

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. 21, No. 1 (2017. 08. 01)

目 次

- ◆ 巻頭言 1
下坂 皓洋(アジア細胞治療学会理事長)
- ◆ 先端研究ウォッチング 3
三宅 淳(大阪大学)
- ◆ 若手研究者からのメッセージ 9
 - ① 稲葉 央(鳥取大学)
 - ② 遠藤 瑞己(東京大学)
 - ③ 林 剛介(東京大学)
- ◆ 海外の研究室から 23
 - ① 守屋 彰悟(モナッシュ大学マレーシア分校)
 - ② 馬 光輝(中国科学院過程工程研究所)
- ◆ 学会活動報告 33
和田 猛(東京理科大学)
- ◆ 各種研究会、国際会議から 34
塚越 かおり(東京農工大学)
- ◆ 編集後記 36
中村 史(産業技術総合研究所)

◆巻頭言◆

日本化学会バイオテクノロジー部会 20 周年に寄せて

東工大の大倉一郎先生から依頼がありバイオテクノロジー部会を手伝って欲しいと言われて役員をお引き受けして既に 20 年になろうとしている。私が第一世代のバイオテクノロジー製品、エリスロポエチン (EPO)、G-CSF の探索研究から大量生産方法の開発、製剤開発、臨床開発に携わってきた医薬品としてのバイオ製品の研究開発の経験を買われてのお手伝いであった。役員の皆さんは大学、或いは研究機関の方々に唯一民間企業の経験のある私は役員の中でも異色の存在であったと思います。ほぼ年 2 回の開催の役員会でお目にかかってお話をするだけでこれまであまりお手伝いは出来ていませんでした。役員会では他の分野、特に医薬関係の学会の運営の仕方などについて現状を紹介させていただいていました。私は EPO、G-CSF に続いてスロンボポエチン (TPO) の単離精製、遺伝子のクローニング、遺伝子組み換えによる大量生産法の開発に世界で最初に成功する研究プロジェクトに関与できました。研究の開始から単離、遺伝子クローニングまで 12 年かかった研究でしたがそれでも世界の競争相手に先駆けて成功しました。血液の大事な成分、赤血球、白血球 (G-CSF はその中の好中球を刺激し増やします) そして血小板に関する造血因子の研究開発は大変でしたが楽しい研究開発でした。また別のプロジェクトでは沖縄の海綿から α -galactosyl ceramide、アゲラスフィンを単離しその物質が CD1d に特異的に結合して NKT 細胞を活性化することを見つけました。その当時は NKT 細胞の存在はあまり知られていなくて NKT 細胞の生体内での役割もまだ分かっていませんでした。この物質は β 結合ではほとんど生理活性がなくそれまであまり注目されることのない化合物でした。また結合する糖も Galactose でないと活性がない等、構造—活性相関の面からも非常に面白い物質です。ほぼ同じころから細胞に興味が移ってきて免疫細胞療法に関係していた Dendreon 社、Anosys 社と共同で Dendritic Cell (DC) を使った臨床試験を始めました。Anosys ではさらに進んで DC が放出する Exosome を使いそこに Antigen を直接載せて Target 特異的に免疫を刺激してがん治療に用いることができました。Dendreon の DC 療法は世界で最初に FDA に承認された免疫細胞療法になりました。一方 CD34+細胞を造血の回復目的ではなく血管の再生、心筋の再生などに用いる再生療法の臨床研究にも関係していました。Miltenyi Biotec は CD34+細胞をマグネティックビーズを使って単離する方法を開発していました。社長の Stefan Miltenyi は素晴らしいアイデアを持った研究者と一緒に仕事をしていて大変楽しい時を過ごしました。そんな事情があり国際細胞医療学会 (ISCT) の副会長としてアジアを担当し、Cytotherapy の Editorial Board もお引き受けすることになってしまいました。2010 年からは ISCT とは別の組織としてアジア細胞治療学会 (ACTO) を立ち上げて理事長として細胞医療の発展、普及のお手伝いをしています。細胞医療はこれまでの薬、医療機器とは違った薬事制度が必要で幸いに日本では山中先生のノーベル賞受賞という出来事もあり新たな概念で細胞医療に関する法律が

できて細胞医療関係の臨床研究が進めやすくなっています。ACTO は Academy, Regulatory Agency, Industry が協力して患者さんのための細胞医療の研究開発促進のお手伝いをしています。

まさに現代はバイオテクノロジーの延長上に細胞医療が続いています。若い研究者の皆さんが研究開発に安心して従事できる環境を作っていくことが我々の仕事と思います。昔お世話になった東大農芸化学科の有馬啓先生から教授の役割は優秀な若い人が思い切って研究できる環境を作ることだと言われたことがあります。私の懸念は20年前に比べて海外で勉強しようという若い方が減っていることです。昔であれば苦勞してでも海外に出て勉強したいという方が沢山いたのですが現在は向こうで給料も出るのになかなかその機会をとらえる方がいません。インターネットが普及してそこで情報が得られることも影響しているのかもしれませんが。しかし発表されている論文のどの程度が確かな情報で再現性があるのか理解されているのでしょうか？インターネットを通じで手に入れる情報だけではなく自らの手で新しい情報を作り出してほしいのですが、私たちが長い時間をかけて完成させた研究開発のような仕事は現代には合わなくなっているのでしょうか？細胞医療にしても Exosome の研究にしても20年もたつてようやく世界的に研究開発されるようになっています。本当の研究開発とは大変時間がかかるものだということを理解して欲しいのです。

バイオテクノロジー部会の役員メンバーもそろそろ若い方々の研究しやすい環境を提供する側になってきました。若い人たちが世界に雄飛できるようにお手伝いできればと思います。

2017年7月21日

下坂皓洋

アジア細胞医療学会理事長

財団法人地域医学研究基金研究開発部長

◆先端研究ウォッチング◆

ディープラーニングのバイオテクノロジーへの応用可能性

三宅 淳^{1,2}・山本修也^{1,3}・島林真人¹・田川聖一¹・新岡宏彦¹

(大阪大学・基礎工学研究科)

(School of Engineering Science, Osaka University)

Present Address:

²大阪大学・国際医工情報センター、³パナソニック株式会社

本稿では、我々の研究から、ディープラーニングを用いた細胞画像解析やウイルス DNA 解析について紹介し、ディープラーニングの生命科学における可能性について議論する。

1. 緒言

人工知能の最先端である深層学習（ディープラーニング）が自動運転技術などで応用され、注目を集めている。囲碁や将棋における力は圧倒的である。

この技術は、バイオテクノロジーや医学に大きな影響を与えるポテンシャルを有している。医療やバイオの分野においてもデータは日々蓄積されている。患者のカルテ、MRI や CT 画像、病理画像、DNA の配列などの形である。蓄積され続ける大量のデータをどう扱うか、そこからどのような意味のある情報を取り出すかが課題となっている。

画像解析で、X 線写真から極微小な癌を見つけ出す技術はすでに実用の開発段階にある。バイオ諸科学はいわゆるビッグデータの宝庫である。ディープラーニングは解析的な法則性で理解しきれていない対象においても識別が期待できる手法であり、医学への応用を始めとしてバイオ諸科学とは相互に強い関係を生じるであろう。

2. 畳み込みニューラルネットワークによる細胞画像判別

畳み込みニューラルネットワーク(CNN: Convolutional Neural Network)は深層学習法の 1 つであり、画像識別において現在最も有力な手法である。2012 年の ILSVRC(ImageNet Large Scale Image Recognition Challenge)という、一般画像認識課題において認識率を競う大会において優勝グループが用いていたアルゴリズムであり¹、その後 2015 年の ILSVRC まで同様のアルゴリズムが優勝を続けている。2015 年にはエラー率が 3%程度となり²、人によるエラー率(5%程度)を超える値を出しており、人の顔認識³や画像のセグメンテーションに用いられている⁴。

ここでは細胞として、C2C12(マウス筋芽細胞)を用いた。コンフルエントになるまで培養した後、培地を無血清培地へ交換することにより、筋芽細胞から筋管細胞への分化が始まる。培地交換日を Day 0、培養 3 日後を Day 3、6 日後を Day 6 とし、それぞれの細胞を位

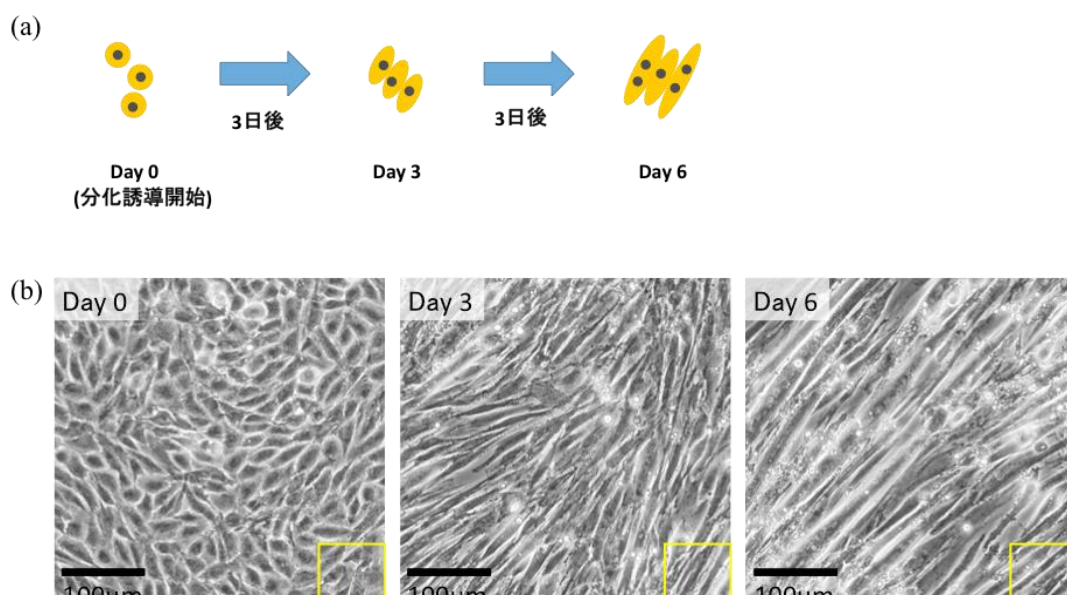


図 1 (a)C2C12 細胞の分化と(b)Day0、Day3、Day6 の C2C12 細胞の位相差顕微鏡像。
 図中黄色の四角は 200 x 200 pixel の領域を表している。

相差顕微鏡で観察すると、図 1 に示すような細胞の形状変化がはっきりと観察される。出力は 3 ノードで、例えば Day 0 の画像を入力すると図中一番上の Day 0 と書いたノードが 1 を出力し、他の 2 つの出力ノードが 0 を出力することを目標として学習を行った。

100 万回の学習(100 万回の重み更新)を行い、テストデータを用いて正答率を求めた。Day 0 と Day 6 の画像の平均識別率を求めたところ 96%となった。熟練の研究者・技術者と比肩しうる精度である。

細胞の分化状態を知るについて、CNN を用いた手法では非侵襲的であるため、再生医療への応用が考えられる。未分化の iPS 細胞等は移植後に癌化する恐れがあるため事前に検出する必要があり、今後 CNN によって非侵襲に検出できれば画期的な技術となると期待する。創薬のために細胞の応答を観察するには有用な技術であり、薬剤の効果や分類を解析する手法になると考えられる。

3. ウイルスの遺伝子シーケンスの人工知能による分類とウイルス分類の比較

遺伝子のシーケンスは人間が遺伝子を理解しようとして迷い込む「謎」の入り口である。人間は塩基の数を数えることはできるし、割合も計算できる。しかし、シーケンスの違いを分別することは大いに苦手である、否、事実上不可能である。人間が簡単に認識できるものは、たかだか 10-20 個程度からなる塩基シーケンスに過ぎない。そこで、シーケンスのどこかの部分に、全体を代表する小部分があると考えて、それを表札として分類が行われている。しかし、表札と中身が異なることも多々ある。

シーケンス全体を指標とする方法としてディープラーニングが応用可能である。我々はヒトミトコンドリアの解析を行い、人類移動の解析に新たなツールを与えうると考えている⁶。本稿では遺伝子解析の例として、フラビウイルス科フラビウイルス属のウイルス学

上の分類（人為分類）とディープラーニングによる遺伝子シーケンスを指標とした分類を示す。人工知能による分類は、人為分類に正しく対応することが示された。しかも、分散が極めて少なく、シャープなクラスターを形成することが特徴である。種の「認識」の様相が人間の認識と極めて良く一致するのである。

フラビウイルス属のウイルスの遺伝子の塩基数は1万1千程度である。塩基を要素とすれば、1万1千の要素が一行に並んだシステムである。ジカ以外に日本脳炎、デング熱、黄熱病など幾つかのメンバーがある。ジカウイルスはフラビウイルス科に属し、フラビウイルス科には他にも西ナイルウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、C型肝炎ウイルスなど、世界各国で重篤な感染症を引き起こすウイルスが含まれる。

