との相互作用の“強さ”を定量的に評価することに挑戦すると同時に、ターゲットとなるレセプターを同定する。それらの知見をもとに、免疫寛容に最適な合成高分子の設計法を確立する。中間評価実施時までの主な目標と進展については、以下の通りである。

中間評価実施時までの主な目標と進捗状況

A) 生体模倣ポリマーの設計

アポトーシス細胞膜表面に存在するリン脂質成分であるフォスファチジルセリン（PS）基を有する新たな高分子、2-methacryloyloxyethyl phosphorylserine (MPS) の設計法を構築する（図 10）。その結果、hydroxyethylmethacrylate (HEMA) を出発物質として DNA の固相合成で用いられるフォスフォロアミダイト試薬の存在下でセリンを側鎖に反応させることに成功した。この MPS モノマーを高分子重合し、最終的に脱保護することで MPS ポリマーを得た。

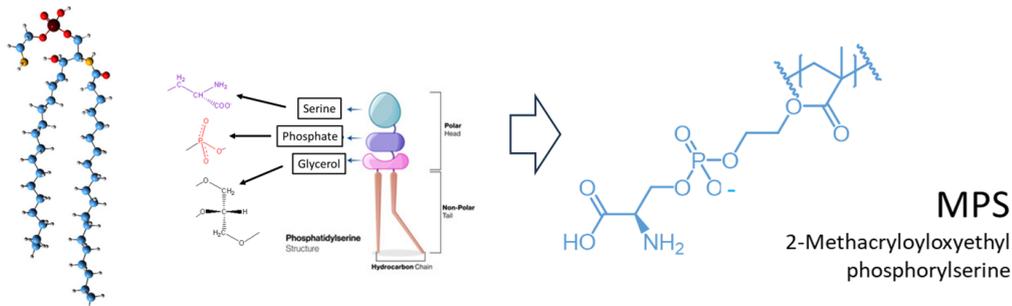


図10 本計画研究(A03-2)で設計するアポトーシス細胞膜模倣ポリマー

B) MPS の 1 次構造、2 次構造、3 次構造制御（図 1 1）

MPS の 1 次構造、2 次構造、3 次構造制御を行う。まず、MPS 内のグリセロール構造の異なるモノマーの分子設計を行った結果、エチル、プロピル、ブチル型の MPS モノマー（MePS、MpPS、MbPS）の合成を行った。これによってフォスファチジルセリンレセプターとの相互作用のメカニズムを明らかにすることができる。また、細胞膜リン脂質成分の大部分を占めるフォスファチジルコリン（PC）基を模倣した 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) との共重合体を作製することで、PS と PC を有するポリマーの設計を行った。また、MPS と疎水性モノマーを共重合することで、よりアポトーシス細胞断片に近い数 100nm の粒子の設計にも成功した（連携：A01 望月）。この粒子を用いることで、マクロファージやミクログリア細胞への取り込み挙動などを可視化することが可能となる。さらに、炎症部位のみで抗炎症効果を発現するような材料設計にも取り組んだ。その結果、シッフ塩基形成を用いて PS 基を保護することで、低 pH 環境のみで PS を露出させることに成功した。

C) MPS ポリマーの抗炎症効果の検証（図 1 1）

Lipopolysaccharide (LPS) で刺激したマクロファージおよびミクログリア細胞に MPS ポリマーを加えることで、MPS ポリマーが有する抗炎症効果の検証を目指す。その結果、濃度依存的に抗炎症性サイトカイン（IL-6 など）の産生量が下がり、逆に抗炎症性サイトカイン（IL-10 など）の産生量が上昇する結果となった。これはいわゆる生体適合性ポリマーの作用（炎症を起こさせない）とは大きく異なり、積極的に炎症を抑えるアクティブな働きを示す結果となった。さらに、LPS 刺激の前に MPS ポリマーを加えることで、高い抗炎症効果が得られることを明らかとした。また、グリセロール構造の異なる 3 つのモノマー（MePS、MpPS、MbPS）に関しては、抗炎症効果の優位な差は見られなかったが、MPC との共重合体に関してはより高い抗炎症効果を示した。これは、アポトーシス細胞膜にはフォスファチジルセリ

ンの他、フォスファチジルコリンも存在するため、よりアポトーシス細胞を模倣できたためと考えられる。また、粒子化した MPS ポリマーはマクロファージの貪食を加速することで、より高い抗炎症効果を示す結果となった。また、マウスの脳内炎症モデルを用いて MPS 粒子の抗炎症効果を調べた結果、抗炎症型 (M1 型) のマーカーである inducible nitric oxide synthase (iNOS) の産生量が下がり、抗炎症型 (M2 型) のマーカーである arginase-1 (Arg-1) の産生が上昇し、アルツハイマー病の抑制とも関連が強い peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPR $\gamma$ ) の発現が上昇したことから、MPS ポリマーの脳内炎症疾患に対する治療効果が期待できる (連携: A03 中川)。

#### D) MPS ポリマーの関与するレセプターの解明 (図 1 1)

MPS ポリマーと相互作用する分子を同定するため、マクロファージに MPS ポリマーを認識させたのちに膜成分を抽出して、MPS ポリマー結合型の蛍光色素の近接空間で目的分子をラベル化し、ラベル化タンパク質の質量分析を行った (連携: A02 佐藤)。その結果、Myo1c や Myo1g などのファゴサイトーシスに関連した分子や、Eea1 や Tm9sf4 などのエンドソーム関連分子などが候補として挙がってきた。今後は抗炎症性に関連する TIM4 や MER などの分子を中心に探索を行う。

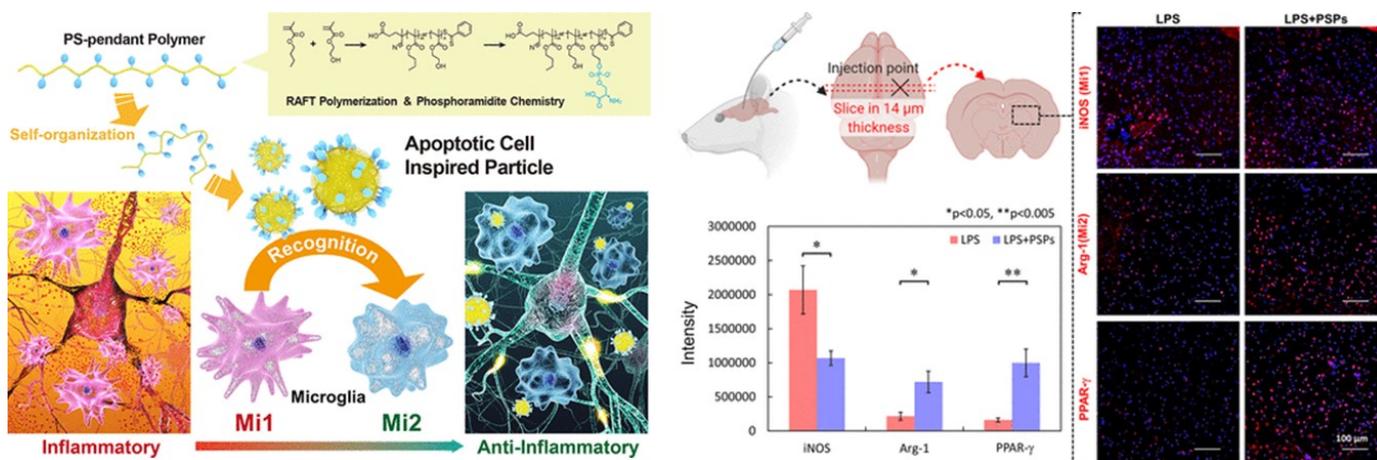


図 1 1 本計画研究 (A03-2) における研究成果の一部

## 2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果

### A) 生体模倣ポリマーの設計および構造制御

- ポリマーとタンパク質との複合化を行い、ポリマー構造とタンパク質の活性との関連を明らかとした。これらの知見から、MPS ポリマーの抗炎症効果に与える分子設計指針が明確になった (連携: A01 望月: *Polymers* 2022)。
- 抗炎症成分であるインドキシル硫酸と高分子複合体との相互作用を明らかとした (*Molecules* 2022)。
- 高分子と薬物との相互作用を外部刺激で制御することで、生体内で任意のタイミングで薬効を発揮する分子設計に成功した (*Science and Technology of Advanced Materials* 2021)。

