

公益社団法人 日本化学会 バイオテクノロジー部会

# NEWS LETTER

*Division of Biotechnology, The Chemical Society of Japan*

Vol. 26, No. 2 (2023. 02. 01)

◆ 巻頭言 .....	1
高木 昌宏 (北陸先端科学技術大学院大学)	
◆ 先端研究ウォッチング .....	3
梅津 光央 (東北大学)	
◆ 若手研究者からのメッセージ .....	9
① 真鍋 良幸 (大阪大学)	
② 稲葉 央 (鳥取大学)	
③ 森廣 邦彦 (東京大学)	
◆ 海外の研究室から .....	27
曾宮 正晴 (大阪大学)	
◆ 学会活動報告 .....	31
堀 克敏・村上 裕 (名古屋大学)	
堂浦 智裕 (名古屋大学)	
◆ バイオ関連化学シンポジウムのご案内 .....	36
◆ 編集後記 .....	37
吉野 知子 (東京農工大学)	

## 限界の特殊化競争

「限界の特殊化競争（marginal differentiation）」とは、アメリカの社会学者リースマン（David Riesman）が、「孤独な群衆（1950）」という著書の中で用いた言葉です。戦後の米国における社会性が、生産を中心とした「内部指向型」から、消費を中心とした「他人指向型」へと変化し、伝統・権威・慣習等ではなく、同時代を生きる他人の動向を基準に目標設定や意思決定が為されるようになる。その際に「価値」とは、群衆から離れ過ぎない僅かな差異の中に生まれる。つまりは、「限定された枠の中での競争」に勝つことが価値であり、個性であるという状況を意味するのです。

なぜ私がこの言葉に辿り着いたかと言うと、複数の学生のエントリーシートを読ませてもらった経験からです。志望動機は、「環境問題」か「医療・健康」に興味があるから。自己分析は、「粘り強い」か「リーダーシップ」。過去の経験は「アルバイト」か「サークル活動」。誰が書いても、同じような、まさに没个性的な文章なのです。数々の就活本と言われるハウツー本の影響もあるのですが、それだけではない、何か彼らにのしかかっている強い同調圧力を感じ、若者について理解をしようとした中で見つけたのが、「限界の特殊化競争」という言葉なのです。

生まれた時から携帯電話やインターネットがあり、小学生の頃に「東日本大震災」を経験している世代（1990年代中盤から2010年頃までに生まれた世代）を、「Z世代」と呼ぶのですが、その特徴を「東洋経済オンライン（2022）内海正人」の記事を参考にいくつか列挙すると、次のようになります。

- ・自分から動き出せない
- ・注意されるとすぐめげる
- ・言われたことしかやらない、指示待ち
- ・責任ある仕事を任されることに不安を感じる
- ・自分の成長につながると思えないことはやらない
- ・失敗を恐れ、間違いのない答えを求める
- ・楽に成果を上げたいと考えている

おそらく皆さんの周りにも、こんな若者がたくさん居て、その対処方法に困っている方も多いのでは無いかと思います。叱咤激励などという昭和の指導方法は、時として逆効果だともう皆さんもご存知でしょう。最近の若者に「褒められて伸びるタイプ」が多いとお考えの方もおられるでしょうが、実はそれも古い指導方法かも知れません。Z世代は、人前で褒められる事すら有難く思っていないようです。「先生、どうか皆の前でほめないで下さい: いい

子症候群の若者たち」(金間大介)、こんな本もあるのです。簡単に言えば、彼ら若者は、目立ちたくない、浮きたくない、競争して評価されたり、自分で決めたりは、嫌なのである。反面、矛盾するようだが承認欲求は秘めていて、個性的であるとも思われたいのです。そこで、70年以上も前の「限界的特殊化競争」という言葉がピッタリ当てはまる事になる訳です。

叱れない、褒める事もできない。では、どうしたらよいのだろうか?と私も含めた昭和世代は、学生や部下の指導に悩んでしまいましたが、私はこの状況を、素直に吐露することにしました。「今の時代、叱れない、頑張れとも言えない、結局は、自己責任の時代になっているのだよ。」と言うようにしています。実際に世間では、「終身雇用制崩壊」「ジョブ型雇用」「転職ブーム」と、かつての日本の高度経済成長を支えた組織が個を守る制度は、崩れているのです。それは、教育現場でも例外ではなくなりつつあるのを感じます。そこで、叱ったり、激励したりするのではなく、「漠然とした不安」をあおるといのが効果的だと感じているのです。この「漠然とした」の部分は、重要です。なぜなら例えば、学生に「このままだと卒業できないよ。」と「具体的な不安」を言ってしまうと、彼らは、めげてしまう可能性が高いのです。Z世代を常に動かしているのは、高い目標や、達成感等ではなく、「漠然とした不安」だとも分析できるでしょう。

ところで、「限界的特殊化競争」をしているのは、Z世代の特徴と述べつつ、色々な場面でいくらか目にすることができます。ほとんど中身は、他社と同じなのに、パッケージだけがオシャレな商品。流行を取り入れつつ、ちょっとしたアクセサリをポイントにしたファッション。このような風潮が、世の中を少しずつ変えている側面は、否定できませんが、「新しい価値を生み出す変革」としてのイノベーションからは、ほど遠いとだけは言えます。

学生の出したデータが、あまり興味深いものでは無かった時、それでも「一流誌は無理でも、何とか論文にできるか?」と準備を始めた自分がいます。我々の大学にも、教員のポイント制が導入され、論文掲載、外部資金獲得、委員会出席、学会役職等々、事細かに点数が決められ、合計点数で教員をランク付けされ始めました。年末には、その順位が報告され、一喜一憂する自分がいます。

「限界的特殊化競争」では、本当の価値は生まれない事に気づかないといけないのは、Z世代の若者だけではないのかも知れません。

2022年12月 北陸先端科学技術大学院大学  
バイオ機能医工学領域  
教授 高木 昌宏

## ◆ 先端研究ウォッチング ◆

### 機械学習を道先案内人としたタンパク質の配列設計

東北大学大学院工学研究科

バイオ工学専攻

教授 梅津 光央

#### はじめに

タンパク質の設計とは、「20 種類のアミノ酸をどう並べるか」という非常に簡単なものである。このアミノ酸配列に従って、アミノ酸が脱水縮合して形成したポリペプチドは立体構造を形成し、その立体構造に起因した機能が創出される。しかし、「20 種類のアミノ酸をどう並べるか」という設計は、未だ「言うは易く行うは難し」である。その理由は、アミノ酸配列がうみだす「場合の数(配列空間)」は膨大であり、さらにポリペプチドのアンフォールド・フォールド構造間のエネルギー差は水素結合数個分の差しかないことが多く、その小さい差を設計しながら膨大な配列空間内を探索しなければならないためである。

1983 年に Ulmer がタンパク質工学を提唱<sup>[1]</sup>してから 40 年を経た今、タンパク質へ変異導入し作製した変異体群のライブラリーから選択圧をかけて目的機能をもつタンパク質を取得する進化分子工学は、現在のタンパク質研究には欠かせない技術である。タンパク質の構造と機能の情報化は、合理的な変異導入によるタンパク質の機能改変へ大きな一歩を与え、変異を導入する残基をある程度合理的に限定することを可能としつつあり<sup>[2-4]</sup>、ライブラリー作製技術も  $10^{10}$  程度まで調製できるようになってきた現在では、進化分子工学の聡明期とは隔世の感がある確率でタンパク質の機能創出を可能としている。しかし、 $10^{10}$  程度までと言ってもせいぜい 8 残基をランダムに変異させれば飽和してしまう規模である。また、タンパク質の機能を評価するスクリーニング技術は、作製できるライブラリーに見合った規模を簡便・迅速に行うことは難しく、規模の増加とともにそれなりの設備と資金を必要することが多い<sup>[5]</sup>。そのため、目的機能をもつタンパク質の創出確率は現在でもまだ満足いくものでなく、開発時間も創出確実性も読めない中で開発を進めざるを得ない状況がある。その中で著者らは、人工知能技術のひとつである機械学習を進化分子工学に利用することで、進化分子工学がもつ最も深刻な課題の一つである「配列空間問題」を解決し、確実に目的の機能へたどり着く機械学習を道先案内人とした進化分子工学の構築を目指している。

#### 配列空間問題の課題と機械学習の利用

一般的に行われているタンパク質の進化分子工学では、タンパク質のデータベースから目的機能を創出しそうな立体構造をもつ足場タンパク質を選び、その足場構造タンパク質の特定残基位置へ変異を導入したライブラリーから目的機能をもった変異体をスクリーニングして

いく。この操作を配列空間で考えると、立体構造の観点と変異を導入する残基位置の数で配列空間を限定し、「『どの位置』に『何のアミノ酸』を出現させるか」で、さらに配列空間を限定していくことになる。現在までに、タンパク質の立体構造やバイオインフォマティクスを用いたライブラリー設計が行われており<sup>[6,7]</sup>、無作為な設計と比較して、目的変異体の取得確率と効率が向上しつつある。しかし、まだ対象となる配列空間が広く、目的の機能・特性をもつ配列を発見するためにはさらなる配列空間の限定が重要になってくる。

その中で著者らは、人工知能技術の一つである機械学習を取り入れることによって、陽性変異体の存在確率を高めかつ小規模なライブラリーを設計し、大規模なスクリーニングを必要としないタンパク質進化学プロセスを開発している(図1)。この手法では、まず、対象となる配列空間の中で、できるだけまばらに存在する変異体群の配列と機能の相関データを取得する。そして、その相関データを教師データとして機械学習を行い、配列空間中の全変異体に対する機能順位をつけ、その上位変異体群をライブラリーとして実験検証し、再び機械学習を繰り返していくことで最適解をもつ変異体へ近づいていく。

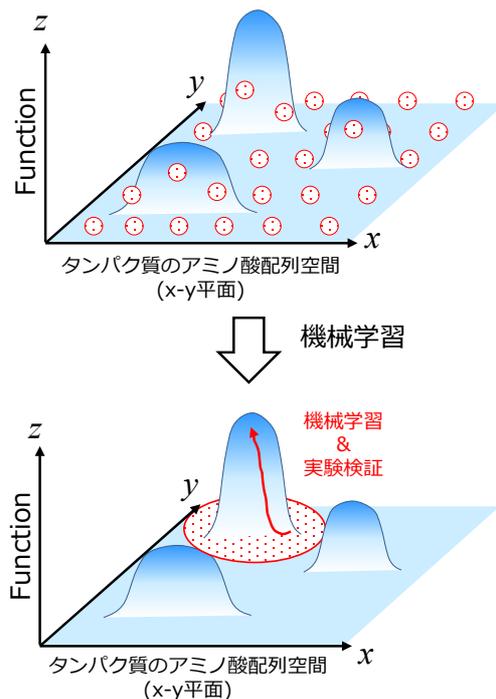


図1 機械学習と実験検証を繰り返したタンパク質の進化分子工学

### 蛍光タンパク質の機能改変

著者らはこの技術を用いて、緑色蛍光タンパク質(GFP)を一度の機械学習で黄色化させている<sup>[8]</sup>。この研究では、GFPと基準黄色蛍光タンパク質(YFP)の配列を比較し、蛍光色の決定に関与の可能性がある4残基に限定した配列空間で行っている。しかし、それでも配列空間の規模は16万( $20^4=1.6 \times 10^5$ )であり、すべての変異体を作製し評価することは難しい系である。著者らはまず、各残基位置での1飽和変異と4残基を同時に飽和変異させた200程度の変異体群の作製と遺伝子配列解析・機能評価を最短5日で行える系を構築し、153種のGFP変異体に

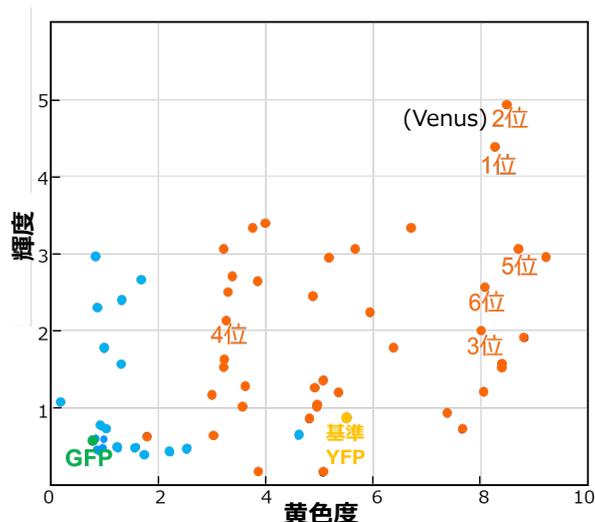


図2 GFPの黄色化実験における教師データ(水色)と機械学習が予測した上位変異体の実測値(橙)

