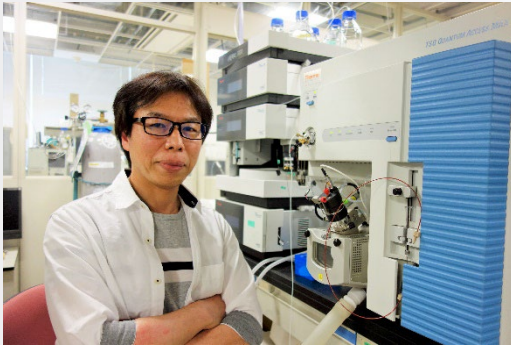


生命工学研究における社会課題の 解決への貢献

生命工学領域研究企画室長 七里 元督



2024年4月に生命工学領域企画室長に着任しました。この巻頭緒言では、私のこれまでの

経験と研究について話します。私は小児科医局で研修をしました。成人と比べ短時間に急速に悪化する幼少児の不幸な場面も何度か経験しました。そういった事案があった場合、医局全体で会議が行われたのですが、毎回「どうしたら急激な悪化を予測して不幸な結末を防げたのだろうか？」と上司に問われました。しかし、誰も明確な回答はできませんでした。また、卒後数年で深夜一人での外来当直をする際も、「自分の症状を話せない幼児の“なにかおかしい = Not doing well”を臨床経験の浅い研修医でも見極められる方法はないのか？」と悩んでいました。そこで、様々な病態に関与し、疾患非特異的に増加する活性酸素と活性酸素によって変性した脂質（酸化脂質）を計測することで病態の悪化を予見し集中治療を選択できるのではないかと思い立ち、大学院で研究を始めました。まだ、Not doing wellを見極めるマーカーの開発は道半ばですが、所属部門の研究者と共にストレス関連性精神疾患のバイオマーカーとなる可能性を持つ脂質酸化分子を見出しました。

産総研（当時の糖鎖医工学研究センター）で開発された肝線維化マーカーM2BPGi（Mac-2 binding protein 糖鎖修飾異性体）は、現在では臨床検査項目として掲載されており、肝臓疾患の診断・評価に活用されています。“社会実装”を、「研究開発によって生み出されたモノが実際に

社会で使われ、新たな価値を創造すること」と定義すると、このM2BPGiは産総研の社会実装の良事例と言えます。私達が開発している脂質酸化分子もストレス関連性精神疾患の診断項目として保険収載されることを目指しており、医療分野での社会実装例としたいというのが私の目標です。「〇〇の開発は喫緊の問題です。」という言葉で始まる研究発表を学会などで聞くと、本当にそうかな？臨床医の先生と意見交換しているのかな？と勘ぐってしまいます。現在、産総研では「社会課題の解決」をミッションの一つに掲げていますが、“社会で解決が本当に必要とされている課題”を見極めることが重要です。しかし、研究者がこれを見極めることは難しいと考える。そこでAMED橋渡し研究プログラム（筑波大学のT-CReDOなど）等の橋渡し事業の活用も検討して頂ければと考えています。私自身、大阪大学の橋渡し事業への申請をした際に精神科専門医の先生とご相談させていただく機会を得ました。採択には至りませんでしたが、実臨床の貴重な意見を得られたことは非常に大きなものでした。逆に、臨床医は診療上で悩みを抱えていて、これを解決するための基礎研究の成果を心待ちにしています。現場の医師と研究者がコミュニケーションをとることで、社会課題の解決の事案は増えていきます。ですので、良い研究成果が出たら是非、医学系の学会の基礎研究のセッションなどでご発表頂ければと考えています。敷居を高く感じるかもしれませんが、臨床医から様々な視点のアイデアや意見を頂けるとと思います。今回、医学系の話に終始しましたが、これから生命工学領域では“バイオものづくり”にも注力していきます。バイオものづくりの研究においても、「何を作ればどんな社会問題の解決に結びつくのか」ということと、どれくらいの社会的インパクトが得られるのかということをも具体的な数値を持って説明することも必要になってくると考えます。

産総研は2025年度から第6期を迎えます。2023年度からAIST Solutionsも設立され、「社会課題の解決と産業競争力の強化に貢献するイノベーションの創出」というミッションの達成に向けて、協力体制の強化が今後進められていきます。交流の機会には是非参加頂き、社会課題の解決に向けた研究開発を加速して頂きたいと考えています。

