

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

先端フォトンクス・バイオセンシングオープンイノベーションラボラトリ



2023年5月31日  
第11号

# PhotoLIFE ニュース



## Contents

- 巻頭言  
ライフサイエンス企業におけるオープンイノベーションに必要な人材とは
- COI-NEXT通信  
B-GEARの取組みに関する紹介、サンディエゴでの活動
- 会員通信  
核酸医薬品の細胞内分布観察へのNanoSIMSの応用
- 成果報告  
1分子の振る舞いから生命システムのしくみを解き明かす
- フィリピン・デラサール大学との交流について
- 第21回  
PhotoLIFEワークショップ開催報告

## ライフサイエンス企業におけるオープンイノベーションに必要な人材とは

大阪大学共創機構 特任教授  
坂田 恒昭



最近必要性が言われているオープンイノベーションをうまく機能させるには、いわゆるプロデューサー人材の育成が今の日本では最重要である。私も前職では人材育成には苦勞した。日本のライフサイエンス企業では、研究の面白さだけでなく、知的財産的視点、経済的視点などの多角的側面から技術の良し悪しを素早く見極めることのできる人材が不足しているといわれている。今後、企業ではこのような人材、しかもグローバルな視点を持ったオープンイノベーションのための人材を育てる必要があるだろう。

グローバルな視点というのは世界動向を迅速正確に把握し、世界中のアカデミア・バイオベンチャーの情報を得、交渉できる人材である。これは従来のライセンス部員だけでは異なった能力も必要となる。特に強調したいのは、オープンイノベーション＝コミュニケーションマネジメントであることである。必要なのは「心の動き」を感じ取る修業を積むことになる。

- ・ 「自分の心」の動き。
- ・ 「相手の心」の動き。
- ・ 「集団の心」の動き。

を如何に読み解くかが重要なスキルとなる。

海外のベンチャー企業はとにかくプレゼンテーションが上手い。多くの日本のバイオベンチャー企業と違い、聞き手の創造力・想像力をかき立てるようなプレゼンテーションを行う。反面、チャンピオンデータを強調するきらいもあり、このあたりをきちんと評価する必要がある。

誤解して欲しくないのは、製薬企業においても研究をきちんとできる人の育成は必要である。それをしないと外部研究の正当な評価は不可能である。上手なプレゼンテーション、論文に簡単に騙されてしまうだけである。

政策大学院大学名誉教授・東京大学名誉教授黒川

清、一橋大学名誉教授石倉洋子によれば、これから必要とされるグローバル人材は、以下の5つの「力」を兼ね備えることが必要であるという。

- ①現場力(読んだり、聞いたりした話から判断するのではなく生で体験・行動し、自分の目と耳で得た情報から判断する能力)
- ②表現力(単なる語学力ではなく、まず自分なりのメッセージをもち、そしてそれを多くの人に伝える能力。また他者と意見を戦わせたいという意欲)
- ③時感力(時間や順序に対して敏感であり、必ずどんな形でも物事を達成するまで詰める能力当事者力)
- ④当事者力(常に「自分」は何ができるか、何をすべきかを考え、行動に移し、結果を求める能力直観力)
- ⑤直観力(ものの本質を見極める力。複雑な状況の中で、押さえるべき「ホット・ポイント」を見出し、そこに集中する能力)

私はこれらの要件は、グローバルな視点を持ったオープンイノベーションのための人材に非常に重要であると考え。ただ言うは易く、行うは難い。各社このような素質を持った人材は数少ないと思われる。このような人材は必ずしも理科系出身である必要はない。文科系出身でもゲートキーパーとしては理科系人材以上に力を発揮する場合も数多い。企業は社員の中からこのような素質を持った人材を見つけ出し、育成する必要があるであろう。

以下の知性をそなえて、非常に多様化した専門家を統合できる人を育成することが急務である。

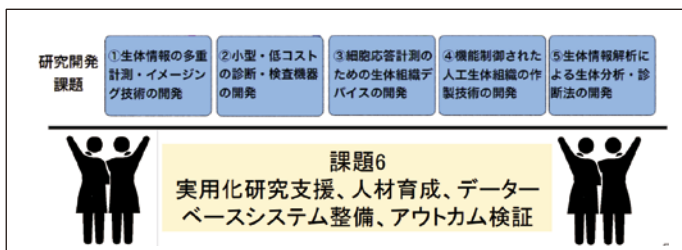
- ① 思想、② ビジョン、③ 志、④ 戦略、⑤ 戦術、⑥ 技術、⑦ 人間力

今後これらをそなえた人材が活躍し、日本のオープンイノベーションが促進されることを期待する。

## B-GEAR の取組みに関する紹介、サンディエゴでの活動

大阪大学先導的学際研究機構フォトニクス生命工学研究開発拠点 課題6 リーダー  
大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター 特任准教授 福田 恵子

