

公益社団法人 日本化学会 バイオテクノロジー部会

NEWS LETTER

Division of Biotechnology, The Chemical Society of Japan

Vol. 16, No. 1 (2012. 11. 19.)

目 次

- ◆ 巻頭言 1
浜地 格 (京都大学)
- ◆ 先端研究ウォッチング 2
杉本 直己 (甲南大学)
- ◆ 若手研究者からのメッセージ 12
① 齋藤 真人 (大阪大学)
② 若林 里衣 (九州大学)
- ◆ 学生会員からの抱負 19
① 那須 雄介 (東京大学)
② 清水 理恵 (東京工業大学)
- ◆ 海外の研究室から 24
前田 義昌 (ニューヨーク市立大学)
- ◆ 学会活動報告 27
養王田 正文 (東京農工大学)
- ◆ 各種研究会、国際会議から 29
竹山 春子 (早稲田大学)
- ◆ 編集後記 31
竹山 春子 (早稲田大学)

◆巻頭言◆

なでしこ JAPAN を目指して！？

京都大学工学研究科合成・生物化学専攻
浜地 格

2012年の夏は、日本中がロンドンオリンピックでの日本選手の活躍に沸き立った。なかでも、なでしこ JAPAN という愛称をもつ女子サッカーチームは、昨年のワールドカップでの優勝から一躍日本中の注目を集めるようになり、オリンピックでも予選リーグから決勝トーナメントまで、その健闘に日本中が拍手を送った。彼女らがあれだけ愛される理由は、いくつもあるだろうが、どうみても体格の劣るメンバーが、組織的で努力を惜しまぬプレーで大きな西欧のチームと互角以上に渡り合い勝利を掴むところが、大きな要因であろう。また、ある意味で極めて健全な女子サッカーのアマチュアイズムも日本人の琴線に触れているように感じる。何よりも素晴らしいと思わせたのは、彼女らの多くが、注目を集めるはるか前から、サッカーを愛して、必死に世界と戦う鍛錬を長い間続けてきたことであろう。バロンドールを受けた初めての日本人となった澤選手は、その代表的な存在であり、彼女を慕って、多くの若手が恵まれない環境のなかでも、研鑽と努力を続けて彼女の後を追ったことも、今や、よく知られる事実である。

私は、自分の名前研究室を持って10年あまりが過ぎた所だが、研究室のメンバー、特に博士課程学生以上の諸君に、『日々の実験や Discussion、国内外での学会発表、Journal への投稿からレフェリーとのやり取り、アクセプト/publish の過程は、全て世界と戦っているようなものだ』と言うことがある。ちょうど、香川がプレミアで長友がセリエ A で清武や長谷部らがブンデスで戦っているように、と、『試合で高いパフォーマンスを発揮するためには、地味で一見退屈な繰り返しや日々の努力が不可欠であり、体調管理さえも個人の責任である。何よりも彼らは、君ら（博士課程学生）と同世代か若かったりする！』と激励をこめて。国内に留まり、また出身地の近くしか知らないことの多い学生諸君は、彼らのすぐ近くに世界があることを実感として感じる事がなかなか出来ないようだが、数回の国際会議や短期でも留学を経験すると、あるいは手厳しいレフェリーコメントを論文投稿の際に貰うと、目が覚めたように成長を始める場合がある。そのような彼らの中に、化学の澤選手がいるかもしれないと想いながら、我が身を振り返る。自分は、女子サッカーチームのメンバーのようにサイエンスを愛し、無心に研究を追いかけられているだろうか？ まったく注目もされない分野に敢えて挑み、エンジョイしながら日々の研鑽と努力を怠らない姿勢を学生諸君と共有できているだろうか？？。。。。。

10年か20年先に、日本にあるいは世界に感動と勇気を与えるサイエンス・テクノロジーが現れるのは、決して突然ではなく、色んな分野での長い年月をかけた、なでしこ JAPAN のような営みによってであろう。

◆先端研究ウォッチング◆

NanoBioNow

甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER) 所長
杉本 直己

1. はじめに

NanoBioNow とは、私が所長を務める甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER: Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research) が年 1 回発行する機関誌の名前である。FIBER が甲南大学に設置されてから、約 9 年が経過しようとしている。FIBER では、生体分子や共存する様々な分子の化学的特性に着目し、それぞれを「定量的」に評価することで、基礎化学や応用化学の面において他の研究機関にはない成果を得ている。ここでは、これまでの FIBER における研究の歴史と、現在注力している研究、つまり NanoBio の Now について紹介する。

2. FIBER 第一期 (2003~2009 年)

FIBER は、生命化学分野において世界鎖高水準の研究・教育を実施することを目標として、2003 年 11 月甲南大学に設立された。この 2003 年という年は、ジェームス・ワトソンとフランシス・クリックによる DNA 二重らせん構造の提唱から半世紀、50 年が経過した節目の年に当たる。また、生体现象を取り扱う化学 (バイオケミストリー) と生体機能を応用するテクノロジー (バイオテクノロジー) が相互に発展し合い、「生命化学」として化学の一大分野が築かれつつある年であった。特に、生体機能に関わる様々な生命分子の構造や機能が明らかにされ、医療・診断・工学などの諸技術への応用など、目的に応じて生体機能を利用・制御する試みも実践されるようになり始めていた。しかしながら、望みの機能を有する生体分子を自由自在に設計・構築するのは容易ではなく、従来の試行錯誤的な分子設計から脱却し、機能性分子を合理的に設計するための新たな方法論が待望されていた。

このような時代背景のもと、FIBER は、研究プロジェクトとして「有用な人工生命分子創製のためのテーラーメイド・バイオケミストリー」を立ち上げ、2004 年度からの 5 年間、文部科学省「学術フロンティア推進事業」の採択を受けて研究を遂行した。このプロジェクトでは、生命 (Bio) 分子を化学的 (Chemical) に取り扱い、数値情報 (Digit) として定量的に表現した基本的成分 (要素) を「ChemBIT」(ケムビット、Chemical Bio-digIT) という概念で定義した。この概念は、生命分子の化学的諸性質に対して広く適用できる概念であり、例えば、生命分子の構造安定性、人工分子と生命分子の反応性、センサーデバイスの感度や選択性などを定量的に表現できる特性を有する。FIBER では、これらの諸性

質を定量的に評価し、生命分子の基礎化学データベースとして蓄積してきた。さらには、人工的な機能性分子の設計指針や実際の機能についても「ChemBIT」を用いて表現することで、基盤研究と応用研究において共通の言語（ChemBIT）を用いた双方向のコミュニケーションによる合理的なテーラーメイド・バイオケミストリーの分野を切り開いた。この研究プロジェクト「有用な人工生命分子創製のためのテーラーメイド・バイオケミストリー」では、FIBERのみならず学内・学外の様々な研究者の協力を仰ぎながら、最終的に学術論文・総説など 120 編、学会発表 292 件、特許出願 19 件という成果を公表することができた。特に「ChemBIT」の概念に加えて、核酸の基礎化学における細胞内 (*in vivo*) と試験管内 (*in vitro*) を結びつける分子クラウディングという概念に辿り着けたのは、後の研究プロジェクトの立ち上げに大きな貢献をした。

一般に、生命分子を実験的に取り扱う *in vitro* 環境は、極限られた分子が極限られた濃度 (1 mg/mL 以下程度) で存在する特殊な化学環境である。一方、*in vivo* 環境は、様々な分子が密に存在する (300-400 mg/mL 程度) 分子クラウディング環境であり、このような環境では *in vitro* 環境では見られない分子物性が観測されると推察される。FIBER では、生命分子 (特に核酸) と相互作用しない共存分子を高濃度で添加し、*in vivo* における分子クラウディングを再現した環境での核酸の化学的諸性質を定量化してきた。その結果、分子クラウディング環境における核酸の構造安定性に対する水分子やカチオン分子の影響を世界に先駆けて定量的に解析することに成功した¹⁾。これらの成果により、核酸に対する分子クラウディング効果をデータベースに書き加えて「ChemBIT」を充足させると共に、*in vivo* と *in vitro* の環境の相違を考慮した機能性分子の構築に活かすことができるようになった。この分子クラウディング効果を活用した機能性分子構築の一例として、FIBER では、論理素子型 DNA スイッチ、剛直な DNA ナノ構造体、分子認識高分子センサー、細胞内 pH センサー、高効率な PCR 増幅法などを開発した²⁾。さらには、企業との共同研究なども積極的に進め、一塩基多型 (SNPs) センサーを始め、細胞内への核酸導入法、核酸分解酵素の活性制御法などの開発も成し得た³⁾。

3. FIBER 第二期 (2009 年～)

2004 年度から 2008 年度までの研究プロジェクトで数多くの研究成果を発信することができたことから、甲南大学は、FIBER を母体とした新しい学部として、フロンティアサイエンス学部 (FIRST) を 2009 年 4 月に開設した。これに伴い、新キャンパス (ポートアイランドキャンパス) が設立され、FIBER も研究拠点をポートアイランドに移した。甲南大学ポートアイランドキャンパスは、「リサーチ HUB 兵庫」の一環である神戸医療産業都市に属し、周辺地域には、国・大学の研究機関や製薬企業などが多数研究拠点を構えている。特に、世界最速レベルの計算速度を達成するスーパーコンピュータ『京』が設置されている計算科学研究機構 (理化学研究所) が道一本を挟んだ隣に、また分子イメージング科学研究センター (理化学研究所) や発生・再生科学総合研究センター (理化学研究所)

も歩いて 10 分とかからない所に居を構えている。FIBER は、このような産官学連携、地域の学術連携等の展開に有利な状況を活かし、連携拠点としての役割を担えるよう様々な活動に取り組んでいる。