対して、変異情報と共に蛍光の黄色度と蛍光強度を収集した。その結果、弱いながらも黄色蛍光を発する変異体が 3 種含まれる教師データを得た(図 2)。

この教師データの 153 種は、配列空間中に存在する変異体数のわずか 0.1 %にあたり、基準 YFP を含めて黄色蛍光を示す変異体数は教師データ中の 3%程度であった。しかし、ベイズ最適化を用いた高速な機械学習ソフトウェアである COMBO<sup>®</sup>を用いて「より黄色く・より明るい変異配列」を目標として機械学習し空間配列中の全変異体(16 万)の順位付けを行ったところ、基準 YFP が上位 1%(1313 位)に入り、さらに上位 2 位の変異体はこれまで報告されている黄色蛍光変異体の中でもっとも強い黄色蛍光を示す Venus であった。そこで、機械学習が上位に予測した変異体を 60 種程度作製したところ、その多くが教師データ中の変異体よりも強い黄色蛍光を示した。これらの結果は、配列空間中の 0.1 %程度の変異体数で、かつ、低いながらも目的機能を示す陽性率が数%程度の教師データであれば、適切な機械学習モデルは最適解に近い変異体を含む集団を予測することができ得ることを示唆している。

### ペプチド連結酵素の活性向上

同じ手法を用いて酵素の機能向上も行っている<sup>[10]</sup>。ペプチド転移酵素 sortaseA では、5 残基に変異を導入することで高い酵素活性を示す変異体(5M 変異体)が報告されている<sup>[11]</sup>。この酵素の活性向上では、GFP の時の実験よりも条件を難しくし、(1) 5 残基がつくる配列空間 ( $20^5 = 320$  万) を対象(配列空間が 20 倍)、(2) 教師データの数を 80 程度(配列空間の  $2 \times 10^{-3}$  %)、(3) 基準陽性変異体(5M 変異体)を教師データに加えない、として教師データを作成した。5 残基にランダムに変異を加えたところ、野生型より活性が高いが 5M 変異体よりは低い 4 種の変異体を含む 81 種の変異体(4%の陽性率)を

取得できたので、「より酵素活性が高い変異配列」を目標として機械学習を行ったところ、機械学習が予測した上位 50 変異体中の 7 割は野生型よりも高い活性を示したが、その変異体群の活性の中央値は 5M 変異体の半分以下であった(図 3)。そこでさらに、機械学習予測上位変異体の結果も含めて再度機械学習をおこない予測された上位変異体を再び作製し活性を測定したところ、活性の中央値は 5M 変異体の 80%程度まで向上し、最終的には 5M 変異体よりも活性の高い変異体を複数取得できた。比較実験として、上記の教師データに 5M 変異体のデータを加えたもので同様の機械学習と実験検証を行ったところ、5M 変異体を利用していない教師データを用いた時と活性の向上度は、さほど違いは見られなかった。これらの結

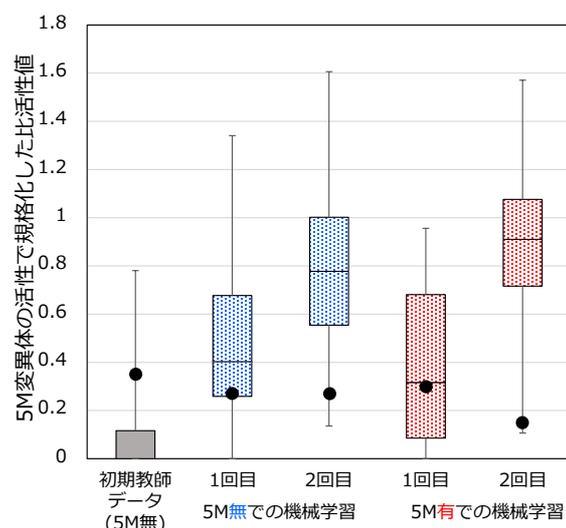


図 3 ペプチド連結酵素 SortaseA の機械学習予測上位変異体の実測検証。5M 変異体を含まない教師データ使用：青，5M 変異体を含む教師データ使用：赤，黒：野生型

果は、基準 YFP や 5M 変異体のようなある程度強い陽性を示す変異体が教師データに存在していなくても、数%の陽性率をもつ 100 程度の教師データがあれば、機械学習は目標値を指し示すことができ得ることを示していると考えている。

### 配列空間の視覚化でみる機械学習の道先案内

教師データ中の 5M 変異体の有無に関わらず、機械学習予測と実測検証を繰り返していくと同程度に活性が向上していった。しかし、機械学習が予測した上位 50 変異体のアミノ酸配列を比較すると、5M 変異体を加えていない教師データを利用した場合は、野生型に類似した配列が予測されていたのに対して、5M 変異体を加えた教師データを利用したものは 5M 変異体に類似した配列が予測されていた。そこで、それら教師データおよび機械学習が予測した上位 50 の変異体配列を主成分解析し、上位 2 成分が表現する 2 次元プロットで配列空間を視覚化してみたところ、5M 変異体の有無によって機械学習が提案した探索空間は大きく異なっていた(図 4)。

野生型と 5M 変異体は、この 2 次元プロットでは大きく異なった領域に存在しており、変異配列としては異なった特徴をもっていることが分かる。そして、5M 変異体を加えていない教師データを利用した機械学習では野生型領域を広く探索空間として提案している一方、5M 変異体を加えた場合は、5M 変異体付近の狭い領域を提案しており、強い特性値を持つ教師データの存在は配列空間中の進化方向に大きく影響を与えていた。これは、設計した配列空間中に目的の機能・特性値をもつ領域が複数存在する場合、初期の教師データに含まれる変異体の配列分散性が偏ると配列空間中の局地的な最適解の方向へ進化していくことを示す。これは、教師データ中の陽性変異体を変化させて機械学習予測と実測検証を行っていくことで、広い配列空間中の複数の局地的な領域の機能・特性値状況を視覚化でき、配列空間の全体像を明らかにできる可能性を示していると考えている。

### 今後の展望

以上のように、著者らは、適切な配列空間を設計できれば、その空間内で目的解に最も近

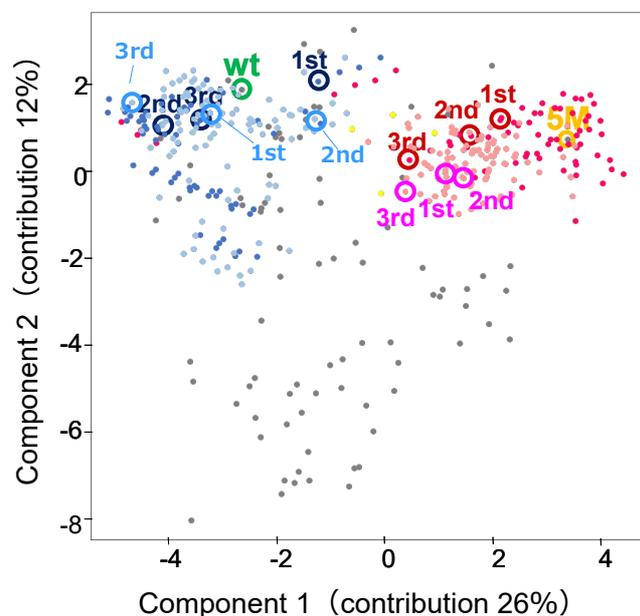


図 4 主成分解析による変異体の配列空間中の分布視覚化. 灰色：初期教師データ, 青：5M 変異体なしで 1 回目の機械学習が予測した上位変異体, 淡青：5M 変異体なしで 2 回目の機械学習が予測した上位変異体, 赤：5M 変異体ありで 1 回目の機械学習が予測した上位変異体, 淡赤：5M 変異体ありで 2 回目の機械学習が予測した上位変異体.

い変異体を機械学習は提案できることを示してきた。現在では、著者らも含めて配列空間の設計もまとめて行う取り組みも報告され始めている。その取り組みでは、おのずと必要なデータ量の規模が大きくなり、次世代シーケンサーによる大規模配列解析を用いている場合が多いが、一つ一つの配列を機能と直接連結させることが難しいため、機能対象が限定されてしまっている。今後、この課題を克服されていけば、タンパク質がもつ配列空間問題の解決に大きく前進するであろう。

## 参考文献

- [1] Ulmer, K. M., *Science*, 1983, **219**, 666–671.
- [2] Geng, F., Ma, C. W. and Zeng A. P., *Biotechnol. Lett.*, 2017, **39**, 599–605.
- [3] Liu, M. D., Warner, E. A., Morrissey, C. E., Fick, C. W., Wu, T. S., Ornelas, M. Y., Ochoa, G. V., Zhang B. S., Rathbun, C. M., Porterfield, W. B., Prescher, J. A. and Leconte, A. M., *Biochemistry*, 2018, **57**, 663–671.
- [4] Zhang, Y., Wu, Y. Q., Xu, N., Zhao, Q., Yu, H. L. and Xu, J. H., *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2019, **7**, 7218–7226.
- [5] Karamitros, C. S. and Konrad, M., *ACS. Chem. Biol.*, 2016, **11**, 2596–2607.
- [6] Engqvist, M. K., McIsaac, R. S., Dollinger, P., Flytzanis, N. C., Abrams, M., Schor, S. and Arnold F.H., *J. Mol. Biol.*, 2015, **427**, 205–220.
- [7] Miller, B. R., Demarest, S. J., Lugovskoy, A., Huang, F., Wu, X., Snyder, W. B., Croner, L. J., Wang, N., Amatucci, A., Michaelson, J. S. and Glaser, S. M., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2015, **23**, 549–557.
- [8] Saito, Y., Oikawa, M., Nakazawa, H., Niide, T., Kameda, T., Tsuda, K. and Umetsu, M., *ACS Synth. Biol.*, 2018, **7**, 2014–2022.
- [9] Ueno, T., Rhone, T., D., Hou, Z., Mizoguchi, T. and Tsuda, K., *Mater. Discov.*, 2016, **4**, 18–21.
- [10] Saito, Y., Oikawa, M., Sato, T., Nakazawa, H., Ito, T., Kameda, T., Tsuda, K. and Umetsu, M., *ACS Catal.*, 2021, **11**, 14615–14624.
- [11] Chen, I., Dorr, B. M. and Liu, D. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, **108**, 11399–11404.

梅津 光央 (うめつ みつお)

東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻 教授

2000年3月 東北大学 大学院工学研究科

博士課程修了 博士(工学)

2000年4月 日本学術振興会海外特別研究員 (ライデン大学)

2001年4月 東北大学 大学院工学研究科 生物工学専攻 助手

2002年7月 東北大学 多元物質科学研究所 助手

2006年8月 東北大学 大学院工学研究科 助教授

2007年4月 東北大学 大学院工学研究科 准教授

2014年4月 現職



## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

大阪大学大学院理学研究科  
天然物有機化学研究室  
助教 真鍋 良幸

### はじめに

筆者は、大阪大学大学院理学研究科にて、助教として、研究・教育に携わっている。まず、本稿執筆のご依頼をいただきました、東京農工大学の吉野知子先生に御礼を申し上げる。筆者は、東北大学の上田実先生の指導のもとケミカルバイオロジー研究に関するテーマで学位を取得し、その後、九州大学の石徹先生のもとで、1年間、博士研究員として、天然物合成について学んだ。それから、現在の所属で、糖鎖を研究対象として、合成化学を基盤としたケミカルバイオロジー研究を展開している。糖鎖は核酸、タンパク質に続く第3の生命鎖と呼ばれて久しいが、現状では、糖鎖医薬はまだほとんど実用化されていない。一方、糖鎖を主な研究対象とする Carolyn R. Bertozzi 博士が、2022年のノーベル化学賞を受賞し（受賞対象となったのは生体直行反応だが）、改めて、糖鎖が注目を集め、ホットなトピックスとして捉えられると感じており、本分野を盛り上げるチャンスであると考えている。本稿では、筆者の糖鎖研究に関する考えと自身の研究を紹介させていただく。これにより、バイオテクノロジー部会の先生方、学生の皆さんに、少しでも糖鎖研究に興味を持っていただければ幸いである。

