

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. 27, No. 2 (2024. 03. 27)

◆巻頭言	1
	津本 浩平 (東京大学)
◆先端研究ウォッチング	3
	朱 博、安田 貴信、北口 哲也 (東京工業大学)
◆若手研究者からのメッセージ	12
	堂浦 智裕 (名古屋大学)
	内之宮 祥平 (九州大学)
◆バイオベンチャー探訪	24
	中野 秀雄 (名古屋大学)
◆海外の研究室から	27
	佐藤 浩平 (関西学院大学)
◆学会活動報告	31
	青木 伸 (東京理科大学)
	松長 遼 (東京大学)
◆編集後記	37
	大河内 美奈 (東京工業大学)

まわるまわるよ、時代はまわる

毎年のことですが、今年も卒業式、修了式（学位記伝達式）の時期となりました。東大の安田講堂で挙行される卒業式は、長い歴史を経て筆者が学部卒業時に再開され、現在に至ります。筆者が出席した卒業式の日には雨でした。とても厳かな雰囲気であったと記憶しています。そして、卒業当時の総長を、愚息の中学・高校の入学式、卒業式の壇上で再び拝見した時の衝撃は今でも忘れることができません。勉強は、「勉めて強いるもの」（二宮尊徳がその像で手にもつとされる「大学」に記されています）、という先生からの講話は、今も頭をよぎります。時代はまわるのです。

物質を科学的に取り扱い、新しい物質を創るのが、化学である、と学びました。ちょうど高校を卒業したころ、大阪難波の旭屋書店で手に取った本が「化学で生命を創る」（共立出版、田伏岩夫著）でした。医学に進むか、工学に進むか、本当に迷っていた時に、この本を立ち読みした時の衝撃はやはり今でも忘れることができません。長くなりますが、内容を引用します。田伏先生は、知的活動、芸術・学問・思想、特に自由・平等・博愛という「理想」は素晴らしく高いとともに、かなりのぜい沢でもある、とおっしゃったあと、先達の汗で到達した「分子のテクノロジー」高原をベース・キャンプにして、何とか「分子のテクノロジー」岩峰を極めることが、人類の「理想」ぜい沢を守るために必須であると述べています。「分子のサイエンス」は楽しいが、飢えをいやすことができない。そして、人間に知的活動の為の余裕を与えるのに貢献できるのは、

- ・自然環境を維持しながら必要な食糧・資源・エネルギーを獲得するための分子のテクノロジー
- ・人間の不得手な記憶・計算・整理機能を最大限に発揮し、人間が静かに思索することを許すような、超小型高性能コンピューターのための分子のテクノロジー
- ・人類の大きな夢「不老長寿」を達成するための、人工器官・人工血球・人工健康維持システムをつくる分子のテクノロジー

である、と具体的にあげられ、十分に理論で武装された科学のオプティミズムが人類の福祉に貢献したように、これらの実現に向けて、「分子のテクノロジー」の岩峰を極めるのである、と結んでいます。現代の研究者にも突き刺さります。時代はまわるのです。

バイオ・分子のテクノロジーを志す研究者は皆、研究背景は違えど、このようなテクノロジーの岩峰を極めようと、日夜を分かたず、挑戦し、汗を流してきたのではないかと

思います。田伏先生の本が出版された時期より少し前に、今からは想像がつかない素朴な着想で mRNA の構造を解析され、結果として 5' 末端がブロックされている（今では Cap 構造として知られています）ことを見出された、筆者の恩師である三浦謹一郎先生から、「津本君、工学部学生だからできる、皆とは違うアプローチで分子の工学を目指すべきなんだよ」と御指導頂き、結果として核酸研究をメインとする研究室でスタートしたのが、筆者が現在も従事している「抗体のタンパク質工学」研究でした。コロイダルにせよ、コンフォメーションにせよ、タンパク質の物性研究を通じて創薬に貢献する、という気持ちは、恩師から頂いた激励が真のスタートでした。「今さら抗体?」、というご意見を研究開始当初からずっと頂き、化学としては今さらなのかなあ、という意識をどこかに持っていたのは確かです。ですが、やはり、地元で医師として福祉に貢献するのではなく、「バイオ・分子のテクノロジー」岩峰を目指すことで工学博士として福祉に貢献したかったのです。

いまや、本邦から、世界の認識を変えさせる次世代型抗体がいくつも上市され、顕著な治療効果をあげています。それは化学的イノベーションによるものでした。そして、恩師の夢の一つであった mRNA 創薬は、ワクチンとして世を席卷しています。その技術の要の一つは Cap であり、そして修飾核酸でした。「バイオ・分子のテクノロジー」は、これからもさらに人類の福祉に貢献し、そして、「理想」ぜい沢を守るのです。先達の築かれた本領域の連続性、継続性を大事にし、最先端の研究を通じて、次世代につなげたいと思います。そう、時代はまわるのです。

快晴の本郷キャンパス工学部 5 号館にて

令和 6 (2024) 年 3 月 22 日

東京大学大学院工学系研究科 津本浩平

◆ 先端研究ウォッチング ◆

切らずに開く酵素スイッチ

東京工業大学科学技術創成研究院

北口研究室

朱 博、安田 貴信、北口 哲也

はじめに

オレンジの食べ方にこだわりはあるだろうか？ 包丁で切って食べるのか、それとも皮をむいて一房ごとに分けてから食べるのか？ 酵素においては、サブドメインがオレンジの一粒で、サブユニットは一房のようなものであり、それぞれが緻密に配置され、詰め込まれている。単量体で機能する酵素の場合はサブドメインで切り離したり（オレンジを包丁で切るように；split）、一方、多量体で機能する酵素の場合はオリゴマー化の状態を変えたり（オレンジの皮をむいて房ごとバラバラにするように；open）することで活性を失わせ、そのあと再構成や再会合させたときに活性を回復させることができれば、スイッチ機能をもつ酵素を作り出すことができる。

本稿では、この split 型および open 型の酵素スイッチの歴史について概説したのち、ホモ四量体酵素の β -グルクロニダーゼ（GUS）を二量体化・再会合が可能な open 型酵素へとエンジニアリングした酵素スイッチ（OpenGUS）の構築、およびホモジニアス免疫測定法への展開について紹介する。

Split 型酵素スイッチ

酵素は化学反応を触媒するタンパク質であり、基質を変化させて生成物を作る。したがって、色が変わる基質や発光する基質を用いれば、酵素反応を「目印」として機能させることができる。最近では、標的タンパク質と融合し、その標的タンパク質同士が相互作用したときに初めて活性化する酵素スイッチが数多く開発されており、さまざまな検出において活躍している（図 1a）。

これら一連の研究の端緒となったのが、1958 年に報告された RNA 切断酵素の分割による不活性化と、再構成による活性化であろう。この研究では、一本鎖 RNA 切断酵素であるリボヌクレアーゼ A（RNase A、124 アミノ酸で構成）の N 末端（1～20 番）で分割すると、それぞれの断片は酵素活性をほぼ失うが、この N 末端断片と残りの断片を等量混合すると、酵素活性がほぼ 100%まで回復することが見出されている¹⁾。すなわち、酵素活性は酵素の分割と再構成によってスイッチのごとく制御可能であると示されたのである。

この「分割（split）型酵素スイッチ」の考え方はさまざまな酵素の分割へと広がり、例え

ば、1998年にはジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) を使ったタンパク質間相互作用の検出へと発展している¹²。DHFRはジヒドロ葉酸をテトラヒドロ葉酸に還元する酵素で、DNAの合成過程において重要な役割を果たしている。このDHFRを分割するとDNA合成が阻害されてしまい大腸菌は増殖できないが、それぞれのDHFR断片をロイシンジッパーと融合し、その相互作用を利用してDHFRを再構成させると大腸菌が増殖できるという仕組みを利用して、タンパク質間相互作用検出への応用が示されている。

また、2016年には深海エビ由来の発光酵素 NanoLuc を利用した split 型酵素スイッチの例も報告されている。NanoLucは基質存在下で青色の発光を放ち、ホタルやウミシイタケ由来の発光酵素の場合よりも100倍以上明るいいため、分割・再構成による酵素活性の回復が十分でなくとも、カメラやPMTなどでの簡便かつ高感度に検出できる。NanoLucを156番目と157番目のアミノ酸の間でLgBiTとSmBiTの二つに分割し、それぞれをFRBとFKBP(ラパマイシンを介して相互作用するタンパク質ペア)に融合してラパマイシンを加えることで、タンパク質間相互作用を検出できることが示されている¹³。現在はその安定性から、この分割 NanoLuc は世界中で広く利用されており、タンパク質間相互作用検出のスタンダードとなりつつある。しかしながら、このような成功例がありつつも、一般的に分割された酵素断片は、発現量やフォールディング速度、安定性が異なるため性質が不均一であり、また、分割による疎水性領域の露出が原因で凝集や非特異的相互作用が生じやすいといった弱点もあった。

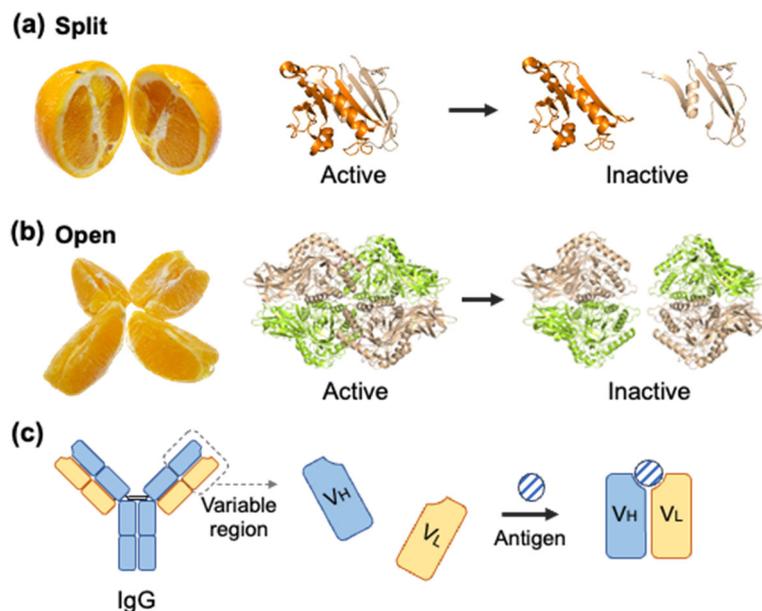


図1 (a) オレンジを切るように酵素を分割するイメージ図。mDHFRはドメイン2と3の間で2つの断片に分割できる。(b) オレンジを一房ごとに分けるように酵素のオリゴマー化状態を調節するイメージ図。大腸菌由来のGUSは短い界面上の相互作用を弱めることでOpen型にできる。(c) Open Sandwich原理のメカニズム。

Open 型酵素スイッチ

一方で、酵素の中には多量体化することで初めて酵素活性を発揮するものもあり、この多量体化を制御することで open 型酵素スイッチを構築できることも知られている (図 1b)。代表的なのがブルー・ホワイトセレクションでお馴染みの β -ガラクトシダーゼ (β -gal) である。 β -gal はホモ四量体で機能し、ラクトースをグルコースとガラクトースに加水分解する。N 末端側の配列 (α ペプチド) を欠損した β -gal は不活性な二量体となるが、 α ペプチド存在下では四量体となり活性が回復する^[4]。基質である X-gal 存在下で生育した大腸菌のコロニーは、プラスミドにインサートが挿入されていないときは α ペプチドが発現するため β -gal の酵素活性により青色のコロニーになるが、インサートが挿入されると α ペプチドが発現せず酵素活性が失われるため白色のコロニーとなる。このようにして、目的のインサートが挿入されたプラスミドを選択することに利用されている。

また別の例としては、ホモ四量体でグルクロニド結合を加水分解する酵素 β -グルクロニダーゼ (GUS) が知られている。GUS は外来遺伝子の導入や遺伝子発現調節を確認するためのレポーターとして長い間使用されてきた^[5]。この GUS の四量体形成に関するメカニズムについては無細胞タンパク質合成系で研究されており^[6]、GUS 四量体の短い界面上の 2 つのアミノ酸残基 (M516 と Y517) に変異を導入することで二量体化し、四量体化による酵素活性を調節できることが報告されている^[7]。酵素スイッチを開発するうえで、変異導入による多量体化の制御は、酵素の分割に比べて発現量や安定性が大きく損なわれず扱いやすい利点がある。そこで我々は、この利点を活かして、GUS と抗体で構成される「混ぜるだけ」で抗原を高感度に検出できるホモジニアス免疫測定法の開発を試みた。