医療機器開発等において、出口を見据えた開発が重要であり、大学で開発される機器においても実用化、社会実装が求められています。2022年4月から本格型に移行したフォトニクス生命工学研究開発拠点においては、さらにそれがどう社会に役に立つか、どう社会を変えていくかを軸に医療機器等の開発が行われています。研究開発課題1~5は、主に各々のテックプッシュで開発が行われており、実用化する場合にはそのテックがどうニーズとマッチするかがキーとなってきます。このテックとニーズを繋げて実用化研究支援を行うのが課題6のミッションの一つです。



大阪大学医学部未来医療センターにおいて、AMEDの橋渡し研究拠点として16年に渡り実用化支援の実績があり、既に12件が実用化(医療機器は7件)達成しています。

さらに、当センターではアントレプレナー人材育成として、ジャパンバイオデザイン大阪とB-GEAR\*(リサーチスタジオ、スパーク手法)のハンズオン支援を行っています。2022年度のB-GEARにおいて、同研究課題3の畔堂チームが選考され、約2か月の国内研修を受けました。その後に行われたファイナルピッチで、見事、同チームが上位3チーム(9チーム中)に選出され、海外研修及び企業等との面談の機会をいただきましたので、その活動について紹介します。

\*B-GEARとは、筑波大学が主催の「アカデミア発医療系スタートアップを対象とした海外展開支援プログラム」。大阪大学は2019年から参加。

### <国内>

2022年度は、8月23日選考会、8月31日~11月2日に計5回の研修、11月16日にビジネスピッチ(英語)及び海外研修選考が実施されました。対象者は、起業検討中、または起業間もないチームまたは個人です。プログラム内容は、医療系アントレプレナーに必要な、開発計画の基礎(TPP、ポジショニング、競合の探索、標準治療とPatient Journey)、薬事・規制対応、知財戦略、ビジネスモデル(保

険償還・マーケット分析)、資金調達(資金構成、ロードマップ、Jカーブ)で、グループワークやメンタリングを行いながら開発計画と事業計画を立案しました。この中で、阪大畔堂チームは、テックは特許等も取得しており明確でしたが、実際の臨床ニーズとのマッチングに当初は苦戦しました。様々なレクチャーやメンターと考察やディスカッションをする中で、このテックを最大限に活用できるニーズの探索を行うことにより、最終ピッチでは、審査員を納得させるストーリーができました。

### <海外>

2月6日~10日にカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)を訪問し、現地のチューターやメンターから各種ワークショップセッションを受けました。特に、ビジネスにおいて誰にピッチするのか、どれくらいの時間で行うのか等、様々な設定で行いました。例えば7分で相手に本製品の特徴や良さを説明する場合、さらに短く3分の場合はどうかなど様々です。相手に限られた時間の中で良さを理解してもらうエクササイズは、英語であることもあり、かなりハードでしたが、開発者自身がベストストーリーテラーになることの重要性を再認識することができました。

同チームが開発者(工学系)を中心に臨床、規制や保険対応、情報分析等の多種多様な人材で構成されているため、現地ヒアリングの訪問先となった3か所(UCSD附属病院の外科医と病理医、及び製薬企業)では、実際の米国での現状について広範囲にディスカッションすることが可能となり、多くの情報を得る事ができました。

帰国後には、海外研修報告会が東京で行われ、投資家からもポジティブな意見をいただきました。引き続き実用化へ向けた取り組みの支援を行います。さらに、新たな開発者やチームのご参加をお待ちしています。



## 核酸医薬品の細胞内分布観察への NanoSIMS の応用

株式会社東レリサーチセンター 主任研究員 松田 和夫

### 〈東レリサーチセンターの紹介〉

東レリサーチセンターは東レ株式会社の研究開発部門から 1978 年に独立して発足して以降、「高度な技術で社会に貢献する」という理念に基づき、研究開発・生産における諸問題に対して、分析や物性解析による技術支援を行っています。また、社外機関との連携により、最先端分析技術の開発についても積極的に取り組んでいます。

