

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. 28, No. 2 (2025. 2. 1)

◆巻頭言 .....	1
	跡見 晴幸 (京都大学)
◆先端研究ウォッチング .....	3
	丸山 達生 (神戸大学)
	森田 健太 (神戸大学)
◆若手研究者からのメッセージ .....	9
	加藤 俊介 (大阪大学)
	川口 祥正 (京都大学)
	古畑 隆史 (東京大学)
◆海外の研究室から .....	26
	樋口 亜也斗 (九州大学)
◆学会開催報告 .....	30
	中村 史 (産業技術総合研究所)
	花岡 健二郎 (慶應義塾大学)
	吉村 英哲 (東京大学)
◆編集後記 .....	34
	若林 里衣 (九州大学)

◆ 卷頭言 ◆

## Meetings in the past, present and future

Here we are in 2025, back to our norms again. I had written somewhere that the pandemic provided a good opportunity to contemplate how we could improve our norms and design a new normal for scientific meetings. Some portions have indeed changed, and the "travel-load" has been reduced significantly. Online meetings have made it possible to invite speakers and audiences from all over the world.

What about our in-person meetings? As in the online meetings, we can invite more speakers from abroad, or those who just can't make it to the meetings in person. Audiences can be expanded by allowing online participation. But is there any room for further change or improvement?

In the beginning of the year, I had the opportunity to attend the 4th Asian Synthetic Biology Association (ASBA) meeting in Singapore, organized by Prof. Matthew Chang (National University of Singapore). I will not go into the specifics of the science, but the meeting format was both stimulating and exhilarating. Talks were sorted into appropriate sessions, and 4 or 5 speakers were each given ten-minute slots to present their work. The audience would connect online to a chat room to submit their questions or comments. Everyone could cast their vote on the questions or comments they liked or agreed with. After the talks, the chairperson would open the chat room on the screen and scroll through the comments, which were anonymous, picking up his/her choice to take up for discussion. The questions selected might be those with the most votes, those that might spur discussion on important matters, and those that might call for the opinions of all speakers. Chairpersons also raised their own questions, resembling a panel discussion format. The discussion continued for over 30 minutes, and there was plenty of time to discuss about individual topics as well as the session topic in general. Some might have felt that 10 minutes was too short for presentations, but this format allowed for a wide array of topics and speakers in a single setting. It was obvious that the panel format during the discussion enhanced the interaction among the speakers. But what was most encouraging was the post-session free time, where young scientists would approach the speakers, and talk about the questions they submitted. Members of the audience were also discussing about certain questions that were submitted, as everyone had access to the questions on their phones. This was just one example, but I think there is still room to enhance the interaction among the participants of in-person meetings. As our Division of Biotechnology and the Division of Biofunctional Chemistry are not too large in size, it would be fairly

easy to try some new formats in our meetings to further enhance integration among our members. Proposals from the young members are always welcome, and necessary!

Our next annual meeting, the 19th Symposium on Biorelevant Chemistry will be held on September 2-4, 2025 at the Katsura Campus of Kyoto University. The meeting will be organized by Prof. Keiji Numata, along with myself. This is the second time our campus welcomes the Symposium, the first time was in 2006, organized by Prof. Yasuhiro Aoyama. We all hope you will consider participating in the meeting, and take advantage of the in-person



The venue for the 19th Symposium on Biorelevant Chemistry (Sept. 2-4, 2025)

setting to interact with as many participants as possible, and also enjoy your evenings in Kyoto. We welcome any thoughts on how the meeting format can be improved.

By the way, the topics discussed during the ASBA meeting are well within the scope of our Division of Biotechnology and Division of Biofunctional Chemistry. Fortunately, there are plans to hold an open ASBA meeting within the International Biotechnology Symposium (IBS), which will be held in Kobe next year (June 28-July 2, 2026). The format is yet to be determined, but it will surely be a great opportunity for our members who are engaged in synthetic biology to interact with our counterparts from abroad. Hope to see some of you there!

February, 2025 Grad. Sch. Engineering, Kyoto Univ. Haruyuki Atomi

## ◆ 先端研究ウォッチング ◆

分子集合体・凝集体で劇症型溶連菌の増殖を抑える  
～「人も分子も連携するとこんなことが」の一例～

神戸大学大学院工学研究科  
応用化学専攻  
教授 丸山 達生、助教 森田 健太

### はじめに

化学に関する研究をしているとメディカル分野は応用先として非常に魅力的な選択肢である。筆者は自分の学部授業でもよく話すのだが、生体内で起きるすべての現象は化学で記述できると化学分野の我々は信じている。恐らくこの考え（信仰？）はそれほど間違っていないのだろうが、現代の化学も生物学（医学）もそこまで発展しておらず、それ以上に我々一人一人が知っている「化学」はごく一部であり、医学はほぼ知らない。そのようなこともあり実際にはメディカルに手を出すのは非常にハードルが高い。筆者らもこの難しさのある程度予想していたが、手を出した後になっていかに医学分野が我々にとって近いようで遠く、また理解が難しい分野であるかを日々痛感させられている。本稿では、我々がバイオやメディカル分野へ挑戦してきた経緯や取り組みについて、化学を専門とする若手研究者の参考になればという思いでその一部を紹介する。なおいずれの研究もいまだ成功していないことを申し添える。

化学研究のメディカル応用には医学研究科の教員（医師）の協力・アドバイスが必須である。幸いなことに丸山は、いまから 9 年ほど前に神戸大・産学連携部署の方から神戸大学医学研究科の青井貴之教授を紹介していただいた。さらに幸いなことに、青井教授は対等な目線で我々とお付き合い下さる先生であったため、それ以来青井教授と共同研究を続けている。紹介していただいた当初は、筆者らが取り組む「ペプチドによるがん細胞選択的な殺傷<sup>[1, 2]</sup>」についてアドバイスを頂く程度であったが、のちにこの先生から別の研究者（池田真理子准教授、現在藤田医科大学）を紹介され、福山型筋ジストロフィーの研究のお手伝いを丸山が化学の立場からするようになった。実はこの筋ジストロフィーの研究が相当難しく、共同研究を既に 6 年以上行っているにもかかわらず、恐らく筆者らは説明いただいた内容の 4 割も理解できていない。それくらい我々は生体というシステムの全体像も細部も理解していないし、また医学の用語も分からないのである。一方、医学研究科の先生方からすると、ある薬剤候補となる分子構造を見ても、そこから水への溶解性や変異原性等は想像できず、またリード化合物から次の薬剤候補化合物を分子設計するのは極めて難しいそうである。つまり創薬研究あるいは新規薬物療法の開発においては、化学の人間が貢献できる余地が多いにある。

この筋ジストロフィー研究において筆者らは福山型筋ジストロフィーの治療薬になりそうな低分子化合物（Mannan 007、以下 Mn007 と略す）を紹介され、その作用機序の解明と投

与方法改善に関する共同研究をすることになった。この Mn007 は、筋肉細胞の細胞膜と基底膜をつなぐ糖鎖の欠損を回復させる効果を持つ化合物として見出され (図 1) [3]、福山型筋ジストロフィーのモデルマウスにおいてもその糖鎖回復効果が確認された[4]。当初我々共同研究チームでは福山型筋ジストロフィーにおいて糖鎖合成酵素 (or 糖転移酵素) か糖鎖を分解する酵素が存在し、Mn007 がこの分解酵素を阻害するため薬効が発

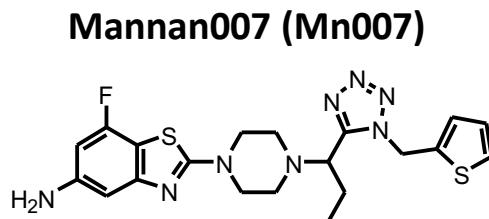


図 1 筋肉細胞の細胞膜と基底膜をつなぐ糖鎖の欠損を回復させる効果を持つ化合物、Mannan007 (本文中では Mn007 と略)。

現すると考えていた。コロナ禍中、たまたま丸山がテレビでフサンというセリンプロテアーゼ阻害薬を見ることがあり、分子構造が Mn007 と若干似ていることから Mn007 もプロテアーゼを阻害するとの仮説を立てた。その仮説に基づき、すぐさま青井教授が Mn007 による proteinase K の阻害実験を行った。ところが青井教授の設計した実験系が proteinase K による DNA 分解酵素 (DNase I) の分解を、DNase I の活性変化により評価するものであったため、Mn007 は proteinase K を阻害するのではなく、DNase I を阻害することを偶然発見した。

福山型筋ジストロフィーの発症機構と DNase の関連については一切報告されておらず、関連性は不明のままである。

一方 DNase I の低分子阻害剤は数例しか報告されておらず、しかもそれら阻害剤は細胞毒性の観点から薬としては使えないものばかりだった。我々は「DNase I の阻害」に研究する価値があると判断し、Mn007 と DNase I の相互作用を詳細に調べることにした。ところが Mn007 による DNase I の阻害がなかなか再現できなかった。いくつも検討した結果、Mn007 が白濁する濃度で初めて DNase I を阻害することを見出した (図 2 a)。静的光散乱法を用いて Mn007 の溶解度や凝集挙動を調べると、Mn007 が溶解度を超えて、凝集物が出始めると DNase I の阻害が始まることが明らかになった (図 2 b)。またシクロデキストリンを用いて強制的に Mn007 を可溶化させると、その阻害効果が消失した。つまり水中で低分子が凝集して初めて働く DNase I 阻害剤を発見した (図 2 c) [5]。

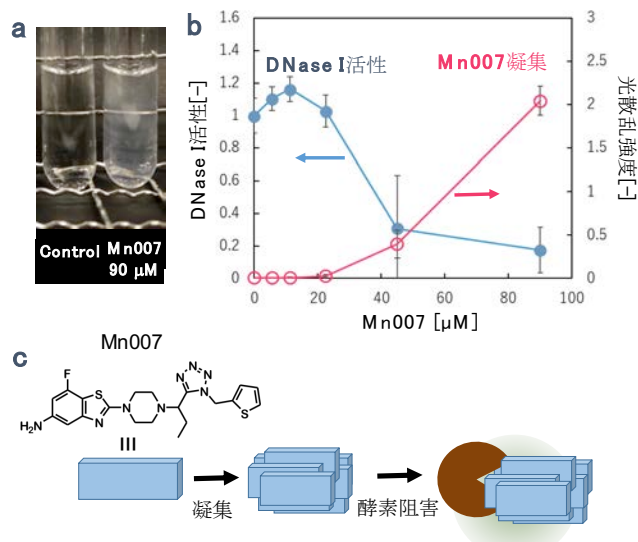


図 2 (a) Mn007 を含む DNase I 酵素反応溶液の外観。溶解度を超えた Mn007 が凝集体として析出し白濁している。(b) Mn007 添加濃度に基づく DNase I 活性と静的光散乱強度。溶液中で Mn007 の凝集体が増加すると光散乱強度が高くなり、同時に DNase I 活性が阻害される。(c) Mn007 凝集体による酵素阻害のイメージ。

教科書的に、酵素と酵素阻害剤の反応は一分子対一分子と我々は習ってきた。そのため酵素と「多対1」で反応する Mn007 は、我々にとって大きな驚きであった。よくよく過去文献を調べてみると、2002 年に Shoichet らがシミュレーションの結果、多環芳香族化合物がヒットしやすいことを報告していた<sup>6)</sup>。しかしその阻害は酵素が化合物凝集体へ吸着することで引き起こされる「非」特異的なものであった。疾病関連酵素の阻害において特異性は重要であり、様々な酵素を同様に阻害してしまう化合物は治療薬としては使えない。そこで、我々も Mn007 の酵素特異性を調べた。DNase I はその活性の発現に Mg<sup>2+</sup> イオンを必要とするが、Mg<sup>2+</sup> イオンを必要としない DNase II や RNA 分解酵素の一種である RNase A、西洋ワサビ由来ペルオキシダーゼなど、いずれの酵素も阻害しなかった。つまり Mn007 は凝集して働く、「特異的な」酵素阻害剤の初めての例であることが示唆された。

せっかく医学研究科の先生方との共同研究のため、単なる酵素阻害では物足りないと思い、筆者らは DNase I 阻害剤としての Mn007 を他の疾患治療に応用できないかを考えた。すると溶血性連鎖球菌（溶連菌）や白癬菌といった病原菌が DNase を分泌することで哺乳類が有する生体防御機構を破壊し、有利に感染を進めることを知った<sup>7)</sup>。

溶連菌は一般的に咽頭炎など軽度の感染症を引き起こすが、劇症型溶連菌は重篤な症状を引き起こすことがある。劇症型溶連菌感染症の進行は極めて速く、現代においてもその死亡率は約 30%ともいわれ、メディア等では「人食いバクテリア感染症」とも言われる。2010 年以降劇症型溶連菌感染症の症例は年々増えており、2024 年は 1751 例（11 月 24 日時点）と、2023 年の症例数である 941 例を大幅に上回った<sup>8)</sup>。症例が年々増えている原因はわからず、その治療法は抗菌薬の投与か病巣（四肢等）の切除に限られている。つまり劇症型溶連菌感染症の有効な治療方法・治療薬が求められている。

我々の血液中に存在する好中球は白血球の一種であり、病原菌に対する防御機構として好中球細胞外トラップ（NETs）を持っている。NETs は好中球のゲノム DNA で構成された一種の「投網」であり、好中球が病原菌を発見すると NETs を病原菌に放出し、物理的に捕捉し病原菌の殺菌を行う。これに対し、溶連菌は DNase を分泌することで NETs を分解し、その防御機構から逃れ、感染を拡大させていく（図 3）。溶連菌が分泌する DNase は Mg<sup>2+</sup> 要求性であることが

