

令和 3 年 12 月 13 日

報道機関 各位

東北大学 学際科学フロンティア研究所
東京工業大学

酵素反応が可能な細胞サイズの相分離 DNA カプセルの構築に成功

多機能な細胞型分子ロボット・人工細胞の構築に期待

【発表のポイント】

- DNA を材料に細胞サイズのカプセル構造 (DNA カプセル) の構築に成功
- DNA カプセルの表面には相分離現象で形成された様々な模様があり, 形成される模様を変えられることを初めて実証
- DNA カプセルは酵素反応で分解することが可能
- 将来的には微小な環境で働く分子システム開発への貢献に期待

【概要】

細胞のようなマイクロ(100 万分の 1 メートル)サイズの小さな機能的システムを作るためには, 自己の内外を隔てる区画構造(カプセル構造)が重要です. 従来の研究では, 人工細胞膜がカプセル構造として用いられてきました. しかし, 人工細胞膜を構成するリン脂質は, 設計性に乏しいという弱点がありました.

東北大学 学際科学フロンティア研究所 佐藤佑介 助教, 東京工業大学 情報理工学院 瀧ノ上正浩 准教授の研究グループは, 情報分子 DNA を人工的に設計することで, 細胞サイズのカプセル構造「DNA カプセル」の構築に成功しました. DNA カプセルの表面には相分離現象で形成された“模様”(水玉やストライプ)があり, 模様を利用して DNA カプセルの一部に望みの機能(分子計算機や分子駆動装置)を導入することなどが期待できます. また, 研究グループは, DNA の塩基配列設計や混ぜる量などを変えることで, カプセル表面の模様を変えられることを初めて実証しました. さらに, 人工細胞膜の裏側に DNA カプセルを形成したり, 酵素により DNA カプセルを分解できたりすることも示しました. これらの成果は, 将来的に, 薬剤送達システム(DDS)や医療用分子ロボットの開発, 人工細胞の構築などへ寄与が期待できます.

この研究成果は米国化学会刊行の「*JACS Au*」誌のオンライン版で 2021 年 11 月 29 日に先行公開され, 2022 年 1 月 24 日発行の第 2 巻 1 号に掲載される予定です. また同号の表紙(次ページ図 1)に選ばれています.