### 〈バイオイメージングの現状と課題〉

近年の医薬品開発においては、従来の低分子量医薬品に比べて特異性の高いモダリティとして、核酸医薬品等の開発が盛んに行われています。核酸医薬品は細胞質や核内に存在する mRNA やタンパク等を標的としますが、分子量が比較的大きい(数千~数万)ため、膜透過などの体内動態過程において制約を受けます。そのため、対象疾患の拡大のためには、適切な Drug Delivery System (DDS)の使用と、単一細胞レベルでの薬物分布の可視化が重要とされています。細胞内の観察には一般に蛍光顕微鏡が用いられますが、光の回折限界に起因する空間分解能の制限や、かさ高い構造を有する蛍光プローブによる薬物動態への影響、自家蛍光や退色による画像解釈の煩雑化など、様々な課題があります。一方で、より特異性の高いイメージング手法として質量イメージングがあり、その中でも特に高い空間分解能を有する手法として二次イオン質量分析法(SIMS)の一種である NanoSIMS が注目を集めています。NanoSIMS はプローブとなるイオンビームの径を 50 nm 以下に収束させることが可能であり、バイオイメージング手法としては非常に高い空間分解能で、高感度元素組成像を取得することが可能です。

### 〈NanoSIMS を用いた細胞内薬物イメージング〉

東レリサーチセンターは NanoSIMS を国内企業として初めて導入し、ライフサイエンス分野や各種工業材料における高感度・高空間分解能元素イメージングのサービスを提供しています。その一例として、核酸医薬品の一種であるアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)を CHO-K1 細胞中に導入したものについて、高分解能 SEM および NanoSIMS によるイメージングを行った事例を紹介いたします。導入した ASO は、がんの悪性化に関する長鎖ノ

コーディング RNA である MALAT1 を標的とした、16 塩基の S 化オリゴです。元素分析手法である NanoSIMS で検出するために、配列中の Uridine を 5-BrdU を用いて Br で標識しました。Br による ASO の標識は、一般的な蛍光ラベルに比べて標識体積が小さいため、薬物動態への影響が少ないことが期待されます。この Br 標識 ASO を細胞内にトランスフェクション後、24 時間経過した細胞を切片化し、SEM および NanoSIMS でイメージングを実施しました(図 1)。(A)の画像は主にタンパク由来の窒素に由来するイオン( $^{12}\text{C}^{14}\text{N}^-$ )であり、その強度分布から細胞の輪郭や核の位置を知ることができます。また、(B)の画像は ASO に標識した Br の分布であり、(C)は  $^{12}\text{C}^{14}\text{N}^-$ の画像に  $^{79}\text{Br}^-$ 分布を重ね合わせたものです。更に、同じ領域について SEM の反射電子像(BSE)観察を行い、その結果を重ね合わせたものが(D)になります。細胞質内の特定の小胞内に ASO が高濃度に局在している様子が観察されており、エンドサイトーシスによって細胞質内に取り込まれた ASO の様子を捉えたものと考えられます。

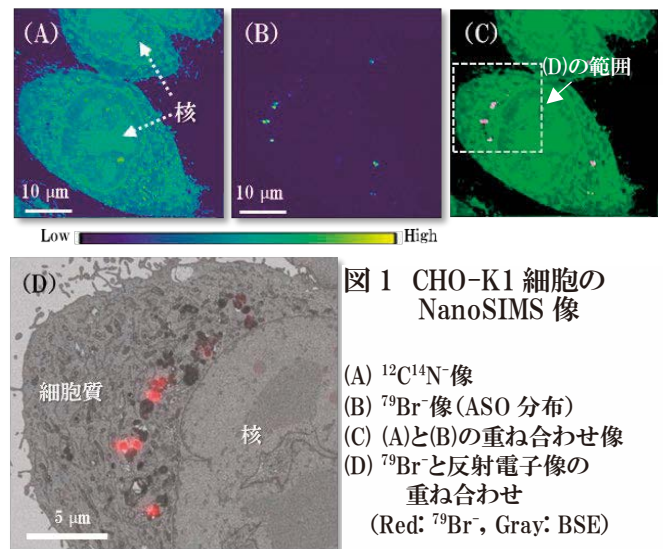


図 1 CHO-K1 細胞の NanoSIMS 像

(A)  $^{12}\text{C}^{14}\text{N}^-$  像  
(B)  $^{79}\text{Br}^-$  像 (ASO 分布)  
(C) (A)と(B)の重ね合わせ像  
(D)  $^{79}\text{Br}^-$ と反射電子像の重ね合わせ  
(Red:  $^{79}\text{Br}^-$ , Gray: BSE)

