

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. 1 (2023. 08. 01)

◆ 巻頭言 .....	1
	浜地 格 (京都大学)
◆ 先端研究ウォッチング .....	3
	川野 竜司 (東京農工大学)
◆ 若手研究者からのメッセージ .....	11
	① 加藤 遼 (徳島大学)
	② 猪瀬 朋子 (京都大学)
◆ バイオベンチャー探訪 .....	23
	① 小山内 崇 (明治大学 /
	(株)シアノロジー)
	② 鎌田 宏幸 (ジェリクル(株))
◆ 海外の研究室から .....	33
	岩本 典子 ((株)島津製作所)
◆ バイオ関連化学シンポジウムのご案内 .....	37
◆ 編集後記 .....	39
	吉野 知子 (東京農工大学)

◆ 巻頭言 ◆

(不都合かもしれない) 現実を直視して未来へ

2023年になって本格的にコロナとの共存が始まり、国境を越えた人の往来が復活した。私が住んでいる京都ではすでにコロナ前のような over-tourism の弊害が出始めているらしい。大学では on site 講義が再開され、研究室での研究活動や報告会や議論もソーシャル distance を意識する必要がなくなった。国内外での国際会議も on site か hybrid が標準となり、face-to-face の Discussion や交流の素晴らしさ、学生教育に対する意義を再認識されている部会員も多いことだろう。

私個人は今年 2 回目の海外での国際会議でイスラエル (Weizmann 研究所での ABPP(Activity-Based Protein Profiling) meeting) に呼ばれて講演したところである。ここでの懇親会で聞いたところによると、ABPP meeting は、20 世紀末からの質量分析 (MS) 機器の革新の流れの中で、化学的視点からの MS chemical proteomics の重要性を感じた欧米の研究者が、ネットワーク形成を意図して 20 年くらい前に始めた小さな会合に端を発するらしい。ABPP の提唱者である米国スクリプス研究所の Ben Cravatt 教授が昨年 Wolf 賞を受賞したことから明らかなように、ABPP はケミカルバイオロジーの大きな柱の一つと認識されるまでに広がり、彼らに先見の明があったことが実証される形となった。今回初めて参加して驚いたのは、当初は基盤技術・研究の色合いが強かったこの分野から、Cravatt や UC Berkely の D. Nomura 教授、Stanford の M. Bogoyo 教授など、何人もの研究者がその成果を基にベンチャー企業を立ち上げ、covalent inhibitor を中心とした創薬研究を大きく展開していることである。日本の大学に身を置く自分からすると、知財管理や人材収集に関する大学からの systematic な支援が羨ましく感じられた。実際に、彼らをはじめ、世界レベルの大手製薬企業 GSK とともに大学内に研究所を設立した Ed Tate 教授 (Imperial College of London) の講演なども、基礎研究としてのクオリティーの高さとともに、創薬への展望も見通した素晴らしいものであった。残念ながら日本からの参加者は私 1 人であり、ABPP に関係するケミカルバイオロジー研究を進めている日本人研究者は驚くほど少ないのが現実である。ただ、このような状況は ABPP だけに限らないのではないか。我が国が伝統的に強かった分野の研究者層はそれなりに確保されている一方で、複数の分野がまたがって進む (あるいは新たに現れる) 境界領域への日本の適応は、かなり厳しい。特に、若手研究者の man power 不足は深刻で、世界の研究潮流の中で、独自の発想や存在感を発揮できない状況に追い込まれつつある危惧を感じるレベルである。

イスラエルは、その政治姿勢や行動に賛否はあるであろうが、世界の中で現実を直視したたかな対応を繰り返し、バイオテクノロジーなどの科学技術においても先駆的な業績で

知られた国である。ポストコロナ下でも、Weizmann 研究所には世界中から優秀な研究者が集い、国際性豊かな若者が最先端教育を受けて世界へ散らばっていく。2 回目のイスラエル訪問で、空港やエルサレムの丘で銃を持った徴兵制の若者を見ながら、また砂漠のオアシスのような研究所の中の加速器実験棟を目にしながら、あらゆる面で自発的な改革が遅れている日本のことを想ってしまう。アメリカと power game で対抗できる大国が誕生し、15-20 年後にはもう一つ大国が加わる現実的な将来を踏まえると、決して大きくない国であることを自覚せざるを得ない我々も、様々な分野で真に独自の戦略を構築する必要に迫られていると感じるのは、私だけではないであろう。バイオテクノロジーもケミカルバイオロジーも、世界レベルで存在感を発揮できる素晴らしい研究を続けるために必要なものは何か？ベテランの世代から博士課程学生諸君まで、様々な立場から色々な壁を超えた真摯な議論や交流が望まれる。それによって課題が浮き彫りになり、世代を超えて想いが共有されうる。Networking/bonding は、コロナ禍でその重要性が再認識された言葉である。文科省や大学執行部などに責任を押し付けず、また昔は良かった・頑張っていたという懐古趣味に陥ることなく、真摯に（不都合かもしれない）現実を直視しつつ、かつ将来の夢を現実的な詳細として語り、時には古き良き伝統を刷新・超越するくらいの気概を持って、自らを update する覚悟が問われていそうである。

気が付いたら、生成 AI の動向に受け身にしか対応できないように、国産コロナワクチンを迅速に産み出せなかったように、基礎から応用（その区分がもはや時代遅れか）研究まで、世界と戦える環境や仕組みを次の世代へ引き継げない、不都合な将来が生まれようとしていないか。幸いにも、1 細胞解析の独自技術を基盤としたバイテクベンチャーやバイオ技術の SDGs 環境展開など、学の枠組みを超えた新しい取り組みも見られるし、本部会の研究活動に対する期待は大きい。おそらく鍵は、アメリカや中国とは異なる独自戦略の構築と、若い力を中心とした、旧来の枠組みや壁を越える柔軟でしたたかな不断の取り組みであろう。皮肉にも複数の宗教の聖地が重なり合って 2000 年の厳しい歴史を刻んできた「嘆きの壁」を目の前にしながら、砂漠の暑さの中で全く異なる二つの将来を白昼夢として見たような気がした。

2023 年 7 月 京都大学工学研究科 浜地 格  
(バイオテクノロジー部会 元部会長)

## ◆ 先端研究ウォッチング ◆

### マイクロ流体デバイスを用いた細胞サイズリポソームの作製手法

東京農工大学大学院生命工学科  
鈴木春音、高木里菜、吉家爵、川野竜司

#### はじめに

脂質二分子膜小胞である「リポソーム」の中でも細胞サイズのもの、細胞と同じように多様な物質やシステムを内包できることから、人工細胞・分子ロボット分野において生体分子システムを模倣・統合するためのコンパートメントとして注目されている<sup>[1,2,3]</sup>。これら生体分子システムの働きを定量的に解析し、機能のばらつきを抑えるためには、システムを内包するコンパートメントのサイズ均一性や膜の多重性の制御が求められる。従来広く用いられてきたリポソーム作製法では、リポソームのサイズを制御しながら均一に作製することが困難であった。本稿では、均一サイズリポソームを大量に作製する工学的手法、特にマイクロ流体デバイスを利用する方法に関し、近年の進展について紹介したい。

#### 細胞サイズリポソーム作製の従来法

1960年代に初めてリン脂質二分子膜をもった人工細胞膜小胞のリポソーム調整法である薄膜膨潤法が提案された<sup>[4]</sup>。現在まで細胞サイズリポソームの調整には一般的に静置水和法が広く用いられているが、2003年には静置水和法の課題である電解質溶液中での調整や内外液組成の変更が可能な界面通過法が提案されている<sup>[5]</sup>。静置水和法では、はじめにクロロホルムに溶解したリン脂質をナスフラスコなどのガラス容器に入れ、窒素ガス等を用いてクロロホルムを蒸発させ、ガラス表面に脂質フィルムを形成する<sup>[6]</sup>。次に水溶液を加え、脂質フィルムを一定時間静置し水和・膨潤させることで細胞サイズリポソームを作製する(図 1a)。この方法では、一度に大量のリポソームを作製することが可能だが、マルチラメラ(多重膜)リポソームができてしまうことや、内外の溶液組成を変更することが困難であるという課題がある。一方、界面通過法では、ミネラルオイル等のオイルにリン脂質を溶解し、水溶液を加え混合することで脂質単分子層に覆われた細胞サイズの W/O 液滴(water-in-oil)を調製する(図 1b)<sup>[6]</sup>。次に W/O 液滴を遠心処理により、水/油界面に並ぶ脂質単分子膜を通過させることでリポソームを作製する<sup>[2]</sup>。この方法ではリポソーム内外で異なる溶液組成を持つユニラメラ(単一膜)リポソームを作製することが可能である。また、リン脂質組成が非対称膜のリポソームを作製することもできる<sup>[3]</sup>。これらの方法で作製するリポソームのサイズはおおよそ 5~100  $\mu\text{m}$  程度になるが、どちらの方法もサイズ制御や均一サイズのリポソームの作製が

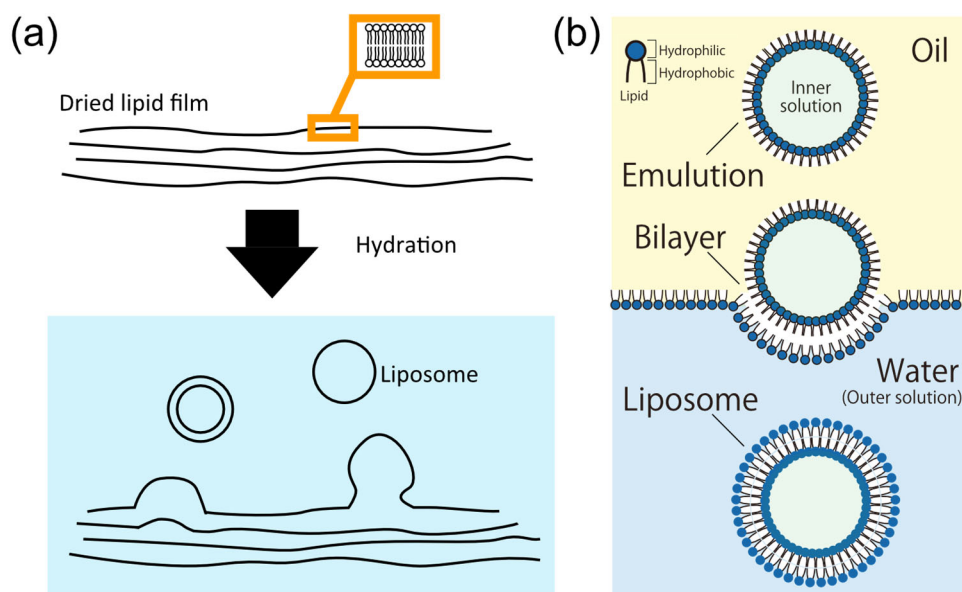


図1 (a)静置水和法によるリポソームの作製 (b)界面通過法によるリポソームの作製

困難、またサンプルをリポソームに封入する場合大量のサンプルが必要という課題が残る。

#### マイクロ流体デバイスによるリポソームの作製

マイクロ流体デバイスを利用することで、リポソームの作製をセンチメートルスケールのチップ上で行うことができ、また少量の試薬でリポソームを調整可能である。マイクロ流路で均一サイズのリポソームを作製する場合、まずは均一サイズの W/O 液滴をあらかじめ調整することが一般的である。均一 W/O 液滴の作製法として T-junction 流路により水相をオイルにより 2 次元的にせん断する方法<sup>[7]</sup> (図 2a)、水相を 3 次元的にせん断する Flow-Focusing 法<sup>[8, 9]</sup> (図 2b)、遠心力により均一水滴を作製する Droplet-shooting 法<sup>[10, 11]</sup> (図 2c) などが報告されている。これらの技術を用いることで均一サイズの W/O 液滴が生成され、その後、界面通過法により W/O 界面を通過してリポソームの形成が可能である。しかし、この方法では均一サイズの W/O 液滴を用いているにもかかわらず、形成したリポソームの均一性が低下することが知られている<sup>[8]</sup>。そこで、Ota et al.の報告<sup>[12]</sup>では T-junction 流路を利用した別の方法で均一サイズリポソームの作製を試みた (図 2d)。この方法は、二つの水溶液の間にリン脂質を含むオイルフィルムを形成する。一方の側から溶液を導入することで、フィルムはシャボン玉のように膨張し、脂質二分子膜が形成される。二分子膜の先端部分が連続的な流体の流れによって切り取られ、リポソームが形成される。ただし、この手法では流量の厳密な制御が必要であり、またチャンバー内の溶液量が限られているため、効率的かつ連続的にリポソームを作製することに課題が残った。

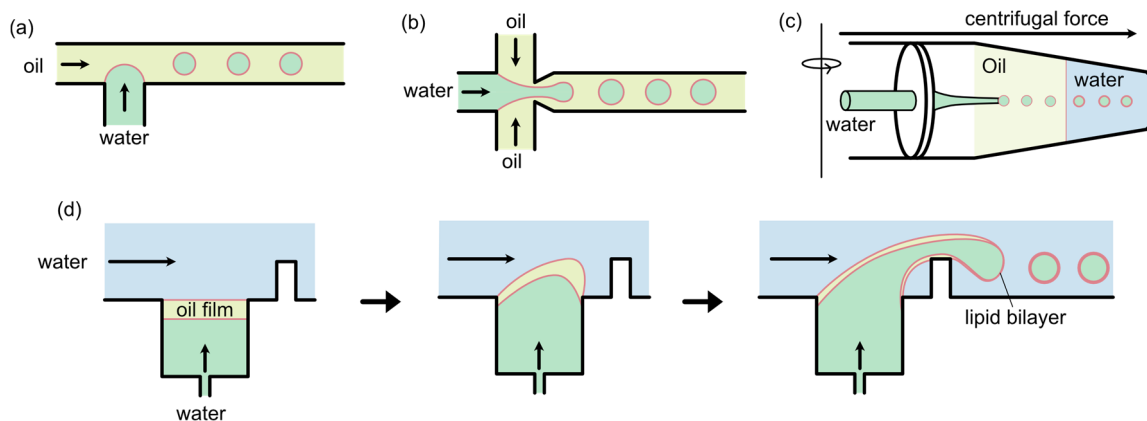


図 2 均一な W/O 液滴/リポソーム形成技術 (a) T-junction (b) Flow-Focusing 法 (c) Droplet-shooting 法 (d) Sadao Ota et al.法

