

研究報告書

-2015年度研究会活動-

第23回 研究報告会

2016年7月13日

ATI 公益財団法人新世代研究所
FOUNDATION ADVANCED TECHNOLOGY INSTITUTE

バイオ単分子研究会

新体制でのバイオ単分子研究会を始動

委員長 西野 吉則
北海道大学 教授

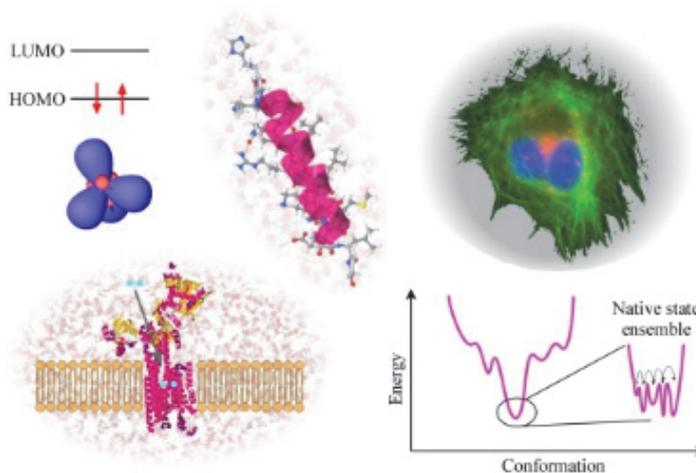
1. 研究構想

バイオ単分子研究会は2009年度に発足した研究会である。ATI研究会の第6期(2009~2011年度)および第7期(2012~2014年度)では、佐々木裕次教授(東京大学大学院新領域創成科学研究科)が委員長を務められた。2015年度より始まったATI研究会第8期(2015~2017年度)では、西野がバイオ単分子研究会の委員長を拝命し、新体制での活動を開始した。

第8期におけるバイオ単分子研究会を始めるにあたり、以下の研究構想を描いた。生命現象を動的な分子レベルから理解することは、生物学の究極の目標の一つである。これは量子力学的な「デジタル」世界と古典統計力学的な「アナログ」世界とを結び付けるという、自然科学の壮大な問いにも通じる。特定の立体構造をもったタンパク質分子やその複合体は、あるものは精密な「デジタル」な分子機械として振る舞う一方で、あるものは熱的なゆらぎを受けて「アナログ」な動的機能を発現する。DNAを介して「デジタル」な遺伝情報は次世代に正確に受け継がれるが、エピジェネティックな制御により「アナログ」で多様な表現型に道が開かれる。さらに、生物は雄大な時間スケールで大進化を起こす。このように、生物は、確実な動作や情報伝達を行うデジタルな世界と、多様性と個性をもったアナログな世界を巧みに使い分けて自らを制御している。

多数の分子のアンサンブル(集団)平均や時間平均ではなく、生物試料を、生きた細胞の中や生きているに近い環境で、分子レベルで理解するには、多岐に亘る革新的な技術開発が求められる。

本研究会では、様々なプローブを用いた単分子レベルでの計測技術や、細胞の動的制御技術、さらには情報科学や理論など、様々なアプローチから、生命現象の動的な分子レベルからの理解を目指す議論を交わすことを目的とする。



(図1) ATI研究会第8期でのバイオ単分子研究会の構想図

2. 2015年度の研究会活動の概要

2.1 新体制でのバイオ単分子研究会発足に至る経緯

私とATIとの初めての関わりは、2014年12月6～7日に開催された2014年度第2回バイオ単分子研究会である。この研究会での講演依頼をいただくまで、私自身、ATIについて全く存じ上げなかったが、講演依頼と合わせて、第8期でのバイオ単分子研究会の委員長の打診をいただいた。研究会において、伊達理事長にお目にかかり、ATIの概要を伺い、委員長就任の正式な依頼をいただいた。この際に、研究会の名称である「バイオ単分子研究会」は維持するようとの要請を受けた。私自身の研究のバックグラウンドは物理学で、「バイオ単分子」に合致する研究業績も余りないが、今後の研究対象としては大変興味ある分野であったため、委員長をお引き受けした。なお、私は大学院時代に、大阪大学大学院の理学研究科に在籍し、核物理研究センターの理論部でハドロン物理を学んでいたが、その頃、伊達理事長が理学研究科長を務められていたと記憶する。阪大には大学院から所属したため、学生時代は伊達理事長の講義を受けたことは無く、個人的にお話する機会もなかったが、様々な式典ではお見かけしていた。それ以来、20年程ぶりの再会となり、何かのご縁を感じた。