### グリココードの階層化

多様な構造を持つ糖鎖は、その構造に基づいて機能を発現し、その構造と機能の相関は、遺伝子コードになぞらえてグリココードと呼ばれる（図1）。筆者は、このグリココードを階層的にとらえることを提唱している。糖鎖は単糖、二糖といった比較的小さなフラグメントでもその認識分子との相互作用を介して活性を示すが（1次グリココード）、“糖鎖”として、複雑な多糖構造をとることで、多点認識やコンフォメーション制御により、その機能が高次化する（2次グリココード）。また、細胞表層を覆う糖鎖はグリコカリックス（糖衣）と呼ばれ、さまざまな生体分子と複雑で流動的な相互作用ネットワークを形成し、より高次の生体機能制御を実現する（3次グリココード）。筆者は、多様かつ複雑な構造を持ち、しかも生体内で不均一に存在する糖鎖の機能を正しく理解し、利用するためには、この高次の糖鎖機能（2次、3次グリココード）の解明が必須であると考え、そのための合成化学的なアプローチを検討している。すなわち、複雑構造の糖鎖を合成し、さらには、その合成糖鎖をタンパク質や細胞表層に複合化・再構成するボトムアップのアプローチで、糖鎖機能の高次的な機能の解析・制御を目指している。

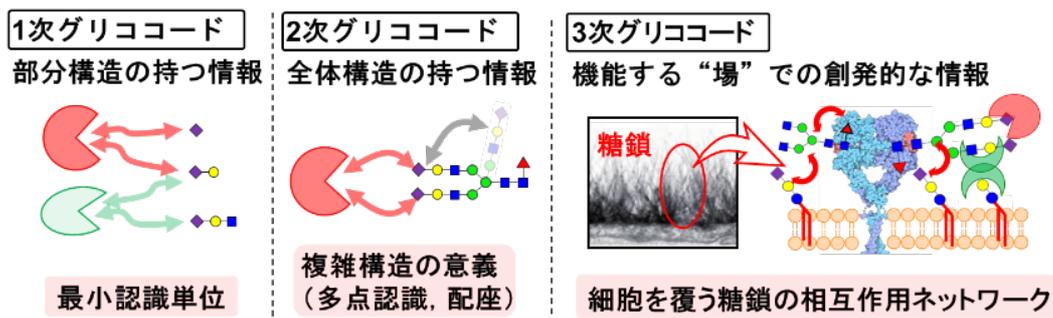


図1 グリココードの階層化

### 精密糖鎖合成で拓く 2次グリココードの解析

タンパク質の60%以上は糖鎖修飾を受け、さまざまな生命現象と関与する。一方、生体内で糖鎖は多様な構造の混合物（グライコフォーム）として存在するため、詳細な構造-機能相関の解明は困難である。*N*-結合型糖鎖（*N*-グリカン）はタンパク質のアスパラギン残基に対する翻訳後修飾糖鎖で、多様な構造を持ち、その構造に基づいて機能する（図 2a）。例えば、シアル酸は、非還元末端に存在し、細胞の外側に位置するため、病原体の認識サイトになりやすく、感染症と深く関連するほか、その認識レクチン（シグレック）との相互作用を介して、免疫制御に深く関わる。ポリラクトサミンは、免疫応答やがんの転移に関与する。他にも、コアフコースやバイセクティンググルコサミンもさまざまな役割を持ち、疾病とも関連が深い。筆者はこれらの糖鎖の機能を、構造に基づいて分子レベルで解析するために、その化学合成に取り組んできた。

*N*-グリカン合成では、分枝構造の構築がカギとなる。我々は、分枝マンノースの3位と6位に非還元末端フラグメントをそれぞれグリコシル化する収束的なルートを採用した（図 2a）。このグリコシル化は、大きなフラグメント同士を立体的に込み合った位置で連結するため、多くの困難が伴ったが、エーテル溶媒を用いたカチオン中間体の配位安定化<sup>[1]</sup>、遠隔位アシル基の配位を利用した立体制御（遠隔基関与）を見出し<sup>[2]</sup>、高い収率、立体選択性を実現した。これより、*N*-グリカンの実践的合成が可能となった<sup>[3]</sup>。

合成した糖鎖を用いて、生体分子による *N*-グリカンの分子認識について調べた。まず、コアフコース認識分子を探索した<sup>[4]</sup>。コアフコースは、多くの生命現象に関与する一方で、内因性のコアフコース認識レクチンは、同定はなされていなかった。我々は、真菌の細胞壁構成成分であるβ-グルカンを認識し、自然免疫を制御する Dectin-1 がコアフコース含有 IgG を認識することを見出した。興味深いことに、Dectin-1 がコアフコースに加え、グリコシル化部位に隣接する芳香族アミノ酸を合わせて多点認識した（図 2b）。このユニークな認識様式は、コアフコース付加がタンパク質ごとに多様な役割を果たすことを説明し得るものである。また、シグレックとシアル酸含有 *N*-グリカンの相互作用解析も進めており、シグレック-2 が、1つの *N*-グリカン上の2つのシアル酸と相互作用し、その集積を促していることを示した（図 2b）<sup>[5]</sup>。さらに、インフルエンザウイルスの表面に存在し、感染細胞から遊離する際に

機能するノイラミニダーゼに関して、*N*-グリカンのそれぞれの分枝鎖ごとの認識の違いや、分枝数（シアル酸の数）が酵素活性に及ぼす影響を明らかにした<sup>3)</sup>。このように、*N*-グリカンの複雑な構造は、生体分子との相互作用において、重要な役割を果たす。これらの結果は、巨大な *N*-グリカンの全体構造を合成し、さらに誘導化することで明らかになったもので、合成を基盤として、2次グリココードの解読を進めることができた成果である。筆者は、天然物化学を専門としており、天然に存在する複雑で美しい構造に大きな魅力を感じ、その構造には、意味があると信じている。その魅力ある“天然物”を自らの手で組み上げて、複雑な構造が持つ意味を読み解いていく研究には興味が尽きない。

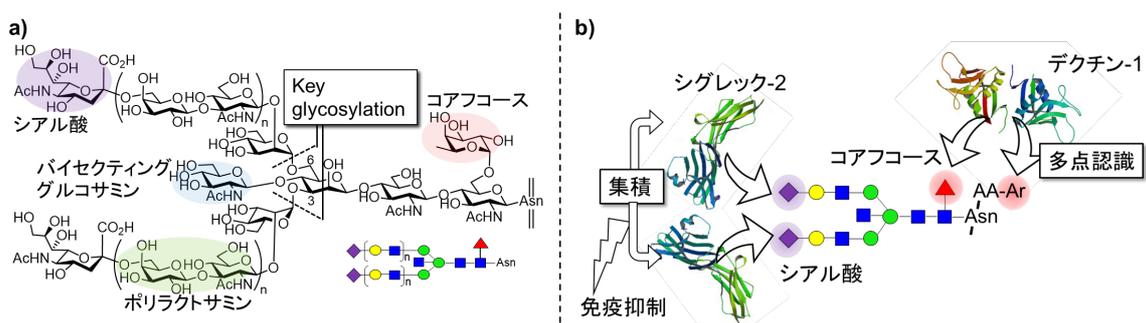


図2 (a) *N*-グリカンの構造、(b) *N*-グリカンとレクチンの相互作用

### 合成糖鎖の細胞表層への再構成で挑む3次グリココードの解析

糖鎖は糖タンパク質や糖脂質として細胞表面を覆っており、糖鎖-レクチン相互作用や糖鎖-糖鎖相互作用、糖鎖-タンパク質相互作用などを介して、感染症、細胞接着、免疫応答、シグナル伝達など膜上でのさまざまなイベントを緻密に制御する。一方、糖鎖は、数百種類にも及ぶ酵素が関与して多段階で非鋳型的に生合成される。そのため、糖鎖機能解明においてノックアウトなどの分子生物学的手法が有効でない場合も多い。さらに、細胞表層では、多様性、不均一性に富む糖鎖が複雑な相互作用ネットワークを形成するため、分子レベルでの機能解明は極めて困難である。筆者は、この課題に対し、糖鎖を直接的に編集する化学的なアプローチを検討している（図3a）。すなわち、合成糖鎖を細胞表層に再構成することで、細胞表層糖鎖機能（3次グリココード）の解読と利用を目指している。

ほとんどすべての膜タンパク質は糖鎖修飾を受けているが、糖鎖修飾が膜タンパク質の活性を制御する分子基盤はほとんど解明されていない。筆者は、膜タンパク質上の *N*-グリカンの機能解明を目指して、膜タンパク質に合成糖鎖を導入する手法を開発した（図3b）。ハロゲン化アルキル（HaloTag リガンド）と速やかに反応し、共有結合を形成する HaloTag を利用した。すなわち、HaloTag 融合膜タンパク質を細胞上に発現させた後、*N*-グリカンと蛍光基を導入した HaloTag リガンドを作用させることで、均一な合成 *N*-グリカンを導入した蛍光膜タンパク質を生細胞上に調製できる。この方法で提示した *N*-グリカンが天然のレクチンにより認識されることは確認しており、現在、種々の *N*-グリカンとレクチンの相互作用が膜

タンパク質の動態に及ぼす影響を調べている。すでに、糖鎖-レクチン相互作用が膜タンパク質の膜上での側方拡散やエンドサイトーシスをコントロールすることを見出しており、それぞれの糖鎖構造がコードする膜タンパク質の“動き”の制御を明らかにしつつある。

また、非自己のシグナルとして働く糖鎖を利用したがん免疫療法を検討した<sup>6)</sup>。多くの動物は  $\alpha$ -gal を有するが、ヒトはこの糖鎖を持たない。一方、ヒトは  $\alpha$ -gal に対する大量の自然抗体 (抗 Gal 抗体) を持つ。そのため、 $\alpha$ -gal は激しい免疫反応を引き起こす。これを利用した。すなわち、 $\alpha$ -gal と抗腫瘍抗体を複合化し、体内の抗 Gal 抗体をリクルートすることで、免疫反応を誘導した (図 3c)。この際、 $\alpha$ -gal をデンドリマー化して抗体と複合化することで、抗体の細胞障害活性が大幅に向上した。このように、がん細胞表面に  $\alpha$ -gal を再構成することで、がん細胞を“異物”としてタグ付けし、免疫系に認識させることに成功した。本手法は、抗体投与量の削減や、十分な活性を示さない抗体の再開発につながり得る。

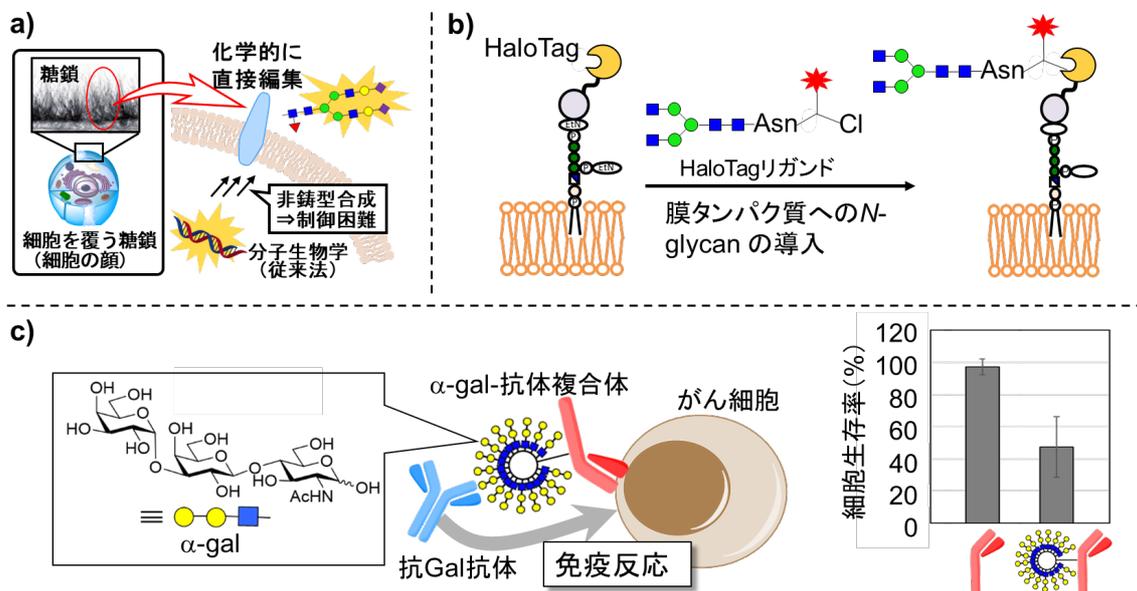


図 3 (a) 合成糖鎖の再構成で挑む細胞表層糖鎖機能の解析と制御、(b) HaloTag を用いた合成 *N*-グリカンの細胞表層への提示、(c)  $\alpha$ -gal を用いたがん免疫療法