### Dewetting 現象を利用したマイクロ流体デバイスによるリポソームの作製

2000 年代の終わりから、マイクロ流体デバイスを用いたこれまでとは異なるリポソーム作製方法が提案された<sup>[13, 14, 15]</sup>。これまで W/O 液滴からリポソームを作製する戦略が基本であったが、本手法ではまずマイクロ流体デバイスで W/O/W 液滴を作製し、その後 dewetting と呼ばれる現象によって自発的に W/O/W 液滴から余剰オイルを弾き出すことでリポソームを形成させる (図 3a)。dewetting 現象とは、外水相/オイル相およびオイル相/内水相の界面張力の作用によってオイル相が液滴から脱濡れ (dewetting) する現象である。

これまで W/O/W 液滴の作製に関しても、W/O 液滴作製と同様に複数のマイクロ流体デバイスが報告されている。2008 年にガラスキャピラリデバイスによる作製手法が報告された (図 3b)<sup>[13, 16]</sup>。本デバイスは、専門的な知識・設備を要するフォトリソグラフィ等の操作を必要とせず、簡易的なガラス加工により作製可能である。しかし W/O/W 液滴から dewetting を起こすためにトルエンやクロロホルムといった人体に有害な有機溶媒が必要であり、医療応用などに課題が残る。マイクロ流体研究で一般的に利用される PDMS (polydimethylpolysiloxane) デバイスでも W/O/W 液滴から dewetting によりリポソームを作る方法が報告されていたが<sup>[17]</sup>、dewetting 過程に時間を要しリポソーム形成までに 15 時間以上待つ必要があった。2016 年、PDMS を用いた Flow-Focusing 法により作製した W/O/W 液滴から、dewetting 現象を用いてリポソームを数分以内に作製する手法が報告された (図 3c)<sup>[14]</sup>。しかし、この方法ではマイクロ流路内の一部を親水性に表面処理する必要があり煩雑な作製手順を必要とした<sup>[18, 19]</sup>。2022 年に PDMS 製のマイクロ流体デバイスによる表面処理が不要なリポソーム作製法が報告された。この方法ではまず Flow-Focusing 法で W/O 液滴を作製し、その後流路内で W/O 界面を通過させることで W/O/W 液滴を作製し、さらに dewetting させることでリポソームを作製する (図 3d)<sup>[15]</sup>。

Dewetting を用いる手法では、溶液の粘性や界面張力等の物性によってデバイス内で W/O/W 液滴を作製することが困難、また dewetting 現象が起きないことがあるため、作製で

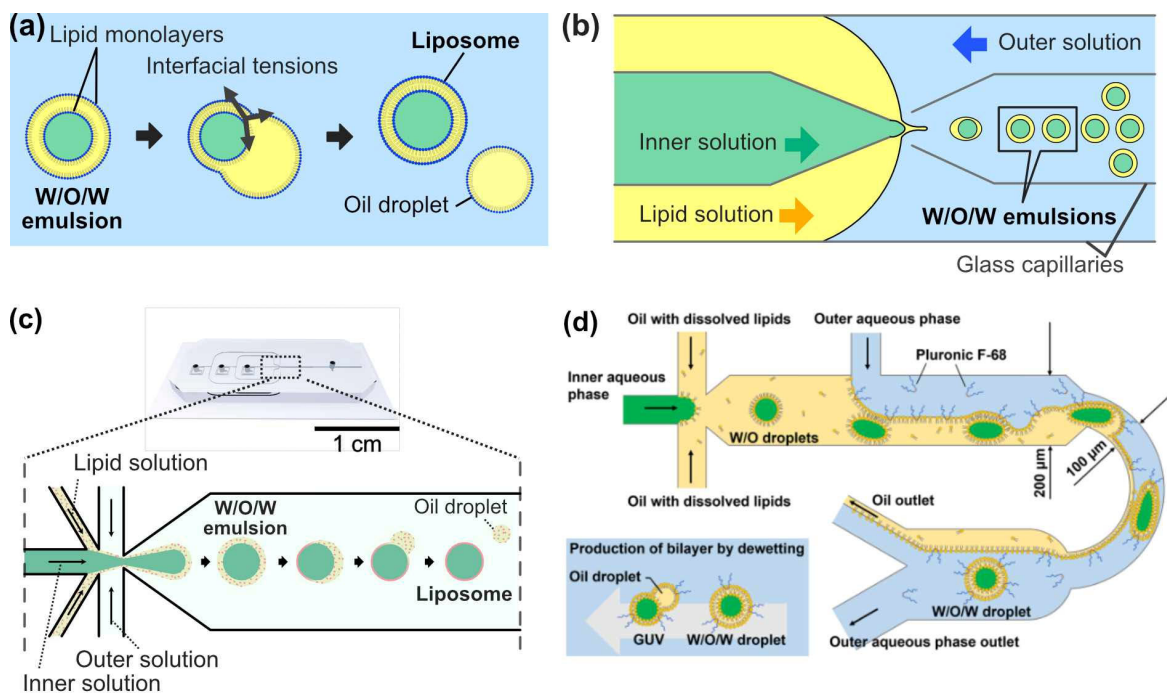


図 3 (a) Dewetting 現象の図 (b) ガラスキャピラリマイクロ流体デバイスによる W/O/W 液滴の作製 (c) PDMS マイクロ流体デバイスによるリポソームの作製 (d) 表面処理を必要としない PDMS マイクロ流体デバイスのデザイン (文献[15]より引用)

きるリポソームの組成に制限があることが課題である。近年、界面活性剤フリーで dewetting を起こすオイル相の組成<sup>[20]</sup>や、浸透圧によるオイル相除去の促進<sup>[21]</sup>が報告されており、今後の発展により多様な組成でリポソームを作製できるようになることが期待される。

### 今後の展望：分子ロボットへの応用

以上のように、約 20 年の間マイクロ流体技術を用いてサイズや内部構造を制御しながら細胞サイズリポソームを作製する手法の最適解が模索されてきた。サイズや膜の多重性の制御が不可能という従来法の課題に対して工学的にアプローチしたマイクロ流体デバイスを用いる手法は、リポソームのサイズ制御は可能にしたものの、作製の成功率や脂質・溶液組成の自由度に課題を残している。また、マイクロ流体デバイスは作製のために高度な知識・設備を要することがあり従来法に比べて導入のハードルが高い。しかし近年の報告により、作製成功率の改善やより自由な溶液組成が使用可能になることが期待されている。本稿で紹介したマイクロ流体デバイスのうち、ガラスキャピラリを用いて作製されるものはプラズマエッチング装置などの大掛かりな装置は不要である。

最後に著者らのグループでの取り組みを紹介したい。本稿で述べた手法のうち、マイクロ流体デバイスと dewetting により作製されたリポソームを使用し、リポソーム型分子ロボッ



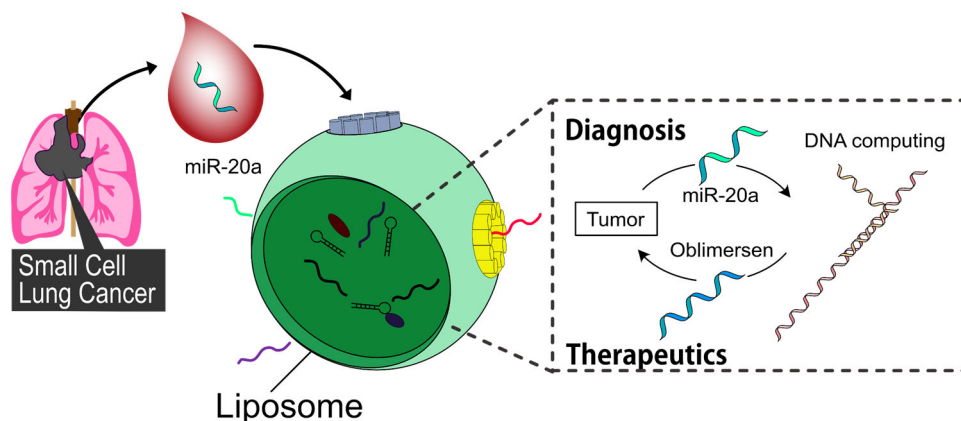


図 4 DNA コンピュータによりがんの診断・治療を行う分子ロボットの図

トを実現することを目指している。分子ロボットは、細胞サイズの自律的に仕事を行い、センサー、情報処理、アクチュエータの 3 要素を持つ<sup>[22, 23]</sup>。具体的には、リポソームの膜に人工輸送体<sup>[24, 25]</sup>を搭載し、内側に DNA 分子により情報処理が可能な DNA コンピュータ<sup>[26]</sup>を内包することで、がんのバイオマーカーを自律的に検出しその治療薬を自動で合成・放出するロボットの開発を試みている<sup>[27]</sup> (図 4)。将来的に、がんの早期診断や個別化医療の実現に向けて細胞サイズリポソーム内で分子レベルでの情報処理と操作<sup>[28, 29]</sup>を可能としたい。このためにリポソームの膜部分と内水相に個別に分子を導入できるマイクロ流体技術は不可欠であり、この技術を用いた均一サイズの分子ロボットの大量作製を目指している。他にも dewetting を経て作製されたリポソームには、膜が一度破れて中の溶液が吐き出された後に小胞が再構成されるような特殊な性質があることが観察されており、そのメカニズムの解明に取り組んでいる。またマイクロ流体技術を利用して、気相で動作可能な分子ロボットとしての細胞サイズのシャボン玉作製にも取り組んでいる<sup>[30]</sup>。

これまでリポソームは細胞膜と似た構造を持ち生体適合性が高いことから、ナノサイズのもの (ベシクル) が医薬品や化粧品の材料として実用化されてきた。細胞と同程度のサイズであるマイクロサイズのリポソームは、細胞と同様に高度なシステムを複数導入可能になる材料として医学、農学など様々な分野での応用が期待されている<sup>[31, 32, 33]</sup>。細胞サイズリポソームの作製手法は未だ開発途上にあるが、本稿で述べたような工学によるアプローチや化学的なアプローチで作製手法の最適解が見出されることが望まれる。

#### 参考文献

- [1] Murata, S. et al. *New Gener. Comput.* 2013, **31**, 27-45.
- [2] Wesołowska O, Michalak K, Maniewska J, Hendrich AB, *Acta Biochim Pol.* 2009, **56**, 33-9.
- [3] Zahidul Islam. Md et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 15752-15767.
- [4] A.D. Bangham and R.W. Horne, *J. Mol. Biol.*, 1964, **8**, 660.



- [5] Pautot S, Frisken BJ, and Weitz DA., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, **100**, 10718-21.
- [6] Tsumoto K, Matsuo H, Tomita M, and Yoshimura T. *Colloids Surf. B.*, 2009, **68**, 98-105.
- [7] Hu, P. C. and Malmstadt, N., *Biophysical Journal*, 2011, **100**, 169.
- [8] Matosevic, S. and Paegel, B. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 2798–2800.
- [9] Nishimura, K., Suzuki, H., Toyota, T. and Yomo, T., *J. Colloid Interface Sci.*, 2012, **376**, 119-125.
- [10] Abkarian, M., Loiseau, E. and Massiera, G., *Soft Matter*, 2011, **7**, 4610-4614.
- [11] Morita, M., et al., *ChemBioChem.*, 2015, **16**, 2029-2035.
- [12] Ota, S., Yoshizawa, S. and Takeuchi, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **121**, 6655-6659.
- [13] Shum, H. C., Lee, D., Yoon, I., Kodger, T. and Weitz, D. A., *Langmuir.*, 2008, **24**, 7651–7653.
- [14] Deshpande, S., Caspi, Y., Meijering, A. E. C. and Dekker, C., *Nat. Commun.*, 2016, **7**, 10447.
- [15] Ushiyama, R., Koiwai, K. and Suzuki, H., *Sens. Actuators B Chem.*, 2022, **355**, 131281.
- [16] Utada, A. S. *et al.*, *Science*, 2005, **308**, 537–541.
- [17] Teh, S. Y., Khnouf, R., Fan, H. and Lee, A. P., *Biomicrofluidics*, 2011, **5**, 44113–4411312.
- [18] Trantidou, T., Elani, Y., Parsons, E. and Ces, O., *Microsyst Nanoeng*, 2017, **3**, 16091.
- [19] Long, H.P., Lai, C.C. and Chung, C.K., *Surf. and Coat. Techn.*, 2017, **320**, 315-319.
- [20] Yandrapalli, N., Petit, J., Bäumchen, O. and Robinson, T., *Commun. Chem.*, 2021, **4**, 1–10.
- [21] Krafft, D. *et al.*, *Chembiochem*, 2019, **20**, 2604–2608.
- [22] Hagiya, M., Konagaya, A., Kobayashi, S., Saito, H. and Murata, S., *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 1681–1690.
- [23] Shoji, K., and Kawano, R. *Micromachines.*, 2020, **11**, 788.
- [24] Kawano, R. et al., *Chem*, 2017, **2**, 393–403.
- [25] Shimizu, K. *et al.*, *Nat. Nanotechnol.*, 2022, **17**, 67–75.
- [26] Hiratani, M., Ohara, M. and Kawano, R., *Anal. Chem.*, 2017, **89**, 2312–2317.
- [27] Hui, L., et al., *ChemPhysChem.*, 2021, **22**, 1151-1166.
- [28] Suzuki, H., Hayashi, K., and Kawano, R., 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 46 回研究会 要旨集, 15P2-PC-38, 2022.
- [29] M. Komori, K. Komiya, et al., *Anal. Bioanal.*, **411**, 3789–3800, 2019.

