

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. 20, No. 1 (2016. 09. 01)

目 次

- ◆ 巻頭言 1
横山 憲二(東京工科大学)
- ◆ 先端研究ウォッチング 2
今中 忠行(立命館大学)
- ◆ 若手研究者からのメッセージ 9
 - ① 伊藤 栄紘(東京工業大学)
 - ② 菅 恵嗣(大阪大学)
 - ③ 山岸 彩奈(産業技術総合研究所)
- ◆ 海外の研究室から 20
下林 俊典(仏国高等師範学校)
- ◆ 学会活動報告 24
田丸 浩(三重大学)
- ◆ 各種研究会、国際会議から 26
中村 史(産業技術総合研究所)
- ◆ 編集後記 28
堀 克敏(名古屋大学)

巻頭言

来年度 20 周年を迎えるバイオテクノロジー部会を思う

バイオテクノロジー部会員の皆さまは、ウンウントリウムという元素をお存じだろうか。相当な周期表マニアでないかぎり、バイオテクノロジー部会員で知っている人は少ないだろう。原子番号 113 といえば、勘の良い人ならおわかりかもしれない。すでに発表から 2 ヶ月が経過しているが (2016 年 8 月現在)、IUPAC から命名権を与えられ、ニホニウムと呼ばれることになった元素である。これまで新しい元素といえば、すべて欧米発だったが、理化学研究所仁科加速器研究センター超重元素研究グループの森田浩介グループディレクターらが、この元素を合成し、その存在を証明した¹⁾。原子番号 113 のニホニウムは、30 番亜鉛イオンを 83 番ビスマス薄膜に衝突させ、核融合反応により合成された²⁾。新しいものは、まさに融合により生まれるということなのだろう。

ところで、本年度から小職は、高木昌宏前部会長 (北陸先端科学技術大学院大学教授) の後任として、部会長をさせていただいている。先日、部会長挨拶なるものを書くことになったことから、バイオテクノロジー部会について考えるに至った。

バイオテクノロジー部会は、日本化学会の 5 番目の部会として 1997 年に設立された。今年で設立 19 年、来年度には 20 周年をむかえる。初代の故掘越弘毅先生から、相澤益男先生、今中忠行先生と我が国のバイオテクノロジー界を引っ張ってこられた先生方が部会長されてこられた。この度、このような立派な先生方が務めて来られた部会長職を仰せつかり、身の引き締まる思いである。そもそもバイオテクノロジー部会は、その前身である生物工学会が 1995 年に設立されたことに始まる。日本化学会以外のバイオ関連学会で活躍している研究者が、化学という共通の言語のもとで会し、生物工学について議論するために設立された。部会員の多くは、日本生物工学会、日本農芸化学会、電気化学会、化学工学会等をメイン学会とされている。新しい発想は、異なる専門を持つ研究者の融合から生まれるものであり、これについては今後も変わらないであろう。これからも他の学会、部会、研究会と積極的に連携し、バイオテクノロジー部会に、新しい流れを引き込めるよう旗を振りたい。

最後に、私は関西人で”おち”がないと話が完結できないので、もう少々。理研の研究グループが合成した 113 番目の元素 ^{278}Nh は、 $^{278}\text{Nh} \rightarrow ^{274}\text{Rg} \rightarrow ^{270}\text{Mt} \rightarrow ^{266}\text{Bh} \rightarrow ^{262}\text{Db} \rightarrow ^{258}\text{Lr} \rightarrow ^{254}\text{Md}$ と α 崩壊していくが、Nh の寿命 (平均値) は、2 ミリ秒である³⁾。融合により新しいものが生まれても、短い命なのである。もっとも、2 ミリ秒でも、超重元素の世界では長寿命と言えるのかもしれないが。

2016 年 8 月 バイオテクノロジー部会長

東京工科大学応用生物学部 教授 横山憲二

参考文献

- 1) http://www.riken.jp/pr/topics/2016/20160608_1/
- 2) <http://www.sci-news.com/physics/article00622.html>
- 3) K. MORITA, *et al.*, *J. Phys. Soc. Jpn.*, 81, 103201, 2012.

超好熱菌の発見とPCR用酵素の開発

立命館大学総合科学技術研究機構

今中忠行

好熱菌の発見

1980年代前半、ドイツの K. Stetter らを中心に 100°C 以上でも生育する微生物が分離された (1)。その後も高温環境で生育する微生物の分離が続けられているが、これらは既存の好熱菌よりさらに高い温度域で生育することから超好熱菌 (hyperthermophile) と呼ばれている。

現在、超好熱菌とは、一般に 90°C 以上で生育する微生物、あるいは至適生育温度が 80°C 以上の微生物として定義されている。すでにこの定義に当てはまる微生物は 100 種以上分離・同定されており、122°C が今までの生育最高温度として報告されている (2)。

超好熱菌は、二つの観点からとくに注目を集めている。一つは超好熱菌が進化系統樹の源流に位置するので、生物進化の流れを理解するために重要であること。もう一つは、それらが生産するタンパク質が高い耐熱性あるいは好熱性を示すという点で、従来の酵素と比べて広い温度範囲で長期間使用可能なことから、新しい技術開発や産業プロセスへの応用が期待できることである (3)。

われわれは、鹿児島県小宝島の硫気坑から 100°C でも生育できる超好熱始原菌 *Thermococcus kodakarensis* KOD1 (図 1) を分離し、多くの耐熱性酵素について検討してきた。ここでは、耐熱性 DNA ポリメラーゼの利用について述べてみたい。

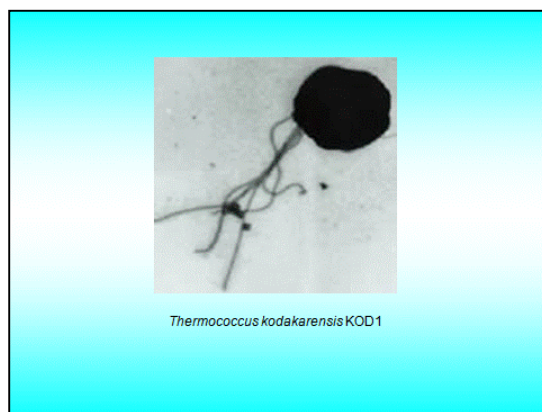


図 1 電子顕微鏡写真

ポメラーゼ連鎖反応 (PCR)法の開発

シータス社の K. Mullis が PCR 法を開発 (4) してから四半世紀が経った。簡単に遺伝子の特定領域を 100 万倍以上に増幅できるこの技術は、微量遺伝子の検出など生命科学の研究に不可欠な技術であるだけでなく、法医学、親子鑑定、環境中の微生物モニタリング、食品工場での雑菌汚染の早期発見など応用面でも幅広く利用されている。彼はこの業績が認められて 1993 年にノーベル賞を受賞している。PCR 法の概略を示したのが図 2 である。①まず 95°C 程度の高温で日本鎖 DNA を一本鎖に解離 (変性) させ、②その後 55~60°C でプライマー (別途化学合成した相補的オリゴヌクレオチド) を結合させ (このプロセスを「アニーリング」という)、③最後に 60~72°C で DNA 鎖

の伸長反応が進む。この3つの工程を25~30回繰り返すことにより試料DNAを指数関数的に増幅させることができる。厳密に言えば、両末端が整った目的一本鎖断片が生じるのは2サイクル目を終了した時点であり、3サイクル目から目的二本鎖断片が指数関数的に増えることになる。最終的に電気泳動で単一バンドが目視できるまでに増幅(100万倍以上)されることになる。開発当初は大腸菌のDNAポリメラーゼが使われていたが、高温処理が含まれているためサイクル毎に酵素を添加する必要があった。この煩雑さから

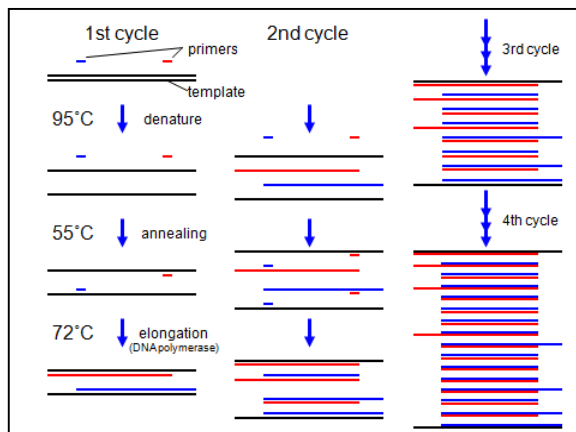


図2 PCR法の実際

逃れるために、耐熱性のDNAポリメラーゼが利用されるようになったのである。

PCRをうまく行うためには、サイクル数、温度、時間、プライマー、緩衝液など、それぞれについて最適な条件を検討する必要がある。おおよその指標として、DNA増幅が認められない場合には、アニーリング温度を下げる、反応時間を延ばす、熱変性時間を長くするなどの方法が有効である。

一方、目的のDNA以外の非特異的な増幅が認められる場合には、アニーリング温度を上げる、合成時間を短くする、プライマーのデザインを変更する(繰り返し配列を避ける)などの方法が有効である。これらの方法でも改善が認められない場合には、緩衝液中のMgイオン濃度を変化させる(1~6mM)とよい結果が得られる場合がある。

DNAポリメラーゼの種類

PCRは優れた遺伝子増幅方法であるが、前述のように増幅が認められない、あるいは非特異的増幅などのトラブルはもちろんのこと、反応速度や正確性などにおいて改善すべき点も多く残されている。

反応条件の至適化だけでなく、酵素であるDNAポリメラーゼを改良する試みも多くなされてきた。PCR用酵素として使用されているDNAポリメラーゼは、細菌由来のPol I型酵素と、始原菌由来DNAポリメラーゼを含む α 型酵素に大きく分けることができる。

Taq DNAポリメラーゼに代表されるPol I型酵素は、DNA合成活性が高いが、校正機能としての3' → 5'エキソヌクレアーゼ活性がない場合が多く、増幅の際の正確性に問題がある。

α 型酵素は強い3' → 5'エキソヌクレアーゼ活性を有しており、正確な増幅反応をおこなえるが、一般的に伸長活性は低い場合が多い。したがって目的に応じた酵素の使用