### 〈今後の展開〉

現在、細胞内の医薬品の定量評価に向けた技術開発を推進しています。東レリサーチセンターでは、核酸医薬に留まらず、低分子医薬品や抗体医薬品等、様々な医薬品の開発現場に対し、最新の分析技術を届けることができるように、技術開発を進めてまいります。

## 1分子の振る舞いから生命システムのしくみを解き明かす

産業技術総合研究所 生命工学領域 バイオメディカル研究部門  
細胞分子機能研究グループ 研究グループ長 谷 知己

阪大 OIL は大阪大学と産総研による光と生命のコラボレーションである。思い起こせば私自身の研究も、光と生命、大阪大学と産総研を往復することから始まった。私の専門のひとつは、蛍光 1 分子観察を基盤技術とした生命科学である。大阪大学は人類が初めて、生命活動の基本原理である生体分子間相互作用を“生きたまま”、1 分子同士の結合解離として観察 (Funatsu *et al.*, *Nature*, 1995)した場所である。当時東京大学の大学院生だった私は、大阪大学の柳田敏雄教授の研究グループが成し遂げたその驚くべき研究成果を、静かな興奮の中で固唾を飲んで聴いた聴衆のひとりだった。

2000 年に私は東京都臨床医学総合研究所から当時大阪大学医学部にあった柳田研究室に参画し、蛍光 1 分子観察技術で神経科学の課題を解き明かす研究テーマを与えられた。当時の神経科学研究における世界潮流のひとつは、神経回路形成やその再生を促す神経栄養因子の作用機構解明だった。その分子のひとつである神経成長因子が細胞膜上の受容体と結合し、神経細胞の軸索伸長を活性化する仕組みを、蛍光 1 分子観察法を用いて明らかにする研究プロジェクトがはじまった。私は柳田先生と懇意だった産総研関西センターの田口隆久博士のもとで、彼の研究室にいた藤森一浩博士から神経細胞を扱う手ほどきを受けた。

私が産総研関西センターから阪大に持ち帰った脊髄後根神経節のエキスプラント培養法を用い、天然の生理活性を維持する蛍光神経成長因子の合成法を確立した上で、当時柳田研究室の助教授だった佐甲靖志博士(現在理化学研究所主任研究員)が開発した細胞内蛍光 1 分子観察用の全反射蛍光顕微鏡を使って、神経成長因子が神経細胞の軸索伸長を引き起こす仕組みを 1 分子観察した。佐甲博士や、当時 JST さきがけ研究者として柳田研にいた上田昌宏博士(現在阪大生命機能研究科教授)とともに初めてその観察をしたシーンは、私の研究人生にとっても貴重な“Wow!”の瞬間だった。

神経栄養因子はナノモラ以下の極低濃度で神経細胞に作用する。サブ nM の蛍光神経成長因子を培養液中に添加すると、神経成長因子と結合した神経細胞膜上の

受容体のひとつひとつが暗闇から明るい輝点として次々に出現する(図)。受容体と結合した神経成長因子の数を数えると、神経細胞は 40 分子程度の神経成長因子が結合すれば軸索伸長を開始することがわかった。ひとつの神経細胞はおよそ 700 分子程度の受容体を持つことが、十分量の蛍光神経成長因子を投与した観察から推定された。神経細胞は、持っている受容体のたかだか数%の受容体をオンにすることで、神経軸索伸長を開始することが明らかとなった(Tani *et al.*, *J. Neurosci.*, 2005)。神経細胞の細胞内情報伝達機構上、非常に興味深い知見である。

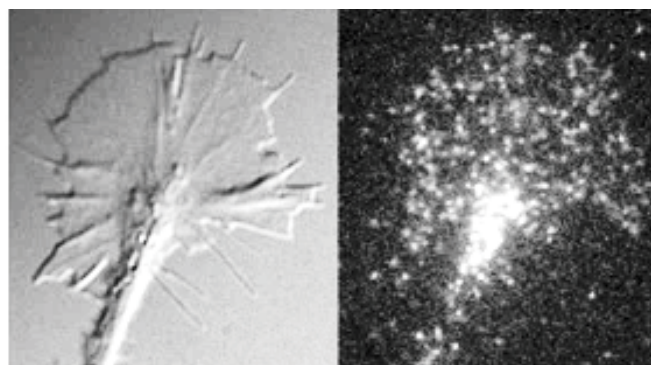


図 神経軸索先端の像(左)と、受容体と結合した蛍光神経成長因子の 1 分子観察像(右)。Tani *et al.*, *J Neurosci.*, 2005 より改変。