- [30] Sato, Y., et al., *Chem. Commun.*, 2019, 55, 9084-9087.
- [31] Takagi, R. and Kawano, R., *Proceedings MicroTAS*, 2022.
- [32] Sato, Y., Hiratsuka, Y., Kawamata, I., Murata, S. and Nomura, S. I. M., *Sci Robot*, 2017, 2
- [33] Castro, J. M., Sugiyama, H. and Toyota, T., *Sci. Rep.*, 2019, 9, 165.
- [34] Shoji, K. and Kawano, R., *Lab Chip*, 2019, 19, 3472–3480.

鈴木 春音 (すずき はるね)

東京農工大学 工学府 生命工学専攻 博士前期課程 2年  
2022年3月 東京農工大学 工学部 生命工学科卒業



高木 里菜 (たかぎ りな)

東京農工大学 工学府 生命工学専攻 博士前期課程 2年  
2022年3月 東京農工大学 工学部 生命工学科卒業



吉 家爵 (Ji Jiajue)

東京農工大学 工学府 生命工学専攻 博士前期課程 2年  
2018年7月 上海電力大学 工学部 機械学科卒業



川野 竜司 (かわの りゅうじ)

東京農工大学 工学研究院 教授

(兼任) 京都大学 客員教授

2005年3月 横浜国立大学大学院 物質工学専攻  
博士課程修了 博士(工学)

2005年4月 横浜国立大学ベンチャービジネスラボラトリー  
中核的機関講師

2006年4月 日本学術振興海外特別研究員  
米国ユタ大学化学科 (Henry. S. White 研究室)

2008年4月 米国ユタ大学化学科 博士研究員

2009年4月 公益財団法人神奈川科学技術アカデミー 常勤研究員 (竹内昌治 研究室)

2014年4月 東京農工大学 工学研究院 テニュアトラック准教授

2019年4月 東京農工大学 工学研究院 准教授

2020年10月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

徳島大学ポスト LED フォトニクス研究所  
次世代光研究部門  
特任助教 加藤 遼

### はじめに

執筆の機会をくださった東京農工大学の吉野知子先生に感謝申し上げます。このレターを読んでいる読者の中に、筆者のことを知っている人はごく僅かであると思う。恐らく、吉野先生と JST ACT-X のメンバーのみかもしれない。筆者は大阪大学の応用物理学専攻出身であり、光学や顕微分光学を専門としており、これまで化学やバイオテクノロジーとの接点は少なかった。しかし、現在は光とバイオの融合研究に興味を持っており、その推進に努めている。本稿では、筆者が有する高感度・高分解能ラマン分光技術について紹介し、化学・バイオテクノロジー分野の読者に少しでも興味を持って頂ければと思う。また、筆者が本稿を執筆するきっかけとなった ACT-X というプログラムについて、また ACT-X 内での相互触発により筆者の研究がどのように発展していったのかを本稿で共有することで、若手研究者やその上長に本プログラムに興味を持って頂くきっかけとなれば幸いである。

### 分子振動情報をナノメートルスケールで分析する

筆者はこれまで、「光」を利用した先端光学顕微鏡の開発とその応用に関する研究に携わってきた。具体的には、従来の光学顕微鏡では得られなかったような高い空間分解能や検出感度を引き出すための技術開発や、これまで観察できなかった物性を観察するための新しい概念に基づく手法の提案を行う工学研究と、材料や生体分子の構造や物性を光と分子の相互作用から明らかにする理学研究に立脚した理工学研究をこれまで展開してきた。特に、分子振動情報や化学構造を分析・可視化するラマン分光をはじめとする顕微分光学と、金属ナノ構造を利用し光をナノメートル領域に局在させるプラズモニクスという概念をキーワードに研究を推進してきた (図 1)。

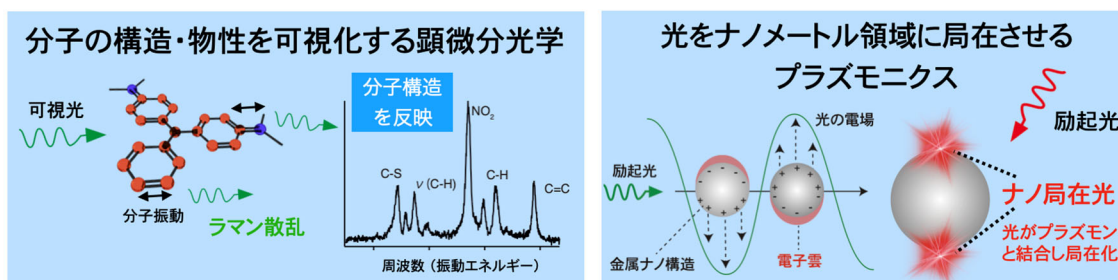


図 1 筆者の研究キーワード (顕微分光学とプラズモニクス)

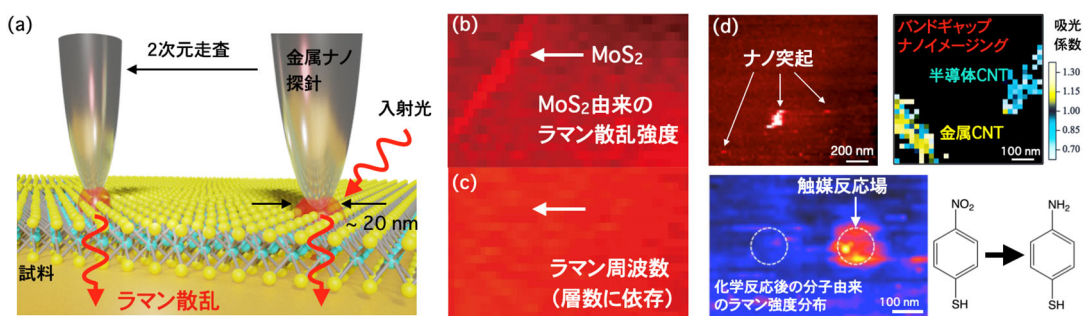
バイオテクノロジー分野では、ラマン分光はある程度認知された技術だと推測する。ラマン分光法は、分子振動情報を反映するラマン散乱光という可視光と分子の相互作用に伴う光学応答の一種を計測することで、試料内の分子の種類や状態の空間分布を可視化する方法である。試料に蛍光分子などを標識することなく、試料内の分子種の同定や分子構造・状態の分析が可能である。そのためこれまでに、生細胞や二次元材料、ポリマー等のバイオテクノロジー研究に関連する観察対象の分析も盛んに行われている。しかし、光学顕微鏡の空間分解能は、光の回折限界という物理的な光の集光限界によって制限される。回折限界はおおよそ光の波長の半分程度、つまり可視光を用いる光学顕微鏡の空間分解能は約 300~400 nm 程度である。バクテリアや細胞内のオルガネラを区別するには十分な分解能であるが、二次元材料などのデバイス材料の表面に形成されるナノメートルサイズの物理構造や欠陥、微生物が生成するナノワイヤーなどのナノサイズの観察対象を分析することは難しい。

この光の物理的な集光限界を打破するための技術として、光と金属ナノ構造の自由電子の相互作用を利用するプラズモニクスがある。ナノメートルサイズの金属構造内の自由電子を光によって集団的に振動させ、その電子雲と光が結合することで、金属ナノ構造の近傍にのみ局在する光を生成することができる。このナノ光源を利用することで、試料の局所領域からの光学応答が検出できる。これにより、例えば、タンパク質やガスなどの小分子からの光学応答（散乱、蛍光等）も検出できるため、高感度の光バイオセンサーなどにも応用されており、バイオテクノロジー分野においても長年精力的に応用されてきた。

筆者は、このプラズモニクスとラマン分光の融合技術である探針増強ラマン分光法(Tip-enhanced Raman Spectroscopy: TERS)を基軸とした研究をこれまで展開してきた。TERS はナノサイズに先鋭化した金属探針の先端にナノ光源を生成することで、ナノ領域からのラマン散乱光を取得できる技術である (図 2(a))。試料ステージもしくは探針を平面上で走査することで、回折限界を超えたナノメートル空間分解能での超解像ラマンイメージングが可能である。筆者らは TERS をナノ材料計測へと応用し、新奇な材料構造・物性の解明を行ってきた。例えば、バイオセンサーなどにも応用される二次元材料  $\text{MoS}_2$  表面に存在するナノサイズのシワ構造や突起構造を TERS により同定することに成功した<sup>[1]</sup>。図 2(b)は、 $\text{MoS}_2$  由来のラマン散乱信号強度の画像である。 $\text{MoS}_2$  表面に線状の構造が観察され、 $\text{MoS}_2$  由来の信号強度が高いことから、これは不純物ではなく  $\text{MoS}_2$  で構成されていることが分かる。ラマン散乱光の周波数情報は分子振動の周波数を反映する。二次元材料の層数が増えると分子振動の周波数が変化することが知られているが、図 2(c)では周波数の変化は見られない。つまりこれらの画像から、この線状の構造はナノメートル領域において  $\text{MoS}_2$  の層同士が相互作用しない間隔で折り畳まれたシワ構造が形成されていることが分かった。同様の解析を行うことで、ナノサイズの突起構造が形成されていることも発見している。このように、試料の局所領域からの分子振動情報を分析することで、ナノ材料の物理構造を同定する計測基盤を確立した。二次元ナノ材料の表面分布する様々な物理構造や不純物は、ナノ材料の基礎物性を改質するだけでなく、応用先である電子デバイスの特性を低下させることが知られている。

そのため、ナノ材料表面に何がどのように分布しているかを可視化することは、二次元材料を利用した電子デバイスの性能向上や新規デバイスの開発に繋がると期待される。

また、材料の光吸収や触媒反応によるラマン散乱強度の変化から、それらに係る物性を定量計測する手法も確立している。例えば、カーボンナノチューブのバンドギャップ<sup>[2]</sup>や分子間相互作用<sup>[3]</sup>、金属ナノ構造の電磁場特性<sup>[4]</sup>、金属界面の触媒反応特性(**under review**)といった、ナノ材料の多様なナノ分子物性を明らかにしてきた (図 2(d))。



**図 2 TERS によるナノ分子構造・物性解析に関する研究の概要。(a) TERS の概要図。(b)、(c)MoS<sub>2</sub> 由来のラマン散乱光の強度と周波数で画像化した MoS<sub>2</sub> 表面 (d) TERS を用いたナノ物性解析例 (二次元材料上のナノサイズの突起構造、カーボンナノチューブ (CNT) のナノ吸光係数イメージング、金属触媒の反応特性の可視化)。**

また、筆者は工学部出身の背景を活かして、新たな顕微鏡技術の開発により新規材料物性の計測も可能にした。ナノラマン分光法の大きな課題は、機械的な装置ドリフトの影響により、短時間・狭い領域の観察に限られることであった。長時間安定した測定を行うためには、入射光の集光位置を常に試料上に固定することと、金属探針を入射光の中心に常に留めておくことが必要である。そこで、入射光の集光位置と金属探針と入射光の相対位置をそれぞれリアルタイムで補正する機構を新たに開発した。開発した手法では、基板からの反射光を 2次元光検出機で検出することで集光位置の変位量を検知し、対物レンズに備え付けた精密ピエゾ機構でフィードバック制御することで、集光位置を常に試料上に固定できる (図 3(a))。金属探針の位置は、レーザーを金属探針付近で高速スキャンして得られる散乱光画像から検出し、探針の中心にレーザーをフィードバック制御することで、常に探針が入射光の中心に配置されるように補正できる (図 3(b))。この 2つの機構を TERS 顕微鏡に導入することで、従来法と比べて 12 倍以上広視野・長時間での超解像ラマンイメージングを実現した。この手法を用いて二硫化タングステン (WS<sub>2</sub>) の超解像ラマンイメージングを行い、材料の応用先である電子デバイスと同規模の面積範囲内 (4,000,000 nm<sup>2</sup> 以上) に存在する様々な種類のナノサイズの欠陥構造を同定することや、従来では発見できなかった二次元ナノ材料の特異な欠陥構造を発見し、その表面占有率 (0.2%) も明らかにした (図 3(c))<sup>[5]</sup>。



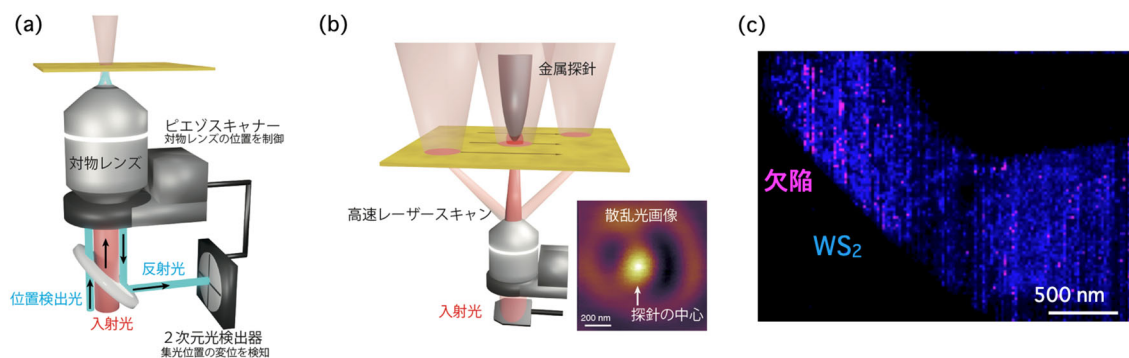


図 3 (a)集光位置のリアルタイム補正機構。反射光から得られた対物レンズの位置ずれ情報を元にピエゾスキャナーにフィードバック信号を送る。(b)探針と入射光の相対位置補正機構。散乱光画像内の輝点から探針の中心位置を検出する。(c) 広視野・長時間・超解像ラマンイメージングによる二次元材料 ( $\text{WS}_2$ ) の表面構造解析。 $\text{WS}_2$  と欠陥それぞれに由来するラマン散乱信号強度で画像化。