研究人員としては、FIBER の第一期において研究の中核を担ってくれた中野修一博士、三好大輔博士、甲元一也博士が FIRST の教員（FIBER 兼任教員）に異動したことから、新たに小林克彰博士、遠藤玉樹博士、長門石暁博士を迎えて研究活動を発展させた。2010 年 4 月に小林氏が自然科学研究機構分子科学研究所に異動（現在は京都大学物質－細胞統合システム拠点に所属）し、2012 年 4 月に長門石氏が東京大学医科学研究所に異動したことから、現在は、建石寿枝博士（助教）、高橋俊太郎博士（講師）を新たに迎えて、遠藤玉樹講師とともに、3 名の専任教員による研究体制となっている。

学術研究の面では、研究プロジェクトとして「分子クラウド環境を活用した遺伝子発現系で活躍する機能性分子のデザイン・開発システムの構築」を新たに立ち上げ、2009 年から 5 年間、文部科学省が実施する「私立大学戦略的研究基盤形成事業」に採択されている。この研究プロジェクトでは、「ChemBIT」として培ってきたデータベースを基盤に、単に漠然と細胞内環境で機能できる分子を構築するだけでなく、遺伝子発現系（セントラルドグマ）に対して人為的な摂動を与え得る分子を設計・創製することを目的としている。これまでの FIBER では生命分子の化学的諸性質や設計・構築した機能性分子の定量的評価に必要となる物性解析装置などが多く設置されていたが、この目的の達成のためとポートアイランドへの進出が相俟って、細胞内での転写・翻訳反応をハイスループットに定量および視覚化できる実験装置などを導入した（写真 1）。

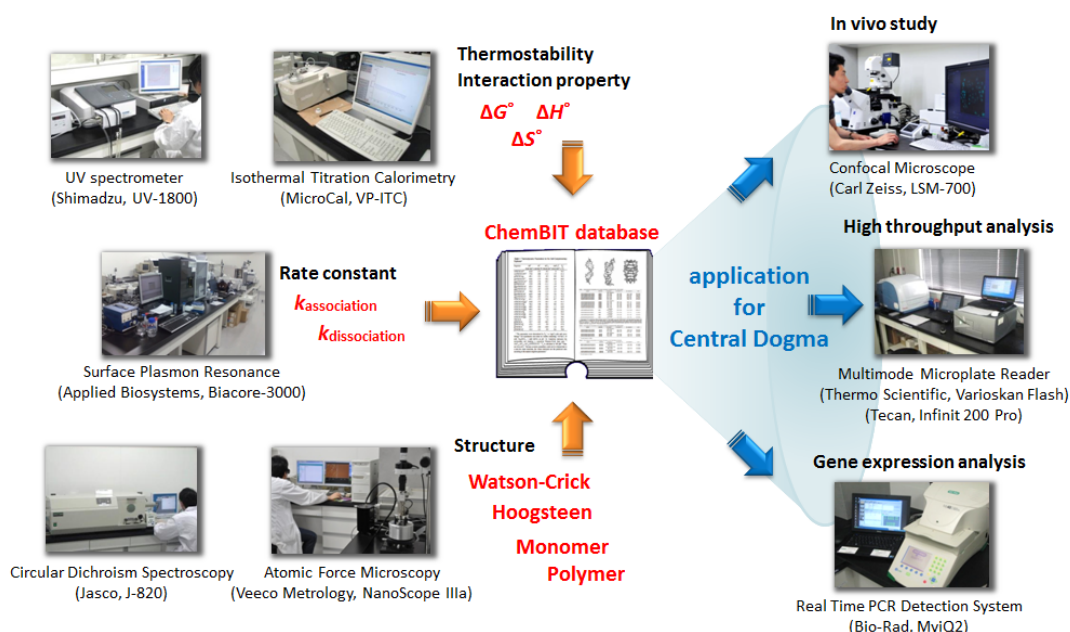


写真 1. FIBER に設置されている生命現象の理解と活用のための実験装置

セントラルドグマは、生命現象の根幹をなす「情報→機能」変換システムであり、そこでは DNA、RNA、タンパク質、代謝産物など、大小様々な生命分子が協働的に機能化する

ることで、高度な生命活動が維持されている。この複雑な遺伝子発現系に対して人為的な摂動を与えるためには、特に核酸構造とその熱安定性を活用していくことが重要になる。我々は、DNA や RNA などが形成する特異な高次構造（三重鎖構造、四重鎖構造、枝分かれ構造など）が分子クラウディング環境において安定化される傾向にあることを見出しており⁴⁾、核酸の非標準構造とも呼べるこれらの構造は遺伝子発現の過程においても影響を及ぼしていると推察される。そこで、その作用原理を化学的に解明し、核酸の非標準構造を人為的に制御もしくは設計することで遺伝子発現系を制御するという試みを進めている。さらに、細胞内の分子環境が核酸構造に及ぼす影響についての化学的な知見を基に、細胞外においても分子環境変化を活用した新規核酸マテリアルを構築する研究も行っている。以下に、現在進めている具体的な研究の例を紹介する。

3.1 RNA の構造と安定性が遺伝子発現過程に及ぼす影響

セントラルドグマを構成する DNA の複製、RNA への転写、タンパク質への翻訳という 3 つの反応は、どれもが dNTP、rNTP、アミノアシル-tRNA といったモノマー単位の分子を基質とした連続的な重合反応である。この中で、複製反応では鋳型 DNA と塩基対を形成した二重鎖 DNA が産出する。一方で転写反応と翻訳反応では、連続的な重合反応の結果、RNA ポリメラーゼもしくはリボソームの Exit トンネルから一本鎖状態の RNA 鎖もしくはペプチド鎖が産出される。そして、新生 RNA あるいは新生タンパク質は、重合反応が進むと同時にそれぞれに固有な構造へと折りたたまれる。これらの過程はそれぞれ co-transcriptional folding、co-translational folding と呼ばれている。我々は、この co-transcriptional folding や co-translational folding が、転写や翻訳の反応過程そのものに影響を与えたり、逆に、転写や翻訳の過程が変化することによってそれぞれの folding が影響を受けたりするのではないかと考え、研究を進めている。特に、セントラルドグマにおいて中間の分子種として位置する RNA は、様々な熱安定性を有する多彩な構造を形成することができる。そこ故、RNA が形成する構造やその安定性が、転写や翻訳反応に対してどのような影響を及ぼすかを検討している（図 1）。

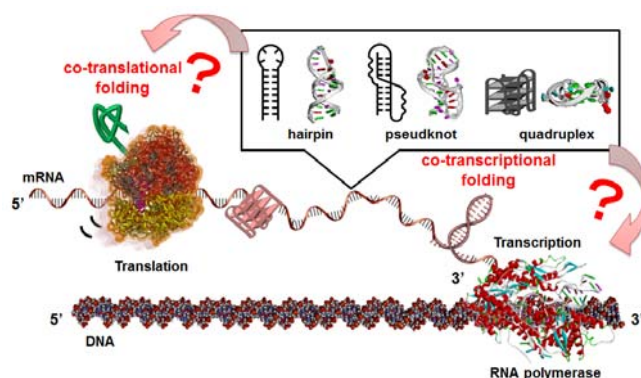


図 1. RNA 構造による遺伝子発現過程への影響

新生 RNA の構造が影響する転写反応過程としては、これまでヘアピン構造の RNA とそれに引き続く熱安定性の低い DNA/RNA ハイブリッド二重鎖が転写終結を引き起こすことが知られていた。一方で、転写伸長反応過程にある RNA ポリメラーゼも、新生 RNA が形成するヘアピン構造などによって影響を受け、反応が一時停止することが定性的に明らかになってきたことから、我々は、新生 RNA が形成するヘアピン構造の熱安定性が転写反応に対してどのように影響するのかを解析した。まず、熱安定性の異なるヘアピン構造を設計し、転写反応によって産生される RNA を定量して、安定性と産出量を比較した。とはいっても、バルジやインターナルループなどを含む構造を考えれば、新生 RNA が取り得る構造は単純なヘアピン構造だけではなく様々な構造が考えられる。それ故、設計したヘアピン構造による影響に絞って解析するためには、その他の RNA 構造を形成しないような工夫が必要である。また、新生 RNA の塩基組成が大きく異なってしまうと、鋳型 DNA と新生 RNA との間のハイブリッド二重鎖の熱安定性に大きな差が出てしまい、それによる影響が出てしまう可能性もある。そのため、RNA の配列を設計するうえではこれらの影響を十分に考慮しなければならない。幸いにして FIBER ではこれまで、DNA/RNA ハイブリッド二重鎖の熱安定性に関するデータベースを蓄積してきているため (ChemBIT の活用)、新生 RNA が 2、3、5、7 塩基対を含むヘアピン構造を形成するように配列を設計することができた。そして、設計した RNA ヘアピン構造の熱安定性と、これらの RNA を転写した時の最終的な転写産物 RNA 量を比較することにより、熱安定性が高くなるほど転写産物 RNA 量は少なくなるという相関性を見出した (図 2)⁵⁾。近年、リボスイッチと呼ばれる新生 RNA 領域への代謝産物の結合と、それに伴う co-transcriptional folding を介して転写反応の途中終結がコントロールされる遺伝子発現調節機構が明らかになりつつある。また、原核生物では転写反応と翻訳反応が同時に起こり、転写反応の速度が翻訳反応速度にも影響を与えることが知られている。このようなことから、FIBER では新生 RNA の co-transcriptional folding とその熱安定性が、転写反応過程を介した遺伝子発現調節において重要な役割を担っていると推察しており、今後もより定量的な解析を行っていきたいと考えている。

新生 RNA の構造と熱安定性が転写反応に影響を与える一方、最終的な転写産物として産生された RNA の構造とその熱安定性は、翻訳反応に対して影響することが考えられる。翻訳反応を進める際、リボソームは mRNA を一本鎖状態に解きつつリボソーム内へと取り込み、コドンにコードされている情報に従ってアミノ酸を重合していく。そのため、mRNA 中に存在する安定な RNA 構造は、翻訳の伸長反応を妨げ、リボソームの一時的な停滞や速度低下を引き起こし、さらには新生タンパク質の co-translational folding に対し