### B) MPS の抗炎症効果の検証

- マウスの脳内炎症モデルを用いて MPS 粒子の抗炎症効果を調べた結果、抗炎症型 (M1 型) のマーカーである inducible nitric oxide synthase (iNOS) の産生量が下がり、抗炎症型 (M2 型) のマーカーである arginase-1 (Arg-1) の産生が上昇し、アルツハイマー病への抑制とも関連が強い peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPR $\gamma$ ) の発現の上昇を世界で初めて明らかにした。MPS の脳内炎症疾患に対する治療効果が期待できる。(連携: A03 中川: *ACS Macro Letters* 2022)。
- 高分子材料の流動性と細胞周期や炎症性サイトカインの発現に関する関係性を明らかとした (*International Journal of Molecular Science* 2022)。

### C) MPS レセプターの解明

- MPS と相互作用する分子を同定するため、MPS ポリマー結合型の蛍光色素の近接空間で目的分子をラベル化する手法を確立した (連携: A02 佐藤)。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、主催シンポジウム等の状況。令和5年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 研究項目 A01 【計画研究】

#### 【原著論文】（代表的なものを抜粋）

1. A. Furukawa, Y. Shuchi, J. Wang, P.P Guillen, S. Ishizuka, M. Kagoshima, R. Ikeno, H. Kumeta, S. Yamasaki, T. Matsumaru, T. Saitoh, \*K. Maenaka, Structural basis for plastic glycolipid recognition of the C-type lectin Mincle relevant for adjuvant development. *Structure*, (2023) in press.
2. A.O. Satoh, Y. Fujioka, Y. S. Kashiwagi, A. Yoshida, M. Fujioka, H. Sasajima, A. Nanbo, M. Amano, \*Y. Ohba, Interaction between PI3K and the VDAC2 channel tethers Ras-PI3K-positive endosomes to mitochondria and promotes endosome maturation. *Cell Reports*, 42, 112229 (2023)
3. T. Tamura, J. Ito, K. Uriu, J. Zahradnik, I. Kida, Y. Anraku, H. Nasser, M. Shofa, Y. Oda, S. Lytras, N. Nao, Y. Itakura, S. Deguchi, R. Suzuki, L. Wang, B.M. Monira, S. Kita, H. Yajima, J. Sasaki, K. Sasaki-Tabata, R. Shimizu, M. Tsuda, Y. Kosugi, S. Fujita, L. Pan, D. Sauter, K. Yoshimatsu, S. Suzuki, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, Y. Yamamoto, T. Nagamoto, G. Schreiber, K. Maenaka, Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, T. Hashiguchi, T. Ikeda, T. Fukuhara, A. Saito, S. Tanaka, K. Matsuno, K. Takayama, \*K. Sato, Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants. *Nat. Commun.*, 14, 2800 (2023)
4. H. Irie, K. Morita, M. Matsuda, M. Koizumi, \*S. Mochizuki, Tyrosinase-related protein2 peptide with replacement of N-Terminus residue by cysteine binds to H-2Kb and induces antigen-specific cytotoxic T lymphocytes after conjugation with CpG-DNA. *Bioconjugate Chem.*, 34, 433–442 (2023)
5. Y. Fujioka, S. Kashiwagi, A. Yoshida, A.O. Satoh, M. Fujioka, M. Amano, Y. Yamauchi, \*Y. Ohba, A method for the generation of pseudotyped virus particles bearing SARS coronavirus spike protein in high yields. *Cell Struct. Funct.*, 47, 43-53 (2022)
6. R. Tsuji, S. Ogata, \*S. Mochizuki, Interaction between CD44 and highly condensed hyaluronic acid through crosslinking with proteins. *Bioorg. Chem.*, 121, 105666 (2022)
7. A. Tsuzuki, Y. Fujioka, A. Yoshida, S. Kashiwagi, M. Amano, T. Hira, A. Nakamura, H. Miyoshi, T. Atsumi, \*Y. Ohba, Direct visualization of glucagon-like peptide-1 secretion by fluorescent fusion proteins. *J. Diabetes Investig.*, 13, 1134-1139 (2022)
8. K. Yumoto, T. Arisaka, K. Okada, K. Aoki, T. Ose, T. Masatani, M. Sugiyama, N. Ito, H. Fukuhara, \*K. Maenaka, Characterization of single-chain Fv fragments of neutralizing antibodies to rabies virus glycoprotein. *Viruses*, 13, 2311 (2021)
9. N. Fujiwara, H. Izumi, R. Kira, Y. Morimoto, \*S. Mochizuki, K. Sakurai, Binding assay of human Dectin-1 variants to DNA/ $\beta$ -glucan complex for active-targeting delivery of antisense DNA. *Carbohydr. Res.*, 500, 108219 (2021).

#### 【総説・著書】

1. 藤岡容一郎、天野麻穂、大場雄介、『ウイルスの細胞侵入を視る』医学のあゆみ、280, 922-925 (2022)
2. \*S. Mochizuki, N. Miyamoto, K. Sakurai, “Oligonucleotide delivery to antigen presenting cells by using schizophyllan” *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 42, 100434 (2022)

#### 【主催シンポジウム】

1. K. Maenaka, et al., ‘1st Material Symbiosis International symposium, 3rd GI-CoRE/GSD International symposium’, Hokkaido University, 30<sup>th</sup> March, 2023
2. 大場雄介 他 ‘Imaging Boot Camp 2022’, 北海道大学、2023年1月16–20日
3. 大場雄介 他 ‘Imaging Boot Camp 2021’, オンライン、2021年9月7–9日

#### 【産業財産権（特許）】

1. 大場雄介、藤岡容一郎、「シュードタイプウイルス集団及びその製造方法」特願 2021-125781（出願人：北海道大学）

## 【アウトリーチ活動】

1. 前仲勝実 『新型コロナウイルス感染症治療薬の基礎 (第 404 回 ICD 講習会)』 出島メッセ、2022 年 11 月 16 日
2. 前仲勝実 『新型コロナ治療薬の開発: 北大創薬センターの取り組み (北海道大学公開講座)』 北海道大学、2022 年 7 月 14 日
3. 望月慎一 他 『北九州サイエンスガールプロジェクト (北九州市立大学公開講座)』 北九州市立大学、2021 年 10 月 2, 9, 16 日

## 研究項目 A01 【公募研究】

### 【原著論文】(代表的なものを抜粋)

1. G.V. Latag, T. Nakamura, D. Palai, E.A.Q. Mondarte, \*T. Hayashi, Investigation of three-dimensional bacterial adhesion manner on model organic surfaces using quartz crystal microbalance with energy dissipation monitoring. *ACS Appl. Bio Mater.*, **6**, 1185-1194 (2023)
2. Y. Yamaoki, T. Nagata, K. Kondo, T. Sakamoto, S. Takami, \*M. Katahira, Shedding light on the base-pair opening dynamics of nucleic acids in living human cells. *Nat. Commun.*, **13**, 7143 (2022)
3. O. Eladl, Y. Yamaoki, K. Kondo, T. Nagata. \*M. Katahira, Detection of interaction between an RNA aptamer and its target compound in living human cells using 2D in-cell NMR. *Chem. Commun.*, **59**, 102-105 (2022)
4. H. Hashimura, \*Y.V. Morimoto, Y. Hirayama, M. Ueda, Calcium responses to external mechanical stimuli in the multicellular stage of Dictyostelium discoideum. *Sci. Rep.*, **12**, 12428 (2022)
5. D.P. Tran, Y. Taira, T. Ogawa, R. Misu, Y. Miyazawa, \*A. Kitao, Inhibition of the hexamerization of SARS-CoV-2 endoribonuclease and modeling of RNA structures bound to the hexamer. *Sci. Rep.*, **12**, 3860 (2022)
6. M.M. Sobeh, \*A. Kitao, *J. Chem. Inf. Model.*, **62**, 1294-1307 (2022).
7. D. Palai, H. Tahara, S. Chikami, G. Latag, S. Maeda, C. Komura, H. Kurioka, \*T. Hayashi, Prediction of serum adsorption onto polymer brush films by machine learning. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **8**, 3765-3772 (2022)
8. Y. Arai, \*T. Hayashi, Characterization of polymerized layer of alkylsilane on surfaces of silica filler materials by force spectroscopic measurements using atomic force microscope. *Sensors and Materials.*, **34**, 3959-39565 (2022)
9. \*T. Minamino, Y.V. Morimoto, M. Kinoshita, \*K. Namba, Membrane voltage-dependent activation mechanism of the bacterial flagellar protein export apparatus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **118**, e2026587118 (2021)

