

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. 22, No. 1 (2018. 08. 01)

目 次

- ◆ 巻頭言 1
跡見 晴幸 (バイオテクノロジー部会長・京都大学)
- ◆ 先端研究ウォッチング 3
小澤 岳昌 (東京大学)
- ◆ 若手研究者からのメッセージ 12
 - ① 藤野 公茂 (名古屋大学)
 - ② 建石 寿枝 (甲南大学)
 - ③ 中西 昭仁 (東京工科大学)
- ◆ 海外の研究室から 26
木村 啓志 (カリフォルニア大学ロサンゼルス校)
- ◆ 各種研究会、国際会議から 30
山村 昌平 (産業技術総合研究所)
- ◆ バイオ関連化学シンポジウムのご案内 33
- ◆ 編集後記 34
藤田 聡史 (産業技術総合研究所)

◆ 巻頭言 ◆

A look at the different corners of the biotechnology community

分野としてのバイオテクノロジーは、伝統的な発酵工学をはじめとして酵素工学、代謝・細胞工学、遺伝子工学から再生医療、ケミカルバイオロジーなどの幅広い領域を含み、その裾野は拡大を続けている。これらの分野は人類が直面する食糧・エネルギー・環境・健康問題の解決に直結することから、当分野の発展は人類が持続的繁栄を続けるための鍵を握るといえる。我が国ではバイオテクノロジーに焦点を置く学会・部会が多数存在し、当部会以外にも、例えば日本生物工学会、日本農芸化学会、化学工学会バイオ部会、環境バイオテクノロジー学会、マリンバイオテクノロジー学会、酵素工学研究会などが挙げられる。しかしながらそれぞれの学会・部会の分野的ルーツが異なるため、対象とする領域や問題解決へ向けたアプローチ法・技術的基盤などに個々の特徴が見られる。筆者が知る限り、当部会のように化学を基盤とする組織は少なく、その果たす役割は大きいと考える。当部会の特徴を周知するためにも、微生物学・植物学などの生命科学を基盤とする学会との交流は今よりも増えて良いと考える。無理のない範囲で、他学会の関連組織の活動周知や組織間交流を意識していきたい。

話は変わるが、筆者は先日 The 15th Japan-China-Korea Joint Symposium on Enzyme Engineering を京都で開催する機会を得た。本シンポジウムの発足当時（1990年）は日中の二国間会議であり、参加者も 50-60 名程度であったが、最近では参加者が 200 名を越える比較的大きな集会となっている。近年は中国の参加者の増加が顕著であり、分野も酵素工学にとどまらずバイオテクノロジー分野全般における同国の勢いを強く感じている。またバイオテクノロジーを中心とした学協会では、アジアにおける組織連携の受け皿として、Asian Federation of Biotechnology (AFOB) が 2008 年に設立され、アジア各国との交流が盛んになりつつある。日本からも当部会を含めて複数の学協会が組織会員として加盟しており、当部会員がその運営にも携わっている。日本では AFOB 主催の活動が個人研究者レベルにまで広く認知されているとは言い難いが、今後運営方法や活動計画が整備されるに伴って徐々に浸透していくと期待している。AFOB 傘下の活動として Young Asian Biological Engineer's Community (YABEC) を紹介する。YABEC は 1995 年に日本、韓国、中国、台湾のバイオテクノロジー、バイオプロセスエンジニアリング分野の若手研究者が中心となって創設され、開催国を交代しながら毎年大会が開催されている。YABEC の開催は既に 23 回を数え、その歴史は実は AFOB よりも古く、非常に活発な集会である。大会では若手研究者が数十名規模で参集し、数日間の合宿形式で研究発表・情報交換を行っている。日本からは主に化学工学会バイオ部会・日本生物工学会の会員が企画・参加している。興味ある部会員はウェブサイトを是非参照して頂きたい (YABEC で検索)。

今後も、今回のように国内外の関連組織の活動内容を部会員に紹介していくと共に、当部

会の活動を他の学協会にも伝えていきたいと考えている。

筆者は本年より、横山憲二先生（東京工科大学）の後任として、部会長を拝命しました。副部会長である後藤雅宏先生（九州大学）ならびに役員諸氏のご支援の下、微力ながら本部会の発展に尽くして参りたいと存じます。部会員の皆様方が、これまでと同様に当部会を通じて国内外の多くの学協会・研究者と活発な情報交換・研究交流ができるよう務めていく所存です。部会員の皆様におかれましては、ご支援ご鞭撻賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

2018年7月 京都大学工学研究科 跡見 晴幸
(バイオテクノロジー部会 部会長)

◆ 先端研究ウォッチング ◆

膜タンパク質の機能を観る・操作する新たな技術—オプトバイオアナリシス—

東京大学大学院理学系研究科

化学専攻分析化学研究室

教授 小澤 岳昌

はじめに

生命の分子化学的理解は、生命現象に対する我々の知的欲求を満たすとともに、医療・診断技術の開発や疾患の原因解明に直結する極めて重要な課題である。中でも化学的視点から生命の素過程を解明すること、そして生体分子反応による素過程をネットワークとして理解する試みは、生命理解の究極の目的である。この課題に挑むためには、生命現象を深く理解し、生命現象に学習した新しい分析基盤技術を創出することが必要不可欠であろう。我々はこれまで、生体分子の“真の生理機能”を理解するために、生物個体が生きた状態で“非破壊的”に、かつ“定量的に”生体分子を時空間解析する蛍光・発光イメージング技術を開発してきた。また近年は、特定の生体分子に摂動を時空間的に加える技術として、外部光を利用したタンパク質の機能操作法を開発している。すなわち、化学的視点から生命の素過程を理解するための革新的な「観る技術」と「操作する技術」を統合し、光の特性を最大限に活かした新たな分析基盤技術を開発している。本稿では光による生体分子の操作技術に焦点を絞り、その基本原理と応用について概説する。

光受容タンパク質

外部光により標的のタンパク質を操作するためには、光受容タンパク質を利用する。光受容タンパク質は、哺乳動物、植物、細菌および真菌など様々な生物種に存在する。多くの光受容タンパク質は、光を感受するドメイン構造を有しており、低分子有機化合物がそのドメインに補因子として取り込まれ、特定の波長の光を吸収する。光吸収の際に発色団は光化学反応により励起状態となり、ドメイン内とその周囲のアミノ酸側鎖を通じて、構造変化を惹起する。この光受容タンパク質の全体的なコンフォメーション変化は、タンパク質の活性化や、タンパク質—タンパク質間相互作用による下流シグナルの活性化をもたらす。結果として光誘導型の生物学的表現系が生じる。多くの光受容タンパク質は、こうした生命現象の基本原則を巧みに活用しており、その鍵となるドメインを切り出して光操作ツールとして利用している。現在広く用いられている光受容タンパク質とそのクロモフォアの構造、ならびに光吸収波長の関係を図1に示す¹⁾。

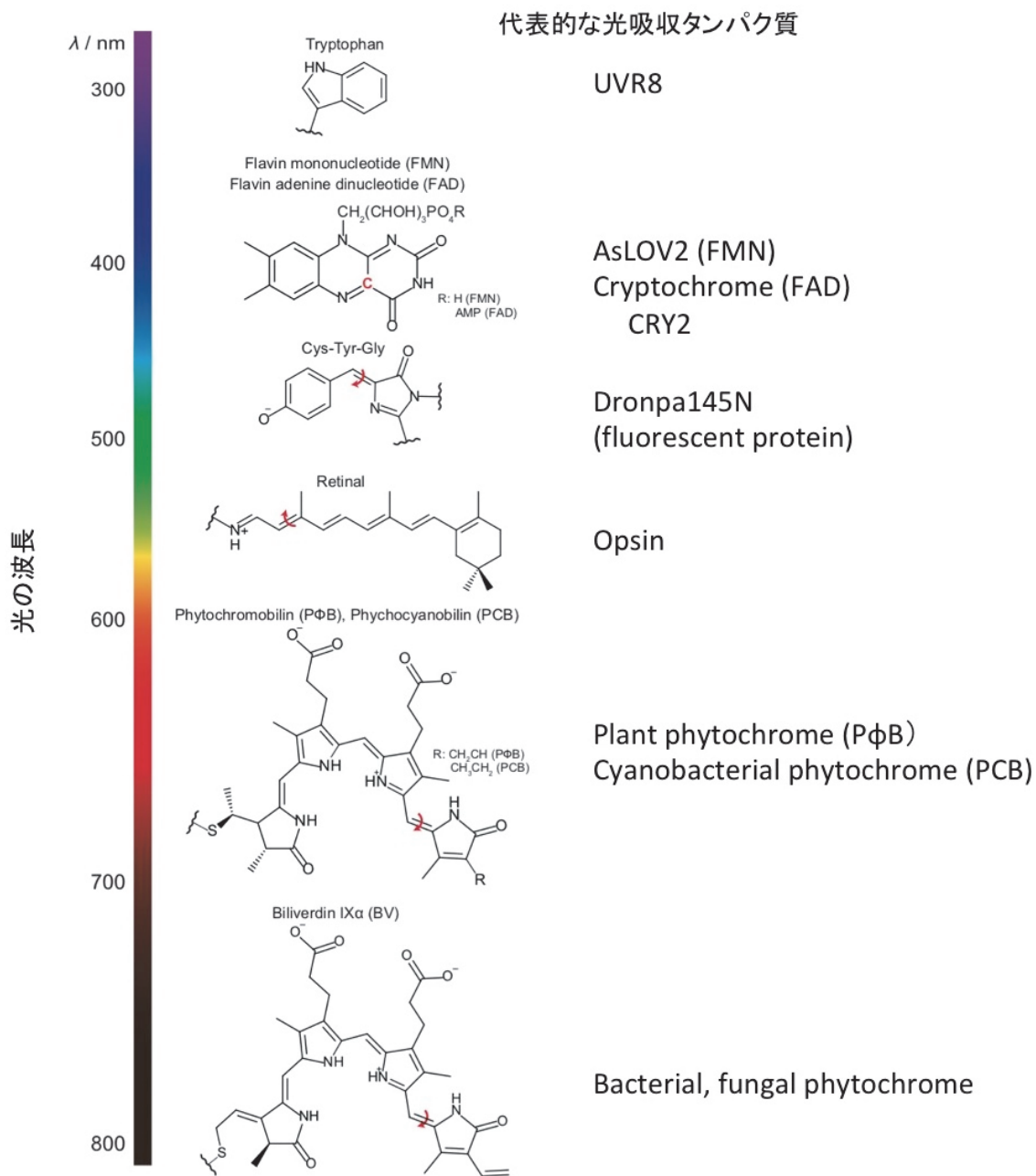


図1. 光受容タンパク質とクロモフォアの構造、ならびに光吸収波長の関係

観る技術：光受容タンパク質 LOV2 を利用した pH センサー

現在、ホタル由来のルシフェラーゼなど発光タンパク質を利用したバイオセンサーが様々な開発されている^[2]。蛍光タンパク質に対してルシフェラーゼ発光は、発光強度が弱いことや時間分解能に劣るなどの理由から、イメージング研究では積極的に利用されてこなかった。しかし近年、励起光を必要とせずにイメージングができること、また生体深部からのシグナルを取り出すことができることから、新たなイメージングのための光情報変換ツールとして脚光を集めている^[3]。我々はホタル由来のルシフェラーゼの活性を外部光により制御し生体

内の pH をモニターする新たな発光プローブを開発した。

植物 *Avena sativa* 由来の光応答性タンパク質 Phototropin に含まれる LOV2 ドメインは、外部からの青色光刺激によって領域中の α ヘリックス ($J\alpha$) がほどけ、構造変化を起こすことが知られている。また LOV2 ドメインを暗所に置くと α ヘリックスがまき戻り、元の構造に回復する特徴をもつ。そこで LOV2 ドメインの両端に、ホタルルシフェラーゼを 2 分割した断片をそれぞれ連結したプローブを作製した(図 2 A)^[4]。この融合タンパク質プローブは、暗所では分割したルシフェラーゼ断片が近接し、ルシフェラーゼ再構成が起これることで発光する。一方、青色光を照射すると、LOV2 ドメインの $J\alpha$ が構造変化を起こすため、ルシフェラーゼ断片が離れ発光能を失う。この光応答現象を確認するため、DNA コンストラクトをヒト培養細胞へ導入し融合タンパク質を発現させて、細胞への光照射に対する発光反応の変化を計測した。生細胞に対して青色光をパルス状に照射したところ、光照射直後から一時的に発光が減少し、光をオフにすると数分以内に元の発光値まで回復することが解った (図 2 B)。またこの反応は、複数回の光刺激においても同様の発光回復軌跡を示した。この光応答性ルシフェラーゼ (以下 Photo-Inactivate Luciferase: PI-Luc) に含まれる LOV2 ドメインの光応答反応は、周辺の pH によってその回復時間が変化する。これは、LOV2 ドメインの