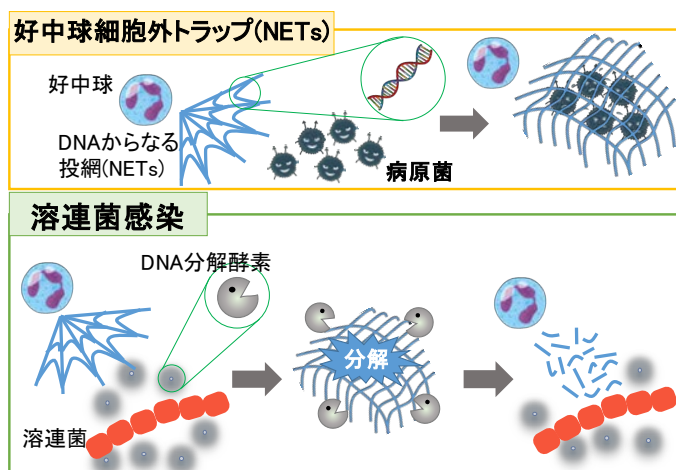


図 3 好中球細胞外トラップ (NETs) による病原菌の殺菌メカニズム。溶連菌は DNA 分解酵素を分泌し、NETs を分解することで感染を広げる。

既に知られている<sup>9)</sup>。そこで、我々は Mn007 が溶連菌の分泌する DNase も阻害できると考

えた。Mn007 は目立った細胞毒性がないことが明らかになっているため劇症型溶連菌感染症の治療薬開発につながる可能性があると考えた。

共同研究者である池田准教授の人的ネットワークを活用して溶連菌研究の専門家を探していただき、劇症型溶連菌研究の第一人者である名古屋市立大学医学研究科・長谷川忠男教授にたどり着いた。幸いなことに長谷川先生にも本件に興味を持って頂き、劇症型溶連菌が分泌する DNase (劇症型溶連菌培養上清) を譲渡頂いた。ここに Mn007 を添加すると、Mn007 の濃度依存的 (Mn007 の溶解度濃度以上で) に DNase 活性が減少したことから、Mn007 は溶連菌の分泌する DNase を阻害することが示された (図 4 a)。そこで Mn007 と好中球を用いた溶連菌の殺菌に挑戦した。池田准教授の協力のもと、好中球を含むヒト全血中で劇症型溶連菌を培養し、Mn007 添加効果の有無を検討した。すると Mn007 添加群では有意な溶連菌の増殖抑制がみられた (図 4 b)。Mn007 が溶連菌の分泌 DNase を阻害した結果、好中球の NETs が効果的に働き溶連菌を殺菌したためと考えられた。以上から、Mn007 が DNase を標的とした溶血性連鎖球菌の治療薬となる可能性が示された<sup>5)</sup>。

現在筆者らは Mn007 をヒントに新たな DNase 阻害剤分子を設計し、血中で安定なミセル状構造を作る分子集合体型新規 DNase 阻害剤の開発を行っている。成功した暁にはまたご紹介したい。

## おわりに

ここでご紹介した新規 DNase 阻害剤の研究は、我々化学の研究グループだけではできなかった話である。いろいろな偶然と共同研究者の積極的なご協力、さらには医学分野のネットワーク・技術・物的リソースのおかげでなんとか論文にまでこぎ着けることができた。ここ 20 年 (あるいはそれ以前から) 異分野間の共同研究、学際的研究が重要視されてきてはいる。しかし異分野の研究者に出会う・知り合う・共同研究するのは意外に難しい。所属学会に参加しているだけでは実は同業者にしか会えない。そのような反省もあり、現在神戸大学内では学科・学部を超えた相互理解・ネットワーク作りが複数の方向から進められている。大学教員業務が膨れ上がる中、お互いに時間をあわせるのも難しく、さらに異分野の人間がお互いを理解するには相当な時間と労力がかかるのも事実である。もっと言えば、人と人なのでウマが合わないことも往々にしてある。そうい

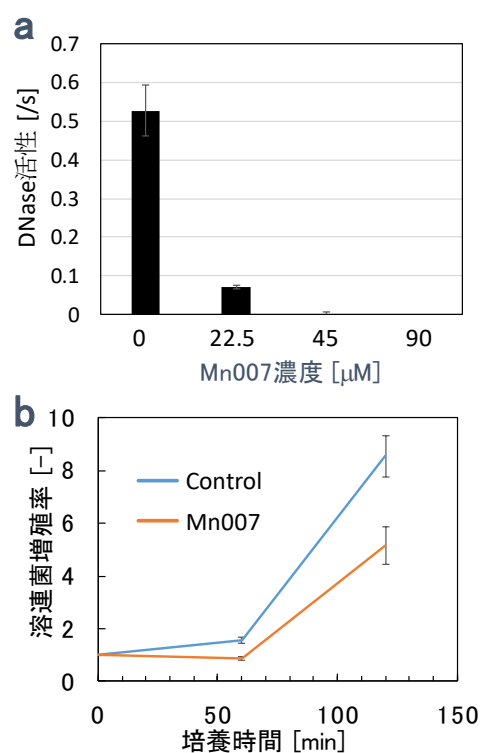


図 4 (a) 溶連菌培養上清に含まれる DNA 分解酵素に対する Mn007 の阻害効果. (b) ヒト全血中の好中球と Mn007 (90 μM) 添加による溶連菌増殖抑制.

う意味で同じ学内で異分野研究者を探すことは、事前情報収集が比較的しやすく、物理的近さもあり、かなり有効なアプローチだと思っている。

デジタル技術の発展により、ありすぎるほど多くのコミュニケーションツールが利用可能になってきた。一部では電話はオワコンであり、相手の都合を考えない非効率かつ失礼なコミュニケーション手段とも言われる。しかし本研究でお世話になった青井教授や池田准教授とはお互いにちょっと何か疑問があればすぐに電話で教えて頂く、あるいはこちらからアドバイスするという関係になっており、ちょっとした電話をきっかけに新たな研究が始まるということが何度もあった<sup>[10, 11]</sup>。電話は相当有用なコミュニケーションツールであると思っている。もちろん face-to-face で話せるのが一番であるが、(一対一の場合) それに次ぐ手段が電話ではないかと最近思っている。電話にはラジオのような良さがあり、相手の声のみに集中することでより想像力を膨らませ、かつ真剣な議論ができていくような気がする。オンラインミーティングが一般化した昨今ではあるが、多くの方に電話の良さを今一度見直してみたい。筆者らの研究グループでは、毎年4月学部4年生に電話の受け取り方を教えることが恒例行事になっている。

## 参考文献

1. Yamamoto, S.; Nishimura, K.; Morita, K.; Kanemitsu, S.; Nishida, Y.; Morimoto, T.; Aoi, T.; Tamura, A.; Maruyama, T., *Biomacromolecules* **2021**, *22* (6), 2524-2531.
2. Morita, K.; Nishimura, K.; Yamamoto, S.; Shimizu, N.; Yashiro, T.; Kawabata, R.; Aoi, T.; Tamura, A.; Maruyama, T., *JACS Au* **2022**, *2* (9), 2023–2028.
3. Lv, F.; Li, Z. F.; Hu, W.; Wu, X., *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (24), 7661-70.
4. Taniguchi-Ikeda, M.; Koyanagi-Aoi, M.; Maruyama, T.; Takaori, T.; Hosoya, A.; Tezuka, H.; Nagase, S.; Ishihara, T.; Kadoshima, T.; Muguruma, K.; Ishigaki, K.; Sakurai, H.; Mizoguchi, A.; Novitch, B. G.; Toda, T.; Watanabe, M.; Aoi, T., *iScience* **2021**, *24* (10).
5. Morita, K.; Moriwaki, T.; Habe, S.; Taniguchi-Ikeda, M.; Hasegawa, T.; Minato, Y.; Aoi, T.; Maruyama, T., *JACS Au* **2024**.
6. McGovern, S. L.; Caselli, E.; Grigorieff, N.; Shoichet, B. K., *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (8), 1712-22.
7. Hasegawa, T.; Minami, M.; Okamoto, A.; Tatsuno, I.; Isaka, M.; Ohta, M., *Microbiology (Reading)* **2010**, *156* (Pt 1), 184-190.
8. 厚生労働省, [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000137555\\_00003.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000137555_00003.html).
9. Sumbly, P.; Barbian, K. D.; Gardner, D. J.; Whitney, A. R.; Welty, D. M.; Long, R. D.; Bailey, J. R.; Parnell, M. J.; Hoe, N. P.; Adams, G. G.; DeLeo, F. R.; Musser, J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102* (5), 1679-1684.
10. Restu, W. K.; Yamamoto, S.; Nishida, Y.; Ienaga, H.; Aoi, T.; Maruyama, T., *Mater. Sci. Eng. C*



2020, III.

11. Morita, K.; Yashiro, T.; Aoi, T.; Imamura, R.; Ohtake, T.; Yoshizaki, N.; Maruyama, T., *ACS Biomater Sci Eng* **2024**, *10* (4), 2442-2450.

丸山 達生 (まるやま たつお)

神戸大学 工学研究科 応用化学専攻 教授

2002年 3月 東京大学大学院工学研究科博士課程修了、博士(工学)

2002年 4月 九州大学大学院工学研究院・助手(後藤雅宏 研究室)

2006年 10月 米国ウィスコンシン州立大学マディソン校客員研究員・兼務(Nicholas L. Abbott 研究室)

2007年 4月 九州大学大学院工学研究院・助教

2007年 10月 神戸大学大学院工学研究科・准教授(松山秀人 研究室)

2019年 10月 現職



森田 健太 (もりた けんた)

神戸大学 工学研究科 応用化学専攻 助教

2017年 3月 神戸大学大学院工学研究科博士課程後期課程応用化学専攻 退学

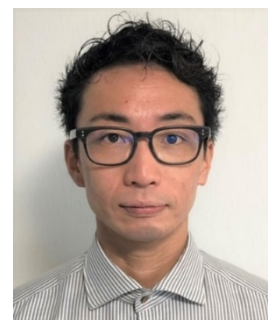
2017年 4月 神戸大学研究基盤センター機器分析部門 特命技術員

2018年 9月 博士(工学)取得(神戸大学)

2019年 4月 スカイワークスフィルターソリューションズジャパン株式会社 Senior Engineer

2020年 4月 神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻 特命助教(丸山達生 研究室)

2021年 10月 現職



◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

大阪大学工学研究科  
林研究室  
助教 加藤 俊介

はじめに

この度は執筆の機会をくださり誠にありがとうございます。若林里衣先生をはじめとするバイオテクノロジー部会の先生方に深く御礼申し上げます。筆者は、学部学生時の研究室配属から現在まで一貫して、林高史教授（大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻）の研究室に所属し、「生物無機化学」の学際領域で研究を行ってきました。最近は特に、所属研究室や生物無機化学の研究分野に新しい色を取り込みたいと、微生物がもつゲノム情報や代謝反応に強く興味をもち、微生物酵素探索とそれらを駆使した触媒反応開発の研究に取り組んでおります。本稿では、筆者が微生物に興味をもったきっかけなども含めて、学生時代の研究から現在の研究に至った経緯とその内容について紹介させていただければ幸いです。

生物無機化学者としてのスタート

研究室配属当時、筆者は、金属錯体の合成とタンパク質の再構成など、所属研究室の十八番な生物無機化学の研究を行っていました。実験は楽しく毎日やりがいを持って研究生活を送ってはいましたが、このままこの研究で化学と生物の学際を“広く浅く”続けて良いのかという漠然とした疑問がありました。そのような中、学部4年生時に参加した生物無機化学関連のセミナーで、加納航治先生（同志社大学理工学部 名誉教授）が学生に向けておっしゃった「皆さんは、生物無機化学者ではなく、化学者であり生物学者だと名乗れる2つの専門性を持った研究者になりなさい」とのメッセージが、今後の筆者の学生生活（研究生活）を送る上での目標になったと思います。それ以降、所属研究室での研究に加えて、化学と生物の両分野の専門知識を本場の研究室でしっかりと勉強しようと、国内外の様々な研究機関で研究をさせていただきました。例えば、博士前期課程では、真島和志先生（大阪大学大学院基礎工学研究科）の研究室に3カ月間滞在させていただき、遷移金属触媒を用いた反応開発の研究に従事させていただきました。また、博士後期課程では、Ulrich Schwaneberg先生（ドイツ・アーヘン工科大学）の研究室に計9カ月間留学し、進化分子工学をはじめとする生物工学の専門知識と実験技術を学びました。さらに、住友化学株式会社バイオサイエンス研究所にもインターンでお世話になり、微生物を用いた農薬中間体の合成に関する研究に参画させていただきました。今思えば、そのような長期間、所属研究室の研究を放置してよく大丈夫だったなと思いますが、様々な勉強の機会をくださり快く外へ送り出してくださった当時の指導教員である林高史先生、小野田晃先生（現 北海道大学大学院環境科学院 教授）には、感謝しかありません。

そのように色々な研究機関で勉強をさせていただいた学生時代でしたが、特に化学者の目線で生物工学の研究室に在籍してみて非常に感銘を受けたことは、この十数年のバイオテクノロジー分野の発展と勢いでした。ゲノム編集などの遺伝子組み換え技術の発展による合成生物学分野の台頭や、次世代シーケンサーなどのオミクス解析技術の発展によるバイオインフォマティクス分野の成長など、現在もまだノーベル賞級の革新的な技術発展が数多くなされ、さらにその技術を基盤に新しい学問が勃興する、バイオテクノロジー分野の勢いを肌で感じました。また、学位を取得する直前に、AlphaFold2が出現し<sup>[1]</sup>、そのタンパク質構造予測の精度に衝撃を受けたことも覚えています。そのようなバイオテクノロジー分野の技術発展をうまく自身の研究にも取り込みながら、自身で独自の「化学」と「生物学」の学際領域研究を展開したいという思いが、筆者がアカデミックの研究者をめざした理由であり、現在の研究テーマ設定にも色濃く根付いていると思います。