Open Sandwich 原理を酵素スイッチへ

抗体から切り出された抗原認識部位を含むドメイン VH と VL は、抗原存在下で抗原を介して会合することが知られている (Open Sandwich 原理) (図 1c) ^[8]。我々はこの原理と GUS の open 型酵素スイッチを組み合わせることで、任意の分子を検出できるホモジニアス免疫測定法を考案した。すなわち、報告があった GUS の open 型酵素スイッチ (M516K、Y517E; KE 変異体) に抗体断片 VH と VL をそれぞれ融合し、抗原としてハプテンのモデルである 4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアセチル、または BGP-C7 (骨代謝バイオマーカー BGP の C 末 7 アミノ酸) を添加したところ、抗原濃度依存的に酵素活性が回復し、最大 5 倍以上のシグナルバックグラウンド (S/B) 比での検出に成功した (図 2a) ^[9]。我々は、タンパク質を分割 (split) せずに、四量体の GUS を二量体化する (open) ことから、この酵素スイッチを OpenGUS と命名した。通常、全長抗体から切り出された抗体断片 VH、VL は疎水性領域が露出し、凝集しやすいことが知られており、安定性に課題がある split 型酵素と組み合わせる目的の機能を果たす融合タンパク質を構築するのは難しく、これらを材料として利用した免疫測定法の報告例はわずかであった。一方で、この研究において GUS を二量体化・再会合させる open 型酵素スイッチ OpenGUS は抗体断片と融合しても機能しており、免疫測定法

における open 型酵素の優位性が示されたと言える。また、GUS は古くから使用されている酵素で基質の様々な誘導体が存在するため、蛍光測定や比色測定を選択が可能という利点もある。一方で、開発初期の OpenGUS はタンパク質調製の際の超音波破碎の強度を強くしたり、精製タンパク質を -80°C に数週間保存したりするだけで機能を失ってしまい、取り扱いが難しいところがあった。そこで我々は、より実用的な OpenGUS の構築を目指すことにした。

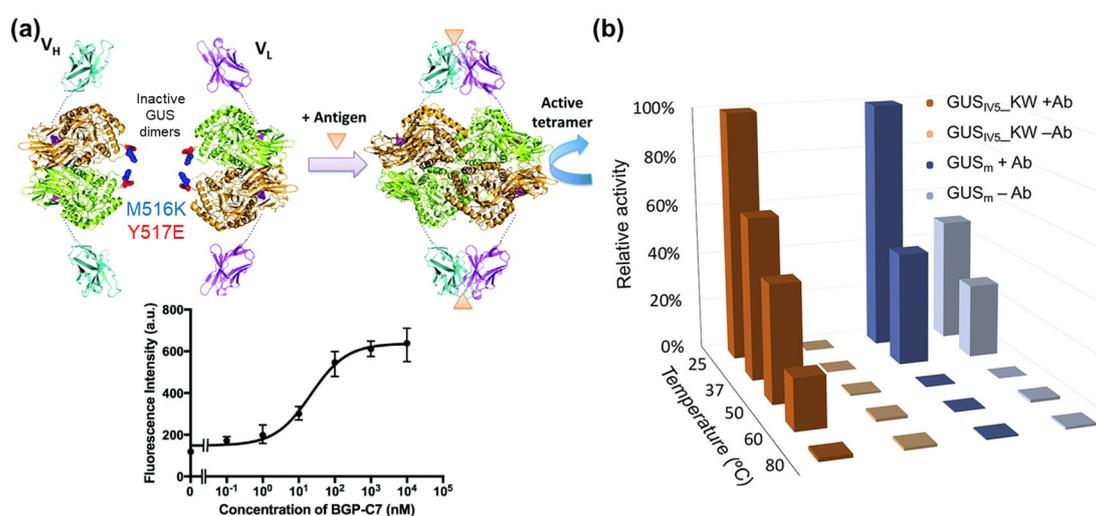


図2 (a) GUS (KE 変異体)を用いた OpenGUS の模式図。不活性な GUS 二量体は抗原 BGP-C7 存在化では V_H と V_L の Open Sandwich 原理によって活性型の四量体となる。実際に、抗原濃度依存的な基質消化による蛍光強度の増大が確認された。図は文献 9 より改変して掲載した。(b) Open GUS の熱安定性。GUS_{IV5}-KW は GUS_m (野生型 KE 変異体) よりも高い熱安定性を示した。図は文献 11 より改変して掲載した。

より頑強で安定な OpenGUS を目指して

まず、安定性の高い OpenGUS を構築するために、15 個の変異を持つ耐熱性 GUS 変異体 GUS_{IV5}^[10]を利用することにした。次に、この GUS_{IV5}に優れたスイッチ機能を持たせるために、文献 6 の例を参考に四量体界面の M516 と F517 (GUS_{IV5}は Y517F の熱安定性変異が導入されている)に変異 (KE、ME、KW、MY、KY) を導入したところ、有望な KW 変異体 (GUS_{IV5}-KW) を見出すことに成功した。この GUS_{IV5}-KW は二量体化・再会合後の S/B 比が 13 倍であり、 37°C から 60°C の温度範囲で安定性が向上していた (図 2b) ^[11]。

OpenGUS のさらなる安定性向上のため、GUS_{IV5}よりあとに報告され、より耐熱性が高い GUS 変異体の GUS_{TR3337}^[12]に、同様のスイッチ機能付加のための変異を導入した。しかし残念なことに、M516 と Y517 の KE 変異と KW 変異はどちらも GUS_{TR3337}においてスイッチ機能を生じさせることができなかった。これは耐熱性変異の導入によりフォールディングと四量体化が強固になったため、M516 と Y517 への変異導入による二量体化が阻害され、スイッチオフ機能が失われてしまったためと考えられる。M516 と Y517 以外のアミノ酸残基で四量体化に関与している新たな相互作用を探し当てるため、GUS の X 線構造を注意深く

観察したところ、対角線上のアミノ酸（H514 と E523）に塩橋が形成されている可能性を見つけ出した（図 3a）^[13]。そこで、これら 3 つの GUS の四量体化に重要なアミノ酸残基（514、516、517）にさまざまな変異を導入し、二量体となる最適な変異を探索することにした。カフェインを認識する抗体断片を GUS_{TR3337} に融合し、カフェイン有り無しで S/B と反応速度を指標にスクリーニングしたところ、H514D、M516L、Y517W の DLW 変異体が、機能的でより耐熱性の高い OpenGUS となることを突き止めた（図 3b）。これらの研究により、頑強で安定性の高い OpenGUS を獲得することに成功しており、新たなアプリケーションへの道が拓かれていくことが期待できた。

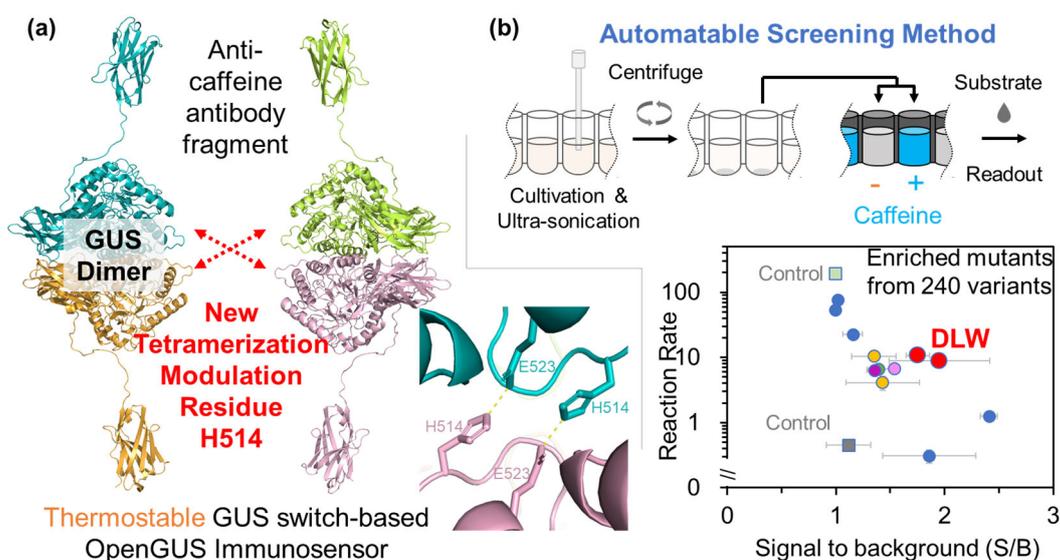


図 3 (a) カフェイン認識 OpenGUS の模式図。拡大図は、異なるサブユニットの H514 と E523 の間に塩橋が形成されている可能性を示している。(b) より機能的で耐熱性が高いカフェイン認識 OpenGUS を得るためのスクリーニングの模式図と結果。240 通りの変異体ライブラリー（514、516、517 残基のコンビナトリアルライブラリー）のスクリーニングにより、S/B と反応速度の両方が高い DLW 変異体が濃縮された。図は文献 13 より改変して掲載した。

OpenGUS を利用したアプリケーション

OpenGUS を利用したアプリケーションとして、センシング機能を持つプロトセル（図 4a）を開発している。OpenGUS に膜貫通ドメインと SpyTag を付加してプロトセルの表面に SpyTag を露出させ、SpyCatcher に融合したさまざまな抗体断片と共有結合させることで、拡張性の高い免疫センサーとなる。カフェインを認識する抗体断片を SpyTag - SpyCatcher を介して共有結合させたプロトセルを作製したところ、抗原濃度依存的に蛍光を発するプロトセルの増加が確認できた^[14]。さらにプロトセルのサイズを小さくすれば、溶液での検出では不可能であった超低濃度のサンプルの検出、ひいては 1 分子のデジタル検出に利用できる

可能性がある。

また、抗原ごとに **OpenGUS** と抗体断片の融合タンパク質を作製する労力や時間を減らすため、抗体断片の代わりにプロテイン A 由来の抗体結合ドメイン (**Z-domain**) を **OpenGUS** と融合した次世代型 **OpenGUS** 免疫測定法も開発している (図 4b) [15]。 **Z-domain** は全長抗体と結合するため、標的とする分子に対する抗体を自由に選択可能で、かつホモジニアスな免疫測定法となる。 **OpenGUS** と **Z-domain** 間のリンカー、二量体化変異、緩衝溶液、反応条件を最適化することで、短時間で効率よく、最大 50 倍以上の **S/B** 比で検出できることを実証済みである。市販の全長抗体を用いて、花粉アレルギーや炎症マーカーのラクトフェリンが検出できることも示されており、 **ONEPot Immunoassay Kit <OpenGUS Method>** として、現在フナコシより販売されている。このシンプルで頑強な免疫測定法は、従来のサンドイッチ **ELISA** 法では難しかったポイントオブケア診断、環境調査、食品分析など、迅速な検出が必要な場面において貢献することが期待される。

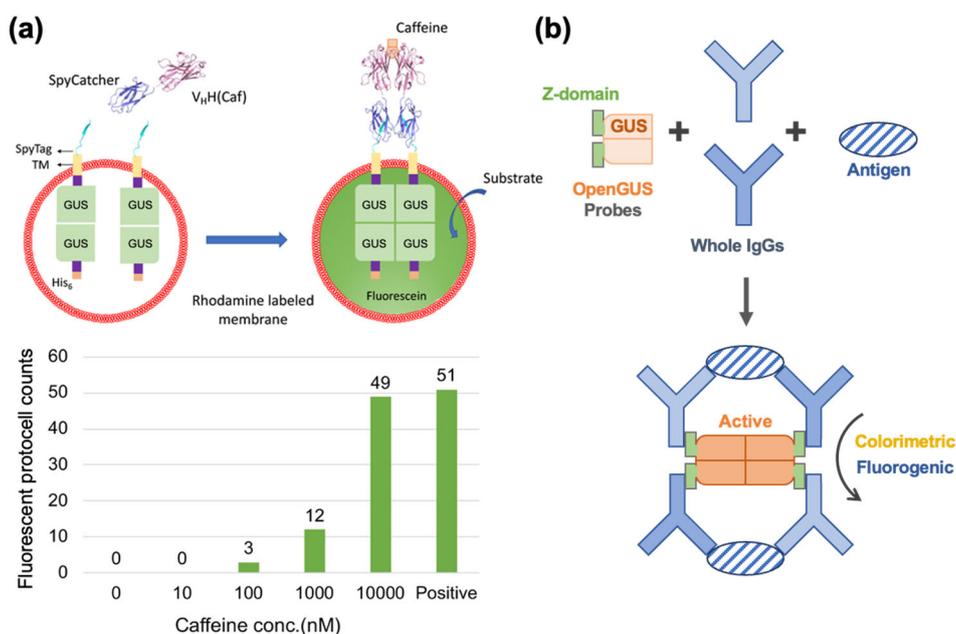


図 4 (a) **OpenGUS** を内包したプロトセルを用いたカフェインの検出。図は文献 14 より改変して掲載した。(b) **OpenGUS** と **Z-domain** を融合させた **OpenGUS** プローブと全長抗体を用いた"one-pot"免疫測定法の模式図。図は文献 15 より改変して掲載した。

おわりに

もともと分割・再構成が主流であった酵素スイッチではあったが、抗体断片と融合した成功例は少なく、我々の研究室でも酵素を 3 分割して凝集を防ぐなどの工夫により、**split** 型酵素スイッチによるホモジニアス免疫測定を達成してきた[16]。このような経緯により、オリゴマー化の状態の調節に基づく **open** 型酵素スイッチをホモジニアス免疫測定に応用する可能性を探るといふ好奇心から出発した研究ではあったが、今や低分子からタンパク質までの標的分子を迅速かつ簡便に検出できる **OpenGUS** 免疫測定法の実現にまで至っている。これが