産総研論文賞

令和5年度の産総研論文賞に、「DNAの特殊な構造が細胞内での“液-液相分離”を促進する—難治性疾患の発症メカニズムの解明、そして独自分析技術との融合による治療法創出へ—」が選ばれました。表彰されたのは、健康医工学研究部門の富田峻介 上級主任研究員と栗田僚二 グループ長、バイオメディカル研究部門の新海陽一 グループ長、物質計測標準研究部門の細貝拓也 主任研究員になります。おめでとうございます。代表者である富田氏にアンケートに答えていただきました。

論文情報： *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 9849-9857, 2021

富田峻介 上級主任研究員（健康医工学研究部門 ナノバイオデバイス研究グループ）

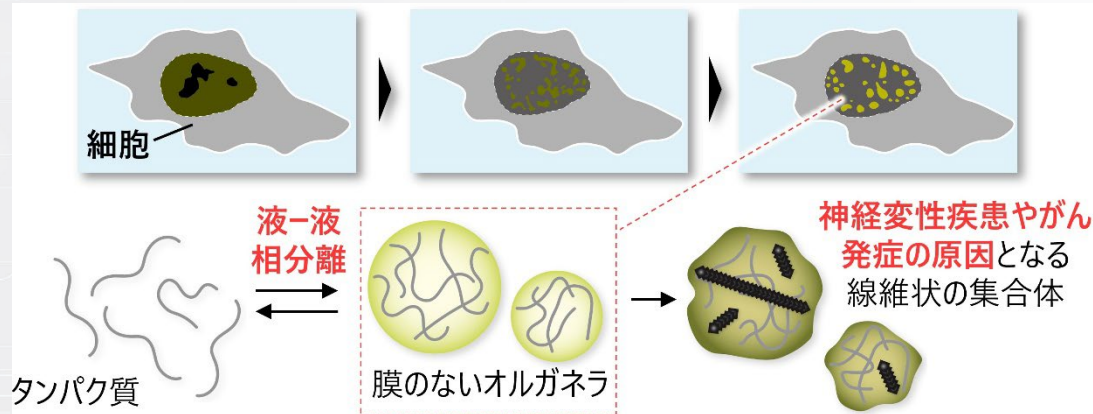


・研究を始めたきっかけと遂行のモチベーション

2009年、生物学の分野に一つのパラダイムシフトをもたらす

論文が「Science」誌に報告されました。そこに示されたのは、私たちの細胞内で、液状の凝縮体ができては消え、できては消えを繰り返しているという現象でした。これらの凝縮体は、タンパク質や核酸などの生体高分子間の相互作用が引き金となって「液-液相分離 (liquid-liquid phase separation, LLPS)」することで生じたものであり、論文の発表後、世界中の研究者がこの現象に注目し、活発に研究が行われるようになりました。このようにして形成された細胞内の凝縮体は、「膜のないオルガネラ (membraneless organelles, MLOs)」とも呼ばれ、核やミトコンドリアな

タンパク質

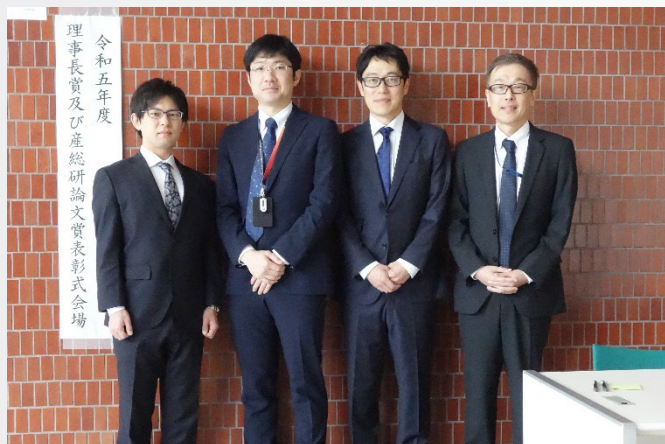


どの従来の細胞内小器官とは異なる新たな概念として認識されています。最近では、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など、難治性の神経変性疾患の発症と密接に関連していることが明らかにされています。

