

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. 26, No. 1 (2022. 08. 01)

◆ 巻頭言	1
竹山 春子 (バイオテクノロジー部会長・早稲田大学)	
◆ 先端研究ウォッチング	3
松崎 典弥 (大阪大学)	
◆ 若手研究者からのメッセージ	8
① 三木 卓幸 (東京工業大学)	
② 田原 義朗 (同志社大学)	
◆ バイオベンチャー探訪.....	20
① 安井 隆雄 (名古屋大学)	
② 堀 克敏 (名古屋大学)	
◆ 海外の研究室から.....	30
江口 晃弘 (コペンハーゲン大学)	
◆ バイオ関連化学シンポジウムのご案内	34
◆ 編集後記	36
清中 茂樹 (名古屋大学)	

◆ 巻頭言 ◆

新しい時代のための基盤づくり

本年度からバイオテクノロジー部会の部会長を務めさせていただくことになりました。本部会は、日本化学会の中において化学とバイオをつなぐ大きな役割を担っていると感じています。人類・社会のロバストネスが問われる状況が続く中、今までの概念、習慣から築かれてきた基盤・価値の変革が迫られています。コロナ禍でこの数年間、多くの学会大会が中止もしくはオンライン開催を余儀なくされておりましたが、第16回バイオ関連化学シンポジウムは、名古屋大学の堀先生を大会長としてハイブリット形式で開催する運びとなりました。ハイブリット形式の学会開催は現時点ではコスト高な面もあるかもしれませんが、遠隔地からの参加をしやすくするメリットもあります。学会開催のIOT化は、研究者のコミュニケーションの機会を増やすためにも考慮すべき課題かと思えます。

多くの研究プログラムが研究者の年代に配慮して準備されています。JSTでは、若手研究者を対象としたACT-X、さきがけ、全研究者向けのCREST等が戦略目標に合わせて設定されています。一方自由な発想で研究費申請ができるJSPSでは、若手研究や基盤研究C、B、A、S、特別推進等があります。諸外国に比べて総額としては必ずしも十分な研究費額とは言えない状況ではありますが、多くの研究者、特に今後の科学を牽引する若手研究者の研究環境、育成を考慮した設計、改善がなされています。

JSPSの研究費審査は、研究者コミュニティの参画で成り立っています。JSPSの学術研究センターの主任研究員としてこの審査プロセスに4年間かかわってきました。内部からそのプロセスを見ることになって、申請だけをしていた時とは異なる意識を持つようになりました。研究費を受給すると研究者DBに登録され、審査を依頼する対象となります。審査終了後、審査コメント内容に不備があったか、利益誘導がなかったか、他の評価者にも参考になるような優れたコメントであったかの評価を学術研究センター専門研究員（大学等の研究機関から併任）が行い、場合によっては5年間（利益誘導の場合）や1年間の審査員依頼の停止も行う判断をしています。すなわち、審査員となった後3年間に次の依頼が来なかった場合は、そのような判断がなされた可能性があります。しかし、審査コメントに対するフィードバックは行われていないので審査員が状況を把握することはできません。多くの研究者の希望が「研究時間の確保」という現状の中で審査を引き受けていただいていることから上記のフィードバックをしてこなかったのが実情です。しかしながら、これから審査にかかわる若手の研究者がどのような観点から審査をすることが必要であるかを学ぶためにも、何かしらのフィードバックは必要であることがセンター内の会議でいつも議論に上るところであります。

2050年の未来ビジョンが国をはじめとして描かれています。あと28年と思うと私には夢で終わってしまうのは確実ですが、若手研究者にとってはご自身の未来ビジョンでもあるか

と思います。研究の推進には、それを支える多様な安定基盤があることが必須です。さらなる次世代の研究者のためにもそれらの改善、強化、場合によっては大幅な改革にも積極的に取り組み、新しい時代の創造のための知恵だしを行う必要があるのではないのでしょうか。本部会でも何が貢献できるのか、この1年皆様と考えていくことができればと思っております。

2022年7月 早稲田大学理工学術院 竹山 春子
(バイオテクノロジー部会 部会長)

◆ 先端研究ウォッチング ◆

化学的細胞デザイン研究の最前線

大阪大学大学院工学研究科

教授 松崎 典弥

はじめに

近年、創薬分野において新しいモダリティとして注目されているのが細胞である。低分子医薬からペプチド・核酸などの中分子、さらには抗体・遺伝子などの高分子医薬を経て、細胞をいかに活用できるかが問われている。本項では、著者らの研究も含めて最近の研究動向を紹介する。

デザイナー細胞とは

細胞治療は細胞材料を患者に注射等により移植する治療法を指す。細胞治療の始まりは、19世紀のフランスの医学者・生理学者であるシャルル＝エドゥアール・ブラウン・セカールによる老化防止のための動物の精巣抽出物の注入と言われている。細胞治療の中で最も一般的な治療法として確立されたのは、1955年にエドワード・ドナル・トーマスによって白血病の治療法として開発された骨髄移植である[1]。それ以降、骨髄移植だけが唯一の臨床応用可能な細胞治療と考えられてきたが、1990年代以降、幅広い疾患に対して細胞治療が検討され、近年では、関節軟骨や脊椎、心臓、がんなど様々な臓器・疾患に対する治療法として研究されている。

細胞治療の治癒メカニズムとして、主に以下の二つが提案されている。一つは、幹細胞や前駆細胞を患部に移植することでその幹細胞がある特定の細胞に分化して損傷部位を修復するメカニズムである[2]。分化した細胞は、損傷した組織と置き換わるように統合され、臓器や組織の機能改善を促進する。もう一つは、移植細胞が損傷部位で比較的短～中期間（数日から数週間）生存し、増殖因子やケモカインを産生することで、産生されたタンパク質のパラクライン効果による回復が起こるメカニズムである[3]。これらの治癒メカニズムは、従来の創薬モダリティである低分子医薬や高分子医薬では得ることが難しい。自ら増殖して標的の細胞に分化し、周囲の組織を再構築する、または、複数種類の増殖因子を並行して数日から数週間徐放し続ける。これらは細胞にしかできないことであり、細胞モダリティの魅力の一つである。

細胞治療に用いられる細胞としては、①患者もしくは他人から採取した細胞をそのまま使用、②患者もしくは他人から採取した細胞に機能を付与するため改変を施して使用、③患者もしくは他人の多能性幹細胞(iPSC)から標的細胞を誘導して使用、の3種類に大別される。歴史的には採取した細胞をそのまま移植してきたが、近年の遺伝子編集技術の発展により、

キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞 (CAR-T 細胞) [4] のような標的細胞の認識と活性化を高める工夫を施した細胞を用いた治療法が増えてきた。iPSC 技術のように様々な細胞の大量入手が可能になり、また、遺伝子編集技術により細胞の改変が容易になったことで、新しい治療モダリティとして“細胞”が注目されるようになってきた。国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場で行う公的シンクタンクである国立研究開発法人科学技術振興機構研究開発戦略センター (JST-CRDS) は、2020 年の戦略プロポーザルとして“デザイナー細胞”を報告した[5]。これは、「細胞や微生物などに対してデザイン (人工改変) を実施し、治療につながる機能強化/抑制/修復を施したもの」と定義され、2030 年には 10~30 兆円規模の巨大市場を形成すると期待されている。

このように現在注目されている分野であるが、上市されている CAR-T 細胞においてもオフターゲットやゲノム不安定化、サイトカイン放出症候群、正常組織への副作用、スイッチオフができない、品質の不均一性、長時間処理が必要、高額、など様々な課題点が報告されている[6]。これらを解決するためには、ゲノム編集より自由度が高く、高い再現性を有し、一過性である“化学的なアプローチによる細胞デザイン”が有効と考えられる。そこで、化学的な手法による細胞デザインの現状と課題、今後の展望について議論したい。

化学的な細胞膜デザイン

遺伝子改変技術では、機能分子をコードした遺伝子を細胞に導入してタンパク質として発現させることで機能性分子が細胞表面に提示される。安定的に発現する細胞のみを回収して増幅することで、恒常的に発現する細胞も作製できる。一方、化学的なアプローチによる細胞デザインでは、機能分子を細胞膜に挿入または結合することで機能性分子を細胞膜表面に提示する。図 1 は、化学的なアプローチによる細胞膜機能化のまとめを示した[7]。最も一般

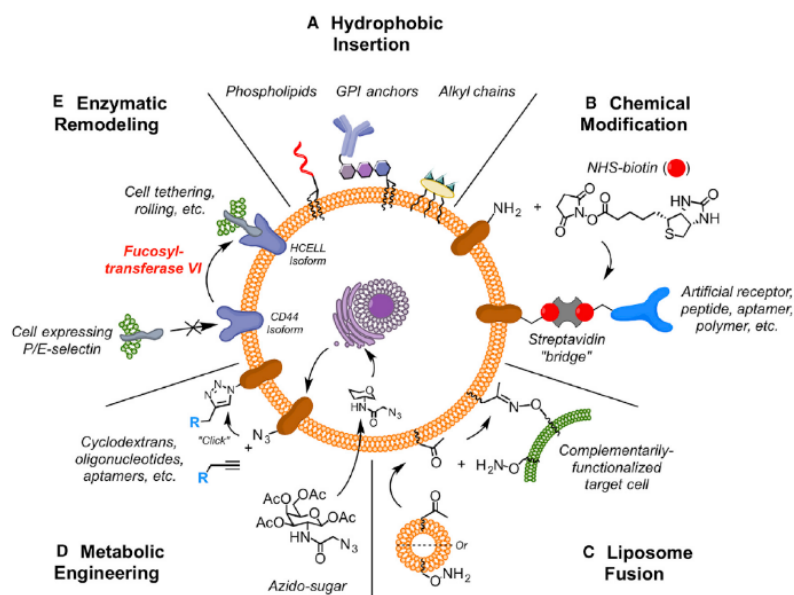


図 1. 化学的なアプローチによる細胞膜機能化のイメージ。A 疎水性挿入、B 化学修飾、C リポソームの融合、D 代謝工学、E 酵素リモデリング。[7]より許可を得て転載。

的な手法は図 1A に示した疎水性分子の挿入である。細胞膜の脂質二重膜にならいリン脂質 [8] を用いることが多い。また、アルキル鎖や glycosylphosphatidylinositol、コレステロールも用いられる。疎水性相互作用により細胞膜に挿入されるため、細胞と混合するだけでよい。しかし、細胞膜からの脱離も起こるため長期的な安定性の課題もある。

広く用いられているもう一つの手法は化学修飾である (図 1B)。細胞膜タンパク質のフリーのアミノ基に対して *N*-ヒドロキシスクシイミド (NHS) 活性エステルを反応させることで機能性分子を固定化する [9]。本手法は、ビオチンの提示に用いられる場合が多く、ビオチンとストレプトアビジンの相互作用を利用した抗体やペプチド、アプタマー、などの固定化に用いられる。また、ビオチン以外にもマレイミド基の提示も報告されている。マレイミド化することでチオール化 E-セレクトイン標的ペプチドを細胞膜に固定化し、ペプチドと血管内皮細胞表面の E-セレクトインとの相互作用を利用した血管への細胞送達も報告されている。汎用的な手法ではあるが、標的タンパク質以外にも導入される可能性があることや濃度により細胞毒性の懸念もある。

リポソームの細胞膜融合能を利用した特定官能基の細胞膜表面への提示も報告されている (図 1C)。リポソームを細胞とインキュベートすると、リポソームの細胞膜への融合が自発的に起こる。ケトンやオキシムを有する化合物をリポソームの二重膜に予め導入しておくことで、この現象を利用してこれらの官能基を細胞膜に提示できる [10]。本手法を用いた複数種類の細胞によるマルチ細胞シートやスフェロイド、マイクロ組織の構築などが報告されている。本手法も有用な手法であるが、リポソームによる融合を全ての細胞に均一に再現性よく誘導することは難しい。

細胞の代謝活動を利用した修飾法も報告されている。1992 年、非生理的なアミノ糖類似体が代謝され、細胞膜多糖類の先端に提示されることが報告された。図 1D には、アジド化マンノース誘導体の代謝によりアジドシアル酸残基が細胞膜表面を提示し、クリック反応により機能性分子を結合した例を示している。本手法により、Jurkat 細胞に一本鎖 DNA オリゴヌクレオチドを結合し、相補配列を有するオリゴヌクレオチドを結合した細胞と凝集塊が形成されることが報告されている [11]。

報告例は少ないが、酵素リモデリングを用いた方法が報告されている。神経幹細胞表面の CD44 を糖転移酵素によって構造異性体にすることで E-セレクトインに結合できるように変換した。このように変換された神経幹細胞は、E-セレクトインを発現している血管内皮細胞と相互作用することで血管外への漏出能を獲得した。