新体制でのバイオ単分子研究会を発足させるにあたり、まずは委員の人選を行った。佐々木前委員長からATI研究会第7期のバイオ単分子研究会の委員の中から継続での委員の推薦をいただき、7名の方々にご快諾いただいた。さらに、新規に5名程度の委員の人選を委ねられた。バイオ単分子の探求に向けて独自の革新的な技術開発を進めている研究者のうち、特に、最近になりPIとなった若く活力のある方々を中心に人選を進め、6名の方々にご快諾いただいた。研究会に多様性をもたせる意図もあり、新任の委員の方の半数は、web検索などをもとに、それまで面識のない方にお声がけさせていただいた。継続7名、委員長も合わせ新規7名の計14名の委員で、新体制のバイオ単分子研究会のスタートを切った。その後、2016年1月に、もう1名委員を追加し、2015年度末現在では、15名の委員の体制となった。

研究会の活動に関して、ATI研究会第6～7期のバイオ単分子研究会の状況を佐々木前委員長から伺った。温泉地での合宿形式での密な議論や、研究会と合わせた見学・視察など、活発な研究会運営に資する活動が行われてきており、これらに関して、ATI研究会第8期でも踏襲していきたいと考えている。

2.2 第1回バイオ単分子研究会（2015年8月26日 ATI会議室）

新体制での委員の初顔合わせの場となる2015年度第1回バイオ単分子研究会を、2015年8月26日（水）にATI会議室で開催した。研究会開催時点での全14名の委員のうち、大多数の11名が参加した。参加した全委員が、自己紹介として、持ち時間20分で、自らの経歴や研究内容、さらにバイオ単分子研究会の今後の活動への期待などを発表した。各委員の発表は、研究内容も大変興味深く、また、発表スタイルもインパク

トがあり印象深かった。ユニークな委員に集まっていただき、今後の研究会活動の展開に期待が膨らんだ。

各委員は、独自のアプローチでバイオ単分子に関する研究を行われていた。中でも、ツールとして光を使っている委員が多数いた。光を生物試料観察のプロープとしてのみではなく、光を使って生命機能を操作するオプトジェネティクス（光遺伝学）などの研究への期待が、複数の委員より語られた。このため、2015年度第2回バイオ単分子研究会では、委員長の独断で、オプトジェネティクスに焦点を当てることとした。

2.3 第2回バイオ単分子研究会（2016年3月30日～31日 宮城秋保温泉）福島いわき湯本温泉）

2015年度第2回バイオ単分子研究会のテーマをオプトジェネティクスに定め、招待講演者の推薦を委員から募った。その中で、バイオ単分子研究会の須藤雄気委員を推す意見を複数いただいた。これを受けて、須藤委員に、研究分野を俯瞰したレビューを含めた講演に加えて、研究会全体の構成と一緒に議論する座長的な役割もお願いした。これにより、研究会の企画を円滑に具体化できたため、今後の委員会においても、委員の中からどなたかに、座長的な役割をお願いする形式を継続したいと考えている。

委員から推薦された招待講演者の候補について、須藤委員とも相談の上、候補者に講演の打診を行い、須藤委員に加え、山中章弘先生（名古屋大学環境医学研究所）、田中謙二先生（慶應義塾大学医学部）、成川礼先生（静岡大学理学部生物科学科）にご快諾いただいた。さらに、研究会に副題を付けることを考え、須藤委員にいくつかご提案いただいた中から、「10年後のオプトジェネティクスを考える」を選んだ。この副題は、ご講演者に、専門の研究会等で普段行われている講演内容に加えて、一捻り考えた発表をしていただく期待を込めたものである。

研究会は、2016年3月30日（水）、31日（木）に福島県で行った。全15名の委員のうち、12名が参加した。温泉地での合宿形式で、1日目の3月30日は、いわき湯本温泉「新つた」において研究会を行い、2日目の3月31日は、福島第一原子力発電所の事故に関連した福島県富岡町での「町内環境クリーン化促進事業」の視察を行った。また、3月30日の夜には、委員がお酒を酌み交わしながら、今後の委員会運営について議論を交わした。今後研究会で取り上げるべきテーマが多数挙げられた。また、西野よりバイオ単分子研究会のwebページを作る提案をし、賛同が得られた。