きっかけとなり、open型酵素スイッチが発展していくことを願う。我々はさらに新たな作動原理をもつ酵素スイッチの開発にも取り組んでおり、複数の標的分子に対するマルチプレックス免疫測定法の実現を目指している。小さい頃は皮が硬くて、包丁で切っていたオレンジだが、皮をむいて食べるのもよいかと思い始めている。

参考文献

- [1] Richards, F. M., On the enzymic activity of subtilisin-modified ribonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1958, **44**, 162–6.
- [2] Pelletier, J. N., Campbell-Valois, F. X. and Michnick, S. W., Oligomerization domain-directed reassembly of active dihydrofolate reductase from rationally designed fragments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, **95**, 12141–6.
- [3] Dixon, A. S. et al., NanoLuc complementation reporter optimized for accurate measurement of protein interactions in cells. *ACS Chem. Biol.*, 2016, **11**, 400–408.
- [4] Langley, K. E., Villarejo, M. R., Fowler, A. V., Zamenhof, P. J. and Zabin, I., Molecular basis of β -galactosidase alpha-complementation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1975, **72**, 1254–1257.
- [5] Jefferson, R. A., Burgess, S. M. and Hirsh, D., β -glucuronidase from *Escherichia coli* as a gene-fusion marker. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1986, **83**, 8447–8451.
- [6] Matsuura, T., Hosoda, K., Ichihashi, N., Kazuta, Y. and Yomo, T., Kinetic analysis of beta-galactosidase and beta-glucuronidase tetramerization coupled with protein translation. *J. Biol. Chem.*, 2011, **286**, 22028–22034.
- [7] Geddie, M. L. and Matsumura, I., Antibody-induced oligomerization and activation of an engineered reporter enzyme. *J. Mol. Biol.*, 2007, **369**, 1052–1059.
- [8] Ueda, H. et al., Open sandwich ELISA: a novel immunoassay based on the interchain interaction of antibody variable region. *Nat. Biotechnol.*, 1996, **14**, 1714–1718.
- [9] Su, J., Dong, J., Kitaguchi, T., Ohmuro-Matsuyama, Y. and Ueda, H., Noncompetitive homogeneous immunodetection of small molecules based on β -glucuronidase complementation. *Analyst*, 2018, **143**, 2096–2101.
- [10] Flores, H. and Ellington, A.D., Increasing the thermal stability of an oligomeric protein, β -glucuronidase. *J. Mol. Biol.*, 2002, **315**, 325–37.
- [11] Su, J., Beh, C., Ohmuro-Matsuyama, Y., Kitaguchi, T., Hoon, S. and Ueda, H., Creation of stable and strictly regulated enzyme switch for signal-on immunodetection of various small antigens. *J. Biosci. Bioeng.*, 2019, **128**, 677–682.
- [12] Xiong, A. S. et al., Concurrent mutations in six amino acids in β -glucuronidase improve its thermostability. *Protein Eng. Des. Sel.*, 2007, **20**, 319–325.

- [13] Zhu, B., Qian, C., Tang, H., Kitaguchi, T. and Ueda, H., Creating a thermostable β -glucuronidase switch for homogeneous immunoassay by disruption of conserved salt bridges at diagonal interfaces. *Biochemistry*, 2023, **62**, 309–317.
- [14] Su, J., Kitaguchi, T., Ohmuro-Matsuyama, Y., Seah, T., Ghadessy, F. J., Hoon, S. and Ueda, H., Transmembrane signaling on a protocell: Creation of receptor-enzyme chimeras for immunodetection of specific antibodies and antigens. *Sci. Rep.*, 2019, **9**, 18189.
- [15] Zhu, B., Yamasaki, Y., Yasuda, T., Qian, C., Qiu, Z., Ueda, H. and Kitaguchi, T., Customizable OpenGUS immunoassay: a homogeneous detection system using split β -glucuronidase and label-free antibody. *Jxiv*, September 26, 2023. DOI: <https://doi.org/10.51094/jxiv.511>
- [16] Ohmuro-Matsuyama, Y. and Ueda, H., Homogeneous noncompetitive luminescent immunodetection of small molecules by ternary protein fragment complementation. *Anal. Chem.*, 2018, **90**, 3001–3004.

朱 博 (しゅ はく)

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 助教

2016年3月 名古屋大学大学院 生命農学研究科
博士後期課程修了 博士(農学)

2016年5月 米・ミネソタ大学 BioTechnology Institute
博士研究員

2018年7月 神戸大学大学院 科学技術イノベーション研究科
学術研究員

2020年5月 現職



安田 貴信 (やすだ たかのぶ)

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 助教

2022年3月 東京工業大学 生命理工学院
博士後期課程修了 博士(工学)

2022年4月 現職



北口 哲也 (きたぐち てつや)

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 准教授

2001年3月 東京大学大学院 医学系研究科

博士課程修了 博士(医学)

2001年6月 米・国立衛生研究所 博士研究員

2005年3月 独・マックスプランク研究所 博士研究員

2006年2月 京都大学大学院 医学研究科

先端領域融合医学研究機構 科学技術振興助手

2011年12月 星・早稲田バイオサイエンスシンガポール研究所

主任研究員

2018年4月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

名古屋大学大学院工学研究科生命分子工学専攻

清中研究室

助教 堂浦 智裕

はじめに

このような執筆の機会をいただきました東京工業大学の大河内美奈先生に厚く御礼申し上げます。過去に執筆された先生方に倣い、前半はこれまでの筆者の軌跡を振り返って考えたことを、後半は現在の研究内容を記述させていただきたいと思います。学生や若手研究者の皆様楽しく読んでいただけますと幸いです。

研究者は一日にして成らず

筆者が初めて手掛けた研究はドラッグデリバリーシステムの構築に関わる機能性分子の開発でした。子供の頃に経験したことや学習したことはその後の人生に大きな影響を与え続けると言われることがあります、同じことが研究者人生においてもいえると考えています。わずか1年間でしたが河野健司先生に師事して経験した実験や学んだ知識は少なからずその後の自分の研究にも影響し続けており、「物質の指向性デリバリー」や「細胞に対する選択性」という概念は現在の自分の研究にも通じています。

修士課程で師事した中谷和彦先生には特に小分子の合成化学について鍛えていただいたように思います。筆者の修士課程の2年間は研究がうまくいかず非常に苦しんだ時期でした。研究に苦しんだ理由は様々あり、理由の一部は研究に必要な知識と経験の不足でした。この点は修士課程から所属研究室を変更する際に生じるリスクの一つですが、最終的にそのリスクを克服できるのであれば研究室変更は自身の能力を高める機会になると思います。研究に苦しむこと自体は長い目で見れば悪いことではなく、苦しんでいる時期は突破口を探して真剣に実験や研究について考え、勉強するため、結果的にはその後の人生においてプラスに働くこともあるかと思えます。若い読者の中には研究に躓いて悩んでいる方がおられるかもしれませんが、今悩みつつも必死に努力していることは将来必ず自分にプラスとして返ってくると信じて腐らずに取り組んでください。もちろん、研究には撤退した方がよい場合もありますので、その点については研究を指導される先生とよく相談されることをお勧めします。

修士課程修了後は縁あって九州大学で新たに研究室を立ち上げられるタイミングだった山東信介先生の門下に加えていただけることになり、研究室の立ち上げから黎明期にあたる時期を経験させていただきました。山東先生と知り合いになる最初のきっかけを作ったのは上記の修士課程で苦しめられた研究テーマであり、まさにそれとほぼ同じテーマの研究を同時期に展開され成功されていた山東先生に日本化学会年会の会場で相談させていただいたことがその後につながったことを思うと、人生何がその後の展開のきっかけになるかわからない

と思います。その後の現在に至るまでの課程でもこのようなひょんなきっかけや思いがけない出会いはしばしば生じており、その時その場で仕事や課題に真剣に取り組むことの重要性を改めて感じます。

以上、特に未熟であった筆者の学生時代を振り返りながら教訓となり得ることを抽出しましたが、残念ながら現在も筆者は（いくらかはましになったと信じていますが）未熟で道半ばと感じています。研究者によっては若いうちから頭角を現し研究者人生の初期から完成度の高い仕事をされる方もいらっしゃいますが、筆者はそのようなタイプではないようです。これまでの研究と現在の研究を点として積み上げていき、将来振り返った時にそれらがうまく線で結ばれるように、少しでも研究者としてレベルアップできるように日々精進していきたいと思います。

ケモジェネティクスの勃興

ここから筆者が現在取り組んでいる研究についてお話ししたいと思います。2000年代以降、受容体を細胞種選択的に発現させて特定細胞のみを光やリガンドにより制御する技術が発展し、生命科学分野、とりわけ神経科学分野の発展に大きく寄与してきました。上記の光による細胞操作技術が光遺伝学（オプトジェネティクス）であり、リガンドによる細胞操作技術が化学遺伝学（ケモジェネティクス）です。ケモジェネティクスはリガンドの投与により脳内の細胞を非侵襲的に制御することが可能であり、イオンチャネルに対する代表的なものとして PSAM/PSEM (pharmacologically selective actuator/effector module) が^[1]、Gタンパク質共役型受容体 (GPCRs) に対する代表的なものとして DREADDs (designer receptor exclusively activated by designer drugs) が知られています^[2]。DREADDs については基礎研究における研究ツールにとどまらず、治療への応用を見据えた研究も進められています。ケモジェネティクスに使用されるデザイナー受容体は、その基礎となる受容体に変異を加えて特定リガンドにのみ応答するように改変された受容体であり、特定リガンドの投与によりデザイナー受容体を発現する細胞のみを選択的に操作することが可能です。

分子標的ケモジェネティクスの開拓

上記のようにケモジェネティクスは基礎研究と応用研究の両面において画期的な成果をもたらしてきましたが、従来のケモジェネティクスは細胞操作技術として開発されたため、使用されるデザイナー受容体はその基礎となる受容体の内在リガンド応答性を喪失させています。そのため、デザイナー受容体はその基礎となる受容体の生理学的・病理学的機能を解明する研究に使用することはできません。受容体の機能解明を目指したケモジェネティクスでは、従来のケモジェネティクスが積極的に喪失させた受容体の内在リガンド応答性を維持しつつ特定リガンドに応答する改変受容体こそが必要であると考えられます。筆者らはこのような従来のケモジェネティクスとは一線を画す受容体の機能解明に利用可能なケモジェネティクスを「分子標的ケモジェネティクス」と提唱しています。

分子標的ケモジェネティクスを実現するための最初の試みとして、筆者らは配位化学を遺伝子工学に組み込んだ配位ケモジェネティクス (coordination-based chemogenetics: CBC) を開発しました。CBC は受容体の不活性状態から活性状態に移行する時に生じる構造変化に着目した受容体活性制御法であり、内在リガンド結合部位とは異なる部位にヒスチジンのような配位性アミノ酸残基を変異導入することにより受容体の内在リガンド応答性を維持しつつ、配位性アミノ酸残基に金属錯体を加えることにより配位結合形成による変異型受容体の構造変化を誘起し、変異型受容体を活性化させます^[3]。CRISPR-Cas9 に基づく遺伝子編集技術を用いて金属錯体によって活性化する変異体を遺伝子ノックインしたマウスを作製し、その急性小脳スライスに金属錯体を加えることにより、小脳に内在する変異型受容体を選択的に活性化して学習の分子基盤と考えられている長期抑圧 (long term depression: LTD) と呼ばれる神経細胞間の情報伝達効率が低下する現象が生じることを明らかにしています^[4]。このように CBC は遺伝子編集技術と組み合わせることにより内在受容体の活性を化学的に制御することができますが、金属錯体の薬物動態が未知であるため生きた動物個体内 (in vivo) の内在受容体の化学的制御には適していません。そのため筆者らは in vivo で内在受容体の活性制御が可能な新たなケモジェネティクスの開拓に取り組みました。

In vivo 適用可能な分子標的ケモジェネティクスの探求

In vivo で受容体活性をリガンドによって制御するためには、使用するリガンドの薬物動態が既に知られていることが理想的です。そのようなリガンドとして神経伝達物質受容体を標的として開発された薬物や薬物候補化合物が挙げられます。筆者らは神経伝達物質受容体の一つである代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGlu1) に着目しました。mGlu1 は小脳、視床、海馬、線条体、嗅球などに発現する GPCR であり、動物の運動機能への寄与について関心が持たれています。mGlu1 遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究より小脳プルキンエ細胞に発現する mGlu1 が運動協調性に関わることが明らかにされていますが^[5]、mGlu1 遺伝子の欠損は運動機能の喪失につながるため、mGlu1 が運動学習にも重要であるかどうかは明らかにされていませんでした。mGlu1 には薬物動態が知られたリガンドとして FITM が知られています^[6]。そのため、FITM を利用して mGlu1 を in vivo で制御可能なケモジェネティクスの開発研究を開始しました。