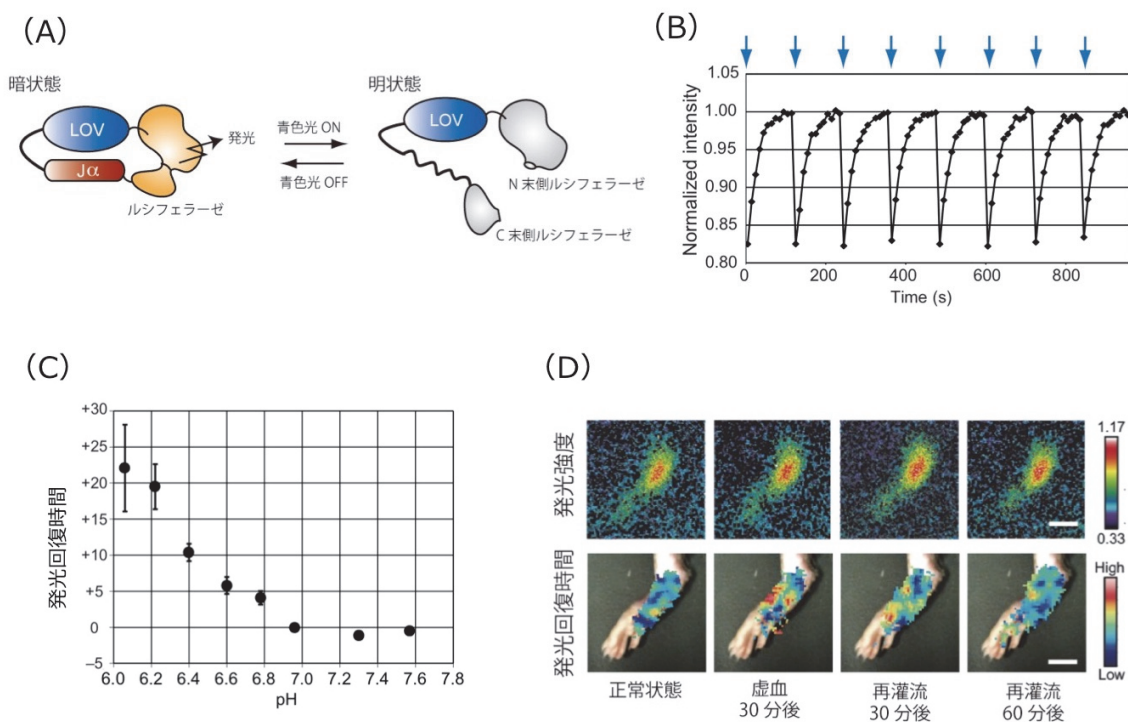


図 2. (A) PI-Luc が光応答する原理図 (B) PI-Luc の光 on/off 時における発光強度の時間変化. 青色↓は、光をパルスで照射した時間を示す. (C) PI-Luc の pH 依存的な発光回復時間 (D) マウス下肢の虚血/再灌流における pH 変化の長時間モニタリング. PI-Luc をマウス下肢に発現させ、虚血状態を作製. 光照射後の発光回復時間を疑似カラー表示した.

タンパク質フォールディングの特性であることが過去の報告から解っている。そこで、PI-Luc を安定的に発現する細胞株を用いて、細胞内部の pH を調整しそれぞれの pH 値での発光回復反応を観察した。その結果、pH 値が酸性になるほど発光の回復時間が遅くなることが解った (図 2 C)。この結果は、光照射後にルシフェラーゼ発光の回復速度を測定すれば、pH の変化が測定できることを示している。この PI-Luc の回復時間は、発光基質濃度や ATP 濃度を変えた条件において安定した値を示すことがわかった。即ち発光の回復時間は、ルシフェラーゼの発光定量の弱点を補う全く新しい指標となる。次に、生きた個体における pH イメージングを、PI-Luc による発光回復時間イメージングによって試みた。まずマウス脚先へ PI-Luc を発現させ、生きたマウス組織内で光刺激によって PI-Luc の発光活性が変化するのかどうかを確認した。結果、発光値は光照射後に一時的に減少し、数分以内に回復した (図 2 D)。さらに虚血状態を作ると、発光回復時間が遅くなることから、pH が酸性となっていることが解った。開発した pH プローブは、動物組織内の pH 変化を長時間連続観察するための新たなツールとなる。また分割ルシフェラーゼの種類を変えれば、異なる波長での pH 測定も原理的に可能となり、様々な応用可能性が期待できる。

操作する技術 1 : 光受容タンパク質 CRY2 と CIBN との相互作用を利用したキナーゼ活性の光制御

ホルモンや化学物質を細胞外に添加すると、細胞膜リセプターが物質情報を受け取り、細胞内シグナルが活性化される。細胞内シグナルの重要な担い手の一つは、リン酸化酵素 (キナーゼ) によるタンパク質リン酸化である。これまでキナーゼ活性に直接摂動を加え、時空間的にその活性を制御することは困難であった。そのためどの程度リン酸化が起きると、どのような経路のシグナルが動作するかという、量的・時間的な情報を取得することは容易ではない。

このような問題を解決するため、我々はセリン/トレオニンキナーゼの一つである Akt/PKB キナーゼ (以下 Akt) 活性を、外部光照射により制御する技術を開発した⁵⁾。生体内において Akt の活性は、その細胞質から細胞膜への局在変化によって制御されている。そこで、Akt の局在変化を光制御する目的で、光感受によってヘテロ二量体を形成するタンパク質 CRY2 および CIBN を利用した (図 3 A)。CRY2 は光照射によって構造変化し、膜局在化シグナル (Myr) を付した CIBN と相互作用することが知られている。その結果、CRY2 に融合した Akt (CRY2-Akt) は、青色光を照射すると細胞膜に局在し、Akt の基質タンパク質をリン酸化することで下流にシグナルを伝達する (図 3 B)。CRY2 と CIBN のヘテロ二量体形成は数分オーダーの可逆的反応であるため、高い時空間分解能で Akt 活性を制御できる。実際、ウエスタンブロット法によって、光照射パルスの回数に応じた段階的な CRY2-Akt の活性化を確認した (図 3 C)。光照射により活性化した CRY2-Akt はさらに、Akt の基質タンパク質の一つである GSK3 をリン酸化した。また CRY2-Akt の活性化は可逆的であり、光照射とその停止によって CRY2-Akt を任意の時間で活性化できることを実証した。さらに光照射の強度、パル

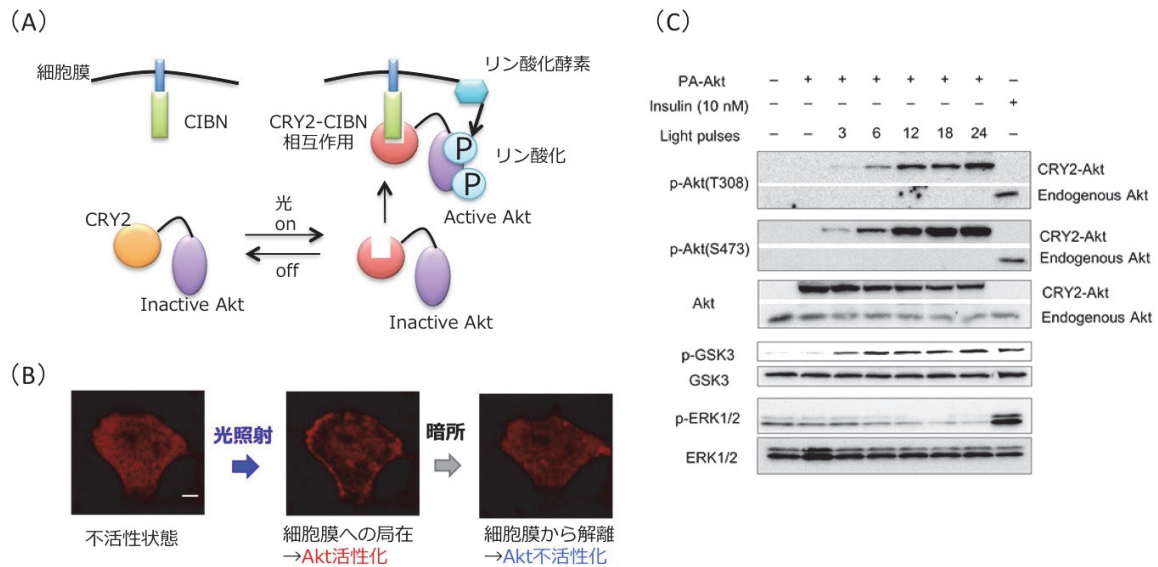


図3. (A) Akt が外部光により活性化する原理図 (B) 光照射と暗所化における Akt の細胞内局在. 光照射下では Akt は細胞膜へと移行する. (C) 光照射 (Light pulses) 依存的な Akt とその下流分子 (GSK3) のリン酸化

ス幅、インターバルを調節することによって、CRY2-Akt 活性の時間パターンを自在に制御可能であることを立証している。

開発した技術を用いて、Akt 下流の細胞機能を、光照射によって制御可能かどうかを検証した。FoxO1 は Akt により制御される代表的な転写因子の一つである。FoxO1 を蛍光タンパク質で標識した融合タンパク質の動態を、CRY2-Akt の光活性化前後でリアルタイム観察したところ、光照射に伴い FoxO1 が核から細胞質に局在変化することが確認された。さらに、FoxO1 によってその発現が制御される遺伝子 Atrogin-1 の発現量が光照射に伴い減少することが解った。また、CRY2-Akt を発現する細胞の局所領域を光照射すると、照射した方向への細胞遊走が生じることを確認した。これは、一細胞内で CRY2-Akt 活性の空間的勾配が生じた結果と考えられる。以上の結果は、開発した手法によって、時間のみならず空間的にも Akt 活性とその下流の細胞機能が制御可能であることを示している。本原理は、生体内においてリン酸化酵素活性を時空間的に光制御するための一般的な方法として、様々なキナーゼに応用可能な方法の創出である。

操作する技術2：CRY2とCIBNとの相互作用を利用したGPCRの光制御

光照射により惹起されるCRY2とCIBNとの相互作用を利用した制御技術をさらに発展させ、細胞膜受容体の一つであるGタンパク質共役受容体(GPCR)の光制御を実現した。GPCRはヒトのゲノム上に800種類以上コードされるタンパク質であり、多くの創薬研究においてGPCRが標的とされている重要な細胞膜受容体である。リガンドがGPCRに結合すると、Gタンパク質の活性化と平行して、GPCRはβ-arrestinと相互作用し、細胞内のエン

ドソームへと移行する。この細胞内輸送は、GPCR 下流シグナルの強度や活性持続時間を左右する重要なシステムと考えられているが、どのように制御されているのか不明な点が多い。既存の知見に基づけば、GPCR と β -arrestin との相互作用の重要性が類推されることから、GPCR と β -arrestin の相互作用の人為的な制御によって、細胞内輸送のメカニズムを解明できる可能性がある。しかし、既存の手法 (GPCR や関連タンパク質へのアミノ酸変異導入や、阻害剤の利用) では、時間的・空間的な制御に問題があり、相互作用を制御することに限界が存在した。そこで、GPCR と β -arrestin との相互作用を、CRY2 と CIBN を用いて外部光