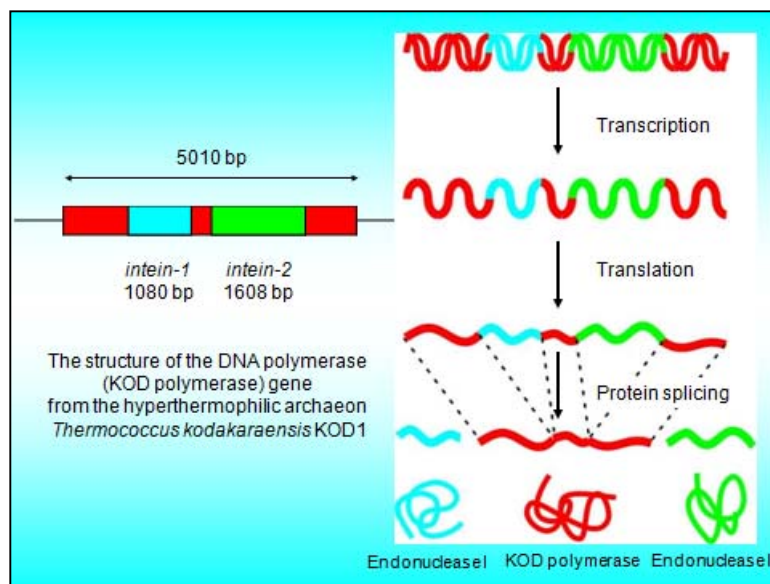
が望ましい。

KOD1 株の耐熱性 DNA ポリメラーゼとその特性

好熱菌の酵素なら耐熱性が高いはずであると考え、シータス社が *Thermus aquaticus* のポリメラーゼを Taq ポリメラーゼとして最初に商品化した。しかしこの Taq ポリメラーゼは伸長反応の速度は速いが、エキソヌクレアーゼ活性が低いため校正機能が弱く、忠実度（正確性）が悪いという欠点がある。そこで *Thermus* よりさらに高温（90℃以上）で生育する超好熱菌が探索され、始原菌（アーキア）に属する *Pyrococcus furiosus* の酵素（Pfu ポリメラーゼ）が商品化された。この酵素は、Taq ポリメラーゼと比較して、耐熱性は高く忠実度も良いのだが、合成速度が遅いという欠点があった。

そこで私たちは、新たに超好熱菌を自然界から分離し、より良質のポリメラーゼを探索することにした。鹿児島県小宝島の硫気坑から超好熱性始原菌を分離し、*Thermococcus kodakaraensis* KOD1 と名付けた（5，6）。本菌の DNA ポリメラーゼ（KOD ポリメラーゼ）遺伝子の構造（7）を図3に示す。ポリメラーゼ構造遺伝子

の中に in frame で 2 つのインテインが含まれていた（8）。この遺伝子が転写・翻訳されて大きなポリペプチドが合成され、自発的に折りたたまれた際にタンパク質スプライシングが起こり、2 つのエンドヌクレアーゼが生じる。その時に、ポリメラーゼ部分（3 つの赤色のペプチド部分）が自動的に連結され



正常な KOD ポリメラーゼが生成されることが判明した。

図3 KOD1 株のDNAポリメラーゼ遺伝子

そこで、赤色の 3 つの遺伝子部分のみを連結させた（2 つのエンドヌクレアーゼ部分を除去した）ポリメラーゼ遺伝子を構築し、以後の実験に供した。この遺伝子を宿主である大腸菌内でクローニングし、大量発現させた後、菌体を破碎し、高温処理をすれば、ほとんどの宿主タンパク質は熱変性して沈殿し、耐熱性のポリメラーゼは溶解したままなので、精製が容易である。このあとイオン交換カラムクロマトグラフィーにかければ、ほぼ純品の酵素が得られる。

KOD ポリメラーゼについて、PCR に使う場合の諸特性を他の市販されている酵素と

比較したのが図4である。本酵素は、より長く、より速く伸長反応が進み、最も忠実度が高い（正確な）という三冠王の酵素であることが明らかになった（9，10）。

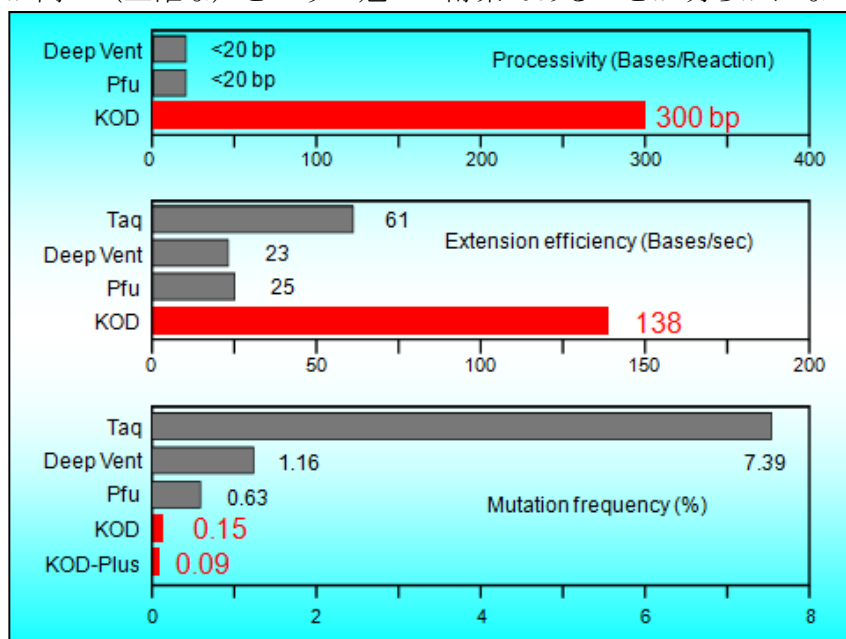
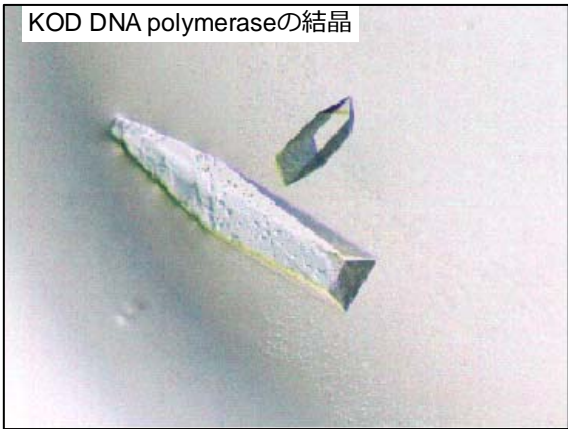


図4 KOD1 DNAポリメラーゼのPCRにおける性能比較

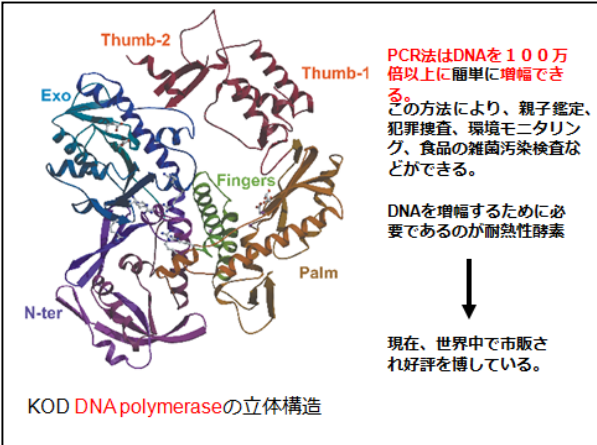
DNAポリメラーゼの立体構造

KODポリメラーゼの結晶（図5）が得られたので、X線回折によりこの立体構造を決定した（図6）（11，12）。ポリメラーゼ活性領域を示したのが図7である。活性中心は3つのアスパラギン酸で構成されており、その近傍にはリジンやアルギニンの正荷電アミノ酸が壁を成している。DNA合成反応の基質は負荷電のヌクレオシド三リン酸であるから、正荷電の壁の方へ容易に近づくことができ、局部的に基質濃度が高くなるために、反応が早く進むのであろう。エキソヌクレアーゼ活性領域を示したのが図8である。この図のフォークポイントには7つのアルギニン残基がある。他の同種酵素で7つあるものはまだ見つかっていない。DNAは当然負に荷電しているから、正に荷電しているアルギニンとはうまく認識し合って長いDNA合成が可能になっているものと考えられる。またこのアルギニンの一つを他のアミノ酸に置換すると忠実度が低下するので、正確性も7つのアルギニン残基のお陰であらう。また酵素の立体構造に基づいて、ポリメラーゼ活性と校正機能の協働作用を論じる事ができるのも構造生物学の利点であらう（13）。