### 【総説・著書】

1. \*A. Kitao, “Molecular Simulation to Investigate Open–Close Motion of a Flagellar Export Apparatus Protein FlhAc” *Methods Mole. Biol.*, **2646**, 27-34 (2023)
2. Y.V. Morimoto, T. Minamino, “Measurements of the ion channel activity of the transmembrane stator complex in the bacterial flagellar motor. Bacterial and Archaeal Motility” *Methods Mole. Biol.*, **2646**, 83-94 (2023)
3. 林智広, 『表面・界面科学の手法による生体分子・細胞と人工材料の界面の分子プロセスの解析』 バイオマテリアル生体材料一、**40**, 38 (2022)
4. 片平正人, 『NMR で迫るヒト生細胞中の核酸分子の挙動と木質バイオマスの超微細構造』 海洋化学研究、**35**, 43-49 (2022)
5. 林智広, 『表面・界面・情報科学の融合による抗付着性コーティング材料の設計』 日本金属学会会報「まてりあ」 61, 1-4 (2022)

## 研究項目 A02 【計画研究】

### 【原著論文】(代表的なものを抜粋)

1. J. Nakao, Y. Mikame, H. Eshima, T. Yamamoto, C. Dohno, T. Wada, \*A. Yamayoshi. Unique crosslinking properties of psoralen-conjugated oligonucleotides developed by novel psoralen N-hydroxysuccinimide esters. *ChemBioChem*, e202200789 (2023)
2. B. Osman, Z. Wang, K. Shiraiishi, M. Yokoyama, \*Y. Matsumura, Precipitation of insoluble fibrin in the brains of Alzheimer’s disease model mice. *J. Blood Disorders*, **10**, (2023)
3. A. Kojima, J. Nakao, N. Shimada, N. Yoshida, Y. Abe, Y. Mikame, T. Yamamoto, T. Wada, \*A. Maruyama, \*A. Yamayoshi, Selective photo-crosslinking detection of methylated cytosine in DNA duplex aided by a cationic comb-type copolymer. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **8**, 1799-1805 (2022)
4. K.M. Tse, A. Vandenbon, X. Cui, T. Mino, T. Uehata, K. Yasuda, A. Sato, T. Tsujimura, F. Hia, M. Yoshinaga, M.

- Kinoshita, T. Okuno, O. Takeuchi, Enhancement of Regnase-1 expression with stem loop-targeting antisense oligonucleotides alleviates inflammatory diseases. *Sci. Transl. Med.*, **14**, eabo2137 (2022)
5. Y. Mikame, Y. Sakai, R. Tahara, K. Doi, T. Yamamoto, C. Dohno, T. Shibata, \*A. Yamayoshi, Synthesis and Evaluation of Oligonucleotide-Containing-2'-O- $\{[(4,5',8\text{-trimethylpsoralen})\text{-}4'\text{-ylmethoxy}]\text{ethylaminocarbonyl}\}$ adenosine as Photo-crosslinkable Gene Targeting Tools. *Chem. Pharm. Bull.*, **70**, 726-730 (2022)
  6. C. Terada, F. Wada, M. Uchida, Y. Yasutomi, K. Oh, S. Kawamoto, Y. Kayaba, A. Yamayoshi, M. Harada-Shiba, S. Obika, \*T. Yamamoto, Programmed instability of ligand conjugation manifold for efficient hepatocyte delivery of therapeutic oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther.*, **6**, 404-416 (2021)
  7. \*A. Yamayoshi, H. Fukumoto, R. Hayashi, K. Kishimoto, A. Kobori, Y. Koyanagi, J.A. Komano, A. Murakami, Development of 7SK snRNA mimics that inhibit HIV transcription. *ChemMedChem*, **16**, 3181-3184 (2021)
  8. \*T. Yamamoto, Y. Mukai, F. Wada, C. Terada, Y. Kayaba, K. Oh, A. Yamayoshi, S. Obika, M. Harada-Shiba, Highly potent GalNAc-conjugated tiny LNA anti-miRNA-122 antisense oligonucleotides. *Pharmaceutics*, **13**, 817-817 (2021)

#### 【総説・著書】

1. C. Terada, S. Kawamoto, A. Yamayoshi, \*T. Yamamoto, “Chemistry of Therapeutic Oligonucleotides That Drives Interactions with Biomolecules” *Pharmaceutics*, **14**, 2647-2647 (2022)
2. 山吉麻子 他、『物質共生の観点から DDS を考える』 *Drug Delivery System*, **37**, 99-167 (2022)
3. J. Nakao, T. Yamamoto, \*A. Yamayoshi, “Therapeutic application of sequence-specific binding molecules for novel genome editing tools” *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **42** 100427 (2021)
4. 白石貢一、『分子プローブ開発の視点から見出されるポリエチレングリコール (PEG) における免疫応答』 *JSMI Report*, **14**, 10-16 (2021)

#### 【主催シンポジウム】

1. 山吉麻子 他 『The 7<sup>th</sup> Gratama Workshop』 出島ブリックホール、2023年5月10日~12日 (学術変革 (A) 「物質共生」、学術変革 (A) 「デジタル有機合成」、学術変革 (B) 「多元応答ゲノム」、の3領域共催)
2. 山本剛史 他 『核酸化学若手フォーラム 2022』 東京理科大学、2022年11月5日
3. 山吉麻子 他 『日本薬学会第36年会・ラウンドテーブル「シンバイオティック・マテリアルの実現と新しい創薬モダリティを考える」』 オンライン、2021年5月13日

#### 【アウトリーチ活動】

1. 山吉麻子 『「夢・憧れ・志」を育むキャリア教育支援プログラム (薬学部研究室訪問)』 長崎大学、2022年12月4日
2. 山吉麻子 『長崎大学リケジョ育成プログラム志セミナー』 長崎大学、2021年12月4日

#### 研究項目 A02 【公募研究】

##### 【原著論文】 (代表的なものを抜粋)

1. N. Atsumi, K. Yasumatsu, Y. Takashina, C. Ito, N. Yasui, R.F. Margolskee, \*A. Yamashita, Chloride ions evoke taste sensations by binding to the extracellular ligand-binding domain of sweet/umami taste receptors. *eLife*, **12**, e84291 (2023).
2. \*Y. Okamoto, T. Mabuchi, K. Nakane, A. Ueno, \*S. Sato, Switching type I/type II reactions by turning a photoredox catalyst into a photo-driven artificial metalloenzyme. *ACS Catalysis*, **13**, 4134-4141 (2023)
3. W. Zhu, S. Takeuchi, S. Imai, T. Terada, T. Ueda, Y. Nasu, T. Terai, \*R.E. Cambell, Chemigenetic indicators based on synthetic chelators and green fluorescent protein. *Nat. Chem. Biol.*, **19**, 38-44 (2023)
4. Y. Uchihara, T.B.M. Permata, H. Sato, R. Kawabata-Iwakawa, S. Katada, We. Gu, S. Kakoti, M. Yamauchi, R. Kato, S. Gondhowiardjo, N. Hosen, T. Yasuhara, \*A. Shibata, DNA damage promotes HLA class I presentation by stimulating a pioneer round of translation-associated antigen production. *Mol. Cell*, **82**, 2557-2570 (2022)
5. K. Kamitori, M. Shirota, \*Y. Fujiwara, Structural Basis of the Selective Sugar Transport in Sodium-Glucose Cotransporters. *J. Mol. Biol.*, **434**, 167464 (2022)
6. M. Ibrahim, T. Shimizu, H. Ando, Y. Ishima, O.H. Elgarhy, H.A. Sarhan, A.K. Hussein, \*T. Ishida. Investigation of anti-PEG antibody response to PEG-containing cosmetic products in mice. *J. Control. Release*, **354**, 260-267 (2023)
7. S. Kaneko, S. Imai, N. Asao, Y. Kofuku, T. Ueda, \*I. Shimada, Activation mechanism of the m-opioid receptor by an allosteric modulator. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **119**, e212198119 (2022)
8. T. Arai, T. Kokubo, R. Tang, H. Abo, A. Terui, J. Hirakawa, H. Akita, H. Kawashima, A. Hisaka, \*H. Hatakeyama, Tumor-associated neutrophils and macrophages exacerbate antidrug IgG-mediated anaphylactic reaction against an