私が液-液相分離に興味を持ち始めたのは、恩師である筑波大学の白木賢太郎先生（生物学的な液-液相分離について解説した書籍「相分離生物学, 2019, 東京化学同人」を出版されています）から、この現象を紹介されたことがきっかけでした。液-液相分離に関する新しい仮説が次々と提案されていく様子を目の当たりにし、この現象が診断や創薬などの分野にブレイクスルーをもたらす可能性を強く感じました。そこで、自身の専門である蛋白質科学の知見を活かして独自技術の創出に繋げることを目標に、2018年から研究を開始しました。

本論文では、核内タンパク質の液-液相分離の制御において、DNAが形成する特殊な立体構造（四重鎖構造）が重要な役割を担っている可能性を初めて明らかにしました。私たちのゲノム DNA は、クロマチンという構造を形成して細胞核に収納されていますが、最近の研究により、このクロマチンも液-液相分離によって流動的な状態を取ることが示唆されています。私たちは、この現象と関連すると考えられている「ヒストン H1」というタンパク質の液-液相分離が、四重鎖構造を形成した DNA 存在下では強く促進されることを見出しました。この成果は、遺伝子発現機構や、がんの発症メカニズムの理解を深めるうえで、新たな手掛かりを提供するものです。さらに、タンパク質の液-液相分離現象を標的とした新たな難治性疾患治療法の開発にも貢献することが期待されます。

・研究をどのように進めたか



左から、富田峻介、細貝拓也、新海陽一、栗田僚二

当初は、液-液相分離現象に注目する国内の研究者が少なく、再現性の高い実験系の構築や、現象の統一的な評価・解釈が困難な状況でした。そこで第一に、液-液相分離を誘導する実験条件や解析方法を確立することを目指し、研究を開始しました。筆頭著者の三村真大さん（技術研修生（当時））との多くの試行錯誤を経て、ようやく安定した実験系を構築することができ、その過程で DNA の四重鎖構造がタンパク質の液-液相分離を引き起こすという興味深い現象を見出しました。

しかし、液-液相分離現象により生じた凝縮体は、従来のタンパク質溶液論の枠組みでは説明できない性質を持っており、特に凝縮体内部でのタンパク質や DNA の構造や状態を示す実験的証拠を得ることは容易ではありませんでした。実は最初の論文投稿では、この点を指摘されリジェクトとなってしまったのですが、その後、約 1 年をかけて三村さんと議論を重ね、共著者に名を連ねる共同研究者からの新たな協力を得てデータを積み重ねました。その甲斐あって、再投稿した論文は無事に採択に至りました。

・今後どのように展開していくか

液-液相分離は、生命科学の常識に大きな変革をもたらすと期待され、2016 年以降、Nature 誌や Cell 誌、Science 誌などに多数の関連論文が掲載されるなど、この分野は急速に進展しています。欧米では、アカデミアのみならず、液-液相分離を標的とした創薬研究に取り組むスタートアップ企業も複数登場し、数億ドル規模の資金調達を実現するなど、その産業応用への期待も高まっています。

私たちは、この世界的な潮流に遅れないよう、確立した液-液相分離関連技術や DNA の新たな役割に関する知見を基盤として、社会実装を推進していきたいと考えています。特に液-液相分離現象を標的とした創薬基盤技術の確立に注力する予定です。また、液-液相分離研究の普及や啓発活動にも力を入れており、例えば参入する上で押さえておくべき基本的なポイントをまとめた解説記事（実験医学別冊, 2022）なども執筆しています。

・大切にしていること

独自の先端的な技術や知見がイノベーション創出の源泉になると考えています。今回、世界に先駆けて液-液相分離に関する新たな知見を得られたことは大きな喜びですが、同時に、技術を社会実装するためのスタートラインに立ったに過ぎないことを認識しています。液-液相分離現象は、創薬のみならず、様々な産業分野での応用が期待されます。もし、この現象に興味を持たれた方がいらっしゃいましたら、どうかお気軽にご相談ください。私たちの技術や知見を活かして、新たなイノベーションの創出に貢献できれば幸いです。