細胞を覆い、その状態を敏感に反映する糖鎖は、「細胞の顔」と呼ばれ、生体膜上での現象のカギを握る。一方で、細胞表層糖鎖の機能解析は進んでおらず、糖鎖を無視して生体膜の現象が議論される場合がほとんどである。筆者は、生体膜の現象を、細胞を覆う糖鎖を含めて理解し、制御することは、生命科学における本質的な課題であると考えている。この課題に取り組むにあたり、化学的なツール (合成糖鎖、生体適合反応など) は極めて有効であると感じている。細胞のエンジニアリングにおいて、遺伝子からのアプローチが有効であるの言うまでもないが、非鋳型的に生合成され、細胞の外側に位置する糖鎖に関しては、化学ツールによる直接的な編集のほうが、シンプルで、強力なアプローチとなる場合もある。近年、iPS 細胞や CAR-T 細胞といった細胞医薬が脚光を集めているが、細胞を覆い、その特性を決める糖鎖の編集は、これらの細胞医薬に革新をもたらす技術になりうると信じている。

## おわりに

糖鎖研究は、化学、生物、医学、薬学など非常に多岐にわたる領域が関連する究極の学際領域研究である。その中でも、化学が果たすべき役割は極めて大きい。化学はさまざまな学問につながるハブとなる役割を果たすことからセントラルサイエンスと呼ばれるが、糖鎖研究においても、まさにその通りであると考えている。糖鎖化学が発展し、自在に糖鎖を合成し、それを利用した糖鎖機能の解析・制御を実現できれば、分子レベルでの糖鎖研究が劇的に進展する。現状、糖鎖は主要な生体構成分子であるにも関わらず、多くの生命現象において、「良く分からないから見なかったこと」にして、無視されてきた。筆者は、化学者の立場から糖鎖研究を進め、糖鎖を「化学的な手法で理解・制御可能な対象」に変えていきたい。

最後になるが、本稿で紹介した研究は、大阪大学大学院理学研究科、深瀬浩一先生のご指導のもと、多くの共同研究者、スタッフ・学生の方々と共に達成した成果で、深瀬先生をはじめ、関係する全ての皆様にこの場を借りて心より感謝を申し上げたい。

## 参考文献

- [1] Nagasaki, M., Manabe, Y., Minamoto, N., Tanaka, K., Silipo, A., Molinaro, A. and Fukase, K., *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 10600–10616.
- [2] Manabe, Y., Shomura, H., Minamoto, N., Nagasaki, M., Takakura, Y., Tanaka, K., Silipo, A., Molinaro, A. and Fukase K., *Chem. Asian. J.*, 2018, **13**, 1544–1551.
- [3] Shirakawa, A., Manabe, Y., Marchetti, R., Yano, K., Masui, S., Silipo, A., Molinaro, A. and Fukase, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 24686–24693.
- [4] Manabe, Y., Marchetti, R., Takakura, Y., Nagasaki, M., Nihei, W., Takebe, T., Tanaka, K., Kabayama, K., Chiodo, F., Hanashima, S., Kamada, Y., Miyoshi, E., Dulal, H. P., Yamaguchi, Y., Adachi, Y., Ohno, N., Tanaka, H., Silipo, A., Fukase, K. and Molinaro, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 18697–18702.
- [5] Carluccio, C. D., Crisman, E., Manabe, Y., Forgione, R. E., Lacetera, A., Amato, J., Pagano B., Randazzo, A., Zampella, A., Lanzetta, R., Fukase, K., Molinaro, A. and Crocker, P. R., *ChemBioChem*, 2019, **21**, 129–140.
- [6] Sianturi, J., Manabe, Y., Li, H-S., Chiu, L-T., Chang, T-C., Tokunaga, K., Kabayama, K., Tanemura, M., Takamatsu, S., Miyoshi, E., Hung, S-C. and Fukase, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 4574–4578.

真鍋 良幸 (まなべ よしゆき)

大阪大学 大学院理学研究科 天然物有機化学研究室 助教

2011年3月 東北大学大学院 理学研究科  
博士課程修了 博士(理学)

2011年4月 九州大学 大学院理学研究院 博士研究員

2012年4月 現職



## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

鳥取大学学術研究院工学系部門

松浦研究室

准教授 稲葉 央

### はじめに

まず、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。過去の先生方の記事を見ると自由に伝えたいことを書いているようなので、普段書かないような、研究を行う上で考えていることについて思いつくままに書きたいと思う。筆者は名古屋大学に入学後、京都大学で学位を取得し、アメリカのイリノイ大学でのポスドクを経て鳥取大学の松浦和則研究室に助教として着任し、現在は准教授を務めている<sup>[1]</sup>。地方大学に馴染みがない読者の方もおられるかと思うので、鳥取大学での研究環境について少し述べ、現在の研究内容について触れていきたい。本稿を通じて少しでも読者に得るものがあることを願っている。

### 鳥取大学での研究

バイオ関連化学シンポジウムなどの学会で地方大学の発表者は少なく、「地方大学では研究ができない」と考えている読者も多いのではないだろうか。設備がない、お金がない、学生の熱意・学力（いわゆる質）が良くない、などの問題点がよく挙げられている。私自身、正直着任前は大丈夫かなと思っていて。研究を褒められたときは「鳥取大学にしては」「地方大学にしては」が頭についているのではないかと勘ぐったりもする。個人的には、地方大学の問題はもちろんあるが、研究ができないということは（まったく）なく、やりよう次第だと感じている。最先端の設備で最先端の研究をすることは難しいかもしれない。ただ、アイデアと工夫があれば十分研究の一線で戦えるのではないかと希望を込めて考えている。例えば設備に関していえば、鳥取大学は NMR や各種 MS などの共通機器は揃っているし、メンテナンスをしてくださる技術部の方々もいる。必要な装置があれば共同研究すれば良い。重要だと考えているのは、いかに新規性・インパクトがあるテーマを設定するか、仮説を証明するためにどのような実験を行うか、といった研究のフレームワークの部分である。この点に関しては大学名も国も関係ないアイデア勝負である。もちろん自分がうまくできているとはいいがたいが、そのように心がけて研究を進めている。実際、うちの学生が学会で受賞したり、良いところに論文が通ったりすると、地方大学でもやれるという誇らしい気持ちになる。地方大学で成果を挙げると目立ちやすいというのも良い点かもしれない。筆者の場合、松浦先生があらかじめそのような「研究をやろう！」という環境・空気作りをしていたのが大きかった（研究ができそうな研究室でなければ来ようと思わなかったわけであるが）。何事もやりようだなというのが鳥取大学で学んだことの一つである。本稿をお読みの学生の方の

中には、研究が面白くない・うまくいかないと思っている人もいるかもしれないが、テーマ設定・実験設定が悪いからだと考えれば道が拓けてくるかもしれない（自分がテーマの重要性を理解できていないことも多いので注意）。失敗できることや勝手に実験できること、教員と議論できることは学生の特権であり、存分に行使していただきたい。いずれにせよ、その研究は自分のものであり、「自分で考える」ことが重要であることは言うまでもない。

### 微小管の中にもものを入れる

ここから研究の話に移る。前述の話に戻るが、研究はテーマ決めが大部分であると筆者は考えている。その点、助教として鳥取大学に着任したときに松浦先生から提案された「微小管の中にもものを入れる」というテーマは魅力的であった。微小管は細胞骨格の中で唯一中空のチューブ状タンパク質集合体である（図 1a）。その外部表面に人工分子を修飾することで様々なナノ材料が開発されていたが、内部に人工的に分子を入れた例はなかった。当時は微小管についてほとんど知らず、中にもものを入れたからといってどうなるかもわからないが、「世界中で誰もやっていない」という点で面白いと感じた（うまくいかなかったら恐ろしいところではあるが...）。松浦研究室がペプチド合成に長けていることもあり、微小管の内部に結合するペプチドを開発できれば、そのペプチドを連結することで様々な分子を微小管内部に導入できるのではないかと考えた。2016年に研究を始めてから論文になるまで2年以上かかったが、微小管の内部に結合するペプチド（Tau由来ペプチド：TP）の開発に成功した（図 1b）<sup>[2]</sup>。TPはチューブリンと複合化した後にGTPまたはそのアナログを用いて微小管を構築することで、微小管内部に導入される。TPを用いることで、これまでに図 1cに示すような様々なナノ構造体を微小管内部に導入することに成功している<sup>[3]</sup>。

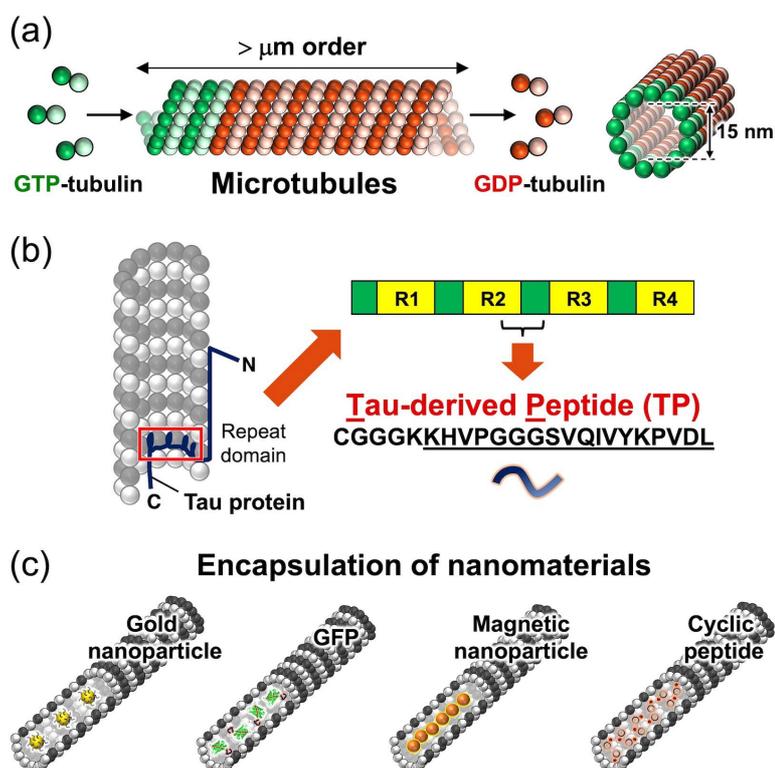


図 1 (a) 微小管の構造. (b) Tau 由来ペプチド TP の設計. (c) TP を用いた微小管内部への分子導入

まず行ったのが、TPを用いた GFP の内包である<sup>[4]</sup>。2016年当初は予想していなかったが、近年のクライオ電子顕微鏡による観察技術の発展に伴い、天然のある種の微小管の内部には裏打ちする形で様々なタンパク質が結合し、微小管の構造を安定化していることがわかって

きた。そこで、単純なモデルタンパク質である GFP を TP に連結することで微小管に内包し、微小管の性質が変わるかどうか評価することにした。結果として、TP を連結した GFP は微小管内部に導入され、この内部への導入により微小管構造の安定化、全長および剛直性の増大、モータータンパク質であるキネシンを固定化した基板における運動速度の増大が確認された。このことは、天然のタンパク質でなくとも、微小管内部に導入することでその構造や性質が変化することを示している。

また、金ナノ粒子<sup>[2,5]</sup>や磁性 CoPt ナノ粒子<sup>[6]</sup>といった金属ナノ粒子に TP を連結することで、微小管内部への導入に成功している。特に、磁性 CoPt ナノ粒子を内包することで、磁性細菌のように外部磁場に応答して向きが変わる「磁性微小管」の構築に成功した<sup>[6]</sup>。このように、本来微小管が持たない金属ナノ粒子を内包し、その特性を利用することで微小管に新しい機能を付与することが可能である。

### 細胞内の微小管を制御する

微小管は細胞の強度や分裂、運動などの様々な細胞機能に重要な役割を果たしている。そこで、次に TP を用いた細胞内の微小管の制御を試みた。まず、TP が細胞内の微小管に結合することを確かめた<sup>[7]</sup>。その後、光アフィニティラベル剤であるジアジリンを修飾した TP

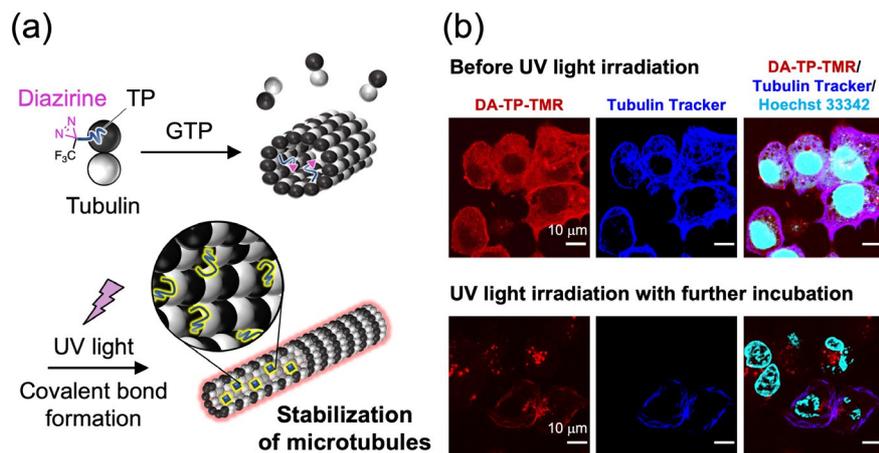


図 2 (a) ジアジリン修飾 TP (DA-TP) による微小管構造の光安定化. (b) 赤色蛍光色素 TMR 修飾 DA-TP (DA-TP-TMR) の HepG2 細胞への結合.