2.3.1 オプトジェネティクスに関する研究会

1日目の3月30日の研究会は、西野の開会挨拶で始まった。研究会の1週間前の3月23日に文科省から、JST 戦略的創造研究推進事業（新技術シーズ創出）の平成28年度の3つの戦略目標が発表され、その一つが「生命科学分野における光操作技術の開発とそれを用いた生命機能メカニズムの解明」という、今回の研究会のテーマに合致したものであったことなどを紹介した。戦略目標を受けて、その後、「CREST」や「さきが

け」の研究領域が立ち上がるため、「さきがけ」を先駆けた議論がバイオ単分子研究会で行われることが期待された。

1人目の発表は、須藤雄気先生が行った。まず、オプトジェネティクスの研究の歴史や概要に関してレビューを行った。オプトジェネティクスとは、光活性化タンパク質を遺伝子工学により細胞に発現させ、生命機能を光で操作する研究分野である。特に、光を用いて神経活動を操作する研究が盛んに行われている。オプトジェネティクス研究は、2005年にスタンフォード大のKarl Deisserothらにより発表されたNature Neuroscienceの論文に始まる(Nature Neuroscience 8, 1263 (2005))。チャンネルロドプシン2を神経細胞に発現させ、光を用いて神経活動をミリ秒オーダーで制御することに成功したというものである。Karl Deisserothは、2004年にStanford大でPIとして研究室を立ち上げ、翌年の論文発表当時の年齢は33歳である。Nature Methods誌により2010年のMethod of the Yearにも選出され、遠くない将来にノーベル賞を受賞すると目されている。また、須藤先生ご自身の研究に関しては、「光を薬へ」をスローガンに進めていると話された。オプトジェネティクスのツールとなる光活性化タンパク質の研究が行われていて、特に、ロドプシンに代表されるレチナールを発色団とする7回膜貫通型のタンパク質(レチナールタンパク質)に関する多岐に亘る研究について発表された。発色団アナログにより、イオンの輸送方向を制御するお話は、自らの研究にも活用できそうで、特に印象に残った。

2人目は、山中章弘先生が、脳疾患に起因する睡眠障害であるナルコレプシーについて発表を行った。視床下部の前方に睡眠中枢、後方に覚醒中枢があり相互に抑制しながら睡眠を制御している。ナルコレプシーの患者は、この制御が正常に働かず、日中でも耐え難い眠気に襲われる。日常生活での感情の高ぶりによって、レム睡眠と同様の状態に陥る情動脱力発作を伴う患者もいるとのことで、この症状を示す動画は衝撃的だった。睡眠の制御には、神経ペプチド「オレキシン」が関わっており、山中先生はオレキシン神経細胞に光活性化タンパク質であるハロロドプシンを導入することで、光を用いて睡眠を制御し、睡眠のメカニズムに迫る研究を行った。研究の成果もあり「ベルソムラ」(美しい眠りという意)という睡眠薬も市販されているとのことである。ナルコレプシーについては、これまで全く知識がなかったが、動画や画像を多用して、門外漢にもとても興味深くお話いただいた。

3人目は、田中謙二先生が、脳の基質的障害により、やる気がない状態に陥るアパシーについて発表を行った。特に、高齢者に起こる障害を指すとのことである。まず、オプトジェネティクスに関連して、ヒトを対象にできること・できないこと、モデル生物を対象にできること・できないことなどを、生命倫理的制約や技術的制約の側面からお話された。田中先生は、ハンチントン病の研究などに基づき、前頭葉にある線条体腹外側のD2-MSNの障害がアパシーを引き起こすと仮説をたてた。この神経細胞にチャンネルロドプシン2を発現したマウスを作成して、光によりその活動を制御した。意欲の数

値的評価ではエサ報酬を動機付けとしたレバー押し課題を行った。研究の結果、D2-MSN の障害がアパシーを引き起こすことを明らかにした。「やる気」という定量的な評価が難しい研究テーマであるが、用語をひとつひとつ丁寧に定義し、数値化し、科学的議論に結び付ける研究スタイルが印象に残った。