FITM は mGlu1 に選択的なアロステリック阻害剤であり、mGlu1 の 7 回膜貫通ドメイン (7TMD) に結合することが FITM と mGlu1 の 7TMD の複合体の X 線結晶構造解析から証明されています^[7]。その構造情報より FITM 結合部位の近傍に細胞外ループ 2 (ECL2) が存在することがわかりました。筆者らは mGlu1 の受容体機能を維持するために 7TMD のヘリックス部位ではなく FITM に近接する ECL2 に変異を導入する方針を取り、変異型 mGlu1 が FITM またはその誘導体によって阻害されない系を構築するため、FITM に近接する ECL2 の T748 に嵩高いトリプトファンを変異導入した mGlu1 (T748W) を作製しました (図 1a)。

初めに mGlu1 の活性化に伴う細胞内 Ca^{2+} 濃度変化に基づき mGlu1 (T748W) のグルタミ

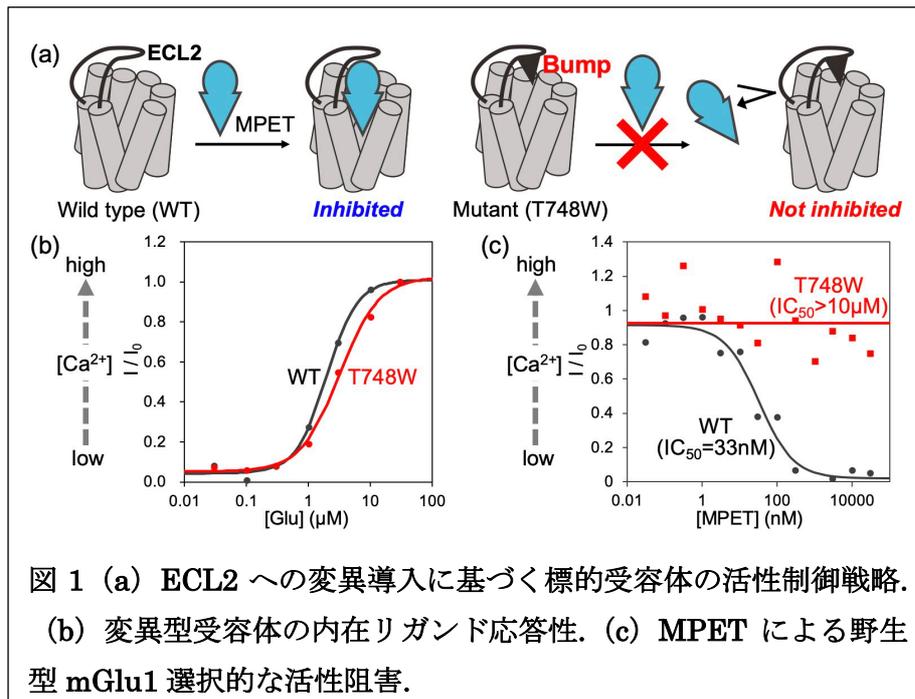


図 1 (a) ECL2 への変異導入に基づく標的受容体の活性制御戦略. (b) 変異型受容体の内在リガンド応答性. (c) MPET による野生型 mGlu1 選択的な活性阻害.

ン酸応答性が野生型 mGlu1 と同等であることを確認しました (図 1b)。また、FITM およびその誘導体による mGlu1 の阻害実験を実施した結果、いくつかの FITM 誘導体は野生型 mGlu1 を阻害する一方で mGlu1 (T748W) を高濃度処置時にも阻害しないことがわかりました。

それらの中で、最も FITM に構造が類似しており FITM と同様の薬物動態が予想された誘導体を FPET と名付けました。しかしながら、野生型 mGlu1 に対する阻害能がやや不十分で水溶性が低かったため、in vivo での使用に適したリガンドを得るために FPET の誘導体化を実施し、FPET のフルオロ基をメトキシ基に変換した MPET を得ました。MPET は FPET よりも野生型 mGlu1 を低濃度から阻害する一方で高濃度処置時にも mGlu1 (T748W) を阻害せず、FPET よりも高い水溶性を有することを明らかにしました (図 1c)。以上の結果から、野生型 mGlu1 と mGlu1 (T748W) を異なる細胞種に発現させて MPET を作用させることにより細胞種選択的に mGlu1 を制御することが可能であると考えられました。

MPET を実験動物の運動学習評価に使用するため、放射性ラベル化した $[^{14}C]$ MPET の陽電子放出断層撮影 (PET) による MPET の実験動物における薬物動態解析を実施しました。マウスに尾静脈注射した $[^{14}C]$ MPET の PET イメージングより、MPET が中枢移行性であること、mGlu1 を発現する脳部位に集積して一定時間留まることが明らかになりました。また、6 mg/kg の MPET を経口投与した後に $[^{14}C]$ MPET を尾静脈注射して実施した PET イメージングより、経口投与した MPET が血液脳関門を透過して脳内の mGlu1 に結合することが示唆され

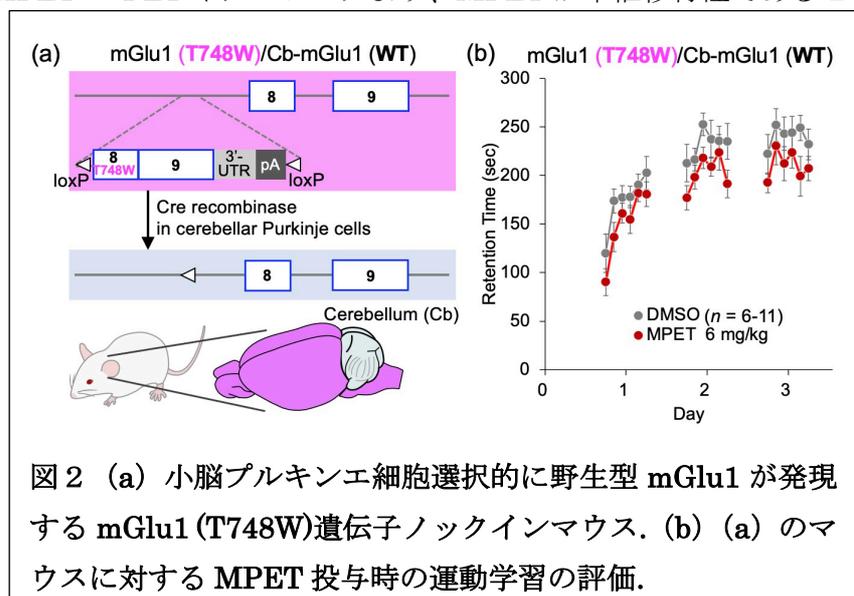


図 2 (a) 小脳プルキンエ細胞選択的に野生型 mGlu1 が発現する mGlu1 (T748W) 遺伝子ノックインマウス. (b) (a) のマウスに対する MPET 投与時の運動学習の評価.

ました。

これらの知見に基づき、小脳に発現する mGlu1 の運動学習への関与について検証しました。運動学習評価系として加速型ロータロッド試験を選択し、試験開始前に 6 mg/kg の MPET を経口投与したマウスをロッド上に乗せ、ロッドの回転速度の加速に耐えられずに転落または前向きに回転するまでのロッド上での滞在時間を測定しました。MPET を投与していない野生型マウスに対してこの実験を実施すると、試行回数の増加に伴いロッド上での滞在時間が延長し、野生型マウスが運動学習したことを確認しました。MPET を投与したマウスに対して本実験を実施すると MPET 非投与群よりも滞在時間の延長が短縮したことから、mGlu1 の阻害が運動学習の阻害につながるということがわかりました。全身の mGlu1 が MPET によって阻害されない mGlu1 (T748W) 遺伝子ノックインマウスは野生型マウスと同様に運動学習する一方、MPET 投与による運動学習の阻害は認められなかったことから、改めて mGlu1 が運動学習に関与することが示されました。小脳プルキンエ細胞に発現する mGlu1 のみが MPET によって阻害される Pcp2-Cre/mGlu1 (T748W) 遺伝子ノックインマウスに対して本実験を実施すると、野生型マウスを用いた実験で得られた結果と同様に MPET 投与群と MPET 非投与群の間に滞在時間の差が認められたことから、小脳プルキンエ細胞に発現する mGlu1 が運動学習に関与していることが明らかになりました (図 2)。また、以上の結果より、薬物動態が既知のリガンドを活用した分子標的ケモジェネティクスは記憶や学習のような高次脳機能の解明に有用であることが示されました。

おわりに

本稿では筆者の研究者人生の初期のエピソードとそれに関連する教訓めいたこと、及び現在の研究に関して記述させていただきました。読者にとって何らかの刺激になれば幸いです。研究はそれを中心的に進める研究者 (あるいは学生) が主体的に考え、行動 (実験、学術論文等からの情報収集と分析、研究計画の立案など) しなければ前進することはありません。しかしながら、研究は一人で完遂できるものではなく、多くの研究を支えてくれる人々の存在がなければ成り立たないものでもあります。本稿の後半に記述した分子標的ケモジェネティクスの研究は筆者が所属する名古屋大学大学院工学研究科の清中研究室で実施されたものであり、清中茂樹教授ならびに研究室の学生の皆様に深く感謝申し上げます。また、多くの共同研究者の方々、慶應義塾大学医学部の掛川渉准教授、量子科学技術研究開発機構 (QST) の藤永雅之主幹研究員、山崎友照主任研究員、張明栄部長にこの場を借りて厚く感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Magnus, C. J., Lee, P. H., Atasoy, D., Su, H. H., Looger, L. L. and Sternson, S. M., *Science*, 2011, **333**, 1292–1296.
- [2] Urban, D. J. and Roth, B. L., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2015, **55**, 399–417.

- [3] Kiyonaka, S., Kubota, R., Michibata, Y., Sakakura, M., Takahashi, H., Numata, T., Inoue, R., Yuzaki, M. and Hamachi, I., *Nat. Chem.*, 2016, **8**, 958-967.
- [4] Ojima, K., Kakegawa, W., Yamasaki, T., Miura, Y., Itoh, M., Michibata, Y., Kubota, R., Doura, T., Miura, E., Nonaka, H., Mizuno, S., Takahashi, S., Yuzaki, M., Hamachi, I. and Kiyonaka, S., *Nat. Commun.*, 2022, **13**, 3167.
- [5] Ichise, T., Kano, M., Hashimoto, K., Yanagihara, D., Nakao, K., Shigemoto, R., Katsuki, M. and Aiba, A., *Science*, 2000, **288**, 1832-1835.
- [6] Yamasaki, T., Fujinaga, M., Maeda, J., Kawamura, K., Yui, J., Hatori, A., Yoshida, Y., Nagai, Y., Tokunaga, M., Higuchi, M., Suhara, T., Fukumura, T. and Zhang, M.-R., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, 632-641.
- [7] Wu, H., Wang, C., Gregory, K. J., Han, G. W., Cho, H. P., Xia, Y., Niswender, C. M., Katritch, V., Meiler, J., Cherezov, V., Conn, P. J. and Stevens, R. C., *Science*, 2014, **344**, 58-64.

堂浦 智裕 (どううら ともひろ)

名古屋大学工学研究科生命分子工学専攻 清中研究室 助教

2012年3月 九州大学工学府物質創造工学専攻
博士後期課程修了 博士(工学)

2012年4月 東京大学医学系研究科 特任研究員

2014年7月 千葉大学薬学研究院 特任助教

2016年4月 東京大学医学系研究科 特任研究員

2016年10月 山口大学医学系研究科 助教

2018年7月 東京薬科大学薬学部嘱託助教

2019年6月 名古屋大学工学研究科 特任助教

2020年10月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

九州大学大学院薬学研究院

王子田研究室

助教 内之宮 祥平

はじめに

まず、執筆の機会を与えてくださった東京工業大学の大河内先生に厚く御礼申し上げます。私は学生の頃に京都大学大学院工学研究科 浜地格教授の研究室でタンパク質の化学修飾に関する研究を行い、ポスドクとしてシンガポール国立大学の Young Tae Chang 教授の研究室でスクリーニング研究を行った後、九州大学大学院薬学研究院の王子田彰夫教授の研究室で代謝経路（特に脂肪酸酸化）の活性を検出するケミカルプローブの開発と阻害剤探索を行っています。本稿では私のこれまでの研究を紹介させていただくと同時に、恥ずかしながら私の失敗談もありますが、今振り返って思うことを少し述べさせていただければと思います。

蛍光プローブと代謝経路

九州大学薬学研究院の王子田研究室に着任した時に、王子田先生に「自分の色が出る研究をなさい」と言われた。つまり既存のテーマの発展ではなく、一から新テーマを立ち上げるということである。いくつか提案しては「捻りが欲しい」と却下されたが、今思うと当時提案していたのは単発の研究であり、上手くいったらどこまで研究が広がるかを描けていなかった。また、やってみようとなったテーマも上手くいかず、あっという間に最初の一年が過ぎたが、その後代謝経路を標的とした蛍光プローブ開発に取り組むこととした。蛍光プローブは酵素活性を高分解能かつ高感度に検出可能であるため、これまで多様な蛍光プローブが開発されており、今ではケミカルバイオロジーに加え、生化学・分子生物学や創薬研究などの幅広い分野で用いられている。一方、これまで蛍光プローブの標的となっている酵素は、比較的基質選択性の低い酵素が中心である。これは、蛍光プローブは蛍光団を含むため構造が比較的大きく、基質選択性の高い酵素を標的としにくいいためである。そのため多くの酵素が蛍光プローブの標的となっておらず、その具体例の一つとして代謝経路が挙げられる。