この蛍光 1 分子観察を起点として、その後私の研究は生体分子の構造-機能連関を明らかにする蛍光偏光顕微鏡の開発へと向かった(Mehta *et al.*, *PNAS*, 2016, Swaminathan *et al.*, *PNAS*, 2016, Nordenfelt *et al.*, *Nature Commun.*, 2017)。この間私は、東京都臨床研から北海道大学、さらに米国マサチューセッツ州の Woods Hole, Marine Biological Laboratory へと居場所を移しながら研究を進めた。2019 年、私は日本に帰国して産総研に入った。私と入れ違いで大阪公立大学に教授として異動された細川千絵博士の導きで阪大 OIL とのご縁があり、この 2023 年度から阪大 OIL を兼務することとなった。

今回のお題は、阪大が世界に誇るまた別のイメージング技術、ラマンイメージングである。私は脳スライス標本を導入し、阪大 OIL の井上康志教授や細川千絵博士、増井恭子博士らとともにラマンイメージングという強力な観察技術を用いて、記憶学習のしくみから神経の再生医療や認知症治療につながる新しい研究を展開したいと考えている。

## フィリピン・デラサール大学との交流について

産業技術総合研究所先端フォトニクス・バイオセンシング OIL ラボ長 民谷 栄一

2023年3月3～4日、民谷ラボ長、藤田、永井両副ラボ長、大崎博士研究員の4名がフィリピンのデラサール大学(De La Salle University:DLSU)を訪問した。初日の午前は、本 OIL 拠点とのジョイントシンポジウムを開催した。DLSU から開催挨拶、DLSU の研究活動に関する紹介の後、本 OIL メンバーからの講演を行った。



その後2人の副学長(研究担当 Prof.Raymond Tan、国際担当 Prof.Laurene Garcila)とそれぞれ個別に会談し、今後の交流に関する意見交換を実施した。その結果、今後交流を進めていくことに同意が得られ、2回目の会議を本年11月にマニラで、3回目は大阪で来年3月に開催することとなった。

2日目は、マニラ郊外にある Laguna キャンパスを訪問した。まず、このキャンパス担当の副学長 Prof. Jonathan Dungca との面談を行った。このキャンパスでは企業との共同研究や海外研究機関との共同研究も積極的に行うとのことであった。日本からは愛媛大学との共同研究室も設



置されていた。産総研との共同研究を進めるためのスペースも用意できるとの説明もあった。また、高磁場 NMR や LC-MS など共用の分析機器もかなり整備されていた。

デラサール大学は1911年に創立され、マニラ市街にメインキャンパスを有するカトリック系の私立大学で学部生は約15,000人、大学院生は約4,000人が在籍し、理学、工学、社会科学、経営、人文科学、情報科学、教養、教育、行政などの学部と大学院を有している。国立フィリピン大学(UPD)とは1、2位を争っており、Scopusによる評価では、UPDを抜いてトップ(2019)になっているとのことであった。また、大阪大学との交流協定もあり、物理学、化学でダブルデグリー制度も設けている。昨年まで本 OIL 拠点でポスドク研究員であった Wilfred 博士が DLSU の理学部物理学の准教授として赴任しており、今回の交流の世話人の役割を果たしていただいた。

## 第21回 PhotoLIFE ワークショップ開催報告

2023年3月8日(月)に第21回 PhotoLIFE ワークショップを開催し、15社31名にご参加いただきました。

前半では、量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所チームリーダー・五十嵐龍治氏より「生体ナノ量子センサーを用いた微量・微小計測技術」、産総研健康医工学研究部門バイオセンシング研究グループ長・山村昌

平氏より「1細胞解析および診断を目指した細胞チップ」についてご講演いただきました。

後半は、会員企業2社からご発表いただき、全体討議では、産総研イノベーション推進本部・福井実氏より、2023年4月1日付け産総研100%出資による新法人発足の報告など事業化構想の支援について紹介がありました。