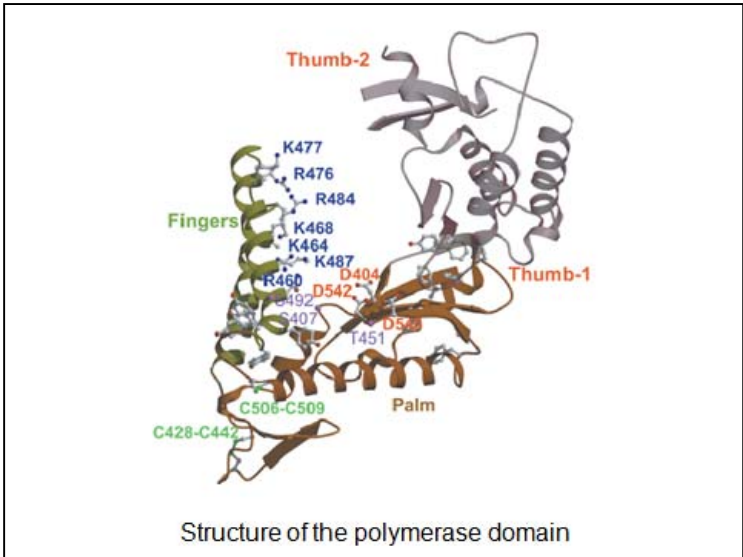
KOD DNA polymeraseの結晶

図5 KOD1 DNAポリメラーゼの結晶



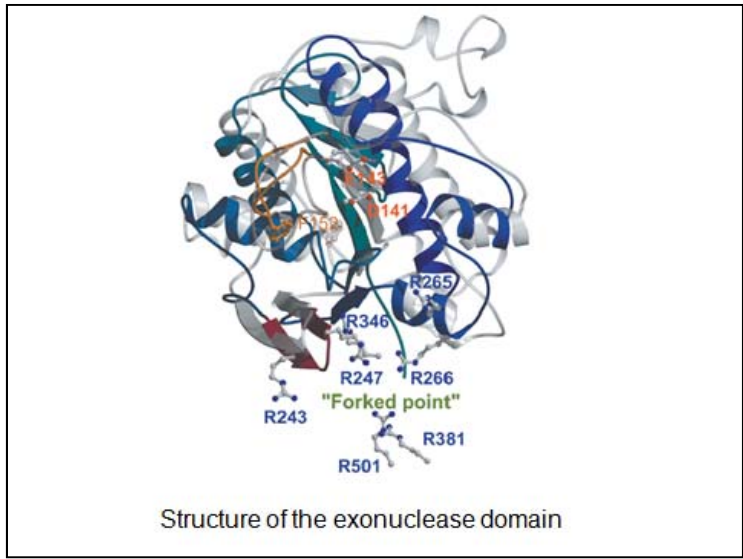
KOD DNA polymeraseの立体構造

図6 KOD1 DNAポリメラーゼの立体構造



Structure of the polymerase domain

図7 KOD1 DNAポリメラーゼのポリメラーゼ領域



Structure of the exonuclease domain

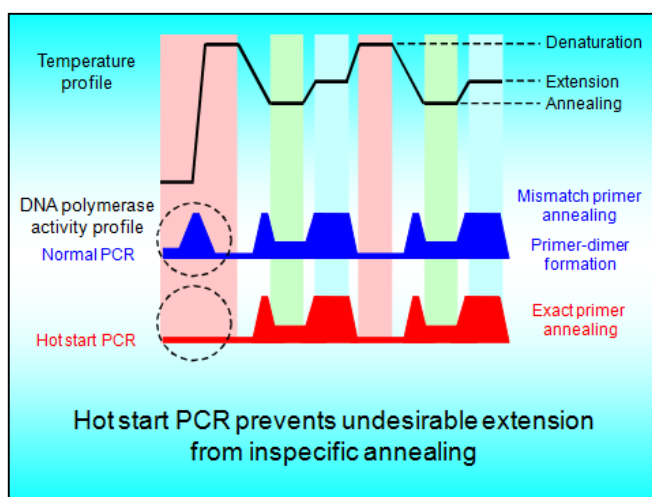
図8 KOD1 DNAポリメラーゼのエキソヌクレアーゼ領域

ホットスタート PCR

通常の PCR を行うと、最初の昇温時にどうしてもミスマッチプライマーのアニーリングやプライマーダイマーが生じてしまい、目的外の DNA 断片が増幅されることがある。そこで、最初の昇温時に DNA ポリメラーゼの活性をマスクし、高温になってから PCR がスタートするようにすれば、上述の問題を回避することができる。これがホットスタート PCR である (図 9)。

図 9 ホットスタート PCR の特性

われわれはまず抗 DNA ポリメラーゼモノクローナル抗体を作製し、その中から酵素活性を阻害する抗体を選択することにした。まず精製した KOD ポリメラーゼを用いてマウスを免疫し、その脾臓細胞 (抗体を生産することができるが、増殖し続けることができない) と、抗体は作れないが増殖し続けることができる癌細胞を融合させ、抗体産生能力があり増殖す



ることができるハイブリドーマを 16 株得た (14)。それぞれが独自のモノクローナル抗体を産生するので、それらがポリメラーゼ活性を阻害するかどうかを調べた。特に阻害度が強力な 2 種の抗体が得られたので、それらについてエピトープ解析を行った。すなわち、抗体が抗原タンパク質のどの位置に結合しているのかを調べたのである。3G8 抗体は DNA ポリメラーゼ活性を示す保存領域に結合し、 β G1 抗体は 3' → 5' エキソヌクレアーゼ活性の保存領域に結合することが明らかになった。2 つの抗体を同時に添加すると、低温域ではポリメラーゼ活性をほぼ完全に阻害し、高温域になるとマウス由来のタンパク質であるため熱変性してポリメラーゼからはずれて酵素活性が回復する。商品化したキット (KOD-Plus) には、これらのモノクローナル抗体が添加されている。

KOD FX の凄さ

KOD ポリメラーゼの特性はいろいろな人からも指摘されてきた。例えば理化学研究所の林崎氏は、いろいろな生物種の遺伝子を紙に浸み込ませた DNA book を作られたが、そこから PCR で遺伝子増幅できるのは KOD ポリメラーゼだけであるといわれた。また感染症研究所で出されている病原菌の検出マニュアルの中で、わざわざ KOD ポリメラーゼで PCR を行うように記載されている例もある。さらには最近では、高性能 PCR 試薬として KOD FX が開発され、東洋紡績 (株) から発売されている。その特徴は、

①高い成功率、②抜群の増幅効率、③優れた伸長性（増幅可能鎖長）、④高い正確性、である。さらにこの酵素は、血液、マウステールライゼート、植物抽出液などの天然試料について DNA を抽出することなく、そのまま PCR にかけることが可能である。また通常は DNA を抽出しがたい酵母やカビなどのコロニー PCR も簡単に行えるし、GC 含量が 90% 以上のプライマーを使用しても PCR が可能である。このような特徴は他の酵素では不可能であるため、多検体試料を高速処理するために必要な自動化などの場合には、その有用性が際立つことであろう。これらの成果に対して日本農芸化学会から技術賞が授与された（15）。

参考文献

- (1) Stetter K: **Nature**, 300, 258-260 (1982)
- (2) Takai K, Nakamura K, Toki T, Tsunogai U, Miyazaki M, Miyazaki J, Hirayama H, Nakagawa S, Nunoura T, Horikoshi K: **Prod. Natl. Acad. Sci. USA**, 105(31), 10949-10954 (2008)
- (3) 跡見晴幸、今中忠行： **生化学** 75, 561-575 (2003)
- (4) Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H: **Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.**, 51 (Pt 1), 263-273 (1986)
- (5) Morikawa M, Izawa Y, Rashid N, Hoaki T, Imanaka T: **Appl. Environ. Microbiol.**, 60, 4559-4566 (1994)
- (6) Atomi H, Fukui T, Kanai T, Morikawa M, Imanaka T: **Archaea**, 1, 263-267 (2004)
- (7) Takagi M, Nishioka M, Kakihara H, Kitabayashi M, Inoue H, Kawakami B, Oka M, Imanaka T: **Appl. Environ. Microbiol.**, 63, 4504 -4510 (1997)
- (8) Nishioka M, Fujiwara S, Takagi M, Imanaka T: **Nucleic Acids Res.**, 26, 4409-4412 (1998)
- (9) Nishioka M, Mizuguchi H, Fujiwara S, Komatsubara S, Kitabayashi M, Uemura H, Takagi M, Imanaka T: **J. Biotechnol.**, 88, 141 -149 (2001)
- (10) Imanaka T, Takagi M: **J. Chin. Inst. Chem, Engrs.** 32, 277-288 (2001)
- (11) Hashimoto H, Matsumoto T, Nishioka M, Yuasa T, Takeuchi S, Inoue T, Fujiwara S, Takagi M, Imanaka T, Kai Y: **J. Biochem.**, 125, 983-986 (1999)
- (12) Hashimoto H, Nishioka M, Fujiwara S, Takagi M, Imanaka T, Inoue T, Kai Y: **J. Mol. Biol.**, 306, 469 -477 (2001)
- (13) Kuroita T, Matsumura H, Yokota N, Kitabayashi M, Hashimoto H, Inoue T, Imanaka T, Kai Y: **J. Mol. Biol.**, 351, 291-298 (2005)
- (14) Mizuguchi H, Nakatsuji M, Fujiwara S, Takagi M, Imanaka T: **J. Biochem.**, 126, 762-768 (1999)
- (15) 北林雅夫、小松原秀介、今中忠行： **化学と生物** 53, 866-871 (2015)

◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京工業大学
情報生命博士教育院 特任助教
伊藤 栄紘

はじめに

私の研究生生活は、学部 4 年時に名古屋大学の浅沼浩之先生の研究室に配属され、色素導入 DNA の研究から始まりました。修士課程は、同大学で高分子が専門の八島栄次先生の研究室に所属し、人材交流で在籍されていた蒲池利章先生の下で、ベシクル表面機能化のためのアセチレン修飾糖脂質の合成の研究に取り組みました。さらに、私の博士課程進学と蒲池先生が東京工業大学へ戻る時期と重なったため、東京工業大学大学院生命理工学研究科の博士課程へ入学し、金属タンパク質や金属錯体の応用研究に取り組み、学位を取得しました。学生の時にそれぞれ違う分野の 3 つの研究室で過ごす経験はあまり聞きませんが、各先生方の厳しいご指導のおかげで、分野を横断した幅広い視野と経験が私の財産です。本稿では、私が博士課程の学生の時から蒲池研究室の後輩と取り組んできた細胞内酸素濃度イメージングの研究について紹介させていただきます。

細胞内酸素濃度イメージング

私たちヒトを含む全ての好気呼吸を行う生物にとって、酸素は不可欠な分子です。細胞内の酸素は、主にミトコンドリアの電子伝達系における最終電子受容体として消費されます。この電子伝達の過程で、ミトコンドリア内膜にプロトン濃度勾配が生成します。通常、このプロトン濃度勾配が ATP 合成酵素により解消され、これにともない ATP が合成されます（酸化的リン酸化）。すなわち、好気呼吸を行う生物は酸素を消費しながら生命活動に必要なエネルギー変換を行い、生体内でのエネルギーである ATP を生産しているといえます。一方、無制限に増殖するがん細胞は正常組織に比べ定常的に低酸素状態であり、低酸素誘導因子（HIF）の発現による、がん細胞の解糖系亢進、血管新生や転移誘導を介して、低酸素に対する適応に寄与しているといわれています^{1,2}。この低酸素状態のがん細胞は放射線治療への感受性が低く、さらに HIF が薬剤の細胞外への排出に関わるタンパク質の発現を誘導することで抗癌剤への抵抗性も示すため、難治性・転移性の高いがん細胞として注目されています³。そのため、組織や細胞内の低酸素状態を明らかにする方法が求められています。しかし、電極を利用した酸素センサーは培地中の間接的な酸素消費や針状の電極を用いた侵襲的で局所的な酸素濃度しか測定できません。また低酸素色素プローブとして広く用いられているピモニダゾールは不可逆反応を利用しているため、一度低酸素になった領域は全て染色され、酸素濃度の経時変化や酸素濃度の決定が困難でした。

そこで、我々の研究室では、リン光性色素 Pt-meso-tetrakis(4-carboxyphenyl)porphyrin (PtTCCP)を取り込ませた 1 細胞内からのリン光寿命を共焦点レーザー顕微鏡下で測定することにより、細胞内酸素濃度分布のイメージングに取り組んでいます。励起三重項状態からの発光であるリン光の特徴として、蛍光よりも長寿命であり、他の分子との間で電子移動やエネルギー移動などが進行します。励起三重項状態の色素分子と酸素分子との間でエネルギー移動が進行すると、励起状態にある色素は基底状態へと戻ります。このようにリン光性色素が酸素により消光されると、リン光強度の減少あるいはリン光寿命の短寿命化が起こります。しかし、リン光強度測定には色素濃度や励起光強度の影響を受けます。一方、リン光寿命測定では、光励起状態の減衰が一次反応であるため、細胞内の色素分子濃度分布や励起光強度の影響を受けません。このため、色素分子の濃度分布が存在する細胞や組織内の酸素濃度イメージングに適しているといえます。