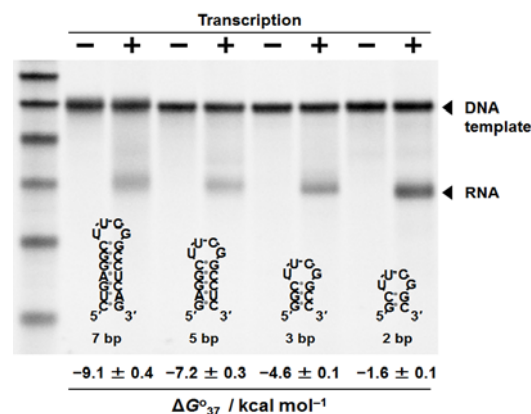


図 2. 新生 RNA のヘアピン構造による転写産物量の減少

て大きな影響を及ぼすと推察される。実際、mRNA の構造とタンパク質ドメイン構造との相関、あるいは翻訳速度の違いによるタンパク質構造の相違というものが示唆され始めている。これらの現象は、「mRNA の構造が積極的に翻訳速度を規定し、しいてはタンパク質の構造と機能までも調節しているのではないだろうか？」という新たな概念を想起させる。

我々は、セントラルドグマの中には、RNA の構造によってタンパク質の構造が規定される「Protein Folding Codon」という新たなコードが存在し、数多くの mRNA 上に保存されていると仮説を立てている。その仮説の妥当性の検討のために、mRNA 中の RNA 構造とその熱安定性がどの程度翻訳伸長反応に影響を与えるのかについて解析することから始めた。とはいっても、*in vitro* において翻訳の伸長反応を解析しようとした場合、翻訳の開始過程にある律速段階が影響して、詳細な解析が困難となるという問題点が存在する。そこでまず、律速となる翻訳の開始過程を省き、翻訳の伸長反応のみを継時的に解析できる実験手法を確立することを試みた。律速となる反応を省き、それ以降の反応に焦点を当てたい場合、一番単純な対応策は律速となる反応を終えたところで一度反応を止め、そこから反応を再スタートさせて反応の時間経過を追うことである。この対応策を翻訳反応にも当てはめ、翻訳を開始したリボソームを mRNA 上で停止させ、リボソームを完全に同調させたいうえで翻訳の伸長反応を再開させることにした。我々は、この解析手法を Synchronized Translation と名付けている (図 3)。

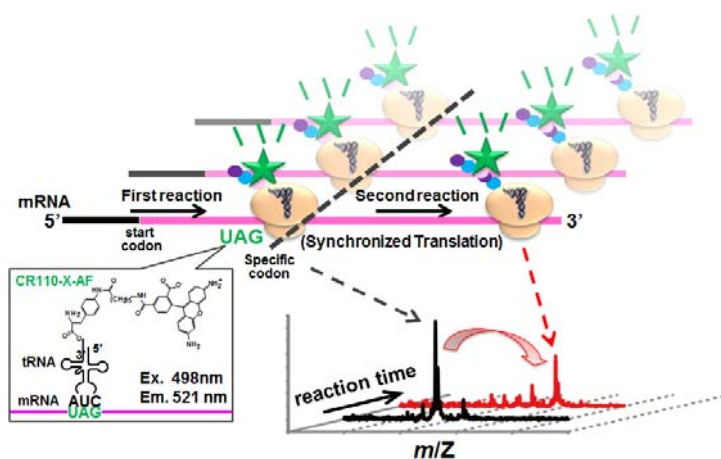


図 3. Synchronized Translation による翻訳伸長過程の解析

最終的に、(1) 翻訳反応溶液から特定のアミノアシル-tRNA 合成酵素を取り除いておくことで、リボソームを特定のコードンの位置で強制的に一旦停止させる。(2) 翻訳途中 (一旦停止させるまでの間) で非天然蛍光アミノ酸を新生タンパク質に導入し、翻訳産物を電気泳動後の蛍光シグナルで検出できるようにする。(3) mRNA から終止コードンを省き、翻訳反応のターンオーバーを防ぐといった工夫と、(4) 生理的条件での反応過程を追うため

に 37°C の恒温実験室ですべての実験操作を行う（写真 2）という“忍耐”を加えることにより、シングルターンオーバーの翻訳伸長反応を継時的に解析できるようになった。モデルとなる mRNA をこの Synchronized Translation で解析したところ、何カ所かで翻訳反応が一時的に停滞していることが見出された。さらには、翻訳されるタンパク質を N 末端側に挿入した tag 配列を用いて精製して分子量を解析することで、レアコドンと呼ばれる、対応する tRNA の存在比が少ないコドンの位置で翻訳反応が一時的に停滞する傾向にあることがわかった⁶⁾。翻訳が停滞しているコドンの位置までを詳細に解析した例はこれまでになく、「分子クラウディング環境を活用した遺伝子発現系で活躍する機能性分子のデザイン・開発システムの構築」の研究プロジェクトで導入された高感度分子量解析装置 (Bruker, autoflex III) が非常に役に立った（写真 3）。現在のところは、特異な高次構造を形成する mRNA を作製し、それぞれの構造特性やその熱安定性により翻訳伸長反応がどの程度影響を受けるのかを Synchronized Translation を用いて随時解析を進めている。

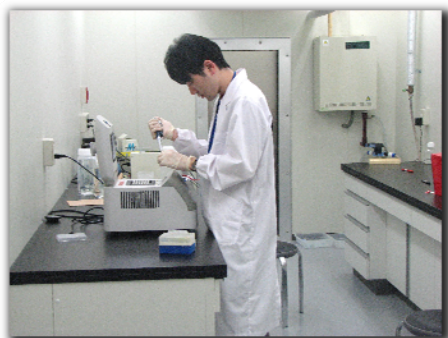


写真 2. FIBER に設置されている 37°C 恒温実験室での実験風景



写真 3. 研究プロジェクトの立ち上げにより導入された分子量測定装置

3.2 分子環境で核酸塩基対の安定性を制御する

核酸の標準構造は、ワトソン・クリック (W・C) 塩基対から成る二重鎖構造であるが、前述した通り、核酸は分子環境に応答して、フーグスティーン (H) 塩基対からなる三重鎖、四重鎖構造などの非標準構造 (non-canonical structures) を形成する。このような非標準構造の形成は、細胞内において転写・翻訳を制御する重要な役割を担っていることを前節で述べた。一方で、細胞外における核酸の標準構造、非標準構造の形成は、ナノテクノロジーに活用でき、工業的、環境的観点からも注目されている。例えば、合理的に配列を設計することにより、核酸は塩基対あるいはそれぞれの構造の安定性に基づき、二重鎖、三重鎖、四重鎖を基本とした複雑なナノ構造を自発的に形成する。このような核酸を基盤としたナノ構造体は、DNA コンピュータやバイオセンサー、薬剤運搬 (DDS) のためのキャリア核酸、機能性分子を位置特異的に配置させるための足場となる核酸マテリアルなどの作製に活用されている。そこで、もし塩基対や核酸構造の安定性を簡便に制御することができれば、既存の核酸マテリアルにスイッチング機能を付与させることが可能となり、核酸を用いたナノテクノロジーを飛躍的に進歩させることができると考えられる。

これまで我々は、分子環境(特に細胞内の分子クラウディング環境)が核酸構造に及ぼす影響を物理化学的観点から定量的に明らかにしてきた。その結果、核酸の構造やその機能は、核酸の構造に由来する相互作用(水素結合、スタッキング相互作用、構造エントロピー)と、分子環境に由来する相互作用(クーロン相互作用、溶媒和)によって決定されていることを見出した。そこで我々は、分子クラウディングによって、核酸の **W・C** 塩基対と **H** 塩基対の安定性を制御することを検討した。その結果、これらの塩基対の安定性が逆転するまでには至らなかったが、大きく **W・C** 塩基対を不安定化し、逆に **H** 塩基対を安定化させることに成功した^{4a)}。この研究過程で、あるカチオンが高濃度になると、塩基と特異的に相互作用することを見出した。この知見を基に、塩基特異的に結合するようなカチオンを分子クラウディング状態にすることで、これまでの常識からかけ離れた、**W・C** 塩基対の **A-T** 塩基対と **G-C** 塩基対の安定性を逆転させることも可能になるのではないかと着想した。しかしながら、水溶媒に対してカチオンを高濃度に溶かすのには限界がある。そこで、イオン液体(100°C以下に融点を持つ塩)に着目し、イオン液体中での核酸の安定性を定量的に評価した。その結果、コリンリン酸二水素型水和イオン液体(図4)を用いることで、DNA 二重鎖の **A-T** 塩基対と **G-C** 塩基対の安定性を逆転させることに成功した(図5)⁷⁾。イオン液体は環境的、工業的観点からナノバイオテクノロジーへの応用が期待されている。一方で、イオン液体のような高濃度の塩は一般的に生命分子を変性(失活)させると考えられており、ナノバイオテクノロジーへの応用は困難であるという“常識”があった。しかし、裏を返せば、溶液中の不要な汚染物(核酸分解酵素など)を特別な処理なしに失活させることができる。またイオン液体中では、水の活量が極めて低いため、核酸を材料として扱う際の問題点である非特異的な加水分解が起きにくいという利点がある。このような観点から、イオン液体は核酸を使ったナノテクノロジーにおいて有用な液体であると考えられる。現在は、**A-T** 及び **G-C** 塩基対だけでなく、**W・C** と **H** 塩基対の安定性を逆転させる手法の開発を行い、同時にイオン液体と核酸塩基の相互作用を活用したセンシングシステムの構築を行うなど、通常の溶液中では構築できないような新規の核酸マテリアルの創製に取り組んでいる。