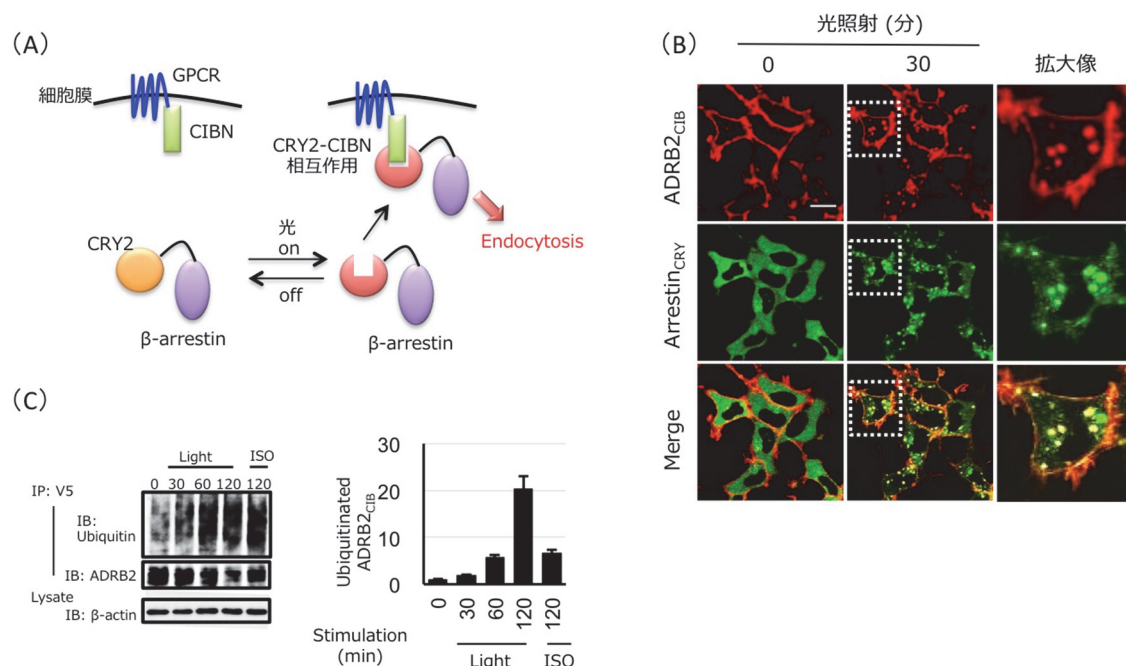


図 4. (A) GPCR- β -arrestin 相互作用を光操作する原理図 (B) 光照射による GPCR の細胞内局在. 光照射後は GPCR が β -arrestin と相互作用し、エンドサイトーシスにより細胞内に局在する. (C) 光照射時間依存的な GPCR のユビキチン化. ISO:イソプロテレノール (ADRB2 のリガンド)

により操作する技術を開発した^[6]。

GPCR の一種であるアドレナリン受容体 (ADRB2) をターゲットとして、ADRB2 と β -arrestin のそれぞれに CRY と CIB が結合したプローブを作製した (図 4 A)。プローブを発現した細胞に、共焦点顕微鏡観察下で青色光を照射したところ、ADRB2 と β -arrestin の相互作用が起こり、ADRB2 のエンドサイトーシスが誘導されることがわかった (図 4 B)。さらに、光の照射強度や照射時間の調整することで、誘導されるエンドサイトーシスの量が制御できることを定量的に実証している。また光照射を止めると、ADRB2 と β -arrestin の相互作用が解消されることを明らかにした。実際、光照射を止め β -arrestin との相互作用を解消させると、ADRB2 が細胞膜上にリサイクリングされることが判明した。一方、光照射

を長時間続けた場合には ADRB2 のユビキチン化が促進され、リソソームへ輸送されることが判明した (図 4 C)。これらの結果から、ADRB2 と β -arrestin の相互作用の持続時間が ADRB2 の細胞内輸送を決定することが明らかとなった。

本技術は、ADRB2 や β -arrestin のみでなく、他の関連タンパク質の動態を解析することも可能である。実際、ADRB2 以外の GPCR4 種 (neurotensin receptor、muscarinic acetylcholine receptor M3、corticotropin releasing-factor receptor、vasopressin 2 receptor) と GPCR ではない細胞膜受容体 1 種 (transforming growth factor 3 receptor) に CRY と CIB を結合し細胞に発現させた。青色光を照射した結果、全ての受容体においてエンドサイトーシスが誘導されることを確認した。これらの結果は、開発した光制御ツールの幅広い応用性を示唆しており、細胞膜受容体に関する様々な研究への波及効果が期待される。

操作する技術 3 : CRY2 の多量体形成を利用した膜レセプター活性の光制御

受容体タンパク質には、リガンド結合により二量体及び多量体を形成し、これが下流シグナルの活性化の引き金となっている例が多く知られている。したがって、前節で紹介した光照射により二量体及び多量体を形成する光受容体タンパク質を膜レセプターに融合することで、光照射により二量体・多量体化し活性化する「光応答型受容体タンパク質」が作成可能となる。

我々は細胞膜レセプターの光制御のモデルとして、神経細胞の軸索伸長方向を決定する細胞膜受容体キナーゼ (DCC) に着目した。DCC は成長円錐と呼ばれる構造体に発現しており、細胞外の軸索誘導分子の濃度勾配を認識すると、細胞内に情報を伝達し軸索の伸長方向を探ることが知られている。しかし、人工的に分子の濃度勾配を成長円錐まわりにつくることは容易ではない。そこで光により直接 DCC を活性化して、軸索の伸長方向を光によって制御できるのではないかと考えた。

単量体で細胞膜上に存在する DCC は、細胞外誘引物質によって多量化し活性化する。そこで、DCC の多量化を光照射によって誘導するタンパク質プローブ、PA-DCC (photo-activatable DCC) を設計した (図 5 A) [7]。光誘導には CRY2 を用いた。CRY2 は CIBN 非存在化では、光照射にともないオリゴマーを形成することが知られている。従って、PA-DCC に青色光を照射すると、細胞膜上で DCC が多量体を形成し DCC 下流シグナルを局所的に活性化することが期待できる。実際、PA-DCC を HEK293T 培養細胞に導入し、光照射前後での多量体形成および下流分子の一つである FAK タンパク質のリン酸化が惹起されることを実証している。

PA-DCC が軸索誘導能をもつかどうかを検証するために、当該分子をニワトリ胎児由来の後根節神経細胞に導入し、光照射前後で軸索の伸長方向の経時変化を観察した。その結果、PA-DCC を導入した神経細胞では、光照射した方向に軸索が大きく誘引されることが解った (図 5 B)。これは光により神経軸索の伸長方向を決定できる、新たなテクノロジーが開発できたことを意味している。さらに生きた個体内でも本手法が応用可能であることを示すため、

プローブを導入した線虫株を作製した。発生途中の線虫において、伸長しつつある神経軸索の成長円錐に青色光を照射した。結果、成長円錐が青色光照射領域へと誘引されることが解った (図 5 C)。最後に、開発した光誘導技術を用いることで、生体内において成長円錐の可

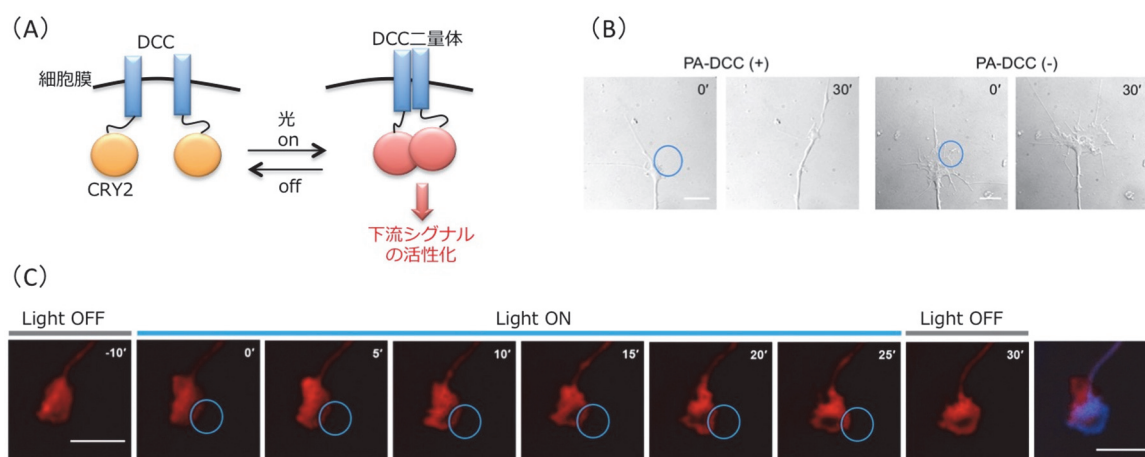


図 5. (A) DCC 活性を光操作する原理図 (B) ニワトリ胎児由来の後根節神経細胞の軸索伸長を光操作した透過光像。青丸は光照射した位置を示す。+、-は PA-DCC を細胞に導入したかどうかを示している。(C) 線虫を用いた光による軸索誘導実験。成長円錐部に光 (青丸) を照射すると、光照射側に引っ張られる。

動方向が周囲の物理的細胞障壁により制限される可能性について検証した。その結果、神経索と呼ばれる他の神経細胞の軸索の束が、これに衝突した成長円錐の可動方向を神経索に沿った方向に制限していることを直接実証することに成功している。

おわりに

光受容タンパク質の生化学研究は歴史が長く、分子レベルでのメカニズムに関する情報が蓄積し、今もなお更に解明が進んでいる。こうした知見を元に革新的な「観る技術」と「操作する技術」を開発することは、新たな生命科学研究の潮流を産み出すことにつながるであろう。一方で、本稿で示した技術はいずれも細胞外から導入した膜レセプターや酵素の光操作技術である。今後の課題としては、生体に内在するタンパク質の活性をいかに制御するか、そして生体深部の光制御をどのように実現するかが急務の解決すべき課題である。異分野の叢智を集結した新たな分析技術が、生命現象の理解の深化に大きく貢献することを期待している。

参考文献

- [1] M. Endo and T. Ozawa, *J. Photochem. Photobiol. C*, 2017, **30**, 10-23.
- [2] T. Ozawa, H. Yoshimura, S.B. Kim, *Anal. Chem.*, 2013, **85**, 590-609.
- [3] S. Iwano, et al., *Science*, 2018, **359**, 935-939.

- [4] M. Hattori, S. Haga, H. Takakura, M. Ozaki and T. Ozawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, **110**, 9332-9337.
- [5] Y. Katsura, H. Kubota, K. Kunida, A. Kanno, S. Kuroda, T. Ozawa, *Sci. Rep.*, 2015 **5**, 14589.
- [6] O Takenouchi, H. Yoshimura and T. Ozawa, *Sci. Rep.*, 2018 **8**, 677.
- [7] M. Endo, M. Hattori, H. Toriyabe, H. Ohno, H. Kamiguchi, Y. Iino, T. Ozawa, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, 23976.

