

平成 29 年度 ASPIRE リーグ研究グラント採択一覧

ASPIRE リーグ研究グラントは、ASPIRE リーグの趣旨に合致した、科学技術の向上と人材育成を通しアジア地域におけるイノベーションのハブとして持続的社会の形成に貢献することを目的とする共同研究の実施及びサテライト・ラボの設置を行うものである。

<サテライト・ラボとは> 既存の自身の研究室または新たな研究スペースをサテライト・ラボとして ASPIRE リーグ参加大学との共同研究実施に利用する。

平成 29 年度採択 (タイプ 1)

研究代表者 Principal Researcher	氏名/Name	上野 隆史	Takafumi Ueno
	所属 School at Tokyo Tech	生命理工学院	School of Life Science and Technology
	職名/Position	教授	Professor
各参加大学の 主たる 共同研究者 氏名・職名 Co-researchers	香港科技大学 (HKUST)	ZHU Guang, Division of Life Science, Professor	
	韓国科学技術院 (KAIST)	Yoon Sung Nam, Department of Materials Science & Engineering, Associate Professor	
	南洋理工大学 (NTU)	Sierin LIM, School of Chemical and Biomedical Engineering, Associate Professor	
		Kelin Xia, School of Physical & Mathematical Sciences, Assistant Professor	
清華大学 (Tsinghua)	Diannan Lu, Department of Chemical Engineering, Associate Professor		
研究課題名 Subject of the research project	タンパク質ケージによる 持続可能なバイオ材料開 発へ向けた精密機能設計	Functional Design of Protein Cage for Sustainable Bio- nanomaterial	

研究要旨

近年、持続可能なバイオ材料創成を目指したタンパク質の機能設計が注目を集めている。生体中では、タンパク質単量体が自己集合反応によってタンパク質集合体となる。その際、それぞれのタンパク質がもつ個別の機能が統合され、物質変換や貯蔵、さらには骨や歯等の無機材料合成といった生命機能に不可欠な反応を担う。このような分子機能統合を目指し、様々な人工分子の構築が報告されているものの、天然を凌駕する分子システムは未だに確立されていない。その理由は、人工分子では、タンパク質のような単分散高分子が集合する安定な構造体を得ることが難しく、天然で行われている機能の階層的設計に到達し難いためである。

本研究プロジェクトでは、研究代表者がこれまでに確立してきたタンパク質ケージ“フェリチン”の機能化法を基盤とし、持続可能なバイオ材料創成を目指す。フェリチンは生体内に広く分布する鉄貯蔵タンパク質である。直径8nmの中空空間を有し、熱 (<100°C) や、pH (2-11) に対して高い安定性を示す。この特徴に着目し、申請者は、世界に先駆けてフェリチンへの金属化合物集積による触媒反応制御を達成し、融合ナノ材料としての可能性を示してきた。本提案では、細胞に送達するバイオ・医療材料開発に向け、細胞機能制御やイメージングに有用な金や白金などの金属微粒子、シスプラチン等の金属錯体医薬品をフェリチンケージへ内包する。効率的に機能を発揮させるためには、それらの材料をフェリチン内部に精密なサイズ、数、場所で集積させる必要がある。そこで、計画期間内に

- (1) 計算科学によるタンパク質ケージの機能設計
- (2) タンパク質ケージを用いた有機無機ハイブリット複合材料合成
- (3) 機能化タンパク質ケージのバイオ材料特性評価

のため、国際異分野連携を推進し、持続可能なバイオ材料を志向したタンパク質ケージの新しい精密機能化法を確立する。

本提案達成に向けては、タンパク質ケージの基礎的理解から応用利用、さらには、生命科学から材料化学まで幅広い研究分野の融合が必要不可欠である。特に、申請者の培ってきた機能化タンパク質ケージの合成と構造決定を基軸に、ASPIREリーグの有する優秀な人材と最先端研究環境を最大限に生かす。東京工業大学がアジアのバブとなり、バイオマテリアル研究を基軸とした新しい物質科学融合の世界的展開を実現する。

Summary of the research project

Protein assemblies have recently become recognized as potential molecular scaffolds for applications in materials science and bio-nanotechnology. Efforts to design protein assemblies for construction of protein-based hybrid materials with metal ions, metal complexes, and nanomaterials now indicate a growing field with a common aim of providing novel functions and mimicking natural functions. However, the important roles of protein assemblies in sustainable materials science have not been systematically investigated and established.

