

細胞夾雑系有機化学の開拓

Organic Chemistry for Multimolecular and Crowding Cellular Environments



浜地格氏は、有機化学・分子認識化学・超分子化学に基づいた独自の概念や方法論を提案することによって、これまで困難であった、生細胞のような分子夾雑環境における天然蛋白質の高選択的な化学修飾、イメージングや機能制御を実現し、「分子夾雑系の有機化学」といえる新しい領域を開拓した。以下に同氏の主な業績を紹介する。

1. 蛋白質を標的にした生細胞有機化学の創成

細胞は蛋白質、核酸、脂質や糖鎖、ペプチド、イオンなど種々雑多な化合物を含む極めて分子夾雑な状態であり、この環境下で蛋白質を選択的に修飾し、その機能を制御する化学は、ほとんど未開拓の状況であった。浜地氏は、分子認識と近接効果駆動の有機化学反応を共役させるという独自のアプローチでこの難問に挑み、細胞夾雑系で天然蛋白質を選択的に化学修飾し解析する新しい方法論の開発に成功した。この手法によって、蛋白質選択的な認識能を持つリガンドと修飾したいプローブとを、切断可能リンカーで連結したラベル化剤を分子設計し、生細胞の蛋白質機能を保持した状態での選択的標識を可能とした。これは「リガンド指向性化学 (Ligand-directed chemistry)」と呼ばれる独自の有機化学へと発展し、生細胞や生物個体での内在性蛋白質の遺伝子操作を介さない選択的修飾の世界初の成功例へ繋がった。さらに同氏はこの手法を活用して、標的蛋白質の生細胞イメージングや寿命解析、バイオセンサー構築を実現し、神経細胞や脳組織という生体夾雑系での神経伝達物質受容体の動態に関する新知見や、向精神薬候補分子の新発見をもたらした。このアプローチは、アメリカを中心に発展を続ける Bioorthogonal 化学において、独創的で強力なほかとは一線を画したアプローチとして、世界的な評価を受け、ほかの研究者に活用されるに至っている。

蛋白質は、生細胞で核やミトコンドリアなど μm 以下の細胞内小器官に局在し、その局在情報自体が細胞機能の特徴づけている。浜地氏は細胞内有機化学をさらに拡張させ、特定部所や環境に回答して反応性が向上する環境応答性ラベル化分子を設計・合成し、細胞内の特定環境に局在した蛋白質の選択的な標識に成功した。そして、この化学を質量分析と組み合わせて蛋白質群を網羅的に解析する conditional プロテオミクスという新概念を、世界に先駆けて提唱し実現した。

また、金属錯体とそれを認識する短鎖ペプチドを発見し、これを reactive タグ法と呼ばれるタンパク質選択的な化学ラベル化法に展開することによって、GPCR などの生細胞膜蛋白質の選択的標識とイメージングに成功した。その上、錯体化学とタンパク質工学を組み合わせ、構造が複雑で取り扱いが難しいグルタミン酸受容体の人工的な機能制御法を開発し、神経細胞での特定の標的受容体の活性化に成功した。これらは、究極の夾雑環境である神経系への化学的アプローチ

の先駆的な成功例としてだけでなく、複雑な脳機能ネットワークの分子レベルでの解明のための、分野を越えた新規な分子技術として、神経科学への応用が期待されている。

2. 生細胞夾雑系で機能する超分子型イメージングプローブの創成

生細胞での標的タンパク質の Turn-ON 型のイメージングに、自己組織化超分子の、分子認識に伴う動的な会合・崩壊が有効であることを世界で初めて明らかにした。具体的には、タンパク質を認識するリガンドと検出用プローブの両方を有する合成分子から形成される超分子ナノ粒子が、標的タンパク質に認識された場合にのみ崩壊し、NMR や蛍光信号がオフからオンへ Turn-ON されることを発見した。このタンパク質認識駆動の動的特性を示す超分子プローブを用いたタンパク質可視化手法は、バックグラウンド信号が低く、精製タンパク質だけでなく生細胞膜や細胞内の標的タンパク質の選択的イメージングにも適用できることを実証した。ここで開発されたスイッチング原理は極めて一般性が高く、ほかの研究者によって様々な検出対象へと拡張されている。

3. 細胞夾雑系を範とした多成分系超分子ヒドロゲル材料の創製

細胞は無秩序な分子夾雑系ではなく、多数の構成成分が自己組織化やコンパートメント化によって複数の異なる構造体や小器官を形成し、これらは時空間的に orthogonal でありながら柔軟に共役しているため、究極のソフトマターとしての機能を発揮することができる。浜地氏は、これらの要素を超分子化学的に模倣することによって、これまでにない新しい機能性バイオ材料の創製に成功した。独自に開発した超分子ヒドロゲルに、多孔性ナノシリカや層状物質、自己増幅促進分子、酵素・タンパク質や、蛍光色素などを取り込んだ人工夾雑系において、相互作用の精密設計によって共集合状態と orthogonal 状態とを制御できることを示した。また一定の秩序を持った夾雑系セミユニット超分子が、新規なロジック型センサーチップや疾病バイオマーカー応答性材料などとして機能することを、世界に先駆けて実証した。これらの成果は、細胞模倣型のソフトマテリアルの斬新な設計指針として高く評価されている。

以上のように浜地氏は、これまで主流であった精製されたタンパク質を用いたフラスコでの有機化学研究から大きく踏み出し、究極の分子夾雑系である生きた細胞環境下で超分子・有機化学の新戦略の創成に挑戦し、概念的に新しい分子夾雑化学と呼ぶべき分野の開拓に先鞭をつけるとともに、化学と生物学との境界領域において、日本のみならず世界を先導してきた。よって、同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。