

新たなタンパク質の創成へ向けた挑戦

Challenge to Creation of New Proteins



先端生命科学研究院
蛋白質科学研究室

Laboratory of Protein Science, Faculty of Advanced Life Science

教授 相沢 智康 Tomoyasu AIZAWA, Professor



タンパク質を作り・調べ・操る



タンパク質は複雑な立体構造を形成することで分子機械として働き、生命活動に必要なあらゆる仕事をする。現在、ゲノムプロジェクトにより多くのタンパク質の設計図が明らかになっているが、この設計図から正しい構造が形成され、機能を発揮する仕組みには未知の点が多く残されている。我々は、遺伝子工学によるタンパク質の大量生産技術や分子構造を調べることが出来るNMR法等を駆使して、様々な生物のタンパク質の研究を進めている。タンパク質の構造や機能を自由自在に操ることを究極の目標としつつ、広い分野の研究者と連携し、タンパク質を医薬や産業へと応用する研究も展開している。

After correctly folding into specific three-dimensional structures, proteins exert high abilities. We are investigating their mechanisms on the structure formation and functional expression by using the molecular biology and NMR spectroscopic techniques. We are also conducting the collaborative researches on the industrial applications of proteins.

1

タンパク質の新規生産技術の開発とその応用

Development of novel production technologies for protein and their application



遺伝子組換えによるタンパク質の生産技術はタンパク質の機能や構造に関する研究の基盤となるだけでなく、創薬や産業への応用が期待される蛋白質の大量生産技術としても重要性が高い。我々は、立体構造形成に関するタンパク質科学的な知見を基に、革新的なタンパク質生産技術の開発を進めるとともに、その技術の各種産業への応用研究を進めている。

Heterologous protein production is important for both basic studies like structural biology and practical applications. We are developing new technologies for protein production using bacterial cells and developing the application of proteins in various industries from the view point of protein science fields.

2

NMR法を用いた自然免疫関連タンパク質ペプチドの立体構造解析と機能解析

Structural and functional analysis of innate-immunity related peptides and proteins by NMR



自然免疫は生物が細菌やウイルスなどの異物から生体を防御する際に、最初に働く重要な仕組みである。抗菌ペプチドは細菌を、膜破壊などのメカニズムにより直接攻撃する因子であり、サイトカインは免疫細胞に異物への攻撃を指令する役割を担う。NMR法等により分子の立体構造を明らかにし、これらの因子の機能の解明を進めることで、創薬などへの応用が期待される。

Innate immunity is one of important mechanisms to protect living organisms from bacteria and viruses. Antibacterial peptides attack bacteria directly by mainly membrane destruction mechanism, and cytokines play a role in directing immune cells to attack foreign bodies. By elucidating the three-dimensional structure of these molecules by NMR method will lead to the future application to drug discovery.

Contact Us

aizawa@sci.hokudai.ac.jp

理学部2号館 7階
School of Science, Building No.2, 7F
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g5/>

生体組織の機能を超越した アクティブ・ハイドロゲルの創製

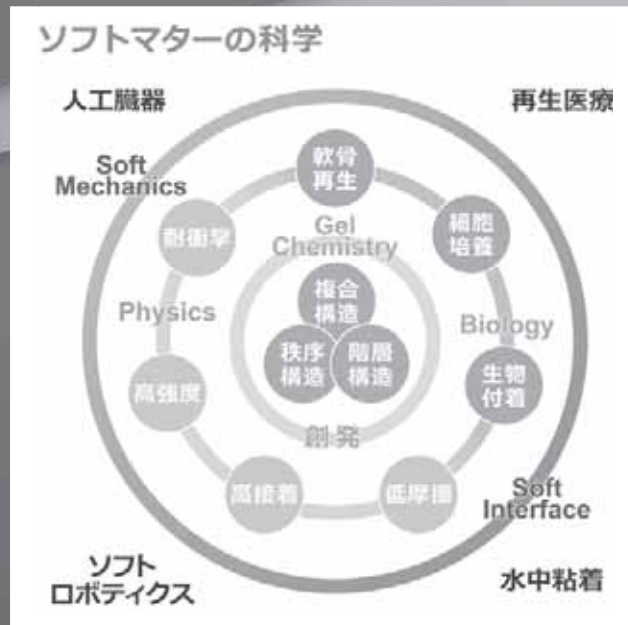
Creating Active Hydrogels Having Soft
Tissue-Like Functions