Protein cage is one of the most useful scaffolds among protein assemblies with nano-sized structures, such as tube, wire, and two-dimensional array, because the cage has a various range of diameter from several to hundreds nm, and can be conjugated with natural and synthetic functional molecules on both the inside and outside surfaces. Many researchers reported functionalization of protein cages for the broad range of applications and implications focusing on the medical and biotechnology sectors. However, there is a limitation on development of drug delivery and imaging reagent due to low stability to conjugate various composites involving inorganic materials. Thus, highly robust protein cages are required to encapsulate and display inorganic materials with bionano functions, such as drug delivery and imaging.

We therefore propose to design and construct new types of sustainable protein cages conjugated with inorganic compounds for medical and bionano-applications. Ferritin (Fr), which plays the role of an iron storage protein, is known to accommodate various metal ions/complexes and is suitable for catalytic reactions conducted in an aqueous medium. From a protein engineering point of view, the effective preparation, yield, and stability make the Fr cage suitable for use as molecular templates to accumulate metal ions, complexes, and nanoparticles for construction of sustainable biomaterials to deliver metal drug and metal imaging reagents, such as gold and silver nanoparticles, and gadolinium complexes, into living cells. The accumulation of the inorganic compounds with desired size,

Summary of the research project	<p>number and position in the Fr cage is required for the accurate functions promoted in living cell. Thus, in the research project, we pursue the following objectives to establish the new research field of sustainable bio-nanomaterials :</p> <ul style="list-style-type: none">(1) Computational design of the Fr cage(2) Incorporation and preparation of inorganic materials in the Fr cage and surface modification of the composite(3) Evaluation of the functions toward medicinal and biomaterial applications <p>Many metal complexes and inorganic compounds are known to show biomedical functions, yet at the same time, they have some issues, such as less solubility, instability, and high cytotoxicity, etc. Encapsulation of them into biocompatible materials is one of the solutions on the basis of accurate design of the scaffold at the atomic level. The Fr cage meets all the requirements because of its high robustness and many available crystal structures. Eventually, we would like to optimize the cage responsible for the functional materials to expand the new research field of bio-nanotechnology.</p> <p>The principal investigator will first conduct this project with organization of a interdisciplinary research group composed of computational, synthetic, material, and biological scientists from the ASPIRE league.</p>
---------------------------------	---

研究代表者 Principal Researcher	氏名/Name	道信 剛志	Tsuyoshi Michinobu
	所属 School at Tokyo Tech	物質理工学院	School of Materials and Chemical Technology
	職名/Position	准教授	Associate Professor
各参加大学の 主たる 共同研究者 氏名・職名 Co-researchers	香港科技大学 (HKUST)	Mansun Chan, Professor Department of Electronic and Computer Engineering	
	韓国科学技術院 (KAIST)	Bumjoon Kim, Associate Professor Department of Chemical & Biomolecular Engineering Steve Park, Assistant Professor Department of Materials Science and Engineering	
	南洋理工大学 (NTU)	Qichun Zhang, Associate Professor School of Materials Science and Engineering, School of Physical and Mathematical Sciences	
	清華大学 (Tsinghua)	Guifang Dong, Associate Professor Department of Chemistry	
研究課題名 Subject of the research project	狭バンドギャップ半導体高 分子を用いた有機薄膜デバイ スの開発	Organic thin film devices based on narrow band gap semiconducting polymers	