## バイオ展開へ向けて

先述の通り、筆者はこれまでナノ材料を観察対象として TERS を利用し、新たな構造や物性の解析に取り組んできた。一方で、近年はこのナノスケールのラマン分光や超解像の顕微赤外分光イメージング技術といった先端分光技術のバイオ応用にも精力的に取り組んでいる。この研究の経緯には、今回執筆の依頼をくださった吉野先生がアドバイザーとして関わる JST の ACT-X という若手研究者向けのネットワーク型研究予算への採択が関係している。筆者は、筑波大学の野村暢彦先生が統括である「環境とバイオテクノロジー」という領域に採択されており、この領域では微生物や植物を対象とした基礎研究から、ナノテクノロジーや生体機能を利用した有用物質生産、生体計測を指向した原子間力顕微鏡やマイクロ流体デバイスなどの技術開発など幅広いスペクトルを持つ学際的な研究が行われている。広範な研究分野もさることながら、同年代とは思えない程の優秀な研究者が集まっており、成果報告会やセミナーで会う度に刺激を受けている。この領域の中で、筆者は TERS のバイオ応用に取り組んでいる。特に、ペプチドやタンパク質などの生体 1 分子をターゲットとして、生体分子が有する様々な機能や物性、例えば、ペプチドの分子認識能力やタンパクの自己組織化、タンパク間の相互作用などを分子振動・化学構造の観点から議論し、その機構に迫っていくことが目標である。実際にペプチドやタンパク 1 分子からのラマン散乱光の取得に成功しているほか、生体 1 分子の微細な揺らぎを観察することにも成功している。この背景には、先述の時間安定性の高い TERS 顕微鏡の開発がある。この他にも領域内の採択者やアドバイザーの方々と多様な共同研究を展開しており、ナノメートルの世界に存在する生体分子の機能を詳細に明らかにしていこうとしている。

また、この環境とバイオテクノロジーという学際的な研究領域に属することで、新たな研究領域やアイデアの創出にも繋がった。元々の観察対象は生体 1 分子やナノメートルサイ

ズの分子複合体などであったが、バクテリアなどの微生物細胞レベルで分子の性質を分析し、その生体機能や生体分子に係る物理現象を解明する研究も現在展開している<sup>[6]</sup>。本稿では詳細を割愛するが、サブマイクロメートルの空間分解能を有する超解像の中赤外分光イメージング技術を新たに開発することで（図4）<sup>[7]</sup>、光合成バクテリアが形成するバイオフィーム内の化学組成を可視化し、そのバイオフィーム形成に関する有意な知見を得ている。また、糸状菌や枯草菌の中赤外分光代謝イメージングによる微生物の環境応答の分析にも取り組んでおり、環境とバイオテクノロジーの発展に振動分光学の観点から貢献する研究を現在推進している。

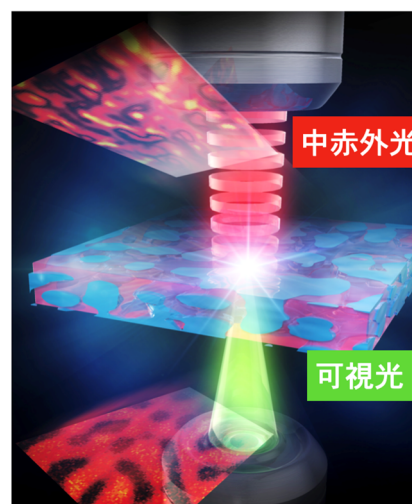


図4 超解像中赤外分光イメージングの概要図

### おわりに

物理、生物、化学などそれぞれの分野の基礎学理の構築が進んできており、現代科学では複数の分野を横断する学際研究がより一層求められていると筆者は考える。異分野融合を実現するためには、研究者ネットワークが乏しい一人の若手研究者ができることは限られており、筆者が所属する「ACT-X 環境とバイオテクノロジー」のような分野横断した研究領域が必要不可欠である。ACT-X は、独創的かつ挑戦的な個人研究を推進するための予算・メンターシステムだけでなく、同世代の尖った研究者と強固なネットワークを形成しながら新たな研究概念や領域を創出するきっかけを提供してくれるため、研究者としての個を確立するための最高のプラットフォームであると筆者は考える。このような領域を立ち上げて頂いたJST、野村先生をはじめとする領域内のメンターの先生方や、何より領域内の新進気鋭の研究者仲間には心より感謝している。今後も材料・生物の構造や物性を、光を基軸とした新技術で明らかにする研究に取り組みたいと考えている。

最後に、本研究は、理化学研究所の田中拓男先生、徳島大学ポスト LED フォトニクス研究所の矢野隆章先生、大阪大学の Prabhat Verma 先生と馬越貴之先生の方で行っており、この場を借りて感謝申し上げます。

### 参考文献

- [1] Ryo Kato, Takayuki Umakoshi, Rhea Thankam Sam, and Prabhat Verma, *Applied Physics Letters*, 2019, **114**, 073105.
- [2] Ryo Kato, Yuika Saito, and Prabhat Verma, “*RSC Advances*, 2016, **6**, 113139-113143.
- [3] Ryo Kato, Shun Igarashi, Takayuki Umakoshi, and Prabhat Verma, *ACS Applied Nano Materials*, 2020, **6**, 6001-6008.

- [4] Ryo Kato, Takayuki Umakoshi, and Prabhat Verma, *J. Phys. Chem. C*, 2021, **125**, 20397–20404.
- [5] Ryo Kato, Toki Moriyama, Takayuki Umakoshi, Taka-aki Yano, and Prabhat Verma, *Science Advances*, 2022, **8**, 28, 1-10.
- [6] Ryo Kato, Taka-aki Yano, and Takuo Tanaka, *Analyst*, 2023, **148**, 1285-1290.
- [7] Ryo Kato, Taka-aki Yano, Takeo Minamikawa, and Takuo Tanaka, *Analytical Sciences*, 2022, **38**, 1497–1503.

加藤 遼 (かとう りょう)

徳島大学 ポストLED フォトニクス研究所 次世代光研究部門  
特任助教

2021年3月 大阪大学大学院工学研究科応用物理学専攻  
博士後期課程修了 博士(工学)

2021年4月 徳島大学ポストLED フォトニクス研究所 特任研究員

2022年6月 現職

2021年6月 -現在 理化学研究所 メタマテリアルグループ 客員研究員

2021年10月 -現在 JST ACT-X 研究者「環境とバイオテクノロジー」



## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

京都大学  
白眉センター/高等研究院 物質・細胞統合システム拠点  
特定准教授 猪瀬 朋子

### はじめに

まずはじめに、このような執筆の機会をいただいた吉野知子先生（東京農工大学）に感謝申し上げます。筆者は、大阪大学理学研究科化学専攻で学位を取得した後、北海道大学の雲林院宏先生のもとで研究室の立ち上げというなかなか経験できない機会に携わせていただくとともに、現在メインで行っている研究テーマに大きく関係するナノワイヤー単一細胞内視鏡技術を学んだ。その後、現在の京都大学にて、ナノワイヤー単一細胞内視鏡法と材料科学を融合させることで、ナノワイヤー単一細胞内視鏡法の新たな展開を目指し研究を進めている。本稿では、現在行っている研究内容を中心に、現在の研究内容に至るまでの経過についても書こうと思う。本稿が少しでも、学生の皆さんを中心に若い研究者の方々の参考になれば幸いである。

### プラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡技術との出会い

筆者は学生時代、合成した磁性分子が2次元表面上に配列する様子を分子レベルで観察するため、走査型顕微鏡 (STM) の測定方法を学んだ。当時筆者が所属していた研究室では STM を用いた研究テーマは走っていないため、当初は STM を自分が学ぶとは予想もしていなかった。研究が進む中で、研究テーマを直接指導していただいていた田中大輔先生（現 関西学院大学教授）から、世界第一線で STM を用いた研究を行っているベルギー KU Leuven の Steven De Feyter 教授を紹介していただき、修士1年生の時に3ヶ月間、共同研究として Steven グループで STM を学ぶ機会を得た。Steven グループは、非常に国際的なグループで、ラボ内でのコミュニケーションは全て英語で行われており、海外経験が初めてだった筆者は非常に感銘を受けたことを今でも覚えている。STM 計測以外にも、異なる価値観や研究メンバーの多様性など、日本の研究室にいただけではなかなか経験できない多くのことを学べた Steven グループでの3ヶ月間の滞在は、私の人生において大きなターニングポイントとなった。それまでは修士課程修了後は就職することを考えていたが、Steven グループでの滞在を機に、もう少し長くアカデミックでしか学べないことを吸収したいと思うようになった筆者は、博士課程への進学を決めた。

その後博士課程修了後の進路を検討していた際、筆者はアカデミックで研究を続けるのであれば、学生時代に学んだ計測技術を活かしながらもアカデミックでしか学ぶことができない新しい技術を学びたいと考えていた。複数の研究室を検討していたが、その中で Steven 教授と同じ KU Leuven 所属の雲林院 宏教授（現 北海道大学/ KU Leuven 教授）のプラズモ

ン現象を示すナノ材料を用いた単一細胞内視鏡技術に興味を持った。プラズモンナノワイヤー単一細胞内視鏡技術は、世界で雲林院先生の元でしか学べない、顕微分光学を基盤とした細胞内物質局所観察技術である。学生時代は全く細胞を扱っていなかった筆者であるが、この技術を学び生命現象を理解するための新たな技術開発に少しでも貢献してみたいと強く思い、雲林院先生が北海道大学に新しく研究室を持つタイミングで雲林院研究室に所属し、研究室の立ち上げを雲林院先生と行いながら、ナノワイヤー技術を学び始めた。

### 細胞に直接さわる顕微技術

ここで細胞に直接さわる顕微技術について、あまり馴染みのない読者もいると思うので記述する。生命現象を理解する上で、生命の最小単位である細胞機能を理解することは重要である。これまでに、細胞を観察し機能を理解するために多くの技術が開発され、生命現象の理解に貢献してきた。細胞観察技術として最も広く用いられている手法の一つは光学顕微鏡である。17世紀にイギリスの Robert Hooke が自作の光学顕微鏡を用いて細胞を発見して以来、光学顕微鏡技術は細胞生物学から医学・薬学分野にわたって、多くの生命現象の理解に貢献してきた。近年では、超解像顕微鏡により、光学顕微鏡が持つ回折限界を超えた分解能で細胞の微細構造や細胞内物質を観察することも可能になっている。

光学顕微鏡の大きな利点は、生きた細胞の様子を細胞に直接触れることなく観察できることである。一方、細胞に直接さわることで、これまでの顕微鏡技術では得ることが難しい細胞内情報を取得する技術も存在する。古典的な方法として、ガラス電極を細胞膜表面に押し当てることで細胞膜表面の電位計測が可能なパッチクランプ法が挙げられる。また、原子間力顕微鏡 (AFM) 計測では、AFM 探針で細胞表面をさわることで細胞の硬さ情報を得ることができる。細胞に直接触れると言っても、これまでは主に細胞膜に触れる技術であったが、近年ではナノニードルを作製することで生きた単一細胞内へ直接アクセスし、細胞機能の理解につながる情報を分子レベルで得るための技術開発も進んでいる。細胞内へと物理的にアクセスするためには、細胞への侵襲性を抑制するために一次元のナノニードルを用いるのが理想的であり、これまでにカーボンナノチューブ<sup>[1]</sup>や、AFM 探針をエッチングしたナノニードル<sup>[2]</sup>を作製することで、実際に生きた単一細胞内へアクセスする顕微技術が報告されている。

ナノニードルを用いて単一細胞内へアクセスする技術は、複数のグループから報告されているが、その中で、ナノニードルと顕微分光法を組み合わせた技術も報告されている。最初の報告は 2012 年になされており、光ファイバー先端に半導体性の SnO<sub>2</sub> ナノワイヤーを取り付けることで、単一細胞内へ光を送り込むことが可能である。この報告では、送り込んだ光を用いた細胞内物質の蛍光検出に成功している<sup>[3]</sup>。蛍光に加えて有用な分光学的手法としてラマン分光法が挙げられる。ラマン分光法は、分子の振動情報を得ることが可能である一方、低感度であることがしばしば問題となる。このようなラマン分光法の低感度問題を克服し、生きた単一細胞内の任意の位置に存在する分子に由来するラマン信号を取得可能な手法が、

雲林院先生らによって報告されたプラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡技術である<sup>4, 5)</sup>。

### プラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡法

プラズモニクスとは、光の伝搬や光の閉じ込めをナノメートルスケールの領域で行う光学技術である。ナノメートルサイズの貴金属構造では、可視光～（近）赤外光と相互作用することで、金属表面の自由電子と光が結合した表面プラズモンポラリトン（surface plasmon polaritons: SPPs）という量子状態が発生する。SPPs を示す貴金属ナノ粒子として、金や銀のナノ粒子が広く用いられている。この表面プラズモンを用いると、ナノメートル領域の光が局在化した箇所に分子が存在する場合、その分子のラマン散乱は強く励起され、感度の良いラマン分光が可能となる。この現象は「表面増強ラマン散乱（SERS）」と呼ばれる。例えば、2 つの近接した貴金属ナノ粒子に光を当てると、粒子間にプラズモンが局在化する。そこでの光強度は、金属粒子が存在しない場合と比較して最大  $10^7$  倍程度増強される。通常のラマン分光では、特に微量にしか存在しない生体物質を検出する際に、感度が非常に低い点がしばしば課題となる。SERS は、この低感度を克服する手段として高感度バイオセンサーへの応用が広く研究されている。

プラズモン現象を示す貴金属ナノ粒子のうち、貴金属ナノワイヤーに着目し、貴金属ナノワイヤーを生きた単一細胞内に差し込むことで細胞内の任意の位置で増強ラマン信号、すなわち細胞内に存在する分子の振動スペクトルの高感度検出することを可能としたのが「プラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡法」である。図 1(a)に単一細胞内視鏡法の概念図を示す。まず、直径 100 nm 以下の貴金属ナノワイヤーを先鋭化したタングステンチップ先端に固定し、これを 4 軸マニピュレーターにセットする。貴金属ナノワイヤーとタングステンチップの接触部位はエポキシ樹脂で固定化している。図 1(a)に示すように、斜め上から細胞