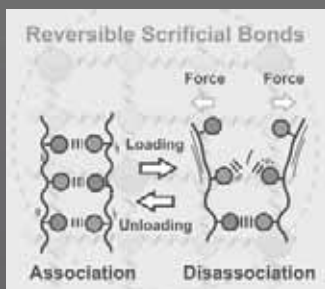
先端生命科学研究所
ソフト＆ウェットマター研究室

Laboratory of Soft & Wet Matter, Faculty of Advanced Life Science

教授	龔 劍萍	Jian Ping GONG, Professor
教授	黒川 孝幸	Takayuki KUROKAWA, Professor
准教授	中島 祐	Tasuku NAKAJIMA, Associate Professor
特任准教授	野々山 貴行	Takayuki NONOYAMA, Associate Professor
助教	ダニール・キング	Daniel R. KING, Assistant Professor



「犠牲結合原理」による、強靱・自己修復性ゲルの創製

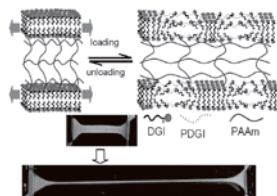


ソフト＆ウェットなゲルは生体軟組織に類似した性質を有し、特にバイオ・医療応用が期待されている。我々は、多様な可逆的結合をゲル中に導入するという「犠牲結合原理」により、構造由来の強靱性と化学種由来の機能性を併せ持つアクティブ・ハイドロゲルを合成し、基礎から応用までの幅広い研究を行う。

Hydrogels bear some similarities to biological tissues, for example their soft and hydrated form, and hence have been investigated as synthetic equivalents for use in biological fields. Our strategy is to design tough and self-healing hydrogels with multiple functionalities to broaden their applications. The principle for designing tough and self-healing hydrogels is to incorporate reversible sacrificial bonds (hydrogen bonds, ionic bonds, π - π interactions, and/or hydrophobic interactions) into the polymer networks. These bonds can reversibly break and re-form to dissipate energy, resulting in materials which possess tough and self-healing properties.

1 強靱性・刺激応答性構造色を示す 二分子膜含有ゲルの創製

Tough and colorful hydrogels based on lamellar bilayers as
reversible sacrificial bonds

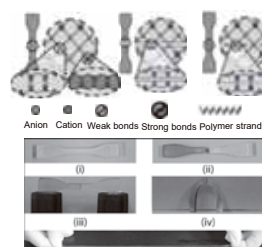


鳥や玉虫の鮮明で色褪せない発色は、色素ではなくその微細な構造に由来する「構造色」である。この自然の発色原理に倣い、等間隔に並んだ一軸配向ラメラ二分子膜を有する構造色ゲルの創製に成功した。周期的なラメラ構造は、フォトニック結晶として鮮明な刺激応答性構造色をもたらすのみならず、ゲルの大変形時に犠牲的に破壊されることでゲルに強靱性をもたらしめている。

The brilliant, iridescent colors seen on insects and bird feathers are often the result of hierarchical structures. Inspired by nature, anisotropic hydrogels with a perfect 1D photonic crystal structure based on the uniaxial alignment of lamellar bilayers was created. The single-domain lamellar bilayer not only diffracts light but also serves as a reversible sacrificial bond that dissociates upon deformation, resulting in properties such as high strength and fatigue resistance.

2 強靱性・自己修復性を有する 両性イオン性ゲルの創製

Tough and self-healing hydrogels from polyampholytes based on
ionic bonds as reversible sacrificial bonds



カチオンとアニオンのランダム共重合により、強靱かつ完全な自己修復性を有する両性イオン性ゲルの創製に成功した。本ゲル内部には様々な結合強度を有するポリイオンコンプレックスが存在しており、強い結合は半永久的な架橋点としてゲルの構造安定性に寄与し、弱い結合は可逆的な架橋点としてゲルの強靱性、自己修復性に寄与している。

We developed a tough and self-healing hydrogel from polyampholytes, where each polymer chain is topologically entangled and possesses both oppositely charged ionic groups randomly distributed along the chain backbone. The charged groups form multiple ionic bonds of intra- and inter-chains with strength distribution. The strong bonds serve as permanent crosslinks, imparting elasticity, while the weak bonds serve as reversible sacrificial bonds to dissipate energy for toughening, and enable the self-healing behavior.