## 微生物との出会い

留学やインターン、学会参加などを通じて色々な研究に感化された学生時代でしたが、特に興味を抱いたのが微生物を使った代謝工学や合成生物学の分野でした。そのきっかけは、卒業間近の日本化学会第101春季年会で、NEDOプロジェクト「スマートセルインダストリー」の大会シンポジウムを拝聴したことです。微生物発酵によるアルコール製造は馴染み深いですが、遺伝子工学的な代謝経路の改変により微生物でプラスチック原料なども物質生産できてしまうことに感銘を受けました。また、有機合成化学的な視点から見ても、微生物の代謝反応は、いくつもの酵素（触媒）が協奏的に働き単純な原料から目的化合物をワンポット合成していること、それらの合成経路が全て「ATGC」の配列（遺伝子）でコードできることにとっても魅力を感じました。学位取得まで筆者は、合成した遷移金属錯体をタンパク質に複合化した「人工金属酵素」に関する研究を行っていましたが<sup>[2]</sup>、学位取得以降は、「ATGC」の配列で遺伝子としてコードできない触媒を使うことをやめて、天然酵素を用いた反応開発に研究の方向性をシフトしました。これも代謝工学や合成生物学への応用を念頭に置くようになったことが理由です。また、助教に着任した直後に本学の大学院生と一緒に拝聴した跡見晴幸先生（京都大学大学院工学研究科）のご講義にも、多大な影響を受けました。超好熱菌も含めた微生物と代謝反応の多様性や、機能未知遺伝子が数多く眠るゲノムデータベースの広大な可能性に、大きな感銘を受けたことを覚えています。後述の微生物ゲノムからの酵素探索を始めるに至ったのも、この跡見先生のご講義の影響が大きいです。生物無機化学分野の研究では、化学史・生物学史的に有名な1つのタンパク質を重点的に取り扱うことが多いですが、微生物やタンパク質の多様性に目を向ければ、もっと他にも良い機能を持ったタンパク質（酵素）が存在するのでは？と思い始めました。これを契機に、以降、微生物ゲノムからの有用酵素の探索と、それら微生物酵素を用いた触媒反応開発の研究を始めることになりました。

## シクロプロパン化反応を触媒する微生物酵素の探索

筆者が現在行っている微生物酵素探索と触媒反応開発の研究の一例として、スチレンの立体選択的なシクロプロパン化反応を触媒する微生物酵素の探索を紹介させていただきます(図1)。本反応のようなカルベン転移によるシクロプロパン化反応を、自然界で行う酵素は未だ発見されていないものの、近年、進化分子工学的アプローチにより改変されたシトクロム P450<sub>BM3</sub> やミオグロビンなどのヘムタンパク質変異体が、本反応に対して有望な触媒活性を示すことが報告されています<sup>[3,4]</sup>。一方で筆者は、これら生化学史的に有名なシトクロム P450<sub>BM3</sub> やミオグロビン等の既知タンパク質を進化分子工学的に改変する従来アプローチに捉われず、微生物ゲノムデータベース上の多種多様なヘムタンパク質を網羅的に探索(ゲノムマイニング)することで、シクロプロパン化反応においてより高い触媒活性と立体選択性を示す酵素を同定することをめざしました。

まず最初に行ったのは、酵素探索に向けたスクリーニング系の構築です。特に、微生物酵素の活性評価を、細胞夾雑環境ではなく化学的に定義された精製溶液中で高精度に行うことを目標に、「CSAP system」という独自のタンパク質精製手法を開発しました<sup>[5]</sup>。この CSAP system は、高価なクロマトグラフィー担体を使用することなく、市販のキチン粉末(市場価格: 100 gあたり 2,000 円程度)を利用し、*Streptag II*<sup>[6]</sup>融合タンパク質のアフィニティー精製を実現する独自手法です。他の既存のタンパク質精製手法(例えば、Ni-NTA アフィニティークロマトグラフィーなど)と比較した際の、① キチン粉末のコスト面での優位性や、② *Streptag II* の汎用性と利便性、③ 実験操作のシンプルさを考慮すると、この CSAP system がもたらすアドバンテージは大きく、次に筆者はこの CSAP system を用いてヘムタンパク質の精製条件下でのスクリーニングを実施しました。

タンパク質データベースの情報を参考に、種々の微生物由来の 96 種類のヘムタンパク質

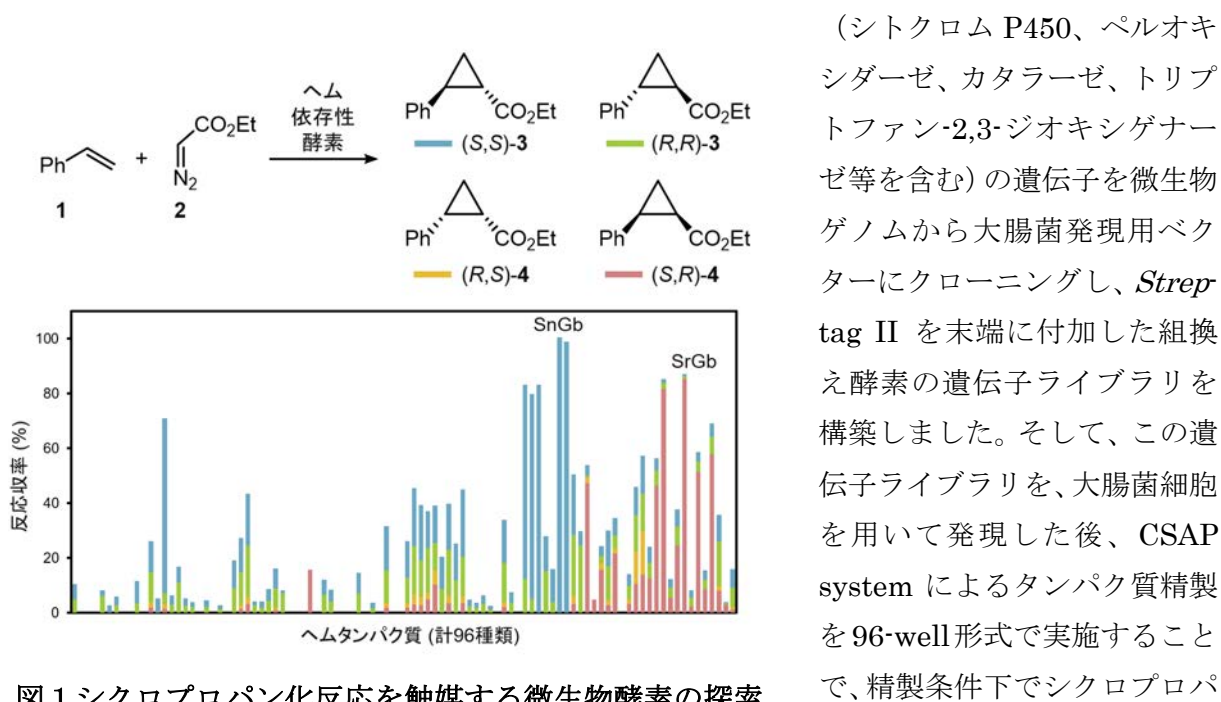


図1 シクロプロパン化反応を触媒する微生物酵素の探索

ン化反応に対する触媒活性および立体選択性の評価を実施しました (図 1 にシクロプロパン生成物の各立体異性体 (*S,S*-**3**, (*R,R*)-**3**, (*R,S*)-**4**, (*S,R*)-**4** の反応収率を示しています)。その結果、目的のシクロプロパン化反応に対して有望な触媒活性と立体選択性を示すいくつかのヘムタンパク質の同定に成功しました。中でも、グロビンフォールドを有する比較的小さなタンパク質 (以降、グロビン) は、他のヘムタンパク質と比較して特に高い触媒活性と優れた立体選択性を示すことが判明しました。例えば、硫黄酸化細菌 *Starkeya novella* 由来グロビン (SnGb) は、非常に高い触媒活性 ( $k_{\text{cat}} = 4.9 \times 10^4 \text{ min}^{-1}$ ,  $K_M = 3.4 \text{ mM}$ , 触媒回転数  $\text{TON} = 9.2 \times 10^4$ ) を示し、目的生成物のうちトランス異性体 (*S,S*)-**3** を立体選択的 (>96% de, >98% ee) に与えました (図 2a)。その一方で、放線菌 *Streptosporangium roseum* 由来のグロビン (SrGb) は、熱力学的に不利なシス異性体 (*S,R*)-**4** を立体選択的 (>96% de, >98% ee) に与えることが明らかになりました (図 2b)。通常、酢酸ロジウムダイマー等の遷移金属触媒を用いたシクロプロパン化反応では、熱力学的に有利なトランス異性体の生成が優先するため、シス異性体 (*S,R*)-**4** をジアステレオ選択的に与えた SrGb の触媒特性は、有機化学的な視点から見ても大変興味深いことが分かります。また最近では、ゲノムデータベース上の類似配列を有するグロビンの配列相同性検索とクラスタリング解析を実施し、微生物由来グロビンの系統的なスクリーニングを実施することで、タンパク質アミノ酸配列とシクロプロパン化反応の立体選択性に相関関係があることが明らかになり、さらに、シクロプロパン生成物のうちこれまで未獲得であったトランス異性体 (*R,R*)-**3** とシス異性体 (*R,S*)-**4** を立体選択的に与える微生物由来グロビンをそれぞれ同定することにも成功しました。本来これらのグロビタンパク質は、微生物中で酸素分子の貯蔵やセンシング等を行っていると考えられていますが、このような生体内の機能とは全く関係のない非天然の化学反応に対してタンパク質が触媒活性を示し、さらにその立体選択性をアミノ酸配列から予測できるようになったということは、非常におもしろい結果だと考えております。また現在、同様のアプローチにより、シクロプロパン化反応だけでなく、非生物学的なラジカル的アシル化反応やラジカル開環反応を触媒する微生物酵素の同定にも成功しています。またこれらの酵素についても、次年度のバイオ関連化学シンポジウム等で紹介できれば幸いです。

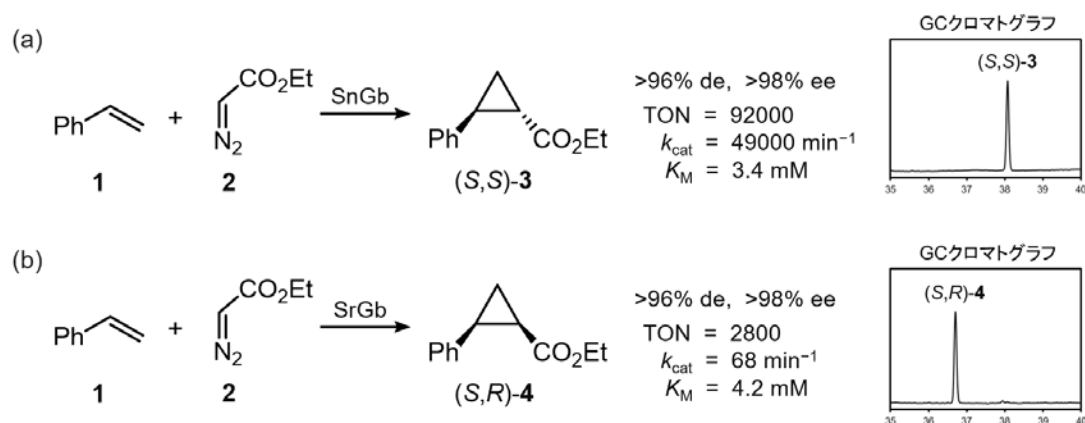


図 2. 微生物グロビンによる立体選択的シクロプロパン化反応

## おわりに

本稿では、筆者の現在行っている微生物酵素探索についての研究紹介と、それに至るまで経緯について、学生時代・助教着任当時の興味や考えていたことを踏まえながら紹介しました。僣越ながら本稿をお読みになっている学生の皆さんへのメッセージがあるとするれば、学問・自然現象に対する好奇心や、研究・実験に対する探求心を大切にしながら、限られた学生時代の中に色々な経験や挑戦をしてほしいということです。特に、博士課程で積んだ経験は、成功体験だけでなく失敗や苦労も含めて、振り返ってみると一生の財産になったと思います。失敗を恐れずに、自身の興味を大事に、挑戦を楽しんでください。最後になりますが、上記の研究は、筆者が所属する大阪大学大学院 工学研究科 林研究室で行われました。林高史教授ならびに本研究に多大な貢献をしてくれた学生の皆さんに感謝申し上げます。また、微生物酵素の探索等を実施するにあたって、大阪大学生物工学国際交流センターの本田孝祐教授、ならびに研究室スタッフの皆様にも、多くの実験的なご指導を頂きました。この場をお借りして御礼申し上げます。

## 参考文献

- [1] Senior, A. W., Evans, R., Jumper, J., Kirkpatrick, J., Sifre, L., Green, T., Qin, C., Žídek, A., Nelson, A. W. R., Bridgland, A., Penedones, H., Petersen, S., Simonyan, K., Crossan, S., Kohli, P., Jones, D. T., Silver, D., Kavukcuoglu, K., and Hassabis, D., *Nature*, 2020, **557**, 706–710.
- [2] Kato, S., Onoda, A., Schwaneberg, U., and Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 8285–8290.
- [3] Coelho, P., Brustad, E. M., Kannan, A., and Arnold, F. H., *Science*, 2013, **339**, 307–310.
- [4] Bordeaux, M., Tyagi, V., and Fasan, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 1744–1748.
- [5] Kato, S., Takeuchi, K., Iwaki, M., Miyazaki, K., Honda, K., Hayashi, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**, e202303764.
- [6] Schmidt, T. G.M., and Skerra, A., *Nat. Protoc.*, 2007, **2**, 1528–1535.