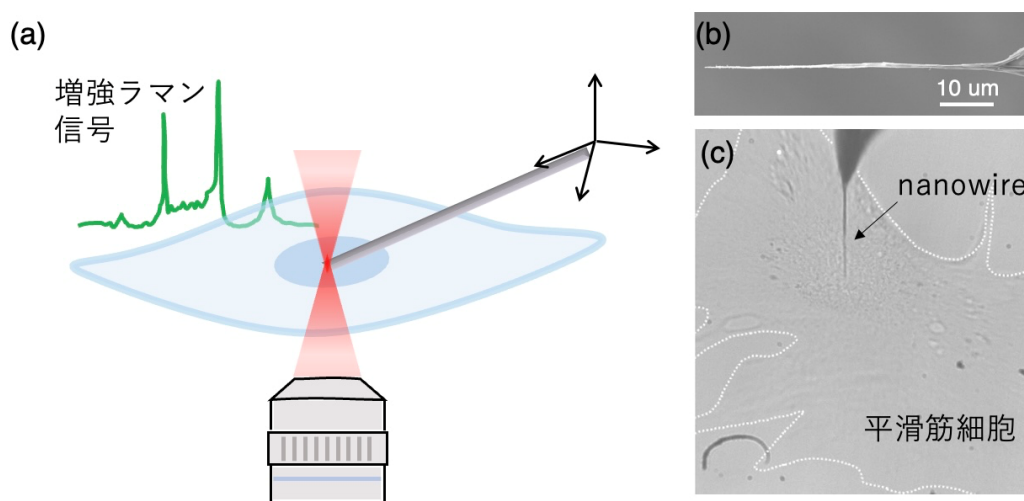


図 1 (a) プラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡法模式図 (b) タングステンワイヤーに固定化した銀ナノワイヤーSEM 像 (c) 平滑筋細胞へのナノワイヤー挿入透過像



内部にまで貴金属ナノワイヤーを挿入することで、細胞質内あるいは細胞核内の任意位置にアクセスすることが可能である。挿入後、ナノワイヤー先端にレーザー光を集光することでプラズモンを励起し、細胞内分子の SERS 信号を光学顕微鏡の対物レンズで集めることで振動スペクトルを測定する。本技術では、直径 100 nm 以下のナノワイヤーを用いることで、細胞核内までアクセス可能である。プラズモン現象を示す貴金属ナノ粒子を細胞内へ取り込ませ、細胞内物質や pH の高感度検出を行う研究も報告されているが、貴金属ナノ粒子を用いる場合細胞内でその位置を制御することは困難である。一方本研究では、細胞内任意位置へとアクセスし細胞内物質のラマン信号を高感度検出可能であることが大きな利点である。

この手法を応用することで、例えば貴金属ナノワイヤー上表面にあらかじめ pH 応答性ラマンプローブを修飾しておくことで、単一細胞内任意位置の pH 環境変化の経時追跡が可能であることを報告している<sup>[6]</sup>。また本手法では、単一細胞内に存在する物質の分子間相互作用をラマン信号として高感度検出することも可能である。そのため、この技術を応用することで、投与した抗がん剤が生きた単一細胞核内に存在する DNA と、投与後どの程度のタイムスケールで相互作用するのか経時追跡することも可能である<sup>[7]</sup>。また最近では、ナノワイヤー表面上に多孔性材料を被覆することでサイズ選択的な細胞内物質検出が可能であることも報告しており、この技術の可能性が広がりつつある<sup>[8]</sup>。このような情報は従来技術では取得が難しく、生きたありのままの単一細胞内任意位置で起こる分子レベルでのイベントを計測し、細胞機能および、細胞内における薬物等の動態を分子レベルで理解することが可能な新たな技術になる。

### プラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡法の新たな応用

雲林院先生の前でプラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡法を学ぶなかで筆者は、筆者が持つ化学の知識を活かしながら、この単一細胞内視鏡法の新たな可能性を模索したいと思うようになった。そこで、2020年10月から、現所属であり、材料科学や生物学を専門とする研究者が多く集まる京都大学の物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) へと異動し、プラズモニックナノワイヤー単一細胞内視鏡法の新たな応用を目指した研究を開始した。具体的には、これまで単一細胞内物質を検出する手段として用いてきたこの技術を、単一細胞内へ物質を導入する技術としても応用したいと考えている。例えば、光刺激性多孔性材料や多機能光分解性分子と、プラズモニックナノワイヤーを融合させた新たなナノワイヤー作製により、生体内ガスや遺伝子、タンパク質を生きた単一細胞内の任意の位置へ導入可能な技術への発展を目指し研究を進めているところである。

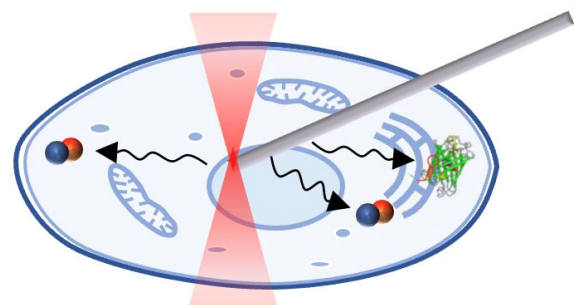


図2 細胞内物質導入技術への応用

## おわりに

近年、単一細胞レベルで細胞機能を理解することの重要性が増しており、単一細胞解析技術が、生命機能理解のためにますます必要不可欠な解析技術となっている。一方、現在の単一細胞解析技術では、生きた単一細胞を解析することは未だ難しい。ナノニードルを用いてあえて生きた単一細胞にさわる技術は、生きた単一細胞の計測手法としての応用だけではなく、生きた単一細胞内へ物質を導入するための手法としての応用可能性も秘めていることから、今後ナノニードルを用いた顕微技術が発展することで生きた単一細胞を理解するための新たなツールへと発展することを期待したい。筆者自身も、ナノ材料科学と顕微技術をベースとして、現在の技術では見ることが難しい自然現象を理解するための新たなツール作りに貢献していきたいと考えている。

本研究は多くの共同研究者の方々にご支援頂いて進められたものであり、関西学院大学の田中大輔教授、KU Leuven の Steven De Feyter 教授、北海道大学の雲林院宏教授、京都大学物質-細胞統合システム拠点の古川修平教授、吉村柁彦助教をはじめ、関係する全ての皆さまにこの場を借りて心より感謝を申し上げます。

## 参考文献

- [1] Singhal, R., Orynbayeva, Z., Sundaram, R., Niu, J., Bhattacharyya, S., Vitol, E., Schrlau, M., Papazoglou, E., Friedman, G., Gogotsi, Y., *Nat. Nanotechnol.*, 2011, **6**, 57-64.
- [2] Penedo, M., Shirokawa, T., Alam, M., Miyazawa, K., Ichikawa, T., Okano, N., Furusho, H., Nakamura, C., Fukuma, T., *Sci. Rep.*, 2021, **11**, 7756.
- [3] Yan, R., Park, J., Choi, Y., Heo, C., Yang, S., Lee, L., Yang, P., *Nat. Nanotechnol.*, 2012, **7**, 191-196
- [4] Lu, G., Keersmaecker, H., Su, L., Kenens, B., Fron, E., Chen, C., Dorpe, P., Mizuno, H., Hofkens, J., Hutchison, J., Uji-i, H., *Adv. Mater.*, 2014, **26**, 5124-5128
- [5] Ricci, M., Fortuni, M., Vitale, R., Zhang, Q., Fujita, Y., Toyouchi, S., Lu, G., Rocha, S., Inose, T., Uji-i, H., *Anal. Chem.*, 2021, **93**, 5037-5045.
- [6] Zhang, Q., Inose, T., Ricci, M., Li, J., Tian, Y., Wen, H., Toyouchi, S., Fron, E., Dao, A., Kasai, H., Rocha, S., Hirai, K., Fortuni, B., Uji-i, H., *ACS Appl. Nano Mater.*, 2021, **4**, 9886-9894.
- [7] Fortuni, B., Ricci, M., Vitale, R., Inose, T., Zhang, Q., Hutchison, J., Hirai, K., Fujita, Y., Toyouchi, S., Krzyzowska, S., Van Zundert, I., Rocha, S., Uji-i, H., *ACS Sensors*, 2023, **8**, 2340-2347.
- [8] Zhang, Q., Murasugi, T., Watanabe, K., Wen, H., Tian, Y., Ricci, M., Rocha, S., Inose, T., Kasai, H., Taemaitree, F., Uji-i, H., Hirai, K., Fortuni, B., *Advanced Optical Materials*, 2023, 2300856.

猪瀬 朋子 (いのせ ともこ)

京都大学大学 白眉センター/高等研究院 特定准教授

2015年9月 大阪大学大学院 理学研究科

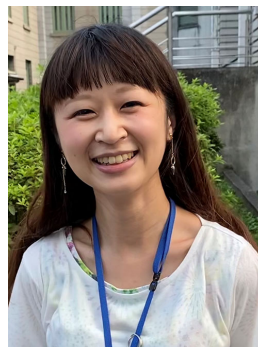
博士課程修了 博士(理学)

2015年10月 北海道大学 電子科学研究所 助教

2020年10月 京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点

特定助教

2023年4月 現職



## ◆ バイオベンチャー探訪 ◆

明治大学農学部農芸化学科 准教授  
株式会社シアノロジー 代表取締役  
小山内 崇

### はじめに

私は、明治大学農学部で准教授として研究教育活動を行っている。これに加え、2022年6月2日に株式会社シアノロジーを設立した。同社の代表取締役を務めている（図1）。シアノロジーは、研究対象である微細藻類シアノバクテリアとテクノロジーを合わせた言葉である（商標登録も済ませている）。この記事執筆している2023年6月は会社の1周年であり、起業とはどのようなものかをお伝えするのにちょうど良い機会ではないかと考えている。私はアカデミア研究者で会社勤めの経験もないが、そのような人間でも会社を設立し、経営ができるのか？という問いとその体験談は、本誌の読者にとって興味深いのではないだろうか。本稿では、アカデミア研究者の企業体験談をお伝えし、今後の選択肢のご参考にしていただければ幸いである。

### なぜ起業をしたのか

私は、2002年に国際基督教大学を卒業し、その後東京大学大学院や理化学研究所などで研究を続けてきた。卒論からポスドク、そして現在に至るまで、シアノバクテリア（ラン藻）などの微細藻類の分子生物学や生化学を行ってきた。特に、転写制御因子による炭素代謝制御メカニズムの解明が中心である。2011年にJST さきがけ（藻類バイオ領域、松永是元東京農工大学長・現JAMSTEC顧問）に採択され、分子生物学のみならず、代謝工学・物質生産の研究も進めてきた。現在もそうだが、この頃は脱炭素社会によるCO<sub>2</sub>からのものづくりがちょうど盛り上がってきた時である。

大学院から現在に至るまで、シアノバクテリアの中で最も



図1 横浜の法務局で登記をした時の様子。登記を行った日が、会社の設立日となる

よく使われるシネコシスティス (*Synechocystis* sp. PCC 6803) を研究対象として、基礎及び応用研究を続けている。例えば、RNA ポリメラーゼのシグマ因子の一つである SigE を改変すると、糖の分解を包括的に促進されることや、バイオプラ原料であるポリヒドロキシ酪酸やコハク酸、さらに水素の生産量などが増加することを明らかにしている<sup>[1-5]</sup>。さらに、2015年に JST-ALCA (バイオテクノロジー領域、近藤昭彦神戸大学副学長) にも採択して頂き、研究を加速してきた。これらを端緒として、代謝制御のメカニズム解明も進み、有用物質の生産量が上がってきたので<sup>[6-8]</sup>、これらをなんとか社会実装に結びつけようとするのは自然な流れである。

ALCA をはじめ、昨今の研究費は、科研費などを除くと社会実装が求められている。おそらくこの記事の読者にも、社会実装のプレッシャーを感じて日々研究を進めている研究者がたくさんいるのではないかと予想している。表向きには「社会実装します」と言いつつ、「いや、そんな無理だ・・・」と思っている人もいるかもしれない。私自身も社会実装を目指してはいたが、会社を作ろうなんて、数年前までは想像もしていなかった。しかし、予算を獲得して社会実装を宣言したからには、約束を果たさねばと考えた。そこで、JST-ALCA の最終年度である 2022 年を起業する年と定め、その 1 年前である 2021 年を起業準備年と設定した。起業に関する詳しい話は、Web 教科書「理系の起業」を出版したので、そちらを参照されたい (<https://cyanology.stores.jp/items/63a00b99bcc6a0326292f131>)。

### どうやって起業するのか？

起業をするといえば、経営はもちろん簿記会計、法務、労務、人事、知財などの知識が必要と思うかもしれない。実際、私は、会社設立 2 ヶ月前の 2022 年 4 月に簿記 3 級の資格を取得した。しかし、これらのことは、起業の「第 2 段階」でなすべきことである。

では、起業の第 1 段階で何をすべきかという、「自分はどんな会社を作りたいか」を明確にすることである。私は、2021 年に川崎市と株式会社 KSP が運営するアクセレータープログラムに採択され、およそ 8 ヶ月間、起業のためのビジネススクールに通った (正確にはコロナのため、ほぼオンラインだった)。この中で、上記の簿記会計や法務などを学ぶのかと思ったのだが、全然出てこなかった。8 ヶ月間何をやっていたのかといえば、自分のビジネスモデルをさまざまな人と話し、「自分はどんな会社を作りたいか」を明確にすることだった。

会社を作るといえば、利益を上げて株式上場をして大金持ちを目指すものかとなんとなく思ってしまう。しかし、上場をするというのはあくまで資金調達の手段であって、必須なものではない。世の中の会社は、圧倒的に上場していない会社である。また、どんな商品やサービスを主軸にするのか、社員は何人くらいで運営するのか、社員はどこから呼んでくるのか、投資や融資はどのくらい必要なのかといった選択肢が無数にある。これらの選択肢から自分がやりたいこと・やりたくないことを絞っていくのが、すなわち「自分はどんな会社を作りたいか」という起業の第 1 段階である。