これらのウイルスは蚊によって媒介されるために短時間で拡散され、多くの人々が感染する可能性がある。人への感染後、ワクチンを作っていたのでは間に合わず、さらに感染が拡大することとなる。これらのウイルスのDNA情報をディープラーニングで解析することで、ウイルスの特徴を抽出し、治療薬の迅速な開発や流行予測などに役立てることができないかと考える。

フラビウイルス科のウイルスの遺伝子はプラス鎖の一本鎖RNAで、大きさは約11000bpである。ジカウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、C型肝炎ウイルスの6種の塩基配列のデータをNCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)より取得した。データの取得条件は以下のように設定した。塩基配列10000bp以上、公開された年が2000年以降、塩基配列内データNが少ない(30以下とした)。Nは塩基が特定されなかった遺伝子座を表す。

解析にはディープラーニングの一手法であるStacked AutoEncoder(SAE)を用いた。本手法では、データを任意の次元まで圧縮することが可能であり、ウイルスDNAを2次元まで圧縮し2次元空間上にプロットすることで各ウイルスの分類を行った。x,y平面上で2次元プロットをした結果を図2に示す。

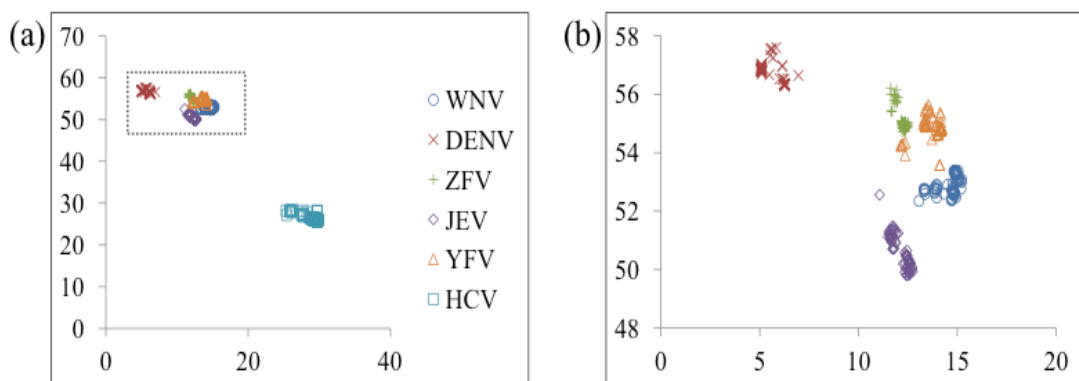


図2 フラビウイルスDNAの2次元プロット。(a)は6種のウイルスのプロット、(b)は点線四角部分の拡大図。

ウイルスごとにクラスタが生成される結果が得られた。特に、フラビウイルス属である、西ナイルウイルス(WNV)、デング熱ウイルス(DENV)、ジカ熱ウイルス(ZFV)、日本脳炎ウイルス(JEV)、および黄熱病ウイルス(YFV)はそれぞれが近い距離にクラスタを生成し、ヘパシウイルス属の C 型肝炎ウイルス(HCV)のみが距離の離れた部分にプロットされていることが確認された。属の差が各クラスタ間の距離として表現されていることが示唆される。

4. コンピューターとプログラム

ディープラーニングによる解析には膨大な計算が必要であり、GPU を用いた専用の計算機が必要である (図 3)。CPU は入力データの読み込みと送信を行い、GPU で行列計算を行った後に誤差値やクラス分類結果などを CPU に転送する。CUDA は使用スレッド数を指定し、それが最大となるようプログラム構成を考えることで計算速度の最適化を行う。自作したコンピューターは GPU として NVIDIA GTX 980Ti GAMING を具備している。本稿で紹介した計算には全て相同の計算機を用いた。

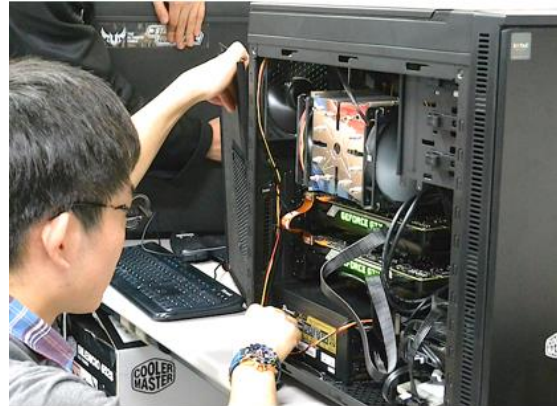


図 3 GPU コンピューター

CNN 解析用としては、図 4 に示すような構造を、研究室で開発したライブラリ Sigma を用いて構築した。特徴抽出を行う構造として畳み込み層が 2 層、マックスプーリングを行うプーリング層が 2 層、その後識別を目的として 3 層の全結合層で構成されている。200 x 200 pixel の画像を 1 枚とし、各日毎に数千枚の画像を用意して、それぞれ CNN の学習用データおよびテストデータとした。

Stacked AutoEncoder 用に構築した SAE の総数は 11 層であり、入力データを 1 度 2 次元まで圧縮し、再現する構造であるため出力も 1024 ノードである。活性化関数は ReLU を用いて、各層毎に 100 万回の学習を行っている。

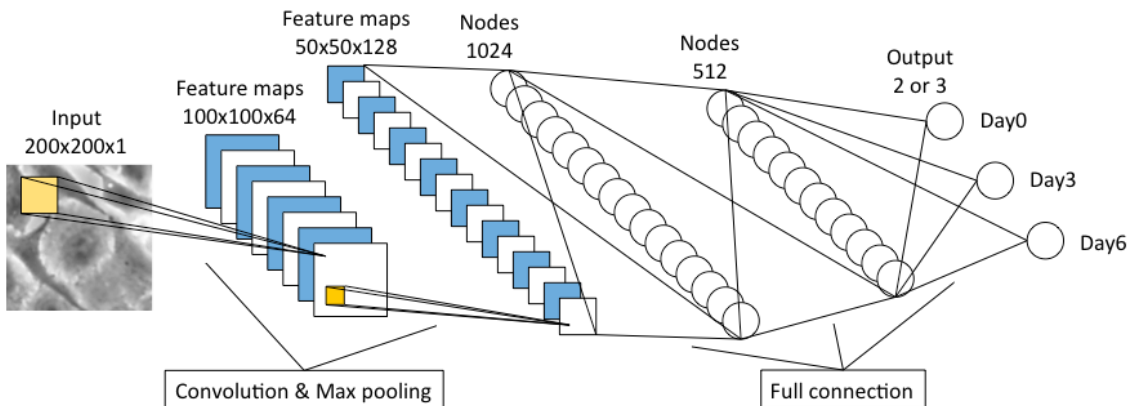


図 4 用いた CNN の構造

5. 議論

ディープラーニングを用いた細胞画像解析とウイルス DNA 解析について、我々の研究データをもとに解説した。今後、MRI や CT 画像、病理画像などへの応用、ヒトゲノムやたんぱく質のアミノ酸配列などの一次元情報への応用が進むと思われる。さらに、オミックスと呼ばれる情報と有機的に結合することで、様々な解析が可能になっていき、有益な医学・生物学的情報知見が得られると期待される⁷。

しかし、自然科学の根源にかかわる問題も現れつつある。ディープラーニングは、これまでの自然科学の方法と異なる、別種の「方法」であることを知らねばならない。現代科学の軸は解析的方法である。現象を素要素に分解し、素要素の特性を解明すれば素要素が集合する高次構造も自ずと明らかになるとの前提がある。高次構造（システム）は簡潔で自明なものに違いないという科学の枠組みは、ガリレオ、ニュートン、デカルト、さらに源流をたどれば、中世のヨーロッパの宗教的な考え方であろう。産業革命の成功とともに、科学の方法論は疑いを入れないものとして世を覆った。科学・宗教複合体が合理を定義し、価値の上と下を定めたのである。タンパク質、遺伝子の解析、細胞や人体の構造の理解において、科学は切れ味の良い解釈を提供した。遺伝子の解釈、タンパク質の 3 次元構造など成果は驚くばかりである。

一方、生命現象への応用において、要素還元法には限界があることが分かってきた。何万何十万という素要素を調べても、細胞・生体システムは未だに謎である。分子の相互関係や分子から細胞へそして個体への階層が簡明に記述されるに至っていない。素要素の理解によって、上位階層を説明できるという信念は揺らがざるを得ない。生命を構成するあまりにも多い要素をどの様に束ねるか、簡明さを求めてもすでに無理かもしれない。

ところが、生物種の「認識」などにおいて、人の判断と人工知能のそれが一致することが示されつつある。人工知能は、類似性の判定は、人の知性によらないでもよいことを示した可能性がある。敷衍すれば、宇宙に存在するのは、モノだけでなく、認識とか概念も、人間・生物以外でも具備できるあるいは操作可能な性質なのだろうか。上述の CNN による細胞認識と同じく、ロボットにディープラーニングを搭載すると、外界の画像認識はヒト以上の能力を持てる可能性がある⁸。

ディープラーニングの使い所は、現象を要素に還元せず、因果をただすことなく、全体を把握する方法「概念」をそのまま提供できることである。いわゆる特徴量、もしくは 2 次元画像上でのクラスターは、結局のところ哲学・科学で用いる「概念」に相当するものと考えられる。数学的解析、物理法則といった、我々が当然と考えてきた科学の方法とは異なった技術の方法が得られる可能性のあることを最後に記したい。

文献

1. Krizhevsky, A., Sutskever, I., and Hinton, G.E., ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks, Advances in Neural Information Processing System 25 (NIPS2012), 1106-1114 (2012).
2. He, K., Zhang, X., Ren, S., and Sun, J.,: Deep Residual Learning for Image Recognition, The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR) (2016).
3. Taigman, Y., Yang, M., Ranzato, M. A., and Wolf, L.,: DeepFace: Closing the Gap to Human-Level Performance in Face Verification, The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 1701-1708 (2014).
4. Long, J., Shelhamer, E., and Darrell, T.,: Fully convolutional networks for semantic segmentation, The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 3431-3440 (2015).
5. Shkolyar, A., Gefen, A., Benayahu, D., and Greenspan, H.,: Automatic Detection of Cell Divisions (Mitosis) in Live-Imaging Microscopy Images using Convolutional Neural Networks, 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and biology Society (EMBC), 743-746 (2015).
6. 金下裕平、杉山佳奈子、浅谷学嗣、新岡宏彦、平野 隆、三宅 淳、Deep Learning を用いたヒトミトコンドリア DNA 分類, Proc. 16th ICE System Integration Division Annual Conference, 2015 Nagoya Dec. 14-16, pp. 1267-1270.
7. 三宅 淳、田川聖一、新岡宏彦、人工知能 Deep Learning 医学応用、医用画像情報学会雑誌 Vol. 34, No. 3 (2017) (印刷中).
8. Adiba, A.I., Tanaka, N. and Miyake, J., An Adjustable Gaze Tracking System and Its Application for Automatic Discrimination of Interest Objects, IEEE Transaction on Mechatronics 21, 973-79 (2016).

◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

鳥取大学大学院工学研究科化学・生物応用工学専攻
松浦和則研究室 助教
稲葉 央

はじめに

私は名古屋大学大学院理学研究科（渡辺芳人研究室）で修士課程を修了後、京都大学大学院工学研究科（北川進研究室）で学位を取得しました。その後、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校化学科（Jefferson Chan 研究室）でのポストドクを経て、現在は鳥取大学大学院工学研究科（松浦和則研究室）で助教を務めております。複数の研究室を渡り歩いていますが、研究のモチベーションは「生体分子で面白いものを作る」に尽きます。この度、幸運にも同時期に別のニュースレターに松浦研での研究を紹介する機会をいただきました^[1]。そこで本稿では、博士課程時に北川研で上野隆史先生（現東工大教授）にご指導いただき進めた「分子針」のテーマと、現在松浦研で進めている別のテーマである「微小管」内部空間の利用について紹介し、最後にその関係について述べることでメッセージとさせていただきます。

バクテリオファージ T4 から単離した分子針

ウイルスの一種であるバクテリオファージ T4（以下 T4 ファージ）は、部品タンパク質からなる生体超分子とみなすことができます。部品タンパク質はそれぞれの役割を果たしており、我々はその中でも大腸菌の外膜を貫通する「分子針」である gp5 に着目しました。これまでに、gp5 中の三重鎖βヘリックスと呼ばれる特徴的な針状モチーフと安定化ドメインであるフォルドンを融合することで、head-to-head で二量化した人工分子針

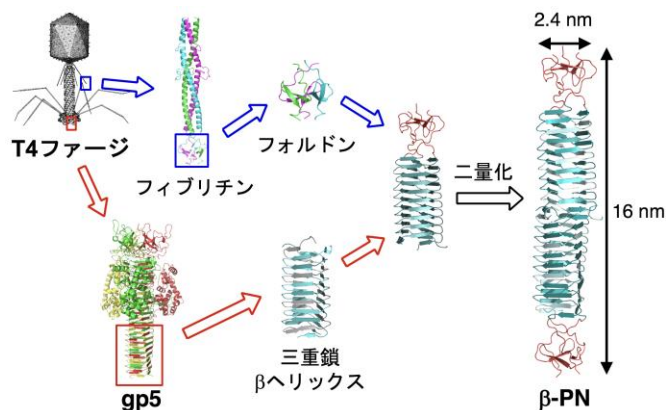


図 1. T4 ファージから再構成した分子針β-PN

β-PN の構築に成功しています（図 1）^[2]。β-PN は熱安定性、pH 耐性、有機溶媒耐性に優れており、その表面に金属錯体や配位子を修飾することで、人工金属酵素開発への応用を報告しています^[2,3]。ここまでは研究室でベースが出来上がっていたこともあり、博士課程のメインテーマとして、この分子針が本来の機能を発揮すると期待される細胞への応用を試みました。

分子針の細胞膜貫通

この分子針は T4 ファージ中で大腸菌の外膜を貫通する役割を持つことから、多くの高分子の取り込み機構であるエンドサイトーシスではなく、直接細胞を貫通して取り込まれることが期待されます。そこで、蛍光標識した β -PN を用いて細胞への取り込み解析を行いました^[4]。その際、化学修飾によって β -PN の表面電荷を変えて取り込みへの影響を評価しています (図 2a)。まずエンドサイトーシス機構を持たない赤血球を用いたところ、 β -PN の均一な取り込みが観測され、直接貫通が示唆されました (図 2b)。一方正電荷を付加した β -PN_pos は赤血球表面への集積が、負電荷を付加した β -PN_neg は取り込み量の低下が確認されました。このことから、 β -PN 本来の電荷が直接貫通のために最適化されていると示唆されます。HeLa 細胞への取り込み評価も行い、エンドサイトーシス阻害条件でも β -PN が取り込まれること、 β -PN_pos、 β -PN_neg は β -PN に比べエンドサイトーシス依存性が高いことも見出しています。従って、T4 ファージから再構成した分子針が実際に細胞膜を貫通することが示唆され、その表面電荷は直接貫通が起こるように最適化されていると考えることができます。

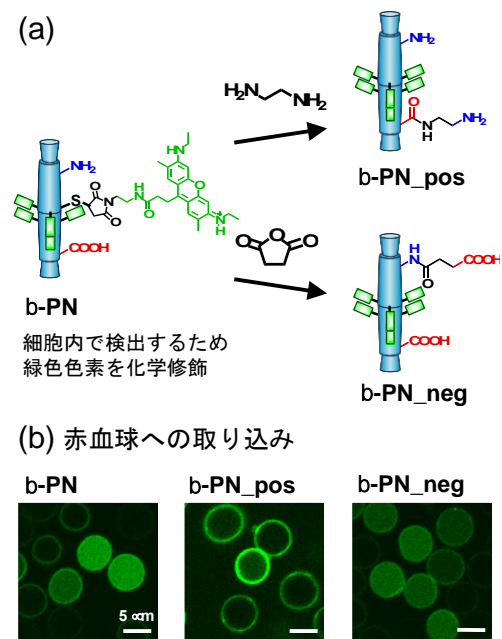


図 2. (a) 蛍光標識 β -PN の表面電荷の変換 (b) 赤血球への取り込み^[4]

分子針を用いた細胞内分子輸送

β -PN の細胞膜貫通が確認できたことから、細胞内分子輸送への応用を試みました。一酸化炭素 (CO) は細胞内で局所的に生産されシグナル分子として働きます。細胞内に CO を輸送するために金属カルボニルが広く用いられますが、その毒性や低い細胞透過性が課題とされていました。そこで、 β -PN 末端の(His)₆に Ru カルボニルを修飾することで、細胞内への効率的な CO 輸送を試みました^[5]。 β -PN に修飾することで CO 放出の徐放性が見られ、さらに CO 放出錯体 Ru(CO)₃Cl(glycinate)に比べて 60 倍以上の高い細胞透過性を有することが明らかとなりました。Ru カルボニル修飾 β -PN を用いることで、細胞内で放出された CO が少量の活性酸素 (ROS) の生産を促し、それが転写因子 NF- κ B を活性化して遺伝子発現を誘起していることを見出しています。他にも、 β -PN に superfolder GFP

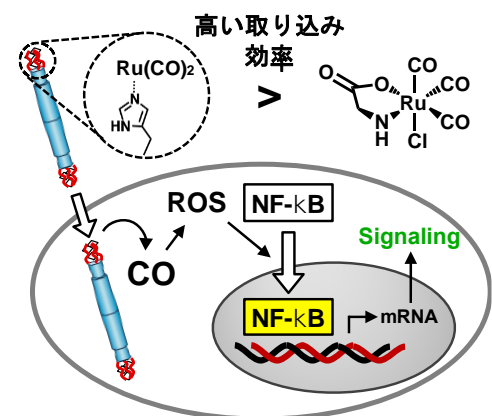


図 3. Ru カルボニル修飾 β -PN による細胞内 CO 輸送

(sfGFP) を融合することで、細胞内へのタンパク質輸送に成功しています^[6]。このように、天然の膜貫通モチーフから単離した分子針が細胞内分子輸送に活用できることを示しました。

微小管内部空間への分子導入

現在は、微小管 (Microtubule) を用いた生体材料への応用を模索しています。細胞骨格の一種である微小管は、 α チューブリン、 β チューブリンのヘテロダイマーが重合して形成される内径 14 nm、長さ数 μ m~数十 μ m のチューブ構造体です。これまでに微小管のレールとしての機能を利用し、その外部表面への分子修飾によって基板上で運動する分子モーター開発が進められてきました^[7]。一方、微小管の内部空間を利用した研究は意外にもほとんど進められていません。チュー

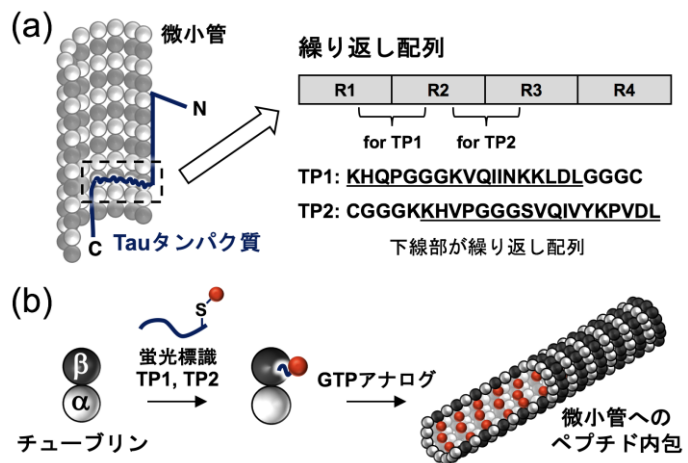


図 4. (a) Tau から設計した微小管結合ペプチド TP1、TP2 (b) 蛍光標識 TP1、TP2 の微小管への内包

ブリンが規則正しく配列した微小管が形成する内部空間を用いることで、高密度ならせん状の分子配列化や、脱重合による分子放出を利用した輸送システムなどの新たな展開が期待できます。そこで、微小管への分子内包を目指し、微小管関連タンパク質 Tau を基にペプチド設計を行いました。Tau は一部の繰り返し配列 (R1-R4) が微小管内部の疎水性ポケットに結合すると推定されています。その配列から、微小管結合ペプチド (TP1; KHQPGGGKVKQIINKKLDLGGGC、TP2; CGGGKKHVPGGGSVQIVYKPVDL) を設計しました (図 4a)。TP1 及び TP2 末端の Cys に蛍光色素であるテトラメチルローダミンを化学修飾し、チューブリンと複合化後に重合させることで、微小管への内包を試みました (図 4b)。その結果、蛍光標識 TP1、TP2 のどちらも微小管への局在が確認されました。そこに微小管内部の同じ位置により強く結合する Taxol を添加したところ、置換反応によって蛍光標識 TP2 由来の蛍光が減少したことから、TP2 の微小管内部への導入に成功したといえます。一方で蛍光標識 TP1 ではそのような蛍光の減少は確認されず、目的とした微小管内部表面以外への結合が示唆されました。現在は、これらペプチドと微小管のより詳細な結合挙動解析を行うと共に、TP2 を用いた微小管内部への金属ナノ粒子の導入を試みております。

おわりに

本稿では、「分子針」と「微小管」の構造特性を活かした生体材料開発について述べてきました。これらの構造体は一見形状が似ていますが、そのサイズや構造、特性は全く異なります。自然がこれらの構造体を選択したということは、それぞれがその構造に応じた

特有の機能・役割を果たしているということに他なりません。その隠された性質をうまく利用することで、他の分子ではできないような新しい研究コンセプトを打ち出していただきたいと思います。

謝辞

本稿の前半部の研究は、博士課程時に私が所属していた京都大学北川研究室で行われました。北川進教授、上野隆史現東工大教授ならびに研究室の皆様にご感謝申し上げます。後半部の研究は、現所属の鳥取大学松浦研究室で行われました。松浦和則教授ならびに研究室の皆様にご改めて厚く御礼申し上げます。この微小管の研究は共同研究によって初めて可能となりました。共同研究先の北海道大学大学院理学研究院の佐田和己教授、角五彰准教授、Arif Md. Rashedul Kabir 特任助教に深く御礼申し上げます。本成果は日本学術振興会科学研究費補助金（12J04240・17K14517）の支援により実施されました。この場を借りて感謝申し上げます。

参考文献

- [1] 生体機能関連化学部会ニュースレター（Vol. 32, No. 1, 2017. 6. 19）
<http://seitai.csj.jp/newsletter/NL32-01.pdf>
- [2] N. Yokoi, H. Inaba, M. Terauchi, A. Z. Stieg, N. J. M. Sanghamitra, T. Koshiyama, K. Yutani, S. Kanamaru, F. Arisaka, T. Hikage, A. Suzuki, T. Yamane, J. K. Gimzewski, Y. Watanabe, S. Kitagawa, T. Ueno, *Small*, **2010**, *6*, 1873–1879.
- [3] (a) N. Yokoi, Y. Miura, C.-Y. Huang, N. Takatani, H. Inaba, T. Koshiyama, S. Kanamaru, F. Arisaka, Y. Watanabe, S. Kitagawa, T. Ueno, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 2074–2076; (b) H. Inaba, S. Kanamaru, F. Arisaka, S. Kitagawa, T. Ueno, *Dalton. Trans.*, **2012**, *41*, 11424–11427.
- [4] N. J. M. Sanghamitra, H. Inaba, F. Arisaka, D. O. Wang, S. Kanamaru, S. Kitagawa, T. Ueno, *Mol. BioSyst.*, **2014**, *10*, 2677–2683.
- [5] H. Inaba, N. J. M. Sanghamitra, K. Fujita, T. Sho, T. Kuchimaru, S. Kitagawa, S. Kizaka-Kondoh, T. Ueno, *Mol. BioSyst.*, **2015**, *11*, 3111–3118.
- [6] H. Inaba, N. J. M. Sanghamitra, T. Fukai, T. Matsumoto, K. Nishijo, S. Kanamaru, F. Arisaka, S. Kitagawa, T. Ueno, *Chem. Lett.*, **2014**, *43*, 1505–1507.
- [7] (a) G. D. Bachand, E. D. Spoerke, M. J. Stevens, *Biotechnol. Bioeng.*, **2015**, *112*, 1065–1073; (b) J. L. Malcos, W. O. Hancock, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2011**, *90*, 1–10.