これらの化学的手法により機能化された細胞は、組織工学や免疫活性化、細胞送達、再生医療などへの応用が検討されている。化学的手法であるため細胞の性質に依存せず汎用性が高い。また、幹細胞性の維持にも優れている。課題としては、機能分子の膜安定性や化学結合の選択性、細胞毒性などが挙げられる。

ナノ薄膜コーティングによる細胞デザイン

著書らは、タンパク質や高分子電解質の交互積層ナノ薄膜で細胞膜表面をコーティングすることで細胞表面をデザインする手法を報告してきた（図2）。合成高分子やタンパク質、多糖類、無機物をナノレベルで細胞膜表面にコーティングすることで、薄膜の性質に応じて細胞間接着能[12]や細胞膜保護効果[13]、抗炎症性制御[14]、分化誘導能[15]、細胞隔離[16]、薬物担持能など、様々な機能を付与できる。個々の細胞膜表面に均一に作製が可能であり、数日から1週間は安定に存在し、機能を発現できる。新しい細胞デザイン方法として期待される。

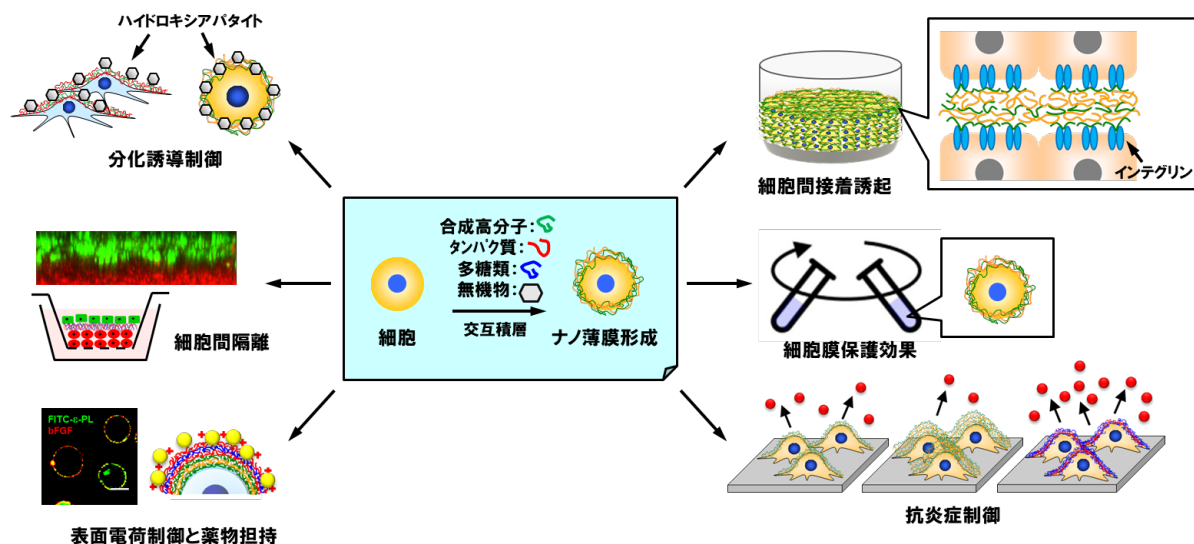


図2. ナノ薄膜コーティングによる細胞膜機能化のイメージ。

今後の展望

本項では、細胞デザインの化学的手法を紹介してきた。細胞をニューモダリティとして医療・創薬に有効に活用するためには、安全性、均質性、再現性の高い機能化法の開発が重要である。遺伝子編集技術は機能性タンパク質を恒常的に発現させることが可能というメリットがあるが、安全性や副作用、煩雑、不均一性など課題も多い。一方、化学的な修飾による細胞の機能化は、簡便、均一、高い再現性というメリットがあるが、安全性や長期安定性への課題があり、これらの解決がまず重要である。

また、忘れてはならないのは“疾患部位の環境”である。機能化された細胞がその効果を発揮する場所は、腫瘍や損傷部位、炎症部位など通常的环境より劣悪な環境である。例えば固形腫瘍の場合、間質を構成する線維性コラーゲンが大量に存在し、マクロファージや線維芽細胞、腫瘍血管、炎症性サイトカイン・ケモカインなどが高密度に存在する、まさに巣のような状態を潜り抜け、奥に潜むがん細胞に作用しなければならない。*In vitro*の培地のみの環境とは劇的に異なる環境で最も機能を発現できるように細胞をデザインしなければならない。

細胞は、その状況に応じて姿やかたち、性質を変え、自ら増幅し、タンパク質や化合物を長期的に発現・徐放できる、もともと高機能な微粒子である。この細胞が持つ機能を最大限

引き出し、新たな機能を付与し、医療や創薬に活用することが求められている。

参考文献

- [1] Appelbaum, F. R., *Science*, 2012, **338**, 1163-1164.
- [2] Jackson, K. A. et al., *J. Clin. Invest.*, 2001, **107**, 1395-1402.
- [3] Lena, v. B. et al., *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012, **18**, 557-564.
- [4] Eshhar, Z. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**, 720-724.
- [5] <https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2020-SP-01.html>
- [6] Bonifant, C. L. et al., *Mol. Ther. Oncolytics*, 2016, **3**, 16011.
- [7] Csizmar, C. M., Petersburg, J. R., Wagner, C. R., *Cell Chem. Biol.*, 2018, **25**, 931-940.
- [8] White, S. H., von Heijne, G., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2005, **15**, 378-386.
- [9] Zhao, W. et al., *FASEB J.*, 2011, **25**, 3045-3056.
- [10] Dutta, D., Pulsipher, A., Luo, W., Yousaf, M. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 8704-8713.
- [11] Gartner, Z. J., Bertozzi, C. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, **106**, 4606-4610.
- [12] Nishiguchi, A., Yoshida, H., Matsusaki, M., Akashi, M., *Adv. Mater.*, 2011, **23**, 3506-3510.
- [13] Matsuzawa, A., Matsusaki, M., Akashi, M., *Langmuir*, 2013, **29**, 7362-7368.
- [14] Kadowaki, K., Matsusaki, M., Akashi, M., *Chem. Lett.*, 2012, **41**, 523-524.
- [15] Saha, S. et al., *Chem. Lett.*, 2015, **44**, 1714-1715.
- [16] Zeng, J., Sasaki, N., Correia, C. R., Mano, J. F., Matsusaki, M., *Small*, 2020, 1907434.

松崎 典弥 (まつさき みちや)

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻 教授

2003年9月 鹿児島大学大学院理工学研究科
博士課程修了 博士(工学)

2003年4月 日本学術振興会 特別研究員

2006年8月 大阪大学大学院工学研究科 助手(助教)

2008年10月 科学技術振興機構さきがけ「界面の構造と制御」
領域研究者(兼任)

2015年10月 大阪大学大学院工学研究科 准教授

2015年10月 科学技術振興機構さきがけ「1細胞」領域研究者(兼任)

2019年8月 大阪大学大学院工学研究科 教授



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京工業大学生命理工学院
三原研究室
助教 三木 卓幸

はじめに

まず初めに、学生時代にお世話になった清中先生に執筆の機会を頂いたので、この場を借りてお礼を申し上げます。例の如く自身の研究を中心に語ろうかと思っ、途日まで文章を書いていた。が、就職活動（インターンや選考）に翻弄されている修士学生の姿を見て、内容を変更した。本 News letter を手にとった学生に1つの事例として、自身の進路を考える参考にしてもらいたい。そのため、本稿の8割は化学メーカーに勤めていた筆者の進路話、残りの2割は現在の研究の話を記載した。忙しい人向けに端的にメッセージ言うと「今を生きることで 熱いところ燃える」です。

博士進学か就活か

私見だが、おそらく大半の学生は、博士課程への進学は選択肢に無く、迷うことなく「就活」一択だろう。研究に目覚めた学生、博士が身近な家庭環境で育った学生、もしくは博士学生の先輩が大勢いるラボの学生が、進学か就活かを悩むだろう。筆者の場合は、2つ目と3つ目が当てはまった。筆者の両親は博士号をもっていないが、共に化学メーカー（JSR株式会社）に勤めていたので博士進学に関して抵抗なく、むしろ“どんどん行け”という親だった。また、筆者は京都大学工学研究科合成・生物化学専攻 浜地研究室に所属していた。非常に優秀で格好いい博士課程の先輩が大勢いた（現 京大 田村講師、京都工芸繊維大 松尾助教、九大 内之宮助教、京大 吉井特任助教など）。修士課程の頃の筆者の研究は、行き詰まって、完全に自信喪失し、退学も考えて親や当時の助教（現 東北大 高岡准教授）とも相談していた（高岡先生、その節は本当にご迷惑をお掛けしました）。ただ、当時（嫌々ながらも）手を止めずに実験していると（ちっぽけだが）予想もしない結果が得られ、研究がちょっとは好きになった。加えて、筆者は（自分で言うのもなんだが）学士の成績は極めて優秀で、基礎学力には自信あった。研究は思うように進まないが、両親の博士進学への勧め、ラボの活気、学士の頃しっかり勉強してきた自信、の3つがあって博士課程を決心した。今思うと、かなり恵まれた環境だったと思う。

当時、博士号取得後のことなど全く考えていなかったし、自分の人生設計やキャリアについて何も思い描いていなかった。筆者の所属する東京工業大学生命理工学院の学生と話をすると、博士号を取った後の心配事（就職や婚期が遅れるなど）や博士課程に進学する自信がない等が聞かれる。雰囲気進学した筆者と比べて、間違いなく、彼ら彼女らは進路についてかなり真剣に考えていると思った。と同時に、進路や将来について、「夢があるんです！」

という前向きなコメントや「まあなんとかなるだろう」的な楽観的な意見は少なく、むしろ悲観的な意見が多い点も気になった。ただ、これは筆者も共感できる。筆者も三原先生の退官に合わせて任期が切れるので、今就活中なのだが、次のステップを考えると、夢よりも不安を感じる時も多い。

博士号取得に就職

博士号を取得した後、筆者は迷うことなく企業への就職を選択した。その理由は4つある。1つは、博士号取得後にポストクになった場合、(悪く言うと)「量産型」助教になってしまうのでは?という不安があった。2つ目は、優秀な先輩らと競争して研究費をとってこれるのか?という不安があった。3つ目は、博士課程の間に自分の設定した研究テーマ^[1]がうまく行き過ぎ、同じような奇跡は二度も起きないだろうと思った。自分のテーマ設定の能力に懐疑的で、自信がなかった。少なくとも、アカデミアの道に進むには、他の助教がもっていないだろう「特殊スキル」をもつべきと思い、中でも、プログラミング言語の習得は必須だと思った。4つ目に、ラボの研究が社会の役に立つと思っていなかった。加えて、「金になる化学」を全く知らなかったので、実社会にコミットする化学を実体験として感じたかった。

博士の就活は、あっさりと決まった。大手化学メーカー(A社)を含め複数のエントリーシートを提出して選考待ちの間、両親が勤めていたJSR株式会社に推薦書を出して同時並行で選考をスタートした。A社の選考が想定よりもスムーズに進み、推薦を出したJSRの面接の前に、A社の最終面接となってしまった。JSRに推薦書を出していることを伝えてA社の最終面接に臨んだが、「JSRに落ちたら、A社にきてください」と内々定を頂けた。その後、難なくJSRから内々定を頂け、最終的に推薦書を出したJSRに入社することになった。

化学メーカーでの博士の意味とは?