研究要旨

有機半導体高分子は低コストで大量生産が可能であり、湿式プロセスにより大面積デバイスを作製することができる。そのため、薄膜状態での高速電荷輸送が可能な半導体高分子が開発できれば現行のシリコン半導体に代わることが予想されている。今世紀に入りこの分野は大きく進展し、アモルファスシリコンを超えた $10 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の移動度を示す高分子トランジスタが既に報告されている。

高分子トランジスタの移動度をさらに向上させるためには、精密な分子設計に基づき半導体高分子を開発することが重要である。強力アクセプターであるベンゾビスチアジアゾール (BBT) から成る半導体高分子は狭いバンドギャップに基づき、p型とn型両方の半導体特性を示すことが報告されている。例えば、グローブボックス中で作製された薄膜トランジスタはアモルファスシリコンに匹敵するホールおよび電子移動度を示した。しかし、エネルギー準位のミスマッチから大気下での安定性は低く、デバイスの寿命が短いことが問題であった。本研究では、i)平面性が高い共役主鎖骨格の設計、ii)側鎖アルキル基による溶解性と結晶化のバランス確保、iii)ヘテロ原子の導入による電子状態および分子間力の調整を達成し、大気下で安定かつ非常に高い移動度を有する半導体高分子を開発することを目的とした。既に $3.2 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ に達するトランジスタの移動度、p型、ambipolar型、n型の極性調節、室温で1ヶ月以上の大気安定性は実証している。微小角入射広角X線散乱

(GIWAXS) 測定から薄膜中での高分子の結晶性と配向の制御が極めて重要であることが分かっている。これらの知見を基にASPIREリーグにおける共同研究では、トランジスタからさらに進展してCMOS様デバイスの作製を目指す。また、フラーレン代替としてのn型半導体を開発し、全有機高分子型太陽電池に応用する。さらに、BBT高分子を用いてカーボンナノチューブを可溶化することにより複合デバイスへの展開も検討している。その他、高分子メモリや多層型有機フォトダイオード等の次世代電子デバイスへも応用する。最終的には、有機デバイス独自の特徴を強調するために、フレキシブルなプラスチック基板上にデバイス作製し、伸縮性や自己修復性の付与にも挑戦する。以上より、狭バンドギャップ半導体高分子の新しい応用可能性についても幅広く調査する。

Summary of the research project

Narrow band gap semiconducting polymers, implemented in mobile displays, radio frequency identification tags, electronic papers and skins due to their designable synthesis, solution-processability, high thermal stability, and mechanical flexibility, are important materials for future electronic devices. In the past decade, remarkable achievements have been made in polymer thin film transistors (TFTs) with high carrier mobilities over $10 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$, which are competitive with or even surpassing the benchmark mobility of amorphous silicon semiconductors.

In order to further increase the carrier mobilities of polymer TFTs, three important polymer design principles are proposed. First, conjugated coplanar backbones with a low conformational disorder must be developed. This enables the formation of short π - π stacking and strong intermolecular interactions in the thin film states. Second, side chain engineering is a powerful tool in increasing the polymer solubility into organic solvents and crystallinity in the thin film states. Third, the introduction of heteroatoms into the π -conjugated backbones results in fine-tuning of energy levels and intermolecular interactions. With these design guidelines in mind, novel semiconducting polymers based on benzobisthiadiazole (BBT) units have been developed by our group. The TFTs based on BBT polymers showed very high mobilities reaching $3.2 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$, tunable polarities, and remarkable air stability. Grazing-incidence wide-angle X-ray scattering (GIWAXS) studies of the thin films revealed the importance of the polymer crystallinity and packing orientations. In the ASPIRE League collaborations, these polymers will be applied to high-performance transistors including complementary metal-oxide-semiconductor (CMOS)-like devices, all-polymer solar cells, carbon nanotube (CNT) composite devices, nonvolatile memories, and multi-layer photodiodes. Furthermore, flexibility and mechanical toughness or self-healing properties would be given to these devices.