アカデミアのベンチャーというと、とにかくベンチャーキャピタルなどの投資家を探して

出資をしてもらい、会社経営は他の人に任せてというのが常套手段である。そして、会社がスタートしても製品やサービスはなかなか出ずに、補助金や資金調達で上場まで持っていってしまうということも多い。ただ、実際にこのプロセスで上場まで持っていても、巨額の赤字を計上し続けるのは、精神的にも体力的にもかなりのタフさが要求される。取締役ともなれば、ネットで悪口を書かれるなんて当然の如く受け止めなければならない。上場益という莫大な富を得るだけでは済まないのである。このため、たとえば上場を目指すのか、目指さないのかといった点も、自分の会社の形をどうするかという大事なポイントである。上場だけでなく、会社の規模をどのくらいにするかを自分で決めていかないことには、相談相手も適切なアドバイスをすることができない。これらのビジョンが起業前後で何度もブレると、会社は迷走することになる。このように、起業で最も優先すべきことは、簿記会計などのテクニカルなことではなく、長期ビジョンを明確化することである。こうして書くと、研究方針を決めるのに似ているかと思われたかもしれないが、まさしくその通りである。

### どんな会社を作りたかったのか？

では、私の場合どんな会社を作りたかったのかというと、「リスクを徹底的に低くした上で、自分で新しい体験をしたい」である。「リスクを徹底的に低く」とは何かといえば、いきなり大きな固定費（たくさん人を雇う、大きなオフィス・ラボを借りるなど）を抱えてしまったり、大きな出資や融資を受けてしまったりを避けるということである。出資ならば大きなリスクなんてないのではと思うかもしれないが、株式買取請求という創業者個人に返済を求めるようなリスクの高い条項もいまだに存在する。リスクを抱えながら仕事をしては実につまらない。そんなストレスをわざわざ抱えたくないと思った。当たり前かもしれないが、こうして1つ1つ自分の意思を明確にしていくのである。このため、自分は最初の段階では徹底的に固定費を低くし、出資や融資をゼロで会社を立ち上げることにした（2023年6月の時点で、いまだにどちらもゼロである）。

また、「新しい体験をしたい」についてだが、よく研究者が起業しようとする「研究者は研究に専念し、経営は別の人に任せた方がよい」というセリフを言われる。自分も幾度となく言われてきた。しかし、研究に専念するのだったら、そもそも起業する意味あるのだろうか？と自分は思ってしまった。現在、明治大学でラボを持って研究をしている。それをもう1つ作る意味はあまりないと思った。一方で、先に挙げたような経営や簿記会計など、せっかくならば新しい体験をして自分がスキルアップしたいと考えた。正確にはスキルアップよりも先に「やったことないことをやってみたい」という好奇心をベースにしたモチベーションが一番大きかった。

これらを合わせ、自分一人で会社を運営してみるのが良いという結論に達した。結果からいうと大成功であった。会社の形は、100社あれば100通りの形がある。何が正解かは一概には言えないが、少なくとも創業者がじっくり考えた上で決定するべきで、コロコロ方針転換をするようではおそらく失敗すると思われる。このように、起業において最も重要なこと



は、自分がどんな会社を作りたいか、自分は何をしたいのかである。

### 会社で何をやっているのか？

さて一人会社を立ち上げ、1年が経過した。一人で何をやっているか？と思うかもしれない。これまでに販売した商品やサービスは、20種類を越えている。どんなものを販売しているかという(1) アライアンス(共同研究契約)による研究費、(2) クラウドソーシングを介した文章作成・論文調査、起業相談、(3) 遺伝子配列解析、(4) 藻類培養用の培地、(5) 藻類培養用のガラス器具、(6) 研究系のホームページ作成、ECサイト作成、(7) オンライン出版による教科書販売などである(図2)。もちろん、ガラス器具などは自分で作っているわけではなく、OEM(受託製造)である。これらの販売により、初年度は実質的に黒字となった。実質的には何かというと、損益計算書(P/L)上は赤字なのだが、アライアンスの売り上げが次年度になったり(前受金という)、持続化補助金が立替払いであったりするためである。キャッシュフロー(C/F)上は黒字となった(会社では、キャッシュフローが黒字になることが大事。よくある黒字倒産は、P/Lが黒字なのに、キャッシュフローが赤字になって起こる)。自分でクラウド会計を操作して、見積書や請求書を作成したり、会計を入力したりしている。契約もクラウドサインができるサイトで作成して締結している。宣伝は、YouTube(<https://www.youtube.com/@user-jn9hg5bx4t>)やTwitter(<https://twitter.com/cyanology>)などを使っている。コストをかけずに会社経営ができるとても良い時代である。



図2 株式会社シアノロジーが提供する製品やサービス。トライアンドエラーで、常に検証しながら製品やサービスを発信している。

## おわりに

会社経営を1年間経験し、色々なことがあった。もちろん良いことばかりではなく、罨のようなこともいっぱいあった。しかし、なんとか実質黒字化まで持っていくことができてとても満足している。起業をして良かったかと聞かれれば、迷うことなく大正解であったと言える。なぜそう思うかといえば、新しい体験をすることができて、起業をしていなかったら出会えなかった人々と話をすることができたからである。また、これからの時代は、年金などの老後不安が間違いなくやってくる。こうした時代に備えて、一人でも稼いで生きていけるという自信もついた。雇用の不安定さや少子高齢化による老後の問題は、今後避けられない社会問題である。自分のような一人起業をすることによって、将来の不安を軽減し、結果的に今の明るい生活が手に入るのではないかと考えている。今後は多くの人が起業という選択肢を視野に入れなければならない時代ではないかと思っている。アカデミアや企業の研究開発に携わる方で（他の方でももちろんOKですが）、もし起業を考える人がいたらぜひご相談ください。

## 参考文献

- [1] Osanai, T. et al. *J Biol Chem*, 2011, **286**, 30962–30971.
- [2] Osanai, T. et al. *Plant J*, 2013, **76**, 456–65.
- [3] Osanai, T. et al. *Plant Physiol*, 2014, **164**, 1831–1841.
- [4] Osanai, T. et al. *DNA Res.*, 2013, **20**, 535-535.
- [5] Osanai, T. et al. *Front. Microbiol.*, 2015, **6**, 1064.
- [6] Iijima, H. et al. *Metab. Eng.*, 2021, **65**, 88-98.
- [7] Ito, S. et al. *Plant J.*, 2021, **105**, 1449-1458.
- [8] Kariyazono, R. and Osanai, T. *Plant J.*, 2022, **110**, 548-561.

小山内 崇（おさない たかし）

明治大学農学部環境バイオテクノロジー研究室 准教授

2007年3月 東京大学大学院 農学生命科学研究科  
博士課程修了 博士(農学)

2007年4月 日本学術振興会特別研究員 (PD)

2010年4月 理化学研究所基礎科学特別研究員

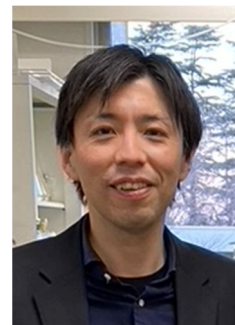
2011年4月 JST さきがけ専任研究者

2014年4月 理化学研究所研究員

2015年4月 明治大学農学部専任講師

2018年10月 現職

2022年6月 株式会社シアノロジー代表取締役を兼任



## ◆ バイオベンチャー探訪 ◆

ジェリクル株式会社

最高技術責任者 (CTO) 鎌田 宏幸

### はじめに

私は現在、ジェリクル株式会社の CTO を務めています。ジェリクルは、創業 5 年を迎える、ハイドロゲルを医療用材料として実用化することを目指すスタートアップ企業です。新たな共同研究の機会を見つけるべく、東京農工大学の吉野知子先生にニーズヒアリングを実施した際に、この記事の執筆の機会をいただきました。

私自身は、東京大学でハイドロゲルに関する研究を行い、博士号を取得しました。その後、富士フィルムに入社し、バイオマテリアル関連の業務に約 4 年間従事しました。現在はジェリクルでの活動に全力を注いでいます。私の経験や思考過程を共有することで、外から見えにくいディープテックスタートアップの内部では何が起きているのか理解を深めていただき、多くの方がスタートアップへの参加について考えるきっかけになることを願い、本記事を執筆しました。

### ジェリクルの生い立ちとコア技術

ジェリクルは 2018 年 8 月に設立されました。我々の基盤技術は、東京大学で開発された特殊なハイドロゲル「テトラゲル」です。バイオテクノロジーの専門家であれば、アガロースゲル、アクリルアミドゲル、コラーゲンゲルなどの使用は日常茶飯事であり、様々な見た目、感触、使い方のゲルが存在するという認識を持っていると思います。ゲルはゲルでも、テトラゲル技術は、原則として、相互に反応する 4 分岐構造を有する 2 種類の高分子の水溶液を混合することで、あらゆる物性を持つゲルを調製できる技術です (図 1)。例えば、「固化時間」「分解時間」「硬さ」「膨潤度」「網目サイズ」といった物性を予測しながら、短時間でゲルのプロトタイプを作製することが可能です。これによってゲルの開発工期が著しく短縮され、厳密な物性制御が求められる生体材料としての利用にも道筋が見えてきました。

ジェリクルの技術は今でこそ確立されたものとして語られますが、そのルーツをたどると、2008 年に東京大学の酒井崇匡教授 (当時は助教) が *Macromolecules* 誌に発表したテトラゲルに関する 1 本の論文に行き着きます<sup>[1]</sup>。この論文は現在では 1000 回以上引用されるなど、科学界に大きな影響を与えています。その後も 100 を超える原著論文が出版され、私自身も学生時代に研究チームの一員として、ゲルの組成の変化が物性にどのような影響を与えるかなど、ゲル科学の深化に貢献しました。また、非膨潤性の重要性に

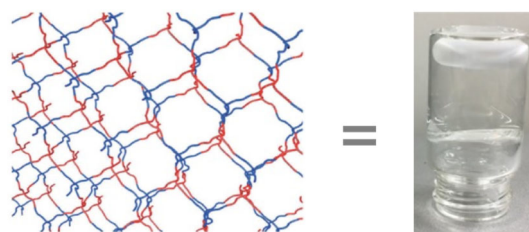


図 1 代表的なテトラゲルの網目構造の模式図と巨視的な像

ついでの研究は *Science* 誌に掲載され、広く認知されるようになりました<sup>2</sup>。日本化学会第94春季年会では優秀講演賞（産業）もいただくことができ、テトラゲルの研究成果は、未来の医療材料の開発において有益なものと考えられました。

しかし、その当時、我々の研究チームは医療技術としての優位性を感じてはいましたが、具体的な医療ニーズを特定できる体制にはなく、漠然としたニーズの把握に留まっていた（最悪の場合、論文を書くための仮想ニーズだったと言わざるをえません）。また、当時は今ほどの特許戦略が整備されておらず、事業化の可能性は限定的でした。医薬品や医療機器の開発経験がないアカデミアチームの知識や経験だけでは、十分な事業化には至らないという事実を痛感しました。

テトラゲルを医療技術として活用するためには、積み重ねられた基礎研究の知識を医薬品・医療機器の研究者がアクセス可能な形にし、さらに医療素材を開発する技術者が実際に試せる形にする、すなわちテトラゲルという科学を「産業用技術化」することが必要でした。そんな状況の中で、幸運にも酒井研究室を卒業しテトラゲル技術に詳しい2人、当時別の企業を立ち上げていた増井がCEOとして、医療機器の開発に関わっていた私がCTOとしてジェリクルに集まることができました。酒井先生には、大学教員として引き続き基礎研究を追求していただくことを望み、最高科学責任者（CSO）としての役割を引き受けて頂いています。最低限必要なメンバーが揃ったことで、テトラゲルに関連する知識とノウハウをジェリクルに集約し、その集合体である「テトラプラットフォーム」として整備することができました（図2）。現在では、ニーズに応じて各要素を組み合わせ、所望の物性を持つゲルを迅速に提供することが可能となりました。テトラプラットフォームは一貫して成長を続け、事業の進展と共に拡大し続けており、これは我々の事業上の強みと感じています。

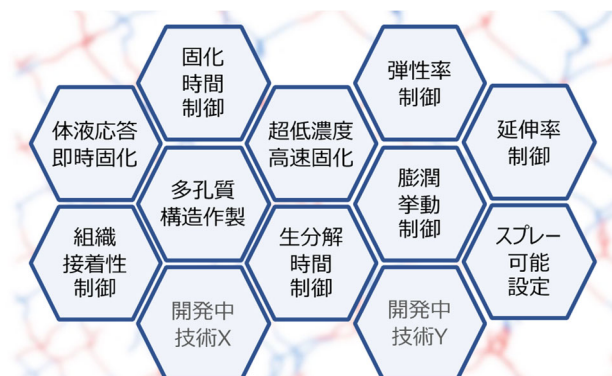


図2 テトラプラットフォームを構成する要素技術の例

### ジェリクルのビジネスモデル

医療製品の開発には膨大な時間とリソースがかかるため、スタートアップ企業にはそれが制約となることがしばしばあります。そのため、ジェリクルは自社単独での製品開発を行わず、社外のリソースを最大限活用する道を選びました。ジェリクルでは、通常、大学・大学病院との共同研究やパートナー企業との協力