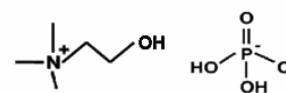


図4. コリンリン酸二水素の化学構造



図5. Angewandte Chemie の裏表紙に掲載されたイオン液体を用いての **A-T** と **G-C** 塩基対の安定性制御の図

3. おわりに

以上のように **FIBER** では、様々な環境が核酸の構造安定性に与える影響を定量的な解析に基づき評価し、セントラルドグマにおける遺伝子発現の新たな側面の解析や、新規核酸マテリアルの創製について研究を進めている。その他にも、これまでの研究プロジェクトを益々発展させるべく、圧力に対する核酸の構造安定性の研究に取り組んでいる。圧力

は温度と並んで自然現象を支配する重要なパラメータでありながら、高圧下における核酸構造に対する定量的な評価はこれまでほとんど報告がない。また転写や翻訳反応はこれまで最終産物を追跡するに過ぎず、反応の途中における核酸構造の影響に関する厳密な情報を得ることが難しかったので、転写、翻訳反応を精密にかつリアルタイムに測定する技術の開発を行い、核酸構造が影響する局所的な遺伝子発現の変化を定量的に評価していくことを試みたいと考えている。

冒頭でも記したように、「生命化学」は、バイオケミストリーとバイオテクノロジーの相互発展の基に築かれている。FIBER は今後も、「おもしろい Science (chemistry)」と「ありがたい Engineering (technology)」を両輪として、研究を推進して参ります。

参考文献

1. a) H. Q. Yu, D. Miyoshi, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 15461 (2006). b) D. Miyoshi, H. Karimata, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7957 (2006). c) D. Miyoshi, H. Karimata, N. Sugimoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **44**, 3740 (2005). d) S. Nakano, H. Karimata, T. Ohmichi, J. Kawakami, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 14330 (2004).
2. a) T. Ohmichi, Y. Kawamoto, P. Wu, D. Miyoshi, H. Karimata, N. Sugimoto, *Biochemistry*, **44**, 7125 (2005). b) J. Matsui, K. Akamatsu, N. Hara, D. Miyoshi, H. Nawafune, K. Tamaki, N. Sugimoto, *Anal. Chem.*, **77**, 4282 (2005). c) D. Miyoshi, M. Inoue, N. Sugimoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **45**, 7716 (2006). d) D. Miyoshi, H. Karimata, Z. M. Wang, K. Koumoto, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 5919 (2007).
3. a) T. Ohmichi, M. Kuwahara, N. Sasaki, M. Hasegawa, T. Nishikata, H. Sawai, N. Sugimoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **44**, 6682 (2005). b) Y. Sasaki, D. Miyoshi, N. Sugimoto, *Nucleic Acids Res.*, **35**, 4086 (2007). c) H. Yaku, T. Yukimasa, S. Nakano, N. Sugimoto, H. Oka, *Electrophoresis*, **29**, 4130 (2008). d) Y. Sasaki, D. Miyoshi, N. Sugimoto, *Biotechnol. J.*, **1**, 440 (2006).
4. a) S. Nakano, H. T. Karimata, Y. Kitagawa, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 16881 (2009). b) S. Muhuri, K. Mimura, D. Miyoshi, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 9268 (2009). c) D. Miyoshi, K. Nakamura, H. Tateishi-Karimata, T. Ohmichi, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 3522 (2009).
5. S. Nagatoishi, R. Ono, N. Sugimoto, *Chem. Commun. (Camb)*, **48**, 5121 (2012).
6. T. Endoh, Y. Kawasaki, N. Sugimoto, *Anal. Chem.*, **84**, 857 (2012).
7. H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **51**, 1416 (2012).

【執筆者】 杉本 直己

甲南大学先端生命工学研究所(FIBER)所長 兼 フロンティアサイエンス学部(FIRST)教授



【略歴】

1985年京都大学大学院理学研究科博士後期課程修了。理学博士。

1985年米国ロチェスター大学リサーチアソシエイト、1988年甲南大学理学部（理工学部）講師、1991年同助教授を経て、1994年より同教授。2001～2004年甲南大学ハイテクリサーチセンター所長兼務、2003年より甲南大学先端生命工学研究所（FIBER）所長、2009年甲南大学フロンティアサイエンス学部（FIRST）教授。

【学会活動等】

日本化学会生命化学研究会会長、日本化学会生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン主査などを経て、現在、日本化学会生体機能関連部会部会長、日本学術振興会専門研究員（化学調査班）、兵庫県科学技術会議委員、神戸エンタープライズプロモーションビューロー アドバイザリーボード、Human Frontier Science Program 委員、Nucleic Acids Research 編集委員など。

【受賞歴】

堀場雅夫賞（第1回、2004年）、ICA（International Copper Association）Distinguish Scientist Award（米国、2005年）、兵庫県科学賞（2006年）、日本化学会学術賞（第25回、2008年）、中国科学院名誉講演者賞（中国、2011年）などを受賞。

◆若手研究者からのメッセージ◆

大阪大学大学院工学研究科精密科学・応用物理学専攻

民谷研究室 助教

齋藤 真人

モチベーション

生物は優れた分子認識機構をもっています。たとえば、甘味、苦味、塩味などに対応する物質が舌にある味覚細胞の細胞膜を構成しているレセプタータンパク質などに受容され、この結合が開始信号となり細胞内部へ伝播されシグナル伝達が行われます。神経や免疫もまたしかり。このように特定物質のレセプターや抗体あるいは酵素による認識と、それに引き続いて起こる情報変換の作用により信号が伝達されます。バイオセンサーはこうした生物のもつ分子認識機構に基づいて構築され、分子認識素子とトランスジューサー（信号変換装置）から構成されています。分子認識部位には、酵素、抗体、DNA、細胞などの生物由来材料が利用されますが、人工的に作製される認識分子も用いられます。一方、トランスジューサー（信号変換部位）には、電極や半導体などの電気化学デバイスから光検知素子、磁気検知素子など種々の物理デバイスが用いられます。

一方、近年、生活習慣病患者の増加による医療財政の圧迫、医師・看護師不足による医療現場の疲弊・サービス低下、高い医療費による国民生活の負担などの医療問題があります。また、食中毒、インフルエンザ、新興ウィルス、麻疹、残留農薬などは事象発生後の対応となり、GMO、トレーサビリティについては個人消費者関与が難しいなど、安全・衛生に関する問題点が挙げられています。これらに対し、事前に疾病や汚染の兆候を予知できれば、社会的経費節減となり、また安全安心を手に入れることで企業生産活動や個々人の生活の質の向上も期待できると考えられます。このような社会背景の中、疾病の予防、健康の維持、そして安全安心な **Well-being**（良好な状態にあること）社会を築くインフラ技術としてバイオセンサーは期待値が大きいと考えています。とくに、日常的なモニタリングによる生活習慣病予防、医療現場での感染症迅速診断、未承認組換え体や新興ウィルスの水際監視、食品工場や飲食店あるいは家庭内での食中毒菌検査など、特定のターゲットに絞って測定するポイントオブケアテスト（POCT）に注目し、簡易・迅速・高感度な検知を可能とするチップデバイスの研究開発に興味を持っています。また将来的には家電並みに扱いやすくし、一家に一台バイオセンサーの時代になるよう注力していきたいと考えています。これらを実現するためには、機能性と使用性と量産性を同時に合わせ持つ強力なバイオセンサーチップ・デバイスの研究開発が求められます。そのような点を意識しながら、現在、以下の研究に取り組んでいます。

遺伝子検出チップ

微細加工技術による反応容器のチップ化は、溶液の微量化に伴う反応の高速化、計測装置の小型化や簡易化などの面で利点があります。測定対象の DNA 分子を特異的に増幅することが可能なポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法を利用し、マイクロフルイディクスに応用したフローチップ型 PCR の研究に取り組んできました。これは 50 μm ~300 μm 幅のマイクロ流路をチップ内に形成し、チップをブロックヒーター上に固定するもので、この流路中に PCR 溶液を送液することで、熱交換を高速にして増幅反応時間を大幅に短縮するものです。通常の PCR では反応に 1 時間程度を要していたのに対し、10 分以下での高速増幅・検出に成功しています。これまでに GM 作物 (Anal Bioanal Chem, 396(1), 457-464, 2010)、新型インフルエンザ (Analyst, 2012, 137, 3422、Analyst, 2011, 136, 2064-2068)、炭疽菌 (Biosensors and Bioelectronics, 27, 88-94, 2011) などの迅速 DNA 増幅・検出に成功しています。しかし、現状では使用性と集積性に課題があると考えており、この点を克服するため、現在、検体をチップに滴下するだけで、PCR 溶液と混合、DNA 増幅反応を可能にする、新たな PCR チップの開発に取り組んでいます。詳細はまだ申し上げられませんが、年内中には発表できるものと考えています。

ラベルフリータンパク検出チップ

金や銀などの貴金属ナノ構造は、バルク構造にみられる現象とは異なる特徴的な光学特性を現します。特に表面増強ラマンやプラズモン共鳴などは、貴金属ナノ構造表面への分子吸着あるいは結合により生じる変化に対して鋭敏に応答します。この光学的シグナルを測定することで極微量かつ高感度な分析が可能となります。これまで金ナノ構造表面に、標的分子に応じた抗体や DNA プローブなどの機能性分子を組み込み、ラベルフリーなバイオセンサー応用を進めてきました。ハチ毒のメリチン測定 (Anal. Chem., 2008, 80, 1859-1864) やビオチンアビジン (ACS Nano, 2009, 3, 446-452)、TNF α (Anal. Chem., 79, 2007, 1855-1864)、さらには微細加工と組み合わせでマイクロフロー化し、インシュリンのリアルタイム定量計測 (Japanese Journal of Applied Physics, 47(2), 1337-1341, 2008) にも成功しました。しかし実用化に対してはナノ構造基板の量産性に課題点がありました。そこでナノ構造体を一括で再現性良く形成することができるナノインプリント技術に注目しました。ナノ細孔を有するアルミナポーラスを鋳型に用いて、樹脂フィルムへのナノピラー構造を形成させ、金蒸着を行い、光学特性を付与した光学バイオセンサーの開発を行いました。比較的大面積に容易に金ナノ構造を形成可能で、また 10ng/mL IgG の測定も可能で、従来のプラズモンチップと比較して感度も十分でした (Anal. Chem., 2012, 84 (13), 5494-5500)。現在、増強効果による感度向上を見込んだナノ構造形成に加え、型押し技術としての利点を生かし、ナノ・マイクロ構造からなる複合高機能チップ化に取り組んでいます。