理事長賞（社会実装）

令和 5 年度の理事長賞（社会実装）に「体外診断用医薬品原料コレステロールエステラーゼの製品化」が選ばれました。表彰されたのは、生物プロセス研究部門の酒瀬川信一 総括研究主幹、安武義晃 主任研究員、田村具博 領域長になります。おめでとうございます。



左から、安武義晃、酒瀬川信一、田村具博

若手紹介 前田史雄 研究員

細胞分子工学研究部門

生物データサイエンス研究グループ

・研究内容

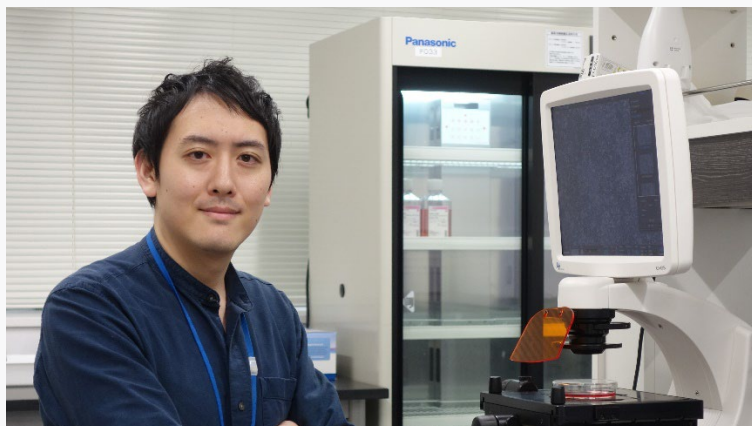
ウイルスは病気を引き起こす病原体として知られていますが、近年は細胞に効率よく感染するウイルスの特徴に着目し、ウイルスを疾患の治療に必要な遺伝子(核酸)や治療を行う分子(タンパク質)を体内の細胞に運ぶ乗り物(遺伝子ベクター、ウイルスベクター)として利用することが取り組まれています。既に臨床現場でも利用されており、近年とても注目されている医薬品モダリティの一つです。前田はウイルスベクターを利用して細胞に遺伝子導入を行う技術や、細胞にウイルス様粒子を産生させて細胞を壊さずに細胞内の分子情報を得る技術の開発を行っています。

・目指す社会実装

ウイルスベクターは機能的なタンパク質を細胞内で作ることができ、その応用性は非常に高いですが、一方で開発の歴史は浅く、安全性の検証が十分ではない点もあります。この新しいモダリティであるウイルスベクターの安全性を十分に検証しつつ、従来の医薬品ではできなかったような高機能な薬を作り、がんや認知症を初め、治療困難な病気に対して有効な医薬品の開発に資することが目指している社会実装の形になります。

・産総研の良いところ

産総研の良いところは、ミッションである社会課題の解決に向けて組織一体となって研究に取り組む、サポートする風土があるところだと思います。大学では多くは研究室単位で研究を進めることが多いかと思います。産総研ももちろんグループ



単位で研究テーマ、研究対象を定めていることが多いですが、必要に応じて、部門、領域を超えて協働することも珍しくありません。また外部連携をサポートする部署には研究職出身や出向の方もいらっしゃるため、研究の難しさや将来性を理解してくださり、心強い存在です。

・メッセージ

大型の遺伝子発現カセット、または複数遺伝子を発現させたいという要望があればご連絡ください。

産総研・産技連 LS-BT 開催案内

日程：6月18日、19日

場所：産業技術総合研究所つくばセンター共用講堂

6月18日の予定：「バイオエコノミー社会実現に向けた資源循環技術(仮)」、「バイオコミュニティ推進事業：バイオ市場拡大に向けた連携(仮)」、ポスター発表

6月19日の予定：「健康社会の実現を目指した次世代医療基盤の構築(仮)」、産議連バイオテクノロジー分科会 研究成果・実用化事例発表会「微生物発酵プロセスのブレイクスルーに向けて(仮)」、閉会式

上記はまだ仮の予定になります。

■発行 国立研究開発法人産業技術総合研究所
生命工学領域

〒305-8560 茨城県つくば市梅園 1-1-1 本部
<https://unit.aist.go.jp/dlsbt/index.html>

■編集 生命工学領域 研究企画室

■第19号：2024年4月15日発行
本誌記事写真等の無断転載を禁じます。

© 2024 AIST

産総研