筆者は、2016年からJSR株式会社に勤めた。就活の面接や入社後の面談で、「JSRのコアとなる技術に触れて、自分なりに新しい化学を生み出したい。」と述べていたこともあり、創業当初から続いていたタイヤ用のポリマー開発の部署に配属となった(エラストマー事業はENEOSに売却されている)。非常に研究テーマは面白く、自身の研究意欲は全く削がれることがなかった。もちろん初めは研究テーマを与えられたが、実験を行ううちに基礎的なデータの取得が重要と気が付き、勝手に基礎研究を始めていた。「論文や文献を調べて実験をして成果を週報にまとめる」大学のラボと全く同じスタイルで仕事をし、その結果は上司にも受けがよかった。対外的なミーティングや海外出張の機会を貰え、重要な会議にも出させてもらった。博士課程で習得したスキルは、かなり役に立った。研究マネジメントに関するスキル(事象の本質を見抜く力、情報収集力、課題設定力、合理的な研究計画力、実行力、図々しさ、発表スキル、語学力等)や、チーム環境のマネジメントスキル(効率よく実験できる環境整備、指導、コミュニケーション(適切な言葉のチョイス))など、総合的なスキルは活きた。

ただ、博士号の「学位」の恩恵を受けたことはほとんどなかった。修士卒（何なら高卒生と）ほぼ同じ扱いで、同じチーム内で学位を理由に仕事内容は区別されなかった。これは、非常に刺激的だった。学位に関わらず同じ土俵で仕事をするので、「京大博士」が高卒と同じ仕事をするわけにはいかなかった。結局は、会社でも個人の実力が重要であって、「学位」はただの飾りだと感じた。

学生へのメッセージ

シンプルに、どこに行っても実力が重要である。社員となっても必須な総合的スキルは、特に大学博士課程の特殊な環境で培われるものだと個人的に思う。大学のラボは非常に小さい単位の組織であるため、博士学生は必然的に組織のキーパーソンになる。そのような環境だからこそ、自身の研究からチーム全体の活性化まで総合的に考えて行動せざるを得ず、スキルは身につけやすい。一方で、会社に入ると大きな組織の一員になるので、責任感が芽生えにくい。また、働き方改革の影響で、仕事の時間に制限があるため、我武者羅に働いて得られる貴重な教訓は得られなくなったと思う。このような点から、博士課程の+3年間のモラトリアム期間は、自身の実力をつけてアイデンティティを確立する人生の重要な期間ではないか、と思う。

大学入試は高校3年生の頃の偏差値と得意科目で選び、大学院はその場の流れで進学し、修士1年になって、いきなり自由になる怖さと不安を感じ始める。自分が何をしたいのか、何をして生きたいのか、急に問われ、自分がわからなくなる。少なくとも筆者はそうだった。あれから10年ほどが経ち、ようやく気がついたことは、「実力やアイデンティティは、椅子に座っているんなホームページを見て考えても得られない」ことである。今、目の前のすべきことを一生懸命行って初めて、実力が身につく、自身の特徴や性格を理解できる。

一昨年、筆者の長男が生まれ、ある聴き慣れた曲をよく聞くのだが、その歌詞に共感した。「*なんのために生まれて なにをして生きるのか こたえられないなんて そんなのはいやだ 今を生きることで 熱いところ燃える だから君はいくんだ ほほえんで*」(アンパンマンのマーチの一部 作詞：やなせたかし)

余談だが、この歌詞は実は1番なのである！アンパンマンのアニメのオープニングでは、2番が流れる。

これは、まさに筆者の言いたいことである。学生の皆さんも、進路に悩み不安になるかと思うが、その解決方法は「今を生きること」だと思う。

社員から大学教員に

充実したJSR生活だったが、大学に戻りたいと思うようになった。その理由の1つに、働き方改革があった。時間制限が設けられて、リアルに暇な時間ができた。これが結構苦痛だった(妻子持ちとなった現在は、羨ましく思うが)。2つ目の理由として、将来的に大きなプロジェクトを行うには、若いうちから **player** ではなく **manager** としての経験を積むべきだ

と感じた。会社で、少なくとも 20 代で管理職になることはほぼあり得ず、大学教員となって学生を指導する経験は重要と感じた。3つ目は、プログラム言語のスキルを習得したことである。会社の方針で本業とは別に、アメリカ留学し、数ヶ月 Python 言語の習得に専念できる環境があった（この期間は最高に楽しく、幸せだった）。会社を辞めるときに、親しい上司から「これは裏切り行為だろ！」「お前にどれだけの投資があったか！」と冗談（本気？）を言われたが…。教員となってから、JSR の小柴社長（当時）とお逢いした際に、「それも人生だろう、いいんじゃない？」と言って頂いた。

恩返しできずに 2018 年に退職し、東京工業大学 生命理工学院 三原久和先生のラボの助教（現職）となった。

自己集合性ペプチドを用いた細胞内集積化

三原研究室の助教となって主に行っている仕事は、「自己集合性ペプチドによる細胞内での蛋白質集積化」に関連した研究である。本テーマは、「三原研究室独自のペプチドをうまく活用して新しい chemistry を築くこと」を重視して設定した。自己集合性ペプチドは、世界的に精力的に研究され尽くしてきた成熟した分野の 1 つである。様々な自己集合性ペプチドが開発されてきたが、その中で三原研究室では、カノニカルな 20 種類のアミノ酸で構成されるペプチドを開発してきた。例えば、E1Y9 ペプチド (EYKYKYEYKY) は、疎水性のチロシン(Y)と親水性のグルタミン酸(E)とリシン(K)を繰り返した、極めてシンプルな人工ペプチドである²⁾。これは β -strand 構造を形成した際に、片面にチロシンが配列した疎水面を、もう片面に電荷をもったアミノ酸が配列した親水面をもつ。その両親媒性の特徴から、それぞれが自己集合して、アミロイド様の Thioflavin 陽性のファイバー構造となる。

天然のアミノ酸だけを用いる分子設計を活かして、筆者は細胞内で蛋白質を集積化するペプチドタグとして活用しようと考えた。具体的には、集めたい標的蛋白質の遺伝子にペプチドタグをコードした DNA 配列を融合し、これを細胞内に導入すれば、細胞内で人工的な蛋白質集合体を作れる³⁾と考えた (図 1 a)。これによって、自己集合性ペプチドの超分子研究を、テストチューブから in cell にシフトでき、何かしら新しい現象を見つけられ、アプリケーションとして発展できるだろうと考えた。

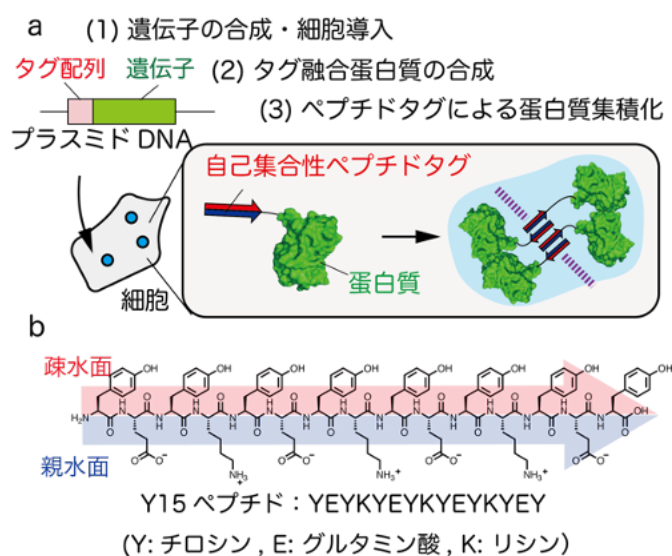


図 1. 細胞内で蛋白質集合体を作るペプチドタグ (a) ペプチドタグによる集合体作成のスキーム.

E1Y9の「YEYK」の繰り返し配列を用いて、鎖長の異なるタグを検討した。その結果、15残基からなる Y15 ペプチド(YEYKYEYKYEYKYEY)は、低濃度(5 μ M)でも強く自己集合することが Thioflavin-T 蛍光評価から判明し、TEM からきれいにファイバーが観察された。Y15 を sfGFP (superfolder GFP)の N 末端に融合した場合でも、自己集合し sfGFP をファイバー状に集積化した (図 2a)。Y15-sfGFP は細胞内でも集合し、顆粒蛍光として観察された。

四量体を形成する AG(AzamiGreen)蛍光蛋白質に Y15 を融合すると、さらに明瞭な顆粒状の集合体が細胞内で形成された (図 2b)。これを人工的な足場として、機能性の蛋白質を濃縮すれば、合理的に集合体を作れると考えた。実際に、サイズに小さい SOD1 や大きい HSP70 等に Y15 タグを融合し Y15-AG と共に発現すると、これらを細胞内で集積できた^[4]。

Y15 によって生理的機能をもつ人工的な集合体を作成できるかを実証するため、筆者はアクチン重合に関わる Nck1 蛋白質に着目した。Nck1 はクラスター化することで、N-WASP や Arp2/3 complex などと相互作用してアクチン重合を促進することが知られる^[5]。この Nck1 を Y15 ペプチドによって濃縮した結果、その人工構造を起点としてアクチンフィブリルが伸長していた (図 2c)。本手法は、容易に集合体の組成をコントロールできることが1つの長点である。Nck1 の密度の異なる集合体を作成しアクチン重合量を比較すると、アクチン重合に最適な Nck1 密度が存在することが判明した。

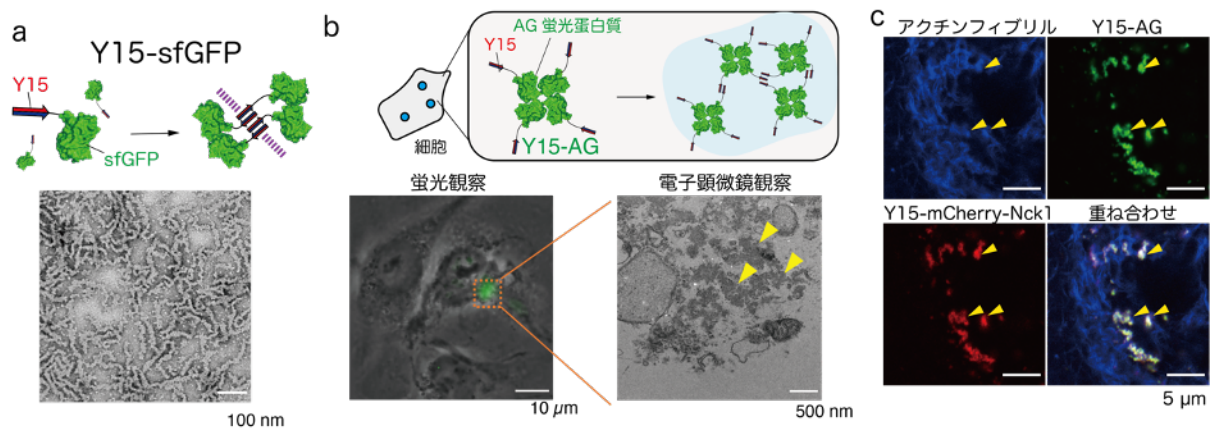


図 2. Y15 ペプチドによる蛋白質集積化 (a) in vitro で集積した Y15-sfGFP の TEM 画像. (b) 光電子相関顕微鏡法で観察した細胞内の Y15-AG 蛋白質. 蛍光が観察される領域を電子顕微鏡で観察すると、sub μ m サイズの蛋白質集合体が観察 (矢印). (c) Y15 によって集積した Nck1 とアクチンフィブリル. フィブリルの末端に Nck1 集合体が見られる (矢印)

また、Y15 配列を基本骨格として疎水性残基や親水性残基を変えることで、自己集合性の特徴が大きく変わることを見出している。さらに、トリプトファン(W)を疎水基に用いた W13 ペプチド と Y15 ペプチドは、それぞれ細胞内で独立して集合することが判り、2種の集合体を同一細胞内で作成できた^[6]。

このように、de novo 配列を使った「細胞内超分子化学」の新たな展開が期待でき、現在、

筆者のグループでは、博士課程2年の橋本氏を中心に、様々なペプチド配列を用いた超分子形成と、アプリケーションへの展開を研究している。

おわりに

進路を考えるのは非常に難しい。(JSRのエラストマー事業が売却されるとは思っていなかったし) 未来のことを予想して人生設計することは無理じゃないか、とさえ思う。また、働き方に自由度が増す昨今の状況を鑑みると、どこに就職するか、には大した意味を持たず、自分という人材をどう磨き上げるかが、重要になるのだろう。そういう意味でも、実力をつける博士課程の期間の重要性が、近年高まっているように思う。

後半では、最近の筆者らの研究概要を説明した。これは、東京工業大学生命理工学院の三原久和教授の研究室で行われたものであり、橋本氏を中心としたラボのメンバーの努力の成果である。皆様に厚く感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Miki, T., Awa, M., Nishikawa, Y., Kiyonaka, S., Wakabayashi, M., Ishihama, Y. and Hamachi, I., *Nature Methods*, 2016, **13**, 931–937.
- [2] Sawada, T., Tsuchiya, M., Takahashi, T., Tsutsumi, H. and Mihara, H. *Polym. J.*, 2012, **44**, 651–657.
- [3] Miki, T., Nakai, T., Hashimoto, M., Kajiwara, K., Tsutsumi, H. and Mihara, H. *Nature Commun.*, 2021, **12**, 3412
- [4] Miki, T., Hashimoto, M., Nakai, T. and Mihara, H., *Chem. Commun.*, 2021, **57**, 11338–11341.
- [5] Case, L. B., Zhang, X., Ditlev, J. A. and Rosen, M. K., *Science.*, 2019, **363**, 1093–1097.
- [6] Miki, T., Kajiwara, K., Nakayama, S., Hashimoto, M. and Mihara, H. *ACS Synth. Biol.* 2022, **11**, 2144–2153.