加藤 俊介 (かとう しゅんすけ)

大阪大学大学院 工学研究科 林研究室 助教

2021年3月 大阪大学大学院 工学研究科

博士課程修了 博士(工学)

2021年4月 現職



## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

京都大学化学研究所  
二木研究室  
助教 川口 祥正

### はじめに

まず、このような執筆の機会を与えていただき九州大学の若林先生に厚く御礼申し上げます。私は、京都大学化学研究所の二木史朗教授の元で学位を取得しました。その後、製薬会社に入社し、5年半の間、創薬研究に従事し、現在は、二木研究室の助教を務めております。バイオテクノロジー部会の中にも、企業での経験がある先生方もいらっしゃる中で、僭越ではございますが、学生さんを含む若い方々におかれまして少しでもキャリアを考える参考になるように、企業での経験も交えて最近の研究活動についてお伝えできればと思います。

### 製薬会社での経験から

私は、二木研究室で膜透過ペプチドの受容体同定に関する研究を行い、学位を取得しました。その後、製薬会社に入社してペプチド医薬に関する部署に配属されました。とにかく医薬品になるペプチドを探すというのが我々のミッションでした。入社当時の部署はそこまで大きくなく、アットホームなアカデミアに近い環境であり、優秀な先輩や上司のもとで、自由に研究をさせていただきました。それがコロナパンデミックによって一変しました。我々のミッションは対コロナ一色になりました。パンデミックを食い止めるべく医薬品・ワクチンを創出するという凄まじい熱気に包まれました。我々の部署もいち早く薬を創るという思いの中、ボトムアップでプロジェクトを立ち上げました。ある意味では我々の部署には自由が残されていたのかもしれませんが、どんどん人を巻き込みプロジェクトは大きくなりました。幸いにもリードペプチドを取得することができ、少し創薬研究の面白さを知ることができましたが、その一方でプロジェクト推進の難しさやもどかしさも味わいました。

製薬会社の良いところは、当然ではありますが、創薬のための全てのアセットが社内にあるということです。様々な部署の人と連携し、医薬品開発という一つの目標に向かってスピード感を持って進めるというのは凄まじい熱量を感じた経験です。同じ会社の中で利害が一致しているのだから当然と思われるかもしれませんが、必ずしもそうではないかもしれません。部署のリソースの問題、予算の問題、政治的理由などそれを阻む要素はたくさんあるということです。私の私見ですが、どの業界も同じようなことはあるのではないかと思います。企業において、自身のこだわりを貫き研究（仕事）を推進していくには、研究力に加え、そういう障壁に立ち向かい打破する力（調整力・熱意・精神力など）が必要であると感じました。

## 高分子の細胞内導入

私は、ありがたいことに会社でも比較的自由に研究をさせてもらいました。では、なぜ大学に行ったのか？面白い生体高分子を元にした新たなモダリティを創造したい、また、二木研において、細胞内標的に対する抗体医薬を実現したい、延いてはアカデミア発ベンチャーに挑戦したいと思ったからです。近年では、技術革新<sup>1</sup>によりペプチド医薬も経口吸収性や膜透過性を持つ環状ペプチドの臨床試験が進められています<sup>2</sup>。しかし、ペプチドによって全ての標的を簡単にコントロールできるわけではありません。細胞内には天然変性タンパク質やタンパク質間相互作用など多くの **undruggable** な標的が存在しており、これらを制御することは優れたペプチドでも容易ではありません。それに対し、抗体は極めて高い抗原認識能を有しており、**IgG** は短いエピトープであっても結合することができます。細胞内の難しい標的に対して利用したいところですが、当然 **IgG** は膜透過性を示さないため、抗体医薬の標的は細胞外分子に限定されています。二木研究室では、私が学生の頃から抗体を細胞内に導入するためのペプチド開発に取り組んでいました<sup>3,4</sup>。膜傷害性ペプチドである **M-Lycotoxin** を鋳型にした **L17E** が見出され、**150 kDa** の **IgG** を細胞内に導入することに成功していました<sup>3</sup>。さらに、私が卒業したのち、**2021** 年に当時博士課程 1 年だった岩田くんが **L17E** の三量体 [**FcB(L17E)<sub>3</sub>**] と **Alexa488** という蛍光分子で標識された **IgG** (**Alexa488-IgG**) が数  $\mu\text{m}$  の粒子を形成し、それが細胞に触れることで **Alexa488-IgG** が数分の内にサイトゾルに流入することを見出していました (図 1)<sup>5</sup>。私は、これまでのペプチド化学だけではなく、抗体を改変できれば面白いことができるんじゃないかと考えていました。そこで、二木研究室に戻ってからは、抗体調製のための環境をゼロから整え、抗体エンジニアリングを通じた抗体の細胞内導入に向けた方法論の開発を行っています。さらには、名古屋大学の阿部洋先生とお話する機会があり、それをきっかけに **mRNA** の細胞内送達も開始しました。

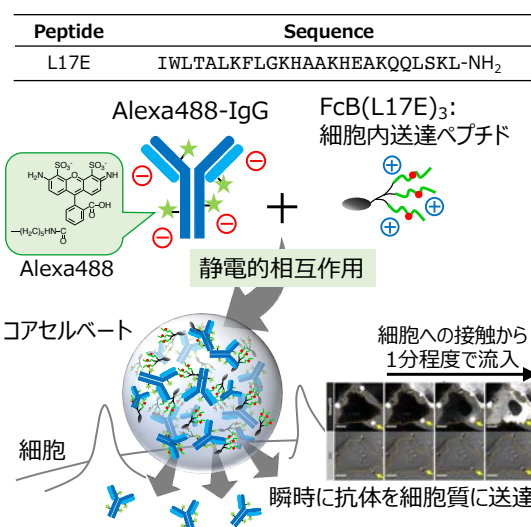


図 1. 蛍光標識抗体と細胞質送達ペプチド **FcB(L17E)<sub>3</sub>** のコアセルベートによる細胞質送達概念図.

## マイクロメートルの濃縮粒子形成のための抗体改変

まず、抗体エンジニアリングによる研究について紹介したいと思います。岩田くんの研究から、**FcB(L17E)<sub>3</sub>** と **Alexa488-IgG** が静電的相互作用によって液-液相分離を介して濃縮粒子が形成されることがわかりました。特に **Alexa488** にはスルホン基が 2 つあり、かなり負電荷性であることがわかります。そこで、負電荷性のタグを **IgG** に導入することで、**FcB(L17E)<sub>3</sub>** と静電的相互作用を形成し、粒子を形成すると仮説を立てました。細胞内の液-



液相分離を誘導するタンパク質に芳香族アミノ酸も含まれることが報告されていることから<sup>6</sup>、グルタミン酸に加えチロシンからなる負

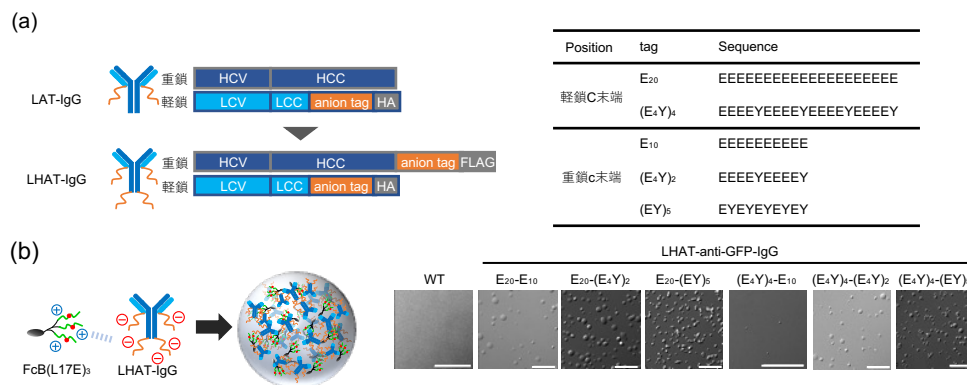


図 2. (a) LHAT-IgG の設計 (b) 各種 LHAT-IgG と FcB(L17E)<sub>3</sub> による濃縮粒子形成、スケールバー: 20 μm.

電荷性のタグを設計し、IgG の軽鎖に導入した軽鎖負電荷タグ修飾 IgG (LAT-IgG) を調製しました。まず、HEPES buffer 中で LAT-IgG と FcB(L17E)<sub>3</sub> と混合したところ、粒子が形成されましたが、NaCl を加えると粒子は消失してしまいました。重鎖にタグ配列を付与した IgG も数多く作製したのですが、NaCl が含まれた溶液では相互作用が減弱してしまい、粒子形成が維持されませんでした。では、どのようにこの課題を解決したのか。本当に単純な話ですが、FcB(L17E)<sub>3</sub> との相互作用をより安定化させることを考え、軽鎖・重鎖両方にタグを導入した軽鎖重鎖負電荷タグ修飾 IgG (LHAT-IgG) を作製しました。LHAT-IgG と FcB(L17E)<sub>3</sub> を混合したところ、NaCl が含まれた溶液中でも粒子形成が維持されました (図 2)。顕微鏡を覗いて、粒子が形成されていた時は、「やった」と興奮したことを覚えています。このような経験が研究の醍醐味だと思う一方で、バチっと期待通りの結果が出ることは稀です。多くのネガティブデータの上にポジティブデータがあるのですが、ネガティブデータは、次に何をするのか判断するための情報という意味では決してネガティブではありません。当然、実験計画の質を上げることは必要ですが、やってみないとわからないことも多いです。情報を取得し判断する、このサイクルを早く回すことも同じくらい重要だと思います。何が言いたいかというとネガティブデータでも気落ちしている暇はないということです。

話は戻りますが、形成された濃縮粒子によって IgG をサイトゾルに送達できるのか？濃縮粒子を細胞に添加して免疫染色したところ、サイトゾルにおいて 2 次抗体の蛍光が観察されました。タグ配列によって送達される細胞の割合が異なり、軽鎖にグルタミン酸 20 個 (E<sub>20</sub>)、重鎖にグルタミン酸 4 個、チロシン 1 個を 2 回繰り返した [(E<sub>4</sub>Y)<sub>2</sub>] を付与した LHAT-IgG-E<sub>20</sub>-(E<sub>4</sub>Y)<sub>2</sub> がもっとも割合が高いことが示されました (図 3)。詳細は割愛しますが、これらの粒子の物性について、東北大学の奥村正樹先生とホロトモグラフィック顕微鏡によって、九州大学の塩本昌平先生 (現東京理科大) と AFM によって解析したところ、柔らかく凝着力の高い粒子において、IgG が送達される細胞の割合が高くなることが示されました。抗体改変によって粒子を形成させ、抗体をサイトゾル送達させることができるようになったことから、実際に天然変性タンパク質の制御に取り組みました。

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) は低複雑性ドメインを有する天然変性タンパク質

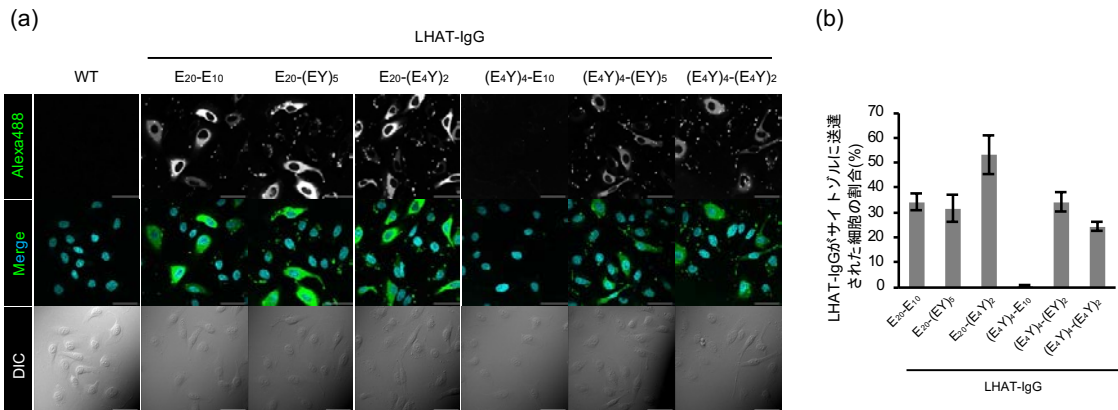


図 3. (a) 各種 LHAT-IgG と FcB(L17E)<sub>3</sub> からなる濃縮粒子による IgG のサイトゾル送達. スケールバー: 50 μm (b) (a)に基づく各種 LHAT-IgG のサイトゾル送達効率.