- immune checkpoint inhibitor. *J. Immunother. Cancer*, **10**, e005657 (2022)
9. D. Hu, \*S. Fumoto, H. Miyamoto, M. Tanaka, K. Nishida, Flavonoids enhance lipofection efficiency and ameliorate cytotoxicity in Colon26 and HepG2 cells via oxidative stress regulation. *Pharmaceutics*, **14**, 1203 (2022)
  10. \*A. Shibata, Carbon ion radiation and clustered DNA double-strand breaks. *Enzymes*, **51**, 117-130 (2022)
  11. N.D.M. Darwis, E. Horigome, S. Li, A. Adachi, \*T. Oike, A. Shibata, Y. Hirota, T. Ohno, Radiosensitization by the Selective Pan-FGFR Inhibitor LY2874455, *Cell*, **11**, 1727 (2022)
  12. K. Nakane, H. Nagasawa, C. Fujimura, E. Koyanagi, S. Tomoshige, M. Ishikawa, \*S. Sato, Switching of photocatalytic tyrosine/histidine labeling and application to photocatalytic proximity labeling. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11622 (2022)

#### 【総説・著書】

1. 清水 太郎、高田 春風、石田 竜弘、『核酸やドラッグデリバリーシステムに対する免疫活性化の基礎と応用、核酸医薬・mRNA 医薬の製造分析の基礎と基盤技術開発』(株)シーエムシー・リサーチ (2023)
2. M. Ibrahim, E. Ramadan, N.E. Elsadek, S.E. Emam, T. Shimizu, H. Ando, Y. Ishima, O.H. Elgarhy, H.A. Sarhan, A.K. Hussein, \*T. Ishida, “Polyethylene glycol (PEG): The nature, immunogenicity, and role in the hypersensitivity of PEGylated products” *J. Control. Release*, **351**, 215-230 (2022)
3. T. Ueda, S. Imai, \*I. Shimada, “Function-related dynamics of GPCRs” *J. Magn. Reson.*, **336**, 107164 (2022)
4. 上田卓見、幸福裕、竹内恒、今井駿輔、白石勇太郎、嶋田一夫、『溶液 NMR 法による GPCR の活性と直結する動的構造平衡の解明』日本結晶学会誌、**64**, 279-284 (2022)
5. 山下敦子 『おいしさの科学とフードテック最前線 第2章「味覚受容体の構造と働き」』(株)シーエムシー出版 (2022)
6. 山下敦子 『味覚受容体の構造と働き』 *milsil*, **6**, 6-8 (2021)

#### 【アウトリーチ活動】

1. 山下敦子 他 『食事を彩り健康をまもる味覚のはなし (岡山大学健康講座 2021)』オンライン (2021)

#### 研究項目 A03 【計画研究】

##### 【原著論文】(代表的なものを抜粋)

1. S. Li, D. Murakami, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, Y. Katayama\*, T. Mori\*, One-pot preparation of mannan-coated antigen nanoparticles using human serum albumin as a matrix for tolerance induction, *J. Coll. Interf. Sci.*, in press.
2. K. Tanito, T. Nii\*, Y. Yokoyama, H. Oishi, M. Shibata, S. Hijii, R. Kaneko, C. Tateishi, S. Ito, A. Kishimura, T. Mori, Y. Katayama\*, Engineered macrophages acting as a trigger to induce inflammation only in tumor tissues based on arginase 1-responsive TNF- $\alpha$  accelerated release, *J. Controlled Release*, in press.
3. \*M. Tenjimbayashi, \*S. Yamamoto, \*K. Uto, Drycells: Cell-suspension micro liquid marbles for single-cell picking. *Adv. Mater.*, in press (2023)
4. E. Oe, N. Fujisawa, L. Chen, K. Uto, Y. Matsumoto, \*M. Ebara, Locally implantable nanofibre meshes by sustained release of temozolomide for combined thermo-chemotherapy to treat glioblastoma. *New J. Chem.*, **47**, 5816-5824 (2023)
5. \*K. Uto, Y. Matsushita, M. Ebara, Multiphase PCL semi-interpenetrating networks exhibiting the triple- and stress-free two-way shape memory effect. *Polym. Chem.*, **14**, 1478-1487 (2023)
6. N. Ishihara, Y. Nakamura, K. Yakabe, S. Komiyama, Y. Fujimura, T. Kaisho, S. Kimura, \*K. Hase, Spi-B alleviates food allergy by securing mucosal barrier and immune tolerance in the intestine. *Front Allergy*, **3**, 996657 (2022)
7. Y. Mu, Y. Kinashi, J. Li, T. Yoshikawa, A. Kishimura, M. Tanaka, T. Matsui, \*T. Mori, \*K. Hase, \*Y. Katayama, Polyvinyl butyrate nanoparticles as butyrate donors for colitis treatment. *ACS Applied Bio Mater.*, **4**, 2335-2341 (2021)
8. A. Nakamura, S. Kurihara, D. Takahashi, W. Ohashi, Y. Nakamura, S. Kimura, M. Onuki, A. Kume, Y. Sasazawa, Y. Furusawa, Y. Obata, S. Fukuda, S. Saiki, M. Matsumoto, \*K. Hase, Symbiotic polyamine metabolism regulates epithelial proliferation and macrophage differentiation in the colon. *Nat. Commun.*, **12**, 2105 (2021)
9. S. Ouchi, E. Niiyama, K. Sugo, K. Uto, S. Takenaka, A. Kikuchi, \*M. Ebara, Shape-memory balloon offering simultaneous thermo/chemotherapies to improve anti-osteosarcoma efficacy. *Biomater. Sci.*, **9**, 6957-6965 (2021)
10. R. Matsumoto, D. Takahashi, M. Watanabe, S. Nakatani, Y. Takamura, Y. Kurosaki, H. Kakuta, \*K. Hase, A retinoid X receptor agonist directed to the large intestine ameliorates T-cell-mediated colitis in mice. *Front. Pharmacol.*, **12**, 715752 (2021)

#### 【総説・著書】

1. 石橋賢汰、森健、『双性イオン型ポリマーは真のステルスポリマーか?』バイオマテリアルー生体材料ー、

40, 38 (2022).

2. 劉懿華、荏原充宏、『アポトーシス細胞模倣ナノ材料による新たな抗炎症治療戦略』バイオマテリアル—生体材料—、**40**, 30 (2022)
3. \*K. Uto “Chapter 9: Engineered Substrates with Dynamically Tunable Topography”, Biomaterials Science Series: Material-based Mechanobiology, p184-p212 (2022).