小澤 岳昌 (おざわ たけあき)

東京大学 大学院理学系研究科化学専攻 分析化学研究室 教授

1998年3月 東京大学 大学院理学系研究科
博士課程修了 博士(理学)

1998年4月 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 助手

2002年8月 東京大学大学院理学系研究科化学専攻 講師

2005年4月 自然科学研究機構分子科学研究所 助教授

2007年10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 村上研究室
助教 藤野 公茂

はじめに

生物の持つ翻訳系は、20種類のタンパク質性アミノ酸をリボソームによって重合し、様々な機能性のタンパク質を合成する非常に重要な反応系である。近年、翻訳で利用されるアミノ酸はタンパク質性アミノ酸に限られず、多くの非タンパク質性アミノ酸がリボソームの基質となることが明らかになってきた。この知見に基づき、近年では、mRNA提示法を利用することで、非タンパク質性アミノ酸を含むペプチドライブラリを作製し、薬剤候補や分子プローブを取得する研究も進められている。

では、もし非タンパク質性アミノ酸が自由にペプチドライブラリに導入できるとしたら、どのようなアミノ酸を用いるのが有効であろうか？私は、D体アミノ酸とβ-アミノ酸に着目した。これらのアミノ酸は非タンパク質性アミノ酸の中でも、主鎖に非タンパク質型の構造を持つという特徴がある。D体アミノ酸・β-アミノ酸を含むペプチドライブラリを、翻訳系によって構築できれば、構造の多様性が非常に高いライブラリとなるだろう。加えて、これらのアミノ酸の特殊な主鎖骨格のため、ペプチドの加水分解酵素に対する耐性が上昇することも期待できる^[1,2]。このように、D体アミノ酸・β-アミノ酸を翻訳導入することは、機能性ペプチドを取得する目的において、非常にメリットが大きい。しかし、D体アミノ酸・β-アミノ酸が翻訳系で利用可能であるかについては、これまで一致した研究結果が得られていなかった。そこで私は、『無細胞翻訳系によるD体アミノ酸・β-アミノ酸のペプチドへの導入が可能か』をテーマとして研究を進めた^[3,4]。本稿では、その内容について紹介する。

D体アミノ酸・β-アミノ酸のペプチドへの導入方法

D体アミノ酸・β-アミノ酸のペプチドへの導入を検証する実験系を図1に示した。まず、アミノアシル化を触媒する人工リボザイムであるフレキシザイムを用い、D体アミノ酸・β-アミノ酸を結合したアミノアシル tRNA を調製した。アミノアシル化に使用するアミノ酸と

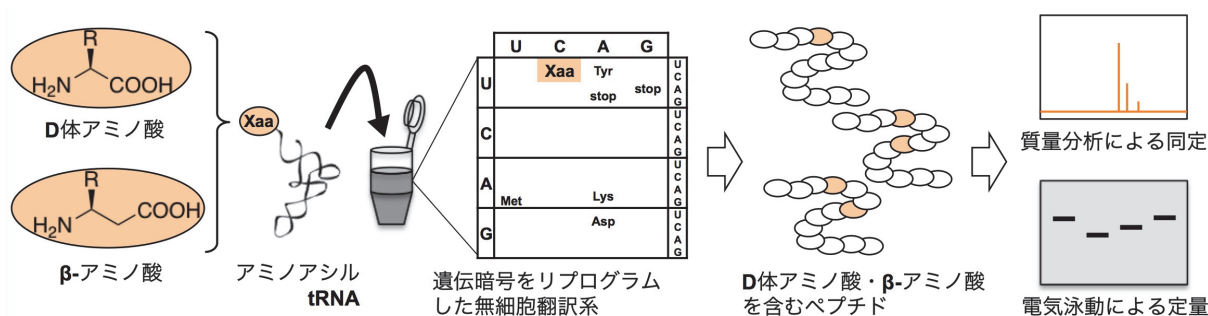


図1. D体アミノ酸・β-アミノ酸のペプチドへの導入と、得られたペプチドの解析方法。

して、D体アミノ酸では、タンパク質性アミノ酸の側鎖を網羅する19種類（鏡像異性体を持たないGlyを除く）を全て用いた。β-アミノ酸では、側鎖の持つ性質に偏りが出ないように13種類を選択して用いた。続いて、系内のアミノ酸とアミノアシル tRNA 合成酵素を4種類のみで制限した再構成無細胞翻訳系を調製し、作製済みのD-アミノアシル tRNA またはβ-アミノアシル tRNA を添加した。これにより遺伝暗号がリプログラムされ、D体アミノ酸・β-アミノ酸がセンスコドンに割り当てられた翻訳系(FIT system)⁶⁾が完成した。この系を用いてペプチドを翻訳合成し、得られたペプチドを解析することで、様々な側鎖を持つD体アミノ酸・β-アミノ酸の翻訳系への適合性を評価した。ペプチドの解析には質量分析と電気泳動を利用した。質量分析により、D体アミノ酸・β-アミノ酸がペプチドに導入されたことを確認した（D体アミノ酸については電気泳動と合わせて判断した）。さらに、電気泳動では、D体アミノ酸・β-アミノ酸を含むペプチドの収量が測定できるため、これを各アミノ酸のペプチドへの導入効率の指標とした。

D体アミノ酸・β-アミノ酸の翻訳適合性

まず、D体アミノ酸・β-アミノ酸1残基の導入について検証を行った。図2aに示したモデルペプチド p1 への、D体アミノ酸・β-アミノ酸の導入を試みた。その結果、D体アミノ酸で12種類、β-アミノ酸で10種類のアミノ酸でペプチドへの導入が確認できた。翻訳導入効率の高い順にアミノ酸を並べると、側鎖に短いアルキル鎖(Gly, Ala, Cys, Ser, Met)または小さな芳香環(Phe, Tyr, Phg)を持つアミノ酸の効率が高いという関係性が見出された。一方で、翻訳導入が難しいD体アミノ酸・β-アミノ酸も明らかになり、側鎖が嵩高い、電荷を持つ、2級アミンである(Trp, Glu, Asp, Arg, Lys, Pro)という共通性が見出された。非常に興味深いことに、ここで見られた側鎖の構造と導入効率の関係については、同じく非タンパク質型の主鎖骨格を持つN-メチルアミノ酸でも同様の関係性があると報告されている⁶⁾。

続いて、導入効率の特に高かったD体アミノ酸・β-アミノ酸を用いて、2残基の導入についても検証を行った。はじめに図2bに示したモデルペプチド p2 の翻訳合成を試みたが、連続2残基のD体アミノ酸・β-アミノ酸の導入は困難であることが分かった。そこで、2残基

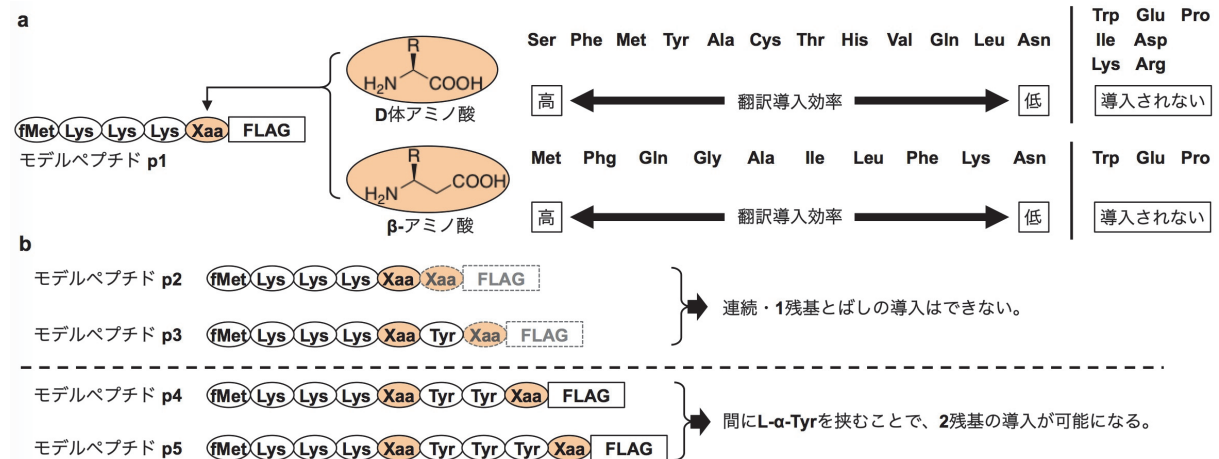


図2. D体アミノ酸・β-アミノ酸のペプチドへの導入結果。a. モデルペプチドp1への1残基の導入。導入を検証したD体アミノ酸・β-アミノ酸について、導入効率の高い順に示した。b. モデルペプチドp2, 3, 4, 5への2残基の導入。

のD体アミノ酸・β-アミノ酸の間にタンパク質性アミノ酸であるL-α-Tyrを配置することで、翻訳効率を上昇させることを試みた。その結果、図2bに示すモデルペプチドp3, 4, 5のように、D体アミノ酸・β-アミノ酸の間を離すに従って、翻訳合成量が上昇し、ペプチドへの2残基の導入が可能になることが明らかになった。

まとめ

本研究では、D体アミノ酸・β-アミノ酸の翻訳系への適合性について検証し、翻訳系で利用可能な多くのD体アミノ酸・β-アミノ酸を同定した。また、ペプチドへの導入効率と側鎖の構造に関係性があることを見出した。さらに、複数残基のD体アミノ酸・β-アミノ酸をペプチドへ導入するために必要なペプチドのデザインについても明らかにした。ここで得られた知見を利用すれば、mRNA提示法^[7, 8]やTRAP提示法^[9]を用いることで、D体アミノ酸・β-アミノ酸を含むペプチドのライブラリ化が可能になる。D体アミノ酸・β-アミノ酸を導入することで、ペプチドの構造多様性が上昇し、さらに加水分解耐性も高めることができる。作製できるペプチドライブラリは、生体内のような分解酵素の多い環境にも適用可能な機能的ペプチドが得られやすい、非常に有用なライブラリになると期待される。

展望

これまでの研究から、D体アミノ酸・β-アミノ酸の翻訳導入には、大きな制限があることが明らかになった。現在、これらのアミノ酸を効率的に導入できるよう翻訳系を改変する研究が進められている。最近では、tRNAを変えることで、D体アミノ酸で連続的な導入が可能になるという報告があった^[10, 11]。これは、非タンパク質性アミノ酸を結合したtRNAと、アミノアシルtRNAをリボソームに輸送する伸長因子EF-Tuの親和性を上げることで、D体アミノ酸の導入改善を図るものであった。ただし、導入可能な側鎖が限定され、β-アミノ酸では連続的な導入ができないという問題は、依然として残っている。

現在の私の研究テーマは、『D体アミノ酸・β-アミノ酸を効率よく導入可能な改変リボソームの創製』である。野生型リボソームの活性中心の構造は、D体アミノ酸・β-アミノ酸によるペプチド結合形成の触媒に適さないことが明らかにされている。そこで、リボソームの活性中心に変異を導入し、構造を改変することで、これらのアミノ酸の導入効率の改善が可能であると考えている。

おわりに

何か『新しい面白いこと』ができないか（できないかと言うより、なんとかひねり出さねば、という方が合っているかも知れない）と考える中で、近頃『新しい面白いこと』のインプットがあまりできていないのではと気づいた。今日やるべきことが様々ある中で、自分に関係しそうな範囲を定め、無意識のうちに、徐々にその範囲を狭めてきてしまっていたのではないかと内省する。そんな折、ある著名な方が（研究者ではない）、次のようなことを言っ

ているのを聞いた。「最近は専ら、昔嫌いだったことばかりやってみている。そうしたことの中にまだ見つけていない面白いことがあるから。」実際は、嫌いなことにまで視線を向ける余裕があるかは置くにして、これまでなら切り捨てていたちょっとしたトピックも、意識的に調べてみると、大抵は何か気になるところが出てくる。最近は、こうしてインプットを増やし・広げることを頭に置いて研究生活を送っている。これが時間の無駄に終わるか、『新しい面白いこと』に繋がるかは不明だが、もし『新しい面白いこと』が見つかった暁には、またこうしてご紹介させて頂ける機会があれば幸いである。

謝辞

この度は、本稿執筆の機会を戴きまして誠にありがとうございました。本研究は、村上裕先生の熱心なご指導と、村上研究室の皆様のご協力があつて成し遂げられました。この場を借りて深く感謝いたします。

参考文献

- [1] Miller, S. M., Simon, R. J., Ng, S., Zuckermann, R. N., Kerr, J. M., Moos, W. H., *Drug Dev. Res.*, 1995, 35, 20–32.
- [2] Frackenhohl, J., Arvidsson, P. I., Schreiber, J. V., Seebach, D., *ChemBioChem*, 2001, 2, 445–55.
- [3] Fujino, T., Goto, Y., Suga, H., Murakami, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 1830–7.
- [4] Fujino, T., Goto, Y., Suga, H., Murakami, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 1962–9.
- [5] Goto, Y., Katoh, T., Suga, H., *Nat Protocols*, 2011, 6, 779–90.
- [6] Kawakami, T., Murakami, H., Suga, H. *Chem. Biol.*, 2008, 15, 32–42.
- [7] Nemoto, N., Miyamoto-Sato, E., Husimi, Y., Yanagawa, H., *FEBS Lett.*, 1997, 414, 405–8.
- [8] Roberts, R. W., Szostak, J. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1997, 94, 12297–302.
- [9] Ishizawa, T., Kawakami, T., Reid, P. C., Murakami, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 5433–40.
- [10] Achenbach, J., Jahnz, M., Bethge, L., Paal, K., Jung, M., Schuster, M., Albrecht, R., Jarosch, F., Nierhaus, K. H., Klussmann, S., *Nucleic Acids Res.*, 2015, 43, 5687–98.
- [11] Katoh, T., Tajima, K., Suga, H., *Cell Chem. Biol.*, 2017, 24, 46–54.