代謝経路とは複数の酵素による連続的な化学反応であり、解糖系やクエン酸回路をはじめとする多様な代謝経路が存在し生体機能の維持に重要な役割を果たしている。また、ガンや細胞老化など、様々な疾病や生命現象において多くの代謝経路の活性が大きく変化しているため^[1,2]、代謝経路の活性を測定する手法の開発は疾病や生命現象のメカニズムを理解する上で重要である。これまで代謝経路の活性の測定は、安定同位体標識した基質の代謝挙動を質量分析などで追跡することで行われていた^[3]。しかし、この手法では細胞を破碎するため細胞集団の平均値を測定することになり、細胞ごとの代謝活性の変化の違い（代謝不均一性）を測定することは難しい。最近ではメタボローム解析が盛んに行われており、一細胞レベルで

も測定可能だが^[4]、高価な機器が必要であり広く普及しているとは言い難い。また、これら既存の手法はスループット性も低いいため、スクリーニング研究などには不向きである。

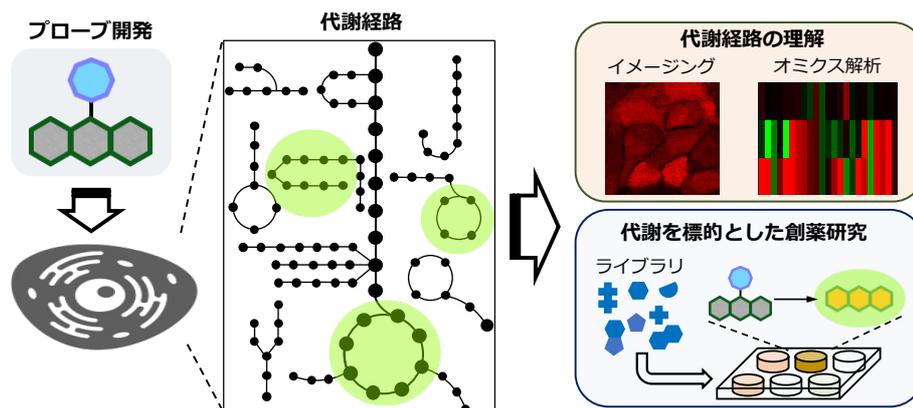


図 1. プローブ開発による代謝経路の理解と創薬展開

そこで標的の代謝

経路を検出可能な蛍光プローブを開発できれば、様々な疾病や生体现象における代謝変化の理解に加え、阻害剤スクリーニングなどの創薬研究への応用が期待できると考えた (図 1)。なお、筆者は学部生の頃に生化学も履修したが代謝経路の知識はすっかり消えており、10年ぶりに生化学の教科書で代謝経路の勉強を始めるところからのスタートであった。

ミトコンドリア β 酸化を検出するクマリンプローブの開発

我々は標的の代謝経路として、脂肪酸 β 酸化を選択した。 β 酸化とは脂肪酸を 4 種類の酵素反応を経て 2 炭素ずつ分解しアセチル CoA や NADH, FADH₂ を生産する経路であり、ミトコンドリアとペルオキシソームで行われる。このうち特にミトコンドリア β 酸化は短～長鎖脂肪酸を基質とし、ATP 合成のためのアセチル CoA を生産することから重要なエネルギー代謝経路として知られる (図 2a)。また、ミトコンドリア β 酸化の活性はガンや脂肪肝炎などの疾病に加え細胞老化などの様々な生命現象で大きく変化している^[5,6]。そこで我々はミトコンドリア β 酸化を検出するために、蛍光色素のヒドロキシ基に中鎖脂肪酸を導入したプローブを設計した^[7]。 β 酸化を受ける前は蛍光が off 状態だが、脂肪酸部位が β 酸化によって分解され蛍光色素が放出されることで蛍光 on となる戦略である (図 2b)。まず、我々は脂肪酸部位として炭素鎖が 9 のノナン酸を選択し、どのような蛍光色素が基質となるかを検討した。ロドール、ナフタルイミド、クマリンにノナン酸を導入したプローブを肝臓ガン細胞由来の HepG2 細胞に添加したのち、HPLC によってプローブの代謝挙動を解析した。その結果、小さな構造であるクマリンを有するプローブ 1 の場合に脂肪酸部位が β 酸化によって分解されたピークが見られた。・・・と書くとわずか数行で終わり、学会発表でもこの部分は精々スライド 1~2 枚程度である。しかし、実際はプローブ 1 を見出すまでに 1 年半近くを費やした。クマリンは構造が小さく基質になりやすいと思われる一方で、励起/蛍光波長が短いためイメージングには適さないと考えたためである。そのため長波長の蛍光色素をベースに、脂肪酸の長さや導入位置を変えた様々なプローブを合成しては、プローブ自身の単一ピークしか出ない (すなわち代謝を受けていない) HPLC 画面を延々見続けていた。しかし、最後の

手段と思ってクマリンを導入したプローブ **1** を試したところ、脂肪酸が分解されたプローブ由来のピークが初めて検出された。この画面を見た時のことは今でも忘れない瞬間であり、このような体が震える瞬間があることが研究の醍醐味の一つだろう。その後、共焦点レーザー顕微鏡の励起波長(405 nm)で励起可能かつβ酸化の基質になるクマリン骨格を探索し、半年近くかかったがプローブ **2** に行き着いた。プローブ **2** を細胞に添加するとクマリン蛍光が検出され、β酸化阻害剤である *etomoxir* を添加した条件ではこの蛍光は検出されなかったことから、培養細胞でβ酸化活性を検出可能であることが分かった。

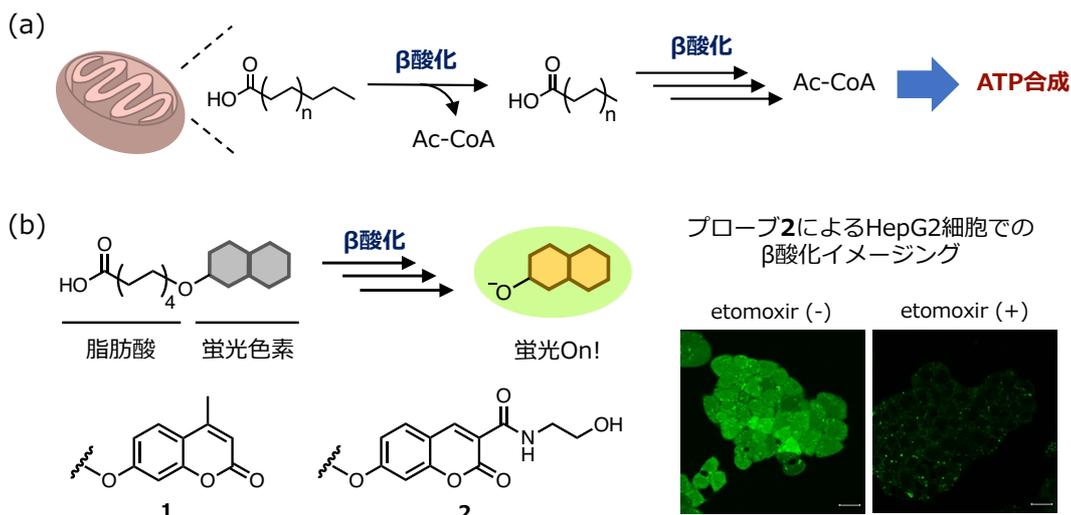


図 2. (a)脂肪酸β酸化経路. (b)クマリンプローブによるβ酸化イメージング

当時の筆者自身の実験報告書を見返すと、今思えば絶対に無理だろうと笑ってしまうようなプローブを設計・評価していた。ただ、この検討が無ければβ酸化の基質となるプローブについての経験（感覚）を得られなかっただろう。もちろん研究がスマートかつシステムティックに進むことが理想的であるが、実際は泥臭い検討も行わなければならない。特に新テーマの際には、分子設計だけでなく合成法や解析法自体を確立させなければならず、まさに手探りの状態で進んでいく。しかし、苦労して確立した手法・得た経験こそがテーマの発展の根幹であり礎になるはずである（筆者は力不足のため時間がかかってしまったが）。

なお、本成果を投稿したところ、「クマリンは短波長蛍光の色素である」「in vivo で使えない」などの評価を受け（これはプローブ開発時の懸念点であった）、リジェクトされ続けた。筆者にとって大変辛い時期になったが、一方でプローブ **2** は共同研究で活用されたほか^[8]、フナコシ株式会社から *FAO-Blue* として販売され 20 報弱の論文(2024 年 1 月現在)に加え^[9]、国内外の企業でも使用していただいているとのことである。プローブ研究の最終目標は開発したプローブを用いて新しい現象を見出すこと（他の研究者に使用してもらうことも含めて）であるため、もし自分の開発したプローブが少しでも分野の発展に貢献できているなら、大変嬉しく思う。代謝経路を検出する蛍光プローブの開発には意義と需要があることを実感し、β酸化検出プローブの改良を目指した。

キノンメチド放出型プローブによるミトコンドリア β 酸化の検出

プローブ **2** にはクマリンの励起/蛍光波長が短いことに加え、長時間のインキュベーションによってクマリンが細胞外に流出するという問題点がある。これらを改善するためには、 β 酸化の基質になるコンパクトなプローブ骨格と、構造の大きな長波長蛍光色素によるイメージングや蛍光色素の高い細胞内滞留性を両立する必要がある。そこで、 β 酸化を受けてアルキンを有するキノンメチドを放出するプローブ **3** を設計した (図 3)^[10]。 β 酸化活性依存的に放出されたキノンメチドが細胞内タンパク質と共有結合形成することで、アルキンが細胞内にトラップされる。細胞を固定化後、このアルキンに銅触媒によるアルキンアジド環化付加反応(CuAAC)によって任意の蛍光色素を導入することで、イメージングに加え FACS や in-gel 蛍光解析など様々な手法で β 酸化活性を解析できると考えた。クマリンプローブでの経験から β 酸化の基質になりそうな分子骨格については概ね予想できた一方、詳細は割愛するが、もちろんプローブ **3** に行き着くまでにも多く問題があり一つ一つ改善していった。

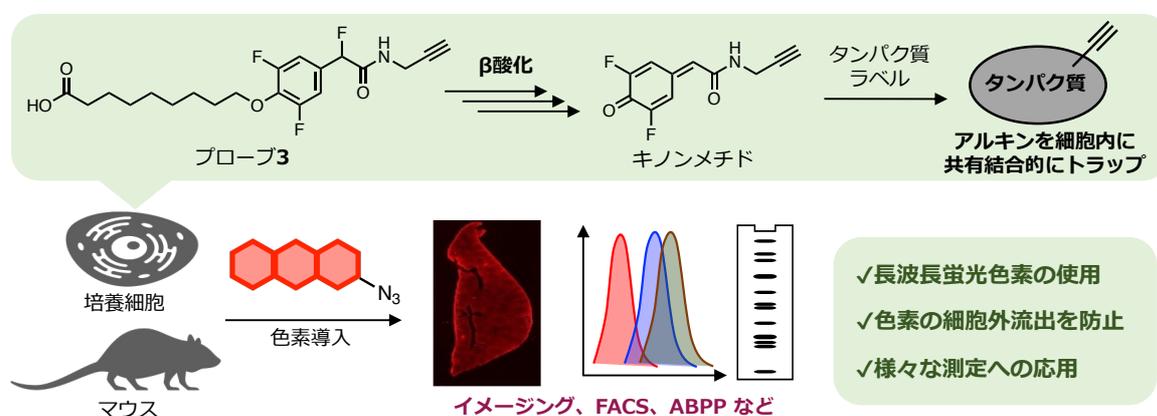


図 3. キノンメチド放出プローブ **3** による β 酸化検出

プローブ **3** を HepG2 細胞に添加した後、細胞を破碎し CuAAC によって TAMRA を導入したところ、in-gel 蛍光解析において蛍光修飾された様々な分子量のタンパク質が検出され、また β 酸化阻害剤である etomoxir 存在下ではこれらのバンドは検出されなかった。続いてプローブ **3** を HepG2 細胞に添加した後、細胞を固定化し CuAAC によって TAMRA を導入後に共焦点レーザー顕微鏡で観察すると、細胞内から TAMRA 蛍光が検出され、この蛍光は etomoxir 存在下では検出されなかった (図 4a)。また、FACS での解析から β 酸化の活性化剤である bezafibrate や ND630 を細胞に添加すると TAMRA 蛍光が増加することも分かり (図 4b)、本プローブは β 酸化活性の変化を蛍光イメージング可能であることが分かった。続いて、マウス肝臓での β 酸化の検出を行った。プローブ **3** をマウスに腹腔内投与し肝臓スライスサンプルを作成した。このスライスサンプル上で CuAAC によって TAMRA を導入したところ、イメージングにおいて TAMRA 蛍光が検出された (図 4c)。また、阻害剤である etomoxir や活性化剤である bezafibrate を投与したマウスではそれぞれ TAMRA 蛍光が減少、増加しており、マウス肝臓でも β 酸化活性を検出可能であった。最後に我々は bezafibrate を投与したマウス肝臓において、 β 酸化活性が高い細胞でどのような変化が起きているかを