稲葉 央（いなば ひろし）

鳥取大学大学院工学研究科 化学・生物応用工学専攻 松浦和則研究室

助教

2009年3月 名古屋大学理学部化学科 卒業

2011年3月 名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻 博士前期課程修了

2014年9月 京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻 博士後期課程単位取得退学
日本学術振興会特別研究員 (DC2)
2015年1月 博士 (工学)
2015年1月 イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校化学科 博士研究員
2016年3月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京大学大学院理学系研究科化学専攻
分析化学研究室 特任研究員
遠藤 瑞己

はじめに

私が学部3年で研究室選びを漠然と意識し始めていた頃、タンパク質活性を光で制御する「光遺伝学」の分野には大きなブレイクスルーが訪れていました。それまで光遺伝学の分野では、光照射によってイオンの流入が駆動される光受容イオンチャネルを利用した神経細胞の活動制御法の研究が長らく中心となっていました。ところが2009年、8月には細胞内酵素活性を¹、10月にはタンパク質間相互作用を光照射によって制御する手法が発表され²、光遺伝学における制御対象がまさにビッグバンのように一気に拡大しようとしていました。当時の私はこの状況を完全に理解していたわけではなかったですが、「光で生命現象をコントロールする」という万能感に心惹かれ、その頃光遺伝学的手法の研究を開始されていた、現在もお世話になっている東京大学理学系研究科化学専攻の小澤教授の元で研究生生活を開始しました。続々と力のある研究室が次なる制御対象を求めて参入していった“光遺伝学開拓時代”において、研究初心者の私は文字通り手探りで研究を進めてきたのですが、本稿ではその中で実を結ぶことができた、光照射によって生体内の神経軸索の伸長方向を制御する手法の開発研究について、拙文ながら紹介させていただきます³。

神経回路形成と軸索伸長

神経系を構成する神経細胞は、互いに軸索と呼ばれる突起を伸ばし、互いにつながりあうことで神経回路を形成しています。これまでに神経回路の形成は、細胞外に存在する軸索誘導物質と、それを認識する成長円錐膜上の受容体タンパク質との分子反応によって厳密に制御されていることが明らかになってきました。その一方で、生体内では軸索は周囲の物理的障壁を含む複雑な環境に晒されており、その伸長方向が大きく影響を受けていることが指摘されています。しかしながら、従来の化学物質等の小分子を用いた刺激で軸索の伸長方向を操作する手法は、生体内に局所的に投与することが難しいため、これらの影響を解析することができませんでした。すなわち、生体内において軸索の伸長方向を制御し、その挙動と周囲の環境との関連を直接解析するための新たな実験手法の開発が急務とされていました。

当時修士1年だった私は、生体内における軸索の操作手法として光照射を刺激手段として軸索を誘導することが出来ないか考えました。光を用いた刺激は、その照射する範囲・時間を厳密に制御することができ、生体内にも応用可能であるという特徴を持っています。したがって、生体内における軸索の操作手段として、また成長円錐の挙動の解析手段として、光制御法は最適です。そこで私は急速に発展しつつあった光遺伝学的手法の力を借り

ることで、これを実現すべく研究を開始しました。

人工光応答性 DCC の作製

光遺伝学は光制御システムをタンパク質のみで構築することを特徴としており、光によって構造が変化する「光受容タンパク質」をどのように活用するかが鍵となります⁴。私は神経細胞において誘引性の軸索誘導を担う受容体タンパク質 DCC が多量体形成によって活性化することに着目し、光吸収に伴い多量体を形成する光受容タンパク質を利用することで光にตอบสนองして活性化する光応答性 DCC を作成できないか検討しました。植物では光受容タンパク質 Cryptochrome 2 (CRY2) が青色光吸収に伴い核内で多量体を形成することが報告されていたので⁵、これとマウス由来の DCC を遺伝工学技術により融合することで、光応答性 DCC を設計しました。作製した光応答性 DCC をヒト胎児腎細胞に発現させ、細胞外から光を照射したところ、光応答性 DCC が光照射の時間や強度に応じて多量体を形成し、活性化することが確認できました。また光照射を中断すると分単位で多量体が単量体へと解離し、また下流のシグナルもそれに伴い低下することが明らかとなりました。以上の結果は光照射による光応答性 DCC の活性化が可逆的であることを示しています。

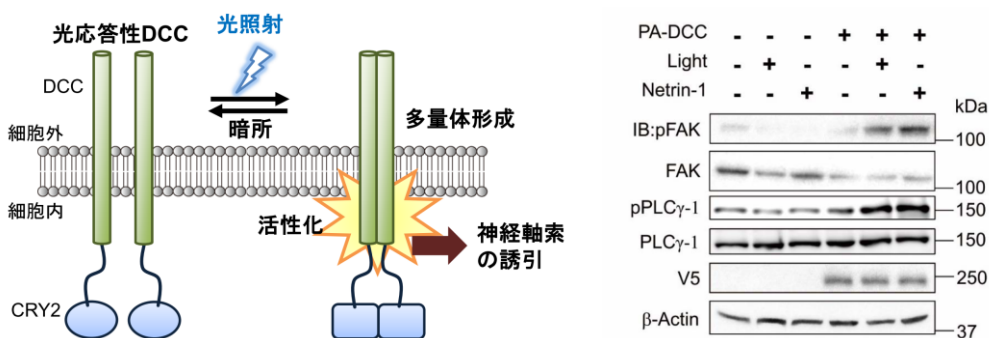


図 1 (左) 開発した人工光応答性 DCC の原理図 (右) 光照射による光応答性 DCC の活性化

光応答性 DCC による軸索の伸長方向の制御

次に作製した光応答性 DCC が本当に軸索伸長方向を制御できるのかを検証する必要性が出てきました。所属していた研究室では軸索誘導実験のノウハウが全くなかったため、当時ケージド化合物を用いて軸索誘導を解析されていた理研 BSI の上口裕之先生の研究室に伺い、光照射を伴う軸索誘導の実験系を立ち上げることにしました。まず、光応答性 DCC の遺伝子をニワトリの胎児から抽出した神経細胞に導入しました。光応答性 DCC を発現している神経細胞の成長円錐の片側に光を断続的に照射したところ、光照射側へと軸索が誘引される様子が観察されました。

さらに、作製した光応答性 DCC が生きて個体内において作動するかどうかを検証するため、線虫を用いて軸索誘導実験を行いました。線虫は身体が透明で、各々の軸索伸長の様子が既に明らかとなっており、生体内での光誘導の検証には最適です。線虫については、東京大学理学系研究科生物化学専攻の飯野雄一先生の研究室にご協力頂きました。まず、軸索誘導能を失った線虫のトランスジェニック株を作成しました。この株に線虫用光応答

性 DCC を発現させ、軸索誘導実験を行いました。発生途中の線虫を麻酔処理し、顕微鏡下で成長円錐の片側に断続的に光を照射したところ、光照射側へと成長円錐が誘引される様子が観察されました。以上の結果より、生きた線虫で軸索を光照射によって誘導可能であることを世界に先駆けて実証しました。

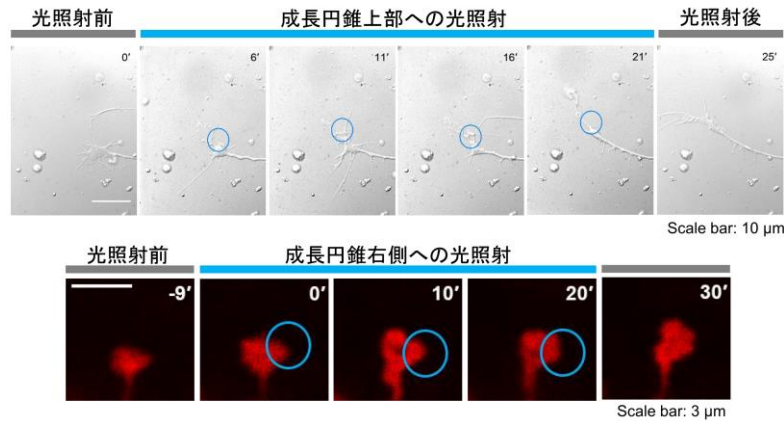


図2 光応答性 DCC を導入した神経細胞の光誘導。(上) 初代培養神経細胞 (下) 線虫体内の神経細胞

光誘導による生きた個体内での成長円錐の挙動解析

今回対象とした成長円錐は、神経索と呼ばれる他の軸索の束に衝突した時、丸い形から神経索に沿って変形することが知られています。これは成長円錐の可動方向が神経索に沿った方向に制限されることが原因だと推測できますが、実際に直接的に証明した報告はありませんでした。そこで、神経索に衝突して変形した成長円錐の縁に場所を変えながら光を照射したところ、神経索に沿った方向に光を照射した場合のみ成長円錐が誘引される様子が観察されました。すなわち、変形した成長円錐では、神経索に沿った方向に可動方向が制限されていることが明らかとなりました。本結果は成長円錐の可動方向が周囲の物理的障壁によって制限されることを示した世界で初めての結果であり、軸索誘導が細胞外の誘導物質だけでなく、周囲の環境によっても制御されていることを示しています。

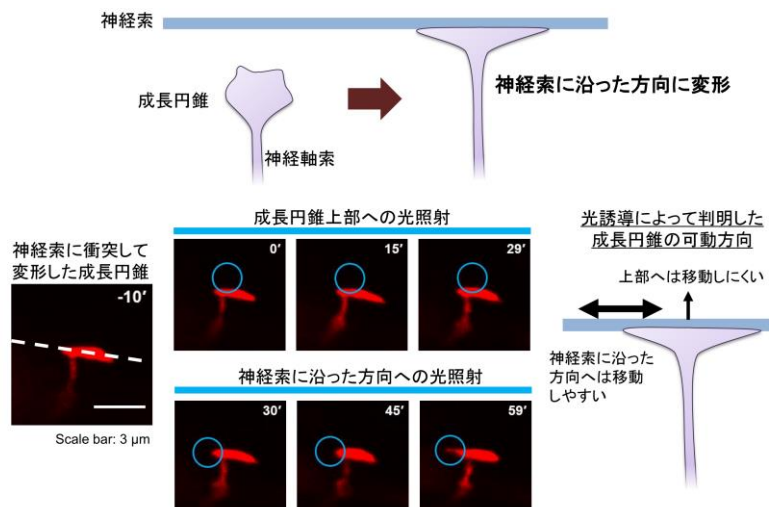


図3 神経索がある場合の光誘導に対する成長円錐の応答

おわりに

かつて蛍光プローブが「光で生命現象を視る」ことを可能にし、バイオロジー研究の世界に革命をもたらしたように、光制御モジュールの登場によって「光で生命現象を操作する」ことが、再び研究のあり方を大きく変えようとしています。今後も光遺伝学的手法が様々な生命現象へと適用され、そのダイナミクスの役割の解明に貢献していくであろうことは疑いありません。一方で、光制御システムの開発という観点からは、私は日々の研究生活の中でまだまだ光遺伝学には達成できていないことが多く、発展の余地が大いに残されていると感じています。今後も私はこの直感を信じて、まずは9月より異動先のアメリカにて、全く新しい形での光制御モジュールの開発研究に取り組みたいと考えています。

参考文献

1. Wu Y. I. *et al.*, *Nature* **461**, 104–108 (2009).
2. Yazawa M. *et al.*, *Nat. Biotechnol.* **27**, 941–945 (2009).
3. Endo M. *et al.*, *Sci. Rep.*, **6**, 23976; doi: 10.1038/srep23976 (2016).
4. Endo M. *et al.*, *J. Photochem. Photobiol. C*, **30**, 10–23 (2017).
5. Más P. *et al.*, *Nature* **408**, 207–211 (2000).

遠藤 瑞己 (えんどう みずき)

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 分析化学研究室 特任研究員

平成 23 年 3 月 東京大学理学部化学科 卒業

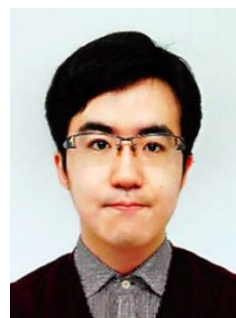
平成 25 年 3 月 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 博士前期課程 修了

平成 25 年 4 月 日本学術振興会特別研究員 (DC1)

平成 28 年 4 月 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 博士後期課程 修了

平成 28 年 4 月 東京大学フotonサイエンス・リーディング大学院 修了

平成 28 年 4 月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京大学 工学系研究科 化学生命工学専攻 生物有機化学研究室
助教
林 剛介

はじめに

大学4年生でアカデミック研究の世界に足を踏み入れてから15年近くの年月が経とうとしています。最近よく思うことは「研究活動の本質は発見と発明の追いかけっこである」ということです。つまり、新しい発見がなされると、その知見を基に新たなテクノロジーが発明され、それによってまた新しい発見が生まれ、というサイクルがあるということです。私はどちらかという「発明」側の人間で、有機化学や遺伝子工学をベースにして生命現象を解明・制御をするための技術開発を好きで行って来ました。学生時代は京都大学と大阪大学にて中谷和彦先生の指導の下、鏡像異性体 DNA (L-DNA) を分子タグとして PCR 産物を標識する研究¹や光応答性人工リボスイッチ創生を目指した RNA-リガンド間相互作用の光操作研究²などを行いました。PhD 取得後ポスドク先である東京大学の菅裕明先生の研究室では、特殊ペプチドを翻訳合成するためのオルソゴナル翻訳系の創生研究³、その後留学先のボストン大学の James Collins 先生の下ではペプチド抗生物質のディスカバリー手法の開発研究を推進しました。その後現職として、東京大学の岡本晃充先生の研究室で学生さんたちと共にペプチド化学や核酸化学を基盤とするバイオテクノロジーの開発研究に従事しています。本稿では、最近我々が特に力を入れて取り組んでいる「タンパク質化学合成法」に関する研究について紹介したいと思います。

エピジェネティクス研究を加速するヒストンタンパク質の化学合成

エピジェネティクス研究とは、狭義には DNA 配列情報以外で、細胞分裂後も継承される分子情報を研究する学問分野のことで、例えば DNA やヒストンタンパク質のメチル化がその分子情報の代表例として挙げられます。最近のエピジェネティクス研究では、細胞分裂後に継承されるかどうかに関わらず、DNA やヒストンタンパク質の多様な化学修飾が細胞の初期化や分化、癌化などの生命現象、特に遺伝子発現にどのように影響を及ぼすのか、を研究対象とするようになってきました。我々は DNA メチル化やヒドロキシメチル化など核酸の化学修飾も研究対象としていますが⁴、ここではヒストンタンパク質を対象とする研究について紹介させていただきたいと思います。