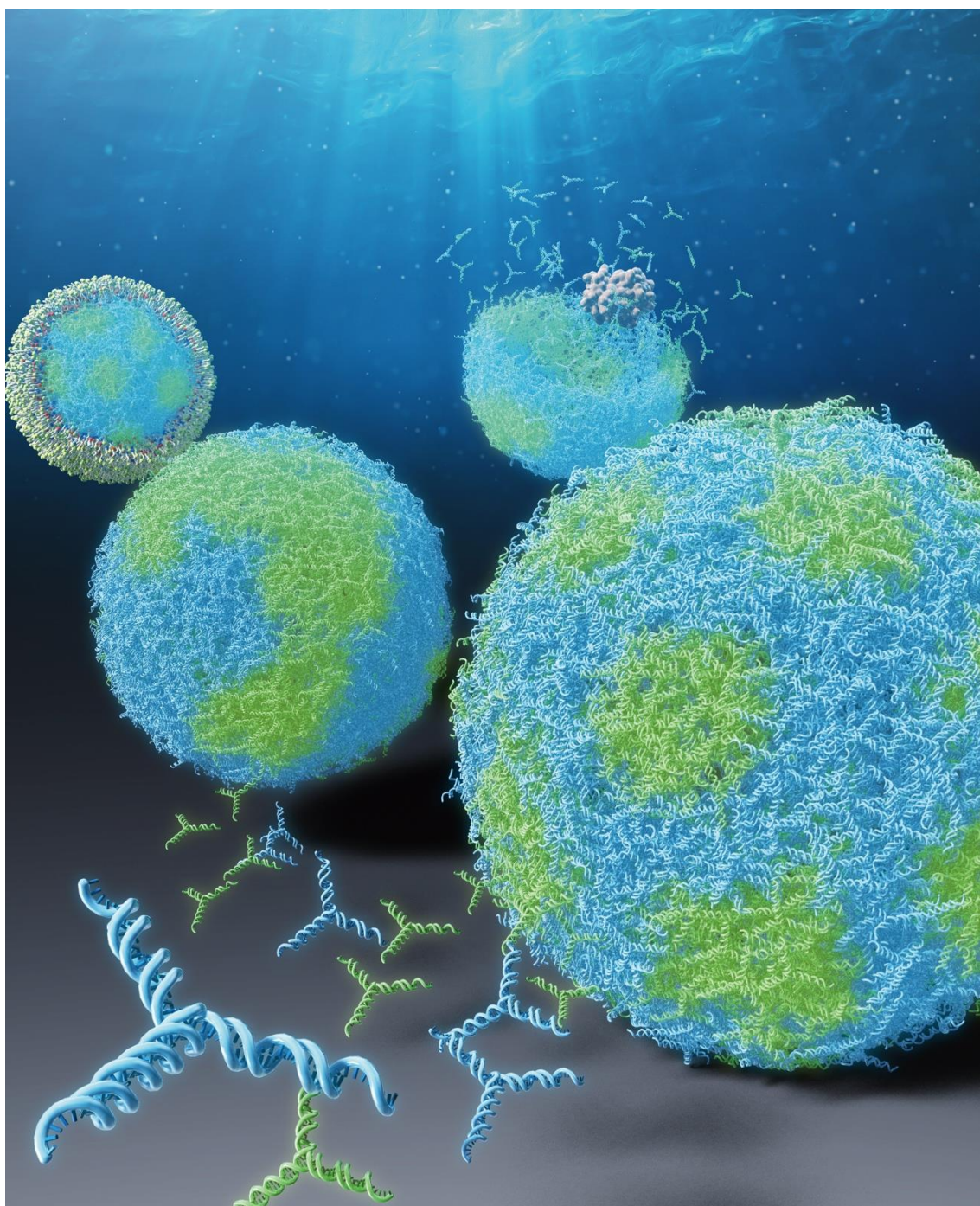


図1:DNA カプセルのイメージ図. 配列を人工的に設計した DNA で作られたナノメートル(10 億分の 1 メートル)サイズの構造(図中青と緑色の Y 字型の構造)が互いに結合することで, DNA カプセルが作られる. DNA カプセルはその表面に様々な模様を持っており, DNA の配列設計や混ぜる比率などによって模様が変化する. DNA カプセルは, 人工細胞膜の裏側に作ったり(図中左上), 酵素で分解したり(図中上)することもできる.

【詳細な説明】

● 研究の背景

細胞膜は、細胞の中と外を隔てるために必要不可欠な構造です。細胞膜には細胞に必要なものを取り込んだり、細胞間で情報をやり取りしたりなど、重要な機能が多く備わっています。そして、細胞膜で覆われたマイクロサイズのカプセル内で起こる化学反応を利用して、細胞は様々な機能を実現しています。

細胞のような人工物を作る研究は、合成生物学や人工細胞工学、分子ロボティクスなどの研究分野で進められてきました。従来の研究では、リン脂質を主成分に持つ人工細胞膜を使ったカプセル構造を用いていました。天然の細胞膜が持つ特徴の一つに構成分子の不均一な分布があり、脂質やタンパク質などの分子が局所的に集まって膜ミクロドメイン^{*1}と呼ばれる領域を形成していると考えられています。人工細胞膜でもリン脂質の相分離^{*2}により、リン脂質が不均一に分布した“模様”を観察することができます。その一方で、リン脂質は分子自体を設計することが難しく、人工細胞膜を使ったカプセル構造を機能的にするには、機能性分子をリン脂質に修飾したり、機能を持ったリン脂質を特別に合成したりする必要がありました。そのため、機能を持ったカプセル構造を構築するためには、より設計性の高い分子でカプセル構造を作る方法の開発が必要でした。