であり undruggable な標的分子です。TDP-43 はストレス刺激によって、細胞質でストレス顆粒を形成し、これが凝集体になることで筋萎縮性側索硬化症につながると報告されています<sup>7</sup>。細胞レベルにおいても、亜ヒ酸ナトリウム刺激によって、TDP-43 はストレス顆粒を形成します。そこで、LHAT-IgG を TDP-43 に対する抗体に適用した LHAT-anti-TDP-43-IgG-E20-(E4Y)<sub>2</sub> を作製し、これを濃縮粒子によってサイトゾル送達することによって、TDP-43 の顆粒形成を抑制できるか検討しました。TDP-43 の核移行シグナルを欠失した TDP-43 に黄色蛍光タンパク質を融合した TDP-43 ΔNLS-YFP を細胞に発現させ、その細胞に対して濃縮粒子によって LHAT-anti-TDP-43-IgG-E20-(E4Y)<sub>2</sub> を導入しました。その後、亜ヒ酸ナトリウムによって刺激を与え、細胞を観察したところ、LHAT-anti-TDP-43-IgG-E20-(E4Y)<sub>2</sub> を導入した細胞においてのみストレス顆粒形成が抑制されることが示されました (図 4)。この結果は、抗体が細胞内に導入されることで細胞内の天然変性タンパク質をも制御できることを示唆しています。今後創薬への展開を見据えて、より簡便かつ効率的な手法の確立を目指すとともに、さまざまな標的に対して検討を進めていきたいと思ひます。

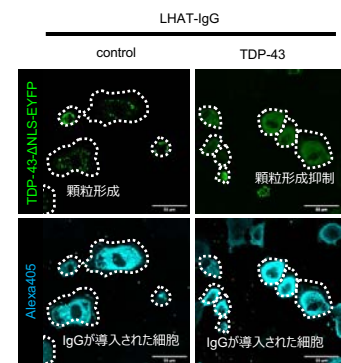


図 4. TDP-43 ΔNLS-YFP 発現細胞に対する LHAT-anti-TDP-43-IgG-E20-(E4Y)<sub>2</sub> のサイトゾル送達によるストレス顆粒形成阻害. スケールバー: 50 μm.

### 濃縮粒子の mRNA への展開

抗体以外にも優れたモダリティとして核酸医薬があります。特に mRNA ワクチンはコロナワクチンの上市に伴い大きな注目を集めています。IgG と同様、mRNA もそのままでは細胞内に移行しないため、脂質ナノ粒子が mRNA の送達キャリアとして広く利用されています。しかし、脂質ナノ粒子に含まれるカチオン性脂質によって免疫反応が惹起され、頭痛、発熱、腕の痛みなどの副反応があることが課題であり<sup>8</sup>、脂質ナノ粒子を用いないキャリアの創製が求められています。そこで、我々の濃縮粒子によって mRNA が送達されるかどうか検討を開始しました。核酸分子はリン酸基を持っていることから FcB(L17E)<sub>3</sub> と相互作用する

ことが期待されました。名古屋大学の阿部洋先生・稲垣雅仁先生から 11 アミノ酸の HiBiT ペプチド (LgBiT と会合して nanoLuciferase を形成する) を発現する 68 nt の合成 mRNA をいただき、FcB(L17E)<sub>3</sub> と混合したところ、粒子というより凝集体が形成されました。これは相互作用が強すぎて凝集してしまったのだと考えました。そこで、核酸との相互作用を減弱させるために短鎖一本鎖 DNA (ssDNA) を緩衝材として添加することを着想しました。まず、ssDNA と FcB(L17E)<sub>3</sub> を混合することで、期待通り、数 μm の濃縮粒子の形成が観察

されました (図 5)。それを元に、さまざまな濃度比の ssDNA と mRNA を FcB(L17E)<sub>3</sub> と混合したところ、数 μm の濃縮粒子が形成されました。これを細胞に添加し、24 時間後

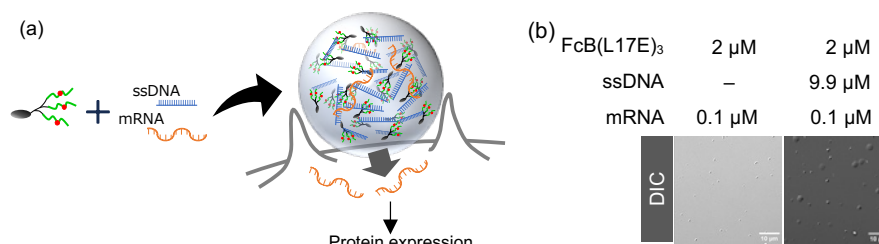


図 5. (a) FcB(L17E)<sub>3</sub> と ssDNA/mRNA による濃縮粒子形成の概念図 (b) ssDNA による凝集抑制効果の確認、スケールバー: 10 μm.

に発光を測定したところ、HiBiT 由来の発光が検出されました。一方で、その発現量は ssDNA を添加していない条件と同程度でした。次に、もっと長い EGFP やルシフェラーゼを発現する mRNA (EGFP mRNA: 996 nt, Luc mRNA: 1960 nt) についても同様に ssDNA を緩衝材として用いて濃縮粒子を形成させ、細胞に投与しました。これらの長鎖の mRNA の場合は、ssDNA を添加していない条件では、合成 mRNA と異なり全く発現が見られず、ssDNA を添加した条件においてのみ発現が確認されました。この結果から、合成 mRNA のように短い mRNA であれば、ssDNA の効果は小さく、長い mRNA であれば大きな凝集抑制効果が発揮され、細胞内送達を可能にすることがわかりました。最終的に、阿部研究室の木村誠悟先生にマウスにおいて Luc mRNA を含む濃縮粒子を皮下投与していただいたところ、in vivo においてもルシフェラーゼが発現することが確認されました。今後は、より効率的な mRNA 送達技術に発展させるために、ssDNA やペプチドの設計を検討していきたいと考えています。

## おわりに

これまでの私の企業での経験も交え、二木研究室での最近の私の研究活動の一部を紹介させていただきました。製薬企業では、ある程度の研究の自由さはあるかもしれませんが、なんといっても一刻も早く医薬品を患者さんに届けるというミッションが第一優先であり、多くの部署の人と同じ目標に向かって仕事に取り組む面白さや熱気があります。それと比較して、大学では、サイエンスへのこだわりを貫き通すことができ (研究費の関係で難しいこともあるかもしれませんが)、面白い現象が見つければ協道にそれることも自由です。共同研究のハードルも低く、色々な領域の先生にアクセスできることもアカデミアの大きな魅力です。企業もアカデミアもどちらも一長一短とは思いますが、自分がしたいことを実現できる環境を求め泳ぎ続ける、ということが重要なのではないかと思います。企業や官公庁における博

士人材の登用の増加、アカデミア発ベンチャーの推奨もあり、産官学の垣根を超えて博士人材には多様な選択肢があると思います。学生の方には自分のやりたいことを考えつつ、博士課程進学も選択肢の一つに含めていただければ幸いです。

最後になりますが、今回紹介した研究内容は二木研究室にて実施した研究であり、二木史朗先生をはじめ、一緒に実験してくれた学生さんに感謝いたします。また、濃縮粒子の面白さに共感して共同研究をしていただきました東北大学の奥村正樹先生、渡部マイさん、九州大学の田中賢先生、塩本昌平先生（現東京理科大学）に感謝申し上げます。さらに、mRNAの送達に関する共同研究においては、名古屋大学の阿部洋先生、稲垣雅仁先生、木村誠悟先生に感謝申し上げます。

### 参考文献

- [1] Goto, Y. Suga, H., *Acc. Chem. Res.* 2021, **54**, 3604–3617.
- [2] Tanada, M., Tamiya, M., Matsuo, A., Chiyoda, A., Takano, K., Ito, T., Irie, M., Kotake, T., Takeyama, R., Kawada, H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2023, **145**, 16610–16620.
- [3] Akishiba, M., Takeuchi, T., Kawaguchi, Y., Sakamoto, K., Yu, H., Nakase, I., Takatani-Nakase, T., Madani, F., Gräslund, A., Futaki, S., *Nat. Chem.* 2017, **9**, 751–761.
- [4] Azuma, Y., Imai, H., Kawaguchi, Y., Nakase, I., Kimura, H., Futaki, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, **57**, 12771–12774.
- [5] Iwata, T., Hirose, H., Sakamoto, K., Hirai, Y., Arafles, J. V. V., Akishiba, M., Imanishi, M., Futaki, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, **60**, 19804–19812.
- [6] Martin, E., Holehouse, A., Peran, I., Farag, M., Incicco, J., Bremer, A., Grace, C., Soranno, A., Pappu, R., Mittag, T. *Science* 2020, **367**, 694–699.
- [7] Gasset-Rosa, F., Lu, S., Yu, H., Chen, C., Melamed, Z., Guo, L., Shorter, J., Da Cruz, S., Cleveland, D. *Neuron* 2019, **102**, 339–357.
- [8] Moghimi, S. M., Simberg, D. *Mol. Ther.* 2022, **30**, 2109–2110.

川口 祥正（かわぐち よしまさ）

京都大学 化学研究所 二木研究室 助教

2016年3月 京都大学大学院 薬学研究科

博士課程修了 博士(薬科学)

2016年4月 塩野義製薬株式会社 研究員

2021年8月 現職



## はじめに

この度は執筆の機会をいただきましてありがとうございます。若林里衣先生をはじめとしたバイオテクノロジー部会の先生方に厚く御礼を申し上げます。筆者は、現在東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻の岡本研究室にて、ポリユビキチンの化学的な構築と機能探索、および創薬応用に向けた研究を進めております。翻訳後修飾として非常に多様な側面を見せてくれるポリユビキチンですが、そのまだ誰も知らない一側面を明らかにしたい、さらにそれを新しい生命科学の技術につなげたい、という思いが研究の根底にあります。本稿では、ポリユビキチンの簡単な説明を含め筆者の研究内容についてご紹介したいと思います。

## ポリユビキチン鎖による生体反応の制御

ユビキチンは 76 アミノ酸からなる小型の球状タンパク質で、細胞内の幅広い生命現象に関わる翻訳後修飾のひとつです。数ある翻訳後修飾の中で特徴的なところは自身もユビキチン化されることであり、多量体構造はポリユビキチン鎖と呼ばれます(図 1A)。ポリユビキチン鎖は非常に構造多様性に富む翻訳後修飾であり、一般的には連結サイトが 8箇所 (K6, K11, K27, K29, K33, K48, K63 の 7つのリシンと主鎖 N 末端 M1 のアミノ基) 存在するため、どのサイトから多量化するかで 8 種類の多様性が生まれます。さらに、近年複数の連結サイトから枝分かれした不均一鎖が細胞内で相当量形成されていることが明らかとされ、

(1) ユビキチンの数 (長さ)、(2) 連結サイトの位置 (結合様式) とその組み合わせ、(3) 分岐の位置、を考慮すると、ポリユビキチン鎖は潜在的に最も構造多様性に富んだ翻訳後修飾と言えます (図 1B)。実際に構造に応じて多彩な機能を持つことが知られ、プロテアソームを介した基質の分解誘導だけでなく、選択的オートファジーによるタンパク質分解、炎症応答における NF- $\kappa$ B 経路の活性化、DNA 修復の促進や基質タンパク質の局在制御など、細胞機能

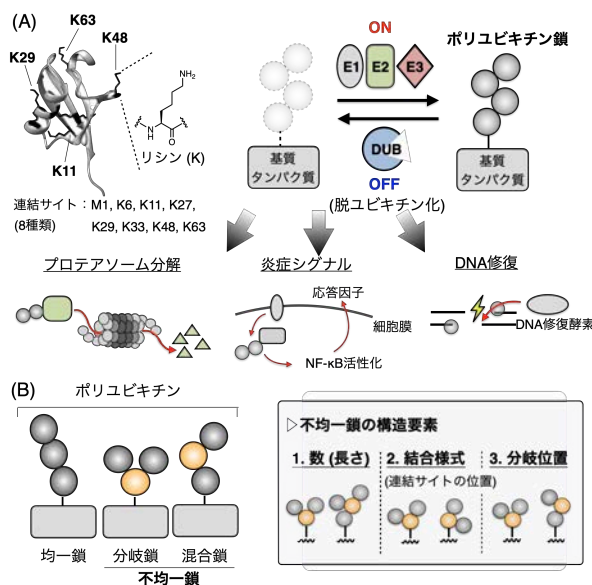


図 1. ポリユビキチン鎖 (A) ユビキチンの結晶構造 (左上、PDB: 1UBQ) とポリユビキチン化の機能 (右上と下段)、(B) ポリユビキチン鎖の構造的な種類と不均一鎖を特徴づける構造要素

の動的な調節において幅広く活躍するユーティリティープレイヤーなのです (図 1A)<sup>[1]</sup>。

ユビキチンは、バイオテクノロジーでも細胞内タンパク質の機能制御のため広く活用されてきた修飾でした。特に発展著しいのが、プロテインノックダウン技術です。この技術は、遺伝工学的に導入した分解タグを利用するデグロン技術<sup>[2]</sup>と、内在性タンパク質を直接狙う標的タンパク質分解法<sup>[3]</sup>の 2 つに大別されます。前者は分解したいタンパク質ごとにテーラーメイドで分解剤を設計する必要がなく一般性が高いため、主に細胞生物学の基礎研究におけるタンパク質の機能解析に強力な方法となってきました。一方、後者は新しいタイプの分子標的薬を開発できる創薬プラットフォームとして盛んに研究されています。いずれも、分解剤が標的タンパク質とユビキチン連結酵素 E3 の空間的な近接を誘起することで、標的タンパク質のユビキチン化とプロテアソームによる分解を促進します。コンセプトの分かりやすさと迅速で強力なタンパク質の分解が可能であることから、標的の拡張や分解効率の向上、分解の時空間的な制御に向けた研究が現在も盛んに進められています。