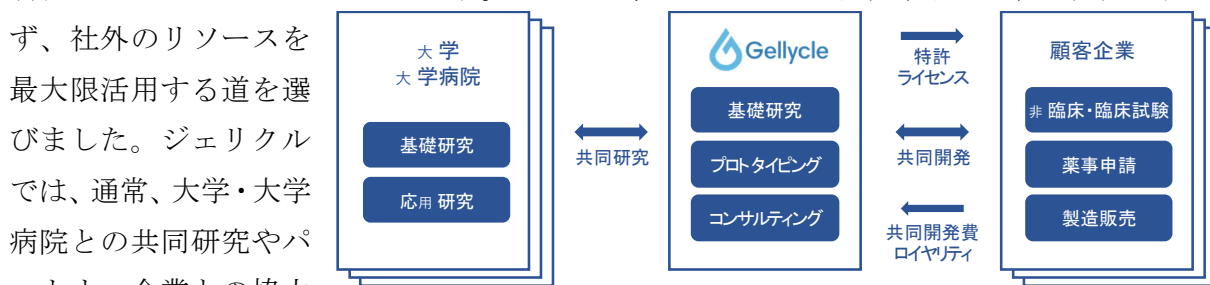


図3 ジェリクルのビジネスモデルの概念図



を通じて製品開発を進めています（図 3）。最初に、大学・大学病院と共同で研究成果を作り出し、その基礎となる成果をもとにパートナー企業と共同開発を行い、医療製品へと昇華させていきます。現状では、資金調達は行っておらず、創業初期には助成金や競争的資金を活用し、現在は共同開発による収入を含め、自己資金で事業を運営しています。

### 共同開発に至る道のり

共同研究や共同開発は、自然には始まりません。ジェリクルでは、考え方を整理し、「医師・研究者との共同研究スパイラル」と「企業との共同開発スパイラル」の 2 つの枠組みを設定しています（図 4）。

共同研究スパイラルでは、まず医師や研究者からニーズのヒアリングを行います。その後、共同研究を進め、論文や学会発表を行うことで、臨床ニーズとそれを解決するソリューションが一体となり、共同開発パートナーを探しやすくなります。一方、共同開発スパイラルでは、企業が直接抱えるニーズを把握し、現状と課題を明確にした上で、ゲルを活用した医療製品の提案を行います。双方が納得した場合には、ゲルを使用した医療製品の共同研究が始まります。

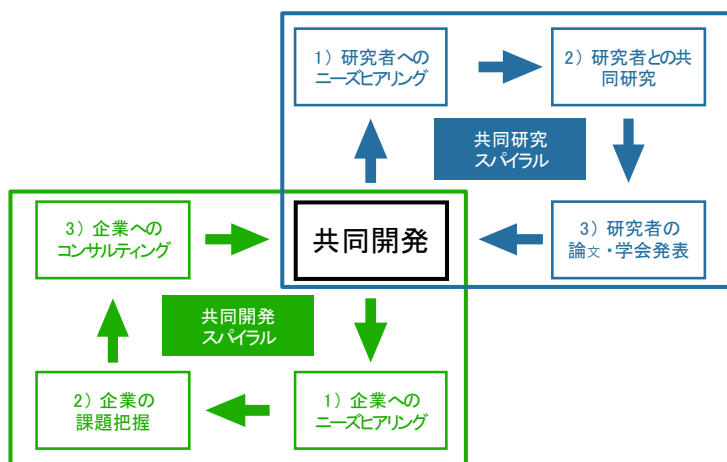


図 4 共同開発開始までのプロセス

このように見ていくと、ヒアリングというプロセスがジェリクルのビジネスの中核をなしていることが明らかになります。我々は医師や研究者の貴重な時間をいただき、真の課題や貢献できるポイントについてヒアリングを行っています。技術者や研究者としての経験から言えば、ヒアリングは容易な作業ではありません（日々研鑽を積んでいます）。医療系の知識やゲルに関する知識を持つだけでなく、高い営業ヒアリングスキルも必要とされます。我々は幸いにも、医療分野の営業職経験者を開発チームに迎えることができました。その効果は驚くべきもので、両方のスパイラルが想定通り、あるいはそれ以上に回り始めています。こうした一人の参画により事態がダイナミックに動く、ないしは動かせることはスタートアップの醍醐味だと言えます。

このように見ていくと、ヒアリングというプロセスがジェリクルのビジネスの中核をなしていることが明らかになります。我々は医師や研究者の貴重な時間をいただき、真の課題や貢献できるポイントについてヒアリングを行っています。技術者や研究者としての経験から言えば、ヒアリングは容易な作業ではありません（日々研鑽を積んでいます）。医療系の知識やゲルに関する知識を持つだけでなく、高い営業ヒアリングスキルも必要とされます。我々は幸いにも、医療分野の営業職経験者を開発チームに迎えることができました。その効果は驚くべきもので、両方のスパイラルが想定通り、あるいはそれ以上に回り始めています。こうした一人の参画により事態がダイナミックに動く、ないしは動かせることはスタートアップの醍醐味だと言えます。

ところで我々のヒアリングから得られる見解によれば、現在市場に存在するハイドロゲルは、潜在的に開発可能なハイドロゲルの 1/100 以下に過ぎないと考えています。これは我々がさまざまな分野に挑戦すべきだということを意味しており、営業チームや研究者にとっては大きな成長の機会となっています。単一の企業に属しながらも、多様な医療分野に同時に取り組むことができるのはジェリクルの魅力の一つと言えるでしょう。

## 開発プロセス

ここで技術者の視点に戻って、ジェリクルの仕事を整理すると、主に2つに分けることができます。第一に、テトラプラットフォームを企業のユーザーに説明し、コンサルティングを通じて顧客ニーズを満たすこと。これには社内での実験やサンプル作製も含まれます。第二に、収集した医療ニーズに対応して、実証可能な最小限のプロトタイプを作り、それを企業に提案することです。

少し、我々がここに至るまでの背景について触れたいと思います。テトラプラットフォームは様々な用途に使用でき、開発のPDCAサイクルも短いため、理論的には医療製品を無限に作れる状況にあります。しかし、初期の頃は、「何でもできます。どうですか?」とユーザーに問いかけても、それだけでは話が進まないことがありました。これは主力製品が売れないことと同義で、比較的絶望な状況でした。

この頃、提案型の営業も重要だと考えるようになりました。当時、我々が持っていた要素技術を組み合わせ、東京大学血管外科と連携し、止血材のプロトタイプを開発し、その概念を実証しました。この成果は株式会社メディコスヒラタによって高く評価され、本格的に医療製品としての共同開発を開始することとなりました。我々にとって大きな成功事例だと考えています。プレスリリースの発表にも快諾いただき、外部に公表できる共同開発第1号となりました（その後、継続的に高い評価を頂き、下肢静脈瘤分野にも対象領域を拡大しました）。この成果については論文としても2本発表し<sup>3, 4)</sup>、多くの問い合わせや引き合いを受けました。ジェリクルでは、こうした提案型営業に連動して、東京大学内外の診療科医師や多種多様なゲル研究者をアドバイザーとして迎え入れ、基礎研究段階から医師と研究者が協働するという類まれなチームを形成して技術開発を推進しています。このようにジェリクルでは、臨床ニーズに即した、産業化を直接目指す技術開発を行う体制を整えています。研究者にとっては、これは非常に刺激的な環境といえます（もちろん技術的限界に直面する時の失望もありますが、それもまた一つの経験でしょう）。

特許や論文についてですが、新興のスタートアップ企業には、大企業と異なり、専門の知的財産部門が存在しません。我々は、弁理士の先生と直接やりとりを行い、特許を出願しています。その後の対応も同じです。まるで一人で知的財産部門を担当しているかのような状態ですが、大変ながらも多くの学びが得られます。ジェリクルでは、論文の出版も重視しています。大学の先生との協力関係から、可能な限り研究成果を論文の形で発表する必要があると感じています（一部はノウハウとして秘匿します）。また、論文は営業活動のPRとしても活用できます。この点は、全ての開発を自社で完結させる大企業とは異なる事情かもしれません。しかし、私個人としては、たとえ企業の研究者であっても、学術論文という形で研究能力やプレゼンテーション能力を示し、実績として残すことは、ポータブルスキルが重視される今後の社会において必須であると思います。



## おわりに

この記事では、できるだけ技術者の視点から私自身の考えを取り入れつつ、ジェリクルの設立から現在までの経緯、コア技術の説明、ビジネスモデル、開発プロセスを説明しました。我々の活動が少しでも皆様に伝われば幸いです。

ジェリクルは、すでに複数の大手企業とアライアンスを結び、ビジネスを展開しています。先述の株式会社メディコスヒラタをはじめ、カイゲンファーマ株式会社やコスモ・バイオ株式会社といったさまざまな企業と提携し、複数の医療製品の開発を同時に進めています。これにより、ジェリクルのビジネスは日々、ロバスト性を増しています。我々は、このような開発活動を通じて多くの患者さんを救うことをビジョン・目標として活動しています。今後も営業・研究の両面で人材を拡充し、事業をスケールアップしていく予定です。ジェリクルの技術を利用したい方や、単純にジェリクルに興味がある方は、お気軽にお問い合わせください。どのような形であれ、我々と一緒に新たな挑戦をしてみませんか。

そして、最後になりましたが最も重要なことを述べさせていただきます。これまでジェリクルを支えてくださったすべての方々に心から感謝申し上げます。

## 参考文献

- [1] T. Sakai, T. Matsunaga, Y. Yamamoto, C. Ito, R. Yoshida, S. Suzuki, N. Sasaki, M. Shibayama, U. Chung, *Macromolecules*, 2008, **41**, 5379–5384.
- [2] H. Kamata, Y. Akagi, Y. Kayasuga-Kariya, U. Chung, T. Sakai, *Science*, 2014, **343**, 873–875.
- [3] S. Okata, K. Hoshina, K. Hanada, H. Kamata, A. Fujisawa, Y. Yoshikawa, T. Sakai, *Ann. Vasc. Surg.*, 2022.
- [4] S. Ishikawa, Y. Yoshikawa, H. Kamata, U. Chung, T. Sakai, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, **14**, 35444–35453.

鎌田 宏幸 (かまた ひろゆき)

ジェリクル株式会社 最高技術責任者 (CTO)

2015年3月 東京大学大学院工学系研究科  
博士課程修了 博士(工学)

2015年4月 日本学術振興会特別研究員 (PD)

2016年4月 富士フイルム株式会社

2020年2月 ジェリクル株式会社 研究員

2020年8月 現職



## ◆ 海外の研究室から ◆

株式会社 島津製作所  
基盤技術研究所  
岩本 典子

### はじめに

私は 2009 年に筑波大学で博士号を取得し、半年間の博士研究員を経て特任助教として 1 年間筑波大学に勤めた後、株式会社島津製作所に入社しました。入社後 7 年間は最先端研究開発支援プログラム (FIRST) で行われた京都大学との共同研究に参加し、国立がん研究センターに異動後、質量分析計を用いた抗体医薬の分析技術開発に携わりました。その時に開発した技術が認められ、アメリカの Oregon 州にある Providence Cancer Institute から共同研究のオファーがあり、西海岸に島津のバイオリジカル研究施設を初めて立ち上げ、質量分析計などを設置し、現地での共同研究を開始しました。2018 年から 22 年まで、私が海外で共同研究を通して経験したことや現地での生活の情報が、これから海外に出て行こうとされている研究者の方々にとって有益な情報となれば幸いです。

### Providence Cancer Institute of Oregon との出会い

Providence Cancer Institute of Oregon は Oregon 州 Portland にある、主に西海岸を拠点に展開しているアメリカ第三位規模の非営利病院財団 Providence Health & Services に附属するがん研究センターです。メール等での詳細なディスカッションの後、初めて Providence と対面で接点を持ったのは、免疫学者である Dr. Koguchi が島津製作所のアメリカグループ会社 Shimadzu Scientific Instruments (SSI) を来訪されたときです。Dr. Koguchi は、我々が開発した質量分析計を用いた臨床検体からの抗体医薬の測定法<sup>1)</sup>に興味を持たれ、質量分析のがん免疫療法研究への応用に大きな期待を持ってくださいました。その後、Dr. Koguchi らの研究グループの統括 PI である Dr. Fox が島津製作所の本社を訪ねてください、質量分析となじみのなかった免疫学者と、がん免疫療法に関する共同研究を始めることとなりました。共同研究を始めるにあたっての最大のハードルは、当社の質量分析計を置いて共同研究を行うスペースの確保でした。SSI には臨床サンプルを扱える場所がなかったので、新しく研究



Dr. Fox との会食：島津製作所本社での Dr. Bernard A. Fox (左) との会議後、京都市内の料亭にて。筆者 (右前)、嶋田 (右奥)

所を立ち上げる必要がありました。科学技術世界一のアメリカとはいえ、様々な生活面での環境も含めた海外拠点の選定には膨大な努力が必要でしたが、最終的には Washington 州 Bothell にある Biotech park のラボを拠点に、臨床研究を行える研究所の立ち上げを行いました。ラボには液体クロマトグラフ・質量分析計 (LCMS) を3機種設置し、さらに生化学、分子生物学や細胞培養などの実験ができる設備を整えました。アメリカでのラボの立ち上げは初めての経験で、スペイン語しか話さない職人さんと一緒にラボの改装工事をしたり、想像を遙かに超えたアメリカンサイズの大型トラックから大型機器の搬入も行いました。最終的には何でも腕力で解決するアメリカ人の力強さに圧倒されながら、一方で協力を惜しまないフラットでフレンドリーなアメリカ国民性にも助けられ、なんとかラボを立ち上げ、共同研究をスタートできた時は、非常に感動し記憶に焼き付いています。



島津の Bothell Lab

Providence の PI の方々もラボの開所に駆けつけてお祝いをしてくださいました。

Bothell の同じビルデ

ィングには、アメリカの企業のみならず、中国系ベンチャーや SONY 株式会社の細胞解析拠点も入居しており、中規模ながら非常に国際的な場所でした。

### Cancer Immunotherapy の共同研究

2018 年に本庶佑教授がノーベル医学・生理学賞を受賞し、新しいがんの治療法、がん免疫療法が最も脚光を浴びているときに、がん免疫療法の研究に携われることになった時は、武者震いと共に、免疫学者でもない自分がどこまでこの共同研究に貢献できるのだろうかという強い不安を覚えました。必死に免疫学の本や論文を読み漁り、アメリカでがん免疫療法の最先端を牽引する研究者と対等に話ができるようになるのだろうか？そんな不安を払拭してくれたのが、Dr. Koguchi でした。毎週のように免疫学のがんへの貢献や最新のがん免疫療法についてレクチャーしていただき、いつの間にか自分もがん免疫に対しての知識を深めることができました。Providence の PI の研究者はそれぞれが独自のラボを運営し研究テーマを持っていますが、FINISHCANCER のスローガンの元、強いリーダーシップをもってがん免疫療法でがんと闘う機能的なチームを形成されていて、とても魅力的な研究チームです。各 PI や臨床医、企業研究者が一切の立場や所属を超えてお互いをリスペクトした議論を展開し、その分子メカニズムや基盤技術を重要視する研究者の視線は、アメリカ人としては至極当然な