典型的な細胞内酸素濃度イメージングの結果を図 1 に示します。図中ではリン光寿命を疑似カラーで示しており、リン光寿命の短い部分を赤色、寿命の長い部分を青色で示しています。リン光寿命の短い部分は酸素による消光が強く起きている部分、すなわち酸素濃度が高いことを示しています。細胞のサイズはおよそ $20 \times 30 \mu\text{m}$ で、細胞膜の周辺が赤～黄色で、また、細胞質や核が緑～青色で示されています。これは、培地中に溶存している酸素分子が細胞外から細胞内へ拡散により取り込まれ、細胞内部で消費されるため、細胞膜の周辺部分で酸素濃度が高く、細胞内部で酸素濃度が低くなることを示しています。また、細胞内の色は均一ではなく分布があります。すなわち、1 細胞内にも酸素濃度分布が存在しており、細胞内での酸素消費は均一ではないことが分かります。

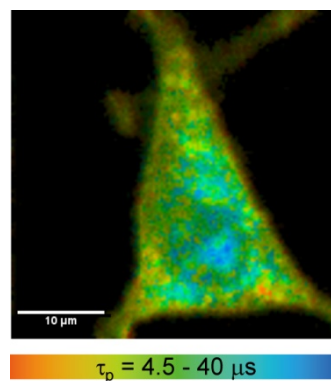


図 1. 細胞内酸素濃度イメージング

1 細胞内の酸素濃度分布が観察できたため、この酸素濃度分布の由来が細胞内のどの器官であるかを検討しました。最初に述べたように、ミトコンドリアは ATP を産生する電子伝達の最終電子受容体として酸素を用いているため、細胞小器官の中でも特に酸素消費量が高いと考えられます⁴。そこで、ミトコンドリア電子伝達系の複合体 III の阻害剤として知られている Antimycin

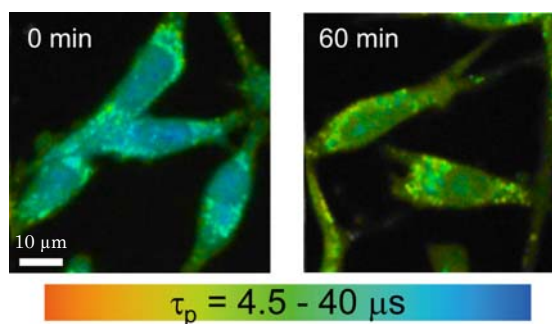


図 2. Antimycin A 添加による細胞内酸素濃度変化

A を添加した際の細胞内酸素濃度変化を観察すると、添加 60 分後に向けて酸素濃度が高まり、低酸素領域の消失が確認されました (図 2)。すなわち、細胞内に観測される低酸素領域の主な原因は、ミトコンドリアによる酸素消費によるものと示唆されました⁵。現在、このような細胞への薬剤添加や細胞の状態変化による酸素濃度変化の観察に取り組み、細胞内の酸素消費を通じた生体機能の解明を目指して研究しています。

おわりに

本研究は、東京工業大学生命理工学院の蒲池利章先生の研究室で 5 年前から始まった研究です。共同研究の先生方を始め、蒲池先生のご指導のもと、多くの学生と共に装置の立ち上げから条件検討まで様々な苦勞を乗り越えて進めてきました。本研究は、昨年学位を取得した黒川宏美博士を中心とした研究成果であり、細胞実験や顕微鏡測定技術を構築してくれました。

高校生の時に名古屋大学で開催された医工連携のシンポジウムで聴講したガン治療や再生医療の研究にあこがれてバイオテクノロジーの世界に飛び込みましたが、現在それらに関連する分野で研究していることが夢のようです。これまで指導して下さった 3 名の指導教員の先生方だけでなく、数多くの先生方のお力添えと、先輩・同期・後輩からの応援に心から感謝しております。これまで培った分野の知識と手法を合わせて、自分の力を役立てられるような研究に取り組んでいきたいと思ひます。

参考文献

1. Simon, M. C. *et al.*, *Cell*, **129**, 465 (2007)
2. Semenza, G. L., *Trends Mol Med*, **18**, 534 (2012)
3. Fan, Q *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res*, **29**, 158 (2010)
4. Kagan, V. E. *et al.*, *Crit. Care.*, **12**, 206 (2008)
5. Kamachi, T *et al.*, *Sci. Rep.*, DOI: 10.1038/srep10657 (2015)

伊藤 栄紘 (いとう ひでひろ)

東京工業大学 情報生命博士教育院 特任助教

2008 年 3 月 名古屋大学 工学部 化学生物工学科 卒業

2010 年 3 月 名古屋大学 大学院工学研究科 物質制御工学
専攻博士課程 (前期課程) 修了

2013 年 3 月 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生物
プロセス専攻 博士課程修了 博士 (工学)

2013 年 4 月 現職



若手研究者からのメッセージ

大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻化学工学領域

馬越研究室 助教

菅恵嗣

はじめに

私が学生だった頃、ある先生に「生物を構成するすべての部品(分子)が手に入ったとしたら、君は生物と同じ様に動く(働く)システムをつくれるか?」と問いかけられたことがあります。研究生活のなかで、突然この問いを思い出すことがあり、生物の様に生きたシステムはどうやったら実現されるのかと、ついつい考え込んでしまいます。さておき、バイオテクノロジーと聞けば、真っ先に DNA やタンパク質に関する技術だと連想するでしょう。上述の部品には「脂質」も該当し、細胞膜を構成する重要な要素です。膜自体は分子集合体であり、個々の分子の振舞いが全体的な細胞膜の特性を決定するといった特徴があります。近年、自己組織化膜界面において創発される機能について関心が高まりつつあり^[1]、従って、分子集合体のキャラクター(=膜特性)を見極めることにより、一歩ずつ生体システムの理解へと道がつながっていくのではないかと思う様になりました。本稿では、私がこれまでに大阪大学で研究を行ってきた自己組織系の物理化学とその応用について簡単に紹介させていただきます。

二分子膜界面の特性解析

細胞膜を構成する分子としてリン脂質が知られています。薄膜水和法等により二分子膜ベシクル(リポソーム)へ調製する事で、それまで固体だった物質が流動的な界面を有する集合体へと変貌を遂げます。脂質分子には固有の相転移温度があり(例: 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DPPC), 42 °C), リポソーム自体の流動性は脂質組成や温度等の環境因子に大きく影響されます。膜流動性を解析する蛍光プローブ DPH を用いて、様々な組成のリポソームについて異なる温度条件で膜流動性を網羅的に解析したところ、ゲル相/液晶相の相転移に対する閾値(液晶相: $1/P > 6$)が見られることが明らかになりました。同様に、蛍光プローブ Laurdan を用いた膜極性解析においても相転移における閾値がみられました(液晶相: $-0.2 > GP_{340}$)^[2]。この結果より、膜流動性ならびに膜極性をデカルト座標上にプロットすることにより、任意のベシクル(リポソーム)についてその相状態を決定できる事を明らかにしました(図 1)。コレステロールは膜流動性を調整し秩序高い液相(liquid-ordered 相)を形成することが知られており、合成脂質 stearyl guanidinium についても同様の効果が得られる事がわかりました^[3]。脂質二分子膜の親水的な表層部分に結合するプローブを用いることにより、リポソームの膜特性を階層的に評価できる事を見出しました^[4]。このように、自己組織系の膜特性をパラメータ化する事により、種々の現象を制御する因

子(膜特性)について提案できると考えられます。特に、秩序相と無秩序相が混在する不均一リポソームでは、ナノサイズの膜ドメインが形成されており^[2]、膜特性が後述の分子認識や生体分子の機能制御に貢献していると考えられます。

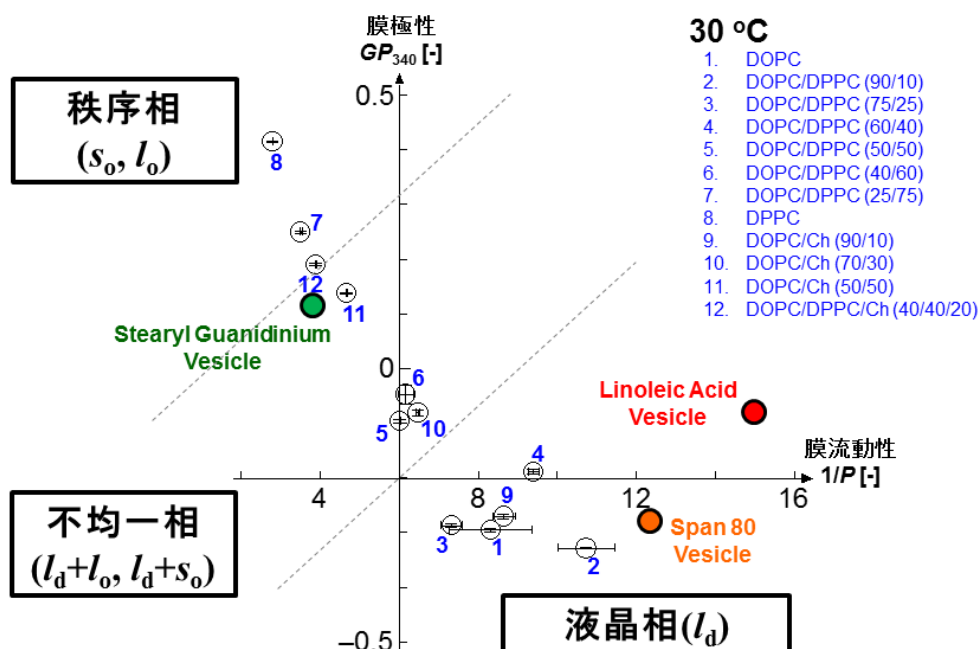


図1 デカルト座標解析による脂質二分子膜の相状態評価

ケーススタディ 1：無細胞遺伝子発現系における不均一リポソームの影響

無細胞遺伝子発現系に中性リン脂質 POPC とコレステロール(Ch)から成るリポソームを添加したところ、Ch 30mol%リポソームにおいて最も GFP 発現が促進される結果となりました^[5]。興味深い事に、Ch が多いほど GFP 発現が促進されるわけではなく、不均一な相状態が最も効率的でした。これは、不均一膜において一本鎖 RNA 分子の認識能が高まる事が理由の一つと考えられます^[6]。正電荷リポソームの場合、mRNA との相互作用が強く、リポソーム膜上で mRNA 分子の高次構造変化が誘導されるため翻訳が阻害されました。一方、不均一な(ナノドメインを有する)正電荷リポソームの場合、mRNA 高次構造の変化は小さく、翻訳阻害効果も抑制される事がわかりました^[7]。均一な正電荷リポソームと不均一な正電荷リポソームの表面電荷密度を比較すると、 ζ 電位測定では有意な差がみられませんでした。局所的な電荷密度は大きく異なり、特に DC-コレステロールを修飾したリポソームでは、ドメイン上に正電荷脂質が濃縮され、均一系と比較して約 6 倍の高電荷密度である事が明らかになりました^[8]。以上より、リポソーム膜はバルク相(水溶媒)とは異なる局所的環境を有するため、膜表層ではその特性に応じて分子の局在ならびに機能が制御されると考えられます。