藤野 公茂

名古屋大学大学院 工学研究科 生命分子工学専攻

村上研究室 助教

2014年3月 東京大学大学院総合文化研究科修士課程卒業

2014年4月 東京大学大学院総合文化研究科博士課程

日本学術振興会特別研究員

2015年6月 東京大学大学院総合文化研究科博士課程中退

2015年7月 現職



はじめに

核酸 (DNA や RNA) は、ワトソン・クリック塩基対から成る二重らせん構造であるが核酸は非二重らせん構造 (例えば、フーグスティーン塩基対から成る三重らせん構造や四重らせん構造など) も形成する。非二重らせん構造が形成されると転写・翻訳など遺伝子発現機構が高い効率で抑制されるという報告が相次いでいる。二重らせん構造が発見されてから半世紀以上が経過し、核酸の非二重らせん構造の生体内での役割を解明するための研究が、世界的に行われている。核酸は骨格に負電荷を有するため、溶液中でカチオンと結合することで安定な構造を形成する。核酸の非二重らせん構造の構造安定性は溶液のカチオンの種類によって大きく異なる。例えば、三重らせん構造は Mg^{2+} 、四重らせん構造は K^+ によって安定化される。一方、細胞の表面には細胞内のイオンの出入りを制御するイオンチャネルが多数存在し、細胞周期の制御やシグナル伝達、疾患発症に関与すると考えられている。筆者は、イオンチャネルを介した一過的な細胞内のイオン環境変化が核酸構造に影響を及ぼしているのではないかと考え、研究を遂行している。本稿では、細胞のがん化と進行に伴う細胞内の環境変化が DNA の構造と機能に及ぼす影響について紹介する。

細胞内環境下における核酸構造の多様性

核酸の非二重らせん構造は、細胞内でのどのような役割を担っているのだろうか。筆者の所属する甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER) では、細胞内における高濃度の生命分子によって混雑した (分子クラウディング) 環境を、中性高分子や糖等を溶液に添加することで *in vitro* において再現し、分子クラウディング環境が生命分子の挙動に及ぼす影響について解析を行ってきた。その結果、分子クラウディング環境下では、ワトソン・クリック塩基対は不安定化し、逆にフーグスティーン塩基対は安定化することが明らかになった^[1]。つまり、細胞内環境では、ワトソン・ク

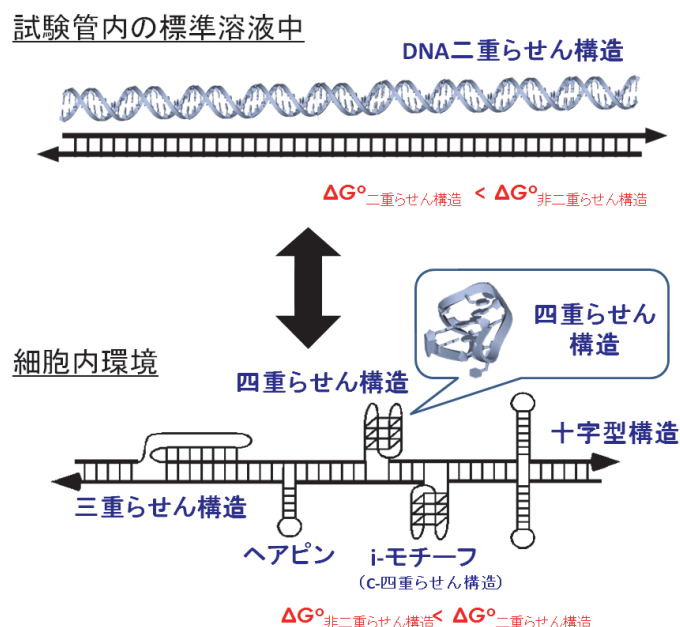


図1 DNAの構造多様性。試験管内における核酸構造形成時の自由エネルギー変化から、標準溶液中では非二重らせん構造は二重らせん構造よりも不安定であるが、細胞内環境では安定であることが予測される。

リック塩基対だけではなく、フーグスティーン塩基対からなる三重らせん構造や四重らせん構造も十分に安定であることが示唆された(図1)。さらに、細胞内の代謝産物と類似した構造をもつ分子イオン(コリンイオン)が高濃度に存在する溶液中では、生化学実験の標準溶液では形成できないような構造(i-モチーフ、C-四重らせん構造)が安定に形成され、核酸の構造は周辺の分子環境に大きく依存することが明らかになった^[2,3,4]。

非二重らせん構造は、特定の塩基配列の領域で形成される。ポリプリン鎖とポリピリミジンの連続配列では三重らせん構造が、グアニンの連続配列では四重らせん構造が形成されることがある。ヒトゲノム計画によって公表されたゲノム配列によると、遺伝子領域はヒト染色体の約25%を占めており、このうちタンパク質をコードしている領域は約1%であり、残りの24%は遺伝子のタンパク質をコードしていない領域である。このようなタンパク質の非コード領域にはグアニンの連続配列や単調な反復配列が多く存在し、非二重らせん構造を形成しやすい。例えば、四重らせん構造を形成可能な配列はヒトのゲノム配列上に30万カ所も存在する。コード領域ではもちろんのこと、非コード領域においても非二重らせん構造が形成されると、コード領域から生成されるタンパク質発現が抑制される。溶液環境は細胞周期によって著しく変化するため、細胞内環境変化に応答して核酸構造が変化し、生命現象をコントロールしている機構があることを連想させる。近年、DNA上に四重らせん構造が形成されると転写が高い効率で阻害される報告が相次いでおり^[5]、転写阻害と種々の疾患発症の関連性が議論されている。興味深いことに、四重らせん構造を形成できる配列の多くは、がん遺伝子に存在する。悪性のがん細胞中では、細胞外へ K^+ を放出するカリウムチャンネル(*KCNH1*)が過剰発現することが知られており、 K^+ 濃度の低下は四重らせん構造を劇的に不安定化する。しかし、細胞のがん化やその進行過程において、四重らせん構造がどのような役割をもつかはわかっていなかった。

がん発症と進行過程における核酸構造の役割

細胞内のDNAの構造変化が、がん発症と進行過程において転写活性に及ぼす影響を解析した。まず、がん細胞において活発に転写されている*c-Myc*遺伝子上の四重らせん構造を、転写の鋳型となるDNAに導入したプラスミドDNAと四重らせんを形成しないDNA配列を導入したプラスミドDNAを構築した。これらのDNAを転写量の指標となるコントロールプラスミドDNAとともに、細胞に導入した。24時間後に細胞を破碎してRNAを精製し、定量リアルタイムPCRによって細胞内の標的のDNAから転写されたRNA量を定量化した。細胞は、正常細胞としてNIH3T3(マウス胎児線維芽細胞)を、(初期)がん細胞としてMCF-7(ヒト乳がん細胞)を、悪性がん細胞として、MDA-MB-231(ヒト乳がん細胞)及びNIH3T3細胞を*RAS*遺伝子により悪性化したNIH3T3-Rasを用いた。本研究では、四重らせん構造をもつDNAから転写されるRNAの産生量を正常細胞、がん細胞、悪性がん細胞内で比較した。その結果、四重らせん構造をもたないDNAと比べて、正常細胞内では四重らせん構造をもつDNAから転写されるRNAは非常に少なく、四重らせん構造によって転写が抑制されていることが推察された。一方で、がん細胞、悪性がん細胞中では、四重らせん構造をもつDNAからの転写されるRNA量が、がん細胞、悪性がん細胞の順に増大することを見出した。

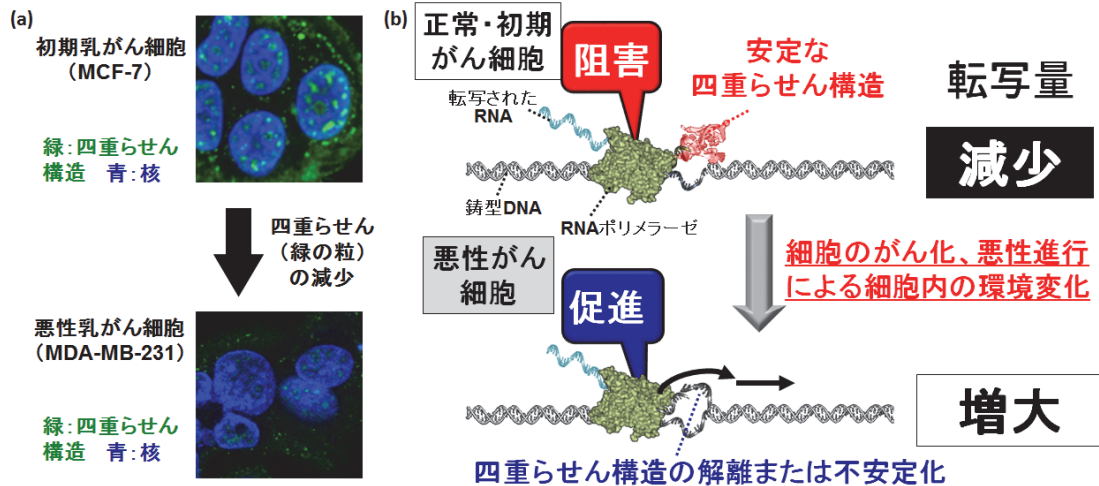


図 2 (a) 共焦点レーザー顕微鏡による細胞内の四重らせん構造のイメージ。
 (b) 四重らせん構造に制御される転写機構。

そこで、細胞内における四重らせん構造の形成を解析するために、細胞内の K^+ 濃度の低下に寄与する *KCNH1* の発現量を解析した。その結果、正常細胞、がん細胞、悪性がん細胞の順に増大した。つまり、四重らせん構造は細胞のがん化と進行とともに不安定化していると考えられる。さらに、細胞の四重らせん構造に特異的に結合する抗体 (BG4) を用いた蛍光抗体法を用い、細胞内における DNA 構造を共焦点レーザー顕微鏡によって観察した。その結果、細胞内で形成される四重らせん構造は、細胞の悪性がん化によって劇的に減少することも見出した (図 2a)。このような細胞内での四重らせん構造の形成・解離が、転写量に影響を及ぼしていると考えられる⁶⁾。

本研究結果から、正常細胞では、がんを活性化させる遺伝子上で、四重らせん構造が形成され、転写が阻害されていることが考えられる (図 2b、上段)。一方で、悪性がん細胞では、四重らせん構造が不安定化され、がんを活性化させる遺伝子の転写が促進されると考えられる (図 2b、下段)。本研究によって、遺伝子中に形成された特殊な DNA 構造が、細胞のがん化やがん悪性進行による細胞内の環境変化に応じて、がん遺伝子を活性化する新規のメカニズムが見出された。本研究成果は、DNA 構造が制御する疾患発症機構を解明できるのみならず、DNA 構造を標的とした新規の薬剤の分子デザインにおいて活用できると期待される。

おわりに

本稿では筆者が所属研究所、FIBER で取り組んできた研究について紹介した。核酸の基本構造は、J. D. Watson と F. Crick によって提唱された美しい二重らせん構造は、生命の遺伝情報を託す構造として優れた構造である。しかし、二重らせん構造の核酸は、生命の遺伝情報を調節する“機能”は持たない。核酸にセントラルドグマの転写・翻訳の過程を調整するという“機能”を与えるのが、非二重らせん構造ではないかと FIBER では考えている。本稿

では、がん発症と進行過程における DNA 四重らせん構造による転写活性化機構について紹介した。悪性がん細胞において、*KCNH1* の発現レベルが上昇していることは、悪性がんマーカーとして活用されるほど一般的なことであったが、細胞内の核酸-イオン相互作用の観点から *KCNH1* の発現変化ががんの進行過程に及ぼす影響に関しては、これまで議論されていなかった。核酸-イオンの相互作用という観点から疾患を考えると、がん以外にも多くの疾患にイオンチャンネルが関与しており、非常に興味深いと筆者は考えている。

J. Watson と F. Crick の偉業から半世紀以上かけて行われた研究によって、現在はゲノム配列から得た情報を薬剤の開発に活用できる技術が確立されつつある。今後は核酸の二重らせん構造だけではなく、“非二重らせん構造”の形成を介した核酸の機能をより詳細に理解することで、核酸を医療・産業分野で応用できる技術を開拓できると期待される。

謝辞

本研究を遂行するにあたりご指導・ご鞭撻を賜りました甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER) 所長・教授 杉本直己先生に感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Miyoshi, D., Karimata, H., and Sugimoto, N., *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7957–7963.
- [2] Tateishi-Karimata H. and Sugimoto N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 1416–1419
- [3] Tateishi-Karimata H., Nakano M., Pramanik S., Tanaka S., and Sugimoto N., *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 6909–6912
- [4] Tateishi-Karimata H., Ohyama T., Muraoka T., Podbevsek P., Wawro A. M., Tanaka S., Nakano S., Kinbara K., Plavec J., and Sugimoto N., *Nucleic Acids Res*, 2017, **45**, 7021–7030.
- [5] Tateishi-Karimata H., Isono N., and Sugimoto, *PLoS ONE*, 2014, **9**, e90580
- [6] Tateishi-Karimata H., Kawachi K., Sugimoto N., *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 642–651.