一細胞分析分取チップ

同種の細胞でも一細胞を個々に分離・分析すると活性が異なっていることを明らかにできます (Anal. Chem. 77, 8050, 2005)。また、一細胞を単離・分析・回収することは、再生医療における安全性の高い細胞材料の提供、ヒト抗体の開発や薬剤スクリーニングなどによる個の医療への貢献など、医療分野において特に重要と考えられます。そこで細胞へのストレスなく、かつ簡易・短時間に分離分析分取できるデバイスの開発に取り組んでいます。これまで、有核赤血球の一細胞マイクロチャンバーPCR (投稿中) や ES 細胞の分光分析 (Anal Bioanal Chem. 2012, 402, 1073-81) を行ってきました。現在、マイクロ流路一細胞チップ化に取り組み、分化誘導された細胞の個々の遺伝子発現量の相関などの解析に取り組んでいます。マイクロ流路チップを用いた細胞操作は、流体制御のみで細胞へのストレスが少ないと思われる点、細胞の捕捉と目的細胞のみの再放出による回収を容易且つクローズドに行える可能性、大規模化しやすい点、ディスプレイザブルなどの研究・医療応用の双方に利点があると考えています。

研究室で思うこと

現在は、助教という立場から、講義に加え、研究室のプロジェクト運営、自分のプロジェクトの運営、企業との共同研究などに取り組む傍ら、特許出願、投稿論文、申請書等々、少し手広く研究テーマに取り組んでいることもあって、若干、首が回っていない感が否めません。ただ、どんなに忙しくてももうしばらくは自らピペットを持ち実験をしたいと思っています。民谷教授にはご迷惑をおかけしていますが、そして学生も迷惑そうですが。。やはり現場から得られる新たな発想もあり、何より素直に楽しいのです。一方で、最近の学生について、少し無気力感というか目的意識の希薄さが気になります。もちろんすべての学生というわけではありませんが、以前に比べ相対的に多いような気がします。数年前、入学して間もない新一年生と懇談会があった時のことなのですが、大学に入ったわけだけどこれからどんなことをしてみたい？と何気なく聞いてみたのですが、その学生は答えはなく俯いて考え込んでしまいました。大学に入ることが目的で、大学で何かをすることが目的ではないのかもしれませんが、与えられることをこなすことが多く、自分と向かい合うことが少ないのでしょうか。また、学生の言動から卒論・修論研究にもペーパーテストのような解答があると思っている節があります。指示されて行った実験がうまくいかなかったときに、不満を示してくる。つまり答えがないことがわからない、研究はつまらない、という状況が毎年見られます。研究には正しい答えなどはなく、理屈を考え、実験を行い、その理屈を証明し、そしてそれを世界中の人と答え合わせをする、そして新しい教科書が作られ、また産業・経済に貢献していく、と説明するようにしています。学生と一緒に自ら実験することにこだわるのは、学生に実験や研究の楽しさを伝えたいからかもしれませんが、右肩上がりの社会ではない今、前へ前へというタイプの方は減る一方に思えます。実験の楽しさを伝え、研究のおもしろさを伝え、創造することの価値を伝え、そしてそれを

自分がやるのだという気概を引き出す。そこまでしないと、科学・研究を志す人は絶滅種となってしまうのではないかと考えています。どうやったら学生の力を引き出せるか、少し気に留めながら学生との毎日に取り組んでみようと考えています。



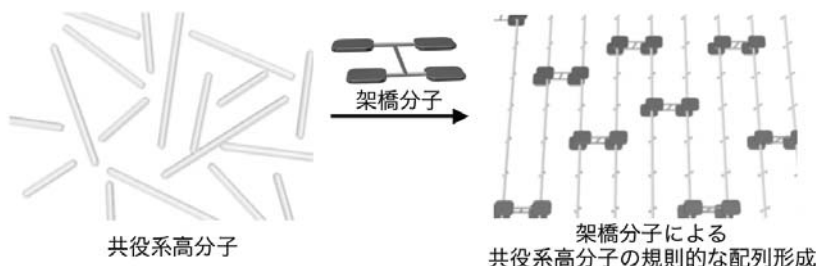
齋藤真人（さいとうまさと）1999年東京工業大学生命理工学部生物工学科卒業。2004年北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科博士課程修了（材料科学博士）。2005～2008年ポスドク研究員。2008年～現在、大阪大学大学院工学研究科精密科学・応用物理学専攻助教。マイクロ流体デバイスを用いた迅速遺伝子増幅検出に関する研究、電気化学や分光学を中心とした非標識検出法に基づくバイオセンサー、一細胞分離分析デバイスに関する研究に従事。研究費：科研費補助金・若手研究B（H22-H23）代表、JST・A-STEP（FS）（H22年度）分担、学内チャレンジ支援プログラム（H24）、企業との共同研究2件（H24-25）。所属学会：日本化学会、日本生物工学会、電気化学会、化学とマイクロ・ナノシステム研究会、酵素工学研究会、応用物理学会（有機分子バイオエレクトロニクス）。趣味：釣り、スキー、スノーボード、ゴルフ、料理。研究室HP：<http://dolphin.ap.eng.osaka-u.ac.jp/nanobio/>

はじめに

著者はこれまで、ボトムアップ的アプローチから、機能を創出する最小単位であると考えられる“分子”の視点に立ち、分子と分子の間の精密な相互作用の設計により構造体を構築すること、そしてその構造体から新奇で興味深い機能を創出することを目的とし、研究を行ってきた。ここではこれまでに携わってきた研究を簡単に紹介する。

高分子を並べる

分子認識、特に 1:n ($n>2$)型の多点分子認識を用いると、ホスト分子の設計によりゲスト分子の配置・配列を制御することができると考えられる。著者は、優れた光化学的、電気化学的性質を有することから近年注目されている共役系高分子の配列を制御するために、多点分子認識を用いるという新たな手法を提案した。この手法は、ゲスト分子 (= 共役系高分子)との相互作用部位を多点有するホスト分子を架橋分子として用いることで、架橋分子の相互作用部位間の距離に規則的に共役系高分子を配列させるというものである。架橋分子と共役系高分子との間の分子認識には、アロステリズムと呼ばれる正の協同性を付与した¹。これにより、一つ目の共役系高分子を架橋分子が認識すると、二つ目以降の共役系高分子に対する親和性が向上し、1:1 錯体は速やかに 1:n 錯体へと移行する。すなわち、系中には 1:n 錯体しか存在せず、規則的かつ大きな集合体の形成が望める。

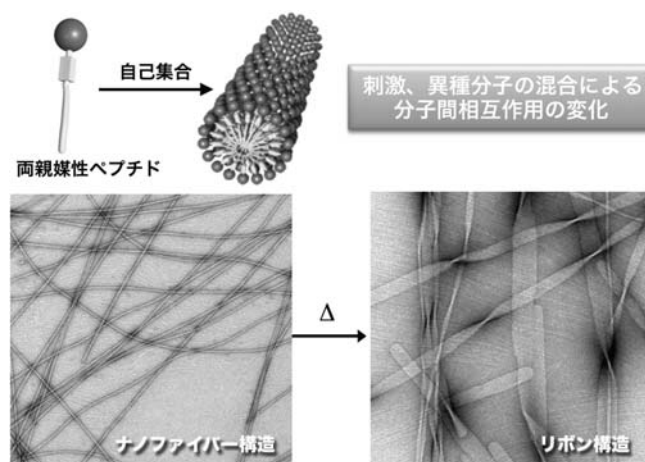


架橋分子に亜鉛ポルフィリン多量体を用い、アミノ基を有する共役系高分子とクロロホルム中で混合させた溶液からキャストフィルムを形成させることにより、共役系高分子が規則的に配列された二次元シート状集合体を得ることに成功した²。さらに集合体形成後にメタセシス反応を用いて架橋分子を環状構造とすることで、シート状集合体の安定性が向上することも確認できた³。このように、精密な分子集合体を形成させるために、分子認識という異なる分子間の相互作用が有効に利用できることを示すことができた。また、分子認識により機能性分子を配列させる手法を、溶液中だけではなく気液界面や基板表面などの二次元平面に、あるいは単結晶という三次元構造体においても応用可能であることを示した⁴。

ペプチド自己集合の制御

親水部にペプチド、疎水部に長鎖アルキル鎖などを有する両親媒性ペプチド分子は、水中で自己集合し、様々な構造体を構築する⁵。著者は、ペプチド部、疎水部に様々な修飾を施すことにより、この両親媒性ペプチド分子の集合体に様々な刺激応答性 (熱、光、pH 等) を付与すること、あるいは、高分子との複合化を可能とすることに注目し研究を進めている。例えば、生理温度付近で相転移を生じる PNIPAAm (ポリ *N*-イソプロピルアクリルアミド) の側鎖構造に注目し、温度変化に応じて側鎖の親疎水性に変化が生じると期待される置換基を導入した。この両親媒性のペプチド

は、室温付近でファイバー状構造を形成したが、60°C 付近まで加熱するとリボン状構造へと自己集合構造を変化させた。さらに時間をかけると、ヘリカルリボン状へと変化した。SAXS による解析の結果、これらの構造変化は、ファイバー状構造が集合したのではなく、単位構造、つまり分子の並びそのものが変化していることが明らかとなった。この構造変化に伴い、疎水部



における疎水性分子の担持能や、ペプチド集合体上での細胞増殖能に変化が現れ、ドラッグデリバリー材料や細胞培養基材として応用できる可能性を示すことができた⁶。現在、熱以外の外部刺激に対する応答する官能基の導入や、異なる自己集合能を有するペプチド分子の混合により、多様なナノ構造変化を誘起することを試みている。

メッセージ

目の前に転がっているチャンスを見逃さないように常にアンテナを張って、留学を含め様々なことにチャレンジすることを心がけてきました。失敗したと思うことはあっても、その経験が全くの無駄になることはありません。女性として、研究の道を進むことに躊躇したり悩んだりしたこともありますが、最近は若い研究者や女性研究者を支援する制度も充実してきています。学生の皆さん、若い研究者の皆さんも、自分の可能性を信じて進んでいきましょう。

参考文献

1. M. Takeuchi, S. Shinkai *et al.*, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 865–873.
2. M. Takeuchi, S. Shinkai *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1548–1553.
3. R. Wakabayashi, M. Takeuchi, S. Shinkai *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8744–8745.
4. R. Wakabayashi, M. Takeuchi *et al.*, in preparation.