しかし、研究が進むにつれて、実際の分解メカニズムは想像以上に複雑であることが示されつつあります。特に、ユビキチン鎖の構造は重要で、標的タンパク質上に適切な分岐構造が形成されるかが高い分解効率の鍵となるケースが報告されています。例えば、大竹史明先生らのグループは、BRD4 を標的タンパク質とする PROTAC (MZ1) を用いた際、高いプロテアソーム分解誘導能で有名な K48 鎖の上に、新しく K29 鎖の分岐鎖 (K48/K29 鎖) が生じていることを見出しました<sup>[4]</sup>。MZ1 は E3 として K48 鎖の形成を触媒する VHL に結合するように設計されたものであり、K29 を介した分岐鎖形成は予想外の出来事と言えます。また、K29 鎖の形成は TRIP12 という VHL とは別の E3 に触媒されることが明らかにされるとともに、TRIP12 を RNA 干渉によりノックダウンすると MZ1 による BRD4 の分解が強く抑制されました。すなわち、MZ1 による効率的な標的分解に K48 鎖のみでは不十分で、K29 分岐鎖の形成が不可欠であることを示唆します。このように、確立されたメカニズムのもと機能していると思われたプロテインノックダウン法も、分岐鎖の想定外の形成不良により破綻しかねないリスクを抱えていることと言えます。一方、分岐を持つ不均一鎖は前述の K48/K29 鎖以外にも、K11/K48<sup>[5]</sup>、K48/K63 鎖<sup>[6]</sup>がプロテアソーム分解への強力な誘導能を持つ構造として同定されてきています。不均一鎖の強力な分解誘導能の背景にある構造と機能の結び付きが理解できれば、それを積極的に活用したより強力なプロテインノックダウン法の開発や、分解以外の生命現象を制御可能な新しい分子技術の発展につながると考えられます。

### 分岐にコードされた機能の探索に向けたポリユビキチン鎖の構造制御合成

ポリユビキチンにおける分岐構造と機能の結びつきを理解するため、岡本研究室では厳密に分岐構造を制御した不均一型ユビキチン鎖の半合成的構築法とその機能評価に関する研究をスタートしました。前項でも述べたように、ポリユビキチン鎖には、(1) 長さ、(2) 結合様式とその組み合わせ、(3) 分岐の位置、に特徴づけられる構造多様性があります (図 1A)。このうち、(1) と (2) はユビキチン連結酵素を用いた試験管内合成により制御し、その機能と

の関係が詳細に調べられてきました。しかし、分岐位置を制御する酵素的な合成法は確立されておらず、分岐位置と機能の結びつきは見過ごされてきた経緯があります。特に、不均一鎖として細胞内で最も存在量が多い K48/K63 鎖は、状況に応じてシグナルの増強と基質の分解といった一見相反する機能を持ちますが<sup>[6,7]</sup>、そのバランスが分岐構造によりどのように調節されるかは未探索でした。この課題を克服するため取り組んだのが、光制御による段階的なポリユビキチン鎖の伸長制御法の確立です(図2)<sup>[8]</sup>。本手法は、保護基を用いて過剰な酵素伸長をブロックすることで、酵素による伸長と光照射による脱保護のサイクルの繰り返しにより、段階的に一つずつユビキチンを付与するものです。鎖長の制御が可能だけでなく、非分岐点に Lys-to-Arg 変異を導入したユビキチンの付加することで、ポリユビキチン鎖中で位置選択的に分岐構造を導入することができます(図2、上段)。実際、K63を光感受性の NVOC 基で保護した人工ユビキチンをユニットとして用いることで、段階的なユビキチン鎖の伸長による長さと同分岐点の制御を実現しました。具体的には、近位、中位、遠位にそれぞれ分岐点を導入した K63/K48 テトラユビキチン鎖(K63/K48 Ub<sub>4</sub>)のワンポット合成を試み、最終収率 8–16%で目的の不均一鎖形成を達成しています(図2、下段)。

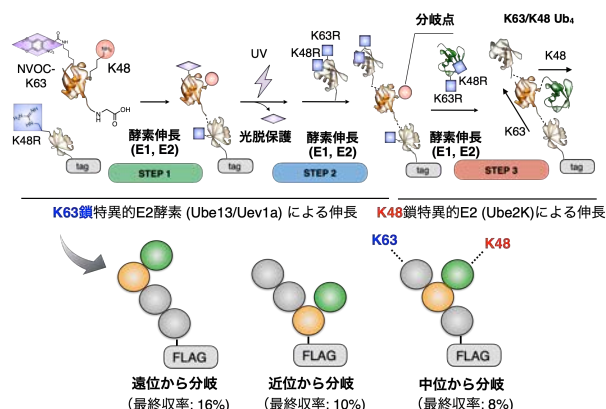


図2. 光による K63/K48 不均一鎖の構造制御合成

さらに、ポリユビキチン鎖の構造機能相関の包括的な理解には、合成したユビキチンに目的に応じた適切な修飾を施すことが有効と考えられます。例えば、蛍光タンパク質を導入できれば細胞内や試験管内における分解量をリアルタイムにモニターでき、適切な蛍光タグを付与できれば脱ユビキチン化酵素による切断のカイネティクスを定量評価できます。しかし、目的に応じて、異なる修飾を付与したユビキチンを出発点としてポリユビキチン鎖を逐次合成することは多大な労力を必要とし、ポリユビキチン鎖の円滑な機能解析を行う上で障害になると考えられます。そこで、合成ユビキチン鎖の応用を加速するため、化学的多様化戦略に基づくポリユビキチン鎖の派生的な機能化法の開発にも取り組みました(図3)<sup>[9]</sup>。そこで

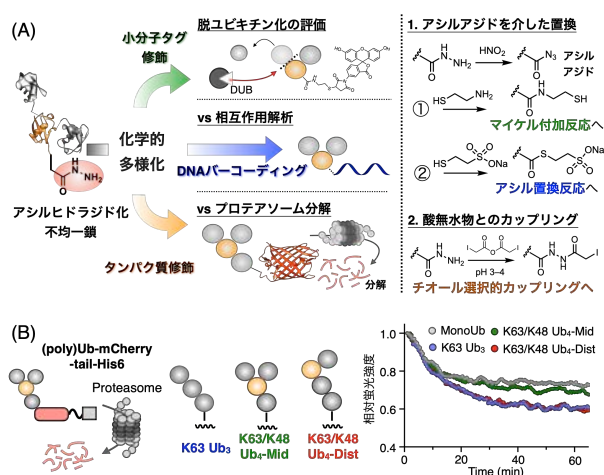


図3. 化学的多様化戦略に基づく K63/K48 不均一鎖の機能化 (A) アシルヒドРАЗИド化を出発点とした多様な分子によるポリユビキチン鎖の修飾と機能化、(B) 異なる分岐構造を持つポリユビキチン-mCherry 融合タンパク質を用いた K63/K48 不均一鎖のプロテアソーム分解への誘導能の評価

着目したのが、近位ユビキチン C 末端のアシルヒドラジド化です (図 3A)。アシルヒドラジドは官能基として、(1) 亜硝酸により優れた脱離基であるアシルアジドに容易に変換可能、(2) その共役酸の低い pKa ゆえに酸性条件下において求核性を喪失せず酸無水物による選択的な修飾が可能、という特徴を持ちます。よって、ポリユビキチンの近位末端をアシルヒドラジド化することで、アシル置換反応や酸無水物との求核置換反応を経て、小分子から生体高分子 (核酸・タンパク質) に至るあらゆる機能性タグを修飾した派生体へと同一の不均一鎖から化学的に変換できると考えました (図 3A)。実際に、同一のポリユビキチン鎖を出発物として、蛍光色素、DNA、mCherry (蛍光タンパク質) など小分子から生体高分子に至る多様な修飾を付与できることを示しました。また、異なる分岐構造を持つ K48/K63 鎖と mCherry の融合タンパク質ライブラリの構築へと展開しています。これを用いて、mCherry の分解に伴う蛍光強度の減衰からプロテアソーム分解への誘導能を試験管内で比較すると、一般的に知られる K48 鎖の高い分解誘導能に反して、K63 鎖上の K48 分岐鎖の形成はプロテアソームによる直接的な分解を阻害することが示されました (図 3B、K63 Ub<sub>3</sub> と K63/K48 Ub<sub>4</sub>-Mid の比較)。阻害効果の大きさは分岐位置に応じて異なるものの (図 3B、K63/K48 Ub<sub>4</sub>-Mid と K63/K48 Ub<sub>4</sub>-Dist の比較)、K48/K63 鎖の強い分解誘導能はプロテアソームとの直接的な相互作用以外の要因によりもたらされていることが示唆されます。不均一鎖の強い分解誘導能を裏打ちするメカニズムに対する興味は急速に高まっており、不均一ユビキチンポリ鎖の構造制御合成法の開発が盛んに進められるようになってきました<sup>[10,11]</sup>。これらを用いた更なる研究により、不均一鎖の機能制御の実態が明らかにされていくことが期待されます。

### 非酵素的な標的ユビキチン化法とタンパク質標的分解法への展開

本稿の最後に、ポリユビキチン鎖の構造活性相関に基づくタンパク質機能の制御法の開発に向けた検討を紹介いたします。PROTAC をはじめとする従来の標的ユビキチン化法は、内在のユビキチン連結酵素に依存するため結合様式以外の構造を制御するのが非常に困難でした。そのため、効率的な分解に必要なユビキチン化機構のどこか一部分でも破綻してしまえば、効果は大きく減退するリスクがあります。実際、PROTAC を細胞に対して長期投与すると、E3 の変異や発現量の低下により薬剤耐性の獲得につながるということが報告されています<sup>[12]</sup>。そこで、もし適切に構造を制御したポリユビキチン鎖を非酵素的に標的タンパク質へ修飾することができれば、内在のユビキチン化機構の活性に関わらず強力な分解誘導を期待できる新しい標的ユビキチン化法の確立につながるものと考えました。

非酵素的なユビキチン化手法の開発に向けて、我々はユビキチンと標的タンパク質に対するリガンド分子を共有結合で連結したユビキチン-リガンドキメラ分子 (Ub-ligand) を設計しました (図 4A)。リガンドを介した結合により、標的タンパク質に対し非共有結合的にユビキチンを提示できると考えられます。この非酵素的ユビキチン化のコンセプト実証に向けて、直列型ユビキチン鎖に着目しました。直列型ユビキチン鎖は、主鎖の N 末端と C 末端を介したペプチド結合によりユビキチンが複数連結した構造体であり、核酸配列に一次構造を



コード可能であるという特徴を持ちます。そのため、リガンドの構造としてペプチドを採用すれば、Ub-ligandの全長を核酸にコードすることができるため、コンセプト実証に向けたユビキチン鎖構造の効率的なスクリーニングが可能です。実際、いくつかの直列型ユビキチン鎖について、緑色蛍光タンパク質 (EGFP) と連結した融合タンパク質を用いて分解誘導能を比較したところ、2つのユビキチンがペプチド結合を介して直接連結した M1 UbV<sub>2</sub> 鎖と、GSGGGG の 6 残基からなるペプチドリンカーを介してユビキチンが 4 つ連結した Lin UbV<sub>4</sub> 鎖が強力な分解誘導能を持つ構造として見出されました (UbV は G75V, G76V 変異を持つユビキチン。脱ユビキチン化酵素による切断に耐性を持つ)。さらに、Bcl-2 を標的とするペプチドリガンドを M1 UbV<sub>2</sub> 鎖と Lin UbV<sub>4</sub> 鎖に連結した

Ub-ligand をプラスミドにコードし、細胞内に導入したところ、未処理の細胞と比べて Bcl-2 レベルの顕著な低下が確認されました (図 4B,C)。特に、Lin UbV<sub>4</sub> 鎖による発現レベルの低下はリソソーム阻害剤 (Pepstatin A と E-64d) により回復したことから、Lin UbV<sub>4</sub> 鎖はオートファジーによる分解を誘導していることが示唆されます (図 4C)。このように、Ub-ligand は分解を誘導するだけでなく、分解経路を規定できる可能性があります。今後、直列型鎖だけでなく、不均一鎖の構造活性相関の理解と不均一鎖を用いた Ub-ligand の設計により、さらに強力かつ経路選択的な分解誘導剤の開発につながるのではないかと期待しています。

## おわりに

本稿では、ポリユビキチン鎖の構造機能相関の学術的な理解を目指した不均一鎖の人工構築法と、ポリユビキチン鎖によるタンパク質分解運命の制御を目指した非酵素的な標的ユビキチン化法について紹介してきました。ポリユビキチン鎖は、細胞内に存在するほとんどが側鎖を介して連結しているため、遺伝子工学的な構造制御と機能解析が難しいという点で特殊なタンパク質でもあります。そのような対象に出会えたこと、またその知られざる側面を化学の力を使いながら探索できることは、化学生物学を学んできた研究者として非常に幸せなことだと感じています。少しでも、生命科学の新発見やそれに基づくバイオテクノロジーの発展に貢献できれば、それに勝る喜びはありません。また、このような研究を進めること

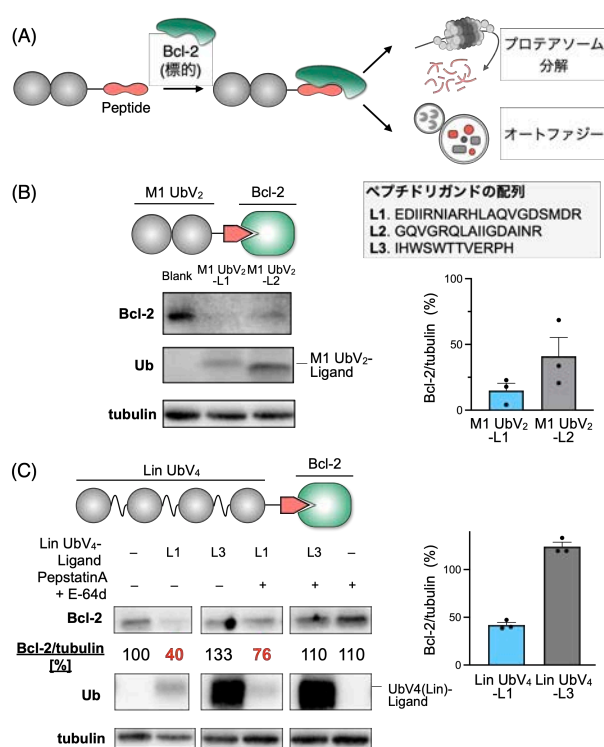


図 4. Ub-ligand を用いた非酵素的な標的ユビキチン化と分解誘導 (A) 非酵素的なユビキチン化の概念図、(B) M1 UbV<sub>2</sub>-ligand による Bcl-2 の分解誘導、(C) Lin UbV<sub>4</sub>-ligand による Bcl-2 の分解誘導