ヒストンタンパク質は、真核生物のクロマチン構造の最小単位であるヌクレオソームの形成に必須のタンパク質であり、DNA が巻きつく 4 種類のコアヒストン (H2A、H2B、H3、H4) とヌクレオソームの外側から結合するリンカーヒストン H1 に大別されます。これら 5 種類のヒストンタンパク質は、メチル化やアセチル化、リン酸化といった翻訳後修飾を受けることで、ヌクレオソーム自体の物理化学的性質 (安定性など) を変化させたり、ヌク

レオソーム上にリクルートするタンパク質の種類を変化させたりすることで、DNA の複製や転写、修復を制御していると考えられています（ヒストンコード仮説と呼ばれます）⁵。しかし、ここで一つ大きな問題があります。それは、その修飾の種類と数が膨大で、どの翻訳後修飾がどのような機能を担うのかについてほとんど明らかになっていない、ということです。ヒストンタンパク質以外の数多くのタンパク質も翻訳後修飾を受けることが知られていますが、ヒストンタンパク質ほど多様な修飾を受けるタンパク質は他に見当たりません。翻訳後修飾の機能や相互関係性（クロストーク）を明らかにするためには、研究対象とする翻訳後修飾が部位特異的に導入されたヒストンタンパク質を調製する必要があります。

そこで我々は、タンパク質化学合成法を使ってこの問題にアプローチすることにしました。タンパク質化学合成法は、ペプチド固相合成で作製したペプチド断片を NCL（Native Chemical Ligation⁶）のようなペプチド連結反応を用いてつなぎ合わせることで全長のタンパク質を得る方法です。ペプチド固相合成で各ペプチド断片を合成するため、翻訳後修飾を受けたアミノ酸など、特殊アミノ酸を簡単に導入することができるのがタンパク質化学合成法の長所です。まず初めに、コアヒストンの一つである H2A の化学合成に着手しました。H2A は 129 アミノ酸からなるタンパク質ですが、全長をいくつかのペプチド断片に分割して合成するかが最初の課題でした。なるべくペプチド連結反応とその後の HPLC 精製の回数を減らして収率を上げるために、3 分割で合成するルートを選びました（図 1A）。ペプチド固相合成によって合成した 40 残基前後の各ペプチド断片は、水に可溶で凝集することもなく、比較的高収率で得ることができました。2 回の NCL 反応をおよび脱硫反応（次の章を参照）経て、天然に存在するヒト H2A と同様の配列を持つタンパク質の合成に成功

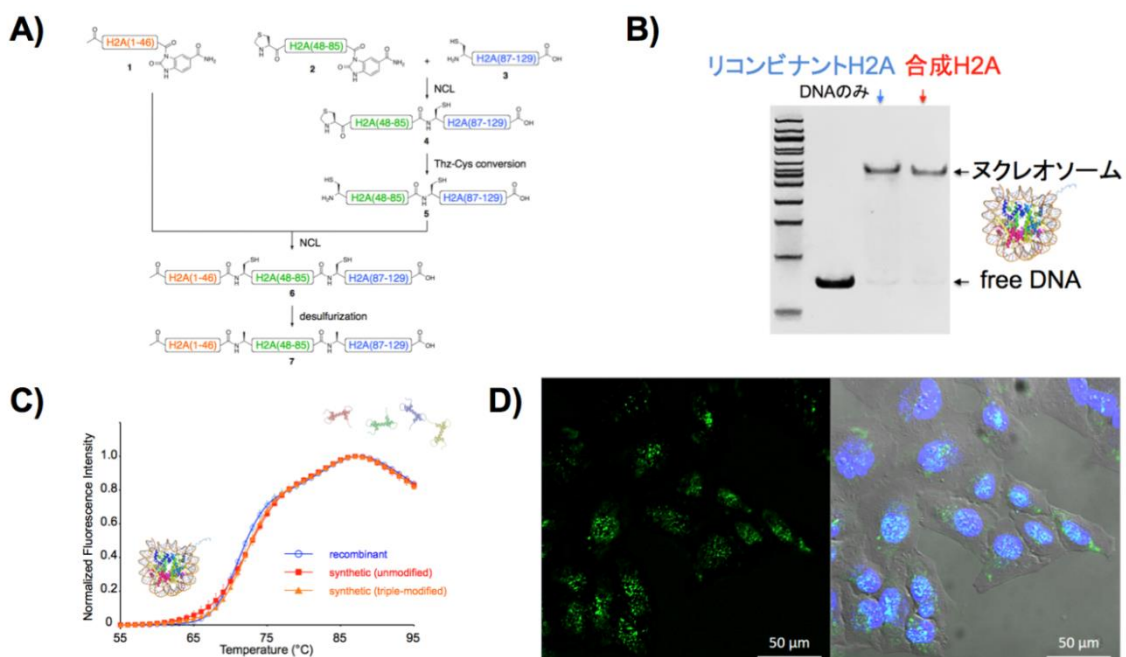


図1 ヒストンH2Aの化学合成とその応用。(A) NCLを用いたH2Aの合成ルート。(B) 合成H2Aを用いたヌクレオソームの再構成。(C) DSF測定によるヌクレオソームの安定性評価。(D) 合成H2Aの細胞内イメージング。

しました。その後 *in vitro* でヌクレオソームの形成を合成 H2A とリコンビナント H2A で比較することで、合成 H2A が同様に機能することを示しました (図 1B)⁷。

このように、H2A の合成ルートの開拓に成功したので、次は翻訳後修飾入りの H2A の合成に着手しました。これまで見つけていたが機能の未知の翻訳後修飾であるセリンのリン酸化、リシンのジメチル化、リシンのアセチル化を同時に持つ H2A の合成を行いました。このような 3 種類別々の翻訳後修飾が導入されたタンパク質は、最先端の遺伝子工学的的手法 (例えば遺伝暗号拡張法など) を用いても作製するのが非常に困難です。3 種類の翻訳後修飾を有する H2A がヌクレオソームを形成することを確認し、その安定性を DSF 解析によって調べた結果、予想に反してこれらの修飾はヌクレオソームの安定性に影響しないことが確認されました (図 1C)。一方、最近の研究で我々は H2A のチロシンリン酸化が一つ入るだけでヌクレオソームの安定性が下がることも見出しています (論文 revise 中)。また、我々のグループでは H2A 以外にコアヒストン H2B およびリンカーヒストン H1 の化学合成ルートの開拓にも成功しており、現在翻訳後修飾の機能解析を進めているところです。

タンパク質化学合成法を使えば、翻訳後修飾だけでなく蛍光色素などの機能性分子の導入も容易に行うことができます。ヒストンタンパク質の生細胞イメージングを行う際には、GFP などの蛍光タンパク質とのフュージョンタンパク質が一般的に用いられますが、蛍光タンパク質の分子量はヒストンタンパク質の約 2 倍あるため、ヒストンタンパク質の正しい挙動が反映されているかに疑問が残ります。そこで我々は低分子蛍光団であるフルオレセインが N 末端に導入されたヒストンタンパク質を化学合成によって作製しました。合成したヒストンタンパク質の細胞導入法が一つ問題になりましたが、最終的には細胞膜を微小ガラスビーズで不安定化させることで目的の生体高分子を細胞質へ届ける「ビーズローディング法」を用いることで、生きた HeLa 細胞の核内から蛍光シグナルを観察することに成功しました (図 1D)。このように化学合成したタンパク質を細胞内へ導入することで、今後様々な細胞機能の解析に利用できると思っています。

化学合成タンパク質に対して機能性分子を簡単に導入する方法

ヒストンタンパク質を化学合成する際に用いたペプチド連結反応 NCL は、システインとチオエステル間の反応であるため、システイン残基が必ず必要になります。しかし、合成したいタンパク質によってはシステインを含まないものや含んでいてもその位置がライゲーションサイトにならない場合が多々あります (実際にヒストンも H3 以外はシステインを含みません)。そこで脱硫反応と呼ばれるシステインをアラニンに変換する反応が重要になります⁸。アラニン残基は、システインに比べて圧倒的に高頻度でタンパク質に現れるアミノ酸であるため、脱硫反応によって化学合成法で合成できるタンパク質の種類は一気に増えました。しかし、脱硫反応は「高い反応性」を持つラジカル反応であり、ある種の蛍光色素や光親和性クロスリンカーなどの機能性分子を分解してしまうことが問題になることがわかってきました。またアルキンやアジドなどの「分子ハンドル」に対しても反応性を示すことから⁹、機能性分子の導入には障壁があったのですが、我々はシリル保護を施し

たアルキンを用いることで、この問題にアプローチしました。アルキンにシリル保護基を導入しておくことで、脱硫反応条件でもアルキンは副反応を起こさずに残ることを示し、またその後の脱硫反応とクリック反応が精製なしで **one-pot** で進行することを示しました (図 2A)。また、保護能の異なるシリル基 (例えば DMES と TBS 基) を外し分けることで、2 種類の異なる分子を標的ペプチドへコンジュゲートさせることにも成功しました。この方法を用いて、精子形成においてクロマチンの構造変化に関わる TP1 タンパク質に FRET ペアである 2 種類の色素を導入し、DNA との相互作用によってタンパク質の構造が変化することを明らかにしました (図 2B)¹⁰。この方法は化学合成タンパク質に反応性の高い官能基を導入する有用な方法になるのではないかと期待しています。

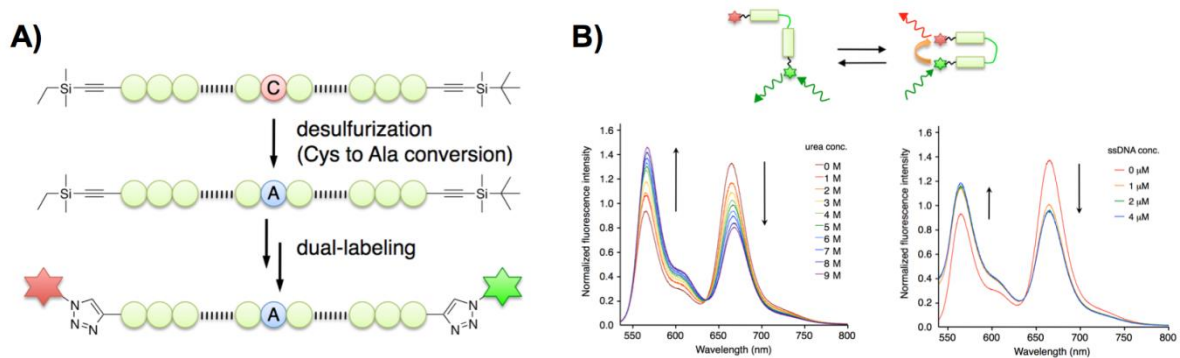


図 2 シリル保護アルキンを用いた化学合成タンパク質への部位特異的修飾法。(A) 保護能の異なる 2 種類の戻り保護基は、脱硫反応に耐え、その後選択的に外し分けることで 2 種類の色素導入が可能となる。(B) FRET ペアである 2 種類の蛍光色素が導入された TP1 の蛍光スペクトル。ウレアによる変性 (左図) と一本鎖 DNA との結合 (右図) による FRET 効率の変化が観察された。

おわりに

タンパク質の化学合成法は、メチル化やリン酸化などの翻訳後修飾だけでなく、蛍光色素やクロスリンカーなどの機能性分子を部位特異的にかつ任意の数導入したタンパク質の作製を可能にする唯一の方法論です。しかし、その合成プロセスは未だに効率の良いものとは言えません。そこで今後はタンパク質化学合成のプロセスを如何に効率化していくか、ということが重要になっていくと思われます。我々の研究室でも現在、複数のペプチド断片を精製することなく連続的に連結するための方法論をいくつか模索しています。20 種類のアミノ酸に縛られない、ポリペプチドが自由に設計・合成できる時代が到来すると、ライフサイエンスの進歩が加速されるだけでなく、これまでにないようなバイオ医薬品が生み出されることが予想され、より豊かな社会の創造へつながると考えられます。自分が作ろうとしているテクノロジーが時代遅れになっていないかどうかを常に自問自答しながら、また「新しい発明は周りの人間の役に立ってこそ価値がある」ということを忘れずに研究を進めたいと思います。最後になりますが、これまでの研究生活を支えていただいた多くの偉大なる先生達や研究室の先輩、同期、後輩に対して感謝の意を表明して筆を置きたいと思ひます。

参考文献

1. Hayashi, G.; Hagihara, M.; Kobori, A.; Nakatani, K. *Chembiochem* 2007, 8, 169-171.
2. Hayashi, G.; Hagihara, M.; Dohno, C.; Nakatani, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8678-8679.
3. *Terasaka, N.; *Hayashi, G. (co-first author); Katoh, T; Suga, H. *Nat. Chem. Biol.* 2014 10, 555-557.
4. Hayashi, G.; Koyama, K.; Shibata, H.; Kamio, A.; Umeda, T.; Nagae, G.; Aburatani, H.; Okamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* 2016 138, 14178-14181.
5. Strahl, BD.; Allis, D. *Nature* 2000 403, 41-45.
6. Dawson, PE.; Muir, TW.; Clark-Lewis, I.; Kent, SBH. *Science* 1994 266, 776-779.
7. Hayashi, G.; Sueoka, T.; Okamoto, A. *Chem. Commun.* 2016 52, 4999-5002.
8. Wan, Q.; Danishefsky, SJ. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007 46, 9248-9252.
9. Qi, Y.; Chang, H.; Pan, K.; Tian, C.; Zheng, J. *Chem. Commun.* 2015 51, 14632-4-14635.
10. Hayashi, G.; Kamo, N.; Okamoto, A. *Chem. Commun.* 2017 53, 5918-5921.