4人目は、成川礼先生が、光合成生物であるシアノバクテリアがもつ独自の光受容タンパク質であるシアノバクテリオクロム (CBCR) などについてお話された。成川先生は、シアノバクテリアの光応答戦略解明を目指して、新規の CBCR の探索や、シアノバクテリオクロムが制御する光応答現象に関する研究を進めている。さらに、CBCR のオプトジェネティクスや蛍光分子イメージングへの応用に向けた研究も行っている。講演では、様々な光センサータンパク質とそこで用いられる色素についても、分かりやすくレビューしていただいた。レチナルを色素としてもつロドプシンが良く知られているが、CBCR はフィトクロムと同様に、開環テトラピロールを色素としてもつ。また、フラビンを色素としてもつ LOV (Light, Oxygen, or Voltage) や BULF (Blue Light Using FAD) などのセンサータンパク質もある。研究会の全ての講演に積極的に質問・コメントをされ、研究会を大いに盛り上げていただいた。

4人の講演の後で、大島泰郎委員より、翌日の福島県富岡町での「町内環境クリーン化促進事業」の視察に関して、レクチャーしていただいた。



(写真 1) 研究会での集合写真
(2016年3月30日、いわき湯本温泉「新つた」)

2.3.2 福島県富岡町での「町内環境クリーン化促進事業」の視察

福島県富岡町での「町内環境クリーン化促進事業」は、福島第一原子力発電所の事故を受けて、平成 26 年度から 27 年度に経産省の支援を受け富岡町が行った事業である。全町避難のため、農家に残置されたり、殺処分され埋設されたりした家畜を、菌を用いて分解し、堆肥化することで、衛生的に減容処理する事業である。大島泰郎委員が所属する共和化工(株)もこの事業に関わっており、西野の希望で視察が実現した。視察を行った養豚場は、福島第一原発から直線距離で 6 km 弱で、現在も帰還困難区域に指定されているため、視察に先だって、視察メンバーの全員の登録が必要であった。その手続きに、大島委員や ATI の高瀬さんに大変ご苦労いただいた。

家畜の処理に関しては、堆肥化と焼却が主に考えられるが、堆肥化は大規模施設や投資を必要としないというメリットがある。この事業で使われた高温好気性の *Calditerricola satsumensis* を用いた堆肥化の技術は、事業に関わる(株)山有と共和化工(株)が

開発した。従来の堆肥では内部温度が 70℃前後であるのに対して、*C. satsumensis* を用いた堆肥の内部温度は 95℃以上であり、分解力が高く、殺菌力も強い。従来の堆肥では部分的に嫌気性の菌が用いられるため通気を必要としないが、*C. satsumensis* はほぼ完全に好気性のため、床下から通気する。好気性であることにより、メタンガスの発生はなく、悪臭も少なく、減容率も大きいという好ましい特徴がある。事前の研究で、8週間で牛1頭が骨も含め完全に分解することが示された。

我々は、第1日目の研究会が開かれたいわき市からマイクロバスで現地に向かった。常磐自動車道を北上すると、あちらこちらでフレコンバッグに入れられた除染廃棄物が山積みされている光景が広がった。高速道路を降りると、居住制限区域に入り、除染作業が進められていた。無人の土地は、フレコンバッグに入れられた除染廃棄物で埋め尽くされていた。現場に近づいていき、帰還困難区域の前まで来ると検問があった。マイクロバスの中に原子力災害現地対策本部の方が来られ、参加者1人ずつを身分証で確認した。

現場に着くと、事業の担当者であるグリーンアーム㈱の国島武史様に迎えていただいた。まずプレハブ小屋に案内され、そこでレクチャーを受けた。後に伺ったところでは、このプレハブ小屋は、放射線防護がされたもので、打ち合わせなど屋外での作業の必要のない時には、プレハブ小屋を利用するよう国から指導されているとのことである。その後、白い防護服に着替えて屋外に出た。防護服は、放射性の粉塵が体に付着するのを防ぐためであり、放射線の遮蔽のためではない。なお、プレハブ小屋と防護服は、事業に関わる東レ㈱が開発したものである。

視察した事業は平成27年度で一旦終わるが、我々が視察した日は、平成27年度最後の日ということもあって、国による事業終了の点検も終わり、ほぼ片付けられている状態だった。2年前に事業が始まった際には、原発事故から3年が経ち、養豚場には雑草がうっそうと生え、飼育舎内では豚がミイラ化し、強烈な悪臭がしていたという。防護服では匂いは通ってしまい、作業後に風呂に入っても悪臭がこびり付いていた、という言葉が印象に残る。2年間で、残置家畜（豚）12,635頭、埋却家畜（牛）434頭を処理