建石 寿枝 (たていし ひさえ)

甲南大学 先端生命工学研究所 (FIBER) 講師

2008年3月 甲南大学大学院自然科学研究科博士後期課程生命・機能科学専攻 修了 博士(理学)取得

2008年4月 株式会社ファイン 研究開発課 研究員
(2009年2月 出産・育児取得の為退職)

2010年7月 甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER) 助教

2016年4月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京工科大学 応用生物学部
生命機能応用研究室
助教 中西 昭仁

はじめに

執筆のはじめに、バイオテクノロジー部会からこの度誠に僭越ながら執筆のご依頼を賜りましたことについて、ここに深く御礼申し上げます。

さて、この度の執筆内容については自由と伺っていたため、執筆内容を色々と考えました。ただ、項目が若手研究者からのメッセージであることから、未熟ながらも研究者として歩みはじめた私が、研究の起点から現在に至るまでを振り返り今後の意気込みを示す機会と私は考えました。そのため本稿では私の現在までの研究内容を述べます。また、私は研究を通して得た言葉に研究面でも人生面でも強く支えられてきたので、私が現在までどのような言葉を研究で学び、そして支えられてきたかについても述べます。もしかしたらそれらの言葉は行き詰まっている誰か(特にポストドクター)の支えになるかもしれません。もしそうならとご関心を持たれ、以下の私的な文章を読み進めて頂けますと幸いです。

まずは研究者の起点である大学院生の研究生活、次に国内のポストドクターの研究生活、最後に海外のポストドクターの研究生活でそれぞれ研究を通して学んだことについて述べていきたいと思えます。

大学院生の研究生活で学んだこと

私の研究者としての起点は、京都大学大学院 応用生命科学専攻で植田充美先生が主宰される生体高分子化学研究室での研究です。植田先生は酵母の細胞表層に酵素などの機能性タンパク質を提示し酵母細胞を担体としたタンパク質集合体として利用する細胞表層工学の第一人者ですが、非常に幸いなことに私は先生から直接の指導を受けることができ、酵母の細胞表層工学に基づいた研究に携わることができました。当時、エネルギーの需要が高まりから非常に大きな問題として扱われていましたが、私はこの問題に解決策として一石を投じるため、循環型エネルギーを創生できるシステム作りをテーマに研究に打ち込みました。そこで私は、植田先生の指導の下でセルラーゼ提示酵母を創生、循環型資源である非可食バイオマスから効率の良く直接的に糖化発酵できる系の構築を目指し研究を進めました。セルラーゼ提示酵母を利用した直接糖化発酵系で効率化を図るとなれば、セルラーゼの酵素活性を向上させる必要があります。実バイオマス中のセルロース構造は結晶・アモルファスの多様な構造を持ちますが、この構造の分解にはセルラーゼの構成要素であるセルロース結合部位(CBM)が大きく関与していること、自然界ではその多様性に CBM が対応しこれらの組み合わせで効率的に構造が分解・糖化されている可能性が高いことを考える必要がありました。通常で

あれば、当時の時流に乗り CBM に高度に保存されているタンパク質領域に注目するべきでしたが、本研究では CBM の構造を維持しながらもセルロース構造の多様性に対応している可能性が大きい 4 か所の可変アミノ酸部位に注目し、セルロースの初発分解に主体的に働く endoglucanase (EG) の可変アミノ酸部位をランダム化しました。さらに、このランダム化 CBM を有する EG と共に β -glucosidase、cellobiohydrolase を酵母の細胞表層に提示させ、セルロース分解に対して CBM の組み合わせが良くセルロースの初発分解が効果的な提示酵母がグルコースを優先的に確保し生育・発酵できる選抜系を構築しました。結果、バイオマス毎に異なる CBM の組み合わせを検出し、この組み合わせを利用することで非可食バイオマスからのエタノール発酵能の向上を確認することができました¹⁴。以上、研究の内容ばかりを書いてきましたが、私はこの研究を通して私の研究者としての人間としての足場を築きました。まず、研究を通して植田先生に教えて頂いた印象に残っているのは、自然に習いなさいという言葉です。特に本研究では、自然環境で選抜されてきた多種多様な酵素におけるフレキシブルな部位をランダム化し、自然環境の選択圧に似せた環境で培養して CBM をスクリーニングしていることから、まさに先生の教えが活かされた研究であったと思います。私は現在、助教として応用微生物学を背景に研究の立ち上げを行っていますが、まだ何も特別なサンプルを持ち合わせてはいません。だから学生にどうしたら研究を立ち上げられますかとよく聞かれますが、私は身近な環境にはおもしろい微生物がたくさんいることを知っていて、また先生から頂いた言葉があるので、いつも安心して学生にはこういっています。自然に習いなさい。生命科学研究の至言ではないかと思えます。またその他、人が価値を見出せなかったところに価値があるという言葉も印象的で、酵素のアミノ酸の非保存部位に注目できたのもその言葉がきっかけであったと記憶しています。現在までに、学生が就職活動で自身にアピールできる点が見つからないといったときにも、人が価値を見出せなかったところに価値がある、と話をしています。さらに他の言葉では、私が研究や就職活動で追い詰められたときにこそ、ピンチはチャンスであるという言葉とその意味を何度も教えて頂きました。ピンチの時に自身の本性が現れるので、姿勢を正すのに良い機会であること、普段は見えないような角度で物事を見る機会となること、がその意味であったと理解しています。以上は一部の例ですが、これらの様に研究上必要となる論理構成能力や研究遂行能力はもちろんのこと、人生を生き抜く上で非常に重要な足場を固めて頂きました。その時は気付かなくても、未熟ながらも大学で研究者として歩き始めた今、学生に研究を通して研究内容や就職活動の話をするときにふいに口を突いて出てくるのはほとんどが先生のお言葉です。まさに、私の研究の起点は生体高分子化学研究室にあり、そこを起点として言葉に育てられたと近年幾度となく痛感しています。

国内のポストドクターの研究生活で学んだこと

私が学位を取得した後は、神戸大学大学院 工学研究科/自然科学系先端融合研究環で微細藻類を用いた燃料資源の生産についての研究に従事しました。特に海洋性緑藻による油脂生

産技術の研究開発に深く関わり、新種の緑藻であった *Chlamydomonas* sp. JSC4 株の安定した培養系の構築、油脂や炭水化物の物質生産性が最適化されるような培養系の構築、¹³C 代謝フラックスを基軸とした各種ストレス培養条件における緑藻細部内の代謝フローの解析・評価を行いました^[24]。その結果、JSC4 株の培養条件をコントロールすることで、JSC4 株では培地中の窒素源が枯渇するだけであれば主に炭水化物を細胞内に蓄積するための代謝フローが増強されるが、窒素源枯渇に加え高塩濃度のストレスが複合的に組み合わさると、主に油脂を細胞内に蓄積するための代謝フローが増強されるようになることをはじめて明らかにしました^[5]。私は将来的に応用微生物を基軸とした有用物質生産の研究を推進したいと常々考えていましたが、新種の微生物培養系を構築し、その細胞内代謝フローの解析・評価にまで携われたことは、研究上私の知識や技能として現在の研究の礎になっています。また、私が所属した近藤昭彦先生が主宰される研究室は非常にグローバルであったため、台湾やアメリカ、ガーナなど様々な国や地域の人と研究上でも日常でも時間を共有しコミュニケーションを図ることが容易で、非常に活発にディスカッションすることができました。微生物を用いた物質生産の分野では今後、国や地域の特徴ある地勢や文化に根付いた微生物を有効活用することが今以上に求められていくでしょう。そのためここで得た経験は、単に今後微生物を用いた物質生産をテーマに国際的な研究者として生き抜くための基盤となっただけではなく、海外の研究者と対等に渡り合うために更に技術や知識、研究者としての国際的なコミュニケーション能力を高めなければいけないという逼迫感も持つことになりました。常に私に逼迫感を持たせ、強い研究者であることを期待したのが、当時台湾からポストドクターとして来日し私とほとんどの研究を共にした親友の Shih-Hsin Ho さん(今は哈爾濱工業大学の教授になられています)ですが、良く **Try and error. Finally, we'll get it.** という非常にインパクトのある言葉を私にかけ続けていました。今思えば、その当時は目の前にある課題にしか目が行っていなかった私に上を向かせて可能性を探らせ、そして後述の海外に挑戦させた、私の人生を変えた言葉の一つです。彼もきっと、その言葉をもって研究者として生き抜いてきたのでしょう。今となっては私の大切な言葉です。

海外のポストドクターの研究生活で学んだこと

私は更に能力を高めるため、フランス国立農業研究所に博士研究員として移りました。私が所属した Philippe SOUCAILLE 先生主宰の研究室では、絶対嫌気性菌 *Clostridium acetobutylicum* を用い、アミノ酸やアルコールのうち高付加価値な有用物質を高生産するための研究を精力的に行っていました。微生物による物質生産を行う上で、*C. acetobutylicum* は *Escherichia coli* や *Corynebacterium glutamicum* など一般的な物質生産株に比べ NADH の使い回しが巧妙で、pyruvate から L-valine と isobutyl alcohol を生産する代謝経路において解糖系で生産した NADH を mol 比のバランスよく使用できるので、*C. acetobutylicum* 細胞内に NADH が余りすぎて解糖系が流れにくい等のストレスを与えず物質生産できます。そのため、L-valine と isobutyl alcohol の高生産を狙い、この代謝経路に関わる全ての酵素を

強発現プラスミドで増強させた形質転換株と培養系を構築しました。そこで私は、適した培養条件下での改変株の酵素活性を詳細に解析・評価し、関連する酵素活性が向上していることを明らかにしました。上記のように私は当然 *C. acetobutylicum* を用いた研究に従事することとなりましたが、今までと異なる微生物を用いて、また文化や言葉が違う環境でどこまで私の知識や技能をもって研究を遂行できるのかを確かめるいいチャンスでした。研究で非常にお世話になった恩師の Philippe (フランスでは先生であっても下の名前で呼ぶので、それに従ってここでもそうします) は、どんなネガティブなデータでも根気よく向き合い、実験に穴がないかを一緒に考えてくれました。そんな時に Philippe に常々言われた **please explain, simply.** はとても印象に残っています。従事したのは先端を走る研究なので当然サンプルに説明できないことが多々ありましたが、それでも Philippe はいつもディスカッションの時は **please explain, simply.** と繰り返し説明を求めてきました。その結果、今まで見えてこなかった当たり前と思っていたことにも穴があることに気づくことが不思議とたくさんありました。Philippe は私が行っていることを理解していないから単純に説明して下さいと言ったわけではなくて、複雑なものの中から研究の穴を探すには一度絡まりあった内容を解いて、基礎を大切にしながら考えなさいという意味で言っていたのでした。これは単純に研究の内容について言っているのではなく、文化や言葉が違う人とコミュニケーションを図り、その環境で生き抜く術についても教えてくれていたのではないかと理解しています。最近では Philippe の言葉がまさに血肉になっていて、私が構成した研究テーマを研究室の学生に説明してもらおう際に先ず言うのは、もちろんいつも、簡単に説明してください (**please explain, simply**)。