#### 【主催シンポジウム】

1. 荏原充宏 他 『第 73 回 医用高分子研究会 免疫とバイオアダプティブポリマー』東京理科大学、2023 年 3 月 6 日
2. 森健、池田豊 『日本 DDS 学会第 37 回年会 若手ワークショップ「腸内細菌叢の共生原理に学ぶ DDS」』幕張メッセ、2021 年 6 月 29 日

#### 【産業財産権（特許）】

1. 森健、片山佳樹、村上大輔、長谷耕二、高橋大輔、「免疫原性複合体及び医薬組成物」特願 2022-191916（出願人：九州大学、慶應義塾大学）

#### 【アウトリーチ活動】

1. 荏原充宏、『NHK プレミアム「超常現象はじめました」』2023 年 3 月 18 日
2. 荏原充宏、『NHK「サイエンスゼロ」』2022 年 4 月 3 日

#### 研究項目 A03 【公募研究】

##### 【原著論文】（代表的なものを抜粋）

1. Y. Mizoue, R. Takahashi, K. Sakurai, \*S. Yusa, A thermo-responsive polymer micelle with a liquid crystalline core. *Polymers*, **15**, 770 (2023)
2. N. Kumar, K. Oqmhula, K. Hongo, K. Takagi, S. Yusa, \*R. Rajan, \*K. Matsumura, Mechanistic insights and importance of hydrophobicity in cationic polymers for cancer therapy. *J. Mater. Chem. B*, **11**, 1456-1468 (2023)
3. \*Y. Nakagawa, J. Lee, Y. Liu, S. Abbasi, T. Hong, H. Cabral, S. Uchida, M. Ebara, Microglial immunoregulation by apoptotic cellular membrane mimetic polymeric particles. *ACS Macro. Lett.*, **11**, 270-275 (2022)
4. R.U. Utomo, S. \*Okada, A. Sumiyoshi, I. Aoki, \*H. Nakamura, Development of an MRI contrast agent for both detection and inhibition of the amyloid- $\beta$  fibrillation process. *RSC Adv.*, **12**, 5027-5030 (2022)
5. S. Tanaka, W. Ise, Y. Baba, \*T. Kurosaki, Silencing and activating anergic B cells. *Immunol. Rev.*, **307**, 43-52 (2022).
6. S. Fujii, S. Kozuka, K. Yokota, K. Ishihara, \*S. Yusa, Preparation of biocompatible poly(2-(methacryloyloxy)ethyl phosphorylcholine) hollow particles using silica particles as a template. *Langmuir*, **38**, 5812-581 (2022)
7. K. Kitano, K. Ishihara, \*S. Yusa, Formation of water-soluble complexes from fullerene with biocompatible block copolymers bearing pendant glucose and phosphorylcholine. *Langmuir*, **38**, 5744-5751 (2022)
8. Y. Mizoue, E. Onodera, K. Haraguchi, \*S. Yusa, Association behavior of amphiphilic ABA triblock copolymer composed of poly(2-methoxyethyl acrylate) (A) and poly(ethylene oxide) (B) in aqueous solution. *Polymers*, **14**, 1678 (2022)
9. D. Zhao, R. Rajan, S. Yusa, M. Nakada, \*K. Matsumura, Development and structural analysis of dual-thermo-responsive self-assembled zwitterionic micelles. *Adv. Mater.*, **3**, 4252-4261 (2022)

#### 【総説・著書】

1. \*K. Matsumura, R. Rajan, S. Ahmed, “Bridging polymer chemistry and cryobiology” *Polymer J.*, **55**, 105-115 (2023)
2. 和久友則、『 $\beta$  シートペプチドを基盤とするナノファイバーメディスンの開発』バイオマテリアル—生体材料—、**40**, 224 (2022)

#### 【主催シンポジウム】

1. 遊佐真一 他 『第 32 回日本 MRS 年次大会・シンポジウム K「先導的スマートインターフェースの確立」』産業貿易センター、2022 年 12 月 6,7 日

#### 【アウトリーチ活動】

1. 遊佐真一 『ひらめき☆ときめきサイエンス「身近な水溶性高分子のひみつ」』兵庫県立大学、2022 年 8 月 27 日

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

### 領域全体の連携体制（図12）

本領域では、マテリアルと生体分子との弱い相互作用を解析することで、「拒絶」「ステルス」「免疫寛容」といった生体応答を物理化学的視点から捉え直し、次世代の生体と物質の共生（マテリアル・シンバイオシス）を目指して新たな学術的変革を推進することを目的としている。生体内の「時空間的に起きている弱い相互作用を起点とする物質との共生状態」に着目し、時空間的に起きている弱い相互作用を解析するための新たな方法論の開発（A01班）、幅広い分子的視点からの弱い相互作用の物理化学的解明（A02班）、及び、弱い相互作用を活用することで達成する応用開発（A03班）の3つの研究項目によって構成される。

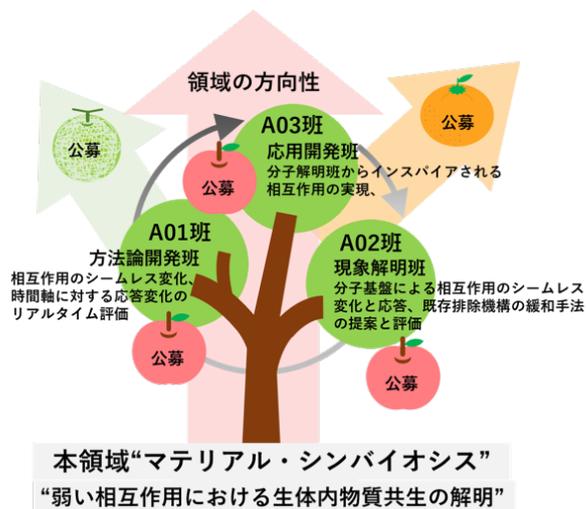


図12 本領域の連携体制

### 研究項目間の連携

本領域が着目する「物質共生に關与する弱い相互作用」は、これまで標的とされてきた明確かつ強固な分子間相互作用とは異なり、各々の分子間にゆらぎがあるため、その解析には従来の常識にとらわれない新規でかつシームレスな研究体制を構築することが必要不可欠である。そのために、計画研究メンバーは分子から個体まで、かつマテリアル創製学、高分子化学、物理化学、免疫学、構造生物学、イメージング分野から選りすぐりの研究者で構成される研究体制を整備している。

本領域目標を達成するためには、個々の研究の活性化に加え、領域全体が一体となって相互補完的な融合研究を実施することが肝要である。よって、総括班は、領域の方向性に明確なビジョンを示すとともに、個々の研究データや専門技術の共有を支援することで、研究者間の連携を強化するコーディネーターとしての役割を担うように努めている。特に、本領域は領域目標の達成のため異なる分野の研究者から構成されており、統一した価値観の共有は極めて重要である。そこで、異分野の研究者の相互交流に向けたプラットフォームを提供している。ビジネス用メッセージングアプリ（Slack）を総括班から班員全員に提供し、領域内の円滑なコミュニケーションを推進するとともに、領域会議や班会議、勉強会などの対面交流の機会を定期的に取り入れている。

### 計画研究および公募研究間の連携

計画研究ではカバーできない分野については、公募研究との連携によって領域研究を推進している。第1期、第2期ともに、研究項目A01～A03の公募研究において、独自のマテリアルや評価系を用いてマテリアル・シンバイオシス現象にアプローチする課題や、「弱い相互作用」の定量的測定手法の開発、計算科学によるアプローチ、「弱い相互作用」を利用して特異的分子認識を示す興味深い生体分子の研究例など、計画研究には無い新たな視点から領域の発展に寄与する研究者が集結している。マテリアル・シンバイオシスに関する研究は黎明期にあり、未知の研究対象が多く残されているため、物質と生体分子に関する新たな相互作用の解明に繋がるポテンシャルを持った野心的な研究課題が必要であり、そのような公募研究が参画していると自負している。樹木に例えれば、真上の目標に向かって伸びてゆくのが計画研究とすれば、その幹につながって多様な方向に枝を伸ばしてゆくのが公募研究の一つの意義といえよう。連携が取れて設備の整った幹からは、独創的で革新的な公募研究成果が得られると期待されるため、公募研究を含めて共同研究の推進を積極的に支援する仕組みを取り入れており、これが奏功して多くの共同研究成果が実っている（詳細については「11 研究費の使用状況・計画」に後述）。

## 9 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、本研究領域が育成に取り組んだ「若手研究者」の定義を始めに示すこと。

本領域における「若手研究者」の定義とは、博士課程学生～博士取得後15年程度まで（准教授クラス）と幅広く設定して以下の支援を実施している。産休・育休などの研究中断期間も考慮している。

### 若手研究者に向けた研究費支援（年間1-2件採択）

2021年度より、領域公募研究に対して若手研究支援の形で申請を募り、領域の総括班員にて審査を行った後、特に優れた若手研究者の応募に対し、総括班費用から研究支援を実施している（100万円/件）。これにより、若手研究者の自立的かつ自発的な研究活動が実現している。