三木 卓幸 (みき たかゆき)

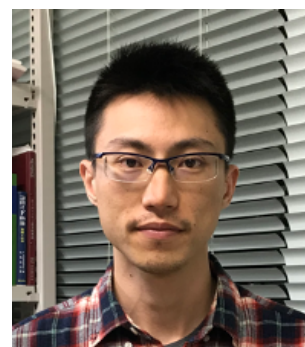
東京工業大学 生命理工学院 三原研究室 助教

2016年3月 京都大学大学院 工学研究科

博士課程修了 博士(工学)

2016年4月 JSR株式会社 機能高分子研究所

2018年4月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

同志社大学理工学部 化学システム創成工学科
生物化学工学研究室 准教授 田原 義朗

はじめに

筆者は現在、同志社大学理工学部・化学システム創成工学科にて准教授として、研究・教育活動を行っている。この度、名古屋大学の清中茂樹先生より本稿執筆のご依頼をいただいた。執筆にあたって自分の今までの研究を振り返ってみると、所属も九州大学、京都大学、同志社大学と変わるにつれて、研究対象も solid-in-oil、ナノゲル、イオン液体、共融混合物などと変わっていった。またこれらの応用についても経皮デリバリー、遺伝子デリバリー、皮下徐放キャリア、ワクチン、再生医療、経口デリバリー、口腔ケアなどの研究を行なってきたおり、大きな意味ではドラッグデリバリーシステム (DDS) の研究を行ってきたといえるかもしれないが、各論としては実に一貫性のない研究をしてきたのだなと自分でも反省している。一方で多くの材料と医療に関する実験手法を様々な分野の研究者の方々から学ばせて頂いた経験はかけがえの無いものであり、今後はまとまりのある研究に収束していくことを筆者自身も願っている。本稿ではこの中でも筆者が最も多くの論文を書く事ができたワクチンをテーマとして取り上げ、研究そのものの内容よりも、これらの研究を着想していった経緯などについて記述させていただき、全体としては少しまとまりのある研究紹介ができれば幸いである。

Solid-in-Oil (S/O) 化技術と経皮ワクチン

筆者が最初にワクチンの研究に携わったのは学生時代の経皮ワクチンの研究である。筆者は九州大学の出身であり、バイオテクノロジー部会の委員でもあられる後藤雅宏先生、神谷典穂先生が主催されている研究室にて学生時代の研究を行なった。経皮ワクチンは文字通り、塗り薬型のワクチンであり、1990年代後半から論文が発表されてきた研究である^[1]。当時、論文発表されていた研究は角層を剥がす事によって、皮膚に抗原を塗っただけでも血中に抗原に対する抗体が産生されるというものであったが、注射を必要としないことから、昨今のパンデミックが起こる前に実用化がされていれば、非常に魅力的なワクチンの投与方法となったと考えられる。ワクチンによって免疫を作りたい場合は、まず目的とする抗原を抗原提示細胞に送達する必要があるが、皮膚表皮中にも多数の抗原提示細胞が存在することが報告されており、経皮ワクチンでは皮膚の最外層である角層の直下に存在する抗原提示細胞に、多くの抗原を送達できる経皮デリバリー技術が重要となってくる。そこで当時の後藤・神谷研究室で開発されていた solid-in-oil(S/O)化技術を経皮ワクチンに応用することを行った。S/O化技術とはタンパク質などの親水性高分子を固体 (solid) の状態で油 (oil) 中に分散させる技術であり、水滴 (water) を油 (oil) 中に分散させる water-in-oil (W/O) エマルシヨ

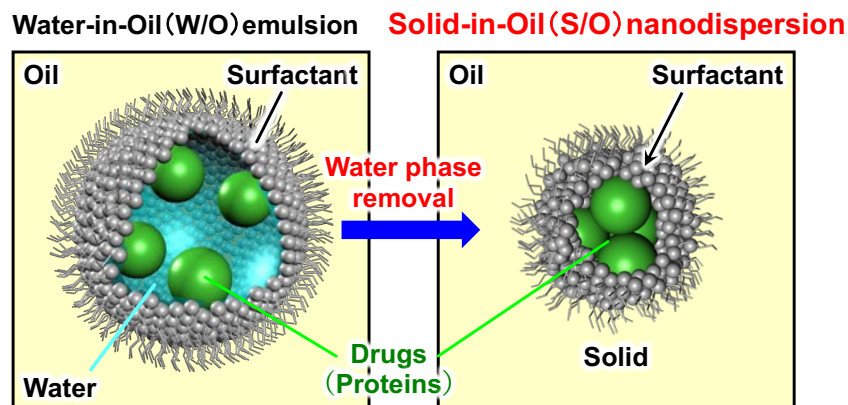


図1 S/O化技術の概念図

ンと比較すると、サイズの小さな粒子としてタンパク質を油中に分散可能である。この技術はもともと九州大学にて有機溶媒中で酵素反応を行う目的で開発されてきたものであったが、本来は油に分散しないタンパク質を油中にナノサイズで分散可能であり、タンパク質と界面活性剤との間に特別な相互作用も必要としないことから、理論的にはあらゆるタンパク質に適用できる点など、DDSの開発において必要とされる特性をもっている。この研究では親水性の抗原タンパク質をS/O化技術によって皮膚浸透性の高い油中に分散し、経皮ワクチンを作ることを目標にしており、このコンセプトそのものは筆者が研究室に配属された段階で既に着想されていた。しかしながら最初はS/O化技術によって油中に分散したタンパク質がワクチンの抗原としての活性があるのかも不明であり、その評価方法も確立されていなかった。そこで様々な共同研究先に足を運び、論文の主要なデータにはなっていない抗原や動物実験なども試し、先生方のご指導の下、きちんと研究の方向性を定めて2010年に論文²⁾として発表することができた。今思えば学生時代の研究テーマでこの研究に携わることができたのは、とても幸運なことだったと思う。この論文はバイオテクノロジーとしてS/Oを経皮ワクチンに利用した最初の報告という意味合いが強い論文となったが、このとき習得した*in vivo*でのワクチンによる抗体産生を評価する方法などは、現在の自身の研究でも同じ方法で行っており、後世に引き継がれている。

ナノゲル架橋マイクロスフェア

学位取得後は京都大学の秋吉一成先生が主催される研究室に、JST-ERATOの特定研究員として採用いただいた。筆者が加わった当時はちょうどERATOプロジェクトがスタートした段階で、秋吉先生が長年、研究されておられた疎水化多糖ナノゲル³⁾の研究を担当し、恵まれた環境で約5年間研究させて頂いた。このプロジェクトでは疎水化多糖ナノゲルを構成単位とした新しいマテリアルを作ることがひとつの大きな目標であり、筆者はナノゲルを架橋したマクロなゲルであり、マイクロメートルスケールの微粒子（ナノゲル架橋マイクロスフェア）を作成した。今、振り返ると、このときは研究だけに没頭できる貴重な時間であった

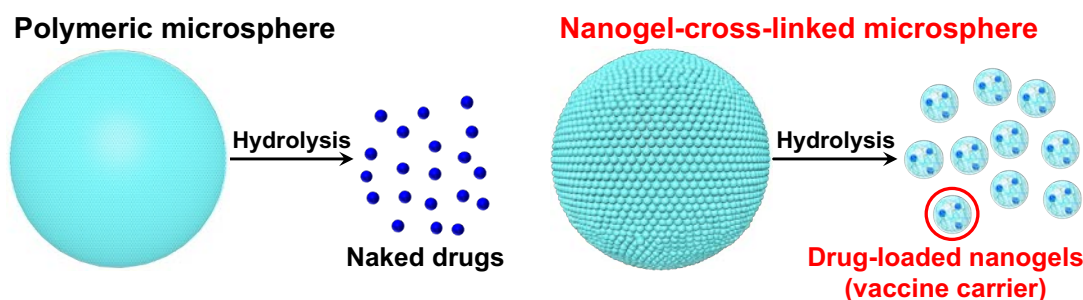


図2 ナノゲル架橋マイクロスフェアの概念図

ために、ナノゲル架橋マイクロスフェアそのものは比較的早い段階で作成することができた。一方でこの材料にどんな薬を封入し、何に応用するかということが実は最も頭を悩ませた点であり、DDSの研究ではよくある事かもしれないが、Fig.1にあたるデータを出した後に取り掛かったのは、最後の Fig にあたる実験であった。通常の DDS 研究におけるマイクロサイズの徐放キャリアでは、主にバイオ医薬品に関連して長期に薬を徐放できる特性を示すことが望まれているが、ナノゲル架橋マイクロスフェアにおいてそのような一般的な薬の長期徐放を行ってもインパクトに欠けると思い、もっとナノゲルにしかできない特徴的な薬について応用したいと思っていた。そこで注目したのが、秋吉先生が長年に渡り研究されてきたことである、ナノゲルはワクチンキャリアとして極めて有効な特性を示す^[4]ということであった。つまりナノゲル架橋マイクロスフェアは、“ナノゲルを徐放するキャリア”であり、抗原を封入したワクチンキャリアがリリースされるマイクロスフェアであることを証明できれば面白い研究としてまとまるのではないかと考えた。そこで封入する薬は経皮ワクチンのモデル抗原として学生時代にも利用していた卵白アルブミンとし、ナノゲルの特徴であるリンパ節への抗原デリバリーの向上やリンパ節への抗原の長期徐放などが、このナノゲル架橋マイクロスフェアを分解した後においても確認できるかどうかを検証した。詳細は2015年の論文^[5]をご覧いただきたいが、STED 顕微鏡観察や、分解後の TEM、SEC などの解析から、得られたマイクロスフェア内では抗原を封入したナノゲルが架橋されており、分解後も抗原封入ナノゲルがリリースされていると考えられた。さらにリンパ節への抗原の長期徐放も確認できたことから、上記のコンセプトを証明した論文として発表することができた。またこの ERATO プロジェクトでは共同研究先であられた三重大学医学部の珠玖洋先生が主催される研究室の方々にも大変お世話になり、多くの免疫治療の考え方や評価方法を学ばせて頂いた。このような貴重な経験が、筆者の現在の研究の礎となっており、この頃から自身が取り組むべき研究領域とは何かについても考えるようになり、後述の immune engineering の研究へと繋がっていく。

S/O/W エマルション

京都大学での研究も4年あまりが経過した頃に、九州大学の後藤先生からお声がかかり、特任助教として再び九州大学に戻り S/O の研究に携わることができた。またちょうどこの頃

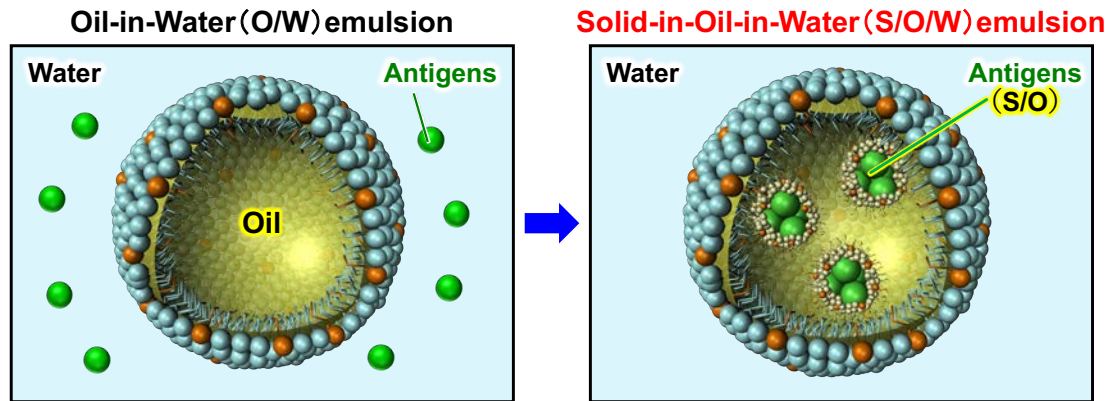


図3 S/O/W エマルションの概念図

に MIT の 10 Breakthrough technologies 2016 を紹介した HP で、immune engineering という言葉をみつけた。そのままの日本語訳は免疫工学であるが、免疫工学と日本語で検索しても、遺伝子工学的手法によって様々な抗体を作ることを指している説明が多いと思われ、上記の HP で紹介されていたような免疫細胞の遺伝子工学的改変などを含めて immune engineering と呼んでいる記事は当時は多くはないと思われた。しかしながら 2010 年代は、材料工学で生まれたバイオマテリアルを、ワクチンだけでなく、CAR-T 細胞療法、免疫チェックポイント抗体などと共に併用するような応用研究がハイインパクトジャーナルに多数報告されていた時代であり、これらの研究はまさに immune engineering と呼ぶに相応しいと筆者は考えていた。現在では immune engineering や immunoengineering という言葉は、2019 年の nature reviews materials に特集が組まれるほどに認知されている言葉となった。2017 年より赴任した九州大学では学生時代に慣れ親しんでいた S/O と、京都大学での約 5 年間の免疫に関する実験の経験を生かし、S/O を使って immune engineering と呼べるような研究をしようと考え、着想に至ったのが solid-in-oil-in-water (S/O/W) エマルションであった。