のかもしれませんが、日本人研究者として大いに学ぶべき姿勢だと感じました。

共同研究テーマは、我々が開発した手法を用いた臨床検体（血清や FFPE 組織）からの抗体医薬品のモニタリング、およびがん免疫療法において重要な **Signature** である T 細胞のターゲット抗原の探索を LCMS にて分析することでした。抗体医薬の測定法については、様々な抗体医薬の分析手法について多くの論文をすでに公開していたので、分析法に関しては一任してくださり、3 報の共著論文<sup>2, 3, 4</sup>を出すことができました。がん免疫療法の指標となる Neopeptide 探索は引き続き、京都を拠点として共同研究を継続している状況です。Providence にはアメリカ最大級の臨床ゲノミクス事業として台頭している **Molecular Genomics Laboratory** があり、がん患者の詳細なゲノムシーケンスを実施しています。その情報と LCMS のデータを使った Proteogenomics 解析を行っていますが、MS の分析の安定性や Immunopeptidome の全体像を見るにはまだ時間がかかりそうです。これからも Providence との共同研究を通じ、社会に貢献できる分析技術の開発、そしてがん患者さんやそのご家族、臨床研究者に還元できるよう研究に邁進していきたいと思います。



共同研究先の各 PI との Farewell Party : 左から Providence Drs. Fox, Tran, Koguchi, 島津の嶋田、筆者

## 現地での生活

Washington 州は日本の北海道の緯度よりも北に位置する州で、氷河の後退によって出来た湖や河川が多く点在し、水に恵まれた美しい州なので日本人にもとても住みやすい環境です。ラボを構えた Bothell は Seattle からは北に位置する郊外で、週末は子供の友達との Play date で国立公園での Trail を楽しめましたし、大好きな Winery や Brewery にも訪れることができ、現地での生活を満喫しました。

生活や研究時間に対する自由度や、個々人の意思を尊重するアメリカという国の雰囲気は、研究に集中するマインドを自然に醸成する助けになっていると感じます。個々人で判断し、決定し実行する研究者としての思考や責任を、改めて考える機会を得ることができたと思います。

## おわりに

今回、日本化学会バイオテクノロジー部会のニュースレターに寄稿する機会を与えてくださった、東京農工大学 吉野知子教授に心より感謝いたします。また、研究に向き合う姿勢を教えてくださいました筑波大学（現九州大学特任教授）熊谷嘉人教授に深く感謝しております。また、常に大きな視野と指向を持って Providence Cancer Institute との共同研究を企画立案された島津製作所の嶋田崇史博士並びに、共同研究のために海外駐在の機会を与えてくださった島津製作所に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

このような国際共同研究開発が実現することは当時、想像もしていませんでしたが、共同研究を始める **driving force** となったのは、何より論文を通じて信頼関係を築くことができたことだと思います。どんな分野や立場、所属であっても、研究成果を学術論文として公開することの主体性、重要性を再認識できました。海外の研究者と研究を通して交流することは貴重な体験になると思いますので、機会があれば積極的にチャレンジして欲しいと思います。

## 参考文献

- [1] Iwamoto N, Shimada T, Umino Y, Aoki C, Aoki Y, Sato T, Hamada A, Nakagama H, *Analyst*, 2014, **139(3)**, 576–580.
- [2] Curti BD, Koguchi Y, Leidner RS, Rolig AS, Sturgill ER, Sun Z, Wu Y, Rajamanickam V, Bernard B, Hilgart-Martiszus I, Fountain CB, Morris G, Iwamoto N, Shimada T, Chang S, Traber PG, Zomer E, Horton JR, Shlevin H, Redmond WL., *J. Immunother. Cancer*, 2021, **9(4)**, e002371.
- [3] Koguchi Y, Iwamoto N, Shimada T, Chang SC, Cha J, Curti BD, Urba WJ, Piening BD, Redmond WL., *J. Immunother. Cancer*, 2021, **9(10)**, e002663.
- [4] Iwamoto N, Koguchi Y, Yokoyama K, Hamada A, Yonezawa A, Piening BD, Tran E, Fox BA, Redmond WL, Shimada T, *Analyst.*, 2022, **147(19)**, 4275–4284.

岩本 典子（いわもと のりこ）

株式会社島津製作所 基盤技術研究所

2009年3月 筑波大学大学院 人間総合科学研究科

社会環境医学専攻

博士課程修了 博士(医学)

2009年4月 筑波大学 人間総合科学研究科 博士研究員

2009年9月 筑波大学 人間総合科学研究科 特任助教

2011年4月 株式会社島津製作所 入社

2018年4月 Shimadzu Scientific Instruments 駐在

2022年1月 現職（島津製作所けいはんな研究所）



◆ 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)

**主 催：**

日本化学会生体機能関連化学部会・日本化学会バイオテクノロジー部会

**会 期：**

令和 5 年 9 月 8 日(金) ～ 9 月 10 日(日)

**会 場：**

東京理科大学薬学部 (千葉県野田市山崎 2641)

**討論主題：**

ペプチド・タンパク質・酵素・核酸・糖鎖・脂質・分子認識・超分子・生体モデル系・  
遺伝子・DDS・光化学・発光プローブ等が関連する幅広いバイオ関連化学

**発表形式：**

口頭発表：全日 15 分間発表・5 分間質疑応答

※口頭発表は原則として 1 研究室 1 件。ただし申し込みは 2 件までは可。

※優れた発表を対象とした部会講演症を予定しています。

ポスター発表：

※優れた発表を対象とした学生ポスター賞表彰を予定しています。

**特別講演：**

満屋 裕明 博士 (国立国際医療研究センター研究所長)

松永 幸大 博士 (東京大学大学院新領域創成科学研究科教授)

**懇親会：**

2 日目夕方にカナル会館 1 階(東京理科大野田キャンパス内)で開催を予定しています。

必ず、参加登録申込と同時に懇親会参加にお申込ください(事前申込限定)。

**参加登録費：**

一般・部会員： 11,000 円

一般・非部会員： 13,000 円

学生・部会員： 6,000 円

学生・非部会員： 7,000 円

**懇親会費：**

一般： 6,000 円

学生： 3,000 円

(参加登録費・懇親会費共に下記ホームページから支払)

<https://biosympo.confit.atlas.jp/login>

**問い合わせ先：**

〒278-8510 千葉県野田市山崎 2641

東京理科大学薬学部 生物有機化学研究室

第17回バイオ関連化学シンポジウム事務局

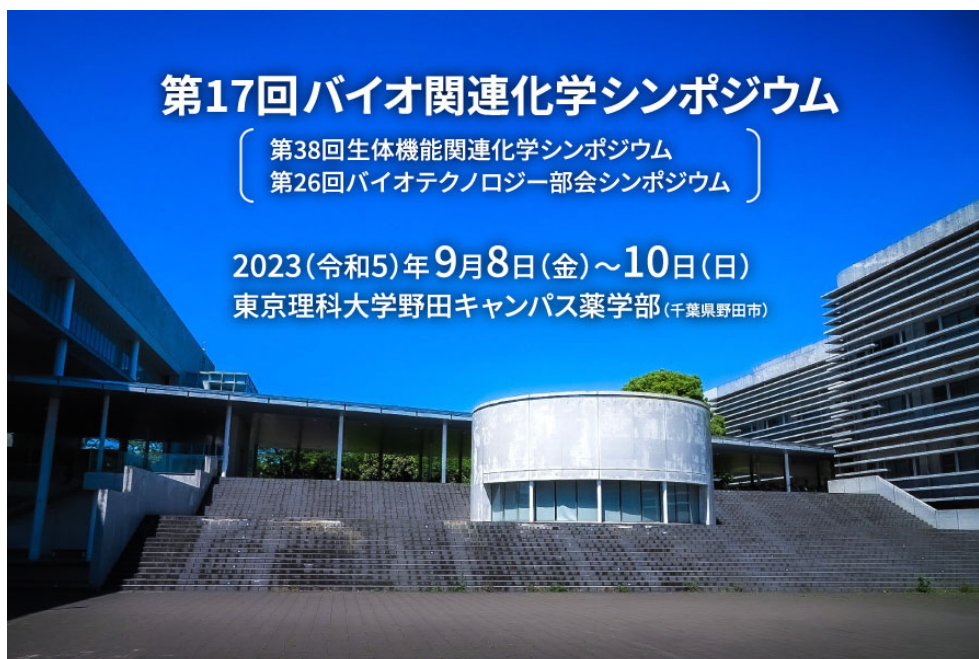
E-Mail : [bio2023-ml@tusml.tus.ac.jp](mailto:bio2023-ml@tusml.tus.ac.jp)

**実行委員会：**

委員長：青木伸（東京理大薬）

副委員長：大河内美奈（東工大院理工）（バイオテクノロジー部会）／ 佐竹彰治（東京理大理二）

委員：秋津貴城（東京理大理二）、倉持幸司（東京理大理工）、坂井教郎（東京理大理工）、湯浅真（東京理大理工）、田所誠（東京理大理一）、高橋秀依（東京理大薬）、椎名勇（東京理大理一）、鳥越秀峰（東京理大理一）、大塚英典（東京理大理一）、吉田優（東京理大先進工）、東條敏史（東京理大理工）、田中智博（岡山大院医歯薬学総合）





## ◆編集後記◆

前号に引き続き、今号も東京農工大学大学院工学研究院の吉野知子がニューズレター編集を担当させていただきました。快くご寄稿くださいました執筆者の先生方に、何よりもまず心より御礼申し上げます。

今号の『巻頭言』は、浜地先生にご執筆いただきました。先生がイスラエルでの国際学会で感じられた日本と海外とのギャップに関するお話には、多くの方が共感されるものと思います。また、日本は境界領域の研究分野に弱いというご指摘は、近年の国際学会への日本人研究者の参加率の低下という現状とともに、深く考えさせられるものでした。日本がおかれている現実を直視し、『自らを **update** する覚悟』が問われているのでは、というお言葉は、読者の皆様への力強いメッセージとして響くのではないのでしょうか。

そして、その弱いとされる境界領域研究の中で、『**先端研究ウォッチング**』をご執筆くださった川野先生はとても活発に研究活動を展開されている研究者の1人です。デバイスとバイオの境界領域を研究フィールドにされ、ナノポアセンシングによる様々な生体分子の検出に挑戦しておられます。今回はマイクロ流体デバイスを用いた細胞サイズリポソームの作製手法について、その発展の歴史から今後の展望までご紹介いただきましたが、最適解を追求して一つの着想を既存の思考にとらわれず研究構成していく工程は、とても勉強になりました。

また、『**若手からのメッセージ**』をご寄稿くださった猪瀬先生と加藤先生は、個人的に最も注目している新進気鋭の若手研究者です。加藤先生は分光学のスペシャリストで、そこからバイオ展開するという非常に挑戦的な研究展開をなさっています。猪瀬先生はプラズモニクナノワイヤーを用いて単一細胞の情報を収集するというユニークな研究を進めておられ、この技術を単一細胞への物質導入に応用展開することを目指されています。お二方とも発想力、機動力や実行力が素晴らしく、今後さらに分野・領域の垣根を軽々と越えて活躍なさるものと確信しています。

『**バイオベンチャー探訪**』は、CO<sub>2</sub>ものづくりに資する藻類技術とバイオマテリアル設計による医療技術を柱とした2つのスタートアップ企業から、それぞれのご研究についてご執筆いただきました。ラン藻の基礎研究者であった小山内先生が、様々な研究費で研究を進める中で社会実装を意識し起業するに至ったお話はとても興味深く、その上大学業務の傍らでWeb教科書を出版されたり簿記3級を取得されたりしながら起業されたそのバイタリティーにはまさに脱帽です。鎌田先生は、博士研究時代に関わったハイドロゲルを医療技術として活用できるよう、大学・大学病院や企業との共同研究開発をビジネスモデルとして、すでに複数の大手企業とアライアンスを締結してビジネスを展開されており、今後のご活躍から目が離せません。

『**海外の研究室から**』をご寄稿くださった岩本様は、コロナ禍の中、お子さんを連れて渡米し、研究活動に邁進した意欲的で活動的な女性研究者です。お子さんとの時間を大切にしながら、Bothellに新たにラボを立ち上げるという大変なミッションを完遂され、また国際共

同研究を進めて共著論文を執筆するなどの国際的な研究活動の成果を着実に形にしたご経験談は、特に若手女性研究者の参考になるのではないかと思います。

そして最後に第17回バイオ関連化学シンポジウムのご案内を掲載いたしました。『すべて現地開催』ということで、社会のCOVID-19に対する対応も変化を迎え、このように対面で行われる学会が増えてきたことは本当に喜ばしい限りです。最近はハイブリッド形式の学会も多くなり、参加に係る移動の問題など各々の都合に合った参加形式を選べるのは素晴らしいことですが、個人的にはやはり対面での交流で得られるもの・感じられるものはとても貴重で捨てがたく、ハイブリッドであってもできるだけ現地参加したいと考えております。そして、前号と今号のニューズレターの編集を担当し、それぞれの原稿から溢れてくる研究への熱い思いや未来への展望などに触れることによって、研究の楽しさと奥深さを再確認し、さらに研究推進や学会参加への意欲が湧いてきているところです。ご協力いただいた先生方に改めて御礼申し上げるとともに、玉稿を読者の皆様と共有できましたことを大変光栄に思っております。そして、また学会等でお目にかかれまことを楽しみにしております。

NEWS LETTER Vol. 27, No.1 (2023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