Contact Us

gong@sci.hokudai.ac.jp

北キャンパス総合研究棟2号館（次世代物質生命科学研究棟）2階
Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 2F
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g2/index.html>

未来材料「ソフトマター」を拓く 研究・教育の国際拠点

international center for education and
research on soft matter science

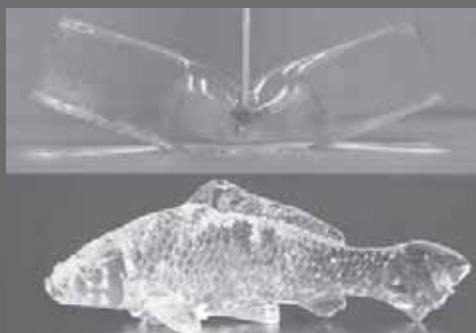


ソフトマターグローバルステーション

Global Station for Soft Matter Research

北海道大学ユニット Hokkaido University unit
アメリカユニット US unit
フランスユニット France unit

世界の研究者が集う ソフトマターの包括的研究拠点



柔軟でしなやかな、生体に類似した物質系「ソフトマター」の研究は、これからの材料科学における最重要分野である。ソフトマターグローバルステーションは、世界の一流研究者が一堂に会してソフトマター研究・教育を行う一大拠点である。破壊、力学応答、界面相互作用などの基礎研究から、その知見を活かした機能性医療・工業材料開発といった応用研究まで、その対象分野は幅広い。

Soft matter research is becoming an increasingly important field of modern Materials Science. Having existed for less than 100 years, polymeric materials are the youngest field of materials research, but play an extremely important role in our daily lives. The goal of the Global Station for Soft Matter is to bring together leading researchers from all over the world to focus on solving major obstacles in the field of soft matter. We aim to understand the mechanisms which govern the mechanical responses and fracture mechanics of soft materials to open up opportunities in the future with a new generation of soft and tough materials.



1

アクティブ・ソフトマターによる 革新的機能材料の創製

Advanced Materials and Functions from Soft Matter



メンバーによる長年のソフトマター基礎研究を礎として、革新的物性・機能性を有するソフトマターの開発を行う。例えば、高分子鎖のダイナミクスを階層的に制御することで、広い周波数領域においてエネルギーを効果的に散逸する強靱材料を開発する。また周囲の環境に合わせて各種物性を自己最適化するアクティブ・ソフトマターを実現し、劣化しない構造材料、環境情報を色で示すセンサーなどとして社会で活用する。

Through fundamental studies of soft matter, we aim to develop materials with advanced properties and functions. Through studying individual chain dynamics, we hope to create materials which can dissipate energy broadly. Furthermore, recent research has lead us to focus on "active materials" which can undergo functional changes or mechanical recovery. These materials will play an important role in future research.

2

生体機能性ソフトマターによる 革新的医療材料の創製

Medical Applications and Devices from Soft Matter



怪我や老化による生体組織へのダメージは、高齢化社会における大きな社会的問題であり、例えば腱や関節の損傷に対する短期間かつ効果的な治療は未だ実現していない。我々は、生体と調和・対話する革新的ソフトマターによって本問題の解決を目指す。例えば、骨の成分であるハイドロキシアパタイトを表面近傍に有するゲルは、生体の骨形成を促進させて骨と一体化する能力を有し、生体適合性人工腱、人工軟骨などとして広く利用できる。

Damage to load-bearing biological tissues is a major concern in society, especially amongst the elderly. Current ligament and tendon replacement surgeries are painful and suffer from long recovery processes. A primary area of focus is on understanding how to bond hydrogels directly to bone. Through the creation of hydroxyapatite and hydrogel composite materials, we have proven that it is possible to bind gels to solid surfaces. This should enable the use of cutting edge soft materials in biological applications.

Contact Us

gong@sci.hokudai.ac.jp

北キャンパス総合研究棟2号館（次世代物質生命科学研究棟）2階
Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science 2F
<https://gi-core.oia.hokudai.ac.jp/gss/>

サイエンスに残されたフロンティア、それは「細胞」

Cells, the Final Frontier in Science



先端生命科学研究院 細胞ダイナミクス科学研究所

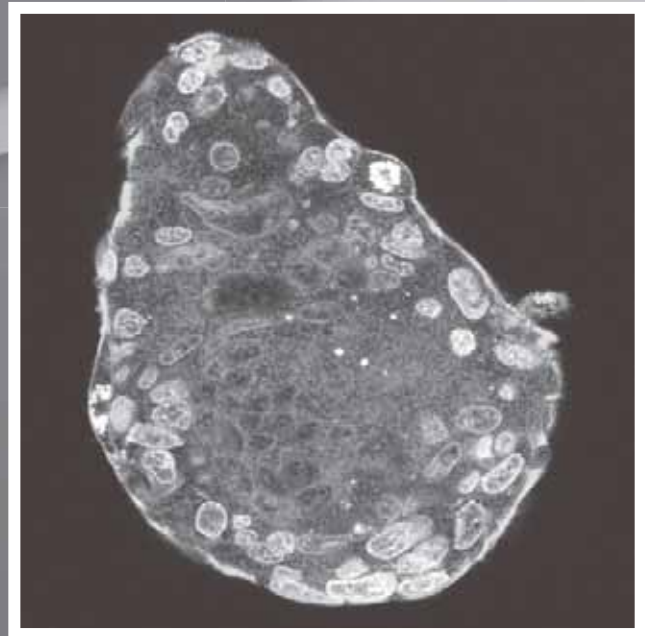
Laboratory of Cell Dynamics, Faculty of Advanced Life Science