(DA-TP) を用いた微小管の光安定化技術を開発し、細胞に応用した<sup>[8]</sup>。DA-TP を微小管に内包後、UV 光 (365 nm) を照射すると、DA-TP のジアジリン部位が微小管と共有結合を形成し、その構造を安定化することが見出された (図 2a)。赤色蛍光色素である TMR をラベルした DA-TP (DA-TP-TMR) を HepG2 細胞に導入すると、細胞内の微小管への結合が確認され、そこに UV 光を照射して培養すると細胞に異常が見られた (図 2b)。WST アッセイによっても DA-TP-TMR と UV 光の組み合わせで顕著な細胞死誘導が見られたことから、UV 光によって DA-TP-TMR が微小管と共有結合を形成し、微小管を安定化することで細胞死が誘導されたと示唆された。このように、TP は *in vitro* だけでなく細胞内の微小管を標的可能であるといえる。

## 微小管超構造体の構築

あまり知られていないが、微小管は図 1a のような一巻きからなるシングレット構造だけでなく、微小管が横方向に連なったダブルットやトリプレット、2つのシングレットに分かれる分岐構造、アスター構造などの複雑な微小管超構造体が天然に存在し、個別の機能を発揮している。これまで TP を用いて様々な分子の微小管への内包を行ってきたが、ここでは微小管外部でチューブリンをリクルートするために TP を利用すること

で、微小管からなる様々な超構造体を構築することに成功した<sup>9)</sup>。設計したのが、四量体を形成することで緑色蛍光を生じるタンパク質 Azami-Green (AG) の各サブユニットの C 末端に TP を連結した TP-AG である (図 3a)。種々の解析により、TP-AG をチューブリンと複合化してから微小管を構築すると微小管内部に、微小管を構築してから TP-AG を加えると微小管外部に結合することが明らかとなった。TP-AG が微小管内部に結合すると微小管構造は極めて安定化され、それは前述の TP を用いた GFP 内包による安定化を上回る効果であった。TP-AG を添加することで、ダブルット微小管や分岐構造など、通常は見られない多様な微小管超構造体が電子顕微鏡で観察された (図 3b)。これらは TP-AG が微小管外部に結合する条件で多く見られたことから、微小管外部に結合した TP-AG が持つ TP に新しいチューブリンが結合し、ダブルット微小管や分岐構造などの形成が誘起されたと考えられる (図 3c)。実際に、全反射照明蛍光顕微鏡によって微小管から分岐構造が成長する過程を追跡することに成功している。また、TP-AG の当量や形成条件などを調整することで、キネシン固定基板上で運動性を有するアスター構造や、極めて長い微小管の構築にも成功している。これら分岐構造の成長やアスター構造の運動はぜひ論文の補足資料にある動画をご覧ください。この研究は外来タンパク質を用いて微小管超構造体を構築したはじめての例であり、TP をうまく使うことで微小管のさらなる構造制御が可能であることが示された。

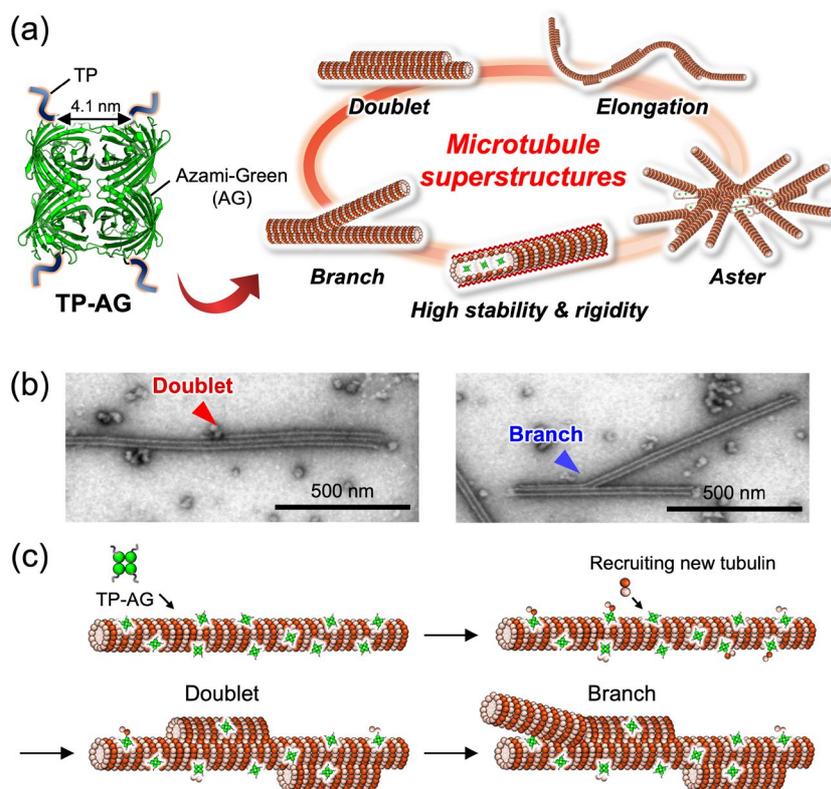


図 3 (a) TP 修飾 Azami-Green (TP-AG) による微小管超構造体の構築. TP-AG によって誘起されたダブルット微小管および分岐構造の (b) 電子顕微鏡像および (c) 形成モデル.

## おわりに

本稿は 2023 年の仕事始めの日に執筆したものである。バイオ関連化学シンポジウムを含め様々な学会や会議も対面に戻り、新型コロナ前の生活に戻りつつあると感じている。もちろんそれは望ましいことであるが、自分を含め子育て世代にはオンラインの恩恵も残しておいてほしいというのが正直なところである。研究スタイルも研究内容も色々あった方が楽しい業界としても活性化するのではないだろうか。本稿を読んで、こんな研究ややり方もあるのだと思っていただければ幸いである。言うまでもないことだが、世に出る論文の実験の大部分は学生が行ったものである。メッセージというほどのことではないが、学生の方は、世界で誰もやっていない研究をやっているのだと（世界でこの研究に一番詳しいのは自分だと）自信を持って研究を楽しんでほしいと願っている。

本研究は、鳥取大学学術研究院工学系部門の松浦研究室で実施されたものであり、松浦和則教授ならびに研究室の学生の皆様に深く感謝申し上げます。多くの共同研究者の方々にご支援をいただいております。北海道大学の Arif Md. Rashedul Kabir 講師、角五彰准教授（現京都大学）、佐田和己教授、鳥取大学の岩崎崇准教授、復旦大学の市川宗巖テニュアトラックプロフェッサー、奈良先端科学技術大学院大学の塚崎智也教授、高輝度光科学研究センターの重松秀樹研究員、京都大学の田村朋則講師、浜地格教授にこの場を借りて厚く感謝申し上げます。

## 参考文献

- [1] 稲葉央, 「グローイングポリマー」 *高分子*, 2022, **71**, 162.
- [2] Inaba, H., Yamamoto, T., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., Matsuura, K., *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 14958–14967.
- [3] Inaba, H., Matsuura, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2021, **94**, 2100–2112 (Account).
- [4] Inaba, H., Yamamoto, T., Iwasaki, T., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., Matsuura, K., *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 9072–9075.
- [5] Inaba, H., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., Matsuura, K., *Chem. Lett.*, 2022, **51**, 348–351.
- [6] Inaba, H., Yamada, M., Rashid, M. R., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., Matsuura, K., *Nano Lett.*, 2020, **20**, 5251–5258.
- [7] Inaba, H., Yamamoto, T., Iwasaki, T., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., Matsuura, K., *ACS Omega*, 2019, **4**, 11245–11250.
- [8] Watari, S., Inaba, H., Tamura, T., Kabir, A. M. R., Kakugo, A., Sada, K., Hamachi, I., Matsuura, K., *Chem. Commun.*, 2022, **58**, 9190–9193.
- [9] Inaba, H.,<sup>1</sup> Sueki, Y.,<sup>1</sup> Ichikawa, M.,<sup>1</sup> Kabir, A. M. R., Iwasaki, T., Shigematsu, H., Kakugo, A., Sada, K., Tsukazaki, T., Matsuura, K., *Sci. Adv.*, 2022, **8**, eabq3817 (Equal contribution).

稲葉 央 (いなば ひろし)

鳥取大学 学術研究院工学系部門 松浦研究室 准教授

2014年9月 京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻  
博士課程研究指導認定退学

2015年1月 博士(工学)

2015年1月 イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校化学科  
博士研究員

2016年3月 鳥取大学大学院工学研究科 助教

2021年4月 現職



## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻

岡本研究室

助教 森廣 邦彦

### はじめに

まずは、執筆の機会をいただきました東京農工大の吉野知子先生に厚く御礼申し上げます。何を書くべきか非常に悩みましたが、前半ではこれまでの研究人生にあった幾つかの節目に筆者が何を考えどう過ごしていたのか振り返ってみたいと思います。後半では最近筆者らが開発した新しい核酸免疫医薬について詳細を紹介します。学生の皆様を中心に若い研究者の方々の参考になれば幸いです。

### 博士課程への道

筆者が在籍した大阪大学薬学部では当時、3年生の4月から分析実験→生物実験→有機化学実験と、ほぼ1年をかけて一通りの薬学系実験を経験する実習カリキュラムが組まれていた(はず)。当時の筆者は有機化学が大の苦手だったこともあり、生物系の研究室への配属を考えていたが、実際に実験してみて有機合成の面白さに心惹かれ、4年生進級時には今西武先生が主宰されていた生物有機化学分野(通称薬化)への配属を希望した。当時の薬化では次世代医薬の先端にあった核酸医薬の実用化に向け、化学修飾を施したさまざまな人工核酸の開発研究が進められており、筆者も核酸の化学合成に携わるようになった。ただ、筆者に与えられたテーマは研究室のメインテーマ=核酸医薬に資する人工核酸の開発研究ではなく、外部刺激に応答して構造や機能性を変化させる人工核酸の合成であった。当時は何も考えず日々の実験に没頭していたが、今になってみればこれが人と違う道=博士課程進学を志した最初のきっかけであったように思う。修士課程では周りの多くの同級生と同じように企業への就職を考えた時期もあったが、最終的には研究が楽しかったこと、今西先生の後に薬化を引き継がれた小比賀聡先生や、当時直接実験を指導いただいていた兒玉哲也先生(現名古屋大学大学院創薬科学研究科准教授)に勧められたこと、就活が面倒くさかったことなどもあり、博士課程に進むことにした。

博士課程進学を躊躇する学生の方は多いと思うが、博士号は他国でも通用する学位であり、今後の時代を生き抜いていくために必要であると筆者は考えている。特に、少子高齢化が進み資源の乏しい日本が国内だけで完結できる事業は少ないと思うので、他国の人や組織と対等に仕事ができる人材は貴重な存在になるはずである。巷には数多くの自己研鑽セミナーや書籍が溢れているが、一朝一夕に研鑽などできるはずもなく、時間をかけて1つのことに向き合う時間が必要であろう。最近では博士課程進学者や在籍者に対する支援制度も充実しつつあるので、充実した学生生活を送れている人も増えている印象があるが、日本社会に対して