5. R. V. Ulijn, A. M. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 664–675.

6. R. Wakabayashi, S. Stupp *et al.*, in preparation.

若林 里衣 (わかばやし りえ)

九州大学大学院 工学研究院 応用化学部門 助教

平成 20 年 3 月 九州大学大学院工学府物質創造工学専攻
博士課程修了 博士 (工学)

平成 20 年 4 月 日本学術振興会 特別研究員
(九州大学、ノースウエスタン大学)

平成 21 年 4 月 日本学術振興会 海外特別研究員
(ノースウエスタン大学)

平成 22 年 6 月 九州大学 特任助教

平成 24 年 4 月 現職



◆学生会員からの抱負◆

これまでの研究室生活と今後の予定

東京大学大学院理学系研究科化学専攻

那須 雄介

〈序〉

私が現在の研究室（東京大学大学院理学系研究科化学専攻分析化学研究室・小澤岳昌教授）に学部4年生として配属されたのは、今から4年前の4月だった。その時から、大学入学以来（いや小学校入学以来？）の座学中心だった生活が研究室中心の生活へがらりと変わった。私（と同期の学生）は研究室の第一期生であったため、配属当初は先輩学生が少なくわからないことがあっても質問できる人が少なかった。そのため、指導教員の指示が理解できず頭を悩ませ非常に苦労したことを覚えている。それから4年が経ち、私は博士課程学生（現在2年目）となった。先輩学生は卒業し同期の過半数は修士課程修了後に就職し、研究室では後輩の方が多くなってきた。新入生の活気はすごいなと思いながら研究に勤しんでいたところに本稿のご依頼を頂いた。誠に僭越ながら、本稿では**私のこれまでの研究生生活の概要とこれからの予定**についてお話しさせていただこうと思う。他の研究室の学生が何を考え、普段どう過ごしているのか、ということは意外と知ることが難しい。本稿がそのような情報を知りたいと思われる方々（特に大学院生）の一助となれば幸いである。

〈これまでの研究生生活〉

（1）生活面

学部4年（B4）まで私は大学のサッカー部に所属していた。平日は17時まで研究室で研究し、夕方～夜に部活、その後また研究という生活。土日は昼に部活、たまに夜研究という生活。今から考えると、よくあんなにできたなと自分でも感心している。また、部の夏合宿（例年千葉県検見川で行っている）の練習の合間に大学院入試（院試）の勉強をし、なんとか合格を勝ち取ったことも良い思い出として残っている。

B4秋の大会を最後に、部活を引退してからは、研究室中心の生活を送っている。研究室では研究の他に、**ソフトボール大会・サッカー大会**（いずれも化学専攻主催の研究室対抗）や**研究室旅行**があり、思いのほか体を動かす機会に恵まれている。私の研究室にはサッカー経験者が私以外にもたくさんおり、サッカー大会では例年好成績を収めている（一昨年度：準優勝、昨年度：優勝）。研究室旅行は夏・冬の年二回で、夏は登山、冬はスキーと決まっている。登山は手を使わなければならないほど急な斜面を登らなければならないこともあり、なかなか（いや、かなりか）ハードである。教授のご趣味ということもあり、か

なり本格的なものになっている。スキーは、未経験者が多いことから初心者コースもある優しいゲレンデが選ばれている。ただ未経験者が多数を占める研究室内でも、一部の方(教授含む)は上級者である。彼らはこけまくる私を尻目に颯爽と滑っている。

研究室ではその他にも**新入生歓迎会や送別会, 院試壮行会, 院試お疲れ会など各種宴会**が催されている。スタッフも含め若い人が多いため、学生・スタッフの分け隔てなくわいわいやっている。最近は海外からの留学生も数人来ているため、酔っていても英語を話さなければならない。これはかなりの高等技術である。しかし、こういう場で留学生のお国事情が聞けるので、大変面白い(こういう情報はマスコミによるニュースではなかなかわからないものである)。

(2) 研究面

私の所属する分析化学研究室は生体物質を検出する新規分析法の開発を主なテーマとおり、これまでタンパク質やRNA, cAMPなどのセカンドメッセンジャー(細胞内情報物質)の新規検出法が開発されてきた。私がB4でいた時は、ルシフェラーゼ(ホタルなどがもつ光タンパク質)を用いた研究を行っていたが、現在は主に蛍光タンパク質(2008年、下村脩博士が蛍光タンパク質発見の功によりノーベル賞を受賞したことは記憶に新しい)を用いて**細胞死関連タンパク質の新規検出法の研究**を行っている。化学・生物・医学の幅広い分野で細胞死は非常に長い間その興味の対象とされてきたが、これまでの研究は培養細胞を対象としたものがほとんどであり、未だに生きた動物(マウスや魚類など)での解析がなされてこなかった。これは、生きた動物で細胞死を検出する方法がほとんどなかったためである。意外に思われるかもしれないが、個体レベルで「生きていて」も、一部の細胞が「死ぬ」という状況は受精後の初期発生過程などでかなり頻繁に起きている。そこで生きた動物でも細胞死を検出できる分析法の開発を目的とし、修士課程以来研究を行ってきた。現在研究の最終段階に入り、細胞死研究のモデル生物であるゼブラフィッシュを用いて実験を行っている。

日々実験を行い研究を進めているが、その成果を学会で対外的に公表することもまた研究の一部である。これまで様々な学会に行かせていただいたが、中でも自分の中で印象に残っているのが昨年春にドイツで開催された顕微鏡によるイメージングの国際学会である。世界的な顕微鏡会社であるZeiss, Leica(以上ドイツ), Olympus, Nikon(以上日本)などがスポンサーとなり、世界から著名なイメージングの研究者が多数集まる大変レベルの高い学会である。幸運にもこの学会でポスター発表をさせていただけることになり、自身初めての国際学会発表を行った。多数の方に興味をもって聞いていただけたが、話しかけてくる方が皆外国人で(当たり前だが)、この上なく緊張した。この発表で印象的だったのは、自分の下手なカタカナ英語でも相手に理解させることができたということである。現在も海外の共同研究者としばしば話す機会があるが、**少なくともscientificな議論においてはカタカナ英語で通じなかったことはない**。この事実は私に非常に自信を与え、それ以来英語を話すことへのためらいがかなり軽減された。さらに、この学会ではポスター賞を得

ることもでき、大きな自信を得た有意義な学会発表となった。

上述の研究を行う傍ら、昨年10月から2カ月間スイスのスイス連邦工科大学ローザンヌ校 Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (EPFL) に留学した。我々の研究室にはなかった新しい顕微鏡技術について学ぶためである。留学してまず驚いたのはその**国際性**である。ラボの構成員は8カ国（英・仏・露・米・加・伊・西・独）からもなっており、ほとんど皆が3ヶ国語以上を話すことができる（ローザンヌの公用語は仏語だが、ラボの公用語は英語）。また**議論の活発さ**にも驚かされた。実験の最中（顕微鏡でサンプルを観察しているときなど）に手を止めて長い間みんなで話しこんだり、研究室内の研究発表で意見・質問・助言がこれでもかと飛び出したりした。月に1回のペースで同じフロアの隣の研究室とのお茶会が開かれ、異分野の研究についてその一端を知ることができた（私のお世話になったラボのお隣はタンパク質の結晶構造解析を専門としていた）。以上に共通するのは「他人とよく議論すること」である。研究技術の習得とともに議論の大切さも学んだ、濃い2カ月間の留学生活であった。

〈今後の予定〉

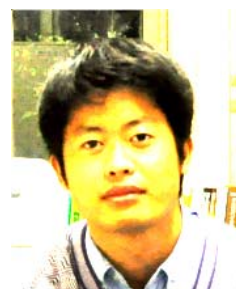
現在博士課程2年の私の当座の予定は学位取得に向けた研究であるが、学位を取得した後は**海外の研究室にポスドクとして働きたい**と考えている。新しい実験技術を身につけたいのであれば国内の研究室でも充分であると思う。しかし、留学生活を経た私が感ずることとしては、新しい「考え方」を知るには海外に行くのがベストなのではないかということである。育った文化が全く異なる人たちからなる環境に身をおくと、自分を客観視できるとともにこれからの研究の幅が広がるのではないかと考えている。確か大学院の入学式のことだったと記憶しているが、アメリカの大学教授であったある日本人の先生が「研究を志す者はアメリカに行きなさい」と話し、その横で総長が苦笑いしていたということがあった。あのときは、またアメリカかぶれか、などと全く聞く耳持たなかった私だったが、今になって思い返すと正しい部分もあったのかもしれないと感じるようになった。学生時代に science の基礎（実験技術や研究の進め方など）を出来るだけ多く学び、海外に出た際に異分野・異文化の中で臆することなく研究が進められるよう自らを研鑽していきたい。