教授 芳賀 永

Hisashi HAGA, Professor

助教 石原 誠一郎

Seiichiro ISHIHARA, Assistant Professor



細胞自らに3次元組織を構築させ、さらにその破綻から癌を解明する

セルサイエンスから
フロンティア医学へ



軟らかいゲルを用いて生体内環境を模倣し、癌細胞の進展メカニズムを明らかにする。

癌の治療に貢献



シャーレ内で任意の形の3次元組織を構築することに成功

再生医療の基盤技術開発

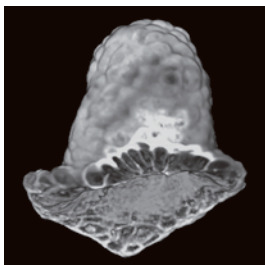
生命の最小単位である細胞は、動物・植物問わず生体内で集団として協調的に振る舞い、3次元の形をもつ様々な組織・臓器・個体を形成する。細胞の遺伝子には3次元の形に関する情報は書かれておらず、生物学に残された大きな謎とされている。我々は細胞とその周囲の物理的性質との関係に着目し、3次元形態形成のメカニズムの解明を目指している。さらに、その関係性が破綻することで細胞が癌化し、悪性度が増すという観点から癌という病態の解明を目指している。

3D morphogenesis of animal and plant organs is the final mystery in biology because the blueprints to form 3D structure are not written in DNA. We try to understand the mechanisms that determine the 3D shape of a biological body from the viewpoint of the physical properties of the extracellular environment. Moreover, we try to reveal the mechanisms of malignant alteration induced by failure of the relationship between normal cells and the extracellular environment.

1

軟らかい基質を用いた上皮細胞シートの3次元形態形成

3D morphogenesis of epithelial sheets using viscoelastic substrates



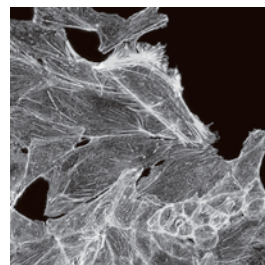
胚発生や組織形成において細胞の集団は3次元の形態を形成する。この際、細胞を取り囲む環境の物理的な性質（軟らかさ、空間的な制限）が細胞集団の振る舞いに影響を与える。我々は上皮細胞のシートを軟らかいコラーゲンゲル中で重層培養することで管腔構造を形成させることに成功した。さらに、粘性に富む培養基質を用いることで小腸の絨毛のような3次元形態を形成させることに成功した。

3D morphogenesis is an essential process for various phenomena such as embryonic development and tissue formation. Mechanical properties of the extracellular matrix are understood as factors that affect the cell behavior. We show that a collagen gel overlay induced epithelial sheet folding from the periphery that migrated inwardly, resulting in the formation of a 3D luminal structure in a collagen gel. We also cultured epithelial cells on a viscous substrate. The cells presented a tulip hat-like 3D morphology induced by the deformation of the peripheral substrate.

2

基質の硬さに誘引される癌細胞の悪性化機構

Acceleration of metastatic growth of cancer cells induced by substrate stiffness



細胞を取り囲む基質が硬くなると癌細胞の悪性度が増すことが近年明らかとなってきた。例えば、乳癌の悪性腫瘍は健康な組織に比べて硬く、しこりとして感知することができる。我々は大腸癌の細胞を硬さの異なる基質で培養することで、悪性度の指標となるMMP-7というタンパク質の発現が上昇することを明らかにし、さらに、YAP、EGFR、integrin、MLRCを介するシグナル経路を同定した。

Recent studies have shown that stiff substrates trigger cancer progression such as metastasis and cell proliferation. For example, it is well known that malignant breast tissues are stiff compared with normal mammary tissues. We found that stiff substrates enhanced cancer progression by upregulating matrix metalloproteinase-7 expression, which is an indicator of poor prognosis, through the positive feedback loop of yes-associated protein, epidermal growth factor receptor, integrin and myosin regulatory light chain in colorectal cancer.

Contact Us

haga@sci.hokudai.ac.jp

理学部2号館 6階
School of Science, Building No.2, 6F
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g3>