DNA は一般に遺伝情報を担う分子として知られています。DNA が持つ性質に、4種類の塩基(A, T, G, C)の配列に従って二重らせんを形成するというものがあります。この性質をうまく利用することで、DNA をモノづくりのための材料として使うことができます。例えば、複数の DNA のどことどこが結合するかを配列設計で指定すれば、ほぼ任意の形のナノメートルサイズの構造を作ることができます。さらに、ナノ構造どうしが結合するように設計すれば、マイクロサイズの構造も DNA で作ることができます。そこで、研究グループは DNA が持つ設計性をうまく利用することで、DNA を材料に細胞サイズのマイクロカプセル(DNA カプセル)を構築できるのではないかと着想しました。

● 研究の成果

今回、研究グループは2種類のY字型のDNA ナノ構造(Yモチーフと直交Yモチーフと名付けた単位構造)を設計しました(図2)。材料は同じDNA でも、塩基配列を緻密に設計することでナノ構造どうしの結合関係を制御することができます。具体的には、YモチーフはYモチーフとのみ結合し、直交Yモチーフは直交Yモチーフとのみが結合する設計(直交性^{*3}がある設計)となっています(図2)。

研究グループは、カプセル構造を構築するため球状の油中水滴の界面^{*4}を鋳型として、界面上でDNA ナノ構造どうしを結合させました(図2)。正電荷を持つ界面活性剤^{*5}で油中水滴を覆うことで、負電荷を持つDNA を油中水滴の界面に吸着させることができます。この方法により、研究グループは、DNA ナノ構造をカプセル状に組み上げることに成功しました。また、Yモチーフと直交Yモチーフが相分離し、カプセ

ル表面に様々な模様が形成されることを初めて発見しました(図 2). そして, Y モチーフと直交 Y モチーフの混ぜる比率を変えたり, 直交性を解消するような DNA ナノ構造を用いたりすることで, 形成される模様を変更できることを示しました. これは, 細胞膜のような不均一な性質を持つカプセル構造を人工的に設計・制御するための足掛かりとなる成果です.