おわりに

学生からポストドクターの期間を振り返ってみれば、私の研究や人生のモチベーションは恩師の方々の言葉と私が感じた危機感・逼迫感で維持・構築されてきたことがわかりました(自分で書いてみて非常に良く再認識できました)。普段私は余り意識していませんが、もしかしたら常に、研究者としての起点で学んだピンチはチャンスだと思っているのかもしれないし、そのことで多くの可能性をなんとかギリギリのところで勝ち取ることができ始めてきたのかもしれない。今、大学にて助教として研究と教育に携わり、この先に多種多様な可能性を持つ学生と共に話をする機会が多くなりました。私は私の経験を基に学生と接し、私の恩師の方々がそうしてくれたように、一つ一つ言葉を大切にしながら、今後どこかで学生が自ら気付けるように、また将来の研究や人生に可能性が広がるように、話をしていくことが大事であると感じています。

現在の研究者としての私があるのは、国内ももちろんのこと、国を越え文化を越えて支えてくれた、ここにはとても書ききれない多種多様な人たちのおかげです。最後となりましたが、私を叱咤激励し諦めずに育ててくれたすべての人に、この場をお借りして深く感謝いたします。またここまで読み進めてくれた人に対しても同様に、ありがとうございました。今

後ともどうぞ宜しくお願い致します。

参考文献

- [1] Nakanishi, A., et al., *AMB Express*, 2012, **2**, 56.
- [2] Nakanishi, A., et al., *Bioresour. Technol.*, 2014, **152**, 247-252.
- [3] Ho S.H., Nakanishi A., et al., *Biotechnol. Biofuel.*, 2014, **7**, 97.
- [4] Ho S.H., Nakanishi A., et al., *Biotechnol. Biofuel.*, 2015, **8**, 48.
- [5] Ho, S., H.[◎], Nakanishi, A.[◎], et al. (◎: Co-first author) *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 45471.

中西 昭仁 (なかにし あきひと)

東京工科大学 応用生物学部 生命機能応用(軽部-中西)研究室 助教

2012年3月 京都大学大学院 農学研究科 博士課程 満期退学
博士(農学)(2012年5月 課程博士として学位取得)

2012年5月 神戸大学大学院 工学研究科/
自然科学系先端融合研究環 博士研究員

2015年8月 フランス国立農業研究所 EAD3 博士研究員

2018年2月 現職



◆ 海外の研究室から ◆

カリフォルニア大学ロサンゼルス校、デイヴィッド・ゲフィン医科大学院
木村 啓志

カリフォルニア大学ロサンゼルス校（以下、UCLA）は、カリフォルニア州立大学の中で最も学生数が多いマンモス大学です。UCLA のメインキャンパスは、かの有名なハリウッドとサンタ・モニカに挟まれたウエストウッド地区に位置し、その広大な敷地とそこに立ち並ぶ高層ビル群は一見すると一つの大きな町のように見えます。キャンパス内にはウィルソンプラザという景観の良いメインストリートがあり、ロサンゼルス観光スポットの一つとなっています。

私は、本務である東海大学の国外研究留学派遣制度を利用して、2017 年度の 1 年間、UCLA デイヴィッド・ゲフィン医科大学院（いわゆる医学部）で腎臓再生医療の研究をしている Norimoto Yanagawa 教授のラボに留学する機会を頂きました。残念ながら（？）私が留学していたラボは、前述のメインキャンパスからフリーウェイを使って 30 分ほど車で北側に走ったところにある退役軍人病院（Veterans Affairs Hospital）の敷地内の研究棟にありました。留学先のボスである Yanagawa 先生は、M.D.であり、長く腎臓生理学の研究に携わっておられましたが、iPS 細胞が発表されて以来、iPS 細胞を使った腎臓再生医療に方向転換して研究を進めてこられた研究者です。一方、私はこれまで微細加工技術によって作製するマイクロデバイスをバイオや医療分野に応用する研究を進めてきました。Yanagawa 先生とは、私の学生時代の友人が Yanagawa ラボにポスドクとして留学したことをきっかけに、10 年ほど前から共同研究を実施していました。今回はこれまでの共同研究を推進するとともに、新たな研究テーマへのチャレンジとして 1 年間、研究室にお世話になることになりました。

腎臓はいったん機能不全に陥ると回復することが難しく、臓器移植以外に根治する方法がありません。しかし、臓器移植を必要とする患者数に比して移植可能な腎臓の数は限定的で、多くの患者は移植を受けられないため、人工透析を受けざるを得ない状況です。Yanagawa 先生のラボでは、組織工学的アプローチによって iPS 細胞を用いて腎臓の“種”を作製し、発生工学的アプローチによってその“種”を複雑な形質を有する臓器にまで成熟させるという方法で再生医療に応用可能な人工腎臓を作製しようと研究が進められています。私の研究テーマは、その腎臓の“種”を組織工学的に構成するためのマイクロデバイスを開発することです。まさに医工連携研究をもってこいのテーマだと自負しています。

Yanagawa ラボは、Yanagawa 先生以下、4 名のポスドクと 3 名のテクニシャンで構成されていました。医学部のラボにもかかわらず、それぞれの研究者の専門は、発生学、生物学、移植学、デバイス工学と一見すると全くバラバラです。しかし、ラボに滞在してみて、

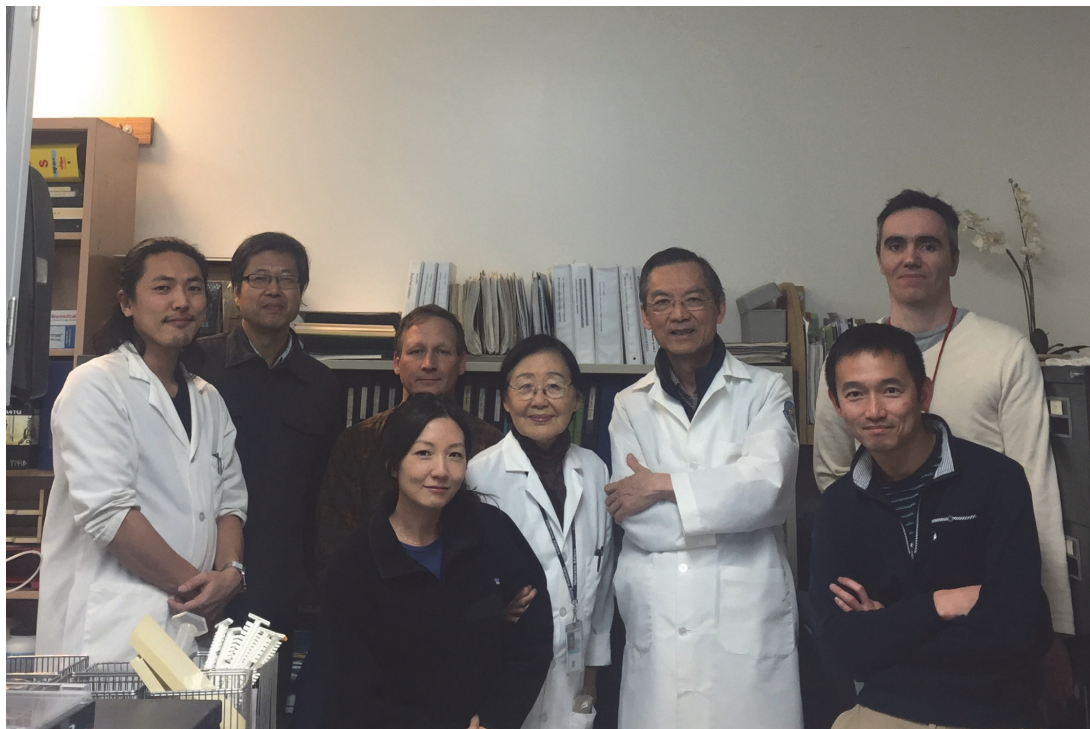
すぐに、人工腎臓を作るという一つの大きな命題を達成するためにいずれも必要不可欠な知見であり、一つの研究室内で異分野融合が当たり前のように行われていることが分かりました。2ヶ月に1回ある **Progress meeting** 以外にラボメンバーが一堂に会する機会はありませんでしたが、ラボメンバーは日頃からお互いの進捗状況を確認し合い、実験計画を綿密に立てていました。また、**Yanagawa** 先生が出勤されると一人一人の研究者に挨拶がてら進捗を聞いて、的確なアドバイスをくださいました。このような **Yanagawa** 先生とラボメンバーの協力もあり、留学中の研究成果で、筆頭著書1報を含む計3報の論文を提出することができました。日本でも学際領域研究というキーワードが叫ばれて久しいですが、アメリカでは研究室レベルでそれぞれの研究分野で挑戦的なテーマが平行して遂行され、それらが有機的に連携している様を目の当たりにしました。また、**Yanagawa** 先生のラボ運営の姿勢からは、専門分野のみならず国や言葉が違う研究者同士をまとめるために、コミュニケーションを密に取ることの重要性を学びました。私自身、学際領域研究を進めている立場として、欧米のラボのスピード感を肌で感じられたのは、研究者人生の糧になりました。

同じ研究棟内には、十程度のラボがありました。ランチタイムになると、研究棟内のラボの研究者らが共有のミーティングルームや外のベンチに弁当を持って集まります。様々な国からやってきた研究者やテクニシャンが集まるランチタイムの話題は、それぞれの国の食や歴史、宗教などの文化に関するものが主です。非常に驚かされたのは、彼らが日本のことをよく知っていたことです。アメリカではケーブルテレビ網が発達していて、日本のドラマやアニメ、ドキュメンタリーなどに触れる機会が多いようです。日本食ツウの研究者がいれば、アイドルオタクのテクニシャンもいましたし、柔道や合気道など、武道を習っている研究者たちもおり、海外に住んで改めて日本文化の素晴らしさを認識しました。英語の語学力習得も今回のアメリカ留学の裏テーマでしたが、周りの人たちがお国なまりの英語で堂々とコミュニケーションをとっているのを見て、私も「日本人のカタカナ英語で何が悪い！通じればいいのさ」というマインドになってしまったのは、英語を学習する身としてはマイナスだったかもしれません。私の場合、日本のことについて質問された時に、知らずに答えられないことがよくありましたので、これから留学する予定がある方は、英語はもちろんですが、日本の文化や歴史なども復習しておくことをおすすめします。

最後にロサンゼルスでの生活について簡単にご紹介します。ロサンゼルスは1年間を通じて温暖で雨量が少なく、非常に過ごしやすい気候です。日系アメリカ人や日本人が多く住んでいるため、日系スーパーが点在し、日本で購入するよりはやや割高ですが日本の食材を簡単に入手できます。ダウンタウンにはリトルトーキョー、**UCLA** の近くにはリトルオオサカと呼ばれる日系レストランが建ち並ぶエリアもあり、日本国内と遜色ない（時にはより上質な）日本食にありつくことができます。ロサンゼルスでは、日本のように公共交通手段があまり発達していないため、自動車が必需品です。ただし、自動車さえあれば、フリーウェイを利用して、数多の観光スポットにアクセスすることができます。私のおすすめスポットは、

グリフィス天文台です。ロサンゼルスを一望することのできる絶景ポイントです。研究に行き詰まった時は夜にここに行き、心をリフレッシュさせたものです。ちなみにロサンゼルスではここ数年、アパートの家賃がどんどん上昇しているそうです。実際、私はラボメンバーが以前住んでいたアパートを借りましたが、家賃がこの5年間で1.5倍に跳ね上がっていました。2028年のオリンピック開催も決まり、今後ますます家賃は上がっていきそうです。しかし、ロサンゼルスの住みやすさを考えれば、納得できます。