解析するため、プローブ 3 の蛍光強度が高い細胞での mRNA の発現変化を解析した。Bezafibrate を投与したマウスの肝細胞を単離し、FACS によってプローブ蛍光強度に応じて細胞群を分離した。その後 RNA-sequence によって各細胞群の mRNA 発現量を解析したところ、プローブ 3 の蛍光強度が高い細胞群では腫瘍形成に関する mRNA

Bezafibrate は齧歯類

に投与した際は腫瘍形成を促進するため^[11]、本結果は β 酸化活性が高い細胞では bezafibrate 投与に伴う腫瘍形成が進行していることを示唆している。

筆者はマウス実験の経験がないため、マウスの実験におけるサンプル作成は九州大学薬学研究院の大戸茂弘先生、松永直哉先生のグループに依頼した。筆者には考えつかないような提案や実験をしていただき、論文がアクセプトされただけでなく筆者の視野を広げ研究アイデアを得られるきっかけにもなった。一方、筆者はバイオロジストとの共同研究を行う中で、ケミカルバイオロジーの視点から提案を行う機会もある。目先のデータだけではなく、互いに刺激を与え合い研究分野を開拓していく原動力を、共同研究を通じて得られればと思う。

おわりに

本稿では筆者の研究に関して紹介させていただいた。現在はミトコンドリア β 酸化プローブを阻害剤スクリーニングに応用しているほか、これまでその生理的意義がほとんど解明されていないペルオキシソーム β 酸化を検出する蛍光プローブ開発を行っている。多くの失敗を経ているが、今後も研究を広げていければと思う。もし学生の皆さんが本稿を読んでいるのなら、僭越ながら筆者からのメッセージとして、今苦勞している実験は研究テーマにとってだけでなく自分自身にとっても財産となるということを伝えたい。論文で読み学会講演で聴く素晴らしい研究にも、その裏には多くの困難がある。壁を乗り越えることは自信につながるし、仮に乗り越えられなかったとしても、それはいつか当たる別の壁を乗り越

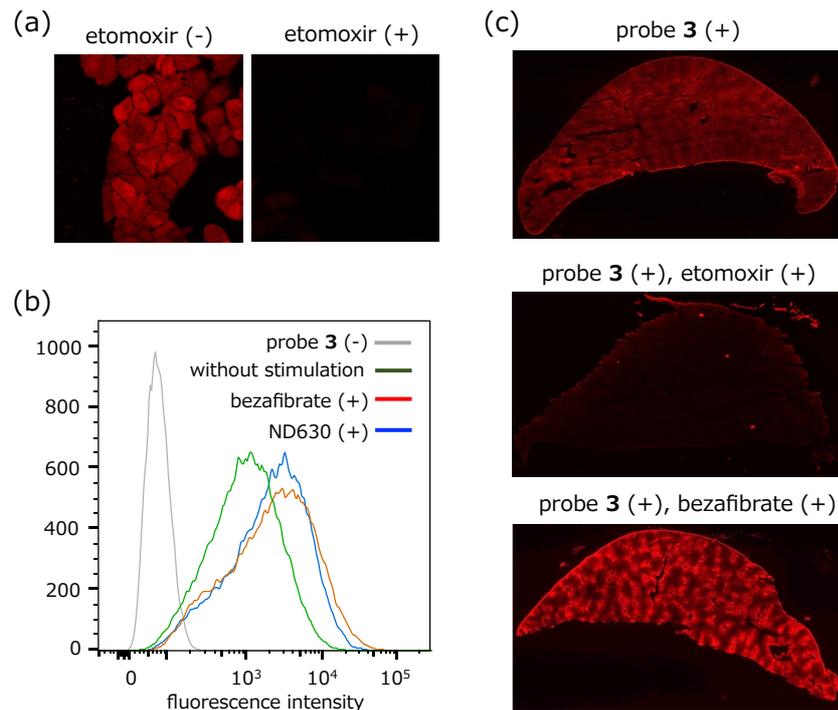


図 4. (a)HepG2 細胞での β 酸化イメージング. (b)FACS による β 酸化活性の検出. (c)マウス肝臓での β 酸化イメージング

えるための経験となるはずである。また、異分野を含め多くの人に触れて、自身の世界を広げていただきたい。特に海外留学の機会があれば、ぜひ行くことをお勧めしたい。

もし筆者の研究が評価していただけたなら、それは周囲のサポートのおかげに他ならない。上手くいかない時も研究を支援し続けてくださる王子田先生、粘り強く実験してくれる学生達、嫌な顔ひとつせず実験依頼を快諾してくださる共同研究の先生方のおかげで、筆者はなんとか研究を進めることができている。研究に携わった全ての方々に感謝し、「良い研究だね」と言っていただけるような研究を少しでもできるよう精進していきたい。

参考文献

- [1] M.-Reyes, I. and Chandel, N. S., *Nat. Rev. Cancer*. 2021, **21**, 669-680.
- [2] Christopher, D. W. and Judith, C., *Nat. Metabol.*, 2021, **3**, 1290-1301.
- [3] Liang, L., Sun, F., Wang, H., and Hu, Z., *Pharmacol. Ther.* 2021, **224**, 107827.
- [4] Jang, C., Chen, L. and Rabinowitz, J. D., *Cell*, 2018, **173**, 822-837.
- [5] Koundouros, N., and Poulogiannis, G., *British Journal of Cancer*, 2020, **122**, 4-22.
- [6] Shruthi, H., and Aditi, U. G., *Front. Physiol.*, 2022, **13**, 796850.
- [7] Uchinomiya, S., Matsunaga, N., Kamoda, K., Kawagoe, R., Tsuruta, A., Ohdo, S., and Ojida, A., *Chem. Commun.* 2020, **56**, 3023-3026.
- [8] Matsumoto, A., Matsui, I., Uchinomiya, S., Katsuma, Y., Yasuda, S., Okushima, H., Imai, A., Yamamoto, T., Ojida, A., Inoue, K., Isaka, Y. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2023, **325**, E552.
- [9] Miki, Y., Naraoka, H., Iwabuchi, E., Sato, A., Takagi, K., Sasano, H., Ishida, T., Suzuki, T. and Ito, K., *J. Endocr. Soc.*, 2022, **6**, A870-A871 など
- [10] Uchinomiya, S., Nagaura, T., Weber, M., Zenmyo, N., Matsuo, Y., Yoshida, Y., Tsuruta, A., Koyanagi, S., Ohdo, S., Matsunaga, N., and Ojida, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 8248-8260.
- [11] Corton, J. C., Peters, J. M. and Klaunig, J. E., *Arch. Toxicol.* 2018, **92**, 83-119.

内之宮 祥平 (うちのみや しょうへい)

九州大学 薬学研究院 王子田研究室 助教

2014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)

2014年5月 シンガポール国立大学 化学専攻 博士研究員

2015年9月 現職



バイオベンチャー探訪

50代からのバイオベンチャー立ち上げて思い返すこと。

中野秀雄（名古屋大学大学院生命農学研究科、iBody 株式会社顧問）

私は齢 2018 年 2 月に、自分で開発した抗体取得技術の社会実装を目指して、大学発スタートアップである iBody 株式会社 (<https://www.ibody.co.jp/>) を立ち上げた。齢 56 のことである。会社を作るに当たっては、当然それなりの資金を用意しなければならないわけで、まだ二人の大学生を抱えている中で、よく妻が認めたものだ、今振り返ってしみじみと思う。

2022 年に、岸田総理が「2022 年はスタートアップ育成元年」と高らかに宣言したこともあり、ようやく日本においても、「スタートアップ」という言葉とその重要性が広く浸透してきたと思う。これより以前から政府や地方自治体でも、スタートアップ・ベンチャー企業の育成のための施策は、数多く打ち出されてきたわけであるが、それでも首相が笛を吹いたのは、非常に大きなインパクトがあったのではないかと考えている。

起業にかかわる大学教員は、徐々にではあるが増えてきたようである。しかし起業に関する知識の共有は、まだ十分には広がっていないように思う。今回の「バイオベンチャー探訪」の執筆を東京工業大学の大河内先生からいただいた時、既に経営から退いた身として現在の iBody 株式会社の紹介記事を書く能力は無いので、一旦お断りをした。しかし創業時に自分で経験したこと・思ったことを共有し、またその経験を踏まえて、現在私が大学で行なっている、「起業」に関する活動に関しての紹介する記事を書かせていただくことにした。そのため、通常の記事とは趣を異にすることは、お許しいただきたい。

さて iBody 創業の鍵となったのは、単一の B 細胞から、抗体 mRNA の逆転写・PCR 増幅と無細胞タンパク質合成系により、Fab 抗体の形で合成できる技術 (Ecobody 法と名付けた) を確立したからである。この構想 2000 年頃には、既に試みており、部分的には成功していたのであるが、技術的に十分ではなく、実用化には程遠いものであった。運良く「知の拠点あいち重点研究プロジェクト」の中に、抗体取得技術開発のテーマを加えてもらい、また当研究室出身で、民間企業にて論文博士を取得したばかりの加藤晃代博士（現 当研究室助教）が、ポスドクとして研究に参画し、技術的なブレイクスルーを達成することで、実用化レベルに至ったわけである(1)。

では、この時なぜ起業を目指したのかということであるが、理由は複数ある。まず、社会実装するためには、技術の有効性を証明するため、さらなる研究費が必要であったからである。もう一つの理由は、当時名古屋大学生命農学研究科におられた黒田俊成先生や、工学研究科の村上裕先生という、スタートアップを経験された先生からお話を聞く機会があり、起業ということが、遠い世界の話では無いという感覚を得ていたからである。また名古屋大学の産学連携の方からの後押しがあったのも大きかった。

Ecobody 法により、単一 B 細胞から優れた抗体を迅速にスクリーニングするためには、B 細胞を自動的に一細胞に選択・単離するセルソーターや、自動分注機、さらに親和性をハイスループットに測定する装置群が必要であった。残念ながら、私自身の研究室にも研究科にもそのような機器は存在しなかったため、何とか手にいれる必要があったからである。それで起業することが前提になっている、JST の START プログラム（当時は年間 3,000 万円 で最大 3 年間）に応募した。

最初はサポートしてもらえるベンチャーキャピタル(VC)が見つからず、書類だけ提出した。幸いその書類を複数の VC から話を聞きたいと申し出あり、そのうち勢いがありそうな一社にお願いすることにした。2016、2017 年ごろは、VC 業界が急拡大していた時期でもあり、ベテランのキャピタリスト（直接の担当者）は少なく、30 歳—35 歳くらいの他の業界から来られて間も無いキャピタリストが多数であった。元々の専門が異なる方に技術的な説明を行い、理解をしてもらうことは大変だった。なんとか面接に臨んだものの、あっさり落選した。次年度は VC および担当者を変えて臨むものの、連続して落選してしまった。そこでまず起業して、NEDO の 2/3 サポートを受けて、必要な機器を買い揃えるという戦略に切りかえた。2018 年 2 月のことである。幸い機器を買い揃えることができ事業を無事に開始できた。それなりの金額を補助してくれる NEDO の枠組みは、資金が乏しいスタートアップにおいては、大変ありがたかった。現在でも iBody 株式会社は、ウサギやヒトのモノクローナル抗体を単一 B 細胞から迅速にスクリーニングして顧客に提供するという、当初の構想どおりのビジネスを拡大しつつある。

私の場合、起業することを決め、行動を起こしつつ NEDO などが企画する勉強会に参加して、「起業」について勉強する、典型的な「泥縄式」であった。特にお金の話はよくわからなかったため、評価の高い本を amazon などで仕入れて、読み漁ったりもした。○大入試オープン」を受けずに、いきなり本番の○大入学試験に臨むようなものである。当時はとにかく「正解」を知ろうとして、色々な方に尋ねまくっていた。でもその度に違う答えが返ってくるので、余計に混乱するという具合であった。ビジネスモデルを考慮すれば、話をすべき VC などはある程度絞られてくるのであるが、何も知らない状態であったので片っ端からアクセスしてしまい、あちこちでダメ出しコメントをもらうことになった。当時はネット会議も一般的でなく、大学の有給休暇をとって東京や大阪に出向いた。今思うと随分と無駄にエネルギーと時間を消耗した。スタートアップにおいては、「正解は調べて出てくるものではなく」はなく、「正解はそれぞれが作り出す」ものであることを、全く理解していなかったのが根本原因である。

起業する前の準備が、非常に重要であることを痛感し、特に学生や、若手大学教員の方には、スタートアップに関する知識を深めてもらいたいと強く思っていた。教養教育として行っていた基礎セミナーで、起業経験を話したところ、受講学生の一人が中心になって、名古屋大学ではじめて「起業部」が立ち上がった。そしてようやく新型コロナが一段落した 2023 年の夏になって iBody 時代にお世話になった竹居邦彦氏（現：A Tech Ventures 株式