林 剛介 (はやし ごうすけ)

東京大学大学院工学系研究科

化学生命工学専攻 岡本晃充研究室 助教

2004年3月 京都大学工学部工業化学科 卒業

2006年3月 京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻 修士課程修了

2009年3月 大阪大学大学院理学研究科化学専攻 博士課程修了 (学振 DC1)

2011年2月 東京大学先端科学技術研究センター 博士研究員 (学振 PD)

2012年5月 ボストン大学工学研究科 博士研究員 (学振 PD および海外学振)

2012年6月 現職



◆ 海外の研究室から ◆

Jeffrey Cheah School of Medicine & Health Sciences

Monash University Malaysia

守屋 彰悟

マレーシアの Monash University Malaysia へ 2010 年 4 月に赴任し、現在、Senior Lecturer として勤務しています。気がついたら 7 年もこちらで勤務していました。今回はマレーシアでの研究生生活の一部をご紹介します。

マレーシアと聞いて皆さんはどのようなイメージをお持ちでしょうか。近年、ニュース等でマレーシアのことを聞くことも多くなっているものの、タイ、シンガポール、インドネシア等の近隣諸国と比べると知名度はいまいちではないでしょうか。マレーシアは日本との関係は深く、ルックイースト政策といって日本等のアジアの先進国を成功モデルとして行った政策があったり、多くの日系企業がマレーシアに工場や事務所を持っています。マレーシアはマレー系、中華系、インド系マレーシア人等が混ざり合った多民族国家であり、主要言語はマレー語なのですが、それ以外にそれぞれのルーツの言語が話せ、さらに都市部では多くの人が英語も話すため、ほとんどのマレーシア人はマルチリンガルです。マレーシアでは公立の小学校ではマレー系、中華系、インド系の小学校があり、ここではそれぞれのルーツの言語、マレー系はマレー語、中華系は中国語（マンダリン）、インド系はタミール語を主に使って授業を行います。ところが、中学に入ると基本的にマレー語が基本になり、大学では英語が授業の基本になります。そのような環境がマルチリンガルになる素地なのかなと思っています。マレーシアはイスラム教を国教としていますが、それ以外の宗教（ヒンドゥー教、仏教等）も尊重しており、マレーシアの祝日はイスラム教の祝日の他にヒンドゥー教や仏教の祝日もあり、さらにキリスト教の祝日、クリスマスも祝日になっており、それぞれのルーツや宗教を尊重してそれぞれが生活していることを実感します。そういうことが影響しているのか、イスラム教を国教としているものの、アルコール類は簡単に手に入ります（公の場では禁酒ですが）。また、マレーシアには西洋の学問への抵抗が少なく、古くから西洋の学問を取り入れていたことからイスラム国家の中で最も西洋化されている国という人もおり、西洋の学問を学ぶためにイスラム国家から留学に来る学生が多いのも特徴的です。

Monash University Malaysia は首都のクアラルンプールに隣接したスランゴール州に位置しています。Monash University はオーストラリアの大学ですが、Monash University Malaysia はそのマレーシアキャンパスになります。マレーシアの他には南アフリカ、イタリア、中国、インド等世界中にキャンパスがありますが、Monash University Malaysia はその中で唯一の総合大学であり、7 つの学部（School of Arts and Social Sciences, School of Business, School of Engineering, School of Information Technology, Jeffrey Cheah School of Medicine and Health Sciences (JCSMHS), School of Pharmacy, School of Science）をもっていま

す。学生はマレーシア人が多いものの、近隣の国々、インド、バンガラディッシュ等の他に、アフリカからも来ていたり、オーストラリアの Monash University と単位の互換ができるので、交換留学という形でオーストラリアからも学生が来ており、キャンパス内を歩くと非常に国際的な空気を感じます。また、私が赴任した 2010 年当時、日本人はスタッフしかいなかったのですが、近年、日本人の学部生、大学院生も増えてきていると聞いており、日本での認知度も高まっているのかなと感じています。Monash University Malaysia で得られる学位はオーストラリアの Monash University で得られるものと同じ学位である一方、オーストラリアに比べ授業料や生活費が安いなどのメリットから選ばれているのだと思います。また、JCSMHS は卒業するとマレーシアとオーストラリアの両方の医師免許をとる資格が得られるということで、学生は卒業後、オーストラリアで研修を行ったり、オーストラリアで医師として働く人も多いようです。一方授業ですが、自然科学系の学部では授業を受けるだけでなく、アクティブ・ラーニングというのでしょうか、課題に対して自主的に学習することが求められており、私も含めた教員はそのためのサポートが求められます。例えばいくつかの課題についての総説をグループで書くというようなものです。教員は各グループにつき、総説の作成の補助をします。そのため、学生は授業の無いときにもそのような課題をこなさなくてはならず大変だと思いますが、デジタルネイティブ世代だからか、Google doc 等でファイルを共有して各自時間のあるときに担当の部分を書き込んだり、コメントを入れ合ったりして効率的に進めているようです。

私は JCSMHS 内にある Brain Research Institute (BRIMS) に所属しています。前職は日本メーカーで開発業務を行っていたのですが、私の恩師(北海道大学 浦野明央名誉教授)より BRIMS で分子生物学の知識を持った人間を探しているから応募してみればと勧めていただいたことがきっかけとなり赴任することになりました。現在、BRIMS では Ishwar S. Parhar 教授の下、アカデミックスタッフが 4 名 (Associate Professor 1 名、Senior Lecturer 3 名)、プロフェッショナルスタッフが 8 名、学生が 10 名程度所属しています。プロフェッショナルスタッフは日本でいうところの技官や秘書に当たると思うのですが、8 名のうち 6 名が研究の補助を行っています。BRIMS ではそれぞれのアカデミックスタッフが得意とする技術を担当し、お互いに技術的なサポートをしあいながらそれぞれの研究を行っています。近年、さまざまな技術が複合的に求められていますので、近くに技術に詳しいスタッフがいることで技術的な障壁を乗り越えるための議論や試行錯誤がしやすい組織体制かなと考えています。学生たちは指導教官から研究テーマについては直接指導を受けますが、技術的な問題が出てくると指導教官の他に、それぞれの技術の担当スタッフのところにも相談に行きます。

BRIMS では名前の通り脳に関する研究を行っていますが、脳は複雑な臓器でニューロン間の相互作用やグリア細胞とニューロンの相互作用などの細胞間のネットワークが重要なため、*in vivo* での解析が有効となります。そこで BRIMS では主にモデル動物を使った研究を行っており、マウス、ラット、ゼブラフィッシュ、ティラピアが使われています。マウス、ラットはヒトに近いモデル動物であることから広くモデル動物として使われてい

ますが、母親は子供の面倒をみることから親子関係の研究に使われたりしています。ゼブラフィッシュは脳も含め基本的な構造はヒトと近いこと、卵から孵化した直後は体が透明なため、脳などの臓器を生きた状態で観察できる、2光子励起顕微鏡等を用いることで生きている動物のニューロンの活動を検出できるなどの利点を備えています。さらに、ゲノム情報が使え、CRISPR-Cas9等を用いた遺伝子改変等の方法が確立していることから遺伝子の機能を調べるには有益なモデルと考えています。ティラピアは社会性を持っており、強さによって階層ができることから社会的ストレスの影響を調べるモデルとしても使う事が可能です。一方、単一の細胞を調べたり、遺伝子の機能を解析するためには *in vitro* の系が有効になることもあることから培養細胞用の設備も有しており、更に最近、iPS細胞を用いた研究プロジェクトを立ち上げるため、iPS細胞用の実験設備を導入し、iPS細胞の導入も進めています。BRIMSでは各研究員がそれぞれの研究の目的にあったモデル動物を使って研究を進めています。

また、研究内容ですが、脳疾患（鬱、依存症、自閉症、神経変性疾患等）を対象にしており、それぞれのアカデミックスタッフがそれらの疾患についての研究を進めています。私は老化と神経変性疾患を主に研究対象としています。老化はすべての人が迎えるもので避けて通ることはできません。現在、健康寿命とって日常生活が制限されることなく生活できる期間を長くすることが重要視されています。老化に伴い健康寿命を脅かす要因が増えてきますが、そのうち、脳内で起こる変化に起因するものも多くあります。そのため、脳内の老化のメカニズムを解明することにより、健康寿命を延ばすためのヒントが得られると考えています。一方、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患は広く知られ、また、その症状もよく知られているのに対し、その発症メカニズムが解明されておらず、実際、アルツハイマー病では薬の治験が効果なしとして中止になったりしています。そのため治療法は対症療法によって症状を緩和することのみが行われています。神経変性疾患は老化が最大のリスク要因であり、今後、世界的な高齢化によってその患者数は増加することが予想されており、神経変性疾患の治療法の確立は高齢化社会へ向けて重要な案件と言われています。老化がリスク要因であることから老化のプロセスが神経変性疾患の発症メカニズムに何らかの関与を行っていると考えられることから、脳の老化に関する遺伝子の同定、それらの遺伝子の機能解析、さらに、神経変性疾患との関連などについても研究を進めています。基本的に私はゼブラフィッシュを使っており、遺伝子改変ゼブラフィッシュを作製するなどして研究を進めています。

マレーシアでの研究環境ですが、研究費については国立大学、私立大学、国の研究所でとり方が少し違うようです。国立大学には国から研究費が大学ごとに直接振り分けられるようです。各大学はそれを学内の競争的資金として各研究者に振り分けるようになっているようです。それとは別に各省庁が持っている競争的資金に応募して研究費を獲得することもできます。国の研究機関ではその主管省庁が持っている研究資金を研究機関内で競争的資金として各研究者に分けているようです。私立大学では基本的に各省庁が持っている競争的資金へ応募して研究資金を獲得することが国内の研究資金を獲得するほど

唯一の手段になります。Monash University Malaysia は私立ですので、毎年時期になると応募書類を作成しています。日本では文部科学省にあたる Ministry of Higher Education と科学技術庁にあたる Ministry of Science, Technology & Innovation が主に競争的資金を準備しており、年に一回か二回募集がかかります。大体決まった時期に応募がかかるのですが、時期が1, 2か月変わることと、結果がいつわかるか決まっていない（審査に一年以上かかったこともありました）ことなどは南国っぽいと感じる部分です。Monash では海外の競争的資金への応募も推奨されており、アメリカの NIH の競争的資金への応募する研究者もいますし、イギリスの統治下にあった国限定でイギリスが競争的資金を募集しているものもありそちらに応募している人もいます。また、試薬類は当然ですが、日本や他の国で使っているものと同じです。近年、日本の試薬メーカーの製品の取扱いが徐々に増えてきており、代理店の営業の人からマレーシアは日本で学位を取った先生が多く、使い慣れている日本の試薬メーカーの取扱いを望む声が多いんですと言われました。留学生の受け入れの拡大はこういうところにも影響を及ぼすのだと感心しました。また、インターネットが普及した現在では殆どの論文はオンラインで取ることもできますし、一定水準以上の研究は世界中どこでもできるようになっているのではないのでしょうか。

マレーシアで研究生活をして感じることは多様なバックグラウンドを持った人たちが多いため、日本では思いもしない状況を経験することが多々あります。赴任当初は戸惑うことも多かったですが、最近では多様な状況に対して理解ができるようになったかなと思っています。東南アジアという経済発展が目覚ましい環境の中で得られる刺激と共に貴重な経験をしていると実感しています。

<謝辞>

この原稿の執筆の機会をいただいた産業技術総合研究所の中村史先生にお礼を申し上げます。また、BRIMS へ来るきっかけを作っていただいた北海道大学 浦野明央名誉教授にもお礼を申し上げます。最後に私の受け入れを決めていただいた Ishwar S. Parhar 教授並びに公私に渡りサポートをいただいている BRIMS メンバーには深く感謝いたします。



Monash University Malaysia キャンパス。



研究室メンバー。前列左から4番目が Ishwar S. Parhar 教授、2列目1番右が著者。BRIMS にはスタッフ、学生合わせて日本人が6名在籍しています。

◆海外の研究室から◆

中国科学院過程工程研究所生化工程国家重点室 (State Key-Laboratory of Bio-chemical Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences)