- 2021年度実績1件：公募研究 A02 清水太郎（徳島大学）
- 2022年度実績2件：公募研究 A01 森本雄祐（九州工業大学）、A03 中川泰宏（東京工業大学）
- 2023年度実績1件：公募研究 A02 橋本朋子（信州大学）

### 若手研究者の学会等への派遣・託児所設置

関連学会・シンポジウムとの共催シンポジウムを企画し、学生を含む新進気鋭の若手研究者へ積極的に発表を促している。また、領域会議などで若手シンポジウムやポスターセッションを設け、若手研究者自らが研究発表し、議論する機会を設けることで、領域内の異なる分野間の交流をはかっている。加えて、領域内の若手交流の一つとして、本領域測定拠点の一つである北海道大学（物質共生領域測定拠点）や共同研究先の他研究室へ施設見学に若手研究者を積極的に派遣している。さらに、育児中の若手研究者が領域会議等へ参加しやすい体制を構築すべく、無料の託児所を設置している。

### 企画運営1：若手シンポジウム（年間2回程度）

領域内若手研究者が若手シンポジウムを企画、または共同企画し、会の運営に積極的に関わる機会を設けている。

2022年度実績		日付	総括班員主担当
1	核酸化学若手フォーラム2022	2022/11/5	山本剛史（長崎大学）
2	第1回学術変革領域研究（A）物質共生国際シンポジウム/第3回 GI-CoRE/GSD 国際シンポジウム/第28回ファーマサイエンスフォーラム（ジョイントシンポジウム）	2023/3/30	植畑拓也（京都大学）
2023年度実績			
1	令和5年度物質共生領域会議若手シンポジウム	2023/5/15	望月慎一（北九州市立大学）

### 企画運営2：News Letterの発刊担当

領域内活動について積極的に領域ホームページやNews Letterから発信している。News Letterの各号では、編集担当委員を決め、それぞれの視点から編集を行っている。

### 若手研究者のステップアップ

昇任：公募研究 A02 清水太郎（講師へ昇任）、公募研究 A02 畠山浩人（教授へ昇任）  
公募研究 A02 柴田敦史（教授へ昇任）

受賞：公募研究 A02 佐藤伸一（令和5年度科学技術分野「文部科学大臣表彰（若手科学者賞）」）

## 10 アウトリーチ活動に係る取組状況

研究領域全体を通じ、一般向けのアウトリーチ活動に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

第6期科学技術・イノベーション基本計画において人材力の強化にあげられているのは、「若手研究者の育成」、「女性研究者」の活躍促進である。本領域を継続的に拡大、発展させるためには、領域の裾野を広げる一方で、次世代を担う中核研究者を育成する努力が欠かせない。また、領域代表者（山吉）は女性研究者として研究に携わってきただけでなく、母として育児の困難にも直面しながら、これらを乗り越えてきた。領域代表者が本領域を着想した契機は研究者としての自身の経験、そして女性の立場としての自身の経験からきている。以上の知識・経験を踏まえ、次代を担う女性研究者のキャリア形成のためのシンポジウム・フォーラム等を主体的に開催した。本領域の初年度（2020年度）は11月下旬の領域採択となった上にコロナ禍の影響を受け、対面式でのアウトリーチ活動の機会が限られる中、オンラインも併用しながら以下に示すような活動を主体に遂行してきた。今年度2023年5月には新型コロナウイルス感染症が5類移行したため、より本格的に対面式アウトリーチ活動を加速していく予定である。

### 領域共催アウトリーチ活動（代表的なものを抜粋）

- 2021年9月7日～9日：イメージングブートキャンプ2021（A01 大場雄介 主催）
- 2021年10月2日、9日、16日：2021年度北九州市立大学公開講座「女子中高生と保護者のための化学・機械・人工知能・建築・生命工学（北九州サイエンスガールプロジェクト）」（A01 望月慎一 主催）（日産財団 第4回リカジョ育成賞 グランプリ受賞・図13）



図13 北九州サイエンスガールプロジェクト

- 2021年12月4日：リケジョ育成プログラム「志セミナー」（A02 山吉麻子 主催）
- 2022年8月27日：ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI「身近な水溶性高分子のひみつ」（A03 遊佐真一 主催）
- 2022年12月4日：キャリア教育支援プログラム：薬学部研究室訪問（A02 山吉麻子 主催）（長崎新聞に掲載・図14）
- 2023年1月16日～20日：イメージングブートキャンプ2022（A01 大場雄介 主催）



図14 長崎大学キャリア支援プログラム

## 11 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では、6の計画研究と、40の公募研究（令和3~4: 20件、令和5~6: 20件）によって物質共生学の創出に関わる研究課題が遂行されており、各研究課題間の連携調整などを含めた領域運営を総括班が担っている。それぞれの役割に応じて研究費を使用しているが、その使用状況について以下に記載する。

**研究費の使用状況・設備等の活用状況：**総括班は主な目的である「共同研究の推進」、「人材育成」、「研究成果の発信」のために研究費を使用している。本領域では、各計画班が保有する分子や細胞を軸とするソフト面、技術や機器を軸とするハード面とを組み合わせたシームレスな分子解析・解析技術を武器に、分野横断型なチームメンバーで、物質共生に関与する「弱い相互作用」を物理化学的に解析する。この目的達成のため、異分野かつ多様な視点を有している研究者の円滑な連携を実現する支援体制を構築している（図15）。



図15 総括班による支援体制

総括班に設置する「**解析支援グループ**」では、すべての領域内研究者が、共同利用可能な高度な分析技術を班員に提供するコア・ファシリティとしての役割を担っている。特に**計画研究 A01 班が中心となり、マテリアルと生体間の「弱い相互作用」を読み解くための新規技術を導入し、**全ての本領域研究者が利用できる測定拠点を設置した。この測定拠点には様々な測定・分析機器が設置されているが、中でも**計画研究 A01-1 班が有する高速 AFM は、本領域の要となる「生きた細胞の膜表面でおこる弱い相互作用の定量・時空間的解析」**を遂行するために不可欠の機器である。この機器は世界に数台しか存在しないが、そのうち2台を本領域が有しており、まさに世界屈指の測定技術であると言える。また**計画研究 A01-2 班では、免疫細胞受容体とマテリアルとの「弱く、速い」動的な相互作用を解析するため、複数の物理化学的測定と X 線結晶構造解析、小角 X 線散乱、クライオ電子顕微鏡等を補完的に組み合わせることで、物質共生に必要な構造的・物理化学的特徴を抽出するための測定系を保有している。**さらに、**計画研究 A02 班ならびに A03 班が有する多彩なマテリアルを班員に広く提供している。**具体的な支援内容は以下の通りである。

- AFMイメージング支援：細胞表面などにおける弱い分子間相互作用の可視化
- クライオ電子顕微鏡支援：生体分子やマテリアルの構造学的解析
- SPR・QCM解析支援：マテリアルと生体分子（受容体など）の相互作用解析
- Spring-8、光散乱測定：マテリアルや生体分子の溶液物性評価
- マテリアル材料提供：シンバイオティクマテリアル材料の提供
- マテリアル合成支援： ナノ粒子などポリマーの合成支援

**今後の使用計画：**先述の通り、本領域では領域内共同研究を推進するため、計画研究・公募研究を問わず本領域での共同研究を支援する「**共同研究推進支援**」を実施し（年間10件、100万円/件）、共同研究を推進するための試薬や独自マテリアルを総括班より提供している。この取り組みが奏功し、領域内共同研究が数多く立ち上がり、多様な研究成果を導いている。今後も本支援を重要視し続けていきたい。また、コロナ禍の緩和により対面式の国際会議も復活してきている。よって今後、班員の国際学会における研究成果発表を積極的に支援したい。

**研究費の効果的使用の工夫：**男女共同参画の推進のため、領域会議の際に託児所を設置した。また、若手育成を重要項目としており、「**若手研究者支援**」（年間数件、100万円/件）や、領域共催イベント参加のための旅費支援を実施し、学術変革領域研究の芽を育てている。