ができているのも、共同研究者を含めたたくさんの方々との出会いやディスカッションなしにはあり得ませんでした。特に、共同研究者である佐伯泰先生・富田拓也先生（東大医科研）、深井周也先生（京大院理）、佐藤裕介先生（鳥大院工）、土屋光先生（順大院医）、そしていつも熱くご指導くださる岡本晃充先生に言葉を借りて、厚く感謝申し上げます。

## 参考文献

- [1] Swatek, K. N. and Komander, D., *Cell Res.*, 2016, **26**, 399–422.
- [2] Natsume, T. and Kanemaki, M. T., *Annu. Rev. Genet.*, 2017, **51**, 83–102.
- [3] Samarasinghe, K. T. G. and Crews, C. M., *Cell Chem. Biol.*, 2021, **28**, 934–951.
- [4] Kaiho-Soma, A., Akizuki, Y., Igarashi, K., Endo, A., Shoda, T., Kawase, Y., Demizu, Y., Naito, M., Saeki, Y., Tanaka, K. and Ohtaka, F., *Mol. Cell*, 2021, **81**, 1411–1424.
- [5] Meyer, H.-J. and Rape, M., *Cell*, 2014, **157**, 910–921.
- [6] Ohtake, F., Tsuchiya, H., Saeki, Y. and Tanaka, K., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2018, **115**, E1401–E1408.
- [7] Ohtake, F., Saeki, Y., Ishido, S., Kanno, J. and Tanaka, K., *Mol. Cell*, 2016, **64**, 251–266.
- [8] Furuhata, T., Devadasan Racheal, P. A., Murayama, I., Toyoda, U. and Okamoto, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 11690–11700.
- [9] Furuhata, T., Choi, B., Uno, T., Shinohara, R., Sato, Y., Okatsu, K., Fukai, S. and Okamoto, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, **146**, 28538–28552.
- [10] Mikami, T., Majima, S., Song, H. and Bode, J. W., *ACS Cent. Sci.*, 2023, **9**, 1633–1641.
- [11] Lange, S. M., McFarlad, M. R., Lamoliatte, F., Carroll, T., Krshnan, L., Pérez-Ràfols, A., Kwasna, D., Shen, L., Wallace, I., Cole, I., Armstrong, L. A., Knebel, A., Johnson, C., Cesare, V. D. and Kulathu, Y., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2024, **31**, 1872–1887.
- [12] Hanzl, A., Casement, R., Imrichova, H., Hughes, S. J., Barone, E., Testa, A., Bauer, S., Wright, J., Brand, M., Ciulli, A. and Winter, G. E., *Nat. Chem. Biol.*, 2023, **19**, 323–333.

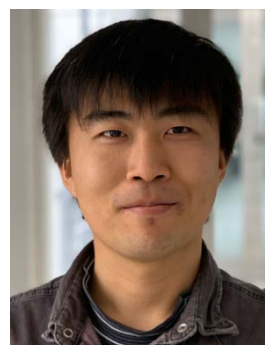
古畑 隆史（ふるはた たかふみ）

東京大学 大学院工学系研究科 岡本研究室 助教

2020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)

2020年4月 現職



## ◆ 海外の研究室から ◆

九州大学 工学府 応用化学専攻  
後藤・神谷研究室  
博士3年 樋口 亜也斗

### はじめに

私は、2019年から現在まで九州大学大学院工学研究院応用化学部門の後藤・神谷研究室に所属し、若林里衣准教授のもとで研究を行っております。今回ご紹介させていただくのは、日本学術振興会の若手研究者海外挑戦プログラムを活用して2023年10月から2024年3月までの6ヶ月間、ドイツのJohannes Gutenberg University Mainz（以下JGU）、Department of ChemistryにあるPol Besenius教授の研究室に滞在した際の内容です。

私は、後藤・神谷研究室に配属され研究活動を進める中で、基礎研究から応用研究に至るまで一貫して遂行する能力を身に付け、いかなる研究フェーズにおいても力を発揮できる研究者となることを強く志すようになりました。この志を実現するためには、分野や国籍を問わず、多様なバックグラウンドを持つ研究者との積極的な交流を通じて、多様な考え方に触れることが重要であると考えました。その一環として、博士課程在学中に海外での研究経験を積むことを目標として掲げておりました。こうした背景のもと、最短3ヶ月から最長1年間の海外研究が可能な日本学術振興会の若手研究者海外挑戦プログラムに応募し、採択されるという貴重な機会をいただいたことで、留学を実現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留学しようと考えている博士課程の学生にとって少しでも役に立てれば幸いです。

### JGU と Besenius 研究室

マインツは、ドイツ三大大聖堂の一つであるマインツ大聖堂が所在し、活版印刷技術を開発したヨハネス・ゲーテンベルクの生地としても知られる歴史的な都市です。その地にあるヨハネス・ゲーテンベルク大学（JGU）は、約3万2千人の学生が在籍し、120カ国以上から学生が集う国際色豊かな大学です。

Besenius 研究室では、超分子材料形成のメカニズム解明や高度な分析技術を活用し、新たな生体機能性超分子材料の創製に関する先進的な研究が進められています。同研究室では、各メンバーが年に約2回のグループミーティングで研究進捗を発表し、研究室全体での議論を行う機会が設けられています。さらに、月に1回のサブグループミーティングが実施されるほ



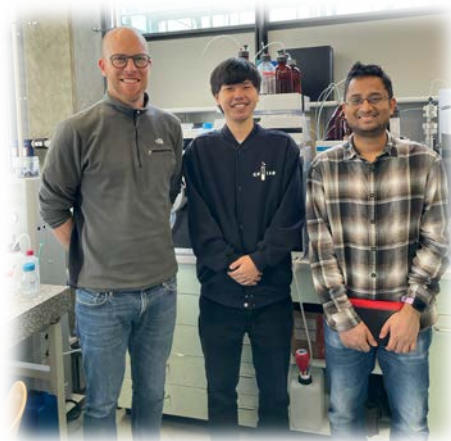
Besenius 研究室のメンバー

か、希望者には毎週金曜日の午後、Pol 教授と個別に 30 分程度、議論を行う機会があります。いずれのミーティングにも Pol 教授が参加され、研究室全体において活発な議論が行われていました。研究室のメンバーは皆、極めて優秀であり、研究および議論に対して非常に積極的かつ熱心に取り組んでいる姿が印象的でした。そのような環境に触れる中で、私自身もメンバーの研究に対する真摯な姿勢に強く感銘を受けました。

### 両親媒性ペプチドの集合体形成経路の理解に向けた研究

Besenius 研究室は超分子材料形成のメカニズム解明や分析に関する研究にて実績を有しています。本留学の目的は、この先進的な技術を習得することに加え、多様なバックグラウンドを持つ研究者と積極的に交流し多様な視点や考え方に触れることにありました。留学前に実施した Pol 教授とのオンラインミーティングおよび留学直後に行った対面でのミーティングにおいて、私が提案した研究内容のすべてに対し、Pol 教授が大いに関心を寄せてくださいました。また、滞在期間中、私の興味の赴くままに研究を進める機会を与えていただき、自由度の高い環境の中で研究を遂行することができました。さらに、ミーティングの場において、得られた成果に対して常に肯定的なご評価をいただくとともに、次の研究を推進する上で重要な示唆に富むご指摘を賜りました。このようなご指導のおかげで、研究を着実に進展させることができました。Pol 教授の多大なるご助力とご指導に対し、心より感謝申し上げます。

私が Besenius 研究室で行った研究は、これまでに我々のグループが報告した両親媒性ペプチド  $\text{Fmoc-(Leu)}_n\text{-Gln-Gly}$  ( $n = 2, 3$ ) (以下、 $\text{Fmoc-L}_n\text{QG}$ ) の集合体形成経路の解明です。我々のグループはこれまでに、 $\text{Fmoc-L}_2\text{QG}$  と  $\text{Fmoc-L}_3\text{QG}$  には分子間相互作用や集合体形態に違いが存在することを明らかにしていました<sup>[1][2]</sup>。しかし、この違いがペプチド配列そのものに起因するものか、それとも集合体形成経路の違いによるものかは未解明のままです。本研究では、Besenius 研究室において培われた超分子材料形成のメカニズム解明に関する知見や高度な分析技術を活用することで、 $\text{Fmoc-L}_n\text{QG}$  の集合体形成経路の解明を試みました。研究室での実験期間は約 5 ヶ月でしたが、様々な溶媒条件および濃度領域における時間依存性円偏光二色性分光測定および超解像蛍光顕微鏡観察を駆使し、 $\text{Fmoc-L}_2\text{QG}$  と  $\text{Fmoc-L}_3\text{QG}$  の集合体形成経路を解明することに成功しました。Pol 教授と私のメンターであったインド出身のポストクの Arka 博士の多大なご協力のおかげで、本研究成果を筆頭著者として論文を出すことが出来ました<sup>[3]</sup>。



Pol 教授 (左) と Arka 博士 (右) との写真 (筆者は中央)

研究を進めるにあたり、Arka Som 博士 (以下、Arka) のご指導が非常に大きな助けとな

りました。Arka 博士は超分子化学を専門とし、特に超分子材料の蛍光顕微鏡観察において卓越した技術を有しており、その知識と技術を学ぶ機会にも恵まれました。また、研究に関する議論を常に快く引き受けてくださり、研究の方向性を明確に導いてくださいました。Pol 教授と Arka 博士の助言と指導なしには、私の研究留学がこれほど充実したものとなることはなかったと感じており、心より感謝申し上げます。加えて、生活面でも Arka 博士は私にとって大きな支えとなりました。研究室から最寄り駅までの帰り道では、毎日のように日本のアニメや文化について語り合い、私が日本語を教える一方で、Arka 博士からはインドのカレー文化について学びました。現在でも、Arka 博士に教えていただいたカレーを作るたびに、その写真を共有するなどして親交を深めています。

### ドイツでの生活

ドイツでの生活において最も困難を感じたのは宿探しでした。私は家探しを安易に考えており、渡航の1~2ヶ月前になってようやく住居探しを始めました。その結果、定住先を確保することが難しく、6ヶ月間の留学期間中に4回も引越しを余儀なくされました。現地の学生ですら住居探しに苦勞する状況であるため、ドイツへ留学を予定している方には、早期の住居探しを強くお勧めします。また、大学への通学は主にバスとトラムを利用していましたが、定期的に突発的なストライキが発生し、通学手段を失うこともありました。

研究室では17~18時にはほとんどのメンバーが帰宅しており、日本での生活と比較して夜の時間を自宅で過ごす機会が多くなりました。この時間は翌日の実験計画を練ったり、息抜きとして動画を鑑賞したりする貴重な時間となり、私自身の生活において重要な役割を果たしました。そのため、帰国後も可能な限り夜の時間を確保するよう努めています。さらに、クリスマスマーケットなど、日本では体験できないさまざまな観光地を訪れることができた点も、私にとって非常に大きな経験となりました。これらを通じて、ドイツでの生活は私の価値観や時間の使い方を見直す機会となり、非常に意義深いものだったと感じています。



ドイツのクリスマスマーケット

### おわりに

博士課程における研究留学の最大の意義は、「国外の研究者との繋がりを築き、多様な視点や考え方に触れる機会を得られる点」にあると考えております。留学期間中に直接的な研究成果が得られなかったとしても、このような貴重な経験を通じて何らかの学びを得たと胸を張って言えるのであれば、それ自体が研究留学の大きな価値であると確信しております。研究留学で得られる経験は、かけがえのないものであり、研究者としての今後の人生において、極めて重要な影響を与えるものです。私自身、この留学を通じて、国外の多くの研究者と交

流を深める中で、国内に留まっていたは得られなかった新たな視点や価値観を身につけることができました。最後に、研究留学を快く引き受けてくださった Pol Besenius 教授と Arka Som 博士をはじめとした研究室のメンバーに感謝申し上げます。研究留学を実現するにあたり、資金面で多大なるご支援を賜りました日本学術振興会ならびに、私を快く送り出してくださいました後藤雅宏教授、神谷典穂教授、若林里衣准教授に心より深謝申し上げます。

樋口 亜也斗 (ひぐち あやと)

九州大学 工学府 応用化学専攻 後藤・神谷研究室 博士3年

2022年4月 日本学術振興会 特別研究員 DC1 採用

2023年7月 日本学術振興会 若手研究者海外挑戦プログラム採択

現在 九州大学 工学府 応用化学専攻 博士課程在学中



#### 参考文献

- [1] Wakabayashi, R., Suehiro, A., Goto, M. and Kamiya, N., *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 640–643.
- [2] Wakabayashi, R., Higuchi, A., Obayashi, H., Goto, M. and Kamiya, N., *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 3459.
- [3] Higuchi, A., Som, A., Wakabayashi, R., Goto, M., Kamiya, N. and Besenius, P., *Chem. Eur. J.*, 2025, e202404233.