現在、ヒトに投与できるワクチンキャリアとしては mRNA ワクチンに利用されている脂質複合体が最も有名かもしれないが、2017 年時点ではヒトに投与される代表的なワクチンキャリアは、ミョウバンと oil-in-water(O/W) エマルションであったと思う。つまりエマルションは長年に渡ってヒトに投与されてきた安全かつ有効なワクチンキャリアであり、S/O と組み合わせるには最適であると考えた。そこで従来の O/W エマルションはエマルションの外水相に抗原が添加されていることに注目し、この O/W エマルションの oil を solid-in-oil とした S/O/W エマルションを作成できれば、抗原をエマルションの内油相に封入した新しいワクチンキャリアが生み出せると考えた。詳細は 2022 年の論文^[6]をご覧いただきたいが、airy scan 共焦点顕微鏡観察、SAXS、FCS などの解析から、S/O/W エマルション中では抗原は固体の状態で O/W エマルションの内油相に封入されていると考えられ、抗体産生、抗腫瘍効果、細胞傷害性 T 細胞の産生、抗原提示量など多くの点においてワクチン効果が高いことが明らかとなった。一方でナノゲルなどとは異なり、S/O/W エマルションによる抗原のリンパ節への送達は通常の O/W エマルションと同等であり、S/O/W エマルションによるワクチン効果は、

抗原提示細胞内での抗原の処理方法における違いが重要であることまでが明らかとなった。これより先の細胞内の抗原の分解挙動については S/O/W エマルションを構成している O/W エマルションについて、さらに深い考察が必要であり、現在の所属の同志社大学ではこれら进行评估できるような O/W エマルションの研究を行なっている。

おわりに

上記のように筆者は大きな意味では DDS の研究を行ってきたが、所属が変わるごとに、そのマテリアルにおいてできる新しいこととは何かを考えながら研究を行ってきた。本稿では研究データの詳細ではなく、その研究の着想に至ったプロセスを中心に紹介させていただいたことから、この記事を読んで頂いた私よりも若い世代の研究者の方々の参考になれば幸いである。また例えばワクチンについても異なるワクチンキャリアの特性について研究できたことで、ワクチンごとに注目すべき特性は異なることを見出すことができた。現在の所属の同志社大学では、このような経験からワクチンの研究も少し立ち止まり、より本質に迫れるような研究を行なっていることから、こちらを論文として発表できるまでには時間がかかりそうであるが、まとまりのある研究として発表できることを目指している。最後に本稿で紹介した研究は、九州大学の後藤・神谷研究室、京都大学の秋吉研究室によって行われたものです。この場を借りて厚く御礼を申し上げます。また三重大大学の珠玖研究室の皆様をはじめとする共同研究者の方々にも深く感謝申し上げます。またこのような執筆の機会をくださいました、清中茂樹先生ならびにバイオテクノロジー部会の先生方に感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Glenn, G. M., Rao, M., Matyas, G. R. and Alving, C. R., *Nature*, 1998, **391**, 851-852.
- [2] Tahara, Y., Namatsu, K., Kamiya, N., Hagimori, M., Kamiya, S., Arakawa, M. and Goto, M., *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 9200–9202.
- [3] Sasaki, S. and Akiyoshi, K., *Chem. Rec.*, 2010, **10**, 366-376.
- [4] Tahara, Y. and Akiyoshi, K., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2015, **95**, 65-76.
- [5] Tahara, Y., Mukai, S., Sawada, S., Sasaki, Y. and Akiyoshi, K., *Adv. Mater.*, 2015, **27**, 5080-5088.
- [6] Tahara, Y., Mizuno, R., Nishimura, T., Mukai, S., Wakabayashi, R., Kamiya, N., Akiyoshi, K. and Goto, M., *Biomaterials*, 2022, **282**, 121385.

田原 義朗 (たはら よしろう)

同志社大学理工学部 化学システム創成工学科

生物化学工学研究室 准教授

2012年3月 九州大学大学院工学府

博士課程修了 博士(工学)

2012年4月 京都大学大学院 工学研究科

JST-ERATO プロジェクト 特定研究員

2017年3月 九州大学大学院 工学研究院 特任助教

2019年4月 現職



◆ バイオベンチャー探訪 ◆

名古屋大学 大学院工学研究科 准教授
Craif 株式会社（共同創業）技術顧問
安井 隆雄

はじめに

現在、私は名古屋大学での准教授の傍ら、創業4年目のバイオベンチャーCraif株式会社の技術顧問としての活動を行っている。今回、清中茂樹先生（名古屋大学・教授）から日本化学会バイオテクノロジー部会ニュースレター記事（ベンチャー探求）への執筆依頼をいただいた。執筆にあたり、「若手で実業化したというご経験は、学会員にとってとても参考になると思います。」とのお言葉をいただいた。実際に、いわゆる“若手”と言われる年代でのベンチャー創業する人口が微増している気がしている。私の周りの研究者でも数人が企業している実情もあり、今後の若手研究者のキャリアパスとして一つの選択肢になるのかもしれないと期待を持っている。以下は、すでに薄れかかっている過去の記憶と、テキストで残っていたメールのデータを元に、研究成果のプレスリリースから起業までの様子を記載した文章である。思い返してみると、最初に起業のキッカケを受け取ってから、わずか5ヶ月で起業をしていることに思い至った。たいして面白くもないが、この記事を読んだ誰かの起業のきっかけの足しになれば幸いである。

起業に向けた相談（1回目）

Craif 株式会社の創業は2018年5月であるが、そのきっかけはもう少し前に遡る。2017年12月に尿中細胞外小胞の捕捉とmicroRNA解析によるがんの早期検知の可能性について論文[1]をプレスリリースし、そのプレスリリースを見たベンチャーキャピタル（VC）と会ったことがその創業きっかけと私は考えている。細胞外小胞との出会いや、その解析への道筋については、「安井隆雄, 馬場嘉信, 尿中マイクロ RNA 測定技術, ぶんせき, 2020, 6, 204-207」にて詳細を記載しているため、今回はその部分を割愛させて頂く。細胞外小胞の解析に至る科学的な部分は、“ぶんせき”の記事をご確認いただければ幸いである。今回のベンチャー創業に関する記事は、“ぶんせき”の記事の“おわりに”に引き続く形での物語となる。2017年12月16日情報解禁日としてプレスリリースをした後、同年12月20日に、JSTのSTARTプログラムで事業プロモーターしているジェネラルパートナー株式会社（現ANRI株式会社）の鮫島様より連絡があり、2018年1月9日にお会いしたことが創業のきっかけである。

さて、上記ではANRI 鮫島様にお会いしたと記載したが、その前に、当時研究室助教であった私は当然のことながら、研究室の教授である馬場嘉信先生にご相談に上がった。その時に馬場先生がおっしゃった言葉はかなり鮮烈であり、「これからの若手研究者はベンチャーの1つや2つくらいやらなければならない」であった。これは原文ママではなく、当時のおぼ

ろげな記憶から引っ張ってきたお言葉であり、多少なりとも装飾がされているかもしれない。ともあれ、馬場先生からのお言葉もあり、2018年1月9日にANRI 鮫島様とお会いする決意をした。実際にお会いして思ったのは、普通の人だな、であった。VCの人とお会いするので、もっとゴリゴリに起業を勧められると身構えていたのだが、サイエンスの話から始まり、論文で不明瞭だった部分の質問などがメインであった。ある程度、話が盛り上がった後に、最後に、起業の話があった。最初は、私自身が社長をやらないかというお誘いがあり、大学の規定でそれは難しいとやんわり断ると、過去の教え子や私の友人で該当者はいないのか、というお言葉であった。

私自身の起業を断り、過去の教え子や、私の友人に該当者も見当たらないということもあって、ANRI 鮫島様との最初のミーティングはそこで終了した。しかし、企業の話は1本の矢だけではなかった。実は、2017年12月22日（ANRI 鮫島様から遅れること2日）に、JST 起業支援室の石井様（現 JST 戦略研究推進部）より連絡があったのだ。前述のプレスリリースだが、当時行っていたJST 戦略的創造研究推進事業さきがけ「超空間制御と革新的機能創成」の成果でもあったため、JST からプレスリリースを行っていた。どうやら、石井様は当時の領域担当であるJST 酒部様にお願いをして私を仲介してもらい、直接連絡してきたとのことであった。JST 酒部様は、企業支援より、基礎～開発のA-STEP やAMEDの方が適しているように思っていたため、難色を示していたようだが、石井様が力強く訴え（後日談で伺った）、仲介に漕ぎ着けたようである。JST 石井様が所属する支援室では、SUCCESS というプログラムを運営しており、成果の実用化を目指すスタートアップへの直接出資を行っているということであった。JST 事業のさきがけの成果でプレスリリースをしたので、そのまま、JST 事業に繋がれば良いのではないかと甘い考えをもちつつ、2018年1月26日に会うこととなった。

2018年1月9日にANRI 鮫島様との話を断っており、同年1月26日のJST 石井様とお会いする前に持っていた印象は、「VCと異なり国の研究機関であるJSTはどのようなお話があるのだろうか？」という期待であった。実際の起業までのステップアップとして何かの研究費の話があるのでは、という甘い考えすら持っていた。しかし、当日、JST 石井様とお会いして、最初にいただいた言葉はVCと全く同じ「起業しませんか？」であった。最初に研究の細部に渡る質問が無かっただけに、VCよりもさらに投資家に近い立ち位置の印象を持った。その後にJST 起業支援室のSUCCESS というプログラムの説明があった。要すれば、出資をする準備があるので是非起業してほしいという誘いであったのである。

いきなり起業を持ちかけてきたJST 石井様であったが、すでにANRI 鮫島様とのやりとりで断る文句を持っていた私は、やんわりとお断りをお伝えした。その後、JST 石井様は、JSTのSTARTというプログラムがあることを伝えてくれ、研究費を頂くことができるSTARTに私は興味を持った。また、その時にANRI 鮫島様がすでに会いに来てくれたことをJST 石井様にお伝えすると、なんと、JST 石井様はANRI 鮫島様をご存知であった。業界は狭く、お互いに顔見知りであった。ANRIがJSTのSTARTプログラムで事業プロモーターをやって

いたこともあり、ANRI 鮫島様のお名前を出すことで、「是非、START をやりましょう」という話の流れになればと、またしても甘い考えを持っていたのである。結果、ANRI 鮫島様のお名前を出したことは逆効果であり、すでに VC である ANRI 鮫島様からコンタクトがあること、JST 起業支援室の SUCCESS でも出資する準備があることより、START を行うメリットはほとんどないことを説得された。後で知ったのだが、START は起業することが目的のプログラムであり、すでに VC から起業を勧められて（裏を読めば投資する準備がある）おり、JST 起業支援室の SUCCESS から出資する準備があった状況では、START を行うことはほとんど意味がないということであった。START の審査のための書類準備や、VC との面談、ヒアリングに時間が取られるだけですよ、というアドバイスがあった。

起業に向けた相談（2回目）

さて、上記で自身の起業と知り合いを社長に立てる起業もやんわりと断った、鮫島様だったが、それで話は終わりではなく、2018年1月22日に秘密保持契約（NDA）を締結し、同年1月23日に2月7日のアポイントメントの連絡があった。どうやら技術の詳細をさらに聞きたいということらしかった。2月7日にANRI 鮫島様とお会いすると、「起業しませんか？」という話の続きであった。前回から引き続き、私の教え子や友人から社長候補がいなか、という話である。その時も該当者がいないことを伝え、さらにJST 石井様のことも伝えた。そして、同時に START の方が研究費補助もあり魅力的であるとも伝えた。しかし、ANRI 鮫島様からは JST 石井様と同じで、START をどうしても私がやりたいなら仕方ないが、すでに出資準備がある以上、START を行うメリットがない、という回答であった（上述のとおり）。その後、ANRI 鮫島様はご自身で社長候補を連れてきてもいいか、という申し出があり、それを快諾した。