は今後も若手の博士人材の登用機会や雇用体制の更なる改善を切に願う。

## 研究テーマとは何か

筆者は修士課程の成果を学術論文としてまとめることができたため<sup>11</sup>、博士課程では自分でテーマを設定して研究を進めることになった。小比賀先生は「核酸に関する研究であれば何でもやってよい」とおっしゃってくださったが、現実はそう甘くはなかった。筆者はD1の4月から半年以上、研究テーマを提案しては小比賀先生に却下される無限ループに陥った。その間にやった実験といえば後輩のサポートくらいで、自分の研究データは皆無であった。やっとGOサインを得て実験を開始したのは年末だったと記憶している。この研究をまとめた論文は今見るといろいろと拙い部分が多いが、自分にとっては記念碑的な作品となっている<sup>12</sup>。上記の期間は精神的になかなか堪えたが、テーマ設定→実験→論文発表という一連の流れをキャリアの早期に経験できたことは非常に良かった。

筆者の場合研究テーマは降って湧いてくるものではないので、研究室にいる時間以外に研究について考える時間をとても大事にしている。学生時代や博士号取得直後は、原付を運転している時や1人で食事をしている間にボーッと新しい研究テーマがないか考えていた。結婚して家庭をもった今でも、子供の寝かしつけの時間や習い事の待ち時間の間に何となくではあるが考えるようにしている。また、一見自分の研究と関係なさそうな講演やセミナーもひとまずちゃんと聞くように心がけている。自分の研究に役立つかも？という視点で聞いていると思いたいヒントが得られるように思う。

## DNA ナノテクノロジー??

学位取得後、運よく学振の海外特別研究員に採用された筆者は、2015年4月から米国ピッツバーグ大学の Alexander Deiters 先生の研究室で研究を開始した。海外学振は非天然アミノ酸を組み込んだ機能性タンパク質の開発という内容で申請したが、実際に用意されていたのはDNA コンピュータに関するテーマだった。正直頭の中が??となったが、今考えるとこれは正解だったと思う（というかそう信じるようにしている）。それは論文を出すことができたからではなく<sup>13</sup>、後述するようにDNA ナノテクノロジーのアイデアや手法を自分の研究に取り入れることができたからである。また、論文執筆（特に Cover Letter の書き方）やデータ管理、ラボマネジメントの方法など現在でも参考にさせてもらっているノウハウを多く学ぶことができた。結婚直後に慌ただしくアメリカに渡ったが（3/14に地元の島根県出雲市で結婚式、4/1に渡米）、滞在中には長男も生まれ、日本にはできない経験を数多く得ることができた。一緒に慣れない海外生活を送ってくれた妻にはこの場を借りて感謝を申し上げます。

博士課程進学と同じく、海外で研究することに対して躊躇されている方も多いと思う。特にライフイベントが盛り沢山の20代後半から30代前では尚更である。筆者は必ず海外に行くべきとは思わないが、研究環境をガラッと変える経験は大事であると考えている。同じ環

境で働き続けることは居心地のよいものであるが、「居心地の悪さが成長している証拠」と誰かが言ったように、誰も知らない環境に身を置いてサバイブする経験は自分の中の何かを変えてくれるのではないだろうか。

### 核酸の自己集合を利用した創薬研究

現在の所属である東大岡本研に着任してからは、自分の色を出すことに苦心しながら研究を進めている。その中でも最近論文化できた成果について紹介したい<sup>4)</sup>。

がんは長年日本人の死因の第一位であり、その有効な治療法の開発は喫緊の課題である。免疫チェックポイント阻害剤の発見以来、がんに対する免疫療法は外科手術、放射線治療、そして化学療法に次ぐ第四の治療法としての地位を確立しつつあるが、その奏功率は 30-50% 程度にとどまっており、新たな切り口による方法論の確立が望まれている。外来の DNA や RNA などの核酸分子は体内のさまざまなセンサータンパク質によって認識され自然免疫を活性化することから、昔から免疫療法の優れた素材であると考えられてきた。例えば、2017 年に米国で承認された B 型肝炎予防薬 HEPLISAV-B には免疫補助剤（アジュバント）として CpG 配列をもつ DNA (CpG オリゴ) が含まれている。しかし、CpG オリゴはあくまで補助的な役割に甘んじており免疫医薬の薬効本体として核酸を利用した実用化例はない。また、長い RNA 二重鎖である poly(I:C) は非常に強力な抗腫瘍作用を示すことから抗がん剤への応用が期待されたが、がん選択性に乏しいため全身免疫毒性が問題となり単剤での臨床応用は断念されている<sup>5)</sup>。これらの状況を鑑みると、長い核酸二重鎖をがん細胞内だけでつくることできれば、選択的に自然免疫を惹起してがん細胞だけを死に追いやることができると着想される。

筆者らは Hybridization Chain Reaction (HCR) と呼ばれる DNA ナノテクノロジーを利用することで、がん選択的な核酸免疫医薬が実現できると考えた。HCR は 2004 年にカリフォルニア工科大学の Pierce らの研究グループが開発した技術であり、短い 1 本鎖核酸と 2 種のヘアピン型核酸からニックの入った長鎖核酸二重鎖を構築することができる<sup>6)</sup>。図 1 に示したように、HCR はまず短鎖一本鎖核酸（トリガー核酸）が片方のヘアピン型核酸の末端一本鎖部分（toehold 領域）を配列選択的に認識して鎖置換反応を起こすことから始まる。これによりもう一方のヘアピン型核酸との鎖置換反応が可能となり、その後は自発的に同様の反応が連続して進行することで長鎖核酸二重鎖が生成する。すなわち、特定の細胞で特徴的に発現している核酸分子を HCR のトリガーとして利用することができれば、標的細

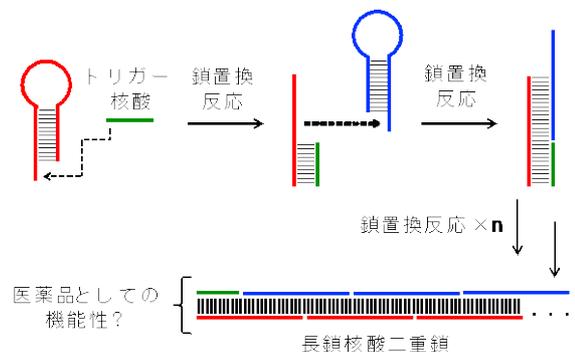


図 1 HCR による長鎖核酸二重鎖の非酵素的な構築. 短鎖一本鎖核酸を反応のトリガーとして、2 種類のヘアピン型核酸の鎖置換反応がカスケード的に進行する。

胞内でのみ自然免疫応答を活性化することで選択的な細胞死を導くことができるかもしれない。

筆者らはまず、代表的ながん関連マイクロ RNA (miRNA) である miR-21 によって駆動するヘアピン DNA ペアの設計と合成を行った。miRNA は 20 塩基長ほどの短い 1 本鎖 RNA であり、種々のがん細胞内で特定の miRNA が過剰発現していることが明らかにされつつある<sup>17)</sup>。このヘアピン DNA セットを miR-21 を過剰発現している HeLa 細胞に導入し、細胞生存率を測定した結果、非常に強い細胞毒性を示すことが分かった (図 2A)。これは従来強力な細胞毒性を示すことが分かっている長い DNA 二重鎖 poly(dA:dT) と同程度、もしくはそれを上回る抗がん活性であった。ヘアピン DNA を片方のみ導入した場合では生存率に変化が見られなかったことから、HCR の進行によって細胞内で生じた長鎖 DNA 二重鎖が強力な細胞毒性の原因であると考えられた。一方で、miR-21 をほとんど発現していない HEK-293T 細胞ではほとんど毒性を示さなかったため、ヘアピン DNA ペアは細胞内 miR-21 環境を認識して細胞選択的な細胞死を誘導できることが明らかになった (図 2B)。この細胞毒性が自然免疫惹起によるものか調べるため、代表的な I 型インターフェロンであるインターフェロン  $\beta$  (INF- $\beta$ ) の mRNA 発現量を定量した。ヘアピン DNA ペアを導入した HeLa 細胞では INF- $\beta$  mRNA の発現量が大きく上昇したのに対して、STING を siRNA でノックダウンした場合にはそれが一部低下したことから、細胞内の代表的な DNA センサーである cGAS-STING 経路を介して自然免疫が活性化されていることが分かった (図 2C)。

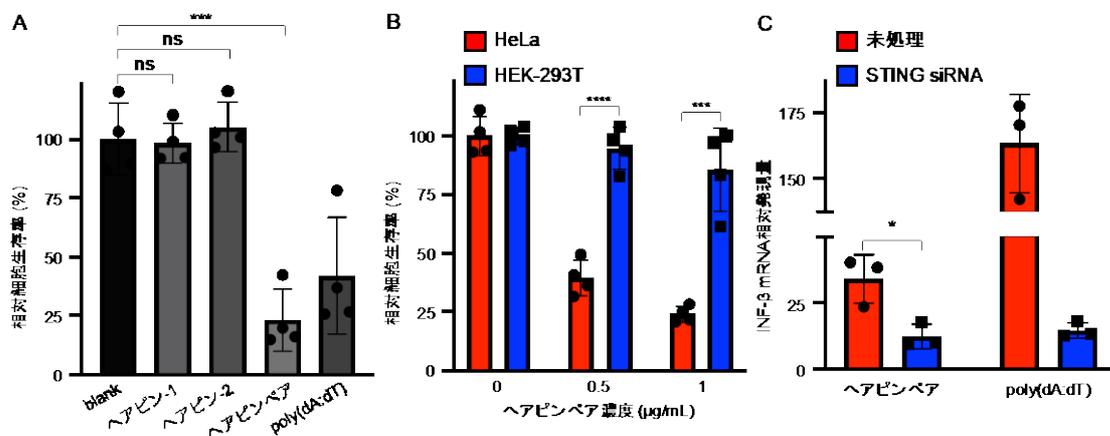


図 2 (A) HeLa 細胞に対するヘアピン DNA ペアの毒性 (B) 細胞内 miR-21 量に依存した選択的な細胞毒性 (C) STING ノックダウンによる INF- $\beta$  発現量の現象. ns, not significant, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , and \*\*\*\* $P < 0.0001$  by unpaired Student's  $t$ -test.

医薬としてより実践的な評価を実施するため、担がんマウスモデルを用いて動物個体に対する抗腫瘍活性を調べた。マウスメラノーマ B16 細胞を移植したマウスに対してヘアピン DNA ペアを DDS 試薬 (AteloGene Local Use; 高研社) とともに局所注射し、腫瘍のサイズを経時的に測定することで抗腫瘍効果を評価した (図 3A)。その結果、実際の写真からも分かるように PBS 投与群では腫瘍が急激に増大したのに対し、ヘアピン DNA ペア投与群ではそ

の増大を顕著に抑制することができた (図 3B)。これはポジティブコントロールとして投与した poly(dA:dT)と比較しても優れた抗腫瘍効果であり、開発したヘアピン DNA ペアの抗がん剤としての有用性を示すことができた。なお、体重減少などの顕著な副作用は観察されなかったことから、本医薬候補核酸は高い薬効と安全性を併せもつと期待される。

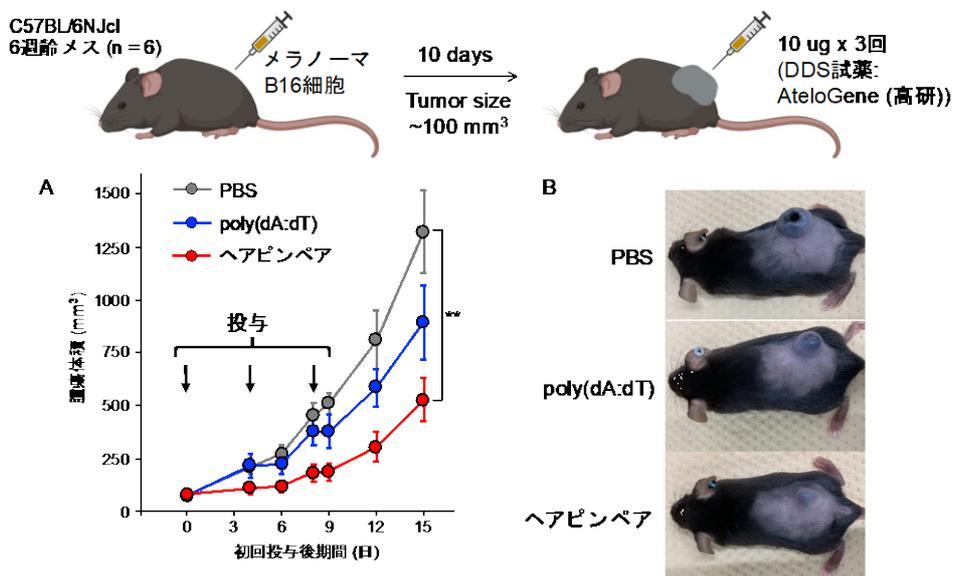


図 3 メラノーマ担がんマウスモデルを用いたヘアピン DNA ペアの抗腫瘍活性評価。(A) 腫瘍サイズの経時的な変化 (B) 初回投与 15 日後の代表的なマウスの写真.  $**P < 0.01$  by unpaired Student's *t*-test.