ケーススタディ 2 : L-体アミノ酸の選択的吸着に及ぼすリポソーム膜不均一性の効果

脂質分子が秩序高く配列したゲル相リポソームにおいて、L-体アミノ酸(L-Trp、L-His)が選択的に膜に吸着する事を明らかにしています^[9]。しかし吸着には 48h の静置が必要であり、いかに短時間で高選択的なキラル認識を達成するか、という課題が残されています。アミノ酸をはじめ、分子が膜に吸着する際、膜表層の脱水和を伴う事がわかっています。そこで、表層により多くの水和水を有する不均一性リポソームに着目し、ドメイン(秩序相)と連続相(液晶相)の境界で膜表層の脱水和を誘導すれば、アミノ酸吸着が促進されるのではないかと考えました。その結果、不均一リポソームでは L-His の吸着速度に改善がみられ、24h の静置であっても有意なキラル選択性がみられました^[10](図 2)。詳細な吸着機構については検討が必要ですが、リポソーム膜上のドメイン相境界において、もともと膜表層に存在していた水和水が排除され、代わりにゲスト分子が膜へと結合する事が明らかになりました。タンパク質や核酸(RNA)が膜表層に結合する際にも同様の現象がみられる事から、膜表層の水和水が分子認識の鍵である事が示唆されました。

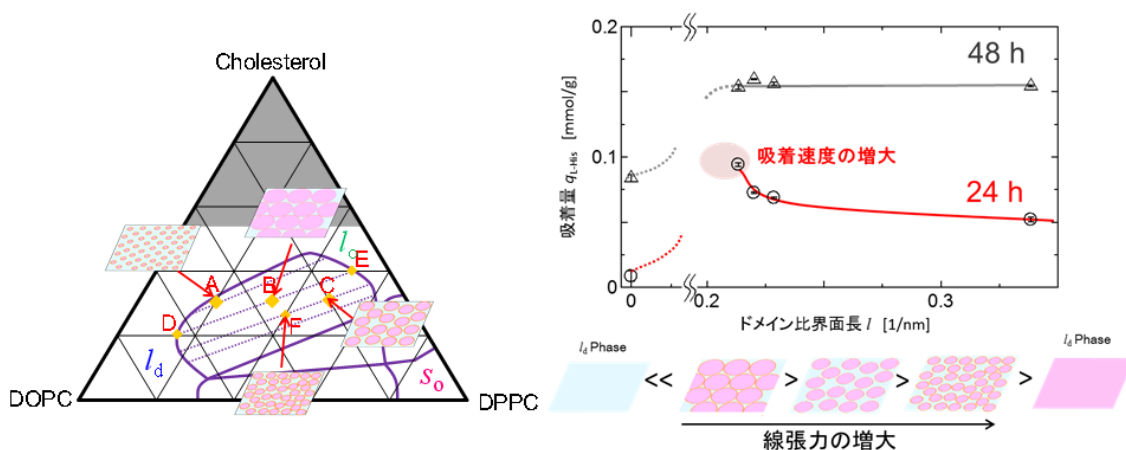


図 2 不均一リポソームによる L-His 吸着速度の促進

おわりに

私が研究室に配属されてリポソームの研究を始めた当初、経験的には Ch を含む不均一系リポソームが酵素活性等を向上させる事が知られていました。次第に“不均一の程度”が重要だと感じる様になり、それを定量的に評価する方法論に興味を持って研究している自分に気付きました。生体膜も基本構造はリポソームと同じ脂質二分子膜です。しかしその膜構造は極めて複雑で、膜界面で分子がどのように振舞うかを解き明かすには、物理化学的な膜特性解析が着実な手段であると実感しつつあります。生化学や生物工学では脂質や膜が主役として登場する機会は少ないものの、種々の生体分子機能の制御に一役買っているのは間違いないでしょう。生体系に学ぶ(Hop)、生体系を真似る(Step)、どちらもまだ道半ばではありますが、将来的に生体系を越える(Jump)様な Bio-Inspired 膜^[11-12]の設計を目標と

して、変幻自在の自己組織化膜と向き合っていきたいと思います。

参考文献

- [1] Walde, P., *et al.*, *Chem. Commun.*, **50**, 10177 (2014)
- [2] Suga, K., Umakoshi, H., *Langmuir*, **29**, 4830 (2013)
- [3] Suga, K., *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **120**, 5662 (2016)
- [4] Bui, T. T., *et al.*, *Langmuir*, **32**, 6176 (2016)
- [5] Bui, H. T., *et al.*, *Langmuir*, **24**, 10537 (2008)
- [6] Suga, K., *et al.*, *Nucleic Acid Res.*, **39**, 8891 (2011)
- [7] Suga, K., *et al.*, *Langmuir*, **29**, 1899 (2013)
- [8] Suga, K., *et al.*, *Langmuir*, **32**, 3630 (2016)
- [9] Ishigami, T., *et al.*, *ACS Appl. Mater. Interf.*, **7**, 21065 (2015)
- [10] Ishigami, T., *et al.*, *Langmuir*, **32** (24), 6011–6019 (2016)
- [11] 馬越 大ら, *膜*, **37**, 264 (2012)
- [12] 馬越 大, *高分子*, **65**, 166 (2016)

菅 恵嗣 (すが けいし)

大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻化学工学領域 馬越研究室 助教

2008年3月	大阪大学基礎工学部化学応用化学科 卒業
2010年3月	大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻 博士前期課程 修了
2011年4月	日本学術振興会 特別研究員(DC2)
2013年3月	大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻 博士後期課程 修了
2013年4月	現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門
セルメカニクス研究グループ 産総研特別研究員
山岸彩奈

はじめに

私が研究の世界に興味を持ったのは、高校生の頃にテレビで強靱な糸を作る蜘蛛や水をはじくハスの葉の微細構造といった生物が作る優れた材料を模倣、あるいはその合成メカニズムを利用することで機能的な材料や製品を作り出すという研究の特集を見たことがきっかけでした。この時の記憶から生命現象の仕組みを工学に応用する生命工学を学びたいと考え、東京農工大学 工学部 生命工学科に進学しました。大学 4 年生で配属された海洋生命工学・生命分子工学研究室は、特に生物を利用したものづくりというテーマが主軸の一つであり、運良くこの研究室に入れたことは非常に嬉しかったです。指導教員であった新垣篤史先生をはじめ、松永是先生、田中剛先生、吉野知子先生のもとで博士前期・後期課程と進学し、ポスドクとしても在籍したこの研究室で、細胞内に小さな磁石の粒子を合成する磁性細菌と磁気微粒子の合成機構に関する研究に取り組みました。最初は生体機能の応用に向けた研究という点に惹かれていたのですが、その過程で生体内において働くタンパク質の挙動解析により、タンパク質のユニークな機能を見出し、それにより制御される新規細胞機能の発見に繋がっていく研究の面白さを学びました。現在は産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門において、中村史グループ長のもとで癌細胞の転移機構に関わる細胞骨格タンパク質の機能解明に向けた研究を行っています。ここでは、私が取り組んできた研究と、現在の研究について紹介いたします。

細胞内で磁気微粒子の形態を制御するタンパク質群 Mms

磁性細菌は、直径が 50 nm 程度の酸化鉄からなる磁気微粒子を細胞内で合成します。この粒子は 20 個程度が鎖状に並んでおり、これによって磁性細菌は外部磁場に応じて細胞体の向きを変えることができます。磁性細菌が合成する磁気微粒子は、種によってサイズ・形態ともに様々であり、例えば磁性細菌の一種である *Magnetospirillum magneticum* AMB-1 株が合成する磁気微粒子の形態は切頂八面体です (図 1)。中には化学合成法では合成の困難な形態を持つものも見られており、サブミクロンサイズの磁気

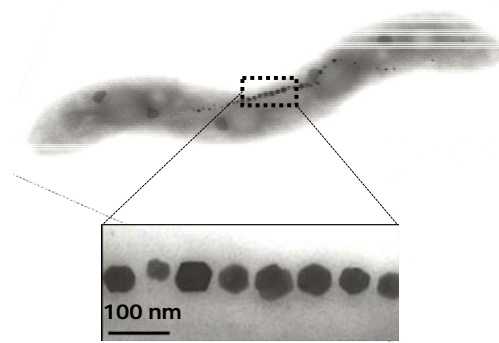


図1 磁性細菌 *Magnetospirillum magneticum* AMB-1株の透過型電子顕微鏡画像

微粒子の磁気特性はサイズと形態に大きく依存することから、磁性細菌の有する形態制御機構は応用利用の側面からも興味を持たれています。これまでに磁気微粒子表面に局在する Mms6 というタンパク質が *in vitro*¹ 及び *in vivo*² で粒子の形態制御に関わることが示されていましたが、このタンパク質の C 末端に存在する酸性アミノ酸領域と相同性のある配列を持つ機能未知タンパク質 Mms5、Mms7、Mms13 の存在が確認されていました¹。酸性アミノ酸は鉄イオンとの相互作用能を持つことから、これらのタンパク質も粒子の形態制御に関与していると考えました。