その後の JST 石井様はというと、面談後の1月31日にフォローアップのメールがあり、その後2月7日のメールにて、2月23日に再面談依頼のメールがあった。この起業に関連するやりとりでは、ANRI 鮫島様から始まり、JST 石井様→ANRI 鮫島様→JST 石井様と、結果として交互にやりとりをすることになっていた。石井様は前回同様に、社長候補は見つかりませんか？ということであった。具体的には研究室の卒業生や知り合いである。その時、他のベンチャーの話となり、同さきがけ「超空間制御と革新的機能創成」の1期生である樋口さん（京都大学・特任准教授、株式会社 Atomis）の話で盛り上がった。樋口さんは自身が社長をできないながらもすでに起業をされていた。JST 石井様に、「社長はどこから見つけてきたのですか？」と聞いたら、なんと、樋口さんの奥様であった。そんなことがあるのか、と感嘆していたら、JST 石井様から私に、妻を社長にするのはどうですか？という打診があった。その晩、妻にあっさり断られているのは別の後日談である。

社長：小野瀬との出会い

上述のように VC の ANRI 鮫島様、JST 石井様との面談を繰り返していたが、社長候補が

見つからないというのが起業に向けた大きな障壁になっていたことは間違いがなかった。お互いに打ち手がなく時間だけが過ぎていくと、同年 2 月 27 日に ANRI 鮫島様から再びメールがあった。その内容は、「私の前職の三菱商事の後輩が最近会社を退社しましてベンチャーへの転職を考えており、本技術シーズを話したところ(機密事項は話しておらずあくまで新聞などの記事のみですのでご安心ください)、是非一度直接話を聞いてみたいとのことでした。早稲田の文系卒ですが、地頭が良く、ガッツがある者です。宜しければ 3/26 週に名古屋にお伺いして、彼をご紹介させて頂けないでしょうか(原文ママ)」であった。この ANRI 鮫島様の後輩が Craif 株式会社の共同創業者であり、社長の小野瀬隆一である。こちらを了承し、3 月 30 日にお会いすることとなった。また、ANRI 鮫島様は「名大知財部のご担当者様にも少しご挨拶させてほしい」ともあり、3 月 30 日は、安井、ANRI 鮫島様、社長候補の小野瀬、名大知財部のご担当者様、という異色の顔合わせになった。

日本化学会の年会もおわり、新年度に向けた準備をしている最中、3 月 30 日に初めて、社長候補の小野瀬と顔を合わせた。初めて会った時に、小野瀬より「三菱商事をすでにやめており、4 月 1 日よりフリーです」と聞いた。当時 33 歳の私は、26 歳の小野瀬のこの行動に驚きを隠せなかったが、“ベンチャーを起業するような人材はこれくらいのエネルギーがないと駄目ではないのか?”とも思った。3 月 30 日のお見合いのような顔合わせが終わり、その晩の ANRI 鮫島様からのメールには「起業に向けて関係者のすり合わせができたので大きな前進だと思います。」とあった。その時の顔合わせの時に話した内容をほとんど覚えていないのだが、どうやら、小野瀬が社長として会社を起業することになったようである。その時に、私は同意をした覚えはないことを小野瀬に伝えたのも別の後日談である。

社長候補が見つかったこともあり、JST 石井様に連絡を取ろうとしてたら、4 月 3 日に JST 石井様からタイミングよく連絡があった。どうやら、JST の投資委員会附議の検討時期であるとのことである。社長候補が見つかったことを伝えると、社長候補に会いたいことや、事業計画や資本政策など粗くても良いので欲しいこと、などこれまでの大学の研究室で過ごしている限り、作ったことのない書類の準備が必要とのことであった。これらについては全くの知識がなかったので、社長候補の小野瀬に転送をした。また、3 月 30 日に ANRI 鮫島様より次の打ち合わせ候補日を決める連絡も受け取っていたため、4 月 16 日に設定した。

4 月 16 日に ANRI 鮫島様、社長候補の小野瀬と会うと、なんと、小野瀬が社長で会社を起業することが決まっていた。これは青天の霹靂であった。しかも起業日は 5 月中を考えていることもその時に聞いた。二度目の驚きである。4 月から動き初めても半年はかかるだろうと甘い考えを持っていたが、なんと 2 ヶ月で起業をするとのことであった。このスピード感こそがベンチャーであることを最初に実感した。“晴れて「こいつなら託してもいい」と先生に思ってもらえれば、会社設立だ(僕は君の「熱」に投資しよう ダイヤモンド社)”と ANRI 鮫島様が寄稿されている文章のとおり、小野瀬になら託してもいいと 4 月 16 日に思ったのだと思う。

おわりに

上記のような濃密なやりとりをへて、2018年5月22日に Icaria 株式会社が誕生した。社名は私の好きなコメディアンから由来したのではなく、世界で長寿の島として知られていた Icaria 島に由来している。また、現在の CTO である市川や、COO である水沼にも参画してもらいどんどんメンバーが大きくなっていった。その後、2020年6月に ANRI の他、国内大手起業や米投資ファンドなどから数億円規模の資金調達を実行し、世界のお手本となるような高齢化社会の実現に貢献したいという思いを込め、社名を Icaria から“**Craif**”に変更した。Icaria の社名を決めるときや、Icaria のロゴを決めるとき、市川や水沼の参画、**Craif** の社名・ロゴ決定にもそれぞれストーリーがあるが、誌面の都合もあるため、今回は割愛させて頂く。また、どこかの機会があり、記憶が残っている限りにおいて執筆したい。

参考文献

- [1] T. Yasui, T. Yanagida, S. Ito, Y. Konakade, D. Takeshita, T. Naganawa, K. Nagashima, T. Shimada, N. Kaji, Y. Nakamura, I. A. Thiodorus, Y. He, S. Rahong, M. Kanai, H. Yukawa, T. Ochiya, T. Kawai and Y. Baba, Unveiling massive numbers of cancer-related urinary-microRNA candidates via nanowires, *Sci. Adv.*, 2017, **3**, e1701133.

安井 隆雄 (やすい たかお)

名古屋大学 大学院工学研究科 生命分子工学専攻 准教授

2011年11月 名古屋大学 大学院工学研究科

博士課程修了 博士(工学)

2012年1月 名古屋大学 大学院工学研究科 助教

2015年10月 JST さきがけ研究員 (~2019年3月まで)

2018年2月 名古屋大学 大学院工学研究科 准教授

2018年5月 Craif 株式会社 共同創業

2019年10月 JST さきがけ研究員

2022年7月 現職



名古屋大学大学院工学研究科
堀研究室
教授 堀 克敏

はじめに

筆者は、2017年6月に名古屋大学発ベンチャー(株)フレンドマイクロブ(以下FM社)を起業した。起業メンバーは私と西田氏の二人であり、出資比率は9:1、資本金は200万円からのスタートであった。西田氏には、初代代表取締役社長に就任いただいた。同氏は、日本のバイオベンチャーの草分け的存在とも言われる(株)医学生物学研究所(MBL)の創業者メンバーの一人で、同社を上場までもっていった実業家であり、2年前に同社会長を退かされていた。筆者がNPO主催の研究会で講演をした際に出会ったのがきっかけである。創業6年目に入ったFM社であるが、起業の経緯と起業後の歩み、今後の方向性を紹介したい。

起業の経緯

起業時のシーズは、圧倒的な分解能力を誇る油脂分解微生物製剤である。この技術は、地元企業からの「グリーストラップ中の油脂を微生物で分解消滅させることはできないか?」との相談から始まった。グリーストラップとは、業務用厨房排水に含まれる高濃度の油脂を固液分離するための阻集器のことである。それは、悪臭や害虫の発生源、清掃の労苦、分離した油性汚泥にかかる産廃処理コスト、基準値(多くの自治体でノルマルヘキサン抽出物質含有量(n-Hex)として30mg/L)の未達成などの問題を抱えている。まず、大学生協のグリーストラップをモデルにして、油脂のオンサイト微生物分解が可能か検討したと

平成 18-22 年度	産学共同研究 (マルタカ電器)
平成 18 年度	JST シーズ発掘試験「機能性バイオフィルムの設計・制御技術によるグリーストラップのクリーン化」
平成 20-22 年度	NEDO 微生物群デザイン化プロジェクト 「厨房廃水処理用油脂分解バイオフィルムの高機能化・安定化のための微生物製剤導入技術の研究開発事業」
平成 21-22 年度	産学共同研究 (フジミックス)
平成 21-22 年度	愛知県科学技術交流財団共同研究「バイオフィルムによるグリーストラップ浄化技術の実用化に向けた遊離脂肪酸分解除去システムの確立」
平成 22 年度	JST 企業研究者活用型基礎研究推進事業「微生物による油分解複合効果の検証と解析」
平成 22-23 年度	経産省サポイン「食品廃棄物からの高活性・高安定性厨房排水処理用バイオ製剤の効率的生産プロセスの開発」
平成 24-25 年度	産学共同研究 (フジミックス)
平成 26-28 年度	JST A-STEP 起業挑戦「油脂分解微生物を利用する低コスト・ハイパフォーマンス排水処理システム」

図 1. 油脂分解技術開発プロジェクト年表

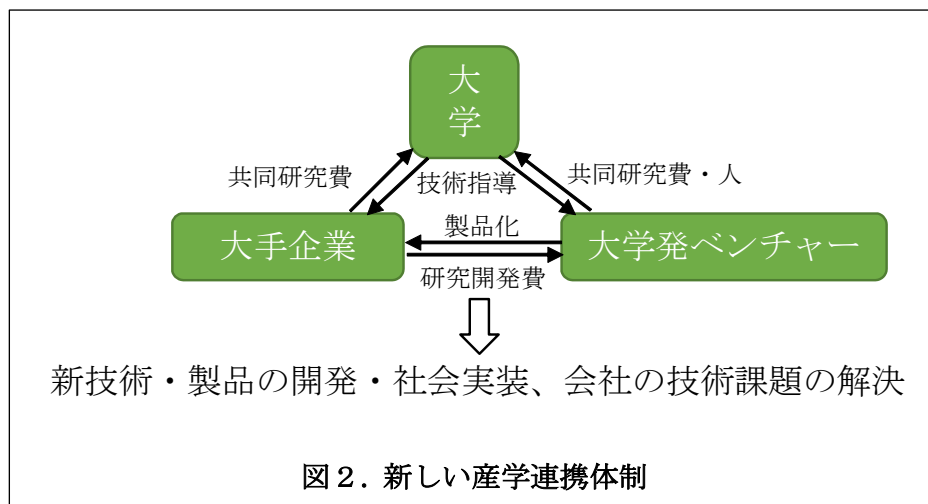
ころ、グリーストラップ内の排水の滞留時間では、どんなに分解能力の高い微生物を投入しても流出してしまうという計算結果が得られた。そこで、微生物の固定化を研究してきた筆者は、バイオフィルムを形成させて流出を防ぐことを思いつき、研究開発に着手した。小企業からの共同研究費では本格開発は不可能であったため、公的資金の獲得を図った。図1に、本研究開発プロジェクトの年表を示す。研究開発の結果、強力な油脂分解微生物と共生微生物製剤という新規概念に基づく発明に至った。途中、共同研究企業の社長交代による開発中止と新規共同研究先企業への連携交代を経ながらも、各種公的資金を繋ぎ、A-STEP 事業終了3か月後に起業した。当初、筆者自身は起業のつもりはなかったが、起業準備に伴う利害関係の表面化や人間関係の整理などの人間ドラマもあり、自らの起業を決断するに至った。

起業後の歩み

起業とほぼ同時に、知財の問題が生じた。微生物による排水処理は競争の激しい事業分野である。周辺技術も含め、他社の追随を許さない強固な特許網を構築することが急務であった。なお、特許については、FM社は大学とライセンス契約を結びロイヤリティ等を払うことで、専用実施権を得ている。他方、事業については、まずは事業形態を明確にしながら、販売体制を構築し、顧客開拓を進める必要がある。シーズの油脂分解技術はグリーストラップを適用対象として開発が始まったが、ベンチャー企業の顧客対象としては、外食産業より食品工場の方が需要も多く適していることがわかった。食品工場では、グリーストラップの代わりに加圧浮上分離装置が設置されていることが多いが、同様な問題を抱えている。筆者の油脂分解法は、コスト面も含めて加圧浮上分離装置を凌駕する方法であり、代替技術として期待される。ただ、食品工場の排水処理設備は大きく、厳格な管理も求められるので、多くの場合、エンジニアリング会社が設備の導入設置とその後のメンテナンスを請け負っている。そこでFM社は、食品工場と直接契約するエンジニアリング会社と取引をするというビジネスモデルを構築した。一からの構築であったこと、コロナ禍により現場視察が必要な排水処理事業の商談を長らく中断せざるを得ない状況が続いたことなどの要因により、起業後5年間を要したが、複数のエンジニアリング会社との契約および大手食品メーカーへの納品に至り、いよいよ事業が本格化する段階に入った。