最近、上記の技術を基にした核酸創薬ベンチャー「東京核酸合成株式会社 (TKG Nucleic Acid)」が設立された (<https://www.tkg-na.com/>)。得られた成果を論文にして終わりにするのではなく、社会実装を見据えて研究を展開していきたい。

## おわりに

これまで述べてきたように、ここまで多くの人に支えられて研究者としてやってこれました。筆者の研究者としての礎を築いてくださった大阪大学大学院薬学研究科の小比賀聡教授並びに名古屋大学大学院創薬科学研究科の兒玉哲也准教授、突然のコンタクトにもかかわらず即レスで受入を許可していただいた米国ピッツバーグ大学の Alexander Deiters 教授、それまで全く接点のなかった筆者を助教として採用するという大博打を打っていただいた東京大学大学院工学系研究科の岡本晃充教授、そして現在に至るまで一緒に研究を進めていただいた学生や共同研究者の皆様に深く感謝いたします。

## 参考文献

- [1] Morihiro, K., Kodama, T. and Obika, S., *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 7918–7926.
- [2] Morihiro, K., Kodama, T., Waki, R. and Obika, S., *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 744–750.
- [3] Morihiro, K., Ankenbruck, N., Lukasak, B. and Deiters, A., *J. Am. Chem. Soc.*,

- 2017, **139**, 13909–13915.
- [4] Morihiro, K., Osumi, H., Morita, S., Hattori, T., Baba, M., Harada, N., Ohashi, R. and Okamoto, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 135–142.
- [5] Levine, A. S., Sivulich, M., Wiernik, P. H. and Levy, H. B., *Cancer Res.*, 1979, **39**, 1645–1650.
- [6] Dirks, R. and Pierce, N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, **101**, 15275–15278.
- [7] Goodall, G. J. and Wickramasinghe, V. O., *Nat. Rev., Cancer*, 2021, **21**, 22–36.

森廣 邦彦 (もりひろ くにひこ)

東京大学 大学院工学系研究科 化学生命工学専攻  
岡本研究室 助教

2013年3月 大阪大学 大学院薬学研究科  
博士後期課程修了 博士(薬学)

2013年4月 医薬基盤研究所 特任研究員

2015年4月 日本学術振興会海外特別研究員  
(米国ピッツバーグ大学)

2017年3月 現職



## ◆ 海外の研究室から ◆

大阪大学産業科学研究所  
生体分子反応科学研究分野  
助教 曾宮 正晴

### はじめに

私は 2016 年に名古屋大学大学院生命農学研究科で博士号を取得し、国立がん研究センター研究所にて約 1 年間博士研究員として勤務した後、大阪大学産業科学研究所の助教の職を得ました。大学院生の頃から「研究者としていつか海外のラボで研究したい」と思っていました。なかなかタイミングを掴むことができずにいました。2019 年度に日本学術振興会の海外特別研究員事業へ応募し、無事に採用され、紆余曲折を経て 2022 年 2 月から米国に滞在して研究を行っています。渡航先を決めるにあたっては、過去に論文を読んで興味をもったタンパク質ナノ粒子の研究を推進している、米国ワシントン大学の Neil King 助教授にメールを送り、オンラインでの面談を経て、受け入れていただくことになりました。大学院生の時に米国に数ヶ月間短期滞在したこともあり、アメリカでの生活にはそれほど抵抗はありませんでしたが、今回は家族を帯同して 2 年間滞在するということもあり、渡航準備にはかなり気を遣いました。また、当初は 2020 年夏頃に渡米しようと準備していたのですが、COVID-19 パンデミックのためビザの取得ができない、ラボの受け入れキャパシティが十分でない、という状況が続き、結局渡米できたのは 2022 年になってからでした。はじめて受け入れ研究室に連絡をしてから実際に研究室に加わるまでほぼ 3 年間が経ってしまいましたが、ともあれ無事に現地での生活を開始することができました。この体験記が、これから海外で研究をしようと考えている方々にとって少しでも役に立てば幸いです。

### Institute for Protein Design と King Lab

私が滞在している University of Washington（現地では UW “ユーダブ” という愛称で呼ばれています）は 160 年以上の歴史をもつ米国ワシントン州の州立大学であり、2022 年時点で学生数約 6 万人、教職員数約 3.4 万人という規模の総合大学です。私が研究を行っている Institute for Protein Design (IPD) は、2012 年に UW の Department of Biochemistry 内に設置された、構造生物学や計算機科学に基づいたタンパク質設計およびその応用に特化した研究を行っているユニークな研究所です。IPD の Director である David Baker は 1990 年代からタンパク質の折りたたみ問題に取り



UW 名物の桜：4 月になると学生や近所の住民の花見で賑わいます

組み、Rosetta というソフトウェアを用いた生体高分子、特にタンパク質の立体構造のモデリングの分野で業績を上げてきた研究者です。近年はタンパク質の設計に最も力を入れており、天然のタンパク質とは全く異なる構造をもつタンパク質を、計算機を駆使する事で一から設計し (*de novo protein design* と呼ばれます)、実際に機能をもつタンパク質を作り出すことに成功しています。

私が所属する研究室の PI である Neil King は、David Baker のもとで博士研究員として成果を上げ、IPD の Assistant Professor として 2017 年に独立した若手の研究者です。Neil は 2012 年に、天然のタンパク質 3 量体をビルディングブロックとして自己集合するタンパク質ナノ粒子の設計に成功して以来<sup>[1]</sup>、自己組織化するタンパク質ナノ材料の設計とワクチンへの応用を進めています。特に 2020 年からは COVID-19 ワクチンの開発に注力し、SARS-CoV-2 の最も重要な抗原である受容体結合ドメインを提示するタンパク質ナノ粒子ワクチンを開発しました。このワクチンはヒト臨床試験で良好な免疫原性と安全性を示し<sup>[2]</sup>、2022 年 6 月に韓国で承認されるに至りました。

病原体の抗原を提示するナノ粒子ワクチンのプラットフォームは、COVID-19 だけでなく様々な感染症に対するワクチンとして有望であることが示されており、現在も精力的に開発が進められています。このように King 研究室は、タンパク質ナノ粒子の *in silico* 設計という基礎的な研究からワクチン開発という応用研究まで幅広く行っています。2022 年末の時点で、ポスドク 5 名、大学院生約 20 名という、独立して 5 年ほどの研究室としては比較的大所帯です (右写真)。



**King ラボのリトリート : 2022 年 6 月の合宿の様子。PI の Neil は COVID-19 のせいで途中退場してしまい、写真には写っていません。**

IPD の研究環境は大変素晴らしく、豊富な予算を背景にして、共通設備 (コア) や専門のスタッフが研究を全面的にサポートしてくれています。研究所内のコラボレーションも活発で、ポスドク・大学院生を問わず、各自のアイデアをもとに自発的に協力してチームを作り研究を進めることが推奨されており、画期的な研究成果を次々に発表しています。近年の機械学習関連分野の目覚ましい発展に伴い、タンパク質設計にも機械学習の知見が取り入れられ、タンパク質データベースの立体構造情報とそのアミノ酸配列を学習した機械学習モデルを使用することで、簡便にかつ高速に、大量の *de novo* タンパク質が設計できる様になってきており、それらの設計タンパク質が実際にうまくタンパク質として発現して機能をもつ成功率も飛躍的に向上しています。このように目覚ましい発展を遂げる分野の成長を間近で目撃できるのは、研究者として非常に恵まれていると感じます。また研究成果の社会実装にも積極的で、2012 年の設立以来、10 社以上のスタートアップ企業が IPD の研究成果をもとに

立ち上げられており、これらの企業は総額で 10 億ドル超の投資を集めています。IPD で成果を上げたポストドクがその研究をもとに起業するケースも複数あるようです。私が個人的に驚いた IPD の特徴として、毎週 2 回の Baker グループのミーティングの後にハッピーアワーが設けられており、軽食と飲み物が用意されていて、IPD 所内の研究者が気軽に交流できる仕組みになっています。他にも週に一度の「チョコレートタイム」「ベーグルタイム」などのイベントがあり、研究者が気軽に交流しやすい仕掛けが色々と考えられていると感じます。

### タンパク質デザインと薬物送達への応用

私自身は大学院生の頃から、生体由来ナノ粒子を薬物送達システム (DDS) に応用する研究に取り組んでおり、渡米前はウイルス様ナノ粒子や細胞から分泌される細胞外小胞といったナノ粒子を DDS に応用することを目指した研究を行ってきました。2016 年に Neil の発表した論文には、コンピューターで設計したナノ粒子が DDS に応用できる可能性が記述されており<sup>3</sup>、タンパク質デザインに大きな可能性を感じたのが滞在先を決めた最大のきっかけです。IPD には、抗体分子を自己集合させたナノ粒子や、低 pH 環境に応じて構造を変化させる *de novo* タンパク質など、DDS 技術に応用可能なポテンシャルを持つタンパク質設計手法が蓄積しており、これらに応用することで DDS 分野にブレイクスルーをもたらすことができると個人的に確信しています。私自身は、タンパク質ナノ粒子を細胞内に効率的に取り込ませたり、ナノ粒子の内包物を細胞質内に送達するための技術を、タンパク質デザインの手法で実現するために研究を行っています。

### アメリカ・シアトルでの生活

シアトルや近郊のエリアは、Microsoft や Amazon といったハイテク企業の本社があるため優秀なエンジニアや移民が集まるというだけでなく、古くから日本人の移民を受け入れていたという背景もあり、日本人が留学・滞在する環境としては比較的過ごしやすいと思います。シアトルはアメリカの大都市の中でも比較的治安が安定しており、アジア系の移民やその子孫も多く、日本・アジア系の食材が手に入りやすいことも魅力です。ただしハイテク企業が多いという事は住民の所得や生活水準の高さにつながっており、家賃や日用品の価格が米国の都市の中でもかなり高いことも事実です。近年の米国内の物価上昇や 2022 年以降の円安も相まって、特に日本からシアトルに留学に来ている方は生活費に困っているという話をよく耳にします。

ワシントン州は日本の国土の約半分という広大な面積と豊かな自然に恵まれており、シ



ワシントン州の風景：オリンピック山脈、ピュージェット湾、東部の砂漠

アトル市内から車で数時間以内の距離に国立公園が3つあるだけでなく、西部には雨林が広がるペニンシュラ半島、ピュージェット湾、中央部にはカスケード山脈、東部には砂漠、という風に様々な地形が存在しています。シアトルは雨がよく降ることで有名なようですが、気候は比較的穏やかで、特に雨の少ない夏場はアウトドアを楽しむ方が多く、私も家族と一緒にアメリカの大自然を満喫しています。

## おわりに

日本を離れ、海外で研究生生活を始めることは多くの人にとって人生最大のチャレンジになると思います。渡米当初、全く馴染みのないタンパク質デザインの研究に取り組みはじめた最初の9ヶ月ほどは失敗ばかりで、ポジティブなデータが全然得られない日々でした。しかし、ある日突然予想外の研究結果が得られ、そこからようやく研究が軌道に乗り始めました。楽しいことばかりではありませんが、私は米国に来たことでかけがえのない経験を得ることができたと思います。

今回の滞在は、日本学術振興会の支援で実現いたしました。また、アメリカまで帯同してくれている家族（妻、息子、猫）には感謝の気持ちでいっぱいです。

曾宮 正晴（そみや まさはる）

大阪大学 産業科学研究所 生体分子反応科学研究分野 助教

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

2016年4月 国立がん研究センター研究所 特任研究員

2017年4月 日本学術振興会 特別研究員 SPD

2017年6月 現職

2022年2月 日本学術振興会 海外特別研究員



## 参考文献

- [1] King, N.P., Sheffler, W., Sawaya, M.R., Vollmar, B.S., Sumida, J.P., Andre, I., Gonen, T., Yeates, T.O., Baker, D., *Science*, 2012, **336**, 1171–1174.
- [2] Song, J.Y., Choi, W.S., Heo, J.Y., Lee, J.S., Jung, D.S., Kim, S.-W., Park, K.-H., Eom, J.S., Jeong, S.J., Lee, J., Kwon, K.T., Choi, H.J., Sohn, J.W., Kim, Y.K., Noh, J.Y., Kim, W.J., Roman, F., Ceregido, M.A., Solmi, F., Philippot, A., Walls, A.C., Carter, L., Veessler, D., King, N.P., Kim, H., Ryu, J.H., Lee, S.J., Park, Y.W., Park, H.K., Cheong, H.J., *eClinicalMedicine*, 2022, **51**, 101569.
- [3] Votteler, J., Ogohara, C., Yi, S., Hsia, Y., Nattermann, U., Belnap, D.M., King, N.P., Sundquist, W.I., *Nature*, 2016, **540**, 292–295.