そこでまず Mms7 タンパク質の細胞内における機能解明に向けて、相同性組み換えによる *mms7* 遺伝子の欠損株を作製することから実験を始めました。野生株の球状粒子 (図 2a) と比較すると、先に作製された *mms6* 遺伝子欠損株で合成される粒子 (図 2b) は小さなロッド状に変化しており²、この形態の変化こそ Mms6 タンパク質が粒子形態制御に直接関与していることの証明となりました。一方、新たに獲得した *mms7* 遺伝子を欠失した変異株が合成する粒子は、2つの粒子が結合したようなダンベル型の形状でした (図 2c)。このようなダンベル型粒子を作る磁性細菌は見たことがなかったことから、Mms7 が形態制御に重要な役割を果たしているだろうと画像を見て興奮したとともに、得られた実験の結果が新しい発見に繋がるかもしれないという研究の醍醐味を経験したことがその後も研究の世界に居続けたいと考えるモチベーションの一つになったと思います。しかし、このとき得られた変異株のゲノム配列を後に確認したところ、*mms7* 遺伝子だけでなく約 25 kbp の大規模領域がゲノムから抜け落ちていたことが分かりました。改めて作製した *mms7* 遺伝子欠損株は、*mms6* 遺伝子欠損株と同様のロッド状粒子を合成しており (図 2d)、ダンベル型粒子は *mms7* 遺伝子と他の遺伝子領域が欠失したことで合成されていることが分かりました。この時の経験から、良い結果が得られた時はいつも以上に検証実験を行い、その事象が真実であるかどうかを慎重に見極めなければならないという教訓を得ました。

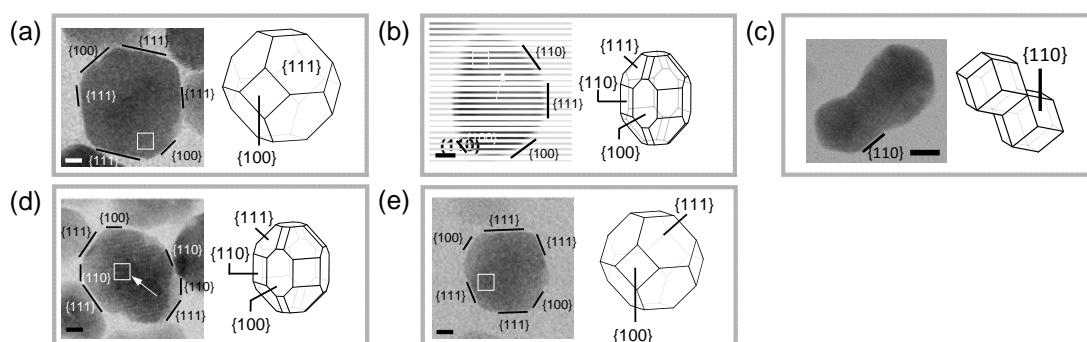


図2 高分解能透過型電子顕微鏡を用いて観察した遺伝子欠損株が合成する磁気微粒子。(a) 野生株、(b) *mms6*遺伝子欠損株、(c) ダンベル状粒子を合成する変異株、(d) *mms7*遺伝子欠損株、(e) *mms5*もしくは*mms13*遺伝子欠損株

その後、*mms5*、及び *mms13* 遺伝子の欠損株をそれぞれ作製し、各遺伝子欠損株の合成する磁気微粒子の形態を比較すると、*mms5* 遺伝子欠損株及び *mms13* 遺伝子欠損株は、*mms7* 遺伝子欠損株や *mms6* 遺伝子欠損株が合成するアスペクト比の高いロッド状の粒子とは異

なり、野生株と同様の切頂八面体の形態を持つサイズの小さな粒子を合成することが分かりました (図 2e)。このことから 4 つのタンパク質は全て結晶の成長に関わることが明らかになりました。また、合成する粒子形態の違いから、Mms5 タンパク質及び Mms13 タンパク質は方向に依存しない結晶成長を促進するのに対し、Mms6 タンパク質及び Mms7 タンパク質は特定方向への結晶成長を促進すると考えられます。以上の結果から、磁性細菌の細胞内では、これら 4 つのタンパク質が協調的に働きながら、磁気微粒子を切頂八面体の形態に制御していることが分かりました³。

このとき得られた変異株が合成する磁気微粒子の形態が遺伝子の欠損で変化したという結果は、細胞内で遺伝子の発現を制御することで合成される粒子の形態も自在に変えられるのではという着想のヒントになりました。ダンベル状粒子を合成する変異株に対してテトラサイクリン発現誘導システムにより *mms7* 遺伝子の発現を調節可能なプラスミドベクターを導入し、誘導剤の添加により細胞内での遺伝子発現量を調節したところ、遺伝子の発現量に応じて粒子短径が伸長し、粒子形態がダンベルからロッド状、球状へと段階的に変化させることに成功しました⁴。この結果は、遺伝子によって生体内で無機結晶の形態を制御した初めての例であり、本システムを用いることで、用途に合わせた磁気特性を持つ磁気微粒子材料の合成が可能になると考えられます。

高転移性乳癌細胞における中間径フィラメントネスチンの機能解析

現在私は、文部科学省の科学技術人材育成のコンソーシアム構築事業（未来価値創造実践人材育成コンソーシアム）の PI 人材として採用され、産総研特別研究員として高転移性乳癌細胞が発現する細胞骨格タンパク質の一つである中間径フィラメントの機能解析に関する研究に取り組んでいます。中間径フィラメントの一種であるネスチンは、高転移性の癌細胞において高発現していることが報告されています。その発現を抑制することで癌細胞の転移性が低下することから、癌細胞の転移能を抑制するための標的タンパク質になり得るのではないかと考えられてきました。しかし、癌転移が起こる際のネスチンの役割は不明です。

そこで、原子間力顕微鏡と円柱型に加工した探針を用いた圧入試験により、ネスチン高発現の高転移性マウス乳癌細胞株 SC2 と、ネスチン遺伝子を破壊したノックアウト株の局所弾性率を測定したところ、元株と比較してノックアウト株の局所弾性率が約 1.5 倍上昇しており、ネスチンの破壊により細胞が固くなったことが分かりました。癌細胞は組織の隙間を通過することで血管やリンパ管に侵入し全身に転移することから、ネスチン高発現により柔軟性が向上したことで細胞が高転移性を獲得したのではないかと考えています。しかし、細胞体を維持するという細胞骨格タンパク質本来の機能を考えると、ネスチンの高発現により細胞弾性率が上昇するという結果は従来の細胞骨格タンパク質の機能とは逆の作用によるということを示唆しています。ネスチンは他の細胞骨格タンパク質と相互作用し三次元骨格構造を形成することから、ネスチン発現の有無による細胞骨格構造の変化について検証していきたいと考えています。

おわりに

生命現象の基本となる構成員であるタンパク質が細胞内でどのように機能しているのか、分子生物学的手法を用いて解析し、得られた結果から生命現象のブラックボックスを紐解いていく過程が面白さを感じている部分であり、研究を続けたいと思ったきっかけです。博士課程修了の前後で就職活動を行いました。企業で働くという選択肢とともにごく自然に研究職という道についても考えました。というのも私の所属した研究室は博士課程に進んだ先輩、博士課程修了後に海外の研究室でポスドクをされていた助教、さらに研究室を運営するスタッフの一人である准教授の先生、という色々な立場で研究に携わる女性が身近に存在していたからです。女性だからと変に気負うことなく研究者の道を選ぶことが出来たのは、実際に研究を仕事にしている人から生の声を聴き、研究に全力で取り組む背中を見ることが出来る環境に恵まれていたからではないかと感じています。研究を楽しむ姿と、家庭と仕事を両立させながら働く姿は、女性研究者という存在が手の届かない夢ではなく現実であることを私に教えてくれました。博士課程に進みポスドクとなった今では、あの時見えなかった研究を進めるうえでの苦労を表に出さずに研究室と学生たちを引っ張っていた恩師、諸先輩方に対して、より一層尊敬の念を抱きます。今後は私が、研究を楽しみながらも前に進んでいく背中を見せられるように、研究に取り組んでいきたいと思えます。

参考文献

1. Arakaki, A. *et al.*, *J Biol Chem*, **278**, 8745 (2003)
2. Tanaka, M. *et al.*, *J Biol Chem*, **286**, 6386 (2011)
3. Arakaki, A. *et al.*, *Mol Microbiol*, **93**, 554 (2014)
4. Yamagishi, A. *et al.*, *Sci Rep*, **6**, 29785 (2016)

山岸 彩奈 (やまぎし あやな)

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門

セルメカニクス研究グループ 産総研特別研究員

平成 23 年 3 月 東京農工大学 工学部 生命工学科 卒業

平成 25 年 3 月 東京農工大学大学院 工学府 生命工学専攻
博士前期課程修了

平成 27 年 3 月 東京農工大学大学院 工学府 生命工学専攻
博士後期課程修了 博士(工学)取得

平成 27 年 4 月 東京農工大学 産学官連携研究員

平成 28 年 2 月 現職



◆ 海外の研究室から ◆

École Normale Supérieure, Department of Chemistry
Research Fellow
下林 俊典

私は 2016 年 3 月に京都大学理学研究科物理学・宇宙物理学専攻で学位（博士）を取得し、4 月よりヨーロッパキャノン財団のフェローシップを利用して仏国高等師範学校パリ校（ENS, Paris）の化学科でポスドクを始めています。この度は、大変光栄にも海外での研究や生活に関する体験を紹介させていただく機会を頂きました。まだこちらに来てから数ヶ月しかたっておらず海外での研究や生活の経験は大変浅いですが、今後海外留学を考えているポスドクの方々や学生さんの何かのお役にたてることを願って、私の経験を以下に書かせて頂きます。

<海外でのポスドクを行うに至った経緯>

私は、アカデミックの道に進むことは博士課程に入った頃から決めていました。学部生の頃から 9 年間京都で生活をしていましたので、ポスドクからは研究と生活の環境を大きく変えたいと考えておりました。いっそ大きく環境を変えるなら、海外にいこう！と思い、海外におけるポスドクを第一希望として就職活動を行いました。海外学振を第一のターゲットとしましたが、残念ながら不採用でした。再度国内も含めてポスドク先を探していた 9 月頃、大学の友人がヨーロッパキャノン財団のフェローシップの存在を教えてくれました。本フェローシップはあまり知られていないかもしれないので、少しご紹介します。出願条件は、博士号取得もしくはそれ相当だけでなく、修士号を取得された学生さんでも出願できます。私の場合はこのフェローシップのことを知るのが遅く、締切まで三週間程度しかありませんでした。採択率は 10 パーセント程度と高くはないのですが、出さないことには通らないと思い、急速に受け入れ研究室を探しました。受け入れ研究室の Baigl 教授は、私が所属していた京都大学の研究室で以前ポスドクをされていたので、もともと顔見知りでした。どのような研究をされているかも知っていましたし、私がこれまでやってきた研究と Baigl 研で行われている研究をコラボレーションさせることができると思ったため、受け入れをお願いしました。直前のお願いにもかかわらず快く受け入れていただき、無事に申請することができました。採択されるとは正直思っていなかったのですが、その年末に運よく採用の通知を頂き、第一希望の海外でのポスドクを行う資格をいただきました。

<フェローシップ内定後から渡仏まで>

2015 年 12 月末にヨーロッパキャノン財団から採用内定の知らせを受けてから、渡仏までに行ったことは大きく分けて二つでした。ビザの取得とフランスでの住居契約です。