馬 光輝 研究員 (Professor Guanghui Ma)

略歴：

私は 1984 年に中国教育部派遣学部留学生として日本に渡り 17 年半の長い留学と研究生活を始めた。1984-1988 年に群馬大学工学部繊維高分子工学科に留学し、卒業後に東京工業大学工学研究科高分子工学専攻に入り 1990 年に修士、1993 年に博士学位を取得した。1994-2001 年に東京農工大学工学部物質工学研究科、後に大学院生物応用システム工学研究科の助手として勤めた。2001 年に中国科学院の“百人計画”および中国自然科学基金 Distinguished Young Scientists プログラムに入選し、7 月より中国科学院過程工程研究所の研究員 (Professor) として研究室を立ち上げ、現在に至る。2002 年より生化工程国家重点室の副主任、2012 年より主任を務め、2005-2013 年には過程工程研究所の副所長を務めた。

日本での留学および研究生活：

33 年前に私が初めて日本の土を踏んだ時はまだ 19 歳で、母国の現代化のために日本で知識を学ぼうという志で一生懸命勉強した。よく覚えているのは群馬大学一年生一学期目の期末試験の成績は一科目のみ A-、ほかは全部 A であった。四年生の頃から新井幸三先生の研究室に配属され、初めて研究というものを知った。新井先生の教えは今もよく覚えており、今は自分もよく学生に使う言葉は“研究というのはテーマよりも研究の方法を学べ”だった。四年生のテーマは羊毛やヘア (Hair) のケラチンの橋かけ構造について研究し、その時の研究結果は先生に最終的にまとめていただき、私の最初の投稿論文となり、自慢の研究となった。その間、先生がなぜ羊毛並びに Hair の構造を研究し始めたかを語っていただいた時、研究とは縁のある人しか良い研究ができないことを分かりはじめた。群馬大学四年間の勉学で悟ったことが、私のいまを導いたと理解している。つまり、高校まで受験のために殆ど遊ぶことがなく、一生懸命に勉強して良い成績を取ったが、勉強そのものは決して好きな方ではなかった。しかし、群馬大学に留学した期間、図書館で好きな本を自在に読めたこと、研究でわからなかったことが膨大な論文と書籍を探して自分自身を納得させたこと、そして勉強そのものを好きになれたこと、興味を持てる研究に出会えたことが、すべてのはじまりではないかと思った。

日本で最初に生活を体験できた土地が群馬であったことは本当に良かった。大家さん、周りの住民は素朴で大変親切にしてくださり、先生やクラスメートも生活の悩みまでよく相談に乗ってくださった。海外生活に慣れない自分には本当に助かった。

修士から東京工業大学の福富たかし教授の研究室に入り、高分子微粒子の研究世界に出会った。テーマは高分子微粒子と秩序構造体の調製および応用で、博士論文の題目は“ミ

クログルの合成と構造体の構造に関する研究”だった。今から思えば、本当に先端的な研究テーマであり、あの頃は Nano や Self-Assembly などの術語はまだ流行っていなかった。私の研究内容は数十 nm から数 100nm のゲル粒子を作製し、粒子が規則的に配列する構造体を調製し、さらに色々な応用を試みることでした。Nano や Self-Assembly などのキーワードをもっと使って投稿していたら、きっと注目されたのだろう。私の研究成果は粒径の揃ったポリピリジンの微粒子を 10nm-700nm の間で制御し、さらに、微粒子を用いて一成分の粒子が規則的に秩序構造体、およびポリピリジン粒子とポリスチレン粒子の二成分粒子が規則的に配列する秩序構造体をうまく調製した (図 1)。最も記憶に残ったのは、粒径の

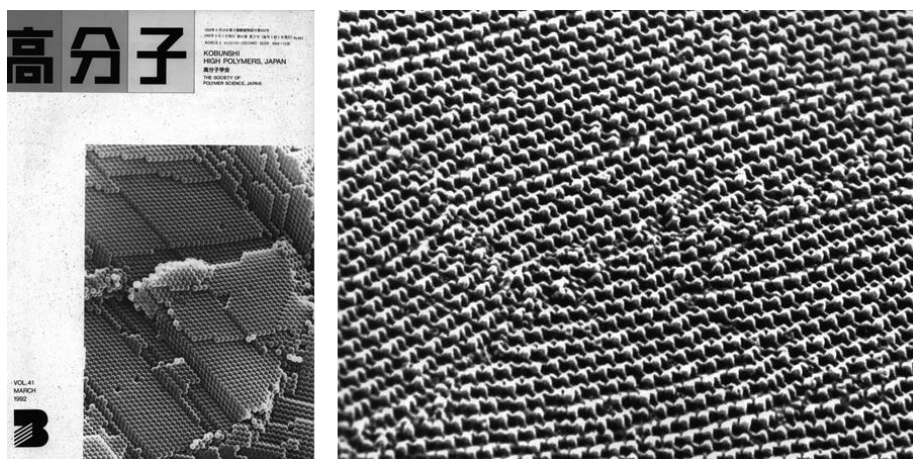


図 1 左：一成分微粒子の秩序構造体（高分子会誌の表紙に採用）；右：二成分微粒子の秩序構造体

揃った粒子がずっと調製出来なかったこと、二成分の粒子を混ぜたら規則的に配列してくれなかったころ、食事の時に粒の大きさが揃ったイクラを見て実に羨ましかったことを覚えており、そしてイクラはいまも自分の好物である。とうとうある日、電子顕微鏡の下に奇麗に揃った粒子が現れ、本当に興奮を覚え、その日の夜、夜中に目が覚めたら電子顕微鏡写真を取り出して何度も何度も見てひとりで喜んでいた。このような感動があったからこそ、私は研究を生涯の仕事にしたと思う。

1994 年により、東京農工大学の尾見信三先生の助手となったお陰で、微粒子の研究を続けることができた。ナノ粒子のほかに、粒径の揃ったマイクロサイズの粒子を作製する研究を始めた。従来の攪拌懸濁重合法やシード (Seed) 膨潤法の代わりに新しい方法を開発して粒径の揃った様々の粒子の作成に成功した (図 2)。例えば、用途に応じて、表面に官能基をもつポリスチレン粒子、様々な複合粒子、生分解ポリ乳酸粒子などを作成した。さらに中空、単穴、亜鈴状、ゴルフボール状、多孔質など様々な粒子の形態を制御できた。実に美しい微粒子の作製を楽しんでいた。

中国に帰国後、中国科学院過程工程研究所生化工程国家重点実験室にての研究：

種々な粒子の作製を楽しむ一方、実用可能な、特にバイオ関連の応用に使える素材の開発を始めた。

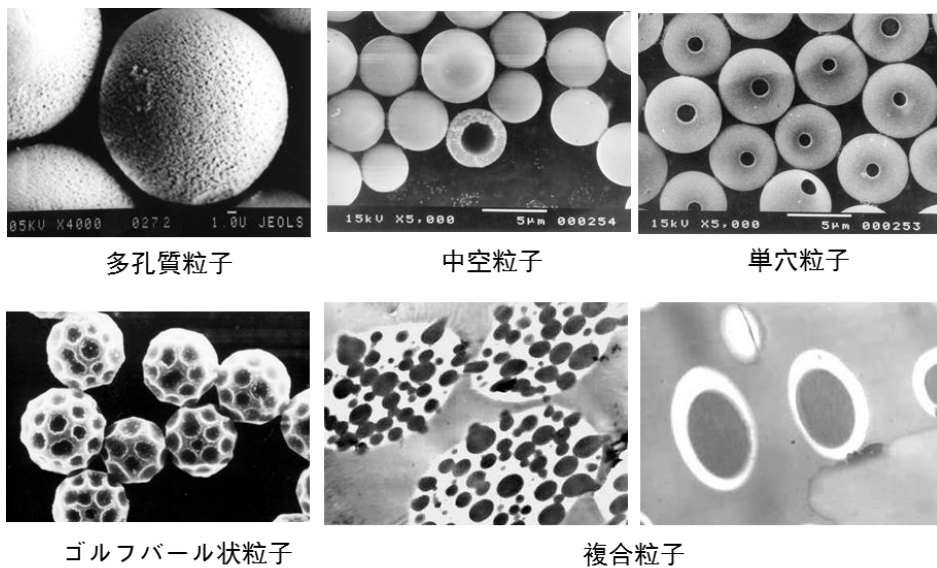


図2 種々の形態を示し、粒径の揃ったミクロンサイズの粒子（電子顕微鏡写真）

1996-2000年の間に中国の研究所に数回招聘され、生物化学工学分野の若手研究者の国際学会で招待講演をした。当時招聘された理由は、私が研究している微粒子が生物技術分野に大いに需要があると言われた。当時、中国の生物分野の研究者は通常商品の微粒子を購入して研究を行っていたので、これ以上の Innovation は限りがあり、微粒子の設計と作製を生物分野の応用研究と一体化できれば、大きく発展できるだろうと考え始めた。特に、2000年末に中国科学院過程工程研究所が主催する学会に参加する際に、当時の李所長、蘇副所長兼生化工程国家重点実験室主任のお誘いがある中国に帰国する決心をした。帰国後の研究目的と進行方向は最初から非常に明確で大変助かり、2001年に帰国してすぐ、生化工程国家重点実験室所属の自分の研究室を立ち上げた。

中国科学院は国の研究機構で、100以上の研究所を有し、全国に配置させている。過程工程研究所（元化工冶金研究所）は北京に位置し、1958年に設置された。生物技術の産業化を実現するために、化学工学の理論を用いて生物反応法による製品の生産過程を指導する必要があるため、90年代の初めに生化工程国家重点実験室が設けられた。生化工程は生物反応、分離精製、生物製剤過程から構成されている。何れの過程においても微粒子が必要であり、例えば、細胞培養に用いるマイクロキャリア、タンパク質分離精製用のカラム充填剤、ペプチド薬品の徐放性製剤などが挙げられる。したがって、重点研究室に入ってから念願の微粒子の応用研究ができ、さらに企業と共同で実用化に用いることもできた。例えば、生物分離分野においては均一粒径のアガロース粒子の作製方法を開発した(図3)。粒径が均一なので、従来の攪拌分散法で調製した非均一な商品化粒子よりも優れたタンパク質分離性能を示し、かつ分離速度も高めた。タンパク質分離研究の蘇教授と共同で様々なタンパク質分離プロセスを開発でき、企業で応用された。アガロース粒子の製品を数十種類開発でき、ベンチャー会社 Senhui Microsphere Technology (Suzhou) Co., Ltd.によって製品化され、すでに300以上の研究機構と会社に用いられた。小粒径のアガロース粒子の作製

方法は海外の企業によって製品化され、すでに世界市場で売り出された。生物製剤分野においては、粒径の均一なマイカルカプセルの調製方法を開発し、従来の攪拌調製法に存在する再現性の悪さ、篩分けによる薬品の浪費などの欠点を克服できた（図4）。数種類のタンパク質/ペプチド注射用徐放製剤を企業として共同開発中である。さらに粒子が均一だけでなく、粒径を自在に調節できるので、粒径、粒子形態が如何に応用結果に影響を及ぼすかという定量的な研究が初めて可能になった。例えば、インスリンの経口剤として薬を包含する微粒子を調製し、粒径と粒子形態が血糖値の降下に大きく影響を及ぼすことを明らかにし、中が中空、壁が多孔質である粒子が最も効率よく血糖値を下げる現象を発見した。

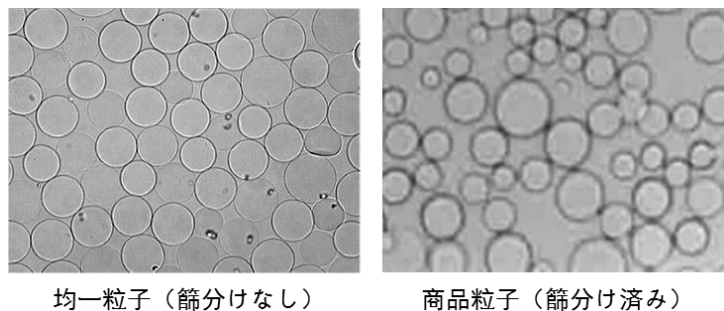


図3 調製に成功した均一アガロース製品と輸入商品の比

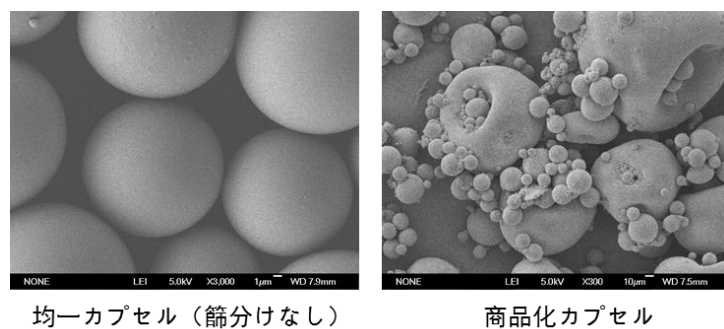


図4 調製に成功した均一徐放性カプセル製品と輸入商品の比較

最近の十年間において微粒子をワクチン製剤の応用に精力的に研究して、良い基礎研究結果と応用研究の結果を得た。抗原自身の抗原性が弱い場合は、**Adjuvant** を添加して免疫応答を高める必要があり、近年までアルミニウム塩が用いられてきた。しかし、アルミニウム塩は体液性免疫応答を高めることができるが、細胞性免疫応答を高められない。本研究室は様々な粒径、表面特性及び形態を有する微粒子を設計して、**Adjuvant** として用いた結果、細胞性免疫応答を顕著に高めることができたので、企業や病院などと共同でB型肝炎、ガンの治療用ワクチンを開発しているところである。さらに、二次元粒子、細菌骨格粒子を設計し、ガンの治療性ワクチンの**Adjuvant** として用いて、顕著な治療効果を示した。