会社 代表取締役) をお願いして、大学院および学部学生を対象とした起業に関する集中講義を開講してもらった。チームビルディングから、事業計画のつくりかた、営業・財務の概略、ピッチコンテストと、起業に必要な情報がコンパクトに網羅されている授業である。総勢 16 名程度で、農学系だけでなく理学系からの参加も多く、少数ではあったが機械系と医学系の参加者もいた。授業はアクティブラーニング形式で行われ、実際に参加者を各 4 名のグループに分けて、スタートアップの事業計画とピッチを作らせるのである。

これらの経験は、エスタブリッシュされた企業においても、新規事業を始める際には大変役立つという印象を持った。さらに竹居さんのネットワークにより、創業者 CEO や独立系 VC の CEO など、業界ではかなり著名な方をゲストに、起業にまつわる様々なお話してもらった。それぞれの個人的なお話もふくめてお話してくださり、学生がキャリアパスを考える上でも貴重な体験だったと思う。この授業の参加者の中には、東海地区の大学コンソーシアムによる起業家育成プログラムのひとつである、Tongali スクール 2023 : EntreCamp Finland のプログラムに参加して見事に入賞し、フィンランド行きを勝ち取った者もいる。

これからは、大学であろうと企業であろうと、研究者としてのキャリアを歩んでいけば、10 年間に 1 回ぐらいの確率で、「起業するかしないかという選択」を迫られるチャンスが訪れるように思える。そんな時に、後々後悔しない決断をするためには、「起業に関する正しいオーバービュー」を持っておくことが肝要であろう。もしこの記事を読んでいる方が、名古屋大学関係者であれば、来年度も行われるこの「ベンチャービジネスマネジメント」(来年度は 4 月末から 7 月初旬にかけて週に 1 回ペース)を受講されることを強くお勧めする。またそれぞれの大学でも同様なセミナーや授業が行われていれば、今すぐ起業を考えていなくても、一度参加されると良いであろう。私のように「泥縄式」のスタートにならないためにも。

参考文献

1) 加藤 晃代、中野 秀雄、兒島 孝明、永井 里美 (2021) 無細胞タンパク質合成系を利用した迅速抗体スクリーニング技術開発とその実用化. 生物工学会誌, 99, 62-67.

◆ 海外の研究室から ◆

関西学院大学理学部化学科
生命有機化学研究室
准教授 佐藤 浩平

はじめに

私は 2014 年に東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻で博士号を取得した後、アメリカの Northwestern University, Simpson Querrey Institute にて 4 年間博士研究員として勤務しました。その後、2018 年から 2023 年まで東京工業大学生命理工学院にて助教の職を務め、2023 年より現所属先にて研究室を主宰しております。今回ご紹介させていただくのは、2021 年 11 月から 2022 年 3 月までの 5 ヶ月間、アメリカの Massachusetts Institute of Technology (MIT), Department of Chemistry にある Bradley L. Pentelute 教授の研究室に Visiting Assistant Professor として滞在した際の内容になります。短い期間ではありましたが、私にとってはその後の人生を考える大きなきっかけとなった留学であり、これを読まれる皆様にとって何か有益な情報を提供できれば幸いです。

私が Pentelute 教授（以下 Brad）と初めて出会ったのは、2019 年 3 月に彼が講演のために東京工業大学を訪れたときのことでした。彼の研究室で 164 ものアミノ酸残基からなるタンパク質の化学合成をわずか数時間で達成したという内容（詳細は後述）に大きな衝撃を受け、いつか彼と一緒に研究してみたいと思ったのが最初の印象です。その後、大学内で教員向けのサバティカル制度の募集があった際に、ぜひとも Brad の研究室に行きたいと考えて応募し、採択いただいたことから留学が実現する運びとなりました。

MIT と Pentelute Lab

MIT は言わずと知れた、世界最高峰の研究力を誇る名門大学です。Massachusetts 州の Cambridge 市内にキャンパスを構え、ライバル校である Harvard University も隣接（MIT から地下鉄で 2 駅先）しています。私が渡米した際にはパンデミックの影響が色濃く残っており、MIT 構内ではマスクの着用と週に 1 回 COVID 抗原検査を受けることが義務化され



MIT のシンボル“Great Dome”

ていました。一方で、大学での滞在時間に関する規制はすでに撤廃されていたので、思う存分実験に打ち込むことができました。私が Pentelute Lab に滞在していた間、教授である Bradのもと、lab manager が 1 名、博士研究員と大学院生がそれぞれ 10 名程度在籍していました。決して人数が多いラボではありませんが、ペプチド合成技術の強みを活かすことで、ケミカルバイオロジーに関連したクオリティの高い研究をコンスタントに発表しています。各

メンバーは週に1回行われる10分間の“micro meeting”を通じて、Bradと研究の進捗についてディスカッションを行います。毎週新しい内容を報告しなければいけないため、人によっては少なからずプレッシャーを感じているようにも見えました。この他に、年に2回ほど“lab symposium”が行われ、グループメンバー全員の前で自身の研究内容を発表し、ディスカッションする機会があります。多くのメンバーは概ね8:00~18:00の時間帯に活動していましたが、一方で22時ごろまで活発に実験しているメンバーも複数いました。いずれの博士研究員・大学院生も大変優秀かつ新しいことを学ぶことに非常に貪欲であり、非常に刺激的な日々を過ごすことができました。

固相フロー合成によるタンパク質の化学合成

BradはUniversity of ChicagoのStephen B. Kent教授の研究室にてペプチド合成に関する研究で学位を取得し、その後博士研究員を経てMITのfacultyになりました。MITにおける彼の代表的な業績の一つが、全自動固相フローペプチド合成装置の開発です。これは、Fmoc基で保護されたアミノ酸とカップ



全自動固相フローペプチド合成装置

リング剤をフロー装置によって高温・高速で固相担体へと送液し、担体上におけるペプチドカップリング反応の効率を著しく向上させることで、アミノ酸1個あたりのカップリングをわずか40秒で達成し、実験者はアミノ酸配列を装置に入力するだけで数時間後には望みのタンパク質の合成が自動的に完結するという驚くべきものです^[1]。私の本留学における最大の目的はこの技術を習得することでしたが、同時にトップレベルの研究者が世界中から集まるMITで自分がどれだけの研究パフォーマンスを示すことができるか試してみたいという思いもありました。留学前に実施したBradとのオンラインミーティングでは、現在Pentelute Labで行われている研究をいくつか紹介された後に、そのお手伝いをするのを勧められましたが、それよりも自分はこんな研究をしたいというプロポーザルを熱くプレゼンした結果、その研究を進めても構わないという承諾をいただきました。今振り返ればなかなか無茶なことをしたように思いますが、それを受け入れてくれたBradには心から感謝しています。

私がPentelute Labで行った研究は、私自身が以前Northwestern Universityに在籍していた際に携わっていた、筋萎縮性側索硬化症(ALS)に関連するジペプチド・リピートタンパク質(DPR)^[2]の化学合成です。近年、ALS患者に見られる最も一般的な遺伝子変異が、c9orf72遺伝子における6塩基(GGGGCC)繰り返し配列の拡張であることが見出され、この変異はさらに、poly-GR, poly-PR, poly-GA, poly-GPおよびpoly-PAの5種類のDPRへと翻訳され、神経の変性を引き起こすことが明らかとなっています。なお、これらのDPRはその分子量が大きくなるほど神経毒性も高くなるとされていますが、従来のペプチド固相合成法では伸長可能なアミノ酸残基数に限界があり、結果としてDPRの物理化学的性質等の

大部分は未解明のままでした。そこで私は、**Pentelute Lab** で開発された全自動固相フローペプチド合成装置を活用することで、長鎖 DPR を化学的に合成し、その物理化学的性質を解明する研究テーマを提案しました。実際にラボで実験できたのは 4 ヶ月程度ではありましたが、全自動合成装置の実力は凄まじく、200 アミノ酸残基からなる DPR の化学合成および単離に成功し、さらには合成した DPR の構造解析や生物活性試験を行い、幸いにも筆頭著者として論文を出すことができました³。元々、留学する以上は短期間であっても絶対に論文を出すという強い決意のもと渡米しましたが、ラボのメンバーからの多大なるサポートと Brad の的確なアドバイスのおかげでそれを実現することができました。



パンデミックのため留学中は Brad と飲みに行けず、札幌での IPC2023 でようやく実現しました (中央奥)

Boston 近郊での生活

私が渡航前に行った準備といえば、Visa を申請し、研究テーマの構想を練り、MIT 近郊のホテルを最初の 3 日間予約したくらいで、渡航時は衣類が入ったスーツケースを 1 個持って行ったのみです。到着後はすぐに大学近郊のアパートを探しましたが、あまりにも家賃が高い (ワンルームで 1 ヶ月 \$3,000 以上のアパートばかりでした) ため断念し、最終的には MIT から電車とバスを乗り継いで 1 時間半ほどの場所に決めました。しかし冬の Boston 近郊の寒さは非常に厳しい (-20°C の日もありました) 上に、バスが予定の時間に到着することはほぼ皆無でしたので、通学には大変苦勞しました。今後留学を考えられる方には、バスでしか通えない立地のアパートは避けることを強くお勧めします。

留学中は、月～土まで研究室で目一杯実験していましたが、土曜の夜と日曜日はほぼ毎週遊びに出かけました。渡米翌日には早速 MLB の Boston Red Sox のワールドシリーズ進出をかけた試合 (9 回にまさかの大逆転負け…) を見に行きましたし、NBA の Boston Celtics の試合観戦にも行きました。また、Boston 周辺には様々な micro brewery (ビール醸造所) があり、お酒が大好きな私にとってはまさに天国のような環境でした。

その後の進路

このように、留学中は研究・私生活ともに最高に充実した日々を過ごすことができました。しかし私にとって何よりも大きな財産となったのは、世界中から集まった優秀な研究者達と巡り合えたことです。私が留学していたわずか 5 ヶ月の間にも、Pentelute Lab の 2 名の博士研究員が Principal Investigator (PI) としてのポジションを獲得し、研究室を去っていきました。短い時間でしたが、自分のラボをスタートさせるという希望に満ちた様子の彼らを見て、私自身も PI として独立したいという思いを日々強くしていきました。実は私の帰国日が

近づいてきた頃に、日本の大学を辞めて Pentelute Lab の Research Scientist として何年か研究を続け、その後日本で PI の職に応募してはどうかというオファーを Brad から頂き、その時はかなり心が揺れました。しかし、短期間の留学中に研究テーマを立ち上げ、成果を挙げたことで、むしろ今すぐにでも自分は PI としてやっつけていけないのではないかという自信が芽生え始めていました。悩みながらも日本に帰国することを決断し、幸運にもその後すぐに現職に採用していただける運びとなりました。結果的に本留学がきっかけとなり、私の人生が大きく動くことになったのは間違いありません。

おわりに

海外での研究は必ずしも全てがスムーズに進むわけではありません。実際、私が Northwestern University で博士研究員として在籍していた際には最初の1年間は全くと言って良いほど研究成果が出なかったこともあり、今回は本当に運に恵まれていたと思います。なお、繰り返しになりますが私が思う留学の一番の醍醐味は研究成果を出すことではなく、研究に対する熱い思いを共有できる友人を世界中に作れることであると考えています。私にとってはこれこそが研究を続ける原動力でもあり、皆様に留学を強くお勧めする一番の理由です。最後に、この度の執筆の機会を与えてくださいました、東京工業大学の大河内美奈先生に心より感謝申し上げます。また、留学に際し資金面で援助していただいた東京工業大学ならびに私を快く送り出してくださった前所属ラボの金原数先生に深く御礼申し上げます。

佐藤 浩平 (さとう こうへい)

関西学院大学 理学部化学科 生命有機化学研究室 准教授 (PI)

2014年3月 東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻

博士課程修了 博士(工学)

2014年4月 Northwestern University,

Simpson Querrey Institute 博士研究員

2018年4月 東京工業大学 生命理工学院 助教

2023年4月 現職



参考文献

- [1] Mijalis, A. J., Thomas, D. A., Simon, M. D., Adamo, A., Beaumont, R., Jensen, K. F., Pentelute, B. L., *Nat. Chem. Biol.*, 2017, **13**, 464–466.
- [2] Ortega, J. A., Sasselli, I. R., Boccitto, M., Fleming, A. C., Fortuna, T. R., Li, Y., Sato, K., Clemons, T. D., Mckenna, E. D., Nguyen, T. P., Anderson, E. N., Asin, J., Ichida, J. K., Pandey, U. B., Wolin, S. L., Stupp, S. I., Kiskinis, E. *Sci. Adv.*, 2023, **9**, eadf7997.
- [3] Sato, K., Farquhar, C. E., Rodriguez, J., Pentelute, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2023, **145**, 12992–12997.