私は、研究者ビザを取得しました。仏国における研究者ビザ取得の為には、コンバンション・ダキュイ(Convention d'accueil)という研究者向け受け入れ協定書が必要となります。私の場合、ヨーロッパキャノン財団からの採用通知書類を手に入れてまもなく、それらの書類をスキャンしたものを受け入れ研究室教授に送付し、コンバンション・ダキュイ作成に取り掛かって頂きました。その後受け入れ研究機関（私の場合、ENS パリ校）からパリ警視庁に書類を送ってもらいます。審査後、パリ警視庁の印鑑が押されたものが受け入れ研究機関に送り返されます。それを更に日本の私のもとへと送ってもらいます。日本とは違い、フランスのこういうお役所仕事は非常にゆっくりとしています。私の手元に届いたのは、渡航予定日の 2 週間前でした。つまり、このプロセスに約 2 ヶ月間要したことに

なります。ビザ申請後、ビザがおりるまで約二週間とのことだったので、渡航予定日前にビザが手に入るか、ぎりぎりの戦いでした。書類の日本への到着予定日をもとに、在日フランス大使館のビザ申請の予約をあらかじめ行いました、書類を取得した翌日に京都から東京へと向かい、ビザの申請を行いました。詳細は省略しますがその後色々酷いことが起こり、渡航予定日までにビザが間に合わず渡航日の変更を余儀なくされました。この話を在仏日本人の方々にすると「フランスの洗礼を日本で既に受けられていたんですね」とよく言われます。このようなことは、フランス（少なくともパリ）では時折起こるので非常にいい経験にはなりませんが、これからフランス留学でビザを取得される方々は、一日でも早くビザ取得に取り掛かれることをお勧めします。

次に、フランスでの住居契約についてです。パリのアパートは基本的に値段が高く、良い物件は非常に競争率が高いです。受け入れ研究室教授からは、ENS パリ校が関与する大学寮を紹介して頂きましたが、大学から少し遠かったために、他の選択肢を考えました。パリ在住の友人から、パリ国際大学都市（Cite Universite, Fig. 1）という比較的リーズナブルで立地もよい宿泊施設群を教えてもらい、Web 上で申請しました。運よく、渡仏直前にその内の一つである東南アジア館に空き部屋があるとの通知をメールで受けました。部屋の写真を見て良さそうだったのですぐに契約しました。後に述べますが、パリ国際大学都市に住むことができたおかげで非常に充実したパリ生活をおくれています。

<新生活の立ち上げ&パリでの生活>

新生活の立ち上げ

私が住んでいるパリ国際大学都市はパリ周辺の学生と若手研究者を対象とした宿泊施設群であり、日本でいう学生寮に近いものだと思います。私が住んでいる部屋には、家具や食器等が既にあり、共同の洗濯機やキッチンも備わっています。細々としたものはこちらに来てから購入しましたが、ほとんどのものは建物内に揃っていました。よって新生活の立ち上げにあたって、行うべきもっとも重要なことは、銀行口座を開くことでした。私の場合、ヨーロッパにある財団から財政援助を頂いているため、フランスで銀行口座を開く必要がありました。いくつか主だった銀行を訪ねてみましたが、何かと理由をつけて断られました。フランス語をもし喋れたならば、結果は違ったようにも思えます。藁にもすがらる思いで、フランス郵政公社 (La Poste)を訪ね、銀行口座を開けずにお金を下ろせないから困っていることを担当のおばさまに伝えました。英語での意思疎通は難しかったですが、親切なおばさまのおかげでなんとか口座を開くことができました。どこで口座を開こうとするかよりも、誰にあたるかの方が重要かもしれません。このような状況ですので、オペラという場所にある日本人スタッフがいる支店に行く方も多いようです。このような感じで、二週間程度で新生活の立ち上げはほぼ順調に終わりました。

パリでの生活

こちらでの生活について述べさせていただきます。平日は、Baigl 研の人々の生活リズムにある程度合わせて、朝 9 時頃から夜 18 時頃まで研究室で仕事をしています。帰宅後は、近くのカフェや公園でのんびりしたりパリ国際大学都市で開催される様々なアクティビティ（コンサート等）に参加したりして、楽しんでおります（Fig. 2）。パリは外食が非常に高いので、自炊することがほとんどです。フランス（少なくともパリ）はパン、ジャガイモ、ニンニク等は安くて非常に美味だと思います。日本では見かけたことがないハーブや果物もありますし、それらの食材を用いて自炊するのもこちらでの生活での私の楽しみの一つです。週末には国際大学都市内でテニスをしたり、友人と美術館やカフェを巡ったり、エッフェル塔や凱旋門といったパリ市内の有名観光地だけでなく、少し足を郊外にの

ばしてモネの庭やフォンテーヌブロー城も観光し、充実した生活をおくれています。「パリは治安が良くない」という日本語の記事をよく目にしますが、危険な場所に行かない限り、身の危険を感じることはまずありません。もちろん日本とは異なり、地下鉄や人ごみでは貴重品に細心の注意を払わなければなりません。私が生活する東南アジア館に関しては、監視員の方が深夜遅くまで事務所に滞在されており、入口も二重ロックになっているため、セキュリティはかなりしっかりしている印象です。

Baigl 研究室での生活

Baigl 研究室では、独自に開発した光感受性分子を用いて、高分子（特に DNA）、コロイド、脂質膜といったソフトマターと呼ばれる物質の状態制御に取り組んでいます。ラボは、PI の Baigl 教授、パーマネントスタッフが 2 人、ポスドクが私含めて 4 人、博士課程の学生が 2 人で構成されています (Fig. 3)。勤務時間は特に指定はありませんが、ほとんどのラボのメンバーはおよそ 10 時頃から 18 時頃までは勤務しています。ラボメンバーは基本的に独立したテーマを持っており、Baigl 教授と綿密に議論しながら研究を進めています。必要があればパーマネントスタッフと共同で実験を行い、問題の解決や新しい実験系の構築等を行います。週に一度木曜日に、グループミーティングがあり学生やポスドクは進捗状況についてプレゼンテーションします。二週間に一度回ってくるペースです。土日は基本的に大学には人は来ず、日本よりもメリハリをつけて効率よく仕事をする印象を私は受けました。ラボメンバーの研究遂行能力は非常に高く、特に実験結果を効率よくアウトプットする点は印象的です。昼食はラボのメンバーと一緒に大学でとり、その後必ずコーヒータイムがあります。人数もあまり多くないので、非常にアットホームな雰囲気の研究室だと思います。

私の研究テーマは、DNA の構造を光で制御することで、脂質二重膜の形状や相分離を制御しようというものです。Baigl 研が得意とする DNA の光操作技術と私が博士課程時に行ってきた脂質二重膜に関する研究を融合するプロジェクトです。こちらに来て約 5 か月なのでまだ道半ばですが、英語にもようやく慣れてきて研究が軌道に乗り始めたところです。ラボのメンバーも非常に友好的で、議論の中で何かコラボレーションできそうなことがあれば共同で実験を行ったりもしています。

<最後に>

今回この記事を書かせて頂くにあたって、これまでのフランス生活を振り返ってみました。研究も生活も思い通りに進まないことが多く、大変なことのほうが多かったと改めて感じました。極東の島国である日本とヨーロッパの大国のひとつであるフランスではあらゆることが異なります。異なる文化や価値観を知ることができたことも大変興味深かったのですが、それ以上にその違いを肌で感じてみて浮き彫りになる自分の価値観の方が印象的でした。これらは環境の差が大きいほど痛烈に感じるができるものだと思います。それらをより強く感じるができるという点において、私は海外で生活・研究を試みることに価値はあると思います。

<謝辞>

末筆ながら、大学院時代の指導教官である市川正敏先生、長年御指導頂いている吉川研一先生並びに谷口貴志先生に深く感謝いたします。また、留学を経済的に支援頂いたヨーロッパキャノン財団にこの場をお借りして御礼申し上げます。最後に、温かく受け入れて頂いた Damien Baigl 教授並びにラボメンバーを含めた多くの方々に深く感謝致します。



Fig. 1. Cite Universitaire の中央館



Fig. 2. お気に入りのモンスリ公園

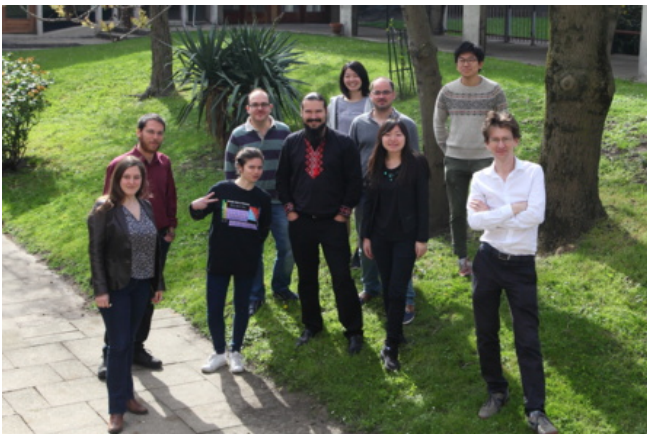
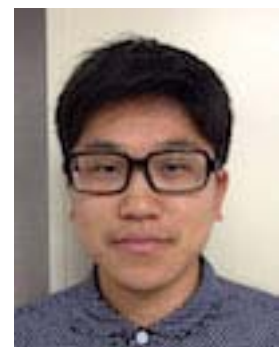


Fig. 3. 研究室メンバー。右端が Baigl 教授、右から二番目が私

下林俊典（しもばやししゅんすけ）

2016年3月 京都大学理学研究科 物理学・宇宙物理学専攻
博士（理学）取得

2017年4月～ ヨーロッパキャノン財団リサーチフェロー



◆ 学会活動報告 ◆

マリンバイオテクノロジー学会の活動について

三重大学大学院 教授
田丸 浩

マリンバイオテクノロジー学会は、昭和 62 年 12 月に第 1 回講演会が東京で開催され、翌年の昭和 63 年 4 月に学会の前身となる「マリンバイオテクノロジー研究会」として発足しました。さらに、平成 8 年 5 月に「マリンバイオテクノロジー学会」に改称し、現在に至っています。「バイオテクノロジーを基盤とした海洋の学術的な理解およびその利用に寄与すること」を目的として、研究の進歩・普及のみに止まらず、我が国の産業・政策に至るまでの重要な役割を果たしています。また、対象とする分野は、細胞生物学・分子生物学・発生生物学・微生物生態学・環境微生物学・生理活性物質・ゲノミクス・プロテオミクス・生物情報科学・魚類及び無脊椎動物に関する遺伝学・バイオミネラルゼーション・バイオマテリアル・ナノテクノロジー・養殖技術など広範に及んでいます。