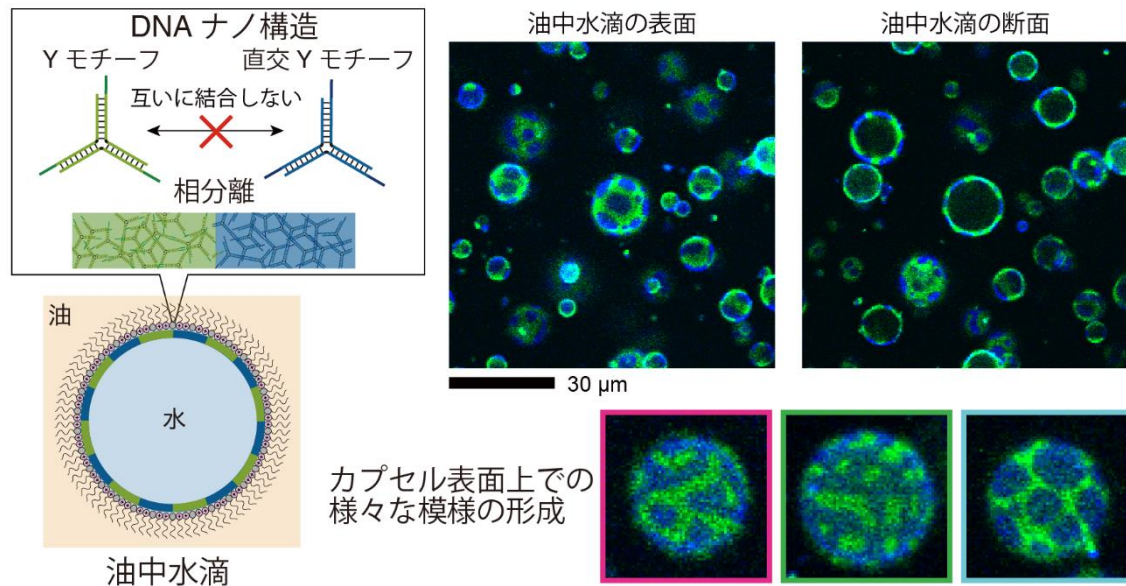


図 2: DNA カプセルの作製方法の模式図と油中水滴を鋳型として作られた DNA カプセルの顕微鏡画像. 2 種類の DNA ナノ構造 (Y モチーフと直交 Y モチーフ) が油中水滴の界面上で結合することで, DNA カプセルが形成される. また, Y モチーフと直交 Y モチーフは互いに結合しないため相分離し, DNA カプセル表面には様々な模様が形成される.

さらに, 研究グループは, 油中水滴を鋳型とする方法を発展させることで人工細胞膜の裏側でもカプセル構造を形成できることを示しました(図 3). 加えて, 形成された DNA カプセルを油中水滴や人工細胞膜といった鋳型から取り出す方法を確認し, 鋳型がなくても DNA カプセルは壊れず構造が保たれることを証明しました(図 4). また, DNA カプセルは文字通り DNA のみで形成されているため, 研究グループは DNA 分解酵素を利用することで DNA カプセルを分解することに成功しました(図 4). この結果から, DNA 分解酵素に限らず, 他の様々な生化学反応と DNA カプセルを組み合わせられる可能性が示されました.

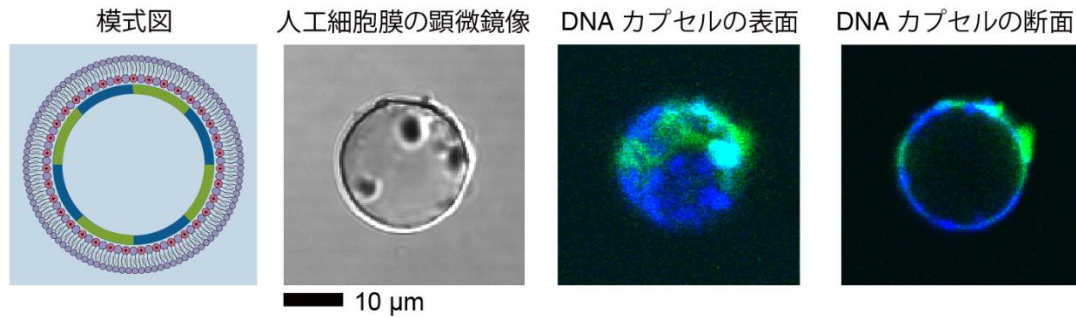


図 3: 人工細胞膜の裏側で形成された DNA カプセル. リン脂質で覆われた油中水滴を用いることで, DNA カプセルを裏打ちに持つ人工細胞膜を調製できる.

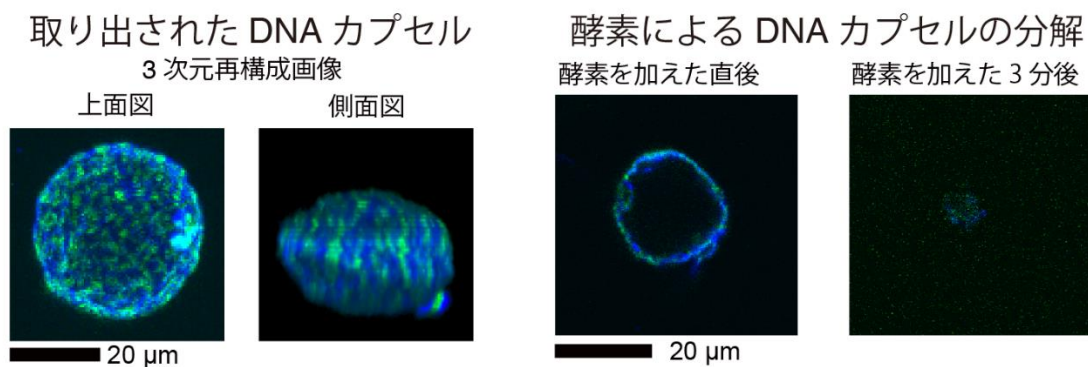


図 4: 鋳型から取り出された DNA カプセルと酵素による分解. DNA カプセルは鋳型から取り出された後も相分離により形成された模様を維持していた(図左側). DNA カプセルを含む溶液に DNA 分解酵素を加えると, 数分で DNA カプセルが分解される様子が確認された(図右側).