終わりに

日本で 17 年半留学と研究を経験し、ナノ-微粒子作製の基礎研究に巡り合えた。2001 年帰国してから、生化工程国家重点室（図 5）で研究室を持ち、生物技術の応用に適合したナノ-微粒子を設計、調製、さらに量産し、応用に成功した。さらに微粒子が生物分野における応用に関する基礎研究結果を多数、Nature Communication、J Am Chem Soc、Adv Materials、Biomaterials、J Control Release などの雑誌に質の高い論文を発表することができた。研究室は最初の修士学生二人から現在 80 人ほどの大きな研究チームに成長して（図 6、一部のメンバー）、今後も良い研究ができるように頑張っているところである。いまでも、日本と中国の両方で経験した研究の道が正しかったと思い、そして高分子微粒子と出会った縁に心から感謝している。

中国では、応用から科学問題を見つけて基礎研究し、そして基礎研究の成果を実用させるような研究策略を取っている。お陰様で研究結果が実用でき、研究を一層楽しむことができるので、これから日本の企業、研究機関と力を合わせて、是非これまでの研究結果を広げることができたら素晴らしいことだと期待している。



図 5 生化工程国家重点室

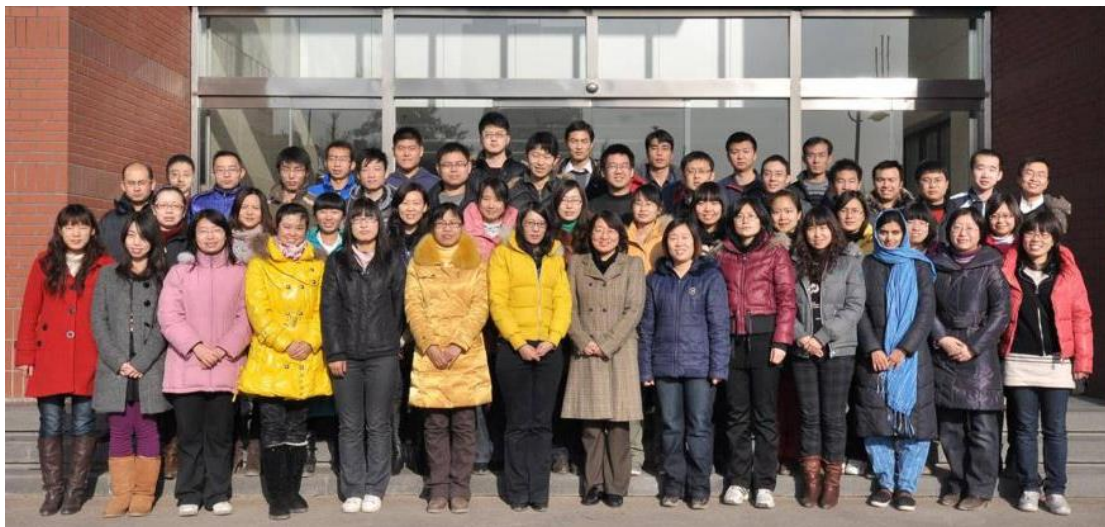


図 6 本研究グループ写真

◆学会活動報告◆

第 43 回国際核酸化学シンポジウム
The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016
(ISNAC 2016)

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科
和田 猛

第 43 回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC 2016) は、2016 年 9 月 27 日～29 日の日程で、くまもと森都心プラザ 5 階プラザホールにおいて開催されました (実行委員長: 井原敏博 熊本大学教授)。国際核酸化学シンポジウム (以下 ISNAC) は核酸化学を主題とする世界最大のものであり、国際会議となる以前を含めると 40 年以上の長い歴史を有し、日本の核酸化学研究を世界レベルのものとするのに大きく貢献してきました。特徴としては、各学会で個別に活動している幅広い分野の第一線の研究者が学問領域の枠を横断的に超え、一堂に会して成果を発表・討論する場となっていることがあげられます。本シンポジウムでは、基礎研究から医薬応用研究に至る幅広い主題に関して、新機能を持つ核酸関連分子の化学合成、核酸関連バイオテクノロジー、核酸構造に関する物理化学的研究、機能性核酸の生物機能・医薬応用に関する研究など核酸化学に関する重要な分野における最新の成果が発表されました。日本を含む 11 カ国から約 300 名の参加者があり、10 件の招待講演 (海外 9 件、日本 1 件)、35 件の口頭発表、および 121 件のポスター発表から成るプログラムが 3 日間で実施されました。恒例に従って、核酸化学研究に携わる若手研究者の登竜門としての位置付けが確立している ISNAC Outstanding Presentation Award for Young Scientist in 2016 と ISNAC Outstanding Poster Award in 2016 の審査も厳正に行われ、それぞれ、2 名、4 名が授与されました。

次回の ISNAC 2017 (<http://web.apollon.nta.co.jp/isnac2017>) は、東京理科大学葛飾キャンパス (東京都葛飾区) において、2017 年 11 月 14 日～16 日を会期として開催予定です。本年、新たに日本核酸化学会の設立が予定されており、本会はその記念すべき第 1 回年会も兼ねています。ぜひ部会員の皆様には奮って参加いただき、核酸化学についての有意義な時間となっていただければ幸いです。



ISNAC 2016 におけるポスターセッションの様子

6th International Meeting on Quadruplex Nucleic Acids

東京農工大学大学院 工学研究院 生命機能化学部門
助教 塚越 かおり

International Meeting on Quadruplex Nucleic Acids は隔年で開催される国際会議で、グアニン四重鎖 (G-quadruplex; 以下 G4 と省略) や i-motif といった Non-canonical な核酸構造にフォーカスした大変 Specific な学会です。今年は 5 月 31 日から 6 月 3 日までの期間、チェコ・プラハで開催されました。参加人数は 300 名程であり、キーノートレクチャーを含め 48 演題の口頭発表が一つの会場で行われました。本邦からは甲南大学 FIBER の杉本直己先生がキーノートレクチャーでご登壇されたほか、京都大学の杉山弘先生が最新の研究成果を報告されました。皆で口頭発表に集中した後は、文字通り夜からポスターセッションが開始されます。200 枚近いポスターがこれまた一つの大部屋に貼り出されていて、ポスターの掲示順が研究カテゴリーでの区分けでなく氏名順の並びであったので、会場を巡回する必要がありました。しかし、そのおかげで自分の分野外のポスターに数多く出会えたのは良かったと思います。ポスター発表は 21 時過ぎまで予定されていましたが、Welcome dinner や Wine-Cheese party が並行して催されていたので食事には不自由しませんでしたし、日の入りの時間が 21 時半と遅く外の様子がいつまでも明るかったこともあり、時間を忘れて議論を行うことができました。

口頭発表では G4 の立体構造・応用・生物学的機能の観点から様々な研究演題が集まり、いずれのセッションでも活発な質疑がなされました。G4 は一本鎖 DNA が形成する構造の一つであり、テロメアに含まれるリピート配列である TTAGGG 配列の 3 連のグアニンが 4 セット集まり、四重鎖を形成する構造が有名です。G4 はプロモーターに存在することも知られているほか、アプタマーのスキャフォールドとしても使われています。最初のセッションでは、NMR で解かれた様々な G4 の構造解析について発表がありました。不連続なグアニンが形成する G4 構造や、アデニンが G4 平面の形成に寄与する構造がゲノム配列中から発見され、G4 が形成する構造の多様性に改めて驚かされました。いずれの内容も Nat. Commun. や Nat. Chem. Biol. などのハイインパクトジャーナルに掲載されており、注目度の高さが伺えます。テロメアに含まれるような G4 構造は、もはや“Canonical な” G4 構造と言えるのかもしれませんが。そしてゲノム中の G4 はテロメアやがん遺伝子プロモーターに含まれることから、G4 の制御は創薬戦略として着目されています。構造解析のセッションに続いて、G4 特異的なリガンドの開発・応用に関するセッションが行われ、薬剤としてのリガンドの効果や *in vivo* において G4 の機能を探るプローブとしての応用研究について報告がありました。

筆者はアダマー開発から G4 研究に足を踏み入れたため、言うなれば G4 user であり、本学会では G4 リガンドを G4 形成アダマーの構造制御に応用する手法について発表いたしました (Chem. Comm. 2016)。この学会では筆者の様な G4 user は多くありませんが、それでも Nanotech & Biotech の口頭発表では 8 演題の発表がありました。筆者が特に印象深かったのは、ペルオキシダーゼ活性を有する Hemin 結合アダマーの発見で知られる Dipankar Sen 博士のキーノートレクチャーです。Sen 博士は電子供与体にチロシンを用いた場合、Hemin 結合アダマーが優れた酵素活性を示すことに注目していました。ビオチン化チラミドと Hemin を細胞内導入することで、ゲノム中 G4 の選択的ビオチン化ができると着想し、新たな G4 fishing の手法とすべく開発中とのことでした。論文掲載されていない最新のデータの紹介であり、まさに直近の研究内容の報告に対し様々な質疑が展開されていました。最終日に向け、G4 biology へとセッションの内容が移っていきましたが、生体内に存在する G4 と酸化ストレスや神経変性疾患との関連を示す興味深い発表がなされました。やはり今後も生体内の G4 を正確に解析する技術の開発が必須だと強く感じました。

最後に総括しますと、本国際会議にはトップランナーの若手研究者・PI が G4 をキーワードに集っており、G4 研究に携わる人は是非とも参加すべき学会であると感じました。また、G4 を最初に報告した (PNAS, 1964) 米国 NIH の Martin Gellert 博士のご講演が予定されていましたが、残念ながら体調不良でご欠席なさっていました。2 年後、お話を拝聴できる機会があると信じています。次の会場については募集中とのことですので、ご興味のある方はこまめな情報収集をお勧めいたします。



(写真) 学会会場から Gara Dinner 会場へ向かう Special トラムの写真です。プラハではトラムが観光や通勤・通学の足であり、路線は数字またはアルファベットで表示されています。

オーガナイザーからこのトラムには“G4”の表示がありますとアナウンスされた際には、学会参加者一同で盛り上がる一幕もありました。

◆編集後記◆

まず、年度内2回の発行という目標を達成できましたことを、お忙しい中ご執筆頂きました著者の皆様に深く感謝申し上げます。

巻頭言では部会発足依頼 20 年に渡り幹事を務めてこられたアジア細胞医療学会理事長下坂皓洋先生に、ご執筆をお願いいたしました。細胞医療という分野創成の歴史を綴って頂いた上で、研究とはどのように推進すべきかという根本的且つ厳しい問いかけを頂きました。昨今バイオテクノロジー領域で AI をどのように活用するかについては関心が集まる場所かと思いますが、今回の先端研究ウォッチングでは阪大三宅淳先生にディープラーニングに関して先鞭をつけるご自身の研究成果をご解説頂き、ディープラーニングが提供する情報とは何かについて深い洞察を語って頂きました。若手研究者からのメッセージでは、春季年会優秀講演賞を受賞された鳥取大稲葉先生、東大遠藤先生、東大林先生に執筆して頂きました。皆さんが研究に対するしっかりしたビジョンを持っていることが文章から伝わってくるかと思えます。今回、海外の研究室からでは、アジアを中心として企画し、マレーシアで活躍される守屋先生、日本で研究を学び現在は中国に戻られ活躍されている馬先生からの原稿を掲載しました。また学会活動報告では、東京理科大和田猛先生より、11月に東京で開催される国際核酸化学シンポジウムと今年度より学会として発足する日本核酸化学会のご紹介をして頂きました。ご興味ある方はふるってご参加頂ければと思います。最後に、各種研究会、国際会議からでは東京農工大の塚越先生に **6th International Meeting on Quadruplex Nucleic Acids** をご紹介頂きました。同会のアクティブな様子がありありと伝わるレポートに次回の参加を検討される方もいらっしゃるのではないのでしょうか。

さて、次号 Vol.21, No.2 は小職から同じく産総研の藤田聡史さんに編集のバトンを渡しお届けする予定です。9月7日より東京大学にて開催されるバイオ関連化学シンポジウムでお目にかかりましょう。

NEWS LETTER Vol. 21, No.1 2017 年 8 月 1 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