Curriculum Vitae

平成21年東京大学理学部化学科卒

平成23年東京大学大学院理学系研究科化学専攻修士課程修了

現在 東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程在学



研究内容

私は現在、東京工業大学大学院生命理工学研究科生物プロセス専攻の福居研究室に所属し、生分解性プラスチックを生産する微生物を対象とした代謝の理解と代謝改変をテーマとして研究を行っています。

生分解性プラスチックは環境低負荷型材料としての実用化が期待される素材であり、近年注目を浴びています。中でも PHA (ポリヒドロキシアルカン酸) は微生物によって生産される代表的な生分解性バイオマスプラスチックであり、水素細菌 *Ralstonia eutropha* は PHA を効率よく生成することで知られています。物性に優れた PHA 生産菌の取得をめざして、*R. eutropha* の代謝状態と転写状態を網羅的に測定することを目的として、メタボローム解析とトランスクリプトーム解析の手法確立と適用を目標に日々研究を行っています。グローバルな代謝の理解をめざすいっぽうで、PHA の効率的生産と *R. eutropha* における代謝の詳細な理解のために、PHA の前駆体を供給するオキサロ酢酸の補充経路の改変と機能解明についてもテーマとして実験を行っています。

研究室生活

研究室は 17 名の学生と折田和泉助教、そして福居俊昭准教授の 19 名で構成されています。東京工業大学は理工系の大学のため総合大学に比べて女子の比率が極端に少ないことで知られていますが、私たちの研究室は女子の比率が高く、およそ 1/3 は女子とかなり稀な研究室です。そのためかは定かではありませんが、研究室の雰囲気はとてものなごやかで、過ごしやすい環境が整っています。しかし実験するときにはしっかりと集中し、ご飯を食べる時以外は実験で埋め尽くされることも多く、研究を積極的に行っています。実験室とは別に設けられた学生室ではわからないことを積極的に聞く後輩も多く、やりたい実験をすぐに実行できるという点で素晴らしい環境にあると感じています。

今後の抱負など

私が博士後期課程への進学を決定したのは、ちょうど去年の 7 月でした。就職活動も行っていましたが、どうしてもやりたいこと・将来のビジョンなどが企業とマッチせず、迷っていた時に自分の研究で核となるデータを取得しました。就職活動中も研究を行いたいという意思が強かったこともあり、進学を決めました。

研究によって新しいことが明らかになることや、大きなテーマを成功させることができる可能性を持っている研究を行っているという自信は自分のモチベーションを向上させています。研究室に所属してから 3 年が経ち、いろいろな実験を行ってきましたがその大半が失敗や予想に反するものでした。その中に現在の研究を行う上で核となった結果があり、

予測できない結果に重要なポイントが隠されていることを学びました。今後三年間は自分の研究だけでなく、研究室全体の研究結果を吸収して、重要なポイントを見逃さないように研究を行いたいと考えています。

今後のキャリアプランについては、今後の研究者を教育できるような指導者となるか、得た専門性の高い知識を生かして今後の日本を支えるために企業にて研究を行うのか、考え迷いながら日々の研究を行っています。

現在女性研究者の支援が多くなっていますが、海外ではさらに進んでもはや男性と女性のあいだで区別がなく、お互いを受け入れて仕事をされていると聞きます。日本においても男女の区別なく、研究者個々の研究への意識を尊重した考えが浸透していけば、さらに研究が行いやすくなるのではないかと感じています。海外における動向を理解するためにも、今後のキャリアプランがアカデミックであれ企業であれ、いずれの場合であっても海外において経験を積むことは、今後の私にとって必要であると考えています。私の目標とするのは広い視野を持った研究者であるため、海外や共同研究において力を発揮してさまざまな経験を積み、理想の研究者となるために日々の研究に励みたいと考えています。

清水 理恵

2010 東京工業大学大学生命理工学部 卒業

2012 東京工業大学大学院生命理工学研究科生物プロセス専攻修士課程 修了

現在、同大学院生物プロセス専攻 博士後期課程 1年

◆海外の研究室から◆

ニューヨーク市立大学ハンター校

前田 義昌

マンハッタンのほぼ中央、セントラルパークの傍らに位置するニューヨーク市立大学ハンター校は教師を育成する師範学校として 1870 年に創立した歴史ある大学です。現在では教育学部の他にも科学、歴史、文化、芸術を教える学部を擁し、合衆国を代表する公立総合大学となっています。そんな中、私は化学科に所属し、主にバイオミネラリゼーションと生体分子の自己組織化について研究しています。

東京農工大学 松永是教授の研究室で学位を取得した後、留学を決心した理由は、ニューヨークに憧れの PI (Principal investigator) がいたためでした。現在所属している研究室の PI である松井宏教授は単身渡米して PhD を取得し、その後、異国の地であるアメリカでバイオナノテクノロジーの最先端を走り続けている研究者です。(松井教授の研究スタイルについては、月刊化学 2009 年 7~12 月号 (化学同人) に日本語エッセーを掲載されておりますので、是非ご覧下さい。) 私が農工大に所属していた当時から、松井教授との共同研究を担当していたご縁もあり、松井教授のもとでハイインパクトな研究を推進し続ける研究者となるためにはどうあるべきかを学びたいと考えていました。その点、留学において最も難しいとされる研究室選択は自然と決まりました。

松井研究室では現在、主要なテーマとして 3 つの研究が進んでいます。(1) タンパク質ナノワイヤーを用いた機能性ナノ粒子の自己組織化^{1,2}、(2) フェージディスプレイペプチドライブラリーを用いた触媒ペプチドの探索³、(3) インピーダンス測定による癌細胞の非標識検出⁴です。これらの研究の推進のため、松井教授は強力なリーダーシップを発揮されており、毎週催されるデータ検討ミーティングでは明確な指示が出されます。一方で、学生やポスドクの創造性の育成を重視する姿勢から、私たちの提案したアイデアを受け入れて下さる柔軟性も併せ持つておられます。実際、これまで私がニューヨークで執筆した論文も、私自身のアイデアから出発したボトムアップ型トピックと、研究室のテーマに沿ったトップダウン型トピックがちょうど半分ずつとなっています。研究室の方向性を定めつつも、学生やポスドクの興味・関心に合わせた指導を行い、パフォーマンスを最大限に発揮させる松井教授のバランス感覚にはただただ脱帽するばかりです。

松井教授とのコミュニケーションはグループ全体のミーティングの他にも随時とっています。その際、私の英語の練習のためにも、英語での会話にお付き合いいただいています。ポスドクとはいえ指導教授との連絡は研究推進のための生命線です。実は留学当初、なか

なか思うような結果が出せず、時間を浪費しているのではないかと悩むことが少なからずありました。その事を松井教授に相談に行った時も「私の研究室にいる限り、無駄なことなどさせない。だから安心して研究にとりこんでくれていい。」とお声を掛けていただきました。それ以来、研究の方向性を誤っていないか自ら考えると同時に、積極的にデータを報告するよう心掛けています。

研究室の雰囲気は極めてアットホームであり、ニューヨークならではの様々な人種、国籍、宗教、文化の混合系を楽しむことができます。学生の多くは PhD を取得するために渡米してきた留学生であり、貪欲に実験手技を吸収しようという姿勢からは強い向上心を感じます。また、ここで気づいたアメリカの研究室の特徴として、多くの研究施設、設備を一つの研究室だけで独占せずできるだけ共有するという文化があります。そのため、常に異分野の研究者と会話をする機会があり、自然と研究に対する視野が広がります。一方で、必要な研究装置が自分の研究室に無い場合、その装置を所有する研究室を探し出し、先方に連絡を入れて交渉し、協力をとりつけてデータを取る能力が要求されます。私もこのシステムの中で、必要なコラボレーターを自主的に見つけ出し、良い関係を構築するトレーニングを積むことができました。

海外での生活様式は、特に家族を連れて留学される方にとっては重大な関心事であると思われます。その点、2 万人以上の日本人が生活するニューヨーク市は格別に暮らしやすい地域と言えます。日本食スーパー、書店、日本語の通じる医療機関へのアクセスも容易ですし、日本人コミュニティーの開催するお祭り等のイベントでは、家族共々、日本語の通じる心地よさを感じることができます。多くの大学や研究機関が集中する地域であるため、様々な分野の日本人研究者の方とお知り合いになれることも利点の一つです。お互いの研究状況や生活に関する情報交換は日常生活に有益なだけでなく、モチベーションの向上にも繋がります。

こうしてこれまでのニューヨーク留学生生活を振り返ってみると、多くの方々のご協力があつて初めて成り立っているのだと強く感じます。日々そのことに感謝しつつ、私に出来る限り手を伸ばして、新しいことを掴み取っていきたいと思います。

末尾となりましたが、本稿を執筆する機会を与えていただいた早稲田大学 竹山春子先生、留学生生活を陰に陽に支援して下さる東京農工大学 松永是先生、田中剛先生、新垣篤史先生、吉野知子先生に感謝の意を申し述べたいと思います。

【参考文献】

1. Maeda Y, Wei Z, Matsui H. *Small*. (2012) 8:1341-4.
2. Kaur P, Maeda Y, Mutter AC, Matsunaga T, Xu Y, Matsui H *Angew Chem Int Ed*

Engl. (2010) 49:8375-8

3. Wei Z, Maeda Y, Matsui H. *Angew Chem Int Ed Engl.* (2011) 50:10585-8

4. de la Rica R, Thompson S, Baldi A, Fernandez-Sanchez C, Drain CM, Matsui H. *Anal Chem.* (2009) 81:10167-71.