● 今後の展開

DNA を利用することで, ナノ・マイクロ構造の構築にとどまらず, 情報処理デバイスや刺激に応答して変形するデバイスを作ることできます. このような DNA デバイスと DNA カプセルを組み合わせることで, 将来的には, 刺激に応答した運動や, 標的を認識してカプセルの中身を放出するなど, 様々な機能を持った DNA カプセルへの発展が期待され, 医学, 工学など多くの研究分野への寄与が見込めます.

この研究は, 日本学術振興会・科学研究費助成事業(若手研究, 国際共同研究加速基金, 基盤研究(A), 基盤研究(S), 学術変革領域(A)「分子サイバネティクス」, 学術変革領域(A)「ゲノムモダリティ」: Grant Number JP19KK0261, JP20K19918, JP20H05970, JP20H00619, JP20H05701, JP20K21828, and JP20H05935), 「東工大の星」支援【STAR】, NICA フェロー制度, 旭硝子財団研究奨励の支援のもとで得られた成果です. また, この研究は, SDGs の目標 3「あらゆる年齢のすべての人々の健康的な生活を確保し, 福祉を促進する」に関連するものです.

【用語説明】

*1 膜ミクロドメイン:細胞膜中に形成していると考えられている斑点上の小さな領域のこと. 特定の分子を斑点の中に集めることで, 細胞膜は様々な機能を実現していると考えられている. 代表的な例として, 「脂質ラフトモデル」が挙げられる.

*2 相分離:区別できる複数の相が形成される物理現象のこと. 身近な例として, 水と油の相分離がある. 元々混じり合っていた混合物が, 温度や圧力などを変えることで相分離する場合もある.

*3 直交性:学問分野によって意味合いが異なるが, DNA の配列の場合, 2 種類の配列の間に高い選択性・排他性があることを意味する.

*4 界面:2 つの異なる物質が接する境界面のこと. コップに入れた水を考えて場合, 水が空気に触れている部分が界面であり, 水とコップが触れている部分も界面である. 今回の研究の場合は, 油の中にある水滴における「水と油の境界面」のことを指している.

*5 界面活性剤:水と油のどちらにもよく馴染む性質を持つ分子のこと. 両親媒性分子と呼ばれることもある. 洗剤は界面活性剤の一種である. 界面活性剤を含む油と少量の水を混合すると, 界面活性剤に覆われた油中水滴が形成される. 界面活性剤があることで, 水と油の界面が安定になる.

【論文情報】

タイトル: Capsule-like DNA hydrogels with patterns formed by lateral phase separation of DNA nanostructures

著者: Yusuke Sato, Masahiro Takinoue (佐藤佑介, 瀧ノ上正浩)

掲載誌:JACS Au

DOI 番号: 10.1021/jacsau.1c00450

【問い合わせ先】

- 研究内容に関して

東北大学 学際科学フロンティア研究所 助教 佐藤 佑介

TEL: 022-795-5849

E-mail: ysato@tohoku.ac.jp

東京工業大学 情報理工学院 准教授 瀧ノ上 正浩

TEL: 045-924-5680

E-mail: takinoue@c.titech.ac.jp

- 報道に関して

東北大学 学際科学フロンティア研究所 特任准教授 藤原 英明

TEL: 022-795-5259

E-mail: hideaki@fris.tohoku.ac.jp

東京工業大学 総務部 広報課

TEL: 03-5734-2975

E-mail: media@jim.titech.ac.jp