マリンバイオテクノロジー学会の会員数は 390 名（2016 年 6 月現在）であり、2016 年 5 月 28 日～29 日に北海道大学函館キャンパスで開催された第 18 回マリンバイオテクノロジー学会大会には 218 名もの関係者が参加しました。また、協賛学協会は日本化学会、日本水産学会や日本生物工学会を含む 25 団体でした。大会は、毎年 5 月下旬に 1 回開催され、学会賞受賞講演、論文賞受賞講演、シンポジウム、一般演題プログラム（口頭発表、ポスター発表）、市民講演会、懇親会などが行われました。さらに、今年は 8 月 29 日～9 月 2 日にアメリカ・ボルチモアにおいて、国際マリンバイオテクノロジー学会 2016（the International Marine Biotechnology Conference (IMBC) 2016）が開催されます。会員から投稿された研究論文および依頼による解説・総説などを掲載するマリンバイオテクノロジー学会の論文誌「Marine Biotechnology」は、Impact Factor（3.062 in 2015）が上昇しており、現在、注目を集めています。

今から 2 年前の 2014 年 5 月 31 日～6 月 1 日に第 16 回マリンバイオテクノロジー学会大会を三重大学で行いました。私は当時、実行委員長でしたので、大会全体の運営・進行に加えて、私自身が企画したシンポジウム「陸上養殖の現状と展望」をオーガナイズしました。私が「バイオマス発電の廃熱を利用した陸上養殖」について発表し、続いて小泉嘉一先生（(株) FRD ジャパン、玉川大学農学部）が「事業採算性を本気で考えた、水を換ええない陸上養殖～450 日間水を換えずに育てたアワビを例に～」についてご講演され、さらに山本俊政先生（岡山理科大学工学部バイオ・応用化学科）が「好適環境水利用による閉鎖系循環式トラフグ養殖試験」について講演されました。最後の講演者は「マグロ大学」で著名な近畿大学水産研究所の家戸敬太郎先生が「富山湾の水深 100m 層海水を利用した陸上養殖」について

発表されました。非常に興味深いことに、2年後の2016年5月19日に東京大学伊藤国際学術研究センター伊藤謝恩ホールで開催された日本生物工学会第21回生物工学懇話会懇話会で家戸先生が「“海を耕す” 近大マグロの完全養殖」について講演され、本年度富山で開催される第68回日本生物工学会大会では陸上養殖したマアナゴを提供していただける予定になっています。また、岡山理科大学の山本先生が「好適環境水」で飼育したブラックタイガー「理大やま海老（エビ）」約12キロが2016年2月2日の岡山市中央卸売市場で初めて競りにかけられ、相場をやや上回る1キロ当たり4000円の値が付いたそうです（毎日新聞2016年2月3日地方版）。また、私は地方活性化の一環として、三重県度会郡南伊勢町においてアワビ陸上養殖に関する研究を始める予定であり、玉川大学の小泉先生が講演された「事業採算性を本気で考える」アワビ陸上養殖に挑戦しております。

若手の交流・育成に関しては、東京近辺で「若手の会シンポジウム」を毎年11月下旬に開催しております。ちなみに、昨年は平成27年11月20日に東京大学農学部キャンパス・フードサイエンス棟中島董一郎記念ホールで開催されました。オーガナイザーの若手の先生方が最も興味深いと思われる講演者をリストアップし、講演内容がマリンバイオテクノロジーにどのように関係するのか？を想像させる企画です。昨年度の講師は、池田譲先生（琉球大学理学部教授）が『『烏賊伝』やわらかな知の志士たち』について、杉浦美羽先生（愛媛大学プロテオサイエンスセンター准教授）「光合成のエネルギー変換と物質交換：光合成の理解と応用研究はどこまで進んだか？」について、それぞれ講演されました。さらに、講師の先生方を囲んでの懇親会で学会関係者と親睦を深めることで、さらに新たな研究の切り口を掻き立てられる極めて刺激の多いシンポジウムです。

以上、マリンバイオテクノロジー学会に関する雑駁な活動報告でしたが、バイオテクノロジー部会の皆様に興味をもって頂けましたら幸いです。

マリンバイオテクノロジー学会初代会長でした宮地重遠先生（東京大学応用微生物研究所（現・分子細胞生物学研究所）所長、海洋バイオテクノロジー研究所専務取締役・総合研究所長）が本年6月10日、86歳にて永眠されました。ここに謹んでお悔やみ申し上げますとともに、ご冥福をお祈りいたします。

Biosensors2016

産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門
中村 史

Biosensors は 2 年に一度開催される国際会議であり、欧、米、亜を順番に巡り開催されます。今回の Biosensors2016 は 5 月 24～27 日スウェーデンヨーテボリで開催されました。また今回は、Post Congress Symposium として Cancer Diagnostics が同会場で 5 月 28 日に開催されました。ヨーテボリは北緯 57 度くらいに位置しますが、意外にも日本とさほど変わらないかむしろ少し蒸し暑いくらいの気候でした。2 枚目の写真は会場外の風景ですが、夜 9 時半でやっと日没を迎えます。夜明るいので治安の面でも安心できる町でした。

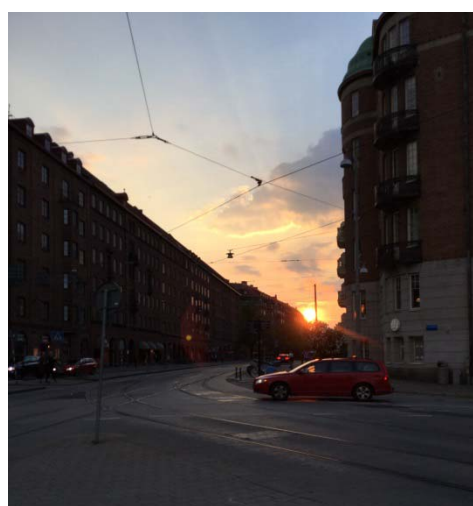
Biosensors は Linköping 大学 Anthony PF Turner 教授が Conference chair を務められ、会議の運営は Elsevier によって行われています。Organizing Committee では日本からは東京農工大学の早出広司先生が務めておられます。今回の一般演題はオーラル 156 件、ポスター 875 件であり、特に目立つのはアジアからの参加者の伸びでした。中国、韓国はもちろんのこと、インドネシア、カザフスタン、パキスタンなどからも発表がなされてきており、会場の雰囲気以前と異なっている印象を強く受けました。日本からの発表件数は、オーラルポスター合わせて 74 件であり、韓国 107 件、中国 79 件に及びませんでした。

筆者は米国サンディエゴで開催された Biosensors2000 から参加していますが、当時は NEDO 環境モニタリングのプロジェクトで、環境ホルモンおよびダイオキシンをペプチドや抗体を結合素子として検出するデバイスの開発をしており、その発表を行っていました。現在は生きた細胞内の分子検出に関する研究を発表していますが、本会が幅広いトピックを扱う会議であることがお分かり頂けると思います。当然ながら、バイオセンサーの会議であるので、糖尿病をはじめとする病理診断のためのセンサー開発がメジャーな課題です。

今回大会では特にスマートフォンとカップリングさせたデバイス開発、ウェアラブルデバイスに関して多くの報告がなされました。体内埋め込み型デバイスは侵襲性、耐久性の課題はあるものの、Exo vivo 治療が高コストであるために埋め込み型デバイスによる問題解決が重要視され急速に開発が進んできています。そのため実用化への道のりは存外遠くないかもしれません。発表として興味を引いたのは、米国 NIH の G. Zabow 博士の Radio-frequency colorimetric nanosensors です。その内容は Nature, 520, 73 (2015) で発表され、SEEING IN THE DARK というタイトルで表紙を飾ったものです。ハイドロゲルを挟んだ直径 1 μm に加工された 2 枚の磁性体ディスクの形状変化が NMR スペクトルに反映されることを原理としています。RF 帯域の利用により生体深部まで高感度信号検出が可能である点で優れた検出原理と言えますが、発表された Zabow 氏も最後に何かに使えない

だろうかとつぶやいていた通りで、デバイスのサイズ、構造上の制約から *in vivo* での応用は少し難しいという印象を持ちました。しかしながら一桁小さい材料に出来れば用途は格段に広がると期待できます。

会議の Special Issue を発行する *Biosensors & Bioelectronics* 誌の 2015 年度インパクトファクターは 7.476 であり、専門誌の代表であった *Analytical Chemistry* 誌を押さえて 1 位の座に輝いています。Special Issue を目当てに会議に参加するのも良いですが、発表は accept されても、論文が accept されるとは限りません。その受け皿としてか、*Sensing and Bio-Sensing Research* という 2014 年創刊のオープンアクセスジャーナルも Special Issue に加わっています。次回 *Biosensors2018* は米国マイアミで、次々回 *Biosensors2020* は韓国で開催される予定です。ご興味のある方は一度参加されてみてはいかがでしょうか。



◆編集後記◆

なんとか、バイオ関連化学シンポジウム直前の発行に間に合いました。横山部会長には巻頭言をお願いし、理研が合成した新しい元素の話題に絡め、研究融合の大切さについて述べいただきました。今回の先端研究ウォッチングは、元部会長の今中忠行先生にご寄稿いただきました。今でも複数のテーマで最先端のご研究を展開されている今中先生には、部会員の先生方のご希望もあって石油化学合成の話題をご提供いただこうとも思いました。しかし、このご研究はバイオではなく化学であるのでバイオテクノロジー部会には適当ではないかもしれないこと、論文ご投稿のご事情もおありとのこと、KOD で知られる PCR 酵素のご研究について総括いただきました。学術的な意義の高さとともに、社会実装の成功事例である KOD PCR 酵素のお話は、部会員の研究活動の指針にもなると思います。海外からは、京都大学で学位を取得されフランスに留学されたばかりの下林リサーチフェロー（ヨーロッパキャノン財団、仏国高等師範学校パリ校留学中）に、留学準備と、留学先での生活と研究の立ち上げなどの話題を中心に寄稿いただきました。留学を志す若手研究者や学生諸君のよい参考になると思います。3人の若手研究者からは、バイオテクノロジー部会の活力を感じさせるメッセージをいただきました。最近の国際会議の話題や国内他学会の様子も本号から読み取っていただき、横山部会長の巻頭言とも関係しますが、今後の部会活動の参考にさせていただければ幸いです。最後に、ニュースレターにご寄稿いただきました皆様に深く感謝申し上げます。

NEWS LETTER Vol. 20, No.1 2016年 9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