## 12 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後実施する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

### 研究全体の推進方策

本領域は、マテリアル—生体分子間に示される弱い相互作用に基づく協同性作用の解明とその時空間的な解析により、物質共生とは何かを解明し、さらには「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」という新たな学問分野を、世界にさきがけて開拓することを目指している。本研究領域は幅広い学問分野を含むことが一つの特徴である。この特徴を最大限に活用するためには、研究班間の情報・技術・マテリアルの共有と連携が重要な鍵となる。この重要な鍵を確固なものとするべく、初年度（2020年度）には計画班内のマテリアル共有と連携研究のインフラ構築という活動に重点を置き、2021年度以降は計画研究と公募研究が各自の研究を推進すると共に、上記インフラを利用して共同研究を実施してきた。今後も、これまでに続き、領域内連携を加速する研究推進方策をとる予定である。

本年度2023年度よりコロナ禍が緩和されたため、対面式での交流の機会をより積極的に取り入れ、領域会議、勉強会、若手シンポジウムを企画し、班員らの対話の機会を定期的に設ける。また、対面だけの会議にこだわることなく、オンライン形式の利点も必要に応じて取り入れ、情報交換を積極的に進める。研究班間および国内外の他の研究者との共同研究の推進、および国際会議等への情報発信は、本領域に関連するテーマを掲げたシンポジウムを総括班の活動として企画し実施する。

それぞれの研究項目において、物質共生に関与する「弱い相互作用」の「測定・可視化」、「分子レベルでの理解」、「新たなマテリアル創出」に関する微視的かつ巨視的な視点での研究を行い、物質共生とは何かを解明し理解する革新的な研究成果を目指す（図16）。具体的な方策は以下の通りである。

- **弱い相互作用の測定拠点（A01）**：これまで困難だった弱い相互作用の定量解析法、時空間的解析法の開発の実現に挑む。生体内で起こる速く不安定な相互作用を可視化・定量化することは容易ではないが、イメージング、構造解析、物理化学解析、計算科学等の手法を駆使して、これまでの課題の解決を目指す。また、これらの手法に加えて、革新的技術や新規の評価法などを用いて多角的に弱い相互作用を解析し、物質共生達成に貢献する。
- **弱い相互作用の現象解明拠点（A02）**：物質共生の基盤となるマテリアルの候補としては、独自のマテリアルから天然分子まで幅広く対象とし、各分子特有の弱い相互作用に関する物理化学的パラメーター（結合親和性（ $K_d$ ）、イオン強度、誘電率、水和など）を精査し、物質共生に重要な要素を抽出する。複数のパラメーターの組み合わせが重要になると予想されるため、複数のパラメーターの協働効果から重要なパラメーターを抽出可能なアルゴリズム開発にも着手する。
- **弱い相互作用を実現するマテリアル創製拠点（A03）**：弱い相互作用を実現する様々なマテリアルを開発することで、本領域の研究成果を応用展開する側面に引き続き重きを置く。多種多様なマテリアルの開発が期待されるため、各々の物質共生における重要な物理化学的パラメーターも異なってくると考えられるが、この結果をA01班ならびにA02班と連携し、成果をフィードバックすることで、物質共生のさらなる理解・解明を推進する。

### 物質共生のための生命物理化学

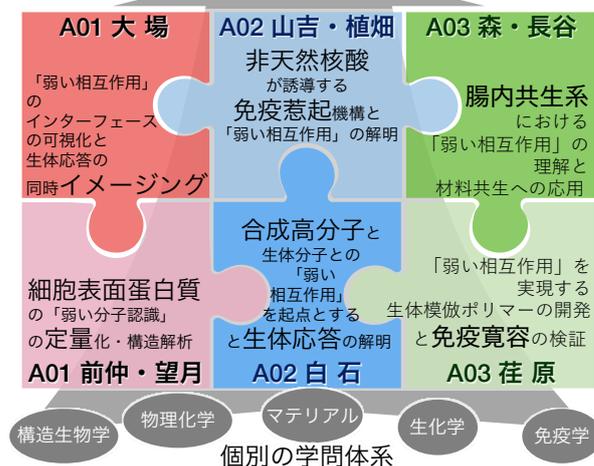


図16 基本的な研究戦略と具体的な研究内容

## 公募研究の役割

公募研究は、計画研究ではカバー出来ない研究分野・領域を担って物質共生研究とともに推進し、新たな研究領域を切り拓く役割を期待するものである。先述の通り第1期・第2期ともに、その役割を担うに十分な公募研究の領域参画が実現している。第1期では、計画研究で対象として取り扱っていない独自のマテリアルや、NMR・計算シミュレーションなどのアプローチを主軸とした20研究課題が本領域に参画した。各々の計画研究は、公募研究と連携することで物質共生学研究基盤の構築や、領域全体で設定した物質共生プロジェクトの課題に対して、様々なアプローチで創造的に取り組むことが可能となった。領域発足時はコロナ禍の影響で、領域内での対面交流が困難な状況が続いていたが、総括班がオンラインでの情報交換の機会を積極的に提供したのも奏功し、およそ32件の共同研究が計画研究・公募研究間で進行中である。

よって、第1期で構築したシステムを礎として、第2期も領域内共同研究をさらに推進し、領域目標を達成する。これまでの学術の大系や方向を大きく変換・転換することを先導するという学術変革領域的観点から、本領域に新しい研究視点をもたらし得るアイデアや、計画・公募研究との連携により物質共生を実現する可能性の高い共同研究課題を領域内で募集して選抜し、領域内共同研究を引き続き積極的に支援する（年間10件程度、100万円/件）。また、若手研究者による斬新で挑戦的な提案を支援するため、若手研究者に対して領域内で公募を実施し、魅力的な研究課題を選抜して支援する（年間数件、100万円/件）。

## 国際的なネットワークの構築

世界初の「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」という学問分野を世界に発信していくこと、および、世界最先端の研究を実施していくための国際的なネットワーク構築は重要な要素である。本領域発足当時（2020年度）、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的な広がりを受け、対面式での国際交流は実現できなかったが、本年度（2023年度）5月にはCOVID-19の5類感染症への移行を受け、国際交流が再開しつつある。総括班主導のもので、主に以下に示す国際的取り組みを進める。

**国際シンポジウム**：2023年3月に領域主催の国際会議「1st Material Symbiosis International Symposium」を開催し、海外から2名の招待演者を招聘し、ハイブリッド形式ながらも対面式を主体とする国際交流が実現した。また、本年度（2023年5月）には学術変革領域3領域共催（本領域、学術変革（A）デジタル有機合成、学術変革（B）多元応答ゲノム）により、日蘭二ヶ国ワークショップ「7th Gratama Workshop」を完全対面式で開催したところである。With コロナ時代に入り、さらに対面式での国際シンポジウム開催を加速していきたい。2023年度末（あるいは2024年度初旬）には、若手研究者の育成を主眼とした若手国際シンポジウムを領域主催で開催する予定である。また、最終年度となる2024年度末には領域研究を取り纏め、世界に「物質共生学」を知らしめるために、本領域関係者だけでなく国内外の気鋭の研究者を招聘し、本領域の集大成的として国際シンポジウムを実施する予定である。

**領域構成員の海外派遣**：海外での国際会議への参加や、若手研究者の海外短期派遣に対する支援を行う。特に学生や若手研究者に対して情報提供や支援を行い、グローバルな視点を持った次世代人材の育成に努める。また、物質共生研究に関連する海外研究者が集う国際学術集会への参加を、全班員に対して積極的に呼びかける。

**領域構成員の海外派遣**：海外より国際的に活躍している研究者を招聘してセミナーや共同研究を行い、国際的なネットワーク構築を進める。特に国際シンポジウムの機会を利用して、その前後に海外研究者を領域関係社の研究室に招聘し、講演会などを通じて学生や若手研究者らとの交流の機会も積極的に設けていく。また、海外の若手研究者を計画研究に携わる班員の研究室に積極的に受け入れ、国際共同研究を推進し、国際的な物質共生学ネットワークを世界に展開する。

## 13 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 審良 静男（大阪大学 特任教授/栄誉教授）

様々な生命現象において細胞内・外で起こる物質間相互作用は多岐にわたりその程度も複雑であるが、人工マテリアルと宿主側の弱い相互作用に基づく共生を追求する学術領域において、山吉代表を中心に、弱い相互作用の測定拠点、現象解明拠点、および弱い相互作用を実現するマテリアル創製拠点の3つのグループが、多面的な観点から物質共生の背景にあるメカニズム解明に向けた研究を進める体制が機能している点は高く評価できる。