研究代表者 Principal Researcher	氏名/Name	中島 信孝	Nobutaka Nakashima
	所属 School at Tokyo Tech	生命理工学院	School of Life Science and Technology
	職名/Position	准教授	Associate Professor
各参加大学の主 たる共同研究者 氏名・職名 Co-researchers	香港科技大学 (HKUST)	Qian Pei-Yuan, Chair Professor Division of Life Science	
	韓国科学技術院 (KAIST)	Byung-Kwan Cho, Assistant Professor Department of Biological Science	
	南洋理工大学 (NTU)	Scott Rice, Associate Professor School of Biological Sciences College of Science	
	清華大学 (Tsinghua)	Ting Zhu, Investigator, Associate Professor School of Life Sciences	
研究課題名 Subject of the research project	細菌を集団として解析し利用 する	Analysis and harnessing bacterial community	

研究要旨

地球上の微生物は多くの場合、多種の微生物からなる集団を形成し、互いに相互作用しながら生活している。しかし、そのうちのほんの数パーセントの微生物種しか実験室での単離培養ができておらず、手付かずの微生物種が大量に存在している。この「存在が確認されているけれども培養できない」状態を指してVBNC (Viable But Non-Culturable) と呼ぶ。世界中でVBNC状態から微生物を「蘇生」させる研究が行われているが、蘇生させた実績はまだ少ない。一方で近年、次世代シーケンサーが普及しVBNC微生物の研究にも変化が現れ始めた。すなわち、微生物を集団から単離培養することなく、集団内のDNA/RNA配列を大量に解読し、そこから各微生物種の機能を解析する研究が盛んになってきている。

ところで、実験室レベルでの微生物実験では、栄養源の豊富な培地を用いて細胞を浮遊させて培養することが多い。しかし、実環境中での微生物は何かの固着した細胞として存在していることが多い。浮遊細胞と固着細胞では、同一種であっても遺伝子の発現パターンが異なることが知られている。従って、微生物の環境中での生態を正確に知るためには固着細胞を用いた研究も必要だが、その研究は立ち遅れている。

以上の状況から本申請では「微生物集団の解析・利用」と「固着性細胞の解析」について研究を進める。具体的には、以下の2点について研究する。1.多種微生物からなる固着性細胞の集団であるバイオフィームについて研究する。バイオフィームを実験室で人工的に再現する系（再現バイオフィーム）を用いて、浮遊細胞と固着性細胞の差について解析する。2.VBNC微生物を含む微生物集団から工業上有用な遺伝子を発掘するために、メタトランスクリプトームを利用する新たな方法を提案し、その有効性を実証する研究を行う。

Summary of the research project

Most microbes on the earth live as communities consisting of various species that interact with each other. However, uncultured and veiled microbes still exist in large quantities, and only several percent of all microbes have been isolated and cultured in laboratories. The term VBNC (Viable But Non-Culturable) means the state where "microbes are uncultured though their existence is confirmed". Studies on reviving microbes from the VBNC state are carried out all over the world, but there are limited examples of success. Meanwhile, in recent years, next-generation sequencers (NGS) have become popular, and studies on the VBNC microbes have begun to show a change; DNAs/RNAs are extracted from microbial communities, and their sequences are massively read to reveal the function of individual microbes without isolating each microbe.

In ordinary laboratory experiments, microbes are grown as planktonic cells using rich media. However, microbes in the true environment often exist as sessile (adherence) cells. Even if it is the same species, the gene expression pattern is known to vary between planktonic and sessile cells. Therefore, studies on sessile cells are necessary to understand the microbial ecology accurately, but such studies are lagging behind.

Considering the above-mentioned circumstances, in this grant application, we perform research on "analysis and utilization of microbial community" and "analysis of sessile cells". Specifically, we study the following two points. 1) Biofilm is a kind of sessile cell community and consists of many kinds of microbes. Using an artificial system in which biofilm is reproduced repeatedly in the laboratory, differences between planktonic and sessile cells are analyzed. 2) We propose a new method using metatranscriptomic analyses to find industrially useful genes from microbial communities that contain VBNC microbes.