昨年、FM社の取締役社長が、西田氏から若い蟹江氏（筆者の元教え子）に交代した。数名の従業員も抱え、人件費、家賃、特許費用等の固定費が発生する。会社を存続させるためには、売上が資金調達に不可欠である。FM社は自己資金により資本金を1000万円まで積み上げたが、外部からの投資を未だ入れていない。したがって、売上で会社を支えてきた。しかし、油脂分解については、知財網とビジネスモデルの構築期間中、売上は皆無に近かった。この間、会社を支える売上を出したのは、受託研究ビジネスであった。筆者はこれを実現するため、新しい産学連携モデルの構築を図った（図2）。これは、大学・ベンチャー・大手企

業の三者による共同研究体制である。新技術・製品の開発や技術的な課題解決といった大手企業のニーズを、大学の研究力を活用しながら、ベンチャーが実用化や課題解決を目指す。ベンチ



ャーは大手企業から受託研究として受注し、ベンチャー及び大手企業は大学に共同研究費を出す。規模は、研究員の人件費を含み、実質的な研究開発を進めることができる規模である。ベンチャーは受託研究費で売上を上げつつ、成果をさらなる知財の取得と商品化に繋げ、将来の事業拡大と企業価値向上を図る。大企業としては、商品化や課題解決に至るのか、厳しい目で共同研究を評価することになるが、大学人が論文を書いて終了というわけではないことは、最初から認識されている。これまでの研究実績に基づくテーマで共同研究を展開することが普通であり、筆者の場合は、微生物工学、タンパク質・酵素工学などに関したものが多。特に、廃棄物処理や微生物生産、環境微生物工学分野の共同研究が主である。ところで、このような産学連携では、企業の言いなりの応用研究ばかりになると敬遠される大学人もおられるかもしれない。しかし、多くの場合、新技術や商品の背景にある作用メカニズムの解明や理論構築は、広く市場に受け入れられる際には必要であり、基礎研究も重要になってくる。これを日本のナノテクノロジーの先人とも言える物理学者の故上田良二先生は『応用基礎研究』と呼ばれた。FM社はこのような新しい産学連携体制による受託研究を複数受注することにより、本業である油脂分解が軌道に乗るまでの間、所謂『死の谷』を乗り越え、かつ将来の新規事業の芽も育てることで会社の価値の向上を図ってきたのである。

FM社の油分解技術の詳細

根幹のシーズは、圧倒的な油脂分解能力を誇る共生微生物製剤と、これを利用した排水処理技術である。後者は微生物製剤をどのように排水処理に適用すればよいかという方法論であり、上述の応用基礎研究の成果として自ら構築したバイオコントロールの理論に基づく。微生物製剤が排水中でその効果を発揮するには、使用法が適切であることが重要だ。連続的に大流量の排水が排出される排水処理現場に微生物を適用するには、大量の微生物製剤が必要になり、非現実的なランニングコストになってしまう。そこで、現場で種菌を自動で数百倍に増幅し、それを処理槽に自動投入するための装置を設置する。この自動増幅投入装置と種菌が、FM社の油性排水処理ビジネスの売物である。種菌は消耗品である。顧客からは、「微生物は毎日投入しなければなりませんか？」と質問されることがある。少しでもコスト

を削減したい顧客の気持ちは理解できるが、投入しなければ我々のビジネスは成立しないし、その前に排水処理が成り立たなくなってしまう。筆者はこの質問に対し、最近流行のプロバイオティクスを例にとり、「乳酸菌だって毎日、長期間にわたって接種しなければ効果を発揮しないのと同様です。」と答えるようにしている。排水中には、ヒトの腸内と同様に無数の微生物が生存している。通常、土着の常在菌で形成されている微生物フローラにおいて外来の微生物を定着させることは難しく、供給を継続しなければ淘汰されてしまう。外来種を定着させて目的の効果を発揮させるための方法論が、バイオコントロールの理論である。

微生物製剤については、共生関係にある複数の微生物を利用するということが、重要なポイントである。また、本微生物は、既報の油脂分解微生物と比べて、分解速度は圧倒的に速く、一桁高い高濃度油脂にも適用可能であり、pH や温度の適用範囲も広い。さらに、トランス脂肪酸を分解可能であることが明確に示された唯一の微生物である。そのため、植物性油脂（オリーブ油、大豆油、パーム油、菜種油、ヤシ油、胡麻油等）、動物性油脂（ラード、牛脂、乳脂肪等）、魚油、加工油（マーガリン、ショートニング等）を含むあらゆる油脂を分解できる。現状、様々な食品工場の加圧浮上分離装置を代替可能な油脂分解槽に適用できる唯一の微生物製剤であると言えよう。数千 mg/L 以上の高濃度油脂も分解できるので、油性汚泥の処理にも適用可能である。さらに、生ごみ処理にも適用できる。油脂は生ごみのコンポスト化を阻害するが、本微生物製剤を使えば、油脂を分解してコンポスト化を可能にする。

油脂の主成分であるトリアシルグリセロールは、微生物が分泌する酵素リパーゼによって加水分解され、遊離脂肪酸とグリセロールになる。微生物製剤はリパーゼを分泌生産するとともに、生じた遊離脂肪酸とグリセロールを炭素源として消費する。微生物の分解能力が高いことの要因の一つは、リパーゼの活性が高いことにある。このリパーゼは、培養上清中に分泌されるので、微生物を培養後に固液分離により微生物細胞と培養上清に分ければ、前者からは微生物製剤を、後者からは酵素製剤を得ることができる。後者の洗浄能力を図3に示す。現在、本リパーゼを使った強力な酵素洗剤を開発中である。また、本リパーゼはエステル交換反応に優れ、油脂をメチルエステルに変換可能である。これを利用し、排水中の油脂をバイオディーゼルに変換する技術も開発中である。さらに、動

植物油脂の分解で培った知見を活かし、難度が高い鉱物油の分解技術の開発にも目途がついた。動植物油脂以上の市場規模が想定される鉱物油分解の事業化も、数年以内に実現させる計画である。油分解と言えばフレンドマイクロブと言われるようになることを目指す。





処理前 (油脂汚れ付着)	本発明のリパーゼ を含む培養上清	一般合成洗剤	既存の酵素洗剤
0時間	1時間後	2時間後	2時間後
			

図3. 換気扇フィルターの洗浄試験結果

将来展望と結言

本業である油脂分解事業を加速するため、資本政策上これまで控えていた外部からの投資を入れる段階に来た。ただ、ベンチャーキャピタルからの投資だけではなく、むしろ事業会社を中心に投資を集めようと動いている。そして、現時点では今後5年程度でのIPO達成を目標としている。筆者自身は、現在は、取締役会長として経営に直接的に関与している。IPOまでは拒否権を有する34%、可能ならば議決権を有する50%超の株を保持したいと考えてはいるが、後者については容易ではないことは認識している。しかし、それにこだわるのは、新しい産学連携の在り方を先導することと、真の技術革新と新しい企業形態による日本経済の立て直しを図り、若い世代に夢と希望を与えることが筆者の起業の目的であるからである。そのためには、大学教員でありながら、会社の技術開発にはもちろん、経営にも直接的に関わり続ける必要がある。研究者と経営者は分けた方がいいという一般論には迎合せず、我が道を貫く必要がある。

大学教員にとって、起業にはどんな意味があるのでしょうか？これを明確にすることが起業の第一歩であると、筆者は考える。研究成果を社会実装するためと考える教員も少なくないであろう。でもそれならば自ら起業しなくても、産学連携を進め、既存の企業と一緒に商品化を目指してもよいはずである。一般に、起業して会社の運営に関わるのは、時間的にも体力・精神的にも、決して楽なことではない。さらに通常は、会社を立ち上げるために自己資金を投入しなければならない。すなわち、起業段階では、個人の経済にも負担が生じるし、家族の理解も不可欠である。苦労を覚悟で起業する目的は何であるのか？最初に明確化しておかないと、途中で挫折しかねない。目的が明確になれば、その達成のための資本政策、事業計画を立てることになる。私の場合は、微生物と酵素でSDGsの達成を掲げるFM社を、10年後には1000億円企業に、その先には1兆円企業に育てるという大胆で大げら吹きのような夢を語りながら、上述の将来展望を描き、実現に向けたビジネス戦略を立てている。夢を描くのは個人の自由であるが、そのような夢を見させてくれるのも起業の面白さである。

堀 克敏（ほり かつとし）

名古屋大学 工学研究科 生命分子工学専攻 教授

1995年4月 東京工業大学大学院 総合理工学研究科
博士課程修了 博士(工学)

1994年4月 住友化学工業株式会社 研究員

1995年5月 グリーンブルー株式会社 企画開発室室長

1998年4月 東京工業大学大学院生命理工学研究科 助手

2004年4月 名古屋工業大学大学院工学研究科 助教授

2011年4月 現職

2017年6月 名古屋大学発ベンチャー株式会社フレンドマイクロブ 取締役（現会長）



◆ 海外の研究室から ◆

University of Copenhagen
Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research
Olsen Group
博士研究員 江口 晃弘

はじめに

私は現在コペンハーゲン大学にて受容体シグナルを標的としたプロテオミクス研究に従事しています。現在の所属に移る以前は東京大学大学院工学系研究科の長棟先生・河原先生のもとで学士・修士を修了し、同研究科の山東先生・植木先生のもとで博士を修了しました。

学生としての6年間は様々な形で受容体シグナルの研究に従事していました。細胞膜表面に存在する受容体タンパク質は特定のリガンドの結合によって細胞にシグナルを伝達するのですが、結合するリガンドの種類に応じて異なるシグナルを伝達する受容体があったり、変異によってシグナルが変わる受容体があったりと、受容体のシグナル伝達機能には大きな“変更可能性”があるように思えます。“受容体シグナルの変更可能性はどのように実現されており、そしてその変更可能性はどこまで人為的に拡張可能なのか”という点に興味を持ち、それを知る為にコペンハーゲン大学にて研究を行っています。

Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research について

私の所属する Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research (以後 CPR)は “To promote basic and applied discovery research on human proteins of medical relevance.”

というスローガンのもと、Novo Nordisk 財団が多大な出資(なんと 100 億円!)をする形で 2007 年にコペンハーゲン大学に設立された研究機関です。設立以降も毎年数十億円規模の出資が財団から行われているようです。余談ですが、デンマークではこのように企業や財団から科学研究への出資を促す為、出資をすることで企業の税負担が減るシステムがあるそうです。企業の内部留保の増大と科学研究に使われる国家予算の減少が問題となっている日本でもぜひ導入を検討したい制度だと感じます。

CPR にはタンパク質の構造・機能解析やシステムバイオロジーといった 5 つのブランチがあり、私の所属する Olsen group は”Proteomics



コペンハーゲン大学の外観

Program”のブランチに属しています。私が Olsen group に入ろうと思ったのは、このグループから出ていた受容体シグナルに関する幾つかの論文に魅了された為です^[1,2]。非常に興味深い論文たちなので皆さんにもぜひ読んでいただきたいです。簡潔にまとめると、受容体リガンドの違いや点変異によりどのようにそのシグナルを変えているかについて、プロテオミクスを用いて解析した論文です。1つの変異で受容体にリクルートされるタンパク質が変わったり、あるリガンドでの刺激によってのみリクルートされるタンパク質があったりと、プロテオミクスを使えばこれほど興味深い現象を発見・研究できるのかと非常にワクワクしました。また、グループのウェブサイトにも“**We are interested in understanding how different growth factors binding to the same receptor on the outside of cells activate differential signaling pathways and signals different cellular outcomes.**”との言葉があり、ここに行くしかないと思い、2020年2月に Olsen 教授にメールを送りました。その後は Skype で1時間ほどのインタビューを行い、無事受け入れを許可して頂きました。2021年3月末にデンマークに移り、4月からこちらでの研究をスタートしています。コロナ禍での海外転出となりましたが、デンマークはコロナ関連の規制もほとんどなく、基本的に普段と変わらない生活を送ることができたのは幸運でした。

Olsen group には2022年7月現在、助教2人、ポストドク9人、博士課程学生6人、修士課程学生1人の合計18人が所属しています。およそ3割がデンマーク出身、あとの7割が国外の出身という割合で、基本的にあらゆる物事は英語で進められます。グループの研究は“質量分析技術の開発と生物学的応用に重点を置いた、定量的高分解能質量分析に基づくプロテオミクス”