第 18 回バイオ関連化学シンポジウム開催報告  
第 39 回生体機能関連化学シンポジウム・第 27 回バイオテクノロジー部会シンポジウム

産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 中村 史  
慶應義塾大学 薬学部 花岡 健二郎

第 18 回バイオ関連化学シンポジウム（第 39 回生体関連化学シンポジウム・第 27 回バイオテクノロジー部会シンポジウム）が、2024 年 9 月 12 日（木）～14 日（土）につくば国際会議場で開催されました。中村史（実行委員長）および花岡健二郎（副実行委員長）を中心に、山岸彩奈、佐々木栄太、中村貴志、前田義昌、山崎智彦の 7 名で幹事メンバーを構成し、吉野知子、寺正行、細川正人、藤田聡史、神谷真子、岡田智、小嶋良輔、山次健三、口丸高弘らが実行委員としてシンポジウムを運営しました。実行委員会の先生方および学会運営を手伝ってくれた学生など皆さまに対し、改めて謝意と敬意を表したいと存じます。

まず、今回のシンポジウムで最も重要な局面について記しておきます。開会前日の 9 月 11 日の夜、堀部会長から、当日受付で現金の取扱はしない方が良いとのアドバイスを頂きました。受付準備として、既にお釣りの現金を千円札 5 千円札合わせて 10 万円分用意しており、当日現金支払いの準備を万端整えておりました。一方、受付担当の小嶋先生が多額の現金の取扱いにとっても気が重そうだったことが気になりでもありました。そこで当日急遽、現金取扱を行わず、現地で web 経由の申込とカード決済を行って頂く方法に切り替えました。当日申込の皆さまには手続きに多少の時間を取ることになりましたが、大きなトラブルもなく、懇親会費も含めて現場での現金取扱から完全に開放されました。また、confit システムにより当日参加の記録が同時に行われるため、参加登録者の情報をリアルタイムに把握することもできました。これらの利点から web での現地参加登録は非常に重要なポイントと言えます。アドバイスをくださいました堀部会長にこの場を借りて感謝の意を表します。

第 18 回のシンポジウムの参加登録者は 476 名（一般 270 名、学生 206 名）、一般口頭講演者 81 件、ポスター発表 218 件でした。また、懇親会には合計 199 名（一般 139 名、学生 60 名）の方が参加してくださいました。招待講演には、菅 裕明 先生（東京大学大学院理学系研究科）と宮脇 敦史 先生（理化学研究所脳神経科学研究センター/光量子工学研究センター）、柳沢 正史 先生（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構）をお招きし、菅先生には「ベンチリサーチからイノベーションへ、そして資金調達への道のりと挑戦」、宮脇先生には「Cruising inside cells」、柳沢先生には「睡眠の謎に挑む：基礎研究から社会実装まで」というタイトルでご講演いただきました。いずれの講演も壮大な研究内容をご紹介頂くもので、学生を含めた若手研究者を鼓舞すると共に、菅先生にはベンチャーの運営に関するお話もして頂き、大いに刺激を受けました。懇親会では、審査委員長の松浦和則先生から講演賞 3 名とポスター賞 9 名を発表し、生体関連化学部会長の永次史先生とバイオテクノロジー部会長の堀克敏先生から受賞者全員へ賞状を授与していただきました。受賞者全員から一言ずつコメントをもらい、ユニークなコメントに懇親会も大変盛り上がりました。最後に、次回の第 19 回シンポジウム実行委員長の沼田圭司先生（京都大学大学院工学研究科）の代理として副実行委員長の跡見晴幸先生（京都大学大学院工学研究科）に挨拶をしていただき、会を締めました。

また第 18 回の新たな試みとして、9 月 13 日（金）に、つくば市内のスーパーサイエンススクールの指定校である茗溪学園高等学校（引率教諭 1 名、学生 2 名）および茨城県立並木中等教育学校（引率教諭 1 名、学生 3 名）から教諭と高校生らに参加していただき、学会発表や招待講演を聴講してもらうとともに、同日午前中のポスター発表にて茗溪学園高等学校から「キノコのアレロケミカルに関する研究」および「チョコレート投与時のナルコレプシー様症状誘発に関する研究」というタイトルで 2 件のポス

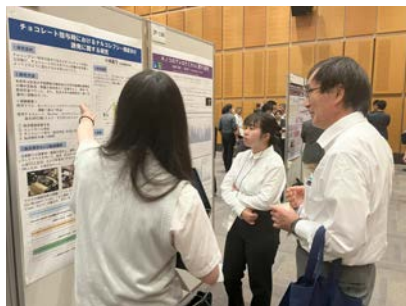
ター発表を、並木中等教育学校からも「挿し木の成功率を上げるために ～光の波長と発根の関係について～」および「アレロケミカルと細胞周期の関係」というタイトルで2件のポスター発表をしていただきました。学会発表に向けて高校生らが頑張って準備していたとのこと、このような経験が次世代研究者を育成する一助になるものと期待しています。

最後に、本シンポジウムを共催してくださった日本化学会および日本薬学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本分子イメージング学会、日本生物物理学会様に、また後援を認めてくださった応用物理学会および日本生物工学会様に深謝申し上げます。また、ランチョンセミナーを開催していただきましたオックスフォード・インストゥルメンツ様、日立ハイテク様、産業技術総合研究所様、堀場製作所様、東レリサーチセンター様、ニコソリューションズ様に心より感謝申し上げます。さらに、広告掲載をいただきました久保田商事様および黒鉄化成様、スクラム様、スタンダード・バイオツールズ様、住商ファーマインターナショナル様、太平洋セメント様、東ソー様、日本化学会ジャーナル編集委員会様、日立ハイテク様、ビットバイオーム様、フナコシ様、ブルカージャパン様、山本薬品様、ライフテクノロジージャパン様に心より感謝申し上げます。それから、日本化学会の守誠一朗様や関係者の皆様に、この場を借りて感謝申し上げます。

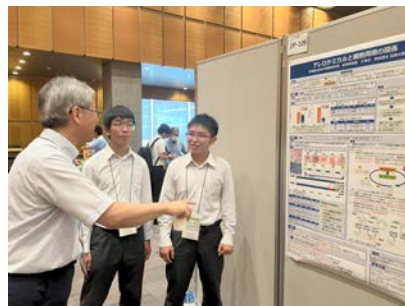
来年度の第19回バイオ関連化学シンポジウムは、2025(令和7年)年9月2日(火)～4日(木)に、沼田圭司先生、跡見晴幸先生らのお世話で京都大学桂キャンパスにて開催される予定です。また来年皆様とお会いできることを楽しみにしています。



柳沢正史 先生(招待講演)



高校生のポスター発表①



高校生のポスター発表②



口頭発表(A会場)



ランチョンセミナー(C会場)



宮脇敦史 先生(懇親会)



懇親会



実行委員の集合写真



## ◆ 学会活動報告 ◆

### 第 11 回 バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム

—第 38 回 生体機能関連化学部会若手フォーラム—

—第 11 回 バイオテクノロジー部会若手フォーラム—

日本化学会バイオテクノロジー部会

第 11 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム世話人代表 吉村 英哲

(東京大学大学院理学系研究科)

例年、バイオ関連化学シンポジウムの前日に「若手フォーラム」が開催されます。今年度も第 18 回バイオ関連化学シンポジウム（以下「本会」、2024 年 9 月 12 日～14 日に開催）の前日、2024 年 9 月 11 日に、第 11 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム（第 38 回生体機能関連化学部会若手フォーラム・第 11 回バイオテクノロジー部会若手フォーラム：以下「若手フォーラム」）を開催いたしました。会場は本会と同じく「つくば国際会議場」にて、5 件の招待講演と 44 件のポスター発表を通じて幅広い議論がなされました。本フォーラムの目的は、「バイオ関連化学として有機化学、錯体化学、超分子化学、分析化学、無機化学、生化学などを含む幅広い分野にまたがる若手研究者と学生が一堂に会し、議論を行うと共に交流を深めること」とされています。この目的に違わぬ形で、教授から学部学生までを含む 76 名（内 48 名が学生）の参加申し込みを頂き、幅広い世代・分野が交流する活発な会となりました。

本若手フォーラムは、バイオテクノロジー部会ならびに生体関連化学部会関東支部の若手メンバーである、細川正人先生（早稲田大学理工学術院）、吉本将吾先生（名古屋大学大学院工学研究科）、金森功史先生（東京工業大学（当時）生命理工学院）、馬悦先生（東京医科歯科大学（当時）統合研究機構研究基盤クラスター）、松長遼先生（東京大学大学院工学系研究科）および本稿の筆者である吉村の 6 名が世話人として、企画・運営いたしました。招待講演については、バイオ関連化学の分野を踏まえつつ、学術的にはもちろん、起業や政策なども包含して、学生を含む若手にとって有意義な情報をお持ちの先生方を世話人の間で検討し、下記 5 名の先生方に依頼いたしました。

● 高村 彩里 先生 (JST-CRDS)

「バイオから臨む研究・政策・未来社会」

● 寺坂 尚紘 先生 (東京工業大学（当時）地球生命研究所)

「進化学による機能性分子の創出と生命起源研究への展開」

- 細川 正人 先生（早稲田大学理工学術院、bitBiome）  
「大規模微生物遺伝子データの収集からものづくりへの展開」
- 河村 奈緒子 先生（岐阜大学糖鎖生命コア研究所）  
「構造が複雑なシアロ糖鎖の化学合成研究」
- 野本 貴大 先生（東京大学大学院総合文化研究科）  
「ケミカルサージェリーを志向した代謝制御型ドラッグデリバリー」

招待講演においては、各先生方から様々な分野からの最先端の研究成果はもちろん、その研究を元に起業されたお話や科学政策側からの視点を踏まえたお話など、典型的な学術講演では聞けないような幅広い話を伺うことができました。

招待講演の後に行ったポスター発表では、会場で用意したポスターボードほぼいっぱいの44件の発表がありました。夕方遅くまでのポスター発表でしたが、会場では多くの方が最後までポスターの前で熱いディスカッションを行っており、申し訳なく思いながらも会場時間の終了と共に撤収をお願いしなければならないほどでした。

また、2020年のCOVID19以降初めて、公式に懇親会を開催いたしました。招待講演の先生方はもちろん、学部の学生までを含む多くの方が懇親会に出席下さり、本研究の目的にもある交流を深めることが真にできたと感じております。

次回は京都大学桂キャンパスで開催される本会に合わせて、若手フォーラムも京都で開催される方向と伺っております。来年度も多数のご参加ならびにご支援・ご協力を賜りますよう、よろしく願いいたします。最後になりましたが、本若手フォーラムの開催に際しまして、日本化学会バイオテクノロジー部会ならびに生体機能関連化学部会、公益財団法人サントリー生命化学財団よりご支援を賜りました。関係者の方々には厚く御礼申し上げます。



第11回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム集合写真

## ◆編集後記◆

本号より2号分、九州大学 若林がニューズレターの編集を担当させていただきます。どうぞ宜しくお願い申し上げます。年末年始・年度末のお忙しい時期にもかかわらず、原稿依頼をご快諾・ご寄稿いただきました先生方に、心より御礼申し上げます。また、本号の発行が遅れましたことをお詫び申し上げます。

「巻頭言」には、京都大学の跡見 晴幸先生より、COVID-19 パンデミックを経て対面開催する学会・シンポジウムの意義・価値を高め、よりインタラクティブにするためのヒントについて、シンガポールで開催された国際会議でのご経験を基にした貴重なご寄稿いただきました。本部会が主催するシンポジウムをはじめとした各種イベントを有意義なものにするために、新しいかたちのハイブリッドの試みなど積極的に取り入れていければと思います。

「先端研究ウォッチング」は、神戸大学の丸山 達生先生と森田 健太先生に、分子集合体・凝集体を用いた新しいメカニズムで機能する酵素阻害剤の発見と劇症型溶連菌治療への展開について、ライブ感あふれる記事をいただきました。「若手からのメッセージ」は、第18回バイオ関連化学シンポジウムで講演賞を受賞された、大阪大学の加藤 俊介先生、京都大学の川口 祥正先生、東京大学の古畑 隆史先生にご執筆いただきました。受賞対象となった最新の研究成果だけでなく、学生時代や企業研究員時代のご経験、現在の研究テーマに至る経緯のご紹介、学生の皆さんへの熱いメッセージもいただきました。とても興味深い内容を大変ありがとうございました。「海外の研究室から」では、九州大学 後藤・神谷研究室 博士後期課程3年の樋口 亜也斗さんにヨハネス・グーテンベルク大学マインツへの半年間の研究留学について紹介いただきました。在学中に短期間の研究留学を考えている、大学院生の皆さんの参考になればと思います。「学会活動報告」は、第18回バイオ関連化学シンポジウム 実行委員長を務められました産業技術総合研究所 中村 史先生と副実行委員長の慶應義塾大学 花岡 健二郎先生よりシンポジウムの開催報告を、第11回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラムの世話人代表を務められた東京大学の吉村 英哲先生に若手フォーラムの開催報告をいただきました。制限のない対面開催となった今回のシンポジウム・若手フォーラムは、大変盛会となりました。開催にご尽力いただきました実行委員・世話人の先生方に、改めて感謝申し上げます。

記録的猛暑の2024年夏、統計史上最も暖かい2024年秋を経て、2025年冬は強烈な寒波、警報級の大雪が日本海側や東北地方を中心に襲っています。どうか当該地域の皆様におかれましては、十分な備えをされるとともにお気をつけてお過ごしください。

次号 Vol. 29, No. 1 は2025年8月1日の発行を予定しております。

(九州大学大学院工学研究院 若林里衣)

NEWS LETTER Vol. 28, No.2 (2025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