(写真2) 常磐自動車道から見た風景
フレコンバッグに入れられた除染廃棄物が広がる。



(写真3) 視察風景
白い防護服を着用している。

したとのことである。平成 28 年度からは、国の直轄事業として継続されるようである。

堆肥化の現場では、処理の終わった堆肥や、床下の通気設備の見学を行った。処理が終わった堆肥は、事業に関わる PACTEC 製のフレコンバッグに入れ保管される。使用している PACTEC 製のフレコンバッグは、国際原子力機関 (IAEA) の審査を通った高品質のものとのことで、1つ1万円程度するとのことである。移動途中で見たフレコンバッグがその数分の1の価格であろうとのことであったが、見渡す限り広がる膨大な数のフレコンバッグだけでも、極めて高額になることが容易に想像された。

ちなみに、視察では研究室の線量計を持参した。車で移動中のいわき市では、 $0.1 \mu\text{Sv/h}$ 程であった。視察現場では、レクチャーでは屋外の線量は $5 \mu\text{Sv/h}$ 程と伺った。実測値は、アスファルトの上で $2 \mu\text{Sv/h}$ 程、土や草木の上では $7 \mu\text{Sv/h}$ を超えるところもあった。これは、電離放射線障害防止規則 (電離則) が定める「放射線管理区域」を設定しなければならない程の線量である。



(写真 4) 堆肥化の現場



(写真 5) 視察現場での線量

3. 研究成果とトピックスなど

外部資金では、西野が研究代表者、大島委員が研究分担者として申請した科研費基盤研究 (S) が採択された。研究課題名は「X線レーザー回折による生細胞ダイナミクス」である。研究成果では、秋山委員がシアノバクテリアの時計タンパク質 KaiC の立体構造と機能を解明し、わずか 10 ナノメートルという小さな生体分子に、地球の自転周期 (約 24 時間) を生み出す構造がデザインされていることを突き止めた研究が *Science* 誌に掲載されるなどがあった。

4. 研究会開催記録

【第 1 回】2015 年 8 月 26 日 (水) 於) A T I 会議室

テーマ: 「研究内容の発表と自己紹介」

西野 吉則 (北海道大学電子科学研究所)

須藤 雄気 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

秋山 修志 (分子化学研究所協奏分子システム研究センター)

古田 寿昭（東邦大学理学部）
朽尾 豪人（京都大学大学院理学研究科）
平野 美奈子（光産業創成大学院大学光バイオ分野）
井出 徹（岡山大学自然科学研究科）
飯野 亮太（岡崎統合バイオサイエンスセンター）
関口 博史（高輝度光科学研究センター利用研究促進部門）
宮澤 淳夫（兵庫県立大学大学院生命理学研究科）
大島 泰郎（共和化工(株)環境微生物学研究所）

【第2回】2016年3月30日（水）～31日（木） 於）いわき湯本温泉，富岡町
テーマ「オプトジェネティクス」

3月30日（水）

1. 「光受容レチナルタンパク質の分子機能から考えるオプトジェネティクス研究の10年後」
須藤 雄気（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）
2. 「光遺伝学、薬理遺伝学を用いた睡眠覚醒調節メカニズムの解明」
山中 章弘（名古屋大学環境医学研究所）
3. 「単分子研究から行動研究へ」
田中 謙二（慶應義塾大学医学部）
4. 「光合成微生物・シアノバクテリアからの新規光センサーの発見とその応用利用」
成川 礼（静岡大学理学部生物科学科）

3月31日（木）

共和化工（株）作業現場視察
福島県双葉郡富岡町「町内環境クリーン化促進事業」

バイオ単分子研究会委員

委員長	西野 吉則	北海道大学電子科学研究所 教授
委員	佐々木 裕次	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授
	井出 徹	岡山大学・自然科学研究科 教授
	大島 泰郎	共和化工(株)環境微生物学研究所 所長
	飯野 亮太	岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授
	関口 博史	高輝度光科学研究センター利用研究促進部門 研究員
	宮澤 淳夫	兵庫県立大学大学院生命理学研究科 教授
	養王田 正文	東京農工大学大学院工学府 教授
	小松崎 民樹	北海道大学電子科学研究所 教授
	平野 美奈子	光産業創成大学院大学光バイオ分野 講師
	朽尾 豪人	京都大学大学院理学研究科 教授
	城地 保昌	高輝度光科学研究センター チームリーダー
	須藤 雄気	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
	秋山 修志	分子化学研究所協奏分子システム研究センター センター長
	古田 寿昭	東邦大学理学部 教授

(2016年3月現在 所属・役職は当時)