私が渡米する直前に、ロサンゼルスを舞台にしたミュージカル映画「La La Land」がアカデミー賞の各部門を総なめして話題になっていました。それまでロサンゼルスに行ったことがなかった私は、イメージを膨らますために、渡米する機上で初めてこの映画を見ました。その時の私にとって、この映画は単なるラブ・ロマンスでした。ロサンゼルスで生まれ育った Yanagawa 先生の娘さんから教えてもらったのですが、「La La Land」とはロサンゼルスのニックネームであり、かつ「現実から遊離した状態」を意味するそうです。確かに、日本での生活に比べ、自らの興味ある実験だけに集中できる充実した研究生活を送ることができた今回の留学は、私にとってまさに「La La Land」でした。それが海外だったからか、あるいはロサンゼルスだったからなのかは定かではありませんが、いずれにせよ、公私ともに日本ではできない大変貴重な体験をさせていただくことができました。一年間の留學生活を終えて、帰国する機上で改めて「La La Land」を鑑賞した時、行きの機上で見た時のそれとは全く異なる感情を抱きつつ、この留学で得た経験を生かして今後ますます研究に邁進しようと誓ったのでした。



Yanagawa ラボのメンバー（右から3番目が Yanagawa 教授、左端が筆者）

謝辞

本稿を執筆する機会を与えてくださった産業技術総合研究所 藤田聡史先生、留学の機会を与えてくださった東海大学の山田清志学長はじめ工学部機械工学科およびマイクロ・ナノ研究開発センターの先生方やスタッフに感謝申し上げます。また、1年間という短い期間にもかかわらず、ラボの一員として研究室に受け入れてくださった Yanagawa 教授と、単身留学で心細い私を公私に渡ってサポートしてくれたラボメンバーにこの場を借りて御礼申し上げます。

木村 啓志 (きむら ひろし)

東海大学 工学部機械工学科／マイクロ・ナノ研究開発センター
准教授

2007年9月 東京大学大学院 工学系研究科
博士課程修了 博士(工学)

2007年10月 東京大学生産技術研究所 博士研究員

2009年4月 東京大学生産技術研究所 特任助教

2012年4月 東海大学 工学部機械工学科 専任講師

2015年4月 現職



◆ 研究会・国際会議から ◆

Biosensors 2018

産業技術総合研究所 健康工学研究部門
生体ナノ計測研究グループ 研究グループ長
山村 昌平

「Biosensors」は世界各地で2年に1度開催されてるElsevierが主催する国際学会であります。開催地は、アメリカ、欧州、アジア・オセアニア地域にて持ち回りで順番に開催され、今回で28回目となるBiosensors 2018は、米国フロリダ州のマイアミにおいて2018年6月12日（火）から15日（金）までの計4日間開催されました。

マイアミはご存知の通り、米国東海岸のフロリダ半島の南端に位置し、米国内のみならず世界的なリゾート地です。学会開催時の気候は、気温が30度以上あり、湿度も高く時折雨も強く降っていました。丁度日本が梅雨の時期にさらに暑い場所に来たこともあり、良く言えば夏を先取りした感じでした。マイアミから車で3、4時間のところには、キー諸島があり、ヘミングウェイがいたことでも有名な最南端のキーウェスト島があります。カリブ海を挟んでその直ぐ先はキューバです。その他にも車で1時間位のところに、米国内最大の湿地帯で野生のワニやマナティ等が生息する世界遺産のエバーグレイズ国立公園もあります。訪れる機会があれば時間を取って足を伸ばしたいところです。学会場は、マイアミビーチから車で15分程度のところのダウンタウンにあるHyatt Regency Miamiホテルの会議場であり、基調講演（6件）、口頭発表（192件）およびポスター発表（550件）の全てが同会場で行われました。今回の学会参加者は総勢938名であり、そのうち米国からの参加者が最も多く約230名であり、次いで中国、韓国、日本が順に多い参加人数でした。国内からは70名程度参加しており、発表会場での様子からも例年よりもやや多いように思われました。



学会場の外観

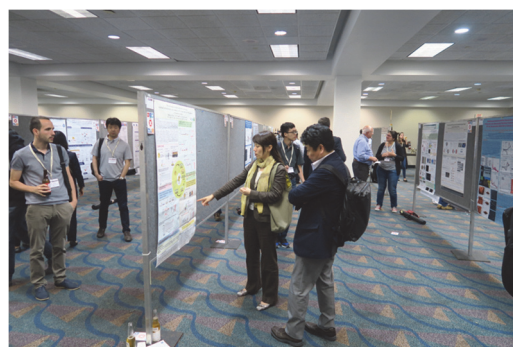


学会場周辺の夜景

学会初日の12日は、プレ会議としてサマースクールと称した講演会があり、紙ベースのバイオセンサーすなわちイムノクロマトのような簡易で操作性が高いセンサーを学生や若手研究者に紹介するセッションが開催され、最後に歓迎レセプションが行われました。翌日の13日から本大会が正式に開催され、本学会の会長である Anthony P. F. Turner教授 (Linköping University, Sweden) から開会の挨拶がありました。引き続いて基調講演が2件行われ、13日から15日の3日間で計6件の発表がありました。基調講演は、実用化されている小型の電極やマイクロ流路などを用いたウェアラブルセンサー等のPoint-of-care testing (POCT)やロボティクス研究といった実用性の高い研究開発が、最近の動向も交えて紹介されていました。口頭発表も基調講演に引き続いて行われ、4つの講演会場に分けて、1日12セッションに分かれて終日講演がありました。それと同時に、ポスター発表も13日から15日の3日間で3つのパートに分かれてポスター&展示会場で行われました。いずれの発表も最終日の15日まで行われ、最後に授賞式 (Biosensors & Bioelectronics Award、Poster Awards) がありました。



メイン会場での様子



ポスター会場での様子

Biosensors 国際学会が対象とする研究分野は、その名の通りバイオセンサー関連研究が多く発表されていますが、センサー分野全体も包括する分析化学分野全般とそれに付随する技術に関する研究などにも及んでおり、幅広く多岐に渡ります。今回の研究トピックスを分類すると15分野に分かれており、バイオセンサー分野では歴史が長い電気化学センサーから、DNA、酵素、免疫学的センサー、組織や細胞ベースのアッセイ系、マイクロ・ナノデバイス、近年流行りのウェアラブルやインプラント型のセンサーまで幅広く発表されていました。測定対象も、遺伝子、タンパク質、細胞、組織、個体まで各階層に及んでいます。他の研究分野もそうなのかも知れませんが、昨今言われているAIやIoTの流行に伴って、ウェアラブルやインプラント型のセンサーの研究発表が増えているように思われます。測定対象としては、糖尿病のマーカでもあるグルコースが相変わらず多く報告されており、それを汗、唾液、尿などでより簡易に非侵襲的にリアルタイムモニタリングすることを目指しています。その他にも、乳酸やpHなども併せて測定するマルチ計測も報告があり、今後小型化、高感度化などの技術開発が着実に進

み、将来これまで検出不能であった測定対象の検出などが可能になれば、様々な分野において有用なものになると期待されます。

懇親会は、学会3日目の夕方にバスで15分程度移動し、マイアミビーチのNikki Beachで開催されました。ビーチに隣接したオープンテラスで開放的な雰囲気を堪能しました（本来ならもっとラフな格好で綺麗なビーチで丸一日ゆっくり過ごせたらと思いつつ）。その他ファイヤードンスなどの余興もありお酒を片手に色々な先生方々と談笑させて頂きました。また別日にはありますが、本国際学会で恒例？の日本人同士の懇親会にも参加させて頂き、新たに交流も深められたことも良かったです。



懇親会場に隣接のマイアミビーチ



懇親会場での様子

Biosensors国際学会は、バイオセンサー関連研究を進める研究者はもちろん、ものを測るという大きな括りでは分析化学技術、計測技術および周辺技術の機器開発や固定化技術など多岐に渡るので、少しでも研究分野に繋がりがあれば、国内外の研究者との交流、連携を図るには良い場所かと思えます。また2年後の次回は、韓国のプサンで開催予定ということで近場ということもあり、少しでもご興味ある方はお気軽に参加をご検討されるのも良いかと存じます。

◆ 第12回バイオ関連化学シンポジウムのご案内 ◆

- 主催** 日本化学会生体関連化学部会 日本化学会バイオテクノロジー部会
共催 日本化学会
会期 9月9日（日）～11日（火）
会場 大阪大学吹田キャンパス工学研究科共同講義棟 [交通] 阪急千里線
「北千里」駅徒歩15分, 地下鉄御堂筋線「千里中央」駅より阪急バス
「阪大本部前」徒歩5分, JR京都線「茨木」駅より近鉄バス「阪大本部
前」徒歩5分、大阪モノレール「阪大病院前」駅徒歩15分（詳細：
<http://www.eng.osaka-u.ac.jp/ja/access.html>）
- 発表申込締切** 6月8日（金）
予稿原稿締切 7月20日（金）
参加登録締切 7月20日（金）
討論主題 ペプチド・タンパク・酵素, 分子認識・超分子・モデル系, 遺伝子関
連などが関連する幅広いバイオ関連化学
- 発表形式** 口頭発表・ポスター発表
申込分類 1) 分子認識・超分子・モデル系, 2) ペプチド・蛋白・酵素, 3) 核
酸関連, 4) 糖・脂質, 5) メディカルバイオ, 6) 環境バイオ, 7) 分
析・計測・センサー・デバイス
- ポスター発表** 原則, 1日目および2日目
口頭発表 全日で15分発表, 5分質疑（*口頭発表は原則として1研究室1件ま
で。ただし, 申込みは2件まで可）
- 発表申込方法** 下記シンポジウムHPから
参加登録費 [事前] 部会員：一般5,000円, 学生3,000円, 非部会員：一般7,000
円, 学生4,000円 [7月20日（金）以降～当日] 部会員：一般7,000
円, 学生5,000円, 非部会員：一般9,000円, 学生6,000円
- 懇親会** 9月10日（月）, 大阪大学吹田キャンパス・ポプラ通り福利会館2階レ
ストラン「クルール」にて開催。会費：一般事前申込み4,000円, 一般
当日申込み6,000円
- 参加登録方法** 下記シンポジウムHPから
問い合わせ先 〒565-0871大阪府吹田市山田丘2-1, P2棟, 民谷研究室内 第12回バイ
オ関連化学シンポジウム事務局、電話（06）6879-4087/FAX（06）
6879-7840、E-mail: bio12office@ap.eng.osaka-u.ac.jp、
URL: <http://jointsympo.csj.jp/>

◆編集後記◆

年に2回の発刊を行っているバイオテクノロジー部会ニュースレターですが、今回も先生方からの渾身の原稿を頂き、無事8月の発行にこぎつける事ができました。本年は例外的な暑さが続いておりますが、夏の最後、9月9日からバイオ部会で最も大きな行事である「第12回バイオ関連化学シンポジウム」が、大阪大学吹田キャンパスにおいて、開催される運びとなっております。暑さに負けず、皆様のホットな研究成果の発表の場になることを期待しております。




**第12回
バイオ関連化学シンポジウム**

—第33回生体機能関連化学シンポジウム, 第21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、大阪大学大学院工学研究科

会期 2018年9月9日(日)~11日(火)
会場 大阪大学吹田キャンパス

発表形式 口頭発表・ポスター発表
討論主題 ペプチド・タンパク・酵素、分子認識・超分子・モデル系、遺伝子関連などが関連する幅広いバイオ関連化学
発表申込方法 右記シンポジウムHPから



招待講演
河田聡(阪大名誉教授)
「なぜいまランダム散乱顕微鏡なのか:現状と未来」

関谷毅(阪大産研教授)
「フレキシブルデバイスの脳神経分野への展開」

発表申込締切 6月8日(金)
予稿原稿締切 7月20日(金)
参加登録予約申込締切 7月20日(金)

問い合わせ先:
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 大阪大学大学院工学研究科 民谷研究室内
第12回バイオ関連化学シンポジウム事務局, TEL(06)-6879-4087/FAX (06)-6879-7840
E-mail: bio12office@ap.eng.osaka-u.ac.jp, URL: <http://jointsympo.csj.jp/>

NEWS LETTER Vol. 22, No.1 2018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