◆ 学会活動報告 ◆

第 16 回 バイオ関連化学シンポジウム

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

主催：日本化学会バイオテクノロジー部会・日本化学会生体機能関連化学部会

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

第 16 回バイオ関連化学シンポジウム実行委員長・副委員長

堀 克敏・村上 裕

(名古屋大学大学院工学研究科)

2022 年 9 月 10 日 (土) ~12 日 (月) の三日間にわたり、第 16 回バイオ関連化学シンポジウム (第 25 回バイオテクノロジー部会シンポジウム・第 37 回生体機能関連化学シンポジウム) が、名古屋大学を会場として開催されました。堀 克敏 (実行委員長)、および村上 裕 (副実行委員長) を中心に、清中 茂樹、荘司 長三の 4 名で実行委員会を構成し、愛場 雄一郎、林 剛介、鈴木 淳巨、中谷 肇、有安 真也、金岡 英徳、堂浦 智裕、藤野 公茂らが実行委員として学会の運営を行いました。本年のシンポジウムは、例年と同様の規模で、参加登録者数 461 名 (うちオンライン 101 名)、一般口頭発表 79 件 (うちオンライン 6 件)、ポスター発表 202 件でした。

COVID-19 の影響で、第 14 回バイオ関連化学シンポジウム (九州大学) と第 15 回バイオ関連化学シンポジウム (鳥取大学) はオンライン開催となっていたこともあり、第 13 回バイオ関連化学シンポジウム (東北大学) 以来、3 年ぶりの現地開催となりました。多くの参加者にとっては、久しぶりに旧知の仲間と直に顔を合わせサイエンスの議論ができ、また、多くの学生にとっても、久しぶりもしくは初めて参加する現地開催の学会ということで熱い学会となりました。実際に、現地の出席者は楽しそうに学会に参加しており、運営を担っている実行委員としては、現地で開催できてよかったと実感しております。

ただ、COVID-19 の影響はなくなったわけではなく、バイオ関連化学シンポジウムとしては初めてのハイブリッド形式での開催となりました。一般講演をオンライン配信しながらの開催は、開催コストも高く、思っていたよりも準備が大変で、前日の半日は準備に多くの時間を費やしました。ハイブリッド開催については、今後、継続するかどうか慎重な議論が必要に思います。また、ポスター発表についても、人が密集することを避けるために 3 日目にオンラインで行いました。オンラインでも活発な議論はできたのですが、やはり来年は対面での熱いポスター発表が期待されます。懇親会も中止になったことから、講演賞およびポスター賞受賞者は、後日、学会ホームページでの発表となりました (詳細は他報告にありますので割愛します)。

特別講演では、神取 秀樹先生 (名古屋工業大学大学院工学研究科) から「ロドプシンのメカ



最後に、本シンポジウムの開催にご協賛いただきました、CEM Japan 株式会社様、PHC 株式会社様、タイテック株式会社様、オザワ科学株式会社様、伊勢久株式会社様、モレキュラーデバイスジャパン株式会社様、アジレント・テクノロジー株式会社様、株式会社レスターコミュニケーションズ様、株式会社カーク様、ベックマン・コールター株式会社様、アルテック株式会社様に心より御礼申し上げます。また、(株)アトラス社、創文印刷工業株式会社の皆様、ならびに日本化学会の保倉光邦様、守誠一朗様にはシンポジウム運営に関して様々な面でサポートをいただきました。この場を借りて感謝申し上げます。

来年度の第 17 回バイオ関連化学シンポジウムは、令和 5 年 9 月 8 日 (金) ~9 月 10 日 (日) の日程で青木先生・上田先生\*のお世話で東京理科大学野田キャンパスにて開始される予定です。また来年、バイオ関連化学シンポジウムでお会いしましょう！

### 【お断り】

本稿は、生体機能関連化学部会ニュースレター Vol. 37, No 2 (2022 年 12 月発行) に部会行事として記載されたものを、バイオテクノロジー部会ニュースレター用に若干の編集を加えて再投稿したものです。

\*上田宏先生におかれましては、大変悲しいことではありますが、昨年 12 月に急逝されました。突然の訃報に、にわかには信じられませんでした。上田先生のご冥福をお祈り申し上げます。

## ◆ 学会活動報告 ◆

第9回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム  
—第36回 生体機能関連化学部会若手フォーラム・  
第9回 バイオテクノロジー部会若手フォーラム—

日本化学会生体機能関連化学部会  
2022年度若手フォーラム世話人代表 堂浦智裕  
(名古屋大学大学院工学研究科)

第16回バイオ関連化学シンポジウム(2022年9月10日~2022年9月12日)の前日と前々日に、日本化学会生体機能関連化学部会若手の会と日本化学会バイオテクノロジー部会若手の会が主催した第9回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラムが開催されました。本フォーラムでは生物有機化学・生物無機化学・超分子化学・分析化学・生化学などの幅広い分野の学生と新進気鋭の中堅・若手研究者が集まり、研究発表と活発な議論を通して互いに交流を深めることを主な目的としています。2022年度は、有安真也先生(名古屋大学大学院理学研究科)、石川聖人先生(長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)、川口充康先生(名古屋市立大学大学院薬学研究科)、木村康明先生(名古屋大学大学院理学研究科)、藤野公茂先生(名古屋大学大学院工学研究科)と本稿の筆者である堂浦智裕(代表、名古屋大学大学院工学研究科)の6名が世話人として企画・運営させていただきました。

コロナ禍の中での開催であったため、開催方式についてオンライン開催か対面開催か、あるいはハイブリッド開催かについて世話人の間で時間をかけて議論しました(全てオンライン会議でした)。また同時に、これまでの若手フォーラムの内容も見直すこととし、時代に即した若手フォーラムの在り方を模索しました。検討の結果、オンライン開催でのポスター発表は学生や若手研究者の交流や切磋琢磨にはあまり効果的ではないと考え、ポスター発表の代わりに自己紹介と研究発表を織り交ぜたショートトークを一人2分間で順番に実施しました。このショートトークに招待講演者や世話人も含めた参加者全員が参加することにより、従来の若手フォーラムよりも参加者間の交流・親睦を深めることを目指しました。一方、従来は対面開催されていた招待講演については対面開催を基本としつつ講演の様子をオンラインで配信するという形式でのハイブリッド開催を実施しました。招待講演ではバイオ関連化学分野において顕著な成果を上げられている5名の先生方にご講演いただきました。

### 招待講演者(講演順)

- ・ 檜田 啓 先生(名古屋大学大学院工学研究科)  
「核酸の多様化を目指した人工核酸の開発」
- ・ 花岡 健二郎 先生(慶應義塾大学大学院薬学研究科)

「新規蛍光団の創製を基盤とした蛍光プローブの開発」

- ・野中 洋 先生（京都大学大学院工学研究科・ERATO）

「生きたマウス脳内での内在性受容体のケミカルラベルと受容体運命の解析」

- ・田中 祐圭 先生（東京工業大学物質理工学院）

「バイオナノミネラリゼーションペプチドと生体膜曲率認識タンパク質の探求」

- ・森 健 先生（九州大学大学院工学研究院）

「抗体医薬はペプチド医薬で置き換えられるか？」

今回初めての試みとなった自己紹介と研究内容を発表するショートトークでは、参加者の研究内容だけではなく通常の学会では知り得ない参加者の個性も垣間見ることができたため、目的としていた参加者間での深い交流の一助になったと考えています。また、若手フォーラム史上初のハイブリッド開催となった招待講演では、オンライン配信の設定に少し苦労したものの学生からの質疑が活発な活気溢れる講演会となりました。

本年度の若手フォーラムはオンライン開催の1日目（2022年9月8日）とハイブリッド開催の2日目（2022年9月9日）の二日間にわたる会になりましたが、1日目には83名、2日目には79名（対面参加者74名、オンライン参加者5名）の方にご参加いただきました。本会の運営と開催に関しまして、ご支援いただきました日本化学会、日本化学会バイオテクノロジー部会、日本化学会生体機能関連化学部会、日本化学会フロンティア生命化学研究会、ホスト・ゲスト・超分子化学研究会、公益財団法人サントリー生命科学財団の関係者の方々に心より御礼申し上げます。また、ご協力いただきました世話人の先生方、並びに日本化学会保倉光邦様・守誠一朗様に厚く御礼申し上げます。

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



2022年度若手フォーラム（2日目）での集合写真

◆ 第17回バイオ関連化学シンポジウム ◆

会 期：令和5年9月8日（金）～ 9月10日（日）

会 場：東京理科大学野田キャンパス（千葉県野田市）

※現在のところ、現地開催を予定しています

主 催：日本化学会生体機能関連化学部会・日本化学会バイオテクノロジー部会

共 催：ホスト・ゲスト・超分子化学研究会

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等が関連する幅広いバイオ関連化学

発表申込期間・予稿原稿提出期間：2023年6月1日（木）～ 6月23日（金）

発表形式：口頭発表・ポスター発表

口頭発表：全日で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件まで、ただし申込みは2件まで可）

ポスター発表：原則1日目および2日目

※優れた発表を対象とした部会講演賞、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）

松永 幸大 教授（東京大学）

参加登録予約申込期間：2023年6月1日（木）～ 7月18日（火）

参加登録費及び登録方法：確定後にシンポジウムHPにて公表予定

実行委員会委員長：青木 伸（東京理科大学）

## ◆編集後記◆

今号の中で既に言及されていますが、2022年12月、東京工業大学の上田宏先生が急逝されました。上田先生はバイオテクノロジー部会の幹事であり、このニュースレターの編集もご担当されたことがあります。今回編集を担当するにあたって上田先生の作られた資料も引継ぎましたが、それを見ると先生の後進への温かく細やかなご配慮が偲ばれ、改めて感謝と共に、謹んでご冥福をお祈りしたいと思います。

今号は、『巻頭言』を北陸先端科学技術大学院大学の高木先生にご執筆いただきました。Z世代の若者の教育について、高木先生らしい鋭い切り口で書いてくださっています。同じく教育に携わる者として、共感と同時に今後のヒントにもなる、非常に参考になるお話でした。

『先端研究ウォッチング』では、東北大学の梅津先生が、機械学習によるタンパク質設計とその課題などに関して概説して下さっています。門外漢には若干敷居の高いご研究ですが、先生のご説明はとても分かりやすく、進展が待ち遠しくなりました。

『若手研究者からのメッセージ』は、バイオ関連化学シンポジウム講演賞の受賞者をお願いし、それぞれのご研究と研究活動への思いをご披露いただきました。新進気鋭の3名、それぞれの意欲が文中から溢れており、今後のご活躍に更に期待しているところです。

『海外の研究室から』は、ワシントン大学の曾宮先生にお願いしました。コロナ禍によるご苦労やご家族を連れてのシアトルでの研究生活の様子、日本との違いなど、とても楽しくご紹介くださり、国際化を志す研究者にとって強い後押しとなるのではないのでしょうか。

そして『学会活動報告』において、第16回 バイオ関連化学シンポジウム及び第9回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラムの報告を掲載しました。コロナ患者数がまだ多い時期で、主催された先生方も色々と悩まれながらの対面実施であったと思いますが、オンラインの学会しか経験のなかった学生にとっては、研究のモチベーションを維持、さらに増進する貴重な体験になったことは間違いありません。もちろん我々教員にとっても、久しぶりの活気と実りのある楽しい一時でした。心より感謝いたします。今後はさらに対面実施が増え、対面でこそ得られる気付きや感動、最先端の研究成果や情報の交換から得られる新しい連携等、バイオテクノロジー研究の可能性を広げる場が更に多くなることを願っております。次回の第17回バイオ関連化学シンポジウムは東京理科大学の青木伸委員長のもと、9月8～10日に開催される予定です。奮ってご参加いただければ幸いです。

最後になりましたが、今号の発行が少し遅れましたこと、お待ちいただいていた皆様には申し訳ございませんでした。何卒ご容赦いただけますと幸いです。

NEWS LETTER Vol. 26, No.2 (2023年2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