ニューヨーク市立大学ハンター校 前田義昌

2010年3月:東京農工大学 生命工学専攻 博士後期課程修了

2010年4月~2011年3月:ニューヨーク市立大学ハンター校
化学科 博士研究員(農工大ITP派遣)

2011年4月~現在 同上 (日本学術振興会 海外特別研究員)



左が松井教授、右が筆者

◆学会活動報告◆

日本生物工学会東日本支部の活動について

東日本支部長 東京農工大学 教授
養王田 正文

日本生物工学会は、「大阪醸造学会」、「日本発酵工学会」を前身とし、本年度で設立90周年を迎えました。個人会員数は約3200人、団体会員と賛助会員は約250であり、産学官が協力して世界のバイオテクノロジーをリードする学会として、会員相互の交流を深めるとともに、最先端の研究成果を社会へ発信し、産業へ応用することを目指して活動を行っています。日本生物工学会は関西中心の学会という印象を持っている方が多いと思いますが、日本生物工学会で最も大きな支部は東日本支部です。関東の7都県と山梨県及び新潟県から構成されており、正会員数は856人で、全体(2337人)の1/3以上を占めています。生命科学、生物学系の学会は国内に多数存在しますが、日本生物工学会は産業界と最も強固に連携している学会であり、その中でも東日本支部は産業界とのつながりが最も強い支部です。

東日本支部の最近のトピックは、昨年度東京農工大学で開催した大会です。東日本大震災のために関東地区での開催自体が危惧されたこともありましたが、多くの関係者の御尽力により無事開催することができました。シンポジウムとワークショップの演題数は特別招待講演も含めて96、一般演題は過去最大規模の654演題でした。大会参加者は、一般1048名、学生会員402名であり、招待参加者を含めると1500名を超えています。また、東日本大震災からの復興に向けた「日本の地域『新生』ビジョン」を提言された小宮山宏三菱総合研究所理事長の基調講演、LEDの開発で世界の省エネルギーに大きく貢献されているカリフォルニア大学サンフランシスコ校の中村修二先生の招待講演、世界でもっとも売れている医薬品であるスタチンの開発者である遠藤章先生（東京農工大学特別栄誉教授）が米国アカデミー会員に選出されたことを記念した特別招待講演などを行い、非常に魅力的な内容の大会を行うことができました。私は昨年度から支部長を拝命し、同時に昨年度の大会の実行委員長として大会を運営させていただきました。この大会を契機に、東日本支部の活動を活性化し名実ともに生物工学会の中心となる基盤を形成できるように活動を展開しています。

東日本支部の年間の主なイベントは賀詞交換会、学生発表討論会、高校生実験講座、生物工学フォーラムの4つです。賀詞交換会は、前々支部長であった竹山春子早稲田大学教授の発案により2009年から工場見学を組み合わせることになり、東日本支部の特色を生かした主要なイベントになっています。これまでに、サントリー、キリン、アサヒ、サッポロのビール主要4社の工場や研究所などで行って来ましたが、来年度以降は様々な食品会

社にご協力をいただくことを計画しております。学生発表討論会は、東日本支部所属の大学研究室の学生を対象に、合宿形式で膝をつき合わせて密度の濃い研究発表や自由討論を行い、他大学の教員や学生、企業研究者らと交流することで、現在の研究や将来の職業、さらには人生観などに対する意識を高めてもらうことを目的としています。参加する学生全員に発表してもらうことから、時間の関係で参加者を20名程度に限定していますが、少数であるが故に自由な討論をすることが可能になり、毎年、参加者から高い評価を得ています。昨年度まで6年間継続して開催しましたが、既に東日本支部を代表するイベントとして認められており、今後も継続して開催したいと考えています。

生物工学フォーラムは、東日本支部の代表的企画であり、ほぼ毎年開催しています。早稲田大学の木野先生が支部長をされていた時から、ホットなテーマを支部委員会で企画・設定してシンポジウム形式で行っています。最近取り上げたテーマは「食を支える生物工学」(2009年)、「環境」と生物工学」(2011年)であり、毎回多くの参加者を集めています。本年度は「細胞工学に資する培養界面の制御技術」というテーマで12月4日に早稲田大学西早稲田キャンパスで開催する予定です。是非、皆様のご参加をお待ちしております。

高校生セミナーは、将来生物工学を担う人材を達成するために、高校生のバイオテクノロジーへの興味を涵養することを目的として、主に実験体験形式で行っています。これまでに、東京工業大学、東京大学、早稲田大学、東京農工大学で行って来ました。昨年度は横浜国立大学で「実験で考えるバイオ研究者・技術者へのキャリアパス」というタイトルで行い、横浜国立大学バイオ教育プログラムの大学生が考案した3種類のオリジナルな実験を体験してもらいました。東日本大震災の関係で開催時期が12月と遅くなりましたが、参加者には大変好評でした。

最後に、支部の企画ではありませんが、最近、東日本支部で開催され非常に好評だった企画を紹介します。7月13日に生物工学会産学連携委員会の企画により、産学技術研究会が川崎市にあるサントリー研修センター「夢たまご」で開催されました。「ものづくり、プロフェッショナル技術など産業界を意識した実用化した技術、プロセスの情報などを主に産業界の開発者から発信する」という趣旨で、同社の商品開発センター見学会も開催され、多数の学生を含めた約120名の参加者がありました。懇親会には同社の若手社員も多数参加し、学生も積極的に会話に参加し、非常に良い雰囲気で行われました。

生命、生物系の多くの学会の中で生物工学会が差別化し、価値を維持するためには、産業界との連携をしっかりとつくるのが重要だと思います。最後に紹介した産学技術研究会は今後の学会活動にとって多いに参考になるものです。日本化学会バイオテクノロジー部会も生物工学会と同様に応用に近い分野を担っており、共通のメンバーも多いと思います。今後は両者が競い合うのみではなく、両者が協力することなどにより、基礎研究に重点を置く他の学会と差別化し、価値の高い学会活動が展開できるのではないかと期待しております。

◆各種研究会、国際会議から◆

日本化学会第 92 春季年会併催
先端ウォッチング「シングルセル解析による生命科学の新潮流」

コンビナー 竹山春子（早稲田大学 理工学術院）

日本化学会第 92 春季年会併催で先端ウォッチングのセッション「シングルセル解析による生命科学の新潮流」が、日本化学会学術研究活性化委員会が主催、シングルサーベイヤ研究会が共催で開催された。平成 22 年 3 月に当初企画されたものであったが、東北震災直後での学会が中止されたことから 1 年延期され、平成 23 年 3 月 26 日に行われた。

生命科学分野の解析技術はここ 10 年で飛躍的な進歩を遂げている。これらの先端技術を駆使することによって未知なる細胞機能が明らかになってきた。その中から、細胞個々に特性があることが見いだされ、シングルセルの生物学の必要性が指摘されている。

本企画では、シングルセル解析技術の現状と展望、さらにはアウトプットの側面から、シングルセル解析による医学、生物学研究の進展に関して報告していただいた。

下記に、演者と演題を記載する。

- ・ 神原秀記 ((株)日立製作所 中央研究所) 「1 細胞中の mRNA 計測技術」
- ・ Ulf Landegren (Uppsala University)
「Tools for high-performance protein analyses」
- ・ 植田充美 (京都大学大学院農学研究科)
「細胞内生体分子動態の網羅的実測定量への挑戦」
- ・ 民谷栄一 (大阪大学大学院工学研究科)
「ES 細胞分化プロセスのバイオセンシング：1 細胞解析から細胞チップ開発まで」
- ・ 松永 是 (東京農工大学) 「Microcavity array を用いた単一細胞集積化技術」
- ・ 岸裕幸 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)・生命融合科学教育部)
「抗原特異的リンパ球の単一細胞レベルでの解析とその利用」
- ・ 大和雅之 (東京女子医科大学大学院 医科学研究科)
「造血幹細胞の 1 細胞網羅的遺伝子解析」
- ・ 落谷 孝広 (国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野)
「血液を循環するエクソソームによる 新規診断方法の可能性」

セッションには多くの参加者があり、教室に入りきらない状態であった。現在、注目される分野だけに多くの研究者にとって魅力席な時間であったようだ。シングルセル解析研究は、現在アメリカではNIHが大型プロジェクトを進めており、多くの技術が精力的に開発されて

いる。日本では、平成17年度に科学研究費(特定領域)「生体分子群のデジタル精密計測に基づいた細胞機能解析：ライフサーベイヤーをめざして」が大型研究としてのスタートであったが、現時点では、技術開発を中心とした大型研究は進められていない。しかしながら、多くの化学会のメンバーに支えられて国際学会は、上記特定領域研究が進められているところから始まり、今年で第6回目となった。「International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis」が「The 6th The 8th International Forum on Post-Genome Technologies」とジョイントで「International Joint Symposium on Single-Cell Analysis」(<http://single-cell-surveyor.org/Symposium/cn37/pg241.html>)を11月27, 28日に京都リサーチパークで開催する運びとなっている(主催: シングルセルサーベイヤー研究会 <http://single-cell-surveyor.org/index.html>)。今後のこの分野の進展をさらに期待している。

◆編集後記◆

バイオテクノロジー部会のニュースレターは昨年度からホームページ上での発刊になった。特に、本年度からは（この号から）「先端研究ウォッチング」での研究機関の紹介だけでなく、「若手研究者からのメッセージ」「海外の研究室から」や「学生会員からの抱負」として若手研究者から博士課程の学生まで、これから活躍が期待される若手の方々から執筆をいただくこととした。また、他の学会との今後の連携を視野に入れて「学会活動紹介」として今回は生物工学会東日本支部の活動を委員長の養王田先生（東京農工大学）にご執筆いただいた。

今後、研究交流や人材交流等にこのニュースレターがきっかけとなることを期待している。

NEWS LETTER Vol. 16, No.1 2012年 11月 19日発行

事務局：〒101-8307 東京都千代田区神田駿河台1-5, 日本化学会バイオテクノロジー部会

Office of Secretary: The Chemical Society of Japan, 1-5, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8307, Japan