これまでの分子生物学を基盤とした免疫学研究により多くの貴重な知見が得られ、免疫系の活性化あるいは抑制機構の調節に重要な分子の役割が明らかになったが、生体内の弱い免疫応答には未解明な現象は依然として多く存在する。弱い分子間相互作用は捉えることが容易ではないことに加え、概念や明確な定義がないため、異なる研究者や分野間での理解が一致しにくい面がある。このような新しい学問分野に対して本学術変革領域では、A01 班の弱い相互作用を評価するための高速 AFM やクライオ電顕を含めた最新技術を含む弱い相互作用の評価方法や、A02 班の計画班と公募班からそれぞれの専門分野における弱い相互作用の解析により、これらを体系化するための重要なパラメーターの抽出が期待できる。また A03 班の免疫寛容を誘導する人工マテリアルの生体内動態とその作動機序の解明に向けて、魅力的なアイデアが生まれており、物質共生の具現化を目指した内容が順調に進展していると言える。これらの研究成果は、この短期間にもインパクトの高い学術誌を含め、数多く公表されている。現在進行中の研究からも今後の発展を予感させるものがあり、徐々に弱い相互作用の特徴が明らかになりつつある。

令和2年以降のコロナ禍と時期を同じくしての運営であったが、感染状況を把握しながら領域会議の開催、学会共催イベント、若手研究者の交流やアウトリーチ活動にも精力的に取り組んでいる。今後より一層、研究班の間での連携を密とし弱い相互作用の概念の構築に向かうことで、最終的に本領域の目標に達成することが期待される。

### 佐々木 茂貴（長崎国際大学 教授/九州大学 名誉教授）

共生という生物学用語を物質科学と融合し、化学物質が生体内で最適な機能を発揮するための状況を物質共生と表現し、鍵となる現象を「弱い相互作用」の観点から探求している。生物物理化学的な解明研究を行う A01 班、生命科学の観点から解析する A02 班、マテリアル創製を展開する A03 班と、それぞれ、総括班と計画班が研究のリーダーシップを発揮し、公募班を加えて領域の展開が図られている。この観点で代表、総括・計画班はその任を果たしている。また、領域内共同研究への支援金を設けるなど、班の特徴を生かしつつ班を超えた連携が奨励されており、連携体制が構築されている。

物質による生体応答に関して、「物質共生」の観点から、一般的な薬理作用や生理作用に代表される「強い相互作用」に対する「弱い相互作用」にフォーカスが置かれて研究が進展している。その中で、生理的条件下での生体成分の比較的高濃度で引き起こされる選択的な現象が、相互作用の速度論などが議論され、「弱い相互作用」の理解が進んでいる。加えて、強い相互作用も物質共生の要素として解析されるなど、物質共生についての概念理解が進んでいる。従来、薬理作用や炎症作用などの観点で物質に対する生体応答が議論・解析されてきたが、「物質共生」という新しい観点からの研究が進んでいる点はこの領域の特筆すべき点である。

「物質共生」という新しい概念を国内外に発信することはこの領域の使命と期待されるので、「弱い相互作用」など物質共生を説明するのに相応しい具体例を多数取り上げた総説などとして発表して頂きたい。

### 丸山 厚（東京工業大学 教授）

#### 1 新たな視点からの医療材料設計

生体適合性材料の設計は、1970年代から血液適合性材料を中心に主に材料科学と医学との医工連携で主に推進されてきた。当時は細胞生物学および分子生物学的知見に乏しく、試行錯誤的に種々の材料が合成され、人工血管として動物に埋め込み血管の開存性として評価されてきた。いわば最終的な性能と

して評価され、材料がどのように細胞に認識され細胞が応答するかという過程や機構については、研究手法の制約もあり、深い議論は不可能であった。その後、分子生物学、細胞生物学がめざましい発展を遂げ、また材料側の合成・解析手法も進み、生物学的知見を取り入れた材料設計と評価が可能となり、再生医療、薬物治療の分野で材料科学の貢献が目立つようになってきた。最近まで、生体適合性材料の設計指針として、バイオイナートな材料つまり生体に認識されない材料の抽出に主眼が置かれてきた。しかしながら、バイオイナート材料としての代表格であり広く利用されているポリエチレングリコールにも抗原性が見出され、材料設計に新たな観点が必要であると認識されつつあった。本領域では、バイオイナートな材料も弱い相互作用を介して生体に異物認識される点に着目し、最先端の免疫学的知見・手法を取り入れ、さらに弱い相互作用を解析する分析科学者を加え、「生体に認識されない材料」の設計から、「共存できると生体に認識される材料（物質共生）」、言い換えれば受動的バイオイナート材料から能動的バイオイナート材料へと材料設計法のパラダイム変換を計っている。研究期間前半に異分野研究者の知見の共有と目的達成のための研究項目の洗い出しが進み、多くの領域内共同研究も開始され良好に運営されていると判断している。

## 2 異分野研究者間の有機的な連携の醸成

様々な分野から多様な研究者が参画する大型研究では、専門分野の違いから本質的な深い連携に至らず表面的な連携に留まる例が散見される。とりわけ、コロナ禍における対面でのイベント機会の制約などから、分野間の垣根を取り除く事が困難な状況であったと言える。しかしながら、本領域では、遠隔会議、および Slack 等を活用しつつ、個々の研究者の「顔が見える」工夫を多面的に行っておりメンバー間のコミュニケーションが円滑に行われたと感じる。例えば、免疫研究者と材料研究者が膝を寄せ合うように議論する姿には驚きを感じさせる。領域代表者および総括班メンバーの研究面以外での工夫が、奏功した結果と評価できる。事実、多くの異分野間共同研究が開始され、多くの成果が生まれつつある。

## 3 今後の方策

領域研究が順調に成果を出していること、領域成果発信が円滑に行われていることを踏まえ、研究の波及を支援するシステムの構築が後半では望まれる。例えば、領域外研究者を班友として迎え入れ、領域会議への参加のための経費支援また領域内研究者が班友と共同研究するための経費の支援を行えば、領域研究の加速度的発展に繋がれよう。今後を期待している。

### 山岡 哲二（公立小松大学 教授/国立循環器病センター 客員部長）

本領域において、“物質共生”とは、“生体とマテリアルとの共生形態”と定義されている。生物界における“共生”については、複数種の生命個体が望ましい関連を持って生息するという比較的共通性の高いイメージを共有できるが、物質共生の“共生”は新たな概念であるがゆえに、その定義とコンセンサスの取得は難題である。さらに、その根幹をなす要素を“弱い相互作用”とし、その協同性作用の解明と解析により、物質共生とは何かを明確にするという壮大なテーマに臆すること無くチャレンジし続けている。領域発足から約 2 年半の間、山吉麻子領域代表を中心に総括班および計画班が、本領域におけるこの弱い相互作用の位置づけと意味づけに多くの時間と知恵と経験を投入して邁進してきた熱意とチームワークと高い洞察力は高く評価できる。得られた、コンセンサスをもとに領域の連携体制が構築され、各公募研究の方向性も効率よくコントロールされて高い成果に結びついている。A0 1 班が進める数値的のみならず画像的に弱い相互作用を可視化して共有する手段は本領域の目的に対して特に有効に機能している。また、A02 班の弱い相互作用パラメータの定量解析とその意味するところの理解は、A03 班の物質共生の具現化に明確に関連付けられようとしており、本領域が目指す物質共生という新たな領域創成への強い可能性を感じさせるものである。

今後、物質共生の“共生”について、広い領域の研究者に受け入れられるような理解しやすい定義を創出することで、単なる一つの領域ではなく多くの生命現象に波及する領域となるに違いない。この“共生”は複雑な現象からなる統合的現象と予測されることから、弱い相互作用を直接的に関連付けることは困難かもしれない。この“共生”の一段階前のステージのパラメータを整理することで、個々の公募班が“共生”と位置づけている標的現象を本領域の思想でまとめ上げられる新たな概念となると期待している。