クリスマスパーティーではしゃぐ Olsen group のメンバー

”をベースとしており、人それぞれ技術開発に重点を置いたり、生物学的応用に重点を置いたり、興味のある分野を進めています。プロテオミクスは大量のデータ解析が必要なこともあり、ある程度のバイオインフォマティクスに関連する知識は全員が要求されます。各メンバーがおよそ5~10個程度のプロジェクトを持っており、共同研究も非常に盛んです。また質量分析の分野においてコペンハーゲン大学は世界有数の機関であり、様々な質量分析関連の会社との密接な関わりがあるため常に最新の情報に触れられることが大きなメリットの一つです。

CPR の良い点だと私が感じるのは、組織としての運営が強固なこと、労働環境改善の意識が高いことの2点です。前者に関しては、第一に財務管理チームやアカデミックコーディネーターというスタッフの存在が挙げられます。彼らと各研究グループの PI がかなり密接にコミュニケーションをとって、今後の CPR をどんな研究機関にしていくかを考えているように見えます。様々な企画の発案と運営をアカデミックコーディネーター達が行なっており、この結果今後のキャリアパスを考える機会となるような講演会（インダストリー・アカデミアから卒業生を呼ぶなど）も多くなります。また、実際の研究に際しては、質量分析、タンパク質発現・解析、細胞イメージングなど様々な技術に特化した個別のプラットフォームが存在し、各分野の担当者と実験条件などの相談を密に行いつつ研究を進めることができます。各グループ間での協力も非常に活発で、知りたいことや使いたい装置があれば気軽に話を進めることができます。学生とポスドクからなる SPA という機関も独立に存在し、セミナーの開催やリトリートなどの各種ソーシャルイベントが行われています。

労働環境改善の意識に関しては、例えば年に1回アンケート調査で労働環境のチェックが行われ、例えば人種差別や性差別の被害を受けた又は目撃したことがあるか、パワーハラスメント・セクシャルハラスメントについてはどうか、などの項目を匿名で回答することができます。デンマークはジェンダーの不平等が比較的解消されてきている国とされていますが、それでも多くの不平等は残っており、それを改善するためのアクションも多く行われています。結果的に CPR やその周辺機関での男女比はほぼ 1:1 となっていますが、PI の比率を見るとほとんどを男性が占めているなど、まだまだ問題は残されています。産休や育休の取得率も高く、それらが取りやすい環境になっています。また、PI へ直接フィードバックするシステムが存在するのも印象的でした。こちらでも年に1回メンバーが PI に対する評価を行う機会があり、そこで問題があると判断された PI にはスタッフから注意が行われます。日本の研究グループの PI は組織の構造上フィードバックを受けることが難しいので、こういった仕組みを取り入れることは重要だと思います。自分が今後グループを持った際にもこういったシステムがあると自覚できない問題点を指摘してもらえると助かると思います。

CPR での研究

CPR に関する話が長くなりましたが、ここから研究の話です。Olsen group では私はバイオロジー関連の研究を担当しており、“上皮成長因子受容体 EGFR のシグナル伝達に関する研究”をメインにしつつ“薬剤耐性のメカニズム解明についての研究”なども行っています。

EGFR の研究はまさしく私が希望していたテーマを幾つか持たせて頂いており、とても嬉しい気持ちで研究に励んでいます。EGFR は受容体チロシンキナーゼの一種であり、EGF など特定のリガンドの結合により細胞内にシグナルを伝達します。EGFR には7種類ものリガンドが結合することが知られており、それぞれが独特な働きをします。リガンドが EGFR のシグナルをどのように変えているかについて、受容体の膜輸送に着目した研究を行っています。受容体はリガンドが結合して活性化すると、エンドサイトーシスによって細胞膜に取り

込まれます。取り込まれた受容体は一定の時間アクティブであり続けることがわかっており、この間に様々なタンパク質が EGFR にリクルートされます。リガンドが変わるとこのようにリクルートされるタンパク質の種類や翻訳後修飾などが変わるのではないかとこの仮説のもと、プロテオミクスを用いた相互作用解析を行っています。

薬剤耐性のメカニズム解明の研究では、例えばある抗がん剤が効く細胞株と効かない細胞株を用意し、抗がん剤投与時のプロテオミクス変化（発現量や修飾の変化）を見ることにより、薬剤耐性の分子メカニズムを解き明かすことを目標としています。特定のタンパク質の働きが薬剤耐性に関与することがわかればそのタンパク質に対する薬剤の併用などにより、治療効果を改善することができます。また CPR は病院との共同研究が非常に多いため、実際の患者検体を扱うプロジェクトも多いです。最終的には患者サンプル採取、プロテオミクス解析、その個人に合った薬剤の選択というテーラーメイド医療を安定的かつ高速で行える医療環境を構築することが目標となっているようです。こちらのプロジェクトの中では急性骨髄性白血病における Selinexor 耐性メカニズムに関する研究がもうすぐオープンになる予定ですので、興味のある方はお読み頂ければと思います。Selinexor は Exportin1 を阻害する核外輸送阻害薬であり、私は Selinexor 投与時におけるタンパク質の核/細胞質間における局在変化についてのプロテオミクス解析を担当しました。

おわりに

日本に目を戻すと、研究予算・労働環境・人材のキャリアパスなど多くの問題が日本の研究現場に存在し続けています。私は日本の研究環境をより良くしたいという思いを抱いており、留学後に日本に戻った後は CPR で見つけた良い点を沢山取り入れ、日本をリードするような素晴らしい研究機関を作りたいと密かに目論んでいます。

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてくださった清中先生、そして本ニュースレターを運営している方々に感謝申し上げます。

江口 晃弘（えぐち あきひろ）

University of Copenhagen Olsen Group 博士研究員

2021 年 3 月 東京大学大学院 工学系研究科

博士課程修了 博士(工学)

2021 年 4 月 University of Copenhagen 博士研究員



参考文献

- [1] Francavilla C *et al.* *Nat Struct Mol Biol.* 2016, **23**, 608–618.
- [2] Lundby A *et al.* *Cell.* 2019, **179**, 543–560.

◆ 第16回バイオ関連化学シンポジウム ◆

(第 37 回生体機能関連化学シンポジウム・第 25 回バイオテクノロジー部会シンポジウム)

主催：日本化学会生体機能関連化学部会・日本化学会バイオテクノロジー部会

会期：令和 4 年 9 月 10 日(土)～9 月 12 日(月)

↑ (重要) 会期の変更がありました。前回のニューズレター (Vol. 25. No. 2) でご案内したものと日程が若干異なりますので、ご注意ください。

会場：名古屋大学東山キャンパス (名古屋市千種区不老町) 野依記念学術交流館、坂田・平田ホール、ES 総合館 (9/10 と 9/11 は現地発表のみ (ハイブリッド配信))

討論主題：ペプチド・タンパク質・酵素・核酸・分子認識・超分子・生体モデル系・遺伝子・DDS・糖・脂質等が関連する幅広いバイオ関連化学

発表形式：口頭発表 (1, 2 日目は現地発表 (ハイブリッド配信)。最終日はオンライン発表)・ポスター発表 (オンライン発表+現地ショートトーク (学生希望者))*新型コロナウイルスの感染状況にもよりますが、現地での参加を推奨します。

口頭発表：全日で 15 分間発表、5 分間質疑応答

※1, 2 日目は現地発表 (ハイブリッド配信)、3 日目はオンライン発表です。遠方の方のために、3 日目にオンライン発表する部屋を準備します。

ポスター発表：3 日目 (オンライン)

※1, 2 日目に現地でのショートトーク (ハイブリッド配信) があります。希望学生限定で、3 分程度を予定しています。

参加登録費など：一般・部会員 9,000 円(事前登録)、11,000 円(8/1 以降)

一般・非部会員 11,000 円(事前登録)、13,000 円(8/1 以降)

学生・部会員 4,000 円(事前登録)、6,000 円(8/1 以降)

学生・非部会員 5,000 円(事前登録)、7,000 円(8/1 以降)

(下記ホームページから支払)

<https://confit.atlas.jp/guide/event/biosympo2022/top?lang=ja>

※当日参加登録費用のお支払いは、クレジットカードのみでの対応となります。従来の現金による参加登録は行いません。

また、クロークは設置しません。

懇親会：コロナ対策のため懇親会は行いません。

実行委員長挨拶、部会長挨拶は 3 日目にオンラインで行います。(部会講演賞、学生ポスター賞受賞者は後日ホームページに発表予定)

問い合わせ先：〒464-8603 名古屋市千種区不老町

名古屋大学大学院工学研究科 堀克敏研究室内

第 16 回バイオ関連化学シンポジウム事務局

E-Mail : bio2022@chembio.nagoya-u.ac.jp

実行委員会：委員長：堀 克敏 (名古屋大学工学部、バイオテクノロジー部会 役員)

副委員長：村上 裕（名古屋大学工学部、生体機能関連化学部会 役員）、莊
司 長三（名古屋大学工学部、生体機能関連化学部会 役員）、清中 茂樹（名
古屋大学工学部、バイオテクノロジー部会 役員）

委員：愛場 雄一郎（名古屋大学理学部）、林 剛介（名古屋大学工学部）、鈴木
淳巨（名古屋大学工学部）、中谷 肇（名古屋大学工学部）、有安 真也
（名古屋大学理学部）、石川 聖人（名古屋大学工学部）、金岡 英徳（名古屋
大学工学部）、堂浦 智裕（名古屋大学工学部）、藤野 公茂（名古屋大学工学
部）

第16回バイオ関連化学シンポジウム

（第37回 生体機能関連化学シンポジウム・第25回 バイオテクノロジー部会シンポジウム）

令和4年9月10日（土）～9月12日（月）

@名古屋大学 東山キャンパス

現地 / オンライン ハイブリッド開催



主催 日本化学会生体機能関連化学部会、日本化学会バイオテクノロジー部会

共催 日本化学会、名古屋大学大学院工学研究科、名古屋大学未来社会創造
機構ナノライフシステム研究所

◆編集後記◆

前号に引き続き、名古屋大学 大学院工学研究科 生命分子工学専攻 清中 茂樹がニュースレターの編集を担当させていただきました。まずは、ご寄稿いただきました執筆者の先生に心より御礼申し上げます。

「巻頭言」では、本年度からバイオテクノロジー部会長に就任された早稲田大学 竹山 春子 先生から、科研費の制度あるいは明示されていない審査員に関する貴重なご寄稿いただきました。「先端研究ウォッチング」においては、大阪大学 松崎 典弥 先生にご寄稿いただきました。Car-T 細胞をはじめとして今後 10 年間で高額の市場規模になると予測されているデザイナー細胞について、ご自身の研究成果も含めた“化学的なアプローチによる細胞デザイン”を紹介いただきました。「若手研究者からのメッセージ」は、新進気鋭の 2 名の先生からでした。東京工業大学 三木 卓幸 先生からは、大学院生が進路について迷っている時期ということも踏まえて、研究成果の紹介だけでなく、三木先生ご自身が学生時代からどのように考えて現在に至るのかを包み隠さずご紹介いただきました。同志社大学 田原 義朗 先生には、現在の研究内容に至るまでの大学院生・ポスドク・助教の期間に、どのような研究を行い、またその際に考えていたことを解説いただきました。昨年度のニュースレター (Vol.25 No.2) 編集をご担当された東京工業大学 上田 宏 先生の特別企画を今年度も継続し、「バイオベンチャー探訪」として、名古屋大学 大学院工学研究科 生命分子工学専攻の 2 名の先生にご寄稿いただきました。1 人目の安井 隆雄 先生からは、若手の立場から、起業のきっかけになる論文報告 (プレスリリース) から具体的にどのように起業化されたかについて、時系列や安井先生の当時の気持ちも含めて、ご丁寧に解説いただきました。2 人目は、堀 克敏 先生であり、企業に至る経緯および企業後の歩みに関して、とても丁寧にご紹介いただきました。いずれの記事も、本部会ニュースレターだからこそ得られる貴重な内容だと思います。

「海外の研究室から」には、デンマーク コペンハーゲン大学に留学中の博士研究員 江口 晃弘 博士 (東京大学 山東研卒) から、留学先の研究面に加えてコペンハーゲン大学の大学運営に関しても紹介いただきました。

今年度に入り、3 年ぶりに海外主張も含めて徐々に学会等に対面参加できる状況でしたが、この文面を書いている 7 月 20 日時点で、再びコロナ感染者が急増している状況です。今後、重症患者が増えることなく、9 月 10 日から名古屋大学で開催されるバイオ関連シンポジウム (ハイブリッド形式) では、皆様と対面でお会いできることを切に願っております。

次号 Vol.26, No.2 は 2023 年 2 月 1 日の発行を予定しております。

NEWS LETTER Vol. 26, No.1 (2022 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