◆ 学会活動報告 ◆

第 17 回バイオ関連化学シンポジウム

第 38 回生体機能関連化学シンポジウム・第 26 回バイオテクノロジー部会シンポジウム

日本化学会生体機能関連化学部会
幹事 青木 伸
(東京理科大学薬学部生命創薬科学科)

第 17 回バイオ関連化学シンポジウム (第 38 回生体機能関連化学シンポジウム・第 26 回バイオテクノロジー部会シンポジウム) が、2023 年 9 月 8 日 (金)～10 日 (日) に、東京理科大学野田キャンパスで開催されました。青木伸 (実行委員長)、および大河内美奈 (副実行委員長) を中心に、佐竹彰治、上野隆史、藤本ゆかりの 5 名で実行委員会を構成し、倉持幸司、坂井教郎、秋津貴城、高橋秀依、鳥越秀峰、椎名勇、吉田優、田中智博、東條敏史、中村佳代らが実行委員として学会の運営を行いました。

2019 年末から始まった新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染によるパンデミック (COVID-19) によって、本シンポジウムもここ数年はオンライン開催または、現地開催およびオンライン配信のハイブリッド形式での開催を余儀なくされました。これまでの実行委員会の先生方および関係者の皆様のご尽力に対し、改めて謝意と敬意を表したいと存じます。我々が第 17 回シンポジウムの企画運営をお引き受けしてから、感染状況と国内外の状況を注視していましたが、2023 年 5 月に COVID-19 の分類が「2 類相当」から「5 類」へ移行したことを受け、東京理科大学野田キャンパスで現地開催させていただくことになりました。部会の役員会でもご相談しまして、ポスター発表と懇親会も対面で実施することにいたしましたので、対面形式が当たり前だった COVID-19 以前の段取りを思い出しながらの準備となりました。

幸い、統計および公式発表上での COVID-19 感染は問題になりませんでした。シンポジウム前日から初日にかけて台風 13 号が関東地方に接近することが予想されました。予め、天候などの不測の事態に備えてオンライン開催も検討していましたが、台風の接近を目の前にして実行委員の先生方とご相談したのですが、開催直前の形式変更はかえって大きな混乱を招くことが危惧されたため、予定通り現地での対面開催といたしました。そのため、参加者の皆様には、初日の午前中に最寄り駅である東武アーバンパークラインの「運河」駅から薬学部まで嵐の中を歩いていただくことになってしまいました。改めてお詫び申し上げます。

第 17 回のシンポジウムの参加登録者数は事前参加登録および当日までの参加登録者合わせて 410 名 (一般 221 名、学生 189 名)、一般口頭発表 74 件、ポスター発表 194 件でした。また、懇親会には合計 189 名 (一般 132 名、学生 57 名) の方が参加してくださいました。

招待講演には、松永幸大先生 (東大院・新領域創成科学研究科) と満屋裕明先生 (国立国際医療研究センター研究所長) をお招きし、松永先生には「細胞融合による動植物ゲノムハイ

ブリッド細胞の作製とその可能性」、満屋先生には「抗ウイルス薬の研究・開発と展望：次のパンデミックに備えて」というタイトルでご講演をいただきました。お二人とも感動的なご講演でした。



松永幸大博士（招待講演）



満屋裕明博士（招待講演）

なお懇親会では、講演賞 4 名とポスター賞名の方を発表し、生体機能化学部会長の永次史先生とバイオテクノロジー部会長の竹山春子先生、審査委員長の松浦和則先生から受賞者全員へ賞状を渡していただきました。COVID-19 以前と同様に、参加者の皆さんとお祝いすることができましたので、大変良かったと思います。



ポスター発表会場



懇親会の様子

また第 16 回からの企画として、有志の学生が話し合っって講演者を選考して招待し、当日の進行も行う **Graduate Student Session** も実施しました。今回は、東京理科大学、東大、東工大、慶応大の学生さん合計 10 名の学生諸君が実行委員を引き受けてくださいました。有安真也先生 (名大院理)には「合成分子で酵素の能力を引き出す技術の最前線」について、景山義之先生 (北大院理)と辻真博先生 (科学技術振興機構研究開発戦略センター)には、それぞれ「細胞サイズでの自己秩序挙動を示す分子集合体の化学」と「創薬の潮流と展望～多様化するモダリティ～」についてご講演をいただきました。学生諸君が熱心に質問をし、講師の先生方も

その熱意に応えてくださっていたのが印象的でした。



講演賞受賞者と永次生体機能関連化学
部会長（右）、松浦審査委員長（左）



ポスター賞受賞者と竹山バイオテクノロジー
部会長（左）、松浦審査委員長（左）



Graduate Student Session の講演者の先生方と
学生企画実行委員の学生諸君

本シンポジウムを共催してくださった日本化学会のフロンティア生命化学研究会とホスト
ーゲスト・超分子化学研究会および東京理科大学様に、また後援をお認めくださった日本薬
学会、日本ケミカルバイオロジー学会、光化学協会様に深謝申し上げます。また、多大なご
支援をいただきましたペプチド研究所様、日本電子様、MDPI 様、日本分析工業様、Royal
Society of Chemistry 様に心より感謝申し上げます。それから、日本化学会の守誠一朗様や関係
者の皆様と、本シンポジウムの参加登録、要旨提出用システムを提供、運用して下さった
（株）アトラス社の皆様に、この場を借りて感謝申し上げます。第 17 回では、昨年と同様、
基本的に参加登録を全てシンポジウムホームページ上（Confit）でのクレジットカード支払ま
たは銀行口座振り込みといたしました。このシステムで、参加者および懇親会の登録情報を
把握することができましたので、運営が楽になっていると思います。そして、このシンポジ
ウムの実行委員会の先生方と東京理科大および東工大の学生諸君には、シンポジウムの準備
から当日の運営、開催後の手続きなど、全ての面でお世話になりました。今回のシンポジウ
ムが無事に終了しましたのは、この方々と参加者、関係者の皆様のおかげです。改めてお礼
を申し上げます。

最後になりますが、本来副委員長をお願いしていた上田宏先生（東工大）が2022年暮れに急逝されました。あれから一年ほど経ちますが、まだそのお知らせをお聞きした時のショックが残っています。改めてご冥福をお祈り申し上げます。

来年度の第18回バイオ関連化学シンポジウムはバイオテクノロジー部会のご担当でして、2024（令和6）年9月12日（木）～14日（土）に、中村史先生、花岡健二郎先生、山岸彩奈生らのお世話で、つくば市にて開催される予定です。また来秋、皆様とお会いできるのを楽しみにいたしております。

◆ 学会活動報告 ◆

第 10 回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム
—第 37 回 生体機能関連化学部会若手フォーラム—

日本化学会生体関連化学部会
第 10 回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム世話人代表 松長 遼
(東京大学大学院工学系研究科)

第 17 回バイオ関連化学シンポジウム (2023 年 9 月 8 日～2023 年 9 月 10 日) の前日に、第 10 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム (主催: 日本化学会生体機能関連化学部会若手の会、日本化学会バイオテクノロジー部会若手の会) が東京大学本郷キャンパスにて開催されました。本フォーラムでは生物有機化学・生物無機化学・超分子化学・分析化学・生化学などの幅広い分野の学生と新進気鋭の中堅・若手研究者が集まり、研究発表と活発な議論を通して互いに交流を深めることを主な目的としています。今回のフォーラムは、塚越かおり先生 (東京農工大学工学研究院)、東條敏史先生 (東京理科大学薬学部)、細川正人先生 (早稲田大学理工学術院)、三木卓幸先生 (東京大学大学院工学系研究科)、森廣邦彦先生 (東京大学大学院工学系研究科)、吉田優先生 (東京理科大学先進工学部)、吉村英哲先生 (東京大学大学院理学系研究科) と本稿の筆者である松長遼の 8 名が世話人として企画・運営いたしました。

前回の開催においては代表の堂浦智裕先生 (名古屋大学大学院工学研究科) を中心に議論された結果、コロナ禍の中で交流促進と親睦のため、1 日目オンライン、2 日目ハイブリッドの開催方式が取られました。1 日目のオンラインにおいては、全参加者による自己紹介と研究発表を織り交ぜたショートトークが実施され、2 日目はハイブリッド形式で招待講演が実施されました。今回はコロナ禍の収束に伴い、コロナ以前のように対面開催としましたが、前回の若手研究者間の交流活性化の方針を受け継ぐことにしました。具体的には、ポスター発表の時間を長めに確保し、各参加者には A4 一枚で内容自由の自己紹介スライドを作成・掲示していただきました。

また、今回の招待講演では、バイオ関連化学の幅広い分野から 4 名の新進気鋭の若手の先生方をお呼びしてご講演いただきました。

招待講演者・演題 (講演順)

- 小野 麻衣子先生 (量子科学技術研究開発機構)
「生体マクロイメーシングへの化学的アプローチの展望—見るものから治すものへ—」
- 佐藤 浩平先生 (関西学院大学)
「膜タンパク質を真似る, 超える」

- 谷口 陽祐先生 (九州大学)
「核酸だからできること～人工核酸の創成と遺伝子標的核酸医薬への応用～」
- 藤井 晋也先生 (東京医科歯科大学)
「創薬化学における元素多様化の試み」

招待講演においては、各先生方からワクワクするような最先端の研究成果をご発表いただくとともに、大学院生を中心とした参加者に向けたメッセージを頂き、参加者にとって非常に有意義な内容となったと感じました。

招待講演後のポスター発表においては、コーヒー片手に若手研究者間で活発な交流がなされていました。当初は雑談が弾むような雰囲気になるのではないかと想定していましたが、休憩コーナーに用意したお菓子があまり減らずに、あちこちで研究内容に真剣な議論が活発になされている様子でした。

本フォーラムの参加者は合わせて 74 名でした。本会の運営と開催に関しまして、ご支援いただきました日本化学会、日本化学会バイオテクノロジー部会、日本化学会生体機能関連化学部会、日本化学会フロンティア生命化学研究会、ホスト・ゲスト・超分子化学研究会、公益財団法人サントリー生命科学財団の関係者の方々に心より御礼申し上げます。

次回のバイオ関連化学シンポジウム若手フォーラムはつくばで開催予定です。来年度も皆様のご支援ご協力を賜りますよう、どうぞよろしくお願い致します。



第 10 回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム 集合写真

◆編集後記◆

まず、快くご寄稿くださいました執筆者の先生方に心より御礼申し上げます。また、本誌の発行が予定より遅れ、誠に申し訳ありません。

今号の「巻頭言」は、東京大学大学院工学系研究科 津本浩平 先生に貴重なご寄稿をいただきました。「先端研究ウォッチング」は、東京工業大学 北口哲哉 先生の研究グループにご執筆いただき、open 型酵素スイッチの開発の歴史から先生方が進められてこられたホモジニアス免疫測定への応用に至るまでの展開についてご紹介いただきました。「若手からのメッセージ」は、第 17 回バイオ関連化学シンポジウムで講演賞を受賞された名古屋大学工学研究科 堂浦智裕 先生、九州大学大学院薬学研究院 内之宮祥平 先生にご執筆いただきました。受賞された先生方の学生時代からのご研究の歩みと今回の受賞された研究内容についてご紹介いただきました。ご自身の歩みを振り返りながら、大学院生や若手研究者に向けたメッセージをいただき、先生方の研究への熱い思いに触れることができました。「その時・その場で真剣に取り組むことの大切さ、多くの素晴らしい研究成果の裏には多くの困難があり、その困難と向き合い乗り越え方を模索することが次につながっていく」このような思いが先生方の研究の推進力そして実行力の源だと思いました。「バイオベンチャー探訪」は、名古屋大学大学院生命農学研究科 中野秀雄 先生にご寄稿いただきました。開発された抗体取得技術を社会実装するために大学発スタートアップを立ち上げられたご経験と起業に関する集中講義をつくられた経緯について書かれています。スタートアップの事業計画の作り方など、実際に起業する際に必要となる事柄について概略だけでも把握していると、様々な場面での心づもりも異なるように思います。研究者としてのキャリアを歩む中で、起業に関する素地も心得ておくことが肝要とのご示唆です。「海外の研究室から」は、関西学院大理学部 佐藤浩平 先生にご寄稿いただきました。留学が一つの転換点となり研究室を主宰されるに至った経緯について、留学された米国での研究の日々への思いとともに書いて下さいました。「学会活動報告」は、第 17 回バイオ関連化学シンポジウムの実行委員長をされた東京理科大学薬学部 青木 伸 先生、第 10 回若手フォーラム世話人代表をされた松長 遼 先生にご執筆いただきました。バイオ関連化学シンポジウムでは、久しぶりに懇親会を対面で楽しむことができました。改めてこれらの開催にご尽力いただきました先生方に御礼申し上げます。

最後に本年 1 月 1 日に発生した能登半島地震により被害に遭われた皆様に、心からお悔やみとお見舞いを申し上げます。新年早々に見たテレビ映像に大きな衝撃を受け、被害に遭われた皆様が少しでも早い時期に平常の生活に戻られることができるよう祈念いたします。

(東京工業大学物質理工学院 大河内美奈)

NEWS LETTER Vol. 27, No.2 (2024 年 3 月 27 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